

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİRİMİDİNİLTİYOÜRE TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve TAŞCI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa ARSLAN

Mayıs 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

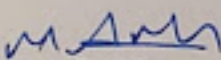
İRİMİDİNİLTİYOÖRE TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

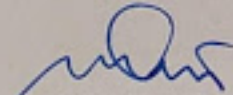
Merve TAŞCI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

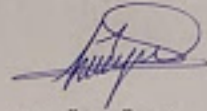
Bu tez 29.05.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye



Dr. Öğr. Üyesi
Hülya DEMİRHAN
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Merve Taşcı
29.05.2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini bir an olsun esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerini bana aktarmasıyla çok şey öğrendiğim, araştırmanın yapılmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında beni yönlendiren, çok kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında aynı ortamda çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle her anlamda yardımcı olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mustafa ZENGİN, Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ ve Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ'e ayrı ayrı teşekkür ediyorum.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını ve desteklerini gördüğüm; çok değerli Arş. Gör. Yavuz DERİN ve değerli doktora öğrencisi Emel KARAKILIÇ ile değerli yüksek lisans öğrencileri Ahsen BOLAT, Saliha GÜNDOĞDU, Büşra TOSUN, Derya ERGÖN, Tuğçe GÜR, Fatma DİLER ve Rifat Emin BORA'ya ayrı ayrı teşekkür ediyorum.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Şalkonlar.....	3
2.1.1. Şalkon türevi bileşiklerinin genel yapısı ve özellikleri.....	3
2.1.2. Şalkon türevi bileşiklerin genel sentez yöntemleri.....	5
2.1.3. Şalkon türevi bileşiklerin reaksiyonları.....	6
2.1.4. Şalkon türevi bileşiklerin kullanım alanları.....	6
2.2. Guanidinler.....	7
2.2.1. Guanidin türevi bileşiklerinin genel yapısı ve özellikleri.....	7
2.2.2. Guanidyum klorür (Guanidin hidroklorür).....	9
2.3. Tiyoüreler.....	9
2.3.1. Tiyoüre türevi bileşiklerin genel yapısı ve özellikleri.....	9
2.3.2. Tiyoüre türevi bileşiklerin genel sentez yöntemleri.....	11
2.3.3. Tiyoüre bileşiklerinin reaksiyonları.....	16

2.3.4. Tiyöüre türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri.....	19
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	26
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	26
3.2.1. Genel sentez yöntemleri.....	26
3.2.1.1. Yöntem A: Şalkon türevi bileşiklerin sentezi.....	26
3.2.1.2. Yöntem B: Guanidin türevi bileşiklerin sentezi.....	27
3.2.1.3. Yöntem C: Dihidrobenzokinazolinil tiyöüre türevi bileşiklerin sentezi.....	28
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	30
4.1. Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Spektral Verileri.....	30
4.2. Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivite Sonuçları.....	39
BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	97

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$: Derece santigrat
DMF	: Dimetil formamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
CDCl_3	: Dötero-kloroform
d	: Dublet
EtOH	: Etanol
g	: Gram
GndCl	: Guanidyum klorür
Hz	: Hertz
HCl	: Hidroklorik asit
^{13}C NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonana
IR	: Kızılötesi
MS	: Kütle spektroskopisi
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
ppm	: Milyonda bir
π	: Pi
^1H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
KOH	: Potasyum hidroksit
s	: Singlet
NaOH	: Sodyum hidroksit
THF	: Tetrahidrofur
t	: Triplet

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Şalkonların genel yapısı ve numaralandırılması.....	4
Şekil 2.2. Guanidin molekülü.....	7
Şekil 2.3. Guanidin molekülünün rezonans yapısı	8
Şekil 2.4. Guanidyum klorür tuzu.....	9
Şekil 2.5. Tiyöre molekülünün yapısı.....	10
Şekil 2.6. Tiyöre türevlerinin cis-trans durumları.....	10
Şekil 2.7. Tiyöre bileşiklerinin rezonans formları.....	11
Şekil 2.8. Tiyöre oluşum mekanizması.....	12
Şekil 2.9. Basınç altında tiyöre eldesi.....	12
Şekil 2.10. Amonyaklı ortamda tiyöre eldesi.....	13
Şekil 2.11. Monosüstitüe tiyöre eldesi.....	13
Şekil 2.12. Çeşitli anilin bileşiklerinden monosüstitüe tiyöre eldesi.....	13
Şekil 2.13. Amonyum tiyosiyanattan yola çıkarak fenil tiyöre eldesi.....	14
Şekil 2.14. Disüstitüe tiyöre eldesi.....	14
Şekil 2.15. Süstitüe izotiyosiyanatlardan tiyöre eldesi.....	14
Şekil 2.16. Simetrik olmayan tiyörelerin eldesi.....	15
Şekil 2.17. Polimerik yapıda tiyöre eldesi.....	15
Şekil 2.18. Benzoil tiyörelerin hidrazinlerle reaksiyonundan tiyöre eldesi....	15
Şekil 2.19. Mikrodalga altında tiyöre eldesi.....	15
Şekil 2.20. Tiyöreler aracılığıyla alkil halojenürleri tiyöllere dönüştürme.....	16
Şekil 2.21. Tiyöre katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonlar.....	17
Şekil 2.22. Tiyöre kullanımıyla gerçekleşen siklizasyon reaksiyonları.....	17
Şekil 2.23. Tiyörenin siklizasyon reaksiyonlarında kullanımı.....	17
Şekil 2.24. Tiyöre türevi bileşiğin halka kapama reaksiyonu.....	18

Şekil 2.25. Tiyöüre bileşiğinin indirgeme reaksiyonlarında reaktif olarak kullanımı.....	18
Şekil 2.26. Tiyöüre bileşiğinin karbonil bileşikleri oluşturmak amacıyla reaktif olarak kullanılması.....	18
Şekil 2.27. Antimikrobiyal aktivite gösteren tiyöüre türevleri.....	19
Şekil 2.28. Antimikrobiyal aktivite gösteren tiyöüroidler.....	19
Şekil 2.29. Pirimidin halkası taşıyan antimikrobiyal aktivite gösteren tiyöüreler.....	20
Şekil 2.30. Antitüberküloz aktivite gösteren tiyöüre benzeri ilaç etken maddeleri.....	20
Şekil 2.31. Antikanser aktivite gösteren ve benzotiyazol içeren tiyöüre türevleri.....	21
Şekil 2.32. HepG2 karaciğer kanser hattına karşı sitotoksik aktivite gösteren tiyöüre türevleri.....	21
Şekil 2.33. Antitümör aktivite gösteren diaril tiyöüre türevleri.....	22
Şekil 2.34. Birden fazla aktivite gösteren N,N'-disübstitüe tiyöüre türevleri....	22
Şekil 2.35. Asetilkolinestereaz inhibisyon etki gösteren tiyöüre türevleri.....	23
Şekil 2.36. Kromen-2-on halkası taşıyan tiyöüre türevleri.....	23
Şekil 2.37. Anti-inflammatuvar aktivite gösteren tiyöüre türevleri.....	23
Şekil 2.38. Anti-viral aktivite gösteren kiral tiyöüre türevleri.....	24
Şekil 2.39. Piridin sübstitüentli tiyöüre türevleri.....	24
Şekil 2.40. Anti-glikasyon aktivite gösteren tiyöüre türevleri.....	25
Şekil 3.1. Şalkon türevi bileşiklerin sentez reaksiyonu.....	27
Şekil 3.2. Guanidin türevi bileşiklerin sentez reaksiyonu.....	28
Şekil 3.3. Dihidrobenzokinazolinil tiyöüre türevi bileşiklerin sentez reaksiyonu.....	28
Şekil 4.1. 1-(4-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]kinazolin-2-il)tiyöüre bileşiğinin yapısı.....	30
Şekil 4.2. 1-(4-(4-klorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyöüre bileşiğinin yapısı.....	31

Şekil 4.3.	1-(4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	31
Şekil 4.4.	1-(4-(p-tolil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	32
Şekil 4.5.	1-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	33
Şekil 4.6.	1-(4-(4-bromofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	33
Şekil 4.7.	1-(4-(3,4-diklorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	34
Şekil 4.8.	1-(4-(3-bromofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	35
Şekil 4.9.	1-(4-(3-nitrofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	36
Şekil 4.10.	1-(4-(3-metoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	36
Şekil 4.11.	1-(4-(m-tolil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	37
Şekil 4.12.	1-(4-(3-klorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	38
Şekil 4.13.	1-(4-(3,4-dimetoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı.....	38
Şekil 5.1.	Sentezlenen şalkon türevi bileşiklerin sentez mekanizması.....	42
Şekil 5.2.	2. Sentez basamağında meydana geldiği tespit edilen yan ürünün yapısı.....	43
Şekil 5.3.	Guanidin türevi bileşiğin ve oluşan yan ürünün sentez mekanizması.....	44
Şekil 5.4.	Tiyoüre türevi bileşiğin sentez mekanizması.....	46

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. R gruplarının listesi.....	27
Tablo 3.2. Tez çalışması kapsamında sentezlenen yeni tiyoüre bileşikleri.....	29
Tablo 4.1. Tez çalışması kapsamında sentezlenen yeni tiyoüre bileşiklerinin antibakteriyel aktivite sonuçları.....	40

ÖZET

Anahtar kelimeler: Şalkon, Guanidin, Tiyöüre,

Günümüzde antimikrobiyal, antibakteriyal, analjezik, antiinflamatuvar, antikanser, antifungal, antitüberküloz, anti-HIV, antikonvülsan ve antihipertansif gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinen tiyöüre türevi bileşikler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışma kapsamında öncelikle, başlangıç maddesi olarak kullanılan tetralon bileşiği çeşitli süstitüe gruplar içeren aldehitlerle, bazik ortam koşullarında gerçekleşen, aldol kondenzasyonunun özel bir şekli olan Claisen-Schmidt kondenzasyonuna göre etkileşerek, bir seri şalkon türevi bileşikler sentezlendi.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise birinci aşamada elde edilen şalkon türevi bileşikler ile guanidin hidroklorür bileşiği bazik ortam koşulları altında etanol içerisinde reaksiyona sokularak çeşitli guanidin türevleri elde edildi.

Çalışmanın son aşamasında ise ikinci aşamada elde edilen guanidin türevi bileşikler asidik ortam koşulları altında amonyum tiyosiyanat bileşiği ile muamele edilerek literatürde yer almayan dihidrobenzokinazolinil tiyöüre türevi bileşikler sentezlendi.

Sentezlenen tiyöüre türevi bileşikler uygun çözücüler ile saflaştırıldı ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve kütle spektrometresi ile aydınlatıldı. Sentezlenen tiyöüre bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri incelendi ve özellikle 7a, 7e, 7f, 7g ve 7h bileşiklerinde kayda değer bir aktivite tespit edildi.

Sonuç olarak bu tez kapsamında ara ürün olarak 13 adet şalkon türevi ile 13 adet guanidin türevi ve nihai ürün olarak 13 adet yeni tiyöüre türevi bileşikler sentezlenmiş olup antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Nihai ürün olarak elde edilen 13 yeni tiyöüre bileşiği literatüre kazandırılmış olmakla beraber sentetik organik kimya ve tıp alanına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF PYRIMIDINYLTHIUREA DERIVATIVE COMPOUNDS

SUMMARY

Keywords: Chalcone, Guanidine, Thiourea

During recent years there have been intense investigations on the different classes of thiourea compounds, many of which known to possess interesting biological properties such as antimicrobial, antibacterial, analgesic, anti-inflammatory, anticancer, antifungal, antituberculosis, anti-HIV, anticonvulsant and antihypertensive activities.

Within the scope of this study, firstly, a series of chalcone derivative compounds were synthesized by interacting with the Claisen-Schmidt condensation, a special form of aldol condensation, which was carried out under basic conditions with aldehydes containing the tetralone compound containing various substituted groups.

In the second step of the study, the obtained chalcone derivative compounds and the guanidine hydrochloride compound were reacted in ethanol under basic ambient conditions to give various guanidine derivatives.

In the last stage of the study, the guanidine derivative compounds obtained in the second stage were treated with ammonium thiocyanate compound under acidic conditions and synthesized dihydrobenzokinazoliny thiourea derivative compounds which are not included in the literature.

The synthesized thiourea derivative compounds were purified by suitable solvents and the structures were eluted with ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and mass spectrometer. The antibacterial activities of the synthesized thiourea compounds were examined and a significant activity was detected especially in the 7a, 7e, 7f, 7g and 7h derivatives.

As a result of this thesis, 13 chalcone derivatives and 13 guanidine derivatives and 13 new thiourea-derived compounds were synthesized as intermediate products and their antibacterial properties were investigated. 13 new thiourea compounds obtained as the final product are introduced into the literature and in this sense it is thought to contribute to synthetic organic chemistry and medicine.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Günümüzde yaygın olarak kullanılan birçok ilaç çeşidinin tedaviden kalkması, tıp ve biyolojik bilimlerdeki gelişmeler sonucu, sebebi bilinmeyen hastalıkların oluş nedenlerinin açıklanabilmesini sağlamak ve hastaları daha iyi ve kısa sürede tedavi etmek üzere yeni ilaç molekülleri tasarlanmakta ve geliştirilmektedir. İlaç tasarımında ki amaç, tedavide kullanılan ilaçtan daha güçlü olmasına karşın daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş, yararlı tedavi edici bileşikler geliştirmektir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların hemen hemen hiçbiri ideal özelliklere sahip olmadığı için sürekli olarak ilaç olabileceği düşünülen yeni etken bileşiklerin sentezleri yapılmaya çalışılmaktadır.

Son yıllarda sentezlenen oldukça çok sayıda aktif bileşiğin yapısında yer alan ve ilaç etken madde adayı birçok bileşiğin yapısını oluşturan, organik kimyada önemli bir fonksiyonel grup olan tiyoüre türevi bileşikler, taşıdıkları süstitüentlerin farklılığına göre antitüberküloz, antikanser, antikonvulsan, antihipertansif, antibakteriyel ve anti HIV, antifungal gibi önemli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler [1].

Yaptığımız literatür araştırmaları sonucunda tiyoüre türevi bileşiklerin geniş bir alanda biyolojik aktivite sergilediğini düşündüğümüz için bu tez çalışmasında hedef sentez bileşiklerimiz tiyoüre türevi bileşikler oldu.

Yüksek lisans tezi olarak sunduğumuz bu çalışma kapsamında öncelikle başlangıç maddesi olarak kullanılan tetralon bileşiği çeşitli süstitüe gruplar içeren aldehitlerle muamele edildi. Reaksiyonun gerçekleşmesi için ortama % 40'lık KOH çözeltisi ve çözücü olarak etanol eklendi. Reaksiyonda kullanılan bileşikler, aldol kondenzasyonunun özel bir şekli olan Claisen-Schmidt kondenzasyonuna göre oda

sıcaklığında etkileşerek bir seri α,β -doymamış karbonil sistemi içeren, şalkon türevi bileşikler yüksek bir verimle ve saflıkta elde edildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise elde edilen şalkon türevi bileşikler ile guanidin hidroklorür bileşiği yine bazik ortam koşulları altında etanol içerisinde yaklaşık 80 °C sıcaklıkta 12 saat boyunca muamele edilerek çeşitli guanidin türevleri elde edildi. Elde edilen guanidin türevlerinin düşük verimle ve saflıkta elde edildiği tespit edildi. Bu durumun sebebi reaksiyon esnasında hedef üründen farklı olarak ikinci bir yan ürünün oluştuğu tespit edildi. Guanidin türevleri uygun çözücüler ile saflaştırılarak oluşan yan üründen ayrıldı.

Çalışmanın son aşamasında ise saflaştırılan guanidin türevi bileşikler hidroklorik asit çözeltisi varlığında amonyum tiyosiyanat bileşiği ile muamele edilerek literatürde yer almayan dihidrobenzokinazolinil tiyoüre türevi bileşikler yüksek bir verimle sentezlendi. Sentezlenen tiyoüre türevi bileşikler çeşitli çözücüler denenerek saflaştırıldı. Sentezlenen tiyoüre bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri incelenerek yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatıldı.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

Hazırlanmış olduğumuz yüksek lisans tezi kapsamında öncelikle şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş olup ve bu bileşiklerden yola çıkarak ikinci aşamada ise guanidin türevi bileşikler sentezlenmiştir. Son sentez ürünleri ise literatürde yer almayan tiyoüre türevi bileşikler olmuştur. Bu nedenle genel bilgiler kısmında bu üç önemli bileşik türleri üzerinde durulacaktır. Farmakolojik çeşitlilik gösteren bu üç grup;

2.1. Şalkonlar

2.2. Guanidinler

2.3. Tiyoüreler

olarak alt başlıklar şeklinde sırayla sunulacaktır.

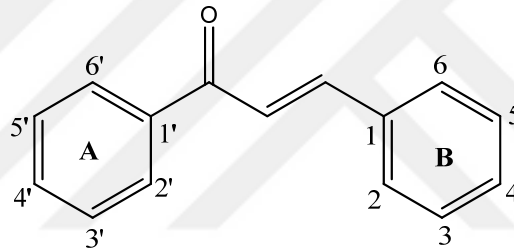
2.1. Şalkonlar

2.1.1. Şalkon türevi bileşiklerinin genel yapısı ve özellikleri

Şalkonlar birçok sebze ve meyvenin, baharat çeşitlerinin, çayın ve soya katkılı gıda maddelerinin içerisinde yaygın bir şekilde bulunan, ilginç farmakolojik etkileri nedeni ile araştırmacılar tarafından ilgi gören ve çeşitli türleri ile dikkat çeken flavonoid grubuna ait polifenolik bileşiklerdir [2]. Tabiatta Acanthaceae, Compositae, Leguminosae, Liliaceae, Oxalidaceae, Scrophulariaceae gibi birçok farklı bitki türünde bulunur. Çeşitli flavonoid türlerinin biyosentez aşamalarında önemli roller üstlenir [3].

Şalkonlar doğal olarak buldukları gibi sentetik olarak laboratuvar koşullarında elde edilebilirler. Şalkon türevi bileşikler flavonoid ve izoflavonoidlerin en önemli bileşik türü ve öncüsü olarak kabul edilmektedirler [4].

Şalkonlar kimyasal olarak düz zincirli yapıda üç karbon atomu bulunduran, α,β -doymamış karbonil sistemi içeren, zincirin uçta yer alan karbonlarına bağlanmış olan iki aromatik halkadan (1,3-diaril-2-propen-1-on) oluşmaktadır (Şekil 2.1.) [5]. Bu sebepten dolayı şalkon ifadesi 1,3-diaril-2-propen-1-on yapısı içeren bütün bileşikler için kullanılmakta ve bu tür bileşikler yapısında alken ile keton fonksiyonel gruplarını içermektedir [6]. Karbonil fonksiyonel grubuna komşu olan karbon atomu C_α olarak ve bu karbona komşu olan diğer karbon atomu ise C_β olarak tanımlanmaktadır [7]. Şalkon yapısındaki iki aromatik halkadan karbonil fonksiyonel grubuna komşu olan halka A simgesi ile gösterilirken diğer aromatik halka ise B simgesi ile gösterilmektedir. A aromatik halkasındaki karbon atomları numaralandırılırken üssü (') numaralar verilirken B aromatik halkası ise normal sayılar ile numaralandırılmaktadır (Şekil 2.1.) [8].



Şekil 2.1. Şalkonların genel yapısı ve numaralandırılması

Bu tür bileşiklere şalkon ismi ilk olarak Kostanecki tarafından kullanılmıştır [9]. Şalkonlara adını veren ve ilk üyesi olarak kabul edilen şalkon 1,3-difenil-2-propen-1-on, benziliden-asetofenon yapısında, tabii olarak bulunmayan sentetik olarak laboratuvarında elde edilmiş bir maddedir. Bu organik bileşiğin erime noktası 57-58 °C olmakla beraber bileşik eter, kloroform, karbon sülfür, benzen gibi çözücülerde iyi çözüldüğü bilinirken etanolde az çözüldüğü ve petrol eterinde ise çok az çözüldüğü bilinmektedir [3].

Tabii ya da sentetik olarak elde edilmiş olan şalkon bileşiklerinin normal koşullarda kararlı yapılarının genel olarak trans yapıda olduğu kimya literatüründe yer almaktadır [10]. Şalkon bileşiklerinin karakteristik özelliği, propan zincirinde olefinik bağ ve keto grubunu bulundurmasıdır [11].

2.1.2. Şalkon türevi bileşiklerin genel sentez yöntemleri

Şalkonlar sentetik olarak ilk kez 1881 yılında Claisen ve Claparede tarafından laboratuvarında sentezlenmişlerdir [12]. Bu araştırmacılar hidroklorik asitli ortamda benzaldehit ve asetofenonu reaksiyona sokarak sentetik olarak elde edilmiş olan ilk şalkonu yani benzilidenasetofenonu laboratuvar koşulları altında sentezlemişlerdir. Kostanecki ve Rossbach tarafından aynı şalkon 1896 yılında etanollü ve sodyum hidroksitli ortam koşullarında, benzaldehit ve asetofenonun muamelesi ile sentetik olarak elde edilmiştir [13]. Bu reaksiyonlar organik kimyada aldol kondenzasyonunun özel bir şekli olan ve bugün Claisen-Schmidt kondenzasyonu ismiyle bilinen reaksiyonun temelini oluşturmaktadır.

Şalkonlar, farklı çalışmalarda başlangıç maddesi olarak kullanılmak üzere günümüz şartları altında da klasik yöntem olan Claisen-Schmidt kondenzasyonu prensibine göre sentezlenmeye devam edilmektedir. Claisen-Schmidt kondenzasyonu aromatik keton ve aldehit grubu içeren bileşiklerin etanol çözeltisi içerisinde baz yada asit varlığında reaksiyona girmesiyle gerçekleşmektedir [14,15]. Bu reaksiyonun geçmişten günümüze kadar pek çok araştırmacı için ön çalışma alanı oluşturduğu bilinmektedir.

Şalkonların bazik koşullar altında elde edilmesinde genel olarak %10'luk NaOH çözeltisinin [16] tercih edilmesinin yanı sıra farklı konsantrasyonlarda NaOH çözeltilerinin de tercih edildiği bilinmektedir [17]. Çeşitli çalışmalar incelendiğinde 2 molarlık NaOH [18], %40'luk NaOH [19,20], %60'luk NaOH çözeltisi [21] kullanıldığı görülmektedir. Şalkon sentezleme reaksiyonlarında baz olarak kullanılan NaOH [10] yerine KOH, piperidin [22,23,24], FeCl₃.6H₂O [25], SOCl₂-EtOH, Ba(OH)₂, MgO, HTO tBu [26], LiHDMS ve kalsine edilmiş NaNO₃-doğal fosfatlar [27] kullanılmıştır. Kuru HCl, Zn(bpy)(OAc), TiCl₄, BF₃.Et₂O, Cp₂ZrH₂-NiCl₂ zeolit, AlCl₃, RuCl₃ ve ZrCl₄ gibi asit katalizörleri kullanılarak da şalkonların elde edilmesi mümkün olmuştur [28]. Ayrıca çözücüsüz ortamda katalitik olarak iyot kullanımıyla da şalkon eldesi gerçekleştirilmiştir [25].

2.1.3. Şalkon türevi bileşiklerin reaksiyonları

Şalkon türevi bileşikler konjuge çifte bağlara sahiptir ve tamamen benzen zincirindeki π elektron sistemiyle delokalize olduklarından elektronlar o bölge üzerinde yayılmış durumdadırlar. Böyle bir sisteme sahip olan moleküllerin düşük redoks potansiyeline sahip oldukları bilindiğinden, elektron transfer reaksiyonlarına girme ihtimalleri daha mümkündür [29]. Şalkonlar araştırmacılar tarafından birçok heterosiklik bileşiğin sentezi için tercih edilen öncü yapılardır [30]. Şalkon yapısındaki bileşiklerin çeşitli reaktantlarla muamelesi sonucu siklizasyon ile beş ve altı üyeli halkalı yapılar oluşmaktadır. Bu yapılar beş üyeli halka yapısına sahip pirazol, pirazolin ya da izoksazol bileşikleri olabileceği gibi altı üyeli halka yapısına sahip pirimidin ve flavon bileşikleri de olabilmektedir.

2.1.4. Şalkon türevi bileşiklerin kullanım alanları

Şalkon türevi bileşiklerin bitkilerde doğal olarak meydana gelen flavonlar gibi pigmentlerin öncü maddesi olduğu bilinmektedir. Şalkon türevleri fotofiziksel ve fotokimyasal davranışlarından ötürü organik kimya ve tıp alanında önemli ölçüde dikkat çekmektedir [31]. Şalkon türevleri farklı türde optik materyallerde, polimerlerde, UV-Visible absorpsiyon filtreleri olarak enstrümantal cihazlarda, gıda sanayinde, holografik kayıt teknolojilerinde ve tıbbi kimya endüstrisi gibi çok çeşitli uygulama alanlarında kullanılmaktadırlar [32]. Güçlü floresans özelliklerinden dolayı geniş bir uygulama alanına sahip olan şalkon türevi bileşikler, ticari olarak da mavi ışık bölgesinde kullanılmaktadır [33]. Çeşitli şalkon türevleri, ikinci harmonik üretimi (SHG) için önemli malzemelerdir. Bu malzemelerin çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için kullanılan ara maddeler oldukları bilinmektedir [34].

Şalkonlar pirimidin, pirazolin ve tiyazepin gibi heterosiklik yapıya sahip bazı bileşiklerin sentez reaksiyonlarında başlangıç maddesi olarak öncülük yapmaktadırlar [35]. Bu sebepten ötürü şalkonlar, C-C, C-S ve C-N bağı oluşturmak için ideal bileşiklerdir.

Ayrıca şalkon halkasının pek çok biyolojik aktiviteye sahip olduğunda rapor edilmektedir [36]. Flavonoid ailesinin öncü üyesi olan şalkonların biyolojik özelliklerinden bazılarını şu şekilde sıralamak mümkündür; antioksidan, antimikrobiyal, analjezik [36], antiiltihabik, sitotoksik, antialerjik, antianjinal vb. [36,37,38]. Ayrıca şalkonların antioksidant [10], anti-HIV [39], antiinflamatuvar [22,23], antimalaryal [40], antileishmanial [41], antimitotik [28], antikanser [27] ve antitümör [41] gibi birçok hastalık türünün tedavi araştırmalarında biyolojik olarak aktiviteye sahip olduğu literatürde araştırmacılar tarafından rapor edilmektedir.

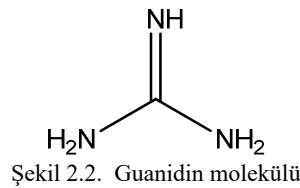
α,β -doymamış karbonil gruplarına sahip olan şalkon türevi bileşikler bilim insanları tarafından önemli bir ilaç etken maddesi olarak ilgi görmekte ve farklı sentez yöntemleri ile de literatürde birçok çalışmada yer aldığı bilinmektedir [42].

2.2. Guanidinler

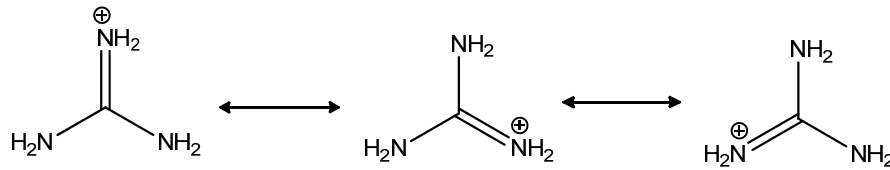
2.2.1. Guanidin türevi bileşiklerinin genel yapısı ve özellikleri

Guanidin (Şekil 2.2.) ilk kez 1861 senesinde Peruvian tarafından laboratuvar ortam şartlarında, guaninin oksidatif olarak parçalanması sonucunda elde edilmiştir [43].

Guanidin molekülü polar solventlerde çözünen, renksiz ve katı bir bileşiktir. Guanidinin komplike bir moleküler yapısı olmamasına rağmen kristal yapısı 148 sene sonra aydınlatılmıştır. Günümüze gelene kadar ise ilginç yapısı sebebiyle birçok sentetik çalışmada yer almıştır. Guanidin protein metabolizmasının normal bir ürünü olarak insan idrarında bulunduğu gibi doğada ise daha çok buğday filizinde şalgamda mantarda ve midyede bulunduğu bilinmektedir [44].



Guanidin molekülü fizyolojik koşullar sağlandığında protonlanır. Bu konjuge aside ise guanidinyum katyonu $[\text{CH}_6\text{N}_3]^+$ denilmektedir. Guanidinyum katyonu +1 değerlidir. Guanidinin sulu çözelti içerisinde çok kararlı katyonlu moleküllere sahip olması, su molekülleri tarafından saldırı ve verimli çözme ile tam rezonans kararlılıktan kaynaklandığı bilinmektedir (Şekil 2.3.). Sonuç olarak, guanidinin pKa değeri (13.6) su içerisinde çok güçlü bir baz olduğunu göstermektedir [45].



Şekil 2.3. Guanidin molekülünün rezonans yapısı

Guanidin molekülü siyanamid dimerinin amonyum nitratla reaksiyona sokulması ya da amonyum tiyosiyonlatla ısıtılması sonucu elde edilir. Guanidin molekülü suyla ayrıştığında ilk önce üre, ardından karbondioksit ile amonyak bileşikleri açığa çıkmaktadır.

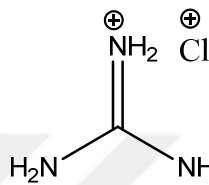
Guanidin molekülleri, $(\text{R}_1\text{R}_2\text{N})(\text{R}_3\text{R}_4\text{N})\text{C}=\text{N}-\text{R}_5$ genel formül yapısına sahip, ortak bir fonksiyonel grup paylaşımı olan organik bileşik türleridirler. Bir imin grubu içerisinde merkezi bağ, bir grup amid ve üreler ile yapısal olarak ilişkili ve benzerdirler. Guanidin türevi bileşiklere örnek olarak arjinin, triazobisiklodesen ve saksitoksin verilebilir.

Guanidinyum tuzlarının proteinlerin denatürasyonuna yol açarak yapılarını bozup proteinleri primer yapılarına dönüştürdüğü bilinmektedir. Guanidyum klorür en etkili denatürant bileşik türlerinden biridir. 6 molar sulu GndCl , hemen hemen bütün proteinlerini ikincil yapı yöntemiyle kaybeder ve rastgele sarmal hale gelir. Yani onların ikincil yapı etkileşimleri çözünmüş guanidyum tarafından poliamid omurgalarında sadece primer kovalent yapı olarak bozulur.

Guanidinyum tuzları ve guanidinyum klorür (GndCl) iyonları proteinleri denature edici özelliği bulunur. Bu moleküle ait başka tuzlar ise guanidyum tiyosiyonat ve guanidin nitrat tuzlarıdır.

2.2.2. Guanidyum klorür (Guanidin hidroklorür)

Guanidyum klorür veya guanidin hidroklorür tuzu (Şekil 2.4.) genellikle $GdmCl$ ve bazen $GndCl$ şeklinde (guanidin ve hidroklorür tuzudur) kısaltılarak yazılabilir. Guanidyum klorür fizyokimyasal çalışmalarda sıklıkla tercih edilen güçlü denature ajanlardan biridir. Guanidyum klorür düzenli yapısı proteinlerle çoğu rastgele sarmal olacak şekilde düzenlenirler. Bazen alfa-sarmal tabanlı bir yapıda da olabilirler [46].

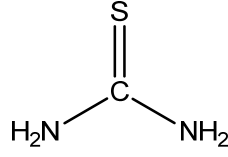


Şekil 2.4. Guanidyum klorür tuzu

2.3. Tiyöürelere

2.3.1. Tiyöüre türevi bileşiklerin genel yapısı ve özellikleri

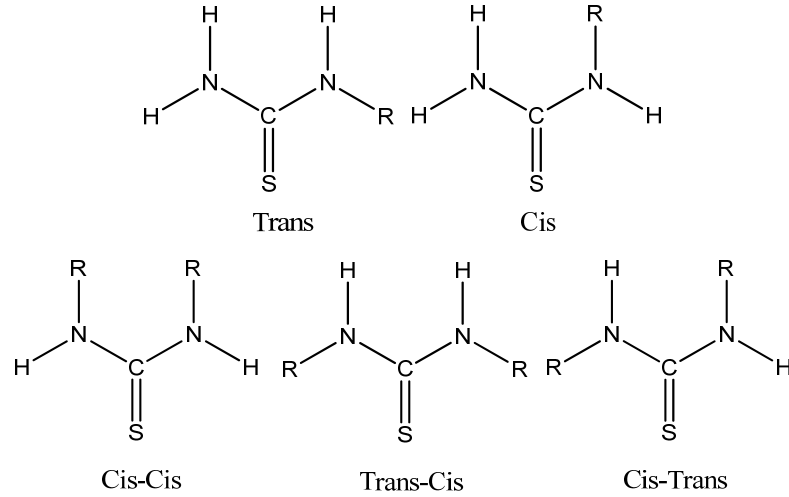
Sübstitüe olmamış tiyöürelere yapılarında karbon, azot, kükürt ve hidrojen atomlarını içeren, CSN_2H_4 veya $(NH_2)_2CS$ kapalı formülü ile gösterilen organik bir bileşik türüdür (Şekil 2.5.). Sülföüre, sülfokarbamidler ve tiyokarbamidler olarak da bilinmektedirler. Ayrıca tiyöüre molekülü $172 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta eriyen, beyaz renkte, kristal yapıda, suda ve polar çözücülerde çözünen, polar olmayan organik çözücülerde çözünmeyen bileşik türüdür ve tiyöürenin bu kimyasal ve fiziksel özellikleri literatürde yer almaktadır. Tiyöüre molekülünün üre molekülünden farkı, üredeki oksijen atomunun yerine tiyöürede kükürt atomunun gelmesidir [47]. N,N'-disübstitüe tiyöüre bileşiklerinin kapalı formül yapısı ise $(R_1R_2N)(R_3R_4N)C=S$ şeklindedir. Tiyöüre molekülü tiyöüre ve izotiyöüre olmak üzere iki adet toutomerik yapıya ve amino, imino ve tiyol olmak üzere üç fonksiyonel gruba sahiptir.



Şekil 2.5. Tiyöüre molekülünün yapısı

Tiyöüre molekülü, yapısında bulunan kükürt atomunun elektronegatifliği sebebiyle organik sentez reaksiyonlarında çok amaçlı kullanılabilen bir reaktiftir [48]. Tiyöürenin bu özelliği çözücüler içerisinde ve özellikle de su içerisindeki bağ yapabilme kabiliyetini etkilemektedir [49]. Tiyöüre molekül yapısında bulunan hidrojen atomları ve de aktif kükürt ve azot atomları nedeniyle su molekülü ile hidrojen bağı yapabilmektedirler [50]. Hidrojen, kükürt ve azot atomları suyla hidrojen bağı yapabildikleri gibi kendi içerisinde de molekül içi hidrojen bağları yapabilmektedirler [48,51].

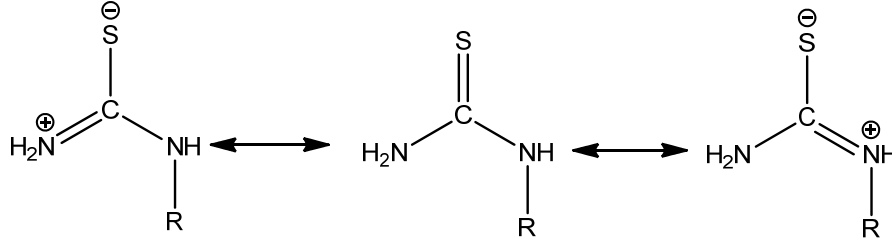
Tiyöüre molekülü düzlemsel bir yapıya sahiptir. Bu nedenle N-alkil süstitüe tiyöüreler, N₂CS iskeletinde ki atomların düzlemsel olmalarından dolayı trans ve cis olmak üzere iki tautomerik form oluşturabilirler. N-N'-Dialkil süstitüe tiyöüreler ise cis-cis, trans-trans ve cis-trans izomerleri oluştururlar (Şekil 2.6.) [52].



Şekil 2.6. Tiyöüre türevlerinin cis-trans durumları

Tiyöüre bileşiklerinin molekül yapısında bulunan kükürt ve azot atomları arasında meydana gelen elektron delokalizasyonu sonucunda çeşitli rezonans yapıları ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.7.) [52]. Bu durum tiyöürelerin analitiksel ölçüm sırasında, farklı

rezonans yapıları meydana getirmelerinden dolayı analitik ölçüm sonuçlarının farklılaşmasına sebep olmaktadır [48].

