

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

**BAZI 2-(4-SÜBSTİTÜE)FENİL-5-BENZİLİDEN/  
p-SÜBSTİTÜEBENZİLİDEN-3-FENİLAMİNOTİYAZOLİDİN-4-ON  
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Barbaros EROĞLU**

**FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2014**

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

**BAZI 2-(4-SÜBSTİTÜE)FENİL-5-BENZİLİDEN/  
p-SÜBSTİTÜEBENZİLİDEN-3-FENİLAMİNOTİYAZOLİDİN-4-ON  
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Barbaros EROĞLU**

**FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayla BALKAN**

**ANKARA**

**2014**

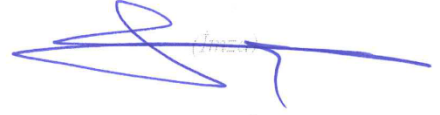
Anabilim Dalı :Farmasötik Kimya  
 Program :Farmasötik Kimya  
 Tez Başlığı :BAZI 2-(4-SÜBSTİTÜE)FENİL-5-BENZİLİDEN  
 /p-SÜBSTİTÜEBENZİLİDEN  
 -3-FENİLAMİNOTİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİ ÜZERİNDE  
 ÇALIŞMALAR

Öğrenci Adı-Soyadı :Barbaros Eroğlu  
 Savunma Sınavı Tarihi :28.04.2014

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: **Prof. Dr. Erhan Palaska**

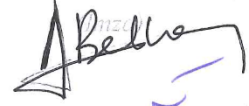
**Hacettepe Üniversitesi**



Tez danışmanı:

**Prof. Dr. Ayla Balkan**

**Hacettepe Üniversitesi**



Üye:

**Prof. Dr. Meral Tunçbilek**

**Ankara Üniversitesi**



Üye:

**Prof. Dr. Fügen Özkanlı**

**Hacettepe Üniversitesi**



Üye:

**Yrd. Doç. Dr. Oya Ünsal Tan**

**Hacettepe Üniversitesi**




ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof.Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Müdür

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve yorumlarıyla bana ışık tutan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ayla BALKAN'a,

Antimikobakteriyel aktivite çalışmalarımı gerçekleştiren Dr. Dharmarajan SRIRAM'a,

Çalışmalarım boyunca Anabilim Dalı olanaklarından en iyi şekilde faydalanmamı sağlayan ve kütle spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve eleman analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Bileşiklerin IR analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Sayın Dr. Ecz. Keriman ÖZADALI'ya,

Çalışmalarım sırasındaki destek ve ilgilerinden dolayı tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve çalışanlarına,

Her türlü manevi desteği ve özveriyi gösteren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle.

## ÖZET

**Eroğlu, B., Bazı 2-(4-Sübstitüe)fenil-5-benziliden/p-sübstitüebenziliden-3-fenilaminotiyazolidin-4-on Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2014.** Bu çalışmada 3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında 2 (**Bileşik 1,2**) ve 5-(benziliden/-p-sübstitüebenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında 9 (**Bileşik 3-11**) yeni bileşiğin sentezi yapılarak, *Mycobaccreium tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir.

Hedef bileşiklerimiz (**Bileşik 1-11**), 4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benzaldehit türevlerinden hareketle gerçekleştirilen üç basamaklı bir reaksiyon sonucu elde edilmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, kütle spektrumları ve eleman analizi verileri kullanılarak kanıtlanmıştır

Aktivite sonuçları incelendiğinde, bileşiklerin hiçbirinin *M. tuberculosis*'e karşı standart bileşikler olan izoniazit, rifampin, etambutol ve siprofloksazin kadar etkili olmadıkları, bununla beraber antimikobakteriyel aktivitenin hem triazol hem de imidazol içeren türevlerde benziliden grubunun yapıya girmesiyle arttığı görülmüştür (**Bileşik 3-11**).

Benziliden halkası üzerindeki sübstitüentlerin aktiviteye etkileri incelendiğinde, nonsübstitüe türevlerin (**Bileşik 3 ve 8**) daha yüksek aktivite gösterdikleri ve sübstitüentlerin yapıya girmesiyle (**Bileşik 10** hariç) aktivitenin düştüğü saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** 1,2,4-triazol, imidazol, 1,3-tiyazolidin-4-on, antimikobakteriyel aktivite

## ABSTRACT

**Eroğlu, B., Studies on Some 2-(4-Substitutedphenyl-5-benzyliden/p-substitutedbenzyliden-3-phenylaminothiazolidin-4-one Derivatives, Hacettepe University, Institute of Health Sciences Master of Science Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2014.** In this study, 2 new compounds having 3-(phenylamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazole/imidazolyl)phenyl]-1,3-thiazolidin-4-one (**Compounds 1,2**) and 9 new compounds having 5-(benzylidene/-p-substitutedbenzylidene)-3-(phenylamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazolyl/imidazolyl)phenyl]-1,3-thiazolidin-4-one structures were synthesized and evaluated for their antimycobacterial activities against *M. tuberculosis* H37Rv.

Our target compounds were obtained by a series of reaction starting from 4-(1*H*-1,2,4-triazole/imidazole-1-yl)benzaldehyde derivatives. The structures of synthesized compounds were proven by IR, <sup>1</sup>H-NMR, mass spectra and elemental analysis data.

According to activity results, none of the target compounds were found as active as isoniazid, rifampin, ethambutol and ciprofloxacin, standard compounds. However, in both imidazole and triazole containing compounds, benzylidene substitution increased antimycobacterial activity.

Considering the effects of the substituents on the benzylidene ring to the activity, nonsubstituted derivatives (**Compounds 3, 8**) were found more effective than the substituted ones and substitution on the benzylidene ring decreased activity (except **Compound 10**).

**Keywords:** 1,2,4-triazole, imidazole, 1,3-thiazolidin-4-one, antimycobacterial activity

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. 4- Tiyazolidinon Türevleri (1,3-tiyazolidin-4-on)	5
2.1.1. Genel Yapı	5
2.1.2. Sentez Yöntemleri	6
2.1.3. Kimyasal Özellikleri	19
2.1.4. Spektral Özellikler	27
2.1.5. Biyolojik Aktivite	30
2.1.6. Antitüberküler İlaçlar	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. Kimyasal Çalışmalar	55
3.1.1 Materyal	55
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	55
3.1.3. Analitik Yöntemler	57
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	58
3.2.1. Materyal ve Metot	59

4. BULGULAR	60
4.1. Kimyasal Çalışmalar	60
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	72
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
KAYNAKLAR	85
ÖZGEÇMİŞ	108



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALR	Aldoz Redüktaz
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
ATP	Adenozin Trifosfat
CoA	Koenzim A
DCC	N,N'-Disikloheksilkarbodiimit
FAS	Fatty Acid Synthase
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
INH	İzoniazit
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MIK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MDR	Multi-Drug Resistant
MEP	2C-Metil-D-Eritrol 4-Fosfat
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NS5B	Nonstructural Protein 5B
PAS	p-Amino Salisilik Asit
PPG	Polipropilen Glikol
THF	Tetrahidrofuran
WHO	World Health Organization

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 5.1.	1,3-Tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezi	74
Şekil 5.2.	Bileşik 4'ün IR spektrumu	80
Şekil 5.3.	Bileşik 5'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	80
Şekil 5.4.	Bileşik 8 için öngörülen kütle spektrumu parçalanma ürünleri	81
Şekil 5.5.	Bileşik 8'in kütle spektrumu	82

## TABLOLAR

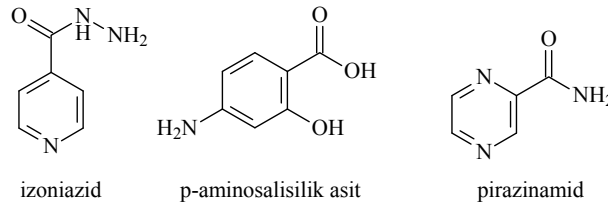
Tablo		Sayfa
Tablo 1.1.	Sentezi yapılan hedef bileşikler	4
Tablo 4.1.	Sentezi yapılan bileşiklerin <i>in vitro</i> antimikobakteriyel aktivite sonuçları	73
Tablo 5.1.	Sentezi yapılan bileşiklerin reaksiyon verimleri ve erime dereceleri	78

## 1. GİRİŞ

Tüberküloz en sık rastlanan bulaşıcı hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2012 raporuna göre, her yıl yaklaşık 9 milyon yeni vaka görüldüğü ve 1.4 milyon'a yakın *Mycobacterium tuberculosis* kaynaklı ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (1).

1946 yılında ilk antimikobakteriyel ilaç olan streptomisin tedavide kullanılmaya başlanmış, 1948 yılında ikinci antimikobakteriyel ilaç olarak p-aminosalisilik asit tedaviye sunulmuş, 1952 yılında ise daha güçlü bir antimikobakteriyel ilaç olan izoniazit tedavide kullanılmaya başlanmıştır (2). İlerleyen dönemlerde pirazinamid, sikloserin, etiyonamid, rifampisin ve etambutol gibi antitüberküler ilaçlar tedaviye sunulmuştur (3).

Günümüzde tüberküloz kemoterapisi izoniazit (INH), rifampisin, pirazinamid ve etambutol gibi birincil ilaçların kombinasyonu ile yapılmaktadır (4).



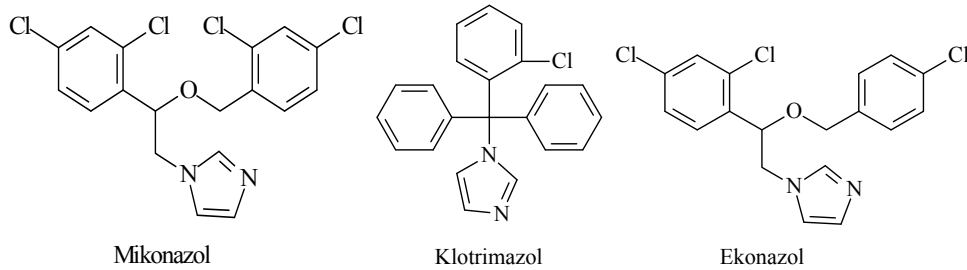
Bakteriyel ilaç direnci bir ya da daha fazla ilaca karşı intolerans sonucu tedavinin başarısız olduğu durumlarda ise p-aminosalisilik asit (PAS), kanamisin, flurokinolonlar, kapreomisin, etiyonamid ve sikloserin gibi ikincil ilaçlar kullanılır. Bunlar genellikle daha az etkili ya da ciddi yan etkileri olan daha toksik ilaçlardır (4). MDR suşlarının direnç geliştirmesi nedeniyle, ikincil ilaçlar ile tedavinin çoğu zaman etkisiz olduğu bildirilmiştir (5). Ayrıca konak lezyonlarındaki metabolik olarak sessiz, kalıcı veya durağan bakterilerin varlığı tedaviyi oldukça zorlaştırmaktadır. İlaç direncinin; reçete edilen ilaç rejiminin yetersizliği, gereksiz ilaç desteği, etkisiz ilaçlar gibi nedenleri olmakla beraber en önemlisi tedavi sürecinin uzunluğudur (6).

Günümüzde ilaca duyarlı organizmaların sebep olduğu tüberkülozun tedavisini kolaylaştırmak ve süresini kısaltmak, çoklu ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavilerinde gelişme sağlamak ve latent tüberküloz enfeksiyonunu etkili

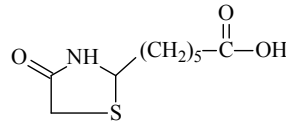
bir şekilde tedavi etmek gibi amaçlar doğrultusunda yeni antitüberküler ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (7).

Antitüberküler ilaç geliştirme çalışmalarında, imidazol (8-11), triazol (12-15), tiyazol (16,17), oksazol (18), pirazol (19,20), izoksazol (21), oksadiazol (22), tiyadiazol (23) gibi azol yapısındaki halkaları taşıyan bir çok bileşiğin sentezi yapılarak antitüberküler aktiviteleri incelenmiş ve ümit verici sonuçlar alınmıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda ekonazol, mikonazol ve klotrimazol gibi azol yapısı taşıyan bazı antifungal ilaçların antimikobakteriyel etki de gösterdikleri belirlenmiştir (24-26).



Tiyazolidinon halkası, antibakteriyel (27), antimikobakteriyel (28), antifungal (29), antiviral (30), antikonvülsan (31), antihistaminik (32), antiinflamatuvar (33), antioksidan (34), antihiperlipidemik (35), antidiyabetik (36), antikanser (37), antihipertansif (38) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptör agonisti (39) gibi birçok farklı biyolojik aktiviteyle ilişkisi olduğu bilinen bir yapıdır. Streptomyces'ten elde edilen (-) 2-(5-karboksipentil)tiyazolidin-4-onun (aktitiazik asit) antimikobakteriyel aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (40).

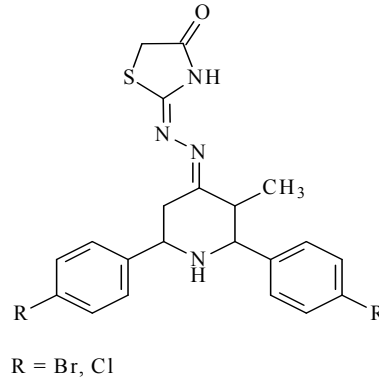


Bu durum araştırmacıları tiyazolidinon halkası taşıyan ve antitüberküler etki göstermesi beklenen çeşitli bileşikler üzerinde çalışmaya yöneltmiştir (27,28, 41-44).

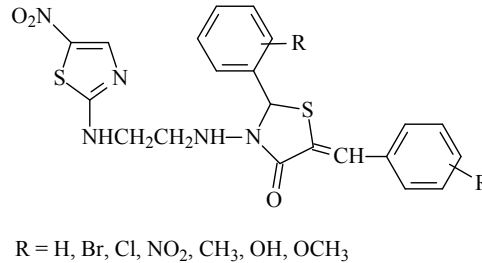
İlaç geliştirme çalışmalarında aktif yapıların hibridizasyonu son yıllarda kullanılan önemli bir stratejidir. Bu strateji göz önüne alınarak yapılan antitüberküler

ilaç geliştirme çalışmalarında tiyazolidinon halkasının çeşitli aktif yapılarla hibridizasyonu sonucu oldukça aktif moleküllere ulaşıldığı bildirilmiştir.

Aridoss ve diğerleri (45), 2-[3-süstitüe-2,6-bis(4-süstitüefenil)piperidin-4-hidrazono]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin antimikobakteriyel aktiviteleri üzerinde yaptıkları çalışmada bazı bileşiklerin referans bileşik olan rifampisinden daha düşük MİK değerine sahip olduklarını göstermişlerdir.

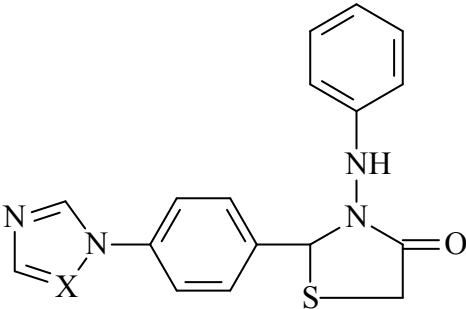
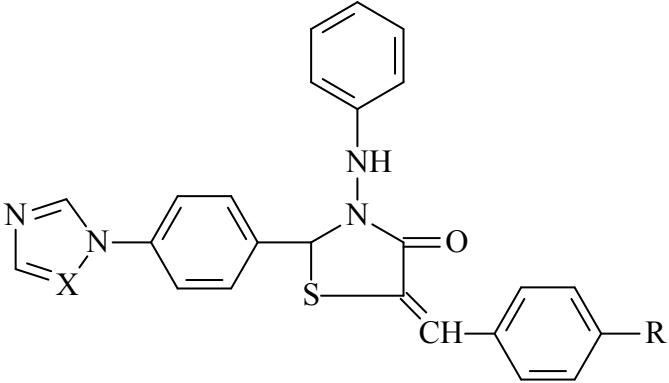


Samadhiya ve diğerleri (46), tiyazol ve tiyazolidinon yapılarının bir arada olduğu bir seri bileşiğin sentezini yaparak antimikobakteriyel etkilerini incelemiş ve bazı türevlerin kayda değer aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



Bu bulgular ışığında, bu çalışmada antimikobakteriyel etki göstermesi beklenen 2 yeni 3-(fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 1, 2**) türevi ile 9 yeni 5-benziliden/süstitübenziliden-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevinin (**Bileşik 3-11**) sentezi yapılarak, yapıları spektral veriler ve eleman analizi ile kanıtlanmış, bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri, referans bileşikler olan izoniazit, rifampisin, etambutol ve siprofloksazinle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Sentezi yapılan hedef bileşikler Tablo 1.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.1.** Sentezi yapılan hedef bileşikler

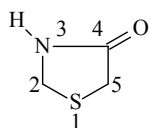
		
<b>BİLEŞİK</b>	<b>X</b>	
1	N	
2	CH	
		
<b>BİLEŞİK</b>	<b>X</b>	<b>R</b>
3	N	H
4	N	Br
5	N	CH <sub>3</sub>
6	N	Cl
7	N	OCH <sub>3</sub>
8	CH	H
9	CH	Br
10	CH	CH <sub>3</sub>
11	CH	Cl

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. 1,3-Tiyazolidin-4-on Türevleri

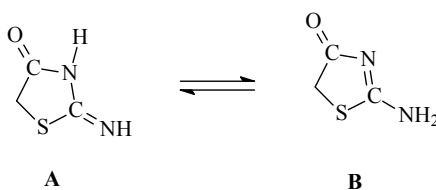
#### 2.1.1. Genel Yapı

1,3-Tiyazolidinonlar; 1 numaralı konumunda kükürt, 3 numaralı konumunda azot, 2-/4 veya 5 numaralı konumunda karbonil grubu taşıyan tiyazolidin türevleridir (I). Karbonil grubunun 4 numaralı konumda bulunduğu türevler 4-tiyazolidinonlar olarak tanımlanırlar. 2, 3 ve 5 numaralı konumlardaki süstitüentler değişebilir. Süstitüsyonlar sıklıkla iki numaralı karbon atomu üzerinde olur (47).



I

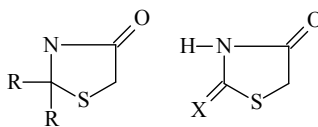
Farklı konfigürasyonlara sahip bazı 4-tiyazolidinon türevlerinin zarf ya da yarı sandalye konformasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir. Bileşiklerin yapısal ve konfigürasyonel özellikleri, biyolojik aktivitelerini ve bazik özelliklerini etkiler. En önemli yapısal özellik 2-imino-4-tiyazolidinon yapısında görülen imino-amino tautomerizmidir. Tiyazolidin halkasının sulu çözeltisinde siklik NH grubunun asidik özelliklerinin kaybolması, yapının tautomerik amin yapısına (B) dönüşmeye eğilimli olduğunu gösterir (48).



A

B

4-Tiyazolidinonların alkil veya aril, okso, tiyokso, imino ve hidrazino gruplarını içeren çeşitli türevleri vardır (47).



X = O, S, N-R<sub>1</sub>, N-N=CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>



## 2.1.2. Sentez Yöntemleri

### 2.1.2.1. Asiklik Bileşiklerin Siklizasyonu ile Sentezleri

2.1.2.1.1.  $\alpha$ -Halo- veya  $\alpha$ -Hidroksialkanoik Asitler ve  $\alpha,\beta$ -Doymamış Asitlerden Hareketle Sentezleri

- Ditiyokarbamatlar ile Reaksiyon
- Tiyöre ile Reaksiyon
- Tiyosemikarbazonlar ile Reaksiyon
- Tiyosiyanatlar ile Reaksiyon

2.1.2.1.2.  $\alpha$ -Merkaptoalkanoik Asitlerden Hareketle Sentezleri

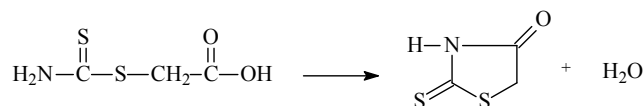
- İzotiyosiyanatlar ile Reaksiyon
- Schiff Bazları ile Reaksiyon
- Diğer Reaksiyonlar

### 2.1.2.2. Çevrilme Reaksiyonları ile Sentezleri

### 2.1.2.3. Bis(4-Tiyazolidinon) Türevlerinin Sentezleri

#### 2.1.2.1. Asiklik Bileşiklerin Siklizasyonu ile Sentezleri

Siklizasyon reaksiyonlarında, izole edilmeyen ara ürün uygun bir süstitüe alkanoik asit, tuzu ya da esteridir ve halka kapanması asit grubu ile azota bağlı hidrojen arasında gerçekleşir. Bu yöntemle gerçekleşen reaksiyonlardan biri S-karboksimetil ditiyokarbamatın 2-tiyokso-4-tiyazolidinona (rodanin) siklizasyonudur (47).

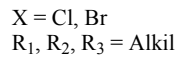
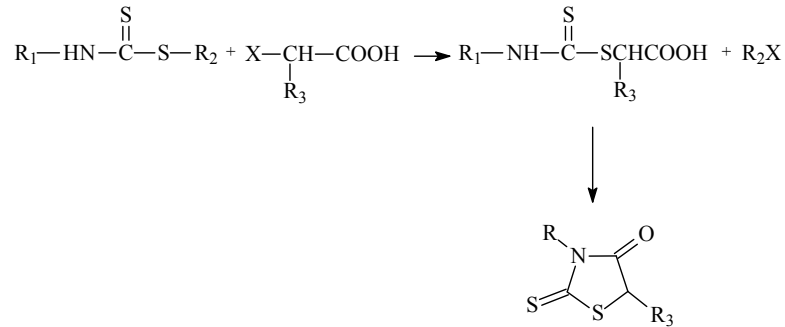


#### 2.1.2.1.1. $\alpha$ -Halo- veya $\alpha$ -Hidroksialkanoik Asitler ve Türevleri ile $\alpha,\beta$ -Doymamış Asitlerden Hareketle Sentezleri

Bu yöntemde  $\alpha$ -karbon atomu üzerinde hidrojen, hidroksil grubu veya çifte bağ bulunan karboksilli asitler veya türevleri, kükürt ve azot içeren gruplar ile reaksiyona sokulur.

### a) Ditiyokarbamatlar ile Reaksiyon

Karbon disülfür ile primer aminlerin reaksiyonuyla oluşan ditiyokarbamatlar,  $\alpha$ -haloalkanoik asitlerle sodyum bikarbonat varlığında reaksiyona sokularak rodaninleri oluştururlar (49).

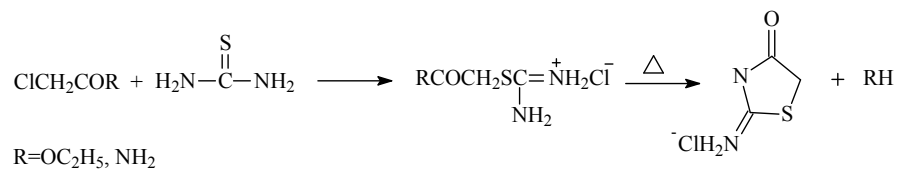


Sonawane ve diğerleri (50), N-(3-triflorometilfenil)-S-trietilamin ditiyokarbamatı sodyum bromoasetat ile muamele ederek 2-tiyokso-4-tiyazolidinon yapısını elde etmişlerdir.

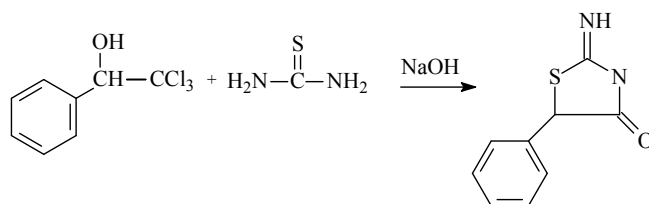


### b) Tiyöüre ile Reaksiyon

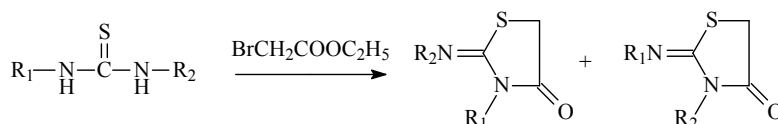
$\alpha$ -Kloroasetik asit esterleri veya amitlerinin tiyöüre veya N-süstitüetiyöüre türevleriyle reaksiyonu 2-imino-4-tiyazolidinonları verir. Reaksiyon izotiyöüronyum tuzu üzerinden yürür ve halka kapanmasıyla sonuçlanır (51).



Blanchet ve diğerleri (52),  $\alpha$ -triklorometilbenzil alkol ile tiyöürenin sodyum hidroksit katalizörlüğünde reaksiyona sokulması ile 2-imino-5-feniltiyazolidin-4-on yapısını elde ettiklerini bildirmişlerdir.

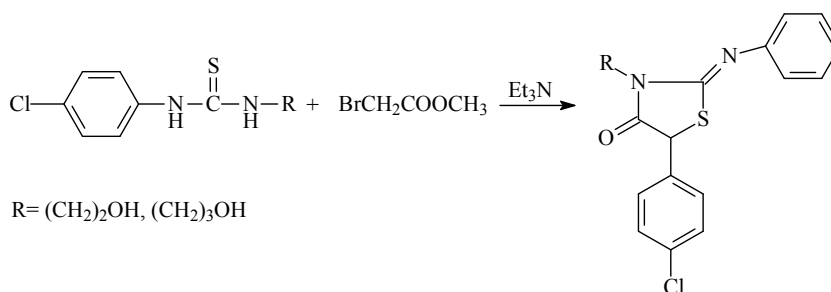


Bolli ve diğerleri (53), uygun tiyoüre türevlerinin etil bromoasetatla reaksiyonu sonucu iki izomerik 2-imino-4-tiyazolidinon yapısı elde etmişlerdir.

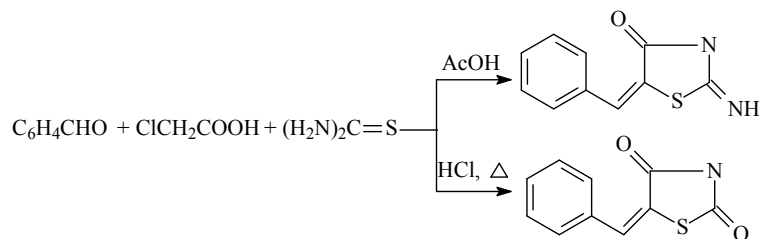


R<sub>1</sub>= Aril  
R<sub>2</sub>= n-propil, izopropil

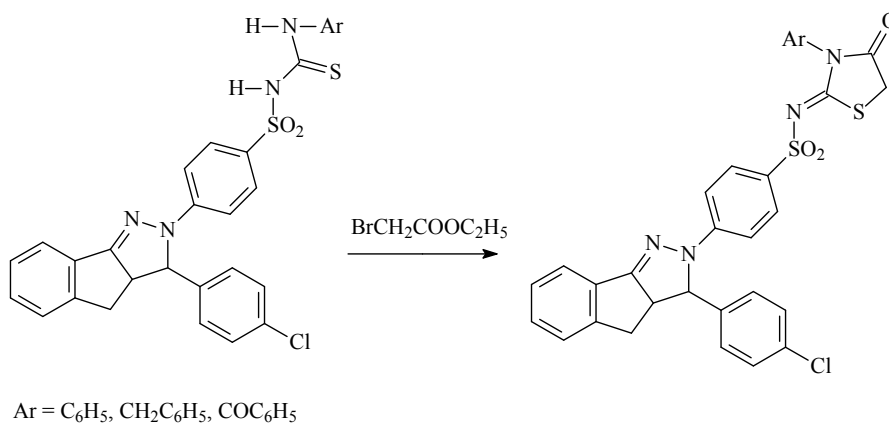
Ottana ve diğerleri (54), N-hidroksialkil-N-(4-klorofenil)tiyoüre türevleri ile metil bromoasetatı trietilamin varlığında reaksiyona sokarak 5-(4-klorofenil)metiliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir.



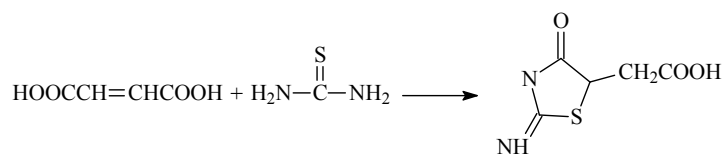
Babaeva ve diğerleri (55), benzaldehidi kloroasetik asit ve tiyoüre ile farklı reaksiyon şartlarında muamele ederek tek basamakta 5-benzilidentiyazolidinon türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon asetik asit varlığında yürütüldüğünde 5-benziliden-2-iminotiyazolidin-4-on oluşurken, hidroklorik asit katalizörlüğünde sıcakta yürütüldüğünde 5-benziliden-2,4-tiyazolidindion elde edilmiştir.



Rostom (56), yaptığı çalışmada N<sub>1</sub>-aril-N<sub>3</sub>-[4-[3-(4-klorofenil)-3a,4-dihidro-3H-indeno[1,2-c]pirazol-2-il]-benzensülfonil]tiyoüre türevlerini sodyum asetat varlığında etil bromoasetatla muamele ederek 3-aril-2-[4-[3-(4-klorofenil)-3a,4-dihidro-3H-indeno[1,2-c]pirazol-2-il]benzensülfonilimino]tiyazolidin-4-on türevi bileşikleri elde etmiştir.



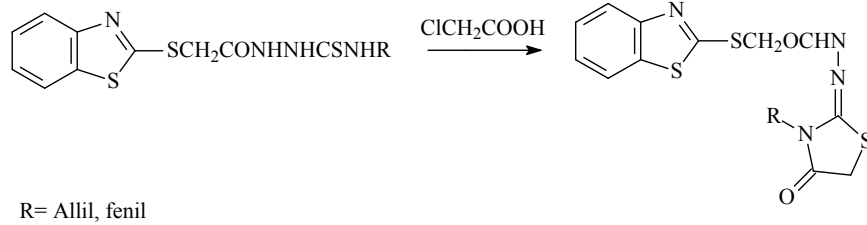
Tiyoürenin, maleik veya fumarik asidin doymamış karbon-karbon bağına *Michael* tipi bir reaksiyonla katılmasıyla 2-imino-4-okso-5-tiyazolidinasetik asit elde edilmiştir (57).



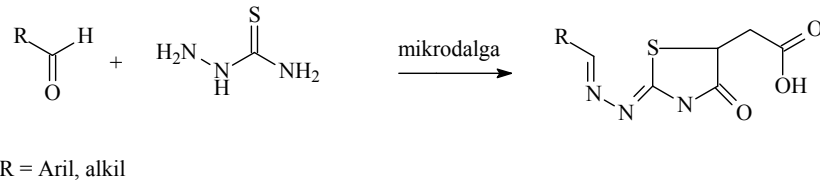
### c) Tiyosemikarbazonlar ile Reaksiyon

Tiyosemikarbazonların sodyum etoksit varlığında  $\alpha$ -kloroasetik asit esterleri ile reaksiyonu sonucu 2-hidrazino-4-tiyazolidinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (58, 59).

