

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİMİKOBAKTERİYEL AKTİVİTE GÖSTERMESİ
BEKLENEN BAZI 2,3-DİSÜBSTİTÜE-5-METİL-4-
TİYAZOLİDİNON TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Uzm. Ecz. Ahmet Serhat EKİNCİ

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımız süresince öncelikle sabrı ve sevgisiyle yaklaşan, deneyimlerini ve tecrübelerini en yoğun zamanlarında dahi benimle paylaşan, zorlu süreçlerimde yanımda olup desteğini esirgemeyen ve bugün bu tezin yayımlanmasında en çok pay sahibi olan değerli ve çok sevdiğim hocam Dr. Öğr. Üyesi Keriman ÖZADALI SARI'ya,

Anabilim dalımızın tüm imkanlarını bizlere sunan değerli hocam Prof. Dr. Ayla BALKAN'a,

Kütle spektrumu analizlerini yaparak katkılarını sunan değerli hocam Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

Lisans öğrenim dönemimde tecrübelerinden faydalandığım ve bana Farmasötik Kimya laboratuvarını sevdiren değerli hocam Oya ÜNSAL TAN'a,

NMR spektrum analizlerini gerçekleştirerek tezime kıymetli katkılar sağlayan Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Maddelerin elementel analizlerini yapan Doç. Dr. Mehmet ALP'e,

Biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Prof. Dharmarajan SRİRAM'a,

Destek ve yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı üyesi hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Hayatımın her anında yanımda olan ve her koşulda daima destekleyen babam İsmail, annem Meryem, abim Gökhan ve kardeşim Serkan'a,

Yüksek öğrenim eğitimi boyunca yanımda olan, hayatıma tarif edemediğim kadar renk katan, ortak hayaller peşinde koştuğumuz ve yakın zaman önce hayat çizgilerimizi birleştirdiğimiz çok sevdiğim karım Pınar'a,

Şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ekinci, A. S., Antimikobakteriyel Aktivite Göstermesi Beklenen Bazı 2,3-Disübstitüe-5-Metil-4-Tiyazolidinon Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2020. Bu çalışmada, tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumunda aril yapısı taşıyan 1'i literatürde kayıtlı olmak üzere (**Bileşik 2j**) toplam 11 adet 2-aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevinin sentezi yapılarak, kimyasal yapıları, IR, ¹H-/¹³C-NMR, kütle spektroskopisi yöntemleri, elementel analiz sonuçları ve tek-kristal X-ışını kristalografisi yardımıyla aydınlatılmıştır. Hedef bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antimikobakteriyel aktiviteleri mikropalak alamar mavisi yöntemi ile incelenmiş olup, sonuçlar referans bileşikler olan izoniazid, rifampisin ve etambutol ile karşılaştırılmıştır. Aktivitesi incelenen bileşikler arasında, 2-(4-etilfenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on yapısındaki **Bileşik 2g**'nin *M. tuberculosis*'e karşı 12.5 µg/mL minimum inhibitör konsantrasyon değeri ile serinin en aktif türevi olduğu bulunmuştur. Bu bulgular ışığında, **Bileşik 2g** daha aktif bileşiklere ulaşmak için öncü bileşik olarak kabul edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antimikobakteriyel, tüberküloz, 4-tiyazolidinon, tek-kristal X-ışını kristalografisi.

Bu çalışma H. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: TYL-2019-17543).

ABSTRACT

Ekinçi, A. S., Studies on Some 2,3-Disubstituted-5-Methyl-4-Thiazolidinone Derivatives Expected to Show Antimycobacterial Activity, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2020. In this study, 11 compounds of 2-aryl-5-methyl-3-(phenylamino)thiazolidin-4-one (**Compound 2a-k**) derivative, one of which reported in the literature (**Compound 2j**), were synthesized and evaluated for the antimycobacterial activity. The chemical structures of synthesized compounds were proven by IR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR, mass spectroscopy methods, elemental analysis results and single-crystal X-ray crystallography. The antimycobacterial activities of the target compounds against the *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv were investigated by the microplate alamar blue method, and the results were compared with reference compounds, isoniazid, rifampicin and ethambutol. Among the target compounds, 2-(4-ethylphenyl)-3-(phenylamino)-5-methylthiazolidin-4-one (**Compound 2g**) was found to be the most active derivative of the series with the minimum inhibitory concentration of 12.5 $\mu\text{g/mL}$ of against *M. tuberculosis*. In the light of these findings, **Compound 2g** was considered the lead to reach more active compounds.

Key Words: Antimycobacterial, tuberculosis, 4-thiazolidinone, single-crystal X-ray crystallography.

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project no: TYL-2019-17543).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. 4-Tiyazolidinon Türevleri	6
2.1.1. Genel Sentez Yöntemleri	6
2.1.2. Kimyasal Özellikleri	14
2.1.3. Spektral Özellikleri	17
2.1.4. Biyolojik Özellikleri	20
2.2. Tüberküloz, Aşı ve Antitüberküler İlaçlar	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Kimyasal Çalışmalar	44
3.1.1. Gereç	44
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	44
3.1.3. Analitik Yöntemler	45
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	46
3.2.1. Gereç ve Yöntem	47
4. BULGULAR	48
4.1. Kimyasal Çalışmalar	48
4.1.1. X-Işını Kristalografisi Çalışmaları	61
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	66
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
7. KAYNAKLAR	80

8. EKLER

EK-1: Turnitin ekran görüntüsü

EK-2: Tez çalışması orijinallik raporu

EK-3: Tez çalışması ile ilgili sözlü bildiri.

EK-4: Tez çalışması ile ilgili araştırma makalesi.

9.ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-LOX	5-Lipooksijenaz
ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
BCG	Bacille Calmette-Guerin
CAIX	İnsan karbonik anhidraz IX
CDCl₃	Döterokloroform
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
DBSA	Dodesilbensensülfonik asit
DCC	1,3-Disikloheksilkarbodiimid
DIPEAc	Diizopropiletilamonyum asetat
DMSO	Dimetilsülfoksit
DprE1	Dekaprenilfosforil- β -D-riboz-20-epimeraz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HDBU	Uranyum heksaflorofosfat
HELA	Serviks kanseri hücreleri
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
MABA	Mikroplak Alamar Mavi Deneyi
MAPc	Mikolik asit, Arabinogalaktan ve Peptidoglikan Kompleksi
MCF7	Meme kanseri hücreleri
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyonu
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamid
MCM-41	Mezoporöz (gözenekli) silisyum içeren materyal
MDR-TB	Çoklu ilaca dirençli tüberküloz
Pd NP	Paladyum nanopartikül
PPAR-γ	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
TB	Tüberküloz
THF	Tetrahidrofur
Ti(OiPr)₄	Titanyum izopropoksit
VOSO₄	Vanadyum sülfat oksit
XDR-TB	Yaygın ilaca dirençli tüberküloz

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
1.1.	5-Floro- <i>N</i> -[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid.	2
1.2.	<i>N</i> -(2-(4-Klorofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)pirazin-2-karboksamid.	3
1.3.	<i>N</i> -[2-(4-Siyanofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-hidroksi-2,2-difenilasetamid.	3
1.4.	5-Metil-2-metilfenil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il]-1,3-tiyazolidin-4-on.	3
2.1.	4-Tiyazolidinon halkasının numaralandırılması.	6
2.2.	Merkaptoasetik/tiyolaktik asit ve <i>Shiff</i> bazı/hidrazonların reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.	6
2.3.	<i>Shiff</i> bazı/hidrazon türevleri ile tiyo asit türevlerinin mikrodalga yöntemi kullanılarak 4-tiyazolidinon sentezi.	7
2.4.	<i>Shiff</i> bazıları/hidrazonlar ile tiyo asit türevlerinin susuz çinko klorür katalizörlüğünde 4-tiyazolidinon sentezi.	7
2.5.	<i>N</i> -(Benziliden)metilamin ile sülfonil ester türevlerinden 4-tiyazolidinon izomerlerinin sentezi.	8
2.6.	DIPEAc katalizörlüğünde gerçekleşen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.	8
2.7.	DCC veya HDBU katalizörlüğünde gerçekleşen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.	9
2.8.	Propilfosfonik anhidrit-DMSO ortamında sentezlenen 4-tiyazolidinon türevleri.	9
2.9.	CuSO ₄ ·5H ₂ O katalizörlüğünde MCM-41 ile gerçekleştirilen 4-tiyazolidinon sentezi.	10
2.10.	(A) Merkaptoasetik asit, aril aldehit türevleri ve primer amin türevlerini kullanarak 4-tiyazolidinonların tek basamakta sentezi, (B) DBSA'nın şematik gösterimi.	11
2.11.	4-Tiyazolidinon türevlerinin sentezi için reaksiyon koşullarının optimizasyonu.	11
2.12.	(A) Diklorometan içinde ve silika jel ortamında gerçekleştirilen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi, (B) Olası reaksiyon mekanizması.	12
2.13.	Moleküler siv kullanılarak 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.	13

2.14.	Pd NPLer katalizörlüğünde gerçekleştirilen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.	13
2.15	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> katalizörlüğünde gerçekleştirilen 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.	14
2.16.	2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin potasyum peroksimonosülfat ile reaksiyonu.	14
2.17.	2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin hidrojen peroksit veya potasyum permanganat ile reaksiyonu.	15
2.18.	2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin hidrojen peroksit, peroksiasetik asit veya potasyum peroksimonosülfat ile reaksiyonu.	15
2.19.	4-Tiyazolidinon türevlerinin Raney nikeli ile reaksiyonu.	15
2.20.	4-Tiyazolidinon türevlerinin lityum alüminyum hidrür ile reaksiyonu.	16
2.21	4-Tiyazolidinon türevlerinin boran-tetrahidrofuran kompleksi ile reaksiyonu.	16
2.22.	4-Tiyazolidinon türevlerinin Lawesson's reaktifi ile reaksiyonu.	16
2.23.	3-(2-Aminoetil)-5-(3-sikloheksil-propiliden)tiyazolidin-2,4-dion.	20
2.24.	2-(3-İndolil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)sülfonil]fenil]tiyazolidin-4-on.	20
2.25.	5-(4-Nitrobenziliden)-2-(fenilimino)-3-(piridin-4-ilmetil)tiyazolidin-4-on.	21
2.26.	3-(4-Aminosülfonilfenilamino)-2-(4-klorofenil)-5-metil-4-tiyazolidinon.	21
2.27.	N-(3,5-Dimetilfenil-4-(klorofenil)-1,3-tiyazol-2-amin.	22
2.28.	N-5-[2-(5-(4-Metoksibenziliden)-4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden) hidrazinkarboksil)-4-metiltiyazol-2-il]-4-florobenzamid.	22
2.29.	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁴ -bis(2-(2-bromofenil)-4-okso-3-tiyazolidin-3-il)tereftalamid.	23
2.30.	3-(4-Metoksifenil)-2-(4-metoksifenilimino)-5-((5-(3-karboksifenil)furan-2-il)metilen)tiyazolidin-4-on.	23
2.31.	2-[(4-Bromo-2,5-dimetoksibenziliden)hidrazon]tiyazolidin-4-on.	24
2.32.	i) 2-(2-klorofenil)-5-metil-3-[4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]-tiyazolidin-4-on, ii) 2-(4-florofenil)-5-metil-3-[4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]tiyazolidin-4-on.	24

2.33.	2-(2-Klorofenil)-5-metil-3-(4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)-pirimidin-2-il)tiyazolidin-4-on.	25
2.34.	2'-(2-Kloro-floro-fenil)-4,5-dimetil-[2,3']-bitiyazol-4'-on.	25
2.35.	2-(2-Kloro-6-nitrofenil)-3-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-tiyazolidin-4-on.	26
2.36.	2-Adamantan-1-il-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)tiyazolidin-4-on.	26
2.37.	2-(2,6-Diklorofenil)-3-(furan-2-ilmetil)-5-metiltiyazolidin-4-on.	27
2.38.	NAT1: <i>N</i> -(2-(4-Metoksifenil)-4-okso)tiyazolidin-3-il)nikotinamid ve NAT2: <i>N</i> -(2-(3,5-di-ter-butil-4-hidroksifenil)-4-okso)tiyazolidin-3-il)nikotinamid.	27
2.39.	i) 2-(((3-(4-Klorofenil)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)hidrazon]tiyazolidin-4-on, ii) 5-(((3-(4-metoksifenil)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)hidrazon]tiyazolidin-2,4-dion.	28
2.40.	3-(Etil(3-metilbütanoat))-5-metil-2-(2-hidroksi-3-metoksifenil)-tiyazolidin-4-on.	29
2.41.	<i>N</i> -(Okso-2-süstitüetiyazolidin-3-il)pirazin-2-karbohidrazit.	29
2.42.	<i>N</i> -[2-(4-Siyanofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-hidroksi-2,2-difenilasetamid.	30
2.43.	<i>N</i> -(4-Okso-2-undesiltiyazolidin-3-il)izonikotinamid.	30
2.44.	3-(4-Nitrofenil)-2-(4-tetrazol[1,5-a]kinolin-4-ilmetoksi)fenil)tiyazolidin-4-on.	31
2.45.	<i>N</i> -(4-okso-2-(4-hiroksi-3-metoksifenil)thiazolidin-3-il)izonikotinamid.	31
2.46.	5-Metil-2-metilfenil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il]-1,3-tiyazolidin-4-on.	31
2.47.	5-Floro- <i>N</i> -[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid.	32
2.48.	2-[3-Metil-2,6-bis(<i>p</i> -klorofenil)piperidin-4-hidrazono]-1,3-tiyazolidin-4-on.	32
2.49.	1-Etil-6-floro- <i>N</i> -[2-(3-nitrofenil)-4-okso)tiyazolidin-3-il]-4-okso-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihirokinolin-3-karboksamid.	33
2.50.	3-(4-Florofenil)-2-(4-hidroksifenil)-5-metil-tiyazolidin-4-on.	33

2.51.	Birinci basamak oral ajanların moleküler formülleri.	37
2.52.	Enjekte edilebilir antitüberküler ilaçlar.	38
2.53.	Tüberküloz tedavisinde kullanılan florokinolon sınıfı ilaçlar.	39
2.54.	Tüberküloz tedavisinde kullanılan etiyonamid ve protiyonamid ilaçlarının molekül yapıları.	39
2.55.	Tüberküloz tedavisinde kullanılan sikloserin ve terizidon ilaçlarının molekül yapıları.	40
2.56.	<i>Para</i> -aminosalisilik asit molekül yapısı.	40
2.57.	Bedakinilin (bedaquiline) ilacının molekül yapısı.	41
2.58.	Delamanid molekül yapısı.	41
2.59.	Linezolid molekül yapısı.	41
2.60.	Klofazimin molekül yapısı.	42
2.61.	Tüberküloz tedavisinde kullanılan amoksisilin/klavulanik asit, imipenem/silastatin ve meropenem ilaçlarının molekül yapısı.	43
2.62.	Klaritromisin molekül yapısı.	43
2.63.	Tiyasetazon molekül yapısı.	43
3.1	2-Aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on türevlerinin genel sentez şeması. (Bileşik 2a-k)	45
5.1.	2-Aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on türevlerinin genel sentez şeması. (Bileşik 2a-k)	68
5.2.	1-Ariliden-2-fenilhidrazin türevlerinin sentez mekanizması.	69
5.3.	2-Aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on türevlerinin sentez mekanizması.	70
5.4.	Bileşik 2g 'nin IR spektrumu.	72
5.5	Bileşiklerin ¹ H-NMR spektrumlarında bazı protonlar arasında gözlemlenen etkileşimler.	73
5.6.	Bileşik 2g 'nin DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	73

- 5.7. **Bileşik 2a**'nin DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu. 74
- 5.8. **Bileşik 2g**'nin kütle spektrumu. 75
- 5.9. **Bileşik 2g**'nin kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar. 76
- 5.10. **Bileşik 2a** (A) ve **2c**'nin (B) moleküler yapıları (top-çubuk görünümünde atomların renkleri: karbon (gri), hidrojen (beyaz), azot (mavi), oksijen (kırmızı)). (C) **Bileşik 2a**'nın simetri merkezleri (sarı noktalar) ve kristal paketlenmesi. (D) **Bileşik 2c**'nin kayma düzlemi (mor kısımlar) ve 2 katlı vida eksenleri (yeşil çizgiler) ile kristal paketlenmesi. 77

TABLULAR

Tablo		Sayfa
1.1.	Sentezi yapılan hedef bileşikler.	4
4.1.	Bileşik 2a ve 2c 'nin kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri.	61
4.2.	Bileşik 2a ve 2c 'nin bağ uzunlukları.	62
4.3.	Bileşik 2a ve 2c 'nin bağ açıları.	63
4.4.	Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları.	66
5.1.	Sentezi yapılan bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri.	70

1. GİRİŞ

Alman doktor Robert Koch, paleomikrobiyoloji bilimi tarafından binlerce yıllık hayvan ve insan fosillerinde tespit edildikten yaklaşık 1 yıl sonra 24 Mart 1882 yılında, *Mycobacterium tuberculosis* olarak adlandırılan tüberkülozun (TB) başlıca etkenini başarıyla izole ettiğini bildiren ilk mikrobiyologdur. Bu büyük keşif Robert Koch'a 1905 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü getirmiştir (1). Mikobakteriler, Gram-pozitif mikroorganizmalar sınıfında tanımlanmasına rağmen hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerin özelliklerini sergilemektedir. *M. tuberculosis*'in hücre membranı; plazma membranına kovalent olarak bağlı mikolik asit, arabinogalaktan ve peptidoglikan kompleksinden (MAPc) oluşur ve *M. tuberculosis*'in diğer prokaryotlardan ayırt edilmesini sağlar (2).

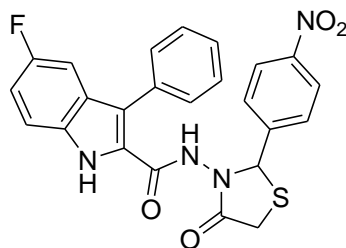
Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 raporuna göre, son bir yıl içerisinde dünya çapında yaklaşık olarak 10 milyon insana TB tanısı konulmuştur. TB ölüm nedenleri arasında ilk 10 arasında yer almaktadır ve 2018 yılında 251.000'i insan immün yetmezlik virüsü (HIV) taşıyıcısı olmak üzere yaklaşık olarak 1,5 milyon insanın ölümüne neden olmuştur. Çoklu ilaca dirençli tüberkülozun (MDR-TB) halk sağlığını tehdit etmeye devam ettiği ve 2018 yılında yaklaşık yarım milyon kişinin MDR-TB olduğu bildirilmiştir. MDR-TB, en az iki adet (izoniazid ve rifampisin) birinci basamak anti-TB ilaca dirençli TB olarak bilinmektedir. Yaygın ilaca dirençli TB (XDR-TB) ise MDR-TB tedavisinde önemli yere sahip en az bir adet florokinolona ve bir adet ikinci basamak enjekte edilebilir ilaca (amikasin, kanamisin veya kapreomisin) dirençli TB olarak tanımlanmaktadır. 2018 verilerine göre dünya genelinde Türkiye'deki TB insidansı her 100.000 kişilik popülasyonda 10-99 kişi aralığında belirlenmiş ve insidansı en düşük ikinci kategori ülkeleri arasında yer almıştır. Türkiye'nin HIV hastalarındaki TB prevalansının %0-4,9 olduğu belirlenmiş ve prevalansı en düşük ülkeler arasında yer aldığı tespit edilmiştir (3,4).

Rifampisinin 1960'lı yıllarda keşfedilmesi ve yaklaşık 45 sene önceki dördümlü tedavi kombinasyonuna (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol) rağmen TB dünya çapında önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. Uzun yıllar boyunca aynı tedavi rejimlerinin kullanılmasından dolayı mikobakteriler mevcut ilaçların tümüne direnç geliştirerek MDR-TB ve XDR-TB

olgularına neden olmuştur. HIV'nin dünya çapında yayılması TB'nin morbidite hızını arttırmakta ve tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. TB hastalarını daha etkili bir şekilde tedavi etmek amacıyla yeni tedavi rejimleri denenmekte ve yeni anti-TB ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (5–7).

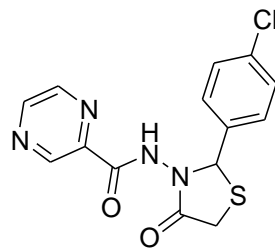
1,3-Tiyazolidin-4-on (veya 4-tiyazolidinon) halkası azot ve kükürt içeren beş üyeli heterosiklik bileşikler grubuna ait olup antikonvülsan, antibakteriyel, antiviral, antihiperglisemik, antikanser, antihistaminik, antifungal, anti-HIV, antioksidan, antiinflamatuvar, karbonik anhidraz inhibitörü gibi önemli biyolojik aktivitelere sahiptir (8–12). Tüm bu aktivitelere ek olarak birçok araştırmacı 4-tiyazolidinonların belirgin antitüberküler aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir (13–20).

Cihan-Üstündağ ve ark. (20) bir seri indol içeren 2-aril-4-tiyazolidinon bileşiği üzerinde yaptıkları antitüberküler aktivite çalışmasında, 5-floro-*N*-[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid (6,25 µg/mL konsantrasyonda %99 inhibisyon) bileşiğinin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı en yüksek aktivite gösteren türev olduğunu bildirmişlerdir (**Şekil 1.1**).



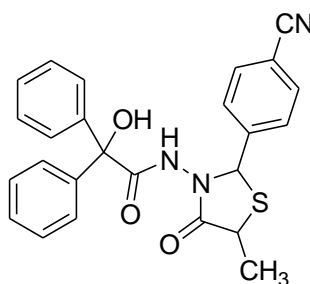
Şekil 1.1. 5-Floro-*N*-[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid.

N-(okso-2-sübstitüetiyazolidin-3-il)pirazin-2-karboksamid türevi bir seri bileşiğin sentezlenerek latent *M. tuberculosis* H37Ra ve *M. bovis* BCG'ye karşı antitüberküler aktivitelerinin test edildiği bir çalışmada, en aktif türevin *N*-(2-(4-klorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)pirazin-2-karboksamid (*M. bovis* BCG'ye karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK): 8.48 µg/mL) olduğu gösterilmiştir (13) (**Şekil 1.2**).



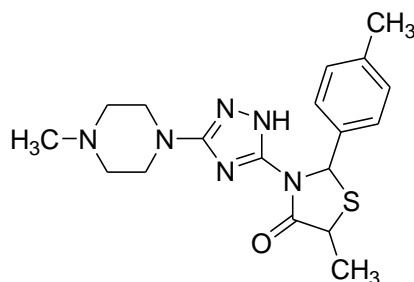
Şekil 1.2. *N*-(2-(4-Klorofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)pirazin-2-karboksamid.

Güzel ve ark. (14), 2-aril-5-metil-4-tiyazolidinon türevi bileşikler üzerinde, Mikroplak Alamar Mavi Deneyi (MABA) kullanarak *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı yapılan antimikobakteriyel aktivite çalışmasında, en aktif bileşiklerden birisi olan *N*-[2-(4-siyanofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-hidroksi-2,2-difenilasetamid türevinin 6,25 µg/mL konsantrasyonda %99 inhibisyona sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. *N*-[2-(4-Siyanofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-hidroksi-2,2-difenilasetamid.

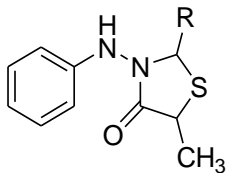
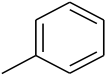
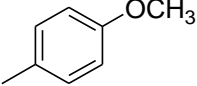
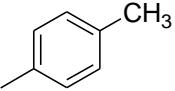
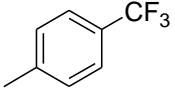
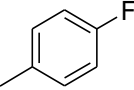
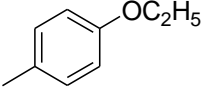
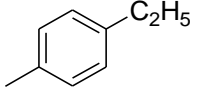
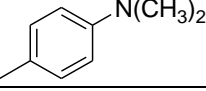

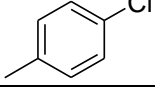
Bir seri 2-aril-3-(1,2,4-triazol-5-il)-5-metil-4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenerek gerçekleştirilen bir çalışmada ise, 5-metil-2-metilfenil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı kayda değer antitüberküler aktivite gösterdiği bildirilmiştir (19) (Şekil 1.4).

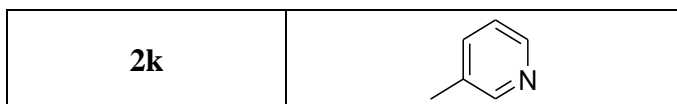


Şekil 1.4. 5-Metil-2-(4-metilfenil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-1,3-tiyazolidin-4-on.

Bu bulgular ışığında, bu çalışmada antimikobakteriyel etki göstermesi beklenen 1'i literatürde kayıtlı 10'u yeni 2-aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevlerinin sentezi yapılarak, yapıları spektral veriler ve eleman analizi ile kanıtlanmış, bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri, referans bileşikler olan izoniazid, rifampisin ve etambutol ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Sentezi yapılan hedef bileşikler **Tablo 1.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Sentezi yapılan hedef bileşikler.

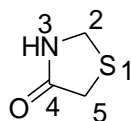
	
Bileşikler	R
2a	
2b	
2c	
2d	
2e	
2f	
2g	
2h	
2i	
2j	



2. GENEL BİLGİLER

2.1. 4-Tiyazolidinon Türevleri

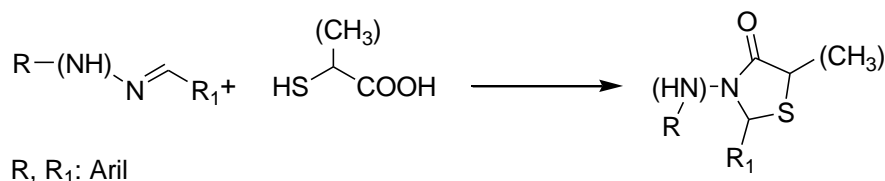
4-Tiyazolidinonlar, halka içerisinde kükürt, azot atomları ve 4 numaralı konumunda karbonil grubu taşıyan heterosiklik yapılardır. Halkanın numaralandırılması kükürt atomundan başlar, azot atomuna ve karbonil grubuna doğru devam eder (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. 4-Tiyazolidinon halkasının numaralandırılması.

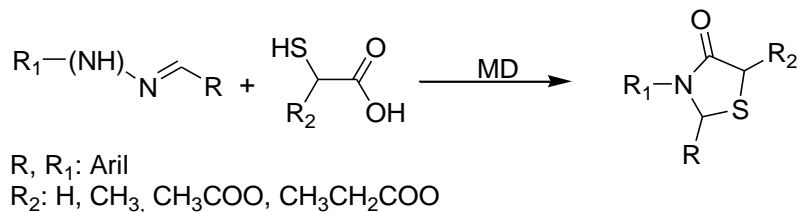
2.1.1. Genel Sentez Yöntemleri

Çeşitli alifatik amin (21), arilamin (22–29) ya da aril hidrazin (30,31) yapılarının aromatik aldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu oluşan *Schiff* bazları veya hidrazonların merkaptasetik asit veya tiyolaktik asit ile kuru benzen, toluen gibi solvanlarda çözüldükten sonra geri çeviren soğutucu altında reaksiyona girmesi sonucunda 4-tiyazolidinon türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.2).



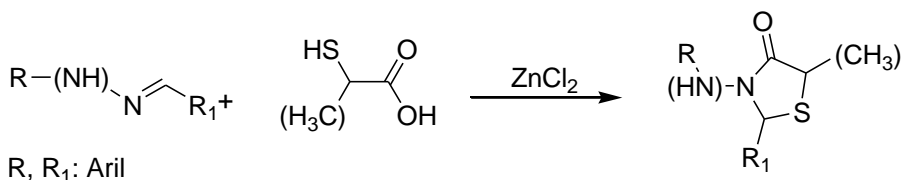
Şekil 2.2. Merkaptasetik/tiyolaktik asit ve *Schiff* bazı/hidrazonların reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.