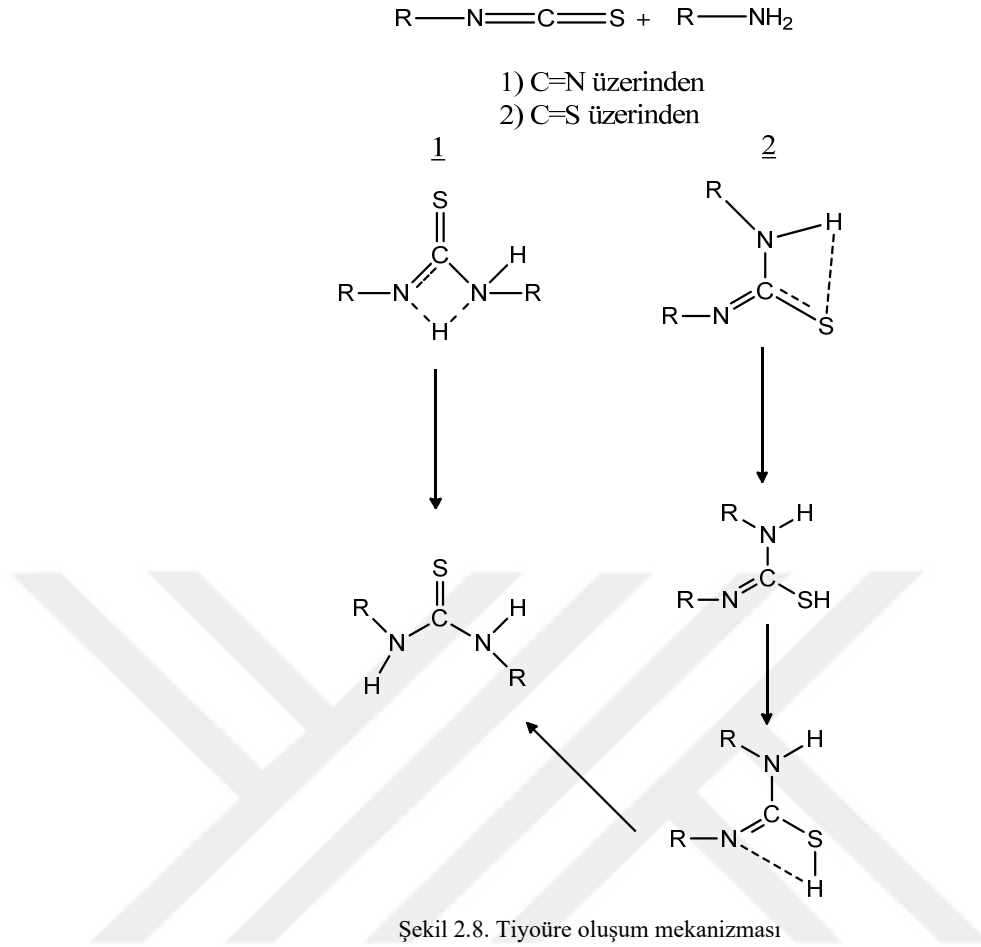


Şekil 2.7. Tiyöüre bileşiklerinin rezonans formları

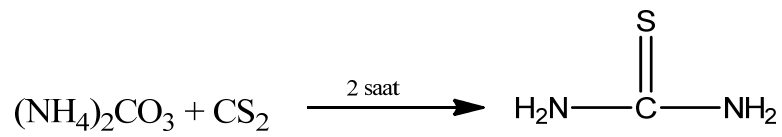
2.3.2. Tiyöüre türevi bileşiklerin genel sentez yöntemleri

Son yıllarda araştırmacılar tarafından tiyöüre ve türevlerinin ilginç fiziksel ve kimyasal özellikleri ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmıştır [53]. İlgili çalışmalar incelendiğinde, tiyöürelerin sentez reaksiyonlarının çok karmaşık reaksiyonlar olmadığı görülmüştür. Belirli bir süre içerisinde uygun reaktiflerin ısıtılması ile veya oda sıcaklığında karıştırma işlemi ile sentezlenebilmektedirler. N,N'-Disübstitüe tiyöürelerin literatürde yer alan genel sentez yöntemleri araştırıldığında, uygun bir amin türevi bileşiğin çeşitli izotiyosiyanatlar ile uygun bir çözücü içeren ortam koşullarında reaksiyona katılımı ile gerçekleştiği görülmektedir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde ise mekanizmanın amin bileşikleri ile izotiyosiyanatlar arasında doymamış bir karbona nükleofilik katılım prensibine göre gerçekleştiği görülmektedir [54]. Reaksiyon ortamı olarak kullanılan uygun solventler ise; aseton [55], dimetilformamid (DMF) [56] dioksan [57] etanol [58] dietileter [59], piridin [60], tetrahidrofuran (THF) [61], dioksan/metanol [62] ve piridin/su [63] şeklindedir.

Tiyöüre oluşum reaksiyonları C=N üzerinden ya da C=S üzerinden gerçekleştiği bilinmektedir (Şekil 2.8.) [48]. Yapılan çalışmalarda, 2 numaralı mekanizma 1 numaralı mekanizmaya göre daha uygun görülmektedir.

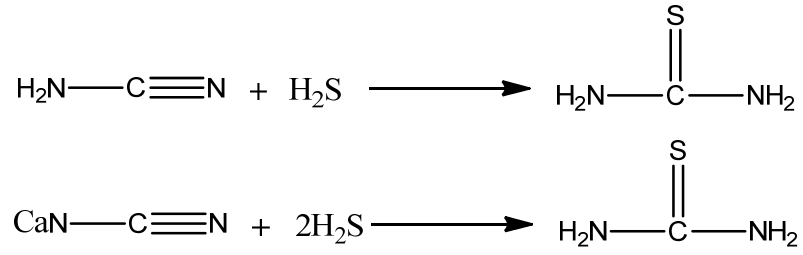


Inghilleri ve ark. nonsüstitüe tiyöüreyi elde edebilmek için amonyum karbonatı basınç altında karbon sülfür ile iki saat ısıtmışlardır [64].



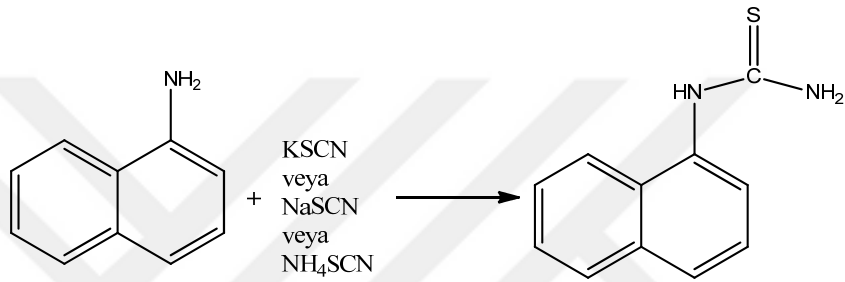
Şekil 2.9. Basınç altında tiyöüre eldesi

Beyer amonyaklı ortamda siyanamid ile hidrojen sülfürün reaksiyonu sonucunda nonsüstitüe tiyöüre sentezlemiştir. Bu yöntem benzer şekilde endüstride uygulama yapılmış, kalsiyum siyanamid ile hidrojen sülfür 150-180 °C sıcaklıkta ısıtılarak nonsüstitüe tiyöüre sentezi gerçekleştirilmiştir [65].



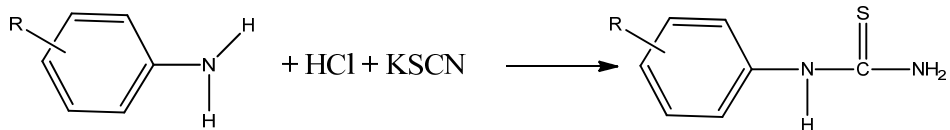
Şekil 2.10. Amonyaklı ortamda tiyoüre eldesi

Clermont ve ark. naftil amini, amonyum, sodyum veya potasyum tiyosiyanat ile muamele ederek monosübstitüe 1-(1-naftil)-2-tiyoüre sentezlemiştirler [66].



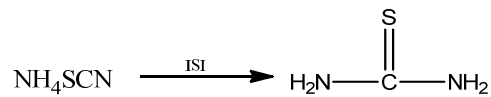
Şekil 2.11. Monosübstitüe tiyoüre eldesi

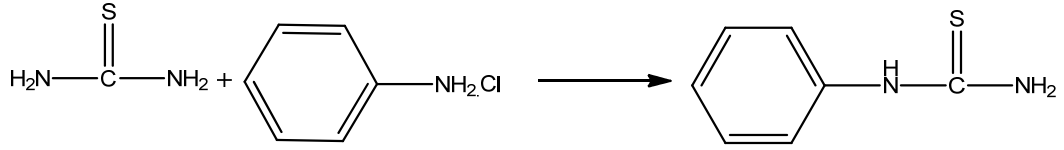
Debeer ve ark. çeşitli sübstitüe anilin bileşiklerini hidroklorik asit ve potasyum tiyosiyanat ile 3 ila 16 saat arasında ısıtarak monosüstitüe tiyoüreleri elde etmişlerdir [67].



Şekil 2.12. Çeşitli anilin bileşiklerinden monosübstitüe tiyoüre eldesi

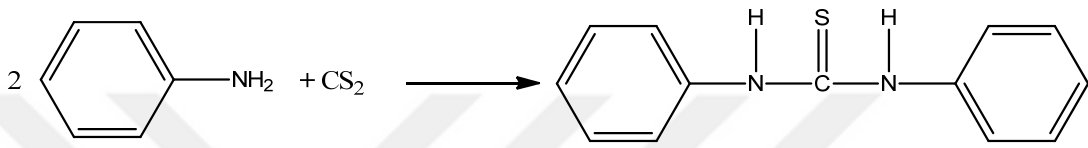
Klempt ve ark. amonyum tiyosiyanatı kendi erime derecesinde ısıtarak nonsübstitüe tiyoüre elde etmişler ve bu bileşiğin anilin hidroklorür ile reaksiyonundan, fenil tiyoürenin sentezlendiğini bildirmişlerdir [68].





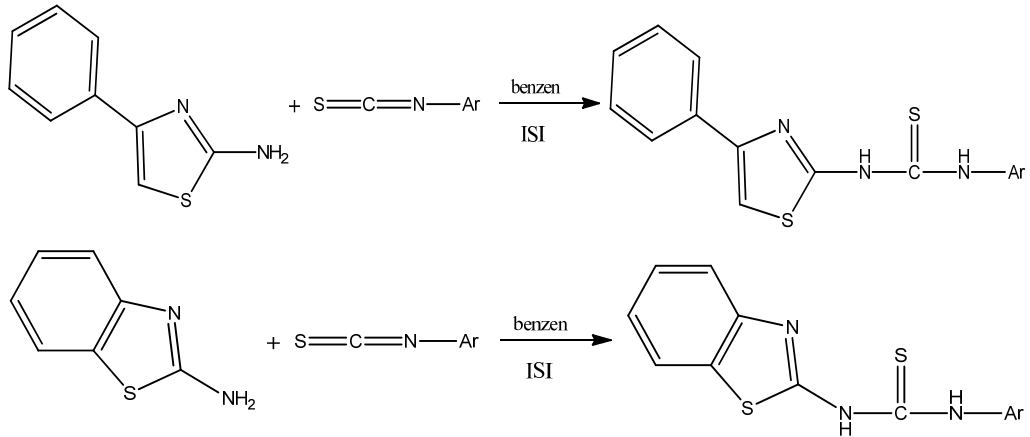
Şekil 2.13. Amonyum tiyosiyanattan yola çıkarak fenil tiyoüre eldesi

Fry ve ark. ilk kez difeniltiyoüre bileşimini 2 mol anilin ile karbon sülfürün reaksiyona girmesi sonucu elde etmişler ve disüstitüe tiyoüre türevi olan bu bileşiğe patent almışlardır [69].



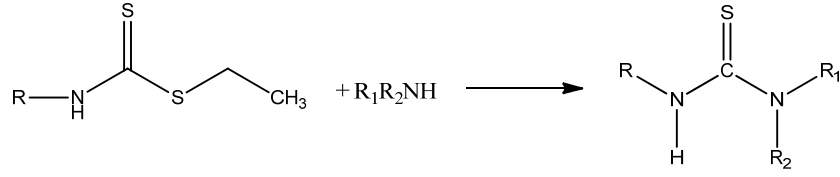
Şekil 2.14. Disüstitüe tiyoüre eldesi

Lakhan ve ark. 4-fenil-1,3-tiyazol-2-amin ve 1,3-benzotiyazol-2-amin ile süstitüe izotiyosiyanatları, benzenli reaksiyon ortamında ısıtarak 1-aril-3-(4-ariltiyazol-2-il)-2-tiyoürelere ve 1-aril-3-(benzotiyazol-2-il)-2-tiyoüre türevlerini sentezlemişlerdir [70].



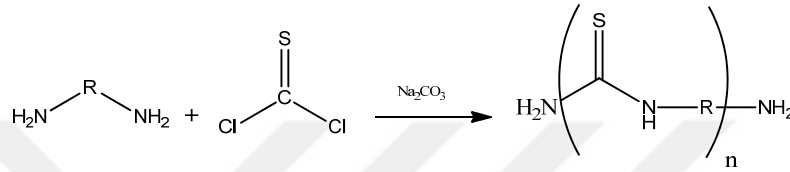
Şekil 2.15. Süstitüe izotiyosiyanatlardan tiyoüre eldesi

Halimehjani ve ark. tarafından simetrik olmayan tiyoürelere, çözücü ve katalizör kullanılmadan, sekonder amin ve ditiyokarbamatların reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir [71].



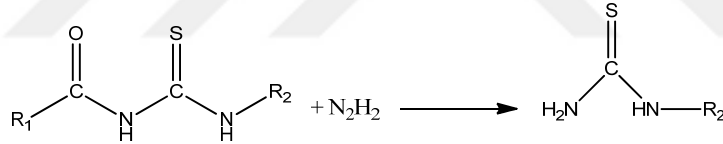
Şekil 2.16. Simetrik olmayan tiyoürelerin eldesi

Mullins ve ark. diaminleri uygun koşullar altında tiyoüre ile muamele ederek polimerik yapıda tiyoüre bileşiklerini elde etmişlerdir [72].



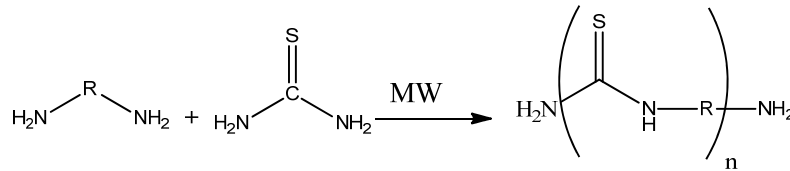
Şekil 2.17. Polimerik yapıda tiyoüre eldesi

Kodamari ve ark. benzoil tiyoüreleri hidrazinlerle muamele ederek çeşitli tiyoüre bileşiklerini elde etmişlerdir [73].



Şekil 2.18. Benzoil tiyoürelerin hidrazinlerle reaksiyonundan tiyoüre eldesi

Banihashemi ve ark. tiyoüre ve diaminleri mikrodalga koşullarında muamele ederek polimerik tiyoüre türevleri elde etmişlerdir [74].



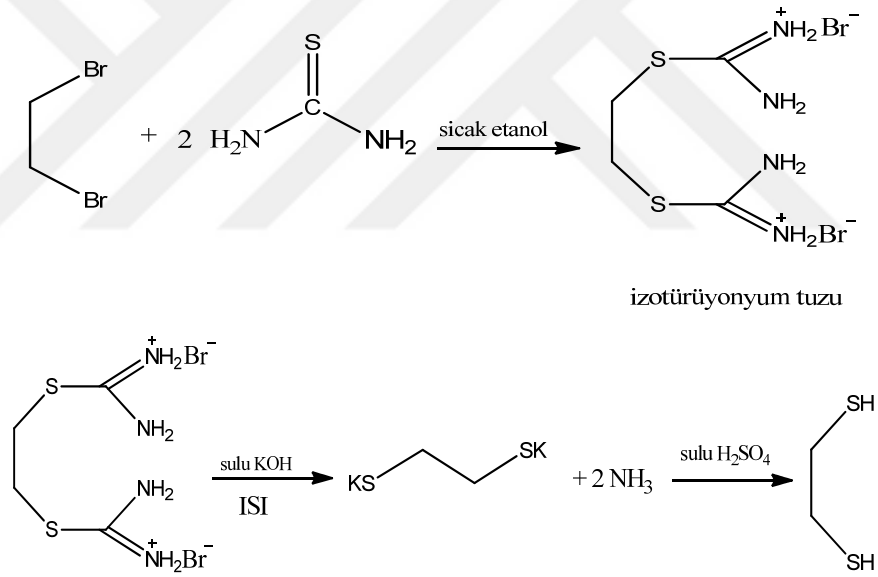
Şekil 2.19. Mikrodalga altında tiyoüre eldesi

Flemming ve ark. anilin veya sübstütüe aminlerin karbon sülfür ile alkali ortamdaki reaksiyonundan disübstütüe tiyoüreleri sentezlemiştir [75]. Flemming'in sentezlediği bu türevler üzerinde Kuznetzov ve Aronovich tekrar çalışma yaparak 80 °C sıcaklıkta

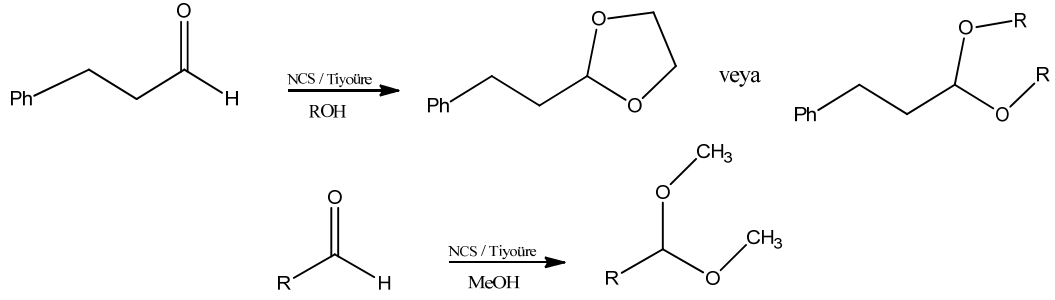
bir saat boyunca başlangıç maddelerinin ısıtılması ile reaksiyon veriminin % 98'e çıktığını bildirmişlerdir [76]. Bir başka çalışmada ise Shebuev yine difeniltiyöreyi elde etmek için anilin ve karbon sülfürlü ortama sodyum hidrojen sülfid ilave ederek disübitüe tiyöre türevinin elde edildiğini bildirilmiştir [77].

2.3.3. Tiyöre bileşiklerinin reaksiyonları

Tiyöreden, alkil halojenürleri, tiyollere dönüştürme reaksiyonlarında faydalanılmaktadır. Bu tür reaksiyonlar izotiyüronyum tuzlarının ara basamakları aracılığıyla gerçekleşir. Speziale ve ark. reaksiyonda merkezdeki kükürt atomunun yüksek nükleofilik özelliğinden ve izotiyüronyum tuzunun hidrolitik dayanıksızlığından faydalanarak tiyoller elde etmişlerdir [78].



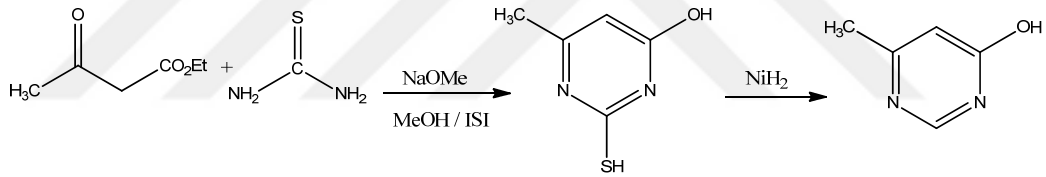
Mei ve ark. N-klorosüksinimid (NCS) ve tiyöre katalizörlüğünde, farklı tür alkol içeren reaksiyon ortamlarında 3-fenilpropiyanolaldehit ve sübitüe aldehitlerin asetilasyonu üzerine çalışmışlardır [79].



Şekil 2.21. Tiyöre katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonlar

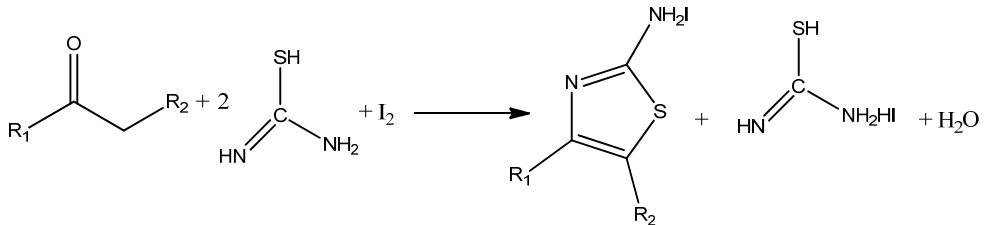
Farklı heterosiklik halkaların siklizasyon reaksiyonlarında da tiyöre ve türevleri önemli roller üstlenmektedirler. İlerleyen sayfalarda tiyöre türevlerinden yola çıkarak sentezlenen heterosiklik yapıdaki bileşiklerden birkaç örnek verilmiştir.

Foster ve Snyder yaptıkları sentez çalışmasında reaksiyon başlangıcı olarak kullandıkları tiyöreyi, etilasetoasetat ile reaksiyona sokarak halkalı bir yapıya sahip olan 4-metil-6 hidroksipirimidin bileşiğini sentezlemişlerdir [80].



Şekil 2.22. Tiyöre kullanımıyla gerçekleşen siklizasyon reaksiyonları

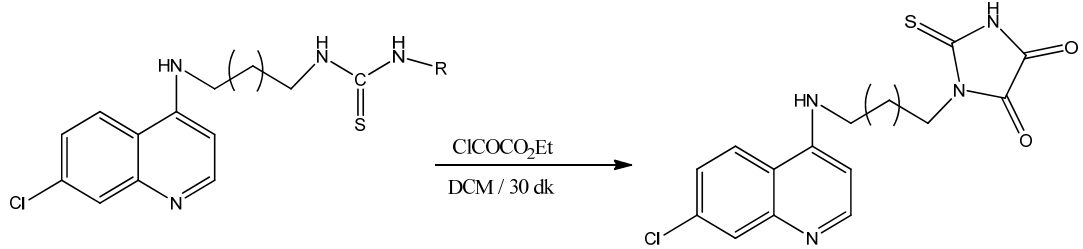
Dodson ve King yaptıkları sentez çalışmasında α -halo ketonlar ve tiyörelere muamele ederek aminotiyazoller sentezlemişlerdir [81].



Şekil 2.23. Tiyörenin siklizasyon reaksiyonların da kullanımı

Sunduru ve ark. tiyöre türevi bileşiği etil asetat ile 30 dakika boyunca, 0 °C sıcaklıkta, çözücü olarak kullanılan diklorometanlı reaksiyon ortamında muamele etmişler ve

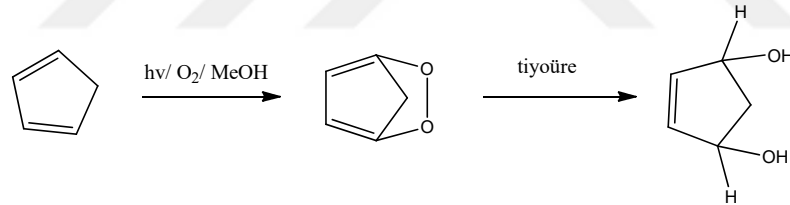
siklizasyon reaksiyonunu gerçekleştirmişler. Bu reaksiyon sonucunda tiyoparabanik asit elde edilmiştir [82].



Şekil 2.24. Tiyöüre türevi bileşiğin halka kapama reaksiyonu

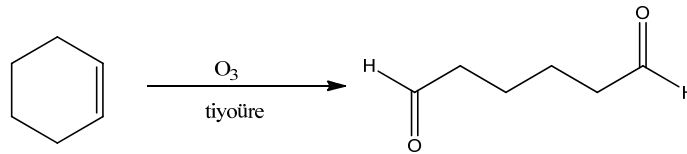
Tiyöüre türevi bileşikler, organik sentezlerde kullanılabilen değişken reaktiflerdir. Tiyöüreler birçok farklı reaksiyonda reaktif, katalizör ve redüksiyon ajanı olarak görev yapmaktadır.

Kaneko ve ark. siklopentadien bileşiğinin oksidasyonu sonucu oluşan epidioksiti, tiyöüre bileşiğini reaktif olarak kullanarak diollere indirgemişlerdir [83].



Şekil 2.25. Tiyöüre bileşiğinin indirgeme reaksiyonlarında reaktif olarak kullanımı

Gupta ve ark. karbonil bileşikleri oluşturmak amacıyla tiyöüre bileşiğini, ozonolizlerde indirgenme reaksiyonun başlatması için kullanmışlardır [84].

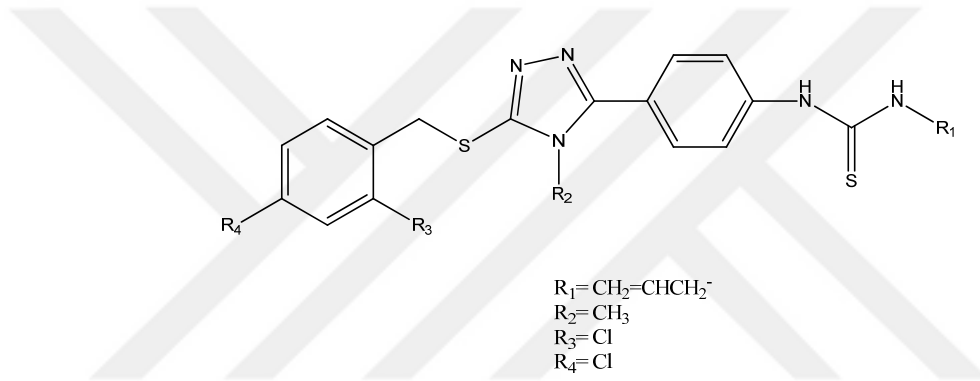


Şekil 2.26. Tiyöüre bileşiğinin karbonil bileşikleri oluşturmak amacıyla reaktif olarak kullanılması

2.3.4. Tiyöüre türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

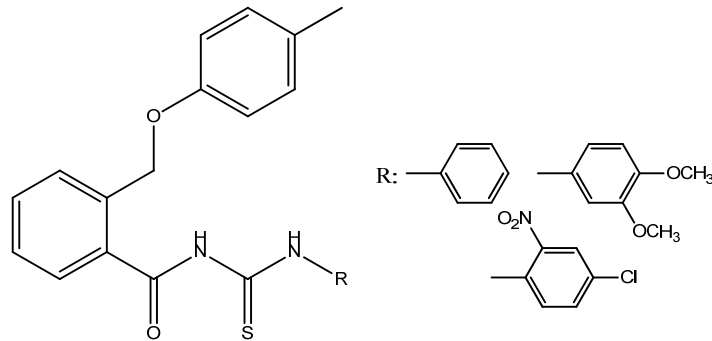
Tiyöüre türevi bileşiklerin yapılarında bulunan süstitüentlere bağlı olarak pek çok farmakolojik aktivite gösterdiği araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda belirlenmiştir.

Küçüküznel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 1,2,4-triazol halkası taşıyan disüstitüe tiyöüre türevi bileşiklerden 20 ve 22 numaralı türevleri mycobacterium tuberculosis H37Rv ve fortitutum ATCC 6841 karşı ilaç aktivitesi için sentezi gerçekleştirilmiş ve test edilmiştir [85].



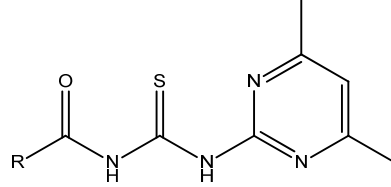
şekil 2.27. Antimikrobiyal aktivite gösteren tiyöüre türevleri

Marutescu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise tiyöüreid türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerden bazılarının antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir [86].



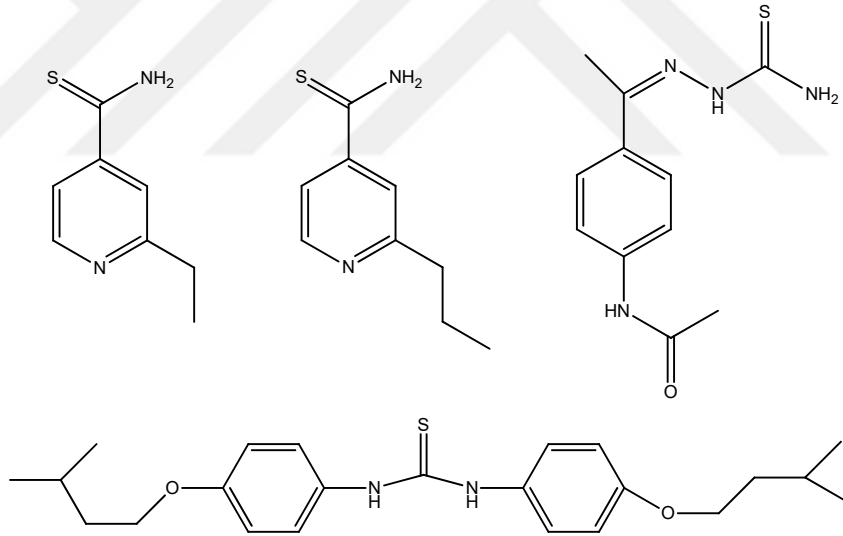
şekil 2.28. Antimikrobiyal aktivite gösteren tiyöüreidler

Saeed ve ark. pirimidin halkası taşıyan tiyoürelerin sentezi ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, sentezledikleri tiyoüre bileşikleri içerisinde özellikle bütiril ve tiyofen-5-karbonil grubu içeren türevlerin en iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir [87].



Şekil 2.29. Pirimidin halkası taşıyan antimikrobiyal aktivite gösteren tiyoüreler

Nishida ve ark. tiyoamid ve tiyoüre türevi bileşiklerden tiyoketon, etionamid, protonamid, tiyokarlid bileşiklerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği ve anti tüberküloz ilaçlarında etken madde olarak kullanıldığını belirlemişlerdir [88].

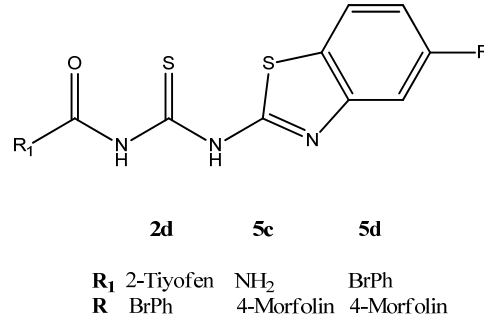


Şekil 2.30. Antitüberküloz aktivite gösteren tiyoüre benzeri ilaç etken maddeleri

Tiyoürelerin biyolojik aktiviteleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, en çok antikanser etkileri üzerine çalışma yapıldığı belirlenmiştir.

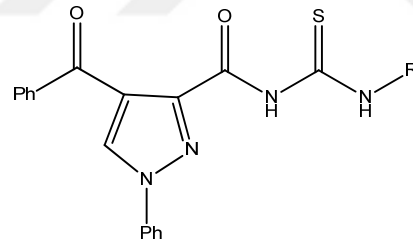
Saeed ve ark. benzotiyazol halkası taşıyan tiyoüre türevi bileşikler sentezlemiş, antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri tiyoüre türevlerinden 2d, 5c ve 5d ile numaralandırılan bileşiklerin

MCF-7 ve hela kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitelerinin oldukça yüksek oranda olduğunu belirlemişlerdir [89].



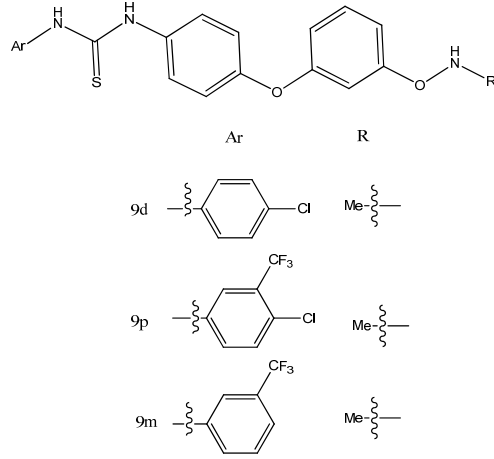
Şekil 2.31. Antikanser aktivite gösteren ve benzotiyazol içeren tiyoüre türevleri

Koca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, pirazol-3-asit klorür bileşiği kullanılarak yeni pirazol açil tiyoüre türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin HepG2 karaciğer kanseri hücrelerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda fenil süstitüe grubu içeren pirazol açil tiyoüre bileşiklerinin kanser ilaçları için iyi bir alternatif olduğu belirlenmiştir [90].



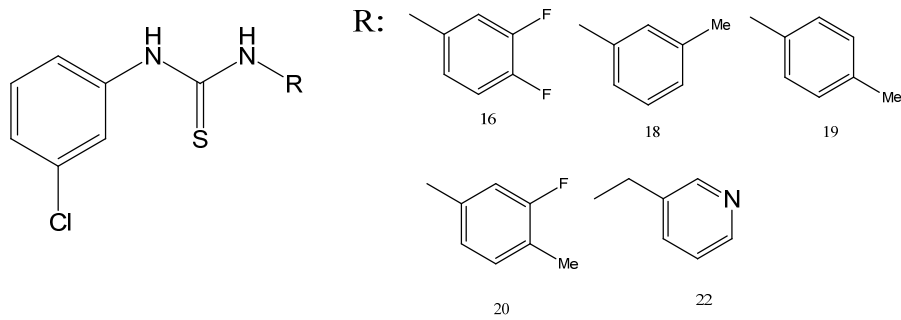
Şekil 2.32. HepG2 karaciğer kanser hattına karşı sitotoksik aktivite gösteren tiyoüre türevleri

Yao ve ark. tarafından bir seri diaril tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu maddelerin antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen tiyoüre bileşikleri içerisinde 9d, 9m ve 9p numaralı bileşikler damar yapısında bulunan VEGFR'nin fosforilasyonunu inhibe etmiş, tümör büyümesinde gecikme inhibisyonu sağlamıştır [91].



Şekil 2.33. Antitümör aktivite gösteren diaril tiyoüre türevleri

Khan ve ark. tarafından sentezlenen N,N' -disübstitüe tiyoürelerin biyolojik aktiviteleri incelendiğinde; antikanser, antimalaryal, antitümör, antimikrobiyal, antitüberküloz gibi birçok aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 16 numaralı bileşiğin antikanser, 18 numaralı bileşiğin antimalaryal, 19-20 numaralı bileşiğin antimikrobiyal, 22 numaralı bileşiğin antitüberküloz ve antilösemi aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir [92].

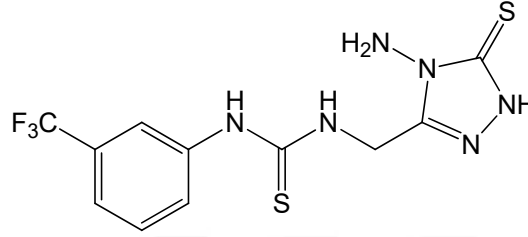


Şekil 2.34. Birden fazla aktivite gösteren N,N' -disübstitüe tiyoüre türevleri

Beyinde bulunan asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz enziminin inhibitörleri asetilkolinesterazın etkisini durdurarak etki ederler ve bu inhibitörler Alzheimer hastalığının tedavi sürecinde kullanılır.

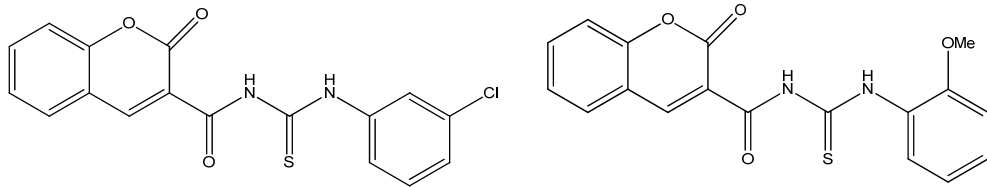
Mohsen ve ark. yeni asetilkolinesteraz inhibitörlerinin sentezini amaçlayan bir çalışmada, 1,2,4-triazol halkası taşıyan tiyoüre türevi bileşikler sentezlemişler ve anti-asetilkolinesteraz aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda ise fenil halkasının

para konumunda triflorometil grubu taşıyan bileşiğin en iyi anti-asetilkolinesteraz aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca fenil halkası üzerinde halojen bulunduran bileşiklerin anti-asetilkolinesteraz aktiviteyi artırıcı yönde aktivite gösterdiği de bu çalışma içerisinde bildirilmiş olup tüm bileşiklerin inhibisyon oranını % 48.55 olarak belirlemişlerdir [93].



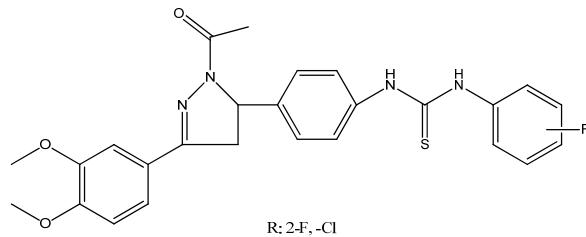
Şekil 2.35. Asetilkolinesteraz inhibisyon etki gösteren tiyöre türevleri

Saeed ve ark. kromenon halkası taşıyan tiyöre türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada fenil halkasının 2 konumunda metoksi grubu ve 3 konumunda klor grubu içeren türevlerin iyi derecede asetilkolinesteraz aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir [94].



