

TEMMUZ 2016

Yüksek Lisans - Kimya

RABEAH ADIL ZAINEL

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1,3-OKSAZOLİDİN-2-ON YAPISI İÇEREN YENİ
AMİT/SÜLFONAMİT//TİYOÖRE TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

KİMYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RABEAH ADIL ZAINEL

TEMMUZ 2016

**1,3-OKSAZOLİDİN-2-ON YAPISI İÇEREN YENİ
AMİT/SÜLFONAMİT//TİYOÜRE TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman
Prof. Dr. Emine Elçin EMRE**

Rabeah Adil ZAINEL

Temmuz 2016



© 2016 [Rabeah Adil ZAINEL]

T.C

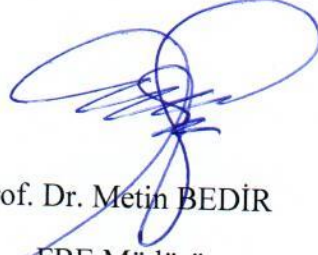
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

Tezin adı : 1,3-Oksazolidin-2-on Yapısı İçeren Yeni Amit/Sülfonamit//Tiyoüre Türevlerinin
Sentezi ve Karakterizasyonu

Öğrencinin Adı Soyadı : Rabeah Adil ZAINEL

Tez Savunma Tarihi : 12/7/2016

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



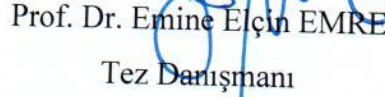
Prof. Dr. Metin BEDİR
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.



Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Emine Elçin EMRE
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Doç. Dr. Alime Ebru AYDIN

İmzası

.....

.....

.....

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.



Rabeah Adil ZAINEL

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL AMIDE/THIOUREA/SULFONAMIDE DERIVATIVES BEARING 1,3-OXAZOLIDIN-2-ONE

ZAINEL, Rabeah Adil

M.Sc. in Chemistry Department

Supervisor: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

July 2016

176 Pages

1,3-Oxazolidine-2-one is an important heterocyclic ring participating in chemical structure of many drugs. This ring is known to possess antibacterial, antifungal, antituberculosis, monoamine oxidase A inhibitor and neuroleptic activities.

In this research, nineteen new amide/sulfonamide/thiourea compounds of derivatives of 4-(4-aminobenzyl)-2-oxazolidinone were synthesized. The designed compounds [1-19] were obtained by the reaction of 4-(4-aminobenzyl)-2-oxazolidinone with 4-substitutedbenzoyl chlorides, 4-substitutedbenzene sulfonyl chlorides and 4-substituted isothiocyanates. The structure of all synthesized compounds were clarified by FT IR, NMR, Mass spectroscopic and elemental analysis (C, H, N, S) technique.

Key Words: 1,3-Oxazolidine-2-one, amide, sulfonamide, thiourea

ÖZET

1,3-OKSAZOLİDİN-2-ON YAPISI İÇEREN YENİ AMİT/SÜLFONAMİT//TİYOÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

ZAINEL, Rabeah Adil

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Temmuz 2016

176 sayfa

1,3-Oksazolidin-2-on, birçok ilacın kimyasal yapısında yer alan önemli bir heterosiklik halkadır. Bu halkanın antibakteriyel, antifungal, antitüberküloz, monoamin oksidaz A inhibitör (MAO) ve nöroleptik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Bu araştırmada, 4-(4-aminobenzil)-2-oksazolidinon türevi ondokuz yeni amit/sülfonamit/ tiyoüre bileşiğinin sentezi yapılmıştır. Tasarlanan bileşikler [1-19], 4-(4-aminobenzil)-2-oksazolidinonun, 4-süstitüe benzoil klorürlerle, 4-süstitüe benzen sülfonil klorürlerle ve 4-süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT IR, NMR, Kütle spektroskopik yöntemler ve elementel analiz tekniğiyle (C, H, N, S) aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 1,3-Oksazolidin-2-on, amit, sülfonamit, tiyoüre



Tüm ahbablarım'a

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca her türlü konuda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Emine Elçin EMRE'ye,

Bilgi birikimlerinden ve tez aşamasında desteğini eksik etmeyen hocam Sayın Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN'a,

Çalışmalarında laboratuvar imkanlarını sağlayan ve destekleyen Gaziantep Kimya bölümü Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e,

Tezimin deneysel yazım aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Arş.Gör. Nurcan KARAMAN'a,

FT IR, Kütle spektrumlarının ve element analiz için numunelerin alınmasında yardımcı olan Sayın Arş. Gör. Dr. Dilek BÜYÜKBEŞE, Sayın Arş Gör. Hatice Gamze SOĞUKÖMEROĞULLARI, Dr. Eyüp BAŞARAN, Semih GÜLER ve Huseyin MOHAMAD KAKAJ'a

Mekanları cennet olsun rahmetli Annem ve Babam'a

Beni sürekli destekleyen diğer yarım, canım eşim Muhanned KASIM EL-İMAM'a,

Beni yalnız bırakmayan değerli kardeşlerim Dr. Ömer ZAINAL, Yasir ZAINAL ve Fatima ZAINAL'e,

Bana sürekli yol gösteren eniştem Dr. Hasan SALİHİ ve kuzenim Nur EL-İMAN'a

Beni uzaktan destekleğen kayınpederim Prof. Dr. Kasım EL-İMAM'a,

Tüm hayatımda desteklerini esirgemeyen kardeşlerim, ahbablarım ve akrabalarımın teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Ve sürekli yalnız bıraktığım minik civcivlerim İbrahim ve Ahmet'ten özür dilerim ve teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ABSTRACT	v
ÖZET	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ	xvi
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	3
KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1 Tiyöüre Türevleri Hakkında Genel Bilgi	3
2.1.1 <i>N,N'</i> -Disübstitüe Tiyöüre Türevlerinin Genel Sentez Metodları.....	4
2.1.2 Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	8
2.2 Amit Türevleri Hakkında Genel Bilgi	15
2.2.1. Amit Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri.....	16
2.3. Sülfonamit Türevlerinin Hakkında Genel Bilgiler.....	17
2.3.1 Sülfonamit Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	18
BÖLÜM 3	24
MATERYAL VE METOTLAR	24
3.1. Materyal.....	24
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	24
3.1.2. Kromatografik Analizler	24
3.1.3. Elementel Analizler (CHNS tayini)	25
3.1.4. Erime Noktası Tayinleri	25
3.2. Spektral Analizler.....	25
3.2.1. FT IR Spektrumları	25

3.2.2. NMR Spektrumları	25
3.3. Genel Sentez Yöntemleri.....	26
3.3.1. Amit türevlerinin genel sentezi	26
3.3.2. Sülfonamit türevlerinin genel sentezi.....	26
3.3.3. Tiyöüre türevlerinin genel sentezi	26
BÖLÜM 4.....	27
BULGULAR.....	27
4.1. Sentezlenen Maddeler	27
4.1.1. (S)-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamid [1].....	27
4.1.2. (S)-4-Kloro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) benzamid [2]	28
4.1.3. (S)-4-Floro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) benzamid [3]	29
4.1.4. (S)-4-metil-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) benzamid [4]	30
4.1.5. (S)-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il) metil) fenil) benzensülfonamid [5]	32
4.1.6. (S)-4-Bromo-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il) metil) fenil)- benzensülfonamid [6]	33
4.1.7. (S)-4-Kloro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il) metil) fenil) benzensülfonamid [7]	34
4.1.8. (S)-4-Floro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il) metil) fenil)- benzensülfonamid [8].....	35
4.1.9. (S)-4-Metoksi-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il) metil)fenil) benzensülfonamid [9].....	36
4.1.10. 4-Metil-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il) metil)fenil) benzensülfonamid [10].....	38
4.1.11. (S)-4-Nitro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il) metil)fenil) benzensülfonamid [11].....	39
4.1.12. 1-(4-((2-okso-1,3- oksazolidin-4-il) metil) fenil) -3-feniltiyöüre [12]	40
4.1.13. (S)-1-(4-bromofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4- il)metil)fenil)_tiyöüre [13]	42

4.1.14. (<i>S</i>)-1-(4-klorofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) tiyoüre [14]	43
4.1.15. (<i>S</i>)-1-(4-florofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) tiyoüre [15]	44
4.1.16. (<i>S</i>)-1-(4-iodofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) tiyoüre [16]	46
4.1.17. (<i>S</i>)-1-(4-metoksifenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) tiyoüre [17]	47
4.1.18. 1-(4-metilfenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) tiyoüre [18]	48
4.1.19. (<i>S</i>)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) tiyoüre [19]	49
BÖLÜM 5.....	51
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
5.1. FT IR spektrumlarının incelenmesi.....	57
5.2. NMR spektrumlarının incelenmesi	58
5.3. Kütle spektrumlarının incelenmesi	72
KAYNAKLAR	74
EKLER	83

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri ve Rengi	53
Tablo 5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü, Molekül Ağırlığı, Erime Noktası ve Verimi	54
Tablo 5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü ve Elementel Analiz (CHNS tayini) Verileri	55
Tablo5.4.1. Bileşik [1-11] FT IR Spektrumları	58
Tablo5.4.2. Bileşik [12-19] FT IR Spektrumları	59
Tablo 5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Verileri	69
Tablo 5.6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Verileri	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Oksazolidinon türevleri	1
Şekil 2.1. Tiyöünün yapısı ve tautomerleri.....	3
Şekil 2.2. Tiyöülerin rezonans formları	4
Şekil 2.3. Tiyöü türevlerinin <i>trans</i> - ve <i>cis</i> - durumları	4
Şekil 2.4. 1-(1-Naftil)-2-tiyöünün sentezi	5
Şekil 2.5. Monosüstitüe tiyöülerini elde edilmesi	5
Şekil 2.6. Fenil tiyöünün hazırlanması	6
Şekil 2.7. <i>N,N</i> -Disüstitüe türevinin sentezi.....	6
Şekil 2.8. Asimetrik tiyöü türevlerini sentezi	7
Şekil 2.9. Diollere indirgenme	7
Şekil 2.10. Karbonil grubuna indirgenme.....	7
Şekil 2.11. <i>N</i> -(4-etilfenil)- <i>N'</i> -(4-izopentiloksifenil)tiyöü	8
Şekil 2.12. <i>N</i> -süstitüe- <i>N'</i> -(<i>p</i> -asetilfenil)tiyöü.....	8
Şekil 2.13. Fenil ve oktil türevlerinin yüksek aktivite.....	9
Şekil 2.14. <i>N</i> -[4-(3 <i>H</i>)-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon-5-il]fenil]tiyöü türevleri.....	9
Şekil 2.15. Allil tiyöü türevi	9
Şekil 2.16. Bütil zinciri taşıyan tiyöü türevi	10
Şekil 2.17. Hepatit C virüsüne karşı en etkili bileşik.....	10
Şekil 2.18a. Metansülfonamid türevleri	10
Şekil 2.18b. 1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren tiyöü türevi bileşik	11
Şekil 2.19. Antikonvülsan aktivite gösteren tiyöüler.....	11
Şekil 2.20. <i>N</i> -(süstitüe-3-piridil)- <i>N'</i> -alkil tiyöü	11
Şekil 2.21. 4-Aminopirazol türevi tiyöü ve üreler	12
Şekil 2.22.1-(4-Klorofenil)-3-{4-[(2 <i>E</i>)-3-süstitüe fenilprop-2-enil]fenil} tiyöü.....	12
Şekil 2.23. Kitosan tiyöüler	12
Şekil 2.24. 7-Kloro-4-aminokinolil tiyöü türevleri.....	13

Şekil 2.25. 2-Tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7-il türevleri	13
Şekil 2.26. <i>N</i> -(süstitüe)siklopropankarboksil- <i>N'</i> -piridin-2-il tiyoüreler	13
Şekil 2.27. Kiral tiyoüre türevleri	14
Şekil 2.28. Sülfanilüre ve tiyoüreler	14
Şekil 2.29. Amitlerde rezonans kararlılığı	15
Şekil 2.30. Amit türevi taşıyan ilaçlar	16
Şekil 2.31. Sülfonamitlerin genel kimyasal yapısı.....	17
Şekil 2.32. Sülfonamitlerin genel sentez reaksiyonları.....	17
Şekil 2.33. Süstitüe benzoik asitten türeyen sülfonamit türevleri.....	18
Şekil 2.34. Kolşisin, podofilotoksin, kombrestatin, nokodazol bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 2.35. 5(<i>R,S</i>)-3-metoksi- <i>N</i> -1,2,3,5- tetrahidro-1,4-benzoksazepinlerden türeyen sülfonamitler.....	19
Şekil 2.36. Asetazolamit, etoksazolamit ve metazolamit'in kimyasal yapıları	20
Şekil 2.37. <i>N,N</i> -dialkil-tiyokarbamilsülfonamido grubu içeren sülfonamitler	20
Şekil 2.38. <i>N</i> -2-(Pikolinoilamido)-benzensülfonamit ve 3-(Pikolinoilamido) benzene- sülfonamit bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	21
Şekil 2.39. İndisulam ve glukozilsülfonamit bileşiklerinin kimyasal yapısı	21
Şekil 2.40. Benzensülfonamit türevleri.....	22
Şekil 2.41. Tiyazol grubu içeren sülfonamit bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2.42. Sülfonamit türevi	22
Şekil 4.1. Bileşik [1]'in kimyasal yapısı	26
Şekil 4.2. Bileşik [2]'in kimyasal yapısı	27
Şekil 4.3. Bileşik [3]'ün kimyasal yapısı	28
Şekil 4.4. Bileşik [4]'un kimyasal yapısı	29
Şekil 4.5. Bileşik [5]'in kimyasal yapısı	30
Şekil 4.6. Bileşik [6]'nın kimyasal yapısı	31
Şekil 4.7. Bileşik [7]'nin kimyasal yapısı	32
Şekil 4.8. Bileşik [8]'in kimyasal yapısı	33
Şekil 4.9. Bileşik [9]'un kimyasal yapısı	34
Şekil 4.10. Bileşik [10]'un kimyasal yapısı	36
Şekil 4.11. Bileşik [11]'in kimyasal yapısı	37
Şekil 4.12. Bileşik [12]'nin kimyasal yapısı	38
Şekil 4.13. Bileşik [13]'ün kimyasal yapısı	39

Şekil 4.14. Bileşik [14]'ün kimyasal yapısı	41
Şekil 4.15. Bileşik [15]'in kimyasal yapısı	42
Şekil 4.16. Bileşik [16]'nin kimyasal yapısı	43
Şekil 4.17. Bileşik [17]'nin kimyasal yapısı	44
Şekil 4.18. Bileşik [18]'in kimyasal yapısı	45
Şekil 4.19. Bileşik [19]'un kimyasal yapısı	46
Şekil 5.1. Amit türevi bileşiklerin sentez mekanizması.....	52
Şekil 5.2. Sülfonamit türevi bileşiklerin sentez mekanizması.....	53
Şekil 5.3. Tiyöre türevi bileşiklerin sentez mekanizması	54
Şekil 5.4. ¹ H NMR ve ¹³ C NMRspektrumları	58
Şekil 5.5. Bileşik 4'nin NOESY NMR spektrumları.....	62
Şekil 5.6. Bileşik 9'nin NOESY NMR spektrumları.....	63
Şekil 5.7. Bileşik 11'in NOESY NMR spektrumları.....	64
Şekil 5.8. Bileşik 18'nin NOESY NMR spektrumları.....	65
Şekil 5.9. Bileşik 9'nin HECTOR NMR spektrumu.....	66
Şekil 5.10. Bileşik 11'in HECTOR NMR spektrumu.....	67
Şekil 5.11. Bileşik 18'in HECTOR NMR spektrum.....	67
Şekil 5.12. Amit bileşiklerinin kütle parçalanması.....	63
Şekil 5.13. Sülfonamit türevlerinin kütle parçalanması.....	63
Şekil 5.14. Tiyöre türevi bileşiklerin genel parçalanma yolları.....	64

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

1. Simgeler

μg	Mikrogram
μM	Mikromolar
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad
cm^3	Santimetreküp
g	Gram
J	Etkileşme sabiti
ν_{maks}	Maksimum dalga sayısı
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
λ_{maks}	Maksimum dalga boyu

2. Kısaltmalar

^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
CDCl_3	Döterokloroform
Ç.S.	Çözücü sistemi
dk.	Dakika
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
DMSO-d ₆	Döterodimetilsülfoksit
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
FT IR	Fourier transform infrared

Δ	ısı
Hz	Hertz
IC ₅₀	Yarım maksimum inhibitör konsantrasyonu
<i>In vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşul
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
m	Multiplet
Me	Metil
MW	Mikrodalga ışını
ppm	Milyonda bir
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofur
TMS	Tetrametilsilan

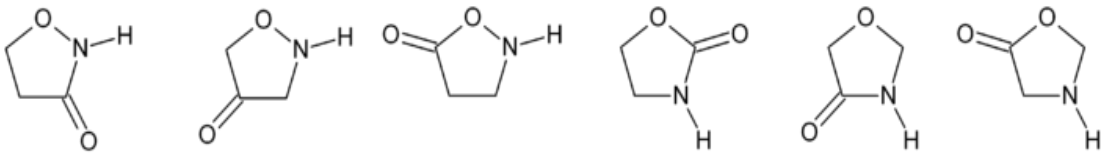
BÖLÜM 1

GİRİŞ

Günümüzde klinikte kullanılan birçok aktif bileşiğin, tedavi değerini yitirmesi, hastalık etkenlerinin tespit edilmesi ve tedavi olanaklarının artırılması için yeni ilaç moleküllerinin tasarlanması ve geliştirilmesi gerekmektedir. İlaç geliştirmekteki amaç, daha aktif, daha az toksik ve en az yan etkiye sahip terapötik bileşikler geliştirmektir. Bugün tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu ideal özelliklere sahip olmadığından, araştırmacılar ilaç adayı olabilecek yeni etken bileşiklerin sentezlerini yapmaktadırlar. Özellikle tedavide kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı sonradan kazanılan rezistans gelişimi bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle tedavide daha iyi farmakolojik özelliklere sahip, toksitesi azaltılmış ve direnç gelişmemiş antimikrobiyal ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, ilaç etken madde adayı birçok bileşiğin yapısında bulunan 5-üyel heterosiklik bileşiklerden biri olan 1,3-oksazolidin-2-on halkası, taşıdıkları süstitüentlere göre antitüberküloz, antibakteriyal, antifungal ve monoamin oksidaz inhibitörü gibi önemli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler.

Oksazolidinon halkası yapısında azot, oksijen ve karbonil grubu taşıyan beş üyel doymuş heterosiklik bir bileşiktir. Bu halkalı yapıdaki atomların ve karbonil grubunun farklı konumlarda yer alması ile karbamat, keton, laktam ya da lakton fonksiyonel grupları oluşmaktadır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Oksazolidinon türevleri

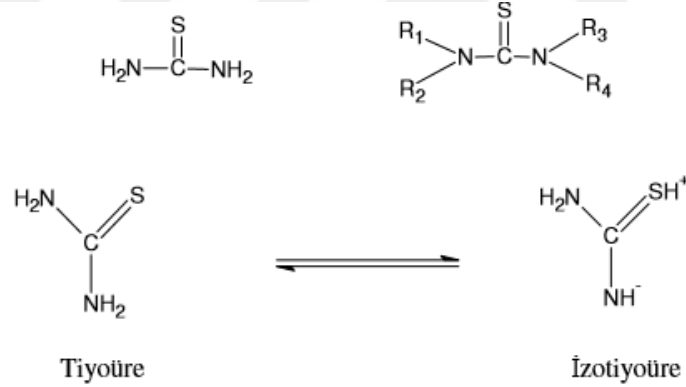
1,3-Oksazolidin-2-on türevi bileşikler, farklı antibiyotiklere direnç geliştiren gram-pozitif bakterilerin meydana getirdiği enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanmış ve sentezlenmiş bir sınıftır. İlk olarak Linezolid ve daha sonra birçok oksazolidinon türevleri geliştirildi (Zurenko vd., 2001; Phillips vd., 2003). Enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan günümüz ilaçlarından daha güçlü, yan etkileri en aza indirilmiş, toksisitesi minimum ve ideal özellikler gösteren yeni etken bileşikleri elde etmek, bu bileşiklerin yapılarını çeşitli spektroskopik yöntemler yardımıyla aydınlatmak tezimizin amacını oluşturmaktadır. Bu bağlamda, Linezolid molekülünden yola çıkarak özellikle antimikrobiyal aktiviteye sahip 1,3-oksazolidin-2-on halkasından türeyen bir seri yeni tiyoüre, sülfonamid ve amit türevi bileşik sentezlenerek bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenecektir.

BÖLÜM 2

KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Tiyöüre Türevleri Hakkında Genel Bilgi

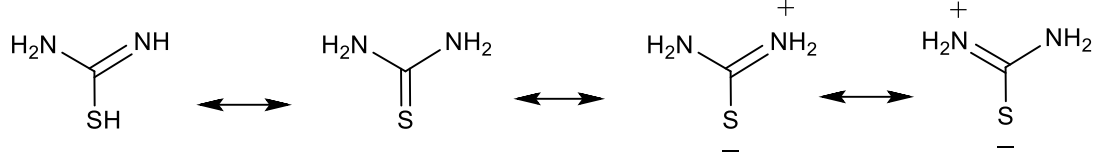
Tiyöüre yapısında heteroatom olarak kükürt ve azot içeren, üre yapısından farklı olarak karbonil grubu yerine tiyonil grubu taşıyan bir yapıdır. Azot atomlarına alifatik veya aromatik gruplar bağlanarak asimetrik veya simetrik tiyöüre türevleri yani *N,N'*-disüstitüe tiyöüre bileşiklerinin genel yapısı **Şekil 2.1**'de belirtilmiştir. Ayrıca tiyöüre yapısının 2 farklı tautomeri vardır (Şekil 2.1) (Dağdeviren, 2009).



Şekil 2.1. Tiyöürenin yapısı ve tautomerleri

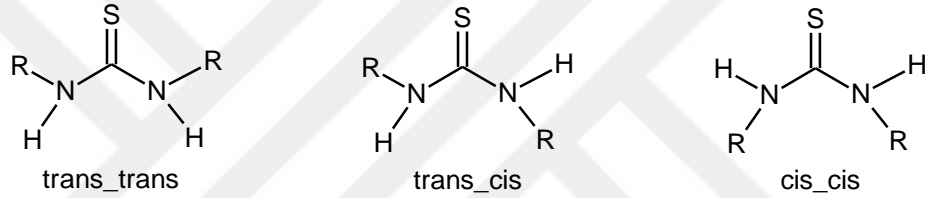
Tiyöüre türevi bileşiklerin yapısında bulunan azot ve kükürt atomları yapıya hidrojen bağı yapma yeteneği kazandırır (ZHOUA vd., 2004). Bu özellik tiyöürenin sulu çözeltilerinde ve diğer çözücüler içerisindeki hareketlerini etkilemektedir (Weiqun 2005). Tiyöüre yapısında bulunan elektronegatif atomlar moleküler ile etkileşmesi sonucunda protonlanma ve deprotonasyona maruz kalmaları ile reaksiyonlar açısından etkin olmaktadır (Bonizzoni, 2006).

Tiyöüre türevi bileşiklerin yapısındaki azot ve kükürt atomları arasındaki elektronların delokalize olması nedeniyle farklı rezonans yapıları bulunmaktadır (Şekil 2.1) (Moloto vd., 2003).



Şekil 2.2. Tiyöürelere rezonans formları

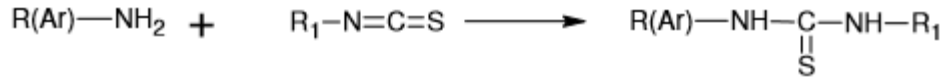
Özellikle *N,N'*-disübstitüe tiyöüre türevleri trans-trans halde bulunurken, diğer tiyöüre analogları üç farklı şekilde rotasyona uğradıkları bildirilmiştir (Şekil 2.3) (Masunov vd., 2000; Custelcean vd., 2005; Kugimiya vd., 2006).



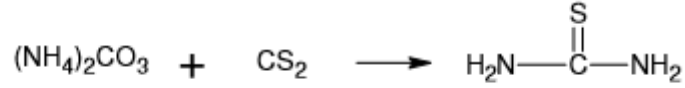
Şekil 2.3. Tiyöüre türevlerinin trans- ve cis- durumları

2.1.1 *N,N'*-Disübstitüe Tiyöüre Türevlerinin Genel Sentez Metodları

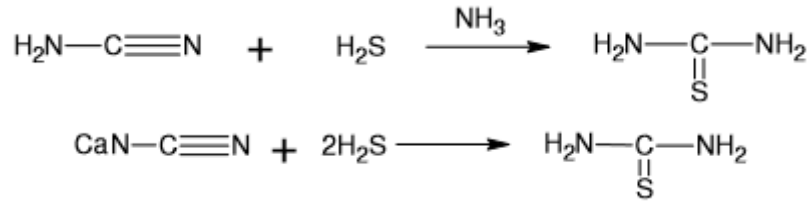
N,N'-Disübstitüe tiyöüre türevi bileşiklerin sentez metodları incelendiğinde; yapısında amin fonksiyonel grubu taşıyan bileşiğin farklı sübstitüe izotiyosiyanat ile uygun bir çözücü varlığında reaksiyonun gerçekleştiği bildirilmiştir. Reaksiyon mekanizması ise amin yapısı ile izotiyosiyanatlar arasında doymamış bir karbona nükleofilik katım şeklinde yürümektedir. Reaksiyon ortamı olarak polar veya nonpolar özellikte olan farklı çözücüler kullanılmaktadır örneğin; dioksan (Rollas vd., 1991), aseton (Todolou vd., 1994), piridin (Takemoto vd., 1994), dimetilformamid (Bell vd., 1995), etanol (Ganellin vd., 1995), tetrahidrofuran (Heinisch vd., 1997), dietileter (Dimmorck vd., 2000), piridin/su (Emilsson vd., 1983), dioksan/metanol (Küçükgülzel vd., 1994) gibi çözücüler literatürde kayıtlıdır.



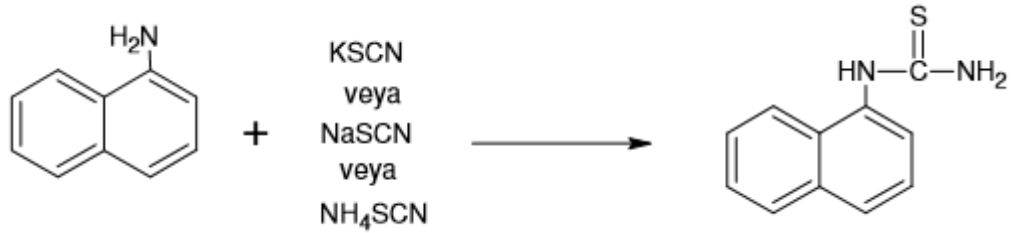
Nonsüstitüe tiyoüenin sentezi için, karbon sülfür ile amonyum karbonat basınç altında 2 saat ısıtılması gereklidir (Inghilleri vd., 1912).



Başka bir çalışmada, siyanamid ve hidrojen sülfür, amonyaklı ortamda reaksiyona girerek nonsüstitüe tiyoüre elde edilmiştir. Bu metoda benzer endüstride de uygulamalar bulunmaktadır, kalsiyum siyanamid ile hidrojen sülfürü 150-180°C gibi yüksek sıcaklıkta ısıtılarak nonsüstitüe tiyoüre hazırlanmıştır (Beyer, 1963).

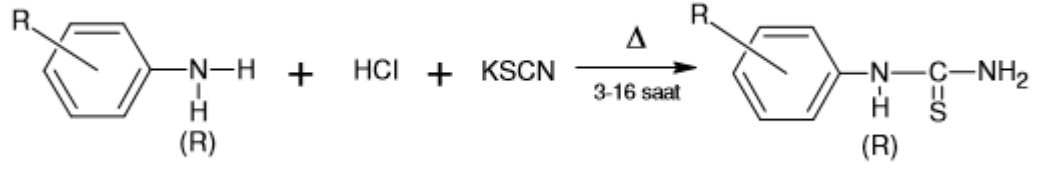


Monosüstitüe türevi hazırlamak için α -naftil amin ile amonyum, sodyum veya potasyum tiyosiyanat reaksiyona sokularak monosüstitüe 1-(1-naftil)-2-tiyoüenin sentezi gerçekleştirilmiştir (Glermont, 1876).



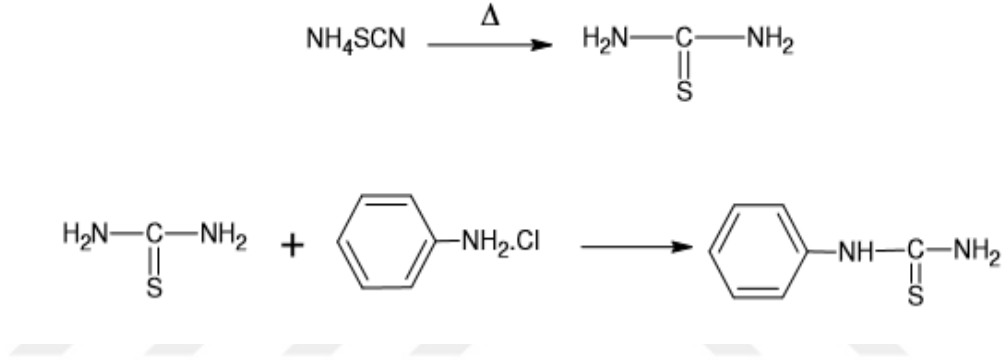
Şekil 2.4. 1-(1-Naftil)-2-tiyoüenin sentezi

Bir başka çalışmada yine monosüstitüe tiyoürelerini elde etmek için süstitüe anilinleri hidroklorik asit ve potasyum tiyosiyanat ile ısıtmışlardır. (DeBeer vd., 1936).



Şekil 2.5. Monosüstitüe tiyoüelerini elde edilmesi

Nonsüstitüe tiyoüre, erime noktasına kadar ısıtılan amonyum tiyosiyanat ile elde edilirken bu bileşiğin anilin hidroklorür ile reaksiyona girmesiyle fenil tiyoüenin hazırlandığı bildirilmiştir (Klempt, 1942).



Şekil 2.6. Fenil tiyoüenin hazırlanması

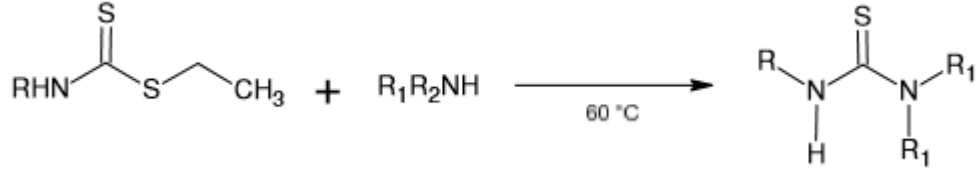
N,N-Disüstitüe türevlerini sentezlemek için, 1913 yılında Fry, 2 mol anilin ile karbon sülfürü reaksiyona sokarak *N,N*-difeniltiyoüreyi elde etmiştir.



Şekil 2.7. *N,N*-Disüstitüe türevinin sentezi

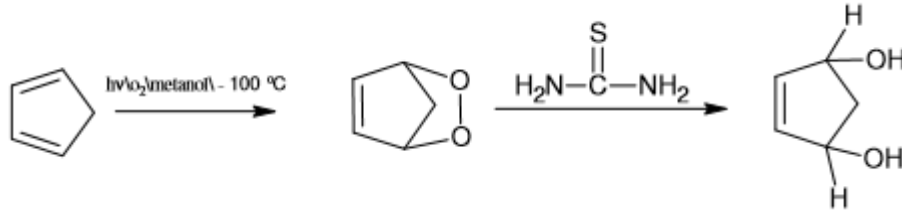
Flemming (1926), alkali ortamda karbon sülfür ile anilin/süstitüe aminin reaksiyonundan disüstitüe tiyoüre türevlerini sentezlemiştir. Kuznetzov ve Aronovich (1936), Flemming'in yaptığı araştırmayı tekrarlayarak verimi %98'e çıkarmışlardır. Başka bir araştırmada, *N,N*-difeniltiyoüenin sentezi için ortama sodyum hidrojen sülfid ilave ederek disüstitüe tiyoüelerini hazırlamışlardır (Shebuev, 1939). Daha sonraki yıllarda tiyoüre türevi bileşikler ile ilgili birçok

kaynak bulunmaktadır. Simetrik olmayan disüstitüe tiyoüre türevlerinin eldesi için, bir sentez metodu da çözücüsüz ve katalizörsüz ortamda, sekonder amin ile ditiyokarbamatların reaksiyonu sonucu hazırlamak mümkündür (Halimehjani vd., 2009).



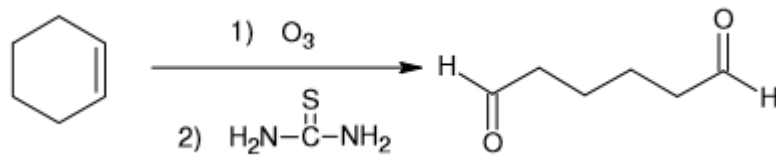
Şekil 2.8. Asimetrik tiyoüre türevlerini sentezi

Organik reaksiyonlarda tiyoüre türevi bileşikler katalizör, reaktif veya indirgeyici ajanı olarak görev yapmaktadır. Örneğin; siklopentadien yapısının oksidasyonu ile oluşan epidioksit, tiyoüre ile reaksiyona girerek diollere indirgenir (Kaneko vd., 1974).



Şekil 2.9. Diollere indirgenme

Tiyoürenin kullanıldığı başka bir örnekte ise, ozon kullanılarak sikloheksen yapısının indirgenerek karbonil bileşikleri oluşturmasıdır (Gupta vd., 1982).



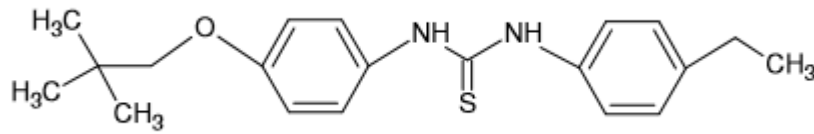
Şekil 2.10. Karbonil grubuna indirgenme

2.1.2 Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

N,N-Disübstitüe tiyöüre türevi bileşiklerin, sübstitüentlere bağı olarak antikanser (Dixit vd., 2006; Manjula vd., 2009; Zhang vd., 2009), analjezik, antienflamatuar (Zhao vd., 2009), antihipertansif, antikonvülsan, antimalaryal (Sunduru vd., 2009), anti-HIV (Saeed vd.; 2009), antiviral (Venkatachalam vd., 2004; Hunter vd., 2008; Kang vd., 2009), antitüberküloz ve antimikrobiyal (Seth vd., 2004; Han vd., 2006; Zhong vd., 2008) aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde ilaç sentezi açısından tiyöüre yapısı önemli bir yapı taşıdır.

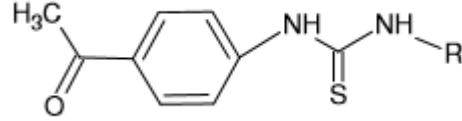
Son yıllarda bakteri suşlarında, antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişimi yeni ilaç sentezini arttırmıştır. Bu bağlamda yapısında tiyöüre türevi taşıyan yeni ilaç aday bileşiklerin sentezi ile ilgili birçok araştırma bulunmaktadır.

