



**OKSADIAZOL HALKASI TAŞIYAN BAZI ÜRE VE
TİYOÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Faryal WASEER



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OKSADIAZOL HALKASI TAŞIYAN BAZI ÜRE VE TİYOÜRE
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Faryal WASEER

Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

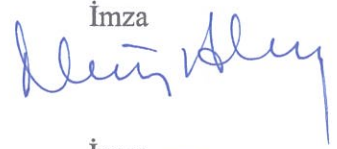
BURSA– 2018

TEZ ONAYI

Faryal WASEER tarafından hazırlanan “OKSADIAZOL HALKASI TAŞIYAN BAZI ÜRE VE TIYOÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

Başkan : Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ
Bursa U.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

İmza


Üye : Prof. Dr. Necdet COŞKUN
Bursa U.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

İmza


Üye : Prof. Dr. Ömer KOZ
Bursa Teknik Üniversitesi
Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi,
Kimya Anabilim Dalı

İmza


Yukarıdaki sonucu onaylarım



Prof. Dr. Ali BAYRAM
Enstitü Müdürü
12..1/2018

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

.../.../.....

Faryal WASEER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

OKSADIAZOL HALKASI TAŞIYAN BAZI ÜRE VE TİYOÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTIMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Faryal WASEER

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

Üre, tiyoüre ve 1,2,4-oksadiazol bileşikleri, antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra anti-inflamatuar, antiviral, analjezik, fungusid, herbisit, diüretik, antihelmintik ve antitümör gibi çok çeşitli aktiviteleri ile dikkat çekmektedirler. Bu çalışmada, önemli biyolojik aktiviteye sahip olabileceğini düşündüğümüz üre, tiyoüre ve oksadiazol farmakoforlarının bir araya gelmesiyle oluşan yeni bileşiklerin sentezlenerek antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında, amidoksimlerin klorasetil klorür ile reaksiyonu sonucunda 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazoller elde edilmiştir. Bu bileşikler, Gabriel amin sentezi ile iki basamakta 5-aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerine dönüştürülmüştür. Hazırlanan amin bileşiklerinin THF içerisinde oda sıcaklığında fenil izosiyanat ile reaksiyonu sonucunda iyi verimlerle üre bileşikleri, fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonundan ise tiyoüre bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz teknikleriyle aydınlatılmıştır. Çalışmanın son kısmında, sentezlenen yirmi adet yeni üre ve tiyoüre bileşiğinin in vitro antimikrobiyal etkileri iki gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 33591) ve iki gram-negatif (*Escherichia Coli* ATCC 25922, *Escherichia Coli* ATCC 0157:H7) bakteriye karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi ile test edilmiştir. Ciprofloxacın ve Chloramphenicol mukayese antibiyotiği olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin test edilen bakterilere karşı önemli bir antimikrobiyal aktivite göstermediği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Üre, tiyoüre, 1,2,4-oksadiazol, antimikrobiyal aktivite, minimum inhibitör konsantrasyon

2018, x + 124 sayfa

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS OF UREA AND THIOUREA DERIVATIVES BEARING 1,2,4- OXADIAZOLE RING AND EVALUATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Faryal WASEER

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

Urea, thiourea and 1,2,4-oxadiazole compounds, are of great interest due to their different activities such as anti-inflammatory, antiviral, analgesic, fungicidal, herbicidal, diuretic, antihelminthic and antitumor along with antimicrobial activities. In this research, it was aimed to investigate the synthesis and antimicrobial activities of new compounds, which are believed to have significant biological activity by combining urea, thiourea and oxadiazole pharmacophores.

In the first step, 5-chloromethyl-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles were synthesized from the reaction of amidoximes and chloroacetyl chloride. These compounds were then converted into 5-aminomethyl-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles by Gabriel amine synthesis in two steps. The reaction of amine compounds with phenyl isocyanate and phenyl isothiocyanate in THF at room temperature were performed to afford urea and thiourea compounds respectively, in good yields. The structures of the synthesized compounds were elucidated by FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis techniques. At the final step of the work, twenty new urea and thiourea compounds were tested for their in vitro antimicrobial activities, against two gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 33591) and two gram-negative (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 0157: H7) bacterial strains by minimum inhibitory concentration (MIC) method. Ciprofloxacin and Chloramphenicol were used as reference antibiotics. It was observed that the compounds do not possess significant antimicrobial activities against the tested bacterias.

Keywords: Urea, thiourea, 1,2,4-oxadiazole, antimicrobial activity, minimum inhibitory concentration

2018, x + 124 pages

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen ve bana bu konuda çalışma fırsatı sağlayan, çalışmalarım sırasında her türlü desteğini esirgemeyen çok değerli danışmanım sayın Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ'e, NMR ve elementel analiz çalışmaları için GFER Teknoloji Sanayi ve Ticaret A.Ş laboratuvarında çalışma imkanı veren sayın hocam Prof. Dr. Necdet COŞKUN'a, NMR spektrumlarının alınmasında ve elementel analizlerin yapılmasında büyük emeği geçen Anıl Tez'e, antimikrobiyal aktivite çalışmalarını gerçekleştirmem için laboratuvarında çalışma imkanı sunan Veteriner Fakültesi, farmakoloji ve toksikoloji anabilimdalı öğretim üyesi Doç. Dr. Murat CENGİZ'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında her zaman deneyimlerini ve bilgilerini paylaşan Araş. Gör. Dr. Yeliz Ulaş ve Araş. Gör. Dr. Serkan ÖZTÜRK'e ve beni her zaman destekleyen laboratuvarında birlikte çalıştığım arkadaşım Le Roy Bading'e ve maddi, manevi hiçbir desteğini esirgemeyen babama, anneme, kardeşlerime ve en yakın dostum Abdullah Nayaz'a teşekkür ederim.

Faryal WASEER
.../.../2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1. Amidoksim Bileşikleri.....	3
2.1.1. Amidoksim bileşiklerinin genel özellikleri.....	3
2.1.2. Amidoksim bileşiklerinin sentez yöntemleri.....	5
2.2. 1,2,4-Oksadiazol Bileşikleri.....	6
2.2.1. 1,2,4-Oksadiazol bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri.....	8
2.2.2. 1,2,4-Oksadiazol bileşiklerinin sentez yöntemleri.....	11
2.3. Üre Bileşikleri.....	20
2.3.1. Üre bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri.....	21
2.3.2. Üre bileşiklerinin sentez yöntemleri.....	23
2.4. Tiyöüre Bileşikleri.....	26
2.4.1. Tiyöüre bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri.....	28
2.4.2. Tiyöüre bileşiklerinin sentez yöntemleri.....	30
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	34
3.1. Materyal.....	34
3.1.1. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	34
3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar.....	35
3.1.3. Çalışmada kullanılan bakteri suşları.....	36
3.1.4. Besiyerleri.....	36
3.2. Yöntem.....	37
3.2.1. Amidoksim bileşiklerinin sentezi (1a-j).....	37
3.2.2. 5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi (3a-j).....	38
3.2.3. 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi (5a-j).....	41
3.2.4. N-fenil-N'-[(3-Aril-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre bileşiklerinin sentezi (6a-j).....	45
3.2.5. N-fenil-N'-[(3-Aril-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyöüre bileşiklerinin sentezi (7a-j).....	49
3.2.6. Antimikrobiyal aktivite testi.....	53
3.2.6.1. Bakteri suşlarının üretilmesi ve stoklanması.....	53
3.2.6.2. Kimyasal stokların hazırlanması.....	54
3.2.6.3. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi.....	54
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	56
4.1. 5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol Bileşiklerinin (3) Sentezi.....	56
4.2. 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol Bileşiklerinin (5) Sentezi.....	58
4.3. N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6) ve tiyöüre Bileşiklerinin (7) Sentezi.....	61
4.4. Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları.....	64
5. SONUÇ.....	66

KAYNAKLAR.....	67
EKLER.....	78
EK 1 Formüller Tablosu.....	79
EK 2 Çalışmada Yer Alan Bileşiklerin IR, ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları.	86
ÖZGEÇMİŞ.....	124



KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
ATCC	Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection)
ATR	Attenuated Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflection)
BOP-Cl	Bis(2-okso-3-oksazolidinil)fosfinik klorür
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
CDI	1,1'-karbonildiimidazol
DCC	<i>N,N'</i> -Disikloheksilkarbodiimid
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilkarbodiimid
DIPEA	<i>N,N'</i> -Diisopropiletilamin
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil sülfoksit
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FTIR	Fourier dönüşümü infrared spektrometresi (Fourier-transform infrared spectroscopy)
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazole-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronyum hekzaflorofosfat
HEDM	Yüksek enerji yoğun malzeme (High Energy Density Matter)
HEM	Yüksek enerji malzeme (High Energy Matter)
IUPAC	Uluslararası saf ve uygulamalı kimya birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry)
IL	İyonik sıvı (Ionic liquids)
LC	Sıvı Kristal (Liquid crystals)
MHB	Mueller-Hinton broth
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MRSA	<i>Metisilin'e dirençli Staphylococcus aureus (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)</i>
MRSE	<i>Metisilin'e dirençli Staphylococcus epidermidis (Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis)</i>
MW	Mikrodalga (Microwave)
NTM	Nontuberculosis mycobacterium
NMR	Nükleer magnetik rezonans (Nuclear magnetic resonance)
OLED	Organik ışık yayan diyot (Organic light-emitting diode)
QSAR	Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (Quantitative structure-activity relationship)
SAR	Yapı-aktivite ilişkisi (Structure-activity relationship)
TBAF	Tetra- <i>n</i> -bütilamonyum florür
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminyum tetrafloroborat
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce tabaka kromatografisi (Thin-layer chromatography)
VRE	<i>Vancomisine dayanıklı Enterococcus (Vancomycin-Resistant Enterococci)</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Amidoksimler (a) ve oksimlerin (b) molekül yapıları	3
Şekil 2.2. Benzamidoksim ve mandelamidoksim'in nitril ve siyanohidrin'den sentezi	4
Şekil 2.3. Amidoksimlerin tautomerik formları	4
Şekil 2.4. Hidroksilamin ve nitrillerden amidoksim sentezi	5
Şekil 2.5. Hidroksamik asit klorür ve aminlerden N-substitue amidoksimlerin sentezi	5
Şekil 2.6. Oksadiazol izomerleri: (a) 1,2,4-oksadiazol (b) 1,2,5-oksadiazol (c) 1,2,3-oksadiazol (d) 1,3,4-oksadiazol	6
Şekil 2.7. Bazı biyolojik aktif 1,2,4-oksadiazol türevleri	7
Şekil 2.8. Phidianidine bileşikleri	7
Şekil 2.9. Psödopeptit kısmı içeren 1,2,4-oksadiazoller	8
Şekil 2.10. 3-Aril-5-(n-propil)-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazoller	9
Şekil 2.11. Linezolid (a) ve N-((5-(4'-(Morfolin-N'-il)-fenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil)-asetamit (b) bileşikleri	9
Şekil 2.12. Öncü 1,2,4-oksadiazol bileşiği	10
Şekil 2.13. 4-(3-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)phenol	10
Şekil 2.14. 5-substitue-3-(3-substitue-4,5-dihidroizoksazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol	11
Şekil 2.15. Amidoksimlerin O-açillenmesi ve takiben dehidrasyonu ile halka kapanması ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi	11
Şekil 2.16. N-açilamidoksimlerin halkalaşma reaksiyonu ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi	12
Şekil 2.17. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılması ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi	12
Şekil 2.18. Perfloralkil-1,2,4-oksadiazollerin sentezi	13
Şekil 2.19. CDI varlığında oksadiazol sentezi	14
Şekil 2.20. Polistiren reçine destekli 1,2,4-oksadiazollerin sentezi	14
Şekil 2.21. Amidoksim ve karboksilik asitlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi: a) Amidoksim ve karboksilik asitlerden HBTU ve DIPEA beraberinde mikrodalga destekli 1,2,4-oksadiazol sentezi b) i: çözücülü ortam (MW 100°C, 30 dak.); ii: çözücüsüz ortam (MW 60°C, 4 dak.) c) Karboksilik asitlerden kenetleme reaktifleri (i= DCC, EDC, DIC, BOP-Cl, TBTU, CDI) ile 1,2,4-oksadiazol sentezi d) Katı faz ve mikrodalga kombinasyonu ile sentez e) 1,2,4-oksadiazollerin etil kloroformat yardımı ile tek-kap sentezi	15
Şekil 2.22. Aminoasitlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi	16
Şekil 2.23. Propilfosfonik anhidrit varlığında 1,2,4-oksadiazol sentezi	16
Şekil 2.24. KF katalizörlüğünde ortamda mikrodalga destekli 1,2,4-oksadiazol sentezi	16
Şekil 2.25. Amidoksim ve açıl halojenürlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi: a) Tetrabütülamonyum florür varlığında 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazollerin sentezi b) Trikloroa-setamidoksim'in açıl klorürlerle reaksiyon ve 3-triklorometil-5-alkil(aril)-1,2,4-	17

	oksadiazol sentezi c) N,N-dimetilformamit varlığında 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazollerin sentezi d) 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazollerin sentezi	
Şekil 2.26.	Tetra-N-butilamonyum florür (TBAF) katalizör olarak kullanılarak katı destek üzerinde 1,2,4-oksadiazollerin sentezi	18
Şekil 2.27.	Perfloroaçıl amidoksimlerden fosfor pentaoksit ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi	18
Şekil 2.28.	Amidoksim ve karboksilik asit esterlerinden 1,2,4-oksadiazol sentezi: a) Karboksilik asit esterleri ve amidoksim reaksiyonu b) Malonik diester ve β -ketoesterlerin amidoksimlerle reaksiyonu c) Oksadiazol çözücüsüz ortamda mikrodalga sentez yöntemlerine örnekler	19
Şekil 2.29.	Amidoksim ve karboksilik asit esterlerinden süperbaz beraberinde 1,2,4-oksadiazol sentezi	19
Şekil 2.30.	Sulu ortamda amidoksimlerin anhidritlerle reaksiyonu	20
Şekil 2.31.	Üre bileşiklerinin genel yapısı	20
Şekil 2.32.	Biyolojik aktif bazı üre bileşikleri	21
Şekil 2.33.	Linezolid (a) ve Linezolidin üre türevleri (b)	22
Şekil 2.34.	Morfolin grubu taşıyan N-alkil üreler	22
Şekil 2.35.	3,4-dihidropirimidin-2 (1H)-on üre türevleri	23
Şekil 2.36.	Sülfametoksazol N-alkil üre türevleri	23
Şekil 2.37.	Üre sentezlerine bazı örnekler: a) Fosgen ve aminlerden üre sentezi b) Karbonildiimidazoldan üre sentezi c) Karbamattan üre sentezi	24
Şekil 2.38.	Aminlerin izosiyanatlar ile reaksiyonundan üre sentezi	25
Şekil 2.39.	Tiyüreden üre sentezi	25
Şekil 2.40.	Eterden üre sentezi	25
Şekil 2.41.	Sekonder amitlerden mikrodalga destekli üre sentezi	26
Şekil 2.42.	Tiyüre bileşiklerinin genel formülü	26
Şekil 2.43.	Biyolojik aktif bazı tiyüre bileşikleri	27
Şekil 2.44.	1,3-disubstitue tiyürelerden 2-tiyobarbitürik asitlerin sentezi	28
Şekil 2.45.	Steroid tiyüre	28
Şekil 2.46.	Florlu tiyüre bileşikleri	29
Şekil 2.47.	1,2,4-triazol halkası taşıyan tiyüre bileşikleri	29
Şekil 2.48.	Tiyourasil grubu taşıyan tiyüre türevi	30
Şekil 2.49.	Tiyofen halkası taşıyan türevi	30
Şekil 2.50.	Simetrik tiyüre bileşiklerinin sentezi	31
Şekil 2.51.	Tiyüre bileşiklerinin sentez yöntemleri a) Sodyum veya amonyum tiyosiyanat ve arilaminlerden tiyüre sentezi b) benzoil izosiyanat ve primer veya sekonder aminlerden tiyüre sentezi c) silisyum tetraizotiyosiyanat ve aminlerden tiyüre sentezi d) Civa asetat beraberinde karbondisülfür ve aminlerden tiyüre sentezi e) Substitue olmayan tiyüre ve aminlerden tiyüre sentezi f) Disubstitue siyanamidlerden tiyüre sentezi	32
Şekil 2.52.	Amin ve izotiyosiyanatlardan tiyüre sentezi	32
Şekil 2.53.	a) 1-(Alkil/Ariltiyokarbamoil benzotriazolardan tiyüre sentezi b) Karboksimitamitlerin hidrogen sülfürle reaksiyonundan tiyüre sentezi	33
Şekil 2.54.	a) Ultrason destekli suda tiyüre sentezi b) Mikrodalga destekli	33

	tiyoüre sentezi	
Şekil 3.1.	Mikrodilüsyon yöntemi	54
Şekil 3.2.	96 kuyucuklu plaka (a) ve Mikro plaka okuyucu (b)	55
Şekil 4.1.	Nitrillerden amidoksim sentezi	56
Şekil 4.2.	Amidoksimlerden 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi	56
Şekil 4.3.	5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri için karakteristik NMR verileri	58
Şekil 4.4.	Gabriel amin sentezi	58
Şekil 4.5.	5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi	59
Şekil 4.6.	5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri için karakteristik NMR verileri	61
Şekil 4.7.	N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre ve tiyoüre bileşiklerinin sentezi	61
Şekil 4.8.	N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre ve tiyoüre bileşikleri için karakteristik NMR verileri	63

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1. O-açilamidoksim (2a-j) ve 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (3a-j)	57
Çizelge 4.2. (2-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-ilmetil)izoindol-1,3-dion) (4a-j) ve 5-aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (5a-j)	60
Çizelge 4.3. N-fenil-N'-(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6a-j) ve tiyöüre bileşikleri (7a-j)	62
Çizelge 4.4. N-fenil-N'-(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6a-j) ve tiyöüre (7a-j) bileşiklerinin MİK değerleri	65



1. GİRİŞ

Antibiyotikler tüm dünyada en çok kullanılan ilaçlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin sağlık bütçelerinin %35'i antibiyotiklere harcanmaktadır. Ülkemizdeki ilaç pazarının %23 kadarını antibiyotikler oluşturmaktadır (Saltoğlu 2005). Günümüzde mikrobik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan birçok ilaç bulunmasına rağmen, antibiyotiklerin gelişigüzel kullanımı nedeniyle, insan patojeni bakterilerin ilaçlara karşı direnç kazandığı tespit edilmiştir (Çelik ve ark. 2010). Özellikle, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ve *enterococcus* (VRE) gibi gram-pozitif bakteriler bir çok ilaca karşı direnç göstermektedir.

Bunun dışında istenmeyen yan etkiler, toksik etkiler ve enfeksiyonlara karşı ideal özelliklere sahip kemoterapötik bileşiklerin henüz geliştirilememiş olması araştırmacıları daha etkili ve daha az yan etkili yeni antimikrobiyal etkili ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesi çalışmalarına yönlendirmiştir (Houghton 2002, Yıldız 2003, Wright 2005).

Azot ve oksijen taşıyan beş üyeli halka sisteminin en önemli temsilcilerinden birisi oksadiazollerdir. Oksadiazol halkası içeren birçok ilaç etken maddesi, analjezik (Antunes ve ark. 1998), antioksidan (Nicolaidis ve ark. 1998), anti-inflamatuar (Srivastava ve ark. 2003), antiparaziter (Cottrell ve ark. 2004), antikanser (Zhang ve ark. 2005), antidiyabetik (Xu ve ark. 2005), antiastım (Palmer ve ark. 2006), antikonvülsan (Lankau ve ark. 2007), anti HIV (Sakamoto ve ark. 2007), antimalarial (Zareef ve ark. 2007), anti Alzheimer (Ono ve ark. 2008), antitüberküler (Pattan ve ark. 2009) ve antimikrobiyal (Ahsan ve ark. 2011), aktivitesi gibi çok farklı biyolojik aktivite göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 1,2,4-oksadiazol bileşik sınıfının gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı önemli derecede aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Leite ve ark. 2000, Srivastava ve ark. 2003, Piccionello ve ark. 2012, Spink ve ark. 2015).

Birçok üre ve tiyoüre türevinin de antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra antikonvülsan (Nichols ve Yielding 1998, Çelen ve ark. 2011), antikanser (Mahajan ve ark. 2007, Garuti ve ark. 2016), anti HIV (Küçükgülzel ve ark. 2008, Sakakibara ve ark. 2015) gibi farklı biyolojik aktiviteleri literatürde bildirilmiştir. Son yıllarda hem simetrik hem de simetrik olmayan üre (Selvakumar ve ark. 2008, Zheng ve ark. 2010, Tale ve ark. 2011, Krátký ve ark. 2017) ve tiyoüre (Khan ve ark. 2008, Saeed ve ark. 2009, Stefanska ve ark. 2012, Cui ve ark. 2017) bileşikleri antimikrobiyal ilaç adayları olarak dikkat çekmektedir.

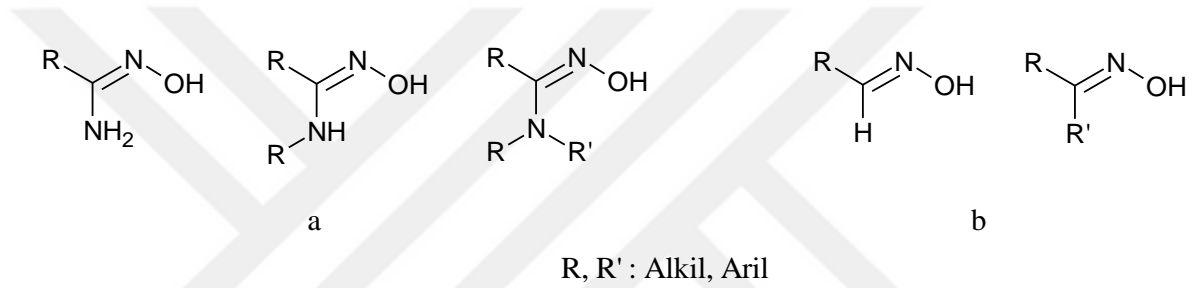
Bu çalışmada, önemli biyolojik aktiviteye sahip olabileceğini düşündüğümüz üre, tiyoüre ve oksadiazol gibi farklı farmakoforların bir araya gelmesiyle oluşan yeni bileşiklerin sentezlenerek antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Amidoksim Bileşikleri

2.1.1. Amidoksim bileşiklerinin genel özellikleri

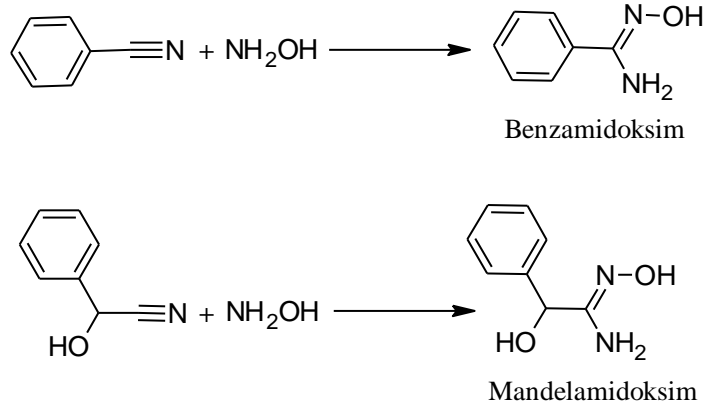
Amidoksimler, aynı karbon atomunda hidroksiimino ve amino grubu taşıyan bileşiklerdir. IUPAC terminolojisine göre, amidoksimler karboksamidlerin türevleridir, bu da onları ayrı bir bileşik sınıfı olarak keton ve aldehit türevi olan klasik oksimlerden ayırır (Bolotin ve ark. 2016) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Amidoksimler (a) ve oksimlerin (b) molekül yapıları

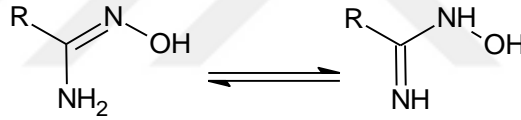
Amidoksimler, renksiz, kristal halde bulunan bileşiklerdir. Erime noktalarının üzerinde ısıtıldıklarında genellikle bozunurlar. Aril amidoksimler, alifatik olanlara göre daha kararlıdır. Alifatik amidoksimlerin suda çözünürlükleri molekül ağırlıkları ile ters orantılıdır. Aril amidoksimler ise suda çözünmezler, alkoller ve organik çözücülerin çoğunda çözünürler. Amfoterik bileşikler olduklarından asidik ve bazik ortamda reaksiyon verirler (Eloy ve Lenaers 1962).

Hidroksilamin'in benzaldehit siyanohidrin ve benzonitril ile reaksiyonundan yeni bir bileşik sınıfı olan mandelamidoksim ve benzamidoksim ilk kez Tiemann (1884) tarafından sentezlenmiş ve yapıları belirlenmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Benzamidoksim ve mandelamidoksim'in nitril ve siyanohidrin'den sentezi

Tiemann (1884), amidoksimlerin NH_2 ve NOH gruplarını bir arada bulundurmasından dolayı metaller ve mineral asitler ile tuz oluşturabileceklerini ve ayrıca amidoksimlerin iki tautomerik formda bulunduğunu göstermiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Amidoksimlerin tautomerik formları

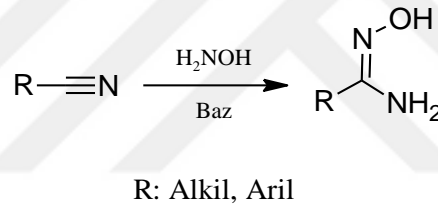
Amidoksimler, 1800'lü yıllardan bu yana bilinen ve önemli biyolojik aktiviteye sahip birçok heterohalkalı bileşiğin sentezinde kullanılan ara ürünlerdir (Bushey ve Hoover 1980). Amidoksimlerin bir çok metal ile kompleks oluşturma özelliğinden dolayı çözeltilerde ağır metal katyonlarının kalitatif ve kantitatif analizlerinde kullanılmaktadır. Amidoksim grupları içeren adsorbanlar deniz suyu gibi çeşitli ortamlardan eser metallerin izolasyonu ve ayrılmaları için olanak sağlar (Kang ve ark. 2012).

Amidoksimler, çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir ki bu da onları ilaç kimyasında önemli bir farmakofor haline getirir. Bir çok çalışmada amidoksimlerin,

antitüberküloz (Buu-Hoi ve ark. 1954), antiparazit (Bouhleb ve ark. 2010), antimikrobiyal (Ningaiah ve ark. 2013), anthelmintik (Jeschke ve ark. 2002), herbisit (Farge ve ark. 1978), antihistaminik, antineoplastik, antiaritmik, anksiyolitik antidepresan, antihipertansif, anti-inflamatuar (Fylaktakidou ve ark. 2008), ve antitümör (Flora ve ark. 1978), aktiviteleri rapor edilmiştir.

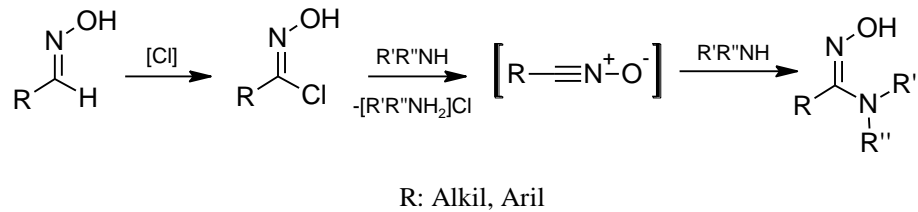
2.1.2. Amidoksim bileşiklerinin sentez yöntemleri

Amidoksimlerin en çok bilinen sentez yöntemlerinden birisi; bir baz varlığında nitrillerin hidroksilamin ile olan reaksiyonudur (Tiemann 1884, Krüger 1885). Substitue olmayan amidoksimler (monoamidoksimler) bu yöntemle elde edilir (Şekil 2.4). Başlangıç maddelerinin kolay bulunabilmesi ve amidoksim verimlerinin yüksek olması sebebiyle tercih edilen bir yöntemdir.



Şekil 2.4. Hidroksilamin ve nitrillerden amidoksim sentezi

N-Substitue amidoksimlerin hazırlanması için kullanılan bir yöntem ise hidroksamik asit klorürler (hidroksamoil klorür)'in amonyak, primer veya sekonder aminlerle reaksiyonudur (Eloy ve ark. 1962, Baker ve ark. 2004, Smellie ve ark. 2011) (Şekil 2.5).



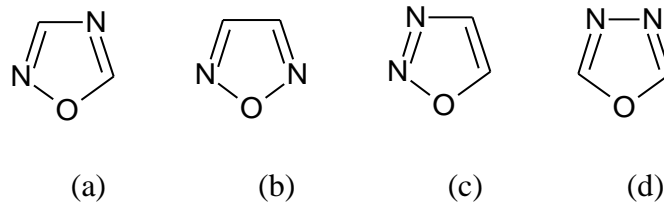
Şekil 2.5. Hidroksamik asit klorür ve aminlerden N-substitue amidoksimlerin sentezi

Bunların dışında, amit veya tiyoamitlerin hidroksilamin ile reaksiyonundan, nitrosolik ve nitrolik asitlerin hidrojen sülfid ya da hidrojen gazı ile indirgenmesi sonucu, oksiamidoksimlerin indirgenmesi ile, iminoeterlerin hidroksilamin ile reaksiyonundan ve amidin hidroklorürler ya da imino eterlerin hidroksilaminler ile reaksiyonu sonucunda amidoksimler elde edilirler (Eloy ve Lenaers 1962).

Son yıllarda, amidoksimlerin daha hızlı ve kolay yoldan sentezi için mikrodalga veya ultrasonik destekli yöntemler de geliştirilmiştir (Katritzky ve ark. 2006, Barros ve ark. 2011).

2.2. 1,2,4-Oksadiazol Bileşikleri

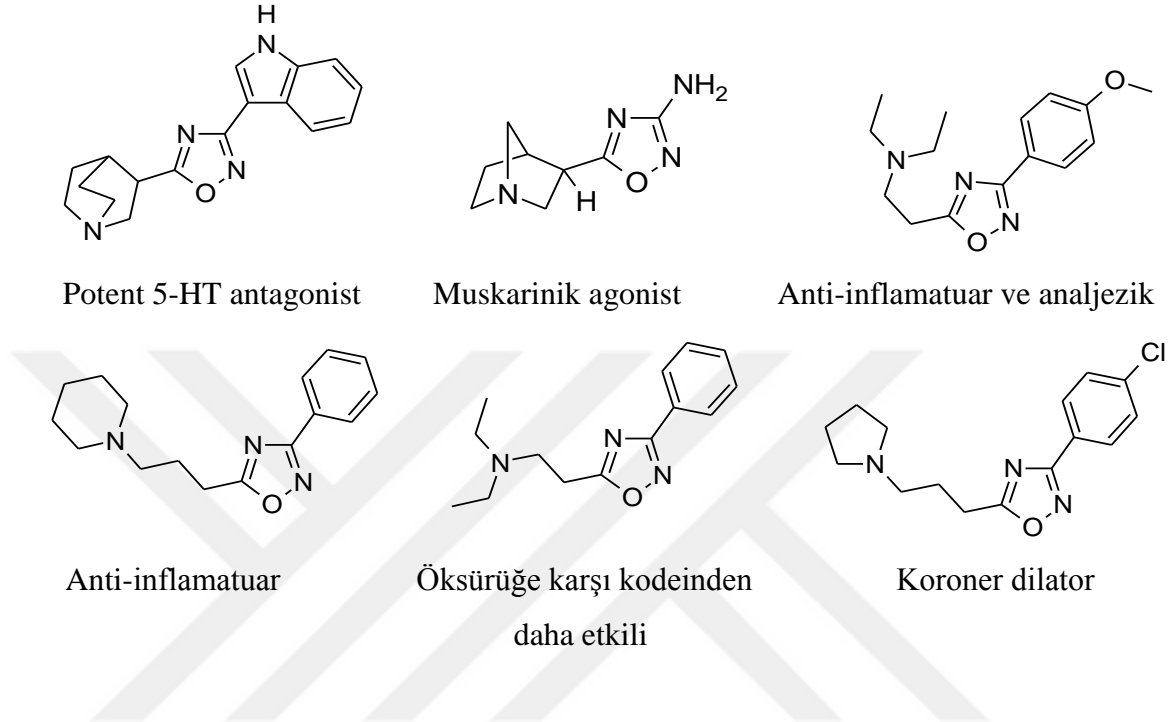
Oksadiazoller, furan halkasındaki (-CH=) grupları yerine piridin tipi (-N=) gruplarının bulunduğu, iki azot ve bir oksijen atomu taşıyan beş üyeli halkaya sahip bileşiklerdir. Oksadiazol halkasındaki azotların pozisyonlarına göre (a) 1,2,4-oksadiazol, (b) 1,2,5-oksadiazol, (c) 1,2,3-oksadiazol, (d) 1,3,4-oksadiazol olmak üzere dört izomeri mevcuttur (Şekil 2.6). Bu izomerler içerisinde 1,2,3-oksadiazol halkası kararsızdır ve hemen diazoketon tautomerine dönüşür. 1,2,4-Oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol, ve 1,3,4-oksadiazol izomerleri ise oldukça kararlıdır ve bilinen bir çok ilacın yapısında bulunurlar.



Şekil 2.6. Oksadiazol izomerleri: (a) 1,2,4-oksadiazol (b) 1,2,5-oksadiazol (c) 1,2,3-oksadiazol (d) 1,3,4-oksadiazol

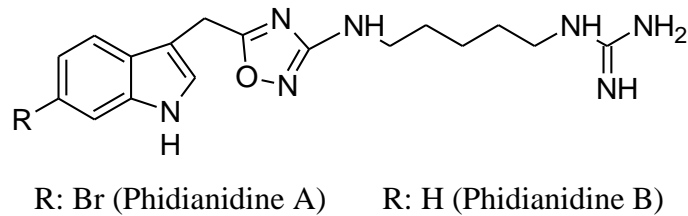
1,2,4-oksadiazol halkası içeren doğal ve sentetik bileşikler, ilk kez 1940'lı yıllarda medikal kimyacıların dikkatini çekmiş ve antimikrobiyal, antitümör, anti-inflamatuar, antiviral, analjezik, fungusit, herbisit, diüretik, antihelmintik, tirozin kinaz inhibitörü,

muskarinik agonist, histamin H₃ antagonist ve monoamin oksidaz inhibitörü gibi geniş spektrumlu biyolojik aktivitelerinden dolayı ilgi odağı olmuştur (Jochims 1996, Bezerra ve ark. 2005, Kemnitzer ve ark. 2009, Kumar ve ark. 2011) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Bazı biyolojik aktif 1,2,4-oksadiazol türevleri (Jochims 1996)

2011 yılında Carbone ve arkadaşları tarafından deniz yumuşakçası *Phidiana militaris*'ten iki tane 1,2,4-oksadiazol halkası taşıyan indol alkaloidi izole edilmiştir (Phidianidine A ve Phidianidine B) (Şekil 2.8). Phidianidinlerin, bazı tümör ve tümör olmayan hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Carbone ve ark. 2011).



Şekil 2.8. Phidianidine bileşikleri (Carbone ve ark. 2011)

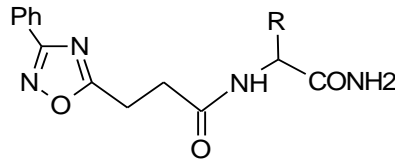
Ayrıca, 1,2,4-oksadiazoller, esterler ve amidler için önemli biyoizosterlerdir. Bu da peptit kimyasında ve peptidomimetiklerin geliştirilmesinde uygulama olanağı sağlamıştır (De Freitas ve ark. 2007, Sureshbabu ve ark. 2008).

Son yıllarda, 1,2,4-Oksadiazoller farmakolojik uygulamalarının dışında güneş hücreleri, fluorojenik kemo-duyarlı polimerler, organik ışık yayan diyotlar (OLED'ler), yüksek enerji yoğun malzemeleri (HEDM), sıvı kristaller (LC), iyonik sıvılar (IL), sensörler, ışık yayan diyot aygıtları, ve yüksek enerjili malzemeler (HEM'ler) gibi yeni materyallerin geliştirilmesinde de aktif olarak kullanılmaktadır (Li ve ark. 2014, Pace ve ark. 2015).

Uygulama alanlarının artmasıyla birlikte son on yılda 1,2,4-oksadiazoller ile ilgili yapılan çalışmaların sayısında önemli ölçüde artış olmuştur.

2.2.1. 1,2,4-Oksadiazol bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri

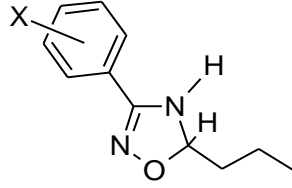
Son yıllarda birkaç yeni 1,2,4-oksadiazol antibiyotik sınıfı belirlenmiştir. 2000 yılında Leite ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada peptit sentez yöntemi kullanılarak yedi farklı 1,2,4-oksadiazol türevi sentezlenmiş ve in vitro antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir (Şekil 2.9). Bu bileşiklerin bazılarının gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı önemli derecede aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil 2.9. Psödopeptit kısmı içeren 1,2,4-oksadiazoller (Leite ve ark. 2000)

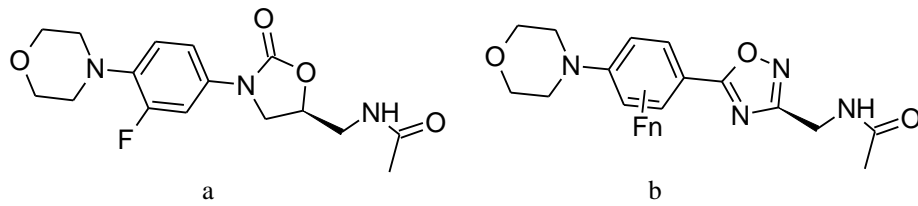
2003 yılında yapılan başka bir çalışmada 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol türevleri sentezlenerek antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmiştir. Bu bileşiklerden aromatik halkada meta pozisyonda metil ve para pozisyonda metoksi grubu taşıyan bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Candida albicans*'a karşı daha

etkili olduğu gözlenmiştir (Srivastava ve ark. 2003) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. 3-Aril-5-(n-propil)-4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazoller (Srivastava ve ark. 2003)

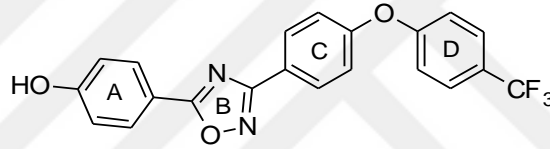
1940'lı yıllardan 70'lerin ortalarına kadar yaklaşık kırk yıl boyunca, ilaç endüstrisi yeni antibiyotiklerin üretiminde büyük rol oynamıştır. O zamandan beri, farklı enfeksiyonlara neden olan gram-pozitif bakterilerin sebep olduğu hastalıkların tedavisi için, Quinupristin / Dalfopristin, Linezolid ve Daptomycin isimli üç antibiyotik üretilerek Avrupa'da pazarlanmıştır. Bunların içerisinde Linezolid önemli bir yere sahiptir ve 2000 yılında çok farklı enfeksiyonların tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. 2012'de yapılan bir çalışmada, Linezolid yapısındaki oksazolidinon halkası yerine 1,2,4-oksadiazol halkası taşıyan Linezolid benzeri bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı aktiviteleri için ön testler yapılmıştır. Ancak, test edilen bakterilere karşı referans ilaçlar Linezolid ve Ceftriaxone ile kıyaslandığında önemli bir aktivite göstermediği tespit edilmiştir (Piccionello ve ark. 2012) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Linezolid (a) ve N-((5-(4-(Morfolin-N'-il)-fenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-metil)-asetamit (b) bileşikleri (Piccionello ve ark. 2012)

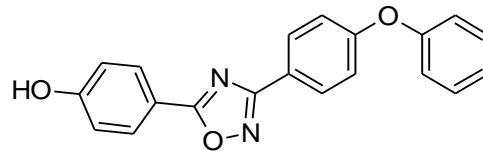
Staphylococcus aureus bir bakteriyel patojendir ve insanlarda olan yaygın enfeksiyonların kaynağıdır. 1960 yılında geliştirilen penisilin sınıfından bir β -lactam

antibiyotiği olan Methicillin'e karşı dirençlidir. *Methicillin'e dirençli Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları nedeniyle çok sayıda insan hayatını kaybetmiştir. Bu bakterinin farklı antibiyotiklere karşı direnç kazanmasından dolayı, 2013'teki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) raporuna göre, ciddi bir tehdit olarak görülmektedir. 2015 yılında, bu ciddi sorunun çözümü için Spink ve ark. Şekil 2.12'de gösterilen öncü oksadiazol bileşiğinin 120 farklı türevini hazırlayarak MRSA'ya karşı antimikrobiyal aktivitelerini belirleyerek yapı-aktivite ilişkisini (SAR) ortaya koymuşlardır. A halkasının 4-fenol ve 4-anilin olması durumunda aktivite gözlemlendi fakat, fosfat, sülfonamid, amit ve karboksilik asit grupları olduğunda aktivite göstermediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, A halkasının fenil yerine pirazol veya indol halkası olması durumunda aktivite gösterirken piridin, triazol, pirol gibi heterohalkalar olması durumunda aktivitenin tamamen yok olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 2.12. Öncü 1,2,4-oksadiazol bileşiği (Spink ve ark. 2015)

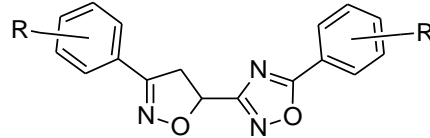
Bir yıl sonra Leemans ve arkadaşları gram-pozitif bakterilere karşı aktivite gösteren, penisilin bağlayıcı proteinler denilen temel enzimlerin inhibisyonuyla bakteriyel hücre duvarına saldıran yeni bir bileşik sınıfı olarak 102 adet benzer yapıda 1,2,4-oksadiazol bileşiği için 3D yapı-aktivite ilişkilerini (QSAR) ortaya koymuşlardır (O'Daniel ve ark. 2014, Leemans ve ark. 2016) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. 4-(3-(4-Fenoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il) fenol (O'Daniel ve ark. 2014)

2018 yılında yapılan başka bir çalışmada 5-substitue-3-(3-substitue-4,5-

dihidroizoksazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenerek *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı aktiviteleri incelenmiştir. Fenil halkasında metoksi grupları taşıyan bileşiklerin standart Chloramphenicol'den bile daha yüksek aktiviteye sahip olduğu ve metoksi grubunun sayısının artmasıyla aktivitenin arttığı gözlenmiştir (Umesha ve ark. 2018) (Şekil 2.14).

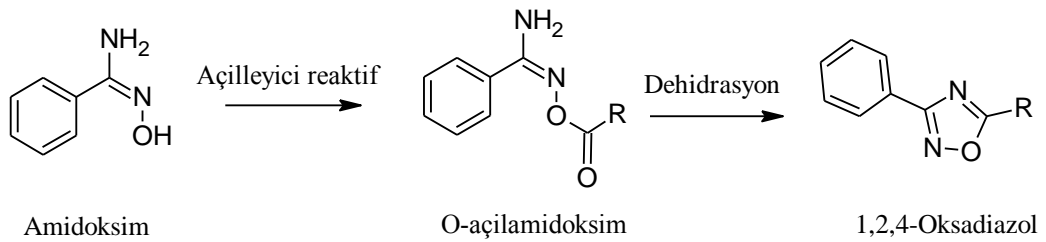


Şekil 2.14. 5-Substitue-3-(3-substitue-4,5-dihidroizoksazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol (Umesha ve ark. 2018)

2.2.2. 1,2,4-Oksadiazol bileşiklerinin sentez yöntemleri

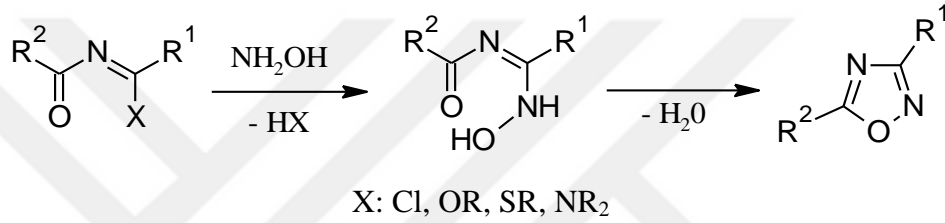
Literatürde 1,2,4-oksadiazollerin sentezi için birçok yöntem bildirilmiştir. Sentez yöntemlerinin birçoğu genel olarak dört sınıfa ayrılabilir:

a) O-Açilamidoksimlerin halkalaşması: Bu yöntem; amidoksimlerin bir açılleyici ile O-açillenmesi ve takiben dehidrasyonu ile halka kapanmasına dayanır. 1,2,4-oksadiazollerin sentezi için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Şekil 2.15).



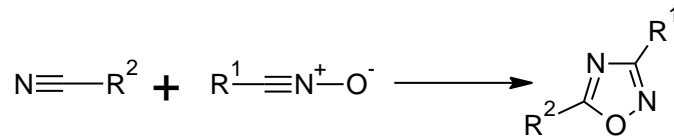
Şekil 2.15. Amidoksimlerin O-açillenmesi ve takiben dehidrasyonu ile halka kapanması ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

b) N-açilamidoksimlerin halkalaşması: N-açilamidoksimlerin halka kapanması ile 1,2,4-oksadiazol bileşikleri elde edilir. N-Açilamidoksimler genellikle izole edilemeyen ara ürünlerdir ve oda sıcaklığında doğrudan 1,2,4-oksadiazol'e dönüşürler. O-açıllemenin çok daha hızlı gerçekleşmesinden dolayı N-açilamidoksimler amidoksimlerin açılme reaksiyonu ile elde edilemezler. N-açilimidik klorürler (X:Cl), açilamidinler (X:NR₂), N-açil(alkilsülfanil)imidler (X:SR), N-açil(alkoksi)imidler (X:OR) gibi öncülerden reaksiyon ortamında oluşturulurlar. N-açilamidoksim oluşturabilecek öncülerin çeşitliliği bu yoldan 1,2,4-oksadiazollerin eldesi için önemli bir avantajdır (Jochims 1996) (Şekil 2.16).



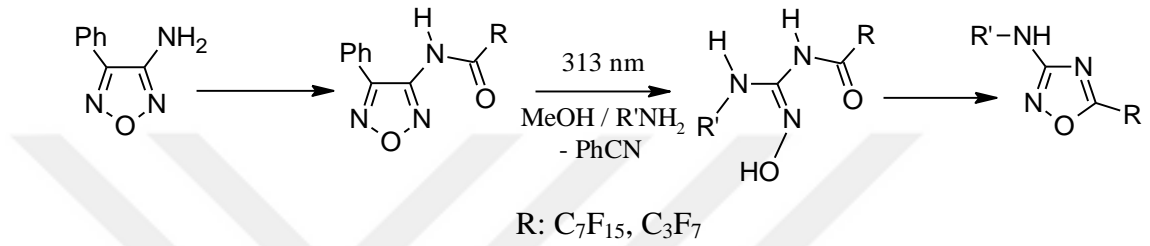
Şekil 2.16. N-açilamidoksimlerin halkalaşma reaksiyonu ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

c) Nitrillerin nitril oksitlere 1,3-dipolar halka katılması: Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu sonucu 3,5-disubstitue 1,2,4-oksadiazol bileşikleri elde edilmektedir. Alifatik nitriller oksadiazol halkalaşması göstermezken, aromatik ve elektronca eksik olan nitriller oldukça reaktiftir. Ancak lewis asitleri varlığında alifatik nitriller de oksadiazol oluşumuna giderler (Clapp 1984, Romeo ve Chiacchio 2011) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılması ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

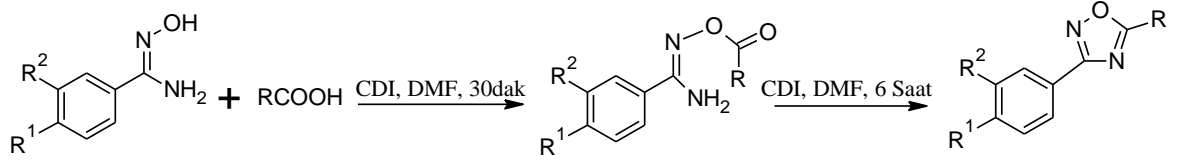
d) Diğer heterohalkalı bileşiklerden: 1,2,4-oksadiazoller, benzoilaminofurazan, imidazol, izoksazol ve pirol gibi diğer heterohalkalı bileşiklerin çevrilme reaksiyonları sonucunda da elde edilebilir (Andrianov ve Eremeev 1990, Katritzky ve ark. 2002, Savarino 2006, Gupta ve ark. 2008, Bora ve ark. 2013). Buscemi ve ark. (2000), 3-perfloroalkanoilamino-4-fenil-1,2,5-oksadiazollerin (furazan) amonyak veya primer alifatik aminler beraberinde 313 nm'de ışınlandırılması ile florlu 1,2,4-oksadiazolleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Perfloralkil-1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Buscemi ve ark. 2000)

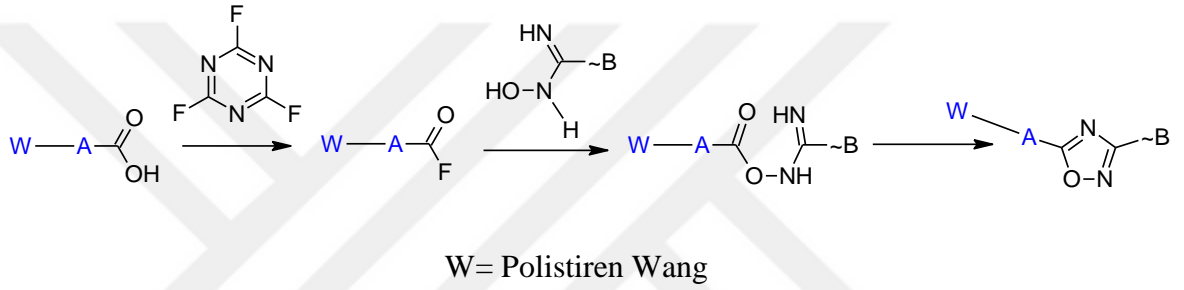
Bu yöntemlerin içerisinde en yaygın olarak kullanılan O-açilamidoksimlerin halkalaşma reaksiyonudur (Şekil 2.15). Bu yöntem ilk kez 1884'de Tiemann ve Krüger tarafından rapor edilmiştir ve uzun süre 1,2,4-oksadiazollerin sentezi için standart yöntem olarak kullanılmıştır. O-açilamidoksimler, amidoksimlerin karboksilik asit veya karboksilik asit türevleri ile açillenmesi ile elde edilirler. Reaksiyon, ısı ve/veya bir baz yardımı ile amidoksimlerin O-açillenmesi ve takiben halka kapanması olacak şekilde iki basamakta gerçekleşir. Açilleme reaktifi olarak genellikle karboksilik asitler ve türevleri (açil halojenürler, anhidritler, esterler veya trikloralkanlar) kullanılır.