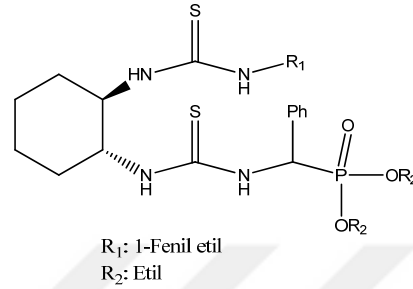
Şekil 2.36. Kromen-2-on halkası taşıyan tiyöre türevleri

Keche ve ark. sentezledikleri sübstitüe tiyöre türevi bileşiklerden fenil halkası üzerinde flor ve klor takılı gruplarını taşıyan türevlerinin yüksek oranda anti-inflammatuvar etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir [95].



Şekil 2.37. Anti-inflammatuvar aktivite gösteren tiyöre türevleri

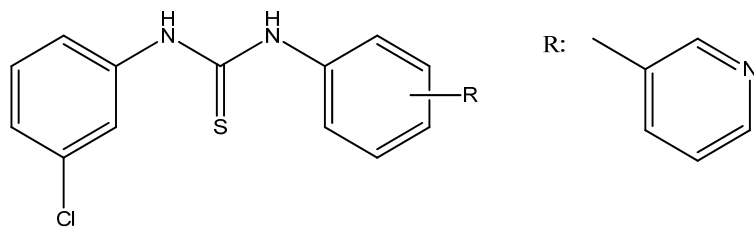
Yang Xuan ve ark. yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri kiral tiyoürelerin anti-viral aktivitelerini incelediklerinde sitomegalo virüsüne (CMV) karşı % 60.3 ila % 64.8 aralığında bir inhibisyon etki gösterdiklerini tespit ederken tütün mozaik virüsüne (TMV) karşı ise % 50.3 ila % 50.8 aralığında bir inhibisyon etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir [96].



Şekil 2.38. Anti-viral aktivite gösteren kiral tiyoüre türevleri

İnsan metabolizmasında ürenin, amonyak ve karbondioksite parçalanmasını üreaz enzimi sağlar. Üreaz enziminin inhibisyonu sonucunda idrar yolları hastalıkları ve gastrointestinal yangıların tedavi edilebildiği bilinmektedir.

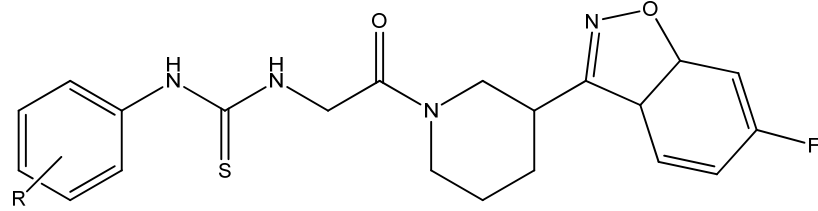
Khan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, disüstitüe tiyoüre bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerden piridin ve fenil halkasının 3 konumunda klor atomu taşıyan bileşiğin en iyi anti-üreaz aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [92].



Şekil 2.39. Piridin süstitüentli tiyoüre türevleri

Glikasyon vücuda giren fazla miktarda şeker moleküllerinin proteinlere bağlanması sonucunda oluşan metabolik bir reaksiyondur. Bu bağlanma proteinin yapısında bozulma meydana getirir. Antiglikasyon ajanların etkileri sayesinde diyabet hastalığının tedavisi yapılabilmektedir.

Shantharam ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sentezledikleri tiyoüre türevi bileşiklerden brom ve metoksi takılı grubunu taşıyan türevlerin etkili biçimde anti - glikasyon etki gösterdiğini tespit etmişlerdir [97].



R: 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-Br, 3-Br

Şekil 2.40. Anti-glikasyon aktivite gösteren tiyoüre türevleri

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Çalışmalar esnasında kullanılan çözücüler ve kimyasallar Fluka, Merck, Sigma Aldrich firmalarından temin edildi. Kullanılan kimyasal maddelerin tartım işlemleri OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Deneysel çalışmalar esnasında ısı kaynağı olarak İKA Labortechnik marka ısıtıcılı manyetik karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemleri esnasında BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı evaporatör cihazları kullanıldı. Sentezlenen bileşiklerin kurutma işlemleri VACUCELL marka kurutma etüvünde yapıldı.

¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi. Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELEKTROTHERMAL 2000 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak ölçüldü ve elementel analizleri Leco CHNS-932 cihazı ile gerçekleştirildi.

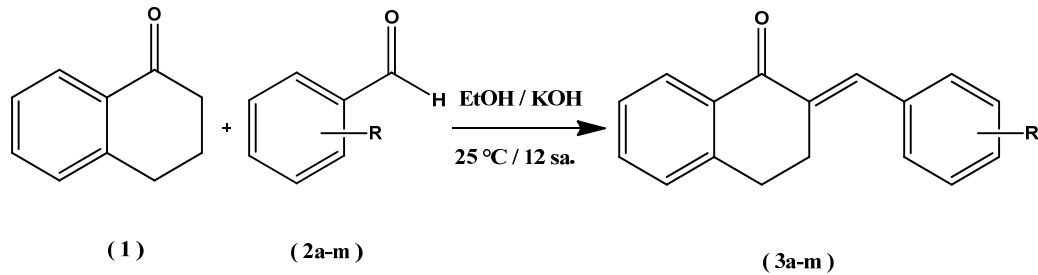
3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Genel sentez yöntemleri

3.2.1.1. Yöntem A: Şalkon türevi bileşiklerin sentezi

100 mL'lik bir reaksiyon balonuna 1 mmol tetralon bileşiği ve 1 mmol aldehit türevi (Tablo 3.1.) bileşik alındı. Reaksiyonun gerçekleşeceği ortam içerisine 20 mL etanol eklenerek bileşiklerin çözünmesi sağlandı. Reaksiyonun gerçekleşmesi için ortama %40'luk KOH çözeltisinden 10 mL katıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı yardımıyla 12 saat boyunca karıştı. Reaksiyon sonunda ortama buzlu su

katılarak çöktürme işlemi yapıldı. Vakum yardımıyla süzgeç kağıdına süzülen bileşikler kurutma etüvünde kurumaya bırakıldı. Elde edilen şalkon türevi bileşikler ileriki reaksiyonlarda ek bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı.



Şekil 3.1. Şalkon türevi bileşiklerin sentez reaksiyonu

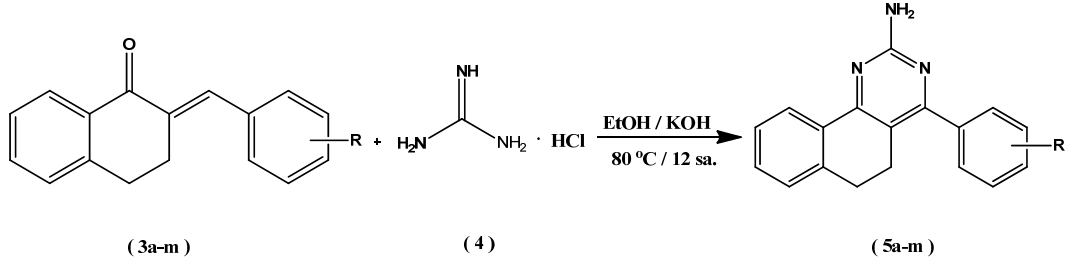
Tablo 3.1. R gruplarının listesi

Bileşik	R	Bileşik	R
2a	H	2h	3-Br
2b	4-Cl	2i	3-NO ₂
2c	4-OMe	2j	3-OMe
2d	4-Me	2k	3-Me
2e	4-dimetilamino	2l	3-Cl
2f	4-Br	2m	3,4-dimetoksi
2g	3,4-diklor		

3.2.1.2. Yöntem B: Guanidin türevi bileşiklerin sentezi

100 mL'lik bir reaksiyon balonuna Yöntem A'da sentezlenen şalkon türevi bileşikten 1 mmol alındı ve üzerine 15 mL etanol ilave edildi. Karışım tam olarak çözünmesi için 15 dakika boyunca geri soğutucu altında yaklaşık 80 °C de ısıtıldı. Bu esnada 50 mL'lik bir behere 1 mmol guanidin ve 1,5 mmol KOH alındı. Beherin içerisine 15 mL etanol ilave edildi ve manyetik karıştırıcı yardımıyla 15 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon balonunda ki karışım tam olarak çözüldükten sonra beherin içerisindeki karışım reaksiyon balonunun içerisine damla damla eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında 80 °C de manyetik karıştırıcı yardımıyla 12 saat boyunca karıştı. Reaksiyon sonunda balon oda sıcaklığına getirildi ve ortama buzlu su katılarak çöktürme işlemi yapıldı. Vakum yardımıyla süzgeç kağıdına süzülen bileşikler kurutma etüvünde

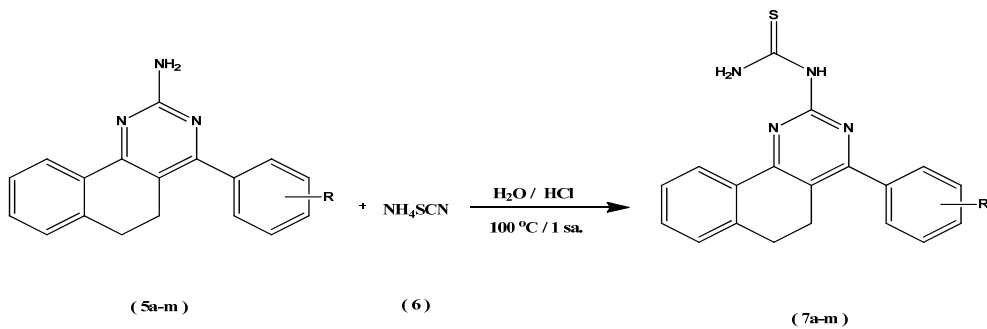
kurumaya bırakıldı. Elde edilen guanidin türevi bileşikler etanol ile kristallendirilerek ileriki reaksiyonlarda kullanılmak üzere saflaştırıldı.



Şekil 3.2. Guanidin türevi bileşiklerin sentez reaksiyonu

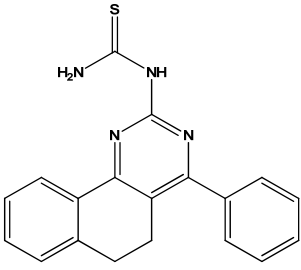
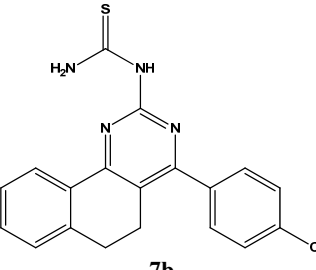
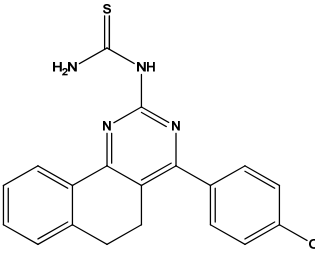
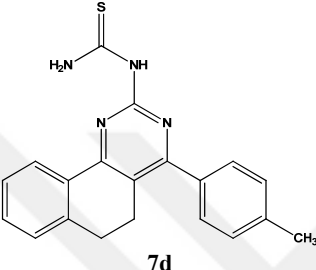
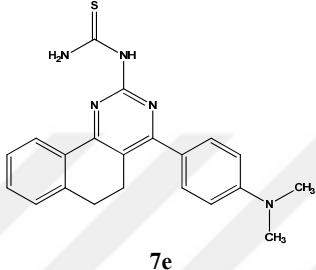
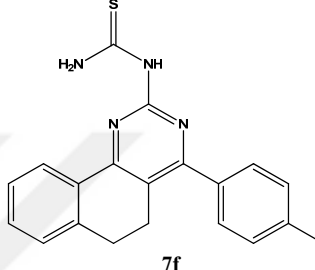
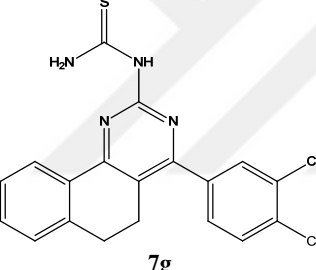
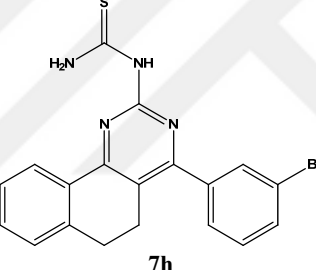
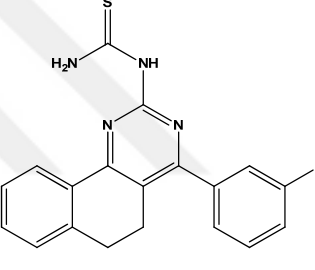
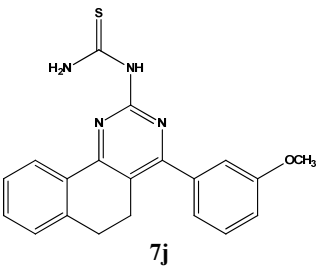
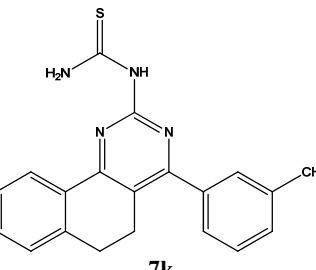
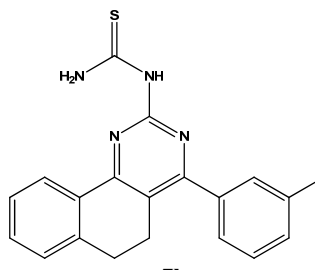
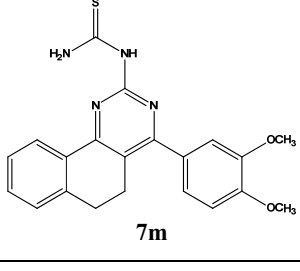
3.2.1.3. Yöntem C: Dihidrobenzokinazolinil tiyoüre türevi bileşiklerin sentezi

100 mL'lik bir reaksiyon balonuna Yöntem B'de sentezlenen guanidin türevi bileşikten 2 mmol alındı ve üzerine 15 mL su ilave edildi. 50 mL'lik bir küçük behere 10 mL su ve 10 mL HCl alındı. Beher içerisindeki asit ile su karışımı reaksiyon balonuna direk ilave edildi. Karışım tam olarak çözünmesi için 15 dakika boyunca geri soğutucu altında yaklaşık 80 °C de ısıtıldı. Bu esnada küçük bir behere amonyum tiyosiyanat bileşiginden 3 mmol alınarak 3 mL suda çözüldürüldü. Reaksiyon balonundaki karışım 15 dakika boyunca ısıtıldıktan sonra küçük beherin içerisindeki karışım reaksiyon balonuna damla damla eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında 100 °C de manyetik karıştırıcı yardımıyla 1 saat boyunca karıştı. Reaksiyon sonunda balon oda sıcaklığına getirildi ve balonda kendiliğinden çöken maddeler gözlemlendi. Vakum yardımıyla süzgeç kağıdına süzülen bileşikler kurutma etüvünde kurumaya bırakıldı. Elde edilen tiyoüre türevi bileşikler etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.



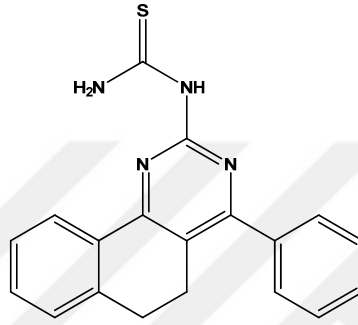
Şekil 3.3. Dihidrobenzokinazolinil tiyoüre türevi bileşiklerin sentez reaksiyonu

Tablo 3.2. Tez çalışması kapsamında sentezlenen yeni tiyüre bileşikleri

 <p style="text-align: center;">7a</p>	 <p style="text-align: center;">7b</p>	 <p style="text-align: center;">7c</p>
 <p style="text-align: center;">7d</p>	 <p style="text-align: center;">7e</p>	 <p style="text-align: center;">7f</p>
 <p style="text-align: center;">7g</p>	 <p style="text-align: center;">7h</p>	 <p style="text-align: center;">7i</p>
 <p style="text-align: center;">7j</p>	 <p style="text-align: center;">7k</p>	 <p style="text-align: center;">7l</p>
 <p style="text-align: center;">7m</p>		

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

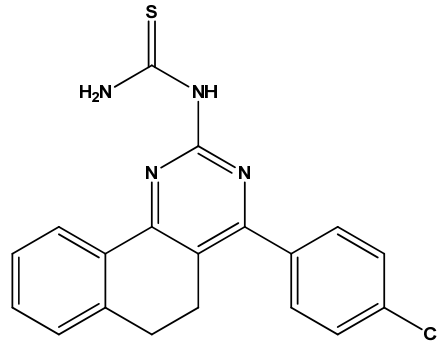
4.1. Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Spektral Verileri



Şekil 4.1. 1-(4-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]kinazolin-2-il)tiyöüre bileşiğinin yapısı

1-(4-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]kinazolin-2-il)tiyöüre (**7a**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7a bileşiği % 72 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 180-182 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 1, EK 2 ve EK 3’de verilmiştir.

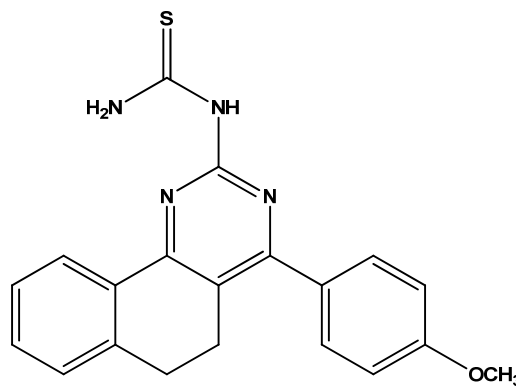
IR (ν , cm^{-1}): 3300 (NH₂), 3100 (NH), 1641 (C=S), 1600 (C=N), 1595 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.2 (1H, d, Ar-H), 7.7 (1H, d, Ar-H), 7.65 (1H, d, Ar-H), 7.6 (2H, t, Ar-H), 7.58 (1H, t, Ar-H), 7.55 (1H, t, Ar-H), 7.45 (1H, t, Ar-H), 7.35 (1H, d, Ar-H), 2.85 (2H, t, -CH₂), 2.75 (2H, t, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 155.8, 155.4, 140.8, 140.5, 133.7, 132.9, 131.7, 129.06, 129.04, 128.4, 127.6, 127.4, 127.3, 115.4, 27.4, 23.3; Hesaplanan: C₁₉H₁₆N₄S: C, 68.65; H, 4.85; N, 16.85; S, 9.65; Bulunan: C, 68.72; H, 4.92; N, 16.93; S, 9.71



Şekil 4.2. 1-(4-(4-klorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(4-klorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7b**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7b bileşiği % 82 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 264-266 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 4, EK 5 ve EK 6'da verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3250 (NH₂), 3110 (NH), 1663 (C=S), 1609 (C=N), 1590 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.2 (1H, d, Ar-H), 7.72 (1H, d, Ar-H), 7.7 (2H, d, Ar-H), 7.62 (1H, d, Ar-H), 7.55 (1H, t, Ar-H), 7.42 (1H, t, Ar-H), 7.4 (1H, d, Ar-H), 2.82 (2H, t, -CH₂), 2.75 (2H, t, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 156.2, 154.2, 140.7, 140.5, 137.7, 137.5, 133.7, 130.6, 129.3, 128.4, 128.1, 127.7, 127.2, 115.4, 27.5, 23.4; Hesaplanan: C₁₉H₁₅ClN₄S: C, 62.20; H, 4.12; Cl, 9.66; N, 15.27; S, 8.74; Bulunan: C, 62.27; H, 4.17; Cl, 9.71; N, 15.34; S, 8.8

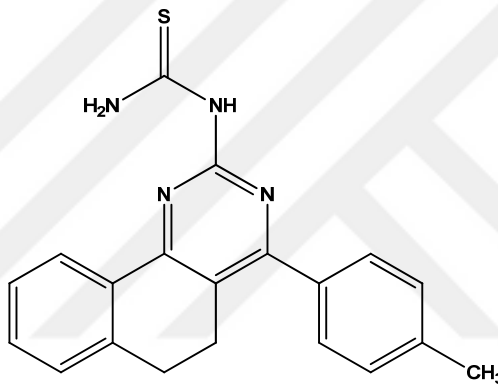


Şekil 4.3. 1-(4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(4-metoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7c**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7c bileşiği % 78 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde

edildi. Erime noktası: 217-219 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 7, EK 8 ve EK 9’da verilmiştir.

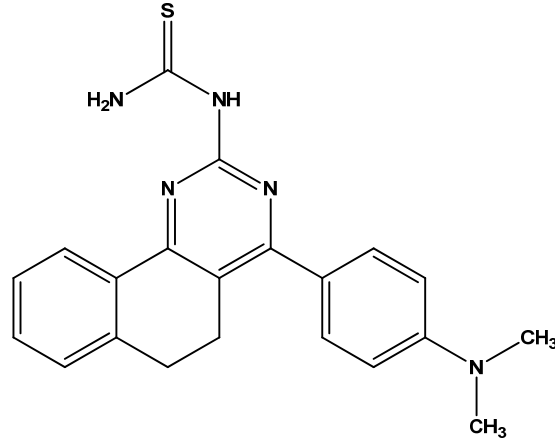
IR (ν , cm^{-1}): 3345 (NH₂), 3124 (NH), 1649 (C=S), 1607 (C=N), 1594 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.2 (1H, d, Ar-H), 7.62 (2H, d, Ar-H), 7.48 (1H, t, Ar-H), 7.4 (1H, d, Ar-H), 7.18 (2H, d, Ar-H), 3.9 (3H, s, -OCH₃), 2.85 (4H, s, -CH₂); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 162.2, 160.4, 156.2, 141.8, 133.9, 131.7, 131.3, 129.1, 128.0, 127.8, 127.0, 126.8, 115.9, 114.9, 56.2, 27.4, 23.5; Hesaplanan: C₂₀H₁₈N₄OS: C, 66.28; H, 5.01; N, 15.46; O, 4.41; S, 8.85; Bulunan: C, 66.33; H, 5.08; N, 15.53; O, 4.46; S, 8.88



Şekil 4.4. 1-(4-(p-tolil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(p-tolil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7d**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7d bileşiği % 65 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 212- 214 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 10, EK 11 ve EK 12’de verilmiştir.

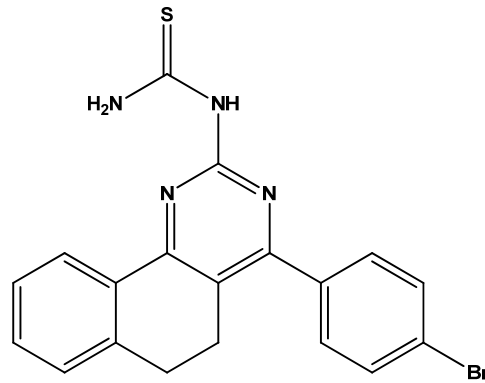
IR (ν , cm^{-1}): 3316 (NH₂), 3113 (NH), 1651 (C=S), 1600 (C=N), 1593 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.2 (1H, d, Ar-H), 7.6 (1H, t, Ar-H), 7.58 (2H, d, Ar-H), 7.5 (1H, t, Ar-H), 7.4 (2H, d, Ar-H), 7.38 (1H, d, Ar-H), 2.82 (2H, t, -CH₂), 2.8 (2H, t, -CH₂), 2.5 (3H, s, -CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 156.1, 155.9, 142.2, 140.5, 140.3, 134.1, 130.1, 129.2, 128.9, 128.4, 128.1, 127.2, 127.5, 116.0, 28.1, 23.1, 21.9; Hesaplanan: C₂₀H₁₈N₄S: C, 69.34; H, 5.24; N, 16.17; S, 9.26; Bulunan: C, 69.39; H, 5.28; N, 16.22; S, 9.35



Şekil 4.5. 1-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7e**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen **7e** bileşiği % 85 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 275-276 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 13, EK 14 ve EK 15’de verilmiştir.

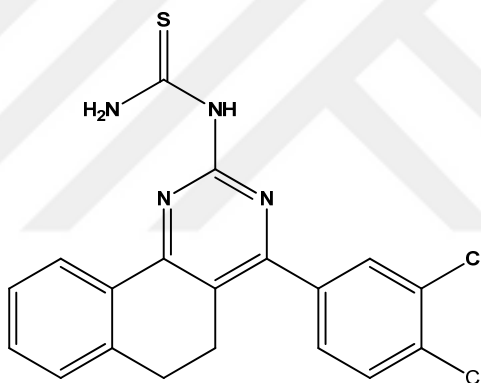
IR (ν , cm^{-1}): 3230 (NH₂), 3134 (NH), 1636 (C=S), 1590 (C=N), 1581 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.25 (1H, d, Ar-H), 8.2 (1H, d, Ar-H), 7.6 (2H, d, Ar-H), 7.48 (1H, t, Ar-H), 7.4 (1H, t, Ar-H), 6.9 (2H, d, Ar-H), 3.0 (6H, s, N-CH₃), 2.9 (2H, t, -CH₂), 2.5 (2H, t, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 155.5, 153.8, 150.3, 140.5, 133.3, 130.9, 128.6, 127.7, 127.5, 127.0, 123.2, 115.3, 114.7, 114.3, 44.26, 41.7, 27.5, 23.6; Hesaplanan: C₂₁H₂₁N₅S: C, 67.17; H, 5.64; N, 18.65; S, 8.54; Bulunan: C, 67.24; H, 5.72; N, 18.71; S, 8.59



Şekil 4.6. 1-(4-(4-bromofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(4-bromofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7f**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7f bileşiği % 87 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 236-238 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 16, EK 17 ve EK 18’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3280 (NH₂), 3080 (NH), 1659 (C=S), 1600 (C=N), 1595 (C=C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 8.4 (1H, d, Ar-H), 7.75 (2H, d, Ar-H), 7.6 (2H, d, Ar-H), 7.55 (1H, t, Ar-H), 7.45 (1H, t, Ar-H), 7.35 (1H, d, Ar-H), 2.9 (4H, s, -CH₂, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 156.0, 141.2, 140.6, 133.3, 132.9, 131.8, 130.6, 129.8, 128.2, 127.8, 127.3, 126.7, 125.8, 115.2, 27.1, 22.9; Hesaplanan: C₁₉H₁₅BrN₄S: C, 55.48; H, 3.68; Br, 19.43; N, 13.62; S, 7.80; Bulunan: C, 55.54; H, 3.72; Br, 19.48; N, 13.67; S, 7.86

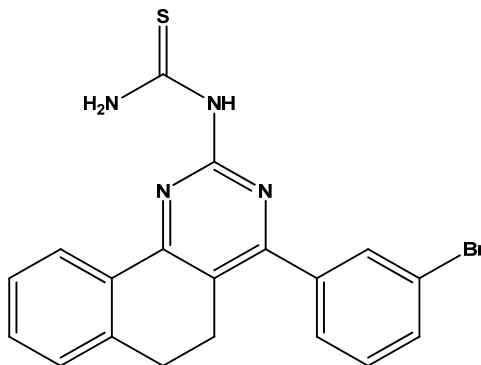


Şekil 4.7. 1-(4-(3,4-diklorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(3,4-diklorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7g**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7g bileşiği % 83 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 222-224 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 19, EK 20 ve EK 21’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 34011 (NH₂), 3155 (NH), 1650 (C=S), 1600 (C=N), 1598 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.4 (1H, d, Ar-H), 7.8 (1H, s, Ar-H), 7.7 (1H, d, Ar-H), 7.55 (1H, d, Ar-H), 7.5 (1H, t, Ar-H), 7.45 (1H, t, Ar-H), 7.35(1H, d, Ar-H), 2.85 (4H, s, -CH₂, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 162.7, 158.2, 156.7, 140.6, 135.5, 133.7, 133.0, 132.3, 131.0, 130.8, 129.0, 128.5, 127.7,

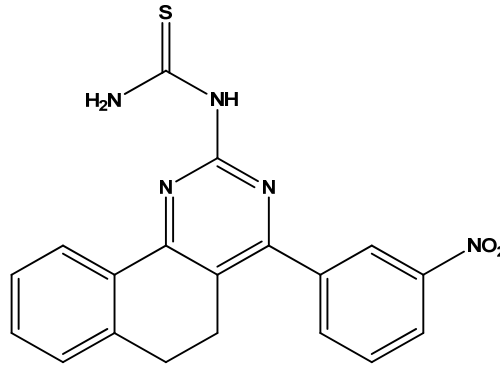
127.0, 115.6, 27.3, 23.2; Hesaplanan: C₁₉H₁₄Cl₂N₄S: C, 56.86; H, 3.52; Cl, 17.67; N, 13.96; S, 7.99; Bulunan: C, 56.91; H, 3.55; Cl, 17.72; N, 14.03; S, 8.04



Şekil 4.8. 1-(4-(3-bromofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(3-bromofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7h**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7h bileşiği % 78 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 172-174 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 22, EK 23 ve EK 24'de verilmiştir.

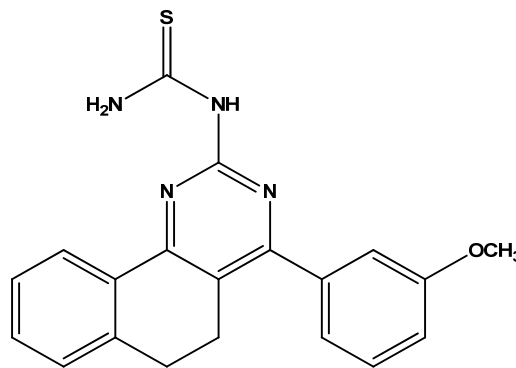
IR (ν, cm⁻¹): 3230 (NH₂), 3019 (NH), 1650 (C=S), 1613 (C=N), 1597 (C=C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 8.25 (1H, d, Ar-H), 7.9 (1H, s, Ar-H), 7.8 (1H, d, Ar-H), 7.65 (1H, d, Ar-H), 7.5 (1H, t, Ar-H), 7.45 (1H, d, Ar-H), 7.4 (1H, d, Ar-H), 7.35 (1H, t, Ar-H), 2.85 (2H, t, -CH₂), 2.75 (2H, t, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ/ppm: 162.1, 156.6, 156.4, 140.5, 135.3, 134.0, 133.4, 131.7, 130.5, 129.1, 128.4, 127.6, 126.9, 122.6, 115.4, 27.5, 23.3; Hesaplanan: C₁₉H₁₅BrN₄S: C, 55.48; H, 3.68; Br, 19.43; N, 13.62; S, 7.80; Bulunan: C, 55.53; H, 3.73; Br, 19.78; N, 13.69; S, 7.85



Şekil 4.9. 1-(4-(3-nitrofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(3-nitrofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7i**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7i bileşiği % 63 verimle, bej renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 184-186 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 25, EK 26 ve EK 27'de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3320 (NH₂), 3140 (NH), 1651 (C=S), 1612 (C=N), 1597 (C=C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7.9 (1H, s, Ar-H), 7.7 (1H, t, Ar-H), 7.4 (1H, d, Ar-H), 7.2 (1H, d, Ar-H), 7.15 (1H, d, Ar-H), 6.9 (1H, t, Ar-H), 6.8 (1H, t, Ar-H), 6.7 (1H, d, Ar-H), 2.25 (4H, s, -CH₂, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 155.7, 155.4, 147.7, 147.5, 140.5, 134.9, 133.5, 130.1, 128.4, 127.4, 126.6, 125.5, 123.8, 123.6, 115.5, 27.0, 22.8; Hesaplanan: C₁₉H₁₅N₅O₂S: C, 60.46; H, 4.01; N, 18.56; O, 8.48; S, 8.50; Bulunan: C, 60.51; H, 4.06; N, 18.61; O, 8.54; S, 8.57

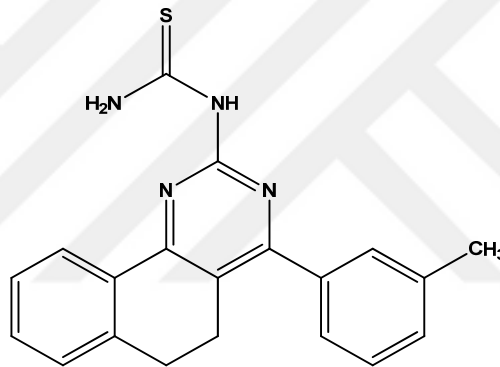


Şekil 4.10. 1-(4-(3-metoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(3-metoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7j**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7j bileşiği % 80 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde

edildi. Erime noktası: 250-252 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 28, EK 29 ve EK 30'da verilmiştir.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3305 (NH₂), 3117 (NH), 1649 (C=S), 1614 (C=N), 1582 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.2 (1H, d, Ar-H), 7.6 (1H, t, Ar-H), 7.55 (1H, d, Ar-H), 7.45 (1H, t, Ar-H), 7.42 (1H, d, Ar-H), 7.4 (1H, d, Ar-H), 7.25 (1H, s, Ar-H), 7.2 (1H, t, Ar-H), 7.15 (1H, d, Ar-H), 3.8 (3H, s, -OCH₃), 2.85 (2H, t, -CH₂), 2.8 (2H, t, -CH₂); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 159.8, 159.6, 156.8, 141.8, 133.8, 133.6, 131.2, 130.6, 129.1, 128.0, 127.0, 121.9, 117.5, 116.1, 115.0, 56.1, 27.4, 23.4; Hesaplanan: C₂₀H₁₈N₄OS: C, 66.28; H, 5.01; N, 15.46; O, 4.41; S, 8.85; Bulunan: C, 66.33; H, 5.06; N, 15.51; O, 4.47; S, 8.91

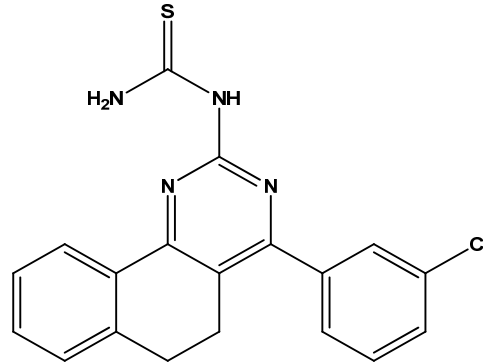


Şekil 4.11. 1-(4-(m-tolil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(m-tolil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7k**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7k bileşiği % 75 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 178-180 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 31, EK 32 ve EK 33'de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3283 (NH₂), 3126 (NH), 1655 (C=S), 1613 (C=N), 1591 (C=C); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8.2 (1H, d, Ar-H), 7.55 (1H, d, Ar-H), 7.52 (1H, t, Ar-H), 7.5 (1H, d, Ar-H), 7.45 (1H, s, Ar-H), 7.4 (1H, t, Ar-H), 7.35 (1H, t, Ar-H), 7.3 (1H, d, Ar-H), 2.8 (2H, t, -CH₂), 2.75 (2H, t, -CH₂), 2.5 (3H, s, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 160.2, 158.5, 141.3, 139.2, 138.6, 133.0, 131.8, 131.7, 130.0, 129.0, 128.9, 127.8, 126.7, 126.6, 115.6, 27.6, 23.6, 21.6; Hesaplanan:

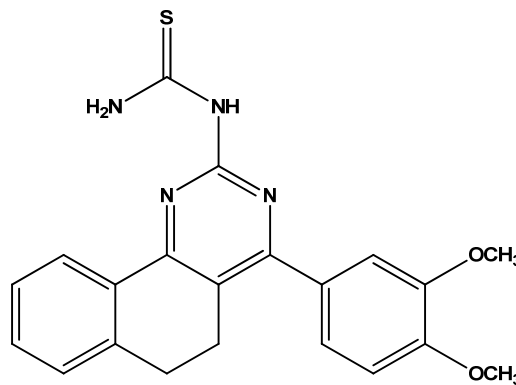
$C_{20}H_{18}N_4S$: C, 69.34; H, 5.24; N, 16.17; S, 9.26; Bulunan: C, 69,38; H, 5.29; N, 16.22; S, 9.31



Şekil 4.12. 1-(4-(3-klorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(3-klorofenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7I**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7I bileşiği % 84 verimle, sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 180-182 °C olarak tespit edildi. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 34, EK 35 ve EK 36'da verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3321 (NH₂), 3114 (NH), 1652 (C=S), 1600 (C=N), 1592 (C=C); 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 8.4 (1H, d, Ar-H), 7.6 (1H, s, Ar-H), 7.59 (1H, d, Ar-H), 7.55 (1H, d, Ar-H), 7.52 (1H, t, Ar-H), 7.45 (1H, d, Ar-H), 7.4 (1H, t, Ar-H), 7.3 (1H, t, Ar-H), 2.9 (4H, s, -CH₂, -CH₂); ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 162.6, 157.3, 140.5, 135.2, 134.9, 133.4, 131.2, 130.5, 129.3, 129.0, 128.4, 127.9, 127.2, 127.0, 115.9, 27.7, 23.6; Hesaplanan: C₁₉H₁₅ClN₄S: C, 62.20; H, 4.12; Cl, 9.66; N, 15.27; S, 8.74; Bulunan: C, 62.26; H, 4.17; Cl, 9.72; N, 15.32; S, 8.78



Şekil 4.13. 1-(4-(3,4-dimetoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre bileşiğinin yapısı

1-(4-(3,4-dimetoksifenil)-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (**7m**): Yöntem C şartlarına göre sentezlenen 7m bileşiği % 85 verimle, açık turuncu renkte ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 210-212 °C olarak tespit edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla ekler kısmında EK 37, EK 38 ve EK 39'da verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3362 (NH₂), 3171 (NH), 1649 (C=S), 1593 (C=N), 1567 (C=C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 8.35 (1H, d, Ar-H), 7.55 (1H, t, Ar-H), 7.45 (1H, t, Ar-H), 7.4 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, d, Ar-H), 7.25 (1H, d, Ar-H), 7.05 (1H, d, Ar-H), 4.05 (3H, s, -OCH₃), 3.95 (3H, s, -OCH₃), 3.05 (2H, t, -CH₂), 2.9 (2H, t, -CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃+ DMSO-d₆, 75 MHz) δ /ppm: 155.8, 155.6, 151.9, 151.7, 149.2, 140.7, 133.5, 128.3, 127.6, 127.3, 123.1, 122.9, 115.0, 112.0, 110.9, 56.4, 56.1, 27.5, 23.8; Hesaplanan: C₂₁H₂₀N₄O₂S: C, 64.27; H, 5.14; N, 14.28; O, 8.15; S, 8.17; Bulunan: C, 64.32; H, 5.19; N, 14.33; O, 8.19; S, 8.23

4.2. Tiyoüre Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Sentezlemiş olduğumuz tiyoüre türevi bileşiklerin literatürde kayıtlı olan bilgiler ışığında [85,86,87,88], geniş bir alanda biyolojik aktivite gösterebileceğini bildiğimiz için yeni sentezlemiş olduğumuz tiyoüre bileşiklerinin antibakteriyel aktivitelerini araştırdık.

