



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1,2,4-TRIAZOL HALKASI TAŞIYAN BAZI TİYOÜRE ve ÜRE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve YAPILARININ
AYDINLATILMASI**

AHMET ÖZGÜR ÇELEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU

İSTANBUL-2010

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

07.07.2010

Ahmet Özgür ÇELEN

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans

Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya

Tez Sahibi : Ahmet Özgür Çelen

Tez Başlığı : 1,2,4-Triazol Halkası Taşıyan Bazı Tiyoüre ve Üre Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

Sınav Yeri : Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.b.D.

Sınav Tarihi : 28/07/2010

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Kurumu

İmza

Doç.Dr.Bedia KAYMAKÇIOĞLU

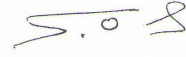
M. Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik
Kimya A.b.D



Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Sevim ROLLAS

M. Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik
Kimya A.b.D



Prof.Dr. Nesrin CESUR

İ. Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya
A.b.D



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 29.07.2010 tarih ve 08 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof.Dr. Nimet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bilimsel düşünceyi geliştirici ve yapıcı eleştiriler ile tezimin planlanmasından yazımına kadar her aşamada önemli katkılarda bulunan çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Bedia Kaymakçođlu'na gösterdiği anlayış ve destek için teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarımnda bilgi, destek ve deneyimlerinden yararlandığım Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Saygıdeğer Hocam Sayın Prof. Dr. Sevim Rollas'a ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. İlkey Küçükgüzel'e, ayrıca tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her anında bana destek olan, benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tez çalışmamı 'Yüksek Lisans Tez Projeleri' kapsamında destekleyen (Proje No: SAG-C-YLP-270109-0013) Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Sübstitüe Tiyöüre Türevleri Hakkında Genel Bilgiler	5
4.2. Sübstitüe Üre Türevleri Hakkında Genel Bilgiler	14
4.3. 1,2,4-Triazol Türevleri Hakkında Genel Bilgiler	25
5. GEREÇ VE YÖNTEM	33
5.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	33
5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar	33
5.2. Genel Sentez Yöntemleri	34
5.2.1. 4-(Aminofenil)asetik asit ve sübstitüe izotiyosiyanatlardan elde edilen tiyöürelerin [1a-1n] sentez yöntemi	34
5.2.2. 4-(Aminofenil)asetik asit ve sübstitüe izosiyanatlardan elde edilen ürelerin [2a-2h] sentez yöntemi	34
5.2.3. Sübstitüe tiyöüre ve sübstitüe üre bileşiklerinden elde edilen 1,2,4-triazollerin [3d-e / 4c-g] sentez yöntemi	34
5.3. Kromatografik Çalışmalar	35
İnce Tabaka Kromatografisi	35
6. BULGULAR	36
6.1. Sübstitüe Tiyöüre Türevleri [1a-1n]	36
6.1.1. (4-{{(4-Metilfenil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1a)	36
6.1.2. (4-{{(4-Metoksifenil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1b)	39
6.1.3. (4-{{(4-Klorofenil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1c)	42
6.1.4. (4-{{(2,4,6-Triklorofenil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1d)	45
6.1.5. (4-{{(4-Florofenil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1e)	48
6.1.6. (4-{{(4-Nitrofenil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1f)	50

6.1.7. {4-[(Benziltiyokarbamoil)amino]fenil}asetik asit (1g).....	52
6.1.8. (4-{{(2-Feniletil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1h).....	54
6.1.9. (4-{{(Fenilkarbonil)tiyokarbamoil}amino} fenil)asetik asit (1j).....	56
6.1.10. {4-[(Prop-2-en-1-iltiyokarbamoil)amino]fenil}asetik asit (1k)	59
6.1.11. [4-{{[4-(Triflorometil)fenil]karbamotiyoil} amino)fenil]asetik asit (1l) 61	
6.1.12. [4-{{[4-(Triflorometoksi)fenil]karbamotiyoil} amino)fenil]asetik asit (1m)	63
6.1.13. [4-{{[4-(Metilsülfanil)fenil]karbamotiyoil} amino)fenil]asetik asit (1n)65	
6.2.Süstitüe Üre Türevleri [2a-2h]	67
6.2.1. (4-{{[4-Metilfenil]karbamoil}amino} fenil)asetik asit (2a).....	67
6.2.2. (4-{{[4-Metoksifenil]karbamoil}amino} fenil)asetik asit (2b).....	70
6.2.3. (4-{{[4-Klorofenil]karbamoil}amino} fenil)asetik asit (2c)	73
6.2.4. (4-{{[2,4,6-Triklorofenil]karbamoil}amino} fenil)asetik asit (2d).....	76
6.2.5. (4-{{[4-Florofenil]karbamoil}amino} fenil)asetik asit (2e).....	78
6.2.6. (4-{{[4-Nitrofenil]karbamoil}amino} fenil)asetik asit (2f)	80
6.2.7. {4-[(Benzilkarbamoil)amino]fenil}asetik asit (2g).....	82
6.2.8. (4-{{[2,6-Diklorofenil]karbamoil}amino} fenil)asetik asit (2h).....	84
6.3. 1,2,4-Triazol Türevleri [3d-e / 4c-g]	86
6.3.1. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}- 3-(2,4,6-triklorofenil)tiyoüre (3d)	86
6.3.2. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}- 3-(4-florofenil)tiyoüre (3e).....	88
6.3.3. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}- 3-(4-klorofenil)üre (4c)	90
6.3.4. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}- 3-(2,4,6-triklorofenil)üre (4d).....	93
6.3.5. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}- 3-(4-florofenil)üre (4e)	96
6.3.6. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}- 3-(4-nitrofenil)üre (4f).....	98

6.3.7. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}- 3-benzilüre (4g)	100
7. TARTIŞMA	102
7.1. 4-(Aminofenil)asetik asit ve süstitüe izotiyosiyanalardan elde edilen tiyoüreler [1a-n].....	103
7.2. 4-(Aminofenil)asetik asit ve süstitüe izosiyanalardan elde edilen üreler [2a-2h]	111
7.3. Süstitüe tiyoüre bileşiklerinden elde edilen 1,2,4-triazol türevleri [3d-e]...	117
7.4. Süstitüe üre bileşiklerinden elde edilen 1,2,4-triazol türevleri [4c-g]	121
8. SONUÇ	127
9. KAYNAKLAR.....	128
10. ÖZGEÇMİŞ.....	138

Kısaltmalar ve Simgeler

DMSO-d₆: Döterodimetilsülfoksit

d: Dublet

e.b.: Eğilme Bandı

E.N.: Erime Noktası

g.b.: Gerilme Bandı

Hz: Hertz

¹H-NMR: Proton Nükleer Magnetik Rezonans

IR: İnfrared

J: Etkileşme Değişmezi

MES: Maksimal Elektroşok

MHz: Megahertz

m: Multiplet

ppm: Parts Per Million (milyonda bir)

PTZ: Pentilentetrazol

s: Singlet

t: Triplet

UV: Ultraviyole

ν_{maks} : Maksimum Absorbsiyon Gösteren Dalga Sayısı

δ : Kimyasal Kayma

i. Şekillerin listesi

- Şekil 1.** Madde 1a'nın IR spektrumu
Şekil 2. Madde 1a'nın ^1H -NMR spektrumu
Şekil 3. Madde 1a'nın LC/MS spektrumu
Şekil 4. Madde 1b'nin IR spektrumu
Şekil 5. Madde 1b'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 6. Madde 1b'nin ^{13}C -NMR spektrumu
Şekil 7. Madde 1c'nin IR spektrumu
Şekil 8. Madde 1c'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 9. Madde 1c'nin LC/MS spektrumu
Şekil 10. Madde 1d'nin IR spektrumu
Şekil 11. Madde 1d'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 12. Madde 1d'nin ^{13}C -NMR spektrumu
Şekil 13. Madde 1d'nin LC/MS spektrumu
Şekil 14. Madde 1e'nin IR spektrumu
Şekil 15. Madde 1e'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 16. Madde 1f'nin IR spektrumu
Şekil 17. Madde 1f'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 18. Madde 1g'nin IR spektrumu
Şekil 19. Madde 1g'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 20. Madde 1h'nin IR spektrumu
Şekil 21. Madde 1h'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 22. Madde 1j'nin IR spektrumu
Şekil 23. Madde 1j'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 24. Madde 1j'nin D_2O değişimli ^1H -NMR spektrumu
Şekil 25. Madde 1k'nin IR spektrumu
Şekil 26. Madde 1k'nin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 27. Madde 1l'nin IR spektrumu
Şekil 28. Madde 1l'nin ^1H -NMR spektrumu

- Şekil 29.** Madde 1m'nin IR spektrumu
- Şekil 30.** Madde 1m'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 31.** Madde 1n'nin IR spektrumu
- Şekil 32.** Madde 1n'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 33.** Madde 2a'nın IR spektrumu
- Şekil 34.** Madde 2a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 35.** Madde 2a'nın LC/MS spektrumu
- Şekil 36.** Madde 2b'nin IR spektrumu
- Şekil 37.** Madde 2b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 38.** Madde 2b'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu
- Şekil 39.** Madde 2b'nin LC/MS spektrumu
- Şekil 40.** Madde 2c'nin IR spektrumu
- Şekil 41.** Madde 2c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 42.** Madde 2c'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu
- Şekil 43.** Madde 2c'nin LC/MS spektrumu
- Şekil 44.** Madde 2d'nin IR spektrumu
- Şekil 45.** Madde 2d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 46.** Madde 2e'nin IR spektrumu
- Şekil 47.** Madde 2e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 48.** Madde 2f'nin IR spektrumu
- Şekil 49.** Madde 2f'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 50.** Madde 2g'nin IR spektrumu
- Şekil 51.** Madde 2g'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 52.** Madde 2h'nin IR spektrumu
- Şekil 53.** Madde 2h'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 54.** Madde 3d'nin IR spektrumu
- Şekil 55.** Madde 3d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 56.** Madde 3e'nin IR spektrumu
- Şekil 57.** Madde 3e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu
- Şekil 58.** Madde 4c'nin IR spektrumu
- Şekil 59.** Madde 4c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

- Şekil 60.** Madde 4c'nin LC/MS spektrumu
Şekil 61. Madde 4d'nin IR spektrumu
Şekil 62. Madde 4d'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 63. Madde 4d'nin LC/MS spektrumu
Şekil 64. Madde 4e'nin IR spektrumu
Şekil 65. Madde 4e'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 66. Madde 4f'nin IR spektrumu
Şekil 67. Madde 4f'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 68. Madde 4g'nin IR spektrumu
Şekil 69. Madde 4g'nin ¹H-NMR spektrumu

ii. Şemaların listesi

- Şema 7.1.** Genel sentez şeması
Şema 7.2. Bileşik 1a'nın kütle parçalanma yolları
Şema 7.3. Bileşik 1c'nin kütle parçalanma yolları
Şema 7.4. Bileşik 1d'nin kütle parçalanma yolları
Şema 7.5. Bileşik 2a'nın kütle parçalanma yolları
Şema 7.6. Bileşik 2b'nin kütle parçalanma yolları
Şema 7.7. Bileşik 2c'nin kütle parçalanma yolları
Şema 7.8. Bileşik 4c'nin kütle parçalanma yolları
Şema 7.9. Bileşik 4d'nin kütle parçalanma yolları

iii. Tabloların listesi

- Tablo 7.1.** Tiyöüre türevlerinin (1a-n) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm⁻¹)
Tablo 7.2. Tiyöüre türevlerinin (1a-n) ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)
Tablo 7.3. Üre türevlerinin (2a-h) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm⁻¹)

Tablo 7.4. Üre türevlerinin (2a-h) $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)

Tablo 7.5. Sübstitüe tiyoüre bileşiklerinden (1d-e) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (3d-e) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm^{-1})

Tablo 7.6. Sübstitüe tiyoüre bileşiklerinden (1d-e) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (3d-e) $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (δ , ppm)

Tablo 7.7. Sübstitüe üre bileşiklerinden (2c-g) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (4c-g) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm^{-1})

Tablo 7.8. Sübstitüe üre bileşiklerinden (2c-g) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (4c-g) $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)

1. ÖZET

Tiyöüre ve üre bileşikleri, çok yönlü ve yüksek biyolojik aktivite gösterebilen yapılar olmalarından ötürü, medisinal ve farmasötik kimya alanında oldukça önemli yere sahip olan bileşiklerdir. Bununla beraber, 1,2,4-triazol türevleri de geniş bir alanda farmakolojik aktiviteye sahip yapılardır. Bütün bu sebepler, bizi 1,2,4-triazol grubu içeren tiyöüre ve üre türevlerini sentezlemek adına teşvik etmiştir. Tez kapsamında 15 tiyöüre ve 13 üre bileşiği sentezlenmiştir. Tiyöüre (**1a-n**) ve üre bileşikleri (**2a-h**), 4-(aminofenil) asetik asitten hareketle sentezlenmiştir. Bunun için öncelikle 4-(aminofenil) asetik asit, aseton içerisinde çözülmüş, daha sonra izotiyosiyanat ve izosiyanatlarla su banyosunda yaklaşık 100°C sıcaklıkta reaksiyona sokulmuştur. Yaklaşık 6-8 saat sonunda, İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılarak tiyöüre (**1a-n**) ve üre (**2a-h**) bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşikler, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Elde edilen tiyöüre ve üre bileşiklerinin bir kısmı, eşit moldeki tiyokarbohidrazit ile yağ banyosunda 130-140°C sıcaklıkta karıştırılmak suretiyle reaksiyona sokulmuştur. Üç saat sonunda ortama su katılarak reaksiyona girmeyen tiyokarbohidrazitin uzaklaştırılması sağlanmış ve bundan da yaklaşık 30 dakika sonra İTK kontrolü ile reaksiyon sonlandırılmıştır. Süzülen ve kurutulan ürün, asetondan kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları, elementel analiz (C, H, N, S), ¹H-NMR, IR, UV, ¹³C-NMR (**1b, 1d, 2b, 2c**) ve kütle spektrumu (**1a, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 4c, 4d**) ile aydınlatılmış olup, bütün bileşiklerin düşünülen yapılarda olduğu kanıtlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Tiyöüre, üre, 1,2,4-triazol.

2. SUMMARY

Synthesis and Characterization of Novel Substituted Thiourea and Urea Derivatives Bearing 1,2,4-Triazole

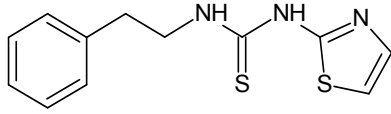
Thiourea and urea compounds gain importance in medicinal and pharmaceutical field due to showing a broad range of biological activities. In addition, 1,2,4-triazole derivatives have also been found to possess a wide spectrum of pharmacological activities. These observations prompted us to synthesize a series of thiourea and urea derivatives containing 1,2,4-triazole ring system. In this study, we synthesized 15 thiourea and 13 urea compounds. Thiourea (**1a-n**) and urea derivatives (**2a-h**) are synthesized from 4-(aminophenyl) acetic acid. Firstly, 4-(aminophenyl) acetic acid solved in acetone and then reacted with isothiocyanates and isocyanates at about 100°C temperature. After 6-8 hours, reaction is finished by TLC control. Synthesized compounds (**1a-n and 2a-h**) recrystallized from acetonitrile. Some of these thiourea and urea compounds, reacted with equivalent thiocarbonylhydrazide at 130-140°C oil bath by stirring. We aimed to send away the non-reacted thiocarbonylhydrazide by addition of water after 3 hours. Thirty minutes later from water addition, we finished the reaction by TLC control. Filtered and dried product is recrystallized from acetone.

All of synthesized compounds are characterized by elementary analysis (C, H, N, S), ¹H-NMR, IR, UV, ¹³C-NMR (**1b, 1d, 2b, 2c**) and mass spectroscopy (**1a, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 4c, 4d**) which were in agreement with the proposed structures.

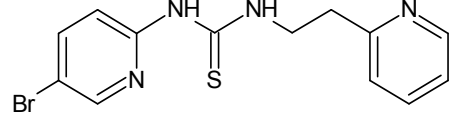
Keywords: Thiourea, urea, 1,2,4-triazole.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

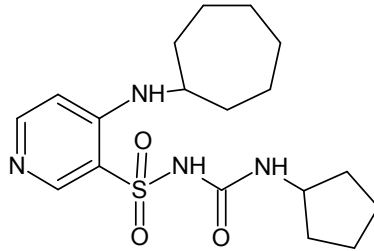
Tiyöüre yapısı önemli farmakolojik aktiviteler gösteren ve son yıllarda çok sayıda bileşiğin yapısında yer alan bir gruptur. Bu durum, tiyöürelerin medisinai kimya alanında önemli bir yer edinmesini sağlamıştır. Benzer şekilde, üre bileşiklerinin de antikonvulsan, antimikrobiyal, antienflamatuvar ve anti-HIV etkileri bilinmektedir. Tiyöüre ve üre grubu maddelerden aşağıda formülleri görülen N-[2-(piridil)etil]-N'-[2-(5-bromo)piridil]tiyöüre'nin (trovirdin) yüksek anti-HIV-1 aktivite gösterdiği (Cantrell et al 1996), N-(2-fenetil)-N'-(2-tiyazolil)tiyöüre'nin spesifik HIV-2 inhibitörü olduğu (Bell et al 1995), N-[(4-sikloheptilaminopiridil-3-il)sülfonil]-N'-siklopentilüre'nin güçlü bir antikonvulsan olduğu literatürlerde bildirilmiştir (Mao, Vig, Venkatachalam, Sudbeck and Uçkun 1998). Bu nedenle, elde edilecek yeni sübtitüe tiyöüre ve üre türevlerinin, benzer etkiler göstereceği düşünülmektedir.



N-(2-fenetil)-N'-(2-tiyazolil)tiyöüre



Trovirdin



N-[(4-sikloheptilaminopiridil-3-il)sülfonil]-N'-siklopentilüre

Biyolojik aktivite gösteren moleküllerin yapısında yer alan diğeri bir önemli grup da heterosiklik halkalardır. Bu halkalardan 1,2,4-triazol, yer aldığı bileşiklerin terapötik açıdan daha etkin moleküllere dönüşmesini sağlayan önemli bir heterosiklik

halkadır. Günümüzde de etkin olarak kullanılan birçok ilaç, 1,2,4-triazol halkası içermektedir. Bunlara örnek olarak Ribavirin, Rizatrapin, Alprazolam ve İtrakonazol verilebilir.

Tüm bu bilgiler ışığında, 1,2,4-triazol halkası içeren bazı tiyoüre ve üre bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, önce 4-(aminofenil)asetik asit bileşiğinin uygun izotiyosiyanat ve izosiyanatlarla reaksiyonu sonucu süstitüe tiyoüre ve üre bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen 21 orijinal bileşikten bazılarının tiyokarbohidrazit ile reaksiyonu sonucunda halka kapatılarak, sentezi planlanan 1,2,4-triazol halkası içeren tiyoüre ve üre bileşikleri elde edilmiştir. Literatürde kayıtlı olmayan toplam 28 adet bileşiğin ¹H-NMR, IR, UV ve elementel analiz yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen spektral bulgular ve elementel analiz sonuçları, planlanan bileşiklerin doğruluğunu kanıtlamıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Tez kapsamında süstitüe tiyoüre ve üre türevleri ile 1,2,4-triazol halkası taşıyan üre ve tiyoüre türevleri sentezlenmiştir. Bu nedenle genel bilgiler kısmında bu üç önemli farmakoforu taşıyan bileşikler üzerinde durulacaktır. Farmakolojik çeşitlilik gösteren bu üç grup;

4.1. Süstitüe Tiyoüre Türevleri

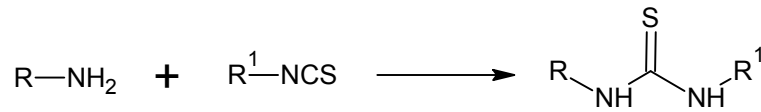
4.2. Süstitüe Üre Türevleri

4.3. 1,2,4-Triazol Türevleri

olarak sırayla sunulacaktır.

4.1. Süstitüe Tiyoüre Türevleri Hakkında Genel Bilgiler

Tiyoüreler, üre bileşiğinden farklı olarak oksijen atomunun bulunduğu yerde kükürt bulduran organik bileşikler olarak tanımlanabilir. Organik sentezlerde çok işlevli bir grup olan tiyoüreler, yapıları bakımından planar (düzlemsel) bileşiklerdir. Farklı sentez şekilleri olmakla beraber, genellikle izotiyosiyanatların aminlerle reaksiyonu sonucunda elde edilir. Dünyadaki yıllık tiyoüre eldesi yaklaşık 10.000 ton olup, %40'ı Almanya, %40'ı Çin ve geri kalan %20'lik kısmı da Japonya'dan sağlanmaktadır.

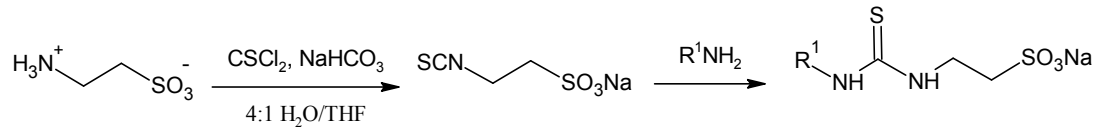


Tiyoüre bileşikleri, gösterdikleri antitüberküloz, antikonvülsan, antibakteriyel ve antifungal aktiviteden ötürü, medisinal kimya alanında da oldukça önemli bileşikler olarak dikkat çekmektedir (Koçyiğit-Kaymakçioğlu, Rollas, Körceğez and Arıcıoğlu 2005).

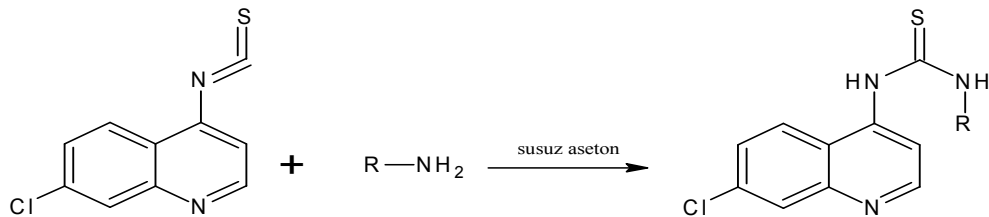
Bununla beraber, antikanser (Szantke, Tuzimski, Rzymowska, Pasternak and Kandefler-Szerszen 2008) ve antiinflamatuvar (Tozkoparan, Aktay, Yeşilada 2002)

aktivite gibi etkilere sahip bir heterosiklik halka grubu olan triazollerin, üre ve tiyoürelerle kombine edilmesinin, kayda değer sonuçlar ortaya çıkaracağı öngörülmüştür. 1,2,4-Triazol çekirdeği girdiği molekül yapılarında bileşiğin terapötik açıdan daha etkin moleküllere dönüşmesini sağlamaktadır.

Marquez ve arkadaşları (Marquez, Lopez, Maya, Fuentes and Fernandez-Bolanos 2008), taurin izotiyosiyanat kullanarak hızlı ve çok yönlü bir sentez yöntemi geliştirerek, taurin içeren tiyoüreler, üreler ve guanidinler sentezlemiştir. Tiyoüreler, taurinin tiyofosgen ve susuz THF ile izotiyosiyanatlaşma reaksiyonunu takiben alifatik ve aromatik aminlerle reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Tiyoürelerin cıva(II)oksit ile desülfürizasyonu sonucunda ise üre ve guanidin bileşikleri elde edilmiştir.

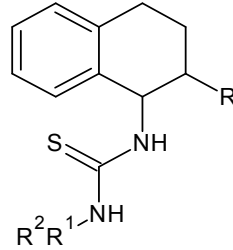


Mahajan ve arkadaşları (Mahajan, Yeh, Nell, Van Rensburg and Chibale 2007), uygun 4,7-diklorokinolin izotiyosiyanatları kullanarak yeni 7-klorokinolinil tiyoüre bileşiklerini sentezleyip, bu bileşiklerin in vitro antimalaryal ve antikanser aktivitelerini incelemiştir.



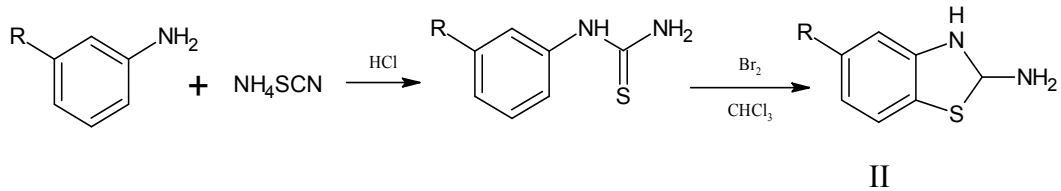
Bhandari ve arkadaşları (Bhandari, Srivastava, Shankar 2004), 1-aminotetrahidronaftalen ve 1-amino-2-hidroksitetrahidronaftalenin yeni bir grup tiyoüre bileşiklerini %48-90 verimle sentezlemiş ve anoreksijenik aktivitelerini

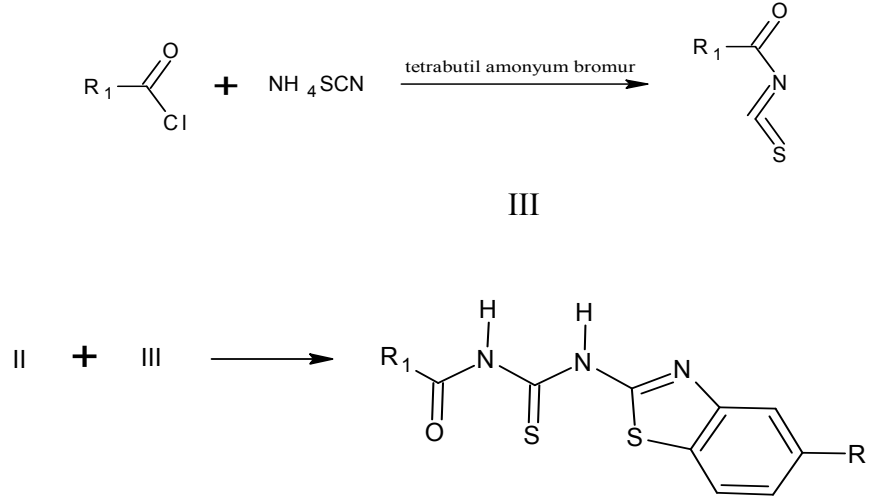
incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 10, 14, 15, 16 ve 22 numaralı bileşiklerin hiçbir antidepresan yan etki göstermeksizin oldukça yüksek anoreksijenik aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir.



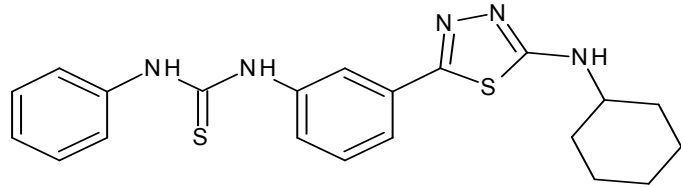
<u>Bileşik</u>	<u>R</u>	<u>NR¹R²</u>
10	OH	Benzilmetilamino
14	OH	4-[(4-Metil)fenil]piperazino
15	OH	4-[(4-Floro)fenil]piperazino
16	OH	4-(3- α,α,α -Triflorotolil)piperazino
22	H	Siklohegzilamino

Saeed ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (Saeed, Rashid, Jones, Ali and Hussain 2010) benzotiyazol içeren 5 yeni grup tiyoüre bileşiği sentezlenmiş, antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin, test edilen mikroorganizmalar üzerinde geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapı-aktivite ilişkisi incelendiğinde, benzotiyazol halkasındaki elektronik faktörlerin antimikrobiyal aktivite üzerinde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır.

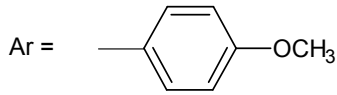
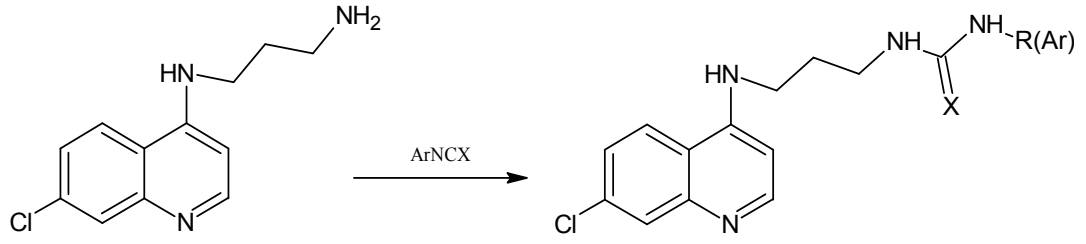




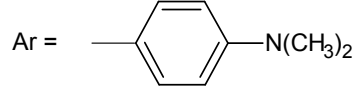
Karakuş ve Rollas (Karakuş and Rollas 2002), yaptıkları çalışmada 8 orijinal N-fenil-N'-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiği sentezleyip bu bileşiklerin antitüberküloz aktivitelerini test etmişlerdir. İn vitro olarak yapılan çalışmalar sonucunda en yüksek aktiviteyi (%67) N-fenil-N'-[4-(5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiği göstermiştir.



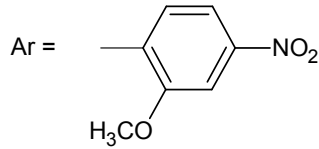
Ekoue-Kovi ve arkadaşları (Ekoue-Kovi et al 2009), bir seri 7-kloro-4-aminokinolil türevi olan sülfonamid, amit, üre ve tiyoüre bileşiklerini sentezleyerek, in vitro antimalaryal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen çoğu klorokinolin türevleri kayda değer antimalaryal aktivite göstermişlerdir.



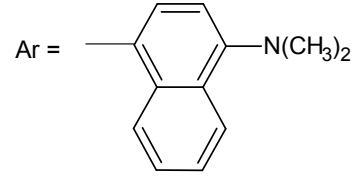
23, X=S



25, X=S



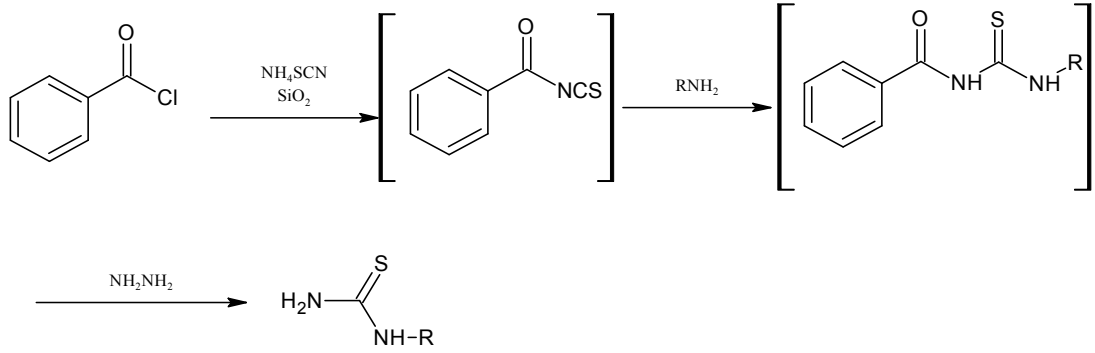
24, X=S



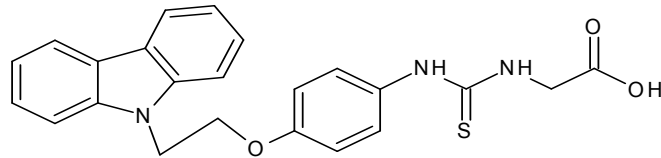
26, X=S

Zhong ve arkadaşları (Zhong et al 2008), kitosanın 3 farklı açıl tiyoüre türevini sentezleyerek FT-IR ve elementel analiz ile yapılarını aydınlatmışlardır. 4 Çeşit bakteri ve 4 çeşit mantar hücresine karşı antimikrobiyal davranışları incelenen bileşiklerden, açıl tiyoüre türevlerinin, kitosana oranla çok daha yüksek oranda antimikrobiyal etki gösterdikleri saptanmıştır. Tüm açıl tiyoüre türevleri, 50-500 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon aralığında %66.67 oranında maksimum inhibisyon göstermişlerdir. Ayrıca kloroasetil tiyoüre türevinin antifungal aktivitesinin de, asetil ve benzoil tiyoüre türevine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Kodomari ve arkadaşları (Kodomari, Suzuki, Tanigawa and Aoyama 2005), N-sübstitüe ve N,N-disübstitüe-N'-benzoiltiyoürelerin, hidrazin hidratla çözücüsüz ortamda debenzoilasyonu sonucu mono ve N,N-disübstitüe tiyoüre bileşiklerini elde etmişlerdir. N-sübstitüe-N'-benzoiltiyoüreler ile hidrazin hidratın oda sıcaklığında çözücüsüz ortamda karıştırılması ile karşılık gelen N-sübstitüe tiyoüreleri yüksek verimle elde edilmiştir.

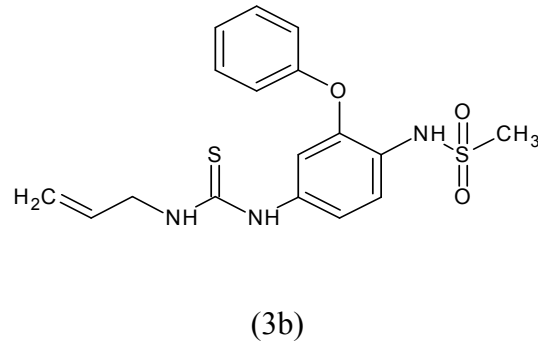
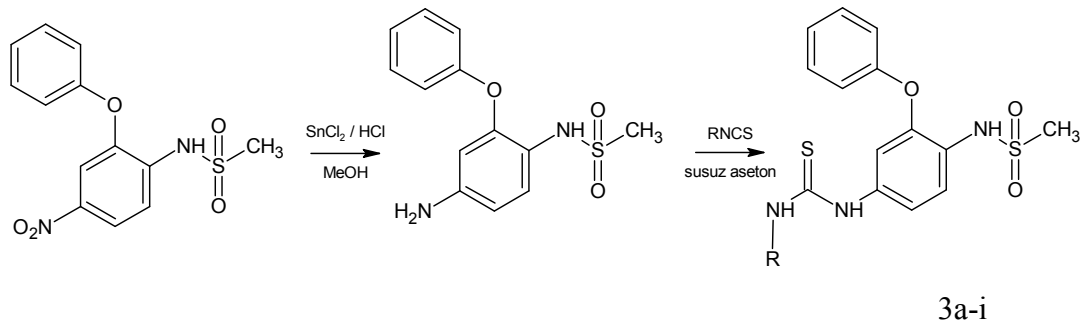


Jung Kim ve arkadaşları (Jung Kim, Ryu, Cheon, Lim and Jeon 2007), bazı tiyoüre bileşikleri sentezleyerek bunların lipopolisakkaritle uyarılmış azot oksit üretimindeki inhibisyon etkilerini incelemişlerdir. Tiyoüre bileşiklerinin, ürelere nazaran daha aktif oldukları gözlenmiştir. Bileşik (7e), en iyi etkiyi gösteren tiyoüre bileşiği olarak belirlenmiştir.

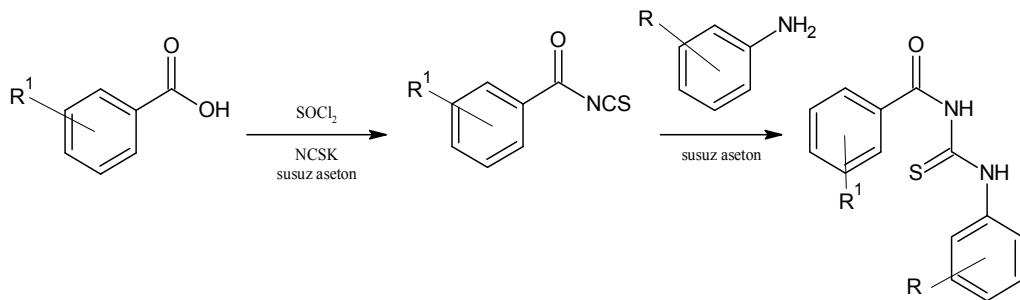


(7e)

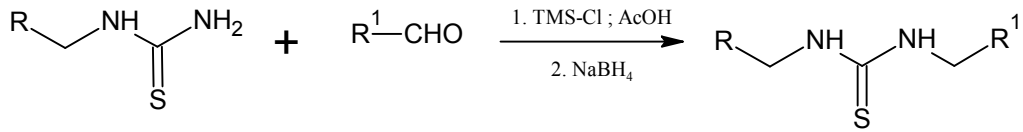
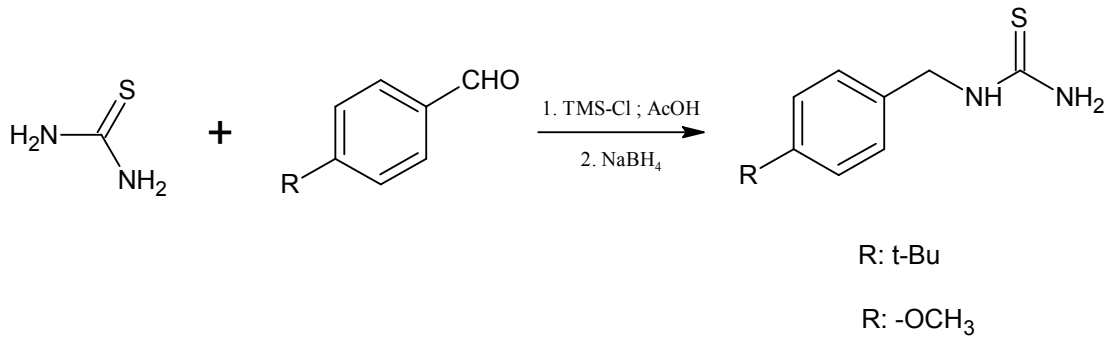
Karakuş ve arkadaşları (Karakuş et al 2009), yeni antiviral ajanların geliştirilmesi çalışmaları çerçevesinde, alkil/aril izotiyosiyanatların 4-amino-2-fenoksimetansülfonanilid ile reaksiyonundan yola çıkarak yeni bir seri 1-[4-(metansülfonamido)-3-fenoksifenil]-3-alkil/aril tiyoüre bileşiklerini sentezlemişlerdir (3a-i). Spektral tekniklerle yapı aydınlatması yapılan bu bileşikler, antikanser ve antiviral aktiviteleri bakımından incelenmiş olup, hiçbir bileşikte kayda değer bir antikanser aktivite saptanmamıştır. Bununla beraber, in vitro olarak yapılan çalışmalar sonucunda (3b) bileşiğinin 125 µg/mL dozda, %100'e varan oranda HIV replikasyonunu önlediği ortaya konmuştur.



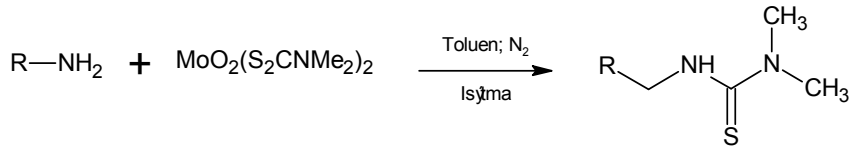
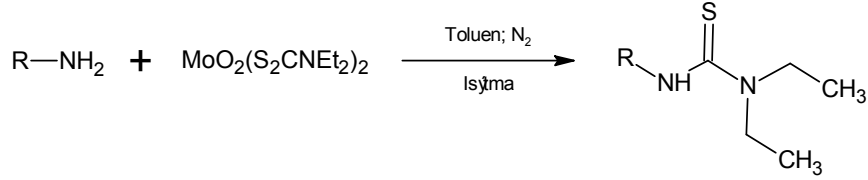
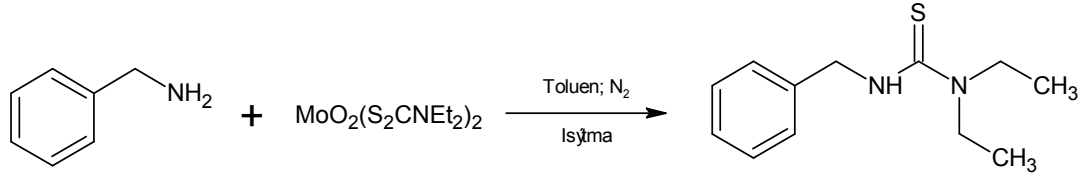
Saeed ve arkadaşları (Saeed, Shaheen, Hameed and Haider Naqvi 2009), iki basamaklı bir reaksiyon sonucunda 1-(izomerik florobenzoil)-3-(izomerik florofenil) tiyoüre bileşiklerini sentezlemişlerdir. Eşit mollerde izomerik florobenzoil klorür ve potasyum tiyosiyanatın, susuz aseton içinde karşılık gelen izotiyosiyanatı vermesi ve bunun ardından ekimolar miktarda izomerik floroanilin ilavesi ile bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin in vitro olarak gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca bileşikler için antifungal aktivite çalışması da yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivitelerinin, antibakteriyel aktivitelerinden daha iyi olduğu gözlenmiştir.



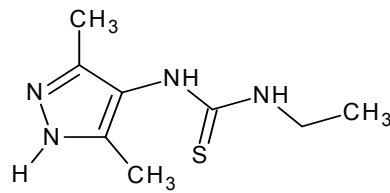
Ciszewski ve arkadaşları (Ciszewski, Daquiang, Repic and Blacklock 2004), yaptıkları çalışmada N-monosübstitüe tiyoüelerin uygun aldehitlerle redüktif alkilasyonu sonucunda simetrik olmayan N,N'-disübstitüe tiyoüeleri yüksek verimlerle sentezlemeyi başarmışlardır. N-monosübstitüe tiyoüeler ise tiyoüre bileşiğinin uygun aldehit ile redüktif aminasyonu sonucu elde edilmişlerdir. Bu yöntem, aynı zamanda karbamatlar üzerine de uygulanabilir bir yöntemdir.



Maddani ve Prabhu (Maddani and Prabhu 2007), primer aminleri molibden dialkil ditiyokarbamatlar ile reaksiyona sokarak süstitüe tiyoüre bileşikleri sentezlemişlerdir. Primer aminlerin 2:1 mol oranında molibden ksantat ile reaksiyonu sonucunda kısa sürede ve yüksek verimlerde tiyoüre bileşikleri elde edilmiştir. Benzer reaksiyonun proparjilamin veya 2-aminoetanol ile uygulanması sonucunda da siklik tiyaokzazolidin ve okzazolidin bileşikleri elde edilebilmektedir.



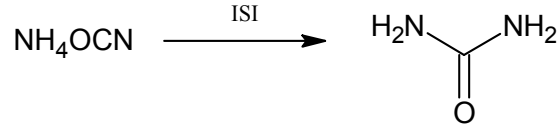
Kaymakçioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (Koçyiğit-Kaymakçioğlu et al 2005), 4-aminopirazolün süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu yeni tiyoüre bileşikleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşikler antikonvulsan aktivitelerinin incelenmesi için PTZ ve MES testlerinde kullanılmıştır. Çalışma sonucunda tiyoüre bileşiklerinden (4b), 50 mg/kg dozda %90-100 koruma sağlamıştır. Ayrıca bazı seçilen bileşikler in vitro anti-HIV aktivitesi bakımından incelenmiş, ancak kayda değer bir aktivite tespit edilememiştir.



4b

4.2. Süstitüe Üre Türevleri Hakkında Genel Bilgiler

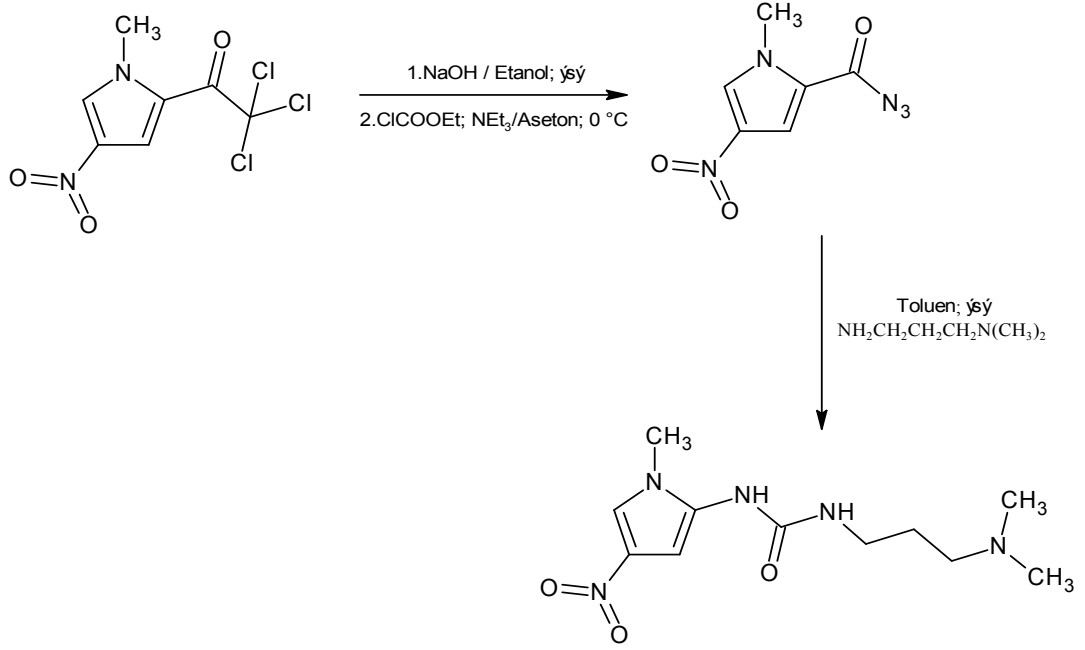
Bilim adamları 1780’li yıllarda organik bileşiklerle inorganik bileşiklerin farklılığını görmeye başlamışlardır. 1828 ile 1850 yılları arasında sadece ‘inorganik’ başlangıç maddelerinden çıkılarak bazı saf ‘organik’ bileşikler sentezlendi. Bu sentezlerden ilki Friedrich Wöhler tarafından 1828’de gerçekleştirilmiştir. Wöhler, bir organik bileşik olan ürenin (idrardaki bileşiklerden biridir) inorganik bir bileşik olan amonyum siyanatın sulu çözeltisinin buharlaştırılmasıyla elde edilebileceğini bulmuştur (Solomons, Graham, Fryhle ve Craig 2002).



Bilim çevresinde ‘vitalizm’ Wöhler’in sentezinden sonra yavaş yavaş yok olduğu halde, bu yok oluş 1850’lerden sonra organik kimya biliminin gösterdiği gelişmeyle tamamlanmıştır (Solomons et al 2002).

