

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1,3 TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Arzu USLU

Temmuz, 2016

İZMİR

1,3 TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Arzu USLU

Temmuz, 2016

İZMİR

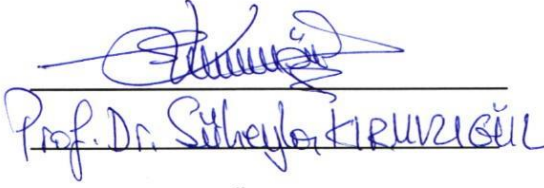
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

ARZU USLU, tarafından **PROF.DR. M.YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan **“1,3 TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ”** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

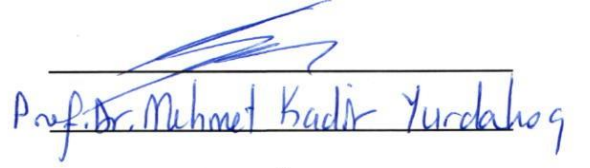


Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici



Jüri Üyesi



Jüri Üyesi



Prof. Dr. Ayşe OKUR

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN'e destek ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımındaki her süreçte benden yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Cevher Gündoğdu Hızılateş'e, Serkan Öncüoğlu'na, Volkan Akyıldız'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim sırasında 113Z432 numaralı proje ile bana maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, her konuda benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arzu USLU

1,3 TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ÖZ

Heterohalkalı bileşikler, halkalarında bir ya da birkaç karbon atomunun yerini oksijen, azot ve kükürt atomunun aldığı nükleik asitler, vitaminler, hormonlar gibi pek çok önemli doğal bileşikler ile ilaçlar, böcek öldürücüler ve boyarmaddeler gibi sanayi ürünlerinin yapısında mevcut organik kimyasal bileşik sınıfıdır. Heterohalkalı yapılar, indoller, 4-tiyazolidinonlar, pirazoller, piridinler gibi, sayısız farmakolojik aktiflikleri nedeniyle her zaman büyük bir ilgi görmüştür. Halkada heteroatom olarak kükürt ve azot atomu içeren beşli halka sisteminin en önemli üyesi tiyazol halkası birçok doğal ürünün yapısında bulunmaktadır. B1 vitamini (tiyamin) ve penisilin gibi biyolojik aktif doğal bileşiklerin yanı sıra sentez yoluyla elde edilen birçok ilaç aktif maddesi, boya ve sanayide kullanılan bazı kimyasal maddeler tiyazol halkası içerir. Tiyazol halkasının 4 konumunda karbonil grubuyla tiyazolidin-4-on yapısı antikonvülsan, antimikrobiyal, anti-HIV, antioksidan, antiinflamatuvar ve analjezik gibi geniş farmakolojik aktivitesi nedeniyle modern tıbbi kimyada önemli bir heterohalkalı bileşik sınıfıdır. Son yıllarda, bir dizi yeni tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenmiş ve çeşitli aktiflikleri üzerine çalışmalar rapor edilmiştir.

Bu çalışmada, 1,3-tiyazolidin-4-on yapılarının sentezi, çeşitli aldehit türevleri (1a-1d, 8), anilin türevleri (2, 9) ve merkaptto asitlerden (3, 5) yola çıkılarak öncelikle aldehit ve anilin arasında kondenzasyon tepkimesiyle Schiff bazı (imin) oluşumu ve ardından merkaptto asitlerle etkileşerek moleküller arası halkalaşma tepkimesi sonucu gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen maddeler kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırılmış ve yapıları Fourier Transform Infrared spektroskopisi (FT-IR), Nükleer Manyetik Rezonans (^1H -NMR) spektroskopisi ve Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (HR-MS) ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Heterohalkalı, 1,3-tiyazolidin-4-on, farmasötik aktivite

SYNTHESIS OF 1,3 THIAZOLIDIN-4-ONE DERIVATIVES

ABSTRACT

Heterocyclic compounds are organic chemical compound class that one or more carbon atoms in the ring replaced with oxygen, nitrogen and sulfur atoms, present in both structure of many important natural compounds such as nucleic acids, vitamins, hormones and industrial products such as drugs, insect killers, dyes. Heterocyclic moieties, like indoles, 4-thiazolidinones, pyrazoles, pyridines etc., have always got considerable attention due to their numerous pharmacological activities. Thiazoles which are the most important member of five ring system containing sulfur and nitrogen heteroatoms in the ring are found in many natural products. Biologically active natural compounds such as vitamin B1 (thiamine) and penicillins as well as many pharmaceutical active substances obtained by the synthesis, dyes and certain chemicals used in industry contain thiazole ring. Thiazolidin-4-on structure which containg carbonyl group in 4-position of the thiazole ring is one of the important class of heterocyclic compounds in modern medicinal chemistry due to its wide range of pharmacological activities such as anticonvulsant, antimicrobial, anti-HIV, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic. In recent years, a series of new thiazolidin-4-one derivatives were synthesized and studies on various activities have been reported.

In this study, base on the various aldehyde derivatives (1a-1d, 8), aniline derivatives (2, 9) and the mercapto acid (3, 5) 1,3-thiazolidin-4-one structures were synthesized as a result of Schiff base (imine) formation by the condensation reaction between the aldehyde and the aniline and then intermolecular cyclization reaction by interacting with mercapto acid.

Synthesized compounds were purified by using chromatographic methods and their structures were identified by using Fourier Transform Infrared spectroscopy (FT-IR), Nuclear Magnetic Resonance (^1H -NMR) spectroscopy and High Resolution Mass Spectroscopy (HR-MS).

Keywords: Heterocyclic, 1,3-thiazolidin-4-one, pharmacological activity



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xv
BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....	1
1.1 Heterohalkalı Bileşikler.....	1
1.1.1 Heterohalkalı Bileşiklerin Tanımı	1
1.1.2 Heterohalkalı Bileşiklerin Sınıflandırılması	2
1.1.2.1 Altı Üyeli Heterohalkalı Bileşikler	2
1.1.2.1.1 Piridin ve Türevleri	2
1.1.2.1.2 Pirilyum Tuzları ve İlgili Bileşikler	4
1.1.2.2 Beş Üyeli Heterohalkalı Bileşikler	5
1.2 Tiyazoller.....	8
1.2.1 Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi.....	8
1.2.2 Tiyazollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	10
1.2.3 Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri	11
1.2.3.1 Hantzsch Sentezi.....	12
1.2.3.2 Cook-Heilbron Sentezi.....	13
1.2.3.3 Gabriel Sentezi.....	14
1.2.4 Tiyazol Türevi: 4-Tiyazolidinonlar	14
1.2.4.1 4-Tiyazolidinon Türevlerinin Sentezi	15
1.2.4.2 4-Tiyazolidinonların Biyolojik Aktivliği.....	17
1.2.4.2.1 Antibakteriyal ve Antifungal Aktivlik	17
1.2.4.2.2 Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktivlik	20
1.2.4.2.3 Antiviral/Anti-HIV Aktivlik	22

1.2.4.2.4 Antioksidan ve Antitümör Aktivlik	24
1.2.4.2.5 Antikonvülsan Aktivlik.....	28
1.2.4.2.6 Aktin Bağımlı Proteini (Arp 2/3) İnhibe Edici Aktivlik.....	29
1.2.4.3 4-Tiyazolidinon İçeren İlaçlar.....	30
1.2.4.3.1 Pioglatizon.....	30
1.2.4.3.2 Rosiglitazon.....	31
1.2.4.3.3 Epalrestat.....	32
1.2.4.3.4 Darbufelon.....	32
BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
2.1 Çalışmanın Amacı	33
2.2 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı	33
2.2.1 Sentez Planı 1	34
2.2.2 Sentez Planı 2	34
2.2.3 Sentez Planı 3	35
2.2.4 Sentez Planı 4	35
2.2.5 Sentez Planı 5	36
2.3 Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	36
2.4 Deneysel Kısım	36
2.4.1 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) Sentezi	36
2.4.2 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (4b) Sentezi.....	37
2.4.3 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on (4c) Sentezi	37
2.4.4 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (4d) Sentezi	38
2.4.5 (2R,5S),(2S,5R) ve (2R,5R),(2S,5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₁ ,6a ₂) Sentezi	39
2.4.6 (2R,5S),(2S,5R) ve (2R,5R),(2S,5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5- metiltiyazolidin-4-on (7b ₁ ,7b ₂) Sentezi	40
2.4.7 (2R,5S),(2S,5R) ve (2R,5R),(2S,5S)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (10) Sentezi	41
BÖLÜM ÜÇ – DENEYSEL BULGULAR.....	42

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları	42
3.1.1 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	43
3.1.2 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	44
3.1.3 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	45
3.1.4 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (4b) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	46
3.1.5 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (4b) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	47
3.1.6 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (4b) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	48
3.1.7 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on (4c) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	49
3.1.8 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on (4c) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	50
3.1.9 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on (4c) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	51
3.1.10 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (4d) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	52
3.1.11 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (4d) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	53
3.1.12 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (4d) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	54
3.1.13 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₁) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	55
3.1.14 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₁) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	56
3.1.15 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₁) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	57
3.1.16 (2R, 5R), (2S, 5S)- 2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₂) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	58
3.1.17 (2R, 5R), (2S, 5S)- 2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₂) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	59

3.1.18 (2R, 5R), (2S, 5S)- 2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₂) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	60
3.1.19 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₁) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	61
3.1.20 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₁) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	62
3.1.21 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₁) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	63
3.1.22 (2R, 5R), (2S, 5S)- 3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₂) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	64
3.1.23 (2R, 5R), (2S, 5S)- 3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₂) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	65
3.1.24 (2R, 5R), (2S, 5S)- 3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₂) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	66
3.1.25 (2S, 5R), (2R, 5S), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (10) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	67
3.1.26 (2S, 5R), (2R, 5S), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (10) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	68
3.1.27 (2S, 5R), (2R, 5S), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (10) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	69

BÖLÜM DÖRT - TARTIŞMA VE SONUÇLAR..... 70

KAYNAKLAR 74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 a) 4-Dimetilaminofenil pentazol yapısı, b) Siklopenta-1,3-dien yapısı.....	1
Şekil 1.2 a) Borazin yapısı, b) Oksazol yapısı	1
Şekil 1.3 a) Niyazit yapısı, b) Nifedipin yapısı, c) Cerivastatin yapısı.....	3
Şekil 1.4 a) Praziquantel yapısı, b) Atebrin yapısı.....	3
Şekil 1.5 a) Levosimendan yapısı, b) Trimetoprim yapısı, c) Sülfodiyazin yapısı.....	4
Şekil 1.6 <i>Quercus velutina</i> bitkisi	4
Şekil 1.7 a) Kersitrin yapısı, b) Fluoresin yapısı.....	5
Şekil 1.8 a) Siyanin yapısı, b) Malvin yapısı	5
Şekil 1.9 a) Pirol yapısı, b) Furan yapısı, c) Tiyofen yapısı.....	5
Şekil 1.10 a) Porfirin yapısı, b) Bilirubin yapısı	6
Şekil 1.11 a) Ftalosiyanin yapısı, b) Pirolnitrin yapısı.....	6
Şekil 1.12 a) Amiodaron yapısı, b) Monensin yapısı.....	7
Şekil 1.13 <i>Echinops spaerocephalus</i> bitkisi.....	7
Şekil 1.14 5-(pent-4-en-1-in-1-il)-2,2'-bitiyofen yapısı	7
Şekil 1.15 a) Methaphenilene yapısı, b) Tiyaprofenik yapısı	8
Şekil 1.16 a) Tiyazol yapısı, b) İzotiyazol yapısı.....	9
Şekil 1.17 a) Tiyamin (B1 vitamini) yapısı, b) Penisilin G (R-CH ₂ C ₆ H ₅) yapısı	9
Şekil 1.18 Klinik kullanılan tiyazoller	10
Şekil 1.19 Tiyazol halkasının π -elektron yoğunluğu	11
Şekil 1.20 Hantzsch sentezinin genel şeması.....	12
Şekil 1.21 Hantzsch sentezinin mekanizması	12
Şekil 1.22 3-substitute tiyazolyum tuzlarının sentezinin genel şeması.....	13
Şekil 1.23 4-metiltiyazol sentezinin genel şeması	13
Şekil 1.24 Cook-Heilbron sentezinin genel şeması.....	13
Şekil 1.25 Gabriel sentezi genel şeması	14
Şekil 1.26 1,3-tiyazolidin-4-on molekül yapısı.....	15
Şekil 1.27 4-tiyazolidinon türevlerinin genel sentez yolu.....	15
Şekil 1.28 Azometinlerden 4-tiyazolidinon sentezi	16
Şekil 1.29 2-iminotiyazolidin-4-on sentezi.....	16

Şekil 1.30 Mikrodalga yöntemi ile 4-tiyazolidinonların sentezi.....	17
Şekil 1.31 Agrawal ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on türevleri.....	18
Şekil 1.32 Kumar ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on-1,2,3-triazin genel yapısı	20
Şekil 1.33 Latif ve ark. tarafından sentezlen 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri	25
Şekil 1.34 DPPH radikalının test edilen bileşikler tarafından inhibisyon yüzdeleri..	25
Şekil 1.35 OH radikalının test edilen bileşikler tarafından inhibisyon yüzdeleri	26
Şekil 1.36 Isloor ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidinon türevleri.....	27
Şekil 1.37 Senthilraja ve Alagarsamy tarafından sentezlenen 2-(4-dimetilaminofenil)-3-substitute tiyazolidin-4-on-5-il asetil asetamitler/benzamitler.....	28
Şekil 1.38 Aktin polimerizasyonu ve arp 2/3 proteinin fonksiyonu	30
Şekil 1.39 CK-869 molekülü	30
Şekil 1.40 Pioglitazon molekül yapısı.....	31
Şekil 1.41 Rosiglitazon molekül yapısı.....	32
Şekil 1.42 Epalrestat molekül yapısı.....	32
Şekil 1.43 Darbufelone molekül yapısı.....	32
Şekil 2.1 Sentez planı 1	34
Şekil 2.2 Sentez planı 2	34
Şekil 2.3 Sentez planı 3	35
Şekil 2.4 Sentez planı 4.....	35
Şekil 2.5 Sentez planı 5	36
Şekil 2.6 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi	36
Şekil 2.7 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi	37
Şekil 2.8 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi.....	37
Şekil 2.9 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi	38
Şekil 2.10 (2R, 5S), (2S, 5R) ve (2R, 5R), (2S, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi	39
Şekil 2.11 (2R, 5S), (2S, 5R) ve (2R, 5R), (2S, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi	40
Şekil 2.12 (2R, 5S), (2S, 5R) ve (2R, 5R), (2S, 5S)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi.....	41
Şekil 3.1 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	43

Şekil 3.2 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 3.3 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) bileşiğinin HR-MS spektrumu	45
Şekil 3.4 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (4b) bileşiğinin FT-IR spektrumu	46
Şekil 3.5 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (4b) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 3.6 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (4b) bileşiğinin HR-MS spektrumu	48
Şekil 3.7 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on (4c) bileşiğinin FT-IR spektrumu	49
Şekil 3.8 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on (4c) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 3.9 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on (4c) bileşiğinin bileşiğinin HR-MS spektrumu	51
Şekil 3.10 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (4d) bileşiğinin FT-IR spektrumu	52
Şekil 3.11 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (4d) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	53
Şekil 3.12 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (4d) bileşiğinin HR-MS spektrumu	54
Şekil 3.13 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₁) bileşiğinin FT-IR spektrumu	55
Şekil 3.14 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₁) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 3.15 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₁) bileşiğinin HR-MS spektrumu	57
Şekil 3.16 (2R, 5R), (2S, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₂) bileşiğinin FT-IR spektrumu	58
Şekil 3.17 (2R, 5R), (2S, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₂) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	59
Şekil 3.18 (2R, 5R), (2S, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a ₂) bileşiğinin HR-MS spektrumu	60
Şekil 3.19 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₁) bileşiğinin FT-IR spektrumu	61

Şekil 3.20 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₁) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 3.21 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₁) bileşiğinin HR-MS spektrumu	63
Şekil 3.22 (2R, 5R), (2S, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₂) bileşiğinin FT-IR spektrumu	64
Şekil 3.23 (2R, 5R), (2S, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₂) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	65
Şekil 3.24 (2R, 5R), (2S, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b ₂) bileşiğinin HR-MS spektrumu	66
Şekil 3.25 (2S, 5R), (2R, 5S), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (10) bileşiğinin FT-IR spektrumu	67
Şekil 3.26 (2S, 5R), (2R, 5S), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (10) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	68
Şekil 3.27 (2S, 5R), (2R, 5S), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (10) bileşiğinin HR-MS spektrumu	69

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1.1 Azoller	8
Tablo 1.2 Tiyazol bileşiğinin fiziksel ve kimyasal özellikleri	10
Tablo 1.3 Agrawal ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on türevlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı inhibisyon değerleri.....	18
Tablo 1.4 Agrawal ve ark. tarafından sentezlenen bileşiklerin inhibe edici minimum konsantrasyon (MIC) değerleri	19
Tablo 1.5 2-(aril-imino)-5-(piridin-2-il-metiliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin antiinflamatuar ve analjezik aktivitesi.....	21
Tablo 1.6 Zarghi ve ark. tarafından sentezlenen bileşiklerin in vitro COX-1 ve COX-2 inhibisyon verileri	22
Tablo 1.7 Balzarini ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidinon türevleri	23
Tablo 1.8 Rasemik tiyazolidinon türevlerinin anti-HIV-1 ve anti-HIV-2 aktiviteleri	24
Tablo 1.9 Isloor ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on türevlerinin MTT tahlilinde sitotoksik aktivite verileri.....	27
Tablo 1.10 1-5 ve 11-20 bileşiklerinin antikonvülsan aktivitesi	29

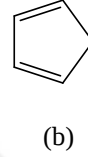
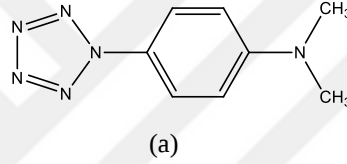
BÖLÜM BİR

GİRİŞ

1.1 Heterohalkalı Bileşikler

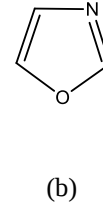
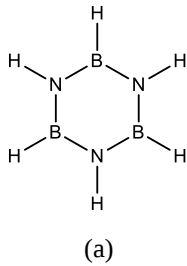
1.1.1 Heterohalkalı Bileşiklerin Tanımı

Halkalı bileşiklerde, halka sistemi sadece tek bir elementin atomlarından oluşmuş ise izohalkalı bileşikler olarak adlandırılır (Şekil 1.1-a). Halka oluşumunun tümü karbon atomlarıyla gerçekleşmiş halkalı organik bileşikler ise karbohalkalı bileşikler olarak adlandırılır (Şekil 1.1-b) (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).



Şekil 1.1 a) 4-Dimetilaminofenil pentazol yapısı, b) Siklopenta-1,3-dien yapısı

Heterohalkalı bileşikler, halkalarında bir ya da birkaç karbon atomunun yerini başka element atomlarının aldığı bir ya da birden çok halkalı organik kimyasal bileşikler sınıfı olarak tanımlanır. Azot, oksijen ve kükürt en yaygın bilinen heteroatomlardır. Karbon atomu içermeyen halka inorganik heterohalka (Şekil 1.2-a) halka atomlarından en az biri karbon atomu olan halka ise organik heterohalka şeklinde isimlendirilir (Şekil 1.2-b) (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).



Şekil 1.2 a) Borazin yapısı, b) Oksazol yapısı

Heterohalkalı bileşikler, doymuş ya da doymamış yapıda olabilir. Bu durumda, heteroaromatik ve heteroalisiklik olarak ikiye ayrılabilir. Genel olarak doğal heterohalkalı bileşiklerin çoğu heteroaromatik yapıdadır (Alan, Christopher, John A, Viktor, 2010; Bansal, 2010).

Heterohalkalı bileşikler doğal ve doğal olmayan çeşitli bileşiklerde yaygın olarak bulunur. Nükleik asitler, vitaminler, hormonlar ve pigmentler gibi bazı doğal bileşikler ile ilaçlar, böcek ve ot öldürücüler, boyar maddeler ve plastik gibi sanayi ürünleri bu sınıfın en önemli üyeleridir (Bansal, 1999).

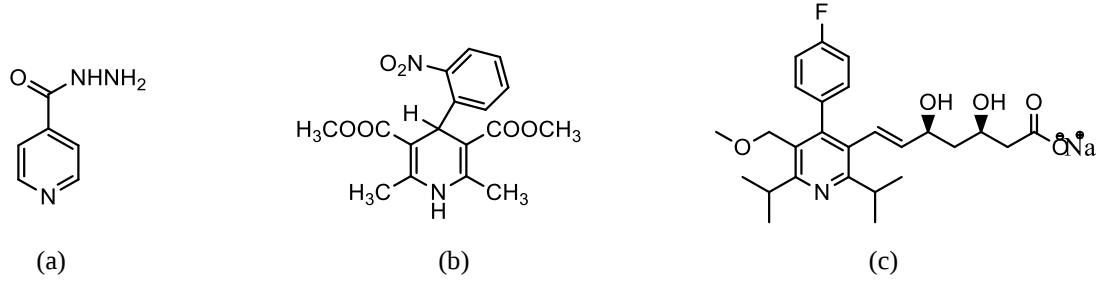
1.1.2 Heterohalkalı Bileşiklerin Sınıflandırılması

1.1.2.1 Altı Üyeli Heterohalkalı Bileşikler

Bu grubun en önemli bileşikleri halkada sırasıyla azot, oksijen ve kükürt atomu içeren piridin, pirilyum iyonu ve tiyopirilyum iyonudur.

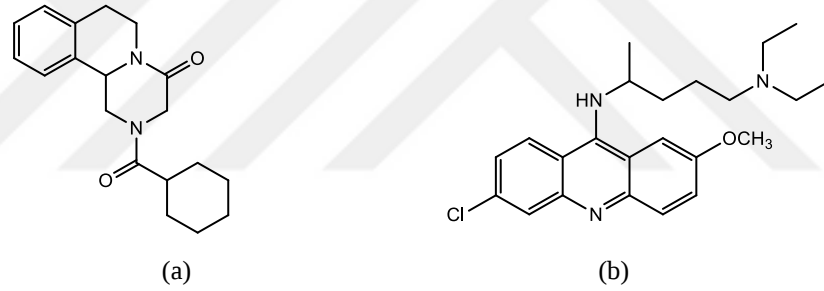
1.1.2.1.1 Piridin ve Türevleri. Piridin, benzen halkasındaki bir =CH- grubunun bir =N- atomuyla yer değiştirilmesi ile türeyen konjuge sistemli, suda ve organik çözücülerde çözünen kötü kokulu bir sıvıdır. Organik kimyada ve endüstride çözücü olarak, bazik katalizör olarak ve bazı piridin türevlerini sentezlemek için kullanılır. Piridin ve türevleri taş kömürü katranında yaklaşık binde bir oranında bulunur ve oradan yalıtılabilirler (Tüzün, 1999).

Piridin türevleri farmasötik açıdan oldukça önemlidir. İzonikotinik asit türevlerinden olan niyazit (Şekil 1.3-a) tüberküloz ilaç olarak, nifedipin (Şekil 1.3-b) antihipertansif ajan olarak örnek verilebilir. Güçlü bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan Cerivastatin (Lipobay) (Şekil 1.3-c), birincil hiperkolesterolemi tip IIa ve b tedavisinde uygulanır (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).



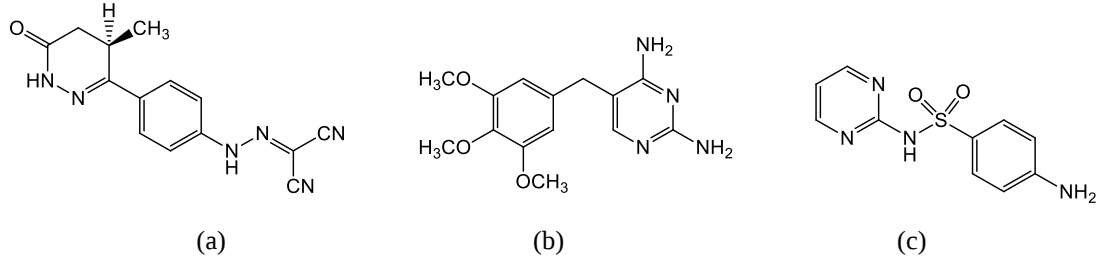
Şekil 1.3 a) Niyazit yapısı, b) Nifedipin yapısı, c) Cerivastatin yapısı

Benzopiridinler olarak bilinen kinolin, izokinolin ve akridin piridin halkasına bitişik benzen türevleri olarak tanımlanabilir. Birçok kinolin türevi biyolojik aktiflik açısından önemlidir. 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevi olan praziquantel antibilharzial bir ilaçtır (Şekil 1.4-a). Atebrin II. Dünya Savaşı sırasında antimalaryal olarak kullanılmış ancak günümüzde yan etkilerinden dolayı önemini yitirmiş bir akridin türevidir (Şekil 1.4-b) (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).



Şekil 1.4 a) Praziquantel yapısı, b) Atebrin yapısı

Piridazin, pirimidin ve pirazin gibi altılı halkada iki azot atomu içeren heterosiklik bileşikler diazinler olarak adlandırılır. Diazinler çeşitli biyolojik aktifliğe sahiptirler. Örneğin, kalsiyum hassaslaştırıcı ve potasyum kanal açıcı etkisiyle kalp yetmezliği tedavisinde kardiyotonik olarak uygulanan levosimendan bir tetrahidropiridazinon türevidir (Şekil 1.5-a). Kemoterapötik ilaç olan trimetoprim ve sülfodiyazin pirimidin halkası içermektedir (Şekil 1.5-b, Şekil 1.5-c).

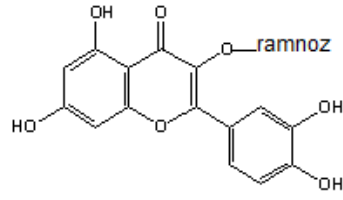


Şekil 1.5 a) Levosimendan yapısı, b) Trimetoprim yapısı, c) Sülfodiyazin yapısı

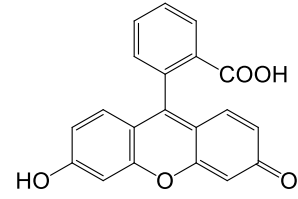
1.1.2.1.2 Pirilyum Tuzları ve İlgili Bileşikler. Benzendeki bir =CH- grubunun veya piridindeki azotun izoelektronik O⁺ ile yerdeğiştirmesiyle pirilyum katyonu türetilir. Pirilyum katyonu gibi aromatik ve bir karbonil grubu içeren bileşikler 2-piron ve 4-piron; altılı halkada iki çift bağ taşıyan türevleri ise α-piran (2H-piran) ve γ-piran (4H-piran) dır (İkizler, 1985). Bu bileşiklerin benzen halkasıyla oluşturdıkları türevleri doğada bitkiler aleminde yaygın olarak bulunur. Birçok çiçekteki renk verici pigmentler flavilyum tuzlarından oluşmuştur. Örneğin, bir kavak ağacı türü olan *Quercus velutina*'nın (Şekil 1.6) kabuklarında bulunan kersitrin (kuersitrin) (Şekil 1.7-a) yünü sarı renge boyamak için kullanılır. Yine fluoresin, parlak yeşil fluoresans veren sarı renkli bir boyar madde olup ksanten türevidir (Şekil 1.7-b) (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).



Şekil 1.6 *Quercus velutina* bitkisi (Wikipedia, 2007)



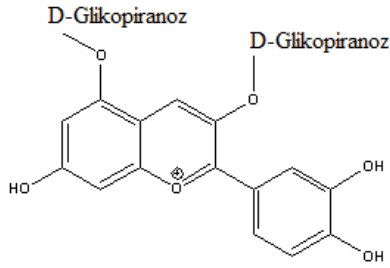
(a)



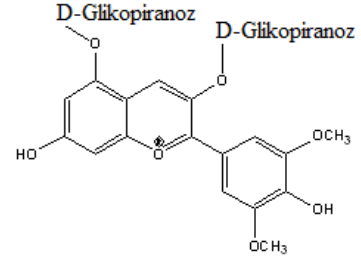
(b)

Şekil 1.7 a) Kersitrin yapısı, b) Fluoresin yapısı

Antosiyaninler, çiçek petallerinin kırmızı ve mavi rengini veren, molekül yapıları 2-fenilkromilyum katyonu şeklinde doğal pigmentlerdir. Doğada glikositleri halinde bulunurlar. Kırmızı gül ve gelincik petallerinde bulunan siyanin ile mavi çiçekli menekşede bulunan malvin bunlara örnek verilebilir (Şekil 1.8-a, Şekil 1.8-b).



(a)

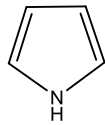


(b)

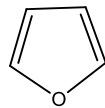
Şekil 1.8 a) Siyanin yapısı, b) Malvin yapısı

1.1.2.2 Beş Üyeli Heterohalkalı Bileşikler

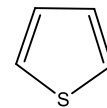
Beşli halkada tek heteroatom içeren bileşikler; pirol, furan ve tiyofendir (Şekil 1.9). Bunlar aromatik özellik gösteren oldukça kararlı bileşiklerdir. Bu grup heterohalkalı bileşiklerde halka gerginliği çok az veya önemsizdir (Tüzün, 1999).