Çalışma kapsamında sentezlenen yeni tiyoüre bileşiklerin antibakteriyel aktivite sonuçlarının tamamı Tablo 4.1.'de yer almaktadır.

Antibakteriyel aktivite çalışması Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Oğuz KARABAY ve grubu tarafından yapılmıştır.

Tablo. 4.1. Tez kapsamında sentezlenen yeni tiyoüre türevi bileşiklerinin antibakteriyel aktivite sonuçları

Bileşikler	Escherichia coli	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Pseudomonas	Acinetobacter	Candida	Klebsiella Pneumoniae	E. Coccus
7a	10	22	12	0	25	20	11	8
7b	7	0	8	0	0	6	0	0
7c	8	0	0	0	0	15	0	0
7d	8	0	0	0	0	0	0	0
7e	20	24	25	0	14	20	17	15
7f	5	22	20	0	18	20	8	13
7g	21	22	15	0	21	15	15	12
7h	16	15	17	0	20	7	6	6
7i	0	8	0	6	0	10	0	0
7j	0	0	0	0	0	10	0	0
7k	0	10	0	0	0	8	0	0
7l	0	11	0	0	0	12	0	0
7m	0	0	0	0	0	10	0	0

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız literatür araştırmaları sonucunda tiyoüre bileşiklerinin geniş bir alanda biyolojik aktivite sergilediğini tespit ettik ve bu durum tez çalışmamızda hedef sentez ürünlerimizi tiyoüre türevi bileşikler olarak seçmemize neden oldu. Hedef bileşiğe ulaşmak için bir takım ara bileşikler sentezlememiz gerekti.

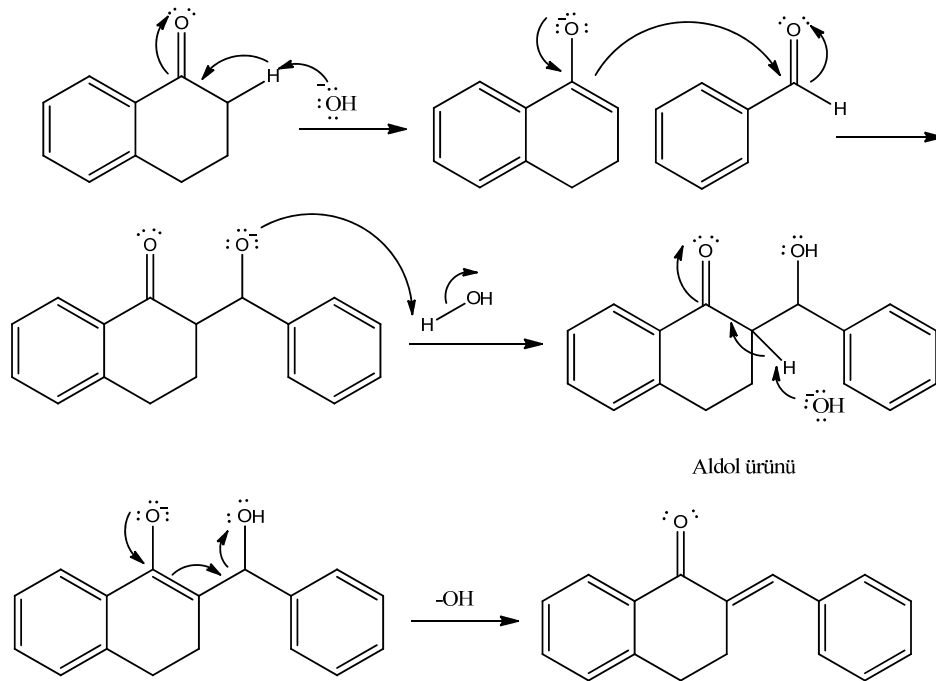
Bu çalışmada ilk sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşikler şalkon türevi bileşikler oldu. Literatür çalışmaları incelendiğinde birçok araştırmacının heterosiklik yapıda yeni bir hedef ürüne ulaşmak için şalkon türevi bileşikleri bir ara ürün olarak kullandığı tespit edildi. Ayrıca şalkonların da tiyoüreler gibi geniş bir alanda biyolojik aktivite sergilemesi bize sentezleyeceğimiz hedef ürünün farmakolojik etkisini artırabileceğini düşündürdü.

Literatür incelendiğinde şalkon bileşiklerinin sentezi için birçok farklı metot kullanıldığı görülmüştür. Şalkon türevlerinin sentezi için araştırmacılar tarafından en çok tercih edilen ve bu tür çalışmaları yapanlar tarafından bir klasik yöntem olarak görülen Claisen-Schmidt kondenzasyonundan yararlanıldı. Claisen-Schmidt kondenzasyonu aromatik keton ve aldehit grubu içeren bileşiklerin etanol çözeltisi içerisinde baz ya da asit varlığında reaksiyona girmesiyle gerçekleşmektedir. Bizde çalışmamız kapsamında öncelikle yapısında keton grubu bulunan aromatik halka içeren tetralon bileşiğini aromatik yapıdaki çeşitli aldehitlerle, % 40'lık KOH çözeltisi ve etanol varlığında, oda sıcaklığında, 12 saat karışmak suretiyle etkileştirdik. Sonuç olarak yapısında α,β -doymamış karbonil sistemi içeren **(E)-2-benziliden-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (3a-m)** türevi bileşikler yüksek bir verimle ve saflıkta elde edildi.

Şalkon türevlerini sentezleme aşamasında herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Bileşiklerin NMR spektrumları incelendiğinde proton ve karbon sayılarının beklenen yapıları kanıtlar nitelikte bulunduğu görülmüştür.

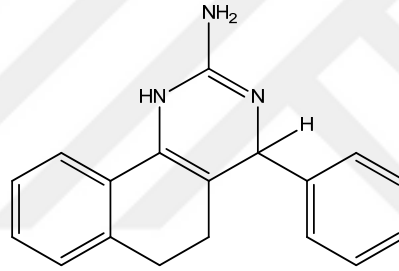
(E)-2-benziliden-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on bileşiğine ait olefinik bağın protonunun ^1H NMR spektumunda 7.8 ppm ile 7.9 ppm aralığında singlet olarak geldiği görülmüştür. ^{13}C NMR spektrumunda ise 180 ppm civarında karbonil grubuna ait karbon atomunun pikinin geldiği görülmüştür. Bu spektrum sonuçları hedeflediğimiz şalkon türevi bileşiğinin molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Şekil 5.1.'de sentezlenen şalkon türevi bileşiğin reaksiyon mekanizmasının nasıl ilerlediği gösterilmiştir. Öncelikle ortamda yer alan baz, karbonile komşu olan karbon atomuna bağlı hidrojeni, asidik hidrojen olmasından dolayı koparır ve reaksiyonu başlatır. Reaksiyonun ara basamağında aldol ürünü oluşmaktadır. Aldol ürününün de α -hidrojen atomu karbonilden dolayı asidik olduğu için ortamda yer alan baz yine α -alfa hidrojen atomunu koparır. Reaksiyon sonucunda bir mol su çıkışı meydana gelir ve α,β -doymamış karbonil sistemi içeren şalkon bileşiği elde edilmiş olur.



Şekil 5.1. Şalkon türevi bileşiklerin sentez mekanizması

Çalışmamızın ikinci ara ürünü olarak hedeflediğimiz bileşikler guanidin türevi bileşikler olmuştur. Bu nedenle ilk aşamada elde ettiğimiz (E)-2-benziliden-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (3a-m) türevlerini guanidin hidroklorür bileşiği ile bazik ortam şartlarında, etanol içerisinde, 12 saat boyunca, 80 °C sıcaklıkta etkileştirdik. Hedeflediğimiz ikinci ara ürün olan **4-fenil-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-amin (5a-m)** türevi bileşiklerin düşük bir verimle ve saflıkta elde edildiği tespit edildi. Bu durumun nedeni ise reaksiyon sırasında hedeflenen üründen farklı olarak ikinci bir yan ürünün oluştuğu tespit edildi (Şekil 5.2.). Oluşan bu yan ürünün yapıda bağlı olan sübstitüentlere göre değişik oranlarda olduğu belirlendi. Bağlı olan grup aromatik halkaya elektron desteği sağlayan bir grupsa yan ürünün miktarının arttığını, eğer takılı olan grup aromatik halkadan elektron çeken bir grupsa yan ürünün miktarının kısmen azaldığı tespit edildi.

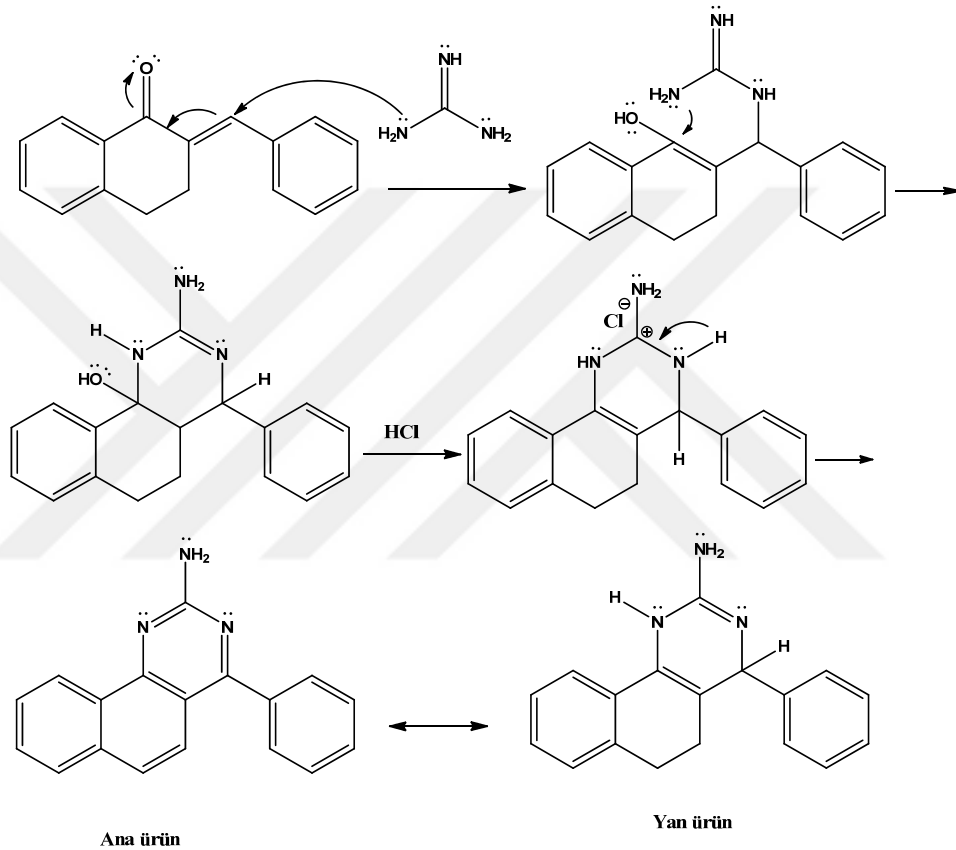


Şekil 5.2. 2. Sentez basamağında meydana geldiği tespit edilen yan ürünün molekül yapısı

Elde edilen guanidin türevi bileşikler uygun çözücüler ile saflaştırılarak oluşan yan ürünler kolaylıkla hedeflenen üründen ayrıldı.

Bileşiklere ait NMR ve IR spektrum sonuçları incelendiğinde proton ve karbon sayılarının beklenen molekül yapısını kanıtlar nitelikte olduğu görülmüştür. Reaksiyona katılan şalkon türevlerine ait 7.8 ppm civarındaki olefinik bağa ait protonun singlet pikinin gittiği ve 4-fenil-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-amin bileşiğine ait amin grubunun iki adet protonunun ¹H NMR spektrumunda 5 ppm ve 5.2 ppm aralığında singlet olarak geldiği görülmüştür. Bileşiğin IR spektrumları incelendiğinde ise 3200-3400 frekans aralığında amin grubunun yapıdaki varlığı kanıtlanmıştır. Bu spektrum verileri hedeflediğimiz guanidin türevi bileşiklerin doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Şekil 5.3.'de elde edilen guanidin türevi bileşiklerin ve yan ürünlerin reaksiyon mekanizmasının nasıl ilerlediği gösterilmiştir. Öncelikle guanidin molekülüne ait azot atomunun ortaklanmamış elektronları, şalkon bileşiğine ait α,β -doymamış sisteminin β -karbon atomuna saldırır ve yeni bir C-N bağı meydana gelir. Guanidin bileşiğinin diğer azot atomunun ortaklanmamış elektronları, şalkon bileşiğinin karbonil karbon atomuna saldırır ve halka oluşumu gerçekleşir.



Şekil 5.3. Guanidin türevi bileşiğin ve oluşan yan ürünün sentez mekanizması [98]

Çalışmamızın nihai ürünü olarak hedeflediğimiz bileşikler tiyoüre türevi bileşikler olmuştur. Bu nedenle ikinci ara ürün olarak sentezini gerçekleştirdiğimiz 4-fenil-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-amin (5a-m) türevlerini nükleofilik katılma prensibine göre hidroklorik asit çözeltisi varlığında, amonyum tiyosiyanat bileşiği ile 1 saat boyunca, 100 °C sıcaklıkta etkileştirdik. Çalışmamızın en başından beridir hedeflediğimiz **1-(4-fenil-5,6-dihidro-benzo[h]kinazolin-2-il)tiyoüre (7a-m)** türevi bileşikler yüksek bir verimle ve saflıkta elde edildi.

Reaksiyon esnasında herhangi bir yan ürün oluşmadı. Elde edilen bileşiklerden gerekli görülen bir kısmı uygun çözücüler ile saflaştırıldı. Sentezlenen bileşik serisi incelendiğinde yapıda takılı olan sübstituentlerin konumuna ve türüne göre reaksiyon veriminin farklılaştığı görüldü. Yapıda 4 konumunda yer alan klor ve brom gibi sübstituentlerin varlığının verimi artırdığı, nitro ve metil grubu gibi sübstituentlerin ise verimi azalttığı tespit edildi.

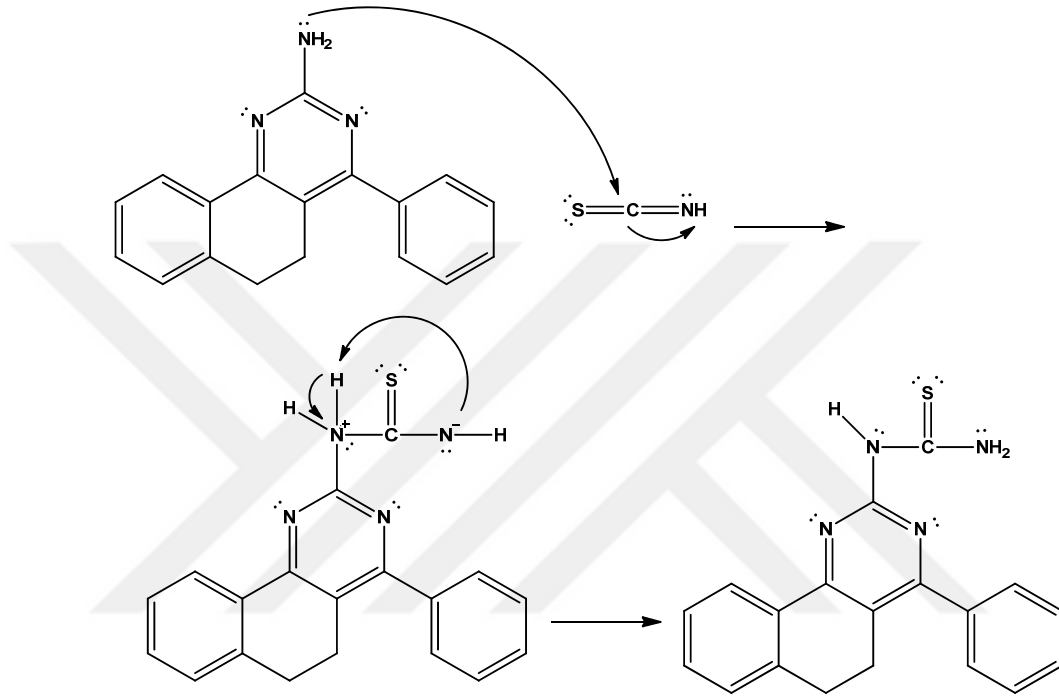
Bileşiklere ait NMR, IR ve kütle spektrumları incelendiğinde proton ve karbon sayılarının beklenen yapıları kanıtlar nitelikte bulunduğu görülmüştür. Reaksiyonun katılan guanidin türevlerine ait amin grubunun 2 adet protonunun 5 ppm civarında görülmediği ve yeni oluşan maddenin proton sayısının hedeflenen ürün ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Sentezlenen tiyoüre türevi bileşiğin molekül yapısında bulunan kükürt ve azot atomları arasında meydana gelen elektron delokalizasyonu sonucunda çeşitli rezonans yapıları ortaya çıkmaktadır. Bu durum bileşiğin analitiksel ölçüm sırasında, farklı rezonans yapıları meydana getirmesinden dolayı analitik ölçüm sonuçlarının farklılaşmasına veya bazı fonksiyonel grupların piklerinin beklenen yerde gelmemesine sebep olmaktadır. Bu bağlamda bileşiğin değişken rezonans yapılarından kaynaklı olarak, ^{13}C NMR spektrumunda literatür araştırmaları sonucunda 180 ppm civarında gelmesi beklenen C=S pikinin görülmemesine sebep olmuştur.

Bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde ise yapıya ait spesifik NH, NH₂ ve C=S pikleri literatürle uyumlu biçimde beklenen frekanslarda tespit edilmiştir. Bileşiğin IR spektrumunda 3300-3400 frekans aralığında NH₂, 3100-3200 frekans aralığında NH ve 1600 frekans aralığında C=S bandları tespit edilmiştir. IR spektrumlarında ortak yapıya ait bandların yanı sıra her maddeye ait bandlar beklenen frekans aralığında görülmüştür. Bileşiğin kütle sonuçları değerlendirildiğinde ise hedeflenen yapının doğruluğu tam anlamıyla kanıtlanmış oldu.

Şekil 5.4.'de tiyoüre bileşiğinin reaksiyon mekanizmasının nasıl ilerlediği gösterilmiştir. Öncelikle guanidin türevi bileşiğinin amin grubundaki azot atomlarının

ortaklanmamış elektronları, tiyosiyanat bileşiğinin karbon atomuna nükleofilik atak yapar ve yeni bir C-N bağı oluşur. Tiyosiyanat bileşiğine ait azot atomu, elektronları üzerine alarak eksi yükle yüklenir ve diğer taraftan dört bağ yapmış, artı yükle yüklenmiş azot atomuna bağlı olan hidrojeni koparır. Hedeflenen tiyoüre bileşiği elde edilmiş olur.



Şekil 5.4. Tiyoüre türevi bileşiğin sentez mekanizması

Sentezlediğimiz bileşiklerin antibakteriyel aktivite sonuçları Tablo 4.1.'de yer almaktadır. Tablo 4.1.'de görüldüğü üzere **7a**, **7e**, **7f**, **7g** ve **7h** kodlu bileşiklerin kayda değer bir biçimde antibakteriyel aktivite sergilediği tespit edilmiştir.

Literatür araştırma sonuçlarımızı incelediğimizde bu antibakteriyel aktivite değerlerinin, aromatik halkaya süstitüent olarak bağlı olan gruplara ve konumlarına göre değişiklik gösterdiği görülmüştür. Aromatik halkanın 3 ve 4 konumlarında bağlı olan ve brom içeren her iki bileşiğin yüksek aktivite gösterdiği ayrıca bağlı olan 3,4-diklor ve 4-dimetil amino gruplarının da yer aldığı bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri iyi sonuçlar vermiştir.

Sonuç olarak, hazırlamış olduğumuz yüksek lisans tezi kapsamında literatürde yer almayan bir seri yeni tiyoüre türevi bileşikler sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve kütle spektrometreleriyle aydınlatılmıştır. Antibakteriyel etkileri değerlendirilmiş ve bileşikler sentetik kimya ve tıp literatürüne kazandırılmıştır.

Bakteriler antibakteriyel maddelere karşı direnç geliştirebildikleri için bu amaçlara yönelik yeni antibakteriyel maddelerin sentez çalışmaları güncel ve gelişime açık çalışmalardır. Araştırmacılar tarafından devam ettirilmesi gereklidir. Ayrıca bu sentezlenen tiyoüre bileşiklerinin çeşitli biyolojik aktivite etkileri (karbonik anhidraz, polifenol oksidaz, monoamin oksidaz vb.) araştırmacılar tarafından incelenerek biyokimya ve tıp literatürüne daha geniş anlamda katkı sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Dağdeviren, İ.N., Sübstütie tiyoüre bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2009.
- [2] Nowakowska, Z., A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(2): 125-137, 2007.
- [3] Kocabalkanlı, A., 4-Sinnamoilantiripin türevleri (Antipirin türevi şalkon analogları) üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 1990.
- [4] Lunardi, F., Guzela, M., Rodrigues, A.T., Correa, R., Eger-Mangrich, I., Steindel, M., Grisard, E.C., Assreuy, J., Calixto, J.B., Santos, A.R.S., Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 47(4): 1449-1451, 2003.
- [5] Patil, C.B., Mahajan, S.K., Katti, S.A., Chalcone: A Versatile Molecule. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(3): 11-22, 2009.
- [6] Arnold, S.V., *Chemical Physics Research Trends*, Nova Science Publishers, 352, 2007.
- [7] Bilaloğlu, G.V., Harmandar, M., *Flavonoidler*, Aktif Yayınevi, 1999.
- [8] Gezegen, H., Bazı şalkon türevlerinin sentezi ve reaksiyonlarının araştırılması. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2006.
- [9] Kostanecki, S.V., Tambor, J., Versuche zur synthese von chrysin-derivaten. *Chemische Berichte*, 32, 1921.
- [10] Miquel, J.F., Isomere cis-trans des styryl-cetones-para et meta-hydroxy-chalcones., *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 7: 1369, 1961.
- [11] Kandepu, N.M., Mannich bases of chalcones and cyclohexanones as candidate cytotoxic agents. Ottawa: University of Saskatchewan, Doctoral Thesis, 1999.

- [12] Claisen, L., Claparede, A., Condensationen von ketonen mit aldehyden. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 14(2): 2460-2468, 1881.
- [13] Kostanecki, S., Rossbach, G., Ueber die einwirkung von benzaldehyd auf acetophenon. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 29(2): 1488-1494, 1896.
- [14] Ziani, N., Lamara, K., Sid, A., Willem, Q., Dassonneville, B., Demonceau, A., Synthesis of pyrazoline derivatives from the 1, 3-dipolar cycloadditions using α,β -unsaturated cyclohexanone derivatives. *European Journal of Chemistry*, 4(2): 176-179, 2013.
- [15] Kumar, D., Kumar, N.M., Akamatsu, K., Kusaka, E., Harada, H., Ito, T., Synthesis and biological evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(13): 3916-3919, 2010.
- [16] Pandeya, S.N., Sriram, D., Nath, G., De Clercq, E., Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine. *II Farmaco*, 54(9): 624-628, 1999.
- [17] Kurşun, B.S., 4'Morfolinoasetofenon'dan türeyen yeni şalkon türevlerinin sentezi, karakterizasyon ve antikanser aktiviteleri. *Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi*, 2011.
- [18] Sivakumar, P.M., Seenivasan, S.P., Kumar, V., Doble, M., Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(6): 1695-1700, 2007.
- [19] Bandgar, B.P., Gawande, S.S., Bodade, R.G., Gawande, N.M., Khobragade, C.N., Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(24): 8168-8173, 2009.
- [20] Revanasiddappa, B.C., Rao, R.N., Subrahmanyam, E.V.S., Satyanarayana, D., Synthesis and biological evaluation of some novel 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Journal of Chemistry*, 7(1): 295-298, 2010.
- [21] Yadav, H.L., Gupta, P., Pawar, R.S., Singour, P.K., Patil, U.K., Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1, 3 diphenyl propenone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 20(4): 461-465, 2011.
- [22] Wang, H., Zeng, J., Iodine-catalyzed efficient synthesis of chalcones by grinding under solvent-free conditions. *Canadian Journal of Chemistry*, 87(9): 1209-1212, 2009.

- [23] Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S.K., Chauhan, P.M., Synthesis of substituted indole derivatives as a new class of antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(12): 3133-3136, 2005.
- [24] Robinson, M.W., Overmeyer, J.H., Young, A.M., Erhardt, P.W., Maltese, W.A., Synthesis and evaluation of indole-based chalcones as inducers of methuosis, a novel type of nonapoptotic cell death. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(5): 1940-1956, 2012.
- [25] Lakshmi K.M., Prakash, B.V., Reddy, C .V., Efficient synthesis of chalcones by a solid base catalyst. *Synthetic Communications*, 35(14): 1971-1978, 2005.
- [26] Karaman, İ., Gezegen, H., Gürdere, M.B., Dingil, A., Ceylan, M., Screening of biological activities of a series of chalcone derivatives against human pathogenic microorganisms. *Chemistry & Biodiversity*, 7(2): 400-408, 2010.
- [27] Zahran, M.A., İbrahim, A.M., Synthesis and cellular cytotoxicities of new N-substituted indole-3-carbaldehyde and their indolylchalcones. *Journal of Chemical Sciences*, 121(4): 455-462, 2009.
- [28] Narender, T., Reddy, K.P., A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Letters*, 48(18): 3177-3180, 2007.
- [29] Ergan, E., N-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid bileşiğinden türeyen yeni şalkon türevlerinin sentezi, yapı karakterizasyonu ve antibakteriyal aktivitesinin incelenmesi. Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü, 2011.
- [30] Kalirajan, R., Sivakumar, S.U., Jubie, S., Gowramma, B., Suresh, B., Synthesis and biological evaluation of some heterocyclic derivatives of chalcones. *International Journal of ChemTech Research*, 1: 27-34, 2009.
- [31] Joule, J.A., Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, Fourth Edition, Blackweell Publishing, London, 468, 2000.
- [32] Fayed, T. A., Awad, M.K., Dual emission of chalcone-analogue dyes emitting in the red region. *Chemical Physics*, 303(3): 317-326, 2004.
- [33] Öz, E., Benzofuran kalkonların baskılanmış polimer sentezi ve karakterizasyonu. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2013.
- [34] Asiri, A.M., Khan, S.A., Synthesis and anti-bacterial activities of a bis-chalcone derived from thiophene and its bis-cyclized products. *Molecules*, 16(1): 523-531, 2011.

- [35] Hawaiz, F.E., Samad, M.K., Synthesis and spectroscopic characterization of some new biological active azo-pyrazoline derivatives. *Journal of Chemistry*, 9(3): 1613-1622, 2012.
- [36] Singh, T., Lavanya, R., Merugu, S., Sudkahar, P., Yasmeen, S.S., Synthesis, characterization and biological activity of some novel aryl and heteroaryl chalcone analogues. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(7), 2012.
- [37] Venkatesan, P., Maruthavanan, T., Synthesis of substituted flavone derivatives as potent antimicrobial agents. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 25(3): 419-425, 2011.
- [38] Şanlı, N., Bazı sülfonamidlerin sıvı kromatografi yöntemi ile tayini. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2007.
- [39] Attar, S., O'Brien, Z., Alhaddad, H., Golden, M. L., Calderon-Urrea, A., Ferrocenyl chalcones versus organic chalcones: a comparative study of their nematocidal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(6): 2055-2073, 2011.
- [40] Budak, Y., Gürdere, M.B., Keçeci, M., Ceylan, M., Preparation of diethyl malonate adducts from chalcone analogs containing a thienyl ring. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 24(1): 85-91, 2010.
- [41] Ceylan, M., Gezegen, H., Preparation of 1,5-diketones by addition of cyclohexanone to chalcones under solvent-free phase transfer catalyst condition. *Turkish Journal of Chemistry*, 32(1): 55-61, 2008.
- [42] Tiwari, B., Pratapwar, A.S., Tapas, A.R., Butle, S.R., Vatkar, B.S., Synthesis and antimicrobial activity of some chalcone derivatives. *International Journal of ChemTech Research*, 2(1): 499-503, 2010.
- [43] Strecker, A., Untersuchungen über die chemischen beziehungen zwischen guanin, xanthin, theobromin, caffenin und kreatinin. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 118(2): 151-177, 1861.
- [44] Yamada, T., Liu, X., Englert, U., Yamane, H., Dronskowski, R., Solid-state structure of free base guanidine achieved at last. *Chemistry-A European Journal*, 15(23): 5651-5655, 2009.
- [45] Perrin, D. D., Dempsey, B., Serjeant, E.P., pKa prediction for organic acids and bases, Chapman and Hall, London, 1, 1981.
- [46] Lapange, S., Physicochemical aspects of protein denaturation. Wiley, New York, 562-571, 1978.

- [47] Karabiyik, H., Günay, M. E., Aygün, M., Çetinkaya B., Kazak, C., Crystallographic and conformational analysis of 1,3-bis(2,4-dimethoxyphenyl)-imidazolidine-2-thione. *Journal of Chemical Crystallography*, 36(4): 243-248, 2006.
- [48] Sarıbiyik O.Y., Oksim içeren tiyoüre bileşiklerinin ve metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2008.
- [49] Weiqun, Z., Wen, Y., Lihua, Q., Structure and stability of thiourea with water, DFT and MP2 calculations. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 730(1-3): 133-141, 2005.
- [50] Zhou, W., Lua, J., Zhang, Z., Zhang, Y., Caoa, Y., Lub, L., Yang, X., Structure and vibration spectra of N-4-chlorobenzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea. *Vibrational Spectroscopy*, 34(2): 199-204, 2004.
- [51] Tadjarodi, A., Adhami, F., Hanifehpour, Y., Yazdi, M., Moghaddamfard, Z., Kickelbick, G., Structural characterization of a copper (II) complex containing oxidative cyclization of N-2-(4-picoly)-N'-(4-methoxyphenyl) thiourea, new ligands of 4-picolythiourea derivatives and the precursor molecular structure of oxidative cyclization of N-(2-pyridyl)-N'-(4-methoxyphenyl) thiourea. *Polyhedron*, 26(15): 4609-4618, 2007.
- [52] Moloto, M.J., Malik, M.A., O'Brien, P., Motevalli, M., Kolawole, G.A., Synthesis and characterisation of some N-alkyl/aryl and N, N'-dialkyl/aryl thiourea cadmium (II) complexes: the single crystal X-ray structures of $[CdCl_2(CS(NH_2)NHCH_3)_2]N[CdCl_2(CS(NH_2)NHCH_2CH_3)_2]$. *Polyhedron*, 22 (4): 595-603, 2003.
- [53] Bryantsev, V.S., Hay, B.P., Conformational preferences and internal rotation in alkyl-and phenyl-substituted thiourea derivatives. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(14): 4678-4688, 2006.
- [54] Kachhadia, V.V., Patel, M.R., Joshi, H.S. Heterocyclic systems containing S/N regioselective nucleophilic competition: facile synthesis, antitubercular and antimicrobial activity of thiohydantoin and iminothiazolidinones containing the benzo [b] thiophene moiety. *Journal of the Serbian Chemical Society*70(2): 153-161, 2005.
- [55] Todoulou, O.G., Papadaki-Valiraki, A.E., Filippatos, E.C., Ikeda, S., De Clercq, E., Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel N, N'-disubstituted thioureas. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 29(2): 127-131, 1994.

- [56] Bell, F.W., Contrell, A.S., Högberg, M., Jaskinas, S.R., Johanssen, N.G., Jordan, C.L., Kinnick, M.D., Morin, J.M., Noreen, R., Öberg, B., Palkowitz, J.A., Parrish, C.A., Pranc, P., Sahlberg, C., Ternansky, R.J., Vasileff, R.T., Vrong, L., West, S.J., Zhang, H., Zhou, X.X., Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38: 4929-4936, 1995.
- [57] Rollas, S., Kaymakçioğlu, B., Biological activity of disubstituted thiourea derivatives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 3: 121-134, 2003.
- [58] Ganellin, C.R., Hosseini, S.K., Khalaf, Y.S., Tertiuk, W., Arrang, J.M., Garbarg, M., Schwartz, J.C., Design of potent non-thiourea H₃-receptor histamine antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38(17): 3342-3350, 1995.
- [59] Dimmock, J.R., Vashishtha, S.C., Stables, J.P., Ureylene anticonvulsants and related compounds. *Die Pharmazie*, 55(7): 490-494, 2000.
- [60] Takemoto, T., Eda, M., Hihara, M., Okada, T., Sakashita, H., Eiraku, M., Ebisu, H., Novel potassium channel openers: synthesis and pharmacological evaluation of new N-(substituted-3-pyridyl)-N'-alkylthioureas and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(1): 18-25, 1994.
- [61] Heinisch, G., Matuszczak, B., Rakowitz, D., Tantisira, B., Synthesis of N-Aryl-N'-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Archiv der Pharmazie*, 330(7): 207-210, 1997.
- [62] Küçükgül, İ., Rollas, S., Ülgen, M., Synthesis and characterization of some thiourea derivatives from 1, 2, 4-triazolin-3-thiones. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 10(1): 17-25, 1994.
- [63] Emilsson, H., Selander, H., Gaarder, J., Synthesis and antihypertensive activity of some 3-substituted 4H-1, 2, 4-triazoles. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 24(3): 123-134, 1987.
- [64] Inghilleri, G., Preparation of ammonium thiocyanate and thiourea. *Gazzetta Chimica Italiana* 39(1): 634-639, 1912.
- [65] Beyer, H., *Organic Chemistry*, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt, 1963.
- [66] Clermont, W., 1-(1-naphthyl)-2-thiourea. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 2: 125, 1876.
- [67] DeBeer, E.J., Buck, J.S., Ide, W.S., Hjort, A.M., The relative hypnotic effects of some aryl and unsymmetrical alkyl/aryl thioureas. *The Journal of Pharmacology*, 57(1): 19-33, 1936.

