

BAŞAK TÜRİK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2018



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

ADAMANTAN HALKASI TAŞIYAN BİR SERİ
TİYAZOLİDİNON YAPISINDAKİ BİLEŞİĞİN SENTEZİ
YAPILARININ AYDINLATILMASI

BAŞAK TÜRK

DANIŞMAN
DOÇ. DR. FÜSUN GÖKTAŞ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

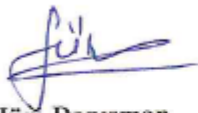
İSTANBUL-2018

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi Başak Türk tarafından Doç. Dr. Füsun Göktaş'ın danışmanlığında hazırlanan "Adamantan Halkası Taşıyan Bir Seri Tiyazolidinon Yapısındaki Bileşiğin Sentezi Yapılarının Aydınlatılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 24/12/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof.Dr.Nuray ULUSOY GÜZELDEMİRCİ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri-Danışman
Doç.Dr.Füsun GÖKTAŞ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri
Prof.Dr.Mert ÜLGEN
Acıbadem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

BEYAN

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

BAŞAK TÜRK



İTHAF

Bilim emekçisi tüm kadınlara...

TEŞEKKÜR

Öncelikle İstanbul Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı ailesine katılma ve yüksek lisans yapma kararında etkili olan değerli hocam Prof. Dr. Nilgün Karalı'ya, çalışmalarım boyunca bana anabilim dalının tüm olanaklarından yararlanma imkânı sunan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nuray Güzeldemirci'ye teşekkür ederim.

Çalışmam süresince daima içtenlik ve hoşgörüsüyle yanımda olan, akademik bilginin yanında hayat deneyimlerini de benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan çok zevk aldığım danışman hocam sayın Doç. Dr. Füsun Göktaş'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Gerek ders döneminde, gerek ise tez dönemimde kapıları her daim açık olan, bilgileri ve fikirleriyle destek gördüğüm anabilim dalındaki tüm saygıdeğer hocalarıma ve içten yardımlarından ötürü araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hücre kültürü çalışmalarını gerçekleştiren İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı hocası Doç. Dr. Sibel Özden'e ve analiz desteği sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Merkez Lab. Sorumlusu Prof. Dr. Hakan Göker'e teşekkür ederim. Ayrıca, İstanbul Üniversitesi sayesinde tanıma ve birlikte çalışma imkânı bulduğum Bezmîâlem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yardımcı Dekan'ı Doç. Dr. Atilla Akdemir'e yaptığımız çalışmalarımızda bana kazandırdıkları için teşekkürü borç bilirim.

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Mert Ülgen'e bu süreçte hem üniversitenin laboratuvar imkânlarından yararlanma açısından hem de manevi yardımı ve anlayışı için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de hayallerimin peşinde beni yalnız bırakmayan, bana hep inanan, her zaman dik durmamın en büyük kaynağı annem başta olmak üzere tüm aileme ve psikolojik desteğini her daim hissettiğim müstakbel eşim Atahan Erbul' a sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-25681

İÇİNDEKİLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Adamantan Türevleri	4
2.2. Spirotiyazolidinon Türevleri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
3.1. Araç ve Gereçler	54
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	54
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	54
3.2. Kromatografik Çalışmalar	54
3.3. Sentez Yöntemleri.....	55
3.3.1. Genel Sentez Şeması.....	55
3.3.2. Metil adamantan 1-karboksilat (2).....	56
3.3.3. Adamantan 1-karboksilik asid hidrazid (3).....	56
3.3.4. Adamantan Halkası Taşıyan Spirotiyazolidinon Türevleri (4a-g).....	56
3.4. Biyolojik Etki Araştırma Yöntemleri.....	56
3.4.1. Sitotoksisite Araştırma Yöntemi.....	56
Mitokondriyal Süksinat Dehidrojenaz Tayini (MTT Testi).....	56
MTT Sitotoksisite Testi	57
4. BULGULAR.....	60
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular	60

4.1.1. Metil Adamantan 1-Karboksilat (2).....	60
4.1.2. Adamantan 1-karboksilik asid hidrazid (3).....	61
4.1.3. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-2-il]asetik asit (4a).....	63
4.1.4. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4b)	67
4.1.5. [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4c).....	70
4.1.6. [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-etil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4d).....	74
4.1.7. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4e)	77
4.1.8. [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-tert-butil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4f)	80
4.1.9. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-8-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4g).....	84
4.2. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular.....	87
4.2.1. Sitotoksisite Araştırma Bulguları.....	87
5. TARTIşMA	89
5.1. Adamantan 1-Karboksilik Asit (1).....	89
5.2. Metil Adamantan Karboksilat (2)	90
5.3. Adamantan 1-Karboksilik Asit Hidrazid (3).....	93
5.4. [4-(Adamantan-1-karboksamido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-2-il]asetik asit (4a) ve [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-nonsübstitüe/sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asitler (4b-g).....	94
5.5. Spektral Verilerin Tartışılması.....	98
5.5.1. UV Verileri	98
5.5.2. IR Verileri	100
5.5.3. ¹ H- NMR Verileri.....	106
5.5.4. ¹³ C-NMR ve HSQC Verileri	123
5.5.5. Kütle Verileri	140
5.6. Biyolojik Etki Sonuçlarının Tartışılması	146
5.6.1. Sitotoksik Etki Araştırmaları	146
KAYNAKLAR	147

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	165
ÖZGEÇMİŞ.....	166



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Kanserli ve sağlıklı hücrelerde MTT testi kullanılarak elde edilen maddelerin IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) değerleri.....	88
Tablo 5-1: Adamantan halkası taşıyan spirotyazolidinon türevlerinin (4a-g) bazı analitik özellikleri ve yüzde verimleri	97
Tablo 5-2: Adamantan halkası taşıyan spirotyazolidinon türevlerinin (4a-g) UV karakteristikleri	99
Tablo 5-3: Adamantan halkası taşıyan spirotyazolidinon türevlerinin (4a-g) IR verileri	105
Tablo 5-4: Adamantan halkası taşıyan spirotyazolidinon türevlerinin (4a-g) $^1\text{H-NMR}$ verileri.....	119
Tablo 5-5: Adamantan halkası taşıyan spirotyazolidinon türevlerinin (4a-g) $^1\text{H-NMR}$ verileri (Devamı).....	121
Tablo 5-6: 1-Süstitüe Adamantan Yapısındaki Literatürdeki ^{13}C Kimyasal Kayma Değerleri ve Substituent Etkisi	124
Tablo 5-7: Adamantan halkası taşıyan spirotyazolidinon türevlerinin (4a-g) bazı ortak karbonlarının $^{13}\text{C-NMR}$ verileri.....	129
Tablo 5-8: Adamantan halkası taşıyan spirotyazolidinon türevlerinin (4a-g) adamanantan halkasına ait $^{13}\text{C-NMR}$ verileri.....	135
Tablo 5-9: 3-Okso-1-Tiya-4-azaspiro[4.4]nonan (4a) / 3-Okso-1-Tiya-4-azaspiro[4.5]dekan (4a-g)Yapısında Spirotyazolidinon Kaynaklı $^{13}\text{C-NMR}$ Bulguları	139
Tablo 5-10: Adamantan halkası taşıyan bazı spirotyazolidinon türevlerinin kütle verileri.....	145

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: 96 kuyucuklu mikropalakaya hücre ekimi.....	57
Şekil 3-2: MTT testi için 96 kuyucuklu maruziyet mikropalakasının hazırlanışı	59
Şekil 4-1: Madde 2' nin IR Spektrumu.....	60
Şekil 4-2: Madde 3' ün IR spektrumu	62
Şekil 4-3: Madde 3' ün ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4-4: Madde 3' ün HSQC spektrumu.....	63
Şekil 4-5: Madde 4a' nın IR Spektrumu.....	65
Şekil 4-6: Madde 4a' nın ¹ H-NMR Spektrumu	65
Şekil 4-7: Madde 4a' nın ¹³ C NMR Spektrumu	66
Şekil 4-8: Madde 4a' nın MS APCI (-) Spektrumu	66
Şekil 4-9: Madde 4a' nın MS APCI (+) Spektrumu.....	66
Şekil 4-10: Madde 4b' nin IR Spektrumu.....	68
Şekil 4-11: Madde 4b' nin ¹ H-NMR Spektrumu	69
Şekil 4-12: Madde 4b' nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	69
Şekil 4-13: Madde 4c' nin IR Spektrumu.....	71
Şekil 4-14: Madde 4c' nin ¹ H NMR Spektrumu.....	72
Şekil 4-15: Madde 4c' nin ¹³ C-NMR Spektrumu	72
Şekil 4-16: Madde 4c' nin HSQC Spektrumu	73
Şekil 4-17: Madde 4c' nin MS APCI (-) Spektrumu	73
Şekil 4-18: Madde 4c' nin MS APCI (+) Spektrumu	73
Şekil 4-19: Madde 4d' nin IR Spektrumu.....	75
Şekil 4-20: Madde 4d' nin ¹ H NMR Spektrumu	76
Şekil 4-21: Madde 4d' nin ¹³ C NMR Spektrumu	76
Şekil 4-22: Madde 4d' nin MS APCI (+) Spektrumu.....	77
Şekil 4-23: Madde 4d' nin MS APCI (-) Spektrumu.....	77
Şekil 4-24: Madde 4e' nin IR Spektrumu.....	79
Şekil 4-25: Madde 4e' nin ¹ H NMR Spektrumu.....	79
Şekil 4-26: Madde 4e' nin ¹³ C NMR Spektrumu	80
Şekil 4-27: Madde 4f' nin IR Spektrumu	82
Şekil 4-28: Madde 4f' nin ¹ H NMR Spektrumu.....	82
Şekil 4-29: Madde 4f' nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	83

Şekil 4-30: Madde 4f' nin MS APCI (-) Spektrumu	83
Şekil 4-31: Madde 4f' nin MS APCI (+) Spektrumu	83
Şekil 4-32: Madde 4g'nin IR Spektrumu.....	85
Şekil 4-33: Madde 4g'nin ¹ H NMR Spektrumu	86
Şekil 4-34: Madde 4g'nin ¹³ C NMR Spektrumu	86
Şekil 5-1: Adamantan molekülünün olası uzun mesafe etkileşimleri.....	108
Şekil 5-2: C-X ve C-H bağlarının sp ³ orbitallerinin arka lobları çakışan adamantan sistemi	109
Şekil 5-3: Sikloheksanda karbon-karbon bağlarının oluşturduğu anizotropi	116
Şekil 5-4: Adamantan 1-karbohidrazid (3)' in HSQC Spektrumları	130
Şekil 5-5: 4c bileşiğinin 140-230 ppm arası HSQC spektrumu.....	131
Şekil 5-6: 4c bileşiğinin 0-55 ppm arası HSQC spektrumu.....	132
Şekil 5-7: 4c bileşiğinin 0-55 ppm arası HSQC spektrumu.....	133
Şekil 5-8: 4c bileşiğinin ¹³ C- NMR (100 MHz) DMSO-d ₆ çözücü alanını içeren spektrumu.....	133
Şekil 5-9: 4c bileşiğinin ¹³ C- NMR (500 MHz) DMSO-d ₆ çözücü alanını içeren spektrumu.....	133
Şekil 5-10: 4b bileşiğine ait ¹³ C (DEPT) NMR spektrumu	134
Şekil 5-11: 4a, 4c, 4d, 4f numaralı maddelerin ortak kütle parçalanması (APCI(-))....	144
Şekil 5-12: 4a, 4c, 4d, 4f numaralı maddelerin ortak kütle parçalanması (APCI(+))...	145

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Semboller

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
λ	Dalga boyu
ϵ	Molar Absorbtivite
δ	Kimyasal Kayma
Rf.....	Alıkonma Faktörü
%.....	Yüzde
J.....	Eşleşme Sabiti (Coupling constant)
[M-H] ⁻	Proton Kaybetmiş Moleküler İyon Anyonu

Kısaltmalar

11 β HSD1.....	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1
adm.....	Adamantan
aks.....	Aksiyal
ark.....	Arkadaşları
APCI.....	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
DEPT.....	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO-d ₆	Dötere Dimetil sülfoksit
D ₂ O.....	Döteryum oksit
e.b.....	Eğilme Bandı
ekv.....	Ekvatoryal
FT-IR.....	Fourier Transform İnfrared
g.....	Gram
g.b.....	Gerilme Bandı

HSQC.....	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz.....	Hertz
IR.....	İnfrared
İTK.....	İnce Tabaka Kromatografisi
M.A.....	Moleküler Ağırlık
MHz.....	Megahertz
mL.....	Mililitre
nm.....	Nanometre
MS.....	Kütle Spektrometrisi (Mass Spectrometry)
NMDA.....	N-metil-D-aspartat
NMR.....	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph.....	Fenil
ppm.....	Parts Per Million
r.t.....	Oda sıcaklığı (Room Temperature)
sty.....	Spirotiyazolidinon
TMS.....	Trimetilsilan
UV.....	Ultraviyole

ÖZET

Türk B. Adamantan halkası taşıyan bir seri spirotiyazolidinon yapısındaki bileşiğin sentezi yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2018.

Bu çalışmada, adamantan halkası taşıyan spirotiyazolidinon yapısında yeni bileşikler (**4a-g**) sentezlenmiş ve sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bu amaçla önce adamantan-1-karboksilik asitin (**1**) metanoldeki çözeltisine derişik sülfürik asit ilavesiyle metil adamantan-1-karboksilat (**2**) elde edilmiştir. Metil adamantan 1-karboksilat'ın hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda elde edilen adamantan-1 karboksilik asit hidrazidinin (**3**) susuz toluendeki çözeltisine siklopentanon / sikloheksanon/ sübtitüe sikloheksanon bileşiği ilavesi ve ardından merkaptosüksinik asit ile siklize edilmesiyle [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-2-il]asetik asit (**4a**) ve [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-nonsübtitüe/ sübtitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (**4b-g**) türevi bileşikler kazanılmıştır. Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adamantan, spirotiyazolidinon, sentez, sitotoksisite

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-25681

ABSTRACT

Turk B. Synthesis, structural identification of a series of spirothiazolidinone derivatives bearing adamantane ring. İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Chemistry Department, Master Thesis. İstanbul. 2018.

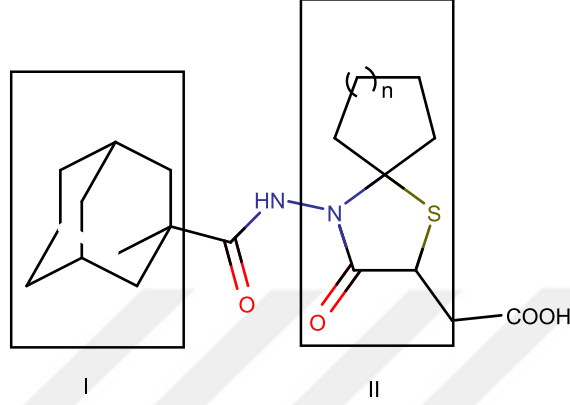
In this study, new spirothiazolidinone compounds bearing adamantane ring were synthesized their cytotoxic effects were investigated. For this purpose, initially, obtained methyl adamantane-1-carboxylate (**1**) by the addition of concentrated sulfuric acid into the solution of adamantane-1-carboxylic acid in methanol was reacted with hydrazine hydrate. By the addition of cyclopentanone / cyclohexanone/ substituted cyclohexanone compounds into adamantane-1- carbohydrazide (**3**) was cyclized with mercaptosuccinic acid in absolute toluene, [4-(adamantane-1-carboxamido)-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan-2-yl]acetic acid (**4a**) and [4-(adamantane-1-carboxamido)-8-nonsubstitued/ substituted-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]decane-2-yl]acetic acid (**4b-g**) derivatives were obtained. Chemical formation mechanisms of the compounds were discussed and the structures were enlightened by elemental analysis, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectral data.

Key Words: Adamantane, spirothiazolidinone, synthesis, cytotoxicity

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. TYL-2017-25681

1. GİRİŞ VE AMAÇ

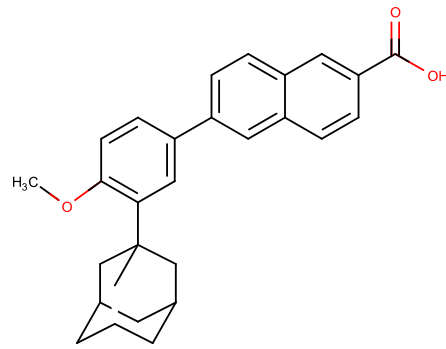
Bu çalışmada sentezlenen yeni bileşikler adamantil (I) ve spirotiyazolidinon halka sistemi (II) olmak üzere farmakolojik bakımdan iki önemli grup içermektedir.



2-alkil/aril süstitüe 4-tiyazolidinon yapılarının heterosiklik homologları olan spirotiyazolidinonlar (spiroalkanonlar); antibakteriyel ^{1,2}, antifungal ^{2,3}, antiviral ⁴, antikanser ^{5,6} gibi hem çok geniş biyolojik aktivite göstermeleri hem de kimyasal dayanıklılık bakımından en çok çalışılan heterosiklik sistemlerden biri olma özelliği taşır.

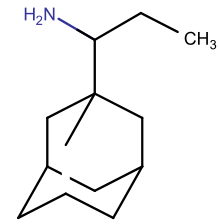
Adamantil parçası ise yüksek lipofilik özelliğe sahip olmasından dolayı birkaç molekülle birleşerek bu moleküllerin biyolojik kullanılabilirliğini değiştirebilir. Adamantanın amin türevi antiviral ve antiparkinson özellik gösteren bir ilaç olan Amantadin' in keşfinden sonra bazı bilim insanları adamantanın kemoteröpatik etkisini araştırmaya başlamıştır. Yoğun araştırmalar sonucunda binlerce adamantan türevi bileşik sentezlenmiş ve biyolojik aktivite bakımından incelenmiştir. İncelemeler, adamantanın en çok antiviral ⁷⁻⁹, antibakteriyel ^{10,11}, antifungal ^{12,13} anti-inflamatuar ^{14,15} ve 11β HSD1 inhibitörü ^{16,17} aktive gösterdiğini kanıtlamıştır.

Adamantil halkası taşıyan ve farklı farmakolojik etkilere sahip bazı ilaç molekülleri aşağıda verilmiştir ¹⁸⁻²³.



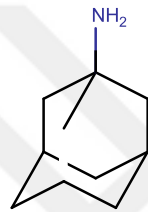
Adapalen

(Akne tedavisinde)



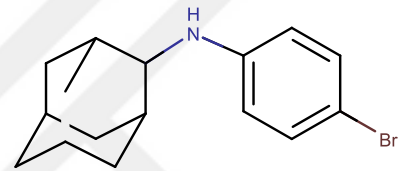
Adapromin

(Antiviral)



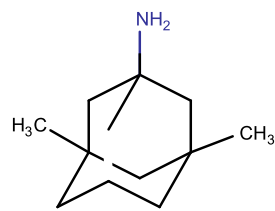
Amantadin (*Symmetrel*)

(Antiviral)



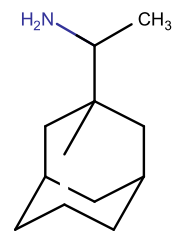
Bromantan (*Ladasten*)

(Anksiyolitik)



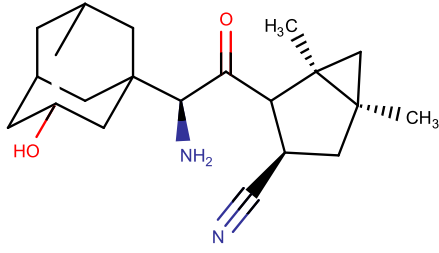
Memantin

(Alzheimer tedavisinde)



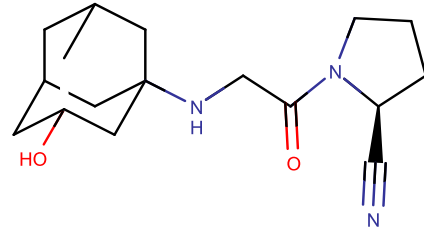
Rimantadin (*Flumadine*)

(Antiviral)



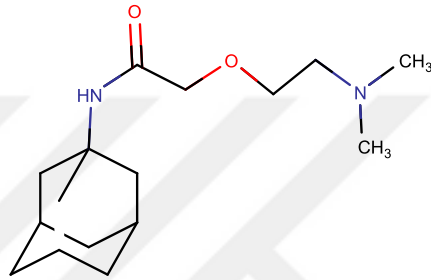
Saxagliptin (*Onglyza*)

(Antidiabetik)



Vildagliptin (*Galvus, Zomalis*)

(Antidiabetik)



Tromantadin (*Virus-Merz/Virus-Merz Serol*)

(Antiviral)

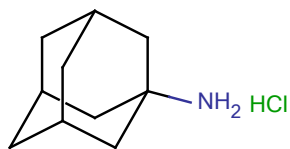
Literatür verilerinin ışığında, adamantan halkası taşıyan spirotriazolidinonların ümit verici antiviral aktivite gösterebileceği düşünülmüş ve bu doğrultuda bazı [4-(adamantan-1-amido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-2-il]asetik asit ve [4-(adamantan-1-amido)-8-nonsübstitüe/sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asitlerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve sentezlenen yeni bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

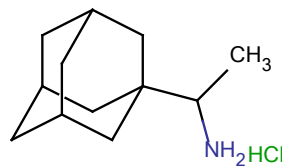
2.1. Adamantan Türevleri

Sistematik adı adamantan olarak bilinen trisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan ilk defa 1933 yılında Albeit tarafından ham petrolden izole edilerek elde edilmiştir ²⁴. En küçük diamondoid olan adamantan, oldukça lipofilik ve organik çözücülerde iyi çözünebilen özelliğe sahip bir moleküldür. 1960 yılında antiviral ve antiparkinson etki gösteren amantadinin keşfinden sonra binlerce adamantan türevi birçok biyolojik aktivite için sentezlenip test edilmiştir ²⁵. Bugüne kadar yapılan çalışmalar adamantan türevlerinin potansiyel antiviral, antifungal, antibakteriyel, tripanosidal, antiparkinson, antioksidan, antidiyabetik, anti-inflamatuvar ve özellikle son yıllarda 11 β -HSD1 inhibitör aktivite içeren çeşitli farmasötik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bunun da ötesinde, adamantil parçasının çeşitli moleküllerin iskele yapısına bağlandığında olası lipofilik karakterinden ya da eşsiz yapısından dolayı moleküllerin sitotoksik etkisini arttırdığı kanıtlanmıştır ²⁶.

1964 yılında Davies ve ark. tarafından sentezlenen adamantan amin hidroklorür influenza A virüsüne karşı etki gösteren ilk adamantan türevidir. 1965 yılında ise Adamantadine alternatif olarak daha etkili ve daha az toksik Rimantadin (α -metil-1-adamantanmetilamin hidroklorür) molekülü geliştirilmiştir. M2 iyon kanal inhibitörü olan Amantadin ve Rimantadin, şu an piyasada *Symmetrel* ve *Flumadine* olarak yer alan birinci nesil anti-influenza ilaçlar olarak lisans almıştır ²⁷.

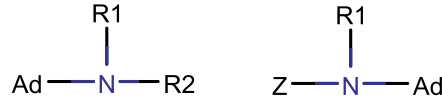


Amantadin



Rimantadin

1968 Yılında Mills ve ark. adamantil klorür ya da bromürleri uygun aminler ile reaksiyona sokarak bir seri adamantil amin türevi bileşik sentezlemiş ve bunların bazı virüs türlerine karşı olası aktivite gösterdiklerini kanıtlamışlardır.²⁸



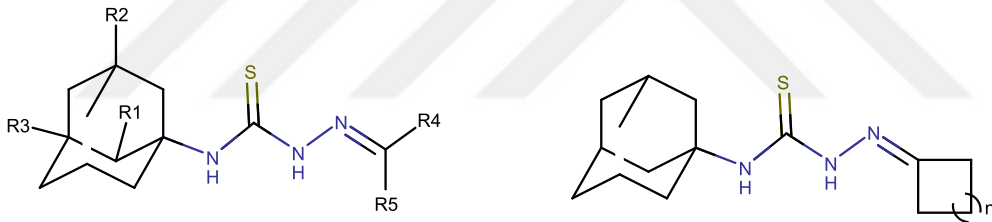
Ad: 1-adamantil; 3-metil-1-adamantil; 3,5-dimetil-1-adamantil; 3,5,7-trimetil-1-adamantil

R₁= H, R₂= fenil, adamantil

R₁, R₂ = piperazin, 4(substitüe) piperazin

Z= C₂-C₈ (Alkilen)

Aynı yıl Sallay ve ark. tarafından adamantil tiyosemikarbazon bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *Herpes simplex* ve *vaccinia* virüslerine karşı antagonist etkili olduklarını bildirilmiştir²⁹.



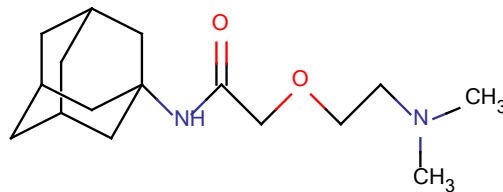
R₁, R₂, R₃ = -H / -CH₃

R₄= H, Me, Ph

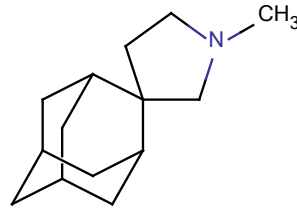
R₅=Me, Ph

n= 0, 1, 2

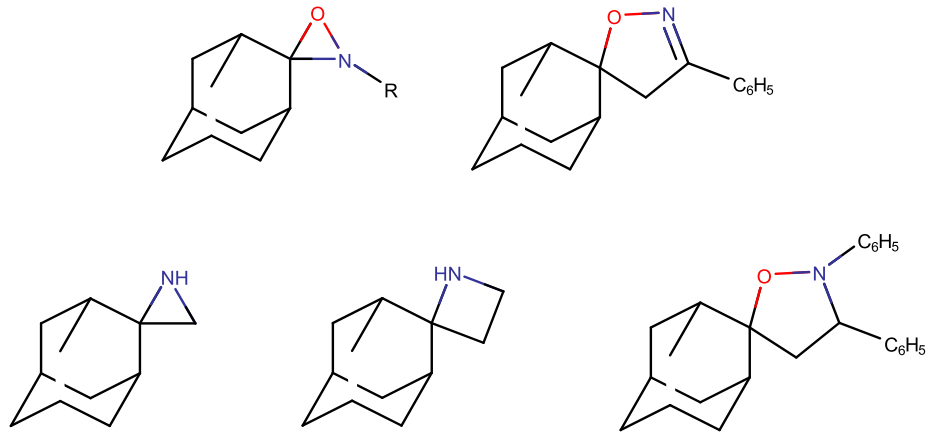
1971' de Amantadin'e ve Rimantadin'e dayanarak yapılan geniş araştırmalar sonucunda Scherm ve ark. Tromantadin'i *Herpes simplex* tedavisi için etkili antiviral ilaç olarak tanıtmıştır ancak ilaç, vücuttaki olumsuz yan etkileri sebebiyle onaylanmamıştır²⁵.



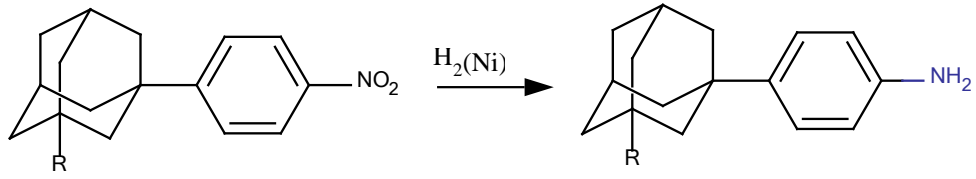
1972 yılında, Lundahl ve ark. adamantanon'dan hareketle bir seri adamantan spiro-3'-pirolidin ve bazı N-sübstitüe türevi bileşik sentezlemişlerdir. Özellikle küçük alkil sübstitüe türevlerin influenza A, *Parainfluenza sendai*, *coxsackie A21* ve *rhinovirus*'e karşı antiviral aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu aktivite diğer alisiklik bileşiklerden türetilen spiropirolidinlerin aktiviteleriyle karşılaştırılmış ve N-metiladamantanspiro-3'-pirolidinin aktivitesinin 1-adamantanamin'e göre daha fazla olduğu bildirilmiştir³⁰.



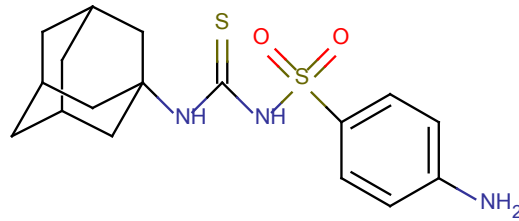
1976 yılında Sasaki ve ark. aziridin, oksaziridin, azetidin ve 1,2-diazetidin türevi gibi adamantan spiro heterosikliklerin bazı reaksiyonları ve sentezi üzerine çalışmalar gerçekleştirmiştir.³¹



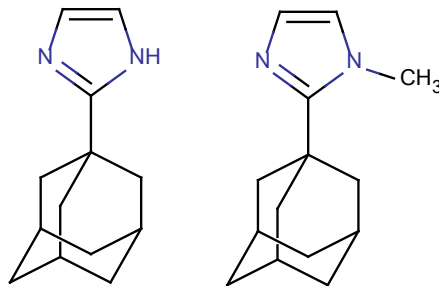
Danilenko ve ark. 1977 yılında adamantana elektron çekici bir grup bağlı olduğunda p-adamantilanilinin antiviral aktivitesindeki değişimi incelemek üzere atmosferik basınçta ve oda sıcaklığında ilgili nitro türevlerini Raney Ni katalizörlüğünde indirgeyerek amin türevlerini elde etmişlerdir³².



1979' da Tilley ve ark. bir seri 3-sübstitüe 1-adamantiltiyöre bileşigini hazırlayıp A2/Asya/J305 İnfluenza virüsüne karşı *in vivo* ve *in vitro* çalışmaları bu bileşikleri teste tabi tutmuş, bu bileşiklerden 1-(1-adamantil)-3-[(4-aminofenil)sülfonil] tiyöüenin adamantadin bileşiginin aktivitesiyle kıyaslanabilir bir antiviral aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir³³.

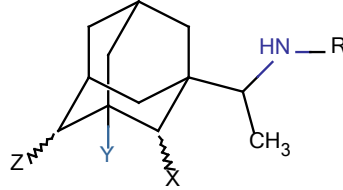


1980 yılında Pellicciari ve ark. heterosikliklerin C-2 karbon atomu üzerindeki adamantil radikali tarafından homolitik yer değiştirme reaksiyonuyla 2-(1-adamantil)imidazol, N-metil-2-(1-adamantil)imidazol ve 2-(1-adamantil)benzimidazol' ü elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin antiviral aktivitesi A-2 tavuk embriyosu virüsüne karşı test edilmiş ilk iki bileşik aktif bulunurken üçüncü bileşik inaktif özellik göstermiştir³⁴.



1990'da Manchand ve arkadaşları tarafından Rimantadin'in hidroksi metabolitleri sentezlenmiş ve *in vitro* influenza virüslerinin replikasyonunu inhibe edici

etkisi amantadin ve rimantadin bileşiklerinininkiyle kıyaslanmıştır. 2-, 3-, 4-hidroksirimantadin metabolitlerinin üçünün de influenza A (H3N2 ve H1N1) virüsünü inhibe ettiği, özellikle 2-hidroksirimantadinin amantadinle benzer aktivite gösterdiği belirtilmiştir³⁵.



R=X=Y=Z=H

R=Y=Z=H, X=OH (α,β)

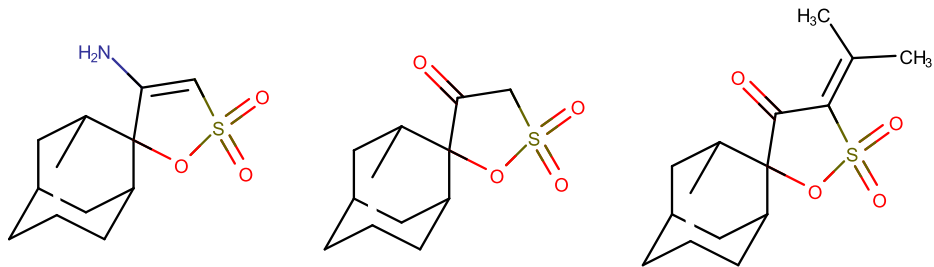
R=X=Z=H, Y=OH

R=X=Y=H, Z=OH (α,β)

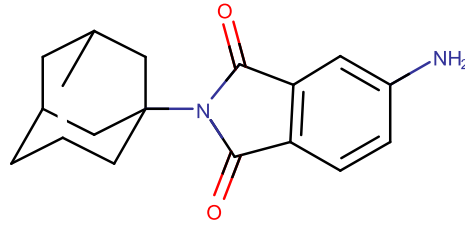
R=Ac, X=Y=Z=H

R=Ac, X=Z=H, Y=Br

1992 yılında Pérez ve ark. 2-adamantanondan hareketle γ -sulton artığı içeren yeni adamantan spiro bileşikleri sentezlemiş ve antiviral aktivitelerini incelemişlerdir³⁶.

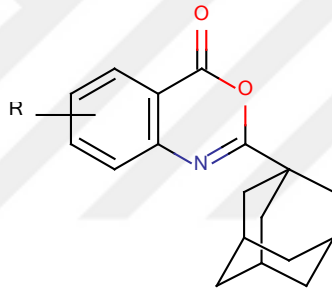


1997 yılında Van Derpoorten ve ark. bir seri N-sübstitüe 4-aminofitalimid türevi bileşik sentezlemiş ve sadece N-1-adamantil-4-aminofitalimit yapısındaki bileşiğin CEM hücre kültürlerinde anti-HIV-1 ve HIV-2 aktivitesinin olduğunu bildirmişlerdir³⁷.



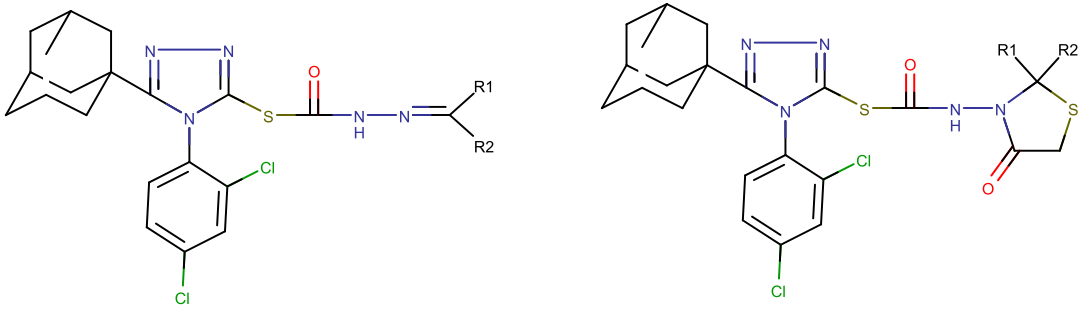
4-aminofitalimit

2000 yılında El-Sherbeny ve ark. yeni sübtitüe 2-(1-adamantil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on ve 2-(1-adamantil)-3-amino ya da alkil-3,4-dihidrokinazolin-4-on yapısında bir seri bileşik sentezlemişler ve bileşiklerin antitümör ve antiviral aktivitelerini test etmişlerdir. Test edilen bileşiklerden antiviral aktivite bakımından sübtitüe 2-(1-adamantil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on yapısındaki 2 bileşikte Anti-HIV-1 etki gözlenmiştir³⁸.

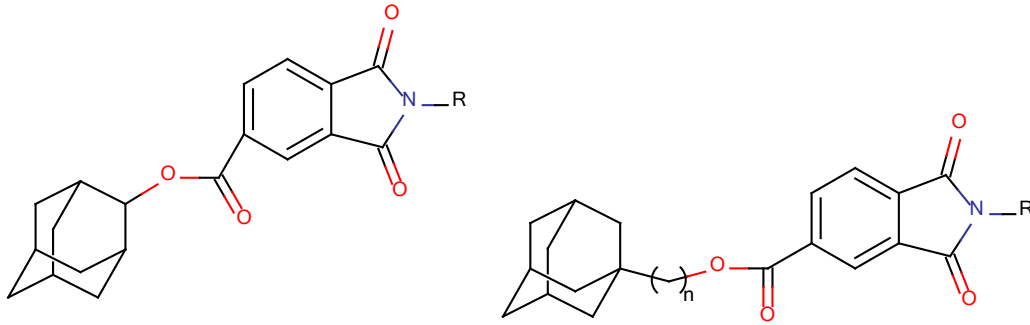


R= 6-Br, 6-Cl

2002 yılında Papakonstantinou-Garoufalias ve ark. *N*-[4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]merkaptasetil hidrazinden hareketle çeşitli hidrazon ve tiyazolidinon türevi bileşik sentezleyip antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir³⁹.

R₁, R₂= (CH₂)₃, (CH₂)₄, (CH₂)₅, 1-indanil, 9-florenil

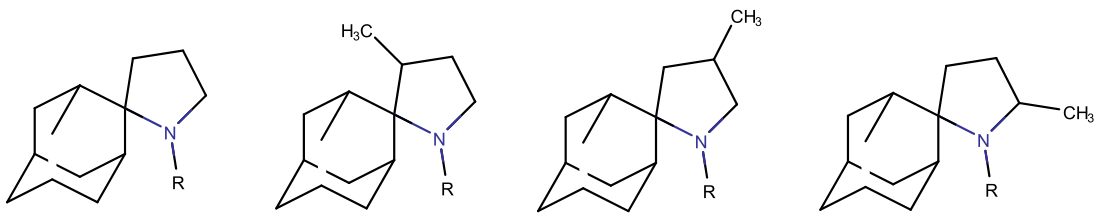
Aynı yıl Orzeszko ve ark. 1-adamantol ve 2-adamantol'dan hareketle bir seri yeni adamantil türevi bileşik sentezleyip bileşiklerin antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır ¹¹.



$n = 0, 1, 2$

$R = \text{CH}_2\text{COOH}, (\text{CH}_2)_2\text{COOH}, (\text{CH}_2)_3\text{COOH}, (\text{CH}_2)_5\text{COOH}, (\text{CH}_2)_7\text{COOH}, \text{L-Ala}, \text{L-Phe}, \text{Gly-L-Ala}, \text{L-Ala-Gly}, \text{L-Ala-L-Ala}, \text{D-Ala-D-Ala}, \text{L-Ala-L-Phe}, \text{L-Phe-L-Ala}$

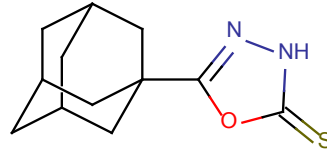
2003 yılında Stylianakis ve ark., 2-nitroadamantandan hareketle Michael katım tepkimesi sonucu spiro[pirolidin-2,2'-adamantan] yapısında bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden özellikle pirolidin halkasında metil sübstitüenti içeren yapılarda yüksek anti-influenza virüs A aktivitesi saptanmıştır ⁸.



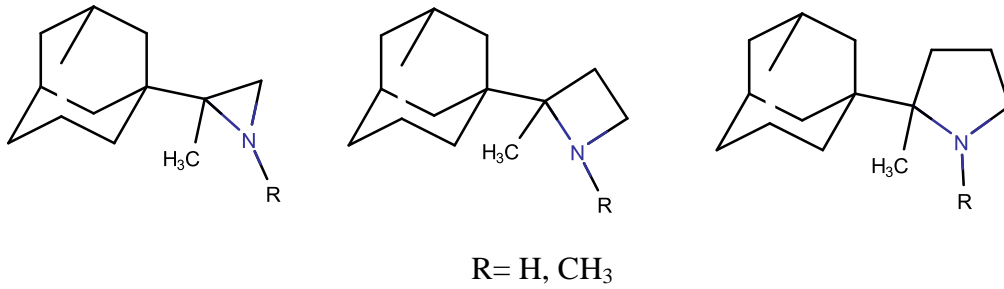
$R = \text{H}, \text{CH}_3$

2004 yılında El-Emam ve ark. adamantan 1-karbohidrazid yapısından hareketle 5-(1-adamantil)-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon, bazı 5-(1-adamantil)-3-arilaminometil-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon ve 5-(1-adamantil)3-(4-sübstitüe-1-piperazinilmetil)1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon yapısında bileşikler sentezleyip anti-HIV-1

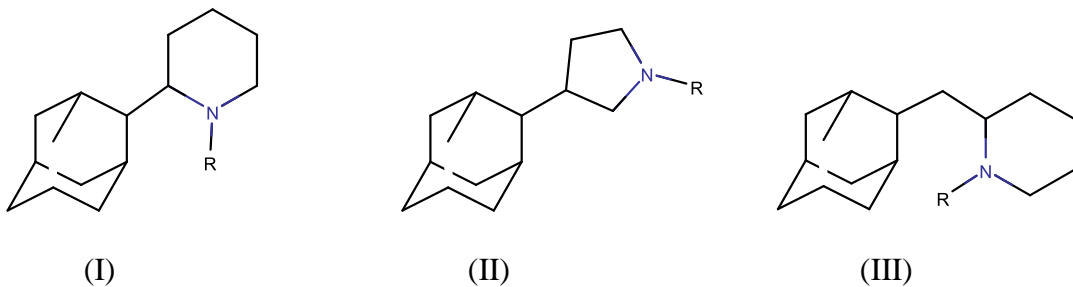
aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışmalar sonucunda 5-(1-adamantil)-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon yapısının en etkili bileşik olduğu bildirilmiştir ⁴⁰.

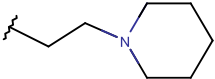
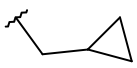
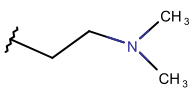
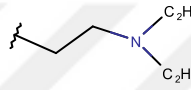
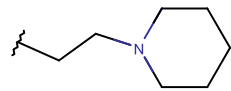
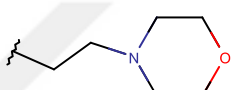


2006' da Zoidis ve ark. 2-(1-adamantyl)-2-metil-pirolidin , 2-(1-adamantyl)-2-metil-azetidin ve 2-(1-adamantyl)-2-metil-aziridin türevi molekülleri sentezleyerek bileşiklerin influenza A virüsüne göre aktivitelerini test etmişlerdir. Yapı-aktivite sonuçlarına göre halka büyüklüğünün aktivite üzerindeki etkisi 5 üyeli halka sisteminin 4 ve 3 üyeli halka sistemi ile değişimi sonucu aktivitede bir düşüş gözlenmiştir. Nonsüstitüe heterosiklik bileşikler daha aktif bileşiklerdir. N-metilasyon aktivitede düşüşe sebep olmaktadır ⁴¹.

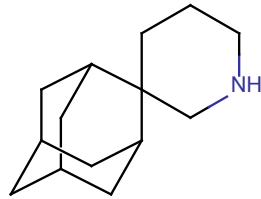


Aynı yıl, Setaki ve ark. 2-(2-adamantil)piperidin (**I**), 3-(2-adamantil)pirolidin (**II**) ve 2-(2-adamantilmetil)piperidin (**III**) türevi olmak üzere 3 seri bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. Test sonuçlarına göre **III** serisine ait bileşiklerde Influenza A(H3N2) ve influenza B virüslerine karşı en yüksek etki saptanmıştır ⁴².

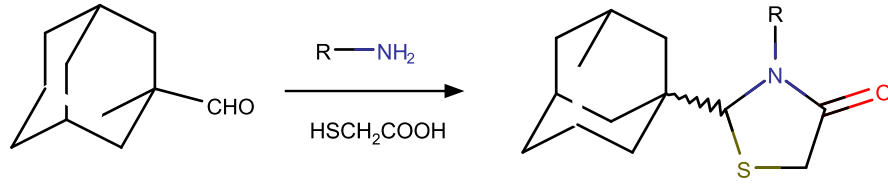


Bileşik	R
I	 H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ ,
II	H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , n-C ₃ H ₇ , n-C ₄ H ₉
III	H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ ,     

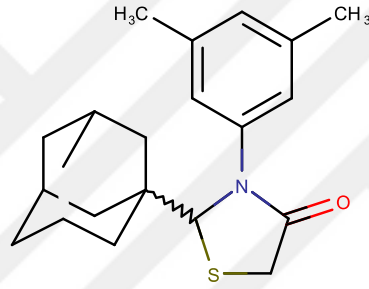
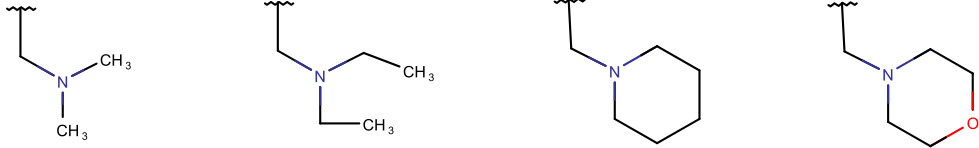
2007 yılında ise Kolocouris ve ark. spiro[aziridin-2,2'-adamantan], spiro[azetidin-2,2'-adamantan], spiro[azetidin-3,2'-adamantan], spiro[piperidin-4,2'-adamantan] ve spiro barbitürik analog bileşiklerinin sentezini yaparak halka büyüklüğünün influenza A virüsüne karşı aktivitesini incelemiştir. Sentezi yapılan bileşikler arasında spiro[piperidin-4,2'-adamantan] halka sistemini taşıyan bileşiğin önemli ölçüde anti-viral aktivite gösterdiği ve molekülünün adamantandan 12 kat, Rimantadin'den 2 kat ve Ribavirin'den 54 kat daha aktif olduğu bildirilmiştir⁴³.



Aynı yıl, Balzarini ve ark. adamantan-1-karbaldehiden hareketle molekülün 2 konumunda lipofilik adamantil sübstitüenti ve tiyazolidin halkasındaki N atomuna bağlı gruplar taşıyan bir seri yeni tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikleri sentezlemişler ve anti-HIV-1 aktivitelerini incelemiştir. (±)-2-adamantan-1-il-3-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-tiyazolidin-4-on molekülünün dikkate değer bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

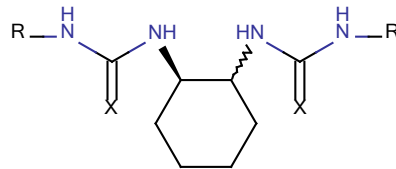


R=



(±)-2-adamantan-1-il-3-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-tiyazolidin-4-on

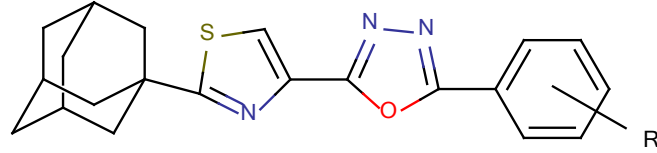
2008 yılında Mibu ve ark. izotiyosiyanatlar ile simetrik diaminlerin reaksiyonundan bir seri *N*- karbomoil ve *N*-açıl diamin türevi bileşik sentezlemiş ve moleküllerin HSV-1 virüsüne karşı antiviral aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Test sonuçlarına göre adamantil artığı taşıyan 1,2-diaminosikloheksan türevi bileşikte (EC₅₀: 16,0, 27,0 µg/mL) antiviral etki gözlenmiştir⁴⁵.



X= O, S R=Adamantil

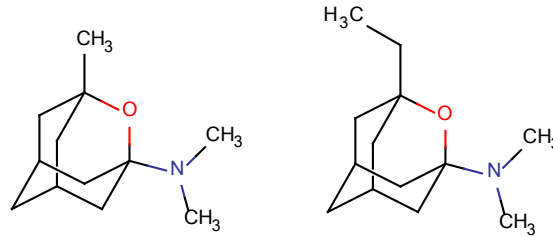
2009 yılında Zahid ve ark. adamantan-1-nitril'e çeşitli aril gruplarını bağlayarak bir seri yeni adamantil-1,3-tiyazol ve 1,3,4-oksadiazol türevi bileşik elde etmişlerdir.

Tüm bileşiklerin antiproliferatif aktivitesini *in vitro* değerlendirilmiştir. Bunlardan, 2-(2-adamantil-1,3-tiyazol-4-il)-5-(3-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol yapısının WIL-2NS ve CCRF-SB hücre dizisini ve 2-(2-adamantil-1,3-tiyazol-4-il)-5-(2-florofenil)-1,3,4-oksadiazol yapısının CCRF-SB hücre dizisine karşı aktivite gösterdiği belirtilmiştir ⁴⁶.

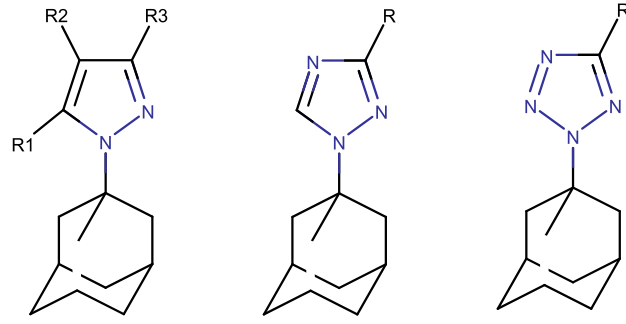


R= 4-CH₃, 3-CH₃, 2-CH₃, 4-Cl, 3-Cl, 2-Cl, 4-Br, 3-Br, 2-Br, 4-F, 3-F, 2-F

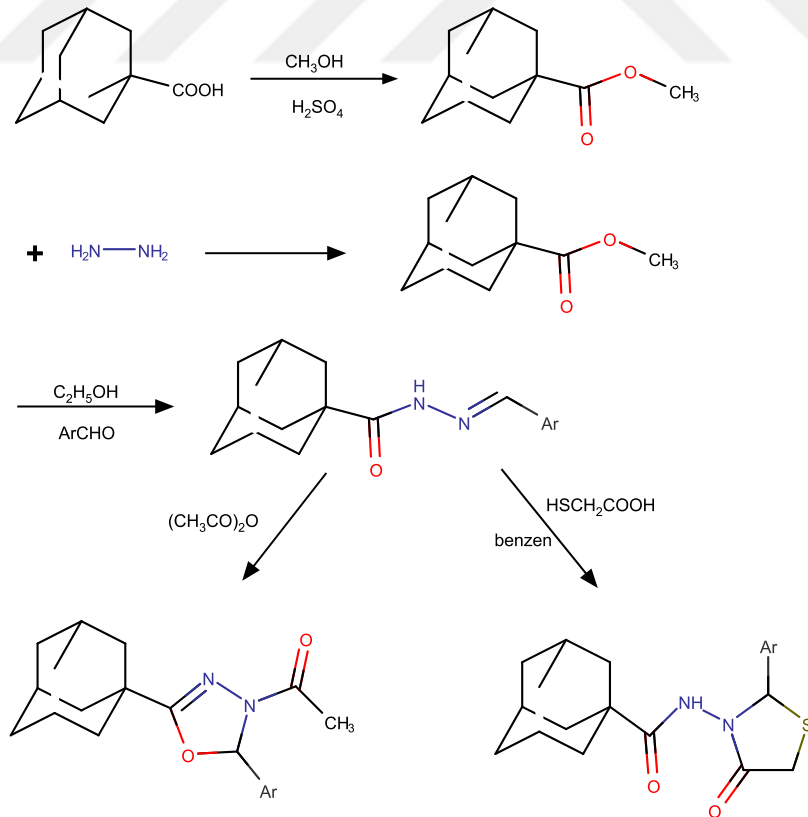
Yine 2009 senesinde Duque ve ark. diketonlardan hareketle bir seri bazı (2-oksadamantan-1-il)amin türevi bileşik sentezlemiş elde etmiş bu bileşiklerin NMDA reseptör antagonist, antiviral ve tripanosidal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin sadece birkaçında NMDA reseptör antagonist etki Amantadin'den daha iyi gözlenmiştir. Bileşiklerin hiçbirinde influenza A/H1N1, A/H3N2 ve B virüsüne karşı aktivite gözlenmemiştir. Öte yandan, çalışmada aşağıda yapısı verilen bileşiklerin tripanosidal aktivitesinin en yüksek olduğu bildirilmiştir ⁴⁷.



2010 yılında Zarubaev ve ark. bir seri di- tri- ve tetrazol adamantan türevi bileşik sentezleyip bu bileşiklerin Rimantadin'e dirençli A/Puerto Rico/8/34 virüsüne karşı antiviral etkisini araştırmışlardır. Genel olarak tetrazol türevindeki yapıların en yüksek virüs inhibisyonuna sahip olduğu görülmüştür ⁴⁸.

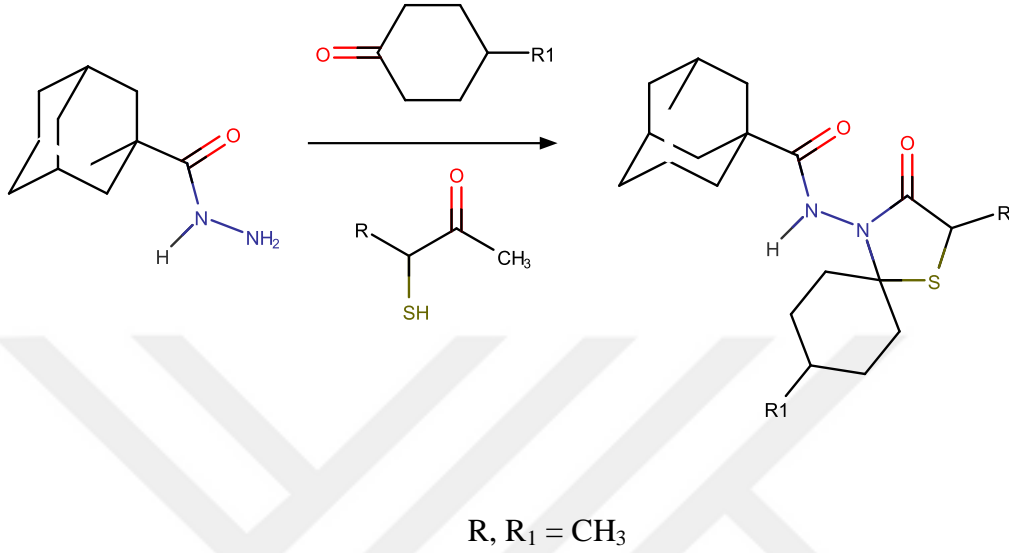


Aynı yıl, Hassan ve ark. arilidenamino türevlerinden yola çıkarak (\pm) 3-(1-adamantilkarbonilamino)-2-aril-4-tiyazolidinon ve (\pm) 2-(1-adamantil)-4-asetil-5-aril-1,3,4-oksadiazolin yapısındaki bileşikleri sentezlemiş ve bu yapıların antimikrobiyal ve antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezi yapılan bileşiklerden aşağıda formülü verilen molekülde (IC_{50} : 0,21 mg/ml, CD_{50} : 0,01 mg/ml) antiviral aktivite gözlemlendiğini bildirilmiştir⁴⁹.

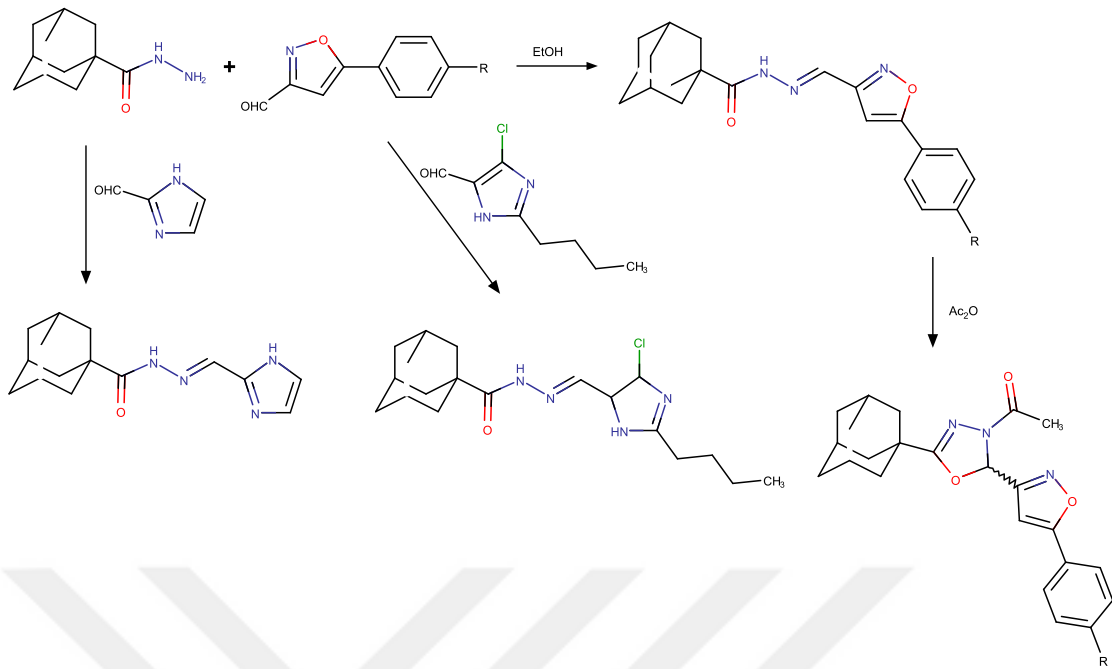


2012 yılında Göktaş ve ark. 1-adamantankarbohidrazid ve uygun siklik ketonlar ile mikrodalga yardımıyla adamantan artığı taşıyan yeni N-(1-tiya-4-

azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapısında bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden *N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)adamantan-1-karboksamid yapısındaki bileşiğin Influenza A(H1N1 ve H3N2) ve influenza B virüsüne en etkili füsyon inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁰

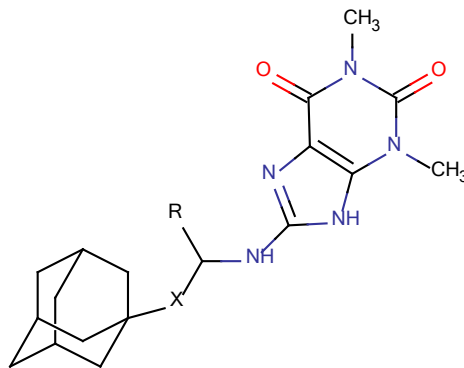


Aynı yıl, El-Emam ve ark. adamantan-1-karbohidrazid' i çeşitli heterosiklik aldehydlerle etanollü ortamda reaksiyona sokarak *N'*-heteroariliden-1-adamantilkarbohidrazid yapısındaki bileşikleri kazanmışlardır. *N'*-heteroariliden-1-adamantilkarbohidrazidlerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 4-asetil-1,3,4-oksodiazolin analogları elde edilmiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir⁵¹.



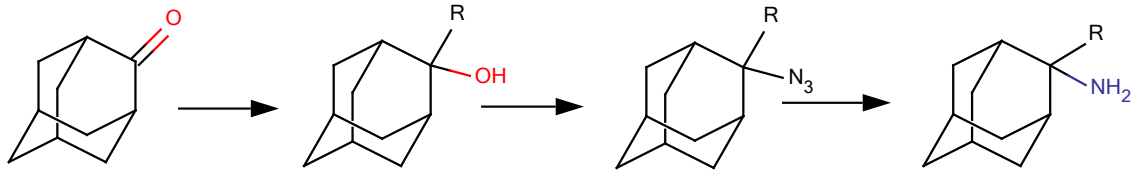
Yine 2012' de Ün doktora tezi kapsamında 1-adamantinamin ve 1-adamantantiyolden hareketle adamantan türevi siklofosfazen yapısındaki bileşikler elde etmiştir. Sentezlediği bileşiklerin yapısını aydınlatan Ün, tezinin ikinci bölümünde süstitüsyon reaksiyonlarının düşük verim ve saflaştırmada yaşanan zorluklar nedeniyle *click* reaksiyonundan yararlanmak suretiyle adamantan türevlerini hazırlamıştır⁵².

2013 yılında, Valuev-Elliston ve ark. 8-kloro teofilinin adamantan primer aminler ile reaksiyonu sonucu 8-[(adamant-1-il)alkilamino]teofilin türevi bir seri bileşik elde etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerden sadece bir bileşikte $50 \mu\text{molL}^{-1}$ konsantrasyonda anti-HIV-1 aktivite gözlendiğini bildirmişlerdir⁵³.



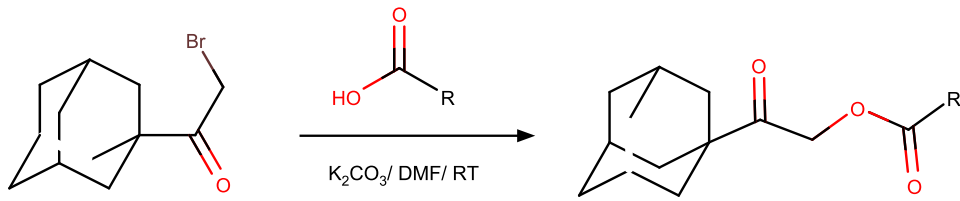
X= σ -bağı, R= H

2014’de, Kolocouris ve ark. çeşitli uzunlukta alkil grupları bağlanmış bir seri 2-adamantanamin türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin influenza A virüsüne karşı antiviral etkinliklerini araştırmışlardır. Sonuçta, 2-alkil-2-aminoadamantan türevi bileşiklerin H1N1 influenza A virüsünü bloke ettiğini bildirmişlerdir ⁵⁴.