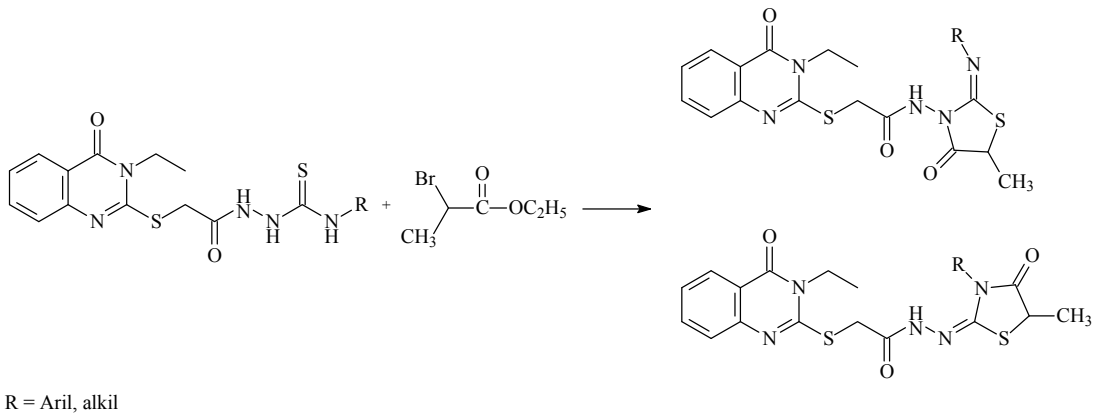
Kelarev ve diğeri (59), uygun 1-(benzotiyazolil-2-tiyoaasetil)-4-fenil/allil-tiyosemikarbazit türevlerini kloroaasetik asit ile sodyum asetat varlığında reaksiyona sokarak 2-(benzo[d]tiyazol-2-iltiy)-N'-(3-allil/fenil-4-oksotiyazolidin-2-iliden) asetohidrazit yapısını elde etmişlerdir.



Saiz ve diğeri (60), yaptıkları çalışmada bazı aromatik ve alifatik aldehit türevlerini tiyosemikarbazon ile maleik anhidrit ve *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde mikrodalga yöntemi ile reaksiyona sokarak 2-(2-sübstitüehidrazono-4-oksotiyazolidin-5-il)asetik asit türevlerini elde etmişlerdir.

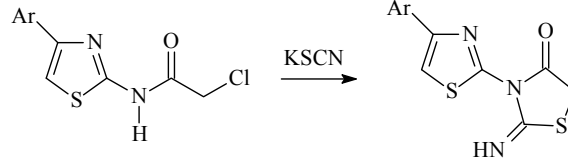


Gürsoy ve Terzioğlu (61), 3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetil-4-alkil/ariltiyosemikarbazit türevleri ile etil 2-bromopropiyonatı sodyum asetat varlığında reaksiyona sokarak 2-(3-etil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-iltiy)-N-(2-sübstitüeimino-5-metil-4-oksotiyazolidin-3-il)asetamid ve 2-(3-etil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-iltiy)-N'-(3-sübstitüe-5-metil-4-oksotiyazolidin-2-iliden) asetohidrazit yapısında 2 izomerik bileşik elde etmişlerdir.

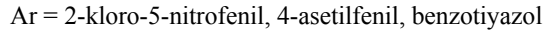
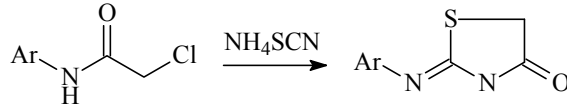


#### d) Tiyosiyanatlar ile Reaksiyon

Liu ve diğeri (62), 2-kloroasetamido-4-ariltiyazol türevleri ile potasyum tiyosiyanatı reaksiyona sokarak 2-imino-3-(4-ariltiyazol-2-il)-tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir.



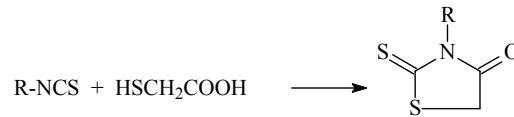
Çeşitli N-aril-2-kloroasetamit türevlerinin amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu 2-ariliminotiyazolidin-4-on türevleri elde edilmiştir (63,64).



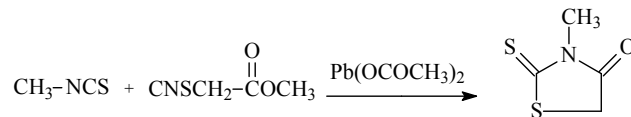
#### 2.1.2.1.2 $\alpha$ -Merkaptoalkanoik Asitlerden Hareketle Sentezleri

##### a) İzotiyosiyanatlar ile Reaksiyon

Uygun alkil veya aril izotiyosiyanatların merkaptoasetik asitle sıcakta reaksiyona sokulması ile N-sübstitüerodanin türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (65).

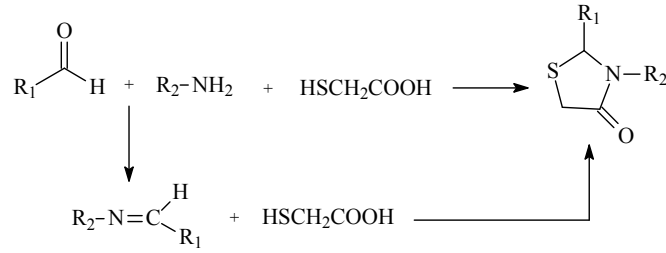


Metilizotiyosiyanatın katalitik miktarda kurşun asetat varlığında metil tiyosiyanooasetatla muamelesi sonucu 3-metilrodanin oluştuğu bildirilmiştir (66).

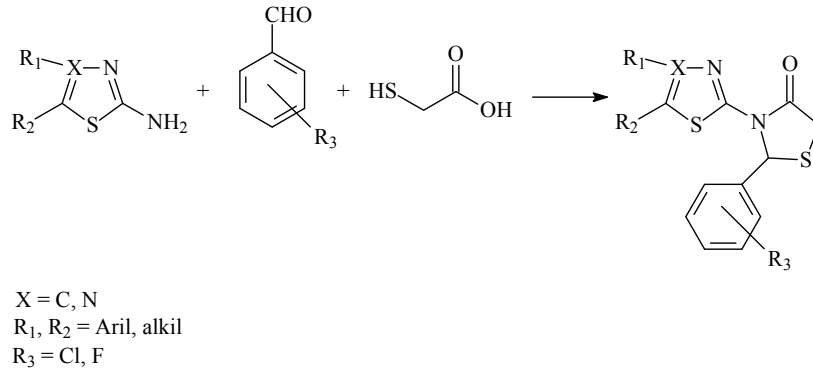


## b) Aldehit ve Aminler ile Reaksiyon

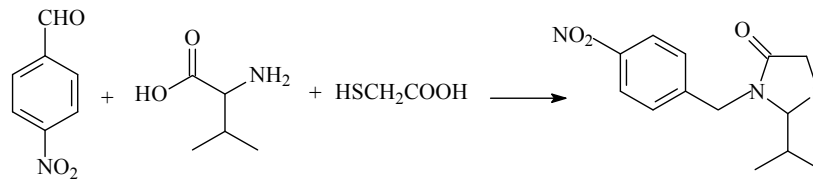
4- Tiyazolidinonlar;  $\alpha$ -merkptoalkanoik asitlerin uygun karbonil bileşiği (aromatik/heterosiklik aldehit veya ketonlar) ve aminlerle tek basamakta reaksiyona sokulmasıyla elde edilebildikleri gibi (67-70), aldehit ve aminlerin muamelesiyle oluşturulan Schiff bazlarının  $\alpha$ -merkptoalkanoik asitlerle reaksiyonu sonucu iki basamaklı bir reaksiyonla da kazanılabilmektedirler (28,71-83).



Rawal ve diğerleri (84), bazı heteroaromatik aminlerle sübtitübenzaldehit türevleri ve merkptoasetik asidi reaksiyona sokarak 2-sübtitüefenil-3-(4,5-disübtitüetiyazol/tiyadiazol-2-il)-tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir.



Cunico ve diğerleri (85), 4-nitrobenzaldehidi valin ve merkptoasetik asitle reaksiyona sokarak 2-izopropil-3-(4-nitrobenzil)-1,3-tiyazolidin-4-on yapısını elde etmişlerdir.

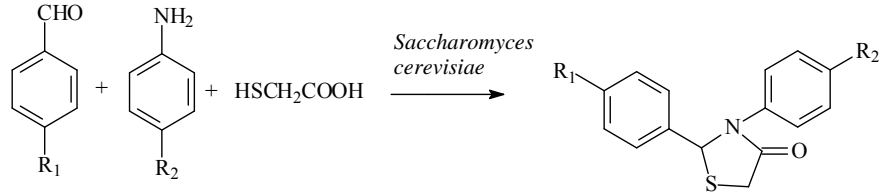


Srivastava ve diğeri (86), sikloheksanonu uygun alkil/arilaminler ve merkaptoasetik asitle DCC varlığında reaksiyona sokarak 4-aril/alkil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmişlerdir.



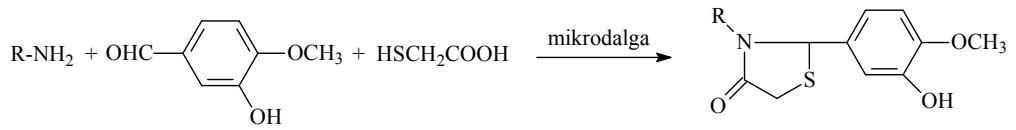
R = Alkil, aril

Pratap ve diğeri (87), 4-süstitübenzaldehit, 4-süstitüeanilin ve merkaptoasetik asidi *Saccharomyces cerevisiae* varlığında THF içinde reaksiyona sokarak 2,3-di(4-süstitüefenil)-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir.



R<sub>1</sub> = H, OCH<sub>3</sub>, Cl, OH  
R<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>, Cl

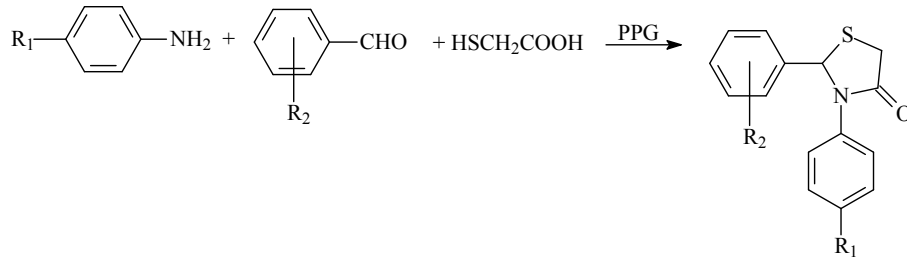
Senthilraja ve Alagarsamy (88), vanilini çeşitli aril/alkilaminler ve merkaptoasetik asitle DCC varlığında mikrodalga yöntemiyle reaksiyona sokarak 2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-3-süstitüetiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir.



R = Aril, alkil

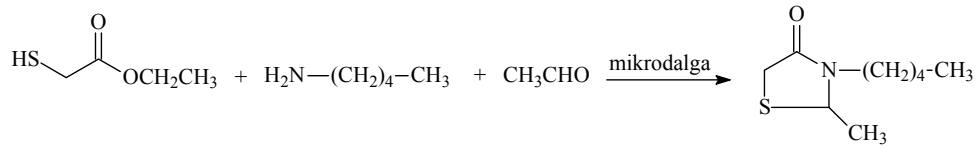
Prasad ve diğeri (89), 4-heterosüstitüeanilin türevlerini çeşitli süstitübenzaldehitler ve merkaptoasetik asitle PPG içinde muamele ederek 3-(4-süstitüefenil)-2-(süstitüefenil)tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerini elde etmişlerdir.





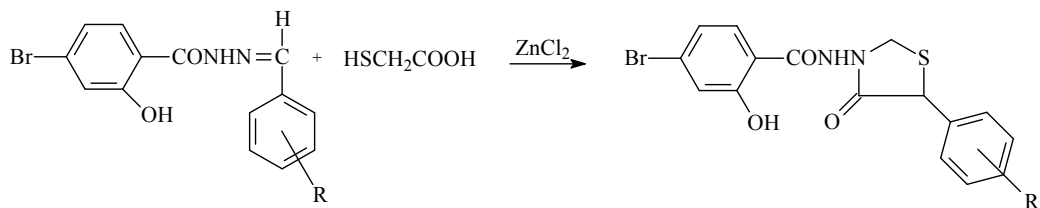
R<sub>1</sub> = imidazol, morfolin, triazol  
R<sub>2</sub> = H, F, Br, Cl, CH<sub>3</sub>

Pawelczyk ve Zaprutko (90), *n*-pentilamin, asetaldehit ve etil tiyoglikolatı 5 dakika süreyle 160 Watt mikrodalga radyasyonuna maruz bırakarak 2-metil-3-pentiltiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiği sentezlemişlerdir.



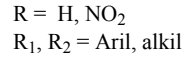
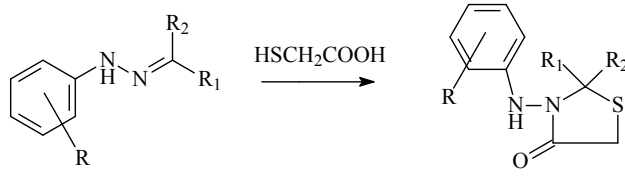
4-Tiyazolidinon türevi bileşikler aromatik/alifatik aldehitlerin aminler ile reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazlarının  $\alpha$ -merkaptokanoik asitlerle muamelesi sonucu iki basamaklı bir reaksiyonla da elde edilebilirler.

Maheta (91), N'-ariliden-4-bromo-2-hidroksibenzohidrazit türevlerini çinko klorür varlığında merkaptoasetik asit ile THF içinde reaksiyona sokarak 4-bromo-2-hidroksi-N-(4-okso-5-süstitüefeniltiyazolidin-3-il)benzamid türevlerini elde etmiştir.

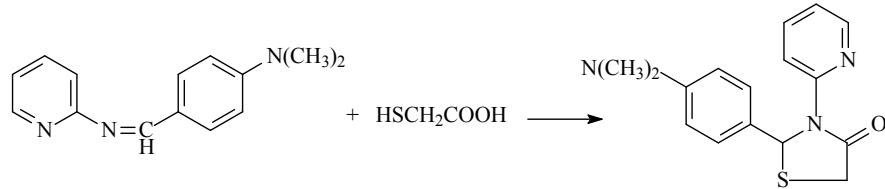


R = H, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

Neuenfeldt ve diğerleri (92), çeşitli fenilhidrazon türevlerini merkaptoasetik asidin aşırısıyla doğrudan reaksiyona sokarak 2,2,3-trisüstitüe-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir.

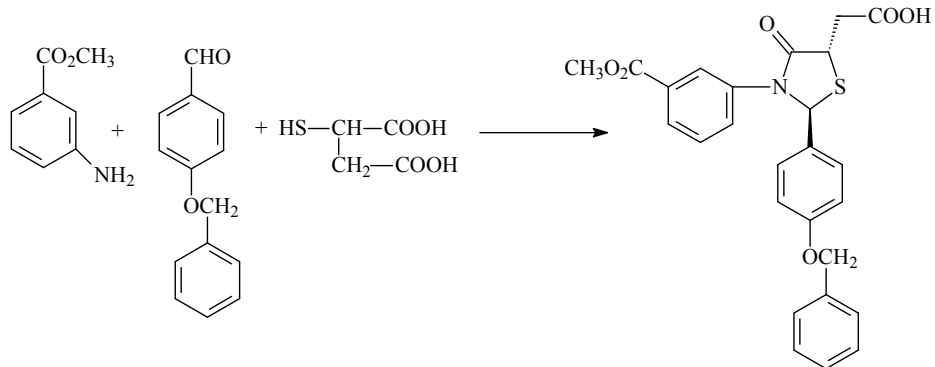


Ramachandran ve diğerleri (93), N-(4-dimetilaminobenziliden)piridin-2-amini merkaptosetik asitle dioksan içindeki muamele ederek 2-(4-dimetilaminofenil)-3-(piridin-2-il)-tiyazolidin-4-on yapısını elde etmişlerdir.

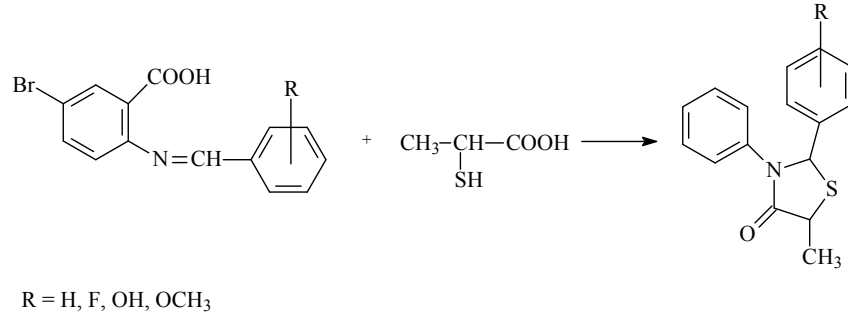


4-tiyazolidinonların elde edilmesinde merkaptosetik asitlerin yanı sıra, merkaptopropiyonik asit ve merkaptosüksinik asit gibi  $\alpha$ -merkaptosüksinik asitler de kullanılmıştır.

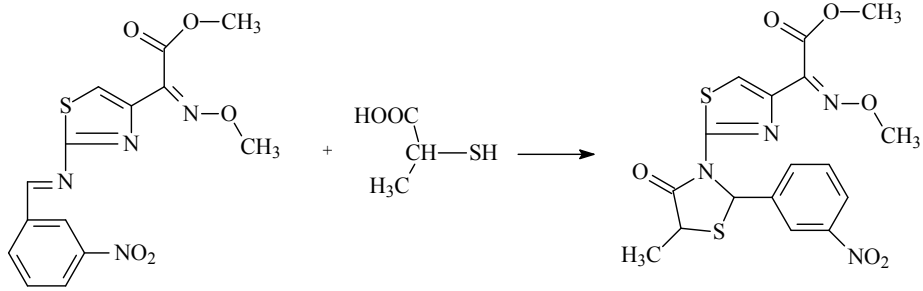
Wrobel ve diğerleri (39), metil-3-aminobenzoat, 4-benziloksibenzaldehit ve merkaptosüksinik asidi reaksiyona sokarak 3-[3-(metoksikarbonil)fenil]-2-[4-(benziloksi)fenil]-4-okso-1,3-tiyazolidin-5-il]asetik asidi elde etmişlerdir.



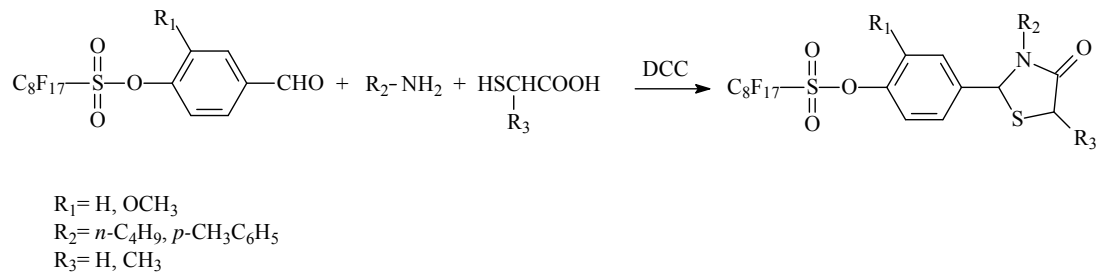
Goel ve diğerleri (94), yaptıkları bir çalışmada bir seri 2-süstitübenzilidenamino-5-bromobenzoik asit türevini tiyolaktik asit ile reaksiyona sokarak 2-süstitüfenil-3-fenil-5-metiltiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir.



Parekh ve diğeri (95), yaptıkları çalışmada, metil 2-(2-(3-nitrobenzilidenamino)tiyazol-4-il)-2-(metoksiimino)asetat ile 2-merkaptopropiyonik asidi reaksiyona sokarak metil 2-(metoksiimino)-2-[2-[5-metil-2-(3-nitrofenil)-4-okstiyazolidin-3-il]tiyazol-4-il]asetat bileşiğini sentezlemiştir.



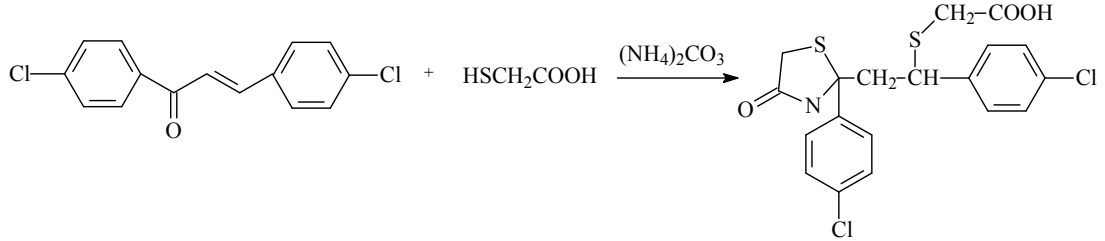
Zhou ve diğeri (96), 4-(formil/2-metoksiformil) fenilperflorooktilsülfonat ile n-butilamin/4-metilanilin ve tiyoglikolik/2-merkaptopropiyonik asidi DCC varlığında THF içinde reaksiyona sokarak 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinonperflorosülfonat türevi bileşikler elde etmişlerdir.



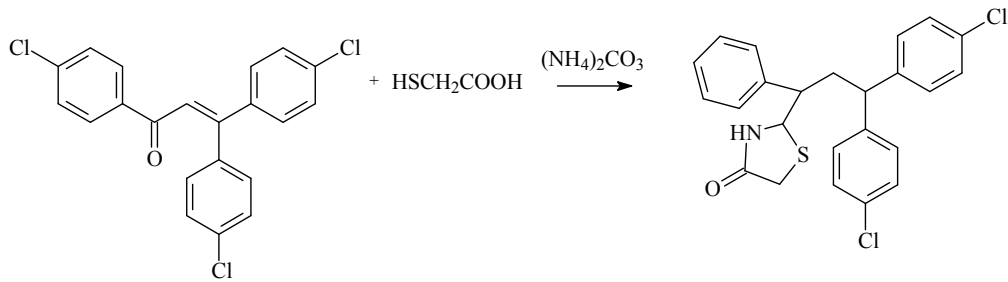
### c) Diğer Reaksiyonlar

Sübstitüeşalkonların merkptoasetik asitlerle amonyum karbonat varlığında reaksiyona sokulmasıyla çeşitli 2-sübstitüe-4-tiyazolidinonlar elde edilmiştir.

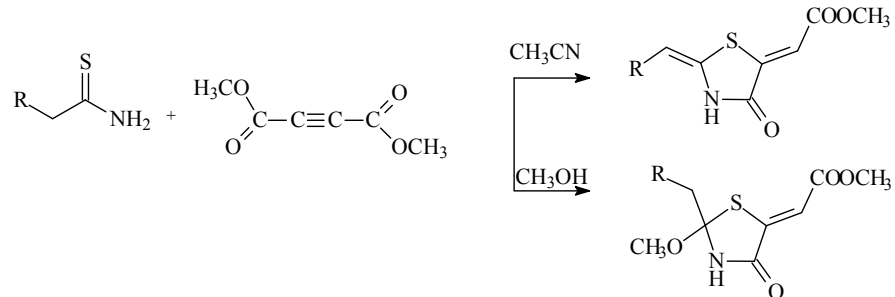
Mukhtar ve diğerleri (97), merkaptoasetik asidi amonyum karbonat varlığında 1,3-bis(4-klorofenil)prop-2-en-1-on ile reaksiyona sokarak 2-[2-karboksimetiltiyo-2-(4-klorofenil)etil]-2-(4-klorofenil)-4-tiyazolidinon bileşiğini elde etmişlerdir.



Singh ve diğerleri (98), benzer bir reaksiyonu 1,3,3-tri(4-klorofenil)-1-propanondan hareketle gerçekleştirerek merkaptoasetik asit ile amonyum karbonat varlığında muamele ederek 2-[2,2-bis(4-klorofenil)etil]-2-(4-klorofenil)-tiyazolidin-4-on bileşiğini elde etmişlerdir.

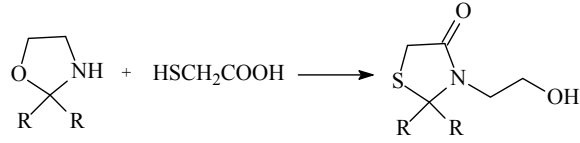


Rudnichenko ve diğerleri (99), bazı nonsüstitüealkiltiyoamit türevlerini dimetilasetilendikarboksilatla farklı çözücüler içinde reaksiyona sokarak oluşan ürünleri incelemişlerdir. Asetonitril ve metanol içinde yürütülen reaksiyonlarda sırasıyla metil 2-(2-alkiliden-4-oksotiyazolidin-5-iliden)asetat ve metil 2-(2-alkil-2-metoksi-4-oksotiyazolidin-5-iliden)asetat yapılarının oluştuğunu saptamışlardır.



R= Alkil

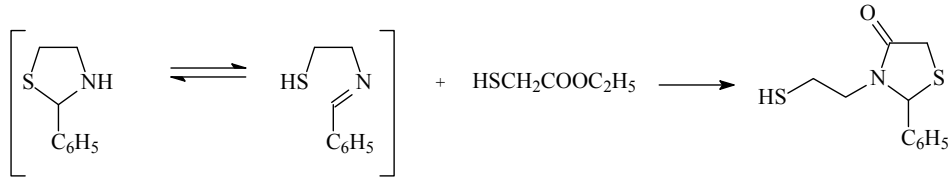
Kukharev ve diğeri (100), bir seri 2-sübstitüeoksazolidin türevi ile merkaptasetik asidi muamele ederek N-(2-hidroksietil)-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir.



R = H, spiroalkil

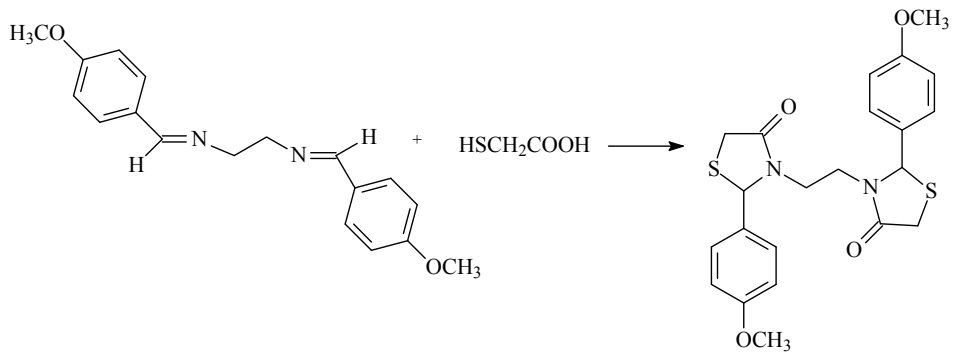
### 2.1.2.2. Çevrilme Reaksiyonları ile Sentezleri

Stacy ve Strong (101), 2-feniltiyazolidin bileşimini etil merkaptasetat ile sıcakta reaksiyona sokarak 3-merkптоetil-2-feniltiyazolidin-4-on yapısındaki bileşimi elde etmişlerdir.



### 2.1.2.3. Bis(4-Tiyazolidinon) Türevlerinin Sentezleri

Ottana ve diğeri (102), N,N'-di-(4-metoksibenziliden)etilendiamin ile merkaptasetik asidi muamele ederek 3,3'-(1,2-etandil)bis[2-(4-metoksifenil)-tiyazolidin-4-on] yapısını elde etmişlerdir.



### 2.1.3. Kimyasal Özellikleri

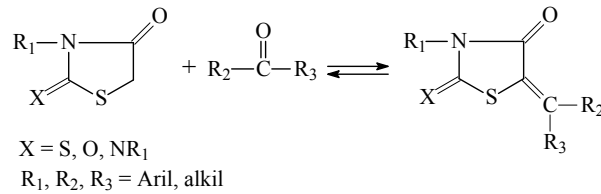
#### 2.1.3.1. Metilen Karbonunun Nükleofilik Aktivitesine Bağlı Reaksiyonlar

4-Tiyazolidinon halkasının beş numaralı konumundaki metilen karbonu nükleofilik aktiviteye sahiptir ve bir elektrofilik merkeze atak yaptığıında beş numaralı konumunda doymamışlık içeren 4-tiyazolidinon türevleri oluşur. Reaksiyon, genellikle baz varlığında ve 4-tiyazolidinon anyonu üzerinden gerçekleşir.

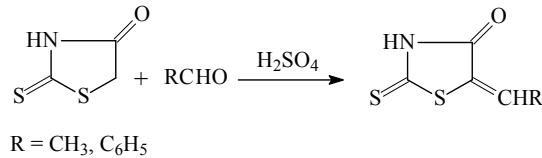
Anyonun oluşma kolaylığı ve dolayısıyla nükleofilik aktivitenin derecesi sadece karbonil grubunun yakın elektron çekici etkisine değil, aynı zamanda diğer elektron çekici grupların; örneğin iki numaralı konumdaki karbon atomuna bağlı grupların varlığına da bağlıdır (103).

##### 2.1.3.1.1. Aldehit veya Ketonlarla Aldol Kondenzasyonları

Bu konuda ilk araştırılan ve en çok ilgi çeken reaksiyon tiyazolidinon halkasının beş numaralı konumundaki metilen grubunun aldehit veya keton karbonili ile verdiği aldol kondenzasyonudur. Reaksiyon ürünü,  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil yapısındadır (104).



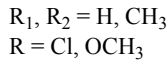
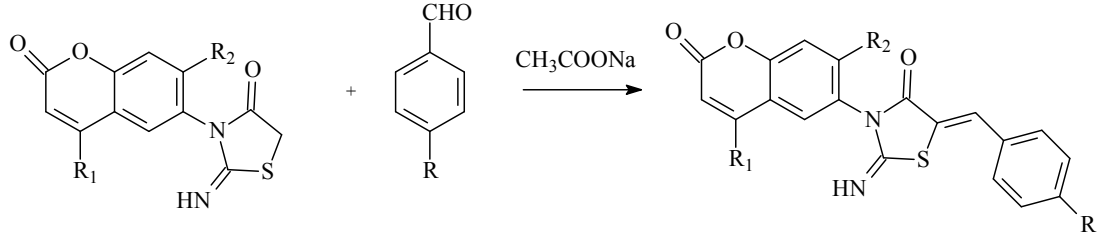
Reaksiyon, ilk olarak 2-tiyokso-4-tiyazolidinon ve benzaldehit (veya asetaldehit) kondenzasyon ajanı olarak sülfürik asit kullanılarak gerçekleştirilmiştir (89).



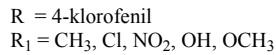
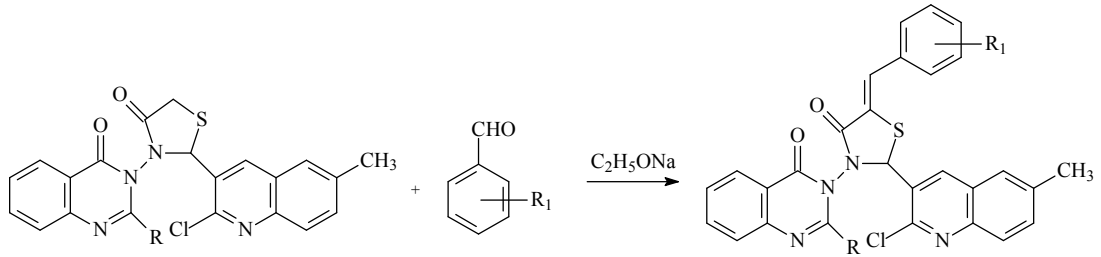
Tiyazolidinon halkasının aromatik ve heteroaromatik aldehitlerle kondenzasyonu, asetik asit içinde susuz sodyum asetat varlığında (105-108), sodyum etoksit varlığında farklı solvanlar içinde (69,81,91,98,109,110), piperidin katalizörlüğünde farklı solvanlarda (36,54,111-113) ve potasyum hidroksit

katalizörlüğünde etanol içinde (114) olmak üzere farklı reaksiyon şartlarında gerçekleştirilmiştir.