Açıleyici olarak karboksilik asitlerin kullanıldığı birçok çalışma literatürde rapor edilmiştir. Deegan ve ark. (1999), amidoksimlerin karboksilik asitler ile olan reaksiyonunda, hem O-açilamidoksim oluşumu hem de dehidrasyon basamağında aktifleştirici olarak 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) kullanmışlardır (Şekil 2.19).



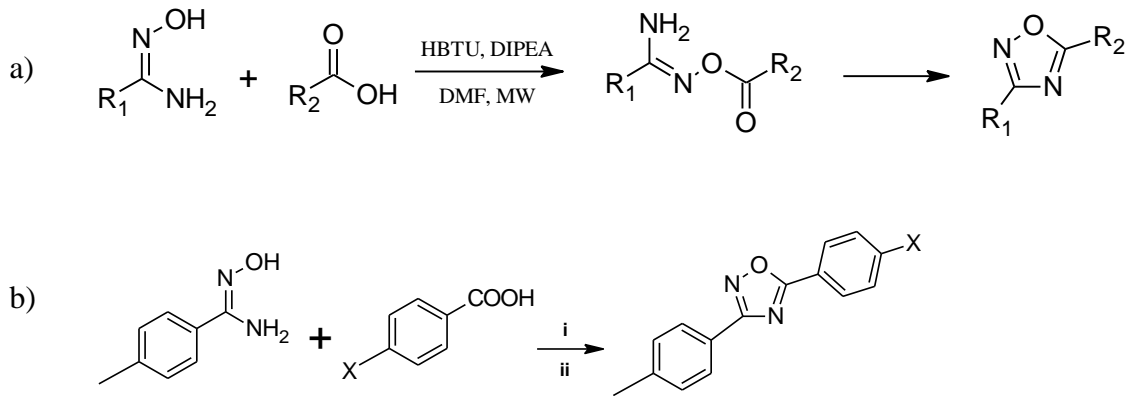
Şekil 2.19. CDI varlığında oksadiazol sentezi (Deegan ve ark. 1999)

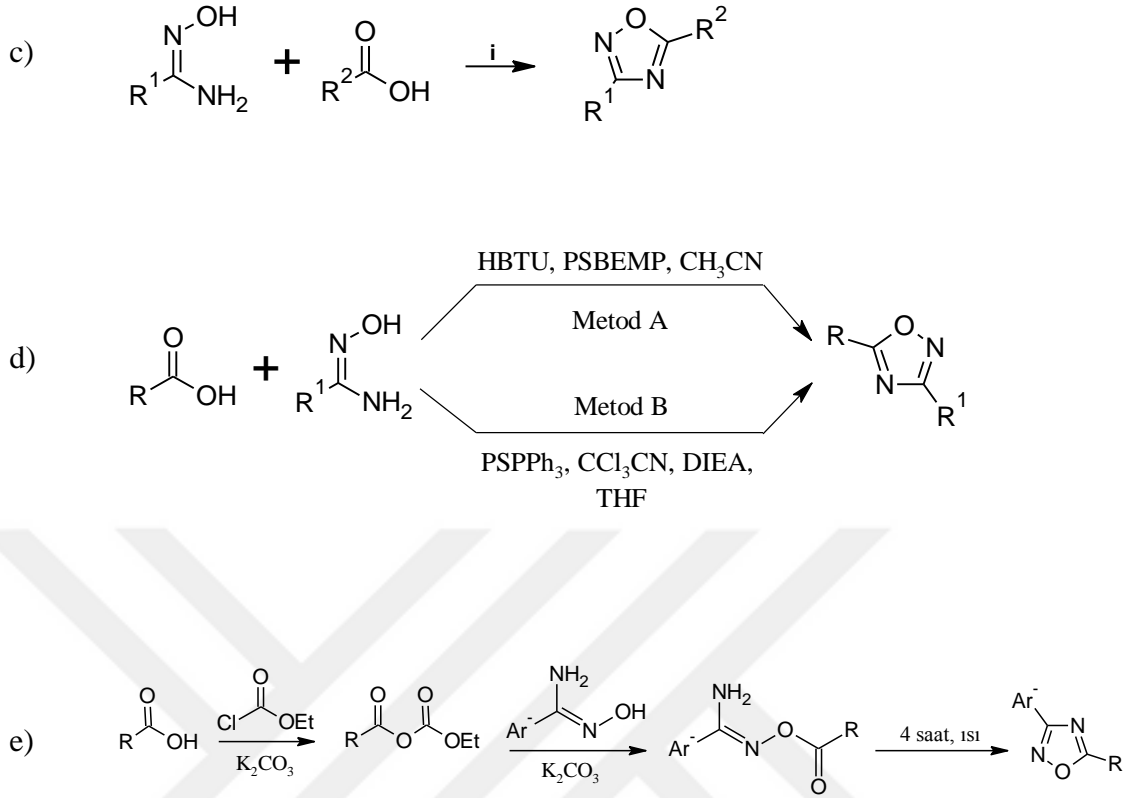
Polistiren reçine üzerine tutturulan benzoik asit türevlerinin amidoksimler ile reaksiyonundan yüksek verim ve saflıkta 1,2,4-oksadiazoller sentezlenmiştir (Sams ve Lau 1999) (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Polistiren reçine destekli 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Sams ve Lau 1999)

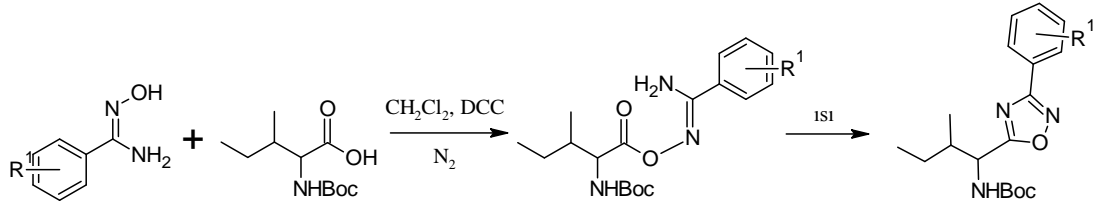
Bunların dışında, farklı kenetleyici reaktifler (HBTU, DIPEA, DCC, DIC, EDC, BOP-Cl, TBTU, CDI gibi) beraberinde mikrodalga destekli, katı faz, tek kap sentez yöntemleri kullanılarak amidoksimler ve karboksilik asitlerden 1,2,4-oksadiazollerin sentezi için bir çok yöntem bildirilmiştir (Evans ve ark. 2003, Santagada ve ark. 2004, Katritzky ve ark. 2005, Wang ve ark. 2005, Filho ve ark. 2009) (Şekil 2.21).





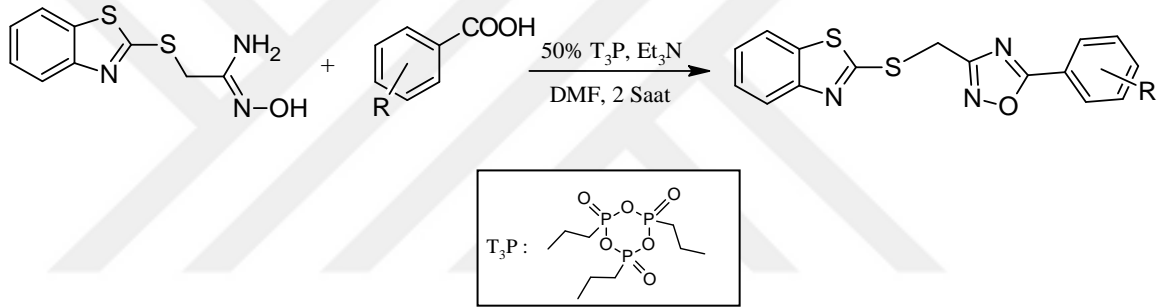
Şekil 2.21. Amidoksim ve karboksilik asitlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi: a) Amidoksim ve karboksilik asitlerden HBTU ve DIPEA beraberinde mikrodalga destekli 1,2,4-oksadiazol sentezi (Evans ve ark. 2003) b) i: çözücülü ortam (MW 100°C, 30 dak.); ii: çözücüsüz ortam (MW 60°C, 4 dak.) (Santagada ve ark. 2004) c) Karboksilik asitlerden kenetleme reaktifleri (i= DCC, EDC, DIC, BOP-Cl, TBTU, CDI) ile 1,2,4-oksadiazol sentezi (Katritzky ve ark. 2005) d) Katı faz ve mikrodalga kombinasyonu ile sentez (Wang ve ark. 2005) e) 1,2,4-oksadiazollerin etil kloroformat yardımı ile tek-kap sentezi (Filho ve ark. 2009)

Braga ve ark. (2004), azot atmosferinde kenetleyici reaktif olarak DCC kullanmışlar ve amin ucundan korunmuş N-t-Boc-L-isolösin ve N-t-Boc-L-alanin gibi aminoasitlerden 3-aril-5-[(1*S*)-*t*-butiloksikarbonil-1-amino-(2*S*)-metil-1-butil]-1,2,4-oksadiazol ve 3-fenil-5-[(1*S*)-*t*-butiloksikarbonil-1-amino-1-etil]-1,2,4-oksadiazol bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.22).



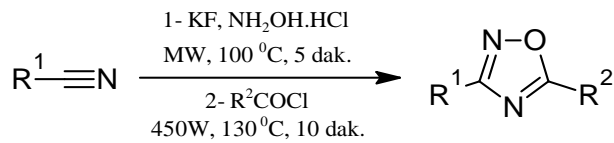
Şekil 2.22. Aminoasitlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi (Braga ve ark. 2004)

2-(benzo[d]tiazol-2-iltiyo)-N'-hidroksiasetimidamid'in karboksilik asitlerle propilfosfonik anhidrit (T₃P) beraberindeki reaksiyonundan 1,2,4-oksadiazoller sentezlenmiştir (Yatam ve ark. 2018) (Şekil 2.23).



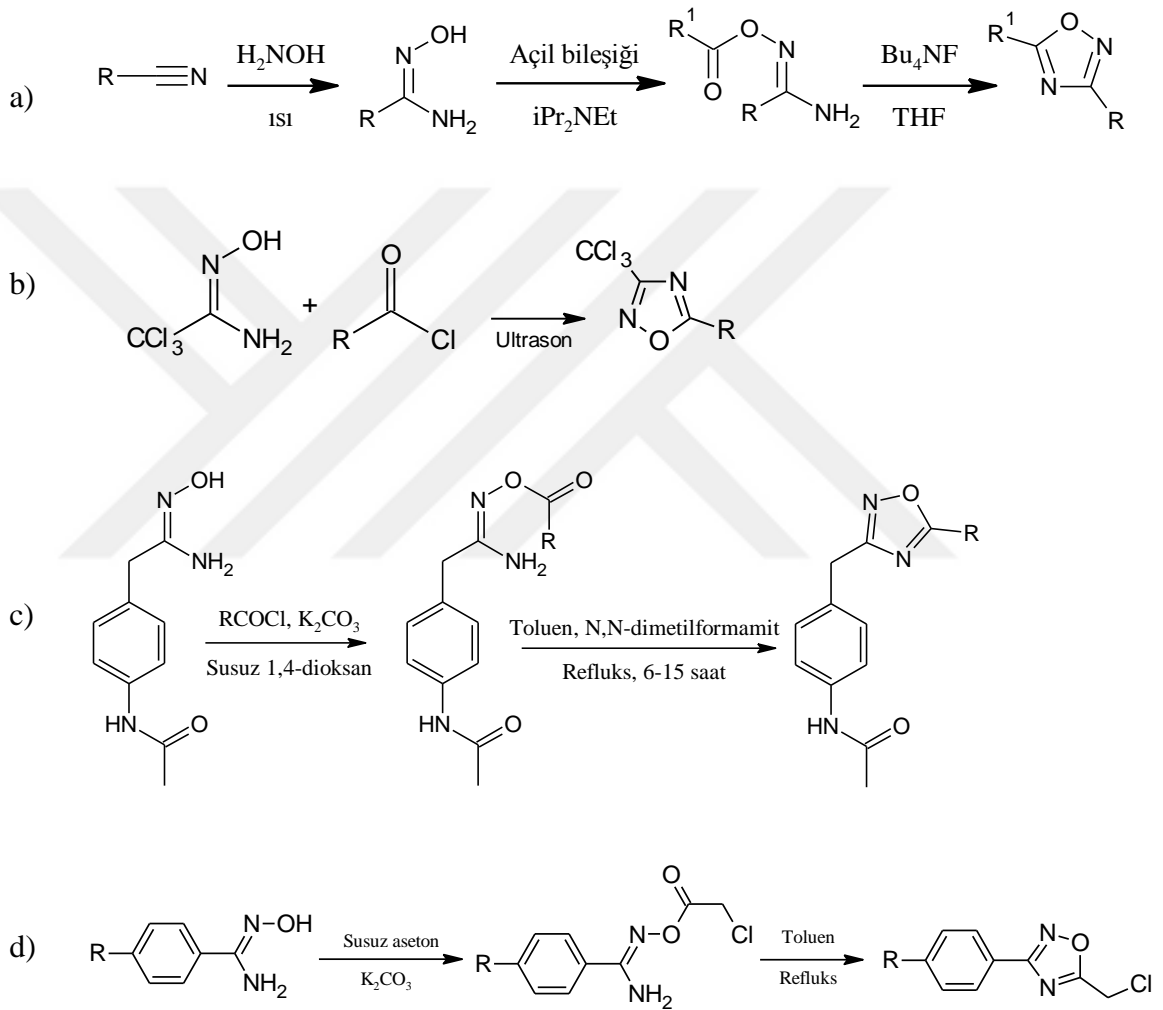
Şekil 2.23. Propilfosfonik anhidrit varlığında 1,2,4-oksadiazol sentezi (Yatam ve ark. 2018)

Açıl halojenürler, karboksilik asitlerden daha iyi bir açilleyicidir. Açıl halojenürlerin bir baz beraberinde amidoksimlerle reaksiyonundan herhangi bir kenetleyici reaktif kullanmadan direk olarak 1,2,4-oksadiazoller elde edilebilir. Amidoksimler ve açıl klorürlerden 1,2,4-oksadiazollerin mikrodalga destekli sentezinde KF katalizör olarak kullanılmıştır (Rostamizadeh ve ark. 2010) (Şekil 2.24).



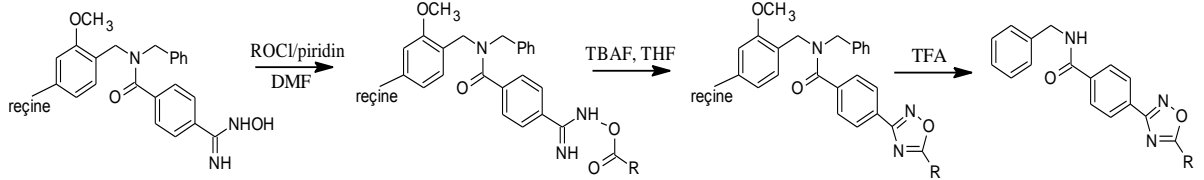
Şekil 2.24. KF katalizörlüğünde ortamda mikrodalga destekli 1,2,4-oksadiazol sentezi (Rostamizadeh ve ark. 2010)

Literatürde, Amidoksim ve açıl halojenürlerden 1,2,4-oksadiazollerin sentezi için açılme basamağında N,N-diizopropiletilamin ve K_2CO_3 gibi bazların, halka kapanma basamağında ise moleküler elek, tetrabütülamonyum florür (TBAF) gibi katalizörlerin kullanıldığı ultrason veya mikrodalga destekli birçok yöntem rapor edilmiştir (Gangloff ve ark. 2001, Bretanha ve ark. 2011, Katirtzi 2015, Khanaposhtani ve ark. 2016) (Şekil 2.25).



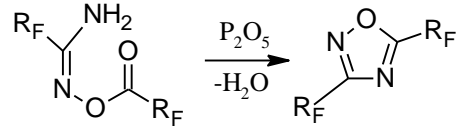
Şekil 2.25. Amidoksim ve açıl halojenürlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi: a) Tetrabütülamonyum florür varlığında 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Gangloff ve ark. 2001) b) Trikloroasetamidoksim'in açıl klorürlerle reaksiyon ve 3-triklorometil-5-alkil(aril)-1,2,4-oksadiazol sentezi (Bretanha ve ark. 2011) c) N,N-dimetilformamit varlığında 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Katirtzi 2015) d) 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Khanaposhtani ve ark. 2016)

Amidoksimlerin açıl klorür ile açillenmesi sonucu oluşan O-açilamidoksimlerin dehidrasyonu ile halka kapanması basamağında tetrabutilamonyum florür (TBAF)'ün katalizör olarak kullanıldığı bir başka çalışmada katı destek üzerinde 1,2,4-oksadiazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Rice ve Nuss 2001) (Şekil 2.26).



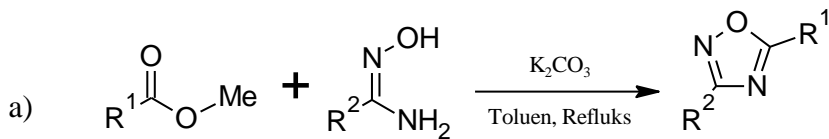
Şekil 2.26. Tetra-N-butilamonyum florür (TBAF) katalizör olarak kullanılarak katı destek üzerinde 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Rice ve Nuss 2001)

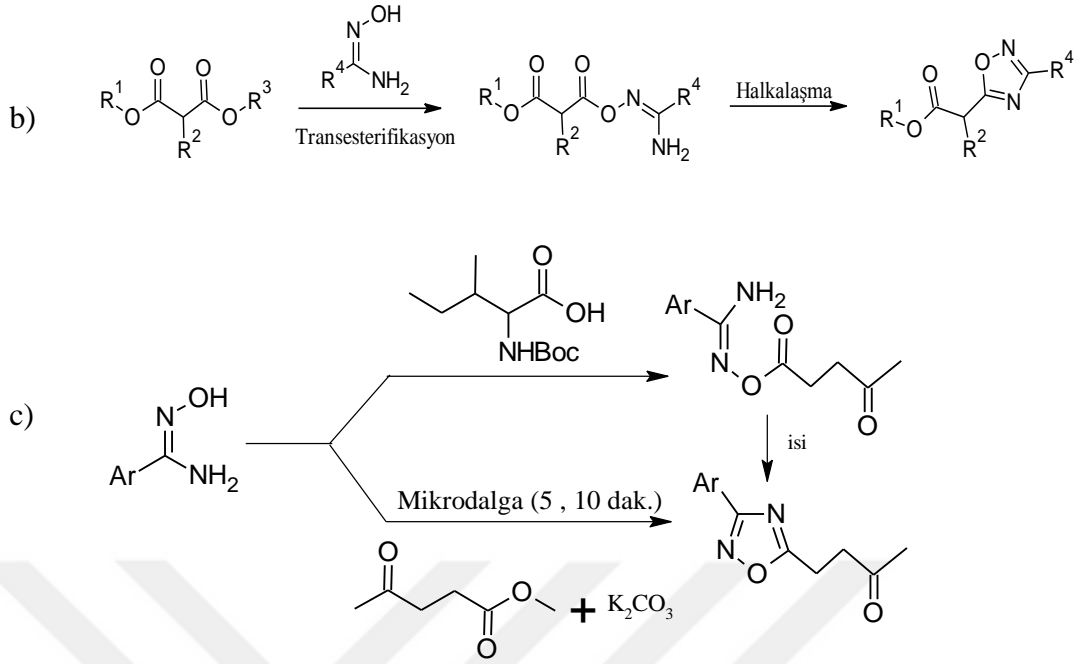
1,2,4-oksadiazollerin sentezinde karboksilik asit esterleri de açilleyici olarak kullanılmaktadır. Amidoksimler'in $\text{CF}_2\text{BrCO}_2\text{Et}$ ile açillenmesi ve fosfor pentaoksit ile dehidrasyonu ile tek basamakta 1,2,4-oksadiazollerin florlu türevleri hazırlanmıştır (Dolbier ve ark. 1999) (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Perfloroaçil amidoksimlerden fosfor pentaoksit ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

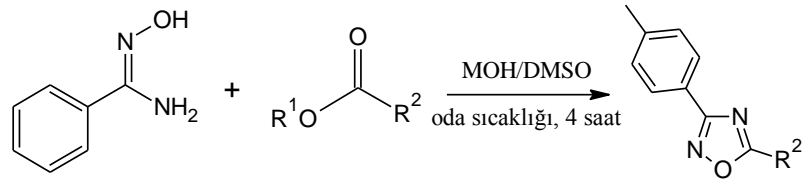
Literatürde, esterler ile açilleme aşamasında baz olarak genellikle potasyum karbonatın kullanıldığı, çözücülü veya çözücüsüz ortamda, tek kap ve mikrodalga destekli sentez yöntemleri bildirilmiştir (Amarasinghe ve ark. 2006, Du ve ark. 2006, De Freitas ve ark. 2007) (Şekil 2.28).





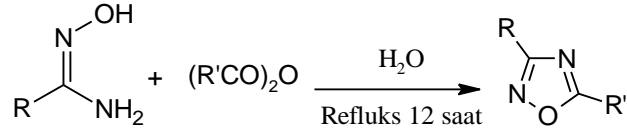
Şekil 2.28 Amidoksim ve karboksilik asit esterlerinden 1,2,4-oksadiazol sentezi: a) Karboksilik asit esterleri ve amidoksim reaksiyonu (Amarasinghe ve ark. 2006) b) Malonik diester ve β -ketoesterlerin amidoksimlerle reaksiyonu (Du ve ark. 2006) c) Oksadiazol çözücüsüz ortamda mikrodalga sentez yöntemlerine örnekler (De Freitas ve ark. 2007)

2017 yılında yapılan bir çalışmada amidoksimler ile karboksilik asit esterlerinin süperbaz ortamında (MOH/DMSO; M: K, Na, Li) oda sıcaklığında reaksiyonundan 1,2,4-oksadiazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Baykov ve ark. 2017) (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Amidoksim ve karboksilik asit esterlerinden süperbaz beraberinde 1,2,4-oksadiazol sentezi (Baykov ve ark. 2017)

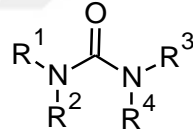
Açılleyici olarak karboksilik asit anhidritlerinin kullanıldığı bir başka çalışmada, amidoksimlerden katalizör kullanılmadan sulu ortamda 1,2,4-oksadiazoller sentezlenmiştir (Kaboudin ve Malekzadeh 2011) (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. Sulu ortamda amidoksimlerin anhidritlerle reaksiyonu (Kaboudin ve Malekzadeh 2011)

2.3. Üre Bileşikleri

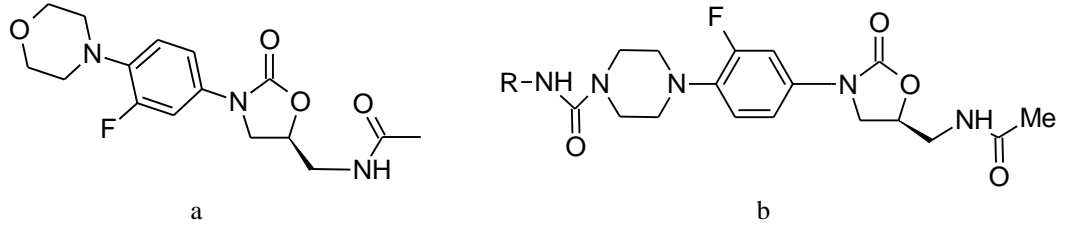
Üre yapısı (Şekil 2.31), zirai kimyasallar, petrokimya ve eczacılık alanlarında geniş bir uygulama alanına sahip çok sayıda sentetik bileşikte alt birimler halinde bulunur.



R: H, Alkil, Aril

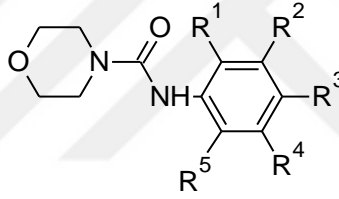
Şekil 2.31. Üre bileşiklerinin genel yapısı

Bu bileşikler, saç boyalarında, hidrokarbon yakıtlarında, deterjanlarda, polimerlerde, korozyon inhibitörlerinde ve daha bir çok alanda kullanılmaktadır (Vishnyakova ve ark. 1985, Gallou ve ark. 2005). Özellikle, simetrik üreler, tarımsal zirai ilaç, saç ve selüloz fiberler için boyama malzemesi, benzinde bulunan antioksidanlar ve deterjanlardaki katkı maddeleri ve korozyon inhibitörleri gibi uygulamaları nedeniyle dikkat çekicidir. Ayrıca herbisitler, bitki büyüme düzenleyicileri, tarımsal koruyucular ve yosun öldürücü ajanlarda aktif maddeler olarak kullanılmaktadır. Diğer tarafta, asimetrik olan üreler enzim inhibitörleri ve psödopeptitler gibi birçok biyolojik aktif bileşiğin yapısında yer almaktadır (Khan ve ark. 2009). Ayrıca, antikonvulsan, antimikrobiyal,



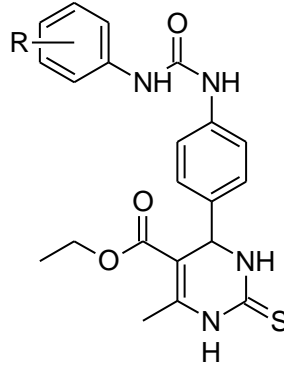
Şekil 2.33. Linezolid (a) ve Linezolidin üre türevleri (b) (Selvakumar ve ark. 2008)

Başka bir çalışmada, bir dizi N-alkil üre türevi sentezlenmiş ve in vitro antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *S. aureus*'a karşı test edilmiştir. Morfolin grubu taşıyan ve fenil halkasında orto ve para pozisyonlarında flor grubu bulunan türevlerin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere ve mantarlara karşı yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür (Zheng ve ark. 2010) (Şekil 2.34).



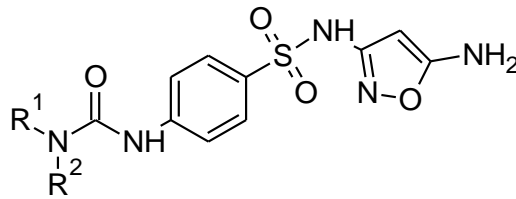
Şekil 2.34. Morfolin grubu taşıyan N-alkil üreler (Zheng ve ark. 2010)

Tale ve ark. (2011), antimikrobiyal aktivitesi bilinen 3,4-dihidropirimidin bileşiklerinin üre türevlerini hazırlayarak seçilen bazı patojen bakteri ve mantarlara karşı aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on bileşiklerinin üre türevlerinin birçoğunun standart ilaç olan Ciprofloxacın ve Miconazole göre çok daha aktif ya da eşit aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Şekil 2.35).



Şekil 2.35. 3,4-dihidropirimidin-2 (1H)-on üre türevleri (Tale ve ark. 2011)

Mycobacterium tuberculosis (MTB) ve *nontuberculosis mycobacterium* (NTM)'un neden olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada büyük bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), tüberküloza neden olan bir patojendir ve Tüberküloz gibi bulaşıcı bir hastalık, dünyadaki ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu enfeksiyonlara karşı aktivite gösterecek ve tedavi sürecini kısaltacak yeni ilaçların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, Krátký ve ark. (2017), sülfonamid sınıfından onbeş tane yeni N-alkil üre bileşiği sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium kansasii*'e karşı aktiviteleri minimum inhibitör konsanrasyon (MİK) yöntemiyle incelenmiştir. Bazı türevlerin sülfametoksazol ve isoniazid gibi güçlü antibiyotiklerle yarışabilir aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.36).

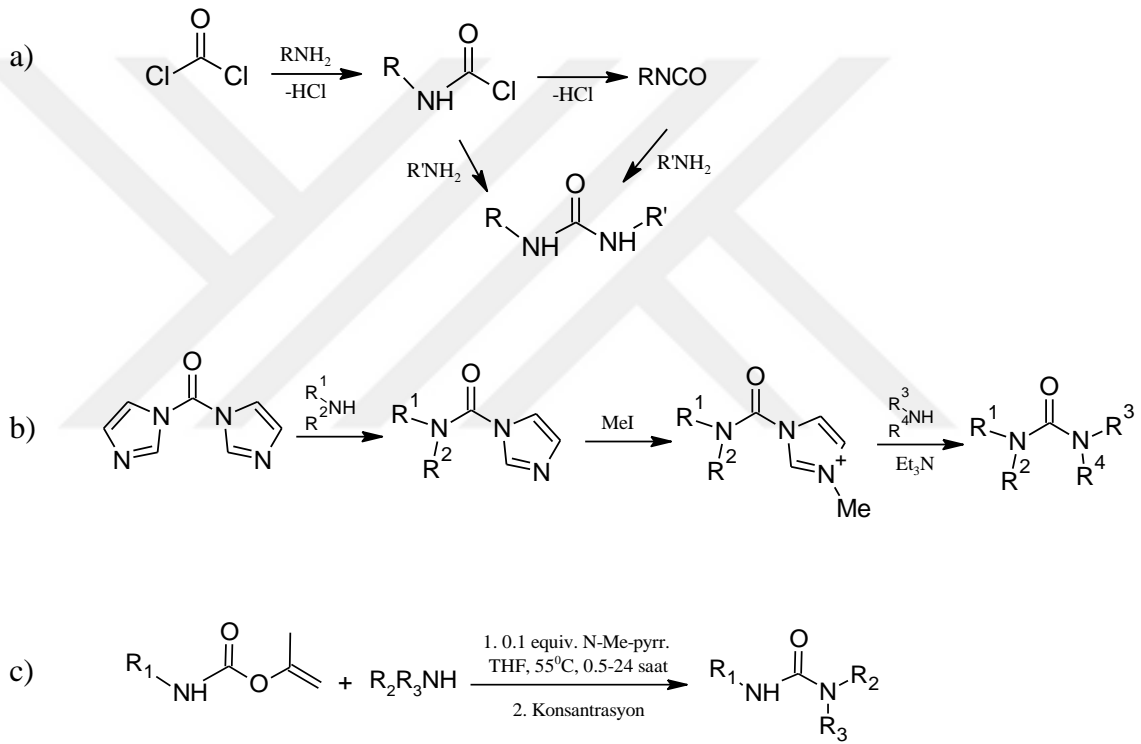


Şekil 2.36. Sülfametoksazol N-alkil üre türevleri (Krátký ve ark. 2017)

2.3.2. Üre bileşiklerinin sentez yöntemleri

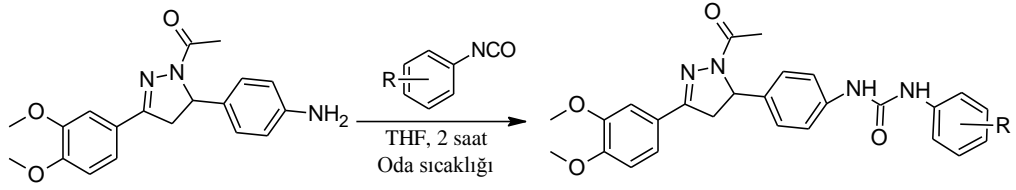
1828'de Wohler'in laboratuvarında ilk üre sentezinden bu yana önemli ölçüde sentez

çalışmaları yapılmış ve bir çok üre türevi literatüre kazandırılmıştır. Ürelerin sentezi için klasik yaklaşım, fosgen ve türevlerinin kullanımındır (Shriner ve ark. 1944). Fosgen yerine karbonatlar (Izdebski ve ark. 1989), formamitler (Kotachi ve ark. 1990), 1,1'-karbonilbisbenzotriazololler (Katritzky 1997), N,N'-karbonildiimidazololler (Batey ve ark. 1998), karbamatlar (Gallou ve ark. 2005), karbonatlar (Saliu ve Rindone 2010), kloroformatlar (Bogolubsky ve ark. 2011) gibi daha az zararlı ve çevre dostu olan kimyasalların (Spyropoulos ve ark. 2014) kullanımı da literatürde rapor edilmiştir (Şekil 2.37).



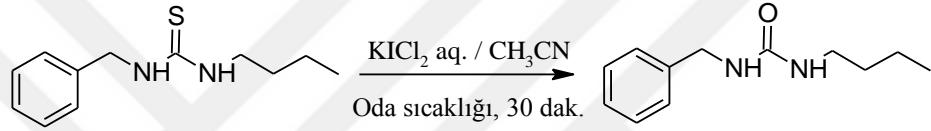
Şekil 2.37. Üre sentezlerine bazı örnekler: a) Fosgen ve aminlerden üre sentezi (Shriner ve ark. 1944) b) Karbonildiimidazoldan üre sentezi (Katritzky 1997) c) Karbamattan üre sentezi (Gallou ve ark. 2005)

N,N'-disubstitue ürelerin sentezi için çok yaygın olarak kullanılan bir yöntem ise izosiyanatların aminlerle olan reaksiyonudur. Bu yöntemde aminlerin izosiyanatlar ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan iyi verimlerle üre bileşikleri sentezlenebilir (Keche ve ark. 2012) (Şekil 2.38).



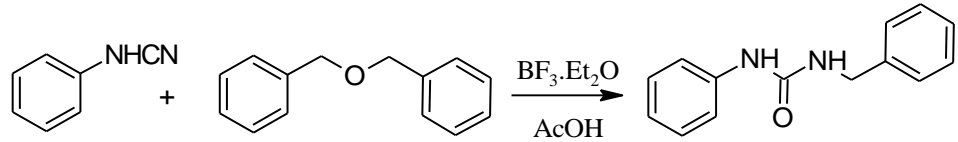
Şekil 2.38. Aminlerin izosiyanatlar ile reaksiyonundan üre sentezi (Keche ve ark. 2012)

Üre bileşiklerinin sentezi için günümüzde kullanılan yöntemlerden biri de tiyoürelere sulu potasyum dikloroiodatla ($KICl_2$) üre türevlerine dönüştürülmesidir (Viana ve ark. 2013) (Şekil 2.39).



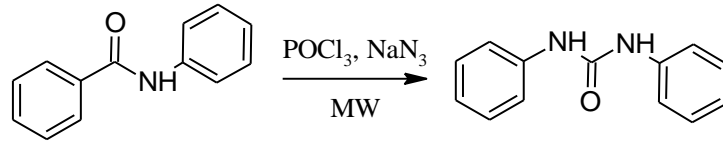
Şekil 2.39. Tiyüreden üre sentezi (Viana ve ark. 2013)

Başka bir çalışmada, $BF_3 \cdot Et_2O$ varlığında, eterler ve siyanamidlerden Ritter tipi bir reaksiyon ile N,N' -disubstitue ürelere hazırlanması için alternatif bir yol gösterilmiştir (Panduranga ve ark. 2013) (Şekil 2.40).



Şekil 2.40. Eterden üre sentezi (Panduranga ve ark. 2013)

Sribalan ve arkadaşları (2018), sekonder amitlerden NaN_3 ve $POCl_3$ beraberinde mikrodalga desteği ile diarilürelere sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.41).

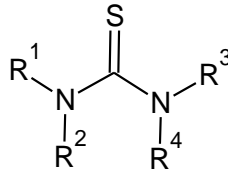


Şekil 2.41. Sekonder amitlerden mikrodalga destekli üre sentezi (Sribalan ve ark. 2018)

Üre bileşiklerinin sentezi için bilinen pek çok yöntem olmasına rağmen, yeni yöntem arama çalışmaları hala güncelliğini korumaktadır.

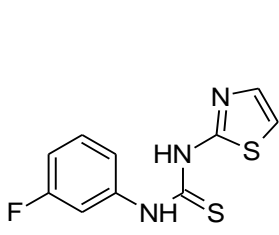
2.4. Tiyöüre Bileşikleri

Tiyokarbanilidler olarak da bilinen tiyöüre bileşikleri, üre yapısındaki oksijen yerine kükürt atomunun yer aldığı (Şekil 2.42), alev geciktiriciler, vulkanizasyon hızlandırıcıları, bitki koruma maddeleri, pestisitler, fungusitler, peptid maddeleri, korozyon inhibitörleri ve tiyazol ilaçlarının sentezi gibi çok yönlü uygulama alanına sahip bileşiklerdir.

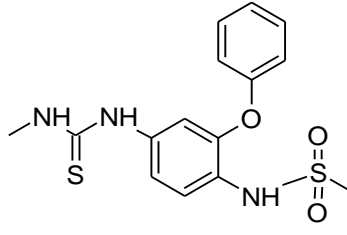


Şekil 2.42. Tiyöüre bileşiklerinin genel formülü

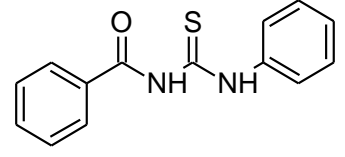
Tarımda, insektisit, herbisit ve fungusit olarak, medikal uygulamalarda ise antioksidan, antiallerjen, antibakteriyal, anti-tiroid, anti-epileptik, anti-hipertansiyon, anti-kanser, gibi çeşitli biyolojik aktivite gösteren bir çok tiyöüre bileşiği literatürde bildirilmiştir (Küçüküzümlü ve ark. 2008, Karakuş ve ark. 2009, Rauf ve ark. 2013, Ovais ve ark. 2014, Shakeel ve ark. 2016) (Şekil 2.43).



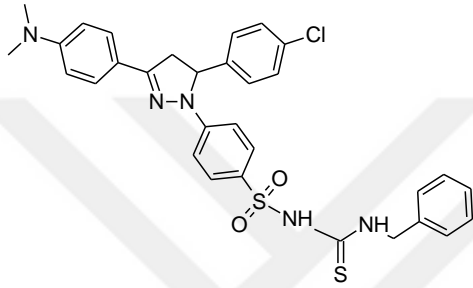
Herbisit
(Shakeel ve ark. 2016)



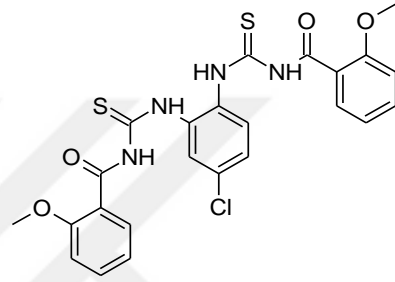
Antikanser (kolon)
(Karakuş ve ark. 2009)



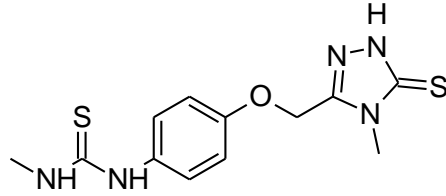
Üreaz inhibitör ve antifungal
(Rauf ve ark. 2013)



Anti-hiperglisemik
(Ovais ve ark. 2014)



Bakır kompleksi antibakteriyel
(Shakeel ve ark. 2016)

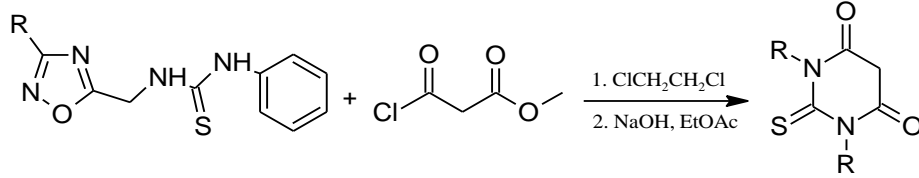


antiviral / anti-HIV ve anti-tüberküloz ajan
(Küçükgül ve ark. 2008)

Şekil 2.43. Biyolojik aktif bazı tiyoüre bileşikleri

(Hermindez ve ark. 2005), antimikrobiyal (Arslan ve ark. 2009), antifungal (Del Campo ve ark. 2004), gibi biyolojik aktiviteleri bilinmektedir. Metallerle kompleks oluşturma özelliklerinden dolayı tiyoüreler, endüstriyel (Girisun ve ark. 2011), tarımsal (Srivastava ve ark. 2016) ve madencilik (Groenewald 1977) atıkları için arıtma maddesi

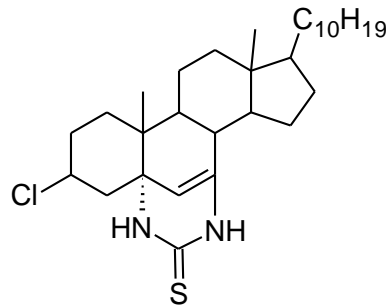
olarak da kullanılmaktadır. Bunların dışında tiyöüelerin organo-katalizörler olarak kullanımı da yaygındır (Khan ve ark. 2008, Jangale ve ark. 2015). Ayrıca, yapılarında hem azot hem de kükürt atomunun bulunmasından dolayı bir çok biyolojik aktif beş ve altı üyeli heterohalkalı bileşiğin sentezinde de önemli öncülerdir (Heath ve ark. 2001) (Şekil 2.44).



Şekil 2.44. 1,3-disubstitue tiyöüelerden 2-tiyobarbitürik asitlerin sentezi

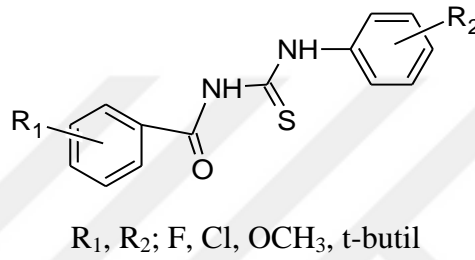
2.4.1. Tiyöüre bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri

Tiyöüelerin antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili birçok çalışma literatürde bildirilmiştir. Bazı benzoiltiyöüeler, *Staphylococcus aureus*, *E-Coli* ve *Bacillus subtilis*'e karşı aktivite göstermektedir (Aly ve ark. 2007, Arslan ve ark. 2009, Shakeel ve ark. 2016). 2008 yılında Khan ve ark. sentezledikleri steroid yapısındaki üre ve tiyöüre bileşiklerinin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı aktivitelerini araştırmışlar ve özellikle tiyöüre bileşiklerinin her iki bakteri grubunda da standart ilaç Chloramphenicol'e göre daha yüksek aktivite gösterdiklerini belirlemişlerdir (Khan ve ark. 2008) (Şekil 2.45).



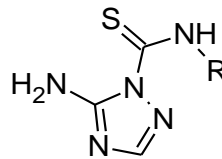
Şeki 2.45. Steroid tiyöüre (Khan ve ark. 2008)

2009’da yapılan bir başka çalışmada, antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması için 20 adet flor atomu taşıyan tiyoüre bileşiği sentezlenmiş ve bileşiklerin gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) ve gram-negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aureginosa*) bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri, ayrıca 5 farklı mantar türünde antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivitelerinin antimikrobiyal aktivitelerine göre daha yüksek olduğu ve benzoil ve fenil halkasındaki flor atomlarının pozisyonlarının antimikrobiyal aktivite üzerinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Saeed ve ark. 2009) (Şekil 2.46).



Şekil 2.46. Florlu tiyoüre bileşikleri (Saeed ve ark. 2009)

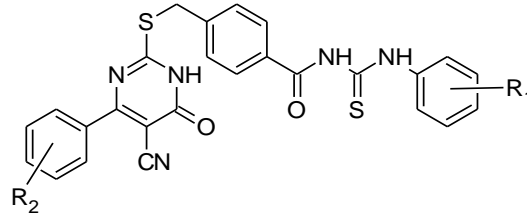
2012 yılında Stefanska ve ark. tarafından 1,2,4-triazol halkası taşıyan tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve gram-pozitif *Cocci* ve gram-negatif *rod*'a karşı antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Triazol halkası taşıyan tiyoüre türevlerinin bazılarının gram-pozitif *Cocci*'ye karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Stefanska ve ark. 2012) (Şekil 2.47).



Şekil 2.47. 1,2,4-triazol halkası taşıyan tiyoüre bileşikleri (Stefanska ve ark. 2012)

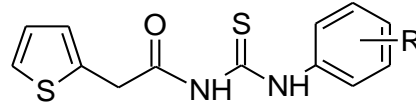
Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, açıl tiyoüre grubu içeren yeni tiyourasil türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.48). Tüm bileşikler, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirilmiş

ve özellikle R₁ ve R₂'nin klor olduğu türevleri olmak üzere birçoğunun test edilen bakterilere karşı inhibisyon aktivitelerinin oldukça iyi olduğu rapor edilmiştir (Cui ve ark. 2017).



Şekil 2.48. Tiyourasil grubu taşıyan tiyoüre türevi (Cui ve ark. 2018)

2018 yılında Badiceanu ve ark. tarafından tiyofen halkası taşıyan tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* gibi 9 mikrobiyal suşlara karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır (Şekil 2.49). Özellikle R'nin CF₃ olduğu türevlerin yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür, ayrıca fenil halkasında iki tane metoksi grubu taşıyan bileşiklerin de iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Badiceanu ve ark. 2018).

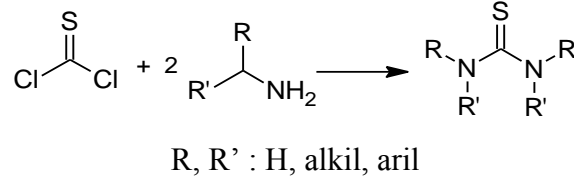


Şekil 2.49. Tiyofen halkası taşıyan tiyoüre türevi (Badiceanu ve ark. 2018)

2.4.2. Tiyoüre bileşiklerinin sentez yöntemleri

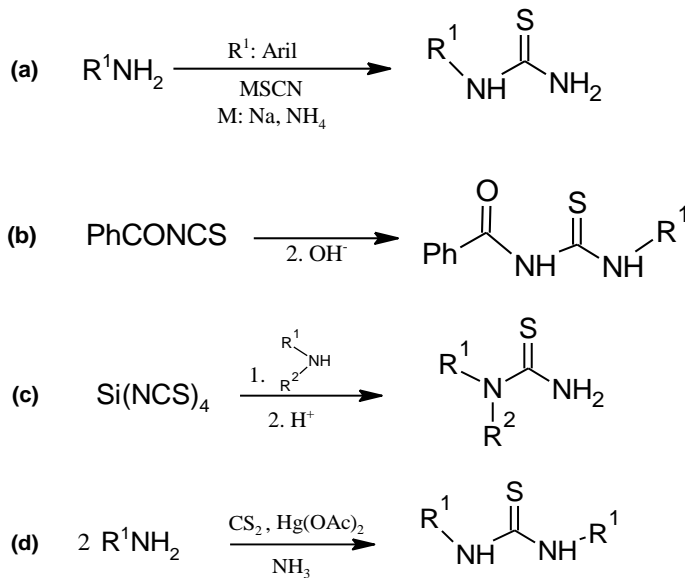
Simetrik ve asimetrik tiyoürelerin sentezi için uzun yıllardan beri bir çok yöntem geliştirilmiştir (Schroeder 1954, Barluenga ve ark. 1995). Simetrik tiyoüre bileşiklerini sentezlemek için kullanılan ilk yöntemlerden biri tiyofosgen'in 2 mol primer veya sekonder aminlerle reaksiyonudur (Şekil 2.50). Primer aminler ile reaktantların oranlarına bağlı olarak izotiyosiyanatlar ile birlikte tiyoüre bileşikleri oluşurken, sekonder aminlerle sadece tiyoüre bileşikleri elde edilmiştir (Schroeder 1954).

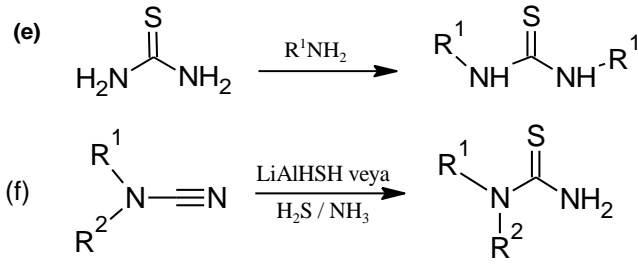
Tiyofosgen'in zararları ve çalışma zorluğu sebebiyle yerine 1,1'-tiyokarbonildimidazol gibi eşdeğeri kimyasalların kullanıldığı yöntemler geliştirilmiştir (Staab 1962).



Şekil 2.50. Simetrik tiyoüre bileşiklerinin sentezi

Bunların dışında, aminlerin kuvvetli asit beraberinde sodyum (Leov ve ark. 1972) veya amonyum tiyosiyanat (Kurzer 1963), benzoil izotiyosiyanat (Rasmussen ve ark. 1988), silisyum tetraizotiyosiyanat (Neville ve McGee 1973), civa asetat ve sulu amonyak beraberinde karbon disülfür (Bernstein ve ark. 1951) ve 170-180 °C'de substitue olmayan tiyoüre (Erickson 1956) ile reaksiyonu sonucunda simetrik, asimetrik, mono, di- veya trisubstitue tiyoüreler elde edilmiştir. Ayrıca, disubstitue siyanamidlerin hidrojen klorür ve LiAlHSH ile (Koketsu ve ark. 2001) veya amonyak beraberinde hidrojen sülfür ile (Cressman 1955) reaksiyonundan tiyoüre bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 2.51).