R= H, Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *n*-Heks, Fenil, Benzil

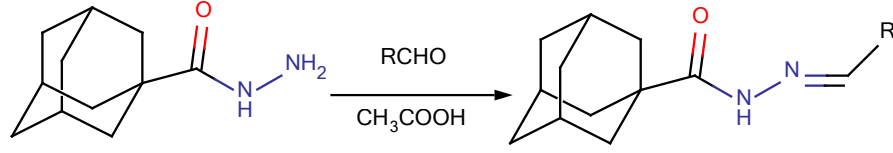
2015 yılında Kumar ve ark. 1-adamantil bromometil ketonları oda sıcaklığında DMF içerisinde potasyum karbonat varlığında çeşitli karboksilik asitlerle reaksiyona sokarak bir seri 2-(adamantan-1-il)-2-oksoetil benzoat ve 2-(adamantan-1-il)-2-oksoetil 2-piridinkarboksilat yapısındaki bileşikleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının güçlü antioksidan aktivite, bazılarının da antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir ⁵⁵.



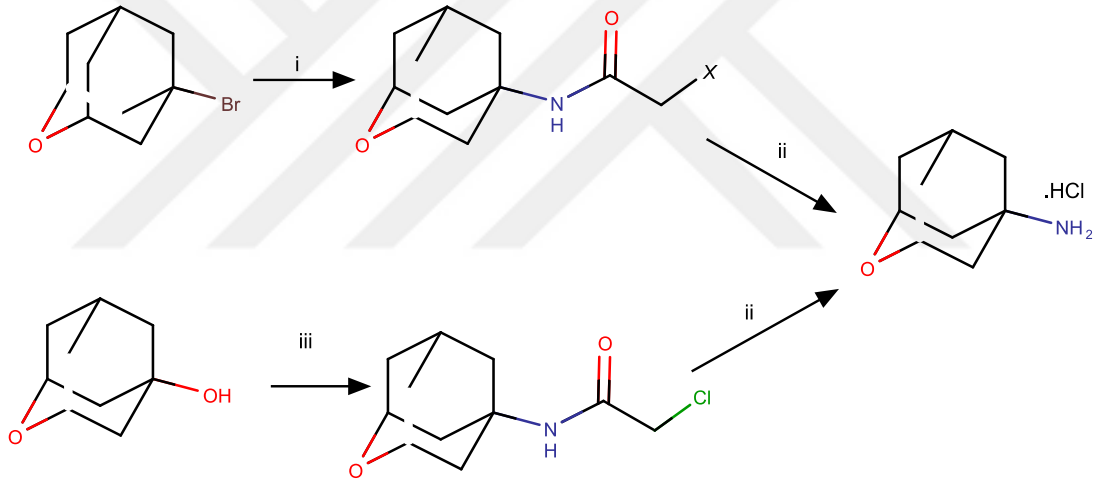
R= benzil, 2-kloro benzil, 3-kloro benzil, 4-kloro benzil, 2,4-dikloro benzil, 2-metil benzil, 3-metil benzil, 4-metil benzil, 2-metoksi benzil, 3-metoksi benzil, 4-metoksi benzil, 2-nitro benzil, 3-nitro benzil, 4-nitro benzil, 2-amino benzil, 3-amino benzil, 4-amino benzil, 2-piridil

Aynı yıl, Al-Aboudi ve ark. adamantan-1-karboksilik asit hidrazidi ilgili aldehitlerle kondanse ederek bir seri N-ariliden-1-adamantilkarbohidrazid yapısında bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen 26 adamantan türevini asetilkolinesteraz ve

butirilkolinesteraz enzimlerine karşı etkilerini moleküler modelleme ile incelemişlerdir
56.



Yine 2015' te Leiva ve ark. Amantadinin yeni bir heteroanalogu olan 2-oksadamantan-5-amini sentezlemiş ve bu molekülün influenza A virüsüne karşı antiviral etkisini ve NMDA reseptör antagonist etkisini incelemişlerdir ⁵⁷.



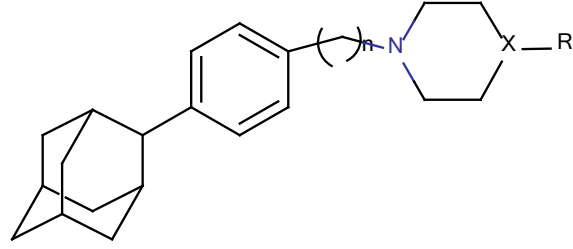
X= Cl, Br

i= Kloroasetonitril, CH₃COOH, derişik H₂SO₄, 0-50 °C, 40 sa

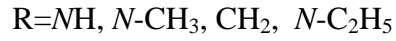
ii= Tiyöüre, CH₃COOH, C₂H₅OH; HCl/ 1,4-dioksan

iii= Kloroasetonitril, CH₃COOH, derişik H₂SO₄, 0 °C- oda sıcaklığı, 70 sa

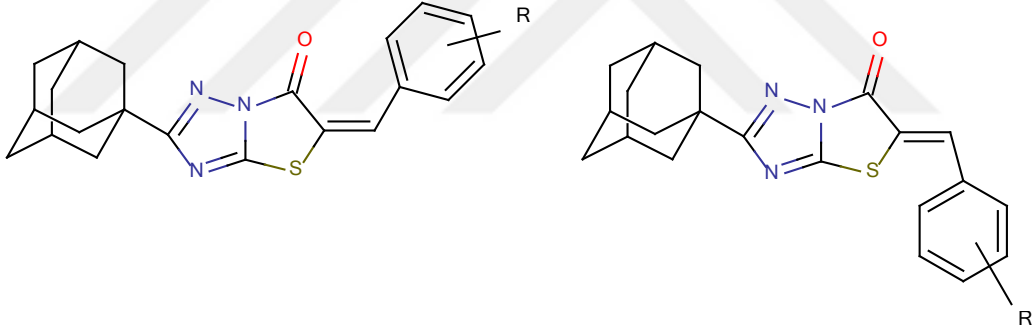
2016 yılında Koperniku ve ark. adamantan iskelet yapısındaki C-1 karbonuna çeşitli aril grupları bağlayarak 4-(1-adamantil)fenilalkilamin bileşikleri elde etmiş, bunların olası antiproliferatif aktivitelerini incelemiş ve sonuçta, C-1 süstitüe aminoaril ve aminoalkil grupların antiproliferatif aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir ²⁶.



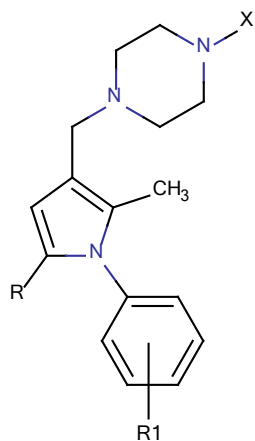
$$n = 0, 1, 2, 3$$



Aynı yıl, Papisva ve ark. 2-adamantiltiyazol[3,3-*b*]triazol-6(5H)-on yapısında antimikrobiyal bir seri sentezleyerek Gram (+), Gram (-) bakterileri ve mantara karşı *in vitro* özelliklerini değerlendirmiştir. Hemen hemen tüm maddelerin farklı seviyelerde de olsa antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir ¹³.



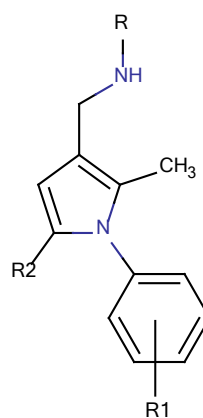
Yine 2016 yılında Bhakta ve ark. yaptıkları bir çalışmada N-adamantan-2-il-N'-((E)-3,7-dimetil-okta-2,6-dienil)-etan-1,2-diamin pirol hibrit türevi bir seri bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin *in vitro* anti-tüberküler etkilerini araştırmışlardır ⁵⁸.



R=CH₃, 4-klorofenil

R₁= 4-Cl, 2-F, 4-iPr, 3-CH₃

X= 1-adamantil, 2-adamantil

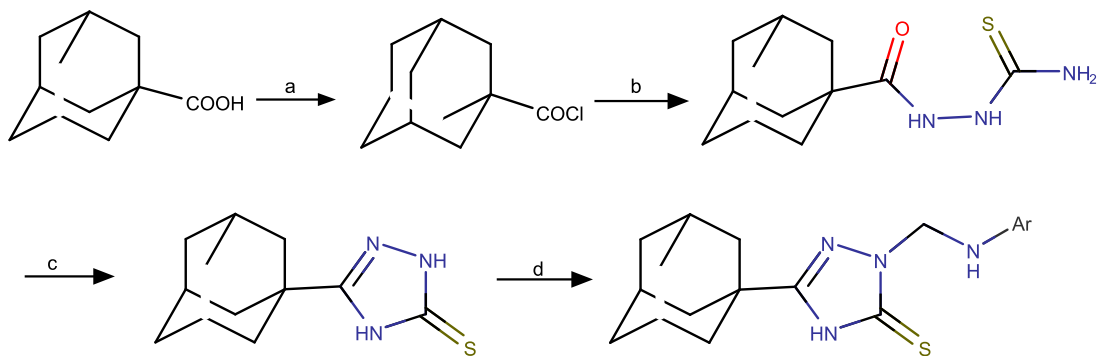


R₁= Cl

R₂= CH₃

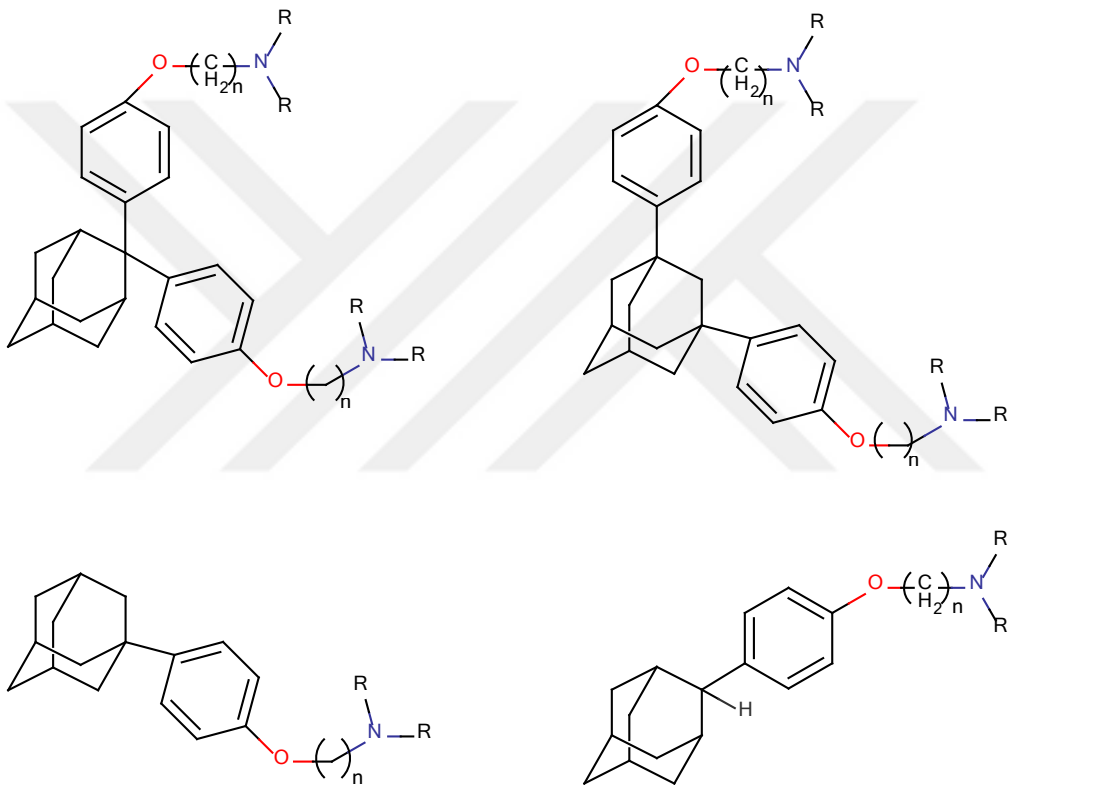
R= 2-adamantil

Milosev ve ark. da 2016 yaptıkları çalışmalarında 1-adamantan karboksilik asitten hareketle bir seri yeni 5-adamantil-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısından türeyen bir seri yeni *N*-Mannich bazını elde etmişlerdir. NMR spektroskopisiyle yapıları aydınlatılan tüm türevlerin antikanser etkisi araştırılmıştır⁵⁹.

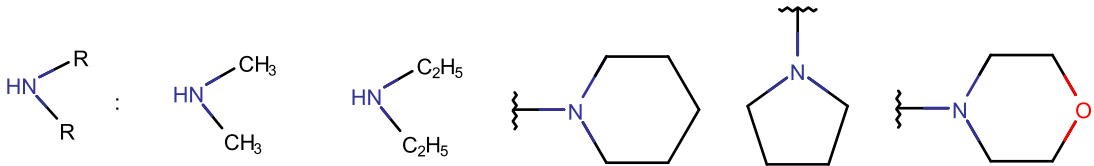


- SOCl₂, DMF, CH₂Cl₂, 2 sa, oda sıcaklığı
- NH₂NHC(S)NH₂NH₂, THF, 6 sa, oda sıcaklığı
- NaOH, 3 sa, HCl
- CH₂O, Ar-NH₂, THF, 48 sa, r.t

2017' de Foscolos ve ark. İlgili fenoksitin uygun aminoalkil hidroklorür ile ısıtılmasıyla N-N'-süstitüe-4,4'-[adamantan-2,2-diil] bis(fenoksialkilamin), N-N'-süstitüe-4,4'-[adamantan-1,3-diil]bis(fenoksialkilamin), N-N'-süstitüe-[4-(1-adamantil)fenoksi] alkilamin ve N-N'-süstitüe-[4-(2-adamantil)fenoksi] alkilamin yapıları elde etmiş ve bunların antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmalar sonucunda, yan zincirdeki amino grubunun ve uzunluğunun aktiviteyi etkilediğini belirtmişlerdir⁶⁰.

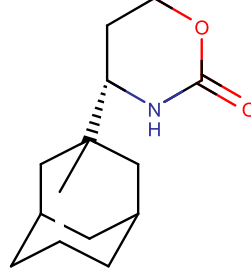


n=2, 3



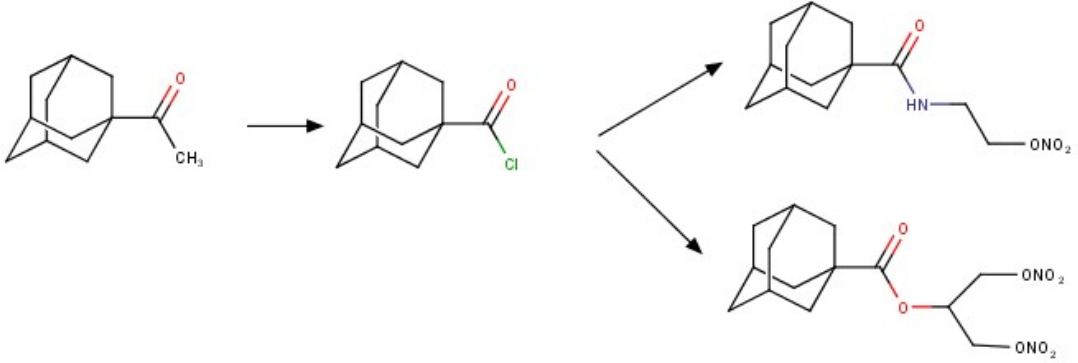
Yine 2017' de Kuznetsov ve ark. bir seri (R)- ve (S) izomerleri yeni adamantan süstitüe heterosiklikler (1,3-oksazinan-2-on, piperidin-2,4-dion, piperidin-2-on ve

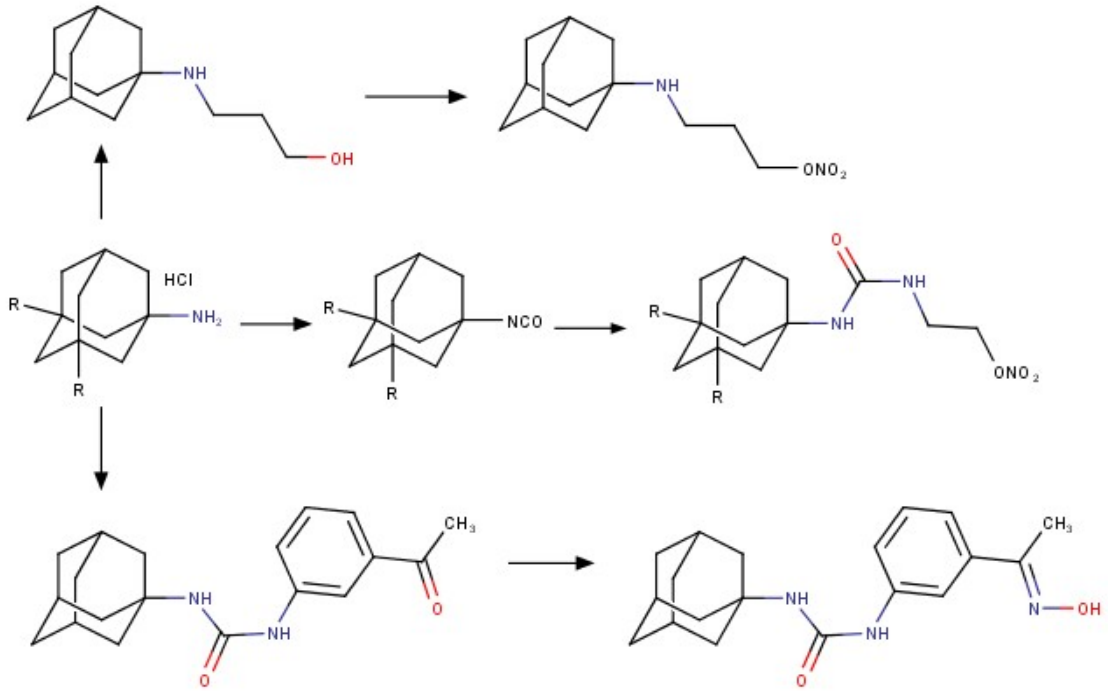
piperidin) sentezlemiş ve elde edilen bileşikleri Influenza A A/California/7/2009(H1N1)pdm09 ve A/IIV-Orenburg/29-L/2016(H1N1)pdm09 virüslerine karşı test etmişler, en etkili bileşiğin aşağıda verilen bileşik olduğunu belirtmişlerdir ⁶¹.



(R) ve (S)

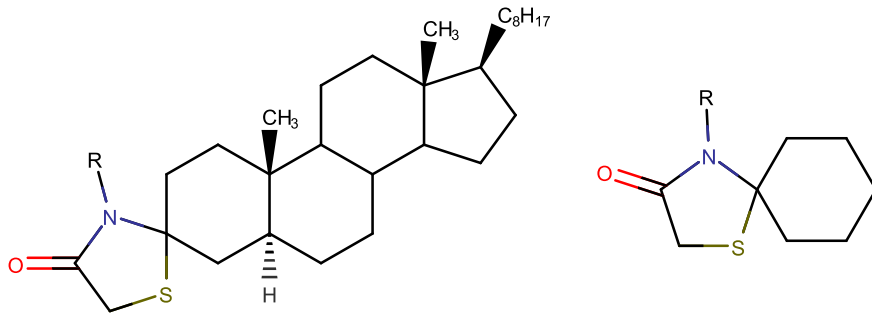
2018 yılında Serkov ve ark. nitrik oksit donör parçası içeren yeni adamantan ve memantin türevlerini iki farklı yaklaşımdan yola çıkarak sentezlemiş ve elde ettikleri maddelerin sitotoksik aktivitelerini incelemiştir ⁶².





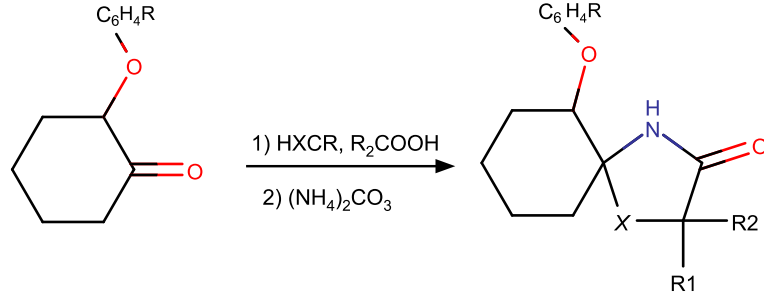
2.2. Spirotiyazolidinon Türevleri

1975 yılında Paryzek ve Kielczewski 5 α -kolestan-3-on ve sikloheksanon'u merkptoasetik asid ve süstitüe aminler ile reaksiyonundan spirotiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir^{63,64}.



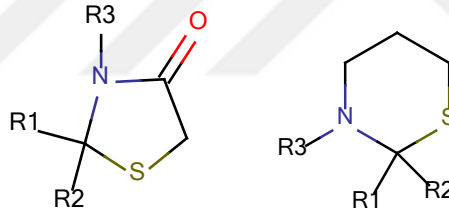
1976'da Mauvernay ve ark. 2-klorosikloheksanon'u süstitüe fenollerle reaksiyona sokarak 2-fenoksisikloheksanonları sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu bileşikleri de 2,2-disüstitüe-2-hidroksi/2-merkptoasetik asitler ve amonyum karbonat

ile siklize ederek spirooksazolidinon ve spirotiyazolidinon yapısındaki bileşikleri kazanmışlardır ⁶⁵.

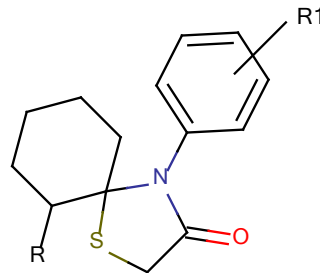


X= O, S

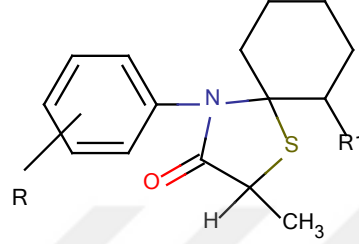
1977 yılında Satsumabayashi ve ark. bazı imin ve oksim türevlerinin merkaptotiyokarboksilik asit ile reaksiyonundan 1,3-tetrahidrotiyazin ve 4-tiyazolidinon türevi bileşikleri sentezlemiş, iminin siklik keton olan sikloheksanondan oluştuğu bileşiklerden spirotiyazolidinon ve spirotetrahidrotiyazin halka sistemlerini elde etmişlerdir ⁶⁶.



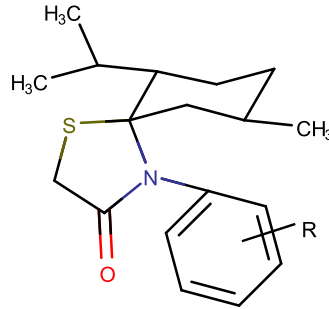
1978 yılında Mehta ve ark. tarafından 4-tiyazolidinonlar ile sikloheksanon/ 2-metilsikloheksanon'un kondensasyonu ile bazı spirotiyazolidinon türevi bileşikler oluşturulmuş ve bu bileşiklerin bazılarının *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Aspergillus niger*' e karşı aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir ⁶⁷.



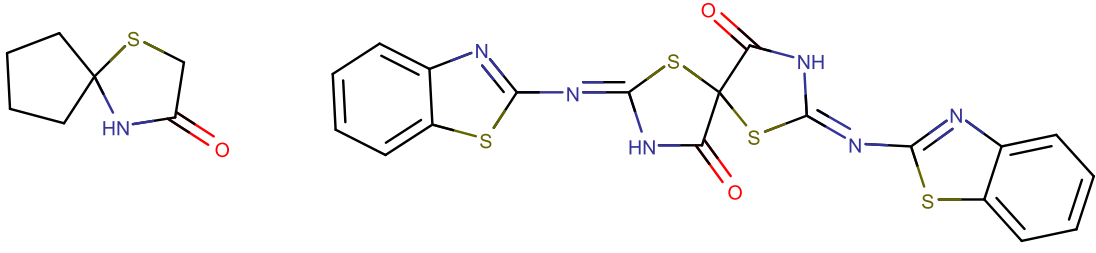
Aynı yıl yine Mehta ve Parikh sikloheksanon ve 2-metilsikloheksanon'u aromatik aminlerle susuz benzenli ortamda reaksiyona sokarak Schiff bazlarını, sonrasında tiyolaktik asit katarak 4-tiyazolidinon türevleri elde etmiştir. Bu türevlerin büyük kısmında antibakteriyel aktivite sonuçlarında kayda değer bir etkiye rastlanamamışken, bazı türevlerinin *Escherichia coli*' ye karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir ⁶⁸.



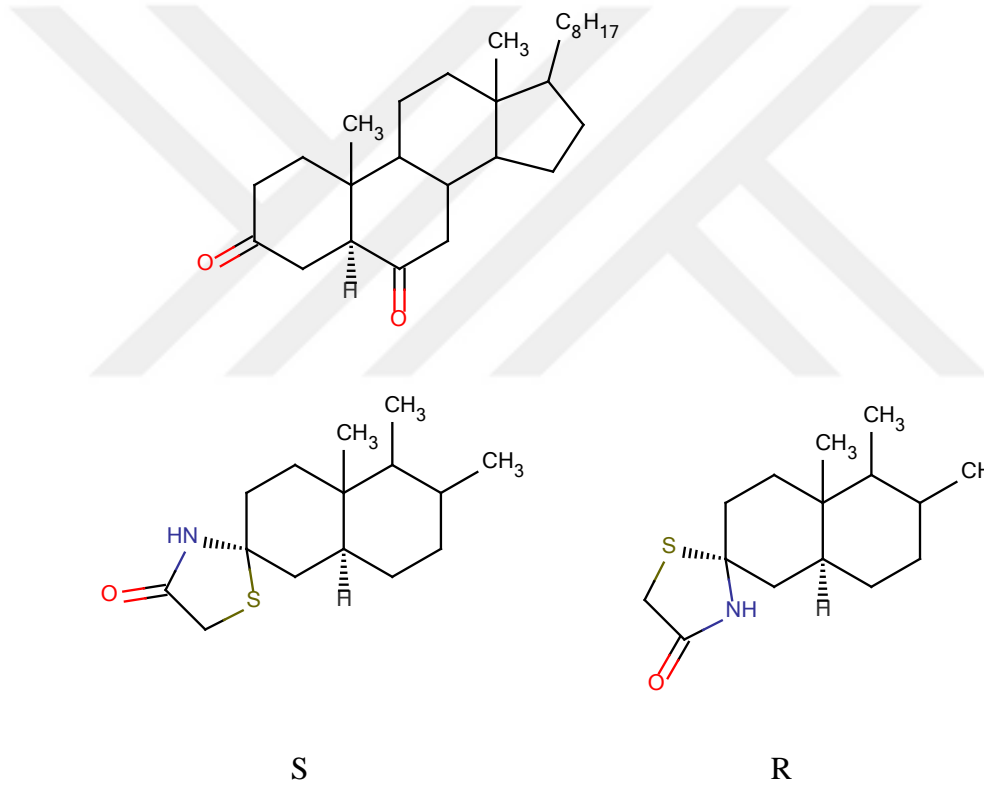
1979 yılında Khunt ve ark. 1-menton'u aromatik aminlerle susuz benzenli ortamda kondensasyona sokarak Schiff bazları elde etmiş, ortama tiyoglikolik asit ve susuz sodyum sülfat ilavesiyle de yeni spirotiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmıştır. Aromatik halkadaki farklı sübstitüsyona bağlı olarak bazı türevlerin *Staphylococcus aureus*' a, bazılarının *Escherichia coli*' ye, bazılarının ise *Aspergillus niger*' e karşı yüksek aktivite gösterdiğini bildirmiştir ³.



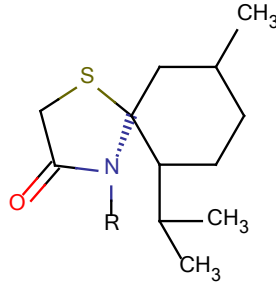
Yine 1979' da Behera ve Nayak siklik ketonlar, merkaptoasetik asit ve amin ya da diaminlerin reaksiyonundan veya heterosiklik tiyoürelere dibromomalonik asit ile reaksiyonundan sırasıyla 2- veya 5-konumunda bulunduran iki çeşit spirotiyazolidinon sistemi oluşturarak bunları fungusid ve bakterisid etkiler açısından incelemişlerdir ⁶⁹.



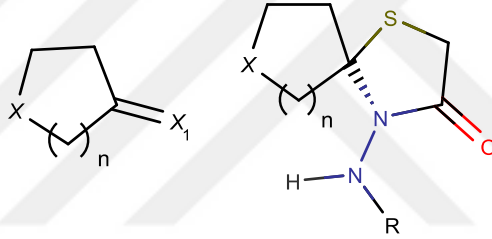
1981' de Shafiullah ve ark. 5α -kolestan-3,6-dion'u merkaptasetik asit ve amonyum karbonatla susuz benzenli ortamda ısıtarak S/R-spiro(5α -kolestan-3,6-on-3,2)tiyazolidinon-4' yapısında iki izomerik bileşik elde etmişlerdir ⁷⁰.



1984' de Jotani ve ark. spirotiyazolidinon türevlerini, (+) isomentonu süstitüe aromatik amin ile benzenli ortamda ısıtmışlar daha sonra ortama merkaptasetik asit ilave ederek ısıtmaya devam etmişlerdir. Elde ettikleri spirotiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilerine ve *Candida albicans*' a karşı etki gösterdiğini bildirmişlerdir ⁷¹.



1985 yılında Reddy ve ark. spirotiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sikloalkanon hidrazonları merkaptasetik asit ile susuz benzenli ortamda reaksiyona sokarak elde ettikleri gibi, sikloalkanon hidrazin türevi ve merkaptasetik asit ile bir arada reaksiyon sonucunda da elde etmiştir. Elde ettikleri bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etki gösterdiğini bildirmişlerdir ⁷².

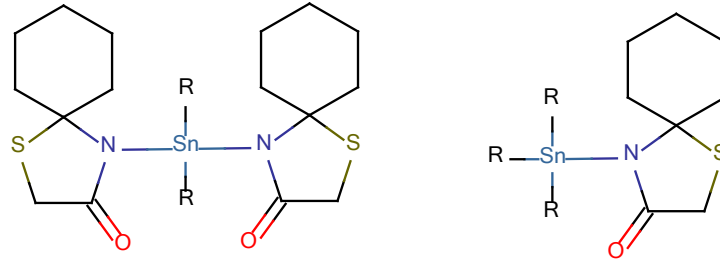


R= C₆H₅, 2-piridil, 2-kinolil, CH₃, C₆H₅SO₂;

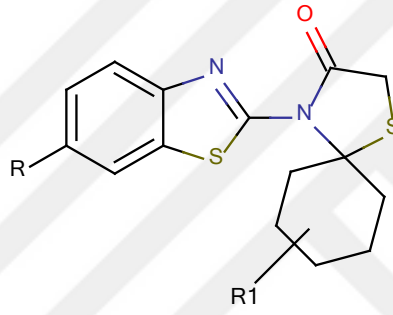
n=1, 2 ; X= CH₂, NCH₃

X₁= NNHR, O

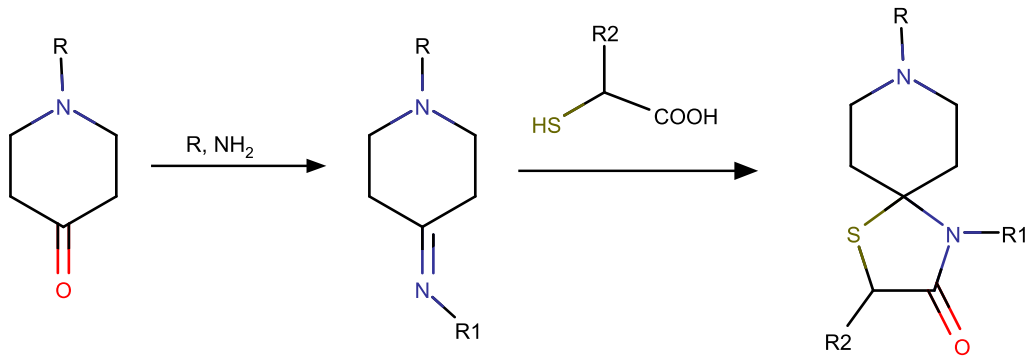
Yine aynı yıl Siddiqi ve ark. susuz benzenli ortamda sikloheksanon, merkaptasetik asit ve amonyum karbonattan susuz benzenli ortamda elde ettikleri sikloheksanon spirotiyazolidinonun organo kalay(IV) halojenürlerle reaksiyonundan oluşan kompleksleri sentezlemiş ve bu bileşiklerle ilgili toksisite araştırması yapmışlardır ⁷³.



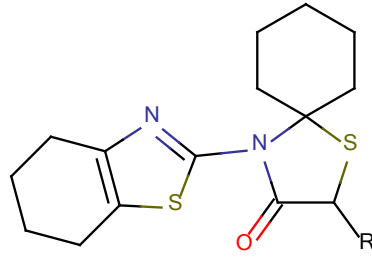
1987 yılında El-Telbany ve ark. benzotiyazol halkası taşıyan bir seri spirothiazolidinon türevi bileşiği, 2-aminobenzotiyazollerini merkaptasetik asit ve çeşitli sikloheksanonlarla toluenli ortamda ısıtarak elde etmiş, bu bileşiklerin bir kısmında antibakteriyel ve antifungal etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir ⁷⁴.



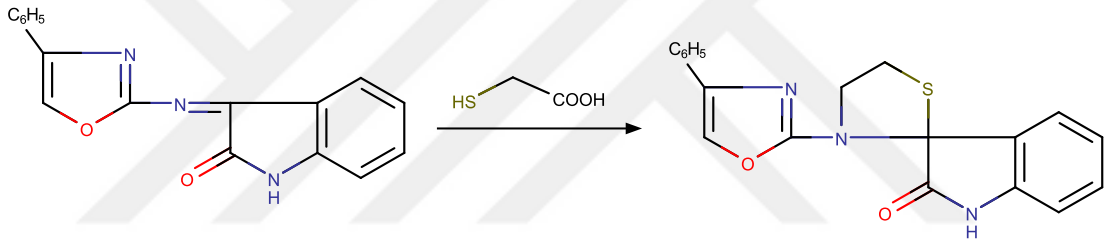
Aynı yıl Menendez ve ark. 1-tiya-4,8-diazaspiro[4.5]dekan-3-on türevi bileşikleri, 1-metil ve 1-benzil-4-piperidonun aromatik aminlerle reaksiyonundan elde ettikleri imin türevlerini merkaptokonik asitler ile siklize ederek kazanmıştır. Bu bileşiklerin antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir ⁷⁵.



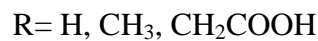
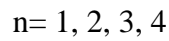
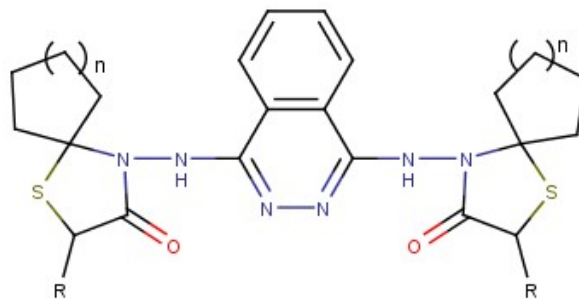
1988'de Kulkarni ve Save, 2-aminohidrobenzotiyazol'den yola çıkarak sikloheksanonla kondensasyonundan elde ettikleri bileşiği merkaptasetik asit veya merkaptosüksinik asit ile siklize etmiş, spirothiazolidinon türevi bileşiklerini kazanmışlardır ⁷⁶.



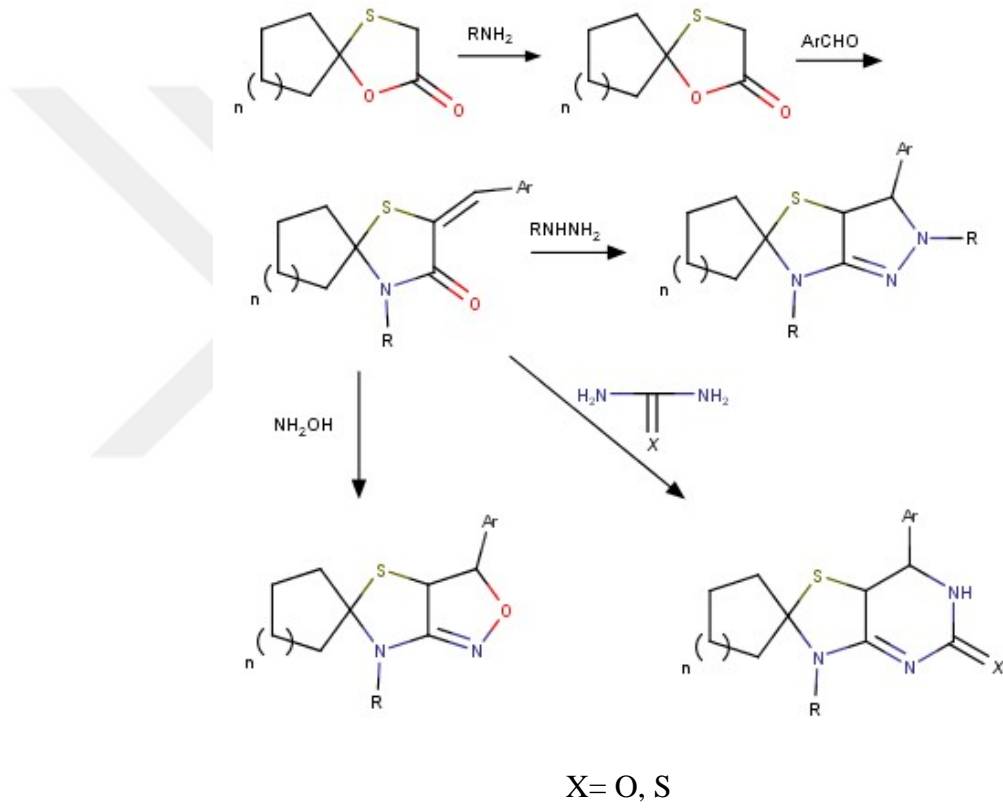
Yine 1988' de Abbady ve ark. spirothiazolidinon halka sistemlerini, 2-amino-4-feniloksazol'un isatin ile reaksiyonundan elde ettikleri bileşikleri merkaptasetik asit, kloroasetil klorür ve diazometan ile reaksiyona sokarak spiro thiazolidinon türevi bileşikleri kazanmışlardır ⁷⁷.



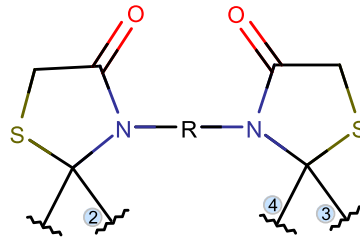
1992' de Upadhyay ve ark. flatazin ve siklik ketonlardan elde ettikleri hidrazonları ve merkaptasetik asi 2-merkaptopropiyonik asit ve merkaptosüksinik asitler ile tepkimeye sokarak spirothiazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmişler ve bu türevlerin antibakteriyel, antifungal ve antihipertansif etkilerini incelemişlerdir ⁷⁸.



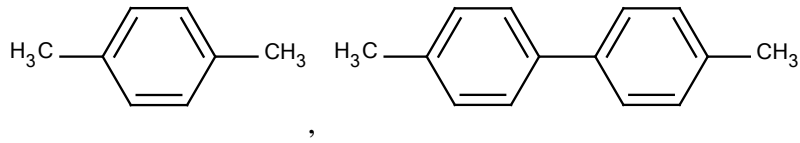
1993 yılında El-Zohry ve ark. önce siklopentanon ve sikloheksanon'dan susuz benzenli ortamda p-toluensülfonik asit katalizörlüğünde merkaptoasetik asit ile siklizasyonu sonucu oksatiaspiroalkanonları elde etmiş, sonra bunları sübtitüe aminlerle etanollü ortamda reaksiyona sokarak tiyazaspiroalkanonlar elde etmiştir. Son olarak, bu tiyazaspiroalkanonları sübtitüe benzaldehidlerle etkileştirerek ariliden türevlerinin hidrazin, fenilhidrazin, hidroksilamin, üre, tiyoüre ile reaksiyonlarından spiroheterosiklik halka sistemi içeren bileşikleri elde etmiştir ⁷⁹.



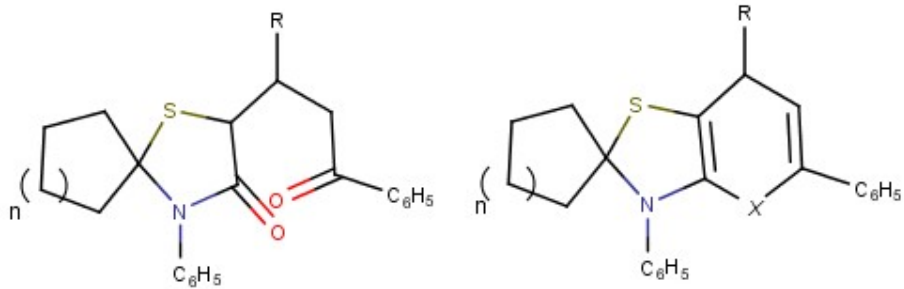
Aynı yıl yaptıkları bir başka çalışmada Hoizen ve ark. siklik ketonların ve merkaptoasetik asitin reaksiyonuyla spirookso-tiyolanonları p-diaminobenzen, benzidin ve 3-amino-2-metilkinazolin-4-on ile reaksiyona sokarak spiro-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir ⁸⁰.



R=

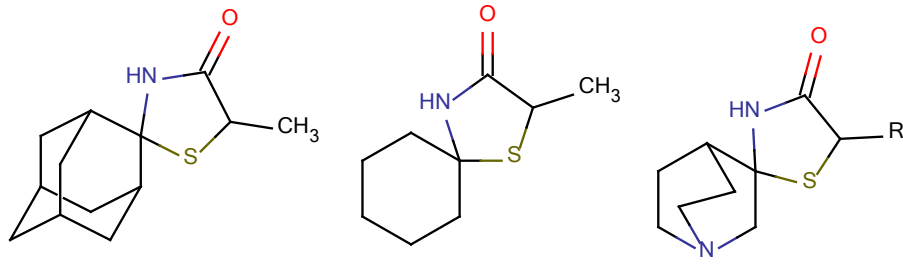


1994 yılında Al-Ahmadi ve ark. 4-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on ve 4-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on' dan hareketle spirothiazolidinon, spirothiazolidinon ve spirodihidropirinleri elde etmişlerdir ⁸¹.

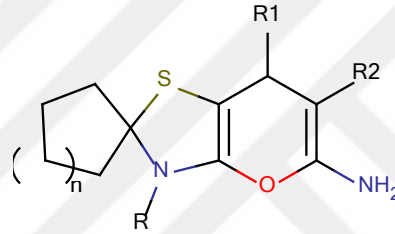


X= O, S, NH

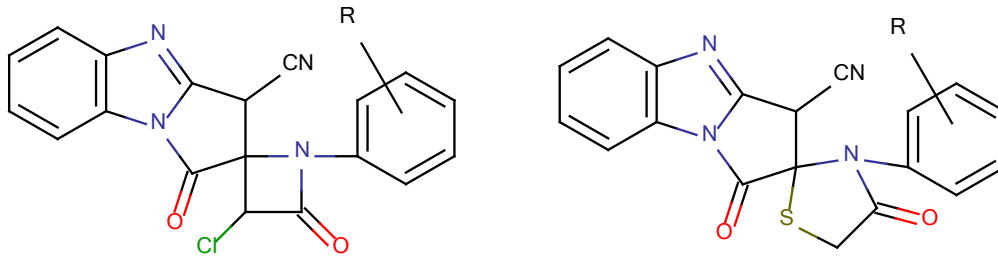
Aynı yıl Lavrova ve ark. siklik ketonları merkaptasetik asit veya merkaptopropiyonik asitlerle amonyum tuzu eşliğinde reaksiyona sokarak spirothiazolidinon yapısındaki bileşikler kazanmışlardır ⁸².



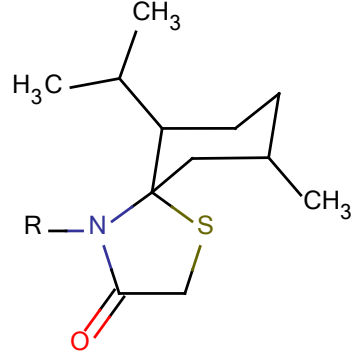
1995'te Hoizen, 1-tiya-4-fenil/benzilazaspiro[4.4]nonan-3-on ve/ veya 1-tiya-4-fenil/benzilazaspiro[4.5]dekan-3-on yapısındaki bileşikleri morfinli ortamda etil ariliden siyanoasetat ve malonitril ile reaksiyonundan elde etmiş ve bu yapıların antibakteriyel etkisini incelemişlerdir ⁸³.



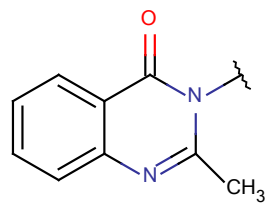
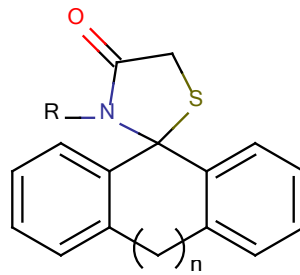
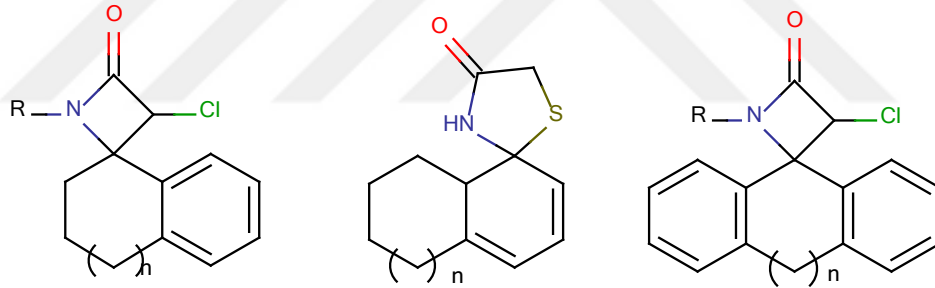
Aynı yıl Khalafallah ve ark. 2-siyanometilbenzimidazolü ve kloroasetiklorürle reaksiyona sokarak 3-siyano-2,3-dihidropirol[1,2-*a*]benzimidazol-1*H*-on yapısındaki bileşiği elde etmiş ve bu yapıları aromatik nitrozo bileşikleriyle kondanseyerek elde edilen imin türevlerini kloroasetiklorür veya merkptoasetik asit yardımıyla siklize ederek spiroazetidinon ve spirotiyazolidinon yapısındaki bileşiklerini kazanmışlardır. Elde ettikleri bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir ⁸⁴.



Yine 1995 senesinde Altenbach ve ark. 1-mentonun merkaptoasetik asit ve benzilamin türevleri ile reaksiyonundan spirotiyazolidinonları tek diastereomerler olarak elde etmişlerdir ⁸⁵.



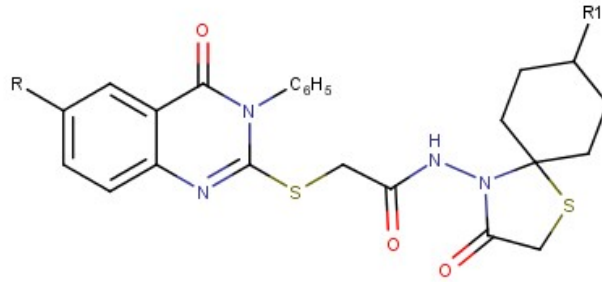
1998’ de Al-Thebeiti ve El-Zohry, 3-amino-2-metil-4(3*H*)kinazolinon’un 1-indanon, 1-tetralon, fluorenon ve antron ile kondensasyonu sonucunda kazandıkları bileşikleri merkaptoasetik veya kloroasetil klorür ile siklize ederek spirotiyazolidinon ve spiroazetidion yapılarını kazanmışlardır ⁸⁶.



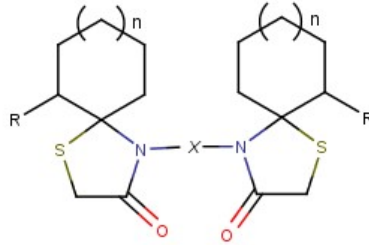
R=

n=0,1

Aynı yıl Karalı ve ark. (3-fenil-4-(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkптоasetik asit hidrazidlerinden hareketle 8-(non)sübstitüe 4-[(3-fenil-4-(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkптоasetilamino]-4-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on yapısındaki bileşikleri elde etmiş ve bu bileşiklerin pek çoğunun antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir ⁸⁷.

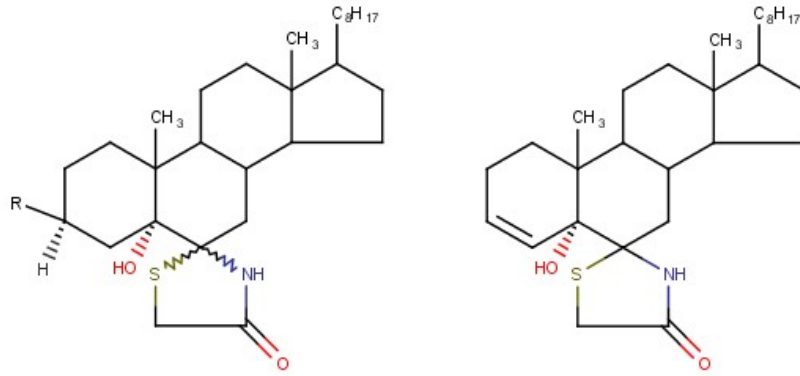


1999 senesinde Shaker, 1,2-etandiamin ve siklik ketonları merkптоasetik asit beraberinde reaksiyona sokarak bazı bis-spirotiyazolidinon türevlerini kazanmıştır ⁸⁸.

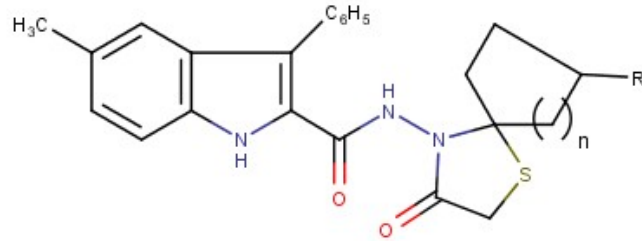


$$n = 1, 2 \quad R = H, CH_3 \quad X = (CH_2)_2, p-C_6H_5$$

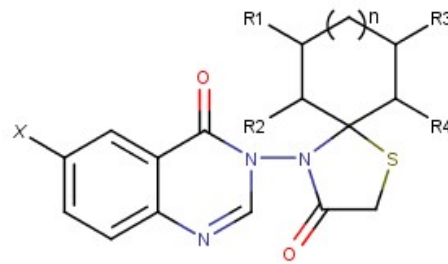
2000' de Shafiullah ve ark. steroidal yapıdaki hidroksiketonlardan benzenli ortamda merkптоasetik asit ve amonyum karbonat ile reaksiyona sokarak spirotiyazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir ⁸⁹.



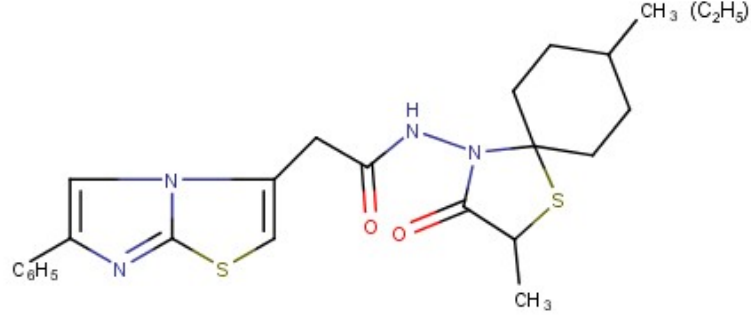
Aynı yıl Öztürk, sentezlediği 3-fenil-5-metil-N-[3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non/[4.5]dek-4-il-1*H*-indol-2-karboksamid yapısındaki bileşiklerin bazılarının *Tricophyton mentagrophytes*, *Tricophyton rubrum* ve *Microsporum canis*' e karşı etkili olduğunu bildirmiştir⁹⁰.



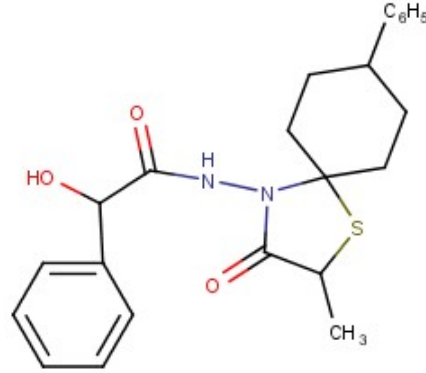
2001' de El-Zohry ve ark. 3-amino-2-metil-3*H*-kinozolin-4-on ile 2-spiro-1,3-oksatiyolan-5-on'un etkileşiminden 3-[3'-(2'-spiro[tiyazolidin-4'-on])kinozolin-4-on'u sentezlemişlerdir⁹¹.



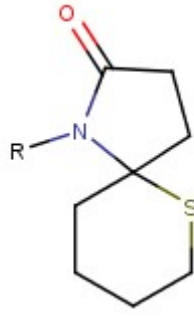
2002’de Ulusoy, imidazo[2,1-*b*]tiyazol taşıyan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevi bileşikleri sentezleyerek maddelerin antitüberküloz etkisini incelemiştir. Bileşiklerde değişen düzeyde aktivite bulunmuş, en etkili iki bileşiğin aşağıda formülü verilen bileşikler olduğu bildirilmiştir ⁹².



Aynı yıl Güzel ve ark. 2-hidroksi-2-fenil-N-[3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non/[4.5]dek-4-il]asetamid yapısındaki bileşikleri sentezlemişlerdir ⁹³.

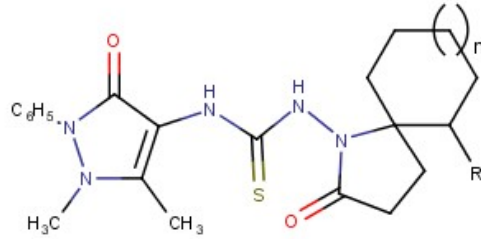


Yine 2002 yılında Srivastava ve ark. uzun zincirli aminler veya amino asit esterlerini aldehit ya da ketonlarla merkaptoketone asit beraberinde etkileştirmiş ve 4-tiyazolidinon, 4-metatiyazanon ve tiyazaspirodekanon yapısında bileşikler kazanmışlardır ⁹⁴.

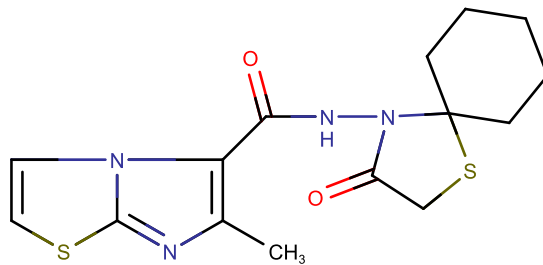


R= CH(CH₂Ph)COOMe, C₆H₅, benzil, sikloheksil, n-butil, n-oktil, isopropil

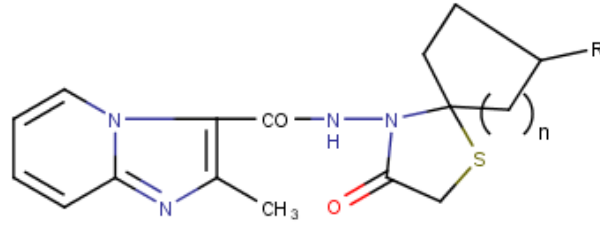
2003' de Shaker 4-(2,3-dimetil-1-fenil-pirazolon-5-il)tiyosemikarbazid'i sikloalkanonlarla kondanse edip tiyosemikarbazon türevlerini elde etmiş, bu türevlerin merkптоasetik asit ile etkileşiminden de spirotiyazolidinon türevlerini kazanmıştır⁹⁵.



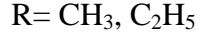
2004' te Ur ve ark. bir seri 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevi sentezlemiş ve bunların antimikrobiyal etkilerini değerlendirmişlerdir. Buna göre 6-metil-N-{3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il}imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamid maddesinde en iyi aktivite olduğunu bildirilmişlerdir⁹⁶.



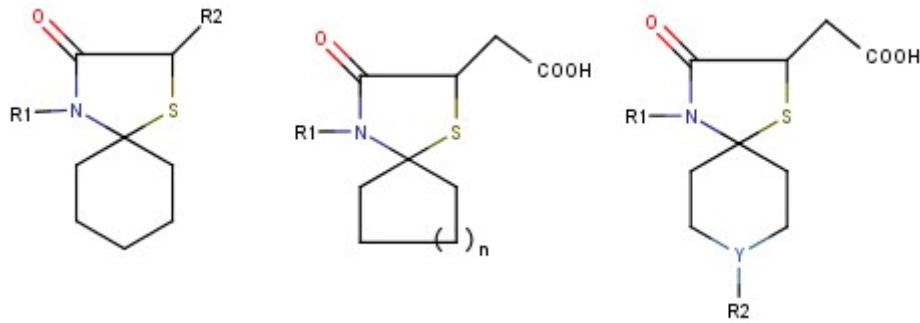
Aynı sene Kasımoğulları ve Cesur, 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asit hidrazid'in hidrazonlarından hareketle bazı tiyazolidinler ve spirotiyazolidin türevleri hazırlamış, bu bileşiklerin antimikrobakteriyel etkilerini araştırmışlardır⁹⁷.



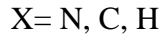
$$n = 0, 1, 2$$



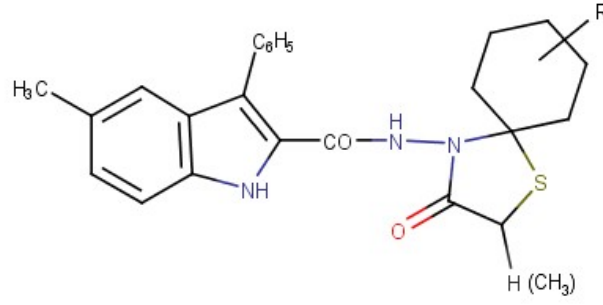
2005 yılında Srivastava ve ark. çeşitli spiroheterosiklik bileşikleri elde etmek için benzilamin, uzun zincirli aminler ($\text{C}_8\text{-C}_{12}$), (hetero)siklik ketonlar ile merkptoalkonoik asitleri THF' li ortamda reaksiyona sokarak sentezledikleri bileşiklerden bazılarının antitüberküloz etki gösterdiğini bildirmişlerdir ⁹⁸.



$$n = 1-4$$

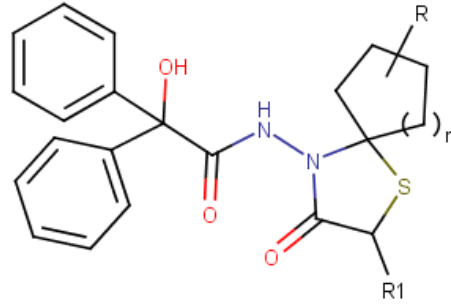


2006 yılında Güzel ve ark. 5-metil-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazid'den hareketle uygun bir siklik keton ve merkptoasetik asit/ α -merkptopropiyonik asit ile susuz benzenli ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtarak bir seri spirotiyazolidinon türevi bileşik sentezlemiş, elde edilen tüm bileşiklerin *in vitro* antitüberküloz aktivitesini incelemişlerdir. Ayrıca, prototip olarak seçilen 5 bileşik *in vitro* ön sitotoksikite deneyinde değerlendirilmiş, iki türevde ovaryum kanser hücresi ve renal kanser hücresine karşı sitotoksik etki bulunmuştur ⁶.



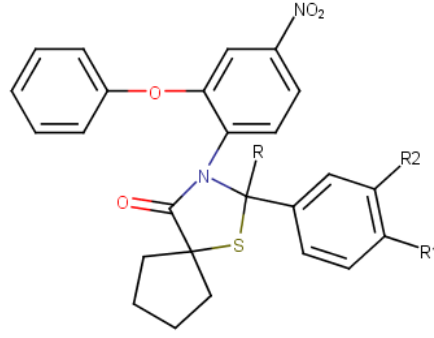
R= 6-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃, 8-C₃H₇, 8-C₆H₅

Aynı sene yine Güzel ve ark. 2-hidroksi-2,2-difenilasetohidrazid'in siklik ketonlar ve merkptoasetik asit/ α -merkptopropiyonik asit reaksiyonundan spirotiyazolidinon türevlerini kazanmış ve bu bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır⁹⁹.

