

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

**Yüksek Lisans Tezi**

**YENİ RODANİN BİLEŞİKLERİNİN TİYAZOL-4,5-  
DİONLARDAN WITTİG REAKSİYONUyla SENTEZİ**

**Ahmet GÜNAY**

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

**Yozgat 2014**

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

**Yüksek Lisans Tezi**

**YENİ RODANİN BİLEŞİKLERİNİN TİYAZOL-4,5-  
DİONLARDAN WITTİG REAKSİYONUyla SENTEZİ**

**Ahmet GÜNAY**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN**

**Bu çalışma Bozok Üniversitesi 2013FEF/A89 nolu BAP projesi ile desteklenmiştir.**

**Yozgat 2014**

**T.C.**  
**BOZOK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEZ ONAYI**

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı 70110113001 numaralı öğrencisi Ahmet GÜNAY'ın hazırladığı “**Yeni Rodanin Bileşiklerinin Tiyazol-4,5-dionlardan Wittig Reaksiyonuyla Sentezi**” başlıklı YÜKSEK LİSANS tezi ile ilgili TEZ SAVUNMA SINAVI, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca 28/11/2014 Salı günü saat 10:30'te yapılmış, tezin onayına OY BİRLİĞİYLE karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Ali DİŞLİ

Üye : Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Gazi SAĞLAM

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../12/2014 tarih ve 38 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
(Unvanı, Adı Soyadı)  
Doç. Dr. Hüseyin ÇETİN  
Bozok Üniversitesi  
Fen Bil. Enst. Müdürü

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

<b>TEZ ONAYI</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>1. RODANİNLERİN ÖNEMİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ</b> .....	<b>2</b>
1.1. RODANİNLERİN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİ.....	2
1.2. RODANİN TÜREVLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	12
1.2.1. 5-Olefin Sübstitüe Rodaninlerin Sentez Yöntemleri .....	12
1.2.2. 5-İmino Sübstitüe Rodaninlerin Sentez Yöntemleri.....	13
<b>2. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>14</b>
2.1. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	14
2.2. DENEYLERDE KULLANILAN ARAÇ VE CİHAZLAR .....	14
2.3. DENEYDE KULLANILAN METOTLAR .....	14
<b>3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR</b> .....	<b>16</b>
3.1. BAŞLANGIÇ BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ .....	16
3.1.1. Amonyum ditiyokarbamatların Sentezi .....	16
3.1.2. 3-Aril-2-thiokso-1,3-tiyazolidin-4,5-dion ve 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiklerinin sentezi.....	16
3.2. 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion Türevlerinin Wittig Reaksiyonları. ....	17
3.3. (5Z)-5-(2-oksopropiliden)-3-aril-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile türevlendirilmesi. ....	23
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>26</b>
4.1. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion'un Başlangıç Bileşiği Olarak Sentezi.....	26
4.2. Tiyazolidin-4,5-dion Bileşiklerinin Wittig Reaksiyonları, Genel Prosedür. ..	29
4.2.1. Metil (2Z)-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)asetat (1-RW1) .....	29

4.2.2. Etil (2Z)-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)asetat (2-RW2) .....	31
4.2.3. (5Z)-5-(2-Oksopropiliden)-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (3-RW3) .....	34
4.2.4. Etil (4Z)-3-okso-4-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)bütanoat (4-RW4) .....	36
4.2.5. (3E)-3-(4-Okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)pirrolidin-2,5-dion (5-RW5) .....	38
4.2.6. (5E)-3-fenil-5-({4-[(E)-fenildiazenil]fenil} imino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (6-RW7).....	40
4.2.7. (5Z)-5-[(4-bromfenil)imino]-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (7-RW8) .....	42
4.2.8. (5Z)-3-fenil-5-(fenilimino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (8-RW9)....	45
4.2.9. (5E)-5-[(4-metilfenil)imino]-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (9-RW11) .....	48
4.2.10. (5E)-5-[(4-metoksifenil)imino]-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (10-RW12).....	50
4.2.11. Metil (2E)-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]asetat (11-RW13) .....	52
4.2.12. Etil (2E)-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]asetat (12-RW14) .....	54
4.2.13. (5E)-3-(4-Metilfenil)-5-(2-oksopropiliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (13-RW15).....	57
4.2.14. Etil (4E)-4-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]-3-oksobütanoat (14-RW16) .....	60
4.2.15. (3Z)-3-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]pirolidin-2,5-dion (15-RW17).....	62
4.2.16. (5E)-3-(4-metilfenil)-5-(fenilimino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (16-RW18) .....	64
4.2.17. (5E)-3-(4-metilfenil)-5-(1-naftilimino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (17-RW19).....	66
4.2.18. (5E)-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilfenil)imino]-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (18-RW20) .....	68
4.2.19. (5E)-5-[(4-bromfenil)imino]-3-(4-metilfenil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (19-RW21) .....	70
4.2.20. Metil (2Z)-[(2Z)-4-okso-3-fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-5-iliden]asetat (MTN1-20).....	73
4.2.21. (5Z)-5-[(3E)-4-(4-Metoksifenil)-2-oksobüt-3-en-1-iliden]-3-(4-metilfenil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (RWC15A-21) .....	76

4.2.22. (5Z)-5-[(3E)-4-(2-Klorofenil)-2-oksobüt-3-en-1-iliden]-3-(4-metilfenil)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on (RWC15B-22).....	80
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>83</b>
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	87

# YENİ RODANİN BİLEŞİKLERİNİN TİYAZOL-4,5-DİONLARDAN WITTİG REAKSİYONUyla SENTEZİ

Ahmet GÜNAY

Bozok Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi

2014; Sayfa: 87

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN

## ÖZET

Bu çalışmada 5-imino ve 5-alkiliden süstitüe Rodanin bileşikleri, 1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiklerinin Wittig reaksiyonları temel alınarak sentezlenmiştir. Buna ilave olarak asetil grubu içeren bir Rodanin türevi bileşiğin aldehitlerle kalkon türevleri elde edilmiştir.

Reaksiyonlar hem yer-seçici hem de stereo-seçici olarak meydana gelmiştir. Sentezlenen yeni bileşikler moleküler spektroskopik metotlarla (IR, NMR, mikroanaliz) karakterize edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 1,3-tiyazolidin-4,5-dion, rodanin, Wittig reaksiyonu, Kalkonlar.

**THE SYNTHESIS OF NEW RHODANINES WITH WITTIG REACTIONS  
FROM THIAZOLE-4,5-DIONES**

**Ahmet GÜNAY**

**Bozok University,**

**Graduate School of Natural and Applied Sciences**

**Department of Chemistry**

**Master of Science Thesis,**

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

**2014; Page: 87**

**ABSTRACT**

In this study, novel 5-imino and 5-alkylidene substituted Rhodanin compounds were synthesized based on Wittig reactions of 1,3-thiazolidine-4,5-dione derivatives. As well as, from the reactions of a new Rhodanin derivative containing acetyl group with aldehydes were prepared the chalcone derivatives of Rhodanin.

The reactions were occurred both stereo- and region-selectively. The synthesized new compounds were characterized with molecular spectroscopic methods (IR, NMR, micro-analyze).

**Keywords:** Thiazolidine-3,4-diones, Rhodanin, Wittig reactiones, Chalcones.



## TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım sırasında her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen tez danıőmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN'e, teőekkürlerimi sunarım.

Zor zamanlarımda bana yardımcı olan, sevgi ve mutluluğu hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvarıda yaptığım çalıőmaların spektroskopik analizlerini yapan Uzm. Mehmet GÜMÜŐ hocama ve diğer tüm Organik Kimya Laboratuvarı Ekibine teşekkür ederim.

Bu çalışma Bozok Üniversitesi 2013FEF/A89 nolu BAP projesi ile desteklenmiştir.

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Rodanin (1), tiyazol 2,4-dion (2) ve psodo-hidantoin (3).....	1
Şekil 1.2. UGM İnhibitörleri [6-7].....	4
Şekil 1.3. MurC sentetazı inhibe eden benziliden rodaninler. ....	4
Şekil 1.4. Antifungal aktiviteye sahip rodaninler. ....	9
Şekil 1.5. HCV NS3 Proteazın Rodanin Merkezli İnhibitörleri .....	10
Şekil 1.6. 5-Olefin sübtitüe rodaninlerin sentez yöntemleri.....	13
Şekil 1.7. 5-İmino sübtitüe rodaninlerin sentez yöntemleri .....	13
Şekil 3.1. Başlangıç bileşiklerinin sentez metodu. ....	17
Şekil 3.2. Bileşik 20 nin iki farklı yoldan sentezi. ....	23
Şekil 4.1. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	27
Şekil 4.2. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	27
Şekil 4.3. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğinin IR spektrumu ...	28
Şekil 4.4. Bileşik 1'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	30
Şekil 4.5. Bileşik 1'in <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	30
Şekil 4.6. Bileşik 1'in IR Spektrumu.....	31
Şekil 4.7. Bileşik 2'nin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	32
Şekil 4.8. Bileşik 2'nin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	33
Şekil 4.9. Bileşik 2'nin IR Spektrumu.....	33
Şekil 4.10. Bileşik 3'ün <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	34
Şekil 4.11. Bileşik 3'ün <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	35
Şekil 4.12. Bileşik 3'ün IR Spektrumu.....	35
Şekil 4.13. Bileşik 4'ün <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	36
Şekil 4.14. Bileşik 4'ün <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	37
Şekil 4.15. Bileşik 4'ün IR Spektrumu.....	37
Şekil 4.16. Bileşik 5'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	39
Şekil 4.17. Bileşik 5'in <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	39
Şekil 4.18. Bileşik 5'in IR Spektrumu.....	40
Şekil 4.19. Bileşik 6'nın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	41
Şekil 4.20. Bileşik 6'nın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu .....	41

<b>Şekil 4.21.</b> Bileşik <b>6</b> 'nın IR Spektrumu.....	42
<b>Şekil 4.22.</b> Bileşik <b>7</b> 'nin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	43
<b>Şekil 4.23.</b> Bileşik <b>7</b> 'nin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	44
<b>Şekil 4.24.</b> Bileşik <b>7</b> 'nin IR Spektrumu.....	45
<b>Şekil 4.25.</b> Bileşik <b>8</b> 'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	46
<b>Şekil 4.26.</b> Bileşik <b>8</b> 'in <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	47
<b>Şekil 4.27.</b> Bileşik <b>8</b> 'in IR Spektrumu.....	48
<b>Şekil 4.28.</b> Bileşik <b>9</b> 'un <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	49
<b>Şekil 4.29.</b> Bileşik <b>9</b> 'un <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	49
<b>Şekil 4.30.</b> Bileşik <b>9</b> 'un IR Spektrumu.....	50
<b>Şekil 4.31.</b> Bileşik <b>10</b> 'un <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	51
<b>Şekil 4.32.</b> Bileşik <b>10</b> 'un <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	51
<b>Şekil 4.33.</b> Bileşik <b>10</b> 'un IR Spektrumu.....	52
<b>Şekil 4.34.</b> Bileşik <b>11</b> 'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	53
<b>Şekil 4.35.</b> Bileşik <b>11</b> 'in <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	53
<b>Şekil 4.36.</b> Bileşik <b>11</b> 'in IR Spektrumu.....	54
<b>Şekil 4.37.</b> Bileşik <b>12</b> 'un <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	55
<b>Şekil 4.38.</b> Bileşik <b>12</b> 'un <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	56
<b>Şekil 4.39.</b> Bileşik <b>12</b> 'nin IR Spektrumu.....	57
<b>Şekil 4.40.</b> Bileşik <b>13</b> 'un <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	58
<b>Şekil 4.41.</b> Bileşik <b>13</b> 'un <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	59
<b>Şekil 4.42.</b> Bileşik <b>13</b> 'ün IR Spektrumu.....	59
<b>Şekil 4.43.</b> Bileşik <b>14</b> 'un <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	60
<b>Şekil 4.44.</b> Bileşik <b>14</b> 'ün <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	61
<b>Şekil 4.45.</b> Bileşik <b>14</b> 'ün IR Spektrumu.....	61
<b>Şekil 4.46.</b> Bileşik <b>15</b> 'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	62
<b>Şekil 4.47.</b> Bileşik <b>15</b> 'in <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	63
<b>Şekil 4.48.</b> Bileşik <b>15</b> 'in IR Spektrumu.....	63
<b>Şekil 4.49.</b> Bileşik <b>16</b> 'nın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	64
<b>Şekil 4.50.</b> Bileşik <b>16</b> 'nın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	65
<b>Şekil 4.51.</b> Bileşik <b>16</b> 'nın IR Spektrumu.....	66
<b>Şekil 4.52.</b> Bileşik <b>17</b> 'nin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	67
<b>Şekil 4.53.</b> Bileşik <b>17</b> 'nin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu.....	67
<b>Şekil 4.54.</b> Bileşik <b>17</b> 'nin IR Spektrumu.....	68

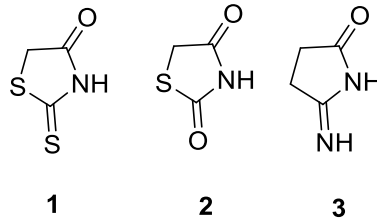
<b>Şekil 4.55.</b> Bileşik <b>18</b> 'in $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	69
<b>Şekil 4.56.</b> Bileşik <b>18</b> 'in $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	69
<b>Şekil 4.57.</b> Bileşik <b>18</b> 'in IR Spektrumu .....	70
<b>Şekil 4.58.</b> Bileşik <b>19</b> 'un $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	71
<b>Şekil 4.59.</b> Bileşik <b>19</b> 'un $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu.....	72
<b>Şekil 4.60.</b> Bileşik <b>19</b> 'un IR Spektrumu .....	73
<b>Şekil 4.61.</b> Bileşik <b>20</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	74
<b>Şekil 4.62.</b> Bileşik <b>20</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	75
<b>Şekil 4.63.</b> Bileşik <b>20</b> 'nin IR Spektrumu .....	75
<b>Şekil 4.64.</b> Bileşik <b>21</b> 'in $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	77
<b>Şekil 4.65.</b> Bileşik <b>21</b> 'in $^1\text{H}$ NMR(Hz) Spektrumu .....	78
<b>Şekil 4.66.</b> Bileşik <b>21</b> 'in $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	79
<b>Şekil 4.67.</b> Bileşik <b>21</b> 'in IR Spektrumu .....	79
<b>Şekil 4.68.</b> Bileşik <b>22</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	80
<b>Şekil 4.69.</b> Bileşik <b>22</b> 'nin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	81
<b>Şekil 4.70.</b> Bileşik <b>22</b> 'nin IR NMR Spektrumu.....	81

## TABLolar LİSTESİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo.1.1.</b> Rodaninlerin antibakteriyel aktivitesi. ....	3
<b>Tablo 1.2.</b> PBP'nin inhibitörleri .....	5
<b>Tablo 1.3</b> Rodaninlerin P99 ve TEM-1 enzimlerine karşı inhibitör aktiviteleri. ....	6
<b>Tablo 1.4.</b> Transkripsiyon inhibitörleri olarak temsili rodaninlerin yapı-aktivite ilişkileri. ....	7
<b>Tablo 1.5.</b> Şarbon İnhibitörleri .....	8
<b>Tablo 1.6.</b> Rodanin birimi içeren antimalaryal ajanlar.....	11
<b>Tablo 1.7</b> Antitümör aktiviteye sahip rodanin bileşikleri.....	12
<b>Tablo 3.1.</b> Sentezlenen bileşikler.....	18
<b>Tablo 3.2.</b> Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenmiş bileşikler.....	23
<b>Tablo 4.1.</b> Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Sonuçları.....	82

## GİRİŞ

Rodanin gibi dördüncü konum üzerinde bulunan karbonil grubu ile tiyazol halkası içeren beş üyeli heterosiklik moleküller ve bunların benzer yapıları olan 2,4-tiyazolidindion türevleri farmakolojik aktivitelerin geniş bir spektrumunu sunar. Geçtiğimiz yıllar içinde, rodaninler ve 2,4-tiyazolidindionlar güçlü bir antidiyabetik ajanlar olacağı ortaya çıkmıştır. Farmakolojik etkiye sahip Rodanin bileşiklerden bazıları, rosiglitazon, anglitazon, pioglitazon, troglitazonlar ve epalrestattır. Bir rodanin türevi olan epalrestat; aldoz redüktaz inhibitörüdür. Nöropati ve nefropati katarakt gibi diyabetik komplikasyonların tedavisi için piyasada satılmaktadır. Ne yazık ki, her iki ilaç sınıfları da genellikle kalp, karaciğer ve hematolojik toksisite ile bağlantılı yan etkilere sahiptirler. Bu nedenle, bunların yan etkilerinin azaltılması için yeni türevlerinin araştırılması gereklidir.



**Şekil 1.1.** Rodanin (1), tiyazol-2,4-dion (2) ve psodo-hidantoin (3).

Rodaninler ve analoglarının çeşitli biyolojik aktiviteleri 20. yüzyılın başından beri bilinmektedir. Rodaninlerin bu tarihten itibaren antibakteriyel, anti-mantar, anti-viral, anti-malarya, böcek öldürücü, herbisit, antitümör, antiinflamatuvar ve kardiyotonik aktivitelere sahip oldukları rapor edilmiştir. Bu bilgiler ışığında Rodanin türevlerinin sentezi ve biyo-aktivite testleri önemli bir araştırma alanıdır. Biz bu tez çalışması ile çeşitli rodaninlerin sentez metoduna yeni bir açılım getirmeyi amaçladık.

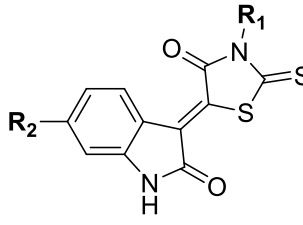
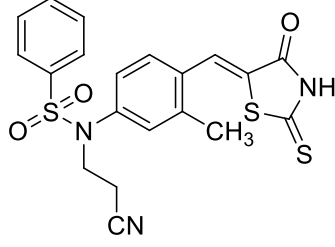
# 1. RODANİNLERİN ÖNEMİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ

Son zamanlarda rodaninlerin biyolojik aktiviteleriyle ilgili kapsamlı bilimsel makaleler yayınlanmıştır. Bu konudaki literatür bilgisi ilgili derleme [1] temel alınarak yapıldı.

## 1.1. Rodaninlerin Antibakteriyel Aktiviteleri

Şu anda bilinen bakterilerin antibiyotik direnci halk sağlığı uzmanları için önemli bir sorun haline gelmiştir ve genellikle daha önce keşfedilmemiş hedeflere yönelik yeni etkili antibakteriyel ajanları keşfetmeye acil ihtiyaç duyulmaktadır [2]. Rodaninlerin antimikrobiyal etkisi 50 yıldan beri bilinmektedir ve bu heterohalkayı taşıyan antibakteriyel maddelerle ilgili tasarım için çeşitli girişimler oluşturmuştur. **4-9** Bileşiklerinin sentezi ve antibakteriyel analizi bizlere önemli ipuçları sağlamıştır. Bileşik **4-9** *S. Aureus* (inhibisyon bölgesi= 4,1-5,6 mm) ile *E. Coli* (inhibisyon bölgesi= 8,1-8,4 mm) ye karşı güçlü aktivite sergilemiştir [3]. Bileşik **4**, aynı zamanda bir A sınıfı ve C sınıfı  $\beta$ -laktamaz inhibitörü gibi yüksek verimli tarama teknikleri ile tanımlandı [4]. Tablo 1.1’de görülen Rodanin türevi **10** ve bunun metal kompleksleri de *S. Aureus* (MIC=200  $\mu$ g/ mL) ve *P. aeruginosa* (MIC=200  $\mu$ g/ mL) karşı aktif, *B. subtilis* (MIC>200  $\mu$ g/ mL) ve *E. Coli* (MIC>200  $\mu$ g/ mL)’ye karşı zayıf bir aktiviteye sahiptir [5].

**Tablo 1.1.** Rodaninlerin antibakteriyel aktivitesi.

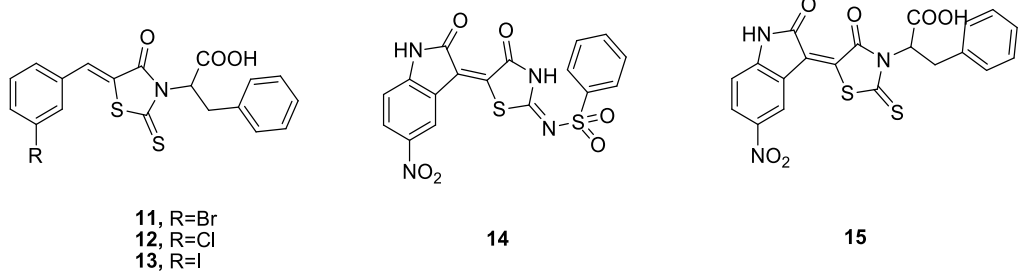
Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	İnhibisyon bölgesi (mm) <sup>a</sup>	
			E. coli	S. aureus
 4-9				
 10				
4	H	H	4.1	8.1
5	H	Br	5.5	8.2
6	H	CH <sub>3</sub>	4.5	8.2
7	CH <sub>3</sub>	H	5.0	8.1
8	CH <sub>3</sub>	Br	5.6	8.3
9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5.1	8.4

<sup>a</sup> İnhibisyon bölgesi standart olarak straptomisin kullanılarak bir konsantrasyonda agar ortam içinde 100 µg/disk disk difüzyon yöntemi ile belirlendi [5].

Rodanin esaslı bileşiklerin çoğu, bakteriye özgü özel enzimler hedef alınarak sentezlenmiştir. Çeşitli bakteriyel enzimler ve bunların antibakteriyel inhibitör aktiviteleri aşağıda tarif edilmiştir.

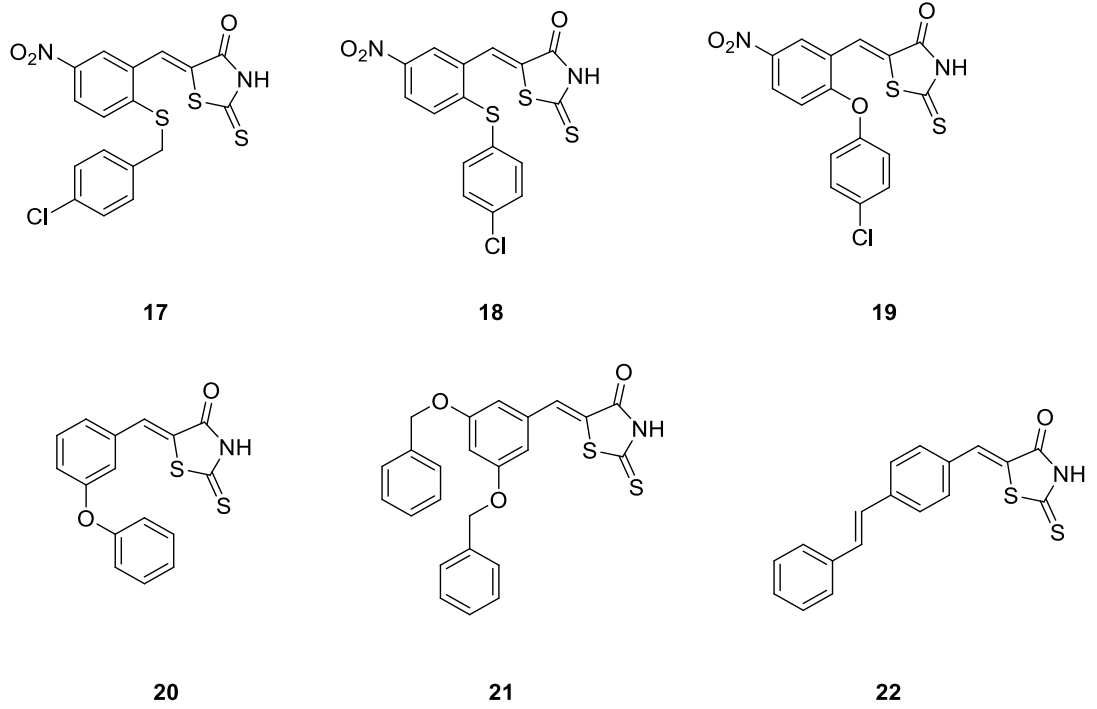


UDP-Galaktopiranoz Mutaz (UGM) İnhibitörü olarak bazı rodaninler (**11-15**) incelenmiştir.



**Şekil 1.2.** UGM İnhibitörleri [6-7].

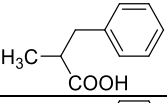
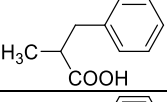
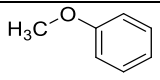
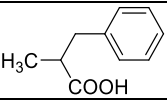
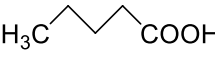
UDP-N-asetil muromoil-L-Alanin Sentetaz (MurC) inhibitörleri olarak aşağıdaki bileşikler (Şekil 1.3) incelenmiş ve yapı aktivite ilişkisi rapor edilmiştir [8].



**Şekil 1.3.** MurC sentetazı inhibe eden benziliden rodaninler.

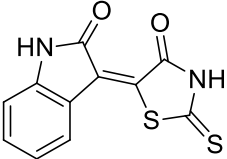
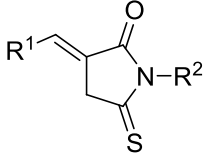
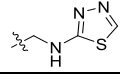
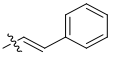
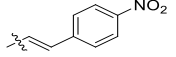
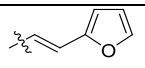
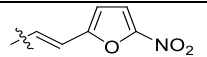
Penisilin-bağlayıcı proteinlerin inhibitörleri (PBP) olarak Tablo 1.2'deki bileşikler çalışılmıştır. İlgili inhibisyon değerleri aşağıdaki gibidir [9].

**Tablo 1.2.** PBP'nin inhibitörleri

Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MIC ( $\mu$ M)		
				PBP 2XS	MRSA	PRSP	VR E
<b>23</b>	-Cl	-H		4	1	>200	1
<b>24</b>	-CF <sub>3</sub>	-H		4	4	>200	4
<b>25</b>	-H			2	2	>200	4
<b>26</b>	-Cl	-H		39	12	>200	12

Bazı Rodanin bileşikleri P99 ve TEM-1 inhibitörü olarak etkin olduğu rapor edilmiştir (Tablo 1.3) [4].

**Tablo 1.3.** Rodaninlerin P99 ve TEM-1 enzimlerine karşı inhibitör aktiviteleri.

				
4		27-34		
Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)	
			P99	TEM-1
4			2.6	8.7
27	Fenil	Etil	240	432
28	Fenil		246	138
29	2-nitrofenil	H	290	>700
30	4-nitrofenil	H	43	>700
31		H	76	>700
32		H	4.2	100
33		H	62	100
34		H	0.45	100

Tablo 1.4'te görülen birçok Rodanin türevi DNAP enziminin baskılanması amacıyla test edilmiştir. Yapı-aktivite bağıntısı açıklanmıştır [10,11].

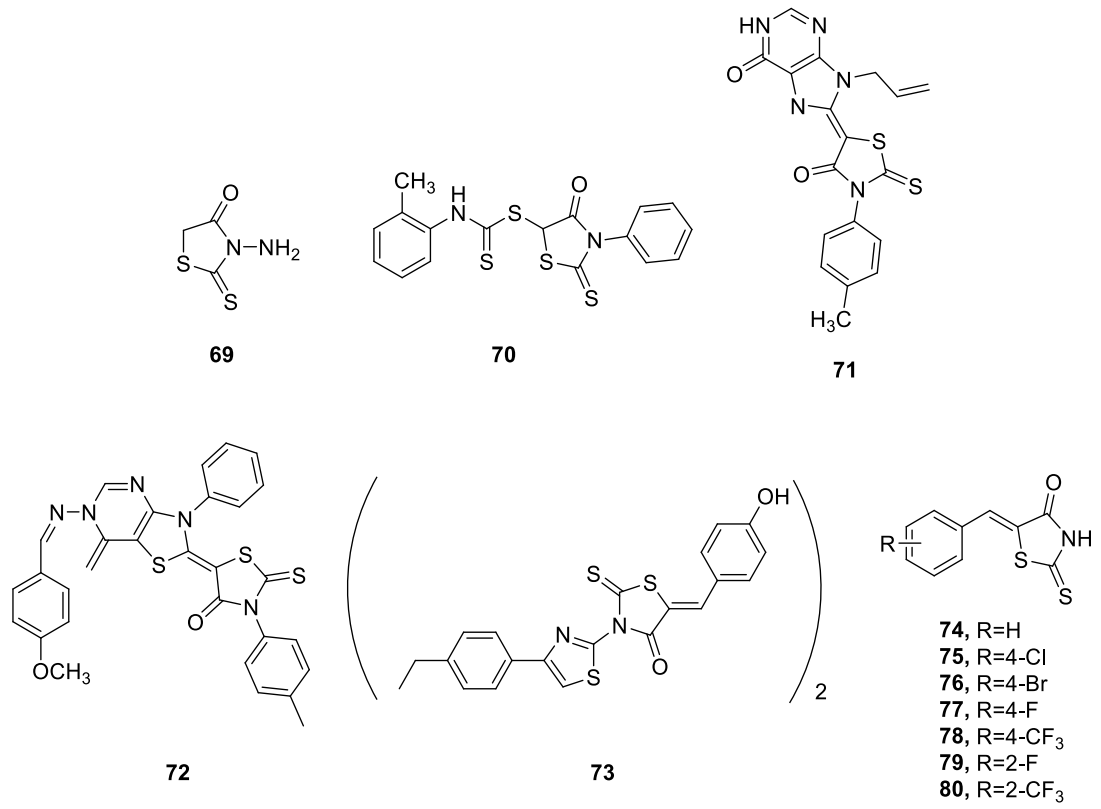
**Tablo 1.4.** Transkripsiyon inhibitörleri olarak temsili rodaninlerin yapı-aktivite ilişkileri.

Bileşik	R	10 $\mu$ M (%)’de transkripsiyon inhibisyonu	<i>S. epidermidis</i> <sup>a</sup> MIC ( $\mu$ M/mL)	<i>E. coli</i> tolC <sup>b</sup> MIC ( $\mu$ g/mL)
35	3-COOH	102 $\pm$ 12	12.5	6.25
36	4-COOH	98 $\pm$ 9	3.13	12.5
37	-H	46 $\pm$ 14	100	3.13
38	3-Cl	76 $\pm$ 10	100	12.5
39	4-Cl	84 $\pm$ 5	12.5	3.13
40	3-Cl, 4-COOH	100 $\pm$ 13	6.25	25.0
41	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	68 $\pm$ 7	25.0	12.5
42		100 $\pm$ 7	25.0	50.0
43	-H	82 $\pm$ 12	100	100
44	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	75 $\pm$ 8	100	100

<sup>a</sup>*S. epidermidis* CIP 105777. <sup>b</sup>*E. coli* tolC CGSC 5633.

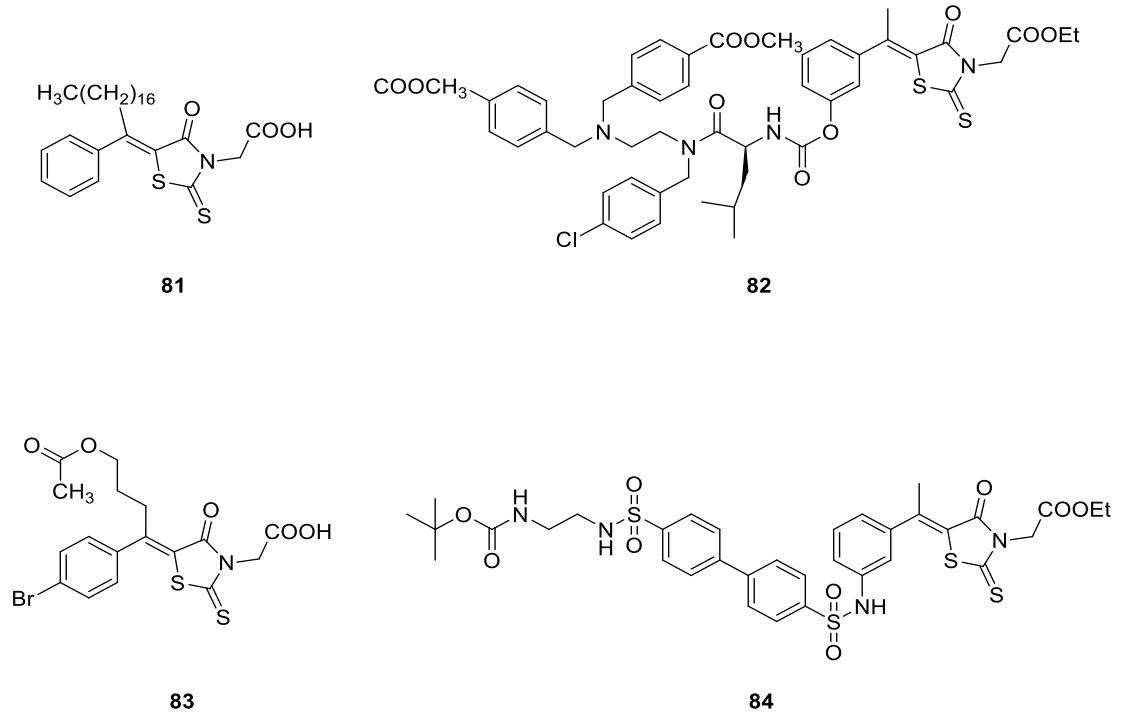
Şarbon hastalığının tedavisinde kullanım amacıyla bazı rodanin türevleri sentezlenmiş ve uygun enzimler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. İlgili bileşikler ve IC<sub>50</sub>( $\mu$ M) değerleri Tablo 1.5’te görülmektedir [12,13].