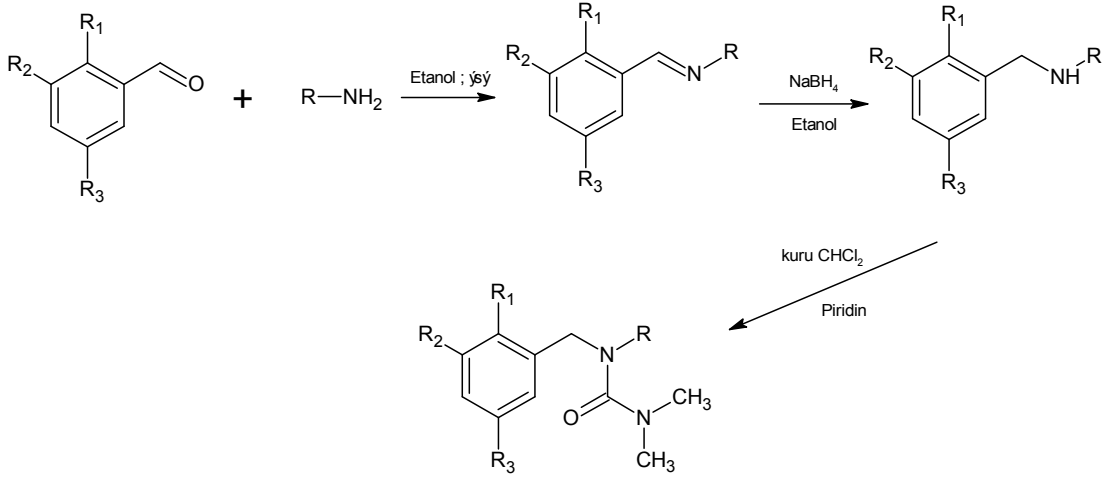
Zamanla yapılan çalışmalar neticesinde üre ve süstitüe üre türevleri birçok yolla sentezlenmiş ve bunların aktiviteleri incelenmiştir. Süstitüe üre bileşiklerinin antikonvülsan, antimikrobiyal, anti-HIV ve antiinflamatuvar etkileri bilinmektedir. Bunun dışında kanser tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Liu ve Ong yaptıkları çalışmada (Liu and Ong 2009), açıl azid üzerinden pirol üre türevleri sentezlemişlerdir. Bileşikleri %70 verimle elde etmişlerdir.

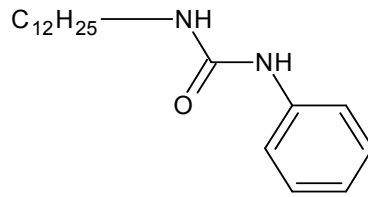


Upadhyaya ve arkadaşları (Upadhyaya et al 2009), triazol, üre ve tiyoüre sübstitüentleri içeren yaklaşık 20 yeni kinolin türevi sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda sentezlenen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis*' e karşı %94-%98 oranında aktivite gösterdiğini bildirişlerdir.

Li ve arkadaşları (Li, Zhu, Yan, Luo and Zhu 2009), 1,3-disübstitüe üre türevlerinin sentezi ve yapı-aktivite ilişkileri üzerine bir çalışma yapmışlardır. Sentezlenen yeni 1,3-disübstitüe üre türevleri, bir insan karaciğer hücresi ve iki tümörlü insan hücresi üzerinde antiproliferatif aktivite bakımından incelenmiş, karaciğer hücresi üzerinden bir aktivite gözlenmezken, kanserli hücre üzerinde iyi derecede aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bileşiklerin genel sentez şeması ise aşağıda verilmiştir.

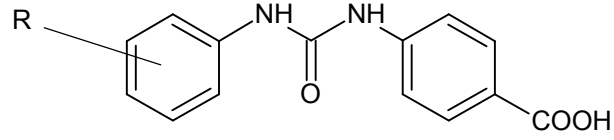


Godwin ve arkadaşları (Godwin, Player, Sowell and Michniak 1998), bazı üre bileşikleri sentezleyerek, bu bileşiklerin deri altına nüfuzu hızlandırma etkilerini incelemişlerdir. 12 Yeni üre ve tiyoüre bileşiği, bu amaçla sentezlenmiş ve sıçanların tüysüz derileri kullanılarak hazırlanan bir in vitro düzenek üzerinde test edilmişlerdir. Bir çok parametre kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda 1-dodesil-3-fenilüre bileşiğinin etkin olduğu saptanmıştır. Bu bileşik, 10 mmol dodesilaminin 100 mL metilenklorürde çözülerek 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine 10 mmol fenilizosiyanat eklenerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırılması ile elde edilmiştir. Verim yaklaşık olarak %84 olup, elde edilen beyaz kristallerin erime noktası da 83-84 °C olarak tespit edilmiştir.



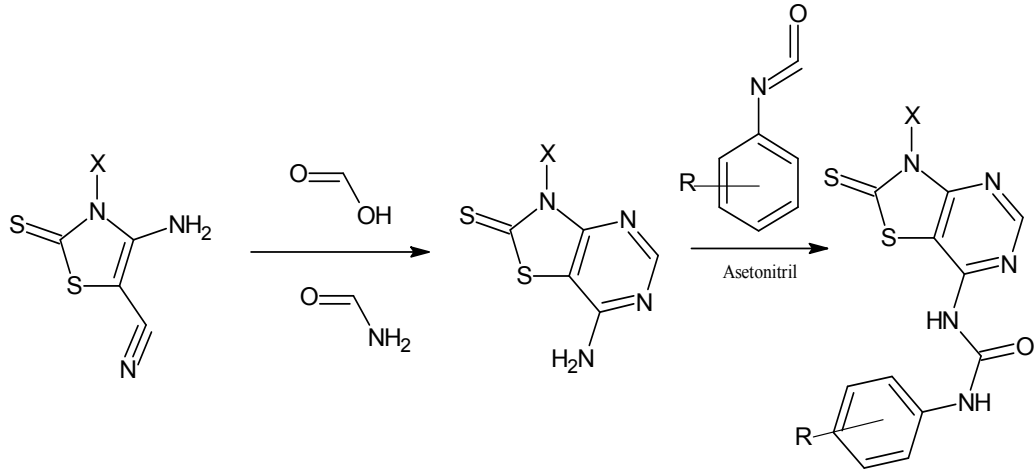
1-dodesil-3-fenilüre

Kurihara ve arkadaşları (Kurihara et al 2004), yeni siklik üre bileşiklerini sentezlemiş ve bunların retinoidal aktivitelerini incelemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin 10⁻⁹M minimum konsantrasyonda etki gösterdikleri saptanmıştır.



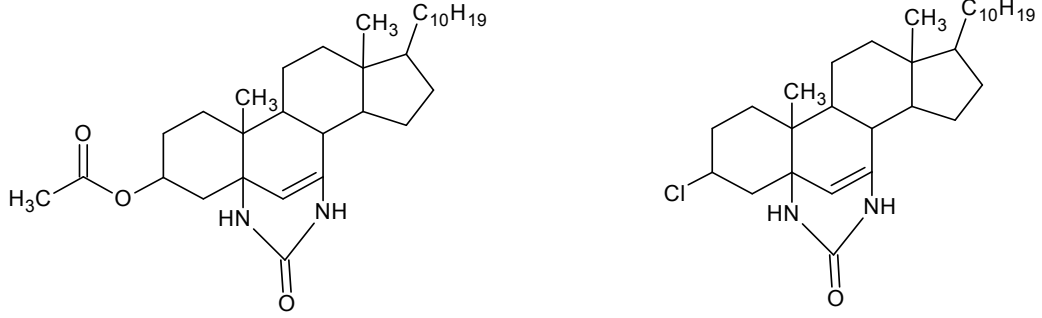
Simunovic ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (Simunovic et al 2009), primakin bileşiğinin üre ve karbamat türevlerini sentezleyerek, sitostatik ve antioksidan aktivitelerini incelenmişlerdir. Bu üre bileşikleri, primakin benzotriazolidin, çeşitli hidroksiaminler ve etilendiamin ile reaksiyonundan elde edilirken; karbamat türevleri ise primakin benzotriazolidin alkollerle tepkimesinden sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler, kayda değer antiproliferatif aktivite göstermişlerdir.

Azam ve arkadaşları (Azam, Alkskas and Ahmed 2009), bazı 3-fenil/etil-2-tiyokso-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7-il üre ve tiyüre bileşikleri sentezleyerek, bu bileşiklerin antiparkinson aktivitelerini incelemişlerdir. Büyük bir çoğunluğu aktivite gösteren bu yapılardan, en aktif olanın, fenil halkasının 2-konumunda metoksi grubu taşıyan bileşik olduğu belirtilmiştir.

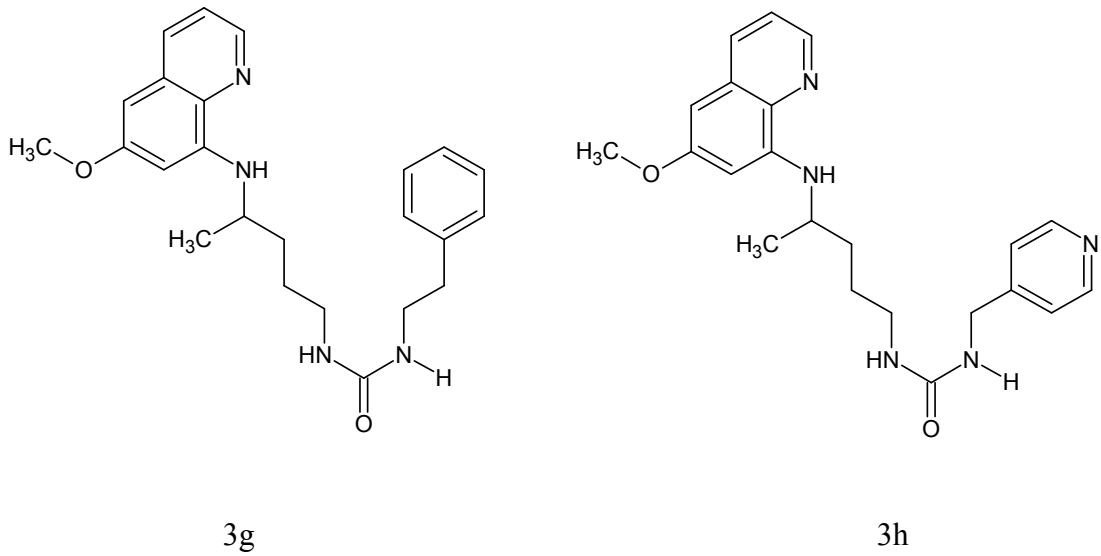


X: Etil / Fenil

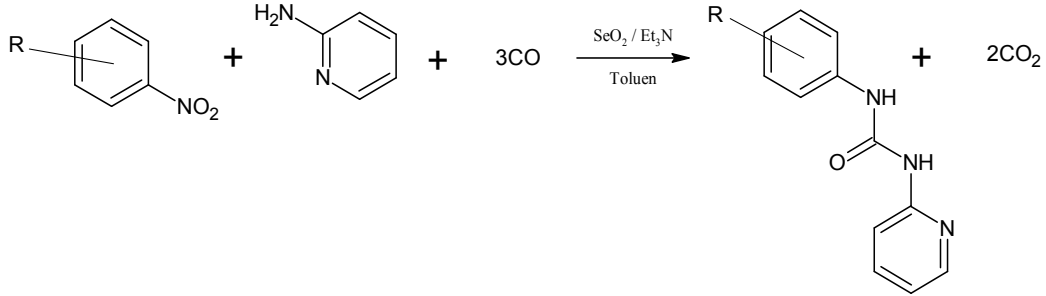
Khan ve arkadaşları (Khan, Singh and Saleem 2008), stigmet-6-en-7,5 α üre türevlerini sentezlemişlerdir. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteri hücrelerine karşı antibakteriyal aktivite incelenmiş ve iki bileşikte, standart ilaç kloramfenikole oranla daha yüksek aktivite olduğu saptanmıştır.



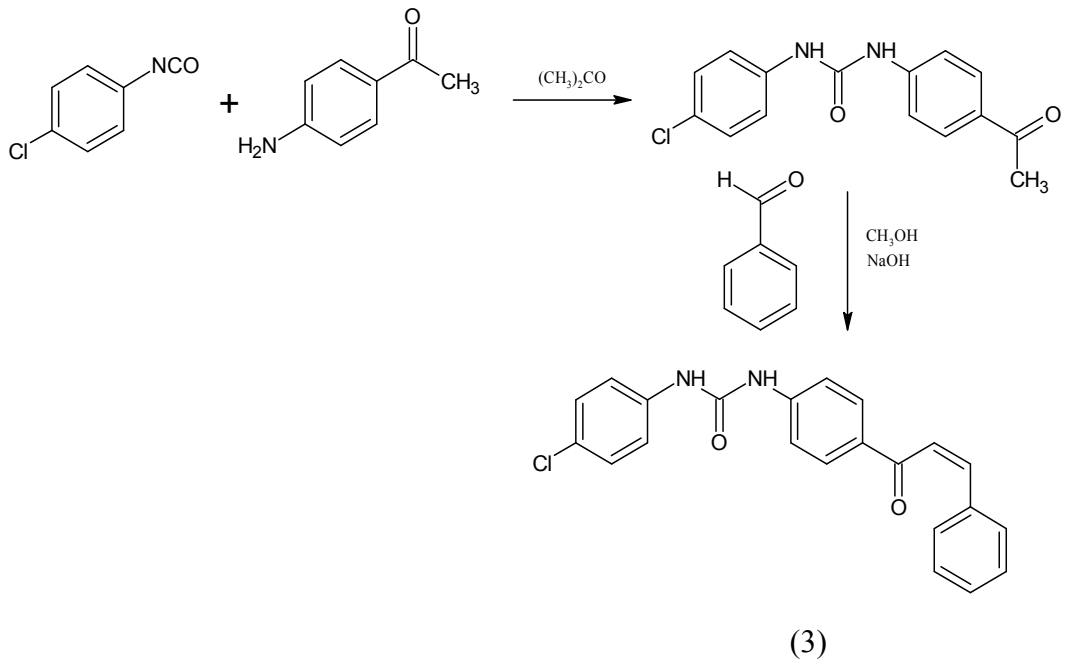
Dzimbeg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Dzimbeg et al 2008), primakinin, 1-benzotriazol karboksilli asit klorürü ile açılması sonucunda elde edilen bileşiğin, uygun aminlerle birlikte trietilaminli ve trietilaminsiz ortamda reaksiyonları sonucu, bir seri yeni üre bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşikleri içerisinde piridin türevi olan 3h bileşiği, en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir. Seçici etki bakımından da 3h ve 3g bileşikler oldukça iyi sonuçlar vermiştir.



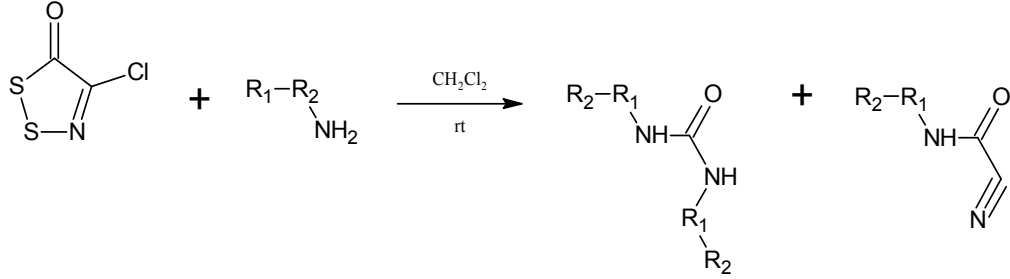
Chen ve arkadaşları (Chen and Lu 2004), süstitüe nitrobenzen veya süstitüe nitropiridinin, selenyumdioksit katalizörlüğünde aminlerle redüktif karbonillenmesi sonucunda süstitüe piridil üreleri elde etmişlerdir.



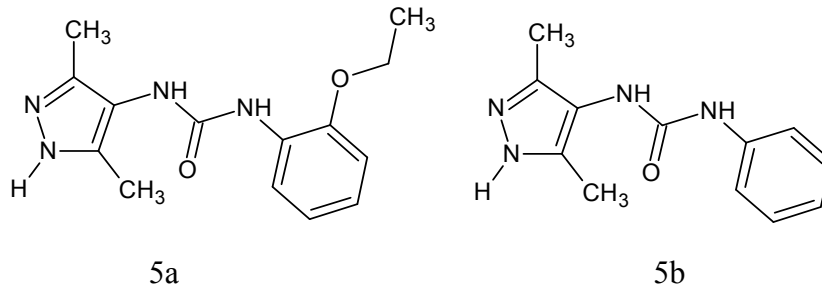
Dos Santos ve arkadaşları (Dos Santos et al 2008), yeni bir seri 1-fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}üre bileşiklerini sentezleyerek, fareler üzerindeki analjezik aktivitesini test etmişlerdir. Sonuçlara göre (3) numaralı bileşik, asetik asit, formalin ve glutamat verilmiş fareler üzerinde, bilinen non-steroidal anti-inflamatuvar ve analjezik ilaçlarla karşılaştırılacak derecede iyi anti-nosiseptif aktivite göstermiştir.



Chang ve arkadaşları (Chang, Lee and Kim 2001), 4-kloro-5H-1,2,3-ditiyazol-5-on bileşiğini primer ve sekonder alkilaminlerle diklormetanlı ortamda muamele ederek, simetrik yapılu N,N'-disübstitüe üreleri yüksek verimle elde etmişlerdir. Benzer şekilde aminoasit esterhidroklorürlerinin trietilamin içeren ortamdaki reaksiyonları sonucunda da aynı simetrik üreler sentezlenmiştir.

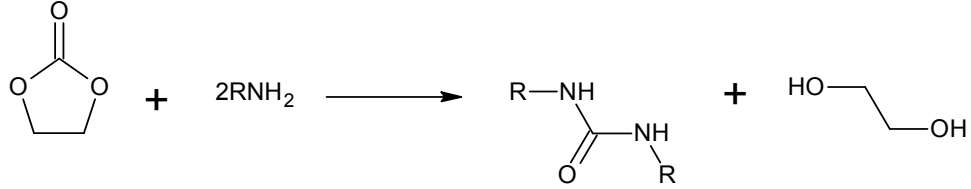


Kaymakçioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (Koçyiğit-Kaymakçioğlu et al 2005), 4-aminopirazolün sübstitüe izosiyanatlarla reaksiyonu sonucu yeni üre bileşikleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin antikonvulsan aktivitelerinin incelenmesi için PTZ ve MES testleri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda bileşiklerden (5a) ve (5b) hem 25 hem de 50 mg/kg dozlarda %82-100 koruma sağlamışlardır.

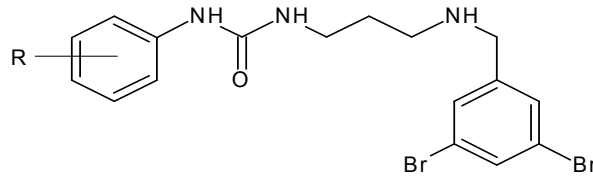


Fujita ve arkadaşları (Fujita, Bhanage, Kanamaru and Arai 2005), etilen karbonat ve aminden yola çıkarak, metal oksit katalizörlüğünde 1,3-disübstitüe ürelerin sentezi üzerinde çalışmışlardır. Katalizör olarak kalsiyumoksit (CaO) kullanıldığında oldukça yüksek aktivite gösteren ürünler elde edilmiş olup, katalizörün reaksiyondan geri dönüşümü de mükemmel şekilde sağlanmıştır.

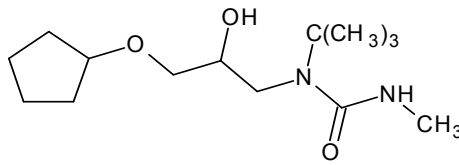
Propilamin ve butilamin ile 100 °C sıcaklıkta yapılan reaksiyonlarda çok yüksek verimle ürün elde edilmiştir. Daha hacimli aminler kullanıldığında ise daha yüksek sıcaklıklara çıkılması gerektiği saptanmıştır.



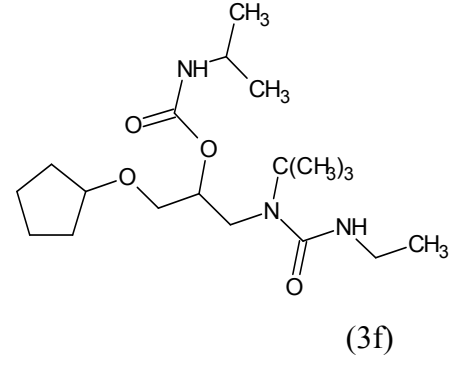
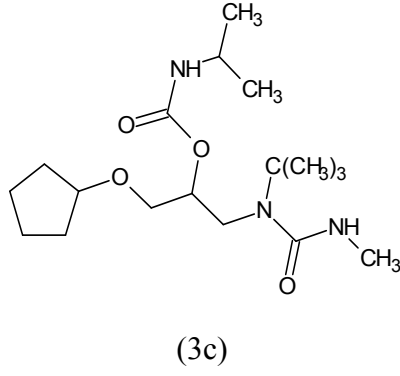
Seth ve arkadaşları (Seth et al 2004), yeni bir seri aril üre bileşiklerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin geniş spektrumlu antibakteriyel ajan olarak etkilerini incelemişlerdir. Çok sayıda bileşik, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerine karşı düşük konsantrasyonlarda minimum inhibitör konsantrasyon değeri göstermişlerdir. Bileşiklerin genel yapısı aşağıda verilmiştir.



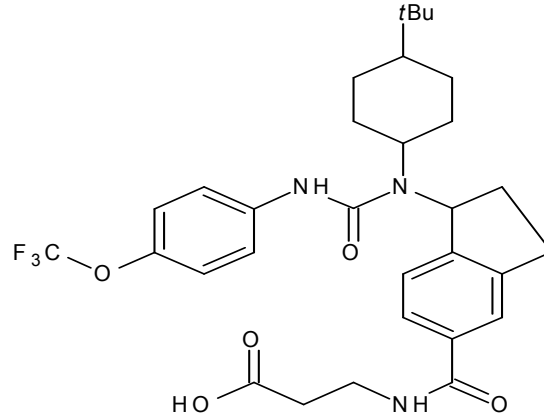
Chalina ve arkadaşları (Chalina, Chakarova and Staneva 1998), bazı yeni 1,3-disübstitüe üre ve fenil N-sübstitüe karbamat bileşikleri hazırlayarak, bunların in vivo antiaritmik ve hipotansif etkilerini araştırmışlardır. Bu bileşiklerden (2c), güçlü hipotansif etki göstermiştir. Ayrıca (3c) ve (3f) bileşiklerinin propranolol ile karşılaştırılabilecek seviyede antiaritmik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır.



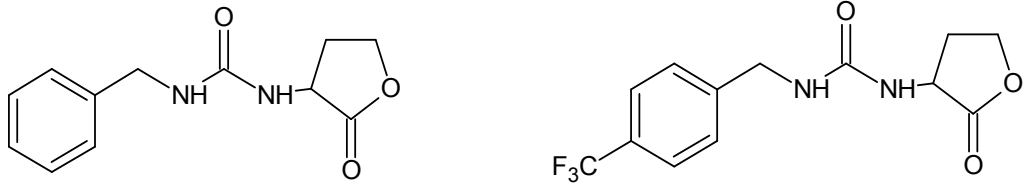
(2c)



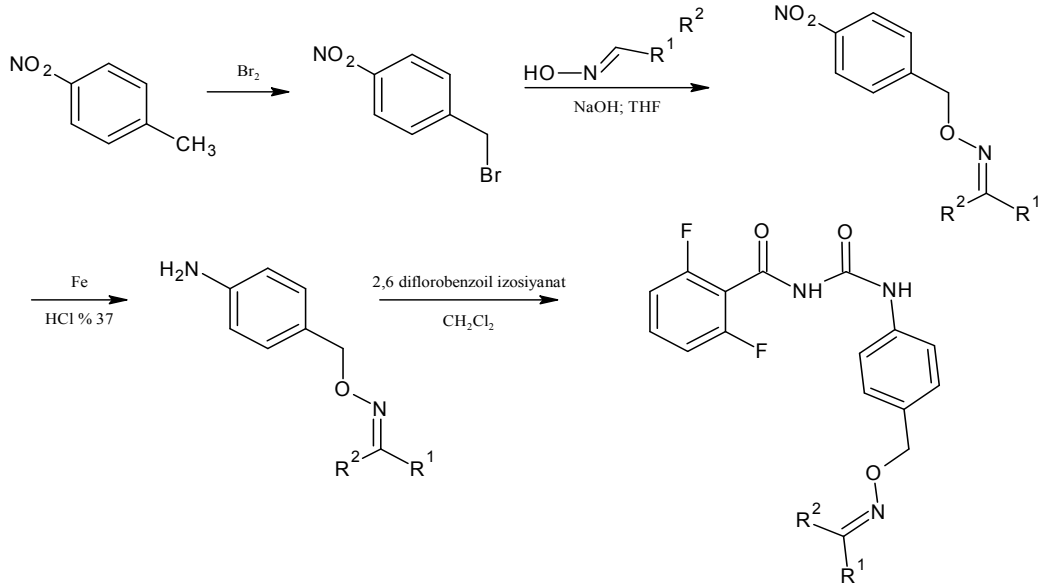
Liang ve arkadaşları (Liang et al 2007), yeni bir seri tri-sübstitüe üre bileşiklerini sentezleyerek, glukagon reseptör antagonisti potansiyellerini test etmişlerdir. Çalışma sonucunda, (4a) bileşiğinin, 3 mg/kg gibi düşük bir dozda oral kullanım ile kandaki glikoz miktarını düşürdüğü ve hiperglisemi gösteren farelerin tedavisinde aktif rol oynadığı kanıtlanmıştır.



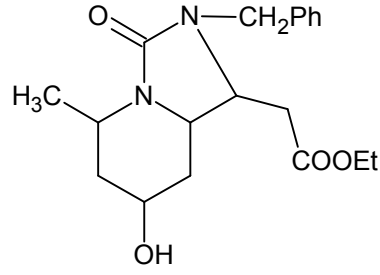
Frezza ve arkadaşları (Frezza et al 2006) homoserin laktondan yola çıkarak, 15 rasemik alkil ve aril N-sübstitüe üre bileşiği sentezlemişlerdir. Bu bileşikler, *Vibrio fischeri* bakterisindeki bioluminesens miktarını düşürme potansiyelleri bakımından incelenmiştir. En az 4 karbondan oluşan bir alkil zincirine sahip olan ve alkil zincirinde fenil halkası içeren N-alkil ürelerin, bu açıdan aktif bileşikler oldukları saptanmıştır.



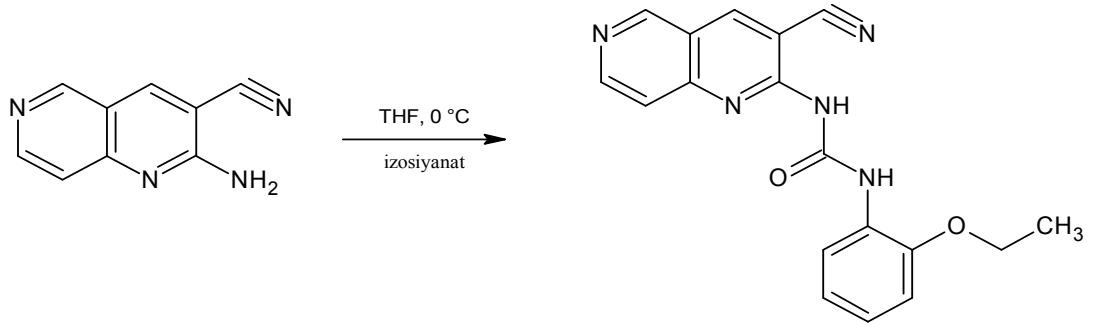
Li ve arkadaşları (Li et al 2007), 4-süstitüedidenaminooksimetil anilin ve 2,6-diflorobenzoil izosiyanat ile yeni 1-(4-süstitüedidenaminooksimetil)-fenil-3-(2,6-diflorobenzoil)üre bileşikleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden bazıları oldukça iyi derecede insektisidal aktivite göstermiştir.



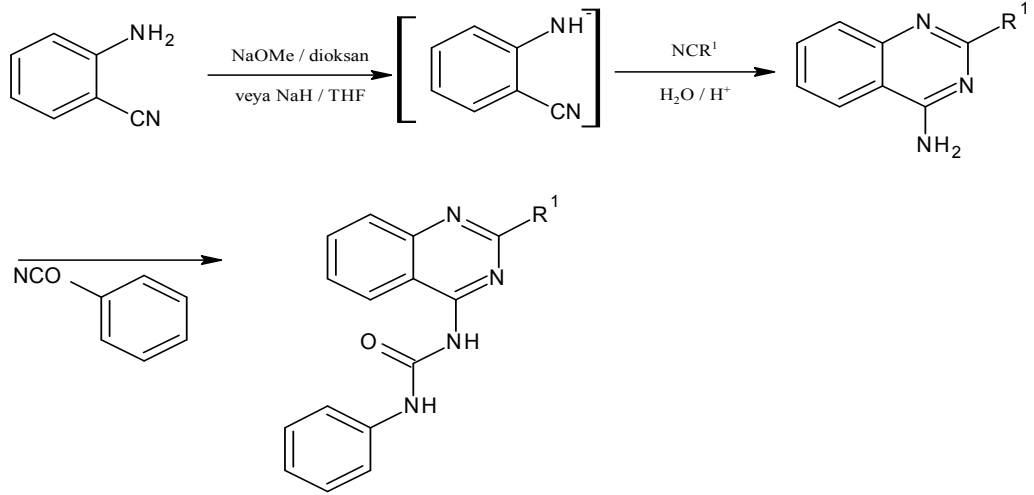
Baumann ve arkadaşları (Baumann, Bennis, Ripoche and Troin 2007), kolay bir yöntemle bir çok orijinal N-heterosiklik üre bileşikleri sentezlemeyi başarmışlardır. Burada kullandıkları yöntem, izosiyanat ya da aminlerin bir Michael katılmasıyla, piperidine bağlı α,β -doymamış ester gruplarına bağlanmasına dayanmaktadır.



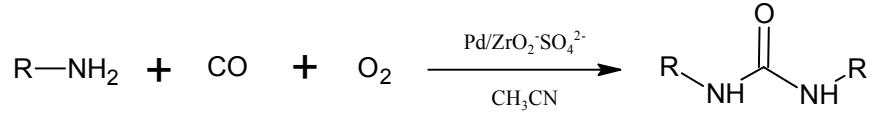
Chan ve arkadaşları (Chan et al 2001), potansiyel insan megalovirüsüne karşı etkiye sahip 1,6-naftiridin-2-karboksilik asit benzilamit yapılarındaki amit gruplarını, internal hidrojen bağı içeren farklı gruplarla değiştirerek yeni aktif bileşikler elde etmek için çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda, elde edilen üre bileşiklerinin kayda değer anti-megalovirüs aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır.



Van Muijlwijk-Koezen ve arkadaşları (Van Muijlwijk-Koezen et al 2000), N-fenil-N'-kinazolin-4-il üre ve N-fenil-N'-izokinolin-1-il üre bileşiklerini sentezleyerek, bu bileşiklerin adenozin reseptörüne karşı afinitesini test etmişlerdir. Kinazolin halkasının 2-konumunda veya izokinolin halkasının 3-konumunda bir fenil ya da heteroaril sübstitüent bulunduran yapıların, non-sübstitüe ya da alifatik yapılarla karşılaştırılacak derecede afiniteleri olduğu saptanmıştır.



Shi ve arkadaşları (Shi, Deng, Sima and Yang 2001), modifiye zirkonyum sülfatla desteklenmiş paladyum katalizörü varlığında, aminlerin karbonilasyonu yoluyla disüstitüe ürelerin sentezini 4.0 MPa başlangıç basıncında ve 135⁰C sıcaklığında incelemiştir. Simetrik dialkilürelerin sentezini yüksek dönüşüm ve verimde gerçekleştirmişlerdir. Bu desteklenmiş katalizörün, reaksiyon sonrasında kolayca ayrılabilir ve geri kazanılabilir olduğunu belirtmişlerdir.



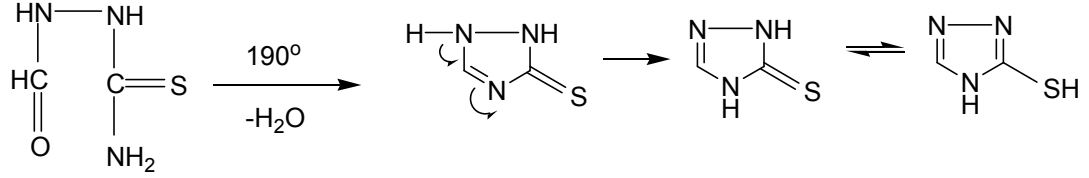
4.3. 1,2,4-Triazol Türevleri Hakkında Genel Bilgiler

Triazol halka sistemi üzerine çalışmalar 19.yüzyılın sonlarına doğru başlamış ve günümüze kadar artarak süregelmiştir.

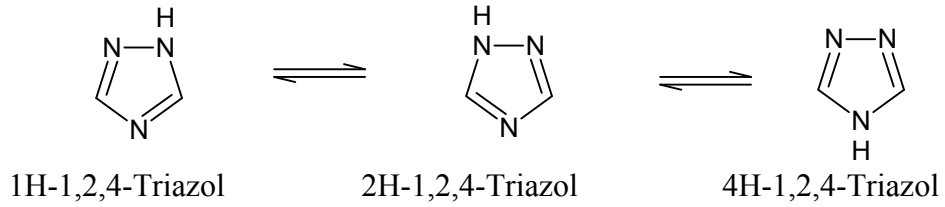
Triazololler 1,2,3-triazoller ve 1,2,4-triazoller olmak üzere iki grupta incelenmiştir.



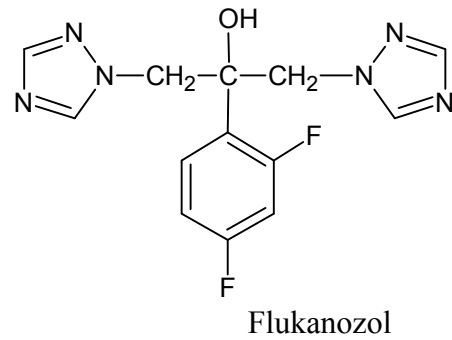
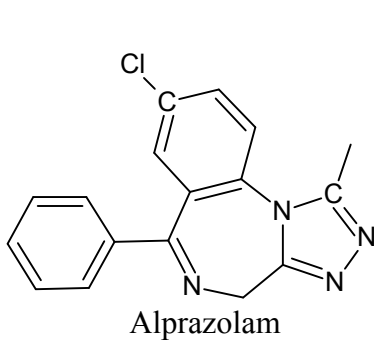
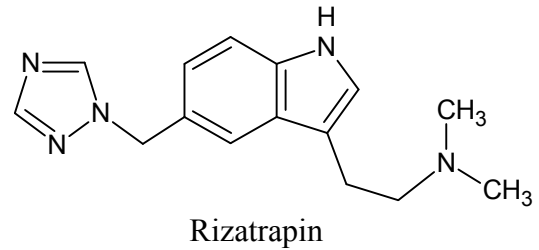
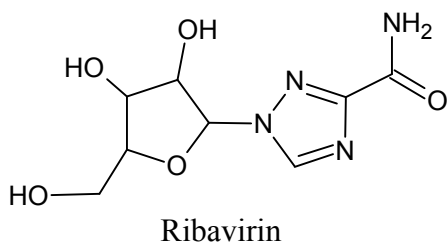
Tiyosüstitüe 1,2,4-triazoller ilk kez 1-formiltiyosemikarbazidin kuru kuruya ısıtılması ile elde edilmiştir (Freund 1896).

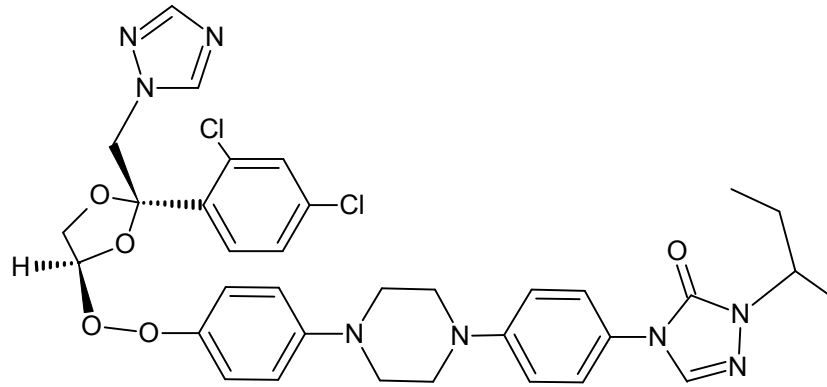


Süstitüe olmamış 1,2,4-triazol, imidazol ve pirazol gibi totomerik bir yapıya sahiptir. 1,2,4-triazolün üç totomerik formu vardır.



1,2,4-Triazol çekirdeği girdiği molekül yapılarında bileşiğin terapötik açıdan daha etkin moleküllere dönüşmesini sağlamaktadır. Günümüzde etkin ilaçlar olarak kullanılan Ribavirin (antiviral), Rizatrapin (antimigren), Alprazolam (anksiyolitik), Flukonazol ve İtrakonazol (antifungal), 1,2,4-triazol halkası taşıyan bileşiklerdir.

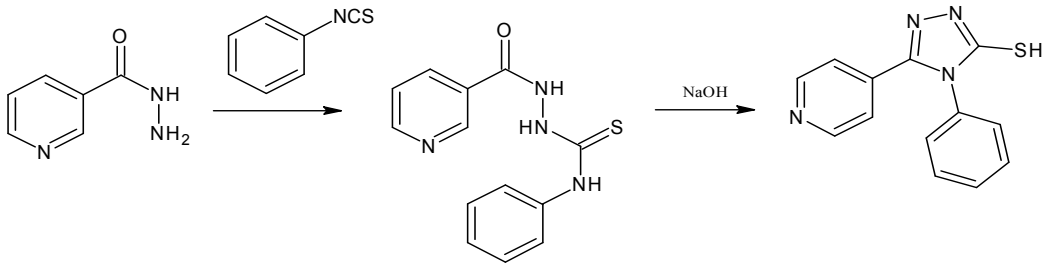




Itrakonazol

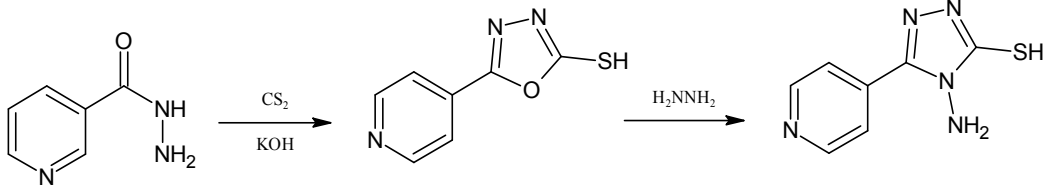
Ancak antifungal etkili triazol yapısı taşıyan azol gurubu bileşiklerin bulunması, yapılan araştırmaları antifungal ve antibakteriyel aktivite üzerine yoğunlaştırmıştır (Palekar, Damle and Shukla 2009).

Bayrak ve arkadaşları (Bayrak, Demirbaş, Alpay-Karaoğlu, Demirbaş 2009a), bazı yeni 1,2,4-triazol bileşikleri sentezleyerek bunların Mannich ve Schiff bazlarını elde etmiş, ardından antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerden birkaçı dışındaki çoğu yapının, kayda değer antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

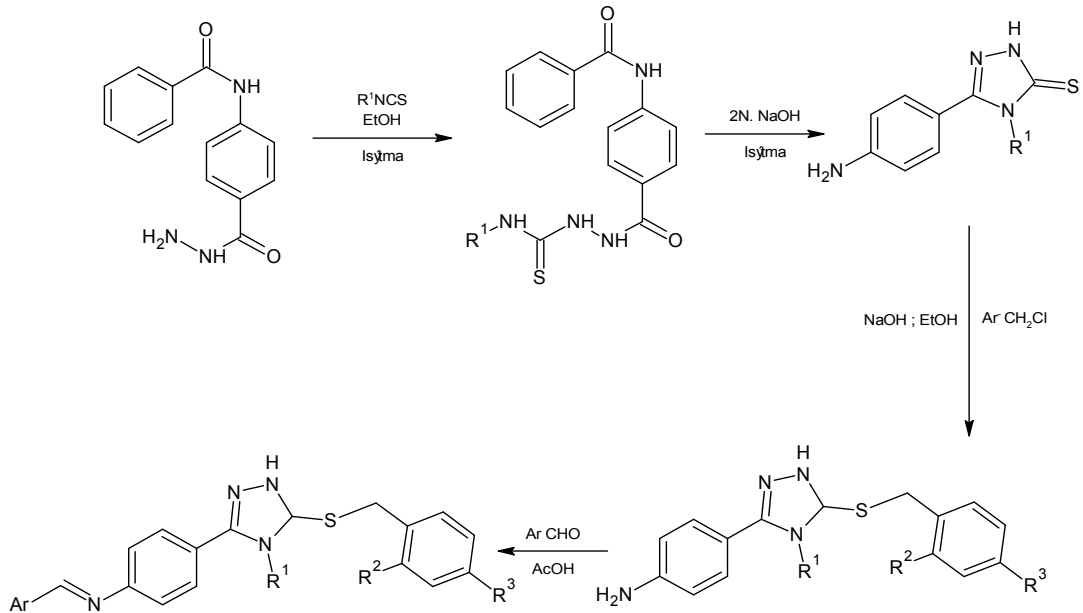


Bayrak ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada (Bayrak, Demirbaş, Demirbaş and Alpay-Karaoğlu 2009b), izonikotinic asit hidrazitinden yola çıkarak yeni 1,2,4-triazol bileşikleri sentezlemiştir. İzonikotinic asit hidrazitinin karbon disülfid ile reaksiyonu sonucunda elde edilen 5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin hidrazin hidratla muamelesi sonucunda 4-amino-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin antimikrobiyal

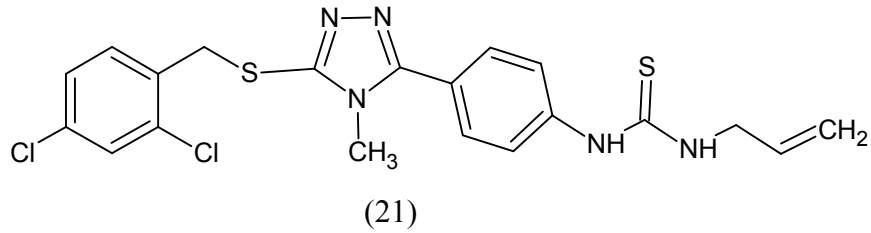
aktiviteleri incelenmiş olup, büyük bölüm bileşiğin istenilen düzeyde aktivite gösterdiği saptanmıştır.



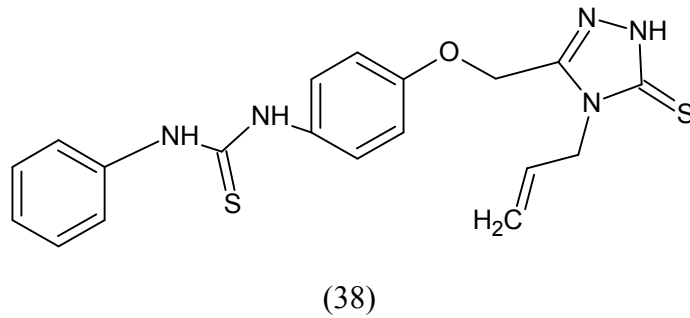
Küçüküzgel ve arkadaşları (Küçüküzgel et al 2004), yeni bir seri 3-[(süstitüe fenil)metil]tiyo}-4-alkil/aril-5-(4-aminofenil)-4H-1,2,4-triazol bileşiklerini ve bazı ilgili Schiff bazı türevlerini sentezleyerek biyolojik özelliklerini incelemişlerdir. Tüm bileşiklerin maksimal elektroşok (MES), deri altı pentilentetrazol (PTZ) ve nörotoksisite (NT) testleri ile antikonvulsan aktiviteleri incelenmiştir. Triazol bileşiklerinin bir bölümünün, 100 ve 300 mg/kg dozlardaki intraperitoneal uygulama sonucunda, kullanılan modellerin bir veya ikisinde koruma etkisi gösterdiği tespit edilmiştir.



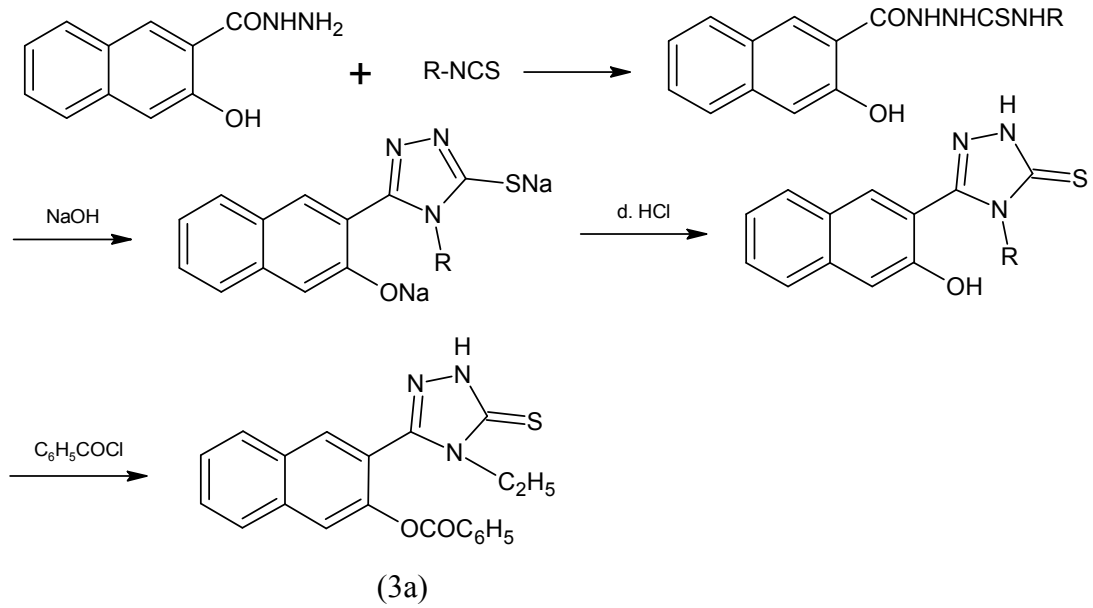
Küçükgüzel ve arkadaşları (Küçükgüzel, Küçükgüzel, Rollas and Kiraz 2001), yeni bir seri N-alkil/aryl-N'-[4-(4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre bileşiği ve üç adet S-alkillenmiş tiyoüre türevi olan N-alkil/aryl-N'-[4-(3-aralkiltiyo-4-alkil/aryl-4H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]tiyoüre bileşiklerini sentezlemiş, bu bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşik (21), en güçlü aktiviteyi gösteren türev olarak saptanmıştır. MIC değeri 6.25 µg/mL ve seçicilik indeksi 1.6 olarak belirlenmiştir.