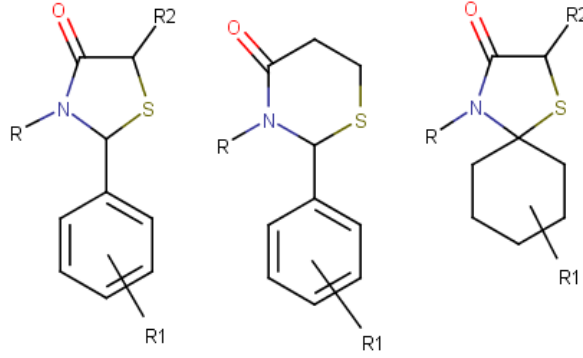


n= 1, 2

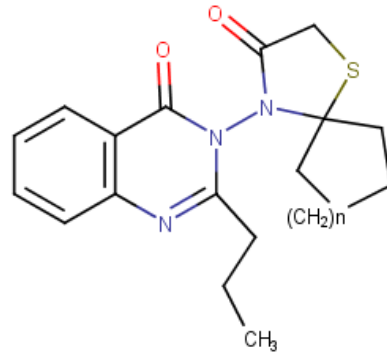
2007' de Taranalli ve ark. hazırladıkları Schiff bazları ve 1,4-dibromobutan ile bazı spiro bileşikler elde etmiş, sentezledikleri bir seri 4-tiyazolidinon türevlerini antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu açısından incelemişler. Spiro grubu taşıyan 4-tiyazolidinon türevleri COX-1 ve COX-2 inhibisyonu göstermemiştir¹⁰⁰.



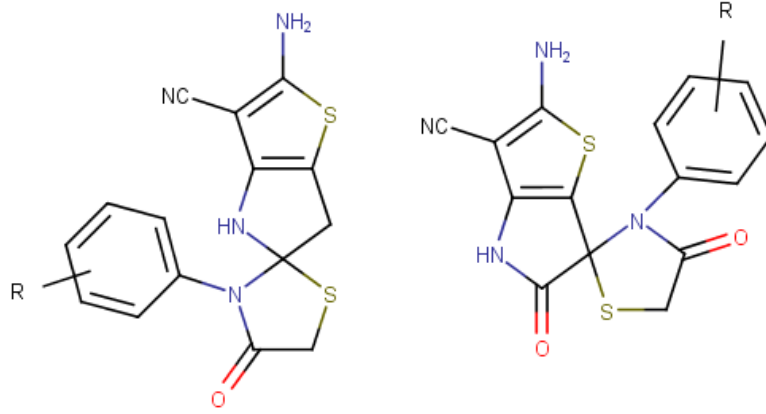
2008' de, Rawal ve ark. 4-tiyazolidinon, 4-metatiyazanon ve tiyazaspirodekanon yapısında bileşikler kazanmışlardır¹⁰¹.



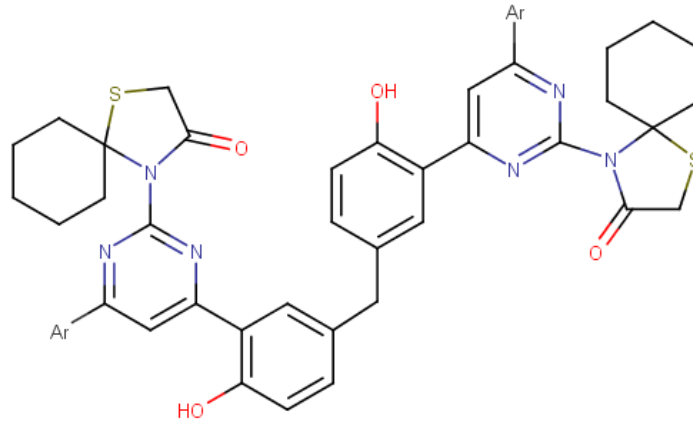
Yine 2008 yılında Eissa ve ark. 3-amino-2-propilkinazolin-4(3*H*)-on' un siklopentanon ve sikloheksanon ile reaksiyonundan kazandıkları ürünleri merkaptasetik asit ile tepkimeye sokarak spirotiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemiştir¹⁰².



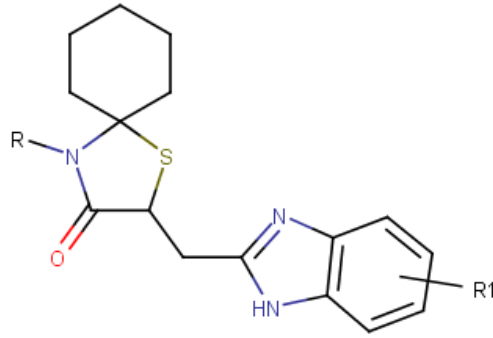
Aynı yıl Soleiman ve Elkanzi bazı Schiff bazlarını kloroasetiklorür ve/veya merkptoasetik asit ile reaksiyona sokarak spiro β -laktam ve spirotiyazolidinon türevleri kazanmışlardır ¹⁰³.



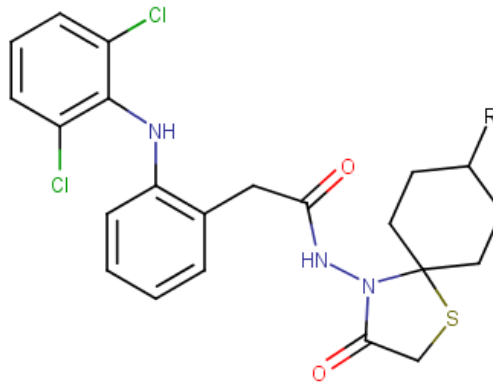
Aynı yıl, Srinivas ve ark. çeşitli metilen-bis-(pirimidinil-spiro-4-tiyazolidinon) türevleri elde etmiştir. Bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasının yanı sıra antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini de incelemişlerdir ¹⁰⁴.



Srinivas ve ark. aynı yıl yaptıkları farklı bir çalışmada önce sikloheksanon'un aril aminler ile kondensasyonundan elde ettikleri iminleri 2-merkaptosüksinik asit ile reaksiyona sokmuş, bu reaksiyondan elde ettikleri ürünleri de o-fenilendiamin ile reaksiyona sokarak 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilmetil)-4-aril-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dekan-3-on yapısındaki bileşikleri kazanmışlardır ¹⁰⁵.

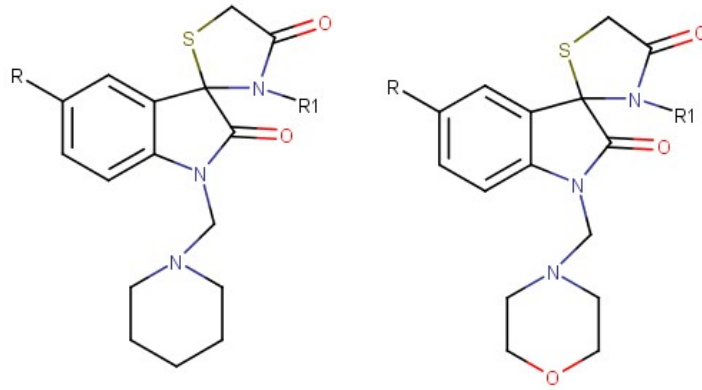


2009 yılında Nassozi 2-{2-[2,6-diklorofenil]amino}fenil}-N-(3-okso-8-sübstitüe 1-tiya-4azaspiro[4.5]dek-4-il)asetamid yapısında bileşikler kazanmış ve bu bileşiklerin antiviral, antikanser ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmıştır ¹⁰⁶.

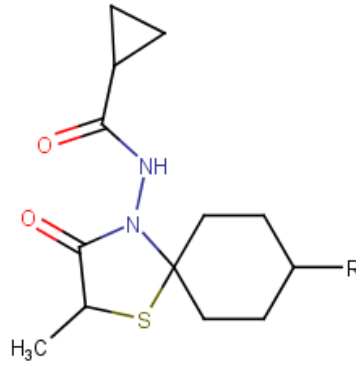


R= H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₆H₅

Aynı sene Pandey ve ark. mikrodalga yardımıyla bir seri yeni 3'-(aril/heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3*H*-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'-(1*H*)-dion elde etmiştir ¹⁰⁷.

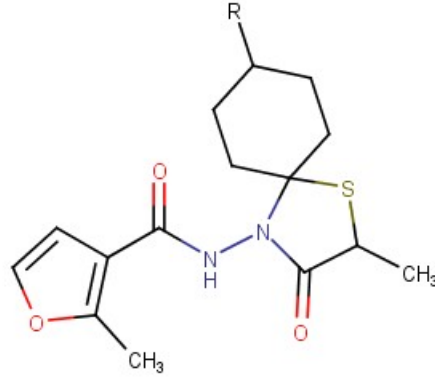


Yine 2009 yılında Tanrıver siklopropankarbohidrazid ile çeşitli süstitüe ve nonsüstitüe sikloheksanonların reaksiyonundan sentezlediği ara ürünleri 2-sülfanilpropionik asit ile reaksiyona sokarak N-{8-(nonsüstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}siklopropankarboksamidler elde etmişlerdir ¹⁰⁸.



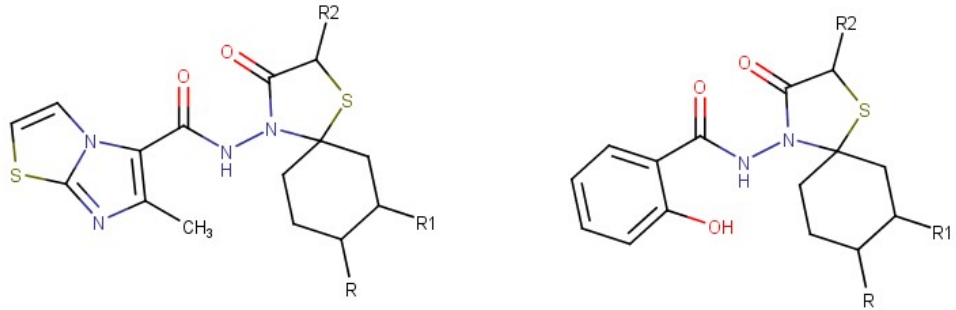
R= H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C(CH₃)₃, C₆H₅

2010' da Tansuyu 2-metilfuran-3-karboksamid artığı taşıyan spiroheterosiklik bileşikler sentezlemiş ve anti-influenza aktivitelerini araştırmıştır. Bu bileşiklerden bazılarının influenza A/H3N2 virüsüne karşı aktif olduklarını belirlemiştir ¹⁰⁹.



R= H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C(CH₃)₃, C₆H₅

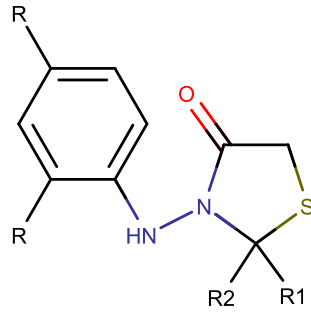
Aynı yıl Vanderlinden ve ark. imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid ve N-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapısındaki bileşiklerin insan influenza A virüsüne karşı aktivitelelerini araştırmış ve spirotiyazolidinon yapısının aktivite açısından gerekli olduğu, spirotiyazolidinon yapısının 8-konumunda metil veya etil, 2-konumunda ise metil grubunun bulunmasının antiviral aktiviteyi arttırdığını belirtmişlerdir ¹¹⁰.



R= H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅

R₁, R₂ = H, CH₃

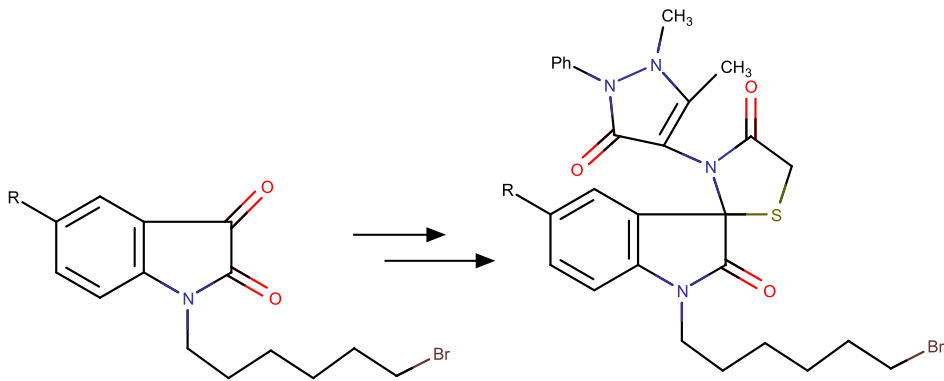
Yine 2010 yılında Neuenfeldt ve ark. solvent kullanmadan mikrodalga ile merkptoasetik asit, aldehit (benzaldehit ve valeraldehit) ya da keton (siklopentanon ve sikloheksanon) ve hidrazin (fenilhidrazin ve 2,4-dinitrofenilhidrazin)' in reaksiyonundan tiyazolidinonlar sentezlemiş ve bonları spektroskopik tekniklerle karakterize etmişlerdir ¹¹¹.



R= H, NO₂

R1-R2= -CH₂CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂

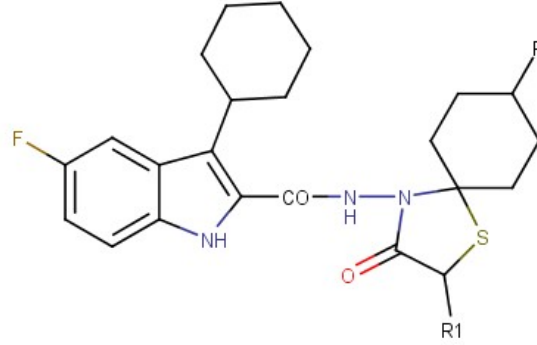
2011’ de Sakhuja ve ark. önce N-(Bromoalkil)indol-2,3-dion’ dan hareketle elde edilen ara ürün monospirobisindol aracılığıyla bir seri spiro[indol-tiyazolidin] yapısında bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin Gram (+) bakterileri (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, and *Staphylococcus epidermis*), Gram (-) bakterileri (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, and *Klebsiella pneumonia*) ve *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, and *Candida albicans* mantar türüne karşı antimikrobiyel aktivitelerini incelemiştir¹¹².



R= H, F, CH₃

2012’ de Cihan-Üstündağ ve Çapan bir seri 5-floro-N²- (sikloheksiliden)-3-fenil-1H-indol-2-karbohidrazid yapısında indol türevi bileşik sentezlemiş ve sentezledikleri bu bileşiklerin siklizasyonu sonucunda 5-floro-N-(3-okso-1-tiya-4-

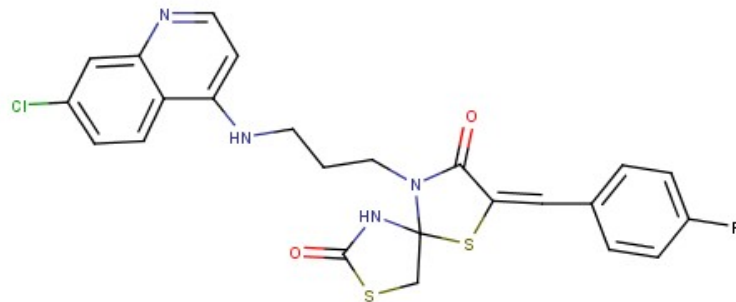
azaspiro[4.5]dekan-4-il)-3-fenil-1H-indol-2-karboksamid yapısında bileşik elde etmişlerdir. Antimikobakteriyel ve antikanser aktivitelerini araştırmaları sonucunda en yüksek aktivitenin $-\text{CH}_3$ ve $-\text{C}_3\text{H}_7$ süstitüe türevlerde olduğu bildirilmiştir ¹¹³.



R= H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₆H₅

R1= H, CH₃

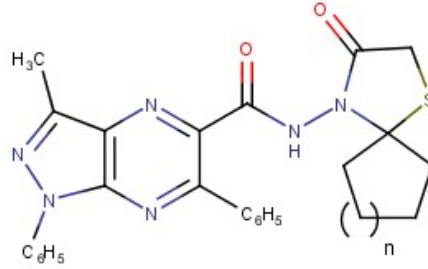
Yine 2016 yılında, Dwivedi ve ark. 5-(4-kloro-benziliden)-3-[4-(7-klorokinolin-4-ilamino)propil]2-imino-tiyazolidin-4-on türevlerinden yola çıkarak basit ve etkili bir metod olan mikrodalga ile bazı yeni benziliden spiro tiyazolidinon bileşikleri geliştirmiş sentezlenen bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antiepileptik aktivitelerini incelemişlerdir ¹.



R= Cl, NO₂, OCH₃

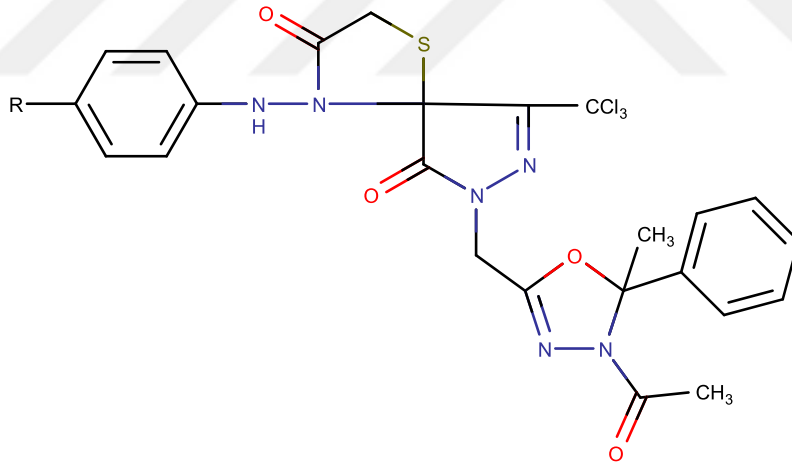
2014 yılında Farghaly ve ark. başlangıç maddesi olarak 1,6-difenil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-karbonitril kullanarak içeren 1,2,4-oksadiazolil, tiyadiazolil, imidazotiyadiazolil, tiyazolidinonil süstitüenleri içeren bir seri yeni pirazolo[3,4-*b*]pirazin sentezlemişlerdir. Bu yeni bileşiklerden bazıları antikonvülsan aktivite

bakımından incelenmiş ve tiyazolidinon artığı taşıyan moleküllerin önemli aktivite gösterdiği belirtilmiştir ¹¹⁴.



n= 1, 2

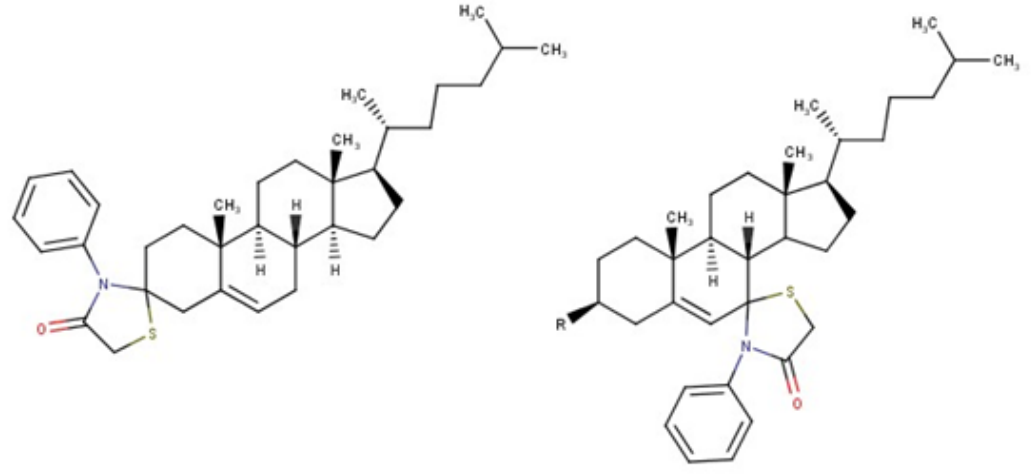
Yine 2014' te Raju ve ark. tiyazolidinon ve 1,3,4-oksadiazol yapısı içeren bir seri spiro bileşik sentezlemiş bunları IR, NMR ve elementel analiz ile yapılarını aydınlatmışlardır. Ayrıca yapılan antimikrobiyel aktivite sonucunda $-OCH_3$, $-Cl$ ve $-Br$ süstitüe bileşiklerin daha iyi aktivite gösterdiği belirtilmiştir ².



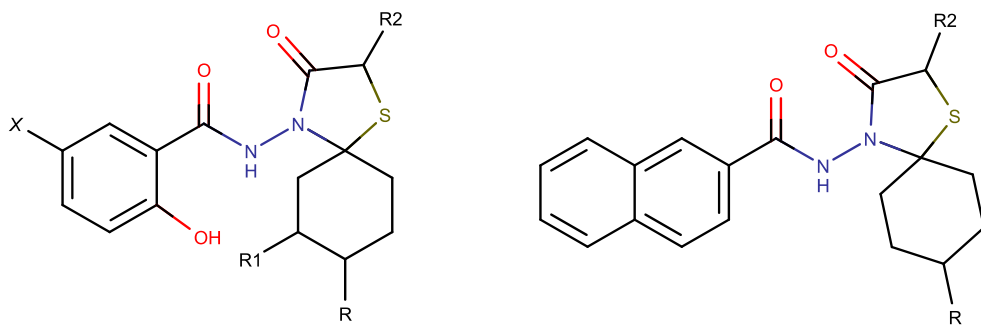
R= -H, -CH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -Cl, -Br

2015 yılında Shamsuzzaman ve ark. steroidal iminofenilleri susuz benzen içinde merkaptasetik asitin fazlasıyla etkileştirerek ya da steroidal yapıdaki ketonları anilinle birleştirerek bir seri yeni steroidal yapıda spirotiyazolidinon elde etmiş ve bu molekülleri elementel analiz, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve MS ile yapılarını aydınlatmışlardır. Aynı zamanda maddeler lösemi kanser hücrelerine karşı antitümör

aktivitesi de incelenmiştir. Aşağıdaki verilen moleküllerin daha etkili yapılar olduğu belirtilmiştir ¹¹⁵.



2015 yılında yapılan bir başka çalışmada Göktaş ve ark. 2-hidroksibenzohidrazid, 5-kloro-2-hidroksibenzohidrazid ya da 3-hidroksinaftalen-2-karbohidrazid yapısındaki bileşikleri ve sülfanil asitlerle reaksiyona sokarak ilgili N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-il)karboksamid yapısındaki bileşikleri elde etmiş ve sentezlenen bileşiklerin antiviral aktivitesini incelemişlerdir ⁴.

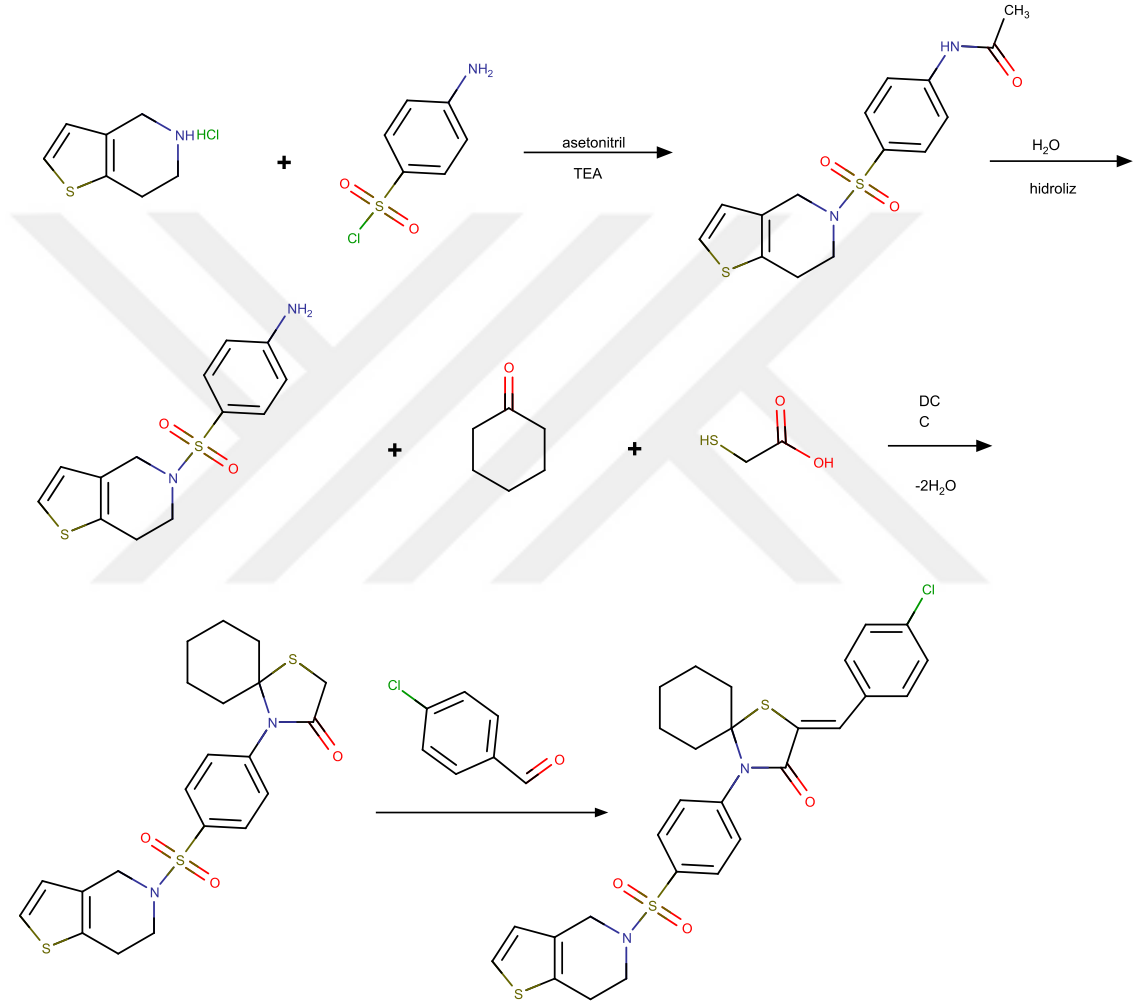


R= H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C(CH₃)₃, C₆H₅

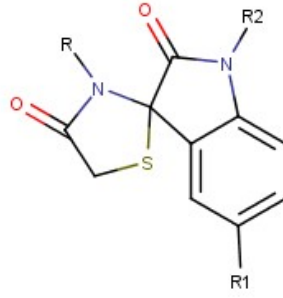
R₁= H, CH₃, R₂= H, Cl

Aynı sene, Patel ve ark. 4,5,6,7-tetrahidro tiyeno[3,2-c]piridin hidroklorürden hareketle yeni 2-(4-klorobenziliden)-4-(4-(6,7-dihidrotiyeno[3,2-

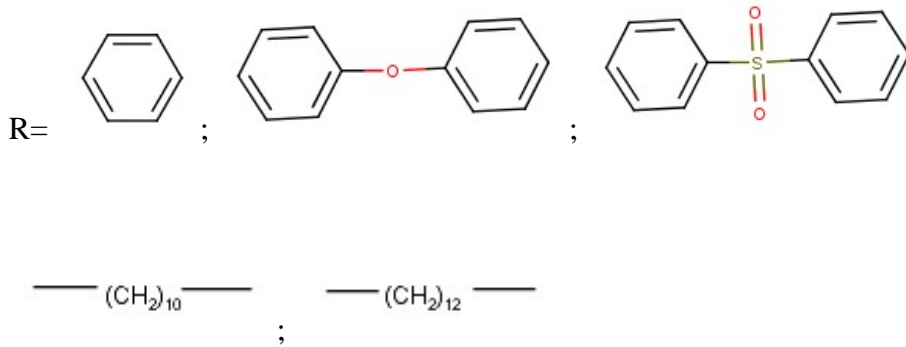
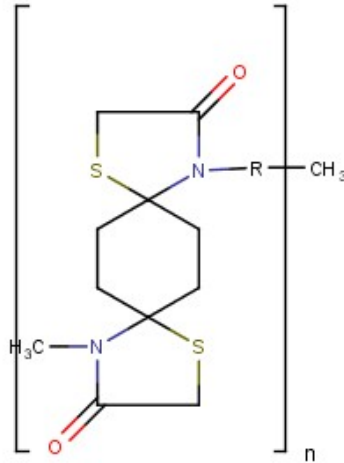
c]piridin-5(4*H*)-ilsülfonil)fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-onu sentezlemiş, elde ettikleri bileşiğin tiyoüre, fenilhidrazin, malonitril ve etilsiyano asetat ile reaksiyonundan heterosiklik yapıda bioaktif bileşikler elde etmişlerdir. Tüm bileşikler elementel analiz ve çeşitli spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyel aktiviteleri incelenmiş ve heterosiklik halkanın antimikrobiyel aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir ¹¹⁶.



2016 yılında Preetam ve ark. primer aminleri çeşitli izatin türevleri ve tiyoglikolik asitle p-dodekilbensülfonik asit varlığında bir seri farmakolojik açıdan önemli spiro[indol-3,2'-tiyazolidinon] yapısındaki bileşiği sentezlemiştir ¹¹⁷.

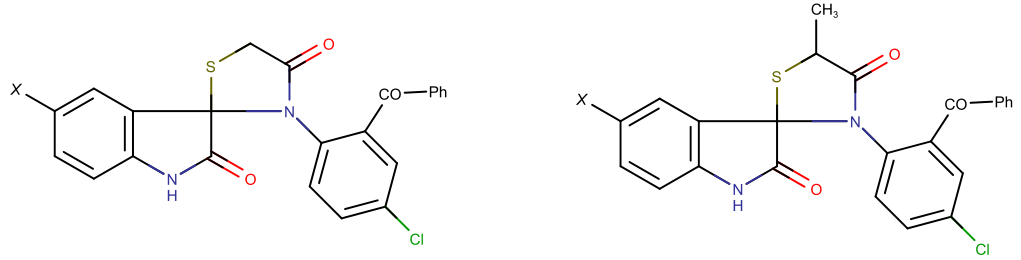


Yine aynı yıl, Abdel-Rahman ve ark. 4,12-dioksa-1,9-ditiyaspiro[4.2.4.2] tetradekan-3,11-dion yapısını farklı alifatik ve aromatik diaminlerle reaksiyona sokarak polikondansasyon tepkimesi ile bir seri yeni spiro-tiyazolidinon yapısında polimerleri sentezlemiştir. Sentezledikleri spiro-polimerleri elementel ve spektral analizlerle karakterize etmiş, anti-inflamatuvar aktive bakımından incelemiştir¹¹⁸.



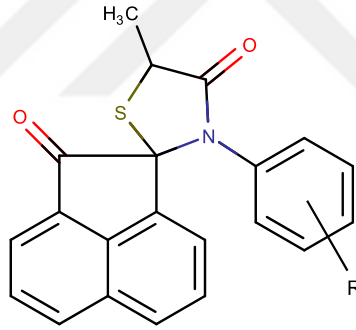
Aynı sene Hussain ve ark. sübtitüe primer aril aminlerle 5-sübtitüe indol-2,3-dionun reaksiyonuyla Schiff bazları elde etmiş, sonrasında 1,4-dioksan içerisinde tiyolaktik ve tiyoglikolik asit ilavesiyle 4-tiyazolidinonları kazanmışlardır. Sentezlenen

bileşiklerin yapı aydınlatılmasının ardından antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir
119 .



X= H, Br, Cl, NO₂

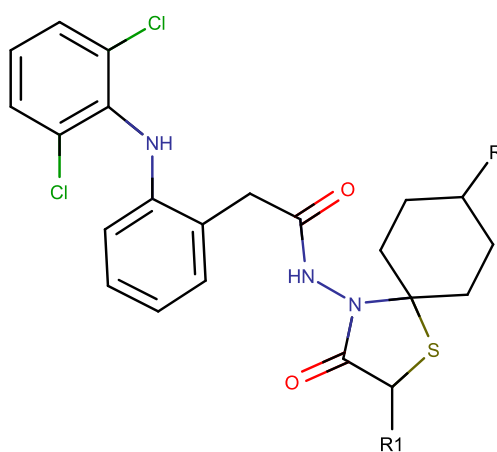
2017 yılında Singh ve Ganaie, sulu ortamda, aseaftilen-1,2-dion, süstitüe anilinler ve α -merkaptokarboksilik asitin reaksiyonundan tiyamin hidroklorür katalizörlüğünde yüksek verimle spiro[asenaftilen-1,2'[1,3]-tiyazolidin]-2,4'(1H)-dion yapısını kazanmışlardır¹²⁰.



R= CH₃, OCH₃, Cl, Br, NO₂, F, CF₃

R1= H, CH₃

Aynı sene, Kocabalkanlı ve ark. diklofenak artığı taşıyan bir seri hidrazon ve spirotiyazolidinon türevi bileşik sentezlemiş ve maddelerin çeşitli antiviral, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini test etmişlerdir¹²¹.



R= H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C(CH₃)₃, 4-C₆H₄(OH)

R1= H, CH₃

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1-Adamantan karboksilik asit (Aldrich), merkaptosüksinik asit (Aldrich) hidrazin hidrat (~ %100) (Merck), 4-metil sikloheksanon (Aldrich), 4-etil sikloheksanon (Merck), 4-propil sikloheksanon (Aldrich), 4-tert-butil sikloheksanon (Aldrich), 4-fenil sikloheksanon (Fluka), sikloheksanon (Fluka), siklopentanon (Fluka), susuz toulon (Fluka)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre¹ (Shimadzu UV-1601)

Infrared Spektrometre² (Shimadzu IR Affinity-1 FT-IR)

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrofotometre (Varian UNITY INOVA 500MHz NMR)

Elementel Analiz Cihazı (Thermo Finnigan Flash EA 1112 Series)

Erime Derecesi Cihazı³ (Büchi Melting Point B-540)

Kütle spektrometre (The Advion expression compact mass spectrometer (CMS))

3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonun takibi ve elde edilen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek için adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silika gel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış Merck marka plaklar kullanılarak ince tabaka kromatografisi (İTK) yapılmıştır. Aseton: sikloheksan (60:40) çözücü sistemi kullanılmıştır.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramda bileşikler Dragendorff reaktifi yardımıyla turuncu lekeler halinde gözlemlenmiştir.

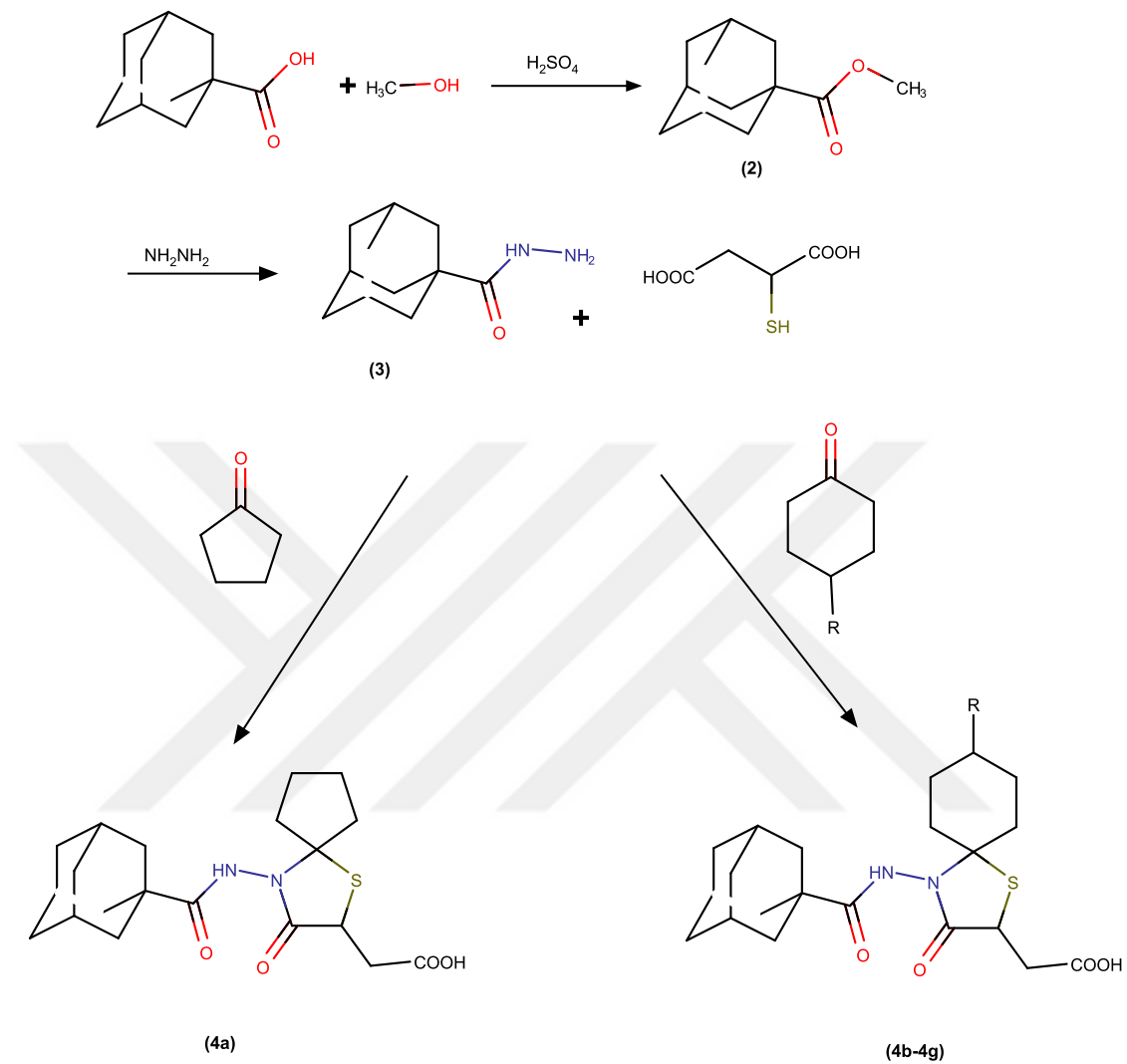
¹ Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

² Spektrumlar maddenin KBr tableti hazırlanarak alınmıştır.

³ Maddelerin erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmış ve düzeltilmemiştir.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



Bileşik	4b	4c	4d	4e	4f	4g
R	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅

3.3.2. Metil adamantan 1-karboksilat (2)

Adamantan-1-karboksilik asit'in 1 (9 g, 0,05 mol) metanoldeki (80 mL) karışır haldeki çözeltisine % 98' lik H₂SO₄ (8 mL) damla damla eklenir. Karışım 3 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Soğutma esnasında karışım, buzun (250 g) üzerine dökülür ve çöken katı kristaller önce su sonra % 10'luk NaHCO₃ ile yıkanır ve kurumaya bırakılır.

3.3.3. Adamantan 1-karboksilik asid hidrazid (3)

Metil adamantan-1-karboksilat (2) (9,7 g, 0,05 mol) ve % 98' lik hidrazin hidrat (15 mL) karışımı 15 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında karışır durumda ısıtılır. Soğutma esnasında, karışıma soğuk su (150 mL) eklenir ve ayrılan katı beyaz kristal süzülür, soğuk suyla yıkanır, kurutulur ve sudan billurlandırılır.

3.3.4. Adamantan Halkası Taşıyan Spirotiyazolidinon Türevleri (4a-g)

0,005 mol Adamantan 1-karboksilik asid hidrazid'in 30 ml susuz toluendeki çözeltisine 0,015 mol siklopentanon/4-(nonsüstitüe/substitüe) heksanon bileşiği eklenir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark tuzağı kullanılarak geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Üzerine 0,015 mol 2-merkaptosüksinik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı 13-14 saat daha ısıtılır. Susuz toluen alçak basınç yardımıyla uzaklaştırılarak asidin fazlası doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile nötralize edilir. Soğukta bekletildikten sonra oluşan ürün süzülür, suya yıkanır ve uygun çözücüyle kristallendirilerek saflaştırılır.

3.4. Biyolojik Etki Araştırma Yöntemleri

3.4.1. Sitotoksisite Araştırma Yöntemi

Mitokondriyal Süksinat Dehidrojenaz Tayini (MTT Testi)

MTT çözeltisi: 5 mg MTT, 1 mL divalent katyonları (Ca⁺⁺ ve Mg⁺⁺) içermeyen fosfat tampon çözeltisi (CMF-PBS) (pH=7,0) içerisinde çözündürülmüştür. Çözelti 4 °C'de karanlıkta saklanmıştır.

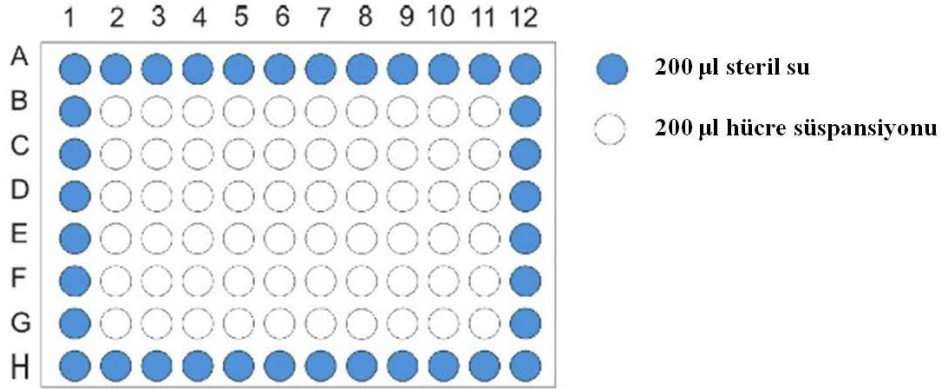
İnsan hepatoselüler karsinoma (HepG2), insan prostat kanser (PC-3), insan akciğer karsinoma (A549) ve fare embriyo fibroblast (NIH/3T3) hücre kültürleri için serumlu medyum: 10 ml inaktive edilmiş FBS (%10), 1 mL penisilin (100 U) / streptomisin (100 µg/mL) çözeltisi (%1), Dubelco'nun modifiye edilmiş eagle besiyeri/F12 (DMEM/F12) besiyeri ile 100 mL'ye tamamlanarak hazırlanmıştır.

Hücre Kültürünün Hazırlanması; Çalışmada İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda bulunan HepG2, PC-3, A549 ve NIH/3T3 hücre dizileri kullanıldı.

Hücre Kültürünün Devamlılığının Sağlanması (Pasajlama); HepG2, PC-3, A549 ve NIH/3T3 hücreleri serumlu medyum içerisinde 37 °C'de %5 CO₂'li inkübatörde inkübe edilmiştir. Hücre dizisinin devamlılığının sağlanması için pasajlama işlemi ortalama haftada iki kez tekrarlanmıştır. Hücrelerin sayımı tripan mavisi testi ile yapılmıştır. Test, canlı hücrelerin tripan mavisi boyasını hücre içine almazken, ölü hücrelerin bozulmuş hücre membranlarından boyayı hücre içerisine alabilmeleri esasına dayanır. Işık mikroskopu ile incelendiğinde; canlı hücrelerin sadece membranları mavi renkli gözlenirken, ölü hücreler tamamıyla mavi renge boyanmış halde gözlenirler.

MTT Sitotoksosite Testi

96 Kuyucuklu Mikroplakalarda Hücre Kültürlerinin Hazırlanması; Çalışmada HepG2, PC-3, A549 ve NIH/3T3 hücrelerinin her biri için ayrı mikroplaka olacak şekilde her bir kuyucukta 100 µL medyum içinde 10⁴ hücre olacak şekilde 24 saatlik kültür fazları uygulanmıştır (Şekil 3-1). 96 kuyucuklu mikroplaka 37°C'de %5 CO₂ içeren nemlendirilmiş inkübatörde 24 saat süre ile inkübe edilmiştir.



Şekil 3-1: 96 kuyucuklu mikroplakaya hücre ekimi.

Test Maddelerinin, Negatif ve Pozitif Kontrol Çözeltilerinin Hazırlanması:

MTT testi için test maddelerinin stok çözeltilerinin hazırlanışı: Yaklaşık 10 mg/1 mL olacak şekilde DMSO'da çözülerek stok çözeltiler hazırlanmıştır.

%10'luk DMSO çözeltisinin hazırlanışı: 10 mL DMSO besiyeri ile 100 mL'ye tamamlanmıştır. Maruziyet plakalarına uygulama sırasında 1/10 oranında seyreltilerek maruziyet sırasında konsantrasyonunun %1 olması sağlanmıştır.

%1'lik SDS ana stok çözeltisinin hazırlanışı: 0,1 g SDS, PBS ile 10 mL'ye tamamlanmıştır.

%0,1'lik SDS çalışma çözeltisinin hazırlanışı: %1'lik SDS ana stok çözeltisinden 1 mL alınıp besiyeri ile 10 mL'ye tamamlanmıştır. Maruziyet plakalarına uygulama sırasında 1/10 oranında seyreltilerek hücrelere 0,1 mg/mL konsantrasyonunda SDS (~IC50) pozitif kontrol olarak uygulanmış (ISO-10993-5) ve çözelti içindeki PBS konsantrasyonunun da %1 olması sağlanmıştır.

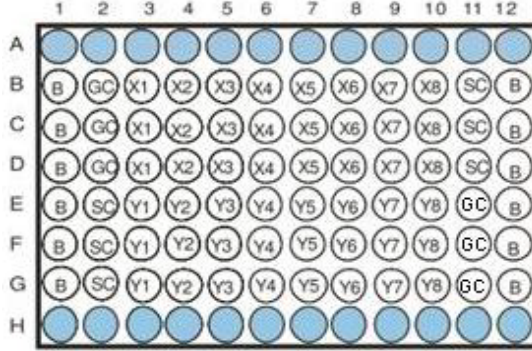
Test maddelerinin çözündürüldüğü DMSO'nun hücrelere maruziyet sırasında konsantrasyonunun %1'i geçmemesi gerektiğinden dolayı 100 katı konsantrasyonda stok çözeltileri halinde DMSO içerisinde hazırlanmıştır. Daha sonra test maddelerinin çözeltilerinin farklı konsantrasyonları besiyerinde seyreltilerek aşağıda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır:

Test maddeleri çözeltilerinin seyreltilmesi: Stok çözeltiler 96 kuyucuklu mikrolakada 1/10 oranında besiyeri ile seyreltilmiştir. Daha sonra hazırlanan bu çözeltilerden 1/2 oranında seyreltme yapılarak toplam 6 konsantrasyonda standart çözeltileri hazırlanmıştır. Basamaklar her bir test maddesi için ayrı ayrı yapılmıştır:

1. Bir sıradaki 1. kuyucuğa 270 µL besiyeri 2.-6. kuyucuklara 150 µL besiyeri konulmuştur.
2. 1. kuyucuğa test maddelerinin DMSO içinde hazırlanan ana çözeltisinden 30 µL konulmuş ve iyice karıştırılmıştır.
3. 1. kuyucuktan 150 µL alınarak 2. kuyucuğa aktarılmış (1/2 oranında seyreltme), iyice karıştırılmış ve bu kuyucuktan 150 µL alınarak 3. kuyucuğa aktarılmıştır. Bu işlem 5. kuyucuk da dahil olmak üzere yapılmıştır. En son 6. kuyucuktaki fazla olan 150 µL atılmıştır. Bu şekilde toplam 6 konsantrasyonda olmak üzere test maddelerinin her birinin seyreltmeleri hazırlanmıştır.

Test Maddelerinin, Negatif ve Pozitif Kontrol Çözeltilerinin Hücre Dizilerine Maruziyeti: 24 saatin sonunda 8 kanallı otomatik pipet kullanılarak kültür medyumunu kuyucuklardan uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 50 µL PBS ilave edilerek yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 90 µL taze medyum eklenmiştir. Ardından, MTT testi için 10 µL test maddesi ½ oranında seyrelerek giden konsantrasyonlarda kuyucuklara tatbik edilmiştir

(Şekil 3-2). Sitotoksosite testlerinde 6 konsantrasyon, her konsantrasyon için 3 tekrar ve aynı düzende 2. farklı bir günde çalışılmak üzere toplam 6 kere tekrar yapılmıştır.



- A+H sıraları: Steril bidistile su
 B: Kültür medyumu + hücreler (negatif kontrol)
 GC: Kültür medyumu + hücreler (hücre büyüme kontrolü)
 SC: Kültür medyumu + hücreler + solvent (solvent kontrolü)
 X1, X2,....., X8: Kültür medyumu + hücre + X bileşiminin 8 farklı konsantrasyonu
 Y1, Y2,....., Y8: Kültür medyumu+hücre + Y bileşiminin 8 farklı konsantrasyonu

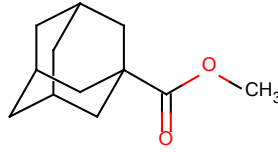
Şekil 3-2: MTT testi için 96 kuyucuklu maruziyet mikroplakasının hazırlanışı

Test Protokolü: Test maddeleri ile 37⁰C'de %5 CO₂'de 24 saat süre ile inkübe edilen hücre hattını içeren 96 kuyucuklu mikroplakanın her kuyucuğa 20 µL MTT çözeltisi eklenmiştir. 150 rpm'de 5 dk çalkalandıktan sonra 3 saat süre ile 37 °C'de inkübe edilmiştir. Kuyucuklardaki üstteki sıvı atılmıştır. Kuyucuklara 100 µL DMSO ilave edilmiş. 150 rpm'de 5 dk çalkalanmıştır. Oluşan rengin şiddeti 590 nm'de (670 nm referans dalga boyuna karşı) ölçülmüştür. Test edilen bileşikler ile solvent kontrol grubunun absorbans değeri kıyaslanarak % cinsinden ölen hücre sayısı (Inhibisyon konsantrasyonu, IC) hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular

4.1.1. Metil Adamantan 1-Karboksilat (2)

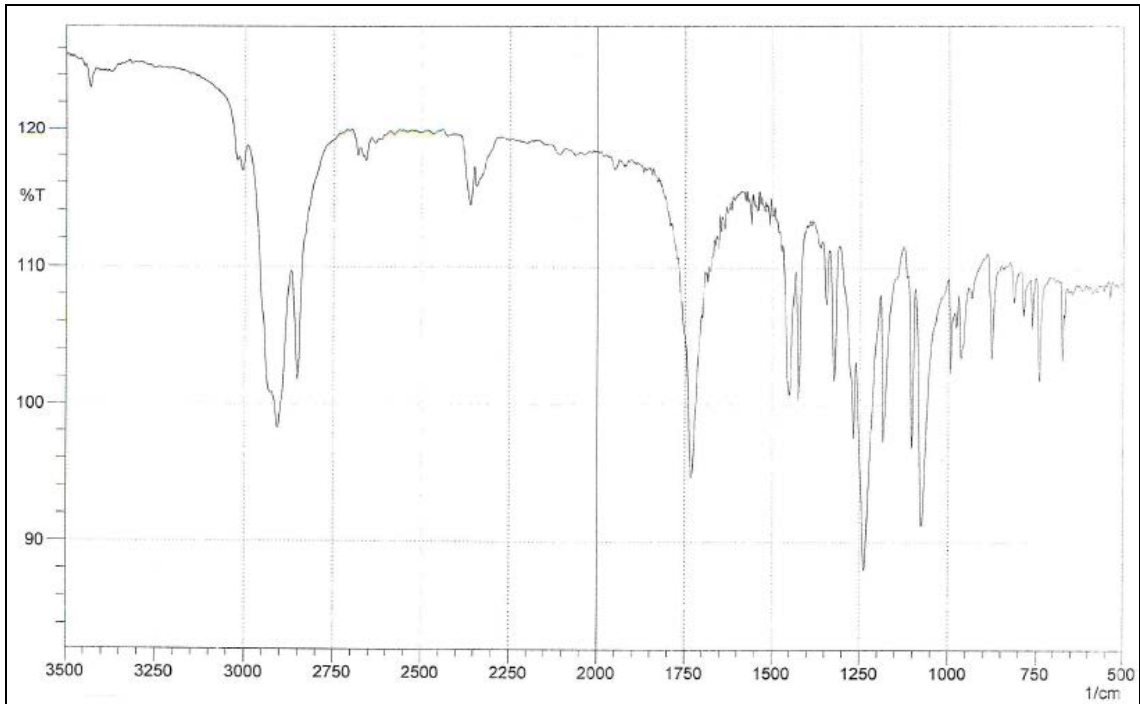


0,05 mol Adamantan 1-karboksilik asit'in 80 mL metanoldeki çözeltisine 8 mL % 98' lik H₂SO₄ ilavesiyle 3.3.2'de verilen sentez yöntemine göre elde edilir ham olarak kullanılır. 8,76 g (Verim %90)

Açık sarı toz madde, 35-36 °C' de erir.

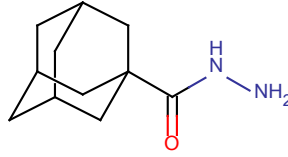
Spektral Bulgular

IR (KBr) ν (cm⁻¹) 2927, 2850 (alifatik C-H gerilme bantları asimetric ve simetric), 1732 (C=O gerilme bandı); 1450, 1425 (C-H eğilme bandı); 1238 (C-O gerilme bandı)



Şekil 4-1: Madde 2'nin IR Spektrumu

4.1.2. Adamantan 1-karboksilik asid hidrazid (3)



Ham elde edilen 0,045 mol **2**' nin etanol içindeki çözeltisi hidrazin hidratın fazlasıyla tepkimeye sokularak 3.3.3'te verilen yöntemle elde edilir. Verim 7,91 g (%81). Su ile billurlandırdıktan sonra elde edilen verim % 25,6'dır. Bir sonraki sentez aşaması için hem ham, hem saflaştırılmış madde kullanılmış, nihai sonuç açısından bir fark yaratmadığı için bir sonraki aşamada maddenin ham ara ürün olarak kullanılmasıyla devam edilmiştir.

Beyaz renkli kristal yapıda katı madde 147-148 °C'de erir.

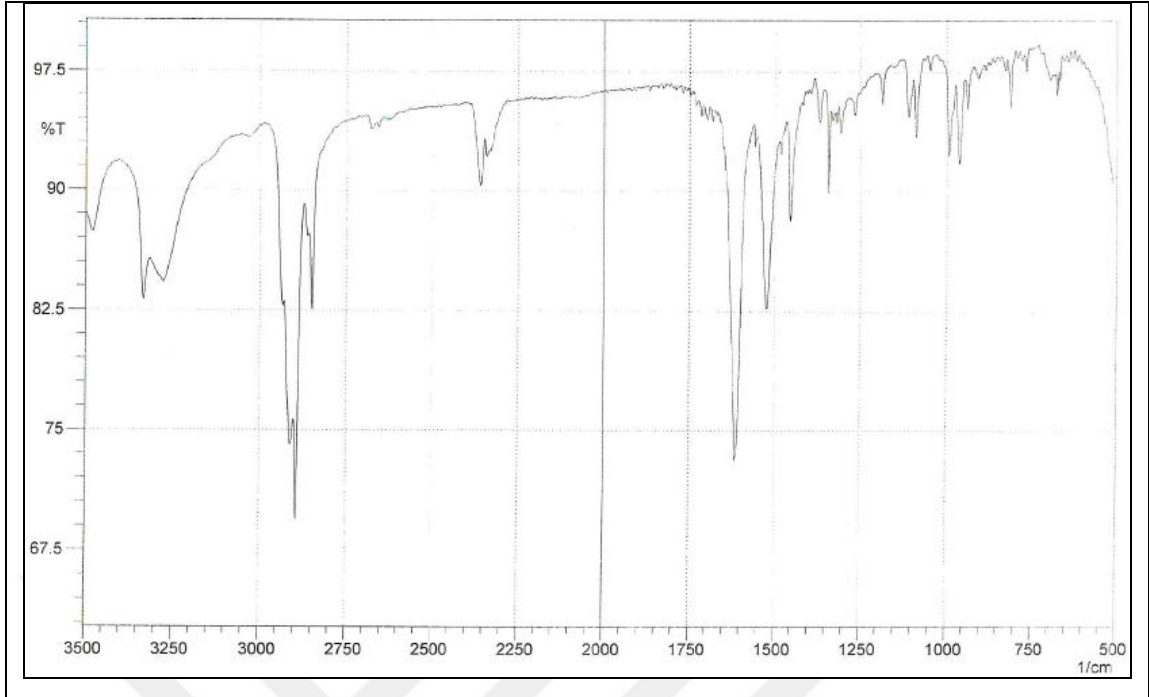
Kromatografi: 3- $R_f = 0,76$

Spektral Bulgular

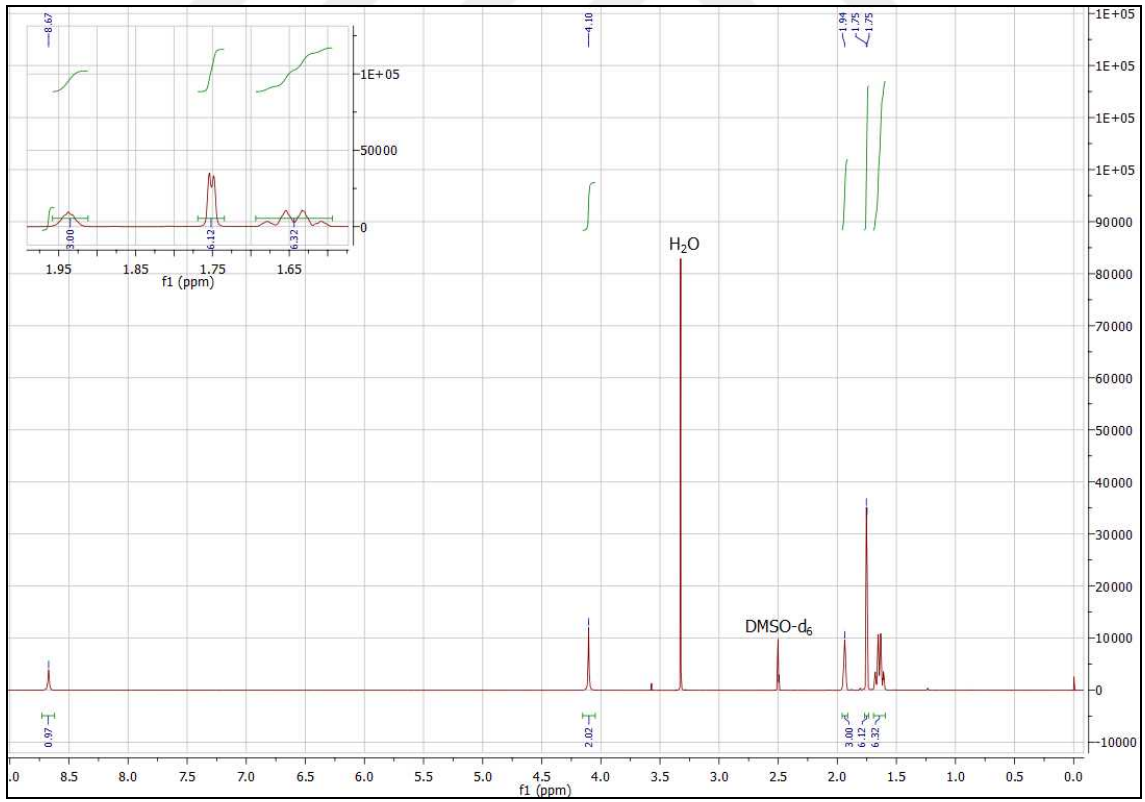
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3332, 3275 (N-H gerilme bantları); 2908, 2848 (alifatik C-H gerilme bantları asimetric ve simetric); 1616 (C=O gerilme bandı); 1521 (amid II, N-H eğilme bandı); 1456, 1367 (alifatik C-H eğilme bandı)

^1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,63 (6H, 2d, $J = 11,74$ Hz, adm. C₄-H, C₆-H, C₉-H); 1,75 (6H, d, $J = 2,74$ Hz, adm. C₂-H, C₈-H, C₁₀-H); 1,94 (3H, yaygın s, adm. C₃-H, C₅-H, C₇-H); 4,10 (2H, s, NH₂); 8,67 (1H, s, CONH)

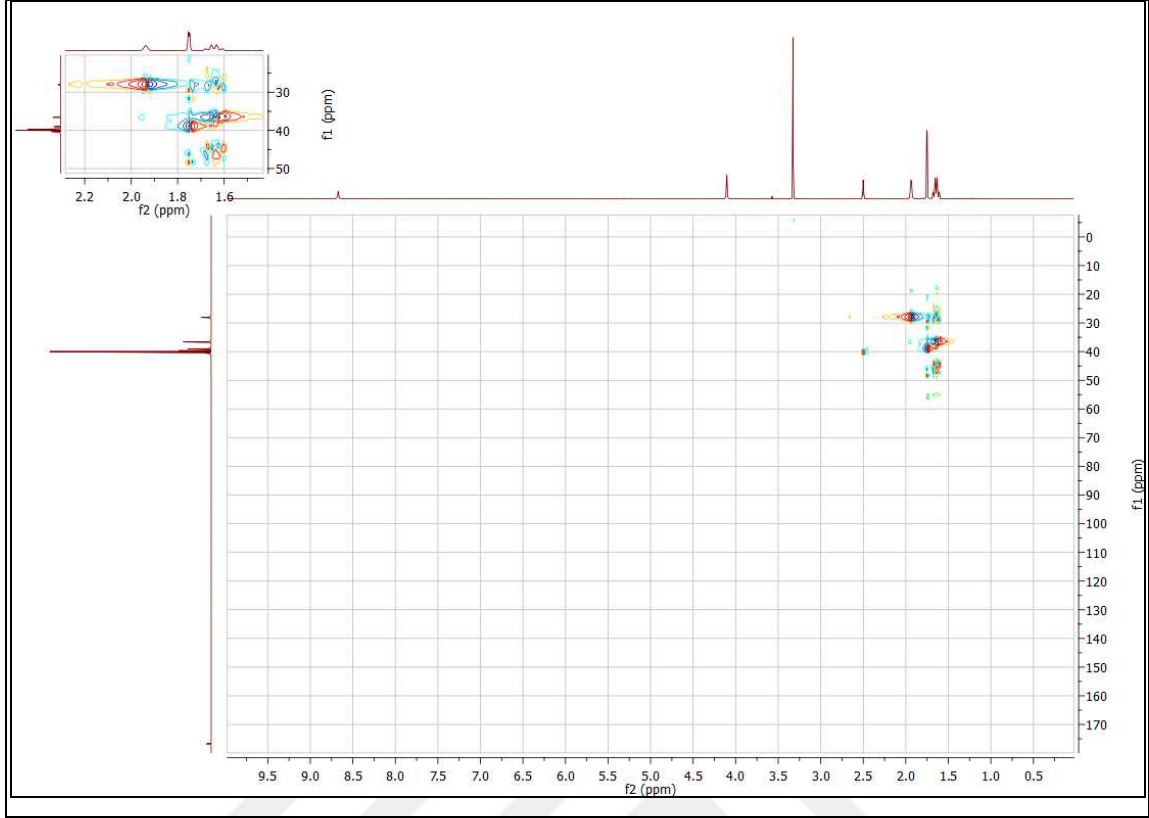
^{13}C (HSQC) NMR (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 28,02/28,05/28,11 (3H, adm. C₃, C₅, C₇); 36,53/36,61/36,68 (adm. C₄, C₆, C₉); 38,98/39,05/39,12 (adm. C₂, C₈, C₁₀); 39,49 (adm. C₁); 176,77 (CONH)



Şekil 4-2: Madde 3'ün IR spektrumu

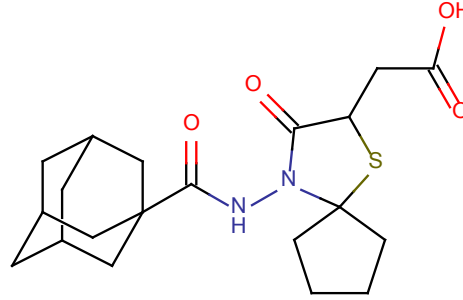


Şekil 4-3: Madde 3'ün ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-4: Madde 3'ün HSQC spektrumu

4.1.3. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-2-il]asetik asit (4a)



0,005 mol adamantan 1-karboksilik asit hidrazidin 25 mL susuz toluendeki çözeltisine 0,01 mol siklopentanon bileşiği ve ardından 0,005 mol merkaptosüksinik asit ilavesiyle 3.3.4 maddesinde verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Kahverengi kristal yapıdaki madde 143 °C' de erir. Verim 1,46 g (% 74).