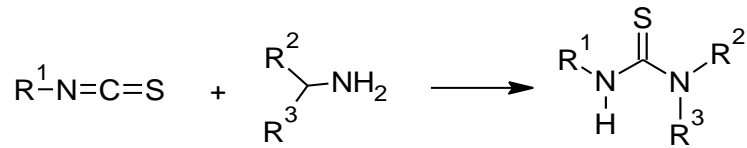




R^1, R^2 : H, Alkil, Aril

Şekil 2.51. Tiyöüre bileşiklerinin sentez yöntemleri a) Sodyum veya amonyum tiyosiyanat ve arilaminlerden tiyöüre sentezi b) benzoil izosiyanat ve primer veya sekonder aminlerden tiyöüre sentezi c) silisyum tetraizotiyosiyanat ve aminlerden tiyöüre sentezi d) Civa asetat beraberinde karbondisülfür ve aminlerden tiyöüre sentezi e) Substitue olmayan tiyöüre ve aminlerden tiyöüre sentezi f) Disubstitue siyanamidlerden tiyöüre sentezi

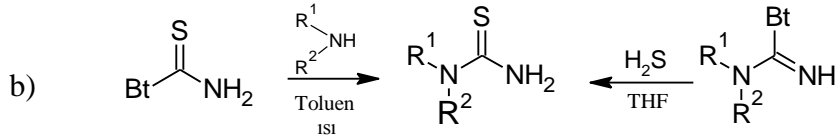
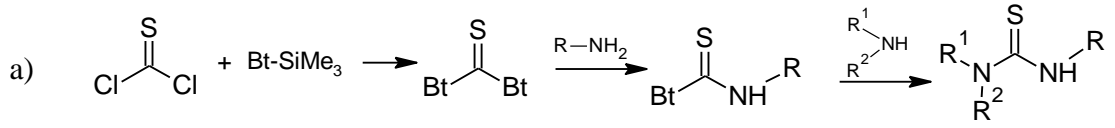
Asimetrik tiyöüre bileşiklerinin sentezi için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri de amonyak, primer veya sekonder aminlerin izotiyosiyanatlar ile reaksiyonudur (Fathalla ve Pazdera 2002, Keche ve Kamble 2014) (Şekil 2.52).



R^1 : Alkil, Aril; R^2, R^3 : H, Alkil, Aril, Heteroaril

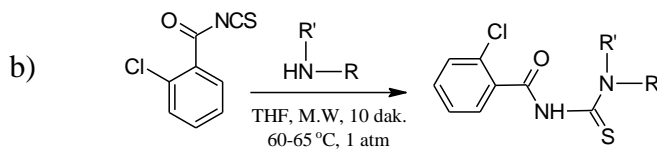
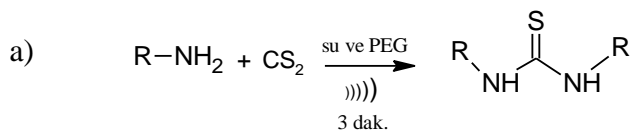
Şekil 2.52. Amin ve izotiyosiyanatlardan tiyöüre sentezi

Katritzky ve ark. iki ayrı çalışmada; izosiyanat eşdeğeri olarak 1-(alkil/ariltiyokarbamoil) benzotriazololler kullanılmış ve di- ve tri-substitue tiyöüreleri, ayrıca, karbotiyosiyanatların aminlerle; karboksiiimitamitlerin ise hidrojen sülfürle olan reaksiyonundan mono ve N,N-disubstitue tiyöüre ve N-açiltiyöüreleri sentezlemişlerdir (Katritzky ve ark. 2004, Katritzky ve ark. 2004) (Şekil 2.53).



Şekil 2.53. a) 1-(Alkil/Aril)tiyokarbamoil benzotriazollerden tiyöüre sentezi b) Karboksimitamitlerin hidrogen sülfürle reaksiyonundan tiyöüre sentezi

Tiyöürelerin sentezi için günümüzde su veya polietilen glikol gibi çözücülerle ultrason veya mikrodalga destekli daha kolay, pratik ve çevre dostu yöntemler geliştirilmeye devam etmektedir (Azizi ve ark. 2011, Azizi ve ark. 2014, Valizadeh ve Dinparast 2012, Chau ve ark. 2014, Rauf ve ark. 2016, Khan ve ark. 2018) (Şekil 2.54).



Şekil 2.54. a) Ultrason destekli suda tiyöüre sentezi (Azizi ve ark. 2014) b) Mikrodalga destekli tiyöüre sentezi (Khan ve ark. 2018)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada kullanılan cihazlar

Erime noktası cihazı

Çalışmada sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Electrothermal 9100 model Erime Noktası cihazı ile ölçülmüştür.

İnfrared spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin infrared spektrumları Shimadzu Prestige 21 FT-IR cihazı'nda alınmıştır.

Nükleer magnetik rezonans spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker AscendTM 600 MHz NMR cihazı'nda alınmıştır.

Elementel analiz cihazı

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin Elementel analizleri LECO TruSpec Micro Elementel analiz cihazı'nda alınmıştır.

Densitometre

Bakteri kültürlerinin konsantrasyonları Biosan DEN-1B McFarland Densitometre ile ölçülmüştür.

Mikroplaka okuyucu

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin MİK değerleri Bio-Rad iMarkTM Microplate Absorbance Reader cihazı'nda ölçülmüştür.

3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar

Benzonitril	294098	Sigma-Aldrich
p-Tolunitril	S27685	Merck
3-Metoksibenzonitril	190233	Sigma-Aldrich
4-Metoksibenzonitril	132470	Sigma-Aldrich
3,4-Dimetoksibenzonitril	D132306	Sigma-Aldrich
3,4,5-Trimetoksibenzonitril	10155356	Alfa-Aser
4-Florobenzonitril	S4159813	Merck
2,6- Diflorobenzonitril	S37268	Merck
4-Klorobenzonitril	S46284	Sigma-Aldrich
4-Nitrobenzonitril	23525CB	Sigma-Aldrich
Fenil izosiyanat	S4972301	Merck
Fenil izotiyosiyanat	S0665428	Merck
Ftalimit	240230	Sigma-Aldrich
Hidrazin hidrat	296811000	Aeroz Organics
Hidroksilamin hidroklorür	S6613834	Merck
Klorasetil klorür	101578808	Fluka
Tetrahidrofuran	K41786514	Merck
Toluen	K25002823	Merck
Aseton	K45159114	Merck
Asetonitril	I673430	Merck
Dietil eter	K40919221	Merck
Diklorometan	I643554	Merck
Dimetil sülfoksit	102952	Merck
Etanol	K45636683	Merck
Etilasetat	0615/7	Lab-Scan
Hekzan	K41182968	Merck
Kloroform	K40752131	Merck
Metanol	I624608	Merck
Petrol eteri (40-60°C)	K44518009	Merck
Potasyum hidroksit	105033	Merck
Potasyum karbonat	104928	Merck

Sodyum bikarbonat	106329	Merck
Sodyum karbonat	497198	Kimetsan
Sodyum sülfat	AM0520749	Merck
Hidroklorikasit	320331	Sigma-Aldrich
Kloroform-d	151823	Sigma-Aldrich
Döteryumoksit	151882	Sigma-Aldrich
Dimetilsülfoksit-d ₆	570672	Sigma-Aldrich
Mueller-Hinton broth	70192	Sigma-Aldrich
Choramphenicol	56757	Sigma-Aldrich
Ciprofloxacın	33434	Sigma-Aldrich
Silica gel 60 (0.063-0.200 mm)	7631869	Merck
İnce tabaka kromatografisi plaka	HX081431	Merck

3.1.3. Çalışmada kullanılan bakteri suşları

Çalışmada, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 33591, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 0157:H7 türleri MİK testleri için kullanılmıştır. Bakteri suşları Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir.

3.1.4. Besiyerleri

Çalışmada test mikroorganizmalarının üretilmesinde Mueller-Hinton broth (MHB) besiyeri kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Amidoksim bileşiklerinin sentezi (1a-j)

Tezde kullanılan amidoksimler literatürde bilinen yöntemle göre sentezlenmiştir (Küçüköğlü ve ark. 2016).

Genel Yöntem:

Hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (25 mmol) ve sodyum karbonat (Na_2CO_3) (16 mmol)'ın sulu çözeltisi (15 mL) üzerine benzonitril'in (10 mmol) etanoldeki çözeltisi (5 mL) ilave edilir. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 8 saat kaynatılır. Süre sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırılır. Kalıntı diklorometan (3x10 mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz su ile yıkanır sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Sodyum sülfat süzülerek ayrılır ve süzüntü düşük basınçta deriştirilir. Üzerine hekzan ilave edilerek ürün kristallendirilir. Kristallenen saf ürün süzülerek ayrılır ve oda sıcaklığında kurutulur.

Benzamidoksim (1a)

Açık sarı katı. E.n.: 75°C , Lit.: $76-79^\circ\text{C}$ (Küçüköğlü ve ark. 2016).

4-Metilbenzamidoksim (1b)

Beyaz katı. E.n.: 137°C , Lit.: 146°C (Srivastava ve ark.1997).

3-Metoksibenzamidoksim (1c)

Beyaz katı. E.n.: 102°C , Lit.: 105°C (Bjorklund ve Coburn. 1980).

4-Metoksibenzamidoksim (1d)

Açık sarı katı. E.n.: 121°C , Lit.: $119-120^\circ\text{C}$ (Srivastava ve ark. 1997).

3,4-Dimetoksibenzamidoksim (1e)

Beyaz katı. E.n.: 150°C , Lit.: $147-150^\circ\text{C}$ (Koufaki ve ark. 2007).

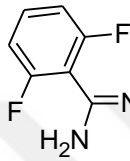
3,4,5-Trimetoksibenzamidoksim (1f)

Beyaz katı. E.n.: 159°C, Lit.: 157°C (Palazzo ve ark. 1961).

4-Florobenzamidoksim (1g)

Beyaz katı. E.n.: 75°C, Lit.: 63,5-64,7°C (Rai ve ark. 2010).

2,6-Diflorobenzamidoksim (1h)



Verim: %80,4; açık sarı katı. E.n.: 105°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3485, 3371; $\nu_{\text{C=N}}$ 1670, 1625 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,97 (s, 2H, NH_2); 6,97-7,00 (m, 2H, Ar-H); 7,36-7,41 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 110,4 (t, $J_{\text{C-F}} = 18$ Hz); 112,0 (dd, $J_{1(\text{C-F})} = 15$ Hz, $J_{2(\text{C-F})} = 4.2$ Hz); 131,4 (t, $J_{\text{C-F}} = 10.5$ Hz); 144,2; 160,8 (dd, $J_{1(\text{C-F})} = 255$ Hz, $J_{2(\text{C-F})} = 6$ Hz).

4-Klorobenzamidoksim (1i)

Beyaz katı. E.n.: 127°C, Lit.: 133°C (Srivastava ve ark. 1997).

4-Nitrobenzamidoksim (1j)

Sarı katı. E.n.: 165°C, Lit.: 169,2-169,9°C (Srivastava ve ark. 1997).

3.2.2. 5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi (3a-j)

5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri literatürde verilen yöntemle göre sentezlenmiştir (Küçüköğlü ve ark. 2016).

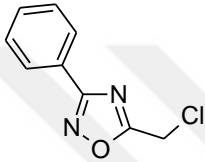
Yöntem:

Amidoksimin (10 mmol) aseton (2 mL) içerisindeki çözeltisine, klorasetil klorürün (10 mmol) asetondaki (7 mL) çözeltisi yavaşça ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılır. Reaksiyon TLC (alkaloid sistem : %45 Kloroform, %40 Petrol eteri (40-60°C), %10 Aseton, %5 Metanol) ile takip edilir. Reaksiyon

tamamlandığında karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Katı olarak ele geçen O-açilamidoksim bileşiği (**2a-j**) sodyum bikarbonat'ın sulu çözeltisi (5 mL) ve su (10 mL) ile yıkanır ve havada kurutulur.

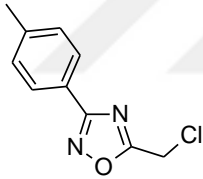
Tamamen kurutulan O-açilamidoksim (**2a-j**) (5 mmol) üzerine toluen (10 mL) ilave edilerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon TLC (alkaloid sistem) ile takip edilir. Süre sonunda toluen düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün (**3a-j**) hemen hemen saf olarak ele geçer.

5-Klorometil-3-fenil-1,2,4-oksadiazol (**3a**)



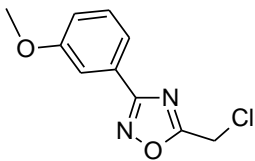
Verim: %74; beyaz katı. E.n.: 37°C, Lit.: 38,5-39,5°C (Arslantaş 2013). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1600, 1580 cm^{-1} .

5-Klorometil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol (**3b**)



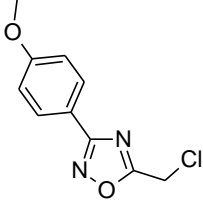
Verim: %90; beyaz katı. E.n.: 46°C, Lit.: 46-48°C (Cottrell ve ark. 2004). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1600, 1580 cm^{-1} .

5-Klorometil-3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (**3c**)



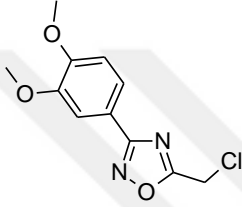
Verim: %96; beyaz katı. E.n.: 41°C (Wang ve ark 2005, erime noktası belirtilmemiş). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1614, 1597 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,90 (s, 3H, OCH_3); 4,77 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,08-7,10 (m, 1H, Ar-H); 7,41-7,43 (m, 1H, Ar-H); 7,63 (m, 1H, Ar-H); 7,69-7,71 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33,3; 55,5; 112,0; 118,1; 120,0; 127,3; 130,1; 159,9; 168,8; 174,3. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ (224,64g/mol) için hesaplanan C, 53,42; H, 4,01; N, 12,46; Bulunan C, 53,04; H, 4,26; N, 12,52.

5-Klorometil-3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (3d)



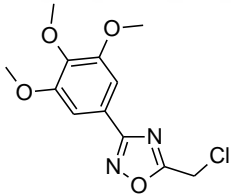
Verim: %74; açık sarı katı. E.n.: 48°C, Lit.: 53-56°C (Cottrell ve ark. 2004). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1610, 1580 cm^{-1} .

5-Klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (3e)



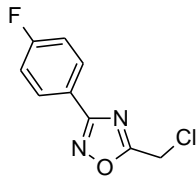
Verim: %95; koyu sarı katı. E.n.: 98°C, Lit.: 88-91°C (Arslantaş 2013). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1610, 1600 cm^{-1} .

5-Klorometil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (3f)



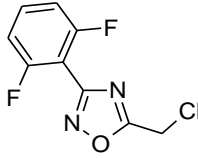
Verim: %88; beyaz katı. E.n.: 87°C, Lit.: 94-95°C (Palazzo ve ark. 1961). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1604, 1581 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,94 (s, 3H, O- CH_3); 3,97 (s, 6H, O- CH_3); 4,77 (s, 2H, CH_2 -Cl); 7,35 (s, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33,3; 56,3; 61,0; 104,6; 121,3; 140,8; 153,6; 168,7; 174,2. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (284,69 g/mol) için hesaplanan C, 51,01; H, 5,01; N, 9,84; Bulunan C, 53,27; H, 5,07; N, 8,41.

5-Klorometil-3-(4-florofenil)-1,2,4-oksadiazol (3g)



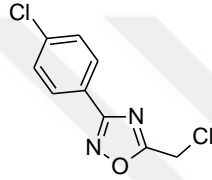
Verim: %77; açık sarı katı. E.n.: 31°C, Lit.: 31-32°C (Cottrell ve ark. 2004). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1610, 1580 cm^{-1} .

5-Klorometil-3-(2,6-diflorofenil)-1,2,4-oksadiazol (3h)



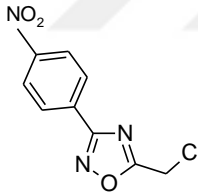
Verim: %91; koyu sarı, yağimsı. IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1632, 1597 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,82 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,09 (m, 2H, Ar-H); 7,52 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33,3; 105,0 (t, $J_{C-F} = 16.5$ Hz); 112,3 (dd, $J_{1(C-F)} = 30$ Hz, $J_{2(C-F)} = 4.5$ Hz); 133,1 (t, $J_{C-F} = 10.5$ Hz); 160,9 (dd, $J_{1(C-F)} = 255$ Hz, $J_{2(C-F)} = 6$ Hz); 168,6; 174,6.

5-Klorometil-3-(4-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol (3i)



Verim: %72; beyaz katı. E.n.: 60°C, Lit.: 56-57°C (Arslantaş 2013). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1590, 1570 cm^{-1} .

5-Klorometil-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oksadiazol (3j)



Verim: %96; koyu sarı katı. E.n.: 83°C, Lit.: 83-84°C (Arslantaş 2013). IR (ATR): $\nu_{C=N}$ 1615, 1580; $\nu_{N=O}$ 1520 cm^{-1} .

3.2.3. 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi (5a-j)

5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri literatürde verilen yönteme göre sentezlenmiştir (Sen ve Roach, 1995, Küçükoglu ve ark. 2016).

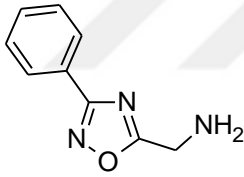
Yöntem:

5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol (10 mmol) (**3a-j**), ftalimid (10 mmol) ve potasyum karbonat (50 mmol)'ın, 15 mL asetonitril içerisindeki karışımı geri soğutucu altında kaynatılır (80-270 dakika). Reaksiyon TLC (1:3 etil asetat: petrol eteri) ile takip edilir. Süre sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırılır. Kalıntı üzerine soğuk etanol ilave

edilerek karıştırılır. Etanolde çözünmeden kalan katı süzülür, reaksiyon sırasında oluşan potasyum klorürü uzaklaştırmak için etanol ve su ile yıkanır. Ürün (2-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-ilmetil)izindol-1,3-dion) (**4a-j**), oda sıcaklığında kurutulur.

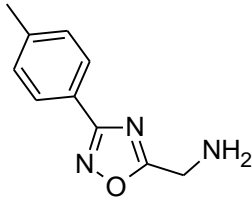
Tamamen kurutulan (**4**) bileşiği (5 mmol) 0.3 M metanolik hidrazin hidrat (55 mL) çözeltisine ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılır (80-285 dakika). Reaksiyon TLC (alkaloid sistem) ile takip edilir. Süre sonunda reaksiyon karışımına %5'lik HCl çözeltisinden 22 mL ilave edilerek 12 saat daha oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında oluşan katı süzülür. Süzüntü üzerine eşit miktarda su ilave edilir, gerekirse üzerine HCl çözeltisinden ilave edilerek pH<2 olacak şekilde asitlendirilir. Asidik reaksiyon karışımı dietil eter ile yıkanır. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz katı KOH ile bazikleştirilir (pH>10). Bazik reaksiyon karışımı dietil eter (2x15mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz tuzlu su ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Hemen hemen saf olarak ürün (**5a-j**) elde edilir.

5-Aminometil-3-fenil-1,2,4-oksadiazol (**5a**)



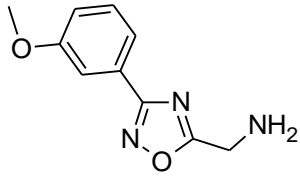
Verim: %55; koyu kahve rengi, yağimsı, Lit.: yağimsı (Küçükoğlu ve ark. 2016), E.n.: 49°C (Palazzo ve ark. 1961). IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3370, 3300; $\nu_{\text{C=N}}$ 1593, 1568 cm^{-1} . ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,27 (s, 2H, NH₂); 4,19 (s, 2H, CH₂); 7,48-7,54 (m, 3H, Ar-H); 8,08-8,10 (m, 2H, Ar-H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 38,9; 126,6; 127,4; 128,9; 131,3; 168,3; 179,9.

5-Aminometil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol (**5b**)



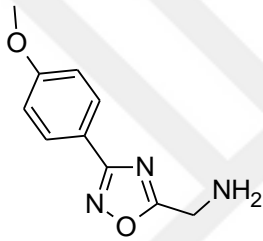
Verim: %67; açık sarı katı. E.n.: 149°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3380, 3290; $\nu_{\text{C=N}}$ 1641, 1589 cm^{-1} . ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,78 (s, 2H, NH₂, D₂O değiştirme); 2,43 (s, 3H, CH₃); 4,16 (s, 2H, CH₂); 7,28-7,31 (m, 2H, Ar-H); 7,97-7,99 (m, 2H, Ar-H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22,0; 38,5; 123,8; 127,4; 129,6; 141,6; 168,3; 179,9.

5-Aminometil-3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (5c)



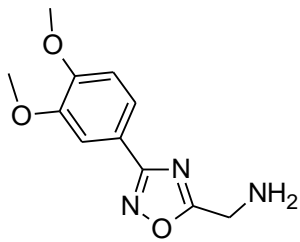
Verim: %62; koyu sarı katı. E.n.: 47°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3370, 3260; $\nu_{\text{C=N}}$ 1608, 1589 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,79 (s, 2H, NH_2); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 4,17 (s, 2H, CH_2); 7,06-7,08 (m, 1H, Ar-H); 7,39-7,42 (m, 1H, Ar-H); 7,61-7,70 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 38,5; 55,4; 111,9; 117,8; 119,9; 127,8; 130,0; 159,9; 168,2; 180,0.

5-Aminometil-3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (5d)



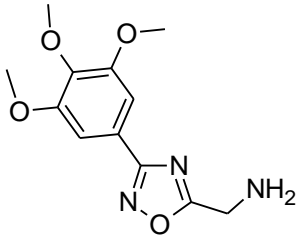
Verim: %61; beyaz katı. E.n.: 99°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3370, 3290; $\nu_{\text{C=N}}$ 1612, 1587 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,74 (s, 2H, NH_2); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 4,15 (s, 2H, CH_2); 6,99-7,02 (m, 2H, Ar-H); 8,02-8,05 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 38,5; 55,4; 114,3; 119,1; 129,1; 162,0; 168,0; 179,8. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (205,21 g/mol) için hesaplanan C, 58,47; H, 5,36; N, 20,46; Bulunan C, 58,27; H, 5,40; N, 19,41.

5-Aminometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (5e)



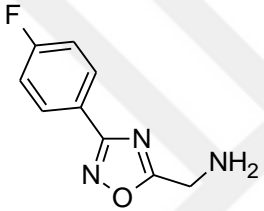
Verim: %60; koyu sarı katı. E.n.: 51°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3466, 3369; $\nu_{\text{C=N}}$ 1597, 1562 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,78 (s, 2H, NH_2); 3,96 (s, 3H, OCH_3); 3,98 (s, 3H, OCH_3); 4,16 (s, 2H, CH_2); 6,96-6,98 (m, 1H, Ar-H); 7,59 (m, 1H, Ar-H); 7,70-7,72 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 38,5; 56,0; 56,1; 109,8; 111,1; 119,2; 120,9; 149,2; 151,6; 168,1; 179,8.

5-Aminometil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (5f)



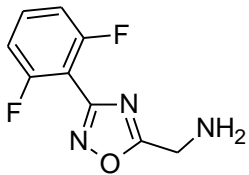
Verim: %51; beyaz katı. E.n.: 118°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3400, 3320; $\nu_{\text{C=N}}$ 1595, 1571 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,78 (s, 2H, NH_2); 3,93 (s, 3H, OCH_3); 3,96 (s, 6H, OCH_3); 4,18 (s, 2H, CH_2); 7,35 (s, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 38,4; 56,3; 60,9; 104,6; 121,8; 140,6; 153,6; 168,2; 180,0.

5-Aminometil-3-(4-florofenil)-1,2,4-oksadiazol (5g)



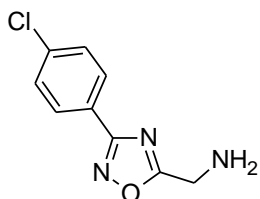
Verim: %66; beyaz katı. E.n.: 181°C. (Zhao ve ark. 2009, erime noktası verilmemiş). IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3260, 3200; $\nu_{\text{C=N}}$ 1639, 1533 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4,76 (s, 2H, CH_2); 7,40-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,61 (s, 2H, Ar-H); 8,06 (m, 1H, NH); 9,20 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36,2; 117,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz); 123,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz); 130,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 9$ Hz); 163,6-165,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.5$ Hz); 168,8; 178,1.

5-Aminometil-3-(2,6-diflorofenil)-1,2,4-oksadiazol (5h)



Verim: %50; beyaz katı. E.n.: 147°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3270, 3200; $\nu_{\text{C=N}}$ 1633, 1577 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4,82 (s, 2H, CH_2); 7,35-7,38 (m, 2H, Ar-H); 7,59 (s, 1H, Ar-H); 8,08 (s, 1H, NH); 9,22 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36,1; 105,0 (t, $J_{\text{C-F}} = 19.5$ Hz); 113,2 (dd, $J_{1(\text{C-F})} = 30$ Hz, $J_{2(\text{C-F})} = 4.5$ Hz); 134,6 (t, $J_{\text{C-F}} = 9$ Hz); 161,3 (dd, $J_{1(\text{C-F})} = 255$ Hz, $J_{2(\text{C-F})} = 6$ Hz); 168,7; 178,2.

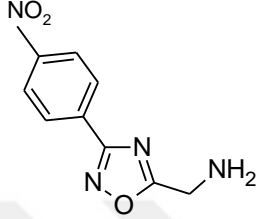
5-Aminometil-3-(4-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol (5i)



Verim: %69; açık sarı katı. E.n.: 63°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3290, 3270; $\nu_{\text{C=N}}$ 1650, 1600 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$:

1,73 (s, 2H, NH_2); 4,18 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 7,47-7,49 (m, 2H, Ar-H); 8,03-8,06 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 38,5; 125,2; 128,8; 129,2; 137,4; 167,5; 180,3.

5-Aminometil-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oksadiazol (5j)



Verim: %64; açık sarı katı. E.n.: 143°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3360, 3332; $\nu_{\text{C=N}}$ 1651, 1608 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,10 (s, 2H, CH_2); 7,88-7,90 (m, 1H, NH); 8,07-8,08 (m, 1H, NH); 8,27-8,29 (m, 2H, Ar-H), 8,41-8,43 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 38,2; 125,0; 128,8; 133,1; 149,6; 166,6; 182,5.

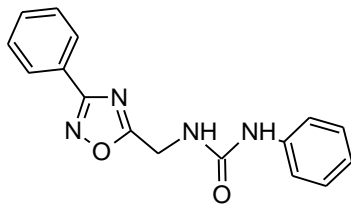
3.2.4. N-fenil-N'-[(3-Aril-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre bileşiklerinin sentezi (6a-j)

N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üreler literatürde bilinen yöntemle göre sentezlenmiştir (Keche ve Kamble 2014).

Yöntem:

5-Aminometil-3-aryl-1,2,4-oksadiazol (**5a-j**) bileşiklerinin (1 mmol) THF (10 mL) içerisindeki çözeltisine, fenil izosiyanat'ın (1.1 mmol) THF'deki (10 mL) çözeltisi yavaşça ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1-2 saat karıştırılır ve TLC (alkaloid sistem) ile takip edilir. Süre sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ham ürün, etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

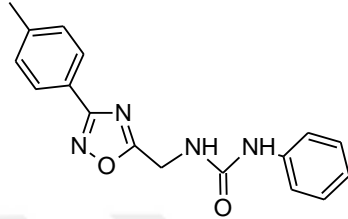
N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6a)



Verim: %50; beyaz katı. E.n.: 196°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3317; $\nu_{\text{C=O}}$ 1633; $\nu_{\text{C=N}}$ 1595 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,68 (d, J=6 Hz, 2H, CH_2); 6,91-6,94 (m, 2H, Ar-H, NH, D_2O değiştirme); 7,23-7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,41-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,56-7,60 (m, 3H, Ar-H); 8,00-8,02 (m, 2H, Ar-H); 8,94 (s, 1H, NH, D_2O değiştirme). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 36,7;

118,4; 122,0; 126,6; 127,5; 129,2; 129,8; 132,1; 140,5; 155,6; 168,1; 179,3. C₁₆H₁₄N₄O₂ (294,30 g/mol) için hesaplanan C, 65,23; H, 4,75; N, 19,02; Bulunan C, 65,30; H, 4,59; N, 20,13.

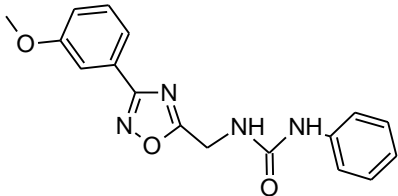
N-fenil-N'-[(3-(4-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6b)



Verim: %53; beyaz katı. E.n.: 182°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3315; $\nu_{\text{C=O}}$ 1639; $\nu_{\text{C=N}}$ 1595 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,39 (s, 3H, CH₃); 4,66 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 6,92-6,93 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,25-7,42 (m, 6H, Ar-H); 7,89-7,90 (m, 2H, Ar-H); 8,93 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 21,9; 36,7; 118,4; 122,0; 123,9; 127,4; 129,2; 130,3; 140,5; 142,0; 155,6; 168,0; 179,1. C₁₇H₁₆N₄O₂ (308,33 g/mol) için hesaplanan C, 66,16; H, 5,19; N, 18,16; Bulunan C, 66,15; H, 5,05; N, 20,09.

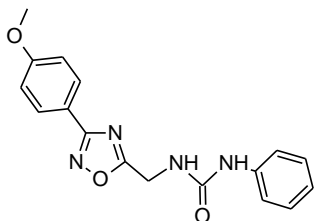
N-fenil-N'-[(3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6c)



Verim: %54; beyaz katı. E.n.: 157°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3319; $\nu_{\text{C=O}}$ 1631; $\nu_{\text{C=N}}$ 1593 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,84 (s, 3H, O-CH₃); 4,68 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 6,91-6,94 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,17 (m, 1H, Ar-H); 7,23-7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,41-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,48-7,50 (m, 2H, Ar-H); 7,59 (m, 1H, Ar-H); 8,94 (s, 1H, N-H).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 36,7; 55,8; 112,2; 118,0; 118,4; 119,8; 122,0; 127,9; 129,2; 131,1; 140,5; 155,6; 160,1; 168,0; 179,2. C₁₇H₁₆N₄O₃ (324,33 g/mol) için hesaplanan C, 62,89; H, 4,93; N, 17,26; Bulunan C, 62,52; H, 4,67; N, 17,03.

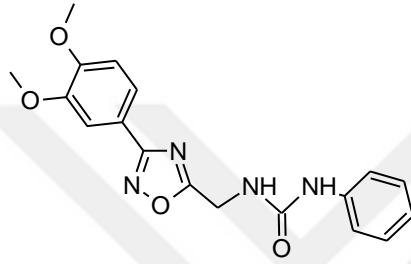
N-fenil-N'-[(3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6d)



Verim: %74; açık sarı katı. E.n.: 166°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3340; $\nu_{\text{C=O}}$ 1633; $\nu_{\text{C=N}}$ 1597 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,83 (s, 3H, O-CH₃); 4,66 (d, J= 6 Hz,

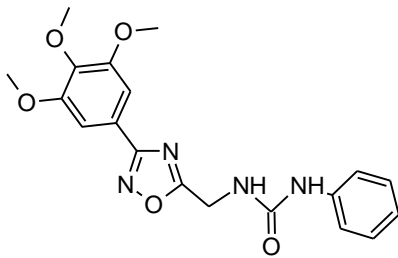
2H, CH₂); 6,90-6,93 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,10-7,12 (m, 2H, Ar-H); 7,23-7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,41-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,93-7,95 (m, 2H, Ar-H); 8,93 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 36,7; 55,8; 115,2; 118,4; 118,9; 122,0; 129,1; 129,2; 140,5; 155,6; 162,2; 167,8; 178,8. C₁₇H₁₆N₄O₃ (324,33 g/mol) için hesaplanan C, 62,89; H, 4,93; N, 17,26; Bulunan C, 63,24; H, 5,31; N, 17,45.

N-fenil-N'-[(3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6e)



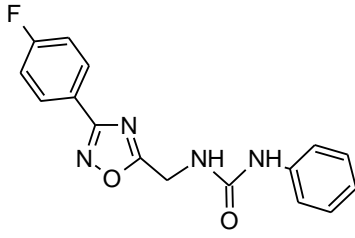
Verim: %58; beyaz katı. E.n.: 181°C. IR (ATR): ν_{N-H} 3319; ν_{C=O} 1643; ν_{C=N} 1597 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3,84 (s, 6H, (O-CH₃)₂); 4,66 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 6,91-6,94 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,13 (m, 1H, Ar-H); 7,23-7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,41-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,48 (m, 1H, Ar-H); 7,60 (m, 1H, Ar-H); 8,93 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 36,7; 56,0; 56,1; 110,0; 112,4; 118,4; 119,0; 121,0; 122,0; 129,2; 141,5; 149,5; 152,0; 155,6; 168,0; 178,8. C₁₈H₁₈N₄O₄ (354,36 g/mol) için hesaplanan C, 61,05; H, 5,07; N, 15,80; Bulunan C, 61,78; H, 5,20; N, 15,75.

N-fenil-N'-[(3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6f)



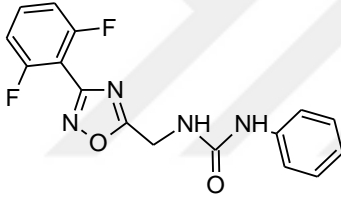
Verim: %45; beyaz katı. E.n.: 197°C. IR (ATR): ν_{N-H} 3319; ν_{C=O} 1639; ν_{C=N} 1598 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3,74 (s, 3H, O-CH₃); 3,86 (s, 6H, (O-CH₃)₂); 4,68 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 6,93-6,94 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,23-7,26 (m, 4H, Ar-H); 7,40-7,42 (m, 2H, Ar-H); 8,94 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 36,7; 56,5; 60,6; 104,6; 118,9; 121,8; 122,0; 129,2; 140,5; 140,6; 153,8; 155,6; 168,0; 179,1. C₁₉H₂₀N₄O₅ (384,38 g/mol) için hesaplanan C, 59,31; H, 5,20; N, 14,56; Bulunan C, 60,19; H, 5,43; N, 14,43.

N-fenil-N'-[(3-(4-florofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6g)



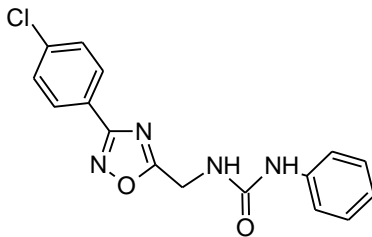
Verim: %48; beyaz katı. E.n.: 195°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3317; $\nu_{\text{C=O}}$ 1633; $\nu_{\text{C=N}}$ 1597 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4,68 (d, $J=12$ Hz, 2H, CH_2); 6,91-6,94 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,22-7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,40-7,43 (m, 4H, Ar-H); 8,05-8,07 (m, 2H, Ar-H); 8,94 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36,7; 116,9 (d, $J_{\text{C-F}}=225$ Hz); 118,4; 122,0; 123,2; 129,2; 130,0 (d, $J_{\text{C-F}}=9$ Hz); 140,3; 155,6; 163,6-165,2 (d, $J_{\text{C-F}}=240$ Hz); 167,3; 179,4. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_2$ (312,30 g/mol) için hesaplanan C, 61,47; H, 4,16; N, 17,93; Bulunan C, 60,66; H, 4,73; N, 18,01.

N-fenil-N'-[(3-(2,6-diflorofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6h)



Verim: %54; açık sarı katı. E.n.: 151°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3315; $\nu_{\text{C=O}}$ 1633; $\nu_{\text{C=N}}$ 1595 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4,73 (d, $J=6$ Hz, 2H, CH_2); 6,92-6,94 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,23-7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,34-7,37 (m, 2H, Ar-H); 7,40-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,73 (m, 1H, Ar-H); 8,95 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36,8; 105,1 (t, $J_{\text{C-F}}=18$ Hz); 113,7 (dd, $J_{1(\text{C-F})}=15$ Hz, $J_{2(\text{C-F})}=3$ Hz); 118,4; 122,0; 129,8; 134,7 (t, $J_{\text{C-F}}=10,5$ Hz); 140,4; 155,6; 160,5 (dd, $J_{1(\text{C-F})}=255$ Hz, $J_{2(\text{C-F})}=6$ Hz); 168,8; 179,5. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (330,29 g/mol) için hesaplanan C, 57,93; H, 3,63; N, 16,95; Bulunan C, 56,01; H, 3,33; N, 15,75.

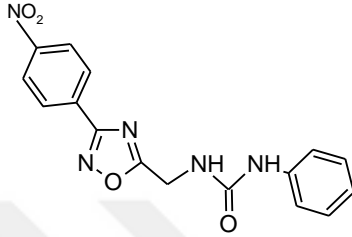
N-fenil-N'-[(3-(4-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6i)



Verim: %77; beyaz katı. E.n.: 194°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3320; $\nu_{\text{C=O}}$ 1635; $\nu_{\text{C=N}}$ 1597 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 4,68 (d, $J=6$ Hz, 2H, CH_2); 6,91-6,94 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,22-7,25 (m, 2H, Ar-H); 7,40-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,63-7,66 (m, 2H, Ar-H); 8,00-8,03 (m, 2H, Ar-H); 8,94 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 36,8;

118,4; 122,0; 125,5; 129,2; 129,3; 130,0; 136,8; 140,5; 155,6; 167,3; 179,5.
C₁₆H₁₃ClN₄O₂ (328,75 g/mol) için hesaplanan C, 58,40; H, 3,95; N, 17,03; Bulunan C,
59,94; H, 3,84; N, 17,32.

N-fenil-N'-[(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6j)



Verim: %46; sarı katı. E.n.: 201°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3318; $\nu_{\text{C=O}}$ 1635; $\nu_{\text{C=N}}$ 1595 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,72 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 6,92-6,95 (m, 2H, Ar-H, NH); 7,23-7,26 (m, 2H, Ar-H); 7,41-7,43 (m, 2H, Ar-H); 8,26-8,28 (m, 2H, Ar-H); 8,40-8,42 (m, 2H, Ar-H); 8,96 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 36,8; 118,4; 122,0; 125,0; 129,0; 129,2; 132,3; 140,4; 149,7; 155,6; 167,0; 180,1.

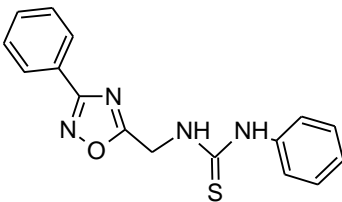
3.2.5. N-fenil-N'-[(3-Aril-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre bileşiklerinin sentezi (7a-j)

N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüreler literatürde bilinen yöntemle göre sentezlenmiştir (Keché ve Kamble 2014).

Yöntem:

5-Metilamin-3-aril-1,2,4-oksadiazol (**5a-j**) bileşiklerinin (1 mmol) THF (10 mL) içerisindeki çözeltisine, fenilizotiyosiyanat'ın (1.1 mmol) THF'deki (10 mL) çözeltisi yavaşça ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1-2 saat karıştırılır ve TLC (alkaloid sistem) ile takip edilir. Süre sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

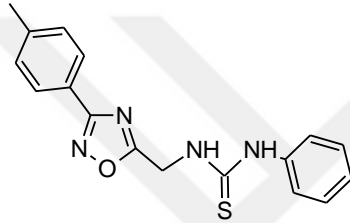
N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7a)



Verim: %49; açık sarı katı. E.n.: 145°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3280, 3210; $\nu_{\text{C=S}}$ 1595, 1573; $\nu_{\text{C=N}}$ 1544 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5,08 (d, J= 6 Hz, 2H,

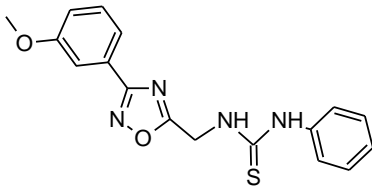
CH₂); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,37-7,40 (m, 2H, Ar-H); 7,45-7,47 (m, 2H, Ar-H); 7,57-7,62 (m, 3H, Ar-H); 8,01-8,02 (m, 2H, Ar-H); 8,40 (m, 1H, N-H, D₂O değiştirme); 10,08 (s, 1H, N-H, D₂O değiştirme). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 41,2; 124,0; 125,3; 126,6; 127,5; 129,4; 129,8; 132,1; 139,1; 168,1; 178,3; 181,8. C₁₆H₁₄N₄OS (310,37 g/mol) iin hesaplanan C, 61,86; H, 4,51; N, 18,04; S, 10,31; Bulunan C, 62,27; H, 4,49; N, 19,93; S, 10,01.

N-fenil-N'-[(3-(4-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7b)



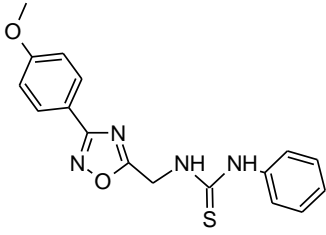
Verim: %51; açık sarı katı. E.n.: 140°C. IR (ATR): ν_{N-H} 3314, 3167; ν_{C=S} 1587, 1564; ν_{C=N} 1537, 1518 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2,39 (s, 3H, CH₃); 5,07 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,37-7,40 (m, 4H, Ar-H); 7,45-7,47 (m, 2H, Ar-H); 7,90-7,92 (m, 2H, Ar-H); 8,39 (m, 1H, N-H); 10,07 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 22,0; 41,1, 123,8; 124,0; 125,3; 127,4; 129,4; 130,3; 139,1; 142,0; 168,0; 178,1, 181,8. C₁₇H₁₆N₄OS (324,40 g/mol) için hesaplanan C, 63,01; H, 4,93; N, 17,26; S, 9,86; Bulunan C, 64,36; H, 4,18; N, 16,89; S, 10,11.

N-fenil-N'-[(3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7c)



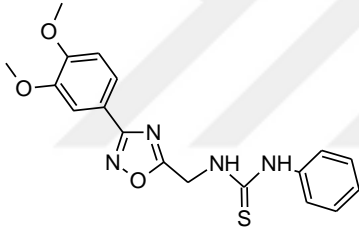
Verim: %70; koyu sarı katı. E.n.: 120°C. IR (ATR): ν_{N-H} 3302, 3161; ν_{C=S} 1593, 1566; ν_{C=N} 1537, 1517 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3,84 (s, 3H, O-CH₃); 5,08 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 7,17-7,19 (m, 2H, Ar-H); 7,37-7,39 (m, 2H, Ar-H); 7,45-7,47 (m, 2H, Ar-H); 7,49-7,51 (m, 2H, Ar-H); 7,61 (m, 1H, Ar-H); 8,40 (m, 1H, N-H); 10,08 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 41,2; 55,8; 112,2; 118,0; 119,7; 124,1; 125,3; 127,8; 129,4; 131,1; 139,1; 160,1; 168,0; 178,3; 181,8. C₁₇H₁₆N₄O₂S (340,40 g/mol) için hesaplanan C, 60,01; H, 4,70; N, 16,45; S, 9,40; Bulunan C, 61,41; H, 4,61; N, 16,08; S, 8,39.

N-fenil-N'-[(3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7d)



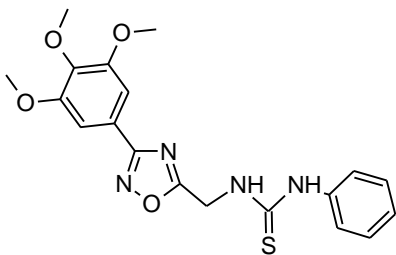
Verim: %66; açık sarı katı. E.n.: 98°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3380, 3200; $\nu_{\text{C=S}}$ 1610, 1590; $\nu_{\text{C=N}}$ 1548, 1531 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,84 (s, 3H, O-CH $_3$); 5,05 (d, J= 6 Hz, 2H, CH $_2$); 7,11-7,13 (m, 2H, Ar-H); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,37-7,39 (m, 2H, Ar-H); 7,45-7,46 (m, 2H, Ar-H); 7,94-7,96 (m, 2H, Ar-H); 8,38 (m, 1H, N-H); 10,06 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 41,1; 55,8; 115,2; 118,9; 124,0; 125,3; 129,2; 129,3; 130,2; 162,2; 167,7; 178,0; 181,8. C $_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (340,40 g/mol) için hesaplanan C, 59,92; H, 4,70; N, 16,45; S, 9,40; Bulunan C, 59,97; H, 4,79; N, 16,91; S, 9,22.

N-fenil-N'-[(3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7e)



Verim: %40; beyaz katı. E.n.: 177°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3340, 3220; $\nu_{\text{C=S}}$ 1596, 1579; $\nu_{\text{C=N}}$ 1546 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,84 (s, 6H, (O-CH $_3$) $_2$); 5,05 (d, J= 6 Hz, 2H, CH $_2$); 7,13-7,19 (m, 2H, Ar-H); 7,37-7,39 (m, 2H, Ar-H); 7,45-7,48 (m, 3H, Ar-H); 7,61 (m, 1H, Ar-H); 8,39 (m, 1H, N-H); 10,07 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 41,1; 56,0; 56,1; 110,0; 112,4; 118,8; 120,8; 124,0; 125,3; 129,3; 139,2; 149,5; 152,0; 167,9; 177,9; 181,8. C $_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (370,42 g/mol) için hesaplanan C, 58,31; H, 4,85; N, 15,11; S, 8,63; Bulunan C, 58,55; H, 4,67; N, 15,93; S, 9,24.

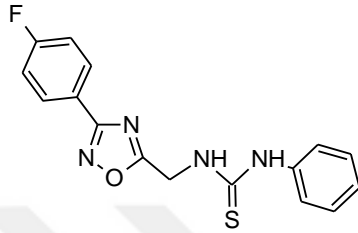
N-fenil-N'-[(3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7f)



Verim: %41; beyaz katı. E.n.: 186°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3360, 3190; $\nu_{\text{C=S}}$ 1600, 1581; $\nu_{\text{C=N}}$ 1537 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,74 (s, 3H, O-CH $_3$); 3,87 (s, 6H, (O-CH $_3$) $_2$); 5,07 (d, J= 6 Hz, 2H, CH $_2$); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,27 (s, 2H, Ar-H); 7,37-7,39 (m, 2H, Ar-H); 7,45-7,47 (m, 2H, Ar-H); 8,40 (m, 1H, N-H); 10,08 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR

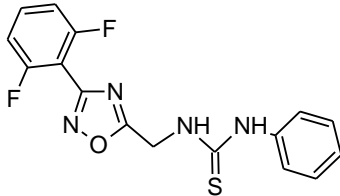
(150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 41,2; 56,9; 60,6; 104,6; 121,8; 124,0; 125,3; 129,3; 139,2; 140,6; 153,9; 167,9; 178,2; 181,8. C₁₉H₂₀N₄O₄S (400,45 g/mol) için hesaplanan C, 56,93; H, 4,99; N, 13,98; S, 8,01; Bulunan C, 57,57; H, 5,61; N, 13,54; S, 9,37.

N-fenil-N'-[(3-(4-florofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7g)



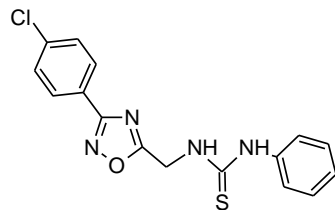
Verim: %58; açık sarı katı. E.n.: 128°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3380, 3200; $\nu_{\text{C=S}}$ 1610, 1590; $\nu_{\text{C=N}}$ 1543 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5,07 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,37-7,45 (m, 6H, Ar-H); 8,05-8,08 (m, 2H, Ar-H); 8,39 (m, 1H, N-H); 10,09 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 41,2, 116,9 (d, J_{C-F} = 22,5 Hz); 123,2; 124,0; 125,3; 129,4; 130,1 (d, J_{C-F} = 9 Hz); 139,1; 163,6-165,3 (d, J_{C-F} = 247,5 Hz); 167,3; 178,4; 181,8. C₁₆H₁₃FN₄OS (328,36 g/mol) için hesaplanan C, 58,47; H, 3,95; N, 17,05; S, 9,74; Bulunan C, 59,87; H, 4,14; N, 16,02; S, 9,28.

N-fenil-N'-[(3-(2,6-diflorofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7h)



Verim: %66; sarı katı. E.n.: 108°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3300, 3190; $\nu_{\text{C=S}}$ 1629, 1591; $\nu_{\text{C=N}}$ 1537 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5,13 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,35-7,45 (m, 6H, Ar-H); 7,74 (m, 1H, Ar-H); 8,39 (m, 1H, N-H); 10,09 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 41,2; 105,1 (t, J_{C-F} = 18 Hz); 113,1 (dd, J_{1(C-F)}} = 15 Hz, J_{2(C-F)}} = 3 Hz); 124,1; 125,4; 129,3; 134,6 (t, J_{C-F} = 10,5 Hz); 139,1; 160,4 (dd, J_{1(C-F)}} = 255 Hz, J_{2(C-F)}} = 6 Hz); 168,8; 178,5; 181,8. C₁₆H₁₂F₂N₄OS (346,36 g/mol) için hesaplanan C, 55,43; H, 3,46; N, 16,16; S, 9,23; Bulunan C, 56,98; H, 3,81; N, 15,92; S, 9,43.

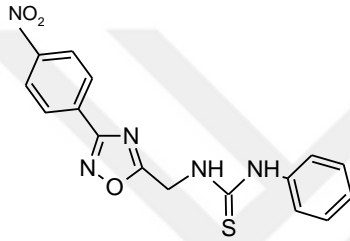
N-fenil-N'-[(3-(4-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7i)



Verim: %68; beyaz katı. E.n.: 166°C. IR (ATR): $\nu_{\text{N-H}}$ 3360, 3169; $\nu_{\text{C=S}}$ 1591; $\nu_{\text{C=N}}$ 1537, 1519 cm⁻¹. ¹H NMR (600

MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 5,08 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,37-7,39 (m, 2H, Ar-H); 7,44-7,46 (m, 2H, Ar-H); 7,65-7,67 (m, 2H, Ar-H); 8,01-8,04 (m, 2H, Ar-H); 8,39 (s, 1H, N-H); 10,08 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 41,2; 124,0; 125,4; 125,5; 129,3; 129,4; 130,0; 136,8; 139,1; 167,3; 179,0; 181,8. C₁₆H₁₃ClN₄OS (344,81 g/mol) için hesaplanan C, 55,68; H, 3,77; N, 16,24; S, 9,28; Bulunan C, 55,22; H, 4,35; N, 16,06; S, 9,30.