(a)



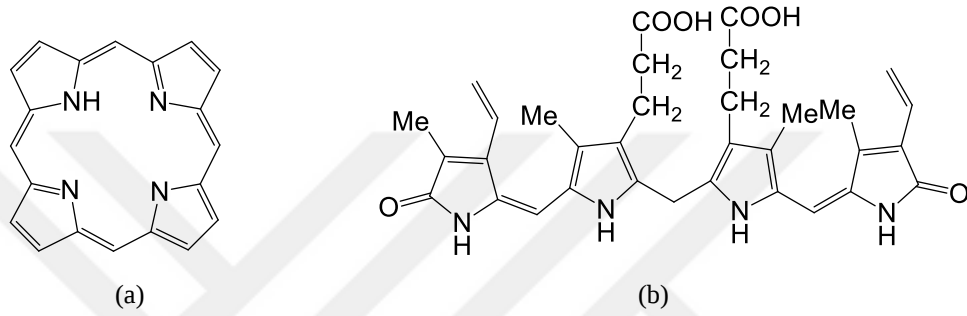
(b)



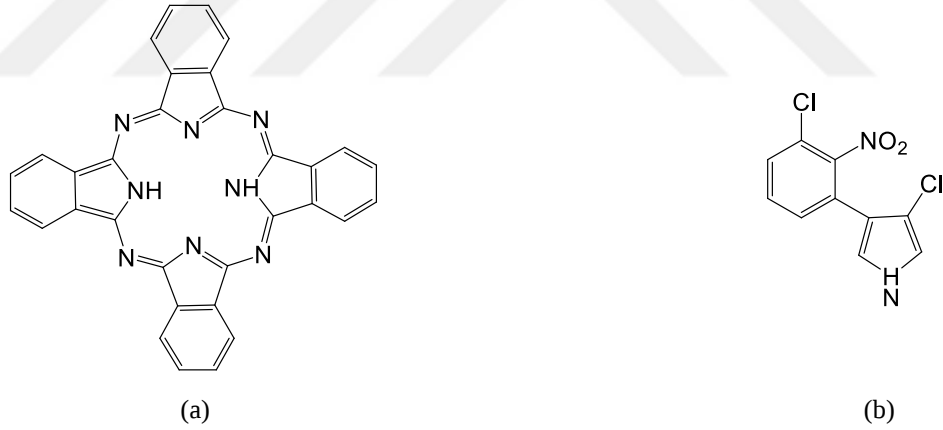
(c)

Şekil 1.9 a) Pirol yapısı, b) Furan yapısı, c) Tiyofen yapısı

Pirol halkası, kemiklerin havasız ortamda ısıtılarak damıtılmasıyla oluşan kırmızı katranda bulunur ve ilk olarak oradan izole edilmiştir. Doğada çok fazla yaygın olmamasına rağmen, çok önemli doğal ürünlerde bulunur. Klorofil ve ‘hem’ i oluşturan porfirin halkası (Şekil 1.10-a) ile bilirubin (Şekil 1.10-b) ve yağlı boya pigmenti olarak kullanılan ftalosiyaninler (Şekil 1.11-a) ile bazı antibiyotikler, örneğin antifungal ajan olan pirolnitrin (Şekil 1.11-b) pirol halka sistemini içerirler (Tüzün, 1999; Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).

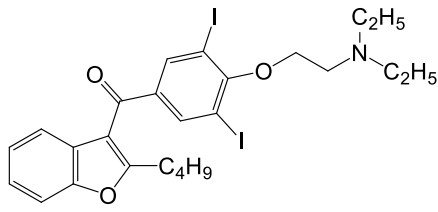


Şekil 1.10 a) Porfirin halkası, b) Bilirubin

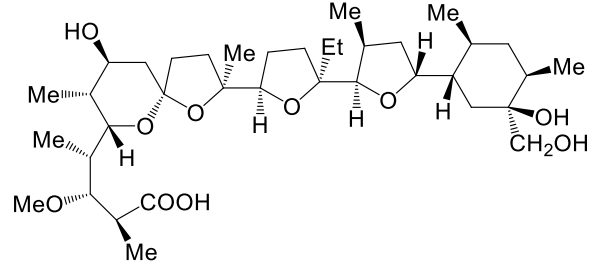


Şekil 1.11 a) Ftalosiyanin yapısı, b) Pirolnitrin yapısı

Furan, çam odununun kuru damıtılmasıyla elde edilen sıvıda bulunur. Önemli türevlerinden olan benzofuran ve tetrahidrofuran birçok doğal bileşiğin ve ilaçların yapısında mevcuttur. Şekil 1.12’ de gösterilen substitute 3-benzoil-2-bütülbzenzofuran yapısında amiodaron, kardiyak aritmi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Polieter antibiyotiklerinden olan monensin tetrahidrofuran halkası içerir ve bu antibiyotikler biyolojik membranda iyon taşınmasını kolaylaştırır.



(a)



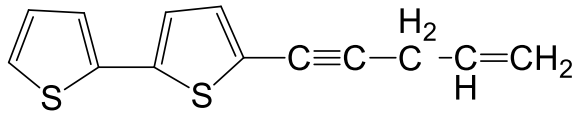
(b)

Şekil 1.12 a) Amiodaron yapısı, b) Monensin yapısı

Tiyofen, benzen kokusunda bir sıvı olup taş kömürü katranında bulunur. Tiyofenler mantar ve bazı yüksek bitkilerde ortaya çıkar ve bunlardan izole edilirler. Örneğin, Şekil 1.14’ te gösterilen 2,2’-bitiyenil türevi bileşik *Echinops spaeocephalus* (Şekil 1.13) köklerinden izole edilir.

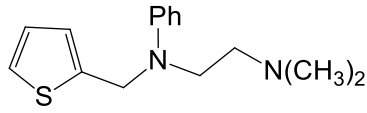


Şekil 1.13 *Echinops spaeocephalus* bitkisi (Wikipedia, 2006)

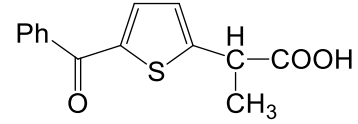


Şekil 1.14 5-(pent-4-en-1-in-1-il)-2,2'-bitiyofen yapısı

Ayrıca birçok ilaç tiyofenden elde edilir. Antihistaminik olan methaphenilene (Şekil 1.15-a) ve non-steroidal antiinflamatuar ilaç gubunda yer alan, piyasada surgam veya tiaprofen olarak bilinen tiyaprofenik asit bu ilaçlara örnek verilebilir (Şekil 1.15-b).



(a)



(b)

Şekil 1.15 a) Methaphenilene yapısı, b) Tiyaprofenik asit yapısı

Beşli halkada iki heteroatom bulunan bileşiklere diazoller denir. Bunlar 1,2-diazoller ve 1,3-diazoller olmak üzere iki farklı şekilde olabilirler. Beşli halkada üç heteroatom bulunan bileşikler triazoller, dört heteroatom bulunanlara ise tetrazoller denir. Bunlara azol denilmesinin nedeni heteroatomlardan en az birinin azot olmasıdır. Azot atomu halkaya kararlılık sağlar. Azotla birlikte oksijen içeren iki atomlulara oksazol, kükürt içerenlere ise tiyazol denir (Tablo 1.1) (Tüzün, 1999).

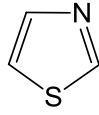
Tablo 1.1 Azoller

	Diazoller	Triazoller	Tetrazoller
Azotlu			
Azot ve oksijenli			-
Azot ve kükürtlü			-

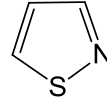
1.2 Tiyazoller

1.2.1 Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi

Tiyazoller, yapısında azot ve kükürt atomu taşıyan C_3H_3NS genel molekül formülüne sahip beş üyeli heterosiklik bileşiklerin en önemli temsilcisidir. Bu halka ilk olarak Hantzsch ve Weber tarafından 1887 yılında tanımlanmıştır (Metzger, 2008). Beşli halka sisteminde azot ve kükürt atomu 1,3 konumunda bulunuyorsa tiyazol, 1,2 konumunda bulunuyorsa izotiyazol adını alır (Şekil 1.16).



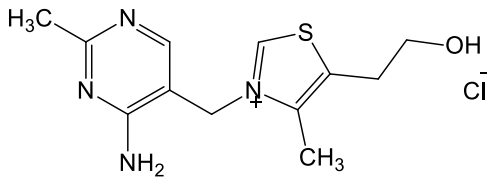
(a)



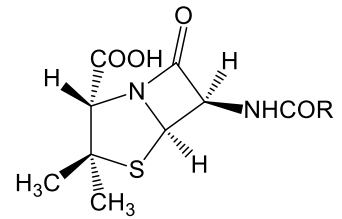
(b)

Şekil 1.16 a) Tiyazol yapısı, b) İzotiyazol yapısı

Tiyazol halkasının kendisi doğada bulunmamasına rağmen, peptit alkaloidleri ve siklopeptitler gibi birçok doğal ürünün yapısında bulunur. Vitamin B₁ (tiyamin)' in (Şekil 1.17-a) etkin halkasını oluşturur ve penisilin (Şekil 1.17-b) gibi biyolojik aktif doğal bileşiklerin yanı sıra sentez yoluyla elde edilen birçok ilaç aktif maddesi, boya ve sanayide kullanılan bazı kimyasal maddeler tiyazol halkası içerir. Yine rodanin, kırmızı renkli rodanin boyası ve sarı renkli primulin boyası tiyazol bileşikleri arasındadır. Sülfatiyazol, sülfasüksidin ve promizol tiyazol grubundaki suni ilaç aktif maddeleridir. Bu ürünler önemli antibiyotik ve antifungal özelliklere sahiptir. Ayrıca deniz ürünlerinden izole edilen doğal tiyazol ürünleri ise antineoplastik ve sitotoksik aktivite göstermektedir. Kauçuğun vulkanizasyonunda kullanılan mertax da bir tiyazol türevidir (Siddiqui ve ark., 2011). Antibiyotikler de dahil olmak üzere birçok biyomolekülün biyolojik öneme sahip olmaları yapılarında tiyazol ve türevlerini bulundurmalarından kaynaklanmaktadır. Tiyazol halkaları kimyanın pek çok alanında başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (Ohemeng ve Roth, 1991). Tiyazol ilk defa Jones ve Donatlı tarafından pirinç kepeğinden kristaller halinde elde edilmiştir (Shreve R. N. ve Brink J.A., çev., 1983).



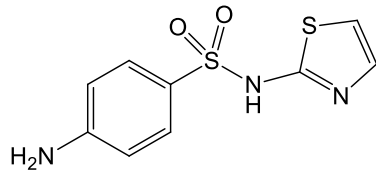
(a)



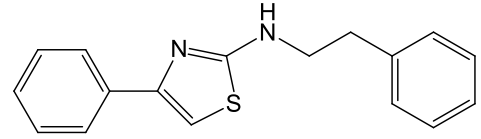
(b)

Şekil 1.17 a) Tiyamin(B1 vitamini) yapısı, b) Penisilin G (R-CH₂C₆H₅) yapısı

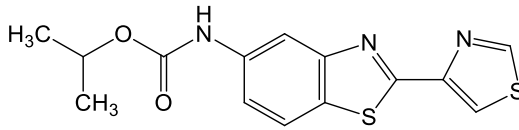
Aromatik heterohalkalı bileşikler arasında tiyazoller ilaç keşif sürecinde de önemli bir yer edinir ve bu halka yapısını içeren piyasada mevcut birkaç ilaç farmasötik aktivitesiyle birlikte Şekil 1.18' de verilmiştir.



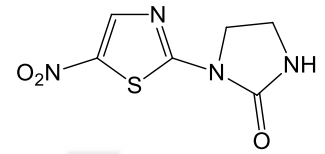
Sülfatiazol
(Antibiyotik)



Fanetizol
(Anti-inflamatuvar)



Combendazole
(Fungisidal)



Niridazole
(Schizontisidal)

Şekil 1.18 Klinik kullanılan tiyazoller

1.2.2 Tiyazolün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

C_3H_3NS genel formülüne sahip olan tiyazoller 1,3-azollerin üyesi bir bileşiktir. Piridin kokusunda, suda çözünebilen bir sıvı olan tiyazolün bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri tablo 1.2’de verilmiştir.

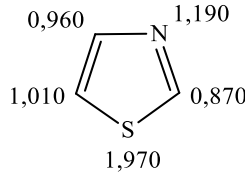
Tablo 1.2 Tiyazol bileşiğinin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal Adı	1,3-Tiyazol
Molekül formülü	C_3H_3NS
Molekül ağırlığı	85,13 g/mol
Kaynama Noktası	117 °C
Yoğunluk	1,2 g/ mL
Fiziksel görünüm	Renksiz sıvı

Tiyazol molekülü oldukça kararlı, bazlığı çok zayıf doğal bir halkadır. Molekül düzlemsel ve aromatiktir. C-S bağ uzunluğu 171,3 pm’ dir. İyonlaşma potansiyeli 9,50 eV, dipol momenti 1,61 D’ dir. Tiyazol molekülünde, dört $2p_z$ orbitaline ait üç karbon atomu ve bir azot atomunun her birinden bir elektron ile bir $3p_z$ orbitaline ait

kükürt atomundan iki elektron delokalize durumdadır (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).

Tiyazol, içerdği heteroatomlardan dolayı aşırı π yoğunluğuna sahip bir heterosiklik moleküldür. Yapısındaki atomların π -elektron yoğunlukları hesaplanmış ve şekil 1.19' da verilmiştir.



Şekil 1.19 Tiyazol halkasının π -elektron yoğunluğu

Halkadaki azot atomu π -elektronlarını çektiğinden dolayı C-2 atomu üzerindeki π -elektron yoğunluğu azalmıştır. Bu durumda elektrofilik substitüsyon 5 pozisyonunda, eğer bu pozisyon engellenmiş ise 4 pozisyonunda gerçekleşir. Nükleofilik atak ise 2 pozisyonunda yer almaktadır (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).

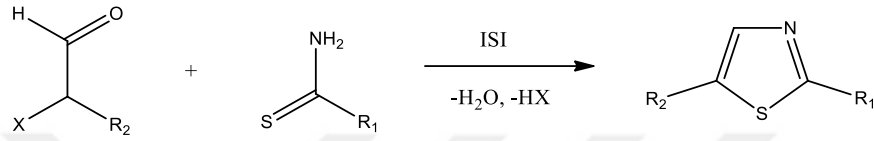
1.2.3 Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Tiyazol halkası, birçok biyolojik aktif doğal ürünün merkezi bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Birçoğu deniz kökenli ürünlerden izole edilmiş olan bu bileşikler ağırlıklı olarak 2,3-disubstitute tiyazol olarak karakterize edilmiştir (Williams ve ark., 1996). Son zamanlarda, tiyazol türevlerinin sentezi amonyum molibdofosfat, siklodekstrin, iyot ve silika klorür gibi çeşitli katalizörler eşliğinde 1-metil-2-pirolidinon gibi organik çözücülerde yüksek sıcaklıkta ve mikrodalga kullanımı ile gerçekleştirilir. Tiyazol bileşiklerinin organik sentezine ilişkin üç yöntem mevcuttur;

- Hantzsch Sentezi
- Cook-Heilbron Sentezi
- Gabriel Sentezi

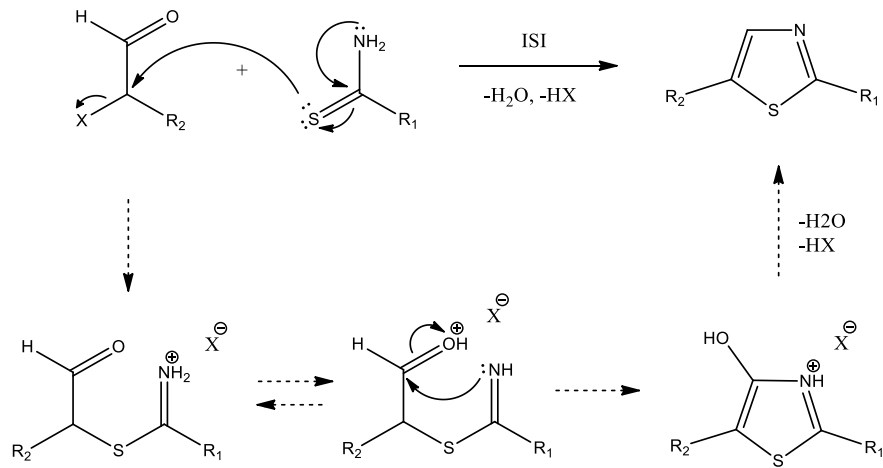
1.2.3.1 Hantzsch Sentezi

Hantzsch sentezi genellikle α -halojen karbonil bileşiklerinin tiyoamitlerle siklokondenizasyonu sonucu tiyazol türevlerinin elde edilmesi reaksiyonudur (Şekil 1.20) (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003).



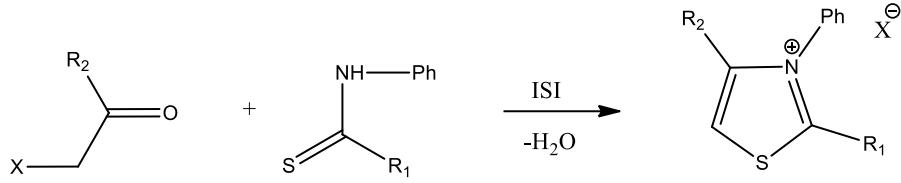
Şekil 1.20 Hantzsch sentezinin genel şeması

Hantzsch sentezi üç ara basamak üzerinden yürür. Birincisi, α -halo aldehit veya α -halo keton bileşiğindeki halojen atomunun nükleofilik yerdeğiştirmesidir. Bu adım sonunda elde edilen S-alkiliminyum tuzu proton transferine uğrar; siklizasyon reaksiyonu sonucu 4-hidroksi-4,5-dihidrotiyazol tuzu oluşur. Bu tuz, protik çözücülerde suyun asit katalizli eliminasyonu ile 2,3-disubstitüe tiyazole dönüştürülür (Eicher, T. ve Hauptmann, S., çev., 2003). Reaksiyon mekanizması Şekil 1.21’ de verilmiştir.



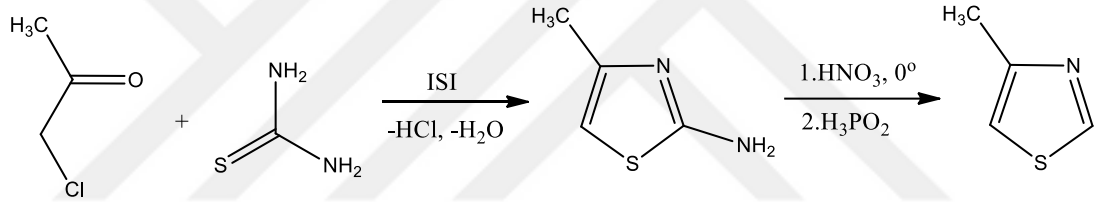
Şekil 1.21 Hantzsch sentezinin mekanizması

Hantzsch sentezinin birçok çeşitleri bilinmektedir. Örneğin; N-substitute tiyoamitler kullanılarak 3-substitute tiyazolyum tuzları elde edilir (Şekil 1.22).



Şekil 1.22 3-substitute tiyazolyum tuzlarının sentezinin genel şeması

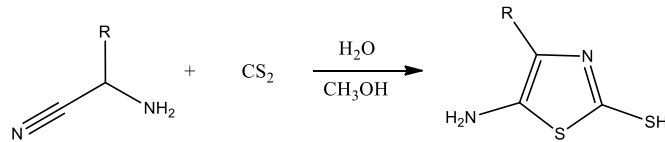
Bu yöntemde tiyoamitler yerine tiyoüre de kullanılabilir. Bu durumda 2-aminotiyazoller elde edilir. Örneğin; kloroaseton ile tiyoüre arasındaki reaksiyon sonucu 2-amino-4-metiltiyazol oluşur. 2-Amino-4-metiltiyazol HNO_2 ile diazolandıktan sonra hipofosforöz asitle deaminasyon yapılarak 4-metiltiyazol elde edilebilir (Şekil 1.23) (Tüzün, 1999).



Şekil 1.23 4-metiltiyazol sentezinin genel şeması

1.2.3.2 Cook-Heilbron Sentezi

Cook-Heilbron sentezi, α -aminonitrillerin karbon disülfür (CS_2), karbon oksisülfür (COS), ditiyokarboksilik asit esterleri veya tuzları ve izotiyosiyanatlar ile çok hafif koşullar altında 2,4-disubstitute 5-aminotiyazoller verdikleri reaksiyondur (Şekil 1.24) (Li, 2005).



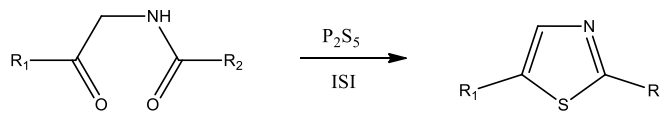
Şekil 1.24 Cook-Heilbron sentezi genel şeması

1947 öncesinde Cook ve Heilbron tarafından rapor edilen çalışmalarda 5-aminotiyazoller çoğunlukla bilinmemekteydi. Önceki sentezler, genel olarak uygulanabilir olmayan ve aynı zamanda gerekli başlangıç malzemeleri zor temin edilen etil tiyazol 5-karboksilatların bozunmasını içermekteydi. Cook ve Heilbron penisilin üzerine yaptıkları bir çalışmaları esnasında, metil ditiyofenilasetat ve etil aminosiyanoasetat arasındaki reaksiyon sonucunda başlangıç maddesi olduğuna inanılan etil feniltiyaoasetamidosisiyanoasetat oluştuğunu buldular. Ancak bununla birlikte daha ileriki çalışmalar, 5-amino-4-karbetoksi-2-benziltiyazol bileşiğinin temel bileşik olduğunu kanıtladı (Li, 2005).

Daha sonraki yıllarda bu tür tiyazol sentezi üzerine devam eden çalışmalar, 2-konumunun aminonitrillerin, ditiyoasit ester ve tuzları, karbon disülfür, karbon oksisülfür ve izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu yoluyla değiştirilebildiği 5-aminotiyazollerin hazırlanmasına yol açmıştır (Li, 2005).

1.2.3.3 Gabriel Sentezi

Bu reaksiyon ilk olarak Gabriel tarafından 1910 yılında tanımlanmıştır. Reaksiyon α -açilaminoketonların eşdeğer mol miktarında fosfor pentasülfür ile tiyazol oluşumuna dayanır (Şekil 1.25).



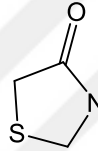
Şekil 1.25 Gabriel sentezi genel şeması

1.2.4 Tiyazol Türevi: 4-Tiyazolidinonlar

Tiyazolidinonlar, beş üyeli halkanın 1 pozisyonunda bir kükürt atomu, 3 pozisyonunda bir azot atomu ve 2, 4 veya 5 pozisyonunda bir karbonil grubuna sahip tiyazolidin türevleridir. Benzer şekilde 1,3-tiyazolidin-4-on heterosiklik çekirdeği de bir kükürt ve bir azot atomunu sırasıyla 1 ve 3 pozisyonunda ve bir karbonil grubunu 4 pozisyonunda bulundurur (Şekil 1.26). Tiyazolidinonların doğada var oluşu ilk

olarak penisilinin içinde bulunmasıyla kabul edilmiştir (Jain ve ark., 2012). Tiyazolidinonların kimyasını ve kullanımını vurgulayan literatürde sayısız rapor kaydedilmiştir. Ancak kapsamlı bir inceleme ilk olarak 1961 yılında 4-tiyazolidinonlar üzerine yapılmıştır (Singh ve ark., 1981).

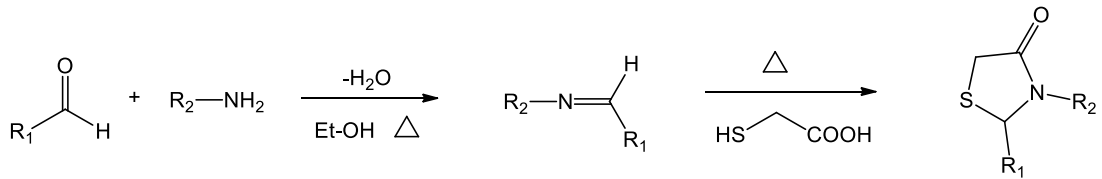
4-tiyazolidinon ana iskeleti birçok biyolojik aktif bileşiğin yapısında mevcuttur. Tiyazolidinonlar antibakteriyel, antifungal, antikanser, antiviral, anti-inflamatuar ve analjezik gibi geniş ve güçlü farmakolojik aktiviteye sahip olduklarından tıbbi kimyanın çeşitli alanlarında önemli yer edinirler (Agrawal ve ark., 2013; Shingade ve Bari, 2013).



Şekil 1.26 1,3-tiyazolidin-4-on

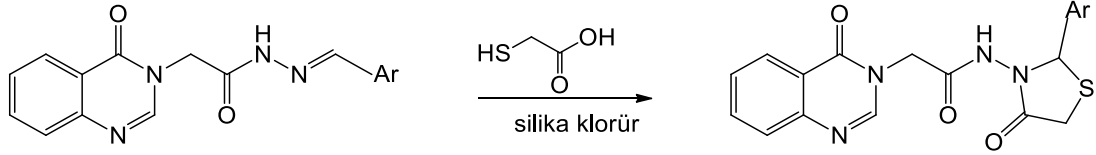
1.2.4.1 4-Tiyazolidinon Türevlerinin Sentezi

4-tiyazolidinonların sentezi için literatürde birçok yöntem rapor edilmiştir. Temel sentetik yolları bir amin bileşiği, bir karbonil bileşiği ve bir merkapt asetik asitten oluşan üç bileşeni içermektedir. Klasik sentezi, kondenzasyona dayalı üç bileşenli tek-kap yöntemi veya iki aşamalı işlem ile gerçekleştirilir. Reaksiyon amin grubundaki azot atomunun karbonil grubuna, bir aldehit veya bir keton olabilir, atak yapıp imin oluşumuyla başlar, oluşan bu imin yapısı kükürt nükleofili tarafından saldırıya uğrar ve moleküller arası siklizasyon tepkimesiyle sonuçlanır (Şekil 1.27) (Jain ve ark., 2012).



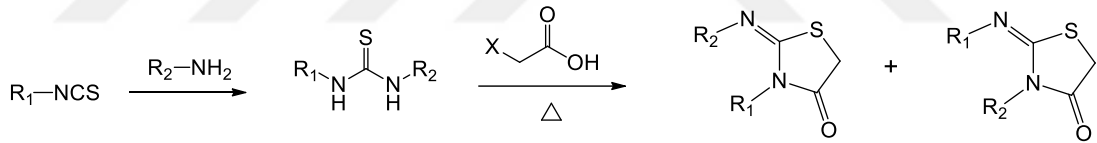
Şekil 1.27 4-Tiyazolidinon türevlerini genel sentez yolu

Çeşitli kinazolinil azometinler ile merkaptasetik asit heterojen katalizör olarak silika klorür varlığında çözücü içermeyen koşullar altında molekül içi siklokondenizasyon tepkimesiyle 4-tiyazolidinonları oluştururlar (Şekil 1.28) (Jain ve ark., 2012).



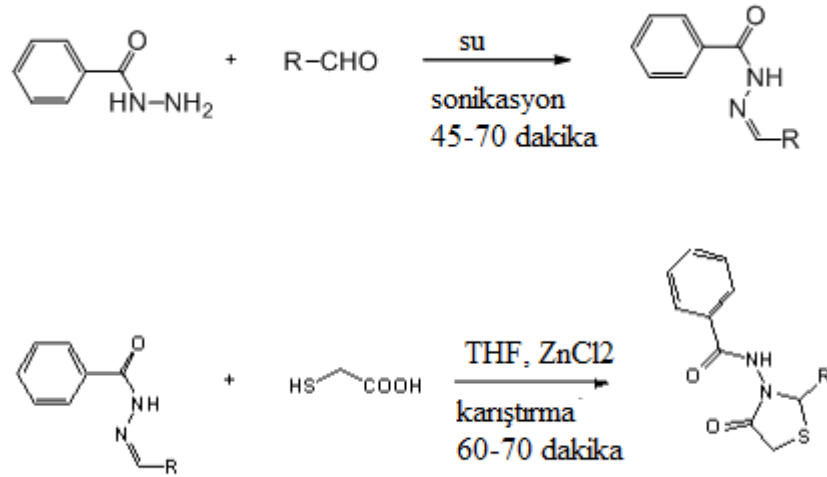
Şekil 1.28 Azometinlerden 4-tiyazolidinon sentezi

Yine alkil veya aril izotiyasiyanatlar ile birincil amin arasında tiyöüre türevlerinin oluşumu ve ardından α -halokarboksilik asit, asit esterleri, asit klorürler veya aminler ile asetik asit, etanol veya benzen çözücüsünde sodyum asetat veya piridin varlığında halkalaşma tepkimesi üzerinden iki izomerik 2-iminotiyazolidin-4-on türevlerinin sentezi gerçekleşmektedir (Şekil 1.29) (Jain ve ark., 2012; Sathishkumar ve ark., 2013).



Şekil 1.29 2-İminotiyazolidin-4-on sentezi

4-tiyazolidinon türevlerinin diğer bir hazırlanış yöntemi de yeşil kimyanın gerektirdiği mikrodalga teknolojisinin, sonokimyanın kullanımıdır. Bu tekniğe göre ultrasonik ses dalgaları kullanılarak reaksiyon ortamı oluşturulur. 4-tiyazolidinonların sentezi iki aşamada gerçekleşir. İlk adım bir ara ürün olan Schiff bazı sentezi izoniazid ve aromatik aldehitin sonikasyonuna dayanır. Sonraki adımda Schiff bazı ve tiyoglikolik asit çinko klorür varlığında karıştırılarak reaksiyon 4-tiyazolidinon türevlerinin oluşumuyla sonlanır (Şekil 1.30) (Thomas ve ark., 2011).

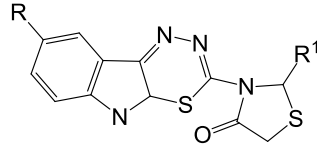


Şekil 1.30 Mikrodalga yöntemi ile 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi

1.2.4.2 4-Tiyazolidinonların Biyolojik Aktivliği

1.2.4.2.1 Antibakteriyel ve Antifungal Aktivlik. 4-tiyazolidinonların antibakteriyel aktivliği halkanın C-2 ve N-3 pozisyonlarındaki substituentlerine şiddetle bağlıdır. Son birkaç yıl içerisinde multi-ilaca dirençli mikrobik enfeksiyonların artması ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu sebeple 4-tiyazolidinonların antibakteriyel ve antifungal aktivliği geliştirmek için bütün pozisyonları araştırılmıştır.

Agrawal ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada, öncelikle izatin/5-kloroizatinin tiyosemikarbazit ile yoğunlaştırılmasıyla 1-tiya-3,4,9-triaza-floren-2-ilamin türevleri elde edilmiş daha sonra elde edilen amin türevlerinin çeşitli aldehitler ve tiyoglikolik asit ile reaksiyonundan yeni 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.31). Sentezlenen bu bileşiklerin antibakteriyel aktivliği Gram-pozitif bakteriler (*B. subtilis*, *S. aureus*, *B. pumilus* ve *M. luteus*) ile Gram-negatif bakterilere (*P. aeruginosa*, *E. coli* ve *P. fluorescens*) karşı norfloxacin referans ilaç alınarak ve antifungal aktivliği *A. niger* ve *P. chrysogenum* bakterilerine karşı fluconazole referans ilaç alınarak değerlendirilmiştir (Tablo 1.3). Ayrıca bu bileşiklerin inhibe edici en düşük konsantrasyonları da belirlenmiştir (Tablo 1.4).