Kromatografi: 3-R_f = 0,76; 4a-R_f = 0,34

Spektral Bulgular

UV λ maks (nm): 200,00 (ϵ 9 106)

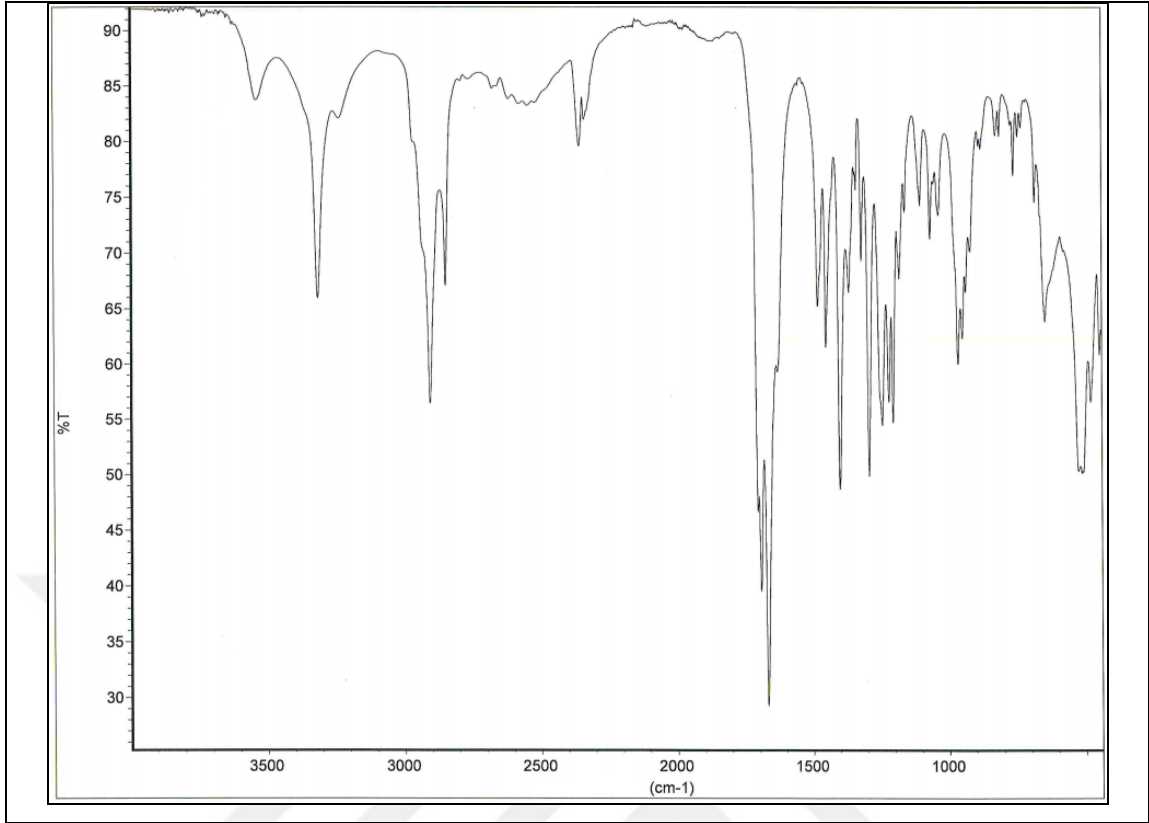
IR ν maks (cm^{-1}): 3543, 3241 (O-H / N-H gerilme bantları); 2907, 2851 (alifatik C-H gerilme bantları asimetrik ve simetrik); 1705 (asit C=O gerilme bandı); 1694 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1668 (amid C=O gerilme bandı); 1454, 1368 (alifatik C-H eğilme bandı); 1246 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandı).

^1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm): 1,57-1,63 (4H, m, C₇-H, C₈-H), 1,63-1,78 (8H, m, C₆₋₉-H (aks.), adm. C₄'-H, C₆'-H, C₉'-H ile) ; 1,84 (6H, d, J= 2,65 Hz, adm.C₂'-H, C₈'-H, C₁₀'-H); 1,98 (3H, yaygın s, adm. C₃'-H, C₅'-H, C₇'-H); 2,06-2,28 (2H, m, C₆₋₉-H (ekv.)); 2,49 (5H, m, DMSO- d_6 ile -CH_a-COOH); 3,01 (1H, dd, J= 16,86; 3,95 Hz, -CH_b-COOH) 4,05 (1H, dd, J= 10,41; 3,97 Hz, C₂-H); 9,59 (1H, s, CONH); 12,56 (1H, s, COOH)

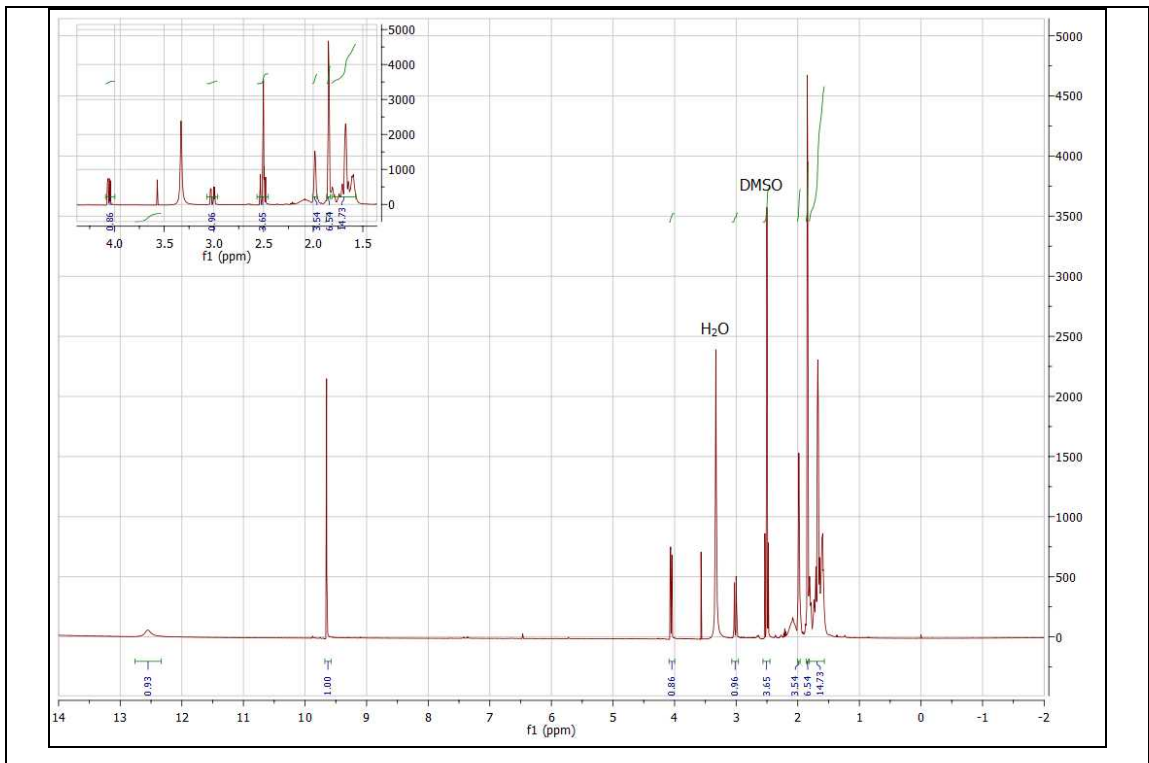
^{13}C NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm): 23,30 (siklopentiliden C₇/C₈); 27,94/27,97 (adm. C₃', C₅', C₇'); 36,38/36,45/36,52 (adm. C₄', C₆', C₉'); 38,68 (siklopentiliden C₆/C₉); 38,77/38,82/38,88 (adm. C₂', C₈', C₁₀'); 40,26 (C₁'); 40,48 (DMSO- d_6 ve C₂); 39,00 (CH₂-COOH); 74,80 (siklopentiliden C₅); 168,58 (CONH); 172,15 (C₃); 176,80 (COOH)

Kütle Spektrumu APCI (-) MS m/z (%): 391 ([M-H]⁻), **APCI (+) MS m/z (%):** 135 (98,2).

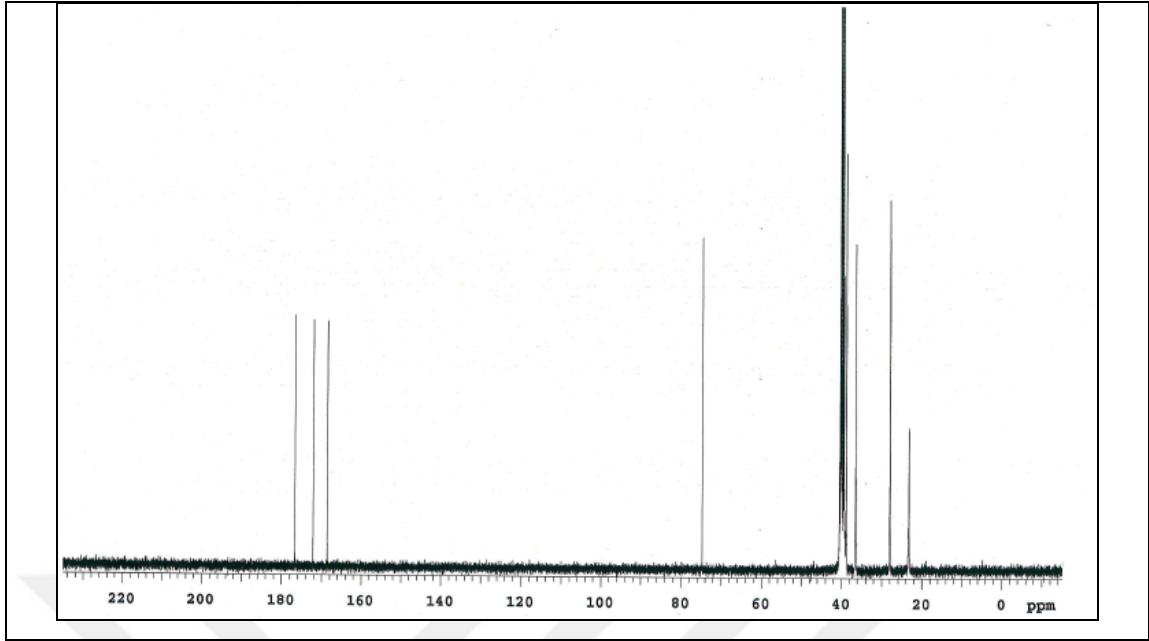
Elementel Analiz: C₂₀H₂₈N₂O₄S.H₂O için hesaplanan C: 58,51/ H: 7,37/ N: 6,82
Bulunan: C: 58,47/ H: 7,07/ N: 6,70



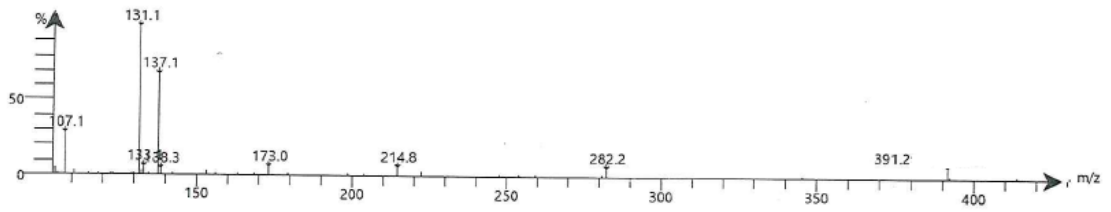
Şekil 4-5: Madde 4a'nın IR Spektrumu



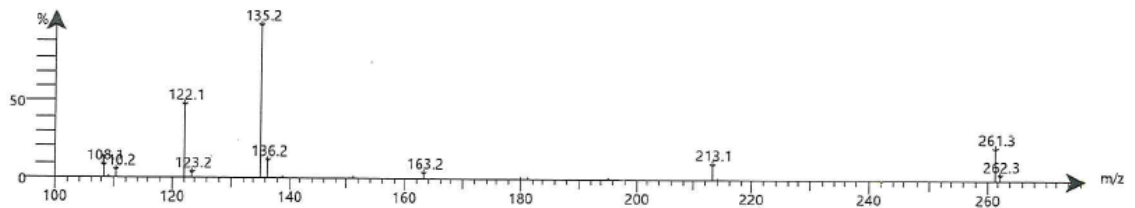
Şekil 4-6: Madde 4a'nın ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4-7: Madde 4a' nın ^{13}C NMR Spektrumu

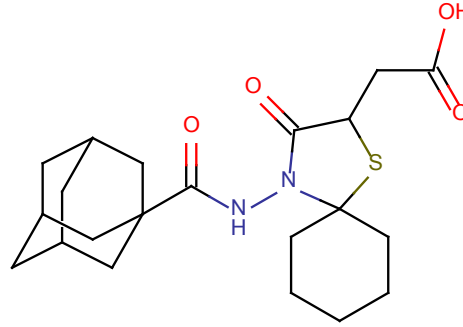


Şekil 4-8: Madde 4a' nın MS APCI (-) Spektrumu



Şekil 4-9: Madde 4a' nın MS APCI (+) Spektrumu

4.1.4. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4b)



0,005 mol adamantan 1-karboksilik asit hidrazidin 30 mL susuz toluendeki çözeltilisine 0,01 mol sikloheksanon bileşiği ve ardından 0,005 mol merkaptosüksinik asit ilavesiyle 3.3.4 maddesinde verilen genel yöntemle göre 12 saat ısıtılarak elde edilir. NaHCO₃ ile çöktürülen maddeye metal araması ve iyodür-iyodat testi uygulanır. Tuz olduğu gözlenen madde % 25 HCl ilavesiyle aside dönüştürülerek elde edilen ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz toz yapıdaki madde 156 - 158 °C' de erir. Verim 0.84 g (% 41)

Kromatografi: 3-R_f = 0,76; 4b-R_f = 0,44

Spektral Bulgular

UV λmaks (nm): 200,66 (ε 9 716)

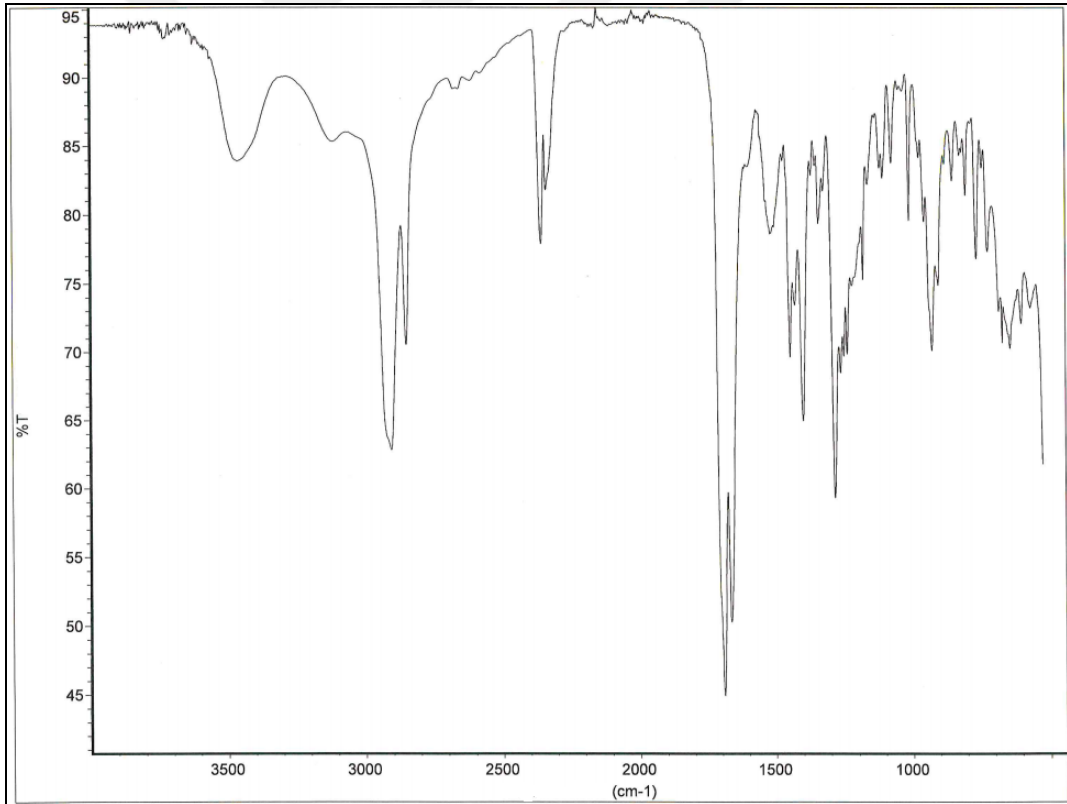
IR νmaks (cm⁻¹): 3465, 3115 (O-H / N-H gerilme bantları); 2905, 2851 (alifatik C-H gerilme bantları asimetric ve simetric); 1707 (asit C=O gerilme bandı); 1690 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1666 (amid C=O gerilme bandı); 1520 (amid II N-H eğilme bandı); 1446, 1369 (alifatik C-H eğilme bandı); 1249 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme titreşim bandı).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 0,98-1,05 (1H, yaygın q, sty.C₈-aks-H); 1,32-1,43 (2H, m, sty.C₇₋₉-aks-H); 1,53 (1H, d, J= 12,69 Hz, sty.C₈-ekv-H); 1,60-1,78 (12H, m, adm.C_{4'}-H, C_{6'}-H, C_{9'}-H ve sty.C₆-H, C₁₀-H, C₇-ekv-H ve C₉-ekv-H); 1,85 (6H, d, J= 2,44 Hz, adm.C_{2'}-H, C_{8'}-H, C_{10'}-H); 1,98 (3H, yaygın s, adm.C_{3'}-H, C_{5'}-H, C_{7'}-H); 2,46 (5H, m, DMSO-d₆ ile -CH_a-COOH); 3,01 (1H, dd, J= 16,88; 3,79 Hz, CH_b-COOH) 3,99 (1H, dd, J= 10,43; 3,88 Hz, C₂-H); 9,59 (1H, s, CONH); 12,60 (1H, s, COOH)

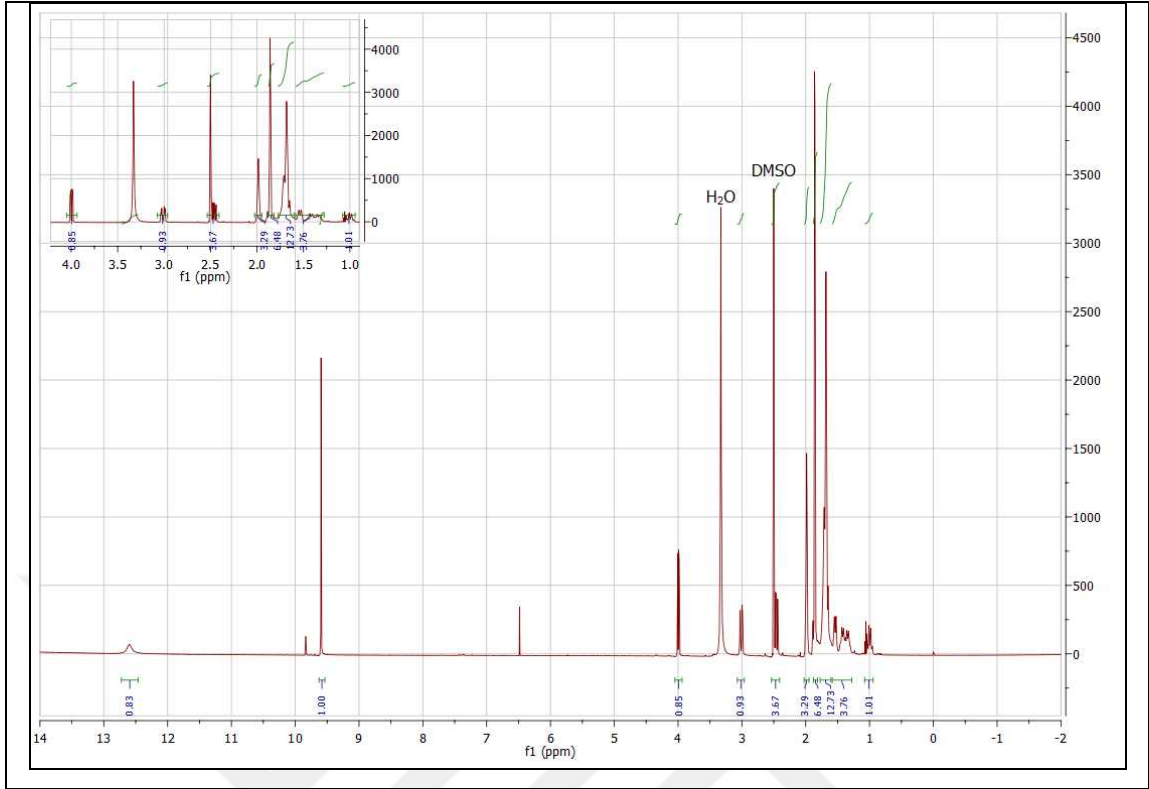
^{13}C NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm): 23,19/23,52 (sikloheksiliden C_7/C_9); 24,51 (sikloheksiliden C_8); 27,97/ 28,00 (adm. C_3' , C_5' , C_7'); 36,41/36,48/36,55 (adm. C_4' , C_6' , C_9'); 38,63 (sikloheksiliden C_6/C_{10}); 38,76/38,82/38,88 (adm. C_2' , C_8' , C_{10}'); 39,21 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$); 40,29 (C_1'); 40,48 (DMSO- d_6 ve C_2); 71,44 (sikloheksiliden C_5); 168,57 (CONH); 172,19 (C_3); 176,84 (COOH)

^{13}C NMR (DEPT) (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm): 23,11/ 23,51 (sikloheksiliden C_7/C_9); 24,49 (sikloheksiliden C_8); 27,51 (adm. C_3' , C_5' , C_7'); 35,99 (adm. C_4' , C_6' , C_9'); 37,48 (sikloheksiliden C_6/C_{10}); 38,32 (adm. C_2' , C_8' , C_{10}'); 38,67 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$); 39,79 (C_1'); 39,95 (C_2); 70,93 (sikloheksiliden C_5); 168,07 (CONH); 171,68 (C_3); 176,34 (COOH)

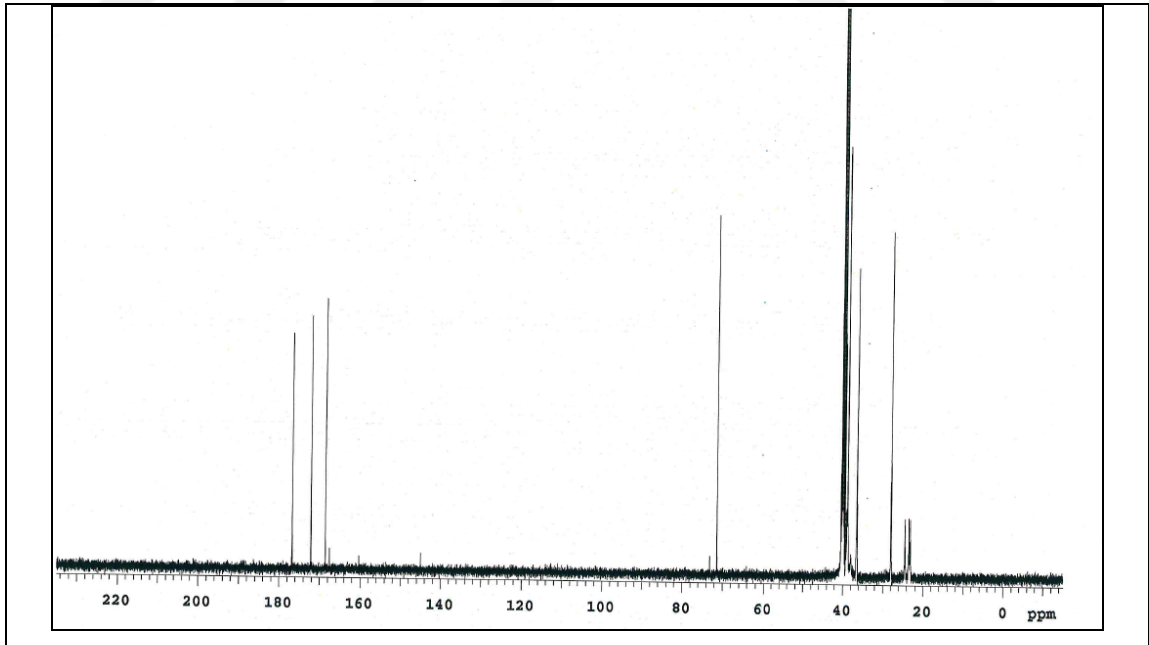
Elementel Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. H_2O için hesaplanan C: 59,41/ H: 7,60/ N: 6,60
Bulunan: C: 59,43/ H:7,50/ N: 6,57



Şekil 4-10: Madde 4b'nin IR Spektrumu

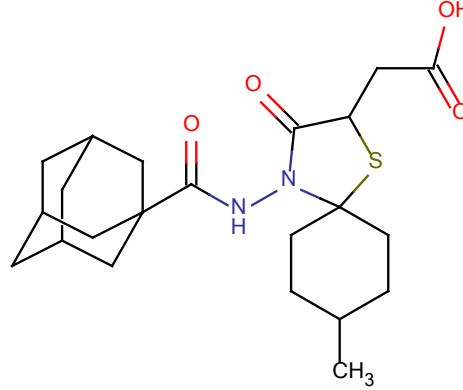


Şekil 4-11: Madde 4b'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 4-12: Madde 4b'nin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

4.1.5. [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekanil]asetik asit (4c)



0,005 mol adamantan 1-karboksilik asit hidrazidinin 30 mL susuz toluendeki çözeltisine 0,01 mol 4-metil sikloheksanon bileşiği ve ardından 0,005 mol merkaptosüksinik asit ilavesiyle 3.3.4 maddesinde verilen genel yönteme göre 10 saat ısıtılarak elde edilir NaHCO₃ ile çöktürülen maddeye metal araması ve iyodür-iyodat testi uygulanır. Tuz olduğu gözlenen madde % 25 HCl ilavesiyle aside dönüştürülerek elde edilen ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz kristal yapıdaki madde 181-182 °C' de erir. Verim 0,70 g (% 33)

Kromatografi: 3-R_f = 0,76; 4c-R_f = 0,40

Spektral Bulgular

UV λmaks (nm): 200,50 (ε 9 286)

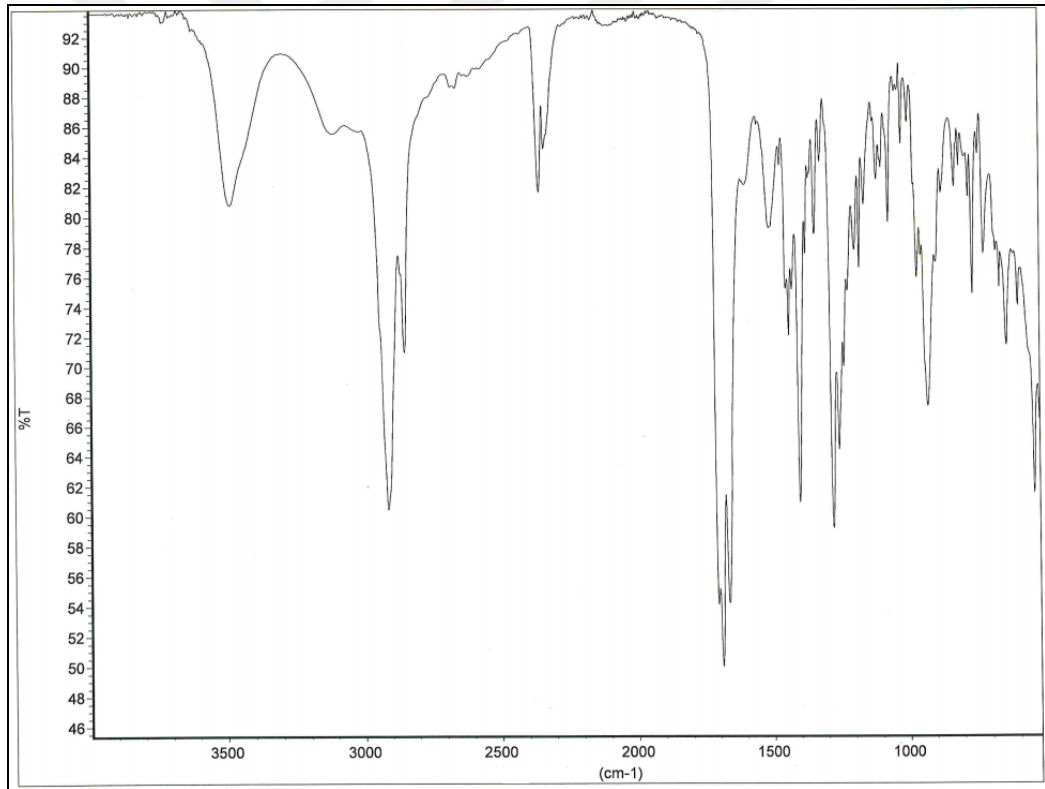
IR υmaks (cm⁻¹): 3489, 3118 (O-H / N-H gerilme bantları); 2904, 2851 (alifatik C-H gerilme bantları asimetrik ve simetrik); 1705 (asit C=O gerilme bandı); 1689 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1664 (amid C=O gerilme bandı); 1515 (amid II N-H eğilme bandı); 1452, 1368 (alifatik C-H eğilme bandı); 1238 (N-H eğilme ve C-N gerilme titreşim bandı).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J=6,32 Hz, -CH₃); 1,01-1,28 (3H, m, sty.C₈-H, sty.C₇₋₉-aks-H); 1,61-1,80 (12H, m, adm.C₄'-H, C₆'-H, C₉-H ve sty.C₆-H, C₁₀-H, C₇₋₉-ekv-H); 1,85 (6H, d, J= 2,43 Hz, adm.C₂'-H, C₈'-H, C₁₀'-H); 1,98 (3H, yaygın s, adm. C₃'-H, C₅'-H, C₇'-H); 2,45 (5H, m, DMSO-d₆ ile -CH_a-COOH); 3,01(1H, dd, J= 16,88; 3,79 Hz, -CH_b-COOH) 3,99 (1H, dd, J= 10,49; 3,85 Hz, C₂-H); 9,59 (1H, s, CONH); 12,60 (1H, s, COOH)

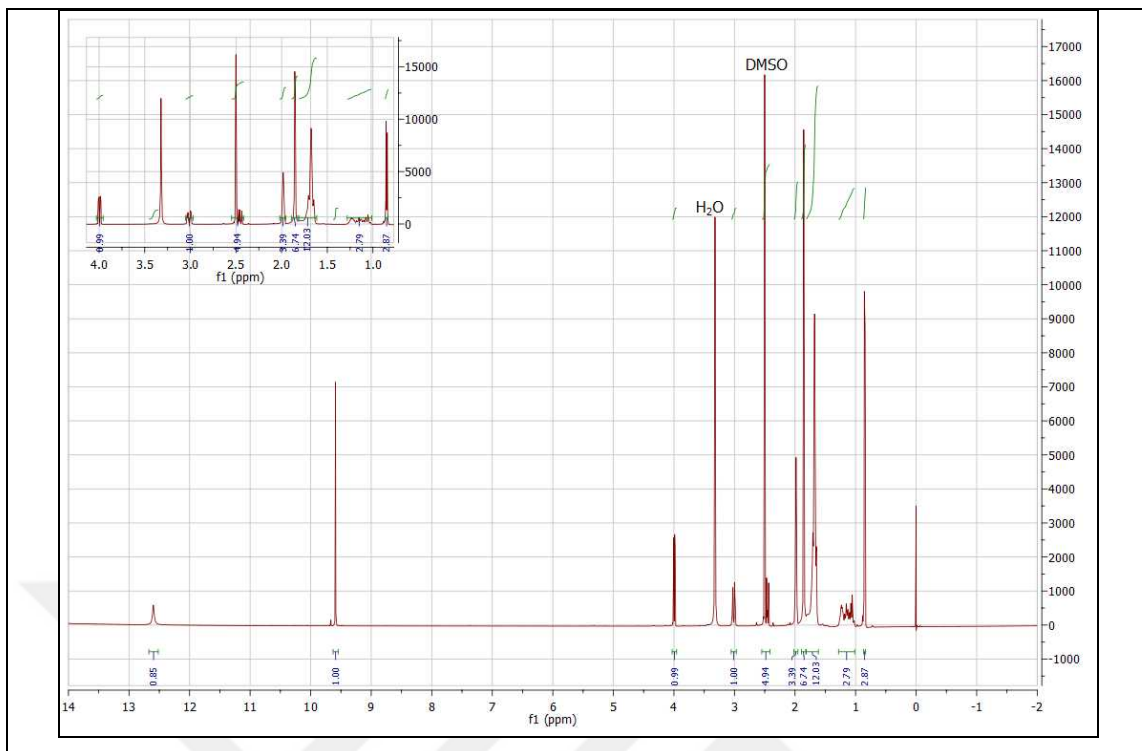
$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm): 22,21 (CH_3); 27,91/28,06 (sikloheksiliden C_7/C_9); 31,04 (sikloheksiliden C_8); 27,97/28,00 (adm. C_3' , C_5' , C_7'); 31,04 (C_8); 36,40/36,48/36,55 (adm. C_4' , C_6' , C_9'); 38,61 (sikloheksiliden C_6/C_{10}); 38,75/38,81/38,87 (adm. C_2' , C_8' , C_{10}'); 39,23 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$); 40,28 (C_1'); 40,49 (DMSO- d_6 ve C_2); 71,30 (sikloheksiliden C_5); 168,64 (CONH); 172,20 (C_3); 176,81 (COOH)

Kütle Spektrumu APCI (-) MS m/z (%): 419 $[\text{M-H}]^-$, **APCI (+) MS m/z (%):** 135 (100)

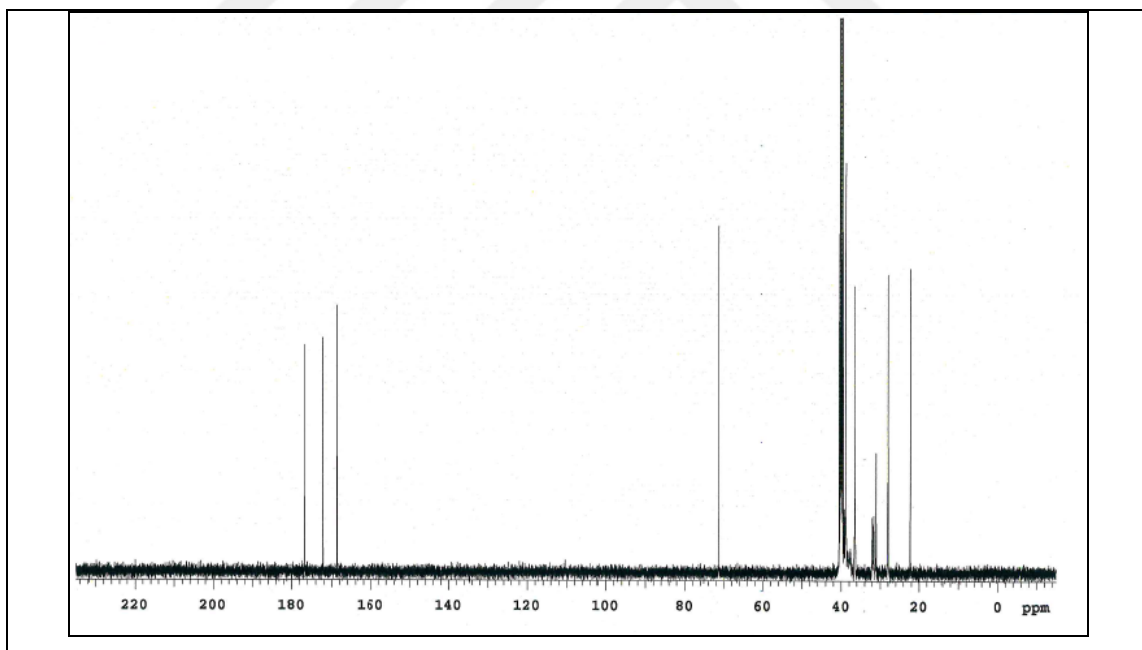
Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. H_2O için hesaplanan C: 60,25/ H:7,81/ N:6,39
Bulunan: C:60,35/ H:7,36/ N: 6,23.



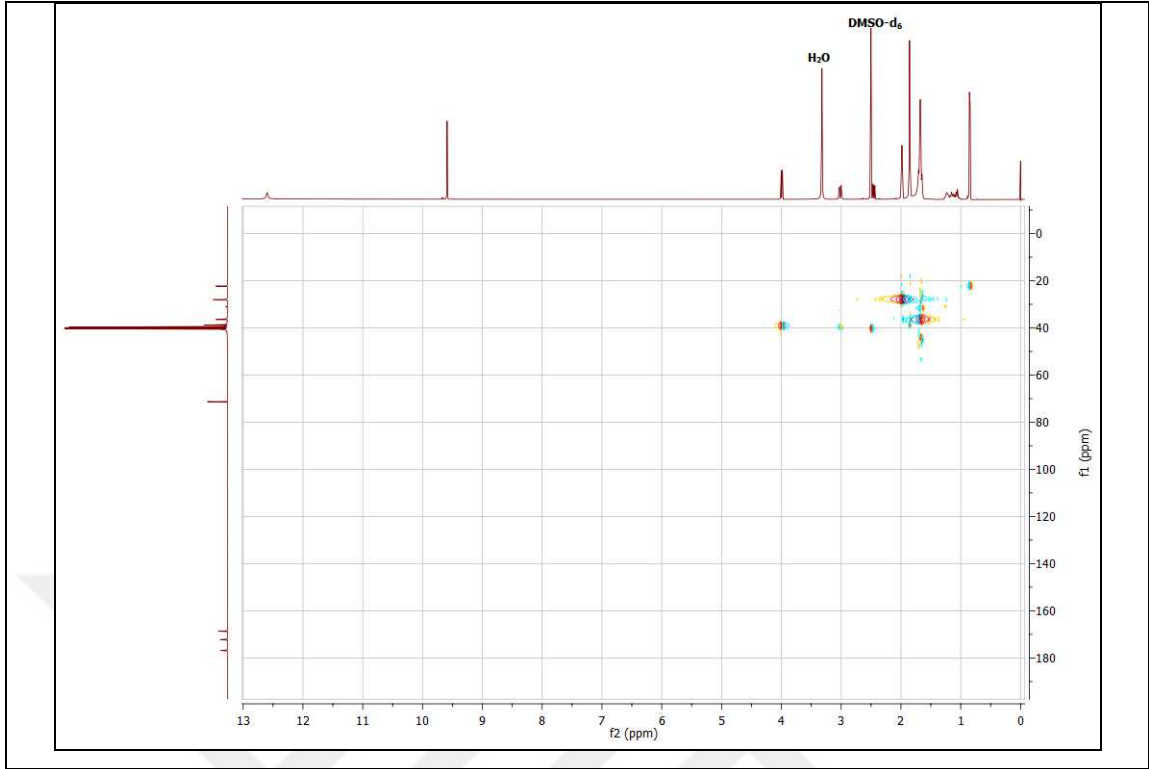
Şekil 4-13: Madde 4c'nin IR Spektrumu



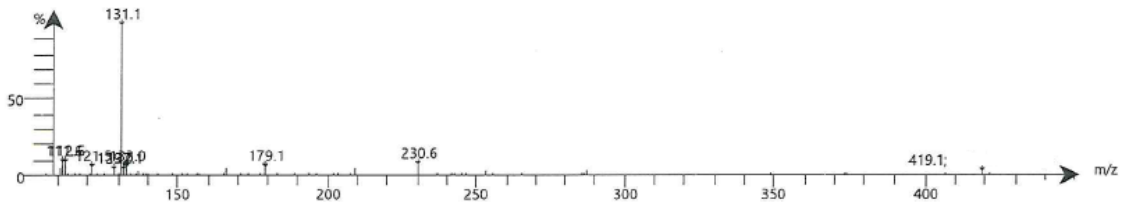
Şekil 4-14: Madde 4c'nin ^1H NMR Spektrumu



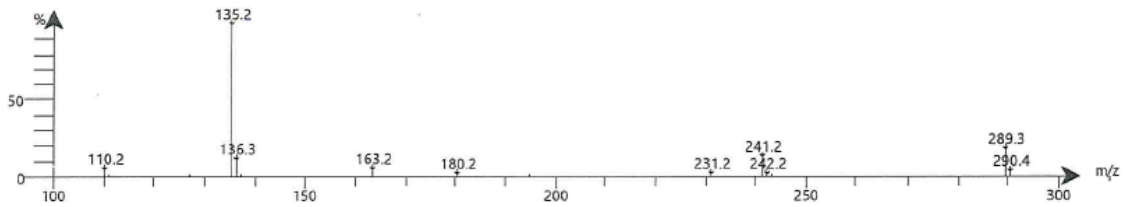
Şekil 4-15: Madde 4c' nin ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 4-16: Madde 4c'nin HSQC Spektrumu

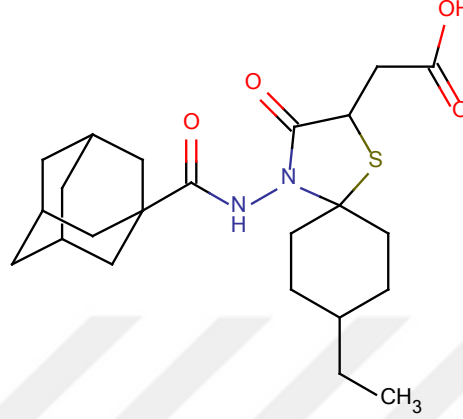


Şekil 4-17: Madde 4c'nin MS APCI (-) Spektrumu



Şekil 4-18: Madde 4c'nin MS APCI (+) Spektrumu

4.1.6. [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-etil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4d)



0,005 mol adamantan 1-karboksilik asit hidrazidin 30 mL susuz toluendeki çözeltilisine 0,01 mol 4-etil sikloheksanon bileşiği ve ardından 0,006 mol merkaptosüksinik asit ilavesiyle 3.3.4 maddesinde verilen genel yöntemle elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz kristal yapıdaki madde 156-157 °C' de erir. Verim 1,75 g (% 81)

Kromatografi: 3-R_f = 0,76; 4d-R_f = 0,46

Spektral Bulgular

UV λmaks (nm): 201,48 (ε 8 972)

IR νmaks (cm⁻¹): 3481, 3117 (O-H / N-H gerilme bantları); 2902, 2852 (alifatik C-H gerilme bantları asimetric ve simetric); 1705 (asit C=O gerilme bandı); 1689 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1667 (amid C=O gerilme bandı); 1519 (amid II N-H eğilme bandı); 1443, 1367 (alifatik C-H eğilme bandı); 1245 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme titreşim bandı).

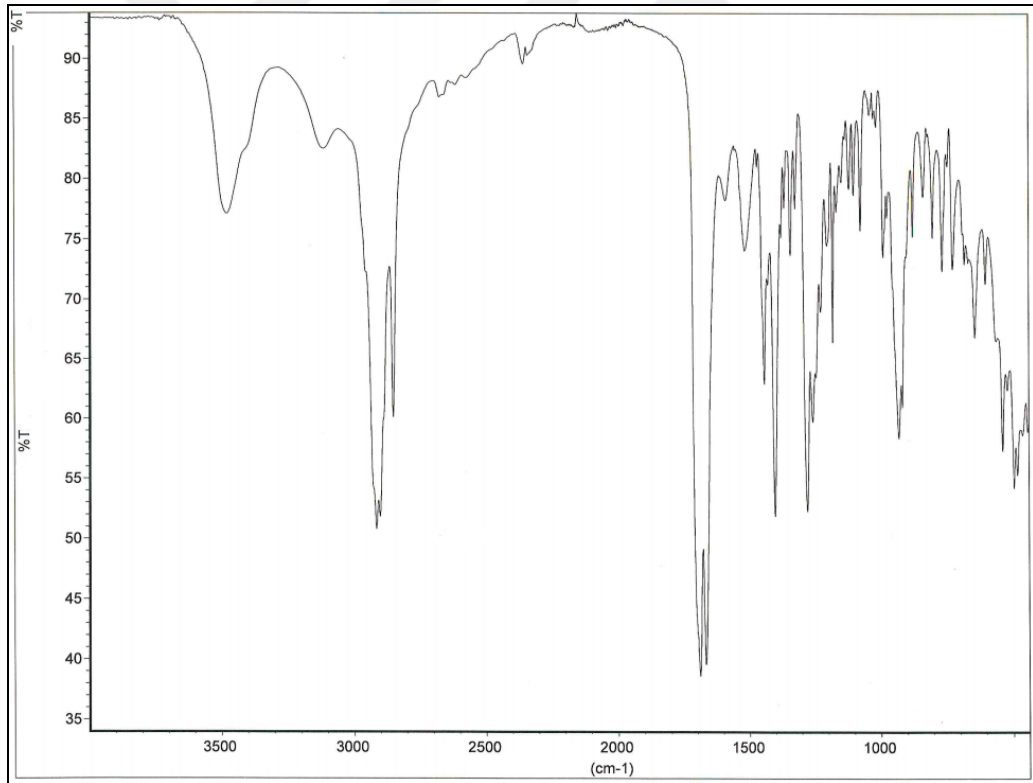
¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 0,84 (3H, t, J=7,44 Hz, -CH₂CH₃); 0,96-1,13 (3H, m, sty.C₈-H, sty.C₇₋₉-aks-H); 1,13-1,28 (2H, m, -CH₂CH₃); 1,62-1,80 (12H, m, adm.C₄'-H, C₆'-H, C₉'-H ve sty.C₆-H, C₁₀-H, C₇₋₉-ekv-H); 1,85 (6H, d, J= 2,38 Hz, adm.C₂'-H, C₈'-H, C₁₀'-H); 1,98 (3H, yaygın s, adm. C₃'-H, C₅'-H, C₇'-H); 2,45 (5H,

m, DMSO-d₆ ile -CH_a-COOH); 3,01(1H, dd, J= 16,88; 3,79 Hz, -CH_b-COOH); 3,99 (1H, dd, J= 10,49; 3,85 Hz, C₂-H); 9,59 (1H, s, CONH); 12,57 (1H, s, COOH)

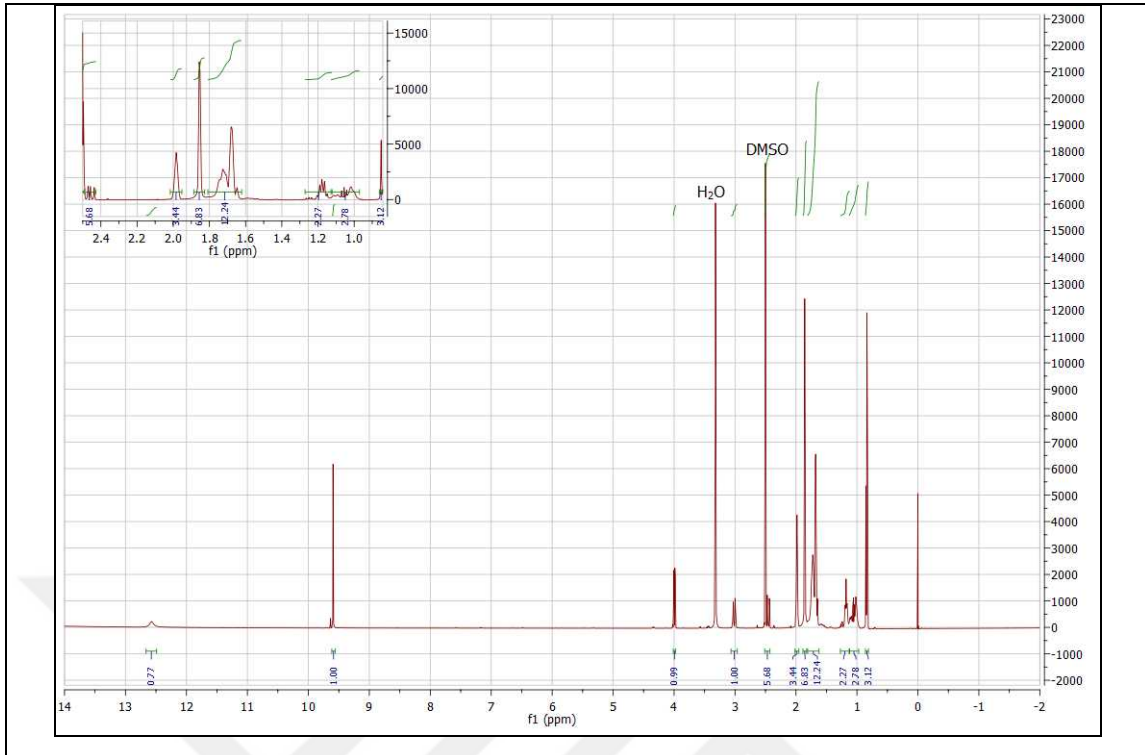
¹³C NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 11,83(-CH₂CH₃); 29,06 (-CH₂CH₃); 29,51/29,59 (sikloheksiliden C₇/C₉); 37,57 (sikloheksiliden C₈); 27,97/ 28,00 (adm. C₃', C₅', C₇'); 36,40/36,48/36,55 (adm. C₄', C₆', C₉'); 38,61 (sikloheksiliden C₆/C₁₀); 38,75/38,81/38,87 (adm. C₂', C₈', C₁₀'); 39,24 (CH₂-COOH); 40,28 (C₁'); 40,48 (DMSO-d₆ ve C₂); 71,60 (sikloheksiliden C₅); 168,62 (CONH); 172,20 (C₃); 176,79 (COOH)

Kütle Spektrumu APCI (-) MS m/z (%): 433 [M-H]⁻, **APCI (+) MS m/z (%):** 135 (100).

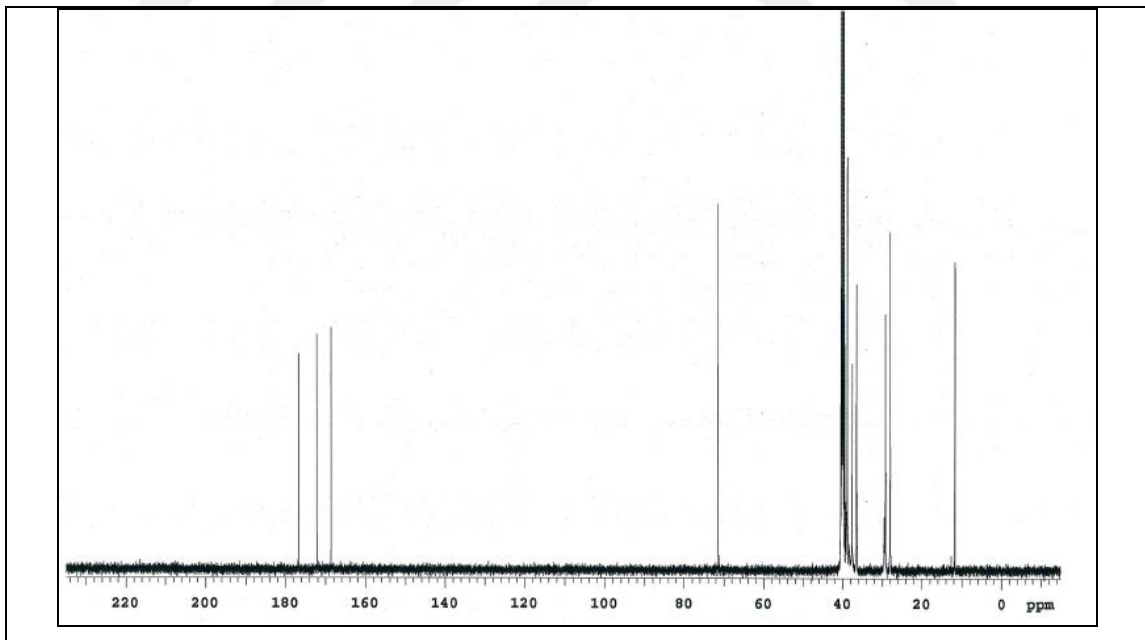
Elementel Analiz: C₂₃H₃₄N₂O₄S. H₂O için hesaplanan C: 61,03/ H: 8,02/ N: 6,19
Bulunan: C: 61,09/ H: 7,57/ N: 6,14



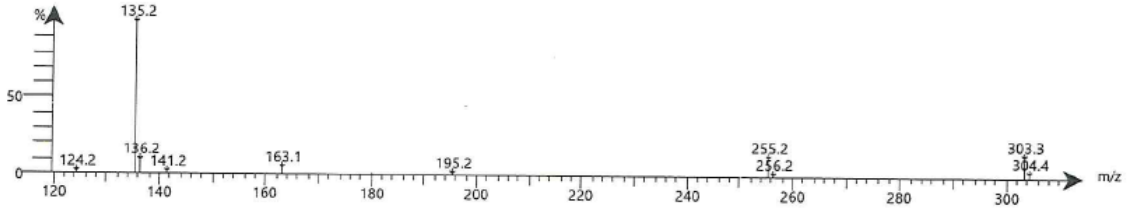
Şekil 4-19: Madde 4d'nin IR Spektrumu



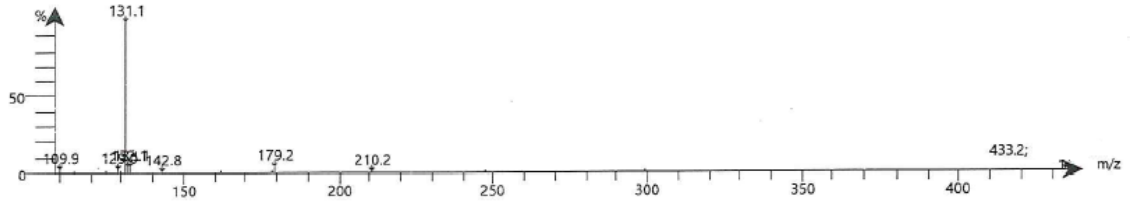
Şekil 4-20: Madde 4d'nin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4-21: Madde 4d'nin ¹³C NMR Spektrumu

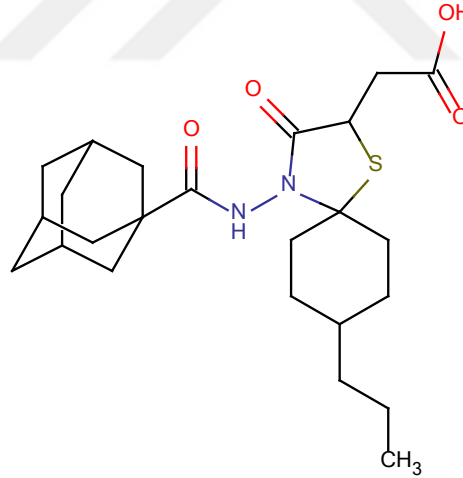


Şekil 4-22: Madde 4d'nin MS APCI (+) Spektrumu



Şekil 4-23: Madde 4d'nin MS APCI (-) Spektrumu

4.1.7. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4e)



0,005 mol adamantan 1-karboksilik asit hidrazidin 30 mL susuz toluendeki çözeltisine 0,006 mol 4-propil sikloheksanon bileşiği ve ardından 0,005 mol merkaptosüksinik asit ilavesiyle 3.3.4 maddesinde verilen genel yöntemle elde edilir. NaHCO₃ ile çöktürülen maddeye metal araması ve iyodür-iyodat testi uygulanır. Tuz olduğu gözlenen madde % 25 HCl ilavesiyle aside dönüştürülerek elde edilen ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz toz yapıdaki madde 148-149 °C' de erir. Verim 2,09 g (% 93)

Kromatografi: 3-R_f = 0,76; 4e-R_f = 0,46

Spektral Bulgular

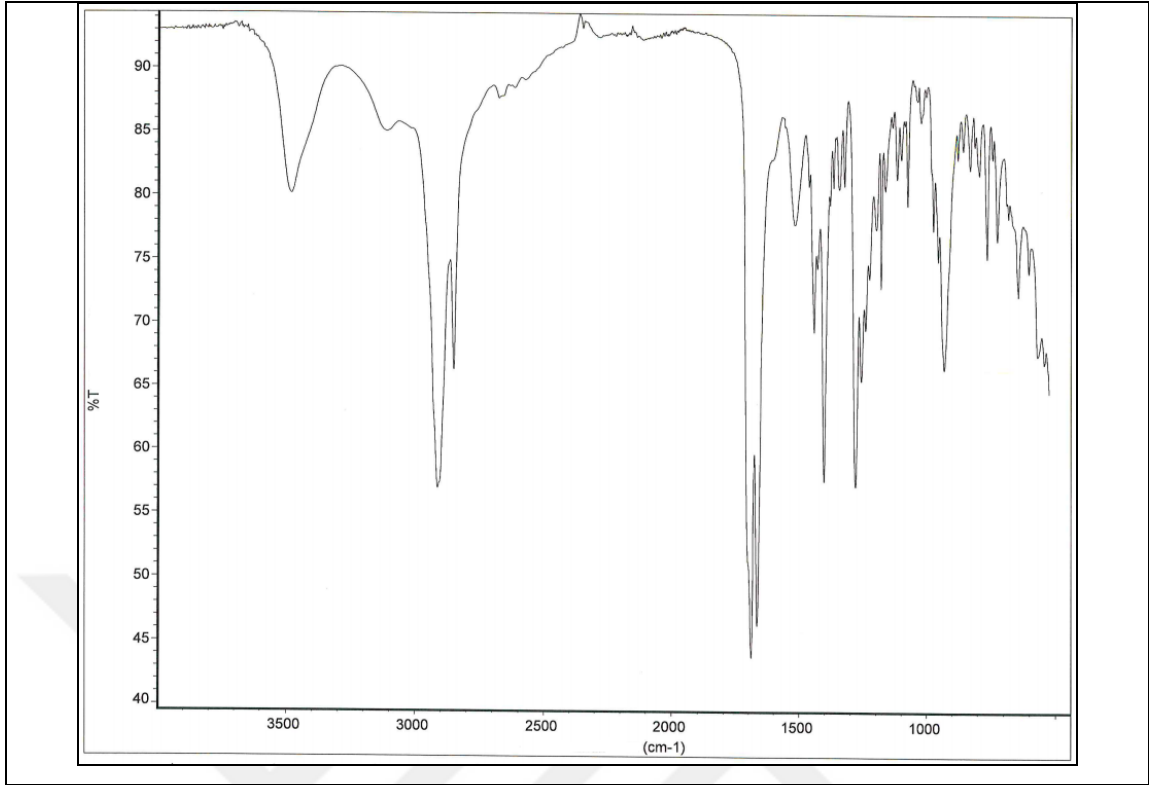
UV λmaks (nm): 200,00 (ε 8 075)

IR νmaks (cm⁻¹): 3482, 3110 (O-H / N-H gerilme bantları); 2908, 2849 (alifatik C-H gerilme bantları asimetrik ve simetrik); 1705 (asit C=O gerilme bandı); 1690 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1667 (amid C=O gerilme bandı); 1519 (Amid II N-H eğilme bandı); 1442, 1367 (alifatik C-H eğilme bandı); 1242 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme titreşim bandı).