Difenil tiyöürelere tüberküloz aktiviteye sahip olduğunun tespit edilmesiyle 300'den fazla tiyöüre türevi *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak test edilmiş ve etkili olan bileşiklerin her iki azota bağı 4-konumunda sübstitüent taşıyan fenil halkası olduğu bildirilmiştir (Eisman vd., 1954). Bir başka araştırmada (Buu-Hoi vd. 1955), *N,N'*-dimetiltiyöüre türevleri sentezlenerek tüberkülostatik aktivite ve influenza virüsüne karşı inhibitör özellikleri test edilmiş ve en etkili bileşiğin *N*-(4-etilfenil)-*N'*-(4-izopentiloksifenil)tiyöüre olduğu tespit edilmiştir.



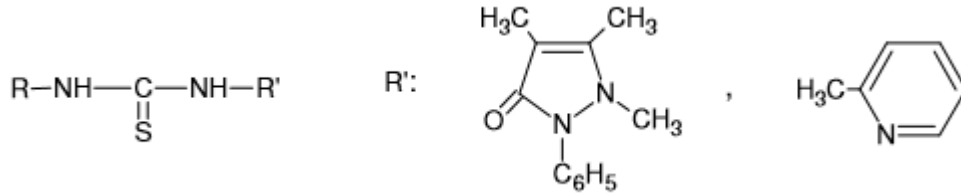
Şekil 2.11. *N*-(4-etilfenil)-*N'*-(4-izopentiloksifenil)tiyöüre

Doub vd. 1958 yılında tüberkülostatik aktiviteye sahip çok sayıda *N*-sübstitüe-*N'*-(*p*-asetilfenil)tiyöürelere hazırlamışlardır.



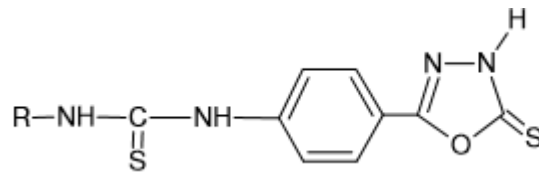
Şekil 2.12. *N*-süstitüe-*N'*-(*p*-asetilfenil)tiyoüre

Yapısında piridin ve pirazolon halkası taşıyan tiyoüreleri, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkinliği incelendiğinde, 2-piridil serisinden fenil ve oktil türevlerinin, pirazol-5-on serisinden ise izopropoksifenil türevinin, yüksek etkinlik gösterdiğini saptanmıştır (Glasser ve Doughty 1962).



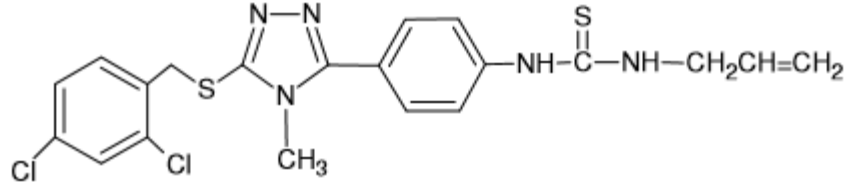
Şekil 2.13. Fenil ve oktil türevlerinin yüksek aktivite

Rollas. vd. (1991), yaptıkları araştırmada, *N*-[4-(3*H*)-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre türevleri sentezlemişler ve bu bileşikleri referans madde penisilin G ile karşılaştırarak antibakteriyal aktivitelerini test etmişlerdir. En yüksek aktivitenin fenetil türevinde olduğunu saptamışlardır.



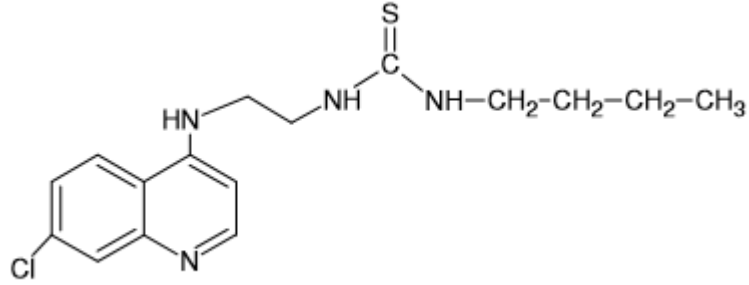
Şekil 2.14. *N*-[4-(3*H*)-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre türevleri

N-alkil/aryl-*N'*-[4-(4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoürelere sentezlenerek, bu bileşiklerin *Mycobacterium fortuitum* ATCC 6841 ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'e karşı antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında allil tiyoüre türevinin en iyi aktiviteyi gösterdiğini bildirilmiştir (Küçükgül vd., 2001).



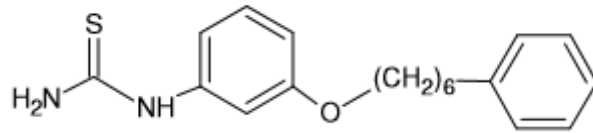
Şekil 2.15. Allil tiyoüre türevi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-aminokinolin'den tiyoparabanik asit, tiyazolidindion ve tiyoüre türevleri elde edilmiş ve *Plasmodium falciparum* parazitiine karşı (sıtma hastalığının etkeni) en etkili türev bütül zinciri taşıyan tiyoüre türevi bileşiğın olduğu bildirilmiştir (Sunduru vd., 2009).



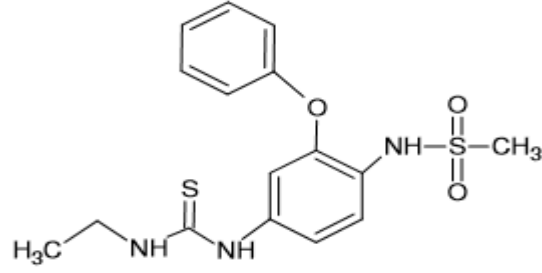
Şekil 2.16. Bütül zinciri taşıyan tiyoüre türevi

Kang. vd. (2009), bir seri tiyoüre bileşik sentezi yaparak bu bileşiklerin antiviral aktivitelerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda zincir uzunluğu ve alkil bağların genişliği ile pozisyonunun etkilerini göstermişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşiğın Hepatit C virüsüne karşı en etkili bileşik olduğunu tespit etmişlerdir.



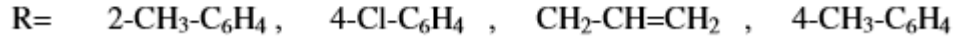
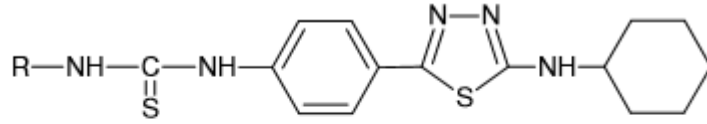
Şekil 2.17. Hepatit C virüsüne karşı en etkili bileşik

Karakuş vd. (2009a), 4-amino-2-fenoksümetansülfonamidin değişik izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan 1-[4-(metansülfonamid)-3-fenok-sifenil]-3-alkil/aril tiyoüre türevi bileşik elde etmişlerdir. Bu yapıların antiviral ve antikanser aktivitelerini incelemişler ve etil tiyoüre türevinin HIV virüsüne karşı maksimum etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



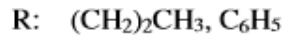
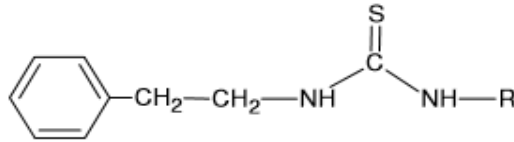
Şekil 2.18a. Metansülfonamid türevleri

Aynı araştırma ekibinin (Karakuş vd., 2009b) yaptıkları başka bir çalışmada, yapısında 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren tiyoüre türevi bileşik sentezlemişler ve bu moleküllerin antikonvülsan etkinliğini incelemişlerdir. Aktivite sonucunda allil, 2-metilfenil, 4-metilfenil ve 4-klorofenil türevi bileşiklerin en yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



Şekil 2.18b. 1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren tiyoüre türevi bileşik

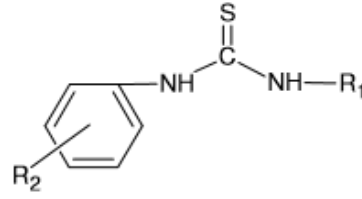
Antikonvülsan aktivite göstermesi muhtemel, tiyoüre türevleri ile yapılan çalışmada, kullanılan dozlarda sentezlenen tiyoürelerin nörotoksisite etki göstermediklerini saptanmıştır (Dimmorck vd., 2000).



Şekil 2.19. Antikonvülsan aktivite gösteren tiyoüreler

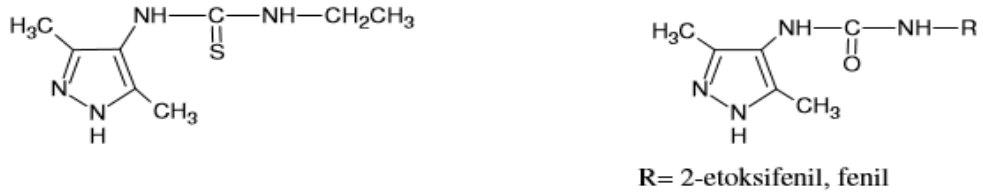
Rollas ve Kaymakçıoğlu (2003) *N*-(süstitüe-3-piridil)-*N'*-alkil tiyoüreler sentezlemişler, *in vivo* ve *in vitro* antihipertansif etkilerini incelemişlerdir. Bu

yapıların yapı-aktivite ilişkilerinde, antihipertansif aktivite ile yapılar arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir.



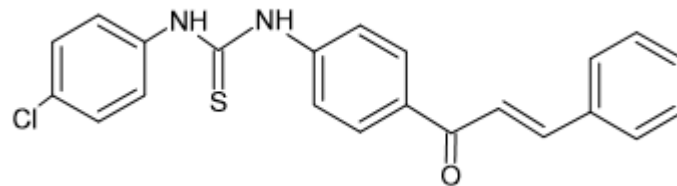
Şekil 2.20. N-(süstitüe-3-piridil)-N'-alkil tiyoüre

4-Aminopirazol bileşiğinden süstitüe üre ve tiyoürelere elde edilmiş ve bunların MES (maksimal elektroşok) ve PTZ (pentilentetrazol) testleri ile antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin antitüberküloz aktivitesini araştırmışlar ve etil tiyoüre bileşiğinin, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı en iyi aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (Kaymakçioğlu vd., 2005).



Şekil 2.21. 4-Aminopirazol türevi tiyoüre ve üreler

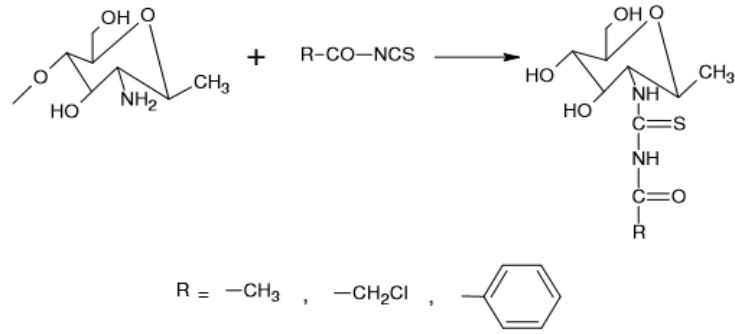
1-Fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiyoüre bileşiğinin üzerinde yapılan analjezik ve antinosiseptik aktivite araştırmalarında, önemli derecede bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Santos vd., 2008).



Şekil 2.22.1- (4-Klorofenil)-3-{4-[(2E)-3-süstitüe fenilprop-2-enoil]fenil}tiyoüre

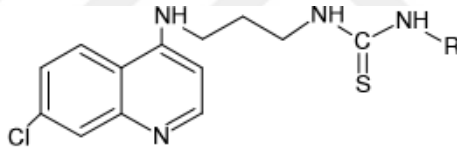
Zhong vd. (2008), kitosanın açıl tiyoüre türevini sentezlemişler ve *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Sarcina*'ya karşı antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen kitosan kloroasetil tiyoüre

türevinin antifungal aktivitesinin diğer tiyoürelerden daha fazla olduğunu saptamışlardır.



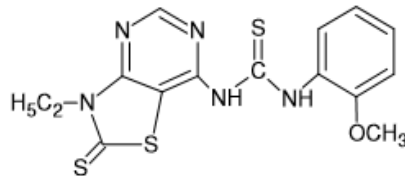
Şekil 2.23. Kitosan tiyoüreler

4-Aminokinolin'den başlanarak sentezlenen sülfonamid tiyoüre ve üre türevlerinin antimalaryal aktiviteleri üzerine yapılan çalışmada, bu bileşiklerde alifatik ve aromatik yapılara halojen atomunun girmesi ve yan zincir uzunluğu antimalaryal aktivitede değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Ekoue-Kovi vd., 2009).



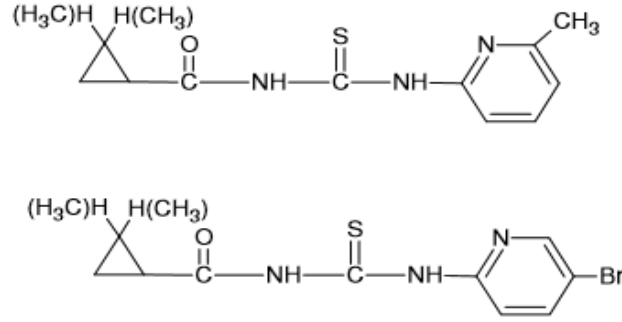
Şekil 2.24.7-Kloro-4-aminokinolil tiyoüre türevleri

Azam. vd. (2009) yaptıkları araştırmada, 2-tiyokso-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7-il üre ve tiyoüre türevlerini sentezlemişler ve bu maddelerin antiparkinson aktivitesini değerlendirmişlerdir. Sonuçta, etil ve 2-metoksi türevi tiyoüre bileşiklerinin aktif olduğu belirlenmiştir.



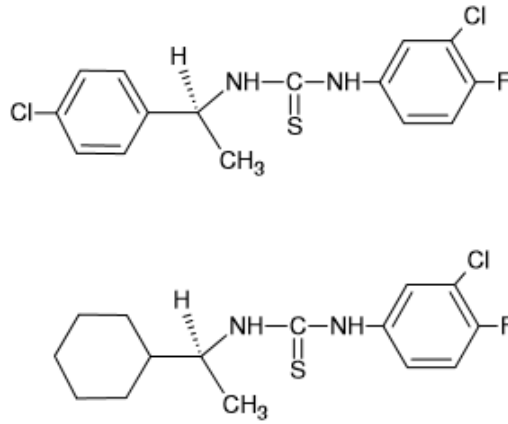
Şekil 2.25. 2-Tiyokso-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7-il türevleri

Tian vd. (2009), *N*-(sübstitüe)siklopropankarboksil-*N'*-piridin-2-il tiyoüre bileşiklerine farklı biyolojik aktivite testleri uygulamışlardır. Bu maddelerden brom ve metil türevi tiyoürelerin fungisidal, metil ve dimetil türevi tiyoürelerin ise herbisidal aktivitesinin iyi olduğunu bildirmişlerdir.



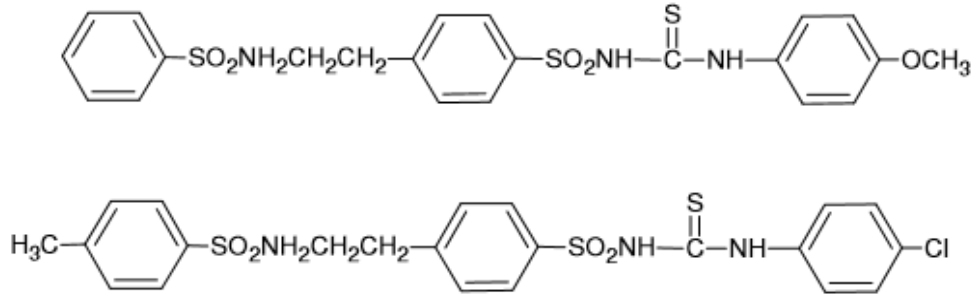
Şekil 2.26. *N*-(sübstitüe)siklopropankarboksil-*N'*-piridin-2-il tiyoüreler

Manjula vd. (2009) 4-floro-3-kloroanilin ile hazırladıkları değişik aromatik, alisiklik ve alifatik sübstitüentli tiyoüreleri antikanser aktivite araştırması yapmak için test etmişler ve 1-(3-kloro-4-florofenil)-3-((*S*)-1-siklohekziletil)tiyoüre ve 1-(3-kloro-4-florofenil)-3-[(*R*)-1-(4-klorofenil)etil] tiyoüenin etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.27. Kiral tiyoüre türevleri

Zhang vd. (2009), sübstitüe sülfanilüre ve tiyoüreleri elde etmişler ve bu yapılardan metoksi ve metil, klor taşıyan tiyoürelerin glikoz geçişini artırmada sinerjik etkileri üzerine yaptıkları araştırmada aktif olduğunu ifade etmişlerdir.

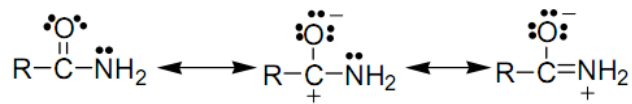


Şekil 2.28. Sülfanilüre ve tiyöüreler

2.2 Amit Türevleri Hakkında Genel Bilgi

Medisinal kimya açısından değerlendirildiğinde, amit fonksiyonel grubu birçok doğal ve sentetik bileşiğin yapısında yer almaktadır. Nötr bileşikler olan amitler, azot atomuna bağlı açıl grubu dışında azota bağlı bir grup yoksa birincil amin, eğer azot atomuna bağlı bir veya iki grup varsa ikincil ve üçüncül amin olarak tanımlanır ve isimlendirmede bu gruplar *N*- veya *N,N*- ön ekini alarak okunur. Polar yapılı bileşikler olan birincil ve ikincil amitler, moleküller arasında ve molekül içi hidrojen bağı yaptıkları için erime ve kaynama noktaları yüksektir. Üçüncül amitler ise molekül içi hidrojen bağı oluşturmamışlarından erime ve kaynama noktaları daha düşüktür.

Yapısında azot atomu olmasına rağmen bazik özelliğinin zayıf olması rezonans kararlılığı ve indüktif etkilerinden dolayıdır. Amidin kararlılığı, azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftinin rezonansa girmesidir. Ayrıca amitlerin bazikliğinin zayıflığı, karbonil grubunun elektron çekme özelliğinin bulunmasıdır.



Şekil 2.29. Amitlerde rezonans kararlılığı

Amitlerin kimyasal özellikleri incelendiğinde, bazik veya asidik ortamda hidroliz olurlar ve karşılık gelen amin/amonyak ve karboksilli asit türevlerine dönüşürler. Kuvvetli asitlerin su çekme özelliğinden yararlanılarak birincil amitler, nitril

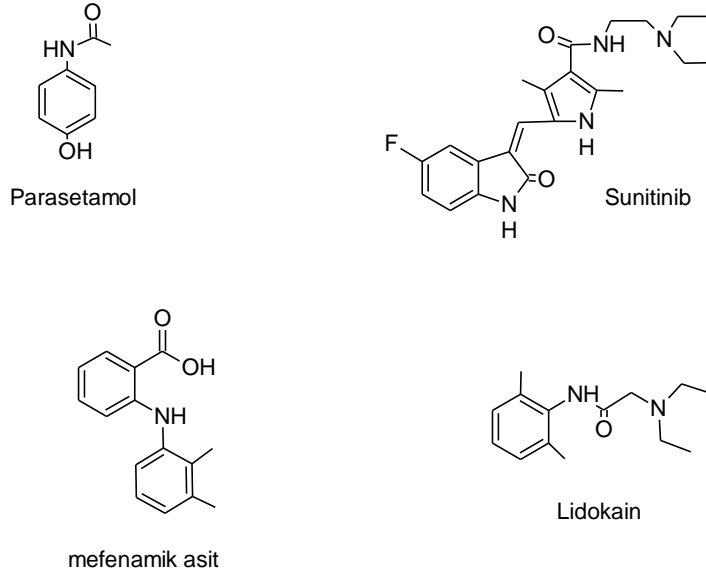
türevlerine dönüşürler. Amitlerin brom ile bazik ortamda ısıtılmasıyla birincil aminler elde edilir. Üçüncül amitlerin, Grignard reaktifleri ile reaksiyondan ketonlar oluşur.

Amit türevi bileşikler, klasik sentez yöntemleri olarak bilinen esterlerin amonyak veya aminler ile reaksiyonundan elde edilmektedir. Aynı şekilde asit klorürlerin de amonyak veya aminler ile tepkimesinden amitler hazırlanabilmektedir. Karboksilli asitlerin amonyum tuzlarının ısıtılması sonucu yapıdan bir mol su ayrılarak birincil amitler oluşur. Yine asit anhidritlerin, amonyak ile reaksiyonundan birincil amitler hazırlanır. Karboksilik asit türevi olan nitrillerden derişik H_2SO_4 veya HCl ile oda sıcaklığında veya biraz daha yüksek sıcaklıklarda amit elde etmek mümkündür.

Amit sentezinde bilinen yöntemlerden farklı olarak değişik reaktifler kullanılarak amit eldesi söz konusudur. Özellikle amitleri yapıdaki karbonil grubuna nükleofilik katılma-ayırılma reaksiyonu ile elde etmek mümkündür. Reaksiyonda kullanılan reaktiflere birkaç örnek vermek gerekirse, iki değerlikli kalay reaktifleri, $TiCl_4$, N,N' -disikloheksilkarbodiimit (DCC), aktif fosfat, N -halo- süksinimid/ Ph_3P , *Lawesson* reaktifi kullanılmaktadır.

2.2.1.Amit Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

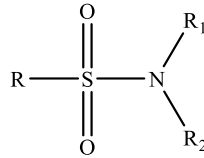
Amit fonksiyonel grubu tedavide kullanılan birçok ilacın yapısında yer almaktadır. Amit türevi bileşikler için antikanser, antimikrobiyal, antihipertansif, antidepresan, analjezik, antienflamatuar, diüretik, antikonvülsan gibi aktiviteler ilk akla gelen farmakolojik özelliklerdir. Sentetik ilaçların yanı sıra birçok doğal bileşimin yapısında yer alması, biyokimyasal açıdan peptitlerin ve proteinlerin yapısında bulunması da amit grubunun önemini bir kez daha göstermektedir. Kimyasal açıdan amit yapısının kararlı, nötral ve hidrojen bağı yapabilme yeteneğine sahip olması ilaç molekülleri tasarlamada oldukça sık kullanılmasını açıklamaktadır. Aşağıda amit grubu taşıyan ve ilaç olarak kullanılan bazı bileşiklerin formülleri verilmiştir.



Şekil 2.30. Amit türevi taşıyan ilaçlar

2.3. Sülfonamid Türevleri Hakkında Genel Bilgiler

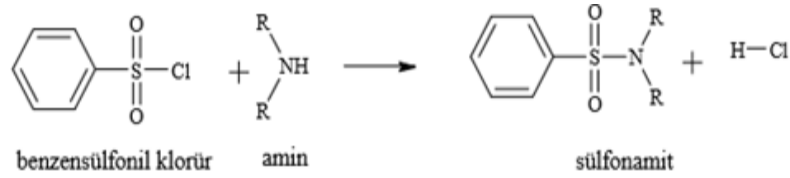
Sülfonamidlerin yapısı genel olarak $-SO_2NRR_1-$ şeklinde gösterilmektedir. Azot ve kükürt atomlarına farklı grupların bağlanması ile değişik fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahip türevlerin hazırlanması mümkündür (Uyar, 2001).



Şekil 2.31. Sülfonamidlerin genel kimyasal yapısı

Zayıf asidik karakterde olan sülfonamid türevi bileşiklerin pKa değeri yaklaşık 5-8 arasındadır. Azot atomu süstitüsyona uğradığında pKa değeri değişebilmektedir. Bu nedenle sulu bazik çözeltilerde çözünür. Sülfonamidlerde pKa değeri yükseldikçe çözünürlük azalır ve böbreklerde yan etkiye neden olabilirler.

Sülfonamid türevi bileşiklerin klasik sentez yöntemlerinde, arilsülfonil klorürlerin amonyak, birincil veya ikincil aminlerle reaksiyona girmesiyle sülfonamid oluşmaktadır.



Şekil 2.32.Sulfonamitlerin genel sentez reaksiyonları

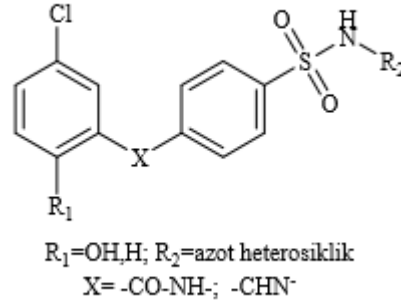
Sulfonamit türevi bileşiklerin verimini yükseltmek için trietilamin, DMAP, piridin ve triflik asit gibi asidik ve bazik özellikte katalizörler kullanılmaktadır. Ayrıca reaksiyonda farklı çözücü ortamları kullanılmaktadır. Bu çözücüler polar veya nonpolar özellikte olabilirler, kloroform, diklorometan, metanol, asetik anhidrit, kuru benzen, ksilen, kuru piridin, DMF örnek verilebilir (Barn vd., 2001; Selvam vd., 2001; Chan vd., 2002; Joshi vd., 2003; Domínguez vd., 2005; Us vd., 2006; Shaabani vd., 2007; Di'az vd., 2008; Siddiqui vd., 2008; Andrighetti vd., 2008; Basanagouda vd., 2009; Reddy vd., 2004; Siddiqui vd., 2009; Kamal vd., 2011; Krátký vd., 2012).

2.3.1 Sulfonamit Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Sulfonamit türevi bileşikler başta antibakteriyal aktiviteli olmak üzere 1935 yılında prontosil adlı boyadan yola çıkarak geliştirilmiştir. Sülfamitler, penisilin ve sefalosporin türevi antibiyotiklerin keşfine kadar antibakteriyal olarak kullanılmıştır. Ancak bu gruba karşı direnç gelişimi, toksik ve birçok yan etkilerinden dolayı genellikle günümüzde veterinerlikte kullanılmaktadır. Ancak halen insanlarda boğaz, barsak ve basit idrar yolu enfeksiyonlarında da kullanılmaktadır.

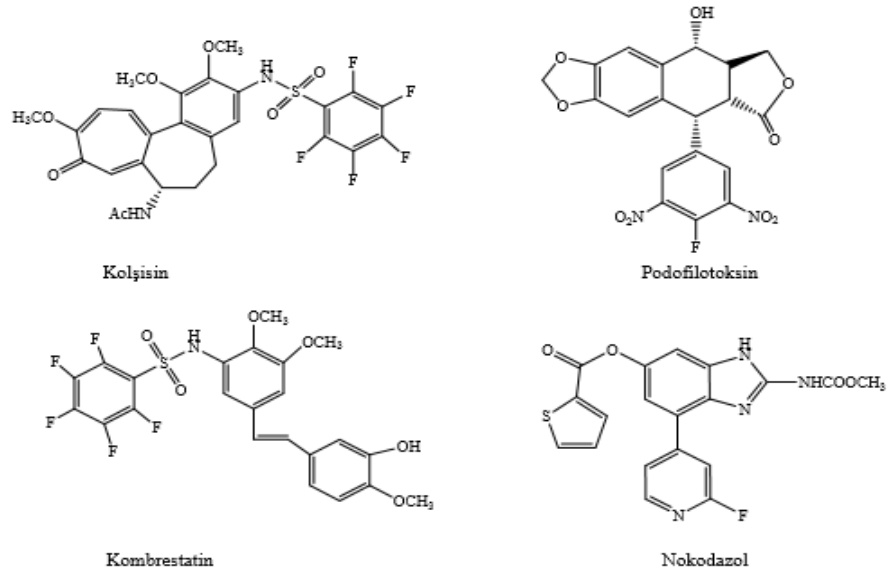
Sulfonamit türevi bileşiklerin antibakteriyal özelliğinin saptanmasından sonra antikanser, antiviral, antimalaryal, antioksidan, antitümör, antikonvülsan anti-enflamatuar, ve karbonik anhidraz aktivitelere sahip olduğu tespit edilmiştir (Evans vd.,1998; Wu vd., 2001; De Clercq vd., 2001; Rotella vd., 2002; Scozzafava vd., 2003; Abraham vd., 2003; Supuran vd., 2004; Zhang vd., 2009). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile ilgili birkaç örnek aşağıda verilmiştir.

Krátký vd. (2012); sentezledikleri yeni sulfonamit türevlerinin Gram-pozitif, Gram-negatif bakterileri, mantarlara, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium kansasii*'e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri bildirmişlerdir.



Şekil 2.33. Süstitüe benzoik asitten türeyen sülfonamit türevleri

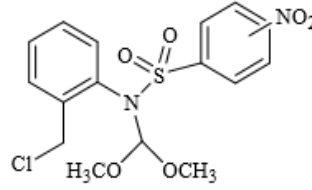
Aynı grup tarafından yapılan bir diğör çalışmada; β-tübülin-Cys 239 kalıntısındaki arilasyonu gerçekteştirmek amacıyla, hücre çoğalmasını durduran yani antimitotik aktivite gösteren perflorofenilsülfonamitlerden, (poli)florobenzen, 2-floropiridin ya da floronitrobenzen parçaları içeren yeni türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin kolşisin, podofilotoksin, kombrestatin, nokodazol gibi antimitotik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Scozzafava vd., 2003).



Şekil 2.34. Kolşisin, podofilotoksin, kombrestatin, nokodazol bileşiklerinin kimyasal yapısı

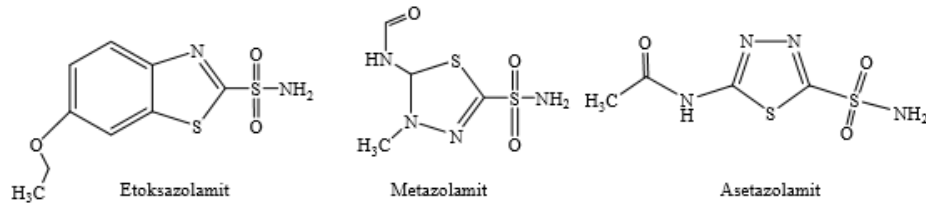
Gavilan vd. (2004), (*R,S*)-3-metoksi-*N*-1,2,3,5- tetrahidro-1,4-benzoksazepinlerden ve (*R,S*)-2-metoksi-*N*-trifloroasetil-2,3,4,5- tetrahidro-1,4-benz-oksazepinden yeni

O,N-asetaller sentezlemiştir. Sentezledikleri bu bileşiğin, MCF-7 kanserli hücrelerde aktif olduğunu bildirmişlerdir.



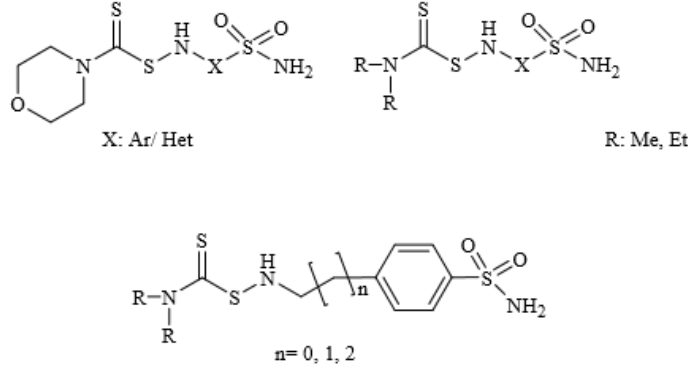
Şekil 2.35. 5-(*R,S*)-3-metoksi-*N*-1,2,3,5- tetrahidro-1,4-benzoksazepinlerden türeyen sülfonamidler

Sülfonamid türevlerinin antikanser aktivite mekanizmaları henüz tam olarak bilinmesede pek çok araştırmada rapor edilen mekanizma; karbonik anhidraz enzimini inhibe etmesinden kaynaklandığı yönündedir. Asetazolamid, etoksazolamid ve metazolamid bu sınıf bileşiklerin bazılarıdır (şekil 2.36). Yapılan *in vitro* çalışmalarda; asetazolamidin böbrek kanser hücreleri üzerinde güçlü küçültücü etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Scozzafava vd., 2000; Supuran vd., 2003).



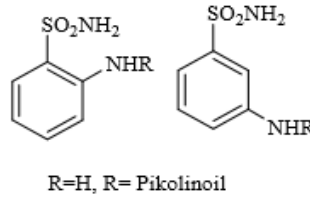
Şekil 2.36. Asetazolamid, etoksazolamid ve metazolamid'in kimyasal yapıları

Sülfonamid bileşiklerinde görülen umut verici sonuçlar, yeni antitümör aktivite gösteren türevlerin geliştirilip sentezlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Heterosiklik ve aromatik yapıdaki sülfonamidler amino, imino ve hidroksi gruplarına çeşitli gruplar takılarak elde edilebilir. *N,N*-dialkil tiyokarbamilsülfonamido parçası eklenerek yeni türevler elde edilmiştir (Scozzafava ve Supuran, 2000).



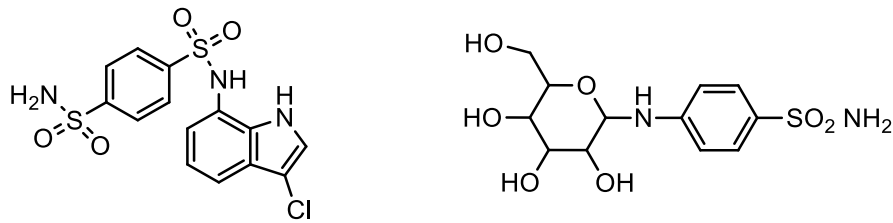
Şekil 2.37. *N,N*-dialkil-tiyokarbamilsülfonamido grubu içeren sülfonamitler

Supuran vd. (1999) yılında yapmış olduğu çalışmada; sentezlediği sülfonamitlerin antiglikoma aktivitelerini *in vivo* olarak incelenmiş ve en güçlü CA inhibitörü olduğunu rapor etmiştir.



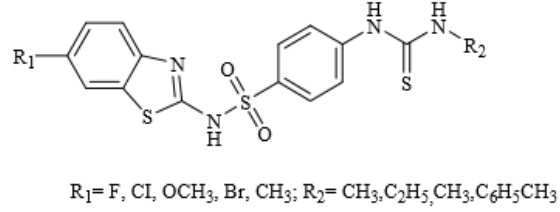
Şekil 2.38. *N*2-(Pikolinoilamido)-benzensülfonamit ve 3-(Pikolinoilamido) benzensülfonamit bileşiklerinin kimyasal yapısı

Sülfonamit yapısı taşıyan bileşikler glokom tedavisinde kliniksel olarak kullanılmaktadırlar. Ölçülü bir inhibitör olan indisulam; güçlü bir antiglokom aktivite göstermektedir. Ayrıca yapılan bir araştırmada glukozil grubu taşıyan yeni sülfonamit türevleri sentezleyerek bunların glokom üzereine etkileri incelenmiştir. (Scozavafa vd., 2007).