Aril amin (32–34) veya aril hidrazin (35) yapılarına sahip *Schiff* bazları veya hidrazonların tiyo asit türevleri ile etanol, *N,N*-dimetilformamid (DMF) gibi solvanlar içerisinde mikrodalga (MD) ışımasına maruz bırakılması sonucunda 4-tiyazolidinon türevlerinin çok daha kısa sürede ve yüksek verimlerle elde edildikleri bildirilmiştir (Şekil 2.3).



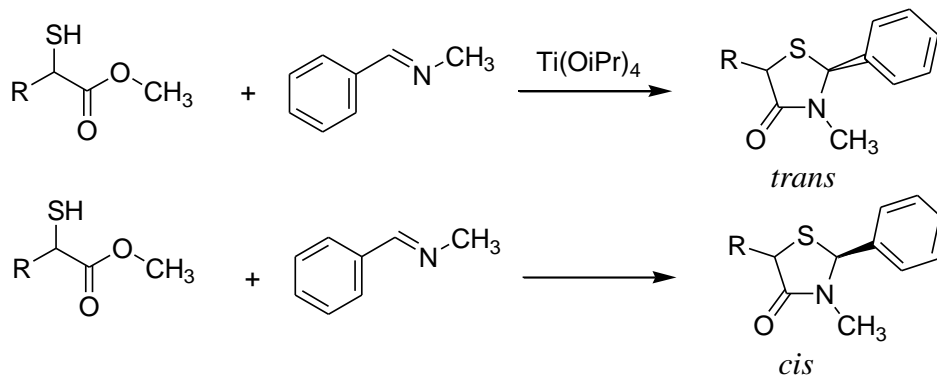
Şekil 2.3. *Schiff* bazı/hidrazon türevleri ile tiyo asit türevlerinin mikrodalga yöntemi kullanılarak 4-tiyazolidinon sentezi.

Aril amin (36–39) veya aril hidrazin (40–42) yapılarına sahip *Schiff* bazları veya hidrazonların tiyo asit türevleri ile 1,4-dioksan ve DMF gibi solvanlar içerisinde susuz çinko klorür katalizörlüğünde reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon türevlerine ulaşılmıştır (**Şekil 2.4**).



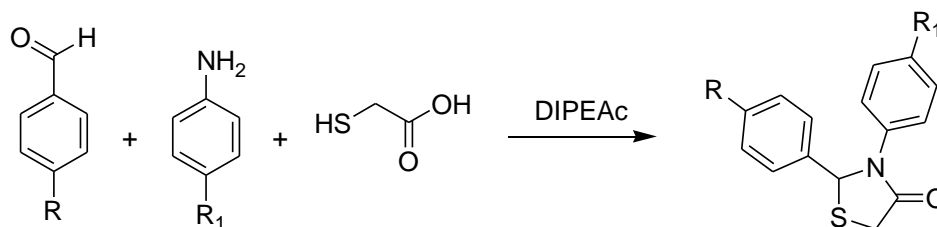
Şekil 2.4. *Schiff* bazları/hidrazonlar ile tiyo asit türevlerinin susuz çinko klorür katalizörlüğünde 4-tiyazolidinon sentezi.

Sasaki ve ark. (43) N-(benziliden)metilamin ile sülfonil ester türevlerinin diklorometan içerisinde çözülüp oda sıcaklığında ve titanyum izopropoksit (Ti(OiPr)₄) katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonda 4-tiyazolidinon türevlerinin *trans* izomerinin (*cis/trans* = 12:88) elde edildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada araştırmacılar N-(benziliden)metilamin ile 2-sülfonilpropanoik asit türevlerinin tetrahidrofuran (THF) içinde çözüldükten sonra katalizör kullanmadan (24) oda sıcaklığında gerçekleşen reaksiyonda 4-tiyazolidinon türevlerinin *cis* izomerinin (*cis/trans* = 82:18) elde edildiğini belirtmişlerdir (**Şekil 2.5**).



Şekil 2.5. *N*-(Benziliden)metilamin ile sülfonil ester türevlerinden 4-tiyazolidinon izomerlerinin sentezi.

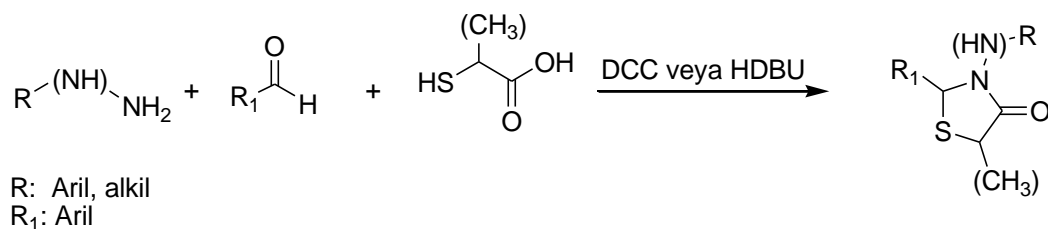
Khillare ve ark. (44) merkaptoasetik asit, 4-süstitübenzaldehit ve 4-süstitüfenilamin türevlerinden tek basamakta 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemek için çeşitli iyonik solvanlar (toluen, 1,4-dioksan, asetonitril, metanol, etanol gibi) ile diizopropiletilyum asetat (DIPEAc) katalizörlüğündeki reaksiyonları karşılaştırmışlardır. Bunun sonucunda DIPEAc katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyon veriminin, katalizör kullanılmadan sadece iyonik solvanlar yardımıyla gerçekleşen reaksiyonlara göre çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. DIPEAc katalizörlüğünde gerçekleşen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.

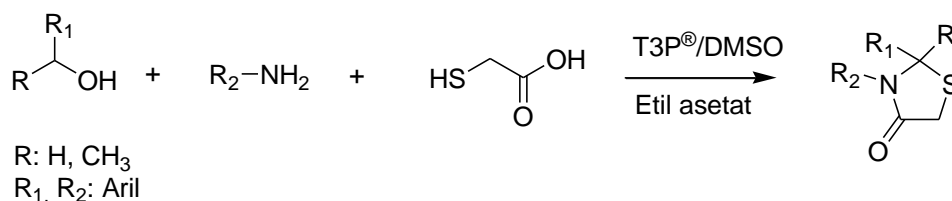
Merkaptoasetik asit, arilamin ve aromatik aldehit türevlerini etanol, metanol, DMF, THF gibi solvanlarda çözüp 4-tiyazolidinon türevlerini tek basamakta sentezlemenin amaçlandığı çalışmalarda 1,3-disikloheksilkarbodiimid (DCC) (45,46) ile 2-(1*H*-benzotriazo-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranyum heksaflorofosfat (HDBU) (45,47) katalizörleri de denenmiştir. HDBU ile gerçekleşen reaksiyonun DCC'ye

kıyasla daha hızlı ilerlediği ve daha yüksek verimle sonuç ürünün elde edildiği bildirilmiştir (45) (Şekil 2.7).



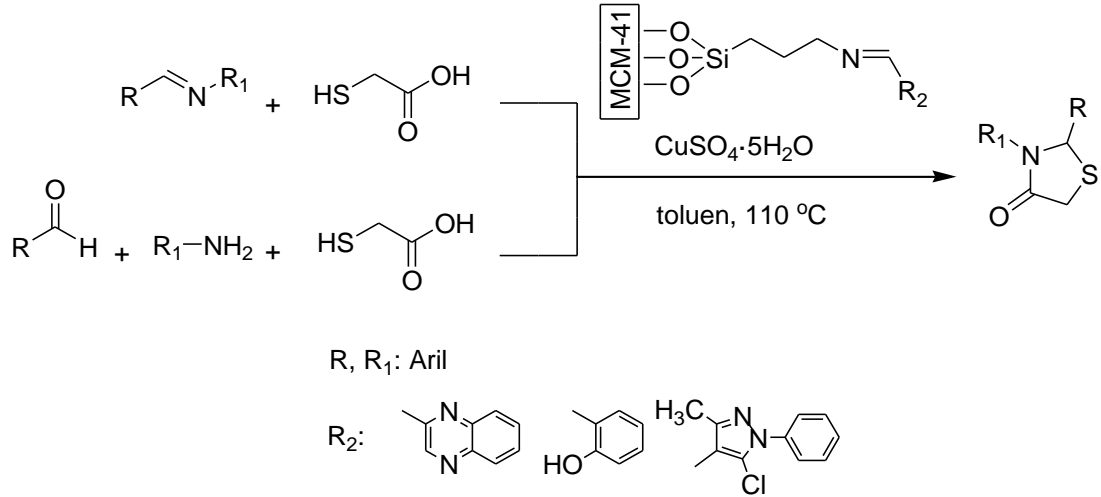
Şekil 2.7. DCC veya HDBU katalizörlüğünde gerçekleşen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.

Kumar ve ark. (48,49) merkaptoasetik asit, aril/heteroaril/asiklik alkoller ve aril/heteroaril amin türevlerinden yola çıkarak yeni 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmeyi amaçlamışlardır. Bu doğrultuda 4-tiyazolidinon türevlerini ortama propilfosfonik anhidrit-DMSO (T3P®/DMSO) ilave ederek oda sıcaklığında, tek basamakta ve yüksek verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.8).



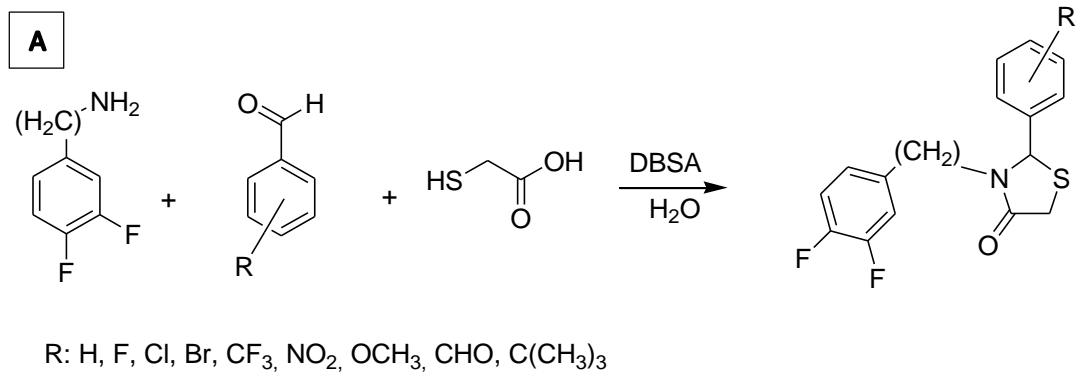
Şekil 2.8. Propilfosfonik anhidrit-DMSO ortamında sentezlenen 4-tiyazolidinon türevleri.

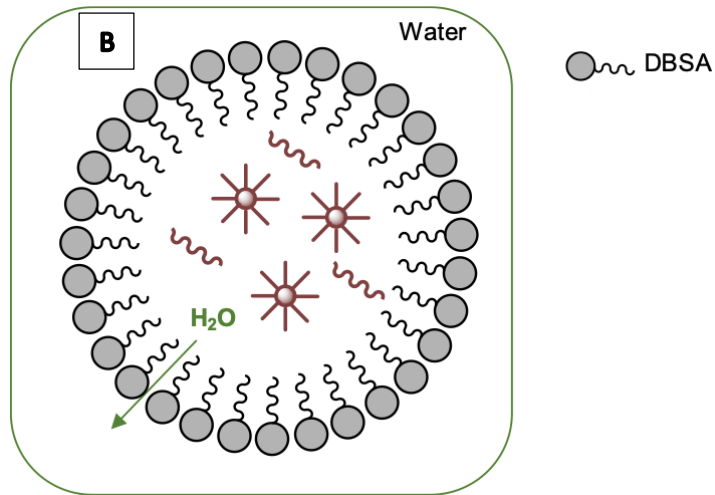
Pang ve ark. (50) moleküler siv tarafından katalize edilen reaksiyonlarda bu katalizörün çevre dostu olması, düşük maliyetli olması ve tekrar kazanılabilesinden yola çıkarak 4-tiyazolidinon türevlerini mezoporöz (gözenekli) silisyum içeren materyale (MCM-41) bağlı ligand katalizörlüğünde sentezlemeyi amaçlamışlardır. Reaksiyonda merkaptoasetik asit/imin türevi veya merkaptoasetik asit/amin türevi/aldehit türevi, CuSO₄·5H₂O varlığında, toluen içerisinde 110 °C' de karıştırılarak 4-tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir. İki bileşenli veya üç bileşenli katalitik reaksiyonların %97'ye kadar yüksek verimle gerçekleştiği bildirilmiş ayrıca katalizörün geri dönüştürülebilir niteliği iyi olduğundan altı kez geri dönüştürüldükten sonra bile yaklaşık %85 verimle ürün vermeye devam ettiği belirtilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde MCM-41 ile gerçekleştirilen 4-tiyazolidinon sentezi.

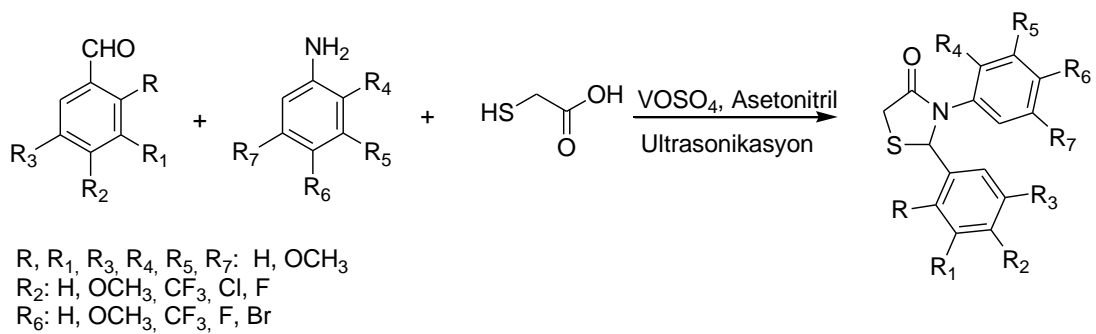
Prasad ve ark. (51) merkaptoasetik asit, primer amin türevi ve aromatik aldehit türevlerini kullanarak 4-tiyazolidinon türevlerini sulu ortamda tek basamakta ve çevre dostu olacak şekilde sentezlemeyi amaçlamışlardır. Bu amaç doğrultusunda; iç yüzeyi reaksiyon hızını sınırlayan dehidrasyon ile ortaya çıkan su moleküllerini dışarıda tutacak kadar hidrofobik olan ve hidrofilik dış yüzeyi ile emülsiyon damlacıkları oluşturabilen Brønsted asit-sürfaktan kombine katalizör olarak dodesilbenzensülfonik asit (DBSA) kullanmışlardır. 4-tiyazolidinon türevlerinin oluşumu üzerindeki suyun olumsuz etkisine rağmen bu yöntemle iyi verimlerle (%60-91) elde edilmesini DBSA katalizörünün hidrofobik iç ve hidrofilik dış yüzeye sahip olmasıyla açıklamışlardır (Şekil 2.10).





Şekil 2.10.(A) Merkптоasetik asit, aril aldehit türevleri ve primer amin türevlerini kullanarak 4-tiyazolidinonların tek basamakta sentezi, **(B)** DBSA'nın şematik gösterimi (52).

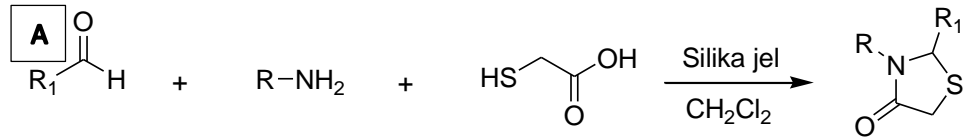
Angapelly ve ark. (53) araştırmalarında 3,4,5-trimetoksibenzaldehit, 4-metoksianilin ve merkптоasetik asit kullanarak vanadyum sülfat oksit (VOSO_4) katalizörlüğünde istenilen 4-tiyazolidinon türevini düşük verimde sentezlemişlerdir. Daha sonra ürünün verimini arttırmak için reaksiyonu ultrasonik ışımaya altında gerçekleştirmişlerdir. Ürün verimini optimize etmek amacıyla çözücü olarak asetonitril, dioksan, su, etanol, metanol ve THF denenmiş, optimum reaksiyon şartlarına VOSO_4 katalizörlüğünde, ultrasonik ışımaya altında ve asetonitril ile ulaşıldığı bildirilmiştir (**Şekil 2.11**).



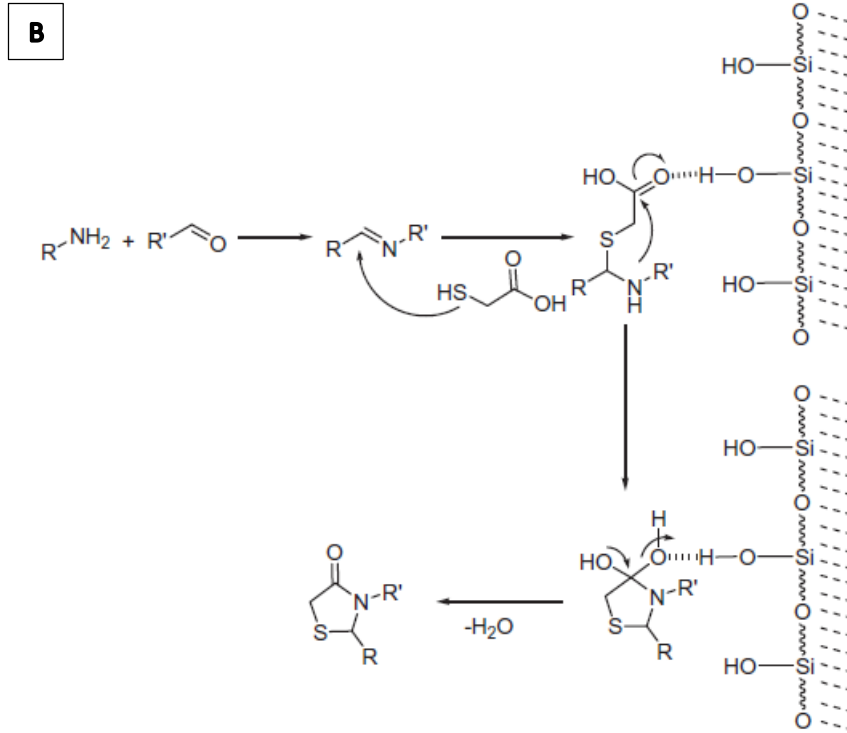
Şekil 2.11. 4-Tiyazolidinon türevlerinin sentezi için reaksiyon koşullarının optimizasyonu.

Thakare ve ark. (54) hafif asidik ve hafif su tutucu özelliklerinden faydalanılarak reaktif özelliği göstermeyen silikajel kullanarak 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemek istemişlerdir. Merkптоasetik asit, aril/alkil amin ve

aromatik/alifatik aldehit türevleri çeşitli çözücüler (THF, dietiler, asetonitril, diklorometan ve 1,2-dikloroetan) içerisinde çözüldükten sonra ortama silika jel ilave edilmiş, 3-7 saat süren reaksiyon sonucunda 4-tiyazolidinonlara ulaşılmıştır (Şekil 2.12). Araştırmacılar en iyi verimin (%72-96) diklorometan ile elde edildiğini bildirmişlerdir.

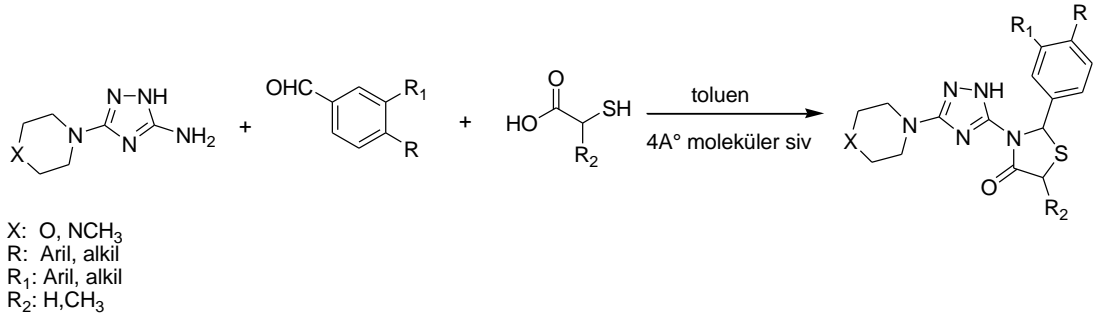


R: Aril, alkil
R₁: Aril, alkil



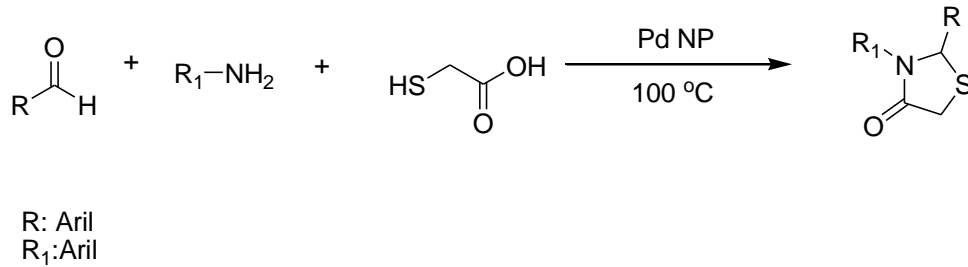
Şekil 2.12.(A) Diklorometan içinde ve silika jel ortamında gerçekleştirilen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi, (B) Olası reaksiyon mekanizması (54).

Bially ve ark. (19) 4-tiyazolidinon türevlerini 5-amino-1*H*-(1,2,4)-triazollerden yola çıkarak ve moleküler siv kullanarak sentezlemişlerdir. Bu çalışma kapsamında α -merkaptosü, 5-amino-1*H*-(1,2,4)-triazoller ve aromatik aldehit türevlerinin toluen içinde, 85°C'de, moleküler siv varlığındaki reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon türevleri yüksek verimlerle (%65-91) elde edilmiştir (Şekil 2.13).



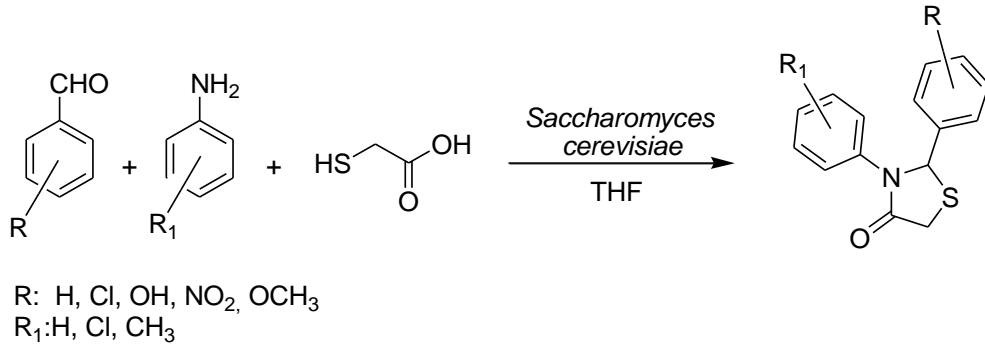
Şekil 2.13. Moleküler siv kullanılarak 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.

Harale ve ark. (55) reaksiyon ortamında kullanılan organik çözücülerini geri dönüştüremedikleri ve bu nedenle doğaya zarar verildiği için reaksiyon ortamından geri kazanılıp yeniden kullanılabilen katalizör aracılığıyla 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemek istemişlerdir. Bu düşünceden hareketle paladyum nanopartikülleri (Pd NPler) çevre dostu olduğu ve geri kazanılabildiği için katalizör olarak seçilmişlerdir. Merkптоasetik asit, aromatik aldehit ve aromatik amin türevleri kullanılarak çözücü içermeyen ortamda, 100 °C’de ve Pd NPler katalizörlüğünde 4-tiyazolidinon türevleri sentezlenmiştir. Optimizasyon amacıyla aynı koşullar sağlanarak farklı konsantrasyonlarda (%5, %10 ve %15) Pd NPler katalizörlüğünde reaksiyon tekrarlanmış ve optimum katalizör miktarının %10 (%89 verim) olduğu belirtilmiştir (**Şekil 2.14**).



Şekil 2.14. Pd NPler katalizörlüğünde gerçekleştirilen 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.

Pratap ve ark. (56) 2,3-disüstitüe-4-tiyazolidinon türevlerini biyokatalizör kullanarak sentezlemişlerdir. Bu çalışma kapsamında merkптоasetik asit, aromatik aldehit ve aromatik amin türevlerinin THF içinde, oda sıcaklığında, *Saccharomyces cerevisiae* katalizörlüğünde gerçekleşen siklokondenzasyon reaksiyonu sonucunda 2,3-disüstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin orta-iyi verimlerde (%51-71) elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.15**).



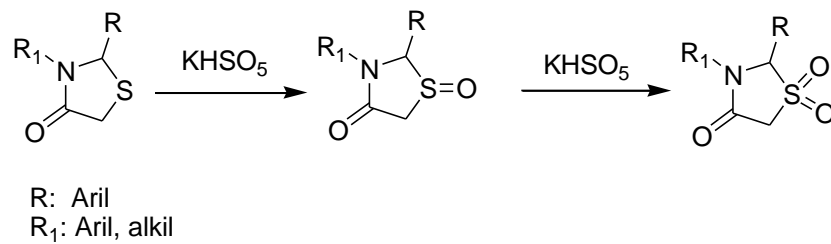
Şekil 2.15. *Saccharomyces cerevisiae* katalizörlüğünde gerçekleştirilen 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi.

2.1.2. Kimyasal Özellikleri

A. Oksidasyon Reaksiyonları

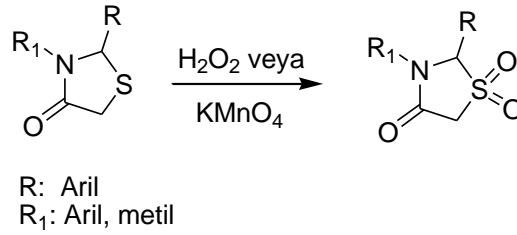
Oksidasyon ajanlarının 4-tiyazolidinon yapısına etkisi sadece tiyazolidinon halkası üzerindeki gruplara değil aynı zamanda oksidasyon ajanına ve reaksiyona girdiği koşullara da bağlıdır.

Raza ve ark. (11) 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinonların metanol:su (1:1) içinde potasyum peroksimonosülfatla (okson) -5 ile -10 °C'de reaksiyonu sonucunda 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon sülfoksit türevlerini elde etmişlerdir. Daha sonra elde edilen sülfoksitlerden aynı reaksiyon koşullarında 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon sülfon türevlerine ulaşılmıştır (**Şekil 2.16**).



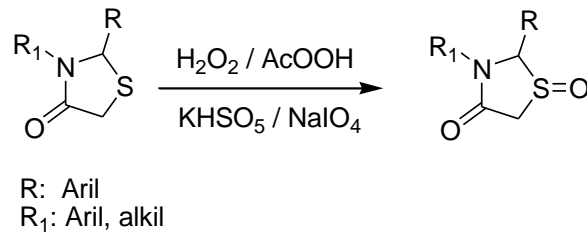
Şekil 2.16. 2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin potasyum peroksimonosülfat ile reaksiyonu.

2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinonların asetik anhidrit ve asetik asit içinde hidrojen peroksitle 55 °C'de (57) veya potasyum permanganatla asetik asit içinde (58,59) oksidasyonu sonucu sülfonlar elde edilmiştir (**Şekil 2.17**).



Şekil 2.17. 2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin hidrojen peroksit veya potasyum permanganat ile reaksiyonu.

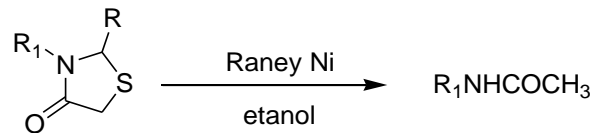
2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinonların asetik asit içinde hidrojen peroksitle (58), oda sıcaklığında peroksiasetik asitle (34), metanol:su (1:1) içinde potasyum peroksimonosülfatla (11) -5 ile -10 °C'de veya sulu metanol içinde sodyum metaperiyodat (60,61) ile reaksiyonu sonucunda 4-tiyazolidinon sülfoksit türevleri elde edilmiştir (**Şekil 2.18**).