**Şekil 1.4.** Antifungal aktiviteye sahip rodaninler.

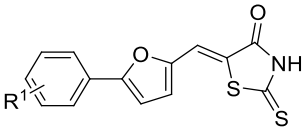
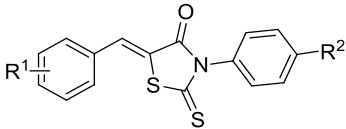
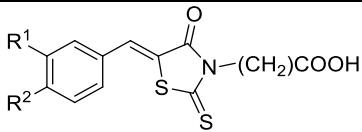
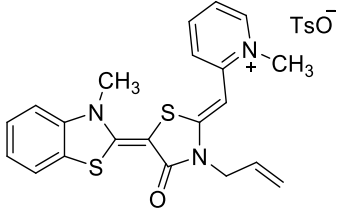
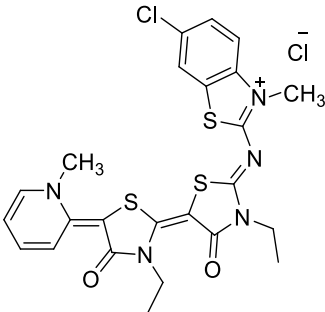
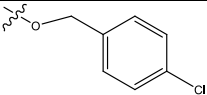
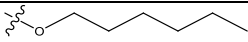
Bileşik **81-84**'ün (Şekil 1.5) antiviral etkilere sahip olduğu açıklanmıştır [15-17].



**Şekil 1.5.** HCV NS3 Proteazın Rodanin Merkezli İnhibitörleri

Rodanin türevlerinin antimarialiyal aktivitesi de çalışılmıştır [18]. **85-92**'nolu rodanin türevlerinin ilgili aktivitesi Tablo 1.6'de görülmektedir.

**Tablo 1.6.** Rodanın birimi içeren antimalarial ajanlar.

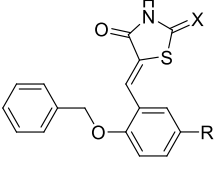
					
85-86		87-90		91-92	
					
93		94			
Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)	Ki <sup>a</sup> (μM)	Ki <sup>b</sup> (μM)
85	2,3-di-Cl		0.87	0.48	0.56
86	3,4-di-Cl		0.98	0.51	0.63
87	3,4-di-OH	-H	0.035	0.0042	0.032
88	4-OCH <sub>3</sub>	-OH	10.0	8.7	9.1
89	4-CHO	-OCH <sub>3</sub>	12.5	13.2	14.4
90	2,4-di-Cl	-OH	25.0	-	-
91	-OCH <sub>3</sub>		6.5	5.1	5.4
92	-OCH <sub>3</sub>		7.0	6.6	7.3

<sup>a</sup> krotonil-CoA ile ilgili, <sup>b</sup> NADH ile ilgili

Bu çalışmalara ilave olarak antitümör aktiviteye sahip Rodaninler'de rapor edilmiştir. Bu bileşikler ve etkinlik değerleri Tablo 1.7'de görülmektedir [19,20].



**Tablo 1.7** Antitümör aktiviteye sahip rodanin bileşikleri

 95-102					
Bileşik	X	R	Ca <sup>2+</sup> salınımı <sup>a</sup>	eIF2 $\alpha$ <sup>b</sup> fosforilasyonu	GI <sub>50</sub> ( $\mu$ M) <sup>c</sup>
95	S	-Cl	+	1.76 $\pm$ 0.48	5 $\pm$ 1
96	S	-F	+	5.02 $\pm$ 1,1	9 $\pm$ 2
97	S	-CH <sub>3</sub>	+	4.15 $\pm$ 1,55	6 $\pm$ 1
98	S	-Br	+	1.40 $\pm$ 0,04	7 $\pm$ 2
99	S	-NO <sub>2</sub>	+	3.49 $\pm$ 0,15	5 $\pm$ 1
100	O	-Cl	+	4.52 $\pm$ 1,82	5 $\pm$ 1
101	O	-Br	+	4.05 $\pm$ 1,5	5 $\pm$ 1
102	O	t-Bu	+	6.98 $\pm$ 1,35	2 $\pm$ 1

<sup>a</sup> klotrimazol bir pozitif kontrol olarak kullanıldı.

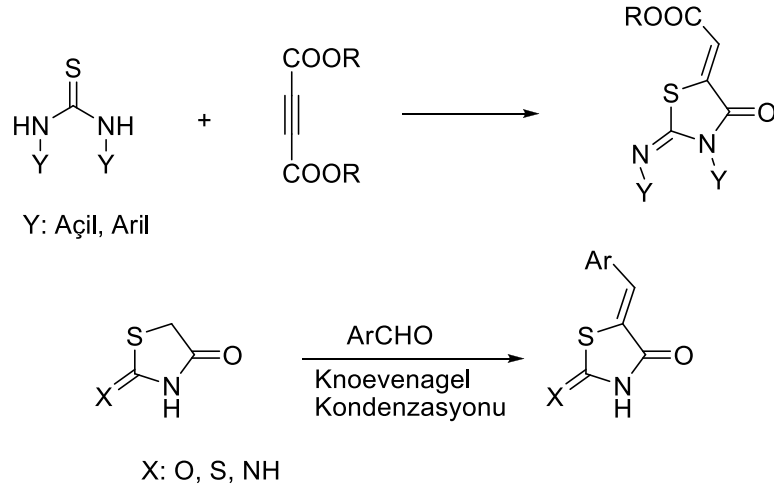
<sup>b</sup> fosforlu eIF2 $\alpha$  toplam normalize DMSO eIF2 $\alpha$  oranı. Sonuçlar, sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak troglitazon ve DMSO kullanılarak, üç tespitlerin ortalama  $\pm$  SD olarak gösterilmiştir.

<sup>c</sup> Konsantrasyonu, % 50 hücre çoğalmasını inhibe etmek için gerekli. Sonuçlar, sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak troglitazon ve DMSO kullanılarak, üç tespitlerin ortalama  $\pm$  SD olarak gösterilmiştir.

## 1.2. Rodanin Türevlerin Sentez Yöntemleri

### 1.2.1. 5-Olefin Süstitüe Rodaninlerin Sentez Yöntemleri

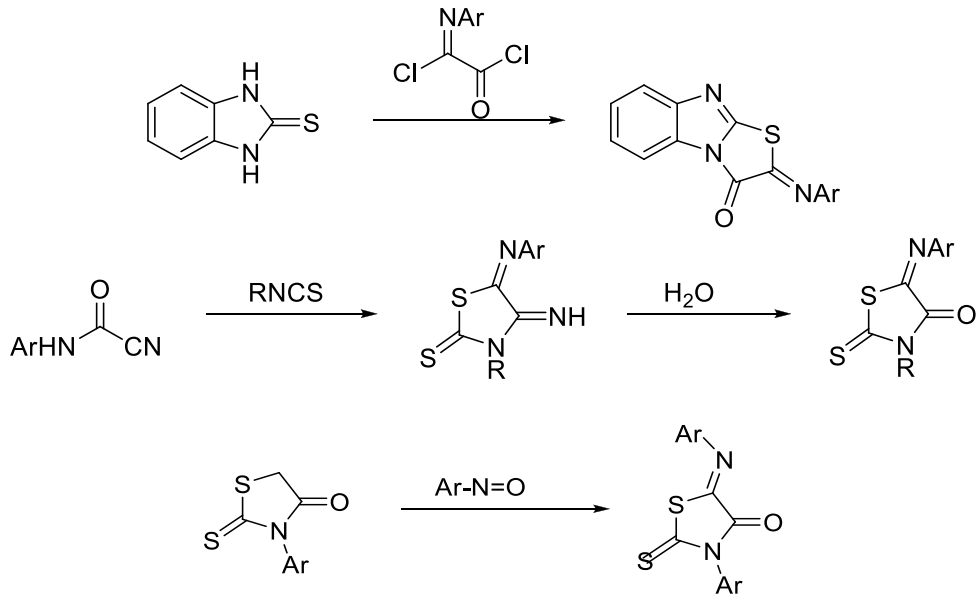
1,3-tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin aldehitlerle Knoevenagel Kondenzasyonu, genellikle trietilamin ya da piperidin gibi bir bazla çözücü içerisinde Şekil 1.6.'da görüldüğü gibi sentezlenir. Açıl metilen Rodanin türevlerinin sentezi ise, dialkilasetilendikarboksilatların çeşitli tiyöüre veya ditiyokarbamatlarla halkalaşmasını temel alır. Ancak bu metot, az sayıdaki asetilen türevlerinin bilinmesi nedeniyle oldukça sınırlıdır [21-23].



**Şekil 1.6.** 5-Olefin süstitüe rodaninlerin sentez yöntemleri.

### 1.2.2. 5-İmino Süstitüe Rodaninlerin Sentez Yöntemleri

5-aril ya da 5-alkilimino süstitüe rodaninler üç metotla hazırlanmıştır [24-26]. Bu metotlar Şekil 1.7.'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.7.** 5-İmino süstitüe rodaninlerin sentez yöntemleri

## **2. MATERYAL VE METOD**

### **2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Deneylerimizde kullanılan reaktifler ve çözücüler, Merck , Aldrich, Fluka ve Sigma firmalarından alınmıştır ve yüksek saflıktadırlar. Çözücü ve reaktifler saflaştırma işlemleri uygulanmadan kullanılmıştır.

### **2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar**

Deneyler sırasında kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

- 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,
- Nüve marka FN-500 model etüv (300°C),
- Camag marka ince tabaka kromatogram lambası (254/366 nm),
- DC Alufolien Kiesegel 60 F 254 Merck TLC levhaları.
- Edwards marka vakum pompası

### **2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar**

Kimyasal reaksiyonların optimizasyonunu belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreler göz önüne alınarak, en uygun reaksiyon parametreleri tespit edilmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip ve kontrol edilmiştir. Elde edilen ürünlerin saflığı, elementel analiz sonuçlarına göre % 0,030 kadar sapma normal kabul edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR tekniklerinden faydalanılmıştır.

Elementel analizler ve IR deneyleri, Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, NMR analizleri Erciyes Üniversitesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1. Başlangıç bileşiklerinin sentezi

Yeni Rodanin analoglarının sentezinde kullanılacak olan 1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşikleri amonyum ditiyokarbamatlardan ve tiyoüre türevlerinden elde edilebilmektedir.

##### 3.1.1. Amonyum ditiyokarbamatların Sentezi

Aminler CS<sub>2</sub> ile amonyak çözeltisi varlığında amonyum ditiyokarbamatları oluşturmuştur. Reaksiyon sonunda amonyum tuzları çökmüştür. Süzülerek ayrılan tuzlar açık havada ve karanlık bir ortamda oda sıcaklığında bir gece kurutulmuştur. Sıcakta veya uzun süre bekletildiğinde bozulan karbamat türevleri deneyler için taze hazırlanmıştır. İlgili reaksiyon Şekil 3.1.'deki gibidir.

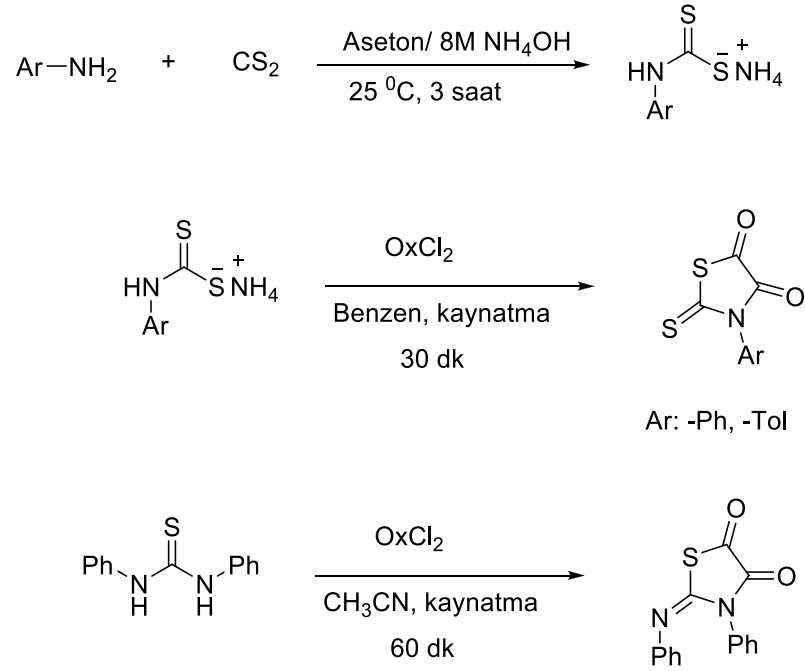
##### 3.1.2. 3-Aril-2-thiokso-1,3-tiyazolidin-4,5-dion ve 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiklerinin sentezi.

Amonyumditiyokarbamatlar benzende okzalil klorürle [27], N,N'-difeniltiyoüre ise asetonitrilde okzalil klorürle ısıtılmak suretiyle [28] uygun tiyazol-4,5-dion türevlerini oluştururlar. İlgili reaksiyon Şekil 3.1.'de mevcuttur.

3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğinin spektroskopik analizleri yapılmıştır. CDCl<sub>3</sub> ile yapılmış <sup>1</sup>H NMR spektrumunda, 7.01 ile 7.66 ppm arasında Ar-H protonları gözlenmiştir.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda, 179.89 ve 157.09 ppm de tiyazol halkasına ait C=O karbonları gözlenmiştir. Kükürt atomuna bağlı C-atomu daha düşük alanda rezonans olmuştur. PhN=C grubu karbon atomu ise 146.29 ppm de gözlenmiştir. Bu sinyaller dışında fenil halkasına ait C=C atomları 120.63 – 145.15 aralığında ortaya çıkmıştır.

İlgili bileşiğin IR spektrumunda, 3061 cm<sup>-1</sup>'de aromatik C-H gerilme titreşimleri görülmüştür. 1770, 1759, 1725, 1644 cm<sup>-1</sup>'de görülen bantlar C=N, C=S, C=O yapılarına aittir.



**Şekil 3.1.** Başlangıç bileşiklerinin sentez metodu.

### 3.2. 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion Türevlerinin Wittig Reaksiyonları.

1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevleri, benzende Tablo 3.1.'de görüldüğü sürelerde Wittig reaktifleri ile kaynatıldığında kükürt atomuna komşu karbonil karbonundan olefin ve imino grupları ile türevlendirilmiştir.

Reaksiyonlar çoğunlukla 30 dakika içerisinde tamamlanırken sadece süksinimid türevi olan Wittig reaktifi 3 saat kadar sürede reaksiyon vermiştir. Bu durum wittig reaktifinin reaksiyon çözücüsündeki çözünürlüğünün az olmasından kaynaklanmaktadır. Reaksiyonların tamamlanması TLC ile takip edilerek karar verilmiştir.

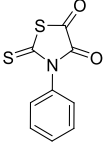
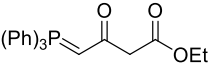
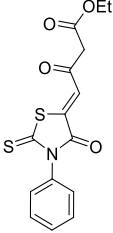
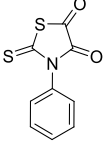
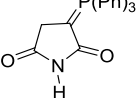
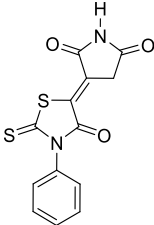
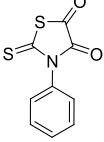
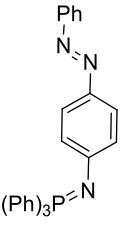
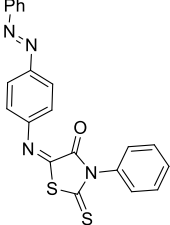
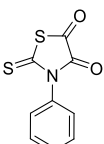
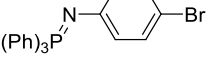
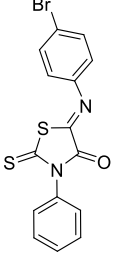
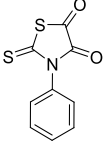
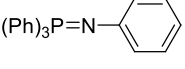
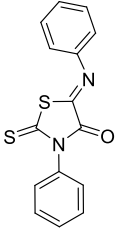
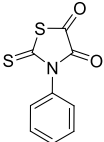
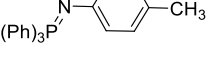
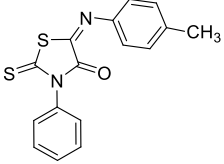
Reaksiyonların tamamlanmasına müteakip, çözücüler döner-buharlaştırıcılardan ayrıldıktan sonra kalan yağmsı kalıntılara Tablo 3.1.'de verilen kristallendirme vasıtaları yeterince eklenerek katı saf ürünler elde edilmiştir. Reaksiyonların yan ürünü olan trifenilfosfinoksit bu kristallendirme vasıtaları ile ham üründen uzaklaşmıştır. Elde edilen katı ürünler kurutulduktan sonra tartılarak verimleri hesaplanmıştır.

TLC deneyleri, reaksiyon ürünleri muhtemel iki stereo izomerlerden sadece birinin oluştuğunu göstermektedir. NMR analizleri de bu durumu ispatlamaktadır. Bu sonuçlar tepkimenin stereo-seçici olarak meydana geldiğini gösterir.

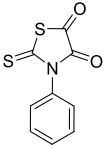
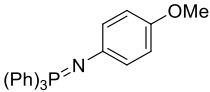
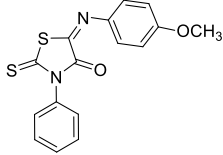
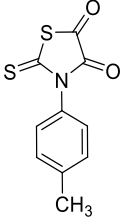
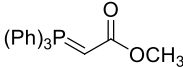
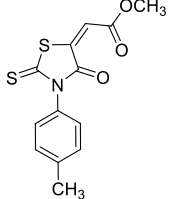
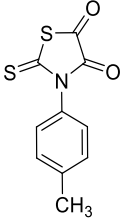
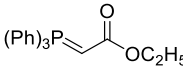
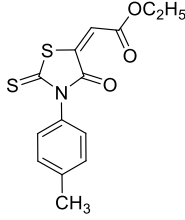
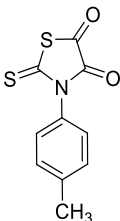
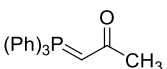
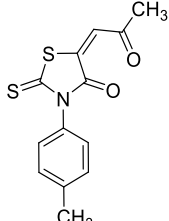
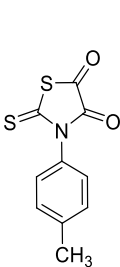
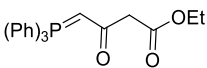
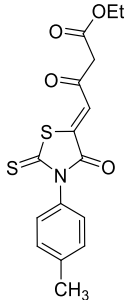
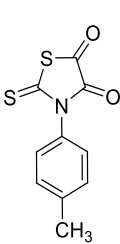
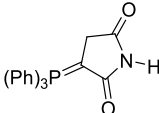
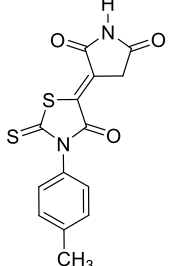
Buna ilave olarak tiyazolidin bileşiklerinin içerdiği iki karbonil grubundan sadece biri üzerinden tepkimelerin meydana geldiği de anlaşılmaktadır. Bu durum ilgili reaksiyonların aynı zamanda regio-seçici olduğuna işaret eder.

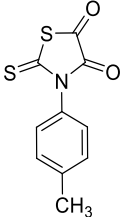
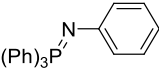
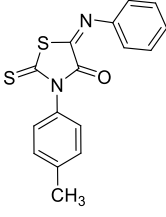
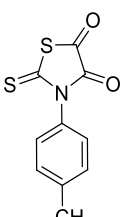
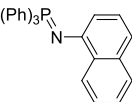
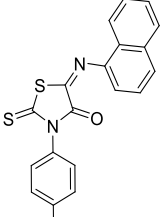
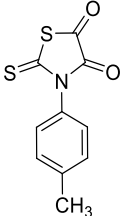
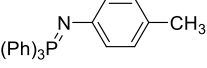
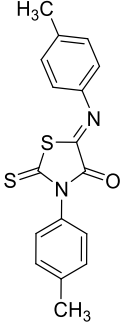
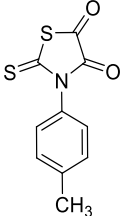
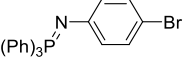
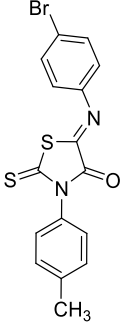
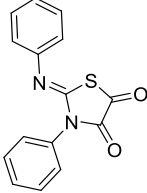
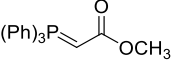
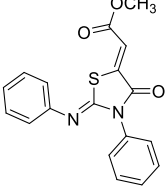
**Tablo 3.1.** Sentezlenen bileşikler

No	Substrat	Wittig Reaktifi	Ürün	Süre (dak)	Verim (%) <sup>a</sup>	EN (°C)
	X: C, N					
1				10	82 EtOH	169
2				10	78 MeOH	128
3				10	65 EtOH	192

4				10	76 MeCN	186
5				180	63 MeCN	262
6				10	68 EtOH	188
7				10	86 MeCN	139
8				10	73 2-PrOH	147
9				20	82 n-Hekzan	129



10				5	88 2-PrOH	171
11				10	82 MeOH	151
12				10	88 2-PrOH	122
13				10	61 MeOH	207
14				10	76 2-PrOH	188
15				60	75 Toluen	243

16				10	79 MeOH	126
17				10	61 MeOH	176
18				10	61 2-PrOH	196
19				10	69 MeOH	159
20				30	90 Siklo hekzan.	127 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Safaştırma işlemlerinden sonra hesaplanmıştır.

<sup>b</sup> Lit. [29]; 127 °C.

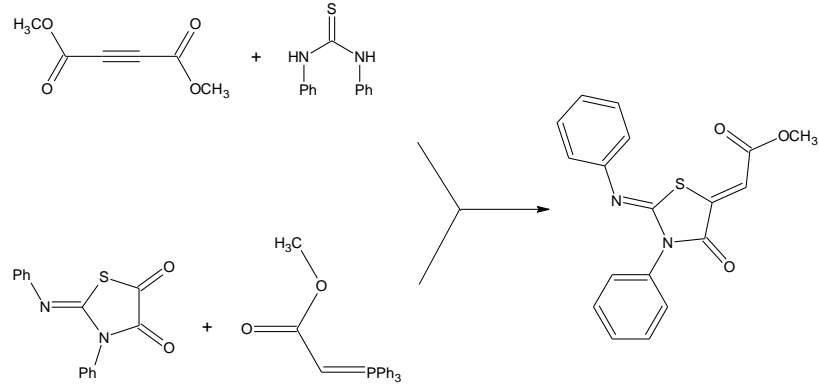
Örnek olarak **1** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde,  $\text{OCH}_3$  protonları 3.91 ppm de gözlenmiştir. Ayrıca 6.92 ppm'de görülen ve integrasyonu bir protona ait olan singlet sinyal metilen protonuna tasnif edilebilir ve ürünün Z-formunda meydana geldiğini gösterir. Diğer aromatik protonlar 7.25 – 7.76 ppm arasında gözlenmiştir ve integrasyonu beş proton ile uyumludur.

**1** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu da önerilen yapıyla uyumludur.  $\text{OCH}_3$  karbonu 52.99 ppm de gözlenmiştir.  $\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  (estere ait) ve  $\text{C}=\text{O}$  (halkaya ait) karbonlar sırası ile; 195.70, 166.22 ve 165.65 ppm'de görüldü. Metilen karbonu ise 117.03 ppm'de rezonans olmuştur.

Substrat olarak kullanılan tiyazolidin-4,5-dion türevlerine ait yaklaşık 180 ppm de rezonans olan  $\text{SC}=\text{O}$  karbonilinin, reaksiyonlarından sonra ürünlerin spektrumunda kaybolması, bununla birlikte substrata ait 150 ppm civarında rezonans olan  $\text{NC}=\text{O}$  sinyallerinin halen gözlenmesi tepkimelerin  $\text{SC}=\text{O}$  grubunda vuku bulunduğunu ispatlamaktadır.

**1** bileşiğinin IR spektrumu ATR yöntemi ile alınmıştır. Buna göre fonksiyonel gruplar ve bantların yerleri; 1723 ( $\text{COOMe}$ ), 1699 ( $\text{NC}=\text{O}$ ), 1610 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1346 ( $\text{C}=\text{S}$ )  $\text{cm}^{-1}$  şeklinde tasnifedilebilir.

**20** nolu bileşiğin daha önce farklı bir yöntemle sentezinin yapılmış olması ve bizim yöntemimizle elde edilen ile aynı bileşik olduğunun görülmesi yöntemimizi ve belirttiğimiz moleküler yapıları ayrıca ispatlamaktadır [29]. Şekil 3.2.'de bu yöntemler görülmektedir.



**Şekil 3.2.** Bileşik 20 nin iki farklı yoldan sentezi.

İmino grubu ile fonksiyonlandırılmış rodanın türevlerine örnek olarak **9**'nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR verileri incelendiğinde, reaksiyon sonucu yapıya iliştirilmiş tolil grubunun metil protonunun sinyali beklenildiği gibi 2.43 ppm de üç protona ait integrasyonla ortaya çıkmıştır. Aromatik protonlar ise çoklu pikler olarak 7.21-7.61 ppm aralığında (9 proton integrasyonlu) gözlenmiştir.

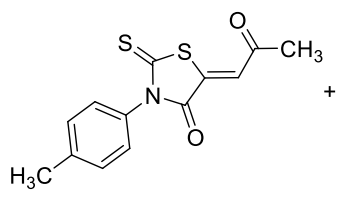
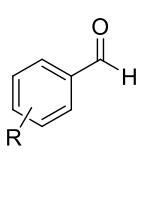
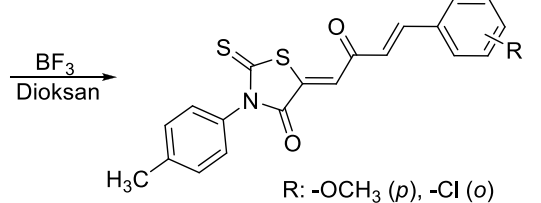
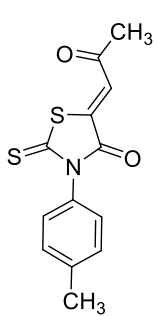
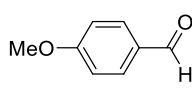
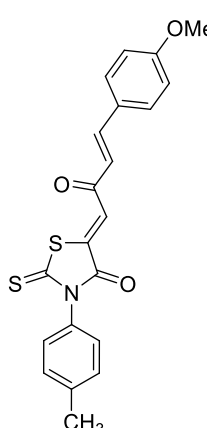
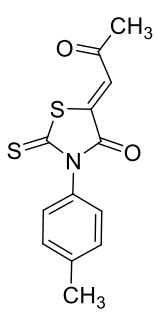
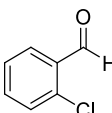
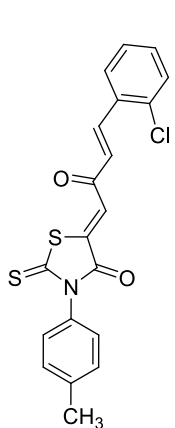
**9** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda da, metil karbonu 21.30 ppm de ortaya çıkmıştır. C=S karbonu; 192.08'de, halkaya ait N-C=O karbonu; 161.68'de ve C=N karbonu 145.60 ppm'de gözlenmiştir.

Diğer sentezlenmiş tüm ürünlerin spektroskopik verileri belirtilen yapılarla tam bir uyum içerisinde dir.

### **3.3. (5Z)-5-(2-oksopropiliden)-3-aril-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile türevlendirilmesi.**

Yeni tiyazolidin bileşiklerinin birkaç kalkan türevini sentezlemek amacıyla, **13** bileşiğini 4-metoksibenzaldehit ve 4-klorobenzaldehit ile  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$  katalizörlüğünde, dioksan çözücüsünde reaksiyona koyuldu.  $40^\circ \text{C}$ 'de 30 dk süren reaksiyonun sonunda reaksiyon balonuna 5 mL su ilave edilerek uygun rodanın kalkan türevleri çöktürülmüş ve kristallendirilmiştir. Reaksiyon denklemi ve bazı fiziksel verileri Tablo 3.2.' de verilmiştir.

**Tablo 3.2.** Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenmiş bileşikler

No	Substrat	Reaktant	Ürün	T (dk)	Verim (%)	E.N.
						
						R: -OCH <sub>3</sub> (p), -Cl (o)
<b>21</b>				30	66	173
					n-BuOH	
<b>22</b>				50	48	192
					2-PrOH	

Bileşik **21**'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumunda, OCH<sub>3</sub> protonları 3.89 ppm'de; tolil grubuna ait metil protonları 2.46 ppm'de ve Ar-H ve alifatik =CH protonları çoklu sinyaller olarak 7.83 – 6.92 ppm de ortaya çıkmıştır.

Bileşik **21**'ün <sup>13</sup>C NMR spektrumunda, OCH<sub>3</sub> karbonları 55.51 ppm'de; tolil grubuna ait metil karbonu 21.38 ppm'de rezonans olmuştur. C=S karbonu 190.00, iki C=O

grubu karbonları 187.14 ve 167.35 ppm de kaydedilmiştir. Aromatik ve alifatik C=C 162.57–114.72 ppm aralığında bulunmaktadır.

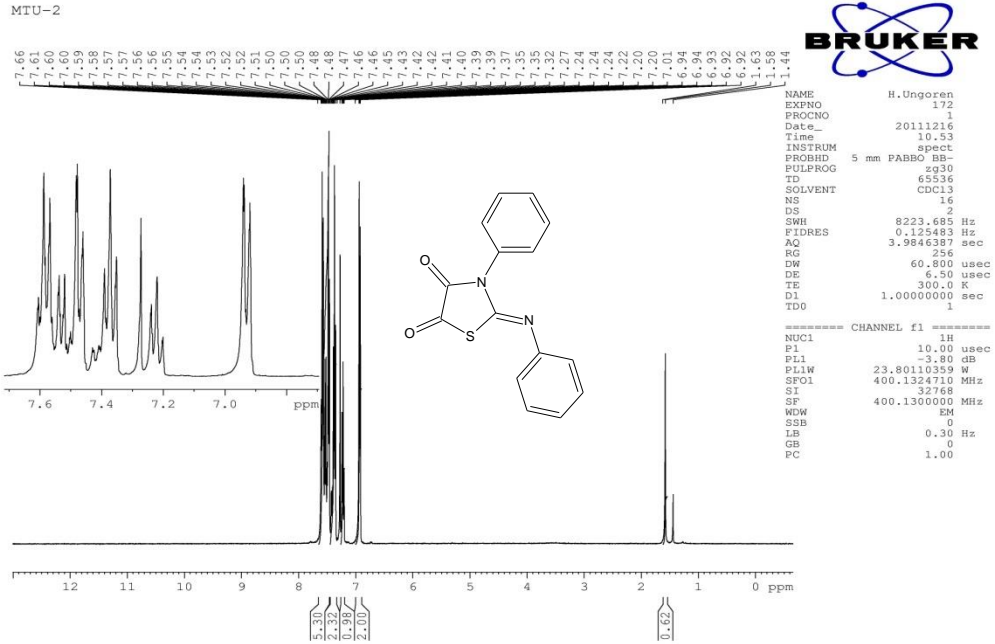
## 4. BULGULAR

### 4.1. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion'un Başlangıç Bileşiği Olarak Sentezi.

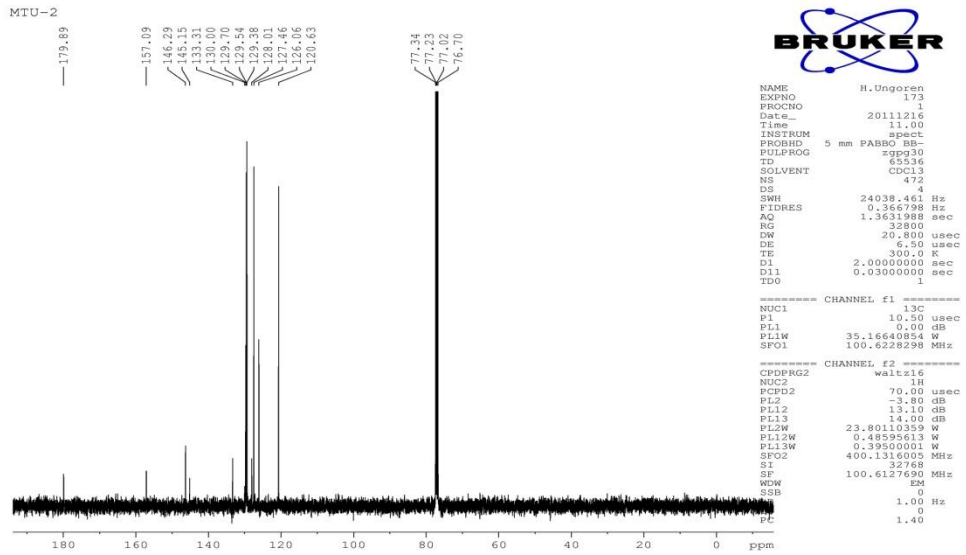
2.28 g. (10 mmol) N,N'-difeniltiyöre 60 mL asetonitril çözücüsünde reaksiyona koyuldu. Hızlıca karıştırılırken oda sıcaklığında bir damlatma balonu vasıtasıyla 1.27 g. (10 mmol) okzalil klorür yavaş yavaş ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamı 1 saat kaynatılarak karıştırıldı. Çözücüsü buharlaştırıldıktan sonra kalıntı sikloheksanda kristallendirildi.