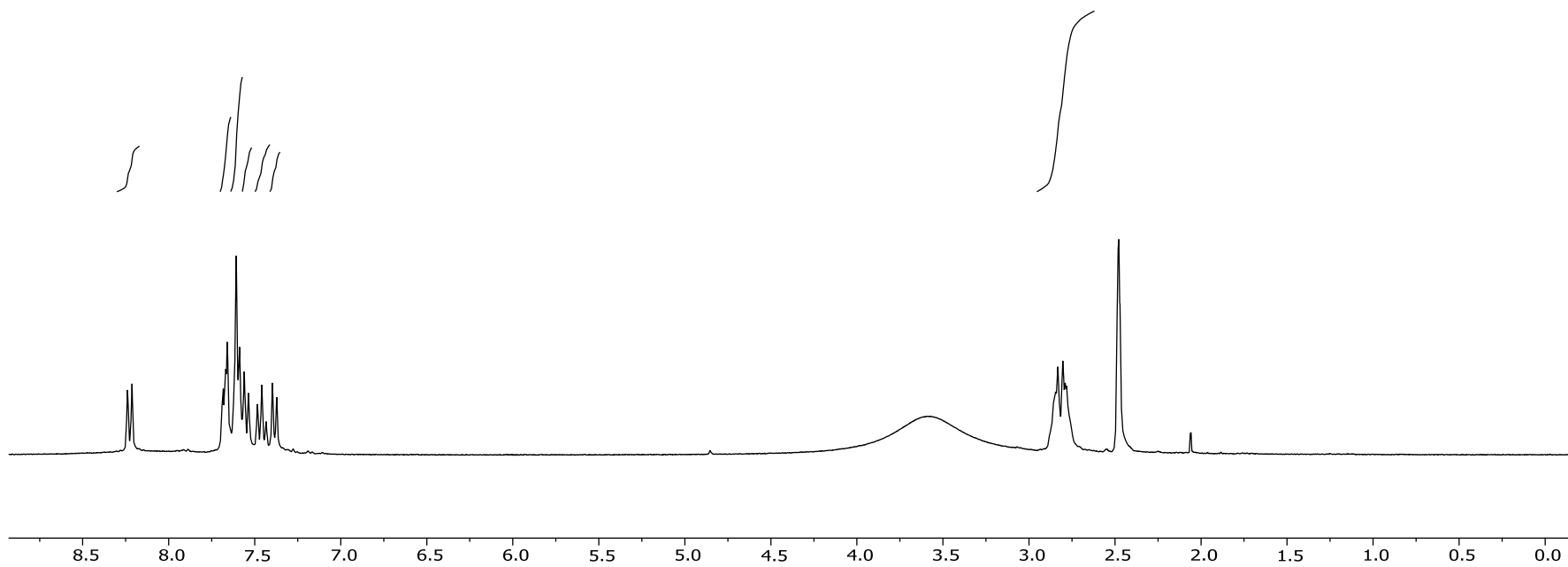
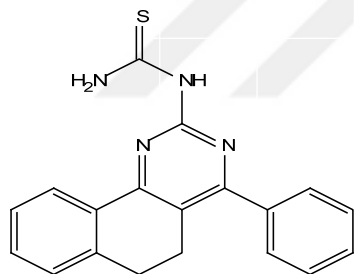
- [68] Klempt, W., The production of thiourea from ammonium thiocyanate. *Chemical Technology*, 15: 1-4, 1942.
- [69] Fry, H.S., N,N-Diphenylthiourea. *Journal of the American Chemical Society*, 35: 1539, 1913.
- [70] Lakhan, R., Sharma, B.P., Shukla, B.N., Synthesis and antimicrobial activity of 1-aryl-2-amino-3-(4-arylthiazol-2-yl)/(benzothiazol-2-yl) guanidines. II *Farmaco*, 55(5): 331-337, 2000.
- [71] Halimehjani, A.Z., Pourshojaei, Y., Saidi, M.R., Highly efficient and catalyst-free synthesis of unsymmetrical thioureas under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 50(1): 32-34, 2009.
- [72] Mullins, M.J., Fordyce, W.A., Kruper, W.J., Peet, N. P., Cardin, A.D., Pharmaceutical formulations comprising polythiourea and methods of use thereof, United State Patent Office., 6: 886-864, 2000.
- [73] Kodomari, M., Suzuki, M., Tanigawa, K., Aoyama, T., A convenient and efficient method for the synthesis of mono-and N, N-disubstituted thioureas. *Tetrahedron letters*, 46(35): 5841-5843, 2005.
- [74] Banihashemi, A., Tamami, B., Abdolmaleki, A., Synthesis and characterization of new aromatic poly (amide-imide-urea)s derived from bis (4-trimellitimidophenyl) urea and various aromatic diamines. *Iranian Polymer Journal*, 13(4): 307-315, 2004.
- [75] Flemming, W., Symmetrical disubstituted thioureas. U.S, 1: 557-797, 1926.
- [76] Kuznetzov, V.I., Aronovich, P.M., Preparing diphenylthiourea. *Journal of Medicinal Industry*, 12: 953-954, 1936.
- [77] Shebuev, A.N., Thiocarbanilide. *Chemical Abstracts*, 33: 6882, 1939.
- [78] Speziale, A.J., Ethanedithiol. *Organic Syntheses*, 4: 401, 1963.
- [79] Mei, Y., Bentley, P. A., Du, J., NCS with thiourea as highly efficient catalysts for acetalization of aldehydes. *Tetrahedron Letters*, 50(29): 4199-4200, 2009.
- [80] Foster, H.M., Snyder, H.R., 4-Methyl-6-hydroxypyrimidine. *Organic Syntheses*, 4: 638, 1963.
- [81] Dodson, R.M., King, L.C., The reaction of ketones with halogens and thiourea. *Journal of the American Chemical Society*, 67(12): 2242-2243, 1945.

- [82] Sunduru, N., Srivastava, K., Rajakumar, S., Puri, S.K., Saxena, J.K., Chauhan, P.M., Synthesis of novel thiourea, thiazolidinedione and thioparabanic acid derivatives of 4-aminoquinoline as potent antimalarials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(9): 2570-2573, 2009.
- [83] Kaneko, C., Sugimoto, A., Tanaka, S., A Facile one-step synthesis of cis-2-cyclopentene-and cis-2-cyclohexene-1, 4-diols from the corresponding cyclodienes. *Synthesis*, 1974(12): 876-877, 1974.
- [84] Gupta, D., Soman, R., Dev, S., Thiourea, a convenient reagent for the reductive cleavage of olefin ozonolysis products. *Tetrahedron*, 38(20): 3013-3018, 1982.
- [85] Küçükgülzel, İ., Küçükgülzel, S.G., Rollas, S., Kiraz, M., Some 3-thioxo/alkylthio-1, 2, 4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11(13): 1703-1707, 2001.
- [86] Marutescu, L., Limban, C., Chifiriuc, MC. Missir, A., Chirita, I.C., Caproiu M.T., Studies on the antimicrobial activity of new compounds containing thiourea function. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 1: 236-241, 2011.
- [87] Saeed, S., Rashid, N., Jones, P.G., Ali, M., Hussain, R., Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(4): 1323-1331, 2010.
- [88] Nishida, C.R., de Montellano, P.R.O., Bioactivation of antituberculosis thioamide and thiourea prodrugs by bacterial and mammalian flavin monooxygenases. *Chemico-Biological Interactions*, 192(1-2): 21-25, 2011.
- [89] Saeed, A., Shaheen, U., Hameed, A., Naqvi, S.H., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new 1-(fluorobenzoyl)-3-(fluorophenyl) thioureas. *Journal of Fluorine Chemistry*, 130(11): 1028-1034, 2009.
- [90] Koca, I., Özgür, A., Coşkun, K.A., Tutar, Y., Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(13): 3859-3865, 2013.
- [91] Yao, J., He, Z., Chen, J., Chen, D., Sun, W., Xu, W., Design, synthesis and antiproliferative activities of diaryl thiourea derivatives as anticancer agents. *Chinese Journal of Chemistry*, 30(10): 2423-2430, 2012.
- [92] Khan, K.M., Naz, F., Taha, M., Khan, A., Perveen, S., Choudhary, M.I., Voelter, W., Synthesis and in vitro urease inhibitory activity of N, N'-disubstituted thioureas. *European journal of Medicinal Chemistry*, 74: 314-323, 2014.

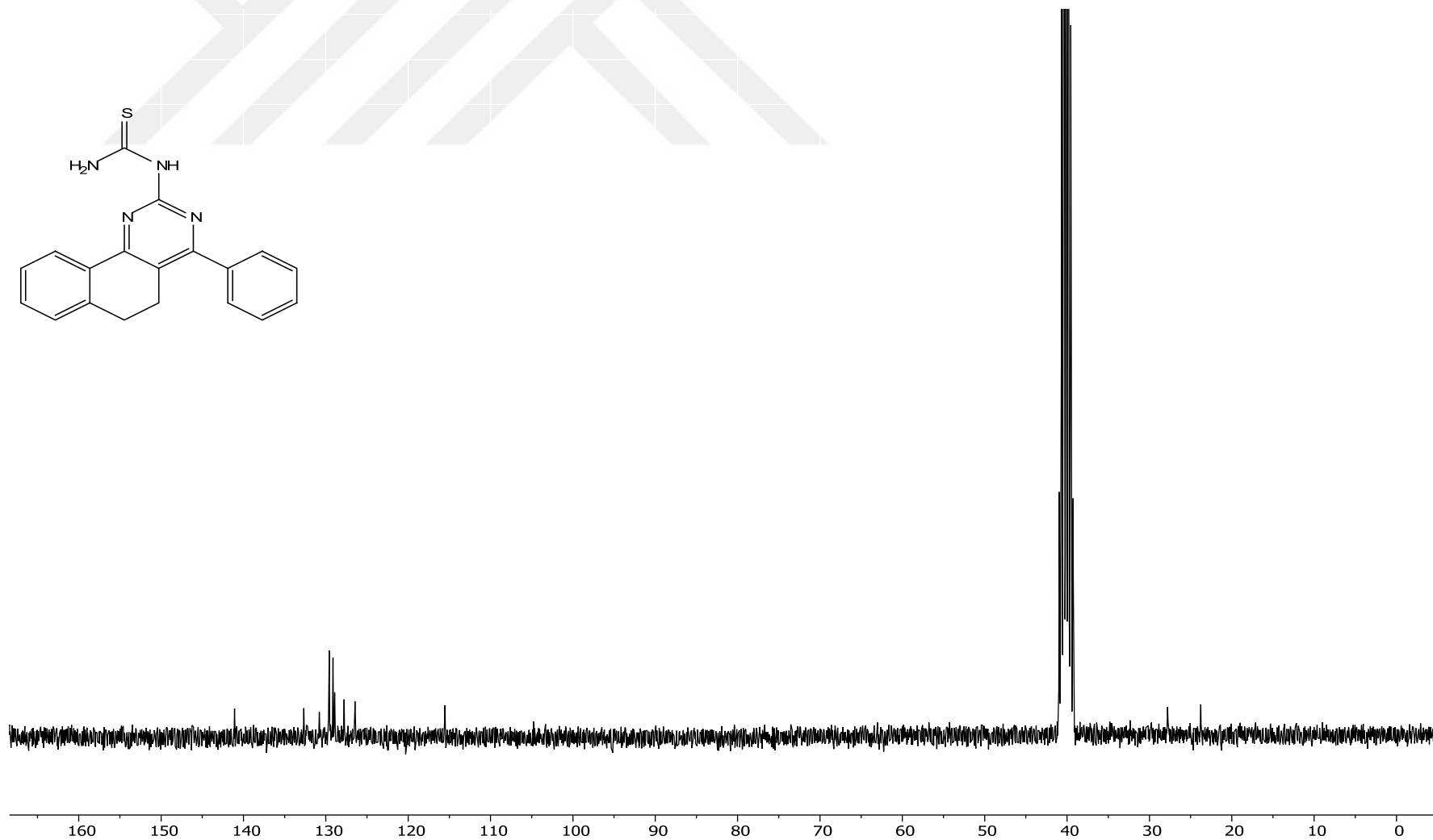
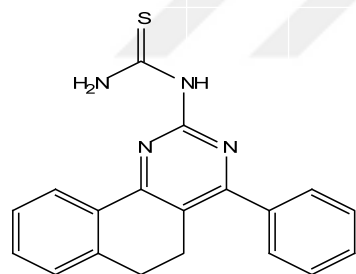
- [93] Mohsen, U.A., Kaymakcioglu, B., Celen, A.O., Kaplancikli, Z.A., Some urea and thiourea derivatives bearing 1, 2, 4-triazole ring and their anti-acetylcholinesterase activities. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(2): 85, 2014.
- [94] Saeed, A., Zaib, S., Ashraf, S., Iftikhar, J., Muddassar, M., Zhang, K.Y., Iqbal, J., Synthesis, cholinesterase inhibition and molecular modelling studies of coumarin linked thiourea derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 63: 58-63, 2015.
- [95] Keche, A.P., Hatnapure, G.D., Tale, R.H., Rodge, A.H., Kamble, V.M., Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of novel 1-acetyl-3, 5-diaryl-4, 5-dihydro (1H) pyrazole derivatives bearing urea, thiourea and sulfonamide moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(21): 6611-6615, 2012.
- [96] Yang, X., Song, B., Jin, L., Wei, X., Bhadury, S.P., Li, X., Hu, D., Synthesis and antiviral bioactivities of novel chiral bis-thiourea-type derivatives containing α -aminophosphonate moiety. *Science China Chemistry*, 54(1): 103-109, 2011.
- [97] Shantharam, C.S., Vardhan, D.S., Suhas, R., Sridhara, M.B., Gowda, D.C., Inhibition of protein glycation by urea and thiourea derivatives of glycine/proline conjugated benzisoxazole analogue—Synthesis and structure—activity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60: 325-332, 2013.
- [98] Wendelin, W., Kerbl, H., Synthese arylsubstituierter 2-Pyrimidinamine, Dihydro-2-pyrimidinamine und Pyrimido [1,2-a] pyrimidine durch Reaktion von Guanidin mit Chalkonen. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 115(3), 309-325, 1984.

EKLER

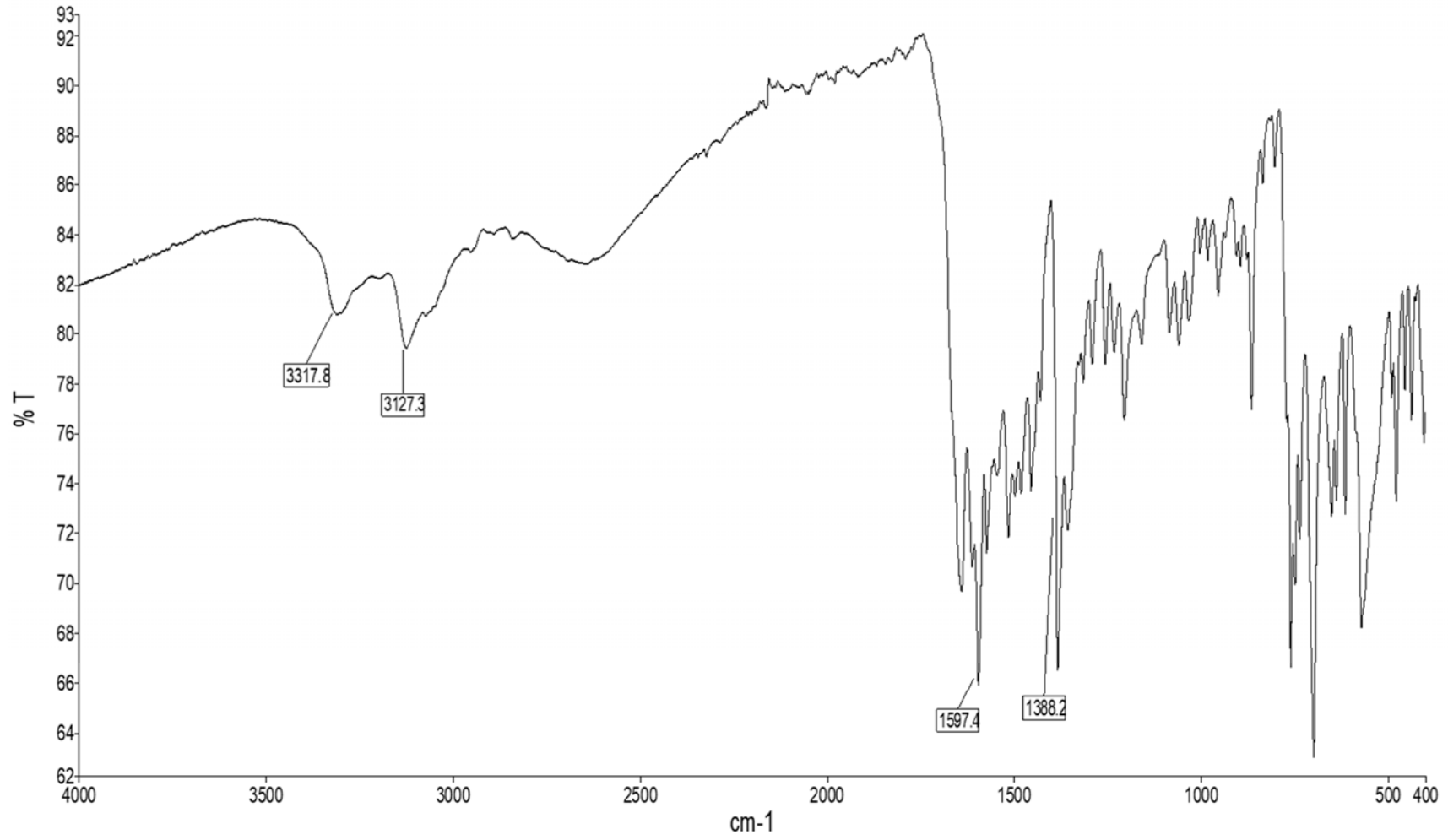


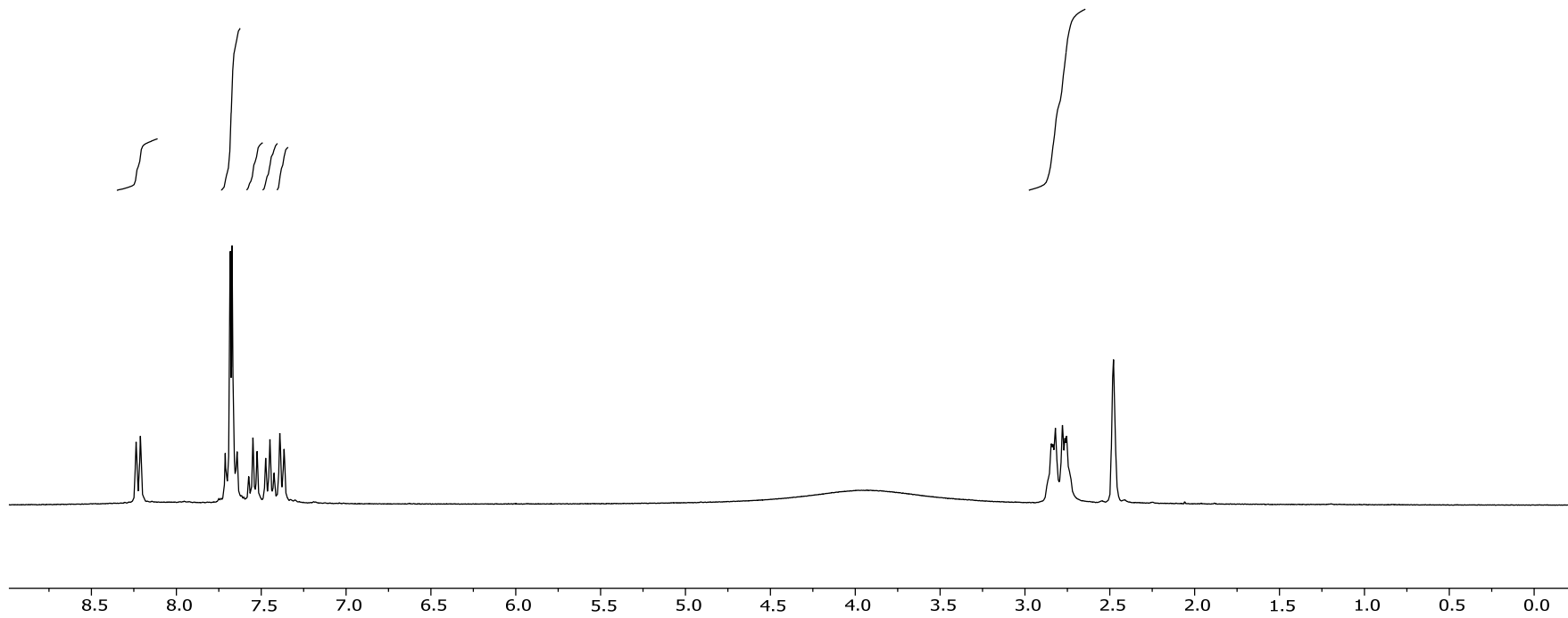
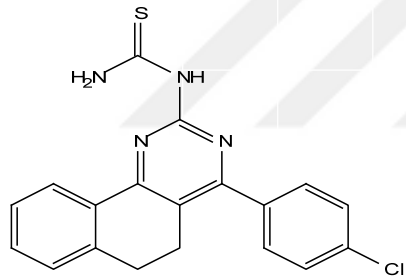
EK 1: 7a bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 2: 7a bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

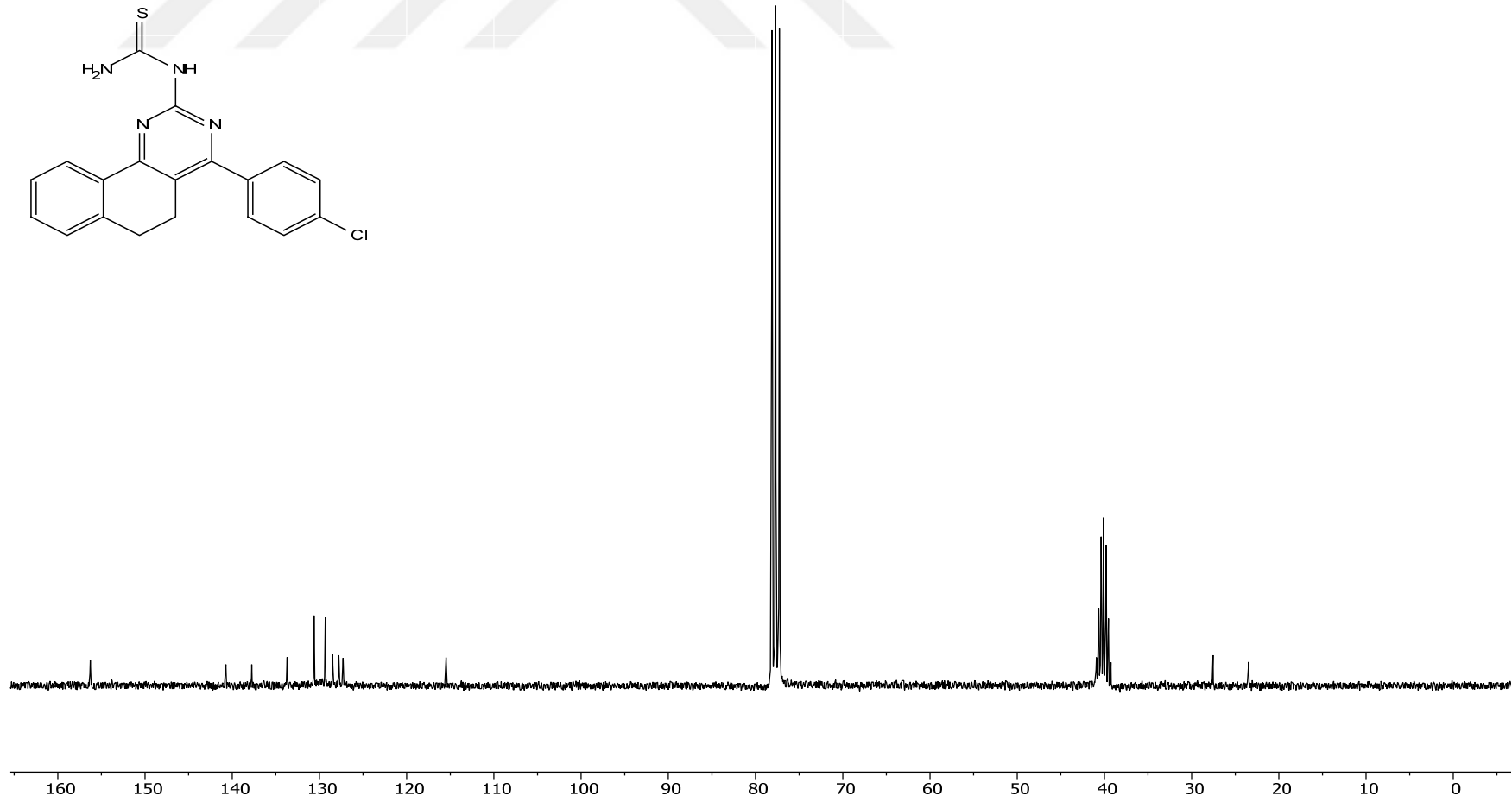


EK 3: 7a bileşğine ait IR spektrumu

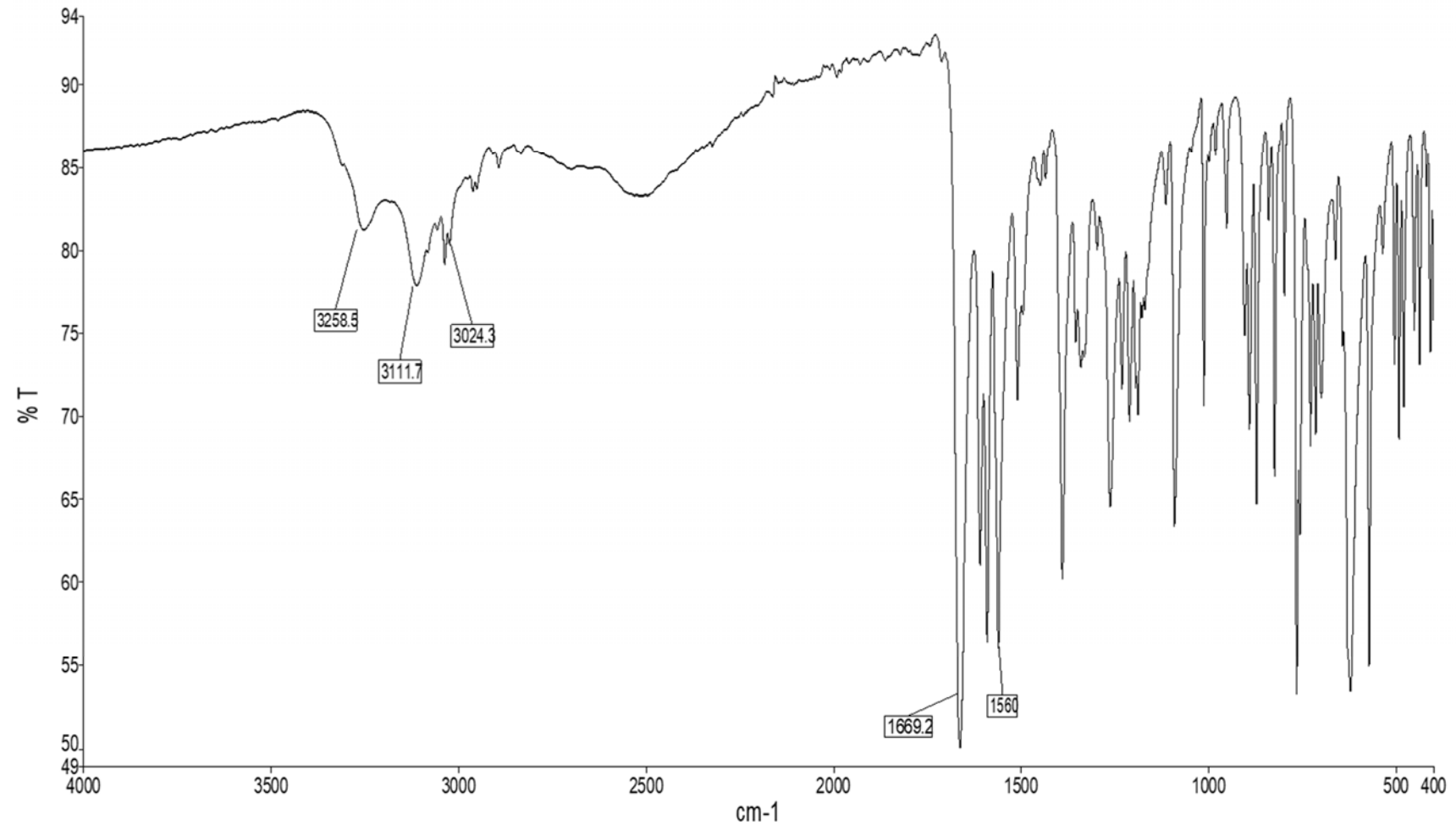


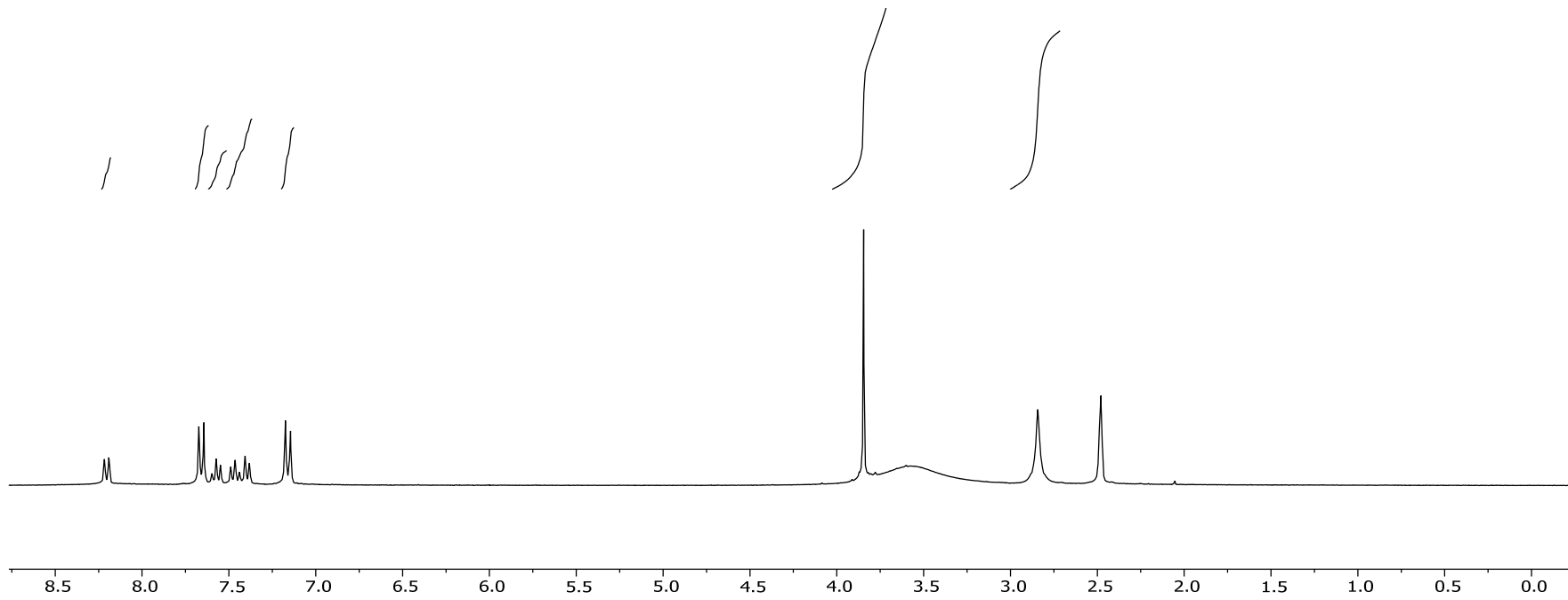
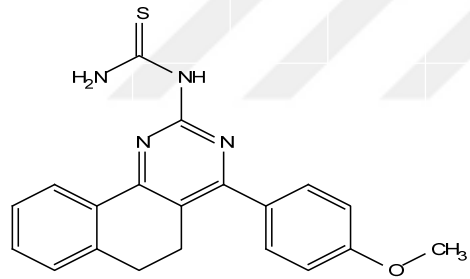
EK 4: 7b bileşimine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 5: 7b bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)

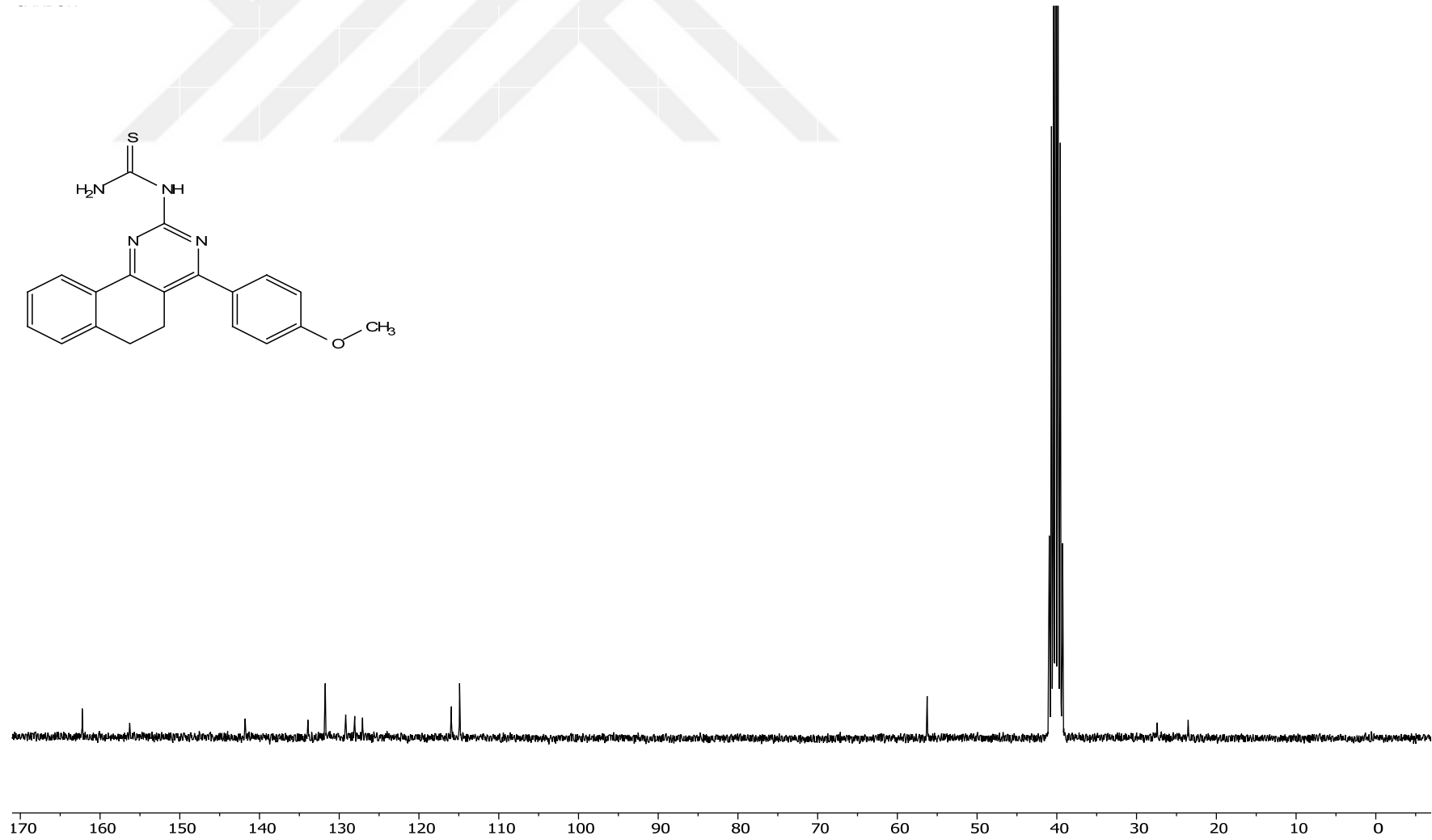


EK 6: 7b bileşimine ait IR spektrumu

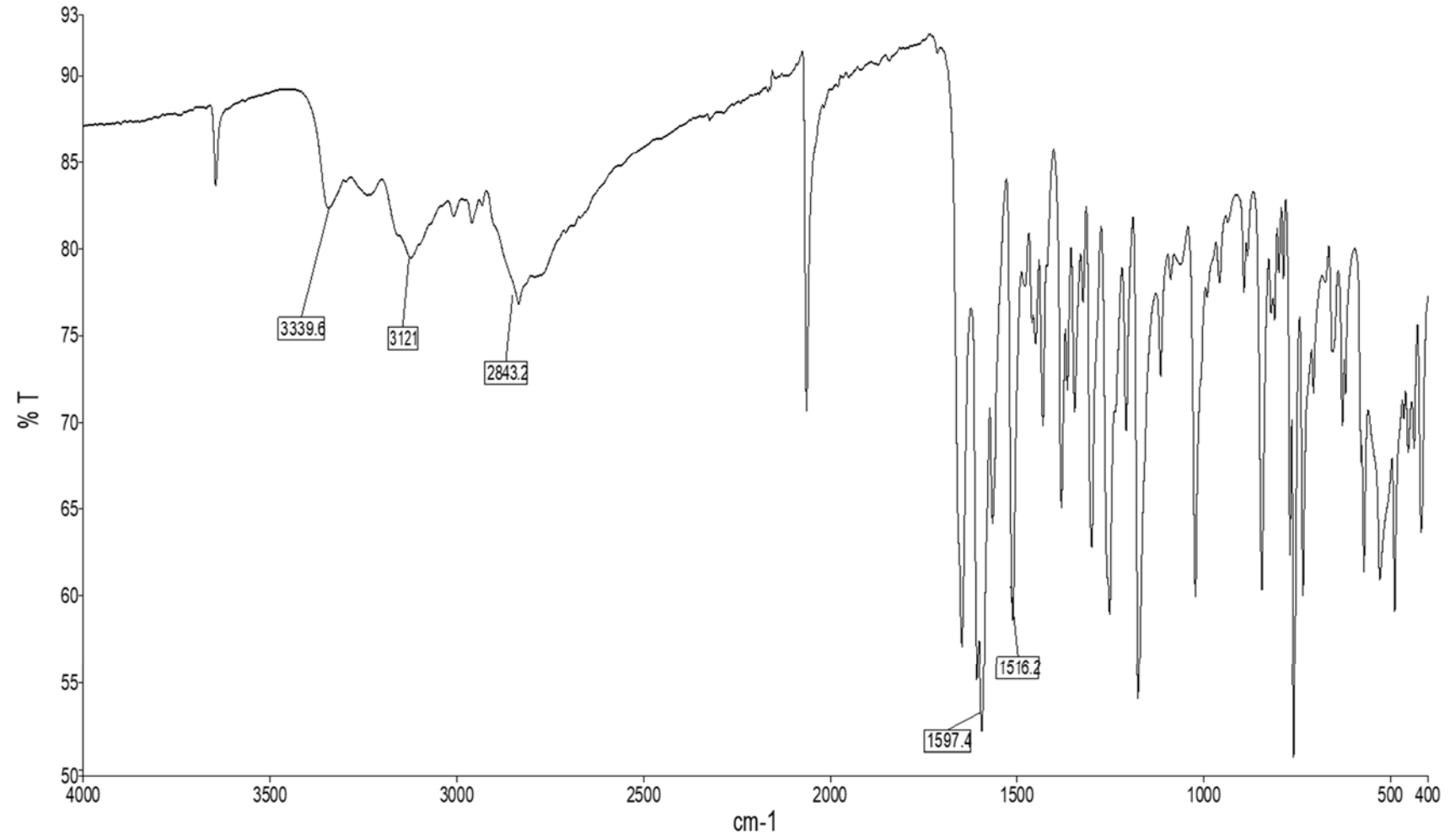


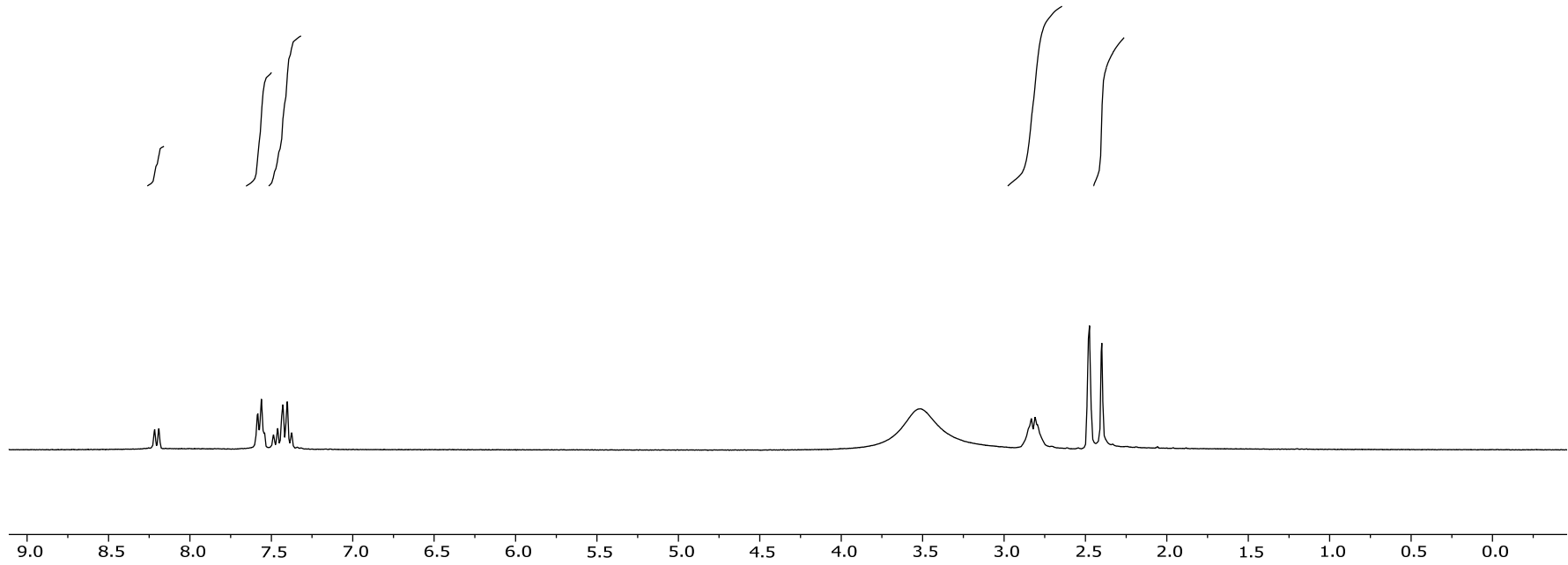
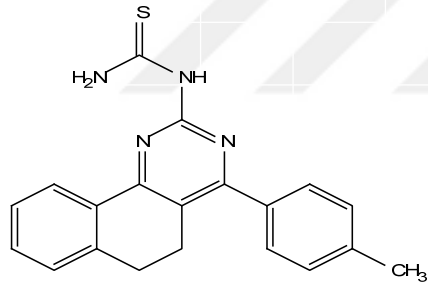
EK 7: 7c bileşğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 8: 7c bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