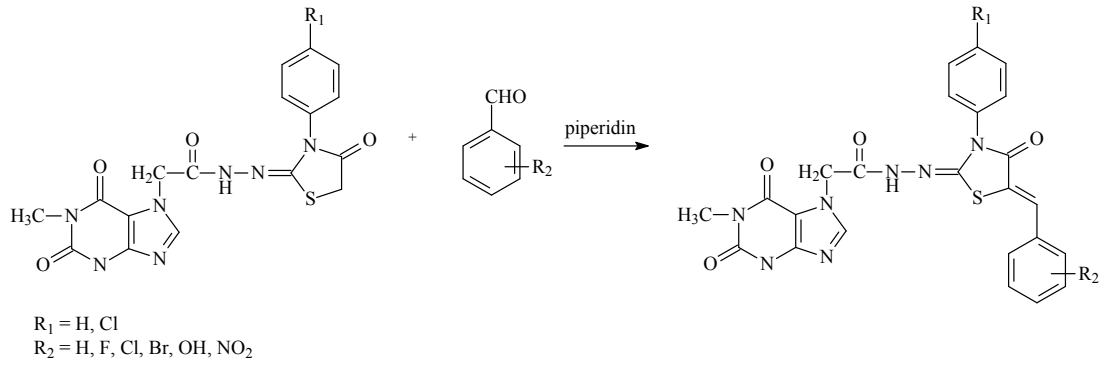
Mulwad ve diğerleri (106), 2-imino-3-(4,7-disüstitüe-2-okso-2*H*-benzopiran-6-il)tiyazolidin-4-on türevlerini bazı arilaldehit türevleri ile asetik asit içinde sodyum asetat katalizörlüğünde reaksiyona sokarak 5-(süstitüebenziliden)-2-imino-3-(4,7-disüstitüe-2-okso-2*H*-benzopiran-6-il)tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir.



Desai ve Dodiya (110), 2-(2-kloro-6-metil-kinolin-3-il)-3-[2-(4-klorofenil)-4-okso-3-hidrokinazolin-3-il]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğini sodyum etoksit katalizörlüğünde çeşitli aldehitlerle reaksiyona sokarak 2-(2-kloro-6-metil-kinolin-3-il)-3-[2-(4-klorofenil)-4-okso-3-hidrokinazolin-3-il]-5-(süstitüebenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler elde ettiklerini bildirmişlerdir.

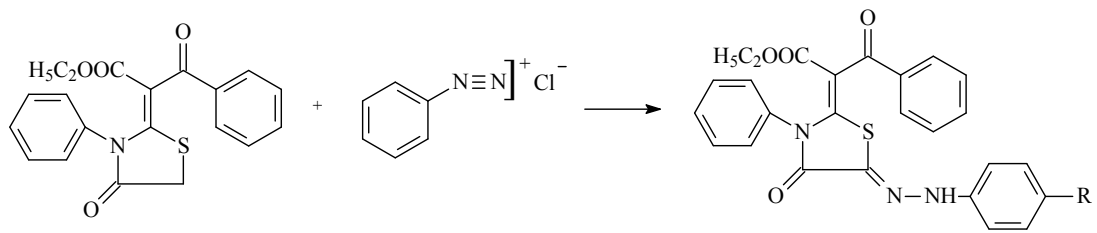


Lupascu ve diğerleri (113), 2-[2-[2-(1,3-dimetilksantin-7-il)asetil]hidrazono]-3-(süstitüefenil)tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin çeşitli aromatik aldehitlerle piperidin katalizörlüğündeki reaksiyonu sonucu 2-[2-[2-(1,3-dimetilksantin-7-il)asetil]hidrazono]-3-(süstitüefenil)-5-(süstitüebenziliden)tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin elde edildiğini bildirmişlerdir.



### 2.1.3.1.2. Diazonyum Tuzları ile Reaksiyon

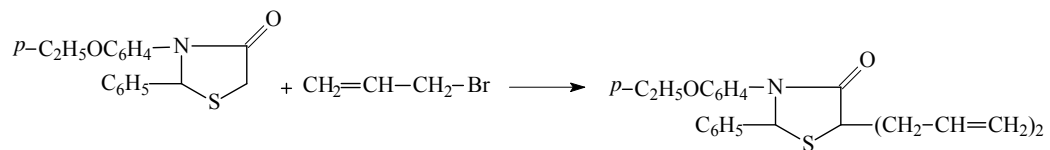
Rateb ve Abdelhamid (115), yaptığı çalışmada etil 3-okso-2-[4-okso-3-fenil(1,3-tiyazolidin-2-iliden)]-3-fenilpropanoat benzendiazonyum klorür ile reaksiyona sokularak etil 2-[5-[aza(arilamino)metilen]-4-okso-3-fenil(1,3-tiyazolidin-2-iliden)]-3-okso-3-fenilpropanoat bileşiği elde edilmiştir.



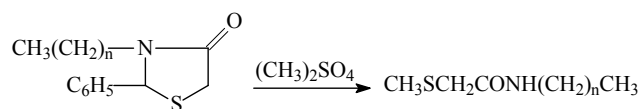
$R = \text{H, CH}_3$

### 2.1.3.1.3. Alkilasyon Reaksiyonları

3-(*p*-Etoksifenil)-2-fenil-4-tiyazolidinonun allil bromür ile reaksiyonu sonucu 5,5-diallil türevi elde edilmiştir (116).

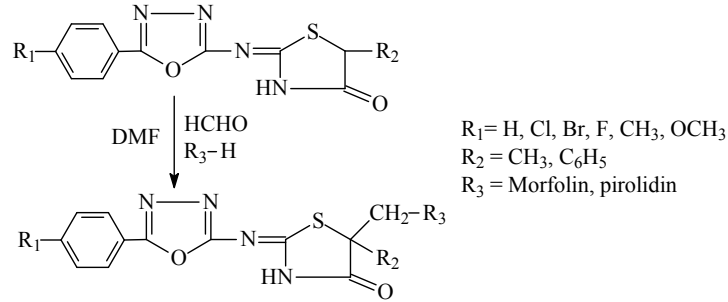


3-(*n*-Alkil)-2-fenil-4-tiyazolidinonların dimetilsülfatla alkilasyonunda heterosiklik halkanın açılmasıyla *N*-alkilmetilmerkaptosetamide ulaşılmıştır (117).

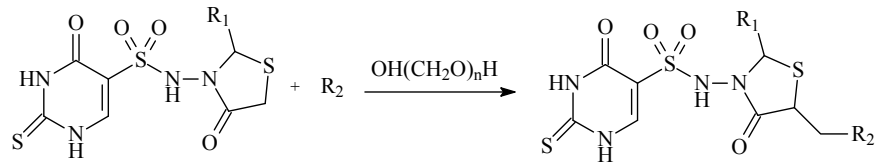




5-Fenil/metil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon bileşik-leri % 37 formaldehit ve morfolin/pirolidinle ısıtılarak 5-morfolinometil veya 5-pirolidinometil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (118).

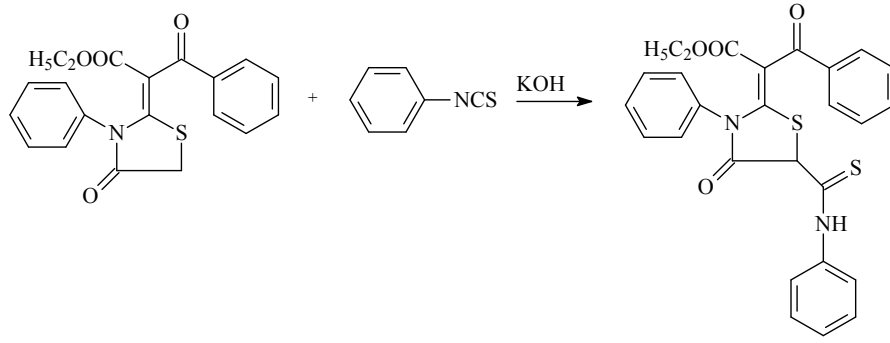


Bahgat ve diğerleri (119), bir seri N-(2-aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-sülfonamidi paraformaldehit varlığında N-metilpiperazin, dietilamin ve morfolinle reaksiyona sokarak N-(2-aril-5-alkil/aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-sülfonamid türevlerini elde etmişlerdir.

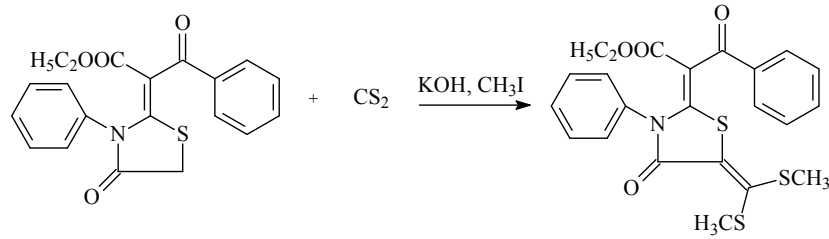


$R_1$  : 4-nitrofenil, 4-metilfenil, furan-2-il, 3,4,5-trimetoksifenil  
 $R_2$  : Dietilamin, morfolin, 4-metilpiperazin

Rateb ve Abdelhamid (115), etil 3-okso-2-[4-okso-3-fenil(1,3-tiyazolidin-2-iliden)]-3-fenilpropanoatı potasyum hidroksit varlığında fenil izotiyosiyanat ile muamele ederek etil 3-okso-2-[4-okso-3-fenil-5-[(fenilamino)tiyoksometil] (1,3-tiyazolidin-2-iliden)]-3-fenilpropanoatı elde etmişlerdir.

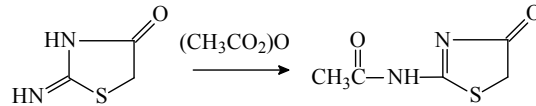


Araştırmacılar aynı bileşiği potasyum hidroksit varlığında karbon disülfür ve metil iyodür ile reaksiyona soktuklarında ise etil 2-(5-(bis(metilthio)metilen)-4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden)-3-okso-3-fenilpropanoatı elde ettiklerini bildirmişlerdir.

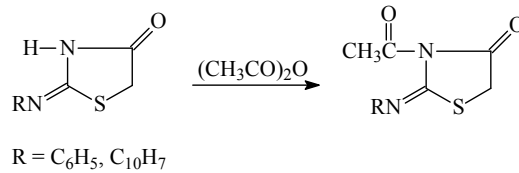


### 2.1.3.2. Açılasyon Reaksiyonları

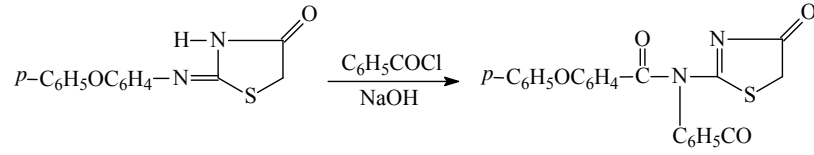
2-İmino-4-tiyazolidinonun asetik anhidritle (120) reaksiyona girerek iki numaralı karbon atomunda amit grubu taşıyan türevi oluşturduğu bildirilmiştir.



Ayrıca asetik anhidrit, 2-fenilimino-4-tiyazolidinon (121) veya 2-naftilimino-4-tiyazolidinonla (122) reaksiyona girerek kolaylıkla hidroliz olabilen 3-asetil türevini oluşturur.



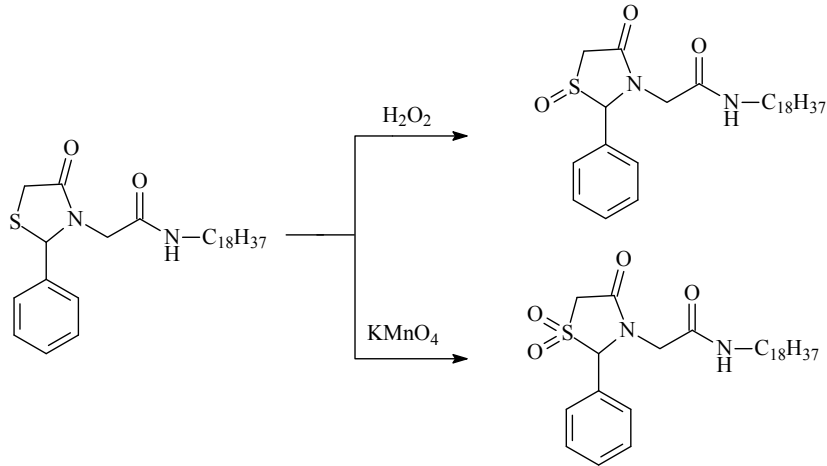
2-(*p*-Fenoksifenilimino)-4-tiyazolidinonun sodyum tuzunun benzoillenmesi ile 2-(*p*-fenoksifenilbenzoilamino)-2-tiyazolin-4-on elde edilir (123).



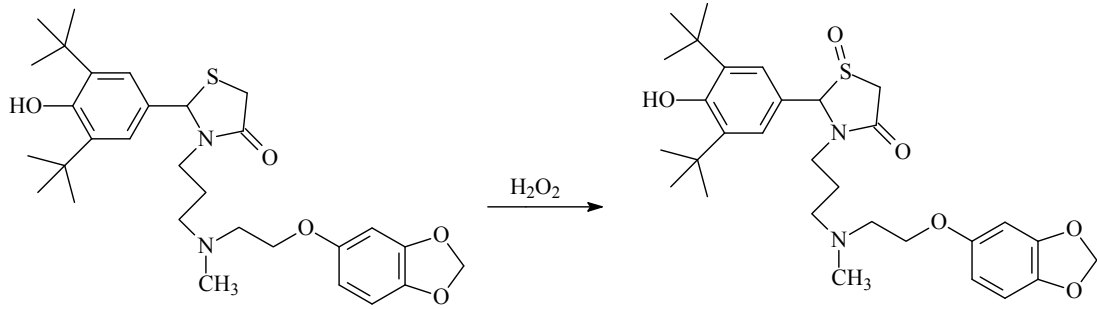
### 2.1.3.3. Oksidasyon Reaksiyonları

Oksidasyon ajanlarının 4-tiyazolidinon yapısına etkisi sadece tiyazolidinon halkası üzerindeki gruplara değil aynı zaman da oksidasyon ajanına ve reaksiyon koşullarına bağlıdır.

Gududuru ve diğerleri (37), yaptıkları çalışmada N-oktadesil-2-(2-fenil-4-okstiyazolidin-3-il)asetamidin asetik asit varlığında hidrojen peroksit ve potasyum permanganat ile oksidasyonu sonucunda sırasıyla 2-feniltiyazolidin-4-on-1-oksit ve 2-feniltiyazolidin-4-on-1,1-dioksit yapısındaki bileşiklerin elde edildiğini bildirmişlerdir.



Kato ve diğerleri (124), yaptıkları çalışmada 2-[3,5-di-(*ter*-butil)-4-hidroksifenil]-3-[3-[N-metil-N-[2-[3,4-(metilendioksi)fenoksi]etil]amino]propil]-1,3-tiyazolidin-4-onu asetik asit varlığında hidrojen peroksit ile okside ederek 2-[3,5-di-(*ter*-butil)-4-hidroksifenil]-3-[3-[N-metil-N-[2-[3,4-(metilendioksi)fenoksi]etilamino]propil]-1,3-tiyazolidin-4-on-1-oksit yapısındaki bileşiği elde etmişlerdir.

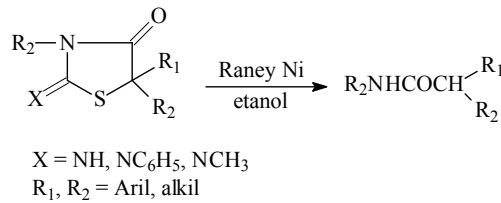


#### 2.1.3.4. Redüksiyon Reaksiyonları

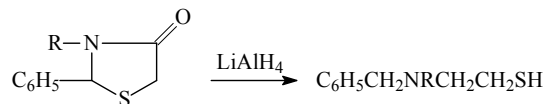
4-Tiyazolidinonların redüksiyon reaksiyonlarında Raney nikeli, lityum alüminyum hidrür, çinko/hidroklorik asit ve boran kullanılmıştır (37, 125) .

Raney nikeli 4-tiyazolidinonların desülfürizasyonunda kullanılmıştır. Ürün Raney nikelinin reaksiyona girdiği koşullara bağlıdır. 2-Süstitüe 4-tiyazolidinonlar alkol içinde amitlere çevrilirken sulu alkali çözeltilerde  $\alpha$ -merkpto aside hidroliz gerçekleşir (47).

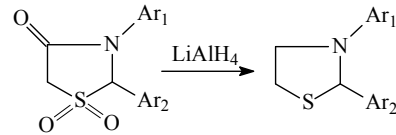
2-İmino-4-tiyazolidinon, 2-süstitüimino-4-tiyazolidinon (125, 126) ve 5-süstitü-2-imino-4-tiyazolidinon türevlerinin (127) etanol içinde Raney nikeli ile ısıtılmasıyla 4-tiyazolidinon halkasının iki numaralı konumundaki karbon atomu ve kükürt atomu uzaklaştırılarak amit türevi elde edilir.



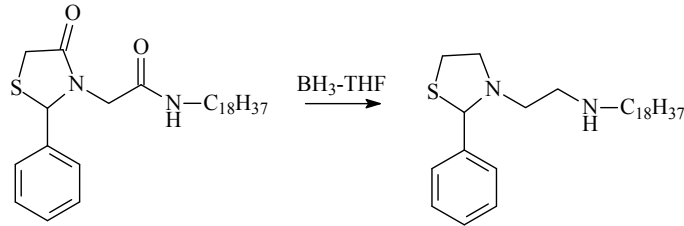
3-Alkil-2-fenil-4-tiyazolidinonların redüksiyonunda lityum alüminyum hidrür kullanılmıştır (125). Reaksiyonda karbonil grubu bir metilene redüklenmiş ve heterosiklik yapı kükürt atomu ve iki numaralı karbon atomu arasından kırılarak  $\beta$ -merkptoetilamin türevi elde edilmiştir.



Gomes ve Joullie (128), 4-tiyazolidinon 1,1-dioksitlerin lityum alüminyum hidrür ile redüksiyonu sonucu tiyazolidin türevlerini elde etmişlerdir.

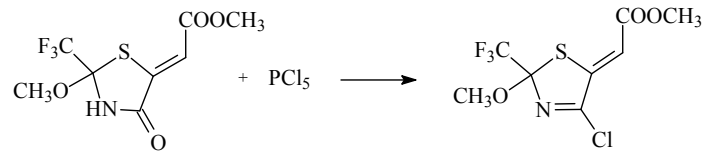


Gududuru ve diğeri (37) N-oktadesil-2-(2-fenil-4-oksotiyazolidin-3-il)asetamit bileşimini boran-tetrahidrofuran karışımı ile muamele ederek 2-fenil-3-(N-oktadesilamino)etiltiyazolidin bileşimini elde etmişlerdir.

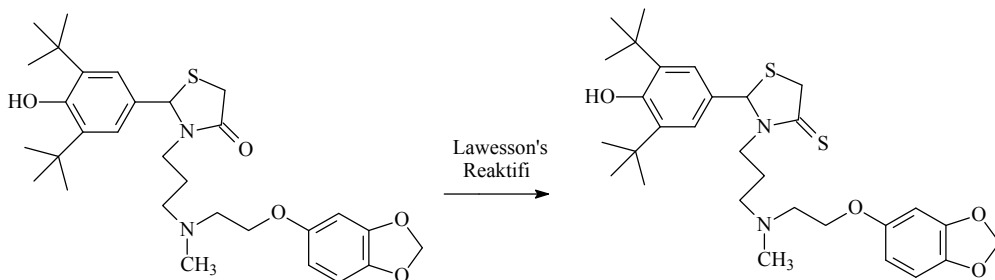


### 2.1.3.5. Diğer Reaksiyonlar

Rudnichenko ve diğeri (99), yaptıkları çalışmada metil 2-(2-metoksi-2-triflorometil-4-oksotiyazolidin-5-iliden)asetat bileşimini fosfor pentaklorür ile muamele ederek metil (2-metoksi-2-triflorometil-4-klorotiyazolin-5-il)asetat bileşimini elde etmişlerdir.



Kato ve diğeri (124), 2-(3,5-di-(*ter*-butil)-4-hidroksifenil)-3-[3-[N-metil-N-[2-[3,4-(metilendioksi)fenoksi]etil]amino]propil]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşimini asetik asit varlığında Lawesson's reaktifi ile muamele ederek 2-(3,5-di-(*ter*-butil)-4-hidroksifenil)-3-[3-[N-metil-N-[2-[3,4-(metilendioksi)fenoksi]etil]amino]propil]-1,3-tiyazolidin-4-tiyon yapısına dönüştürmüşlerdir.



## 2.1.4 Spektral Özellikler

### IR Spektrumları

5-Süstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde halkadaki laktam grubuna ait C=O gerilim ( $1750-1650\text{ cm}^{-1}$ ) ve N-H gerilim ( $3400-3100\text{ cm}^{-1}$ ) pikleri görülmektedir (33, 56, 63, 74).

Aquino ve diğerleri (129), 2-[(süstitüefenilmetilen)hidrazono]-4-okso-3-fenil-5-tiyazolidin asetik asit türevi bileşiklerin IR spektrumlarını incelemiş ve  $1731-1707\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=O gerilim titreşimlerine ait karakteristik absorpsiyon bantları görüldüğünü bildirmişlerdir.

Agarwal ve diğerleri (31), 5-[(2'-süstitüefenil-4'-oksotiyazolidin-3'-il)amino]-2-okso/tyobarbitürik asit türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada bileşiklerin IR spektrumlarında,  $1777-1755\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=O gerilim titreşim,  $685-670\text{ cm}^{-1}$  aralığında ise C-S-C gerilim titreşimlerine ait absorpsiyon piklerini gördüklerini bildirmişlerdir.

Vicini ve diğerleri (63), 5-aril-2-(benzo[d]thiazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on türevi bileşiğin IR spektrumlarını incelemiş ve tiyazolidinon halkasının 3 numaralı konumunda bulunan N-H grubuna ait gerilim titreşimlerinin  $3230-3070\text{ cm}^{-1}$  aralığında bant verdiğini bildirmişlerdir.

Bhandari ve diğerleri (38), bir seri 5-nonsüstitüe/süstitüebenziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğinin IR spektrumlarında, yapıdaki C=N grubuna ait gerilim titreşimlerinin absorpsiyon piklerini  $1641-1551\text{ cm}^{-1}$  aralığında gördüklerini ortaya koymuşlardır.

### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları

2-Aril-3-süstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumundaki protona ait pikin 6.0 ppm civarında singlet olarak görüldüğü bildirilmiştir (81,83).

Bir seri 2-süstitüe-3-[[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]amino]-4-tiyazolidinon türevinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının incelendiği çalışmada, tiyazolidinon halkasının 5 numaralı konumunda yer alan metilen protonlarına ait

piklerin 3.80 ve 3.90 ppm civarında çift dublet olarak gözleendiği ve geminal etkileşme sabitinin  $J = 15.9$  Hz olduğu bildirilmiştir (41).

Patel ve diğeri (80), bir seri 4-[4-dimetilamino-6-[4-(4-oxo-2-ariltiyazolidin-3-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-iloksi]-1-metil-1*H*-kinolin-2-on türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarını incelemiş, tiyazolidinon halkasının 5 numaralı konumunda yer alan protonlara ait piklerin 3.60 ve 3.70 ppm civarında dublet olarak görüldüğünü, geminal etkileşme sabitinin de  $J = 12.1$  Hz olduğunu saptamışlardır.

Rawal ve diğeri (68), bir seri 3-(furan-2-il)metil-2-sübstitüefenil-1,3-tiyazolidin-4-on türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarını incelemiş, tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumuna bağlı olan fenil halkasının üzerindeki sübstitüentlere bağlı olarak 2 numaralı konumdaki protona ait pikin 6.0 ppm civarında singlet olarak görüldüğünü bildirmişlerdir.

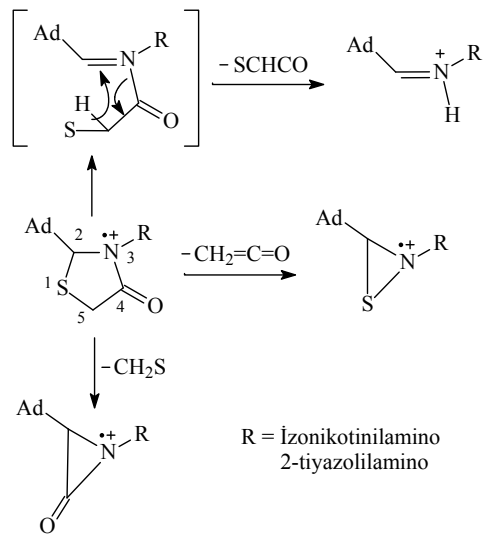
Mulwad ve diğeri (106), bazı 2-imino-3-(2-okso-2*H*-benzopiran-6-il)tiyazolidin-4-on türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında tiyazolidinon halkasının 5 numaralı konumundaki protonlara ait piklerin 4.2 ppm civarında singlet olarak görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca bileşiklerin 5-ariliden türevleri sentezlenmiş ve  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelenmiştir. Bu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, tiyazolidinon halkasının 5 numaralı konumundaki benziliden yapısına ait CH protonunun 8.0 ppm civarında singlet olarak görüldüğü tespit edilmiştir.

Datta ve diğeri (29), bir seri 3-aril-2-(2'-klorokinolin-3'il)-tiyazolidin-4-on ve 5-metil-3-aril-2-(2'-klorokinolin-3'il)-tiyazolidin-4-on yapısında bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarını incelemiş ve tiyazolidinon halkasının 5 numaralı konumunda bulunan protonların nonsübstitüe türevlerde 4.2 ppm'de, metil sübstitüe türevlerde ise 4.1 ppm'de görüldüğünü bildirmişlerdir.

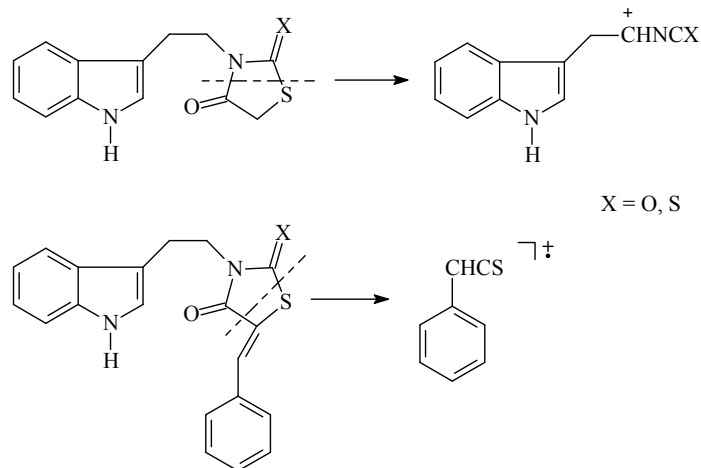
Subramanian ve diğeri (72), bir seri 2-aril-5-benziliden-3-(benzotiyazol-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumundaki protona ait pikin 6.0 ppm civarında singlet olarak görüldüğünü ortaya koymuşlardır.

### Kütle Spektrumları

3-Süstitüe-2-adamantil-4-tiyazolidinon türevlerinin kütle spektrumlarında molekülden 2 ve/veya 3 numaralı konumlardaki süstitüentlerin ayrılmalarıyla oluşan parçalanma ürünlerinin yanında tiyazolidinon halkasından CH<sub>2</sub>S (1-2 ve 4-5 bağlarından kırılma) ve CH<sub>2</sub>CO (1-5 ve 3-4 bağlarından kırılma) gruplarının ayrılmasına ait pikler de görülmüştür. Ayrıca 1-2 ve 3-4 bağlarının kırılması ve proton göçü ile SCHCO parçalanmasına ait pikler de gözlenmiştir (130).

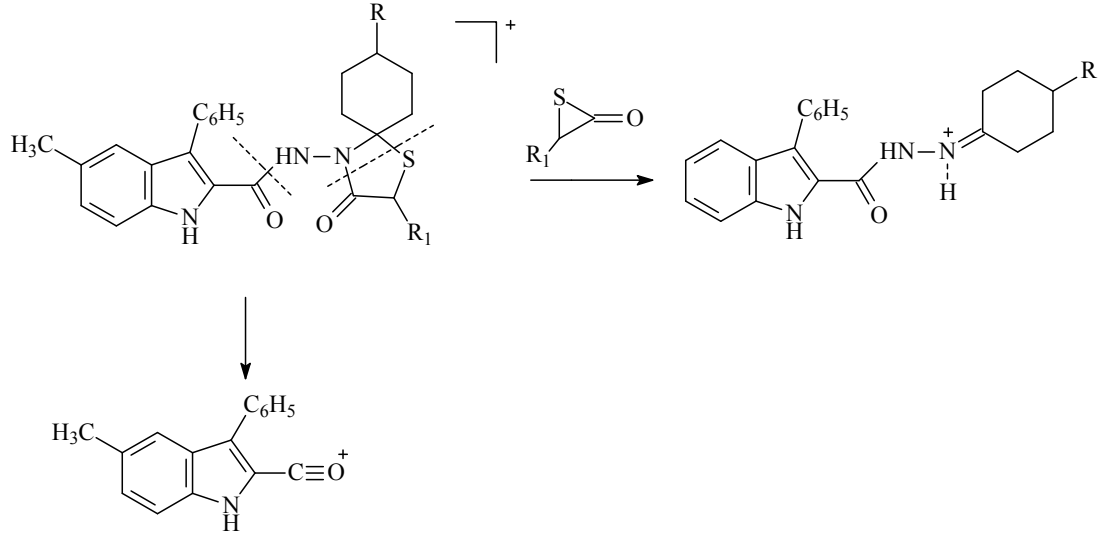


3-(2-(1*H*-İndol-3-il)etil)tiyazolidin-4-on ve 5-benziliden-3-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)tiyazolidin-4-on türevlerinin elektron iyonizasyon tekniği ile alınan kütle spektrumlarında parçalanmanın tiyazolidinon halkasının 1-2 ve 3-4 bağlarında olduğu gösterilmiştir. 5-Benziliden türevleri için ayrıca 1-2 ve 4-5 bağlarında da kırılmalar gözlenmiştir (131).





Güzel ve diğerleri (132), N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]-deka-4-il)-3-fenil-1H-indol-2-karboksamit bileşiğinin APCI tekniği ile alınan kütle spektrumlarında parçalanmanın tiyazolidinon halkasının 1-2 ve 3-4 bağlarından gerçekleştiğini bildirmiştir.

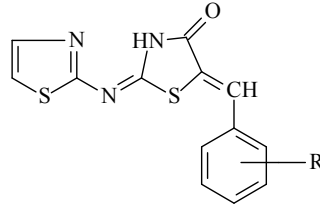


### 2.1.5. Biyolojik Özellikleri

4-Tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin birçok farklı biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu bileşiklerin, antibakteriyel, antimikobakteriyel, antifungal, antiviral, antikonvülsan, antihistaminik, antiinflamatuvar, antioksidan, antihiperlipidemik, antidiyabetik, antikanser, antihipertansif ve folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptör agonisti aktiviteleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır.

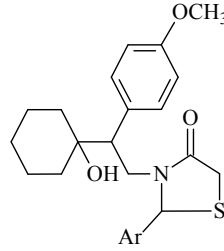
#### Antibakteriyel Etkileri

Vicini ve diğerleri (105), bazı 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecium*'a karşı aktivitelerini incelemiş, 2-tiyazolilimino-5-(2-süstitübenziliden)-4-tiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklerde *B. subtilis*'e karşı MİK değeri 0.3-6 µg/mL, *S. aureus*'a karşı MİK değeri ise 1.5-25 µg/mL olarak ölçülmüştür.



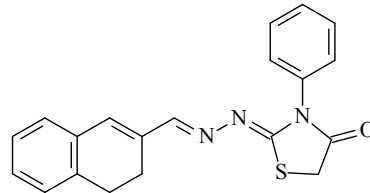
R= Cl, NO<sub>2</sub>

Kavitha ve diğeri (133), 2-aril-3-[2-(1-hidroksisikloheksil)-2-(4-metoksifenil)etil]tiyazolidin-4-on türevlerinin *B. subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* ve *Xanthomonas oryzae* bakterilerine karşı antibakteriyel etkisini inceledikleri çalışmalarında, bileşiklerin bakterilere karşı MİK değerlerinin 6-30 µg/mL arasında olduğunu ve 2 numaralı konumdaki aromatik halkanın 4 numaralı konumuna metil ya da hidroksil gibi elektron salan bir grup bağlandığında bu aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.