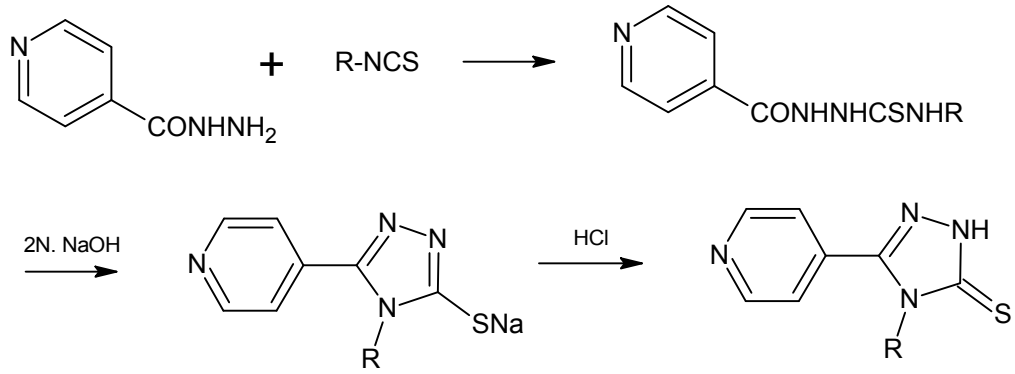
Küçükgüzel ve arkadaşları, bu çalışmanın devamı niteliğinde yaptıkları bir başka çalışmalarında ise (Küçükgüzel, Tatar, Küçükgüzel, Rollas and De Clerq 2008), yeni bir seri 5-[(4-aminofenoksi)-metil]-4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerini ve bunların ilgili tiyoüre türevleri olan N-alkil/aryl-N'-{4-[(4-alkil/aryl-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi] fenil} tiyoüre bileşiklerini sentezleyerek, antiviral etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-MS verileri ile aydınlatılmıştır. Yapılan kapsamlı aktivite çalışmaları sonucunda (38) numaralı bileşik, %79 inhibisyon oranı ile *M.tuberculosis* H37Rv'ye karşı en güçlü aktiviteyi gösteren bileşik olarak belirlenmiştir.



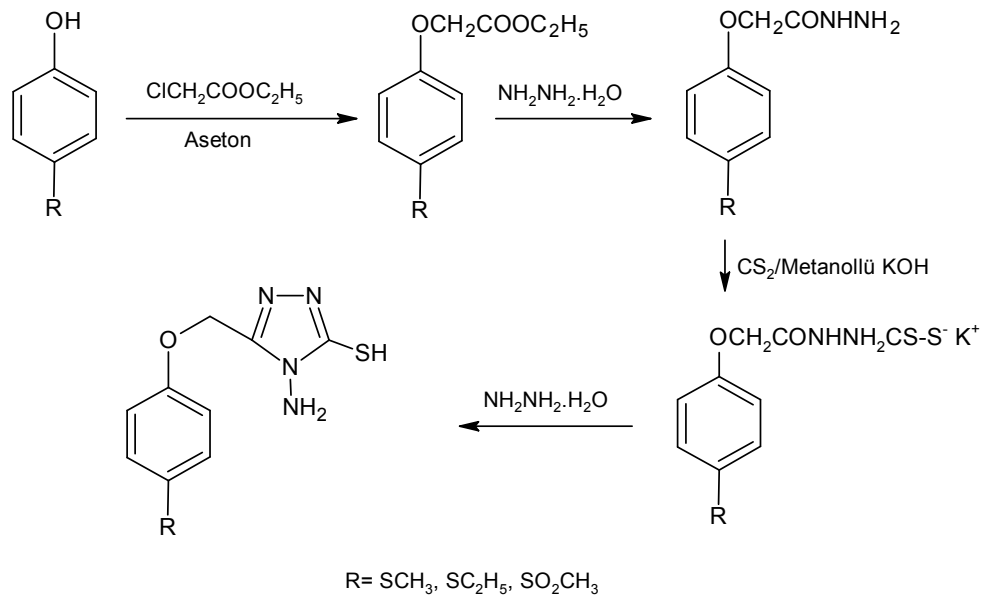
Duran ve arkadaşları (Duran, Doğan and Rollas 2002), yaptıkları bir çalışmada 1,4-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-sübstitüe-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Sekiz orijinal bileşiğin yapısı, elementel analiz, ¹H-NMR ve mass spektral verileri ile kanıtlanmıştır. Bu bileşiklerden bir tanesi (3a), in vitro olarak antikanser aktivite incelemesine tabi tutulmuştur.



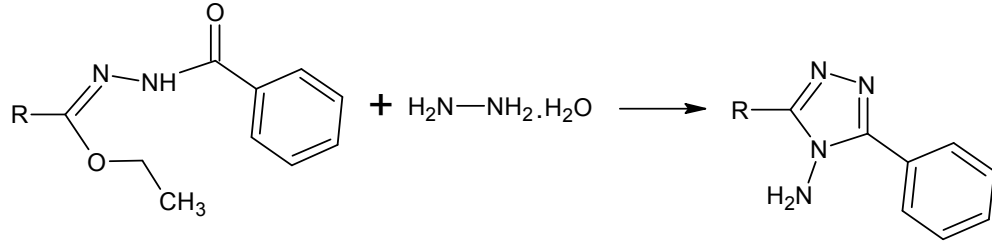
Gülerman ve arkadaşları ise (Gülerman, Doğan, Rollas, Johansson and Çelik 2001), 5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-3-(benzoilmetil) tiyo-4H-1,2,4-triazol bileşiklerini sentezlemişlerdir. Toplam dokuz orijinal bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, mass spektral metotları ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivite çalışmaları yapılmış ve bazı bileşiklerin kabul edilir oranda aktivite gösterdikleri saptanmıştır.



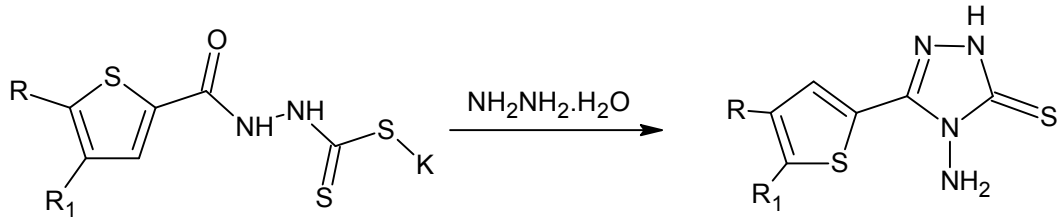
Karabasanagouda ve arkadaşları (Karabasanagouda, Adhikari and Shetty 2007) aşağıdaki sentez basamaklarında da gösterildiği gibi 4-metiltiyofenolden hareketle önce hidrazit türevini elde etmişler, daha sonra hidrazit bileşiğini potasyum hidroksit ve karbon disülfid ile reaksiyona sokarak oluşan ara ürünü de hidrazin hidratla muamele ederek 4-amino-3-(4-süstitüefenil)-5-merkpto-1,2,4-triazol bileşiğini sentezlemişlerdir.



Bekircan ve Bektaş (Bekircan and Bektaş 2006), benzoik asit hidrazid hidrazonunu hidrazin hidratla 1-propanol içerisinde reaksiyona sokarak 4-amino-3,5-disüstitüe-1,2,4-triazolü elde etmişlerdir.



Mavrova ve arkadaşları (Mavrova, Wesselinova, Tsenov and Denkova 2009), potasyum aril-karbonilhidrazinkarboditiyonat bileşiklerinin, 1:2 mol oranında hidrazin hidratla reaksiyonu sonucunda 4-amino-1,2,4-triazol türevi bileşikler elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Bentiss ve arkadaşları (Bentiss, Lagrenée and Barbry 2000), aromatik nitril bileşiklerini hidrazin hidrat ve etilen glikol ile mikrodalga ortamında reaksiyona sokarak, yeni simetrik 3,5-disübstitüe-4-amino-1,2,4-triazol bileşiklerini sentezlemişlerdir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-(Aminofenil)asetik asit, tiyokarbohidrazit, p-tolil izotiyosiyanat, 4-metoksifenil izotiyosiyanat, 4-klorofenil izotiyosiyanat, 2,4,6-triklorofenil izotiyosiyanat, 4-florofenil izotiyosiyanat, 4-nitrofenil izotiyosiyanat, benzil izotiyosiyanat, fenetil izotiyosiyanat, benzoil izotiyosiyanat, allil izotiyosiyanat, 4-(triflorometil)fenil izotiyosiyanat, 4-(triflorometoksi) fenil izotiyosiyanat, 4-(metiltiyo)fenil izotiyosiyanat, p-tolil izosiyanat, 4-metoksifenil izosiyanat, 4-klorofenil izosiyanat, 2,4,6-triklorofenil izosiyanat, 4-florofenil izosiyanat, 4-nitrofenil izosiyanat, benzil izosiyanat, 2,6-diklorofenil izosiyanat, aseton, asetonitril, etanol, petrol eteri, potasyum iyodür, potasyum iyodat.

5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

İnfrared Spektrofotometresi	Schimadzu FTIR 8400S
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi	Bruker AVANCE-DPX 400
Elementel Analiz Cihazı	Leco CHNS-932
Kütle Spektrometresi	Agilent 1100 MSD
Ultraviyole Spektrofotometresi	Schimadzu UV 2100S
Erime Derecesi Aleti	Kleinfeld SMP-II basic

Tüm maddelerin NMR spektrometresi, elementel analiz ve kütle spektrometresi analizleri, TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. 4-(Aminofenil)asetik asit ve sübstitüe izotiyosiyanalardan elde edilen tiyoürelerin [1a-1n] sentez yöntemi

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit, 100°C'deki su banyosunda, aseton içerisinde çözülür. Tamamen çözüldükten sonra, üzerine 3.3 mmol uygun izotiyosiyanatın, 5 mL aseton ile seyreltilmiş çözeltisi, 30'ar dakika ara ile 3 porsiyon halinde ilave edilir. 6-8 Saat sonunda İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

5.2.2. 4-(Aminofenil)asetik asit ve sübstitüe izosiyanalardan elde edilen ürelerin [2a-2h] sentez yöntemi

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit, 100°C'deki su banyosunda, aseton içerisinde çözülür. Tamamen çözüldükten sonra, üzerine 3.3 mmol uygun izosiyanatın, 5 mL aseton ile seyreltilmiş çözeltisi, 30'ar dakika ara ile 3 porsiyon halinde ilave edilir. 4-6 Saat sonunda İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Oluşan çökelti süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

5.2.3. Sübstitüe tiyoüre ve sübstitüe üre bileşiklerinden elde edilen 1,2,4-triazollerin [3d-e / 4c-g] sentez yöntemi

1:1 mol oranındaki tiyoüre (veya üre) bileşiği ve tiyokarbohidrazit, çözücüsüz ortamda bir balon içersine konulur. Yağ banyosu içersine konulan reaksiyon ortamı, geri soğutucu ile yaklaşık 130-140°C sıcaklıktaki manyetik karıştırıcıda 3 saat süreyle karıştırılır. Süre sonunda ortama bir miktar distile su katılarak reaksiyona girmeden kalan tiyokarbohidrazitin üründen ayrılması sağlanır. Yaklaşık yarım saat sulu ortamda karışmaya devam eden reaksiyon, İTK ile kontrol edilerek sonlandırılır.

Oluşan çökelti süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

5.3. Kromatografik Çalışmalar

İnce Tabaka Kromatografisi

Yapılan sentez çalışmaları süresince reaksiyon evreleri ve süresi, son ürünün saflığı, İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile saptanmıştır. Reaksiyon ortamından alınan örnekler veya son ürün, adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki hazır silika jel F-254 (Merck) plakları ve Petrol Eteri – Aseton (60:40) çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Bileşiklere ait lekeler, dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında incelenmiş, verdikleri renkli lekeler işaretlenmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Sübstitüe Tiyöüre Türevleri [1a-1n]

6.1.1. (4-{{(4-Metilfenil)tiyokarbamoil}amino}fenil)asetik asit (1a)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol p-tolil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

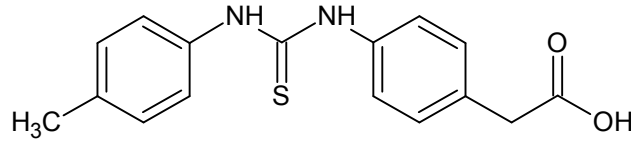
Beyaz renkli toz madde, E.N. 215-216°C, verim % 56,0. Su, petrol eteri ve asetonunda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₆N₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 62.95; H: % 5.58; N: % 8.16; S: % 9.34

Bulunan : C: % 61.21; H: % 4.96; N: % 8.55; S: % 9.71

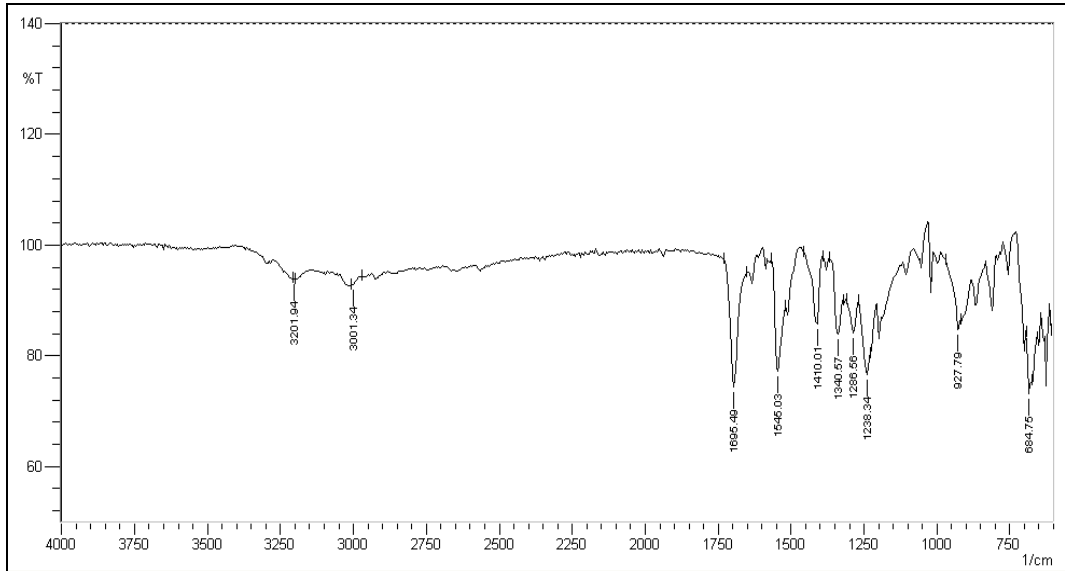


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = $\epsilon \cdot c \cdot L$; 278 nm

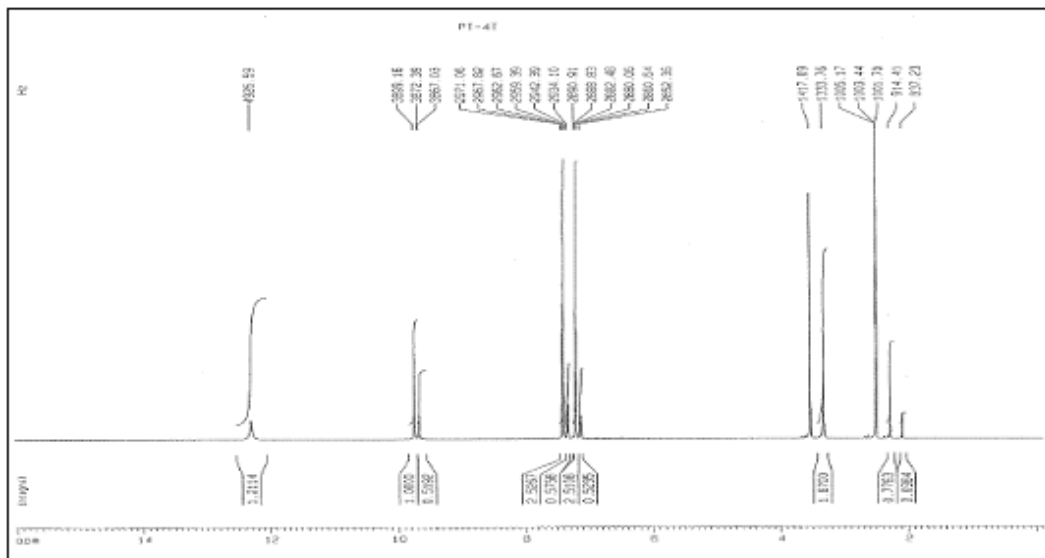
$$0,1183 = \epsilon \cdot (3,33 \times 10^{-5}) \cdot (1) ; \epsilon = 3549 ; \log \epsilon = 3,55$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3201 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3001 (C-H gerilme bandı), 1695 (C=O gerilme bandı), 1545 (N-H eğilme bandı), 1238 (C=S gerilme bandı), 927 (aromatik halka eğilme bandı).



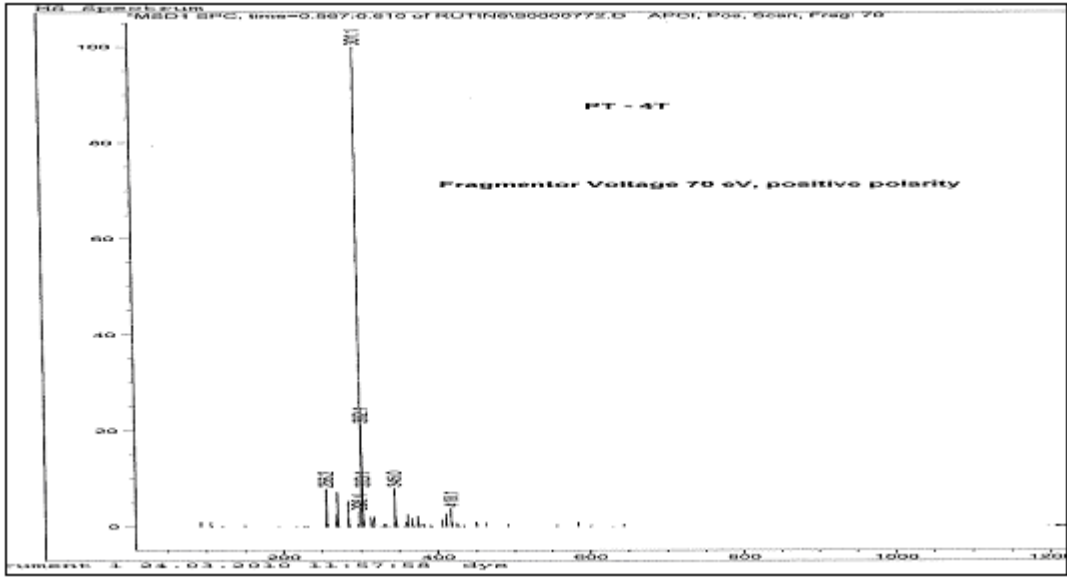
Şekil 1. Madde 1a'nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.22 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 3.26 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.10-7.50 (8H, m, aromatik protonlar), 9.55 (1H, s, $-\text{NH}-$), 9.74 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.31 (1H, s, OH).



Şekil 2. Madde 1a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO-d₆): $[M+H]^+ = m/z$ 301 (%100.0), $m/z = 302$ (%21.3), $m/z = 303$ (%8.0), $m/z = 256$ (%7.9), $m/z = 93$ (%1.0).



Şekil 3. Madde 1a'nın LC/MS spektrumu

6.1.2. (4-[[4-Metoksifenil]tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1b)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-metoksifenil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

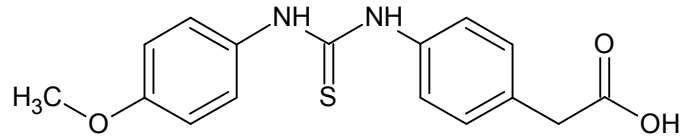
Beyaz renkli toz madde, E.N. 193-194°C, verim % 61,1. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₆N₂O₃S için;

Hesaplanan : C: % 60.74; H: % 5.10; N: % 8.85; S: % 10.14

Bulunan : C: % 59.95; H: % 4.90; N: % 8.75; S: % 9.81

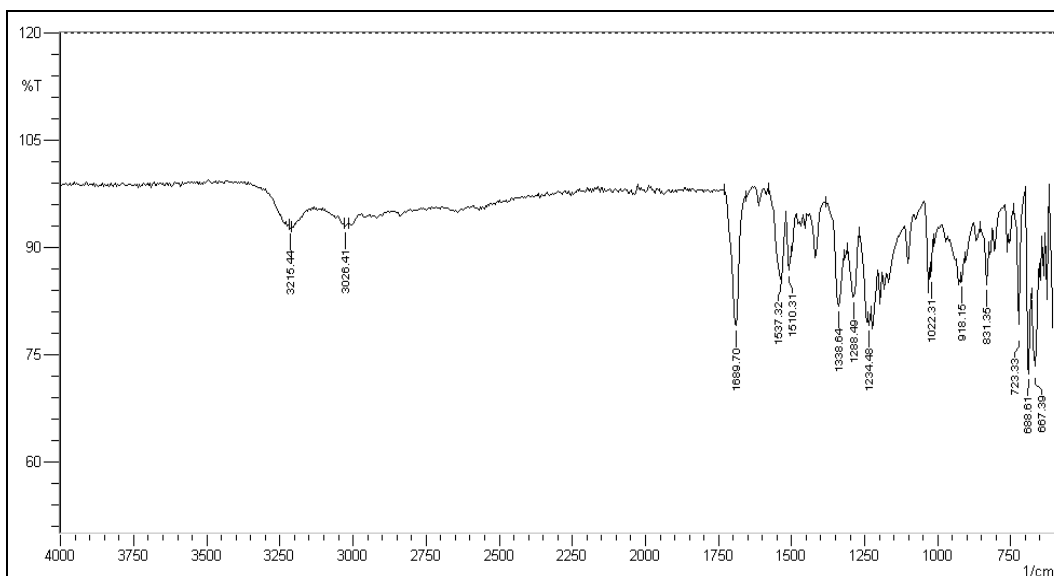


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 276 nm

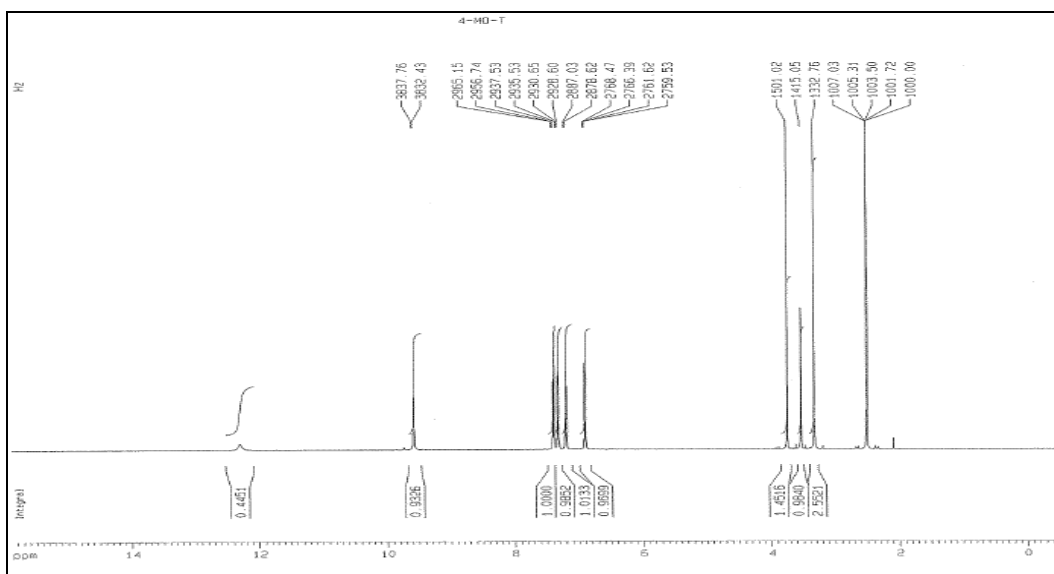
$$0,0698 = \epsilon. (3,16 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 2206 ; \log \epsilon = 3,34$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3215 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3026 (C-H gerilme bandı), 1689 (C=O gerilme bandı), 1537 (N-H eğilme bandı), 1234 (C=S gerilme bandı), 831 (aromatik halka eğilme bandı).



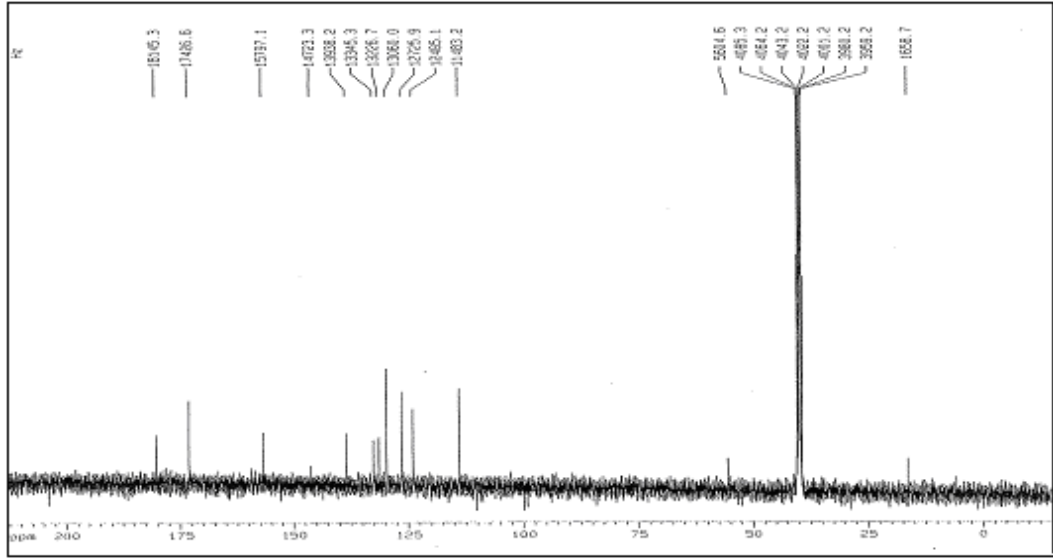
Şekil 4. Madde 1b'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 3.49 (2H, s, -CH₂), 3.69 (3H, s, -CH₃), 6.90 (2H, d, J= 8.94 Hz, H3', H5'), 7.20 (2H, d, J= 8.41 Hz, H2, H6), 7.30 (2H, d, J= 8.93 Hz, H2', H6'), 7.40 (2H, d, J= 8.41 Hz, H3, H5), 9.46 (1H, s, -NH-), 9.46 (1H, s, -NH-), 12.08 (1H, s, OH).



Şekil 5. Madde 1b'nin ¹H-NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 180.3 (C=S), 173.2 (C=O), 138.5-114.1 (Aromatik C=C), 55.2 (CH_3), 16.5 (CH_2).



Şekil 6. Madde 1b'nin ^{13}C -NMR spektrumu

6.1.3. (4-[[4-Klorofenil]tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1c)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-klorofenil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

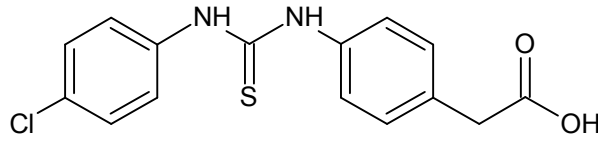
Açık kahverengi toz madde, E.N. 206-207°C, verim % 48,3. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₃ClN₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 56.16; H: % 4.08; N: % 8.73; S: % 10.00

Bulunan : C: % 57.80; H: % 4.49; N: % 8.38; S: % 9.34

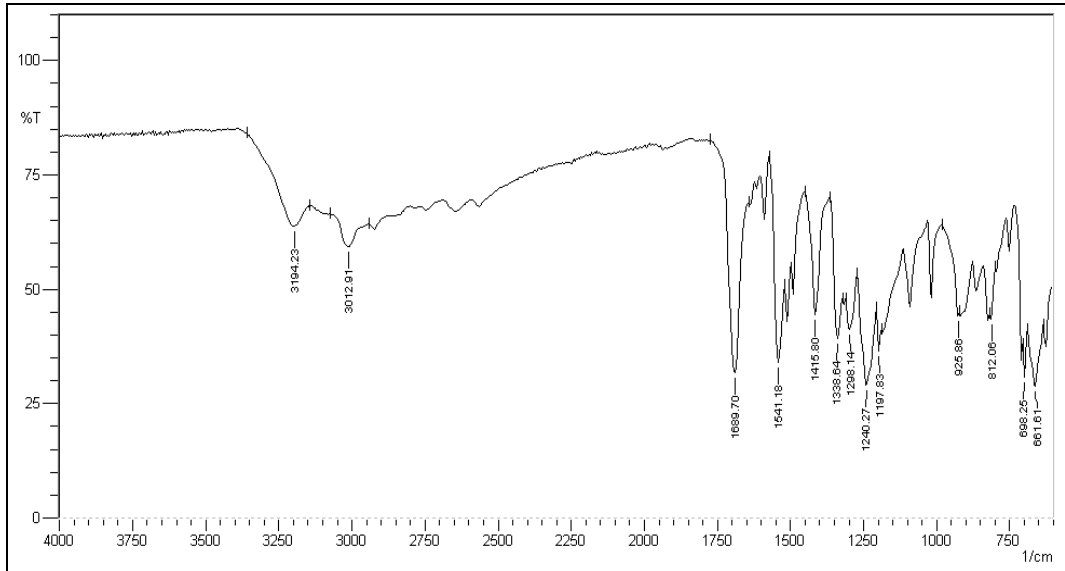


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 278 nm

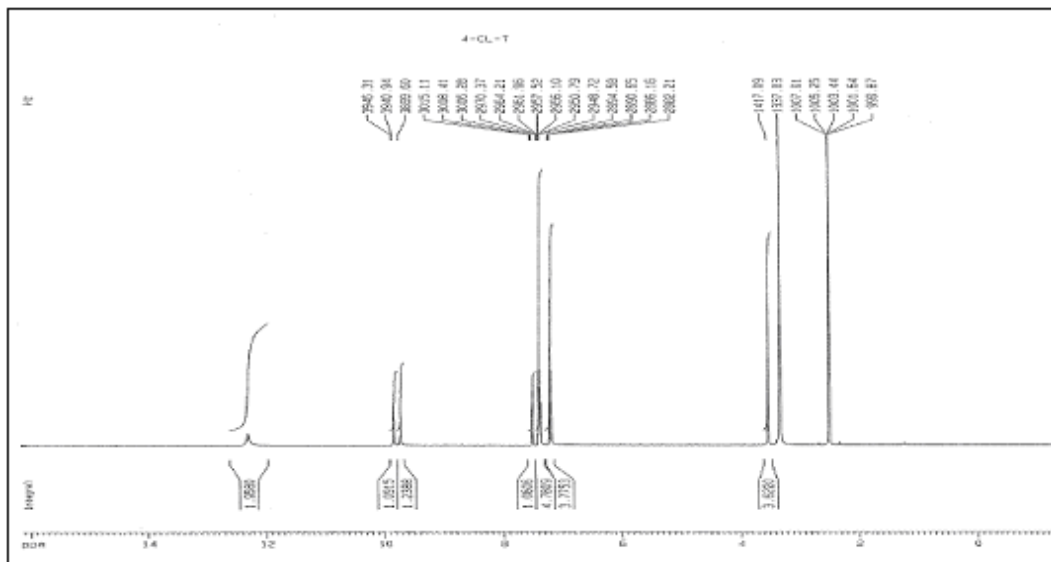
$$0,1010 = \epsilon. (3,12 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 3240 ; \log \epsilon = 3,51$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3194 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3012 (C-H gerilme bandı), 1689 (C=O gerilme bandı), 1541 (N-H eğilme bandı), 1240 (C=S gerilme bandı), 812 (aromatik halka eğilme bandı), 661 (C-Cl gerilme bandı).



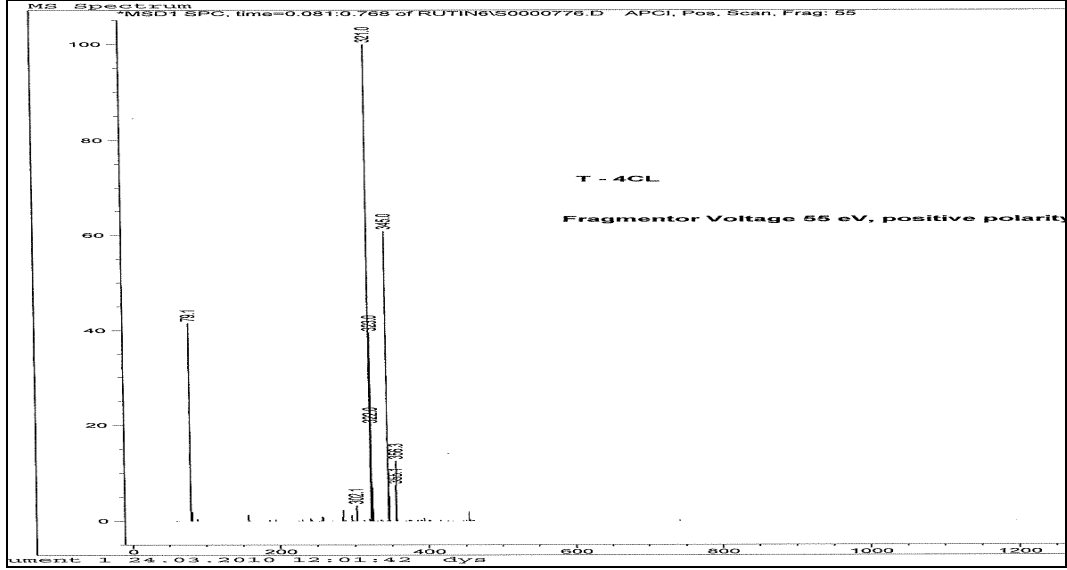
Şekil 7. Madde 1c'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.47 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.15-7.59 (8H, m, aromatik protonlar), 9.68 (1H, s, $-\text{NH-}$), 9.79 (1H, s, $-\text{NH-}$), 11.98 (1H, s, OH).



Şekil 8. Madde 1c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO-d₆): $[M+H]^+ = m/z$ 321 (%100.0), $m/z = 322$ (%20.1), $m/z = 323$ (%39.5), $m/z = 303$ (%2.0), $m/z = 285$ (%2.3), $m/z = 78$ (%41.5).



Şekil 9. Madde 1c'nin LC/MS spektrumu

6.1.4. (4-[(2,4,6-Triklorofenil)tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1d)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 2,4,6-triklorofenil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

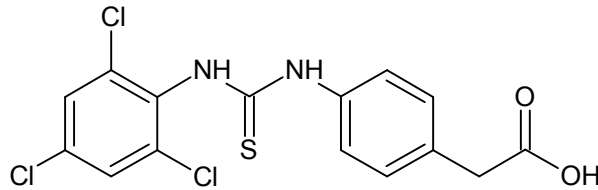
Açık kahverengi toz madde, E.N. 214-215°C, verim % 50,5. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₁Cl₃N₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 46.23; H: % 2.85; N: % 7.19; S: % 8.23

Bulunan : C: % 46.69; H: % 3.07; N: % 7.15; S: % 7.93

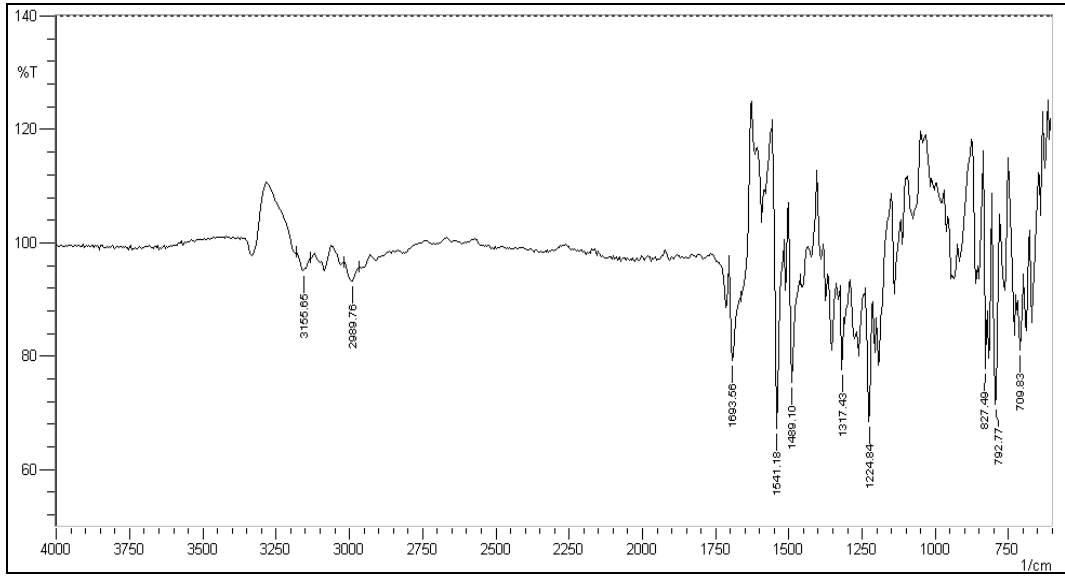


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 259 nm

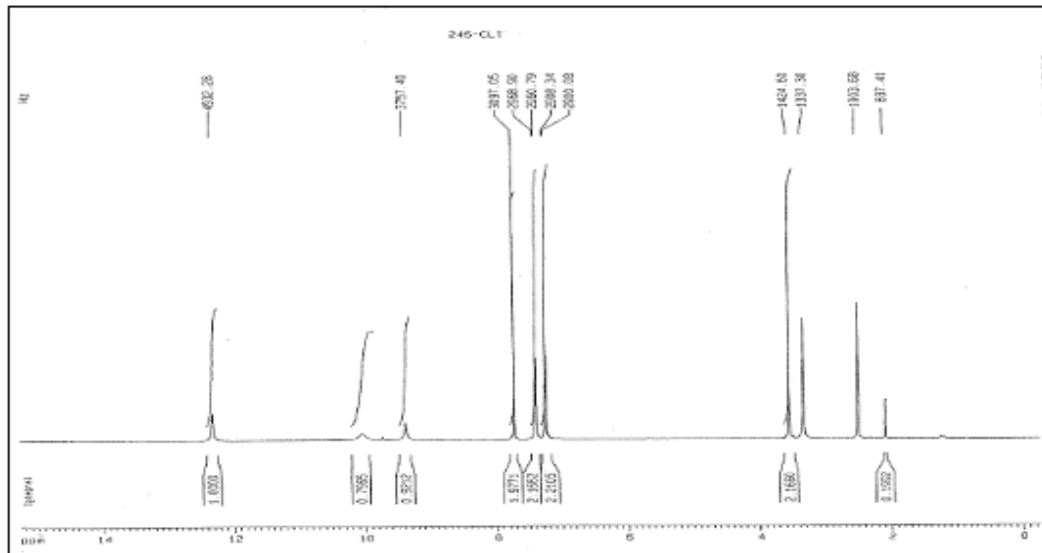
$$0,1106 = \epsilon. (2,57 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 4302 ; \log \epsilon = 3,63$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3155 (N-H ve O-H gerilme bantları), 2989 (C-H gerilme bandı), 1693 (C=O gerilme bandı), 1541 (N-H eğilme bandı), 1224 (C=S gerilme bandı), 827 (aromatik halka eğilme bandı), 792 (C-Cl gerilme bandı).



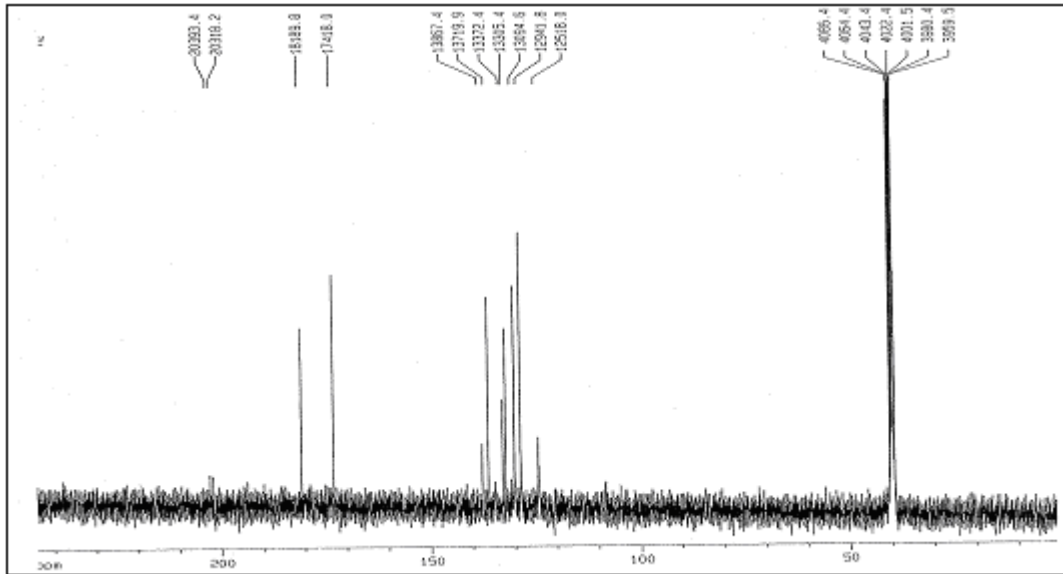
Şekil 10. Madde 1d'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm): 3.56 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.18-7.79 (6H, m, aromatik protonlar), 9.39 (1H, s, $-\text{NH}-$), 9.93 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.32 (1H, s, OH).



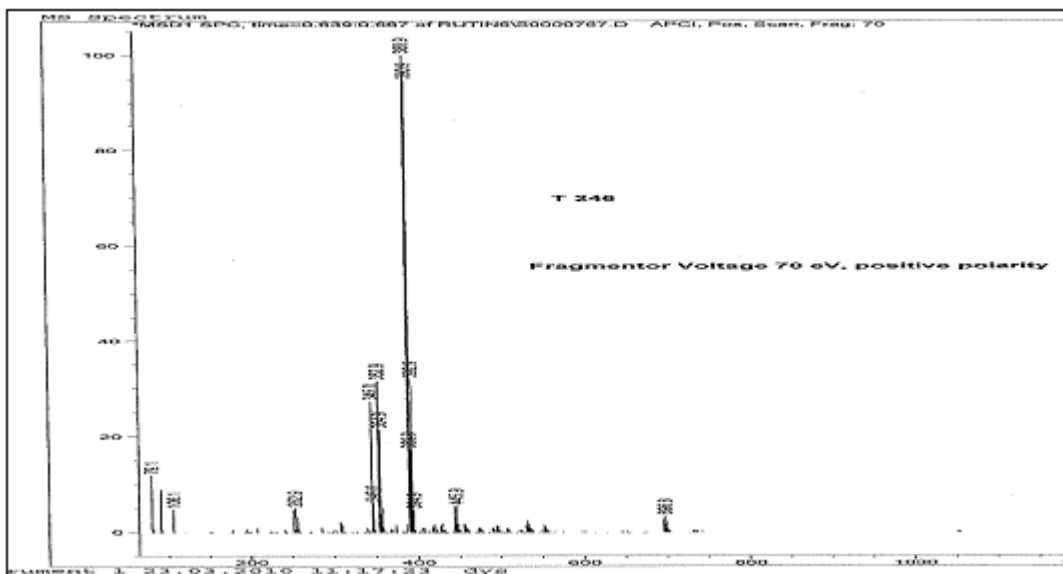
Şekil 11. Madde 1d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 180.8 (C=S), 173.1 (C=O), 137.8-124.4 (Aromatik C=C).



Şekil 12. Madde 1d'nin ^{13}C -NMR spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO- d_6): $[\text{M}+\text{H}]^+ = m/z$ 389 (%100.0), $m/z = 391$ (% 94.8), $m/z = 393$ (%32.1), $m/z = 395$ (%4.7), $m/z = 354$ (%21.5), $m/z = 345$ (% 27.4), $m/z = 253$ (% 5.1), $m/z = 106$ (% 4.8).