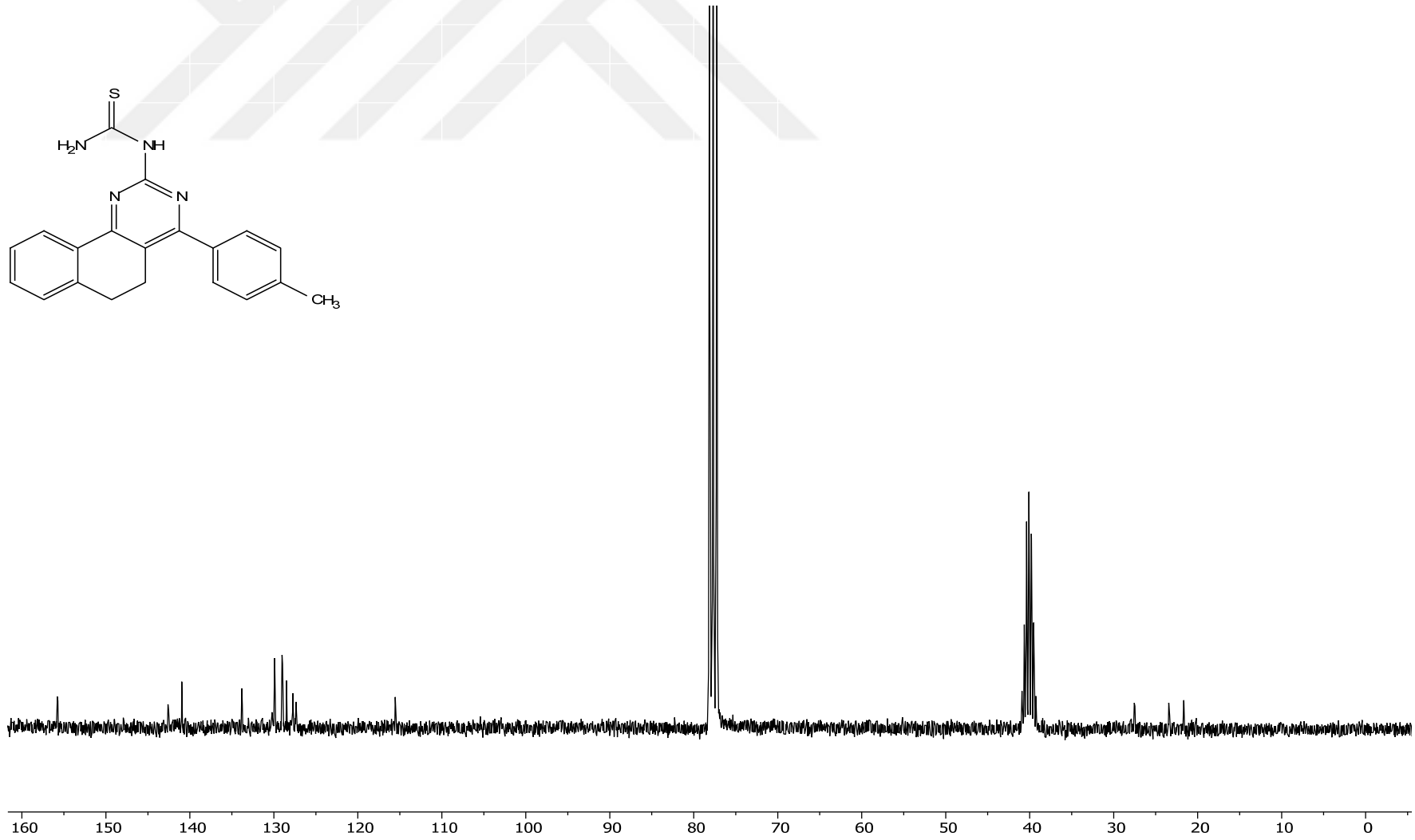
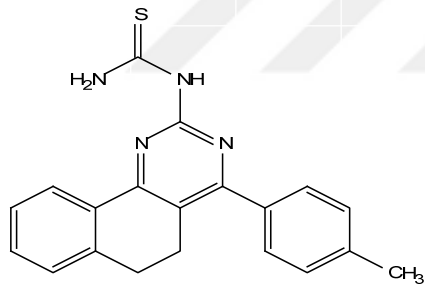


EK 9: 7c bileşiğine ait IR spektrumu

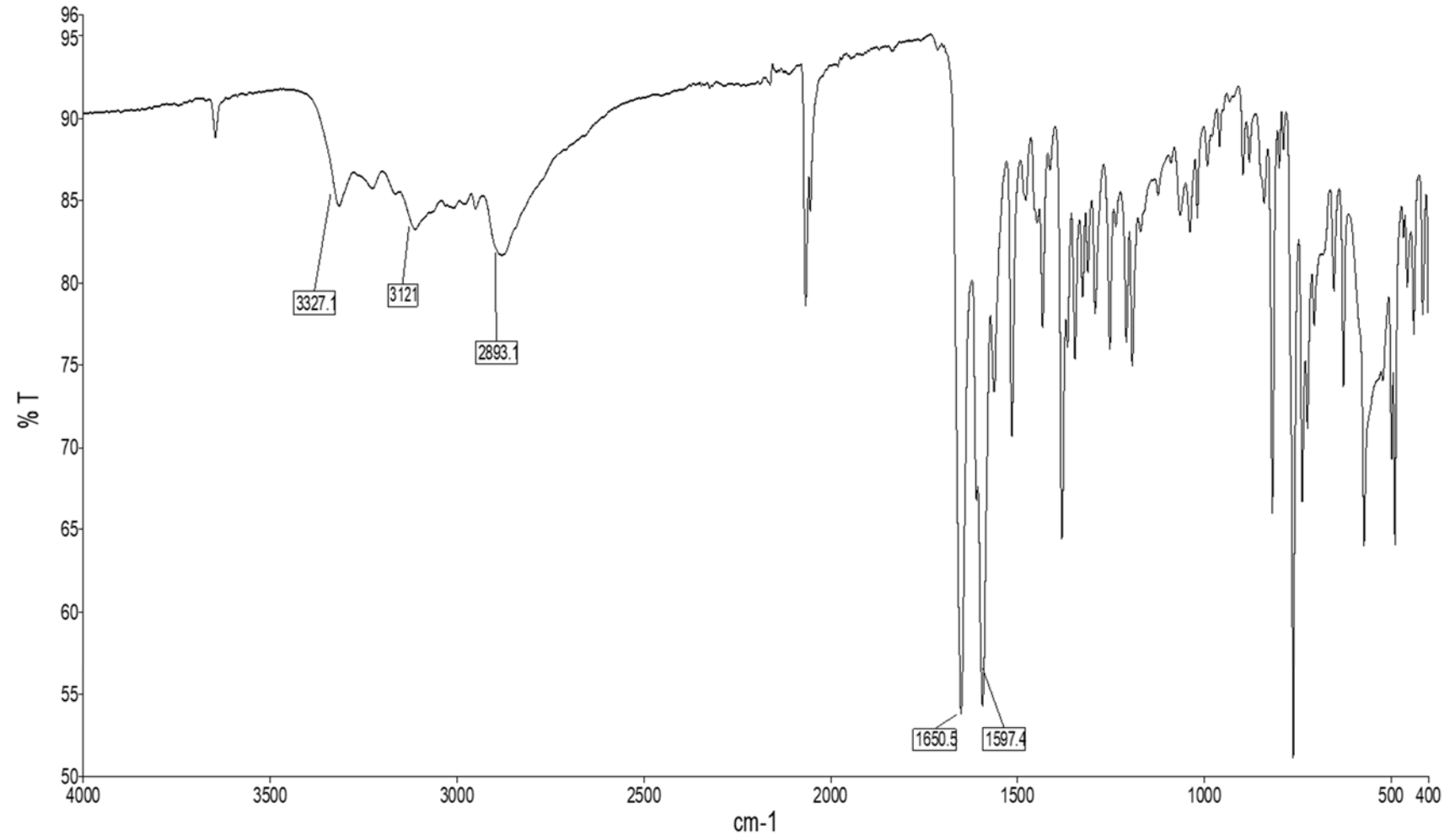


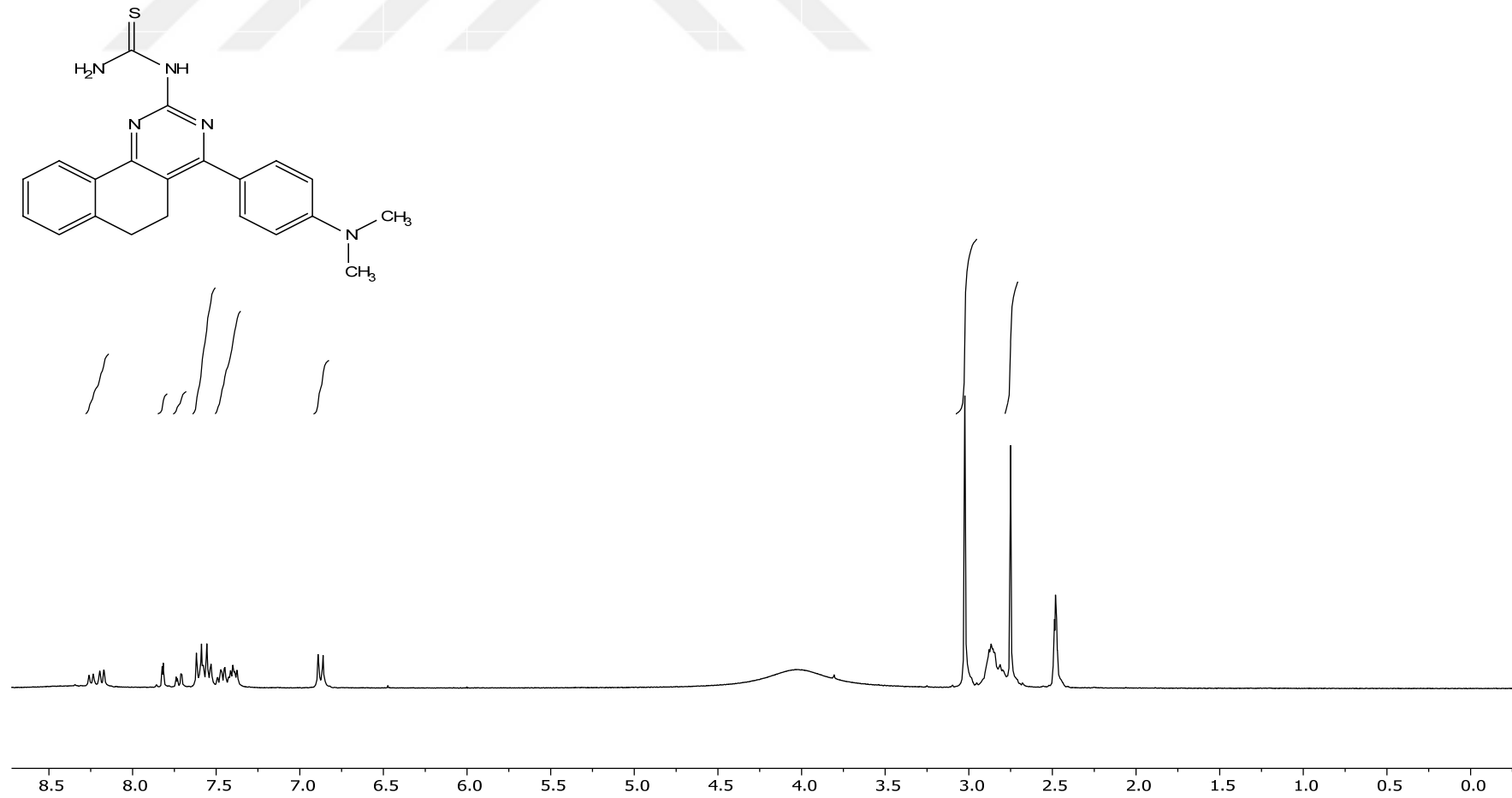
EK 10: 7d bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 11: 7d bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)

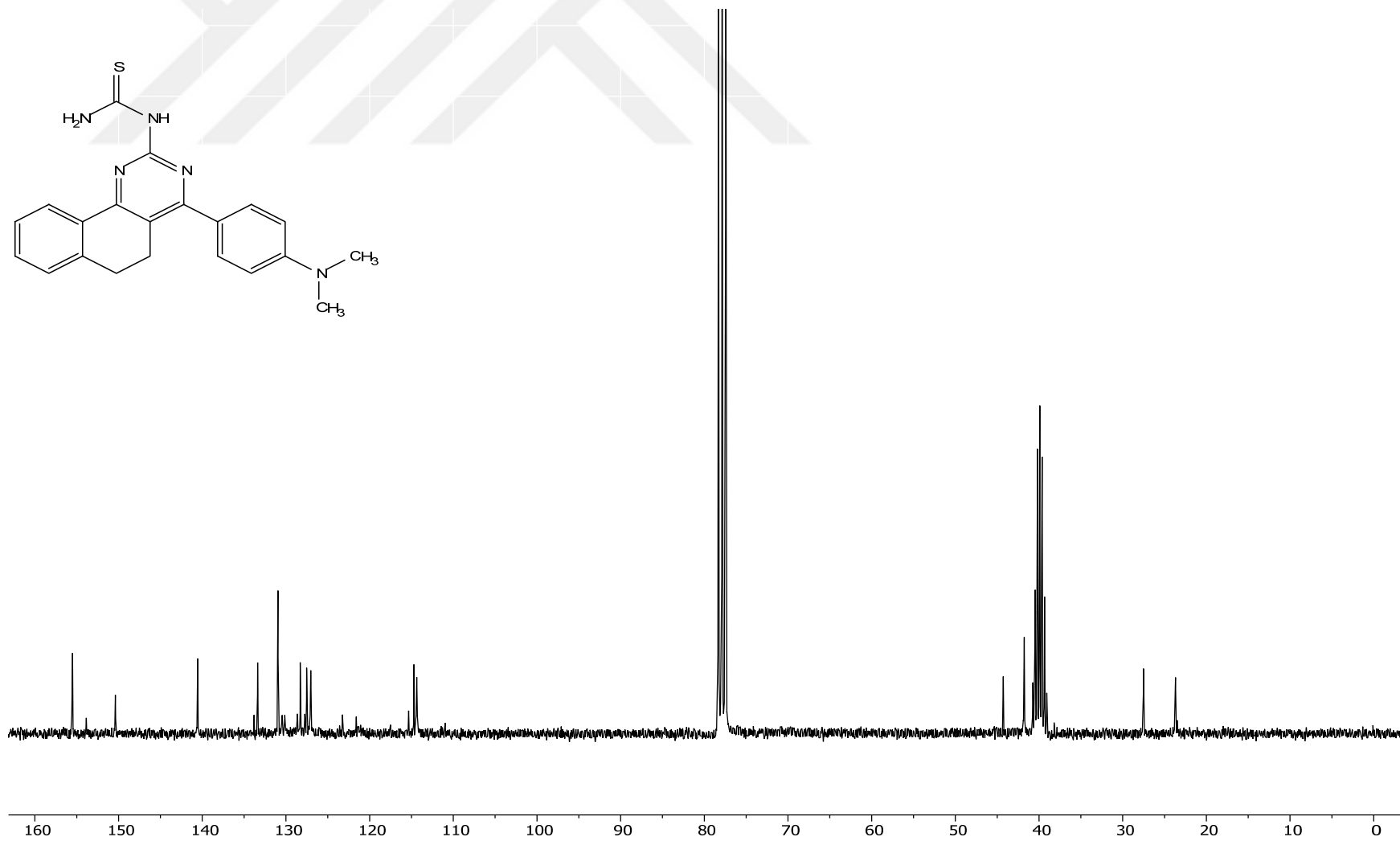


EK 12: 7d bileşiğine ait IR spektrumu

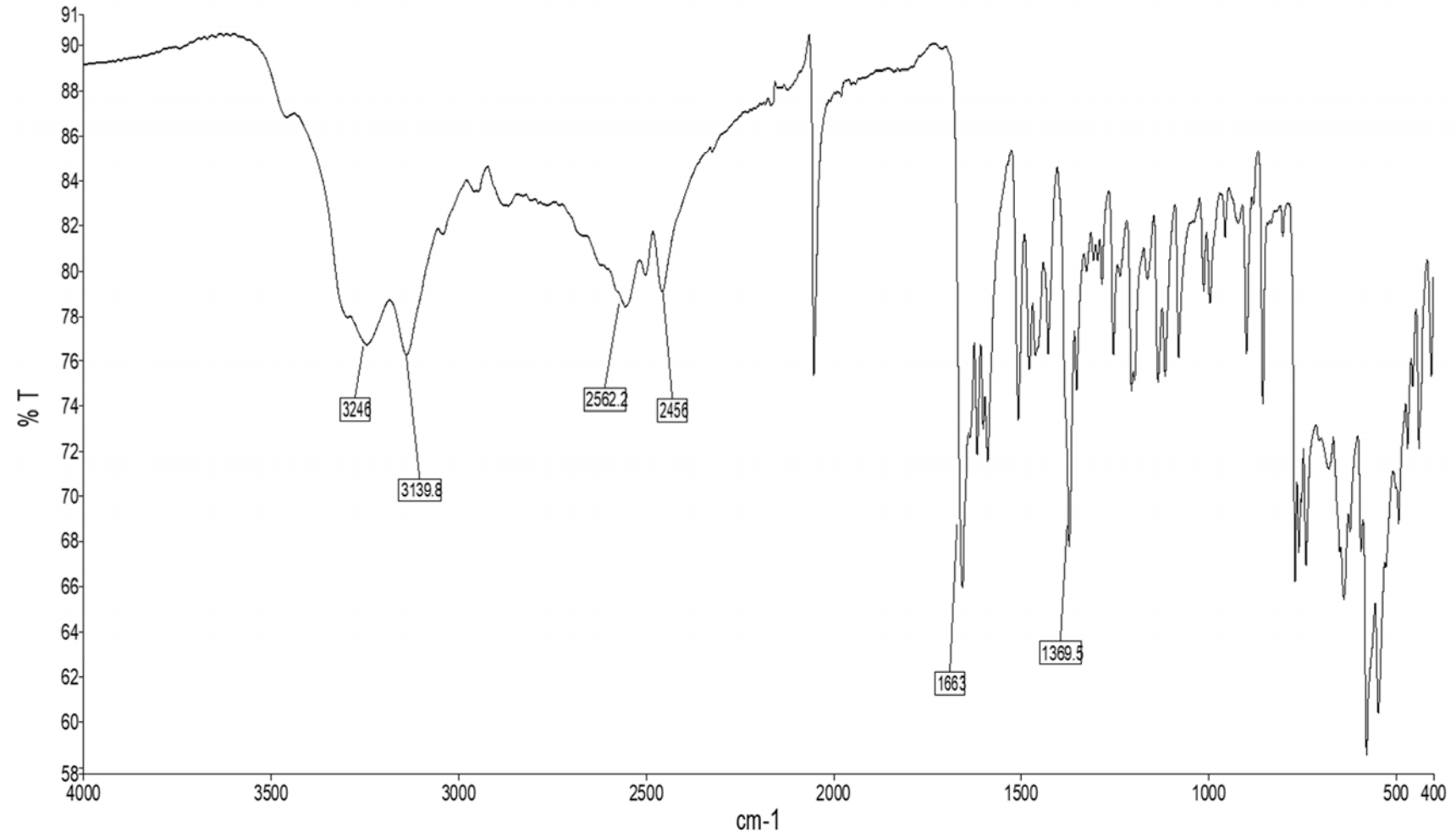


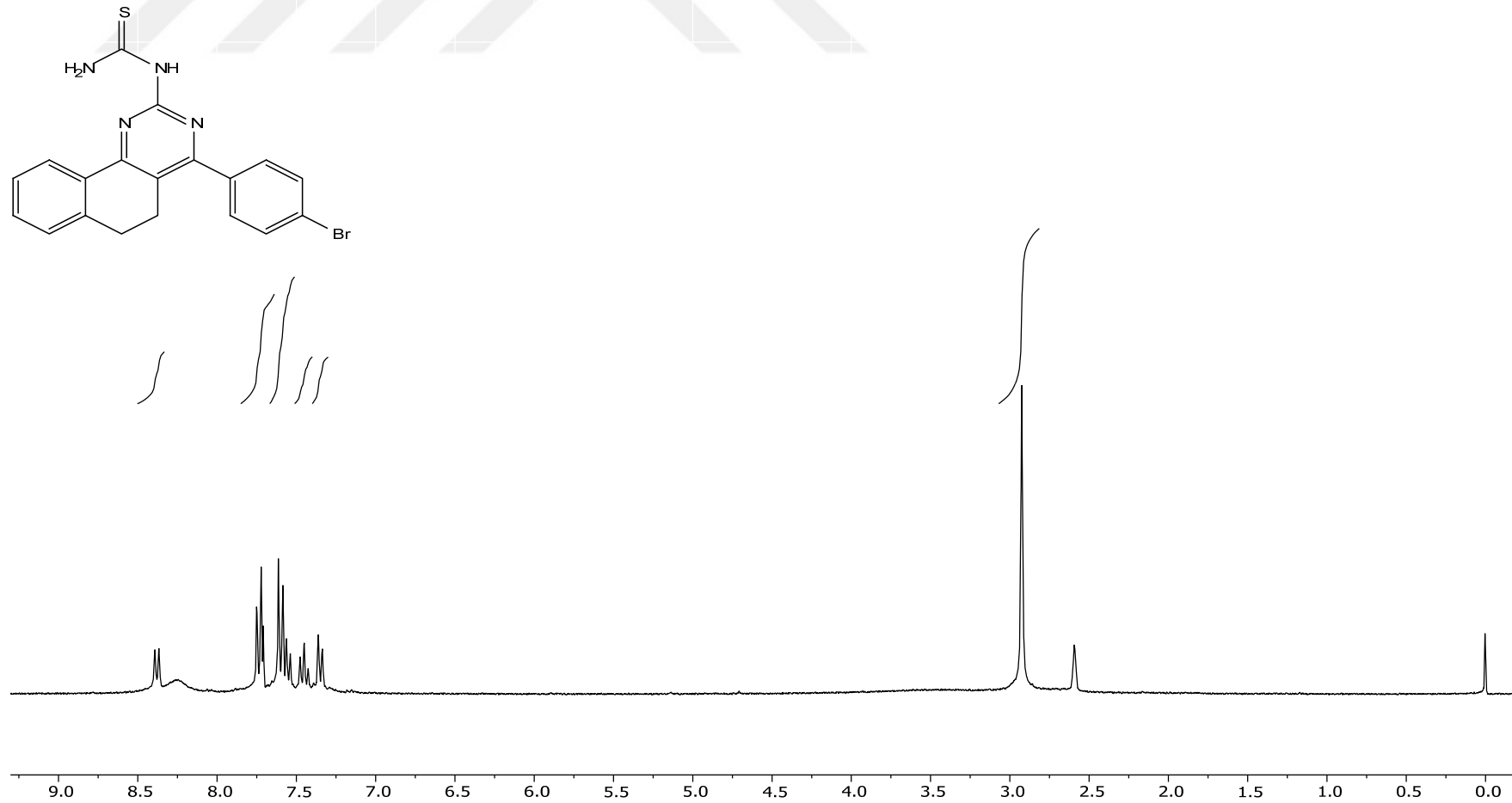
EK 13: 7e bileşiğine ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 14: 7e bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)

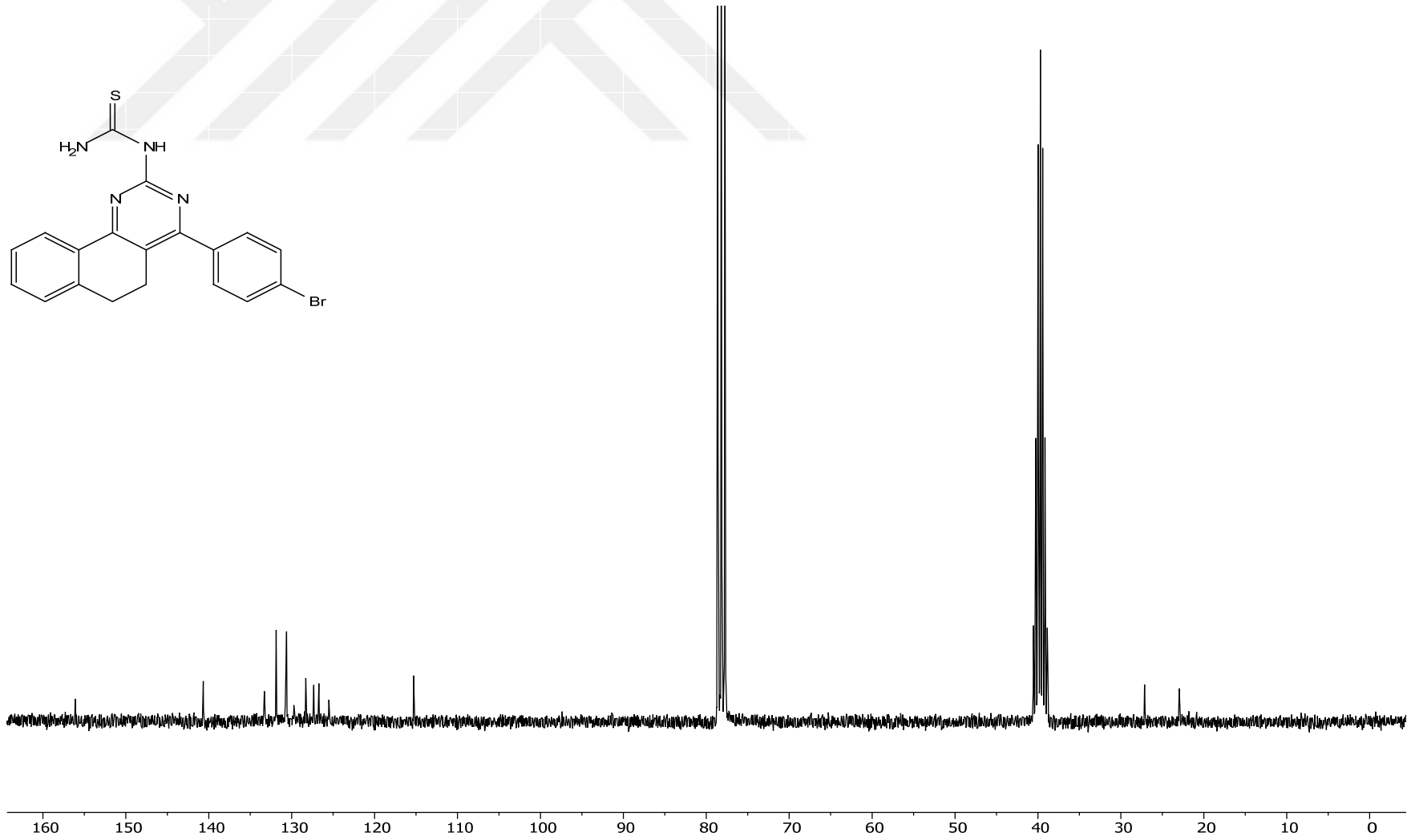


EK 15: 7e bileşiğine ait IR spektrumu

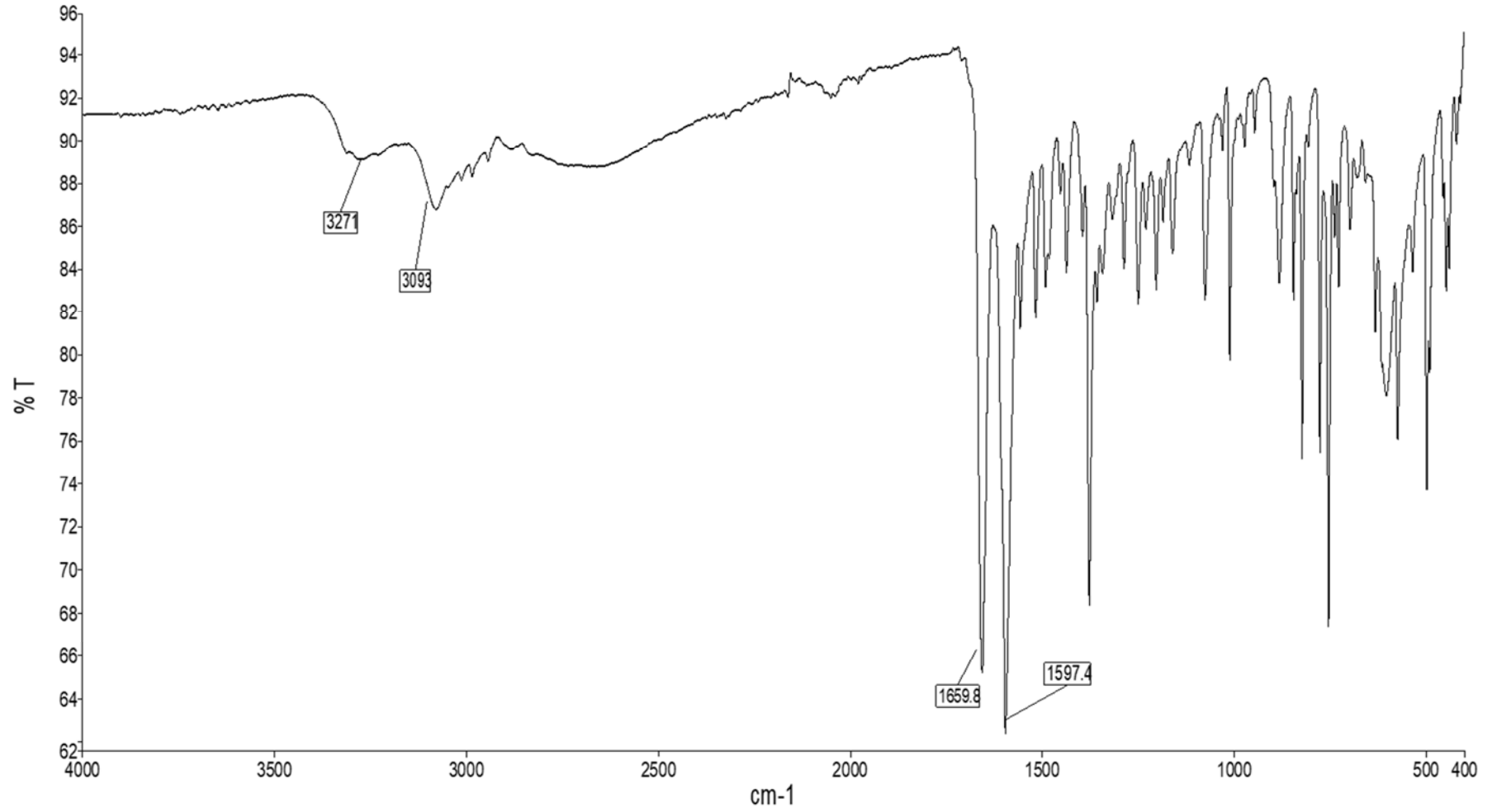


EK 16: 7f bileşigine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

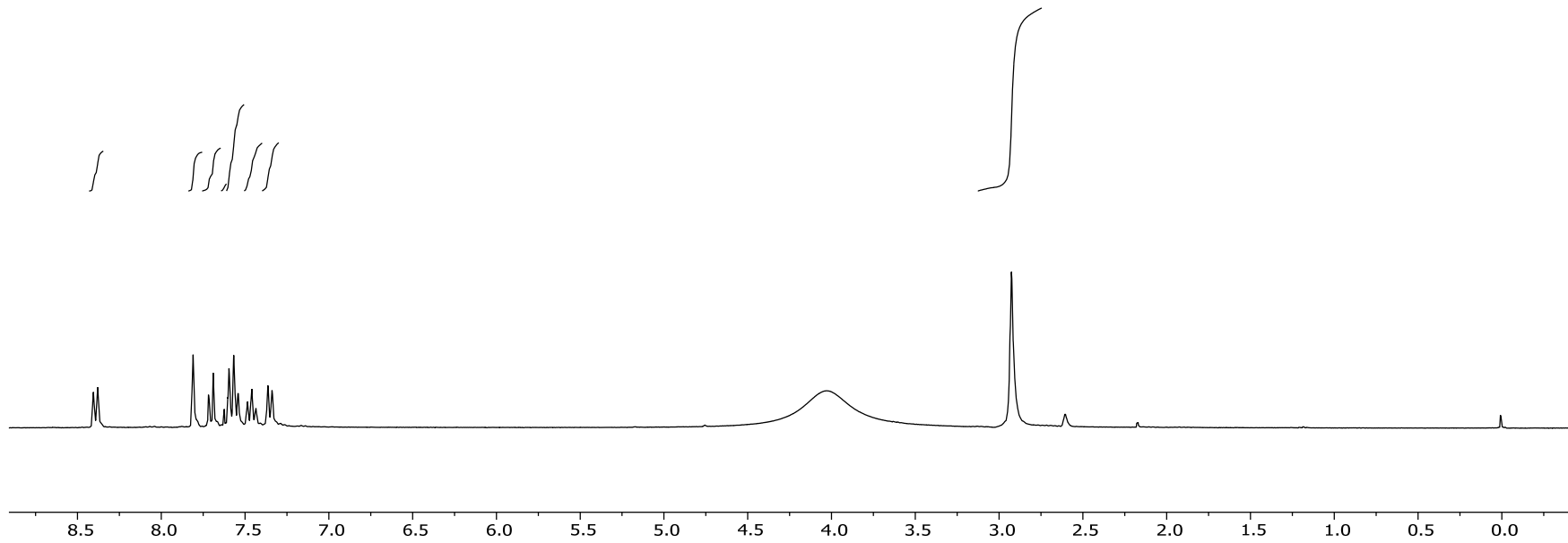
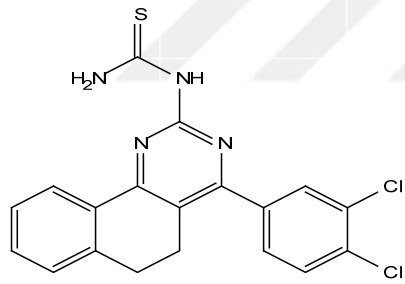
EK 17: 7f bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-d}_6$)