N-fenil-N'-[(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre (7j)



Verim: %41; açık sarı katı. E.n.: 175°C. IR (ATR): ν_{N-H} 3400, 3161; ν_{C=S} 1595, 1573; ν_{C=N} 1539, 1517cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 5,11 (d, J= 6 Hz, 2H, CH₂); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 7,37-7,40 (m, 2H, Ar-H); 7,45-7,46 (m, 2H, Ar-H); 8,27-8,29 (m, 2H, Ar-H); 8,41-8,43 (m, 3H, Ar-H, N-H); 10,10 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 41,2; 124,1; 125,0; 125,4; 129,0; 129,4; 132,9; 139,1; 149,7; 166,8; 179,2; 181,9. C₁₆H₁₃N₅O₃S (355,37 g/mol) için hesaplanan C, 54,02; H, 3,65; N, 19,69; S, 9,00; Bulunan C, 55,03; H, 4,00; N, 19,85; S, 8,87.

3.2.6. Antimikrobiyal aktivite testi

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, bir antimikrobiyal ajanın belli bir bakteri türüne karşı in vitro etkinliğini saptamak amacıyla uygulanan testlerdir. İn vitro antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesinde; disk difüzyon, E-testi, agar dilüsyon ve broth mikrodilüsyon gibi metotlar kullanılmaktadır. Çalışmada, antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde broth mikrodilüsyon testi kullanılmıştır (Wiegand ve ark. 2008).

3.2.6.1. Bakteri suşlarının üretilmesi ve stoklanması

Bakteriyel kültürler 5 mL Mueller Hinton Broth (MHB) içerisine alınarak 37°C'de 15-17 saat inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, bakteri kültürünün konsantrasyonu ayarlanır. Bunun için, suş isimleri ile etiketlenen dört test tüpünün her birine 4 mL

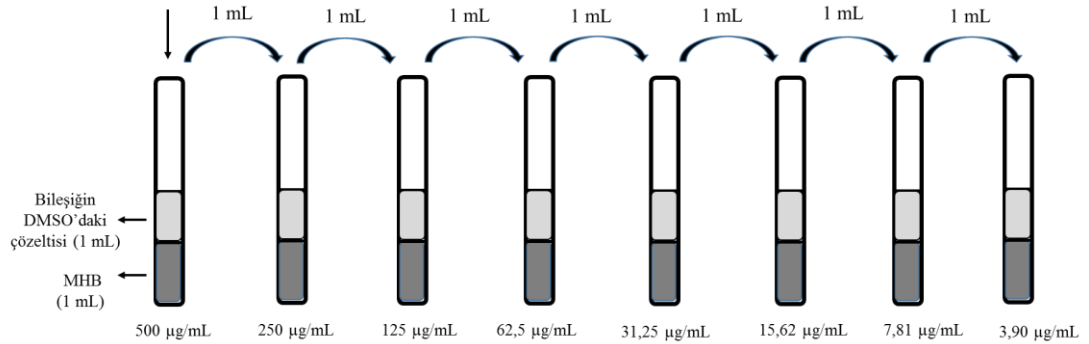
Mueller Hinton Broth ilave edilir. Daha sonra, mikropipet yardımıyla her bir tüpe bir miktar bakteri çözeltisi eklenir. Her ekleden sonra test tüpleri, vortex tüp karıştırıcısı yardımıyla karıştırılır ve konsantrasyonu 1×10^5 CFU/mL olacak şekilde densitometre'de ölçülerek ayarlanır.

3.2.6.2. Kimyasal stokların hazırlanması

Test edilecek bileşikler (10 mg) DMSO (10 mL) içerisinde çözülerek 1000 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda stok çözeltileri hazırlanarak kullanılmıştır.

3.2.6.3. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi

Antibakteriyal test için 8 test tüpü hazırlanır ve her biri 1 mL Mueller Hinton Broth ile doldurulur. Birinci tüpe test edilecek bileşiğin DMSO'daki stok çözeltisinden (1000 $\mu\text{g/mL}$) 1 mL ilave edilir. Daha sonra, bu tüpten 1 mL alınıp bir sonraki tüpe ilave edilerek seri dilüsyon yöntemiyle tüplerin son konsantrasyonları, 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,62; 7,81 ve 3,90 $\mu\text{g/mL}$ olacak şekilde her bir tüp iki kat seyreltilir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Mikrodilüsyon yöntemi

MHB ortamında test bileşiklerinin derişikten seyreltiğe doğru 8 farklı konsantrasyonda çözeltileri hazırlandıktan sonra her bir tüpten 50 μL alınarak 96 kuyucuklu mikoplakanın kuyucuklarına sırasıyla aktarılır. Tüm konsantrasyonlar kuyucuklara aktarıldıktan sonra, her kuyucuğa 50 μL bakteri suşu ilave edilir. Bu işlemlerden sonra plakaların kapakları kapatılarak 37°C 'de 16-17 saat inkübe edilir. Süre sonunda,

mikroplaka okuyucusu (595 nm'de) yardımıyla her kuyucuğun optik yoğunluğu ölçülerek, bakteri üremesi açısından kontrol edilir (Şekil 3.2).



a



b

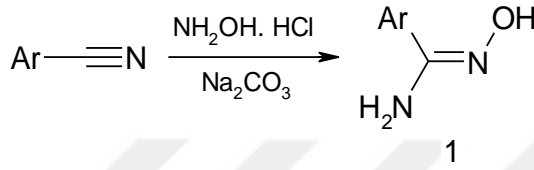
Şekil 3.2. 96 kuyucuklu plaka (a) ve Mikro plaka okuyucu (b)

Deney sonucunda minimum inhibitor konsantrasyonu (MİK), üremede kontrol ile kıyaslandığında \geq %80 bir azalmanın olduğu konsantrasyon olarak hesaplanmıştır ve $\mu\text{g/mL}$ olarak verilmiştir. Choramphenicol ve Ciprofloxacin pozitif kontrol, DMSO negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

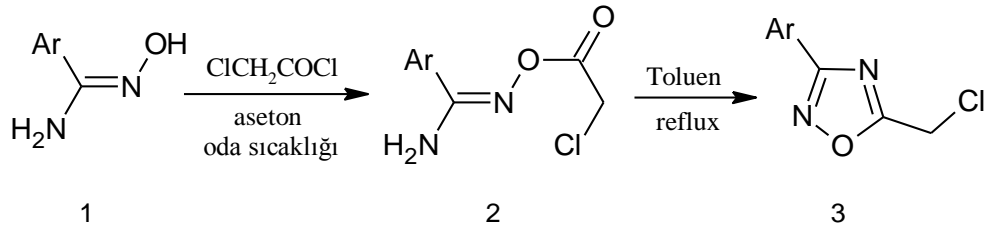
4.1. 5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol Bileşiklerinin (3) Sentezi

Çalışmamızın ilk aşamasında 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezinde kullanılmak üzere amidoksimler (1), literatürde bilinen yöntemle karşılık gelen nitrillerden elde edilmiştir (Tiemann ve Krüger 1884) (Şekil 4.1). Amidoksimler, erime noktaları ve IR spektrumları ile karakterize edilmişlerdir.



Şekil 4.1. Nitrillerden amidoksim sentezi

Amidoksimlerin kloroasetil klorür ile aseton içerisinde oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonucunda O-açilamidoksimler (2) iyi verimlerle elde edilmiştir. O-açilamidoksimler, izole edilip erime noktaları ile karakterize edildikten sonra toluen içerisinde kaynatılarak ortalama 1 saat içerisinde 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (3) yüksek verimlerle elde edilmiştir (Küçükoğlu ve ark. 2016) (Şekil 4.2) (Çizelge 4.1).



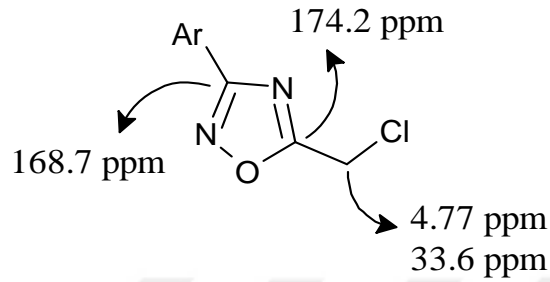
Şekil 4.2. Amidoksimlerden 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi

Çizelge 4.1. O-açılımidoksim (2a-j) ve 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (3a-j)

Bileşik	Ar	Reaksiyon Süresi (dak.)		Verim (%)		E.N. (deneysel/Lit.) (°C)	
		2	3	2	3	2	3
a	C ₆ H ₅	40	40	44	74	88/70	37/38
b	4-MeC ₆ H ₄	40	30	66	90	128/125	46/40
c	3-MeOC ₆ H ₄	90	40	83	96	122/-	41/-
d	4-MeOC ₆ H ₄	25	35	66	74	110/-	48/53
e	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	40	60	73	95	120/121	98/103
f	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	40	60	90	88	139/131	87/94
g	4-FC ₆ H ₄	10	100	59	77	130/134	31/32
h	2,6-(F) ₂ C ₆ H ₃	60	80	84	91	119/-	Yağimsı/ -
i	4-ClC ₆ H ₄	20	50	60	72	130/134	60/61
j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	120	180	88	96	132/-	83/86

Literatürde bilinen 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri erime noktaları ve FTIR verilerinin karşılaştırılmasıyla karakterize edilmiştir. 5-klorometil-3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (**3c**), 5-klorometil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (**3f**) ve 5-klorometil-3-(2,6-diflorofenil)-1,2,4-oksadiazol (**3h**) bileşikleri yeni olup yapıları, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz verileri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin FTIR spektrumunda oksadiazol halkasında bulunan C=N

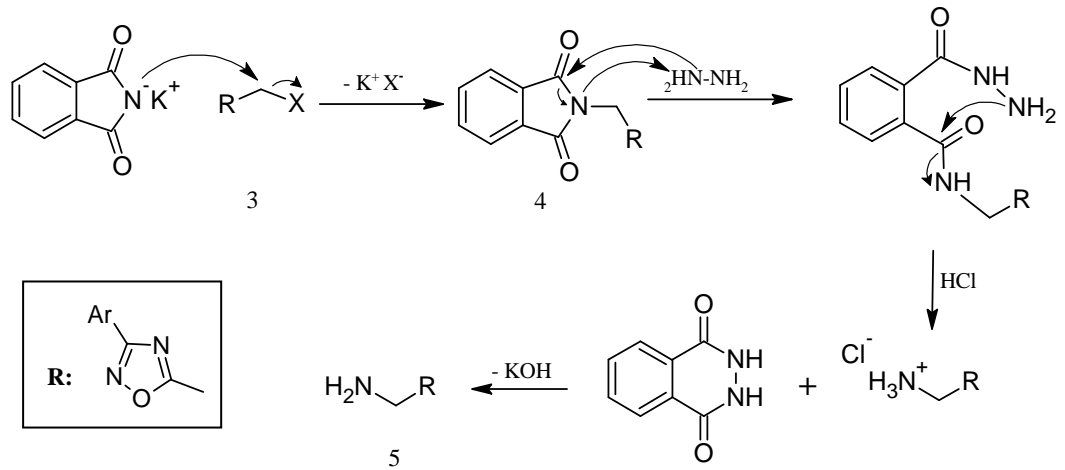
bağına ait titreşim bandı yaklaşık 1600 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. ^1H NMR spektrumunda $\text{CH}_2\text{-Cl}$ protonu yaklaşık 4.77 ppm 'de gözlenirken ^{13}C NMR spektrumunda metilen karbonu ($\text{CH}_2\text{-Cl}$) 34 ppm 'de oksadiazol halkasına ait C-3 karbonu 168 ppm 'de C-5 karbonu ise 174 ppm 'de gözlenmektedir. (şekil 4.3).



Şekil 4.3. 5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri için karakteristik NMR verileri

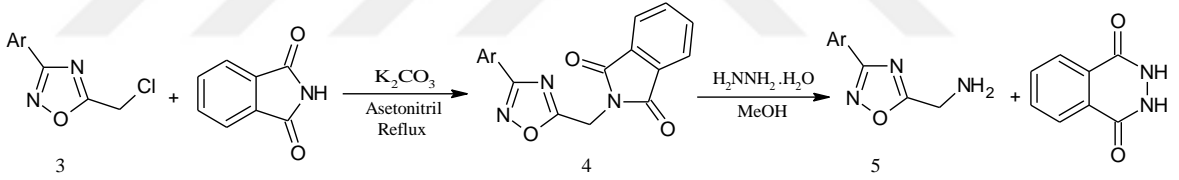
4.2. 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol Bileşiklerinin (5) Sentezi

Sentezlenen 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri Gabriel amin sentezi ile Şekil 4.4.'de gösterilen mekanizma üzerinden 5-aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerine dönüştürülmüştür (Sen ve Roach, 1995, Küçükoğlu ve ark. 2016).



Şekil 4.4. Gabriel amin sentezi

Reaksiyonun ilk aşamasında, 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri eşdeğer miktarda ftalimit ve aşırı potasyum karbonat ile beraber asetonitril içerisinde kaynatılarak ara ürün 2-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-ilmetil)izindol-1,3-dion (**4**) katı olarak elde edilmiştir. Reaksiyonun ikinci aşamasında tamamen kurutulan katı ara ürünlerin üzerine metanolik hidrazin hidrat çözeltisi ilave edilerek 2-4 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon, TLC (alkaloid sistem) ile takip edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra ortamın pH'ı 2'den küçük olacak şekilde %5'lik HCl çözeltisi ile asitlendirilerek amin tuzu ve ftalhidrazit'in oluşum basamağı gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı bir süre daha karıştırıldıktan sonra katı olarak çöken ftalhidrazit süzülerek reaksiyon karışımından ayrılmıştır. Süzüntüde kalan amin tuzu üzerine pH=12 olacak şekilde KOH çözeltisi ilave edilerek ortam bazikleştirilmiştir. Böylece, amin bileşikleri serbest hale geçirilerek ekstraksiyon yöntemiyle reaksiyon ortamından ayrılmıştır. Amin bileşikleri (**5**) hemen hemen saf olarak elde edilmiştir (Şekil 4.5) (Çizelge 4.2).



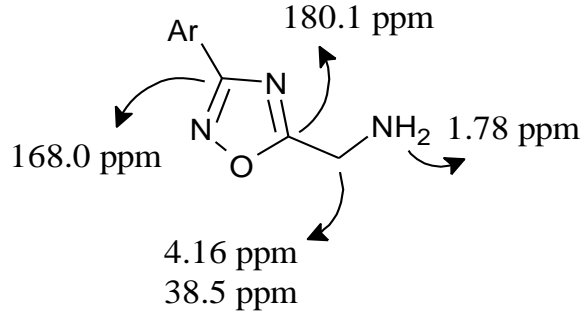
Şekil 4.5. 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi

Elde edilen 5-aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. FTIR spektrumlarında karakteristik -NH₂ titreşim bantları 3370 ve 3290 cm⁻¹'de, C=N bağına ait titreşim bandı ise yaklaşık 1595 cm⁻¹'de gözlenmiştir. ¹H NMR spektrumunda metilen protonu (CH₂-N-) klora bağlı olduğu duruma göre daha yüksek alana kayarak yaklaşık 4.16 ppm'de gözlenmiştir, NH₂ protonları ise singlet olarak 1,78 ppm'de gözlenmiştir. NH₂ protonlarının yeri döteryum değişimi (N-H→N-D) deneyi ile de kesinleştirilmiştir.

Çizelge 4.2. (2-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-ilmetil)izoindol-1,3-dion) (4a-j) ve 5-aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (5a-j)

Bileşik	Ar	Reaksiyon Süresi (dak.)		Verim(%)		E.N. (deneysel/Lit.) (°C)	
		4	5	4	5	4	5
a	C ₆ H ₅	120	180	87	55	186/-	Yağimsı/ Yağimsı
b	4-MeC ₆ H ₄	240	90	69	67	171/-	149/-
c	3-MeOC ₆ H ₄	190	210	85	62	152/-	47/-
d	4-MeOC ₆ H ₄	120	150	88	61	163/-	99/-
e	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	210	180	90	60	192/-	51/-
f	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	270	120	58	51	183/-	118/-
g	4-FC ₆ H ₄	80	90	65	66	140/144	181/-
h	2,6-(F) ₂ C ₆ H ₃	195	165	76	50	164/-	147/-
i	4-ClC ₆ H ₄	180	80	80	69	162/-	63/-
j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	150	285	76	64	210/-	143/-

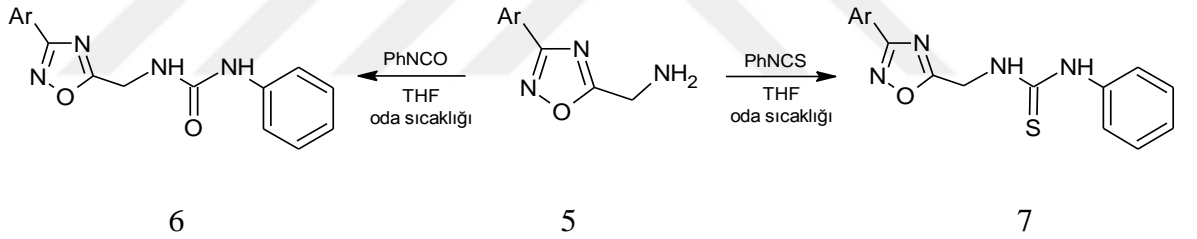
¹³C NMR spektrumunda, metilen karbonu da (-CH₂N-) benzer şekilde klor atomuna bağlı olması durumuna göre daha düşük alanda yaklaşık 38.5 ppm'de gözlenmektedir. Oksadiazol halkasına ait C-3 karbonu 168 ppm'de C-5 karbonu ise 180 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri için karakteristik NMR verileri

4.3. N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6) ve tiyüre Bileşiklerinin (7) Sentezi

Hazırlanan amin bileşiklerinin fenil izosiyanat ve fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucunda hedeflenen oksadiazol halkası taşıyan üre (6) ve tiyüre (7) bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre ve tiyüre bileşiklerinin sentezi

Reaksiyon, THF içerisinde, oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve TLC (alkaloid sistem) ile takip edilmiştir. İki saat gibi bir sürede reaksiyon tamamlanmıştır (Keche ve Kamble 2014). Bütün üre ve tiyüre bileşikleri katı olarak orta verimlerle elde edilmiş ve uygun çözücünden kristallendirilerek saflaştırılmıştır (Çizelge 4.3).

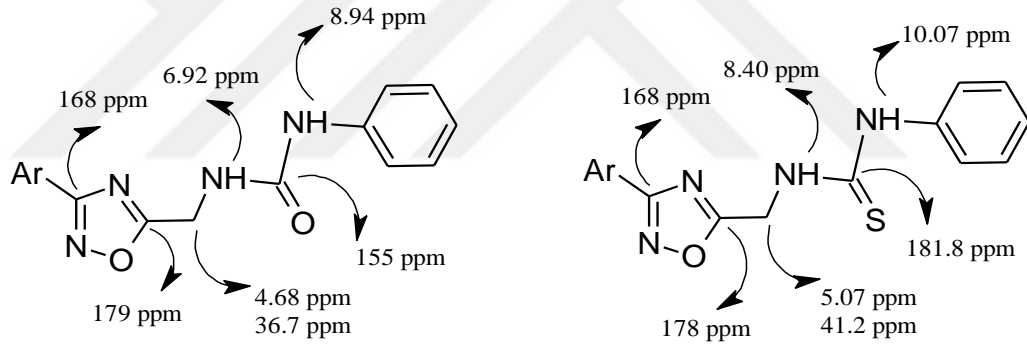
N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre ve tiyüre bileşiklerinin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. IR spektrumunda, üre bileşiklerinin karakteristik N-H titreşim bandı 3315 cm^{-1} 'de gözlenirken C=O titreşim bandı 1633 cm^{-1} civarında gözlenmiştir.

Çizelge 4.3. N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6a-j) ve tiyoüre bileşikleri (7a-j)

Bileşik	Ar	Reaksiyon Süresi (dak.)		Verim (%)		E.N. (°C)	
		6	7	6	7	6	7
a	C ₆ H ₅	120	180	50	49	196	145
b	4-MeC ₆ H ₄	90	60	53	51	182	140
c	3-MeOC ₆ H ₄	120	90	54	70	157	120
d	4-MeOC ₆ H ₄	80	60	74	66	166	98
e	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	75	90	58	40	181	177
f	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	135	150	45	41	197	186
g	4-FC ₆ H ₄	40	70	48	58	195	128
h	2,6-(F) ₂ C ₆ H ₃	90	120	54	66	151	108
i	4-ClC ₆ H ₄	60	80	77	68	194	166
j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	50	105	46	41	201	175

Tiyoüre bileşiklerinde ise N-H titreşim bantları yaklaşık 3320 ve 3200 cm⁻¹ 'de gözlenmektedir. C=S bağına ait titreşim bandı ise 1590 ve 1580 cm⁻¹ civarında gözlenmiştir. ¹H NMR spektrumunda, üreye ait N-H protonlarından bir tanesi (-CH₂-NH-CO-) aromatik protonların bulunduğu alanda 6.92-6.93 ppm'de çıkarken bir tanesi de (-CO-NH-Ph) 8.94 ppm'de gözlenmiştir. Tiyoüre bileşiklerinde metilen grubu ile

tiyokarbonil grubu arasında yer alan N-H protonları (-CH₂-NH-CS-) 8.40 ppm'de diğer N-H protonları (-CS-NH-Ph) ise 10.07 ppm'de gözlenmiştir. Üre ve tiyoüre bileşiklerinin N-H protonları için döteryum değişimi (N-H → N-D) deneyi yapılarak spektrumdaki yerleri kesinleştirilmiştir. N-H protonları dışında karakteristik metilen protonları üre bileşiklerinde 4.68 ppm'de tiyoüre bileşiklerinde ise 5.07 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. ¹³C NMR spektrumlarında ise metilen karbonu, üre bileşiklerinde 36.7 ppm'de gözlenirken tiyoüre bileşiklerinde biraz daha düşük alanda 41.2 ppm'de gözlenmiştir. Oksadiazol halkasındaki C-3 ve C-5 karbonları ise hem üre hem de tiyoüre bileşiklerinde sırasıyla 168 ve 179 ppm'de gözlenmiştir ki bu değerler oksadiazol halkası için belirgindir. Üre bileşiklerine ait karbonil karbonunun kimyasal kayma değeri 155 ppm iken tiyoüre bileşiklerindeki tiyokarbonil karbonunun kimyasal kayma değeri 181.8 ppm olup oldukça düşük alanda çıkmıştır. Bu değerler literatürde verilen üre ve tiyoüre türevlerinin NMR verileri ile uyumludur (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre ve tiyoüre bileşikleri için karakteristik NMR verileri

Florlu bileşiklerin (1h, 3h, 5g, 5h, 6g, 6h, 7g, 7h) ¹H NMR spektrumlarında yaklaşık 7,5 ppm'deki aromatik protonlara ait sinyallerde hidrojen-flor eşleşmesinden dolayı çoklu yarılımlar gözlenmiştir. ¹³C NMR spektrumlarında ise karbon-flor eşleşmesinden dolayı flor atomunun bulunduğu aromatik halkadaki karbon atomlarının sinyallerinde yarılımlar gözlenmektedir. 4 pozisyonunda flor atomu bulunan türevlerde ipso, orto ve meta (F atomuna göre) karbon atomlarının sinyalleri dublet olarak gözlenmiştir. 2,6 pozisyonunda flor atomu bulunduran türevlerde ise ipso ve orto karbon atomlarının

sinyalleri sırasıyla 160 ve 112 ppm'de dubletin dubleti (dd) olarak gözlenirken meta ve iki flor atomu arasındaki orto karbonunun sinyalleri sırasıyla 134 ve 105 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir.

4.4. Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları

Tez kapsamında sentezlenen 1,2,4-oksadiazol halkası taşıyan üre ve tiyoüre bileşiklerinin in vitro antimikrobiyal aktiviteleri iki gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 33591) ve iki gram-negatif (*Escherichia Coli* ATCC 25922, *Escherichia Coli* ATCC 0157:H7) bakteriye karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla, bileşiklerin DMSO içerisindeki çözeltileri, standart antibiyotik olarak ise Choramphenicol ve Ciprofloxacın kullanılmıştır. Deney sonucunda minimum inhibitor konsantrasyonu (MİK), üremede kontrol ile kıyaslandığında \geq %80 bir azalmanın olduğu konsantrasyon olarak hesaplanmıştır ve $\mu\text{g/mL}$ olarak verilmiştir (Çizelge 4.4). Standart antibiyotiklerle kıyaslandığında bileşiklerin test edilen bakterilere karşı önemli bir aktiviteye sahip olmadığı görülmektedir. Bileşikler kendi aralarında değerlendirilecek olursa hem ürelerin hem de tiyoürelerin gram-negative bakterilere karşı daha aktif olduğu söylenebilir. Tüm bileşikler içerisinde sadece aromatik halkada iki flor atomu taşıyan N-fenil-N'-[(3-(2,6-diflorofenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil] tiyoüre (7h) bileşiğinin gram-pozitif bakteri *Staphylococcus aureus*'a karşı biraz daha etkili olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.4. N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre (6a-j) ve tiyüüre (7a-j) bileşiklerinin MİK değerleri

Bileşik	MİK (µg/mL)			
	Bakteriler			
	Gram negatif		Gram pozitif	
	25922	0157:H7	25923	33591
6a	125	125	>250	>250
6b	125	125	>250	>250
6c	125	125	>250	250
6d	125	125	>250	250
6e	125	125	>250	250
6f	125	125	>250	250
6g	125	125	>250	>250
6h	125	125	>250	250
6i	>250	>250	>250	>250
6j	125	125	>250	>250
7a	125	125	250	250
7b	250	250	>250	250
7c	125	125	>250	250
7d	>250	125	>250	250
7e	125	125	>250	250
7f	250	250	250	250
7g	125	125	250	250
7h	>250	125	125	250
7i	125	125	>250	250
7j	125	125	>250	250
Choramphenicol	32	1	32	64
Ciprofloxacin	4	0,125	2	2

25922: *Escherichia coli*

0157:H7: *Escherichia coli*

25923: *Staphylococcus aureus*

33591: *Staphylococcus aureus*

5. SONUÇ

- Aromatik nitrillerden karşılık gelen amidoksimler sentezlenmiştir.
- Amidoksimler ile klorasetilklorür'ün reaksiyonundan 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiştir.
- 5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri Gabriel amin sentezi ile karşılık gelen 5-aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerine dönüştürülmüştür.
- 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin fenil izosiyanat ile reaksiyonundan N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üreler, fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonundan ise N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüreler orta verimlerle elde edilmiştir.
- Tez kapsamında elli adet bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden, bir adet amidoksim, üç adet 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol, on adet 5-aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol ve yirmi adet üre ve tiyoüre bileşiği olmak üzere otuz dört tanesi yeni bileşik olup yapıları spektroskopik yöntemlerle (FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz) aydınlatılmıştır.
- Sentezlenen üre ve tiyoüre bileşiklerinin in vitro antimikrobiyal etkileri iki gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 33591) ve iki gram-negatif (*Escherichia Coli* ATCC 25922, *Escherichia Coli* ATCC 0157:H7) bakteriye karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi ile belirlenmiştir.
- Sentezlenen oksadiazol halkası taşıyan üre ve tiyoüre bileşiklerinin test edilen bakterilere karşı önemli bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadığı belirlenmiştir.

Sentezlenen üre ve tiyoüre bileşiklerinin veya metal komplekslerinin farklı biyolojik aktivitelerinin (antikanser, antifungal, antioksidan gibi) ileride yapılacak çalışmalarda değerlendirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Agrawal, S.K., Sathe, M., Halve, A.K., Kaushik, M.P., 2012.** Dibutylphosphate (DBP) mediated synthesis of cyclic N,N'-disubstituted urea derivatives from amino esters: a comparative study. *Tetrahedron Letters*, 53: 5996–5999.
- Ahsan, M.J., Samy, J.G., Khalilullah, H., Nomani, M.S., Saraswat, P., Gaur, R., Singh, A., 2011.** Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21: 7246–7250.
- Aly, A.A., Ahmed, E.K., El-Mokadem, K.M., Hegazy, M.E.F., 2007.** Update survey on aroyl substituted thioureas and their applications. *Journal of Sulfur Chemistry*, 28(1): 73–93.
- Amarasinghe, K.K.D., Maier, M.B., Srivastava, A., Graya, J.L., 2006.** One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. *Tetrahedron Letters*, 47: 3629–3631.
- Andrianov, V.G., Ereemeev, A.V., 1990.** Synthesis of furazans by rearrangement of 3-acyl-1-oxa-2-azole oximes (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 26: 1199–1213.
- Antunes, R., Batista, H., Srivastava, R.M., Thomas, G., Araujo, C.C., 1998.** New phthalimide derivatives with potent analgesic activity: II. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8: 3071–3076.
- Arslan, H., Duran, N., Borekci, G., Ozer, C.K., Akbay, C., 2009.** Antimicrobial Activity of Some Thiourea Derivatives and Their Nickel and Copper Complexes. *Molecules*, 14: 519–527.
- Arslantaş, G., 2013.** Bazı 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi ve sitotoksik aktivitelerinin incelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Bursa.
- Azizi, N., Khajeh-Amiri, A., Ghafuri, H., Bolourtchian, M., 2011.** Toward a practical and waste-free synthesis of thioureas in water. *Mol Divers*, 15: 157–161.
- Azizi, N., Rahimzadeh-Oskooee, A., Yadollahy, Z., Ourimi, A.G., 2014.** Ultrasound-assisted rapid sustainable synthesis of substituted thiourea. *Monatsh Chem.*, 145: 1675–1680.
- Bădiceanu, C.D., Nuță, D.C., Missir, A.V., Hrubaru, M., Delcaru, C., Dițu, L.M., Chifiriuc, M., Limban, C., 2018.** Synthesis, structural, phisico-chemical characterization and antimicrobial activity screening of new thiourea derivatives. *Farmacia*, vol. 66 (1): 149–156.
- Baker, K.W.J, Horner, K.S., Moggach, S.A., Paton, R.M., Smellie, I.A.S., 2004.** Synthesis of pyranosyl amidoximes by addition of amines to pyranosyl nitrile oxides. *Tetrahedron Letters*, 45: 8913–8916.
- Barluenga, J., Rubio E., Tomas M., 1995.** Compherensive organic functional group transformations. Elsevier Ltd. 6: 569 pp.
- Barros, C.J.P., De Freitas, J.J.R., De Oliveira, R.N., De Freitas Filho, J.R., 2011.** Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. *J. Chil. Chem. Soc.*, 56(2): 721–722.
- Batey, R.A., Santhakumar, V., Yoshina-İshii, C., Taylor, S.D., 1998.** An efficient new protocol for the formation of unsymmetrical tri- and tetrasubstituted ureas. *Tetrahedron Letters*, 39: 6267–6270.
- Baykov, S., Sharonova, T., Shetnev, A., Rozhkov, S., Kalinin, S., Smirnov, A.V.,**

2017. The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. *Tetrahedron*, 73: 945-951.

Bazil, C.W., Pedley, T.A., 1998. Advances in the medicinal treatment of epilepsy. *Annu. Rev. Med.*, 49: 135-162.

Bernstein, J., Yale, H.L., Losee, K., Holsing, M., Martins, J., Lott, W.A.J. 1951. The Chemotherapy of Experimental Tuberculosis. III. The Synthesis of Thiosemicarbazones and Related Compounds. *Am. Chem. Soc.*, 73: 906-912.

Bezerra, N.M.M, De Oliveira, S.P., Srivastava, R.M., Da Silva, J.R., 2005. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. *Il Farmaco*, 60: 955-960.

Bjorklund, M.D., Coburn, M.D., 1980. 3,3-Dinitrobutyl-1,2,4-oxadiazoles (1). *J. Heterocyclic Chem.*, 17: 819-821.

Bogolubskya, A.V., Ryabukhin, S.V., Pipko, S.E., Lukin, O., Shivanyuk, A., Mykytenko, D., Tolmachev, A., 2011. A facile synthesis of unsymmetrical ureas. *Tetrahedron*, 67: 3619-3623.

Bolotin, D.S., Bokach, N.A., Kukushkin, V.Y., 2016. Coordination chemistry and metal-involving reactions of amidoximes: Relevance to the chemistry of oximes and oxime ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, 313: 62-93.

Bora, R.O., Dara, B., Pradhan, V., Farooquia, M., 2013. [1,2,4]-Oxadiazoles: Synthesis and Biological Applications. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 13(7): 1-15.

Bouhleb, A., Curti, C., Dumètre, A., Laget, M., Crozet, M.D., Azas, N., Vanelle, P., 2010. Synthesis and evaluation of original amidoximes as antileishmanial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18: 7310-7320.

Braga, A.L., Lüdtke, D.S., Alberto, E.E., Dornelles, L., Filho, W.A.S., Corbellini, V.A., Rosa, D.M., Schwab, R.S., 2004. 'One-Pot' Synthesis of Chiral N-Protected α -Amino Acid-Derived 1,2,4-Oxadiazoles. *Synthesis*, 10: 1589-1594.

Bretanha, L.C., Teixeira, V.E., Ritter, M., Siqueira, G.M., Cunico, W., Pereira, C.M.P., Freitag, R.A., 2011. Ultrasound-promoted synthesis of 3-trichloromethyl-5-alkyl(aryl)-1,2,4-oxadiazoles. *Ultrasonics Sonochemistry*, 18: 704-707.

Buscemi, S., Pace, A., Vivona, N., 2000. Fluoro heterocycles. A photochemical methodology for the synthesis of 3-amino- and 3-(N-alkylamino)-5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 41: 7977-7981.

Bushey, D.F., Hoover, F.C. 1980. Syntheses and Stereochemistry of Amidoximes. *J. Org. Chem.*, 45(21): 4198-4206.

Buu-Hoi, N.P., Welsch, M., Xuong, N.D., Thang, K.V., 1954. [A new family of tuberculostatic compounds: the amidoximes]. *Experientia.*, 10(4): 169.

Carbone, M., Li, Y., Irace, C., Mollo, E., Castelluccio, F., Di Pascale, A., Cimino, G., Santamaria, R., Guo, Y.W., Gavagnin, M., 2011. Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. *Organic Letters*, 13(10): 2516-2519.

Chau, C.M., Chuan, T.J., Liu, K.M., 2014. A highly efficient one-pot method for the synthesis of thioureas and 2-imino-4-thiazolidinones under microwave conditions. *RSC Adv.*, 4: 1276-1282.

Clapp, L.B., 1984. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*, Ed.: Rees, C.W., Katritzky, A.R., Pergamon, Oxford, vol. 6, pp: 365.

Cottrell, D.M., Capers, J., Salem, M.M., DeLuca-Fradley, K., Croft, S.L., Werbovetz, K.A., 2004. Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-

oxadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12: 2815-2824.

Cressman, H.W.J., 1955. N-methyl-1-naphthylcyanamide. *J. Org. Synth. Coll.*, vol. III: 608.

Cui, P., Li, X., Zhu, M., Wang, B., Liu, J., Chen, H., 2017. Design, synthesis and antibacterial activities of thiouracil derivatives containing acyl thiourea as SecA inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27: 2234–2237.

Çelen, A.,Ö., Kaymakçioğlu, B., Gümrü, S., Toklu, H.Z., Arıcıoğlu, F., 2011. Synthesis and anticonvulsant activity of substituted thiourea derivatives. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 15: 43-47.

Çelik, A., Herken, E.N., Arslan, İ., Özel, M.Z., Mercan, N., 2010. Screening of the constituents, antimicrobial and antioxidant activity of endemic *Origanum hypericifolium* O. Schwatz & P.H. Daviz. *Natural Product Research*, 24(16): 1568-1577.

De Freitas, J.J.R., De Freitas, J.C.R., Da Silva, L.P., De Freitas Filho, J.R., Kimura, G.Y.V., Srivastava, R.M., 2007. Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions. *Tetrahedron Letters*, 48: 6195-6198.

Deegan, T.L., Nitz, T.J., Cebzanov, D., Pufko, D.E., Porco, Jr., J.A., 1999. Parallel Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles Using CDI Activation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9: 209-212.

Del Campo, R., Criado, J.J., Gheorghe, R., Gonzalez, F.J., Hermosa, M.R., Sanz, F., Manzano, J.L., Monte, E., Rodriguez-Fernandez, E., 2004. N-benzoyl-N'-alkylthioureas and their complexes with Ni(II), Co(III) and Pt(II) – crystal structure of 3-benzoyl-1-butyl-1-methyl-thiourea: activity against fungi and yeast. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98: 1307–1314.

Dolbier, W.R., Burkholder, C.R., Medebielle, M., 1999. Syntheses of 2-(Bromodifluoromethyl)benzoxazole and 5-(Bromodifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 95: 127-130.

Du, W., Hagmann, W.K., Hale, J.J., 2006. A 'one-pot' synthesis of *a*-1,2,4-oxadiazolo esters from malonic diesters and amidoximes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 47: 4271–4274.

Eloy, F., Lenaers, R., 1962. The chemistry of amidoximes and related compounds. *Chem. Rev.*, 62: 155–183.

Erickson, J.G., 1956. Reactions of Long-Chain Amines. VI. Preparation of Thioureas. *J. Org. Chem.*, 21: 483-484.

Evans, M.D., Ring, J., Schoen, A., Bell, A., Edwards, P., Berthelot, D., Nicewongera, R., Baldinoa, C.M., 2003. The accelerated development of an optimized synthesis of 1,2,4-oxadiazoles: application of microwave irradiation and statistical design of experiments. *Tetrahedron Letters*, 44: 9337–9341.

Farge, D., Leboul, J., Le Gof, Y., Polget, G., 1978. Herbicidal and Phytohormonal Amidoximes. United States Patent, Assignee: Philaro, 4,116,974.

Fathalla, W., Pazdera, P., 2002. The synthesis of new N³-aryl-N¹-(2-phenylquinazolin-4-yl)thioureas. *Arkivoc*, (i): 7-11.

Faidallah, H.M., Al-Mohammadi, M.M., Alamry, K.A., Khan, K.A., 2016. Synthesis and biological evaluation of fluoropyrazolesulfonylurea and thiourea derivatives as possible antidiabetic agents. *J Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(S1): 157–163.

Filho, R.A.W.N., Da Silva, C.A., Da Silva, C.S.B., Brustein, V.P., Do Amaral Ferraz Navarro, D.M., Dos Santos, F.A.B., Alves, L.C., Dos Santos Cavalcanti, M.G., Srivastava, R.M., Carneiro-da-cunha, M.D.G., 2009. Improved Microwave-Mediated Synthesis of 3-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propionic Acids and Their Larvicidal and Fungal Growth Inhibitory Properties. *Chem. Pharm. Bull.* 57(8): 819—825.

Flora, K.P., Van't Riet, B., Wampler, G.L., 1978. Antitumor Activity of Amidoximes (Hydroxyurea Analogs) in Murine Tumor Systems. *Cancer Res.*, 38: 1291-1295.

Fylaktakidou, K.C., Hadjipavlou-Litina, D.J., Litinas, K.E., Varella, E.A., Nicolaides, D.N, 2008. Recent developments in the chemistry and in the biological applications of amidoximes. *Curr. Pharm. Des.*, 14(10): 1001-1047.

Gallou, I., Eriksson, M., Zeng, X., Senanayake, C., Farina, V., 2005. Practice synthesis of unsymmetrical ureas from isopropenyl Carbamates. *J. Org. Chem.*, 70: 6960-6963.

Gangloff, A.R., Litvak, J., Shelton, E.J., Sperandio, D., Wang, V.R., Rice, K.D., 2001. Synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst. *Tetrahedron Letters*, 42: 1441–1443.

Garuti, L., Roberti, M., Bottegoni, G., Ferraro, M., 2016. Diaryl Urea: A Privileged Structure in Anticancer Agents. *Current Medicinal Chemistry*, 23: 1528-1548.

Girisun, T.C.S., Dhanuskodi, S., Phillip, J., 2011. Investigations on Metal Complexes of Thiourea for Frequency Conversion and Low Power Optical Limiting Applications. *AIP Conf. Proc.*, 1391: 535-537.

Groenewald, T., 1977. Potential applications of thiourea In the processing of gold. *Journal of the south african institute of mining and metallurgy*, 217-223.

Gupta, V., Kashaw, S.K., Jatav, V., Mishra, P., 2008. Synthesis and antimicrobial activity of some new 3-[5-(4-substituted) phenyl 1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *Med. Chem. Res.*, 17: 205–211.

Heath, P.C., Huang, C.Q., Lowe, R.F., McCarthy, J.R., Weigel, L.O., Whitten, J.P., 2001. An efficient acylation/base-catalyzed cyclization of thioureas affords N,N'-disubstituted thiobarbituric acids. *Tetrahedron Lett.*, 42: 1607-1610.

Herminez, W., Spodine, E., Beyer, L., Schrtider, U., Richter, R., Ferreira, J., Pavani, M., 2005. Synthesis, Characterization And Antitumor Activity Of Copper(II) Complexes, [CuL₂] [HL¹⁻³=N,N-Diethyl-N'-(R-Benzoyl)Thiourea (R=H, o-Cl and p-NO₂)]. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 3(3-4): 299-316.

Houghton, D., 2002. Antimicrobial Resistance in The Intensive Care Unit: Understanding The Problem, *AACN Adv Crit Care*, 13: 410-420.

Izdebski, J., Pawlak, D., 1989. *Synthesis*, 423.

Jangale, A.D, Kumavat, P.P., Wagh, J.W., Tayade, Y.A., Mahulikar, P.P., Dalal, D.S., 2015. Green Process Development for the Synthesis of Aliphatic Symmetrical N,N'-Disubstituted Thiourea Derivatives in Aqueous Medium. *Synthetic Communications*, 45: 236–244.

Jeschke, P., Harder, A., Von Samson-Himmelstjerna, G., Etzel, W., Gau, W., Thielking, G., Bonse, G., 2002. Synthesis of anthelmintically active N-methylated amidoxime analogues of the cyclic octadepsipeptide PF1022A. *Pest Management Science*, 58: 1205–1215.

Jochims, J.C., 1996. 1,2,4-Oxadiazoles: Five-membered Rings with More than Two Heteroatoms and Fused Carbocyclic Derivatives, *Comprehensive heterocyclic chemistry II*, Editors-in-Chief: Katritzky, A.R., Rees, C.W., Scriven, E.F.V., Elsevier

Science Ltd, Universitat Konstanz, Germany, pp: 179-228.

Kaboudin, B., Malekzadeh, L., 2011. Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles in water. *Tetrahedron Letters*, 52: 6424–6426.

Kang, S.O., Vukovic, S., Custelcean, R., Hay, B.P., 2012. Cyclic Imide Dioximes: Formation and Hydrolytic Stability. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 51: 6619–6624.

Karakuş, S., Küçükgülzel, Ş.G., Küçükgülzel, İ., De Clercq, E., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Şahin, F., Bayrak, Ö.F., 2009. Synthesis, antiviral and anticancer activity of some novel thioureas derived from N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-methanesulfonamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 3591–3595.

Karimipour, G., Kowkabi, S., Naghiha, A., 2015. New Aminoporphyrins Bearing Urea Derivative Substituents: Synthesis, Characterization, Antibacterial and Antifungal Activity. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 58(3): 431-442.

Katritzki, A., 2015. Amidoximes as intermediates for the synthesis of potential drugs. *Diploma Thesis*, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Analysis, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Czech Republic.

Katritzky, A.R., Khashab, N.M., Kirichenko, N., Singh, A., 2006. Microwave-Assisted Preparations of Amidrazones and Amidoximes. *J. Org. Chem.*, 71: 9051-9056.

Katritzky, A.R., Kirichenko, N., Rogovoy, B.V., Kister, J., Tao, H., 2004. Synthesis of Mono- and N,N-Disubstituted Thioureas and N-Acylthioureas. *Synthesis*, 11: 1799-1805.

Katritzky, A.R., Ledoux, S., Witek, R.M., Nair, S.K., 2004. 1-(Alkyl/Arylthiocarbamoyl) benzotriazoles as Stable Isothiocyanate Equivalents: Synthesis of Di- and Trisubstituted Thioureas. *J. Org. Chem.*, 69: 2976-2982.

Katritzky, A.R., Pleyne, D.P.M., Yang, B., 1997. A General Synthesis of Unsymmetrical Tetrasubstituted Ureas. *J. Org. Chem.*, 62: 4155–4158.

Katritzky, A.R., Shestopalov, A.A., Suzuki, K., 2005. A convenient synthesis of chiral 1,2,4-oxadiazoles from N-protected (α -aminoacyl)benzotriazoles. *ARKAT USA, Inc.*, 7: 36-55.

Katritzky, A.R., Vvedensky, V., Cai, X., Rogovoy, B., Steel, P.J., 2002. Synthesis of 5-(2-arylazetyl)-1,2,4-triazoles and 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles. *ARKIVOC*, 6: 82-90.

Keche, A.P., Hatnapure, G.D., Tale, R.H., Rodge, A.H., Kamble, V.M., 2012. 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: 6611–6615.

Keche, A.P., Kamble, V.M., 2014. Synthesis and anti-inflammatory and antimicrobial activities of some novel 2-methylquinazolin-4(3H)-one derivatives bearing urea, thiourea and sulphonamide functionalities. *Arabian Journal of Chemistry*, 1-10.

Kemnitzer, W., Kuemmerle, J., Zhang, H.Z., Kasibhatla, S., Tseng, B., Drewe, J., Cai, S.X., 2009. Discovery of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers. 2. Identification of more aqueous soluble analogs as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19: 4410–4415.

Khan, K.M., Saeed, S., Ali, M., Gohar, M., Zahid, J., Khan, A., Perveen, S., Choudhary, M.I., 2009. Unsymmetrically disubstituted urea derivatives: A potent class of antiglycating agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17: 2447–2451.

Khan, M.R., Zaib, S., Rauf, M.K., Ebihara, M., Badshah, A., Zahid, M., Nadeem, M.R., Iqbal, J., 2018. Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological

evaluation and in silico docking studies of 2-chlorobenzoyl thioureas derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1164: 354-362.

Khan, S.A., Singh, N., Saleem, K., 2008. Synthesis, characterization and in vitro antibacterial activity of thiourea and urea derivatives of steroids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 2272-2277.

Khanaposhtani, M.M., Shabani, M., Faizi, M., Aghaei, I., Jahani R., Sharafi, Z., Zafarghandi, N.S., Mahdavi, M., Akbarzadeh, T., Emami, S., Shafiee, A., Foroumadi, A., 2016. Design, synthesis, pharmacological evaluation, and docking study of new acridone-based 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112: 91-98.

Koketsu, M., Fukuta, Y., Ishihara, H., 2001. Preparation of *N,N*-unsubstituted selenoureas and thioureas from cyanamides. *Tetrahedron Lett.*, 42: 6333-6335.

Kotachi, S., Tsuji, Y., Kondo, T., Watanabe, Y., 1990. Ruthenium catalysed *N,N'*-diaryllurea synthesis from *N*-aryl substituted formamides and aminoarenes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 7: 549-550.

Koufaki, M., Kiziridi, C., Nikoloudaki, F., Alexis, M.N., 2007. Design and synthesis of 1,2-dithiolane derivatives and evaluation of their neuroprotective activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17: 4223-4227.

Krátký, M., Stolaríková, J., Vinšová, J., 2017. Novel Sulfamethoxazole Ureas and Oxalamide as Potential Antimycobacterial Agents. *Molecules*, 22: 535, 1-13.

Krüger, P., 1885. *Ber.*, 18: 1053.

Kumar, R.R., Perumal, S., Menéndez, J.C., Yogeeswari, P., Sriram D., 2011. Antimycobacterial activity of novel 1,2,4-oxadiazole-pyranopyridine/chromenehybrids generated by chemoselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19: 3444–3450.

Kurzer, F., 1963. *Org. Synth. Coll. Vol. 4.* Wiley, New York, 180 pp.

Küçükgülzel, İ., Tatar, E., Küçükgülzel, Ş.G., Rollas, S., De Clercq, E., 2008. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 381-392.

Küçükoğlu, K., Tugrak, M., Demirtas, A., Sakagami, H., Gul, H.I., 2016. Synthesis and cytotoxic activity of (4-Substituted-Benzylidene)-(3-Phenyl-1,2,4-Oxadiazole-5-yl) methylamines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 50(4): 234-238.

Lankau, H.J., Unverferth, K., Grunwald, C., Hartenhauer, H., Heinecke, K., Bernoster, K., Dost, R., Egerland, U., Rundfeldt, C., 2007. New GABA-modulating 1,2,4-oxadiazole derivatives and their anticonvulsant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42: 873-879.

Leemans, E., Mahasenan, K.V., Kumarasiri, M., Spink, E., Ding, D., O'Daniel, P.I., Boudreau, M.A., Lastochkin, E., Testero, S.A., Yamaguchi, T., Lee, M., Heseck, D., Fisher, J.F., Chang, M., Mobashery, S., 2016. Three-dimensional QSAR analysis and design of new 1,2,4-oxadiazole antibacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26: 1011–1015.

Leite, A.C.L., Vieira, R.F., De Faria, A.R., Wanderley, A.G., Afiatpour, P., Ximenes, E.C.P.A., Srivastava, R.M., De Oliveira, C.F., Medeiros, M.V., Antunes, E., Brondani, D.J., 2000. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. *Il Farmaco*, 55: 719–724.

Li, Q., Cui, L.S., Zhong, C., Yuan X.D., Dong, S.C., Jiang, Z.Q., Liao, L.S., 2014.

Synthesis of new bipolar host materials based on 1,2,4-oxadiazole for blue phosphorescent OLEDs. *Dyes and Pigments*, 10:142-149.

Loev, B., Bender, P.E., Bowman, H., Helt, A., McLean, R., Jen, T.J., 1972. Amidines 3. Thioureas Possessing Antihypertensive Activity. *J. of Med. Chem.*, 15(10): 1024-1027.