7aI: R: H, R¹: CH₃

7aII: R: H, R¹: Naftil

7aIII: R: H, R¹: Piridin

7bI: R: Cl, R¹: CH₃

7bII: R: Cl, R¹: Naftil

7bIII: R: Cl, R¹: Piridin

Şekil 1.31 Agrawal ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on türevleri

Tablo 1.3 Agrawal ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on türevlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı inhibisyon değerleri (mm).

Bileşik	Konsantrasyon (µg/mL)	Gram pozitif				Gram negatif			Fungal	
		BS	SA	BP	ML	PA	EC	PF	AN	PC
7aI	100	10	-	7	8	8	7	8	-	-
	250	13	-	9	10	11	10	10	-	-
	500	15	8	12	12	12	13	13	8	10
	750	18	11	18	14	15	15	17	11	12
	1,000	20	15	22	17	20	18	21	14	15
	1,250	22	17	25	19	24	20	24	17	17
7aII	100	8	-	6	-	7	8	7	-	-
	250	10	8	8	-	10	10	10	-	8
	500	13	10	11	8	13	12	14	8	9
	750	15	12	15	11	15	13	16	10	10
	1,000	17	14	20	14	17	15	19	15	12
	1,250	20	18	26	16	20	18	22	19	15
7aIII	100	8	-	8	-	7	7	7	-	-
	250	10	8	10	8	9	9	10	8	9
	500	12	9	15	11	13	13	13	11	12
	750	13	10	17	14	15	15	15	14	13
	1,000	15	12	19	15	18	18	18	15	15
	1,250	18	15	21	17	22	22	20	17	17
7bI	100	8	-	8	-	7	9	-	-	-
	250	10	8	10	-	9	11	7	-	-
	500	15	10	12	10	14	14	8	10	12
	750	17	13	13	14	17	17	12	13	14
	1,000	19	15	15	17	18	19	15	15	18
	1,250	21	19	18	19	20	21	19	17	20
7bII	100	-	-	8	-	8	7	8	-	-
	250	7	-	10	-	10	10	11	8	8
	500	11	6	13	8	12	13	12	11	11
	750	15	8	15	12	13	15	15	13	15

Tablo 1.3 Agrawal ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on türevlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı inhibisyon değerleri (devamı)

	1,000	18	10	17	15	15	17	20	15	15
	1,250	20	15	20	20	18	20	24	18	18
7bIII	100	-	-	10	-	7	-	7	-	-
	250	7	7	13	7	10	11	8	9	9
	500	9	9	15	8	13	12	11	12	12
	750	14	11	18	12	15	15	15	15	15
	1,000	19	13	20	15	18	20	17	18	18
	1,250	22	17	23	19	20	23	21	20	20
Norfloxacin	10	25	22	30	24	26	25	27	-	-
Fluconazole	10	-	-	-	-	-	-	-	22	23
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BS: *B. subtilis*, SA: *S. aureus*, BP: *B. pumilus*, ML: *M. luteus*, PA: *P. aeruginosa*, EC: *E. coli*, PF: *P. fluorescens*, AN: *A. niger*, PC: *P. chrysogenum*. Control = 10 % DMSO, (-) = aktivite yok

Tablo 1.4 Agrawal ve ark. tarafından sentezlenen bileşiklerin inhibe edici minimum konsantrasyon (MIC) değerleri

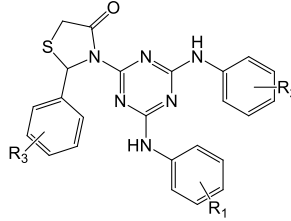
Bakteriler	MIC(µg/mL)							
	7aI	7aII	7aIII	7bI	7bII	7bIII	N	F
<i>Bacillus subtilis</i>	30	40	40	50	150	150	2.5	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	250	200	200	150	150	250	5	-
<i>Bacillus pumilus</i>	30	20	50	40	40	50	1.25	-
<i>Escherichia coli</i>	40	50	40	30	30	150	-	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	30	40	50	150	40	50	2.5	-
<i>Micrococcus luteus</i>	40	250	250	150	150	250	2.5	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	40	30	50	40	30	2.5	-
<i>Aspergillus niger</i>	250	250	150	250	150	200	-	2.5
<i>Penicillium chrysogenum</i>	250	200	150	250	150	200	-	1.25

N: Norfloxacin, F: Fluconazole

Bu çalışmada, sentezlenen tüm bileşiklerin antibakteriyel aktifliğinin antifungal aktiflikten daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca antibakteriyel aktifliğin Gram-negatif bakteriler üzerinde daha etkili olduğu görülmüştür. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı yüksek lipit ve düşük peptidoglikan içermektedir. Sentezlenen bileşiklerden daha fazla lipofilik olanlar Gram-negatif bakteriler üzerinde daha iyi nüfuza sahip olduklarından inhibisyon etkisi daha yüksektir. Tiyazolidinon halkasının 2 pozisyonunda metil ve naftil substituenti bulunduran bileşikler (7aI, 7aII) en iyi aktifliğe sahiptir. Ayrıca, 1-tiya-3,4,9-triaza fluoren

halkasının 6 pozisyonunda klor substituenti içermesinin aktiviteyi düşürdüğü sonucuna varılmıştır (Agrawal ve ark., 2013).

Kumar ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise bir dizi yeni hibrit tiyazolidin-4-on-1,3,5-triazin türevleri (Şekil 1.32) geliştirilmiştir.



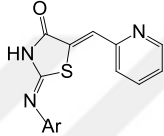
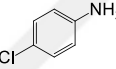
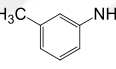
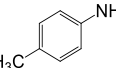
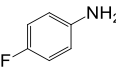
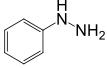
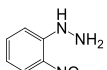
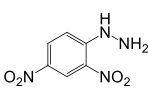
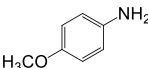
Şekil 1.32 Kumar ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on-1,3,5-triazin genel yapısı

Tek kap yöntemiyle sentezi gerçekleştirilen 1,3,5-triazin-tiyazolidin-4-on konjugatlarının antibakteriyel aktifliği minimum inhibe edici konsantrasyon (MIC) değerleri dikkate alınarak Cefixime referansına karşı incelenmiştir. Tiyazolidin-4-on halkasına bağlı p-klorofenil ve p-NO₂ fenil türevinin *E. coli* ve *P. vulgaris* ' e karşı standart Cefixime ' ye kıyasla son derece güçlü aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Yine 1,3,5-triazine bağlı fenil halkasında nitro içeren türevlerinin *P. vulgaris* ve *P. aeruginosa* ' na karşı Cefixime ' den daha aktif olduğu görülmüştür (Kumar ve ark., 2013).

1.2.4.2.2 Antiinflamatuvar ve Anajezik Aktivlik. Ranga ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada bir dizi 2-(aril-imino)-5-(piridin-2-il-metiliden)-1,3-tiyazolidin-4-on yapısına sahip bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyel antiinflamatuvar ve analjezik aktifliği değerlendirilmiştir. Antiinflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde Joseph ve ark., (2009) tarafından geliştirilen karragenan uyarıcı pençe ödem testi metodu uygulanmıştır. Analjezik aktivite ise Kumar ve ark. (2007) tarafından uygulanan asetik asit uyarıcı burulma model ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede non-steroidal antiinflamatuvar ilaç olan Diclofenac standart alınmıştır (Tablo 1.5). Elde edilen veriler incelendiğinde 4b, 4c, 4e, 4f, 4g ve 4i bileşikleri 10 mg/kg vücut ağırlığında % 30' dan fazla inhibisyon etkisiyle iyi derecede antiinflamatuvar aktivite göstermektedir. Bileşik 4d ve 4j standart

Diclofenac' la benzer inhibisyon etkisi sergilerken, 4h bileşiği Diclofenac' dan daha iyi antiinflamatuvar aktivite sergilemektedir. Yine 4b, 4c, 4d, 4e, 4f ve 4i bileşikleri 50 mg/kg vücut ağırlığında % 40' tan fazla inhibisyon etkisiyle iyi derecede analjezik aktiviteye sahipken, 4j ve 4h bileşikleri Diclofenac' dan daha iyi analjezik aktivite göstermektedir. Bu verilerden sonuçla fenil halkasında substitute Cl, Br ve orto ve para pozisyonlarında NO₂ grubu aktifliği arttırmaktadır (Ranga ve ark., 2013).

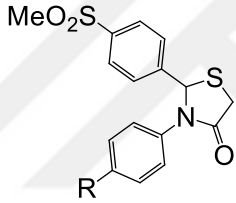
Tablo 1.5 2-(aril-imino)-5-(piridin-2-il-metiliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin antiinflamatuvar ve analjezik aktivitesi

Bileşik	Ar				
		Antibakteriyel aktivite		Analjezik aktivite	
		Ödem(ΔT) (mm) $\pm$ SEM	Aktivite (%) 120,dakikada	Burulma $\pm$ SEM	İnhibisyon (%)
4a		0,17 $\pm$ 0,003	26,17	21,10 $\pm$ 0,69	29,17
4b		0,15 $\pm$ 0,009	34,78	18,17 $\pm$ 0,22	41,67
4c		0,14 $\pm$ 0,006	39,67	14,50 $\pm$ 0,26	52,34
4d		0,13 $\pm$ 0,007	43,83	17,29 $\pm$ 0,27	43,17
4e		0,15 $\pm$ 0,01	34,67	17,29 $\pm$ 0,27	43,17
4f		0,14 $\pm$ 0,01	39,67	16,38 $\pm$ 0,22	46,16
4g		0,15 $\pm$ 0,006	34,78	19,32 $\pm$ 0,36	36,74
4h		0,10 $\pm$ 0,014	56,52	9,35 $\pm$ 0,28	68,74
4i		0,14 $\pm$ 0,006	39,13	17,48 $\pm$ 0,31	42,44
4j		0,13 $\pm$ 0,005	43,48	11,71 $\pm$ 0,12	62,34
Diklofenak sodyum	-	0,13 $\pm$ 0,002	43,48	10,40 $\pm$ 0,14	60,23

$\pm$ SEM : her bir grupta 6 hayvandan alınan değerlerin standart sapması

Zarghi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise seçici siklooksigenaz (COX-2) inhibitörü olabilecek 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenmiş ve COX-1/COX-2 enzimlerinin inhibisyonu üzerine in vitro çalışmaları yapılmıştır (Tablo 1.6). Yapılan bu çalışmalarda 3-(4-florofenil)-2-(4-metilsülfonilfenil)-1,3-tiyazolidin-4-on (5b) bileşiğinin sentezlenen bileşikler arasında en güçlü ($IC_{50}=0,12 \mu M$) ve en seçici ($SI > 833$) COX-2 inhibitörü olduğu ve aynı zamanda referans bileşik Celecoxib' den ($SI > 403$) daha seçici COX-2 inhibitörü olduğu sonucuna varılmıştır. Bu veriler, 5b bileşiğinin siklooksigenaz enziminin inflamasyon bölgelerindeki yolunu inhibe ederek iltihabik prostaglandin sentezini engellediğini ve COX-1 üzerinde inhibisyon etkisi göstermediğinden ülserojenik yan etkilere sebep olmadığını göstermektedir (Zarghi ve ark., 2007).

Tablo 1.6 Zarghi ve ark. tarafından sentezlenen bileşiklerin in vitro COX-1 ve COX-2 inhibisyon verileri

				
Bileşik	R	$IC_{50}(\mu M)$		COX-2 SI
		COX-1	COX-2	
5a	H	96,1	0,20	480,5
5b	F	>100	0,12	>833
5c	Me	53,9	0,15	359,3
5d	OMe	>100	0,16	>625
Celecoxib	-	24,3	0,06	>403

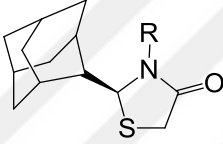
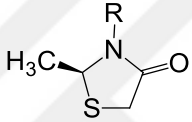
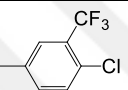
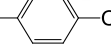
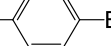
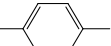
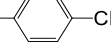
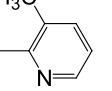
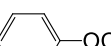
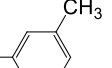
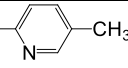
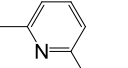
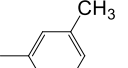
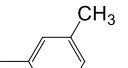
IC_{50} = Belirli bir biyolojik fonksiyonu inhibe eden maddenin yarı-maksimum engelleyici konsantrasyonu.

SI= İn vitro COX-2 seçici indeksi ($COX-1 IC_{50}/ COX-2 IC_{50}$).

1.2.4.2.3 Antiviral/Anti-HIV Aktivlik. Balzarini ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada 2-adamantil substituentli tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenmiş (Tablo 1.7) ve anti-HIV aktivliği üzerine çalışılmıştır. Ayrıca adamantil grubunun antiviral aktiviteye katkısını belirlemek için adamantil yerine metil grubu içeren referans tiyazolidinon türevi sentezlenmiştir (Bileşik 25). Sentezlenen bileşiklerin antiviral aktivliği HIV-1(III_B) ve HIV-2(ROD)' ye karşı nevirapine ve

ddI referans bileşik alınarak değerlendirilmiştir (Tablo 1.8). Bileşiklerden hiçbirisi HIV-2' ye karşı aktiflik göstermezken, bileşik 2, 3, 6, 7, 16, 19 ve 21 orta derecede anti-HIV-1 aktivitesi ($EC_{50}=5,6-64 \mu M$), bileşik 22 ise en iyi anti-HIV-1 aktivitesi ($EC_{50}=0,350 \mu M$) sergilemiştir. Adamantil kısmını içermeyen bileşik 25 antiviral aktiflik göstermemiştir. Anti-HIV-1 aktiflik gösteren bileşiklerin ayrıca rekombinant HIV-1 ters transkriptaz inhibitör aktivitesi de iki farklı homopolimerek şablon kullanılarak değerlendirilmiştir. En antiviral aktif bileşik olan 22 aynı zamanda ters transkriptaz için en iyi inhibitör etkisine sahip olduğu görülmektedir (Balzarini ve ark., 2007).

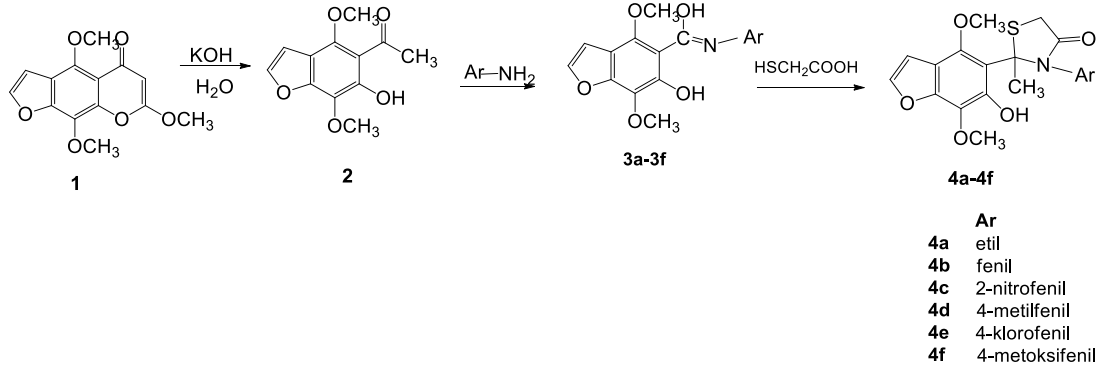
Tablo 1.7 Balzarini ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidinon türevleri

					
Bileşik	R	Bileşik	R	Bileşik	R
2		8		14	
3		9		15	
4		10		16	
5		11		17	
6		12		18	
7		13		19	
				20	
				21	
				22	
				25	

Tablo 1.8 Rasemik tiyazolidinon türevlerinin anti-HIV-1 ve HIV-2 aktiviteleri

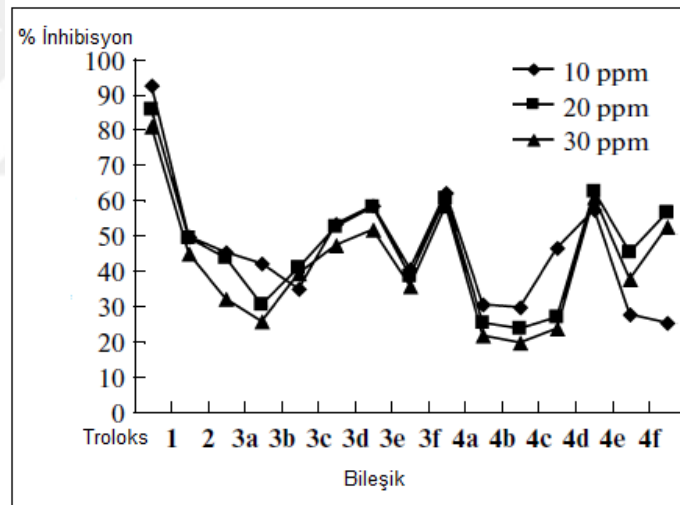
Bileşik	EC ₅₀ (μM)		CC ₅₀ (μM) (CEM)	SI	IC ₅₀ (μM)	
					HIV-1 RT	
	HIV-1	HIV-2			Poli rC.dG	Poli rA.dT
2	65 ± 0,000	>65	125 ± 4.2	1,9	>648	>648
3	7,7 ± 5,0	>59	56 ± 14	7,2	475 ± 54	481 ± 116
4	>11	>11	44 ± 19	<4	-	-
5	>57	>57,1	140 ± 7,7	<3	-	-
6	31 ± 0,0	>62	122 ± 6,2	4,0	≥620	>620
7	28 ± 7,9	>57	89 ± 3,9	3,1	>571	>571
8	>302	>301,7	≥302	≤1	-	-
9	>57	>57,5	≥287	≤5	-	-
10	>255	>255	≥255	≤1	-	-
11	>228	>45	≥228	≤1	-	-
12	>295	>295	≥295	≤1	-	-
13	>12	>12	74 ± 17	<6	-	-
14	>48	>48	>240	<1	-	-
15	>318	>318	>318	<1	-	-
16	≥32	>63	105 ± 5,7	≤3	≥636	≥636
17	>63	>63	159 ± 32	<2,5	-	-
18	>12	>12	29 ± 2,0	<2,5	-	-
19	5,6 ± 2,8	>304	>304	>54	40 ± 3,0	88 ± 43
20	>12	>12.4	59 ± 40	<4.8	-	-
21	21 ± 4,2	>304	>304	14	40 ± 0	43 ± 3,0
22	0,350 ± 0,175	>11,7	42 ± 8,1	120	29 ± 1,5	38 ± 2,9
25	>450	>450	>450	>450	≥900	>900
Nevirapine	0,12 ± 0,11	>50	>50	417	2,5 ± 0,01	23 ± 11
ddI	4,6 ± 2,6	-	>250	>54	-	-

1.2.4.2.4 Antioksidan ve Antitümör Aktivlik. Latif ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada bir dizi Schiff bazı 5-((E)-1-substitute imino)etil)-4,7-dimetoksibenzofuran-6-ol (3a-3f) ve 2-(4,7-dimetoksi-6-hidroksi- benzofuran-5-il)-2-metil-N-(substitute)-1,3-tiyazolidin-4-on (4a-4f) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.33).

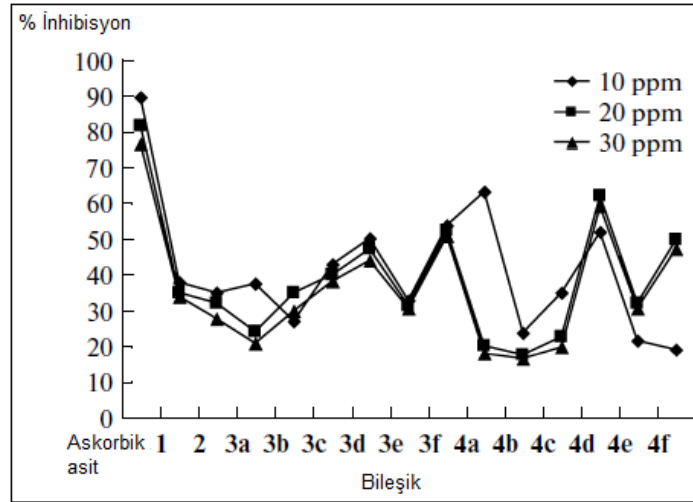


Şekil 1.33 Latif ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitesinin belirlenmesinde DPPH radikal sönmüleyici (Şekil 1.34) ve hidroksil radikal sönmüleyici (Şekil 1.35) yöntemleri kullanılmış ve sonuçlar khellin (1), khellinon (2) ve standart bileşiklerle kıyaslanarak değerlendirilmiştir.



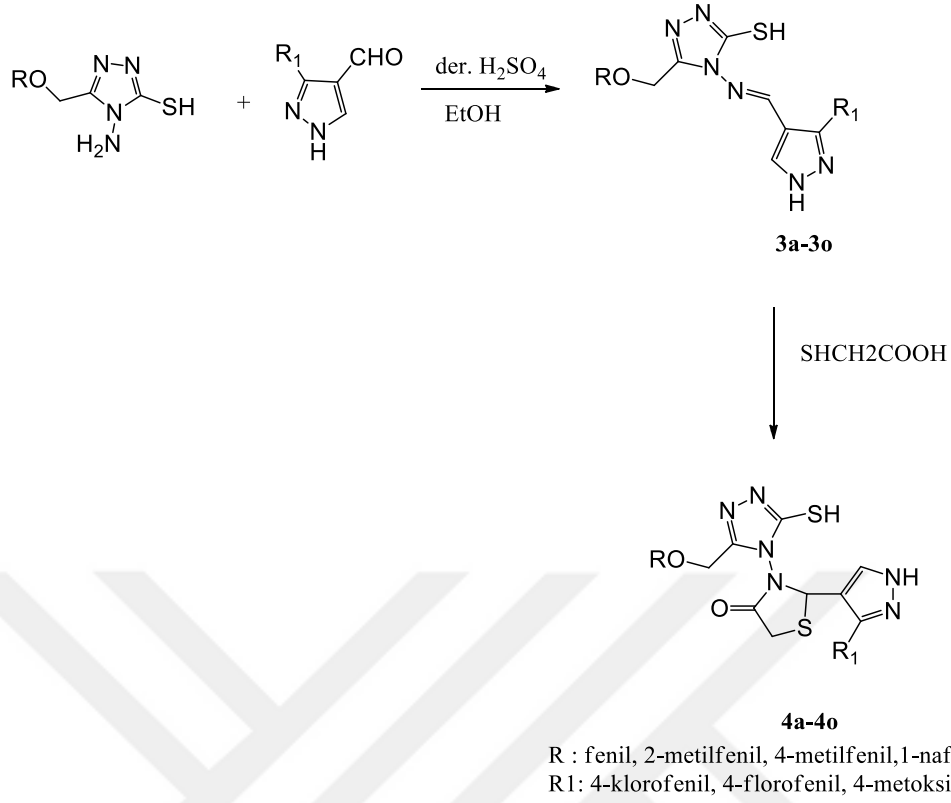
Şekil 1.34 DPPH radikalının test edilen bileşikler tarafından inhibisyon yüzdeleri



Şekil 1.35 Hidroksil radikalının test edilen bileşikler tarafından inhibisyon yüzdeleri

Şekil 1.34' e göre 3c, 3d, 3f ve 4d bileşikleri standart Trolox ile kıyaslandığında sırasıyla %57,5, %63,3, %67,1 ve %61,9 inhibisyon değerleriyle DPPH radikal sönmüleyici aktivitesinin khellin ve test edilen diğer bileşiklerden daha fazla olduğu görülmektedir. Bu bileşikler daha fazla hidrojen atomu veya elektron sağlayıcı özelliğiyle DPPH i kararlı DPPH radikaline dönüştürürler. Şekil 1.35' te 3c, 3d, 3f ve 4d bileşikleri hidroksil radikaline karşı askorbik asitle kıyaslandığında sırasıyla % 48,26, %56,22, %60,36 ve %58,34 inhibisyon değerlerine sahiptir. Bu bileşikler khellinden daha iyi antioksidan aktiflik göstermektedir (Latif ve ark., 2013).

Isloor ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir başka çalışmada ise bir takım yeni tiyazolidin-4-on türevlerinin (Şekil 1.36) sentezi gerçekleştirilmiş ve bunların MCF-7 hücrelerinde antikanser aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede doxorubicin standart ilaç olarak kullanılmış ve sonuçlar kontrol hücrelerine kıyasla hücrelerin zaman içinde sağkalım yüzdesi olarak $\pm$ standart sapmayla verilmiştir (Tablo 1.9).



Şekil 1.36 Isloor ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidinon türevleri

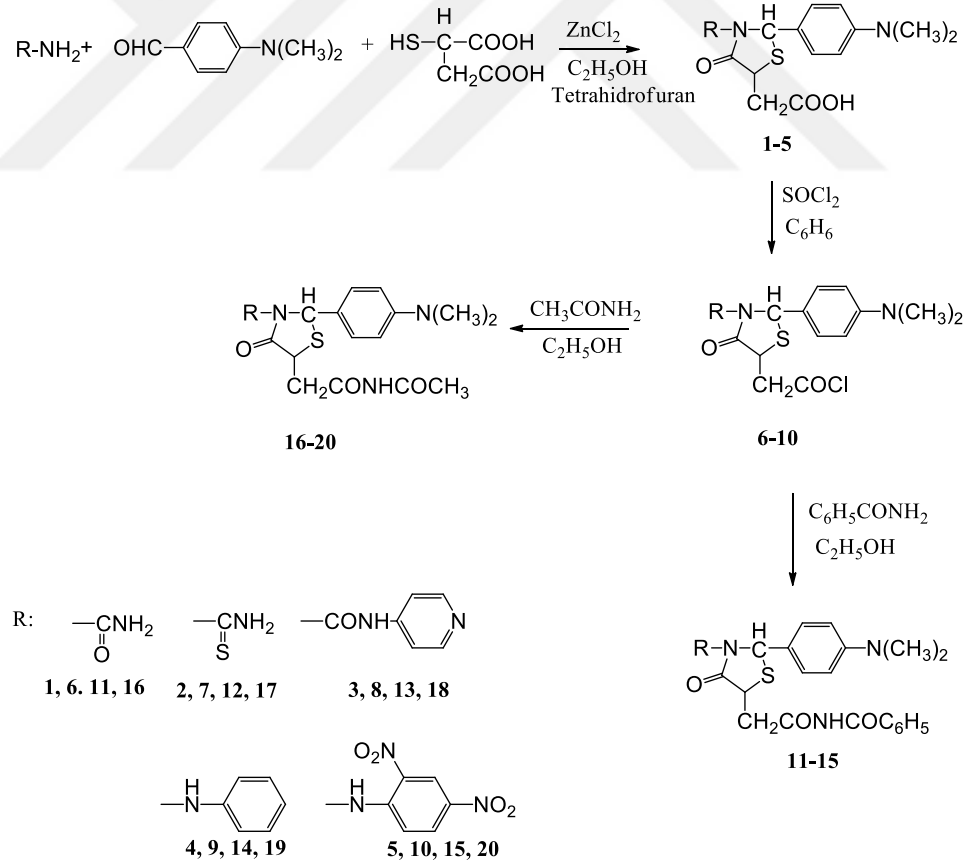
Tablo 1.9 Isloor ve ark. tarafından sentezlenen tiyazolidin-4-on türevlerinin MTT tahlilinde sitotoksik aktivite verileri

Bileşik	Kontrol (% sağkalım)	0.1 µg/mL (% sağkalım)	1 µg/mL (% sağkalım)	10 µg/mL (% sağkalım)	100 µg/mL (% sağkalım)	IC ₅₀ µg/mL
4b	100 ± 5,99	65,92 ± 4,74	69,43 ± 8,41	76,47 ± 4,65	33,60 ± 1,77	30
4c	100 ± 7,53	100 ± 10,45	100 ± 5,10	96,80 ± 1,8	46,45 ± 6,50	85
4d	100 ± 5,90	70,0 ± 4,60	80,7 ± 5,0	67,57 ± 3,4	13,2 ± 1,40	22
4e	100 ± 5,90	81,4 ± 6,20	83,1 ± 4,60	92,5 ± 5,70	62,1 ± 8,40	>100
4f	100 ± 7,50	81,5 ± 10,4	87,0 ± 5,40	84,7 ± 1,70	25,4 ± 1,80	29
4h	100 ± 5,99	80,84 ± 2,6	74,66 ± 4,7	87,5 ± 8,50	71,4 ± 8,70	>100
4i	100 ± 5,90	95,05 ± 4,8	95,38 ± 9,4	90,2 ± 5,2	43,67 ± 5,5	78
4j	100 ± 2,09	100 ± 2,1	70,5 ± 3,70	60,3 ± 7,90	51,8 ± 10,3	100
4m	100 ± 7,50	99,7 ± 10,2	100 ± 3,70	81,4 ± 3,08	50,7 ± 4,30	100
4n	100 ± 7,50	100 ± 7,50	100 ± 3,60	99,85 ± 2,54	96,5 ± 5,40	>100

Yapılan bu çalışmada standart ilaç doxorubicin için IC₅₀ değeri 18 µg/mL olarak bulunmuştur. Sitotoksikite testine tabi tutulan yeni tiyazolidin-4-on türevleri arasında 4b, 4d ve 4f bileşikler sırasıyla 30, 22 ve 29 µg/mL IC₅₀ değeriyle mükemmel bir

sitotoksosite göstermektedir. Orto konumunda metil grubu, muhtemelen 4d ve 4f bileşiklerinin aktivitesini arttırmış olabilir. Metil gruplarının varlığı lipofilikliği arttırdığından bileşiklerin biyoyararlılığını ve etkinliğini büyük ölçüde değiştirmektedir. 4j ve 4m bileşikleri ise hacimli naftil grupları ile daha az sitotoksik aktivite göstermektedir (Isloor ve ark., 2013).