3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.1.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.2.'de, IR spektrumu Şekil 4.3.'de görülmektedir.

Sarı kristaller; EN 169 °C; verim 2.12 g %75; FT-IR (ATR):  $\nu_{max} = 3064$  (Ar-H), 1759, 1728 (C=O), 1643 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.56–6.92 (m, 10H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 179.89 (S-C=O), 157.09 (N-C=O), 165.7 (N-C=O), 146.29 (C=N), 145.15, 133.31, 129.70, 129.54, 129.38, 127.46, 126.06, 120.63 (C=CH); Hesaplanan  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (282.3 g/mol)(%): C, 63.81; H, 3.57; N, 9.92; S, 11.36. Bulunan(%): C, 63.99; H, 3.65; N, 10.10; S, 11.48.

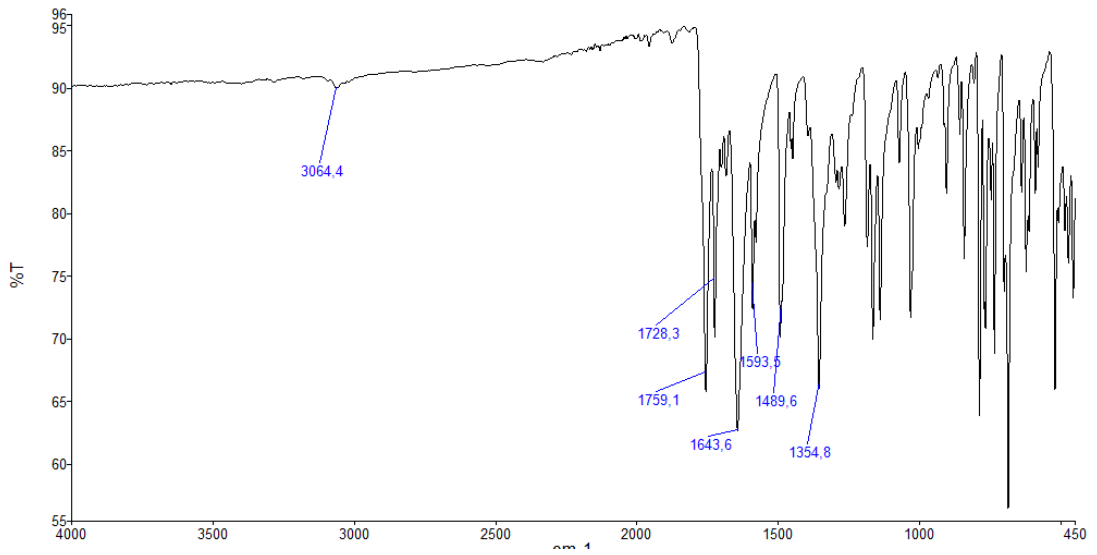
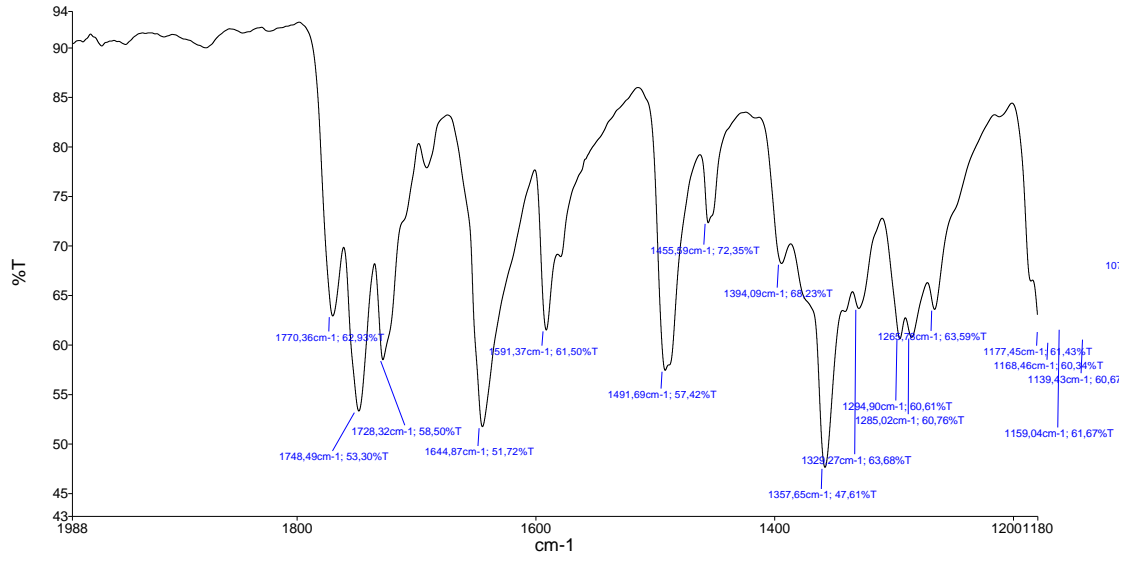


Şekil 4.1. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 4.2. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.





Şekil 4.3. 3-Fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğinin IR spektrumu.

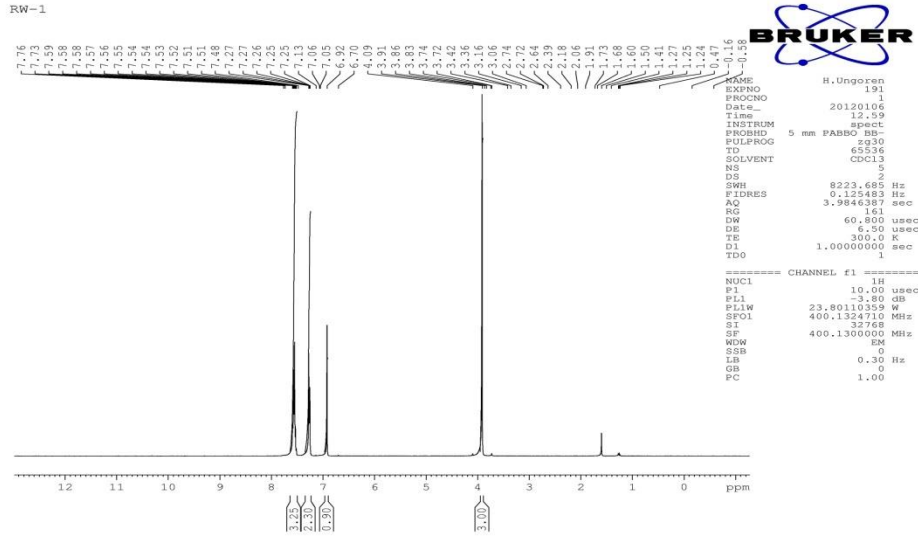
## 4.2. Tiyazolidin-4,5-dion Bileşiklerinin Wittig Reaksiyonları, Genel Prosedür.

1mmol tiyazolidin-4,5-dion bileşikleri 20 mL toluende ısıtılarak çözülür. 1mmol wittig reaktifi sıcak reaksiyon ortamına eklenir ve belirtilen sürelerde kaynatılır. Daha sonra çözücü buharlaştırılır. Kalıntıya kristallendirme çözücüsünden 2 mL ilave edilerek katılaştırılır. Süzülerek açık havada kurutulur.

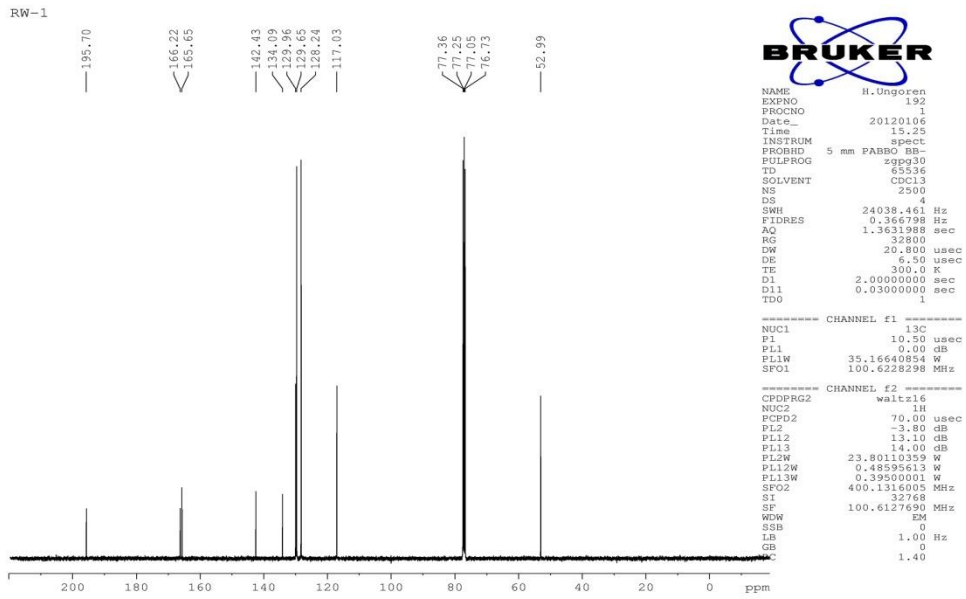
### 4.2.1. Metil (2Z)-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)asetat (1-RW1)

Sarı kristaller; EN 169 °C; verim 0.229 g %82; FT-IR (ATR):  $\nu_{max} = 1723$  (COOMe), 1699 (NC=O), 1610 (C=C), 1346 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.48–7.25 (m, 5H, Ar-H), 6.92 (s, 1H, C=CH), 3.91 (s, 3H, OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 195.7 (C=S), 166.2 (COOMe), 165.7 (N-C=O), 142.4, 130.0, 129.7, 128.2 (Ar-C), 134.1, 117.0 (C=CH), 53.0 (OMe); Hesaplanan  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_2$  (279.3 g/mol)(%): C, 51.60; H, 3.25; N, 5.01; S, 22.96. Bulunan(%): C, 51.71; H, 3.23; N, 4.91; S, 22.83%.

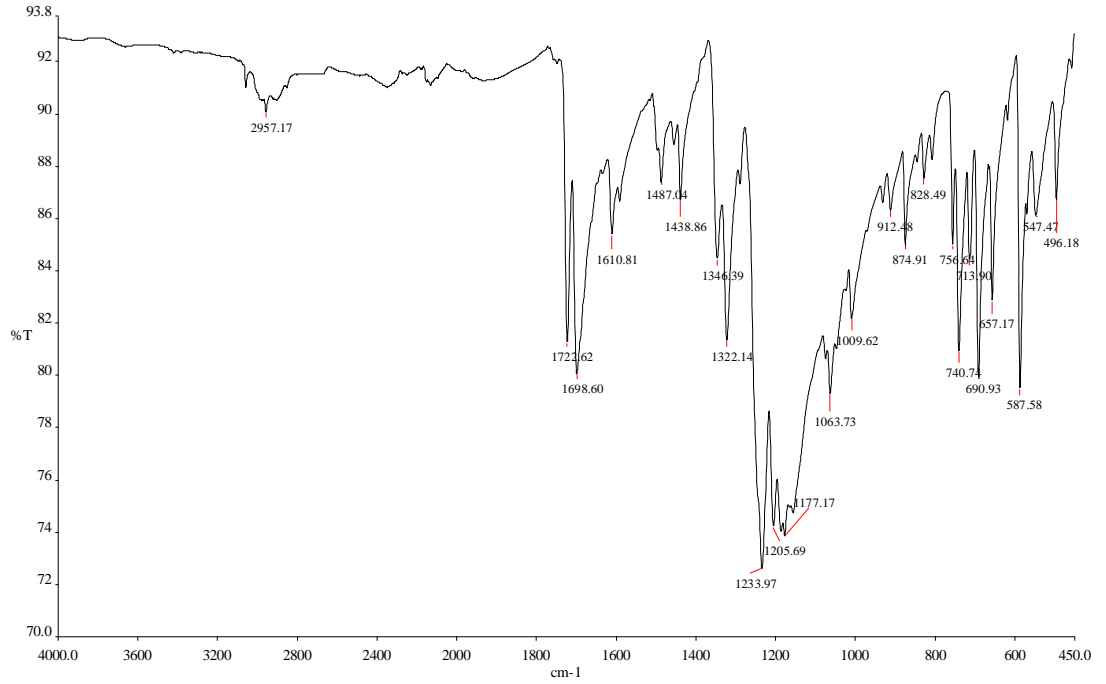
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.4.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.5.'de, IR spektrumu Şekil 4.6.'de görülmektedir.



Şekil 4.4. Bileşik 1'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 4.5. Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



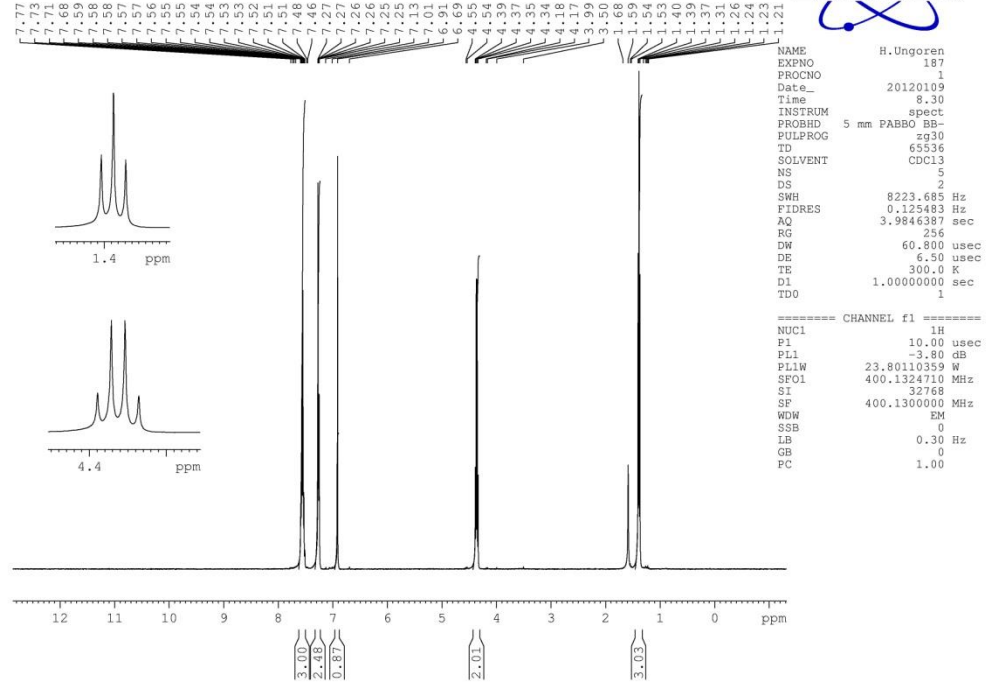
**Şekil 4.6.** Bileşik 1'in IR Spektrumu

#### 4.2.2. Etil (2Z)-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)asetat (2-RW2)

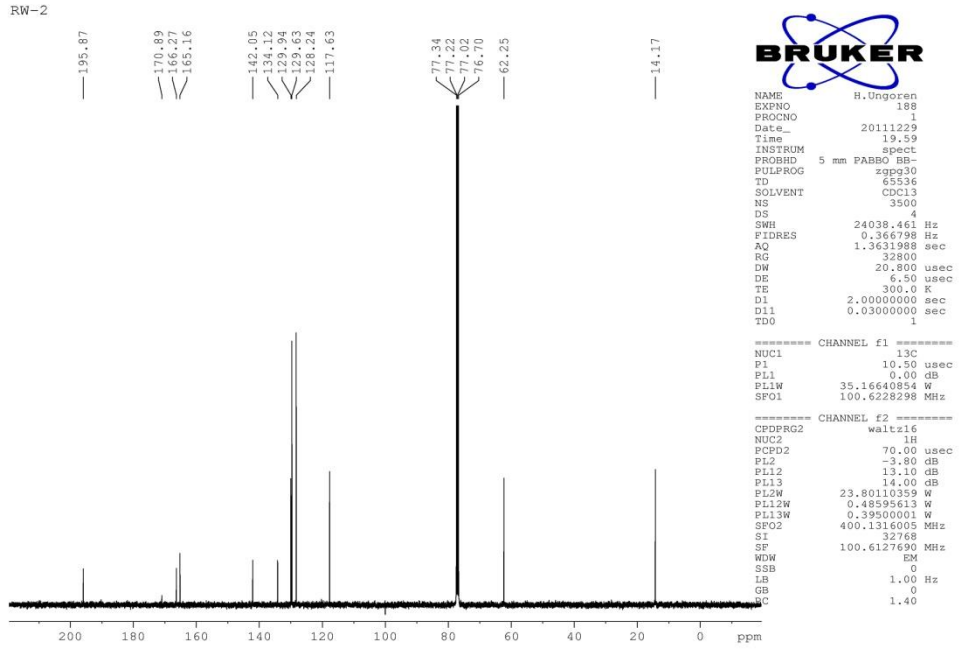
Sarı kristaller; EN 127–128 °C; verim 0.228 g %78; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1717 (COOEt), 1682 (NC=O), 1610 (C=C), 1350 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.48–7.25 (m, 5H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, C=CH), 4.36 (q, J = 7.12 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.40 (t, J = 7.12 Hz, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 195.9 (C=C), 166.3 (COOEt), 165.2 (N-C=O), 142.1, 130.0, 129.6, 128.2 (Ar-C), 134.1, 117.6 (C=CH), 62.3 (OCH<sub>2</sub>), 14.2 (Me); Hesaplanan  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$  (293.4 g/mol)(%): C, 53.22; H, 3.78; N, 4.77; S, 21.86. Bulunan(%): C, 53.41; H, 3.71; N, 4.61; S, 21.99.

$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.7.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.8.'de, IR spektrumu Şekil 4.9.'de görülmektedir.

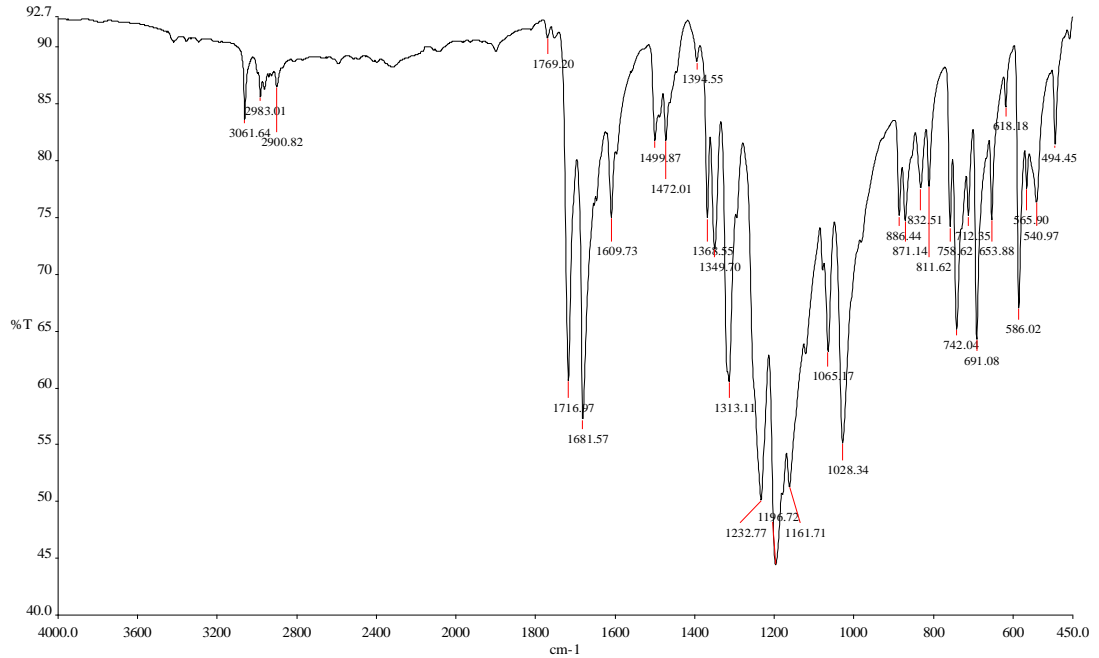
RW-2



Şekil 4.7. Bileşik 2'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.



Şekil 4.8. Bileşik 2'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.

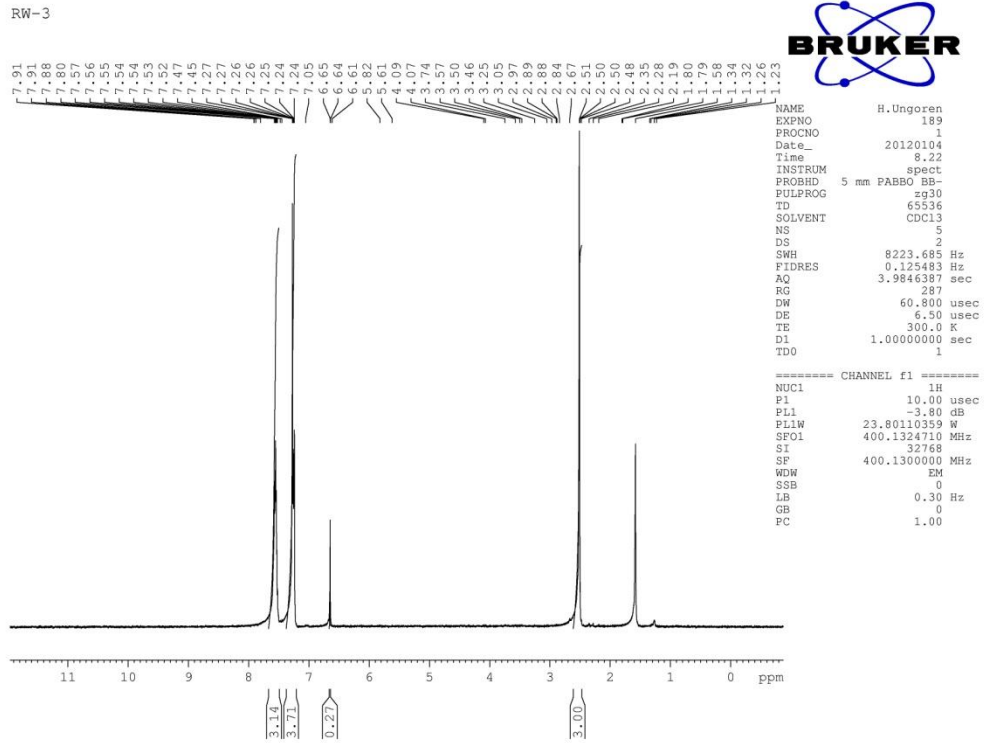


Şekil 4.9. Bileşik 2'nin IR Spektrumu.

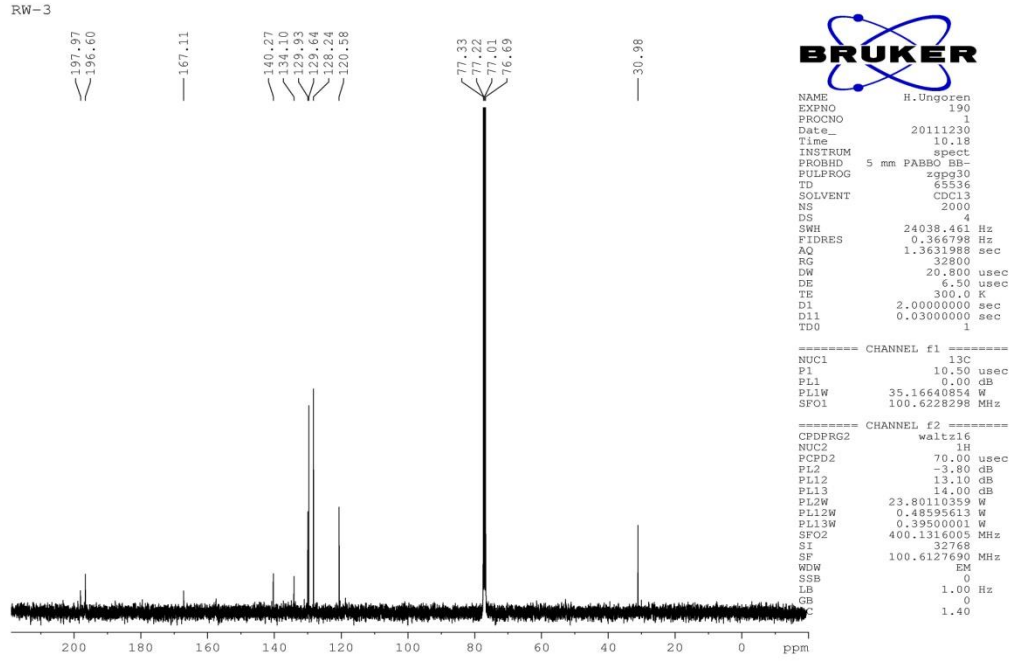
#### 4.2.3. (5Z)-5-(2-Oksopropiliden)-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (3-RW3)

Sarı kristaller; EN 192–193 °C; verim 0.171 g %65; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1709 (MeC=O), 1668 (NC=O), 1346 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.80–7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.05 (s, 1H, C=CH), 2.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 198.0 (MeC=O), 196.6 (C=S), 167.1 (N-C=O), 140.3, 130.0, 129.6, 128.2 (Ar-C), 134.1, 120.6 (C=CH), 31.0 (Me); Hesaplanan  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2$  (263.3 g/mol)(%): C, 54.73; H, 3.44; N, 5.32; S, 24.35. Bulunan(%): C, 54.60; H, 3.47; N, 5.39; S, 24.42.

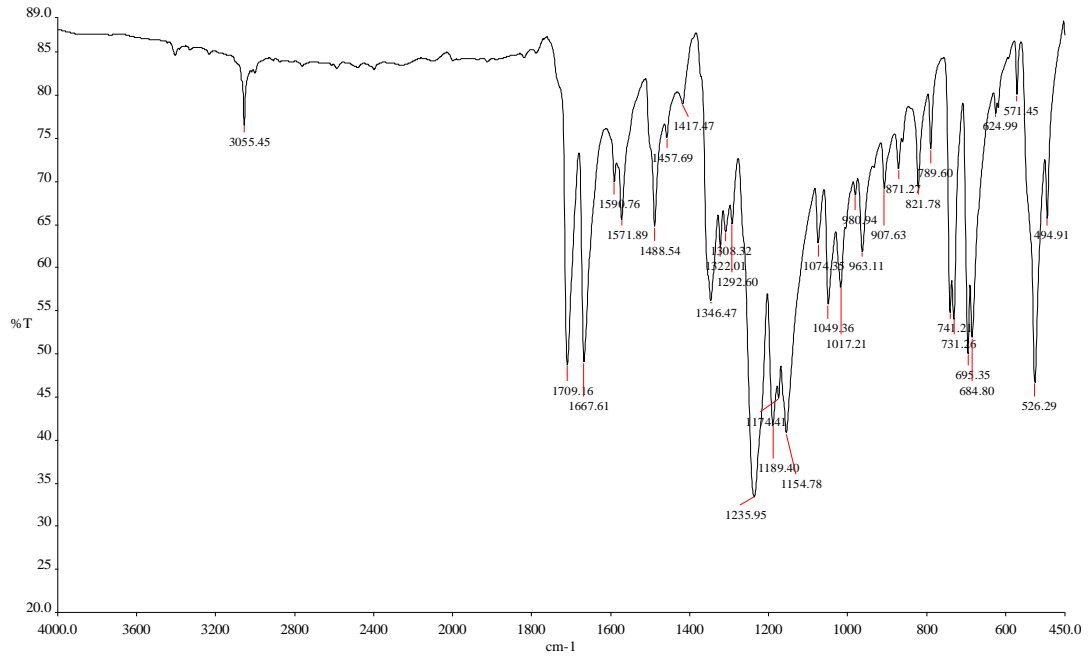
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.10.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.11.'de, IR spektrumu Şekil 4.12.'de görülmektedir.



Şekil 4.10. Bileşik 3'ün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.



Şekil 4.11. Bileşik 3'ün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.



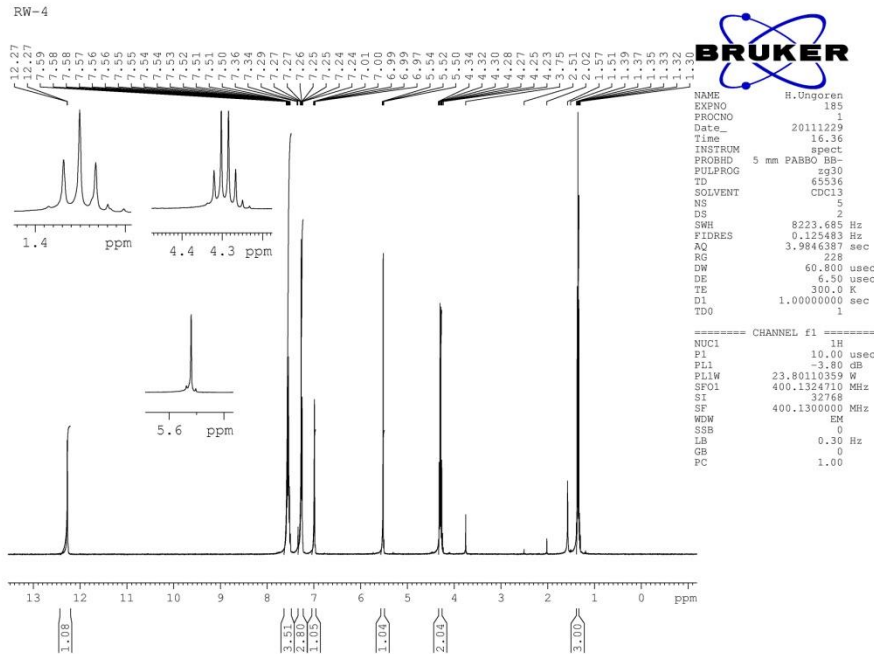
Şekil 4.12. Bileşik 3'ün IR Spektrumu.



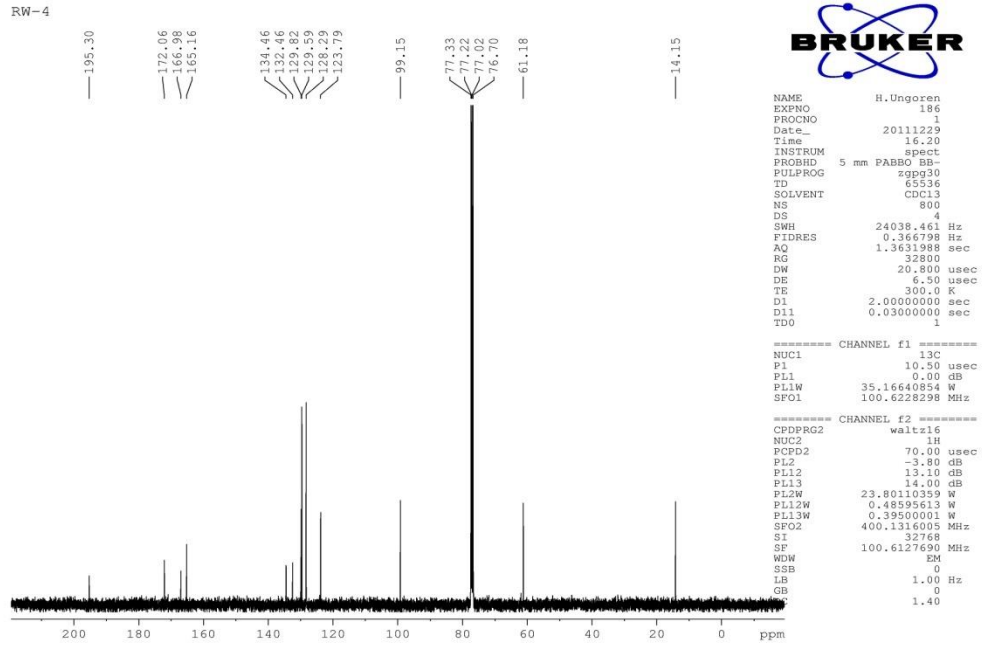
#### 4.2.4. Etil (4Z)-3-okso-4-(4-okso-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden) bütanoat (4-RW4)

Sarı kristaller; EN 186 °C; verim 0.255 g %76; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1710 (EtC=O), 1642 (NC=O), 1620 (C=C), 1341 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 12.27 (s, 1H, enol-OH), 7.59–7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, ring=CH), 5.52 (s, 1H, C=CHCOOEt), 4.29 (q, J = 7.12 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.35 (t, J = 7.12 Hz, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 195.3 (C=S), 172.1 ( $\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_2$ ), 167.0 (COOEt), 165.2 (N-C=O), 134.5, 132.5, 129.2, 128.3, 123.8, 99.2 (C=C), 61.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 14.2 (Me); Hesaplanan  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$  (335.4 g/mol)(%): C, 53.72; H, 3.91; N, 4.18; S, 19.12. Bulunan(%): C, 53.90; H, 3.98; N, 4.26; S, 19.02.

