

**T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI 1,3-TİYAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİNİN
HİDRAZİNLERLE REAKSİYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Ümit ÇAY

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN**

Yozgat 2016

**T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI 1,3-TİYAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİNİN
HİDRAZİNLERLE REAKSİYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Ümit ÇAY

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN**

Bu çalışma Bozok Üniversitesi 2015FBE/T198 nolu BAP projesi ile desteklenmiştir.

Yozgat 2016

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı 70110112013 numaralı öğrencisi Ümit ÇAY'ın hazırladığı “Bazı 1,3-Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Hidrazinlerle Reaksiyonlarının Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezi ile ilgili Tez Savunma Sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca 21/10/2016 günü saat 10:00 ‘da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI

Üye : Doç.Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN

Üye : Doç.Dr. Şerife SAÇMACI

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 23.11.2016 tarih ve 3.6. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

23.11.2016

Doç.Dr. Fuat KÖKSAL
Müdür

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
GİRİŞ	1
1. TİYAZOLİDİNLERİN VE HİDRAZONLARIN ÖNEMİ	2
1.1. Tiyazolidinlerin Bazı Biyoaktiviteleri.....	2
1.2. 5-Alkilidinden Süstitüe Tiyazolidin Türevlerinin Sentez Metodları.....	5
1.3. Hidrazon Türevlerinin Farmokolojik Önemleri.....	6
2. MATERYAL VE METOD	10
2.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	10
2.2. DeneYlerde Kullanılan Araç ve Cihazlar.....	10
2.3. DeneYde Kullanılan Metodlar.....	10
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	11
3.1. Başlangıç Bileşiklerinin Sentezi.....	11
3.2. Sentezlenen Başlangıç Bileşiklerinin Hidrazinlerle ve Açıl Hidrazinlerle kondenzasyonu.....	11
3.2.1. (5Z)-3-Fenil-5-(2-(2-fenilhidrazono)propiliden-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-FH).....	15
3.2.2. (5Z)-3-Fenil-2-tiyokso-5-(2-(2-p-tolilhidrazono)propiliden) tiyazolidin-4-on (RW3-PTFH).....	17
3.2.3. (5Z)-5-(2-(2-(3,4-Dimetilfenil)hidrazono)propiliden)-3-fenil-2- tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-DMFH).....	18

3.2.4 (5Z)-5-(2-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-MFH).....	20
3.2.5. N'-((Z)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)asetohidrazit (RW3-AH).....	21
3.2.6. 2-Hidroksi-N'-((Z)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzohidrazit (RW3-HBHD).....	22
3.2.7 4-Metil-N'-((Z)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzenesülfonohidrazit (RW3-PTSH).....	23
3.2.8. Metil 2-((Z)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarboksilat(RW3-MKAR).....	25
3.2.9. (5Z)-2-Tiyokso-3-p-tolil-5-(2-(2p-tolilhidrazono)propililiden)tiyazolidin-4-on (RW15-PTFH).....	27
3.2.10. (5Z)-5-(2-(3,4-Dimetilfenil)hidrazono)propililiden)-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-4-on (RW15-DMFH).....	28
3.2.11. (5Z)-5-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-4-on (RW15-MFH).....	30
3.2.12. 2-((Z)-1-(4-Okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarbotioamid (RW15-TSK).....	31
3.2.13. 4-Metil-N'-((Z)-1-(4-okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzenesülfonohidrazit(RW15-PTSH).....	33
3.2.14. Metil 2-((Z)-1-(4-okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarboksilat (RW15-MKAR).....	34
4. BULGULAR	36
4.1. (5Z)-3-Fenil-5-(2-(2-fenilhidrazon)propiliden)-2-tiyoksotiyazolidin-4-on(RW3-FH).....	36
4.2. (5Z)-3-Fenil-2-tiyokso-5-(2-(2-P-tolilhidrazono)propiliden)tiyazolidin-4-on (RW3-PTFH).....	36
4.3. (5Z)-5-(2-(2-(3,4-Dimetilfenil)hidrazono)propiliden)-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-DMFH).....	36
4.4. (5Z)-5-(2-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-MFH).....	37

4.5. <i>N'</i> -((<i>Z</i>)-1-(4-Okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)asetohidrazit (RW3-AH).....	37
4.6. 2-Hidroksi- <i>N'</i> -((<i>Z</i>)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzohidrazit (RW3-HBHD).....	37
4.7. 4-Metil- <i>N'</i> -((<i>Z</i>)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzenesülfonohidrazit (RW3-PTSH).....	38
4.8. Metil 2-((<i>Z</i>)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarboksilat(RW3-MKAR).....	38
4.9. (5 <i>Z</i>)-2-Tiyokso-3-p-tolil-5-(2-(2p-tolilhidrazono)propililiden)tiyazolidin-4-on (RW15-PTFH).....	38
4.10. (5 <i>Z</i>)-5-(2-(3,4-Dimetilfenil)hidrazono)propililiden)-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-4-on (RW15-DMFH).....	39
4.11. (5 <i>Z</i>)-5-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-4-on (RW15-MFH).....	39
4.12. 2-((<i>Z</i>)-1-(4-Okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarbotioamit (RW15-TSK).....	39
4.13. 4-Metil- <i>N'</i> -((<i>Z</i>)-1-(4-okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzenesülfonohidrazit (RW15-PTSH).....	40
4.14. Metil 2-((<i>Z</i>)-1-(4-okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazin karboksilat (RW15-MKAR).....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	46

BAZI 1,3-TİYAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİNİN HİDRAZİNLERLE REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ümit ÇAY

Bozok Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

2016; Sayfa: 46

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

ÖZET

Bu çalışmada bazı antibakteriyel tiyazolidin bileşiklerinin hidrazon ve açilhidrazon türevleri başlangıç maddesi olarak kullandığımız 2 adet tiyazolidin bileşiği ile bazı hidrazin, hidrazit, karbazit, karbazat türevleri kullanılarak sentezlenmiştir. Ham ürünler uygun çözücülerde kristallendirme ile saflaştırılmıştır. Hazırlanan 14 bileşiğin yapıları, IR, ¹H and ¹³C NMR, mikro-analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiyazolidin, hidrazon, açilhidrazon

**INVESTIGATION OF REACTIONS OF SOME 1,3-THIAZOLIDINE-4-ONE
COMPOUNDS WITH HYDRAZINE DERIVATIVES**

Ümit ÇAY

**Bozok University,
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master of Science Thesis,**

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN

2016; Page: 46

ABSTRACT

In this study, hydrazone and acylhydrazone derivatives of some anti-bacterial thiazolidine compounds synthesized from the reaction of two thiazolidin compounds with hydrazine, hydrazide, carbazide, carbazate derivatives. The crude products have been purified by crystallization from proper solvent. Prepared 14 compounds were characterized by means of IR, ^1H and ^{13}C NMR, micro-analyse techniques.

Keywords: Thiazolidine, Hydrazone, Acylhydrazone

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım sırasında bana her konuda yardımcı olan tez danıőmanım Sayın Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN'e, teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarım sırasında desteğini aldığım sevgili aileme çok teşekkür ederim.



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Farmakolojik Olarak Bazı Önemli Tiyazol Türevleri.....	1
Şekil 1.1. Tiyazolidinlerin Antibakteriyel Aktivitesi.....	2
Şekil 1.2. Tiyazol Yapısı İçeren Bazı UGM İnhibitörleri.....	3
Şekil 1.3. MurC Sentezi İnhibitörü Olarak Bazı Tiyazolidinler	3
Şekil 1.4. PBP'nin İnhibitörü Olarak Sentezlenmiş Tiyazolidin Türevleri.	4
Şekil 1.5. P99 ve TEM-1 İnhibitörü Olarak Sentezlenmiş Tiyazolidin Türevleri.....	4
Şekil 1.6. Şarbon Hastalığı Tedavisi İçin Sentezlenmiş Bazı Tiyazolidinler.	4
Şekil 1.7. Literatürde Antifungal Aktiviteleri İncelenmiş Tiyazolidinler.....	5
Şekil 1.8. 5-Alkiliden Sübstitüe Rodaninlerin Sentez Yolları.	5
Şekil 1.9. Antiseptik ve Antitüberküloz Hidrazon/Açılhidrazon Türevleri.....	6
Şekil 1.10. İsoniazit'in Çeşitli Hidrazon Türevleri.....	6
Şekil 1.11. İproniazit ve İsocarboxazit Bileşikleri.....	7
Şekil 1.12. Etil-2-Arilhidrazono-3-Oksobütirat Türevleri.....	7
Şekil 1.13. Bazı Bakteri ve Mantarların Büyümesini İnhibe Edebilen Açıl Hidrazon Bileşikleri	8
Şekil 1.14. S. Aureus ATCC 25933'e Karşı Etkili Nifuroksazit Türevleri	8
Şekil 1.15. Alkiliden/Ariliden-6-Fenilimidazo[2,1-b]Tiazol-3-Asetik Asit Hidrazitleri.....	8
Şekil 1.16. E. Fecalis ve S. Epidermis'e Karşı Antimikrobiyal Aktiviteye Sahip Açıl Hidrazonlar.....	9
Şekil 1.17. S. Aureus'a Karşı Etkili 4-Floro Benzoik Asit [(5-nitro-2-furil) Metilen] Hidrazit.....	9
Şekil 1.18. S. Epidermis ve S. Aureus'a Karşı Etkili Açıl Hidrazon Türevi.....	9

Şekil 3.1. Başlangıç Bileşiklerinin Literatüre Göre Sentez Yolu.	11
Şekil 3.2.1. RW3-FH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.....	16
Şekil 3.2.2. RW3-PTFH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu	18
Şekil 3.2.3. RW3-DMFH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu	19
Şekil 3.2.4. RW3-MFH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu	20
Şekil 3.2.5. RW3-AH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.	21
Şekil 3.2.6. RW3-HBHD Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.....	23
Şekil 3.2.7. RW3-PTSH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.	25
Şekil 3.2.8. RW3-MKAR Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.	26
Şekil 3.2.9 RW15-PTFH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.	28
Şekil 3.2.10. RW15-DMFH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.....	29
Şekil 3.2.11. RW15-MFH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.	31
Şekil 3.2.12. RW15-TSK Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.....	32
Şekil 3.2.13. RW15-PTSH Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.	34
Şekil 3.2.14. RW15-MKAR Bileşiğinin ¹ H NMR , ¹³ C NMR ve IR Spektrumu.	35

TABLULAR LİSTESİ

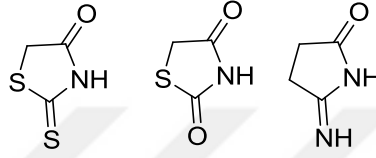
Sayfa

Tablo.1 RW3 ve RW15 Bileşiklerinin Hidrazin/Açilhidrazinlerle Reaksiyonu. 12



GİRİŞ

Bazı tiyazolidindion türevleri (Şekil 1) farmakolojik aktivitelerin geniş bir spektruma sahiptir. Geçtiğimiz yıllar içinde, tiyazolidin ve 2,4-tiyazolidindionların güçlü birer antidiyabetik ajanlar olduğu ortaya çıkarılmıştır. İlaç olarak kullanılan ya da kullanılmış, tiyazolidin bileşiklerden bazıları, rosiglitazon, anglitazon, pioglitazon, troglitazonlar ve epalrestattır [1].



Şekil 1. Farmakolojik olarak önemli bazı tiyazol türevleri.

20. yüzyılın başından beri tiyazolidinlerin ve analoglarının çeşitli biyolojik aktiviteleri bilinmektedir. Bu tarihten itibaren tiyazolidinlerin antibakteriyel, anti-mantar, anti-viral, anti-malarya, böcek öldürücü, herbisit, antitümör, antiinflamatuvar ve kardiyotonik aktivitelere sahip oldukları rapor edilmiştir [1]. Bu bilgiler rehberliğinde tiyazolidin türevlerinin sentezi ve biyo-aktivite testleri önemli bir araştırma sahası olmaya devam etmektedir. Bu tez çalışması ile daha önce sentezlenmiş bir tiyazolidin bileşiğinin hidrazon türevlerini elde etmeyi amaçladık. Böylece antibakteriyel olarak önemli yapılar olan hidrazon ve tiyazolidin bileşiklerinin hibrit yapıları ile ileride testlerini yapmayı amaçladığımız güçlü bir antibakteriyel materyale ulaşmaya çalıştık.

1. TİYAZOLİDİNLERİN VE HİDRAZONLARIN ÖNEMİ

Son yıllarda tiyazolidinlerin biyolojik aktiviteleriyle ilgili geniş ve kapsamlı bilimsel makaleler yayınlanmıştır. Bu konudaki literatür bilgisini, kaynak [1]'i temel alarak ilgili bölümde verdik.

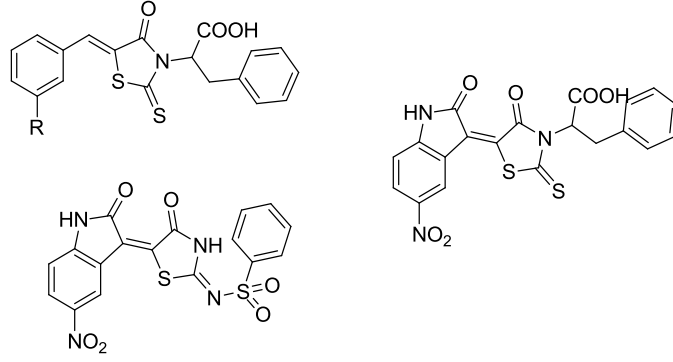
1.1. Tiyazolidinlerin Bazı Biyoaktiviteleri

Günümüzde bilinen bakterilerin kullandığımız antibiyotiklere karşı direnci göstermesi önemli bir sorun teşkil etmeye başlamıştır. Bu nedenle yeni ve etkili antibakteriyel ajanları keşfetmeye ihtiyaç duyulmaktadır [2]. Tiyazolidinlerin antimikrobiyal etkisi uzunca bir süredir bilinmektedir ve bu yapıyı taşıyan antibakteriyel maddelerle ilgili sentez ve inceleme girişimleri devam etmektedir. Örneğin Şekil 1'de görülen bileşikler *S. Aureus* ile *E. Coli*'ye karşı dikkate değer aktivite sergilemiştir [3]. Ayrıca Şekil 1.1'de sağda görülen tiyazolidin türevi ve bunun metal kompleksleri de *S. Aureus* ve *P. Aeruginosa*'ya karşı iyi derecede, *B. subtilis* ve *E. Coli*'ye karşı zayıf derecede bir aktiviteye sahip olduğu açıklanmıştır [4].