Lu, C., Tang, K., Li, Y., Li, P., Lin, Z., Yin, D., Chen, X., Huang, H., 2014. Design, synthesis and evaluation of novel diaryl urea derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77: 351-360.

Luer, M.S., 1998. Fosphenytoin. *Neurol. Res.*, 20: 178.

Mahajan, A., Yeh, S., Nell, M., Van Rensburg, C.E.J., Chibalea, K., 2007. Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential antimalarial and anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17: 5683-5685.

Matsukura, M., Daiku, T., Ueda, K., Tanaka, S., Igarashi, T., Minami, N. 1992. Synthesis and Antiarrhythmic Activity of 2,2-Dialkyl-1'-(N-substituted aminoalkyl)-spiro-[chroman-4,4'-imidazolidine]-2',5'-diones. *Chem. Pharm. Bull.*, 40(7): 1823-1827.

Neville, R.G., McGee, J.J., 1973. N-mono- and N,N-disubstituted ureas and thioureas. *Org. Synth. Coll.*, vol. 5: 801.

Nicolaides, D.N., Fylaktakidou, K.C., Litinas, K.E., Hadjipavlou-Litina, D., 1998. Synthesis and biological evaluation of several coumarin-4-carboxamidoxime and 3-(coumarin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 33: 715-724.

Nichols, A.C., Yielding, K.L., 1998. Anticonvulsant activity of 4-urea-5,7-dichlorokynurenic acid derivatives that are antagonists at the NMDA-associated glycine binding site. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 35: 1.

Ningaiyah, S., Bhadraiah, U.K., Keshavamurthy, S., Javarasetty, C., 2013. Novel pyrazoline amidoxime and their 1,2,4-oxadiazole analogues: Synthesis and pharmacological screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23: 4532-4539.

O'Daniel, P.I., Peng, Z., Pi, H., Testero, S.A., Ding, D., Spink, E., Leemans, E., Boudreau, M.A., Yamaguchi, T., Schroeder, V.A., Wolter, W.R., Llarrull, L.I., Song, W., Lastochkin, E., Kumarasiri, M., Antunes, N.T., Espahbodi, M., Lichtenwalter, K., Suckow, M.A., Vakulenko, S., Mobashery, S., Chang, M., 2014. Discovery of a New Class of Non- β -lactam Inhibitors of Penicillin Binding Proteins with Gram-Positive Antibacterial Activity. *J. Am. Chem. Soc.*, 136: 3664-3672.

Ono, M., Haratake, M., Saji, H., Nakayama, M., 2008. Development of novel β -amyloid probes based on 3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16: 6867-6872.

Ovais, S., Pushpalatha, H., Reddy, G.B., Rathore, P., Bashir, R., Yaseen, S., Dheya, A., Yaseen, R., Tanwar, O., Akthar, M., Samim, M., Javed, K., 2014. Synthesis and biological evaluation of some new pyrazoline substituted benzenesulfonylurea/thiourea derivatives as anti-hyperglycaemic agents and aldose reductase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 80: 209-217.

Pace, A., Buscemi, S., Piccionello, A.P., Pibiri, I., 2015. Recent Advances in the Chemistry of 1,2,4-Oxadiazoles: Advances in Heterocyclic Chemistry, Ed., Scriven, E.F.V., Ramsden, C.A., Elsevier Inc., Vol: 116, Universita degli Studi di Palermo, Palermo, Italy pp: 86-108.

Palazzo, G., Tavella, M., Strani, G., Silvestrini, B., 1961. 1,2,4-Oxadiazoles-IV. Synthesis and Pharmacological Properties of a Series of Substituted Aminoalkyl-1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 51: 351-367.

- Palmer, J.T., Rydzewski, R.M., Mendonca, R.V., Sperandio, D., Spencer, J.R., Hirschbein, B.L., Lohman, J., Beltman, J., Nguyen, M., Liu, L., 2006.** Design and synthesis of selective keto-1,2,4-oxadiazole-based tryptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 3434–3439.
- Panduranga, V., Basavaprabhu, Sureshbabu, V.V., 2013.** An efficient transformation of ethers to N,N'-disubstituted ureas in a Ritter type reaction. *Tetrahedron Letters*, 54: 975–979.
- Patrick, D.A., Wenzler, T., Yang, S., Weiser, P.T., Wang, M.Z., Brun, R., Tidwell, R.R., 2016.** Synthesis of novel amide and urea derivatives of thiazol-2-ethylamines and their activity against *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24: 2451–2465.
- Pattan, S.R., Rabara, P.A., Pattan, J.S., Bukitagar, A.A., Wakale, V.S., Musmade, D.S., 2009.** Synthesis and evaluation of some novel substituted 1,3,4-oxadiazole and pyrazole derivatives for antitubercular activity. *Indian Journal of Chemistry*, 48B: 1453–1456.
- Piccionello, A.P, Musumeci, R., Cocuzza, C., Fortuna, C.G., Guarcello, A., Pierro, P., Pace, A., 2012.** Synthesis and preliminary antibacterial evaluation of Linezolid-like 1,2,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 50: 441–448.
- Rai, N.P., Narayanaswamy, V.K., Govender, T., Manuprasad, B.K., Shashikanth, S., Arunachalam, P.N., 2010.** Design, synthesis, characterization, and antibacterial activity of {5-chloro-2-[(3-substitutedphenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methoxy]-phenyl}-(phenyl) methanones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 2677–2682.
- Rasmussen, C.R., Villani, F.J.Jr., Weaner, L.E., Reynolds, B.E., Hood, A.R., Hecker, L.R., Nortey, S.O., Hanslin, A., Costanzo, M.J., Powell, E.T., Molinari, A.J., 1988.** Improved Procedures for the Preparation of Cycloalkyl-, Arylalkyl-, and Arylthioureas *Synthesis*, 6: 456–459.
- Rauf, M.K., Talib, A., Badshah, A., Zaib, S., Shoaib, K., Shahid, M., Flörke, U., Imtiaz-ud-Din, Iqbal, J., 2013.** Solution-phase microwave assisted parallel synthesis of N,N'-disubstituted thioureas derived from benzoic acid: Biological evaluation and molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70: 487–496.
- Rauf, M.K., Zaib, S., Talib, A., Ebihara, M., Badshah, A., Bolte, M., Iqbal, J., 2016.** Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and in silico docking studies of N,N'-disubstituted thioureas derived from 3-chlorobenzoic acid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24: 4452–4463.
- Rice, K.D., Nuss, J.M., 2001.** An improved synthesis of 1,2,4-oxadiazoles on solid support. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11: 753–755.
- Romeo, G., Chiacchio, U., 2011.** Oxadiazoles: Modern heterocyclic chemistry, Ed.: Alvarez-Builla, J., Vaquero, J.J., Barluenga, J., Chp: 13, pp: 1047–1252.
- Rostamizadeh, S., Ghaieni, H.R., Ayran, R., Amani, A.M., 2010.** Clean one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions using microwave irradiation and potassium fluoride as catalyst and solid support. *Tetrahedron*, 66: 494–497.
- Saeed, A., Shaheen, U., Hameed, A., Naqvi, S.Z.H., 2009.** Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new 1-(fluorobenzoyl)-3-(fluorophenyl)thioureas. *Journal of Fluorine Chemistry*, 130: 1028–1034.
- Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., Maruyama, T., 2015.** Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and N-

3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 24(1): 3–18.

Sakamoto, T., Cullen, M.D., Hartman, T.L., Watson, K.M., Buckheit, R.W., Pannecouque, C., De Clercq, E., Cushman, M., 2007. Synthesis and Anti-HIV Activity of New Metabolically Stable Alkenyldiarylmethane Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Incorporating *N*-Methoxy Imidoyl Halide and 1,2,4-Oxadiazole Systems. *J. Med. Chem.*, 50:3314-3321.

Saliu, F., Rindone, B., 2010. Organocatalyzed synthesis of ureas from amines and ethylene carbonate. *Tetrahedron Letters*, 51: 6301–6304.

Saltoğlu, N., 2005. Antibiyotiklere Direnç Problemi ve Etkileri. *Klinik*, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi.

Sams, C.K., Lau, J., 1999. Solid-phase synthesis of 1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 40: 9359-9362.

Santagada, V., Frecentese, F., Perissutti, E., Cirillo, D., Terracciano, S., Caliendo, G., 2004. A suitable 1,2,4-oxadiazoles synthesis by microwave irradiation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14: 4491–4493.

Savarino, A., 2006. A Historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors. *Expert Opin. Investig. Drugs.*, 15: 1507-1522.

Schroder, D.C., 1954. Thioureas. *Chem.Rev.*, 55 (1): 181-228.

Selvakumar, N., Rajulu, G.G., Reddy, K.C.S., Chary, B.C., Kumar, P.K., Madhavi, T., Praveena, K., Reddy, K.H.P, Takhi, M., Mallick, A., Amarnath, P.V.S., Kandepu, S., Iqbal, J., 2008. Synthesis, SAR, and antibacterial activity of novel oxazolidinone analogues possessing urea functionality. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18: 856–860.

Sen, S.E., Roach, S.L., 1995. A convenient two-step procedure for the synthesis of substituted allylic amines from allylic alcohols. *Short Papers*: 756-758.

Shakeel, A., Altaf, A.A., Qureshi, A.M., Badshah, A., 2016. Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry: A Short Review. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 2(1): 10-20.

Shriner, R.L., Horne, W.H., Cox, R.F., 1944. *Organic Syntheses*, Ed.: Blatt, A.H., Collective Vol. II, Wiley, New York, pp: 453.

Smellie, I.A.S., Moggach, S.A., Paton, R.M., 2011. Synthesis of novel amidoxime-linked pseudodisaccharides. *Tetrahedron Letters*, 52: 95–97.

Spink, E., Ding, D., Peng, Z., Boudreau, M.A., Leemans, E., Lastochkin, E., Song, W., Lichtenwalter, K., O’Daniel, P.I., Testero, S.A., Pi, H., Schroeder, V.A., Wolter, W.R., Antunes, N.T., Sucknow, M.A., Vakulenko, S., Chang, M., Mobashery, S., 2015. Structure-activity relationship for the oxadiazole class of antibiotics. *J.Med.Chem.*, 58: 1380-1389.

Spyropoulos C., Kokotos, C.G., 2014. One-Pot Synthesis of Ureas from Boc-Protected Amines. *J. Org. Chem.*, 79: 4477-4483.

Sribalan, R., Lavanya, A., Kirubavathi, M., Padmini, V., 2018. Selective synthesis of ureas and tetrazoles from amides controlled by experimental conditions using conventional and microwave irradiation. *Journal of Saudi Chemical Society*, 22: 198-207.

Srivastava, A.K., Pasala, R., Minhas, P.S., Suprasanna, P., 2016. Advances in Agronomy Chapter Four - Plant Bioregulators for Sustainable Agriculture: Integrating Redox Signaling as a Possible Unifying Mechanism Ed.: Sparks, D.L., 137: pp: 237-278.

- Srivastava, R.M., Brinn, I.M., Machuca-Herrera, J.O., Faria, H.B., Carpenter, G.B., Andrade, D., Venkatesh, C.G., De Morais, L.P.F., 1997.** Benzamidoximes: structural, conformational and spectroscopic studies. I. *Journal of Molecular structure*, 406: 159-167.
- Srivastava, R.M., De Almeida Lima, A., Viana, O.S., Da Costa Silva, M.J., Catanho, M.T.J.A., De Morais, J.O.F., 2003.** Antiinflammatory Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and Antimicrobial Property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles: Their Syntheses and Spectroscopic Studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11: 1821–1827.
- Staab, H.A., 1962.** New Methods of Preparative Organic Chemistry IV, Synthesis Using Heterocyclic Amides (Azolides). *Angewandte Chemie*, 1(7): 351-367.
- Stefanska, J., Szulczyk, D., Koziol, A.E., Miroslaw, B., Kedzierska, E., Fidecka, S., Busonera, B., Sanna, G., Giliberti, G., La Colla, P., Struga, M., 2012.** Disubstituted thiourea derivatives and their activity on CNS: Synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 55: 205-213.
- Sureshbabu, V.V., Hemantha, H.P., Naik, S.A., 2008.** Synthesis of 1,2,4-oxadiazole-linked orthogonally urethane-protected dipeptide mimetics. *Tetrahedron Letters*, 49: 5133–5136.
- Tale, R.H., Rodge, A.H., Hatnapure, G.D., Keche, A.P., 2011.** The novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one urea derivatives of N-aryl urea: Synthesis, anti-inflammatory, antibacterial and antifungal activity evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21: 4648–4651.
- Tiemann, F., 1884.** *Ber.*, 17: 126.
- Tiemann, F., Krüger, P., 1884.** Ueber Amidoxime und Azoxime. *Ber.*, 17: 126.
- Umesha, K.B., Doddamani, D.S., Srikantamurthy, N., 2018.** Novel Isoxazoline-1,2,4-oxadiazoles: Synthesis, Characterization and Antimicrobial screening. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 1: 58-61.
- Valizadeh, H., Dinparast, L., 2012.** Microwave-assisted synthesis of symmetrical and unsymmetrical N,N'-disubstituted thioureas and ureas over MgO in dry media. *Monatsh Chem.*, 143: 251–254.
- Vedavathi, P., Sudhamani, H., Raju, C.N., 2017.** Synthesis and antimicrobial activity of new urea and thiourea derivatives of (2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methanamine. *Res. Chem. Intermed.*, 43: 3251–3263.
- Viana, G.M., De Sequeira Aguiar, L.C., De Araújo Ferrão, J., Simas, A.B.C., Vasconcelos, M.G., 2013.** The use of aqueous potassium dichloroiodate for the synthesis of ureas. *Tetrahedron Letters*, 54: 936–940.
- Vishnyakova, T.P., Golubeva, I.A., Glebova, E.V., 1985.** *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* 54: 249.
- Wang, H.B., Pu, Y.Q., Chen, J.H., Wang, J.T., 2005.** 5-Chloromethyl-3-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole. *Acta Cryst*, E61: 1446–1447
- Wang, Y., Miller, R.L., Sauer, D.R., Djuric, S.W., 2005.** Rapid and Efficient Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles Utilizing Polymer-Supported Reagents under Microwave Heating. *Organic Letters*, 7(5): 925-928.
- Wiegand, I., Hilpert, K., Hancock, R.E.W., 2008.** Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols*, 3(2): 163-175.
- Wright, G.D., 2005.** Bacterial Resistance to Antibiotics: Enzymatic Degradation and Modification. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57: 1451–1470.

- Xu, J., Wei, L., Mathvink, R., He, J., Park, Y.J., He, H., Leiting, B., Lyons, K.A., Marsilio, F., Patel, R.A., Wu, J.K., Thornberry, N.A., Webera, A.E., 2005.** Discovery of potent and selective phenylalanine based dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 2533–2536.
- Yatam, S., Gundla, R., Jadav, S.S., Pedavenkatagari, N.R., Chimakurthy, J., Rani, N.B., Kedam, T., 2018.** Focused library design and synthesis of 2-mercapto benzothiazole linked 1,2,4-oxadiazoles as COX-2/5-LOX inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1159: 193-204.
- Yıldız, M.T., 2003.** Yeni Sentezlenmiş Bazı Benzazol Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivite ve Toksisitelerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Zareef, M., Iqbal, R., De Dominguez, N.G., Rodrigues, J., Zaidi, J.H., Arfan, M., Supuran, C.T., 2007.** Synthesis and antimalarial activity of novel chiral and achiral benzenesulfonamides bearing 1,3,4-oxadiazole moieties. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22(3): 301–308.
- Zhang, H.Z., Kasibhatla, S., Kuemmerle, J., Kemnitzer, W., Ollis-Mason, K., Qiu, L., Crogan-Grundy, C., Tseng, B., Drewe, J., Cai, S.X., 2005.** Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents. *J. Med. Chem.*, 48: 5215-5223.
- Zhao, Q., Liu, S., Li, Y., Wang, Q., 2009.** Design, Synthesis, and Biological Activities of Novel 2-Cyanoacrylates Containing Oxazole, Oxadiazole, or Quinoline Moieties. *J. Agric. Food Chem.*, 57: 2849–2855.
- Zheng, Q.Z., Cheng, K., Zhang, X.M., Liu, K., Jiao, Q.C., Zhu, H.L., 2010.** Synthesis of some N-alkyl substituted urea derivatives as antibacterial and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 3207-3212.

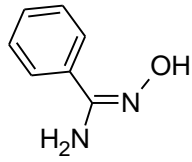
EKLER

EK 1 Formüller Tablosu

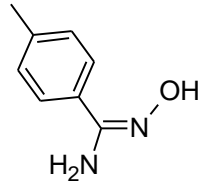
EK 2 Çalışmada Yer Alan Bileşiklerin IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



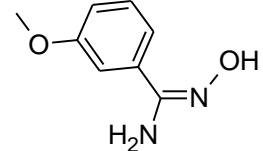
EK 1 Formüller Tablosu



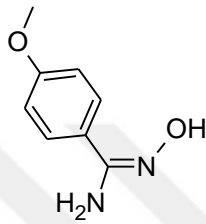
1a



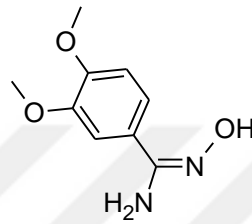
1b



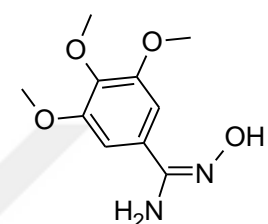
1c



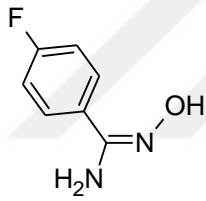
1d



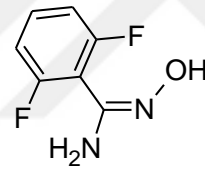
1e



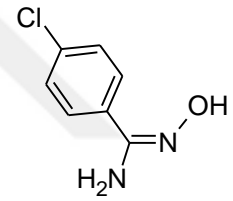
1f



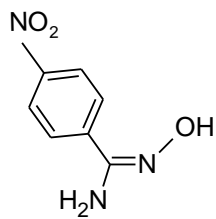
1g



1h

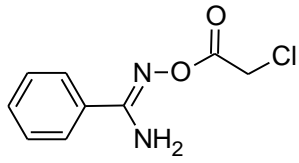


1i

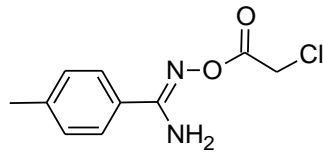


1j

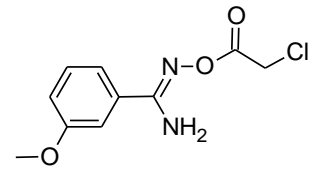
Ek Şekil 1.1. Amidoksim bileşikleri (1a-j)



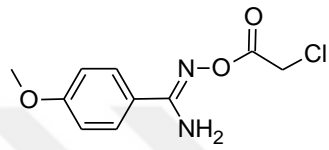
2a



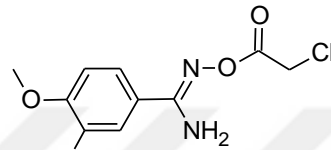
2b



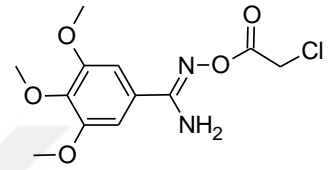
2c



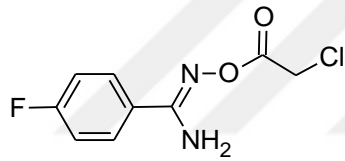
2d



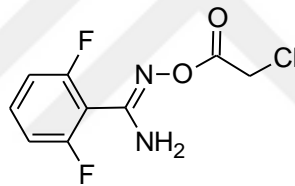
2e



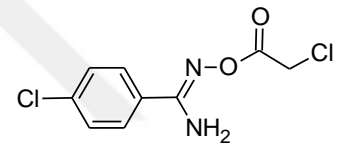
2f



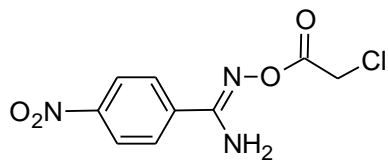
2g



2h

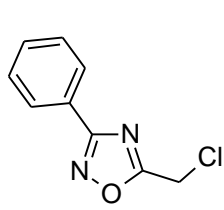


2i

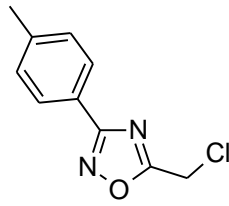


2a

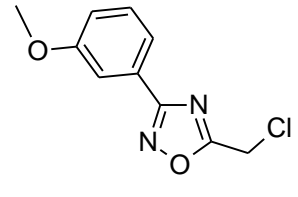
Ek Şekil 1.2. O-açilamidoksim bileşikleri (2a-j)



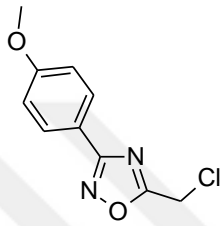
3a



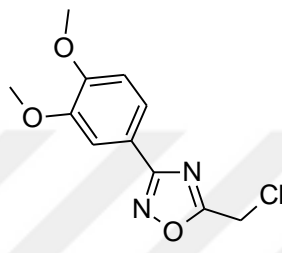
3b



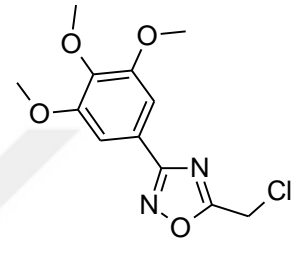
3c



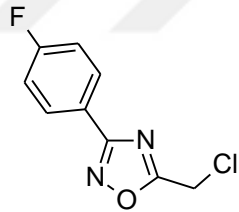
3d



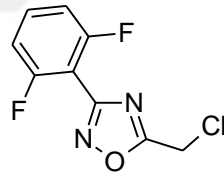
3e



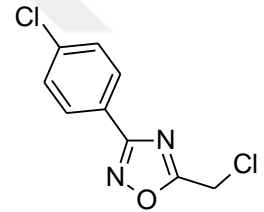
3f



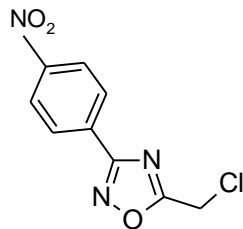
3g



3h

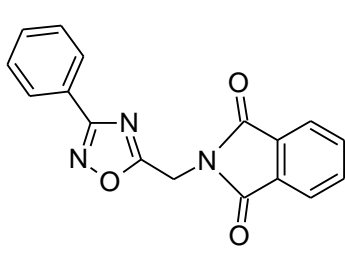


3i

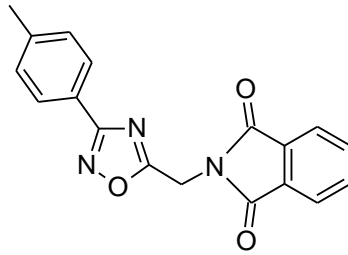


3j

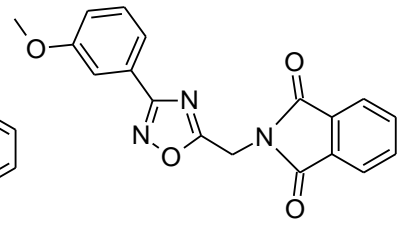
Ek Şekil 1.3. 5-Klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (3a-j)



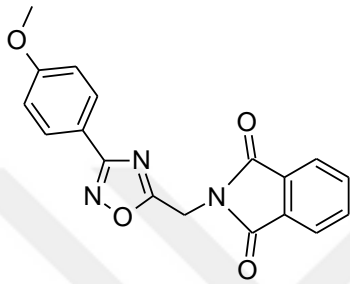
4a



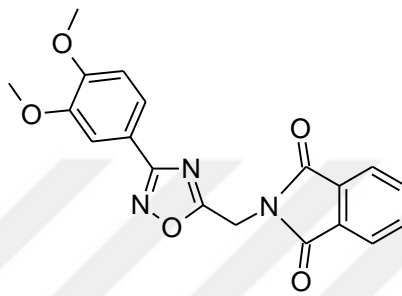
4b



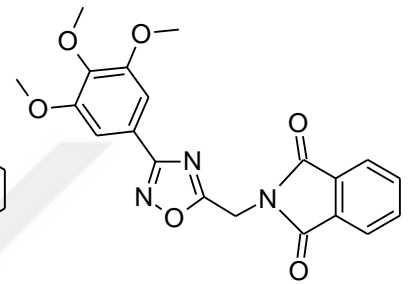
4c



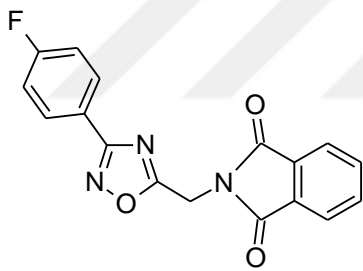
4d



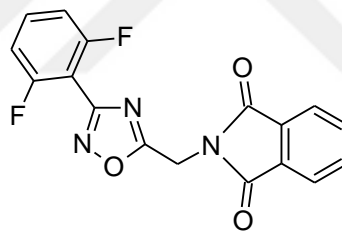
4e



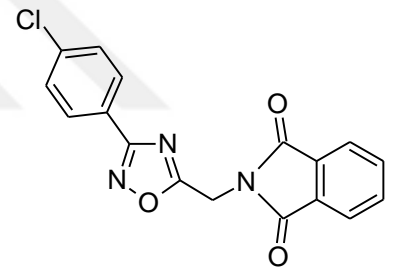
4f



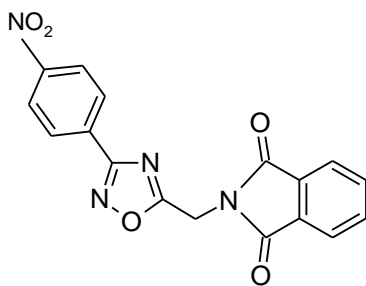
4g



4h

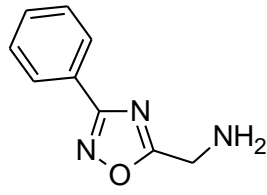


4i

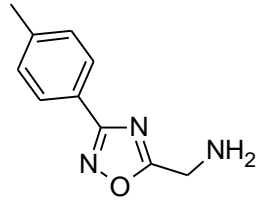


4j

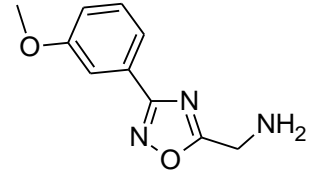
Ek Şekil 1.4. (2-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-ilmetil)izoindol-1,3-dion) (4a-j)



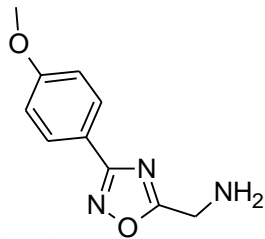
5a



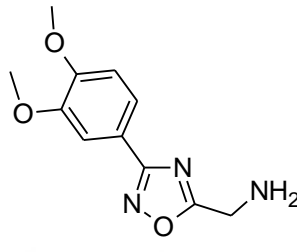
5b



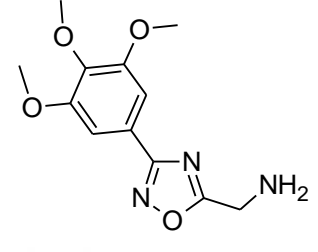
5c



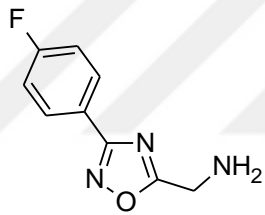
5d



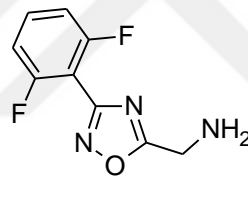
5e



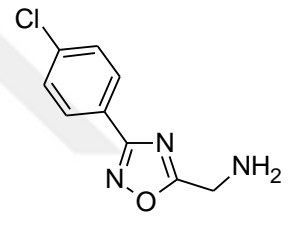
5f



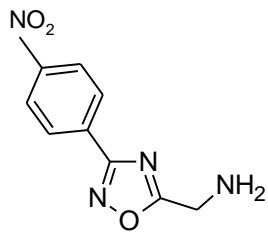
5g



5h

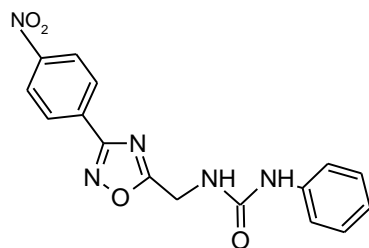
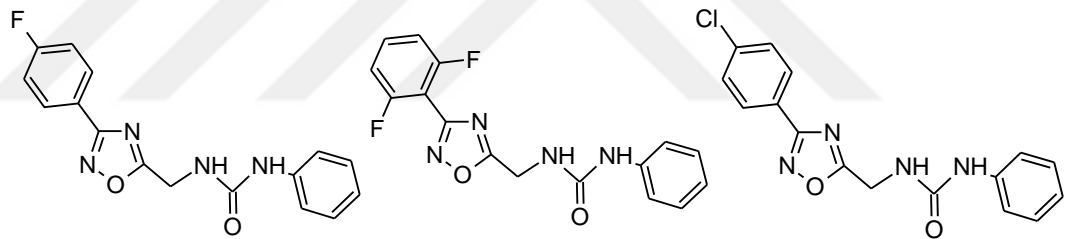
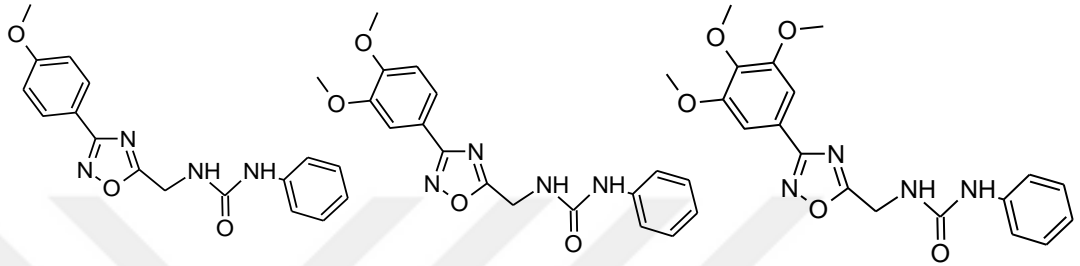
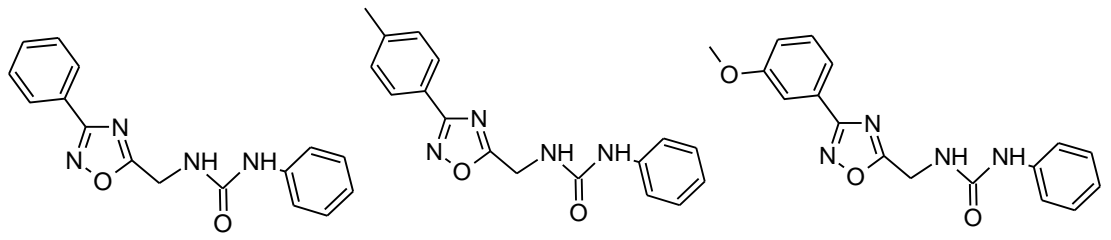


5i

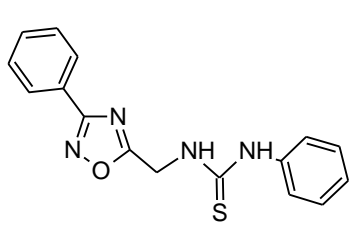


5j

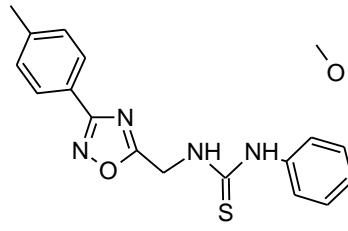
Ek Şekil 1.5. 5-Aminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (5a-j)



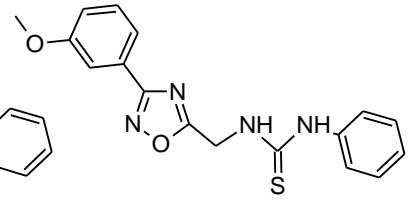
Ek Şekil 1.6. N-fenil-N'-[(3-Aril-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]üre bileşikleri (6a-j)



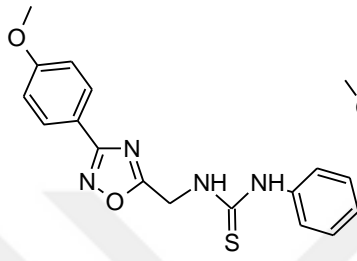
7a



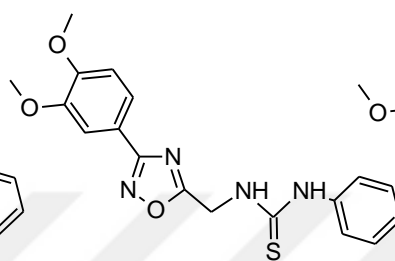
7b



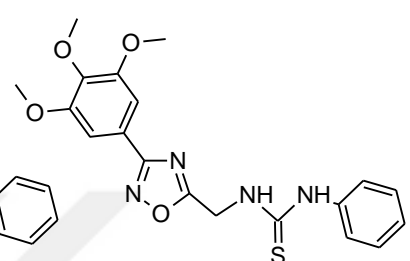
7c



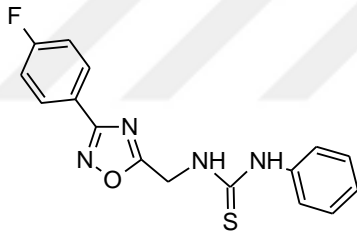
7d



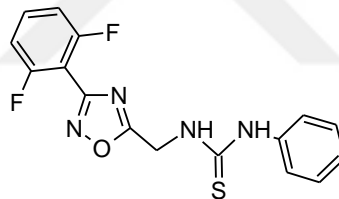
7e



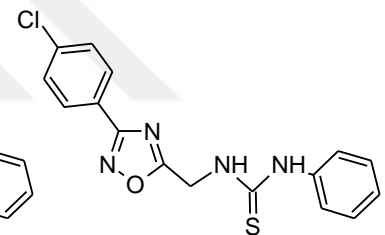
7f



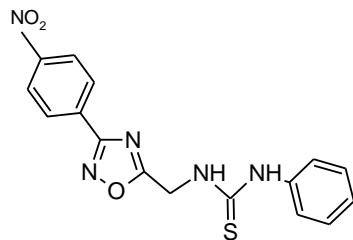
7g



7h



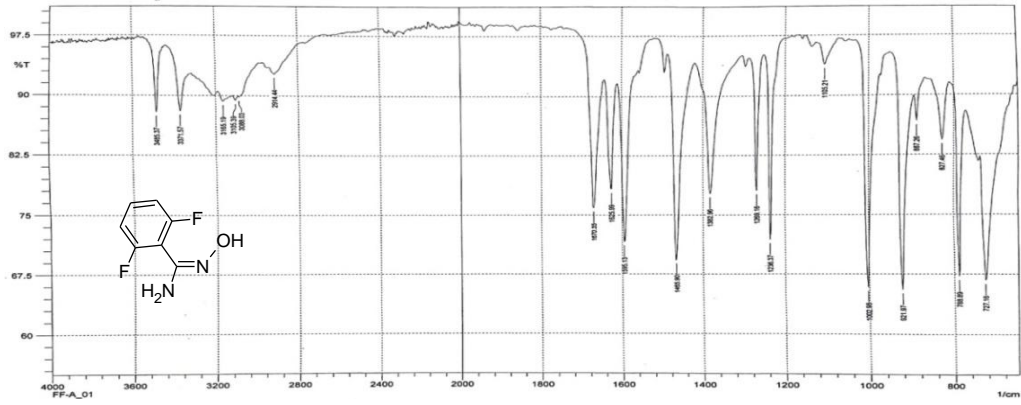
7i



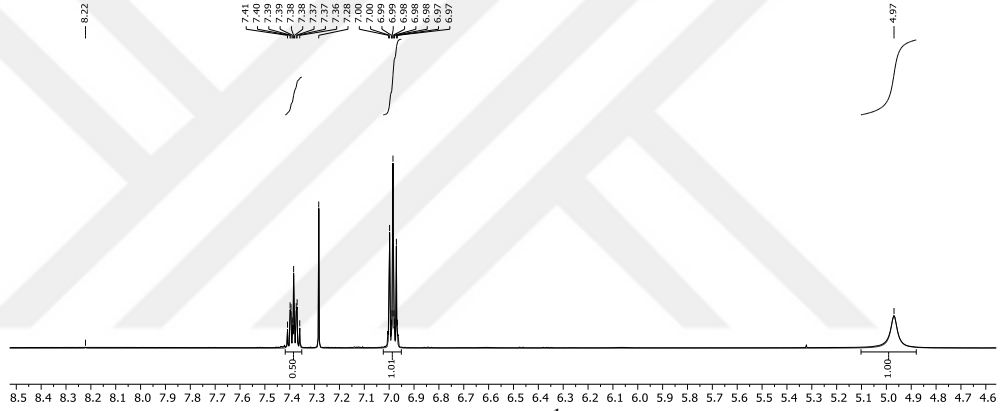
7j

Ek Şekil 1.7. N-fenil-N'-[(3-(Aril)-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]tiyoüre bileşikleri (7a-j)

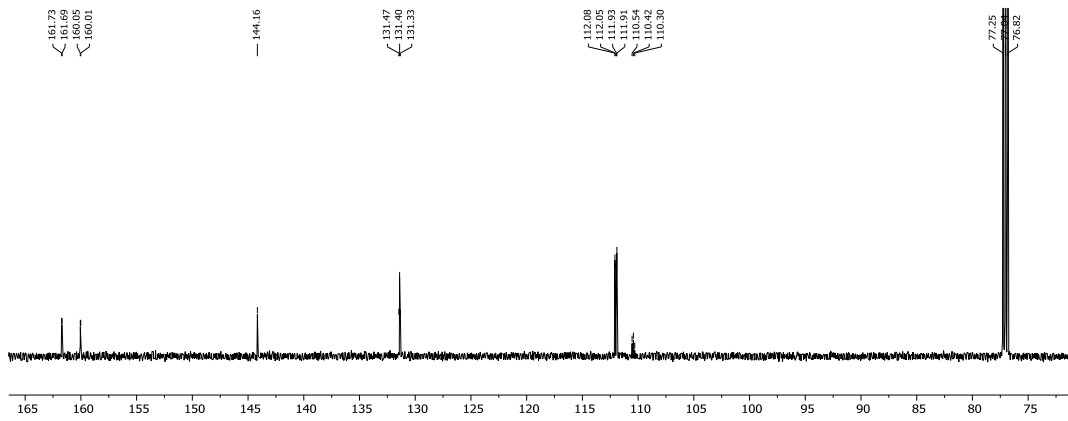
EK 2 Çalışmada Yer Alan Bileşiklerin IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR Spektrumları



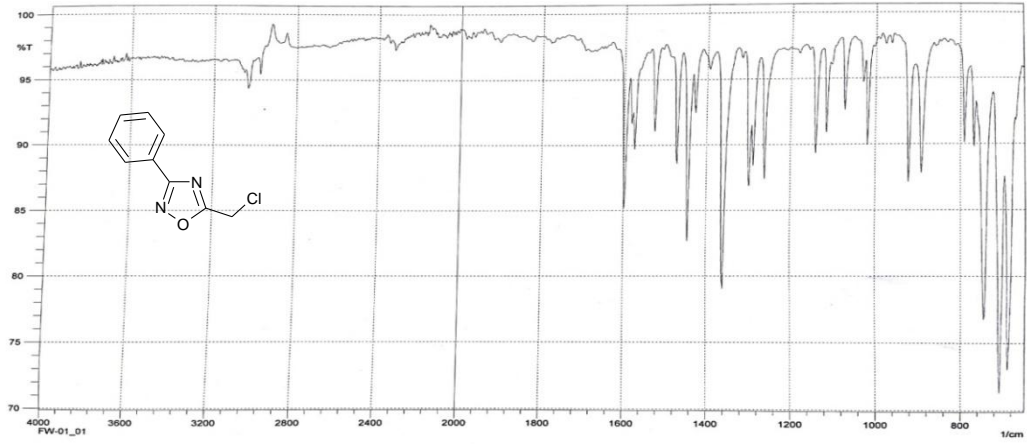
EK Şekil 2.1. 1h Bileşiğinin IR spektrumu



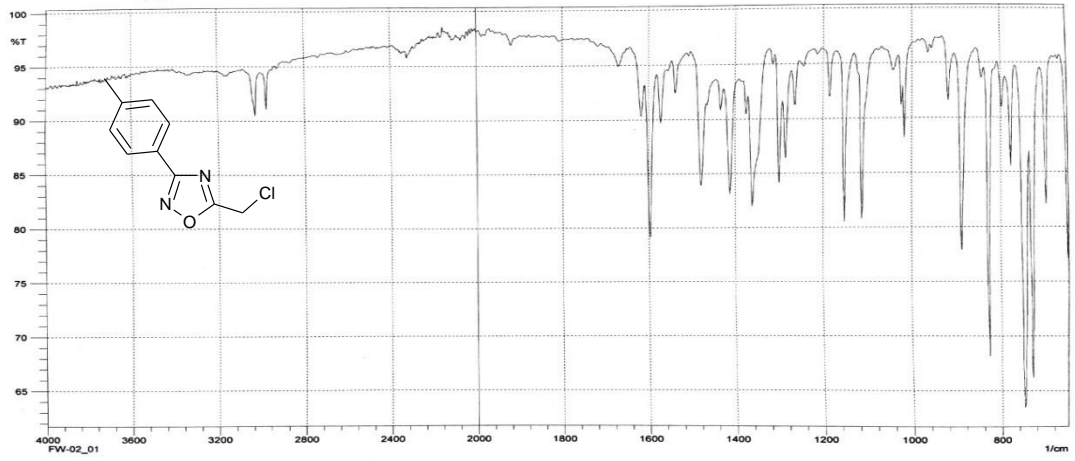
EK Şekil 2.2. 1h Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



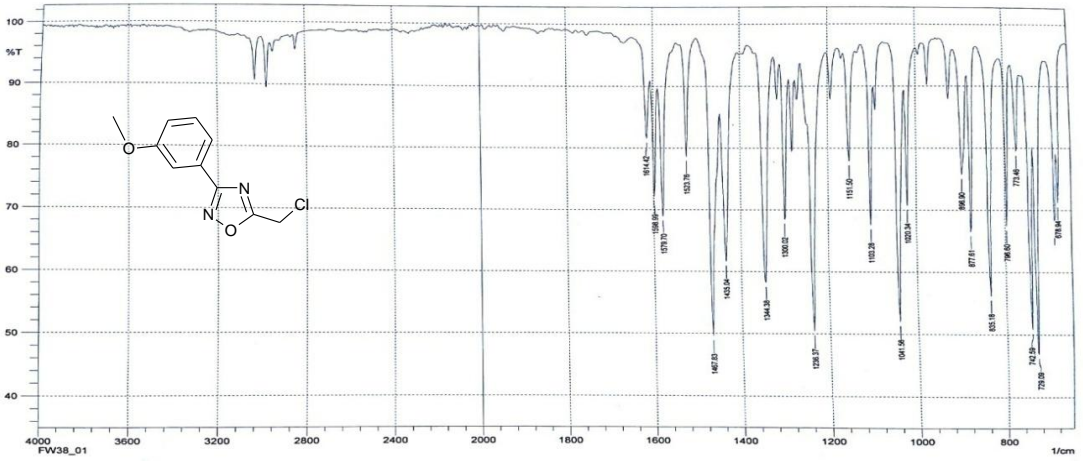
EK Şekil 2.3. 1h Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



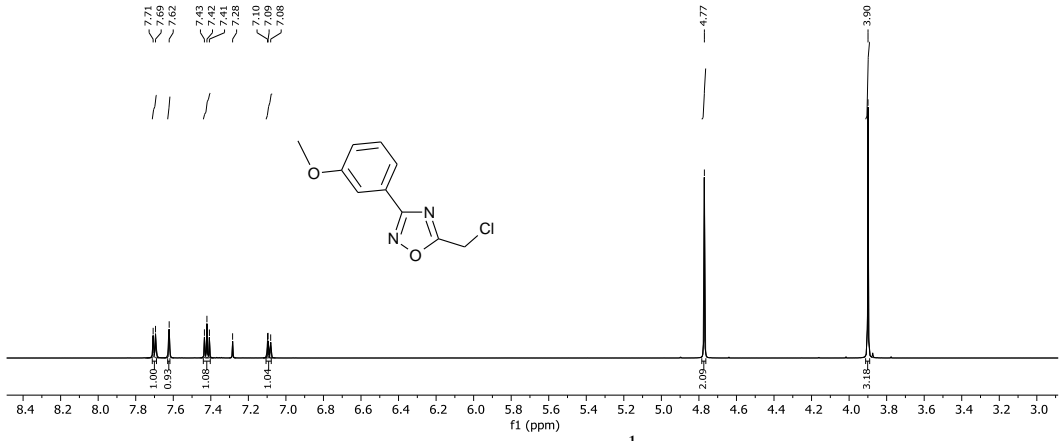
EK Şekil 2.4. 3a Bileşiminin IR spektrumu



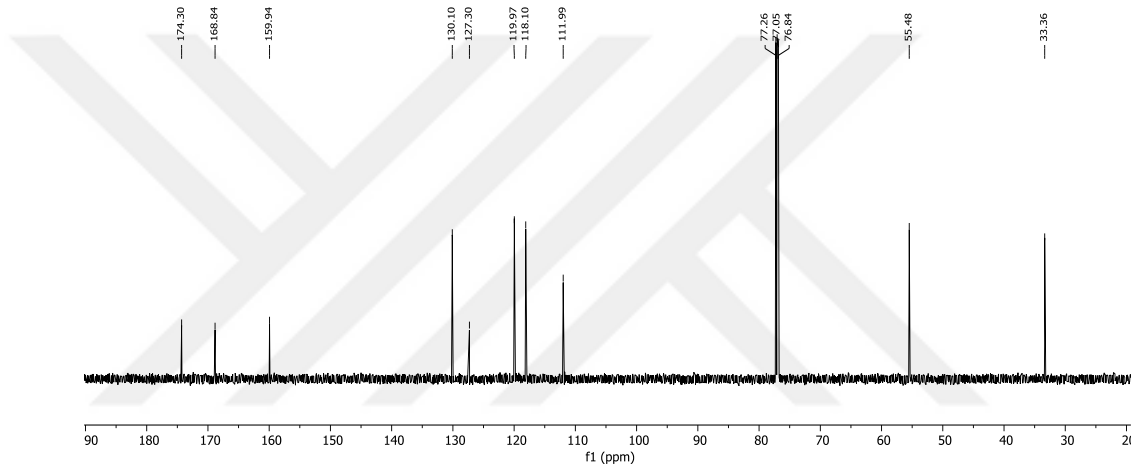
EK Şekil 2.5. 3b Bileşiminin IR spektrumu



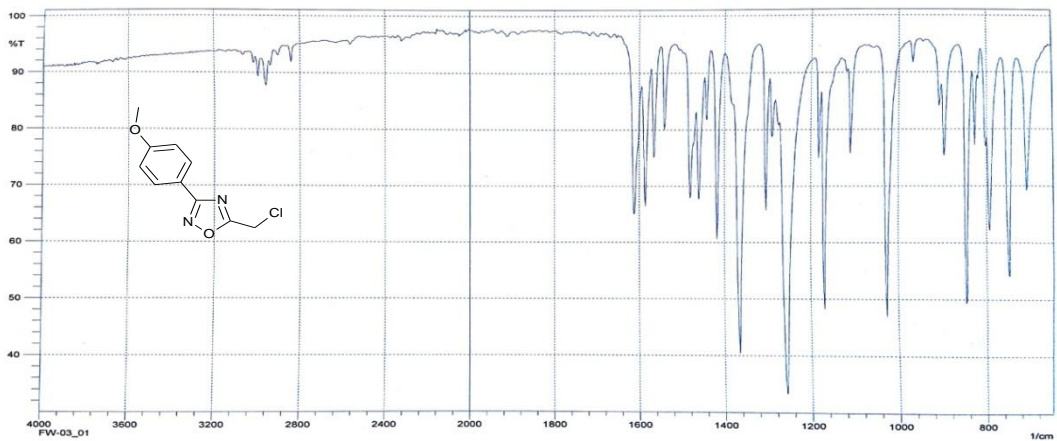
EK Şekil 2.6. 3c Bileşiminin IR spektrumu



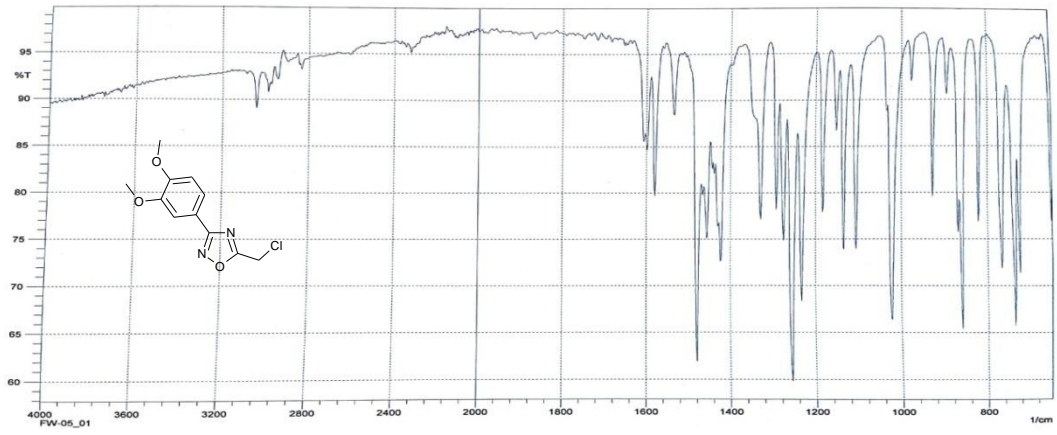
EK Şekil 2.7. 3c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