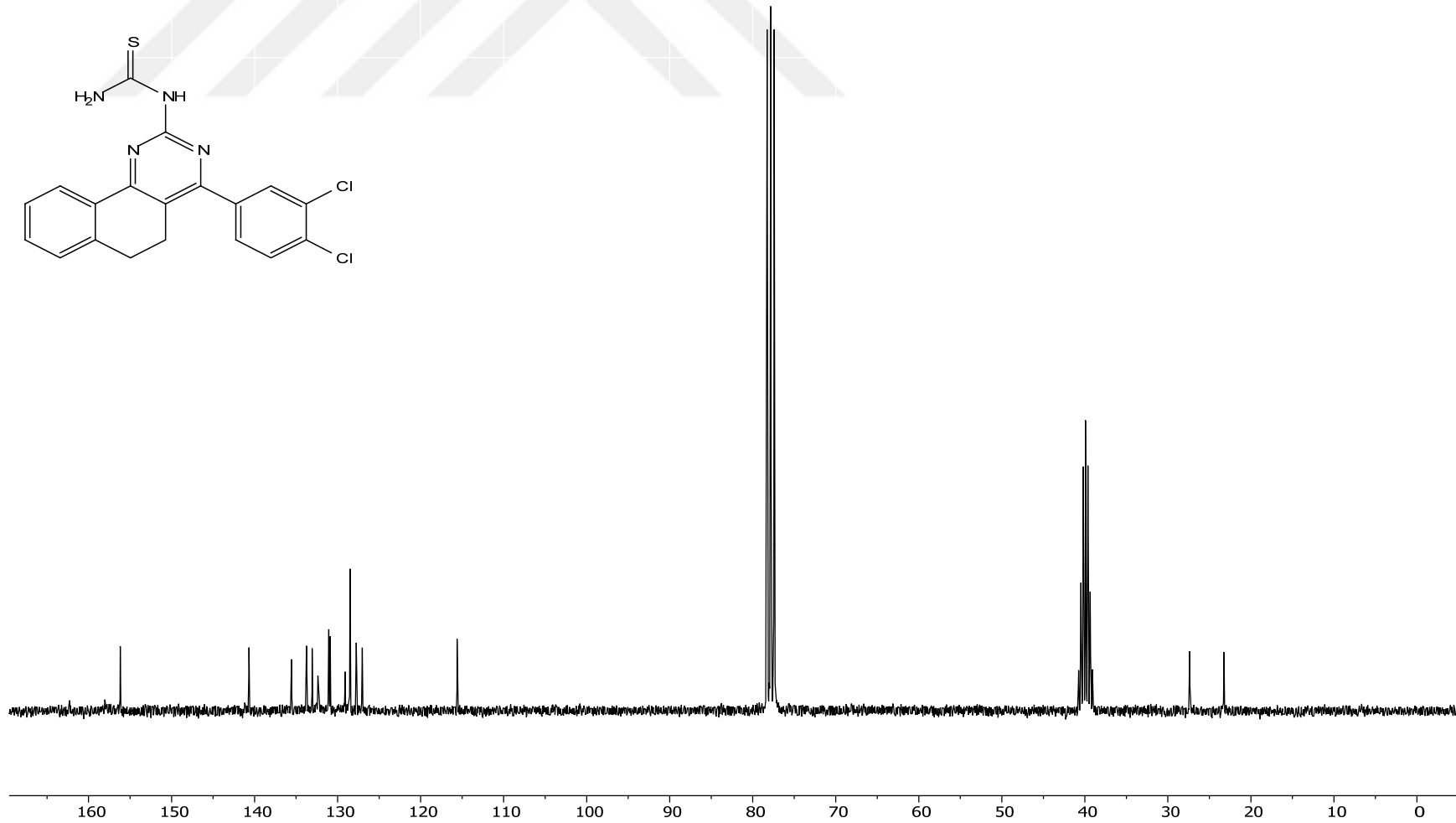
EK 18: 7f bileşğine ait IR spektrumu



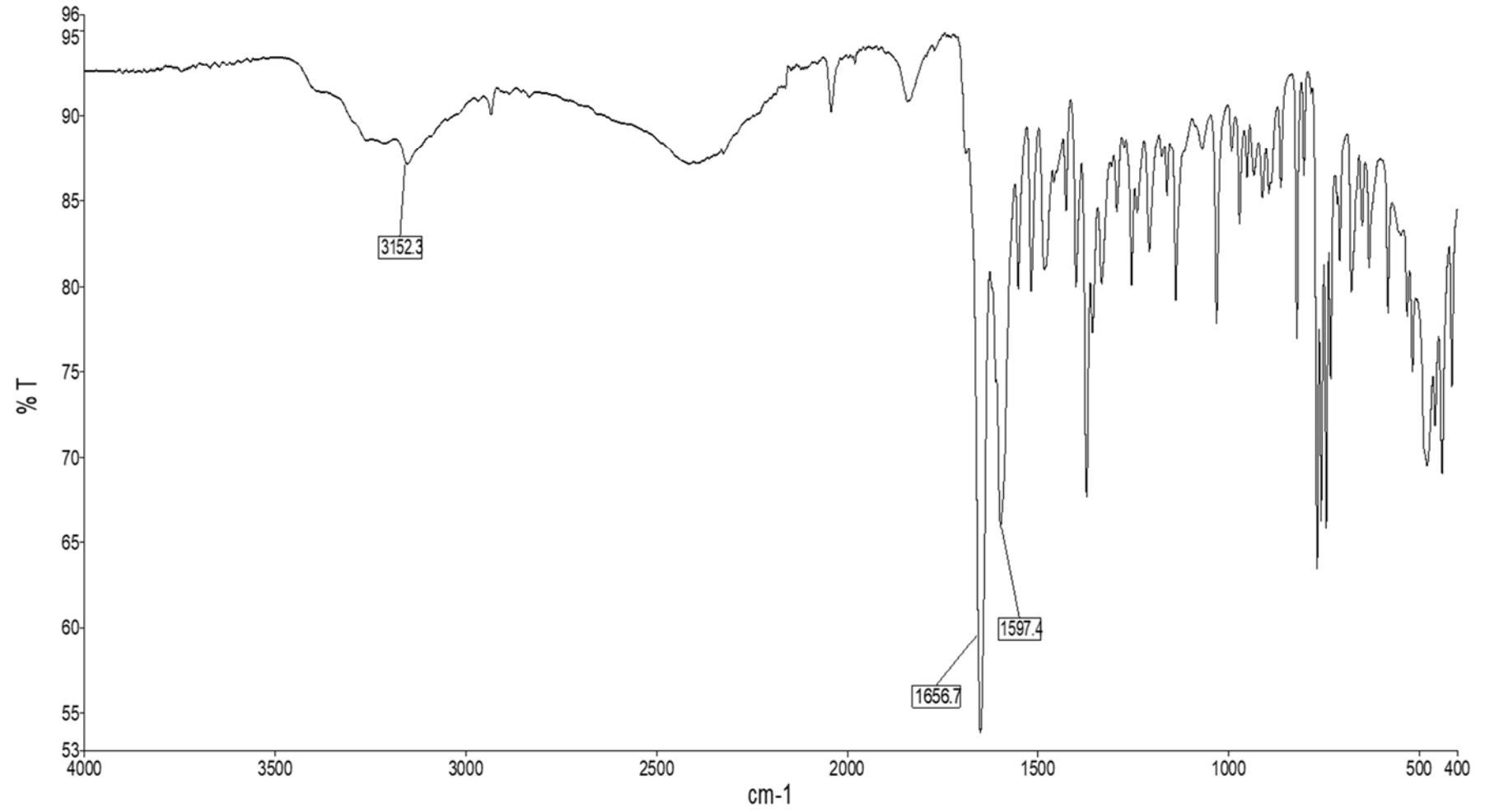
EK 19: 7g bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

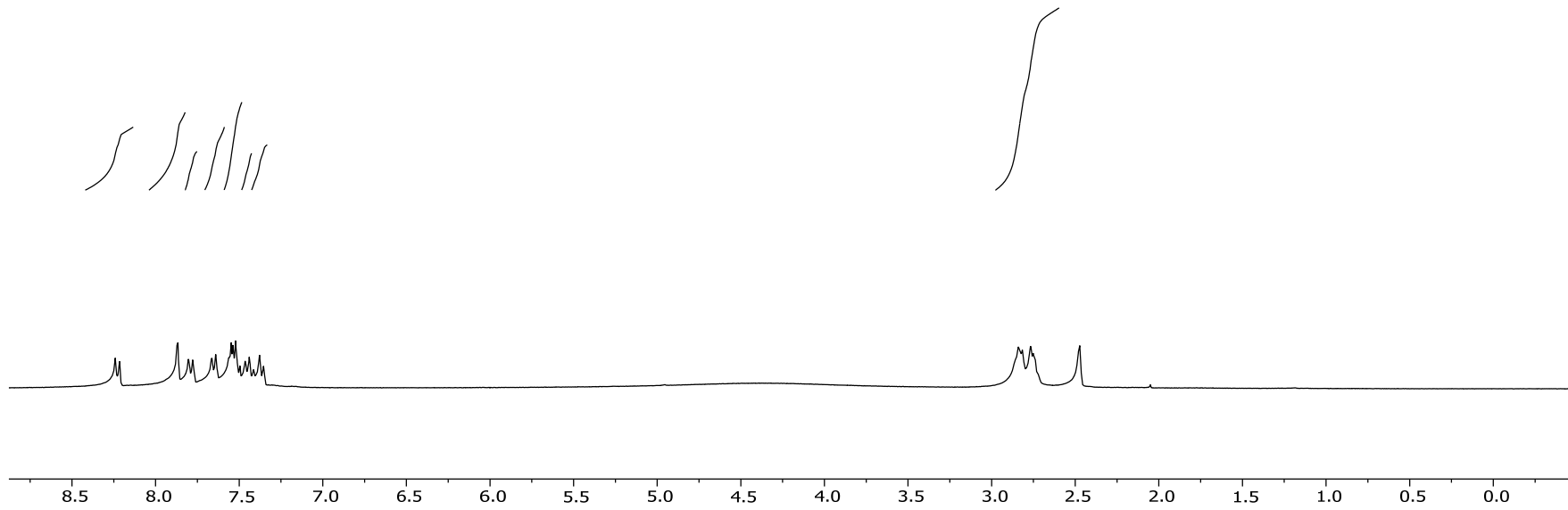
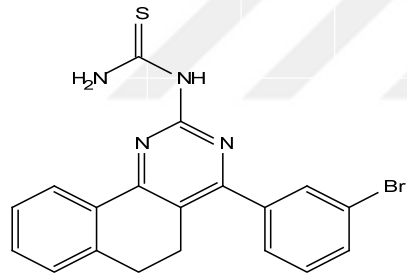


EK 20: 7g bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)

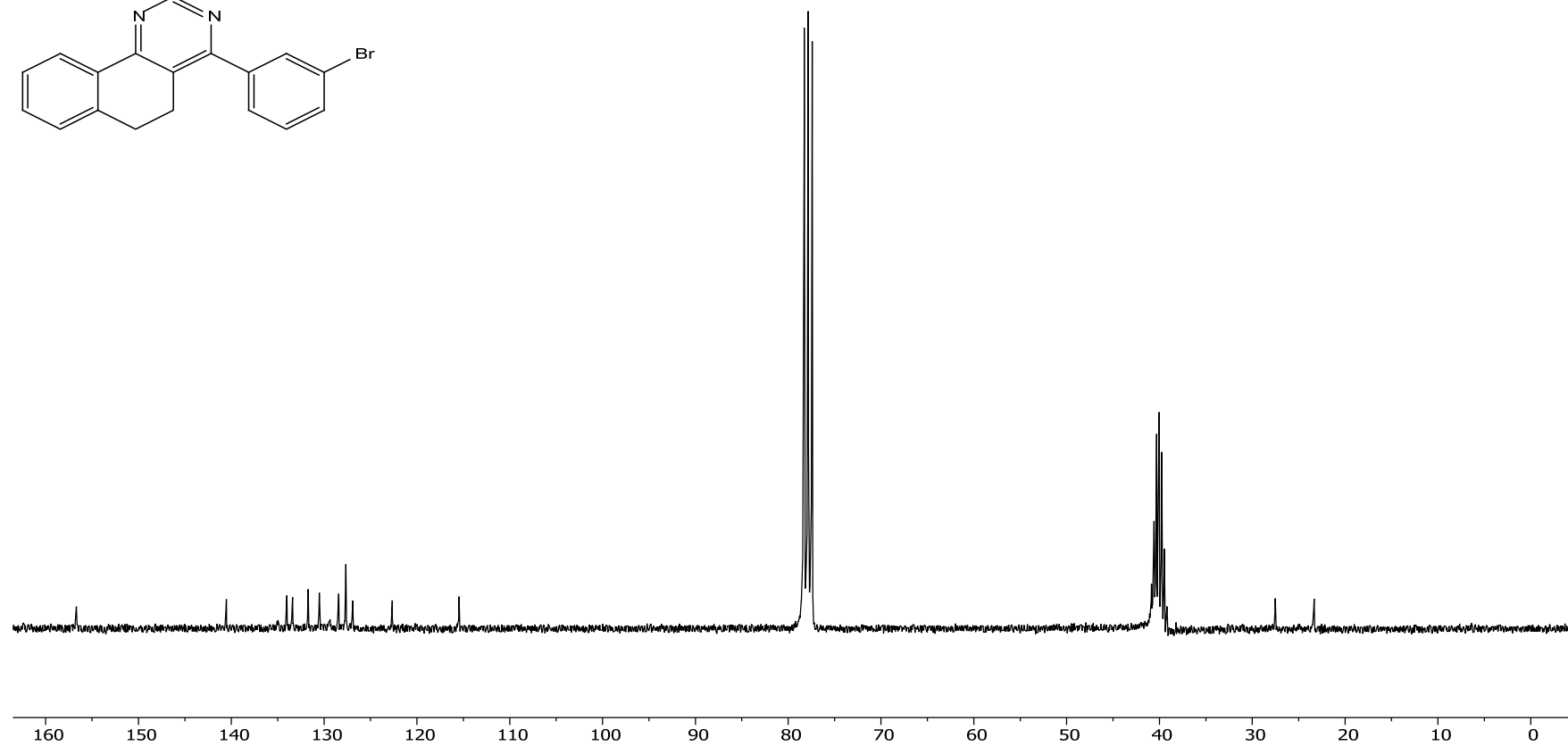
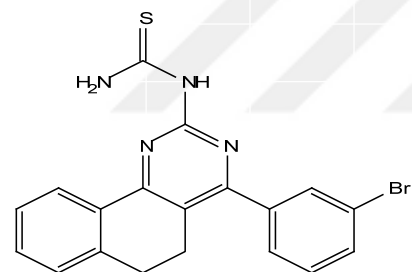


EK 21: 7g bileşiğine ait IR spektrumu

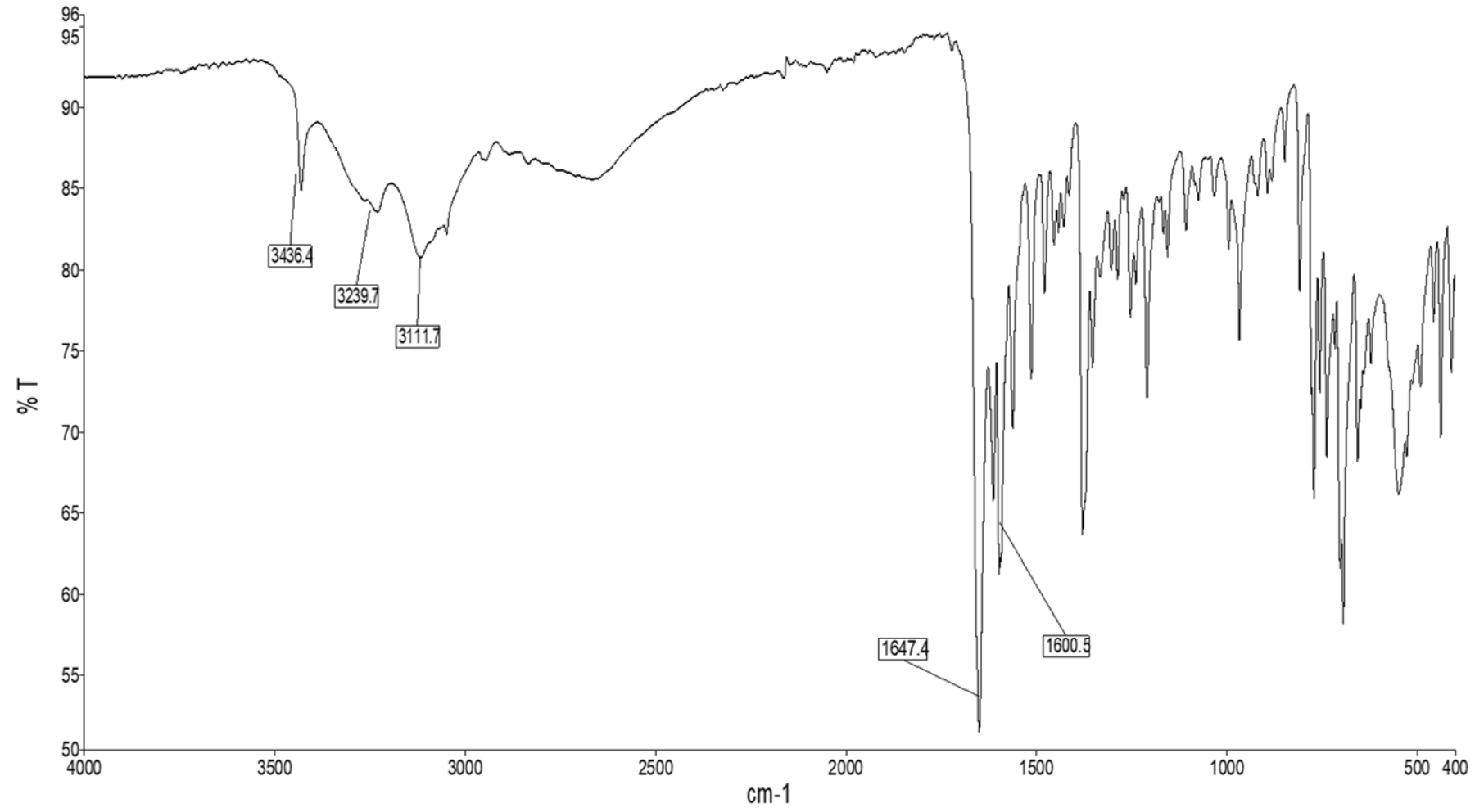


EK 22: 7h bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

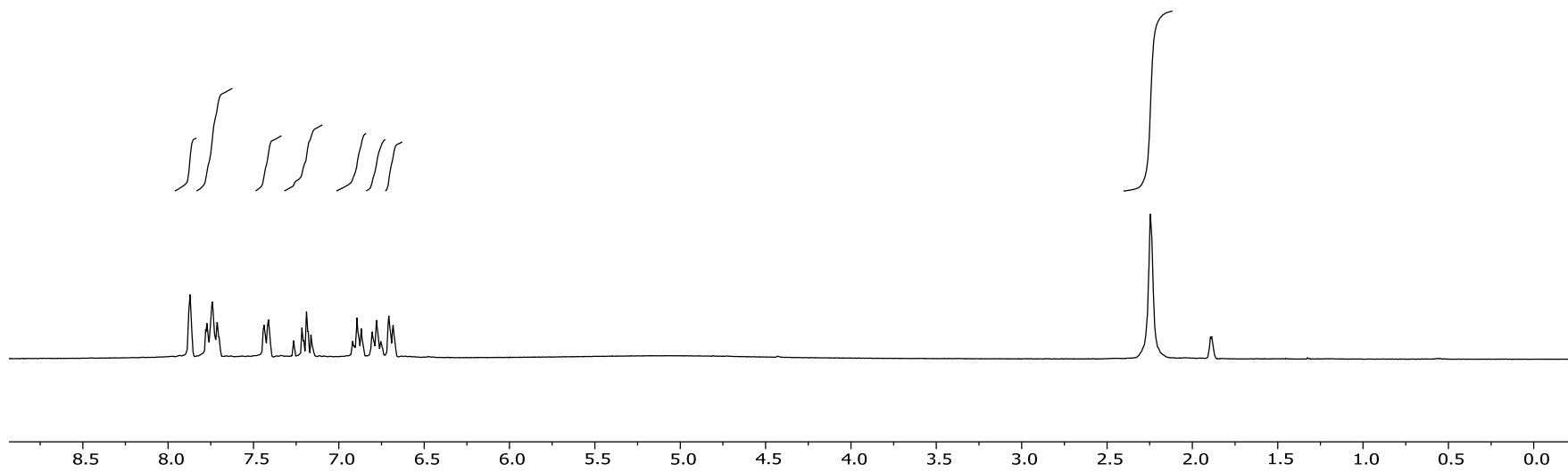
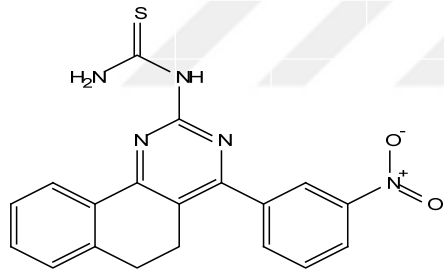
EK 23: 7h bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3 + DMSO-d_6)



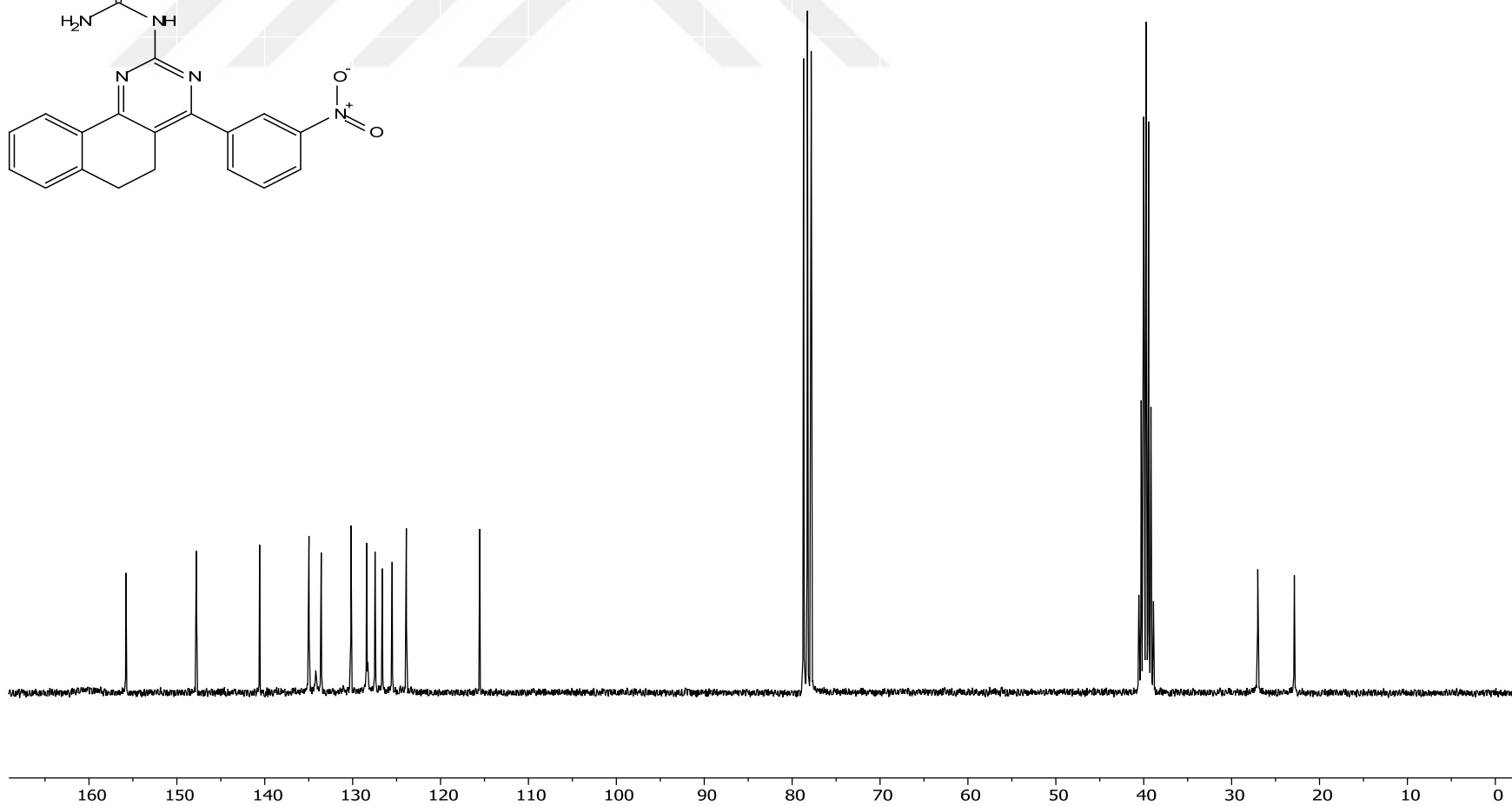
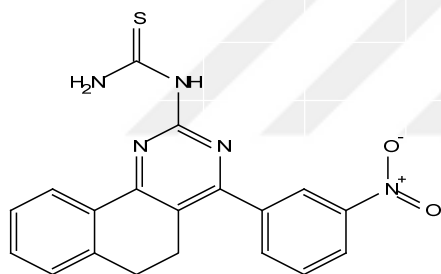
EK 24: 7h bileşğine ait IR spektrumu

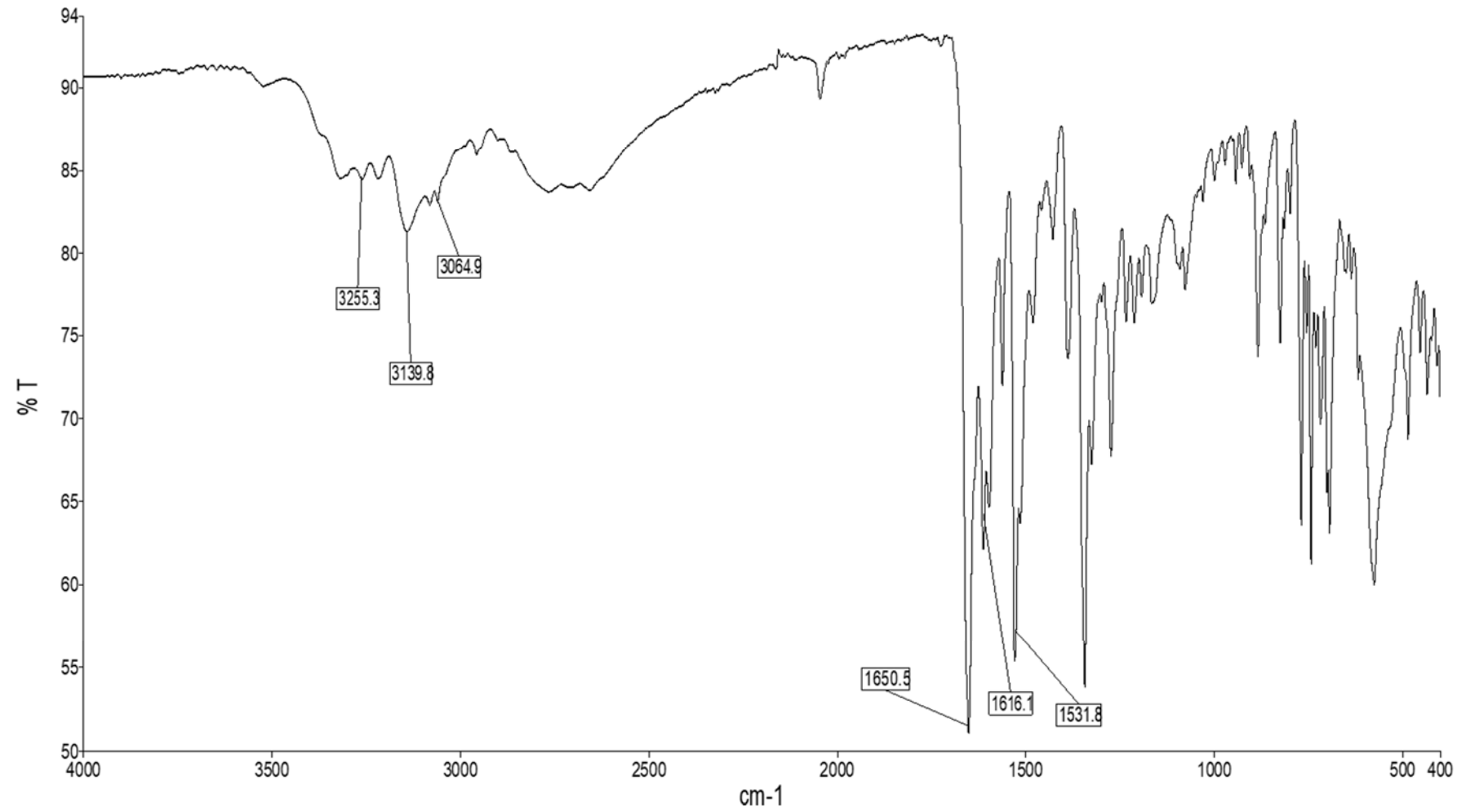


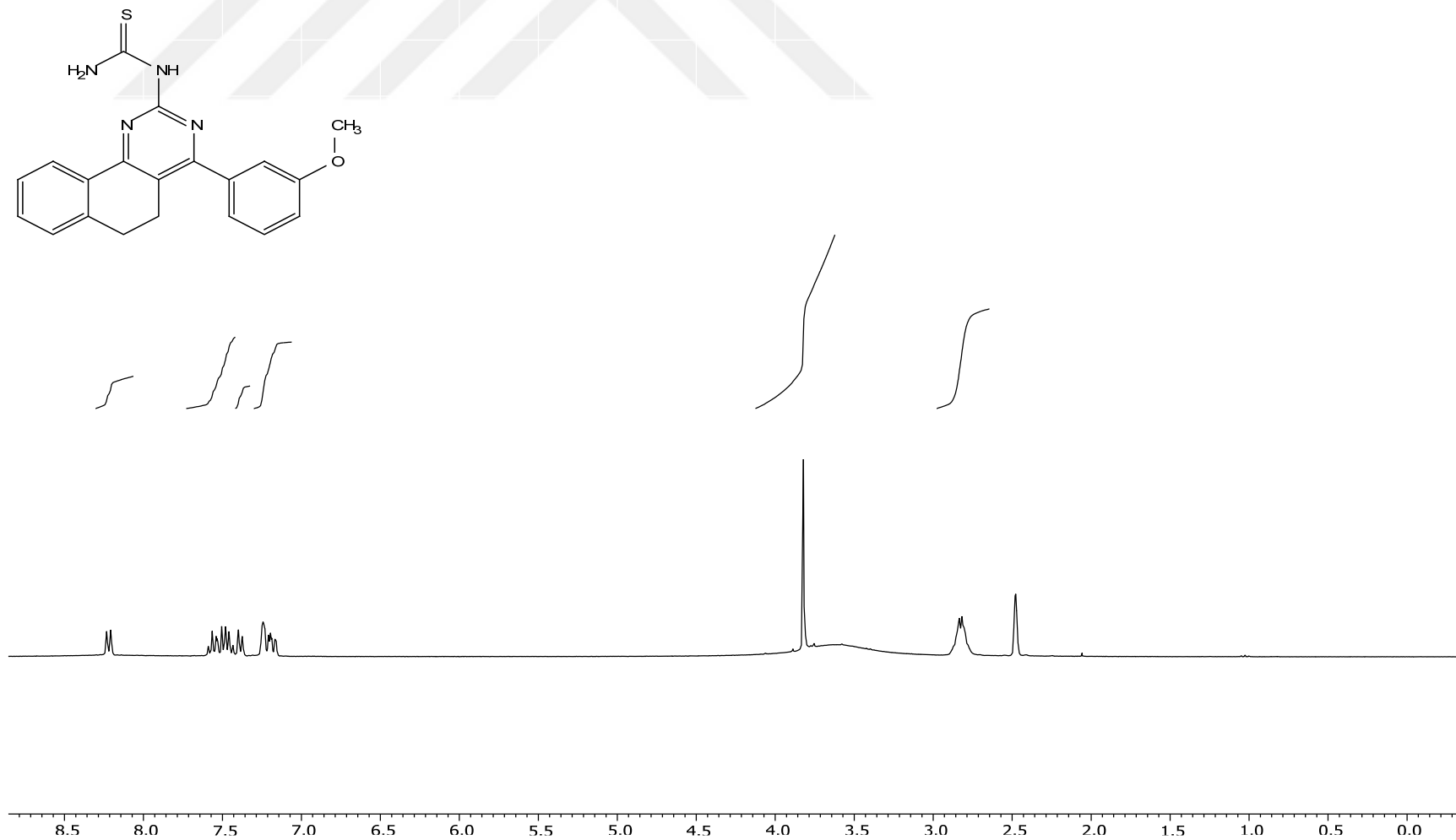
EK 25: 71 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



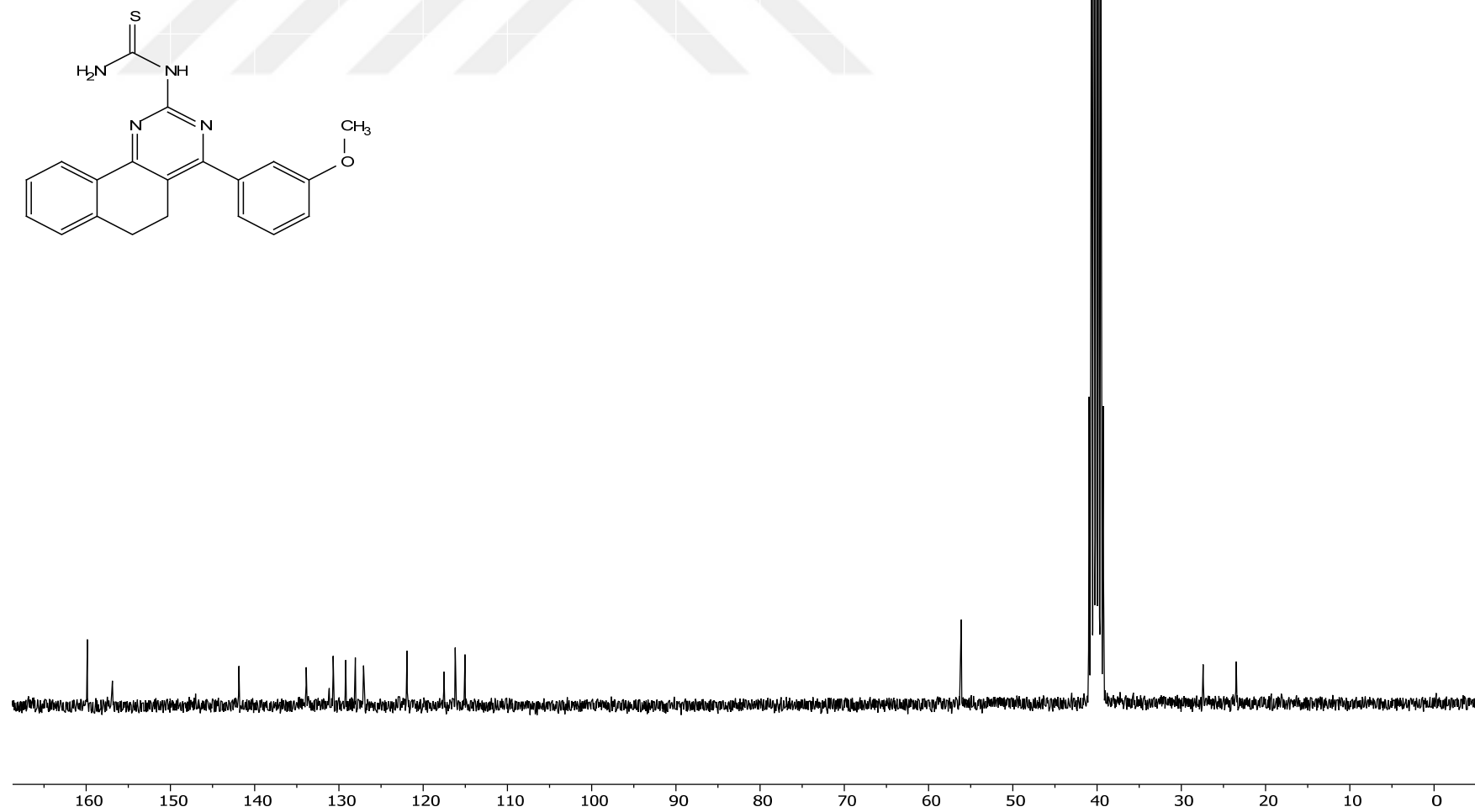
EK 26: 71 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