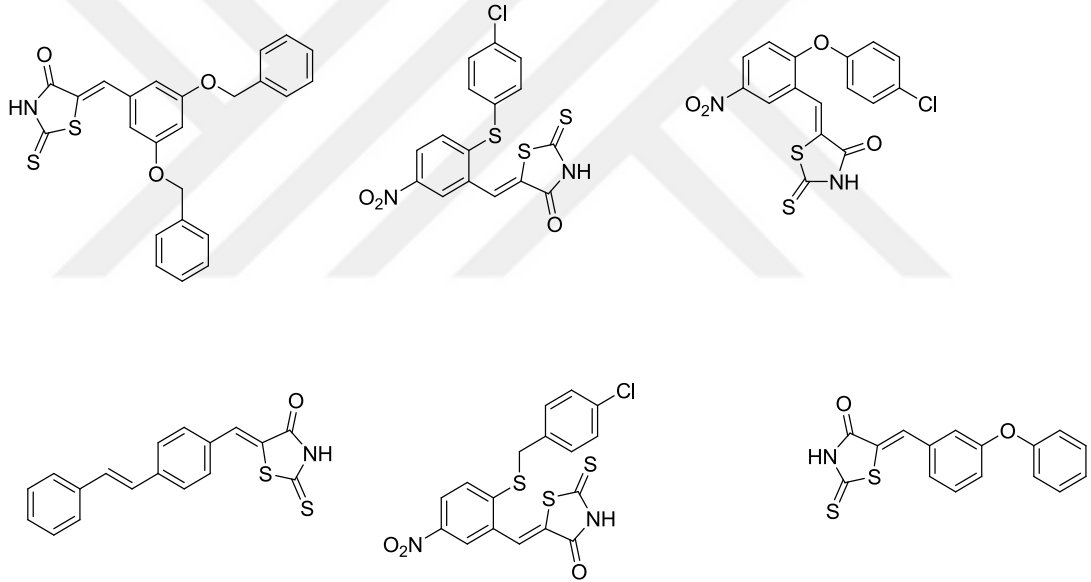
Şekil 1.1. Tiyazolidinlerin antibakteriyel aktivitesi.

Bakteriye göre özel enzimler hedef alınarak sentezlenmiş tiyazolidin temelli bileşikler konulu yapılan araştırmalarda, UDP-Galaktopiranoz Mutaz (UGM) inhibitörü olarak test edilen bileşikler Şekil 1.2. de görülmektedir [5-6].



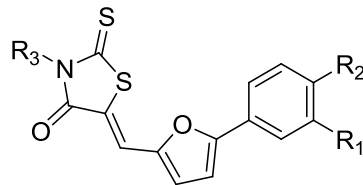
Şekil 1.2. Tiyazol yapısı içeren bazı UGM İnhibitörleri.

Şekil 1.3’de görülen bileşikler UDP-N-asetil muromoil-L-Alanin Sentetaz (MurC) inhibitörleri olarak test edilmiş ve yapı-aktivite bağıntısı ortaya konulmuştur [7].



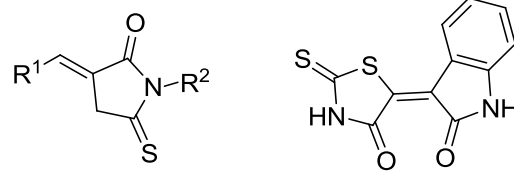
Şekil 1.3. MurC sentetaz inhibitörü olarak bazı tiyazolidinler.

Şekil 1.4’de penisilin-bağlayıcı protein inhibitörleri (PBP) olarak sentezlenmiş ve önemli inhibasyon değerleri bulunmuş tiyazolidin türevleri görülmektedir [8].



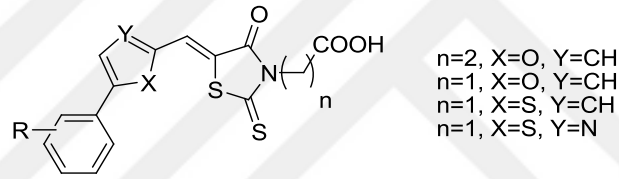
Şekil 1.4. PBP’nin inhibitörü olarak sentezlenmiş tiyazolidin türevleri.

P99 ve TEM-1 inhibitörü olarak etkili bazı tiyazolidin bileşikleri Şekil 1.5’de verilmiştir [9].



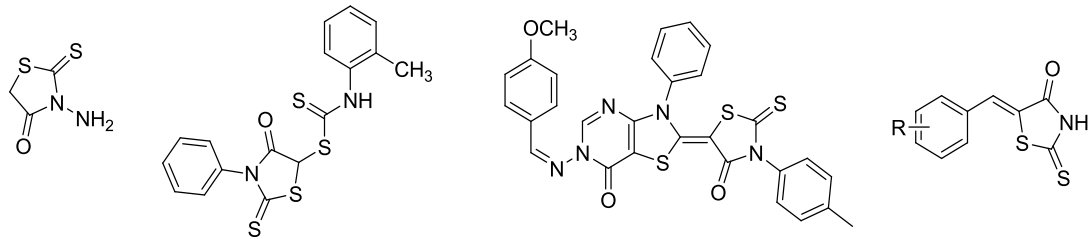
Şekil 1.5. P99 ve TEM-1 inhibitörü olarak sentezlenmiş tiyazolidin türevleri.

Şarbon tedavisinde kullanımını araştırmak için çeşitli tiyazolidin türevleri sentezlenmiş ve de uygun enzimler dikkate alınarak araştırmalar yapılmıştır. Bununla ilgili tiyazol bileşikleri 1.6’da görülmektedir [10,11].



Şekil 1.6. Şarbon hastalığı tedavisi için sentezlenmiş bazı tiyazolidinler

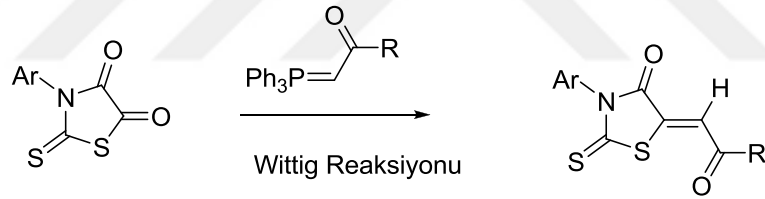
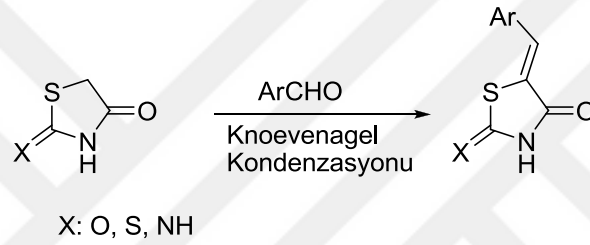
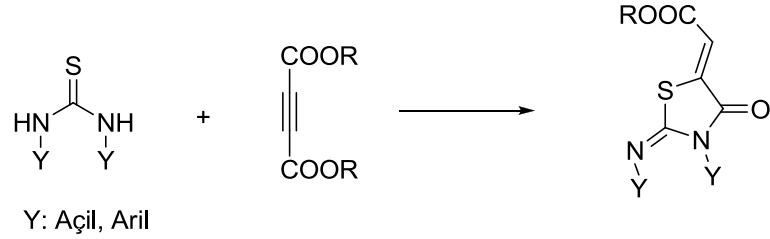
Antifungal aktiviteli ajanlar için literatürde bazı tiyazolidin bileşikleri de rapor edilmiştir. Şekil 1.7’de ki bileşiklerin antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir [12].



Şekil 1.7. Literatürde anti-fungal aktiviteleri incelenmiş tiyazolidinler.

1.2. 5-Alkiliden Sübstitüe Tiyazolidin Türevlerin Sentez Metotları

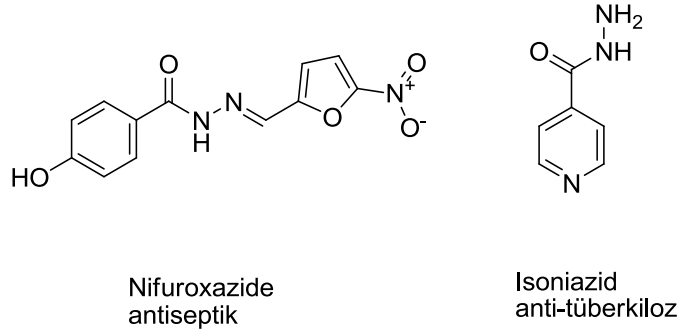
Tez çalışmalarımızda başlangıç bileşiği olarak kullanılan tiyazolidin türevi 5-alkiliden sübtitüe tiyazolidin olduğu için bu bileşiklerin genel sentez yollarını Şekil 1.8’de grafiksel olarak özetledik [13-14-15].



Şekil 1.8. 5-Alkiliden sübtitüe rodaninlerin sentez yolları.

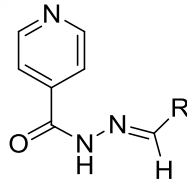
1.3. Hidrazon Türevlerinin Farmakolojik Önemleri

Hidrazonların antimikrobiyal, antikonvulsan, analjesik, ateş düşürücü, antiplatelet, anti tüberküloz ve antitümör aktiviteleri olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin isonikotinoil hidrazonların antitüberküler; nifuroxazide’nin antiseptik olduğu bulunmuştur, (Şekil 1.9.), [16].



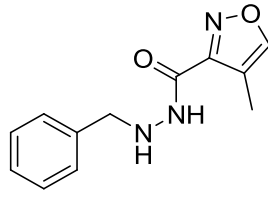
Şekil 1.9. Antiseptik ve anti tüberkiloz hidrazon/açilhidrazon türevleri.

İzonikotinic asid hidrazitlerinin (isoniazid) *M. Tüberküloz H37Rv* ye karşı çok yüksek bir in vivo inhibe edici etkisi vardır. Şekil 1.10.'da görülen türevler çeşitli aldehit ve ketonlarla tepkimeye sokulmasıyla elde edilmiştir. Bu bileşiklerin farelere enfekte edilmiş *M.Tüberküloz*a karşı inhibe edici aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir [17]. Ayrıca Buu-Hoi ve arkadaşları [17,18] bu bileşiklerin farelerde daha az toksisite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre, amino grubunun toksitesinin hidrazonlarda bloke edilmesi yüzünden kaybolduğu bildirilmiştir. Bu bulgular hidrazid-hidrazon bileşiklerinin büyüyen önemini vurgulamaktadır [19].

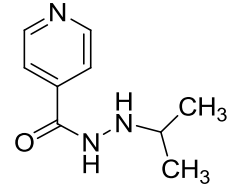


Şekil 1.10. Isoniazit'in çeşitli hidrazon türevleri.

Açilhidrazonlar indirgenerek de farmakolojik bazı ilaçlar geliştirilmiştir. Örneğin iproniazit ve izokarboksazit (Şekil 1.11.) gibi birçok etkin bileşik, hidrazid-hidrazonların indirgenmesiyle sentezlenir. İproniazid, izoniazit gibi tüberküloz tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda bir antidepresandır ve tedavi sırasında hastalarda daha iyi bir ruh hali görülür. Hidrazid-hidrazonlardan klinik olarak etkili olan nifuroxazide ise intestinal antiseptik olarak kullanılır [review].



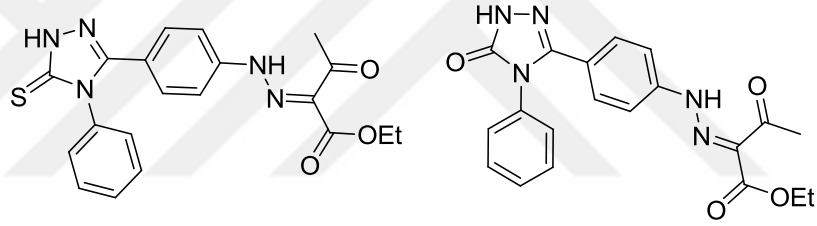
İzokarboksazit



İproniazid

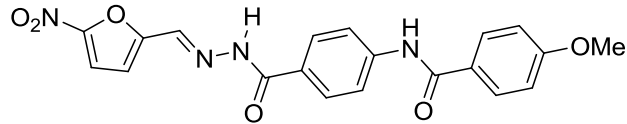
Şekil 1.11. iproniazit ve isocarboxazit bileşikleri.

Kaynak [20]'e göre, etil-2-arilhidrazono-3-oksobütirat bileşikleri (Şekil 1.12), antimikrobiyal özelliklerini belirlemek amacıyla sentezlenmiştir. Çoğu türevin aktivitesi yokken, kükürtlü türevin *S.aureus*'a karşı önemli bir aktivite gösterdiği ortaya çıkmıştır. Ayrıca, triazol halkasında kükürt yerine oksijen bağlanmış türevin, 32 µg/ml'lik MIC değeri ile *Mycobacterium fortuituma* karşı diğerlerinden daha aktif olduğu bulunmuştur.



Şekil 1.12. Etil-2-arilhidrazono-3-oksobütirat türevleri.

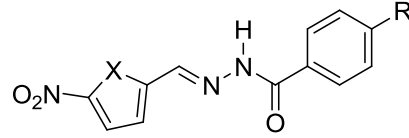
N'-(4-metoksibenzamido)benzoyl)-*N*'²-((5-nitro-2-furil)metiilen)hidrazin (Şekil 1.13.), bir çok bakteri ve mantarın büyümesini inhibe etmiştir.