Şekil 2.18. 2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin hidrojen peroksit, peroksiasetik asit veya potasyum peroksimonosülfat ile reaksiyonu.

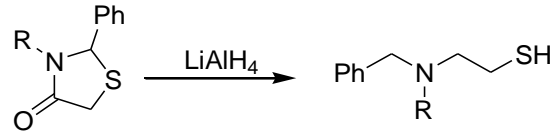
B. Redüksiyon Reaksiyonları

4-Tiyazolidinon türevlerinin etanol içerisinde Raney nikeli ile reaksiyonu sonucunda 4-tiyazolidinon halkasının iki numaralı konumundaki karbon atomu ve kükürt atomu uzaklaştırılarak amid türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (62) (**Şekil 2.19**).



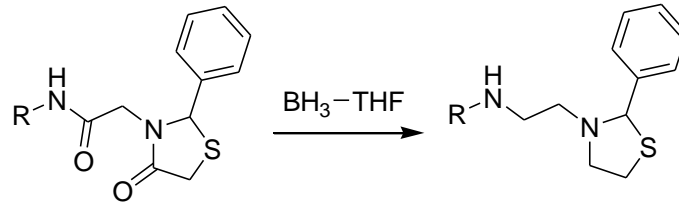
Şekil 2.19. 4-Tiyazolidinon türevlerinin Raney nikeli ile reaksiyonu.

4-Tiyazolidinonların redüksiyonunda lityum alüminyum hidrür kullanılması durumunda ise karbonil grubunun bir metilene redüklendiği ve heterosiklik halkanın kükürt atomu ile iki numaralı karbon atomu arasından kırılarak açıldığı bildirilmiştir (62) (**Şekil 2.20**).



Şekil 2.20. 4-Tiyazolidinon türevlerinin lityum alüminyum hidrür ile reaksiyonu.

Gududuru ve ark (58) 2,3-disübstitüetiyazolidin-4-onların amid türevlerinden boran-tetrahidrofuran kompleksi kullanarak tiyazolidin türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.21).

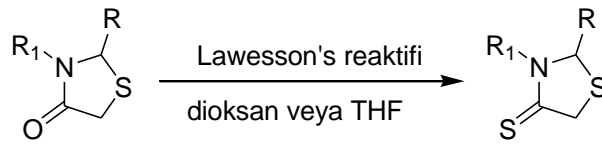


R: Aril

Şekil 2.21. 4-Tiyazolidinon türevlerinin boran-tetrahidrofuran kompleksi ile reaksiyonu.

C. Diğer Reaksiyonlar

4-Tiyazolidinon türevlerinin Lawesson's reaktifi ile THF içinde oda sıcaklığında (63) veya dioksan içinde 100 °C'de (64) ısıtılarak tiyazolidin-4-tiyon bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.22).



R: Aril, alkil
R₁: Aril, alkil

Şekil 2.22. 4-Tiyazolidinon türevlerinin Lawesson's reaktifi ile reaksiyonu.

2.1.3. Spektral Özellikleri

IR Spektrumları

4-Tiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde, 1697-1660 cm^{-1} arasında laktam grubuna ait C=O gerilim; 1384-1323 cm^{-1} 'de C-N gerilim; 711-692 cm^{-1} 'de C-S gerilim titreşimlerine ait absorpsiyon bantları görülür (21,22,26,40,65).

2,3-Diaril-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin IR spektrumlarında ise C=O gerilim bandının 1752-1636 cm^{-1} 'de gözlemlendiği bildirilmiştir (20,24,66).

Kouznetsov ve ark.(67) tarafından sentezi gerçekleştirilen 1,2/1,4-Bis-[2-aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]etan/butan türevlerinin IR spektrumları incelendiğinde, bileşiklerin alifatik C-H gerilim bandının 2941-2924 cm^{-1} ve C=O gerilim bandının ise 1680-1643 cm^{-1} 'de gözlemlendiği bildirilmiştir.

Nagalakshmi ve ark. (68) 2-(süstitüefenil)-5-metil-3-(fenilamino)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezleyerek IR spektrumlarını incelediklerinde 3297-3234 cm^{-1} 'de N-H gerilim, 1779-1714 cm^{-1} 'de C=O gerilim, 1384-1323 cm^{-1} 'de C-N gerilim ve 697-692 cm^{-1} 'de C-S gerilim bantlarının gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

¹H-NMR Spektrumları

5-Floro-N-(5-metil-4-okso-2-süstitüefenil-1,3-tiyazolidin-3-il)-3-fenil-1H-indol-2-karboksamid türevlerinin dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d₆) içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında tiyazolidinon halkasının H₂ protonunun 5,78 ve 5,99 ppm'de çift singlet veya singlet ve dublet, H₅ protonunun 4,03 ve 4,21 ppm'de çift kuartet veya kuartet ve kuartetin dubleti şeklinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu yarılmalara H₂ ve H₅ protonları arasında gözlenen uzak etkileşmelerin (4 bağ uzaklığındaki) neden olduğu ve etkileşme sabitinin $J = 1,0-1,5$ Hz olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tiyazolidin halkasının beş numaralı konumunda yer alan metil protonlarının 1,50-1,54 ppm'de dublet, çift dublet veya multipl (H₂ protonu ile uzak etkileşme nedeni ile) olarak gözlemlendiği ve etkileşme sabitinin $J = 6,7-7,3$ Hz olduğu gösterilmiştir (20).

2,3-Diaril-5-metil-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrum pikleri incelendiğinde; tiyazolidinon halkasının beş numaralı konumunda yer alan metil protonlarının 1,62-1,79 ppm'de dublet ($J = 6,8-7,2$ Hz), H_2 protonlarının 6,50-7,19 ppm'de singlet ve H_5 protonlarının 4,10-4,42 ppm'de kuartet ($J = 6,8-7,2$ Hz) olarak gözlemlendiği bildirilmiştir (22–24,34).

Sasaki ve ark. (69) $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonda 4-tiyazolidinon türevlerinin *trans* izomerini (*cis/trans* = 12:88), katalizör kullanmadan oda sıcaklığında gerçekleşen reaksiyonda ise 4-tiyazolidinon türevlerinin *cis* izomerini elde ettiklerini bildirmişlerdir. Sentezlenen *cis/trans*-3,5-dimetil-2-(4-sübstitüefenil)tiyazolidin-4-on türevlerinin CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde *cis* izomerlerinin beş numaralı konumunda yer alan metil protonlarının 1,64-1,67 ppm'de dublet ($J = 6,87-7,45$ Hz), H_5 protonlarının 3,95-3,98 ppm'de kuartet ($J = 6,87-7,45$ Hz) ve H_2 protonlarının 5,42-5,52 ppm'de singlet olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. *Trans* izomerlerinde ise beş numaralı konumunda yer alan metil protonlarının 1,59-1,61 ppm'de dublet ($J = 6,87-7,45$ Hz), H_5 protonlarının 4,05-4,09 ppm'de dubletin kuarteti ($J = 1,72$ ve $J = 6,87-7,45$ Hz) ve H_2 protonlarının 5,42-5,50 ppm'de dublet ($J = 1,72$ Hz) olarak gözlemlendiği bildirilmiştir.

$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

Dinh ve ark. (31) 3-(2,4,5-trisübstitüefenilamino)-2-(sübstitüefenil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunu incelediklerinde kimyasal kayma değerlerini; C_2 , C_4 ve C_5 için sırasıyla 57,20-62,18, 169,43-170,00 ve 28,64-29,10 ppm olarak saptamışlardır. 2 numaralı konumdaki aromatik yapıya ait karbonlar 111,91-149,90 ppm arasında gözlemlenmiştir.

2,3-Diaril-5-metil-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin DMSO-d_6 içerisinde alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum pikleri incelendiğinde; C_2 , C_4 ve C_5 sırasıyla 60,00-61,21, 171,96-172,56 ve 38,31-39,48 ppm'de, 5 numaralı konumdaki metil grubuna ait karbonların ise 19,97-20,71 ppm arasında *cis-trans* izomerlerinin karışımı nedeniyle ikişer pik şeklinde gözlemlendiği bildirilmiştir (20).

Kütle Spektrumları

2,3-Disübstitüe-5-metil-4-tiyazolidinon türevlerinin kütle spektrumlarında molekülden 2, 3 veya 5 numaralı konumlardaki sübstitüentlerin ayrılmalarıyla oluşan parçalanma ürünleri görülmüştür. Ayrıca tiyazolidinon halkasından SH (1-2 ve 5-1 bağlarından kırılma), CH₂CO (1-5 ve 3-4 bağlarından kırılma), COCH₂S (1-2 ve 3-4 bağlarının kırılması) ve NHCOCH₂ (2-3 ve 5-1 bağlarından kırılma) gruplarının ayrılmasına ait pikler de görülmüştür (24).

3-Benzil-2-(4-metiltiyofenil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevinin kütle spektrumu incelendiğinde 2 veya 3 numaralı konumlardaki sübstitüentlerin ayrılmasıyla oluşan parçalanma ürünleri görülmüştür. Bunun yanında tiyazolidinon halkasından COCH₂ (1-5 ve 3-4 bağlarından kırılma) grubunun ayrılmasına ait pikler de görülmüştür (29).

X-Işını Kristalografisi

Fidan ve ark. (24) *trans*-5-metil-3-(6-metil-2-piridil)-2-(3-metil-2-tiyenil)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin bağ uzunluklarını ve bağ açılarını hesaplayarak moleküler yapıyı doğrulamışlardır. Bileşiğin monoklinik uzay grubunun *C2/c'* de birim hücrede dört moleküle kristallendiğini ve *S,S* konfigürasyonu (*C*₂ ve *C*₅ kiral karbon atomları) ile tiyazolidin halkasının zarf konformasyonuna sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, bileşiğin kristal yapısının diyagonal eksen boyunca uzanan hidrojen bağlı dimerik zincirlerden oluştuğunu belirtmişlerdir.

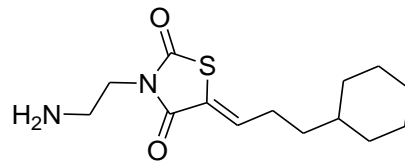
Akkurt ve ark. (70) *N*-[2-(4-klorofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]piridin-3-karboksamid bileşiğinin X-ışını kristalografik incelemesini yapmışlardır. Bu bileşiğin iki molekül ile asimetric birimde kristallendiğini belirtmişlerdir.

Chen ve ark. (71) 2,3-diaril-tiyazolidin-4-on bileşiğinin tek kristal X-ışını kristalografik analizinde monoklinik kristal sisteminde ve *P2* uzay grubunda olduğunu bildirmişlerdir.

2.1.4. Biyolojik Özellikleri

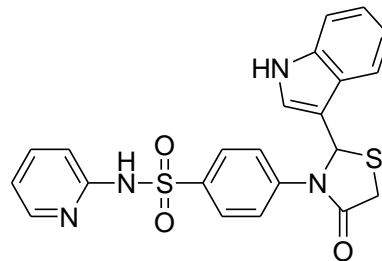
Antikanser Aktiviteleri

Liu ve ark. (72), bazı 3,5-disübstitüe-tiyazolidin-2,4-dion analoglarının insan monosit hücrelerinin (U937) büyümesi üzerinde güçlü inhibe edici etki gösterdiğini bulmuşlardır. En aktif türev olan 3-(2-aminoetil)-5-(3-sikloheksil-propiliden)tiyazolidin-2,4-dion bileşiğinin U937 hücrelerinde sinyal blokajı ile DNA sentezini inhibe ettiğini göstermişlerdir (**Şekil 2.23**).



Şekil 2.23. 3-(2-Aminoetil)-5-(3-sikloheksil-propiliden)tiyazolidin-2,4-dion.

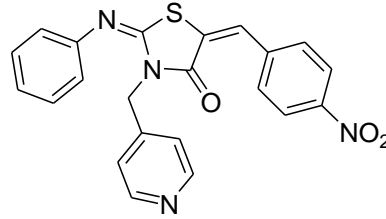
Kamel ve ark. (73), geliştirdikleri bazı sülfonamid-4-tiyazolidinon türevlerini serviks kanseri (HELA) ve meme kanseri (MCF7) hücre hatlarına karşı 5-florourasil ve doksorubisin bileşiklerini referans kullanarak test etmişlerdir. Fenil halkasına bağlı sülfapiridin yapısı ile düzlemsel fenil halkası, tümör hücresindeki protein tirozin kinaz enziminin aktif cebi ile elektrostatik çekim kuvveti ile bağlanarak bileşiklerin enzime karşı iyi afinite göstermesini sağlamıştır. HELA'ya ve MCF7'ye karşı yapılan *in vitro* çalışmada, 2-(3-indolil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)sülfonil]fenil]tiyazolidin-4-on türevinin doksorubisinden daha iyi antitümör aktivite gösterdiği bulunmuştur (**Şekil 2.24**).



Şekil 2.24. 2-(3-İndolil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)sülfonil]fenil]tiyazolidin-4-on.

Bir seri 5-(sübstitübenziliden)-2-(fenilimino)-3-(piridin-4-ilmetil)tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenerek insan karbonik anhidraz IX (CAIX)

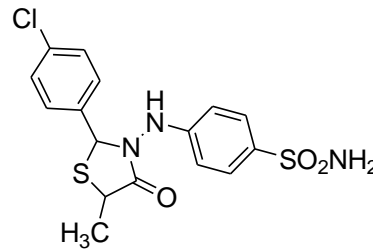
inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen türevler MCF7 ve insan karaciğer hücresi hücre hatlarına karşı asetazolamid ve doksorubisin bileşiklerini referans kullanılarak *in vitro* olarak test edilmiştir. En aktif türev olan 5-(4-nitrobenziliden)-2-(fenilimino)-3-(piridin-4-ilmetil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin moleküler kenetleme (docking) çalışmaları sonucunda CAIX enziminin cebine afinitesinin iyi olduğu ve enzimi önemli ölçüde inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır (74) (**Şekil 2.25**).



Şekil 2.25. 5-(4-Nitrobenziliden)-2-(fenilimino)-3-(piridin-4-ilmetil)tiyazolidin-4-on.

Antiinflamatuvar Aktivite

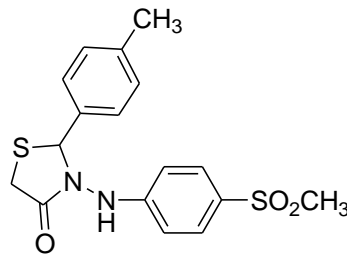
Bir seri 3-(4-aminosülfonilfenilamino)-5-metil-2-fenil-4-tiyazolidinon türevleri sentezlenerek, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimleri üzerinde inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Merkezi heterosiklik 4-tiyazolidinon halkasına visinal bağlı iki adet hacimli grubun bulunduğu bu bileşiklerin COX-1 ($IC_{50} = 10,5-29,1 \mu M$) ve COX-2 ($IC_{50} = 1,9-8,7 \mu M$)' ye karşı selekoksib (COX-1 ve COX-2 için sırasıyla $IC_{50} = 9,7$ ve $1,33 \mu M$) ile karşılaştırılabilir inhibitör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (75) (**Şekil 2.26**).



Şekil 2.26. 3-(4-Aminosülfonilfenilamino)-2-(4-klorofenil)-5-metil-4-tiyazolidinon.

Aynı araştırmacılar, sentezledikleri bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini de karagenin ile indüklenmiş pençe ödemi testi ile değerlendirmişlerdir. 4-Floro sübstitüenti içeren türevin referans ilaç olan selekoksibe eşdeğer oranda *in vivo* antiinflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir (75).

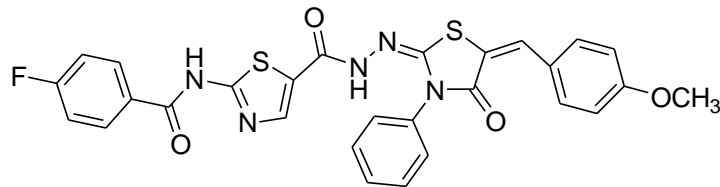
Unsal-Tan ve ark. (76), moleküler modelleme yardımı ile selektif COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesi amacıyla bir dizi yeni 2-aril-3-(4-sülfamoil/metilsülfonilfenilamino)-4-tiyazolidinon bileşiği tasarlamış ve yüksek bağlanma skorlarına sahip türevleri sentezlemişlerdir. COX-1/COX-2 inhibitör aktivitelerin indometazin ve NS-398'in referans bileşikler ile karşılaştırıldığı *in vitro* çalışmada en aktif bileşiğin, indometazinden daha güçlü selektif COX-2 inhibitör aktiviteye sahip olan 2-(4-metilfenil)-3-(4-metilsülfonilfenilamino)-4-tiyazolidinon bileşiği olduğunu bildirmişlerdir (**Şekil 2.27**).



Şekil 2.27. 2-(4-Metilfenil)-3-(4-metilsülfonilfenilamino)-4-tiyazolidinon.

Antimikrobiyal Aktivite

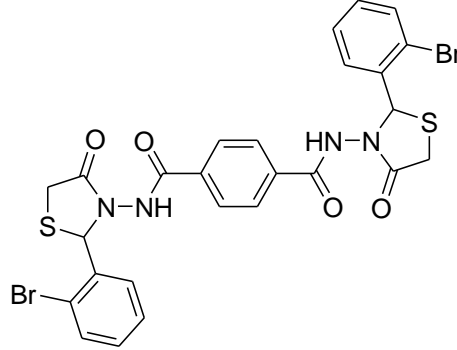
Desai ve ark. (77), mikrodalga yöntemi ile tiyazol ve tiyazolidin içeren bir seri florobenzamid türevi antimikrobiyal etkili bileşik sentezlemişler ve bu bileşikleri Gram-pozitif *Staphylococcus aureus*, Gram-negatif *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* türlerine karşı test etmişlerdir. Referans ilaç olarak ampisilinin kullanıldığı *in vitro* çalışmada bileşiklerin ampisilinden daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (**Şekil 2.28**).



Şekil 2.28. N-5-[2-(5-(4-Metoksibenziliden)-4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden) hidrazinkarbonil]-4-metiltiyazol-2-il]-4-florobenzamid.

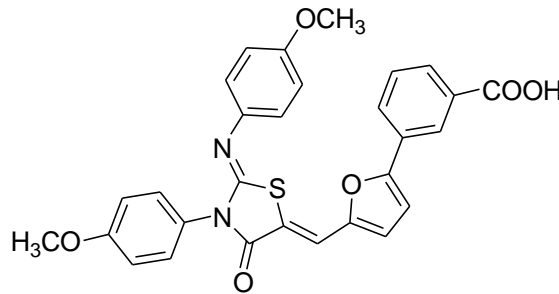
Bir seri 4-bis(süstitüefenil)-4-tiyazolidinon türevinin *Escherichia coli* (ATTC-25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), *Bacillus cereus* (ATTC-10702) ve *Salmonella typhimurium*'a (ATTC-23564) karşı değerlendirildiği ve fenil

halkası orto konumunda elektron çeken grupların bulunduğu türevlerin antibakteriyel aktivite gösterdiği tesbit edilmiştir (78) (**Şekil 2.29**).



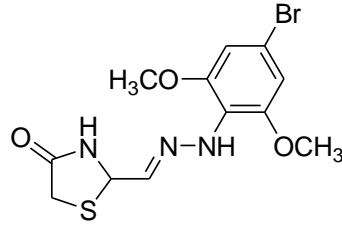
Şekil 2.29. N^1,N^4 -bis(2-(2-bromofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)tereftalamid.

Pan ve ark. (79), 2-arilimino-3-aril-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler sentezlemiş ve antibiyofilm aktivitelerini *Staphylococcus epidermidis*'in RP62A suşu üzerinde test etmişlerdir. En aktif bileşik olan 3-(4-metoksifenil)-2-(4-metoksifenilimino)-5-((5-(3-karboksifenil)furan-2-il)metilen)tiyazolidin-4-on vankomisin'den daha güçlü antibiyofilm aktivite gösterdiği bildirilmiştir (**Şekil 2.30**).



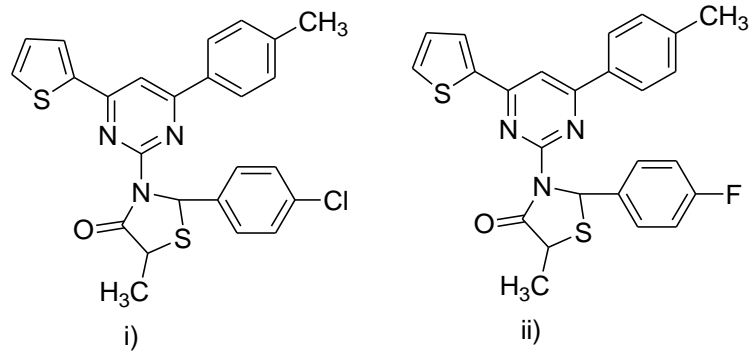
Şekil 2.30. 3-(4-Metoksifenil)-2-(4-metoksifenilimino)-5-((5-(3-karboksifenil)furan-2-il)metilen)tiyazolidin-4-on.

Rahim ve ark. (80), tiyazolidin-4-on türevleri sentezlemiş ve üreaz inhibe edici aktivitelerini *Bacillus pasteurii* kullanarak test etmişlerdir. En aktif bileşik olan 2-[(4-bromo-2,5-dimetoksibenziliden)hidrazon]tiyazolidin-4-on'un referans olarak tiyoüreden çok daha güçlü üreaz inhibe edici aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (**Şekil 2.31**).



Şekil 2.31. 2-[(4-Bromo-2,6-dimetoksibenziliden)hidrazon]tiyazolidin-4-on.

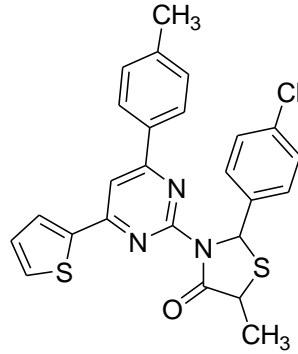
B. Patel ve ark. (66), 3-[4-(4-metilfenil)-6-tiyofen-2-il-pirimidin-2-il]-2-(süstitüefenil)-tiyazolidin-4-on ile 3-[4-(4-metilfenil)-6-tiyofen-2-il-pirimidin-2-il]-2-(süstitüefenil)-5-metil-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezleyerek Gram-pozitif *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, Gram-negatif *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Referans bileşik olarak ampisilinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalar sonucunda Gram-pozitif bakterilere karşı 2-(2-klorofenil)-5-metil-3-[4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]-tiyazolidin-4-on bileşiğinin ampisilinden daha aktif olduğu, Gram-negatif bakterilere karşı ise 2-(4-florofenil)-5-metil-3-[4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]tiyazolidin-4-on bileşiğinin ampisilin ile karşılaştırılabilir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (**Şekil 2.32**).



Şekil 2.32. i) 2-(2-klorofenil)-5-metil-3-[4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]-tiyazolidin-4-on, ii) 2-(4-florofenil)-5-metil-3-[4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]-tiyazolidin-4-on.

Aynı araştırmacılar sentezledikleri bileşiklerin antifungal aktivitelerini de *Candida albicans*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus Clavatus* türlerine karşı test etmişlerdir. Referans bileşik olarak nistatin ve griseofulvinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalar sonucunda aktif türevlerden birinin 2-(2-klorofenil)-5-metil-3-(4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)-pirimidin-2-il)tiyazolidin-4-on bileşiği olduğu ve hatta C.

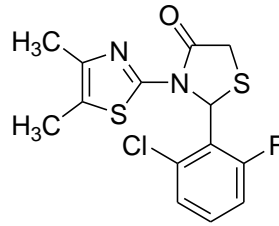
albicans türüne karşı referans ilaç nistatinden daha aktif olduğunu bildirmişlerdir (66) (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. 2-(4-Klorofenil)-5-metil-3-(4-(tiyofen-2-il)-6-(4-metilfenil)-pirimidin-2-il)tiyazolidin-4-on.

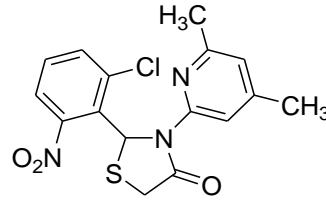
Antiviral Aktivite

Rawal ve ark. (81), 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevi bileşikleri sentezleyerek MT-4 ve CEM hücreleri üzerinde anti-HIV aktivitelerini test etmişlerdir. Referans bileşik olarak tiyobenzimidazolün kullanıldığı çalışmada 4-tiyazolidinon ana yapısının N-3 pozisyonuna 2-tiyazolil sübstitüsyonunun anti-HIV-1 revers transkriptaz (RT) aktivitesinde artışa neden olduğunu bulmuşlardır (Şekil 2.34).



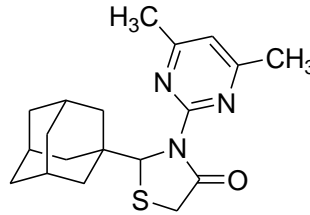
Şekil 2.34. 2'-(2-Kloro-6-florofenil)-4,5-dimetil-[2,3']-bitiyazol-4'-on.

Suryawanshi ve ark. (82), tiyazolidin-4-on ana yapısının N-3 pozisyonunda 2-piridinil taşıyan türevlerinde anti-HIV-1 aktivite çalışmaları yapmışlar; *in siliko* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda bu bileşiklerin ilaca dirençli HIV-1 izolatlarında RT enzimleriyle stabil kompleksler oluşturarak HIV-1 RT enzimini inhibe etme potansiyeline sahip olduklarını belirtmişlerdir (Şekil 2.35).



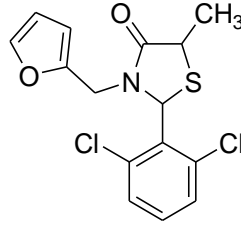
Şekil 2.35. 2-(2-Kloro-6-nitrofenil)-3-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-tiyazolidin-4-on

Balzarini ve ark. (83), 2 veya 3 pozisyonunda lipofilik adamantil süstitüenti taşıyan bir seri 4-tiyazolidinon türevi sentezleyerek bileşiklerin anti-HIV aktivitesi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Referans bileşik olarak nevirapin (nükleosid olmayan RT inhibitörü) ile didanosinin (nükleosid RT inhibitörü) kullanıldığı çalışmada bileşiklerin HIV-1(III_B) ve HIV-2(ROD) ile enfekte edilmiş CEM hücrelerinde aktivite gösterdiği bildirilmiştir. En aktif türev olan 2-adamantan-1-il-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)tiyazolidin-4-on (EC₅₀: 0,67 ± 0,49 µM) bileşiğinin didanosine (EC₅₀: 4,6 ± 2,6 µM) göre daha yüksek anti-HIV-1(III_B) aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (**Şekil 2.36**).



Şekil 2.36. 2-Adamantan-1-il-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)tiyazolidin-4-on.

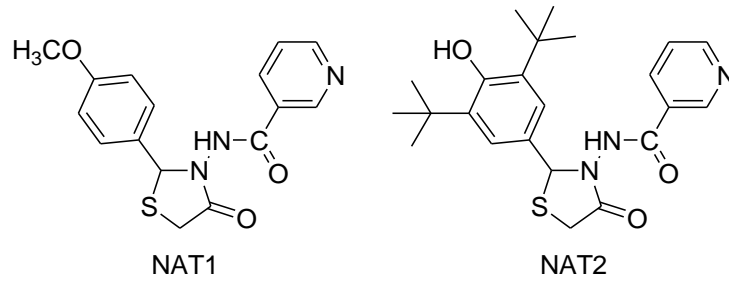
Bir seri 2,3-disüstitüe-5-metil-tiyazolidin-4-on türevi sentezlenmiş ve hepatit C virüsünün RNA genomunu çoğaltmak için kullandığı NS5B RNA polimeraz enzimi hedef alınarak bileşiklerin antiviral aktiviteleri incelenmiştir. Referans olarak vedelolaktonun (NS5B RNA polimeraz inhibitörü, IC₅₀: 36,1 µM) kullanıldığı çalışmada %97,8 ± 0,8 inhibitör aktivitesiyle 2-(2,6-diklorofenil)-3-(furan-2-ilmetil)-5-metiltiyazolidin-4-on (IC₅₀: 32,2 ± 1,1 µM) bileşiğinin en aktif türev olduğu belirtilmiştir (84) (**Şekil 2.37**).