1.2.4.2.5 Antikonvülsan Aktivlik. Senthilraja ve Alagarsamy tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada 3-substitute-2-(4-dimetilaminofenil)-tiyazolidin-4-on-5-il-asetilklorürün (6-10) asetamit ve benzamit ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesi sonucu yeni bir dizi 2-(4-dimetilaminofenil)-3-substitute tiyazolidin-4-on-5-il-asetilbenzamidler (11-20) sentezlenmiş (Şekil 1.37) ve bunların antikonvülsan aktivitesi diazepam referans alınarak maksimum elektroşok nöbet testi (MES) ile değerlendirilmiştir (Tablo 1.10).



Şekil 1.37 Senthilraja ve Alagarsamy tarafından sentezlenen 2-(4-dimetilaminofenil)-3-substitute tiyazolidin-4-on-5-il asetil asetamitler/benzamidler

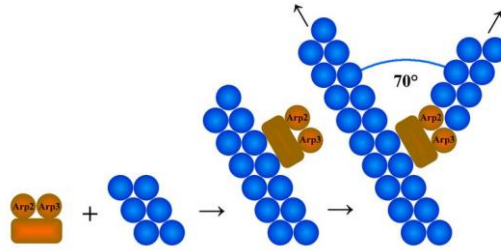
Tablo1.10 1-5 ve 11-20 bileşiklerinin antikonvülsan aktivitesi

Bileşik	Kıvrılma	Uzatma	Konvülsiyon	Sersemlik	Ölüm	% Koruma
Kontrol	3,22 ± 0,412	22,39 ± 2,650	10,34 ± 0,952	90,99 ± 5,158	2/6	-
Diazepam	2,01 ± 0,320	1,70 ± 0,359	3,56 ± 1,351	76,67 ± 3,739	0/6	50,45
1	2,90 ± 0,563	5,24 ± 1,445	9,22 ± 1,486	68,17 ± 8,638	0/6	30,60
2	2,89 ± 0,595	5,44 ± 1,255	9,12 ± 1,786	69,53 ± 7,746	0/6	30,32
3	2,96 ± 0,858	4,68 ± 0,562	7,55 ± 1,023	73,50 ± 2,564	0/6	33,34
4	2,82 ± 0,458	3,56 ± 0,262	4,81 ± 0,953	70,17 ± 7,520	0/6	43,22
5	2,85 ± 0,638	3,68 ± 0,362	4,85 ± 0,953	72,17 ± 2,733	0/6	42,20
11	2,59 ± 0,493	2,26 ± 1,315	8,12 ± 1,656	71,17 ± 8,338	0/6	38,42
12	2,12 ± 0,495	2,25 ± 1,445	7,25 ± 1,586	70,83 ± 7,546	0/6	44,03
13	2,46 ± 0,558	1,85 ± 0,812	6,41 ± 1,143	72,50 ± 2,764	0/6	43,41
14	1,65 ± 0,658	1,21 ± 0,522	1,17 ± 1,123	61,17 ± 7,420	0/6	66,44
15	1,75 ± 0,658	1,47 ± 0,462	1,31 ± 1,123	65,17 ± 2,533	0/6	63,69
16	2,49 ± 0,493	2,94 ± 1,345	9,82 ± 1,686	74,17 ± 8,538	0/6	31,40
17	2,34 ± 0,295	2,90 ± 1,123	9,26 ± 1,752	70,83 ± 7,846	0/6	33,96
18	2,90 ± 0,558	2,01 ± 0,862	8,55 ± 1,123	77,50 ± 2,964	0/6	36,47
19	2,70 ± 0,658	1,88 ± 0,562	3,75 ± 1,023	71,17 ± 7,120	0/6	48,05
20	2,77 ± 0,274	1,94 ± 0,248	3,88 ± 0,239	79,17 ± 2,833	0/6	46,54

Yapılan bu çalışmada, tablo incelendiğinde, test edilen çeşitli bileşiklerin benzamit türevleri (11-15) karşılık gelen asetamit analoglarından (16-20) daha iyi aktivite göstermiştir. Bu bileşikler arasında N-3 pozisyonunda fenil türevleri bulunduran tiyazolidinonlar (14, 15 ve 19, 20) önemli antikonvülsan aktivite sergilemiştir. Substituent fenil grubuna sahip olan benzamit türevi bileşik 14 ve bileşik 15 test edilen diğer bileşiklerden çok daha yüksek antikonvülsan aktifliğe sahiptir. Bütün bileşikler arasında 2-(4-dimetilamino fenil)-3-fenilamino-tiyazolidin-4-on-5-il-asetilbenzamit (14) en aktif bileşik olarak ortaya çıkmış ve referans standardı diazepamdan daha güçlü bulunmuştur (Senthilraja ve Alagarsamy, 2012).

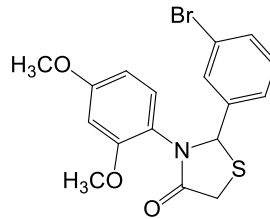
1.2.4.2.6. Aktin Bağımlı Proteini (Arp2/3) İnhibe Edici Aktivite. Aktin bağımlı protein 2/3 7 altbirimden oluşan hücresel fonksiyonlarda rol oynayan önemli bir proteindir. Bu proteinin ana fonksiyonu aktin filamentlerinin kontrollü polimerizasyonunu sağlamaktır. Şekil 1.38' den görüleceği üzere arp2/3 kompleksinin 2 ve 3 nolu alt birimleri aktin filamentlerinin dallanma noktalarında

yeni filamentlerin oluşumundan sorumludur (Mullins, 1997, 1998; Welch, 1997). Buna ilaveten, bu kompleks; makrofajlardaki podosomların oluşumu ve mayalardaki endositik aktin hareketleri gibi önemli *in vivo* fonksiyonlara hizmet eder (Linder, 2000; Winter, 1997).



Şekil 1.38 Aktin polimerizasyonu ve arp 2/3 proteinin fonksiyonu (Wikipedia)

Aktin monomerlerinin doğru ve kontrollü polimerizasyonu organel transportundan lamellar harekete kadar geniş bir aralıktaki hücresel fonksiyonlarda gerekmektedir. Kontrolsüz aktin polimerizasyonunun sağlanması ciddi hücresel problemler doğurmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda Arp2/3 proteinin inhibisyonuna yönelik araştırmalar hız kazanmış ve küçük molekül tabanlı Arp 2/3 kompleks inhibitörü olan CK-869 molekülü (Şekil 1.39) geliştirilmiştir. Bu molekül arp2/3 kompleksinin fonksiyonlarını *in vivo*'da çalışmak için ciddi katkılar sağlamıştır (Nolen, 2009).

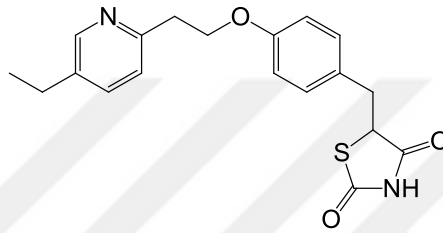


Şekil 1.39 CK-869 molekülü

1.2.4.3 4-Tiyazolidinon Türevli İlaçlar

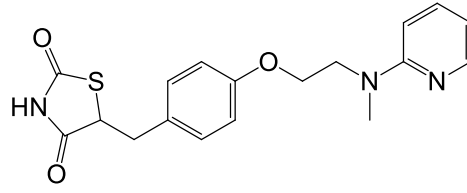
1.2.4.3.1 Pioglitazone. Ticari adı aktos olan pioglitazone (Şekil 1.40) tiyazolidindion grubu antidiyabetik bir ajandır ve 2008 yılında 2,4 milyar dolarlık satış rakamıyla Amerika'da en çok satan onuncu ilaç olmuştur (Pioglitazone, b.t.).

Pioglitazone, yağ dokusunda, karaciğerde ve kas dokusunda proliferatör aktivatör reseptörlerine (PPAR-gama) bağlanıp insülin duyarlı gen transkripsiyonunu artırarak etkisini gösterir. Böylelikle glukoz kullanımını artırır, insülin direncini kırarak, lipid metabolizmasını ve glukoz metabolizmasını düzenler. Kas dokusunda glukoz tutulumunu ve glikojen sentezini artırır, trigliserid ve C-reaktif protein seviyesini azaltır. Kan basıncını düşürür ve HDL seviyesini artırır. Tüm bu etkileriyle, insülin duyarlılaştırıcı antidiyabetik ajan olarak pioglitazon tip 2 diyabetli hastalarda kullanılan bir ilaçtır (Kutlu ve Başköy, 2013).



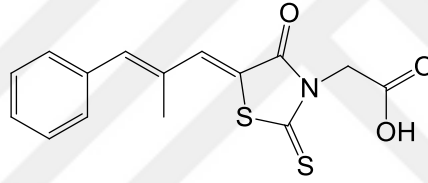
Şekil 1.40 Pioglitazone molekül yapısı

1.2.4.3.2 Rosiglitazone. Rosiglitazone (ticari ismi Avandia, GlaxoSmithKline) tiyazolidindion sınıfında antidiyabetik bir ilaçtır (Şekil 1.41). İlk kez 1999 yılında FDA tarafından onaylanmış ve yayınlanmıştır. Rosiglitazone, insülin duyarlılaştırıcı olarak çalışır. Yağ hücrelerinde peroksizom proliferatör-aktif reseptörlere (PPARs) bağlanarak hücreleri insüline karşı daha duyarlı hale getirir. Rosiglitazone insülin direnci üzerindeki etkilerine ek olarak aynı zamanda anti-inflamatuar etkiye sahiptir. Nükleer faktör kappa-B (NF-KB) inflammatuar yolları uyaran bir sinyal molekülüdür. NF-KB inhibitörü (IKB) inflammatuar yolları azaltarak düzenler. Hastalar rosiglitazone aldığıında, NF-KB seviyeleri düşer ve IKB seviyeleri yükselir. Rosiglitazone yaklaşık 2,5 milyar yıllık satışıyla 2006 yılında zirve yapmıştır. Ancak 2007 yılında New England Tıp Dergisi' nde yayınlanan ilacın kullanımına bağlı kalp krizi riskinin artmasına yönelik bir meta-analiz sonrasında ilacın yıllık satışı 2012 yılında 9,5 milyona düşmüş ve patenti bu yılda sona ermiştir (Rosiglitazone, b.t).



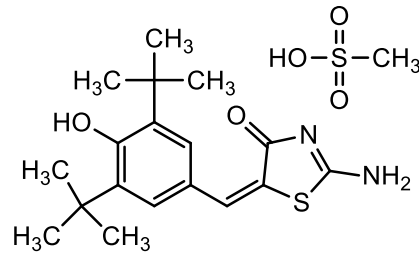
Şekil 1.41 Rosiglitazone molekül yapısı

1.2.4.3.3 Epalrestat. Epalrestat aldoz redüktaz inhibitörü (ARI) olarak hareket eden, diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan ve 1992 yılında Japonya’ da onaylanan bir karboksilik asit türevidir (Şekil 1.42). Kimyasal olarak, epalrestat rodanin grubu içeren sıradışı bir ilaçtır (Epalrestat, b.t). Hiperglisemi olarak, epalrestat hücre içi sorbitol birikimini rekabetsiz aldoz redüktaz inhibisyonu ile önemli ölçüde azaltır. Epalrestat hastalarda motor ve sinir iletim hızı ve subjektif nöropati belirtilerini diyabetik nöropati ile artırır (Maladkar ve ark., 2013).



Şekil 1.42 Epalrestat molekül yapısı

1.2.4.3.4 Darbufelone. Antiinflamatuvar ajan olan darbufelone, (*E*)-2-amino-5-(3,5-di-*tert*-bütil-4-hidroksibenziliden) tiyazolidin-4-on metansülfonat, (Şekil 1.63) hücresel prostaglandin ve lökotrien biyosentezinin her ikisini de inhibe eden bir ilaçtır. Ayrıca yapılan çalışmalarda darbufelone’ nin antikanser etkilere sahip olduğu, kanserli akciğer hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ortaya konmuştur (Ye ve ark., 2010).



Şekil 1.43 Darbufelone molekül yapısı

BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Çalışmanın Amacı

Beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin en önemli temsilcisi olan tiyazol halkasına sahip çeşitli bileşikler geniş spektrumda biyolojik aktiflik göstermektedir. Tiyazol türevi olan 4-tiyazolidinon bileşikleri gösterdikleri antibakteriyal, antifungal, antiinflamatuvar, analJezik, anti-viral, anti-HIV, antioksidan, antitümör ve antikonvülsan gibi güçlü ve geniş farmakolojik özellikleri sayesinde son yıllarda birçok kimyacının ilgisini çekmeyi başarmışlardır. Bu çalışmada, biyolojik aktivite göstermesi muhtemel çeşitli 4-tiyazolidinon bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

2.2 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

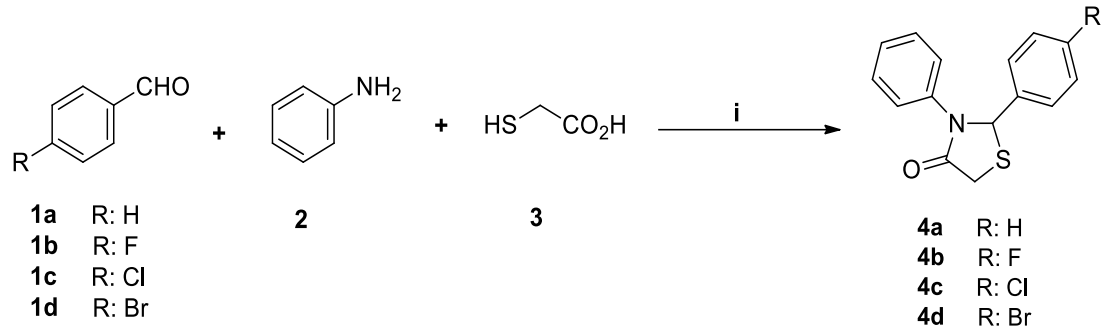
Çalışmamızda ilk olarak çeşitli benzaldehit türevleri (1a-1d), anilin (2) ve tiyaglikolik asitten (3) yola çıkılarak tiyazolidin-4-on (4a-4d) yapıları sentezlenmeye çalışılmıştır (Sentez planı 1).

Bu çalışmada daha sonra, benzaldehit türevleri (1a, 1b, 8), anilin ve türevleri (2, 9) ve 2-merkaptopropanoik asitten (5) yola çıkılarak diastereoizomerik yapıda tiyazolidin-4-on (6a₁, 6a₂, 7b₁, 7b₂, 10) yapıları sentezlenmeye çalışılmıştır (Sentez planı 2, 3, 4).

Son olarak farklı benzaldehit türevleri (11, 12) ve anilin türevi (9) kullanılarak çeşitli yapıda tiyazolidin-4-on (13, 14) yapıları sentezlenmeye çalışılmıştır (Sentez planı 5).

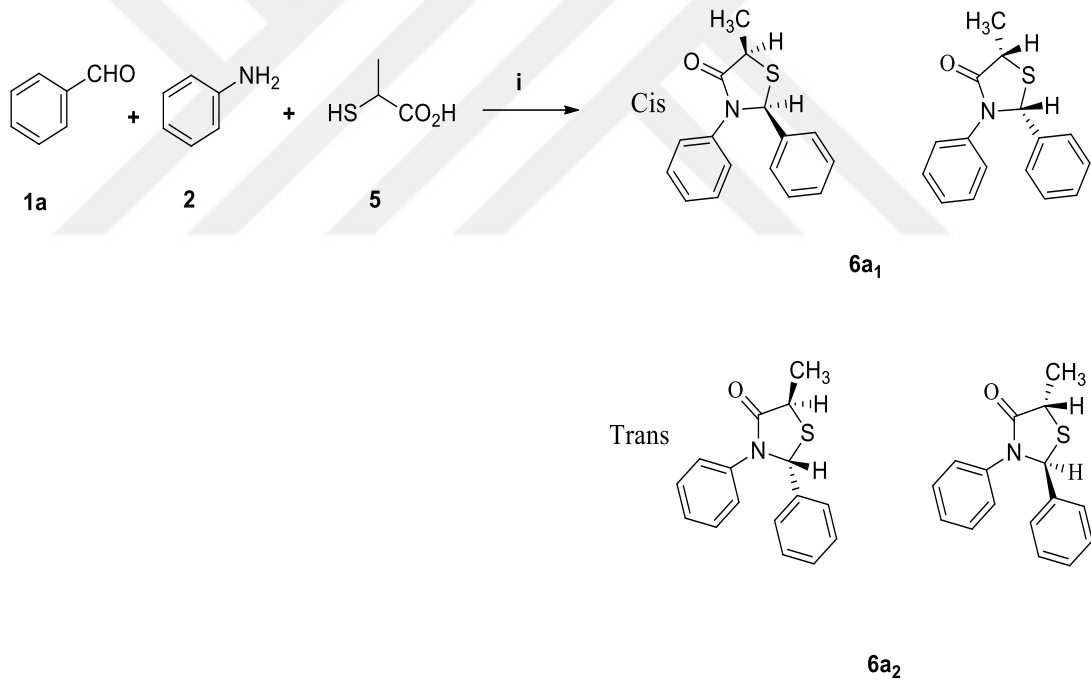
Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve HR-MS spektroskopi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen veriler Şekil 3.1-3.27’de verilmiştir.

2.2.1 Sentez Planı 1



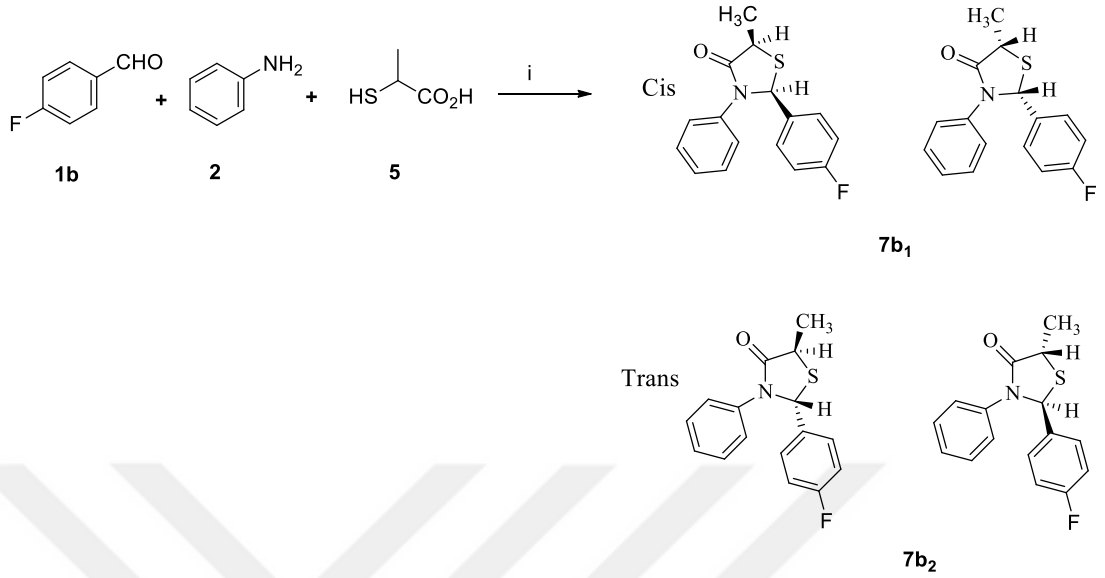
Şekil 2.1 Sentez şeması ve koşullar: i) Kuru benzen, reflaks, Dean-stark, 18 saat.

2.2.2 Sentez Planı 2



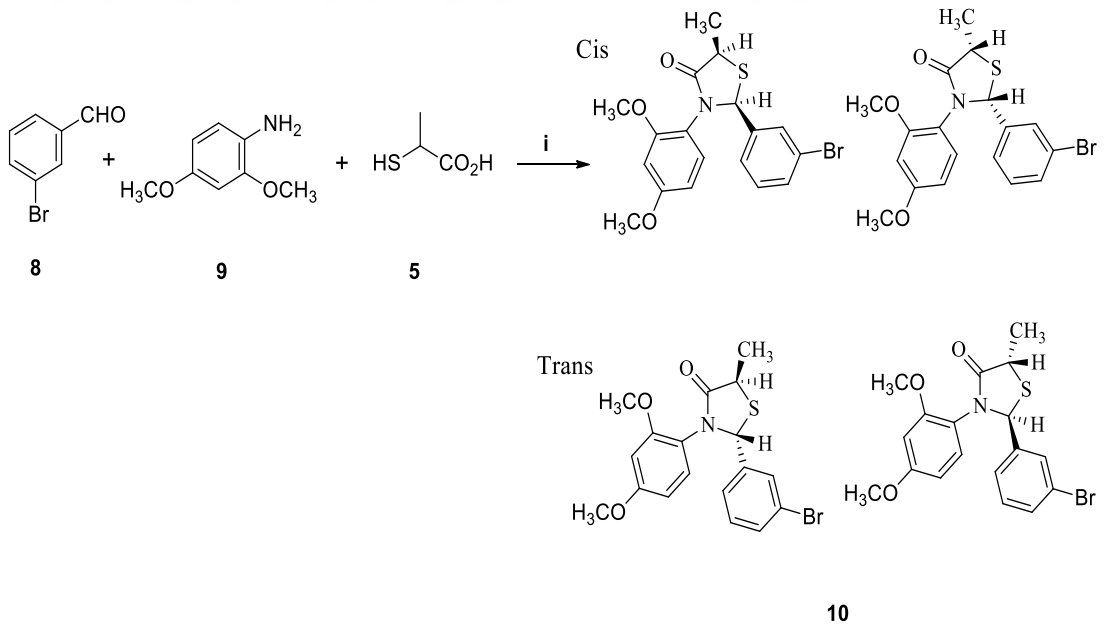
Şekil 2.2 Sentez şeması ve koşullar: i) Kuru benzen, reflaks, Dean-stark, 18 saat.

2.2.3 Sentez Planı 3



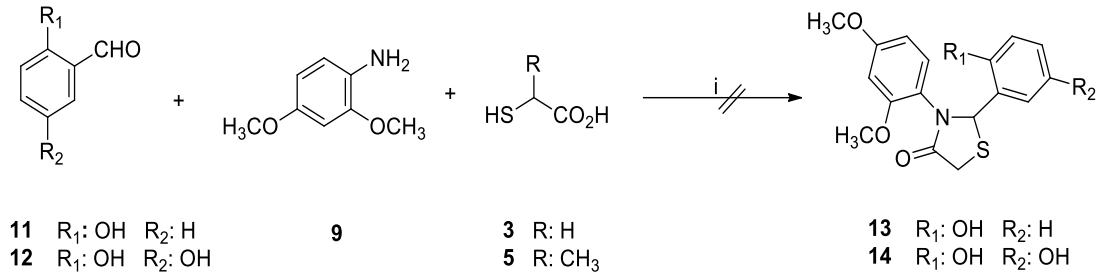
Şekil 2.3 Sentez şeması ve koşullar: i) Kuru benzen, reflaks, Dean-stark, 18 saat.

2.2.4 Sentez Planı 4



Şekil 2.4 Sentez şeması ve koşullar: i) Kuru benzen, reflaks, Dean-stark, 18 saat.

2.2.5 Sentez Planı 5



Şekil 2.5 Sentez şeması ve koşullar: i) Kuru benzen, reflaks, Dean-stark, 18 saat.

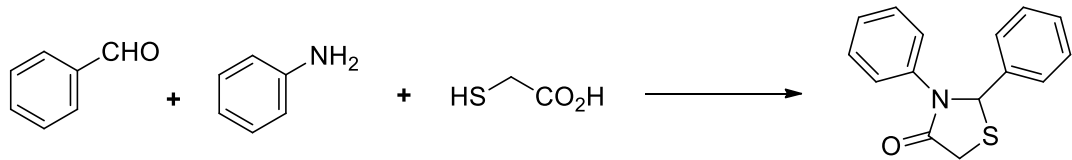
2.3 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Çalışmalarda kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddeler Merck, Fluka, ve Riedel firmalarından temin edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde silika jel 60 F₂₅₄ (Merck), kolon kromatografisinde 70-230 mesh silika jel (0,063-0,2 mm, Merck) kullanılmıştır.

Sentezlenen maddelerin erime noktaları; elektrotermal dijital erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları, PERKINELMER FTIR infrared spektrometre (spectrum BX-II) ile; ¹H-NMR spektrumları ise yüksek çözünürlüklü fourier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresi ile kaydedilmiştir.

2.4 Deneysel Kısım

2.4.1 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on (4a) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.6 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

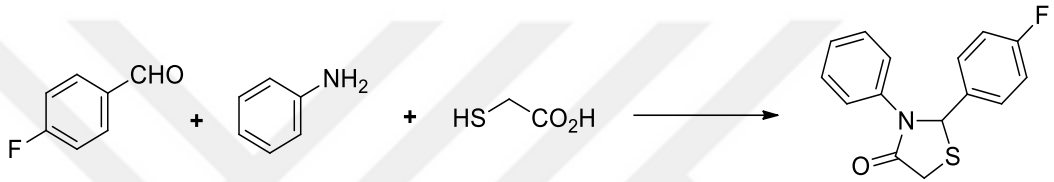
2,3-Difeniltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi için benzaldehit (1g, 1 mmol), anilin (0,88 g, 1 mmol) ve tiyaglikolik asidin (1,04 g, 1,2 mmol) kuru benzendeki

çözültisi Dean-Stark aparatı altında 18 saat reflaks edildi. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntıya silika jel ve etil asetat:n-hekzan (1:1) çözücü sisteminde kromatografi uygulandı. Çözücü buharlaştırıldı ve ürün eterden yeniden kristallendirildi. Oluşan çökelek süzüldü.

Verim: %92

E.N: 128 °C

2.4.2 3-Fenil-2-(4-florofenil)-tiyazolidin-4-on (4b) Bileşiğinin Sentezi



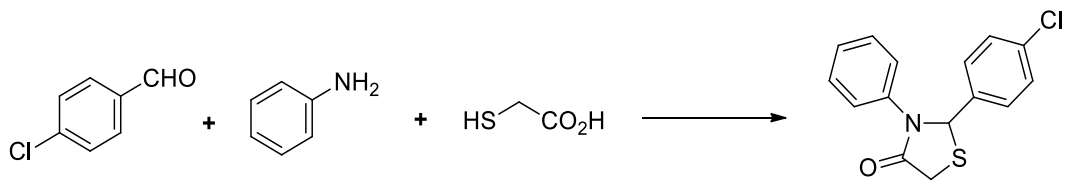
Şekil 2.7 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi için 4-florobenzaldehit (1 g, 1 mmol), anilin (0,75 g, 1 mmol) ve tiyaglikolik asidin (0,89 g, 1,2 mmol)) kuru benzendeki çözültisi Dean-Stark aparatı altında 18 saat reflaks edildi. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntıya silika jel ve etil asetat:n-hekzan (1:1) çözücü sisteminde kromatografi uygulandı. Çözücü buharlaştırıldı ve ürün eterden yeniden kristallendirildi. Oluşan çökelek süzüldü.

Verim: %95

E.N: 145 °C

2.4.3 3-Fenil-2-(4-klorofenil)-tiyazolidin-4-on (4c) Bileşiğinin Sentezi



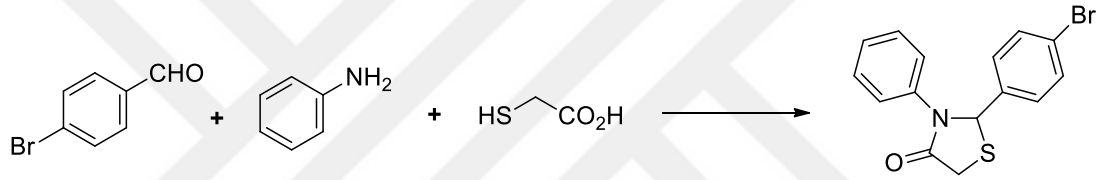
Şekil 2.8 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

3-fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi için 4-klorobenzaldehit (1 g, 1 mmol), anilin (0,66 g, 1 mmol) ve tiyaglikolik asidin (0,79 g, 1,2 mmol) kuru benzendeki çözeltisi Dean-Stark aparatı altında 18 saat reflaks edildi. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntıya silika jel ve etil asetat:n-hekzan (1:1) çözücü sisteminde kromatografi uygulandı. Çözücü buharlaştırıldı ve ürün eterden yeniden kristallendirildi. Oluşan çökelek süzüldü.

Verim: %94

E.N: 141 °C

2.4.4 2-(4-Bromofenil)-3feniltiyazolidin-4-on (4d) Bileşiğinin Sentezi



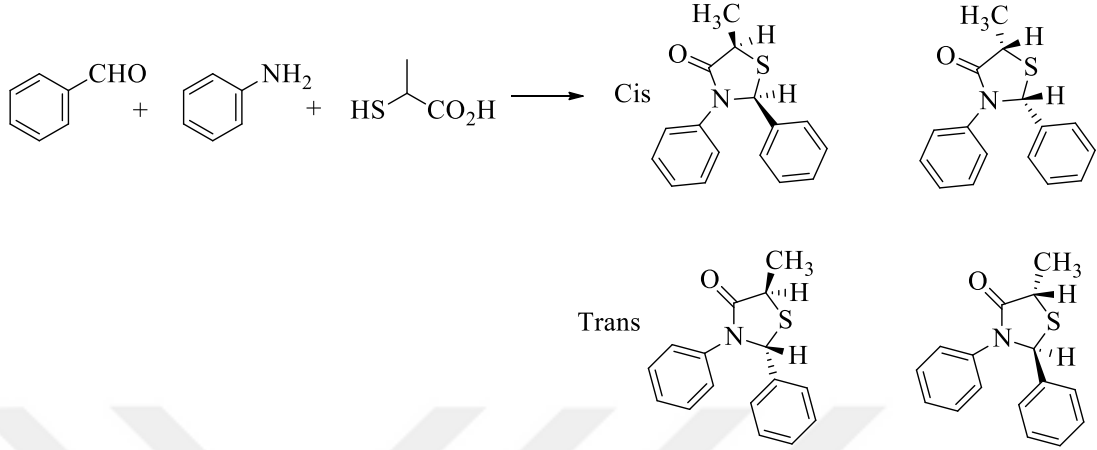
Şekil 2.9 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

2-(4-bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi için 4-bromobenzaldehit (1 g, 1 mmol), anilin (0,5 g, 1 mmol) ve tiyaglikolik asidin (0,6 g, 1,2 mmol) kuru benzendeki çözeltisi Dean-Stark aparatı altında 18 saat reflaks edildi. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntıya silika jel ve etil asetat:n-hekzan (1:1) çözücü sisteminde kromatografi uygulandı. Çözücü buharlaştırıldı ve ürün eterden yeniden kristallendirildi. Oluşan çökelek süzüldü.