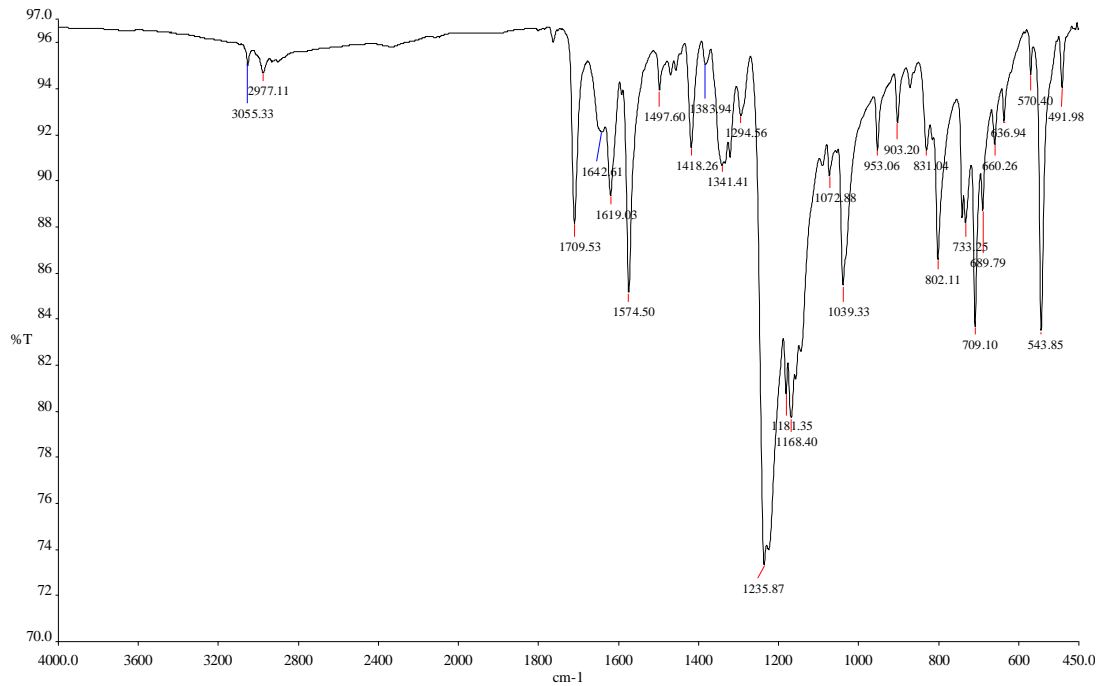
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.13.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.14.'de, IR spektrumu Şekil 4.15.'de görülmektedir.



Şekil 4.13. Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.

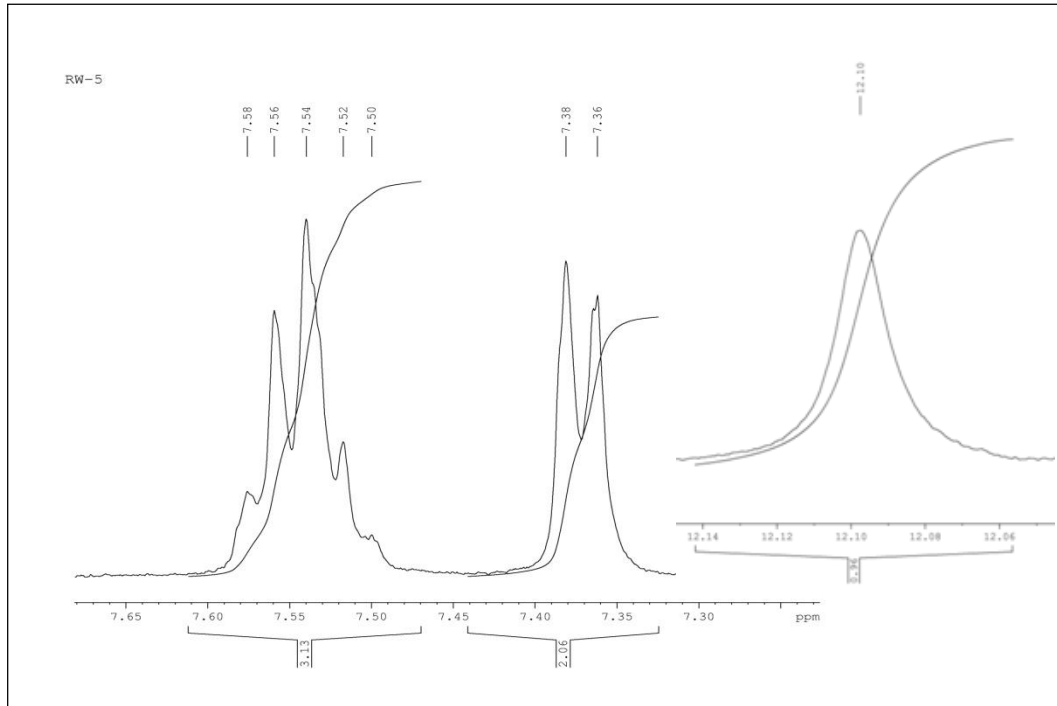


Şekil 4.14. Bileşik 4'ün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.

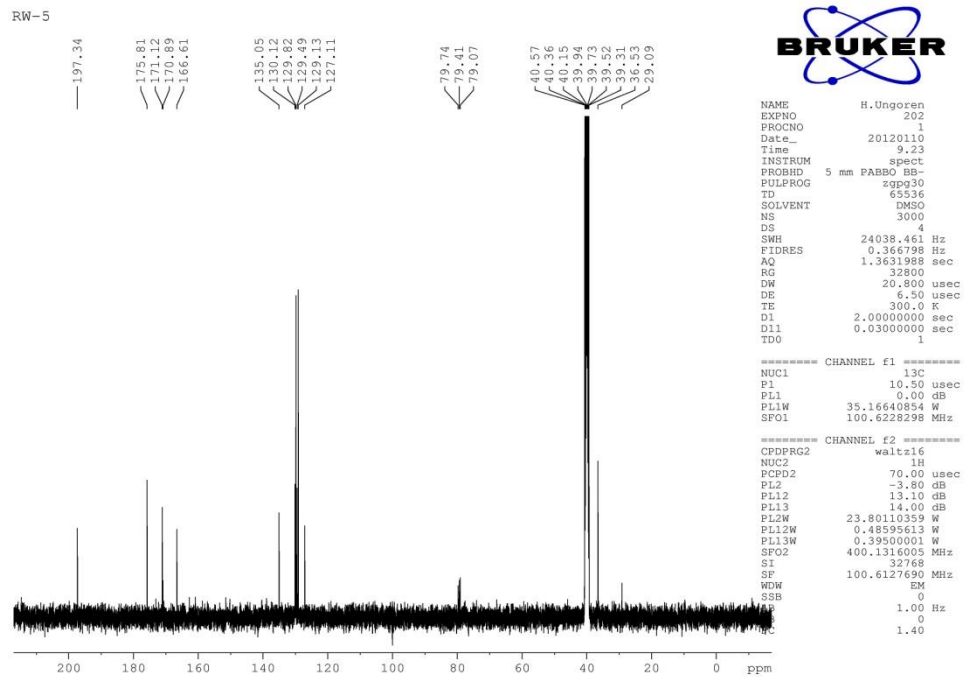


Şekil 4.15. Bileşik 4'ün IR Spektrumu.

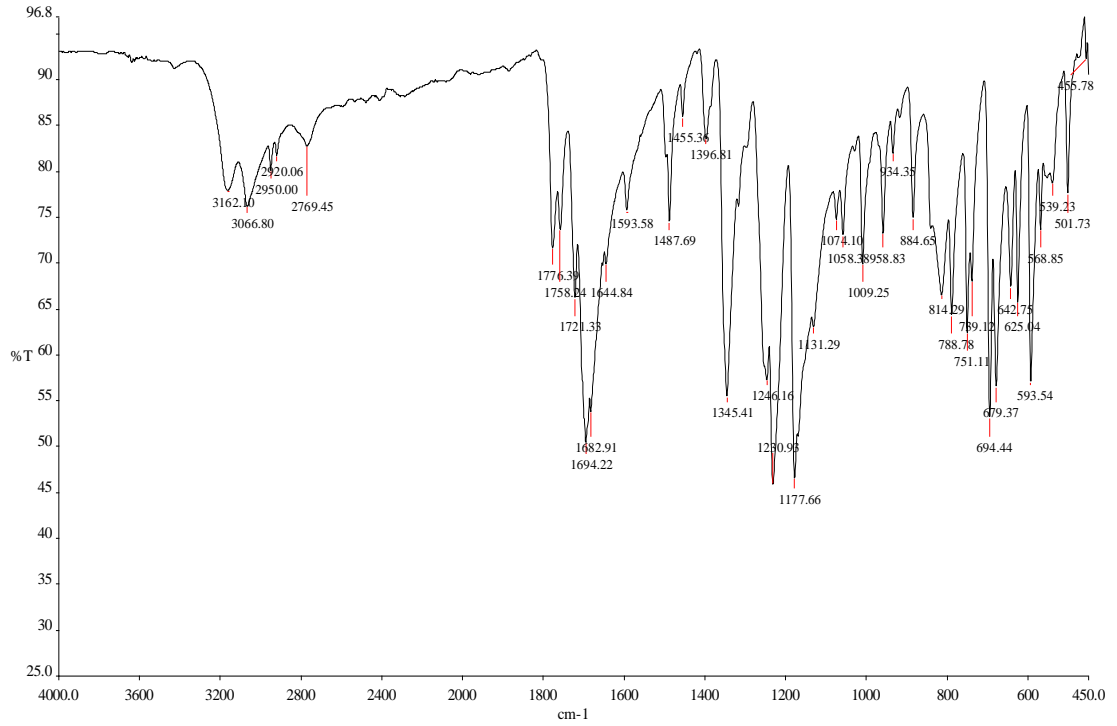




Şekil 4.16. Bileşik 5'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.17. Bileşik 5'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.

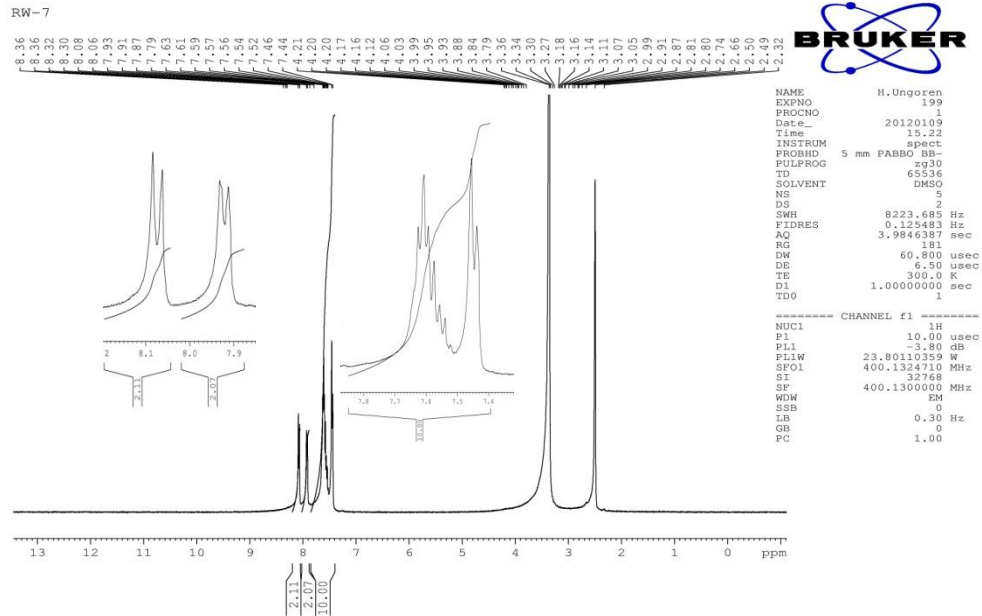


Şekil 4.18. Bileşik 5'in IR Spektrumu.

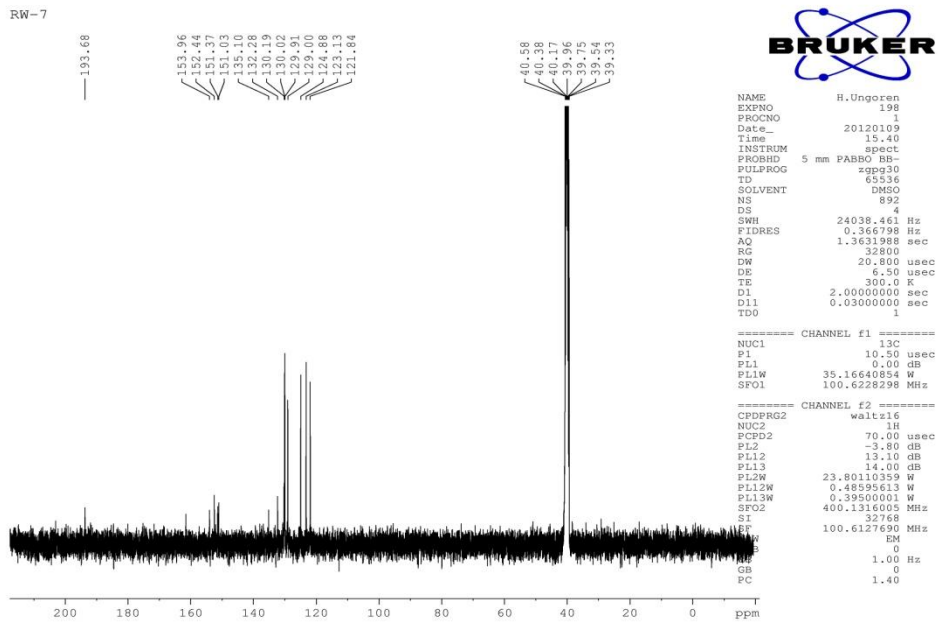
#### 4.2.6. (5*E*)-3-fenil-5-({4-[(*E*)-fenildiazenil]fenil}imino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (6-RW7)

Sarı kristaller; EN 188–189 °C; verim 0.273 g %68; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1738 (C=O), 3069(C-H, arom.), 1615 (C=N), 1343 (C=S)  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 8.08–7.44 (m, 14H, Ar-H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 193.7 (C=S), 160.9 (C=O), 154.0, 152.4, 151.4, 151.0, 135.1, 132.3, 130.2, 130.0, 129.9, 129.0, 124.9, 123.1, 121.8 (C=C ve C=N); Hesaplanan  $C_{21}H_{14}N_4OS_2$  (402.5 g/mol)(%): C, 62.67; H, 3.51; N, 13.92; S, 15.93. Bulunan(%): C, 62.83; H, 3.62; N, 13.98; S, 15.63.

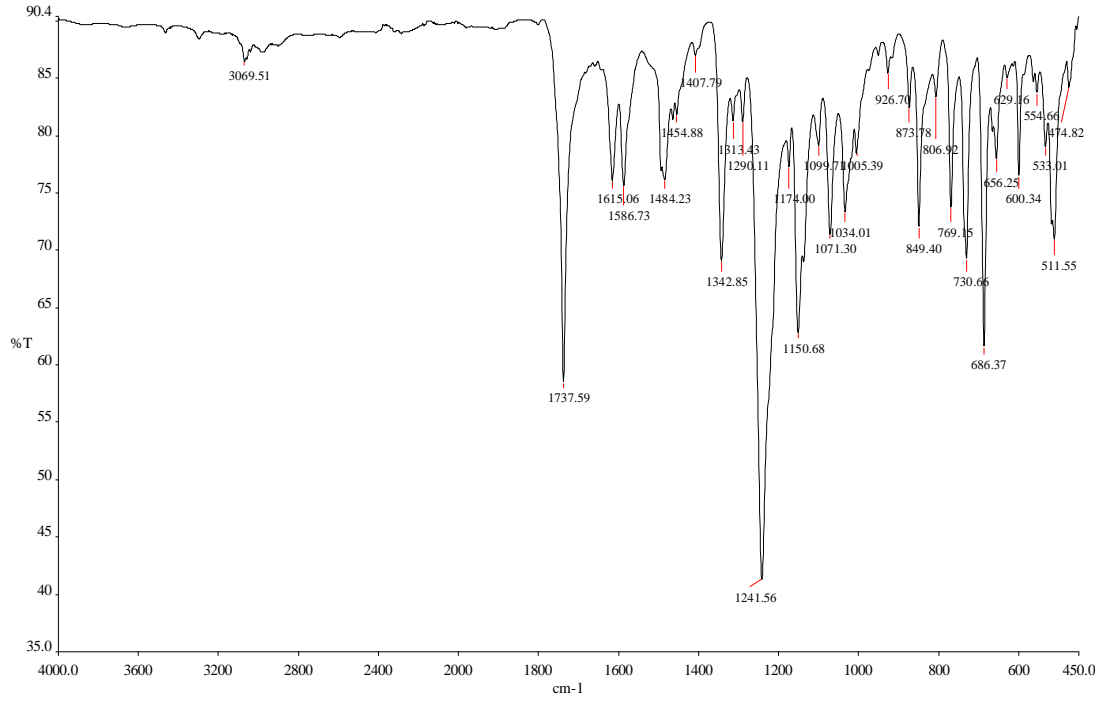
$^1H$  NMR spektrumu Şekil 4.19'de,  $^{13}C$  NMR spektrumu Şekil 4.20.'de, IR spektrumu Şekil 4.21.'de görülmektedir.



Şekil 4.19. Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.



Şekil 4.20. Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



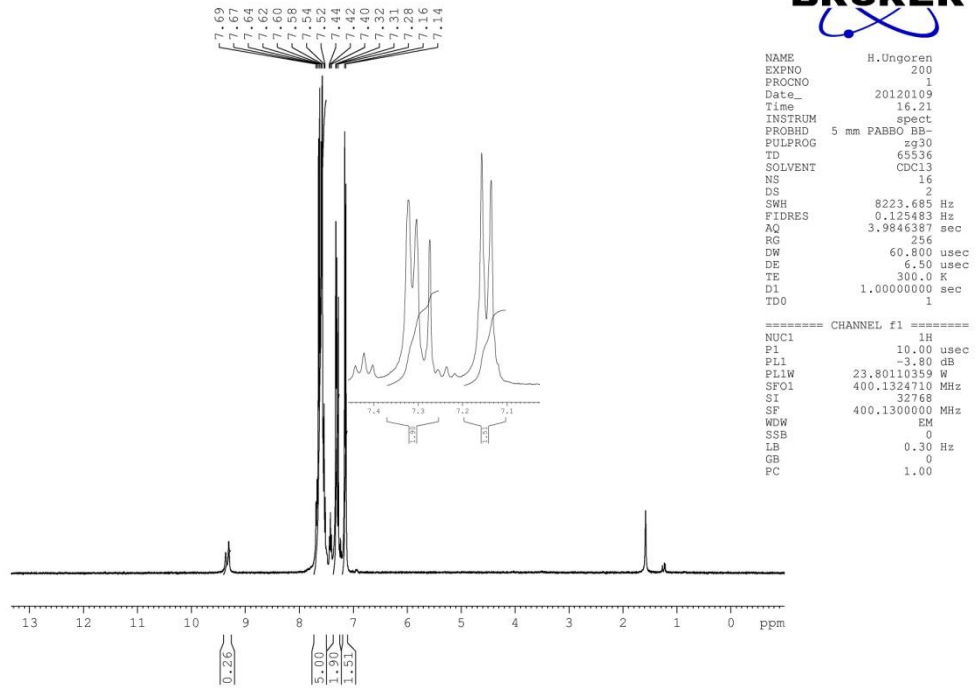
**Şekil 4.21.** Bileşik 6'nın IR Spektrumu.

**4.2.7. (5Z)-5-[(4-bromfenil)imino]-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (7-RW8)**

Sarı kristaller; EN 138–139 °C; verim 0.324 g %86; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1726 (C=O), 3062 (C-H, arom.), 1658 (C=N), 1344 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.69–7.14 (m, 9H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 190.9 (C=S), 161.4 (C=O), 151.3 (C=N), 147.2, 133.8, 132.9, 130.2, 129.8, 128.2, 122.6, 122.1 (C=C, arom.); Hesaplanan  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}_2$  (377.3 g/mol)(%): C, 47.75; H, 2.40; N, 7.43; S, 17.00. Bulunan(%): C, 47.87; H, 2.38; N, 7.63; S, 17.16.

$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.22.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.23.'de, IR spektrumu Şekil 4.24.'de görülmektedir.

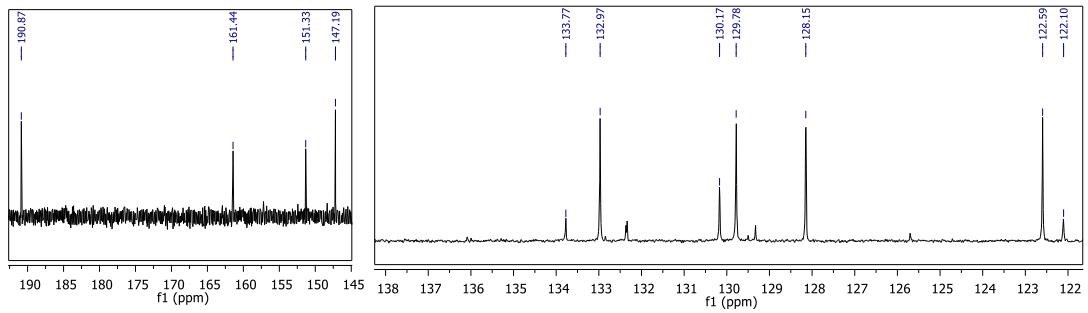
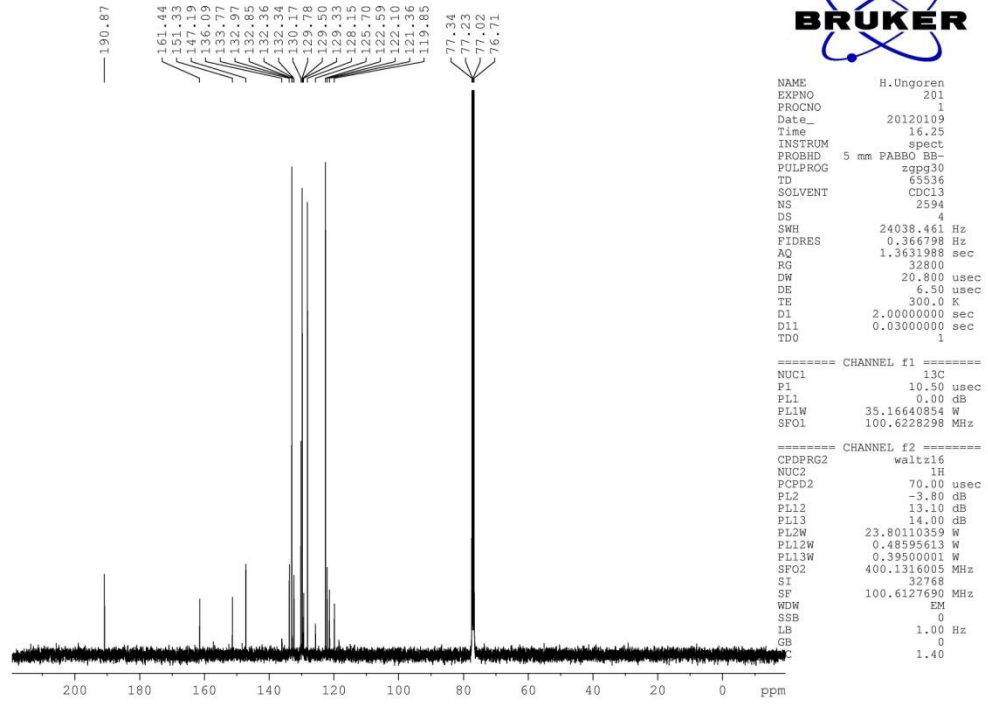
RW-8



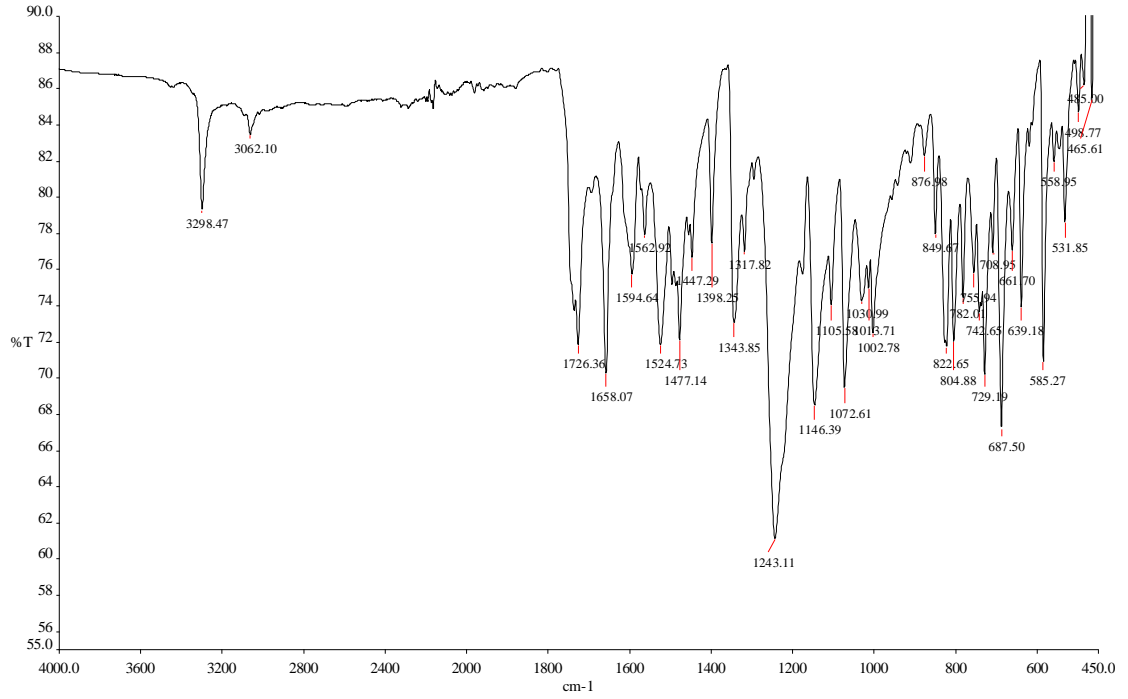
Şekil 4.22. Bileşik 7'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.



RW-8



Şekil 4.23. Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.



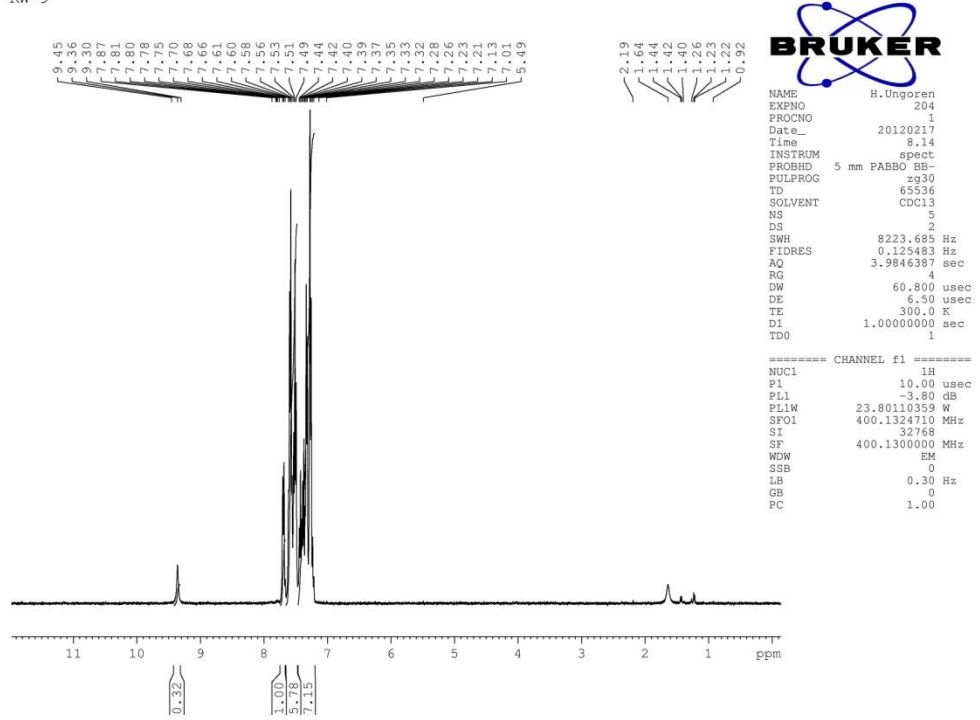
**Şekil 4.24.** Bileşik 7'nin IR Spektrumu.

#### 4.2.8. (5Z)-3-fenil-5-(fenilimino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (8-RW9)

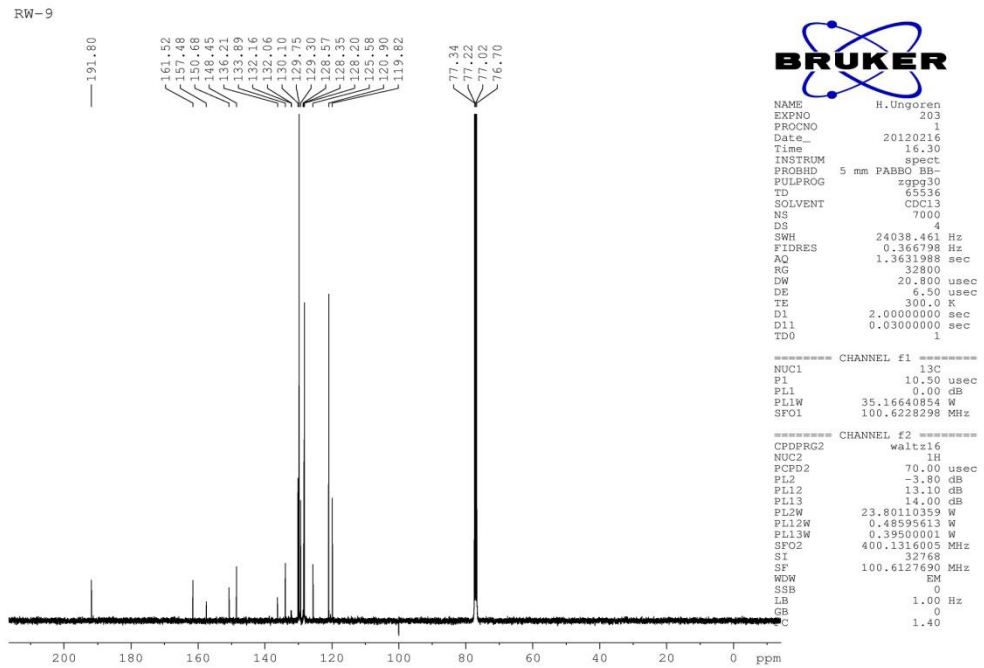
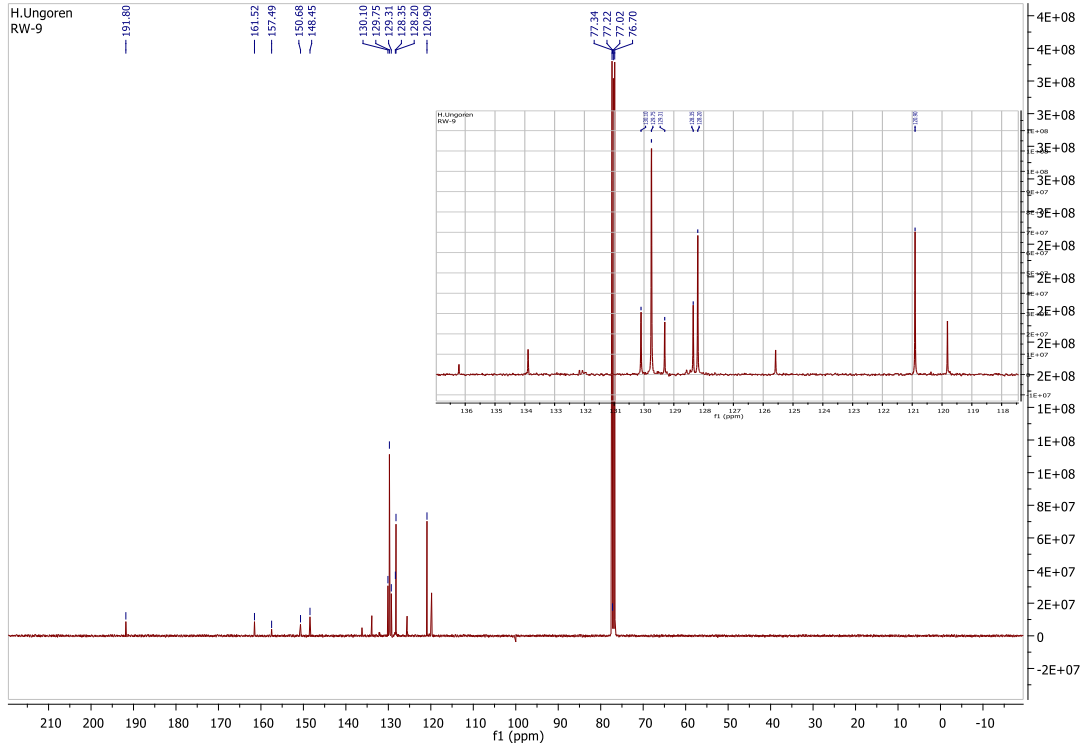
Sarı kristaller; EN 146–147 °C; verim 0.244 g %73; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1737 (C=O), 3060 (C-H, arom.), 1666 (C=N), 1342 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.87–7.01 (m, 10H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 191.8 (C=S), 161.5 (N-C=O), 157.5 (C=N), 150.7, 148.5, 130.10, 129.8, 129.30, 120.90, (C=C ve C=N). Hesaplanan  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$  (298.4 g/mol)(%): C, 60.38; H, 3.38; N, 9.39; S, 21.49. Bulunan(%): C, 60.52; H, 3.30; N, 9.46; S, 21.61.

$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.25.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.26.'de, IR spektrumu Şekil 4.27.'de görülmektedir.