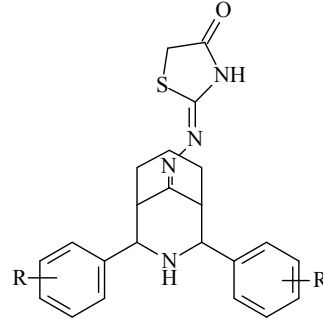
Ar = furan, imidazol, süstitüefenil

Bondock ve diğeri (134), bazı 2-[[[(1,2-dihidronaftalen-3-il)-metilen]hidrazono]-3-feniltiyazol türevi bileşikler üzerinde yaptıkları çalışmada bileşiklerin *B. subtilis* ve *B. megaterium*'a karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemiş ve tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiğin *B. subtilis* ve *B. megaterium* inhibisyon zonlarını sırasıyla 89 ve 82 mm olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

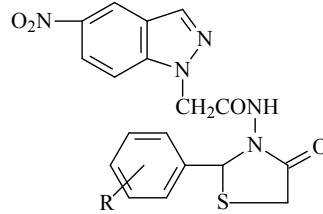


Bazı 2-[(2,4-difenil/süstitüefenil-3-azabisiklo[3.3.1]nonan-9-iliden)hidrazono]-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bileşiklerin *Salmonella typhi* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkileri incelenmiş ve fenil

halkalarının 4 numaralı konumlarında flor süstitüenti bulunan türevin *S. typhi*'ye karşı MİK değerini 12.5, *S. aureus*'a karşı MİK değerini ise 6.25 olarak tespit etmişlerdir (135).

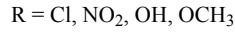
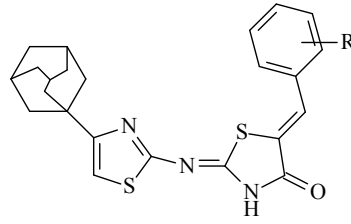


Upadhyay ve diğerleri (136), N-[(2-süstitüefenil-1,3-tiyazolidin-4-on)-asetamidil]-5-nitroindazol türevi bir seri bileşiğin *E. coli*, *B. subtilis* ve *S. Typhi*' ye karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemiş ve bileşiklerden, fenil halkasının 2 numaralı konumunda nitro grubu bulunan türevin 50 µg/mL konsantrasyondaki MİK değerlerinin *E. coli*'ye karşı 23.5 mm *B. subtilis*'e karşı 20 mm *S. typhi*'ye karşı ise 21.2 mm olduğunu bildirmişlerdir.

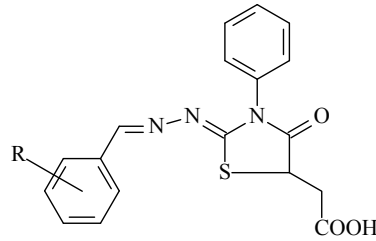


R= Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>

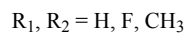
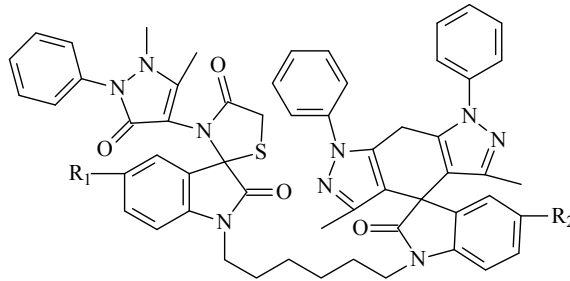
Omar ve diğerleri (137), bazı (2Z,5Z)-2- {[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiyazol-2-il]imino}-5-(süstitüebenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin *Bacillus cereus* ve *S. aureus* gibi Gram(+) ve *E. Coli* ve *Pseudomonas aureginosa* gibi Gram (-) bakterilere karşı etkilerini incelemiş ve bileşiklerin MİK değerlerinin tüm bakterilerde 1.08-2.39 µg/mL aralığında tespit edildiğini bildirmişlerdir.



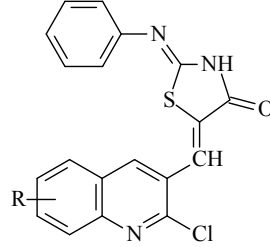
Bir seri 2-[(süstitüefenilmetilen)hidrazono]-4-okso-3-fenil-5-tiyazolidin asetik asit türevi üzerinde yapılan bir çalışmada, bazı türevlerin *Micrococcus luteus*'a karşı MİK değerlerinin 35-40 µg/mL aralığında olması sonucunda MİK değeri 50 µg/mL olan kloramfenikoldan daha güçlü antibakteriyel etki gösterdiklerini tespit ettikleri bildirilmiştir (129).



Sakhuja ve diğerleri (138), spiro[indol-pirazolinil-tiyazolidinon] ve spiro[indol-pirazolinil-tiyazolidin]spiro[dipirazolopiran-indol] yapısı taşıyan bileşiklerin sentezini yaparak *S. aureus*, *B. subtilis*, *Staphylococcus epidermis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel etkilerini incelemiş ve bileşiklerin dikkate değer antibakteriyel etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

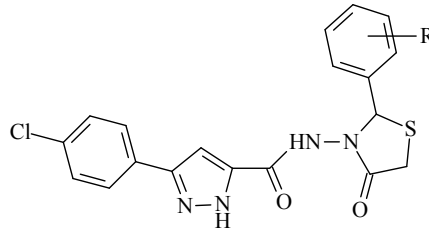


Desai ve diğeri (108) yaptıkları çalışmada 4-tiyazolidinon, kinolin ve barbiton halkalarından oluşan hibrid bileşiklerin sentezini yaparak bazı Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı aktivitelerini incelemiş ve bileşiklerin oldukça yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



R= H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Br, Cl

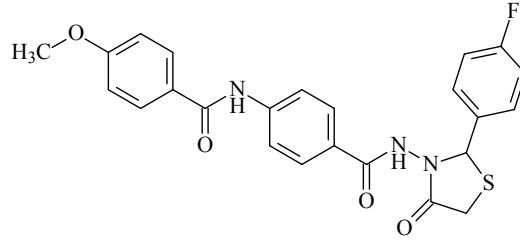
Pathak ve diğeri (77), 3-(4-klorofenil)-N-(4-okso-2-sübstitüefenil)tiyazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-karboksamit türevleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, fenil halkasının 2 numaralı konumunda hidroksil grubu taşıyan türevin MİK değerlerinin *S. aureus*'a karşı 0.06 µg/mL ve *E. coli*'ye karşı 0.028 µg/mL olduğunu saptamışlardır.



R = OH, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl

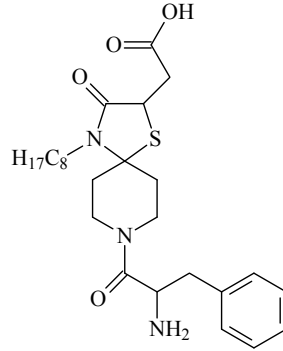
### Antimikobakteriyel Etki

Küçüküz el ve diğeri (41), 2-sübstitüe-3-[[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]amino]-4-tiyazolidinon ve 2-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoilhidrazono]-3-alkil-4-tiyazolidinon yapısı taşıyan bileşikler üzerinde yaptıkları çalışmada bileşiklerin *M. tuberculosis*'e karşı aktivitelerini incelemiş ve 2-(4-florofenil)-3-[[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]amino]-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiğin 6.25 µg/mL konsantrasyonda % 98 oranında inhibisyon sağlayarak referans bileşik olan rifampisinle eşit düzeyde antimikobakteriyel etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

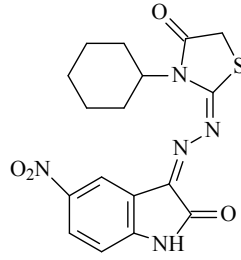


Babaoğlu ve diğerleri (42), bazı 2,3,5-trisüstitüetiyazolidin-4-on türevi bileşikler üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini dTDP-ramnoz sentezi üzerindeki inhibitör etkilerini inceleyerek değerlendirmiş ve bazı türevlerin *M. tuberculosis*'in gelişimini inhibe edici etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

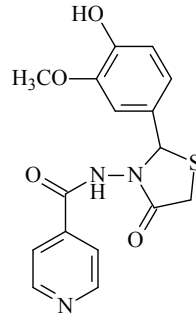
Srivastava ve diğerleri (43), bir seri spirotiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada (4-dodesil-3-okso-8-fenilalanil-1-tiya-4,8-diazaspiro[4.5]des-2-il)asetik asidin *M. tuberculosis*'e karşı 12.5 µg/mL konsantrasyonda % 94 oranında inhibisyon sağladığını bildirmişlerdir.



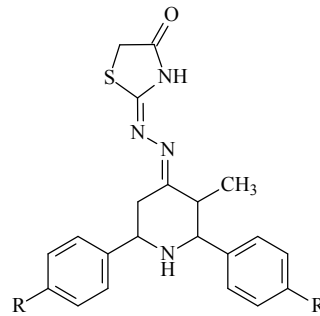
Karalı ve diğerleri (44), 5-nitro-1H-indol-2,3-dion-3-[(4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)hidrazon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada tiyazolidinon halkasının 3 numaralı konumunda sikloheksil ve 5 numaralı konumunda metil süstitüenti bulunan türevin *M. tuberculosis* bakterisinin büyümesini % 28 oranında inhibe ederek serinin en aktif üyesi olduğunu ortaya koymuşlardır.



Jaju ve diğerleri (28), N-(4-okso-2-sübstitüearil/heteroariltiyazolidin-3-il)izonikotinamid türevlerinin antimikobakteriyel etkisini incelemiş ve N-(4-okso-2-(3-metoksi-4-hidroksifenil)tiyazolidin-3-il)izonikotinamid yapısındaki bileşiğin 0.31 µg/mL konsantrasyonda *M. tuberculosis*'i inhibe ettiğini bildirmişlerdir.



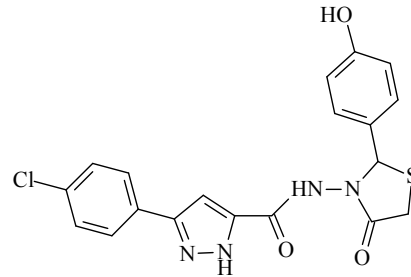
Aridoss ve diğerleri (45), bazı hidrazonotiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, 2-[3-metil-2,6-bis(4-kloro/4-bromofenil)piperidin-4-hidrazono]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin 16 µg/mL MİK değerine sahip olduğunu ve referans bileşik olan rifampisin MİK değeri olan 32 µg/mL'den daha düşük MİK değerine sahip olduklarını göstermişlerdir.



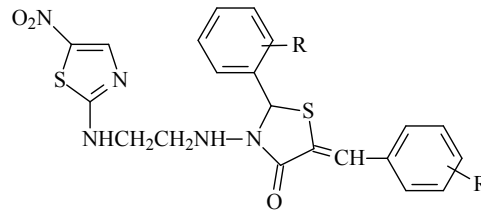
R = Br, Cl

Pathak ve diğerleri (77), 3-(4-klorofenil)-N-(4-okso-2-sübstitüearil/heteroariltiyazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-karboksamid türevlerinin *M. tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel aktivitelerini incelemiş, 3-(4-klorofenil)-N-(4-okso-2-(4-

hidroksifenil)-tiyazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-karboksamit bileşiğinin 0.39 µg/mL MİK değerine sahip olduğunu ve serinin en aktif üyesi olduğunu bildirmişlerdir.



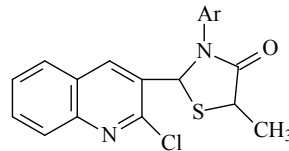
Samadhiya ve diğerleri (46), bir seri N-2-[-(2-(süstitüefenil)-4-okso-5-(süstitüebenziliden)-1,3-tiyazolidin)-imino]-etil-2-amino-5-nitrotiyazol türevinin antimikobakteriyel etkisini incelemiş ve fenil halkalarının 2 numaralı konumlarında klor süstitüenti bulunan bileşiğin 25 ppm konsantrasyonda % 62 antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



R = H, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>

### Antifungal Etkileri

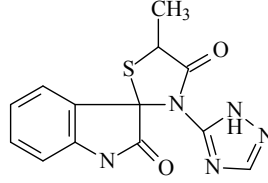
Bazı 3-aril/heteroaril-2-(2'-klorokinolin-3-il)-5-metil-4-tiyazolidinon türevleri üzerinde yapılan çalışmada, bileşiklerin *Aspergillus niger*'e karşı antifungal etkileri incelenmiş ve tüm bileşiklerde dikkate değer antifungal aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir. (29)



Dandia ve diğerleri (139), bazı benzimidazolil/triazolilspiro[indol-tiyazolidinon] türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum* ve *Colletotrichum capsici*'ye karşı antifungal

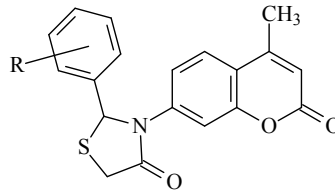


aktivitelerini incelemiş ve 3 numaralı konumda triazol halkası taşıyan türevlerde oldukça yüksek aktivite gözlemişlerdir.



Bazı 2,5-disübstitüetiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yapılan çalışmada, (2Z,5Z)-2- {[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiyazol-2-il ]imino}-5-(sübstitüebenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin *Penicillium funiculosum*, *Trichoderma viride*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus versicolor* ve *A. niger*'e karşı antifungal aktiviteleri araştırılmış ve fenil halkasının 4 numaralı konumunda hidroksi, 3 ve 5 numaralı konumlarında ise metoksi grubu taşıyan türevin serinin en aktif üyesi olduğu ortaya konmuştur (137).

Ronad ve diğerleri (140), 7-(2-sübstitüefenil-4-oksotiyazolidinil)-4-metilbenzopiran-2-on türevi bileşiklerin *Penicillium roquefortii* ve *A. niger*'e karşı antifungal aktivitelerini incelemiş ve fenil halkasının 4 numaralı konumunda flor veya metoksi sübstitüenti bulunan türevlerin oldukça yüksek aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

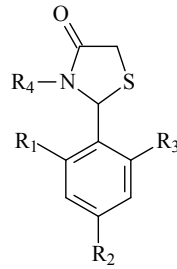


R= H, OH, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, F

### Antiviral Etkileri

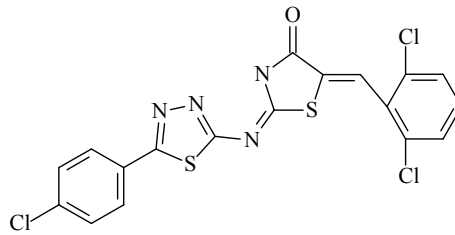
Rawal ve diğerleri (141), bazı 2,3-diariltiyazolidin-4-on türevlerinin antiviral etkilerini inceledikleri çalışmalarında, bileşiklerin Hepatit C virüs (HCV) RNA genomunun replikasyonu için çok önemli olan NS5B polimeraz enzimi üzerindeki inhibitör etkisini incelemişlerdir. Tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumunda 4-florofenil ve 3 numaralı konumunda piridin-2-il bulunan türev ile tiyazolidinon

halkasının 2 numaralı konumunda furan-2-ilmetil ve 3 numaralı konumunda 2,6-diklorofenil bulunan türevlerin en aktif bileşikler olduklarını göstermişlerdir.

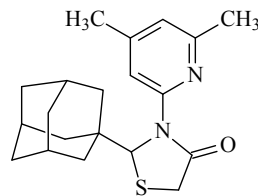


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, F, Cl, Br  
R<sub>4</sub> = Piridin-2-il, furan-2-ilmetil

Küçüküz el ve diğerleri (142), bir seri 2-heteroarilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin NS5B polimeraz enzimi üzerindeki inhibitör etkisini incelemişler ve en aktif bileşiğin 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(2,6-diklorobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on olduğunu bildirmişlerdir.

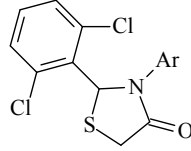


Balzarini ve diğerleri (30), bazı 2-adamantiltiyazolidin-4-on türevlerinin anti-HIV etkileri üzerinde yaptıkları çalışmada en yüksek aktiviteyi (R)-(+)-2-adamantan-1-il-3-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiğin gösterdiğini bildirmişlerdir.



Yapılan birçok çalışmada, çeşitli 2-sübstitüefenil-3-aril/heteroariltiyazolidin-4-on türevlerinin anti-HIV etkileri araştırılmış ve yapı-aktivite ilişkileri ortaya konmuştur(67, 68, 84,143). Araştırmalar sonucunda tiyazolidinon halkasının 2 ve 3 numaralı konumlarındaki sübstitüentlerin aktivite üzerinde oldukça etkili oldukları

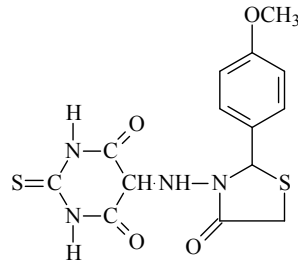
bildirilmiştir. 2 Numaralı konumda 2,6-dihalofenil, 3 numaralı konumda ise piridin-2-il (67), furan-2-ilmetil (68), tiyazol-2-il (84) ve 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-il (143) süstitüenti bulunan türevlerin oldukça yüksek anti-HIV etki gösterdikleri belirlenmiştir.



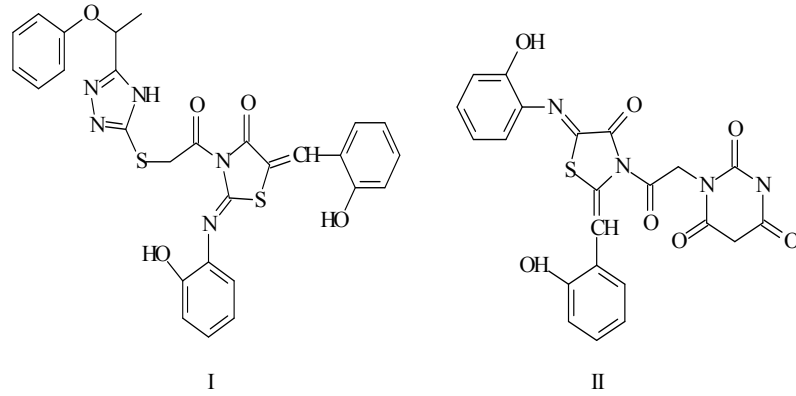
Ar = Piridin-2-il, furan-2-ilmetil, tiyazol-2-il, 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-il

### Antikonvülsan Etkileri

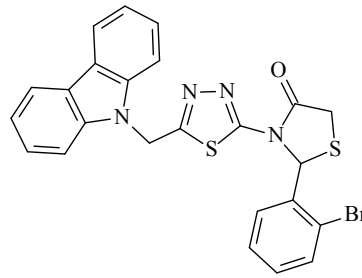
Agarwal ve diğerleri (31), 5-[(2'-aril-4'-oksotiyazolidin-3'-il)amino]-2-okso/tiyobarbitürik asit türevleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini incelemiş ve 5-[(2'-(4-metoksifenil)-4'-oksotiyazolidin-3'-il)amino]-2-tiyobarbitürik asidin, referans bileşikler olan fenitoin sodyum ve lamotrijinden daha yüksek antikonvülsan aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



Shiradkar ve diğerleri (109), bir seri tiyazolidinonbarbitürik asit ve tiyazolidinontriazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada 5-(2-hidroksibenziliden)-2-(2-hidroksifenilimino)-3-[2-[5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetil] tiyazolidin-4-on (I) ve 1-[2-[5-(2-hidroksibenziliden)-2-(2-hidroksifenilimino)-4-oksotiyazolidin-3-il]-2-oksoetil]-dihidropirimidin-2,4,5(3H)-trion (II) yapısındaki bileşiklerin yüksek antikonvülsan etkilerinin yanı sıra düşük nörotoksik yan etkileri nedeniyle oldukça dikkat çekici olduklarını ortaya koymuşlardır.

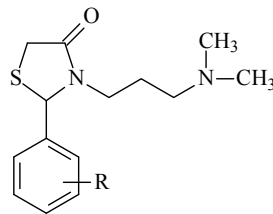


Kaur ve diğerleri (144), bazı tiyazolidinonilkarbazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini incelemiş ve 3-[5-[(9H-karbazol-9-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-(2-bromofenil)tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiğin serinin en aktif üyesi olduğunu bildirmişlerdir.



### Antihistaminik Etkileri

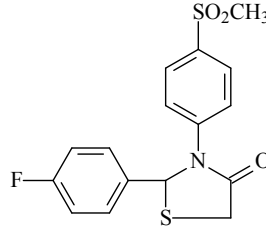
Diurno ve diğerleri (32), 2-(süstitüefenil)-3-[3-(N,N-dimetilamino) propil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda bileşiklerin antihistaminik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



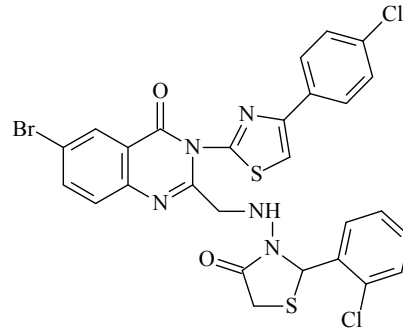
R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CHO, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>

### Antiinflamatuvar Etkileri

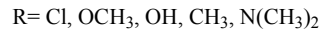
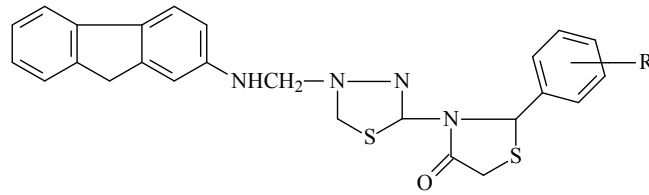
Vazzana ve diğeri (145), bazı 2,3-diaril-tiyazolidin-4-on türevlerinin antiinflamatuvar aktiviteleri üzerinde yaptıkları çalışmada, 2-(4-florofenil)-3-(4-(metilsülfonil)fenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin serinin en aktif üyesi olduğunu bildirmişlerdir.



Kumar ve diğeri (146) bazı 2-(4'-okso-2'-(süstitüefenil)-tiyazolidin-3'-il-aminometil)-3-[4''-(p-klorofenil)-tiyazol-2''-il]-6-bromokinazolin-4-on türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini incelemiş ve en yüksek antiinflamatuvar aktiviteyi tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumunda bulunan fenil halkasının 2 numaralı konumunda klor taşıyan bileşiğin gösterdiği bildirilmiştir.

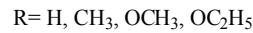
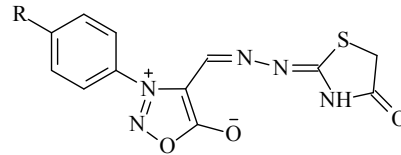


Bhati ve diğeri (33), bir seri 2-süstitüefenil-3-{5-[[1,3,4] tiyadiazino(6,5-b)indol-3-ilamino)metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada bileşiklerin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini incelemiş ve indometazinle kıyaslanabilecek bir etki gösterdiklerini ortaya koymuşlardır.



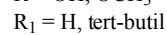
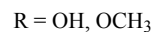
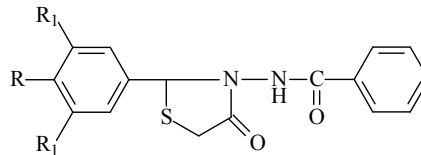
### Antioksidan Etkileri

Shih ve Ke (34), bazı sidnonilsüstitüetiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada bileşiklerin antioksidan etkilerini DPPH radikalini süpürücü özelliklerini göz önüne alarak incelemiş ve bazı türevlerin radikallerin %50-60'ını süpürdüklerini göstermiştir.

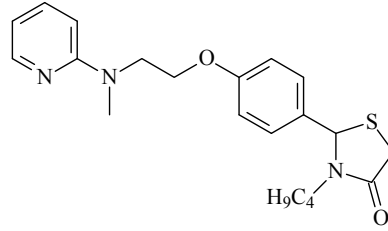


### Antihiperlipidemik Etkileri

Nampurath ve diğerleri (35), bir seri 3-nikotinamitsüstitüetiyazolidin-4-on türevi bileşiğin antihiperlipidemik etkilerini fareler üzerinde incelemiş ve tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumunda 4-metoksifenil ve 3,5-ditersiyerbutil-4-hidroksifenil gruplarını taşıyan türevlerle yapılan 20 günlük tedavi sonucunda, farelerin serum trigliserit seviyelerinde sırasıyla %39.7 ve %41.6'lık bir düşüş meydana geldiğini saptamışlardır.

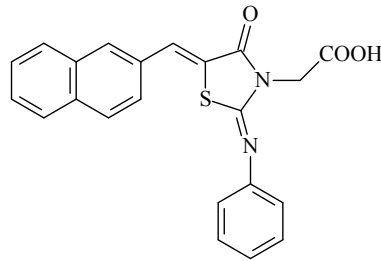


Raza ve diğeri (147), sentezini yaptıkları bir seri 3-sübstitüe-2-[4-[2-(N-metil-N-piridin-2-ilamino)etoksi]fenil]tiyazolidin-4-on türevi bileşiğin antihiperlipidemik etkilerini incelemiş ve 3 numaralı konumunda butil taşıyan bileşiğin 30 mg/kg dozda 15 günlük uygulama sonucunda serum trigliserit seviyesini %31.8 düşürdüğünü göstermişlerdir.

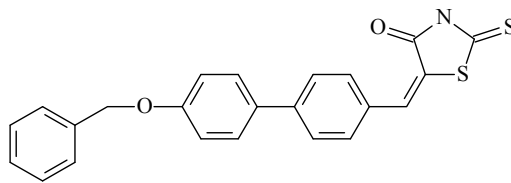


### Antidiyabetik Etkileri

Ottana ve diğeri (36), bazı (4-okso-2-fenilimino-5-arilidentiyazolidin-3-il)asetik asit türevlerinin aldoz redüktaz inhibitör etkilerini sorbinil ve epelrestatla karşılaştırmalı olarak incelemiş ve [5-(naftalen-2-ilmetiliden)-4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il]asetik asit yapısındaki bileşiğin oldukça düşük dozlarda antidiyabetik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

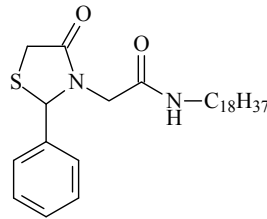


Liu ve diğeri (148), bir seri bifenilsübstitüetiyazolidin-4-on türevinin PTP1B enzimini inhibisyon yoluyla antidiyabetik etkilerini inceledikleri çalışmada, 5-[[4'-(benziloksi)bifenil-4-il]metilen]-2-tiyoksotiyazolidin-4-on türevinin kan glukoz seviyesini metforminden daha hızlı bir şekilde azalttığını bildirmişlerdir.

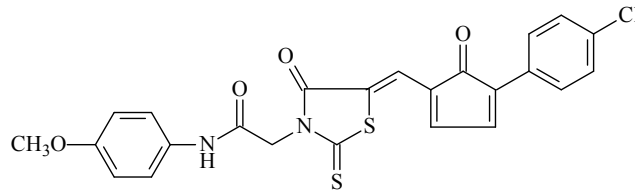


### Antikanser Etkileri

Gududuru ve diğeri (37), bazı 2-aril-4-okso-2,3-dihidro-1,2,4-tiyazolidin-3-ilamit türevlerinin prostat kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerini inceledikleri çalışmada N-oktadesil-2-(2-fenil-4-okso-2,3-dihidro-1,2,4-tiyazolidin-3-il)asetamidin referans bileşik olan 5-florourasile oldukça yakın bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

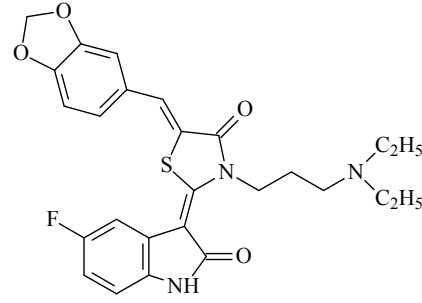


Chandrappa ve diğeri (107), bir seri N-sübstitüe-2-[5-[[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metilen]-4-okso-2-tiyoksotiyazolidin-3-il]asetamit türevinin iki farklı insan lösemi hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkilerini araştırdıkları çalışmada, 4-metoksibenzilsübstitüeasetamit yapısındaki bileşiğin en aktif türev olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada azot atomuna bağlı fenil halkasının para konumunda elektron sunan bir sübstitüentin varlığının aktiviteyi artırdığını bildirmişlerdir.



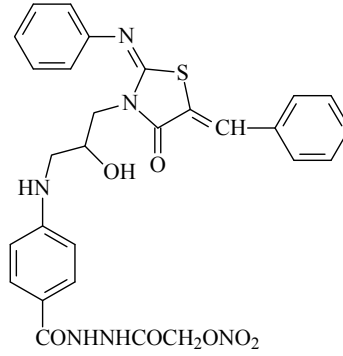
Wang ve diğeri (149), indolin-2-on ve tiyazolidin-4-on halkalarını içeren bir seri hibrit bileşiğin sentezini yaptıktan sonra bileşiklerin kolon, akciğer, meme ve karaciğer kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırmış ve (2Z/E,5Z)-3-[3-(3-dietilaminopropil)-5-[(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)metilen]-4-okso-2-tiyazolidin-3-iliden]-5-floroindolin-2-on yapısındaki bileşiğin bütün kanser hücre türlerine karşı referans bileşik olan sunitinibden daha yüksek sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.



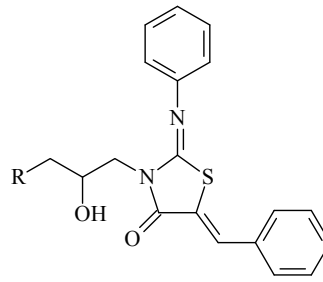


### Kardiyovasküler Etkileri

Bhandari ve diğerleri (38), bir seri 2-[2-[4-[3-[(5-sübstitüemetilen)-4-okso-2-(fenilimino)tiyazolidin-3-il]-2-hidroksipropilamino]benzoil]hidrazinil]-2-oksoetil nitrat türevi bileşiğin damar genişletici ve hipotansif etkilerini araştırdıkları çalışmada 5 numaralı konumda nonsübstitübenziliden grubu taşıyan bileşiğin serinin en aktif üyesi olduğunu ortaya koymuşlardır.



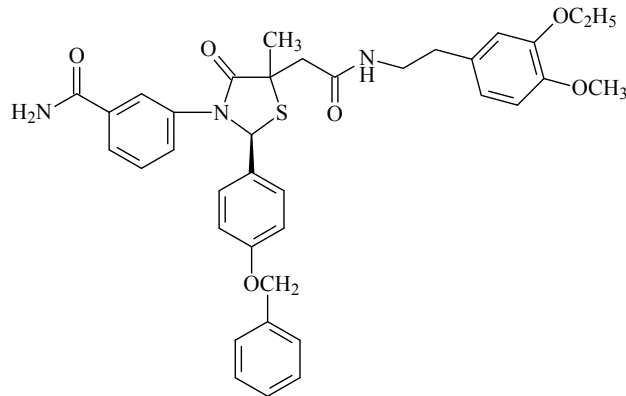
Bhalgat ve diğerleri (150), 5-benziliden-2-fenilimino-tiyazolidin-4-on türevlerinin antihipertansif ve antiaritmik etkilerini incelemiş, 5-benziliden-3-[2-hidroksi-3-(piperazin-1-il/dietilamino)propil]-2-feniliminotiyazolidin-4-on yapısına sahip bileşiklerin referans bileşik olan propranolol ile kıyaslanabilecek düzeyde antihipertansif etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin antiaritmik etkilerinin  $Ca^{+2}$  kanallarını inhibe etmek suretiyle gösterdikleri ortaya konmuştur.