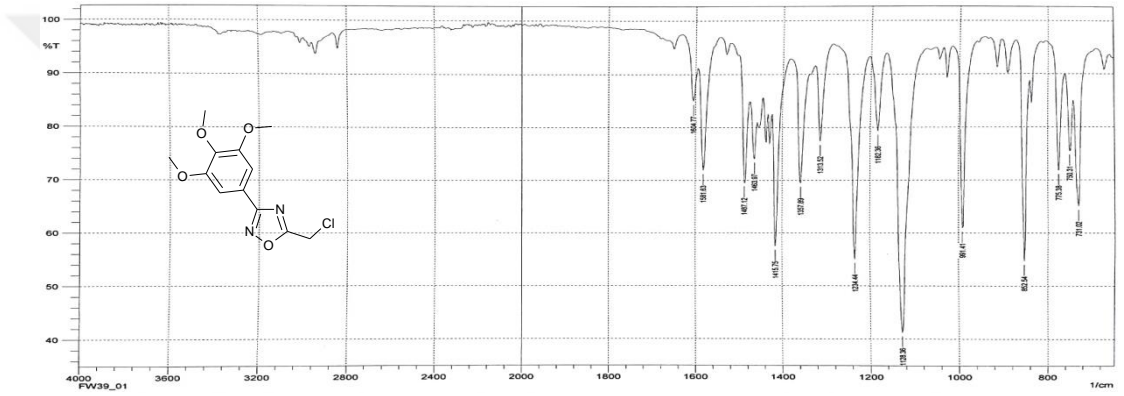
EK Şekil 2.8. 3c Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



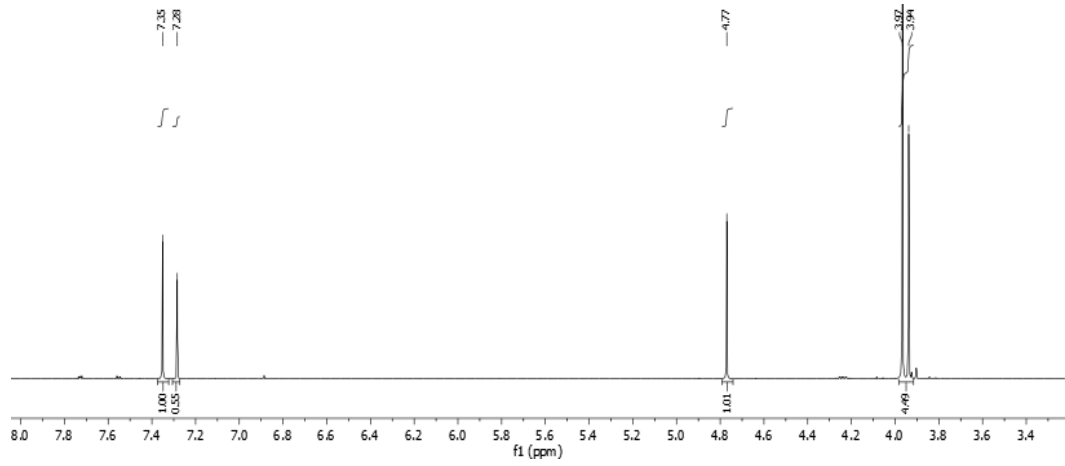
EK Şekil 2.9. 3d Bileşiğinin IR spektrumu



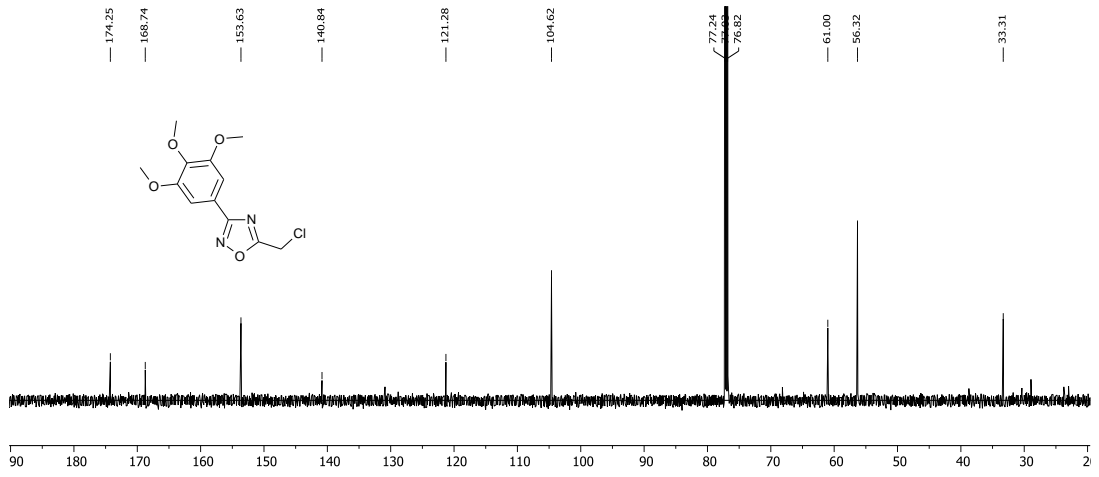
EK Şekil 2.10. 3e Bileşiğinin IR spektrumu



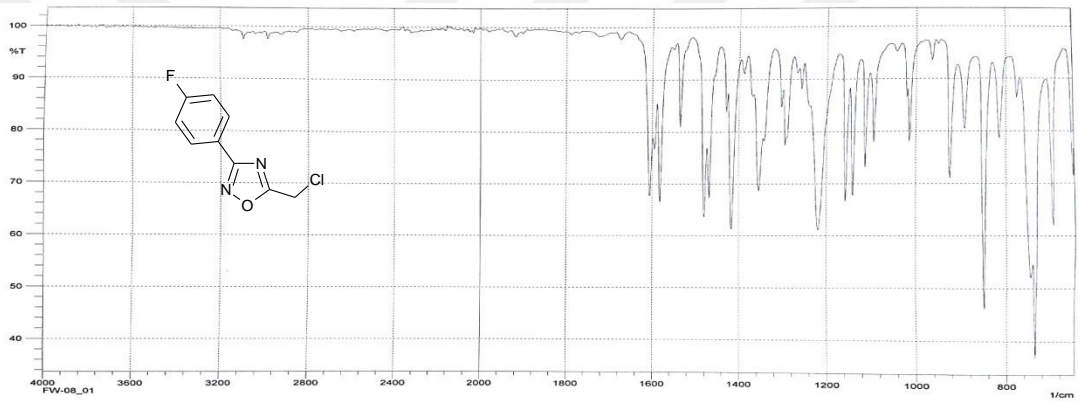
EK Şekil 2.11. 3f Bileşiğinin IR spektrumu



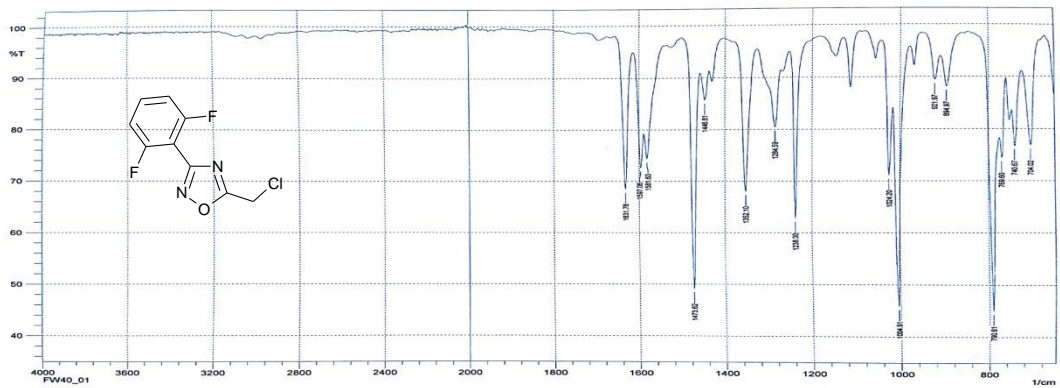
EK Şekil 2.12. 3f Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



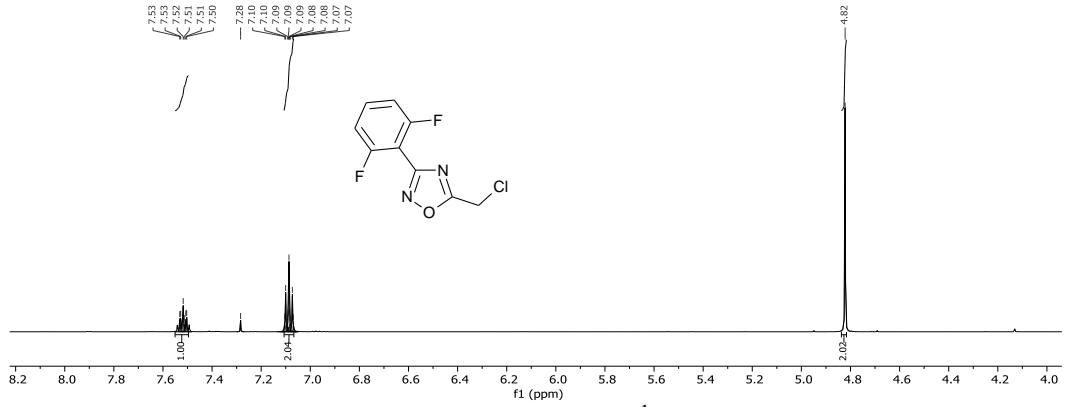
EK Şekil 2.13. 3f Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



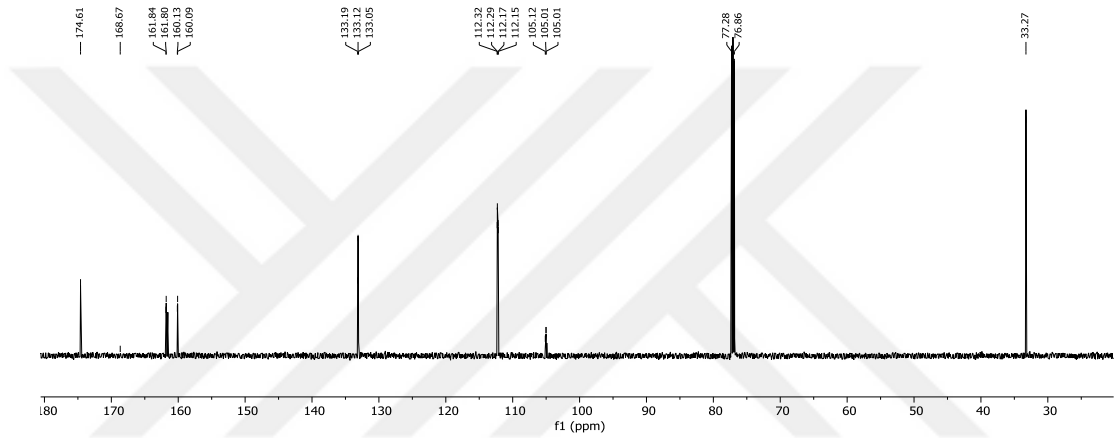
EK Şekil 2.14. 3g Bileşiğinin IR spektrumu



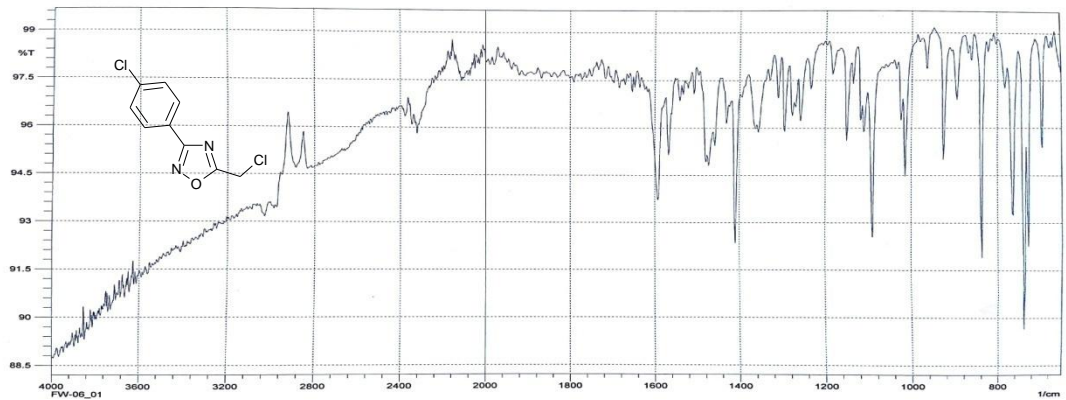
EK Şekil 2.15. 3h Bileşiğinin IR spektrumu



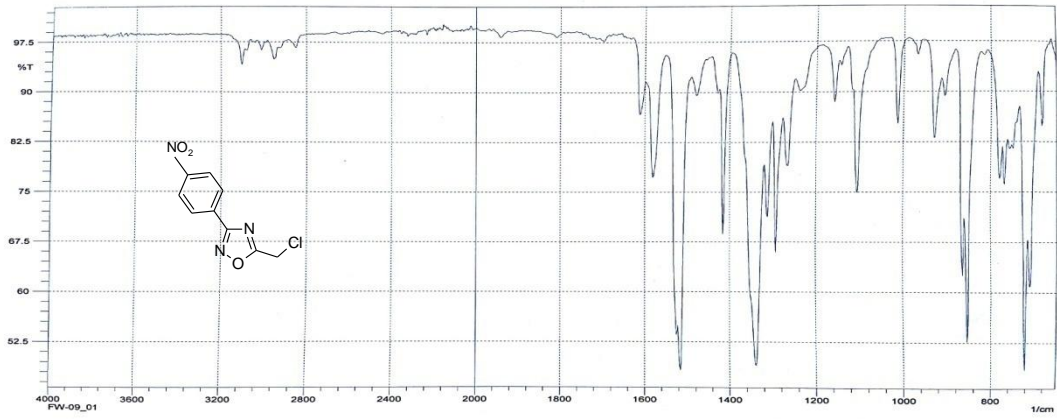
EK Şekil 2.16. 3h Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



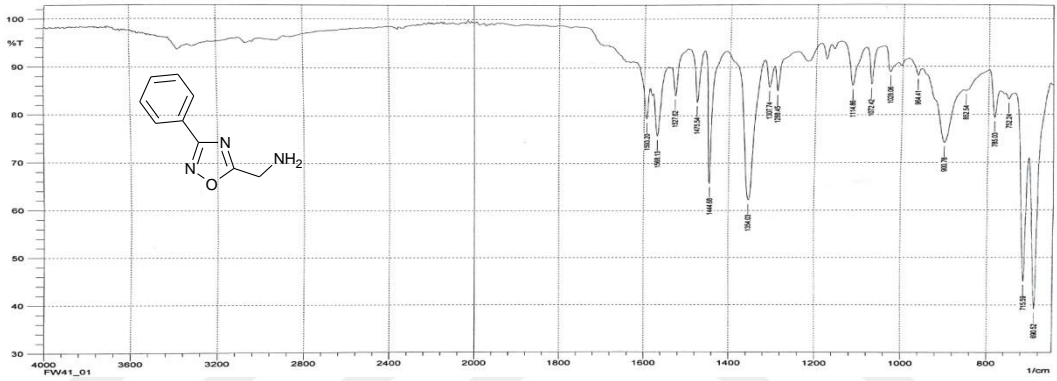
EK Şekil 2.17. 3h Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



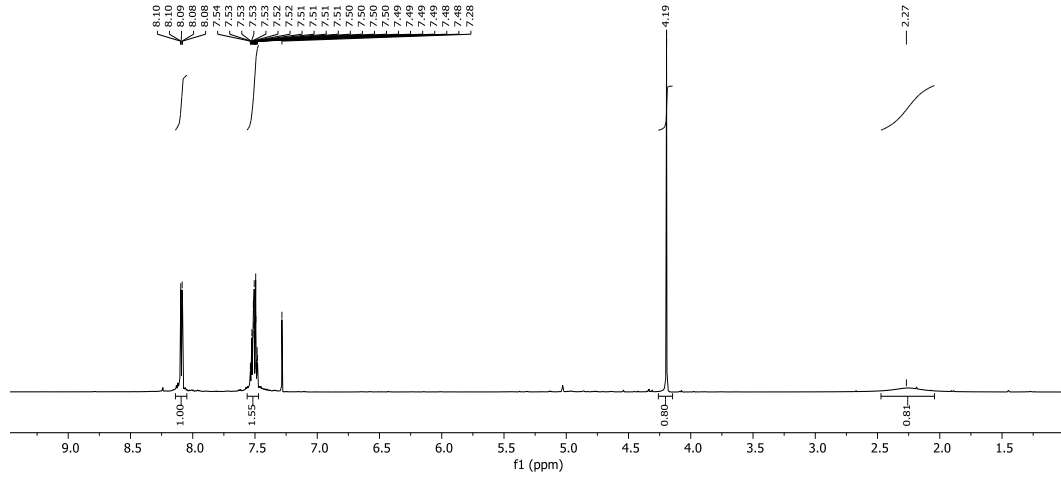
EK Şekil 2.18. 3i Bileşiğinin IR spektrumu



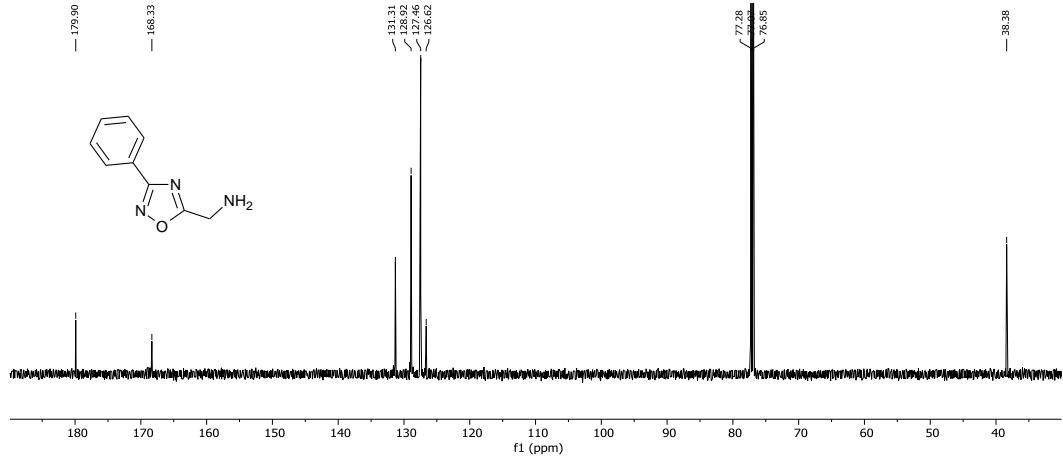
EK Şekil 2.19. 3j Bileşiğinin IR spektrumu



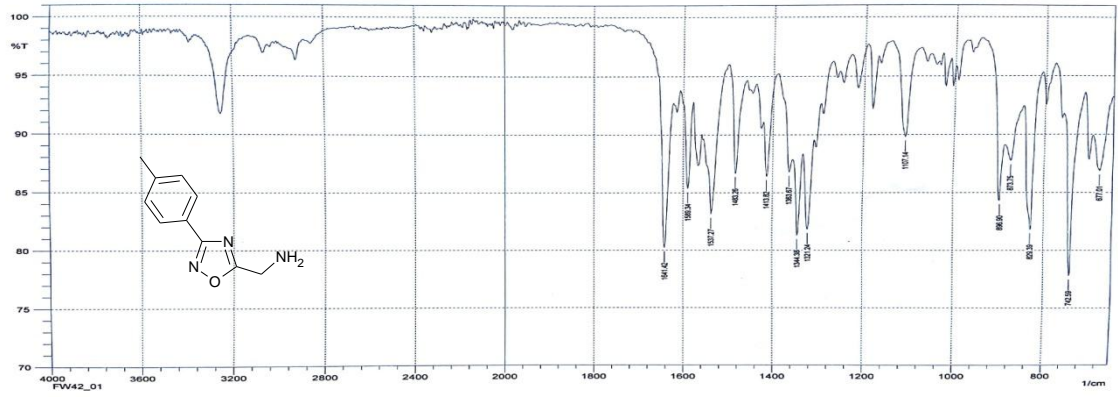
EK Şekil 2.20. 5a Bileşiğinin IR spektrumu



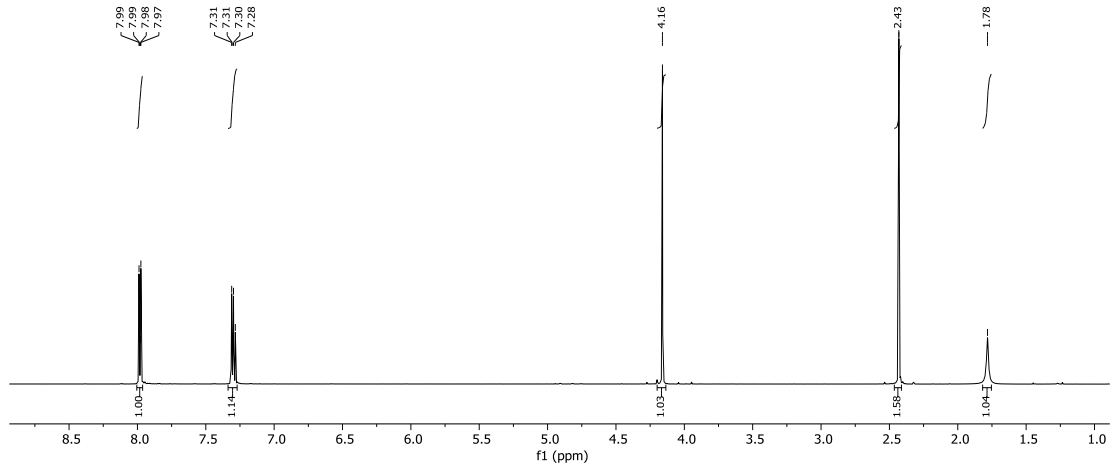
EK Şekil 2.21. 5a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



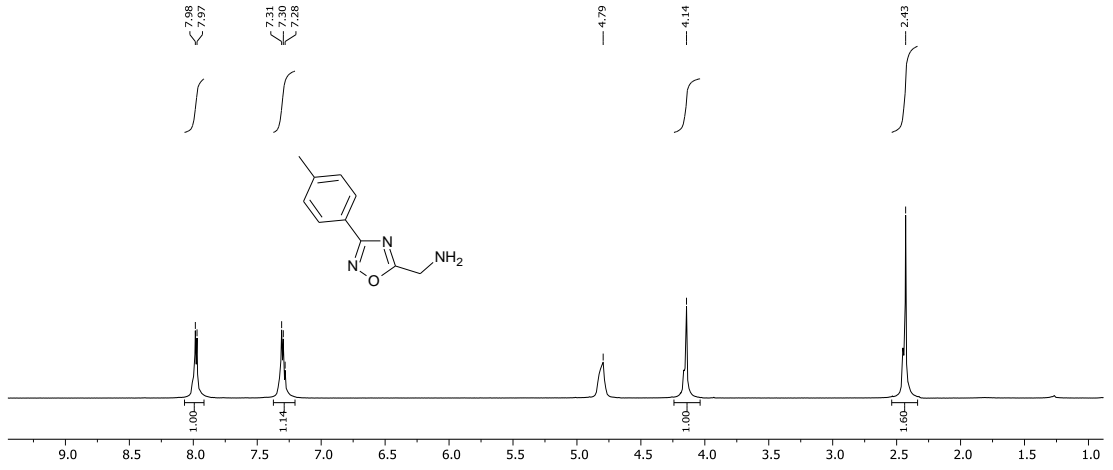
EK Şekil 2.22. 5a Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



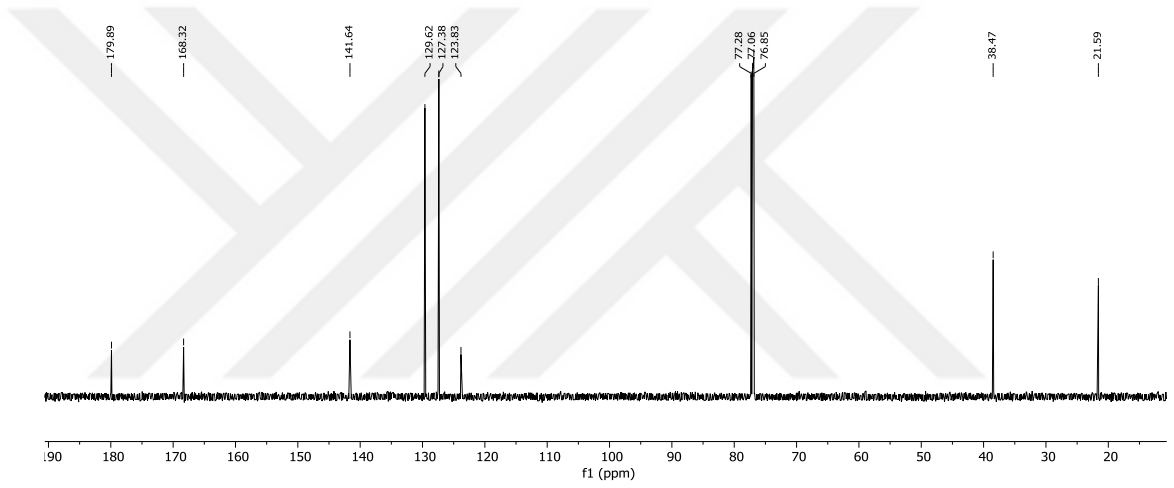
EK Şekil 2.23. 5b Bileşiğinin IR spektrumu



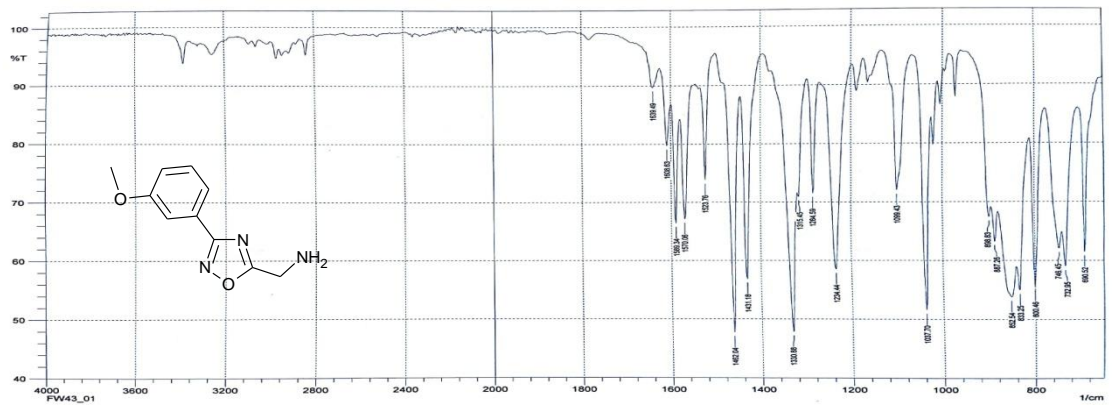
EK Şekil 2.24. 5b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



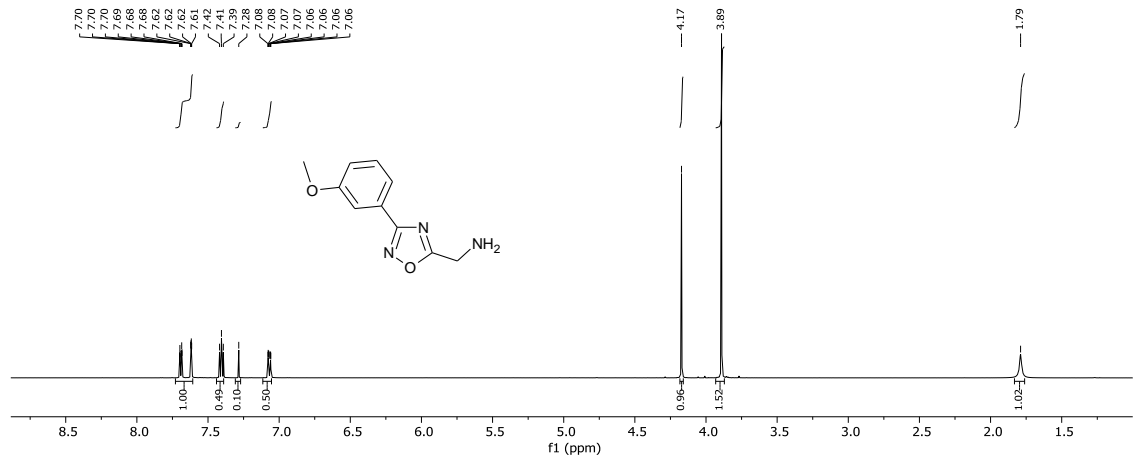
EK Şekil 2.25. 5b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu D_2O değiştirme



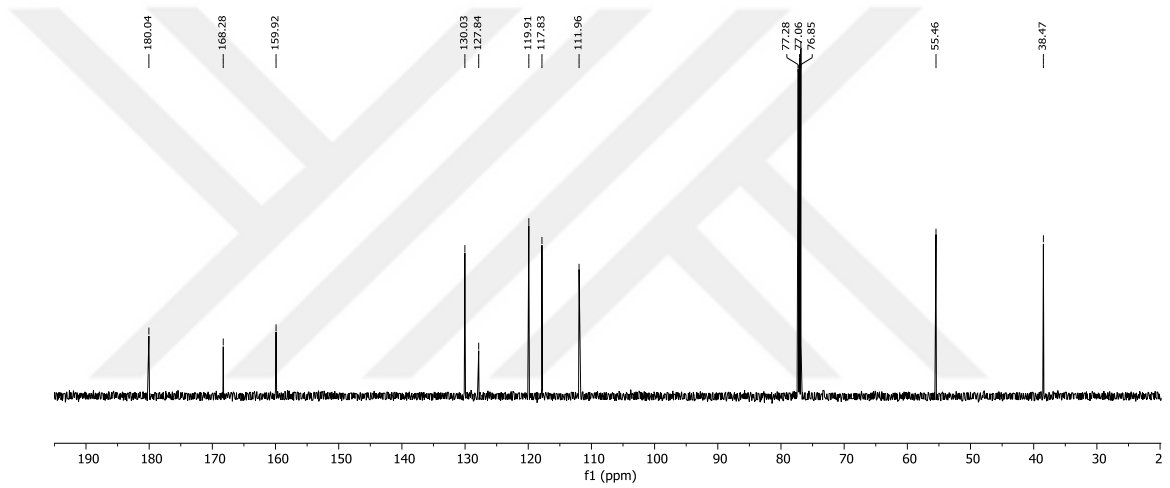
EK Şekil 2.26. 5b Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



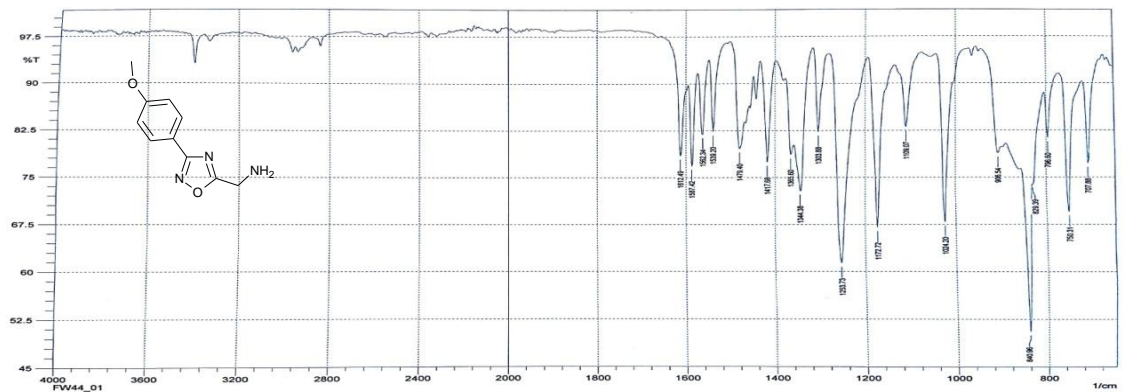
EK Şekil 2.27. 5c Bileşiğinin IR spektrumu



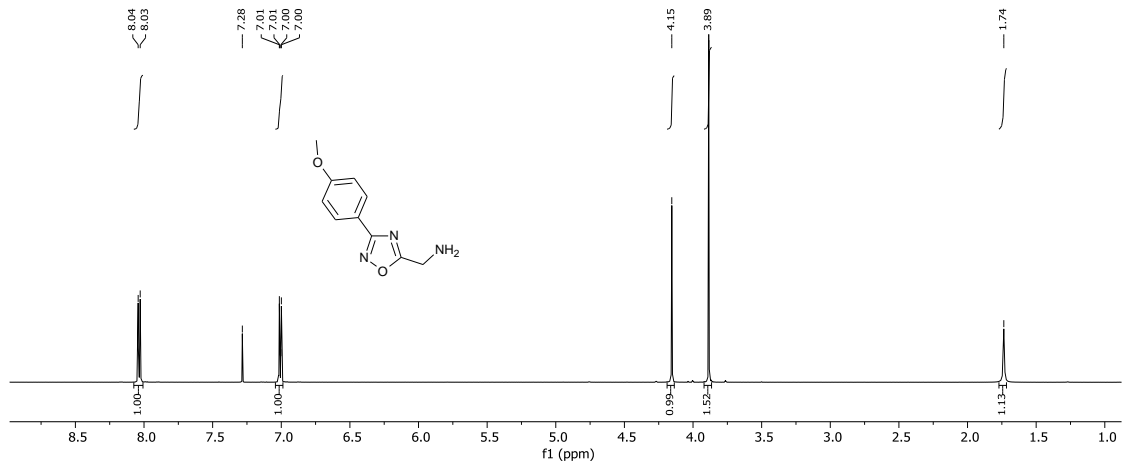
EK Şekil 2.28. 5c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



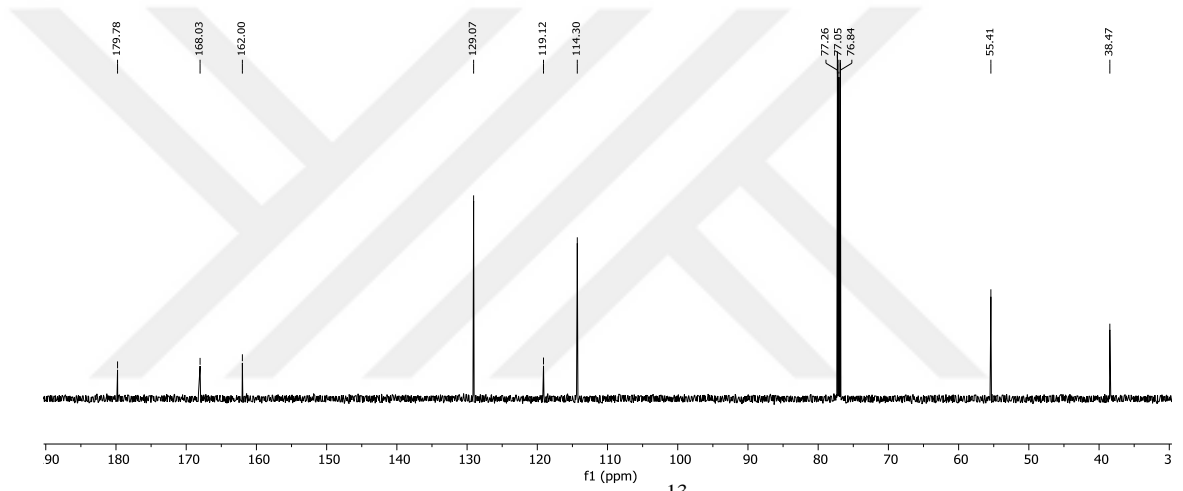
EK Şekil 2.29. 5c Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



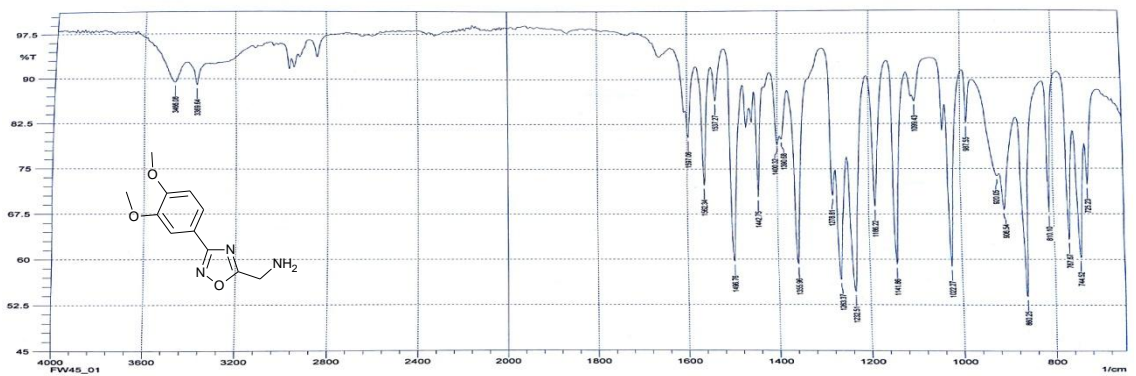
EK Şekil 2.30. 5d Bileşiğinin IR spektrumu



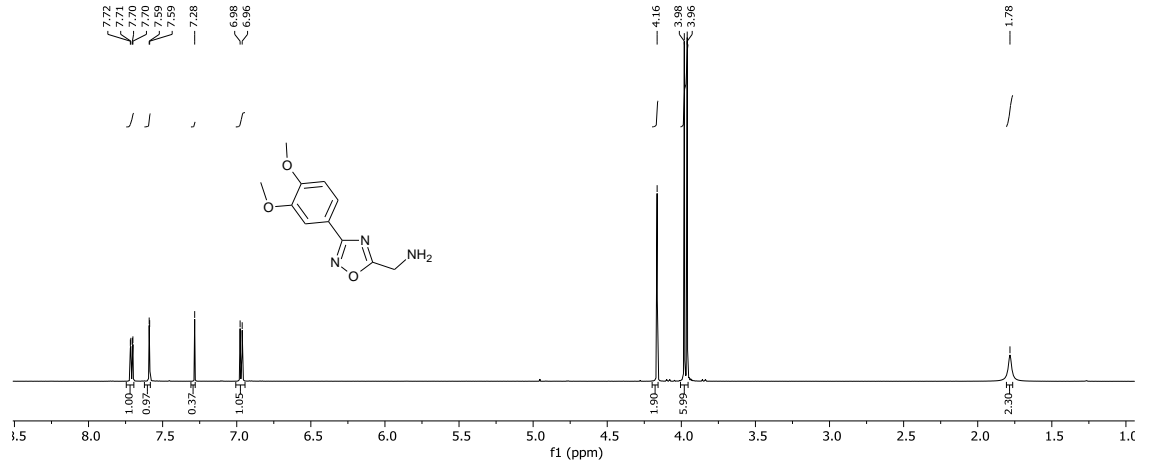
EK Şekil 2.31. 5d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



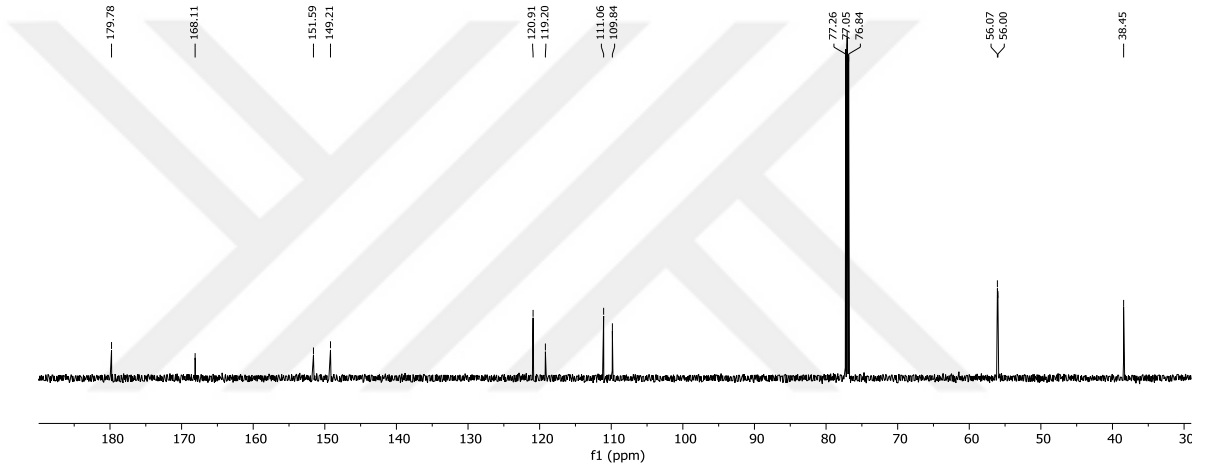
EK Şekil 2.32. 5d Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



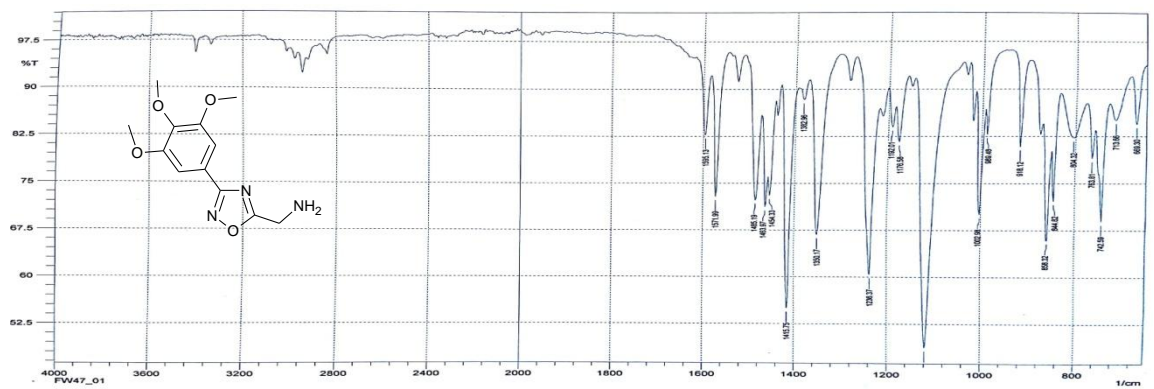
EK Şekil 2.33. 5e Bileşiğinin IR spektrumu



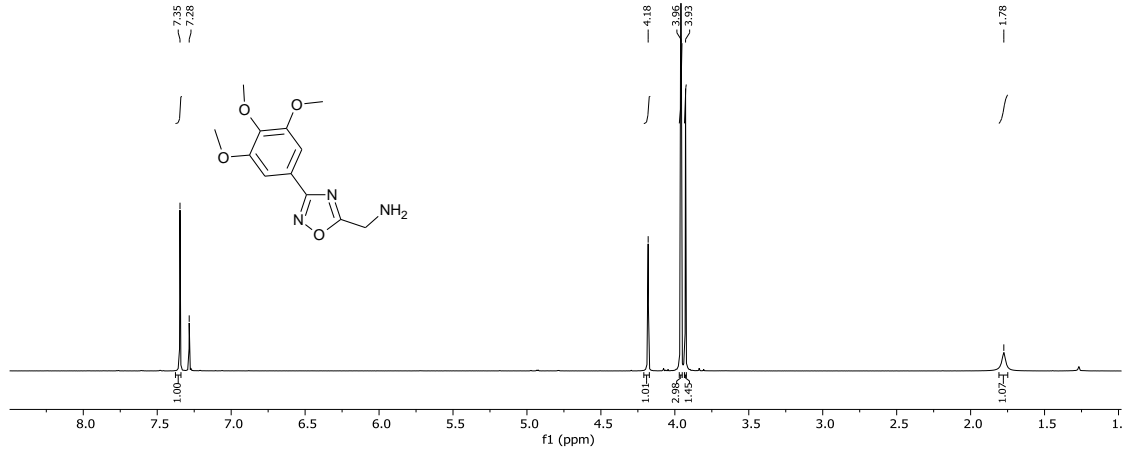
EK Şekil 2.34. 5e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



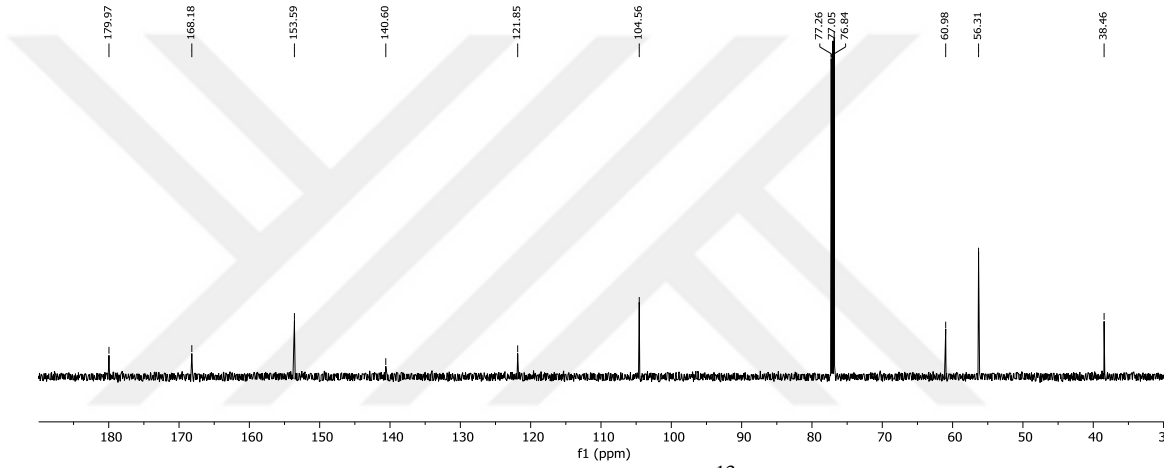
EK Şekil 2.35. 5e Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



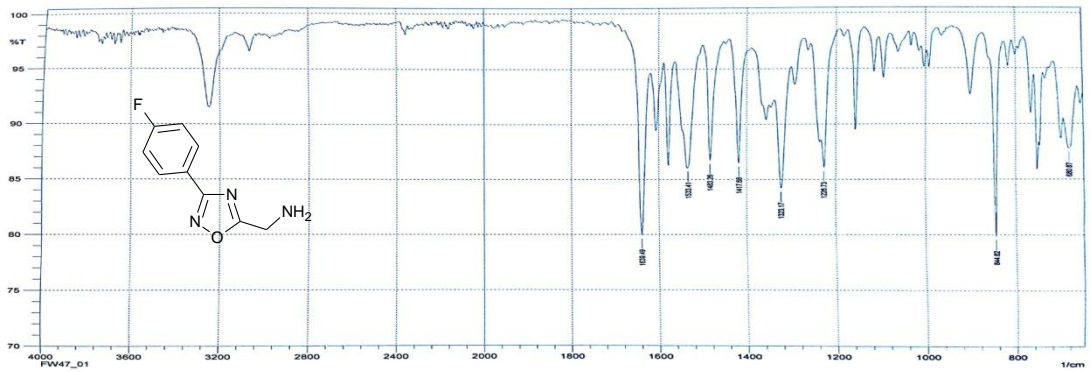
EK Şekil 2.36. 5f Bileşiğinin IR spektrumu



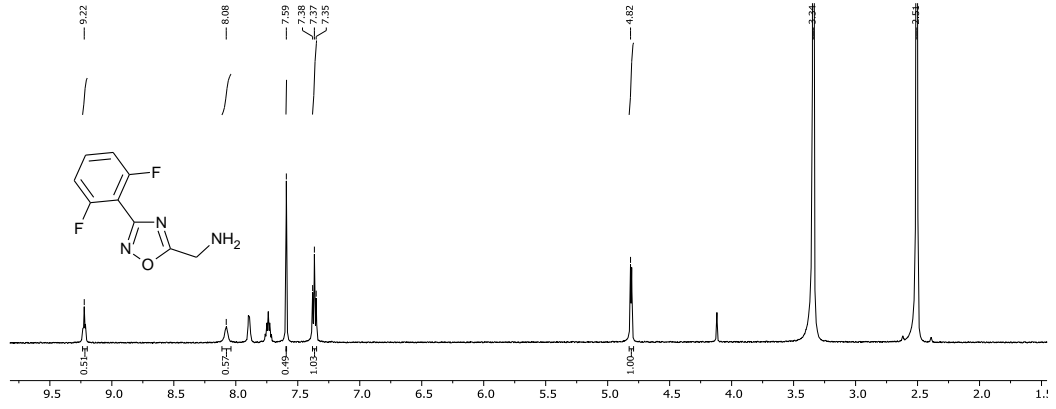
EK Şekil 2.37. 5f Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



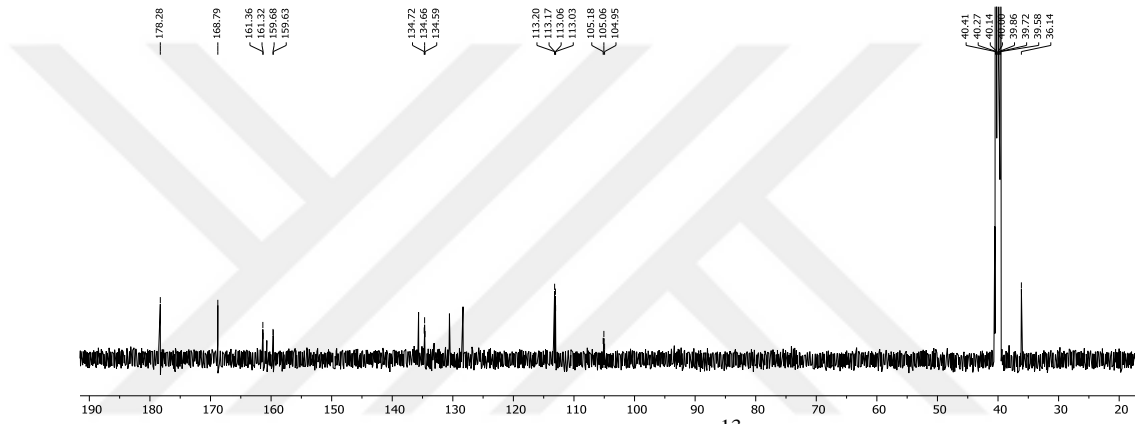
EK Şekil 2.38. 5f Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