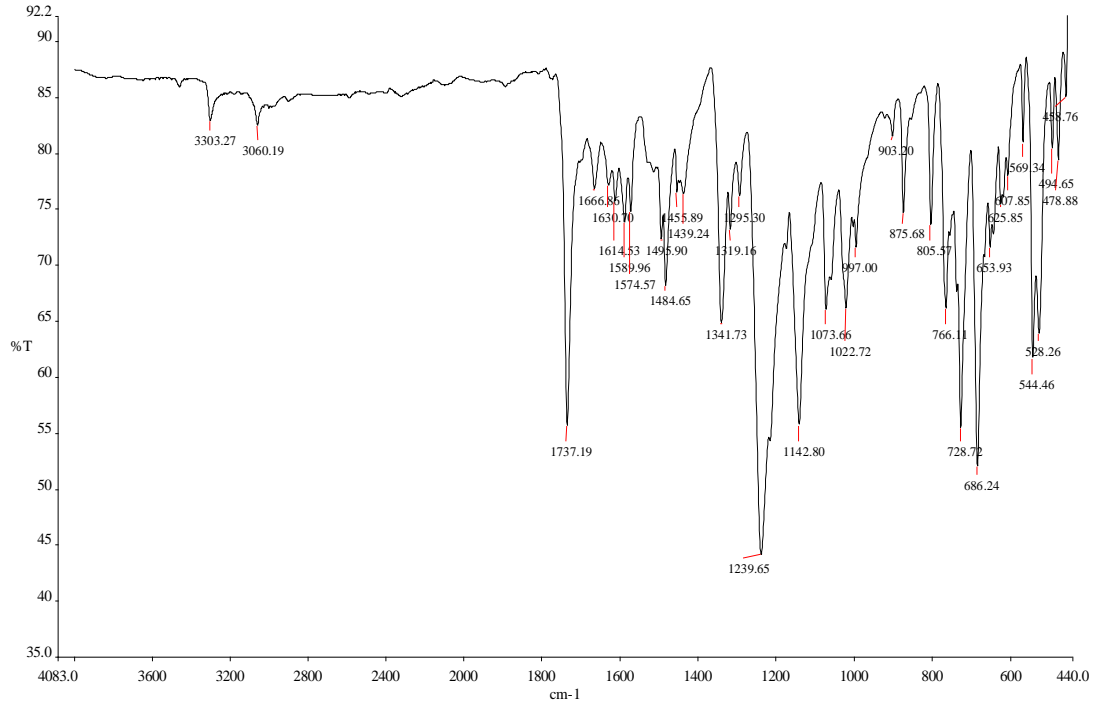
RW-9



Şekil 4.25. Bileşik 8'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.



Şekil 4.26. Bileşik 8'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.



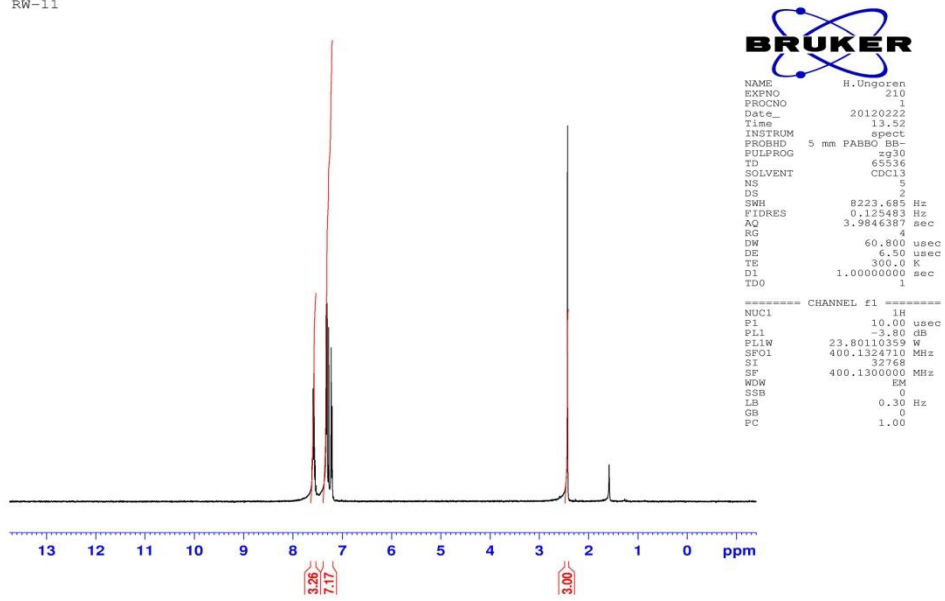
Şekil 4.27. Bileşik 8'in IR Spektrumu.

#### 4.2.9. (5E)-5-[(4-metilfenil)imino]-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (9-RW11)

Sarı kristaller; EN 129 °C; verim 0.256 g %82; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1738 (C=O), 1615 (C=N), 1342 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.61–7.21 (m, 9H, Ar-H), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 192.1 (C=S), 161.7 (N-C=O), 148.9 (C=N), 145.6, 139.1, 134.0, 130.3, 130.0, 129.8, 129.7, 128.2, 121.6 (C=C ve C=N), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ). Hesaplanan  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$  (312.4 g/mol)(%): C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97; S, 20.53. Bulunan(%): C, 61.65; H, 3.76; N, 8.83; S, 20.60.

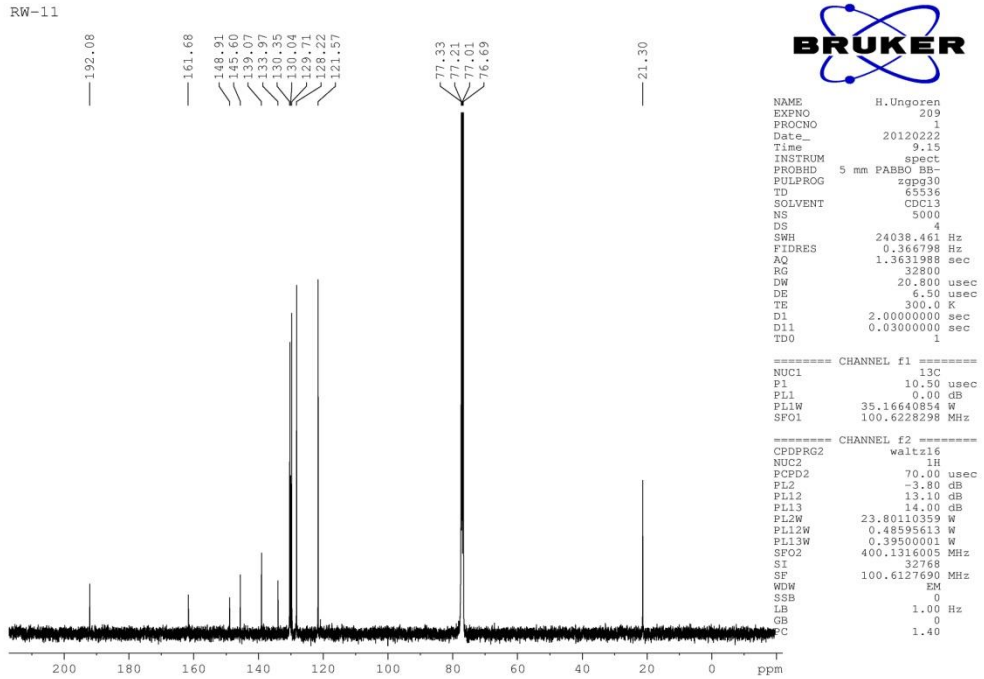
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.28.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.29.'de, IR spektrumu Şekil 4.30.'de görülmektedir.

RW-11

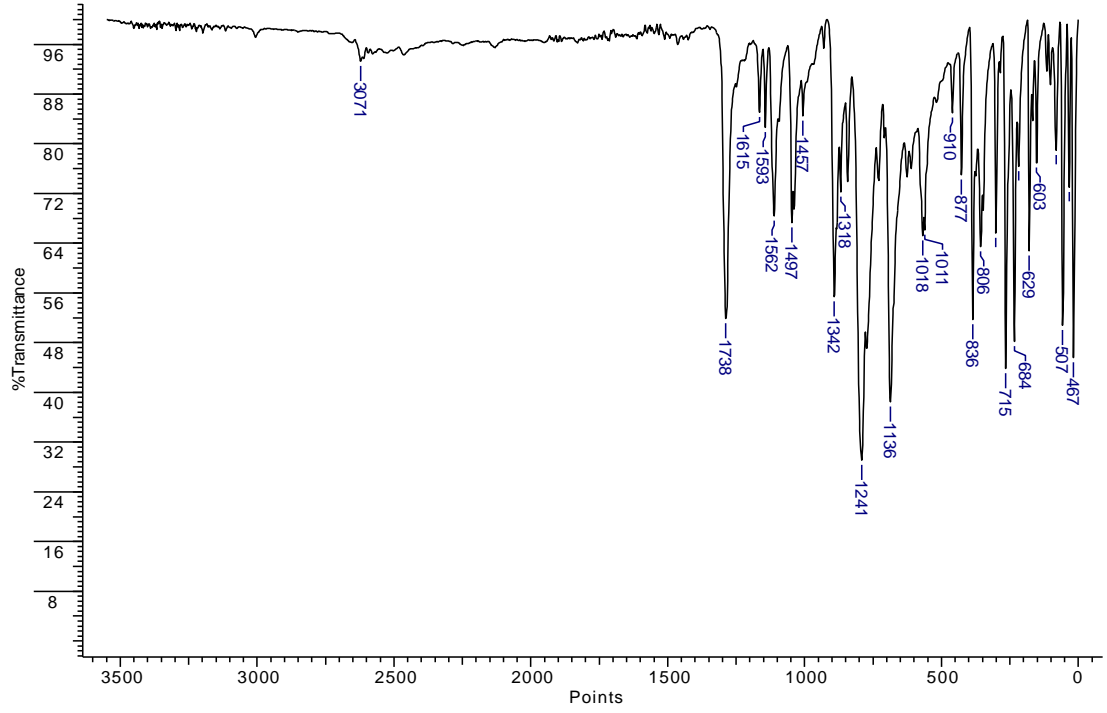


Şekil 4.28. Bileşik 9'un  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.

RW-11



Şekil 4.29. Bileşik 9'un  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.



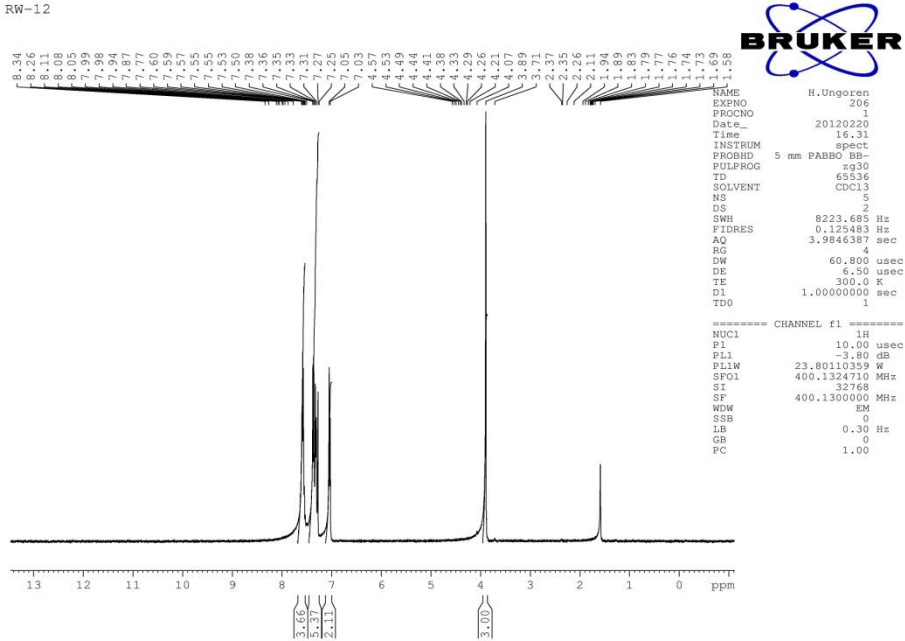
Şekil 4.30. Bileşik 9'un IR Spektrumu.

**4.2.10. (5E)-5-[(4-metoksifenil)imino]-3-fenil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (10-RW12)**

Sarı kristaller; EN 171 °C; verim 0.288 g %88; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1730 (C=O), 1613 (C=N), 1343 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.59–7.03 (m, 9H, Ar-H), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 192.1 (C=S), 162.0 (N-C=O), 146.0 (C=N), 160.3, 140.5, 134.1, 130.0, 129.7, 124.6, 114.9 (C=C ve C=N), 55.63 ( $\text{CH}_3$ ). Hesaplanan  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  (328.4 g/mol)(%): C, 58.52; H, 3.68; N, 8.53; S, 19.53. Bulunan(%): C, 58.60; H, 3.61; N, 8.58; S, 19.42.

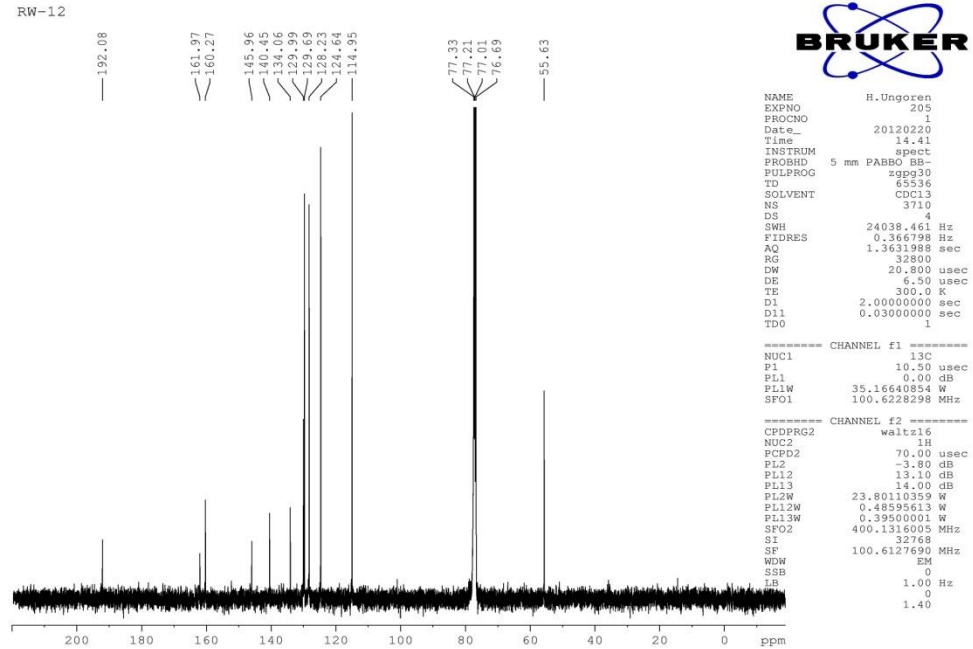
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.31.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.32.'de, IR spektrumu Şekil 4.33.'de görülmektedir.

RW-12



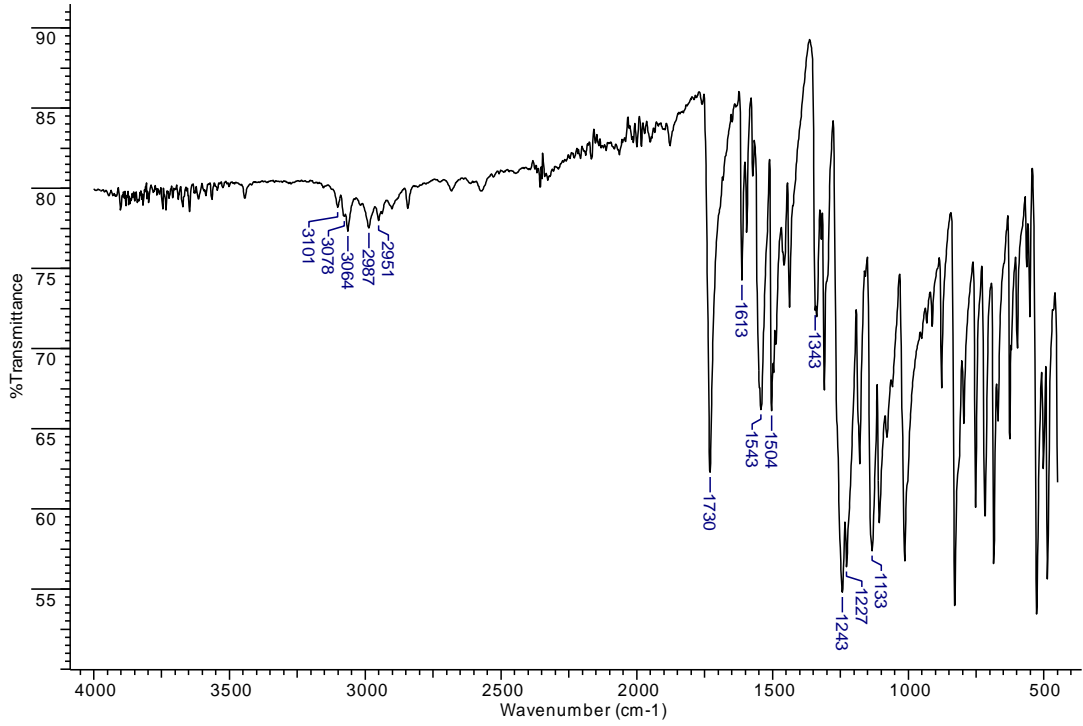
Şekil 4.31. Bileşik 10'un  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu.

RW-12



Şekil 4.32. Bileşik 10'un  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu.





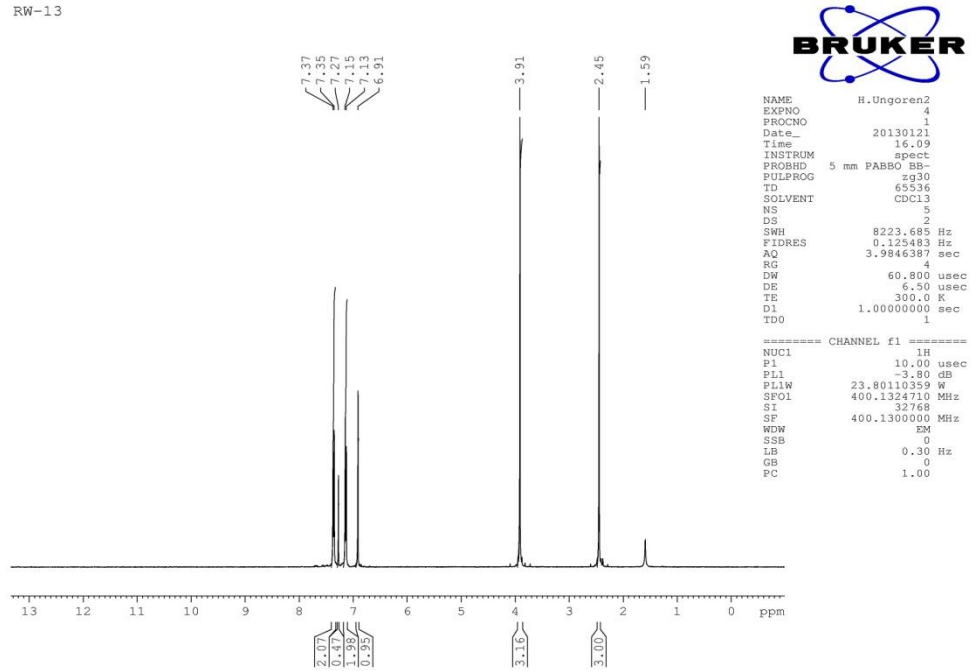
Şekil 4.33. Bileşik 10'un IR Spektrumu.

#### 4.2.11. Metil (2E)-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]asetat (11-RW13)

Sarı kristaller; EN 151 °C; verim 0.240 g %82; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1728 (COOMe), 1697 (NC=O), 1609 (C=C), 1320 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.37–7.13 (m, 4H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, C=CH), 3.91 (s, 3H, OMe), 2.45 (s, 3H, PhMe);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 195.9 (C=S), 166.3 (COOMe), 165.7 (N-C=O), 142.5, 131.4, 130.4, 127.9 (Ar-C), 140.22, 117.0 (C=CH), 53.0 (OMe), 21.4 (Ar- $\text{CH}_3$ ). Hesaplanan  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$  (293.4 g/mol)(%): C, 53.22; H, 3.78; N, 4.77; S, 21.86. Bulunan(%): C, 53.28; H, 3.91; N, 4.86; S, 21.71.

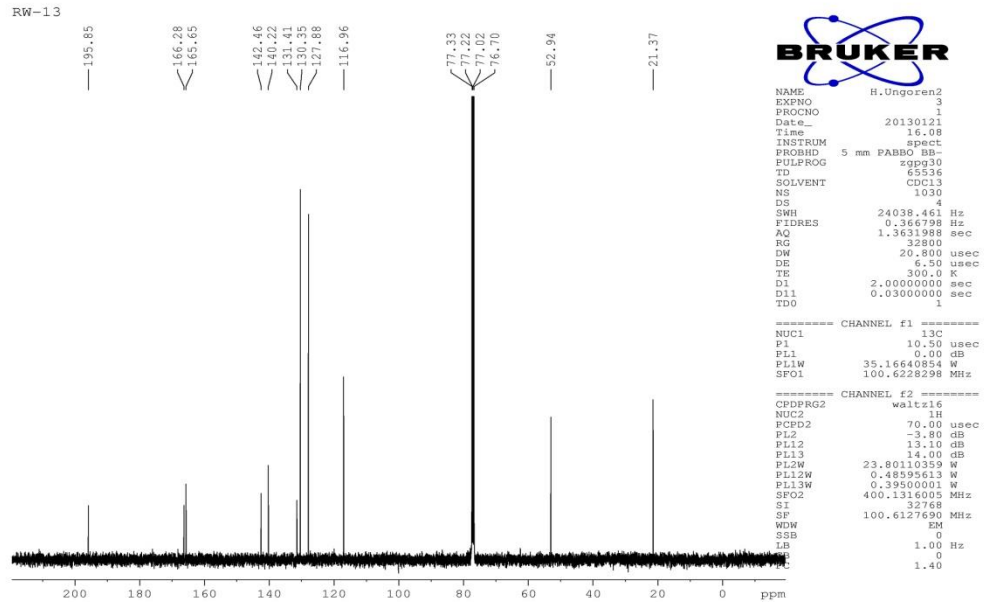
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.34.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.35.'de, IR spektrumu Şekil 4.36.'da görülmektedir.

RW-13

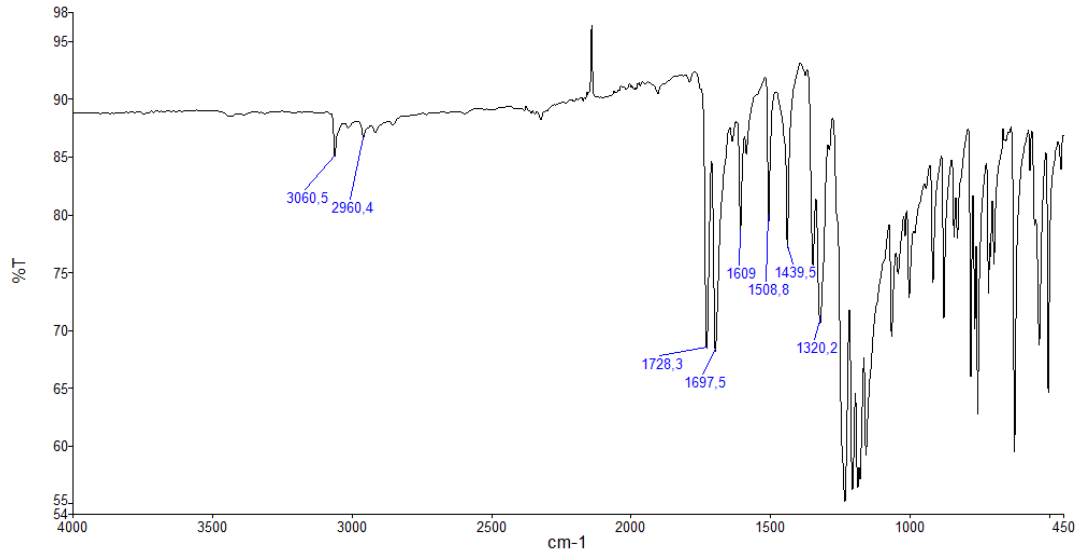


Şekil 4.34. Bileşik 11'in <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

RW-13



Şekil 4.35. Bileşik 11'in <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



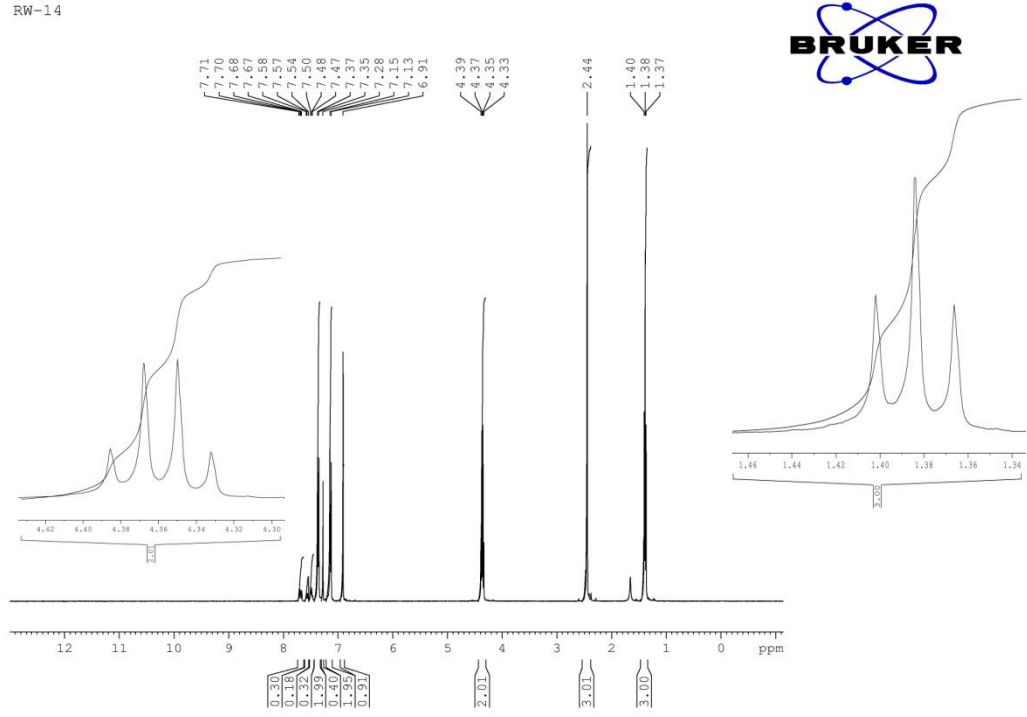
Şekil 4.36. Bileşik 11'in IR Spektrumu.

#### 4.2.12. Etil (2E)-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]asetat (12-RW14)

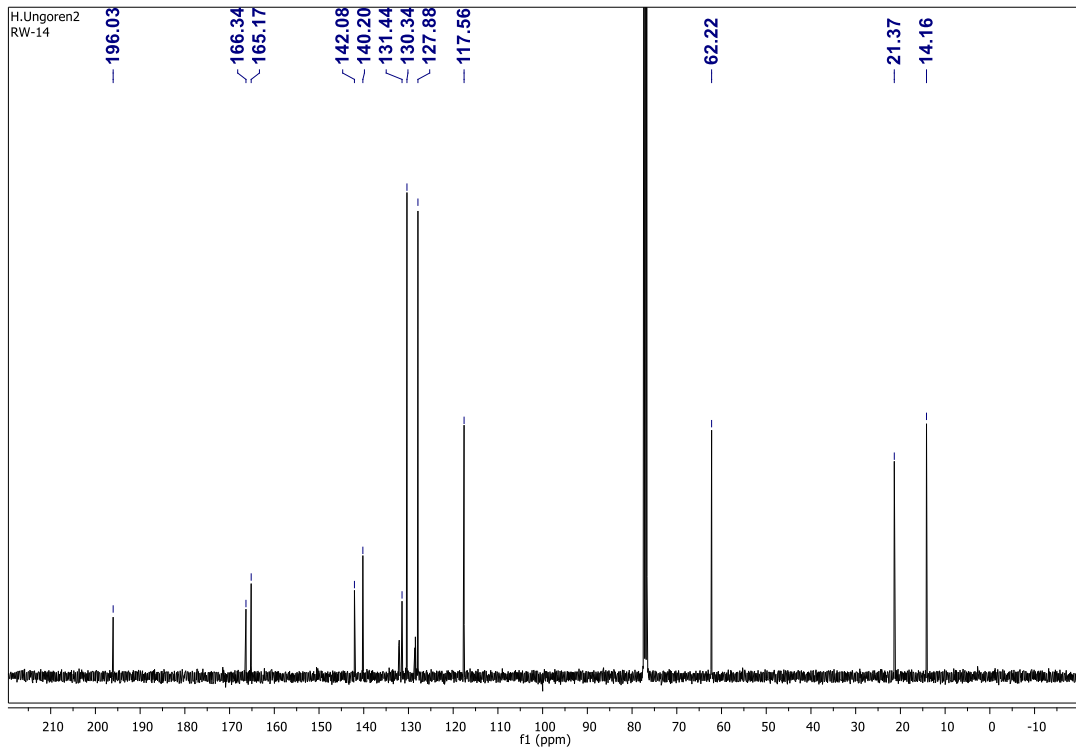
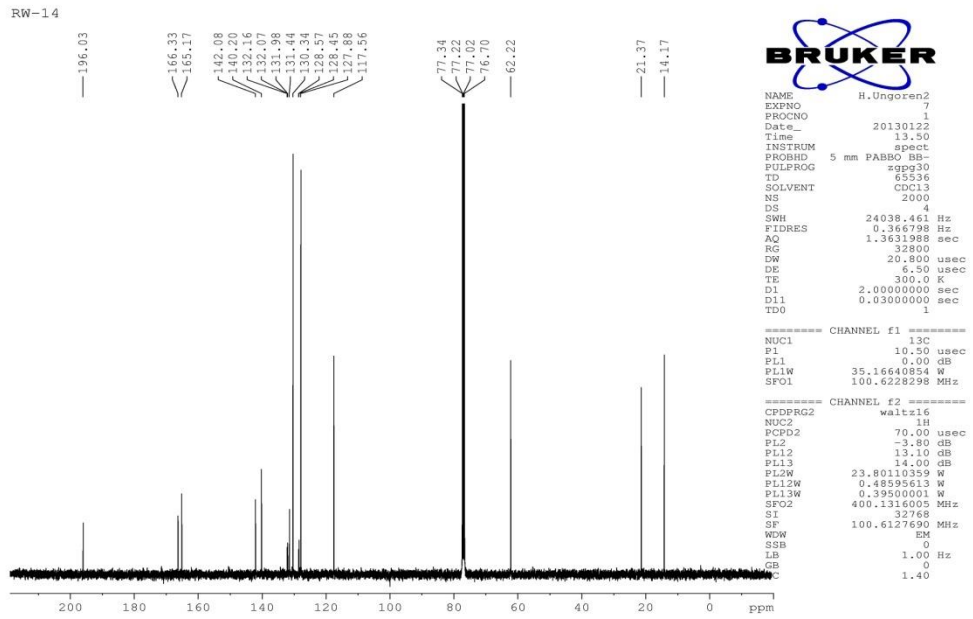
Sarı kristaller; EN 122 °C; verim 0.270 g %88; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1720 (COOEt), 1686 (NC=O), 3060 (C-H, arom.), 2975 (C-H), 1508 (C=C), 1356 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.71–7.13 (m, 4H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, C=CH), 4.36 (q, J = 7.12 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.38 (t, J = 7.12 Hz, 3H, Me), 2.44 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 196.0 (C=C), 166.3 (COOEt), 165.2 (N-C=O), 142.1, 140.2, 130.3, 127.9 (Ar-C), 131.4, 117.6 (C=CH), 62.2 (OCH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.2 (Ar-CH<sub>3</sub>). Hesaplanan  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$  (307.4 g/mol)(%): C, 54.70; H, 4.26; N, 4.56; S, 20.86. Bulunan(%): C, 54.78; H, 4.38; N, 4.48; S, 20.94.

$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.37.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.38.'de, IR spektrumu Şekil 4.39.'de görülmektedir.