R = (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N, piperazin

### FSH Agonist Etkileri

Wrobel ve diğerleri (39), FSH reseptör agonisti etki göstermesini bekledikleri çeşitli 2-benziloksifenil-3,5-disübstitüetiyazolidin-4-on türevlerinin sentezini yaparak aktivitelerini incelemiş ve 3-[(2S\*,5R\*)-2-(4-benziloksifenil)-5-[2-[[2-(3-etoksi-4-metoksifenil)etil]amino]-2-oksoetil]-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid yapısındaki bileşiğin FSH'a oldukça benzer aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



### 2.1.6 Antitüberküler İlaçlar

Tüberküloz, *M. tuberculosis*'in sebep olduğu, dünya popülasyonunun yaklaşık üçte birinin etkilendiği, latent enfeksiyona sebep olan önemli bir hastalıktır (5). WHO'nun 2012 raporuna göre, her yıl yaklaşık 9 milyon yeni vaka görüldüğü ve 1.4 milyon'a yakın *M. tuberculosis* kaynaklı ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (1).

Enfeksiyon damlacık yoluyla meydana gelmektedir ve *M. tuberculosis* basilini içeren birkaç damlanın solunması halinde akciğer enfeksiyonu meydana gelebilmektedir. Enfeksiyon sonrası patojenite iki fazda meydana gelir. Birinci faz konakta uzun yıllar boyunca asemptomatik olarak kalabilen durağan dönemdir. Bağışıklık sisteminin zayıf olduğu zamanlarda ikinci faz aktive olur (6) . Bu fazda

bakteri çoğalmaya başlar ve öksürük, göğüs ağrısı, bitkinlik ve açıklanamayan kilo kaybı gibi semptomlar görülür. Hastalık tedavi edilmediği takdirde ölüme sonuçlanır. HIV enfeksiyonlu hasta ölümlerinin %50'sinden fazlası *M. tuberculosis* ve HIV patojenlerinin bir arada olmasından kaynaklanır. Bu iki patojen birbirinin çoğalmasını ve reaktivasyonunu tetikleyerek bağışıklık sisteminin çökmesini hızlandırır (7).

### **Antitüberküler İlaç Hedefleri**

Tüberküloz tedavisinde kullanılan birincil ve ikincil ilaçlar, DNA ve RNA sentezi, hücre duvarı sentezi ve enerji metabolizması yolları gibi az sayıda önemli metabolik işlemi hedef almaktadır. Bu nedenle mutasyonun çok fazla etki etmediği yeni hedeflere yönelik ilaç gruplarına acilen ihtiyaç duyulmaktadır (2).

Tüberküloz bakterisinin tam genom dizisinin keşfi, birçok önemli ilaç hedefinin belirlenmesine yardımcı olmuştur (151). Yeni antitüberküler ilaçların geliştirilmesi için bu genomik bilgiler tanımlanmış ve yeni hedefler belirlenmiştir.

### **Hücre Duvarı Biyosentezi İle İlişkili Hedefler**

Bakterilerdeki biyosentetik enzimlerin memelilerdekinden farklı olmaları nedeniyle hücre duvarı biyosentezi iyi bir moleküler hedefdir (152). *M. tuberculosis*'in yaşayabilmesi için hücre duvarı çok önemlidir. Hücre duvarı biyosentezi birçok önemli aşamadan oluşur ve insanda olmayan birçok farklı enzimi içerdiği için iyi bir hedef olabilir (153,154). Son zamanlarda ilaç hedefi olarak 2C-metil-D-eritrol 4-fosfat (MEP) yolağı keşfedilmiştir (155). Bu yolağın son ürünü, birçok hücre duvarı bileşeninin sentezi için gerekli olan izoprenoidlerdir (156).

Peptidoglikan biyosentezi bir diğer önemli ilaç hedefidir. Örneğin alanin rasemaz ve D-ala-D-ala-ligaz, bakteriyel peptidoglikan biyosentezinin birinci ve ikinci aşamalarını katalizler. Bu aşamalar önemli polimerlerin oluşumu için gerekli olmaları nedeniyle iyi bir ilaç hedefidir. Alanin rasemaz ve D-ala-D-ala-ligaz ikincil antitüberküler ilaçlardan olan sikloserin tarafından inhibe edilir (157). Bir başka ilaç hedefi ise, piridoksal 5-fosfat içeren enzim Alr'dir. Alr, L-alaninin, peptidoglikan biyosentezi için ana komponent olan D-alanine rasemizasyonunu katalizler (158).

### **Mikolik Asit İle İlişkili Hedefler**

Mikolik asit mikobakteriyel hücre duvarının temel yapısal bileşenidir. Yağ asidi biyosentezinin ilk aşamasında antibakteriyel ilaçlar için iyi bir hedef olan mikolik asidin prekürsörleri oluşur (159). İzoniazit ve etionamid bu basamakta etkisini gösterir (160). *M. tuberculosis* FAS-I ve FAS-II olmak üzere iki tip yağ asidi sentaz enzimi içerir. FAS-I, C16-C26 yağ asitlerinin sentezinden sorumludur. FAS-II bu yağ asitlerini C56' ya kadar uzatıp büyüme için esas olan mikolik asidin prekürsörünü oluşturur. *M. tuberculosis*'in yaşayabilmesi için temel olan FAS-II yolağındaki enoil-ACP redüktaz (InhA), izoniazitin hedefidir.

### **Enerji Üretimi ile İlişkili Hedefler**

İzositrat liyaz (ICL), enerji üretimi ile ilgili önemli enzimlerden biri olması nedeniyle iyi bir ilaç hedefidir. ICL enzimi, glikozilat yolağında asetil-CoA ve propiyonil-CoA'dan enerji üretmek için kullanılır. ICL geninin inaktivasyonu, kalıcı ve virüent *M. tuberculosis*'i zayıflatır. (161).

### **Amino Asit Biyosentezi ile İlişkili İlaç Hedefleri**

Antitüberküler ilaçların gelişiminde amino asit biyosentezi de önemli bir hedefdir. Amino asit biyosentezi için önemli olan şikimat yolağı memelilerde olmayıp, alg, mantar, bakteri ve yüksek yapılı bitkilerde aromatik amino asitlerin sentezinde rol alır (154). Şikimat yolağının son ürünü korismat, aromatik amino asit ve diğer metabolitlerin oluşumunda anahtar rolü oynayan bir ara üründür. Yolak *M. tuberculosis* için önemli oluşu nedeniyle antitüberküler ilaç geliştirmek için ideal bir hedefdir (162).

Aromatik olmayan amino asitlerin sentezi de bir diğer potansiyel ilaç hedefidir. Lizin, prolin, triptofan ve lösin (163) amino asitlerinin biyosentezi için gerekli genlerin parçalanması sonucunda *M. tuberculosis* suşlarının daha zayıf etki gösterdiği belirlenmiştir (164).

### **Kofaktör ile İlişkili İlaç Hedefleri**

Çeşitli kofaktör biyosentez yolları ve bazı kofaktörlere ihtiyaç duyan yollar, yeni ilaç hedefi olmaya uygun adaylardır. Folat türevleri, pürin, pirimidin

ve amino asit biyosentezlerinin esansiyel kofaktörleridir. Bakteriler folatı *de novo* sentezlerken, memeliler öncü bileşiklerden aktif transport yoluyla sentezlerler (152).

Dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesini katalizleyen dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonu, *M. tuberculosis*'in büyümesi üzerinde etkili olabilir (165).

*M. tuberculosis*'in gelişimi NADH/NAD<sup>+</sup> oranına bağlı olduğundan, NAD'nın *de novo* biyosentezinde yer alan ve olası ilaç hedefi olduğu düşünülen 2 enzim üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Riboflavin biyosentezinin *M. tuberculosis* için önemi yapılan genomik analiz çalışmalarıyla ortaya konmuştur (166).

### **DNA Metabolizması ile İlişkili İlaç Hedefleri**

Memeli ve mikobakteriyel timidin monofosfat kinaz enzimlerindeki farklılıklar üzerinde çalışılmış ve bu ilaç hedefine yönelik selektif inhibitörlerin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmıştır (167). Diğer bir hedef, DNA sentezinde ilk basamağı katalizleyen ve yapıcı memeli enziminden farklı olan ribonükleotid redüktazdır (168). DNA'nın replikasyonunda ve tamirinde önemli bir rol oynayan DNA ligaz, NAD<sup>+</sup> ya da ATP bağımlı enzimler kategorisinde yer alır. NAD<sup>+</sup> bağımlı ligazlar yalnızca bazı virüslerde ve öbakterilerde bulunur (152). Ligaz A, *M. tuberculosis*'in gelişimi için gerekli bir enzimdir. İki farklı ligaz enzimi üzerinde seçici etki gösteren çeşitli anitüberküler bileşikler tanımlanmıştır (169). *M. tuberculosis*'in sahip olduğu tek tip II topoizomeraz olması nedeniyle DNA giraz antimikobakteriyel aktivite için ideal bir hedeftir (151). Florokinolonlar tarafından yapılan DNA giraz inhibisyonu sonucu yüksek antimikobakteriyel aktivite görülür.

### **Menakinon Biyosentezi ile İlişkili İlaç Hedefleri**

Menakinon biyosentezi *M. tuberculosis*'teki yegane kinon olması nedeniyle bakterinin gelişimi için gereklidir. Menakinon yolağının memelilerde bulunmaması, bu yolağı ümit verici bir ilaç hedefi haline getirmiştir (170).

### ***M. tuberculosis* Tedavisinde Kullanılan Diğer Potansiyel İlaç Hedefleri**

Tüberküloz basili en az 20 sitokrom P450 enzimi üretir ve bunlardan bazılarının önemli rolleri vardır (6). Azol yapısındaki antifungal ilaçlar, bu enzimleri ve bakterideki sitokrom P450 homologlarını hedef aldığı ve mikonazol, klotrimazol ve ekonazol gibi ilaçların *M. tuberculosis*'e karşı etki gösterdikleri belirlenmiştir (24-26). *M.tuberculosis* sitokrom P450 enzimi üzerinde yapılan kristalizasyon çalışmaları, yeni ilaç geliştirme araştırmalarına yön vermiştir (171).

Peptid deformilaz inhibitörleri, olgunlaşmamış proteinden B terminal formil gruplarının uzaklaştırılmalarını katalize etmeleri nedeniyle *M. tuberculosis*'e karşı etkili olabilir. Proteinlerin olgunlaşması için gerekli olan bu metalloproteaz, insanlardan farklı olarak bakteri için yaşamsal öneme sahiptir. Bu durum, bu enzimi antibakteriyel ilaç tasarımı için önemli bir hedef haline getirmektedir (172).

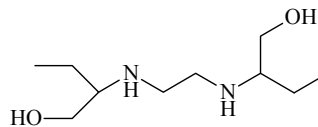
Sinyal aktarım sistemi mikobakterinin gelişimi için önemli bir yoldur. Bu nedenle bu yolda rol oynayan serin/treonin protein kinazların inhibisyonu antitüberküloz ilaçlar için önemli bir hedefdir (173).

Ayrıca, *M. tuberculosis* reaktif oksijen türlerinin zarar verici etkilerine karşı insanda olmayan bir koruma mekanizması olarak mikotiyol sentezler. Bu sentez yolağı *M. tuberculosis*'in gelişimi için son derece önemli olup 4 enzimatik reaksiyonu içeren çok aşamalı bir süreçtir (174).

### **Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

Tüberküloz kemoterapi ile tedavi edilmekle birlikte, 6 ila 9 ay gibi uzun bir tedavi süreci vardır. Önemli toksik etkilerin yanı sıra tedavinin uzunluğu hasta uyumsuzluğuna neden olur. Bu durum, seçici ilaç direncine ve sıklıkla ölümcül çoklu ilaç dirençli tüberküloz (MDR-TB) enfeksiyonuna neden olur (175).

Günümüzde tüberküloz kemoterapisi, 6 aylık bir süre boyunca, izoniazit (INH), rifampisin, pirazinamid ve etambutol gibi birincil ilaçların kombinasyonu ile yapılır (4).

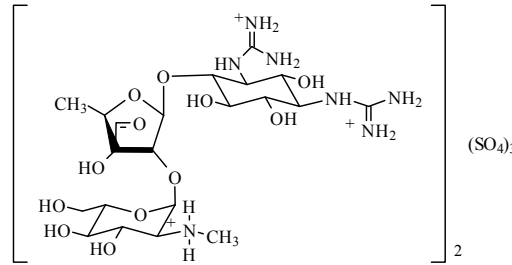


Etambutol

Tedavi bakteriyel ilaç direnci ya da bir ya da daha fazla ilaca karşı intolerans sonucu başarısız olursa, para-aminosalisilik asit (PAS), kanamisin, amikasin, kapreomisin, florokinolonlar (levofloksazin, gatifloksazin ve moksifloksazin) etionamid ve sikloserin gibi ikincil ilaçlar kullanılır (3). Bunlar genellikle daha az etkili ya da ciddi yan etkileri olan daha toksik ilaçlardır (4).

### Aminoglikozitler

Streptomisin, streptidin, streptoz ve N-metil-L-glukozaminden oluşan bir aminoglikozit olup *M. tuberculosis*'in iç membranına penetre olarak ribozomun 30S alt ünitesine bağlanır. Periferik ve merkezi sinir sistemi üzerinde yüksek dozlarda toksisiteye yol açması nedeniyle çok tercih edilen bir ilaç değildir.

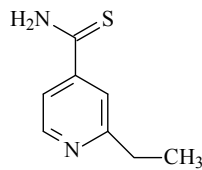


Streptomisin sülfat

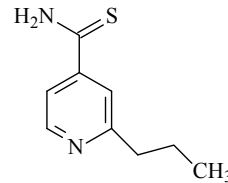
Kanamisin, amikasin ve kapreomisin de aminoglikozit yapısında olan ve antitüberküler tedavide kullanılan ikincil ilaçlardır. Streptomisine benzer şekilde 30S ribozomal alt ünitesine bağlanarak bakterinin gelişimi için gerekli olan yaşamsal proteinlerin sentezini inhibe ederler. Bu bileşiklerin böbrek hasarı ve işitme kaybı gibi yan etkileri vardır (3).

### İzoniazit, Etiyonamid Protiyonamid, Pirazinamid

INH nikotinik asit türevi bir bileşik olup oldukça güçlü bir antitüberküler ilaçtır. Bakteri hücre duvarı biyosentezi için önemli bir bileşik olan mikolik asidin biyosentezini inhibe etmek suretiyle bakterinin gelişimini durdurur (3).



Etiyonamid



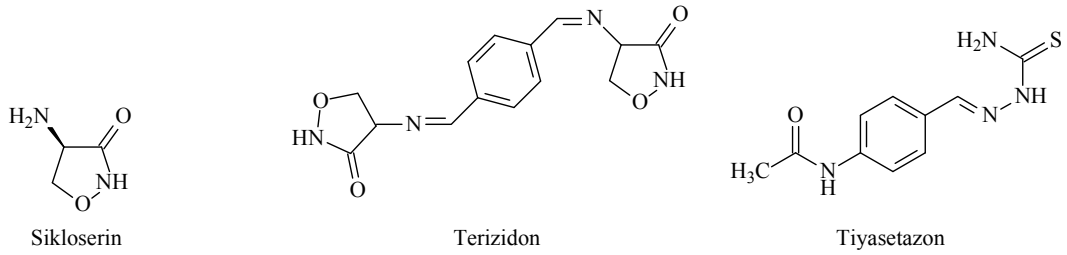
Protiyonamid

2-Etil tiyoizonikotinamid (Etiyonamid) ve protiyonamidin izoniazit, streptomisin ve PAS'a rezistans suşlarda mikolik asit sentezini bozarak etki ettikleri bildirilmiştir (3).

Pirazinamid ise nikotinamidin pirazin türevi olup tek başına kullanıldığında bu ilaca karşı kısa sürede direnç gelişmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber mikroorganizmadaki pirazinamidazlar aracılığıyla aktivite gösterdiği düşünülmektedir (176).

### **Etambutol, Sikloserin, Terizidon, PAS ve Tiyasetazon**

Etambutolün *dekstro* izomeri tüberküloz tedavisinde kullanılan 4 ana bileşikten biridir. *Levo* izomeri inaktif olup *mezo* izomerinin aktivitesi de oldukça düşüktür. Bileşik streptomisin ve izoniazite dirençli organizmalara karşı etkili olmakla birlikte her zaman diğer ilaçlarla kombine halde kullanılır (3).



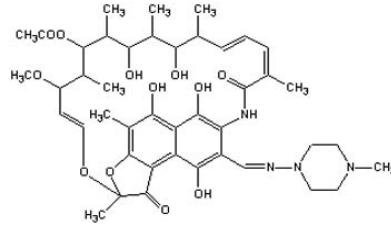
D-sikloserin D-serin amino asidinin yapısal analogu olup asidik ve nötral pH'da parçalanır. Diğer antimikobakteriyel ilaçlara direnç gösteren suşlar sikloserine de direnç gösterir. Bileşik hücre duvarı için önemli bir bileşen olan D-alanin rasemaz ve D-alaninil alanin sentetaz enzimlerini inhibe ederek hücre duvarı için önemli peptidoglikan sentezini durdurur (3).

### **Rifampisin, Rifabutın ve Rifapentin**

Rifampisin ve yarı sentetik rifampisinler makrolit antibiyotikler grubunda yer alan ilaçlardır. Bileşikler RNA sentezi için gerekli bir enzim olan DNA bağımlı RNA Polimerazı inhibe ederler. İnhibisyon, antibiyotikle enzim arasında kararlı non-kovalan kompleks oluşumu sayesinde gerçekleşir. Rifampisinler bakteri RNA sentezini inhibe etmelerine karşın memeli enzimleri üzerinde herhangi bir etki göstermezler. Rifabutinin etki spektrumu rifampisine benzer. Rifapentin piperazin



halkasındaki metil grubu yerine siklopentil grubunun bulunduğu bir rifampisin türevidir (3).



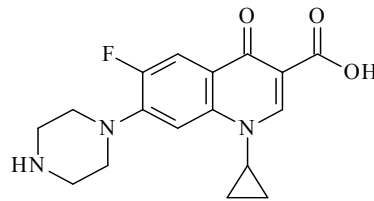
Rifampisin

Hızlı direnç gelişimini engellemek için rifampisin diğer birincil ilaçlar olan izoniazit ya da etambutolle birlikte kullanılması tavsiye edilir.

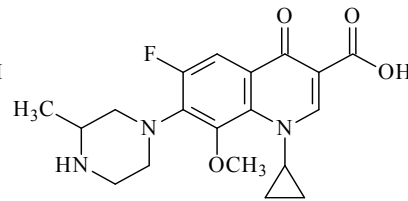
### Florokinolonlar

Siprofloksazin, ofloksazin ve moksifloksazin gibi florokinolonlar MDR tüberkülozun tedavisinde birincil ilaçlarla birlikte kullanılan ikincil ilaçlardır (3).

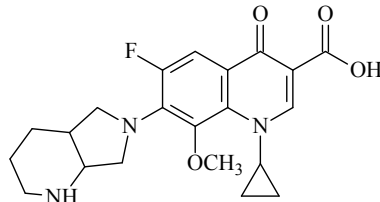
Levofloksazin, ofloksazinin *levo* izomeri olup ondan iki kat daha aktiftir. Bu ilaçlar gastrointestinal reaksiyonlar, merkezi sinir sistemi harabiyeti ve cilt reaksiyonları gibi yan etkilere yol açarlar. Gatifloksazin ve moksifloksazin, ofloksazin ve siprofloksazine üstünlükleri olan yeni florokinolon DNA giraz inhibitörleridir (3).



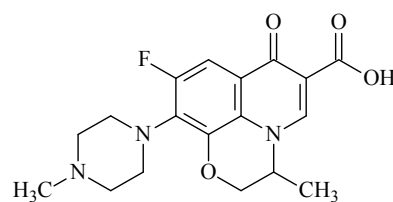
Siprofloksazin



Gatifloksazin



Moksifloksazin



Ofloksazin

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan benzaldehit J.T.Baker firmasından; merkaptoasetik asit, süstitübenzaldehitler ve diğer kimyasal maddeler Sigma-Aldrich firmasından sağlanmıştır.

##### 3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

#### 4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benzaldehit

20 mmol 1H-1,2,4-triazol/imidazol ve 20 mmol 4-florobenzaldehidin 20 ml DMSO içindeki çözeltisine 22 mmol potasyum karbonat eklenir. Ultrasonik banyoda jel haline gelinceye kadar karıştırılır, takiben karışımın sıcaklığı 100-140<sup>0</sup>C' ye çıkarılır, ardından 60<sup>0</sup>C'ye kadar düşürülür. Karışım 400 ml distile suya dökülür. Oluşan çökelti süzülerek katı madde elde edilir. Sentezi yapılan ve literatürde kayıtlı olan 4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benzaldehit bileşiklerinin fiziksel ve spektral verileri literatür verileri ile uyum içindedir. 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehit için erime derecesi 147<sup>0</sup>C, 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehit için erime derecesi 149<sup>0</sup>C'dir (177).

#### 1-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin

20 mmol 4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benzaldehit ile 20 mmol fenilhidrazin 1 damla asetik asit varlığında 50 ml metanol içinde 4 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Solvan uçurulur ve katı kısım etanolden kristallendirilir. Bu iki bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR ve kütle spektrumları yardımıyla kanıtlanmıştır. Bileşikler, biyolojik aktivite çalışmaları kapsamına alınmadıkları için bulgular bölümüne dahil edilmemişlerdir.

#### 1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin

IR spektrumunda (KBr); 3233 (N-H gerilim), 3039 (C-H gerilim, aromatik), 1592, 1514 ve 1494 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 827, 751 ve 671 (mono ve 1,4-disüstitübenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  10.44 (1H; s; triazol-*H*<sub>5</sub>), 9.29 (1H; s; triazol-*H*<sub>3</sub>), 8.22 (1H; s; NH), 7.85 (2H; d; Ar-*H*<sub>3</sub>''), 7.84 (1H; s; CH=), 7.78 (2H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>''), 7.20 (2H; t; Ar-*H*<sub>3</sub>'), 7.06 (1H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>'), 6.74 (2H; t; Ar-*H*<sub>4</sub>') ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 263 [M+H]<sup>+</sup> (%100), 176 ve 143'te pikler görülür.

### **1-[4-(1H-imidazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin**

IR spektrumunda (KBr); 3132 (N-H gerilim), 1592, 1518 ve 1494 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 820, 746 ve 694 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  9.56 (1H; s; imidazol-*H*<sub>2</sub>), 8.89 (1H; s; NH), 7.93 (1H; s; CH=), 7.61 (1H; s; imidazol-*H*<sub>5</sub>), 7.18 (2H; d; Ar-*H*<sub>3</sub>''), 7.11 (2H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>''), 7.07 (1H; s; imidazol-*H*<sub>4</sub>), 6.71 (2H; t; Ar-*H*<sub>3</sub>'), 6.67 (1H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>'), 6.64 (2H; t; Ar-*H*<sub>4</sub>') ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 263 [M+H]<sup>+</sup> (%100), 176 ve 143'te pikler görülür.

### **3-(Fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1-2)**

10 mmol 1-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin ile 5 ml merkaptasetik asit 70°C 'de geri çeviren soğutucu altında 8 saat ısıtılır. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon ortamına 30 ml etil asetat eklenir ve 30 ml sodyum bikarbonat ile 2 kez ekstre edilir. Organik faz sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra süzülür ve vakum altında yoğunlaştırılır. Oluşan yağsı kısım n-hekzan ile soğukta muamele edilerek katılaştırılır, süzülür ve uygun solvan ile kristallendirilerek saflaştırılır.

### **5-Benziliden/sübstitüebenziliden-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol/ imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 3-11)**

10 mmol 3-(Fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on ile 10 mmol 4-nonsübstitüe/sübstitüebenzaldehyt 30 ml etanol içinde

15 mmol potasyum hidroksit varlığında 8 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra karışım vakum altında yoğunlaştırılır. Oluşan yağı kısım 30 ml n-hekzan ile soğukta muamele edilerek katılaştırılır, süzülür. Uygun solvan ile kristallendirilerek saflaştırılır.

### 3.1.3 Analitik Yöntemler

#### Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerin erime dereceleri “Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus” erime derecesi tayin cihazıyla saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

#### İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

##### Materyal

Plaklar: Çalışmalarımızda Kieselgel HF<sub>254</sub> Tip 60 (Merck) ince tabaka kromatografisi plakları kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanılmıştır.

S-1 : Etil asetat: Kloroform (30:70)

S-2 : Kloroform: Metanol (90:10)

S-3 : Kloroform: Metanol (85:15)

S-4 : Aseton: Kloroform (90:10)

S-5 : Etil asetat: n-Hekzan (70:30)

S-6: Etil asetat:n-Hekzan:Metanol (60:30:10)

##### Yöntem

Sürüklenme Şartları: Kromatografi küvetlerine uygun solvan sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek küvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R<sub>f</sub> değerleri 20 °C’de 10 cm’lik sürüklenme sağlandıktan sonra saptanmıştır.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm) yararlanılmıştır.

### **Spektrometrik Kontroller**

#### IR Spektrumları:

Spektrumlar, Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX spektrofotometresinde “Azaltılmış Toplam Yansımaya” aparatı kullanılarak alınmış ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirilmiştir.

#### $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları:

Spektrumlar, bileşiklerin dimetilsülfoksit ( $\text{DMSO-d}_6$ , Merck) içerisindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı’nda Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometre cihazıyla alınmış,  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

#### Kütle Spektrumları:

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 4.1 yazılımı kullanılarak alınmıştır.

#### Eleman Analizleri:

Bileşiklerin C, H, N ve S elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı’nda LECO CHN 932 cihazı kullanılarak yapılmıştır. Değerler  $\pm$  % 0.4 olarak değerlendirilmiştir.

### **3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları**

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri Birla Institute of Technology&Science, Department of Pharmacy, Pilani, Hyderabad, Hindistan’da yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir

### 3.2.1. Materyal ve Metot

Bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri, *National Committee for Clinical Laboratory Standards* tarafından önerilen agar dilüsyon metodu kullanılarak incelenmiştir (178). Çalışmalarda standart bileşikler olarak izoniazit, rifampisin, etambutol ve siprofloksazin kullanılmıştır. Bileşiklerin MİK değerleri  $\mu\text{M}$  olarak verilmiştir.

Bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel aktivite tayin çalışmalarında *M. tuberculosis* H37Rv suşu ve OADC ile zenginleştirilmiş Middlebrook 7H11 agar besiyeri kullanılmıştır.

#### **Middlebrook 7H11 besiyeri:**

Middlebrook 7H9 besiyeri	0.47 g
Distile Su	90 ml
Gliserin	0.4 ml
Tween 80	0.2 ml

#### **OADC:**

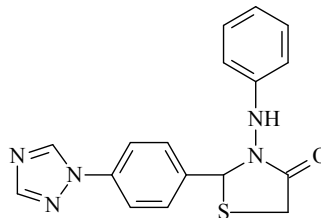
Sığır albümin fraksiyonu V	0.5 g
Oleik asit	0.02 ml
Dekstroz	0.2 g
Sodyum klorür	0.085 g
Distile su	10 m

Bileşikler ve standartların 10 misli seyreltme ile elde edilen dilüsyonları besiyerine ekilir. Besiyerinde hazırlanan *M. tuberculosis* H37Rv inokulumu Tween 80 içinde 1 mg/ml konsantrasyona ayarlanır. Bakteri süspansiyonun 5  $\mu\text{l}$ ' si bileşiklerin 10 misli seyreltilmiş çözeltilerini içeren 7H11 agar tüplerine ekilir. Tüpler 37 °C'de inkübe edilir ve 28 gün sonunda okuma yapılır.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Kimyasal Çalışmalar

#### 3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1)



2.63 g (10 mmol) 1-[4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin ile 5 ml merkaptoasetik asitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentezlenerek etil asetatın kristallendirilir. Verim: 2.09 g (% 62)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. E.D. 227-9°C'dir. Etanolde soğukta, etil asetatı sıcakta çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-1, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.09, 0.69 ve 0.42'dir.

IR spektrumunda (KBr) ; 3220 (N-H gerilim), 1696 (C=O gerilim), 1599, 1523, 1492 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 824, 748 ve 673 (mono ve 1,4-disüstitübenzen C-H deformasyon ) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

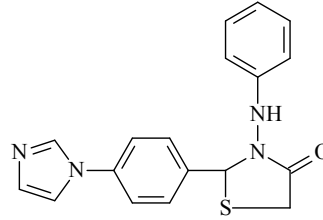
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz) δ 9.32 (1H; s; triazol-*H*<sub>5</sub>), 8.25 (1H; s; triazol-*H*<sub>3</sub>), 8.22 (1H; s; NH), 7.88 (2H; d; Ar-*H*<sub>3</sub>"), 7.60 (2H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>"), 7.16 (2H; t; Ar-*H*<sub>3</sub>'), 6.75 (1H; t; Ar-*H*<sub>4</sub>'), 6.67 (2H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>'), 5.95 (1H; d; tiyazol, H<sub>2</sub>, *J*: 1.2 Hz), 3.98 (1H; dd; tiyazol, H<sub>5a</sub>, *J*: 1.6 Hz, *J*: 15.6 Hz) ve 3.79 (1H; d; tiyazol., H<sub>5b</sub>, *J*: 15.6 Hz) ppm'de pikler görülür.

Kütle Spektrumunda (m/z) ; 360 [M+Na]<sup>+</sup> (%100), 338[M+H]<sup>+</sup> , 263 ve 102'de pikler görülür.

Analiz : C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS için; M.A. 337.4

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	60.52	4.48	20.76	9.50
Bulunan :	60.31	4.61	20.54	9.65

### 3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 2)



2.62 g (10 mmol) 1-[4-(1*H*-İmidazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin ile 5 ml merkaptasetik asitten hareketle 3.1.2' de verilen genel yöntemle göre sentezlenerek etil asetattan kristallendirilir. Verim: 2.11 g (% 63)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. E.D. 163-4°C'dir. Etanol ve asetonda soğukta, etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.45, 0.65 ve 0.25'tir.

IR spektrumunda (KBr) ; 3170 (N-H gerilim), 1681 (C=O gerilim) 3050 (C-H gerilim), 1602, 1520, 1487 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 812 ve 753 (mono ve 1,4-disübstitübenzen C-H gerilim)  $\text{cm}^{-1}$  de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO, 400 MHz) ;  $\delta$  8.28 (1H; s; imidazol- $H_2$ ), 8.22 (1H; s; NH), 7.77 (1H; s; imidazol- $H_5$ ), 7.66 (2H; d; Ar- $H_3''$ ), 7.54 (2H; d; Ar- $H_2''$ ), 7.16 (2H; t; Ar- $H_3'$ ), 7.11 (1H; s; imidazol- $H_4$ ), 6.75 (1H; t; Ar- $H_4'$ ), 6.67 (2H; d; Ar- $H_2'$ ), 5.94 (1H; d; tiyazol,  $H_2$ ,  $J$ : 1.6 Hz), 3.97 (1H; dd; tiyazol,  $H_{5a}$ ,  $J$ : 1.6 Hz,  $J$ : 15.6 Hz) ve 3.79 (1H; d; tiyazol.,  $H_{5b}$ ,  $J$ : 15.6 Hz) ppm'de pikler görülür.

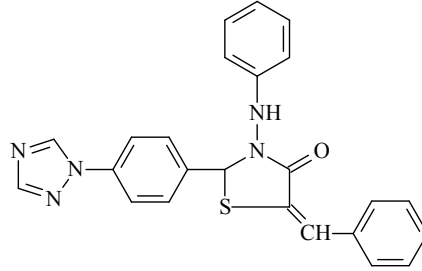
Kütle Spektrumunda (m/z) ; 359  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (%100), 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ve 263'de pikler görülür.