Verim: %95

E.N: 162 °C

2.4.5 (2R,5S), (2S,5R) ve (2R,5R), (2S,5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on (6a₁, 6a₂) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.10 (2R,5S), (2S,5R) ve (2R,5R), (2S,5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on sentezi

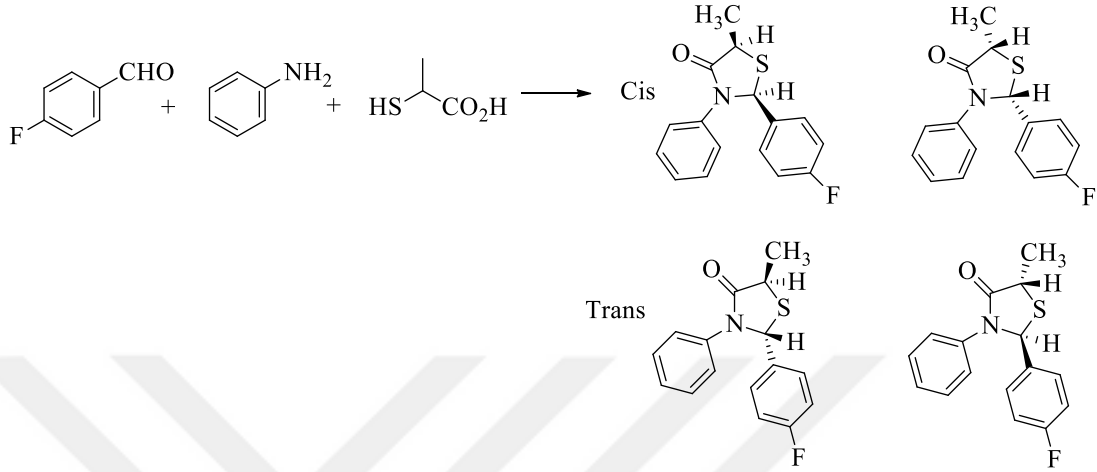
Şekil 2.10’da verilen sentez basamağına göre benzaldehit bileşiği (2 g, 1 mmol) ve anilin (1,76 g, 1 mmol) bileşiği ve 2- merkaptopropanoik asit bileşiğinin (2,4 g, 1,2 mmol) kuru benzendeki çözeltisi Dean-Stark aparatı altında 18 saat reflaks edildi. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntıya silika jel ve etil asetat:n-hekzan(1:1) çözücücü sisteminde kolon kromatografisi uygulanarak diastereoizomerler birbirinden ayrıldı. Çözücü buharlaştırıldı ve ürün eterden yeniden kristallendirildi. Oluşan çökelek süzüldü.

Verim: % 90

E.N_{cis} : 127 °C

E.N_{trans}: 136 °C

2.4.6 (2R,5S), (2S,5R) ve (2R,5R), (2S,5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on (7b₁, 7b₂) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.11 (2R,5S), (2S,5R) ve (2R,5R), (2S,5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

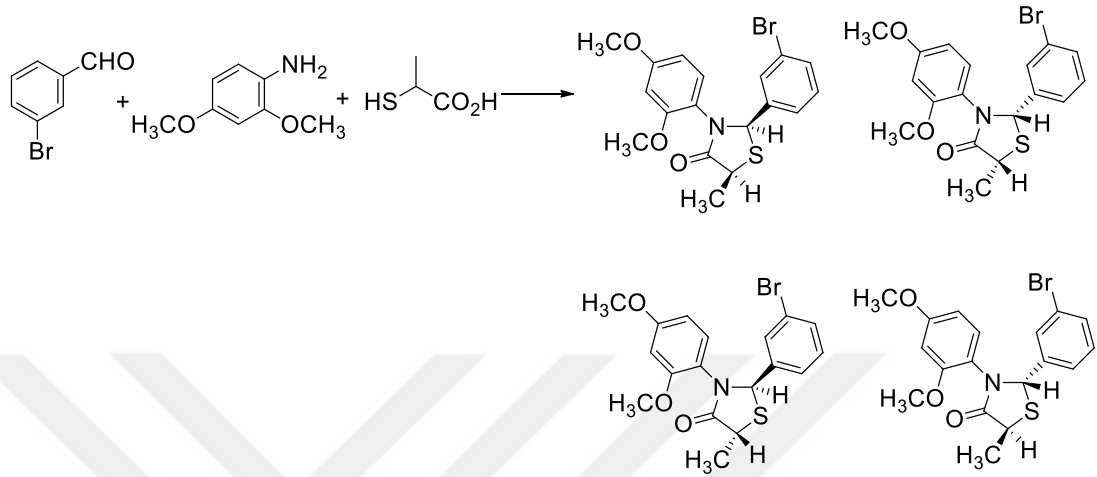
Şekil 2.11’de verilen sentez basamağına göre 4-florobenzaldehit bileşiği (2 g, 1 mmol), anilin bileşiği (1,5 g, 1 mmol) ve 2-merkaptopropanoik asit bileşiğinin (2,05 g, 1,2 mmol) kuru benzendeki çözeltisi Dean-Stark aparatu altında 18 saat reflaks edildi. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntıya silika jel ve etil asetat:n-hekzan(1:1) çözücüsü sisteminde kolon kromatografisi uygulanarak diastereoizomerler birbirinden ayrıldı. Çözücü buharlaştırıldı ve ürün eterden yeniden kristallendirildi. Oluşan çökelek süzüldü.

Verim: % 92

E.N_{cis} : 64 °C

E.N_{trans} : 184 °C

2.4.7 (2R,5S), (2S,5R) ve (2R,5R), (2S,5S)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-5-metiltiazolidin-4-on (10) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.12 (2R,5S), (2S,5R) ve (2R,5R), (2S,5S)-2-(3-Bromofenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-5-metiltiazolidin-4-on bileşiğinin sentezi

Şekil 2.12’de verilen sentez basamağına göre 3-bromobenzaldehit bileşiği (2 g, 1mmol) 2,4-dimetoksianilin bileşiği (1,66 g, 1 mmol) ve 2-merkaptopropanoik asit bileşiğinin (1,38 g, 1,2 mmol) kuru benzendeki çözeltisi Dean-Stark aparatı altında 18 saat reflaks edildi. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntıya eter ilave edilerek kaşıma işlemiyle ürünün çökmesi sağlandı. Oluşan çökelek süzüldü.

Verim: % 85

E.N : 125 °C

BÖLÜM ÜÇ

DENEYSEL BULGULAR

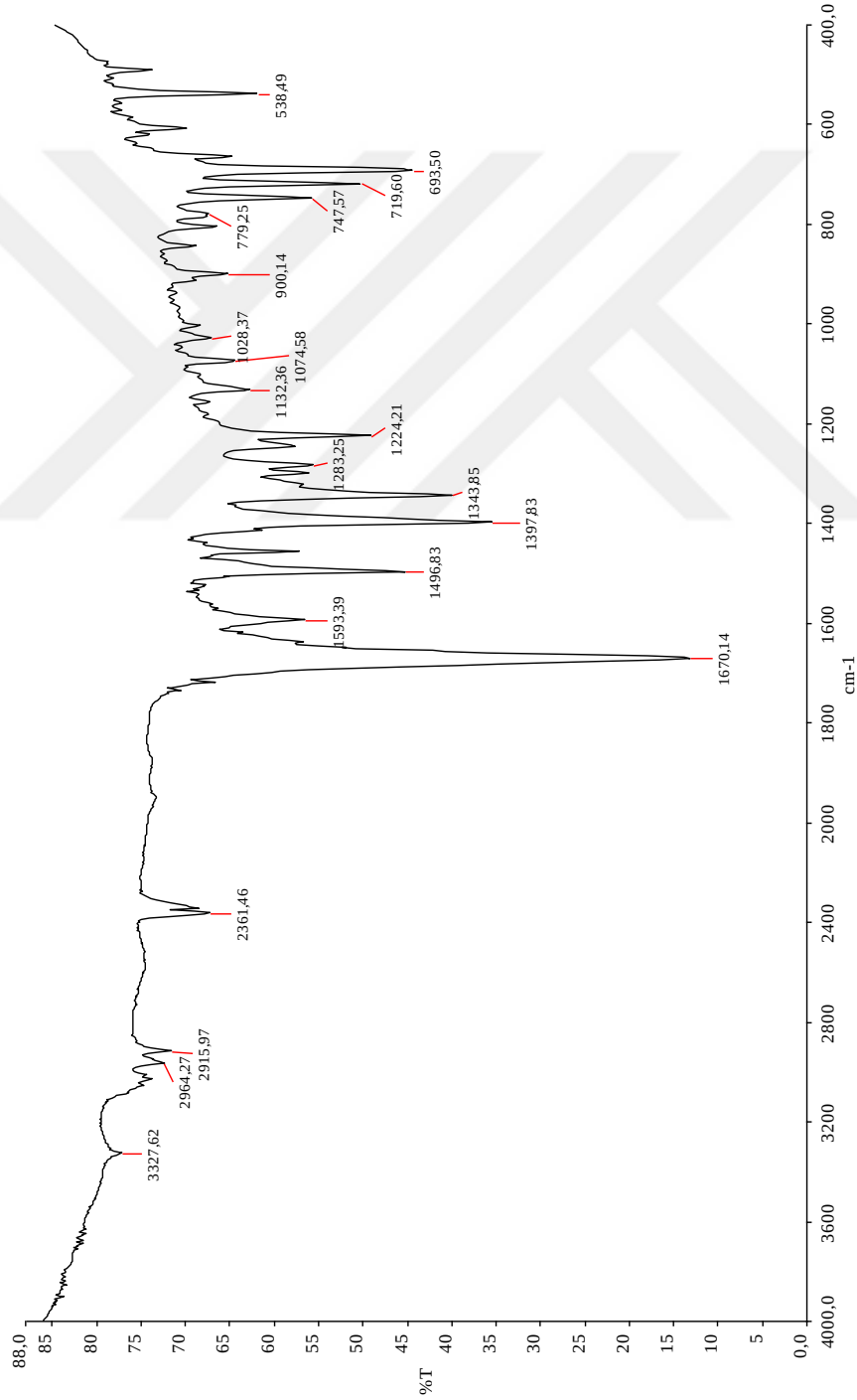
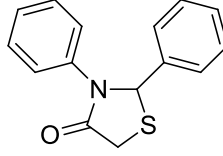
3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

Bu bölümde, deneysel çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin moleköl yapılarının aydınlatılması için kullanılan FT-IR, ¹H-NMR ve HR-MS spektroskopisi yöntemlerinin sonuçları ve elde edilen veriler sunulmuştur.



3.1.1 4a Bileşiminin FT-IR Spektrumu

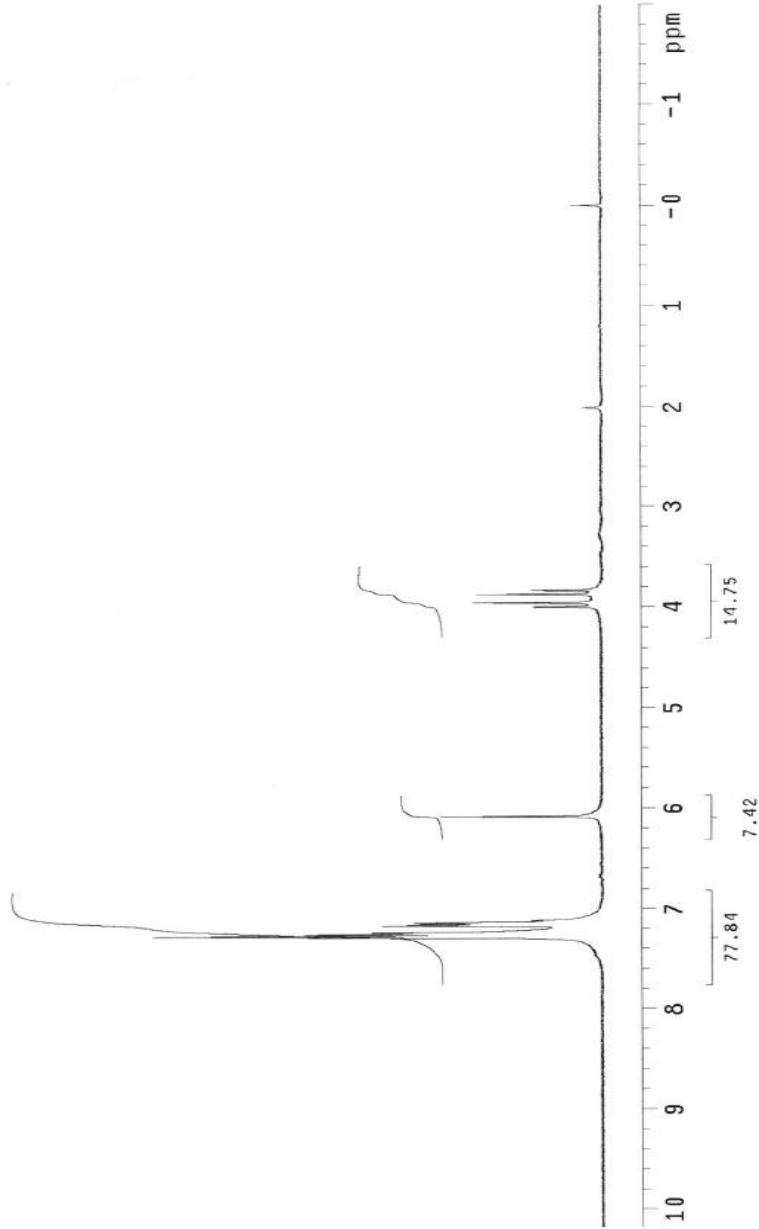
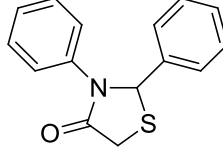
IR (KBr): ν_{max} = 3025 (CH), 2964 (CH), 1670 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.1)



Şekil 3.1 2,3-Difenilizazolidin-4-on bileşiminin KBr'de çekilen FT-IR spektrumu

3.1.2 4a Bileşığının ^1H -NMR Spektrumu

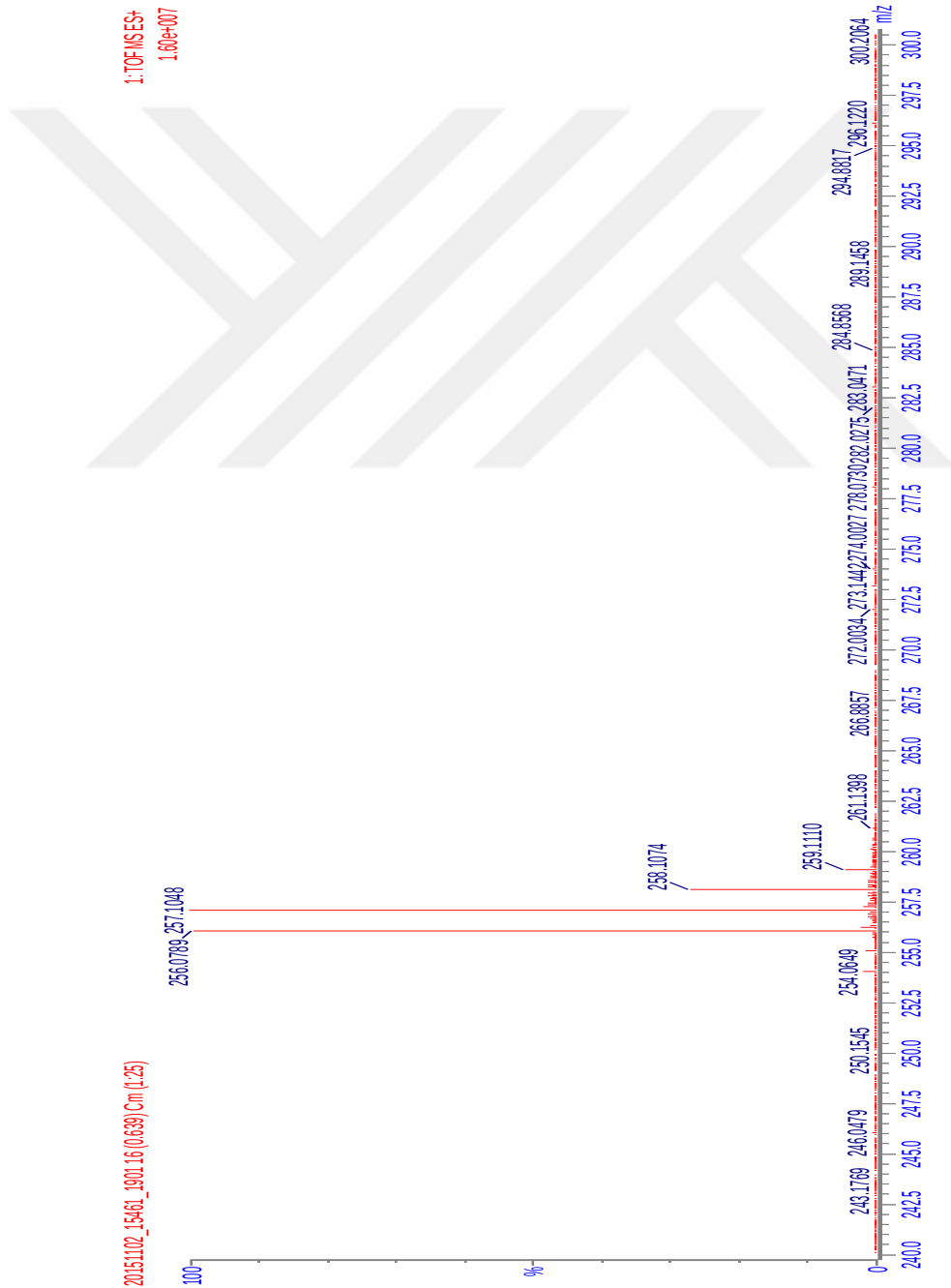
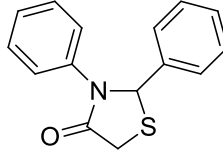
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,85 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,08 (s, 1H), 7,11-7,30 (m, 10H) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 2,3-Difenilazolidin-4-on bileşığının ^1H -NMR spektrumu

3.1.3 4a Bileşığının HR-MS Spektrumu

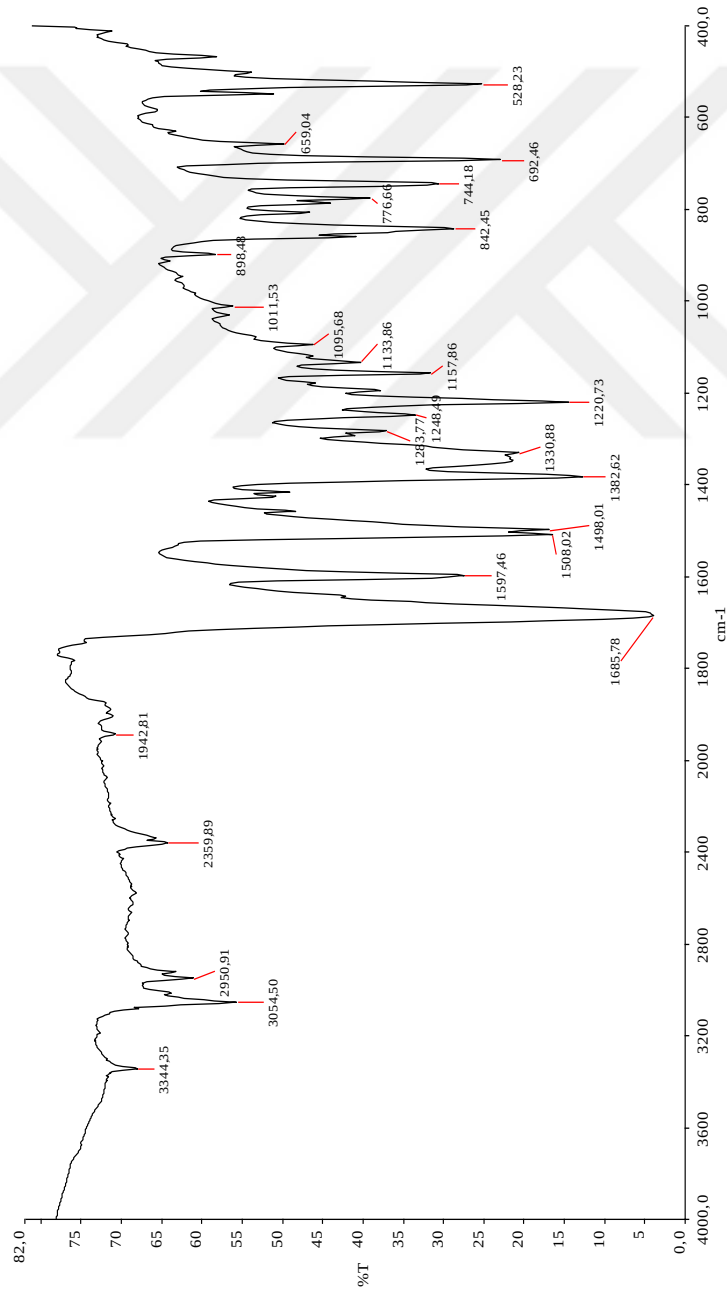
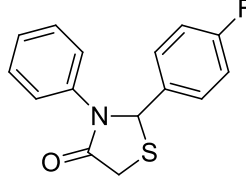
HR-MS (ESI⁺) C₁₅H₁₄NOS ([M+H]⁺) hesaplanan 256,0796, bulunan 256,0789 (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 2,3-Difeniltiyazolidin-4-on bileşığının HR-MS spektrumu

3.1.4 4b Bileşığının FT-IR Spektrumu

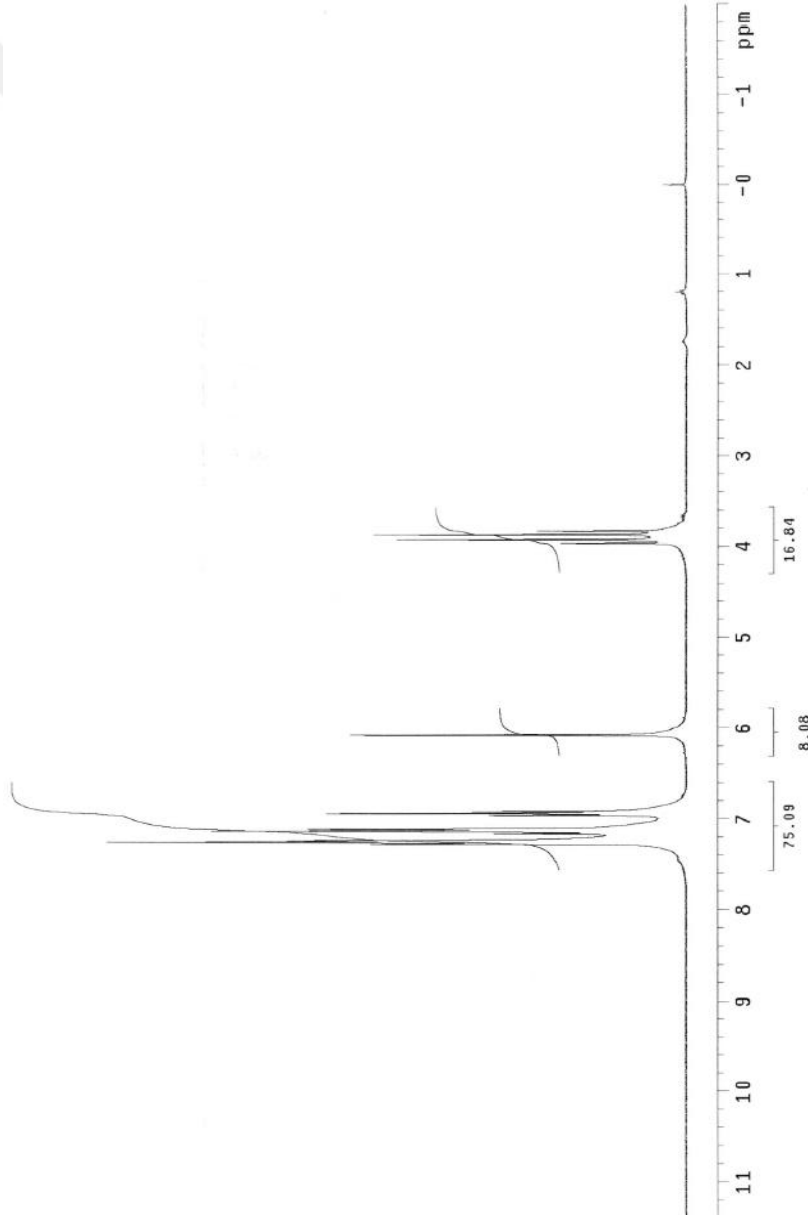
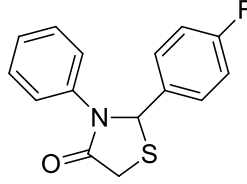
IR (KBr): ν_{max} = 3054 (CH), 2950 (CH), 1685 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 3-Fenil-2-(4-florofenil)üyazolidin-4-on bileşığının KBr’de çekilen FT-IR spektrumu

3.1.5 4b Bileşığının ^1H -NMR Spektrumu

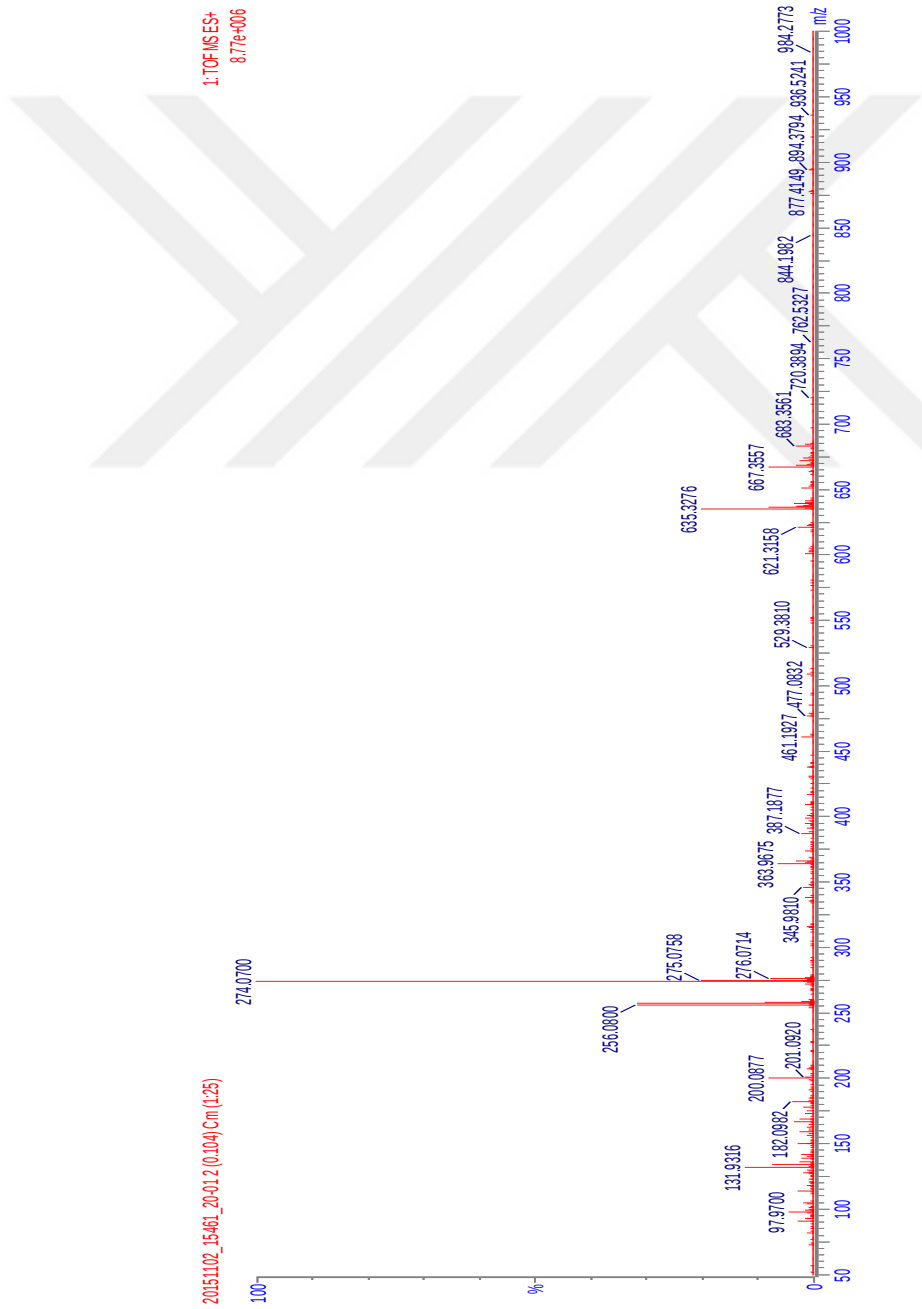
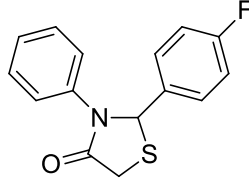
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,85 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,95 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,08 (s, 1H), 6,95 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 4H) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on bileşığının ^1H -NMR spektrumu