Şekil 13. Madde 1d'nin LC/MS spektrumu

6.1.5. (4-[[4-Florofenil]tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1e)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-florofenil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

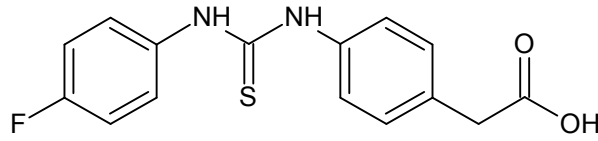
Beyaz renkli toz madde, E.N. 200-201°C, verim % 67,2. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₃FN₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 59.20; H: % 4.31; N: % 9.20; S: % 10.54

Bulunan : C: % 57.55; H: % 4.30; N: % 8.74; S: % 9.63

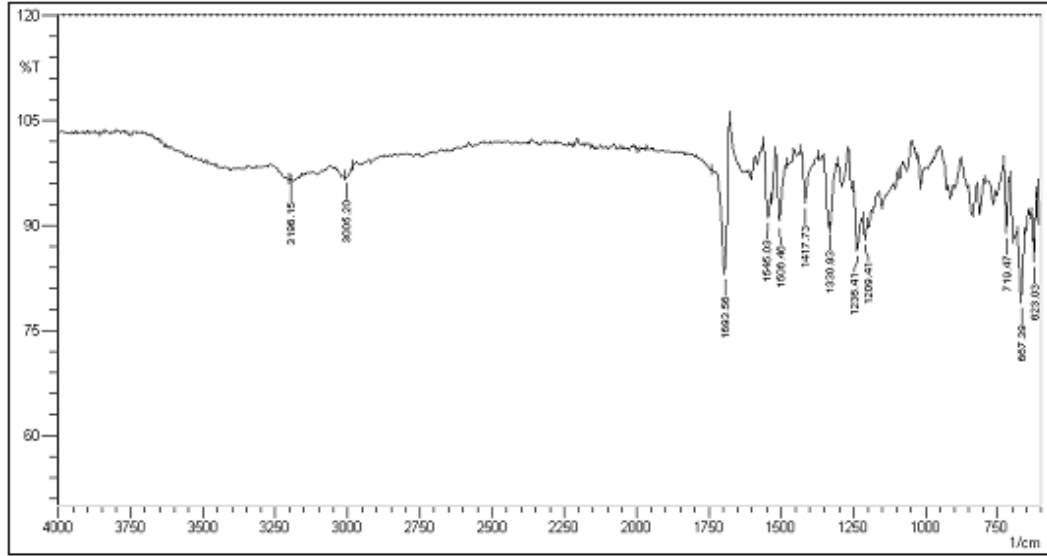


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 275 nm

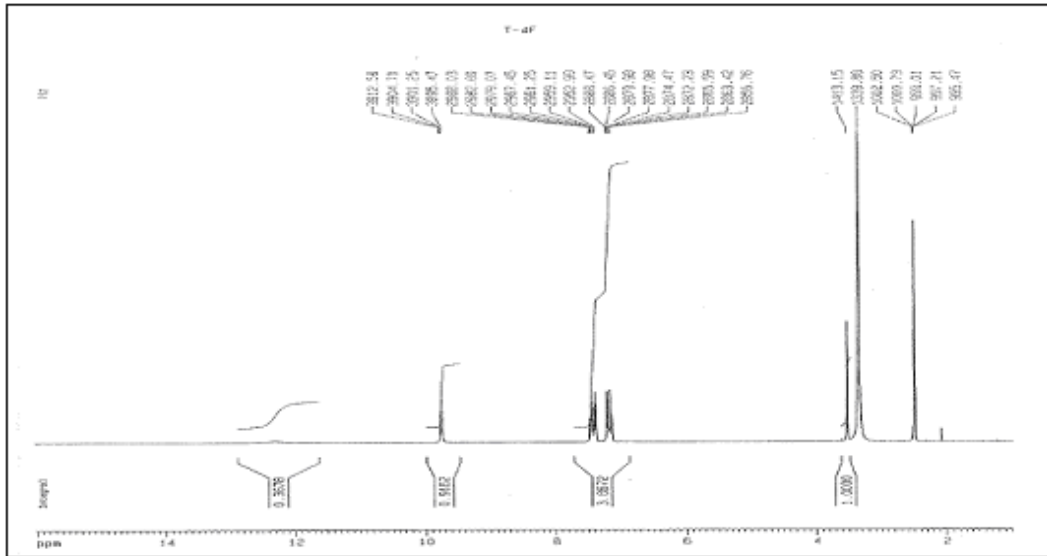
$$0,3177 = \epsilon. (3,29 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 9658 ; \log \epsilon = 3,98$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3196 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3005 (C-H gerilme bandı), 1693 (C=O gerilme bandı), 1545 (N-H eğilme bandı), 1236 (C=S gerilme bandı), 719 (aromatik halka eğilme bandı), 667 (C-F gerilme bandı).



Şekil 14. Madde 1e'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.55 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 6.87-7.71 (8H, m, aromatik protonlar), 9.72 (1H, s, $-\text{NH}-$), 9.72 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.26 (1H, s, OH).



Şekil 15. Madde 1e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.1.6. (4-[[4-Nitrofenil]tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1f)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-nitrofenil izotiyosiyonat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

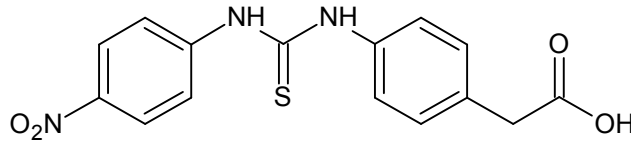
Sarı renkli toz madde, E.N. 139-140°C, verim % 63,0. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₃N₃O₄S için;

Hesaplanan : C: % 54.37; H: % 3.95; N: % 12.68; S: % 9.68

Bulunan : C: % 53.76; H: % 4.25; N: %12.11; S: % 8.32

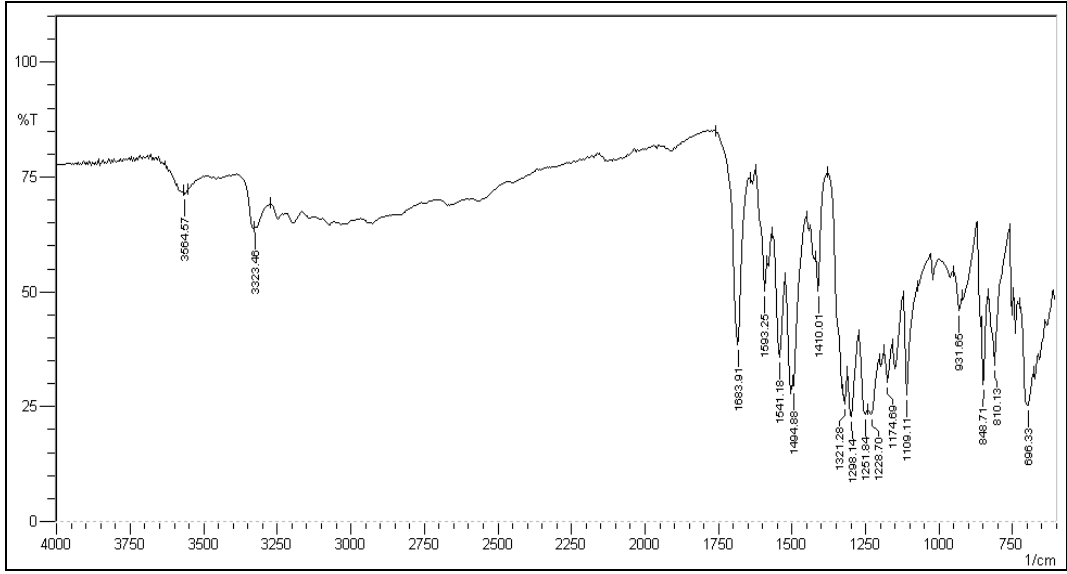


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 242 nm

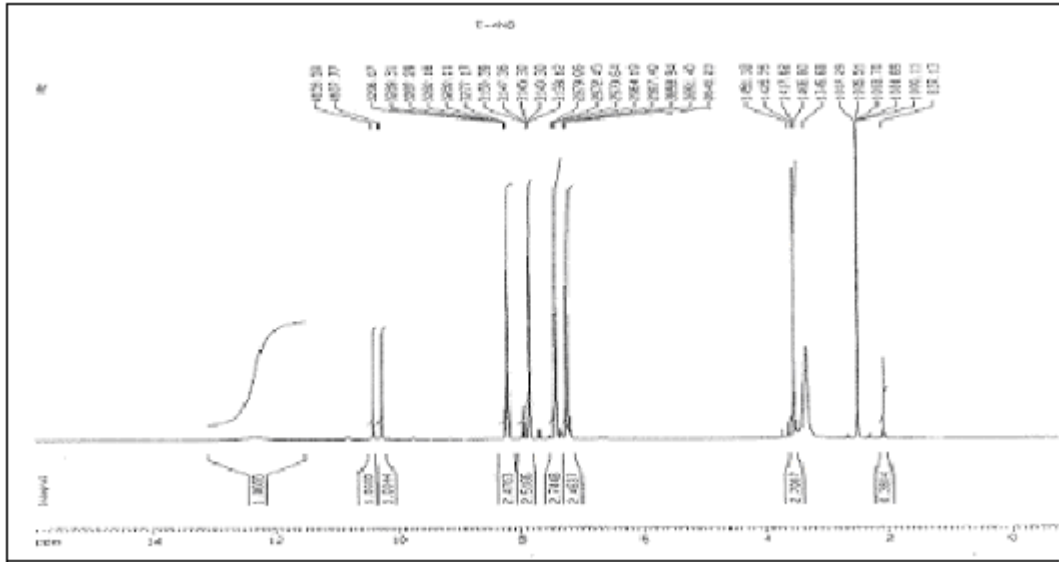
$$0,3901 = \epsilon. (3,02 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 12912 ; \log \epsilon = 4,11$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3564 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3323 (C-H gerilme bandı), 1683 (C=O gerilme bandı), 1593 (C-NO₂ asimetric gerilme bandı), 1494 (N-H eğilme bandı), 1298 (C=S gerilme bandı), 1251 (C-N gerilme bandı), 848-810 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 16. Madde 1f'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) δ (ppm): 3.55 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.11-8.36 (8H, m, aromatik protonlar), 10.26 (1H, s, $-\text{NH}-$), 10.39 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.30 (1H, s, OH).



Şekil 17. Madde 1f'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.1.7. {4-[(Benziltiyokarbamoil)amino]fenil}asetik asit (1g)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol benzil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

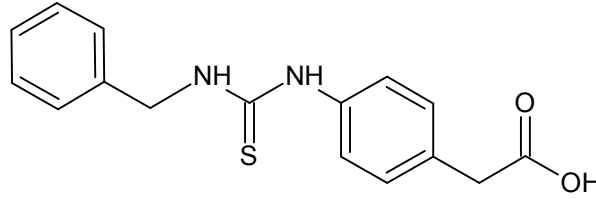
Beyaz renkli toz madde, E.N. 178-179°C, verim % 66,6. Su, petrol eteri ve asetonunda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₆N₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 63.98; H: % 5.37; N: % 9.33; S: % 10.67

Bulunan : C: % 63.73; H: % 5.31; N: % 9.20; S: % 10.54

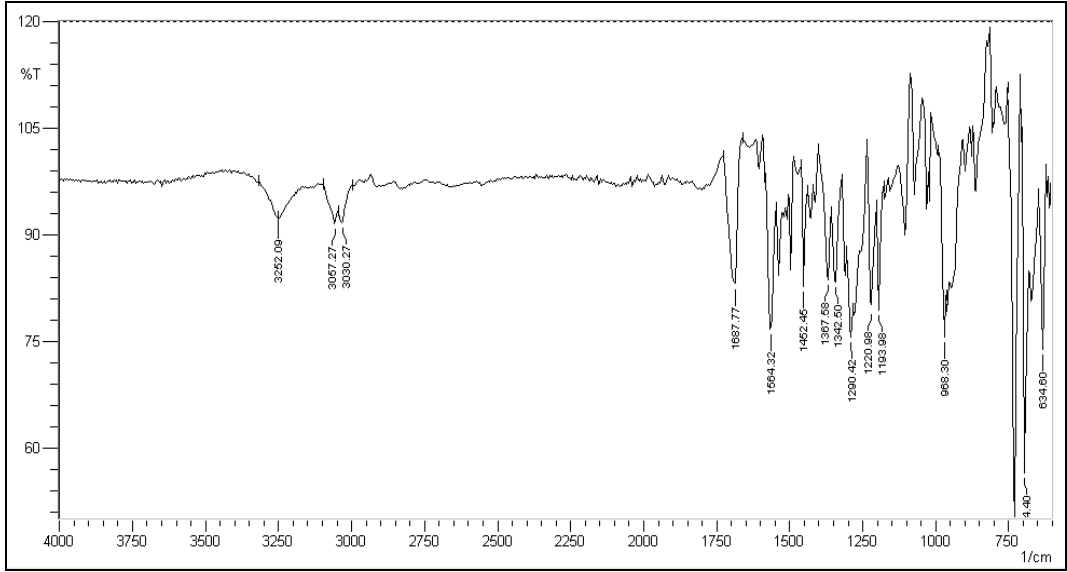


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 258 nm

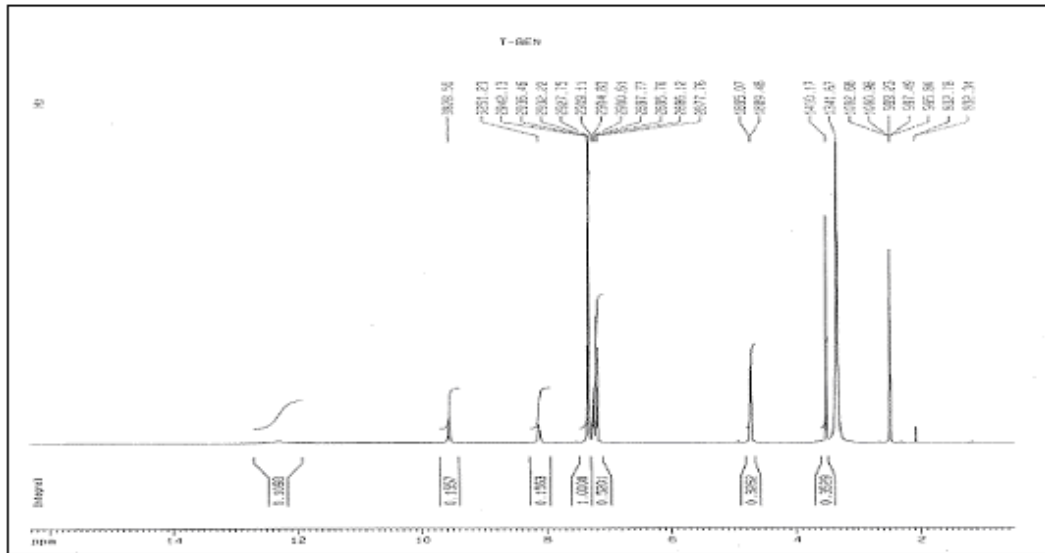
$$0,1675 = \epsilon. (3,33 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 5025 ; \log \epsilon = 3,70$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3252 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3057 – 3030 (C-H gerilme bandı), 1687 (C=O gerilme bandı), 1564 (N-H eğilme bandı), 1290 (C=S gerilme bandı), 730 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 18. Madde 1g'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm): 3.52 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 4.73 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.10-7.47 (9H, m, aromatik protonlar), 8.12 (1H, s, $-\text{NH}-$), 9.56 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.30 (1H, s, OH).



Şekil 19. Madde 1g'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.1.8. (4-[[2-Feniletil]tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1h)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol fenetil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

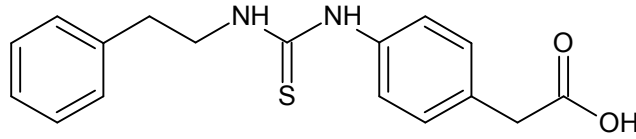
Beyaz renkli toz madde, E.N. 170-171°C, verim % 64,1. Su, petrol eteri ve asetonunda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₇H₁₈N₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 64.94; H: % 5.77; N: % 8.91; S: % 10.20

Bulunan : C: % 64.56; H: % 5.66; N: % 8.85; S: % 9.83

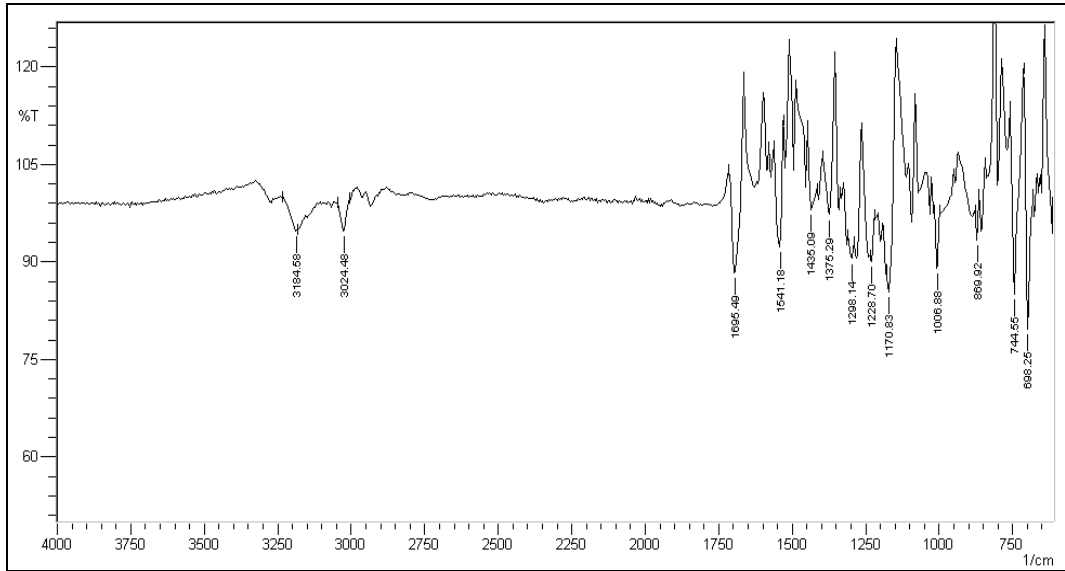


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 250 nm

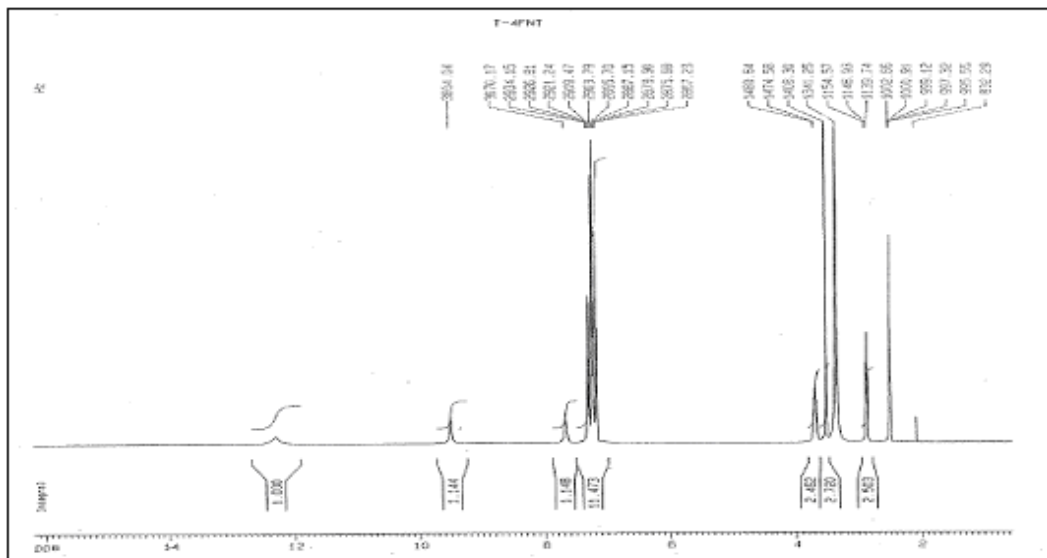
$$0,4974 = \epsilon. (3,18 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 15638 ; \log \epsilon = 4,19$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3184 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3024 (C-H gerilme bandı), 1695 (C=O gerilme bandı), 1541 (N-H eğilme bandı), 1298 (C=S gerilme bandı), 1228–1170 (C-C gerilme bandı), 869 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 20. Madde 1h'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.85 (2H, t, fenetil CH_2), 3.52 (2H, s, CH_2), 3.70 (2H, t, fenetil CH_2), 7.00-7.50 (9H, m, aromatik protonlar), 7.67 (1H, s, -NH-), 9.50 (1H, s, -NH-), 12.29 (1H, s, OH).



Şekil 21. Madde 1h'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.1.9. (4-[[Fenilkarbonil]tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1j)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol benzoil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

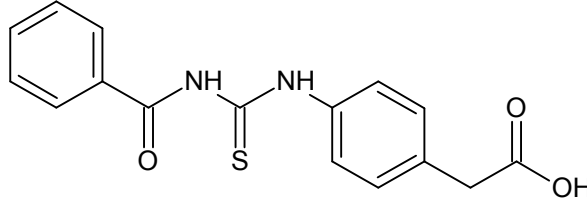
Beyaz renkli toz madde, E.N. 168-169°C, verim % 55,4. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₄N₂O₃S için;

Hesaplanan : C: % 61.13; H: % 4.49; N: % 8.91; S: % 10.20

Bulunan : C: % 61.01; H: % 4.78; N: % 8.34; S: % 9.36

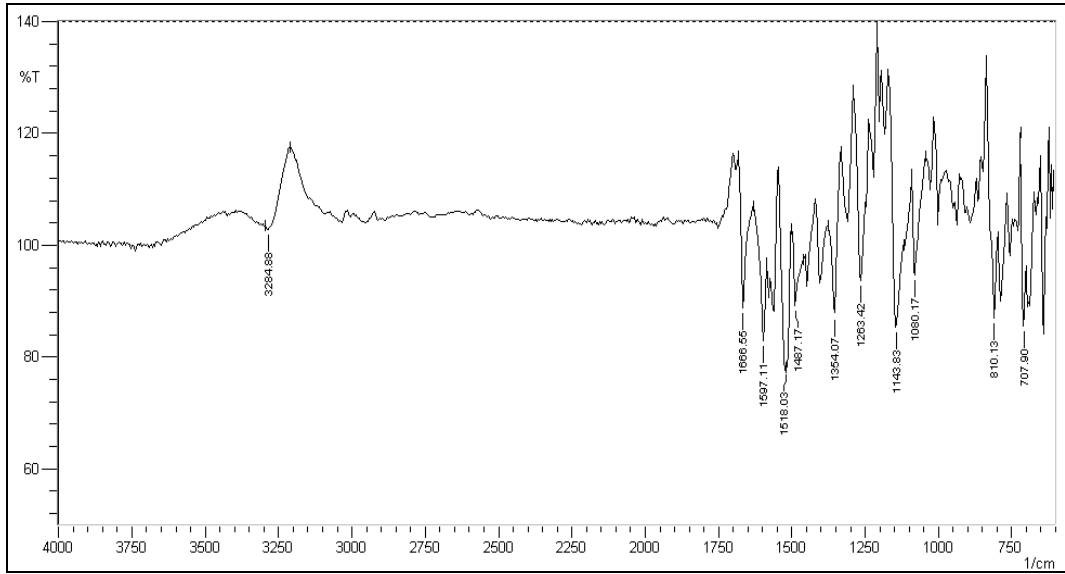


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = $\epsilon \cdot c \cdot L$; 266 nm

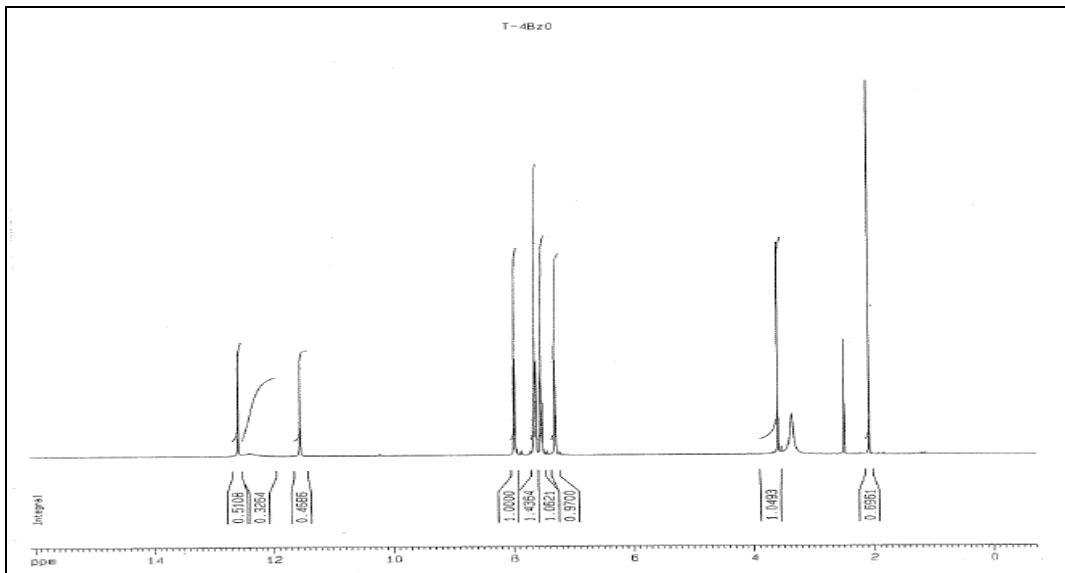
$$0,4814 = \epsilon \cdot (3,18 \times 10^{-5}) \cdot (1) ; \epsilon = 15116 ; \log \epsilon = 4,18$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3284 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3000-2950 (C-H gerilme bandı), 1666,1597 (C=O gerilme bantları), 1518 (N-H eğilme bandı), 1263 (C=S gerilme bandı), 810 (aromatik halka eğilme bandı).

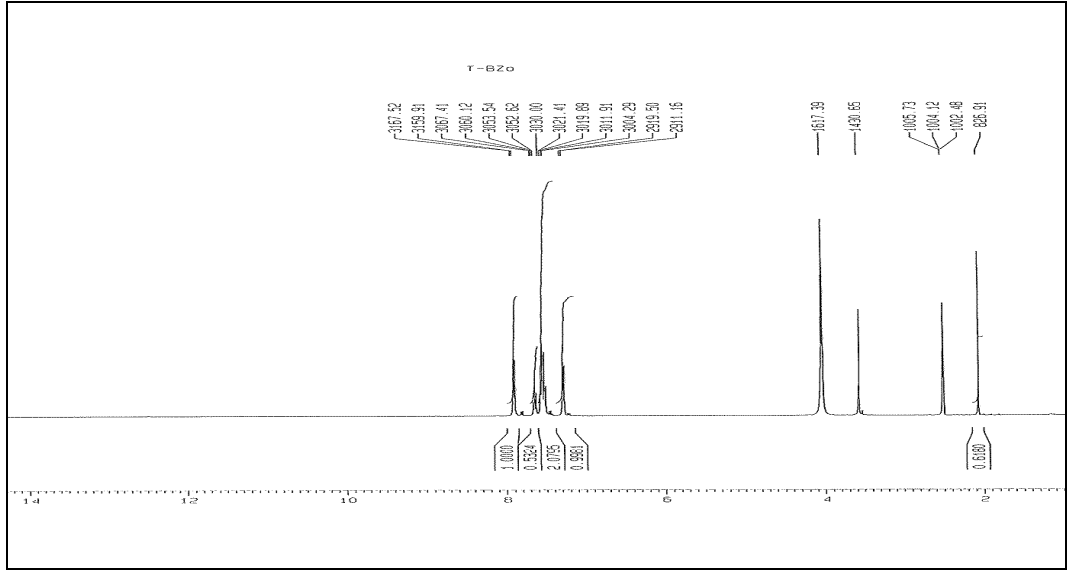


Şekil 22. Madde 1j'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.59 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.23-8.04 (9H, m, aromatik protonlar), 11.55 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.23 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.58 (1H, s, OH).



Şekil 23. Madde 1j'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 24. Madde 1j'nin D₂O değişimli ¹H-NMR spektrumu

6.1.10. {4-[(Prop-2-en-1-iltiyokarbamoil)amino]fenil}asetik asit (1k)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol allil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

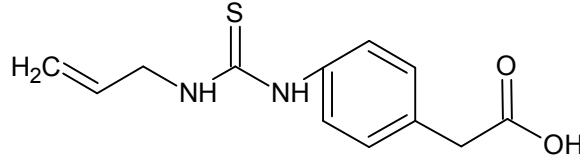
Beyaz renkli toz madde, E.N. 173-174°C, verim % 61,8. Su, petrol eteri ve asetonunda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₂H₁₄N₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 57.58; H: % 5.64; N: % 11.19; S: % 12.81

Bulunan : C: % 57.41; H: % 5.53; N: % 11.06; S: % 12.56

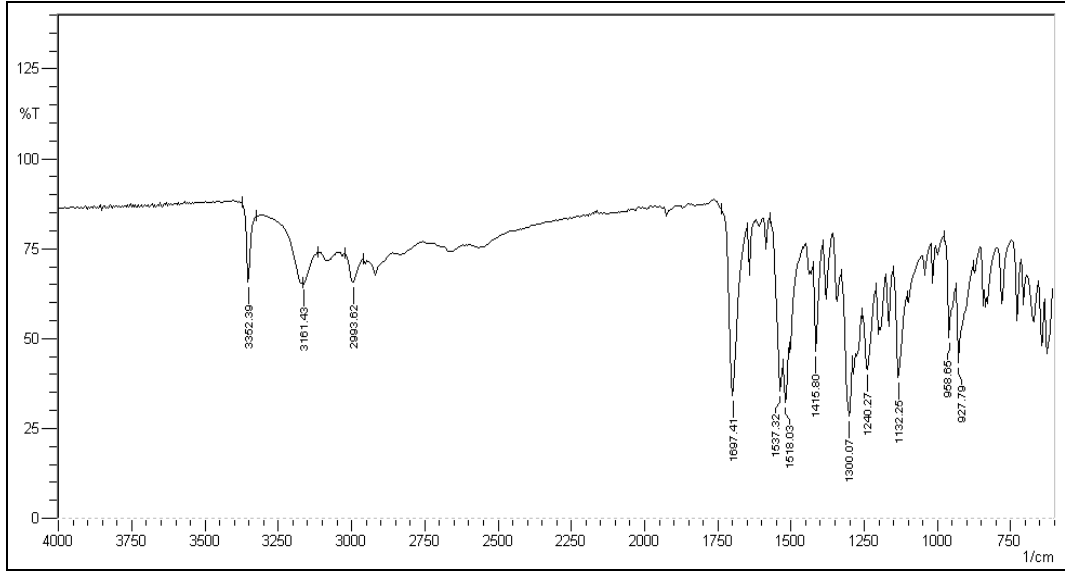


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 251 nm

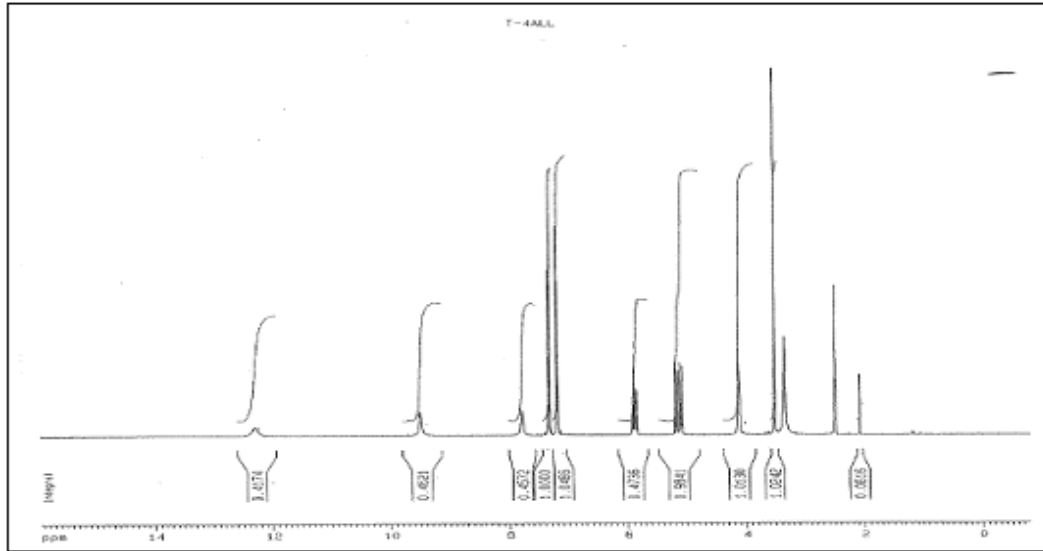
$$0,1244 = \epsilon. (4 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 3110 ; \log \epsilon = 3,49$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3352 (N-H gerilme bandı), 3161 (O-H gerilme bandı), 2993 (C-H gerilme bandı), 1697 (C=O gerilme bandı), 1537 (C=C gerilme bandı), 1518 (N-H eğilme bandı), 1300 (C=S gerilme bandı), 927 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 25. Madde 1k'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.52 (2H, s, CH_2), 4.13 (2H, d, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5.13 (2H, d, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5.91 (1H, m, $=\text{CH}-$), 7.04-7.44 (4H, m, aromatik protonlar), 7.79 (1H, s, $-\text{NH}-$), 9.50 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.27 (1H, s, OH).



Şekil 26. Madde 1k'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.1.11. [4-({4-(Triflorometil)fenil}karbamotiyoil}amino)fenil]asetik asit (11)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-(triflorometil)fenil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

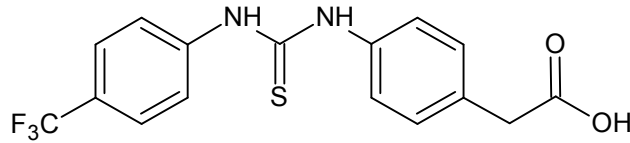
Beyaz renkli toz madde, E.N. 197-198°C, verim % 45,5. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₃F₃N₂O₂S için;

Hesaplanan : C: % 54.23; H: % 3.70; N: % 7.91; S: % 9.05

Bulunan : C: % 55.02; H: % 4.21; N: % 7.94; S: % 9.00

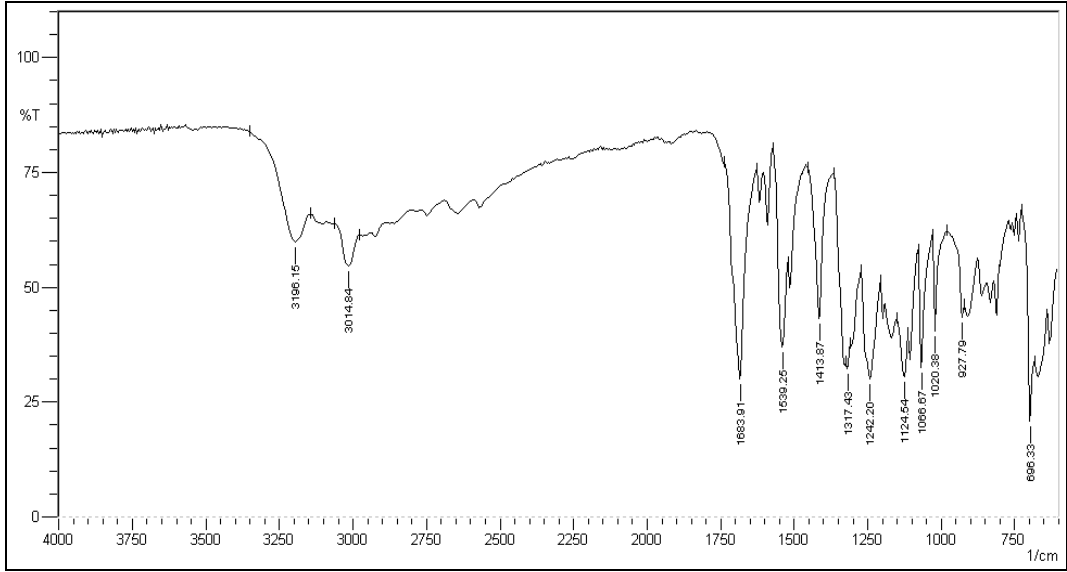


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 281 nm

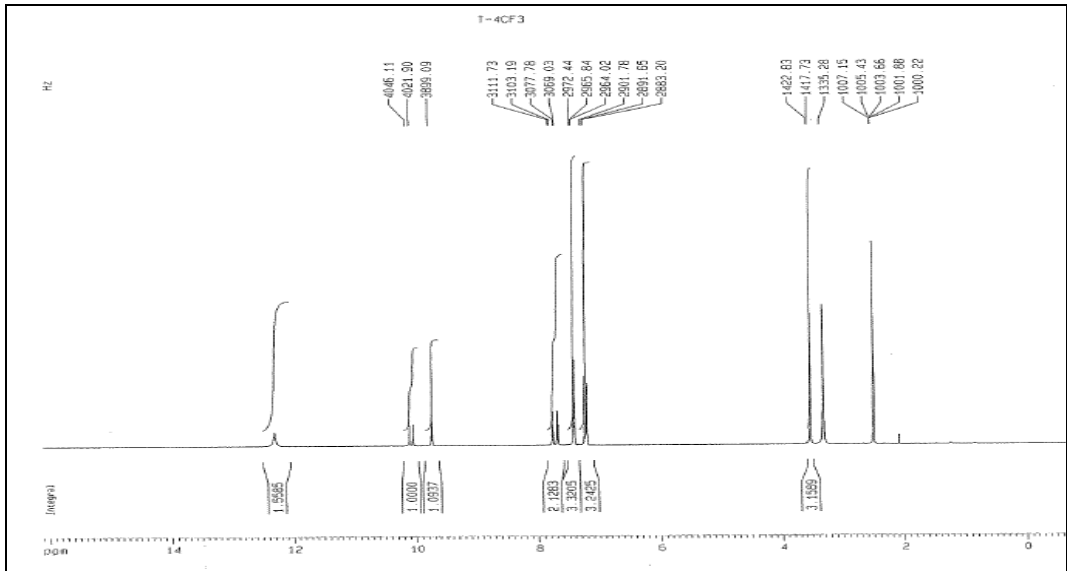
$$0,2057 = \epsilon. (2,82 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 7282 ; \log \epsilon = 3,86$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3196 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3014 (C-H gerilme bandı), 1683 (C=O gerilme bandı), 1539 (N-H eğilme bandı), 1242 (C=S gerilme bandı), 927 (aromatik halka eğilme bandı), 696 (C-F gerilme bandı).



Şekil 27. Madde 11'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 3.54 (2H, s, CH₂), 7.20-7.80 (8H, m, aromatik protonlar), 9.74 (1H, s, -NH-), 10.11 (1H, s, -NH-), 12.27 (1H, s, OH).



Şekil 28. Madde 11'nin ¹H-NMR spektrumu

6.1.12. [4-({4-(Triflorometoksi)fenil}karbamotiyoil}amino)fenil]asetik asit (1m)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-(triflorometoksi) fenil izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

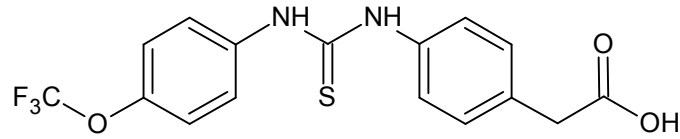
Beyaz renkli toz madde, E.N. 210-211°C, verim % 42,3. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₃F₃N₂O₃S için;

Hesaplanan : C: % 51.89; H: % 3.54; N: % 7.56; S: % 8.66

Bulunan : C: % 53.54; H: % 3.87; N: % 7.61; S: % 8.50

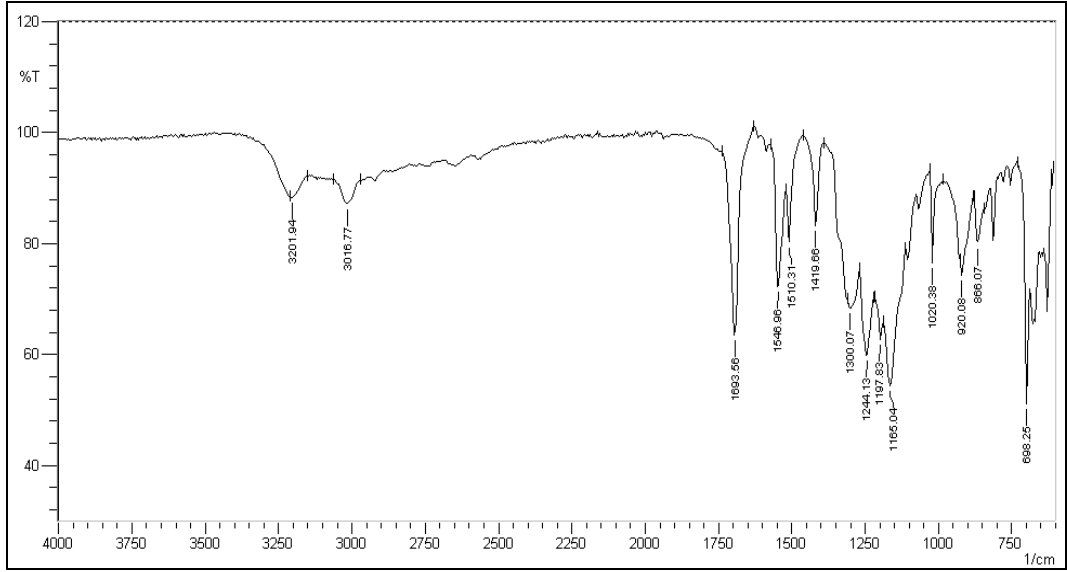


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 278 nm

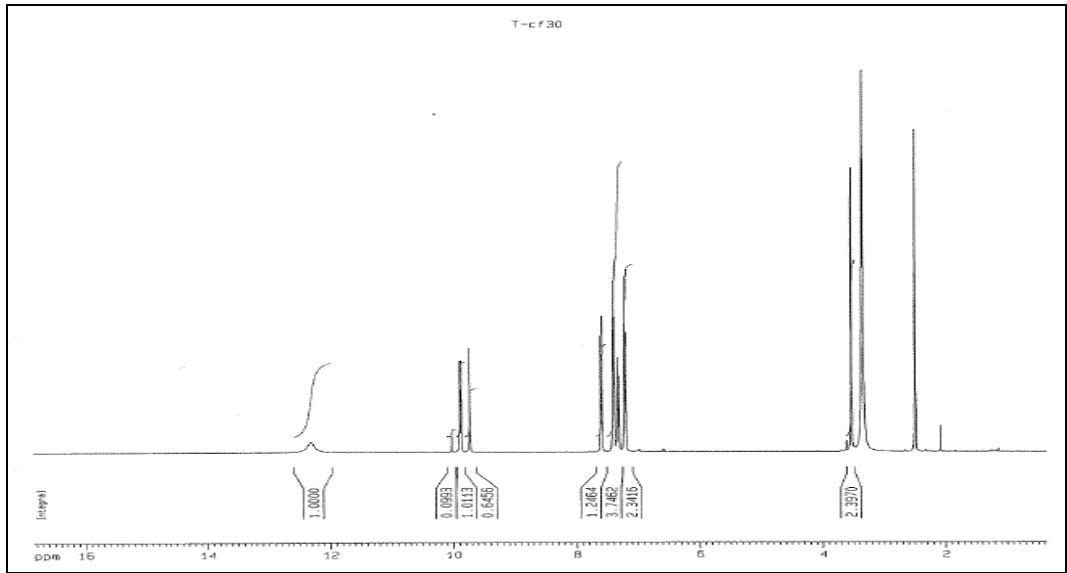
$$0,1719 = \epsilon. (2,70 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 6367 ; \log \epsilon = 3,80$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3201 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3016 (C-H gerilme bandı), 1693 (C=O gerilme bandı), 1546 (N-H eğilme bandı), 1244 (C=S gerilme bandı), 920-866 (aromatik halka eğilme bandı), 698 (C-F gerilme bandı).



Şekil 29. Madde 1m'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.54 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.09-7.68 (8H, m, aromatik protonlar), 9.73 (1H, s, $-\text{NH}-$), 9.88 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.28 (1H, s, OH).



Şekil 30. Madde 1m'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.1.13. [4-({4-(Metilsülfanil)fenil}karbamotiyoil}amino)fenil]asetik asit (1n)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-(metiltiyofenil) izotiyosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

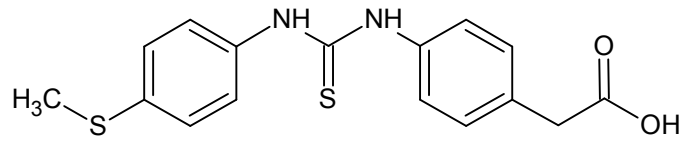
Krem renkli toz madde, E.N. 206-207°C, verim % 69,8. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₆N₂O₂S₂ için;

Hesaplanan : C: % 57.81; H: % 4.85; N: % 8.43; S: % 19.29

Bulunan : C: % 57.87; H: % 4.75; N: % 8.38; S: % 19.21

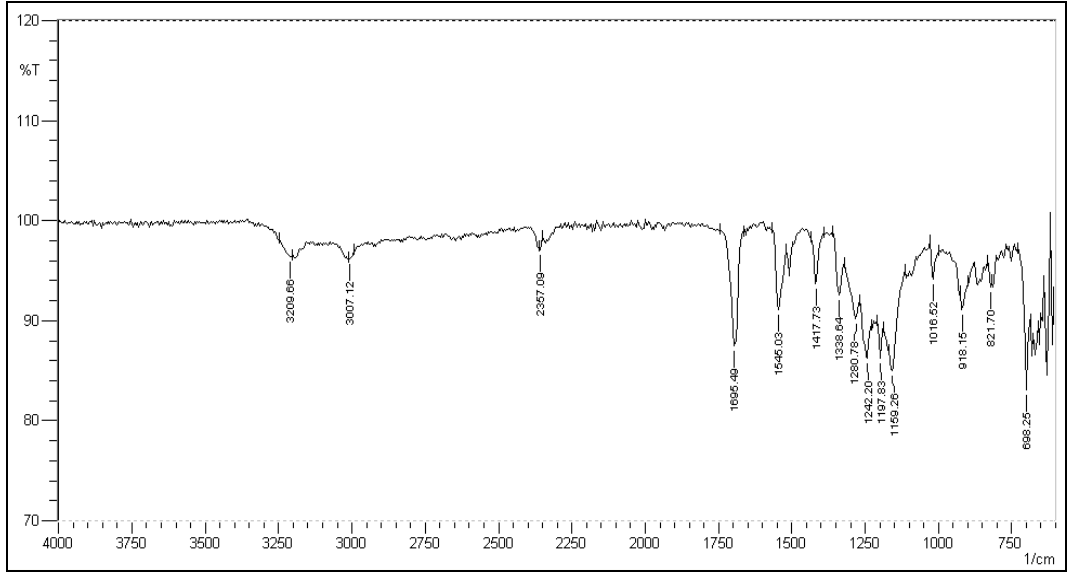


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 279 nm

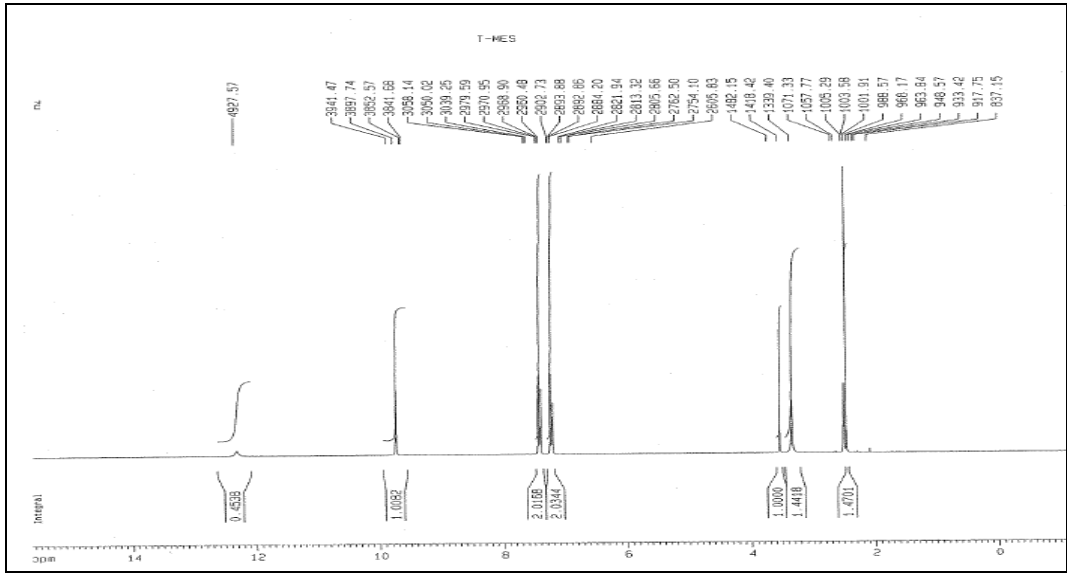
$$0,0393 = \epsilon. (3,01 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 1306 ; \log \epsilon = 3,12$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3209 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3007 (C-H gerilme bandı), 1695 (C=O gerilme bandı), 1545 (N-H eğilme bandı), 1242 (C=S gerilme bandı), 918-821 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 31. Madde 1n'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 3.35 (3H, s, -CH₃), 3.54 (2H, s, -CH₂), 7.17-7.47 (8H, m, aromatik protonlar), 9.75 (1H, s, -NH-), 9.75 (1H, s, -NH-), 12.31 (1H, s, OH).