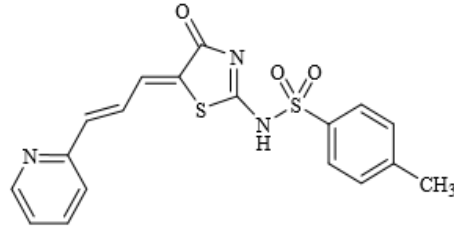
Şekil 2.39. Indisulam ve glukozilsülfonamit bileşiklerinin kimyasal yapısı

Siddiqui vd. (2006) sülfonamidlerin antikonvülsan ve nörotoksik aktivitelerini incelenmiştir. Sentezledikleri tüm bileşiklerin fenitoiden daha az toksik ve güçlü antikonvülsan aktivitesini bildirmişlerdir.



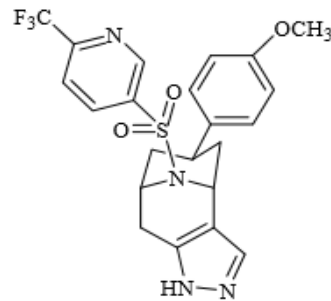
Şekil 2.40. Benzensülfonamid türevleri

Başka bir çalışmada tiyazol grubu içeren sülfonamid bileşikleri elde edilmiş ve HCV'ye karşı aktiviteleri araştırılmıştır (Ding vd., 2007).



Şekil 2.41. Tiyazol grubu içeren sülfonamid bileşiklerinin kimyasal yapısı

Aubele vd. 2011 yılındaki çalışmada, yeni sülfonamid pirozol türevi bileşiklerin β -amiloid peptit sentezini azaltarak ve Alzheimer hastalığında kullanılabileceği belirtmişlerdir.



Şekil 2.42. Sülfonamid türevi

Bu literatür bilgisinden yola çıkarak tez çalışması kapsamında 1,3-oksazolidin-2-on halkası taşıyan antibakteriyal aktivite göstermesi muhtemel bir dizi amit/sülfonamid/tiyoüre türevi bileşiklerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması amaçlanmıştır.



BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOTLAR

3.1. Materyal

3.1.1.Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler :

Diklorometan, dietileter, petrol eter, kloroform, metanol, trietilamin, etanol, etil asetat, aseton, hekzan, 4- (4-aminobenzil) oksazolidin-2-on, fenilizotiyosiyanat, 4-nitrofenil izotiyosiyanat, 4-klorofenil izotiyosiyanat, 4-iodofenil izotiyosiyanat, 4-bromofenil izotiyosiyanat, 4-florofenil izotiyosiyanat, 4-metilfenil izotiyosiyanat, 4-metoksifenil izotiyosiyanat, 4-klorobenzoil klorür, 4-metilbenzoil klorür, 4-florobenzoil klorür, 4-metoksibenzoil klorür, 4-bromobenzoil klorür, 4-nitrobenzoil klorür, benzoil klorür, benzensülfonil klorür, 4-metilbenzen-1-sülfonil klorür, 4-bromobenzen-1-sülfonil klorür, 4-klorobenzen-1-sülfonil klorür, 4-florobenzen-1-sülfonil klorür, 4-nitrobenzen-1-sülfonil klorür, 4-metoksi-benzen-1-sülfonil klorür.

3.1.2.Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonları izlemek ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini belirlemek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanıldı.

Bu amaçla İTK analizlerinde adsorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki kromatografik plaklar kullanıldı. Çözücü sistemi olarak; - ÇS-: etilasetat: *n*-hekzan (3:1) kullanıldı. Sürüklenme işlemi, oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işlemi

tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin görünür hale gelmesi için;

- 254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı.

- Tiyöre ve amit türevi bileşiklerinin sentezlerinde reaksiyon sonunda anisaldehit belirteci püskürtülerek (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon'un olup olmadığı tespit edildi.

3.1.3.Elementel Analizler (CHNS tayini)

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (CHNS) Gaziantep Üniversitesi Kimya Araştırma Laboratuvarlarındaki Thermo Scientific Flash 2000 model elementel analiz cihazıyla yapılmıştır.

3.1.4.Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen maddelerin erime derecesi tayini, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) Cihaz ile ISOLAB marka kapiller mikrotüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

3.2.Spektral Analizler

3.2.1. FT IR Spektrumları

Infrared (IR) analizleri, Perkin Elmer Spectrum One ATR model spektrometresinde (4000-400 cm^{-1}) doğrudan katı numune üzerinden alınmıştır ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

3.2.2. NMR Spektrumları

Sentezlenen orjinal bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları, Çankırı Karatekin Üniversitesi'nde Perkin Elmer 600 MHz spektrometre cihazıyla yaklaşık 20 mg

maddenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisinden alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşme sabitleri de Hz cinsinden verilmiştir.

3.3 Genel Sentez Yöntemleri

3.3.1. Amit türevlerinin genel sentezi

1.00 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(*1H*)-oksazolidinon diklorometan ve kloroformda çözülerek üzerine katalitik miktarda trietilamin eklendikten sonra metanolda çözülen 1.00 mmol 4-Süstitüe benzoil klorür damla damla oda sıcaklığında ilave edilir. Reaksiyon karışımı 20-24 saat karıştırıldıktan sonra ince tabaka kromatografisi ile reaksiyonun bittiği belirlenir. Reaksiyon ortamındaki çözücü uçurulur, kalan katı madde eter ile yıkandıktan sonra etanol, metanol ile kristallendirilir.

3.3.2. Sülfonamid türevlerinin genel sentezi

Diklorometanda çözülen 1.00 mmol (*S*)-4-(4-amino benzil)-2(*1H*)-oksazolidinon 1.00 mmol katalizör olarak trietilamin damla damla ilave edilir. Buz banyoda bu karışım üzerine diklorometanda çözülen 4-süstitüe benzen sülfonil klorür ilave edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamındaki çözücü uçurulur, kalan katı madde eter ile yıkandıktan sonra etanol, metanol ile kristallendirilir.

3.3.3. Tiyöüre türevlerinin genel sentezi

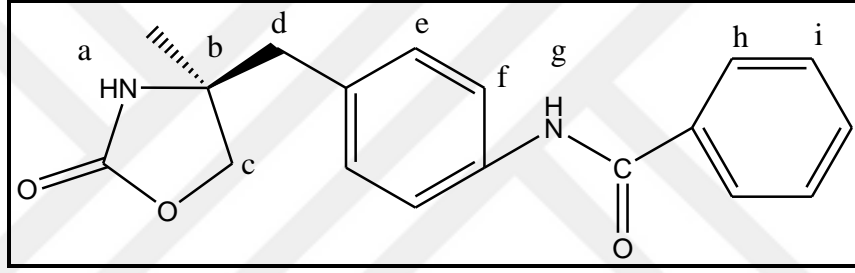
Asetonda çözünen 1.00 mmol (*S*)-4-(4-amino benzil)-2(*1H*)-oksazolidinon üzerine katalitik miktarda trietilamin eklendikten sonra 1.00 mmol asetonda çözünen 4-süstitüefenil izotiyosiyanat damla damla eklenir ve geri soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamındaki çözücü uçurulur, kalan katı madde eter ile yıkandıktan sonra etanol, metanol ile kristallendirilir.

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddeler

4.1.1. (S)-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamid [1]



Şekil 4.1. Bileşik [1]'in kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.42 mmol benzoil klorür (0.2 g) şekil 3.3.1'de verilen genel yöntemle göre reaksiyona sokularak elde edildi (reaksiyon süresi 24 saat). Krem renkli toz madde, verim: % 47, e.n. 176 -178 °C.

Element Analizi (CHNS)(%):

Analiz : C₁₇H₁₆N₂O₃.

Hesaplanan : C 68.91; H 5.44; N 9.45

Bulunan : C 68.10; H 5.47; N 9.69

Spektroskopik Analiz Verileri

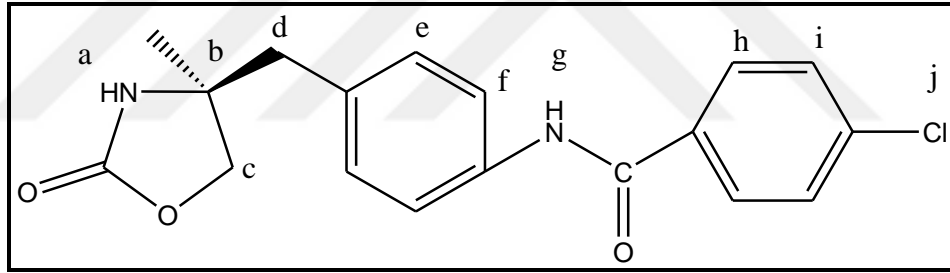
FT IR (νmaks, cm⁻¹): 3389, 3258 (N-H gerilme bandı); 3183 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2915, 2850 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1754 (oksazolidin C=O); 1652 (Amit C=O); 1600, 1578, 1527,1411 (Aromatik C=C gerilme bandı); 719 (monosüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.74(2H, ddd, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_d); 3.97- 4.04(2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, H_b); 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_e); 7.51 (2H, t, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_i); 7.57 (1H, t, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, H_j); 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_f); 7.77 (1H, s, H_a); 7.93 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H_h); 10.20 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.13 (C_d), 52.97 (C_c), 68.47 (C_b), 120.79, 128.05, 128.80, 129.99 (C_e, C_f, C_h, C_i, C_j), 131.93, 132.14, 135.46, 138.16 (C_{ipso}), 159.08 (C=O oksazolidin), 165.91 (C=O amit).

MS m/z (%) 297.2 (21.13); 279.4 (16.9); 236 (7.04); 193.4 (7.04); 133.4 (6.34); 133.4(7.04); 105.4(100); 90.2(5.63); 77.4(81.69); 53.4(7.75); 51.4(20.42).

4.1.2. (S)-4-Kloro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamid [2]



Şekil 4.2. Bileşik [2]'in kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.71 mmol 4-kloro benzoil klorür (0.3g) şekil 3.3.1'de verilen genel yöntemle göre reaksiyona sokularak elde edildi (reaksiyon süresi 26-30 saat). Açık krem renkli toz madde, verim: % 75, e.n. 197 -199 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₅ClN₂O₃.

Hesaplanan : C 61.73; H 4.57; N 8.47

Bulunan : C 61.55; H 4.56; N 8.63

Spektroskopik Analiz Verileri

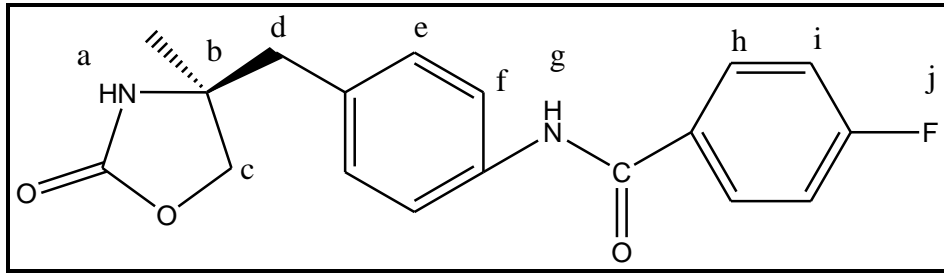
FT IR (umaks (cm⁻¹)): 3383, 3344 (N-H gerilme bandı); 3081 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2906 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1791 (oksazolidin C=O); 1651(Amit C=O); 1596, 1527, 1484, 1411 (Aromatik C=C gerilme bandı); 819 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı); 754 (Aromatik C-Cl).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, *J*₁=5.4 Hz, *J*₂= 7.2 Hz, *J*₃=4.8 Hz, H_d); 3.96- 4.05, (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, *J*₁=8.4 Hz, *J*₂= 7.8 Hz, H_b); 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_e); 7.59 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_i); 7.68 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_f); 7.77 (1H, s, H_a); 7.96 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_h) ; 10.26 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 39.99 (C_d), 52.95 (C_c), 68.46 (C_b), 120.84, 128.88, 130.01 (C_e, C_f, C_h, C_i), 132.34, 134.12, 136.79, 137.96 (C_{ipso}), 159.06 (C=O oksazolidin), 164.76 (C=O amit).

MS *m/z* (%) 331.2 (21.49); 313.4 (14.88); 270.4 (5.79); 244.4 (4.96); 139.4 (100); 133.4 (7.44); 111.4 (47.11); 87.4 (10.74); 85.2 (5.79); 75.4 (38.84); 74.4 (8.26); 57.2 (5.79).

4.1.3.(*S*)- 4-Floro-*N*-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamit [3]



Şekil 4.3. Bileşik [3]'ün kimyasal yapısı

1.04 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon (0.2 g) ve 0.12 mmol 4-floro benzoil klorür (0.2g) şekil 3.3.1'de verilen genel yöntemle göre reaksiyona sokularak elde edildi (reaksiyon süresi 16-20 saat). Bej renkli toz madde, verim: % 50, e.n. 133 -135 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₅FN₂O₃.

Hesaplanan : C 64.90; H 4.81; N 8.91

Bulunan : C 65.77; H 4.78; N 9.21

Spektroskopik Analiz Verileri

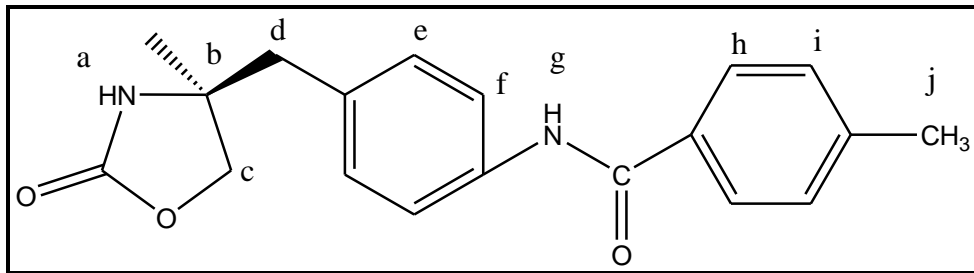
FT IR (umaks (cm⁻¹)): 3302, 3283 (N-H gerilme bandı); 3130 (Aromatikn C-H gerilme bandı); 2978,2940(Alifatik C-H gerilme bandı); 1740 (oksazolidin C=O); 1655 (Amit C=O); 1601, 1503, 1475, 1441 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1025 (Aromatik C-F); 756, 705 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.72 (2H, ddd, $J_1=7,2$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, H_d); 3.91-4.05, (2H, m, H_c); 4.18-4.26, (1H, m, H_b); 7.20 (2H, d, $J=7.8$ Hz, H_e); 7.34 (2H, t, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, H_i); 7.70 (2H, d, $J=7.8$ Hz, H_f); 7.78 (1H, s, H_a); 8.05 (2H, dd, $J=6.0$ Hz, H_h); 10.28 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.13 (C_d), 40.41 (C_c), 52.95 (C_b), 68.43, 115.62, 120.86, 129.90 130.85 (C_e, C_f, C_h, C_i), 130.42, 132.18, 138.10(C_{ipso}), 164.74 (C-F), 159.04 (C=O oksazolidin), 165.29 (C=O amit).

MS m/z (%) 317.7 (36.81); 316.9 (100); 315 (25.74); 313.5 (17.39).

4.1.4. (S)- 4-metil-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamid [4]



Şekil 4.4. Bileşik [4]'un kimyasal yapısı

1.04 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(*1H*)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.14 mmol 4-metil benzoil klorür (0.177g) şekil 3.3.1’de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 250-260 saat). Bej renkli toz madde, verim: % 24, e.n. 168 -171 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₈H₁₈N₂O₃.

Hesaplanan : C 69.66; H 5.85; N 9.03

Bulunan : C 68.17; H 6.04; N 9.40

Spektroskopik Analiz Verileri

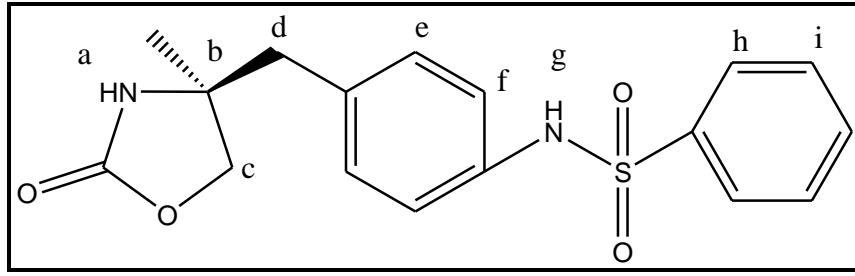
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3383, 3247 (N-H gerilme bandı); 3059 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2909, 2828 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1722 (oksazolidin C=O); 1655 (Amit C=O); 1599, 1531, 1513, 1412 (Aromatik C=C gerilme bandı); 768, 744 (1,4-disüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.36 (3H, s, H_j); 2.73 (2H, ddd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, *J*₃ = 7.2 Hz, H_d); 3.96 - 4.05 (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, H_b); 7.19 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_e); 7.31 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H_i); 7.69 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H_f); 7.75 (1H, s, H_a); 7.84 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_h); 10.09 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 21.44 (C_j), 40.12 (C_d), 53.26 (C_c), 68.46 (C_b), 120.77, 128.08, 129.31, 129.95 (C_e, C_f, C_h, C_i), 114.74, 132.25, 138.24, 141.94 (C_{ipso}), 159.10 (C=O oksazolidin), 165.69 (C=O amit).

MS m/z (%) 313 (25.87); 313.(27.41); 312.5 (31.55); 311.6 (100); 309.8 (13.63).

4.1.5. (S)- N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamid [5]



Şekil 4.5. Bileşik [5]'in kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g), 1.04 mmol trietilamin ve 1.05 mmol 4- benzen sülfonil klorür (0.185g) şekil 3.3.2'de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 95-96 saat). Beyaz renkli toz madde, verim: % 72, e.n. 117 -119 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₆H₁₆N₂O₄S.

Hesaplanan : C 57.82; H 4.85; N 8.43; S 9.65

Bulunan : C 58.56; H 5.26; N 9.19; S 9.66

Spektroskopik Analiz Verileri

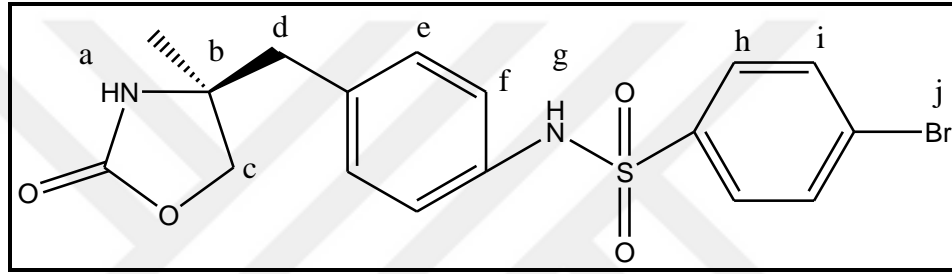
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3224 (N-H gerilme bandı); 3124 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2912, 2853 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1733 (oksazolidin C=O); 1510, 1478, 1447, 1404 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1379 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1158 (SO₂ simetric gerilme bandı); 687 (monosüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.81-2.82 (2H, m, H_d); 3.96-4.10 (2H, m, H_c); 4.29 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H_b); 6.91 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H_e); 7.29 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_f); 7.65-7.67 (1H, m, , H_j); 7.76-7.83 (5H, m, H_i, H_h, H_a); 10.19 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 39.98 (C_d), 52.81 (C_c), 68.52 (C_b), 128.44, 129.97, 130.51, 130.87 (C_e, C_f, C_h, C_i), 131.61, 132.83, 133.25, 135.09 (C_{ipso}), 159.00 (C=O oksazolidin).

MS m/z (%) 333.4 (15.04); 317 (7.08); 294.2 (4.42); 284.8 (4.42); 283.8 (4.42); 283.4 (9.73); 238.2 (4.42); 205.4 (6.19); 195.4 (8.85); 177.4 (33.63); 161.4 (24.78); 135.4 (19.47); 117.4 (22.12); 116.2 (5.31); 101.4 (6.19); 99.4 (100); 88.4 (11.5); 81.2 (8.85); 80.6 (5.31); 79.4 (46.02); 73.4 (5.31); 72.8 (52.2); 71.2 (29.2); 64.4 (6.19); 60.6 (6.19); 59.2 (5.31); 57.4 (70.80); 55.4 (11.5); 43.6 (20.35); 41.4 (12.39).

4.1.6. (S)-4-Bromo-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil) benzensülfon- amit [6]



Şekil 4.6. Bileşik [6]'nın kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2g), 1.34 mmol trietilamin 0.135g ve 1.04 mmol 4- bromo benzen sülfonil klorür (0.266g) şekil 3.3.2'de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 200-210 saat). Açık bej renkli toz madde, verim: % 79, e.n. 160 -163 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₆H₁₅BrN₂O₄S.

Hesaplanan : C 46.73; H 3.68; N 6.81; S 7.80

Bulunan : C 46.94; H 3.92; N 6.47; S 7.39

Spektroskopik Analiz Verileri

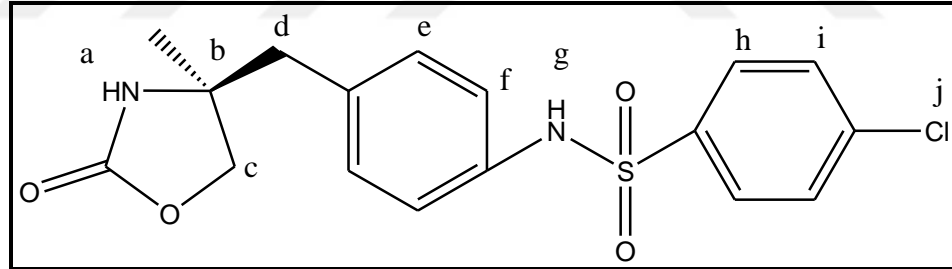
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3367 (N-H gerilme bandı); 3121, 3056 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2937, 2872 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1739 (oksazolidin C=O); 1575, 1516, 1469, 1407 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1393 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1163 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 822, 742 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı); 554 (Aromatik C-Br).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.65-2.68 (2H, m, H_d); 3.91-3.95 (2H, m, H_c); 4.20-4.31 (1H, m, H_b); 6.90-7.90 (9H, m, H_a, H_h, H_f, H_i, H_e); 10.30(1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.26 (C_d), 52.57 (C_c), 68.42 (C_b), 121.14, 129.06, 130.63, 132.76 (C_e, C_f, C_h, C_i), 130.39, 133.21, 136.21, 139.25 (C_{ipso}), 159.02 (C=O oksazolidin).

MS m/z (%) 413.4 (77.78); 413 (88.89); 412.4 (88.89); 335 (33.33); 301.2 (22.22); 291 (22.22); 257.4 (22.22); 256.8 (22.22); 233 (22.22); 214.8 (22.22); 185 (33.33); 183.2 (22.22); 177 (22.22); 157 (33.33); 113.4 (100); 111.4 (22.22); 97.6 (33.33); 82.8 (22.22); 71.8 (22.22); 57.4 (55.56); 43.2 (22.22).

4.1.7.(S)- 4-Kloro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamit [7]



Şekil 4.7. Bileşik [7]'nin kimyasal yapısı

1.04 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon (0.2 g), 1.09 mmol trietilamin 0.11g ve 1.04 mmol 4- kloro benzen sülfonil klorür şekil 3.3.2'de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 115-119 saat). Açık bej renkli toz madde, verim: % 31, e.n. 176 -178 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₆H₁₅ClN₂O₄S.

Hesaplanan : C 52.39; H 4.12; N 7.64; S 8.74

Bulunan : C 51.69; H 4.06; N 7.42; S 8.59

Spektroskopik Analiz Verileri

FT IR (umaks (cm⁻¹)):3367 (N-H gerilme bandı); 3130, 3056 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2943, 2878 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1742 (oksazolidin C=O); 1584 , 1516, 1477,1407 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1343 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1162 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 825, 774 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı); 754 (AromatikC-Cl).

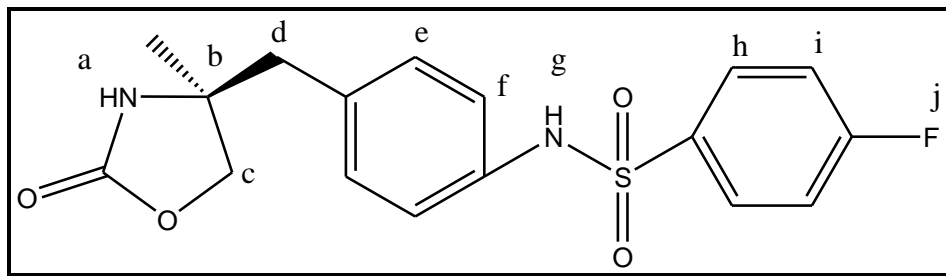
¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.65 (2H, ddd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, H_d); 3.89-3.97 (2H, m, H_c); 4.204 (1H, t, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, H_b); 6.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_e); 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_i); 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_f); 7.69 (3H, d, $J = 9.0$ Hz, H_a, H_h); 10.24 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 39.99 (C_d), 52.79 (C_c), 68.42 (C_b), 121.17, 128.98, 129.82, 130.62 (C_e, C_f, C_h, C_i), 133.22, 136.22, 138.15, 138.83 (C_{ipso}), 159.01 (C=O oksazolidin).

MS m/z (%) 367.2 (16.9); 366.4 (100); 176.4 (11.3); 176.4 (11.97); 175.2 (18.8); 112.4 (4.9); 111.4 (6.6).

4.1.8. (S)- 4-Floro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamit [8]

benzensülfonamit [8]



Şekil 4.8. Bileşik [8]'in kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g), 0.13 mmol trietilamin 0.131g ve 1.04 mmol 4- floru benzen sülfonil klorür (0.202g) şekil 3.3.2'de verilen genel yöntemle elde edildi (reaksiyon süresi 114-120 saat). Bej renkli toz madde, verim: % 53, e.n. 155 -156 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₆H₁₅FN₂O₄S.

Hesaplanan : C 54.85; H 4.32; N 8.00; S 9.15

Bulunan : C 54.63; H 4.33; N 7.85; S 9.22

Spektroskopik Analiz Verileri

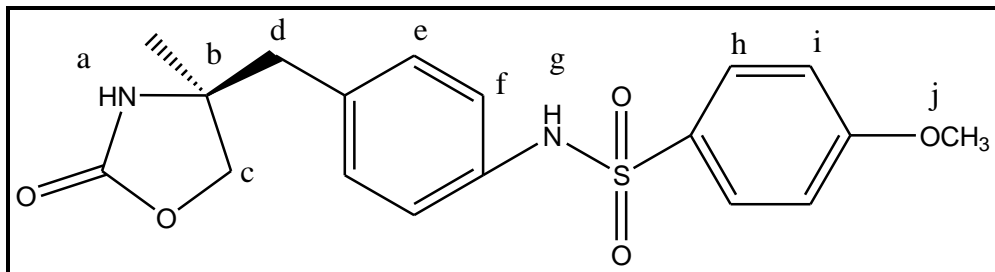
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3277 (N-H gerilme bandı); 3149, 3106 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2947, 2881 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1727 (oksazolidin C=O); 1591, 1513, 1494, 1435 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1344 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1165 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1090 (Aromatik C-F); 849, 771 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.65-2.83 (2H, m, H_d); 3.91-3.95 (2H, m, H_c); 4.09-4.30 (1H, m, H_b); 6.99-7.85 (9H, m, H_e, H_f, H_i, H_h, H_a); 10.19 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 39.98 (C_d), 52.57 (C_c), 68.40 (C_b), 116.76, 121.10, 130.07, 130.59 (C_e, C_f, C_h, C_i), 133.10, 136.35, 163.85, 165.52 (C_{ipso}), 159.01 (C=O oksazolidin).

MS m/z (%) 349.4 (100); 263.6 (5.6); 159.4 (65.9); 95.4 (31.1).

4.1.9. (S)- 4-Metoksi-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzen-sülfonamit [9]



Şekil 4.9. Bileşik [9]'un kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g), 1.25 mmol trietilamin 0.126g ve 1.04 mmol 4- metoksi benzen sülfonil klorür (0.215g) şekil 3.3.2'de

verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 94-96 saat). Açık bej renkli kristal, verim: % 57, e.n. 199 -201 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₈N₂O₅S.

Hesaplanan : C 56.34; H 5.01; N 7.73; S 8.85

Bulunan : C 55.96 ; H 4.81; N 7.33; S 8.97

Spektroskopik Analiz Verileri

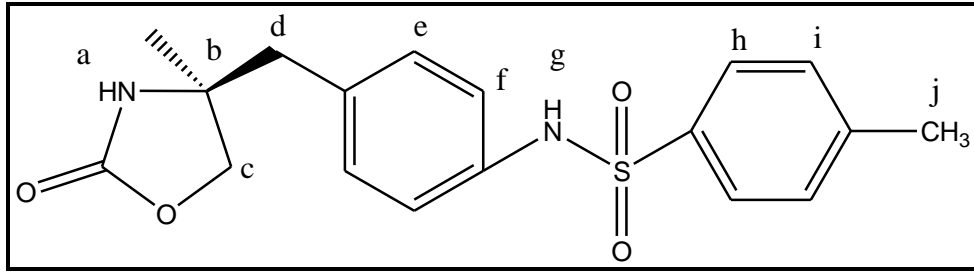
FT IR (maks (cm⁻¹)): 3361(N-H gerilme bandı); 3127 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2943, 2878 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1741 (oksazolidin C=O); 1597, 1516, 1497, 1407 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1310 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1156 (SO₂ simetric gerilme bandı); 833, 775 (1,4-disubstitue fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.64 (2H, ddd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_d); 3.77 (3H, s, H_j); 3.88-3.95 (2H, m, H_c); 4.197 (1H, t, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂=8.4 Hz, H_b); 6.99 (2H, d, *J*= 8.4 Hz , H_e); 7.02 (2H, d, *J*= 9.0 Hz, H_i); 7.08 (2H, d, *J*=8.4 Hz, H_f); 7.64 (2H, d, *J*= 9.0 Hz, H_h); 7.697(1H, s, H_a); 10.03 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 39.99 (C_d), 52.81(C_c), 56.04 (C_j), 68.42 (C_b), 114.77, 120.59, 129.25, 130.47 (C_e, C_f, C_h, C_i), 131.72, 132.57, 136.81, 162.79 (C_{ipso}), 159.01 (C=O oksazolidin).

MS m/z (%) 285.2 (41.10); 225.4 (9.13); 207.4 (65.75); 189.2 (5.94); 153 (6.85); 135.4 (100); 129.4 (21.46); 117.4 (21.92); 110.8 (9.13); 101.4 (19.63); 72.4 (7.31); 57.4 (95.43).

4.1.10.4-Metil-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamid [10]



Şekil 4.10. Bileşik [10]'un kimyasal yapısı

1.04 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(*1H*)-oksazolidinon (0.2 g), 1.06 mmol trietilamin 0.107g ve 1.04 mmol p-toluen sülfonil klorür (0.198 g) şekil 3.3.2'de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 93-95 saat). Açık bej renkli kristal, verim: % 76, e.n. 121 -123 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₈N₂O₄S.

Hesaplanan : C 58.94; H 5.24; N 8.09; S 9.26

Bulunan : C 58.91; H 5.22; N 7.78; S 9.58

Spektroskopik Analiz Verileri

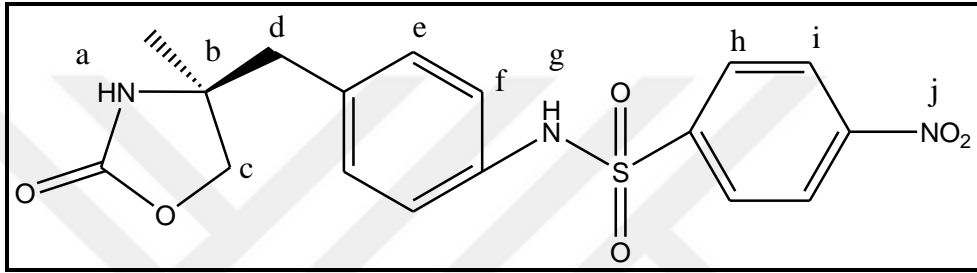
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3367 (N-H gerilme bandı); 3130,3056 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2937, 2878 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1733 (oksazolidin C=O); 1594, 1514, 1477, 1406 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1339 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1156 (SO₂ simetric gerilme bandı); 816, 773 (1,4-disüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı) .

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.31 (3H, s, H_j); 2.64 (2H, ddd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂=6.6 Hz *J*₃ = 7.2 Hz, H_d); 3.88-3.96 (2H, m, H_e); 4.19 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H_b); 6.98 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_e);7.07 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_i); 7.31 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H_f); 7.60 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_h); 7.70 (1H, s, H_a) ; 10.12 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 21.62 (C_j), 40.26(C_d), 52.82(C_c), 68.53 (C_b), 120.61, 127.09, 130.08, 130.48 (C_e, C_f, C_h, C_i), 132.66, 136.70, 137.26, 143.57 (C_{ipso}), 159.01 (C=O oksazolidin).

MS m/z (%) 349.6 (35.73); 347.7 (33.23); 346.8 (36.81); 345.6 (100).

4.1.11. (S)- 4-Nitro-N-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4il)metil)fenil)benzensülfonamit [11]



Şekil 4.11. Bileşik [11]'in kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon (0.2g), 1.31 mmol trietilamin 0.132g ve 1.04 mmol 4- nitro benzen sülfonil klorür (0.23g) şekil 3.3.2'de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 44-52 saat). Açık kahve renkli kristal, verim: % 28, e.n. 165 -167 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₆H₁₅N₃O₆S.

Hesaplanan : C 50.92; H 4.01; N 11.13; S 8.50

Bulunan : C 51.13; H 4.18; N 11.19; S 8.11

Spektroskopik Analiz Verileri

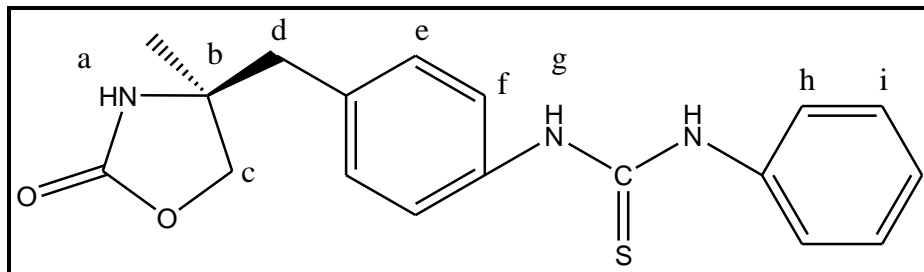
FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3389 (N-H gerilme bandı); 3165, 3102 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2978, 2918 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1716 (oksazolidin C = O); 1606, 1529 , 1510, 1460, 1404 (Aromatik C = C gerilme bandı , NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1346 (NO₂ simetrik gerilme bandı); 1313 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1164 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 858, 771 (1,4-disüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.66 (2H, ddd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, H_d); 3.89-3.98 (2H, m, H_c); 4.21 (1H, t, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, H_b); 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_f); 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_e); 7.69 (1H, s, H_a); 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_h); 8.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_i); 10.47 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 39.90 (C_d), 40.40 (C_c), 68.38 (C_b), 121.45, 125.01, 128.56, 130.67 (C_e, C_f, C_h, C_i), 133.63, 135.76, 145.33, 150.23 (C_{ipso}), 159.01 (C=O oksazolidin).