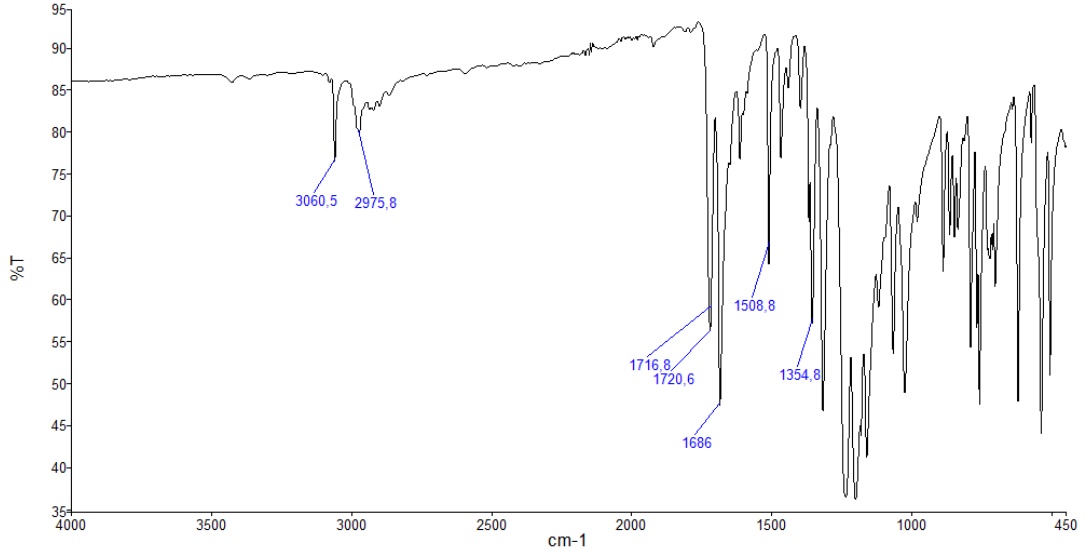
RW-14



Şekil 4.37. Bileşik 12'un  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.38. Bileşik 12'un  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



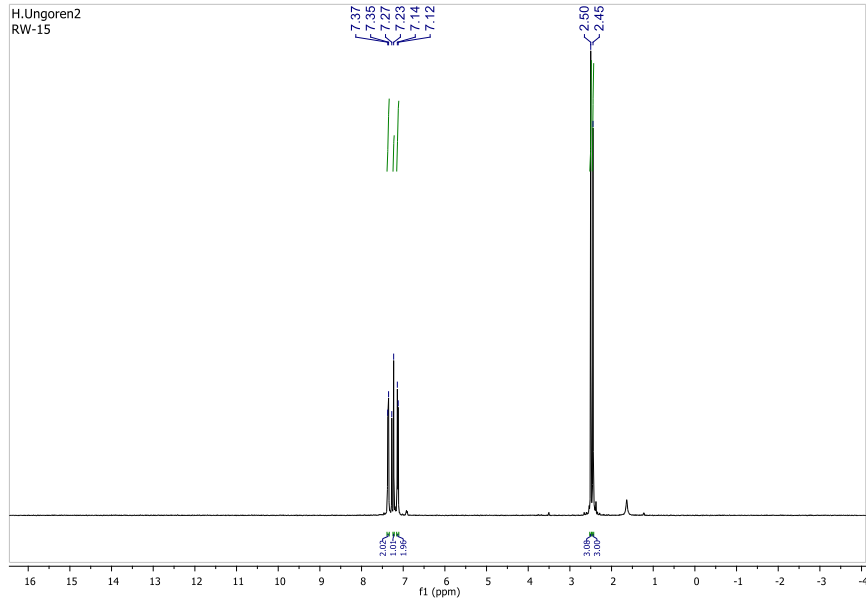
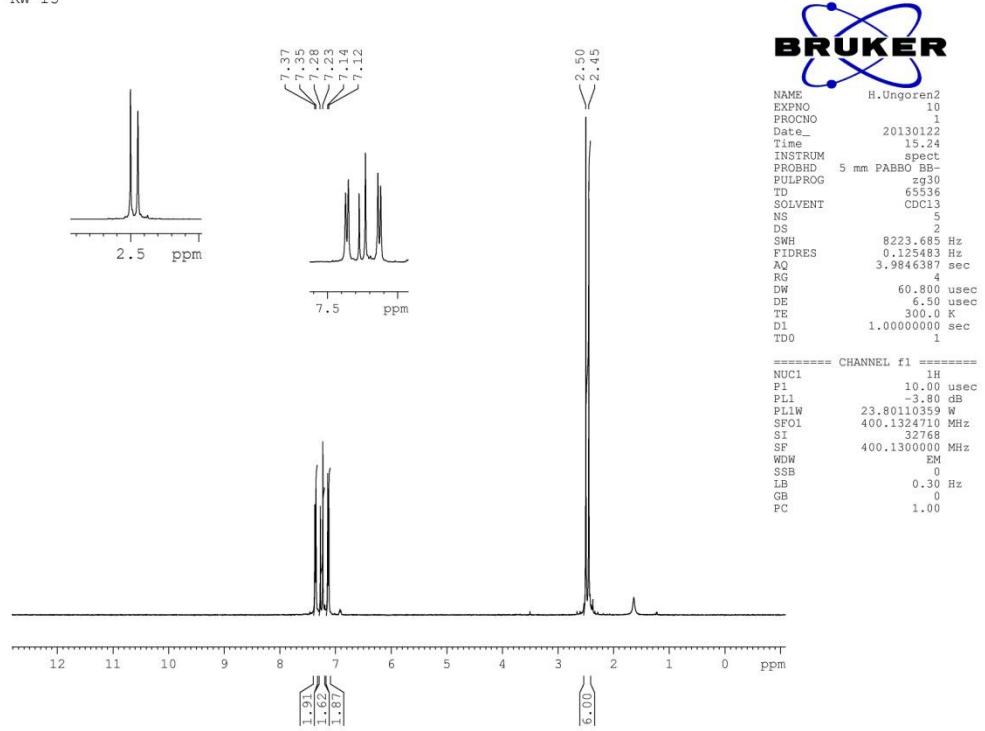
Şekil 4.39. Bileşik 12'nin IR Spektrumu

**4.2.13. (5E)-3-(4-Metilfenil)-5-(2-oksopropiliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (13-RW15)**

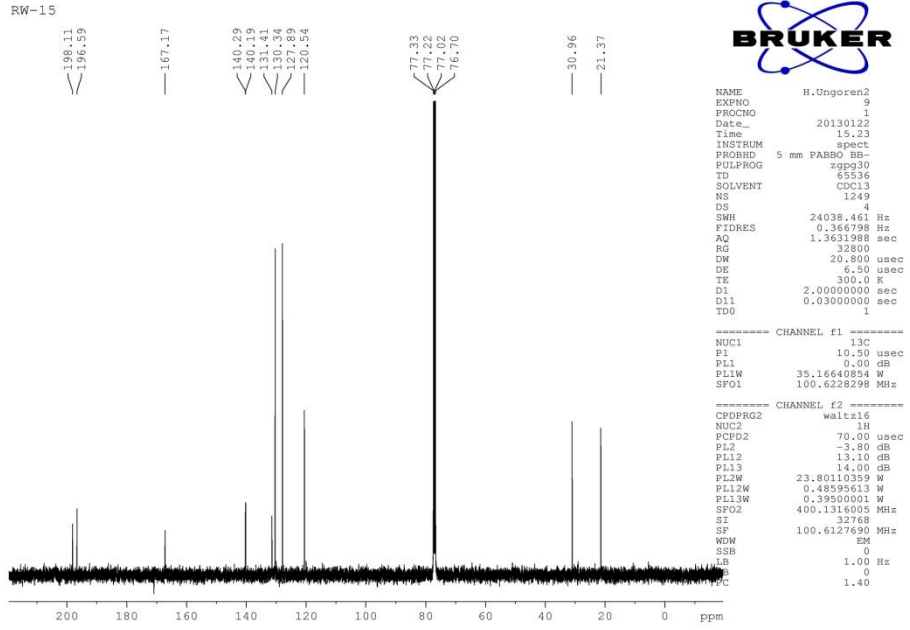
Sarı kristaller; EN 207 °C; verim 0.169 g %61; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1713 (MeC=O), 1666 (NC=O), 1574 (C=C), 1351 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.37–7.12 (m, 4H, Ar-H), 7.23 (s, 1H, C=CH), 2.50 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 198.1 (MeC=O), 196.6 (C=S), 167.2 (N-C=O), 140.3, 131.4, 130.3, 127.9 (Ar-C), 140.2, 120.5 (C=CH), 31.0 (COCH<sub>3</sub>), 21.4 (ArCH<sub>3</sub>). Hesaplanan  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$  (277.4 g/mol)(%): C, 56.29; H, 4.00; N, 5.05; S, 23.12. Bulunan(%): C, 56.38; H, 4.12; N, 4.91; S, 23.28.

$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.40.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.41.'de, IR spektrumu Şekil 4.42.'de görülmektedir.

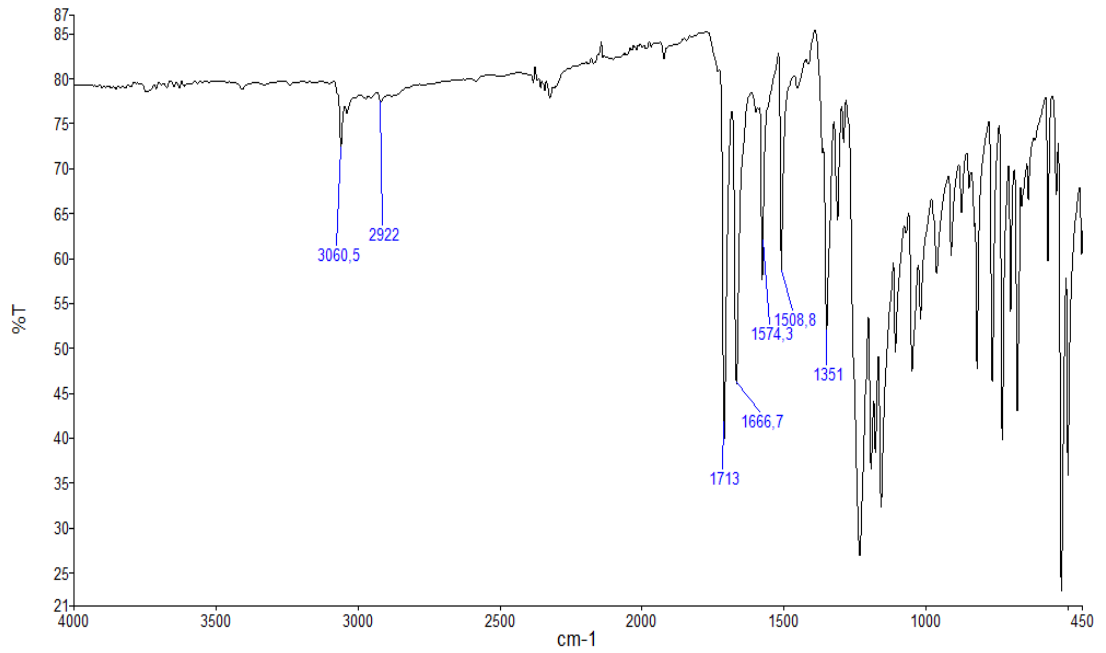
RW-15



Şekil 4.40. Bileşik 13'un  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.41. Bileşik 13'un  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



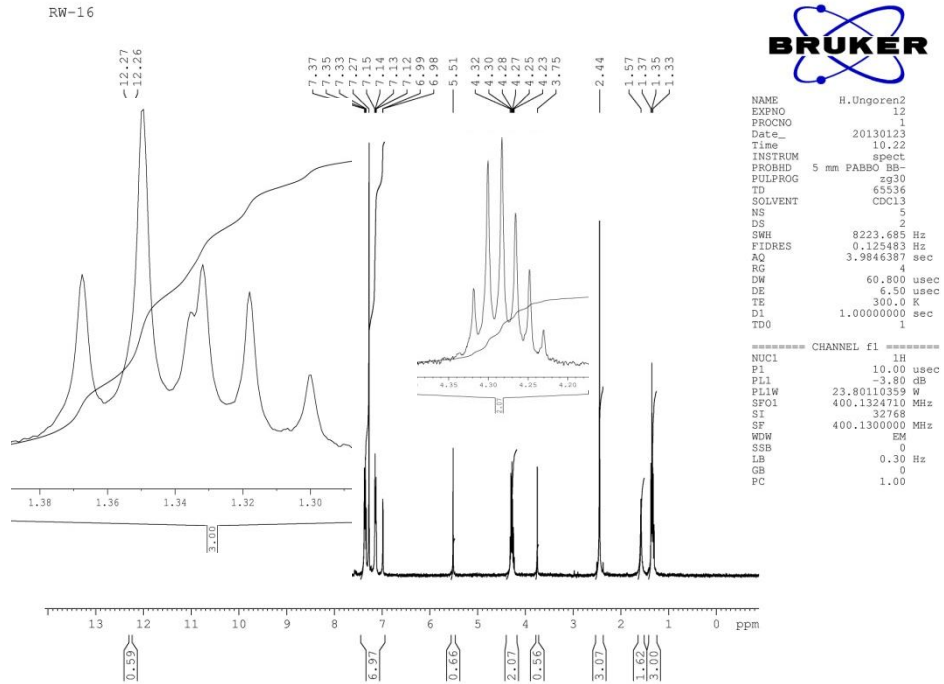
Şekil 4.42. Bileşik 13'ün IR Spektrumu



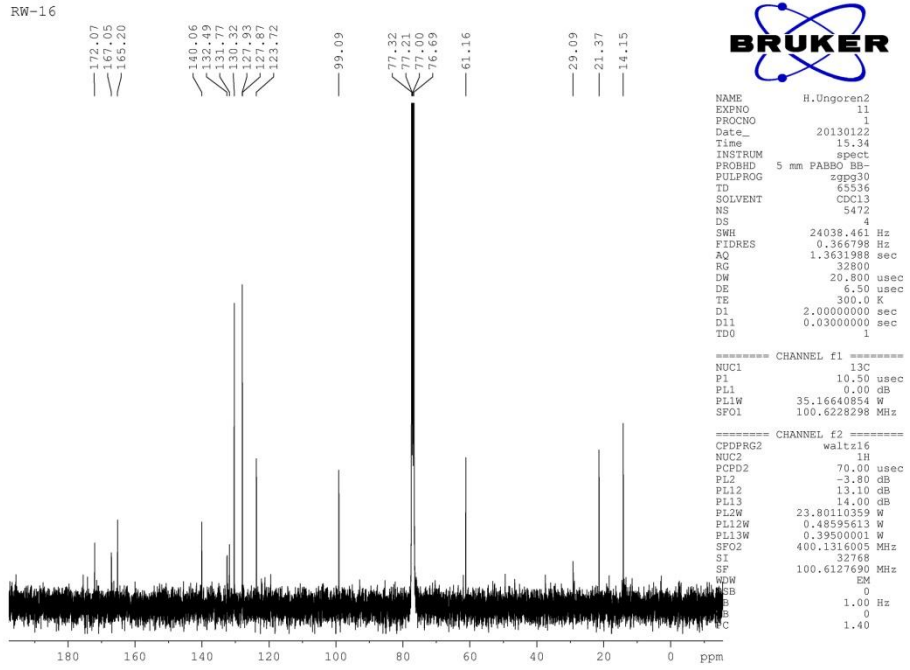
#### 4.2.14. Etil (4E)-4-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden]-3-oksobütanoat (14-RW16)

Sarı kristaller; EN 188 °C; verim 0.265 g %76; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1709 (EtC=O), 1616 (NC=O), 1574 (C=C), 1324 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 12.27 (s, 1H, enol-OH), 7.37–7.12 (m, 4H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, C=CH), 5.51 (s, 1H, C=CHCOOEt), 4.29 (q, J = 7.12 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 1.35 (t, J = 7.12 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 195.5 (C=S), 172.1 (O=C-CH<sub>2</sub>), 167.1 (COOEt), 165.2 (N-C=O), 140.1, 132.5, 131.8, 130.3, 127.9, 123.7, 99.1 (C=C), 61.2 (OCH<sub>2</sub>), 21.4 (PhCH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). Hesaplanan  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$  (335.4 g/mol)(%): C, 53.72; H, 3.91; N, 4.18; S, 19.12. Bulunan(%): C, 53.76; H, 3.96; N, 4.22; S, 19.14.

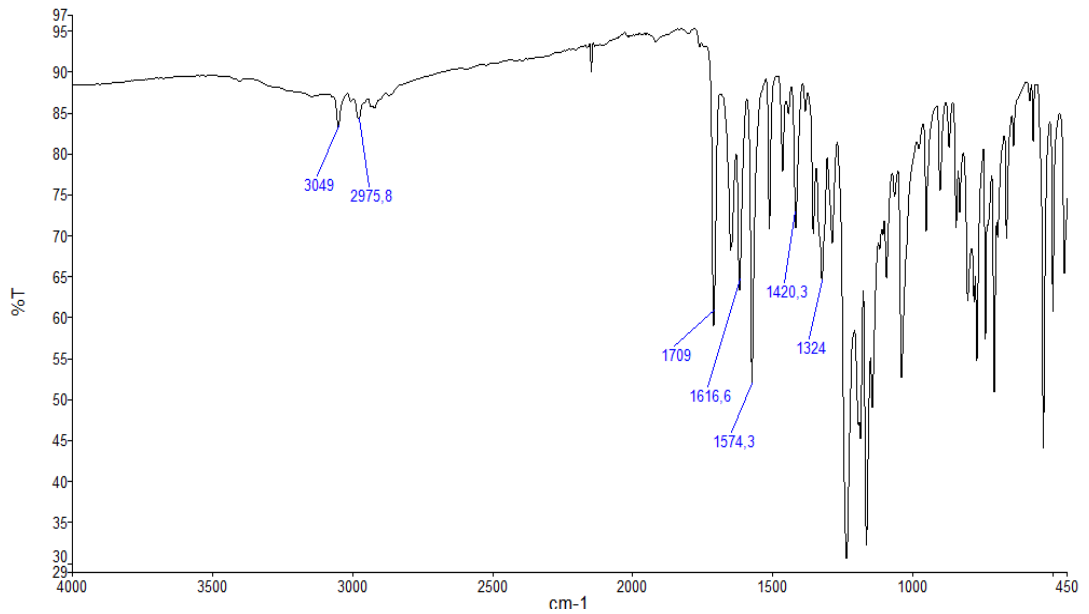
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.43.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.44.'de, IR spektrumu Şekil 4.45.'de görülmektedir.



Şekil 4.43. Bileşik 14'un  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.44. Bileşik 14'ün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

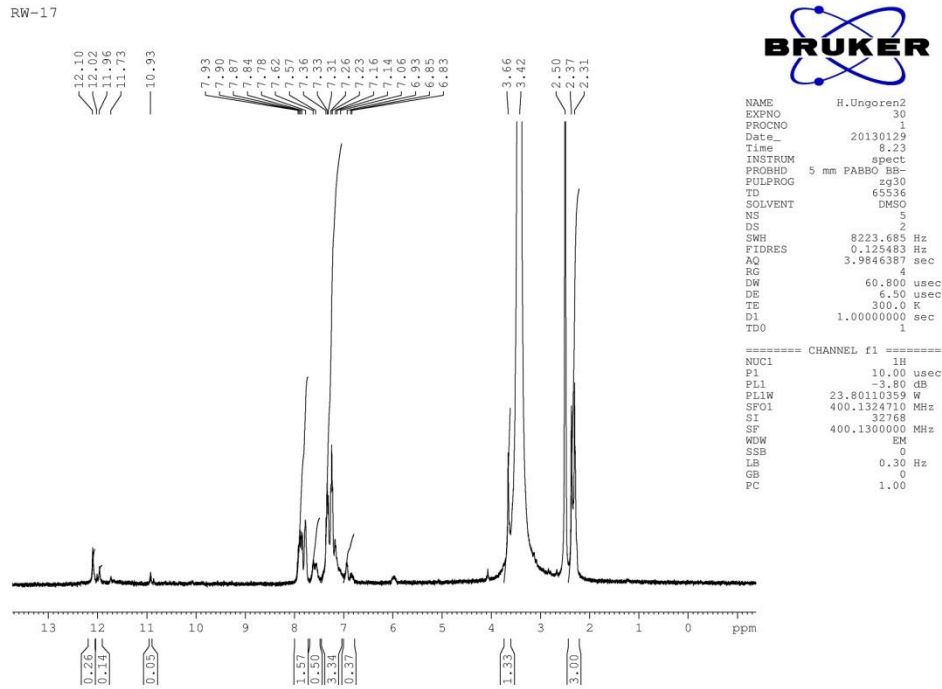


Şekil 4.45. Bileşik 14'ün IR Spektrumu

#### 4.2.15. (3Z)-3-[3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden] piroolidin-2,5-dion (15-RW17)

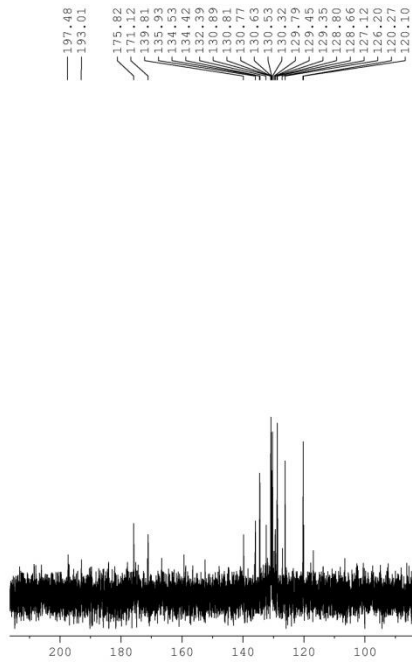
Koyu yeşil kristaller; EN 243 °C; verim 0.238 g %75; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3153 (NH), 1701, 1686, 1692, (C=O), 3052(C-H, arom.), 2922 (C-H), 1343 (C=S)  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 12.10 (s, 1H, NH), 7.92–7.17 (m, 4H, Ar-H), 3.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 176.0 (C=S), 171.1 (CH<sub>2</sub>C=O), 170.9 (NHC=O), 166.6 (Ar-N-C=O), 139.8, 134.5, 130.8, 128.8, 126.2, 120.3 (C=C), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (ArCH<sub>3</sub>). Hesaplanan C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (318.4 g/mol)(%): C, 52.82; H, 3.17; N, 8.80; S, 20.14. Bulunan(%): C, 52.87; H, 3.18; N, 8.78; S, 20.17.

$^1H$  NMR spektrumu Şekil 4.46.'de,  $^{13}C$  NMR spektrumu Şekil 4.47.'de, IR spektrumu Şekil 4.48.'de görülmektedir.



Şekil 4.46. Bileşik 15'in  $^1H$  NMR Spektrumu

RW-17



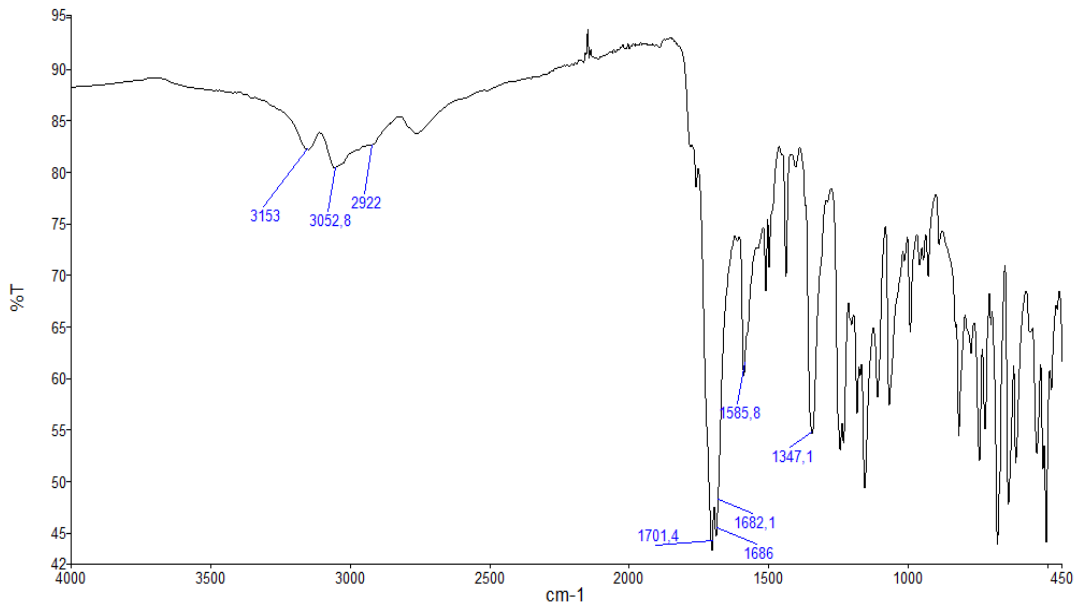
```

NAME      H.Ungoren2
EXPNO     29
PROCNO    1
Date_     20130128
Time      14.16
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         6928
DS         4
SWH       24038.461 Hz
FIDRES    0.366798 Hz
AQ         1.3631988 sec
RG         32800
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.50 usec
PL1        0.00 dB
PL1W       35.16640854 W
SFO1       100.6228298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     70.00 usec
PL2        -3.80 dB
PL12       13.10 dB
PL13       14.00 dB
PL2W       23.80110359 W
PL12W      0.48595613 W
PL13W      0.39500001 W
SFO2       400.1316005 MHz
SI         32768
SF         100.6127690 MHz
WDW        EM
SSB        0
RB         1.00 Hz
FB         0
PC         1.40
    
```

Şekil 4.47. Bileşik 15'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

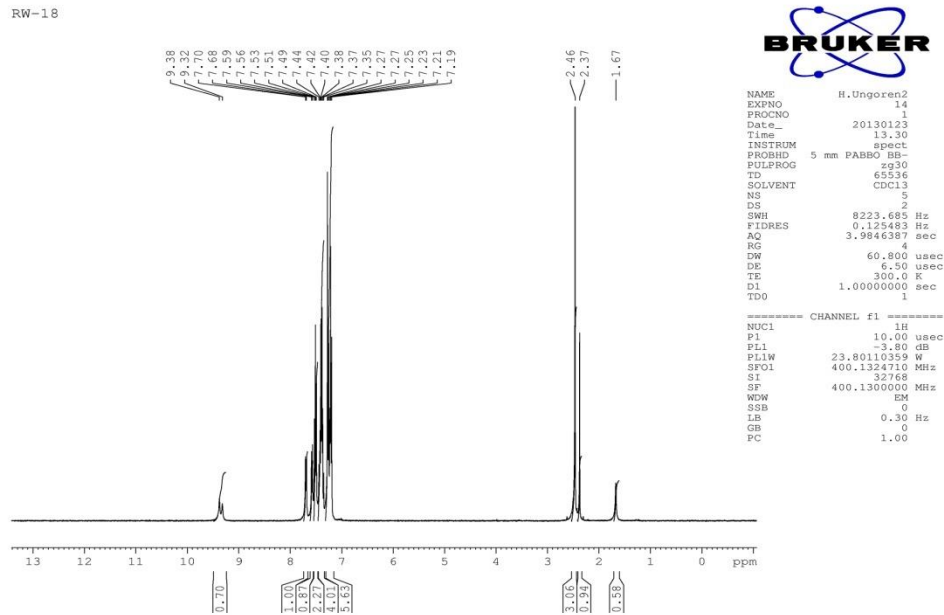


Şekil 4.48. Bileşik 15'in IR Spektrumu

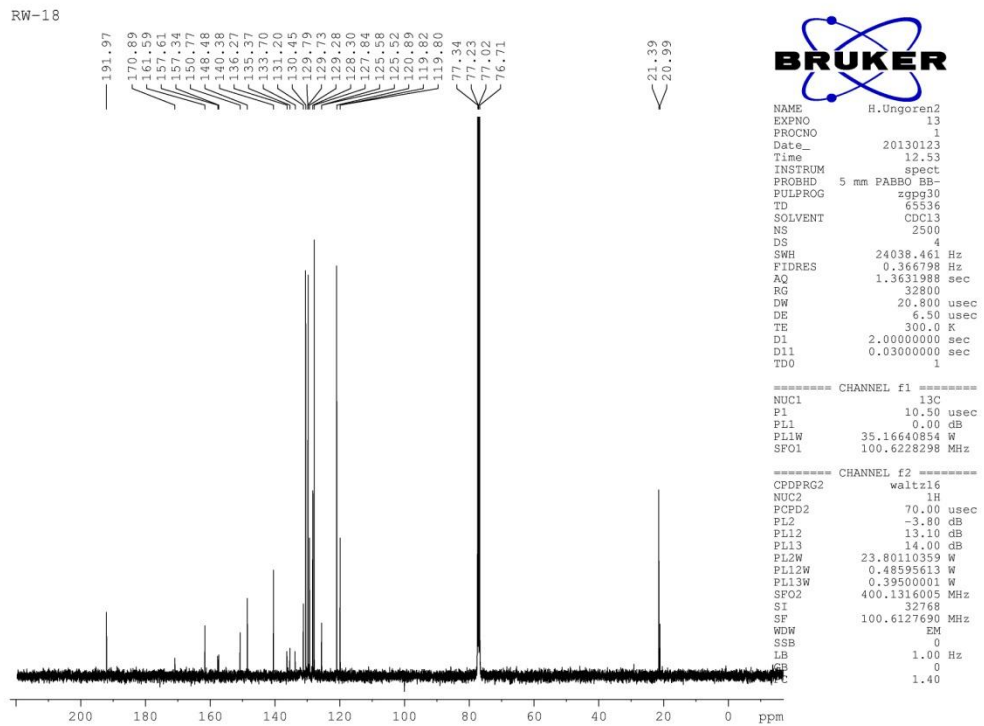
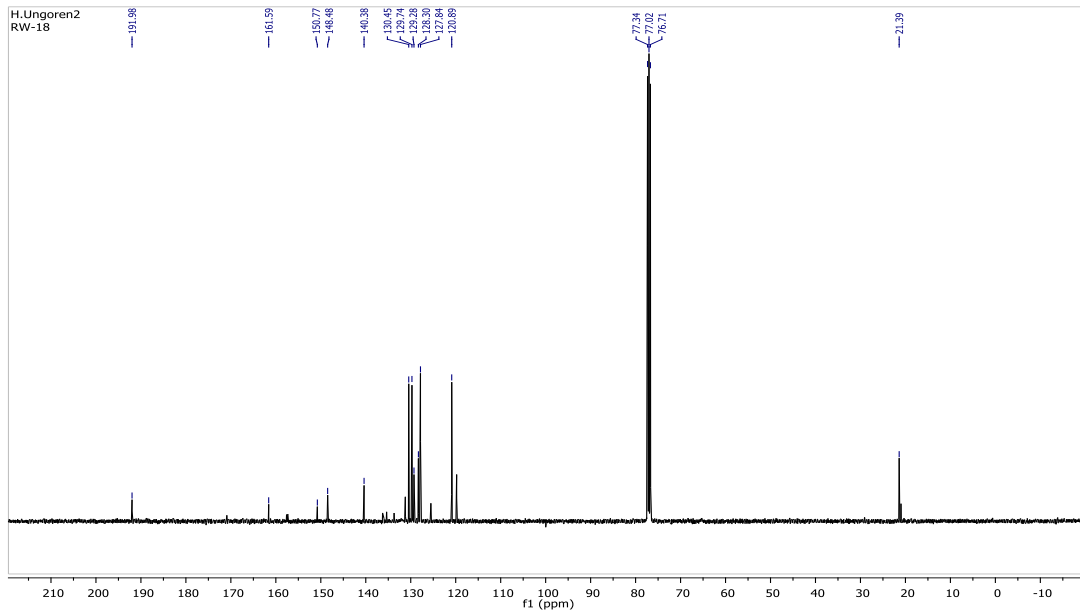
#### 4.2.16. (5E)-3-(4-metilfenil)-5-(fenilimino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (16-RW18)

Sarı kristaller; EN 126 °C; verim 0.302 g %79; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1739 (C=O), 1612 (C=N), 1508 (C=C), 1346 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.70–7.19 (m, 9H, Ar-H), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 192.0 (C=S), 161.6 (N-C=O), 150.8 (C=N), 148.5, 140.4, 130.4, 129.7, 129.3, 128.3, 127.8, 120.90, (C=C ve C=N), 21.4 (Ar $\text{CH}_3$ ). Hesaplanan  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$  (312.4 g/mol)(%): C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97; S, 20.53. Bulunan(%): C, 61.68; H, 3.85; N, 8.92; S, 20.47.

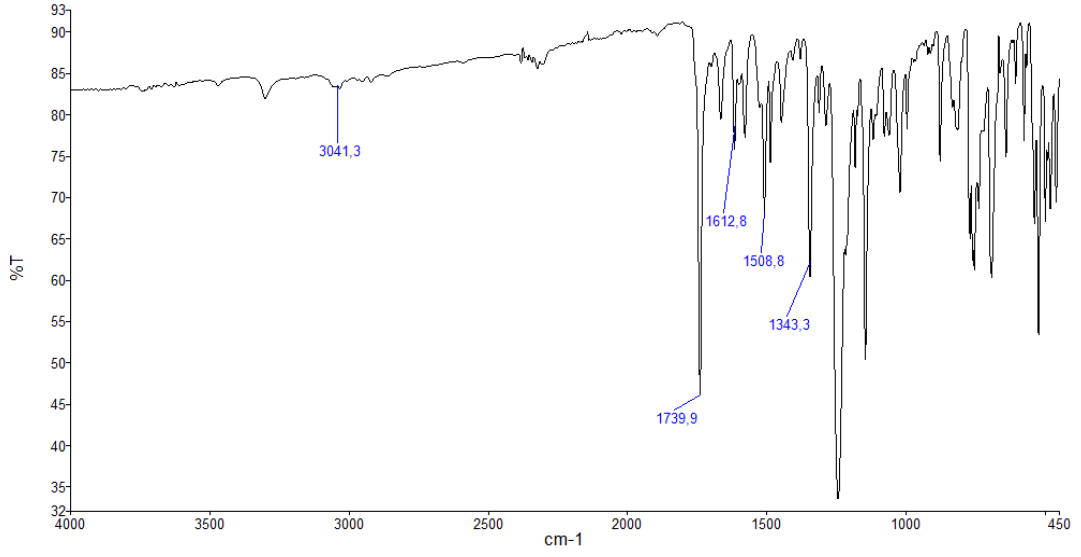
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.49.'da,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.50.'de, IR spektrumu Şekil 4.51.'de görülmektedir.



Şekil 4.49. Bileşik 16'nın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.50. Bileşik 16'nın  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



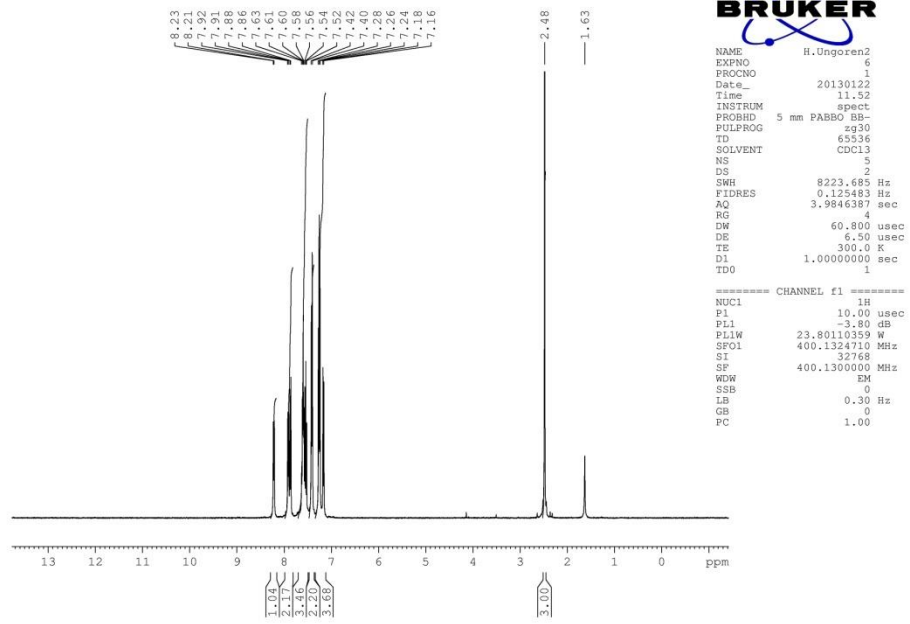
**Şekil 4.51.** Bileşik 16'nın IR Spektrumu

**4.2.17. (5E)-3-(4-metilfenil)-5-(1-naftilimino)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (17-RW19)**

Kırmızı kristaller; EN 176 °C; verim 0.220 g %61; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1732 (C=O), 1582 (C=N), 1508 (C=C), 1351 (C=S) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 8.23–7.16 (m, 11H, Ar-H), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 192.2 (C=S), 161.3 (N-C=O), 151.5 (C=N), 145.6, 140.4, 134.2, 131.3, 130.5, 128.7, 127.9, 127.88, 127.7, 127.3, 126.8, 125.4, 123.3, 113.0 (C=C ve C=N), 21.4 (ArCH<sub>3</sub>). Hesaplanan C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> (362.5 g/mol)(%): C, 66.27; H, 3.89; N, 7.73; S, 17.69. Bulunan(%): C, 66.41; H, 3.86; N, 7.80; S, 17.81.

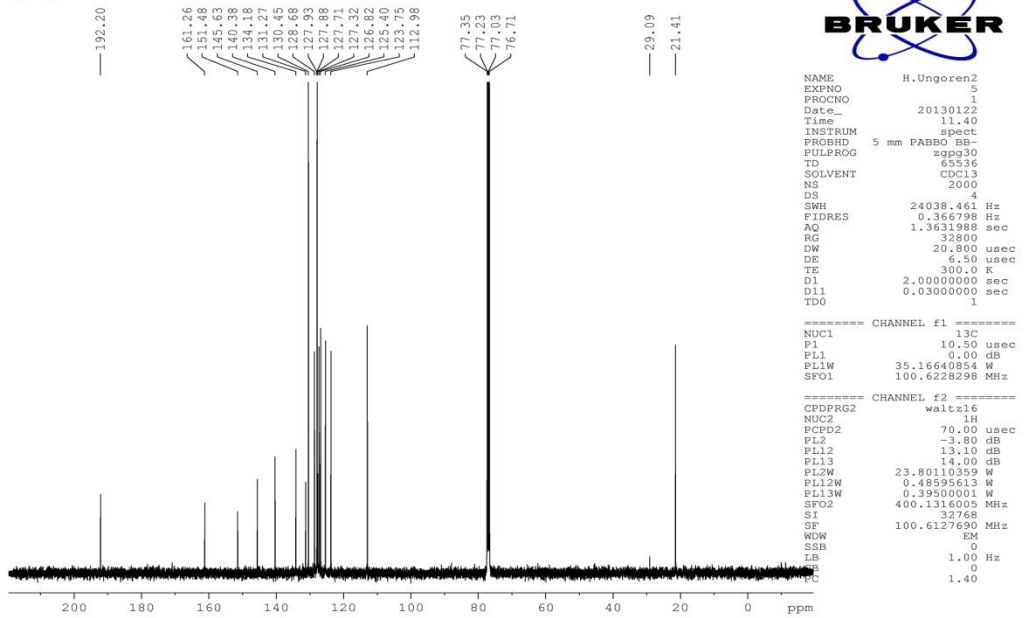
<sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil 4.52.'de, <sup>13</sup>C NMR spektrumu Şekil 4.53.'de, IR spektrumu Şekil 4.54.'de görülmektedir.

RW-19



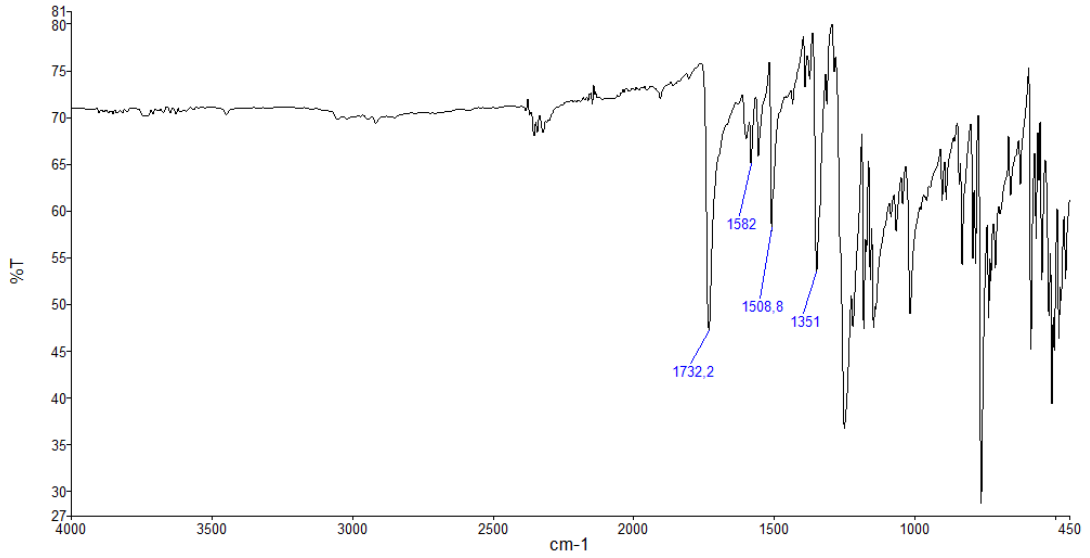
Şekil 4.52. Bileşik 17'nin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

RW-19



Şekil 4.53. Bileşik 17'nin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu





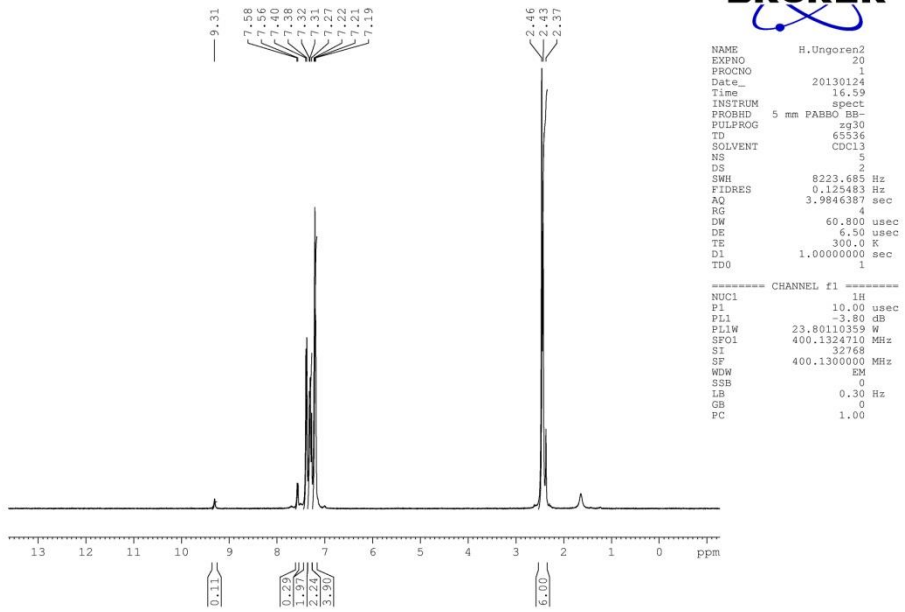
Şekil 4.54. Bileşik 17'nin IR Spektrumu

**4.2.18. (5E)-3-(4-metilfenil)-5-[(4-metilfenil)imino]-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (18-RW20)**

Sarı kristaller; EN 196 °C; verim 0.199 g %61; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1736 (C=O), 1562 (C=N), 3025 (C-H, arom), 2918 (C-H), 1508 (C=C), 1343 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.58–7.19 (m, 8H, Ar-H), 2.46 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 192.3 (C=S), 161.8 (N-C=O), 149.6 (C=N), 145.6, 140.3, 139.0, 131.3, 130.4, 130.3, 127.9, 121.6, 119.8 (C=C ve C=N), 21.0, 20.6 (2x $\text{ArCH}_3$ ). Hesaplanan  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$  (325.4 g/mol)(%): C, 66.43; H, 4.65; N, 4.30; S, 19.71. Bulunan(%): C, 66.21; H, 4.63; N, 4.83; S, 19.64.

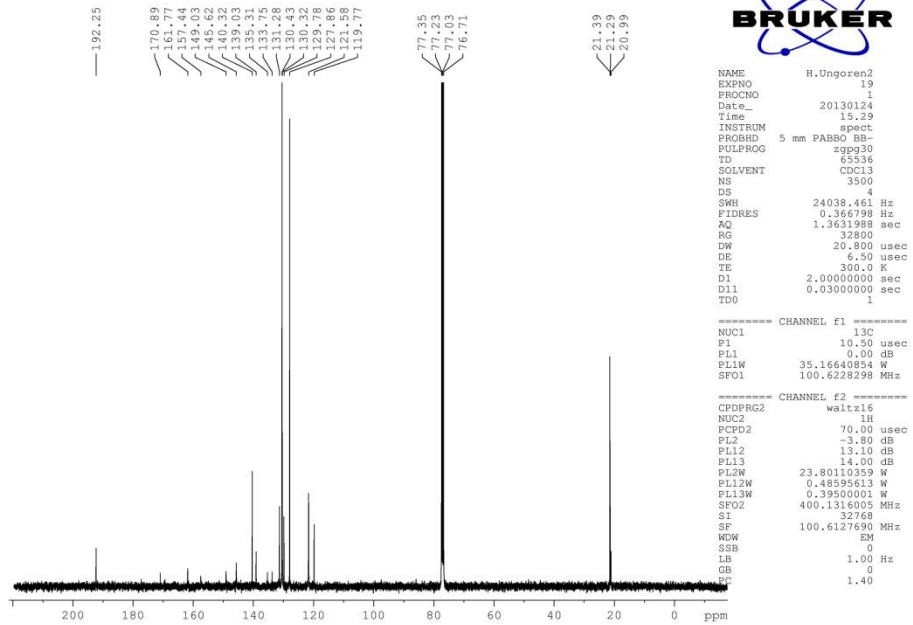
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.55.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.56.'de, IR spektrumu Şekil 4.57.'de görülmektedir.

RW-20

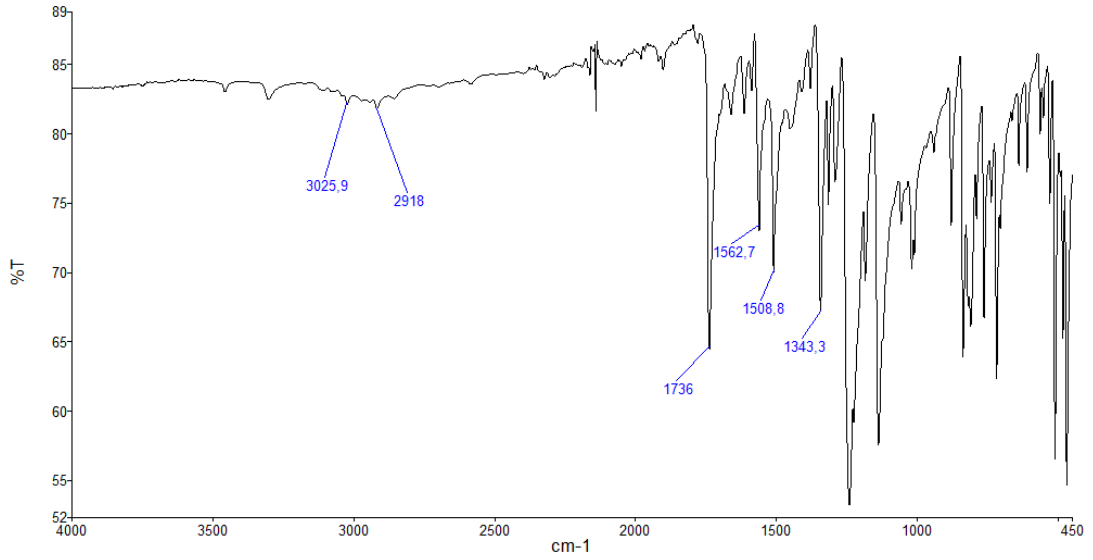


Şekil 4.55. Bileşik 18'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

RW-20



Şekil 4.56. Bileşik 18'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



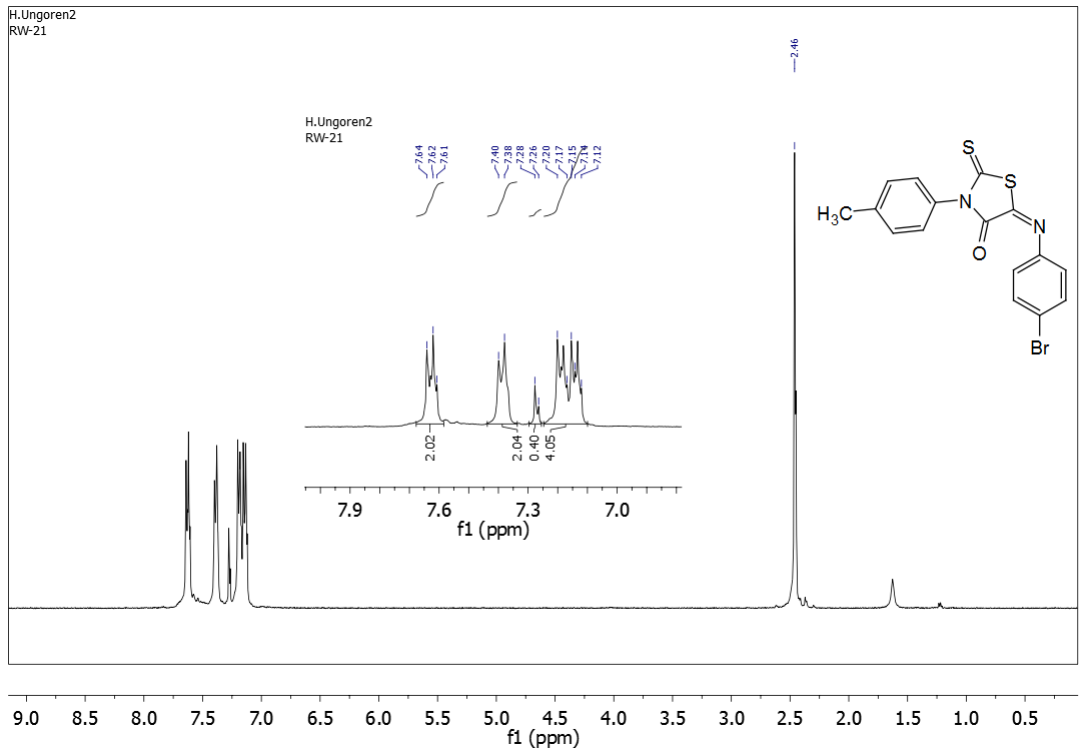
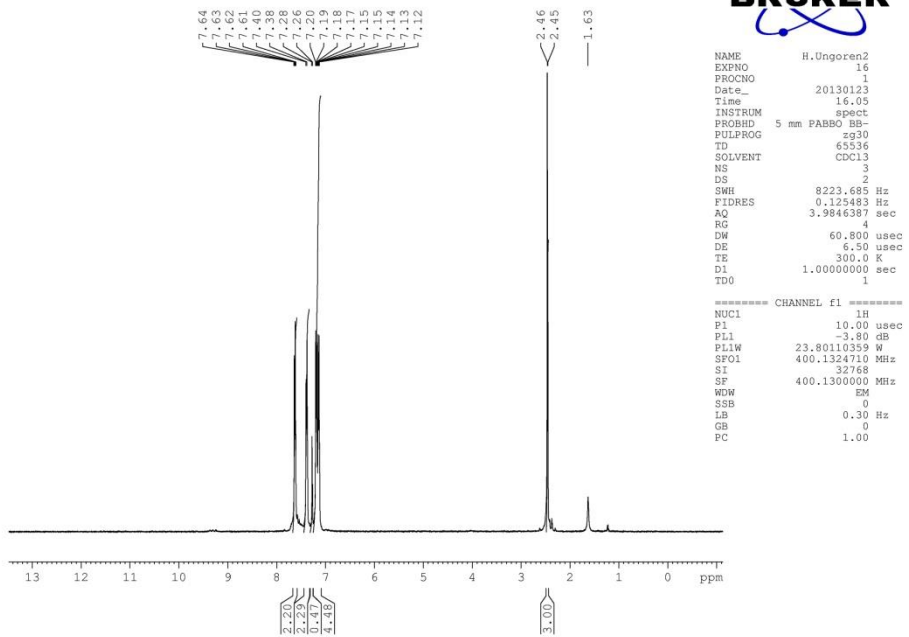
Şekil 4.57. Bileşik 18'in IR Spektrumu

**4.2.19. (5E)-5-[(4-bromfenil)imino]-3-(4-metilfenil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (19-RW21)**

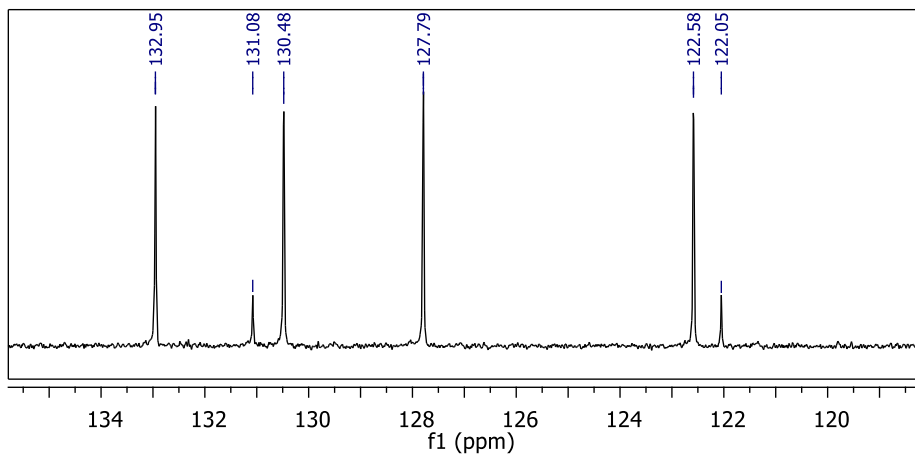
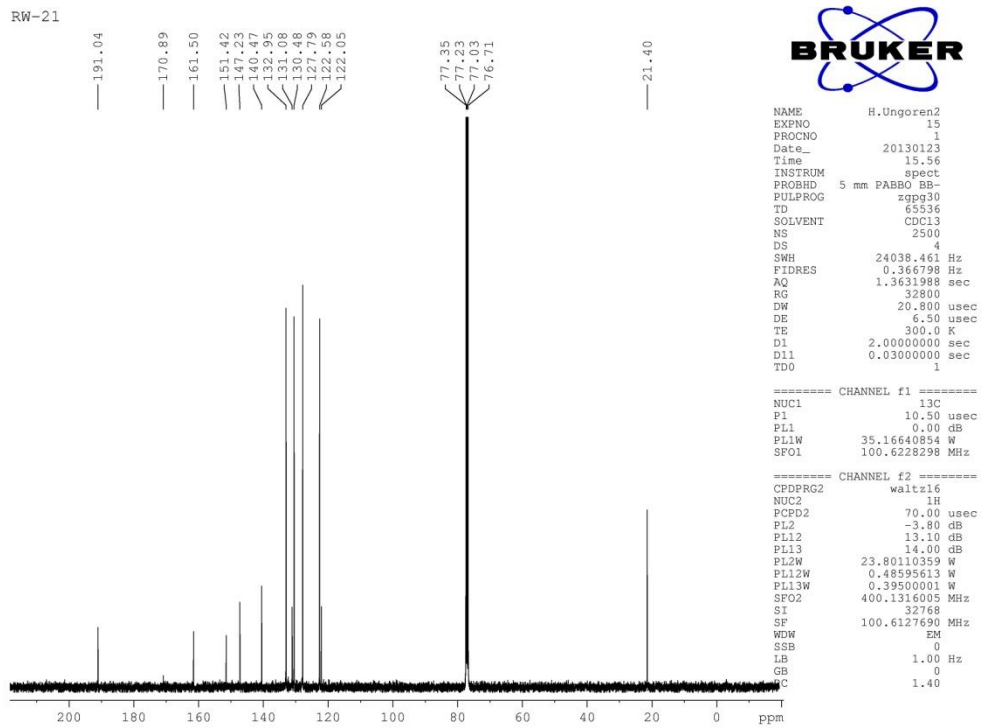
Sarı kristaller; EN 159 °C; verim 0.269 g %69; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1739 (C=O), 1612 (C=N), 1508 (C=C), 3079 (C-H, arom.) 1335 (C=S) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7.64–7.12 (m, 8H, Ar-H), 2.46 (ArCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 191.0 (C=S), 161.5 (C=O), 151.4 (C=N), 147.2, 140.5, 133.0, 131.1, 130.5, 127.8, 122.6, 122.1, (C=C, arom.), 21.4 (ArCH<sub>3</sub>). Hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrNOS<sub>2</sub> (390.3 g/mol)(%): C, 52.31; H, 3.10; N, 3.59; S, 16.43. Bulunan(%): C, 52.37; H, 3.12; N, 3.67; S, 16.51.

<sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil 4.58.'de, <sup>13</sup>C NMR spektrumu Şekil 4.59.'da, IR spektrumu Şekil 4.60.'da görülmektedir.

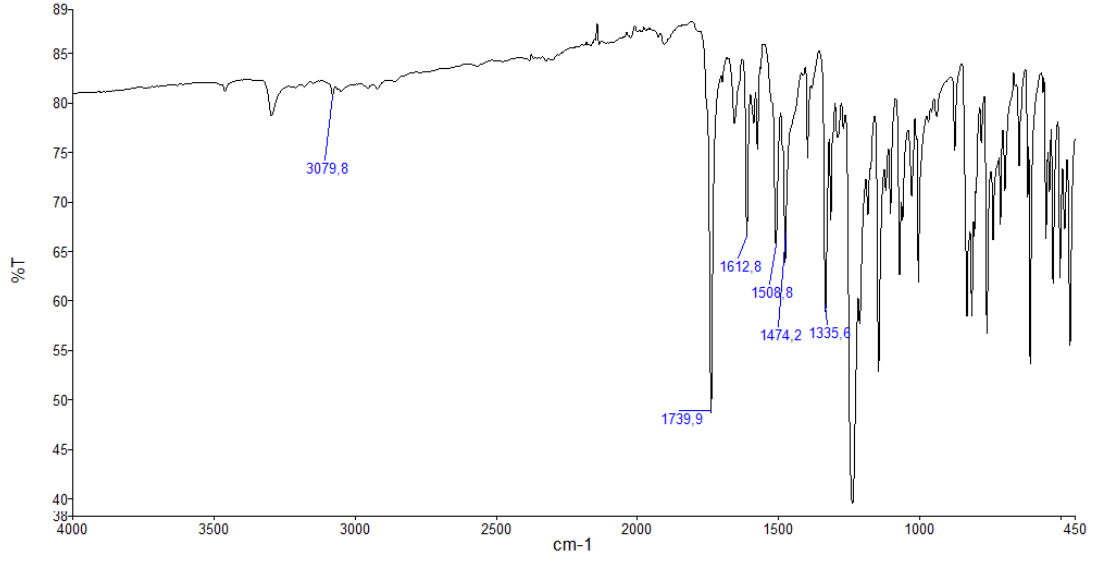
RW-21



Şekil 4.58. Bileşik 19'un <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Şekil 4.59. Bileşik 19'un  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



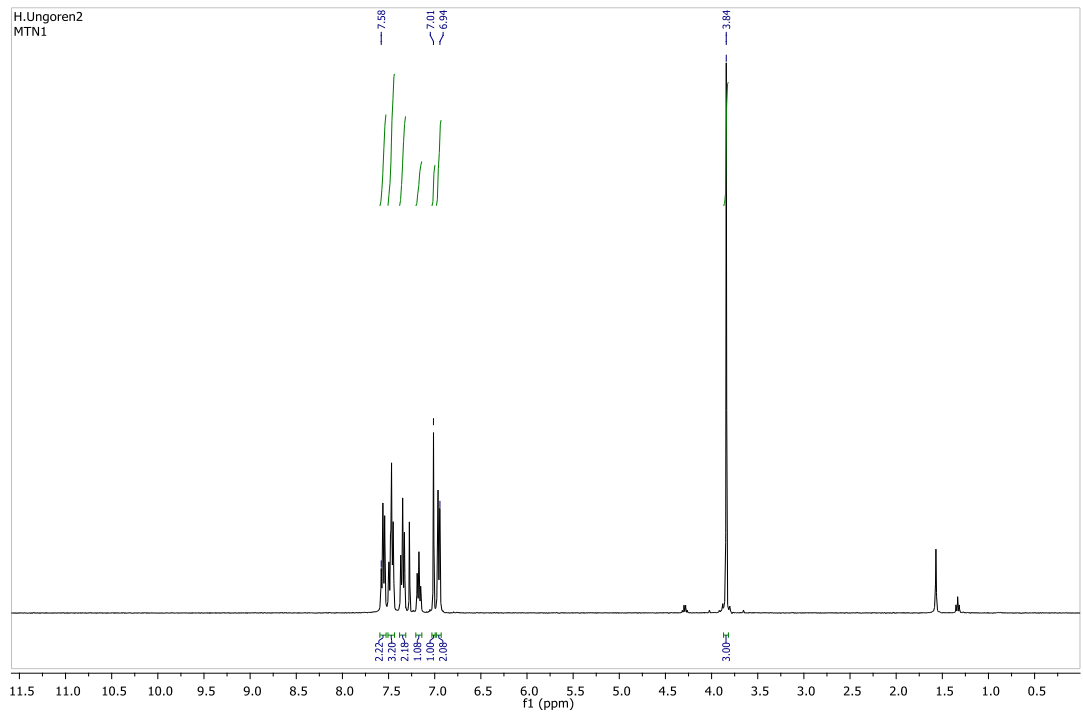
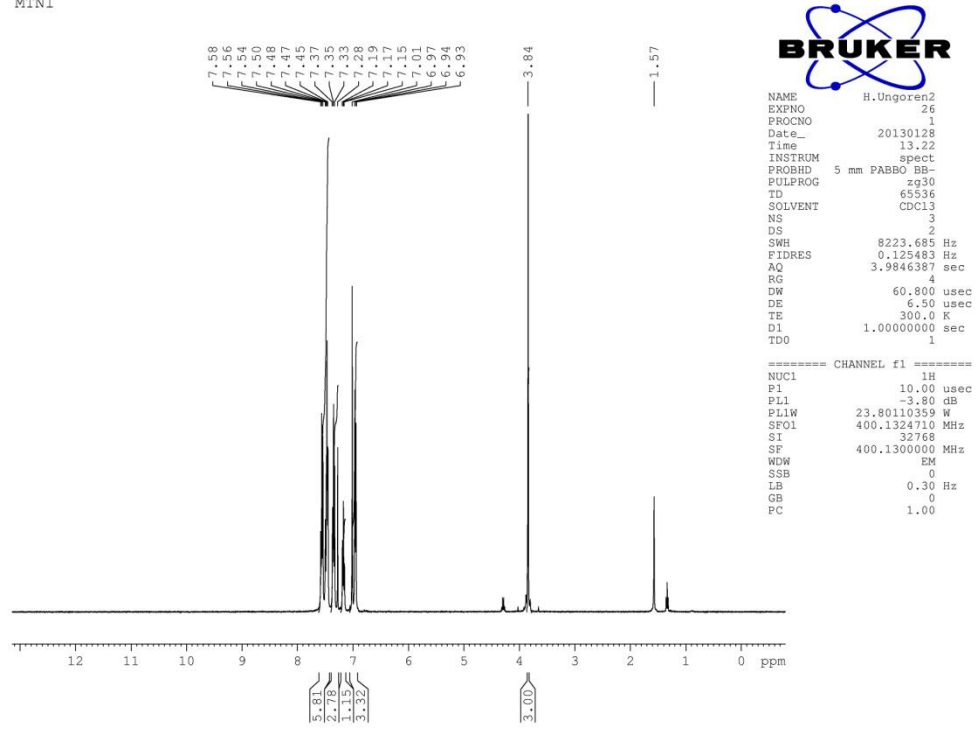
**Şekil 4.60.** Bileşik **19**'un IR Spektrumu

**4.2.20. Metil (2Z)-[(2Z)-4-okso-3-fenil-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-5-iliden]asetat (MTN1-20)**

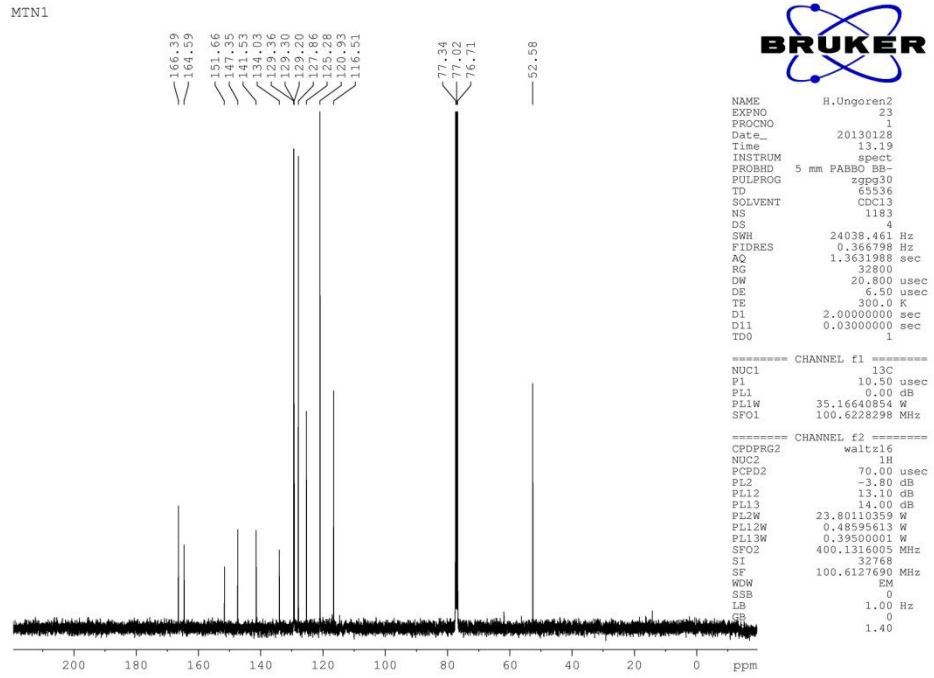
Sarı kristaller; EN 127 °C; verim 0.304g %90; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1724, 1697, 3068 (C-H, arom.), 2948 (C-H), 1647 (C=O, C=N)  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.58–6.94 (m, 10H, Ar-H), 7.01 (s, 1H, CH), 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.4 (C=O, ester), 164.6 (N-C=O), 151.7, 147.4, 141.5, 134.0, 129.4, 129.3, 129.2, 127.9, 125.3, 120.9, 116.5 (C=C, C=N), 52.6 ( $OCH_3$ ) ; Hesaplanan  $C_{18}H_{14}N_2O_3S$  (338.4 g/mol)(%): C, 63.89; H, 4.17; N, 8.28; S, 9.48. Bulunan(%): C, 63.72; H, 4.13; N, 8.36; S, 9.57.

$^1H$  NMR spektrumu Şekil 4.61.'de,  $^{13}C$  NMR spektrumu Şekil 4.62.'te, IR spektrumu Şekil 4.63.'de görülmektedir.