Şekil 32. Madde 1n'nin ¹H-NMR spektrumu

6.2.Süstitüe Üre Türevleri [2a-2h]

6.2.1. (4-[[4-Metilfenil]karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2a)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol p-tolil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

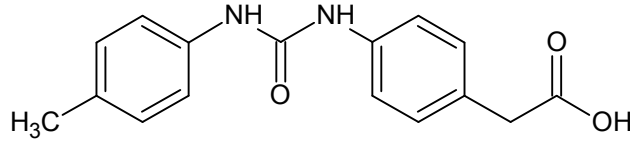
Beyaz renkli toz madde, E.N. 240-241°C, verim % 82,6. Su, petrol eteri ve asetonunda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₆N₂O₃ için;

Hesaplanan : C: % 67.59; H: % 5.67; N: % 9.85

Bulunan : C: % 67.04; H: % 5.60; N: % 9.74

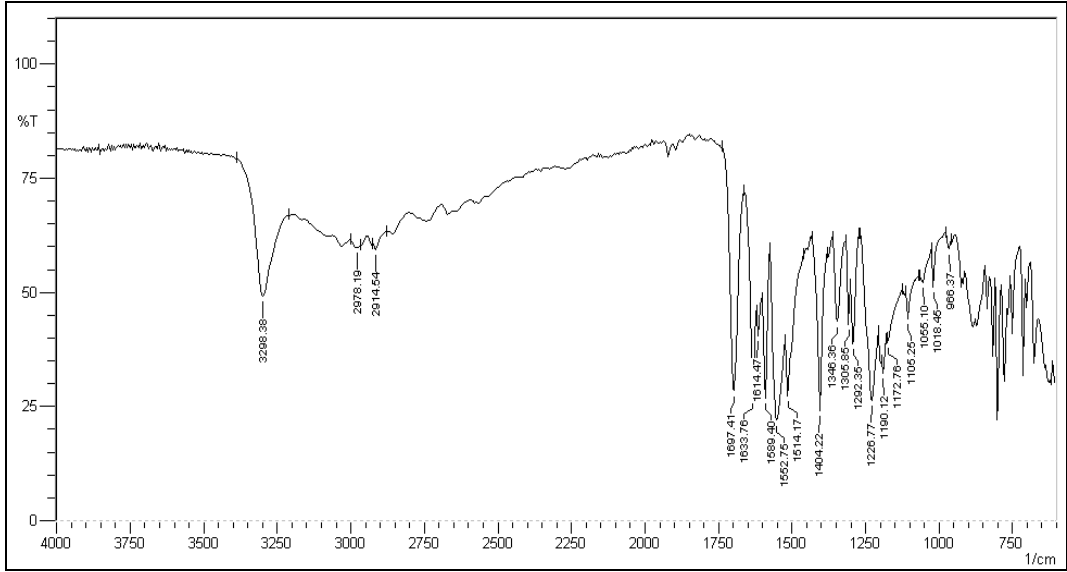


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = $\epsilon \cdot c \cdot L$; 260 nm

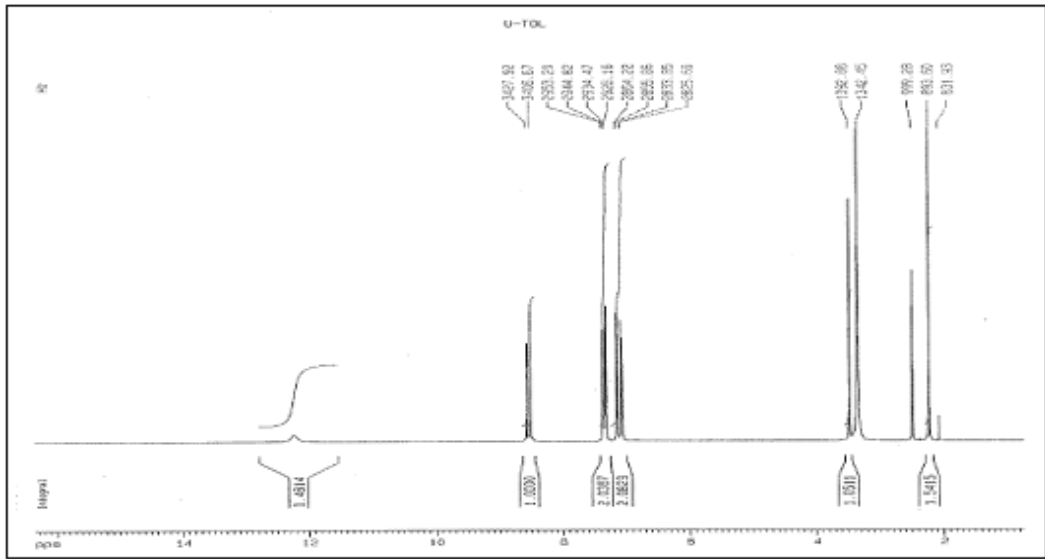
$$0,2833 = \epsilon \cdot (3,52 \times 10^{-5}) \cdot (1) ; \epsilon = 8054 ; \log \epsilon = 3,91$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3298 (N-H ve O-H gerilme bantları), 2978–2914 (C-H gerilme bandı), 1697,1633 (C=O gerilme bantları), 1589–1552 (N-H eğilme bandı), 875 (aromatik halka eğilme bandı).



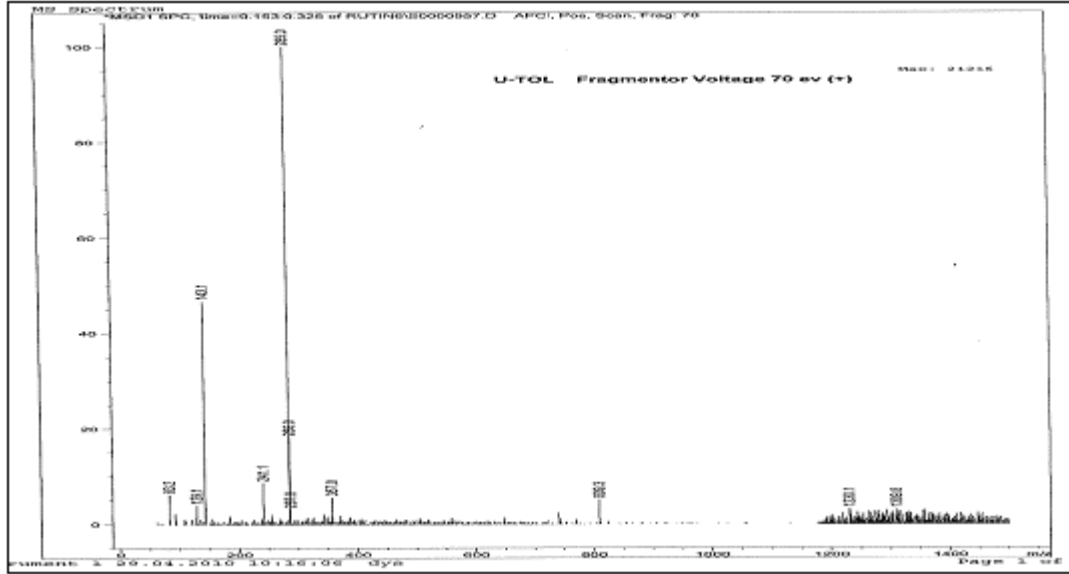
Şekil 33. Madde 2a'nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.23 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.48 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.00 (2H, d, $J= 8.25$ Hz, H3', H5'), 7.10 (2H, d, $J= 8.36$ Hz, H2, H6), 7.30 (2H, d, $J= 8.31$ Hz, H2', H6'), 7.40 (2H, d, $J= 8.38$ Hz, H3, H5), 8.56 (1H, s, $-\text{NH-}$), 8.56 (1H, s, $-\text{NH-}$), 12.16 (1H, s, OH).



Şekil 34. Madde 2a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO-d₆): [M+H]⁺ = m/z 285 (%100.0), m/z = 286 (%18.2), m/z = 241 (%8.7), m/z = 143 (%46.7).



Şekil 35. Madde 2a'nın LC/MS spektrumu

6.2.2. (4-[[4-Metoksifenil]karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2b)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-metoksifenil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

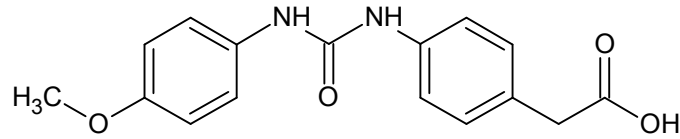
Beyaz renkli toz madde, E.N. 234-235°C, verim % 83,5. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₆N₂O₄ için;

Hesaplanan : C: % 63.99; H: % 5.37; N: % 9.33

Bulunan : C: % 63.55; H: % 5.30; N: % 9.21

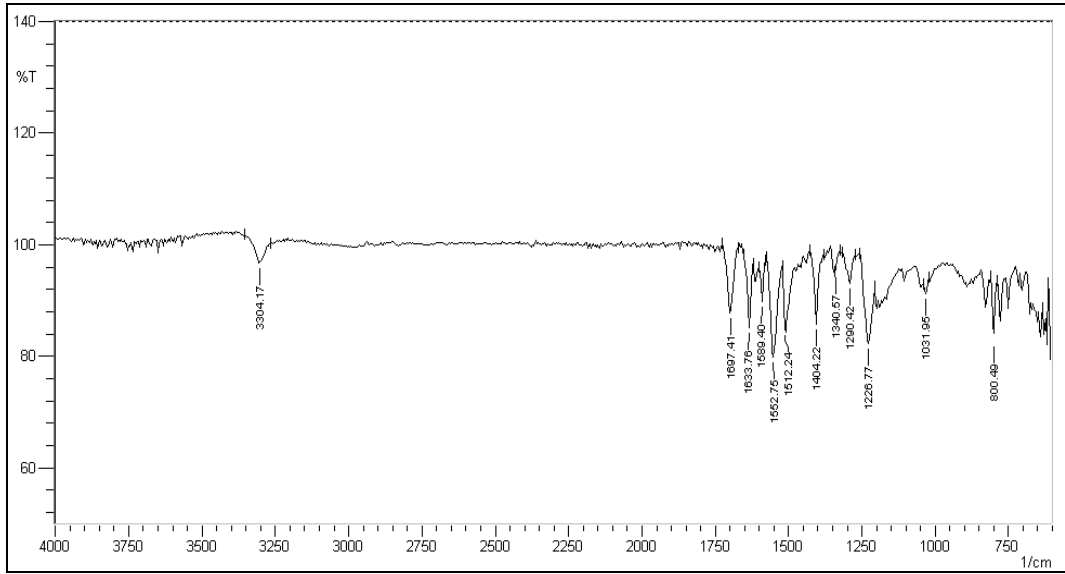


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 261 nm

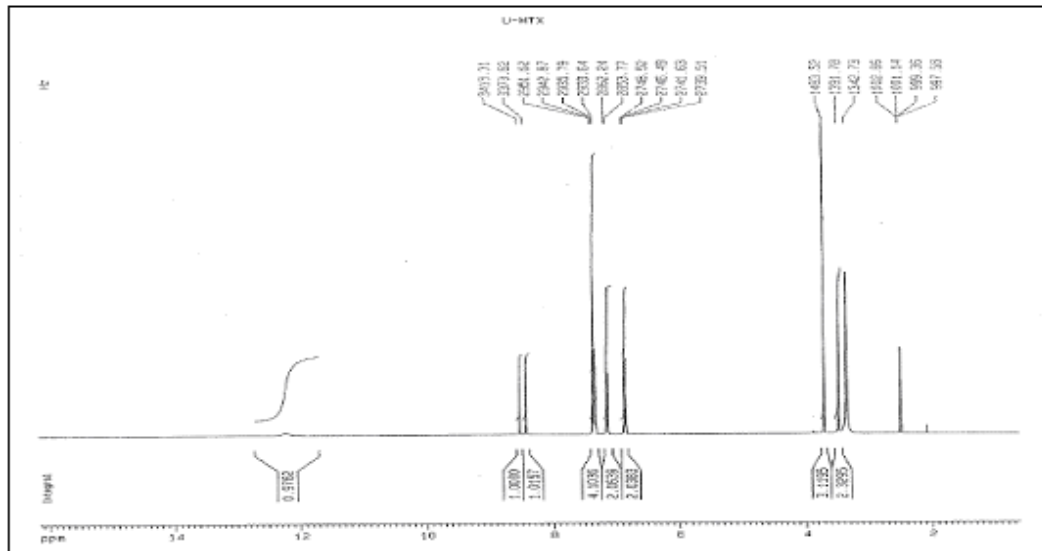
$$0,3833 = \epsilon. (3,33 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 11511 ; \log \epsilon = 4,06$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3304 (N-H ve O-H gerilme bantları, C-H gerilme bandı), 1697,1633 (C=O gerilme bantları), 1552–1512 (N-H eğilme bandı), 1226 (C-O gerilme bandı), 800 (aromatik halka eğilme bandı).



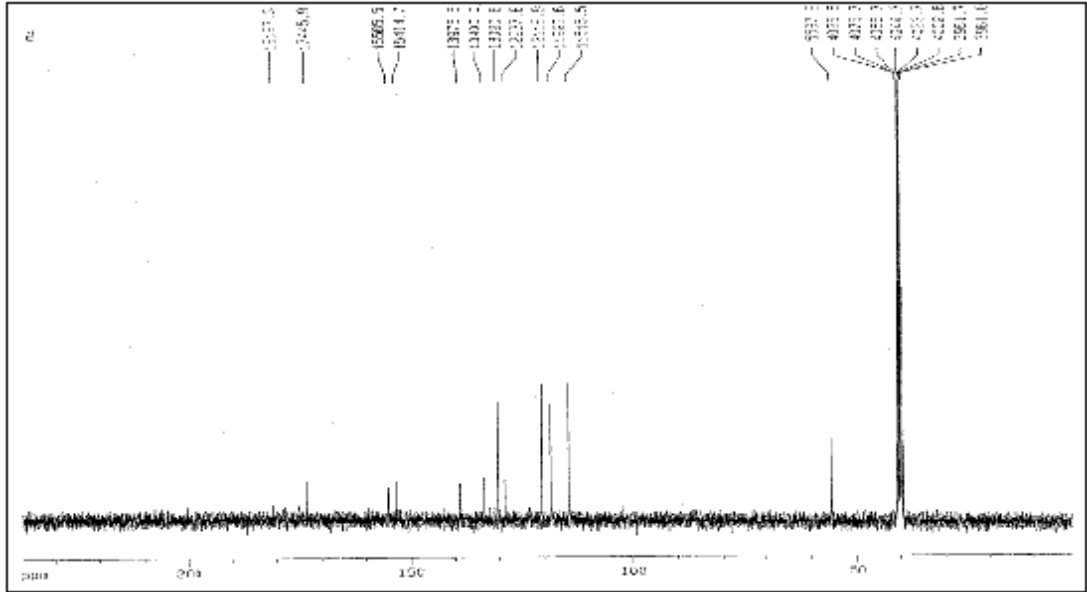
Şekil 36. Madde 2b'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.48 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 3.70 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 6.81-7.42 (8H, m, aromatik protonlar), 8.43 (1H, s, $-\text{NH-}$), 8.53 (1H, s, $-\text{NH-}$), 12.21 (1H, s, OH).



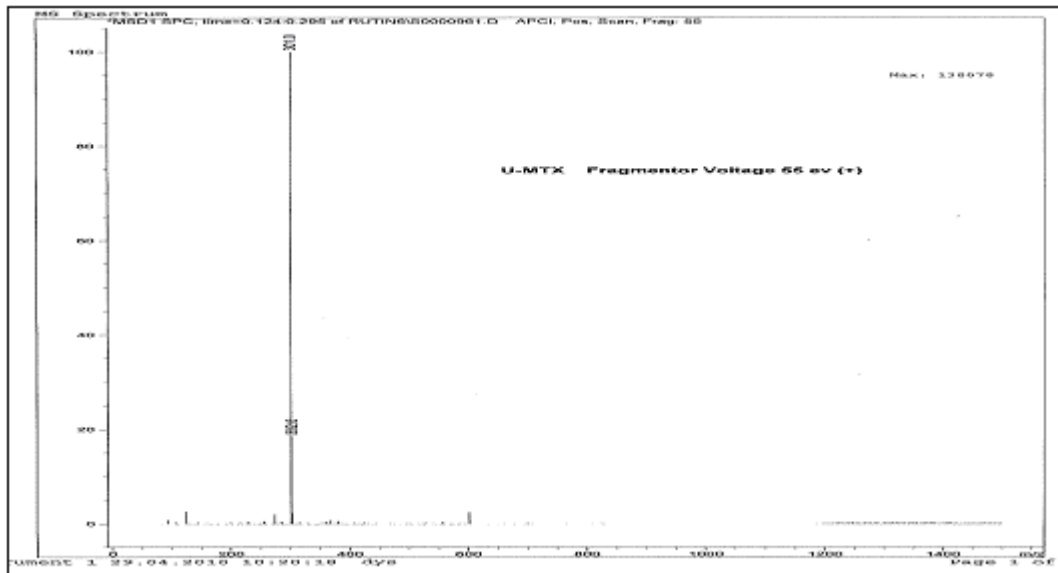
Şekil 37. Madde 2b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 172.0 (C=O karboksil) 154.9-153.2 (C=O üre), 133.2-114.4 (Aromatik C=C), 55.6 (CH₃).



Şekil 38. Madde 2b'nin ^{13}C -NMR spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO- d_6): $[\text{M}+\text{H}]^+ = m/z$ 301 (%100.0), $m/z = 302$ (%18.5).



Şekil 39. Madde 2b'nin LC/MS spektrumu

6.2.3. (4-[[4-Klorofenil]karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2c)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-klorofenil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

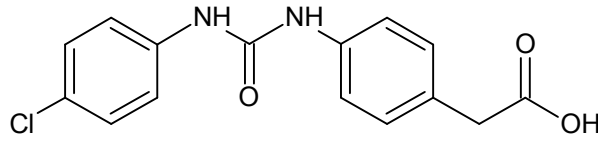
Beyaz renkli toz madde, E.N. 258-259°C, verim % 78,0. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₃ClN₂O₃ için;

Hesaplanan : C: % 59.12; H: % 4.30; N: % 9.19

Bulunan : C: % 58.93; H: % 4.23; N: % 9.09

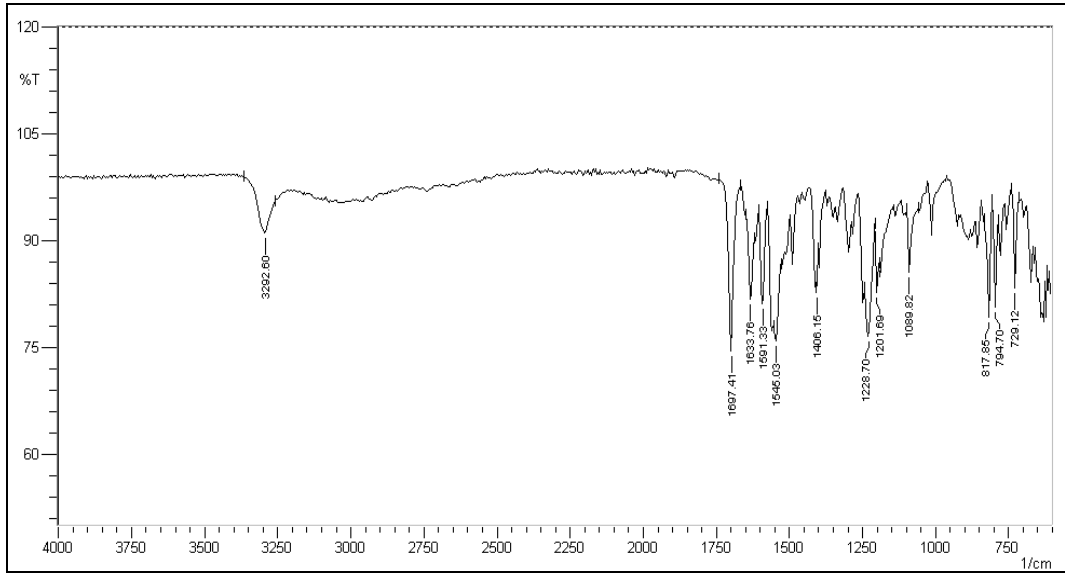


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = $\epsilon \cdot c \cdot L$; 263 nm

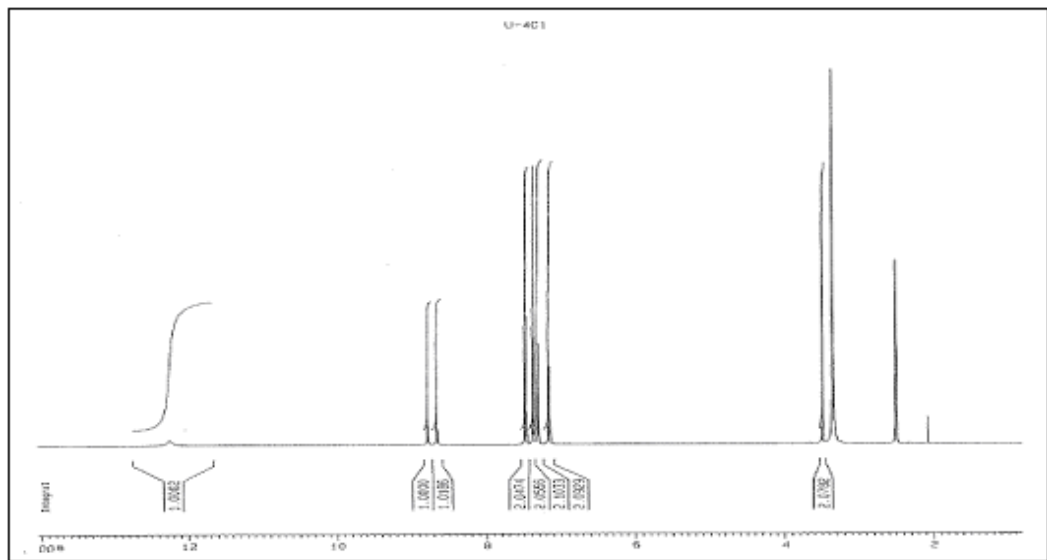
$$0,7787 = \epsilon \cdot (3,28 \times 10^{-5}) \cdot (1) ; \epsilon = 23728 ; \log \epsilon = 4,37$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3292 (N-H ve O-H gerilme bantları, C-H gerilme bandı), 1697,1633 (C=O gerilme bantları), 1591-1545 (N-H eğilme bandı), 817 (aromatik halka eğilme bandı), 794 (C-Cl gerilme bandı).



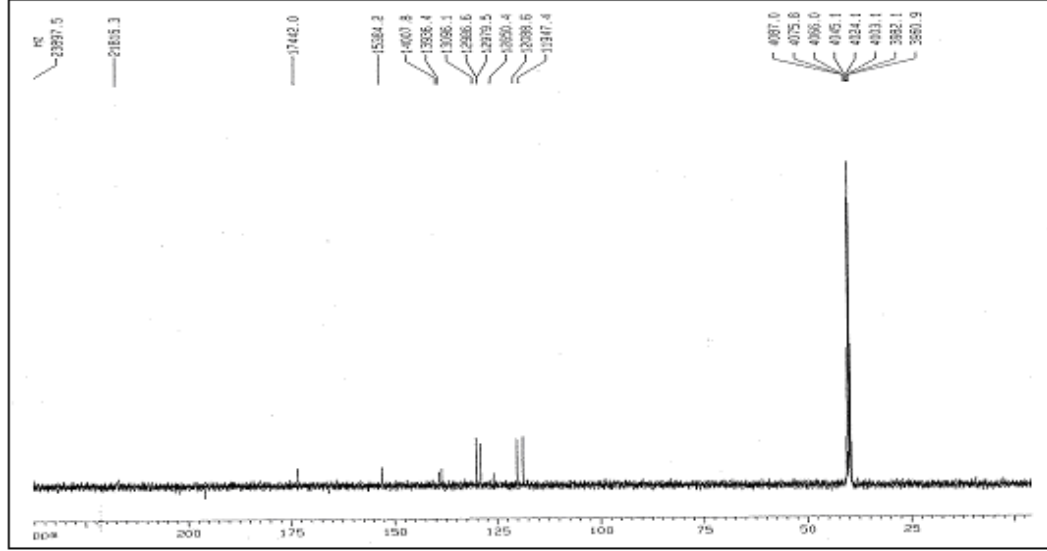
Şekil 40. Madde 2c'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.48 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.09-7.54 (8H, m, aromatik protonlar), 8.66 (1H, s, $-\text{NH}-$), 8.78 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.20 (1H, s, OH).



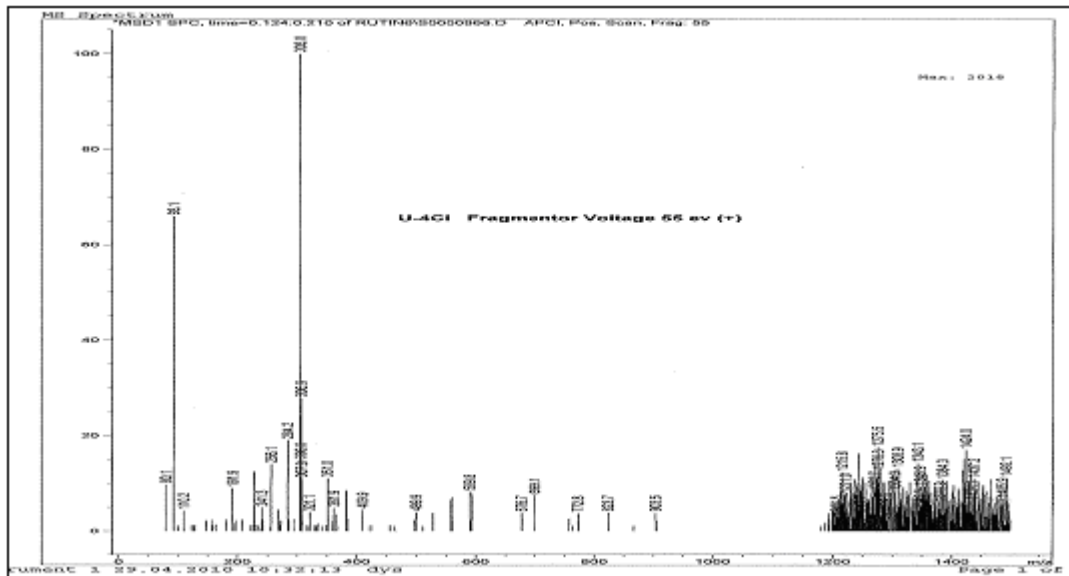
Şekil 41. Madde 2c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 174.0 (C=O karboksil) 152.9 (C=O üre), 139.2-120.15 (Aromatik C=C).



Şekil 42. Madde 2c'nin ^{13}C -NMR spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO- d_6): $[\text{M}+\text{H}]^+ = m/z$ 305 (%100.0), $m/z = 306$ (%14.9), $m/z = 307$ (%27.8), $m/z = 193$ (%9.0), $m/z = 110$ (%4.3), $m/z = 93$ (%65.9).



Şekil 43. Madde 2c'nin LC/MS spektrumu

6.2.4. (4-[(2,4,6-Triklorofenil)karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2d)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 2,4,6-triklorofenil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

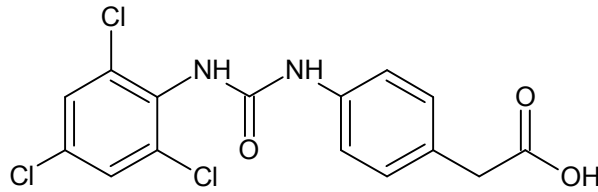
Beyaz renkli toz madde, E.N. 276-277°C, verim % 77,3. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₁Cl₃N₂O₃ için;

Hesaplanan : C: % 48.22; H: % 2.97; N: % 7.50

Bulunan : C: % 47.95; H: % 3.00; N: % 7.30

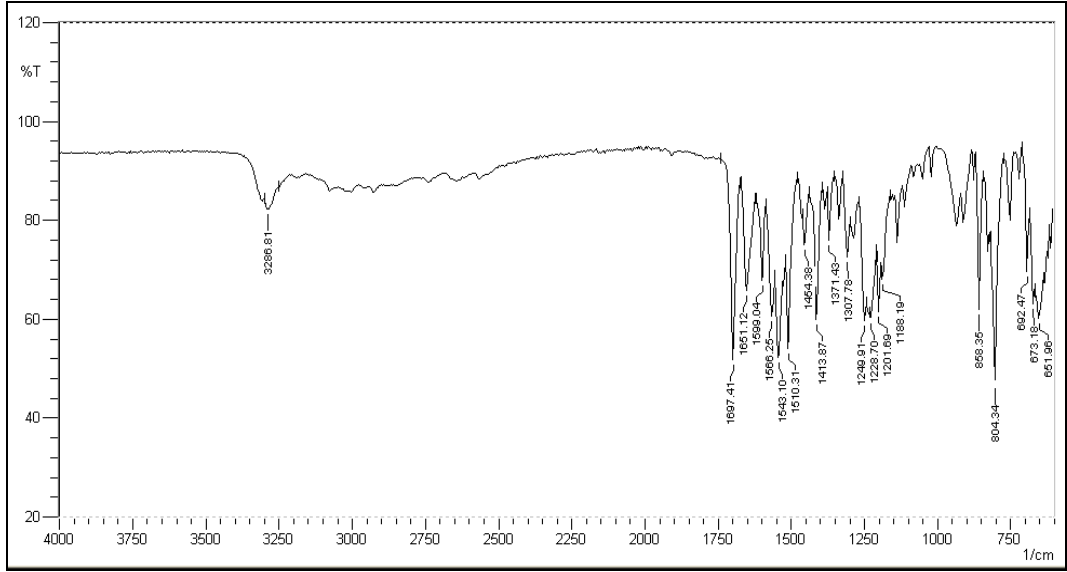


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 251 nm

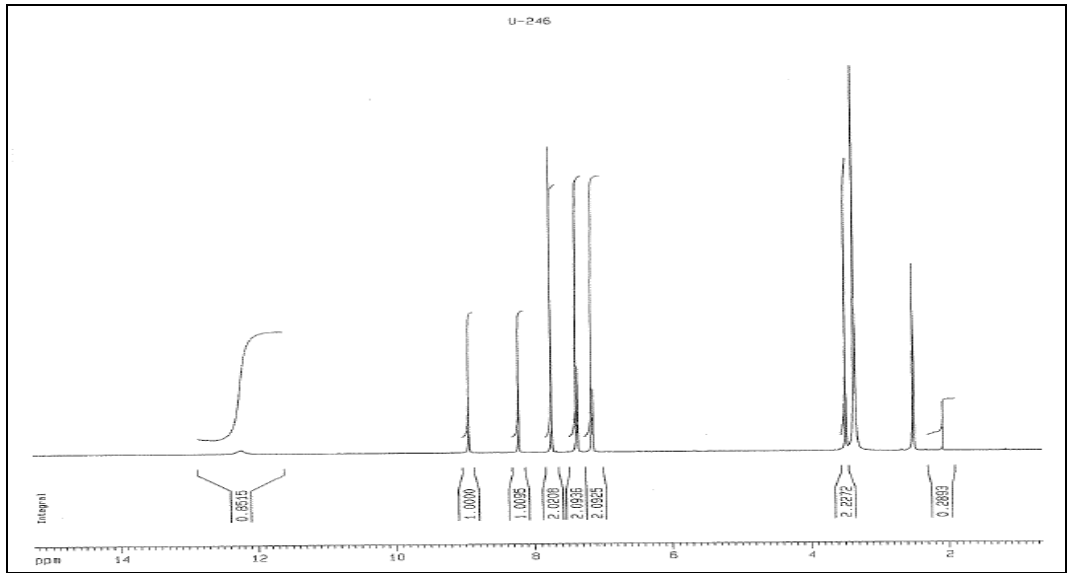
$$0,7528 = \epsilon. (2,68 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 28124 ; \log \epsilon = 4,45$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3286 (N-H ve O-H gerilme bantları, C-H gerilme bandı), 1687,1651 (C=O gerilme bantları), 1543–1510 (N-H eğilme bandı), 858 (aromatik halka eğilme bandı), 804 (C-Cl gerilme bandı).



Şekil 44. Madde 2d'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 3.48 (2H, s, -CH₂), 6.99-7.83 (6H, m, aromatik protonlar), 8.22 (1H, s, -NH-), 8.94 (1H, s, -NH-), 12.24 (1H, s, OH).



Şekil 45. Madde 2d'nin ¹H-NMR spektrumu

6.2.5. (4-[[4-Florofenil]karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2e)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-florofenil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

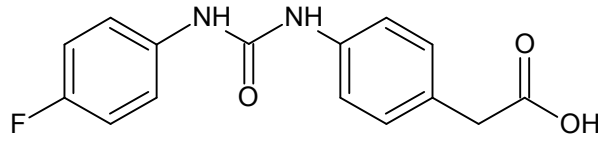
Beyaz renkli toz madde, E.N. 245-246°C, verim % 80,9. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₃FN₂O₃ için;

Hesaplanan : C: % 62.50; H: % 4.55; N: % 9.72

Bulunan : C: % 62.54; H: % 4.49; N: % 9.73

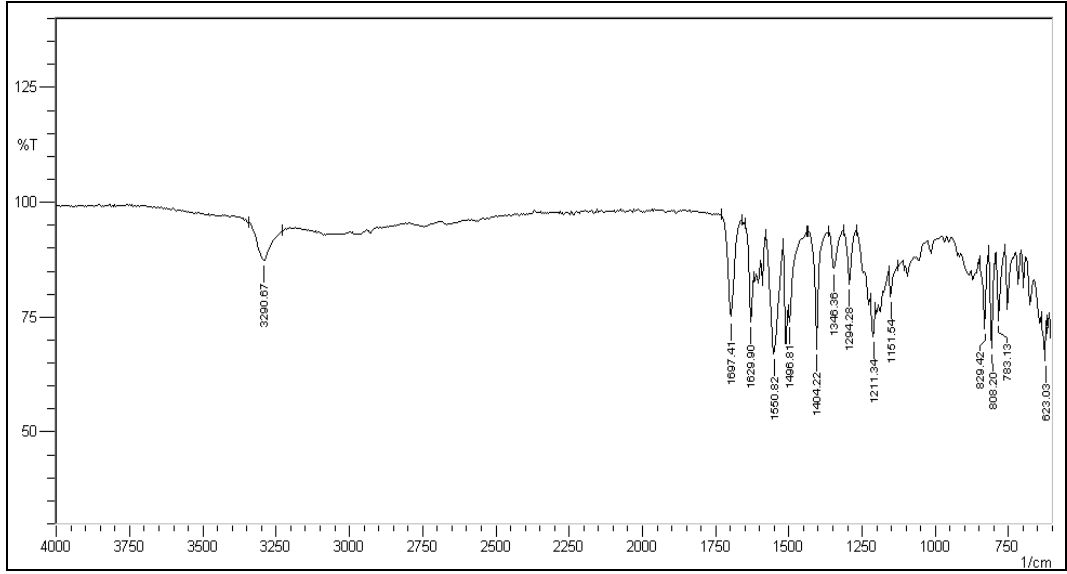


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 256 nm

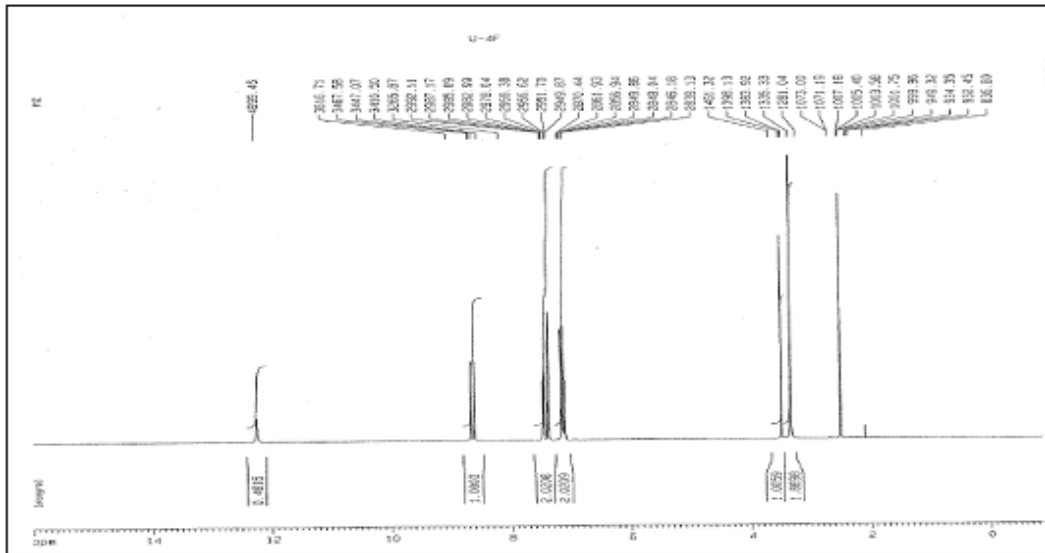
$$0,2942 = \epsilon. (3,47 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 8473 ; \log \epsilon = 3,93$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3290 (N-H ve O-H gerilme bantları, C-H gerilme bandı), 1697,1629 (C=O gerilme bantları), 1550 (N-H eğilme bandı), 829-808 (aromatik halka eğilme bandı), 623 (C-F gerilme bandı).



Şekil 46. Madde 2e'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm): 3.54 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.02-7.62 (8H, m, aromatik protonlar), 8.63 (1H, s, $-\text{NH}-$), 8.63 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.24 (1H, s, OH).



Şekil 47. Madde 2e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.2.6. (4-[[4-Nitrofenil]karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2f)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 4-nitrofenil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

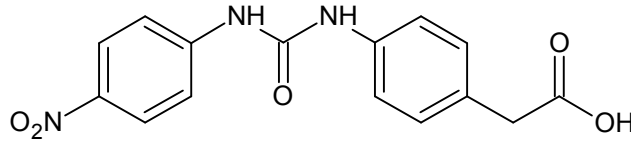
Koyu sarı renkli toz madde, E.N. 229-230°C, verim % 61,2. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₃N₃O₅ için;

Hesaplanan : C: % 57.14; H: % 4.16; N: % 13.33

Bulunan : C: % 57.27; H: % 4.10; N: % 13.38

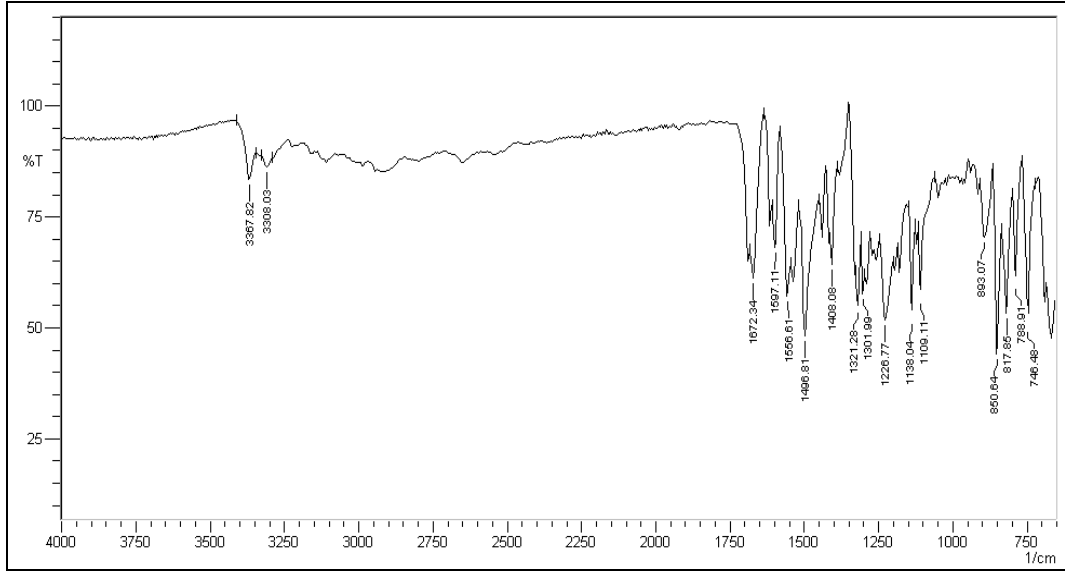


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = $\epsilon \cdot c \cdot L$; 249 nm

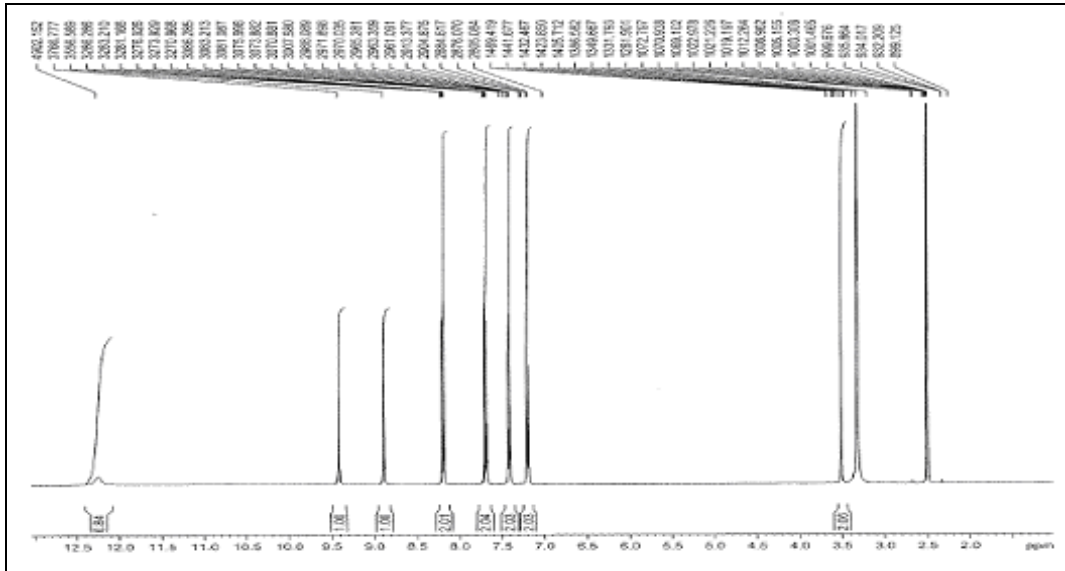
$$0,3796 = \epsilon \cdot (3,17 \times 10^{-5}) \cdot (1) ; \epsilon = 11969 ; \log \epsilon = 4,08$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3367 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3308 (C-H gerilme bandı), 1672 (C=O gerilme bandı), 1597 (C-NO₂ asimetric gerilme bandı), 1556-1496 (N-H eğilme bandı), 850-817 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 48. Madde 2f'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 3.25 (2H, s, -CH₂), 7.11-8.30 (8H, m, aromatik protonlar), 8.70 (1H, s, -NH-), 9.33 (1H, s, -NH-), 12.13 (1H, s, OH).



Şekil 49. Madde 2f'nin ¹H-NMR spektrumu

6.2.7. {4-[(Benzilkarbamoil)amino]fenil}asetik asit (2g)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol benzil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

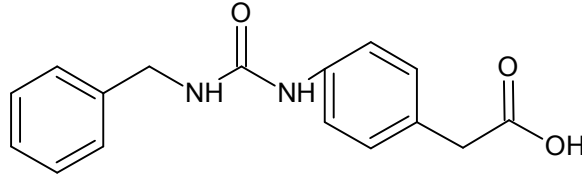
Beyaz renkli toz madde, E.N. 200-201°C, verim % 84,3. Su, petrol eteri ve asetonunda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₆N₂O₃ için;

Hesaplanan : C: % 67.59; H: % 5.67; N: % 9.85

Bulunan : C: % 67.20; H: % 5.51; N: % 9.73

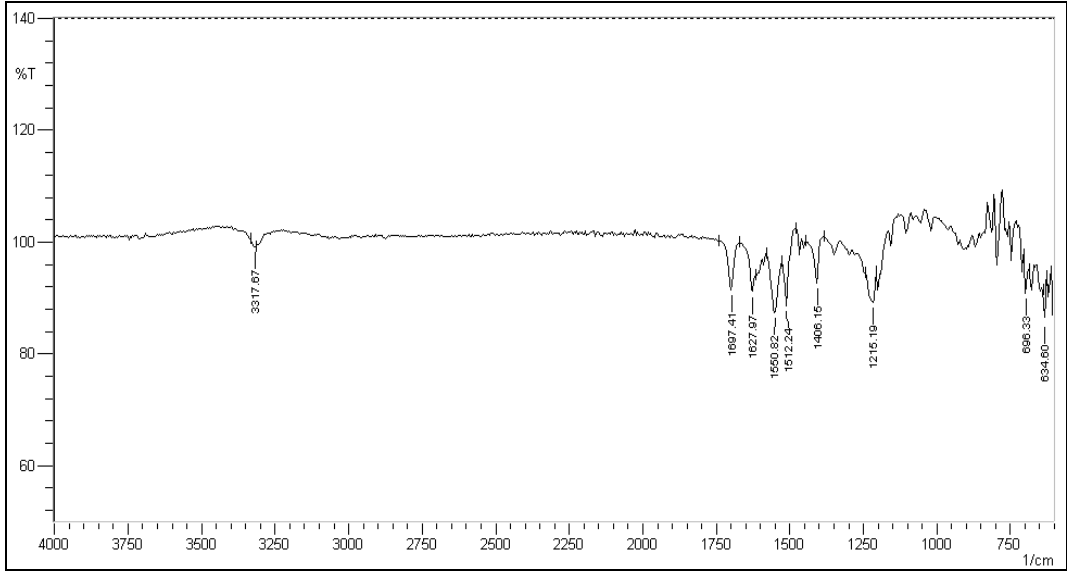


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 247 nm

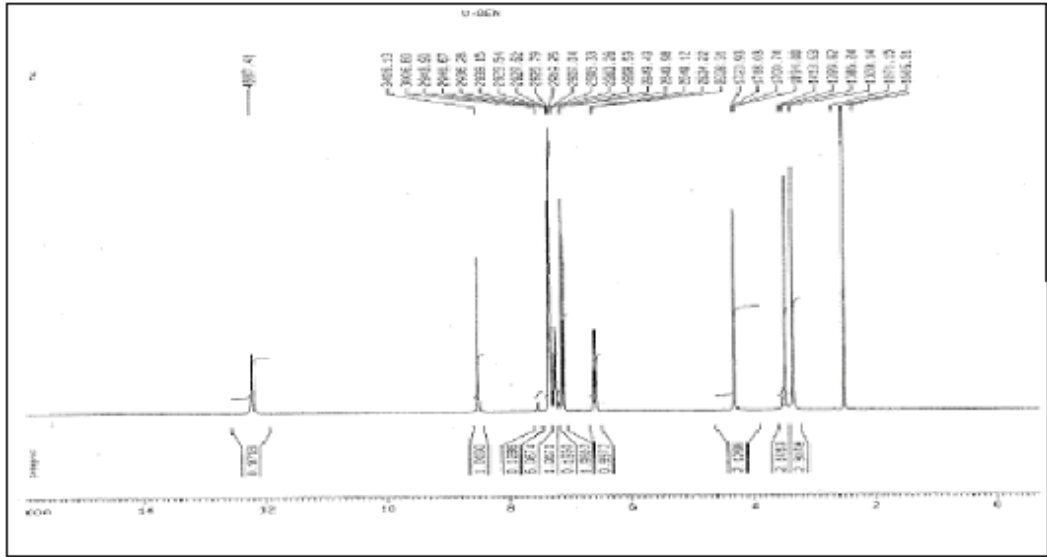
$$0,6318 = \epsilon. (3,52 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 17962 ; \log \epsilon = 4,25$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3317 (N-H ve O-H gerilme bantları, C-H gerilme bandı), 1697,1627 (C=O gerilme bantları), 1550–1512 (N-H eğilme bandı), 850-800 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 50. Madde 2g'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3.48 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 4.25 (2H, d, benzil $-\text{CH}_2$), 6.47-7.43 (10H, m, aromatik protonlar ve NH), 8.51 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.21 (1H, s, OH).