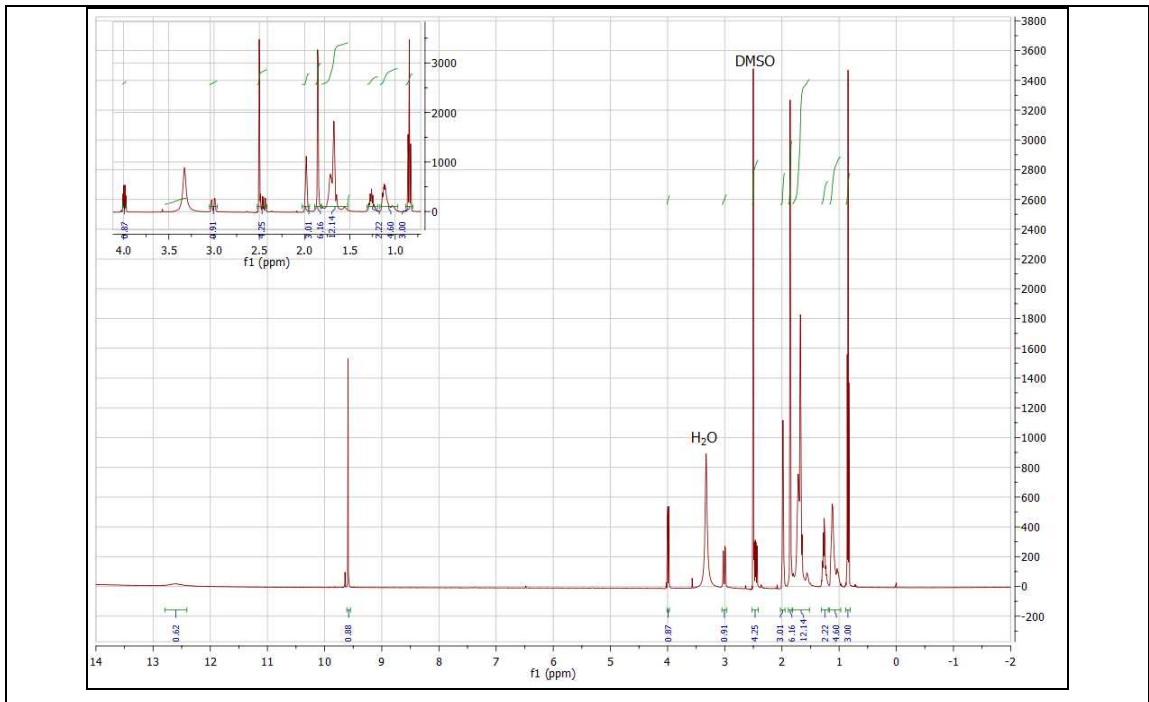
¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J= 7,32 Hz, -CH₂CH₂CH₃); 0,97-1,17 (5H, m, sty.C₈-H, sty.C₇₋₉-aks-H ve -CH₂CH₂CH₃); 1,19-1,31 (2H, m, -CH₂CH₂CH₃); 1,60-1,81 (12H, m, adm.C₄'-H, C₆'-H, C₉'-H ve sty.C₆-H, C₁₀-H, C₇₋₉-ekv-H); 1,85 (6H, d, J= 2,31 Hz, adm.C₂'-H, C₈'-H, C₁₀'-H); 1,98 (3H, yaygın s, adm.C₃'-H, C₅'-H, C₇'-H); 2,46 (1H, dd, J= 10,50; 6,35 Hz, -CH_a-COOH); 3,01 (1H, dd, J= 16,86; 3,74 Hz, CH_b-COOH); 3,99 (1H, dd, J= 10,49; 3,85 Hz, C₂-H); 9,59 (1H, s, CONH); 12,61 (1H, s, COOH)

¹³C NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 14,65 (-CH₂CH₂CH₃); 27,97/ 28,00 (adm. C₃', C₅', C₇'); 29,06 (-CH₂CH₂CH₃); 29,59/29,51 (sikloheksiliden C₇/C₉); 36,40/ 36,48/ 36,55 (adm. C₄'-H, C₆'-H, C₉'-H); 38,61 (sikloheksiliden C₆/C₁₀); 37,56 (sikloheksiliden C₈); 38,74/ 38,81/ 38,87 (adm. C₂', C₈', C₁₀'); 38,87 (-CH₂CH₂CH₃); 39,24 (CH₂-COOH); 40,28 (C₁'); 40,48 (DMSO-d₆ ve C₂); 71,60 (sikloheksiliden C₅); 168,62 (CONH); 172,20 (C₃); 176,81 (COOH)

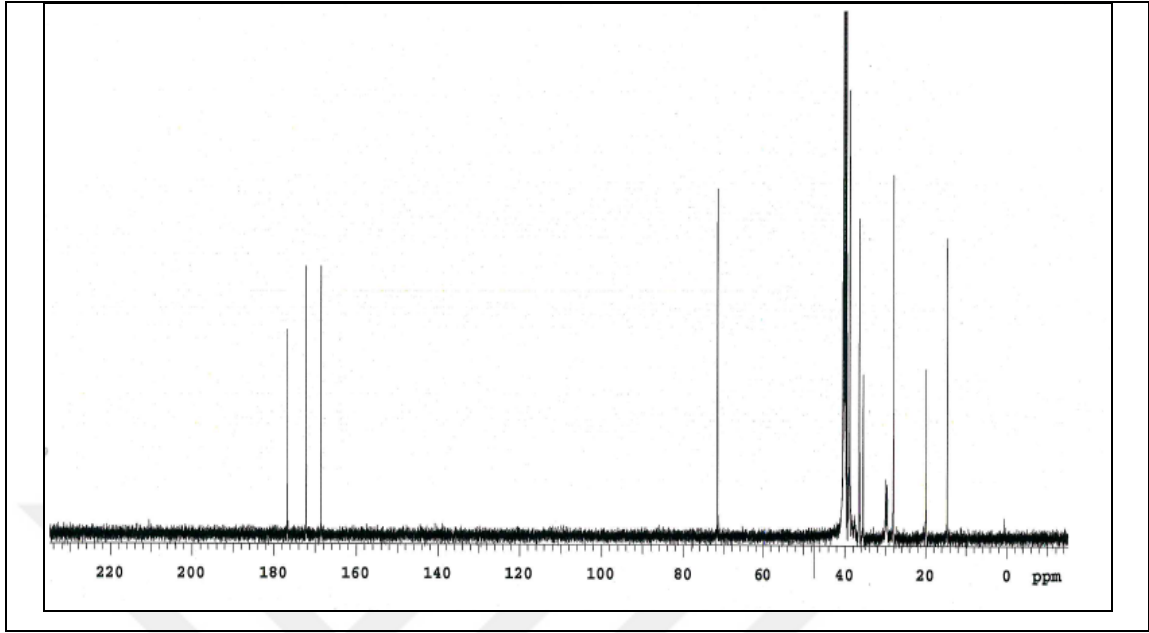
Elementel Analiz: C₂₄H₃₆N₂O₄S. H₂O için hesaplanan C: 61,77/ H: 8,21/ N: 6,00
Bulunan: C: 61,87/ H: 7,76/ N: 5,99



Şekil 4-24: Madde 4e'nin IR Spektrumu

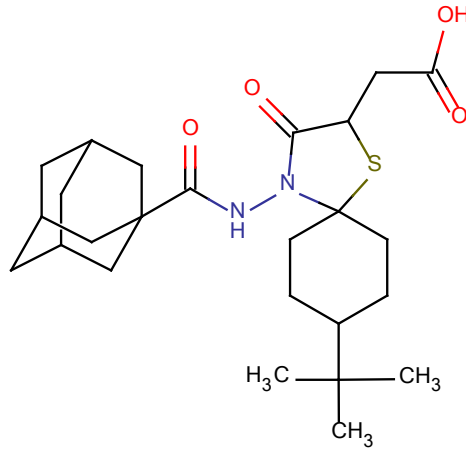


Şekil 4-25: Madde 4e'nin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4-26: Madde 4e'nin ^{13}C NMR Spektrumu

4.1.8. [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-tert-butil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4f)



0,005 mol adamantan 1-karboksilik asit hidrazidin 30 mL susuz toluendeki çözeltisine 0,006 mol 4-tertbutil sikloheksanon bileşiği ve ardından 0,005 mol merkaptosüksinik asit ilavesiyle 3.3.4 maddesinde verilen genel yönteme göre elde edilir. NaHCO_3 ile çöktürülen maddeye metal araması ve iyodür-iyodat testi uygulanır. Tuz olduğu gözlenen madde % 25 HCl ilavesiyle aside dönüştürülerek elde edilen ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz kremi yapıdaki madde $180\text{ }^\circ\text{C}$ ' de erir. Verim 1,59 g (% 69)

Kromatografi: 3-R_f = 0,76; 4f-R_f = 0,40

Spektral Bulgular

UV λmaks (nm): 200,00 (ε 11 057)

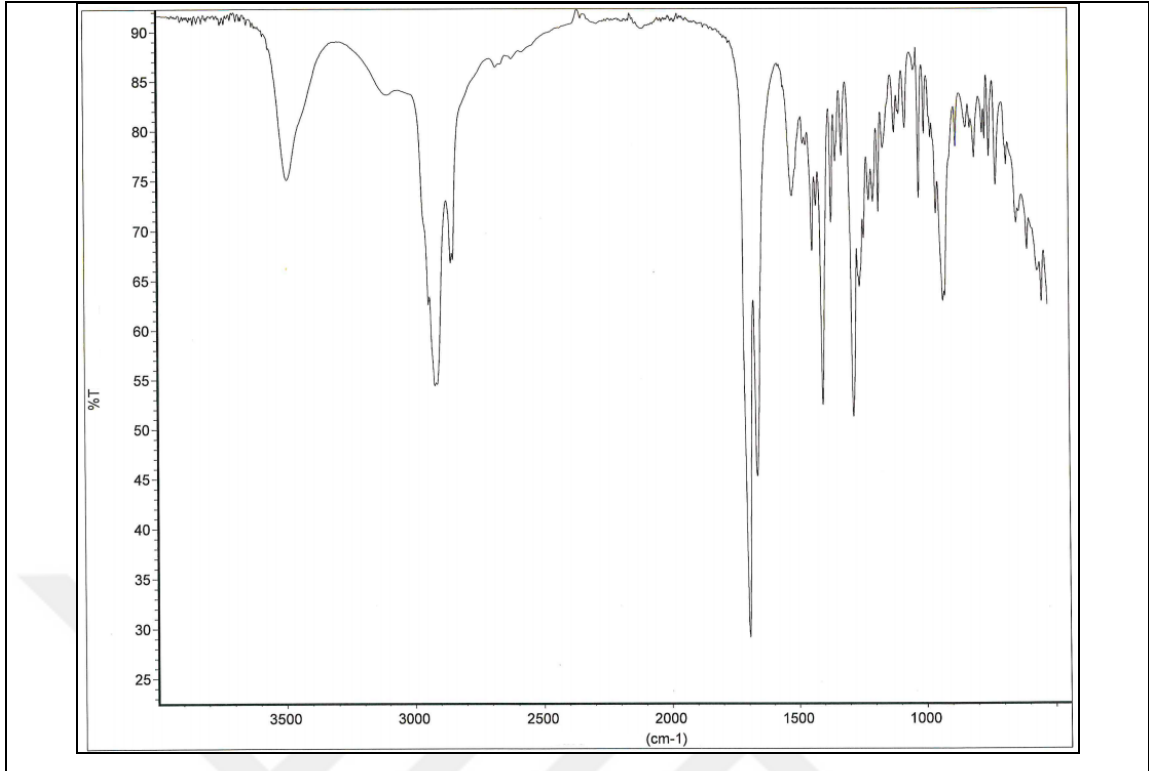
IR νmaks (cm⁻¹): 3496, 3119 (O-H / N-H gerilme bantları); 2907, 2848 (alifatik C-H gerilme bantları asimetrik ve simetrik); 1695 (asit ve tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1663 (amid C=O gerilme bandı); 1522 (amid II N-H eğilme bandı); 1443, 1367 (alifatik C-H eğilme bandı); 1240 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme titreşim bandı).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 0,83 (9H, s, -C(CH₃)₃); 0,85-0,96 (1H, m, sty.C₈-aks-H,); 1,08-1,26 (2H, m, C₇₋₉-aks-H); 1,61-1,80 (12H, m, adm.C₄-H, C₆-H, C₉-H ve sty.C₆-H, C₁₀-H, C₇₋₉-ekv-H); 1,85 (6H, d, 2,09 Hz, adm.C₂-H, C₈-H, C₁₀-H); 1,98 (3H, yaygın s, adm. C₃-H, C₅-H, C₇-H); 2,46 (5H, m, DMSO-d₆ ile –CH₂-COOH); 3,01(1H, dd, J= 16,89; 3,70 Hz, -CH₂-COOH) 3,99 (1H, dd, J= 10,50; 3,99 Hz, C₂-H); 9,59 (1H, s, CONH); 12,54 (1H, s, COOH)

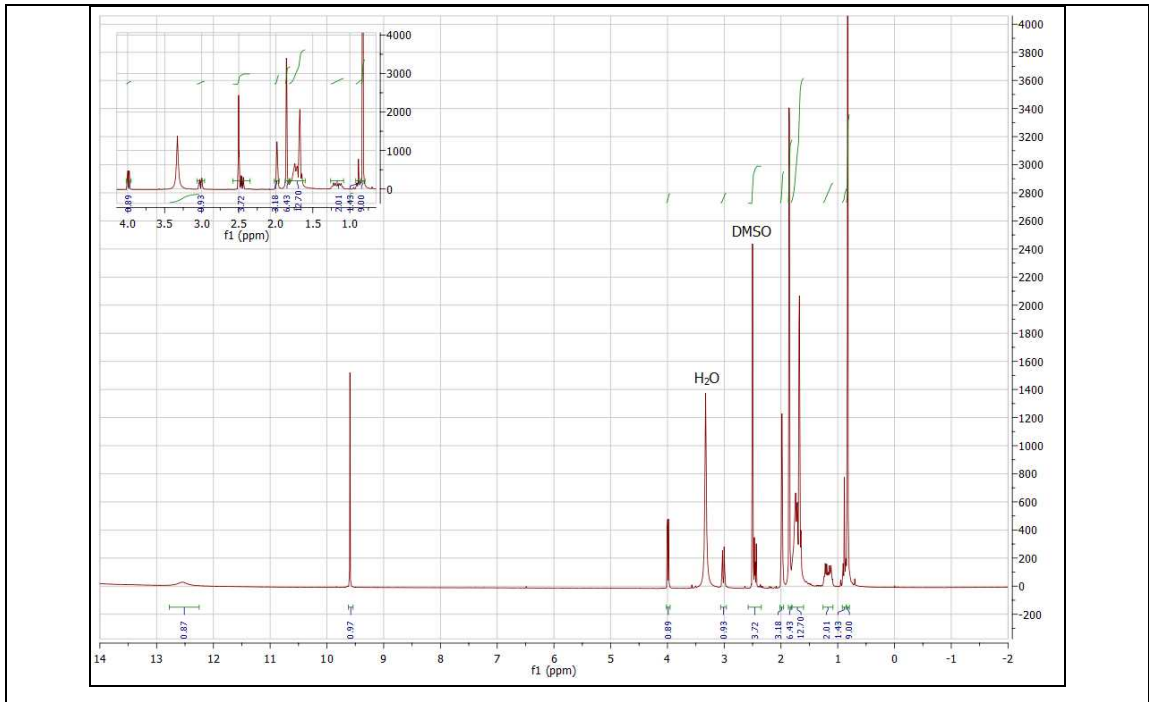
¹³C NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 24,02/24,32 (sikloheksiliden C₇/C₉); 27,75 (C(CH₃)₃); 27,97/ 28,00 (adm. C₃', C₅', C₇'); 32,42 (C(CH₃)₃); 36,40/36,48/36,55 (adm. C₄', C₆', C₉'); 38,62 (sikloheksiliden C₆/C₁₀); 38,75/ 38,81/ 38,85 (adm. C₂', C₈', C₁₀'); 39,24 (CH₂-COOH); 40,27 (C₁'); 40,49 (DMSO-d₆ ve C₂); 46,11 (sikloheksiliden C₈); 71,48 (sikloheksiliden C₅); 168,62 (CONH); 172,21 (C₃); 176,80 (COOH)

Kütle Spektrumu APCI (-) MS m/z (%): 461 [M-H]⁻, **APCI (+) MS m/z (%):** 135 (100)

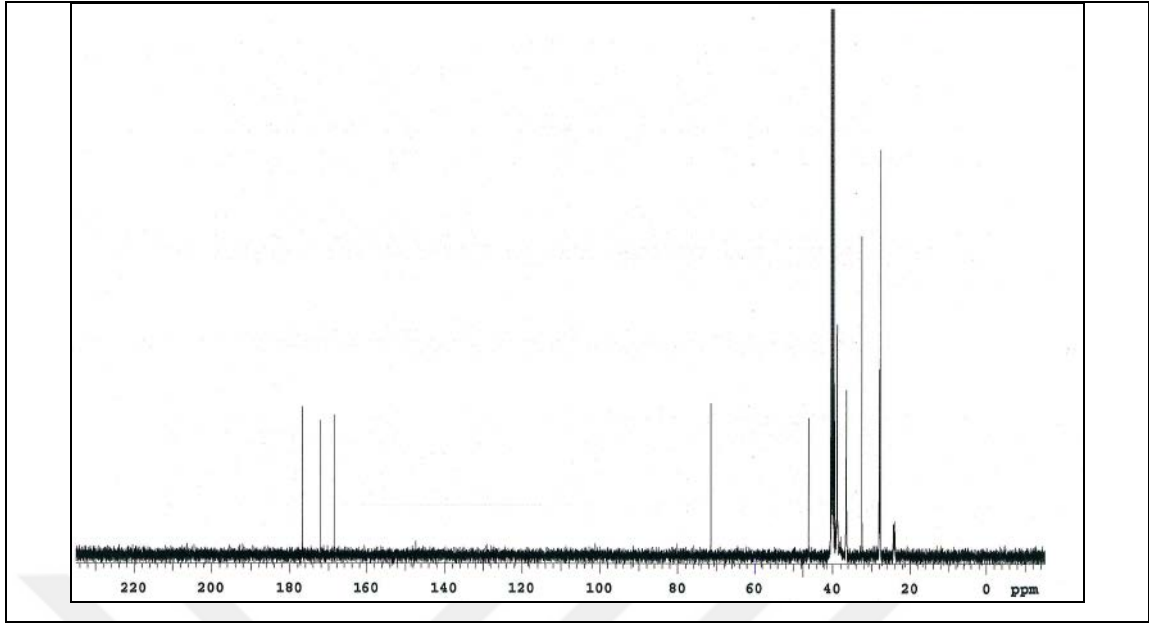
Elementel Analiz: C₂₅H₃₈N₂O₄S. H₂O için hesaplanan C: 62,47/ H: 8,39/ N: 5,83
Bulunan: C: 62,54/ H: 7,99/ N: 5,70.



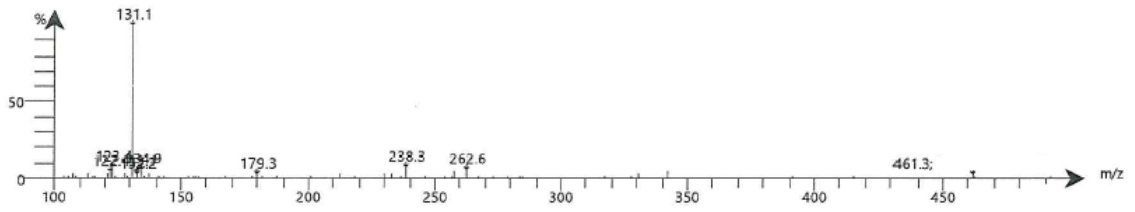
Şekil 4-27: Madde 4f'nin IR Spektrumu



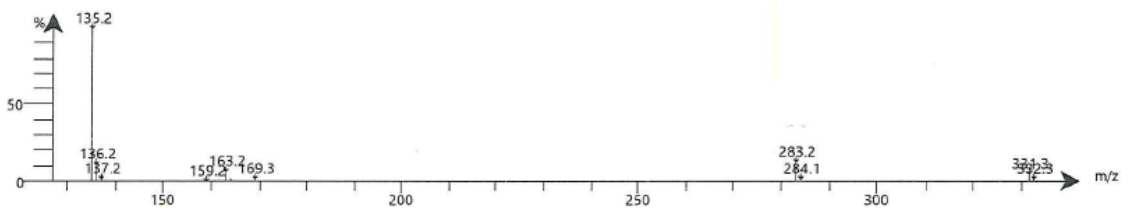
Şekil 4-28: Madde 4f'nin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4-29: Madde 4f'nin ^{13}C NMR Spektrumu

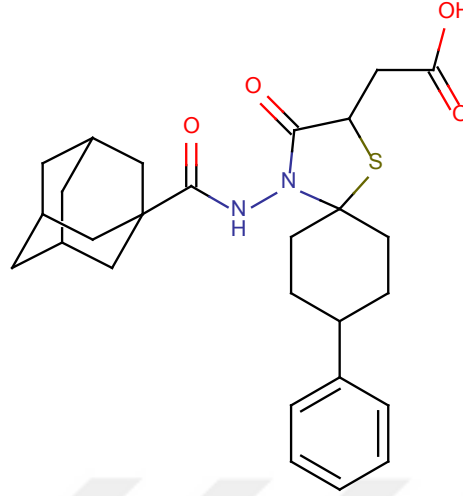


Şekil 4-30: Madde 4f'nin MS APCI (-) Spektrumu



Şekil 4-31: Madde 4f'nin MS APCI (+) Spektrumu

4.1.9. [4-(adamantan-1-karboksamido)-3-okso-8-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit (4g)



0,005 mol adamantan 1-karboksilik asit hidrazidinin 30 mL susuz toluendeki çözeltisine 0,006 mol 4-fenil sikloheksanon bileşiği ve ardından 0,005 mol merkaptosüksinik asit ilavesiyle 3.3.4 maddesinde verilen genel yönteme göre elde 9 saat 30 dakika ısıtılarak edilir. NaHCO₃ ile çöktürülen maddeye metal araması ve iyodür-iyodat testi uygulanır. Tuz olduğu gözlenen madde % 25 HCl ilavesiyle aside dönüştürülerek elde edilen ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz toz yapıdaki madde 174-175 °C' de erir. Ham verim % 100, verim 1,48 g (% 61)

Kromatografi: 3-R_f = 0,76; 4g-R_f = 0,52

Spektral Bulgular

UV λmaks (nm): 200,66 (ε 19 112); 258,50 (ε 386)

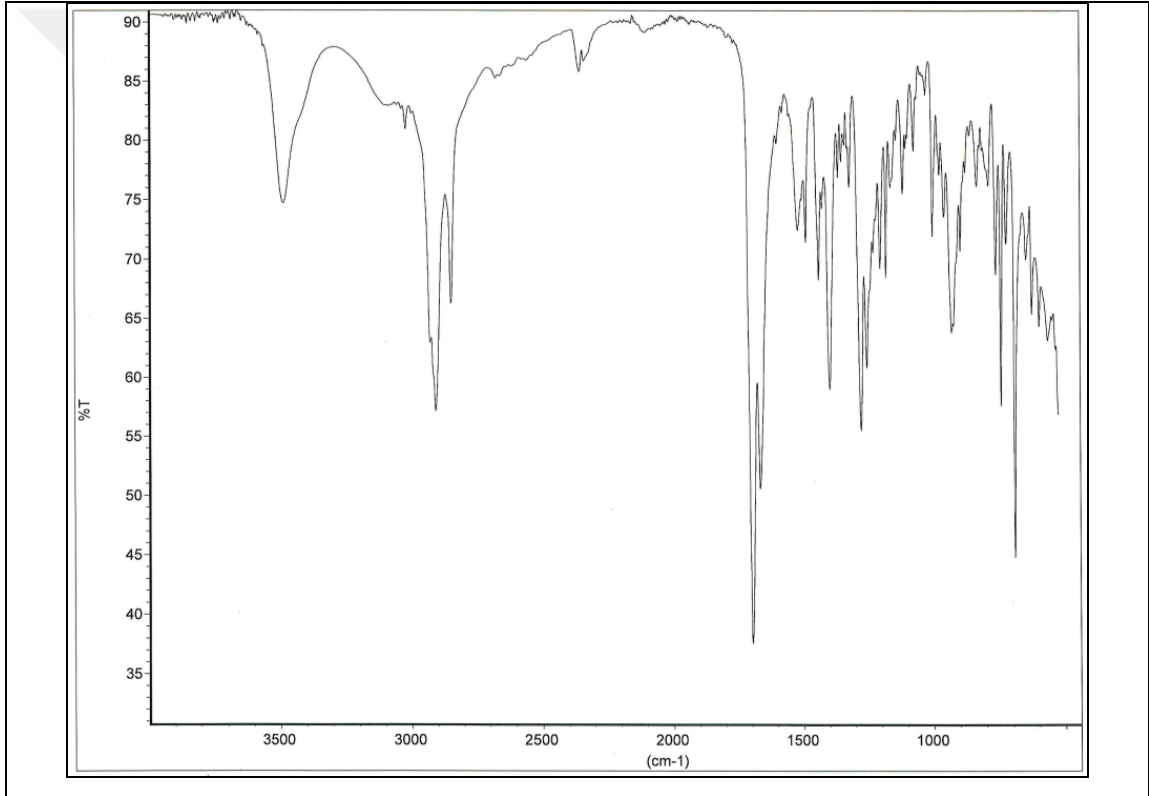
IR νmaks (cm⁻¹): 3489, 3111 (O-H / N-H gerilme bantları); 2908, 2849 (alifatik C-H gerilme bantları asimetrik ve simetrik); 1697 (asit ve tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1667 (amid C=O gerilme bandı); 1522 (amid II N-H eğilme bandı); 1442, 1367 (alifatik C-H eğilme bandı); 1242 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme titreşim bandı).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm): 1,54-1,74 (9H, m, adm.C₄'-H, C₆'-H, C₉'-H, sty.C₇₋₉-ekv-H); 1,77-1,94 (12H, m, adm.C₂'-H, C₈'-H, C₁₀'-H ; sty.C₆-H, C₁₀-H, C₇₋₉-aks-H); 2,01 (3H, yaygın s, adm. C₃'-H, C₅'-H, C₇'-H); 2,41-2,55 (6H, m, DMSO-d₆ ile sty.C₈-aks-H ve -CH_a-COOH); 3,05(1H, dd, J= 16,88; 3,72 Hz, -CH_b-COOH) 4,06 (1H, dd, J= 10,51; 3,82 Hz, C₂-H); 9,67 (1H, s, CONH); 12,63 (1H, s, COOH)

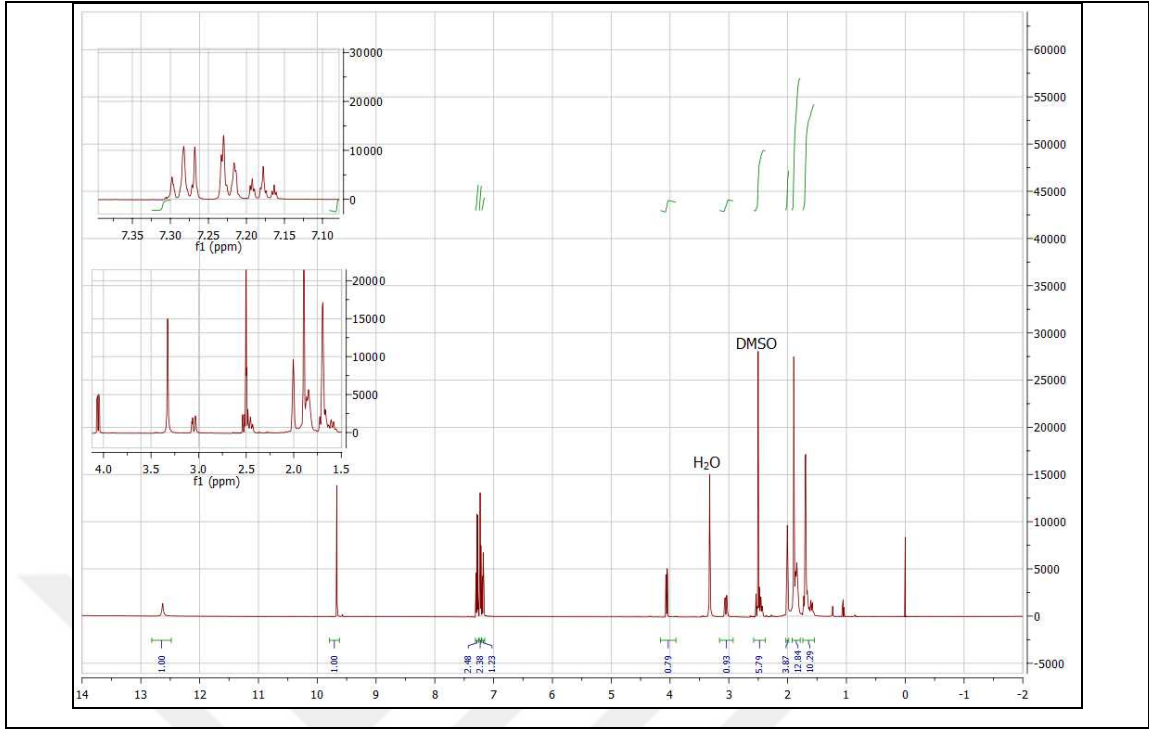
^{13}C NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm): 27,99/ 28,01 (adm. C_3' , C_5' , C_7'); 30,74/31,19 (sikloheksiliden C_7/C_9); 36,43/36,50/36,57 (adm. C_4' , C_6' , C_9'); 38,63 (sikloheksiliden C_6/C_{10}); 38,79/38,84/38,90 (adm. C_2' , C_8' , C_{10}'); 39,30 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$); 40,31 (C_1'); 40,48 (DMSO- d_6 ve C_2); 41,97 (sikloheksiliden C_8); 71,02 (sikloheksiliden C_5); 126,63 C_4 (Fenil); 127,98 C_2 (Fenil)/ C_6 (Fenil); 128,88/128,74 C_3 (Fenil)/ C_5 (Fenil); 146,37 C_1 (Fenil); 168,66 (CONH); 172,23 (C_3); 176,92 (COOH)

Elementel Analiz: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan C: 64,77/ H: 7,25/ N: 5,60

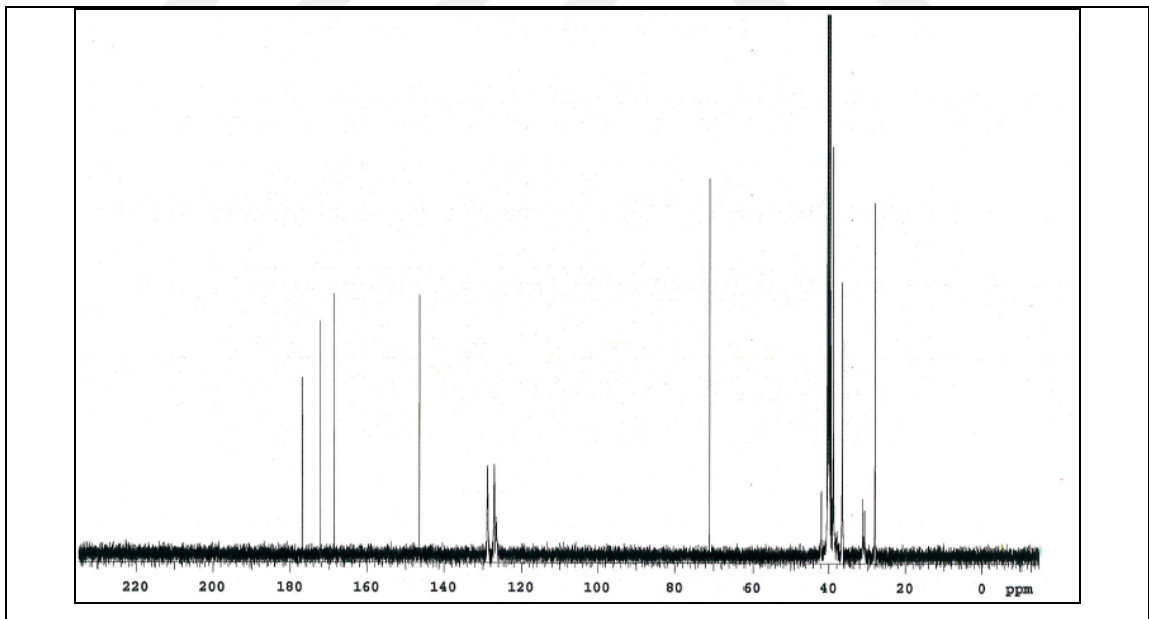
Bulunan: C: 64,88/ H: 6,90/ N: 5,45



Şekil 4-32: Madde 4g'nin IR Spektrumu



Şekil 4-33: Madde 4g'nin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4-34: Madde 4g'nin ^{13}C NMR Spektrumu

4.2. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular

4.2.1. Sitotoksisite Araştırma Bulguları

Test örneği yerine test maddesinin çözeltilisini içeren kuyucukların (solvent kontrollerin) absorbands değerleri %100 canlılığı gösterir. Solvent kontrollerin 96 kuyucuklu mikropalkanın sağ ve sol kenarında bulunmaları sistematik hataların belirlenmesini sağlar. Testin anlamlı olabilmesi için, sağ ve sol taraftaki solvent kontrollerin ortalamaları ile tüm solvent kontrollerin ortalamaları arasında %15'ten fazla fark olmaması gerekir.

Bu deneyde kullanılan solventin (DMSO) ortamdaki oranı %1 olarak belirlendi. Bu oranlarda hücreler üzerine sitotoksik etki göstermediği belirlendi. MTT testi için 590 nm'deki absorbandslar 670 nm referans dalga boyuna karşı ölçüldü. Her solvent kontrol ve örnek absorbandsından kör (negatif kontrol) absorbandsı çıkarılarak düzeltilmiş absorbands değerleri elde edildi. Bir mikroplakadaki tekrarlar için absorbands değerlerinin ortalaması alınarak hesaplama yapıldı. Relatif inhibisyon aktivitesi (IC) solvent kontrolünün yüzdesi olarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - \left(\text{düzeltilmiş ort. OD}_{\text{madde}} \times 100 / \text{düzeltilmiş ort. OD}_{\text{solvent/pozitif kontrol}} \right)$$

MTT test için solvent kontrol kullanılarak % canlılık hesaplandı. Maruziyet konsantrasyonuna karşı % inhibisyon eğrisi çizildi. Eğriden %50 inhibisyona karşılık gelen konsantrasyon IC50 olarak belirlenir. Yapılan deneylerden elde edilen veriler doğrultusunda gruplar arası farkın anlamlılığı Student t-testi ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Yeni sentezlenen bileşiklerin sitotoksisitesi kanser olmayan ve kanserli hücrelerde MTT testi ile gerçekteştirildi. Sitotoksik aktiviteyi ölçmek amacıyla, bileşikler 24 saat boyunca PC-3, HepG2, A549 kanser hücreleri ve 3T3 kanser olmayan hücreler ile maruz bırakıldı. Bileşiklerin IC₅₀ değerleri ve normal hücreye göre seçicilik indeksleri Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Kanserli ve sağlıklı hücrelerde MTT testi kullanılarak elde edilen maddelerin IC₅₀ (µg/mL) değerleri.

Test edilen maddeler	PC-3		HepG2		A549		NIH/3T3
	IC ₅₀ *	SI**	IC ₅₀ *	SI**	IC ₅₀ *	SI**	IC ₅₀ *
4a	te (>1000)	te	989,11	0,679	57,98	11,6	672,56
4b	168,2	5,86	216,58	4,55	95,47	10,32	985,21
4c	520,53	0,85	418,67	1,06	92,97	4,77	443,43
4d	469,63	0,54	221,72	1,13	104,54	2,41	251,45
4e	203,12	1,31	255,49	1,04	216,75	1,22	265,09
4f	305,45	1,06	173,2	1,88	161,6	2,01	325,21
4g	262,78	1,31	147,53	2,33	133,39	2,58	343,51

*IC₅₀ = *In vitro* test edilen hücelere karşı %50 sitotoksik konsantrasyon

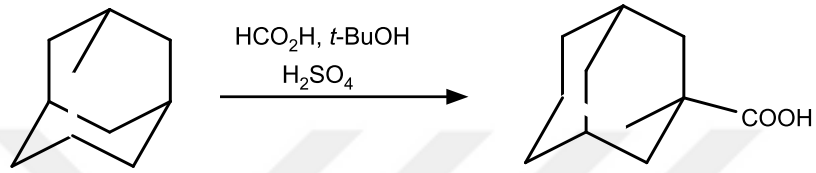
**SI = Seçicilik indeksi - IC₅₀ değerinin normal hücreye göre oranı

te = tespit edilemedi

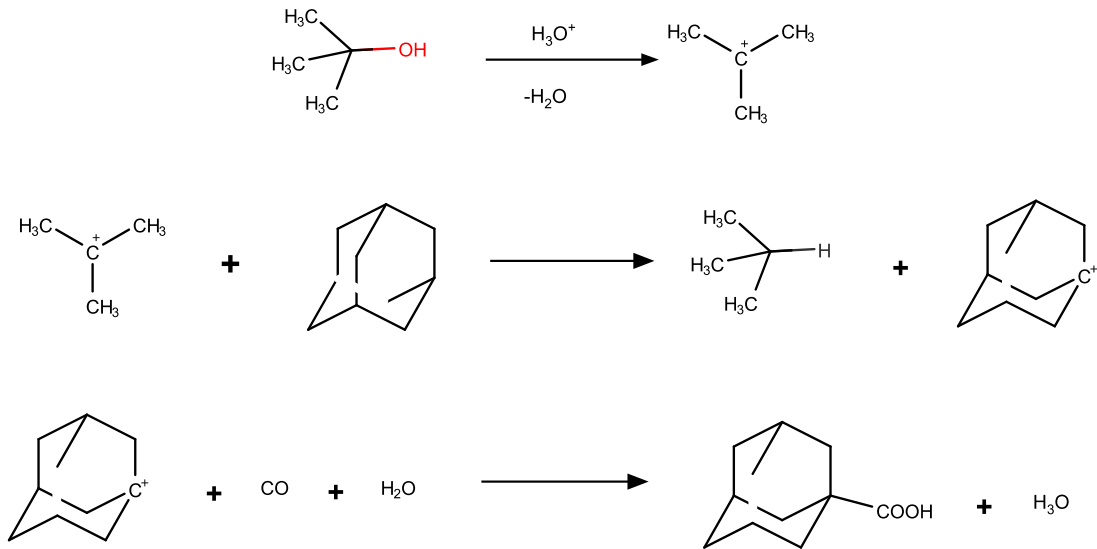
5. TARTIŞMA

5.1. Adamantan 1-Karboksilik Asit (1)

Adamantan-1-karboksilik asit ilk kez 1960 yılında, adamantan molekülünün asitli ortamda *tert*-butil alkol ve karbonmonoksit kaynağı olarak görev yapan formik asit ile *Koch-Haaf* karboksilasyonu olarak bilinen reaksiyonundan elde edilmiştir^{122, 123}.

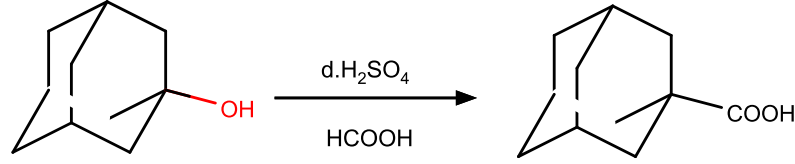


Literatürde, adamantan-1-karboksilik asidin oluşum mekanizmasının ilk aşamasında *tert*-butil alkol'ün sülfirik asit ile dehidrasyonu sonucunda bir karbokasyon oluşumunun daha sonraki aşamalarda ise formik asit ve sülfirik asit arasındaki reaksiyon sonucu açığa çıkan karbon monoksit ile adamantan karbokasyonunun karboksilasyonunun gerçekleştiği bildirilmiştir¹²⁴.

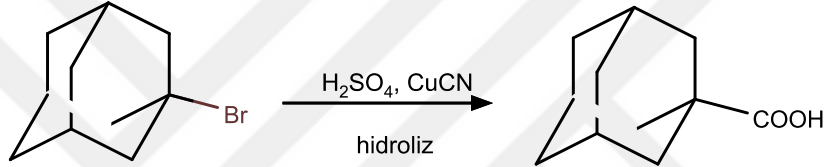


Yapılan başka bir çalışmada ise, 1-adamantanolden hareketle $\text{d.H}_2\text{SO}_4$ varlığında HCOOH ile microflow sistem altında *Koch-Haaf* karboksilasyonu

sonucunda oluşan reaksiyondan da adamantan-1-karboksilik asid yapısının elde edildiği bildirilmektedir ¹²⁵.



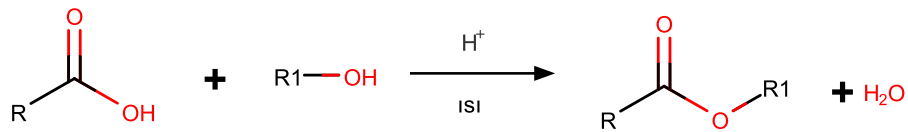
Literatür verilerinde başka bir çalışmada ise adamantan-1-karboksilik asidin, 1-bromoadamantan'ın bakırsiyanyür ile reaksiyonundan oluşan 1-siyanoadamantan yapısının % 60 lık sülfürik asid ile hidrolizi sonucunda da elde edildiği bildirilmektedir ¹²⁶.



Yöntemimizde kullandığımız adamantan-1-karboksilik asid ticari olarak temin edilmiştir.

5.2. Metil Adamantan Karboksilat (2)

Esterlerin en bilinen genel sentez yöntemi, karboksilik asit ve bir alkolün asit katalizörlüğünde (H_2SO_4 , HCl ya da RSO_3H) kondensasyon reaksiyonu sonucunda meydana gelmesidir ¹²⁷.

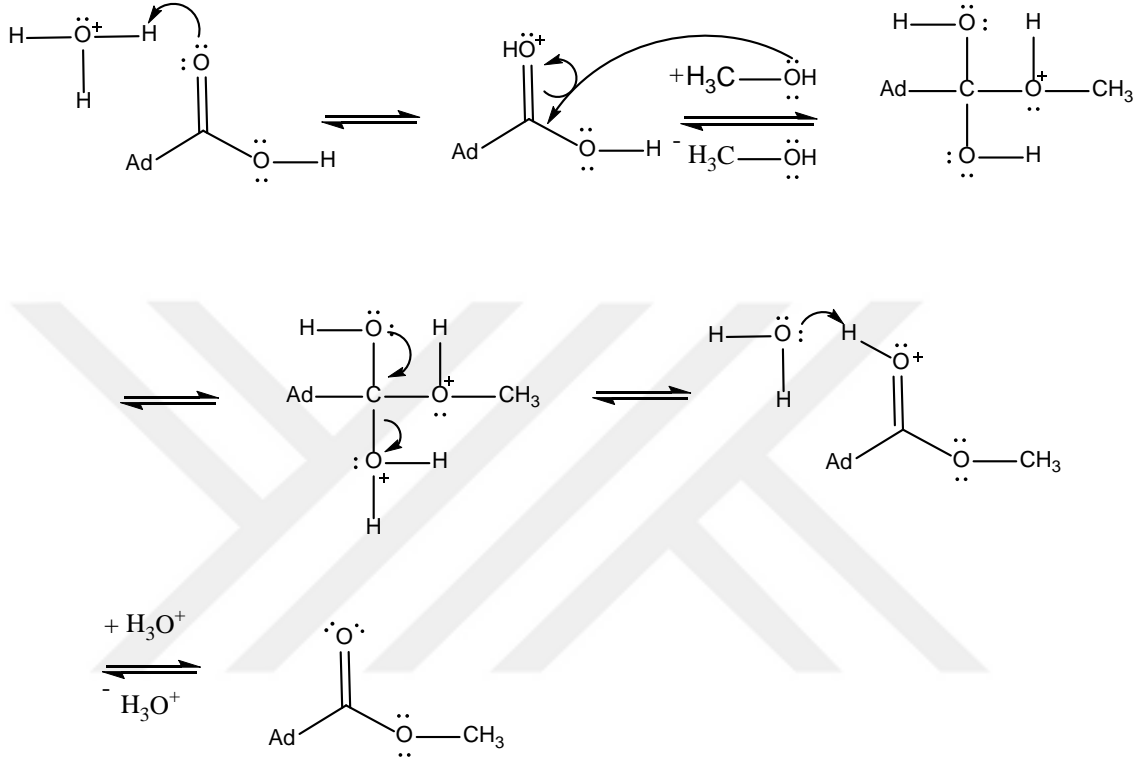


Fisher esterleşmesi olarak bilinen bu reaksiyon güçlü bir asidin yokluğunda çok yavaş ilerler fakat çok az miktarda konsantre sülfürik asit varlığında asit ve alkolün reaksiyonu birkaç saat içinde dengeye ulaşır.

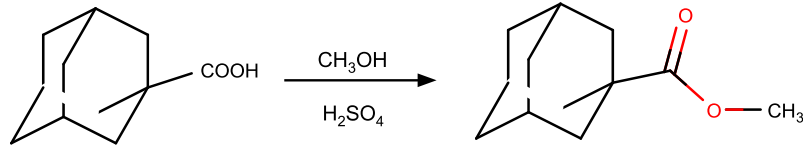
Esterin oluşum mekanizmasında karboksilik asit önce güçlü asit katalizöründen proton alır. Alkol protonlanmış karbonil grubuna atak yaparak düzgün bir tetrahedral ara ürün oluşturur. Oksijen atomunu üzerinden bir proton kaybedilir ve başka bir

oksijen atomu tarafından kazanılır. Molekülden su çıkmasıyla protonlanmış ester oluşur. Bir protonun baza transferiyle de ester yapısı oluşur ¹²⁸.

Ad: Adamantan

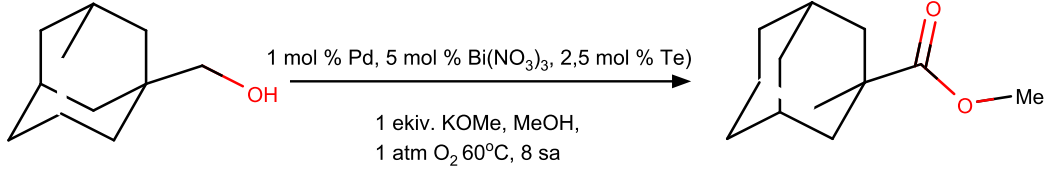


Metil adamantan karboksilat, 1996' da Marchand ve ark. tarafından, adamantan-1-karboksilik asid'in metanollü ortamda, katalizör olarak kullanılan konsantre H₂SO₄ ilavesinden sonra 2 saat süresiyle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilen karışımın etanol ile ekstraksiyonu sonucunda elde edilmiştir ¹²⁹.

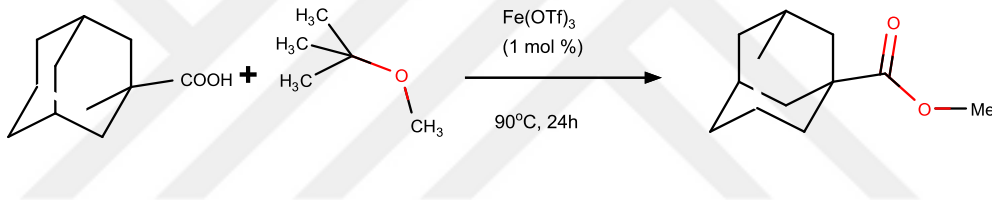


Literatürde adamantan halkası taşıyan yapılardan hareketle, ester elde etmek için süregelen yıllarda pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan son yıllara ait olan bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

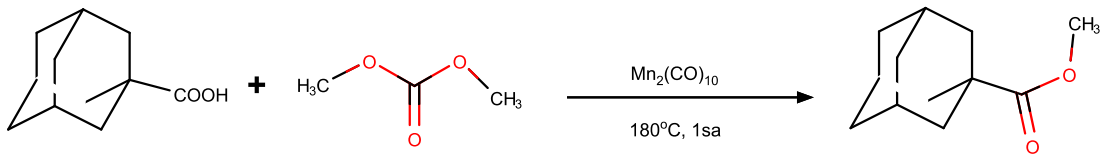
2017 yılında Stahl ve ark. (adamantan-1-il)metanol' den hareketle oksijen gazı ve 1 atm basınç altında, katalizör olarak paladyum ve kokatalist olarak da bizmut nitrat ve telleryum kullandıkları çalışmalarında adamantan-1-karboksilik asid'i elde ederek patent almışlardır¹³⁰.



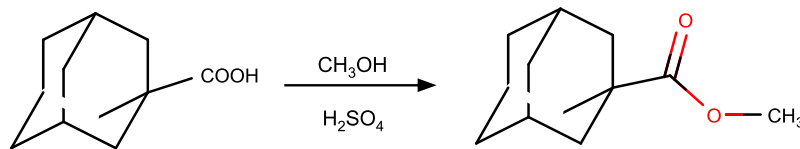
2018 yılında Zhu ve ark. adamantan-1-karboksilik asidin *tert*-butil metil eter ile çevre dostu bir yöntemle, asit veya baz kullanmadan, birçok durumda saflaştırma, filtrasyon ve buharlaştırma proseslerine gerek duymadan metil adamantan karboksilatı % 94 verimle elde etmişlerdir¹³¹.



Yine 2018'de Khusnutdinov ve ark. adamantan-1-karboksilik asidin katalizör olarak mangan bileşikleri varlığında dimetilkarbonat ile reaksiyonundan yüksek verimle (%95) adamantan-1-karboksilik asit metil esterini elde etmişlerdir¹²⁷.



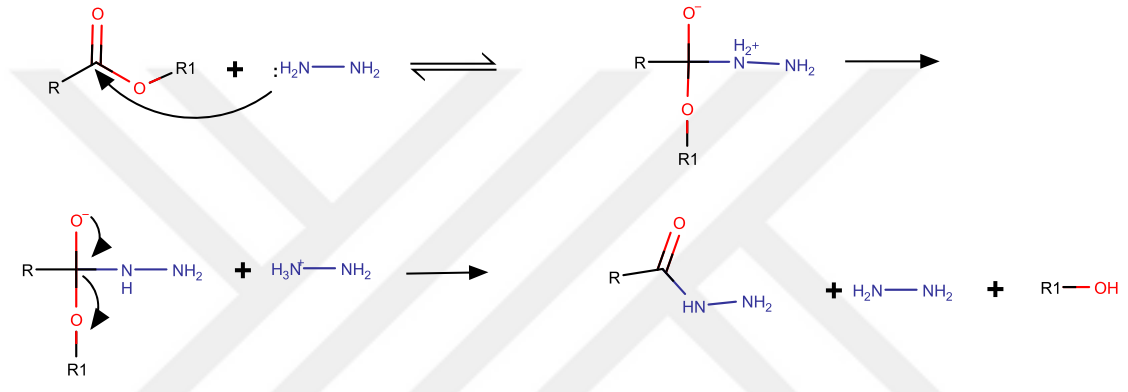
Bu çalışmada metil adamantan karboksilat, adamantan-1-karboksilik asit'in (1) metanollü ortamda % 98' lik H₂SO₄ ile reaksiyonundan elde edilmiştir.



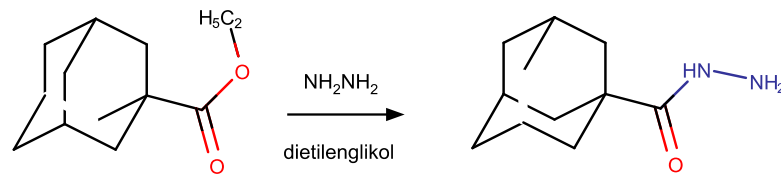
5.3. Adamantan 1-Karboksilik Asit Hidrazid (3)

Karboksilik asit hidrazidlerini hazırlamanın birkaç yolu vardır. Bu metotlar esas olarak trietilamin varlığında, karboksilik asitin esterinin (genellikle metil veya etil esteri) hidrazinle etanol ya da asit halojenür içindeki reaksiyonunu içerir⁴⁹.

Esterlerin hidrazin ile reaksiyonu, karbonil bileşiklerinin amonyak ile amid oluşturma reaksiyonunda önerilen mekanizmaya dayanarak, hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik hücumu ile başladığı düşünülebilir¹³².

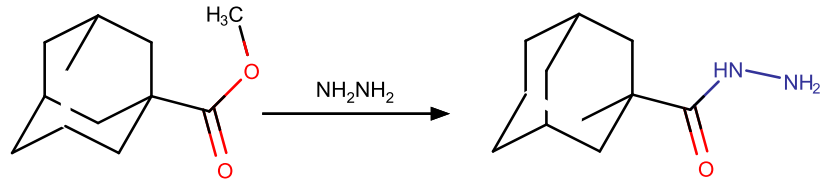


1-Adamantan karboksilik asit hidrazidinin sentezi ilk kez 1960 yılında Stetter ve Rauscher tarafından, adamantan etil esterinin, % 80'lik hidrazin hidrat içeren etilen glikol ile geri çeviren soğutucu altında 30-40 saat ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir¹³³.



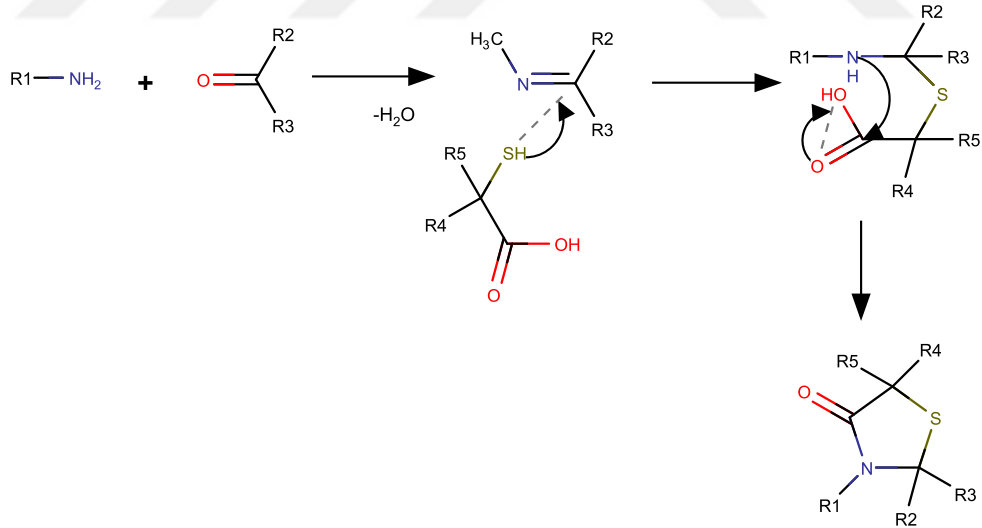
Hidrazid oluşum reaksiyonu, çözücüsüz ortamda, etanol, dimetilformamid veya başka organik çözücüler içinde de gerçekleşebilir.

Çalışmamızda, ilkel madde olarak kullanılacak hidrazid, çözücüsüz ortamda metil adamantan-1-karboksilat (2)' a %98' lik hidrazin hidratın fazlası ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında 15 saat boyunca ısıtma ile elde edilmiştir. Hidrazid hidratın fazla ilave edilmesinin nedeni çok uzun süreli ısıtmalarda görülen diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) oluşumunu tamamen önlemektir.



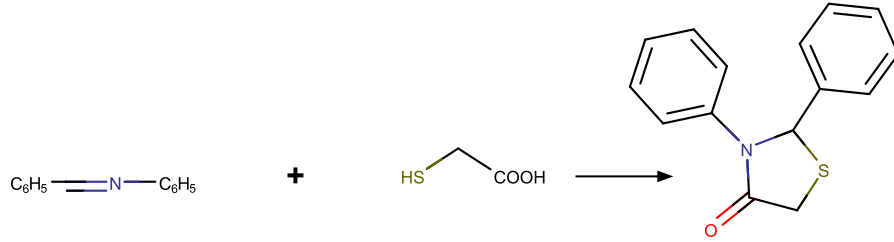
5.4. [4-(Adamantan-1-karboksamido)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-2-il]asetik asit (4a) ve [4-(adamantan-1-karboksamido)-8-nonsübstitüe/sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asitler (4b-g)

4-tiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklerin sentezinde en çok kullanılan yöntem primer amin grubu taşıyan bileşiklerin aldehit ve ketonlar ile oluşturdukları imin yapılarına merkaptokanoik asitler ve türevlerinin katılmasıdır. İmin yapısındaki bileşiklerin merkaptokanoik asit ve türevleri arasındaki reaksiyonu imin bileşiklerinin nükleofilik siklokondensasyonu üzerinden oluşturmaktadır. Reaksiyonun oluşumunda merkaptokanoik asitlerde bulunan sülfür nükleofilinin imin karbonuna nükleofilik atağını takiben yapıdan su çıkışı sonucunda molekül içi siklizasyon gerçekleşmektedir¹³⁴.



1947 yılında Erlenmeyer ve Oberlin yaptıkları çalışmada aromatik aminlerin aromatik aldehitlerle olan reaksiyonundan elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptoasetik asit ile reaksiyona sokmuşlar, reaksiyon ortamı olarak etanol ve Schiff bazı olarak da benzilidenanilin kullandıklarında reaksiyonun çok az verimle oluştuğunu (% 1' den az), susuz eterin çözücü olarak kullanıldığı durumlarda ise % 60 verime ulaştıklarını

belirtmişlerdir. Aromatik primer amin, aldehit ve merkptoasetik asidi eterli ortamda realsiyona soktuklarında % 38' lik bir verime ulaşmışlardır ¹³⁵.



Aynı yıl Surrey, Schiff bazlarının tiyaglikolik asit ile olan reaksiyonunu farklı çözücüler içinde incelemişlerdir. Çözücü olarak susuz benzen kullanılması ve reaksiyon ortamında oluşan suyun devamlı ortadan uzaklaştırılmasının en iyi sonucu verdiğini saptamıştır. Çalışmada 2,3-difenil-4-tiyazolidinon yapısını oda ısısında ve solventsiz ortamda % 35 verimle, alkol veya glasiyel asetik asit ile % 12 verimle elde ettiğini bildirmiştir. Benzilidenanilini tiyoglikolik asit etil esteri ile Skellysolve E içerisinde on altı saat süreyle ısıttığında ise verimin % 8 olduğunu bildirmiştir ¹³⁶.

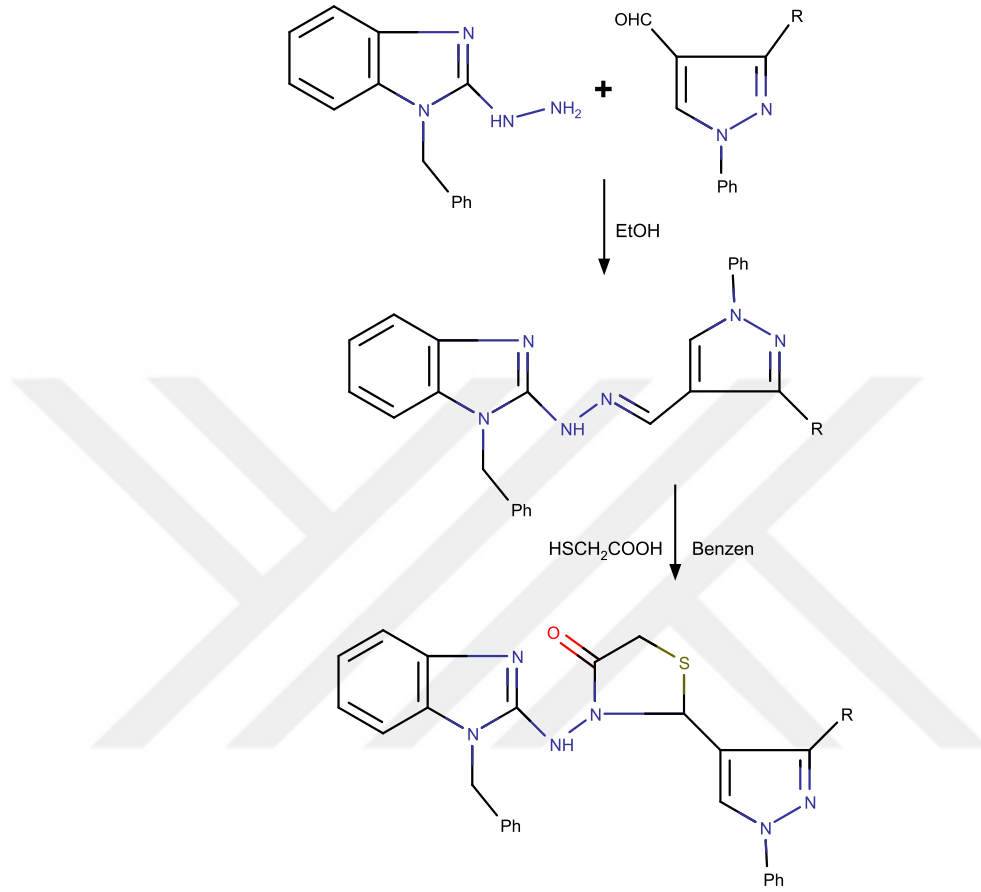
Geçmiş yıllara ait çalışmalarda, 4-tiyazolidinon yapısı içeren bileşiklerin sentezinde çeşitli çözücülerin kullanıldığı görülmektedir. Çözücüler arasında en yaygınları susuz benzen ^{6,70,72,87,115} ve toluendir ^{74,137,138}. Bunların yanı sıra THF ^{98,139}, etanol ^{140,141} ve trietilamin ¹⁰³ de sık kullanılan çözücüler arasındadır. Bazı çalışmalarda, reaksiyonlara d.H₂SO₄ ve ZnCl₂, p-toluensulfonik asit p-dodesilbenzensülfonik asit (DBSA) gibi katalizörler ^{79,141-145} ya da oluşan suyu ortamdaki uzaklaştırmak amacıyla Dean Stark tuzağı ^{4,6,121,146} da eşlik etmektedir.