3.1.6 4b Bileşığının HR-MS Spektrumu

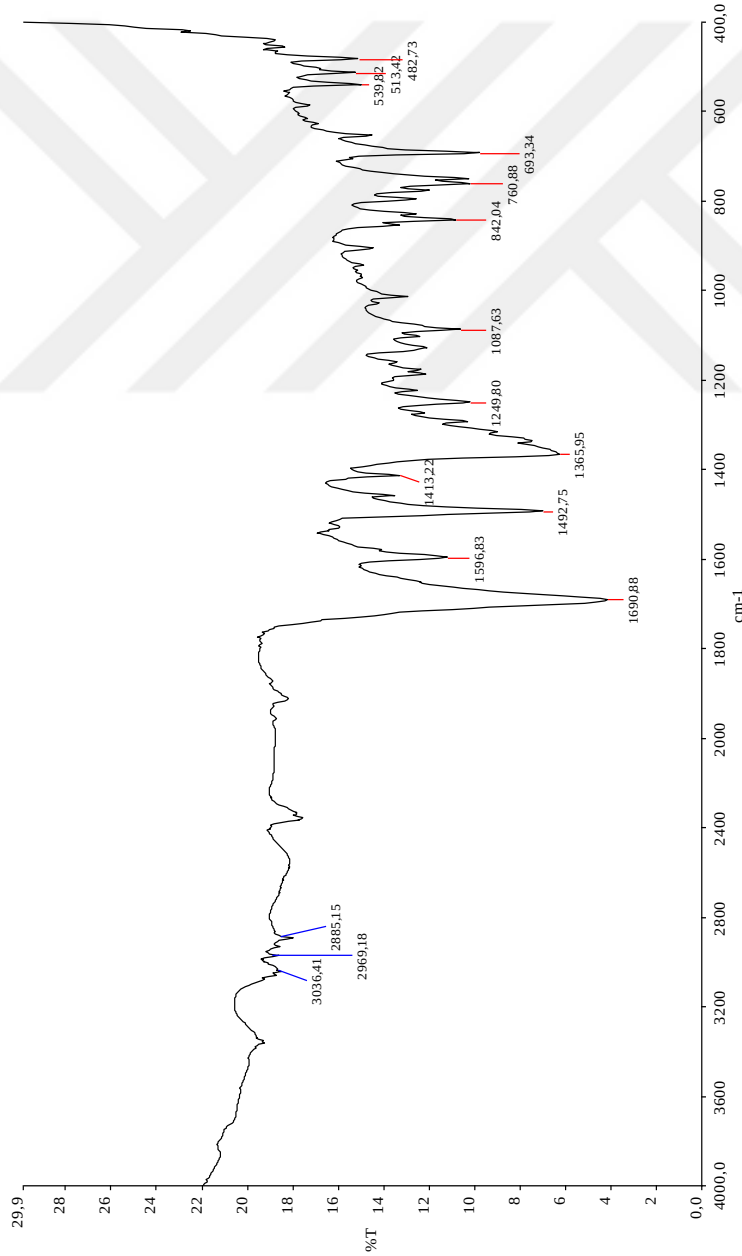
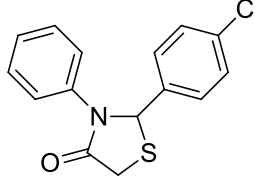
HR-MS (ESI⁺) C₁₅H₁₃NOFS ([M+H]⁺) hesaplanan 274,0702, bulunan 274,0700 (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 3-Fenil-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on bileşığının HR-MS spektrumu

3.1.7 4c Bileşığının FT-IR Spektrumu

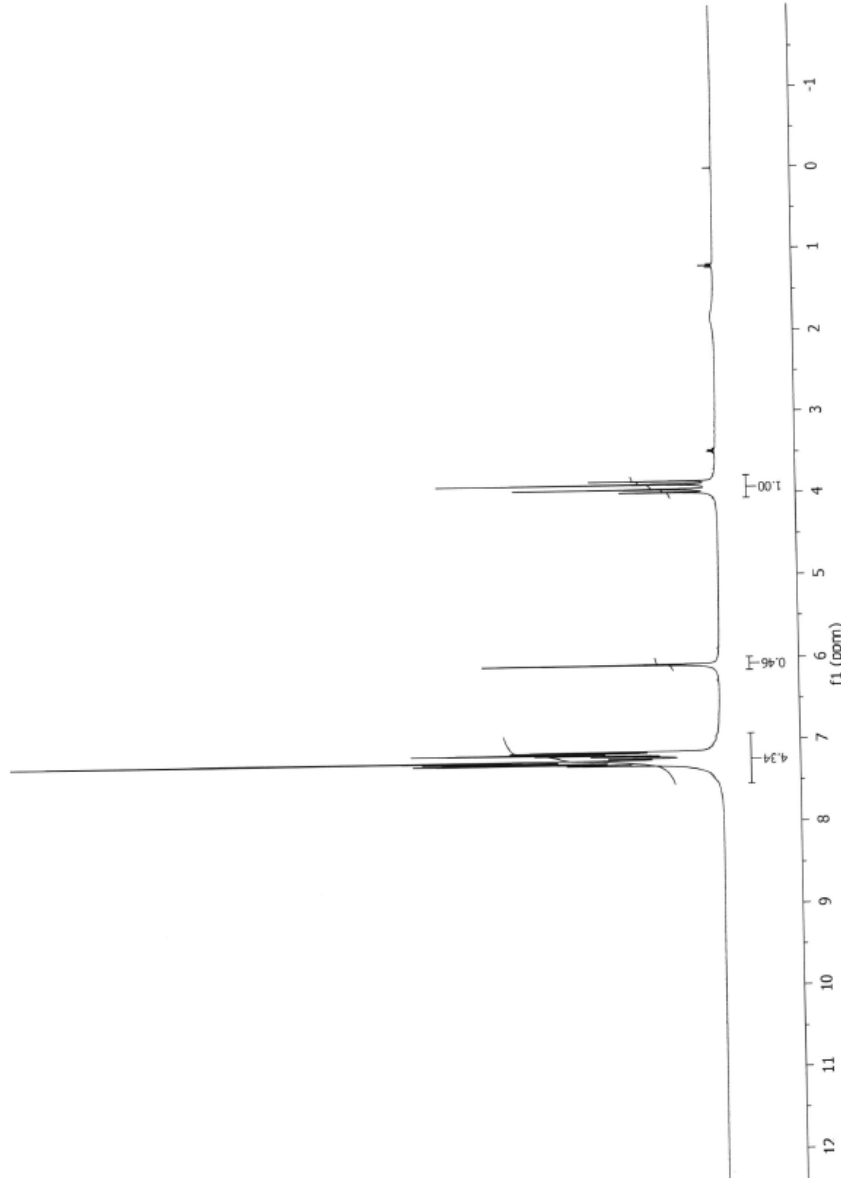
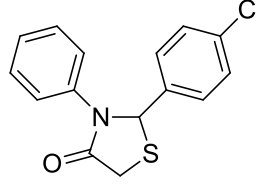
IR (KBr): ν_{max} = 3036 (CH), 2969 (CH), 1690 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.7)



Şekil 3.7 3-Fenil-2-(4-klorofenil)üyazolidin-4-on bileşığının KBr’de çekilen FT-IR spektrumu

3.1.8 4c Bileşığının ^1H -NMR Spektrumu

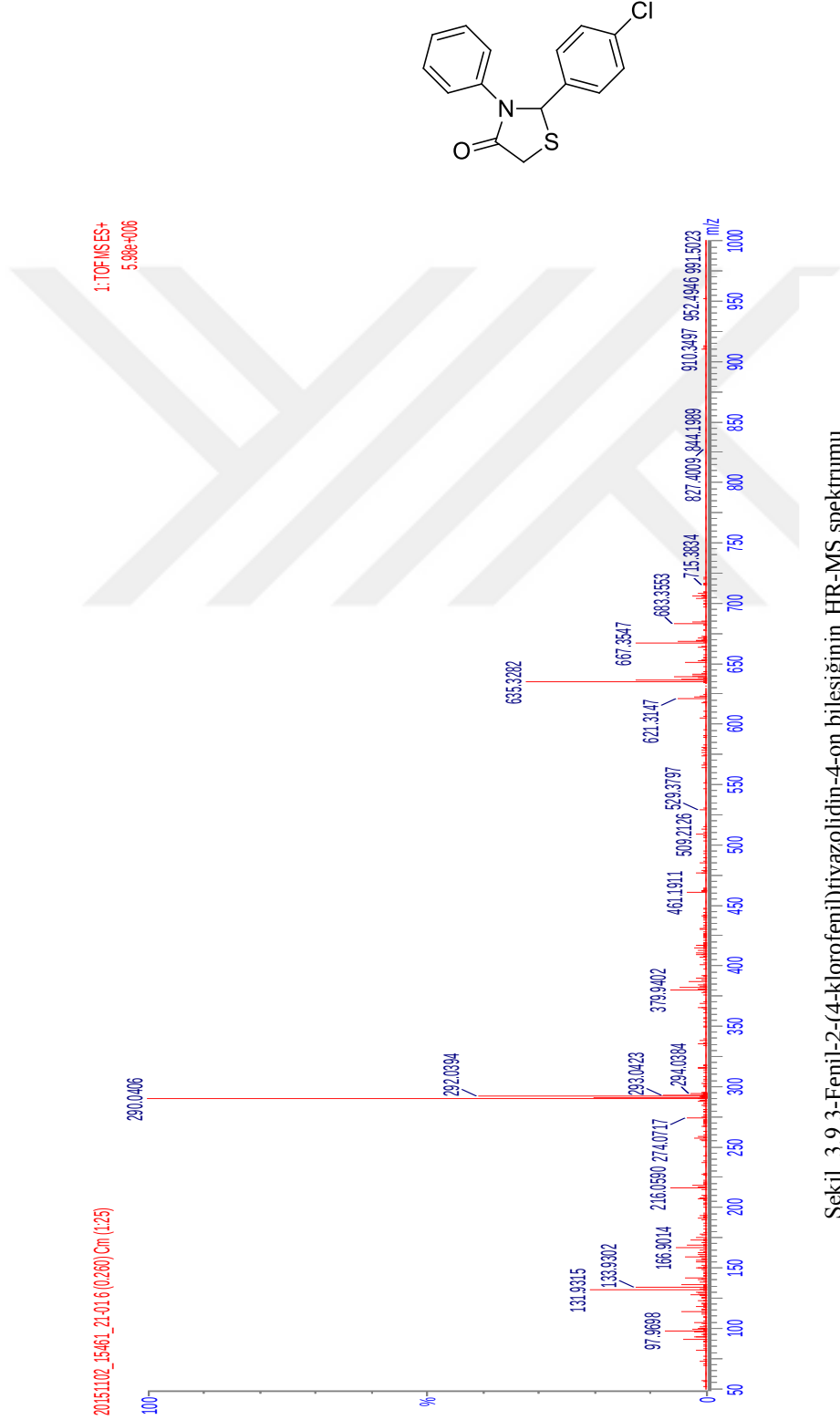
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,86$ (d, 1H, $J = 16$ Hz), $3,96$ (dd, 1H, $J = 16$ Hz ve $J = 1,6$ Hz), $6,08$ (s, 1H), $7,12$ - $7,19$ (m, 3H), $7,21$ - $7,31$ (m, 6H) (Şekil 3.8).



Şekil 3.8 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on bileşığının ^1H -NMR spektrumu

3.1.9 4c Bileşiminin HR-MS Spektrumu

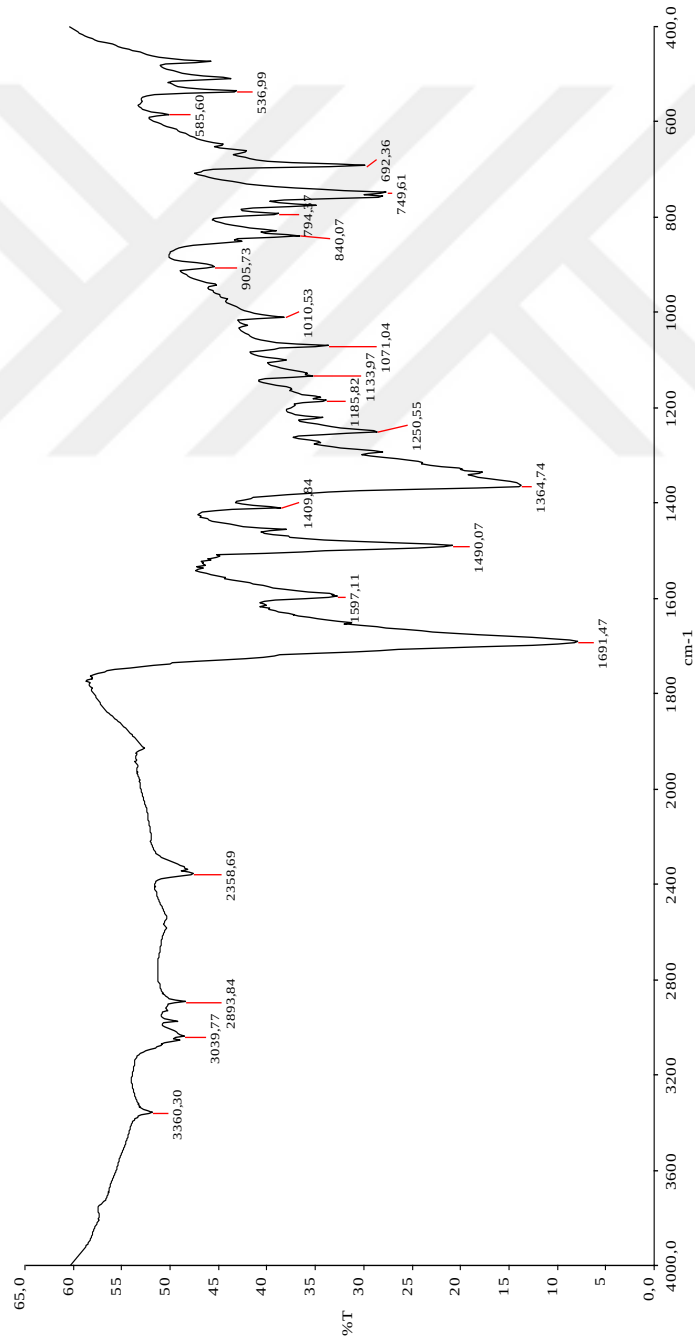
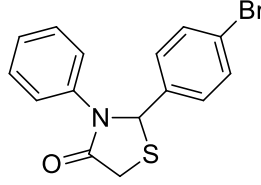
HR-MS (ESI+) $C_{15}H_{13}NOSCl$ ($[M+H]^+$) hesaplanan 290,0406, bulunan 290,0406 (Şekil 3.9).



Şekil 3.9 3-Fenil-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on bileşiminin HR-MS spektrumu

3.1.10 4d Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

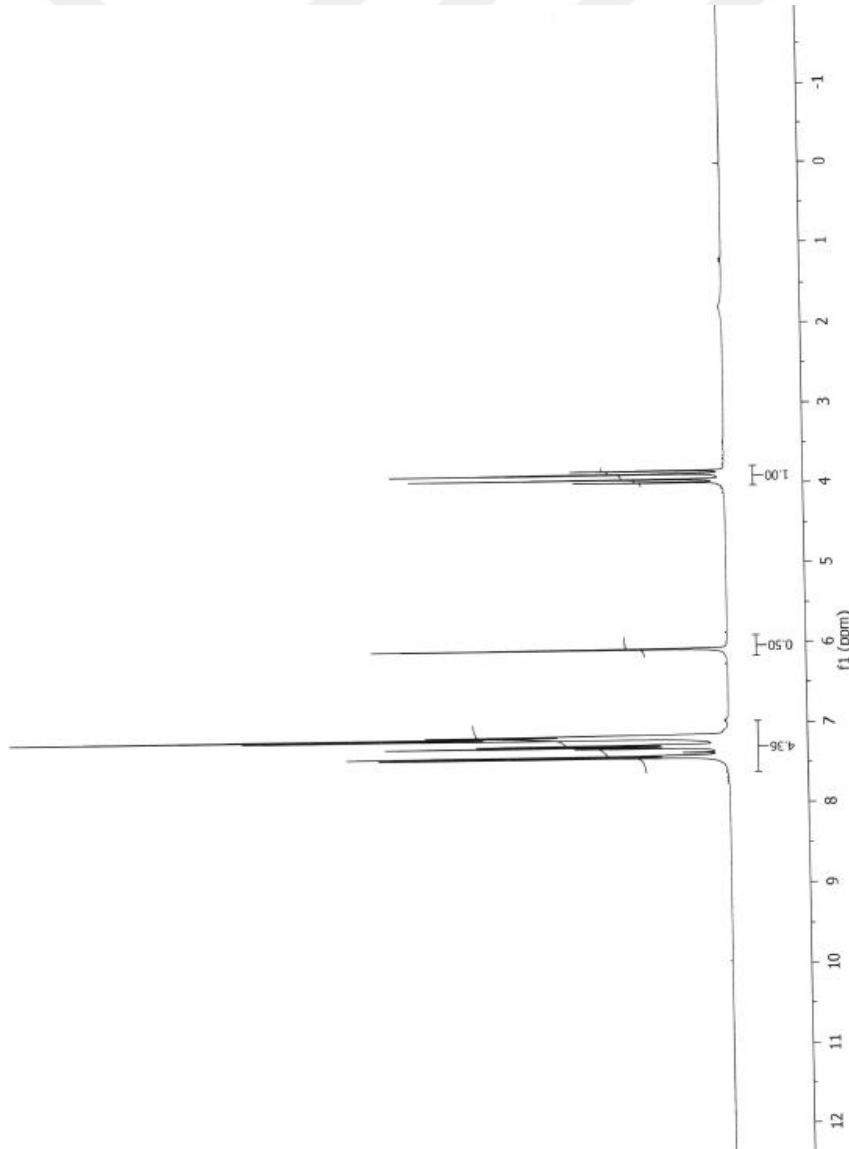
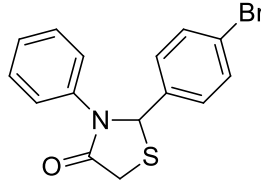
IR (KBr): $\nu_{\max}$ = 3039 (CH), 2893 (CH), 1691 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.10).



Şekil 3.10 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu

3.1.11 4d Bileşiminin ^1H -NMR Spektrumu

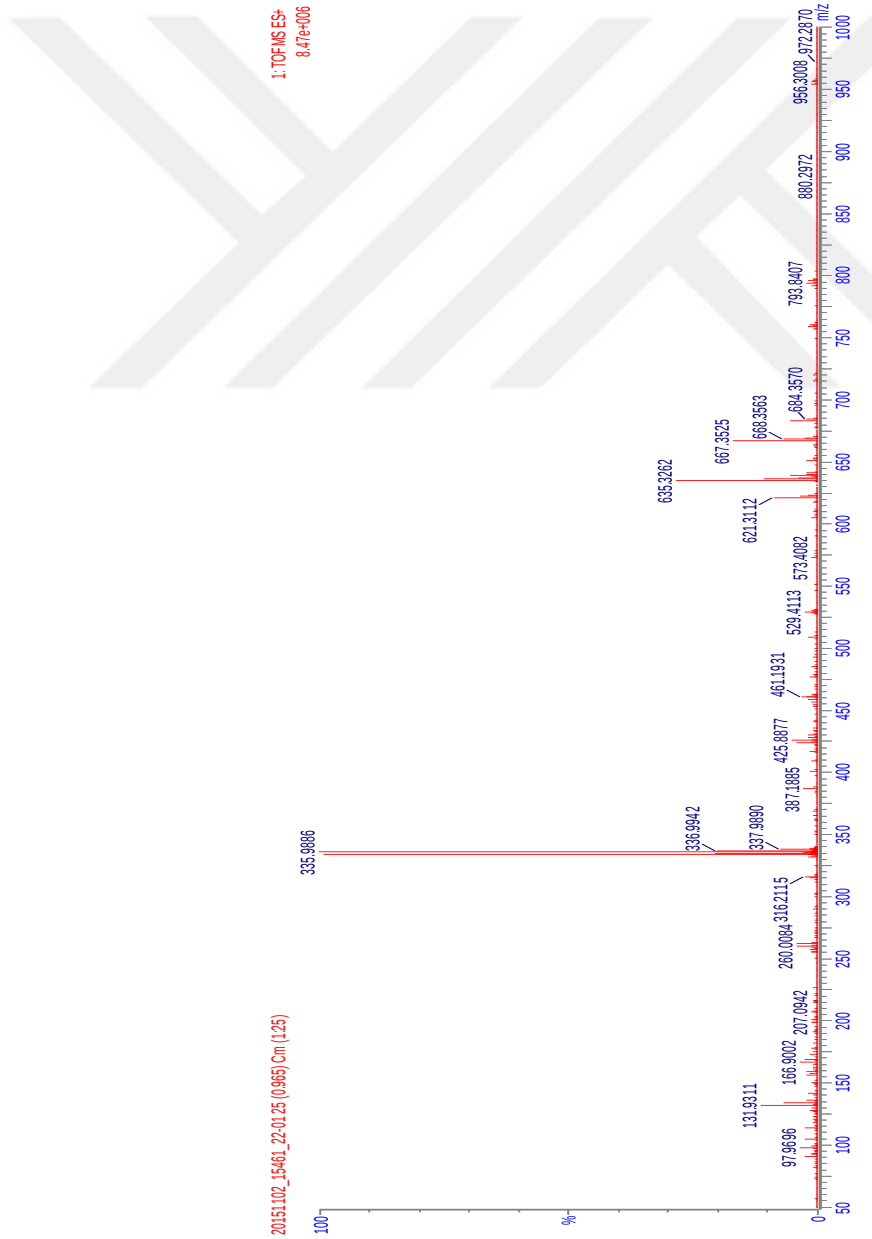
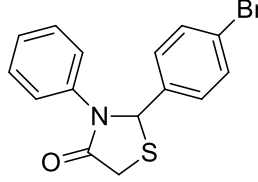
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,85 (dd, 1H, J = 16 ve 0,8 Hz), 3,96 (dd, 1H, J = 15,6 Hz ve J = 1,2 Hz), 6,06 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 5H), 7,28 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz) (Şekil 3.11).



Şekil 3.11 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on bileşiminin ^1H -NMR spektrumu

3.1.12 4d Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

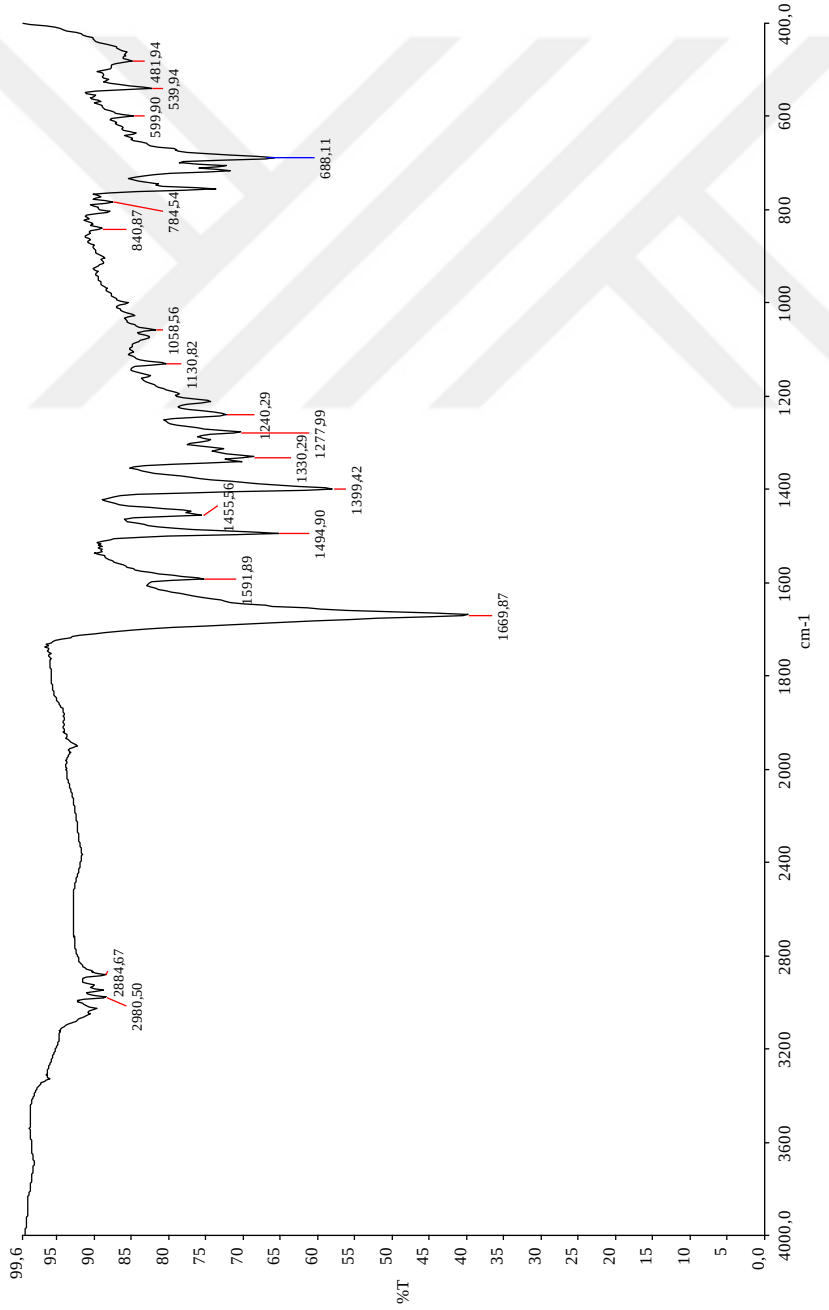
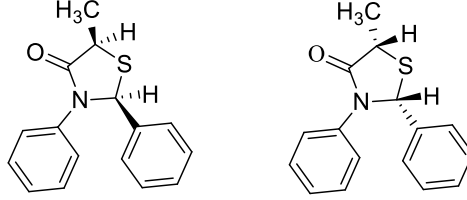
HR-MS (ESI+) $C_{15}H_{13}NOSBr$ ($[M+H]^+$) hesaplanan 335,9881, bulunan 335,9886 (Şekil 3.12).



Şekil 3.12 2-(4-Bromofenil)-3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin HR-MS spektrumu

3.1.13 6a1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

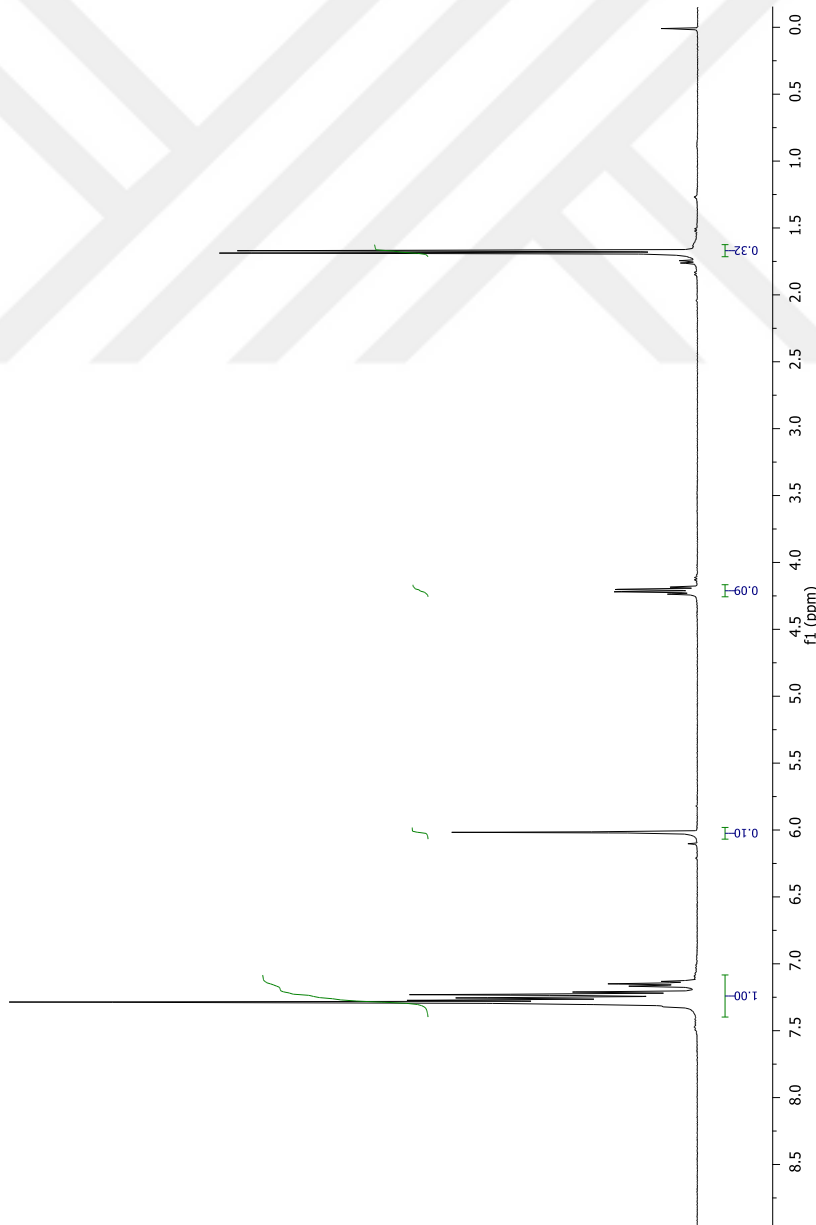
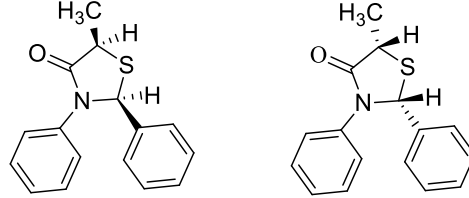
IR(KBr) ν_{max} : 2980 (CH), 1669 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.13).