Şekil 51. Madde 2g'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.2.8. (4-[(2,6-Diklorofenil)karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2h)

0.500 g (3.3 mmol) 4-(Aminofenil)asetik asit ve 3.3 mmol 2,6-diklorofenil izosiyanat, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün önce petrol eteri, daha sonra 2N HCl ile yıkanır. Kuruduktan sonra asetonitrilden kristallendirilir.

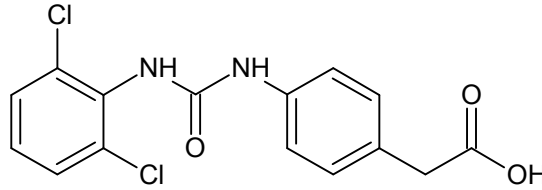
Beyaz renkli toz madde, E.N. 237-238°C, verim % 75,9. Su, petrol eteri ve asetonda çözünmez, etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine pozitif sonuç verir.

Elementel analiz sonuçları:

C₁₅H₁₂Cl₂N₂O₃ için;

Hesaplanan : C: % 53.12; H: % 3.57; N: % 8.26

Bulunan : C: % 52.84; H: % 3.55; N: % 8.15

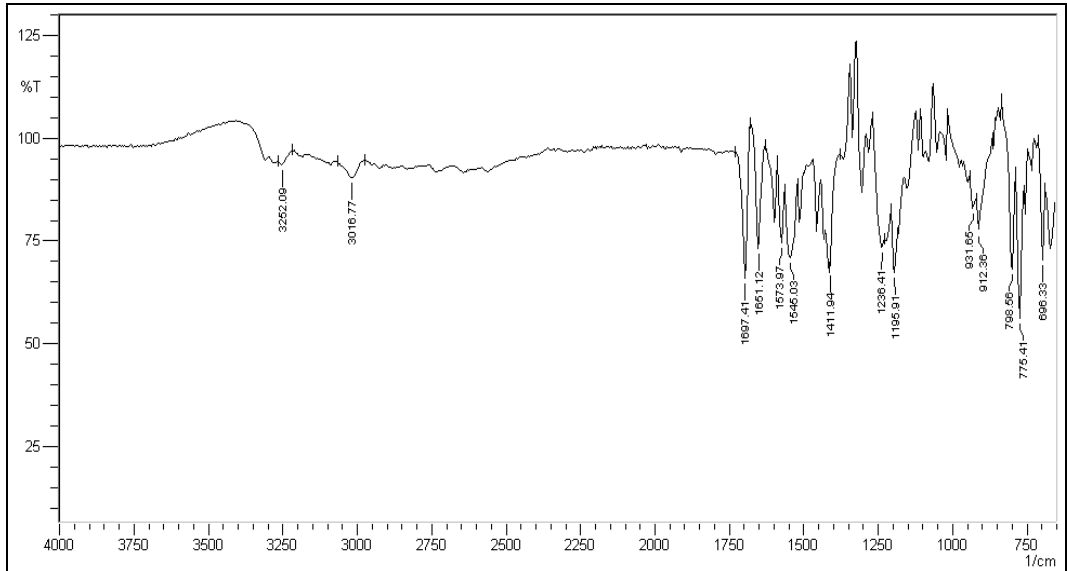


Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 251 nm

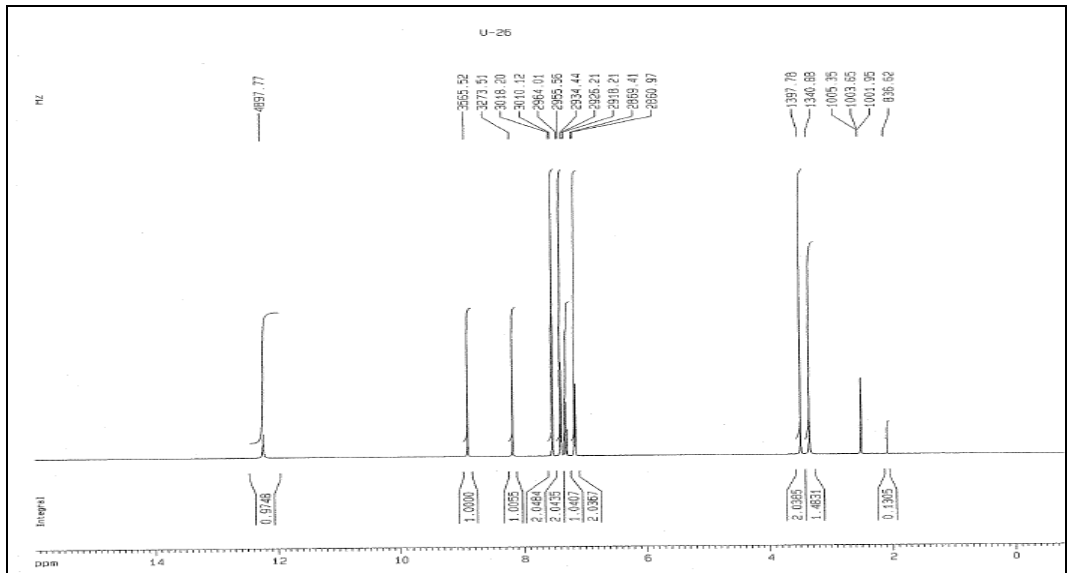
$$0,7524 = \epsilon \cdot (2,95 \times 10^{-5}) \cdot (1) ; \epsilon = 25506 ; \log \epsilon = 4,41$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3252 (N-H ve O-H gerilme bantları), 3016 (C-H gerilme bandı), 1697,1651 (C=O gerilme bantları), 1573–1545 (N-H eğilme bandı), 931-912 (aromatik halka eğilme bandı), 798-775 (C-Cl gerilme bandı).



Şekil 52. Madde 2h'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm): 3.49 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7.09-7.60 (7H, m, aromatik protonlar), 8.18 (1H, s, $-\text{NH}-$), 8.91 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.24 (1H, s, OH).



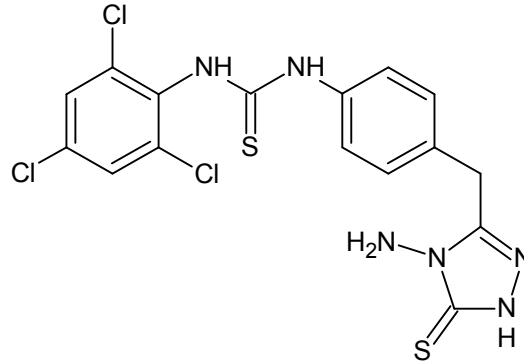
Şekil 53. Madde 2h'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.3. 1,2,4-Triazol Türevleri [3d-e / 4c-g]

6.3.1. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(2,4,6-triklorofenil)tiyoüre (3d)

0.363 g (4-[(2,4,6-Triklorofenil)tiyokarbamoil]amino}fenil)asetik asit (1d) bileşiği ve 0.099 g tiyokarbohidrazit, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün suyla iki kez yıkandıktan sonra kurutulur ve aseton dan kristallendirilir.

Kahverengi toz madde, E.N. 227-228°C, verim % 46,4. Su, petrol eterinde çözünmez, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine negatif sonuç verir.



Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₃Cl₃N₆S₂ için;

Hesaplanan : C: % 41.79; H: % 2.85; N: % 18.28; S: % 13.95

Bulunan : C: % 43.24; H: % 3.09; N: % 18.25; S: % 13.22

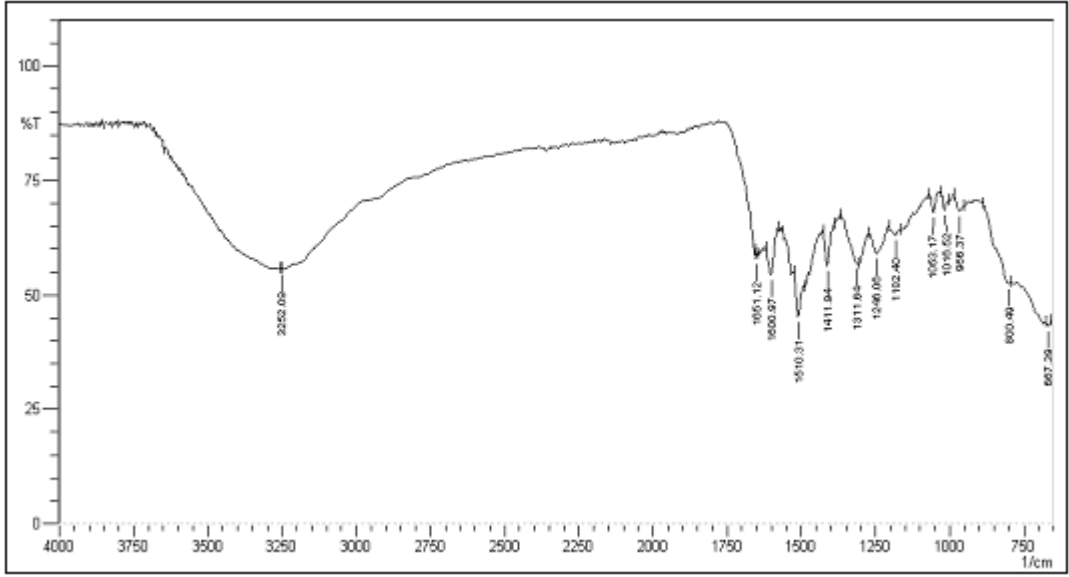
Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 258 nm

$$0,2039 = \epsilon. (2,17 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 9375 ; \log \epsilon = 3,97$$

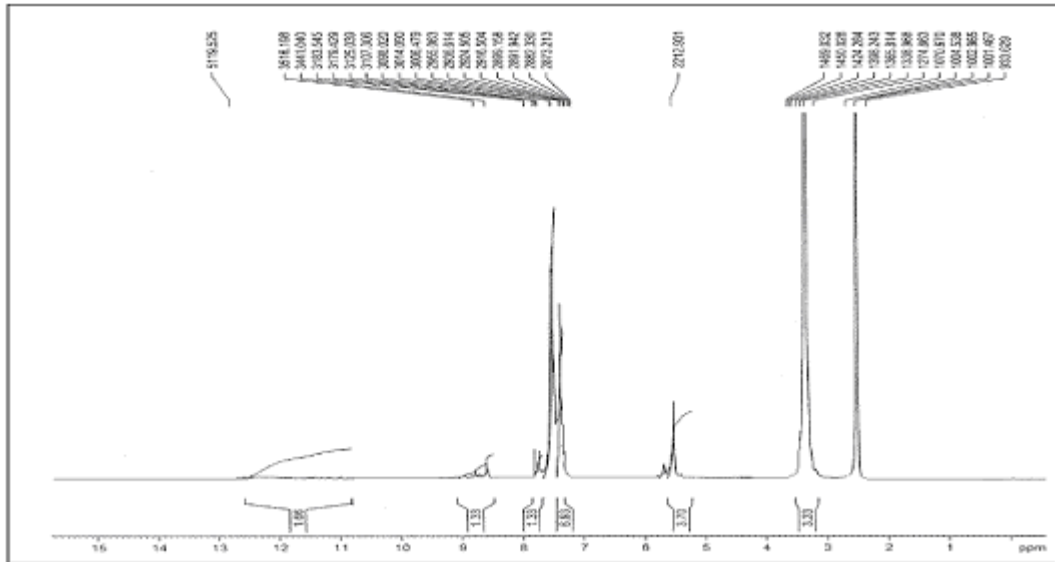
IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3252 (N-H ve C-H gerilme bantları), 1651 (C=N gerilme bandı), 1600-1510 (N-H eğilme bandı), 1411 (C-H eğilme bandı), 1311,1246

(C=S gerilme bantları), 1182 (C-N gerilme bandı), 1053-996 (aromatik halka eğilme bandı), 800-667 (C-Cl gerilme bandı).



Şekil 54. Madde 3d'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 11.70 (1H, s, triazol NH), 8.55 (1H, s, tiyoüre NH¹), 7.83 (1H, s, tiyoüre NH²), 7.46-7.20 (6H, m, aromatik protonlar), 5.48 (2H, s, NH₂), 3.20 (2H, s, CH₂).

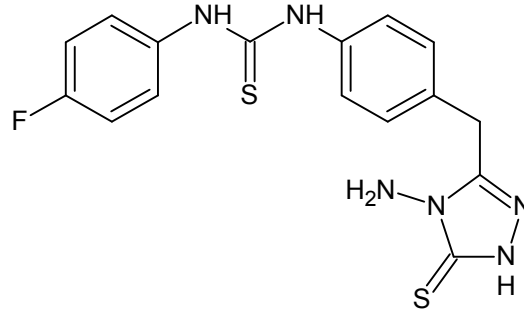


Şekil 55. Madde 3d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.3.2. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(4-florofenil)tiyoüre (3e)

0.350 g (4-[(4-Florofenil)tiyokarbamoil]amino} fenil)asetik asit (1e) bileşiği ve 0.122 g tiyokarbohidrazit, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün suyla iki kez yıkandıktan sonra kurutulur ve asetondan kristallendirilir.

Açık kahverengi toz madde, E.N. 234-236°C, verim % 52,2. Su, petrol eterinde çözünmez, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine negatif sonuç verir.



Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₅FN₆S₂ için;

Hesaplanan : C: % 51.32; H: % 4.04; N: % 22.44; S: % 17.13

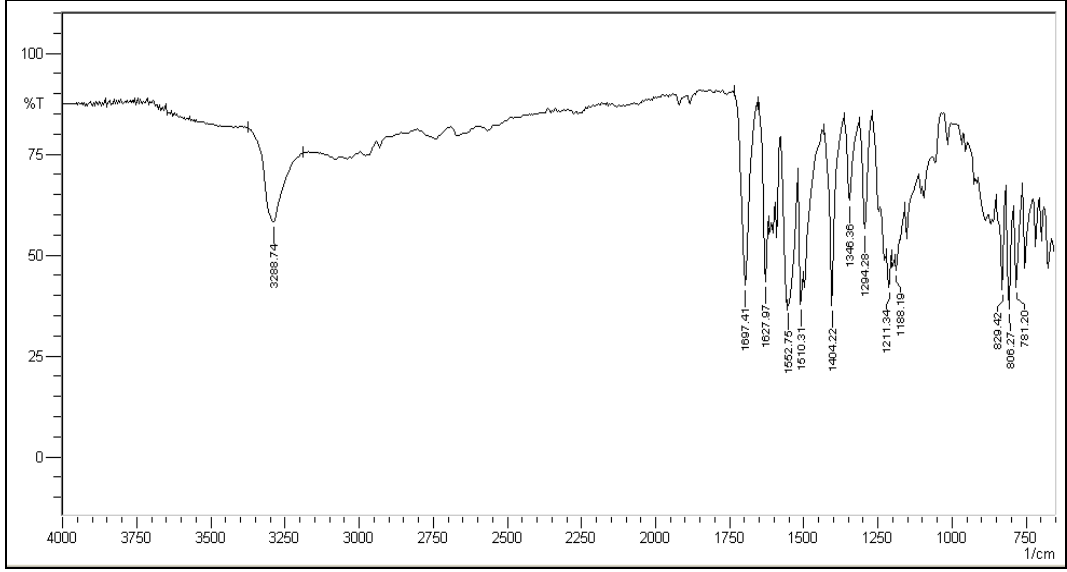
Bulunan : C: % 50.29; H: % 4.32; N: % 22.70; S: % 17.67

Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 257 nm

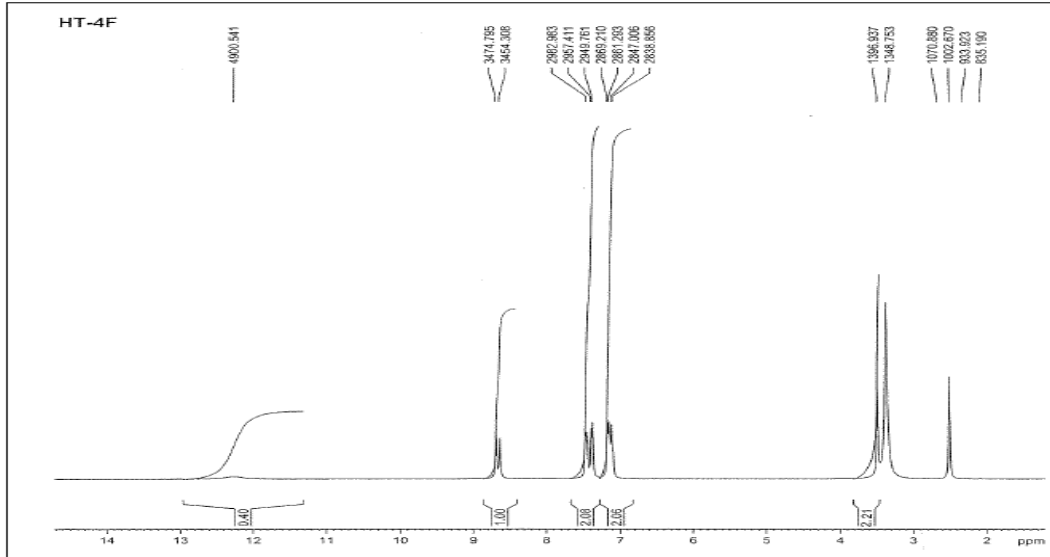
$$1,1090 = \epsilon. (2,67 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 41532 ; \log \epsilon = 4,62$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3288 (N-H ve C-H gerilme bantları), 1697 (C=N gerilme bandı), 1627-1552 (N-H eğilme bandı), 1440 (C-H eğilme bandı), 1346,1294 (C=S gerilme bantları), 1211-1188 (C-N gerilme bandı), 829-806 (aromatik halka eğilme bandı), 781 (C-F gerilme bandı).



Şekil 56. Madde 3e'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 12.30 (1H, s, triazol NH), 8.69 (2H, d, tiyöüre NH^1 ve NH^2), 7.52-7.05 (8H, m, aromatik protonlar), 3.41 (4H, d, NH_2 ve CH_2).

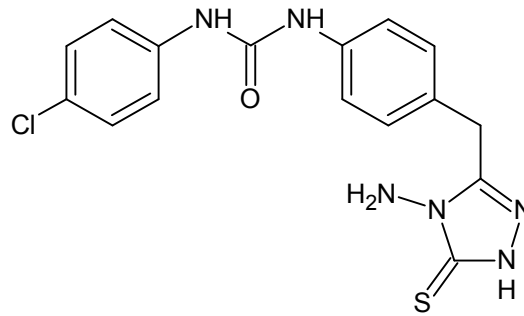


Şekil 57. Madde 3e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.3.3. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(4-klorofenil)üre (4c)

0.500 g (4-[(4-Klorofenil)karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2c) bileşiği ve 0.174 g tiyokarbohidrazit, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün suyla iki kez yıkandıktan sonra kurutulur ve asetondan kristallendirilir.

Beyaz renkli toz madde, E.N. 248-249°C, verim % 55,9. Su, petrol eterinde çözünmez, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine negatif sonuç verir.



Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₅ClN₆OS için;

Hesaplanan : C: % 51.27; H: % 4.03; N: % 22.42; S: % 8.55

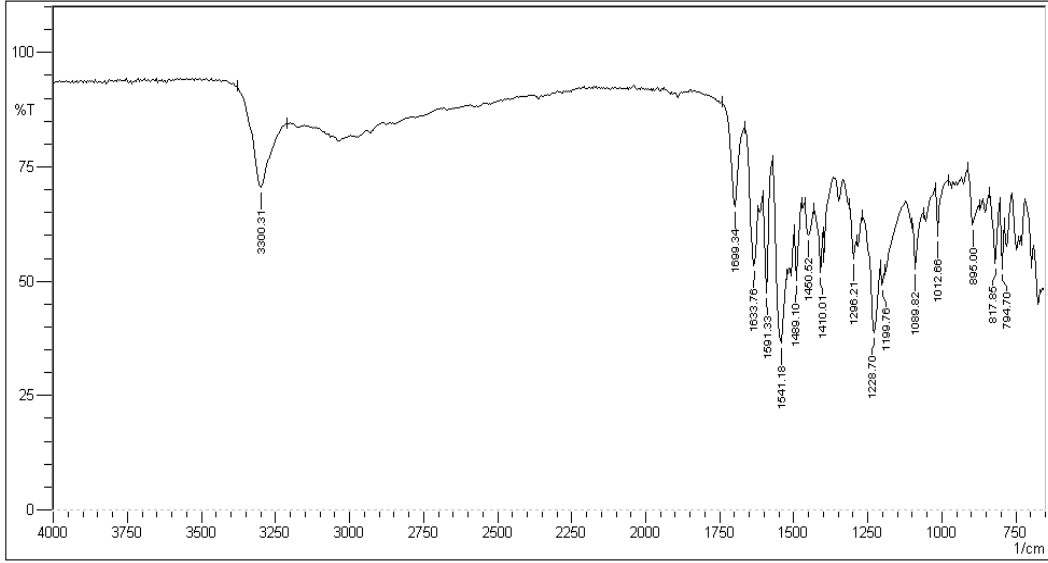
Bulunan : C: % 52.03; H: % 4.17; N: % 22.66; S: % 8.45

Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c . L ; 263 nm

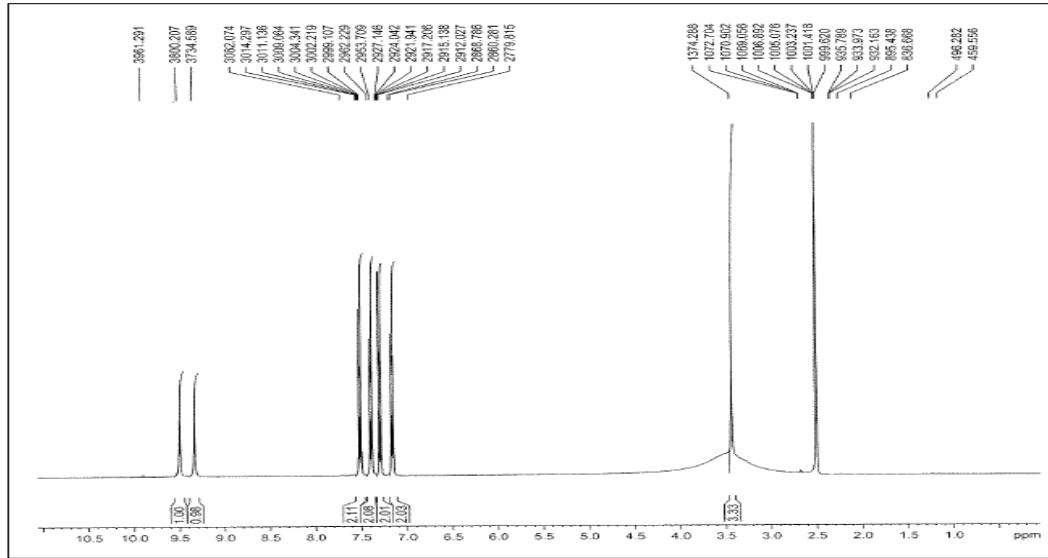
$$1,0684 = \epsilon . (2,67 \times 10^{-5}) . (1) ; \epsilon = 40054 ; \log \epsilon = 4,60$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3300 (N-H ve C-H gerilme bantları), 1699 (C=O gerilme bandı), 1633 (C=N gerilme bandı), 1591-1541 (N-H eğilme bandı), 1489-1410 (C-H eğilme bandı), 1228 (C=S gerilme bandı), 1089-1012 (C-N gerilme bandı), 895-817 (aromatik halka eğilme bandı), 794 (C-Cl gerilme bandı).



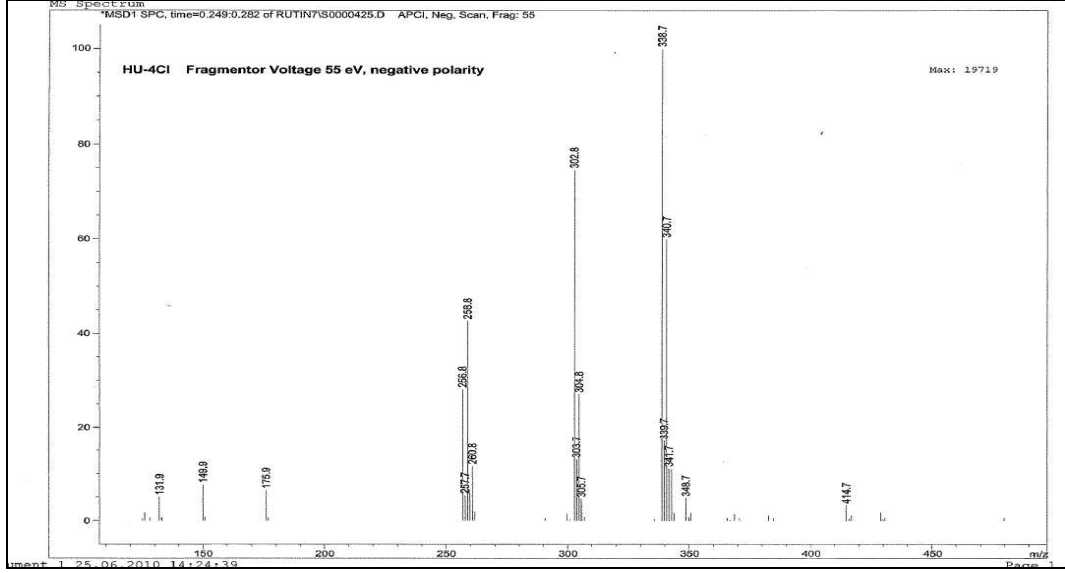
Şekil 58. Madde 4c'nin IR spektrumu

¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 9.48 (1H, s, tiyoüre NH¹), 9.29 (1H, s, tiyoüre NH²), 7.58-7.10 (8H, m, aromatik protonlar), 3.47 (4H, s, NH₂ ve CH₂).



Şekil 59. Madde 4c'nin ¹H-NMR spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO-d₆): $[M+H]^+$ = m/z 374, m/z = 338 (%100.0), m/z = 302 (%74.5), m/z = 259 (%42.6), m/z = 132 (%5.1).

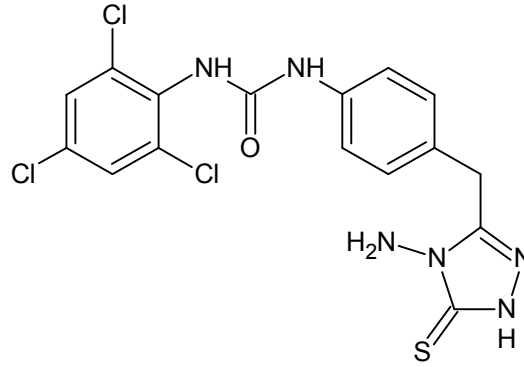


Şekil 60. Madde 4c'nin LC/MS spektrumu

6.3.4. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(2,4,6-triklorofenil)üre (4d)

0.350 g (4-[(2,4,6-Triklorofenil)karbamoil]amino} fenil)asetik asit (2d) bileşiği ve 0.099 g tiyokarbohidrazit, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün suyla iki kez yıkandıktan sonra kurutulur ve asetondan kristallendirilir.

Beyaz renkli toz madde, E.N. 237-238°C, verim % 58,0. Su, petrol eterinde çözünmez, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine negatif sonuç verir.



Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₃Cl₃N₆OS için;

Hesaplanan : C: % 43.31; H: % 2.95; N: % 18.94; S: % 7.23

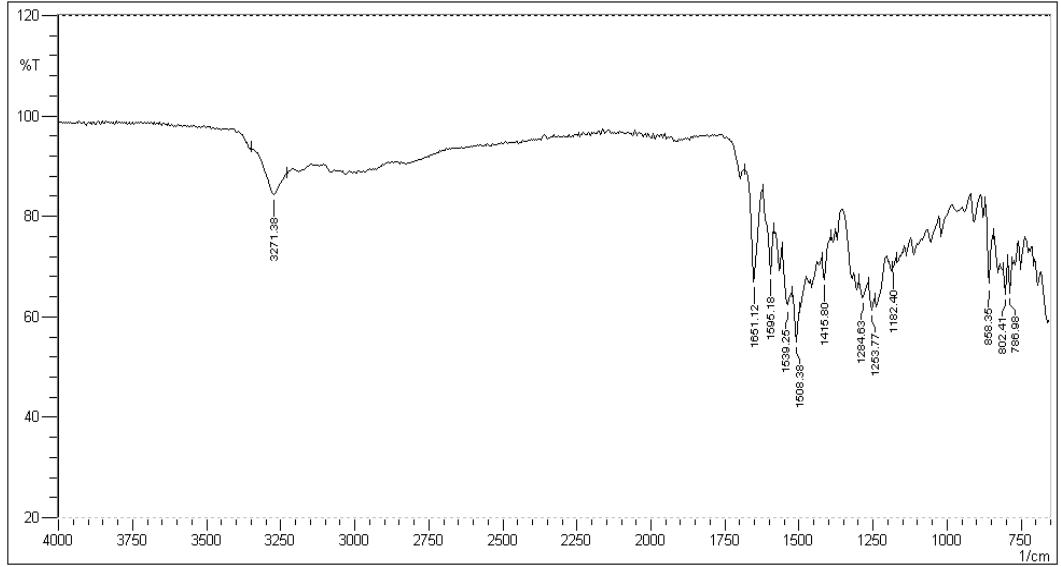
Bulunan : C: % 42.95; H: % 3.18; N: % 19.03; S: % 7.33

Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 253 nm

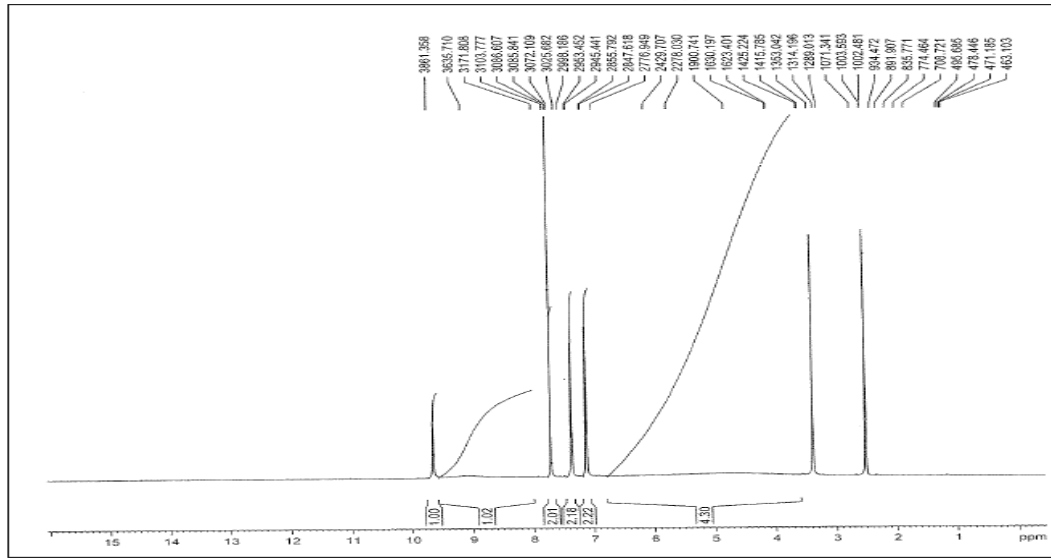
$$0,0393 = \epsilon. (2,25 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 1744 ; \log \epsilon = 3,24$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3271 (N-H ve C-H gerilme bantları), 1651 (C=O gerilme bandı), 1595 (C=N gerilme bandı), 1539-1508 (N-H eğilme bandı), 1415 (C-H eğilme bandı), 1284-1253 (C=S gerilme bandı), 1182 (C-N gerilme bandı), 858-802 (aromatik halka eğilme bandı), 786 (C-Cl gerilme bandı).



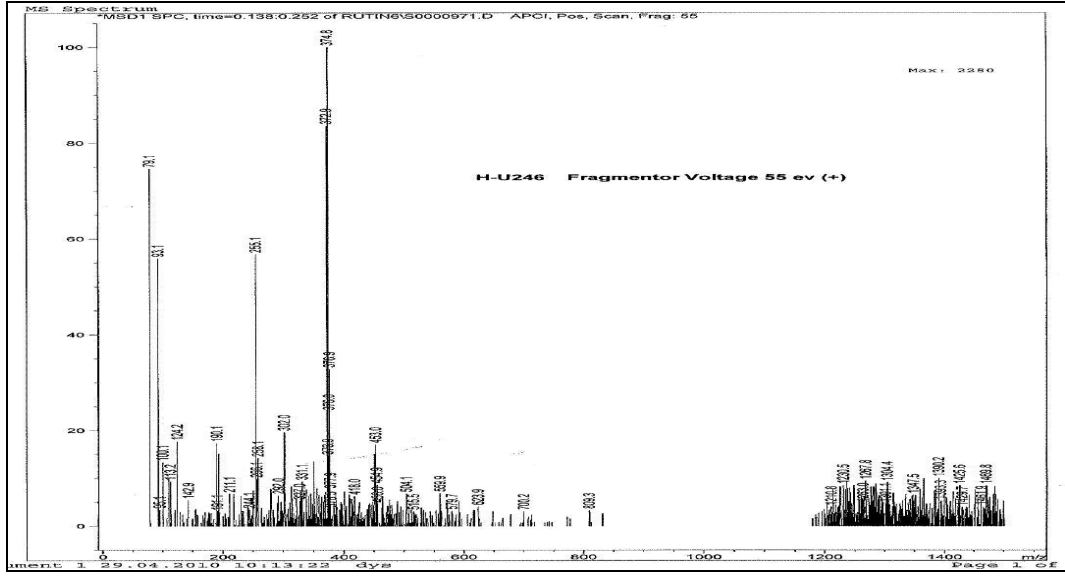
Şekil 61. Madde 4d'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 9.63 (1H, s, tiyoüre NH^1), 9.12 (1H, s, tiyoüre NH^2), 7.79-7.15 (6H, m, aromatik protonlar), 4.96 (4H, s, NH_2 ve CH_2).



Şekil 62. Madde 4d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

LC/MS Spektrumu (APCI, DMSO-d₆): $[M+H]^+$ = m/z 444 (%4.5), m/z = 446 (%1.3), m/z = 448 (%5.1), m/z = 450 (%15.1), m/z = 374 (%100.0), m/z = 302 (%19.6), m/z = 258 (%14.2), m/z = 93 (%55.9), m/z = 78 (%74.7).

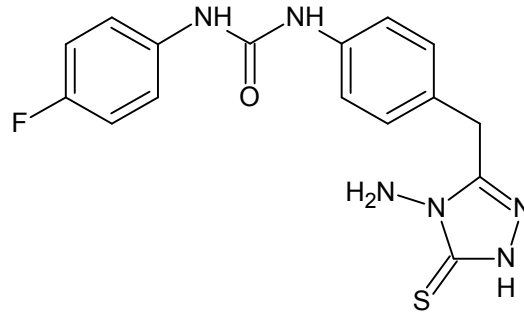


Şekil 63. Madde 4d'nin LC/MS spektrumu

6.3.5. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(4-florofenil)üre (4e)

0.250 g (4-{{(4-Florofenil)karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2e) bileşigi ve 0.092 g tiyokarbohidrazit, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün suyla iki kez yıkandıktan sonra kurutulur ve asetondan kristallendirilir.

Açık kahverengi toz madde, E.N. 240-241°C, verim % 48,8. Su, petrol eterinde çözünmez, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine negatif sonuç verir.



Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₅FN₆OS için;

Hesaplanan : C: % 53.62; H: % 4.22; N: % 23.45; S: % 8.95

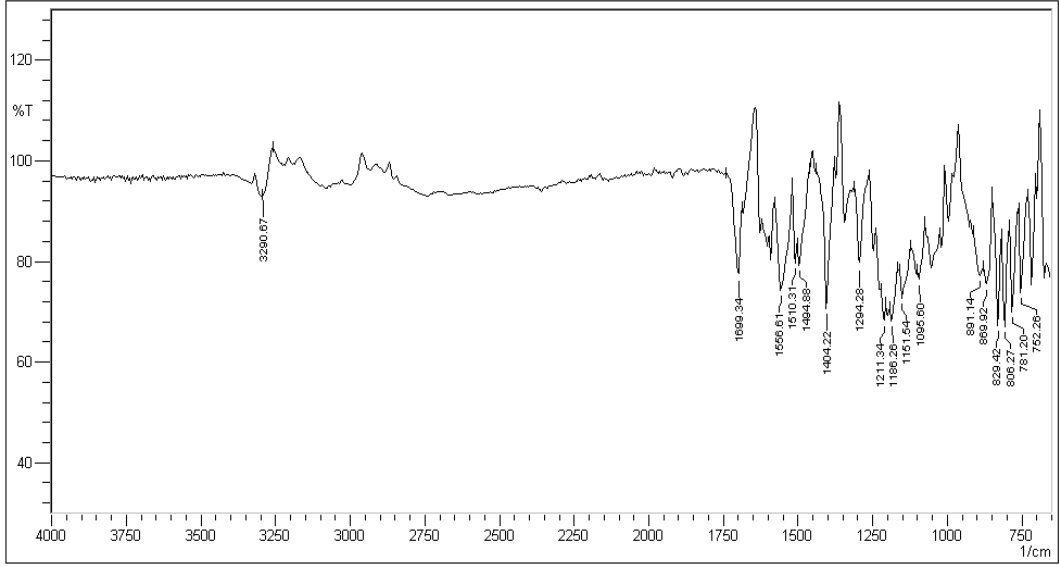
Bulunan : C: % 53.95; H: % 4.36; N: % 23.39; S: % 8.89

Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = $\epsilon \cdot c \cdot L$; 258 nm

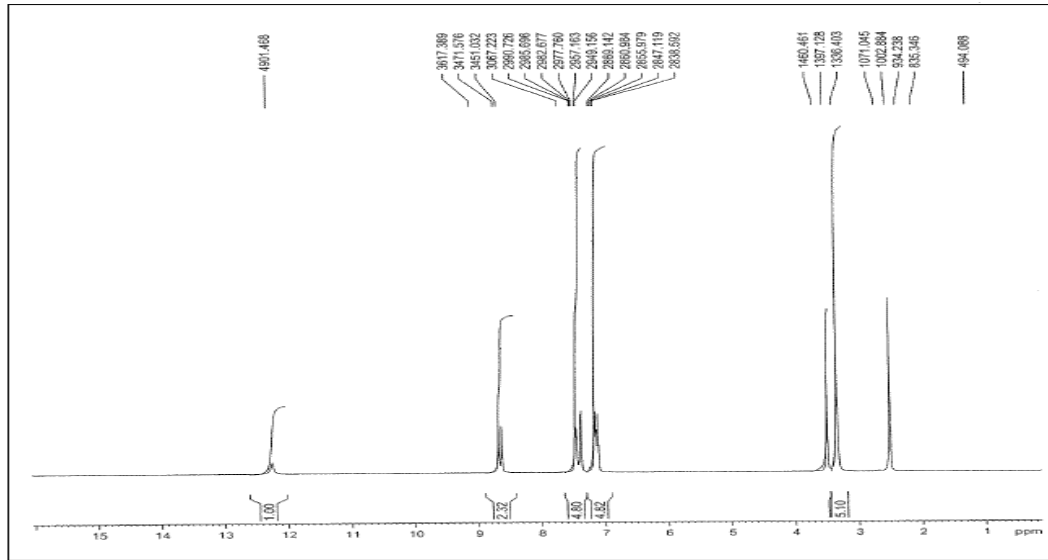
$$0,6010 = \epsilon \cdot (2,79 \times 10^{-5}) \cdot (1) ; \epsilon = 21540 ; \log \epsilon = 4,33$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3290 (N-H ve C-H gerilme bantları), 1699 (C=O gerilme bandı), 1556 (C=N gerilme bandı), 1510-1494 (N-H eğilme bandı), 1404 (C-H eğilme bandı), 1211-1186 (C=S gerilme bandı), 1151-1095 (C-N gerilme bandı), 891-806 (aromatik halka eğilme bandı), 781-752 (C-F gerilme bandı).



Şekil 64. Madde 4e'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 12.24 (1H, s, triazol NH), 8.65 (2H, d, tiyöre NH^1 ve NH^2), 7.66-7.02 (8H, m, aromatik protonlar), 3.42 (4H, d, NH_2 ve CH_2).

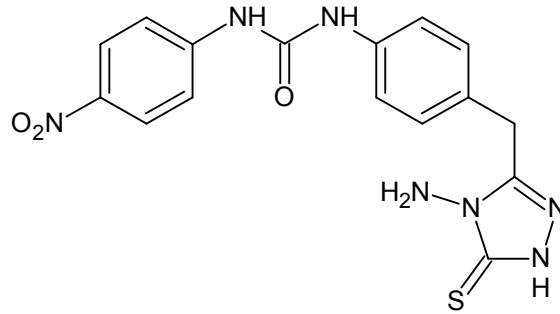


Şekil 65. Madde 4e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.3.6. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(4-nitrofenil)üre (4f)

0.350 g (4-[(4-Nitrofenil)karbamoil]amino}fenil)asetik asit (2f) bileşiği ve 0.118 g tiyokarbohidrazit, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün suyla iki kez yıkandıktan sonra kurutulur ve asetondan kristallendirilir.

Koyu sarı toz madde, E.N. 214-216°C, verim % 50,2. Su, petrol eterinde çözünmez, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine negatif sonuç verir.



Elementel analiz sonuçları:

C₁₆H₁₅N₇O₃S için;

Hesaplanan : C: % 49.86; H: % 3.92; N: % 25.44; S: % 8.32

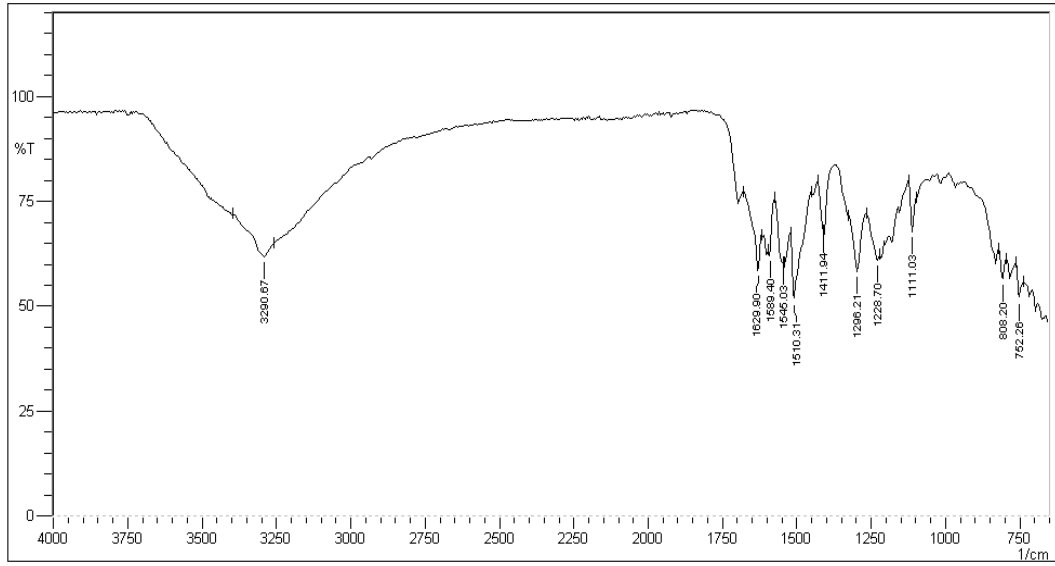
Bulunan : C: % 50.08; H: % 4.08; N: % 25.37; S: % 8.26

Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 253 nm

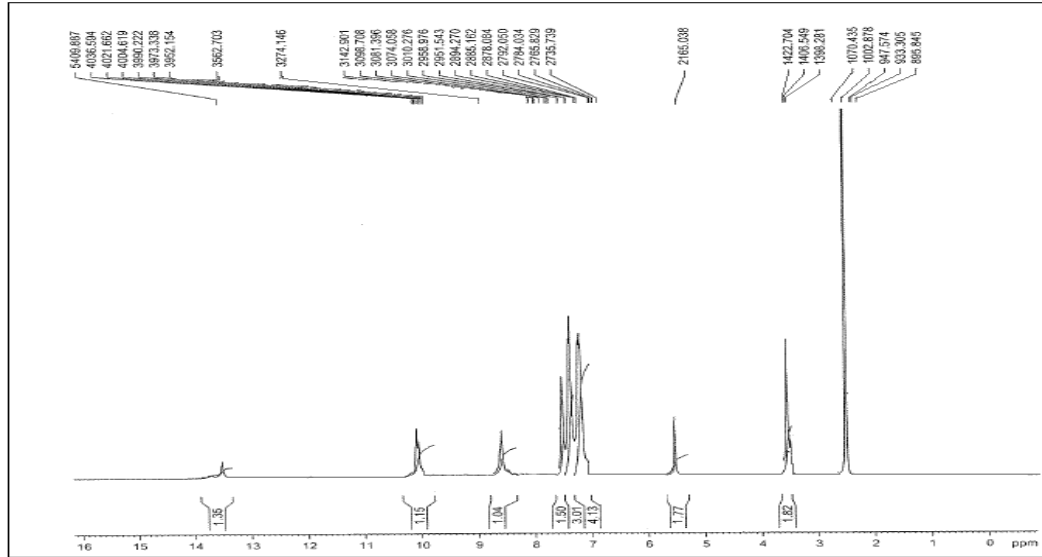
$$0,0594 = \epsilon. (2,59 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 2289 ; \log \epsilon = 3,36$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3290 (N-H ve C-H gerilme bantları), 1695 (C=O gerilme bandı), 1629 (C=N gerilme bandı), 1589-1545 (N-H eğilme bandı), 1510-1411 (C-H eğilme bandı), 1296-1228 (C=S gerilme bandı), 1111 (C-N gerilme bandı), 808-752 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 66. Madde 4f'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 13.48 (1H, s, triazol NH), 9.93 (1H, s, tiyoüre NH¹), 8.52 (1H, s, tiyoüre NH²), 7.62-7.01 (8H, m, aromatik protonlar), 5.40 (2H, s, NH₂), 3.48 (2H, s, CH₂).