Şekil 1.13. Bazı bakteri ve mantarların büyümesini inhibe edebilen açıl hidrazon bileşikleri.

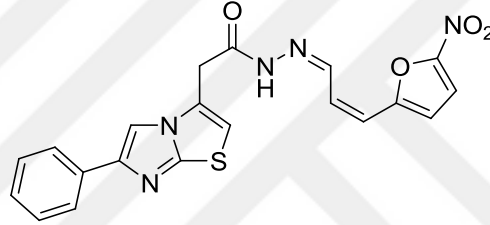
Nifuroksazid, benzen halkasının p-pozisyonundaki ve heterosiklik halkanın heteroatom üzerine farklı atomlar ile tüvelendirilmiştir (Şekil 1.14.). Bu bileşiklerin

S. Aureus ATCC 25923'e karşı antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiş ve 0,16-63,00 µg/ml konsantrasyonun da aktif olduğu belirlenmiştir [21].



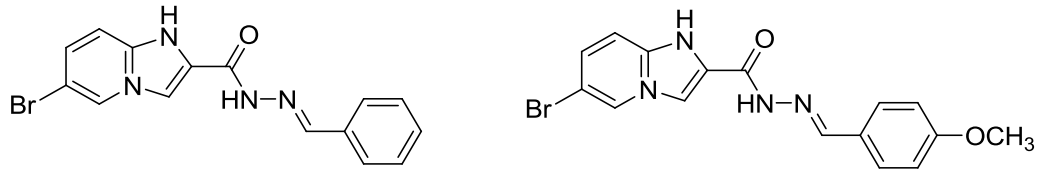
Şekil 1.14. S. Aureus ATCC 25923'e karşı etkili nifuroksazit türevleri.

Alkiliden/ariliden-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol-3-asetik asit hidrazitleri (Şekil 1.15.), sentezlenip antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bazı bileşiklerin S. Aureus, S. Epidermis, T. Mentagrophytes, Erinacei, T. Rubrum ve M. Audounii karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği görüldü [22].



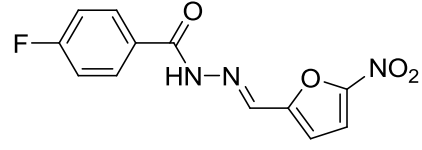
Şekil 1.15. Alkiliden/ariliden-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol-3-asetik asit hidrazitleri.

5-Bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-karboksilik asit benziliden-hidrazit ve 5-bromoimidazo[1,2-*a*] piridin-2-karboksilik asit 4-metoksibenziliden hidrazit'in (Şekil 1.16), 3,9 µg/mL'sinin E. Fecalis ve S. Epidermis'e karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görüldü [23].



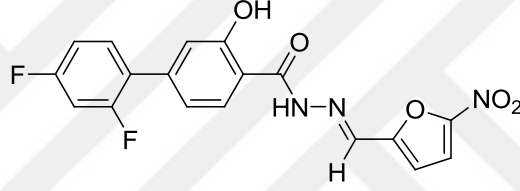
Şekil 1.16. E. Fecalis ve S. Epidermis'e karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip açıl hidrazonlar.

Rollas ve arkadaşları, hidrazid-hidrazonların bir dizi serisini sentezleyip, S.Aureus, E. Coli, P. Aeruginos C'ye karşı antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini test etmişlerdir. Bu bileşiklerden, 4-floro benzoik asit[(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazit'in (Şekil 1.17.), S.Aureus'a karşı güçlü aktivite göstermiştir [24].



Şekil 1.17. S. Aureus'a karşı etkili 4-floro benzoik asit[(5-nitro-2-furil)metilen] hidrazit.

Küçükgül ve arkadaşları bazı hidrazid-hidrazon türevlerinden olan, 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit[(5-nitro-2-furil)metilen] hidrazit bileşimini (Şekil 1.18.), S. Epidermis ve S. Aureus'a karşı incelemiş ve sırasıyla 18,75 µg/mL ve 37,5 µg/mL MIC değeri ile etkili bulmuştur [25].



Şekil 1.18. S. Epidermis ve S. Aureus'a karşı etkili açilhidrazon türevi.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmalarımızda kullandığımız reaktifler ve çözücüler, Merck ve Sigma-Aldrich, firmalarından satın alınmıştır. saflaştırma işlemleri uygulanmadan çözücü ve reaktifler kullanılmıştır.

2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Çalışmalarımızda kullanılan cihazlar aşağıda listelendi.

- LECO-932 CHNS-O elementel analiz cihazı,
- Shimadzu 8400 FTIR spektrometresi (ATR),
- Isıticılı manyetik karıştırıcı,
- Heildoph marka döner buharlaştırıcı,
- Bruker Avance 400 MHz NMR cihazı,
- Electrothermal 9200 marka erime noktası cihazı,
- Camag marka ince tabaka kromatogram lambası (254/366 nm),
- DC Alufolien Kiesegel 60 F 254 Merck TLC levhalar.
- Edwards vakum pompası

2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar

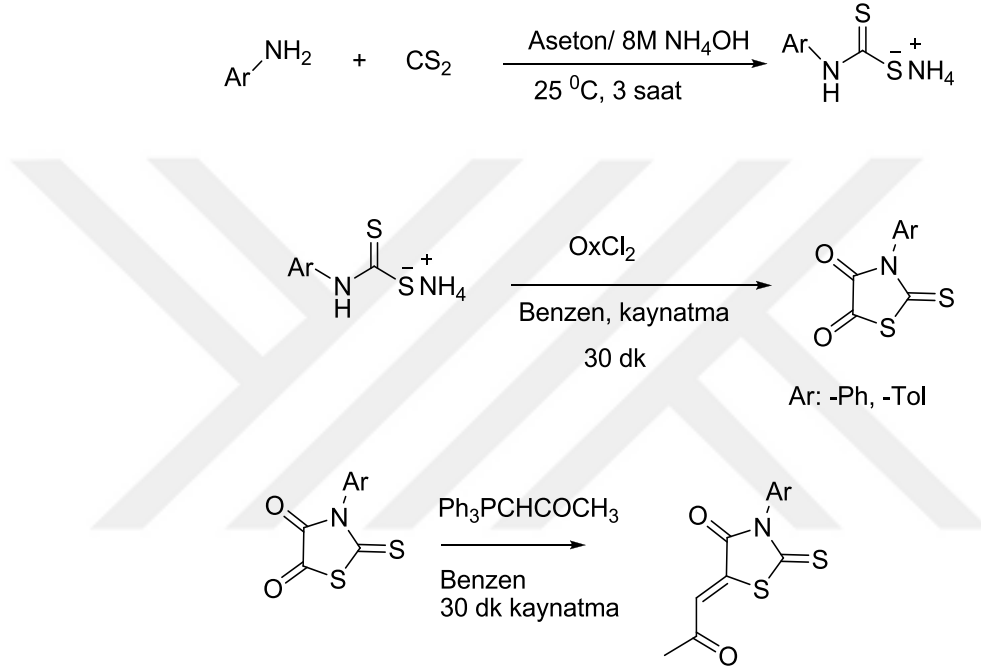
Çalışmalarımızda reaksiyon sıcaklığı süresi ve çözücü cinsi denemeler yapılarak tespit edilmiştir. Sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilmiştir. Elde edilen ham ürünler kristallendirme metodu ile saflaştırılmış ve açık havada kurutulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonunda ise; elementel analiz, IR, ^1H ve ^{13}C NMR cihazlarından yararlanılmıştır.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Başlangıç Bileşiklerinin Sentezi

Başlangıç bileşiği olarak kullandığımız tiyazolidin bileşikleri literatüre göre sentezlenmiştir. Bu sentez üç basamakta yapılmaktadır. Bu sentezler Şekil 3.1 de görülmektedir ayrıca sentez ayrıntıları literatürde mevcuttur [15].



Şekil 3.1. Başlangıç bileşiklerinin literatüre göre sentez yolu.

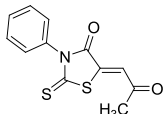
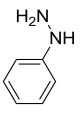
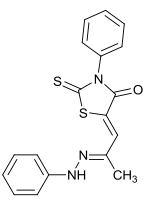
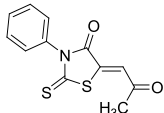
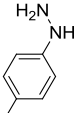
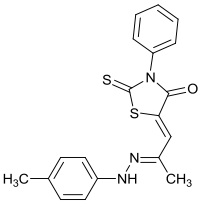
3.2. Sentezlenen Başlangıç Bileşiklerinin Hidrazinlerle ve Açilhidrazinlerle Kondenzasyonu

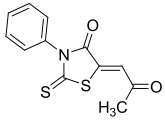
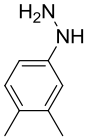
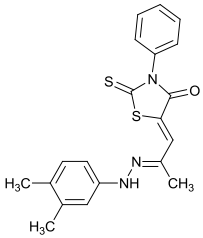
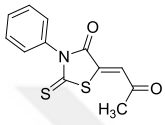
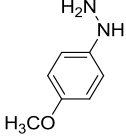
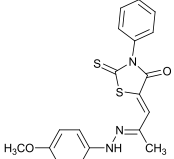
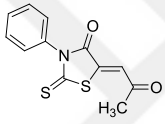
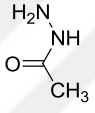
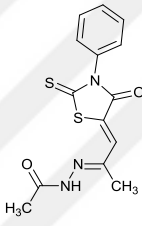
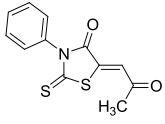
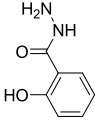
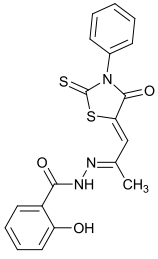
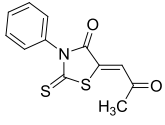
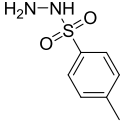
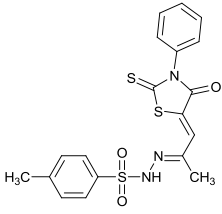
Başlangıç bileşiklerimizden olan (5Z)-5-(2-oksopropiliden)-3-fenil-2-tiokso-1,3-tiazolidin-4-on (RW3) ve (5Z)-3-(4-metilfenil)-5-(2-oksopropiliden)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-onlardan (RW15) 1'er mmol alınarak (sırasıyla 0,263 ve 0.277 g) 10 mL n-bütanolde çözüldü. Üzerine 1 damla trietilamin damlatıldı ve ardından Tablo 1 de görülen hidrazin ve açilhidrazin türevlerinin 1'er mmollerini ilave edildi. Karışım 2 saat gerisoğutucu altında kaynatıldı.

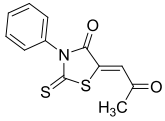
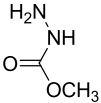
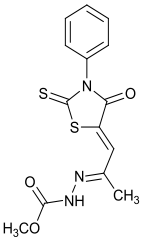
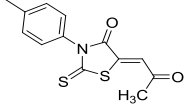
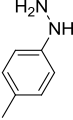
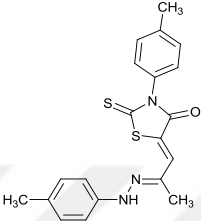
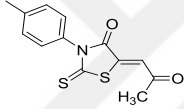
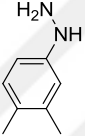
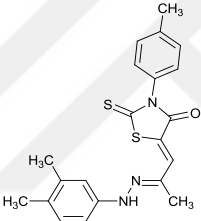
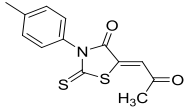
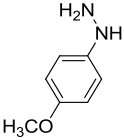
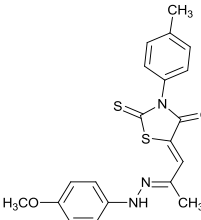
Bu sırada reaksiyon ürünleri olan hidrazon türevleri çökmeye başlar. Reaksiyon sonunda çözelti oda sıcaklığına kadar soğutulur ve çökelek süzülerek dieterle yıkanır. Tablo 1’de görülen çözücülerden kristallendirilir.

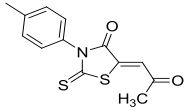

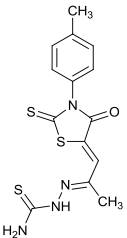
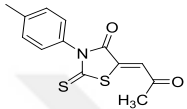
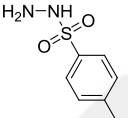
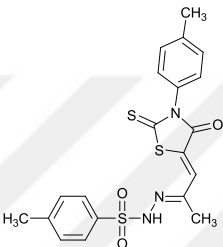
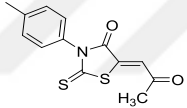

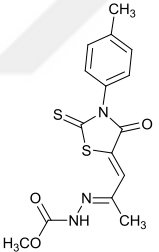
Açık havada kurutulan ürünler spektroskopik olarak analiz edildi. İlgili tepkime denklemi ve bazı deneysel veriler Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. RW3 ve RW15 bileşiklerinin hidrazin/açilhidrazinlerle reaksiyonu.