Analiz :  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$  için, M.A. 336.4

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	64.27	4.79	16.65	9.53
Bulunan :	64.47	4.58	16.83	9.76



**5-Benziliden-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 3)**



3.37 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1) ile 1 ml (10 mmol) benzaldehitten (%98) hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentezlendikten sonra metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.61g (% 38)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 156-7 °C'dir. Soğukta Aseton ve asetonitrilde, sıcakta metanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-1, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.16, 0.77 ve 0.55'tir.

IR spektrumunda (KBr); 3266 (N-H gerilim), 3101, 3028 (C-H gerilim, aromatik), 1676 (C=O gerilim), 1599, 1523, 1492 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 824, 748 ve 673 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

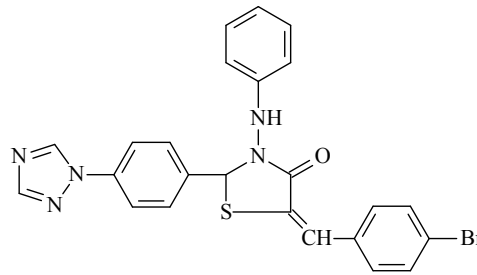
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz) ; δ 9.29 (1H; s; triazol-*H*<sub>5</sub>), 8.46 (1H; s; NH), 8.22 (1H; s; triazol-*H*<sub>3</sub>), 7.88 (2H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>'', *J*: 8.4 Hz), 7.59 (2H; d; Ar-*H*<sub>3</sub>'', *J*: 8.4), 7.56 (2H; d; Ar-*H*<sub>3</sub>'', *J*: 7.2 Hz), 7.51 (1H; s; CH=), 7.51 (2H; d; Ar-*H*<sub>2</sub>'', *J*: 8.4 Hz), 7.35 (1H;t; Ar-*H*<sub>4</sub>''), 7.15 (2H; t; Ar-*H*<sub>3</sub>'), 6.75 (1H; t; Ar-*H*<sub>4</sub>'), 6.65 (2H; d; *H*<sub>2</sub>', *J*: 8 Hz) ve 6.33 (1H; s; CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 448 [M+Na]<sup>+</sup>, 272 ve 91 (%100)'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS için; M.A. 425.51

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	67.74	4.50	16.46	7.53
Bulunan :	67.37	4.54	16.05	6.81

**5-(4-Bromobenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 4)**



3.37 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1) ile 1.86 g (10 mmol) 4-bromobenzaldehitten (%99) hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentezlendikten sonra etanolde kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 2.87 g (% 57).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 192-3° C'dir. N,N-Dimetilformamitte soğukta, izopropanol ve etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-1, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.17, 0.79 ve 0.57 dir.

IR spektrumunda (KBr) ; 3266 (N-H gerilim), 3108 (C-H gerilim, aromatik), 1681 (C=O gerilim), 1600, 1520, 1486 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 832, 744 ve 672 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

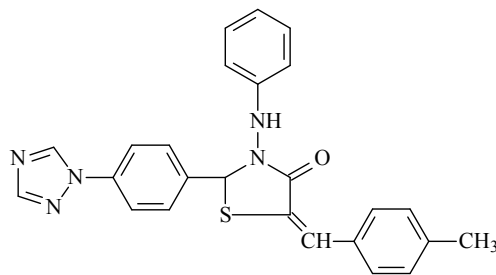
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz); δ 9.30 (1H; s; triazol-H<sub>5</sub>), 8.50 (1H; s; NH), 8.23 (1H; s; triazol-H<sub>3</sub>), 7.88 ( 2H; d; Ar-H<sub>2</sub>'', J: 8.4 Hz), 7.65 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>'', J: 8.4), 7.59 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>'', J: 8.4 Hz), 7.51 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>'', J: 8.4 Hz), 7.48 (1H; s; CH=), 7.15 (2H; t; Ar-H<sub>3</sub>''), 6.75 (1H; t; Ar-H<sub>4</sub>''), 6.44 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>''; J: 7.6 Hz) ve 6.35 (1H; s; CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 544 [M+K+2]<sup>+</sup> (%100), 528 [M+Na+2]<sup>+</sup> 413, 309 ve 102'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>OS.1H<sub>2</sub>O için; M.A. 503.04

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.18	3.86	13.41	6.14
Bulunan :	54.84	3.73	13.41	6.64

**5-(4-Metilbenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 5)**



3.37 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1) ile 1.22 ml (10 mmol) 4-metilbenzaldehyitten (%97) hareketle 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentezlendikten sonra etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.27 g (%29)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 161-162° C'dir. Soğukta aseton ve asetonitrilde, sıcakta etanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-1, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.17, 0.80 ve 0.57'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3175 (N-H gerilim), 3133 (C-H gerilim, aromatik), 2953 (C-H gerilim, alifatik), 1683 (C=O gerilim), 1602, 1519, 1494 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 808, 758 ve 699 (mono ve 1,4-disüstitübenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz) δ 9.31 (1H; s; triazol-H<sub>5</sub>), 8.48 (1H; s; NH), 8.24 (1H; s; triazol-H<sub>3</sub>), 7.89 (2H; d; H<sub>2</sub>'', J: 7.2 Hz), 7.59 (2H; d; H<sub>3</sub>'', J: 7.6), 7.48 (1H; s; CH=), 7.46 (2H; d; H<sub>3</sub>'', J: 8.4 Hz), 7.28 (2H; d; H<sub>2</sub>'', J: 8.4 Hz),

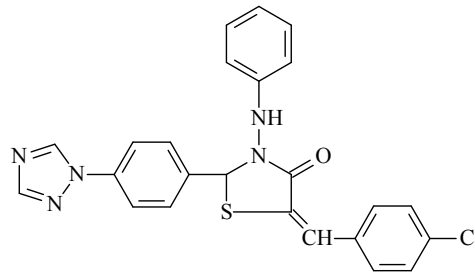
7.15 (2H; t; H<sub>3'</sub>), 6.76 (1H; t; H<sub>4'</sub>), 6.66 (2H; d; H<sub>2'</sub>, *J*: 8 Hz), 6.33 (1H; s; CH) ve 3.34 (3H; s; CH<sub>3</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 478 [M+K]<sup>+</sup> (%100), 462 [M+Na]<sup>+</sup>, 413, 271, 102 ve 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OS.1/2 H<sub>2</sub>O için; M.A. 439.15

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	66.94	4.94	15.61	7.15
Bulunan :	67.13	4.64	15.69	7.28

### 5-(4-Klorobenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 6)



3.37 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1) ile 1.21 ml (10 mmol) 4-klorobenzaldehitten (%97) hareketle 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentezlendikten sonra asetik asit su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.97 g (% 43)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 163-4° C'dir. Asetonitril ve metanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.82, 0.26 ve 0.58'dir.

IR spektrumunda (KBr) ; 3268 (N-H gerilim), 3113 (C-H gerilim, aromatik), 1676 (C=O gerilim), 1602, 1520, 1488 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 826, 748 ve 671 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

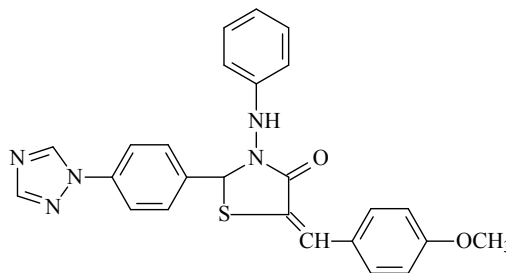
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz) ;  $\delta$  9.29 (1H; s; triazol-H<sub>5</sub>), 8.47 (1H; s; NH), 8.22 (1H; s; triazol-H<sub>3</sub>), 7.88 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>"', *J*: 8.4 Hz), 7.65 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>"', *J*: 8.4), 7.59 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>"', *J*: 8.4 Hz), 7.51 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>"', *J*: 8.4 Hz), 7.48 (1H; s; CH=), 7.15 (2H; t; Ar-H<sub>3</sub>''), 6.75 (1H; t; Ar-H<sub>4</sub>''), 6.65 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>'', *J*: 7.2 Hz) ve 6.35 (1H; s; CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 482 [M+Na+2]<sup>+</sup> (%100), 413, 309 ve 152'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>OS.1/2 H<sub>2</sub>O için; M.A. 459.09

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	61.47	4.08	14.93	6.84
Bulunan :	61.94	3.99	15.22	6.82

### 5-(4-Metoksibenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 7)



3.37 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1) ile 1.24 ml (10 mmol) 4-metoksibenzaldehitten (%98) hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentezlendikten sonra izopropanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.86 g (% 41)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 158-9° C'dir. Soğukta aseton ve asetonitrilde, sıcakta izopropanol ve etanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.80, 0.22 ve 0.54'dür.

IR spektrumunda (KBr); 3288 (N-H gerilim), 3099 (C-H gerilim, aromatik), 2927 (C-H gerilim, alifatik), 1694 (C=O gerilim), 1599, 1510, 1491 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 822, 752 ve 671 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

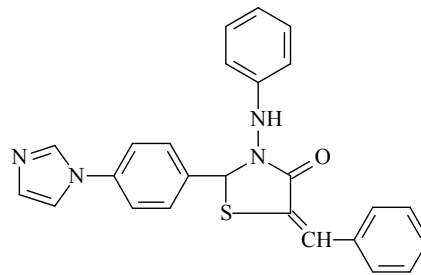
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO, 400 MHz) ;  $\delta$  8.56 (1H; s; triazol- $\text{H}_5$ ), 8.11 (1H; s; triazol- $\text{H}_3$ ), 7.71 (2H; d; Ar- $\text{H}_2''$ ,  $J$ : 8.8 Hz), 7.66 (1H; s; CH=), 7.51 (4H; m; Ar-H), 7.25 (2H; tr; Ar- $\text{H}_3'$ ), 6.97 (3H; m; Ar-H), 6.75 (2H; d; Ar- $\text{H}_2'$ ,  $J$ : 8 Hz), 6.02 (1H; s; CH), 5.98 (1H; s; triazol) ve 3.85 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) ; 494  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (%100), 478  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 271 ve 102'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  için; M.A. 455.53

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	65.92	4.65	15.37	7.04
Bulunan :	65.45	4.98	15.10	6.84

### 5-Benziliden-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 8)



3.36 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on ile 1 ml (10 mmol) benzaldehitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle sentezlendikten sonra asetonitril su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1.74 g (% 41)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 189-190° C'dir Soğukta asetonitril ve kloroformda, sıcakta etanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.52, 0.72 ve 0.34 tür.

IR spektrumunda (KBr); 3288 (N-H gerilim), 3115 (C-H gerilim, aromatik), 1698 (C=O gerilim), 1600, 1520, 1492 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 831, 748 ve 725 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

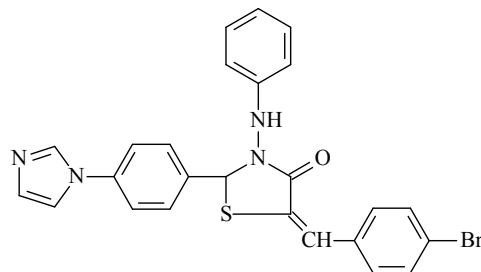
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO, 400 MHz);  $\delta$  8.48 (1H; s; NH), 8.26 (1H; s; imidazol-H<sub>2</sub>), 7.74 (1H; s; imidazol-H<sub>5</sub>) 7.68 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>" ,  $J$ : 8,4 Hz), 7.68 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>" ,  $J$ : 8,4 Hz), 7.59 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>" ,  $J$ : 8.8 Hz), 7.53 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>" ,  $J$ : 9.2 Hz), 7.51 (1H; s; CH=), 7.36 (1H; t; Ar-H<sub>4</sub>" ), 7.18 (2H; t; Ar-H<sub>3</sub>' ), 7.09 (1H; s; imidazol-H<sub>4</sub> ) , 6.76 (1H; t; Ar-H<sub>4</sub>' ), 6.66 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>' ,  $J$ : 8 Hz) ve 6.33 (1H; s; CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) ; 447  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (%100), 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 337 ve 263'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$  için; M.A. 424.52

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	70.73	4.75	13.20	7.55
Bulunan :	70.67	4.99	13.72	7.43

**5-(4-Bromobenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 9)**



3.36 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on ile 1.86 g (10 mmol) 4-bromobenzaldehyten (%99) hareketle

3.1.2’de verilen genel yöntemle göre sentezlendikten sonra etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3.06 g (% 61)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 223-224° C’dir. Soğukta DMF ve asetik asitte sıcakta izopropanol ve metanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.50, 0.70 ve 0.41’dir.

IR spektrumunda (KBr); 3266 (N-H gerilim), 3116 (C-H gerilim, aromatik), 1696 (C=O gerilim), 1602, 1520, 1487 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 818 ve 751(mono ve 1,4-disüstitübenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>’de pikler görülür.

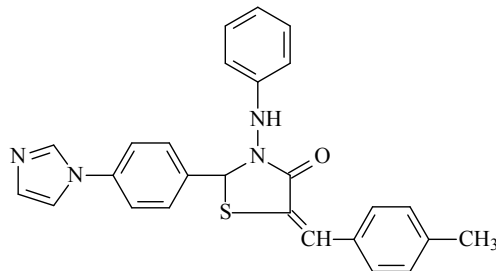
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz); δ 8.62 (1H; s; NH), 8.53 (1H; s; imidazol-H<sub>2</sub>), 7.89 (1H; s; imidazol-H<sub>5</sub>) 7.74 ( 2H; d; Ar-H<sub>2</sub>" , J: 8,4 Hz), 7.68 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>" , J: 8,4 Hz), 7.59 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>" , J: 8.8 Hz), 7.53 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>" , J: 9.2 Hz), 7.51 (1H; s; CH=), 7.31 (1H; s; imidazol-H<sub>4</sub>) 7.18 (2H; t; Ar-H<sub>3</sub>' ), 6.78 (1H; t; Ar-H<sub>4</sub>' ), 6.68 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>' , J: 8 Hz) ve 6.38 (1H; s; CH) ppm’de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 504 [M+H+2]<sup>+</sup> (%100), 337, 263 ve 199’da pikler görülür.

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>OS.3H<sub>2</sub>O için ; M.A. 502.05

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	53.86	4.52	10.05	5.75
Bulunan :	54.00	4.12	10.43	5.85

**5-(4-Metilbenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 10)**





3.36 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on ile 1.22 ml (10 mmol) 4-metilbenzaldehyden (%97) hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentezlendikten sonra metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2.06 g (% 47)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 215-216° C'dir. Soğukta asetonitril ve kloroformda, sıcakta metanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.51, 0.69 ve 0.44'dür.

IR spektrumunda (KBr); 3288 (N-H gerilim), 3023 (C-H gerilim, aromatik), 1695 (C=O gerilim), 1599, 1547, 1441 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 886, 799 ve 743 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

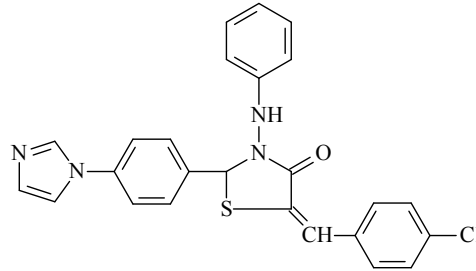
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz) ; δ 8.47 (1H; s; NH), 8.23 (1H; s; imidazol-H<sub>2</sub>), 7.75 (1H; s; imidazol-H<sub>5</sub>) 7.70 ( 2H; d; Ar-H<sub>2</sub>" , J: 8,4 Hz), 7.55 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>" , J: 8,8), 7.49 (1H; s; CH=), 7.47 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>" , J: 8 Hz), 7.29 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>" , J: 8.4 Hz), 7.18 (2H; t; Ar-H<sub>3</sub>'), 7.11 (1H; s; imidazol-H<sub>4</sub>) 6.77 (1H; t; Ar-H<sub>4</sub>'), 6.68 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>' , J: 8 Hz), 6.32 (1H; s; CH) ve 3.34 (3H; s; CH<sub>3</sub>) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) ; 477 [M+K]<sup>+</sup> (%100), 439 [M+H]<sup>+</sup>, 337, 152 ve 94'de pikler görülür.

Analiz : C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS.2H<sub>2</sub>O için ; M.A. 438.55

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	65.80	5.52	11.81	6.76
Bulunan :	65.25	5.21	11.73	6.74

**5-(4-Klorobenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 11)**



3.36 g (10 mmol) 3-(Fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on ile 1.21 ml (10 mmol) 4-klorobenzaldehitten (%97) hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentezlendikten sonra izopropanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2.43 g (% 53)

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 217-218° C'dir. Soğukta asetonitril ve kloroformda, sıcakta izopropanolde çözünür. n-Hekzanda ve suda çözünmez.

İnce Tabaka Kromatografisinde S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.49, 0.68 ve 0.37'dir.

IR spektrumunda (KBr) ; 3268 (N-H gerilim), 3135 (C-H gerilim, aromatik), 1697 (C=O gerilim), 1602, 1520, 1487 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 812 ve 753 (mono ve 1,4-disübstitüebenzen C-H gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO, 400 MHz); δ 8.51 (1H; s; NH), 8.28 (1H; s; imidazol-H<sub>2</sub>), 7.77 (1H; s; imidazol-H<sub>5</sub>) 7.74 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>'', J: 8,4 Hz), 7.68 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>'', J: 8,4 Hz), 7.59 (2H; d; Ar-H<sub>3</sub>'', J: 8.8 Hz), 7.53 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>'', J: 9.2 Hz), 7.51 (1H; s; CH=), 7.18 (2H; t; Ar-H<sub>3</sub>'), 7.11 (1H; s; imidazol-H<sub>4</sub>) 6.78 (1H; t; Ar-H<sub>4</sub>'), 6.68 (2H; d; Ar-H<sub>2</sub>', J: 8 Hz) ve 6.36 (1H; s; CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 460 [M+H]<sup>+</sup> (%100), 337, 199 ve 101'de pikler görülür.

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>OS.1/2 H<sub>2</sub>O için ; M.A. 458.1

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	64.16	4.31	11.97	6.85

Bulunan : 64.27 5.02 11.21 6.51

#### 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 1,2**) ve 5-(benziliden/-*p*-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino) -2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 3-11**) türevlerinin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri agar dilüsyon metodu kullanılarak incelenmiştir. Aktivite tarama çalışmalarında, standart bileşikler olarak izoniazit, rifampisin, etambutol ve siprofloksazin kullanılmıştır. Sonuçlar MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri olarak Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Sentezi yapılan bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel aktivite sonuçları

Bileşik	X		MİK (μM)*
1	N		74.18
2	CH		37.20
Bileşik	X	R	MİK (μM)
3	N	H	14.70
4	N	Br	49.60
5	N	CH <sub>3</sub>	56.94
6	N	Cl	27.17
7	N	OCH <sub>3</sub>	27.47
8	CH	H	14.74
9	CH	Br	49.70
10	CH	CH <sub>3</sub>	14.27
11	CH	Cl	27.23
INH	-	-	0.36
Rifampin	-	-	0.12
Etambutol	-	-	7.65
Siprofloksazin	-	-	4.71

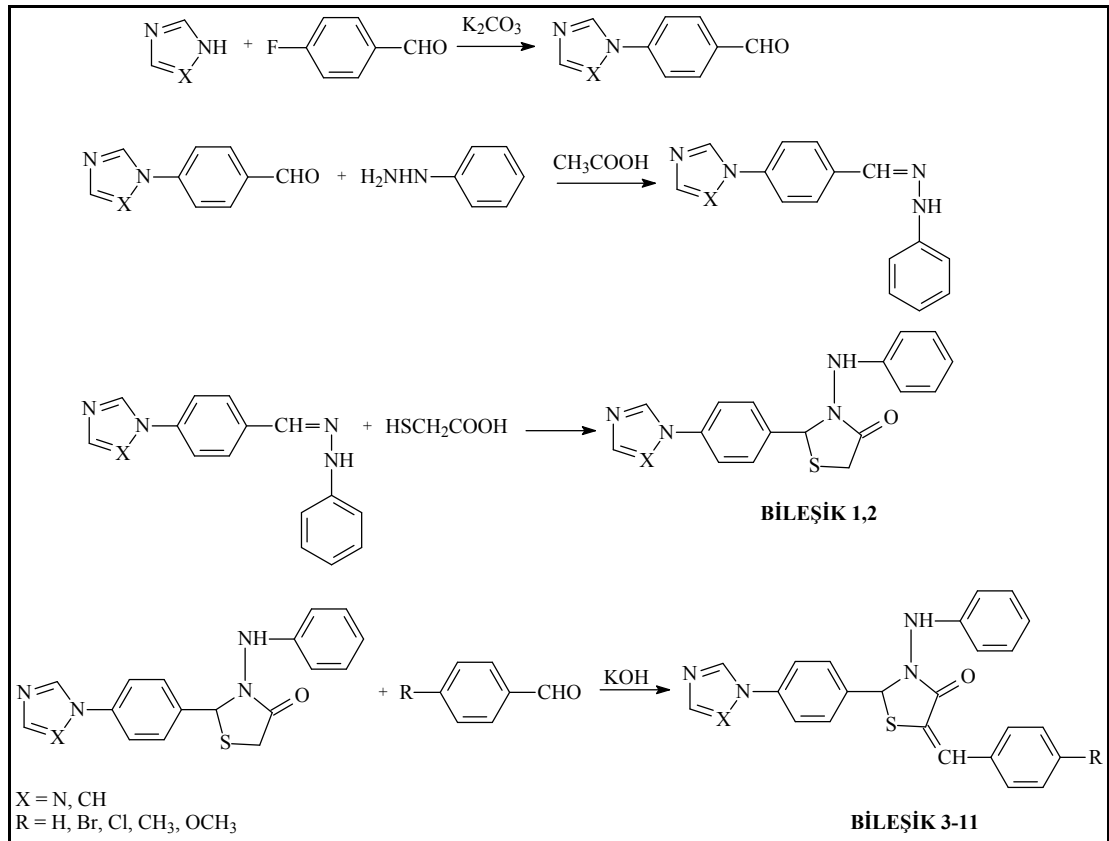
\*MİK = Minimum inhibisyon konsantrasyonu

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında 2 (**Bileşik 1, 2**), 5-(benziliden/-*p*-süstitübenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında 9 (**Bileşik 3-11**) yeni bileşiğin sentezi yapılmış, yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi sonuçlarına ait veriler yardımıyla kanıtlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri "National Committee for Clinical Laboratory Standards" tarafından önerilen agar dilüsyon metodu kullanılarak incelenmiştir.

Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez yöntemleri aşağıda gösterilmiştir.



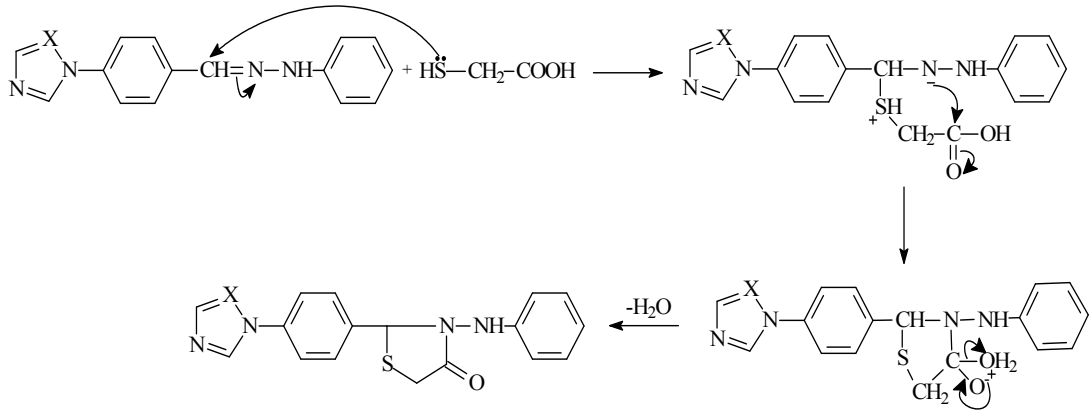
**Şekil 5.1.** 1,3-Tiyazolidin-4-on Türevlerinin Sentezleri

Bileşiklerin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılan 4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benzaldehit türevleri 4-florobenzaldehitlerin uygun azol türevleriyle potasyum karbonat katalizörlüğünde reaksiyona sokulmasıyla literatürde verilen sentez yöntemine göre tarafımızdan hazırlanmışlardır. Bileşiklerin fiziksel ve spektral verileri literatür verileri ile uyum içindedir (178).

Söz konusu benzaldehit türevlerinin fenilhidrazin ile ısı karşısında ve asetik asit katalizörlüğünde muamele edilmesi sonucu literatürde kayıtlı olmayan 1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin türevleri oldukça yüksek verimlerle (%80-90) elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumları yardımıyla kanıtlanmıştır. Bileşikler, biyolojik aktivite çalışmaları kapsamına alınmadıkları için bulgular bölümüne dahil edilmemişlerdir.

Çalışmamızda yer alan 3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin (**Bileşik 1, 2**) sentezleri ise, 1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin türevlerinin merkптоasetik asidin aşırısı ile ısı karşısında reaksiyona sokulmasıyla % 60 civarında bir verimle gerçekleştirilmiştir.

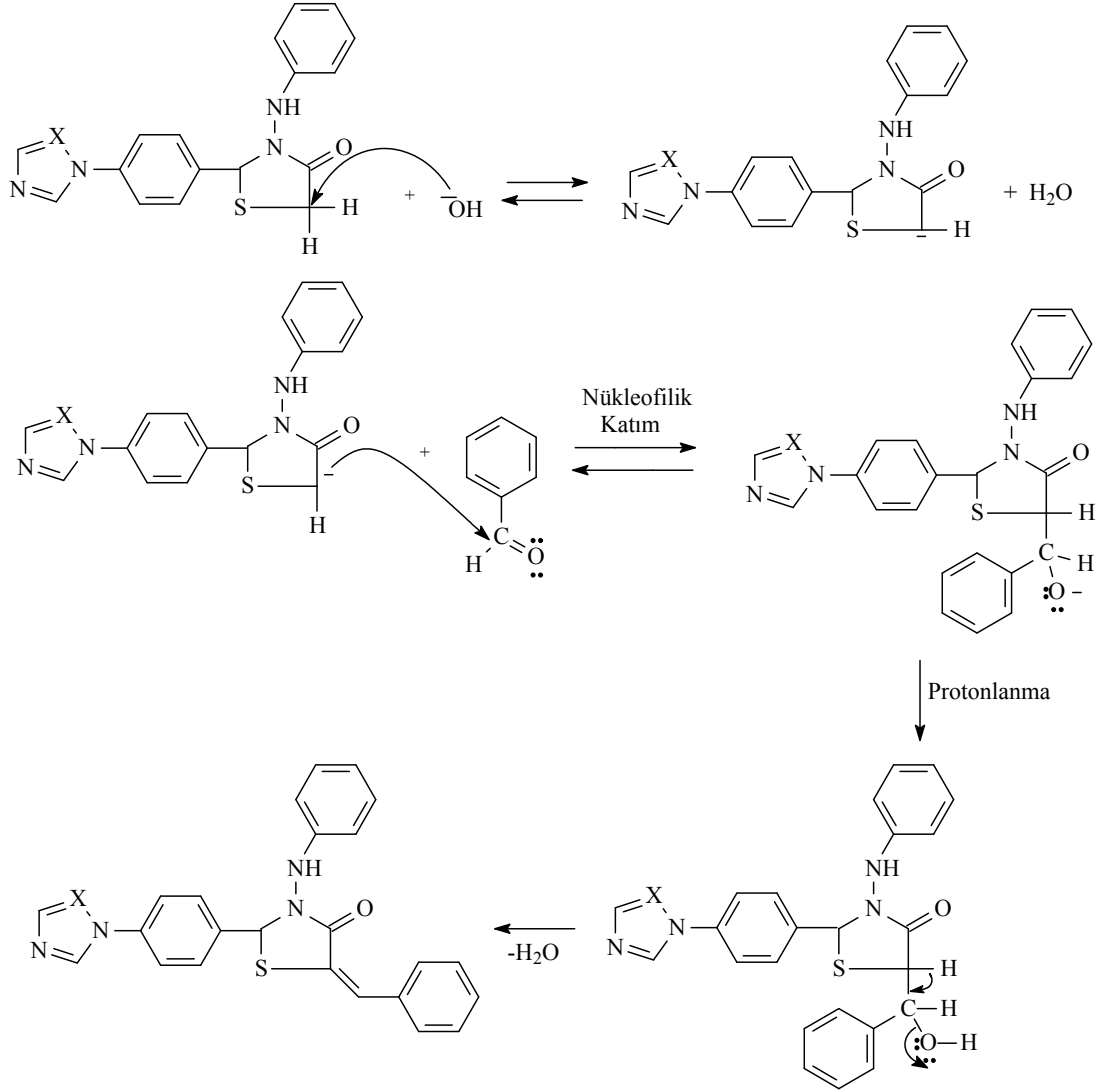
4-Tiyazolidinonların *Schiff* bazları ve  $\alpha$ -merkптоasetik asitten hareketle sentezleri için aşağıdaki mekanizma önerilmiştir (179).



Sentez çalışmalarımızın son aşamasında ise 3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri (**Bileşik 1,2**) çeşitli p-süstitüe benzaldehitlerle potasyum hidroksit katalizörlüğünde reaksiyona sokularak hedef bileşiklerimiz olan 5-(benziliden/-p-süstitübenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-

1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 3-11**) türevleri elde edilmişlerdir.

Bileşiklerin sentezinin Knoevenagel kondenzasyonu mekanizmasına göre gerçekleştiği düşünülmektedir.



Sentezi planlanan bileşiklerden 5-(4-metoksibenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on izolasyon sorunu nedeniyle tez kapsamından çıkarılmıştır.

1,3-Tiyazolidin-4-on halkasının benzaldehit türevleri ile reaksiyonu asetik asit içinde susuz sodyum asetat varlığında (105-108), sodyum etoksit varlığında

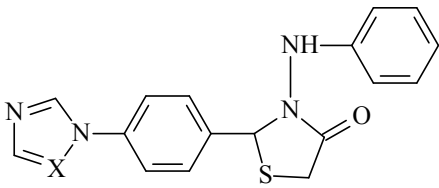
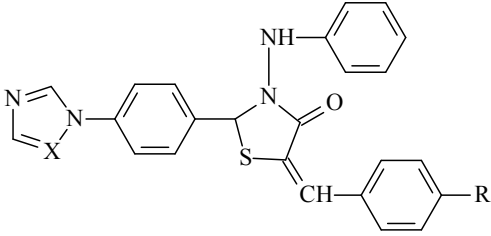
farklı solvanlar içinde (69, 81, 91, 98, 109, 110), piperidin katalizörlüğünde farklı solvanlarda (36,54,111-113) ve potasyum hidroksit katalizörlüğünde etanol içinde (114) olmak üzere farklı reaksiyon şartlarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımızda, 5-(benziliden/-p-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezi için yukarıda bildirilen farklı reaksiyon şartları denenmiş, en yüksek verimin (% 29-61) potasyum hidroksit katalizörlüğünde etanol içinde sıcakta yürütülen reaksiyonlarda elde edilmesi nedeniyle bileşiklerin sentezinde bu yöntem kullanılmıştır.