Şekil 2.37. 2-(2,6-Diklorofenil)-3-(furan-2-ilmetil)-5-metiltiyazolidin-4-on.

Antidiyabetik Aktivite

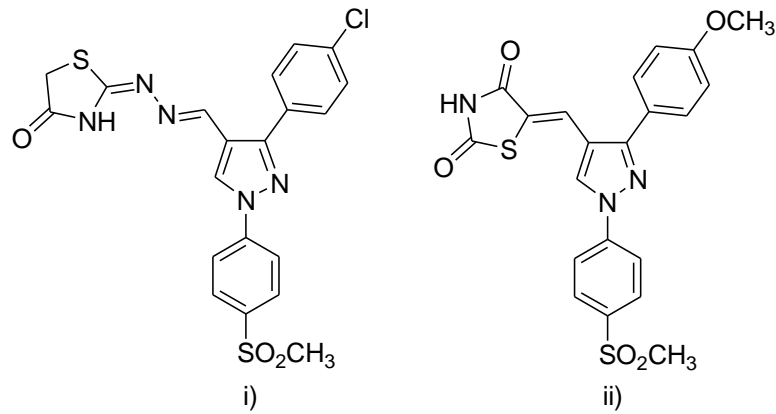
Kishore ve ark. (85), sıçanlarda streptozotosin ile indüklenmiş pankreatik hasara karşı nikotinamid ve nikotinic asidin koruma sağladığı bilgisinden yola çıkarak nikotinamid süstitüe tiyazolidin-4-on türevleri (NAT1 ve NAT2) üzerinde çalışmışlardır (**Şekil 2.38**). Streptozotosin ile indüklenmiş tip-II diyabet hastası İsviçre albino fareler üzerinde yapılan *in vivo* deneylerde ortalama kan glukoz düzeyi 205.9 ± 7.9 mg/dl iken nikotinic asit ile 15 günlük tedavi sonucunda kan glukoz düzeyleri 158 ± 13 mg/dl'ye gerilemiştir. NAT1 ve NAT2 ile sağlanan 15 günlük tedavi sonucunda ise kan glukoz düzeyleri sırasıyla 100.1 ± 6 ve 124.9 ± 8.6 mg/dl'ye gerileyerek nikotinic asitten daha etkin bir kontrol sağlandığını belirtmişlerdir.



Şekil 2.38. NAT1: *N*-(2-(4-Metoksifenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)nikotinamid ve NAT2: *N*-(2-(3,5-di-ter-butil-4-hidroksifenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)nikotinamid.

Abdellatif ve ark. (75), *Diabetes mellitus* üzerindeki aktivitelerini araştırmak üzere bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Referans bileşik olarak akarboz (α -glukosidaz inhibitörü) ile D-sakkarik asit 1,4-lakton monohidrat (β -glukosidaz inhibitörü) kullanılarak yapılan *in vitro* aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerin α/β -glukosidaz enzimleri üzerinde kayda değer inhibitör aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra α/β -glukosidaz enzimlerine

karşı yüksek inhibitör aktiviteye sahip 4-tiyazolidinon türevlerini *in vitro* peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ) aktiviteleri açısından test etmişler ve PPAR- γ aktivasyonunu indükleyen pioglitazon (%76,72) ve rosiglitazon (%82,6) referanslarına karşı en aktif türev olan 2-[[[(3-(4-klorofenil)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazon]tiyazolidin-4-on (%63,15) bileşiğinin PPAR- γ aktivasyonunu önemli oranda indüklediğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar alloxan ile indüklenmiş tip-II diyabet hastası sıçanlar üzerinde sentezledikleri bileşikleri rosiglitazona karşı test etmişler, 15 gün boyunca sürdürülen *in vivo* çalışma sonucunda tüm bileşiklerin rosiglitazon ile karşılaştırıldığında önemli derecede hipoglisemik etkiye sahip olduklarını ve en aktif türevin 5-[[[(3-(4-metoksifenil)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazon]tiyazolidin-2,4-dion olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.39).

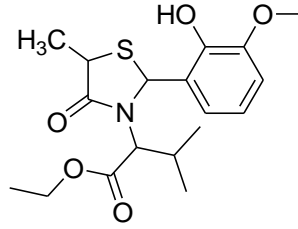


Şekil 2.39. i) 2-[[[(3-(4-Klorofenil)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazon]tiyazolidin-4-on, ii) 5-[[[(3-(4-metoksifenil)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazon]tiyazolidin-2,4-dion.

Antitüberküloz Aktivite

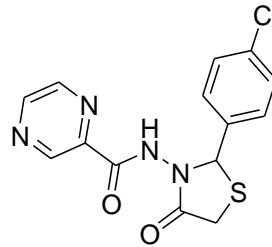
Babaoglu ve ark. (86), moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda esansiyel rhamnoz biyosentez yolağında etkili olan enzimleri inhibe edebileceklerini düşündükleri bir seri 2,3,5-trisüstitüe-4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişlerdir. *M. tuberculosis* H37Ra suşu üzerinde yapılan *in vitro* çalışma sonucunda sentezlenen 94 adet bileşikten 30'unun (%32) 20 μ M konsantrasyonda enzim (glukoz-1-fosfat timidil transferaz-RmlA-D) inhibe edici aktivitesinin %50'nin üzerinde olduğunu ve en aktif türevlerden birinin 3-(etil(3-metilbütanoat))-

5-metil-2-(2-hidroksi-3-metoksifenil)-tiyazolidin-4-on bileşiği olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.40).



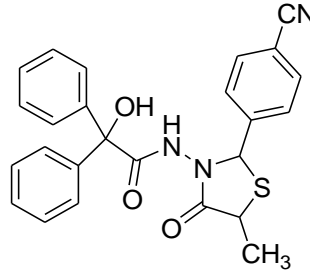
Şekil 2.40. 3-(Etil(3-metilbütanoat))-5-metil-2-(2-hidroksi-3-metoksifenil)-tiyazolidin-4-on.

Chitre ve ark. (13), *N*-(okso-2-sübstitüetiyazolidin-3-il)pirazin-2-karboksamid türevi bileşikler sentezleyerek latent *M. tuberculosis* H37Ra ve *M. bovis* BCG'ye karşı antitüberküler aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerin çoğunun 0,3-1 µg/mL aralığında IC₅₀ değerlerine sahip olduğunu ve en aktif türevin *N*-(2-(4-klorofenil)-4-okso-2-tiyazolidin-3-il)pirazin-2-karboksamid olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca muhtemel etki mekanizması ve bağlanma noktaları hakkında fikir edinmek için MTB-dekaprenilfosforil-β-D-riboz-2'-epimeraz kullanarak yaptıkları moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda moleküler hibridizasyon yaklaşımının latent durumdaki *M. tuberculosis*'e karşı öncü bileşikler sentezlemek için uygun farmakofor grup sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (Şekil 2.41).



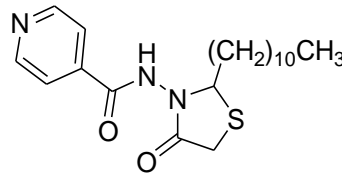
Şekil 2.41. *N*-(2-(4-Klorofenil)-4-okso-2-tiyazolidin-3-il)pirazin-2-karboksamid.

2-Aril-4-tiyazolidinon türevi bileşikler üzerinde MABA kullanılarak *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı yapılan antimikobakteriyel aktivite çalışmasında, en aktif bileşiklerden birisi olan *N*-[2-(4-siyanofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-hidroksi-2,2-difenilasetamid türevinin 6,25 µg/mL konsantrasyonda %99 inhibisyona sahip olduğu bildirilmiştir (14) (Şekil 2.42).



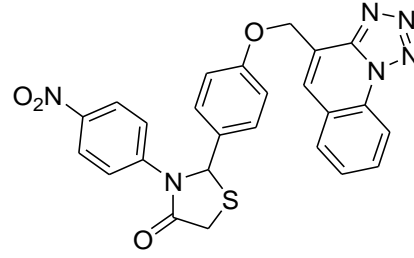
Şekil 2.42. *N*-[2-(4-Siyanofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-hidroksi-2,2-difenilasetamid.

İzoniazidin bir seri 4-tiyazolidinon türevi sentezlenerek, bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri *M. intercellulari*, *M. xenopi*, *M. cheleneoi* ve *M. smegnatis* türlerine karşı test edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda *N*-(4-okso-2-undesiltiyazolidin-3-il)izonikotinamid bileşiğinin (MİK: 6.0 µg/mL) referans bileşik olan izoniazidden (MİK: 12.5 µg/mL) daha aktif olduğu bulunmuştur. Ayrıca 4-tiyazolidinon ana yapısının 2. konumuna bağlı lipofilik zincirin, sentezlenen moleküllerin membran boyunca taşınmasını kolaylaştırdığı belirtilmiştir (15) (**Şekil 2.43**).



Şekil 2.43. *N*-(4-Okso-2-undesiltiyazolidin-3-il)izonikotinamid.

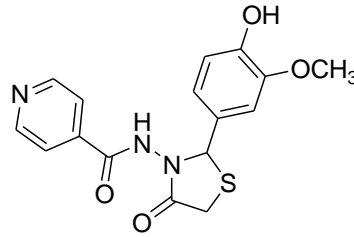
Deshmukh ve ark. (17), potansiyel antitüberküler ajan olarak 3-sübstitüefenil-2-(4-tetrazol[1,5-a]kinolin-4-ilmetoksi)fenil)tiyazolidin-4-on türevlerini sentezleyerek *M. tuberculosis* H37Ra ve latent *M. bovis* BCG'ye karşı test etmişlerdir. Sentezlenen türevlerin *in vitro* taramaları sonucunda 3-(4-nitrofenil)-2-(4-tetrazol[1,5-a]kinolin-4-ilmetoksi)fenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin referans ilaç olan rifampisin ve pirazinamid ile karşılaştırıldığında kayda değer antitüberküler aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca arabinogalaktanın bazik yapıdaki öncülü olan dekaprenilfosforil-D-arabinozun biyosentezinde yer alan dekaprenilfosforil-β-D-riboz-20-epimeraz (DprE1) enzimi ile yapılan docking çalışmaları sonucunda sentezlenen türevlerin DprE1 enziminin aktif yoresine bağlandıkları tespit edilmiştir (**Şekil 2.44**).



Şekil 2.44. 3-(4-Nitrofenil)-2-(4-tetrazol[1,5-a]kinolin-4-ilmetoksi)fenil)tiyazolidin-4-on.

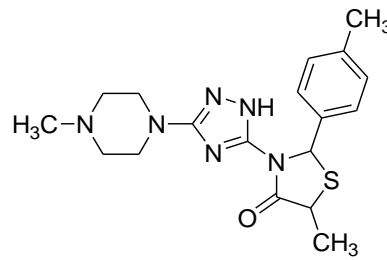
Jaju ve ark. (18), 4-tiyazolidinon yapısı taşıyan izonikotinil hidrazit türevlerini sentezleyerek MABA yöntemi ile *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan çalışmada 4-tiyazolidinon aromatik yapısının sübstitüent içermeyen türevinde antimikobakteriyel aktivite gözlenmezken

N-(2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)izonikotinamid (MIC:0.31 µg/ml) türevinin rifampisinden (MIC:1.0 µg/ml) daha aktif olduğunu bildirmişlerdir (**Şekil 2.45**).



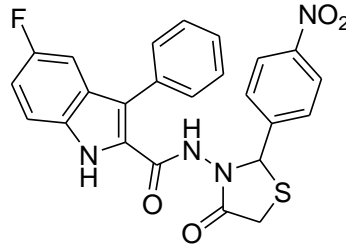
Şekil 2.45. *N*-(2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)izonikotinamid.

Bir seri 2-aril-3-[1,2,4]triazol-5-il-4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenerek gerçekleştirilen bir çalışmada, 5-metil-2-(4-metilfenil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı kayda değer antitüberküler aktivite gösterdiği bildirilmiştir (19) (**Şekil 2.46**).



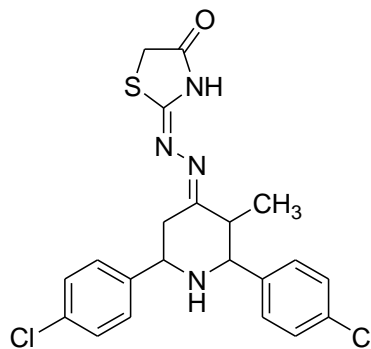
Şekil 2.46. 5-Metil-2-(4-metilfenil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-1,3-tiyazolidin-4-on.

Cihan-Üstündağ ve ark. (20), indol içeren yeni bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezleyerek *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antitüberküler aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan *in vitro* çalışma sonucunda en aktif türevlerden 5-floro-*N*-[5-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid bileşiğinin referans ilaç rifampisin ile karşılaştırıldığı güçlü antitüberküler aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.47**).



Şekil 2.47. 5-Floro-*N*-[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid.

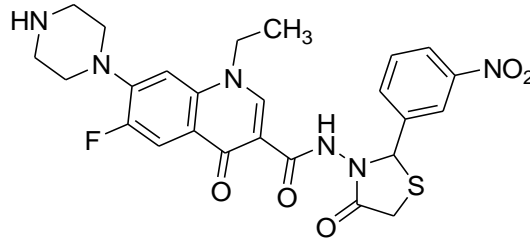
Aridoss ve ark. (87), piperidin halkası taşıyan bir seri yeni 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezleyerek antimikobakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar izoniazid ve rifampisin referans olarak kullanıldığı, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı yapılan *in vitro* çalışmada bileşiklerin tamamının aktif olduğunu bildirirken en aktif türev olan 2-[3-metil-2,6-bis(*p*-klorofenil)piperidin-4-hidrazono]-1,3-tiyazolidin-4-onun rifampisinden iki kat daha aktif olduğunu belirtmişlerdir (**Şekil 2.48**).



Şekil 2.48. 2-[3-Metil-2,6-bis(*p*-klorofenil)piperidin-4-hidrazono]-1,3-tiyazolidin-4-on.

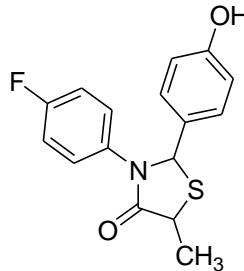
Allaka ve ark. (16), florokinolon halkası taşıyan 4-tiyazolidinon türevi bileşikleri sentezleyerek antitüberküler aktivitelerini test etmişlerdir. *Mycobacterium smegmatis* H37Rv suşuna karşı, referans olarak rifampisin ve izoniazidin kullanıldığı

çalışmada 1-etil-6-floro-*N*-(2-(3-nitrofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)-4-okso-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihirokinolin-3-karboksamid bileşiğinin izoniazide benzer antitüberküler aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.49).



Şekil 2.49. 1-Etil-6-floro-*N*-[2-(3-nitrofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il]-4-okso-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihirokinolin-3-karboksamid.

Bir seri 2-(4-sübstitüefenil)-3-(4-sübstitüefenil)-5-metiltiyazolidin-4-on türevi sentezlenerek *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküler aktiviteleri taranmıştır. Referans olarak izoniazidin kullanıldığı *in vitro* çalışmada türevlerin dikkate değer aktivite sergilediği, en aktif bileşiğin ise 3-(4-florofenil)-2-(4-hidroksifenil)-5-metil-tiyazolidin-4-on olduğu bildirilmiştir (88) (Şekil 2.50).



Şekil 2.50. 3-(4-Florofenil)-2-(4-hidroksifenil)-5-metil-tiyazolidin-4-on.

2.2. Tüberküloz, Aşı ve Antitüberküler İlaçlar

M. tuberculosis, canlılık makrofajında hayatta kalabilen ve yavaş büyüyen hücre içi patojendir. *M. tuberculosis*, hücre duvarının esas olarak hidrofobik yapıdaki mikolik asitten oluşması nedeniyle aside dirençli bir bakteridir ve hücre duvar yapısının spesifik bileşeni olan bu yapı hücreyi degradasyona karşı dirençli hale getirir. Mikolik asit tabakasının alt kısmı ise arabinogalaktan, fosfalidil-miyoinozitol mannozidler ve peptidoglikan yapıdan oluşmaktadır. (89).

TB, *M. tuberculosis* basili tarafından hava yolu ile bulaşan ve halk sağlığını ciddi oranda tehdit eden bir hastalıktır. *M. tuberculosis*, ilk olarak 1882 yılında

Alman doktor Robert Koch tarafından keşfedilmiştir ve bu keşiften 1 yıl sonra başarılı olarak izole edildiği bildirilmiştir (1,90,91).

DSÖ'nün 2019 raporuna göre dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 10 milyon insan TB hastalığına yakalanmaktadır. Küresel anlamda latent enfeksiyona sahip yaklaşık olarak 1,7 milyar insan *M. tuberculosis* taşımaktadır ve bu kişiler hastalık geliştirme riski altındadır. 216 ülkeden toplanan verilere göre TB insidansının en yüksek olduğu 30 ülkenin, dünya genelindeki TB vakalarının ortalama %87'sine sahip olduğu görülmektedir. Vaka sayısının en çok gözlendiği ülkeler ise Hindistan (%27), Çin (%9), Endonezya (%8), Filipinler (%6), Pakistan (%6), Nijerya (%4), Bangladeş (%4), ve Güney Afrika (%3) olarak sıralanmaktadır. TB insidansı bölgesel olarak incelendiğinde ise Güney Doğu Asya (%44), Afrika (%24), Batı Pasifik Bölgesi (%18), Doğu Akdeniz Bölgesi (%8,1), Amerika (%2,9) ve Avrupa (%2,6) olarak sıralanmaktadır. Bu istatistikler arasında Türkiye'ye bakıldığında TB insidansının 100.000 kişide 10-99 olduğu belirlenmiştir (4).

TB hastalığının HIV pozitif hastalar için ayrıca önemli olduğu DSÖ 2019 raporunda belirtilmiştir. 2018 yılındaki TB vakalarının yaklaşık %8,6'sını HIV pozitif insanların oluşturduğu ve 37 milyon HIV hastasının TB yakalanma riskinin diğer insanlardan 19 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. TB'nun, 2007'den beri dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında 10. sırada olduğu ve HIV hastalarının ölüm nedeni arasında birinci sırada yer aldığı bildirilmektedir. TB mortalitesine bakıldığında ise 2018 yılında tahmini 1,2 milyon HIV negatif insan ölürken bu sayıya ek 251.000 HIV pozitif insanın öldüğü raporlanmıştır (4).

Ayrıca *M. tuberculosis*'in solunmasıyla başlayıp replikasyonu ile devam eden yayılma periyodu çoğu zaman klinik belirti göstermeyen asemptomatik latent tüberküloz enfeksiyonu ile sonuçlanır. Çalışmalar latent tüberküloz enfeksiyonuna sahip kişilerin %5-15'inde daha sonra aktif tüberküloz gözlendiği ve HIV gibi bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkların bu oranı yükselttiğini göstermiştir (90,92).

Tüberküloz Aşısı

Fransa’da Calmette ve Guerin isimli iki araştırmacı 1920’li yıllarda sığır (bovin) tipi tüberküloz basilleri üzerinde yaptıkları 13 senelik çalışma sonucunda kültürden aşı üretmişlerdir ve aşıya araştırmacıların da baş harflerini içeren Bacille Calmette-Guerin (BCG) ismi verilmiştir. Günümüz bilimsel çalışmaları BCG aşısının *M. tuberculosis* kompleksinde bulunan spesifik Mpt64 immünolojik proteininin T-hücresi proliferasyonu ve interferon-gama salınımını uyarması sonucunda insan vücudunun TB basillerine karşı bağışıklık geliştirdiği gösterilmiştir (93,94).

Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Küresel anlamda 2018 yılında 7 milyon vakanın (yeni ve nüks vakalar) ulusal tüberküloz programına bildirilmesiyle 2017 yılındaki 6,4 milyon vaka sayısına oranla %9 arttığı DSÖ’ye bildirilmiştir. Birleşmiş Milletler Tüberküloz üst düzey toplantısına göre 2018-2022 döneminde ortalama 40 milyon kişinin tüberküloz tedavisi göreceği düşünülmektedir (4).

Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan standart dört ilaç kombinasyonu ile tedaviye başlanır, idame döneminde ise en az iki ilaç kullanılmalıdır. İlaça duyarlı olgularda ilk 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol ile tedaviye başlanır ve bu dönemde tedavi bırakılırsa ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir. İdame döneminde ise 4 ay boyunca izoniazid ve rifampisin ile tedaviye devam edilir. İdame döneminde zaman zaman çoğalan basiller temizlenerek sterilizasyon gerçekleştirilir (94,95).

Tedavinin yapıtaşlarından olan hem izoniazid hem de rifampisine dirençli MDR-TB olgularında Türkiye’nin Tedavi Rehberi’ne göre başlangıç dönemi ilk 4 ay olup amikasin, yüksek doz izoniazid, protionamid, moksifloksasin, etambutol, pirazinamid ve klofazimin uygulanırken idame döneminde ise 5 ay süreyle moksifloksasin, etambutol, pirazinamid ve klofazimin ile tedaviye devam edilmektedir (96). DSÖ’nün tedavi rehberine göre ise 9-12 ay boyunca delamanid, linezolid, levofloksasin ve pirazinamid tedavisi tavsiye edilmektedir (4).

DSÖ'nün 2014 yılında yayınladığı ilaca dirençli tüberküloz yönetimi el kitapçığı antitüberküler ilaçları etkinlik, kullanım deneyimi, güvenlik ve ilaç sınıfına dayanarak 5 gruba ayırmıştır. Ancak aynı gruptaki tüm ilaçların aynı sınıftan gelmediği, aynı etkililiğe veya güvenliğe sahip olmadığını belirtmiştir (96).

1. Grup Antitüberküler İlaçlar: Birinci basamak oral ajanlar.

2. Grup Antitüberküler İlaçlar: Enjekte edilebilir antitüberküler ilaçlar.

3. Grup Antitüberküler İlaçlar: Florokinolonlar.

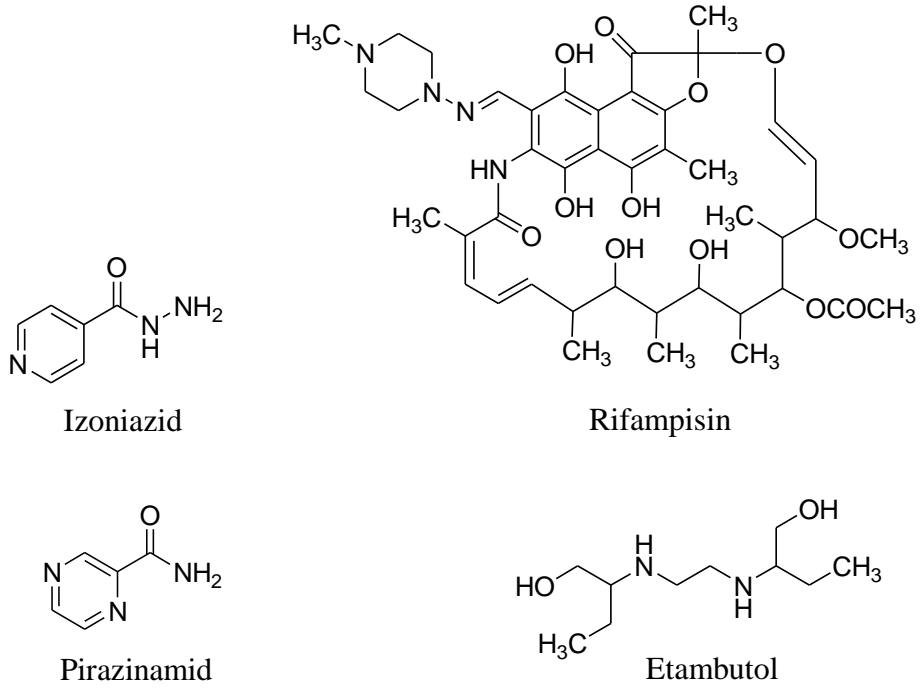
4. Grup Antitüberküler İlaçlar: İkinci basamak oral bakteriyostatik antitüberküler ilaçlar.

5. Grup Antitüberküler İlaçlar: İlaça dirençli tüberküloz tedavisinde etkililik ve/veya güvenliği hakkında sınırlı bilgi olan antitüberküler ilaçlar.

Birinci Basamak Oral Ajanlar

Bu grupta yer alan ilaçlar; izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid gibi tüberküloz tedavisinde en güçlü ve en iyi tolere edildiği bilinen birinci grup ilaçlardır (**Şekil 2.51**).

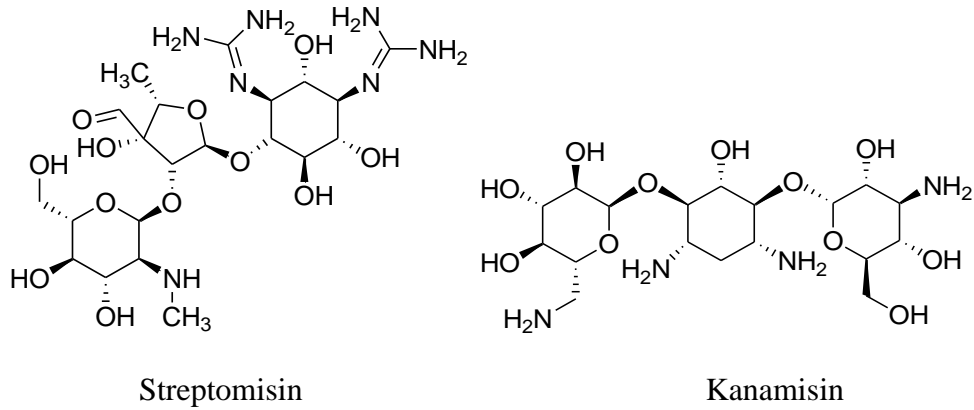
İzoniiazid, mikobakteriyel enzim olan katalaz peroksidazın (KatG geni) peroksidatif aktivasyonu sonucunda lipit biyosentezinin güçlü inhibitörü olan süperoksit, peroksit ve nitrik oksit gibi reaktif türevleri ortaya çıkarmaktadır. Bu reaktif türevler *M. tuberculosis*'in mikolik asit sentezini inhibe ederek hücre duvar bütünlüğünü bozmaktadır (97). Rifampisin bakterisidal etkisini, RNA polimerazın β -alt birimine bağlanarak gen transkripsiyonunu inhibe ederek gerçekleştirir (98). Tüberküloz tedavisinde önemli rolü olan pirazinamidin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamaktadır. Pirazinamid yapısal olarak izoniazid gibi bakteriyel pirazinamidaz tarafından aktif formundaki pirazinoik aside dönüştürülen bir ön ilaç ve nikotinamid analogudur (99). Etambutol ise, *M. tuberculosis*'de hem arabinogalaktan hem de lipoarabinomannan'ın sentezini inhibe ederek hücre duvarının sentezini hedef alan antimikobakteriyel bir ilaçtır (100) (**Şekil 2.51**).