Bil. adı	Tiyazolidin	Reaktif	Ürün	En (°C)	Krist. vasıtası	Rengi	Verim (%)
rw3-fh				256-259	ksilen	kırmızı-kahve	75
rw3-ptfh				268-270	asetik asit	Kahve rengi	78

rw3-dmfh				275- 278	ksilen	kızıl	62
rw3-mfh				265- 267	BuOH	Kahve rengi	65
rw3-ah				304- 307	ksilen	sarı	70
rw3-hbhd				268	MeCN	turuncu	67
rw3-ptsh				244- 245	MeCN	turuncu	62

rw3- mkar				283- 284	BuOH	sarı	78
rw15- ptfh				247- 248	BuOH	kızıl	74
rw15- dmfh				264- 265	ksilen	altın sarısı	65
rw15- mfh				241- 242	BuOH	haki yeşil	69

rw15-tsk				237- 238	BuOH	Kahve rengi	58
rw15-ptsh				237- 238	BuOH	sarı	80
rw15-mkar				258- 259	BuOH	sarı	83

3.2.1. (5Z)-3-Fenil-5-(2-(2-fenilhidrazono)propiliden)-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-FH)

Kırmızı-kahve rengi kristaller, % 75, EN 256–259 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3313 (NH), 1683 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 10.23 (s, 1H, NH), 7.57-7.35 (m, 10H, Ar-H), 6.96 (s, 1H, =CH), 2.24 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz): δ (ppm) 198.8 (C=S), 167.0 (C=O), 144.4, 138.4, 135.9, 130.6, 129.8, 129.3, 128.5, 121.8, 119.8, 114.4 (C=C, Ar), 100.0 (C=C, Alif.), 17.4 (CH_3); % Hesaplanan

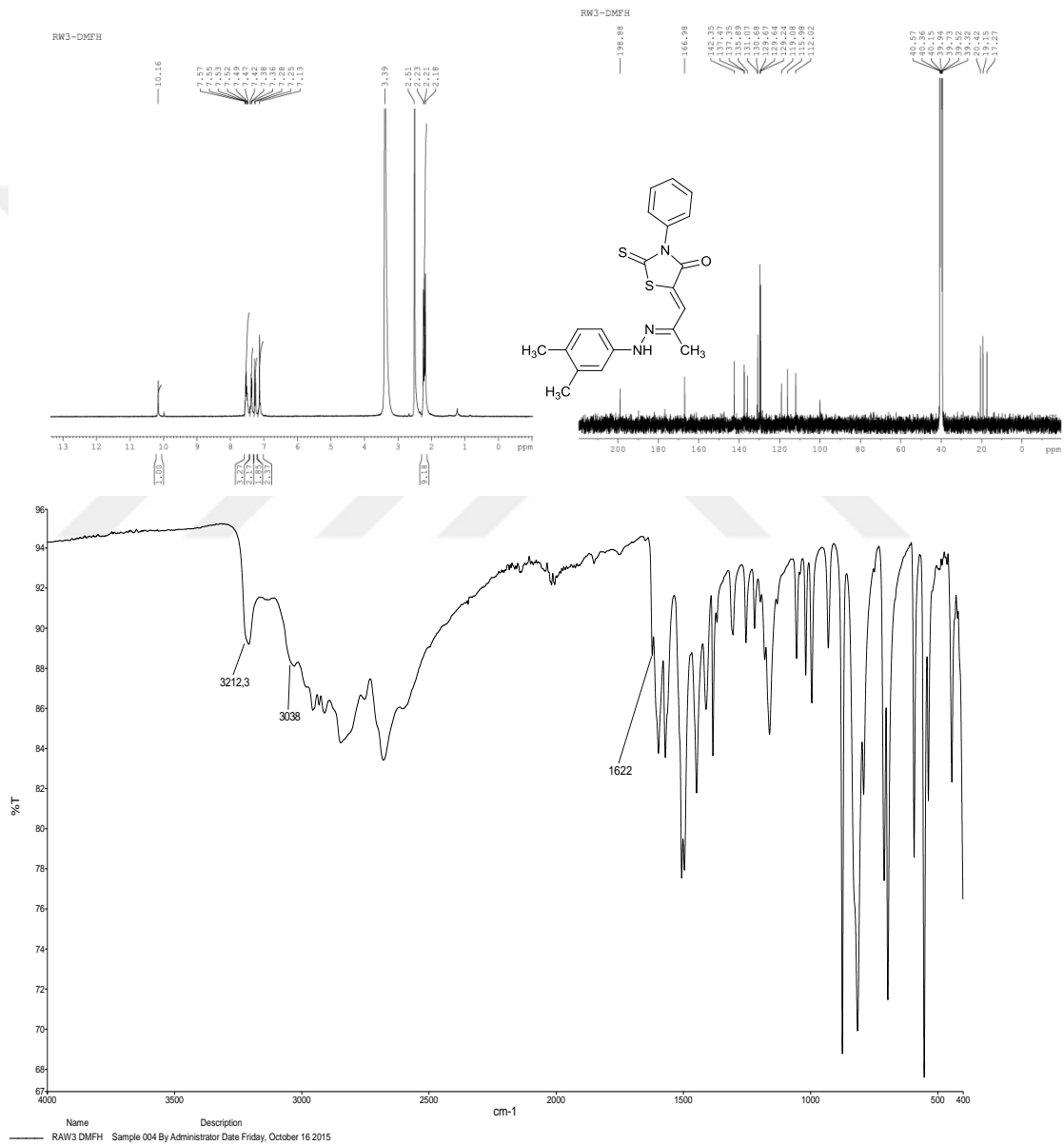
3.2.2. (5Z)-3-Fenil-2-tiyokso-5-(2-(2-p-tolilhidrazono)propiliden)tiyazolidin-4-on (RW3-PTFH)

Kahve rengi kristaller, % 78, EN 268–270 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3296 (NH), 1676 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 7.94-7.19 (m, 10H, arom. ve alif.), 2.36, 2.20 (s, 2x3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz): δ (ppm) 199.0 (C=S), 167.4 (C=O), 140.4, 136.2, 135.2, 132.0, 130.2, 129.4, 129.2, 128.4, 122.0, 114.2 (C=C, Arom. Ve Alif.), 20.8, 15.7 (2x CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$ (367.4 g/mol): C, 62.10; H, 4.66; N, 11.43; S, 17.45. % Bulunan: C, 62.23; H, 4.69; N, 11.40; S, 17.32.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.2’de verilmiştir.

(ppm) 198.9 (C=S), 167.0 (C=O), 142.4, 137.5, 137.4, 135.9, 131.1, 130.7, 129.7, 129.6, 129.2, 119.1, 116.0, 112.0 (C=C, Ar), 100.0 (C=C, Alif.), 20.4, 19.2, 17.3 (CH₃); % Hesaplanan C₂₀H₁₉N₃OS₂ (381.5 g/mol): C, 62.96; H, 5.02; N, 11.01; S, 16.81. % Bulunan: C, 62.92; H, 5.02; N, 10.84; S, 16.99.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.3’de verilmiştir.

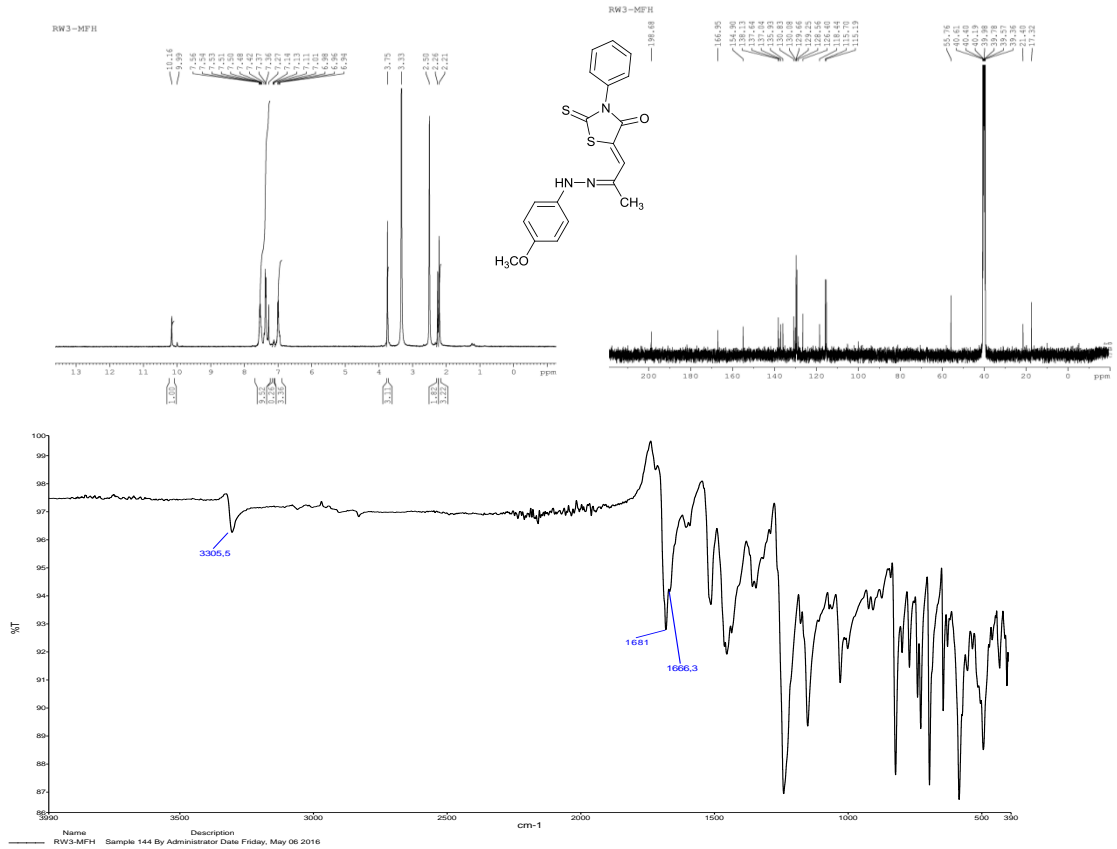


Şekil 3.2.3. RW3-DMFH bileşiğinin ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumu.

3.2.4. (5Z)-5-(2-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-MFH)

Kahverengi kristaller, % 65, EN 265–267 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3305 (NH), 1681, 1666 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 10.16 (s, 1H, NH), 7.56-6.94 (m, 10H, Arom. Ve Alif. C=CH), 3.75 (s, OCH_3) 2.21 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz): δ (ppm) 198.7 (C=S), 167.0 (C=O), 154.9, 138.1, 137.6, 137.0, 135.9, 130.8, 130.1, 129.7, 129.3, 128.6, 118.4, 115.7, 115.2 (C=C, Ar), 100.0 (C=C, Alif.), 55.8 (OCH_3), 17.3 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (383.5 g/mol): C, 59.51; H, 4.47; N, 10.96; S, 16.72. % Bulunan: C, 59.45; H, 4.42; N, 10.79; S, 16.64.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.4’de verilmiştir.

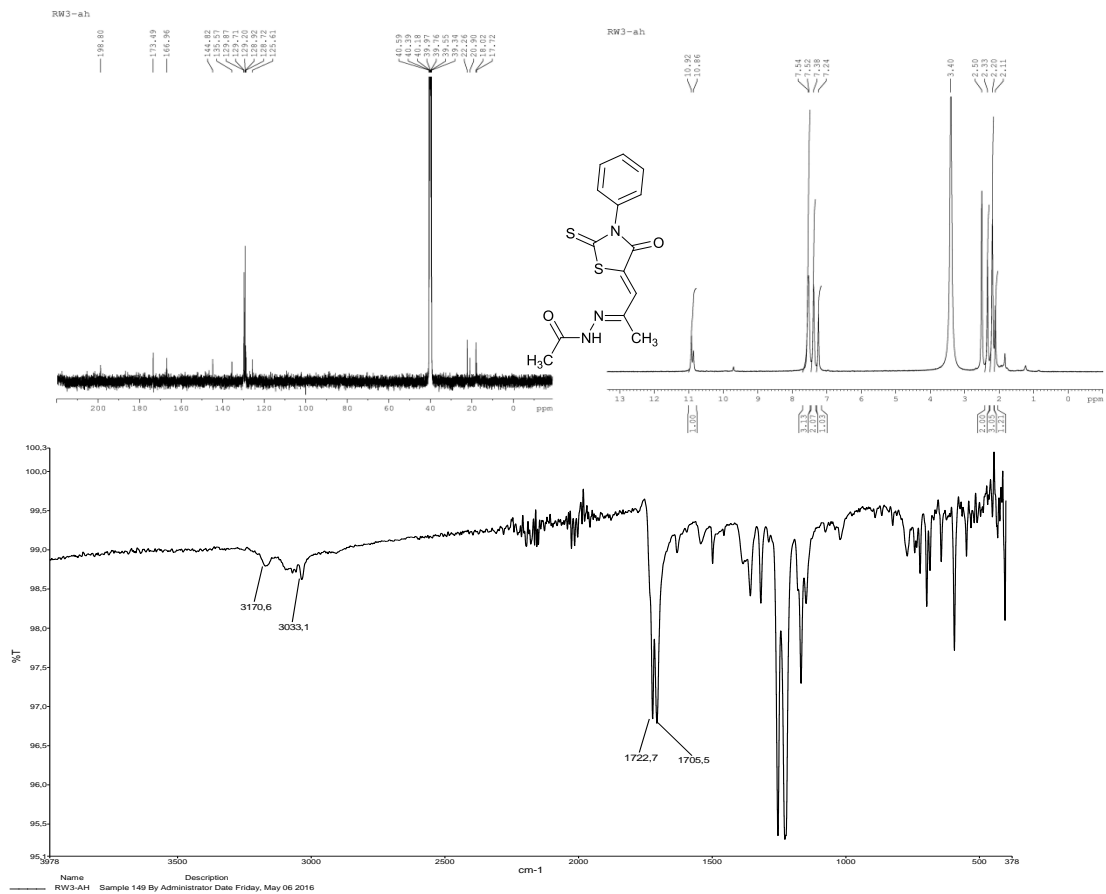


Şekil 3.2.4. RW3-MFH bileşiğinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumu.

3.2.5. *N'*-((*Z*)-1-(4-Okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)asetohidrazit (RW3-AH)

Sarı kristaller, % 70, EN 304–307 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 3171 (NH), 1723, 1706 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10.92 (s, 1H, NH), 7.54-7.24 (m, 6H, Arom. Ve Alif. C=CH), 3.50, 2.33 (s, 2x3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ (ppm) 198.8 (C=S), 173.5 (C=O, asetil), 167.0 (C=O, Halka), 144.8, 135.6, 129.9, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 125.6 (C=C), 22.3, 20.9, 18.0, 17.7 (2xCH₃, E ve Z izomerleri dahil); % Hesaplanan C₁₄H₁₃N₃O₂S₂ (319.4 g/mol): C, 52.65; H, 4.10; N, 13.16; S, 20.08. % Bulunan: C, 52.44; H, 4.05; N, 13.32; S, 20.22.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.5’de verilmiştir.