Son yıllarda ise sentez süresini kısaltan mikrodalga yöntemi ile çözücü kullanmadan ^{107,111} veya çözücü ile gerçekleştirilen ^{1,147} sentez örnekleri de bulunmaktadır.

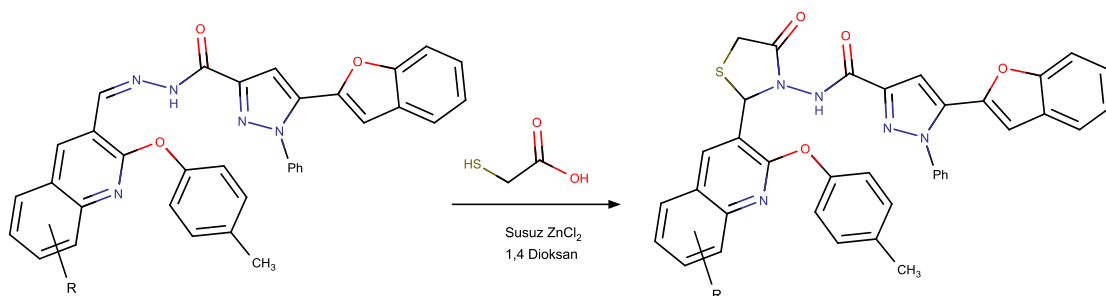
4-tiyazolidinon'un sentezinde bir yol, imin fonksiyonuna sahip bileşiklerin eldesinden sonra merkptoalkanoik asit katılmasıyla iki aşamada maddenin oluşturulmasıdır ^{92,121,140,141}.

2010 yılında Patil ve Goudgaon, iki aşamalı olarak gerçekleştirdikleri sentezde, önce 3-4 damla konsantre HCl içeren etanol çözeltisi içerisinde 1- (1- benzil- 1*H* benzo [d] imidazol- 2- il) hidrazin ve 3- aril- 1- fenil- 1*H*- pirazol- 4- karbaldehit karışımını geri çeviren soğutucuda 8 saat süreyle ısıtarak ilgili Schiff bazlarını sentezlemişlerdir.

Ardından, benzen içerisinde, Schiff bazlarına tiyoglikolik asit ve eser miktarda $ZnCl_2$ ilavesiyle benzil- 1*H*- benzo [d] imidazol- 2- il amino)- 2- (3-aril-1-fenil- 1*H*- pirazol- 4- il) tiyazolidin- 4- on'ları elde etmişlerdir ¹⁴¹.



2018 yılında Idrees ve ark., 2-3 damla asetik asit içeren etanol içerisinde 5-(benzofuran-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-karbohidrazid ve 6-metil-2-(*p*-toliloksi) kinolin-3-karbaldehit karışımını 2 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtmış, elde edilen karbohidrazid, 1,4-dioksan içerisinde tiyoglikolik asit ilavesiyle 8 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 5-(benzofuran-2-il)-*N'*-(2-(6-metil-2-(*p*-toliloksi) kinolin-3-il)-4-oksotiyazolidin-3-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksamid'i yine iki aşamalı olarak sentezlemişlerdir ¹⁴⁰.



İki aşamada gerçekleşen sentezlerin yanı sıra literatürde bazı tek kap yöntemiyle gerçekleşen 4-tiyazolidinon eldelerine raslanmaktadır. Bu yöntemde oluşan imin türevlerinin bulunduğu ortama merkaptosüksinik asit türevlerinin direkt katımı ile reaksiyon gerçekleştirilir^{3,50,99,138,145,147,148}.

Bu çalışmada ilk kez sentezi bildirilen 4a-g bileşikleri tek kap yöntemiyle kazanılmıştır. Toluen içinde adamantan 1-karboksilik asit hidrazid' in (3) 4-(süstitüe/nonsünstitüe)siklopentanon/sikloheksanon ile geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtılarak ilgili ketonu sentezlenmiş, sonrasında Dean Stark tuzağı kullanılarak reaksiyon ortamına merkaptosüksinik asit (tiyomalik asit) ilavesiyle veya hidrazid, ilgili keton ve asidi aynı anda reaksiyon ortamına koyup siklokondensasyon sağlanmıştır. Her iki durumda da son ürünler elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklere ait yüzde verimler ve bazı analitik özellikler aşağıda Tablo 5-1' de verilmiştir.

Tablo 5-1: Adamantan halkası taşıyan spirothiazolidinon türevlerinin (4a-g) bazı analitik özellikleri ve yüzde verimleri

Bileşik	R	Kapalı Formülü (M.A)	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Elementel Analiz		
					Teorik*/	Deneysel	
					%C	%H	%N
4a	H	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄ S (392,512)	74	143	58,51	7,37	6,82
					58,47	7,07	6,70
4b	H	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₄ S (406,539)	41	156-158	59,41	7,60	6,60
					59,43	7,50	6,57

4c	CH ₃	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₄ S (420,208)	33	181-182	60,25 7,81 6,39 60,35 7,36 6,23
4d	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₄ S (434,592)	81	156-157	61,03 8,02 6,19 61,09 7,57 6,14
4e	C ₃ H ₇	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₄ S (448,619)	93	148-149	61,77 8,21 6,00 61,86 7,76 5,99
4f	CH(CH ₃) ₃	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₄ S (462,645)	69	180	62,47 8,39 5,83 62,54 7,99 5,70
4g	C ₆ H ₅	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₄ S (482,635)	100	174-175	64,77 7,25 5,60 64,88 6,90 5,45

*Teorik değerler maddelerin 1 mol su tuttuğu düşünülerek hesaplanmıştır.

5.5. Spektral Verilerin Tartışılması

5.5.1. UV Verileri

Işık kuantumlarının elektronları uyarması sonucu, elektronların türüne göre temel ve uyarılmış düzeyler arasındaki geçişlerin enerji farklılıklarına dayanarak morötesi spektrumları oluşur. Molekülü oluşturan atom gruplarında bağ yapmış σ (sigma), π (pi) ve bağ yapmamış n elektronları olmak üzere 3 tip e⁻ vardır. σ bağ yapmış elektronlar için σ (temel), sigma σ^* (uyarılmış); π bağ yapmış e⁻ için π (temel), π^* (uyarılmış) enerji düzeylerini ifade eder.

$\sigma \rightarrow \sigma^*$ Geçişleri 180 nm dalga boyunun altında gerçekleştiğinden adamantan halkasına ait herhangi bir absorpsiyon bandı yakın UV alanda gözlenmemektedir¹⁴⁹.

4a-g Bileşiklerinin etanol içinde alınan UV spektrumunda tüm bileşiklerde 200-201 nm' de bir absorpsiyon bandı ve **4g** bileşiğinde ise 200 nm' de gözlenen absorpsiyon bandı dışında 258 nm'de ikinci bir absorpsiyon bandı daha gözlenmiştir.

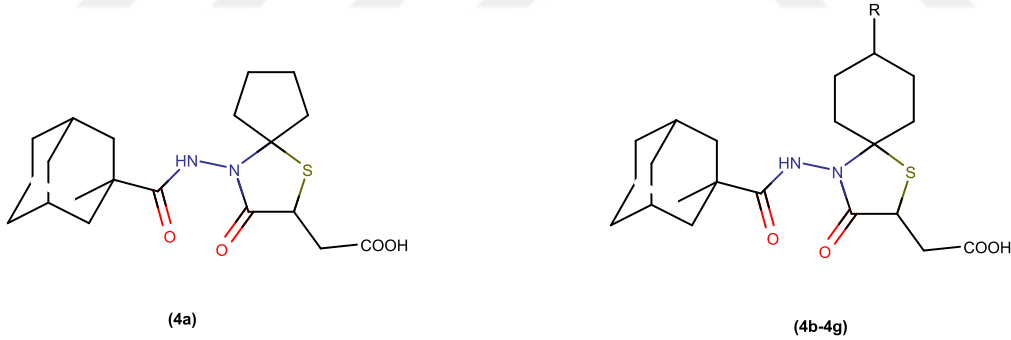
Karbonil kromoforuna ait olası görülebilecek absorpsiyon bandları $\pi \rightarrow \pi^*$ ve n $\rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Karbonil kromofor grubunun bir oksokrom ile

sübstitüsyonu sonucunda amid ve asit gruplarına geçişi ile $n \rightarrow \pi^*$ soğurmasında (oksijen ve azot atomlarının indüktif etkisine bağlı karbonil karbonundan e^- çekilmesi sonucu oksijenin ortaklanmamış e^- çiftinin $n \rightarrow \pi^*$ geçişini zorlaştırmasına bağlı olarak) belirgin bir hipsokromik kayma gözlenirken, $\pi \rightarrow \pi^*$ soğurmasında (ortaklanmamış e^- çiftlerinin rezonans etkisi nedeni ile) zayıf bir batokromik kayma gözlenir (CH_3CONH_2) için $n \rightarrow \pi^*$ $\lambda_{\text{etanol,max}} = 214 \text{ nm}$; CH_3COOH için $n \rightarrow \pi^*$ $\lambda_{\text{etanol,max}} = 204 \text{ nm}$)¹⁴⁹.

UV spektrumunda yapıda bulunan tiyoeter grubundan kaynaklı $n \rightarrow \sigma^*$ geçişine bağlı absorpsiyon bandı ise 200-210 nm dalga boyu aralığında gözlenmektedir¹⁴⁹.

Çözücü olarak kullanılan etanolün de (tiyoeter) $n \rightarrow \sigma^*$ ve asit grubuna ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişini düşünebileceğimiz alanda absorpsiyon yapması dolayısıyla spektrumda 200-201 nm'de gözlenen absorpsiyon bandı ayırt edici net bir bilgi sağlamamıştır. Yapıda farklı olarak benzen kromoforuna ait 258 nm'de gözlenen absorpsiyonun, B bandından kaynaklandığı değerlendirilmesi yapılmıştır.

Tablo 5-2: Adamantan halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin (4a-g) UV karakteristikleri



		$\lambda_{\text{max}} \text{ EtOH nm } (\epsilon)$	
Bileşik	R	$n \rightarrow \sigma^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$
		$n \rightarrow \pi^*$	
4a	H	200,00 (9 106)	-
4b	H	200,66 (9 716)	-

4c	CH ₃	200,50 (9 286)	-
4d	C ₂ H ₅	201,48 (8 972)	-
4e	C ₃ H ₇	200,00 (8 075)	-
4f	CH(CH ₃) ₃	200.00 (11 057)	-
4g	C ₆ H ₅	200,66 (19 112)	258,50 (386)

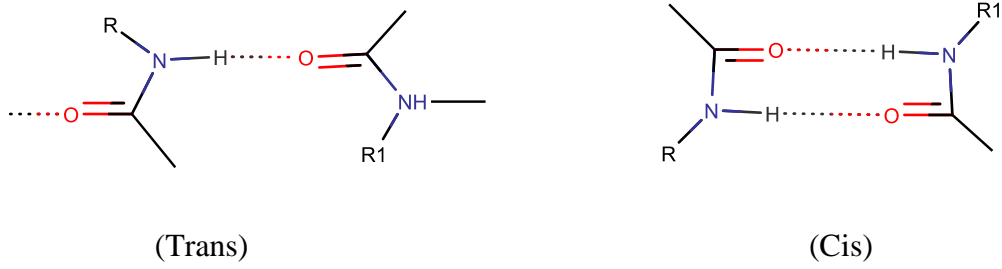
5.5.2. IR Verileri

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ilkel maddesi olan adamantan halkası taşıyan spiroiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin eldesinde ilkel madde olarak kullanılan adamantan 1-karboksilik asid hidrazid (**3**) ' in KBr içinde alınan IR spektrumunda N-H grubuna bağlı izlenmesi beklenen 3550-3420 cm⁻¹'de N-H asimetric ve 3450-3320 cm⁻¹ 'de simetric gerilme bandlarının ¹⁴⁹, 3332 cm⁻¹, 3275 cm⁻¹'de gözlenmesi molekülün büyük oranda hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir.

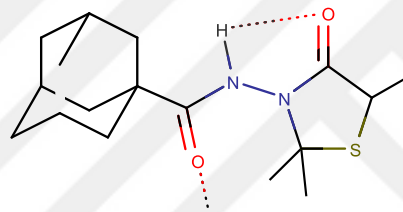
Literatür verilerine göre, katı fazda 1680-1630 cm⁻¹'de izlenmesi beklenen sekonder amid grubuna bağlı C=O gerilme bandı spektrumda 1616 cm⁻¹'de görülmektedir. Hidrazid C=O bandının ise oldukça düşük frekans değerinde görülmesi bu fonksiyonel grubun terminal azotunda bulunan ortaklanmamış elektron çiftinin delokalizasyonu sonucunda C=O bağındaki polarizasyona katkıda bulunması ve C=O bağıнын tek bağı karakterini artırması olduğu düşünülebilir ¹⁴⁹.

2015 yılında Khan ve ark. nın da yaptıkları bir çalışmada adamantan 1-karboksilik asid hidrazid'in N-H gerilme bandına ait değeri 3331 cm⁻¹ ve C=O gerilme bandına ait değeri ise 1615 cm⁻¹ olarak bildirmesi bulguları doğrular niteliktedir ¹⁵⁰.

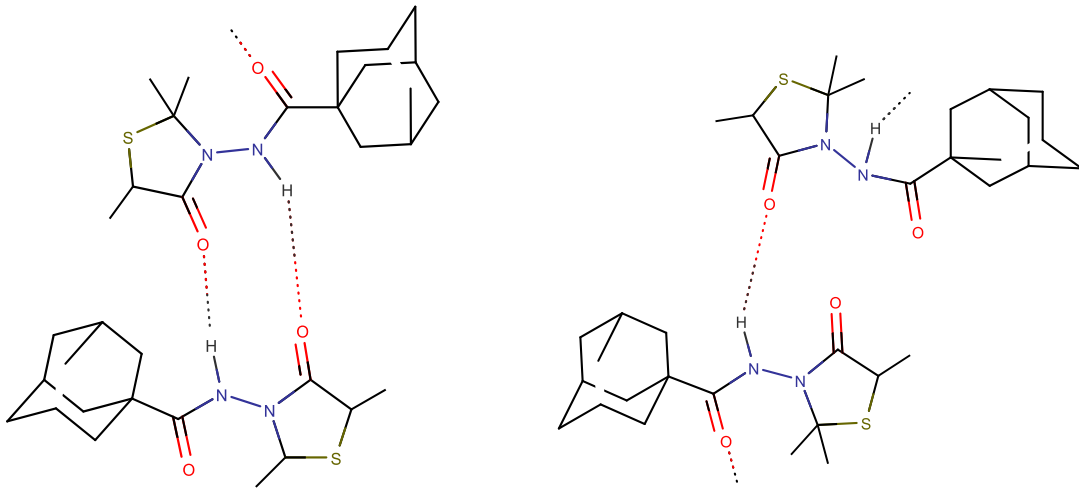
N-H gerilme titreşimine ait bandların hidrojen bağı oluşturmamış -trans ve -cis konformasyonlarına ait değerler literatürde sırasıyla 3460-3440 cm⁻¹ ve 3440-3420 cm⁻¹ 'de gözlendiği, daha derişik çözeltilerde ve katı fazdaki moleküller arası hidrojen bağı nedeniyle trans konformasyonuna ait değerlerin 3330-3270 cm⁻¹ 'de, cis konformasyondaki değerlerin ise 3180-3140 cm⁻¹ 'e kayabildiği bildirilmektedir ¹⁵¹.



Yeni oluşan spirotiyazolidinon yapısındaki (**4a-g**) bileşiklerin KBr içinde alınan IR spektrumunda sekonder amid N-H gerilme bandı **4a** numaralı bileşikte 3241 cm^{-1} , de, **4b-4g** bileşiklerinde ise $3110\text{-}3119\text{ cm}^{-1}$ aralığında tek band olarak gözlenmektedir. Bu değerler daha önceki çalışmalarda gözlenen verilerle uyumlu olup N-H grubunun da H bağı yaptığını düşündürmektedir^{50,87,152}.



Molekül içi Hidrojen Bağı



Moleküller Arası Hidrojen Bağı

Bileşiklerdeki hidrojen bağının cinsini belirlemek amacıyla örnek olarak seçilen **4d** bileşiğinin kloroform içindeki 1 mg/ml konsantrasyondaki spektrumu alındığında ve

hem N-H hem de amid grubunun karbonil (C=O) gerilme bandlarında yüksek frekansa kayma tespit edilmiştir.

Bileşik	N-H g.b	C=O g.b
	katı / (CHCl ₃ çözeltisinde)	katı / (CHCl ₃ çözeltisinde)
4d	3117 / 3301	1667 / 1687
		1689 / 1719

Seyreltik çözeltide alınan spekturum incelendiğinde N-H ve C=O bandlarındaki değerlerde yüksek alana bir kayma olduğu bilgisi kayıtlıdır. Fakat pektrumda gözlenen bu kaymanın bağ yapmamış N-H ve C=O gerilme titreşim bölgesine kadar gelmediği görülmektedir. N-H ve C=O bandlarında beklenenden az miktarda bir kaymanın olması, bazı hidrojen bağlarının açılırken, molekül içi yeni hidrojen bağlarının oluştuğunu düşündürmektedir.

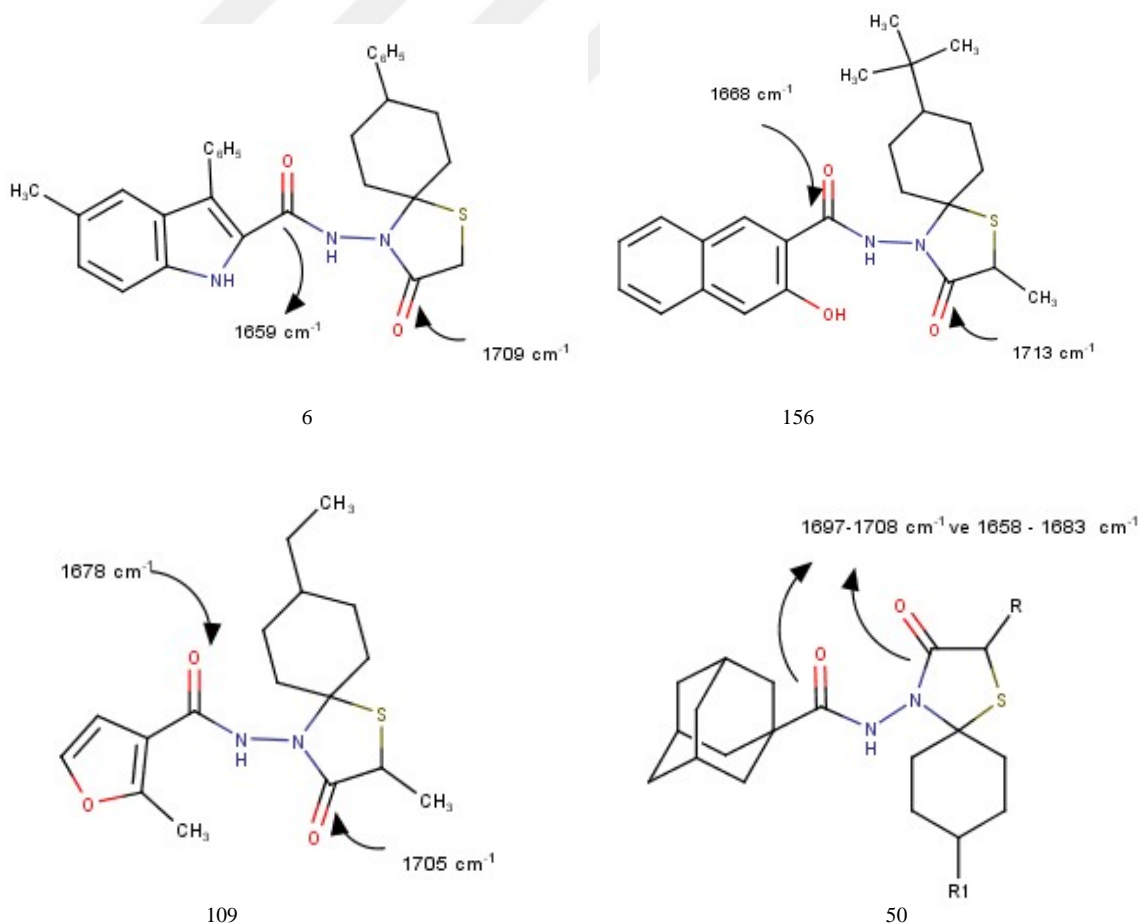
Karboksilik asid grubuna ait serbest O-H gerilme titreşimi polar olmayan çözücüler içindeki çok seyreltilmiş çözeltilerde ya da buhar fazında 3520 cm⁻¹'de gözlenmektedir. Bu durumda bile iki molekül arasında hidrojen bağı oluşturmuş bir dimer yapı monomer ile karışım halinde bulunur. Karboksilli asidler, karbon tetraklorürde (CCl₄) 0,01 M' dan daha derişik çözeltilerde ya da katı dimer şeklinde olup 3300-2500 cm⁻¹'de alanında çok geniş bir band verirler¹⁵³. Bu sebepten dolayı **4a-g** bileşiklerinin IR spektrumunda karboksilik asit grubu O-H gerilme titreşimine ait kesin bir değerlendirme yapılamamıştır.

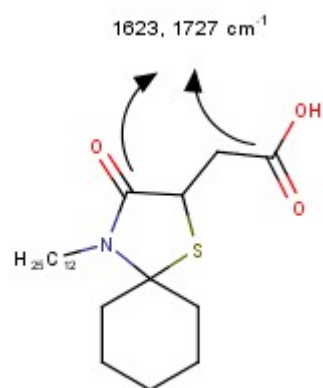
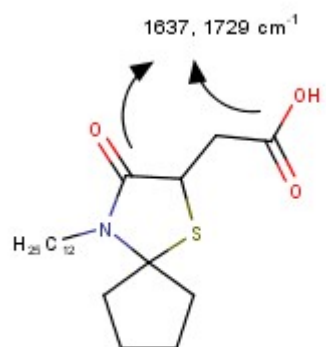
4a-g yapılarının oluştuğunu kanıtlamada önemli olan bir bulgu da tiyazolidinon halkası C=O gerilme titreşimleridir.

Sekonder amidlerin C=O gerilme bandı titreşimleri nedeniyle verdikleri band (Amid I bandı) katı fazda 1650 cm⁻¹, seyreltik çözeltide 1690 cm⁻¹' lere kadar çıktığı bilinmektedir¹⁵¹. Tüm bileşiklerinde sekonder amid C=O gerilme bandı (Amid I) bandı literatür verilerine uygun olarak 1663 – 1668 cm⁻¹ aralığında izlenmektedir^{6,50,109,154-}

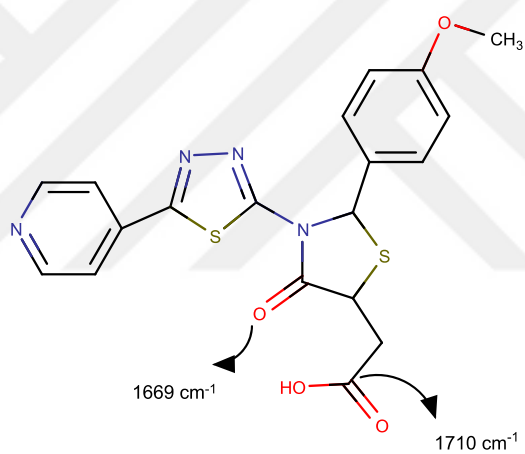
Bileşiklere ait yapı aydınlatılmasında elde edilecek diğer bir önemli band olan tiyazolidon halkası C=O gerilme bandına ait değer literatür çalışmalarında belirtildiği üzere 1690-1750 cm^{-1} bölgesinde gözlenen değerler ile uyumlu olarak, **4a-g** bileşiklerinde 1689 – 1697 cm^{-1} aralığında izlenmiştir ^{6,50,98,109,156,157}.

4a-g bileşiklerinde gözlenmesi beklenen karboksilik asid grubuna ait C=O gerilme bandı dimer durumundaki bir asid karbonilinin (1720 - 1706 cm^{-1}), sekonder amid C=O gerilme bandına göre daha yüksek değerlerde görüldüğü (1650 – 1700 cm^{-1}) bilgisine dayanarak 1705-1707 cm^{-1} 'de gözlenen bandın karboksilik asid C=O gerilme titreşiminden kaynaklandığı düşünülmüştür ¹⁵³. **4f** ve **4g** Bileşiklerinde karboksilli asid grubuna ait C=O gerilme bandı dimer durumundaki bir asid karbonilinin (1720 - 1706 cm^{-1}) gözlenmesinin nedeni karboksilik asid grubuna ait C=O gerilme bandının moleküldeki C=O grubunun intramoleküler bir hidrojen bağı yapması durumunda 1680-1650 cm^{-1} ' de görülebileceği bilgisine dayandırılmıştır ¹⁵¹. Aşağıda literatürde yapılan benzer çalışmalara ait maddelerin karbonil gerilme bandı değerleri verilmiştir.

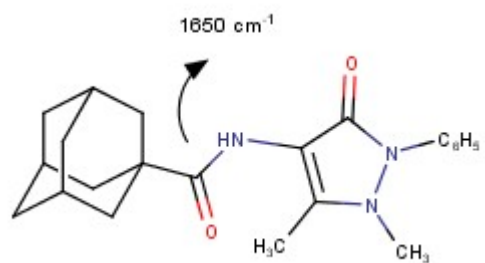




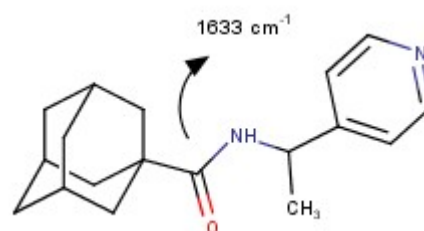
98



158



154



157

Siklik olmayan sekonder amidlerde N-H eğilme ve C-N gerilme titreşiminden oluşan (amid II bandı)nın katı fazda $1570 - 1515 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözleendiği, aynı nedene bağlı olarak oluşan amid III bandının ise orta şiddette olup 1250 cm^{-1} 'de gözleendiği¹⁵³ bilgisine dayanarak **4a-g** bileşiklerinin $1519 - 1522 \text{ cm}^{-1}$ gözlenen band amid II, $1238-1249 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen band ise amid III olarak değerlendirilmiştir.

Adamantan halkasına ait C-H asimetrik ve simetrik gerilme bandları ise sırasıyla $2902-2908 \text{ cm}^{-1}$ 'de, $2848-2852 \text{ cm}^{-1}$ 'de izlenmektedir.

Elementel analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde tüm bileşiklerin saflaştırma aşamalarında 1 mol su tuttuğu bildirilmiştir. Bu bileşiklerin IR spekturumları incelendiğinde de literatür verileri ile uyumlu olarak karakteristik O-H gerilme bandı $3465-3543 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir¹⁵¹.

3, 4a-g maddelerine ait IR bulguları toplu olarak Tablo 5-3' de gösterilmiştir.

Tablo 5-3: Adamantan halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin (4a-g) IR verileri

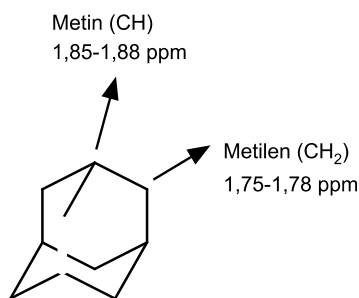
Band	3(cm^{-1})	4a (cm^{-1})	4b (cm^{-1})	4c (cm^{-1})	4d (cm^{-1})	4e (cm^{-1})	4f (cm^{-1})	4g (cm^{-1})
O-H* / N-H g.b.	3332, 3275	3543/ 3241	3465/ 3115	3489/ 3118	3481/ 3117	3482/ 3110	3496/ 3119	3489/ 3111
Alifatik C-H g.b. (asim. ve sim.)	2908 2848	2907 2851	2905 2851	2904 2851	2902 2852	2908 2849	2907 2848	2908 2849
Karboksilik asit C=O g.b	1616	1705	1707	1705	1705	1705	-	-
Tiyazolidinon C=O g.b	-	1694	1690	1689	1689	1690	1695	1697
Amid C=O g.b	-	1668	1666	1664	1667	1667	1663	1667

Amid II bandı N-H e.b	1521	-	1520	1515	1519	1519	1522	1522
Alif. C-H e.b	1456 1367	1454 1368	1446 1369	1452 1368	1443 1367	1442 1367	1443 1367	1442 1367
Amid III N-H e.b ve C-N g.b	-	1246	1249	1238	1245	1242	1240	1242

* 4a-g maddelerinin kristal suyu O-H gerilme bandı.

5.5.3. ¹H- NMR Verileri

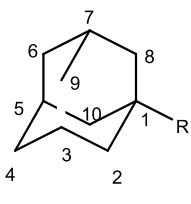
Adamantan halkası son derece rijit bir yapı olup, visinal protonlar aralarındaki dihedral açı 54° - 60° olacak şekilde tetrahedral bir yapı göstermektedir. Nonsüstitüe adamantan yapısının CDCl_3 içinde alınan ¹H-NMR (60 MHz) spektrumunda literatür bulgularına göre metin (CH) protonları için gözlenen kimyasal kayma değerleri δ 1,85-1,88 ppm aralığında triplet, metilen (CH₂) protonları için ise δ 1,75-1,78 ppm aralığında dublet olarak gözlenmektedir¹⁵⁹. Metin (CH) ve metilen (CH₂) protonlarına ait visinal etkileşim sabiti ise 1,70-3,30 (\pm 0,05) Hz aralığındadır. Bu değer, Karplus eşitliğinde dihedral açının 54° - 60° olduğunda gözlenen değere karşılık gelmektedir¹⁶⁰. Solvent değişimi ¹H-NMR spektrumunda molekülün farklı kısımlarındaki protonların rezonans konumlarında değişime sebep olurken, nonpolar bir molekül olan adamantan halkasında gözlenen kimyasal kayma değerleri solvante bağlı böyle bir değişimden etkilenmez. Literatür bulgularına göre, adamantan halkasının benzen, piridin, nitrobenzen içinde alınan spektrumlarında çok az miktarda kimyasal kayma gözlenmiştir¹⁶¹.



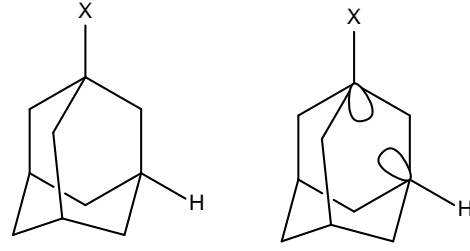
Yapısında adamantan artığı taşıyan çalışmalarda adamantan halkasındaki ^1H -NMR spektrumlarında tüm protonların tek tek kapsamlı yorumuyla ilgili bilgi kısıtlıdır. Adamantan halkasında bulunan sübstitüentin cinsine ve konumuna bağlı olarak adamantan halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri farklılık göstermekte olup halkaya ait pikler δ 1,62-2,31 ppm aralığında gözlenmektedir ^{16,29,32,36,129,133}.

Literatürde, 1-metil adamantan yapısının CCl_4 içinde alınan ^1H -NMR (60 MHz) spektrumunda, köprübaşı protonlarının ($\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$) en uzakta ve yaygın singlet görüntüsünde bir pik olarak görüldüğü ve bu karbonlara ait hidrojenlerin (γ) integral değerinin diğer protonlara ait değerlerin (δ ve β) yarısı kadar olduğu belirtilmiştir. Halkadaki C_2 , C_8 , C_{10} konumlarında yer alan β protonları $J=1-3$ Hz olan bir dublet vermektedir. C_4 , C_6 , C_9 konumlarında yer alan δ protonları ise adamantan halkasında sübstitüentin bağlı olduğu konuma göre uzakta yer alan protonlar olup köprübaşındaki protonlarla AB bölünmeye uğrarlar.

Literatürde, 1-kloro adamantanın CCl_4 içinde alınan ^1H -NMR (60 MHz) spektrumunda γ ve β konumundaki protonlar en uzakta tek bir singlet olarak gözlenirken, 1-hidroksi adamantan türevinde ise δ ve β protonlar γ protonlarına göre daha yukarı alanda üst üste çakışarak tek bir singlet olarak gözlenmiştir ¹⁶¹.

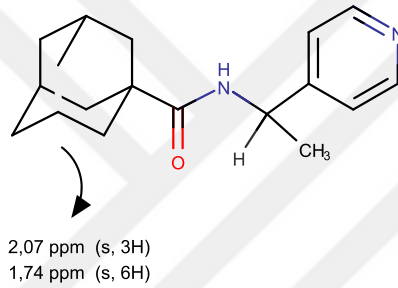
	γ Protonlar	$\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_7$
	δ Protonlar	$\text{C}_4, \text{C}_6, \text{C}_9$
	β Protonlar	$\text{C}_2, \text{C}_8, \text{C}_{10}$

Adamantan halka sisteminde 4 ve 5 bağ üzerinden ($J= 2$ Hz'den az) uzun mesafe halka etkileşimleri (W etkileşimi) mevcuttur.



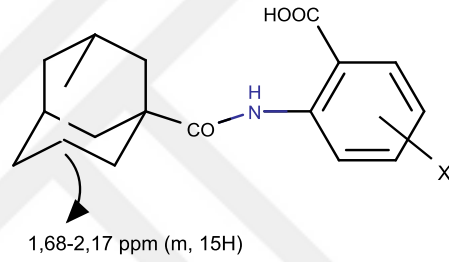
Şekil 5-2: C-X ve C-H bağlarının sp^3 orbitallerinin arka lobları çakışan adamantan sistemi

Literatür çalışmalarında sübstitüe adamantan türevlerine ait $^1\text{H-NMR}$ spekturumlarında adamantil artığına ait gözlenen kimyasal kayma değerleri farklılık göstermektedir.



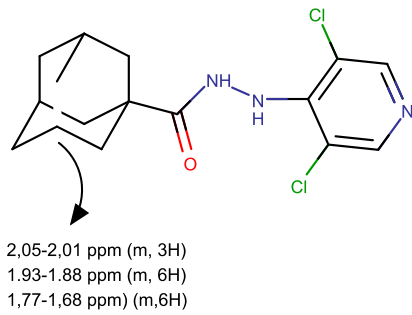
2,07 ppm (s, 3H)
1,74 ppm (s, 6H)

157



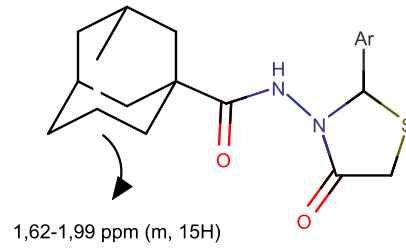
1,68-2,17 ppm (m, 15H)

38



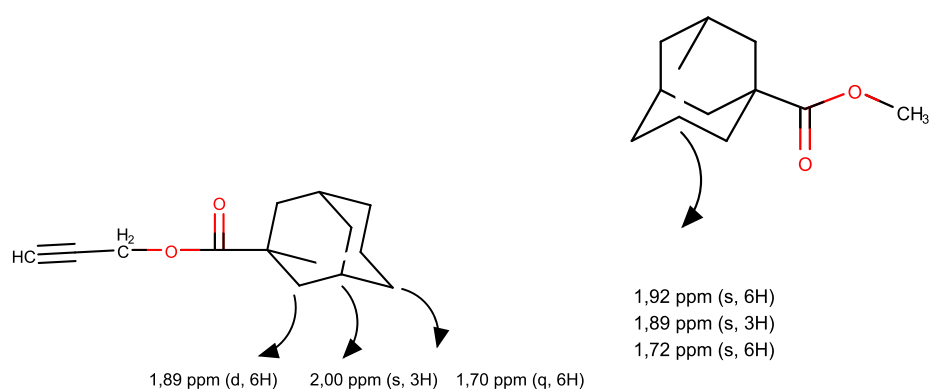
2,05-2,01 ppm (m, 3H)
1,93-1,88 ppm (m, 6H)
1,77-1,68 ppm (m, 6H)

164



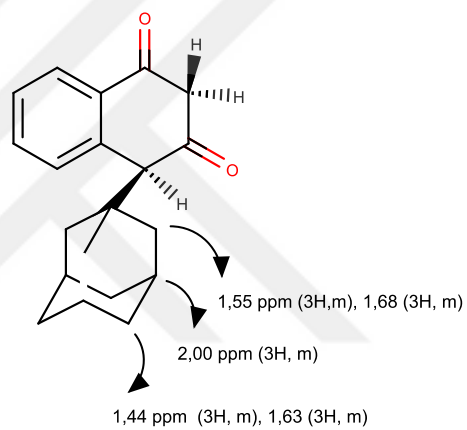
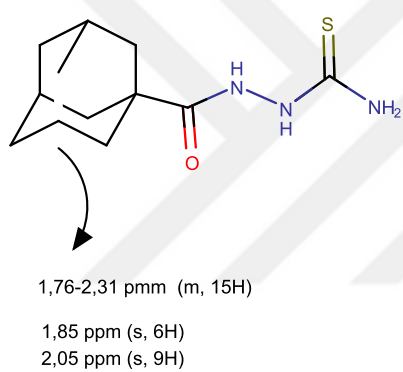
1,62-1,99 ppm (m, 15H)

49



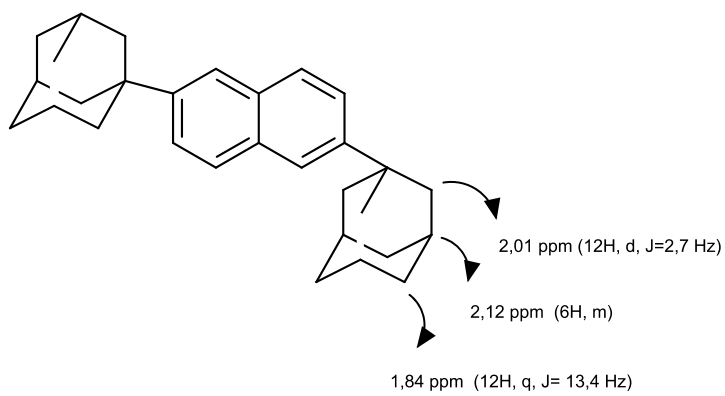
52

56



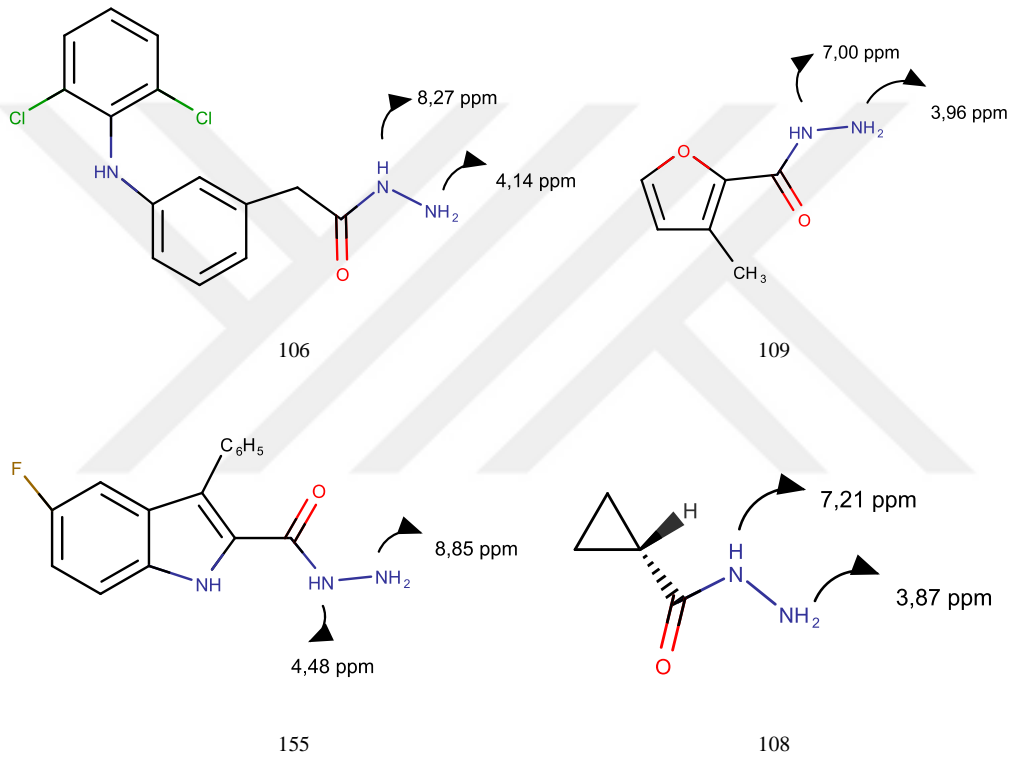
13 165

162



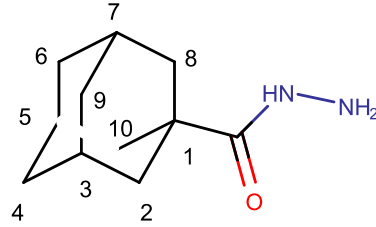
162

Tez kapsamında sentezlenen **4a-g** bileşiklerinin elde edilmesinde kullanılan adamantan-1-karboksilik asit hidrazidin (**3**) DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak, CONH protonuna ait pik δ 8,67 ppm'de 1H, NH₂ grubuna ait pik δ 4,10 ppm'de 2H integral değerinde singlet şeklinde gözlenmiştir. Hidrazid bileşiğinin (**3**) D₂O değişimli ¹H-NMR spektrumunda NH ve NH₂ protonların spektrumda gözlenmemesi, δ 8,64 ve δ 4,09 ppm'deki bu değerlerin heteroatomlar üzerinde olduğunu kanıtlamaktadır. Literatürdeki bazı hidrazid çalışmalarıyla ilgili örnekler aşağıda verilmiştir.



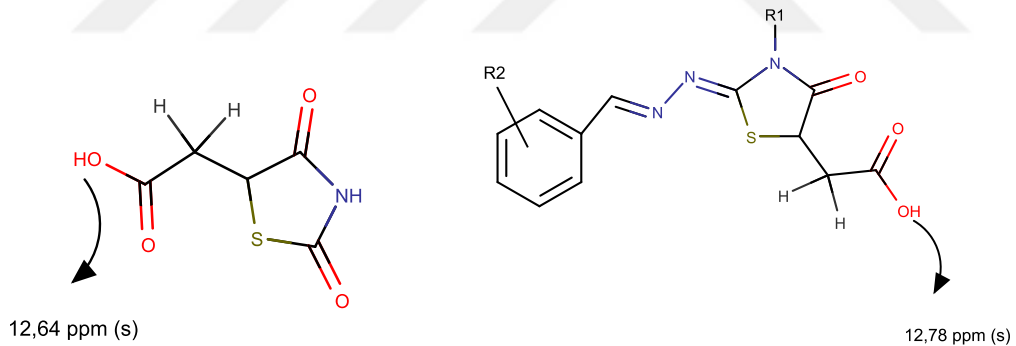
Adamantan-1-karboksilik asit hidrazidin (**3**) adamantan halkasına ait tüm protonları δ 1,63-1,94 ppm aralığında izlenmiştir. Hidrazid yapısına ait çekilen 2D HSQC spektrumunun değerlendirilmesinde literatür verilerine dayanarak 1,94 ppm'de yaygın olarak gözlenen pikin adamantil artığındaki köprübaşı metin (CH) protonlarına ait olduğu (yöntem gereği tek ve çift hidrojen taşıyan karbonlar farklı renkte lekeler olarak gözlenir. (CH, CH₃ (kırmızı), CH₂ (mavi))¹⁶⁶. Spektrumda δ 1,75 ppm'de (J=2,74 Hz) dublet olarak gözlenen kimyasal kayma değerinin adamantan halkasının C₂, C₈ ve C₁₀ konumlarına bağlı protonlara (CH₂) ait olduğu, δ 1,63 ppm'de (J= 11.71 Hz değerinde) AB bölünmesine uğrayarak 2 dublet olarak gözlenen kimyasal kayma

değerinin ise C₄, C₆ ve C₉ konumlarına bağlı protonlara (CH₂) ait olduğu değerlendirilmiştir.



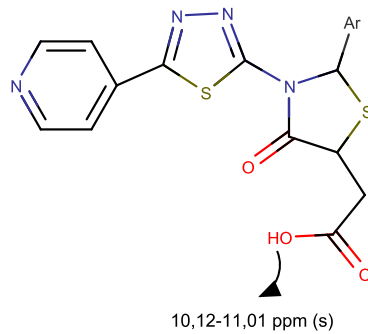
C₃-H, C₅-H, C₇-H 1,94 ppm
 C₂-H, C₈-H, C₁₀-H 1,75 ppm
 C₄-H, C₆-H, C₉-H 1,63 ppm

Yeni elde edilen 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il]asetik asit yapısındaki **4a-g** bileşiklerinin oluşumunu destekleyen en önemli bulgu, CONH grubuna ait kimyasal kayma değerinin δ 9,59-9,61 ppm aralığında gözlenmesi ve tiyomalik asid ilavesiyle yapıya katılan COOH grubuna ait kimyasal kayma değerinin ise literatür verileri ile uyumlu olarak δ 12,54-12,63 ppm'de singlet olarak izlenmesidir.

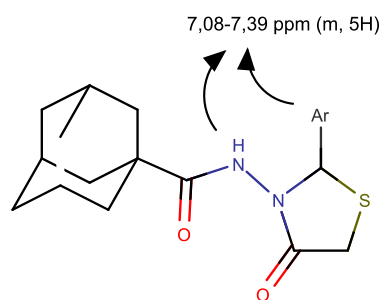


167

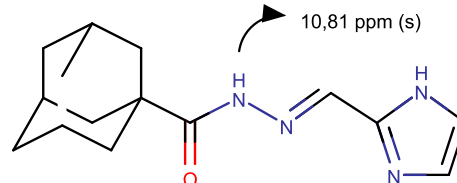
168



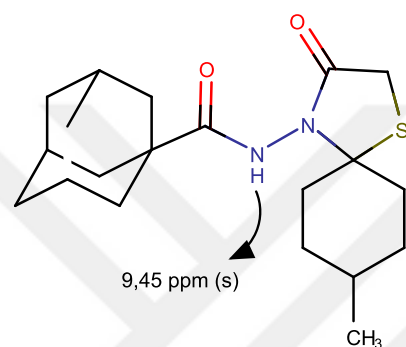
158



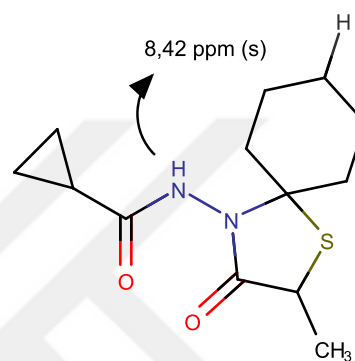
49



51



50

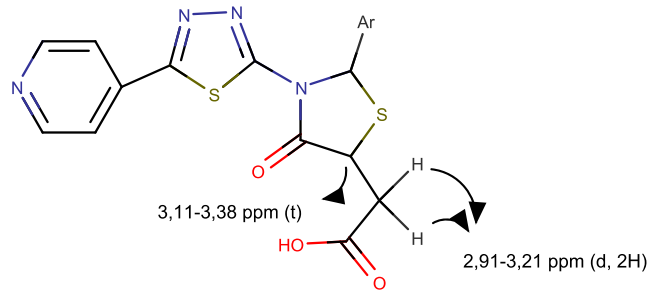
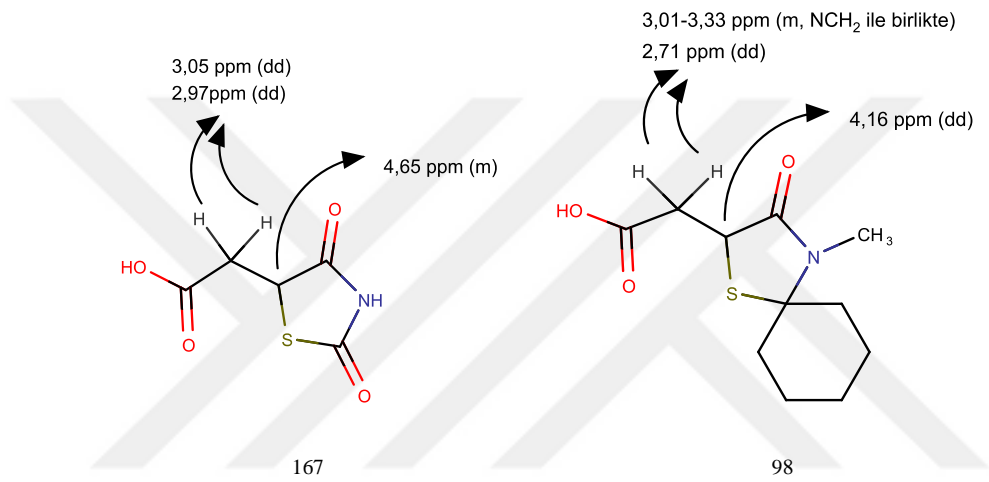


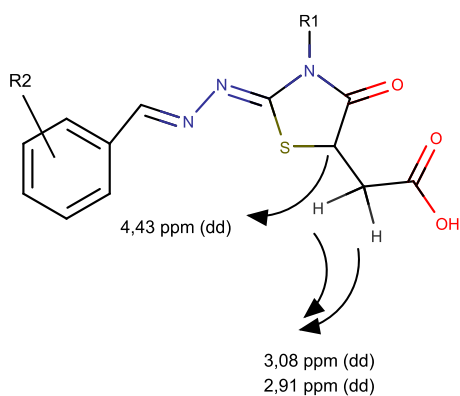
108

Aynı karbon atomuna bağlı hidrojenlerin eşleşmesi (geminal etkileşme) genellikle karbon bağlarının serbest dönmesinin engellendiği doymamış yapılarda ve rijid siklik sistemlerde gözlenmektedir. Yapıda metilen grubuna komşu asimetric (kiral) bir merkez olması durumunda metilen protonlarının kimyasal kaymaları eşdeğer olmayabilir. Diastereotropik protonlar adı verilen bu protonlar etkileşerek NMR spektrumunda AB sistemi vermektedir^{149,169}.

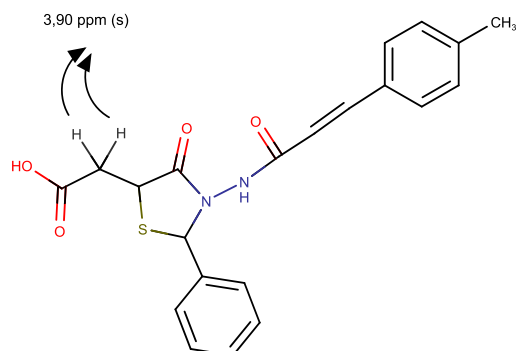
4a-g bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında ortak olarak bulunan -COOH grubuna komşu metilen grubuna ait AB bölünmesi gösterdiği düşünülen CH₂ protonlarında (Ha ve Hb) geminal etkileşme sonucu oluşan dubletler, tiyazolidinon halkasında C₃-H protonu ile etkileşerek tekrar dublete yarılmakta ve bu protona ait sinyaller dd olarak δ 3,01-3,05 ppm (1H) ve δ 2,41-2,55 ppm'de olmak üzere iki ayrı bölgede kimyasal kayma göstermektedir. **4e** bileşiğinde δ 2,46 ppm'de dubletin dubleti (J= 10.50 Hz, 6.35 Hz) olarak gözlemleyebildiğimiz pik, diğer bileşiklerde DMSO-d₆ solvent pikiyle beraber δ 2,41-2,55 ppm aralığında multipler olarak izlenmiştir.

Ha ve Hb protonlarının birbiriyle etkileşmesinden oluşan geminal etkileşme sabiti 3,70 – 3,95 Hz aralığındadır. Literatüre bakıldığında $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ 'ye ait protonlar benzer kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir. 2006 yılında Zimenkovski; 2005 yılında Tenório ve Srivastava çalışmalarında benzer bileşiklerdeki dubletin dubleti olarak gördükleri bu protonlar, 2013 yılında Chatrabhuji tarafından singlet olarak gözlenmiştir^{98,167,168,170}. 4a-g maddelerinin $\text{C}_2\text{-H}$ konumuna bağlı hidrojeninin kimyasal kayma değeri δ 3,99-4,06 ppm'de dubletin dubleti ($J_1= 10,43\text{-}10,51$ Hz, $J_2= 3,82\text{-}3,99$ Hz) olarak kaydedilmiştir.





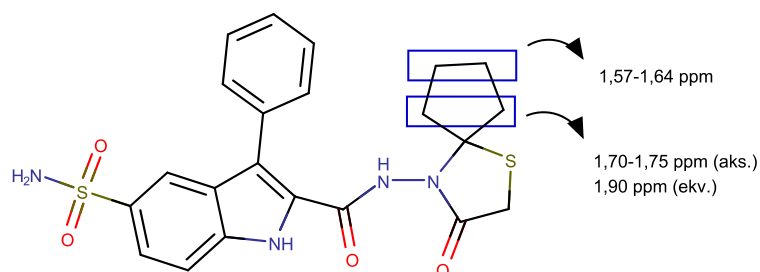
168



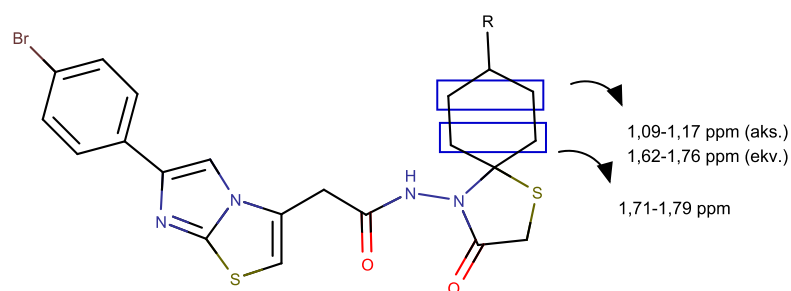
170

4a-g bileşiklerinde adamantan halkasında C_2 , C_8 , C_{10} karbonlarına ait protonlar δ 1,84-1,85 ppm' de 6H değerinde dublet ve C_4 , C_6 , C_9 karbonlarına ait protonlar da δ 1,60-1,80 ppm aralığında sikhopentanon/sikloheksanon halkasıyla beraber multiyet olarak gözlenmiştir.

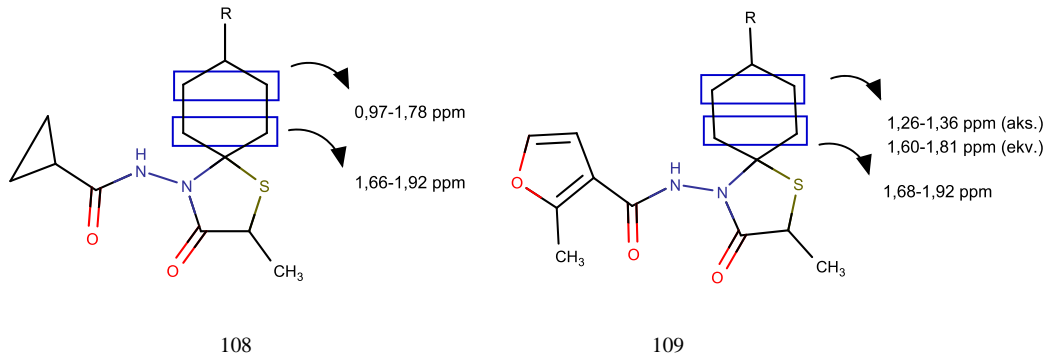
Ortak protonların dışında bileşiklerin yapısında bulunan spirotiyazolidinon halka sisteminde mevcut siklopentil veya nonosübstitüe/sübstitüe sikloheksil halkasındaki hidrojenleri değerlendirmek için literatür verilerinden yararlanılmıştır^{108,109,171,172}.



171

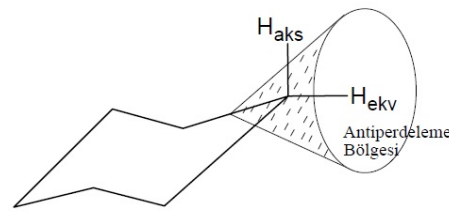


172



4a bileşiginde siklopentan artığına ait metilen protonları δ 1,57-1,63 ppm'de (4H), δ 1,63-1,78 ppm aralığında adamantil C_4' -H / C_6' -H / C_9' -H protonları ile birlikte (8H) ve δ 2,06-2,28 ppm (2H) multiyet olarak gözlenmiştir. Sikloalkanlarda ekvatoryal protonların daha az gölgelendiği bilgisine dayanarak son absorpsiyonun 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan halkası 6, 9 konumlarındaki ekvatoryal hidrojenlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Sikloheksan yapısını içeren bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına bakıldığında, sikloheksan yapısındaki karbon-karbon tek bağlarının oluşturduğu anizotropi etkiden dolayı sikloheksanın yapısındaki ekvatoryal ve aksiyal protonların aynı karbon üzerindeki yerleşimleri nedeniyle ekvatoryal protonlar daha aşağı alanda olmak üzere ayrı ayrı rezonansa gelebilir. Pikler arasında gözlenen 0,5 ppm farkın ekvatoryal protonların, karbon-karbon tek bağlarının oluşturduğu antiperdeleme bölgesinde yer almasından kaynaklanmaktadır ¹⁶⁹.



Şekil 5-3: Sikloheksanda karbon-karbon bağlarının oluşturduğu anizotropi

Sikloheksanın sandalye konformasyonu en düşük enerjili konformasyondur. Sikloheksana bağlanan süstitüent ekvatoryal konumda olduğu zaman, konfomerin enerjisi en azdır. Büyük hacimli gruplarda ekvatoryal, aksiyel konfomerler arasındaki

enerji farkı daha da büyüür. Bu sebepten dolayı büyük hacimli gruplar ekvatoryal konumda olmayı tercih etmektedir¹⁷³.

Sandalye konformasyonunda bir sikloheksan yapısında geminal etkileşme sabiti 2JAB yaklaşık 12-15 Hz, visinal 3JBX (aksiyal-aksiyal) 5-10 Hz ve 3JAX (aksiyal-ekvatoryal) 2-3 Hz civarındadır¹⁵¹.

Bu bilgilere dayanarak, **4b** bileşiğinde 8 konumundaki aksiyal hidrojen, 0,98-1,05 ppm' de geminal ve aksiyel-aksiyel etkileşimden dolayı yaygın quarted (1H), ekvatoryal hidrojen ise, 1,53 ppm' de geminal etkileşimden dolayı J= 12,69 Hz dublet (1H) olarak izlenmiştir. Spirotiyazolidinon C_{7/9}-H aksiyal protonları, δ 1,32-1,43 ppm' de multipllet (2H), C_{7/9}-H ekvatoryal protonları C_{6/10}-H protonları ve adamantil C₄'-H/C₆'-H/C₉'-H ile birlikte δ 1,60-1,78 ppm'de multipllet (12H) olarak izlenmiştir.

4c bileşiğine ait spektrumda CH₃ hidrojenleri δ 0,85 ppm'de triplet (3H) olarak izlenirken, spiroiyazolidinon C_{7/9}-H aksiyel ve C₈-H protonları δ 1,01-1,28 ppm'de multipllet (3H), δ 1,61-1,80 ppm'de C_{7/9}-H ekvatoryal protonları C_{6/10}-H protonları ve adamantil C₄'-H/C₆'-H/C₉'-H ile birlikte multipllet (12H) olarak izlenmiştir.

4d bileşiğinde etil grubu -CH₂CH₃ hidrojenleri δ 0,84 ppm'de J= 7,44 Hz değerinde triplet (3H) olarak izlenirken, -CH₂CH₃ grubu hidrojenleri δ 1,13-1,28 ppm'de multipllet (2H), spiroiyazolidinon C_{7/9}-H aksiyel ve C₈-H protonları δ 0,96-1,13 ppm'de multipllet (3H), δ 1,62-1,80 ppm'de C_{7/9}-H ekvatoryal protonları C_{6/10}-H protonları ve adamantil C₄'-H/C₆'-H/C₉'-H ile birlikte multipllet (12H) olarak izlenmiştir.

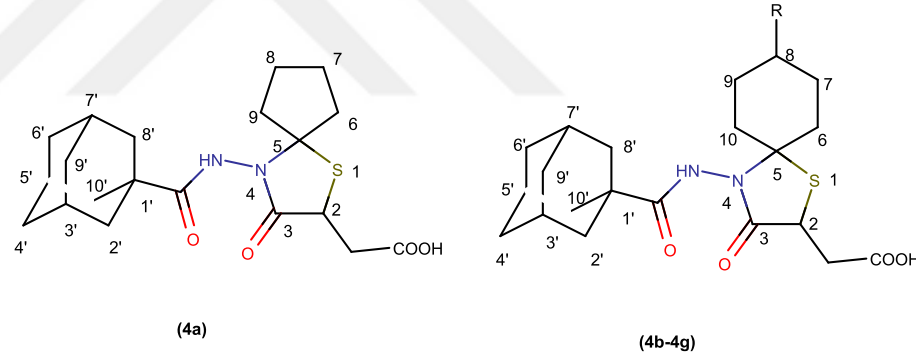
4e bileşiğinde propil grubu CH₂CH₂CH₃ hidrojenleri δ 0,85 ppm'de J= 7,32 Hz'de triplet (3H) olarak izlenirken, CH₂CH₂CH₃ hidrojenleri, spiroiyazolidinon C_{7/9}-H aksiyel ve C₈-H hidrojenleri ile birlikte δ 0,97-1,17 ppm'de multipllet (5H), CH₂CH₂CH₃ hidrojenleri ise δ 1,19-1,31 ppm'de multipllet (2H) olarak izlenmiştir. δ 1,60-1,81 ppm'de C_{7/9}-H ekvatoryal protonları C_{6/10}-H protonları ve adamantil C₄'-H/C₆'-H/C₉'-H ile birlikte multipllet (12H) olarak izlenmiştir.