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



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

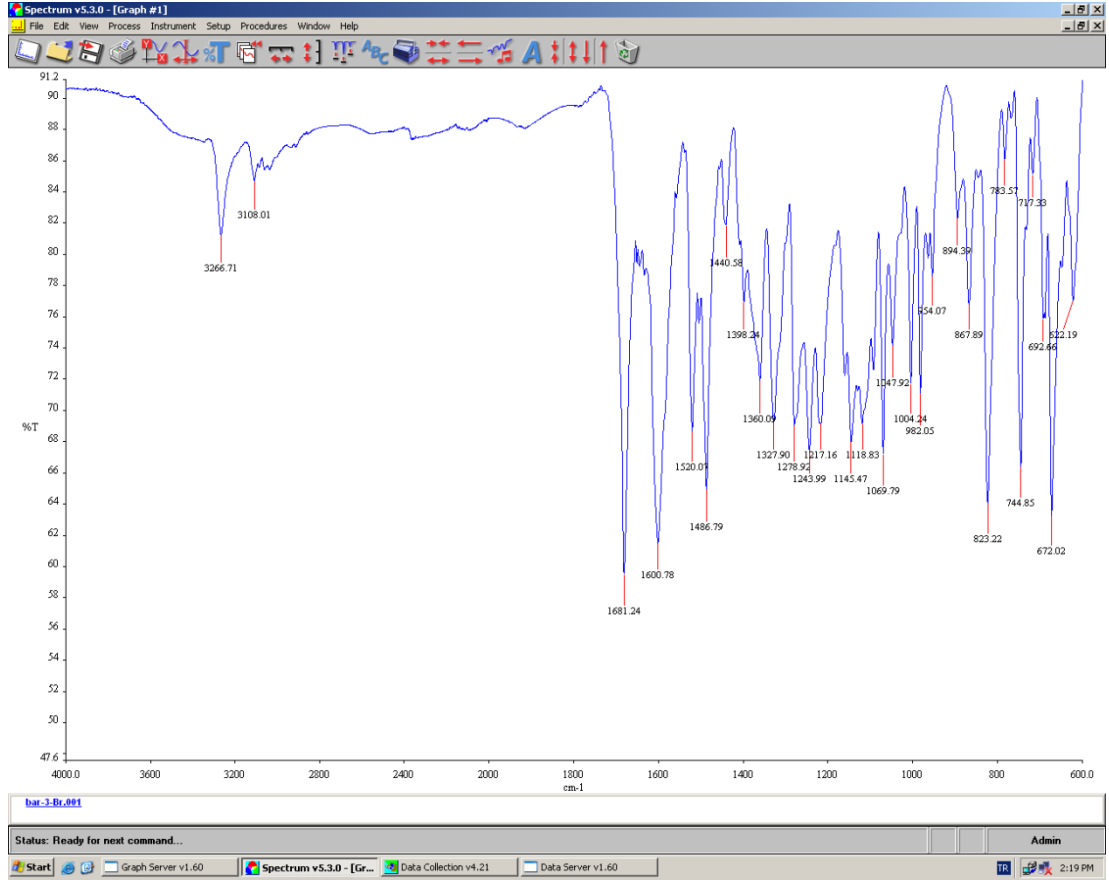
				
Bileşik	X	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	
1	N	62	227-9	
2	CH	63	163-4	
				
Bileşik	X	R	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
3	N	H	38	156-7
4	N	Br	57	192-3
5	N	CH <sub>3</sub>	29	161-2
6	N	Cl	43	163-4
7	N	OCH <sub>3</sub>	41	158-9
8	CH	H	41	189-90
9	CH	Br	61	223-4
10	CH	CH <sub>3</sub>	47	215-6
11	CH	Cl	53	217-8

Tez çalışması kapsamında yer alan 1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazol-1-il)benziliden]-2-fenilhidrazin türevlerinin IR spektrumlarında 1265 (N-N), 1600 (C=N), 3020 (C-H aromatik) ve 3320 cm<sup>-1</sup> (N-H) civarında yapıyı kanıtlayan pikler görülmüştür. Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, 8.0 ppm civarında azometin grubundaki metin protonu, 9.3 ve 8.2 ppm civarında triazol, 8.2, 7.7 ve 7.1 ppm civarında ise imidazol halkasının protonlarına ait pikler singlet olarak görülmüştür. Fenil halkalarına ait protonlar ise 7-8 ppm civarında pik vermişlerdir.

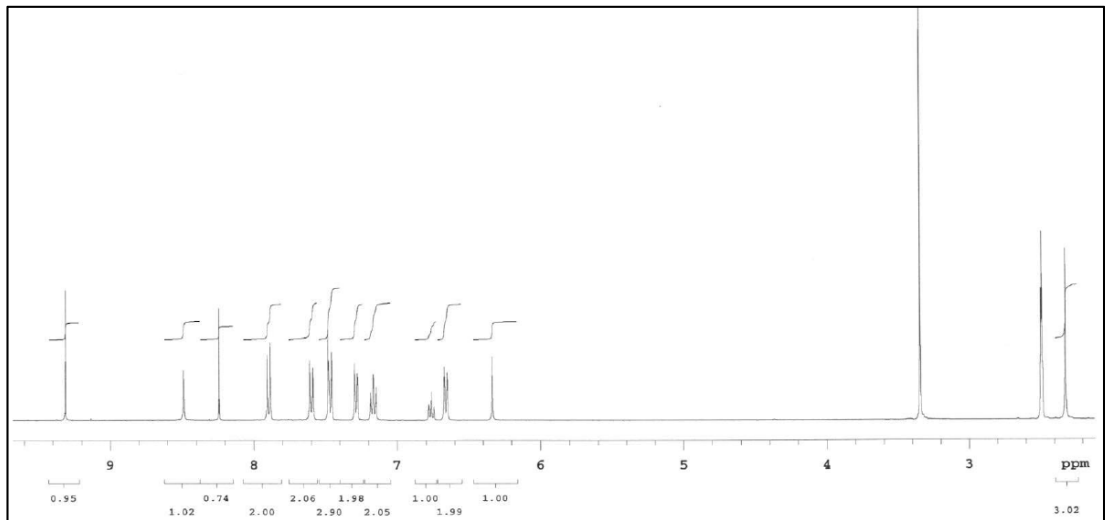
3-(Fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin (**Bileşik 1,2**) IR spektrumlarında 1680 (C=O gerilim), 2910 (C-H gerilim tiyazolidin) ve 3200 (N-H gerilim) cm<sup>-1</sup> civarında tiyazolidinon halkasına ait pikler görülmüştür. Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise triazol/imidazol ve fenil halkaları protonlarına ait piklerin yanı sıra tiyazolidinon halkasının 2 ve 5 numaralı konumundaki protonlara ait pikler görülmüştür. Literatür verileriyle uyumlu olarak tiyazolidinon halkasının 5 numaralı konumunda bulunan H<sub>a</sub> protonu, H<sub>b</sub> (*J*: 15.6 Hz) ve 2 numaralı konumdaki protonla etkileşerek (*J*: 1.6 Hz) 3.9 ppm civarında çift dublet (dd; *J*: 1.6 Hz, *J*: 15.6 Hz), H<sub>b</sub> protonu ise 3.7 ppm civarında dublet (*J*: 15.6 Hz) olarak görülmüştür. Halkanın 2 numaralı konumunda bulunan protona ait pik ise 5.9 ppm civarında dublet (*J*: 1.6 Hz) olarak görülmüştür.

Sonuç bileşiklerimiz olan 5-(benziliden/-*p*-süstitübenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-onların (**Bileşik 3-11**) IR spektrumlarında 3200 (N-H gerilim), 3100 (C-H gerilim aromatik), 1670 (C=O gerilim), 1590, 1520, 1490 (C=N ve C=C gerilim, N-H deformasyon), 820, 740 ve 670 (mono ve 1,4-disüstitübenzen C-H deformasyon) cm<sup>-1</sup> civarında yapıyı kanıtlayan pikler görülmüştür. Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise 3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinden farklı olarak tiyazolidinon halkasının 2 numaralı konumundaki proton singlet halinde 6.3 ppm civarında görülmüştür. Ayrıca benziliden yapısının katılması sonucunda 7.5 ppm civarında metilen protonuna ait bir singlet pik ile 6.5-8 ppm arasında fenil protonlarına ait yeni pikler görülmüştür.

Seriye örnek olarak **Bileşik 4**'ün IR spektrumu ve **Bileşik 5**'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu **Şekil 5.2.** ve **Şekil 5.3.**'de verilmiştir.



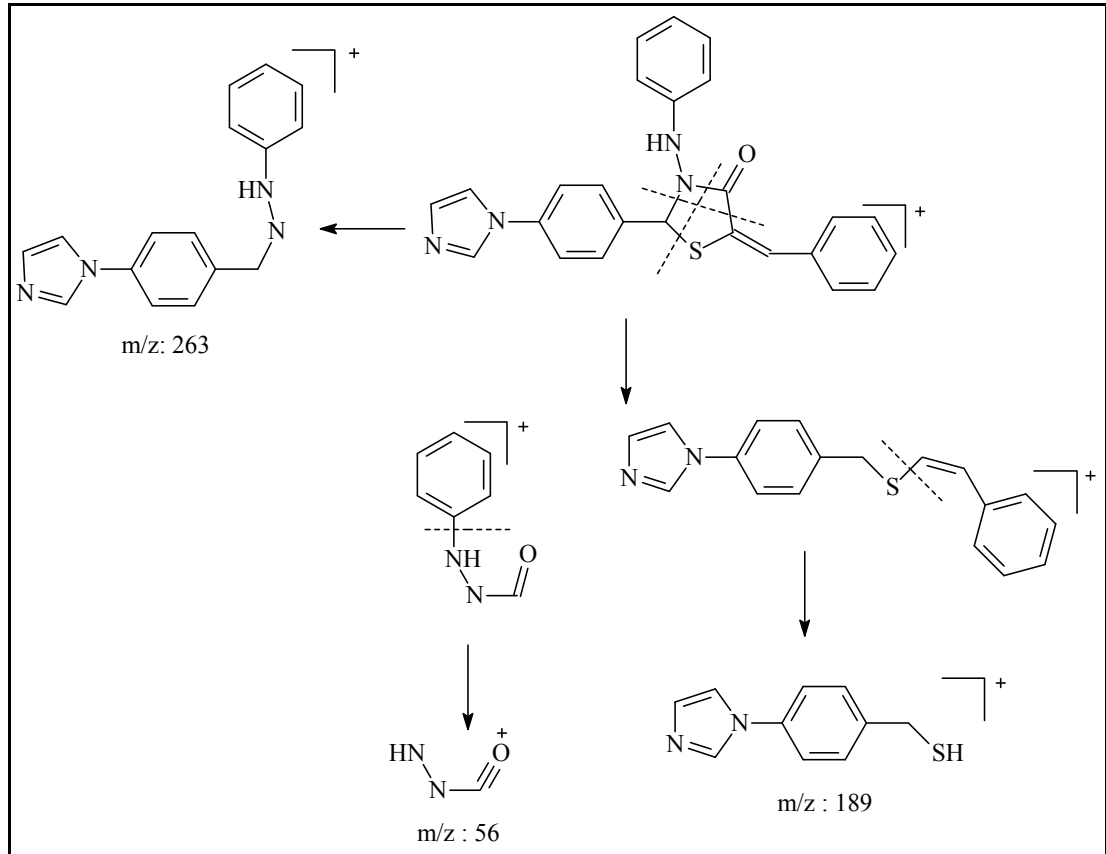
**Şekil 5.2.** Bileşik 4'ün IR Spektrumu



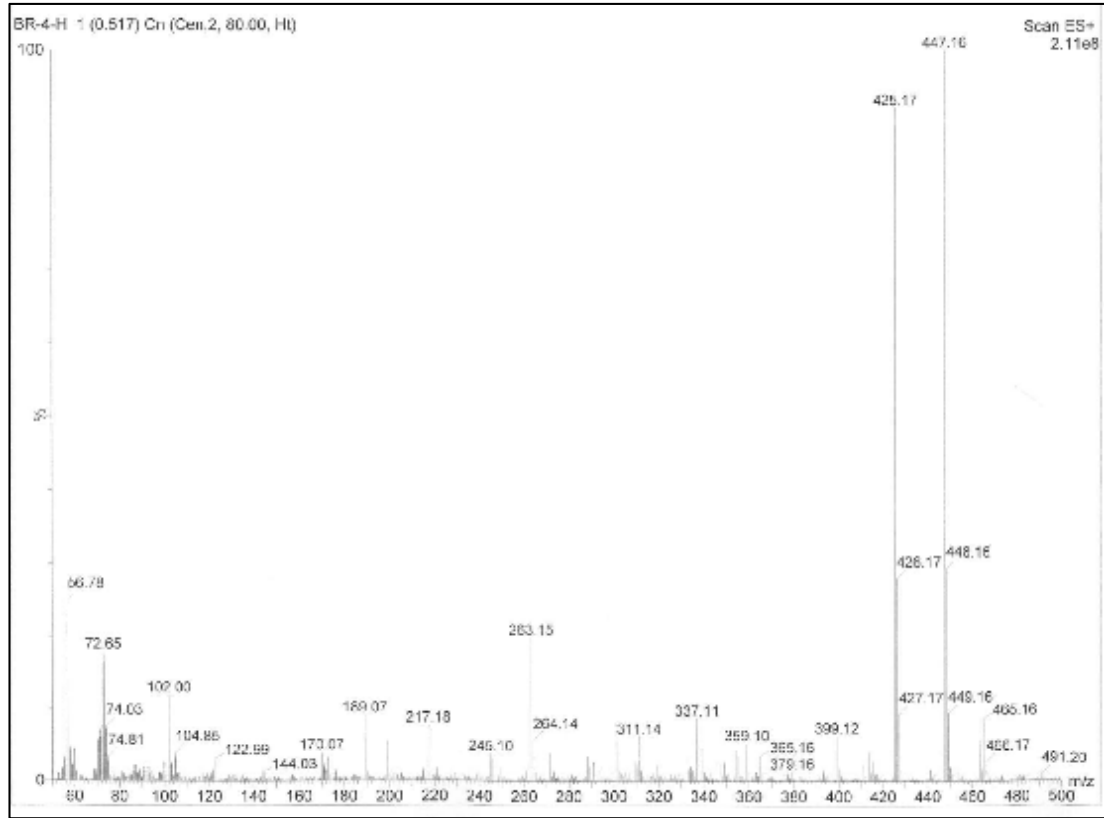
**Şekil 5.3.** Bileşik 5'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Bileşik 1-11**'in ESI+ tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumları incelendiğinde gözlenen  $[M+Na]^+$  ile  $[M+H]^+$  pikleri yapıları kanıtlamaktadır. Bileşiklerde tiyazolidinon halkasında bulunan 2-3 ve 4-5 bağları ile 1-2 ve 3-4 bağlarının parçalanmasıyla oluşan fragmanlara ait pikler literatür verileriyle uyumludur (130-132). Ayrıca, halojen taşıyan türevlerde (Bileşik 4, 6, 9 ve 11) moleküler iyon pikinin yanı sıra  $[M+H+2]^+$ ,  $[M+Na+2]^+$  ve  $[M+K+2]^+$  pikleri görülmektedir.

**Bileşik 8** için öngörülen parçalanma ürünleri ve kütle spektrumu **Şekil 5.4.** ve **Şekil 5.5.**'de verilmektedir.



**Şekil 5.4. Bileşik 8 için öngörülen kütle spektrumu parçalanma ürünleri**



**Şekil 5.5. Bileşik 8'in Kütle Spektrumu**

Bu çalışmada yer alan 3-(fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 1,2**) ve 5-(benziliden/-p-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino) -2-[4-(1H-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 3-11**) türevlerinin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri izoniazit, rifampisin, etambutol ve siprofloksazinle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Aktivite sonuçları incelendiğinde, bileşiklerin hiçbirinin *M. tuberculosis*'e karşı standart bileşikler olan izoniazit, rifampisin, etambutol ve siprofloksazin kadar etkili olmadıkları, bununla beraber antimikobakteriyel aktivitenin hem triazol hem de imidazol içeren türevlerde benziliden grubunun yapıya girmesiyle arttığı görülmüştür (**Bileşik 3-11**). 5-(Benziliden/-p-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-1,2,4-triazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 3-7**) ve 5-(benziliden/-p-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1H-imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 8-11**) türevlerinin benzer aktivite göstermeleri, azol yapısındaki farklılıkların aktiviteyi önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir.

Benziliden halkası üzerindeki süstitüentlerin aktiviteye etkileri incelendiğinde, süstitüent taşımayan türevlerin (**Bileşik 3 ve 8**) daha yüksek aktivite gösterdikleri ve süstitüentlerin yapıya girmesiyle (**Bileşik 10 hariç**) aktivitenin düştüğü saptanmıştır. Gerek triazol gerekse imidazol içeren türevlerde benziliden halkasına brom süstitüsyonunun aktivitede önemli derecede düşüğe yol açtığı görülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada antimikobakteriyel aktivite göstermesi beklenen 3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında 2 (**Bileşik 1,2**) ve 5-(benziliden/-*p*-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol/imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında 9 (**Bileşik 3-11**) yeni bileşiğin sentezi yapılmış, yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi sonuçlarına ait veriler yardımıyla kanıtlanmıştır.

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

Antimikobakteriyel aktivitenin hem triazol hem de imidazol içeren türevlerde benziliden grubunun yapıya girmesiyle arttığı görülmüştür (**Bileşik 3-11**). 5-(Benziliden/-*p*-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-1,2,4-triazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 3-7**) ve 5-(benziliden/-*p*-süstitüebenziliden)-3-(fenilamino)-2-[4-(1*H*-imidazolil)fenil]-1,3-tiyazolidin-4-on (**Bileşik 8-11**) türevlerinin benzer aktivite göstermeleri, azol yapısındaki farklılıkların aktiviteyi önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir.

Benziliden halkası üzerindeki süstitüentlerin aktiviteye etkileri incelendiğinde, nonsüstitüe türevlerin (**Bileşik 3 ve 8**) serinin en aktif üyeleri olduğu, süstitüentlerin yapıya girmesiyle (**Bileşik 10 hariç**) aktivitenin düştüğü görülmüştür. Gerek triazol gerekse imidazol içeren türevlerde benziliden halkasına brom süstitüsyonunun aktivitede önemli derecede düşüşe yol açtığı görülmüştür.

Bu bulgular ışığında, daha aktif bileşiklere ulaşmak için 5-benziliden/(4-metilbenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri üzerinde odaklanılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. (World Health Organization, Global tuberculosis report 2012. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)).
2. Mitchison D.A. (2005). The Diagnosis and Therapy of Tuberculosis During the Past 100 Years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 699-706.
3. Janin L.Y. (2007). Antituberculosis drugs: Ten years of Research. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 2479-2513.
4. Blumberg, H.M., Burman, W.J., Chaisson, R.E., Daley, C.L., Etkind, S.C., Friedman, L.N., Fujiwara, P., Grzemska, M., Hopewell, P.C., Iseman, M.D., Jasmer, R.M., Koppaka, V., Menzies, R.I., O'Brien, R.J., Reves, R.R., Reichman, L.B., Simone, P.M., Starke, J.R., Vernon, A.A. (2003). American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167, 603-662.
5. Zhang, Y., Amzel, L.M. (2002). Tuberculosis drug targets. *Current Drug Targets*, 3(2), 131-154.
6. Cole, S.T., and Alzari P.M. (2007). Towards new tuberculosis drugs. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1321-1324.
7. O'Brien R.J., Nunn, P.P. (2001). The Need for New Drugs against Tuberculosis Obstacles, Opportunities, and Next Steps. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1055-1058.
8. Gupta, P., Hameed, S., Jain, R., (2004). Ring-substituted Imidazoles as a New Class of Anti-tuberculosis Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 805-814.
9. Khan, A., Sarkar, S., Sarkar, D. (2008). Bactericidal Activity of 2-nitroimidazole Against the Active Replicating Stage of *Mycobacterium Bovis*



- BCG and *Mycobacterium Tuberculosis* with Intracellular Efficacy in THP-1 Macrophages. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32(1), 40-45.
10. Li, X., Manjunatha, U.H., Goodwin M.B., Knox, J.E., Lipinski, C.A., Keller, T.H., Barry, C.E. (2008). Synthesis and Antitubercular Activity of 7-(R)- and 7-(S)-Methyl-2-nitro-6-(S)-(4-(trifluoromethoxy)benzyloxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazines, Analogues of PA-824. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 18(7), 2256-2262.
  11. Pandey, J., Tiwari, V.K., Verma, S.S., Chaturvedi, V., Bhatnagar, S., Sinha, S., Gaikwad, A.N., Tripathi, R.P. (2009). Synthesis and Antitubercular Screening of Imidazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3350-3355.
  12. Japelj, B. Recnik, S., Cebašek, P., Stanovnik, B., Svete, J. (2005). Synthesis and Antimycobacterial Activity of Alkyl 1-Heteroaryl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42(6), 1167-1173.
  13. Wilkinson, B.L., Bornaghi, L.F., Wright, A.D., Houston, T.A., Poulsen, S.A. (2007). Antimycobacterial Activity of a bis-sulfonamide. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(5), 1355-1357.
  14. Gill, C., Jadhav, G., Shaikh, M., Kale, R., Ghawalkar, A., Nagargoje, R., Shiradkar, M. (2008). Clubbed [1,2,3] Triazoles by Fluorine Benzimidazole: A Novel Approach to H37Rv Inhibitors as a Potential Treatment for Tuberculosis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18(23), 6244-6247.
  15. Castagnolo, D., Radi, M., Dessi, F., Manetti, F., Saggi, M., Meleddu, R., De Logu, A., Botta, M. (2009). Synthesis and Biological Evaluation of New Enantiomerically Pure Azole Derivatives as Inhibitors of *Mycobacterium Tuberculosis*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(8), 2203-2205.
  16. Turan-Zitouni, G., Ozdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Benkli, K., Chevallet, P., Akalin, G. (2008). Synthesis and Antituberculosis Activity of New Thiazolylylhydrazone Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(5), 981-985.

17. Mallikarjuna, B.P., Sastry, B.S., Kumar, G.V.S., Rajendraprasad, Y., Chandrashekar, S.M., Sathisha, K. (2009). Synthesis of New 4-Isopropylthiazole hydrazide Analogs and Some Derived Clubbed Triazole, Oxadiazole Ring Systems – A Novel Class of Potential Antibacterial, Antifungal and Antitubercular Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4739-4746.
18. Mai, A., Artico, M., Esposito, M., Ragno, R., Sbardella, G., Massa, S. (2003). Synthesis and Biological Evaluation of Enantiomerically Pure Pyrrolyloxazolidinones as a New Class of Potent and Selective Monoamine Oxidase Type A Inhibitors. *Il Farmaco*, 58(3), 231-241
19. Mamolo, M.G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L., Banfi, E. (2005). Synthesis and Antimycobacterial Activity of 5-Aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole Derivatives. *Il Farmaco*, 56(8), 593-599.
20. Castagnolo, D., Manetti, F., Radi, M., Bechi, B., Pagano, M., De Logu, A., Meleddu, R., Saggi, M., Botta M. (2009). Synthesis, Biological Evaluation, and SAR Study of Novel Pyrazole Analogues as Inhibitors of *Mycobacterium Tuberculosis*: Part 2. Synthesis of Rigid Pyrazolones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(15), 5716-5721.
21. Tangallapally, R.P., Sun, D., Rakesh, Budha, N., Lee, R.E., Lenaerts, A.J., Meibohm, B., Lee, R.E. (2007). Discovery of Novel Isoxazolines as Antituberculosis Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(23), 6638-6642.
22. Mamolo, M.G., Zampieri, D., Vio, L., Fermeglia, M., Ferrone, M., Prici, S., Scialino, G., Banfi, E. (2005). Antimycobacterial Activity of New 3-Substituted 5-(pyridin-4-yl)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-one and 2-thione Derivatives. Preliminary Molecular Modeling Investigations. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13(11), 3797-3809.
23. Mamolo, M.G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L., Banfi, E., Scialino, G. (2003). Synthesis and Antimycobacterial Activity of (3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidene)-hydrazide Derivatives. *Il Farmaco*, 58(9), 631-637.

24. Sun, Z., Zhang, Y. (1999). Antituberculosis Activity of Certain Antifungal and Anthelmintic Drugs. *Tubercle and Lung Disease*, 79(5), 319-320.
25. Ahmad, Z., Sharma, S., Khuller, G.K., Singh, P., Faujdar, J., Katoch, V.M. (2006). Antimycobacterial Activity of Econazole Against Multidrug-resistant Strains of Mycobacterium Tuberculosis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28(6), 543-544.
26. McLean, K.J., Dunford, A.J., Neeli, R., Driscoll, M.D., Munro, A.W. (2007). Structure, Function and Drug Targeting in Mycobacterium Tuberculosis Cytochrome P450 Systems. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 464(2), 228-240.
27. Andres, C.J., Bronson, J.J., D'Andrea, S.V., Deshpande, M.S., Falk, P.J., Grant-Young, K.A., Harte, W.E., Ho, H., Misco, P.F., Robertson, J.G., Stock, D., Sun, Y., Walsh, A.W. (2000). 4-Thiazolidinones: Novel Inhibitors of the Bacterial Enzyme MurB. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10, 715-717.
28. Jaju, S., Palkar, M., Maddi, V., Ronad, P., Mamledesai, S., Satyanarayana, D., Ghatole, M. (2009). Synthesis and Antimycobacterial Activity of a Novel Series of Isonicotinylhydrazide Derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 342, 723-731.
29. Datta, N.J., Khunt, R.C., Parikh, A.R. (2002). Synthesis of Some New Thiazolidinones as Biologically Potent Agents. *Indian Journal of Chemistry*, 41B, 433-435.
30. Balzarini, J., Orzeszko, B., Maurin, J.K., Orzeszko, A. (2007). Synthesis and Anti-HIV Studies of 2-adamantyl-substituted Thiazolidin-4-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 993-1003.
31. Agarwal, A., Lata, S., Saxena, K.K., Srivastava, V.K., Kumar, A. (2006). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some Potential Thiazolidinonyl 2-oxo/thiobarbituric acids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 1223-1229.

32. Diurno, M.V., Mazzoni, O., Correale, G., Monterrey, I.G., Calignano, A., La Rana, G., Bolognese, A. (1999). Synthesis and Structure-activity Relationships of 2-(substitutedphenyl)-3-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones Acting as H<sub>1</sub>-Histamine Antagonists. *Il Farmaco*, 54, 579-583.
33. Bhati, S.K., Kumar, A. (2008). Synthesis of New Substituted Azetidinoyl and Thiazolidinoyl-1,3,4-thiadiazino (6,5-b) indoles as Promising Anti-inflammatory Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2323-2330.
34. Shih, M.H., Ke, F.Y. (2004). Synthesis and Evaluation of Antioxidant Activity of Sydnonyl Substituted Thiazolidinone and Thiazoline Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12, 4633-4643.
35. Nampurath, G.K., Mathew, S.P., Khanna, V., Zachariah, R.T., Kanji, S., Chamallamudi, M.R. (2008). Assessment of Hypolipidaemic Activity of Three Thiazolidin-4-ones in Mice Given High-fat Diet and Fructose. *Chemico-Biological Interactions*, 171, 363-368.
36. Ottana, R., Maccari, R., Giglio, M., Del Corso, A., Cappiello, M., Mura, U., Cosconati, S., Marinelli, L., Novellino, E., Sartini, S., La Motta, C., Da Settimo, F. (2011). Identification of 5-Arylidene-4-thiazolidinone Derivatives Endowed with Dual Activity as Aldose Reductase Inhibitors and Antioxidant Agents for the Treatment of Diabetic Complications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 2797-2806.
37. Gududuru, V., Hurh, E., Dalton, J.T., Miller, D.D. (2004). Synthesis and Antiproliferative Activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-ylamides for Prostate Cancer. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14, 5289-5293.
38. Bhandari, S.V., Bothara, K.G., Patil, A.A., Chitre, T.S., Sarkate, A.P., Gore, S.T., Dangre, S.C., Khachane, C.V. (2009). Design, Synthesis and Pharmacological Screening of Novel Antihypertensive Agents Using Hybrid Approach. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 390-400.
39. Wrobel, J., Jetter, J., Kao, W., Rogers, J., Di, L., Chi, J., Perez, M.C., Chen, G., Shen, E.S. (2006). 5-Alkylated Thiazolidinones as Follicle-Stimulating

- Hormone(FSH) Receptor Agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 5729-5741.
40. Grundy, W.E., Whitman, A.L., Rdzok, E.G., Rdzok, E.J., Hanes, M.E., Sylvester, J.C. (1952). Actithiazic Acid .I. Microbiological Studies. *Antibiot Chemother*, 2(8), 399-408.
  41. Küçükgülzel, Ş.G., Oruç, E.E., Rollas, S., Şahin, F., Özbek, A. (2002). Synthesis, Characterisation and Biological Activity of Novel 4-Thiazolidinones, 1,3,4-Oxadiazoles and Some Related Compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 197-206.
  42. Babaoğlu, K., Page M.A., Jones, V.C., McNeil, M.R., Dong, C., Naismith, J.H., Lee, R.E. (2003). Novel Inhibitors of an Emerging Target in Mycobacterium tuberculosis; Substituted Thiazolidinones as Inhibitors of dTDP-rhamnose Synthesis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 3227-3230.
  43. Srivastava, T, Gaikwad, A.K., Haq, W., Sinha, S., Katti, S.B. (2005). Synthesis and Biological Evaluation of 4-Thiazolidinone Derivatives as Potential Antimycobacterial Agents. *Arkivoc*, (ii), 120-130.
  44. Karalı, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F.B., Özbey, S., Kovalishyn, V., Dimoglo, A. (2007). Synthesis and Structure-antituberculosis Activity Relationship of 1H-indole-2,3-dione Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 5888-5904.
  45. Aridoss, G., Amirthaganesan, S., Kim, M.S., Kim, J.T., Jeong, Y.T. (2009). Synthesis, Spectral and Biological Evaluation of Some New Thiazolidinones and Thiazoles Based on t-3-alkyl-r-2,c-6-diarylpiperidin-4-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4199-4210.
  46. Samadhiya, P., Sharma, R., Srivastava, S.K., Srivastava, S.D. (2010) Synthesis and Biological Evaluation of 4-Thiazolidinone Derivatives as Antitubercular and Antimicrobial Agents. *Arabian Journal of Chemistry*, doi:10.1016/j.arabjc.2010.11.015
  47. Brown, F. (1961). 4-Thiazolidinones, *Chemical Reviews*, 61, 463-521.