MS m/z (%) 379.4 (77.78); 378.8 (88.89); 378.2 (33.33); 346.8 (22.22); 340.6 (22.22); 340 (22.22); 317 (22.22); 304.6 (22.22); 301.4 (100); 286.8 (33.33); 268.8 (22.22); 264.6 (22.22); 255.2 (22.22); 242.8 (22.22); 241.2 (55.56); 235.2 (22.22); 233.2 (22.22); 231 (33.33); 229.2 (66.67); 225.4 (22.22); 223.4 (44.44); 219.2 (22.22); 215.2 (33.33); 213 (22.22); 209.2 (33.33); 201.2 (22.22); 199.2 (77.78); 195 (22.22); 187 (22.22); 186.8 (22.22); 180 (22.22); 177.2 (33.33); 177 (33.33); 173.2 (22.22); 169.2 (77.78); 162.6 (22.22); 161.2 (33.33); 151.2 (44.44); 149.2 (33.33); 140.6 (22.22); 139 (22.22); 137 (22.22); 133.4 (22.22); 132.8 (33.33); 131.4 (44.44); 128.2 (22.22); 121.2 (33.33); 117 (22.22); 115 (33.33); 113.4 (77.78); 113.4 (88.89); 111 (22.22); 106.4 (55.56); 101.4 (22.22); 97.2 (55.56); 97 (44.44); 81 (22.22); 79.2 (44.44); 79 (33.33); 77.2 (33.33); 72.4 (44.44); 71.4 (33.33); 57.4 (33.33); 57.2 (44.44).

4.1.12. 1-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)-3-feniltiyöüre [12]



Şekil 4.12. Bileşik [12]'yin kimyasal yapısı

1.04 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.04 mmol fenil izotiyosiyanat (0.141g) şekil 3.3.3'de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 10-15 saat). Bej renkli toz madde, verim: % 33, e.n. 171 -173 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₇N₃O₂S.

Hesaplanan : C 62.36; H 5.23; N 12.83; S 9.79

Bulunan : C 62.99; H 5.00; N 12.10; S 10.00

Spektroskopik Analiz Verileri

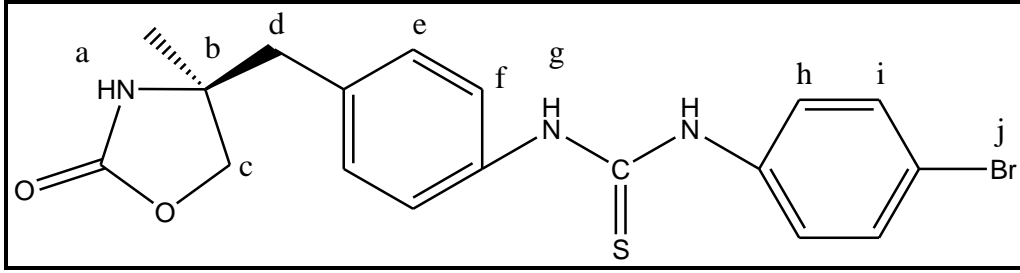
FT IR (umaks (cm⁻¹)): 3320, 3239 (N-H gerilme bandı); 2968, 2916 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2856 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1732 (oksazolidin C=O); 1593, 1511, 1448, 1414, 1426 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1312 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1250 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 763, 696 (1,4-disüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, *J*₁ = 5.4 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, *J*₃ = 7.2 Hz H_d); 3.96-4.04 (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz H_b); 7.10 (1H, t, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, H_j); 7.18 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H_e); 7.31 (2H, t, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 6.6 Hz, H_i); 7.40-7.42 (2H, m, H_h); 7.46-7.48 (2H, m, *J* = 7.8 Hz, H_f); 7.76 (1H, s, H_a); 9.73-9.81 (2H, m, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.16 (C_d), 52.96 (C_c), 68.52 (C_b), 123.99, 124.82, 128.84, 129.81 (C_e, C_f, C_h, C_i), 124.84, 133.09, 138.38, 139.90 (C_{ipso}), 159.05 (C=O oksazolidin), 179.92 (C=S tiyoüre).

MS m/z (%) 329.2 (6.3); 269.2 (4.2); 251.4 (26.98); 237.2 (13.5); 219.2 (5.6); 191.4 (9.5); 177.2 (8.3); 173.4 (100); 163 (5.2); 159.4 (80.2); 145.4 (35.7); 143.4 (90.9); 141.4 (10.3); 131.4 (31.1); 129.4 (11.5); 128.2 (7.5); 127.4 (23.8); 113.4 (78.96); 112 (30.6); 111 (7.1); 99.4 (17.5); 97.4 (14.3); 96.4 (19.9); 89.2 (4.8); 83.4 (17.1); 81.4 (5.95); 72.4 (19.9); 71.4 (51.19); 57.4 (11.11).

4.1.13. (S)- 1-(4-bromofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyoüre[13]



Şekil 4.13. Bileşik [13]'ün kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.04 mmol 4-Bromo fenil izotiyosiyanat (0.223g) şekil 3.3.3'de verilen genel yöntemle elde edildi (reaksiyon süresi 14-17 saat). Krem renkli toz madde, verim: % 80, e.n. 167 - 168 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₆BrN₃O₂S.

Hesaplanan : C 50.25; H 3.97; N 10.34; S 7.89

Bulunan : C 50.04; H 4.07; N 10.42; S 7.28

Spektroskopik Analiz Verileri

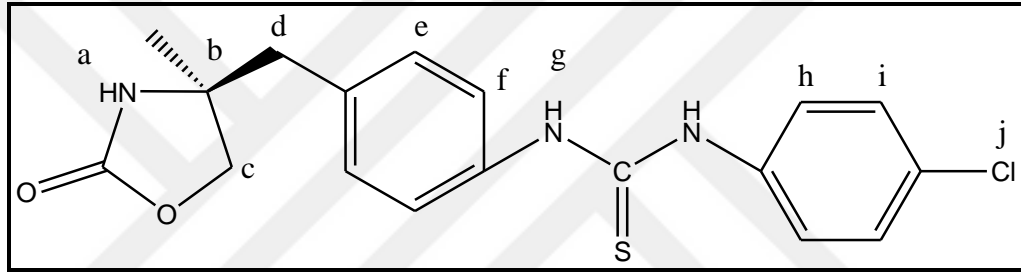
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3377, 3248 (N-H gerilme bandı); 3196, 3143, 3090, 3043 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2965 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1760 (oksazolidin C=O); 1588, 1533, 1513, 1487 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1326 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1228 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 768, 710 (1,4-disüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı); 507 (Aromatik C-Br).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, *J*₃ = 6.6 Hz, *J*₄ = 7.2 Hz, H_d); 3.97-4.05 (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H_b); 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_e); 7.51 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, H_f); 7.57 (1H, t, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_g); 7.70 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_h); 7.77 (1H, s, H_a); 7.93 (2H, d, 8.4 Hz, H_i); 10.19 (1H, s, H_g).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.12 (C_d), 52.95 (C_c), 68.52 (C_b), 124.08, 125.97, 129.84, 131.71 (C_e, C_f, C_h, C_i), 116.79, 133.29, 138.18, 139.36 (C_{ipso}), 159.05 (C=O oksazolidin), 179.91 (C=S tiyoüre).

MS m/z (%) 420.2 (8.25); 419.6 (16.49); 380.8 (5.15); 379.8 (5.15); 341.2 (9.28); 340.6 (6.19); 313.2 (5.15); 296 (6.19); 295.6 (21.65); 268.4 (5.15); 255.4 (7.22); 205.2 (7.22); 184.4 (6.19); 174.6 (7.22); 167.4 (6.19); 166.4 (11.34); 161 (11.34); 150.4 (5.15); 149.4 (53.61); 135.2 (12.37); 134.2 (8.25); 132.2 (7.22); 131.2 (9.28); 127.2 (13.40); 121 (5.15); 118.4 (12.37); 117.6 (10.31); 113.4 (12.37); 85.6 (18.56); 83.4 (5.15); 79.6 (15.46); 72.4 (34.02); 71.6 (72.16); 65.4 (11.34); 58.4 (11.34); 57.6 (100); 55.6 (17.53); 43.6 (35.05); 41.4 (10.31).

4.1.14. (S)- 1-(4-klorofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyoüre [14]



Şekil 4.14. Bileşik [14]'un kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.04 mmol 4-klorofenil izotiyosiyanat (0.176g) şekil 3.3.3'de verilen genel yöntemle göre elde edildi (reaksiyon süresi 12-15 saat). Krem renkli toz madde, verim: % 19, e.n. 125 - 1126 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₆ClN₃O₂S.

Hesaplanan : C 56.43; H 4.46; N 11.61; S 8.86 .

Bulunan : C 55.89; H 4.11; N 12.01; S 9.10

Spektroskopik Analiz Verileri

FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3228, 3097 (N-H gerilme bandı); 3027, 2985 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2909 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1732 (oksazolidin C=O); 1590, 1515, 1489, 1403 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1307 (tiyoüre C=S gerilme bandı);

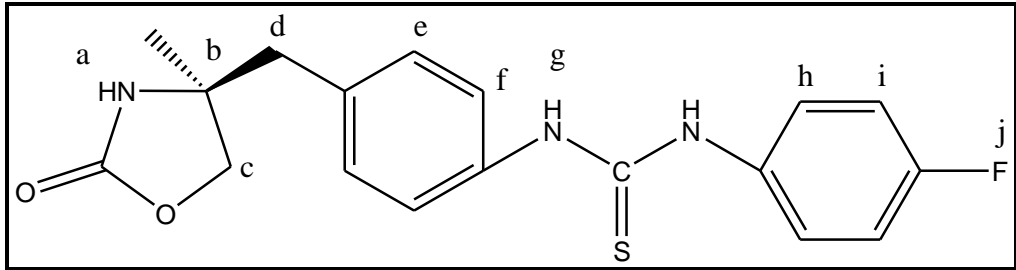
1254 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 826, 767 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı); 710 (Aromatik C-Cl).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz, H_d); 3.96-4.05, (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, H_b); 7.19 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H_e); 7.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H_i); 7.40 (2H, d, $J= 8.4$ Hz, H_f); 7.49 (2H, d, $J= 8.4$ Hz, H_h); 7.76 (1H, s, H_a); 9.78 (1H, s, H_g); 9.82 (1H, s, H_{g'}).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.13 (C_d), 52.94 (C_c), 68.51 (C_b), 124.01, 125.66, 128.65, 129.82 (C_e, C_f, C_h, C_i), 133.09, 133.27, 138.36, 138.93 (C_{ipso}), 159.04 (C=O oksazolidin), 179.98 (C=S tiyoüre).

MS m/z (%) 285.4 (29.5);225.4 (13.8); 207.4 (68.6); 189.4 (5.2); 153.4 (4.8); 135.4 (100); 129.4 (15.2); 117.2 (22.4); 111.4 (11.4); 101.4 (21.9); 89.4 (4.8); 72.4 (5.7); 57.4 (96.7).

4.1.15. (S)- 1-(4-florofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyoüre [15]



Şekil 4.15. Bileşik [15]'in kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.04 mmol 4-Floro fenil izotiyosiyanat (0.159g) şekil 3.3.3'de verilen genel yöntemle elde edildi (reaksiyon süresi 12-16 saat). Açık pudra renkli toz madde, verim: % 42, e.n. 148 - 150 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₆FN₃O₂S.

Hesaplanan : C 59.12; H 4.67; N 12.17; S 9.28

Bulunan : C 59.04; H 4.91; N 12.35; S 8.48

Spektroskopik Analiz Verileri

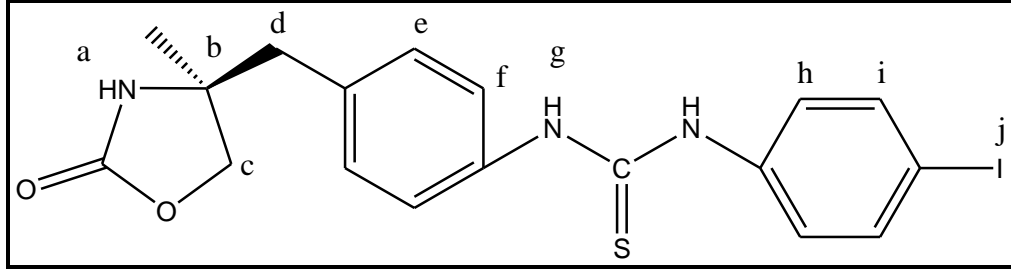
FT IR (umaks (cm^{-1})): 3272, 3186 (N-H gerilme bandı); 3008 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2920 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1743 (oksazolidin C=O); 1606, 1506, 1409 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1321 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1209 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 1019 (Aromatik C-F); 830, 713 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

^1H NMR (600 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_d); 3.96-4.05 (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, H_b); 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_e); 7.58 (2H, dt, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, H_i); 7.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_f); 7.77 (1H, s, H_a); 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_h); 10.26 (2H, s, H_g).

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 40.12 (C_d), 53.28 (C_c), 68.51 (C_b), 115.52, 124.10, 126.67, 129.83 (C_e , C_f , C_h , C_i), 133.20, 136.19, 128.26 (C_{ipso}), 158.78 (C-F), 159.05 (C=O oksazolidin), 179.80 (C=S tiyoüre).

MS m/z (%) 358.4 (15.79); 315 (10.53); 301 (5.26); 299.2 (5.26); 281.2 (7.02); 280.8 (10.53); 279.8 (7.02); 255.2 (8.77); 254.6 (7.02); 241.4 (7.02); 239.8 (5.26); 238.6 (5.26); 237.4 (35.09); 227 (5.26); 223.4 (19.30); 219 (5.26); 212 (7.02); 209.2 (7.02); 207 (5.26); 205.4 (12.28); 203.4 (14.04); 201 (5.26); 177.2 (8.77); 175.2 (8.77); 163 (7.02); 159.4 (87.72); 157.2 (5.26); 149.2 (5.26); 145.4 (75.44); 144 (7.02); 143.6 (8.77); 140.8 (5.26). 131.4 (31.58); 129.2 (15.79); 129.2 (15.79); 128 (7.02); 127.4 (85.96); 117.4 (8.77); 116.6 (82.46); 115.2 (12.28); 113.4 (61.4); 112.2 (7.02); 111.2 (10.53); 103.2 (8.77); 101.2 (7.02); 99.2 (7.02); 97.4 (70.18); 95 (5.26); 89 (5.26); 88.4 (100); 81.2 (7.02); 79 (5.26); 75.2 (5.26); 72.6 (15.79); 71.6 (50.88); 60.4 (91.23); 57.4 (29.82); 44.6 (5.26); 43.6 (5.26); 41.2 (5.26).

4.1.16.(S)-1-(4-iodofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyoüre
[16]



Şekil 4.16. Bileşik [16]'nın kimyasal yapısı

1.04 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.04 mmol 4-iodo fenil izotiyosiyenet (0.272g) şekil 3.3.3'de verilen genel yönteme göre elde edildi (reaksiyon süresi 15-17 saat). Açık pudra renkli toz madde, verim: % 90, e.n. 171 - 172 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₇H₁₆IN₃O₂S.

Hesaplanan : C 45.04; H 3.56; N 9.27; S 7.07

Bulunan : C 45.96; H 3.66; N 9.79; S 6.71

Spektroskopik Analiz Verileri

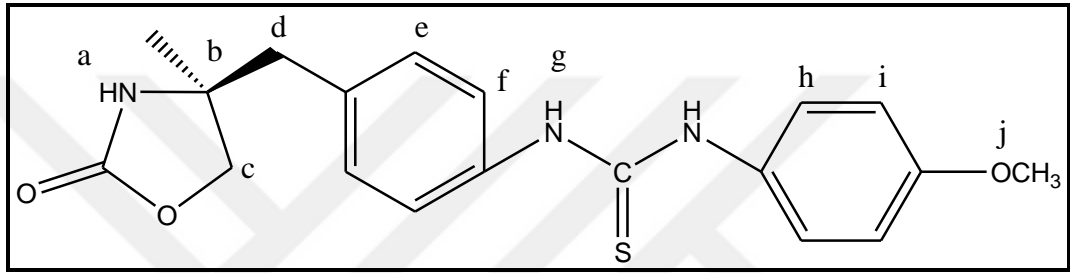
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3240, 3190 (N-H gerilme bandı); 3140,3084 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2990, 2900 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1756 (oksazolidin C=O); 1591, 1533, 1485, 1394 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1322 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1226 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 771, 715 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı); 503 (Aromatik C- I).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, *J*₃ = 7.8 Hz, H_d); 3.96- 4.04 (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H_b); 7.19 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_e); 7.31 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H_i); 7.40 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_f); 7.64 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H_h); 7.76 (1H, s, H_a); 9.76 (1H, s, H_g); 9.81 (1H, s, H_g).

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 40.13 (C_d), 52.94 (C_c), 68.52 (C_b), 124.06, 126.10, 129.84, 137.52 (C_e , C_f , C_h , C_i), 88.88, 133.27, 138.20, 139.85 (C_{ipso}), 159.05 (C=O oksazolidin), 179.79 (C=S tiyöüre).

MS m/z (%) 468.8 (59.84); 468.4 (63.25); 467.2 (56.2); 465.6 (99.43); 464.5 (100).

4.1.17. (S)-1-(4-metoksifenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre [17]



Şekil 4.17. Bileşik [17]'nin kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.04 mmol 4-Metoksi fenil izotiyosiyenet (0.172g) şekil 3.3.3'de verilen genel yöntemle elde edildi (reaksiyon süresi 10-12 saat). Açık bej renkli toz madde, verim: % 27, e.n. 140-142 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$.

Hesaplanan : C 60.49; H 5.36; N 11.76; S 8.97

Bulunan : C 61.21; H 5.00; N 12.01; S 9.33

Spektroskopik Analiz Verileri

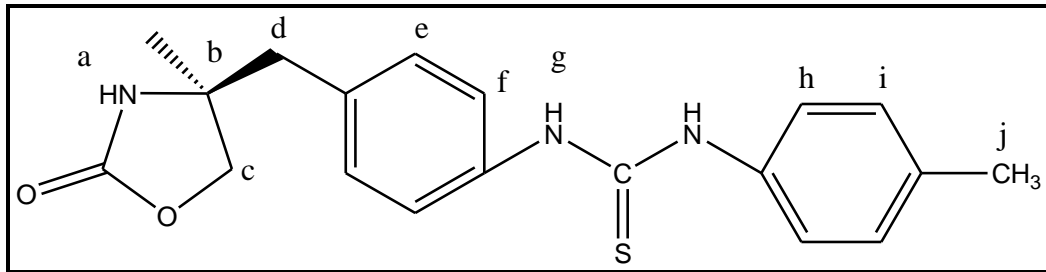
FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3211 (N-H gerilme bandı); 3007 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2908, 2836 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1732 (oksazolidin C=O); 1596, 1506, 1445, 1412 (Aromatik C=C gerilme bandı); 1345 (tiyöüre C=S gerilme bandı); 1239 (tiyöüre C-N gerilme bandı); 828, 767 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, H_d); 3.73, (3H, s, H_j); 3.96-4.02 (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, H_b); 6.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_e); 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H_i); 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_f); 7.40 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H_h); 7.75 (1H, s, H_a); 9.39-9.67 (2H, m, H_g)

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.15 (C_d), 52.96 (C_c), 55.68 (C_j), 68.52 (C_b), 114.12, 124.01, 126.45, 129.83 (C_e, C_f, C_h, C_i), 132.58, 132.97, 138.45, 157.00 (C_{ipso}), 159.04 (C=O oksazolidin), 180.22 (C=S tiyoure).

MS m/z (%) 359.4 (16.2); 358.6 (9.5); 315(8.1); 301.4 (5.4); 281 (13.5); 255.2(8.1); 237.2(39.2); 223.13.5); 222.4 (5.4); 221 (8.1); 209 (5.4); 205.2 (10.9); 203.2 (8.1); 177.2 (12.2); 159.4 (100); 145.4(66.2); 131.4 (22.97); 129.4 (12.2); 129.4 (13.5); 128 (9.5); 127.4 (89.2); 117.2 (6.8); 115 (6.8); 113.4 (66.2); 112.2 (9.5); 106.4 (9.5); 101.2 (5.4); 97.4 (68.91); 96 (5.4); 82 (6.8); 72.4 (12.2); 71.4 (21.7); 70.4 (9.5); 57.4 (33.8); 43.6 (5.4).

4.1.18. 1-(4-metilfenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre [18]



Şekil 4.18. Bileşik [18]'in kimyasal yapısı

1.04 mmol (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon (0.2 g) ve 1.04 mmol 4-Metil fenil izotiyosiyenet (0.155g) şekil 3.3.3'de verilen genel yönteme göre elde edildi (reaksiyon süresi 10-12 saat). Krem renkli toz madde, verim: % 88, e.n. 123 -125 °C.

Element Analizi (CHNS) (%):

Analiz : C₁₈H₁₉N₃O₂S.

Hesaplanan : C 63.32; H 5.61; N 12.31; S 9.39

Bulunan : C 63.89; H 5.12; N 13.00; S 8.97

Spektroskopik Analiz Verileri

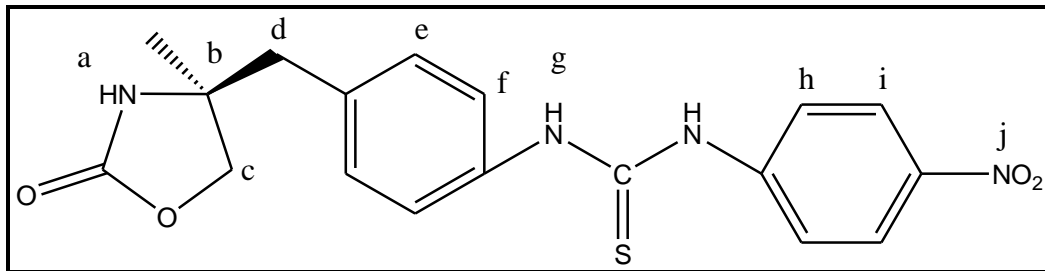
FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3208 (N-H gerilme bandı); 2992, 2972 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2912 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1732 (oksazolidin C=O); 1592, 1511, 1408, (Aromatik C=C gerilme bandı); 1340 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1243 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 817, 712 (1,4-disüstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

^1H NMR (600 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.74 (2H, ddd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz, H_d); 3.96-4.04, (2H, m, H_c); 4.25 (1H, t, $J_1=7.8$ Hz, $J_2= 8.4$ Hz, H_b); 7.11 (2H, d, $J= 7.8$ Hz, H_i); 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_e); 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_h); 7.41 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H_f); 7.75 (1H, s, H_a); 9.61 (1H, s, H_g); 9.64 (1H, s, H_j).

^{13}C NMR (100MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 20.95 (C_j), 40.13 (C_d), 52.96 (C_c), 68.52 (C_b), 124.01, 124.31, 129.33, 129.79 (C_e , C_f , C_h , C_i), 133.01, 134.13, 137.22, 138.42 (C_{ipso}), 159.04(C=O oksazolidin), 179.92 (C=S tiyoüre).

MS m/z (%) 341.2 (15.4); 340.4 (100); 185.4 (13.7); 184.4 (56.4); 183.2 (60.7); 170.4 (5.98); 120.4 (29.9); 119.4 (39.3); 82.2 (6.8); 80.4 (58.97).

4.1.19. (S)- 1-(4-nitrofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyoüre [19]



Şekil 4.19. Bileşik [19]'un kimyasal yapısı

1.04 mmol (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-oksazolidinon (0.210 g) ve 1.09 mmol 4-Nitro fenil izotiyoseyanat (0.197g) şekil 3.3.3'de verilen genel yöntemle elde edildi (reaksiyon süresi 10-12 saat). Sarı renkli toz madde, verim: % 82, e.n. 199 - 200 °C.

Element Analizi (CHNS(%)):

Analiz : C₁₇H₁₆N₄O₄S.

Hesaplanan : C 54.83; H 4.33; N 15.04; S 8.61

Bulunan : C 55.22; H 4.56; N 15.12; S 7.90

Spektroskopik Analiz Verileri

FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3358, 3330 (N-H gerilme bandı); 3190 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2897 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1724 (oksazolidin C=O); 1653, 1583, 1544, 1493, 1426 (Aromatik C=C gerilme bandı , NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1333 (NO₂ simetrik gerilme bandı); 1301(tiyöre C=S gerilme bandı); 1250 (tiyöre C-N gerilme bandı); 752, 726 (1,4-disübstitüe fenil halkası C-H eğilme bandı).

¹H NMR (600 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 2.76 (2H, ddd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, *J*₃ = 7.2 Hz H_d); 3.96-4.05 (2H, m, H_c); 4.26 (1H, t, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, H_b); 7.22 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_e); 7.43 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_f); 7.78 (1H, s, H_a); 7.81 (2H, dt, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, *J*₃ = 2.4 Hz, H_h); 8.18 (2H, dt, *J* = 9.0 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, *J*₃ = 3.0 Hz, H_i); 10.21 (1H, s, H_g); 10.32 (1H, s, H_{g'}).

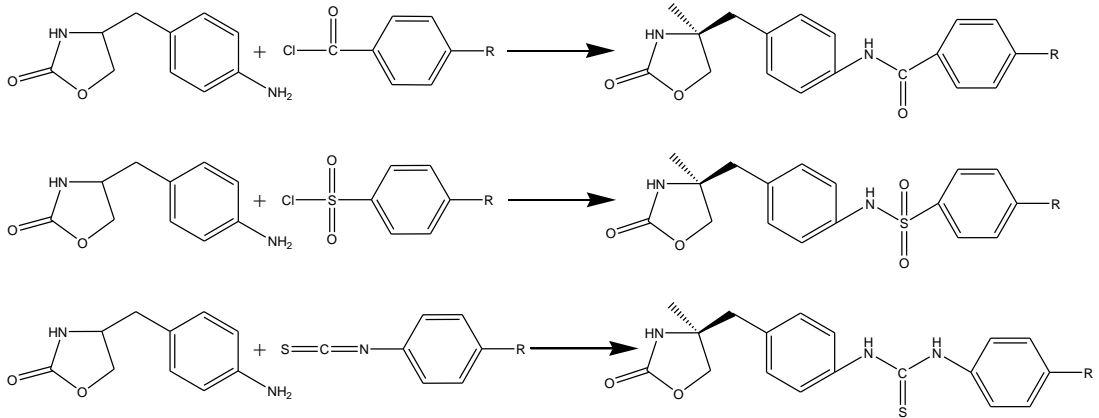
¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 40.12 (C_d), 52.90 (C_c), 68.39 (C_b), 121.93, 124.07, 124.80, 130.01 (C_e, C_f, C_h, C_i), 133.76, 137.88, 142.72, 146.70 (C_{ipso}), 159.05 (C=O oksazolidin), 179.59 (C=S tiyore).

MS m/z (%) 385.4 (100); 131.2 (5.97); 128 (5.97); 113.2 (7.46).

BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ

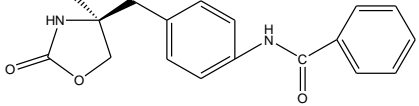
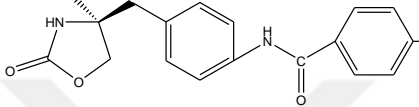
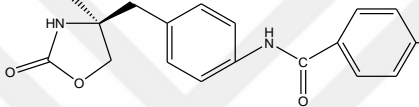
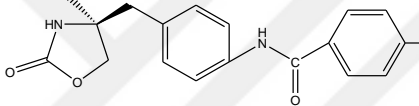
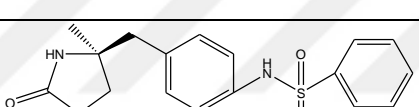
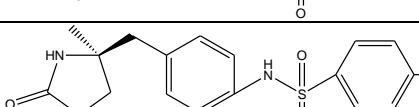
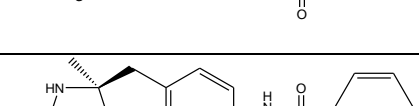
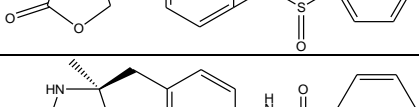
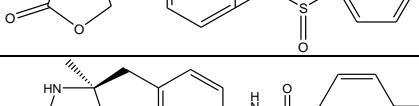
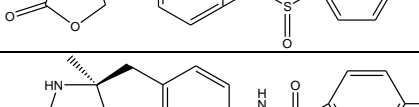
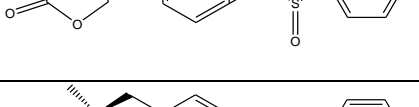
Bu araştırmada, başlangıç maddesi olarak kullanılan (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-1,3-oksazolidinon yapısı sübtitüe benzoil klorür, benzensülfonil klorür ve sübtitüe izotiyosiyanatlar ile reaksiyona sokularak 19 tane yeni 1,3-oksazolidinon türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni amit, sülfonamit ve tiyoüre bileşiklerinin genel yapısı ve sentezi Şema 1’de verilmiştir. Buna göre amit türevi bileşikler [**1-4**], (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon diklorometanda çözüldükten sonra katalitik miktarda trietilamin ilave edilerek 4-benzoil klorür damla damla oda sıcaklığında eklenerek karıştırılmıştır. Sülfonamit türevi bileşikler [**5-11**] ise diklorometanda çözülen (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(1*H*)-oksazolidinon, buz banyosunda 4-sübtitüebenzensülfonil klorürün diklorometan içerisinde çözültüsü trietilamin katalizörlüğünde damla damla üzerine eklenmiştir. Tiyoüre türevi bileşikler [**12-19**], başlangıç maddesi asetonda çözüldükten sonra 4-sübtitüefenil izotiyosiyanatın asetondaki çözültüsü damla damla üzerine eklenerek geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Reaksiyonlarda katalizör olarak katalitik miktarda trietilamin kullanılmıştır. Reaksiyonlar İTK ile takip edilmiştir. Reaksiyonlar sonlandırıldıktan sonra ürünler uygun çözücüler kullanılarak yeniden kristallendirilmiştir. Ürünlerin saflığı İTK ve erime noktası tayiniyle belirlenmiştir.