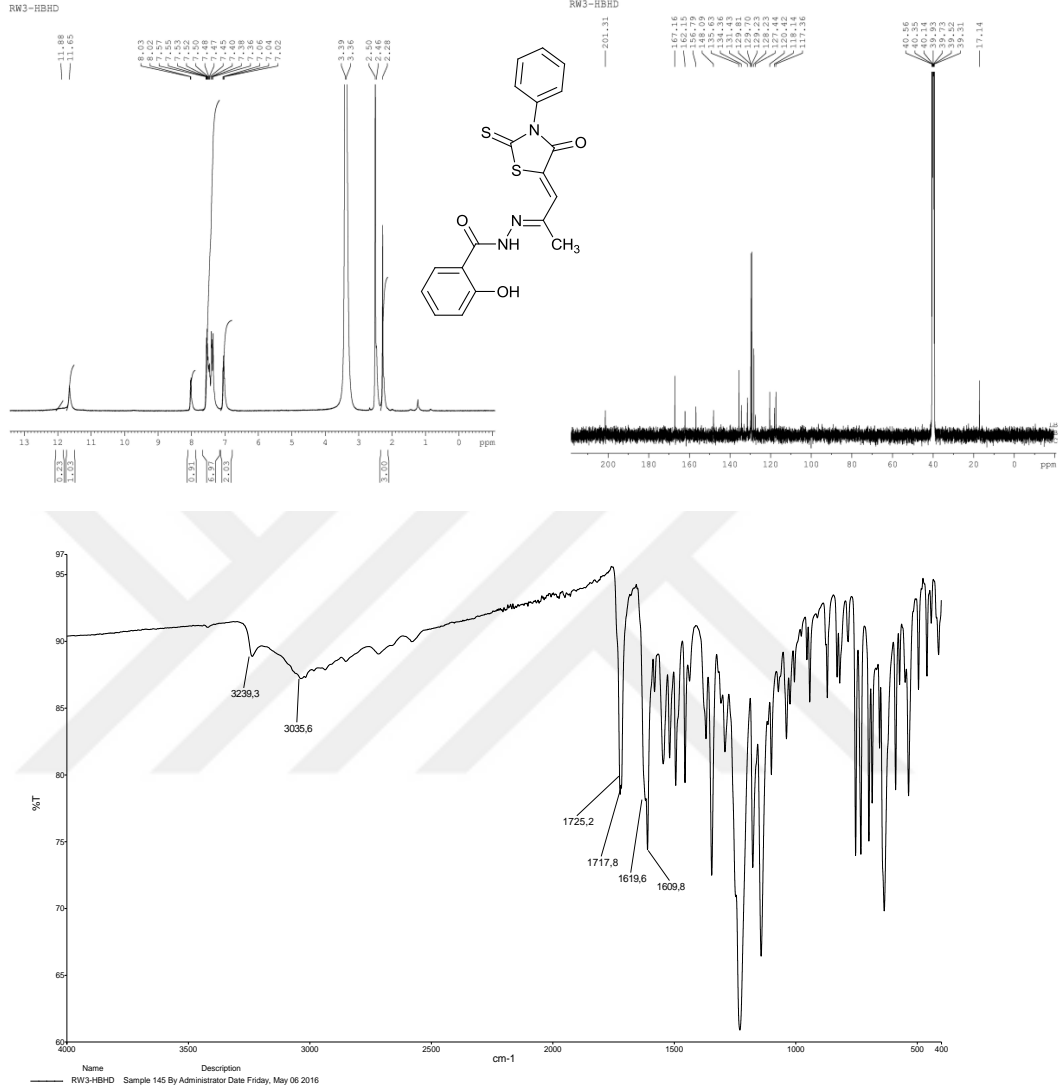


Şekil 3.2.5. RW3-AH bileşiğinin ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumu.

3.2.6. 2-Hidroksi-*N'*-((*Z*)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzohidrazit (RW3-HBHD)

Turunu kristaller, % 67, EN 268–269 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 3239 (NH), 1725, 1717 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.65 (s, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, OH), 7.57-7.02 (m, 10H, C=CH), 2.28 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ (ppm) 201.3 (C=S), 167.2 (C=O, halka), 162.2 (Ar-C=O), 156.8, 148.1, 135.6, 134.4, 131.4, 129.8, 129.7, 129.2, 128.2, 127.4, 120.4, 118.1, 117.4 (C=C), 17.1 (CH₃); % Hesaplanan C₁₉H₁₅N₃O₃S₂ (397.4 g/mol): C, 57.41; H, 3.80; N, 10.57; S, 16.13. % Bulunan: C, 57.51; H, 3.80; N, 10.66; S, 16.19.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.6’de verilmiştir.



Şekil 3.2.6. RW3-HBHD bileşiğinin ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumu.

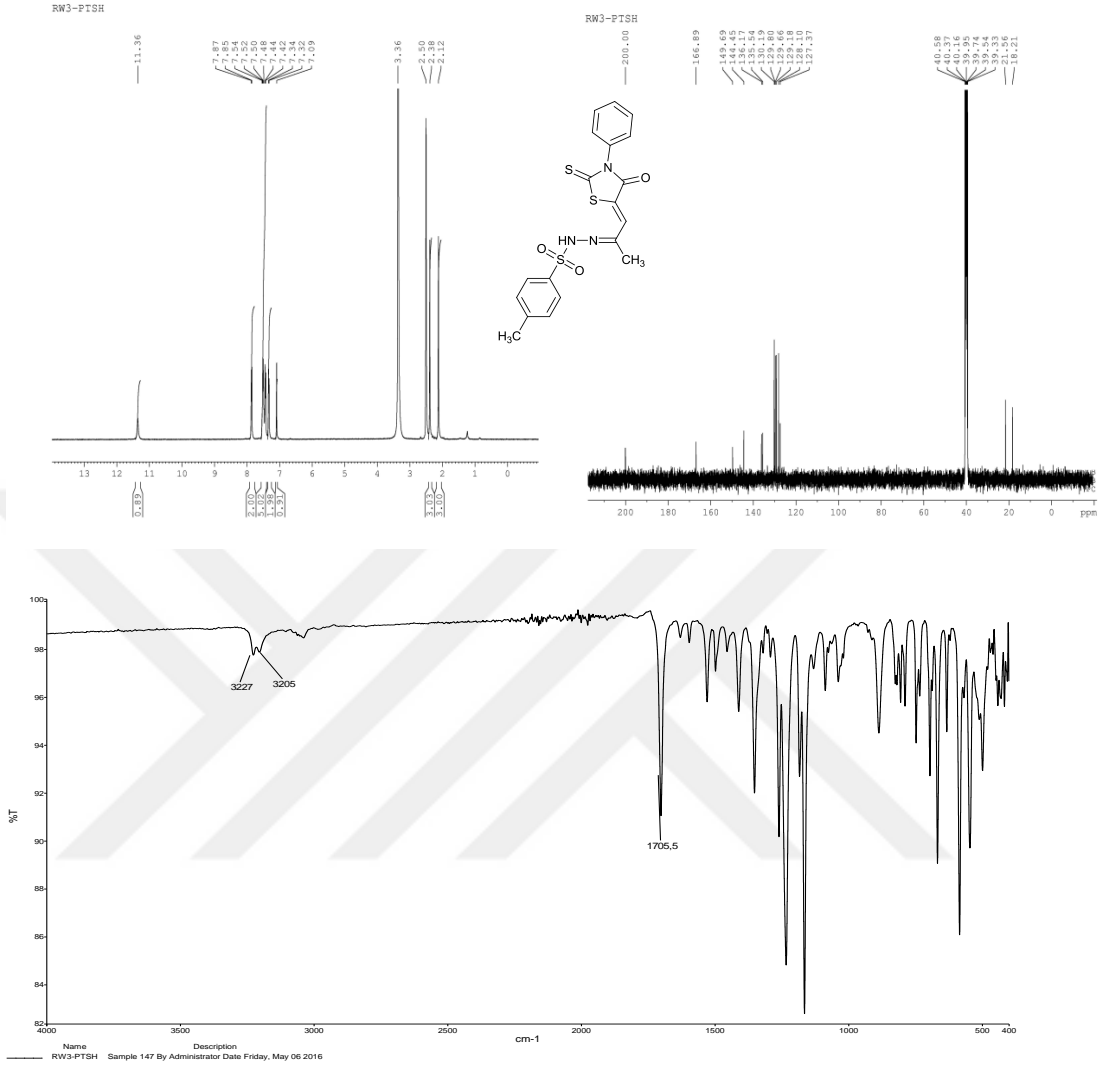
3.2.7. 4-Metil-*N'*-((*Z*)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzenesülfonhidrazit (RW3-PTSH)

Turuncu kristaller, % 62, EN 244–245 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 3227 (NH), 1706 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.36 (s, 1H, NH), 7.87-7.32 (m, 9H, C=CH), 7.09 (s, 1H, =CH), 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR

(DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ (ppm) 200.0 (C=S), 166.9 (C=O, halka), 149.7, 144.4, 136.2, 135.5, 130.2, 129.8, 129.7, 129.2, 128.1, 127.4 (C=C), 21.6, 18.2 (CH₃); % Hesaplanan C₁₉H₁₇N₃O₃S₃ (431.6 g/mol): C, 52.88; H, 3.97; N, 9.74; S, 22.29. % Bulunan: C, 52.69; H, 3.94; N, 9.65; S, 22.33.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.7’de verilmiştir.





Şekil 3.2.7. RW3-PTSH bileşiğinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumu.

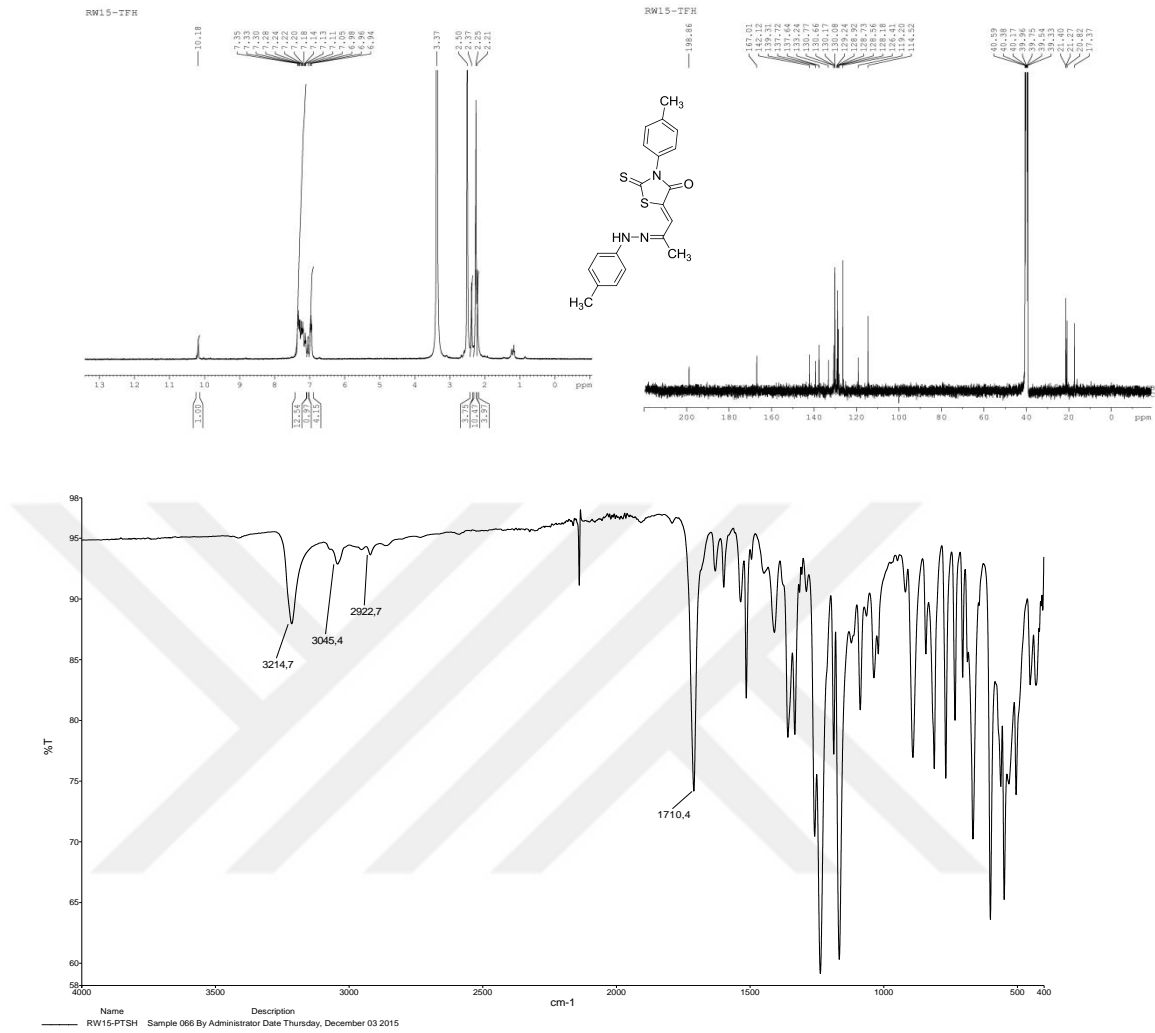
3.2.8. Metil 2-((Z)-1-(4-Okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarboksilat (RW3-MKAR)

Sarı kristaller, % 78, EN 283–284 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3225 (NH), 1735, 1713 ($\text{C}=\text{O}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 10.82 (s, 1H, NH), 7.56-7.35 (m, 5H, Ar-C), 7.19 (s, 1H, =CH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz): δ (ppm) 201.2 ($\text{C}=\text{S}$), 167.1 ($\text{C}=\text{O}$, halka), 154.6 (COOMe), 135.6, 129.8, 129.7, 129.2, 128.7, 126.4 ($\text{C}=\text{C}$), 53.0 (OCH_3), 17.6 (CH_3); %

3.2.9. (5Z)-2-Tiyokso-3-p-tolil-5-(2-(2-p-tolilhidrazono)propiliden)tiyazolidin-4-on (RW15-PTFH)

Kızıl kristaller, % 74, EN 247–248 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3215 (NH), 1710 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.18 (s, 1H, NH), 7.35-6.94 (m, 9H, =CH), 2.37, 2.25, 2.21 (s, 3x3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 198.9 (C=S), 167.0 (C=O), 142.1, 139.3, 137.7, 133.2, 130.8, 130.7, 130.2, 130.1, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 126.4, 119.2, 114.5 (C=C), 21.4, 20.8, 17.4 (CH₃); % Hesaplanan C₂₀H₁₉N₃OS₂ (381.5 g/mol): C, 62.96; H, 5.02; N, 11.01; S, 16.81. % Bulunan: C, 63.19; H, 5.09; N, 11.20; S, 16.76.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.9’de verilmiştir.