4f Bileşiğinde *ter*-butil grubuna ait hidrojenler δ 0,83 ppm'de singlet (9H) olarak izlenirken, spiroiyazolidinon C₈-H aksiyel hidrojen δ 0,85-0,96 ppm'de multipllet (1H), C_{7/9}-H aksiyel hidrojen multipllet (2H), δ 1,61-1,80 ppm aralığında spiroiyazolidinon

$C_{7/9}$ -H ekvatoryal protonları, $C_{6/10}$ -H protonları ve adamantil C_4' -H/ C_6' -H/ C_9' -H ile birlikte multipler (12H) olarak izlenmiştir.

4g bileşğinde, 8 konumundaki fenil halkasının C_3 -H, C_5 -H protonları ve C_4 -H protonu ile birlikte δ 7,15-7,31 ppm' de multipler gözlenirken C_2 -H, C_6 -H protonları δ 7,21-7,30 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. 8 konumundaki fenilin sikloheksan halkası üzerinde elektron çekici indüktif etkiye sahip olmasından dolayı kimyasal kayma değerleri diğer bileşiklere göre daha yüksektir. δ 1,54-1,74 ppm aralığında (9H) spiroyazolidinon C_8 -H aksiyal, $C_{7/9}$ -H aksiyal, $C_{6/10}$ -H protonları ve adamantil C_4' -H/ C_6' -H/ C_9' -H; δ 1,77-1,94 ppm aralığında spiroyazolidinon $C_{7/9}$ -H ekvatoryal protonları, $C_{6/10}$ -H protonları ve adamantil C_2' -H/ C_8' -H/ C_{10}' -H ile birlikte multipler (12H) olarak izlenmiştir.

Tablo 5-4: Adamantan halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin (4a-g) ¹H-NMR verileri



Bileşik	R	-CH ₂ -COOH (Ha/Hb)	C ₂ -H	CONH	COOH
4a	H	3,01(1H, dd, J ₁ = 16,86; 3,95 Hz; 2,49 (5H, m DMSO-d ₆ ile)	4,05 (1H, dd, J=10,41; 3,97 Hz)	9,59 (1H, s)	12,56 (1H, s)
4b	H	3,01(1H, dd, J ₁ = 16,88; 3,79 Hz; 2,46 (5H, m DMSO-d ₆ ile)	3,99 (1H, dd, J=10,43; 3,88 Hz)	9,59 (1H, s)	12,60 (1H, s)
4c	CH ₃	3,01(1H, dd, J ₁ = 16,88; 3,79 Hz; 2,45 (5H, m DMSO-d ₆ ile)	3,99 (1H, dd, J=10,49; 3,85 Hz)	9,59 (1H, s)	12,60 (1H, s)

4d	C₂H₅	3,01 (1H, dd, J= 16,88; 3,79 Hz); 2,45(5H, m DMSO-d ₆ ile)	3,99 (1H, dd, J=10,49; 3,85 Hz)	9,59 (1H, s)	12,57 (1H, s)
4e	C₃H₇	3,01 (1H, dd, J= 16,86; 3,74Hz); 2,46 (1H, dd, J= 10,50, 6,35 Hz)	3,99(1H, dd, J=10,49; 3,85 Hz)	9,59 (1H, s)	12,61 (1H, s)
4f	C(CH₃)₃	3,01 (1H, dd, J= 16,89; 3,70 Hz); 2,46 (5H, m DMSO-d ₆ ile)	3,99(1H, dd, J=10,50; 3,99 Hz)	9,59 (1H, s)	12,54 (1H, s)
4g	C₆H₅	3,05 (1H, dd, J=16,88, 3,72 Hz) 2,41-2,55 (5H, m DMSO-d ₆ ile)	4,06(1H, dd, J=10,51; 3,82 Hz)	9,67 (1H, s)	12,63 (1H, s)

Tablo 5-5: Adamantan halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin (4a-g) ¹H-NMR verileri (Devamı)

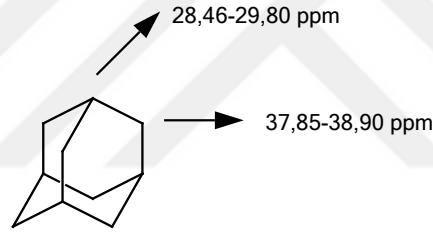
		Adamantan halkası			
		Spirotiyazolidinon halkası			
Bileşik	R	Alifatik sübst. ve sty. C ₇ -H, C ₉ -H (aks.), C ₈ -H	C ₄ -H, C ₆ -H, C ₉ -H ve sty. C ₆ -H, C ₁₀ -H, C ₇ -H, C ₉ -H (ekv.)	C ₂ -H, C ₈ -H, C ₁₀ -H	C ₃ -H, C ₅ -H, C ₇ -H
4a	H	1,57-1,63 (4H, m, C ₇ -H, C ₈ -H), 1,63-1,78 (8H, m, C ₆ -9- aks.-H, adm. C ₄ , C ₆ , C ₉ ' ile), 2,06-2,28 (m, 2H, C ₆ -C ₉ - ekv.-H)		1,84 (6H, d, 2,65 Hz)	1,98 (3H, yaygın s)
4b	H	0,98-1,05 (1H, yaygın q, C ₈ -aks.-H), 1,32-1,43(2H, m, C ₇ -9-aks.-H) 1,53 (1H, d, J=12,69 Hz, C ₈ -ekv.-H),	1,60-1,78 (12H, m)	1,85 (6H, d, 2,44 Hz)	1,98 (3H, yaygın s)
4c	CH ₃	0,85 (3H, t, J=6,32 Hz, -CH ₃ ,) 1,01-1,28 (3H, m, C ₇ -H, C ₉ -aks.-H, C ₈ -H)	1,61-1,80 (12H, m)	1,85 (6H, d, 2,43 Hz)	1,98 (3H, yaygın s)
4d	C ₂ H ₅	0,84 (3H, t, J= 7,44 Hz, -CH ₂ CH ₃) 0,96-1,13 (3H, m, C ₇ -H, C ₉ -aks.-H, C ₈ -H) 1,13-1,28 (2H, m, - CH ₂ CH ₃),	1,62-1,80 (12H, m)	1,85 (6H, d, 2,38 Hz)	1,98 (3H, yaygın s)

4e	C₃H₇	0,85 (3H, t, J= 7,32 Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,) 0,97-1,17 (5H, m, -CH ₂ CH ₂ CH ₃ ve C ₇ -H, C ₉ -aks.-H, C ₈ -H), 1,19-1,31 (2H, m, CH ₂ CH ₂ CH ₃),	1,60-1,81 (12H, m)	1,85 (6H, d, 2,31 Hz)	1,98 (3H, yaygın s)
4f	C(CH₃)₃	0,83 (9H, s, -C(CH ₃) ₃) 0,85-0,96 (1H, m, C ₈ -aks-H), 1,08-1,26 (2H, m, C ₇₋₉ -aks.-H.)	1,61-1,80 (12H, m)	1,85 (6H, d, 2,09 Hz)	1,98 (3H, yaygın s)
4g	C₆H₅	1,54-1,74 (9H, m, ad.C ₄ '-H, C ₆ '-H, C ₉ '-H; sty. C ₇ -H, C ₉ -H (aks.), C ₈ -H (aks.)) 1,77-1,94 (12H, m, ad.C ₂ '-H, C ₈ '-H, C ₁₀ '-H; sty.C ₆ -H, C ₁₀ -H, C ₇ -H, C ₉ -H (ekv.))			2,01 (3H, yaygın s)

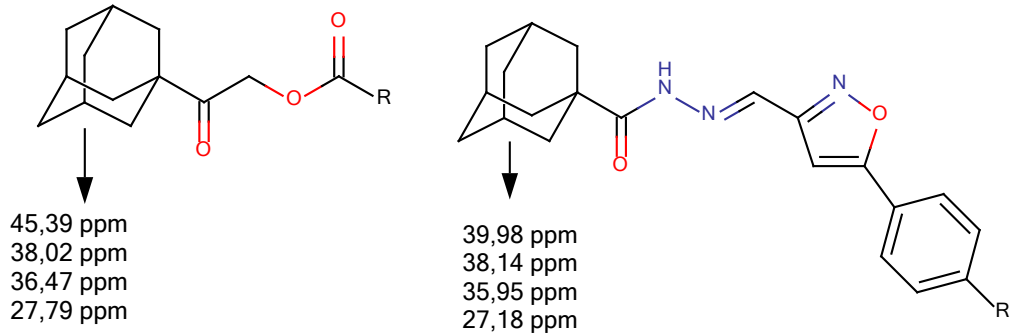
5.5.4. ¹³C-NMR ve HSQC Verileri

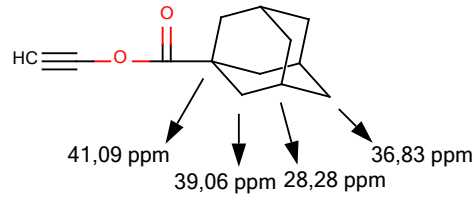
Adamantan halkası taşıyan spirotizolidinon türevi **4a-g** bileşiklerinin ¹H-NMR verilerini desteklemek amacıyla ¹³C-NMR (proton decoupled) spektrumları alınarak karbonlara ait kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Adamantan-1-karbohidrazid (**3**) ve örnek olarak seçilen **4c** bileşiğinde karbon ve hidrojen arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla 2D-HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) deney verilerinden ve örnek olarak seçilen **4b** bileşiğinde quaterner, -CH ve -CH₂ karbonlarının ayırımını gözlemleyebilmek için ¹³C (DEPT) NMR deney verilerinden yararlanılmıştır.

Literatür verilerine göre ¹³C-NMR spekturumunda, adamantan halkasında bulunan metin (CH) ve metilen (CH₂) karbon atomlarına ait gözlenen kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ 28,46-29,80 ppm ve δ 37,85-38,90 ppm aralığındadır^{159,174,175}.



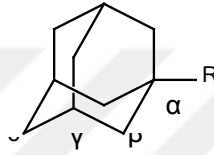
Literatür çalışmalarında adamantan halkasına bağlı olan sübstitüentin konumuna bağlı olarak kimyasal kayma değerleri farklılık göstermektedir^{51,52,55}.





52

Adamantan halkasının 1 konumunda süstitüent içeren bileşiklerde karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri süstitüentin yapısına da bağlı olarak farklılık göstermektedir^{174,175}.



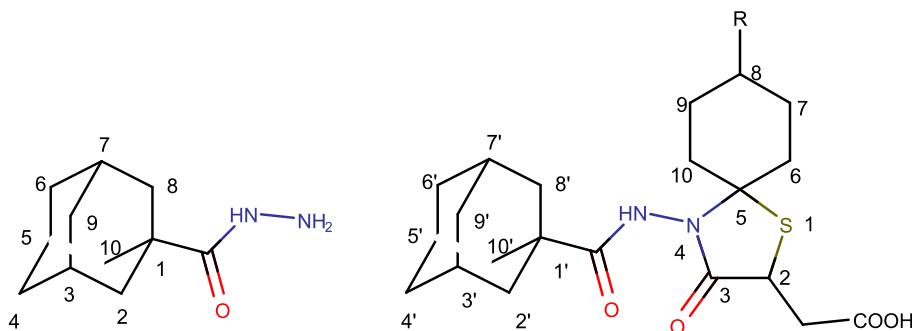
Tablo 5-6: 1-Süstitüe Adamantan Yapısındaki Literatürdeki ¹³C Kimyasal Kayma Değerleri ve Substituent Etkisi

Süstitüe -X	Karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri				Süstitüent etkisi (ppm)				Referans
	α	β	γ	δ	α	β	γ	δ	
-H	28,6	38,0	28,6	38,0	0	0	0	0	174
	28,75	38,24	28,24	38,75	0	0	0	0	175
-CH ₃	29,9	44,6	28,9	36,9	1,3	6,6	0,3	-1,1	174
	30,30	45,16	29,30	37,43	1,55	6,92	0,55	-0,81	175
-CN	30,42	40,43	27,65	36,32	1,67	2,19	-1,10	-1,92	175
-NH ₂	47,4	46,9	30,1	36,8	18,8	8,9	1,5	-1,2	174
	47,57	47,09	30,31	36,99	18,82	8,85	1,56	-1,25	175

-OH	67,5	45,8	30,9	36,5	38,9	7,8	2,3	-1,5	174
	67,80	46,07	31,18	36,81	39,05	7,83	2,43	-1,43	175
-Br	64,3	49,5	32,5	35,9	35,7	11,5	3,9	-2,1	174
	64,42	49,71	32,85	36,17	35,67	11,47	4,10	-2,07	175
-Cl	67,2	48,0	31,7	35,9	38,6	10,0	3,1	-2,1	174
	67,25	48,19	32,02	36,22	38,50	9,95	3,27	-2,02	175
-F	90,1	43,1	31,8	36,4	61,5	5,1	3,2	-1,6	174
	90,79	43,37	31,82	36,55	62,04	5,13	3,07	-1,69	175
-I	48,30	52,75	33,30	36,23	19,55	14,51	4,55	-2,01	175
-NH ₃ ⁺	52,4	40,5	29,4	35,7	23,8	2,5	0,8	-2,3	174
-Ad	36,4	35,5	29,1	37,7	7,8	-2,5	0,5	-0,3	174
-CH ₂ COOH	32,8	42,6	28,8	37,0	4,2	4,6	0,2	-1,0	174
-CH ₂ OH	34,7	39,4	28,4	37,5	6,1	1,4	-0,2	-0,5	174
CH ₂ Br	33,4	41,0	28,6	36,9	4,8	3,0	0	-1,1	174
-COOH	40,4	38,7	28,0	36,7	11,8	0,7	-0,6	-1,3	174
	40,83	39,06	28,37	37,07	12,08	0,82	-0,38	-1,17	175
-NO ₂	84,3	40,8	29,8	35,8	55,7	2,8	1,2	-2,2	174

Adamantan-1-karbohidrazid (**3**) yapısına ve prototip olarak seçilen **4b** bileşiğine ait ¹³C (DEPT) NMR ve **4c** bileşiğine ait 2D-HSQC ¹³C-¹H ilişkilerini daha kolay ifade

edebilmek için genel nomenklatur numaralandırma kuralları dikkate alınmaksızın aşağıdaki şekilde numaralandırma yapılmıştır.



3

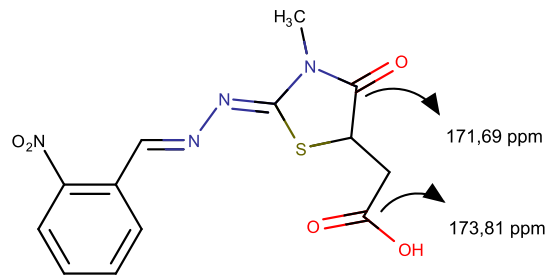
R= -H (**4b**)

R= -CH₃ (**4c**)

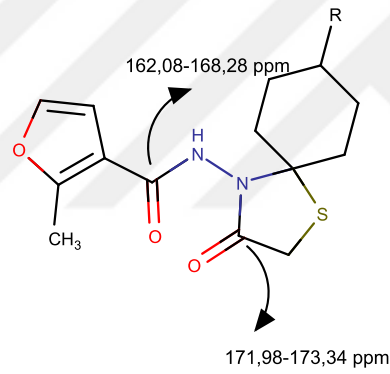
4a-g bileşiklerinin yapısının kanıtlanmasında en önemli bulgu yapıya katılan 3 farklı karbonil grubuna ait kimyasal kayma değerinin ¹³C-NMR spekturumunda 3 farklı yerde rezonans göstermesidir.

Karbonil bileşiklerinde karbonil grubu genel olarak δ 150-220 ppm arasında rezonans olmaktadır¹⁶⁹. Karboksilik asitlerden anhidrit, ester, amid ve açil türevlerine geçilince karbonil karbonunun kimyasal kayma değerinde yukarı alana doğru kayma gözlenir. Asid türevlerinin herhangi bir türevine dönüştürülmesi ile hidrojen bağları ortadan kalkmaktadır. Buna dayanarak kimyasal kayma değerinin yukarı alana kayması hidrojen bağlarının ortadan kalkması ile açıklanmaktadır¹⁶⁹. Bu bilgilere dayanarak en aşağı alanda δ 176,79-176,92 ppm arasında izlenen kimyasal kayma değerinin karboksilik asit grubuna ait C=O rezonansına ait olduğu değerlendirilebilir.

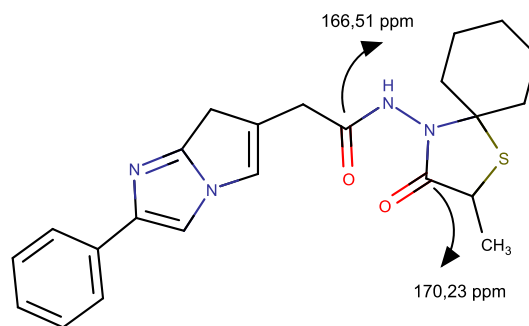
Tenorio ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada elde ettikleri 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiğin laktam ve asit grubuna ait karbonil (C=O) karbonu için sırasıyla δ 171,69 ve 173,81 ppm değerlerini vermiştir¹⁶⁸.



Spirotiyazolidinon halka sisteminde gözlenen halka içi C=O (C₃) karbonuna ait kimyasal kayma değeri δ 171,15-172,23 ppm arasında, ortak yapı olarak bulunan amid grubu C=O karbon atomuna ait kimyasal kayma değeri ise δ 168,57-168,66 ppm arasında yine literatür verileri ile uyumlu olarak izlenmiştir^{92,109}.

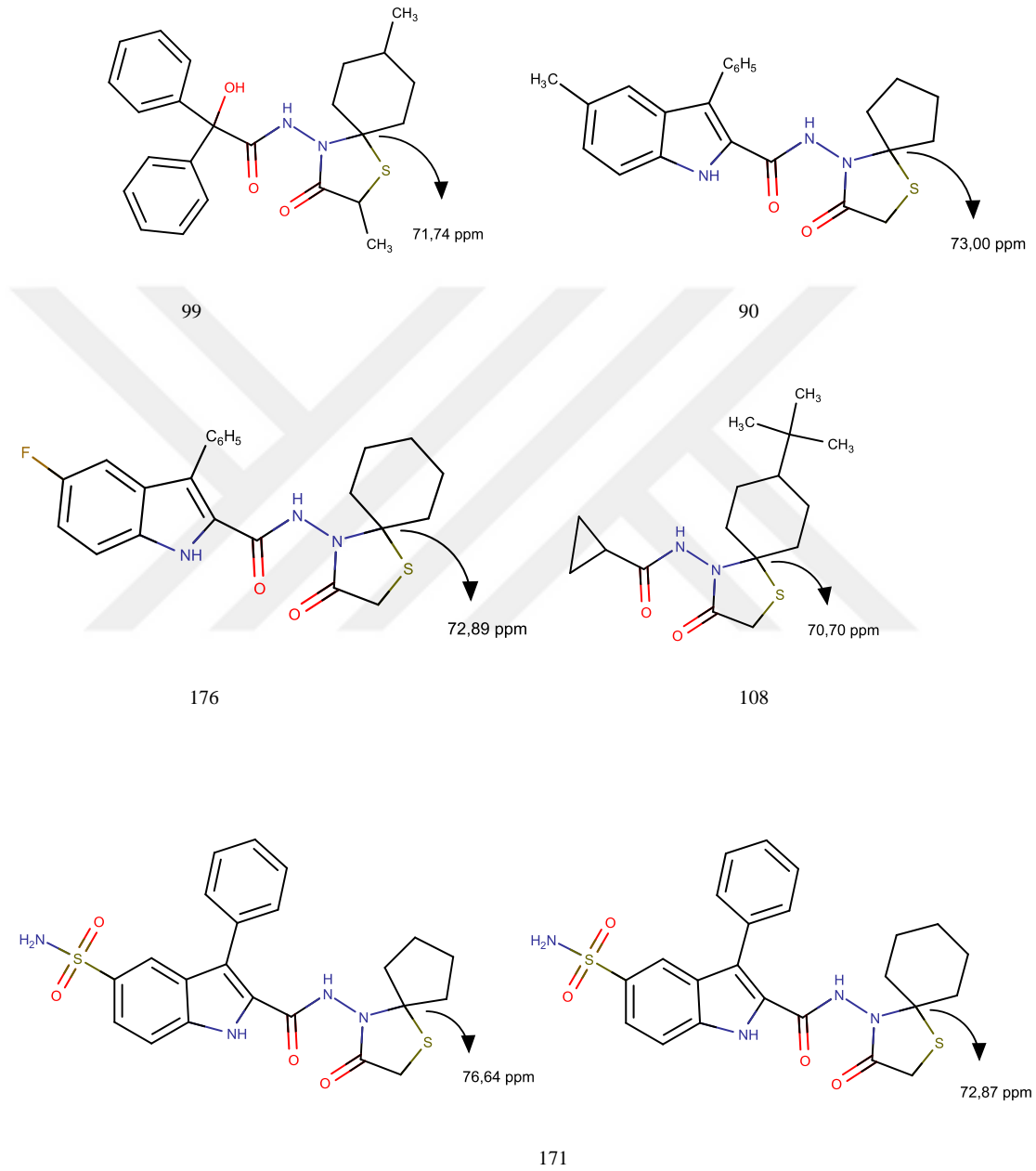


109



92

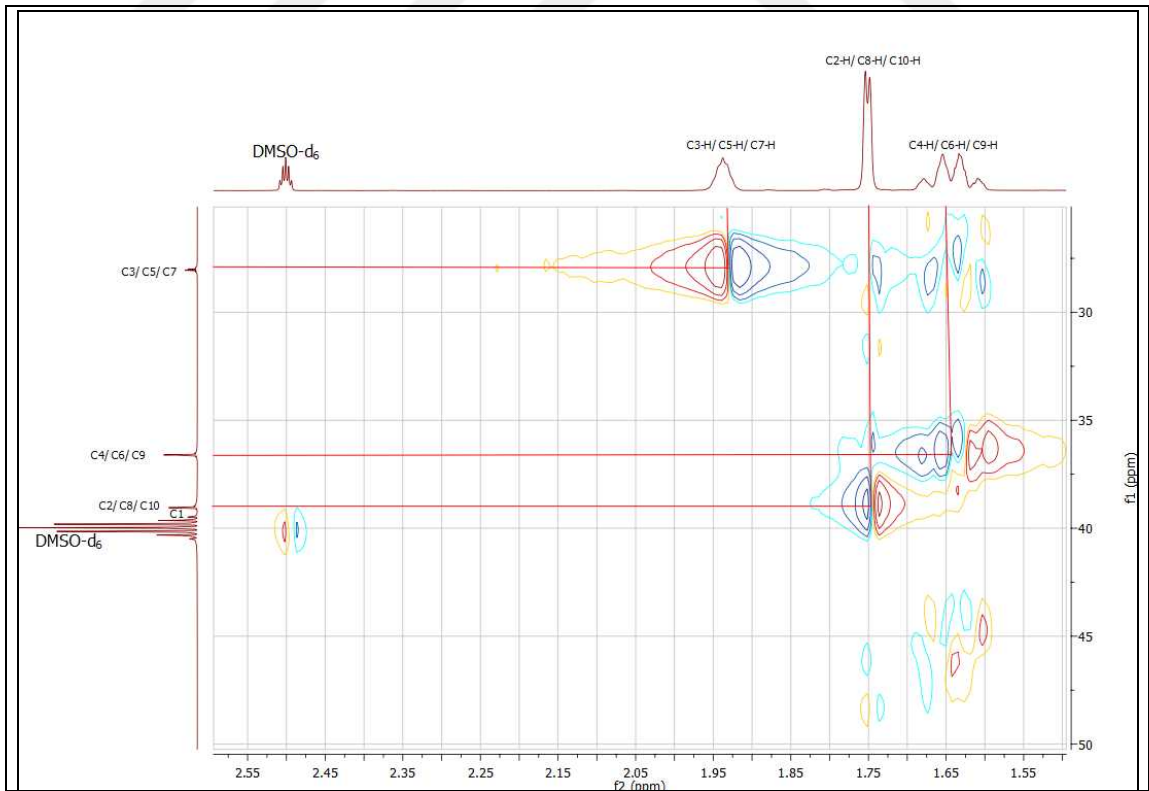
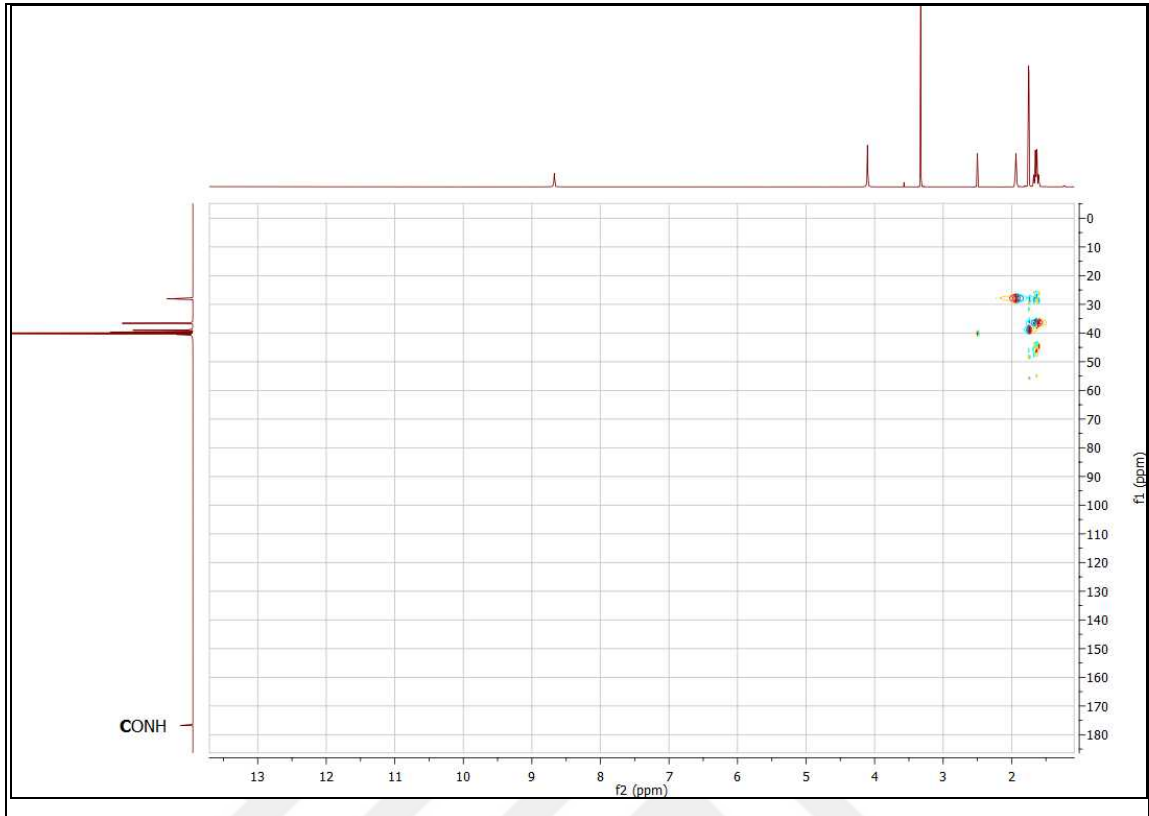
Tiyazolidinon halkasının kapandığına dair bir diğer önemli kanıt olan spiro karbonu (C₅)'e ait kimyasal kayma değeri ise benzer çalışmalarda gözlenen kimyasal kayma değeri ile uyumlu olarak 71,02-74,80 ppm arasında gözlenmiştir^{90,99,108,171,176}.



Tablo 5-7: Adamantan halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin (4a-g) bazı ortak karbonlarının ¹³C-NMR verileri

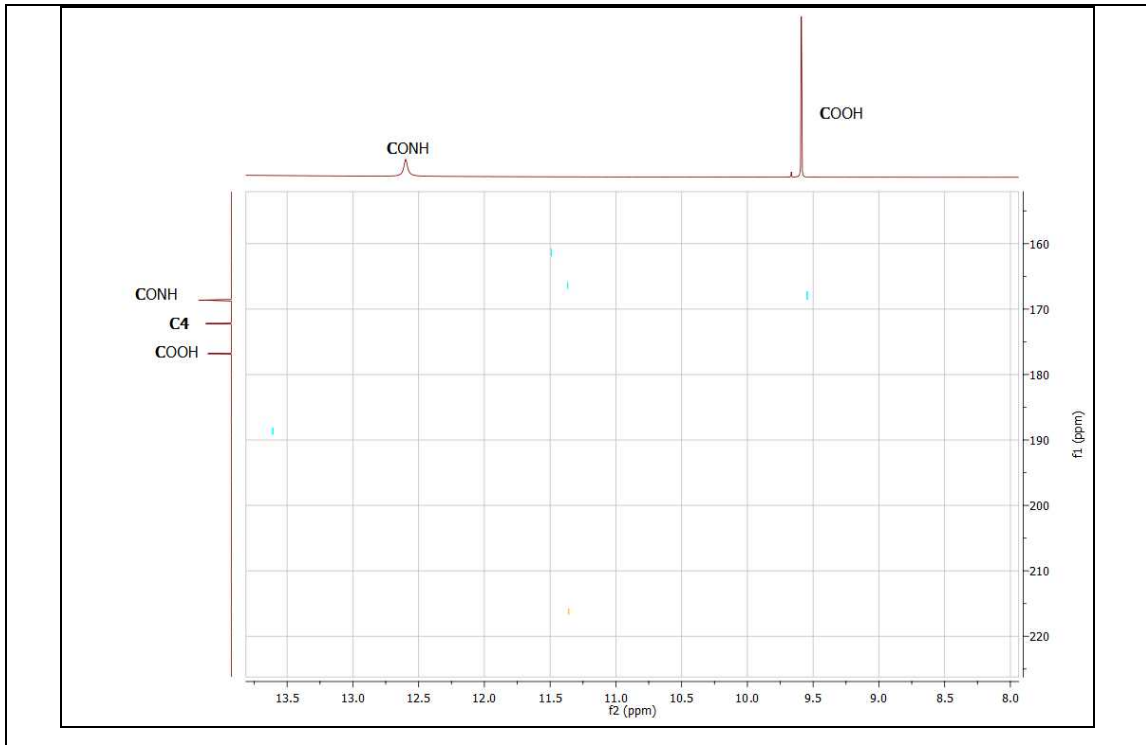
Molekül	C ₂ (DMSO-d ₆ ile)	-CH ₂ -COOH	C ₅	CONH	C ₃	COOH
4a	40,48	39,00	74,80	168,58	172,15	176,80
4b	40,48	39,21	71,44	168,57	172,19	176,84
4c	40,49	39,23	71,30	168,64	172,20	176,81
4d	40,48	39,24	71,60	168,62	172,20	176,79
4e	40,48	39,24	71,60	168,62	172,20	176,81
4f	40,49	39,24	71,48	168,62	172,21	176,80
4g	40,48	39,30	71,02	168,66	172,23	176,92

Adamantan-1-karbohidrazid (**3**) yapısına ait 2D-HSQC spektrumunu incelendiğinde, hidrazid yapısına ait proton ile ilişkisi olmayan CONH grubuna ait C=O kimyasal kayma değeri δ 176,77 ppm'de, δ 1,93 ppm'de yaygın singlet olarak gözlenen adamantil artığına ait köprübaşı protonları olarak değerlendirdiğimiz C₃-H/ C₅-H/ C₇-H protonları ile ilişkilendirdiğimiz karbon atomları δ 28,02/28,05/28,11 ppm'de, 1,74 ppm'de dublet olarak gözlediğimiz adamantil artığındaki C₂-H /C₈-H/ C₁₀-H konumlarındaki hidrojenlerle ilişkilendirdiğimiz karbon atomları δ 39,12/ 39,05/ 38,98 ppm'de, 1,63 ppm'de J=12,20 Hz olarak adamantil artığındaki C₄-H/ C₆-H/ C₉-H konumlarındaki hidrojenlerle ilişkilendirdiğimiz karbon atomları ise δ 36,68/ 36,61/36,53 ppm'de çapraz pikler izlenmiştir. Adamantan halkasındaki C₁ konumunda ait kimyasal kayma değeri ise DMSO-d₆ çözücü pikine ait ¹³C-NMR spektrumunda gözlenen çözücü pikinin septet görüntüsünün içinde ayrımı yapılarak δ 39,49 ppm olarak değerlendirilmiştir.

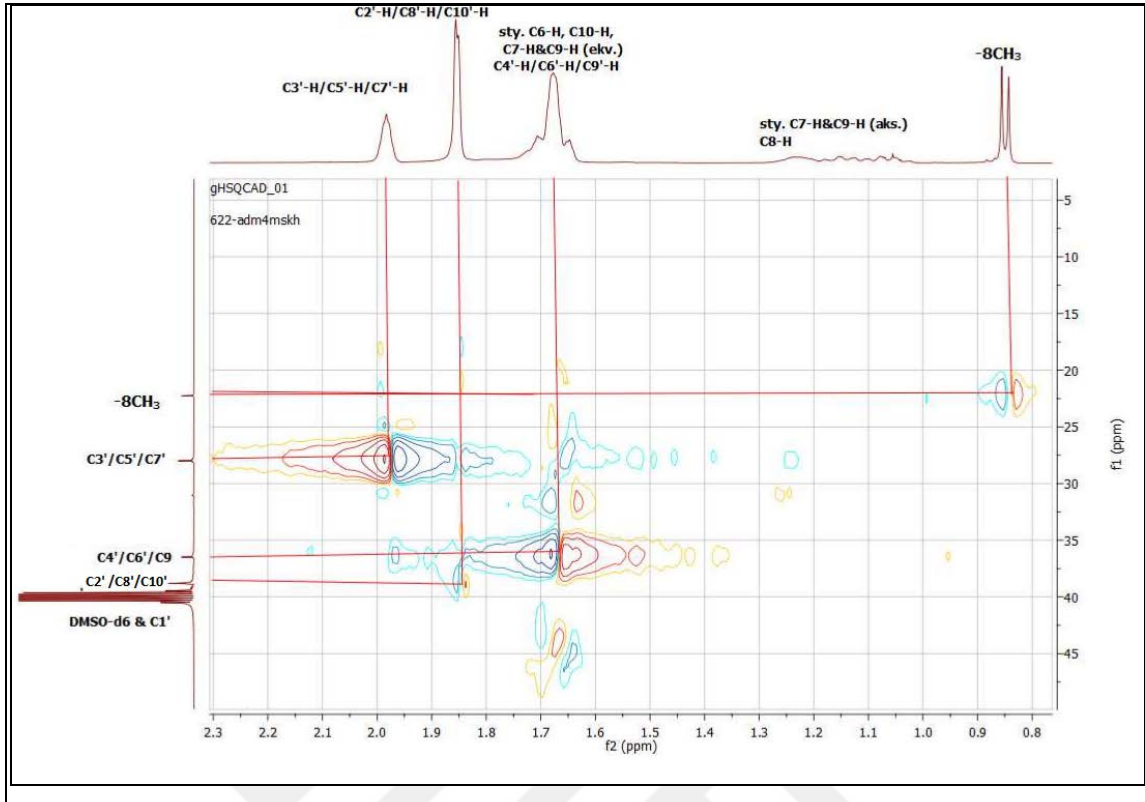


Şekil 5-4: Adamantan 1-karbohidrazid (3)' in HSQC Spektrumları

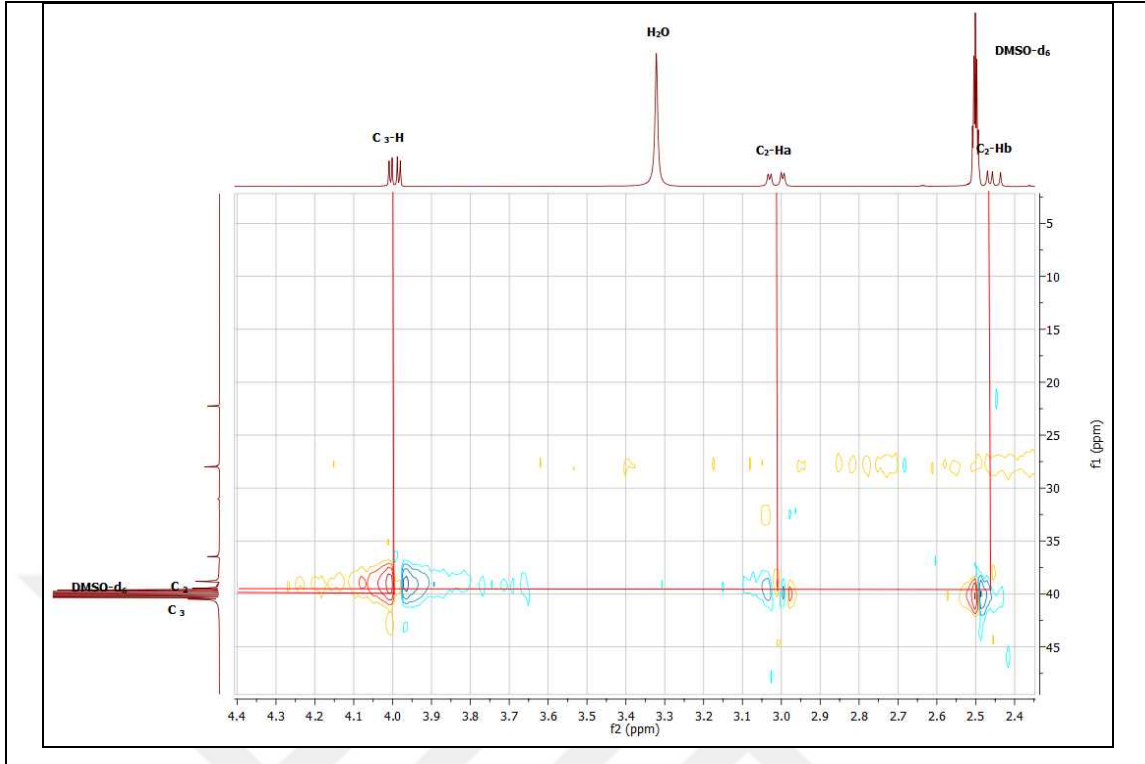
Prototip olarak seçilen **4c** bileşiğinin 2D-HSQC spektrumunu incelendiğinde proton ile ilişkisi olmayan asid (C_1), halka içi (C_3) ve amid CONH gruplarına ait C=O kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ 176,83/172,22/168,66 ppm'de izlenmiştir. Adamantan halkasına ait δ 1,98 ppm'de yaygın singlet olarak gözlenen adamantil artığı köprübaşı olarak değerlendirdiğimiz C_3' -H/ C_5' -H/ C_7' -H protonları ile ilişkilendirdiğimiz karbon atomları δ 27,97/28,03 ppm'de, δ 1,85 ppm'de $J=2,43$ Hz, dublet olarak gözlediğimiz adamantil artığındaki C_2' -H/ C_8' -H/ C_{10}' -H konumlarındaki hidrojenlerle ilişkilendirdiğimiz karbon atomları δ 38,82 ppm'de, δ 1,61-1,80 ppm aralığında spirotiyazolidinon halka hidrojenleri ile birlikte multipler olarak izlenen karbon atomları ise δ 36,40/36,46/36,53 ppm'de izlenmiştir. Spekturunda proton ile ilişkisi olmayan adamantan halkası C_1' karbonuna ait değer ^{13}C -NMR spekturmunda gözlenen çözücü DMSO- d_6 çözücü pikine ait septet görüntüsünün içinde ayrımı yapılarak δ 40,28 ppm'de ve spirotiyazolidinon yapısındaki C_5 karbonuna ait değer ise δ 71,32 ppm olarak literatür verilerine uyumlu olarak değerlendirilmiştir^{90,108,171,176}. Spirotiyazolidinon yapısında δ 3,99 ppm'de $J=10,49$; 3,85 Hz, dubletin dubleti olarak 3 numaralı hidrojene ait karbon değer DMSO- d_6 çözücü pikine ait septet görüntüsünün içinde δ 40,49 ppm'de, δ 2,45 ve 3,01 ppm'de ayrı ayrı gözlenen $-CH_2COOH$ karbonuna ait değer δ : 39,23 ppm'de gözlenmiştir.



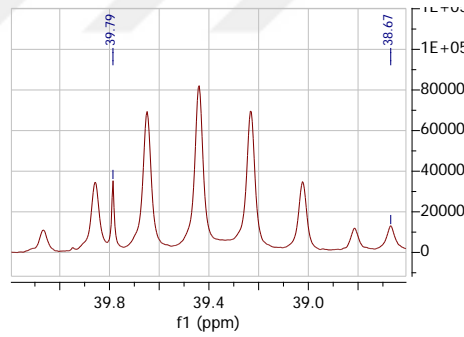
Şekil 5-5: **4c** bileşiğinin 140-230 ppm arası HSQC spektrumu



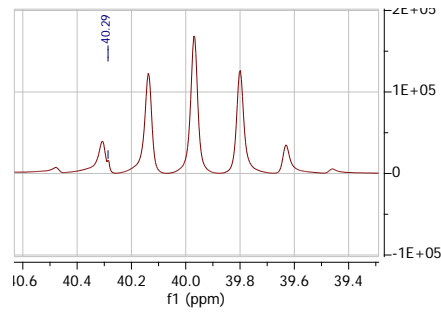
Şekil 5-6: 4c bileşiğinin 0-55 ppm arası HSQC spektrumu



Şekil 5-7: 4c bileşiğinin 0-55 ppm arası HSQC spektrumu

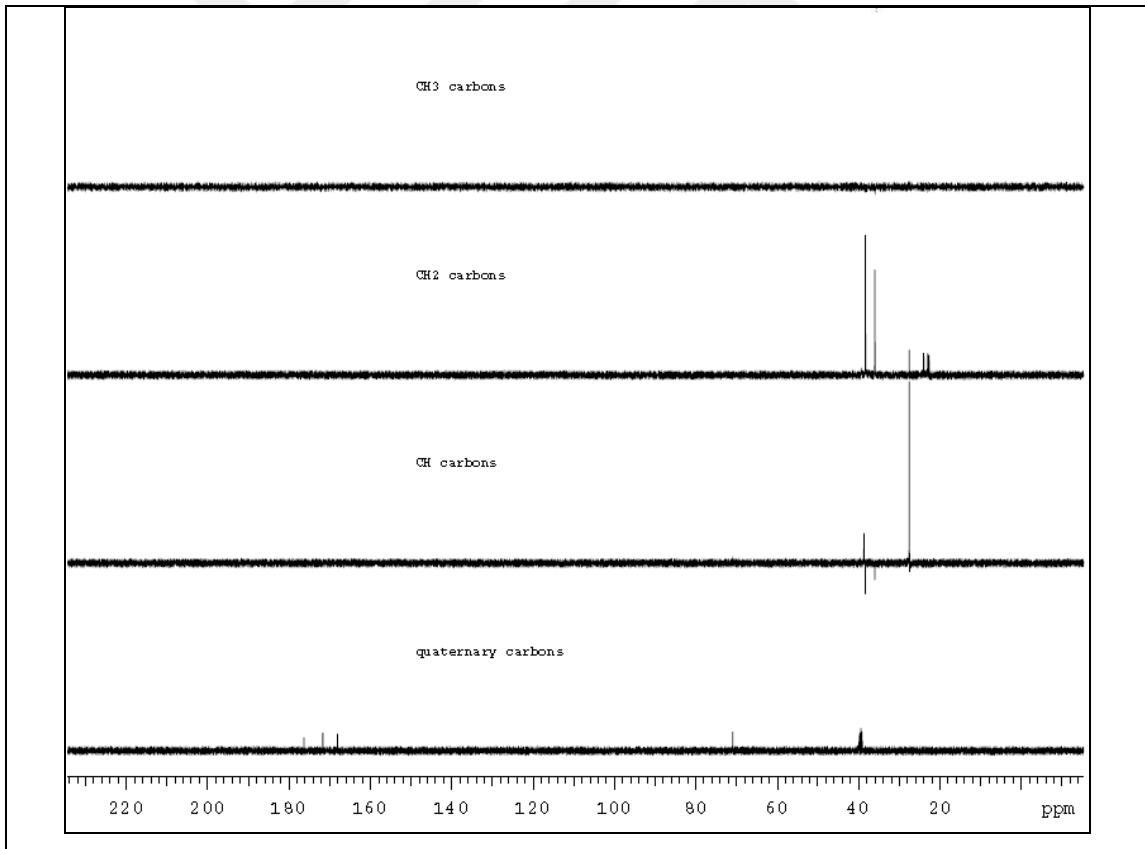


Şekil 5-8: 4c bileşiğinin ^{13}C - NMR (100 MHz) DMSO- d_6 çözücü alanını içeren spektrumu



Şekil 5-9: 4c bileşiğinin ^{13}C - NMR (500 MHz) DMSO- d_6 çözücü alanını içeren spektrumu

Prototip **4b** bileşiğinin ^{13}C (DEPT) NMR analizi, özellikle birbirine yakın kimyasal kayma değeri gösteren $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{C}_2(-\text{CH})$ ve adamantan halkasına ait $\text{C}_1'(-\text{C})$ karbonlarının spektrumdaki yerlerinin tespitini kolaylaştırmıştır. **4b** bileşiğinin DEPT spektrumunda katerner karbonlara ait COOH , C_3 , C_5 , CONH ve C_1' pikleri gözlenmezken diğer karbonlara ait sinyaller saptanmıştır. Verilere göre CH_2COOH karbonuna ait pik δ 38,67 ppm'de, C_2 karbonuna ait pikin de δ 39,95 ppm' de gözlendiği kaydedilmiştir. ^{13}C (DEPT, 100 MHz) NMR spektrumunda, ^{13}C NMR (decoupled, 500 MHz) spektrumundakinden farklı olarak adamantan halkasına ait karbon pikleri kullanılan makinenin rezolüsyonundan kaynaklı olarak her üç karbon tek pik şeklinde gözlenmiştir ($\text{C}_3/\text{C}_5/\text{C}_7$ δ 27,51 ppm $\text{C}_4/\text{C}_6/\text{C}_9$ δ 35,99 ppm ve $\text{C}_2/\text{C}_8/\text{C}_{10}$ δ 38,32 ppm).



Şekil 5-10: **4b** bileşiğine ait ^{13}C (DEPT) NMR spektrumu

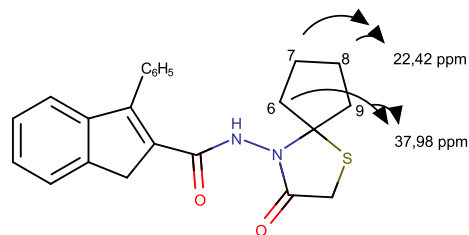
Gerek prototip **4c** bileşiğinin ve hidrazid yapısının 2D-HSQC ve **4b** bileşiğinin ^{13}C (DEPT) NMR spektrumları gerekse literatür bilgilerinin yardımıyla nihai ürün olan **4a-g** bileşiklerinin ^{13}C -NMR (proton decoupled) spektrumlarına bakılarak adamantan yapısına ait C_1' karbonunun 40,26-40,31 ppm, C_3' , C_5' , C_7' karbonların δ 27,94-28,01 ppm; C_4' , C_6' , C_9' karbonların δ 36,38-36,57 ppm ve C_2' , C_8' , C_{10}' karbonların δ 38,74-38,90 ppm aralığında rezonansa geldiği yorumlanmıştır.

Tablo 5-8: Adamantan halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin (4a-g) adamanantan halkasına ait ^{13}C -NMR verileri

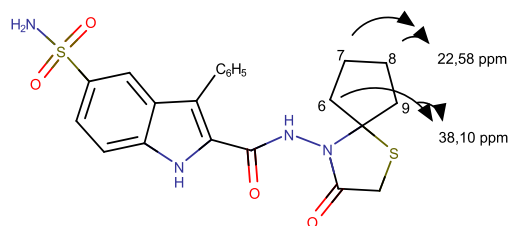
Molekül	$\text{C}_3\text{'-H}$, $\text{C}_5\text{'-H}$, $\text{C}_7\text{'-H}$	$\text{C}_4\text{'-H}$, $\text{C}_6\text{'-H}$, $\text{C}_9\text{'-H}$	$\text{C}_2\text{'-H}$, $\text{C}_8\text{'-H}$, $\text{C}_{10}\text{'-H}$	C_1'
4a	27,94/ 27,97	36,38/ 36,45/ 36,52	38,77/ 38,82/ 38,88	40,26
4b	27,97/ 28,00	36,41/ 36,48/ 36,55	38,76/ 38,82/ 38,88	40,29
4c	27,97/ 28,00	36,40/ 36,48/ 36,55	38,75/ 38,81/ 38,87	40,28
4d	27,97/ 28,00	36,40/ 36,48/ 36,55	38,75/ 38,81/ 38,87	40,28
4e	27,97/ 28,00	36,40/ 36,48/ 36,55	38,74/ 38,81/ 38,87	40,28
4f	27,97/ 28,00	36,40/ 36,48/ 36,55	38,75/ 38,81/ 38,85	40,27
4g	27,99/ 28,01	36,43/ 36,50/ 36,57	38,79/ 38,84/ 38,90	40,31

Spirotiyazolidinon yapısındaki karbonlar, ^{13}C -NMR spektrumunda literatür verilerinden yararlanılarak değerlendirilmiştir^{90,108,109,171,172,176}.

4a bileşiğinin literatürle uyumlu olarak C_7/C_8 ve C_6/C_9 pikleri sırasıyla δ 23,30 ppm ve 38,68 ppm'de gözlenmiştir.

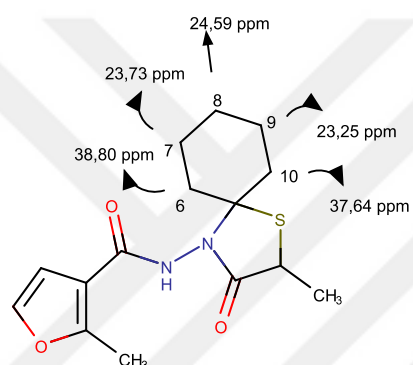


90

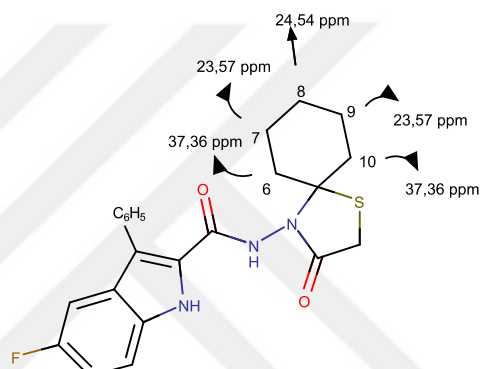


171

4b bileşiğinin literatürle uyumlu olarak spirotiyazolidinon halkasındaki C₆/C₁₀ karbonlarına ait piklerin δ 38,63 ppm, C₇/C₉ karbonlarına ait piklerin δ 23,52/23,19 ppm' ve C₈ karbonuna ait pikin 24,51 ppm'de rezonansa geldiği gözlenmiştir.

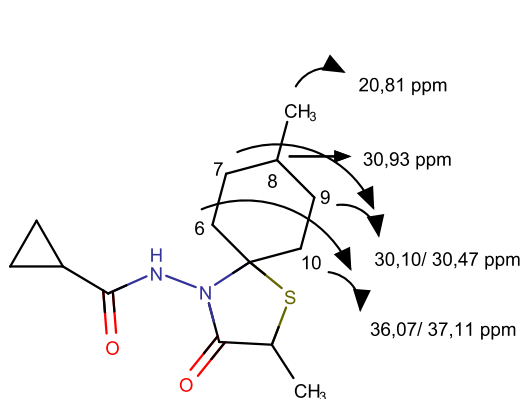


172

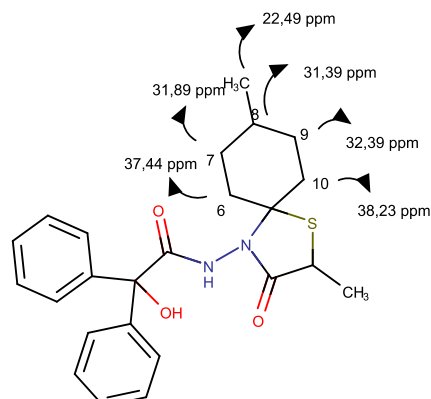


176

4c bileşiğinin literatürle uyumlu olarak spirotiyazolidinon halkasındaki C₆/C₁₀ karbonları δ 38,61 ppm' de; C₇/C₉ karbonları δ 27,91/28,06 ppm' de ve C₈ karbonu δ 31,04 ppm' de gözlenirken, metil süstitüentine ait karbon δ 22,21 ppm' de gözlenmiştir.

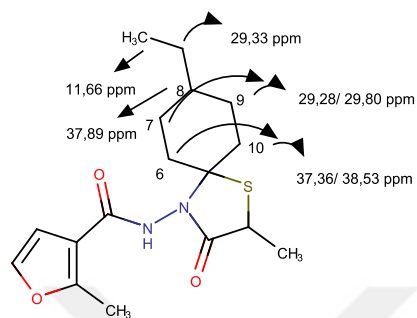


108

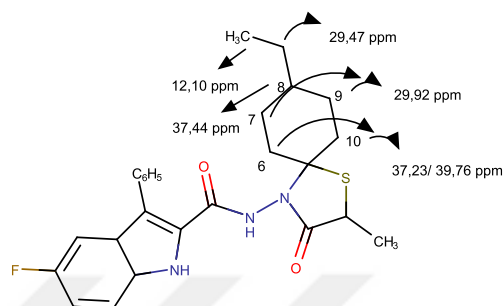


99

4d bileşiğinin spiro yapısından ileri gelen δ 38,61 ppm’deki değerlerin C_6/C_{10} , δ 29,51/29,59 ppm’deki değerlerin C_7/C_9 karbonlarına karşılık gelen pikler olduğu düşünülmüştür. C_8 karbonunun kimyasal kayma değeri δ 37,57 ppm iken, C_8 karbonuna bağlı etil uzantısının CH_2CH_3 karbonuna ait piki δ 29,06 ppm ve CH_2CH_3 karbonuna ait piki δ 11,83 ppm’de gözlenmiştir.

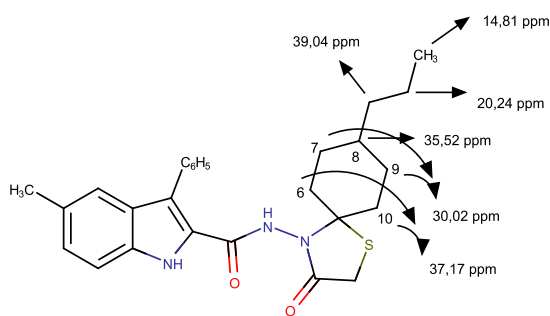


109

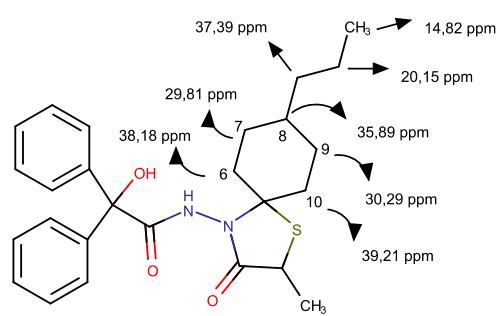


176

8 konumundan n-propil süstitüe **4e** bileşiğinde, C_6/C_{10} karbonları δ 38,61 ppm; C_7/C_9 karbonları δ 29,97/29,55 ppm değerlerinde rezonansa gelmiştir. C_8 karbonunun kimyasal kayma değeri δ 35,56 ppm iken, C_8 karbonuna bağlı propil uzantısının $CH_2CH_2CH_3$ karbonuna ait piki δ 14,65 ppm ve $CH_2CH_2CH_3$ karbonuna ait piki δ 29,06 ppm’de ve $CH_2CH_2CH_3$ karbonuna ait piki C_3 karbonuyla birlikte δ 38,87 ppm’de gözlenmiştir.



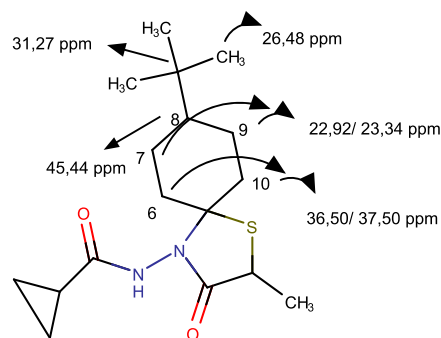
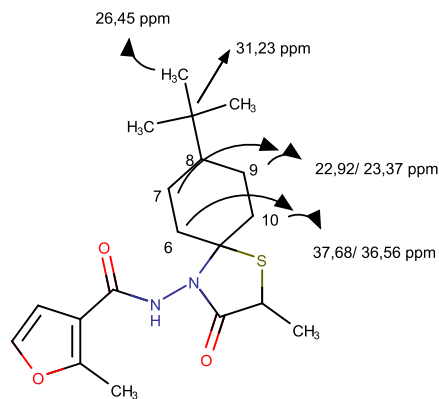
6



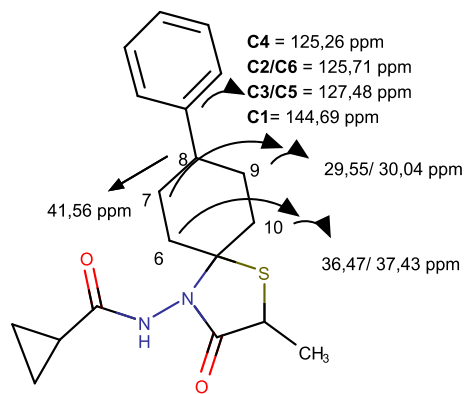
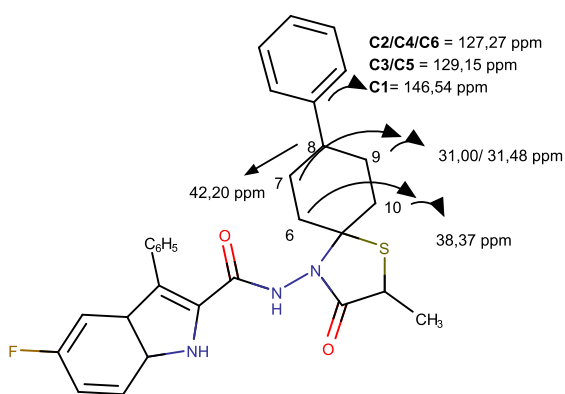
99

8 konumunda tert-butil artığı taşıyan **4f** bileşiğinde, C_6/C_{10} karbonları δ 38,62 ppm; C_7/C_9 karbonları δ 24,32/24,02 ppm değerlerinde izlenirken, C_8 karbonunun kimyasal kayma değeri δ 46,11 ppm olarak kaydedilmiştir. tert-butil uzantısına ait

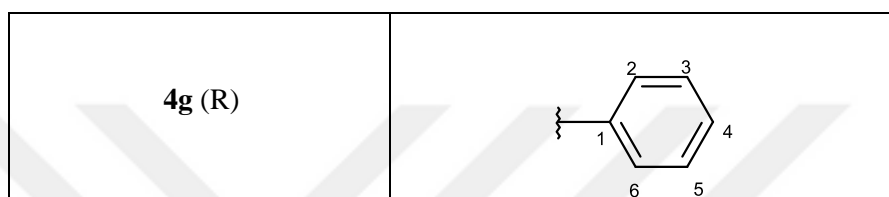
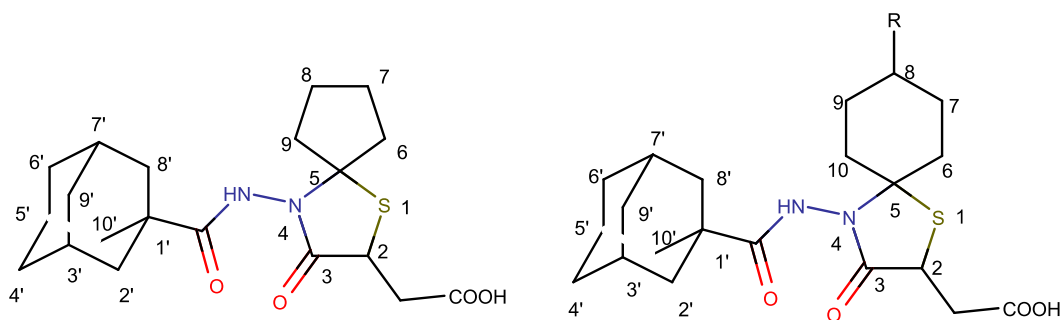
(C(CH₃)₃) kimyasal kayma değeri δ 32,42 ppm' de, (C(CH₃)₃) değeri δ 27,75 ppm'de gözlenmiştir.