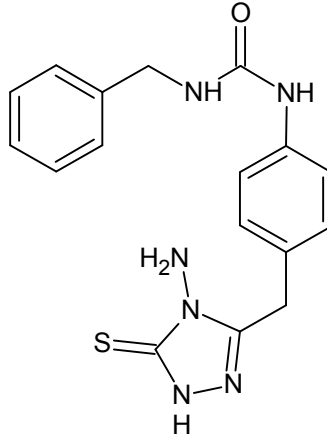


Şekil 67. Madde 4f'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.3.7. 1-{4-[(4-amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-benzilüre (4g)

0.350 g {4-[(Benzilkarbamoil)amino]fenil}asetik asit (2g) bileşiği ve 0.131 g tiyokarbohidrazit, verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün suyla iki kez yıkandıktan sonra kurutulur ve asetondan kristallendirilir.

Açık kahverengi toz madde, E.N. 180-182°C, verim % 51,8. Su, petrol eterinde çözünmez, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür. Karboksilli asit varlığını kontrol etmek amacıyla yapılan iyodür-iyodat (KI-KIO₃) testine negatif sonuç verir.



Elementel analiz sonuçları:

C₁₇H₁₈N₆OS için;

Hesaplanan : C: % 57.61; H: % 5.12; N: % 23.71; S: % 9.05

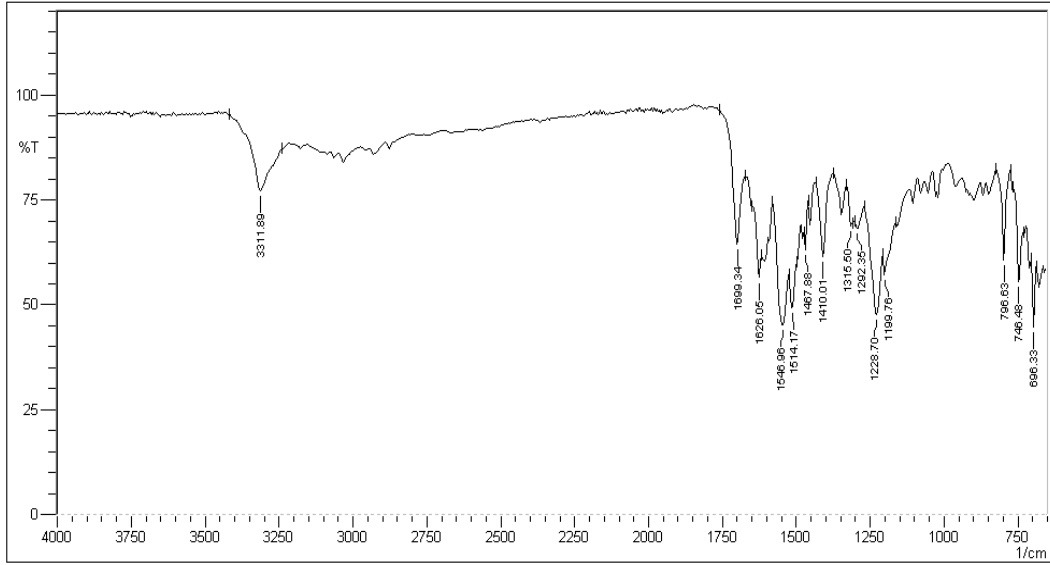
Bulunan : C: % 57.72; H: % 5.46; N: % 23.63; S: % 8.93

Spektral bulgular:

UV Spektrumu (λ , L mol⁻¹ cm⁻¹): A = ϵ . c. L ; 248 nm

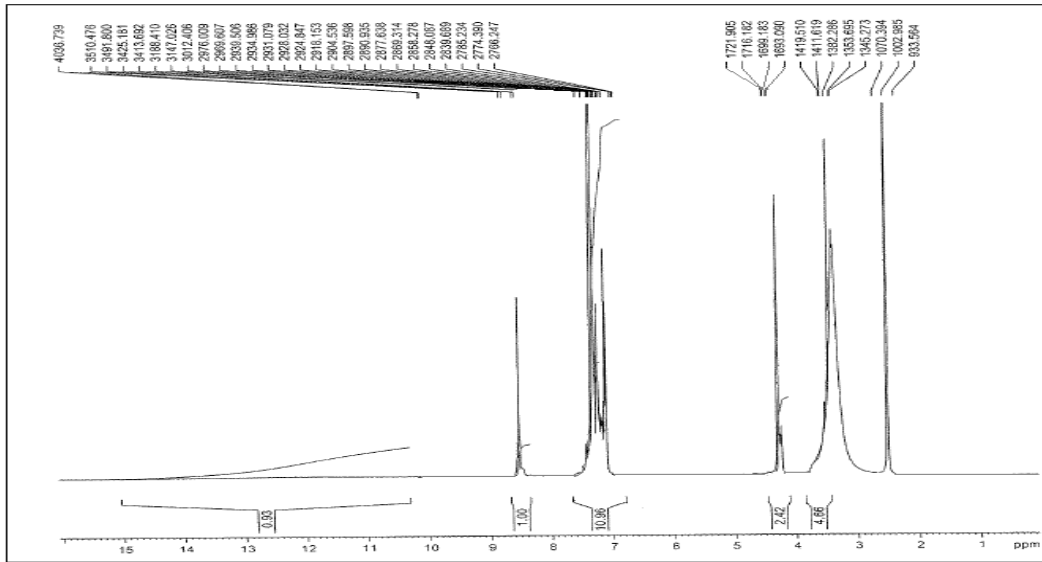
$$0,5441 = \epsilon. (2,82 \times 10^{-5}). (1) ; \epsilon = 19283 ; \log \epsilon = 4,28$$

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹): 3311 (N-H ve C-H gerilme bantları), 1699 (C=O gerilme bandı), 1626 (C=N gerilme bandı), 1546-1514 (N-H eğilme bandı), 1467-1410 (C-H eğilme bandı), 1228 (C=S gerilme bandı), 1199 (C-N gerilme bandı), 796-746 (aromatik halka eğilme bandı).



Şekil 68. Madde 4g'nin IR spektrumu

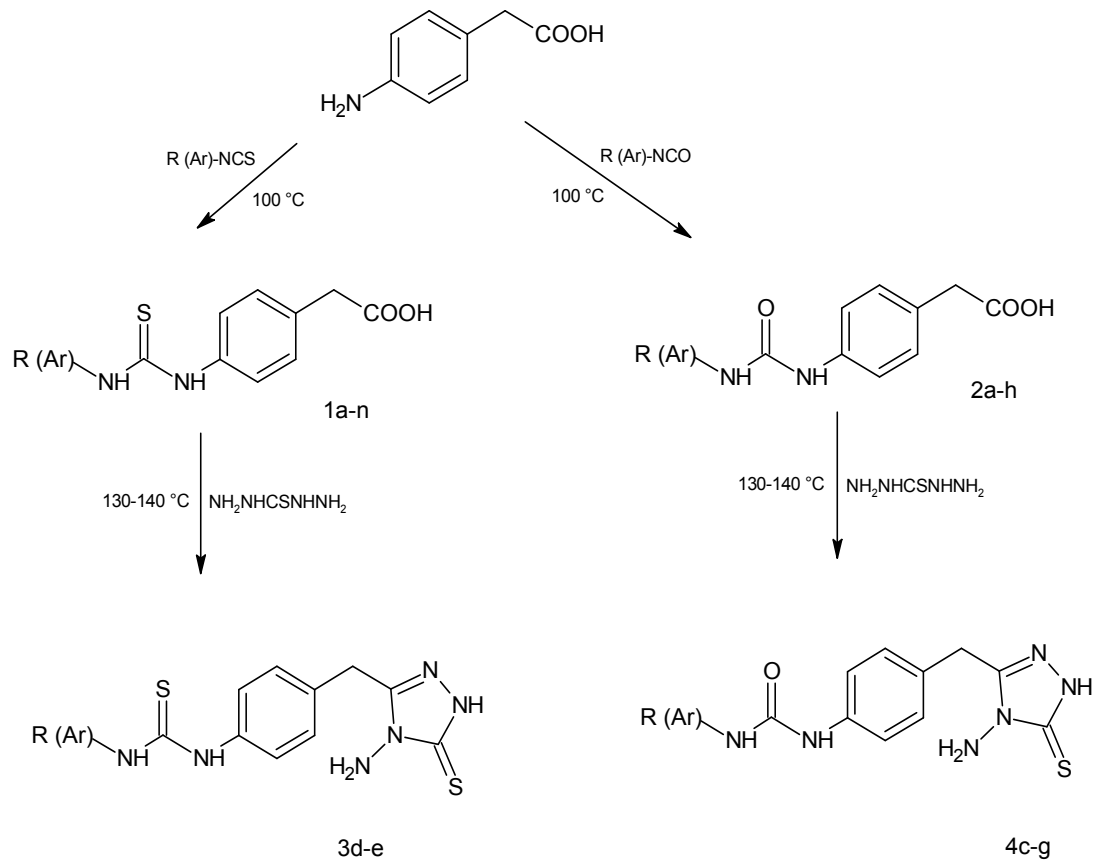
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 12.55 (1H, s, triazol NH), 8.44 (1H, s, tiyoüre NH¹), 7.61-6.96 (10H, m, aromatik protonlar ve tiyoüre NH²), 4.18 (2H, d, NH₂), 3.36 (4H, d, CH₂ ve CH₂).



Şekil 69. Madde 4g'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

7. TARTIŞMA

Tezin tartışma bölümünde, sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarının aydınlatılması üzerinde durulacaktır. Toplam 28 adet sentezlenen orijinal madde, dört ana başlık altında incelenecektir. Elde edilen bileşiklere ait genel sentez yöntemi, Şema 7.1’de verilmiştir.



Şema 7.1. Genel sentez şeması

7.1. 4-(Aminofenil)asetik asit ve sübtitüe izotiyosiyanatlardan elde edilen tiyoüreler [1a-n]

Çalışmamızın ana hareket maddelerinden 4-(aminofenil)asetik asitin, sübtitüe izotiyosiyanatlar ile asetonlu ortamda reaksiyonu sonucunda, %42-70 verimle sübtitüe tiyoüre türevleri elde edilmiştir.

Tiyoürelerin sentezleri genel olarak piridin (Takemoto et al 1994), etanol (Rida et al 1986, Pandeya, Mishra, Sign and Rupainwar 1998), dimetilformamid (Bell et al 1995) ve asetonlu (Todoulou, Papadaki-Valiraki, Filippatos, Ikeda and De Clercq 1994) ortamda, çeşitli aminlere izotiyosiyanatların katılımı ile yapılmaktadır. Bu çalışmada, asetonlu ortamda geri çeviren soğutucu ile yeni bir seri sübtitüe tiyoüre türevleri kazanılmıştır.

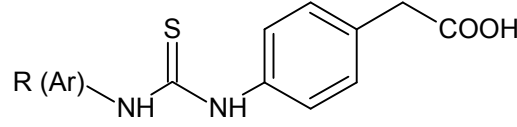
Tezin bu bölümde, bileşiklere ait spektral bulguların değerlendirilmesine yer verilecektir.

UV bulgularının değerlendirilmesi: Sentezlenen **1a-n** grubu maddelerin UV spektral analizleri, daha önce yapılan benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Madde **1a-n**'nin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 258-281 nm'ler arasında tiyoüre grubunu karakterize eden maksimum absorbsiyon bantları tespit edilmiştir. Literatürde tiyoüre ve türevlerinin 255-265 nm'ler arasında maksimum absorbsiyon gösterdikleri bildirilmiştir (Gillam and Stern 1962). Küçükgülzel ve arkadaşları da (Küçükgülzel, Rollas and Ülgen 1994) 1,2,4-triazolin-3-tiyonlardan hareketle sentezledikleri bazı tiyoürelerin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 253-259 nm'ler arasında tiyoürenin C=S kromoforuna ait bir maksimum saptamışlardır. Uçkun ve arkadaşlarının (Uçkun et al 1999) ise N-(3-bromo-2-piridil)-N'-(2-tiyazoliletıl)tiyoüre bileşiğinin UV spektrumlarında 276 nm'de tiyoüre grubunu karakterize eden bir maksimum absorbsiyon bandı tespit etmeleri, bulgularımızı kanıtlar niteliktedir.

IR bulgularının değerlendirilmesi: Tiyöre (**1a-n**) bileşiklerinin IR spektrumlarında N-H gerilme bantları 3564-3155 cm^{-1} aralığında, C=S gerilme bantları 1300-1224 cm^{-1} 'lerde, N-H eğilme bantları ise 1564-1494 cm^{-1} 'lerde tespit edilmiştir. Bileşiklerin yapısındaki C=O gerilme titreşimleri 1697-1683 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. C-H gerilme bantları da 3323-2989 cm^{-1} aralıklarında görülmüştür (**Tablo 7.1**). Nitekim Hazzaa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (Hazza, Labouta and Kasem 1983), N-H gerilme bantlarını 3280-3250 cm^{-1} 'lerde ve C=S gerilme bantlarını da 1250-1225 cm^{-1} 'lerde tespit etmişlerdir. Mohsen ve Soaada (Mohsen and Soaada 1973) ise, N-H eğilme bantlarına ait değerleri 1540-1520 cm^{-1} aralığında saptamışlardır.

Aromatik halka grubuna bağlı bir halojen atomu içeren bileşiklerde ise C-Cl ve C-F bantları 792-661 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. Ayrıca **1f** bileşiğinde C-NO₂ asimetrik gerilme bandı 1593 cm^{-1} 'de görülmüştür.

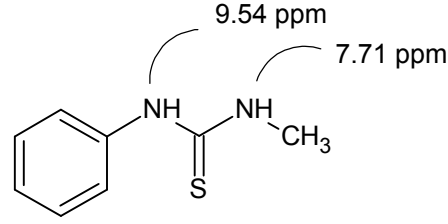
Tablo 7.1. Tiyöüre türevlerinin (**1a-n**) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm⁻¹)*



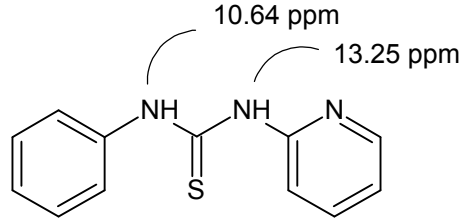
Madde	N-H, O-H g.b.	C-H g.b.	C=O g.b.	N-H e.b.	C=S g.b.	C-X g.b.
<i>1a</i>	3201	3001	1695	1545	1238	-
<i>1b</i>	3215	3026	1689	1537	1234	-
<i>1c</i>	3194	3012	1689	1541	1240	661
<i>1d</i>	3155	2989	1693	1541	1224	792
<i>1e</i>	3196	3005	1693	1545	1236	667
<i>1f</i>	3564	3323	1683	1494	1298	-
<i>1g</i>	3252	3057- 3030	1687	1564	1290	-
<i>1h</i>	3184	3024	1695	1541	1298	-
<i>1j</i>	3284	3284	1666-1597	1518	1263	-
<i>1k</i>	3352-3161	2993	1697	1518	1300	-
<i>1l</i>	3196	3014	1683	1539	1242	696
<i>1m</i>	3201	3016	1693	1546	1244	698
<i>1n</i>	3209	3007	1695	1545	1242	-

*g.b.= gerilme bandı, e.b.= eğilme bandı

¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi: Bütün maddelerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde alınmıştır. Spektrumlarda, N-H protonları 7.67-12.23 ppm aralığında iki ayrı singlet olarak gözlenmiştir. Tiyöüre gruplarına ait N-H protonları için literatürde de değişik değerler verilmektedir. Shearer ve arkadaşları (Shearer et al 1997) sentezledikleri N-fenil-N'-metiltiyöüre bileşiğinde metile komşu NH protonunu 7.71 ppm'de, fenile komşu NH protonunu ise 9.54 ppm'de singlet olarak saptamışlardır.



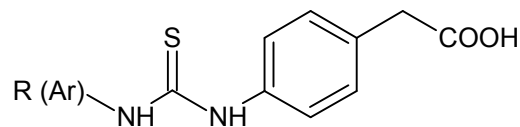
Heinisch ve arkadaşları ise (Heinisch, Matuszczak, Ralkowitz and Tantisina 1997) N-fenil-N'-(2-piridil)tiyoüre bileşiğinde, fenile komşu azot atomuna bağlı protonu 10.64 ppm'de, piridin halkasına komşu olan azot atomu üzerindeki protonu ise 13.25 ppm'de saptamışlardır. Bu veriler, bizim de elde ettiğimiz bulguları doğrular niteliktedir.



Ayrıca –OH grubuna ait pikler 11.98-12.58 ppm aralığında görülmektedir. Baihua Hu ve arkadaşları da (Baihua et al 2007), fenil asetik asit türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, karboksil grubuna ait –OH pikini 12.15-12.97 ppm aralığında saptamışlardır. Tiyoüre **1a-n** bileşiklerine ait karakteristik ¹H-NMR pikleri, **Tablo 7.2**'de verilmiştir.

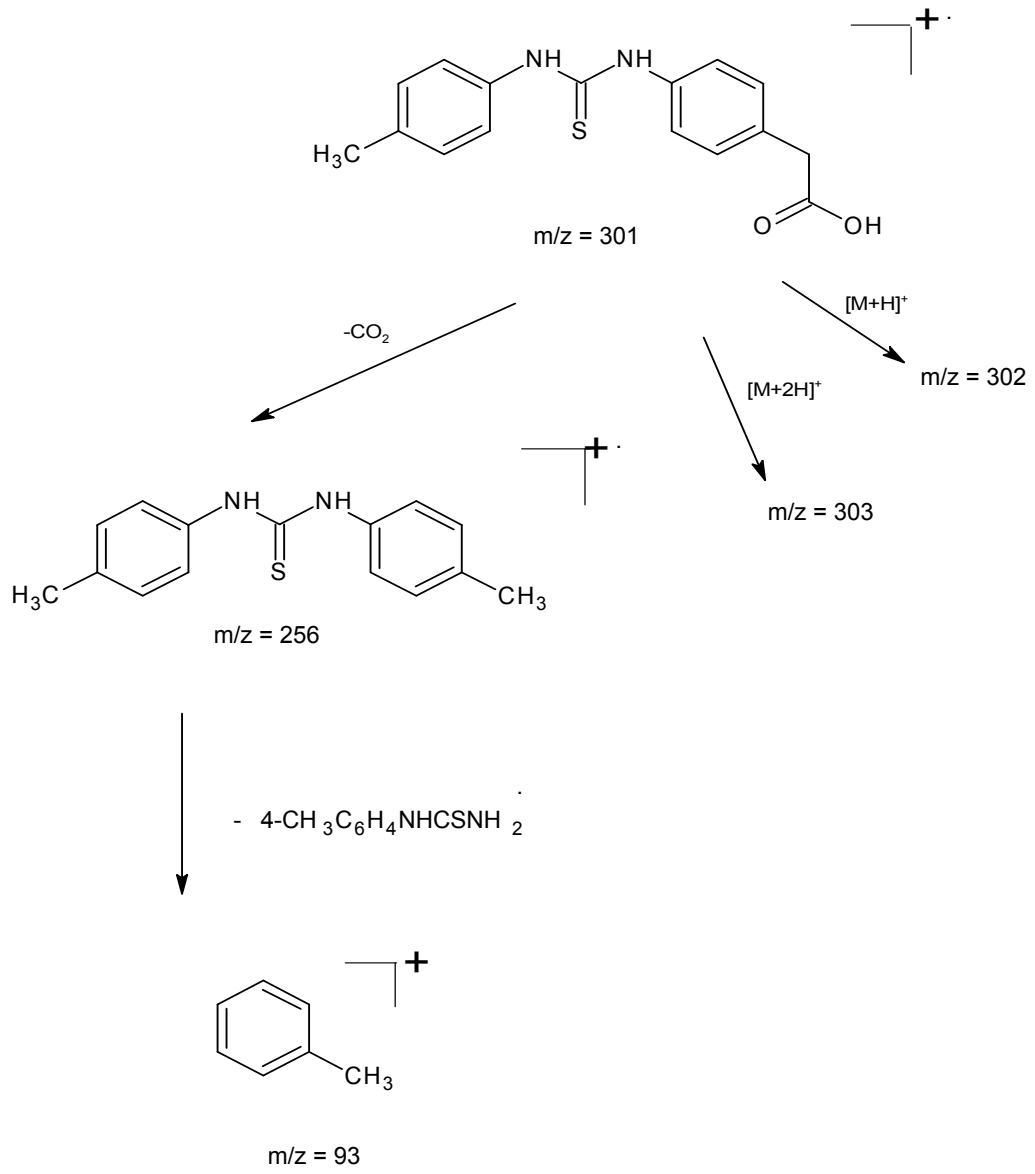
Tiyoüre bileşiklerinden **1j** bileşiğinin döteryum ile değiştirilmiş ¹H-NMR spektrumu aldırılmış ve yapıdaki döteryum ile değişebilir olan protonların (NH ve OH protonları) kalktığı gözlenmiştir. Bu da yapıların tiyoüre formunda olduklarını göstermektedir.

Tablo7.2. Tiyöre türevlerinin (**1a-n**) ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

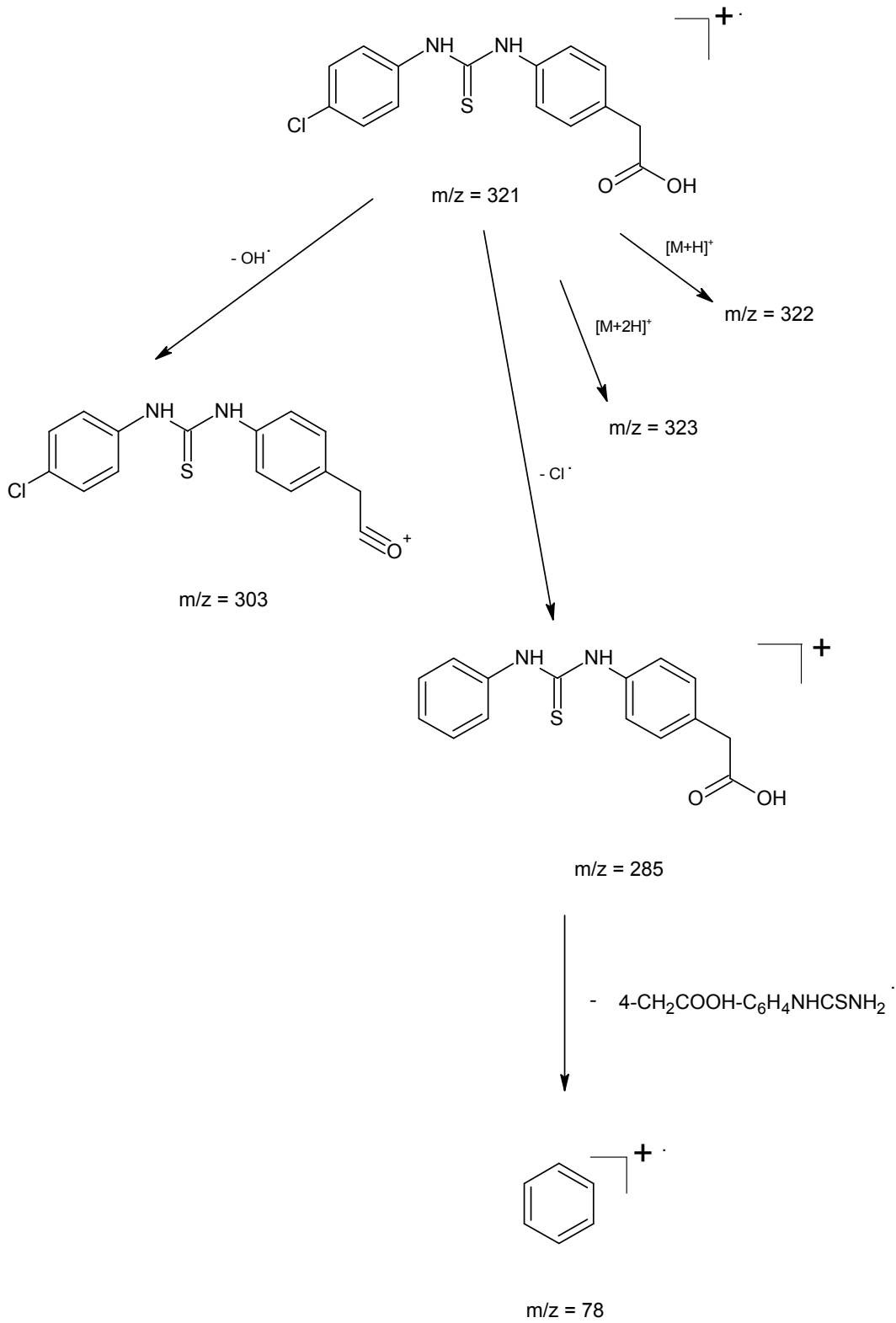


Madde	-CH ₂ -	Aromatik saha	-NH-	-NH-	-OH
<i>1a</i>	2.22	7.10-7.50	9.55	9.74	12.31
<i>1b</i>	3.49	6.90-7.40	9.46	9.46	12.08
<i>1c</i>	3.47	7.15-7.59	9.68	9.79	11.98
<i>1d</i>	3.56	7.18-7.79	9.39	9.93	12.32
<i>1e</i>	3.55	6.87-7.71	9.72	9.72	12.26
<i>1f</i>	3.55	7.11-8.36	10.26	10.39	12.30
<i>1g</i>	3.52	7.10-7.47	8.12	9.56	12.30
<i>1h</i>	3.52	7.00-7.50	7.67	9.50	12.29
<i>1j</i>	3.59	7.23-8.04	11.55	12.23	12.58
<i>1k</i>	3.52	7.04-7.44	7.79	9.50	12.27
<i>1l</i>	3.54	7.20-7.80	9.74	10.11	12.27
<i>1m</i>	3.54	7.09-7.68	9.73	9.88	12.28
<i>1n</i>	3.54	7.17-7.47	9.75	9.75	12.31

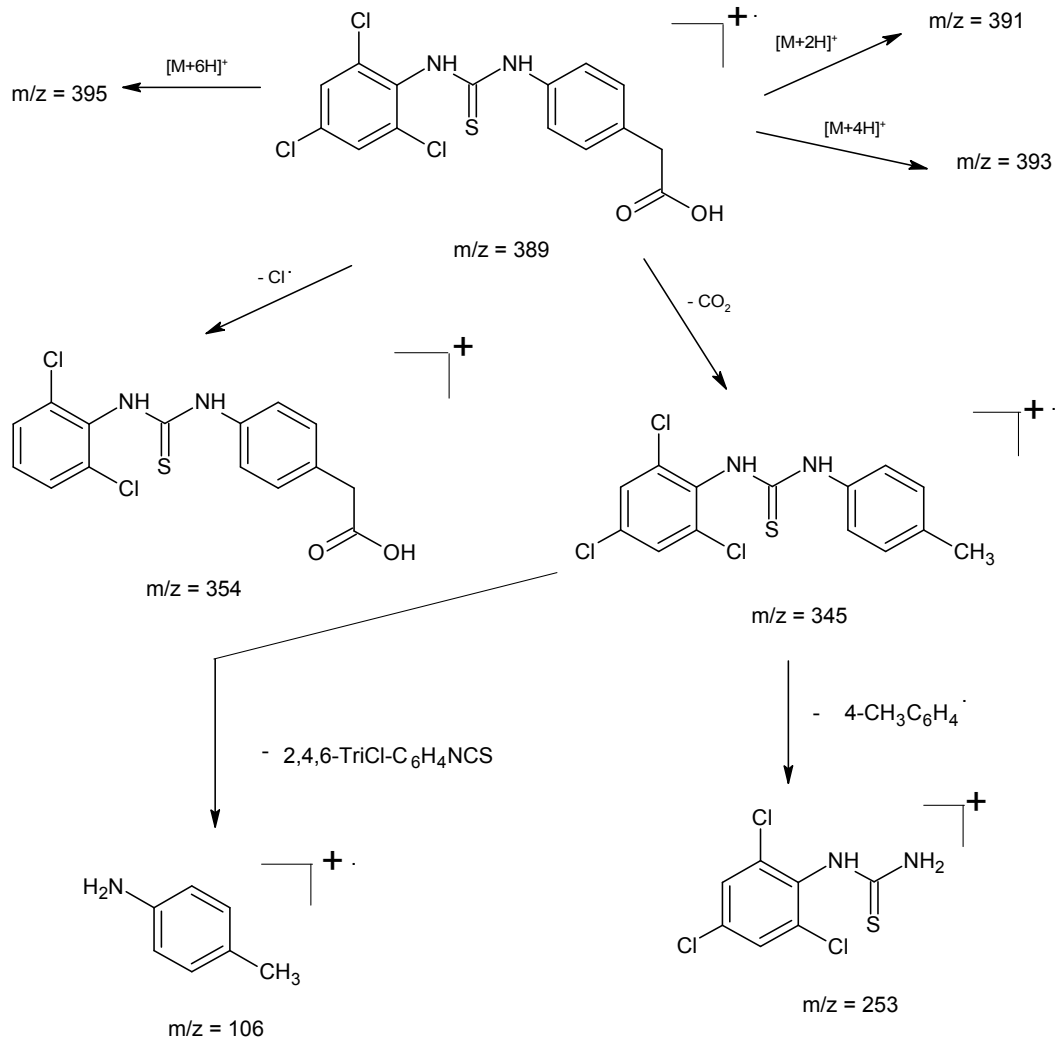
Kütle bulgularının değerlendirilmesi:



Şema 7.2. Bileşik 1a'nın kütle parçalanma yolları



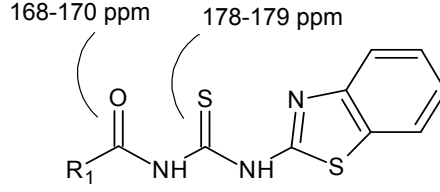
Şema 7.3. Bileşik 1c'nin kütle parçalanma yolları



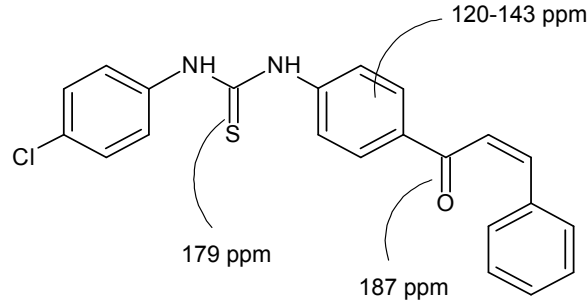
Şema 7.4. Bileşik **1d**'nin kütle parçalanma yolları

^{13}C -NMR bulgularının değerlendirilmesi: Tiyöüre türevlerinden **1b** ve **1d**'nin DMSO- d_6 içinde de-coupled tekniği ile alınan ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, tiyöüre grubundan ileri gelen C=S grubuna ait pikler 180 ppm bölgesinde görülmüştür. Karboksil grubuna ait C=O pikleri 173 ppm'lerde, aromatik yapıdaki karbonların C=C piklerinin ise 114-138 ppm aralığında oldukları gözlenmiştir.

Saeed ve arkadaşları (Saeed et al 2010) benzotiyazol içeren tiyöüre bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrumlarını incelemişlerdir. Tiyöüre grubuna ait C=S piklerini 178-179 ppm bölgesinde, karboksil grubuna ait C=O piklerini ise 168-170 ppm aralığında saptamışlardır.



Dos Santos ve arkadaşları ise (Dos Santos et al 2008) sentezledikleri tiyoüre bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında, aromatik halkadaki karbon piklerinin 120-143 ppm aralığında, C=S piklerinin 179 ppm'de, C=O piklerinin de 187 ppm'de görüldüğünü bildirmişlerdir.



7.2. 4-(Aminofenil)asetik asit ve süstitüe izosiyanatlardan elde edilen üreler [2a-2h]

Tezin bu bölümünde, 4-(aminofenil)asetik asitin, çeşitli izosiyanatlarla asetonlu ortamda reaksiyonu sonucunda %61-84 verimle elde edilen üre bileşikleri üzerinde durulacaktır.

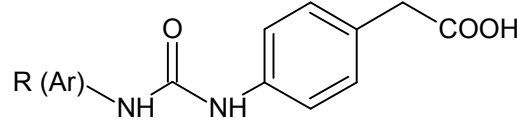
Süstitüe üre türevlerinin sentezi farklı ortamlarda yapılabilmektedir. Öyle ki, literatürlerde tetrahidrofuranlı (Rasmussen et al 1978, Pavia, Lobbestael, Taylor, Hershenson and Miskell 1990), benzenli (Zee Cheng and Cheng 1979), etanollü ortamlarda (Miyashita et al 1992) ve kuru kuruya ısıtılarak (Vajragupta 1996) gerçekleştirilen üre sentezleri mevcuttur. Bu çalışmada ise asetonlu ortamda geri çeviren soğutucu ile süstitüe üreler elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklere ait spektral verilerin değerlendirmesi sırayla yapılacaktır.

UV bulgularının değerlendirilmesi: Madde **2a-h**'nin etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında, 247-263 nm'ler arasında üre grubunu karakterize eden maksimum absorpsiyon bantları görülmüştür. Elde edilen bu veriler, literatür bulgusuyla uygunluk göstermektedir (Jacobsen et al 1999).

IR bulgularının değerlendirilmesi: Üre (**2a-h**) bileşiklerinin IR spektrumlarında, üre grubuna ait N-H gerilme bantları $3367-3252\text{ cm}^{-1}$, N-H eğilme bantları $1591-1496\text{ cm}^{-1}$, C=O gerilme bantları ise $1697-1627\text{ cm}^{-1}$ 'lerde gözlenmiştir. Bununla beraber $3317-2978\text{ cm}^{-1}$ aralığında C-H gerilme bantları, $804-623\text{ cm}^{-1}$ aralığında da aromatik halkaya bağlı halojen atomu içeren yapılara ait bantlar saptanmıştır. Ayrıca **2f** bileşiğine ait C-NO₂ asimetric gerilme bandı da 1597 cm^{-1} 'de görülmüştür (**Tablo 7.3**).

Vajragupta ve arkadaşlarının (Vajragupta et al 1996) sentezledikleri 1-allil-3-(2-piridil)metilüre bileşiğinde 3328 cm^{-1} 'de N-H gerilme, 1620 cm^{-1} 'de C=O gerilme, $1595-1438\text{ cm}^{-1}$ aralığında N-H eğilme bantlarının görülmesi, verilerimizi doğrulamaktadır. Ayrıca incelenen diğer literatürlerde de benzer sonuçlar görülmüştür (Jacobsen et al 1999, McCusker, Main, Johnson, Grasso, McElwee-White 2000).

Tablo 7.3. Üre türevlerinin (**2a-h**) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm⁻¹)*



Madde	N-H, O-H g.b.	C-H g.b.	C=O g.b.	N-H e.b.	C-X g.b.
2a	3298	2978-2914	1697,1633	1589-1552	-
2b	3304	3304	1697,1633	1552-1512	-
2c	3292	3292	1697,1633	1591-1545	794
2d	3286	3286	1687,1651	1543-1510	804
2e	3290	3290	1697,1629	1550	623
2f	3367	3308	1672	1556-1496	-
2g	3317	3317	1697,1627	1550-1512	-
2h	3252	3016	1697,1651	1573-1545	798-775

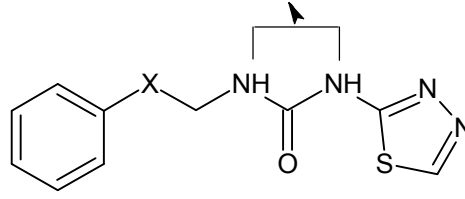
* g.b.= gerilme bandı, e.b.= eğilme bandı

¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi: Madde **2a-h**'nin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında, proton sinyalleri beklenen alanlarda görülmüş ve bu değerler **Tablo 7.4**'te verilmiştir. Üre grubuna ait N-H protonları genel olarak 8.18-8.94 ppm aralığında iki ayrı singlet olarak saptanmıştır.

Pavia ve arkadaşları (Pavia et al 1990) yaptıkları çalışmada N-(2-kloro-6-metilfenil)-N'-(4-piridil)üre bileşiğine ait N-H proton sinyallerini 8.20 ve 9.30 ppm'de singlet olarak tespit etmişlerdir.

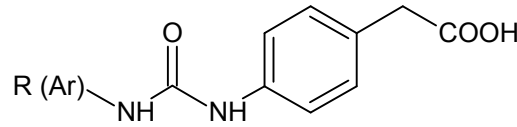
Jacobsen ve arkadaşları (Jacobsen et al 1999) ise N-(1,3,4-tiyadiazol-5-il)-N'-(2-fenetil/fenilmetil)ürelere ait olan spektrumda, NH protonlarını 8.99-10.78 ile 11.02-13.79 ppm'lerde saptamışlardır.

8.99-10.78 ppm, 11.02-13.79 ppm



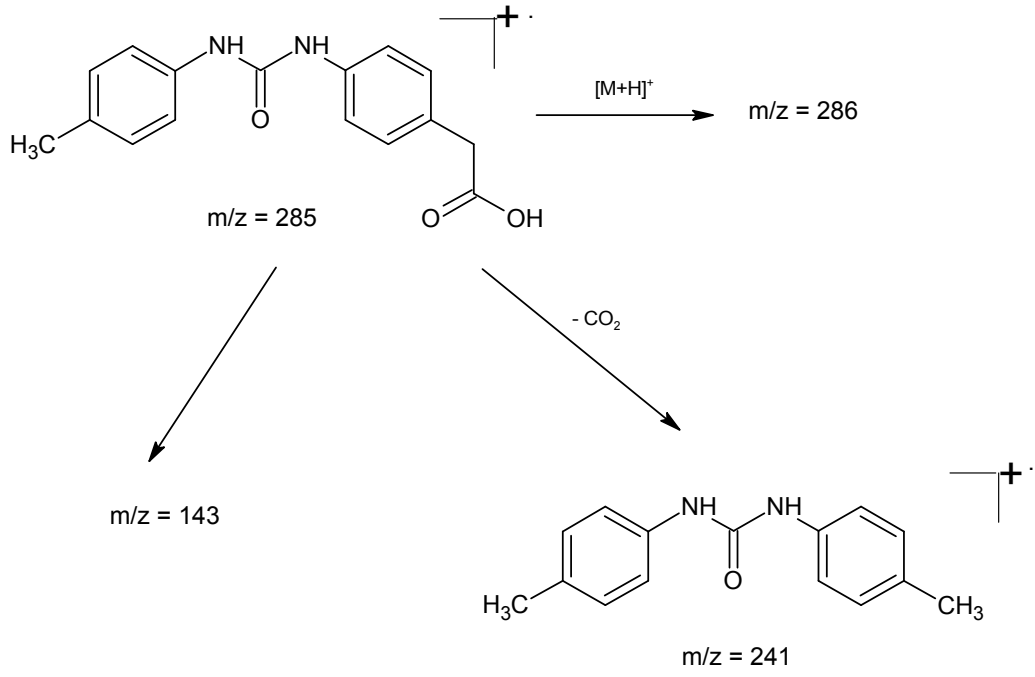
Karboksil grubuna ait -OH pikleri ise 12.13-12.24 ppm aralığında tespit edilmiştir. Baihua Hu ve arkadaşları da (Baihua et al 2007) fenil asetik asit türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, karboksil grubuna ait -OH pikini 12.15-12.97 ppm aralığında saptamışlardır. Yapılardaki diğer protonlar da, beklenen alanlarda tespit edilmiştir (**Tablo 7.4**).

Tablo7.4. Üre türevlerinin (**2a-h**) ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)

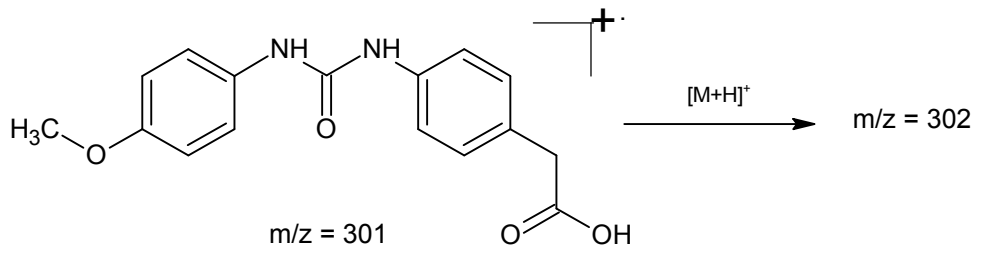


Madde	-CH ₂ -	Aromatik saha	-NH-	-NH-	-OH
2a	3.48	7.00-7.40	8.56	8.56	12.16
2b	3.48	6.81-7.42	8.43	8.53	12.21
2c	3.48	7.09-7.54	8.66	8.78	12.20
2d	3.48	6.99-7.83	8.22	8.94	12.24
2e	3.54	7.02-7.62	8.63	8.63	12.24
2f	3.25	7.11-8.30	8.70	9.33	12.13
2g	3.48	6.47-7.43	6.47-7.43	8.51	12.21
2h	3.49	7.09-7.60	8.18	8.91	12.24

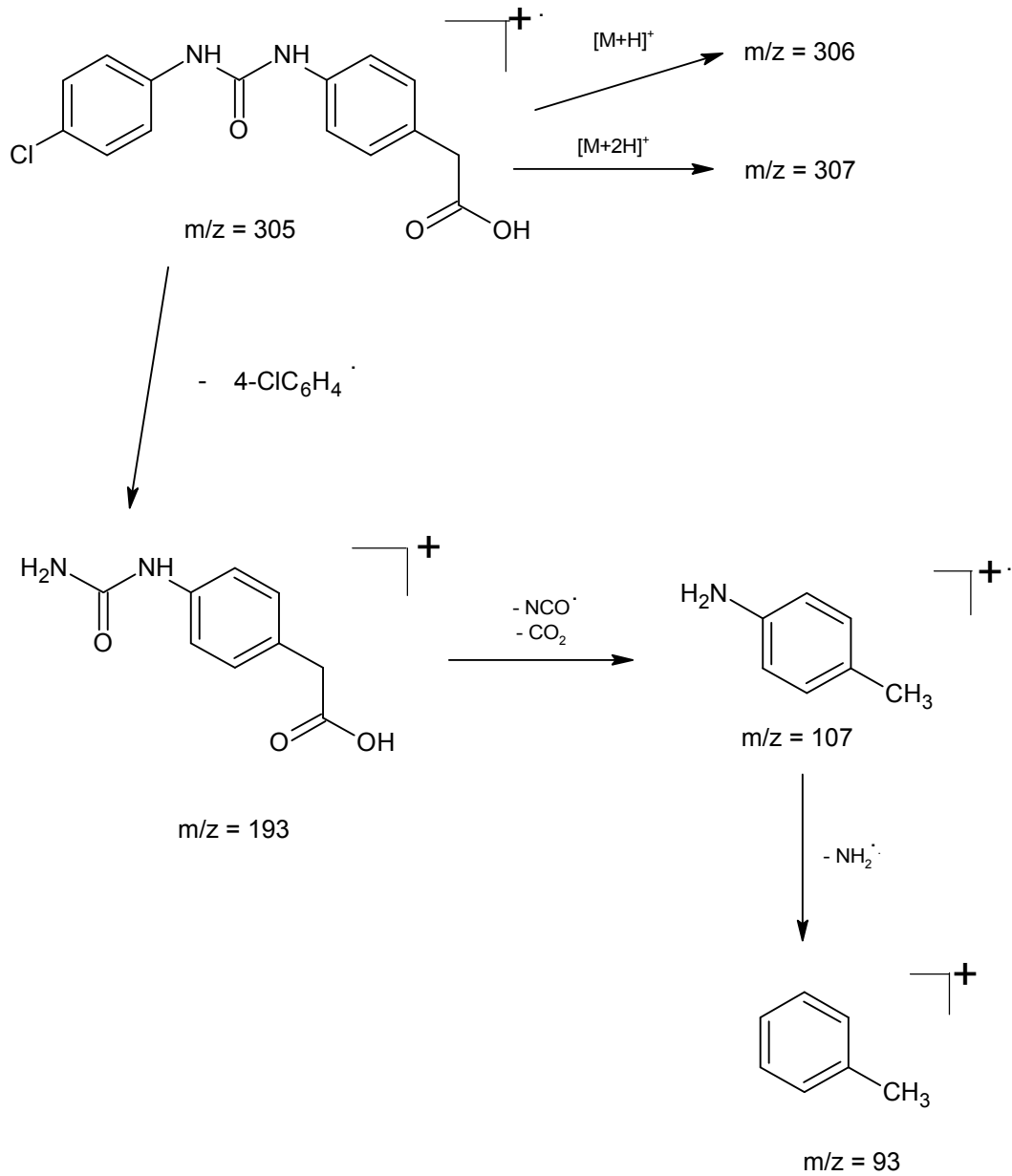
Kütle bulgularının değerlendirilmesi:



Şema 7.5. Bileşik 2a'nın kütle parçalanma yolları



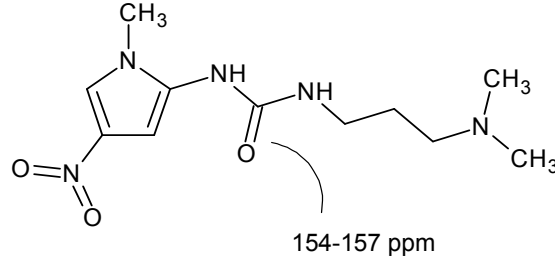
Şema 7.6. Bileşik 2b'nin kütle parçalanma yolları



Şema 7.7. Bileşik 2c'nin kütle parçalanma yolları

^{13}C -NMR bulgularının değerlendirilmesi: Üre bileşiklerinden **2b** ve **2c** maddeleri için alınan ^{13}C -NMR spektrumları incelenmiş, karboksil grubuna ait C=O piki 172-174 ppm'lerde, üreye ait C=O piki ise 153-155 ppm'lerde görülmüştür. Aromatik halkalardaki karbonlara ait pikler ise beklendiği gibi 114-139 ppm aralığında saptanmıştır (Dos Santos et al 2008, Saeed et al 2010).