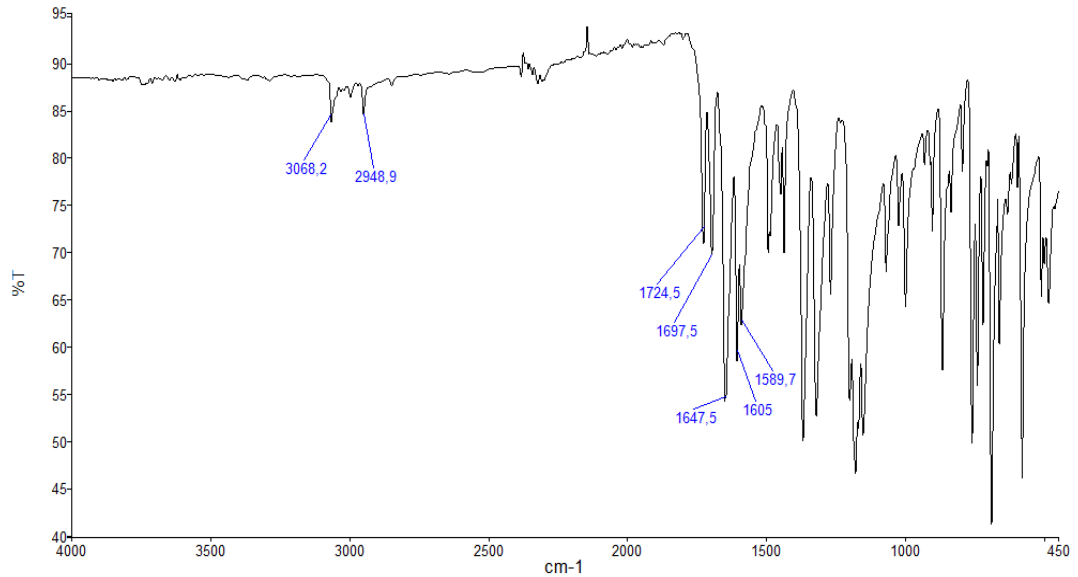
MTN1



Şekil 4.61. Bileşik 20'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.62. Bileşik 20'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.63. Bileşik 20'nin IR Spektrumu

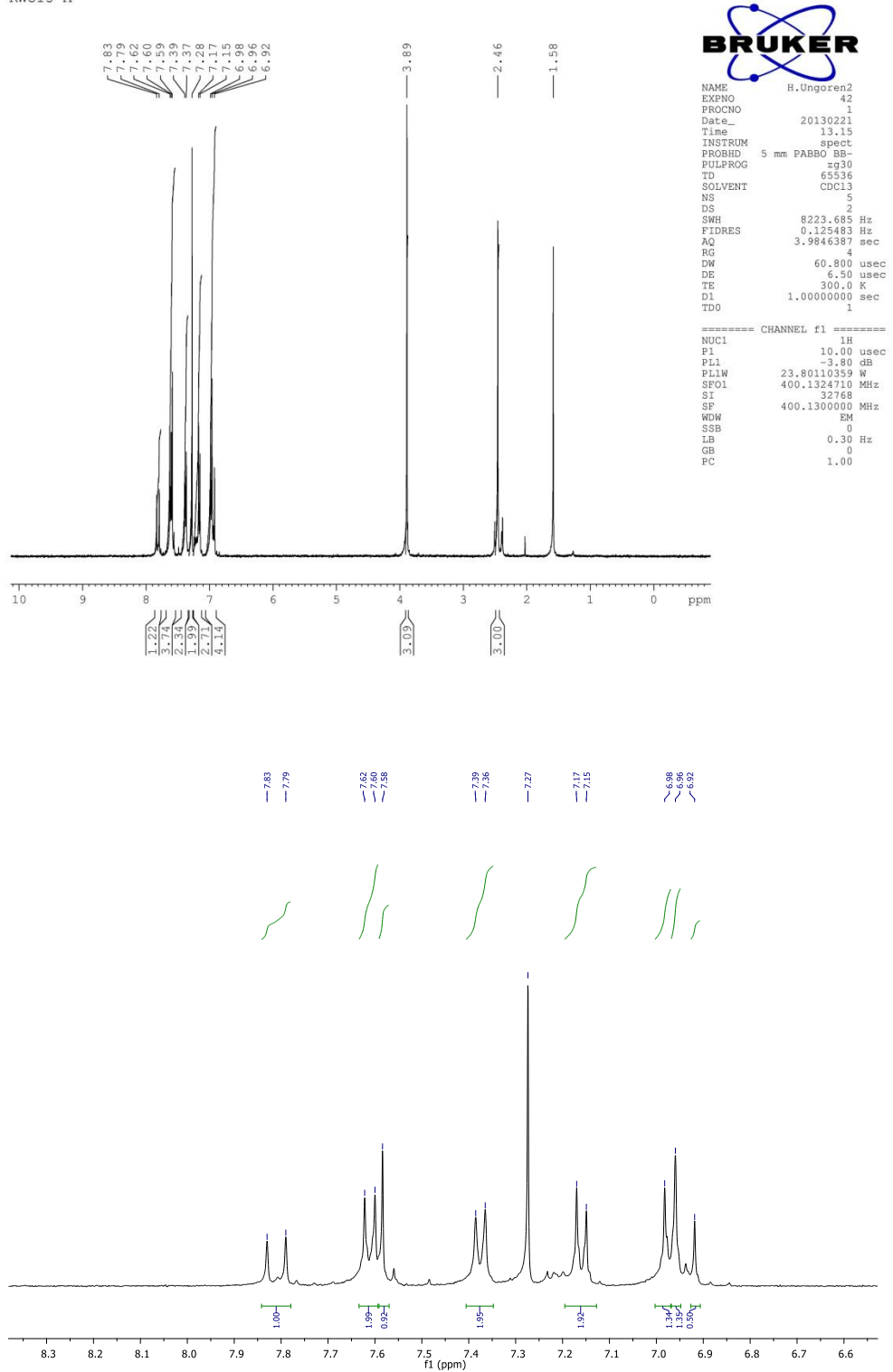


**4.2.21. (5Z)-5-[(3E)-4-(4-Metoksifenil)-2-oksobüt-3-en-1-iliden]-3-(4-metilfenil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on (RWC15A-21)**

Kırmızı kristaller; EN 173 °C; verim 0.253 g %66; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1731, 1645 (C=O), 1594, 1505 (C=C), 1345 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.81 (d, J = 15.89 Hz, 1H, =CH), 7.62–6.96 (m, 8H, Ar-H), 7.58 (s, 1H, =CH), 6.94 (d, J = 15.89 Hz, 1H, =CH), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.45 (s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 189.9 (C=O, keton), 187.1 (C=S), 167.4 (N-C=O), 162.6, 146.1, 140.5, 140.1, 131.6, 130.8, 130.3, 128.0, 126.8, 124.0, 120.6, 114.7 (C=C), 55.5 (Ar $\text{OCH}_3$ ), 21.4 (Ar $\text{CH}_3$ ).; Hesaplanan  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$  (395.5 g/mol)(%): C, 63.77; H, 4.33; N, 3.54; S, 16.22. Bulunan(%): C, 63.98; H, 4.33; N, 3.48; S, 16.02.

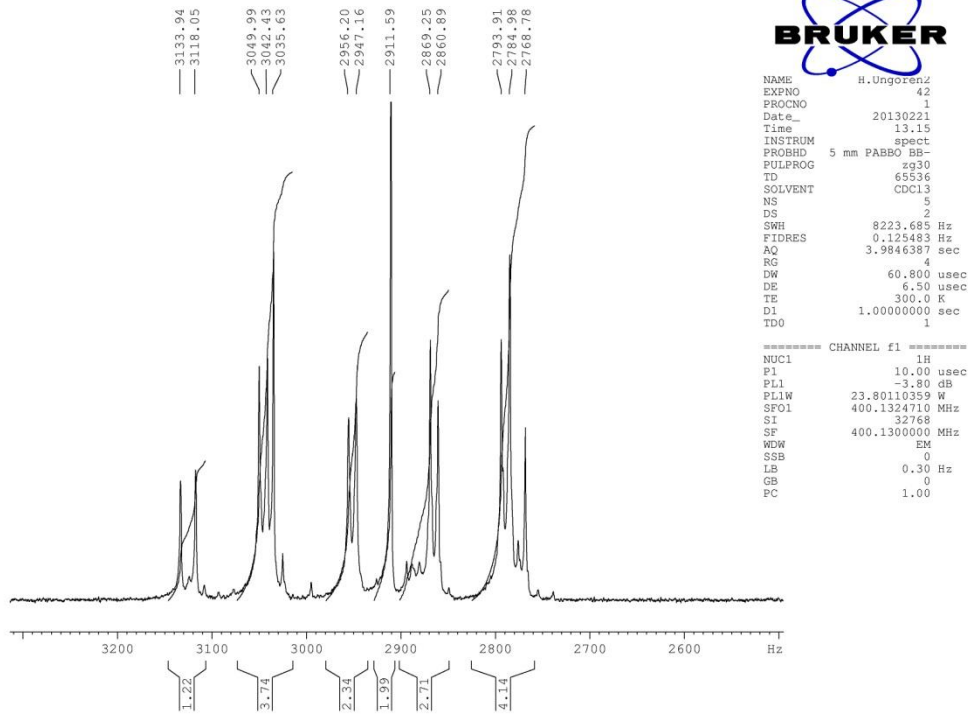
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.64 ve Şekil 4.65’de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.66.’de, IR spektrumu Şekil 4.67.’da görülmektedir.

RWC15-A

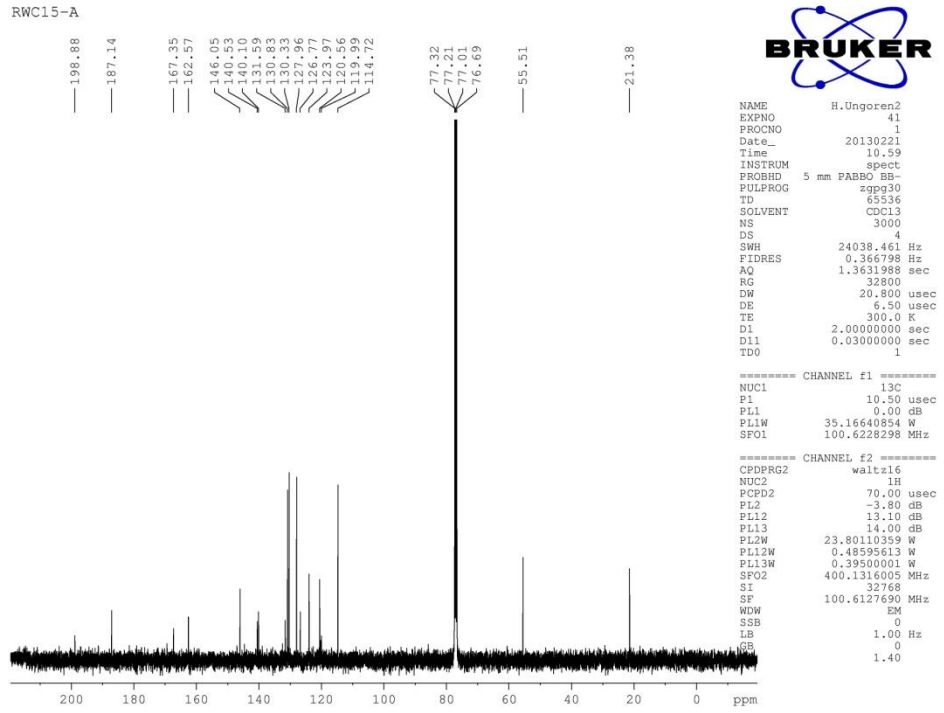


Şekil 4.64. Bileşik 21'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

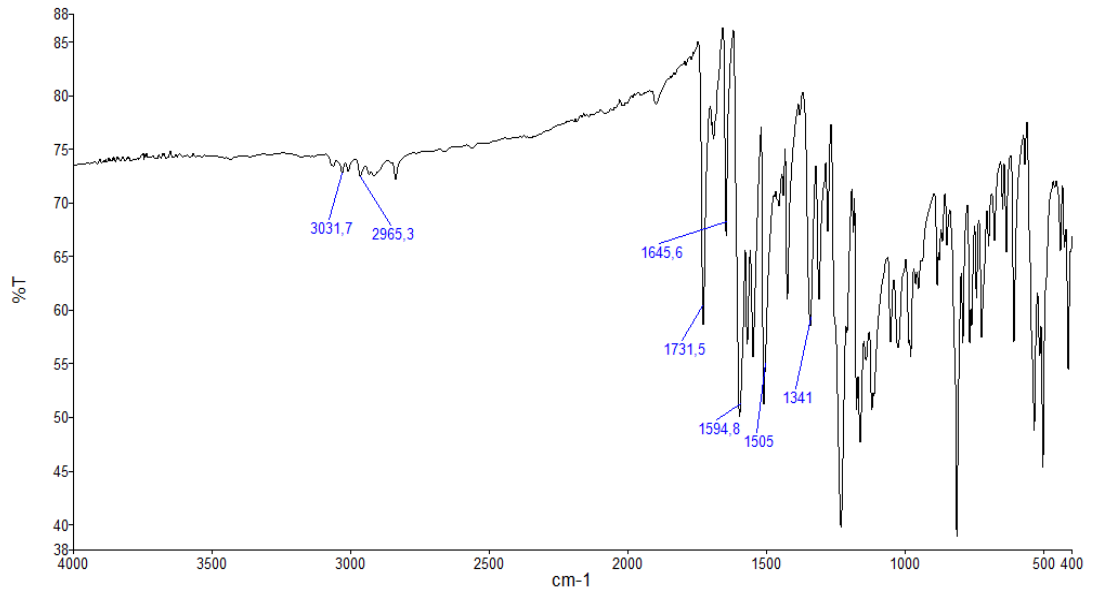
RWC15-A



Şekil 4.65. Bileşik 21'in  $^1\text{H}$  NMR(Hz) Spektrumu



Şekil 4.66. Bileşik 21'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

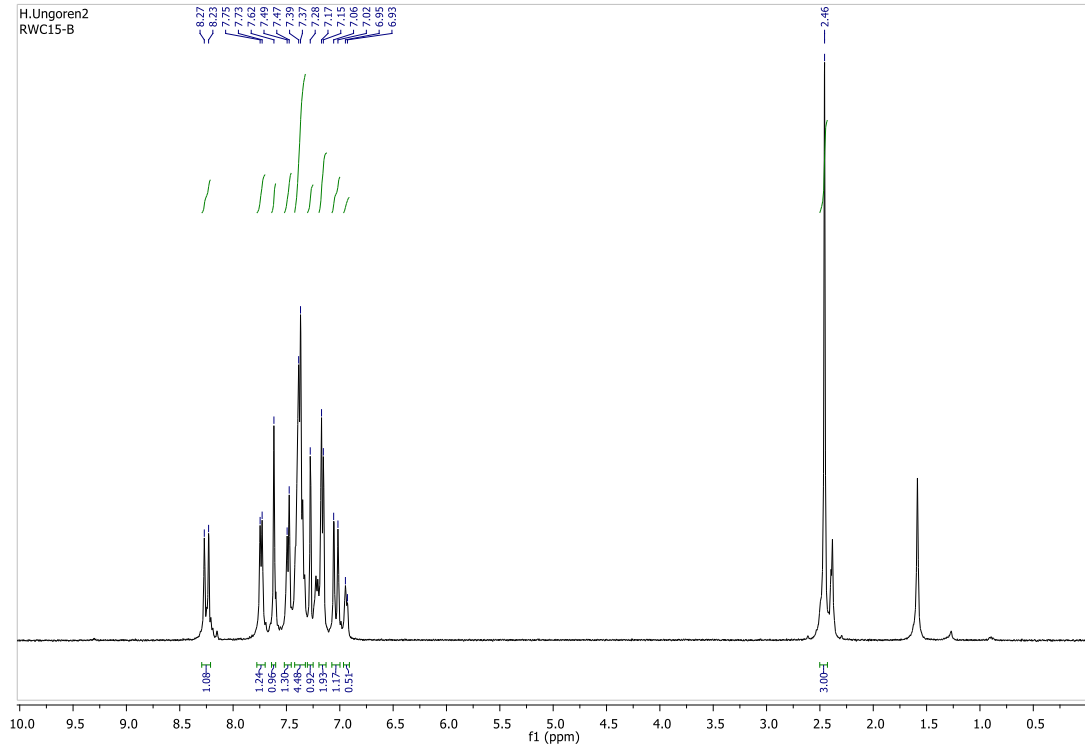


Şekil 4.67. Bileşik 21'in IR Spektrumu

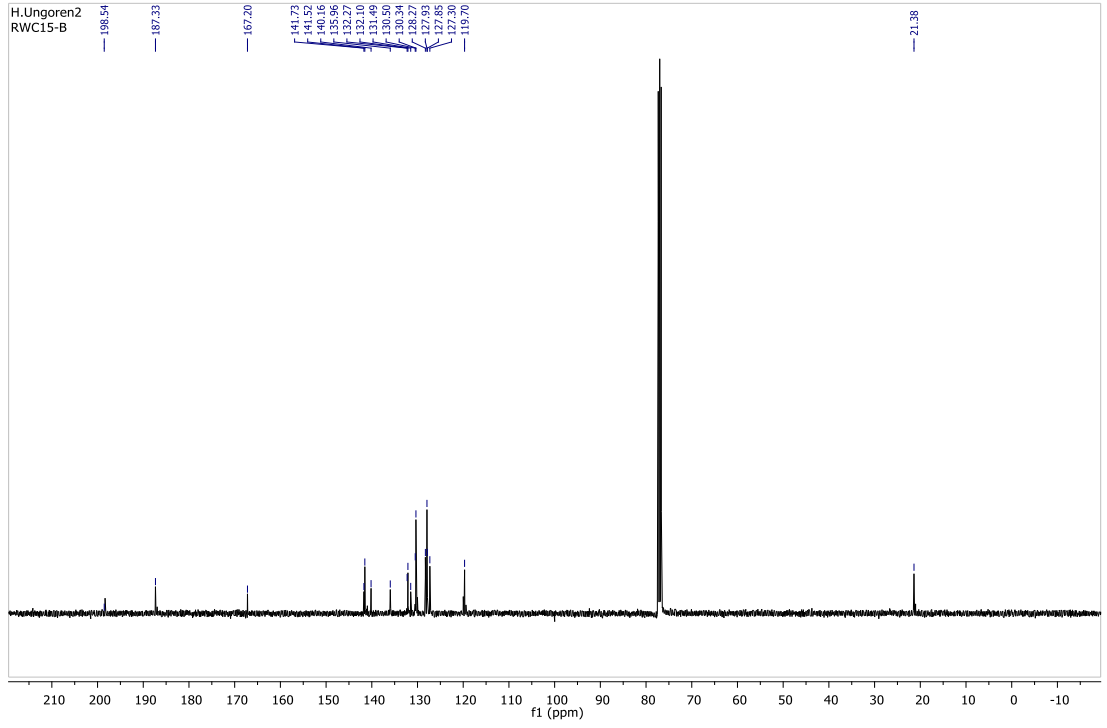
**4.2.22. (5Z)-5-[(3E)-4-(2-Klorofenil)-2-oksobüt-3-en-1-iliden]-3-(4-metilfenil)-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4-on (RWC15B-22)**

Turuncu kristaller; EN 192 °C; verim 0.186 g %48; FT-IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1719, 1633 (C=O), 1583 (C=C), 1345 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8.25 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H, =CH), 7.75–6.93 (m, 8H, Ar–H), 7.62 (s, 1H, =CH), 6.94 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, =CH), 2.46 (s, 3H, Ph- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 198.5 (C=O, keton), 187.3 (C=S), 167.2 (N-C=O), 141.7, 141.5, 140.2, 136.0, 132.3, 132.1, 131.5, 130.5, 130.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.3, 119.7 (C=C), 21.4 (Ar $\text{CH}_3$ ).; Hesaplanan  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}_2$  (400 g/mol)(%): C, 60.07; H, 3.53; N, 3.50; S, 16.04. Bulunan(%): C, 60.12; H, 3.51; N, 3.53; S, 16.13.

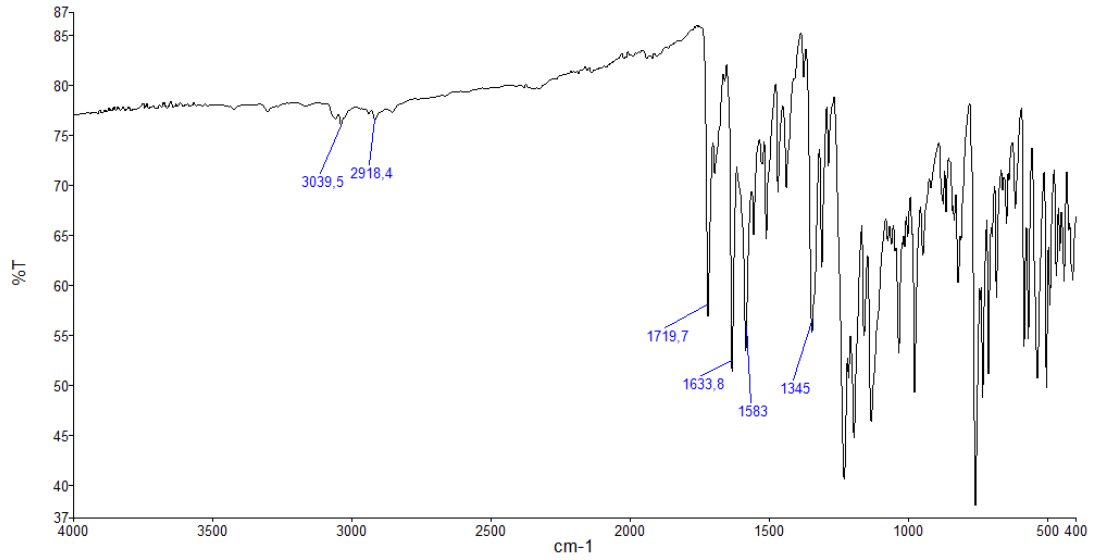
$^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.68.'de,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu Şekil 4.69.'de, IR spektrumu Şekil 4.70.'da görülmektedir.



**Şekil 4.68.** Bileşik 22'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.69. Bileşik 22'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Şekil 4.70. Bileşik 22'nin IR NMR Spektrumu

**Tablo 4.1.** Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Sonuçları

Ürün No	Hesaplanan/ Bulunan Elementel Analiz Sonuçları	Molekül Yapısı	Molekül Ağırlığı(gr)
1	C, 51.60; H, 3.25; N, 5.01; S, 22.96 C, 51.71; H, 3.23; N, 4.91; S, 22.83	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	279,3
2	C, 53.22; H, 3.78; N, 4.77; S, 21.86 C, 53.41; H, 3.71; N, 4.61; S, 21.99	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	293,4
3	C, 54.73; H, 3.44; N, 5.32; S, 24.35 C, 54.60; H, 3.47; N, 5.39; S, 24.42	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	263,3
4	C, 53.72; H, 3.91; N, 4.18; S, 19.12 C, 53.90; H, 3.98; N, 4.26; S, 19.02	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	335,4
5	C, 51.30; H, 2.65; N, 9.20; S, 21.07 C, 51.45; H, 2.72; N, 9.33; S, 21.16	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	304,3
6	C, 62.67; H, 3.51; N, 13.92; S, 15.93 C, 62.83; H, 3.62; N, 13.98; S, 15.63	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	402,5
7	C, 47.75; H, 2.40; N, 7.43; S, 17.00 C, 47.87; H, 2.38; N, 7.63; S, 17.16	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	377,3
8	C, 60.38; H, 3.38; N, 9.39; S, 21.49 C, 60.52; H, 3.30; N, 9.46; S, 21.61	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	298,4
9	C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97; S, 20.53 C, 61.65; H, 3.76; N, 8.83; S, 20.60	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	312,4
10	C, 58.52; H, 3.68; N, 8.53; S, 19.53 C, 58.60; H, 3.61; N, 8.558; S, 19.42	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	328,4
11	C, 53.22; H, 3.78; N, 4.77; S, 21.86 C, 53.28; H, 3.91; N, 4.86; S, 21.71	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	293,4
12	C, 54.70; H, 4.26; N, 4.56; S, 20.86 C, 54.78; H, 4.38; N, 4.48; S, 20.94	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	307,4
13	C, 56.29; H, 4.00; N, 5.05; S, 23.12 C, 56.38; H, 4.00; N, 4.91; S, 23.28	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	277,4
14	C, 53.72; H, 3.91; N, 4.18; S, 19.12 C, 53.76; H, 3.94; N, 4.22; S, 19.14	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	335,4
15	C, 52.82; H, 3.17; N, 8.80; S, 20.14 C, 52.87; H, 3.18; N, 8.78; S, 20.17	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	318,4
16	C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97; S, 20.53 C, 61.68; H, 3.85; N, 8.92; S, 20.47	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	312,4
17	C, 66.27; H, 3.89; N, 7.73; S, 17.69 C, 66.41; H, 3.86; N, 7.80; S, 17.81	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	362,5
18	C, 62.55; H, 4.32; N, 8.58; S, 19.65 C, 63.21; H, 4.63; N, 8.38; S, 19.54	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	326,4
19	C, 49.11; H, 2.83; N, 7.16; S, 16.39 C, 49.23; H, 2.80; N, 7.37; S, 16.51	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	391,3
20	C, 63.89; H, 4.17; N, 8.28; S, 9.48 C, 63.72; H, 4.13; N, 8.36; S, 9.57	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	338,4
21	C, 63.77; H, 4.33; N, 3.54; S, 16.22 C, 63.93; H, 4.33; N, 3.48; S, 16.02	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	395,5
22	C, 60.07; H, 3.53; N, 3.50; S, 16.04 C, 60.12; H, 3.51; N, 3.53; S, 16.13	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	400

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

3-Aril-2-tiokso-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşikleri toluen veya ksilen gibi bir çözücüde Wittig ve aza-Wittig reaktifleriyle orta ve iyi verimlerde tepkime vermiştir. <sup>13</sup>C NMR spektrumlarına göre tepkimeler tiyazolidin halkasının S-atomuna komşu C<sub>5</sub>=O grubunda meydana gelmiştir. Bu nedenle tepkimeler yer seçicidir. Sentezlediğimiz 5-alkiliden tiyazolidin bileşiklerine ait metilen hidrojenlerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda kayma değerlerine bakıldığında; ürünlerin E ve Z formundan büyük oranda Z-formunu tercih ettiğini görmekteyiz. Bunun nedeni halkadaki C=O grubu oksijeni ile metilen hidrojeninin molekül içi H-bağı sayesinde termodinamik kararlı Z yapısı tercih etmesidir. Böylece ilgili tepkimeler sadece yer seçici değil aynı zamanda stereo-seçici olarak meydana geldiği söyleyebiliriz.

**20**'nolu bileşik daha önce başka bir yöntemle sentezlenmişti. Bu bileşiği kendi metodumuzla da sentezleyerek fiziksel özelliklerini karşılaştırdığımızda önerdiğimiz metodun sağlamasını yapmış olduk.

Sentezlediğimiz yeni Rodanin bileşiklerden olan **13** bileşiğinin, 4-metoksibenzaldehit ve 4-klorobenzaldehit ile BF<sub>3</sub>.EtOEt katalizörlüğünde, dioksan çözücüsünde reaksiyonu koyduk. Beklenildiği gibi Rodaninlerin Kalkon türevlerini orta verimlerde (% 66 ve %48) elde ettik. Böylece Rodaninlerin ilk kez kalkon türevleride elde edilmiş oldu.

Sonuç olarak bu çalışmayla 5-alkiliden ve 5-arilimino süstitüelenmiş rodanin bileşiklerinin sentezinde yeni bir metod geliştirilmiştir. Metot regio- ve stereo-seçici olarak orta ve yüksek verimlerde ürün oluşturmaktadır.

Bu çalışmada elde edilen tüm bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal özelliklerinin yanında antioksidan özellikleri mikrobiyoloji alanında çalışan bir tez öğrencisinin çalışma konusu olmuştur.



## 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. 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  $\beta$ -lactamase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 10(19), 2179-2182, 2000
5. Gandhe, Sandhya, Gautam, M.D., Synthesis and microbial activity of 5-(2-methyl-4-N-cyanoethyl-N-enzene sulphonyl amino benzylidene)rhodanine and its metal complexes, *Asian J. Chem.*, 16(1), 261-264, 2004.
6. Soltero-Higgin, Michelle, Carlson, E.E., Phillips, J.H., Kiessling, L.L., Identification of Inhibitors for UDP-Galactopyranose Mutase, *J. Am. Chem. Soc.*, 126(34), 10532-10533, 2004
7. Carlson, Erin E., May, J.F., Kiessling, L.L., Chemical Probes of UDP-Galactopyranose Mutase, *Chem. Biol.*, 13(8), 825-837, 2006.
8. Heijenoort, Jean van, Recent advances in the formation of the bacterial peptidoglycan monomer unit, *Nat. Prod. Rep.*, 18(5), 503-519, 2001.
9. 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.
10. Gualtieri, M., Bastide, L., Villain-Guillot, P., Michaux-Charachon, S., Latouche, J., Leonetti, J.-P., In vitro activity of a new antibacterial rhodanine derivative against *Staphylococcus epidermidis* biofilms, *J. Antimicrob. Chemother.*, 58(4), 778-783, 2006.
11. Villain-Guillot, P., Guantieri, M., Bastide, L., Roquet, F., Martinez, J., Amblard, M., Pugniere, M., Leonetti, J.-P., Structure-Activity Relationships of Phenyl-Furanyl-Rhodanines as Inhibitors of RNA Polymerase with Antibacterial Activity on Biofilms, *J. Med. Chem.*, 50(17), 4195-4204, 2007.
12. 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.

**13.** 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.

**14.** Sortino, M., Delgado, P., Juarez, S., Quiroga, J., Abonia, R., Insuasty, B., Noguerras, 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.

**15.** Yan, S., Appleby, T., Larson, G., Wu, J.Z., Hamatake, R., Hong, Z., Yao, N., Structure-based design of a novel thiazolone scaffold as HCV NS5B polymerase allosteric inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(22), 5888-5891, 2006.

**16.** Sudo, K., Matsumoto, Y., Matsushima, M., Fujiwara, M., Konno, K., Shimotohno, K., Shigeta, S., Yokota, T., Novel Hepatitis C Virus Protease Inhibitors: Thiazolidine Derivatives, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 238(2), 643-647, 1997.

**17.** Powers, J.P., Piper, D.E., Li, Y., Mayorga, V., Anzola, J., Chen, J.M., Jaen, J.C., Lee, G., Liu, J., Peterson, M.G., Tonn, G.R., Ye, Q., Walker, N.P.C., Wang, Z., SAR and Mode of Action of Novel Non-Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C NS5b RNA Polymerase, *J. Med. Chem.*, 49(3), 1034-1046, 2006.

**18.** Kumar, G., Parasuraman, P., Sharma, S.K., Banerjee, T., Karmodiya, K., Surolia, N., Surolia, A., Discovery of a Rhodanine Class of Compounds as Inhibitors of Plasmodium falciparum Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase, *J. Med. Chem.*, 50(11), 2665-2675, 2007.

**19.** Sudhakar, A., Ramachandran, A., Ghosh, S., Hasnain, S.E., Kaufman, R.J., Ramaiah, K.V.A., Phosphorylation of Serine 51 in Initiation Factor 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) Promotes Complex Formation between eIF2 $\alpha$ (P) and eIF2B and Causes Inhibition in the Guanine Nucleotide Exchange Activity of eIF2B, *J. Am. Chem. Soc.*, 122(30), 12929-12938, 2000.

**20.** Chen, H., Fan, Y.-H., Natarajan, A., Guo, Y., Iyasere, J., Harbinski, F., Luus, L., Christ, W., Aktas, A., Halperin, J.A., Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione and 2,4-thione derivatives as inhibitors of translation initiation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(21), 5401-5405, 2004.

**21.** Liu, K.-C., Chen, H.-H., Lee, L.-C., Chern, J.-W., Synthese und anorektische Wirkung einiger kondensierter Perimidin-Derivate, *Arch. Pharm.*, 312(9), 776-780, 1979.

**22.** Rahnema M., Bigdeli M.R., Kazemizadeh A.R., Ramazani A., Synthesis and Biological Activity of Alkyl (Z) 2-[3-Methyl-2-(methylimino)-4-oxo-1,3-thiazolan-5-ylidene]acetates, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 182(8), 1683-1688, 2007

- 23.** Wade, James J., Reaction of 2H-benzimidazole-2-thione with dimethylacetylenedicarboxylate, *J. Org. Chem.*, 44(11), 1816-1819, 1979.
- 24.** Lozinskii M.O., Shivanyuk A.F., Pelkis P.S., Synthesis of Heterocyclic Compounds on the Basis of Carboxylic Acid Arylamides, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 7, 439-442, 1971.
- 25.** Khattak I., Ketcham R., Schaumann E., Adiwidjaja G., Heterocyclic Ring-Closure Reactions. 8. Reactions of Isothiocyanates with Cyano thioformamides. Cyclization of 5-Imino-4-thioxo-2-imidazolidones and 5-Imino-2,4-Imidazolidine dithiones to 5,7-Dihydrodiimidazo[4,5-b:4',5'-e]pyrazine-2,6(1H,3H)-diones and Dithiones, *J. Org. Chem.*, 50(19), 3431-3434, 1985.
- 26.** Bhuiyan, M.D.H., Teshome, A., Gainsford, G.J., Ashraf, M., Clays, K., Asselberghs, I., Kay, A.J., Synthesis, characterization, linear and non-linear optical (NLO) properties of some Schiff's bases, *Opt. Mater.*, 32(6), 669-672, 2010.
- 27.** Ritter, Wolfgang, N-Substituted 2-thioxo-1,3-thiazolidine-4,5-diones, *Tetrahedron Letters*, 46, 4593-4596, 1967
- 28.** Ulrich, Henri; Sayigh, A. A. R, The reaction of oxalyl chloride with substituted ureas and thioureas, *Journal of Organic Chemistry*, 30(8), 2781-2783, 1965
- 29.** Nagase, H., Studies on Fungicides. XXI. Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Thioureas, *Chem. Pharm. Bull.*, 21(2), 270-278, 1973.

## ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Tekirdağ'da doğan Ahmet GÜNAY, ilk, orta ve lise öğrenimini Tekirdağ'da tamamlamıştır. 2008 yılında Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazanmıştır. 2013 yılında başarıyla mezun olmuştur ve aynı yıl Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Yüksek Lisans'a başlamıştır.

### **İletişim Bilgileri:**

Adres: Barbaros Mah. Yel değirmeni Cad. Günay Sok. No:1  
Süleymanpaşa/TEKİRDAĞ

E-mail: ahmetgunay89@gmail.com

GSM: 0537 942 27 66