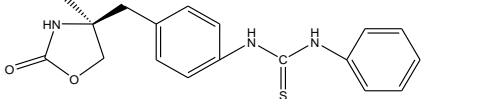
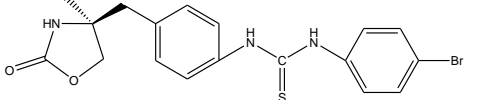
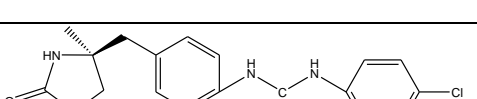
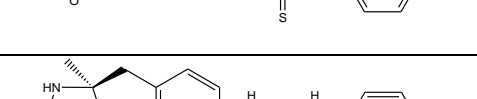
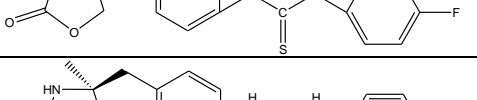
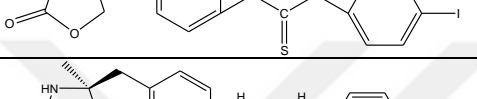
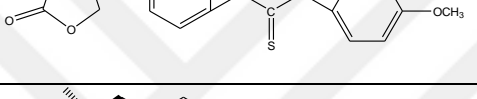
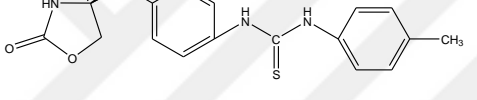


Şema 1. Bileşik [1-19] genel sentez yöntemleri

Sentezlenen bileşiklerin renkleri ve IUPAC adları Tablo 5.1.'de verilmiştir. Elde edilen bileşiklerin [1-19] kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, verimleri ve erime noktaları ise Tablo 5.2'de ve elementel analiz sonuçları ise Tablo 5.3'de verilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları elementel analiz ve FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Tablo 5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri ve Rengi

KOD	BİLEŞİĞİN FORMÜLÜ	BİLEŞİĞİN ADI	RENK
1		<i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamidit	Krem
2		4-Kloro- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamidit	Krem
3		4-Floro- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamidit [3]	Bej
4		4-metil- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzamidit	Bej
5		<i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamidit	Beyaz
6		4-Bromo- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamidit	Bej
7		4-Kloro- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamidit	Bej
8		4-Floro- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamidit	Bej
9		4-Metoksi- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamidit	Bej
10		4-Metil- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamidit	Bej
11		4-Nitro- <i>N</i> -(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)benzensülfonamidit	Kahve rengi

12		1-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)-3-feniltiyöüre	Bej
13		1-(4-bromofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre	Krem
14		1-(4-klorofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre	Krem
15		1-(4-florofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre	Bej
16		1-(4-iodofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre	Bej
17		1-(4-metoksifenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre	Bej
18		1-(4-metilfenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre	Krem
19		1-(4-nitrofenil)-3-(4-((2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)metil)fenil)tiyöüre	Sarı

Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülü, molekül ağırlığı, erime noktası ve verimi

Kod	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (C°)	Verim (%)
1	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	296.32	176-178	47
2	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	330.77	197-199	75
3	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₃	314.31	133-135	50
4	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	310.35	168-171	24
5	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	332.37	117-119	72
6	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	411.27	160-163	79
7	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S	366.82	176-178	31
8	C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ O ₄ S	350.36	155-156	53
9	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	362.4	199-201	57
10	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	346.4	121-123	76
11	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	377.37	165-167	28
12	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	327.4	171-173	33
13	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃ O ₂ S	406.3	167-168	80
14	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	318.5	125-126	19

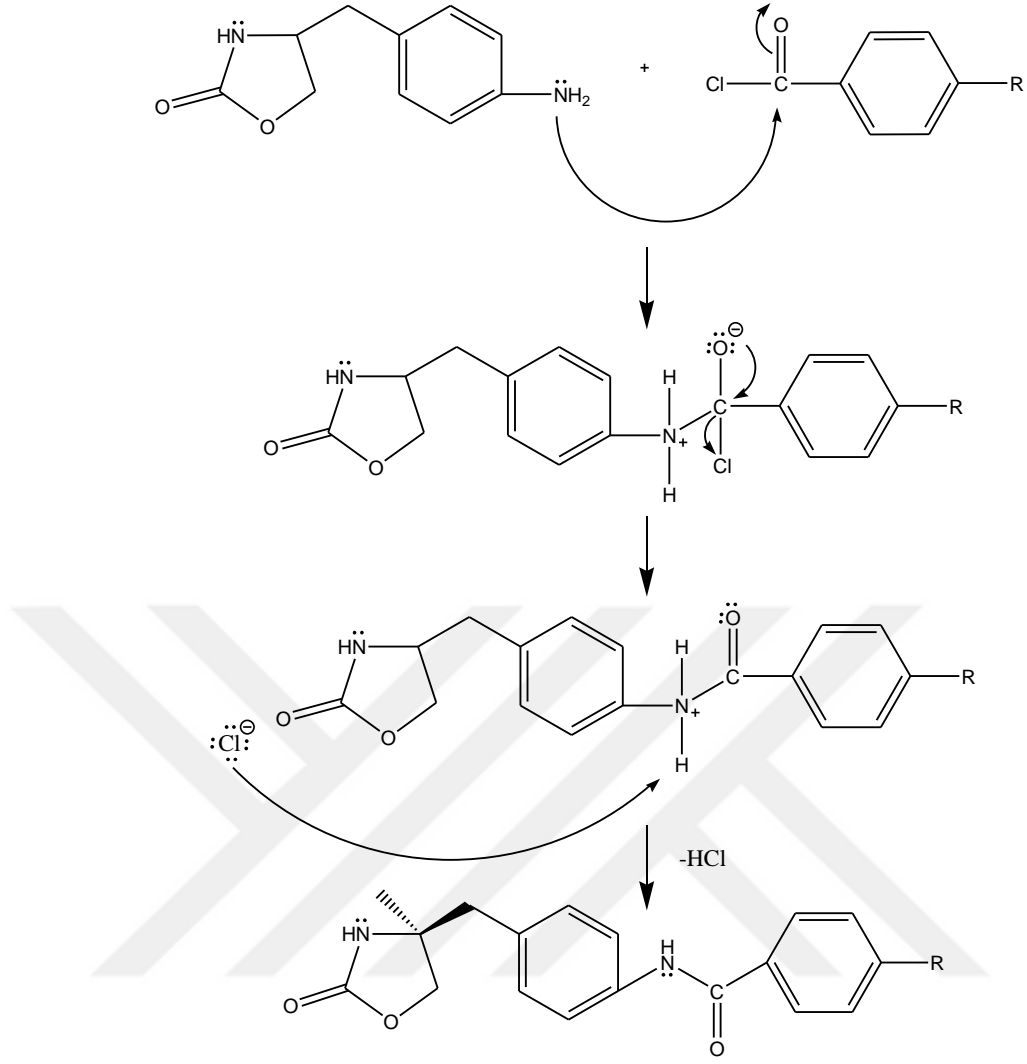
15	C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S	345.39	148-150	42
16	C ₁₇ H ₁₆ IN ₃ O ₂ S	453.3	171-172	90
17	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	357.43	140-142	27
18	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	341.43	123-125	88
19	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	372.4	199-200	82

Tablo 5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü ve Elementel Analiz (CHNS tayini) Verileri

Kod	Kapalı formülü	Elementel analiz % Bulunan (% Hesaplanan)			
		C	N	H	S
1	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	68.10(68.91)	9.69(9.45)	5.47(5.44)	-
2	C ₁₇ H ₁₅ C ₁ N ₂ O ₃	61.55(61.73)	8.63(8.47)	4.56(4.57)	-
3	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₃	65.77(64.90)	9.21(8.91)	7.78(4.81)	-
4	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	68.17(69.66)	9.40(9.03)	6.04(5.85)	-
5	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	58.56(57.82)	9.19(8.43)	5.26(4.85)	9.66(9.65)
6	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	46.94(46.73)	6.47(6.81)	3.92(3.68)	7.39(7.80)
7	C ₁₆ H ₁₅ C ₁ N ₂ O ₄ S	51.69(52.39)	7.42(7.64)	4.06(4.12)	8.59(8.74)
8	C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ O ₄ S	54.63(54.85)	7.85(8.00)	4.33(4.32)	9.22(9.15)
9	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	55.96(56.34)	7.33(7.73)	4.81(5.01)	8.97(8.85)
10	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	58.91(58.94)	7.78(8.09)	5.22(5.24)	9.58(9.26)
11	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	51.13(50.92)	11.19(11.13)	4.18(4.01)	8.11(8.50)
12	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	62.99(62.36)	12.10(12.83)	5.00(5.23)	10.00(9.79)
13	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃ O ₂ S	50.04(50.25)	10.42(10.34)	4.07(3.97)	7.28(7.89)
14	C ₁₇ H ₁₆ C ₁ N ₃ O ₂ S	55.89(56.43)	12.01(11.61)	4.11(4.46)	9.10(8.86)
15	C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S	59.04(59.12)	12.35(12.17)	4.91(4.67)	8.48(9.28)
16	C ₁₇ H ₁₆ IN ₃ O ₂ S	45.96(45.04)	9.79(9.27)	3.66(3.56)	6.71(7.07)
17	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	61.21(60.49)	12.01(11.76)	5.00(5.36)	9.33(8.97)
18	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	63.89(63.32)	13.00(12.31)	5.12(5.61)	8.97(9.39)
19	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	55.22(54.83)	15.12(15.04)	4.56(4.33)	7.90(8.61)

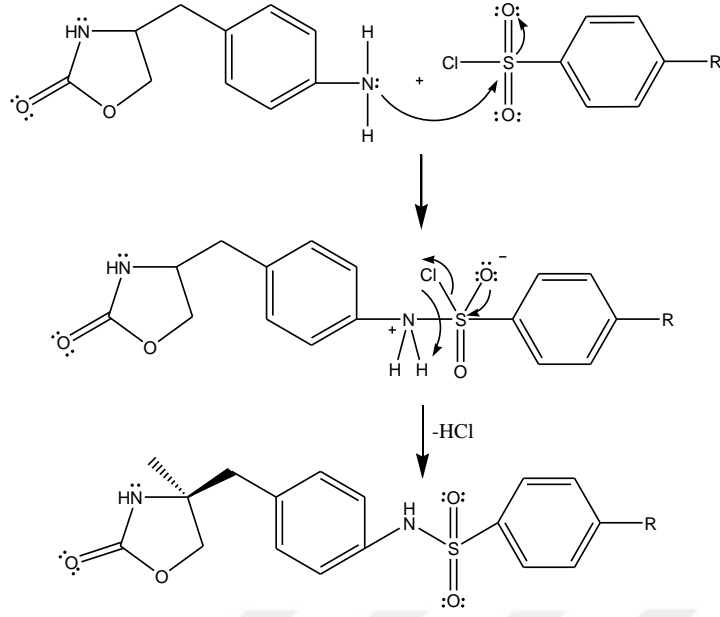
Reaksiyon mekanizmaları

Bu araştırmada sentezlenen amit türevi bileşiklerin reaksiyon mekanizması incelendiğinde; benzoil klorürlerin karbonil karbonuna kuvvetli elektrofildir ve primer aromatik amine nükleofilik saldırıda bulunarak yapıdan hidrojen ve klor atomunun ayrılmasıyla amit oluşur.



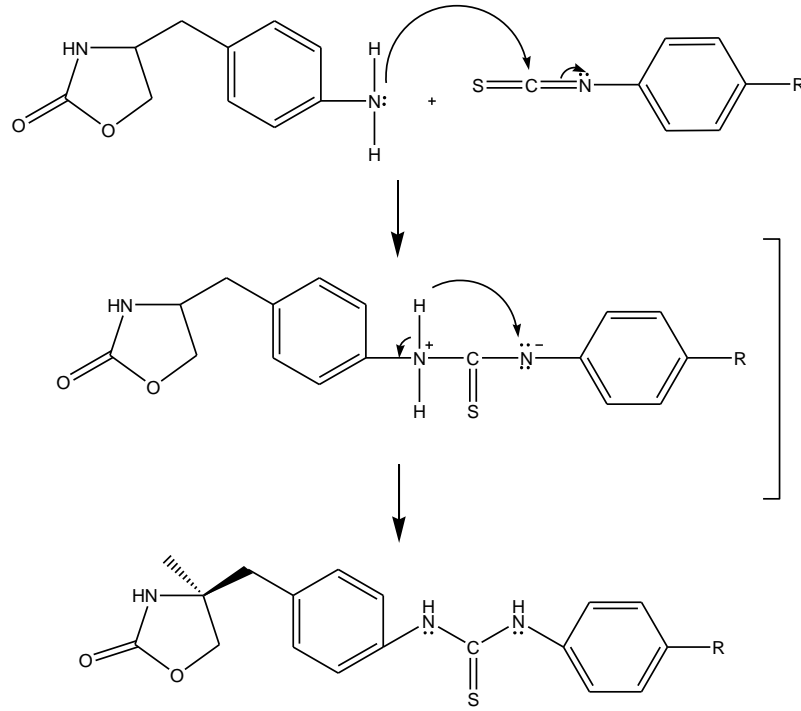
Şekil 5.1. Amit türevi bileşiğin sentez mekanizması

Sülfonamit türevlerinin mekanizması incelendiğinde; aromatik primer amindeki azotun ortaklanmamış elektron çifti elektrofilik kükürt atomuna saldırıda bulunur. Kükürt-oksijen atomları arasındaki S=O çifte bağ , π elektronlarını oksijene verir. Daha sonra tekrar çifte bağı oluşturmak için klor atomu yapıdan uzaklaşır ve azot atomu üzerindeki protonlardan birini kopararak sülfonamit yapısını oluşturur.



Şekil 5.2. Sülfonamit türevi bileşiğin sentez mekanizması

Tiyöre bileşiklerin mekanizması ise amin grubu ile sübtitüe izotiyosyanatlar arasında nükleofilik katım şeklindedir.



Şekil 5.3. Tiyöre türevi bileşiğin sentez mekanizması

5.1. FT IR spektrumlarının incelenmesi

Sentezlenen bileşiklere ait karakteristik IR bantları, Tablo 5.4'de verilmiştir. 1,3-Oksazolidinon ve amit/sülfonamit/tiyöüre yapılarına ait N-H gerilme bandı 3057-3389 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. Sentezlenen bileşiklerin tümünde aromatik C-H gerilme bandları 3056-3183 cm^{-1} aralığında, alifatik C-H gerilme bandları 2828-2978 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerdeki [1-19], 1,3-oksazolidinon halkasına ait C=O gerilme bandları 1716-1791 cm^{-1} aralığında, amit grubu taşıyan bileşiklerde [1-4] ise amide ait karbonile ait gerilme bandları (C=O) 1651-1655 cm^{-1} aralığında bulunmuştur. Sülfonamit yapısı taşıyan bileşiklerde [5-11], SO_2 grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları 1310-1379 cm^{-1} ve 1156-1165 cm^{-1} aralığında titreşim göstermiştir (Tablo 5.4.1). Bütün veriler literatürdeki bilgiler ile uyumludur (Costero vd., 2007; El-Sayed vd., 1999; Zhang vd., 2004; Pathak vd., 2005; Mallakpour vd., 2005; Ahamad vd., 2006; Banhashemi vd., 2003; Estaevez vd., 2005; Reddy vd., 2005).

Tablo 5.4.1 Bileşik [1-11] FT IR verileri

Kod	N-H (g.b.)	Aromatik C-H (g.b.)	Alifatik C-H (g.b.)	oksazolidin C=O	Amit C=O ;	SO_2 (g.b.)
1	3389, 3258	3183	2915, 2850	1754	1652	-
2	3383, 3344	3081	2906	1791	1651	-
3	3302, 3283	3130	2978, 2940	1740	1655	-
4	3383, 3247	3059	2909, 2828	1722	1655	-
5	3224	3124	2912, 2853	1733	-	1379, 1158
6	3367	3121, 3056	2937, 2872	1739	-	1393, 1163
7	3367	3130, 3056	2943, 2878	1742	-	1343, 1162
8	3277	3149, 3106	2947, 2881	1727	-	1344, 1165
9	3361	3127	2943, 2878	1741	-	1310, 1156
10	3367	3130, 3056	2937, 2878	1733	-	1339, 1156
11	3389	3165, 3102	2978, 2918	1716	-	1313, 1164

Tiyöüre türevi bileşiklerin [12-19] IR spektrumları incelendiğinde, 1,3-oksazolidinon halkasına ve tiyöüreye ait N-H gerilme bandları 3097-3377 cm⁻¹ aralığında, 1,3-oksazolidinon halkasına ait C=O gerilme bandları 1724-1760 cm⁻¹ aralığında saptanmıştır. Tiyöüre grubuna ait karakteristik bandlar olan C=S ve C-N gerilme bandları sırasıyla 1301-1345 cm⁻¹ ve 1209-1254 cm⁻¹ aralığında literatüre uygun olarak tespit edilmiştir (Tablo 5.4.2).(Mohsen vd., 1973; Hazzaa vd., 1983).

Tablo 5.4.2 Bileşik [12-19] FT IR verileri

Kod	N-H (g.b.)	Aromatik C-H (g.b.)	Alifatik C-H (g.b.)	oksazolidin C=O (g.b.)	Tiyöüre C=S, C-N (g.b.)
12	3320, 3239	2968, 2916	2856	1732	1312, 1250
13	3377, 3248	3196, 3043	2965	1760	1326, 1228
14	3228, 3097	3027, 2985	2909	1732	1307, 1254
15	3272, 3186	3008	2920	1743	1321, 1209
16	3240, 3190	3140, 3084	2990, 2900	1756	1322, 1226
17	3211	3007	2908, 2836	1732	1345, 1239
18	3208	2992, 2972	2912	1732	1340, 1243
19	3358, 3330	3190	2897	1724	1301, 1250

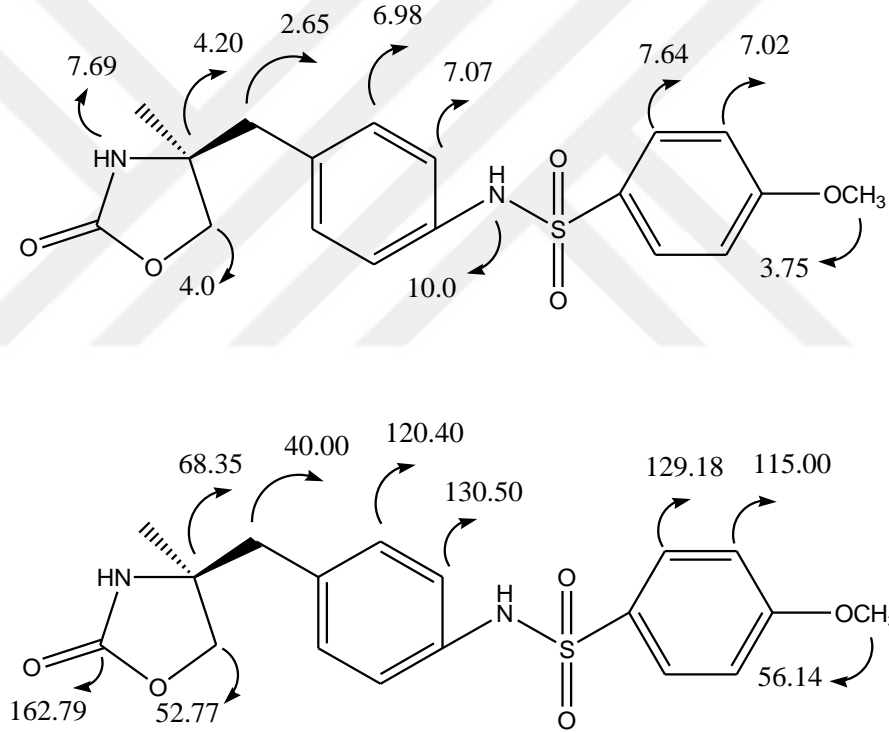
5.2. NMR spektrumlarının incelenmesi

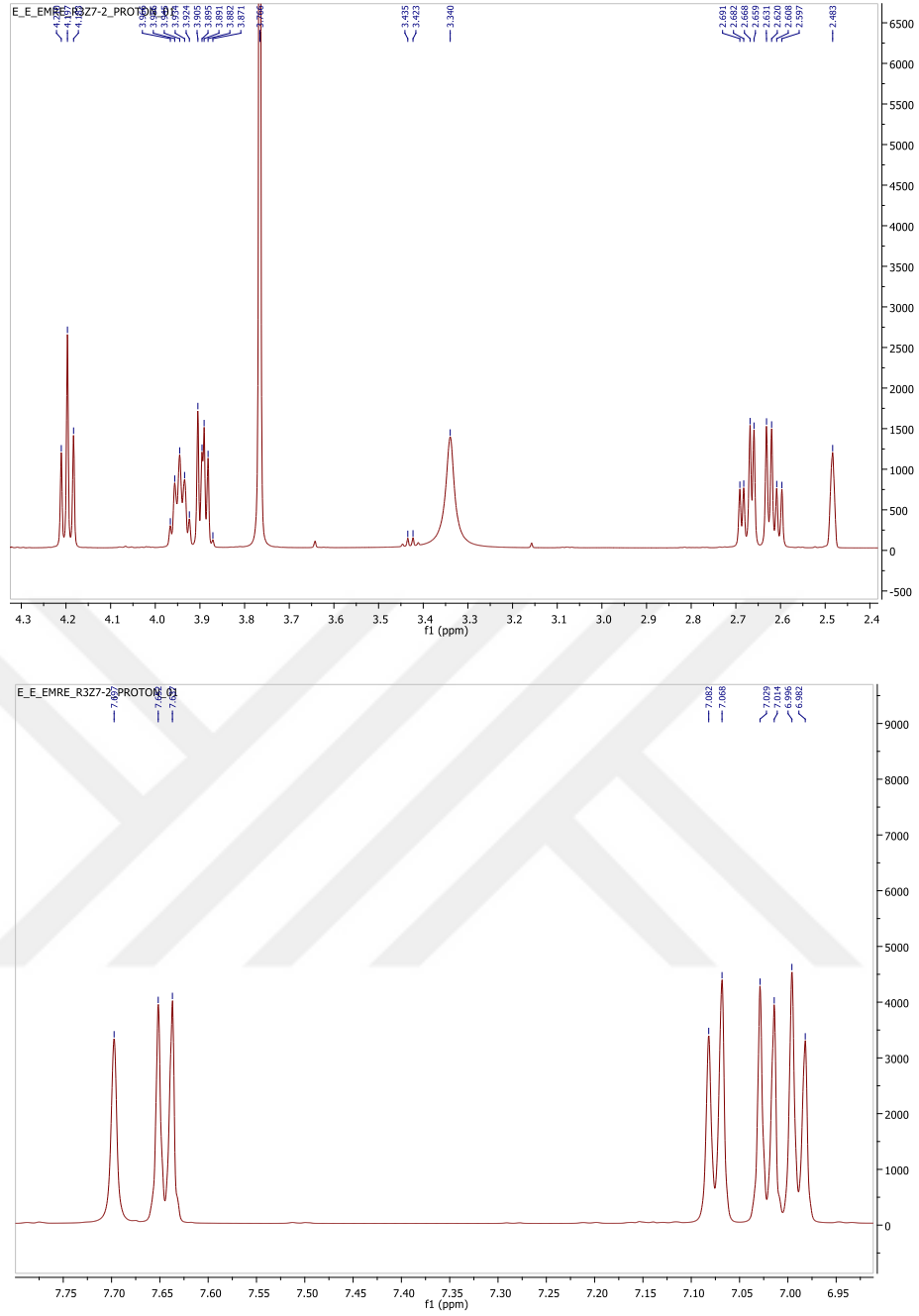
Bu tez kapsamında sentezi yapılan tüm bileşiklerin [1-19] ¹H, ¹³C NMR ve 2D NMR spektrumları 600 MHz ayırma gücüne sahip olan cihazla, DMSO-*d*₆ çözücüsü kullanılarak alınmıştır.

¹H NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddemiz olan (*S*)-4-(4-aminobenzil)-2(*1H*)-1,3-oksazolidinon yapısındaki primer aromatik amin grubuna ait protonların pikinin tespit edilememesi sentezlemeyi planladığımız bileşikler elde ettiğimiz ilk göstergesidir. 1,3-Oksazolidinon halkasındaki azot atomuna bağlı proton 7.69-7.85 ppm aralığında sinyal vermiştir. Amit türevi bileşiklerin [1-4]

yapısında olan N-H grubuna ait proton 10.09-10.28 ppm aralığında singlet olarak tespit edilmiştir. Sülfonamit [5-11] N-H protonu ise 10.03 - 10.47 ppm aralığında yine singlet olarak rezonans olmuştur. Tiyoüre taşıyan yapılarda [12-19] iki tane N-H protonu 9.73 -10.32 ppm aralığında singletler halinde veya multipler olarak sinyal vermiştir. Sadece bileşik 3 ün spektrumunda N-H protonlarından biri bağlı olduğu benzen halkasının *orto* konumundaki protonlarıyla etkileşerek aromatik bölge protonlarının arasına kaymış ve triplet olarak rezonans vermiştir.

Örnek olarak seçilen bileşik 9'un ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları aşağıda verilmiştir.

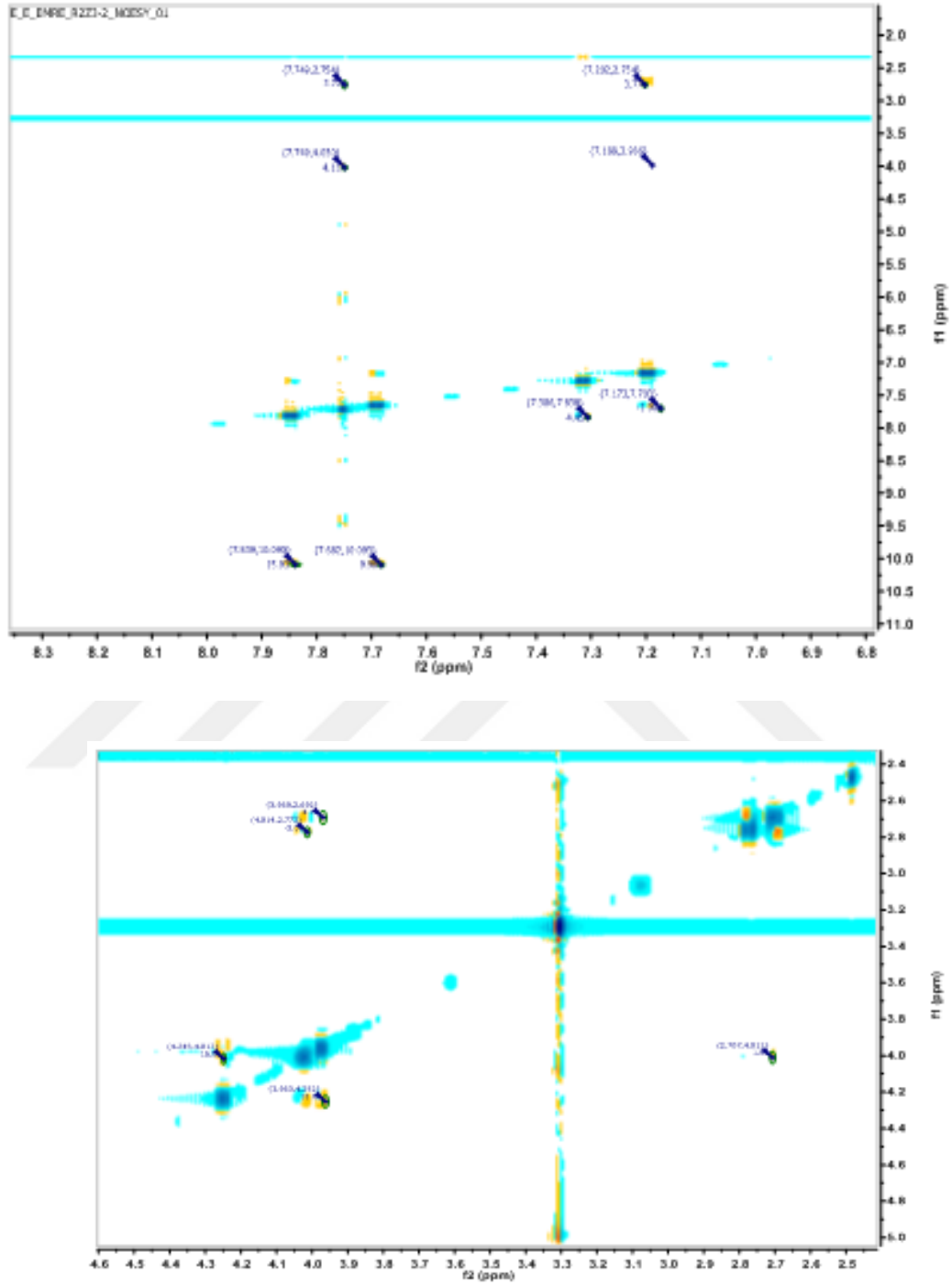




Şekil 5.4. Bileşik 9'a ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

Bileşik 4'ün, NOESY spektrumu incelendiğinde, H_b protonunun H_c protonlarıyla etkileşip 4.25 ppm'de triplet olarak sinyal verdiği; H_d protonunun sadece H_c protonlarıyla etkileşmesine rağmen 2.73 ppm'de ddd verdiği; H_c nin ise hem H_b hem de H_d ile etkileşerek multipllet verdiği gözlenmiştir. Aromatik bölge incelendiğinde 7.84 ppm'deki protonun 7.31 ppm'dekiyle: 7.69 ppm'deki protonun ise 7.19 ppm'deki protonla etkileştiği belirlenmiştir. 2.36 ppm'de gözlenen H_j

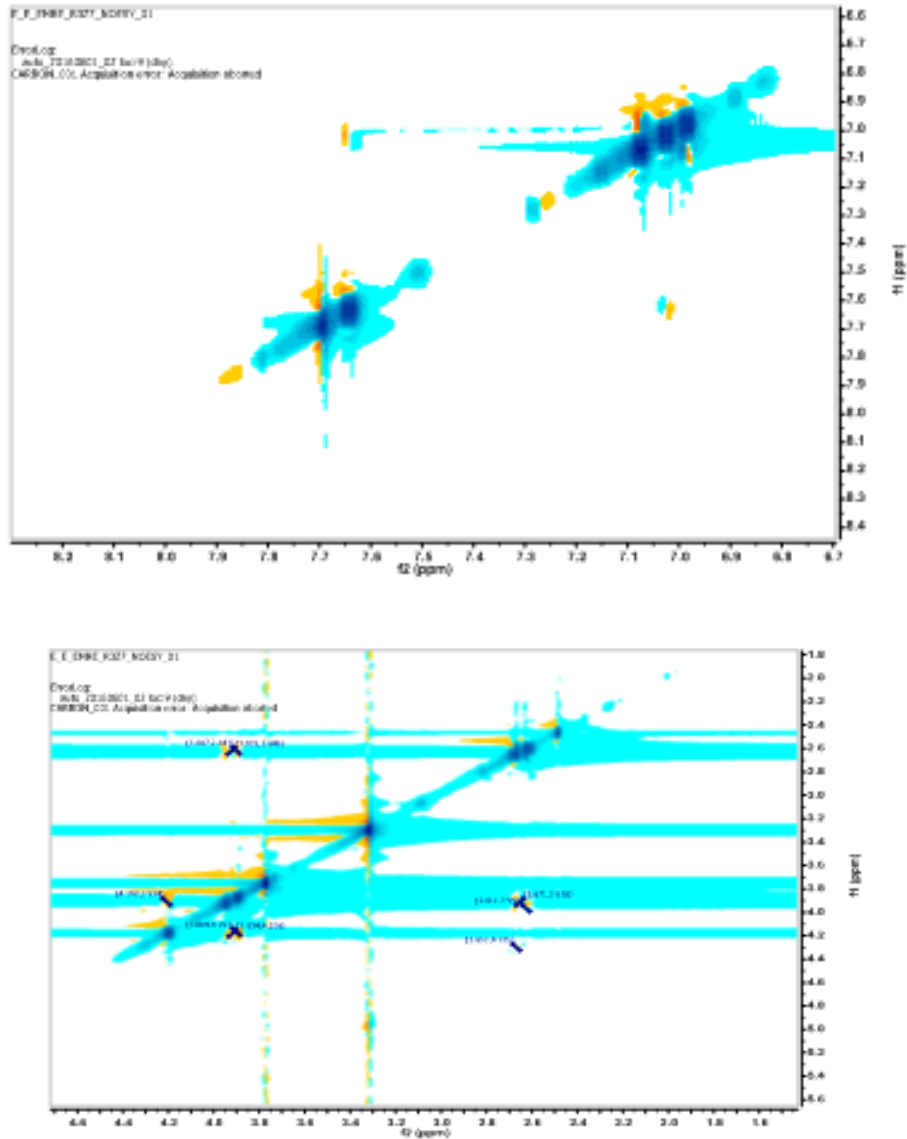
protonunun 7.31 ppm'deki pikile etkileşmesinden dolayı H_i ve H_h protonlarının kimyasal kayma değerleri belirlenmiş oldu.



Şekil 5.5. Bileşik 4'nin NOESY NMR spektrumları

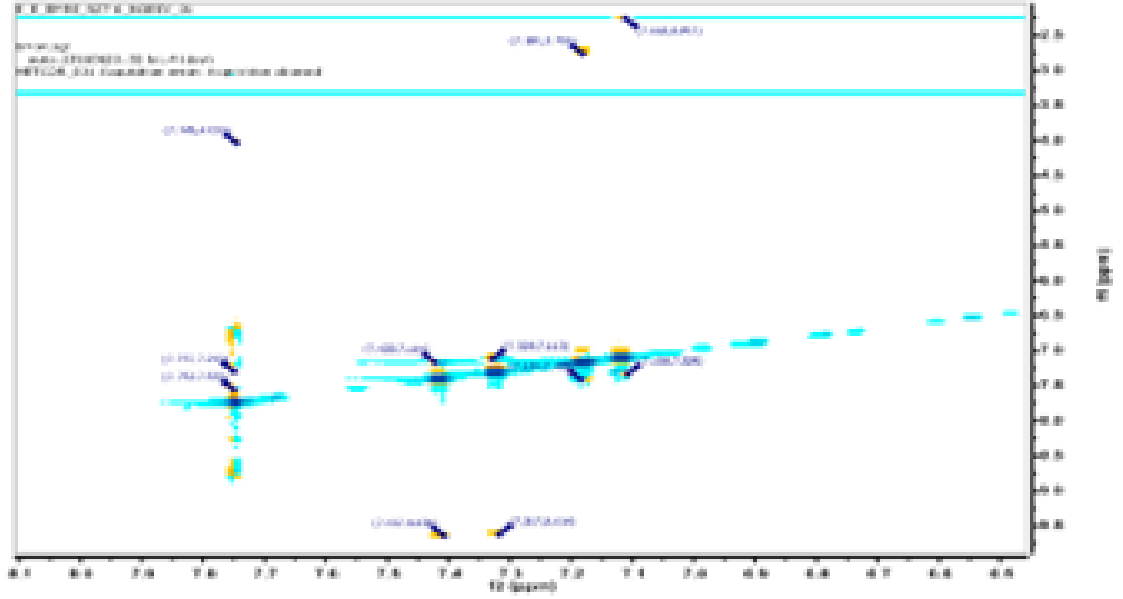
Bileşik 9'un NOESY NMR spektrumu incelendiğinde, 7.64 ppm'deki pikin 7.02 ppm'deki pikle etkileştiği; 7.07 ppm'deki pikin ise 6.98 ppm'deki pik ile etkileştiği gözlemlenmiştir. SO_2 elektron yoğunluğunu çektiği için H_h piki diğer aromatik, H

protonlara göre daha fazla aşağı alana kaymıştır ve 7.64 ppm’de dublet olarak pik vermiştir. Dolayısıyla 7.02 ppm’deki dublet 7.07 ve 6.98 ppm’deki dubletlerde sırasıyla H_e ve H_f ye aittir. Etkileşme sabitleri incelendiğinde bu sonuçla ulaşılabilmektedir. Alifatik bölge NOESY spektrumlarında incelendiğinde H_b protonunun sadece H_c protonlarıyla etkileşimle 4.2 ppm triplet verdiği; H_c protonunun ise hem H_b ile hem de H_d protonları ile etkileşerek dubletin tripleti olarak pik verdiği tespit edilmiştir. H_d ise geminal etkileşimle birlikte H_c protonuyla ayrı ayrı etkileşerek ddd olarak gözlenmiştir.



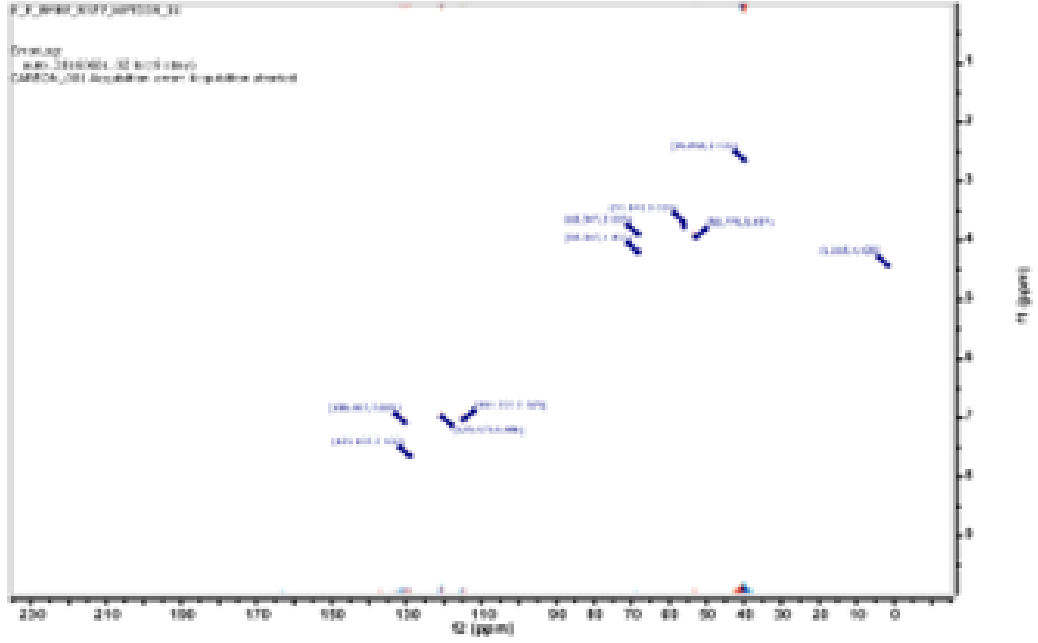
Şekil 5.6. Bileşik 9'nin NOESY NMR spektrumları

Bileşik 11' in NOESY spektrumu incelendiğinde, alifatik bölgede aynı etkileşimler gözlenirken 7.11 ppm’deki pikin H_c ve H_d protonlarıyla etkileştiği dolayısıyla H_e



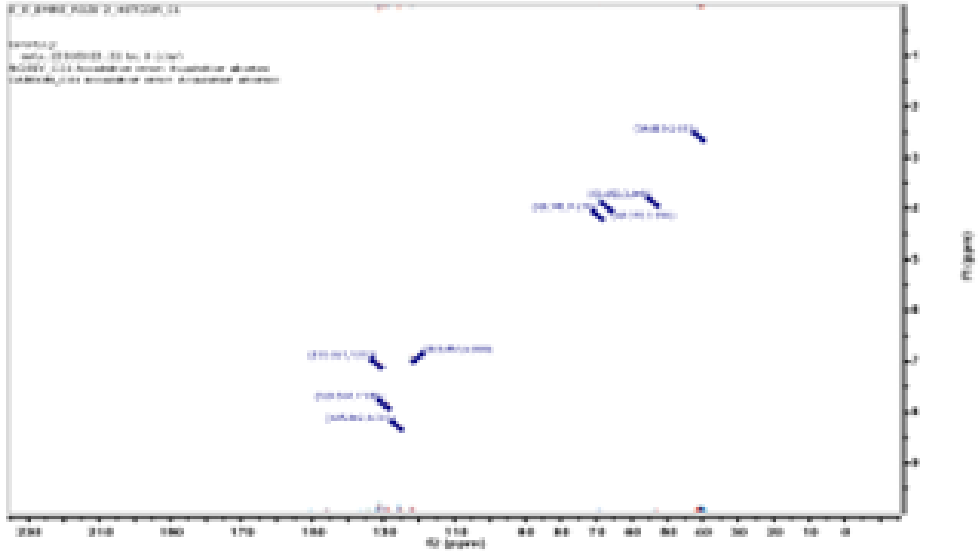
Şekil 5.8. Bileşik **18**'nin NOESY NMR spektrumları

Bileşik **9**'un HETCOR spektrumu incelendiğinde alifatik bölgede H_d protonunun 40 ppm'deki karbonla; H_e protonunun 52.77 ppm'deki karbonla; H_b protonunun 68.35 ppm'de karbonla; H_j protonunun 56.14 ppm'deki karbonla etkileştiği görülmüştür. Aynı şekilde aromatik bölgede H_h protonunun 129.18 ppm'deki karbonla; H_i protonunun 115 ppm'deki karbonla; H_c protonunun 130.5 ppm'deki karbonla; H_f protonunun 120.4 ppm'deki karbonla etkileştiği belirlenmiştir. C=O pikinin literatürde 160-180 ppm arasında rezonans olduğu kayıtlıdır. Dolayısıyla 162.79 ppm'deki pik oksazolidinon halkasındaki karbonil karbonuna aittir. İpso karbonlara ait dört adet pik ise 131.72, 132.57, 136.81 ve 159 ppm'de tespit edilmiştir.