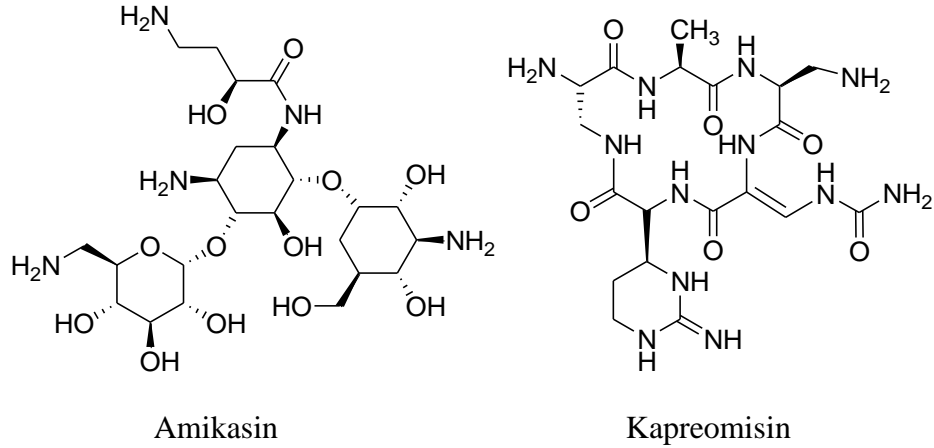


Şekil 2.51. Birinci basamak oral ajanların moleküler formülleri.

Enjekte Edilebilir Antitüberküler İlaçlar

Bu grup enjeksiyon yoluyla uygulanan aminoglikozit sınıfındaki streptomisin, kanamisin, amikasin ve kapreomisin antitüberküler ilaçlarını kapsamaktadır (**Şekil 2.52**).



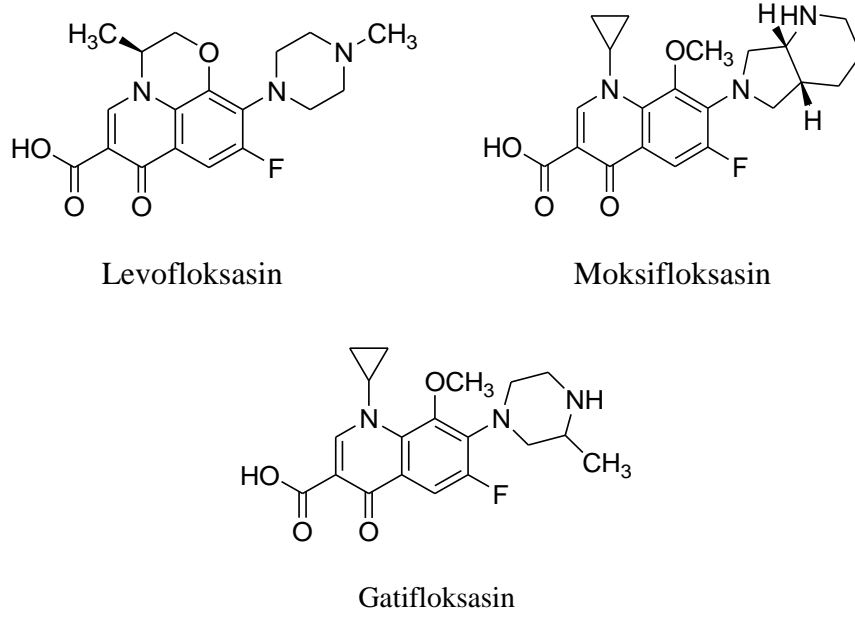


Şekil 2.52. Enjekte edilebilir antitüberküler ilaçlar.

Aminoglikozitler, 30S ribozomal alt birimindeki 16S ribozomal RNA'ya sıkıca bağlanarak yapısal değişikliğe yol açar. Böylece mesajcı RNA translasyonunu ve translokasyonunu önlemek yoluyla protein sentezini inhibe ederek etki gösterirler (101).

Florokinolonlar

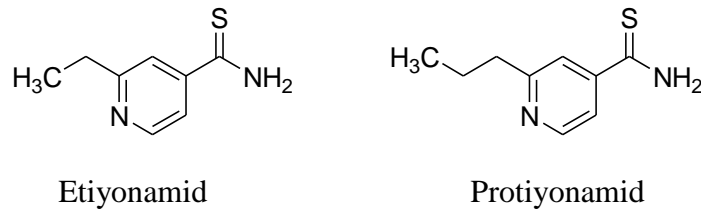
Levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin *M. tuberculosis* tedavisinde kullanılan antitüberküler ajanlardır (**Şekil 2.53**). Florokinolonlar, DNA giraz enziminin GyrA alt birimi ile tirozil-DNA-giraz kompleksi oluşturması sonucunda *M. tuberculosis*'in DNA sentezini inhibe etmektedir (102).



Şekil 2.53. Tüberküloz tedavisinde kullanılan florokinolon sınıfı ilaçlar.

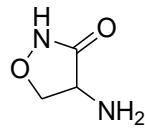
İkinci Basamak Oral Bakteriyostatik Antitüberküler İlaçlar

İzoniyatinin analogları olan etiyonamid ve protiyonamid (Şekil 2.54), izoniazid ile aynı etki mekanizmasına ancak farklı aktivasyon mekanizmasına sahiptir. Monooksijenaz EthA tarafından aktive edilerek *M. tuberculosis*'in mikolik asit sentezini inhibe ederler ve hücre duvar bütünlüğünü bozarlar (103,104).

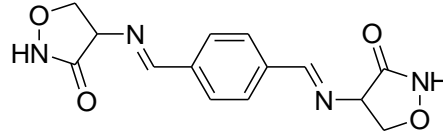


Şekil 2.54. Tüberküloz tedavisinde kullanılan etiyonamid ve protiyonamid ilaçlarının molekül yapıları.

Sikloserin ve terizidon (Şekil 2.55), *M. tuberculosis*'in peptidoglikan biyosentezinin D-alanin yolunda yer alan L-alanin rasemaz ve D-alanin ligaz enzimlerinin rekabetçi inhibitörleridir (105,106).



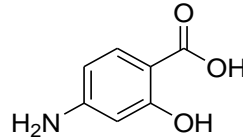
Sikloserin



Terizidon

Şekil 2.55. Tüberküloz tedavisinde kullanılan sikloserin ve terizidon ilaçlarının molekül yapıları.

Para-aminosalisilik asidin (**Şekil 2.56**) *M. tuberculosis* üzerindeki etki mekanizması henüz açıklığa kavuşturulmamıştır ancak mekanizmanın bakteriyel folik asit sentezine müdahale ve demir alımının inhibisyonu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (106).

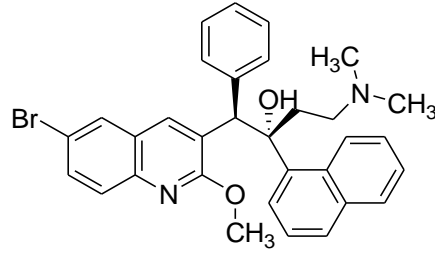
*Para*-aminosalisilik asit

Şekil 2.56. *Para*-aminosalisilik asit molekül yapısı.

İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisinde Etkililik ve/veya Güvenliği Hakkında Sınırlı Bilgi Olan Antitüberküler İlaçlar

Bu grupta yer alan bedakinilin (bedaquiline), delamanid, linezolid, klofazimin, amoksisilin/klavulanik asit, klaritromisin, imipenem/silastatin, meropenem ve tiyasetazon ilaçları DSÖ tarafından MDR-TB tedavisinde rutin kullanım için önerilmemektedir. Bu ilaçlar *in vitro* veya hayvan modellerinde aktivite göstermiş olmalarına rağmen ilaca dirençli tüberküloz tedavisi için insanlarda etkinlik ve güvenlik kanıtları değişiklik göstermektedir.

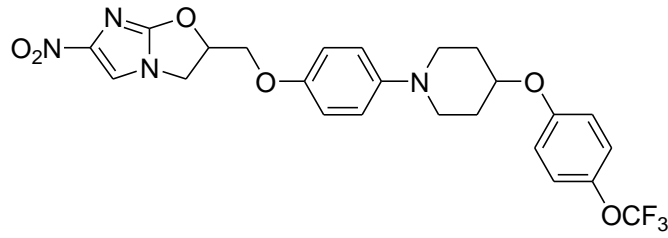
Bedakinilin (**Şekil 2.57**) diarilkinolin grubuna ait yeni bir antitüberküler ilaç olup, kinolinik merkezli çekirdek ile alkol ve amin yan zincirleri antimikobakteriyel aktiviteden sorumludur. Mikobakteriyel ATP sentazı hedef alarak mikobakterilerin ATP sentezini ihbibe ettiği gösterilmiştir (107).



Bedakinilin

Şekil 2.57. Bedakinilin (bedaquiline) ilacının molekül yapısı.

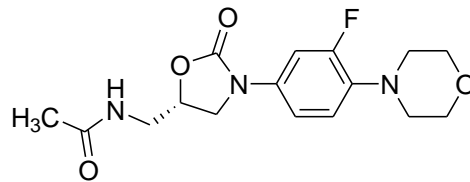
Delamanid (**Şekil 2.58**), mikolik asit biyosentez inhibitörü olarak antimikobakteriyel etki gösteren bir nitroimidazo-oksazol türevidir. Delamanid, antimikobakteriyel etkinliğe sahip olabilmek için *M. tuberculosis* tarafından deazaflavin bağımlı nitroredüktaz enzimi aracılığıyla nitro grubunun indirgenmesi gereken bir ön ilaçtır (108).



Delamanid

Şekil 2.58. Delamanid molekül yapısı.

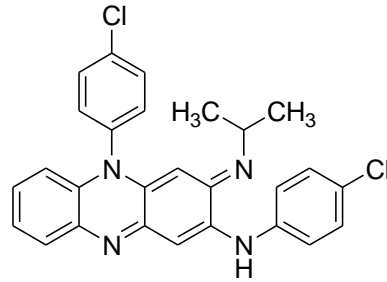
Linezolid (**Şekil 2.59**), *M. tuberculosis* ribozomunun 30S ile 50S ara yüzüne bağlanarak 70S başlatma kompleksi oluşumunu önlemesi sonucu bakteriyel protein sentezini inhibe eden oksazolidinon türevi bir bileşiktir. (109).



Linezolid

Şekil 2.59. Linezolid molekül yapısı.

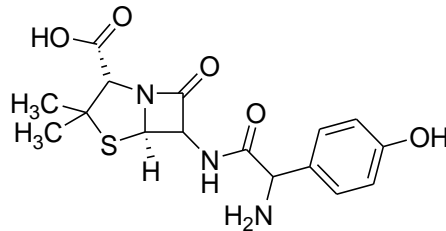
Klofazimin'in (**Şekil 2.60**) etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bakteriyel DNA'nın guanin bazlarına bağlanarak bakteriyel proliferasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir. Ancak bu teorinin yerini aktivitesini hücre içi redoks döngüsü ve membran dengesizleşmesi üzerindeki etkileri yoluyla gösterdiğine yönelik teoriler almıştır (110).



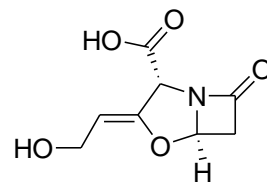
Klofazimin

Şekil 2.60. Klofazimin molekül yapısı.

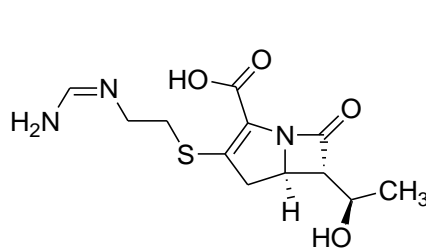
Amoksisilin/klavulanik asit, imipenem/silastatin ve meropenem (**Şekil 2.61**) hücre zarının dışındaki peptidoglikan modifiye edici peptidaz inhibisyonu ile etki ederler. Bu ilaçlar geniş spektrumlu β -laktam antibiyotik grubuna dahil olmasına rağmen *M.tuberculosis*'e karşı *in vivo* bakterisidal aktiviteleri ile ilgili sınırlı bilgiye sahip olduğundan tüberküloz tedavisinde genellikle tercih edilmezler (111,112).



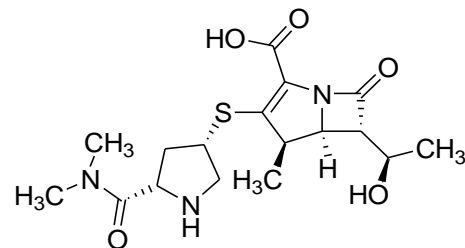
Amoksisilin



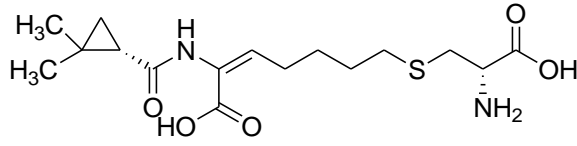
Klavulanik asit



İmipenem



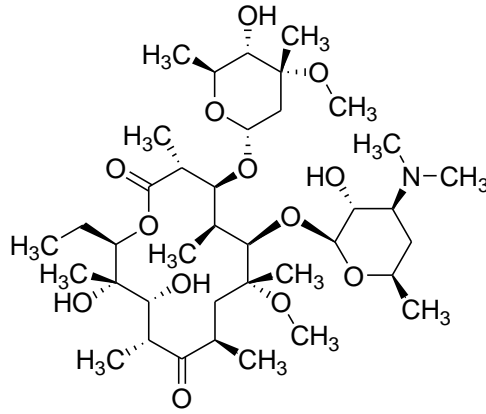
Meropenem



Silastatin

Şekil 2.61. Tüberküloz tedavisinde kullanılan amoksisilin/klavulanik asit, imipenem/silastatin ve meropenem ilaçlarının molekül yapısı.

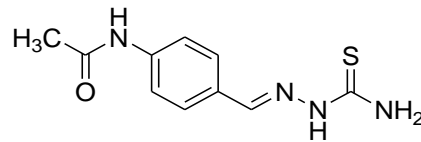
Makrolit grubunda yer alan klaritromisin (**Şekil 2.62**), mikobakteriyel ribozomun 50S alt birimine bağlanması sonucu protein sentezini inhibe ederek etki göstermektedir (113).



Klaritromisin

Şekil 2.62. Klaritromisin molekül yapısı.

Tiyasetazon (**Şekil 2.63**), etiyonamid gibi monooksijenaz EthA enzimi tarafından aktive edilmesi gereken bir ön ilaçtır. Etiyonamid gibi mikolik asit sentezini inhibe ettiği ancak farklı olarak ana hedefinin FASII *p*-hidroksiaçil ACP dehidrataz HadABC olduğu bildirilmiştir (114).



Tiyasetazon

Şekil 2.63. Tiyasetazon molekül yapısı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Gereç

Çalışmalarımızda kullanılan fenil hidrazin, asetik asit, piridin-3-karbaldehit “*Merck*”, tiyolaktik asit “*Aldrich*”, benzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-(triflorometil)benzaldehit, 4-florobenzaldehit, 4-etilbenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 4-(dimetilamino)benzaldehit, tiyofen-2-karbaldehit, 4-klorobenzaldehit “*Sigma*” firmalarının ürünüdür.

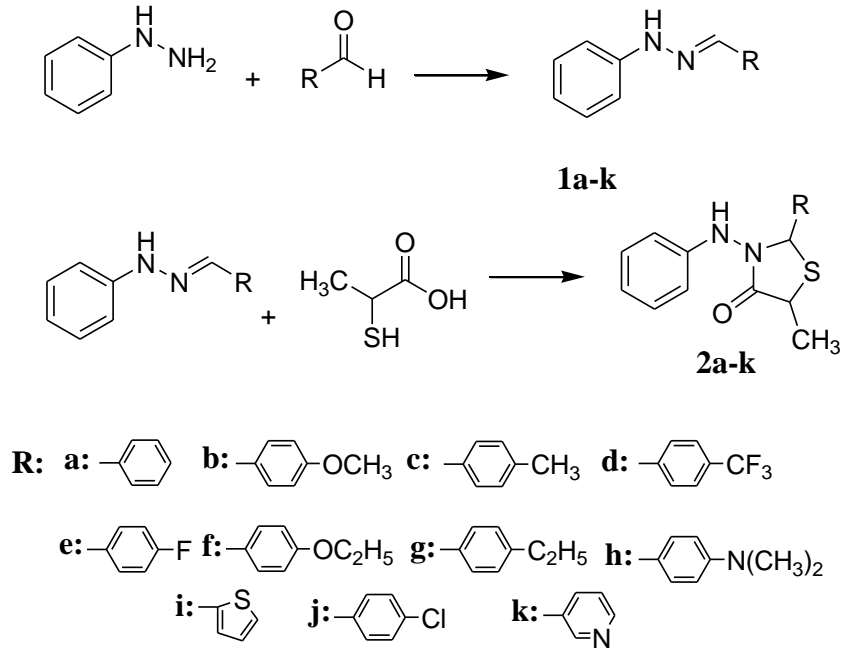
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

1-Ariliden-2-fenilhidrazin (Bileşik 1a-k)

10 mmol uygun aldehit türevinin 10 mL metanoldeki çözeltisine 10 mmol (1,02 mL) fenilhidrazin eklenir. Karışım 2 damla asetik asit varlığında oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Çöken katı süzildükten sonra soğuk metanol-su karışımı ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen katı daha ileri bir saflaştırma yapılmadan bir sonraki basamak için kullanılır (68).

2-Aril-3-(fenilamino)- 5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2a-k)

2 mmol 1-ariliden-2-fenilhidrazin (**Bileşik 1a-k**) türevi 1,5 mL tiyolaktik asit içinde geri çeviren soğutucu altında 70 °C’de 3 gün boyunca ısıtılır. Soğutulan karışıma 25 mL etil asetat eklenerek 3 defa 25 mL doymuş sodyum bikarbonat ve 1 defa 25 mL distile su ile ekstre edilir. Organik fazlar birleştirilir, susuz sodyum sülfat ile kurutulur ve alçak basınç altında yoğunlaştırılır. Elde edilen yağlı karışım kolon kromatografisi ile kloroform-metanol (97:3) solvan sistemi kullanılarak saflaştırılır (**Şekil 3.1**).



Şekil 3.1. 2-Aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevlerinin genel sentez şeması.

3.1.3. Analitik Yöntemler

Erime Derecesi Tayini

Sentezi yapılan bileşiklerimizin erime dereceleri “*Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus*” erime derecesi tayin cihazı ile belirlenmiştir. Verilen erime dereceleri düzeltilme yapılmamış değerlerdir.

Spektrofotometrik Kontroller

IR Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda, “*Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX*” spektrofotometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma” (ATR) aparatı *MIRacle™ PIKE Technologies*, çinko selenit (ZnSe kristal) yardımıyla alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) skalasında değerlendirilmiştir.

¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda "Varian Mercury 400" spektrometre cihazı ile dimetilsülfoksit (DMSO-d₆, Merck) içinde alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiş, *J* değerleri Hz cinsinden verilmiştir.

Kütle Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin kütle spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ESI yöntemi ile "Micromass ZQ LC-MS Spectrometer" cihazı ve "Mass Lynx" yazılımı kullanılarak alınmıştır.

Eleman Analizleri

Bileşiklerin karbon, hidrojen, azot ve kükürt elementlerinin analizi Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda "Leco CHNS-932 Analyzer" cihazı kullanılarak yapılmıştır.

X-Işını Kristalografisi

Sentezi yapılan bileşiklerden **Bileşik 2a** ve **2c**'nin tek-kristal X-ışını analizleri Prof. Dr. Jan Moncol tarafından İnorganik Kimya Bölümü, Kimya ve Gıda Teknolojisi Fakültesi, Slovak Teknoloji Üniversitesi'nde (Bratislava, Slovakya) gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin tek-kristal X-ışını kırınım verileri Xenocs Genix3D Cu HF difraktometreli Stoe Stadivari cihazında sıcaklık 100 K'de tutularak elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları Olex2 (115) ve Intrinsic Phasing kullanılarak ShelXT (116) yapısal çözüm programı ile çözümlenmiş ve Least Squares minimizasyonu kullanılarak ShelXL (117) paketi ile iyileştirilmiştir.

3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri çalışmaları Birla Teknoloji ve Bilim Enstitüsü, Eczacılık Bölümü, Medisinal Kimya ve

Antimikobakteriyel Araştırma Laboratuvarı'nda (Pilani, Haydarabad, Hindistan) gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Gereç ve Yöntem

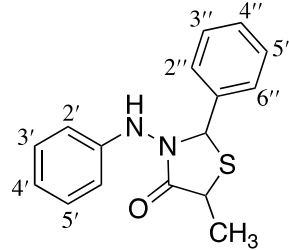
Bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel aktivite tayin çalışmaları, MABA metodu kullanılarak yapılmıştır. Bu amaçla *M. tuberculosis* H37Rv suşu kullanılmıştır.

İnokulum, taze Lowerstein-Jensen ortamının 7H9-S (7H9 besiyeri, %0,1 kaziton, %0,5 gliserol, oleik asit, albümin, dekstroz ve katalaz [OADC]) besiyerinde süspande edilmesi ile hazırlanmış, OD₅₉₀ (optik dansite) 1,0 değerine ayarlanmış ve 1:20 oranında seyreltilmiştir. Her bileşik 7H9-S besiyeri kullanılarak dört kat seyreltilmiş ve test edilecek en yüksek konsantrasyon elde edilmiştir. Her bir bileşik için, 100 µL 7H9-S besiyeri kullanılarak 96 kuyucuklu mikrolatelerde seri seyreltme yapılmıştır. Ayrıca her plate için bir tane antibiyotik içermeyen büyüme kontrolü ve bir steril kontrol hazırlanmıştır. İnkübasyon sırasında buharlaşmayı önlemek için tüm çevre kuyulara steril su ilave edilmiştir. Plate hava almayacak şekilde kapatılarak 37 °C'de normal atmosferde inkübe edilmiştir. 7 gün sonunda her bir kuyucuğa 30 µL alamar mavisi çözeltisi ilave edilmiş ve plate, gece boyunca tekrar inkübe edilmiştir. Deney, bütün bileşikler için iki tekrar halinde gerçekleştirilmiş ve sonuçlar standart bileşikler olan izoniazid, rifampisin ve etambutol ile karşılaştırılmıştır. Maviden (okside olmuş) pembeye (redükte olmuş) renk değişimi, bakterilerin çoğalmasını gösterirken, MİK değeri renkteki bu değişimi önleyen en düşük konsantrasyonu tanımlar.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

2-Fenil-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2a)



392 mg (2 mmol) 1-benziliden-2-fenilhidrazinden (**Bileşik 1a**) hareketle genel yöntemle sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 64:36) erime derecesi 132-4 °C, verim 344 mg (%60,7)'dir.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3258 (N-H gerilim), 3057 (aromatik C-H gerilim), 2985 (alifatik C-H gerilim), 1678 (C=O gerilim), 1603, 1524, 1495 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1451, 1392 (CH₃ bükülme), 1349, 1175 (C-N gerilim) ve 750, 690 (monosüstitüe benzen C-H bükülme ve C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1,50 ve 1,53 (3H, 2d, -CH₃, $J = 7,2$ ve $J = 6,8$ Hz), 4,12 ve 4,21 (1H, q ve qd, tiyazolidinon H₅, $J = 6,8$, $J = 1,2$, $J = 7,0$ Hz), 5,83 ve 5,89 (1H, d ve s, tiyazolidinon H₂ $J = 1,2$ Hz), 6,62-6,65 (2H, m, Ar-H_{2'} ve -H_{6'}), 6,71-6,77 (1H, m, Ar-H_{4'}), 7,11-7,18 (2H, m, Ar-H_{3'} ve -H_{5'}), 7,31-7,41 (5H, m, Ar-H_{2''-6''}), 8,16 ve 8,24 (1H, 2s, -NH-) ppm'de pikler görülür.

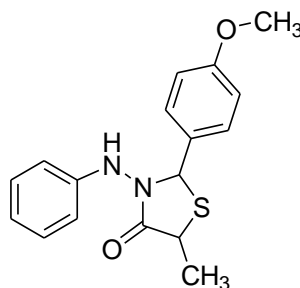
¹³C-NMR (DMSO-d₆); δ 18,99 ve 20,11 (CH₃), 37,10 ve 38,19 (tiyazolidinon C₅), 59,79 ve 60,29 (tiyazolidinon C₂), 111,89, 112,06, 119,07, 119,16, 126,82, 127,44, 128,29, 128,49, 128,54, 128,77, 128,88, 139,33, 140,27, 146,29, 146,42, 171,54 ve 171,73 (CO) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 309,29 [M+Na+2]⁺, 308,30 [M+Na+1]⁺ ve 307,30 ([M+Na]⁺, %100), 285,40 [M+H]⁺'da pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₆N₂OS için molekül ağırlığı 284,38 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	67,58	5,67	9,85	11,27
Bulunan :	67,48	5,57	9,90	11,16

2-(4-Metoksifenil)-3-(fenilamino)- 5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2b)



452 mg (2 mmol) 1-fenil-2-(4-metoksibenziliden)hidrazinden (**Bileşik 2b**) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 60:40) erime derecesi 76-8 °C, verim 316 mg (%50,3)'dır.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3277 (N-H gerilim), 3006 (aromatik C-H gerilim), 2930, 2836 (alifatik C-H gerilim), 1690 (C=O gerilim), 1602, 1510, 1495 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1442, 1391 (CH₃ bükülme), 1340, 1243, 1171, 1029 (C-N ve C-O gerilim) ve 814, 750, 692 (monosübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,49 ve 1,52 (3H, 2d, -CH₃, J = 6,8 ve J = 7,2 Hz), 3,74 (3H, d, -OCH₃, J = 1,6 Hz), 4,08 ve 4,18 (1H, q ve qd,

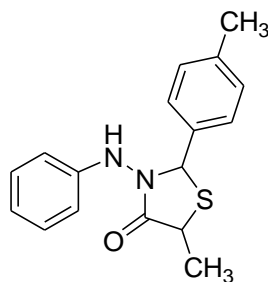
tiyazolidinon H₅, $J = 7,2$, $J = 1,6$, $J = 7,2$ Hz), 5,77 ve 5,82 (1H, d ve s, tiyazolidinon H₂ $J = 1,2$ Hz), 6,59-6,62 (2H, m, Ar-H_{2'} ve H_{6'}), 6,69-6,75 (1H, m, Ar-H_{4'}), 6,91 (2H, d, Ar-H_{3''} ve H_{5''}, $J = 8,8$ Hz), 7,09-7,16 (2H, m, Ar-H_{3'} ve H_{5'}), 7,31 (2H, d, Ar-H_{2''} ve H_{6''}, $J = 8,4$ Hz), 8,05 ve 8,13 (1H, 2s, -NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 339,28 [M+Na+2]⁺, 338,29 [M+Na+1]⁺, 337,28 ([M+Na]⁺, %100) ve 215,37 [M+H]⁺ da pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₈N₂O₂S için molekül ağırlığı 314,40 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	64,94	5,77	8,91	10,20
Bulunan :	65,37	6,04	9,03	10,20

2-(4-Metilbenziliden)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2c)



420 mg (2 mmol) 1-fenil-2-(4-metilbenziliden)hidrazinden (**Bileşik 1c**) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 98:2 erime derecesi 108-10 °C, verim 313 mg (%52,5)'dir.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonunda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3258 (N-H gerilim), 3027 (aromatik C-H gerilim), 2929 (alifatik C-H gerilim), 1685 (C=O gerilim), 1597, 1516, 1496 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1444, 1392 (CH₃ bükülme), 1343, 1180, (C-N gerilim) ve 805, 752,

694 (monosübstitüe benzen ve 1,4 disübstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülür.