Liu ve arkadaşları da (Liu et al 2009) sentezledikleri üre bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında, üreden ileri gelen $\text{C}=\text{O}$ pikinin 154-157 ppm'lerde görüldüğünü rapor etmişlerdir.

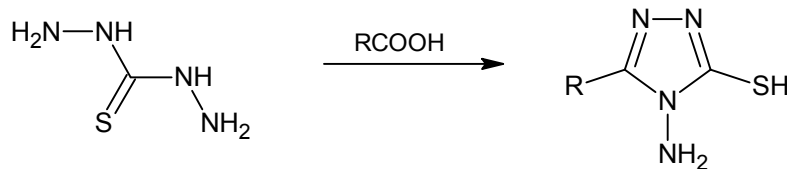


7.3. Süstitüe tiyoüre bileşiklerinden elde edilen 1,2,4-triazol türevleri [3d-e]

Tezin bu bölümünde 4-(Aminofenil)asetik asidin çeşitli izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu sonucunda elde ettiğimiz süstitüe tiyoüre bileşiklerinden (**1a-n**) yola çıkarak sentezlenen 1,2,4-triazol türevlerini inceleyeceğiz.

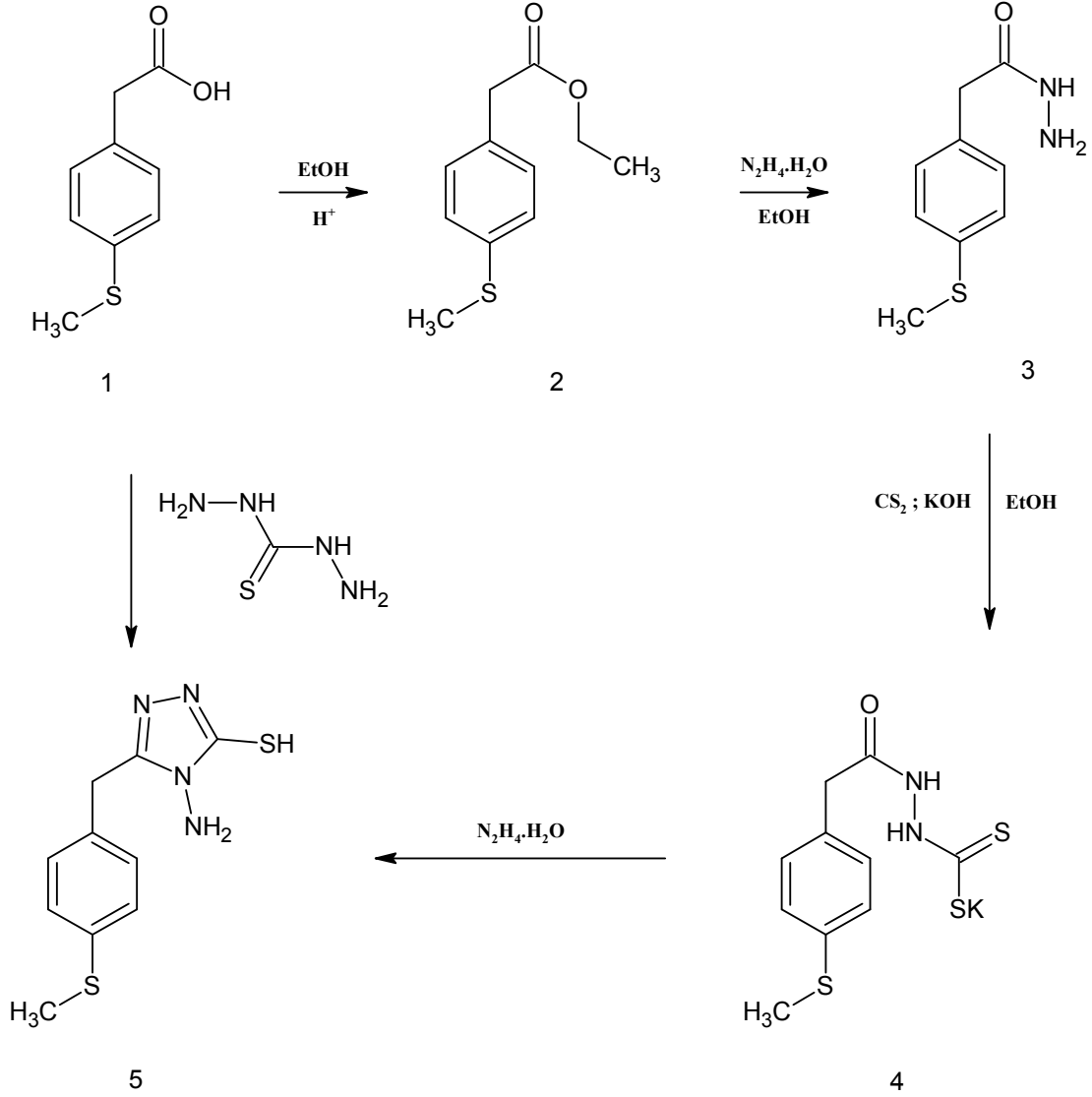
Süstitüe tiyoüre türevlerinden (**1a-n**) seçilen bileşiklerin tiyokarbohidrazit ile yağ banyosu içerisinde ve çözücüsüz ortamda yaklaşık 130-140°C sıcaklıkta karıştırılması ile, %46-52 verimle 1,2,4-triazol bileşikleri (**3d-e**) elde edilmiştir.

1,2,4-Triazollerin sentezi için literatürde çeşitli yöntemler mevcuttur. Dhaka ve arkadaşları (Dhaka, Mohan, Chadha and Pujari 1974) yaptıkları bir çalışmada uygun bir karboksilik asit bileşiğini tiyokarbohidrazitle kendi erime derecelerinde ısıttıklarında 4-amino-5-merkpto-s-triazol'ü kazandıklarını bildirmişlerdir.



Ashok ve Holla (Ashok and Holla 2007) 4-amino-3-(4-metiltiyobenzil)-5-merkpto-1,2,4-triazol'ü (4-metiltiyofenil)asetik asit hidrazitini potasyum hidroksit

ve karbon disülfid varlığında etanol içerisinde reaksiyona sokarak oluşan ara ürünü saflaştırmaksızın hidrazin hidratla muamele ederek sentez etmişlerdir.

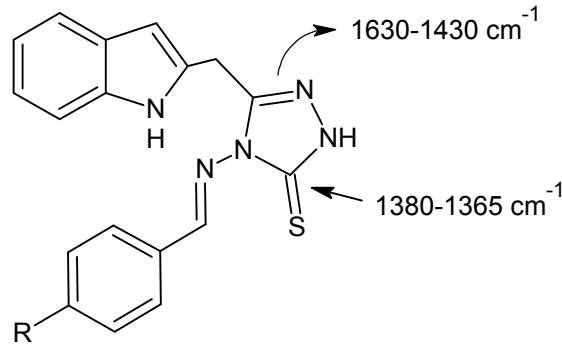


Biz de bu çalışmada, karboksilli asit grubu içeren **1a-n** bileşiklerinden bazılarını tiyokarbohidrazitle kuru kuruya ısıtarak 1,2,4-triazol bileşiklerini sentezledik.

UV bulgularının değerlendirilmesi: Sentezlenen **3d-e** bileşiklerinin etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında, 257-258 nm’lerde maksimum absorbanlar gözlenmiştir. Bileşiklere ait ‘ ϵ ’ değerleri hesaplanmıştır.

IR bulgularının değerlendirilmesi: Sentezlenen **3d-e** bileşiklerinin IR spektrumlarında, N-H gerilme bantları $3288-3252\text{ cm}^{-1}$ aralığında saptanmıştır. Triazol halkası C=N gerilme bantları $1697-1651\text{ cm}^{-1}$ 'lerde, N-H eğilme bantları ise $1627-1510\text{ cm}^{-1}$ 'lerde görülmüştür. Hem tiyoüre grubundan gelen hem de 1,2,4-triazol halkasının 3-konumundaki C=S gruplarına ait gerilme bantları ise $1346-1246\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (**Tablo 7.5**).

Kaplancıklı ve arkadaşları (Kaplancıklı, Turan-Zitouni, Özdemir and Revial 2008) sentezledikleri 5-[(1H-indol-3-il)metil]-4-arilidenamino-3-merkaptotriazol-1,2,4-triazollerin IR spektrumlarında C=N titreşimlerinin C=C titreşimleri ile beraber $1630-1430\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde yer aldığını belirtmişlerdir. Ayrıca yapıdaki triazol halkası C=S gerilme titreşimini de $1380-1365\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

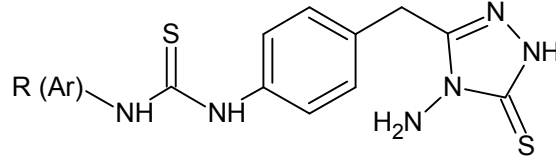


Bununla beraber Küçükgüzel ve arkadaşları (Küçükgüzel et al 2004) sentezledikleri 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerindeki C=N titreşimlerinin 1625 cm^{-1} bölgesinde, N-H gerilme bantlarının ise 3205 cm^{-1} 'de gözlemlendiğini belirtmişlerdir. C=S gerilme titreşimini ise 1187 cm^{-1} 'de rapor etmişlerdir. Tüm bu veriler, çalışmamızda ortaya koyduğumuz değerlerle uygunluk göstermektedir.

Bunun yanı sıra yapılan ödevli grup testi sonucu, başlangıç maddelerimiz olan **1d-e** bileşiklerinde yer alan karboksil grubunun kaybolduğu tespit edilmiştir. KI-KIO₃ testi ile karboksil grubu analizi yapılan **3d-e** bileşikleri, bu teste negatif yanıt

vermiştir. Hem spektral veriler, hem de ödevli grup testi sonucu, 1,2,4-triazol halkasının kapandığını kanıtlar niteliktedir.

Tablo 7.5. Sübstitüe tiyoüre bileşiklerinden (**1d-e**) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (**3d-e**) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm⁻¹)*



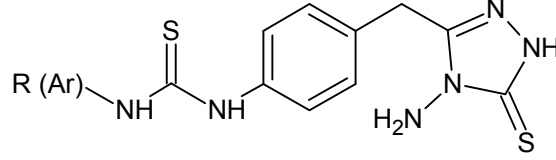
Madde	N-H, C-H g.b.	C=N g.b.	N-H e.b.	C-H e.b.	C=S g.b.
3d	3252	1651	1600-1510	1411	1311,1246
3e	3288	1697	1627-1552	1440	1346,1294

*g.b.= gerilme bandı, e.b.= eğilme bandı

¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi: Madde **3d-e**'nin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumları incelenmiş, elde edilen veriler **Tablo 7.6**'da sunulmuştur. Triazol halkası üzerindeki N-H protonları 11.70-12.30 ppm'lerde, tiyoüre grubunun N-H pikleri ise 7.83-8.69 ppm'lerde görülmüştür. Triazole bağlı NH₂ protonları 3.41 ve 5.48 ppm'lerde, -CH₂ protonları ise 3.20-3.41 ppm aralığında saptanmıştır (Mavrova et al 2009).

Wu ve arkadaşları (Wu et al 2007) 4-amino-5-furoil-3-merkpto-1,2,4-triazol 'ün çeşitli aldehitlerle reaksiyonu sonucu elde edilen Schiff bazlarının ¹H-NMR spektrumlarında düşük alanda gözlenen iki pikten birisinin (12-13 ppm), döteryumla yer değiştirebilen triazol NH protonuna ait olduğunu bildirmişlerdir. Bunun dışında tiyoüre NH protonları, aromatik saha protonları ve CH₂ grubuna ait protonlar, beklenen aralıklarda gözlenmiştir. Bu piklerle ilgili literatürde yer alan değerlere Bölüm 7.1'de değinmiştik.

Tablo 7.6. Sübstitüe tiyoüre bileşiklerinden (**1d-e**) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (**3d-e**) ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (δ, ppm)



Madde	Triazol -NH-	Tiyoüre -NH-	Tiyoüre -NH-	Aromatik saha	-NH ₂	-CH ₂
3d	11.70	8.55	7.83	7.20-7.46	5.48	3.20
3e	12.30	8.69	8.69	7.05-7.52	3.41	3.41

7.4. Sübstitüe üre bileşiklerinden elde edilen 1,2,4-triazol türevleri [4c-g]

4-(Aminofenil)asetik asitin çeşitli izosiyanatlar ile reaksiyonu sonucunda sübstitüe üre türevlerini (**2a-h**) elde etmiştik. Çalışmamızın bu kısmında ise, **2a-h** bileşiklerinden yola çıkarak elde ettiğimiz 1,2,4-triazol türevlerini inceleyeceğiz.

Sübstitüe üre türevlerinin (**2a-h**) tiyokarbohidrazit ile yağ banyosu içerisinde ve çözücüsüz ortamda yaklaşık 130-140°C sıcaklıkta karıştırılması suretiyle, %46-59 verimle 1,2,4-triazol bileşiklerini (**4c-g**) sentezledik.

Literatürde yer alan ve benzer şekillerde sentezlenen 1,2,4-triazol bileşiklerine, Bölüm 7.3'te detaylı olarak yer vermiştik. Bu bölümde, elde ettiğimiz 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin spektral bulgularının değerlendirilmesine yer vereceğiz.

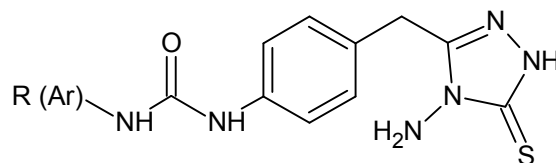
UV bulgularının değerlendirilmesi: Madde 4c-g'nin etanol içerisinde alınan UV spektrumları incelendiğinde, 248-263 nm aralığında maksimum absorpsiyon bantları olduğu saptanmıştır. Bileşiklerin bu dalga boylarındaki 'ε' değerleri hesaplanmıştır.

IR bulgularının değerlendirilmesi: Elde edilen **4c-g** bileşiklerinin IR spektrumlarında, N-H gerilme bantları 3311-3271 cm^{-1} ’lerde, üre grubundan ileri gelen C=O gerilme bantları ise 1699-1651 cm^{-1} ’lerde görülmüştür. Triazol halkasına ait C=N gerilme bantları 1633-1556 cm^{-1} aralığında, N-H eğilme bantları 1591-1494 cm^{-1} ’lerde, 1,2,4-triazol-3-tiyon halkası üzerindeki C=S gerilme titreşimleri ise 1296-1186 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. Tüm bu veriler, **Tablo 7.7**’de verilmiştir.

Vajragupta ve ark. (Vajragupta et al 1996) yaptıkları çalışmada üre grubu C=O bandını 1620 cm^{-1} bölgesinde elde ettiklerini ve buna yakın değerlerin de literatürde yer aldığını (86,116) Bölüm 7.2’de belirtmiştik. Ayrıca 1,2,4-triazol halkası için de Bölüm 7.3’te incelenen literatür değerlerinin (Küçükgülzel et al 2004, Kaplancıklı et al 2008) **4c-g** bileşiklerinden elde edilen verilerle uygunluk sağladıkları görülmektedir.

Bunun yanı sıra yapılan ödevli grup testi sonucu, başlangıç maddelerimiz olan **2c-g** bileşiklerinde yer alan karboksil grubunun kaybolduğu tespit edilmiştir. KI-KIO₃ testi ile karboksil grubu analizi yapılan **4c-g** bileşiklerinin tümü, bu teste negatif yanıt vermiştir.

Tablo 7.7. Sübstitüe üre bileşiklerinden (**2c-g**) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (**4c-g**) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantlar (cm⁻¹)*



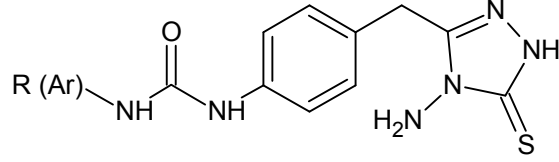
Madde	N-H, C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b.	N-H e.b.	C-H e.b.	C=S g.b.
4c	3300	1699	1633	1591-1541	1489-1410	1228
4d	3271	1651	1595	1539-1508	1415	1284-1253
4e	3290	1699	1556	1510-1494	1404	1211-1186
4f	3290	1695	1629	1589-1545	1510-1411	1296-1228
4g	3311	1699	1626	1546-1514	1467-1410	1228

* g.b.= gerilme bandı, e.b.= eğilme bandı

¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi: Madde **4c-g**'nin ¹H-NMR spektrumları incelenmiş ve elde edilen karakteristik piklerin değerleri **Tablo 7.8**'de verilmiştir. Triazol halkası üzerindeki NH grubuna ait protonlar, 12.24-13.48 ppm aralığında görülmüştür. Bu değerler literatürdeki değerlerle uyum göstermektedir (Wu et al 2007). Fakat **4c** ve **4d** bileşiklerinde bu pik görülmemektedir. Bunun sebebi protonların döteryumla değişebilme olasılığıdır. Yapılan karboksilli asit testine negatif yanıt vermeleri de bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Ayrıca triazol halkasına bağlı NH₂ protonları da 3.42-5.40 ppm'lerde saptanmıştır (Mavrova et al 2009).

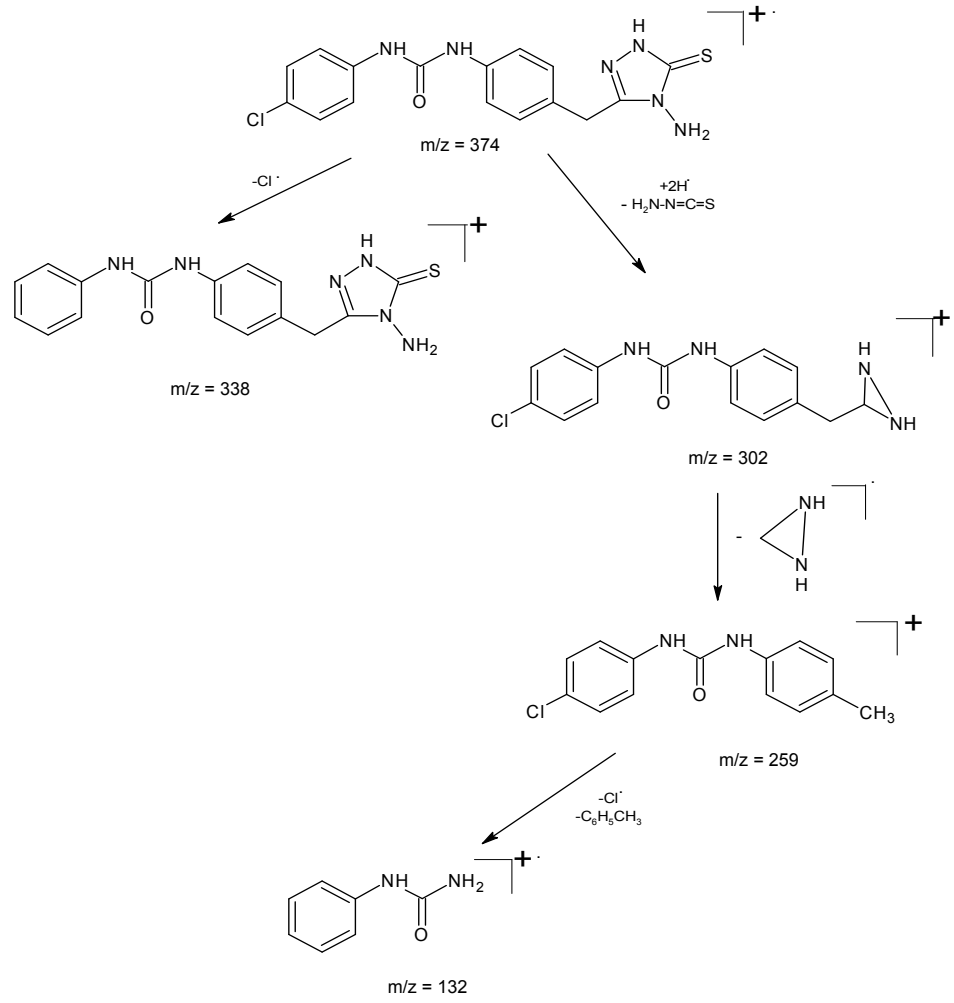
Bununla beraber aromatik saha protonları, tiyoüre grubuna ait N-H protonları ve CH₂ grubu protonları, beklenen alanlarda gözlenmiştir. Bu piklerle ilgili literatürlere Bölüm 7.2'de yer vermiştik.

Tablo 7.8. Süstitüe üre bileşiklerinden (**2c-g**) elde edilen 1,2,4-triazol türevlerinin (**4c-g**) ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

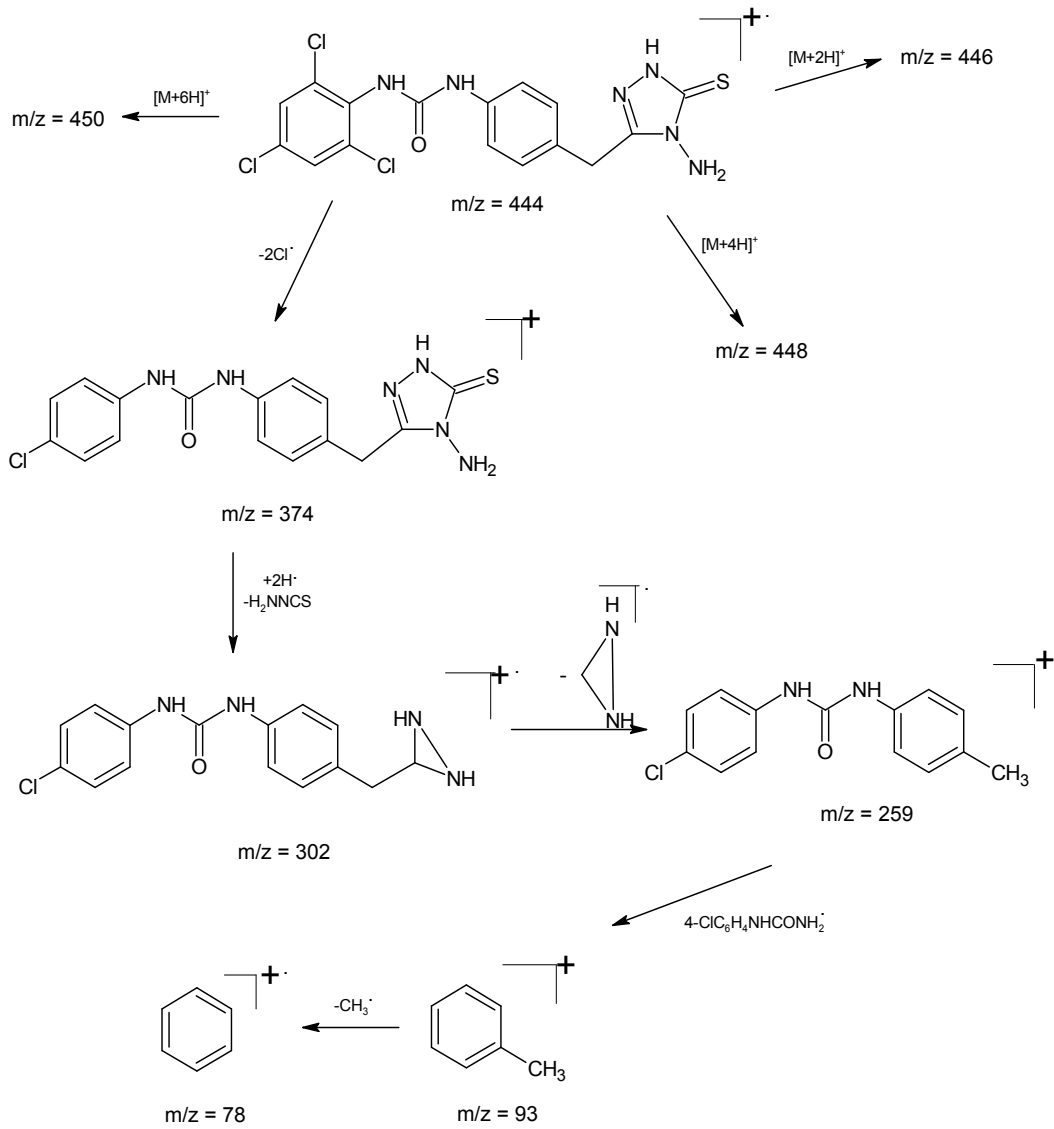


Madde	Triazol -NH-	Tiyöüre -NH-	Tiyöüre -NH-	Aromatik saha	-NH ₂	-CH ₂
<i>4c</i>	-	9.48	9.29	7.10-7.58	3.47	3.47
<i>4d</i>	-	9.63	9.12	7.15-7.79	4.96	4.96
<i>4e</i>	12.24	8.65	8.65	7.02-7.66	3.42	3.42
<i>4f</i>	13.48	9.93	8.52	7.01-7.62	5.40	3.48
<i>4g</i>	12.55	8.44	6.96-7.61	6.96-7.61	4.18	3.36

Kütle bulgularının değerlendirilmesi:



Şema 7.8. Bileşik 4c'nin kütle parçalanma yolları



Şema 7.9. Bileşik 4d'nin kütle parçalanma yolları

Tez kapsamında sentezlenen toplam 28 bileşiğin, literatür verileri doğrultusunda antikonvulsan, sitotoksik ve antimikrobiyal aktivitelerinin taranması planlanmaktadır.

8. SONUÇ

Tiyöüre ve üre türevleri, farmakolojik etkileri bakımından oldukça önemli ve son yıllarda medisinal kimya alanında çokça kullanılan yapılardır. Bununla beraber, heterosiklik bir halka olan 1,2,4-triazol de, yer aldığı molekülün terapötik etkisini arttıran önemli bir gruptur. Bu amaçla, sözü edilen yapıların birlikte yer aldıkları yeni bileşikler sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında 4-(aminofenil)asetik asitten yola çıkarak süstitüe tiyöüre (**1a-n**) ve üre bileşikleri (**2a-h**) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin ¹H-NMR, IR, UV, elementel analiz ile, bunlara ek olarak bazı bileşiklerin LC/MS ve ¹³C-NMR spektrometrisi ile yapı aydınlatması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar hedeflenen yapılara ulaşıldığını kanıtlamıştır. Ayrıca bu bileşiklerdeki karboksil grubunun varlığını göstermek amacıyla KI-KIO₃ testi yapılmış ve tüm yeni bileşikler bu teste pozitif yanıt vermiştir.

Tiyöüre ve üre türevlerinden **1d**, **1e**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f** ve **2g**'nin tiyokarbohidrazit ile kuru kuruya ısıtılması sonucunda 1,2,4-triazol halkası içeren **3d**, **3e**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** ve **4g** bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin de ¹H-NMR, IR, UV, elementel analiz ile yapıları tanımlanmıştır. Ayrıca bileşik **4c** ve **4d**'nin LC/MS spektrometrisi ile yapı aydınlatması yapılmıştır. IR spektrumlarında karboksil grubuna ait bantların kaybolması, ¹H-NMR sonuçlarında bu bölgeye ait piklerin görülmemesi ve bileşiklerin KI-KIO₃ ile yapılan karboksil grubu testine negatif yanıt vermeleri, triazol halkasının kapandığını, hedeflenen bileşiklerin elde edildiğini göstermektedir.

9. KAYNAKLAR

- Ashok M., Holla B.S.: Convenient synthesis of some triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines carrying 4-methylthiobenzyl moiety as possible antimicrobial agents. *J. Pharm. Toxic.*, 2(3): 256-263, 2007.
- Azam F., Alkskas I.A., Ahmed M.A.: Synthesis of some urea and thiourea derivatives of 3-phenyl/ethyl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidine and their antagonistic effects on haloperidol-induced catalepsy and oxidative stress in mice. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 3889-3897, 2009.
- Baihua H., Jetter J., Kaufman D., Singhaus R., Bernatos R., Unwalla R., Quinet E., Savio D., Halpern A., Basso M., Keith J., Clerin V., Chen L., Liu Q., Freingold I., Huselton C., Azam F., Goos-Nilsson A., Wilhelmson A., Nambi P., Wrobel J.: Further modification on phenyl acetic acid based quinolines as liver X receptor modulators. *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 3321-3333, 2007.
- Baumann D., Bennis K., Ripoche I., Troin Y.: A simple and efficient synthesis of new cyclic ureas. *Tetrahedron Lett.*, 48: 8363-8365, 2007.
- Bayrak H., Demirbaş A., Alpay-Karaoğlu Ş., Demirbaş N.: Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 1057-1066, 2009a.
- Bayrak H., Demirbaş A., Demirbaş N., Alpay-Karaoğlu Ş.: Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 4362-4366, 2009b.
- Bekircan O., Bektaş H.: Synthesis of new bis-1,2,4-triazole derivatives. *Molecules*, 11(6): 469-477, 2006.

- Bell F.W., Contrell A.S., Högberg M., Jaskinas S.R., Johanssen N.G., Jordan C.L., Kinnick M.D., Morin J.M., Noreen R., Ögberg B., Palkowitz J.A., Parrish C.A., Pranc P., Sahlberg C., Ternansky R.J., Vasileff R.T., Vrang L., West S.J., Zhang H., Zhou X.X.: Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analogs. *J. Med. Chem.*, 38: 4929-4936, 1995.
- Bentiss F., Lagrenée M., Barbry D.: Accelerated synthesis of 3,5-disubstituted-4-amino-1,2,4-triazoles under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.*, 41(10): 1539-1541, 2000.
- Bhandari K., Srivastava S., Shankar G.: Synthesis of tetrahydronaphthyl thioureas as potent appetite suppressants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12: 4189-4196, 2004.
- Cantrell S.A., Engelhardt P., Högberg M., Jaskunas R.S., Johansson G.N., Jordan L.C., Kangasmetsa J., Kinrick D.M., Lind P., Morin M.J., Muesing M.A., Noréen N., Öberg B., Pranc P., Sahlberg C., Ternansky R.J., Vasileff R.T., Vrang L., West S.J., Zhang H.: Phenethylthiazothiourea (PETT) compounds as a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 2. Synthesis and further structure activity relationship studies of PETT analogs. *J. Med. Chem.*, 39: 4261-4274, 1996.
- Chalina E., Chakarova L., Staneva D.T.: Synthesis, antiarrhythmic and hypotensive activity of some novel 1,3-disubstituted ureas and phenyl N-substituted carbamates. *Eur. J. Med. Chem.*, 33: 985-990, 1998.
- Chan L., Stefanec T., Lavallée J., Jin H., Bédard J., May S., Falardeau G.: Design and synthesis of new potent human cytomegalovirus (HCMV) inhibitors based on internally hydrogen-bonded 1,6-naphthyridines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 103-105, 2001.
- Chang Y., Lee H., Kim K.: A convenient synthesis of symmetrical *N,N'*-dialkylureas by the reactions of 4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-one with alkylamines. *Tetrahedron Lett.*, 42: 8197-8200, 2001.
- Chen J., Lu S.: Synthesis of substituted pyridyl ureas by selenium dioxide-catalyzed carbonylation. *App. Catal. A: General*, 261: 199-203, 2004.

- Ciszewski L., Daquiang X., Repic O., Blacklock T.: Reductive alkylation of thioureas: a highly practical synthesis of unsymmetrical *N-N'*-disubstituted thioureas. *Tetrahedron Lett.*, 45: 8091-8093, 2004.
- Dhaka K.S., Mohan J., Chadha V.K., Pujari H.K.: Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part XVI-Syntheses of s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines & related heterocycles. *Ind. J. Chem.*, 12: 287-289, 1974.
- Dos Santos L., Lima L.A., Cechinel-Filho V., Correa R., Buzzi F.C., Nunes R.J.: Synthesis of new 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 16: 8526-8534, 2008.
- Duran A., Doğan H.N., Rollas S.: Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Il Farmaco*, 57: 559-564, 2002.
- Dzimbeg G., Zorc B., Kralj M., Ester K., Pavelic K., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., De Clerq E., Mintas M.: The novel primaquine derivatives of N-alkyl, cycloalkyl or alkyl urea: Synthesis, cytostatic and antiviral activity evaluations. *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 1180-1187, 2008.
- Ekoue-Kovi K., Yearick K., Iwaniuk D.P., Natarajan J.K., Alumasa J., de Dios A.C., Roepe P.D., Wolf C.: Synthesis and antimalarial activity of new 4-amino-7-chloroquinolyl amides, sulfonamides, ureas and thioureas. *Bioorg. Med. Chem.*, 17: 270-283, 2009.
- Freund M., Ein verfahren zur darstellung de triazols und seiner homologen. *Ber.*, 29: 2483-2490, 1896.
- Frezza M., Castang S., Estephane J., Soulere L., Deshayes C., Chantegrel B., Nasser W., Queneau Y., Reverchon S., Doutheau A.: Synthesis and biological evaluation of homoserine lactone derived ureas as antagonists of bacterial quorum sensing. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 4781-4791, 2006.
- Fujita S., Bhanage B.M., Kanamaru H., Arai M.: Synthesis of 1,3-dialkylurea from ethylene carbonate and amine using calcium oxide. *J. Mol. Catal. A:Chemical*, 230: 43-48, 2005.

- Gillam A.E., Stern E.S.: Electronic absorption spectroscopy, 70, Edward Arnold, London, 1962.
- Godwin D., Player M.R., Sowell W., Michniak B.B.: Synthesis and investigation of urea compounds as transdermal penetration enhancers. *Int. J. Pharm.*, 167: 165-175, 1998.
- Gülerman N.N., Doğan H.N., Rollas S., Johansson C., Çelik C.: Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *Il Farmaco*, 56: 953-958, 2001.
- Hazzaa A.B., Labouta I.M., Kasem M.G.: Synthesis of some triazolylthiourea derivatives as potential antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Sci. Ed.*, 11: 43-47, 1983.
- Heinisch G., Matuszczak B., Ralkowitz D., Tantisina B.: Synthesis of N-aryl-N'-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 330: 207-210, 1997.
- Jacobsen E.J., Mitchell M.A., Hendges S.K., Belonga K.L., Skaletzky L.L., Stelzer L.S., Lindberg T.J., Fritzen E.L., Schostarez H.J., O'Sullivan T.J., Maggiora L.L., Stuchyl C.W., Laborde A.L., Kubicek M.F., Poorman R.A., Beck J.M., Miller H.R., Petzold G.L., Scott P.S., Truesdell S.E., Wallace T.L., Wilks J.W., Fischer C., Goodman L.V., Kaytes P.S., Ledbetter S.R., Powers E.A., Vogeli G., Mott J.E., Trepod C.M., Staples D.J., Baldwin E.T., Finzel B.: Synthesis of a series of stromelysin-selective thiadiazole urea matrix metalloproteinase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 42: 1525-1536, 1999.
- Jung Kim Y., Ryu J., Cheon Y.J., Lim H.J., Jeon R.: Design and synthesis of urea and thiourea derivatives and their inhibitory activities on lipopolysaccharide-induced NO production. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 3317-3321, 2007.
- Kaplancıklı Z.A., Turan-Zitouni G., Özdemir A., Reviel G.: New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 43(1): 155-159, 2008.

- Karabasanagouda T., Adhikari A.V., Shetty N.S.: Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties. *Eur. J. Med. Chem.*, 42(4): 521-529, 2007.
- Karakuş S., Rollas S.: Synthesis and antituberculosis activity of new *N*-phenyl-*N'*-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *Il Farmaco*, 57: 577-581, 2002.
- Karakuş S., Küçükgülzel Ş.G., Küçükgülzel İ., De Clerq E., Pannecouque C., Andrei G., Snoeck R., Şahin F., Bayrak Ö.F.: Synthesis, antiviral and anticancer activity of some novel thioureas derived from *N*-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-methansulfonamide. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 3591-3595, 2009.
- Khan S., Singh N., Saleem K.: Synthesis, characterization and in vitro antibacterial activity of thiourea and urea derivatives of steroids. *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 2272-2277, 2008.
- Koçyiğit-Kaymakçioğlu B., Rollas S., Körceğez E., Arıcioğlu F.: Synthesis and biological evaluation of new *N*-substituted-*N'*-(3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazole-4-yl)thiourea/urea derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26: 97-103, 2005.
- Kodomari M., Suzuki M., Tanigawa K., Aoyama T.: A convenient and efficient method for the synthesis of mono and *N,N*-disubstituted thioureas. *Tetrahedron Lett.*, 46: 5841-5843, 2005.
- Kurihara M., Rouf A.S.S., Kansui H., Kagechika H., Okuda H., Miyata N.: Design and synthesis of cyclic urea compounds: a pharmacological study for retinoidal activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 4131-4134, 2004.
- Küçükgülzel İ., Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Ötük-Sarış G., Özdemir O., Bayrak İ., Altuğ T., Stables J.P.: Synthesis of some 3-(aryllalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Il Farmaco*, 59: 893-901, 2004.

- Küçükgülzel İ., Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Kiraz M.: Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 1703-1707, 2001.
- Küçükgülzel İ., Tatar E., Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., De Clerq E.: 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. *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 381-392, 2008.
- Küçükgülzel İ., Rollas S., Ülgen M.: Synthesis and characterizations of some thiourea derivatives from 1,2,4-triazoline-3-thioureas. *J. Pharm. Univ. Mar.*, 10(1): 17-25, 1994.
- Li C., Ou X., Mao C., Shang J., Huang R., Bi F., Wang Q.: Synthesis and bioassay evaluation of 1-(4-substitutedidene-aminooxymethyl)-phenyl-3-(2,6-difluorobenzoyl) ureas. *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 3678-3683, 2007.
- Li H., Zhu T., Yan T., Luo Y., Zhu H.: Design, synthesis and structure-activity relationships of antiproliferative 1,3-disubstituted urea derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 453-459, 2009.
- Liang R., Abrardo L., Brady E.J., Candelore M.R., Ding V., Saperstein R., Tota L.M., Wright M., Mock S., Tamvakopoulos C., Tong S., Zheng S., Zhang B.B., Tata J.R., Parmee E.R.: Design and synthesis of conformationally constrained tri-substituted ureas as potent antagonists of the human glucagon receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 587-592, 2007.
- Liu M. Ong C.W.: Synthesis of pyrrole urea and pyrrole carbonylurea derivatives. *Tetrahedron*, 65: 8389-8392, 2009.
- Maddani M., Prabhu K.R.: A convenient method for the synthesis of substituted thioureas. *Tetrahedron Lett.*, 48: 7151-7154, 2007.
- Mahajan A., Yeh S., Nell M., Van Rensburg C.E.J., Chibale K.: Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential antimalarial and anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 5683-5685, 2007.

- Mao C., Vig R., Venkatachalam T.K., Sudbeck E.A., Uçkun F.M.: Structure based design of N-(2-(1-piperidinyethyl))-N'-(2-(5-bromopyrdiyl))thiourea as potent non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8: 2213-2218, 1998.
- Marquez J.M., Lopez O., Maya I., Fuentes J., Fernandez-Bolanos J.G.: Taurine isothiocyanate: a versatile intermediate for the preparation of ureas, thioureas and guanidines. Taurine-derived cyclodextrins. *Tetrahedron Lett.*, 49: 3912-3915, 2008.
- Mavrova A.Ts., Wesselinova D., Tsenov Y.A., Denkova P.: Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(1): 63-69, 2009.
- McCusker J.E., Main A.D., Johnson K.S., Grasso C.A., McElwee-White L.: W(CO)₆-Catalyzed oxidative carbonylation of primer amines to N,N'-disubstituted ureas in single or biphasic solvents systems. Optimization and functional group compatibility studies. *J. Org. Chem.*, 65: 5216-5222, 2000.
- Miyashita M., Matsumoto T., Matsukubo H., Linuma F., Taga F., Sekiguchi H., Hamada K., Okamura K., Nishino K.: Synthesis and antiulcer activity of N-substituted-N'-[3-(3-piperidinomethyl)phenoxy]propyl]ureas histamine H₂-receptor antagonists with a potent mucosal protective activity. *J. Med. Chem.*, 35: 2446-2451, 1992.
- Mohsen M.E.O., Soada A.O.: Characterization of the C=S frequencies in the infrared spectra of N,N'-disubstituted thiourea derivatives. *Pharmazie*, 28(H1): 30-31, 1973.
- Palekar V.S., Damle A.J., Shukla S.R.: Synthesis and antibacterial activity of some novel bis-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and bis-4-thiazolidinone derivatives from terephthalic dihydrazide. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(12): 5112-5116, 2009.
- Pandeya S.N., Mishra V., Sign P.N., Rupainwar D.C.: Anticonvulsant activity of thioureido derivatives of acetophenone semicarbazone. *Pharmacol. Res.*, 37(1): 17-22, 1998.
- Pavia R.M., Lobbetael J.S., Taylor C.P., Hershenson F.M., Miskell D.L.: N-phenyl-N'-pyridinylureas as anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.*, 33: 854-861, 1990.

- Rasmussen C.R., Gardocki J.F., Plampin L.B., Twardzik B.L., Reynolds B.E., Molinari A.J., Schartz N., Bennets W.W., Price B.F., Maiakowski J.: 2-Pyrrolidinylideneureas, a new class of central nervous system agents. *J. Med. Chem.*, 21(10): 1044-1054, 1978.
- Rida S.M., Labouta I.M., Saloma H.M., Ghany Y.S.A., El Ghazzau E., Kader O.: Synthesis and invitro antimicrobial evaluation of some benzimidazol-2-yl methylthioureas, benzimidazol-2-yl acetylthiosemicarbazides and products of their condensation with monochloroacetic acid. *Pharmazie*, 41(H7): 475-478, 1986.
- Saeed S., Rashid N., Jones P.G., Ali M., Hussain R.: Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, article in press: 1-9, 2010.
- Saeed A., Shaheen U., Hameed A., Haider Naqvi S.Z.: Synthesis, characteriazation and antimicrobial activity of some new 1-(fluorobenzoyl)-3-(fluorophenyl)thioureas. *J. Flu. Chem.*, 130: 1028-1034, 2009.
- Seth P.P., Ranken R., Robinson D.E., Osgood S.A., Risen L.M., Rodgers E.L., Migawa M.T., Jefferson E.A., Swayze E.E.: Aryl urea analogs with broad-spectrum antibacterial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 5569-5572, 2004.
- Shearer B.G., Lee S., Oplinger J.A., Frick L.W., Garvey E.P., Furfine E.S.: Substituted N-phenylisothioureas: Potent inhibitors of human nitric oxide synthase with neuronal isoform selectivity. *J. Med. Chem.*, 40: 1901-1905, 1997.
- Shi F., Deng Y., Sima T., Yang H.: A novel $ZrO_2 \cdot SO_4^{2-}$ supported palladium catalyst for syntheses of disubstituted ureas from amines by oxidative carbonylation. *Tetrahedron Lett.*, 42: 2161-2163, 2001.
- Simunovic M., Perkovic I., Zorc B., Ester K., Kralj M., Hadjipavlou-Litina D., Pontiki E.: Urea and carbamate derivatives of primaquine: Synthesis, cytostatic and antioxidant activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 17: 5605-5613, 2009.

- Solomons, Graham, Fryhle, Craig. Organik Kimya. İstanbul: Literatür Yayınları (Çeviri Editörleri: Gürol Okay ve Yılmaz Yıldırım), 2002.
- Sztanke K., Tuzimski T., Rzymowska J., Pasternak K., Kandefer-Szerszeń M.: Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives. Eur J. Med Chem., 43(2): 404-419, 2008.
- Takemoto T., Eda M., Okada T., Sakashita H., Matzno S., Godha M., Ebisu H., Nakamura N., Fukaya C., Hihara M., Eiraku M., Yamanouchi K., Yokoyama Y.: Novel potassium channel openers: Synthesis and pharmacological evaluation of new N-(substituted-3-pyridyl)-N'-alkylthioureas and related compounds. J. Med. Chem., 37: 18-25, 1994.
- Todoulou O.G., Papadaki-Valiraki A.E., Filippatos E.C., Ikeda S., De Clerq E.: Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel N,N'-disubstituted thioureas. Eur. J. Med. Chem., 29: 127-131, 1994.
- Tozkoparan B., Aktay G., Yeşilada E.: Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities. Il Farmaco, 57(2): 145-152, 2002.
- Uçkun F.M., Pendergrass S., Maher D., Zhu D., Tuel-Ahlgren L., Mao C., Venkatachalam T.K.: N'-[2-(2-thiophene)ethyl]-N'-[2-(5-bromopyridyl)]thiourea as a potent inhibitor of NNI-resistant and multidrug-resistant HIV-1. Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:3411-3416, 1999.
- Upadhyaya R.S., Kulkarni G.M., Vasireddy N.R., Vandavasi J.K., Dixit S.S., Sharma V., Chattapadhyaya J.: Design, synthesis and biological evaluation of novel triazole, urea and thiourea derivatives of quinoline against Mycobacterium tuberculosis. Bioorg. Med. Chem., 17: 4681-4692, 2009.
- Vajragupta O., Pathomsakul A., Matayatsuk C., Ruangreangyingyod L., Wongkrajang Y., Foye W.O.: Synthesis and antihypertensive activity of N-(alkyl/alkenyl/aryl)-N'-heterocyclic ureas and thioureas. J. Pharm. Sci., 85(3): 258-261, 1996.

Van Muijlwijk-Koezen J.E., Timmerman H., Van der Goot H., Menge W.M.P.B., Von Drabbe Künzel J.F., De Groote M., Ijzerman A.P.: Isoquinoline and quinazoline urea analogues as antagonists for the human adenosine A₃ reseptor. *J. Med. Chem.*, 43: 2227-2238, 2000.

Wu J., Liu X., Cheng X., Cao Y., Wang D., Li Z., Xu W., Pannecouque C., Witvrouw M., De Clerq E.: Synthesis of novel derivatives of 4-amino-3-(2-furyl)-5-mercapto-1,2,4-triazole as potential HIV-1 NNRTIs. *Molecules*, 12: 2003-2016, 2007.

Zee-Cheng R.K.Y., Cheng C.C: Antileukemic activity of substituted ureidothiazoles, ureidothiadiazoles and related compounds. *J. Med. Chem.*, 22: 28-32, 1979.

Zhong Z., Xing R., Liu S., Wang L., Cai S., Li P.: Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbon. Res.*, 343: 566-570, 2008.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ahmet Özgür	Soyadı	Çelen
Doğum Yeri	Kadıköy	Doğum Tarihi	27.01.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	44854419830
E-mail	ahmozgcelen@hotmail.com	Tel	0543 423 82 86

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Sağlık Bilimleri Enst. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	-
Lisans	Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2007
Lise	Adnan Menderes Anadolu Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
			69					

Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	91.795	92.105	92.049
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer