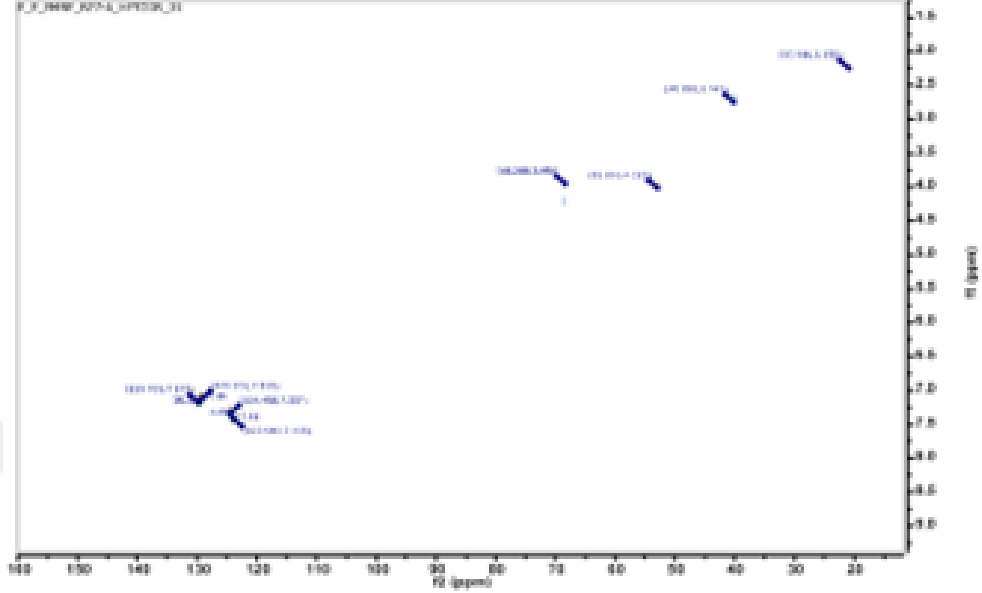
Şekil 5.9. Bileşik 9'nin HECTOR NMR spektrumu

Bileşik 11'in HETCOR spektrumuna göre alifatik bölgede aynı etkileşimler gözlenmiştir. Aromatik bölgedeki karbonların hidrojenlerle etkileşimi incelendiğinde C_f nin 121.45 ppm'de; C_e 'nin 130.67 ppm'de; C_h 'in 128.56 ppm'de ve C_i 'nin ise 125.01 ppm'de rezonans olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.10. Bileşik 11'in HECTOR NMR spektrumu

Bileşik **18**'in HETCOR spektrumunda ise, C_j'nin 20.92 ppm'de; C_i'nin 129.3 ppm'de; C_e'nin 129.77 ppm'de; C_h'in 124.46 ppm'de ve C_f'nin 123.91 ppm'de rezonans olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 5.11. Bileşik **18**'in HECTOR NMR spektrumu

Amit bileşiklerine ait C-NMR spektrumlarında amite ait karbonil karbonunun diğer karbonlara göre daha fazla aşağı alana kaymasıyla en son pik olduğu; ondan sonra da oksazolidinin karbonil karbonunun gözlemlendiği tespit edilmiştir. Flor bağlı ipso karbonlarının (Bileşik **3** ve **15**) ise 164.75 ve 158.78 ppm de sırasıyla rezonans olduğu görülmüştür.

Tablo 5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Verileri

Kod	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g	H _h	H _i	H _j
1	7.77 (s)	4.25 (t) <i>J</i> ₁ =7.8, <i>J</i> ₂ =8.4 Hz	3.97- 4.04(m)	2.74 (ddd) <i>J</i> ₁ =5.4, <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	7.2 (d) <i>J</i> = 8.4 Hz	7.70(d) <i>J</i> =8.4 Hz	10.20(s)	7.93 (d) <i>J</i> =7.8 Hz	7.51 (d) <i>J</i> ₁ =7.8, <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	7.570(t) <i>J</i> ₁ =7.2, <i>J</i> ₂ =7.8 Hz
2	7.77(s)	4.250(t) <i>J</i> ₁ =8.4, <i>J</i> ₂ =7.8 Hz	3.69 - 4.05(m),	2.74 (ddd) <i>J</i> ₁ =5.4, <i>J</i> ₂ =7.2 <i>J</i> ₂ =4.8 Hz	7.21(d) <i>J</i> =8.4 Hz	7.68(d) <i>J</i> =8.4 Hz	10.26(s)	7.96(d) <i>J</i> =8.4 Hz	7.59(d) <i>J</i> =8.4 Hz	
3	7.78 (s)	4.18- 4.26(m)	3.91- 4.05(m)	2.72(ddd) <i>J</i> ₁ =7.2, <i>J</i> ₂ =5.4 Hz	7.20 (d) <i>J</i> =7.8 Hz	7.70 (d) <i>J</i> = 7.8 Hz	10.28(s)	8.05 (dd), <i>J</i> ₁ = 6.0 Hz	7.34 (t) <i>J</i> ₁ = 8.4 <i>J</i> ₂ =9.0 Hz	
4	7.75 (s)	4.25(t) <i>J</i> ₁ = 7.8 <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz	3.96 – 4.05(m)	2.73 (ddd) <i>J</i> ₁ =4.8, <i>J</i> ₂ =5.4 <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	7.19 (d) <i>J</i> = 8.4 Hz	7.69(d) <i>J</i> = 7.8 Hz	10.09 (s)	7.84(d) <i>J</i> = 8.4 Hz	7.31 (d) <i>J</i> = 7.8 Hz	2.36 (s)
5	7.76- 7.83(m)	4.29 (t) <i>J</i> =8.4 Hz	3.96- 4.10(m)	2.81- 2.82(m)	6.91(d), <i>J</i> =7.8 Hz	7.29 (d), <i>J</i> =8.4 Hz	10.19(s)	7.76- 7.83(m)	7.76- 7.83(m)	7.65- 7.67(m)
6	6.90- 7.90(m)	4.20-4.31 (m)	3.91- 3.95(m)	2.65- 2.68(m)	6.90- 7.90(m)	6.90- 7.90(m)	10.30(s)	6.90- 7.90(m)	6.90- 7.90(m)	
7	7.69(d) <i>J</i> =9.0 Hz	4.204 (t) <i>J</i> ₁ = 7.8 <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz	3.89- 3.97(m)	2.65(ddd) <i>J</i> ₁ = 6.6 <i>J</i> ₂ = 5.4 Hz	6.99 (d) <i>J</i> = 8.4 Hz	7.59 (d) <i>J</i> =8.4 Hz	10.24 (s)	7.69(d) <i>J</i> =9.0 Hz	7.10 (d) <i>J</i> =8.4 Hz	
8	6.99- 7.85(m)	4.09-4.30	3.91- 3.95(m)	2.65- 2.83(m)	6.99- 7.85(m)	6.99- 7.85(m)	10.19(s)	6.99- 7.85(m)	6.99- 7.85(m)	

9	7.697 (s)	4.197 (t) $J_1=9.0,$ $J_2=8.4$ Hz	3.88- 3.95(m)	2.64(ddd) $J_1=4.8,$ $J_2=7.2$ Hz	6.99 (d) $J=8.4$ Hz	7.08 (d) $J=8.4$ Hz	10.034 (s)	7.64 (d) $J=9.0$ Hz	7.02 (d) $J=9.0$ Hz	3.77 (s)
10	7.70 (s)	4.19 (t) $J=8.4$ Hz	3.88- 3.96(m)	2.64(ddd), $J_1=4.8$ $J_2=6.6$ $J_3=7.2$ Hz	6.98 (d) $J=8.4$ Hz	7.31 (d) $J=7.8$ Hz	10.12 (s)	7.60 (d) $J=8.4$ Hz	7.07 (d) $J=8.4$ Hz	2.31(s)
11	7.69 (s)	4.21 (t) $J_1=7.8,$ $J_2=8.4$ Hz	3.89- 3.98(m)	2.66 (ddd) $J_1=6.6,$ $J_2=5.4$ Hz	7.12 (d) $J=8.4$ Hz	7.00 (d) $J=8.4$ Hz	10.47 (s)	7.92 (d) $J=8.4$ Hz	8.34 (d) $J=8.4$ Hz	
12	7.76 (s)	4.25 (t) $J_1=8.4,$ $J_2=7.8$ Hz	3.96- 4.04(m)	2.74 (ddd) $J_1=5.4$ $J_2=4.8$ $J_3=7.2$ Hz	7.18 (d) $J=7.8$ Hz	7.46- 7.48(m) $J=7.8$ Hz	9.73-9.81 (m)	7.40- 7.42(m)	7.31 (t) $J_1=7.2,$ $J_2=6.6$ Hz	7.10 (t) $J_1=7.2$ $J_2=7.8$ Hz
13	7.77 (s)	4.25 (t) $J=8.4$ Hz	3.97- 4.05(m)	2.74 (ddd) $J_1=4.8$ $J_2=5.4$ $J_3=6.6$ $J_4=7.2$ Hz	7.21(d) $J=8.4$ Hz	7.51 (t) $J=7.8$ Hz	7.57 (t) $J_1=7.8$ $J_2=7.2$ 10.19(s)	7.70 (d) $J=8.4$ Hz	7.93(d) $J=8.4$ Hz	
14	7.76 (s)	4.25 (t) $J=8.4$ Hz	3.96- 4.05(m)	2.74 (ddd) $J_1=4.8$ $J_2=5.4$ $J_3=7.2$ Hz	7.19 (d) $J=8.4$ Hz	7.40 (d) $J=$ 8.4 Hz	9.78 (s) 9.82(s)	7.49 (d) $J=$ 8.4 Hz	7.36 (d) $J=8.4$ Hz	
15	7.77 (s)	4.25 (t) $J_1=7.8,$ $J_2=8.4$ Hz	3.96- 4.05(m)	2.74 (ddd) $J_1=5.4,$ $J_2=7.2$ Hz	7.21 (d) $J=8.4$ Hz	7.68 (d) $J=8.4$ Hz	10.26(s)	7.96 (d) $J=8.4$ Hz	7.58 (dt) $J_1=8.4,$ $J_2=2.4$ Hz	
16	7.76 (s)	4.250 (t) $J=8.4$ Hz	3.96- 4.04(m)	2.74 (ddd) $J_1=4.8$ $J_2=7.2$ $J_3=7.8$ Hz	7.19 (d) $J=8.4$ Hz	7.40 (d) $J=8.4$ Hz	9.76 (s) 9.81(s)	7.64 (d) $J=9.0$ Hz	7.31 (d) $J=9.0$ Hz	

17	7.75 (s)	4.25 (t) $J_1=7.8,$ $J_2=8.4$ Hz	3.96- 4.02(m)	2.74 (ddd) $J_1=4.8,$ $J_2=6.6$ Hz	6.88 (d) $J=8.4$ Hz	7.31 (d, $J= 8.4$ Hz	9.39- 9.67(m)	7.40 (d) $J= 7.8$ Hz	7.17 (d) $J=7.8$ Hz	3.73 (s)
18	7.75 (s)	4.25 (t) $J_1=7.8,$ $J_2=8.4$ Hz	3.96- 4.04(m)	2.74(ddd) $J_1= 4.8$ $J_2= 5.4$ $J_3= 7.2$ Hz	7.17 (d) $J=8.4$ Hz	7.41 (d) $J= 7.8$ Hz	9.61 (s) 9.64.(s)	7.32 (d) $J= 8.4$ Hz	7.11 (d) $J=7.8$ Hz	2.484(t) $J_1=1.8,$ $J_2=1.8$ Hz
19	7.78 (s)	4.26 (t) $J_1= 8.4,$ $J_2= 8.4$ Hz	3.96- 4.05(m)	2.76 (ddd) $J_1= 4.8$ $J_2= 5.4$ $J_3= 7.2$ Hz	7.22 (d) $J= 8.4$ Hz	7.43 (d) $J= 8.4$ Hz	10.21 (s) 10.32 (s)	7.81 (dt) $J_1= 9.0$ $J_2= 1.8$ $J_3= 2.4$ Hz	8.18 (dt) $J_1= 9.0$ $J_2= 1.8$ $J_3= 3.0$ Hz	

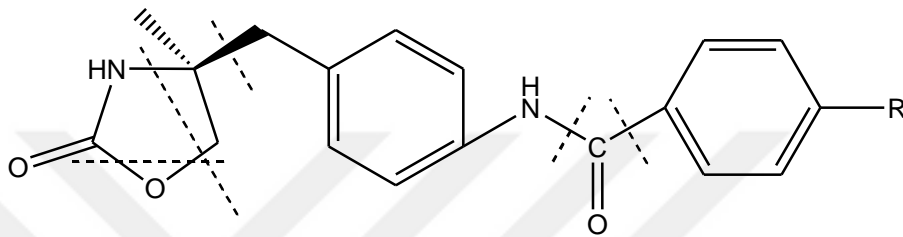
Tablo 5.6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C NMR Verileri

Kod	C_a	C_c	C_b	C_e,C_f,C_h,C_i	C_j	C_{ipso}	C=O Oksa.	C=O/ C=S
1	40.13	52.97	68.47	120.79, 128.05, 128.80, 129.99		131.93, 132.14, 135.46, 138.16	159.08	165.91
2	39.99	52.95	68.46	120.84, 128.88, 130.01		132.34, 134.12, 136.79, 137.96	159.06	164.76
3	40.13	40.41	52.95	68.43, 115.62, 120.86, 129.90 130.85	164.74	130.42, 132.18, 138.10	159.04	165.29
4	40.12	53.26	68.46	120.77, 128.08, 129.31, 129.95	21.44	114.74, 132.25, 138.24, 141.94	159.10	165.69
5	39.98	52.81	68.52	128.44, 129.97, 130.51, 130.87		131.61, 132.83, 133.25, 135.09	159.00	-
6	40.26	52.57	68.42	121.14, 129.06, 130.63, 132.76		130.39, 133.21, 136.21, 139.25	159.02	-
7	39.99	52.79	68.42	121.17, 128.98, 129.82, 130.62		133.22, 136.22, 138.15, 138.83	159.01	-
8	39.98	52.57	68.40	116.76, 121.10, 130.07, 130.59		133.10, 136.35, 163.85, 165.52	159.01	-
9	39.99	52.81	68.42	114.77, 120.59, 129.25, 130.47	56.04	131.72, 132.57, 136.81, 162.79	159.01	-
10	40.26	52.82	68.53	120.61, 127.09, 130.08, 130.48	21.62	132.66, 136.70, 137.26, 143.57	159.01	-
11	39.90	40.40	68.38	121.45, 125.01, 128.56, 130.67		133.63, 135.76, 145.33, 150.23	159.01	-
12	40.16	52.96	68.52	123.99, 124.82, 128.84, 129.81		124.84, 133.09, 138.38, 139.90	159.05	179.92
13	40.12	52.95	68.52	124.08, 125.97, 129.84, 131.71		116.79, 133.29, 138.18, 139.36	159.05	179.91

14	40.13	52.94	68.51	124.01, 125.66, 128.65, 129.82		133.09, 133.27, 138.36, 138.93	159.04	179.98
15	40.12	53.28	68.51	115.52, 124.10, 126.67, 129.83	158.78	133.20, 136.19, 128.26	159.05	179.80
16	40.13	52.94	68.52	124.06, 126.10, 129.84, 137.52		88.88, 133.27, 138.20, 139.85	159.05	179.79
17	40.15	52.96	68.52	114.12, 124.01, 126.45, 129.83	55.68	132.58, 132.97, 138.45, 157.00	159.04	180.22
18	40.13	52.96	68.52	124.01, 124.31, 129.33, 129.79	20.95	133.01, 134.13, 137.22, 138.42	159.04	179.92
19	40.12	52.90	68.39	121.93, 124.07, 124.80, 130.01		133.76, 137.88, 142.72, 146.70	159.05	179.59

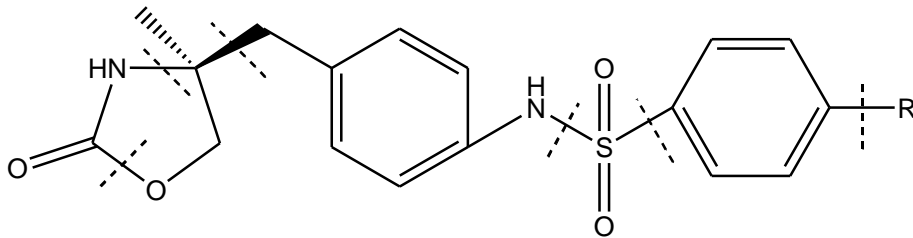
5.3. Kütle spektrumlarının incelenmesi

Tez araştırması kapsamında sentezlenen bileşiklerin [1-19] kütle spektrumları LC-MS/MS cihazında alınmıştır. Elektron spray iyonlaşma tekniği kullanıldığından bazı bileşikler pozitif iyon moduyla bazıları ise negatif iyon moduyla parçalanmıştır. Bileşiklerin hepsinin moleküler iyon pikleri gözlenmiştir. Amit türevi taşıyan bileşik Şekil 5.12’de verilmiştir.



Şekil 5.12. Amit bileşiklerinin kütle parçalanması

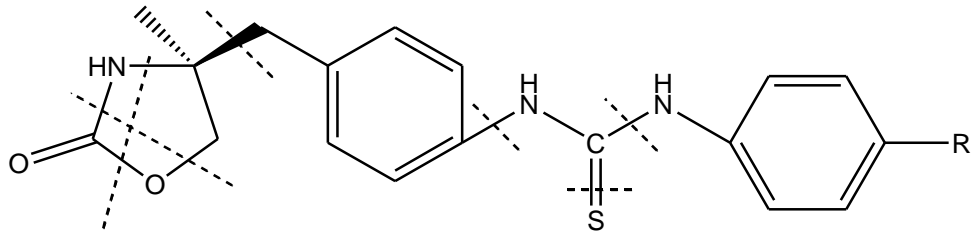
Yapısında sülfonamid grubu taşıyan bileşiklerde [5-11] parçalanma aşağıdaki gibidir.



Şekil 5.13 Sülfonamid türevlerinin kütle parçalanması

Tiyöüre türevlerinde ise [12-19] parçalanma yolları tiyöüredeki NH-C=S bağının parçalanması ve azot atomu üzerindeki hidrojenin diğer azot üzerine göç etmesi ile izotiyosiyanalara ve aminlere dönüşerek parçalanmasıdır. Kütle spektrumları incelendiğinde; parçalanma şekilleri literatüre uygunluk göstermektedir (Baldwin v.b ,1968; Küçükgül, 1994).

Bazı tiyöüre bileşiklerinde nötral olarak S ve H₂S ile radikal SH atılması ile oluşan parçalar saptanmaktadır. Şekil 5.14’de tiyöüre türevi bileşiklerin genel parçalanma yolları verilmiştir.



Şekil 5.14 Tiyöre türevi bileşiklerin genel parçalanma yolları

Sonuç olarak, bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin ileride antimikrobiyal aktivite çalışmalarının yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

Abraham, D. J. 2003. Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery. 6th edition. Hoboken NJ, USA:John Wiley and Sons. 738 p.

Ahamad, T., Kumar, V., Nishat, N. (2006). Synthesis characterization and antimicrobial activity of transition metal chelated thiourea-formaldehyde resin. *Polymer International*. **55**, 1398–1406.

Andrighetti, C. R., Oliveira, K. N. (2008). Synthesis, biological evaluation and SAR of sulfonamide 4-methoxychalcone derivatives with potential antileishmanial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 755-763.

Aubele, D., Truong, A. (2011). Design synthesis and structure–activity relationship of novel [3.3.1] bicyclic sulfonamide-pyrazoles as potent C-secretase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **21**, 5791–5794.

Azam, F., Alkskas, A., Ahmed, M. A. (2009). 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. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **53**, 667-675.

Baldwin, M.A., Kirkien, A.M., Loudo, A., Maccoll, A., Smith, D. (1968). Fragmentation of organic molecules under electron impact. *Journal of the chemical society B*. **1**, 34-40.

Banihashemi, A., Tamami, B., Abdolmaleki, A. (2004). Synthesis and Characterization of New Aromatic Poly(amide-imide-urea)s Derived from bis(4 Trimellitimidophenyl) urea and Various Aromatic Diamines. *Iranian Polymer Journal*. **13**, 307-315.

Barn, D. R., Caulfield, W. L., Cottney, J. (2001). Parallel Synthesis and Biological Activity of a New Class of High Affinity and Selective Opioid Ligand. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **9**, 2609-2624.

Basanagouda, M., Shivashankar, K. (2009). Synthesis and antimicrobial studies on novel sulfonamides containing 4-azidomethyl coumarin. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 1151-1157.

Begum, S., Choudhary, M. I., Khan, K. M. (2009) Synthesis, Phytotoxic, Cytotoxic, Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Activities of *N,N'*-Diaryl Unsymmetrically Substituted Thioureas. *Natural Product Research*. **23**, 1719-1730.

Bell, F. W., Contrell, A. S., Högberg, M., Jaskinas, S. R., Johanssen, N. G., Jordan, C. L., Kinnick, M. D., Morin, J. M., Noreen, R., Öberg, B., Palkowitz, J. A., Parrish, C. A., Pranc, P., Sahlberg, C., Ternansky, R. J., Vasileff, R. T., Vrong, L., West, S. J., Zhang, H., Zhou, X. X. (1995). Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1.Synthesis and basic structureactivity relationship studies of PETT analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*. **38**, 4929-4936.

- Bettelheim, F. A., March, J. (1998). Introduction to General Organic and Biochemistry. **5**, 492-508
- Beyer, H. 1963. Organic Chemistry, Frankfurt: Verlag Harri Deutsch.
- Bonizzoni, M., Fabbrizzi, L., Taglietti, A., Tiengo, F.(2006). (Benzylideneamino) thioureas – Chromogenic Interactions with Anions and N–H Deprotonation. *European Journal of Organic Chemistry*. **16**, 3567-3574
- Chen, Buu-Hoi, P.H., Xuong, D., Nam, H. (1955). *N,N'*-Diarylthioureas and related compounds of potential biological interest. *Journal of Chemical Society*, 1573-1581.
- Chan, W., Berthelette, Y. C. (2002). Amild, efficient method for the synthesis of aromatic and aliphatic sulfonamides. *Tetrahedron Letters*. **43**, 4537–4540.
- Chung, Y. J., Jung, Y. S., Seong, C. M., Park, N. S. (1998). An Efficient Synthesis of 3-Substituted Quinazolones. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **19**, 1117–1119.
- Costero, A. M., Gavin, P., Rodriguez, G. M., Gila, M. S. (2007). Relationship between ligand conformations and complexation properties in ditopic biphenyl thioureas. *Tetrahedron*. **63**, 7899–7905.
- Custelcean, R., Gorbunova, M. G., Bonnesen, P. V. (2005). Steric Control over Hydrogen Bonding in Crystalline Organic Solids, A Structural Study of N,N Dialkylthioureas. *Chemistry–A European Journal*. **11**, 1459-1466.
- Dagdeviren, İ. N. (2009). Süstitüe Tiyöüre Bilesiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Aktivitelerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- De Clercq. (2001). New developments in anti-HIV chemotherapy. *Curr. Med. Chem.* **8**, 1543–1572.
- DeBeer, E. J., Buck, J. S., Ide, W. S., Hjort, A.M. (1936). The relative hypnotic effects of some aryl and unsymmetrical alkyl/aryl thioureas. *The Journal of Pharmacology*. **57**, 19-33.
- Dı'az, H. M., Andrade, R. V. M. (2008). Antidiabetic activity of N-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)benzenesulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **18**, 2871-2877.
- Dimmorck, J.R., Vashista, S.C., Stables, J. P. (2000). Ureylene anticonvulsants and related compounds. *Pharmazie*. **55**, 490-494.
- Ding Y., Smith KL., Varaprasad CVNS., Chang, E., Alexander J., Yao, N. (2007). Synthesis of thiazolone-based sulfonamides as inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. **17**, 841-845.
- Dixit, P. P., Patil, V. J., Nair, P.S., Jain, S., Sinha, N., Arora, S. K., (2006). Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl)-3-fluorophenyl]- 2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **41**, 423-428.
- Domínguez , J. N., León, C., Rodrigues, J. (2005). Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Il Farmoco*. **60**, 307-311.
- Doub, L., Richardson, L. M., Herbst, D. R., Black, M. L., Stevenson, O. L., Bambas, L.L., Youmans, G.P., Youmans, A.S. (1958). Some phenylthiourea derivates and their antituberculos activity. *Journal of the American Chemical Society*. **80**, 2205-2217.

- Eisman, P. C., Konopka, E. A., Mayer, R. L. (1954). Antituberculos activity of substituted thioureas II activity in mice. *American Review of Tuberculosis*. **70**, 121-129.
- Ekoue-Kovi, K., Yearick, K., Iwaniuk, D. P., Natarajan, J. K., Alumasa, J., De Dios, A.C., Roepe, P. D., Wolf, C. (2009). Synthesis and antimalarial activity of new 4-amino-7-chloroquinolyl amides, sulfonamides, ureas and thioureas. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **17**, 270-283.
- Emilsson, H., Selander, H. (1983). Synthesis and antihypertensive avtivity of some 3- substituted 4H-1,2,4-triazoles. *Acta Pharmaceutica Suecica*. **20**, 419-433.
- Estaevez, O., Sanchez, H. E. O., Hidalgo, J. L., Cisneros, H., Rodriguez, I. N., Reguera, E. (2005). A Raman and infrared study of 1- furoyl-3-monosubstituted and 3,3-disubstituted thioureas. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. **62**, 964-971.
- Evans, B. E., Rittle, K. E., Bock, M. G., DiPardo, R. M., Freidinger, R. M., Whitter, W.L., Lundell, G. F., Veber, D. F., Anderson, P. S., Lotti, V. J., Cerino, D. J., Chen, T.B., Kling, P.J., Kunklerl, K.A., Springer, J.P., Hirshfield, J. (1988). Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. **31**, 2235-2246.
- Flemming, W. (1926). Symmetrical disubstitued thioureas, *U.S*, **1**, 557-797. (Chemical Abstract 20:1631, 1926.
- Fry, H.S. (1913). *N,N*-Diphenylthiourea. *Journal of the American Chemical Society*. **35**, 1539.
- Ganellin, C.R., Hosseini, S.K., Khalaf, Y.S., Tertiuk, W., Arrang, J.M., Garbarg, M., Ligneau, X., Schwartz, J.C. (1995). Design of potent non-thioureas H3-receptor histamine antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 3342-3350.
- Gavilan, D. M, Serrano, R.F., Vidal, J. A. G., Marchal, J. A., Aranega, A., Gallo, M., A., Espinosa, A., Campos, J. M. (2004). Synthesis of tetrahydrobenzoxazepine acetals with electron-withdrawing groups on the nitrogen atom. Novel scaffolds endowed with anticancer activity against breast cancer cells. *Tetrahedron*. **60**, 11547-11557.
- Glermont, W. (1876). 1-(1-naphthyl)-2-thiourea. Bulletin de la Societe Chimique de France, 2:125. The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 10th Edition. S.747: Merck&Co, Inc. Rahway, New Jersey, 1983.
- Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of combinatorial chemistry*. **1**, 55–68.
- Glasser, A.C., Doughty, R. M. (1962). Substitued heterocyclic thioureas. I. Antitubercular activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **51**, 1031-1033.
- Gupta, D., Soman, G., Dev, S. (1982). Thiourea, a convenient reagent for the reductive cleavage of olefin ozonolysis products. *Tetrahedron*. **38**, 3013-2018.
- Halimehjani, A. Z., Pourshojaei, Y., Saidi, M. R. (2009). Highly efficient and catalystfree synthesis of unsymmetrical thioureas under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*. **50**, 32-34.

- Han, T., Cho, J.H., Oh, C.H. (2006). *European Journal of Medicinal Chemistry*. **41**, 825-832.
- Hazzaa, A. B., Labouta, I. M., Kasseem, M. (1983). Synthesis of some triazolyl thiourea derivatives as potential antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Sci. Ed.*, **11**, 43-47.
- Heinisch, G., Matuszczak, B., Ralkowitz, D., Tantisira, B. (1997). Synthesis of N-aryl-N-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Archiv der Pharmazie*, **330**, 207-210.
- Hunter, R., Younis, Y., Muhanji, C. I., Curtin, T., Naidoo, K. J., Petersen, M., Bailey, C. M., Basavapathruni, A., Anderson, K. S. (2008). C-2-Aryl O-substituted HI-236 derivatives as non-nucleoside HIV-1 reverse-transcriptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **16**, 10270-10280.
- Inghilleri, G. (1912). Preparation of ammonium thiocyanate and thiourea. *Gazzetta Chimica Italiana*, **39(1)**, 634-639.
- Joshi, S., Khosla, N., Tiwari, P. (2003). In vitro study of some medicinally important Mannich bases derived from antitubercular agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 571-576.
- Kamal, A., Dastagiri, D., Ramiah, M. (2011). Synthesis and apoptosis inducing ability of new anilino substituted pyrimidine sulfonamides as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **46**, 5817-5824.
- Kaneko, C., Sugimoro, A., Tanaka, S. (1974). A facile one-step synthesis of cis-2-cyclopentene and cis-2-cyclohexene-1,4-diols from the corresponding cyclodienes, *Research Institute for Medical Engineering*. **12**, 876-877.
- Kang, I., Wang, L., Lee, C., Lee, Y., Chao, Y., Hsu, T., (2009). Design, synthesis, and anti-HCV activity of thiourea compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 1950-1955.
- Karakus, S., Kaymakçioğlu, B., Toklu, H. Z., Arıcıoğlu, F., Rollas, S. (2009b). Synthesis and Anticonvulsant Activity of New N-(Alkyl/Substituted aryl)-N'-[4-(5-cyclohexylamino)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]phenyl]thioureas. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*. **342**, 48-53.
- Karakuş, S., Küçükgül, G., Küçükgül, Clercq, E. D., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Sahin, F., Bayrak, Ö. F. (2009a). Synthesis, antiviral and anticancer activity of some novel thioureas derived from N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-methanesulfonamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 3591-3595.
- Kaymakçioğlu, B.K., Rollas, S., Körcegez, E., Arıcıoğlu, F. (2005). Synthesis and biological evaluation of new N'-substituted-N'-(3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazole-4-yl) thiourea/urea derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **26**, 97-103.
- Klempt, W. (1942). The production of thiourea from ammonium thiocyanate. *Chemical Technology*. **15**, 1-4. (Chemical Abstract 37: 4366, 1943).
- Kugimiya, A., Takei, H. (2006). Preparation of molecularly imprinted polymers with thiourea group for phosphate. *Analytica Chimica Acta*, **564**, 179-183.
- Kuznetzov, V.I., Aronovich, P.M. (1936). Preparing diphenylthiourea. *Journal of Medicinal Industry (Moscow)*, **12**, 953-954. (Chemical Abstract 30: 56572, 1936).

- Küçükgül, Rollas, S., Ülgen, M. (1994). Synthesis and characterization of some thiourea derivatives from 1,2,4-triazoline-3-thioureas. *Journal of Pharmaceutical University of Marmara*. **10**, 17-25.
- Küçükgül, İ., Küçükgül, S. G., Rollas, S., Kiraz, M. (2001). Some 3-Thioxo/Alkythio-1,2,4-triazoles with a Substituted Thiourea Moiety as Possible Antimycobacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **11**, 1703-1707.
- Kratky A, Vinsova J, Volkova M, et al. (2012). Antimicrobial activity of sulfonamides containing 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde and 5-chloro-2-hydroxybenzoic acid scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **50**, 433-440.
- Lakhan, R., Sharma, B. P., Shukla, B. N. (2000). Synthesis and antimicrobial activity of 1-aryl-2-amino-3-(4-arylthiazol-2-yl):(benzothiazol-2-yl)guanidines. *Il Farmaco*, **55**, 331-337.
- Ligneau, X., Schwartz, J. C. (1995). Design of potent non-thioureas H₃-receptor histamine antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. **38**, 3342-3350.
- Loseva, M. V., Bolotin, B. M., (1972). Reaction of Anthranilic Acid and Methoxy- and Nitro-substituted Anthranilic Acid with p-Toluenesulfonyl Chloride in Pyridine. *Chem. Het. Comp*. **10**, 1212-1215.
- Mahiwal, K., Kumar, P., Narasimhan, B. (2012). Synthesis Antimicrobial Evaluation of-QSAR and mt-QSAR Studies of 2-Amino Benzoic Acid Derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **21**, 293 – 307.
- Mallakpour, S., Kowsari, E. (2005). Synthesis and characterization of new optically active poly containing epiclone and L-methionine moieties in the main chain. *Polymers for Advanced Technologies*. **16**, 732–737.
- Manjula, S. N., Noolvi, M., Parihar, K.V., Reddy, S.A.M., Ramani, V., Gadad, A.K., Singh, G., Kutty, N.G., Rao, C.M. (2009). Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 2923-2929.
- Masunov, A., Dannenberg, J. J. (2000). Theoretical Study Of Urea And Thiourea, 2. Chains and Ribbons. *J. Phys. Chem B*. **10**, 806-810.
- Meyer, S. D., Azijn, H., Ginderen, M. V., De Baere, I., Pauwels, R., De Béthune, M. P. (2002). In vitro selection experiments demonstrate an increased genetic barrier to resistance development to TMC114 as compared with currently licensed protease inhibitors. *Antiviral Therapy*, **7**.
- Moloto, M.J., Malik, M.A., O'brien, P., Motevalli, M., Kolawole, G.A. (2003) Synthesis and characterisation of some N-alkyl/aryl and N,N' dialkyl/aryl thiourea cadmium(II) complexes the single crystal X-ray structures of [CdCl₂(CS(NH₂)NHCH₃)₂]_n and [CdCl₂(CS(NH₂)NHCH₂CH₃)₂]. *Polyhedron*. **22**, 595-603.
- Mohsen A, Omar ME, Osman SA. (1973). Characterization of the C=S frequencies in the infrared spectra of N.N'-disubstituted thiourea derivatives. *Pharmazie*, **28(1)**, 30-31.