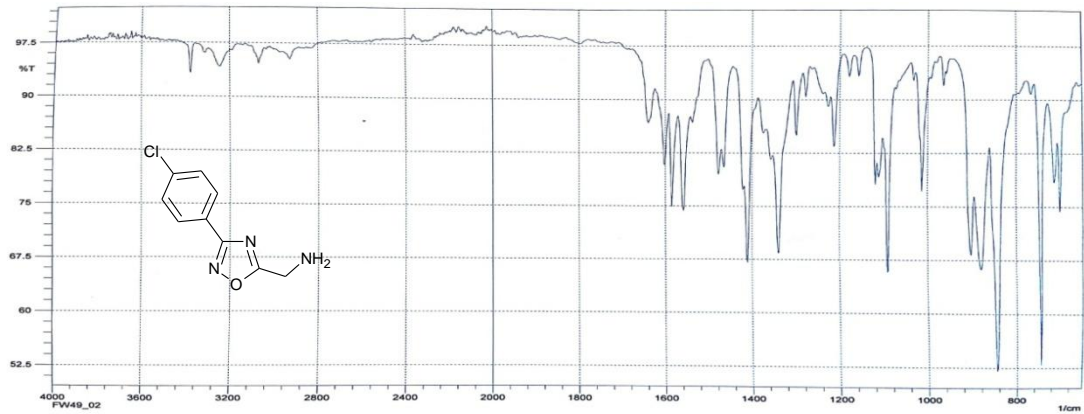
EK Şekil 2.39. 5g Bileşiğinin IR spektrumu



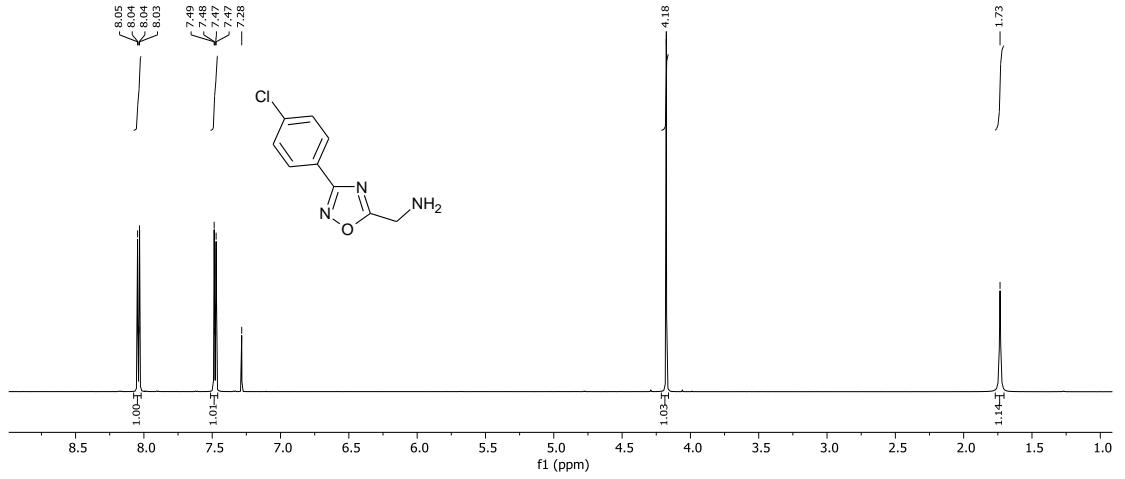
EK Şekil 2.43. 5h Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



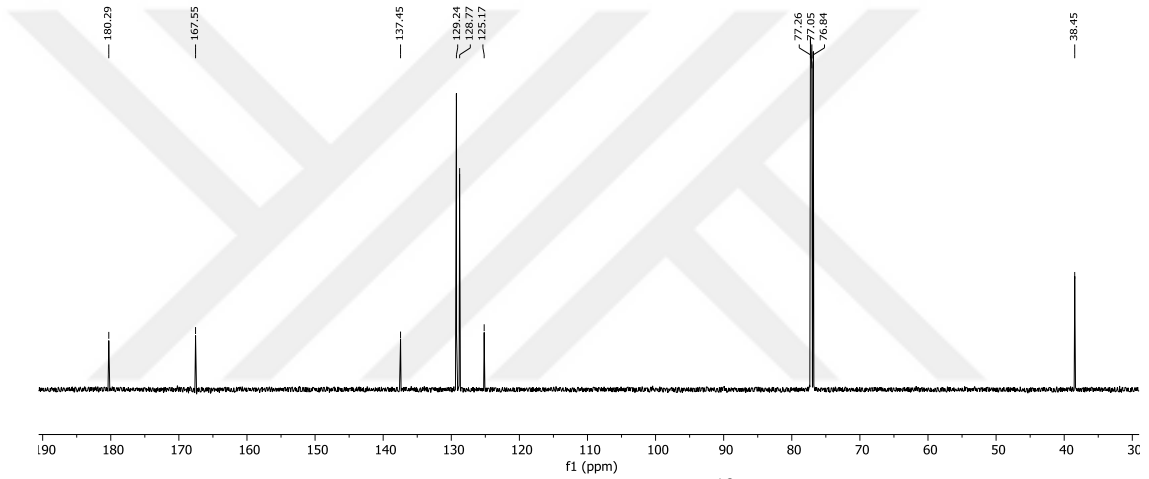
EK Şekil 2.44. 5h Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



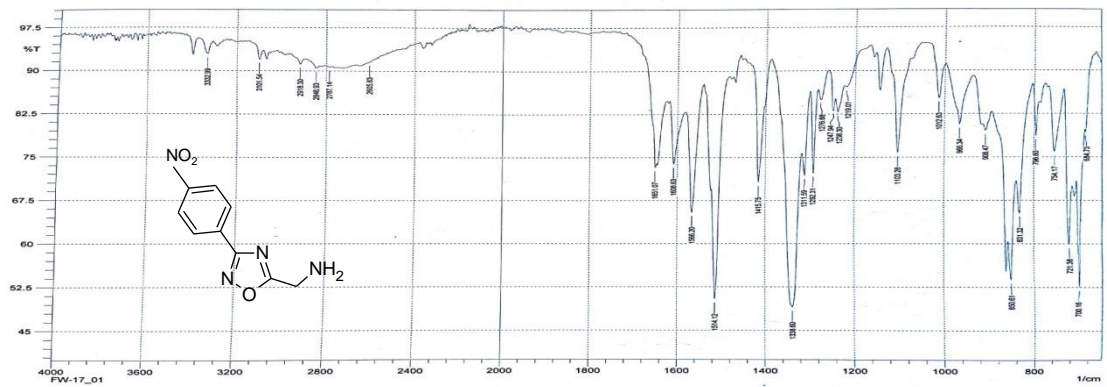
EK Şekil 2.45. 5i Bileşiğinin IR spektrumu



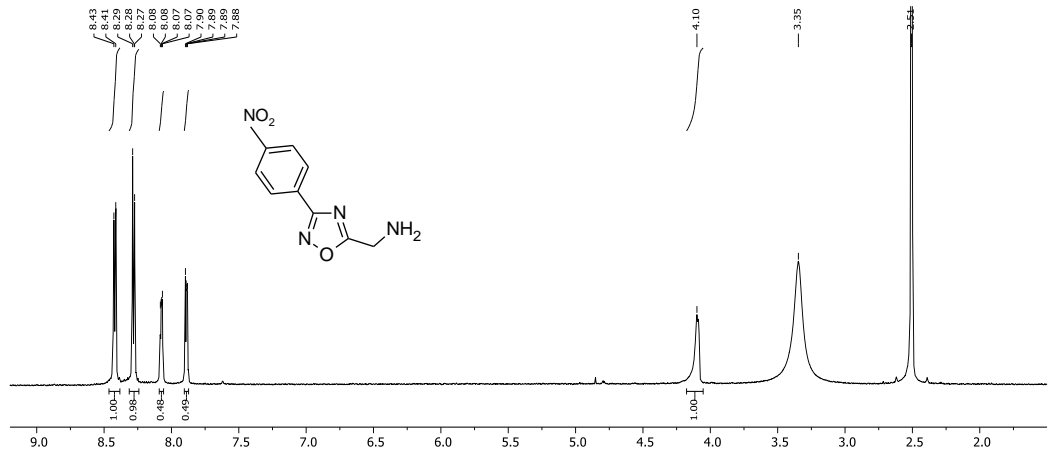
EK Şekil 2.46. 5i Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



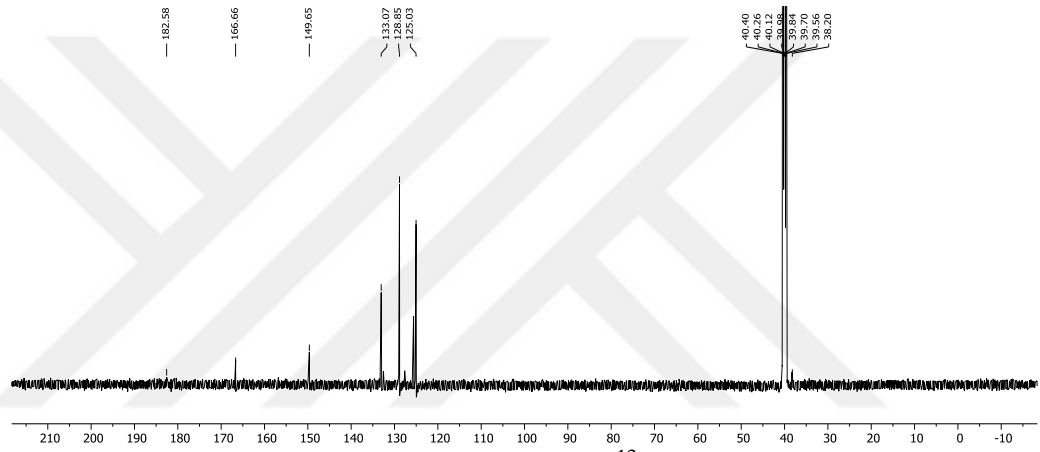
EK Şekil 2.47. 5i Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



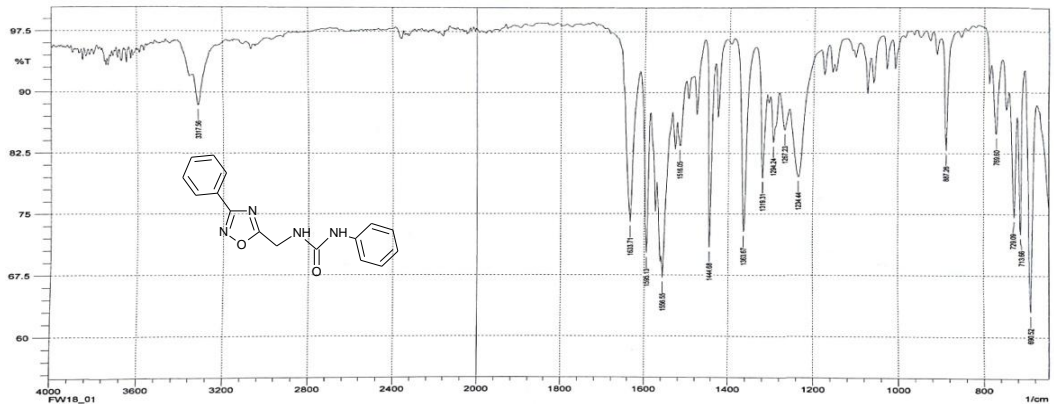
EK Şekil 2.48. 5j Bileşiğinin IR spektrumu



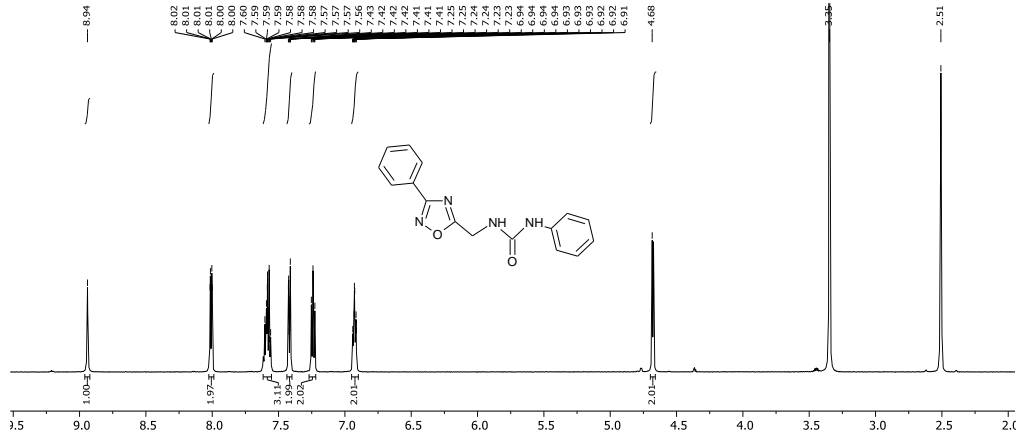
EK Şekil 2.49. 5j Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



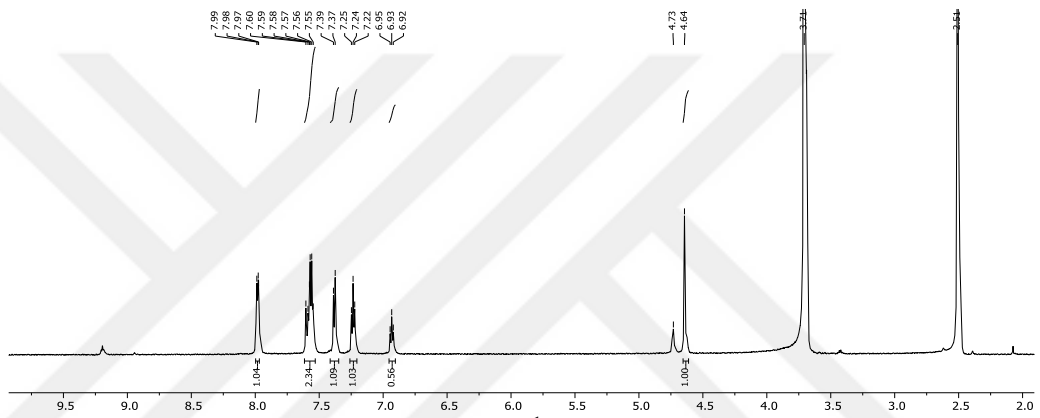
EK Şekil 2.50. 5j Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



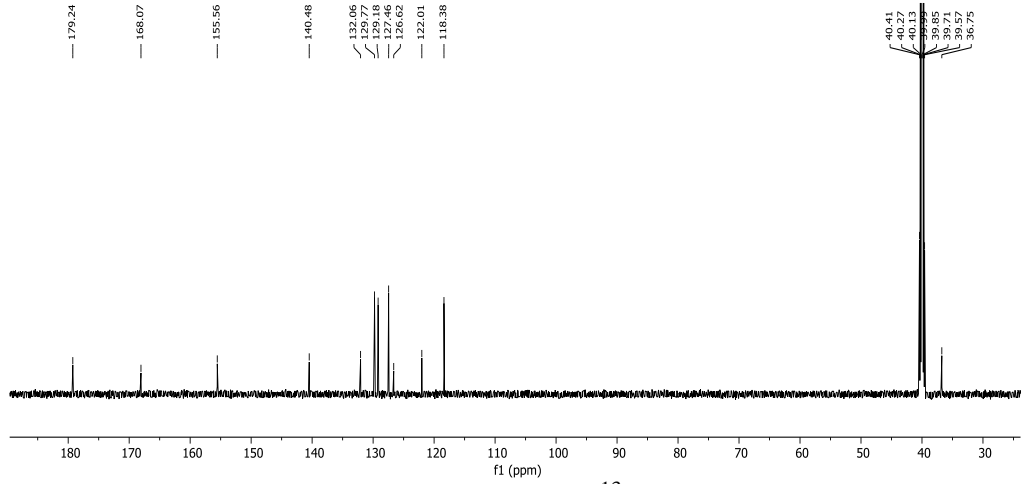
EK Şekil 2.51. 6a Bileşiğinin IR spektrumu



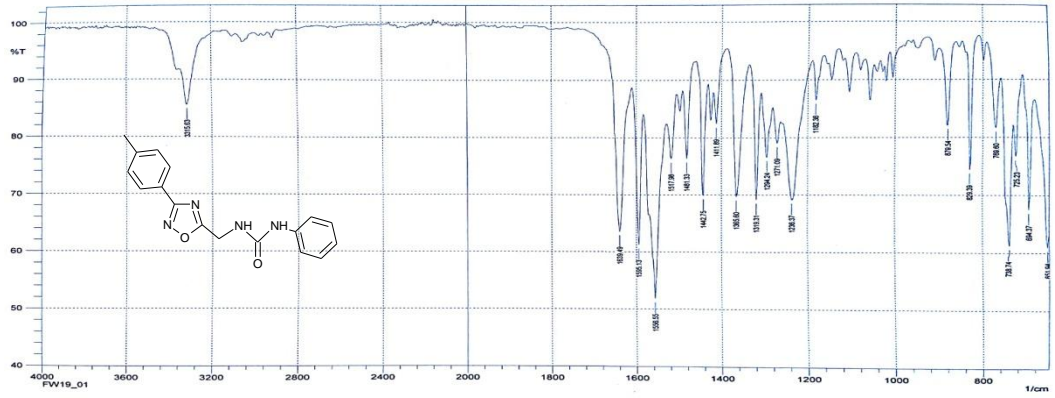
EK Şekil 2.52. 6a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



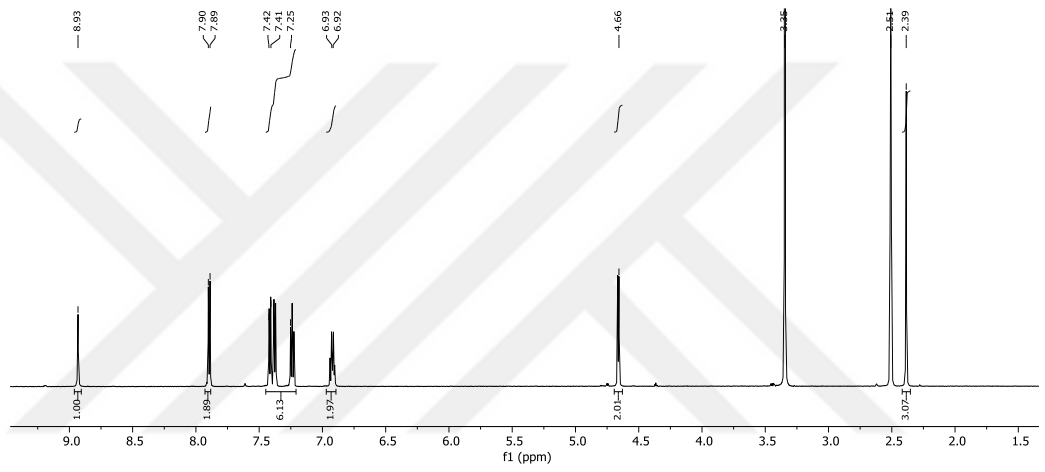
EK Şekil 2.53. 6a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu D₂O değiştirme



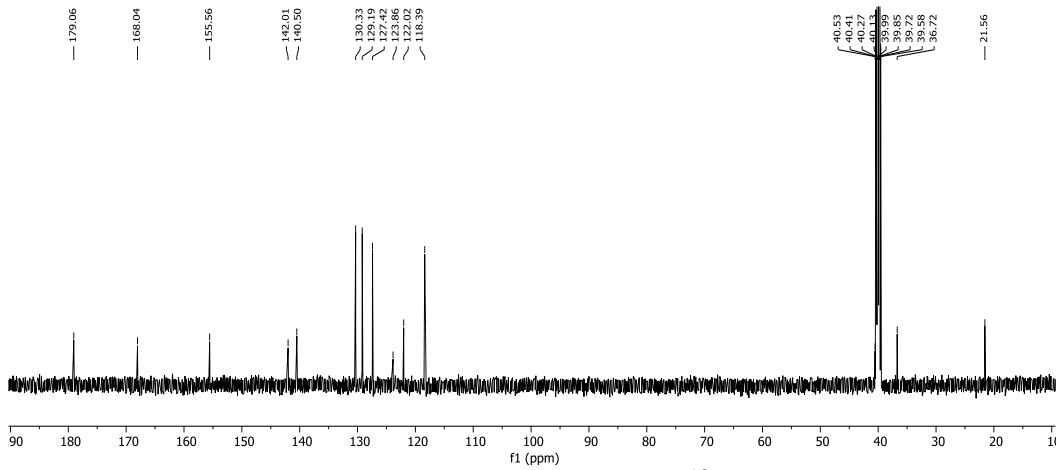
EK Şekil 2.54. 6a Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



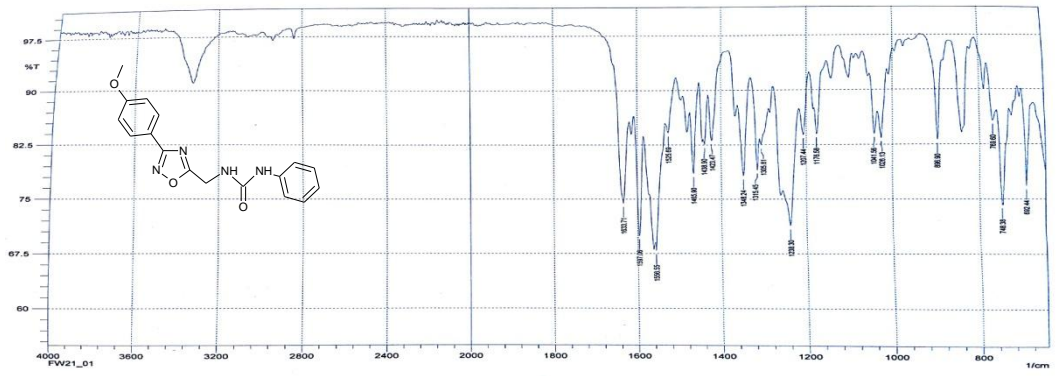
EK Şekil 2.55. 6b Bileşiğinin IR spektrumu



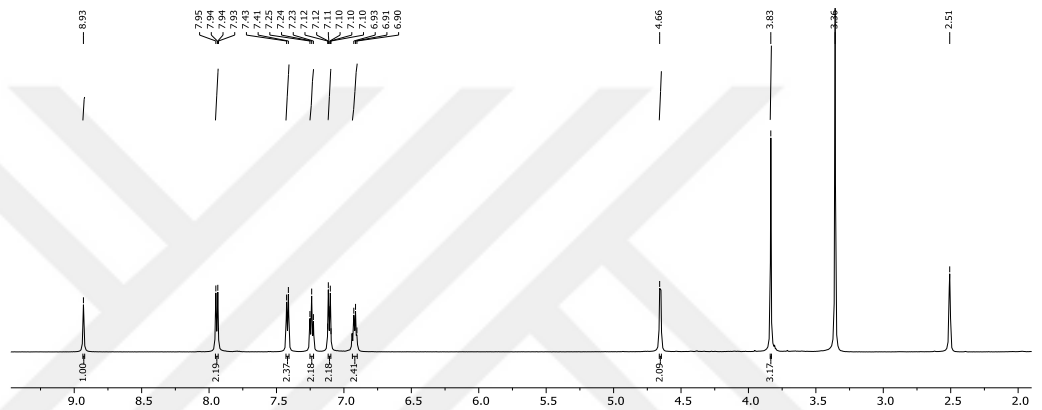
EK Şekil 2.56. 6b Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



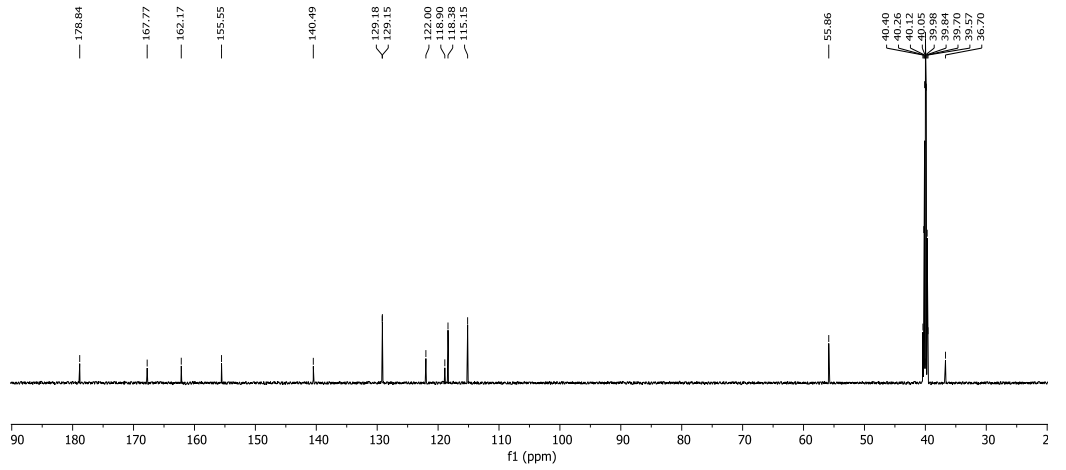
EK Şekil 2.57. 6b Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



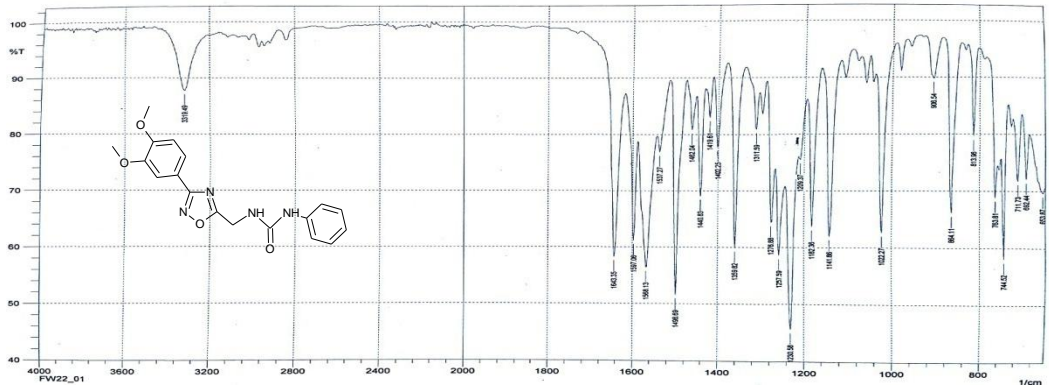
EK Şekil 2.61. 6d Bileşiğinin IR spektrumu



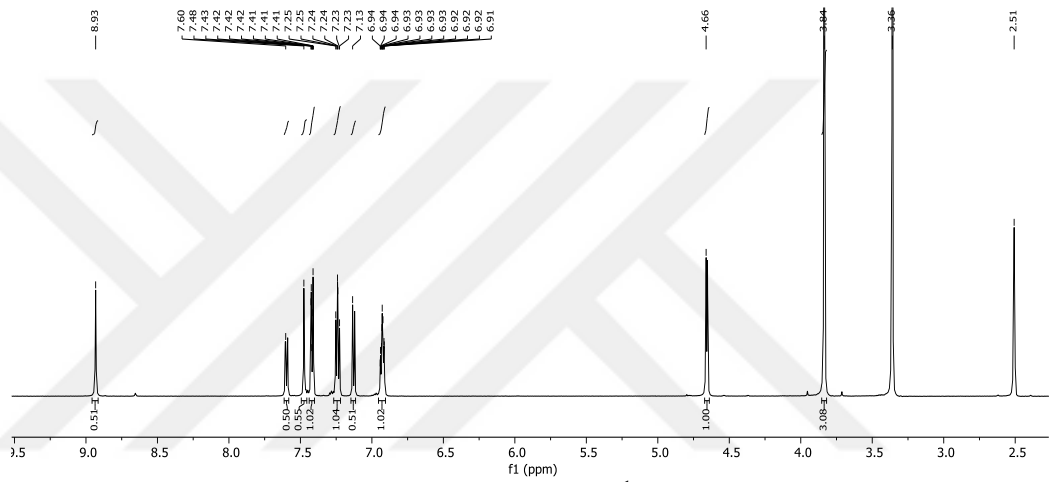
EK Şekil 2.62. 6d Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



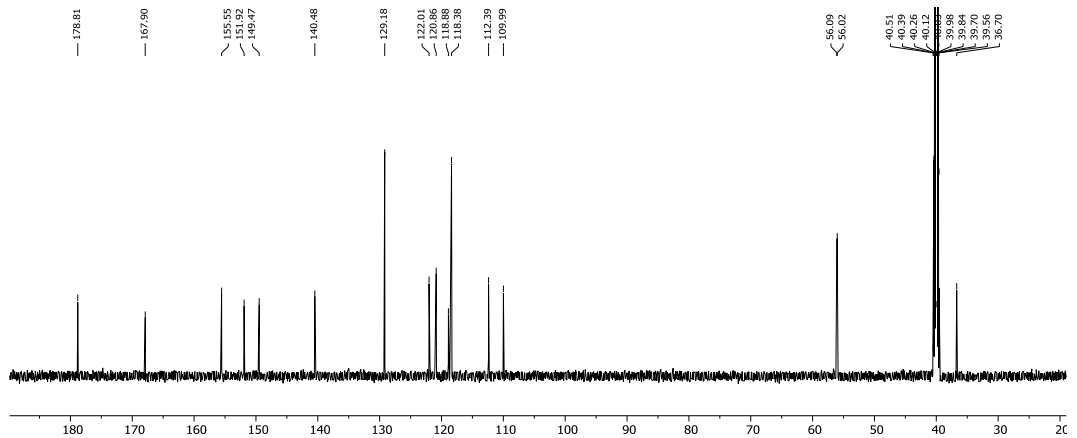
EK Şekil 2.63. 6d Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



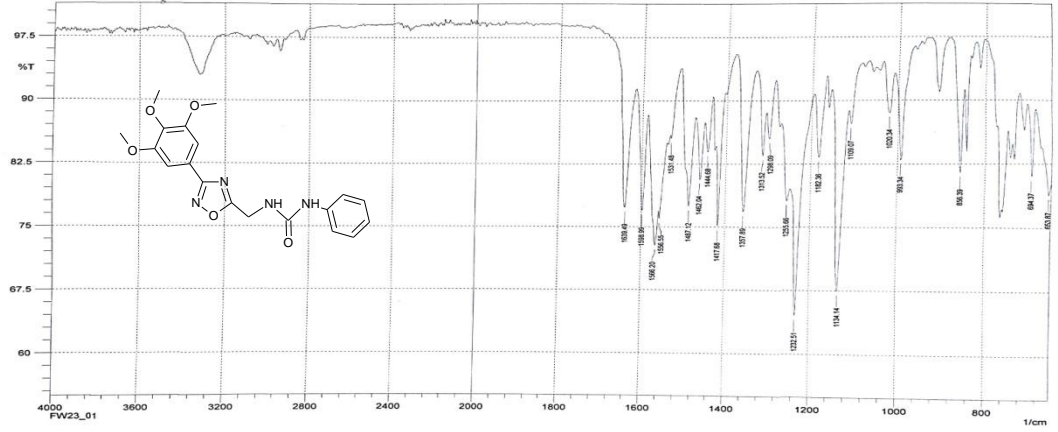
EK Şekil 2.64. 6e Bileşiğinin IR spektrumu



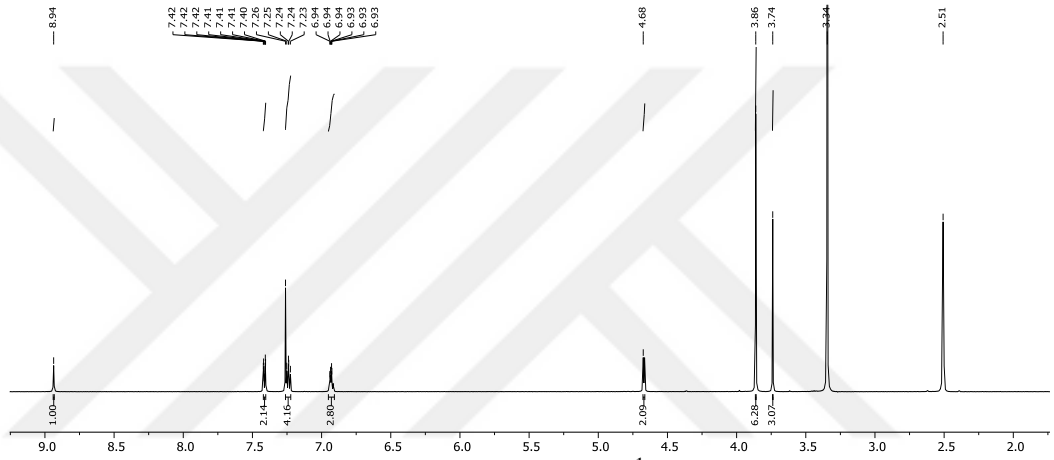
EK Şekil 2.65. 6e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



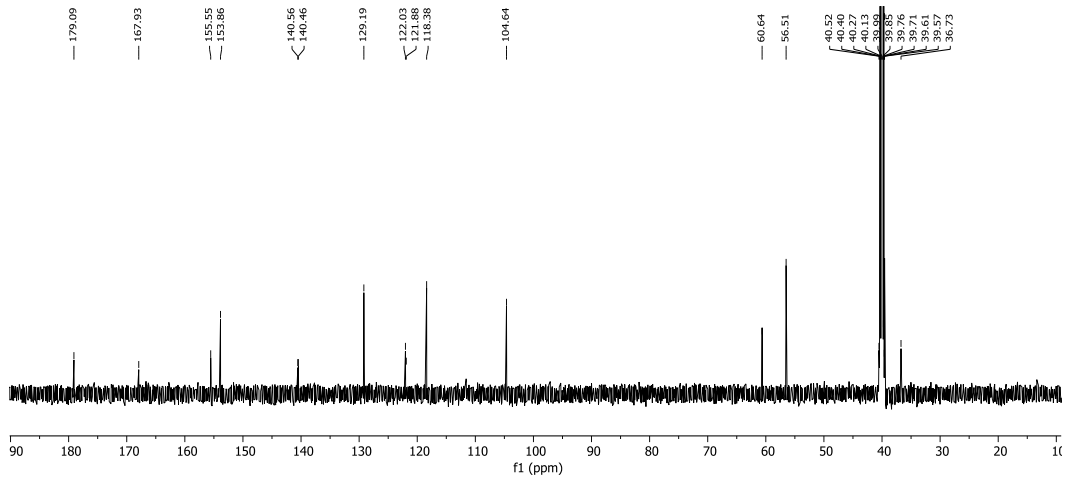
EK Şekil 2.66. 6e Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



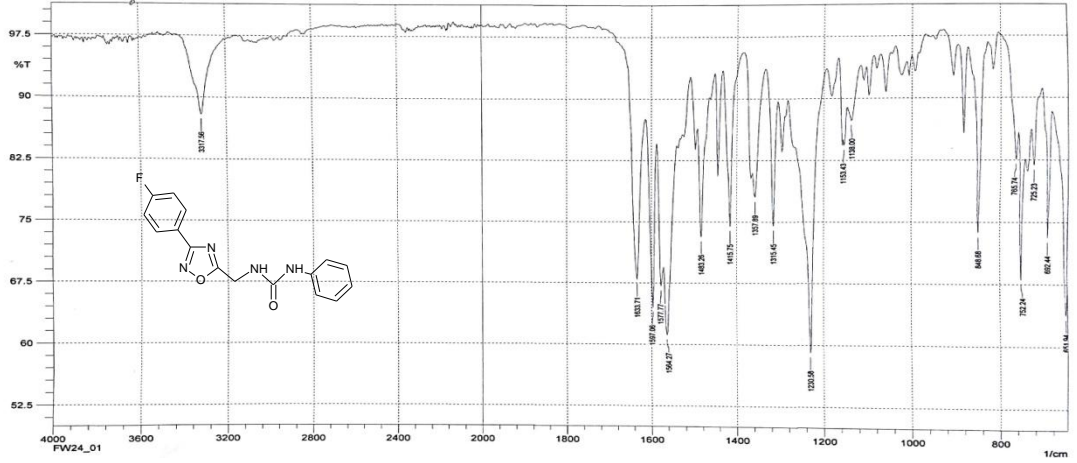
EK Şekil 2.67. 6f Bileşiğinin IR spektrumu



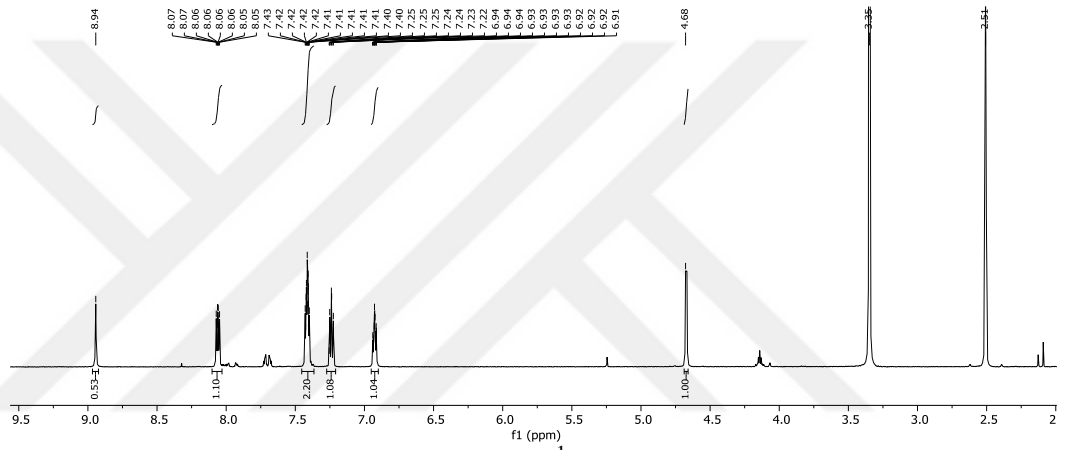
EK Şekil 2.68. 6f Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



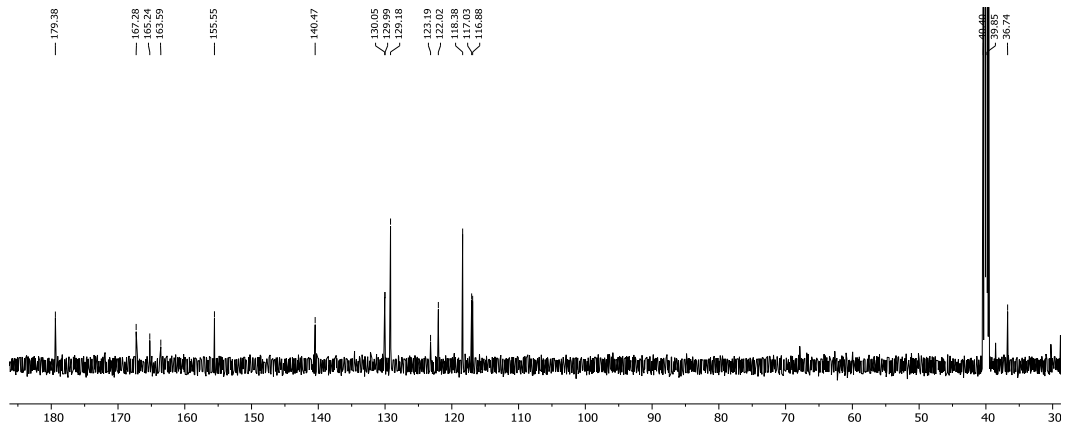
EK Şekil 2.69. 6f Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



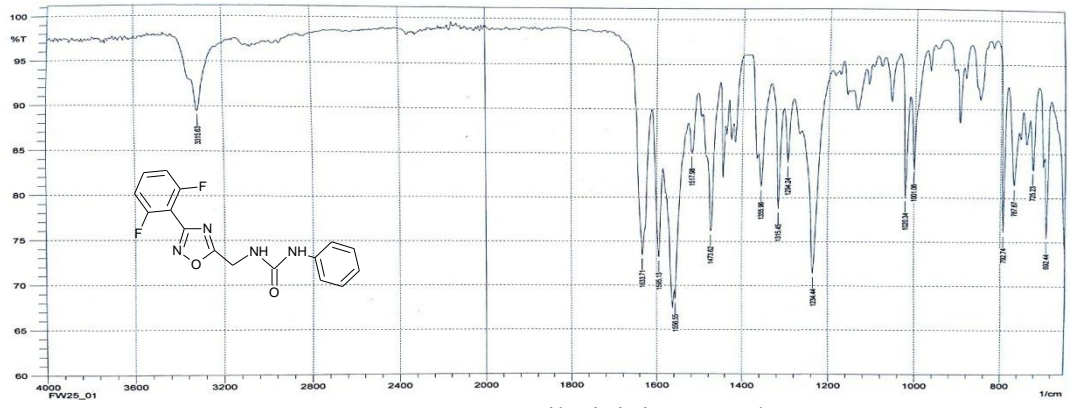
EK Şekil 2.70. 6g Bileşiğinin IR spektrumu



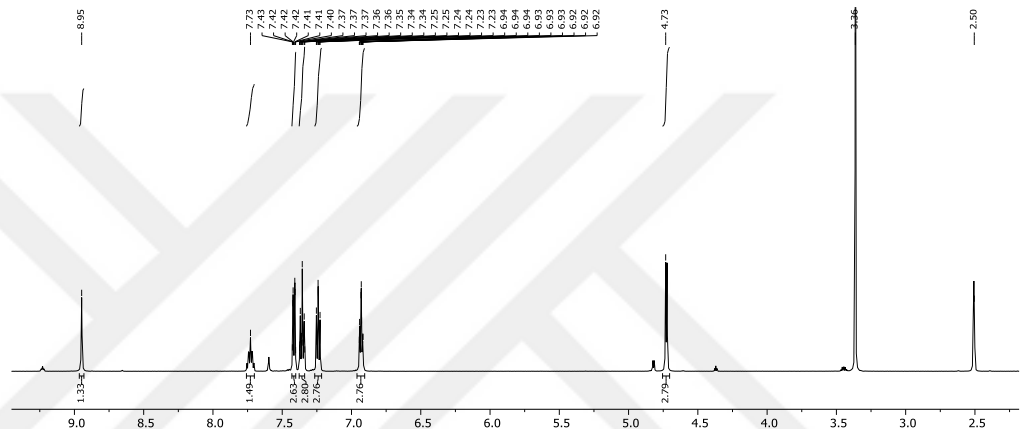
EK Şekil 2.71. 6g Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



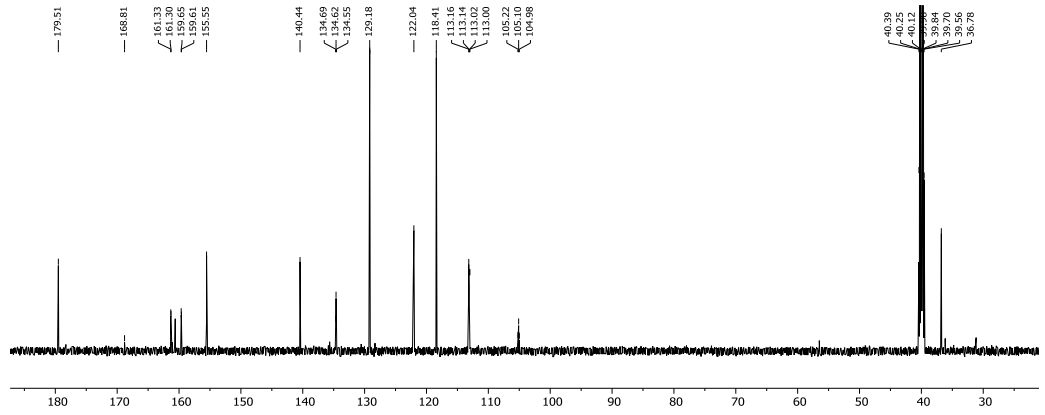
EK Şekil 2.72. 6g Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



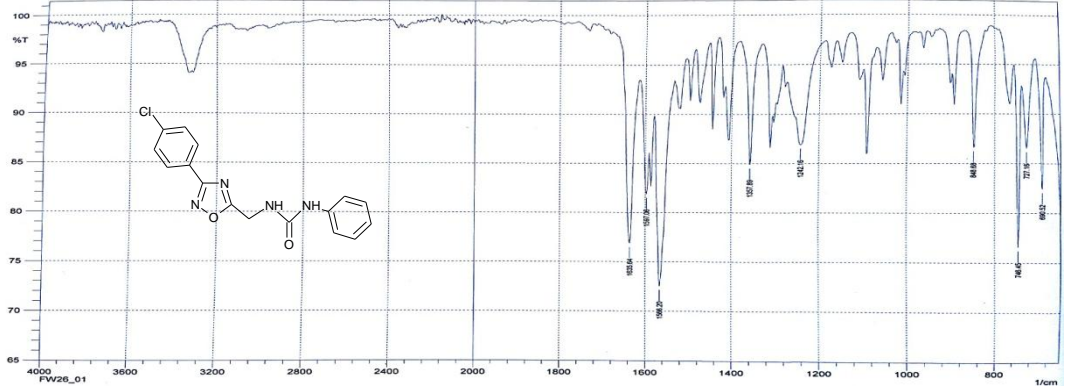
EK Şekil 2.73. 6h Bileşiğinin IR spektrumu



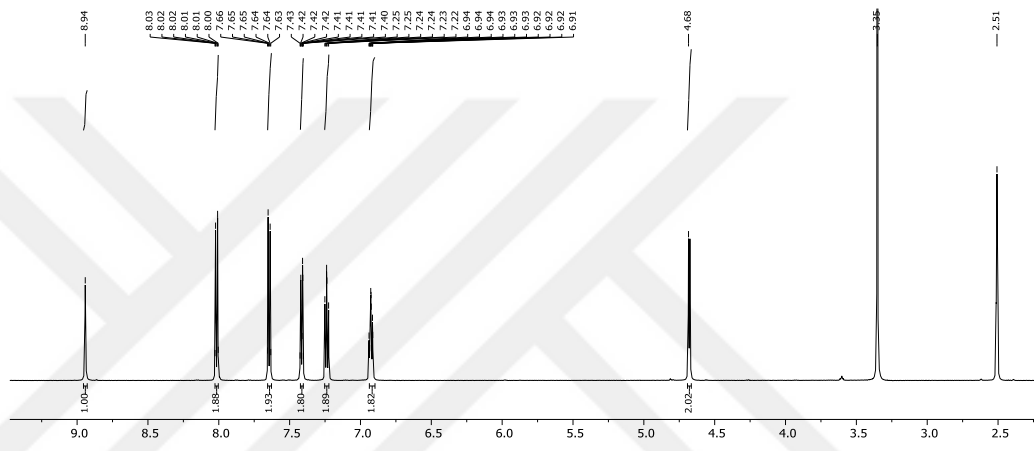
EK Şekil 2.74. 6h Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



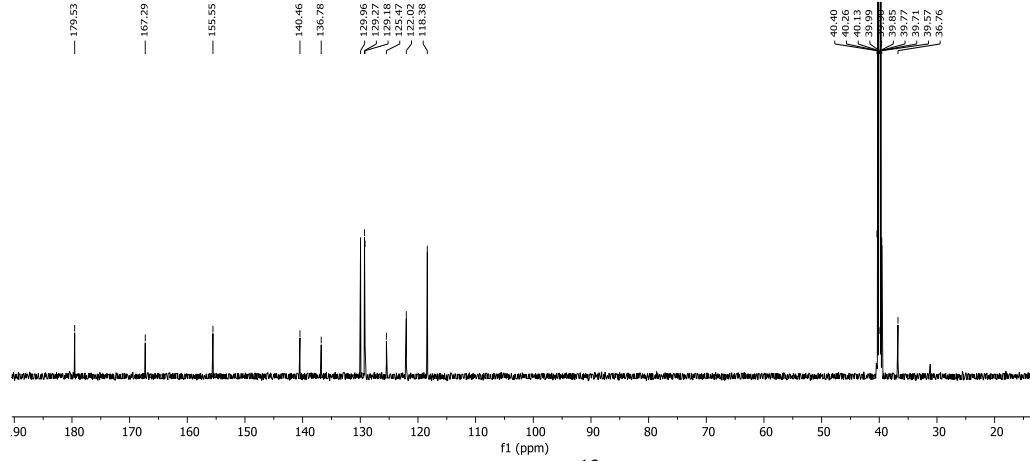
EK Şekil 2.75. 6h Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



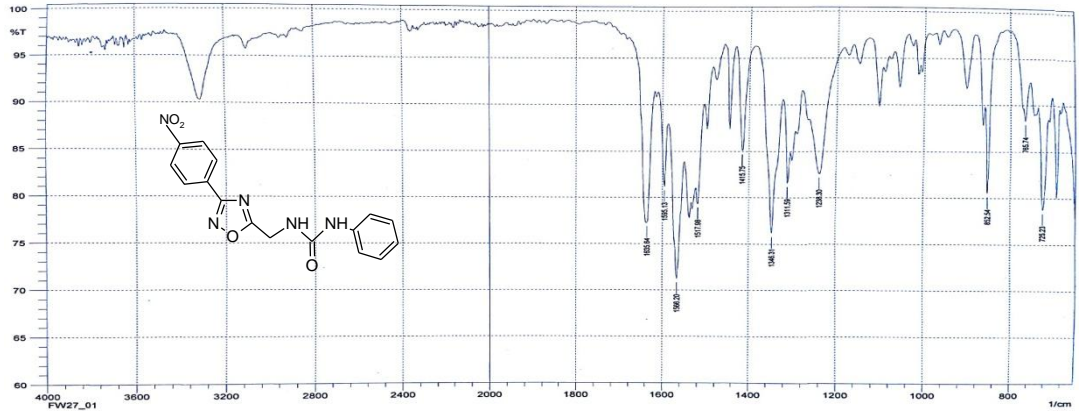
EK Şekil 2.76. 6i Bileşiğinin IR spektrumu