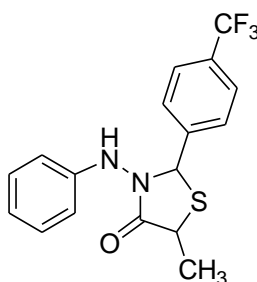
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1,51 (3H, d, $-\text{CH}_3$, $J = 7,2$ Hz), 2,49 (3H, m, $-\text{CH}_3$), 4,09 (1H, q, tiyazolidinon H_5 , $J = 7,2$ Hz), 5,83 (1H, s, tiyazolidinon H_2), 6,61 (2H, dd, Ar- $\text{H}_{2'}$ ve $\text{H}_{6'}$, $J = 8,4$, $J = 0,8$ Hz), 6,71 (1H, t, Ar- $4'$, $J = 7,2$ Hz), 7,11 (2H, t, Ar- $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{5'}$, $J = 7,2$ Hz), 7,17 (2H, d, Ar- $\text{H}_{3''}$ ve $\text{H}_{5''}$, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (2H, d, Ar- $\text{H}_{2''}$ ve $\text{H}_{6''}$, $J = 7,6$ Hz), 8,09 (1H, s, $-\text{NH}-$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 323,32 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ 322,32 $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 321,32 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, %100) ve 299,36 $[\text{M}+\text{H}]^{++}$ da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ için molekül ağırlığı 298,40 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	68,43	6,08	9,39	11,74
Bulunan :	68,19	6,22	9,40	10,57

2-(4-(Triflorometil)fenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2d)



528 mg (2 mmol) 1-fenil-2-(4-triflorometilbenziliden)hidrazinden (Bileşik 1d) hareketle genel yönteme göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 52:48) erime derecesi $112-4$ °C, verim 550 mg (%78,1)'dir.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonunda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3296, 3249 (N-H gerilim), 2979 (alifatik C-H gerilim), 1690 (C=O gerilim), 1602, 1496 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1447 (CH₃ bükülme), 1374, 1165 (C-N gerilim), 1320, 1065 (CF₃ gerilim) ve 817, 753, 725, 694 (monosübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

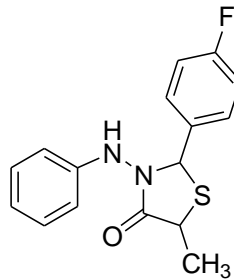
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,48 ve 1,5 (3H, 2d, -CH₃, $J = 7,2$, $J = 7,2$ Hz), 4,14 ve 4,22 (1H, 2q, tiyazolidinon H₅, $J = 7,2$, $J = 7,2$ Hz), 6,02 ve 5,96 (1H, 2s, tiyazolidinon H₂), 6,62 (2H, d, Ar-H_{2'} ve H_{6'}, $J = 8,4$ Hz), 6,74 (1H, q, Ar-H_{4'}, $J = 7,1$ Hz), 7,11-7,18 (2H, m, Ar-H_{3'} ve H_{5'}), 7,61 (2H, d, Ar-H_{2''} ve H_{6''}, $J = 8,0$ Hz), 7,74 (2H, dd, Ar-H_{3''} ve H_{5''}, $J = 8,4$, $J = 2,8$ Hz), 8,24 ve 8,30 (1H, 2s, -NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 377,24 [M+Na+2]⁺, 376,25 [M+Na+1]⁺, 375,25 ([M+Na]⁺, %100) ve 353,29 [M+H]⁺ da pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₅N₂OSF₃ için molekül ağırlığı 352,37 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	57,95	4,29	7,95	9,10
Bulunan :	58,01	4,32	8,05	9,12

2-(4-Florofenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2e)



428 mg (2 mmol) 1-fenil-2-(4-florobenziliden)hidrazinden (**Bileşik 1e**) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 76:24 erime derecesi 130-2 °C, verim 424 mg (%70,2)'dir.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3255 (N-H gerilim), 3047 (aromatik C-H gerilim), 2924 (alifatik C-H gerilim), 1679 (C=O gerilim), 1602, 1505, 1495 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1451, 1390 (CH₃ bükülme), 1334, 1175 (C-N gerilim), 1220 (C-F gerilim) ve 811, 749, 712, 691 (monosübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

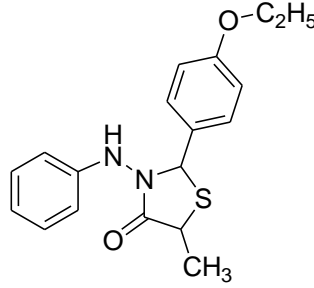
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,50 ve 1,53 (3H, 2d, -CH₃, $J = 7,2$, $J = 6,8$ Hz), 4,12 ve 4,22 (1H, 2q, tiyazolidinon H₅, $J = 7,2$, $J = 6,8$ Hz), 5,86 ve 5,91 (1H, 2s, tiyazolidinon H₂), 6,61 (2H, d, Ar-H_{2'} ve H_{6'}, $J = 8,4$ Hz), 6,74 (1H, m, Ar-H_{4'}), 7,11-7,22 (4H, m, Ar-H_{3'}, H_{5'}, H_{3''} ve H_{5''}), 7,44-7,47 (2H, m, Ar-H_{2''} ve H_{6''}), 8,14 ve 8,22 (H, 2s, -NH-) pikleri görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 327,26 [M+Na+2]⁺, 326,26 [M+Na+1]⁺ ve 325,26 ([M+Na]⁺, %100)'de pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₅N₂OSF için molekül ağırlığı 302,37 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	63,56	5,00	9,26	10,60
Bulunan :	63,39	5,07	9,28	10,48

2-(4-Etoksifenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2f)



480 mg (2 mmol) 1-(4-etoksibenziliden)-2-fenilhidrazinden (**Bileşik 1f**) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Açık sarı toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 56:44) erime derecesi 87-9 °C, verim 348 mg (%53,1)'dir.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonunda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3298, 3261 (N-H gerilim), 2983, 2933, 2887 (alifatik C-H gerilim), 1688 (C=O gerilim), 1603, 1511, 1497 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1478, 1440, 1393 (CH₃, CH₂ bükülme), 1338, 1243, 1171, 1029 (C-N ve C-O gerilim) ve 817, 752, 729, 693 (monosüstitüe benzen ve 1,4-disüstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

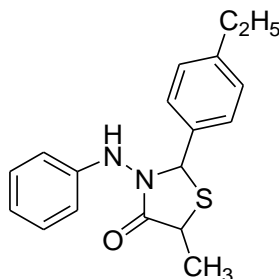
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,31 (3H, td, -OCH₂-CH₃, $J = 6,8$, $J = 1,2$ Hz), 1,49 ve 1,52 (3H, 2d, -CH₃, $J = 7,2$, $J = 7,2$ Hz), 4,01 (2H, qd, -O-CH₂-CH₃, $J = 6,8$, $J = 2,4$ Hz), 4,09 ve 4,18 (1H, q ve qd, tiyazolidinon H₅, $J = 6,8$, $J = 7,0$, $J = 1,2$ Hz), 5,77 ve 5,81 (1H, 2s, tiyazolidinon H₂), 6,59-6,62 (2H, m, Ar-H_{2'} ve H_{6'}), 6,72 (1H, q, Ar-H_{4'}, $J = 7,6$ Hz), 6,89 (2H, d, Ar-H_{3''} ve H_{5''}, $J = 8,8$ Hz), 7,09-7,17 (2H, m, Ar-H_{3'} ve H_{5'}), 7,30 (2H, d, Ar-H_{2''} ve H_{6''}, $J = 8,8$ Hz), 8,05 ve 8,14 (1H, 2s, -NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 353,37 [M+Na+2]⁺, 352,37 [M+Na+1]⁺ ve 351,37 ([M+Na]⁺, %100) ve 329,40 [M+H]⁺ da pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₂₀N₂O₂S için molekül ağırlığı 328,43 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	65,83	6,14	8,53	9,76
Bulunan :	65,69	5,98	8,57	9,71

2-(4-Etilfenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2g)



448 mg (2 mmol) 1-(4-etilbenziliden)-2-fenilhidrazinden (**Bileşik 1g**) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 60:40) erime derecesi 97-9 °C, verim 446 mg (%71,5)'dir.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonunda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3294 (N-H gerilim), 3018 (aromatik C-H gerilim), 2963 (alifatik C-H gerilim), 1691 (C=O gerilim), 1602, 1497 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1440, 1391 (CH₃, CH₂ bükülme), 1339, 1178 (C-N gerilim) ve 811, 753, 738, 694 (monosüstitüe benzen ve 1,4-disüstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,16 (3H, t, -CH₂-CH₃, $J = 7,6$ Hz), 1,48 ve 1,51 (3H, 2d, -CH₃ $J = 7,2$, $J = 7,2$ Hz), 2,59 (2H, q, -CH₂-CH₃, $J = 7,6$), 4,09 ve 4,17 (1H, 2q, tiyazolidinon H₅, $J = 6,8$, $J = 6,8$ Hz), 5,79 ve 5,84 (1H, 2s, tiyazolidinon H₂), 6,60-6,63 (2H, m, Ar-H_{2'} ve H_{6'}), 6,72 (1H, q, Ar-H_{4'}, $J = 8,0$ Hz), 7,10-7,17 (2H, m, Ar-H_{3''} ve H_{5''}), 7,19 (2H, d, Ar-H_{3'} ve H_{5'} $J = 8,0$), 7,29 (2H,

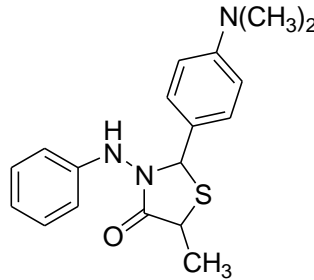
d, Ar-H₂' ve H₆', $J = 7,6$ Hz), 8,11 ve 8,19 (1H, 2s, -NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 337,30 [M+Na+2]⁺, 336,30 [M+Na+1]⁺ ve 335,30 ([M+Na]⁺, %100) ve 313,34 [M+H]⁺'da pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₂₀N₂OS için molekül ağırlığı 312,43 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	69,20	6,45	8,97	10,26
Bulunan :	68,90	6,59	8,99	10,11

2-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2h)



478 mg (2 mmol) 1-(4-dimetilaminobenziliden)-2-fenilhidrazinden (**Bileşik 1h**) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 80:20 erime derecesi 129-31 °C, verim 358 mg (%54,8)'dır.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonunda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3309 (N-H gerilim), 3026 (aromatik C-H gerilim), 2889, 2807 (alifatik C-H gerilim), 1677 (C=O gerilim), 1604, 1521, 1496 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1444, 1398 (CH₃ bükülme), 1344, 1184, 1168 (C-N

gerilim) ve 800, 736, 686 (monosübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim) cm^{-1} 'de pikler görülür.

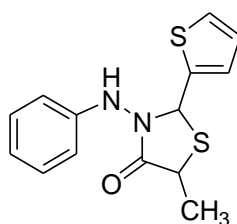
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 400 MHz); δ 1,49 ve 1,51 (3H, 2d, $-\text{CH}_3$ $J = 7,2$, $J = 7,2$ Hz), 2,88 (6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $J = 7,6$ Hz), 4,06 ve 4,15 (1H, q ve qd, thiazolidinone H_5 , $J = 7,2$, $J = 6,8$, $J = 1,6$ Hz), 5,69 ve 5,74 (1H, d ve s, thiazolidinone H_2 , $J = 1,6$ Hz), 6,58-6,62 (2H, m, Ar- H_2' , $-\text{H}_6'$), 6,67 (2H, d, Ar- H_3'' , $-\text{H}_5''$, $J = 9,2$ Hz), 6,70-6,74 (1H, m, Ar- H_4'), 7,08-7,16 (2H, m, Ar- H_3' , $-\text{H}_5'$), 7,18 (2H, d, Ar- H_2'' , $-\text{H}_6''$, $J = 8,8$ Hz), 7,97 ve 8,05 (1H, 2s, $-\text{NH}-$) ppm' de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 352,25 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 351,25 $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$ ve 350,25 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, %100) ve 328,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$ için molekül ağırlığı 327,45 g/mol

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	66,02	6,46	12,83	9,79
Bulunan :	65,55	6,12	12,72	9,73

2-(Tiyofen-2-il)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2i)



404 mg (2 mmol) 1-fenil-2-(tiyofen-2-ilmetlen)hidrazinden (**Bileşik 1i**) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 96:4) erime derecesi $104-6$ °C, verim 329 mg (%56,7)'dir.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonunda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3244 (N-H gerilim), 3041 (aromatik C-H gerilim), 2928 (alifatik C-H gerilim), 1680 (C=O gerilim), 1600, 1531, 1494 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1450, 1392 (CH₃ bükülme), 1367 (C-N gerilim) ve 754, 703, 696 (monosüstitüe benzen C-H bükülme ve C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

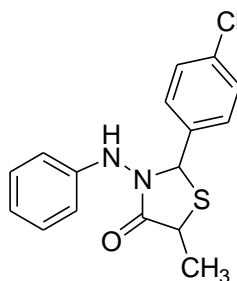
¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,48 ve 1,54 (3H, 2d, -CH₃ $J = 7,2$, $J = 6,8$ Hz), 4,08 (1H, q, tiyazolidinon H₅, $J = 7,2$ Hz), 6,12 (1H, s, tiyazolidinon H₂), 6,59 (2H, d, Ar-H_{2'} ve H_{6'}, $J = 7,6$ Hz), 6,70 (1H, t, Ar-H_{4''}, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, dd, tiyenil H₄, $J = 5,0$, $J = 3,6$ Hz), 7,10 (2H, t, Ar-H_{3'} ve H_{5'}, $J = 7,6$ Hz), 7,15 (1H, dd, tiyenil H₃, $J = 3,6$, $J = 1,2$ Hz), 7,57 (1H, dd, tiyenil H₅, $J = 4,8$, $J = 0,8$ Hz), 8,12 (1H, 2s, -NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 315,25 [M+Na+2]⁺, 314,25 [M+Na+1]⁺, 313,25 ([M+Na]⁺, %100) ve 291,40 [M+H]⁺'da pikler görülür.

Analiz: C₁₄H₁₄N₂OS₂ için molekül ağırlığı 290,40

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	57,90	4,86	9,65	22,08
Bulunan :	57,92	5,10	9,75	22,00

2-(4-Klorofenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2j)



461 mg (2 mmol) 1-fenil-2-(4-klorobenziliden)hidrazinden (Bileşik 1j) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve

n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 73:27) erime derecesi 127-9 °C (161-3 °C) (68), verim 352 mg (%55,4)'dır.

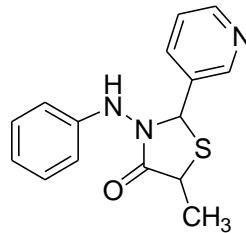
Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3257 (N-H gerilim), 3034 (aromatik C-H gerilim), 2985, 2933 (alifatik C-H gerilim), 1687 (C=O gerilim), 1602, 1524, 1491 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1445, 1391 (CH₃ bükülme), 1333, 1169 (C-N gerilim) ve 807, 778 758, 746, 694 (monosübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüebenzen C-H bükülme, C-S gerilim, C-Cl gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,48 ve 1,51 (3H, 2d, -CH₃, $J = 7,2$, $J = 7,2$ Hz), 4,11 ve 4,20 (1H, 2q, tiyazolidinon H₅, $J = 6,8$, $J = 7,2$ Hz), 5,85 ve 5,90 (1H, d ve s, tiyazolidinon H₂, $J = 1,6$ Hz), 6,60 (2H, d, Ar-H_{2'} ve H_{6'}, $J = 7,2$ Hz), 6,73 (1H, m, Ar-H_{4'}), 7,10-7,17 (2H, m, Ar-H_{3'} ve H_{5'}), 7,39-7,44 (4H, m, Ar-H_{2''}, H_{3''}, H_{5''}, H_{6''}), 8,15 ve 8,23 (1H, 2s, -NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 344,27 [M+Na+2]⁺, 343,27 [M+Na+1]⁺ ve 341,27 ([M+Na]⁺, %100) ve 319,32 [M+H]⁺'da pikler görülür.

2-(Piridin-3-il)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (Bileşik 2k)



394 mg (2 mmol) 3-((2-fenilhidraziniliden)metil)piridin (Bileşik 1k) hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve n-hekzan-etil asetat karışımından katılaştırılmıştır. Beyaz toz şeklinde bir bileşik olup (stereoizomerik karışım (%)) 56:44) erime derecesi 130-2 °C, verim 300 mg (%52,6)'dır.

Etanol, etilasetat, kloroform ve asetonunda soğukta çözünür, n-hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); ν 3171 (N-H gerilim), 3113 (aromatik C-H gerilim), 2955 (alifatik C-H gerilim), 1691 (C=O gerilim), 1602, 1537, 1494 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1437, 1377 (CH₃ bükülme), 1352, 1188 (C-N gerilim) ve 865, 751, 708, 690 (monosüstitüe benzen ve piridin C-H bükülme, C-S gerilim) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CDCl₃, 400 MHz); δ 1,51 ve 1,54 (3H, 2d, -CH₃ $J = 7,2$, $J = 7,2$ Hz), 4,16 ve 4,30 (1H, q ve qd, tiyazolidinon H₅, $J = 6,8$, $J = 6,8$, $J = 1,2$ Hz), 5,92 ve 5,98 (1H, s ve d, tiyazolidinon H₂, $J = 1,2$ Hz), 6,62 (2H, d, Ar-H_{2'} ve H_{6'}, $J = 8,0$ Hz), 6,75 (1H, q, Ar-H_{4'}, $J = 7,6$ Hz), 7,12-7,19 (2H, m, Ar-H_{3'} ve H_{5'}), 7,40-7,44 (1H, m, piridil H₅), 7,85 (1H, td, piridil H₄, $J = 1,6$ ve $J = 6,0$ Hz), 8,24 ve 8,31 (1H, 2s, -NH-), 8,53 (1H, dd, piridil H₆, $J = 1,6$ ve $J = 4,6$ Hz), 8,58-8,60 (1H, m, piridil H₂) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (m/z); 310,24 [M+Na+2]⁺, 309,24 [M+Na+1]⁺, 308,24 ([M+Na]⁺, %100) ve 286,28 [M+H]⁺'da pikler görülür.

Analiz: C₁₅H₁₅N₃OS için molekül ağırlığı 285,36

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	63,14	5.30	14,72	11,23
Bulunan :	62,73	5.57	14,40	10,85

4.1.1. X-Işım Kristalografisi Çalışmaları

Bileşik 2a ve 2c'nin kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri

Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Bileşik 2a ve 2c'nin kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri.

Bileşik	2a	2c
Kapalı formül	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ OS	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ OS
Formül ağırlığı	284,37	298,39
Sıcaklık/K	100	100
Kristal sistemi	triklinik	ortorombik
Uzay grubu	<i>P</i> -1	<i>Pca</i> 2 ₁
a/Å	9,0795(3)	13,7180(4)
b/Å	12,5706(4)	15,1096(5)
c/Å	13,6556(4)	7,5723(2)
α/°	99,650(2)	90
β/°	108,571(2)	90
γ/°	101,952(2)	90
Hacim/Å ³	1398,79(8)	1569,54(8)
Z	4	4
ρ _{calc} /cm ³	1,350	1,263
μ/mm ⁻¹	2,021	1,825
F(000)	600,0	632,0
Kristal boyutu/mm ³	0,35 × 0,25 × 0,11	0,46 × 0,16 × 0,06
Işıma	CuKα (λ = 1,54186)	CuKα (λ = 1,54186)

Veri toplama için 2Θ aralığı/ $^{\circ}$	7,056 to 143,558	5,85 to 143,66
İndeks aralığı	$-11 \leq h \leq 7$, $-11 \leq k \leq 15$, $-16 \leq l \leq 16$	$-15 \leq h \leq 16$, $-18 \leq k \leq 17$, $-5 \leq l \leq 9$
Toplam yansıma	24198	29208
Bağımsız yansıma	5223 [$R_{int} = 0.0151$, $R_{sigma} = 0,0111$]	2380 [$R_{int} = 0.0263$, $R_{sigma} = 0,0133$]
Veriler/sınırlar/parametreler	5223/0/371	2380/1/192
GOF on F^2	1,056	1,063
Son R indeksleri [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0452$, $wR_2 = 0,1086$	$R_1 = 0,0317$, $wR_2 = 0,0865$
Son R indeksleri [tüm veriler]	$R_1 = 0,0461$, $wR_2 = 0,1094$	$R_1 = 0,0323$, $wR_2 = 0,0868$
En büyük tepe/çukur/ $e \text{ \AA}^{-3}$	0,93/-0,37	0,35/-0,33
Flack parametresi	-	-0,02(2)

Tablo 4.2. Bileşik 2a ve 2c'nin bağ uzunlukları.

2a						2c		
Atom	Atom	Uzunluk/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
S1	C1	1,824(2)	S2	C17	1,840(2)	S1	C1	1,823(3)
S1	C10	1,829(2)	S2	C26	1,830(2)	S1	C10	1,833(3)
O1	C2	1,213(2)	O2	C18	1,211(3)	O1	C2	1,228(3)
N1	N2	1,393(2)	N3	N4	1,390(2)	N1	N2	1,400(3)
N1	C2	1,352(3)	N3	C18	1,355(3)	N1	C2	1,348(3)

N1	C10	1,466(3)	N3	C26	1,465(2)	N1	C10	1,460(3)
N2	C4	1,409(3)	N4	C20	1,405(3)	N2	C4	1,420(3)
C1	C2	1,514(3)	C17	C18	1,511(3)	C1	C2	1,512(4)
C1	C3	1,512(3)	C17	C19	1,510(3)	C1	C3	1,522(4)
C4	C5	1,393(3)	C20	C21	1,390(3)	C4	C5	1,392(3)
C4	C9	1,389(3)	C20	C25	1,394(3)	C4	C9	1,394(3)
C5	C6	1,381(3)	C21	C22	1,391(3)	C5	C6	1,387(4)
C6	C7	1,385(3)	C22	C23	1,382(3)	C6	C7	1,389(4)
C7	C8	1,385(3)	C23	C24	1,388(3)	C7	C8	1,391(4)
C8	C9	1,389(3)	C24	C25	1,376(3)	C8	C9	1,381(3)
C10	C11	1,517(3)	C26	C27	1,519(3)	C10	C11	1,504(4)
C11	C12	1,386(3)	C27	C28	1,385(3)	C11	C12	1,394(3)
C11	C16	1,390(3)	C27	C32	1,390(3)	C11	C16	1,382(3)
C12	C13	1,382(3)	C28	C29	1,384(3)	C12	C13	1,381(4)
C13	C14	1,379(3)	C29	C30	1,389(3)	C13	C14	1,393(4)
C14	C15	1,382(3)	C30	C31	1,387(3)	C14	C15	1,386(4)
C15	C16	1,398(3)	C31	C32	1,386(3)			

Tablo 4.3. Bileşik 2a ve 2c'nin bağ açıları.

2a				2c			
Atom	Atom	Atom	Açı/°	Atom	Atom	Atom	Açı/°
C1	S1	C10	94,31(9)	C1	S1	C10	94,48(11)
N2	N1	C10	117,87(16)	N2	N1	C10	117,15(19)

C2	N1	N2	119,68(16)	C2	N1	N2	122,08(19)
C2	N1	C10	120,20(16)	C2	N1	C10	120,2(2)
N1	N2	C4	117,55(17)	N1	N2	C4	116,5(2)
C2	C1	S1	106,65(14)	C2	C1	S1	105,33(18)
C3	C1	S1	111,35(15)	C2	C1	C3	112,4(2)
C3	C1	C2	111,47(17)	C3	C1	S1	111,84(18)
O1	C2	N1	124,37(18)	O1	C2	N1	123,0(2)
O1	C2	C1	123,28(18)	O1	C2	C1	123,7(2)
N1	C2	C1	112,31(17)	N1	C2	C1	113,3(2)
C5	C4	N2	117,23(19)	C5	C4	N2	122,4(2)
C9	C4	N2	122,93(18)	C5	C4	C9	119,9(2)
C9	C4	C5	119,71(19)	C9	C4	N2	117,5(2)
C6	C5	C4	120,2(2)	C6	C5	C4	119,7(2)
C5	C6	C7	120,4(2)	C5	C6	C7	120,5(2)
C6	C7	C8	119,4(2)	C6	C7	C8	119,4(2)
C7	C8	C9	120,7(2)	C9	C8	C7	120,5(2)
C4	C9	C8	119,54(19)	C8	C9	C4	119,9(2)
N1	C10	S1	103,58(13)	N1	C10	S1	103,61(17)
N1	C10	C11	113,45(16)	N1	C10	C11	114,4(2)
C11	C10	S1	113,23(14)	C11	C10	S1	110,22(16)
C12	C11	C10	122,78(18)	C12	C11	C10	121,0(2)
C12	C11	C16	119,19(19)	C16	C11	C10	120,1(2)
C16	C11	C10	118,02(19)	C16	C11	C12	118,8(2)
C13	C12	C11	120,5(2)	C13	C12	C11	120,1(2)

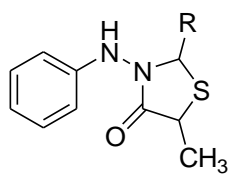
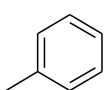
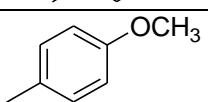
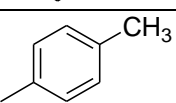
C14	C13	C12	120,2(2)	C12	C13	C14	121,7(2)
C13	C14	C15	120,4(2)	C13	C14	C17	121,2(2)
C14	C15	C16	119,4(2)	C15	C14	C13	117,6(2)
C11	C16	C15	120,3(2)	C15	C14	C17	121,2(2)
C26	S2	C17	95,31(9)	C14	C15	C16	121,1(2)
N4	N3	C26	119,10(16)	C11	C16	C15	120,6(2)
C18	N3	N4	119,00(16)				
C18	N3	C26	121,46(16)				
N3	N4	C20	118,91(16)				
C18	C17	S2	106,27(15)				
C19	C17	S2	112,25(16)				
C19	C17	C18	110,97(19)				
O2	C18	N3	124,92(19)				
O2	C18	C17	122,13(19)				
N3	C18	C17	112,95(18)				
C21	C20	N4	123,42(18)				
C21	C20	C25	119,53(18)				
C25	C20	N4	116,98(18)				
C20	C21	C22	119,43(19)				
C23	C22	C21	121,1(2)				
C22	C23	C24	119,0(2)				
C25	C24	C23	120,7(2)				
C24	C25	C20	120,2(2)				
N3	C26	S2	103,99(13)				

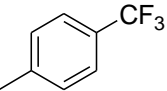
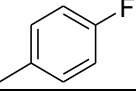
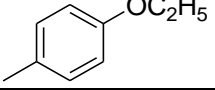
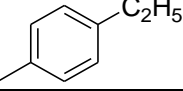
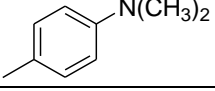

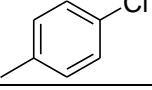
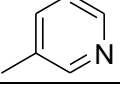
N3	C26	C27	111,97(16)
C27	C26	S2	115,49(14)
C28	C27	C26	118,40(18)
C28	C27	C32	119,34(19)
C32	C27	C26	122,10(18)
C29	C28	C27	120,7(2)
C28	C29	C30	119,7(2)
C31	C30	C29	119,9(2)
C32	C31	C30	120,1(2)
C31	C32	C27	120,2(2)

4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Hedef bileşiklerin (**Bileşik 2a-k**) *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri MABA metodu kullanılarak test edilmiştir. Aktivite çalışmalarında standart bileşik olarak izoniazid, rifampisin ve etambutol kullanılmıştır. Bileşiklerin MİK değerleri $\mu\text{g/mL}$ cinsinden **Tablo 4.4**'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları.