Şekil 3.13 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu

3.1.14 6a₁ Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

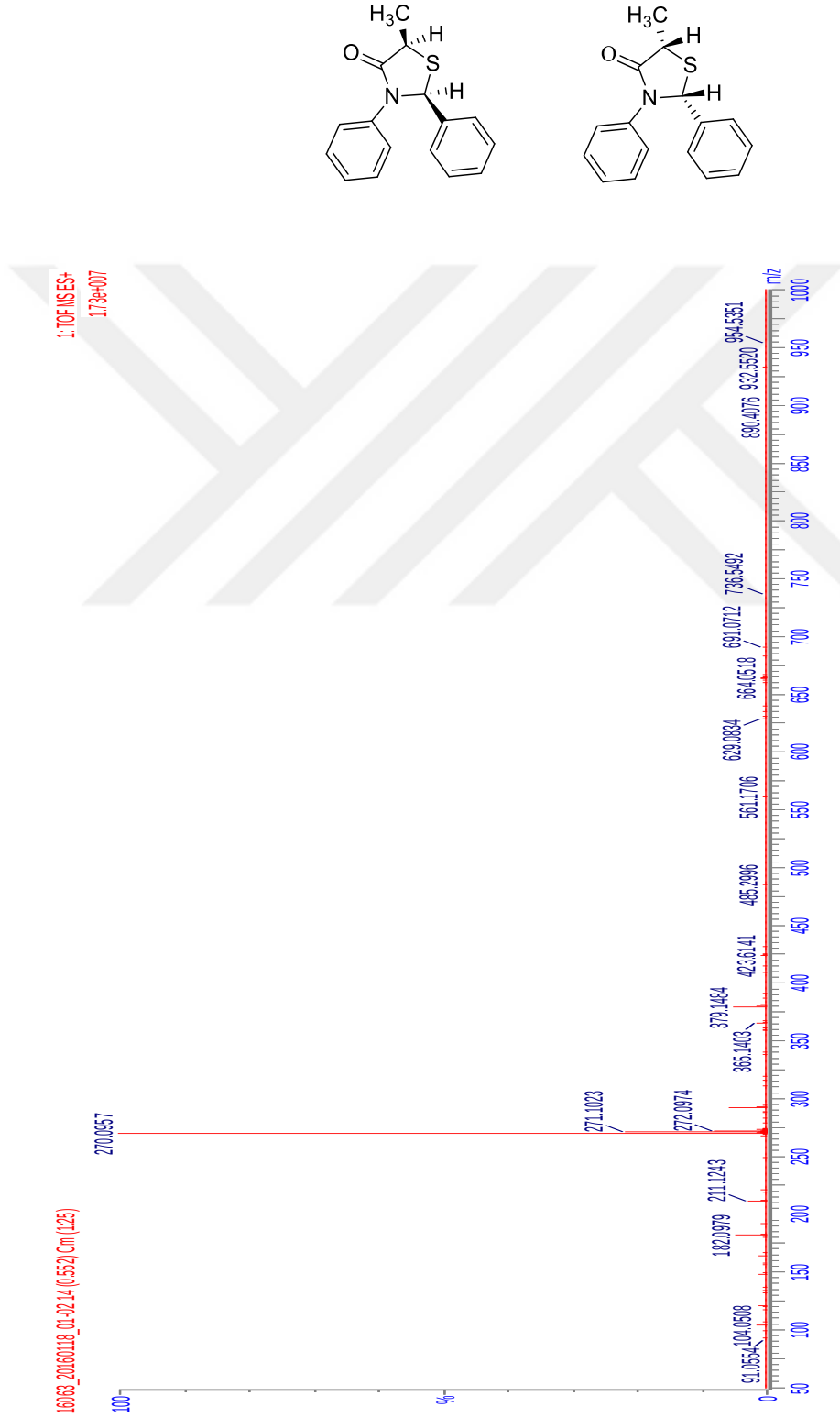
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7 (d, 3H, J=7,2 Hz, -CH₃), 4,23 (q, 1H, J=6,8 Hz, -CH-), 6 (s, 1H, -CH-), 7,13-7,32 (m, 10H, ArH) (Şekil 3.14).



Şekil 3.14 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiazolidin-4-on bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.1.15 6a₁ Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

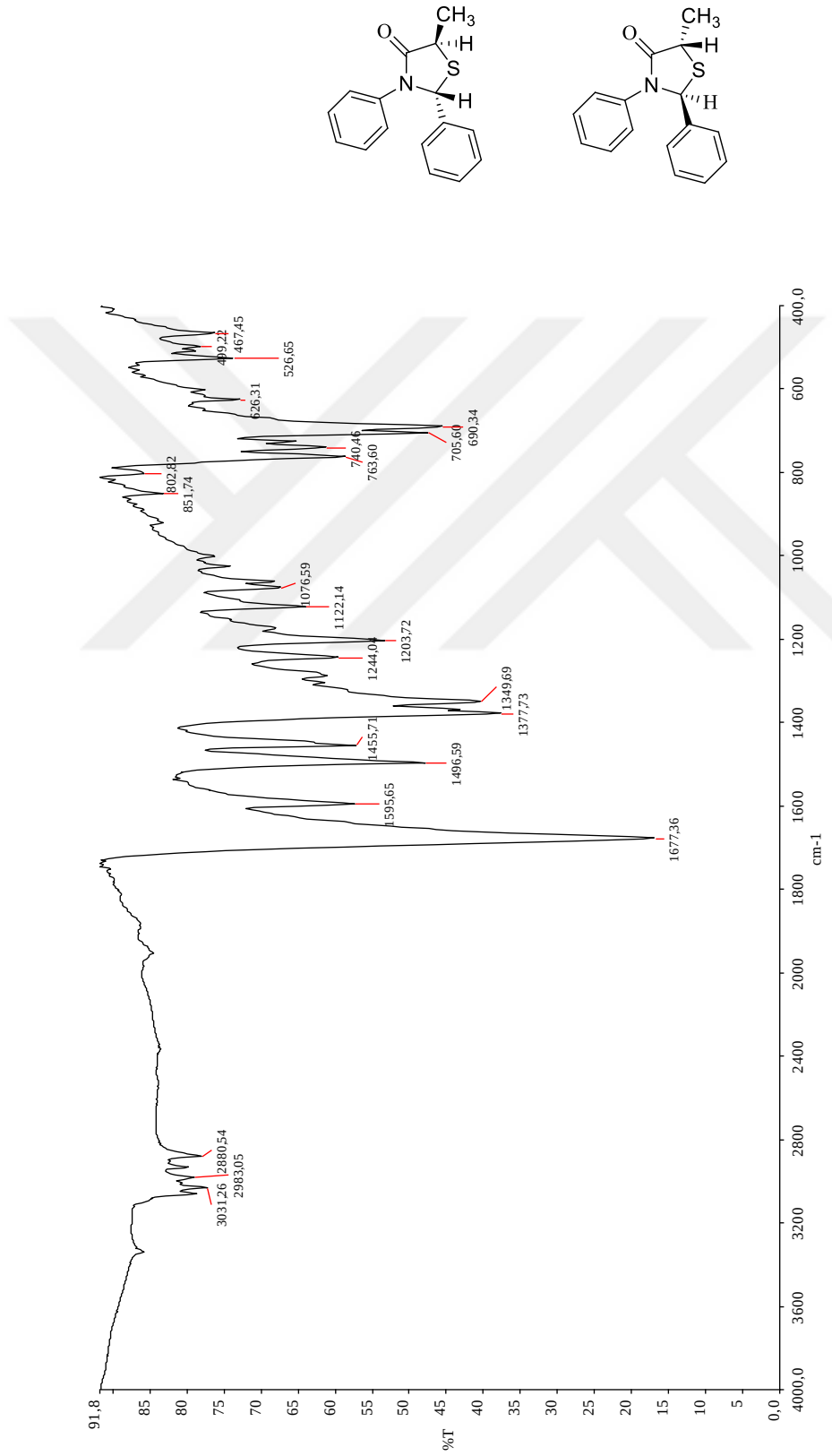
HR-MS (ESI⁺) C₁₆H₁₆NOS ([M+H]⁺) hesaplanan 270,0953, bulunan 270,0957 (Şekil 3.15).



Şekil 3.15 (2S, 5R), (2R, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin HR-MS spektrumu

3.1.16 6a₂ Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

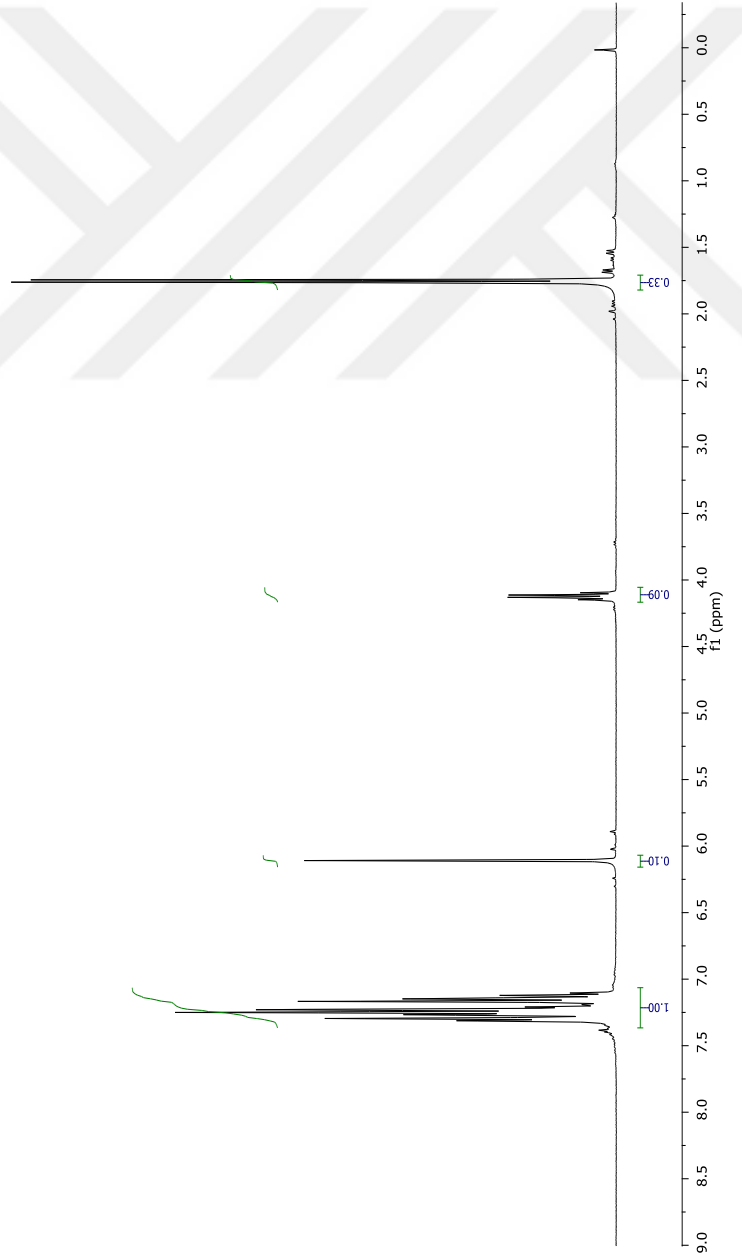
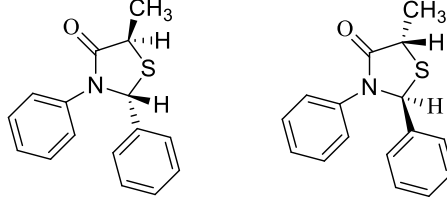
IR(KBr) ν_{max} : 3031 (CH), 2983 (CH), 1677 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.16).



Şekil 3.16 (2R, 5R), (2S, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR Spektrumu

3.1.17 6a₂ Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

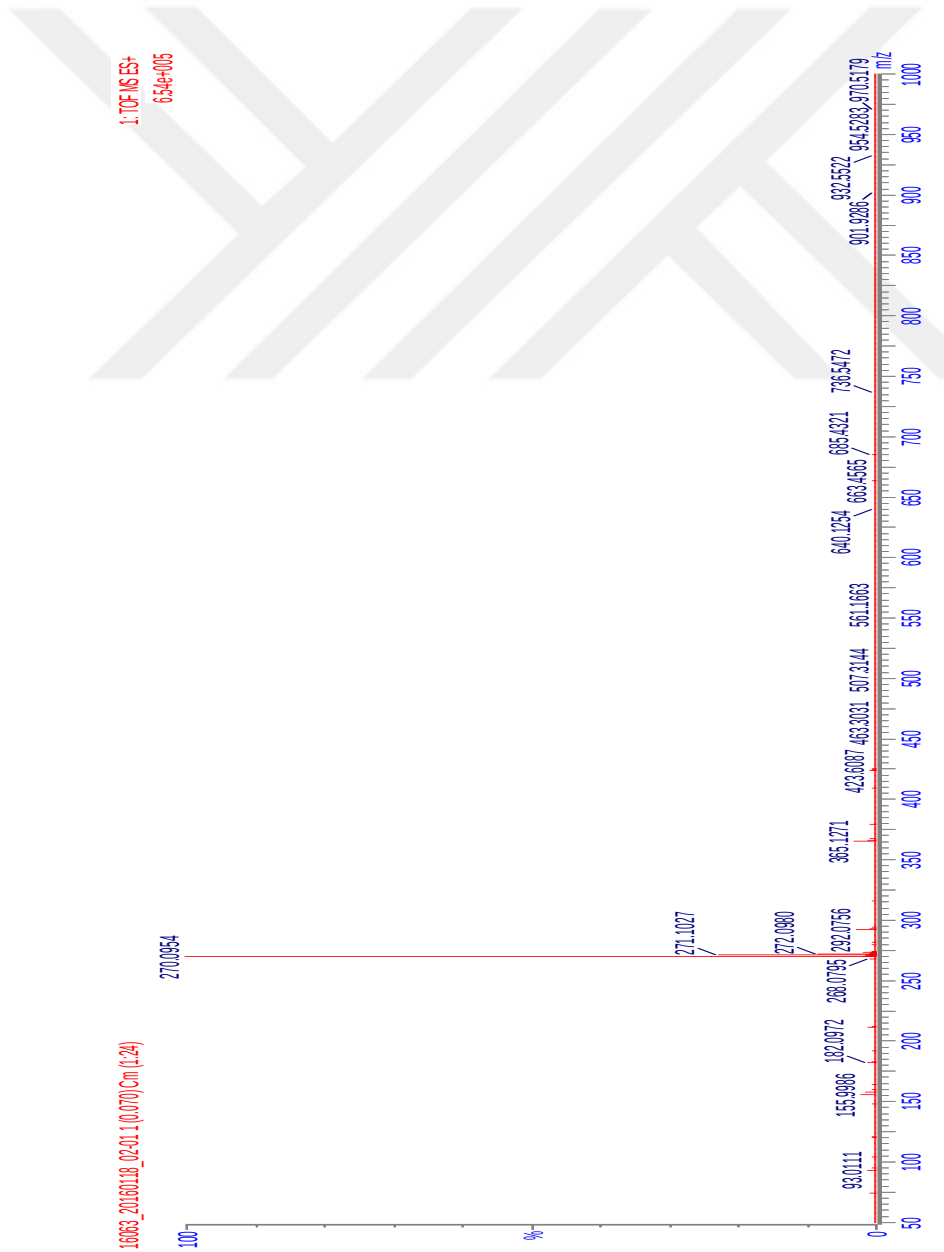
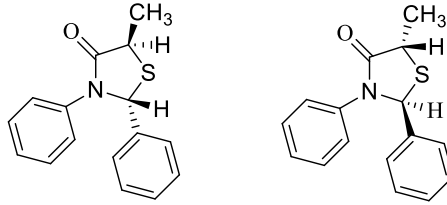
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,75 (d, 3H, J=7,2 Hz, -CH₃), 4,15 (q, 1H, J=7,2 Hz, -CH-), 6,15 (s, 1H, -CH-), 7,1-7,38 (m, 10H, ArH) (Şekil 3.17).



Şekil 3.17 (2R, 5R), (2S, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiazolidin-4-on bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.18 6a₂ Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

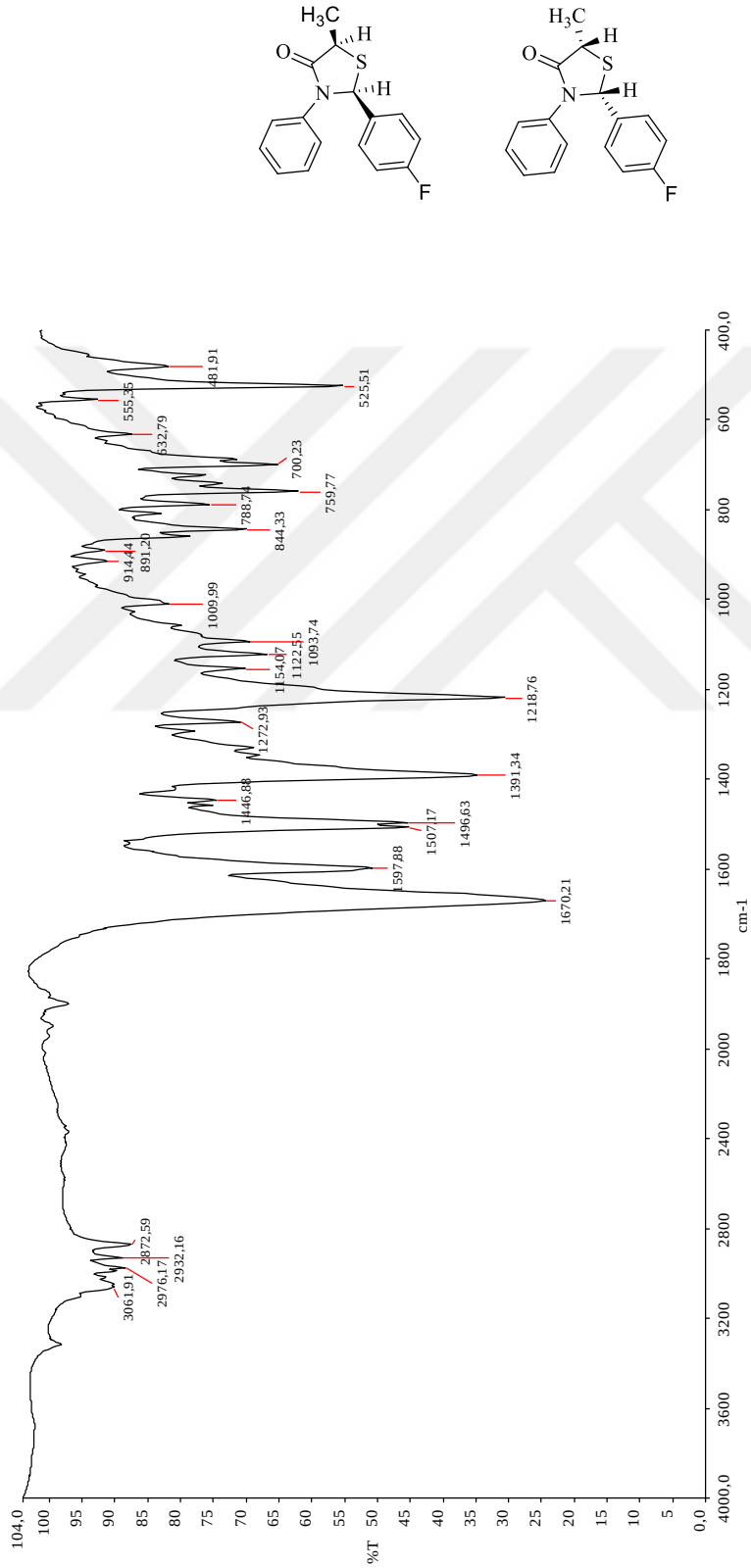
HR-MS (ESI⁺) C₁₆H₁₆NOS ([M+H]⁺) hesaplanan 270,0953, bulunan 270,0954 (Şekil 3.18).



Şekil 3.18 (2R, 5R), (2S, 5S)-2,3-Difenil-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin HR-MS spektrumu

3.1.19 7b₁ Bileşiminin FT-IR Spektrumu

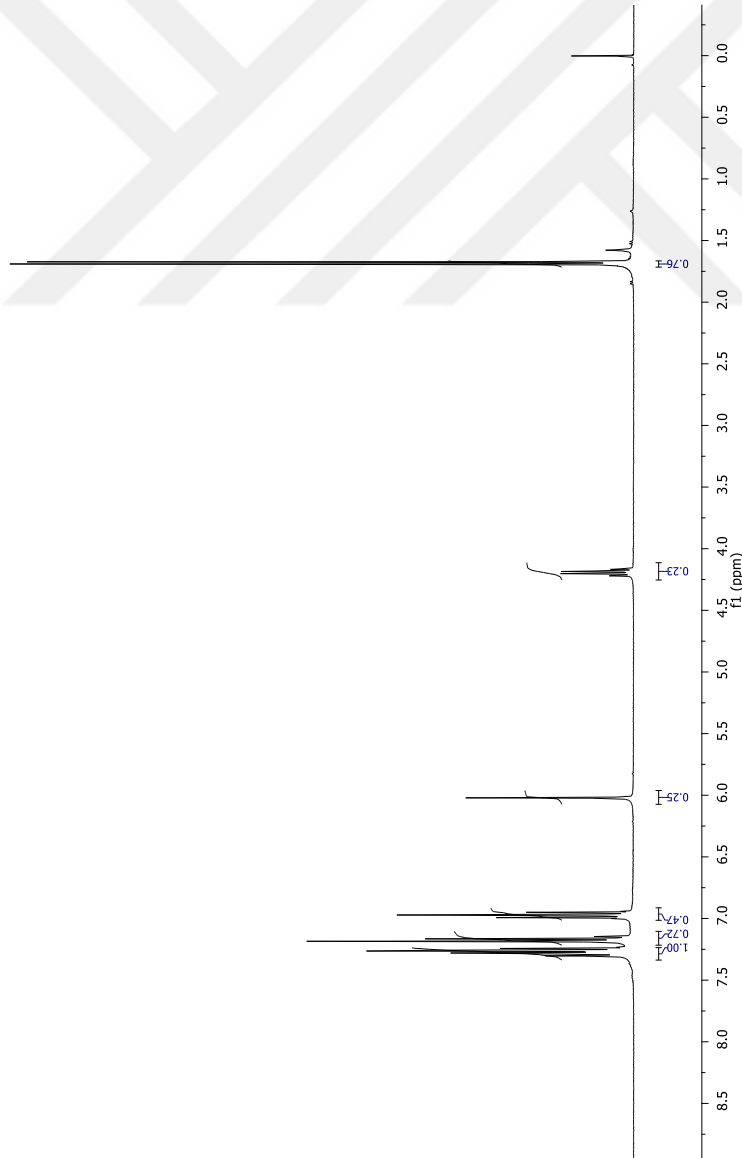
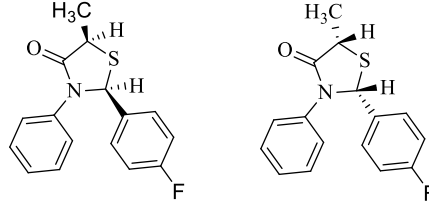
IR(KBr) ν_{max} : 3061 (CH), 2976 (CH), 1670 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.19).



Şekil 3.19 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiminin KBr'de çekilen FT-IR spektrumu

3.1.20 7b₁ Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,68 (d, 3H, J=6,8 Hz, -CH₃), 4,19 (q, 1H, J=5,6 Hz, -CH-), 6,02 (d, 1H, J=1,2 Hz, -CH-), 6,9-7,0 (m, 2H, ArH), 7,15-7,2 (m, 3H, ArH), 7,25-7,3 (m, 4H, ArH) (Şekil 3.20).

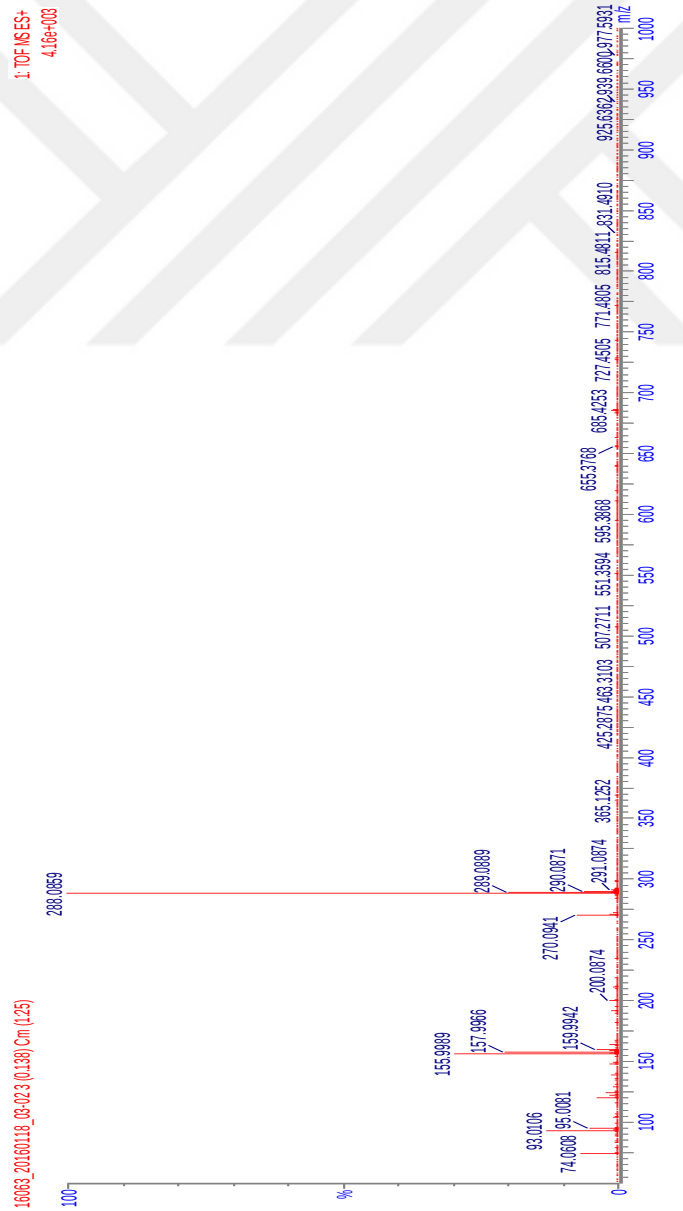
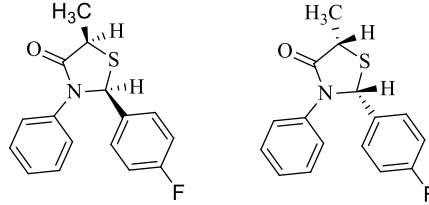


Şekil 3.20 (2S, 5R), (2R, 5S)-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.1.21 7b₁ Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

HR-MS (ESI⁺) C₁₅H₁₆NOFS ([M+H]⁺) hesaplanan 288,0858, bulunan 288,0859

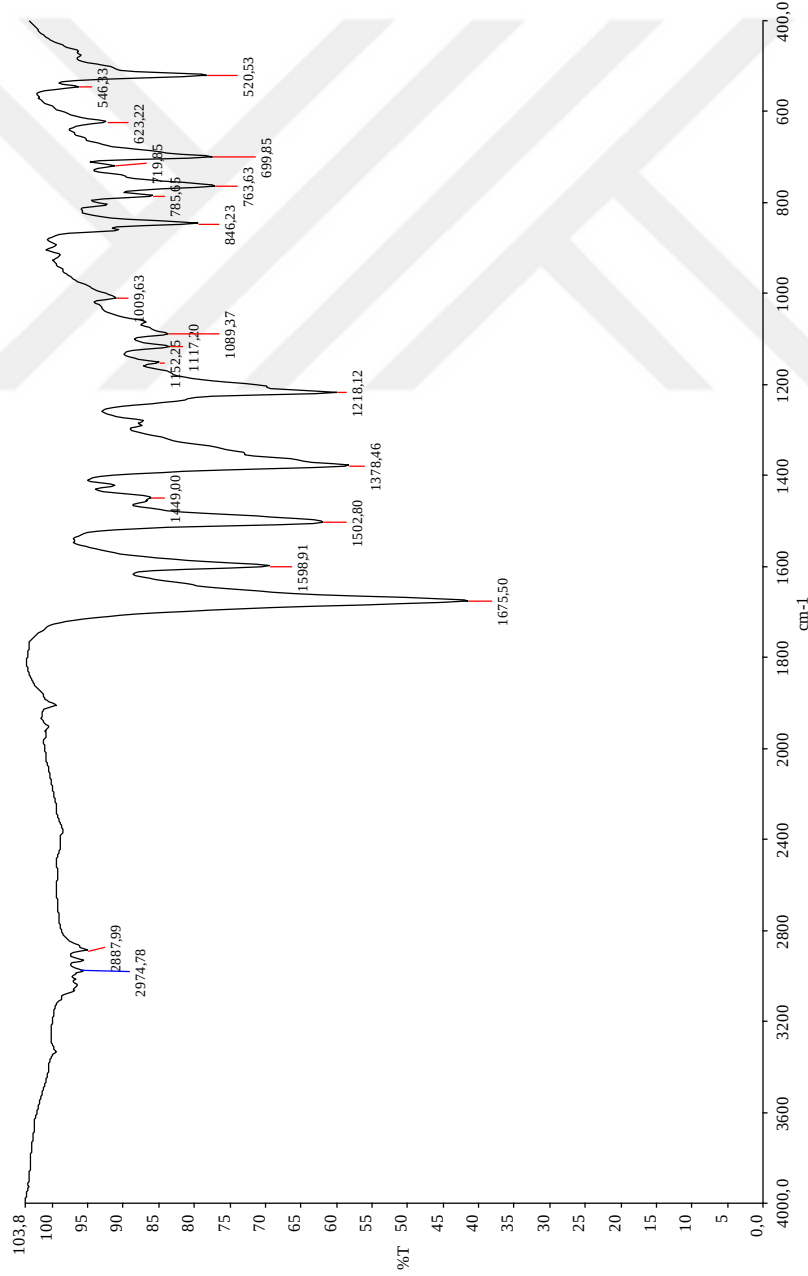
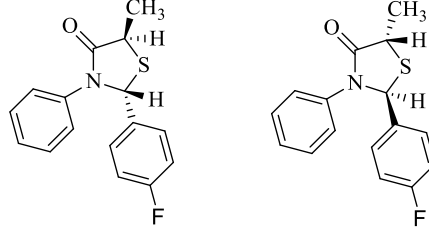
(Şekil 3.21)



Şekil 3.21 (2S, 5R), (2R, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin HR-MS spektrumu

3.1.22 7b₂ Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

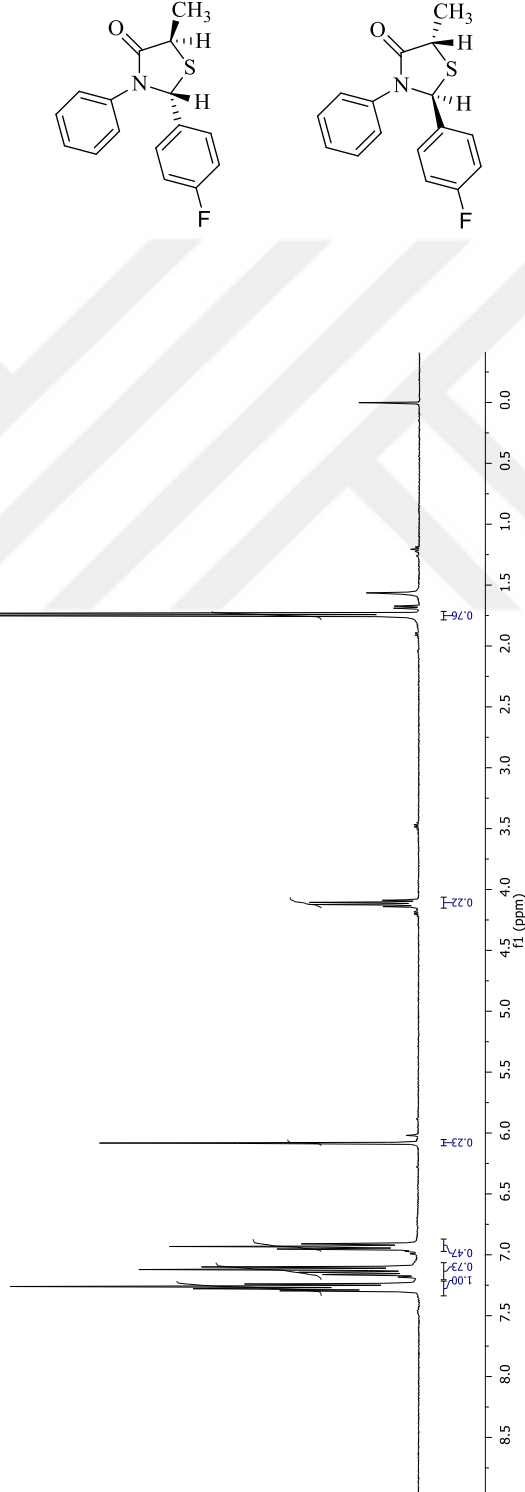
IR (KBr) ν_{max} : 2974 (CH), 1675 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.22).