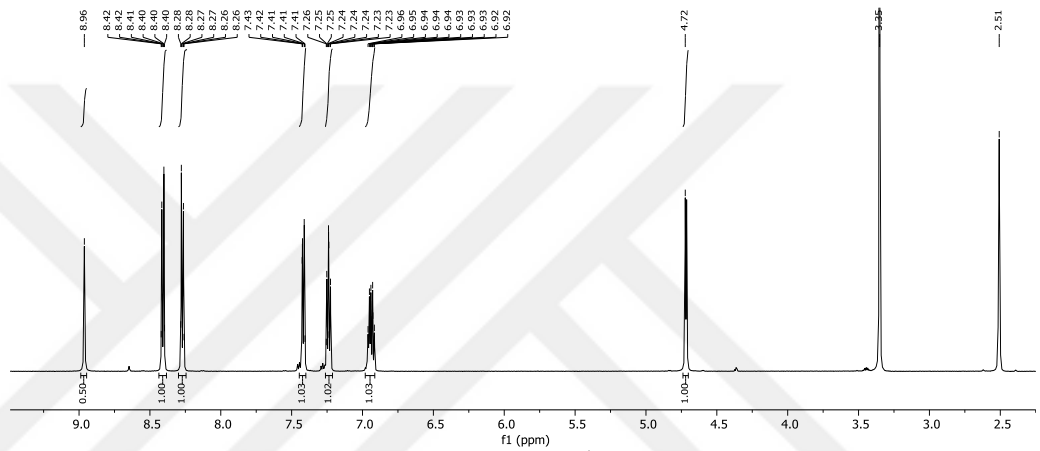
EK Şekil 2.77. 6i Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



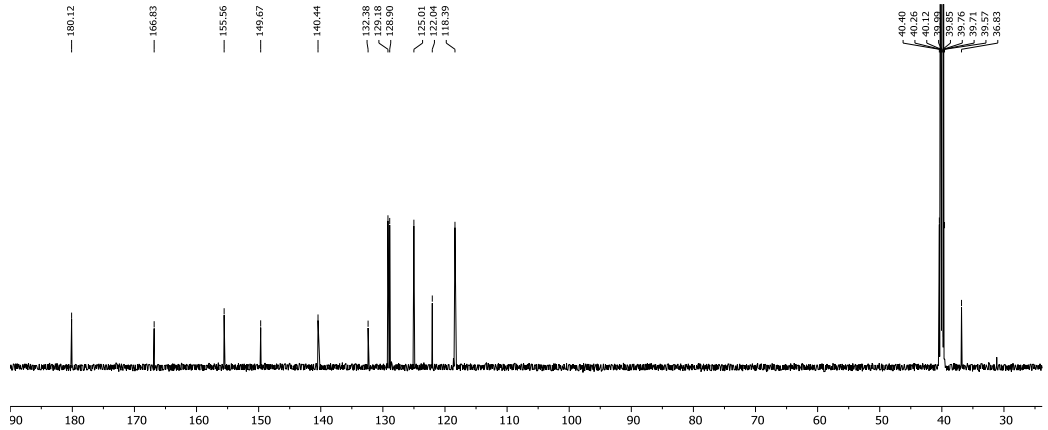
EK Şekil 2.78. 6i Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



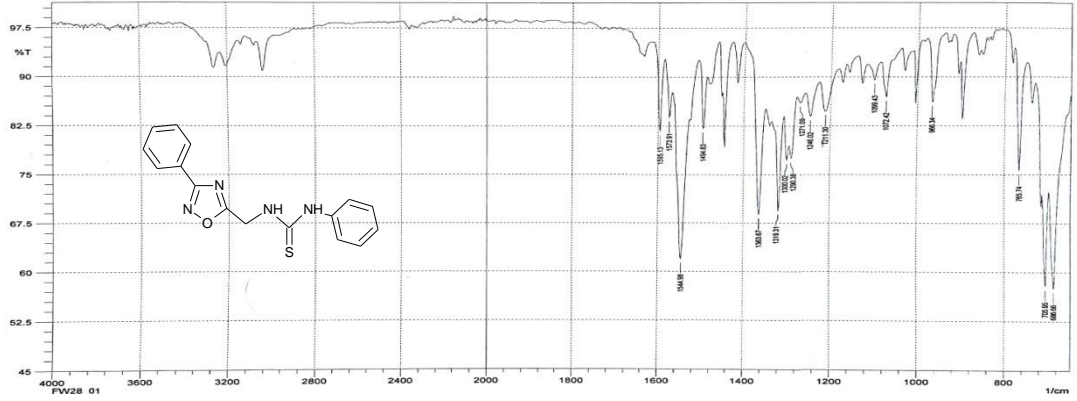
EK Şekil 2.79. 6j Bileşiğinin IR spektrumu



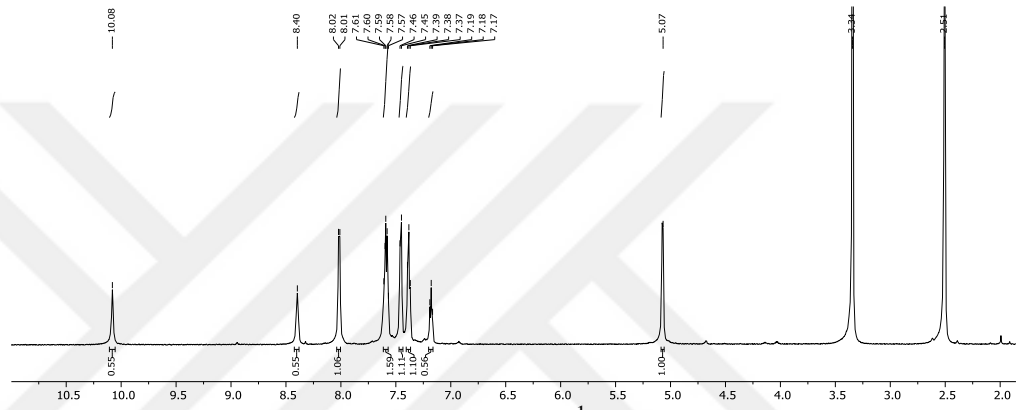
EK Şekil 2.80. 6j Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



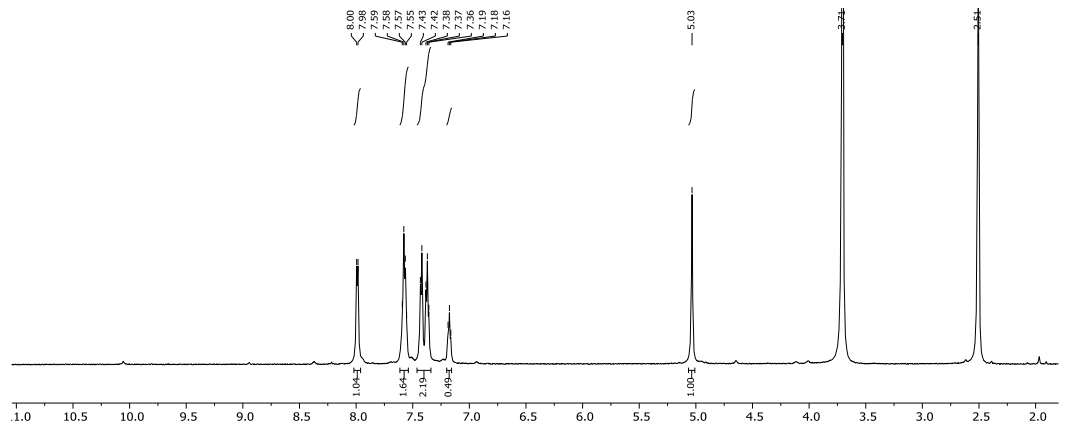
EK Şekil 2.81. 6j Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



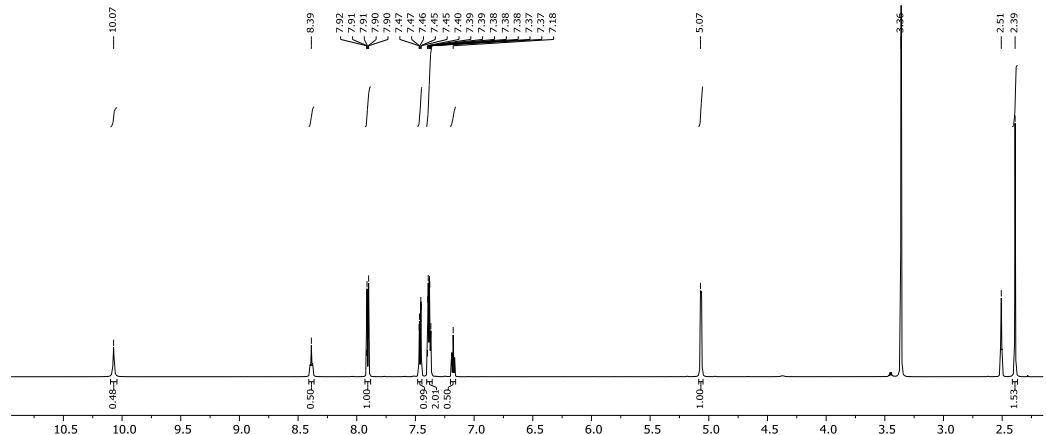
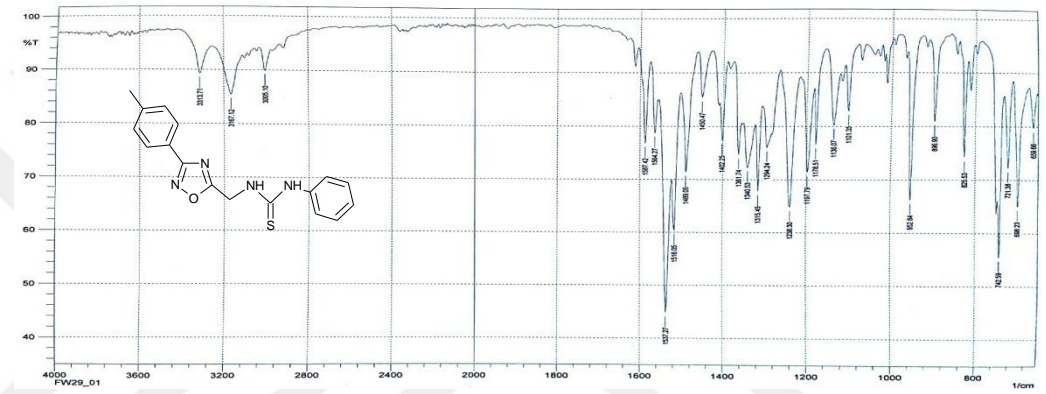
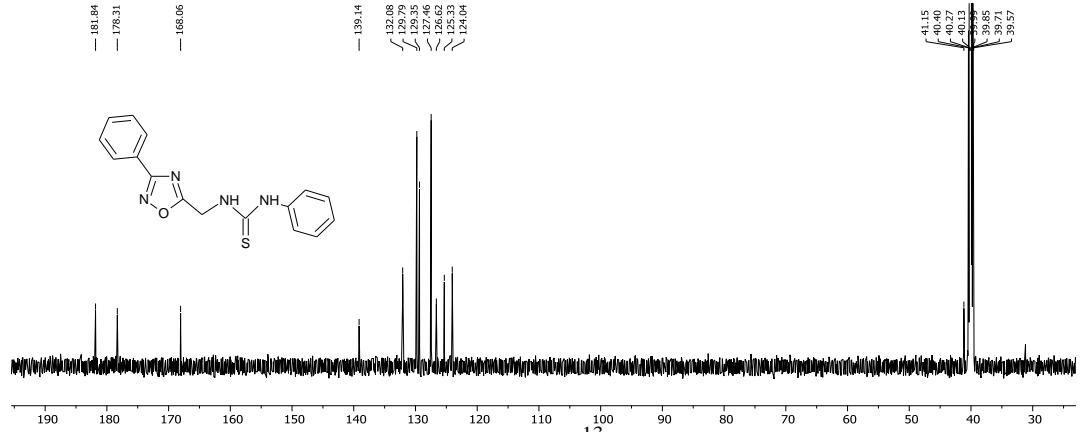
EK Şekil 2.81. 7a Bileşiğinin IR spektrumu

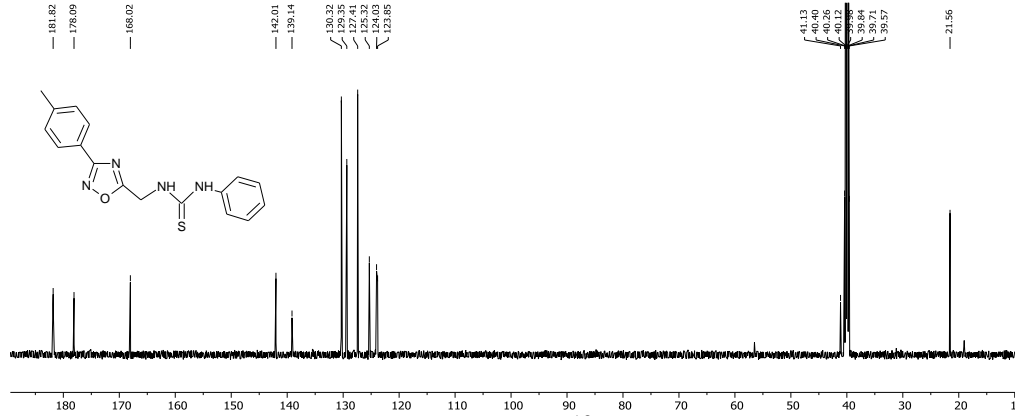


EK Şekil 2.82. 7a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

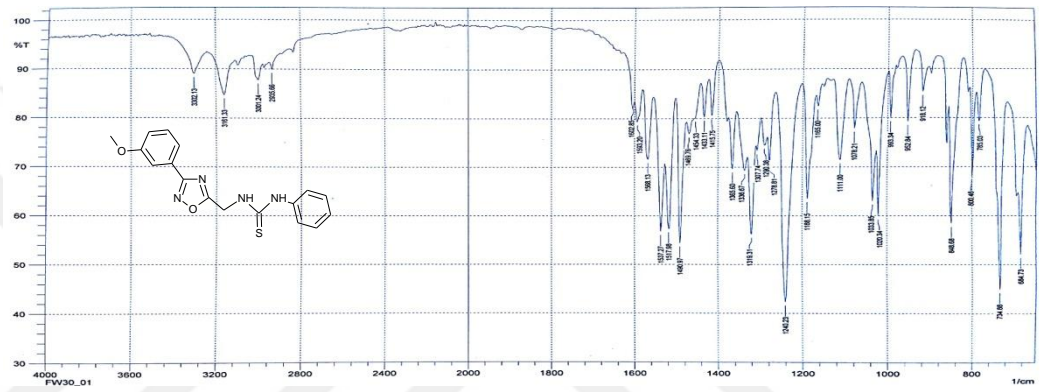


EK Şekil 2.83. 7a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu D₂O değiştirme

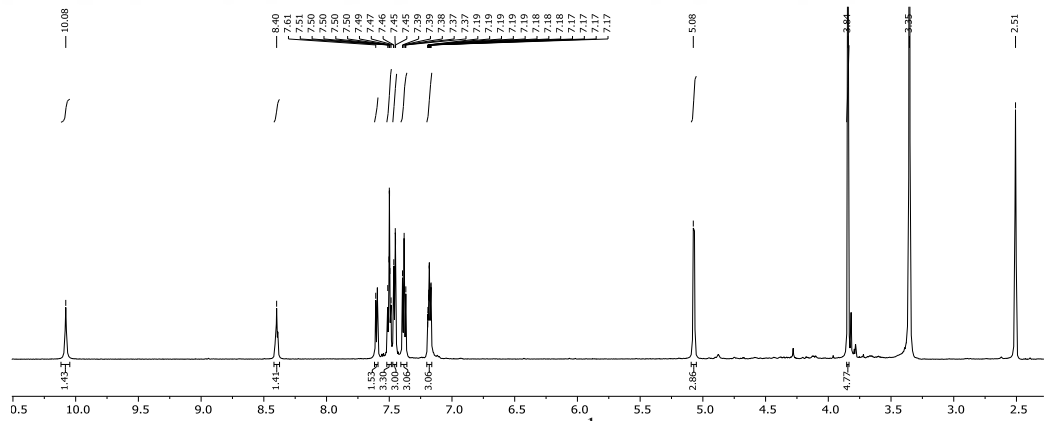




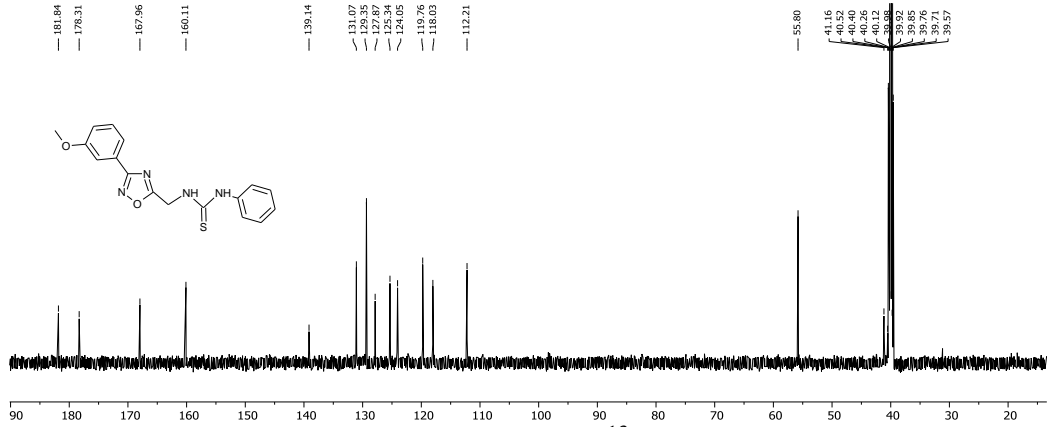
EK Şekil 2.87. 7b Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



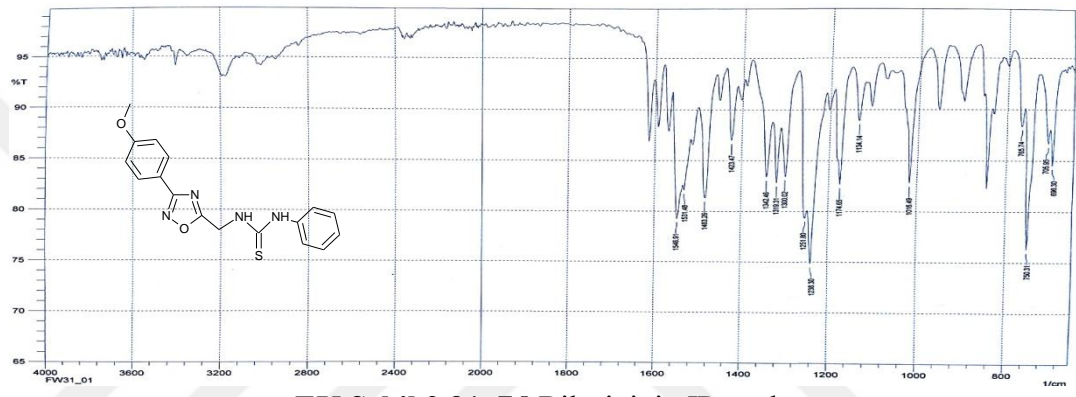
EK Şekil 2.88. 7c Bileşiğinin IR spektrumu



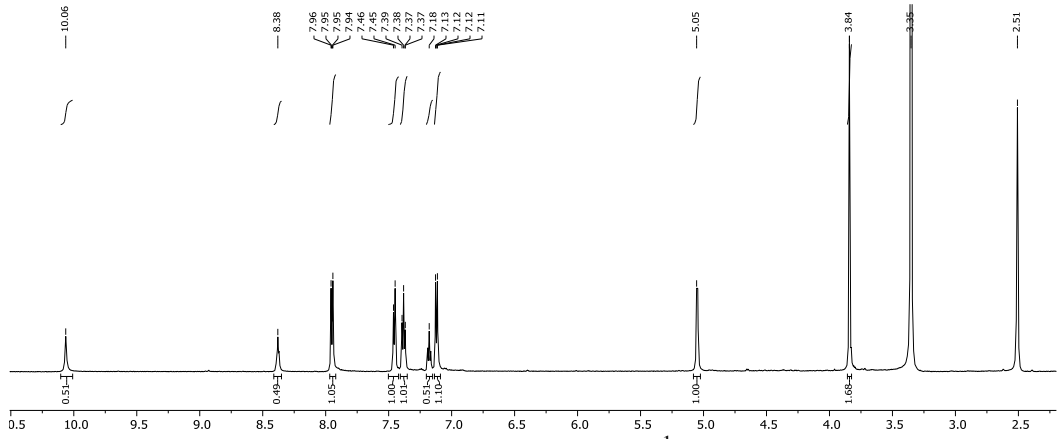
EK Şekil 2.89. 7c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



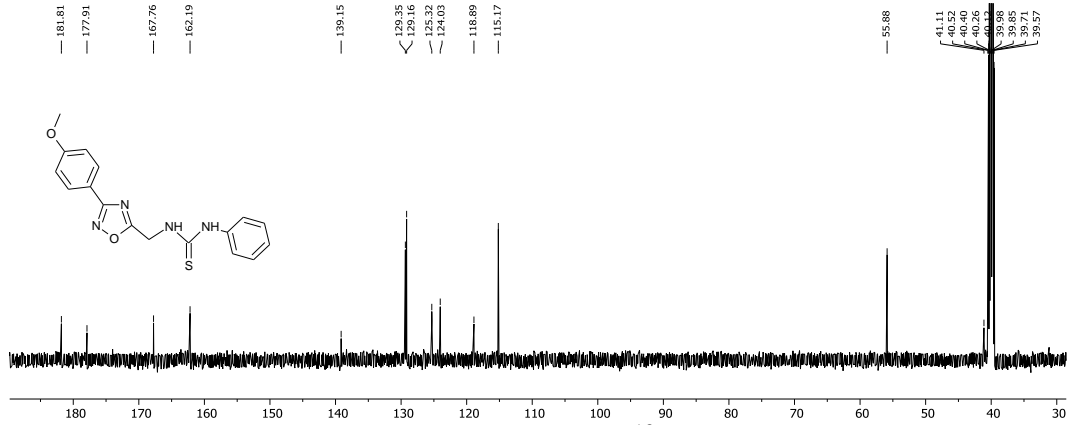
EK Şekil 2.90. 7c Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



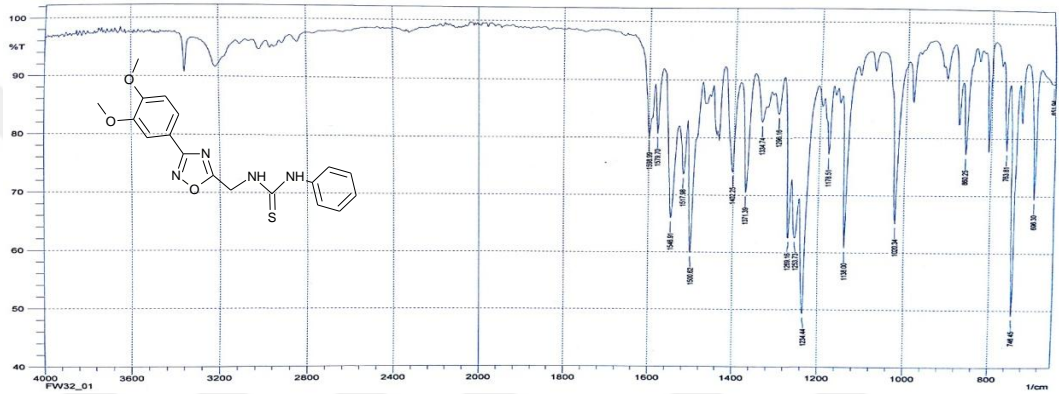
EK Şekil 2.91. 7d Bileşiğinin IR spektrumu



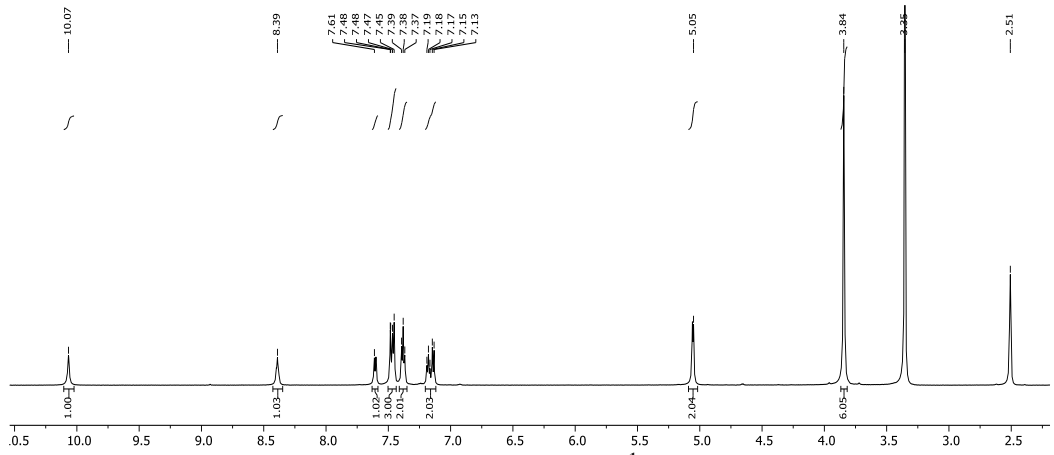
EK Şekil 2.92. 7d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



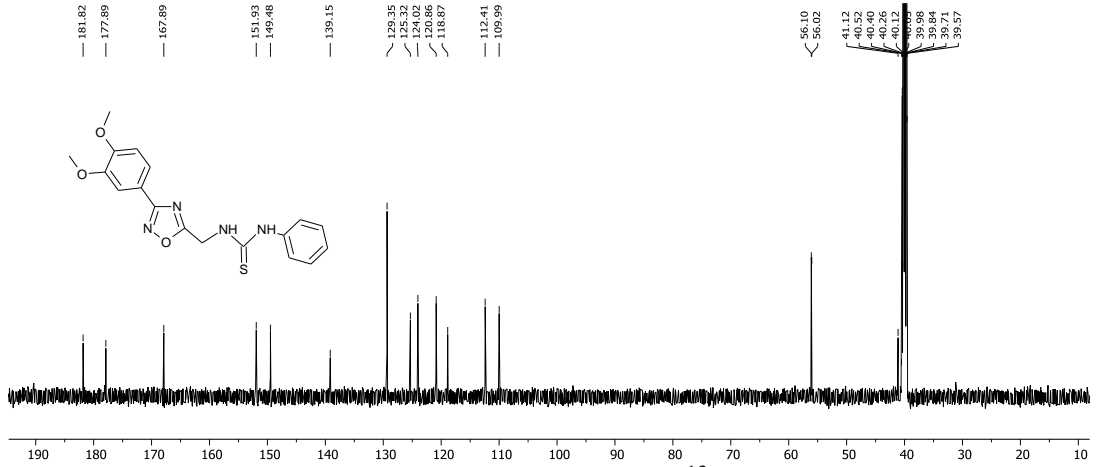
EK Şekil 2.93. 7d Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



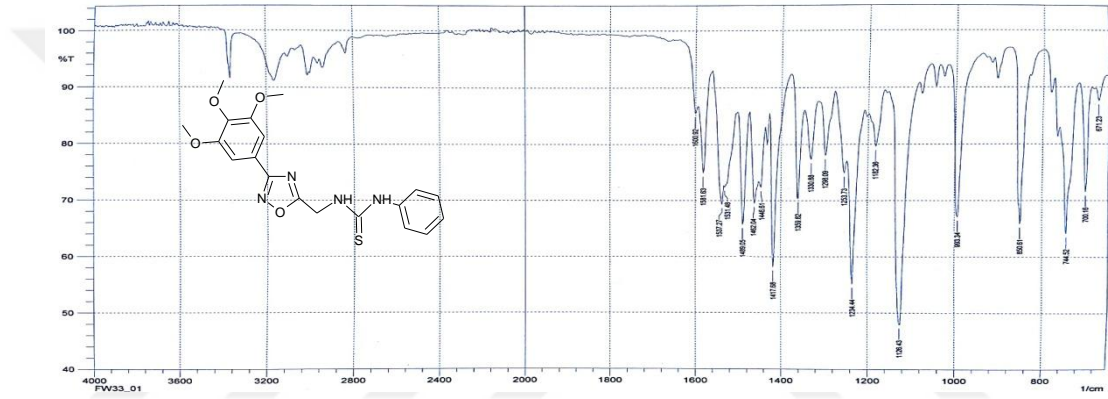
EK Şekil 2.94. 7e Bileşiğinin IR spektrumu



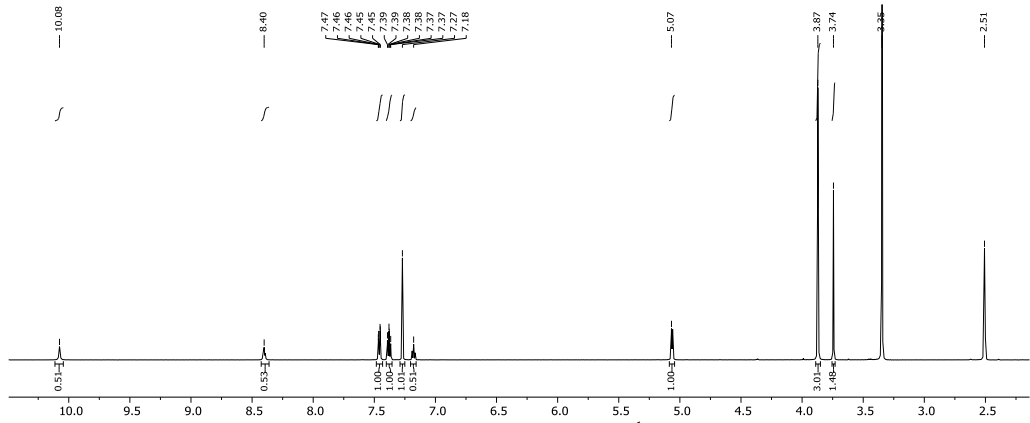
EK Şekil 2.95. 7e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



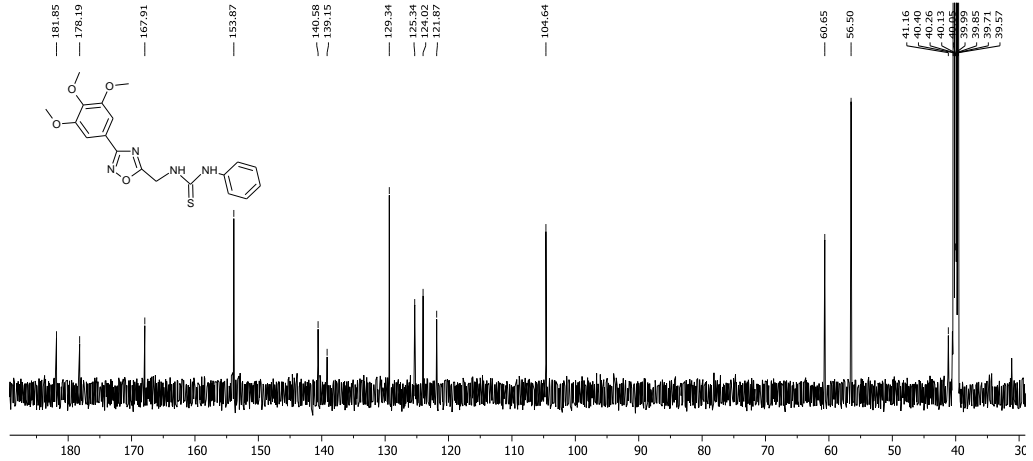
EK Şekil 2.96. 7e Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



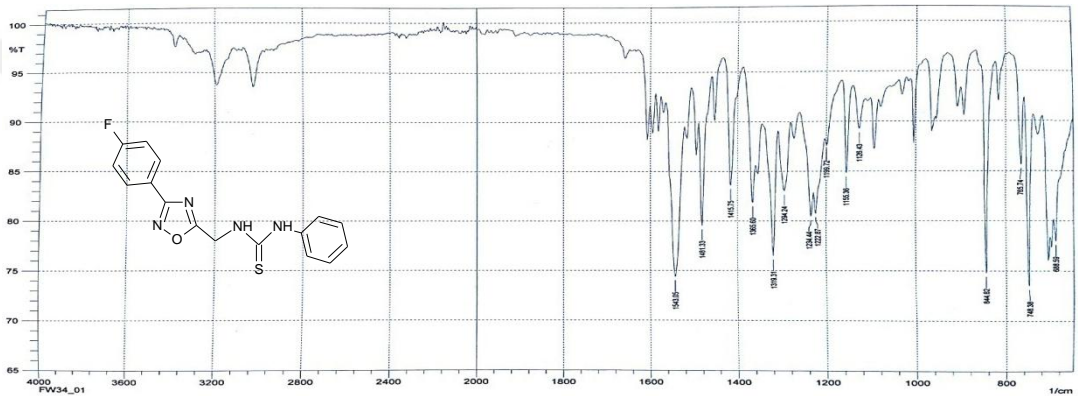
EK Şekil 2.97. 7f Bileşiğinin IR spektrumu



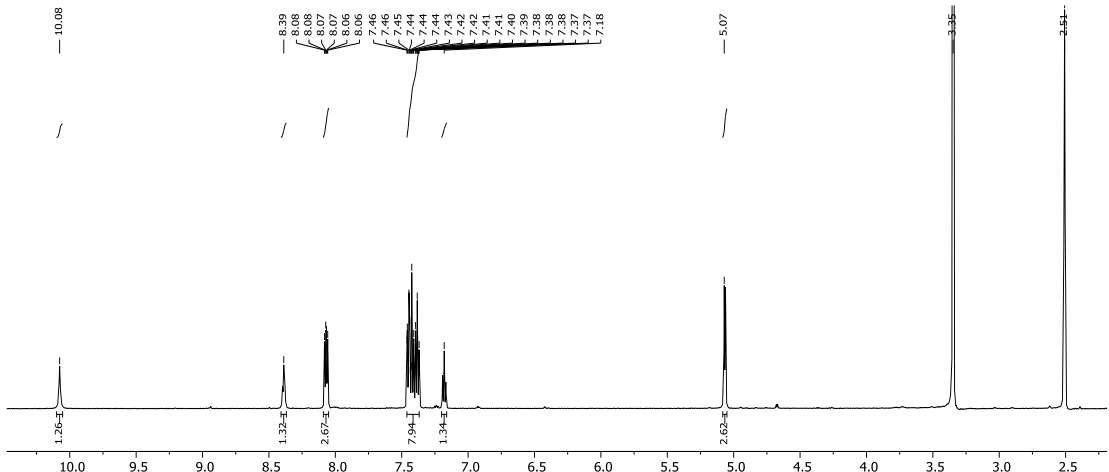
EK Şekil 2.98. 7f Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



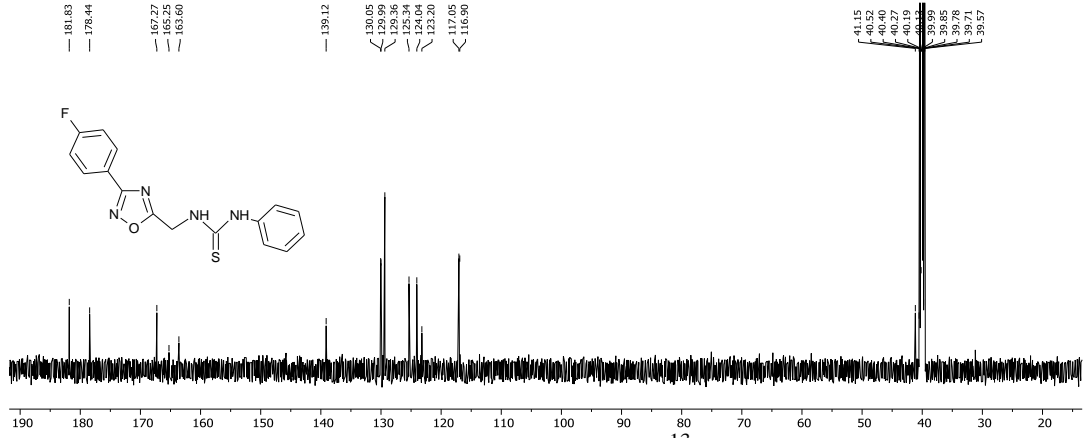
EK Şekil 2.99. 7f Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



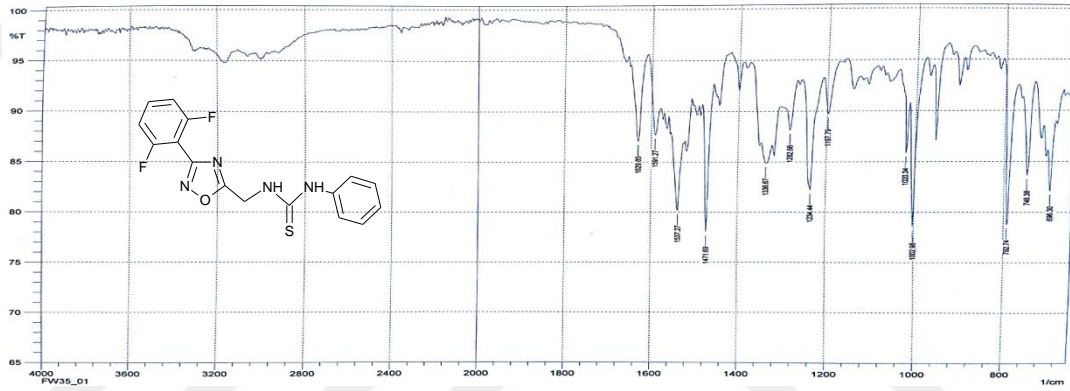
EK Şekil 2.100. 7g Bileşiğinin IR spektrumu



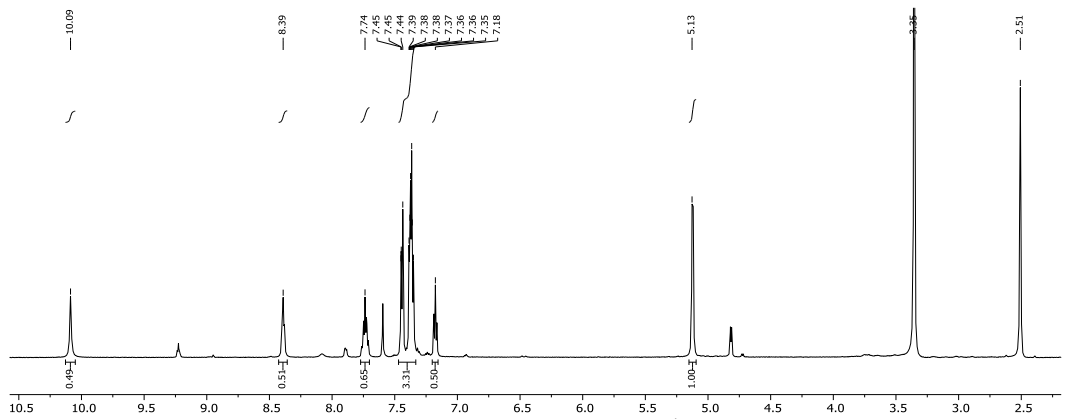
EK Şekil 2.101. 7g Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



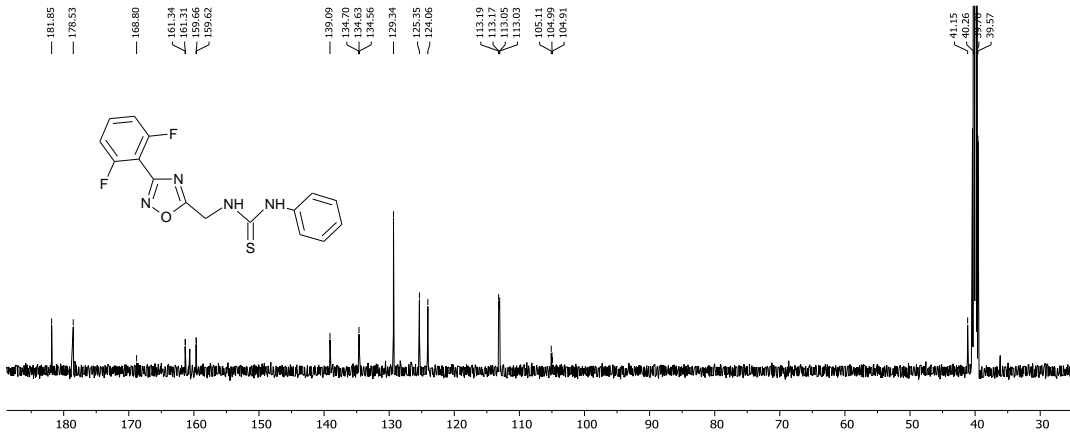
EK Şekil 2.102. 7g Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



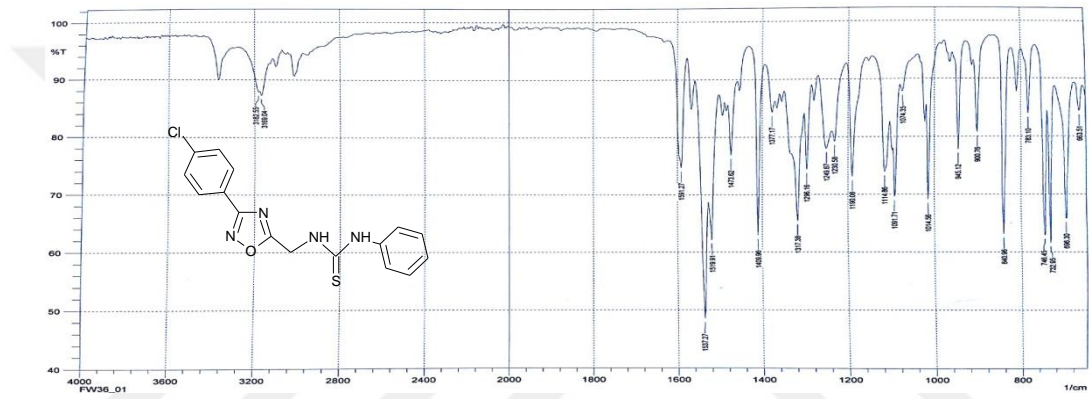
EK Şekil 2.103. 7h Bileşiğinin IR spektrumu



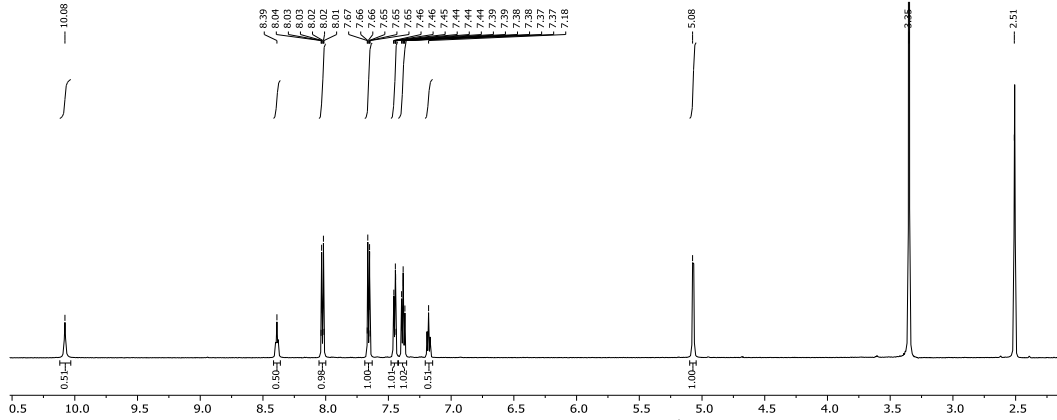
EK Şekil 2.104. 7h Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



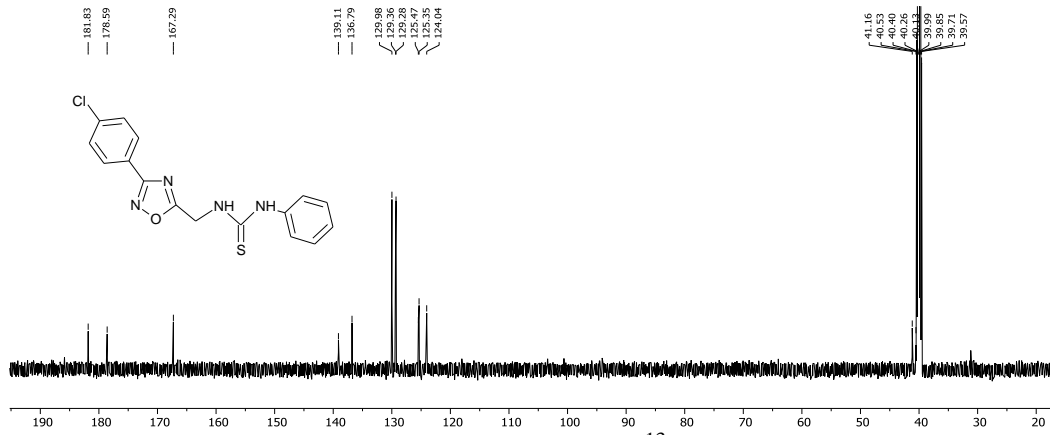
EK Şekil 2.105. 7h Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



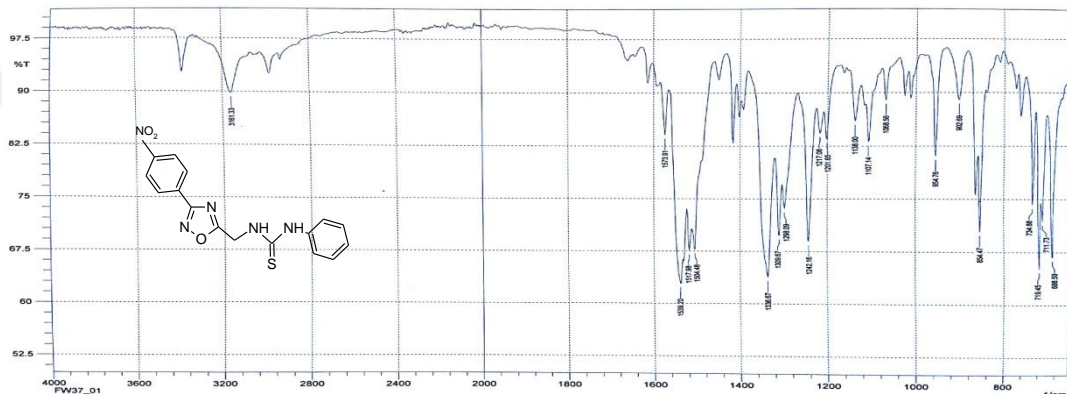
EK Şekil 2.106. 7i Bileşiğinin IR spektrumu



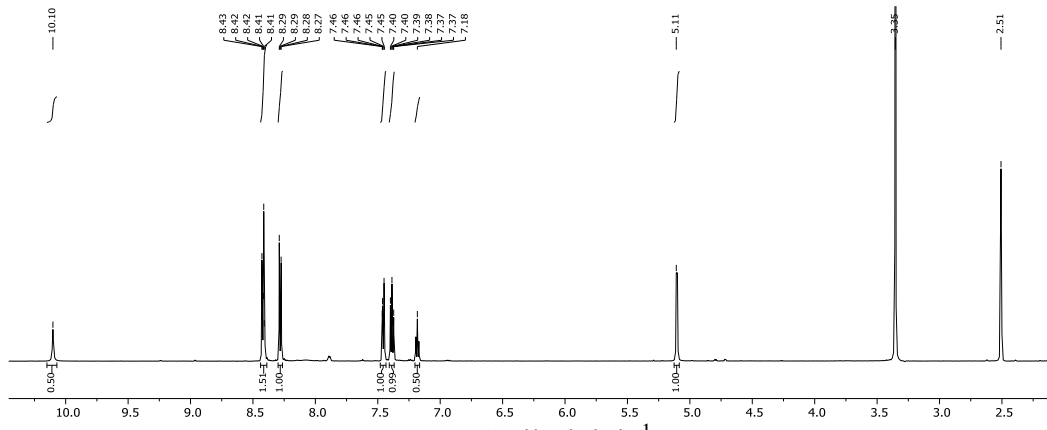
EK Şekil 2.107. 7i Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



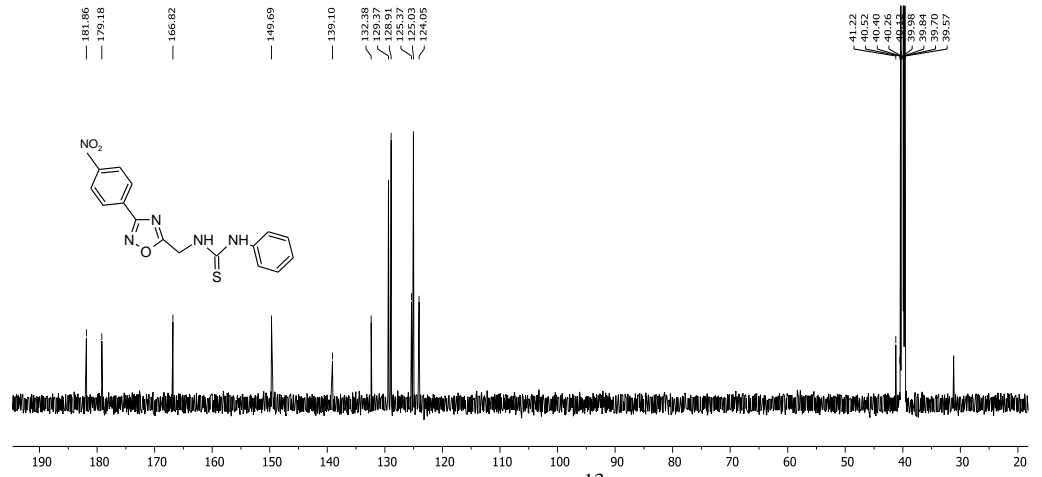
EK Şekil 2.108. 7i Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



EK Şekil 2.109. 7j Bileşiğinin IR spektrumu



EK Şekil 2.110. 7j Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



EK Şekil 2.111. 7j Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Faryal WASEER
Doğum Yeri ve Tarihi : Hyderabad 01.08.1990
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : 16 – Govt. Nazareth Girls College HYD

Lisans : University of Sindh

Yüksek Lisans : Bursa Uludağ Üniversitesi, Organik Kimya

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : The Educators 2013-2014

İletişim (e-posta) : faryal.waseer@gmail.com