		
Bileşikler	R	MİK ($\mu\text{g/mL}$)
2a		>25
2b		>25
2c		>25

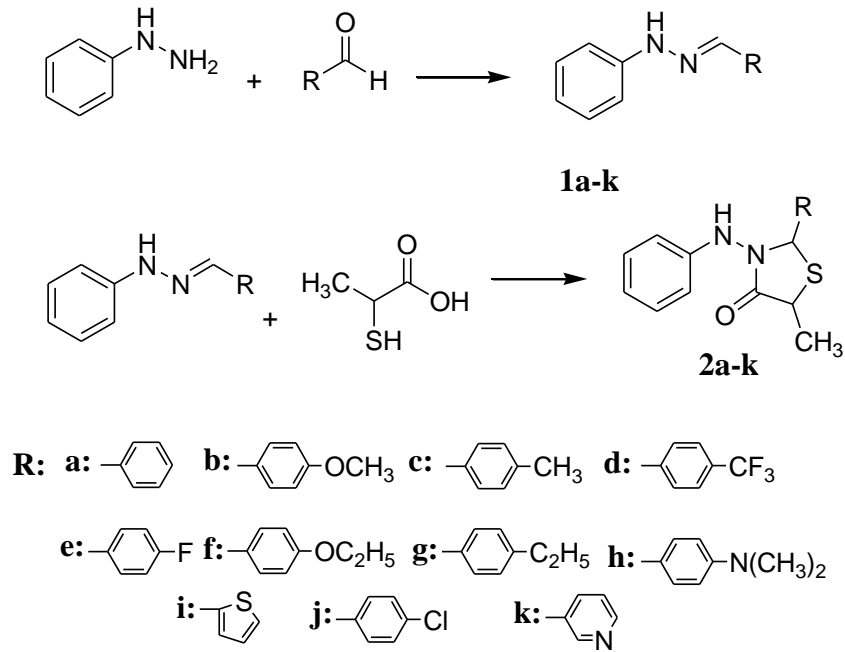
2d		25
2e		>25
2f		25
2g		12,5
2h		>25
2i		>25
2j		25
2k		>25
İzoniazid	-	0,05
Rifampisin	-	0,1
Etambutol	-	1,56

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, çeşitli 1-ariliden-2-fenilhidrazin türevlerinden hareketle (**Bileşik 1a-k**) antimikobakteriyel aktivite göstermesi beklenen ve 4-tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumunda aril yapısı taşıyan 1'i literatürde kayıtlı (**Bileşik 2j**) toplam 11 adet 2-aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevinin sentezi yapılarak, yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (**Bileşik 2a**), kütle spektroskopisi, eleman analizi ve X-ışını kristalografisi (**Bileşik 2a** ve **2c**) sonuçlarına ait veriler yardımıyla kanıtlanmış ve aktiviteleri incelenmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri Birla Teknoloji ve Bilim Enstitüsü, Eczacılık Bölümü, Medisinal Kimya ve Antimikobakteriyel Araştırma Laboratuvarı'nda (Pilani, Haydarabad, Hindistan), agar dilüsyon metodu kullanılarak incelenmiştir.

Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez yöntemi aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 5.1**).

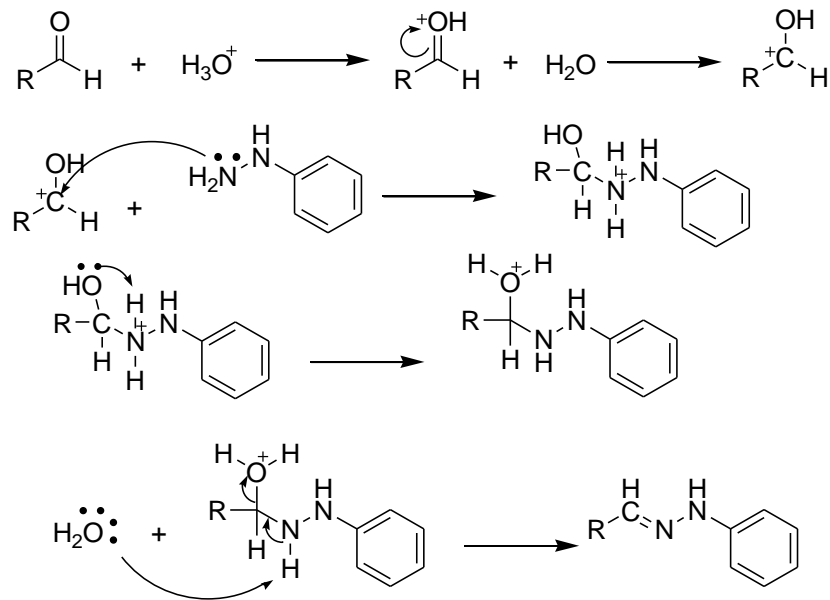


Şekil 5.1. 2-Aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevlerinin genel sentez şeması.

Bileşiklerin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılan 1-ariliden-2-fenilhidrazin (**Bileşik 1a-k**) türevleri, fenilhidrazinin uygun aldehit türevleri ile

asetik asit varlığında metanol içerisinde oda sıcaklığında reaksiyonu ile tarafımızdan hazırlanmıştır. Söz konusu aldehit türevlerinin fenilhidrazin ile oda sıcaklığında ve asetik asit katalizörlüğünde muamele edilmesi sonucu literatürde kayıtlı olan 1-ariliden-2-fenilhidrazin türevleri (**Bileşik 1a-k**) oldukça yüksek verimlerle elde edilmiştir (**Şekil 5.2**) (68).

1-Ariliden-2-fenilhidrazin türevlerinin eldesinde ilk olarak 2-tiyofenkarboksialdehit/3-piridinkarboksialdehit/4-sübstitübenzaldehit türevlerinin asidik ortamda hidronyum protonlanması ile karbokatyon oluşmaktadır. Fenilhidrazinin bir numaralı azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların karbokatyon üzerine nükleofilik atağı sonucu sübstitüsyon gerçekleşmektedir. Oluşan molekülden su çıkışı ile **Bileşik 1a-k** oluşmaktadır (**Şekil 5.2**).

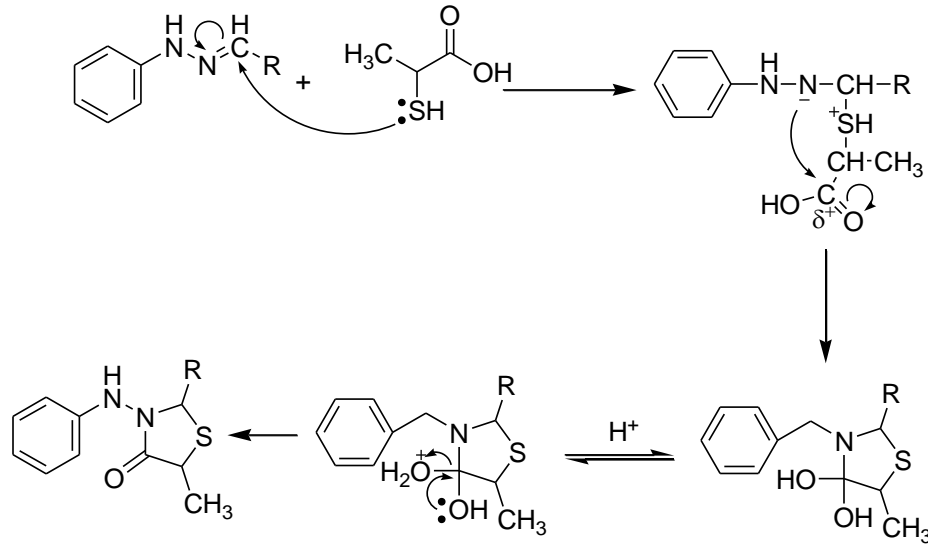


Şekil 5.2. 1-Ariliden-2-fenilhidrazin türevlerinin sentez mekanizması.

Sentez çalışmalarımızın ikinci ve son aşamasında 2-aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on türevlerinin (**Bileşik 2a-k**) elde edilmesi ise, 1-ariliden-2-fenilhidrazin türevlerinin tiyolaktik asidin aşırısı ile 70 °C’de muamele edilmesi ile %50,3-78,1 verimlerle gerçekleştirilmiştir (10,12,30,75,118).

4-Tiyazolidinonların hidrazonlar ve tiyolaktik asitten hareketle sentezleri için aşağıdaki mekanizma önerilmiştir. Tiyolaktik asit molekülünün kükürt atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların hidrazon bileşiğindeki karbon atomu üzerine

nükleofilik atak yapması sonucu sübstitüsyon reaksiyonu gerçekleşmektedir. Sonrasında molekül içerisinde negatif yüklü olan azot atomunun kısmi pozitif yüklü karbon atomu üzerine atak yapması sonucu halka kapanması meydana gelmekte ve 2-aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevleri oluşmaktadır (**Şekil 5.3**) (10,12,30).

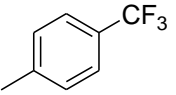
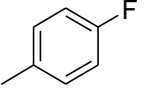
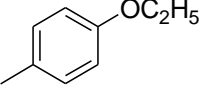
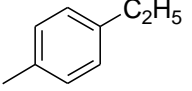
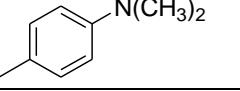

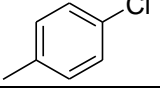
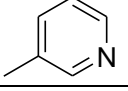


Şekil 5.3. 2-Aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on türevlerinin sentez mekanizması.

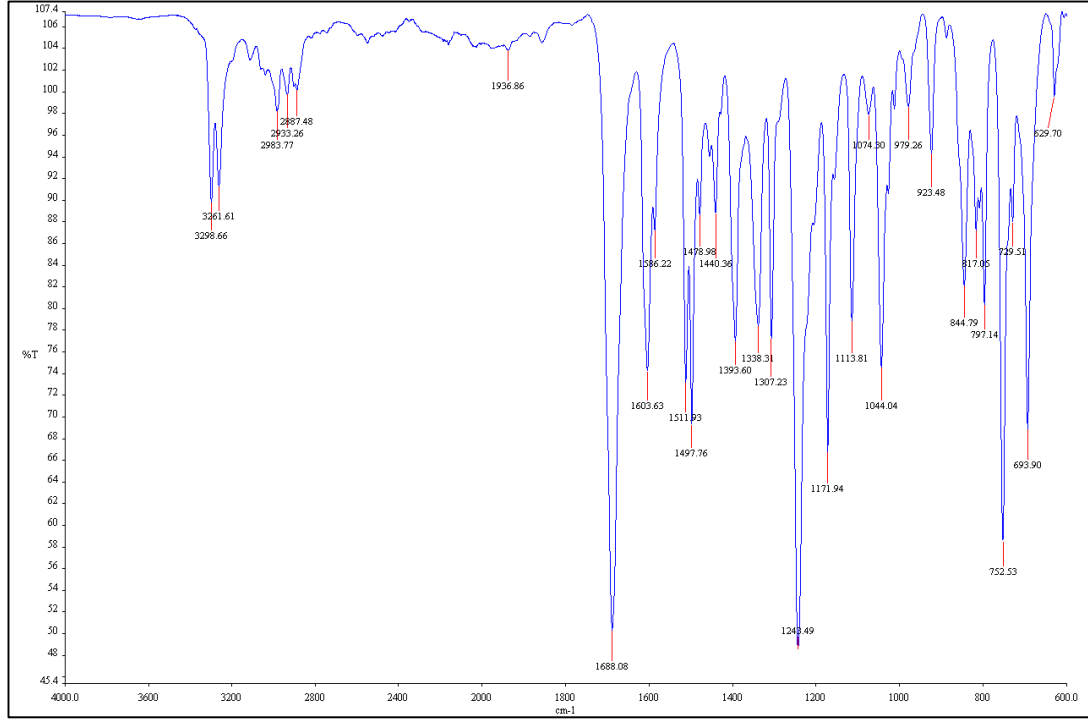
Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve yüzde verimleri **Tablo 5.1**'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve reaksiyon yüzde verimleri.

Bileşikler	R	E.D. (°C)	Verim (%)
2a		132-4	60,7
2b		76-8	50,3
2c		108-10	52,5

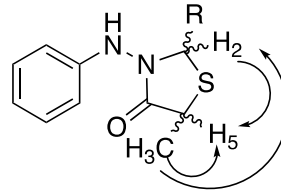
2d		112-4	78,1
2e		130-2	70,2
2f		87-9	53,1
2g		97-9	71,5
2h		129-31	54,8
2i		104-6	56,7
2j		127-9	55,4
2k		130-2	52,6

2-Aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) IR spektrumlarında 3309-3171 (N-H gerilim), 3113-3006 (aromatik C-H gerilim), 2985-2807 (alifatik C-H gerilim), 1691-1677 (C=O gerilim), 1604-1491 (C=C gerilim ve N-H bükülme), 1478-1377 (CH₃ bükülme), 1374-1165 (C-N gerilim) ve 865-686 (monosüstitüe benzen ve C-H bükülme, C-S gerilim) cm⁻¹ civarında pikler görülmüştür. Seriyeye örnek olarak **Bileşik 2g**'nin IR spektrumu **Şekil 5.4**'de verilmiştir.

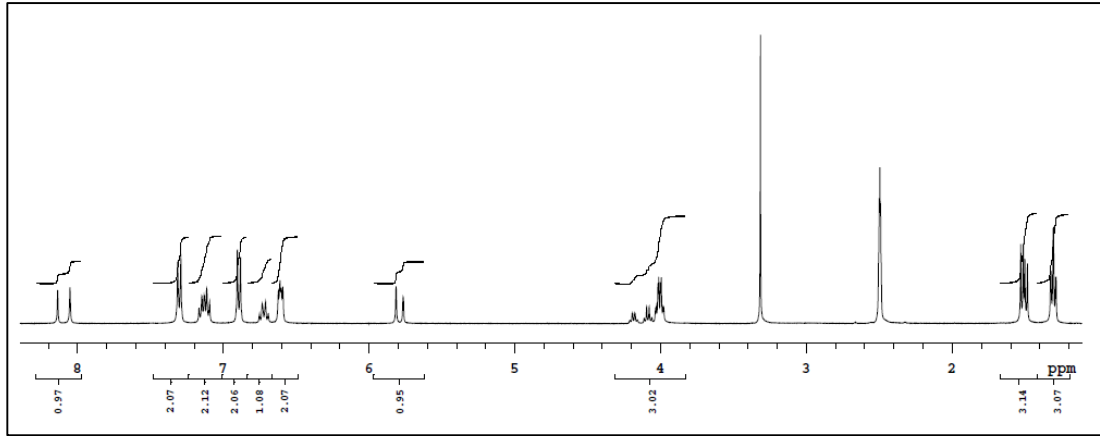


Şekil 5.4. Bileşik 2g'nin IR spektrumu.

Tiyazolidin-4-on halkası C_2 ve C_5 konumlarında kiral merkezler içerdiği için teorik olarak dört farklı stereoizomer oluşması beklenmektedir. Bileşiklerin 1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarına bakıldığında iki stereoizomerik karışımı olarak elde edildiği ve bu nedenle bazı piklerin çiftler halinde olduğu görülmektedir. Stereoizomerlerin oranları, 1H -NMR spektrumlarında tiyazolidin-4-on halkasının H_2 protonuna ait sinyallerin entegrasyon değerleri ile belirlenmiştir. Bileşiklerin 1H -NMR spektrumlarında tiyofen, piridin ve fenil halkasına ait piklerin yanı sıra tiyazolidinon halkasının 2 ve 5 numaralı konumundaki protonlara ait pikler ile 5 numaralı konumundaki metil protonlarına ait pikler görülmüştür. Tiyazolidin-4-on halkasındaki H_2 protonun 6,02-5,69 ppm'de iki singlet veya bir singlet ve bir dublet (H_5 protonu ile uzak etkileşme nedeni ile, $J = 1,2-1,6$ Hz), H_5 protonun 4,30-4,06 ppm'de iki kuartet veya kuartetin dubleti ve kuartet ($J = 6,8-7,2$ ve $J = 1,2-1,6$ Hz; H_2 protonu ile uzak etkileşme nedeni ile) şeklinde rezonansa geldiği gözlemlenmiştir. Halkanın 5 numaralı konumunda bulunan metil protonları ise yaklaşık 1,54-1,48 ppm'de iki dublet ($J = 6,8-7,0$ Hz) şeklinde gözlemlenmiştir (Şekil 5.5). Seriyeye örnek olarak **Bileşik 2g**'nin 1H -NMR spektrumu Şekil 5.6'de verilmiştir.

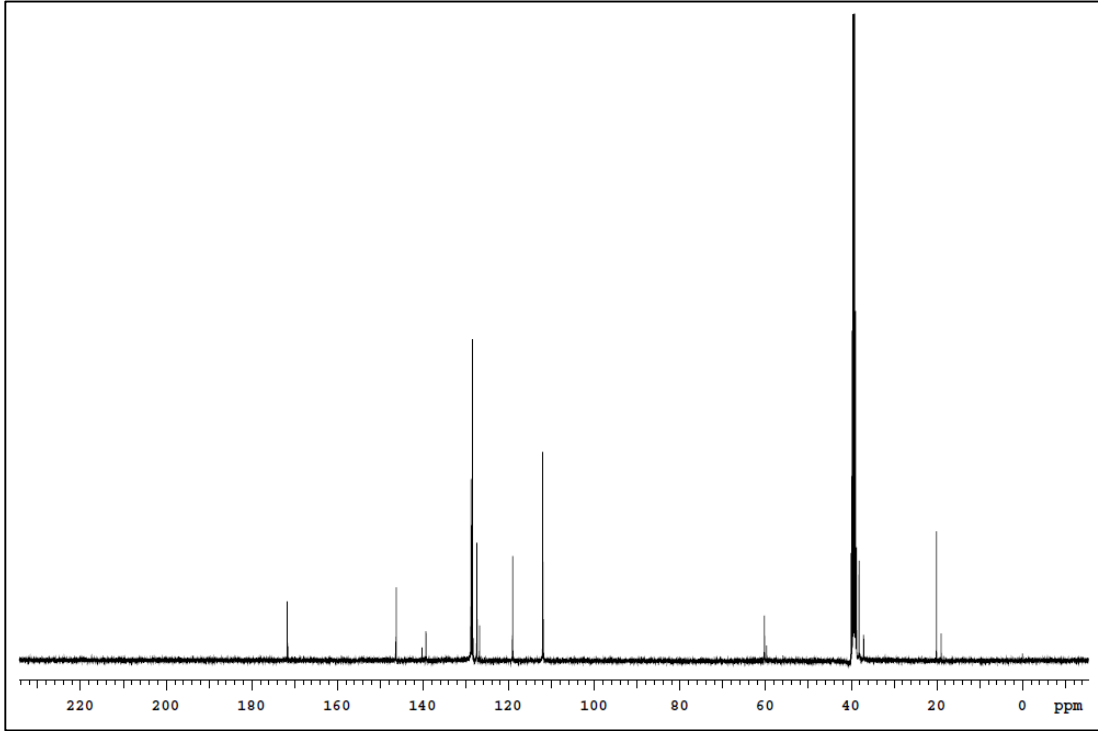


Şekil 5.5. Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında bazı protonlar arasında gözlemlenen etkileşimler.



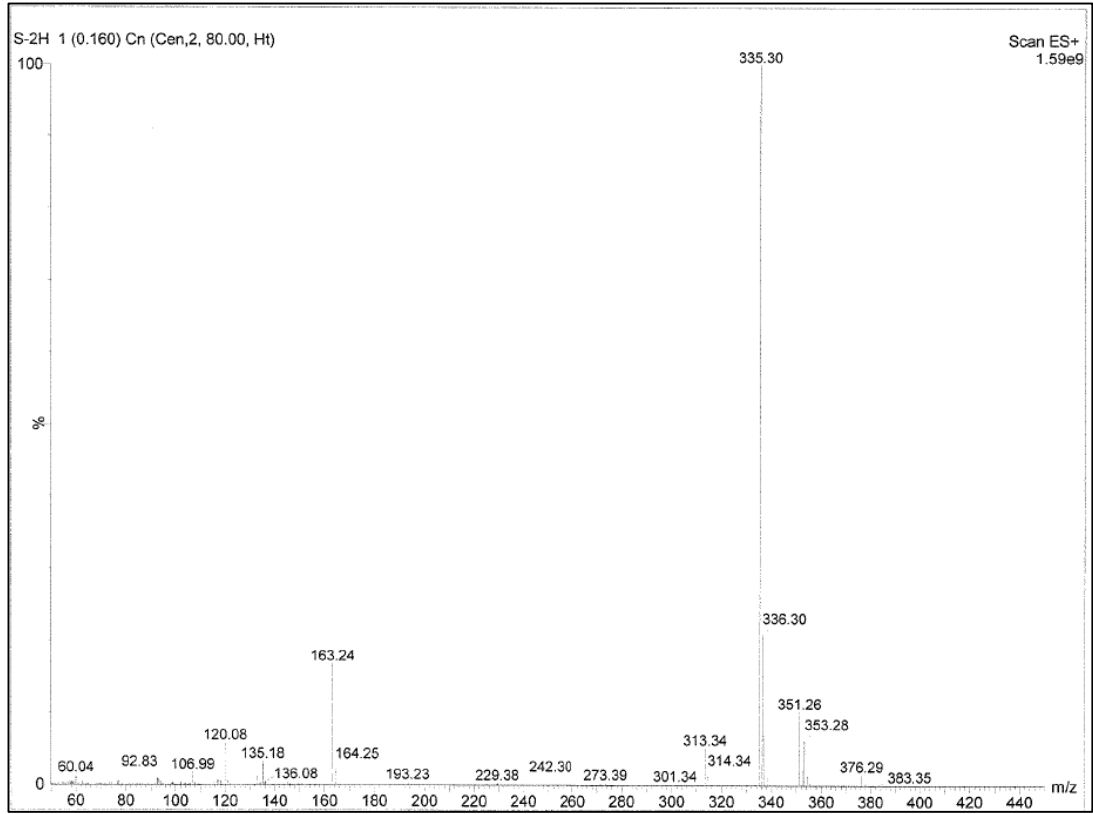
Şekil 5.6. Bileşik 2g'nin DMSO-d_6 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Bileşik 2a'nın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, tiyazolidin-4-on halkasının C_2 , C_4 ile C_5 karbon atomlarının sırasıyla 59,79 ve 60,29; 171,54 ve 171,73; 37,10 ve 38,19 ppm'de ikişer pik halinde görüldüğü belirlenmiştir. Ayrıca tiyazolidin-4-on halkasının 5 numaralı konumunda yer alan metil karbonu da 18,99 ve 20,11 ppm'de giki pik şeklinde gözlenmiştir. (**Şekil 5.7**).

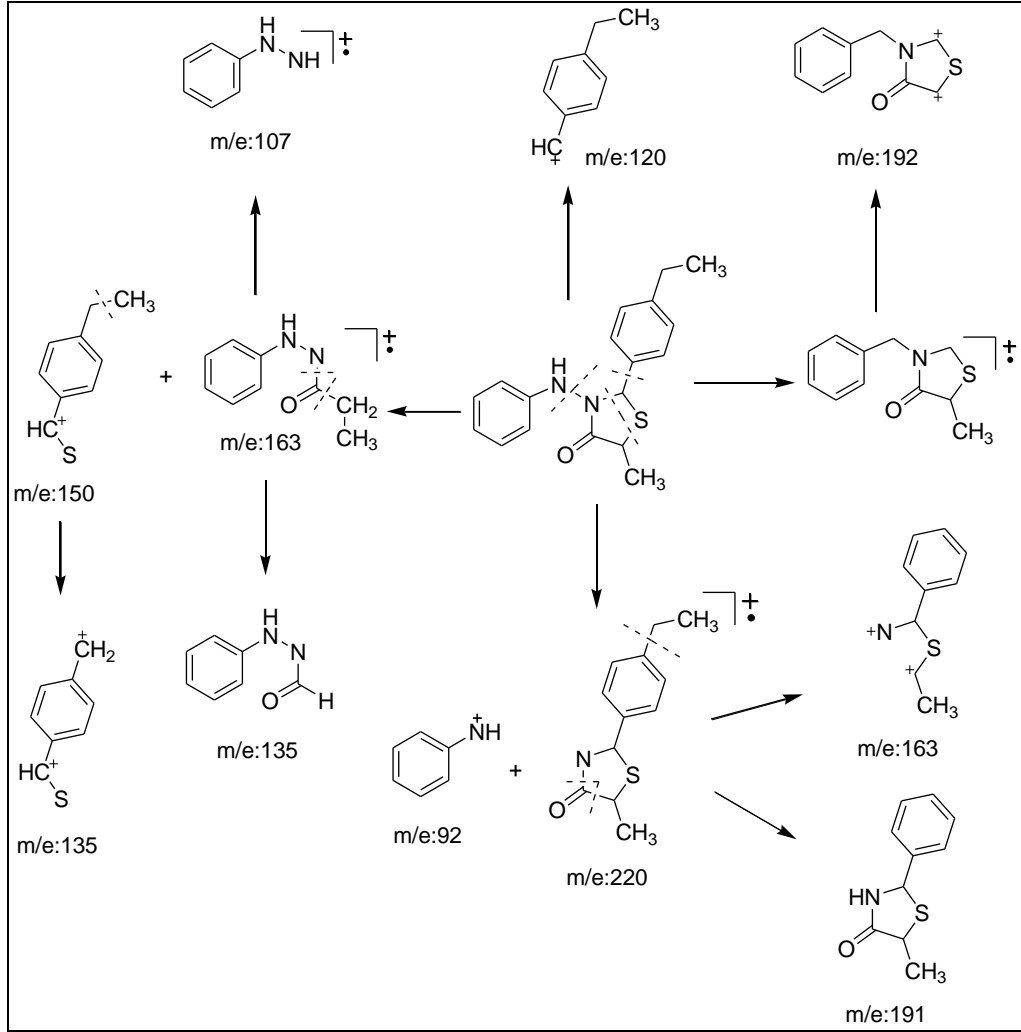


Şekil 5.7. Bileşik 2a'nin DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu.

Bileşik 2a-k'nin elektrosprey iyonlaştırma (ESI+) tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumları incelendiğinde gözlenen [M+Na+2]⁺, [M+Na+1]⁺, [M+Na]⁺ ve [M+H]⁺ pikleri bileşiklerin moleküler ağırlıklarını doğrulamıştır (**Şekil 5.8**). Ayrıca **Bileşik 2g** için görülebilecek olası parçalanmalar **Şekil 5.9**'de verilmiştir.

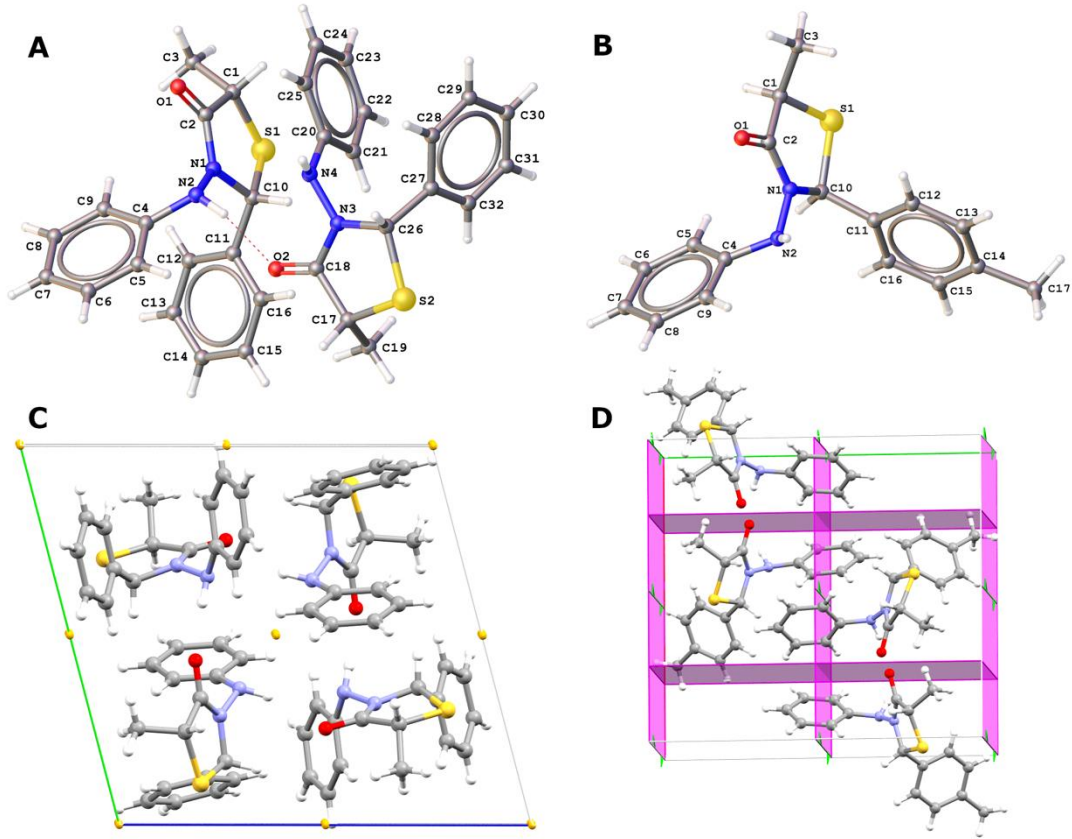


Şekil 5.8. Bileşik 2g'nin kütle spektrumu.