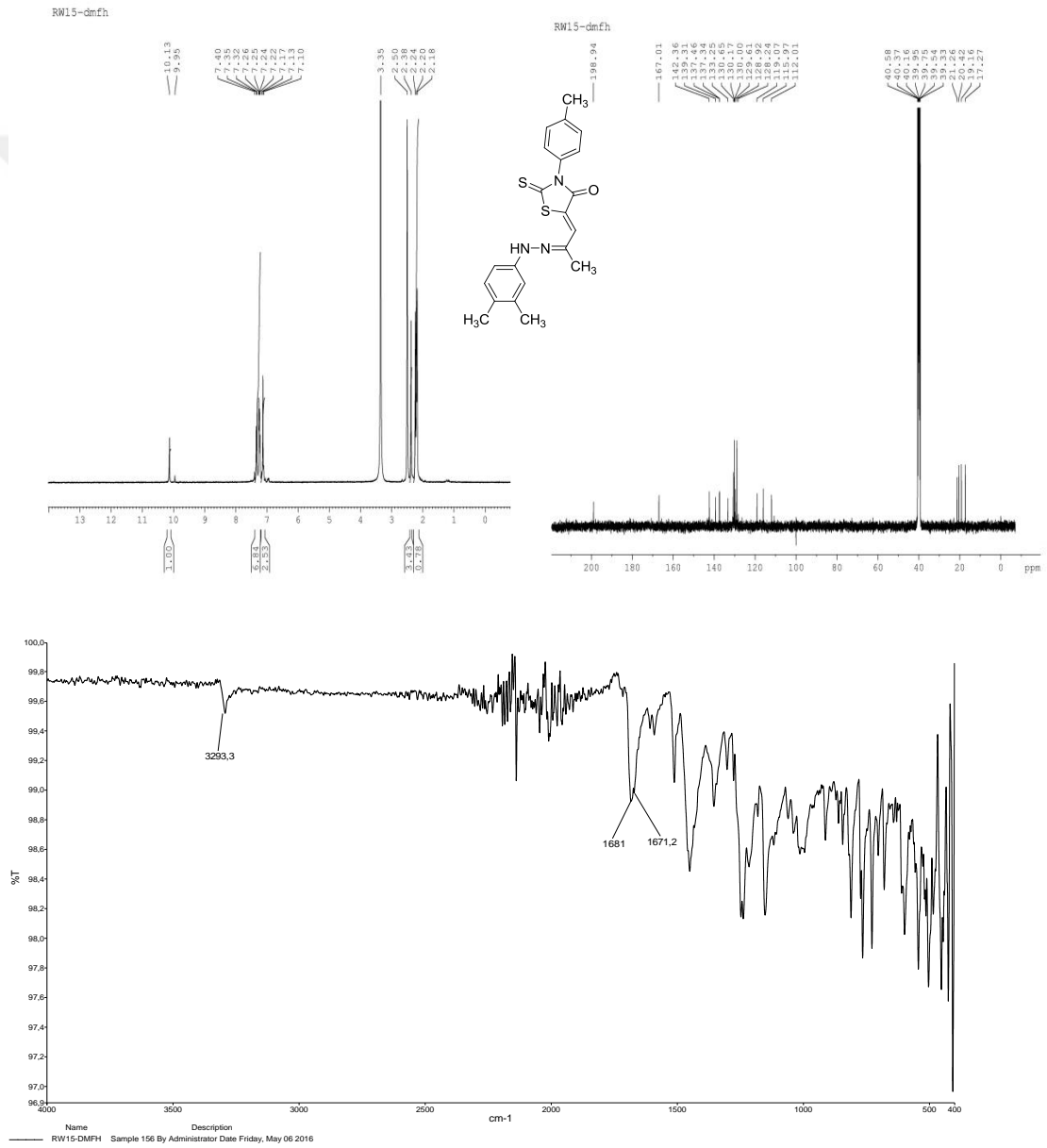
Şekil 3.2.9. RW15-PTFH bileşiğinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumu.

3.2.10. (5Z)-5-(2-(2-(3,4-dimetilfenil)hidrazono)propiliden)-2-tiyokso-3-p-toliltiliazolidin-4-on (RW15-DMFH)

Sarı kristaller, % 65, EN 264–265°C; IR (ATR, cm^{-1}): 3293 (NH), 1681 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 10.13 (s, 1H, NH), 7.40-7.10 (m, 8H, =CH), 2.38, 2.24, 2.20, 2.38 (s, 4x3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 198.9 (C=S), 167.0 (C=O), 142.4, 139.3, 137.4, 137.3, 133.3, 130.7, 130.2, 130.0,

129.6, 128.9, 128.2, 119.1, 116.0, 112.0 (C=C), 21.3, 20.4, 19.2, 17.3 (CH₃); % Hesaplanan C₂₁H₂₁N₃OS₂ (395.4 g/mol): C, 63.77; H, 5.35; N, 10.62; S, 16.21. % Bulunan: C, 63.51; H, 5.30; N, 10.76; S, 16.43.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.10'de verilmiştir.

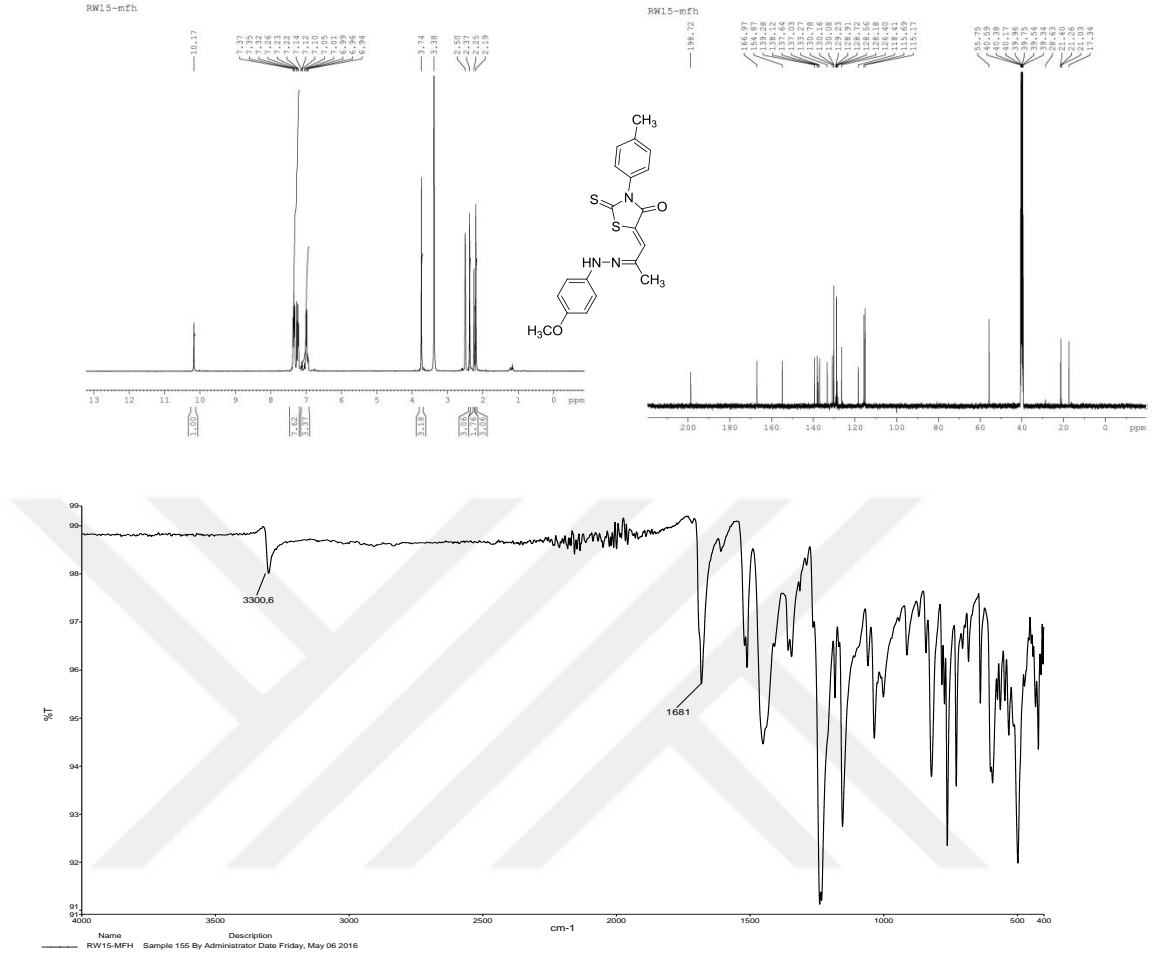


Şekil 3.2.10. RW15-DMFH bileşiğinin ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumu.

3.2.11. (5Z)-5-(2-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-4-on (RW15-MFH)

Haki yeşil kristaller, % 69, EN 241–242 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3301 (NH), 1681 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.17 (s, 1H, NH), 7.37-6.94 (m, 9H, Arom. ve Alif. C=CH), 3.74 (s, OCH₃) 2.37, 2.19 (s, 2x3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 198.7 (C=S), 167.0 (C=O), 154.9, 139.3, 138.1, 137.6, 137.0, 133.3, 130.8, 130.2, 130.0, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 126.4, 118.4, 115.7, 115.2 (C=C), 55.8 (OCH₃), 21.3, 17.3 (CH₃); % Hesaplanan C₂₀H₁₉N₃O₂S₂ (397.5 g/mol): C, 60.43; H, 4.82; N, 10.57; S, 16.13. % Bulunan: C, 60.52; H, 4.79; N, 10.31; S, 16.00.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.11’de verilmiştir.

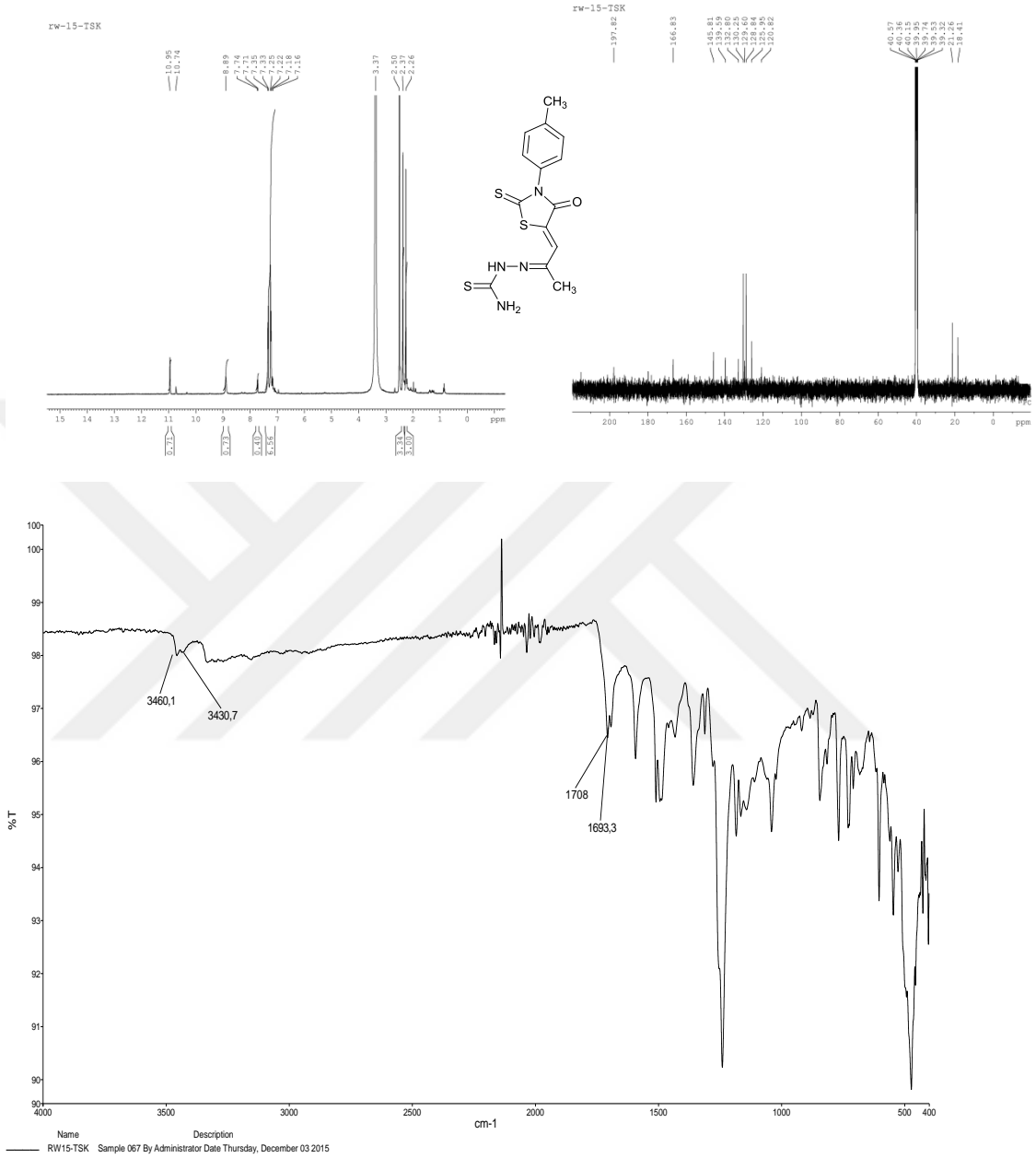


Şekil 3.2.11. RW15-MFH bileşiğinin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumu.

3.2.12. 2-((Z)-1-(4-Okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarbotiyomit (RW15-TSK)

Kahverengi kristaller, %58, EN 237–238 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3460, 3431 (NH), 1708, 1693 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 10.95 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 2H, NH_2), 7.35-7.16 (m, 5H, C=CH), 2.37, 2.26 (s, 2x3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 197.8 (C=S), 180.0 (C=S), 166.8 (C=O), 145.8, 139.6, 132.8, 130.3, 128.8, 125.9, 120.8 (C=C), 21.3, 18.4 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_1\text{S}_2$ (350.4 g/mol): C, 47.98; H, 4.03; N, 15.99; S, 27.45. % Bulunan: C, 48.15; H, 4.13; N, 15.78; S, 27.58.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.12’de verilmiştir.

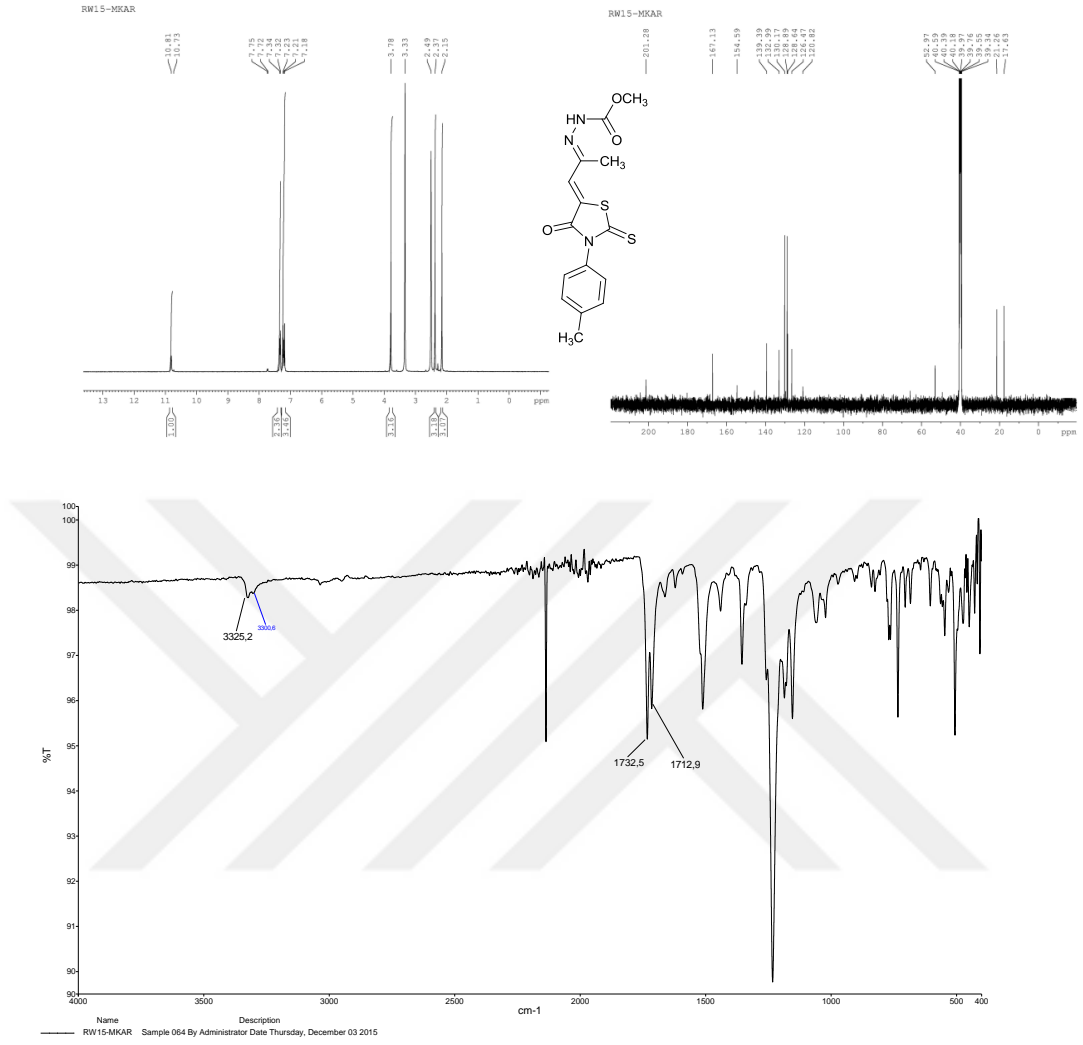


Şekil 3.2.12. RW15-TSK bileşiğinin ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumu.

3.2.13. 4-Metil-*N'*-((*Z*)-1-(4-okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzensülfonohidrazit (RW15-PTSH)

Sarı kristaller, % 80, EN 237–238 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3215 (NH), 1708, 1627 (C=O, C=N); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.33 (s, 1H, NH), 7.86-7.18 (m, 8H, Ar-C), 7.08 (s, 1H, Alif-CH), 2.38, 2.36, 2.11 (s, 3x3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 200.0 (C=S), 166.9 (C=O), 149.7, 144.4, 139.4, 136.2, 132.9, 130.2, 128.9, 128.1, 127.3 (C=C), 21.6, 21.3, 18.2 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3$ (445.6 g/mol): C, 53.91; H, 4.30; N, 9.43; S, 21.59. % Bulunan: C, 53.85; H, 4.32; N, 9.36; S, 21.69.

NMR ve IR spektrumu Şekil 3.2.13’de verilmiştir.



Şekil 3.2.14. RW15-MKAR bileşiğinin ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumu.

4. BULGULAR

4.1. (5Z)-3-Fenil-5-(2-(2-fenilhidrazono)propiliden)-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (RW3-FH)

Kırmızı-kahve rengi kristaller, % 75 , EN 256–259 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3313 (NH), 1683 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.23 (s, 1H, NH), 7.57-7.35 (m, 10H, Ar-H), 6.96 (s, 1H, =CH), 2.24 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 198.8 (C=S), 167.0 (C=O), 144.4, 138.4, 135.9, 130.6, 129.8, 129.3, 128.5, 121.8, 119.8, 114.4 (C=C, Ar), 100.0 (C=C, Alif.), 17.4 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ (353.4 g/mol): C, 61.16; H, 4.28; N, 11.89; S, 18.14. % Bulunan: C, 61.29; H, 4.18; N, 11.95; S, 18.00.

4.2. (5Z)-3-Fenil-2-tiyokso-5-(2-(2-p-tolilhidrazono)propiliden)tiyazolidin-4-on (RW3-PTFH)

Kahverengi kristaller, % 78, EN 268–270 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3296 (NH), 1676 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.94-7.19 (m, 10H, arom. ve alif.), 2.36, 2.20 (s, 2x3H, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 199.0 (C=S), 167.4 (C=O), 140.4, 136.2, 135.2, 132.0, 130.2, 129.4, 129.2, 128.4, 122.0, 114.2 (C=C, Arom. ve Alif.), 20.8, 15.7 (2x CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$ (367.4 g/mol): C, 62.10; H, 4.66; N, 11.43; S, 17.45. % Bulunan: C, 62.23; H, 4.69; N, 11.40; S, 17.32.

4.3. (5Z)-5-(2-(2-(3,4-Dimetilfenil)hidrazono)propiliden)-3-fenil-2-tioksotiyazolidin-4-on (RW3-DMFH)

Kızıl kristaller, % 62, EN 275–278 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3213 (NH), 1622 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.16 (s, 1H, NH), 7.57-7.13 (m, 9H, Arom. Ve Alif. C=CH), 2.51, 2.23, 2.18 (s, 2x3H, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 198.9 (C=S), 167.0 (C=O), 142.4, 137.5, 137.4, 135.9, 131.1, 130.7, 129.7, 129.6, 129.2, 119.1, 116.0, 112.0 (C=C, Ar), 100.0 (C=C, Alif.), 20.4, 19.2, 17.3 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}_2$ (381.5 g/mol): C, 62.96; H, 5.02; N, 11.01; S, 16.81. % Bulunan: C, 62.92; H, 5.02; N, 10.84; S, 16.99.

4.4. (5Z)-5-(2-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-3-fenil-2-tioksotiyazolidin-4-on (RW3-MFH)

Kahverengi kristaller, % 65, EN 265–267 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3171 (NH), 1723, 1706 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.16 (s, 1H, NH), 7.56-6.94 (m, 10H, Arom. Ve Alif. C=CH), 3.75 (s, OCH₃) 2.21 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 198.7 (C=S), 167.0 (C=O), 154.9, 138.1, 137.6, 137.0, 135.9, 130.8, 130.1, 129.7, 129.3, 128.6, 118.4, 115.7, 115.2 (C=C, Ar), 100.0 (C=C, Alif.), 55.8 (OCH₃), 17.3 (CH₃); % Hesaplanan C₁₉H₁₇N₃O₂S₂ (383.5 g/mol): C, 59.51; H, 4.47; N, 10.96; S, 16.72. % Bulunan: C, 59.45; H, 4.42; N, 10.79; S, 16.64.

4.5. N'-((Z)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)asetohidrazit (RW3-AH)

Sarı kristaller, % 70, EN 304–307 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3171 (NH), 1723, 1706 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.92 (s, 1H, NH), 7.54-7.24 (m, 6H, Arom. Ve Alif. C=CH), 3.50, 2.33 (s, 2x3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 198.8 (C=S), 173.5 (C=O, asetil), 167.0 (C=O, Halka), 144.8, 135.6, 129.9, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 125.6 (C=C), 22.3, 20.9, 18.0, 17.7 (2xCH₃, E ve Z izomerleri dahil); % Hesaplanan C₁₄H₁₃N₃O₂S₂ (319.4 g/mol): C, 52.65; H, 4.10; N, 13.16; S, 20.08. % Bulunan: C, 52.44; H, 4.05; N, 13.32; S, 20.22.

4.6. 2-Hidroksi-N'-((Z)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzohidrazit (RW3-HBHD)

Turunu kristaller, % 67, EN 268–269 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3239 (NH), 1725, 1717 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.65 (s, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, OH), 7.57-7.02 (m, 10H, C=CH), 2.28 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 201.3 (C=S), 167.2 (C=O, halka), 162.2 (Ar-C=O), 156.8, 148.1, 135.6, 134.4, 131.4, 129.8, 129.7, 129.2, 128.2, 127.4, 120.4, 118.1, 117.4 (C=C), 17.1 (CH₃); % Hesaplanan C₁₉H₁₅N₃O₃S₂ (397.4 g/mol): C, 57.41; H, 3.80; N, 10.57; S, 16.13. % Bulunan: C, 57.51; H, 3.80; N, 10.66; S, 16.19.

4.7. 4-Metil-*N'*-((*Z*)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzenesülfonohidrazit (RW3-PTSH)

Turunu kristaller, %62, EN 244–245 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3227 (NH), 1706 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.36 (s, 1H, NH), 7.87-7.32 (m, 9H, C=CH), 7.09 (s, 1H, =CH), 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 200.0 (C=S), 166.9 (C=O, halka), 149.7, 144.4, 136.2, 135.5, 130.2, 129.8, 129.7, 129.2, 128.1, 127.4 (C=C), 21.6, 18.2 (CH₃); % Hesaplanan C₁₉H₁₇N₃O₃S₃ (431.6 g/mol): C, 52.88; H, 3.97; N, 9.74; S, 22.29. % Bulunan: C, 52.69; H, 3.94; N, 9.65; S, 22.33.

4.8. Metil 2-((*Z*)-1-(4-okso-3-fenil-2-tiyoksotiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarboksilat (RW3-MKAR)

Sarı kristaller, % 78, EN 283–284 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3225 (NH), 1735, 1713 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.82 (s, 1H, NH), 7.56-7.35 (m, 5H, Ar-C), 7.19 (s, 1H, =CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 201.2 (C=S), 167.1 (C=O, halka), 154.6 (COOMe), 135.6, 129.8, 129.7, 129.2, 128.7, 126.4 (C=C), 53.0 (OCH₃), 17.6 (CH₃); % Hesaplanan C₁₄H₁₃N₃O₃S₂ (335.4 g/mol): C, 50.13; H, 3.91; N, 12.53; S, 19.12. % Bulunan: C, 50.00; H, 3.95; N, 12.42; S, 19.26.

4.9. (*5Z*)-2-Tiokso-3-*p*-tolil-5-(2-(2-*p*-tolilhidrazono)propiliden)tiyazolidin-4-on (RW15-PTFH)

Kızıl kristaller, % 74, EN 247–248 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3215 (NH), 1710 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.18 (s, 1H, NH), 7.35-6.94 (m, 9H, =CH), 2.37, 2.25, 2.21 (s, 3x3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 198.9 (C=S), 167.0 (C=O), 142.1, 139.3, 137.7, 133.2, 130.8, 130.7, 130.2, 130.1, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 126.4, 119.2, 114.5 (C=C), 21.4, 20.8, 17.4 (CH₃); % Hesaplanan C₂₀H₁₉N₃O₃S₂ (381.5 g/mol): C, 62.96; H, 5.02; N, 11.01; S, 16.81. % Bulunan: C, 63.19; H, 5.09; N, 11.20; S, 16.76.