- Nishimura, T., Iino, T., Mitsuya, M., Bamba, M., Watanabe, H., Tsukahara, D., Kamata, K., Sasaki, K., Ohya, S., Hosaka, H., Futamura, M., Nagata, Y. ve Eiki, J. (2009). Identification of Novel and Potent 2-Amino Benzamide Derivatives as Allosteric Glucokinase Activators. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 1357–1360.
- Nodoulou, O.G., Papadaki-Valiraki, A.E., Filippatos, E.C., Ikeda, S., Clercq, De.E. (1994). Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel N,N'-disubstituted thioureas. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **29**, 127-131.
- Pathak, T.V.N., Joshi, R., Gupta, N. (2004). Synthesis, Spectral Studies, And Antimicrobial Activities of Thiourea. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and The Related Elements*, **179**, 2365-2378.
- Phillips, O. A., Udo, E. E., Ali, A. A. M., Al-Hassawi, N. (2003). Synthesis and Antibacterial Activity of 5-Substituted Oxazolidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **11**, 35-41
- Reddy, B. S., Gopala, N. O., Narasimhulub, K. V., Rajua, C. L., Raoa, J. L., Reddy, B. C. V. (2005). EPR And Optical Absorption Spectral Studies On Mn²⁺ Ions Doped In Potassium Thiourea Bromide Single Crystals. *Journal of Molecular Structure*. **751**, 161-167.
- Reddy, N., Mallireddigari, M. (2004). Synthesis of new coumarin-3-(N-aryl) sulfonamides and their anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **14**, 4093-4097.
- Rollas, S., Büyüktimkin, S., Çevikbas, A. (1991) N-[4-(3H-1,3,4-oxadiazoline-2-thion-5-yl)phenyl]-N'-substituted thioureas synthesis and antimicrobiological activities. *Archiv der Pharmazie*. **324**, 189-190.
- Rollas, S., Koçyigit-Kaymakçioğlu, B. (2003) Biological activity of disubstituted thiourea derivatives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **3**, 121-134.
- Rotella, D. P. (2002). Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications, *Nat. Rev Drug Discovery*. **1**, 674-682.
- Saeed, A.U., Shaheen, A., Hameed, Naqvi, S. Z. H. (2009). Synthesis , characterization and anti microbial activity of some new 1-(fluorobenzoyl)-3-(fluorophenyl) thioureas. *Journal of Fluorine Chemistry*, **130**, 1028-1034.
- Sallam, M. M., El-Sayed, B. A. (1999). Temperature and frequency dependent electrical transport in thiourea and tris thiourea copper sulphate. *Journal Of Materials Science, Materials In Electronics*. **10**, 63-66.
- Santos , L.D., Lima, L.A., Cechinel-Filho, F., Corrêa, R., Buzzi, F. D. C., Nunes, R. J.(2008) Synthesis of new 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **16**, 8526-8534.
- Scozzafava A, Winum JY, Montero JL, Pedone C, Supuran CT, De Simone G. (2007). Carbonic anhydrase inhibitors: binding of an antiglaucoma glycosyl-sulfanilamide derivative to human isoform II and its consequences for the drug design of enzyme inhibitors incorporating sugar moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**(6), 1726-1731.

- Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. (2003) Anticancer and antiviral sulfonamides. *Current Medicinal Chemistry*. **10**, 925-953.
- Scozzafava, A., Supuran, C. T. (2000) Carbonic anhydrase and matrix metalloproteinase inhibitors: Sulfonylated amino acid hydroxamates with MMP inhibitory properties act as efficient inhibitors of CA isozymes I, II, and IV, and *N* hydroxysulfonamides inhibit both these zinc enzymes. *Journal Medicinal Chemistry*. **43**, 3677-3687.
- Selvam, P., Chandramohan, M., De Clercq, E., Witvrouw, M., Pannecouque, C. (2001). Synthesis and anti-HIV activity of 4-[(1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene) amino]-*N*(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-benzene sulfonamide and its derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **14**, 313-316.
- 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. (2004). Aryl urea analogs with broad-spectrum antibacterial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 5569-5572.
- Shaabani, A., Maleki, A., Mofakham, H. ve Khavasi, H. R. (2008). Novel Isocyanide-Based Three-Component One-Pot Synthesis of Cyanophenylaminoacetamide Derivatives. *Journal of Combinational Chemistry*, **10**, 883-885.
- Shaabani, A., Soleimani, E., Hossein, R. A novel approach for the synthesis of alkyl and aryl sulfonamides. *Tetrahedron Letters*, **48**, 2185-2188.
- Shariat, M., Abdollahi, S. (2004). Synthesis of Benzoxazinone Derivatives: A New Route to 2-(*N*-Phthaloylmethyl)-4H-3,1-benzoxazin-4-one. *Molecules*. **9**, 705-712.
- Shebuev, A. N. (1939). Thiocarbanilide, *Chemical Abstracts*, **33**, 6882.
- Siddiqui, W. A., Ahmad, S., Siddiqui, H. L. (2008). Synthesis and Crystal Structures of *o*-[(Phenyl/*p*methoxyphenyl)carbamoyl]benzene Sulfonamides. *Journal Chemistry Crystallography*, **40**, 116-121.
- Siddiqui, I. R., Siddique, S. A., Srivastava, V., Singh, P. K. ve Singh, J. (2008). A Novel Anthranilic Acid Based Multi-Component Strategy for Expedient Synthesis of 4(3H)-Quinazolinone *N*-nucleosides. *Arkivoc*. **xii**, 277-285.
- Siddiqui, N., Pandeya, S., Khan, S. (2006). Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domainç. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **17**, 255-259.
- Smith, J., Liras, J., Stephen, E., Ansly, V. (1996). Solid And Solution synthesis of oligomeric thioureas. *American Chemical Society*, **61**, 8811-8818
- Subba Reddy, B. V., Venkateswarlu, A., Madan, C., Vinu, A. (2011). Cellulose-SO₃H: an Efficient and Biodegradable Solid Acid for the Synthesis of Quinazolin-4(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*, **52**, 1891-1894.
- Sunduru, N., Srivastava, K., Rajakumar, S., Puri, S.K., Saxena, J. K., Chauhan, P. M. S. (2009). Synthesis of novel thiourea, thiazolidinedione and thioparabanic acid derivatives of 4-aminoquinoline as potent antimalarials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **19**, 2570-2573.
- Supuran C. T., Casini, A., Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: Anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal Research Review*. **5**, 535-558.

- Supuran, C. T., Casini, A., Mastrolorenzo, A., Scozzafava, A. (2004). COX-2 selective inhibitors, carbonic anhydrase inhibition and anticancer properties of sulfonamides belonging to this class of pharmacological agents. *Mini-Review Medicinal Chemistry*, **4**, 625-632.
- Supuran, C., Scozzafava, A., Menabuoni, L. (1999). Carbonic anhydrase inhibitors. Part 71 Synthesis and ocular pharmacology of a new class of water-soluble, topically effective intraocular pressure lowering sulfonamides incorporating picolinoyl moieties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **8**, 317-328.
- Şen, İ. (2011). Bazı aromatik amit bileşiklerinin ve metal komplekslerinin sentezi ve hesapsal yöntemlerle incelenmesi. Doktora Tezi, Balıkesir- Türkiye
- Takemoto, T., Eda, M., Okada, T., Sakashita, H., Matzno, S., Godha, M., Ebisu, H., Nakamura, N., Fukaya, C., Hihara, M., Eiraku, M., Yamnouchi, K., Yokoyama, K. (1994). Novel potassium channel openers: Synthesis and pharmacological evaluation of new N-(substituted-3-piridyl)-N-alkylthioureas and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 18-25.
- Tian, L., Song, J., Wang, J., Liu, B. (2009). Synthesis and bioactivity of N-cyclopropanecarboxyl- N-pyridin-2-yl thiourea derivatives and related fused ring compounds. *Chinese Chemical Letters*, **20**, 288-291.
- Todoulou, O.G., Papadaki-Valiraki, A.E., Filippatos, E.C., Ikeda, S. Clercq, De.E. (1994). Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel N,N'-disubstituted thioureas. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **29**, 127-131.
- Us, F. (2006). Tetrazol halkası içeren bazı sülfonamidlerin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Uyar, T. 2001. Organik Kimya. Ankara. Güneş Kitabevi, 781.
- Venkatachalam, T.K., Mao, C., Uckun F.M. (2004). Effect of stereochemistry on the anti-HIV activity of chiral thiourea compounds. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, **12**, 4275-4284.
- Weiqun, Z., Wen, Y., Lihua, Q. (2005). Structure and stability of thiourea with water, DFT and MP2 calculations. *Journal of Molecular Structure*, **730**, 131-139
- Wu, C., Decker, E. R., Holland, G. W., Brown, F. D., Stavros, F. D., Brock, T. A., Dixon, R. A. C. (2001). *Drugs Today*, **37**, 441-453.
- Yonova, P.A., Stoilkova, G.M., (2005). Synthesis and biological activity of urea and thiourea derivatives from 2-aminoheterocyclic compounds. *Journal of Plant Growth Regul*, **23**, 280-291.
- Zhang, H., Zhang, Y., Wub, G., Zhou, J., Huang, W., Hu, X. (2009). Synthesis and biological evaluation of sulfonylurea and thiourea derivatives substituted with benzenesulfonamide groups as potential hypoglycemic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**, 1740-1744.
- Zhang, Y.M., Wei, T.B., Xian, L., Gao, L. M. (2004). An Efficient Synthesis Of Polymethylene-Bis-Aroyl Thiourea Derivatives Under The Condition Of Phase-Transfer Catalysis. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and The Related Elements*, **179**, 2007-2013.
- Zhao, F., Xiao, J.H., Wang, Y., Li, S. (2009). Synthesis of thiourea derivatives as CCR4 antagonists. *Chinese Chemical Letters*, **20**, 296-299.

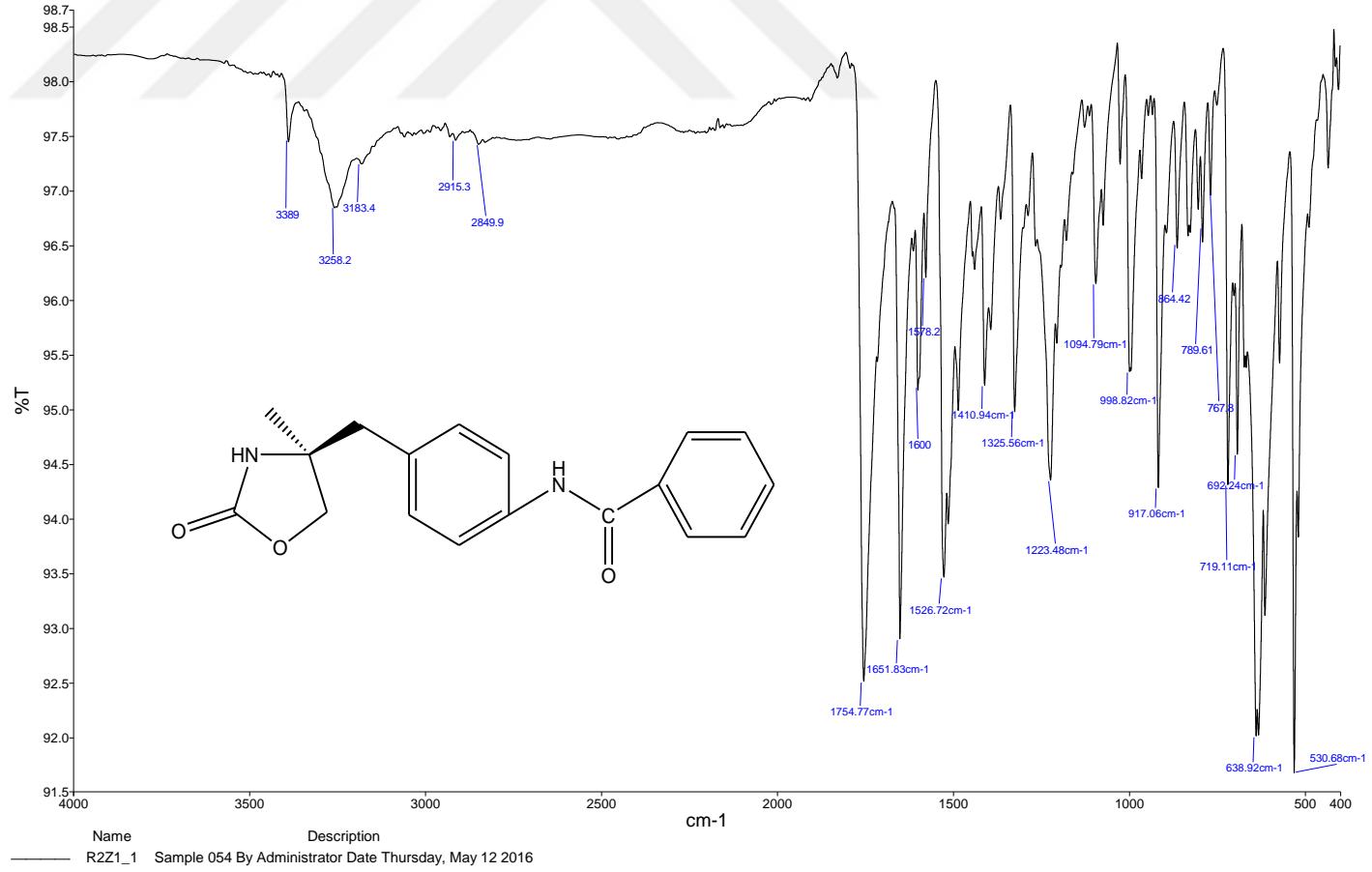
Zhong, Z., Xing, R., Liu, S., Wang, L., Cai, S., Li, P. (2008). Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbohydrate Research*. **343**, 566-570.

Zhou, W., Lua, J., Zhanga, Z., Zhanga, Y., Cao, Y., Lub, L., Yang, Zurenko, G.E., Gibson, J.K., Shinabarger, D.L., Aristoff, P.A., Ford, C.W., Tarpley, W.G. (2001). Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Current Opinion in Pharmacology*. **1**, 470-476.

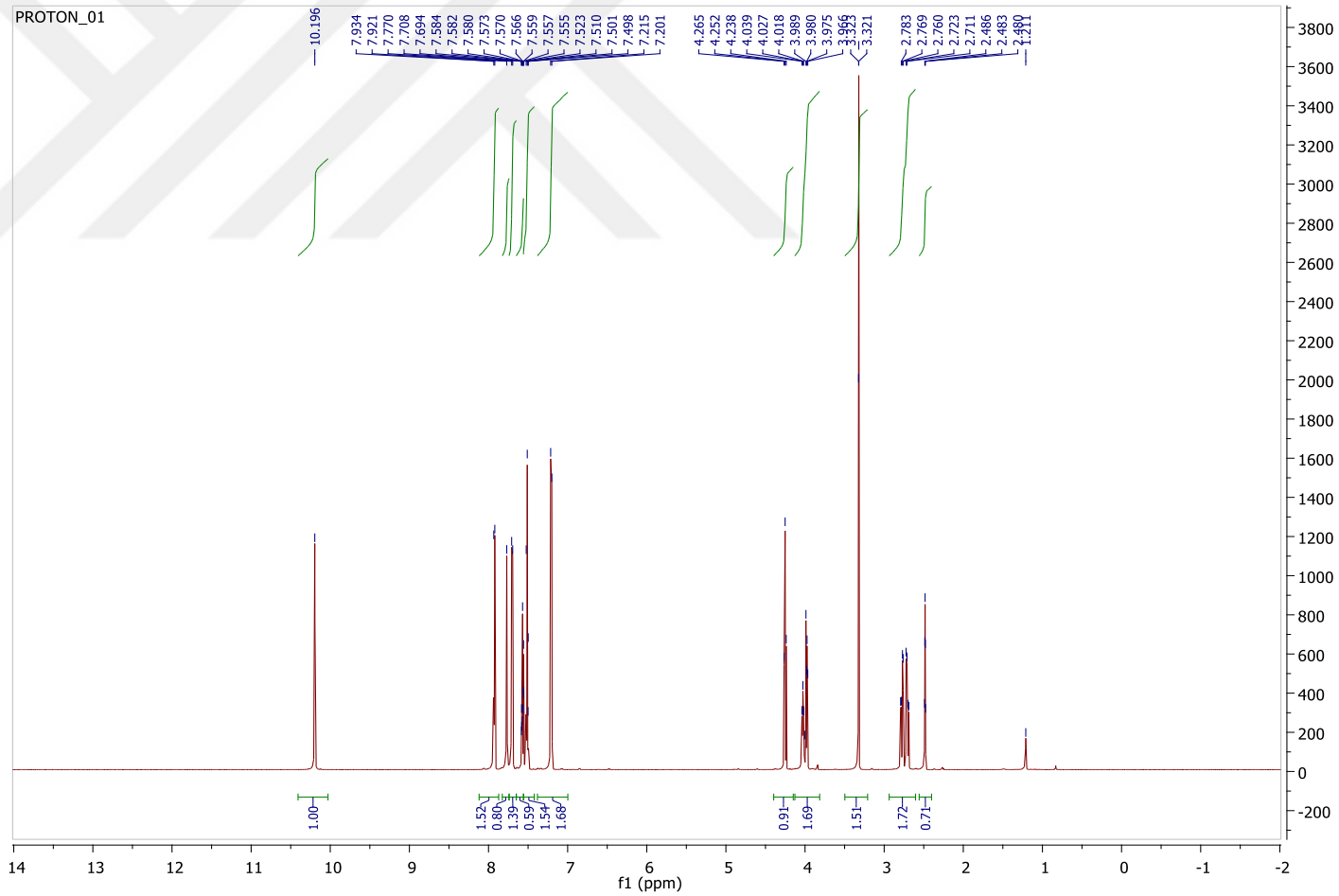
Zhou, W., Lua, J., Zhanga, Z., Zhanga, Y., Cao, Y., Lub, L., Yang, X. (2004). Structure and vibration spectra of *N*-4-chlorobenzoyl-*N*-4-Methoxyphenylthiourea. *Vibrational Spectroscopy*. **34**, 199-204.



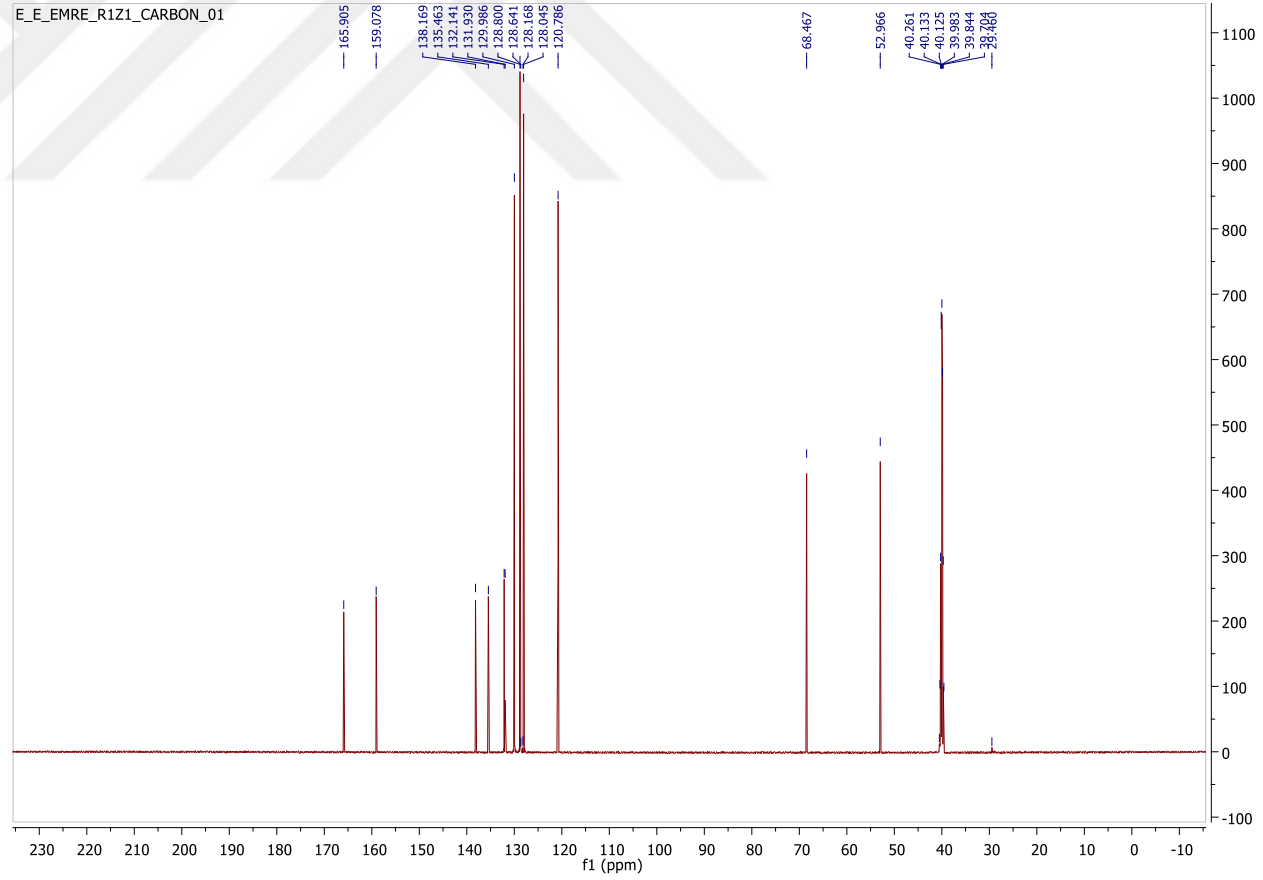
EKLER



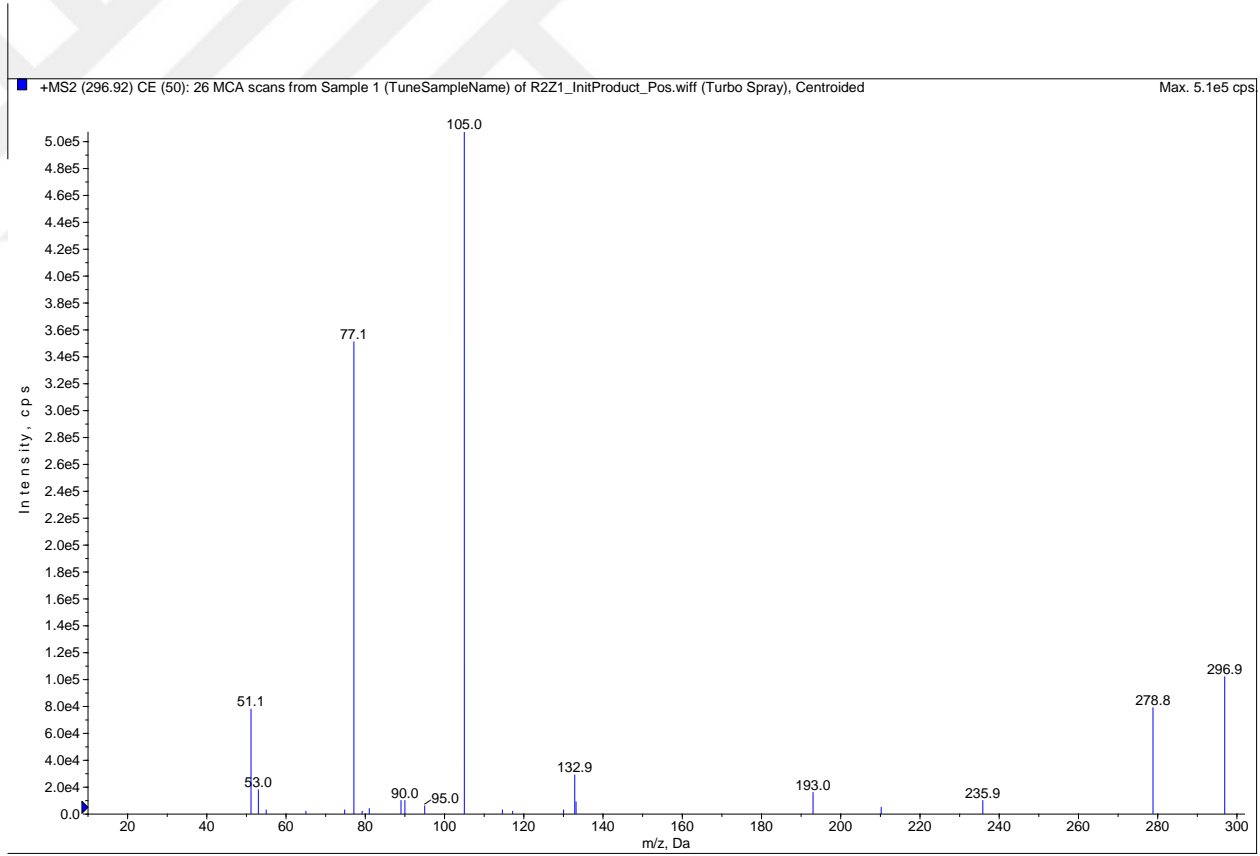
Ek.Şekil 1. Bileşik [1] için FTIR spektrumu



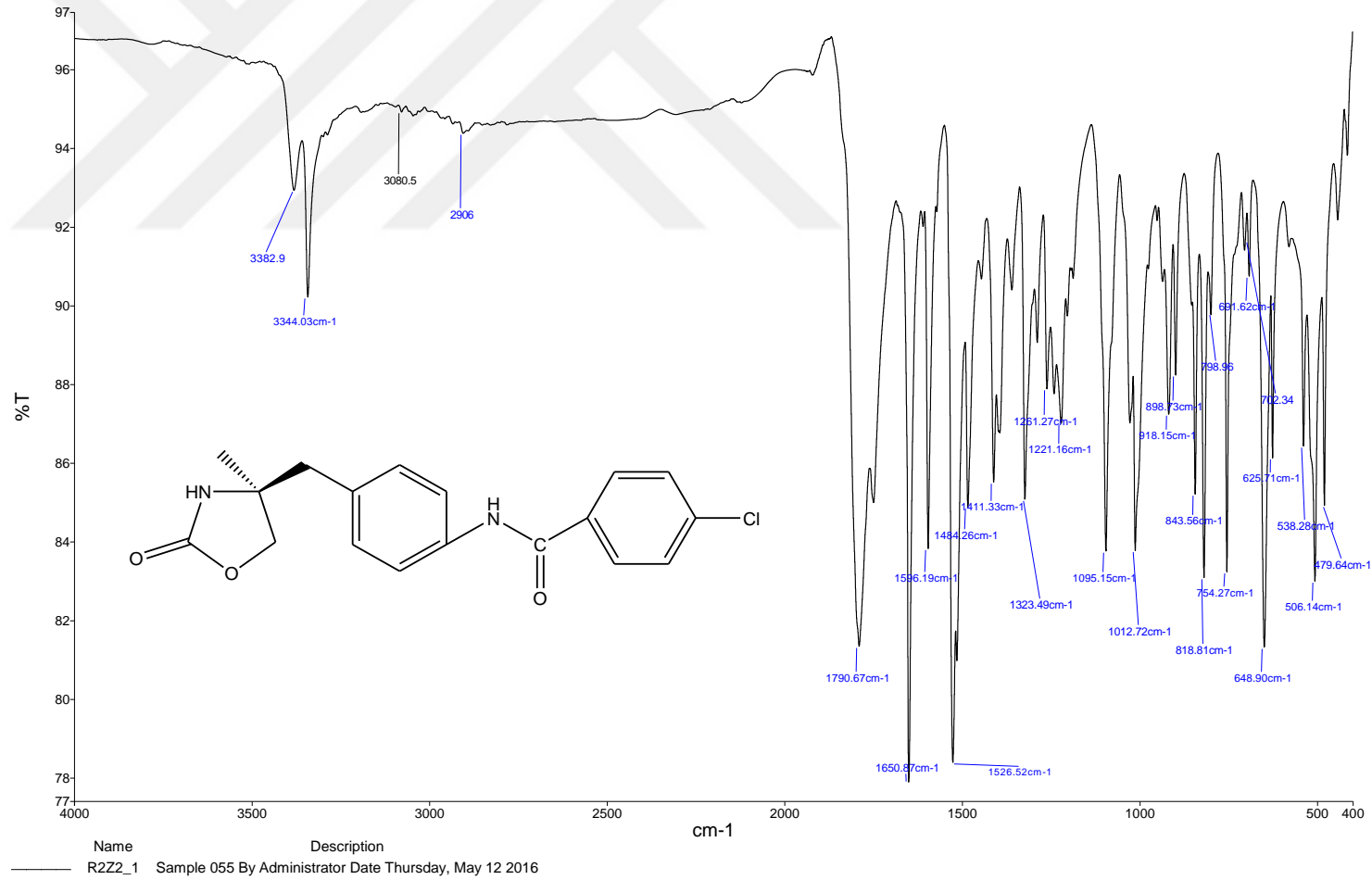
Ek. Şekil 2. Bileşik [1] için ¹H NMR spektrumu



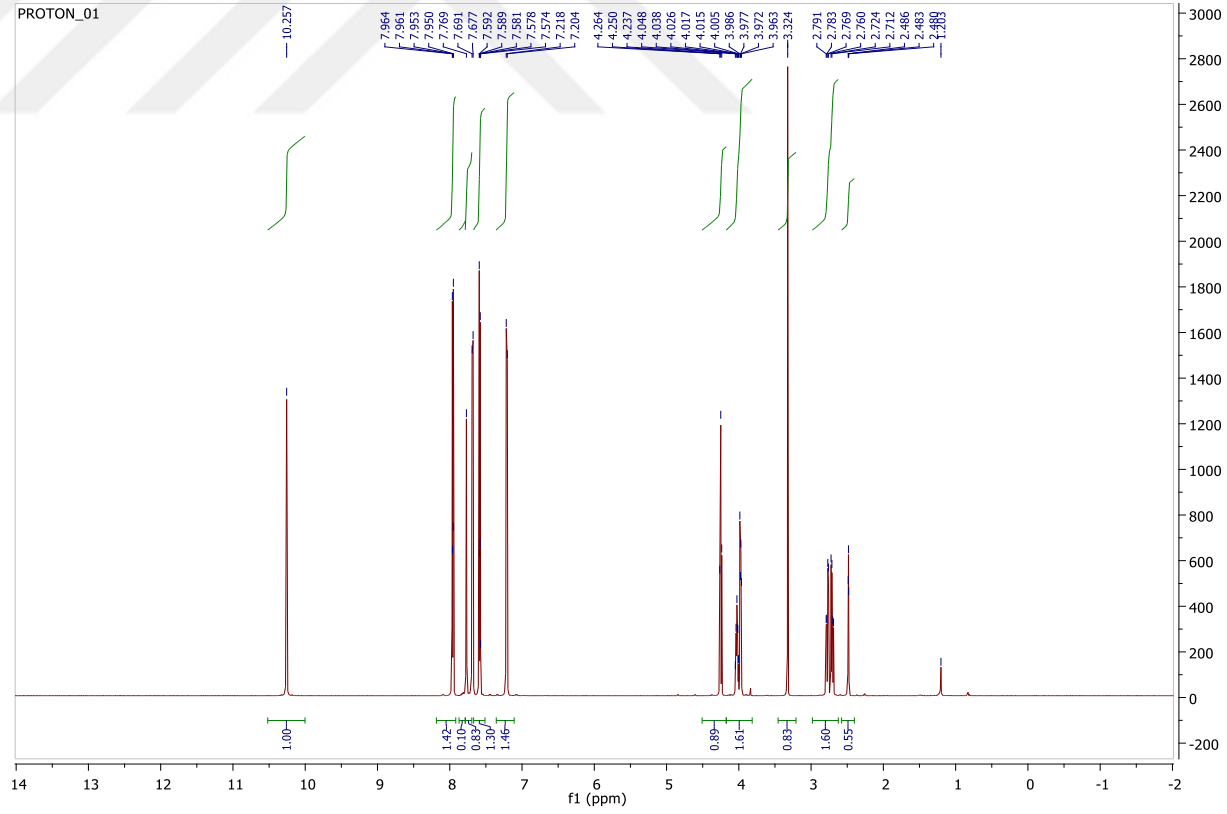
Ek. Şekil 3. Bileşik [1] için ^{13}C NMR spektrumu



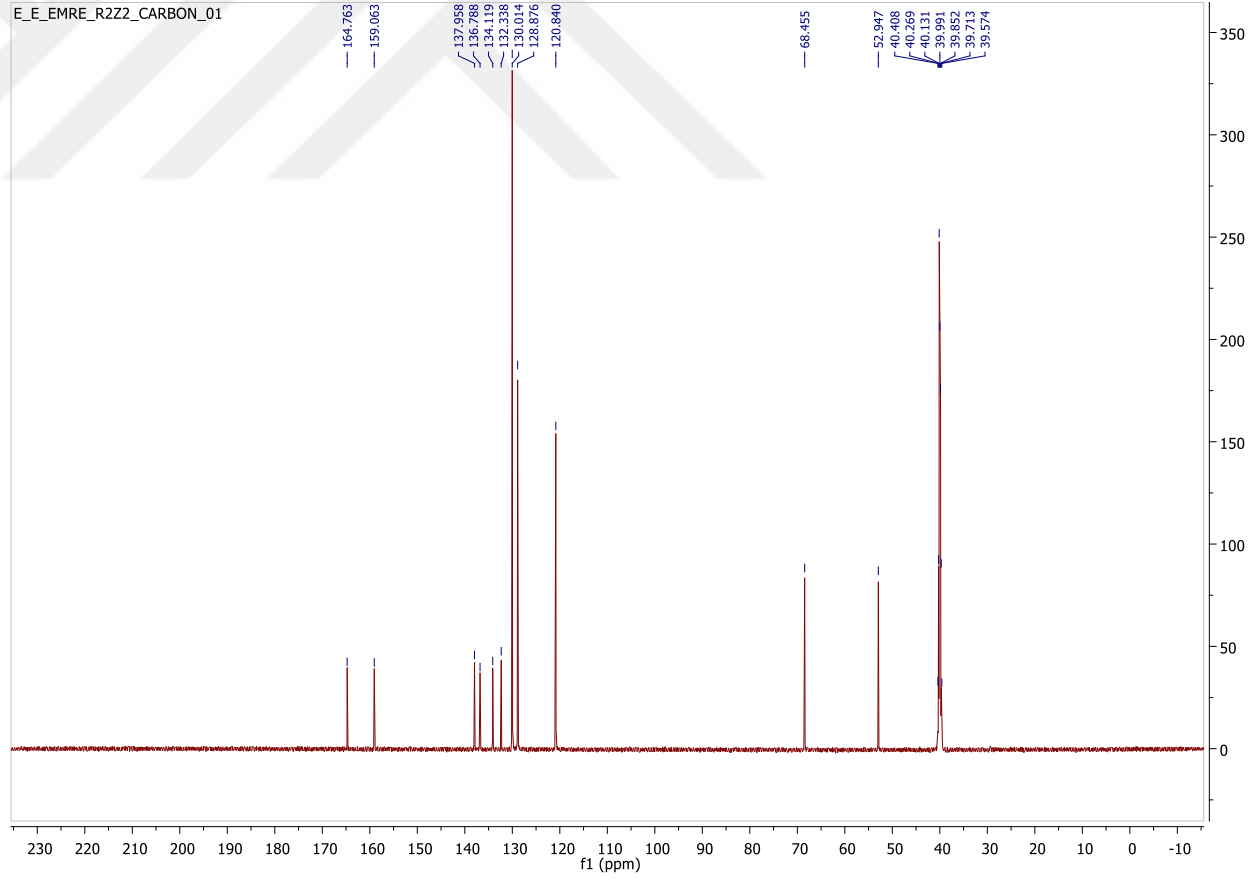
Ek. Şekil 4. Bileşik [1] için Kütl spektrumu