Şekil 3.22 (2R, 5R), (2S, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin KBr'de çekilen FT-IR spektrumu

3.1.23 7b₂ Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

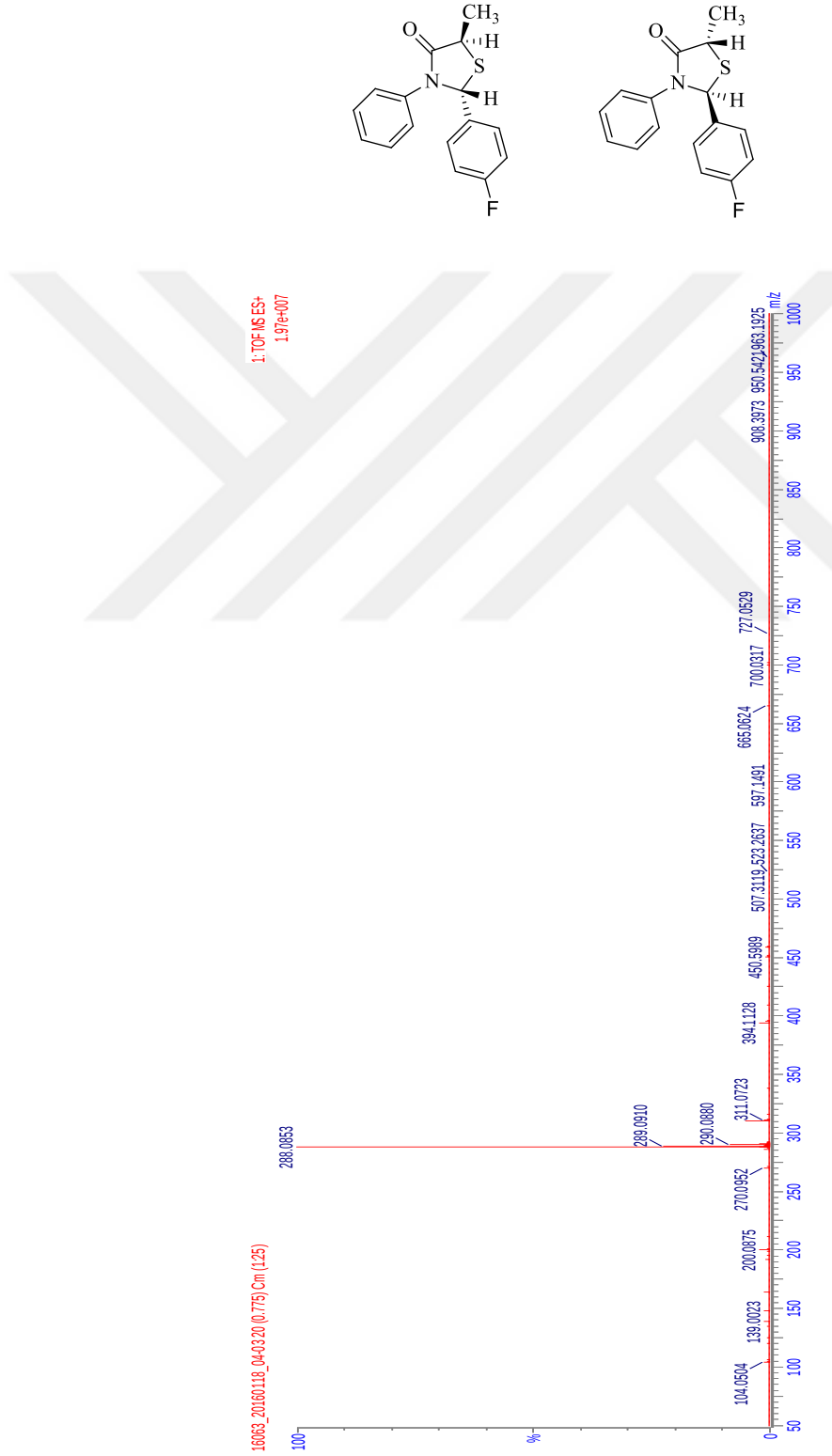
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,75 (d, 3H, J=6,8 Hz, -CH₃), 4,15 (q, 1H, J=6,8 Hz, -CH-), 6,1 (s, 1H, -CH-), 6,91-7,0 (m, 2H, ArH), 7,1-7,2 (m, 3H, ArH), 7,25-7,3 (m, 4H, ArH) (Şekil 3.23).



Şekil 3.23 (2R, 5R), (2S, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.1.24 7b₂ Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

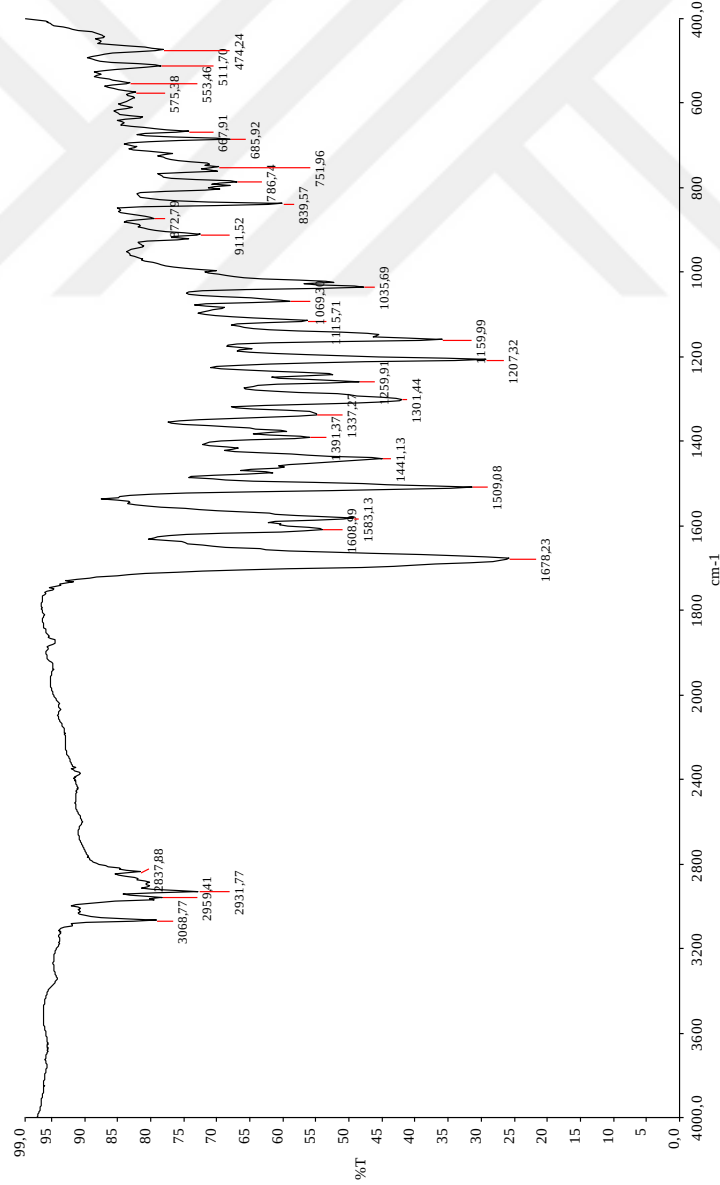
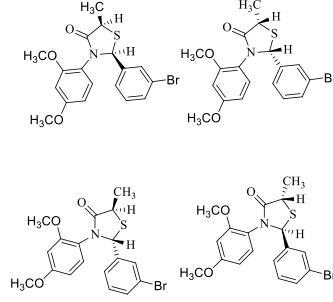
HR-MS (ESI⁺) C₁₅H₁₆NOFS ([M+H]⁺) hesaplanan 288,0858, bulunan 288,0853 (Şekil 3.24).



Şekil 3.24 (2R, 5R), (2S, 5S)-3-Fenil-2-(4-florofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin HR-MS spektrumu

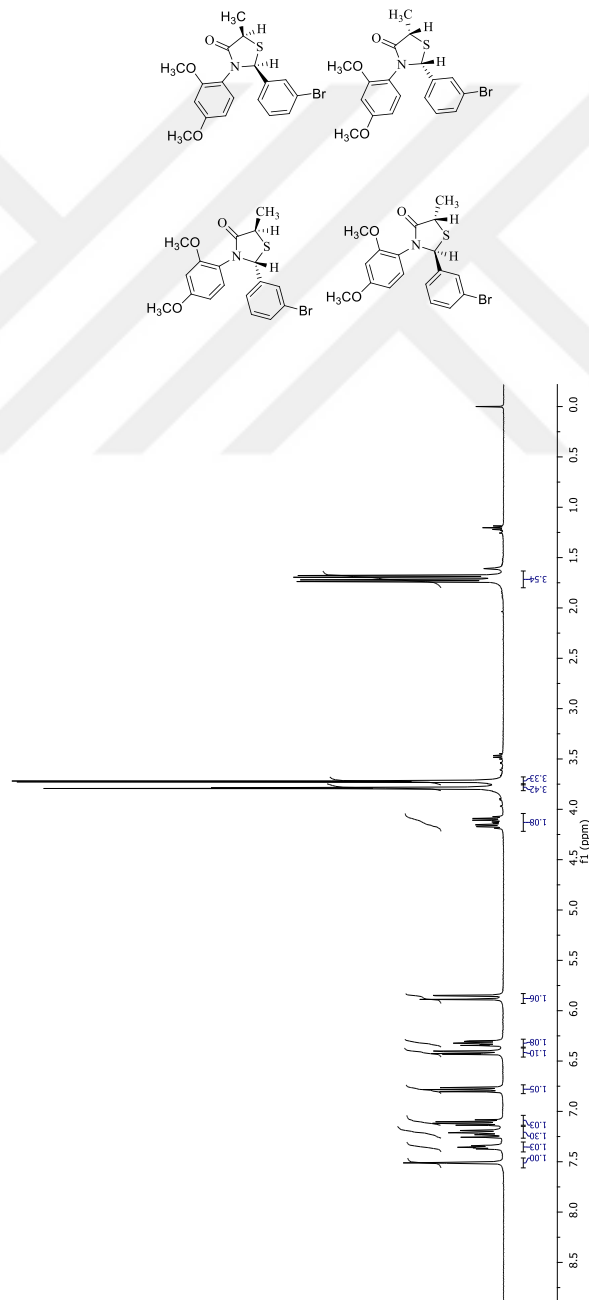
3.1.25 10 Bileşiminin FT-IR Spektrumu

IR (KBr) ν_{max} : 3068 (CH), 2931 (CH), 1678 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.25).



Şekil 3.25 (2S, 5R), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2, 4-dimetoksifenil)-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiminin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,68 (s, 3H, -OCH₃), 1,69 (s, 3H, -OCH₃), 1,72 (s, 3H, -OCH₃), 1,74 (s, 3H, -OCH₃), 3,72 (d, 3H, J=3,2 Hz, -CH₃), 3,79 (d, 3H, J=2,4 Hz, -CH₃), 4,10 (q, 1H, J=6,8 Hz, -CH-), 4,16 (q, 1H, J=5,2 Hz, -CH), 5,84 (d, 1H, J=1,6 Hz, -CH-), 5,89 (s, 1H, -CH), 6,3-6,35 (m, 1H, ArH), 6,4-6,43 (m, 1H, ArH), 6,76-6,81 (m, 1H, ArH), 7,08-7,15 (m, 1H, ArH), 7,19-7,26 (m, 1H, ArH), 7,34-7,38 (m, 1H, ArH), 7,51 (s, 1H, ArH) (Şekil 3.26).



Şekil 3.26 (2S, 5R), (2R, 5S), (2S, 5S), (2R, 5R)-2-(3-Bromofenil)-3-(2, 4-dimetoksifenil)-5-metiltiazolidin-4-on bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

BÖLÜM DÖRT

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada ilk olarak 2,3-disubstitute 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenmiştir. Bunun için çeşitli aromatik aldehit (benzaldehit, 4-florobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-bromobenzaldehit) (**1a-1d**) anilin (**2**) ve merkaptasetik asit (**3**) bileşiklerinin kuru benzende çözeltisi Dean-Stark aparatı kullanılarak reaksiyona sokulmuş ve öncelikle aldehit ve anilin arasında kondenzasyon tepkimesiyle Schiff bazı (imin) oluşumu ve ardından merkaptasetik asitlerle etkileşerek moleküller arası halkalaşma tepkimesi sonucu 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin (**4a-4d**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Foroughifar ve Ebrahimi, 2013). Daha sonra farklı benzaldehit türevleri (**1a, 1b, 8**), anilin türevleri (**2, 9**) ve 2-merkaptopropanoik asitten (**5**) yola çıkılarak aynı tepkime mekanizması üzerinden diasteroizomerik yapıda tiyazolidin-4-on yapıları (**6a₁, 6a₂, 7b₁, 7b₂, 10**) sentezlenmiştir. Kromatografik yöntemlerle diasteroizomerler birbirinden ayrılmıştır. Yine sentez planında yer alan bileşik **13** ve bileşik **14** sentezlenmeye çalışılmış ancak kullanılan aldehit (**11, 12**) ve anilin (**9**) türevlerinde substitute hacimli gruplar bulunduğundan moleküller arası halkalaşma tepkimesi gerçekleşmemiş, bileşik **13** ve **14** elde edilememiştir.

4a bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3025 cm⁻¹'de alifatik CH gerilme titreşim bandı, 2964 cm⁻¹'de aromatik CH gerilme titreşim bandı, 1670 cm⁻¹'de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. **4a** bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumunda ise tiyazolidinon halkasının 5 konumundaki CH₂ grubu protonları eş değeri olmadığından yarılmaya uğramış, δ=3,85 ppm'de ve δ=3,98 ppm'de dublet bir protonluk CH pikleri, δ=6,08 ppm'de 2 konumunda singlet bir protonluk CH piki, ve δ=7,11-7,30 ppm arasında on protonluk aromatik hidrojen pikleri gözlenmiştir. **4a** bileşiğine ait HR-MS spektrumunda ise moleküler iyon piki 256.0789 olarak gözlenmiştir. **4b** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3054 cm⁻¹'de alifatik CH gerilme titreşim bandı, 2950 cm⁻¹'de aromatik CH gerilme titreşim bandı, 1685 cm⁻¹'de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. **4b** bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumunda ise tiyazolidinon halkasının 5 konumundaki CH₂ grubu protonları birbiriyle geminal

etkileşimle yarılmaya uğramış, $\delta=3,85$ ppm'de ve $\delta=3,95$ ppm'de dublet bir protonluk CH pikleri, $\delta=6,08$ ppm'de 2 konumunda singlet CH piki, $\delta=6,95$ ppm'de triplet iki protonluk aromatik hidrojen pikleri, $\delta=7,11-7,15$ ppm arasında üç protonluk aromatik hidrojen pikleri ve $\delta=7,11-7,15$ ppm arasında dört protonluk aromatik hidrojen pikleri gözlenmiştir. Aynı bileşiğin HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki 274,07 olarak bulunmuştur. **4c** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3036 cm^{-1} 'de alifatik CH gerilme titreşim bandı, 2969 cm^{-1} 'de aromatik CH gerilme titreşim bandı, 1690 cm^{-1} 'de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. **4c** bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise tiyazolidinon halkasının 5 konumundaki CH_2 grubu protonları eş değer olmadığından geminal etkileşimle yarılmaya uğramış, $\delta=3,86$ ppm'de dublet ve 2 konumundaki CH protonu ile uzak mesafe etkileşimlerden dolayı $\delta=3,96$ ppm'de dubletin dubleti CH_2 pikleri, $\delta=6,08$ ppm'de 2 konumunda singlet CH piki, $\delta=7,12-7,19$ ppm arasında üç protonluk aromatik hidrojen pikleri ve $\delta=7,21-7,31$ ppm arasında altı protonluk aromatik hidrojen pikleri gözlenmiştir. Aynı bileşiğin HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki 290,0406 olarak bulunmuştur. **4d** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3039 cm^{-1} 'de alifatik CH gerilme titreşim bandı, 2893 cm^{-1} 'de aromatik CH gerilme titreşim bandı, 1691 cm^{-1} de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. Bu bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise tiyazolidinon halkasının 5 konumundaki CH_2 grubu protonları eş değer olmadığından yarılmaya uğramış ve aynı zamanda 2 konumundaki CH protonuyla uzak mesafe etkileşimlerden dolayı $\delta=3,85$ ppm'de ve $\delta=3,96$ ppm'de dubletin dubleti bir protonluk CH_2 pikleri, $\delta=6,06$ ppm'de singlet CH piki, $\delta=7,13-7,20$ ppm arasında beş protonluk aromatik hidrojen pikleri ile $\delta=7,28$ ppm' de iki protonluk, $\delta=7,40$ ppm' de iki protonluk aromatik hidrojen pikleri görülmüştür. **4d** bileşiğinin HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki 355,9886 olarak gözlenmiştir. **6a1** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 2980 cm^{-1} 'de aromatik CH gerilme titreşim bandı, 1669 cm^{-1} 'de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. **6a1** bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise $\delta=1,7$ ppm'de dublet CH_3 piki, $\delta=4,23$ ppm'de kuartet CH piki, $\delta=6$ ppm'de singlet CH piki ve $\delta=7,13-7,32$ ppm arasında on protonluk aromatik hidrojen pikleri gözlenmiştir. Bu bileşiğin HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki 270,0957 bulunmuştur. **6a2** bileşiğine ait spektrumlar incelendiğinde ise, FT-IR spektrumunda 3031 cm^{-1} 'de alifatik CH gerilme titreşim bandı, 2983 cm^{-1} 'de

aromatik CH gerilme titreşim bandı, 1677 cm^{-1} 'de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. Aynı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumunda ise $\delta=1,75$ ppm'de tiyazol halkasının C5 konumundaki metil grubuna ait dublet CH_3 piki, $\delta=4,15$ ppm'de kuartet CH piki, $\delta=6,15$ ppm'de singlet CH piki, $\delta=7,10$ - $7,38$ ppm arasında on protonluk aromatik hidrojen pikleri gözlenmiştir. **6a2** bileşiğinin HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki 270,0754 gözlenmiştir. **7b1** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3061 cm^{-1} 'de alifatik CH gerilme titreşim bandı, 2967 cm^{-1} 'de aromatik CH gerilme titreşim bandı ve 1670 cm^{-1} 'de ise C=O gerilme titreşim bandı, ^1H -NMR spektrumunda ise $\delta=1,68$ ppm'de C5 konumundaki metil grubuna ait dublet CH_3 piki, $\delta=4,19$ ppm'de kuartet CH piki, $\delta=6,02$ ppm'de 2 konumundaki hidrojene ait singlet CH piki ve $\delta=6,9$ - $7,3$ ppm arasında dokuz protonluk aromatik hidrojen pikleri gözlenmiştir. **7b1** bileşiğinin HR-MS spektrumu incelendiğinde moleküler iyon piki 288,0859 gözlenmiştir. **7b2** bileşiğine ait FT-IR spektrumunda 2974 cm^{-1} 'de CH gerilme titreşim bandı ve 1675 cm^{-1} 'de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. Aynı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\delta=1,75$ ppm'de tiyazolün C5 konumundaki metil grubuna ait dublet CH_3 piki, $\delta=4,15$ ppm'de C5 konumundaki hidrojene ait kuartet bir protonluk CH piki, $\delta=6,10$ ppm'de C2 konumundaki singlet CH piki, $\delta=6,91$ - $7,29$ ppm arasında dokuz protonluk aromatik hidrojen pikleri gözlenmiştir. Aynı bileşiğe ait HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki 288,0853 bulunmuştur. **10** bileşiğine ait spektrumlar incelendiğinde ise, FT-IR spektrumunda 3068 cm^{-1} 'de alifatik CH gerilme titreşim bandı, 2931 cm^{-1} 'de aromatik CH gerilme titreşim bandı, 1678 cm^{-1} de ise C=O gerilme titreşim bandı gözlenmiştir. Aynı bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda ise $\delta=1,68$ ppm, $\delta=1,69$ ppm, $\delta=1,72$ ppm ve $\delta=1,74$ ppm'deki singlet üçer protonluk piklerin OCH_3 grubuna ait olduğu, $\delta=3,72$ ppm ve $\delta=3,79$ ppm'deki dublet üçer protonluk piklerin tiyazolidinonun 5 konumundaki CH_3 grubuna ait olduğu, $\delta=4,10$ ppm'de ve $\delta=4,16$ ppm'de kuartet birer protonluk CH pikleri, $\delta=5,84$ ppm'de ve $\delta=5,89$ ppm'de singlet birer protonluk CH pikleri, $\delta=6,3$ - $7,38$ ppm arası altı protonluk aromatik hidrojen pikleri, $\delta=7,51$ ppm'de ise singlet bir protonluk aromatik hidrojen piki gözlenmiştir. Bu bileşiğin HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki 408,0287 gözlenmiştir.

Sonuç olarak 1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin birçok alandaki biyolojik aktifliği, farmakolojik etkileri ve ilaç etken maddesi olarak kullanılan bileşikleri literatürde yer almaktadır. Bu çalışmada sentezlemiş olduğumuz 1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin de biyolojik ve farmakolojik etkilerinin olması muhtemeldir. Sentezlenen bileşikler arasında, özellikle CK-869 bileşiğinin tiyazolidinon halkasında 5-metil substitute türevlisi ve sentezi gerçekleştirilen diğer bileşiklerin biyolojik aktiviteleri uygun çalışma grupları ile çalışılarak araştırılacaktır.



KAYNAKLAR

- Agrawal, O. P., Sonar, P. K. ve Saraf, S. K. (2013). 4-Thiazolidinone and 1-thia-3,4,9-triaza fluorene conjugates: synthesis, characterization and antimicrobial screening. *Medical Chemistry Research*, 22, 1972-1978
- Balzarini, J., Orzeszko, B., Maurin, J. K. ve Orzeszko, A. (2007). Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 993-1003
- Bansal, R. K. (1999). *Heterocyclic chemistry* (3. Baskı). Hindistan: New Age International (P) Ltd.
- Builla, J. A., Vaquero, J. J., ve Barluenga, J. (2011). *Modern heterocyclic chemistry* (1.Baskı). Almanya: Wiley-Vch.
- Eicher, T. ve Hauptmann, S. (2003). *The chemistry of heterocycles* (2. Baskı). (H. Suschitzky ve J. Suschitzky, Çev.). Almanya: Wiley-Vch. (Orijinal çalışma basım tarihi 2003)
- Foroughifar, N. ve Ebrahimi, S. (2013). One-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one using $\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{COOH})_3$ as catalyst. *Chinese Chemical Letters*, 24, 389-391
- Isoor, A. M., Sunil, D., Shetty, P., Malladi, S., Pai, K. S. R. ve Maliyakkl, N. (2013). Synthesis, characterization, anticancer, and antioxidant activity of some new thiazolidin-4-ones in MCF-7 cells. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 758-767
- İkizler, A. (1985). *Heterohalkalı bileşikler* (38. Baskı). Trabzon: Karadeniz Üniversitesi Basımevi

- Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kaskaw, S. K. ve Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 3378-3395
- Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A. ve Zhdanhkin, V. V. (2010). *Handbook of heterocyclic chemistry* (3. Baskı). UK: Elsevier Ltd.
- Kumar, S., Bhat, H. R., Kumawat, M. K. ve Singh, U. P. (2013). Design and one-pot synthesis of hybrid thiazolidin-4-one-1,3,5-triazines as potent antibacterial agents against human disease-causing pathogens. *New Journal of Chemistry*, 37, 581-584
- Kutlu, M. ve Başköy, K. (2013). İnsülin direnci tedavisinde pioglitazon ve klinik kullanımı. *İç Hastalıkları Dergisi*, 20, 49-53
- Latif, N. A. A., Hafez, H. A. ve Break, L. M. (2013). Synthesis of new benzofuran-1,3-thiazolidin-4-one derivatives from natural sources and study of their antioxidant activity. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 39, 438-443
- Li, J. J. (2005). *Name reactions in heterocyclic chemistry* (1.Baskı). Kanada: John Wiley & Sons.
- Linder, S., Higgs, H., Hufner, K., Schwartz, K., Pannicke, U. ve Aepfelbacher, M. (2000). The polarization defect of Wiskott-Aldrich syndrome macrophages is linked to dislocalization of the Arp2/3 complex. *The Journal of Immunology*, 165, 221-225
- Maladkar, M., Saggu, N. J. S., Moralwar, P., Mhate, A. A., Zemse, D. ve Bhoraskar, A. (2013). Evaluation of efficacy and safety of epalrestat and epalrestat in combination with methylcobalamin in patients with diabetic neuropathy in a randomized, comparative trial. *Journal of Diabetes Mellitus*, 3, 22-26

Metzger, J. V. (2009). *The chemistry of heterocyclic compounds, thiazole and its derivatives* (34. Baskı). New York: John Wiley & Sons.

Mullins, R. D., Stafford, W. F. ve Pollard, T. D. (1997). Structure, subunit topology, and actinbinding activity of the Arp2/3 complex from *Acanthamoeba*. *The Journal of Cell Biology*, 136, 331-343

Mullins, R. D., Heuser, J. A. ve Pollard, T. D. (1998). The interaction of Arp2/3 complex with actin: nucleation, high affinity pointed end capping, and formation of branching networks of filaments. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*, 95, 6181-6186

Nolen, B. J., Tomasevic, N., Russel, A., Pierce, D. W., Jia, Z., McCormick, C. D. ve diğeri. (2009) . Characterization of two classes of small molecule inhibitors of Arp2/3 complex. *Nature*, 460, 1031-1035,

Ohemeng, K. A. ve Roth, B. (1991). Receptor-based design of novel dihydrofolate reductase inhibitors: benzimidazole and indole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 1383-1394

Pioglitazon, (b.t.). 10 Haziran 2015, <http://en.wikipedia.org/wiki/Pioglitazone>

Rosiglitazon, (b.t.). 28 Mayıs 2016, <https://en.wikipedia.org/wiki/Rosiglitazone>

Sathishkumar, M., Nagarajan, S., Shanmugavelan, P., Dinesh, M. ve Ponnuswamy, A. (2013). A facile, rapid, one-pot regio/stereoselective synthesis of 2-iminothiazolidin-4-ones under solvent/scavenger-free conditions. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 9, 689-697

Senthilraja, M. ve Alagarsamy, V. (2012). Synthesis and pharmacological investigation of 2-(4-dimethylaminophenyl)-3,5-disubstituted thiazolidin-4-ones as anticonvulsants. *Arch Pharm Chemistry in Life Sciences*, 345, 827-83

- Shingade, S. G. ve Bari, S. B. (2013). Synthesis and antimicrobial screening of 4-thiazolidinone and 2-azetidinone derivatives of piperazine. *Medical Chemistry Research*, 22, 699-706
- Shreve, R. N. ve Brink, J. A. (1990). *Kimyasal proses endüstrileri 2* (4. Baskı). (A. İ. Çataltaş, Çev.). Ankara: İnkılap Kitapevi. (Orijinal çalışma basım tarihi 1983)
- Singh, S. P., Parmar, S. S., Raman, K. ve Stenberg, V. I. (1981). Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *Chemical Reviews*, 81, 175-203
- Siddiqui, N., Arya, S. K., Ahsan, W. ve Azad, B. (2011). Diverse biological activities of Thiazoles: A Retrospect. *International Journal of Development & Research*, 3, 55-67
- Thomas, A. B., Sharma, P. A., Tupe, P. N., Badhe, R. V., Nanda, R. K., Kothapalli, L. P. ve diğer. (2011). Green route synthesis of 4-thiazolidinone analogs of isonicotinic acid hydrazide. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 4, 211-217
- Tüzün, C. (1999). *Organik kimya* (8.Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Ülgen, M. (1999). *Organik bileşikleri ile ilaçların adlandırılması ve temel organik reaksiyonlar* (1. Baskı). İstanbul: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Ye, X., Zhou, W., Li, Y., Sun, Y. Zhang, Y., Ji, H. ve diğer. (2010). Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 66, 277-285
- Zarghi, A., Najafnia, L., Daraee, B., Dadrass, O. G. ve Hedayati, M. (2007). Synthesis of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-one derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5634-5637

Welch, M. D., DePace, A. H., Verma, S. Iwamatsu, A. ve Mitchison, T. J. (1997). The human Arp2/3 complex is composed of evolutionarily conserved subunits and is localized to cellular regions of dynamic actin filament assembly. *The Journal of Cell Biology*, 138, 375-384

Williams, D. R., Brooks, D. A., Moore, J. L. ve Stewart, A. O. (1996). The preparation and Wittig condensations of C-4 thiazole phosphonium methylides. *Tetrahedron Letters*, 37, 983-986

Winter, D., Podtelejnikov, A. V., Mann, M. ve Li, R. (1997). The complex containing actin-related proteins Arp2 and Arp3 is required for the motility and integrity of yeast actin patches. *Current Biology*, 7, 519-529