4.10. (5Z)-5-(2-(2-(3,4-Dimetilfenil)hidrazono)propiliden)-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-4-on (RW15-DMFH)

Sarı kristaller, %65, EN 264–265°C; IR (ATR, cm^{-1}): 3293 (NH), 1681 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 10.13 (s, 1H, NH), 7.40-7.10 (m, 8H, =CH), 2.38, 2.24, 2.20, 2.38 (s, 4x3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 198.9 (C=S), 167.0 (C=O), 142.4, 139.3, 137.4, 137.3, 133.3, 130.7, 130.2, 130.0, 129.6, 128.9, 128.2, 119.1, 116.0, 112.0 (C=C), 21.3, 20.4, 19.2, 17.3 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}_2$ (395.4 g/mol): C, 63.77; H, 5.35; N, 10.62; S, 16.21. % Bulunan: C, 63.51; H, 5.30; N, 10.76; S, 16.43.

4.11. (5Z)-5-(2-(2-(4-Metoksifenil)hidrazono)propiliden)-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-4-on (RW15-MFH)

Haki yeşil kristaller, %69, EN 241–242 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3301 (NH), 1681 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 10.17 (s, 1H, NH), 7.37-6.94 (m, 9H, Arom. ve Alif. C=CH), 3.74 (s, OCH_3) 2.37, 2.19 (s, 2x3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz): δ (ppm) 198.7 (C=S), 167.0 (C=O), 154.9, 139.3, 138.1, 137.6, 137.0, 133.3, 130.8, 130.2, 130.0, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 126.4, 118.4, 115.7, 115.2 (C=C), 55.8 (OCH_3), 21.3, 17.3 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (397.5 g/mol): C, 60.43; H, 4.82; N, 10.57; S, 16.13. % Bulunan: C, 60.52; H, 4.79; N, 10.31; S, 16.00.

4.12. 2-((Z)-1-(4-Okso-2-tiyokso-3-p-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazinkarbotioamit (RW15-TSK)

Kahverengi kristaller, % 58, EN 237–238 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3460, 3431 (NH), 1708, 1693 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 10.95 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 2H, NH_2), 7.35-7.16 (m, 5H, C=CH), 2.37, 2.26 (s, 2x3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 197.8 (C=S), 180.0 (C=S), 166.8 (C=O), 145.8, 139.6, 132.8, 130.3, 128.8, 125.9, 120.8 (C=C), 21.3, 18.4 (CH_3); % Hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_1\text{S}_2$ (350.4 g/mol): C, 47.98; H, 4.03; N, 15.99; S, 27.45. % Bulunan: C, 48.15; H, 4.13; N, 15.78; S, 27.58.

4.13. 4-Metil-*N'*-((*Z*)-1-(4-Okso-2-tiyokso-3-*p*-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)benzensülfonohidrazit (RW15-PTSH)

Sarı kristaller, % 80, EN 237–238 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3215 (NH), 1708, 1627 (C=O, C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.33 (s, 1H, NH), 7.86-7.18 (m, 8H, Ar-C), 7.08 (s, 1H, Alif-CH), 2.38, 2.36, 2.11 (s, 3x3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 200.0 (C=S), 166.9 (C=O), 149.7, 144.4, 139.4, 136.2, 132.9, 130.2, 128.9, 128.1, 127.3 (C=C), 21.6, 21.3, 18.2 (CH₃); % Hesaplanan C₂₀H₁₉N₃O₃S₃ (445.6 g/mol): C, 53.91; H, 4.30; N, 9.43; S, 21.59. % Bulunan: C, 53.85; H, 4.32; N, 9.36; S, 21.69.

4.14. Metil 2-((*Z*)-1-(4-Okso-2-tiyokso-3-*p*-toliltiyazolidin-5-iliden)propan-2-iliden)hidrazin karboksilat (RW15-MKAR)

Sarı kristaller, %83, EN 258–259 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3325 (NH), 1733, 1713 (C=O, C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.81 (s, 1H, NH), 7.34-7.18 (m, 5H, =CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.37, 2.15 (s, 2x3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 201.3 (C=S), 167.1, 154.6 (C=O), 139.4, 133.0, 130.2, 128.9, 128.6, 126.4, 120.8 (C=C), 53.0 (OCH₃), 21.3, 17.6 (CH₃); % Hesaplanan C₁₅H₁₅N₃O₃S₂ (349.4 g/mol): C, 51.56; H, 4.33; N, 12.03; S, 18.35. % Bulunan: C, 51.39; H, 4.28; N, 12.22; S, 18.06.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Daha önce laboratuvarımızda sentezlenen ve birer tiyazolidin halkası içeren RW3 ve RW15 bileşiklerincelemeler sonucunda *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus*'a karşı dikkate değer ölçüde anti-bakteriyel etki göstermişti. Ancak referans antibiyotik olan natamisin ile kıyaslandığında ilgili bileşikler üzerinde halen çalışılması gerektiği ortaya çıkmıştı. Elde ettiğimiz tiyazolidin bileşiklerinin anti-bakteriyel özelliklerini güçlendirmek ve daha geniş bir bakteri türü üzerine etkisini sağlamak amacıyla, tiyazolidin yapılarının üzerine hidrazon ve açilhidrazon birimlerinin süstitüe edilmesine karar vermiştik.

Bu amaçla tez çalışmalarımızda, RW3 ve RW15 bileşiklerinin hidrazin ve benzer türevleri ile kondenzasyon reaksiyonlarını çalışarak on dört yeni tiyazolidin-hidrazon hibrit yapıları sentezledik. Çeşitli ön denemelerimizden sonra ilgili reaksiyonların en yüksek verimle n-bütanolde 1-2 saat geri soğutucu altında kaynatılmasıyla meydana geldiği görülmüştür. Bunun yanı sıra reaksiyon ortamına ilave edilen birkaç damla trietilamin reaktiflerin çözünürlüğünü kolaylaştırmıştır.

Elde edilen ham ürünler kristallendirme ile saflaştırıldıktan sonra yapıları spektroskopik olarak aydınlatılmıştır. Reaksiyonların RW3 ve RW15 bileşiklerinin asetil karbonil karbonundan meydana gelmesi, ¹³C NMR spektrumunda 198 ppm civarında görülen karbonil karbonu sinyalinin iminlere ait karbon sinyaline uygun 160 ppm değerinin altına kaymasından kolayca anlaşılmaktadır. 198 ppm civarındaki karbon sinyali de spektrumdan kaybolmaktadır.

Ürünlerin ¹H NMR sinyallerinde de asetil grubuna ait metil protonları başlangıç bileşiklerinin metil proton sinyallerine nazaran önemli ölçüde kayma göstermiştir. Örneğin 2.51 ppm'de ki metil proton sinyalleri reaksiyon sonunda RW3-FH bileşiğinde 2.24 ppm'e kaymaktadır. Elementel analiz sonuçları da ürünlerin Tablo 1'de görülen yapıları ile uyumludur.

Elde edilen on dört adet yeni tiyazolidin-hidrazon bileşiği yakın bir zaman içerisinde anti bakteriyel özelliklerinin test edilmesi amacıyla farklı bir tez konusu yapılacaktır.

Böylece laboratuvarımızda sentezlenmiş tiyazolidin bileşiklerinin antibiyotikler olarak yapı-aktivite ilişkilerinin daha kesin bir şekilde ortaya konulacaktır.



KAYNAKLAR

1. Tomasic, T., Masic, L.P., Rhodanine as a Privileged Scaffold in Drug Discovery, *Current Medicinal Chemistry*, 16(13), 1596-1629, 2009.
2. Lynn L., Silver, Novel Inhibitors of Bacterial Cell Wall Synthesis, *Curr. Opin. Microbiol.*, 6(5), 431-438, 2003.
3. Pardasani, R.T., Pardasani, P., Sherry, D., Chaturvedi, V., Synthetic and Antibacterial Studies of Rhodanine Derivatives With Indole-2,3-diones, *Indian J. Chem., Sect B*, 40(12), 1275-1278, 2001.
4. Gandhe, S., Gautam, M.D., Synthesis and Microbialactivity of 5-(2-Methyl-4-N-cyanoethyl-N-enzenesulphonylaminobenzylidene)rhodanine and Its Metal Complexes, *Asian J. Chem.*, 16(1), 261-264, 2004.
5. Higgin, S., Carlson, M., Phillips E.E., Identification of Inhibitorsfor UDP-GalactopyranoseMutase, *J. Am. Chem. Soc.*,126(34), 10532-10533, 2004.
6. Carlson, E.E., May, J.F., Kiessling, L.L.,Chemical Probes of UDP-Galactopyranose Mutase, *Chem. Biol.*, 13(8), 825-837, 2006.
7. Heijenoort, J. van, Recent Advances in the Formation of the Bacterial Peptidoglycan Monomer Unit, *Nat. Prod. Rep.*, 18(5), 503-519, 2001.
8. Zervosen, A., Lu, W. P., Chen, Z., White. R.E., Demuth Jr., T.P., Frere, J.-M., Interactions Between Penicillin-Binding Proteins (PBPs) and Two Novel Classes of PBP Inhibitors, Aryl alkylidene Rhodanines and Aryl Alkylidene Imino Thiazolidin-4-ones, *Antimicrob. Agents Chemother.*,48(3), 961-969, 2004.
9. Grant, Eugene B., Deodialsingh, G., Baum, E.Z., Foleno, B.D., Jin, H., Montenegro, D.A., Nelson, E.A., Bush, K., Hlasta, D.J.,The Synthesis and SAR of Rhodanines as Novel Class C β -lactamase Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 10(19), 2179-2182, 2000.

10. Forino, M., Johnson, S., Wong, T.Y., Rozanov, D.V., Savinov, A.Y., Li, W., Fattorusso, R., Becattini, B., Orry, A.J., Jung, D., Abagyan, R.A., Smith, J.W., Alibek, K., Liddington, R.C., Strongin, A.Y., Pellecchia, M., Efficient Synthetic Inhibitors of Anthrax Lethal Factor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102(27), 9499-9504, 2005.
11. Johnson, S.L., Jung, D., Forino, M., Chen, Y., Satterthwait, A., Rozanov, D.V., Strongin, A.Y., Pellecchia, M., Anthrax Lethal Factor Protease Inhibitors: Synthesis, SAR, and Structure-Based 3D QSAR Studies, *J. Med. Chem.*, 49(1), 27-30, 2006.
12. Sortino, M., Delgado, P., Juarez, S., Quiroga, J., Abonia, R., Insuasty, B., Nogueras, M., Rodero, L., Garibotto, F.M., Enriz, R.D., Zacchino, S.A., Synthesis and Antifungal Activity of (Z)-5-arylidene rhodanines, *Bioorg. Med. Chem.*, 15(1), 484-494, 2007.
13. Wade, J.J., Reaction of 2H-benzimidazole-2-thione With Dimethylacetylenedicarboxylate, *J. Org. Chem.*, 44(11), 1816-1819, 1979.
14. Liu, K.-C., Chen, H.-H., Lee, L.-C., Chern, J.-W., Synthese und anorektische Wirkungeiniger Kondensierter Perimidin-Derivate, *Arch. Pharm.*, 312(9), 776-780, 1979.
15. Üngören, Ş. H., Albayrak, S., Günay, A., Yurtseven, L., Yurттаş, N. A New Method For The Preparation of 5-acylidene and 5-imino Substituted Rhodanine Derivatives and Their Antioxidant and Antimicrobial Activities, *Tetrahedron*, 71(25), 2015, 4312-4323.
16. Kaymakçiođlu K.B., Oruç, E.E., Unsalan, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Rollas, S., Anatholy, D. Synthesis and Characterization of Novel Hydrazide-Hydrazones and The Study of Their Structure Antituberculosis Activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, 41, 1253-1261.

17. Sah, P.P.T., Peoples, S.A. Isonicotinyl Hydrazones As Antitubercular Agents And Derivatives For Identification of Aldehydes and Ketones. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1954, 43, 513-524.
18. Bavin E.M., Drain, D.J., Seiler, M., Seymour, D.E. Some Further Studies on Tuberculostatic Compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* 1954, 4, 844-855.
19. Buu-Hoi, P.H., Xuong, D., Nam, H., Binon, F., Royer, R. Tuberculostatic Hydrazides and Their Derivatives . *J. Chem. Soc.* 1953, 1358-1364.
20. Küçükgülzel, Ş.G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Ethyl 2-Arylhydrazono-3-oxobutyrate, *Eur. J. Med. Chem.* 1999, 34, 153-160 .
21. Tavares, L.C., Chiste, J.J., Santos, M.G.B., Penna, T.C.V. Synthesis and Biological Activity of Nifuroxazide and Analogs. II . *Boll. Chim. Farm.* 1999, 138, 432-436.
22. Ulusoy, N., Çapan, G., Ötük, G., Kiraz, M. Synthesis and Antimicrobial Activity of new 6-Phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Boll. Chim. Farm.* 2000, 139, 167-172.
23. Turan-Zitouni, G., Blache, Y., Güven, K. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Imidazo-[1,2-a]pyridine-2-carboxylic Acid Arylidenehydrazide Derivatives. *Boll. Chim. Farm.* 2001, 140, 397-400.
24. Rollas, S., Gülerman, N., Erdeniz, H. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Hydrazones of 4-fluorobenzoic Acid Hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines, *Farmaco* 2002, 57, 171-174.
25. Küçükgülzel , Ş.G., Mazi, A., Şahin, F., Öztürk S., Stables, J. P. Synthesis and Biological Activities of Diflunisal Hydrazide-Hydrazones. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, 38, 1005-1009.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Hollanda'da doğan Ümit ÇAY, ilk, orta ve lise öğrenimini Yozgat'ta tamamlamıştır. 2003 yılında Pamukkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazanmıştır. 2013 yılında Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Yüksek Lisans'a başlamıştır.

İletişim Bilgileri:

Adres: Aşağı Nohutlu Mahallesi Yüzbaşı Bahattin Çokdeğerli Caddesi

Çağatay Apt. B/Blok Kat:2 No:3

Merkez/YOZGAT

E-mail: umtcy@hotmail.com

GSM: 0506 555 86 52