Şekil 5.9. Bileşik **2g**'nin kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar.

Bileşiklerin stereoisomer karışımı olarak elde edilmesi nedeniyle diğer yapı aydınlatma çalışmalarına ek olarak **Bileşik 2a** ve **2c**'nin kristal yapısı, tek-kristal X-ışını kırınım çalışmaları ile belirlenmiştir. **Bileşik 2a**, sentrosimetrik uzay grubu P-1 olan triklinik sistemde kristallenmekte ve kristal yapı iki bağımsız kristalografik molekül içermektedir. Bununla birlikte, **2c** bileşiği uzay grubu Pca21 ile ortorombik sistemde kristallenmektedir. Her iki rasemik bileşiğin kristal yapısı, simetri merkezi (**Bileşik 2a**) veya kaymalar (**Bileşik 2c**) yoluyla elde edilen 2*S*, 5*R* ve 2*R*, 5*S* stereoisomerlerini içermektedir (**Şekil 5.10**).



Şekil 5.10. Bileşik 2a (A) ve 2c'nin (B) moleküler yapıları (top-çubuk görünümünde atomların renkleri: karbon (gri), hidrojen (beyaz), azot (mavi), oksijen (kırmızı)). (C) Bileşik 2a'nın simetri merkezleri (sarı noktalar) ile kristal paketlenmesi. (D) Bileşik 2c'nin kayma düzlemi (mor kısımlar) ve 2 katlı vida eksenleri (yeşil çizgiler) ile kristal paketlenmesi.

Bu çalışmada yer alan 2-aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevlerinin *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı MABA yöntemi ile referans bileşik olarak izoniazid, rifampisin ve etambutol kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar minimum inhibitör konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$ olarak MİK) üzerinden değerlendirilmiştir.

Aktivite sonuçları incelendiğinde, 4-tiyazolidinon halkasının C₂ konumunda 4-etilfenil sübtütüsüyonu taşıyan **Bileşik 2g** (MİK = 12,5 $\mu\text{g/mL}$)'nin en aktif türev olduğu tespit edilmiştir. Ancak bileşiklerden hiçbiri referans bileşikler olan izoniazid (MİK = 0,05 $\mu\text{g/mL}$), rifampisin (MİK = 0,1 $\mu\text{g/mL}$) ve etambutol (MİK = 1,56 $\mu\text{g/mL}$) kadar antimikobakteriyel aktivite göstermemiştir. Türevlerin aktiviteleri

değerlendirildiğinde fenil halkasının sübstitüent taşımasının (**Bileşik 2a** MİK> 25 µg/mL), metil sübstitüenti taşımasının (**Bileşik 2c** MİK> 25 µg/mL) veya fenil halkası yerine tiyenil (**Bileşik 2i** MİK> 25 µg/mL) ve piridil (**Bileşik 2k** MİK> 25 µg/mL) halkalarının gelmesinin antimikobakteriyel aktiviteyi düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca, tiyazolidinon halkasının C₂ konumundaki fenil üzerinde triflorometil (**Bileşik 2d**), etoksi (**Bileşik 2f**) veya klor (**Bileşik 2j**) sübstitüenti içeren türevler, 25 µg/mL'lik MİK değerleri ile sentezlenen bileşikler içerisinde orta düzeyde antimikobakteriyel aktivite göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada antimikobakteriyel aktivite göstermesi beklenen 1'i literatürde kayıtlı (**Bileşik 2j**) toplam 11 adet 2-aril-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a-k**) türevinin sentezleri yapılarak, yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi, eleman analizi ve X-ışını kristalografisi yardımıyla aydınlatılmıştır.

Bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri izoniazid, rifampisin ve etambutol ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Antimikobakteriyel aktiviteleri incelendiğinde tüm bileşiklerin izoniazid (MİK = 0,05 µg/mL), rifampisin (MİK = 0,1 µg/mL) ve etambutol (MİK = 1,56 µg/mL)'den daha az etkili olduğu bulunmuştur. 4-Tiyazolidinon yapısının C₂ konumunda 4-etilfenil sübstitüenti içeren bileşik (**Bileşik 2g**) serinin en yüksek antimikobakteriyel aktiviteye (MİK = 12,5 µg/mL) sahip türevidir.

Bu bulgular ışığında, daha aktif bileşiklere ulaşmak için 2-(4-etilfenil)-3-(fenilamino)-5-metiltiyazolidin-4-on türevleri üzerinde odaklanılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(3):196–201.
2. Crick DC, Mahapatra S, Brennan PJ. Biosynthesis of the arabinogalactan-peptidoglycan complex of *Mycobacterium tuberculosis*. *Glycobiology.* 2001;11(9):107–18.
3. Tuberculosis [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
4. WHO Global Tuberculosis Report 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 29]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
5. Tiberi S, Buchanan R, Caminero JA, Centis R, Arbex MA, Salazar M, et al. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Press Medicale.* 2017;46(2):e41–51.
6. Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):388–404.
7. Cole ST, Riccardi G. New tuberculosis drugs on the horizon. *Curr Opin Microbiol.* 2011;14(5):570–6.
8. Da Silva Santos J, Junior JJ, da Silva FM. 1,3-Thiazolidin-4-ones: Biological potential, history, synthetic development and green methodologies. *Curr Org Synth.* 2018;15(8):1–15.
9. Ekinçi D, Fidan I, Durdagi S, Kaban Ş, Supuran CT. Kinetic and in silico analysis of thiazolidin-based inhibitors of α -carbonic anhydrase isoenzymes. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2013;28(2):370–4.
10. Tripathi AC, Gupta SJ, Fatima GN, Sonar PK, Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinones: The advances continue. *Eur J Med Chem.* 2014;72:52–77.
11. Raza S, Srivastava SP, Srivastava DS, Srivastava AK, Haq W, Katti SB. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidiyslipidemic agents. *Eur J Med Chem.* 2013;63:611–20.
12. Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinone – A biologically active scaffold. *Eur J Med Chem.* 2008;43(5):897–905.
13. Chitre TS, Asgaonkar KD, Miniyar PB, Dharme AB, Arkile MA, Yeware A, et al. Synthesis and docking studies of pyrazine-thiazolidinone hybrid scaffold targeting dormant tuberculosis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(9):2224–8.
14. Güzel Ö, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2009;24(4):1015–23.
15. Bhat MA. Drug synthesis and anti-mycobacterial activity of new 4-thiazolidinone and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(5):763–70.

16. Allaka TR, Katari NK, Banothu V, Maddela S, Pal M, Anireddy LS. Synthesis and antibacterial/antitubercular/antioxidant activities of compounds containing fluoroquinolone ring linked to a 4-thiazolidinone moiety. *Lett Drug Des Discov.* 2018;15(10):1087–94.
17. Deshmukh AR, Dhupal ST, Nawale LU, Vijay M, Sarkar D, Mane RA. Dicationic liquid mediated synthesis of tetrazoloquinolinyl methoxy phenyl 4-thiazolidinones and their antibacterial and antitubercular evaluation. *Synth Commun.* 2019;49(4):587–601.
18. Jaju S, Palkar M, Maddi V, Ronad P, Mamledesai S, Satyanarayana D, et al. Synthesis and antimycobacterial activity of a novel series of isonicotinylhydrazide derivatives. *Arch Pharm.* 2009;342(12):723–31.
19. Bialy SA El, Nagy MM, Abdel-rahman HM. Efficient regioselective three-component domino synthesis of 3-(1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as potent antifungal and antituberculosis agents. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2011;344(12):821–9.
20. 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.* 2015;31(3):369–80.
21. Reddy SS, Krupadanam GLD. Efficient one-pot synthesis of ethyl [2-(2H-chromene-3yl)-4-oxo-L,3-thiazolidin-3-yl]acetates. *Synth Commun.* 2010;40(9):1305–11.
22. Rajeswar Rao V, Vijaya Kumar P, Ravinder Reddy V, Reddy KM. Synthesis and evaluation of anticancer and antiviral activity of some 2-aryl-3-(4-(2H-1-benzopyran-2-one-3-yl)-2-thiazolyl)-5-methyl-4-thiazolidinones. *Heterocycl Commun.* 2005;11(3–4):273–84.
23. Rao A, Carbone A, Chimirri A, Clercq E De, Monforte M, Monforte P, et al. Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thio)one derivatives. *Il Farmaco.* 2002;57(9):747–51.
24. Fidan I, Kazaz C, Şahin E, Kabana Ş. Synthesis and spectral investigation of some methyl-substituted 3-(2-pyridyl)-2-(2-thienyl)thiazolidin-4-one derivatives. *J Chem Res.* 2010;(5):296–300.
25. Amutha C, Saravanan S, Muthusubramanian S. Synthesis and antioxidant characteristic of novel thiazolidinone derivatives. *Ind J Chem.* 2014;53B(April):377–83.
26. Kouznetsov V, Rodríguez W, Stashenko E, Ochoa C, Vega C, Rolón M, et al. Transformation of schiff bases derived from α -naphthaldehyde. Synthesis, spectral data and biological activity of N-Aryl-N-[1-(α -naphthyl)but-3-enyl]amines. *J Heterocycl Chem.* 2004;41(6):995–9.
27. Öcal N, Yolaçan Ç, Kaban Ş, Leonor VM, Kouznetsov V. Transformations of schiff bases derived from quinoline- 8-carbaldehyde. Synthesis of C-8 substituted quinolines. *J Heterocycl Chem.* 2001;38(1):233–6.
28. Ozkirimli S, Kazan F, Tunali Y. Synthesis , antibacterial and antifungal activities of 3-(1,2,4-triazol-3-yl)-4-thiazolidinones. *J Enzym Inh Med Chem.*

- 2009;24(2):447–52.
29. Zarghi A, Arefi H, Dadrass OG, Torabi S. Design and synthesis of new 2-aryl, 3-benzyl-(1,3-oxazolidine or 1,3-thiazolidine)-4-ones as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *Med Chem Res.* 2010;19:782–93.
 30. Demir-ordu Ö, Demir-dündar H, Ozkirimli S. Stereochemical investigations of diastereomeric N-[2-(aryl)-5-methyl-4-oxo-1,3-thiazolidine-3-yl]-pyridine-3-carboxamides by nuclear magnetic resonance spectroscopy (1D and 2D). *Int J Spectrosc.* 2015;2015:1–9.
 31. Dinh NH, Huan TT, Lan HTT, Han SB. Hydrazones and 1,3-thiazolidin-4-ones incorporating furoxan moiety synthesized from eugenol, the main constituent of *ocimum santum* L. oil. *Heterocycles.* 2013;87(11):2319–32.
 32. Narahari SR, Reguri BR, Redamala R, Burri N, Palle S, K M. Eco-Friendly synthesis of 3-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-methyl-5-arylthiazolidin-4-ones devoid of solvent and catalyst. *Pharmanest.* 2012;3(5):333–7.
 33. Naik BD, Desai KR. Microwave Assisted Heterocyclization: A rapid and efficient synthesis and antibacterial activity of novel thiazolidinones. *J Chem.* 2004;1(5):263–6.
 34. Chen H, Guo Z, Yin Q, Duan X, Gu Y, Li X. Design, synthesis and HIV-RT inhibitory activity of novel thiazolidin-4-one derivatives. *Front Chem Eng China.* 2011;5(2):231–7.
 35. Suthakaran R, Kavimani S, Venkappayya D, Jayasree P, Deepthi V, Tehseen F, et al. Microwave assisted rapid synthesis and anti-microbial activity of 4-oxothiazolidine derivatives. *Rasayan J Chem.* 2008;1(1):30–8.
 36. Vadodaria MS, Ladva KD, Shah VR, Parikh AR, Shree M, Road K. Studies on 4-thiazolidinones: Part-1: Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-(p-cumenyl)-5-H/methyl-4-thiazolidinones. *Aust J Basic Appl Sci.* 2013;7(9):327–30.
 37. Kumar A, Bansal D, Bajaj K, Sharma S, Archana, Srivastava VK. Synthesis of some newer derivatives of 2-amino benzoic acid as potent anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg Med Chem.* 2003;11(23):5281–91.
 38. Shingade SG, Bari SB. Synthesis and antimicrobial screening of 4-thiazolidinone and 2-azetidinone derivatives of piperazine. *Med Chem Res.* 2013;22(2):699–706.
 39. Desai NC, Pandya DD, Bhatt KA, Kotadiya GM, Desai P. Synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of novel benzimidazole derivatives bearing cyanopyridine and 4-thiazolidinone motifs. *Med Chem Res.* 2014;23(8):3823–35.
 40. Waghmode KT. Conventional and greener approach for the synthesis of some pharmacologically active derivatives of thiazolidines substituted with indolo [2,3-b]quinoxalines. *J Chem Pharm Res.* 2014;6(5):1101–5.
 41. Shastri RA. Synthesis and Antimicrobial Screening of Some Novel 2-(2-Chloroquinolin-3-yl)-3-(1-phenylamine)-1,3-thiazolidin-4-ones. *Chem Sci Trans.* 2013;2(3):883–8.

42. Thomas AB, Sharma PA, Tupe PN, Badhe R V., Nanda RK, Kothapalli LP, et al. Green route synthesis of 4-thiazolidinone analogs of isonicotinic acid hydrazide. *Green Chem Lett Rev.* 2011;4(3):211–7.
43. Sasaki R, Tanabe Y. Chiral syntheses of methyl (R)-2-Sulfanylcarboxylic esters and acids with optical purity determination using HPLC. *Chirality.* 2018;30(6):816–27.
44. Khillare LD, Bhosle MR, Deshmukh AR, Mane RA. One-pot rapid synthesis of thiazole-substituted pyrazolyl-4-thiazolidinones mediated by diisopropylethylammonium acetate. *Res Chem Intermed.* 2015;41:8955–64.
45. Subhedar DD, Shaikh MH, Kalam Khan FA, Sangshetti JN, Khedkar VM, Shingate BB. Facile synthesis of new N -sulfonamidyl-4-thiazolidinone derivatives and their biological evaluation. *New J Chem.* 2016;40(4):3047–58.
46. Srivastava T, Haq W, Katti SB. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron.* 2002;58(38):7619–24.
47. Rawal RK, Srivastava T, Haq W, Katti SB. An expeditious synthesis of thiazolidinones and tetathiazanones. *J Chem Res.* 2004;76(5):368–9.
48. Sharath Kumar KS, Hanumappa A, Vetrivel M, Hegde M, Girish YR, Byregowda TR, et al. Antiproliferative and tumor inhibitory studies of 2,3 disubstituted 4-thiazolidinone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(17):3616–20.
49. Sharath Kumar KS, Swaroop TR, Harsha KB, Narasimhamurthy KH, Rangappa KS. T3P®-DMSO mediated one pot cascade protocol for the synthesis of 4-thiazolidinones from alcohols. *Tetrahedron Lett.* 2012;53(42):5619–23.
50. Pang HX, Hui YH, Fan K, Xing XJ, Wu Y, Yang JH, et al. A catalysis study of mesoporous MCM-41 supported Schiff base and CuSO₄·5H₂O in a highly regioselective synthesis of 4-thiazolidinone derivatives from cyclocondensation of mercaptoacetic acid. *Chinese Chem Lett.* 2016;27(3):335–9.
51. 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):3133–40.
52. An L, Si C, Wang G, Choi S, Yu H. Efficient and green approach for the esterification of lignin with oleic acid using surfactant-combined microreactors in water. *BioRes.* 2020;15(1):89–104.
53. Angapelly S, Ramya PVS, Sunitharani R, Kumar CG, Kamal A, Arifuddin M. Ultrasound assisted, VOSO₄ catalyzed synthesis of 4-thiazolidinones: Antimicrobial evaluation of indazole-4-thiazolidinone derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2017;58(49):4632–7.
54. Thakare MP, Kumar P, Kumar N, Pandey SK. Silica gel promoted environment-friendly synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2014;55(15):2463–6.

55. Harale RR, Shitre P V, Sathe BR, Shingare MS. Pd nanoparticles: an efficient catalyst for the solvent-free synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidinones. *Res Chem Intermed.* 2016;42(8):6695–703.
56. Pratap UR, Jawale D V., Bhosle MR, Mane RA. *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2011;52(14):1689–91.
57. Troutman HD, Long LM. The synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. *J Am Chem Soc.* 1948;70(10):3436–9.
58. Gududuru V, Hurh E, Dalton JT, Miller DD. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl- amides for prostate cancer. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14(21):5289–93.
59. Cannon KC, Costa M, Pepper M, Toovy J, Selinsky RS, Lagalante AF. Selective synthesis of substituted 3-aryl-2-phenyl-1,3-thiazolidin-4-one sulfoxides and sulfones by S-oxidation with oxone. *Int J Chem.* 2017;9(4):1–11.
60. Johnson MR, Fazio MJ, Ward DL, Sousa LR. Synthesis of β -Lactams by the photochemical extrusion of sulfur dioxide from 1,1-dioxo-4-thiazolidinones. *J Org Chem.* 1983;48(4):494–9.
61. Cannon K, Gandla D, Lauro S, Silverberg L, Tierney J, Lagalante A. Selective synthesis of ortho-substituted 3-cyclohexyl-2-phenyl-1,3-thiazolidin-4-one sulfoxides and sulfones by S-oxidation with Oxone. *Int J Chem.* 2015;7(2):73–84.
62. Nirwan S, Chahal V, Kakkar R. Thiazolidinones: Synthesis, reactivity, and their biological applications. *J Heterocycl Chem.* 2019;56(4):1239–53.
63. Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 2. Structure-activity relationships of thiazolidinone derivatives. *J Med Chem.* 1999;42(16):3134–46.
64. Pelletier S, Pinson B, Smejkal T, Lamberth C. A general synthesis of tetrahydropyrazolo[3,4-d]thiazoles. *Tetrahedron.* 2013;69(23):4641–51.
65. M Bhoomika, Patel RA. Synthesis and investigation of antimicrobial activity of novel thiazolidinone derivatives. *A j b p r.* 2017;7(3):64–9.
66. Patel NB, Patel MD. Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities of 4-thiazolidinones and 2-azetidinones derivatives from chalcone. *Med Chem Res.* 2017;26:1772–83.
67. Kouznetsov VV, Amado DF, Bahsas A, Amaro-luis J. Synthesis and spectral data of new 1,2-bis-(2-hetaryl-4-oxothiazolidin-3-yl)ethanes and 1,4-bis-(2-hetaryl-4-oxothiazolidin-3-yl)butanes. *J Heterocycl Chem.* 2006;43(2):447–52.
68. Nagalakshmi G, Maity TK, Maiti BC. Synthesis, characterization and anticancer evaluation of some novel 2-[(substitutedphenyl/heteroaryl)imino]-3-phenyl-1,3-thiazolidin-4-ones. *Der Pharm Lett.* 2013;5(3):261–77.

69. Sasaki R, Nakatsuji H, Tanabe Y. Stereocomplementary Synthesis of cis- and trans-2-(p-Bromophenyl)-5-methylthiazolidin-4-ones: Useful umpolung-type suzuki-miyaura cross-coupling partner and donor. *J Heterocyclic Chem.* 2018;55(5):1112–8.
70. Akkurt M, Çelik İ, Demir H, Özkırmımlı S, Büyükgüngör O. N-[2-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]pyridine-3-carboxamide. *Acta Crystallogr Sect E.* 2011;67(4):o745-6.
71. Chen H, Jiao L, Guo Z, Li X, Ba C, Zhang J. Synthesis and biological activity of novel thiazolidin-4-ones with a carbohydrate moiety. *Carbohydr Res.* 2008;343(18):3015–20.
72. Liu K, Rao W, Parikh H, Li Q, Guo TL, Grant S, et al. 3,5-Disubstituted-thiazolidine-2,4-dione analogs as anticancer agents: Design, synthesis and biological characterization. *Eur J Med Chem.* 2012;47(1):125–37.
73. Kamel MM, Ali HI, Anwar MM, Mohamed NA, Soliman AM. Synthesis , antitumor activity and molecular docking study of novel sulfonamide-schiff 's bases , thiazolidinones , benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010;45(2):572–80.
74. Ansari MF, Idrees D, Hassan MI, Ahmad K, Avecilla F, Azam A. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyridine-thiazolidinone derivatives as anticancer agents: Targeting human carbonic anhydrase IX. *Eur J Med Chem.* 2018;144:544–56.
75. Abdellatif KRA, Abdelgawad MA, Elshemy HAH, Alsayed SSR. Design, synthesis and biological screening of new 4-thiazolidinone derivatives with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. *Bioorg Chem.* 2016;64:1–12.
76. Unsal-Tan O, Ozadali K, Piskin K, Balkan A. Molecular modeling , synthesis and screening of some new 4-thiazolidinone derivatives with promising selective COX-2 inhibitory activity. *Eur J Med Chem.* 2012;57:59–64.
77. Desai NC, Rajpara KM, Joshi V V. Microwave induced synthesis of fluorobenzamides containing thiazole and thiazolidine as promising antimicrobial analogs. *J Fluor Chem.* 2013;145:102–11.
78. Palekar VS, Damle AJ, Shukla SR. Synthesis and antibacterial activity of some novel bis-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and bis-4-thiazolidinone derivatives from terephthalic dihydrazide. *Eur J Med Chem.* 2009;44(12):5112–6.
79. Pan B, Huang RZ, Han SQ, Qu D, Zhu ML, Wei P, et al. Design, synthesis, and antibiofilm activity of 2-arylimino-3-aryl-thiazolidine-4-ones. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(8):2461–4.
80. Rahim F, Zaman K, Ullah H, Taha M, Wadood A, Tariq M, et al. Synthesis of 4-thiazolidinone analogs as potent in v itro anti-urease agents. *Bioorg Chem.* 2015;63:123–31.
81. Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C. Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3- thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents.

- Bioorg Med Chem. 2007;15(4):1725–31.
82. Suryawanshi R, Jadhav S, Makwana N, Desai D, Chaturbhuj D, Tripathy S, et al. Bioorganic Chemistry Evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential reverse transcriptase inhibitors against HIV-1 drug resistant strains. *Bioorg Chem.* 2017;71:211–8.
 83. Balzarini J, Orzeszko-Krzesińska B, Maurin JK, Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *Eur J Med Chem.* 2009;44(1):303–11.
 84. 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(23):6110–4.
 85. Kishore A, Nampurath GK, Mathew SP, Zachariah RT, Potu BK, Rao MS, et al. Antidiabetic effect through islet cell protection in streptozotocin diabetes: A preliminary assessment of two thiazolidin-4-ones in Swiss albino mice. *Chem Biol Interact.* 2009;177(3):242–6.
 86. Babaoglu K, Page MA, Jones VC, McNeil MR, Dong C, Naismith JH, et al. Novel inhibitors of an emerging target in *Mycobacterium tuberculosis*; substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003;13(19):3227–30.
 87. Aridoss G, Amirthaganesan S, Kim MS, Kim JT, Jeong YT. Synthesis , spectral and biological evaluation of some new thiazolidinones and thiazoles based on t-3-alkyl-r-2, c-6-diarylpiperidin-4-ones. *Eur J Med Chem.* 2009;44(10):4199–210.
 88. Patil ST, Bhatt PA. Synthesis and antitubercular activity of some 2-(4-substituted phenyl)-3-(4-substituted phenyl)-5-methylthiazolidin-4-ones. *Asian J Chem.* 2011;23(3):1405–6.
 89. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of mycobacterium tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:1–12.
 90. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127–35.
 91. Sotgiu G, Centis R, D'ambrosio L, Migliori GB. Tuberculosis treatment and drug regimens. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;1–12.
 92. Person AK, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV: shorter or longer? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(3):259–66.
 93. Bekmurzayeva A, Sypabekova M, Kanayeva D. Tuberculosis diagnosis using immunodominant, secreted antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis.* 2013;93(4):381–8.
 94. Er AG, İnan Süer A, Yurteri AŞ, Babalık A, Yıldırım A, Öztomurcuk D, et al. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi.* 2nd ed. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2019.
 95. Baylan O. Treatment of drug-resistant tuberculosis: Review. *Turkiye Klin J*

- Med Sci. 2012;32(3):788–804.
96. Bayona J, Barrera-Cancedda E, Bhatia V, Caminero JA, Carai S, Cegielski P, et al. Companion handbook [internet]. 2014 [cited 2019 Nov 29]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
 97. Jena L, Waghmare P, Kashikar S, Kumar S, Harinath BC. Computational approach to understanding the mechanism of action of isoniazid, an anti-TB drug. *Int J Mycobacteriol*. 2014;3(4):276–82.
 98. Louw GE, Warren RM, Gey Van Pittius NC, Leon R, Jimenez A, Hernandez-Pando R, et al. Rifampicin reduces susceptibility to ofloxacin in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* through efflux. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):269–76.
 99. Shi W, Zhang X, Jiang X, Yuan H, Lee JS, Barry CE, et al. Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2011;333(6049):1630–2.
 100. Goude R, Amin AG, Chatterjee D, Parish T. The arabinosyltransferase EmbC is inhibited by ethambutol in *mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4138–46.
 101. Ramachandran G, Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf*. 2015;38(3):253–69.
 102. Miotto P, Cirillo DM, Migliori GB. Drug resistance in *mycobacterium tuberculosis*: Molecular mechanisms challenging fluoroquinolones and pyrazinamide effectiveness. *Chest*. 2015;147(4):1135–43.
 103. Vilche C, Av-gay Y, Barnes SW, Larsen MH, Walker JR, Glynne RJ, et al. Coresistance to isoniazid and ethionamide maps to mycothiol biosynthetic genes in *mycobacterium bovis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4422–3.
 104. Thee S, Garcia-prats AJ, Donald PR, Hesselning AC, Schaaf HS. A review of the use of ethionamide and prothionamide in childhood tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016;97:126–36.
 105. Prosser GA, Carvalho LPS De. Metabolomics Reveal D-alanine:D-alanine ligase as the target of D-cycloserine in *mycobacterium tuberculosis*. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(12):1233–7.
 106. Arbex MA, Varella M de CL, Siqueira HR de, Mello FAD. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):641–56.
 107. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):394–402.
 108. Blair HA, Scott LJ. Delamanid: A Review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Adis Drug Eval*. 2015;75(1):91–100.
 109. Huang T, Liu Y, Sy C, Chen Y, Tu H, Chen B. In Vitro Activities of Linezolid against Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Isolated in

- Taiwan over 10 Years. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):2226–7.
110. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, Donnell MRO. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(8):1001–7.
 111. Wivagg CN, Bhattacharyya RP, Hung DT. Mechanisms of β -lactam killing and resistance in the context of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antibiot.* 2014;67(9):645–54.
 112. Yathursan S, Wiles S, Read H, Sarojini V. A review on anti - tuberculosis peptides : Impact of peptide structure on anti - tuberculosis activity. *J Pept Sci.* 2019;25(11):e3213.
 113. Doucet-Populaire F, Buriánková K, Weiser J, Pernodet J. Natural and Acquired Macrolide Resistance in *Mycobacteria*. *Curr Drug Targ-Infec Dis.* 2002;2(4):355–70.
 114. Gopal P, Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone [®] shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(4):430–3.
 115. Dolomanov O V., Bourhis LJ, Gildea RJ, Howard JAK, Puschmann H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J Appl Crystallogr.* 2009;42(2):339–41.
 116. Sheldrick GM. SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr Sect A Found Crystallogr.* 2015;71(1):3–8.
 117. Sheldrick GM. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr Sect C Struct Chem.* 2015;71(1):3–8.
 118. Parekh HH, Parikh KA, Parikh AR. Synthesis of some 4-thiazolidinone derivatives as antitubercular agents. *J Sci, Islam Repub Iran.* 2004;15(2):143–8.