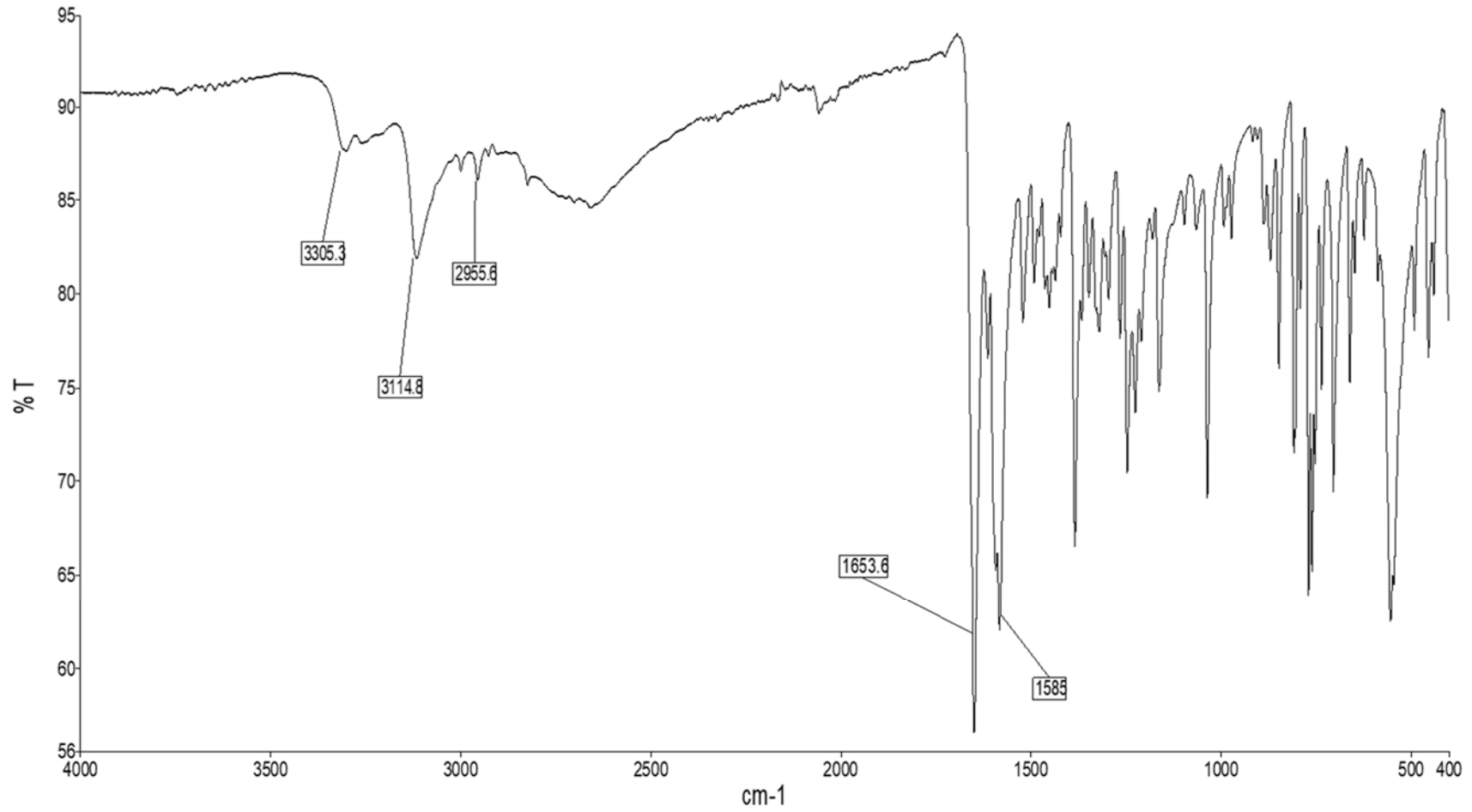
EK 27: 7₁ bileşğine ait IR spektrumu

EK 28: 7j bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

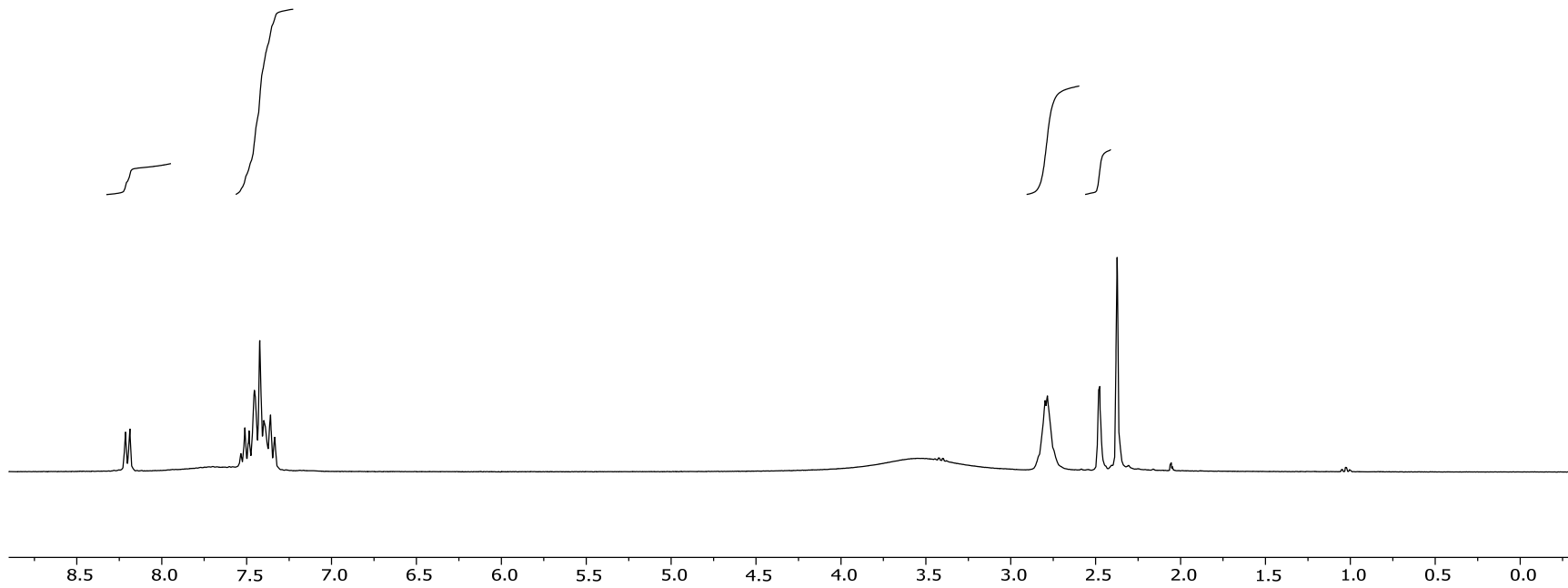
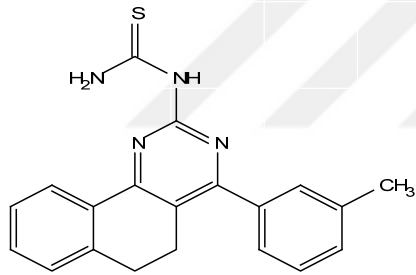
EK 29: 7j bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



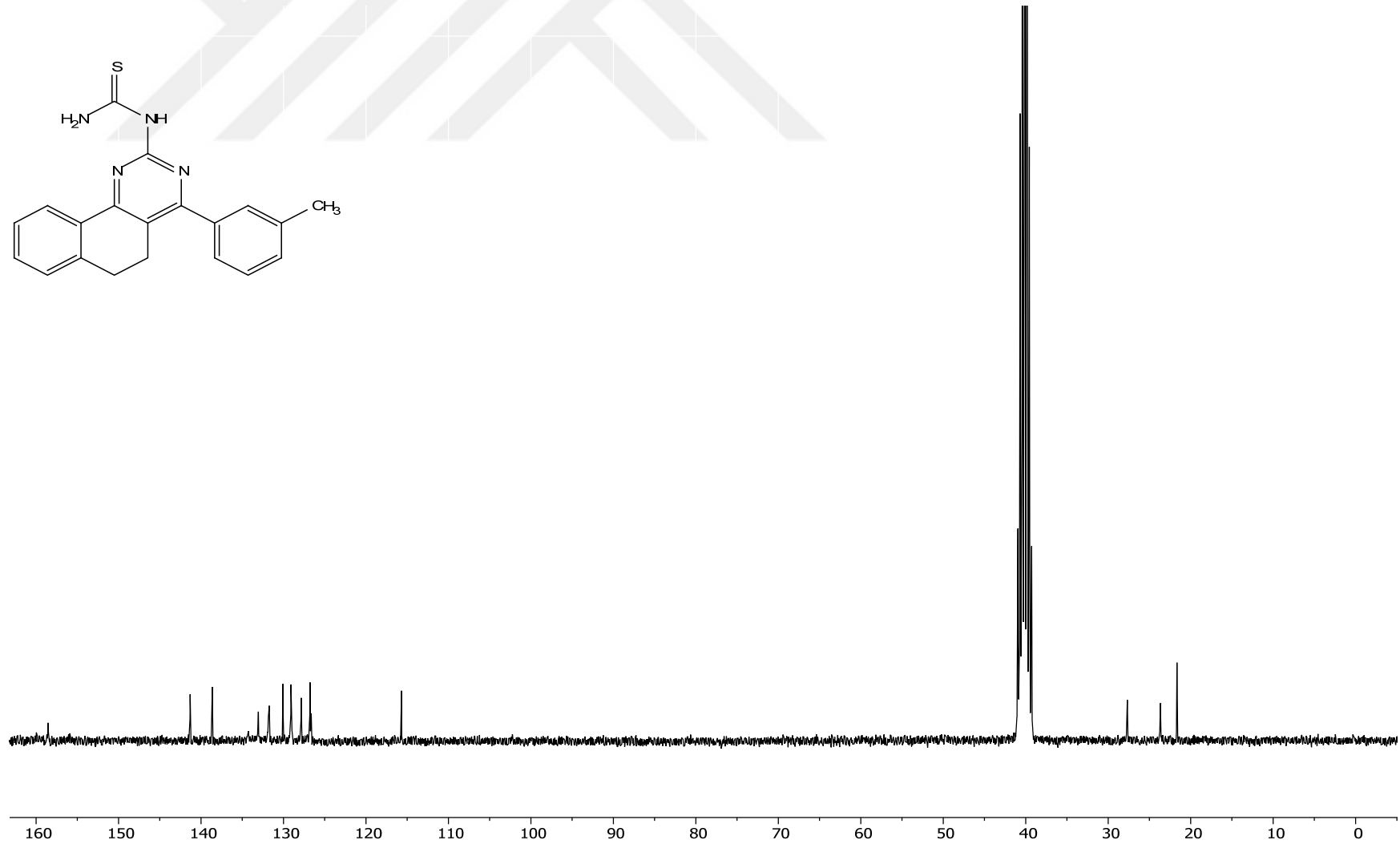
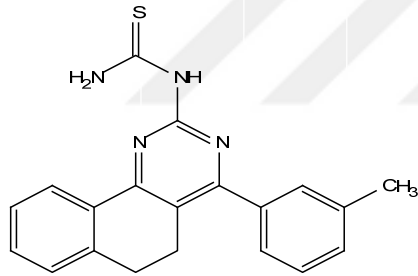
EK 30: 7j bileşigine ait IR spektrumu



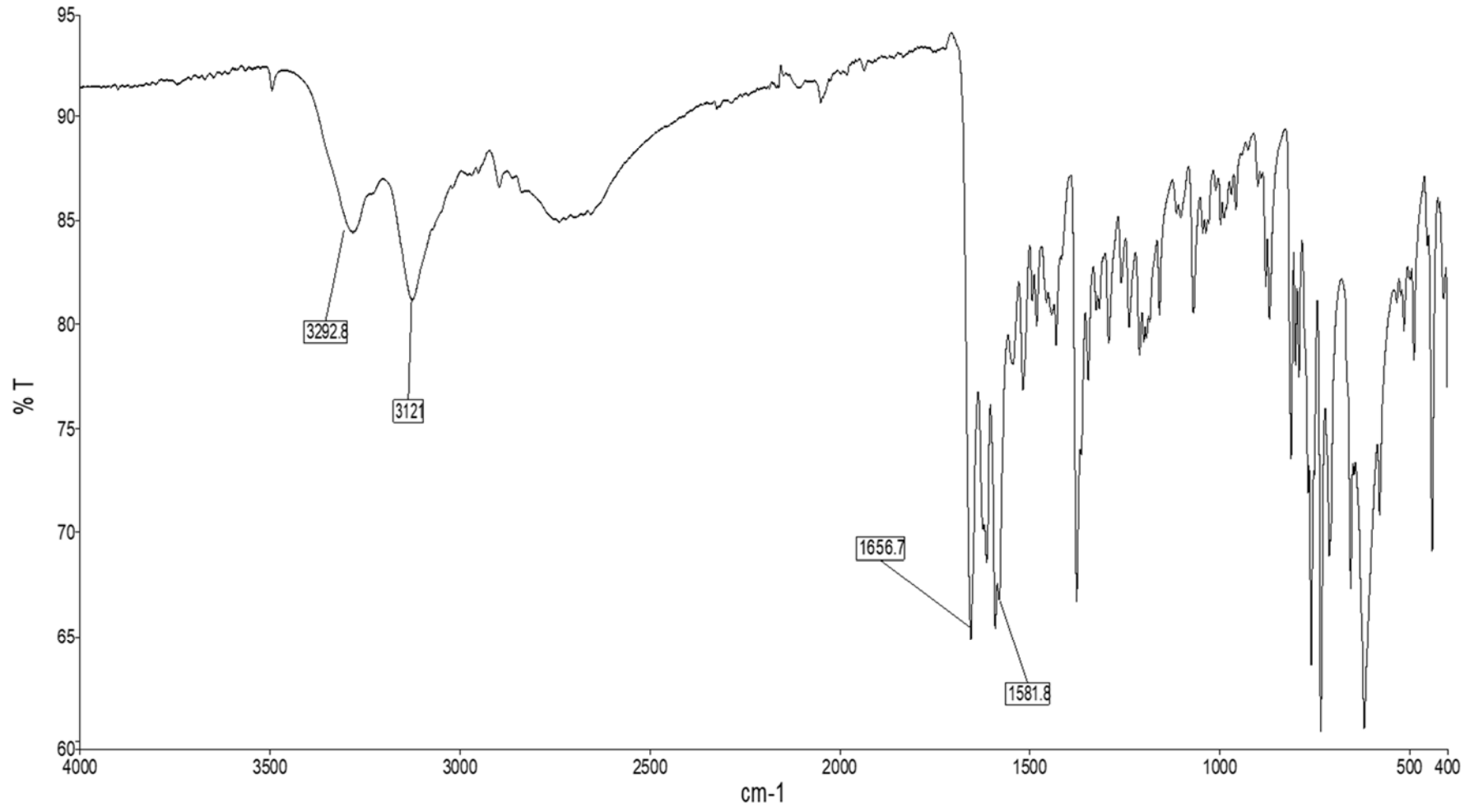
EK 31: 7k bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

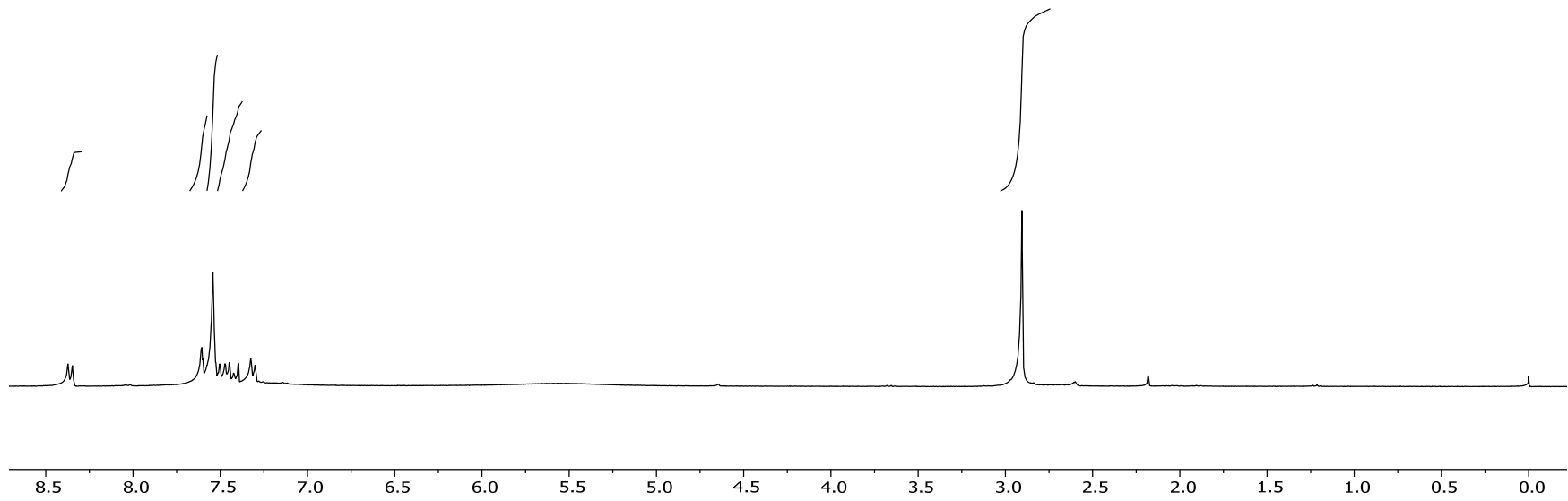
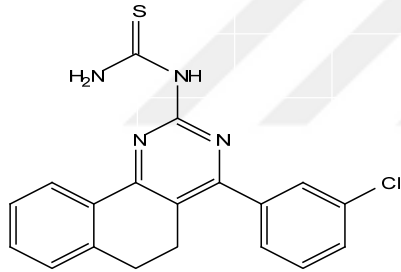


EK 32: 7k bileşigine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

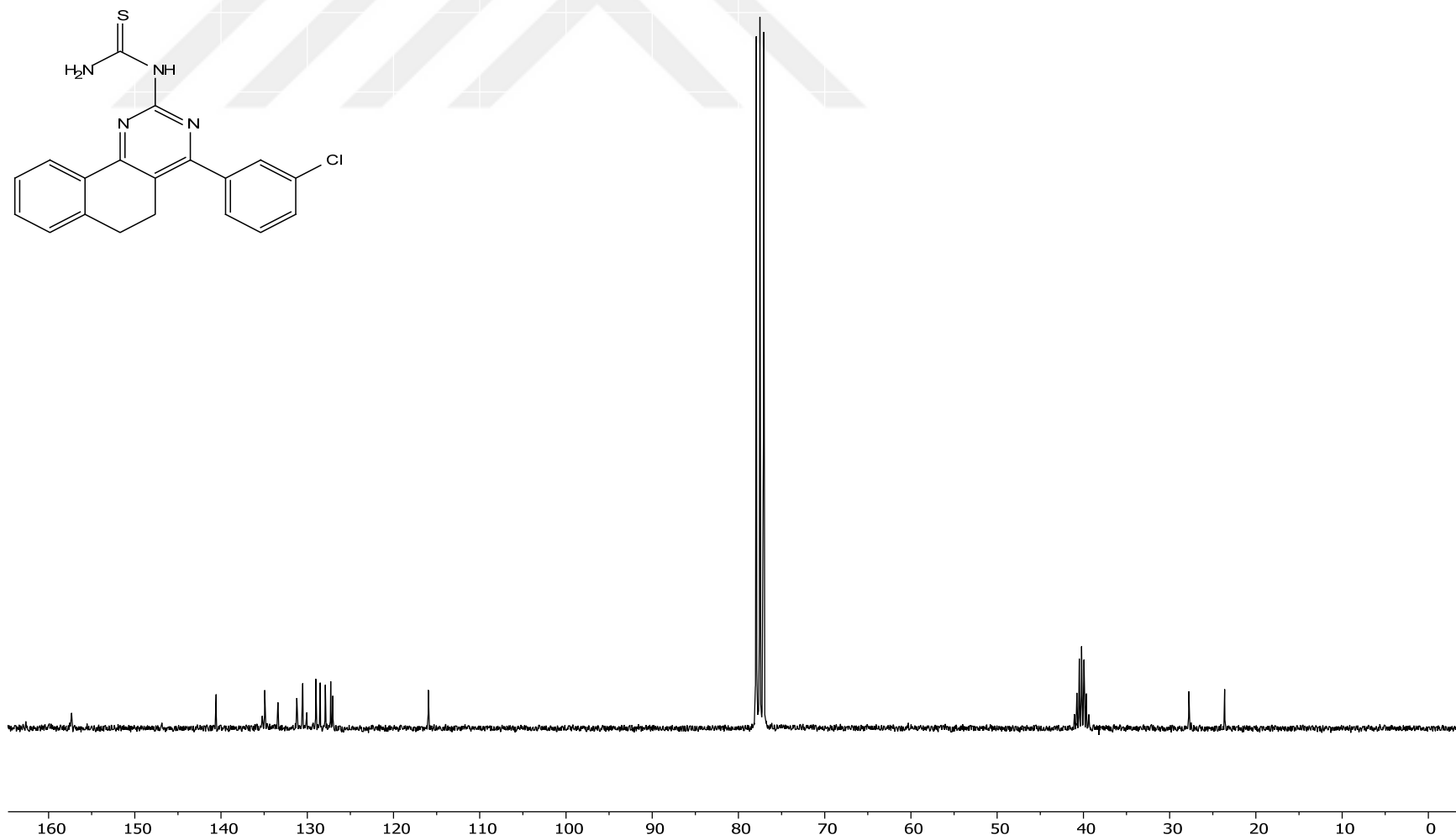


EK 33: 7k bileşğine ait IR spektrumu

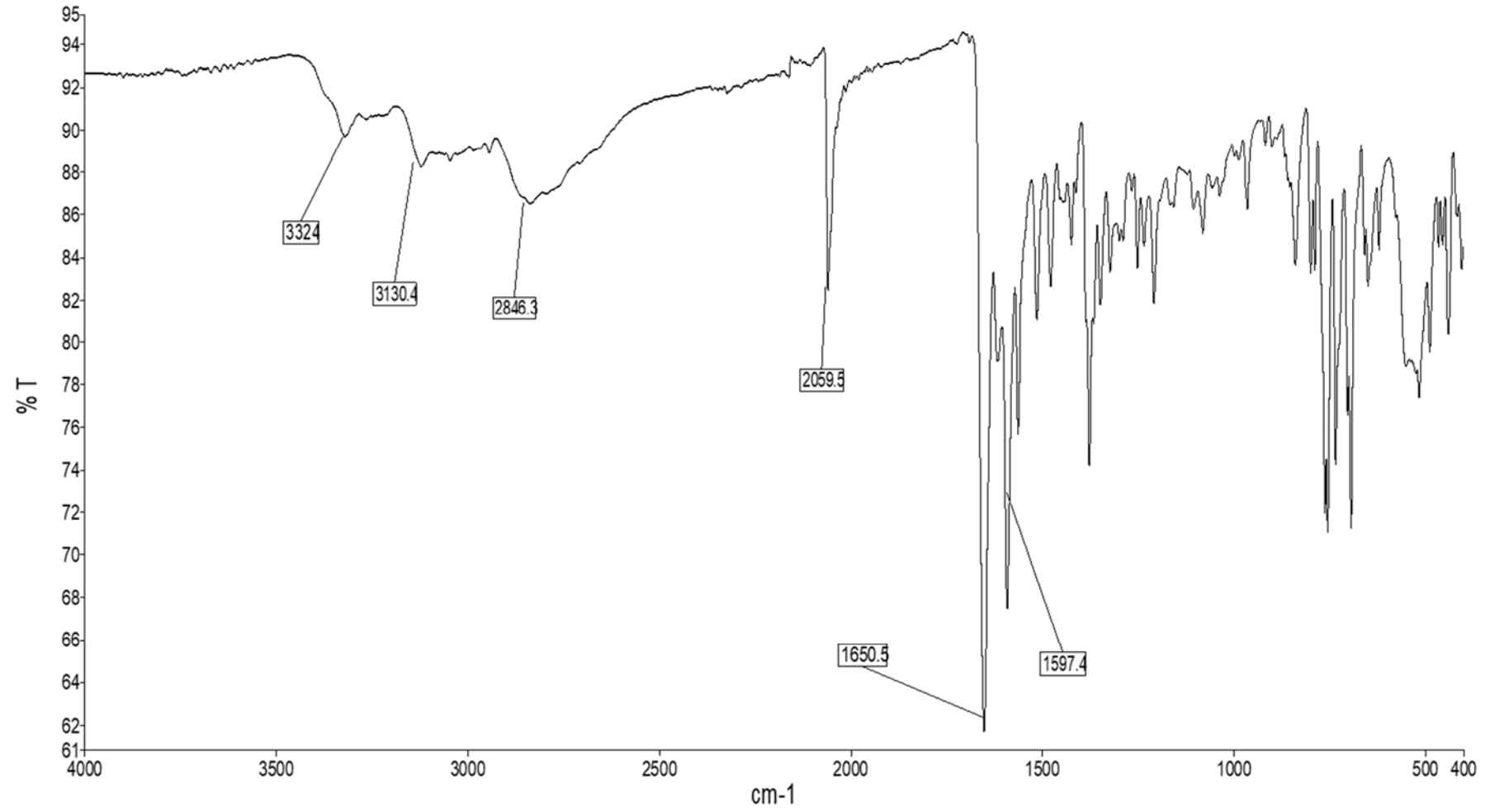


EK 34: 71 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

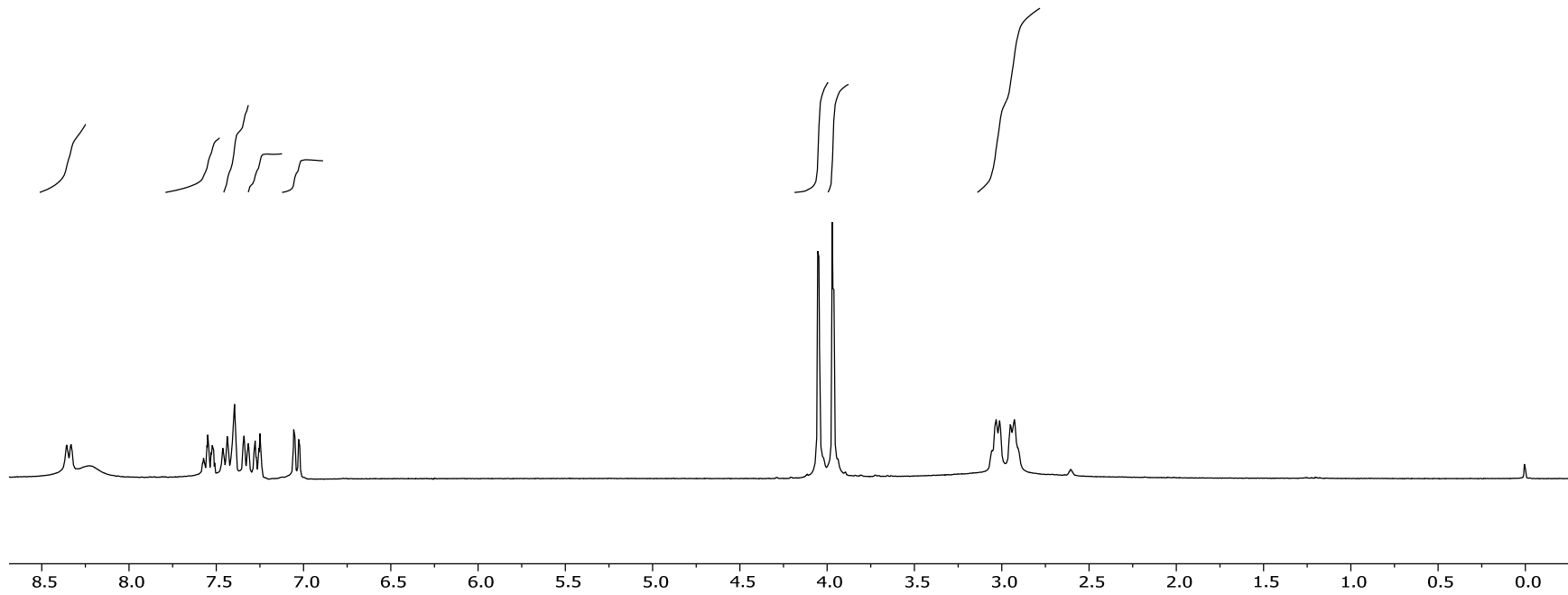
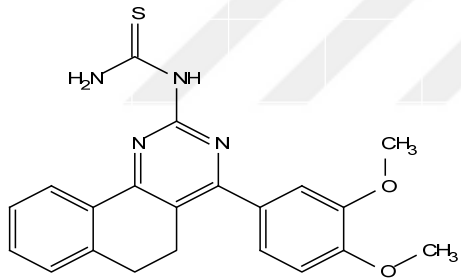
EK 35: 71 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



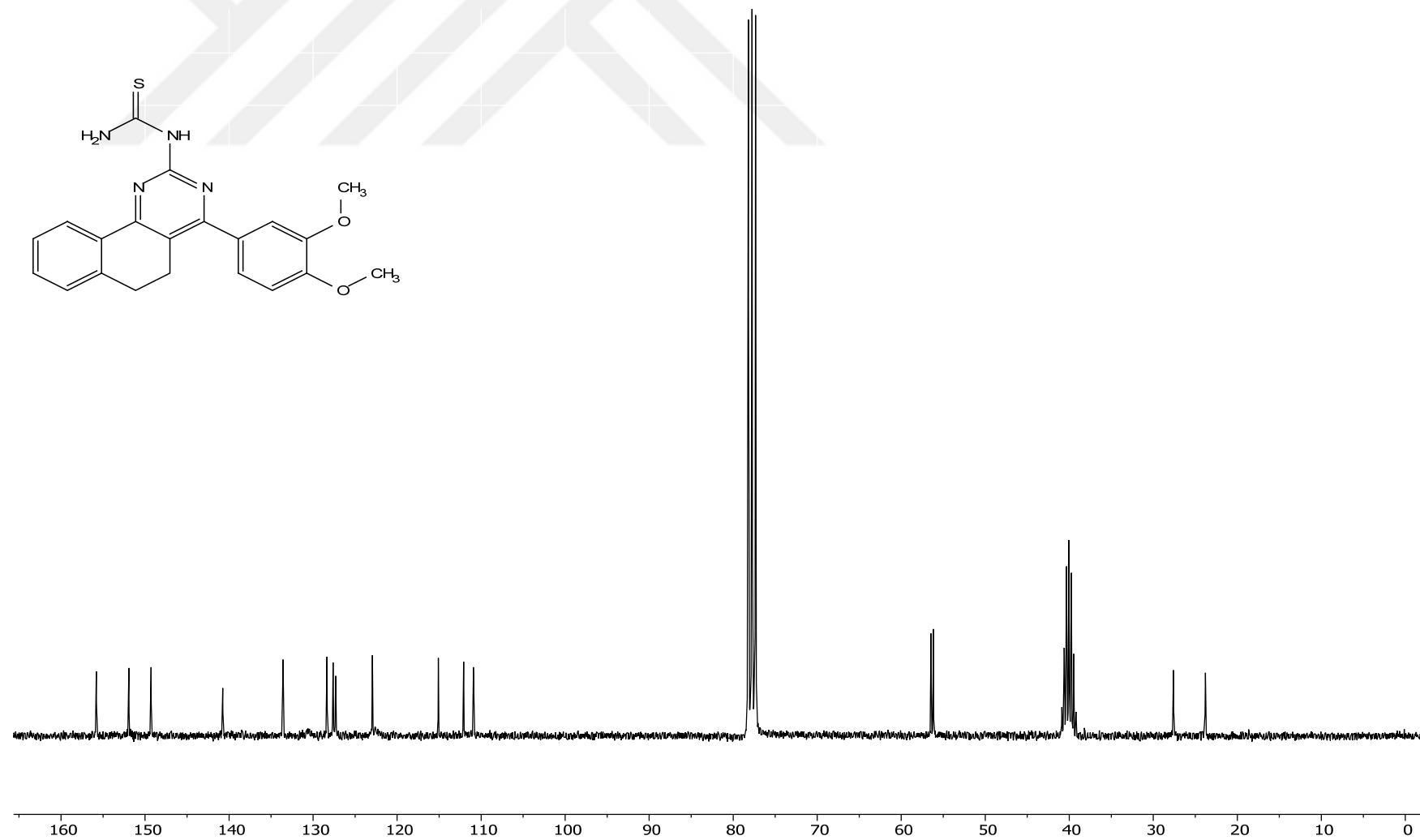
EK 36: 71 bileşğine ait IR spektrumu



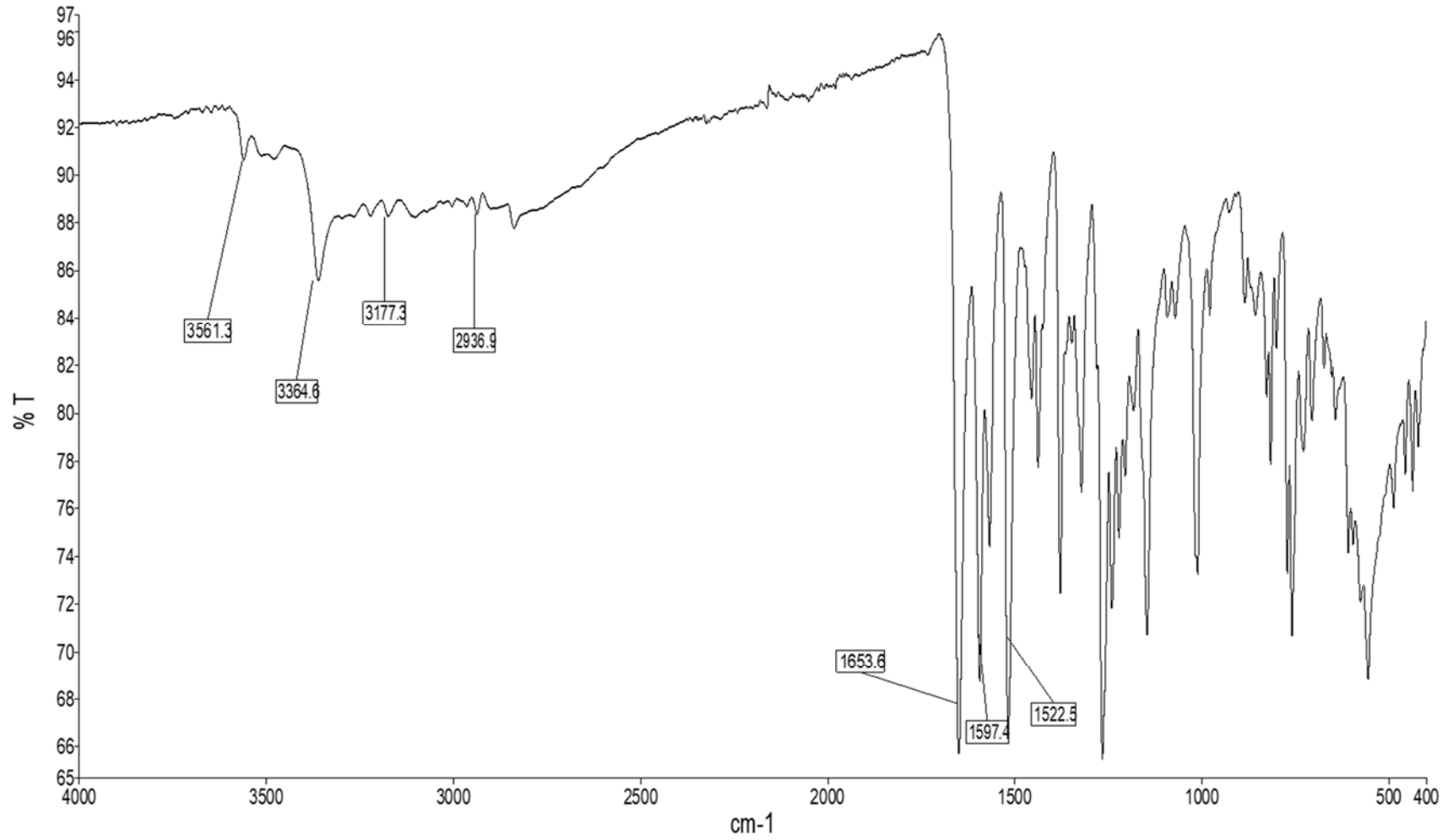
EK 37: 7m bileşigine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



EK 38: 7m bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



EK 39: 7m bileşigine ait IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Merve Taşcı, 1993 yılında Nevşehir’de doğdu. İlköğrenimini Nevşehir’de, orta ve lise öğrenimini Sakarya’da tamamladı. 2012 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nü kazandı ve 2016 yılında bu bölümden mezun oldu. 2016 yılında Sakarya Üniversitesi’nde yüksek lisans eğitimine başladı. Bu süreçte kısmi zamanlı öğrenci asistanlığı görevlerinde bulundu.