48. Hamama, W.S., Ismail, M.A., Shaaban, S., Zoorob, H.H. (2008). Progress in the Chemistry of 4-Thiazolidinones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45, 939-956.
49. Diurno, M.V., Mazzoni, O., Piscopo, E., Calignano, A., Giordano, F., Bolognese, A. (1992). Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 2910-2912
50. Sonawane, N.D., Muanprasat, C., Nagatani, R.J., Song, Y., Verkman, A.S. (2004). In Vivo Pharmacology and Antidiarrheal Efficacy of a Thiazolidinone CFTR Inhibitor in Rodents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94, 134-143.
51. Speziale, A.J. (1958). Notes. Formation of Isothiouonium Salts and Pseudothiohydantoin. *Journal of Organic Chemistry*, 23, 1231-1232.
52. Blanchet, J., Zhu, J. (2004). Reeve's Synthesis of 2-Imino-4-thiazolidinone From Alkyl (aryl) trichloromethylcarbinol Revisited, a Three-component Process From Aldehyde, Chloroform and Thiourea. *Tetrahedron Letters*, 45, 4449-4452.
53. Bolli, M.H., Abele, S., Binkert, C., Bravo, R., Buchmann, S., Bur, D., Gatfield, J., Hess, P., Kohl, C., Mangold, C., Mathys, B., Menyhart, K., Müller, C., Nayler, O., Scherz, M., Schmidt, G., Sippel, V., Steiner, B., Strasser, D., Treiber, A., Weller, T. (2010). 2-Imino-thiazolidin-4-one Derivatives as Potent, Orally Active S1P1 Receptor Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 4198-4211.
54. Ottana, R., Maccari, R., Ciurleo, R., Vigorita, M.G., Panico, A.M., Cardile, V., Garufi, F., Ronsisvalle, S. (2007). Synthesis and in vitro evaluation of 5-arylidene-3-hydroxyalkyl-2-phenylimino-4-thiazolidinones with antidegenerative activity on human chondrocyte cultures. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 7618-7625.
55. Babaeva, G.V., Shikhaliev, N.G., Gasanov, V.S., Kurbanov, K.B., Allakhverdiev, M.A. (2009). Synthesis of Some Oxa- and Thiazolidine-1,3-diones and Their Oxiranyl and Thiiranyl Derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 47(6), 960-963

56. Rostom, S.A.F. (2006). Synthesis and *in vitro* Antitumor Evaluation of Some Indeno[1,2-c]-pyrazol(in)es Substituted with Sulfonamide, Sulfonylurea(-thiourea) Pharmacophores, and Some Derived Thiazole Ring Systems. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 6475-6485.
57. Hahn, H., Nam, K.D., Mah, H. (2001). A simple Construction of 2-Phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones. *Heterocycles*, 55 (7), 1283-1289.
58. Ergenç, N., Çapan, G., Günay, N.S., Özkırımlı, S., Güngör, M., Özbey, S., Kendi, E. (1999). Synthesis and Hypnotic Activity of New 4-Thiazolidinone and 2-Thioxo-4,5-imidazolidinedione Derivatives. *Archiv Der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 332, 343-347.
59. Kelarev, V.I., Silin, M.A., Kotova, I.G., Kobrakov, K.I., Rybina, I.I., Korolev, V.K. (2003). Synthesis of N-substituted 3-Aminothiazolidin-4-ones Containing Hetaryl Fragments. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39 (2), 213-222.
60. Saiz, C., Pizzo, C., Manta, E., Wipf, P., Mahler, S.G. (2009). Microwave-assisted Tandem Reactions for the Synthesis of 2-Hydrazolyl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, 50, 901-904
61. Gürsoy, A., Terizoğlu, N. (2005). Synthesis and Isolation of New Regioisomeric 4-Thiazolidinones and Their Anticonvulsant Activity. *Turkish Journal of Chemistry*, 29, 247-254.
62. Liu, H.L., Li, Z., Anthonsen, T. (2000). Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and Their 5-Arylidene Derivatives. *Molecules*, 5, 1055-1061.
63. Vicini, P., Geronikaki, A., Incerti, M., Zani, F., Dearden, J., Hewitt, M. (2008). 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones Analogues of 2-Thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with Antimicrobial Activity: Synthesis and Structure–Activity Relationship. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 3714-3724.
64. Behbehani, H., Ibrahim, H.M. (2012). 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules*, 17, 6362-6385.

65. Benghiat, I., Rhodanines, U.S. Patent 2,905,689, 22 September 1959. Ref. C.A. 54: 2360d, 1960
66. Ganitkevich, M.I., Turkevich, N.M. (1959). Synthesis of Thiazolidone Derivatives of Biological Interest. X. Synthesis and Properties of 3-methylrhodanine and Its Derivatives. *Russian Journal of Chemistry*, 29, 515-518.
67. Barreca, M.L., Chimirri, A., Luca, L.D., Monforte, A.M., Monforte, P., Rao, A., Zappala, M., Balzarini, J., Clercq, E.D., Pannecouque, C., Witvrouw, M. (2001). Discovery of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV-1 Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11, 1793-1796.
68. Rawal, R.K., Prabhakar, Y.S., Katti, S.B., Clercq, E.D. (2005). 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as Selective HIV-RT Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 6771-6776.
69. Turgut, Z., Yolaçan, Ç., Aydoğlan, F., Bağdatlı, E., Ocal, N. (2007). Synthesis of New Pyrazolothiazole Derivatives from 4-Thiazolidinones. *Molecules*, 12, 2151-2159.
70. Zarghi, A., Najafnia, L., Daraee, B., Dadrass, O.G., Hedayati, M. (2007). Synthesis of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-one Derivatives as Selective Cyclooxygenase (COX-2) Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5634-5637.
71. Soleiman, H.A., Koraiem, A.I.M., Mahmoud, N.Y. (2005). Synthesis of 3-Substituted Benzpyrid-4-imino-2-oxime Derivatives. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 52, 119-124.
72. Subramanian, N.S., Omprakash, G., Anjaneyulu, Y., Gupta, V.R.M., Ramadevi, M. (2009). Synthesis, Characterization and Anti-microbial Screening of Novel Thiazolidino-fused Compounds. *International Journal of Chemical Sciences*, 7(3), 1537-1552.
73. Pareek, D., Chaudhary, M., Pareek, P.K., Kant, R., Ojha, K.G., Pareek, R., Iraqi, S.M.U., Pareek, A. (2010). Synthesis of Some Bioactive 4-



Thiazolidinone Derivatives Incorporating Benzothiazole Moiety. *Der Chemica Sinica*, 1(3), 22-35.

74. Srivastava, S.K., Verma, S., Srivastava, S.D. (2010). Synthesis, Characterization and Biological Activity of 1,3-Thiazolidin-4-one Derivatives of 2-Mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(5), 270-276.
75. Chatrabhuji, P.M., Vyas, K.B., Nimavat, K.S., Undavia, N.K. (2011). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 4-Oxo-Thiazolidines-5-acetic acids. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 119-125.
76. Desai, N.C., Dodiya, A., Shihory, N. (2011). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinazolinone–thiazolidine–quinoline Compounds. *Journal of Saudi Chemical Society*, doi:10.1016/j.jscs.2011.04.001
77. Pathak, R.B., Chovatia, P.T., Parekh, H.H. (2012). Synthesis, Antitubercular and Antimicrobial Evaluation of 3-(4-Chlorophenyl)-4-substituted Pyrazole Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22, 5129-5133.
78. Samadhiya, P., Sharma, R., Srivastava, S.K., Srivastava, S.D. (2012). Synthesis of 4-Thiazolidine Derivatives of 6-Nitroindazole: Pharmaceutical Importance. *Leonardo Journal of Sciences*, 20, 37-58.
79. Sharabasappa, S., Bhat, I.K., Palkar, M.B., Shukla, R. (2012). Synthesis and Antibacterial Activity of New 2,5-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 3(12), 144-151.
80. Patel, D., Kumari, P., Patel, N. (2012). Synthesis and Biological Evaluation of Some Thiazolidinones as Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 354-362.
81. Solankee, A.N., Patel, K.P., Patel, R.B. (2012). A Facile Synthesis and Studies of Some New 4-Thiazolidinones and 5-Arylidenes. *Advances in Applied Science Research*, 3(1), 117-122.

82. Ahmad, M.R., Al-Majidi, S.M.H., Khan, A.K. (2013). Synthesis, Evaluation Antimicrobial Activity of Some New N-substituted Naphthalimides Containing Different Heterocyclic Rings. *Iraqi Journal of Science*, 54(4), 761-774.
83. Kandpal, B., Meshram, J. (2013). Synthesis and Biological Assesment of Quinazoline Based Amide Linkage Containing Thiazolidinone and Their Derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(9), 3408-3415.
84. Rawal, R.K., Tripathi, R., Katti, S.B., Pannecouque, C., Clercq, E.D. (2007). Design, Synthesis, and Evaluation of 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Anti-HIV Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 1725-1731.
85. Cunico, W., Gomes, C.R.B., Ferrara, M.L.G., Capri, L.R., Soares, M., Wardell, S.M.S.V. (2007). One-pot Synthesis of 2-Isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-Phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from Valine, Arenealdehydes and Mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Letters*, 48, 6217-6220.
86. Srivastava, T., Haq, W., Katti, S.B. (2002). Carbodiimide Mediated Synthesis of 4-Thiazolidinones by One-pot Three-component Condensation. *Tetrahedron*, 58, 7619-7624.
87. Pratap, U.R., Jawale, D.V., Bhosle, M.R., Mane, R.A. (2011). *Saccharomyces cerevisiae* Catalyzed One-pot Three Component Synthesis of 2,3-Diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, 52, 1689-1691.
88. Senthilraja, M., Alagarsamy, V. (2012). Synthesis and Pharmacological Investigation of Novel 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-substituted-thiazolidin-4-ones as Anticonvulsants. *Rasayan Journal of Chemistry*, 5(1), 42-46.
89. Prasad, D., Kumar, A., Shukla, P.K., Nath, M. (2011). Design, Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel 2-Aryl-thiazolidin-4-one Derivatives. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 1(4), 1-7.

90. Pawelczyk, A., Zaprutko, L. (2006). Microwave Assisted Synthesis of Fragrant Jasmone Heterocyclic Analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 586-591.
91. Maheta, S. (2010). Synthesis and Biological Activity of 4-Bromo-2-hydroxy-N-(5-methylene-4-oxo-2-aryl-thiazolidin-3-yl) benzamide. *Der Pharma Chemica*, 2(6), 1-7
92. Neuenfeldt, P.D., Drawanz, B.B., Siqueira, G.M., Gomes, C.R.B., Wardell, S.M.S.V., Flores, A.F.C., Cunico, W. (2010). Efficient Solvent-free Synthesis of Thiazolidin-4-ones from Phenylhydrazine and 2,4-Dinitrophenylhydrazine. *Tetrahedron Letters*, 51, 3106-3108.
93. Ramachandran, S., Abdulrahman, S., Basnet, J.K., Kamarudeen, M., Shahina, S.A., Shanmugapandiyan, P. (2013). Synthesis, Characterisation and Antimicrobial Evaluation of Thiazolidin-4-one Derivative. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 337-342.
94. Goel, B., Ram, T., Tyagi, R., Bansal, E., Kumar, A., Mukherjee, D., Sinha, J.N. (1999). 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as Potential Anti-inflammatory Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 265-269.
95. Parekh, H.H., Parikh, K.A., Parikh, A.R. (2004). Synthesis of Some 4-Thiazolidinone Derivatives as Antitubercular Agents. *Journal of Sciences Islamic Republic of Iran*, 15(2), 143-148.
96. Zhou, H., Liu, A., Li, X., Ma, X., Feng, W., Zhang, W., Yan, B. (2008). Microwave-Assisted Fluorous Synthesis of 2-Aryl-Substituted 4-Thiazolidinone and 4-Thiazinanone Libraries. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 10, 303-312.
97. Mukhtar, S., Rahman, M.V.P., Ansari, W.H., Lemiere, G., Groot, A.D., Dommissie, R. (1999). Bifunctional Derivative of p,p'-Dichlorochalcone. Part II. Synthesis of a Novel Compound 2-[2-Carboxymethylthio-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-4-thiazolidinone. *Molecules*, 4, 232-237

98. Singh, S.P., Ansari, W.H., Lemiere, G., Jonckers, T., Dommissse, R. (2002). Bifunctional Derivative of p,p'-dichlorochalcone Part III. Synthesis and Study for Cytotoxic Activity of a New Compound, 2-[2,2-bis(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-thiazolidin-4-one from p,p'-dichlorochalcone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 63-67.
99. Rudnichenko, A.V., Timoshenko, V.M., Shermolovich, Y.G. (2004). Cycloaddition Reactions of Polyfluoroalkylthioncarboxylic acid Derivatives with Dimethyl Acetylenedicarboxylate (DMAD). *Journal of Fluorine Chemistry*, 125, 439-444.
100. Kukharev, B.F., Stankevich, V.K., Klimenko, G.R., Kovalyuk, E.N., Bayandin, V.V. (2002). Substituted N-(2-Hydroxyethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones: Synthesis and Anticorrosive Properties. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 75(4), 665-666.
101. Stacy, G.W., Strong, P.L. (1967). Chain tautomerism of thiazolidines. *Journal of Organic Chemistry*, 32, 1487-1491.
102. Ottana, R., Mazzon, E., Dugo, L., Monforte, F., Maccari, R., Sautebin, L., Luca, G.D., Vigorita, M.G., Alcaro, S., Ortuso, F., Caputi, A.P., Cuzzocrea, S. (2002). Modeling and Biological Evaluation of 3,3'-(1,2-Ethanediy)bis[2-(4-methoxyphenyl)-thiazolidin-4-one], a new synthetic cyclooxygenase-2 inhibitor. *European Journal of Pharmacology*, 448, 71-80.
103. Knott, E.B. (1954). The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds. *Journal of Chemical Society*, 1482-1490.
104. Campaigne, E., Cline, R.E. (1956). Preparation and absorption spectra of some  $\beta$ -aryl- $\alpha$ -mercaptoacrylic acids and related disulfides. *Journal of Organic Chemistry*, 21, 32-38,.
105. Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M., Zani, F. (2006). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 2-Thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 3859-3864.

106. Mulwad, V.V., Mir, A.A., Parmar, H.T. (2009). Synthesis and Antimicrobial Screening of 5-Benzylidene-2-imino-3-(2-oxo-2H-benzopyran-6-yl)-thiazolidin-4-one and its Derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 48(B), 137-141.
107. Chandrappa, S., Kavitha, C.V., Shahabuddin, M.S., Vinaya, K., Kumar, C.S.A., Ranganatha, S.R., Raghavan, S.C., Rangappa, K.S. (2009). Synthesis of 2-(5-((5-(4-Chlorophenyl)furan-2-yl)methylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetic acid Derivatives and Evaluation of Their Cytotoxicity and Induction of Apoptosis in Human Leukemia Cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 2576-2584.
108. Desai, N.C., Satodiya, H.M., Rajpara, K.M., Joshi, V.V., Vaghani, H.V. (2013). Synthesis and Characterization of Clubbed Thiazolidin-4-one, Quinoline and Barbitone Derivatives as a Potent Antimicrobial Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 10, 335-342
109. Shiradkar, M.R., Ghodake, M., Bothara, K.G., Bhandari, S.V., Nikalje, A., Akula, K.C., Desai, N.C., Burange, P.J. (2007). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Clubbed Thiazolidinone–barbituric acid and Thiazolidinone–triazole Derivatives. *Arkivoc*, 14, 58-74.
110. Desai, N.C., Dodiya, A.M. (2011). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Screening of Quinoline Based Quinazolinone-4-thiazolidinone Heterocycles. *Arabian Journal of Chemistry*, doi:10.1016/j.arabjc.2011.08.007.
111. Ottana, R., Maccari, R., Barreca, M.L., Bruno, G. Rotondo, A., Rossi, A., Chiricosta, G., Paola, R.D., Sautebin, L., Cuzzocrea, S., Vigorita, M.G. (2005). 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and Synthesis of Novel Anti-inflammatory Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 4243-4252.
112. Khodair, A.I., Gesson, J.P. (2011). A New Approach for the N- and S-galactosylation of 5-Arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones. *Carbohydrate Research*, 346, 2831-2837.

113. Lupascu, F.G., Dragostin, O.M., Foia, L., Lupascu, D., Profire, L. (2013). The Synthesis and the Biological Evaluation of New Thiazolidin-4-one Derivatives Containing a Xanthine Moiety. *Molecules*, 18, 9684-9703.
114. Venkatesan, S., Singh, R., Anti-Inflammatory Activity Studies of Newly Synthesised Thiazolidinone Derivatives. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 17-23.
115. Rateb, N.M., Abdelhamid, A.O. (2004). Synthesis of 2,3-Dihydro-1,3,4-thiadiazole, Thiazole, and Triazolo[4,3-a]pyrimidine Derivatives from Ethyl Benzoylacetate. *Heteroatom Chemistry*, 15(2), 107-113.
116. Erlenmeyer, H., Oberlin, V. (1947). Zur kenntnis der thiazolidone-(4). *Helvetica Chimica Acta*, 30, 1329-1335.
117. Schmolka, I.R., Spoerri, P. (1957). Thiazolidine Chemistry. VI. Alklation of 2-phenyl-3-*n*-alkyl-4-thiazolidinones. *Journal of Organic Chemistry*, 22, 1721-1722.
118. Kocabalkanli, A., Ates, Ö., Ötük, G. (2001). Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities. *Archiv Der Pharmazie Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 334, 35-39.
119. Bahgat, M.M., Maghraby, A.S., Heiba, M.E., Ruppel, A., Fathalla, O.A.M., Synthesis of New 4-Oxo-2-Thioxo-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine Derivatives with an Incorporated Thiazolidinone Moiety and Testing Their Possible Serine Protease and Cercarial Elastase Inhibitory Effects with a Possible Prospective to Block Penetration of *Schistosoma mansoni* Cercariae into the Mice Skin. *Archives of Pharmaceutical Research*, 9, 1002-1012
120. Ueda, T., Kato, S., Toyoshima, S. (1960). *Chemical Abstracts*, 54, 4620.
121. Wheeler, H.L., Johnson, T.B. (1902). Research on Thiocyanates and Isothiocyanates. *Journal of American Chemical Society*, 24, 680-690.
122. Johnson, T.B. (1903). On the Molecular Rearrangement of Thiocyanacetanilides into Labile Pseudothiohydantoin; and on the Molecular

- Rarrangement of the Latter into Stable Isomers. *Journal of American Chemical Society*, 25, 483-491.
123. Roberts, M.E., Dains, F.B. (1938). The Alkyl Derivatives of the Isomeric *o*- and *p*-phenoxyphenylthiazolidones. *University of Kansas Science Bulletin*, 25, 213-227.
124. Kato, T., Ozaki, T., Tamura, K., Suzuki, Y., Akima, M., Ohi, N. (1999). Novel Calcium Antagonists with Both Calcium Overload Inhibition and Antioxidant Activity. 2. Structure-activity Relationships of Thiazolidinone Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 3134-3146.
125. Schmolka, I.R., Spoerri, P. (1957). Thiazolidine Chemistry. III. The Preparation and Reduction of Some 2-phenyl-3-*n*-alkyl-4-thiazolidinones. *Journal of American Chemical Society*, 79, 4716-4720.
126. Hurd, C.D., Rudner, B. (1951). Raney nickel desulfuration, *Journal of American Chemical Society*, 73, 5157-5160.
127. Marrian, D.H. (1949). The Condensation on *N*-Substituted maleimides with Thioureas. *Journal of Chemical Society*, 1797-1799, 1949.
128. Gomes, A., Joullie, M.M. (1969). The chemistry of a ketene-sulfur dioxide adduct (1). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 6, 729-734.
129. Aquino, T.M., Liesen, A.P., Silva, R.E.A., Lima, V.T., Carvalho, C.S., Faria, A.R., Araujo, J.M., Lima, J.G., Alves, A.J., Melo, E.J.T., Goes, A.J.S. (2008). Synthesis, Anti-Toxoplasma gondii and Antimicrobial Activities of Benzaldehyde 4-Phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-[(Phenylmethylene) hydrazono]-4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 446-456.
130. Fennech, G., Monforte, P., Chimirri, A., Grasso, S. (1979). Reaction of 1-Formyladamantane with Heterocyclic Compounds. Mass Spectra, Antibacterial and Antifungal Activity, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16, 347-351.
131. De Lima, W.T., De Lima, J.G., Góes, A.J.S. (2002). Mass Spectrometry of Some *N*-Tryptophyl-4-thiazolidinone and *N*-Tryptophyl-5-benzylidene-4-thiazolidinone Derivatives. *Spectroscopy Letters*, 35(1), 137-144.

132. Güzel, Ö., Terzioğlu, N., Çapan, G., Salman, A. (2006). Synthesis and Biological Evaluation of New 5-Methyl-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]-dec-4-yl)-3-phenyl-1*H*-indole-2-carboxamide Derivatives. *Arkivoc*, 12, 98-110.
133. Kavitha, C.V., Basappa, Swamy, S.N., Mantelingu, K., Doreswamy, S., Sridhar, M.A., Prasad, J.S., Rangappa, K.S. (2006). Synthesis of New Bioactive Venlafaxine Analogs: Novel Thiazolidin-4-ones as Antimicrobials. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 2290-2299.
134. Bondock, S., Khalifa, W., Fadda, A.A. (2007). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Thiazole, Thiazolidinone and Thiazoline Derivatives Starting From 1-Chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 948-954.
135. Ramachandran, R., Mani, R., Kabilan, S. (2009). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-[(2,4-Diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylidene)hydrazono]-1,3-thiazolidin-4-ones as a New Class of Antimicrobial Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19, 2819-2823
136. Upadhyay, A., Srivastava, S.K., Srivastava S.D. (2010). Conventional and Microwave Assisted Synthesis of Some New N-[(4-Oxo-2-substituted aryl)-1,3-thiazolidine]-acetamidyl]-5-nitroindazoles and its Antimicrobial Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3541-3548.
137. Omar, K., Geronikaki, A., Zoumpoulakis, P., Camoutsis, C., Sokovic, M., Ciric, A., Glamoclija, J. (2010). Novel 4-Thiazolidinone Derivatives as Potential Antifungal and Antibacterial Drugs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18, 426-432.
138. Sakhuja, R., Panda, S.S., Khanna, L., Khurana, S., Jain, S.C. (2011). Design and Synthesis of spiro[indole-thiazolidine]spiro[indole-pyrans] as Antimicrobial Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21, 5465-5469.
139. Dandia, A., Singh, R., Khaturia, S., Merienne, C., Morgant, G., Loupy, A. (2006). Efficient Microwave Enhanced Regioselective Synthesis of a Series of Benzimidazolyl/triazolyl spiro[indole-thiazolidinones] as Potent Antifungal



- Agents and Crystal Structure of spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1H)-dione. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 2409-2417.
140. Ronad, P.M., Noolvi, M.N., Sapkal, S., Dharbhamulla, S., Maddi, V.S. (2010). Synthesis and Antimicrobial Activity of 7-(2-Substitutedphenylthiazolidinyl)-benzopyran-2-one Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 85-89.
141. Rawal, R.K., Katti, S.B., Basu, N.K., Arora, P., Pan, Z. (2008). Non-nucleoside Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS5B RNA-dependant RNA Polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18, 6110-6114.
142. Küçükgülzel, İ., Satılmış, G., Gurukumar, K.R., Basu, A., Tatar, E., Nichols, D.B., Talele, T.T., Basu, N.K. (2013). 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a New Class of Non-nucleoside Inhibitors of HCV NS5B Polymerase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 931-941.
143. Murugesan, V., Tiwari, V.S., Saxena, R., Tripathi, R., Paranjape, R., Kulkarni, S., Makwana, N., Suryawanshi, R., Katti, S.B. (2011). Lead Optimization at C-2 and N-3 Positions of Thiazolidin-4-ones as HIV-1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 19, 6919-6926.
144. Kaur, H., Kumar, S., Vishwakarma, P., Sharma, M., Saxena, K.K., Kumar, A. (2010). Synthesis and Antipsychotic and Anticonvulsant Activity of Some New Substituted oxa/thiadiazolylazetidinyll/thiazolidinonylcarbazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2777-2783.
145. Vazzana, I., Terranova, E., Mattioli, F., Sparatore, F. (2004). Aromatic Schiff Bases and 2,3-Disubstituted-1,3-thiazolidin-4-one Derivatives as Antiinflammatory Agents. *Arkivoc*, 5, 364-374.
146. Kumar, A., Rajput, C.S., Bhati, S.K. (2007). Synthesis of 3-[4'-(p-chlorophenyl)-thiazol-2'-yl]-2-[(substitutedazetidione/thiazolidinone)-aminomethyl]-6-bromoquinazolin-4-ones as Anti-inflammatory Agent. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 3089-3096.

147. Raza, S., Srivastava, S.P., Srivastava, D.S., Srivastava, A.K., Haq, W., Katti, S.B. (2013). Thiazolidin-4-one and Thiazinan-4-one Derivatives Analogous to Rosiglitazone as Potential Antihyperglycemic and Antidyslipidemic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 611-620.
148. Liu, Z., Chai, Q., Li, Y., Shen, Q., Ma, L., Zhang, L., Wang, X., Sheng, L., Li, J., Li, J., Shen, J. (2010). Discovery of Novel PTP1B Inhibitors with Antihyperglycemic Activity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31, 1005-1012.
149. Wang, S., Zhao, Y., Zhang, G., Lv, Y., Zhang, N., Gong, P. (2011). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 4-Thiazolidinones Containing Indolin-2-one Moiety as Potential Antitumor Agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 3509-3518.
150. Bhalgat, C.M., Darda, P.V., Bothara, K.G., Bhandari, S.V., Gandhi, J., Ramesh, B. (2014). Synthesis and Pharmacological Screening of Some Novel Antihypertensive Agents Possessing 5-Benzylidene-2-(phenylimino)-thiazolidin-4-one ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 580-588.
151. Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C.E. 3rd, Tekaia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltwell, T., Gentles, S., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagels, K., Krogh, A., McLean, J., Moule, S., Murphy, L., Oliver, K., Osborne, J., Quail, M.A., Rajandream, M.A., Rogers, J., Rutter, S., Seeger, K., Skelton, J., Squares, R., Squares, S., Sulston, J.E., Taylor, K., Whitehead, S., Barrell, B.G. (1998). Deciphering the Biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the Complete Genome Sequence. *Nature*, 393(6685), 537-544.
152. Mdluli, K., Spigelman, M. (2006). Novel Targets for Tuberculosis Drug Discovery. *Current Opinion Pharmacology*, 6(5), 459-467.
153. Brennan, P.J., Crick, D.C. (2007). The Cell-wall Core of *Mycobacterium tuberculosis* in the Context of Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(5), 475-88.

154. Sarkar, S., Suresh, M.R. (2001). An overview of tuberculosis chemotherapy - a literature review. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 148-161.
155. Eoh, H., Brennan, P.J., Crick, DC. (2009). The Mycobacterium tuberculosis MEP (2C-methyl-d-erythritol 4-phosphate) Pathway as a New Drug Target. *Tuberculosis*, 89(1), 1-11.
156. Anderson, R.G., Hussey, H., Baddiley, J. (1972). The Mechanism of Wall Synthesis in Bacteria. The Organization of Enzymes and Isoprenoid Phosphates in the Membrane. *The Biochemical Journal*, 127(1), 11-25.
157. Feng, Z., Barletta, R.G. (2003). Roles of Mycobacterium Smegmatis D alanine: D-alanine Ligase and D-alanine Racemase in the Mechanisms of Action of and Resistance to the Peptidoglycan Inhibitor D-cycloserine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(1), 283-291.
158. LeMagueres, P., Im, H., Ebalunode, J., Strych, U., Benedik, M.J., Briggs, J.M., Kohn, H., Krause, K.L. (2005). The 1.9 Å Crystal Structure of Alanine Racemase from *Mycobacterium tuberculosis* Contains a Conserved Entryway into the Active Site. *Biochemistry*, 44(5), 1471-1481.
159. Heath, R.J., White, S.W., Rock, CO. (2001). Lipid Biosynthesis as a Target for Antibacterial Agents. *Progress in Lipid Research*, 40(6), 467-497.
160. Quémard, A., Sacchettini, J.C., Dessen, A., Vilcheze, C., Bittman, R., Jacobs, W.R Jr., Blanchard, J.S. (1995). Enzymatic Characterization of the Target for Isoniazid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 26, 8235-8241.
161. McKinney, J.D., Hönerzu Bentrup, K., Muñoz-Elías, E.J., Miczak, A., Chen, B., Chan, W.T., Swenson, D., Sacchettini, J.C., Jacobs, W.R Jr., Russell, D.G. (2000). Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in Macrophages and Mice Requires the Glyoxylate Shunt Enzyme Isocitrate Lyase. *Nature*, 406(6797), 735-738.
162. Ducati, R.G., Basso, L.A., Santos, D.S. (2007). Mycobacterial Shikimate Pathway Enzymes as Targets for Drug Design. *Current Drug Targets*, 8(3), 423-435.

163. Smith, D.A., Parish, T., Stoker, N.G., Bancroft, G.J. (2001). Characterization of Auxotrophic Mutants of *Mycobacterium tuberculosis* and Their Potential as Vaccine Candidates. *Infection and Immunity*, 69(2), 1142-1150.
164. Pavelka, M.S Jr., Chen, B., Kelley, C.L., Collins, F.M., Jacobs, Jr W.R Jr. (2003). Vaccine Efficacy of a Lysine Auxotroph of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, 71(7), 4190-4192.
165. Gerum, A.B., Ulmer, J.E., Jacobus, D.P., Jensen, N.P., Sherman, D.R., Sibley, C.H. (2002). Novel *Saccharomyces cerevisiae* Screen Identifies WR99210 Analogues That Inhibit *Mycobacterium tuberculosis* Dihydrofolate Reductase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(11), 3362-3369.
166. Bellinzoni, M., De Rossi, E., Branzoni, M., Milano, A., Peverali, F.A., Rizzi, M., Riccardi, G. (2002). Heterologous Expression, Purification, and Enzymatic Activity of *Mycobacterium tuberculosis* NAD(+) Synthetase. *Protein Expression and Purification*. 25(3), 547-557.
167. Vanheusden, V., Munier-Lehmann, H., Pochet, S., Herdewijn, P., Van Calenbergh, S. (2002). Synthesis and Evaluation of Thymidine-5'-O-monophosphate Analogues as Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Thymidylate Kinase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 12(19), 2695-2698.
168. Yang, F., Curran, S.C., Li, L.S., Avarbock, D., Graf, J.D., Chua, M.M., Lu, G., Salem, J., Rubin, H. (1997). Characterization of Two Genes Encoding the *Mycobacterium tuberculosis* Ribonucleotide Reductase Small Subunit. *Journal of Bacteriology*, 179(20), 6408-6415.
169. Gong, C., Martins, A., Bongiorno, P., Glickman, M., Shuman, S. (2004). Biochemical and Genetic Analysis of the Four DNA Ligases of Mycobacteria. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(20), 20594-20606.
170. Meganathan, R. (2001). Biosynthesis of Menaquinone (vitamin K<sub>2</sub>) and Ubiquinone (coenzyme Q): A Perspective on Enzymatic Mechanisms. *Vitamins & Hormones*, 61(173), 173-218.

171. Leys, D., Mowat, C.G., McLean, K.J., Richmond, A., Chapman, S.K., Walkinshaw, M.D., Munro, A.W. (2003). Atomic Structure of *Mycobacterium tuberculosis* CYP121 to 1.06 Å Reveals Novel Features of Cytochrome P450. *The Journal Biological Chemistry*, 278(7), 5141-5147.
172. Teo, J.W., Thayalan, P., Beer, D., Yap, A.S., Nanjundappa, M., Ngew, X., Duraiswamy, J., Liung, S., Dartois, V., Schreiber, M., Hasan, S., Cynamon, M., Ryder, N.S., Yang, X., Weidmann, B., Bracken, K., Dick, T., Mukherjee, K. (2006). Peptide Deformylase Inhibitors as Potent Antimycobacterial Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(11), 3665-3673.
173. Fernandez, P., Saint-Joanis, B., Barilone, N., Jackson, M., Gicquel, B., Cole, S.T., Alzari, P.M. (2006). The Ser/Thr Protein Kinase PknB is Essential for Sustaining Mycobacterial Growth. *Journal of Bacteriology*, 188(22), 7778-7784.
174. Sareen, D., Newton, G.L., Fahey, R.C., Buchmeier, N.A. (2003). Mycothiol is Essential for Growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Bacteriology*, 85(22), 6736-6740.
175. Zhang, Y., Post-Martens, K., Denkin, S. (2006). New Drug Candidates and Therapeutic Targets for Tuberculosis Therapy. *Drug Discovery Today*, 11, 21-27.
176. Gutierrez-Lugo M-T, Bewley C.A. (2008). Natural Products, Small Molecules, and Genetics in Tuberculosis Drug Development. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(9), 2606-2612.
177. Meciarova, M., Toma, S., Magdolen, P. (2003). Ultrasound Effect on the Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions on Some Haloarenes. *Ultrasonics Sonochemistry*, 10, 265-270.
178. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1995) Antimycobacterial Susceptibility Testing for *Mycobacterium tuberculosis*. Proposed Standard M24-T. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, Villanova.

179. Tomma, J.H. (2011). Synthesis of New Schiff Bases and 2,3-Disubstituted 1,3-Thiazolidin-4-one Derivatives Containing Benzothiazole Moiety. *Ibn Al-Haitham Journal for Pure and Applied Sciences*, 24(2), 232-255.

## ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Ordu'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ordu, Trabzon ve Bandırma'da tamamladı. 2006 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne başladı. 2011 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 2011 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programına Başladı.