8 konumunda fenil süstitüentine sahip **4g** bileşiğinde C₆/C₁₀ karbonları δ 38,63 ppm; C₇/C₉ karbonları δ 31,19/30,74 ppm kimyasal kayma değeri gösterirken C₈ karbonunun kimyasal kayma değeri δ 41,97 ppm'dir. Fenil süstitüentine ait C₁(Fenil) 146,37 ppm'de, C₂(Fenil)/C₆(Fenil) 127,98 ppm'de, C₃(Fenil)/C₅(Fenil) 128,88/128,74 ppm'de ve C₄(Fenil) 126,63 ppm'de rezonansa gelmiştir.



Tablo 5-9: 3-Okso-1-Tiya-4-azaspiro[4.4]nonan (4a) / 3-Okso-1-Tiya-4-azaspiro[4.5]dekan (4a-g)Yapısında Spirotiyazolidinon Kaynaklı ¹³C-NMR Bulguları



Molekül	
4a	38,68 (C ₆ /C ₉); 23,30 (C ₇ /C ₈)
4b	38,63 (C ₆ /C ₁₀); 23,52/23,19 (C ₇ /C ₉); 24,51 (C ₈)
4c	38,61 (C ₆ /C ₁₀); 28,06/27,91 (C ₇ /C ₉); 31,04 (C ₈); 22,21 (CH ₃)
4d	38,61 (C ₆ /C ₁₀) 29,51/29,59 (C ₇ /C ₉); 37,57 (C ₈) 29,06 (CH ₂ CH ₃); 11,83 (CH ₂ CH ₃)
4e	38,61 (C ₆ /C ₁₀) 29,97/29,55 (C ₇ /C ₉); 35,56 (C ₈) 38,87 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 29,06 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 14,65 (CH ₂ CH ₂ CH ₃)
4f	38,62 (C ₆ /C ₁₀); 24,32/24,02 (C ₇ /C ₉); 46,11 (C ₈); 32,42(C(CH ₃) ₃); 27,75 (C(CH ₃) ₃)
4g	38,63 (C ₆ /C ₁₀); 31,19/30,74 (C ₇ /C ₉); 41,97 (C ₈); 146,37 C ₁ (Fenil); 127,98 C ₂ (Fenil)/C ₆ (Fenil); 128,88/128,74 C ₃ (Fenil)/C ₅ (Fenil); 126,63 C ₄ (Fenil)

5.5.5. Kütle Verileri

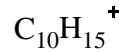
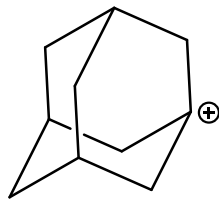
Adamantan halka sistemi taşıyan spirotiyazolidinon yapısındaki **4a**, **4c**, **4d** ve **4f** bileşiklerine ait kütle spektrumları APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionisation) tekniğine göre alınmıştır. Spektrumu alınan tüm bileşiklerde negatif iyonlaştırmada moleküler iyon $[M-H]^-$ şeklinde izlenmiştir.

Esas amaç, moleküler iyonun saptanması olan, enerjisi düşük (yumuşak) bir iyonizasyon tekniği olan APCI tekniğinde sisteme verilen enerji arttırıldığında daha ileri parçalanmalar gözlenebilmektedir. Pozitif iyonlaştırma uygulandığında moleküler iyon proton transferi oluşmuşsa $[M+H]^+$, yük transferi oluşmuş ise M^+ , negatif iyonlaştırmada ise $[M-H]^-$ şeklinde izlenir^{177,178}.

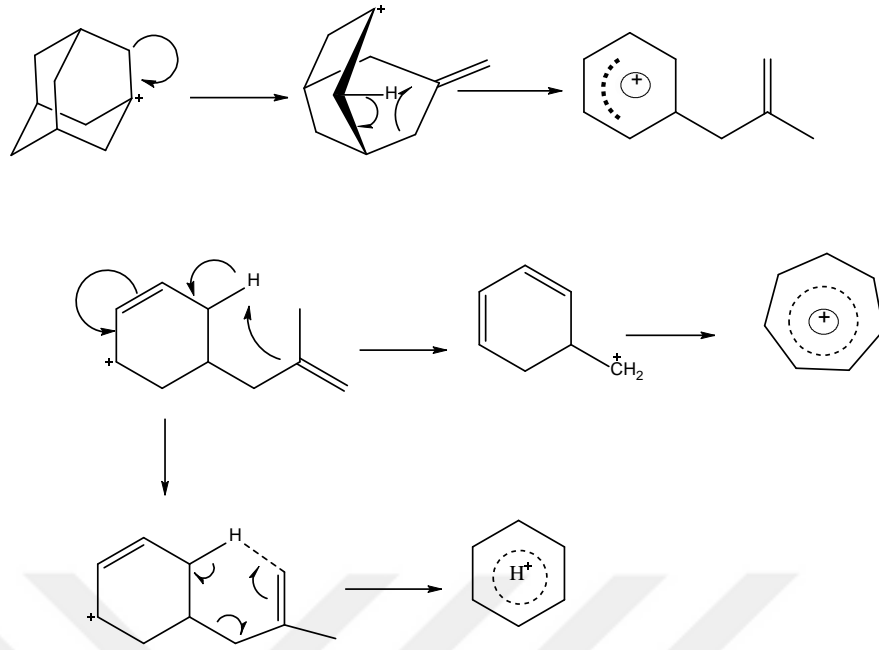
Simetrik ve kararlı bir yapıya sahip olan adamantan molekülünün EI (Electron Ionization) (75 eV) yöntemi ile alınan kütle spektrumları diğer polisiklik hidrokarbonların kütle spektrumlarına benzer bir karmaşıklık gösterir.

Adamantan halkasına bağlanan sübstitüentin cinsi, temel adamantan halkasının bölünme mekanizmasını önemli ölçüde etkilemektedir. Halkaya bağlı sübstitüentin elektron çekici ya da elektron verici özellikte olmasına bağlı olarak molekülden sübstitüentin ayrılması iki şekilde gerçekleşmektedir.

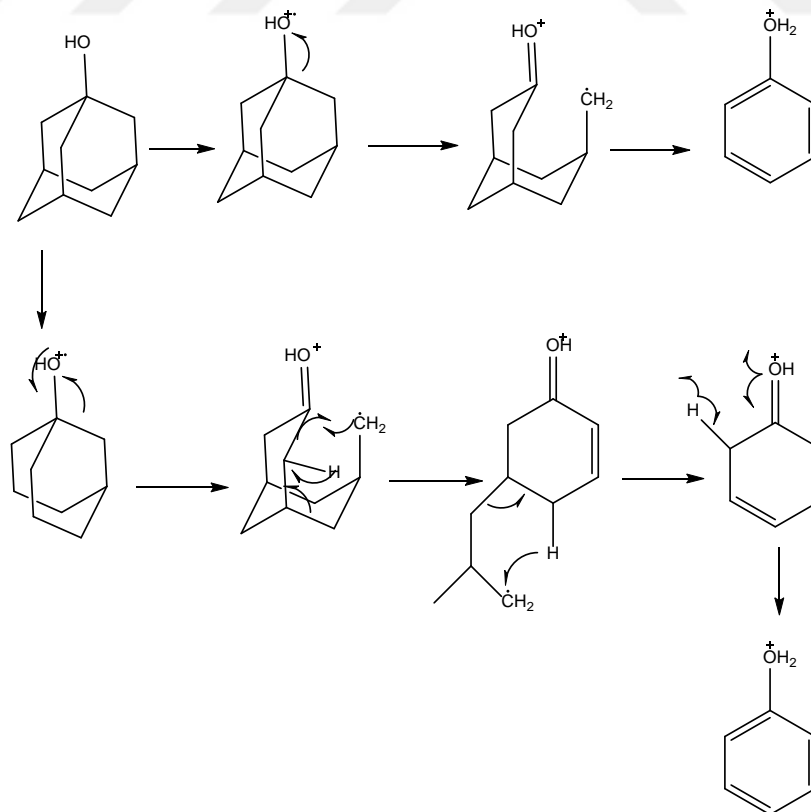
Dolejssek ve ark. yaptıkları çalışmada 1 konumunda elektron çekici bir sübstitüent taşıyan adamantan türevi bileşiklerde (R: $-NO_2$, $-Cl$, Br , $-COOH$, $-COOEt$) sübstitüentin halkadan ayrılmasına bağlı olarak pozitif yükün adamantan halkasında kalacak şekilde bir parçalanma gösterdiğini belirtmişlerdir¹⁷⁹.



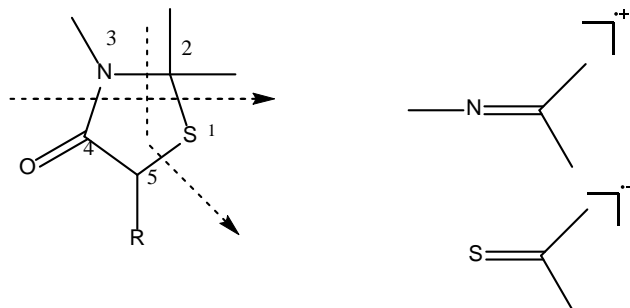
Adamantan halkasının bölünmesi ile ilgili farklı spekülatif yaklaşımlar söz konusudur. Aynı çalışmada Dolejssek ve ark. aşağıda önerilen mekanizma ile parçalanmanın gerçekleştiğini ileri sürmüştür.



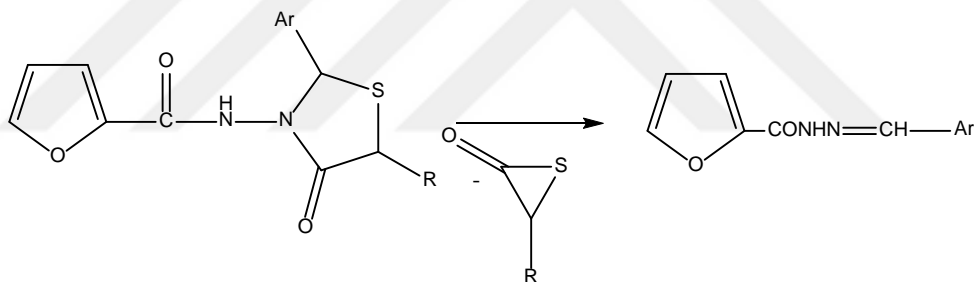
Halkaya bağlı süstitüentin elektron verici süstitüent olmasına bağlı olarak parçalanma farklılık göstermekte olup çalışmalarda 1 konumunda hidroksil taşıyan bir adamantanol yapısı için 2 farklı parçalanma mekanizması önerilmiştir^{179,180}.



Literatür çalışmalarında 2-sübstitüe-4-tiyazolidinon halka sistemi içeren yapılar da parçalanma ürünlerinin 1,2 ve 3,4 veya 2,3 ve 5,1 bağlarının kırılması sonucu gerçekleştiği bildirilmektedir.

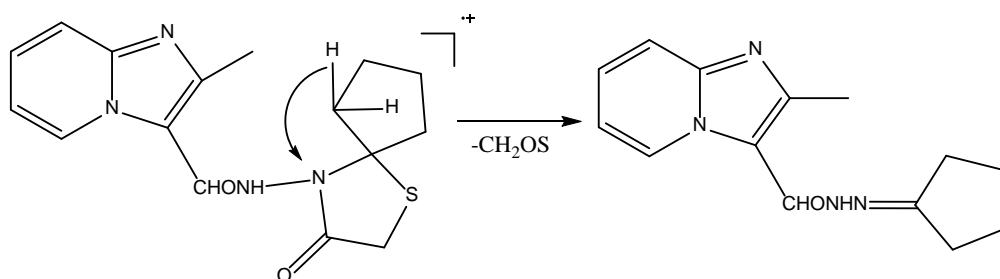


Çapan ve ark. 1996 yılında yaptıkları çalışmada 3-[(2-furil)karbonil]amino-4-tiyazolidinon türevi bir seri bileşik sentezlemişler EI-MS yardımıyla bileşiklerin kütle spektrumlarında moleküler iyonun yanında 4-tiyazolidinon halka sisteminin 1,2 ve 3,4 bağ kırılmalarına bağlı olarak oluşan [M-74] veya [M-88] parçalarının oluştuğunu bildirmişlerdir¹⁸¹.



[M-74] / [M-88]

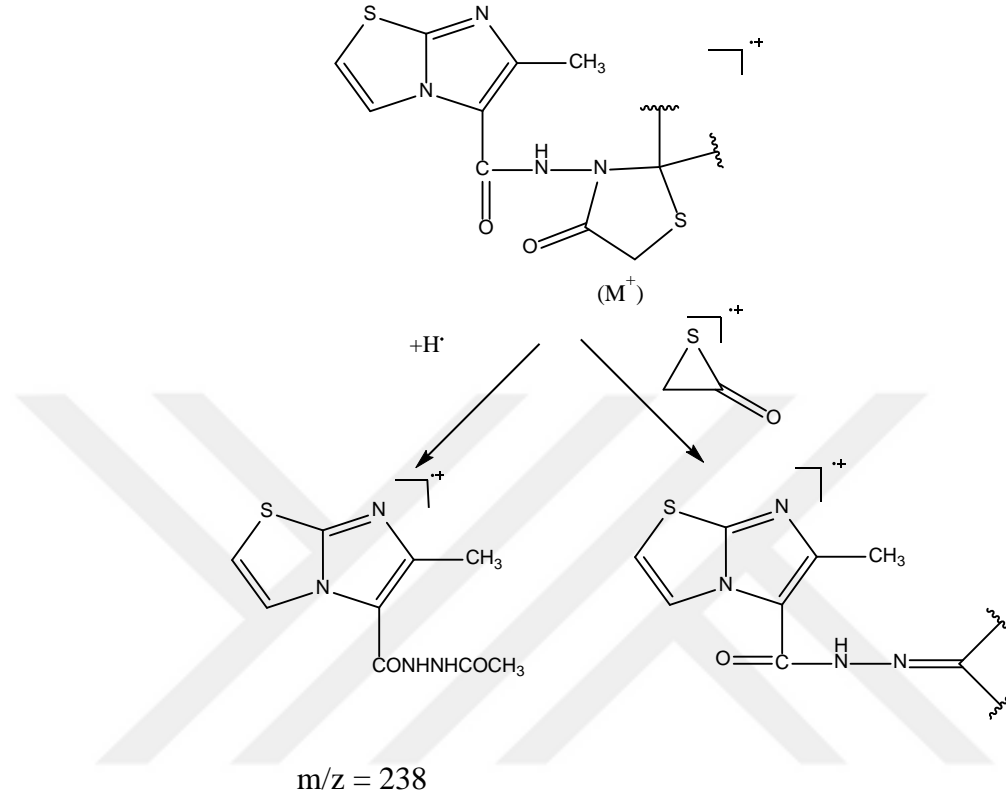
Kasımoğulları 4-tiyazolidinon halka sistemi bir seri bileşik sentezlemiş ve kütle spektrumunda [M-74] pikini benzer şekilde formüle etmişlerdir¹⁸².



[M-74]

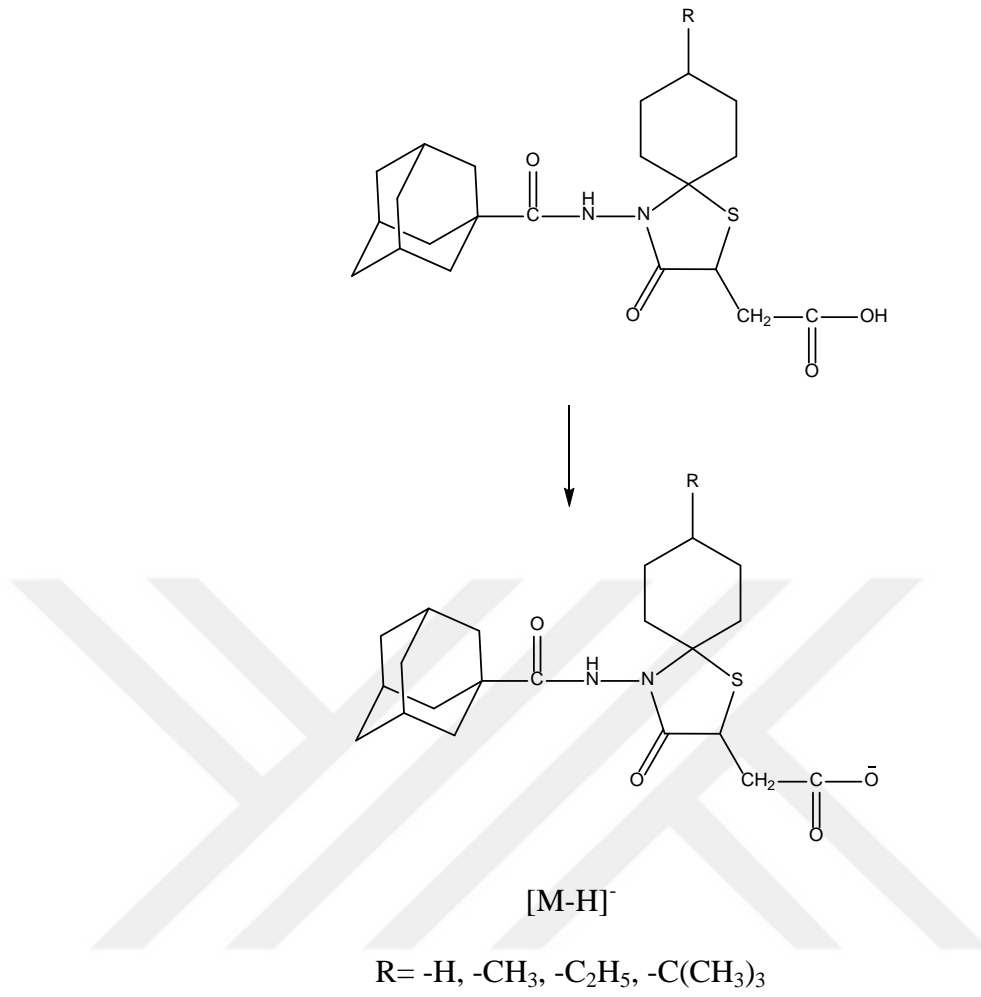
Ur ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada sentezledikleri 6-metilimidazo[2,1]tiyazol-5-karbohidrazid türevi bir seri 4-tiyazolidin yapıları bileşiğinin electron ionization

(EI) ile alınan spektrumlarında 4-tiyazolidinon halka parçalanmasının 1,2-3,4 üzerinden m/z 74 iyon 2,3-1,5 bağ kırılmasına bağlı olarak da m/z 238 iyonunun oluşumuyla gerçekleştiğini bildirmişlerdir¹⁷⁷.

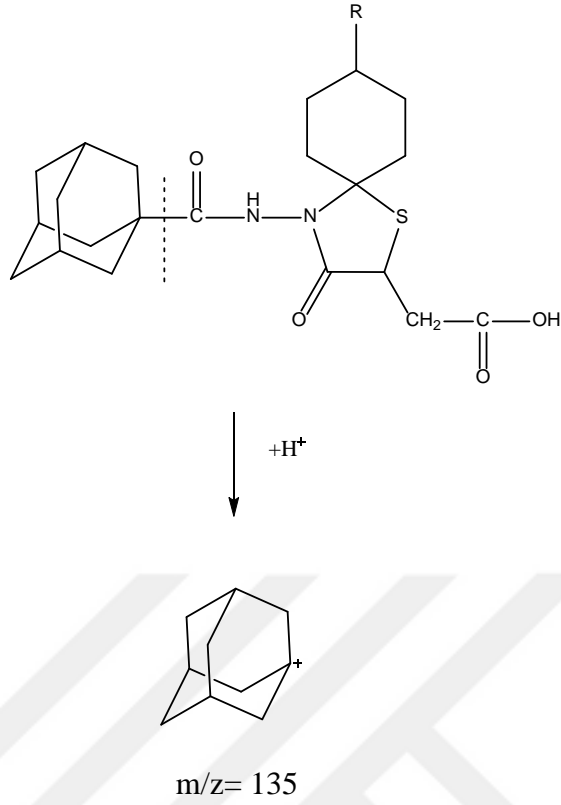


APCI tekniğinde proton afinitesi düşük-kolay proton kaybedebilen- karboksilik asit grubu taşıyan bileşikler için negatif iyonizasyon modunda karboksilik asit grubundan bir protonun kaybına bağlı olarak $[M-H]^-$ moleküler iyon pikinin görülmesi karakteristiktir. Negatif iyonizasyon modunda $[M-H-CO_2]^-$ iyon pikinin, pozitif iyonizasyon modunda alınan spektrumlarında ise $[M+H-H_2O]^+$, $[M+H-CO_2]^+$, $[M+H-H_2O-CO]^+$ iyon piklerinin de görülmesi olasıdır¹⁸³.

Bu bilgilere dayanarak APCI tekniğine göre alınan kütle spektrumlarında negatif iyonlaştırma modunda $[M-H]^-$ moleküler iyon piki gözlenirken, pozitif iyonlaştırma modunda moleküler iyon piki gözlenmemiş ancak hepsinde adamantanın karakteristik m/z 135 piki ortak olarak gözlenmiştir. APCI tekniğinin yumuşak iyonizasyon yöntemi olması bakımından siklik yapı ile ilgili ileri parçalanmalar gözlenmemiştir.



Şekil 5-11: 4a, 4c, 4d, 4f numaralı maddelerin ortak kütle parçalanması (APCI(-))



Şekil 5-12: 4a, 4c, 4d, 4f numaralı maddelerin ortak kütle parçalanması (APCI(+))

Tablo 5-10: Adamantan halkası taşıyan bazı spirothiazolidinon türevlerinin kütle verileri

Bileşik	R	M.A.	APCI (Pozitif mod) m/z (%)	APCI (Negatif mod) m/z (%)
4a	H	392,512	135(98,2)	391 [M-H] ⁻
4c	CH ₃	420,208	135 (100)	419 [M-H] ⁻
4d	C ₂ H ₅	434,592	135 (100)	433 [M-H] ⁻
4f	C(CH ₃) ₃	462,645	135 (100)	461 [M-H] ⁻

5.6. Biyolojik Etki Sonuçlarının Tartışılması

5.6.1. Sitotoksik Etki Araştırmaları

4b bileşiğinin her üç kanserli hücrede normal hücreye göre daha sitotoksik özellikte olduğu (SI=4,55-10,32), **4f** bileşiği hariç tüm bileşiklerin ise özellikle A549 hücreleri üzerinde diğer hücelere göre daha sitotoksik özellikte (SI=2,01-11,6) olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, **4b** diğer bileşiklere göre kanserli hücrelerde sitotoksik aktivitesinin yüksek olduğu ve bu bileşiklere karşı A549 hücre dizisinin sitotoksik aktivite yönünden daha hassas olduğu görülmüştür (Bkz Tablo 4-1).



KAYNAKLAR

1. Dwivedi J, Devi K, Asmat Y, Jain S, Sharma S. Synthesis, characterization, antibacterial and antiepileptic studies of some novel thiazolidinone derivatives. *J Saudi Chem Soc.* 2016;**20**: 16–20.
2. Raju KR, Prasad ARG, Kumar BS, Ravindranath LK. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Spiro Compounds Containing Thiazolidinone and 1,3,4-Oxadiazole Moieties. *J Chem Technol Metall.* 2014;**49** (3): 238–246.
3. Khunt VN, Parekh KS, Parikh AR. Studies on spiro compounds. Part I preparation and antimicrobial activity of optically active L (+)-1-arylaza-4-thia-6-isopropyl-9-methylspiro[4.5]decane-2-ones. *J Indian Chem Soc.* 1979;**56**: 1979.
4. Göktaş F, Vanderlinden E, Naesens L, Cesur Z, Cesur N, Taş P. Synthesis and Structure-Activity Relationship of N-(3-Oxo-1-Thia-4-Azaspiro[4.5]Decan-4-yl)Carboxamide Inhibitors of Influenza Virus Hemagglutinin Mediated Fusion. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem.* 2015;**190** (7): 1075–1087.
5. Kaminsky D, Khyluk D, Vasylenko O, Zaprutko L, Lesyk R. A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[Thiazolidinone-isatin] conjugates. *Sci Pharm.* 2011; **79** (4): 763–777.
6. Güzel Ö, Terzioğlu N, Çapan G, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 5-methyl-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]-dec-4-yl)-3-phenyl-1*H*-indole-2-carboxamide derivatives. *Arkivoc.* 2006;**12**: 98–110.
7. Griffin SDC, Beales LP, Clarke DS, vd. The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine. *FEBS Lett.* 2003;**535**: 34–38.
8. Stylianakis I, Kolocouris A, Kolocouris N, vd. Spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantanes]: Synthesis, anti-influenza virus activity and conformational properties. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2003;**13**(10): 1699–1703.
9. Chuchkov KN, Georgiev RK, Ivanova G, Galabov AS, Stankova IG. New Adamantane Analogues-Synthesis And Antiviral Activity. İçinde: *Proceedings of*

the Fifth International Scientific Conference- FMNS2013. C 4. ; 2013:1–274.

10. Orzeszko A, Kaminska B, Orzesko G, Starosciak B. Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives II. *Farm.* 2000; **55**: 619–623.
11. Orzeszko A, Kaminska B, Starociak BJ. Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives III. *Farmaco.* 2002;**57**(8): 619–624.
12. Plachta DA, Baranowski AM, Laudy AE, Starosciak BJ, Kleps J. Synthesis of 1-{4-[4-(Adamant-1-yl) phenoxy]methyl} with expected antifungal and antibacterial activity. *Acta Pol Pharm Res.* 2007;**64**(6): 535–540.
13. Papisva A, Geronikaki A, Kamoutsis C, vd. Design, synthesis and biological evaluation of new substituted 5-benzylideno-2-adamantylthiazol[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)ones. Pharmacophore models for antifungal activity. *Arab J Chem.* 2016;**6**: 1–18.
14. Kadi AA, El-Brollosy NR, Al-Deeb OA, Habib EE, Ibrahim TM, El-Emam AA. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem.* 2007;**42**(2): 235–242.
15. Georgiev VS, Mullen GB. Adamantyl Containing 1,4-Oxazinone Derivatives. *U.S Patent* 4,549,014. 1985:6–8.
16. Yeh VSC, Patel JR, Yong H, vd. Synthesis and biological evaluation of heterocycle containing adamantane 11 β -HSD1 inhibitors. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2006;**16**(20): 5414–5419.
17. Sorensen B, Rohde J, Wang J, vd. Adamantane 11- β -HSD-1 inhibitors: Application of an isocyanide multicomponent reaction. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2006;**16** (23):5958–5962.
18. Spasov AA, Bugaeva TV, Khamidovaf L, Morozov IS. Molecular-Biological Problems of Drugs Design and Mechanism of Drug Action Adamantane Derivatives: Pharmacological And Toxicological Properties. *Pharm Chem J.* 2000;**34**(1): 3–9.
19. Rolewski SL. Clinical Review: Topical Retinoids. *Dermatology Nurs.* 2003;**15**(5):447–465. <http://www.medscape.com/viewarticle/464026>.

20. Govorkova EA, Fang H Bin, Tan M, Webster RG. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;**48**(12): 4855–4863.
21. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, vd. Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): A highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem.* 2005;**48**(15): 5025–5037.
22. Mathieu C, Degrande E. Vildagliptin: A new oral treatment for type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;**4**(6): 1349–1360.
23. Ickes DE, Venetta TM, Phonphok Y, Rosenthal KS. Tromantadine inhibits a late step in herpes simplex virus type 1 replication and syncytium formation. *Antiviral Res.* 1990;**14**(2): 75–85.
24. Wanka L, Iqbal K, Schreiner PR. The lipophilic bullet hits the targets: Medicinal chemistry of adamantane derivatives. *Chem Rev.* 2013;**113**(5): 3516–3604.
25. Al Abdullah ES. Synthesis and Biological Testing of New 1-Adamantyl Derivatives. King Saud University College of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, PhD Thesis, 2007.
26. Koperniku A, Foscolos A-S, Papanastasiou I, Foscolos GB, Tsotinis A, Schols D. 4-(1-Adamantyl)phenylalkylamines with potential antiproliferative activity. *Lett Org Chem.* 2016;**13**(3): 171–176.
27. Król E, Rychłowska M, Szewczyk B. Antivirals - current trends in fighting influenza. *Acta Biochim Pol.* 2014;**61**(3): 495–504.
28. Mills J, Kurumkanls E. Adamantyl Secondary Amines. *U.S Patent No:* 3,391,142. 1968: 4–7.
29. Sallay S, Childress J. Antiviral adamantyl thiosemicarbazone. *U.S Patent No:* 3,406,180. 1968: 1-6.
30. Lundahl K, Schut J, Schlatmann JLMA, Paerels GB, Peters A, Philips-Duphar N V. Synthesis and Antiviral Activities of Adamantane Spiro Compounds. 1. Adamantane and Analogous Spiro-3'-pyrrolidines. *J Med Chem.* 1972;**15**(2):129–132.

31. Sasaki T, Eguchi S, Hirako Y. Synthesis of adamantane derivatives-XXX Synthesis of Some Adamantane Spiro Heterocycles by Utilizing Ionic- and Cycloadditions. *Tetrahedron*. 1976;**32**: 437–440.
32. Danilenko GI, Votyakov VI, Andreeva OT, vd. Synthesis and Biological Activity of Adamantane Derivatives VII. Antiviral Action of Halogen Derivatives of p-Adamantylaniline. *Pharm Chem J*. 1977;**11**(5): 653–655.
33. Tilley JW, Levitan P, Kramer MJ. Adamantylthiourea Derivatives as Antiviral Agents. *J Med Chem*. 1979;**22**(8): 1009–1010.
34. Pellicciari R, Fioretti MC, Cogolli P, Tiecco M. Adamantane derivatives of biological interest. Synthesis and antiviral activity of 2-(1-adamantyl)imidazole derivatives. *Arzneimittelforschung*. 1980;**30**(12):2103–2105.
35. Manchand PS, Martin JA, Hill CH, vd. Synthesis and Antiviral Activity of Metabolites of Rimantadine. *J Med Chem*. 1990;**33**(7):1992–1995.
36. Pérez-Pérez MJ, Balzarini J, Hosoya M, De Clercq E, Camarasa MJ. Synthesis of adamantane spiro sultones as potential antiviral agents. *Bioorganic Med Chem Lett*. 1992;**2**(7): 647–648.
37. Van Derpoorten K, Balzarini J, Clereq E De, Poupaert J. Anti-HIV activity of N-1-adamantyl-4-aminophthalimide. *Biomed & Pharmacother*. 1997;**51**: 464–468.
38. El-Sherbeny MA. Synthesis, antitumor activity, and anti-HIV-1 testing of certain heterocyclic systems containing an adamantane nucleus. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2000;**333**(10): 323–328.
39. Papakonstantinou-Garoufalias S, Pouli N, Marakos P, Chyytyroglou-Ladas A. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole. *Farm*. 2002;**57**: 973–977.
40. El-Emam AA, Al-Deeb OA, Al-Omar M, Lehmann J. Synthesis, antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1,3,4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1,3,4-oxadiazoline-2-thiones. *Bioorganic Med Chem*. 2004;**12**(19): 5107–5113.
41. Zoidis G, Fytas C, Papanastasiou I, vd. Heterocyclic rimantadine analogues with

- antiviral activity. *Bioorganic Med Chem.* 2006;**14**(10): 3341–3348.
42. Setaki D, Tataridis D, Stamatiou G, vd. Synthesis, conformational characteristics and anti-influenza virus A activity of some 2-adamantylsubstituted azacycles. *Bioorg Chem.* 2006;**34**(5):248–273.
 43. Kolocouris N, Zoidis G, Foscolos GB, vd. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2007;**17**(15):4358–4362.
 44. Balzarini J, Orzeszko B, Maurin JK, Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *Eur J Med Chem.* 2007;**42**: 993–1003.
 45. Mibu N, Yokomizo K, Oishi M, Miyata T, Sumuto K. Synthesis and Antiviral Activities of N-Mono- and/or N,N'-Di-Carbamoyl and Acyl Derivatives of Symmetrical Diamines. *ChemPharBull.* 2008;**56**(7): 1052–1058.
 46. Zahid M, Yasin KA, Akhtar T, vd. Synthesis and in vitro antiproliferative activity of new adamantylthiazolyl-1,3,4-oxadiazoles. *Arkivoc.* 2009;**11**: 85–93.
 47. Duque MD, Camps P, Profire L, vd. Synthesis and pharmacological evaluation of (2-oxaadamant-1-yl)amines. *Bioorganic Med Chem.* 2009;**17**(8): 3198–3206.
 48. Zarubaev V V, Golod EL, Anfimov PM, vd. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus. *Bioorganic Med Chem.* 2010;**18**(2): 839–848.
 49. Hassan GS, El-Emam AA, Gad LM, Barghash AEM. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues. *Saudi Pharm J.* 2010;**18**(3):123–128.
 50. Göktaş F, Vanderlinden E, Naesens L, Cesur N, Cesur Z. Microwave assisted synthesis and anti-influenza virus activity of 1-adamantyl substituted N-(1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carboxamide derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2012;**20**(24):7155–7159.
 51. El-Emam AA, Alrashood KA, Al-Omar MA, Al-Tamimi AMS. Synthesis and antimicrobial activity of N'-heteroarylidene-1- adamantylcarbohydrazides and (±)-2-(1-adamantyl)-4-acetyl-5-[5-(4-substitutedphenyl-3-isoxazolyl)]-1,3,4-

- oxadiazolines. *Molecules*. 2012;**17**(3): 3475–3483.
52. Ün İ. Adamantan Türevi Siklofosfazen Bileşiklerinin Süstitüsyon ve “Click” Reaksiyonları ile Sentezi. Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2012.
53. Valuev-Elliston V., Savel’ev E., Ivanov A., vd. Synthesis and studies of biological activity of new 8{[(adamant-1-yl)alkyl]amino} theophylline derivatives*. *Russ Chem Bull Int Ed*. 2013;**62**(11): 2544–2546.
54. Kolocouris A, Tzitzoglaki C, Johnson FB, vd. Aminoadamantanes with Persistent in Vitro Efficacy against H1N1 (2009) Influenza A. *J Med Chem*. 2014;**57**: 4629–4639.
55. Kumar CSC, Kwong HC, Mah SH, vd. Synthesis and crystallographic insight into the structural aspects of some novel adamantane-based ester derivatives. *Molecules*. 2015;**20**(10): 18827–18846.
56. Al-Aboudi A, Al-Qawasmeh RA, Shahwan A, Mahmood U, Khalid A, Ul-Haq Z. In-silico identification of the binding mode of synthesized adamantyl derivatives inside cholinesterase enzymes. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;**36**(7): 879–886.
57. Leiva R, Gazzarrini S, Esplugas R, vd. Ritter reaction-mediated syntheses of 2-oxaadamantan-5-amine, a novel amantadine analog. *Tetrahedron Lett*. 2015;**56**(10): 1272–1275.
58. Bhakta S, Scalacci N, Maitra A, vd. Design and synthesis of 1- ((1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-pyrrole hybrid derivatives : Discovery of potent anti-tubercular agents effective against multi-drug resistant mycobacteria Mycobacteria Research Laboratory , Department of Biological Scie. *J Med Chem*. 2016; February: 1–55.
59. Milošev MZ, Jakovljević K, Joksović MD, vd. Mannich bases of 1,2,4-triazole-3-thione containing adamantane moiety: Synthesis, preliminary anticancer evaluation, and molecular modeling studies. *Chem Biol Drug Des*. 2017;**89**(6): 943–952.
60. Foscolos A-S, Papanastasiou I, Tsotinis A, vd. Synthesis of adamantane aminoethers with antitubercular potential. *Med Chem (Los Angeles)*. 2017;**13**(8):

670–681.

61. Kuznetsov NY, Tikhov RM, Godovikov IA, vd. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains. *Org Biomol Chem.* 2017;**15**: 1–11.
62. Serkov IV, Proshin AN, Ustinov AK, vd. New Adamantane Derivatives with NO-Generating Fragment. *Dokl Akad Nauk.* 2018;**478**(2): 168–171.
63. Paryzek Z, Kielczewski M. Spiro-thiazolidinones. II. 31-substituted spiro-21-thiazolidin-41-ones. Derivatives of cyclohexanone and 5 α -cholestan-3-one. *Bull Acad Pol Sci, Ser Sci Chim.* 1975;**23**: 91–100.
64. Paryzek Z, Kielczewski M. Spirothiazolidinones. III. The IR and PMR spectra of spirothiazolidin-4-ones. *Bull Acad Pol Sci, Ser Sci Chim.* 1975;**23**: 191–198.
65. Mauvernay, R Y; Busch, N; Moleyre, J; Simond, J; Monteil A. 6-Aryloxy-2-oxo-1-aza-oxa(or-thia)spiro[4.5]decanes. *Ger Offen.* 2,542,153. 1976.
66. Satsumabayashi S, Chiyoda-Ku F, S M, Murata K, Takahashi A. Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C=N-bonds; A convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis (Stuttg).* 1977;**12**: 881–883.
67. Mehta KJ, Parekh KS, Parikh AR. Preparation and antimicrobial activity of 1-arylaza-4-thia-6-H-/methyl spiro-(4.5)decan- 2-ones. *J Inst Chem.* 1978:81–82.
68. Mehta KJ, Parikh AR. Preparation and Antimicrobial Activity of 1-Aryl-2-methyl- 10(H or methyl)-1-aza-4-thia-spiro-[4.5]decan-2-ones. *Indian J Chem.* 1978;**16B**: 836–837.
69. Behera RK, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part VI. Synthesis of C2- and C5-spirothiazolidinones. *Indian J Chem.* 1979:141–143.
70. Shafiullah AH, Ansari MR. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones: Reaction of 5 α -cholestan-3, 6-dione with β -mercaptoacetic acid. *J Indian Chem Soc.* 1981;**58**: 1211–1212.
71. Jotani KP, Khunt VN, Patrikh AR. Studies on spiro compounds: preparation and antimicrobial activity of optically active D-(-)-1-arylaza-4-thia-10-isopropyl-7-methylspiro[4,5]decan-2-ones. *Acta Cienc Indica [Ser] Chem.* 1984;**10**: 255–257.

72. Reddy RR, Iyengar DS, Bhalerao UT. The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic acid. Synthesis of novel Naminospirothiazolidinones. *J Heterocycl Chem.* 1985;**22**: 321–323.
73. Siddiqi KS, Kureshy RI, Khan NH, A KL, Tabassum S, Zaidi SAA. Characterization and toxicity of organon (IV) halide complexes of cyclohexanone spirothiazolidinone and 3-aminorhodanine. *Indian J Chem.* 1985;**24A**: 954–956.
74. El-Telbany FA, Essawy M, Ismail M, El-Kersh T. A simple one-step synthesis of some new 4-(6-substituted benzothiazol-2-yl)-1-thia-4-azospiro[5:4]decan-3-one derivatives as potential antimicrobial agents. *Egypt J Pharm Sci* 28,. 1987;**28**: 33–40.
75. Menendez J, Delgado-Iribarren A, Salhuber M. Síntesis y actividad antibacteriana de algunas 1-tia-4,8-diazaespiro[4.5]decan-3-onas, tiazolo[2,3-a]isoquinolin-3-onas y 1,3-tiazino[2,3- a]isoquinolin-4-onas. *An Real Acad Farm.* 1987;**53**: 238–248.
76. Kulkarni R, Save V. Synthesis of tetrahydrobenzothiazole derivatives as potential antibacterial compounds. *J Indian Chem Soc.* 1988;**65**: 429–431.
77. Abbady MA, Awad IMA, Kandeel MM. Synthesis and antimicrobial activity of 2-arylideneamino-4-phenyloxazoles, azetidiones, thiazolidinones, thiazolines and some spiroheterocycles. *Indian J Chem 27B.* 1988;**27B**: 90–92.
78. Upadhyay PS, Joshi HD, Baxi AJ. Studies on spiroheterocycles: Synthesis of new spiro-4-thiazolidinones as possible biodynamics. *J Sci Islam Repub Iran.* 1994;**3**: 30–33.
79. El-zohry MF, Awad IMA, Abdel-hafez AA, El-Zohry, M F; Awad, I M A; Abdel-Hafez AA. Spiroheterocyclic systems I: Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiaspiro[4. 5]decan-2-one. *Arch Pharm.* 1993;**8**: 115–118.
80. El-Zohry MF, Awad IMA, Hozien ZA, Abdel Hafez AA. Spiroheterocyclic systems: Part III-Reaction of 4-alkly/aryl-2-(21-oxo-31-indolylidene)-1-thia-4-azaspiro[4, 4]nonan-3-one and/or[4, 5]decan-3-one with thiourea derivatives. *Indian J Chem.* 1993;**32B**: 1109–1112.

81. Al-Ahmadi AA, El-Zohry MF. Synthesis of some new fused spiroheterocyclic systems related to thiazolopyrans, thiazolothiopyrans and thiazolopyridines. *Phosphorus Sulfur*. 1994;**97**: 35–46.
82. Lavrova LN, Kurkovskaya LN, Yashunsky GG. Thiazolidin-4-ones containing cyclic substituents in position 2. *Khim Geterotsikl Soedin*. 1994;**7**: 991–994.
83. Hozien Z. Synthesis and application of some new spiroheterocyclic derivatives. *Bull Fac Sci Assiut Univ B*. 1995;**24**: 197–214.
84. Khalafallah AK, Selim MA, El-hamd RMA, Elmaghraby MA, Soleiman HA, Raslan MA. Novel synthesis of some new fused/spiro heterocyclic compounds and their biological activity. *Indian J Chem*. 1995;**34B**: 1066–1070.
85. Altenbach H, Rotha PR, Brauerb DJ, vd. Synthesis of epimeric pure spiro N,S-acetals of L- menthone. *Liebigs Ann*. 1995: 1427–1431.
86. Al-Thebeiti M, El-Zohry M. Synthesis of some new spirothiazolidinone and spiroazetidione derivatives incorporated with quinazoline. *Indian J Chem Sec B Org Chem Incl Med Chem*. 1998;**37B**: 804–809.
87. Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1- thiaspro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4-(3H)-quinazolinones. *Farm*. 1998;**53**: 346–349.
88. Shaker RM. One-pot synthesis of novel 1,1'-and 1,4-bridged bis-thiazolidinone derivatives and their antimicrobial activity. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*. 1999;**149**: 7–14.
89. Shafiullah, Siddiqui IH, Ansari SA, Khan EH, Shafi S. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones. *J Indian Chem Soc*. 2000;**77**: 215–216.
90. Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2000.
91. El-Zohry MF, Al-Ahmadi AA. Synthesis and Cyclization of 3-[3'-(2'-Spirothiazolidin-4'- on)]Qinazolin-4-one Derivatives. *Phosphorus Sulfur and Silicon*. 2001;**175**:1–14.
92. Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide nd

- 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-b]thiazole. *Arzneim- Forsch / Drug Res.* 2002;**52**(7): 565–571.
93. Güzel Ö, Çapan G, İlhan E, Salman S. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-hydroxy-*N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl) / (3-oxo-1-thia-4-azaspiro [4.5]dec-4-yl)-2- phenylacetamide derivatives. *1st International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry P-53.* Ankara; 2002.
94. Srivastava T, Haq W, Sinha S, Katti S. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron.* 2002;**58**: 7619–7624.
95. Shaker RM. Synthesis of 1-(2,3-dimethyl-1-phenylpyrazolone-5-yl)-2-mercapto-1',5-cycloalkane- spiro[1,3]thiazolo[3,4-b]-1,2,4-triazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem.* 2003;**178**: 1175–1182.
96. Ur F, Cesur N, Birteksoz S, Otuk G. Synthesis of some new 6-methylimidazo 2,1-b thiazole-5-carbohydrazide derivatives and their antimicrobial activities. *Arzneimittel-Forschung-Drug Res.* 2004;**54**(2): 125–129.
97. Kasımoğulları ÖB, Cesur Z. Fused heterocycles: synthesis of some new imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. *Molecules.* 2004;**9**: 894–901.
98. Srivastava T, Gaikwad AK, Haq W, Sinha S, Katti SB. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Arkivoc.* 2005;**2**: 120–130.
99. Güzel, Ö, İlhan, E, Salman A. Synthesis and antimycobacterial activity of new 2-hydroxy-*N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl)/(3-oxo-1-thia-4-azaspiro [4.5]dec-4-yl)-2,2-diphenylacetamide derivatives. *Monatsh Chem.* 2006;**137**: 795–801.
100. Taranalli AD, Bhat AR, Srinivas S, Saravanan E. Evaluation of certain novel thiazolidinones for anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and cyclooxygenase inhibitory activity in animals. *J Cell Tissue Res.* 2007;**7**:1061–1066.
101. Rawal RK, Katti SB, Kaushik-Basu N, Arora P, Pan Z. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-aryl-3-heteroaryl- 1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;**18**:

- 6110–6114.
102. Eissa AMF, El-Metwally AM, El-Hashash MA, El-Gohary AMF. Synthesis and biological evaluation of some new 2-propyl-4(3*H*)-quinazolinone derivatives as anti-bacteria. *J Korean Chem Soc.* 2008;**52**: 328–337.
 103. Soleiman HA, Elkanzi NAA. Heterocyclic synthesis containing new spiro, isolated (β -Lactam and thiazolidinone) 3-cyano-2,4-diamino thiophene derivatives. *Phosphorus Sulfur.* 2008;**183**: 1679–1690.
 104. Srinivas A, Nagaraj A, Reddy CS. Synthesis of some novel methylenebis-pyrimidinyl-spiro-4-thiazolidinones as biologically potent agents. *J Heterocycl Chem.* 2008;**45**(4): 1121–1125.
 105. Srinivas A, Nagaraj A, Reddy C. Synthesis and nematocidal activity of 2-(1*H*-benzo[d]imidazo-2-yl methyl)4-aryl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one. *Indian J Chem, Sect B Org Chem Incl Med Chem.* 2008;**47B**: 787–791.
 106. Nassozi M. Diklofenak'tan Hareketle Süstitüe 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2009.
 107. Pandey M, Raghuvanshi DS, Singh KN. Microwave-assisted, solvent-free synthesis of 3'-(Aryl/heteroaryl)-1-morpholinomethyl/piperidinomethylspiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1*H*)-diones via 3-istinimines. *J Heterocycl Chem.* 2009;**46**: 49–53.
 108. Tanrıver K. Bazı Siklopropankarbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2010.
 109. Tansuyu M. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2010.
 110. Vanderlinden E, Gökteş F, Cesur Z, Froeyen M, Reed M, Russel C. Novel inhibitors of influenza virus fusion: Structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *J Virol.* 2010;**84**: 4277–4288.

111. Neuenfeldt PD, Drawanz BB, Siqueira GM, vd. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Tetrahedron Lett.* 2010;**51**(23): 3106–3108.
112. Sakhuja R, Panda SS, Khanna L, Khurana S, Jain SC. Design and synthesis of spiro[indole-thiazolidine]spiro[indole-pyrans] as antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;**21**(18): 5465–5469.
113. Cihan Üstündağ G, Çapan G. Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Mol Divers.* 2012;**16**(3):525–539.
114. Farghaly AR, Esmail S, Abdel-Zaher A, Abdel-Hafez A, El-Kashef H. Synthesis and anticonvulsant activity of some new pyrazolo[3,4-b]pyrazines and related heterocycles. *Bioorganic Med Chem.* 2014;**22**(7): 2166–2175.
115. Shamsuzzaman, Abdul Baqi KAA, Ali A, vd. Synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking of steroidal spirothiazolidinones. *J Mol Struct.* 2015;**1085**: 104–114.
116. Patel PN, Patel YS. Synthesis and some novel transformations of a spiro 4-thiazolinone derivative and its antimicrobial activities. *Cogent Chem.* 2015;**1**:1–10.
117. Preetam A, Nath M. Ambient temperature synthesis of spiro[indoline-3,2'-thiazolidinones] by a DBSA-catalyzed sequential reaction in water. *Tetrahedron Lett.* 2016;**57**(13): 1502–1506.
118. Abdel-Rahman MA, Hussein EM, Hussein MA, Ali M, Ahmed M, Hussein EM. Synthesis and characterization of novel anti-inflammatory poly(spiro thiazolidinone)s. *Des Monomers Polym.* 2016;**19**(7): 650–660.
119. Hussain AZ, Meeran MN, Sankar A. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of spiro-4-thiazolidione derivatives from 5-substituted indole-2,3-dione. *Chem Sci Trans.* 2016;**5**(1):265–271.
120. Singh R, Ahmad S. An eco-compatible synthesis of novel spiro using thiamine hydrochloride as efficient catalyst in aqueous medium. *Res Chem Intermed.* 2017;**43**(1):45–55.
121. Kocabalkanlı A, Cihan-Üstündağ G, Naesens L, Mataracı-Kara E, Nassozi M,

- Çapan G. Diclofenac-Based Hydrazones and Spirothiazolidinones: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Properties. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2017;**350**(5):1–11.
122. Koch H, Haaf W. Direkte Synthese der Adamantancarbonsäure-(1). *Angew Chem*. 1960;**72**(17):628.
123. Wang Z. Koch-Haaf Carboxylation. *Compr Org Name React Reagents*. 2010:1642–1645.
124. Peters JA. *Synthesis, configurational and conformational analysis of some types of cyclohexane and bicyclo[3.3.1]nonane derivatives*. Delft Univ.; 1978.
125. Fukuyama T, Mukai Y, Ryu I. Koch-Haaf reaction of adamantanols in an acidtolerant hastelloy-made microreactor. *Beilstein J Org Chem*. 2011;**7**: 1288–1293.
126. Nomura M, Kyouda M, Hirokawa T, Fujihara Y, Sugiura M. Adamantane carboxylic acids through cyanation of bromoadamantanes. *Nippon Kagaku Kaishi*. 1994;**68**: 973–976.
127. Khusnutdinov RI, Shchadneva NA, Mayakova YY. Methylation of Aliphatic and Aromatic Carboxylic Acids with Dimethyl Carbonate under the Influence of Manganese and Iron Carbonyls. *Russ J Gen Chem*. 2018;**88**(1):15–19.
128. Fryhle CB, Solomons TWG, *Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, 2010.
129. Marchand AP, Xing D, Bott SG. Synthesis of (Z)- and (E)-1,2-di(1-adamantyl)ethene and their respective reactions with dichlorocarbene. *Tetrahedron*. 1996;**52**(3): 825–832.
130. Stahl SS, Powell AB, Root TW, Mannel DS, Ahmed MS. Conversion Of Alcohols to Alkyl Esters and Carboxylic Acids Using Heterogeneous Palladium-Based Catalysts. *Marc* 2017:1–22.
131. Zhu X, Qian B, Wei R, Huang JD, Bao H. Protection of COOH and OH groups in acid, base and salt free reactions. *R Soc Chem. View Article Online*. 2018.
132. Finar IL. *Organic Chemistry, Vol. I: The Fundamental Principles*. C I. 6. (Ed) Singapore: Longman Singapore Publishers Ltd.; 1986.

133. Stetter H, Rauscher E. Zur Kenntnis der Adamantan-carbonsäure-(1). *ChemBer*93. 1960: 1161–1163.
134. Tripathi AC, Ji S, Naz G, Kumar P, Verma A. 4-Thiazolidinones : The advances continue . *Eur J Med Chem.* 2014;**72**: 52–77.
135. Erlenmeyer H, Oberlin V. Zur Kenntniss der Thiazolidinone-(4). *Helv Chim Acta.* 1947;**30**: 1329–1335.
136. Surrey AR. The preparation of 4-thiazolidones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *J Am Chem Soc.* 1947;**69**: 2911–2912.
137. Solankee AN, Patel KP, Patel RB. A facile synthesis and studies of some new 4-thiazolidinones and 5-arylidenes. *Adv Appl Sci Res.* 2012;**3**(1):117–122.
138. Shelke SH, Mhaske PC, Nandave M, Narkhade S, Walhekar NM, Bobade VD. Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of 3-aryl-2-(2-substituted-4-methylthiazole-5-yl)thiazolidin-4-one as possible anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2012;**22**(20): 6373–6376.
139. Parmar KA, Parajapati SN. Formation and Biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives for their pharmacological activity. *Int Lett Chem Phys Astron.* 2015;**61**: 84–93.
140. Idrees M, Bodkhe YG, Siddiqui NJ. Synthesis and Antimicrobial Assay of Some Novel 4-Thiazolidinone Derivatives Possessing Benzofuran, Quinoline and Pyrazole Moieties. *Asian J Chem.* 2018;**30**(10): 2361–2364.
141. Patil SB, Goudgaon NM. Synthesis of 3- (1-benzyl-1H-benzo [d] imidazol-2-L amino)-2-(3-aryl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) thiazolidin-4-ones and their antimicrobial activities. *Int J Pharm Sci Res.* 2010;**1**(6): 50–56.
142. Çikla P, Özsavci D, Bingöl-Özakpınar Ö, vd. Synthesis, cytotoxicity, and pro-apoptosis activity of etodolac hydrazide derivatives as anticancer agents. *Arch Pharm (Weinheim).* 2013;**346**(5): 367–379.
143. Patel NB, Patel HR, Shaikh FM, Rajani D. New 4-thiazolidinones from 5-ethyl pyridine-2-ethanol: Their antibacterial, antifungal, and antitubercular activity. *Med Chem Res.* 2014;**23**(3): 1360–1370.
144. Jain S, Kumar A, Kumar M, Jain N. Synthesis and antibacterial studies of 2-aryl-

- 3-alkanamido-4*H*-thiazolidin-4-one derivatives. *Arab J Chem.* 2016;**9**: 290–295.
145. Prasad D, Preetam A, Nath M. DBSA catalyzed, one-pot three-component “on water” green protocol for the synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. *RSC Adv.* 2012;**2**(7): 3133–3140.
146. Apaydın ÇB. Fenoksiasetamid Yapısı Taşıyan Tiyazolidinonlar Üzerine Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.
147. Chen H, Bai J, Jiao L, Guo Z, Yin Q, Li X. Design, microwave-assisted synthesis and HIV-RT inhibitory activity of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(4,6-dimethyl-5-(un)substituted-pyrimidin-2-yl) thiazolidin-4-ones. *Bioorganic Med Chem.* 2009;**17**(11): 3980–3986.
148. Ebrahimi S, Mobinikhaldei A, Eibagi H. An efficient and convenient protocol for the synthesis of tetracyclic isoindolo[1,2-*a*] quinazoline derivatives. *RSC Adv.* 2016;**6**(43): 36599–36601.
149. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler.* Ankara, Gazi Kitabevi; 2015.
150. Khan KM, Salar U, Imran M, Taha M. Ultrasound-assisted , convenient and widely applicable 1,1-carbonyl-diimidazole-mediated “one-pot” synthesis of acyl / sulfonyl hydrazines. *Lett Org Chem.* 2015;**12**(9): 637–644.
151. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini.* İstanbul, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 1999
152. Cihan-Üstündağ, G, Şatana D, Özhan G, Çapan G. Indole-based hydrazide-hydrazones and 4-thiazolidinones: Synthesis and evaluation as antitubercular and anticancer agents. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2016;**31**(3): 369–380.
153. Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ, Bryce D. *Spectrometric identification of organic compounds.* New York, John Wiley & Sons; 2014.
154. Spano R Linari G, Marri R. 1-Adamantanecarboxylic Acid Amide of 4-Aminoantipyrine. *Journal of Med. Chem.* 1970; **13**(3): 554.
155. Cihan G. İndol Halkası Taşıyan Benziliden Hidrazid ve 4-Tiyazolidinon Türevi Bileşikler Üzerine Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

- Farmasötik Kimya ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2010.
156. Taş P. 3-Hidroksinaftalen-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2011.
 157. Chan FCY, Potter GA, Barrie SE, vd. 3- and 4-Pyridylalkyl Adamantanecarboxylates : Inhibitors of Human Agents for the Treatment of Prostatic Cancer. *J Med Chem.* 1996;**39**(17): 3319–3323.
 158. Sharma R, Nagda DP, Talesara GL. Synthesis of various isoniazidothiazolidinones and their imidoxy derivatives of potential biological interest. *Gen Pap Ark.* 2006; 1–12.
 159. SDBS SDBS No.: 6768 https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.
 160. Abraham RJ, Fisher J. Substituent Chemical Shifts in NMR. 1-Proton Resonance Spectra and Geometries of Norbornene, Norbornane and Adamantane. *Magn Reson Chem.* 1985;**23**(10): 856–861.
 161. Fort, RC. The Proton Magnetic Resonance Spectra of Adamantane and Its Derivatives. 1965;**30**: 789–796.
 162. Peterson IV, Svirskaya NM, Kondrasenko AA, Rubaylo AI. Preparation of adamantyl derivatives of 1,4-; 1,6- and 1,7- dihydroxynaphthalenes and assignment of their NMR data. *Magn Reson Chem.* 2013;**51**(11):762–766.
 163. Jung ME, Shapiro JJ. Contribution Synthesis and Structure Determination of 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-enes and Their Derivatives. W Effect on Chemical Shifts. *J.Am.Chem. Soc.* 1980;**102**:7862–7866.
 164. Lee WG, Lee SD, Cho JH, vd. Structure-activity relationships and optimization of 3,5-dichloropyridine derivatives as novel P2X(7) receptor antagonists. *J Med Chem.* 2012;**55**(8): 3687–3698.
 165. El-Emam A, Ibrahim T. Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of some 3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *Arzneimittelforschung.* 1991; **41**(2): 1260–1264.
 166. Odell B, Claridge T. *Chemistry Research Laboratory: A User Guide to Modern*

- NMR Experiments*. University of Oxford :1–28.
167. Zimenkovskii BS, Kutsyk R V, Lesyk RB, Matyichuk VS, Obushak ND, Klyufinska TI. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2,4-Dioxothiazolidine-5-Acetic Acid Amides. *Pharm Chem J*. 2006;**40**(6):303–306.
168. Tenório RP, Carvalho CS, Pessanha CS, vd. Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2005;**15**(10):2575–2578.
169. Balcı M. *Nükleer manyetik Rezonans Spektroskopisi*, Ankara, ODTÜ Yayıncılık; 2013.
170. Chatrabhuji PM, Vyas KB, Nimavat KS, Undavia NK. Synthesis and antimicrobial activity of some 4 - oxo – thiazolidines-5-acetic acids. *Elixir Org Chem*. 2013;**54A**:12781–12783.
171. Babuc MÖ. 3-Fenil-5-Sülfamoil-1H-İndol Artığı Taşıyan Spirotiyazolidinon Türevlerinin Sentezi, Yapı Tayini ve Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2015.
172. Gürsoy E. İmidazo[2,1-b]tiyazol Türevi Keton Hidrazon ve Spirotiyazolidinonlar Üzerine Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Doktora Tezi. İstanbul.2012.
173. Clayden J, Greeves N, Warren S. ve Wothers, P (2001). *Organic Chemistry*. New York, Oxford; 2001
174. Majerski Z, Vinković V, Meić Z. Substituent effects on carbon-13 chemical shifts in 2,6-disubstituted adamantanes. *Org Magn Reson*. 1981;**17**(3):169–171.
175. Maciel GE, Dorn HC, Greene RL, Kleschick WA, Peterson MR, Wahl GH. ¹³C chemical shifts of monosubstituted adamantanes. *Org Magn Reson*. 1974;**6**(3): 178–180.
176. Cihan G. İndol Türevi Spiroheterosiklik Bileşikler Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2005.
177. Ur F. Yeni 6-Metilimidazo[2,1-b]Tiyazol-5-Karbohidrazid Türevlerinin Sentezi

- ve Yapılarının Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2001.
178. Gross JH. *Mass spectrometry- A Textbook*. India, Springer; 2007.
179. Dolejšek Z, Hala S, Hanus V, Landa S. Mass spectra of derivatives of adamantane formed by substitution at C₁. *Collection Czechoslov. Chern. Commun.* 1966;**31**: 435-449.
180. Waltman RJ, Ling AC. Mass spectrometry of diamantane and some adamantane derivatives. *Can J Chem.* 1980;**58**(20):2189–2195
181. Capan G, Ulusoy N, Ergenç N, Cevdet Ekinci A, Vidin A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl] hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Farmaco.* 1996;**51**(11): 729–732.
182. Kasımoğulları BÖ. Bazı yeni imidazo [1,2 - a] piridin türevlerinin sentezleri ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 1999.
183. Holčapek M, Jirásko R, Lída M. Basic rules for the interpretation of atmospheric pressure ionization mass spectra of small molecules. *Journal of Chromatography A*, 12172010; 1217: 3908–3921.

ADAMANTAN HALKASI TAŞIYAN BİR SERİ TİYAZOLİDİNON YAPISINDAKİ BİLEŞİĞİN SENTEZİ YAPILARININ AYDINLATILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%7	%5	%4	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	ejfm.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
2	aves.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
4	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	<%1
5	www.hxtb.org İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Batman University Öğrenci Ödevi	<%1
7	Percy S. Manchand, Richard L. Cerruti, Joseph A. Martin, Christopher H. Hill et al. "Synthesis and antiviral activity of metabolites of rimantadine", Journal of Medicinal Chemistry,	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Başak	Soyadı	Türk
Doğ.Yeri	Seyhan	Doğ.Tar.	09.12.1990
Uyruğu	TC.	TC Kim No	
Email	basak.turk@acibadem.edu.tr	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi	
Lisans	Boğaziçi Üniversitesi	2015
Lise	Şehit Osman Altinkuyu Anadolu Lisesi (Yalova)	2008

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	Acibadem Üniversitesi	2018 -
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		YÖKDİL Sağlık Bilimleri (93,75)

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	80,37		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
Chemsketch, ChemDraw, MarvinSketch	Çok iyi
GOLD Docking Program	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Edebiyat, Tiyatro, Müzik, Seyahat etmek