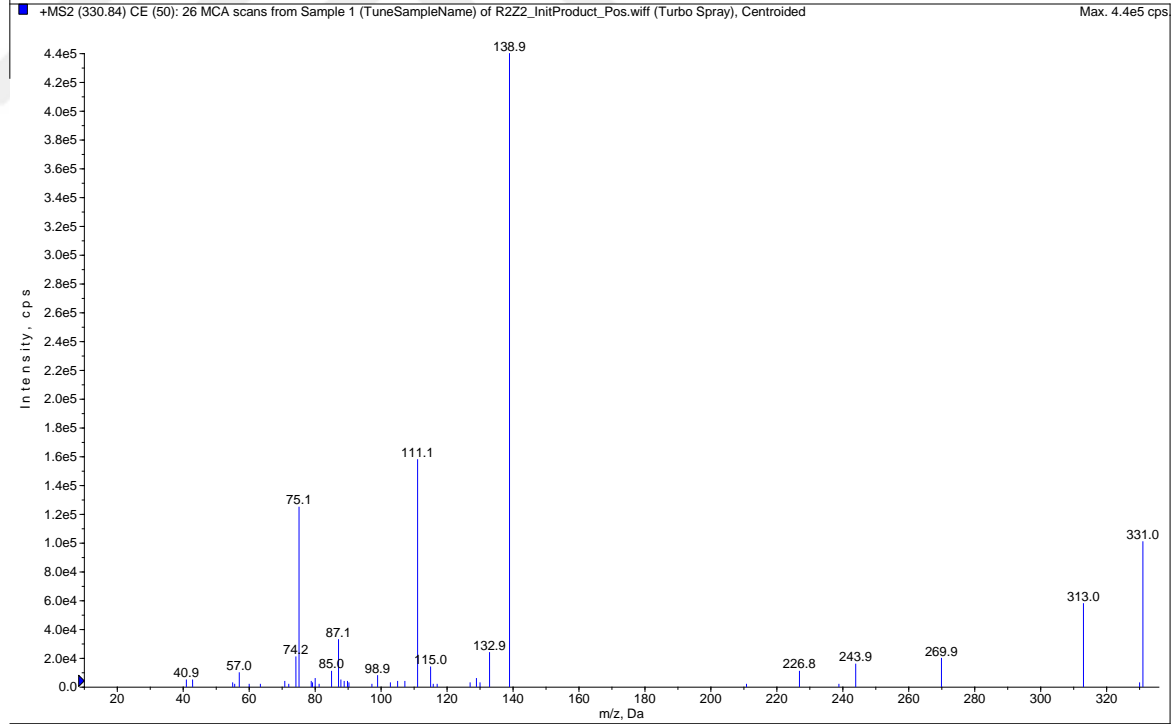
Ek. Şekil 5. Bileşik [2] için FTIR spektrumu



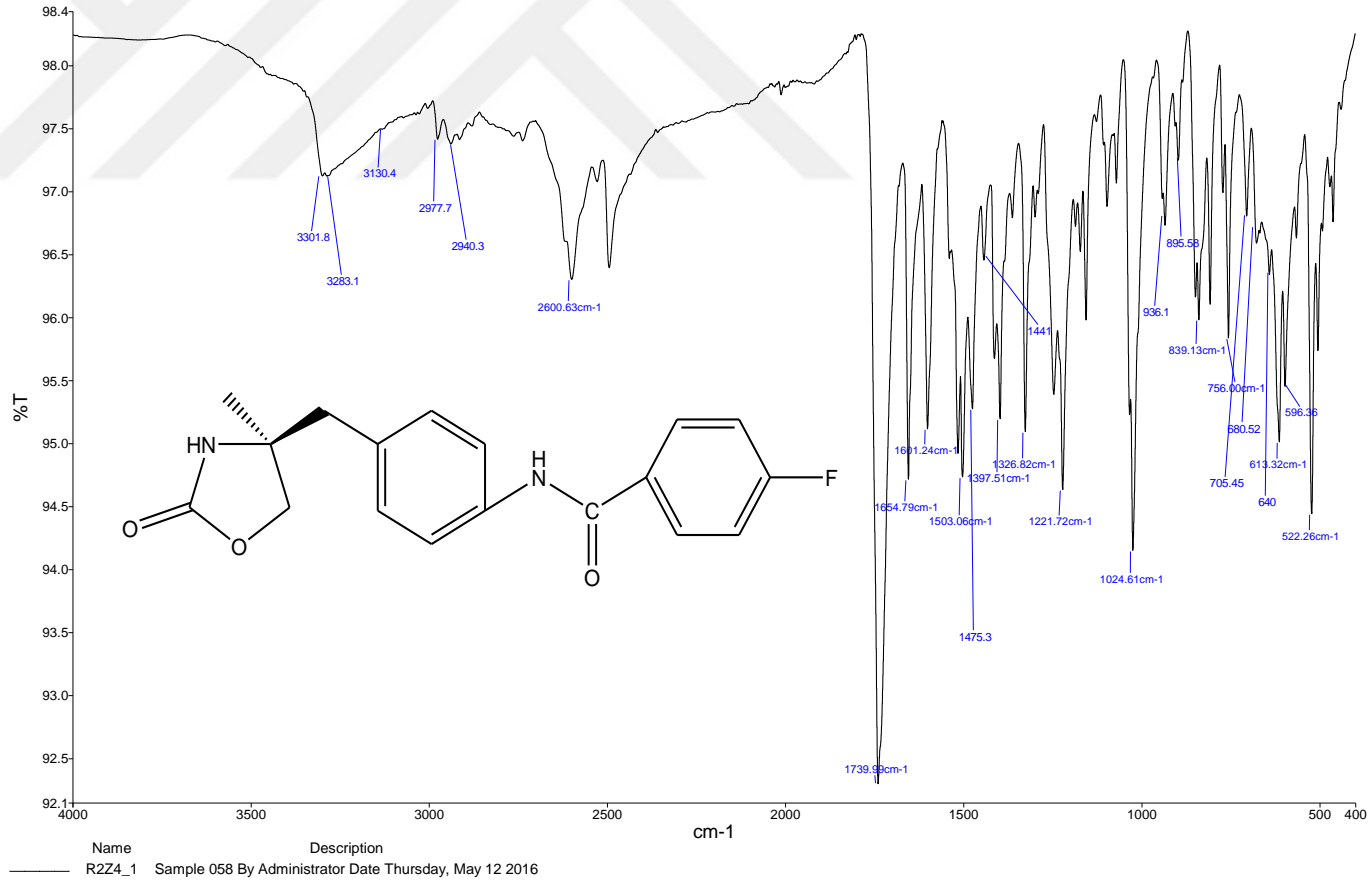
Ek. Şekil 6. Bileşik [2] için ¹H NMR spektrumu



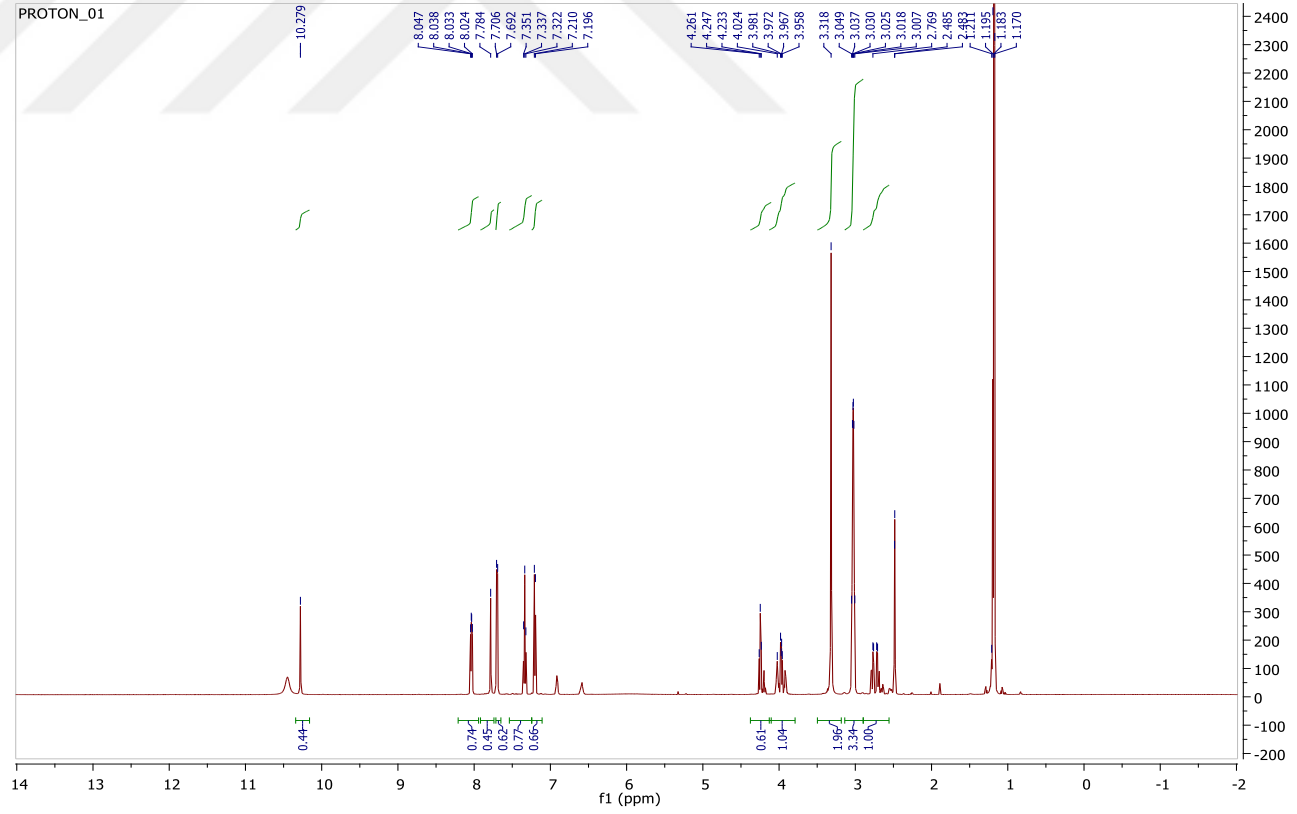
Ek.Şekil 7. Bileşik [2] için ^{13}C NMR spektrumu



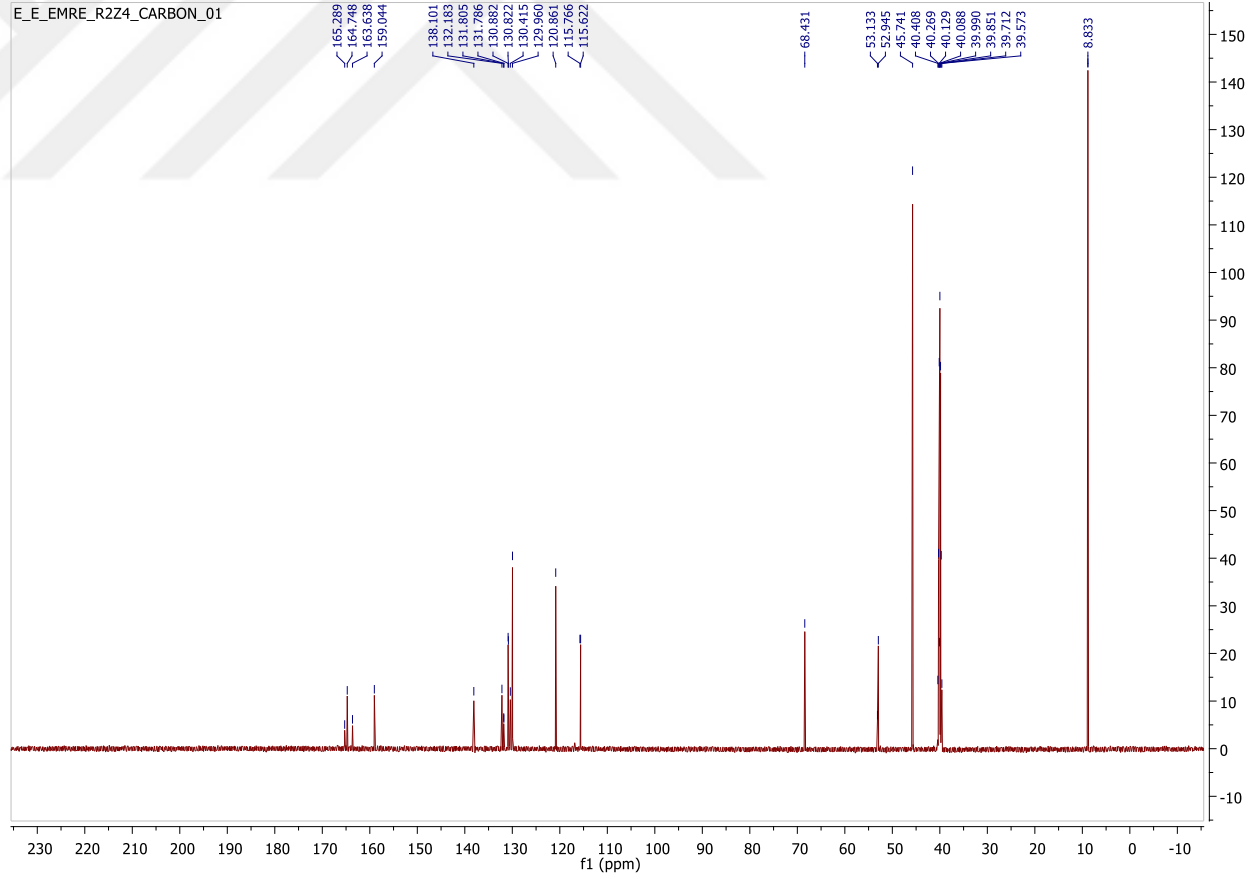
Ek.Şekil 8. Bileşik [2] için Kütle spektrumu



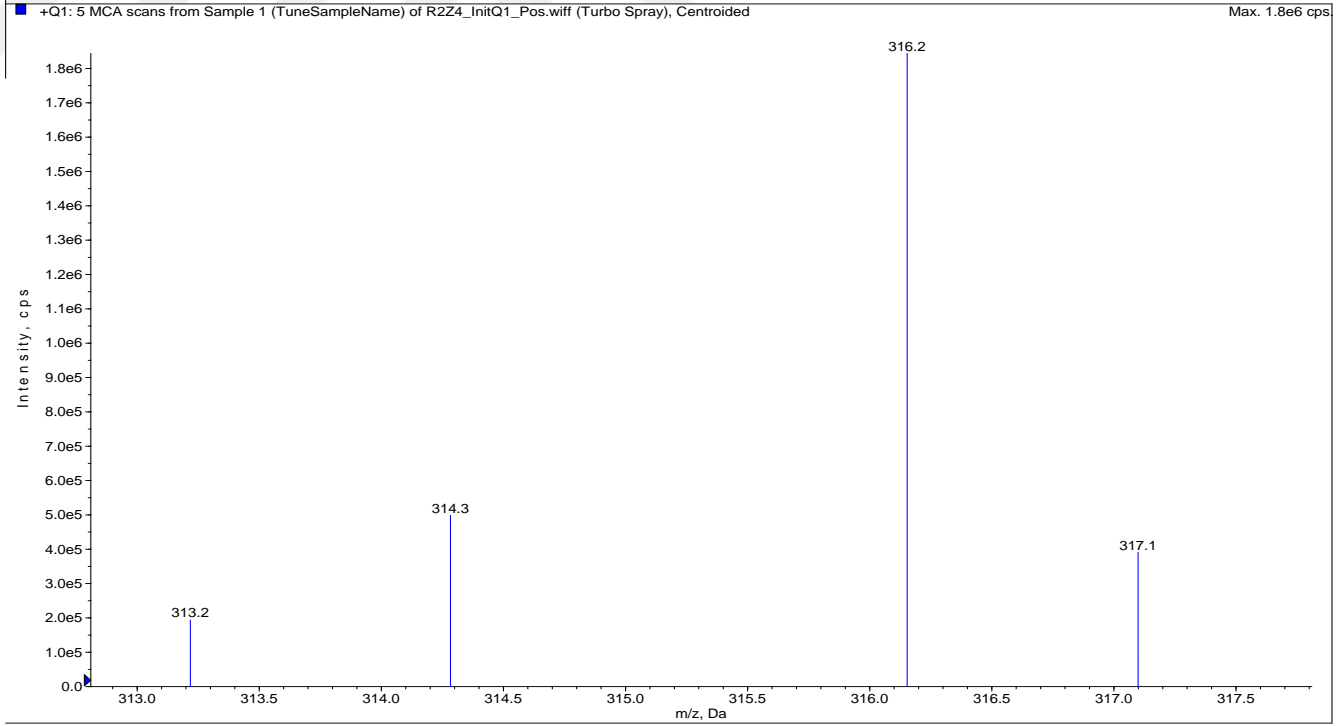
Ek.Şekil 9. Bileşik [3] için FTIR spektrumu



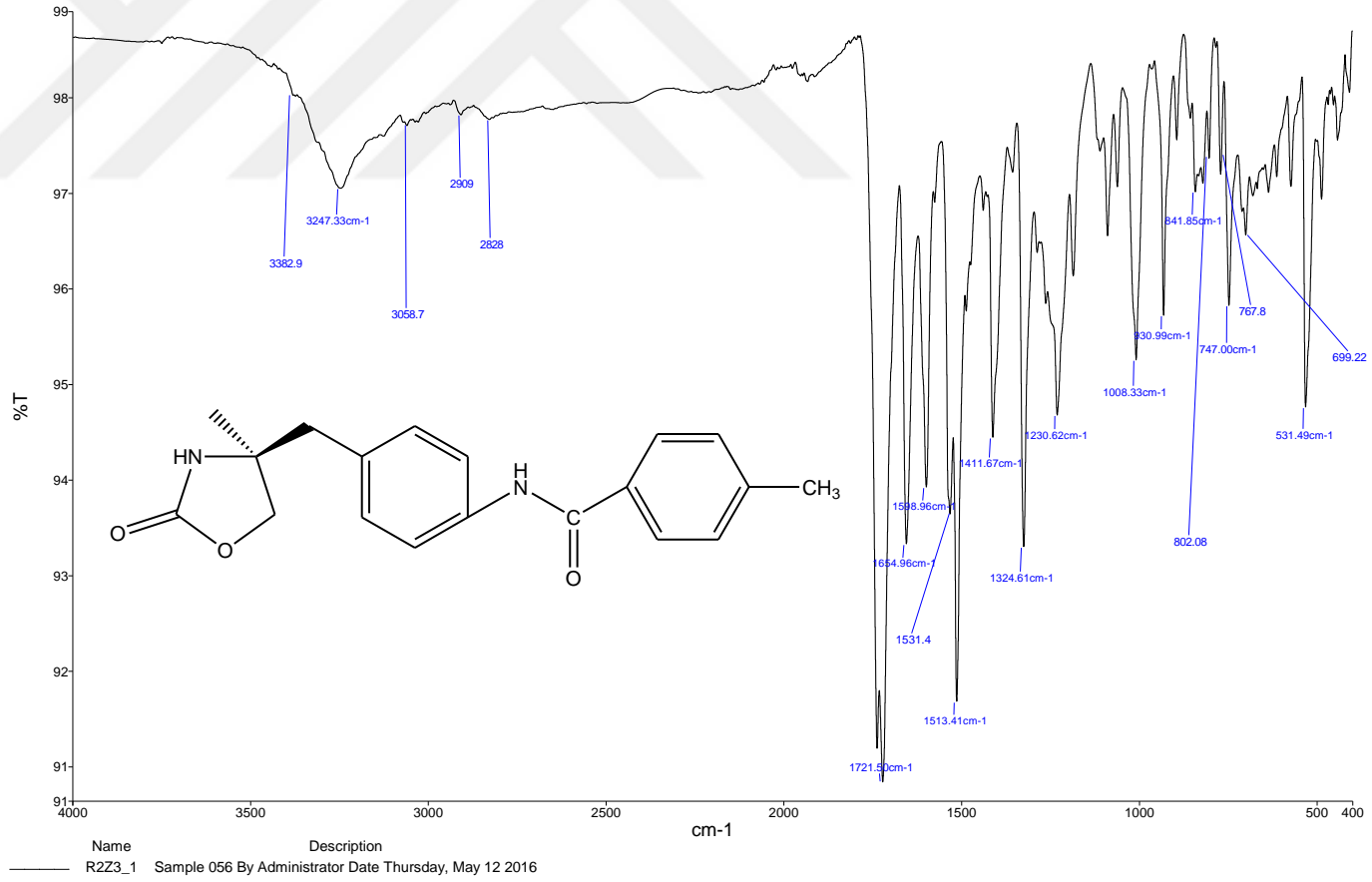
Ek.Şekil 10..Bileşik [3] için ¹H NMR spektrumu



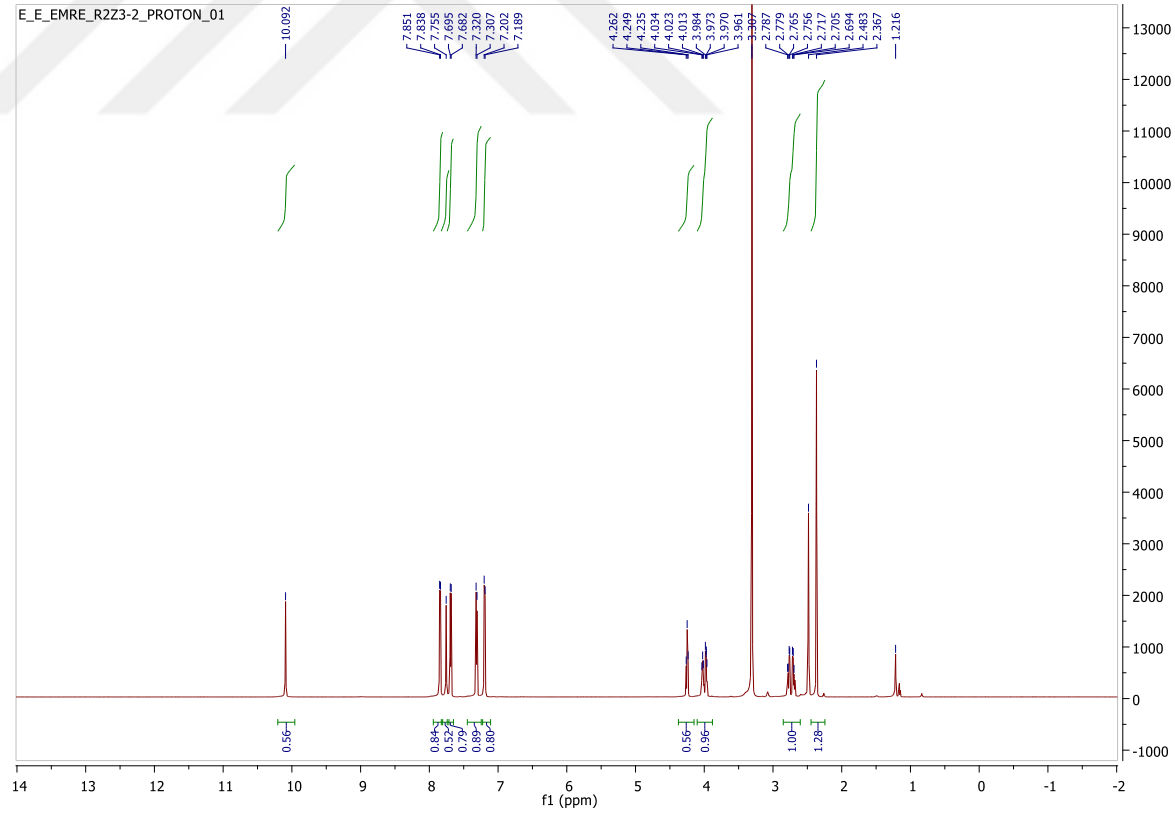
Ek.Şekil 11. Bileşik [3] için ^{13}C NMR spektrumu



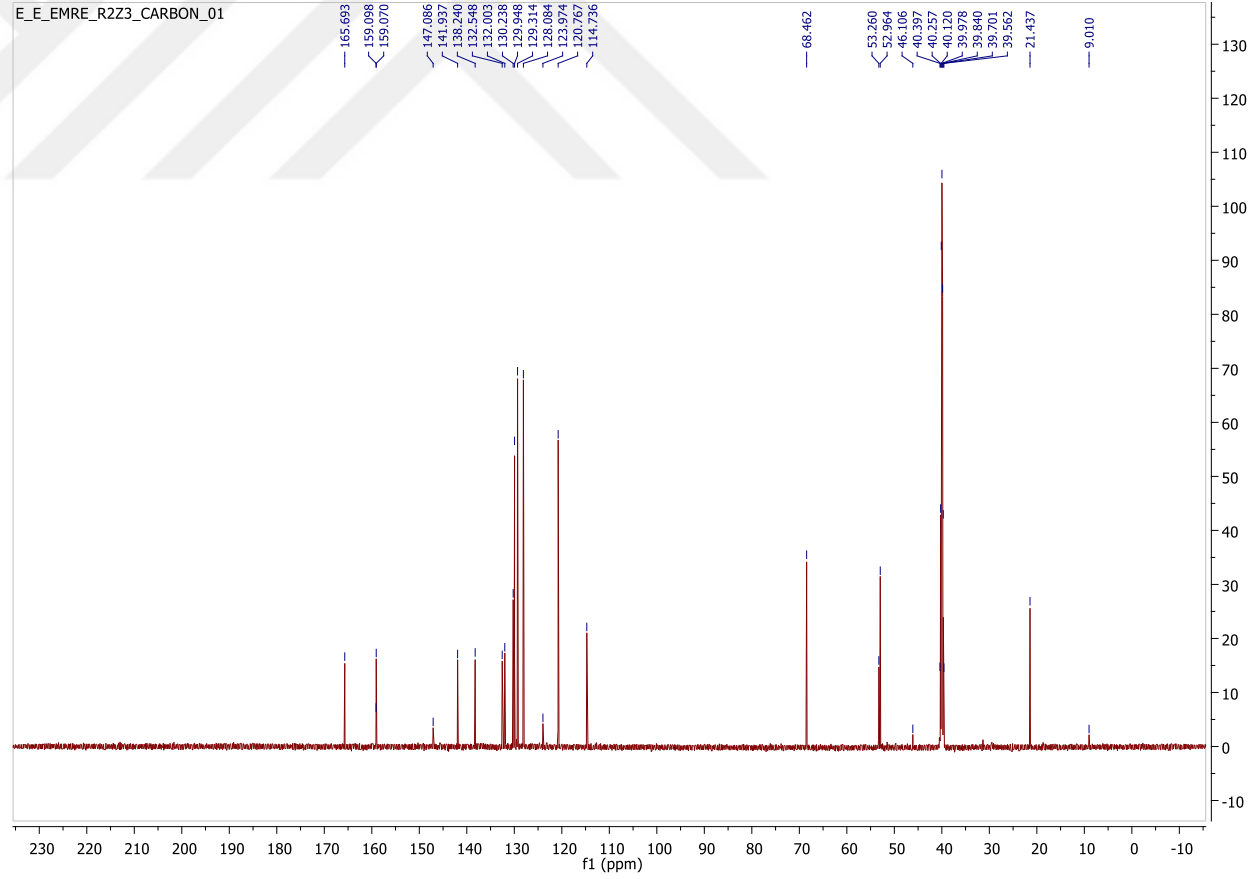
Ek.Şekil 12..Bileşik [3]için Kütle spektrumu



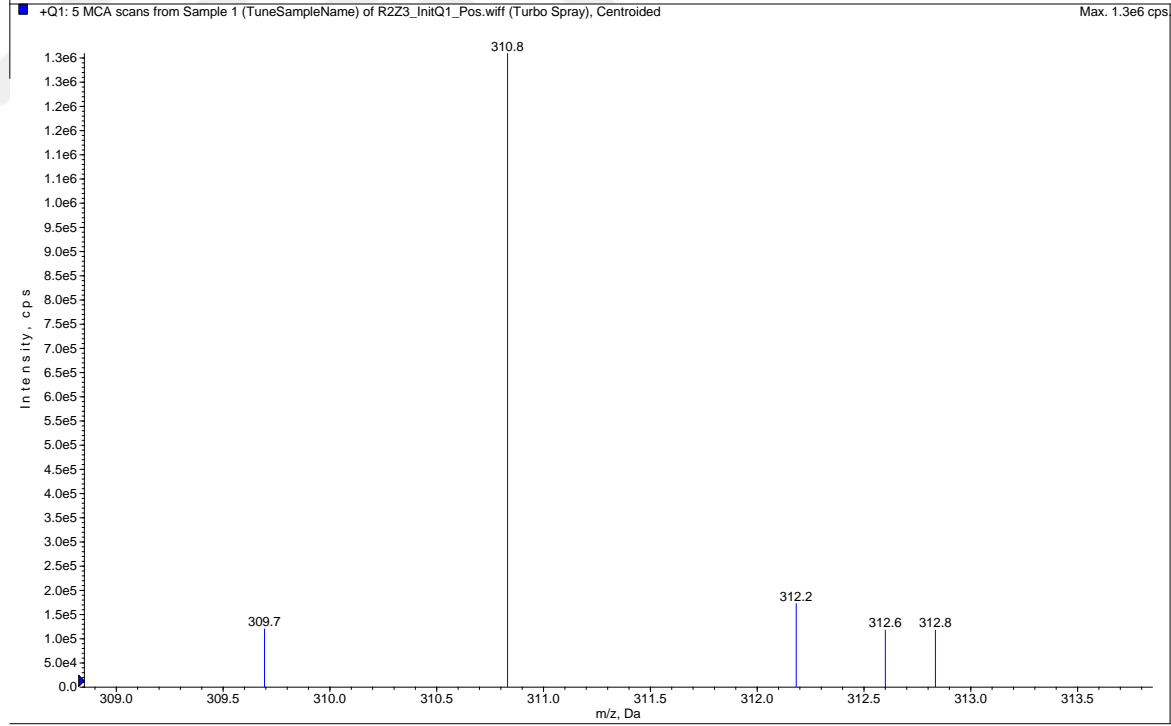
Ek.Şekil 13. Bileşik [4] için FTIR spektrumu



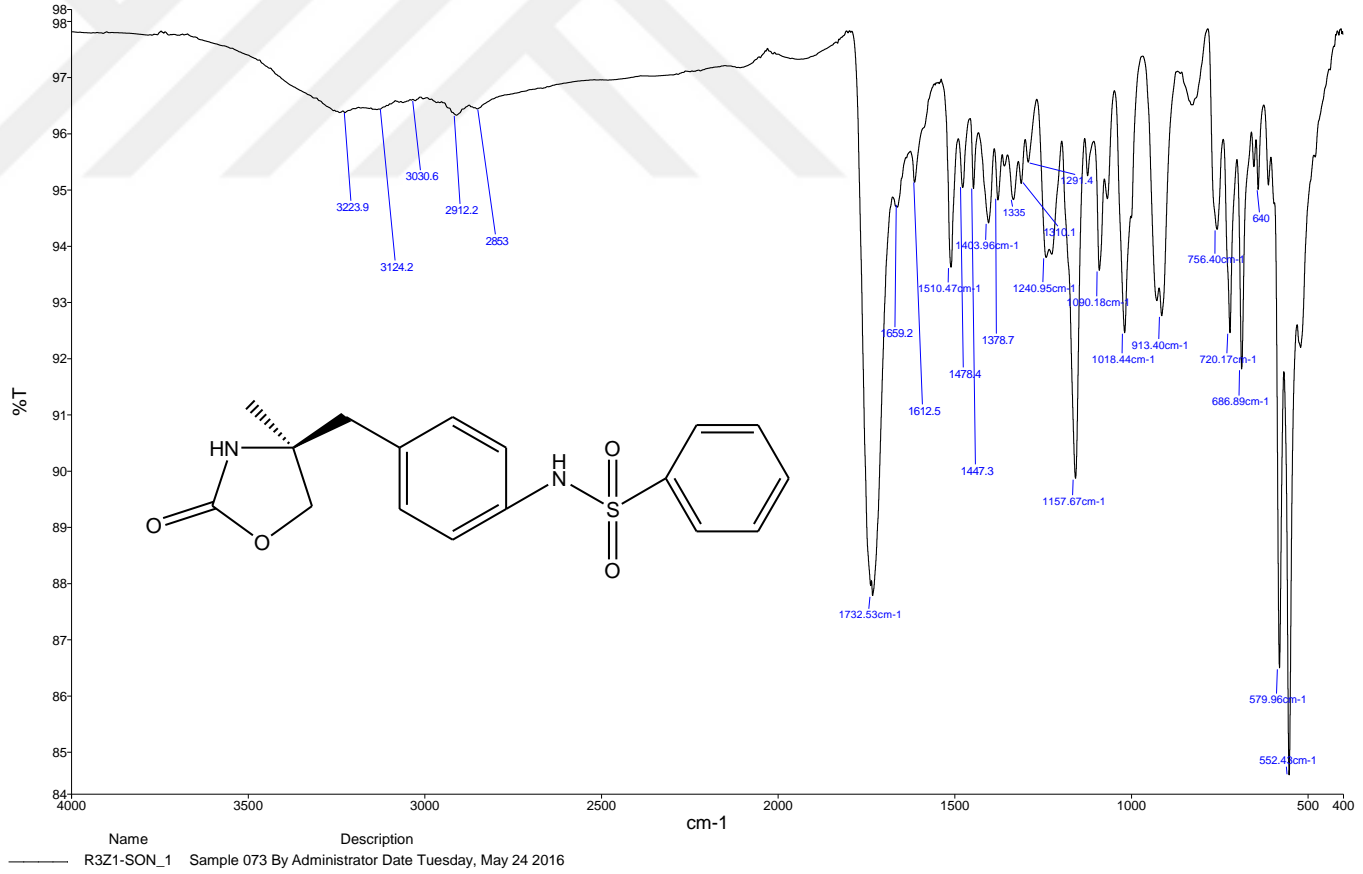
Ek.Şekil 14. Bileşik [4] için ¹H NMR spektrumu



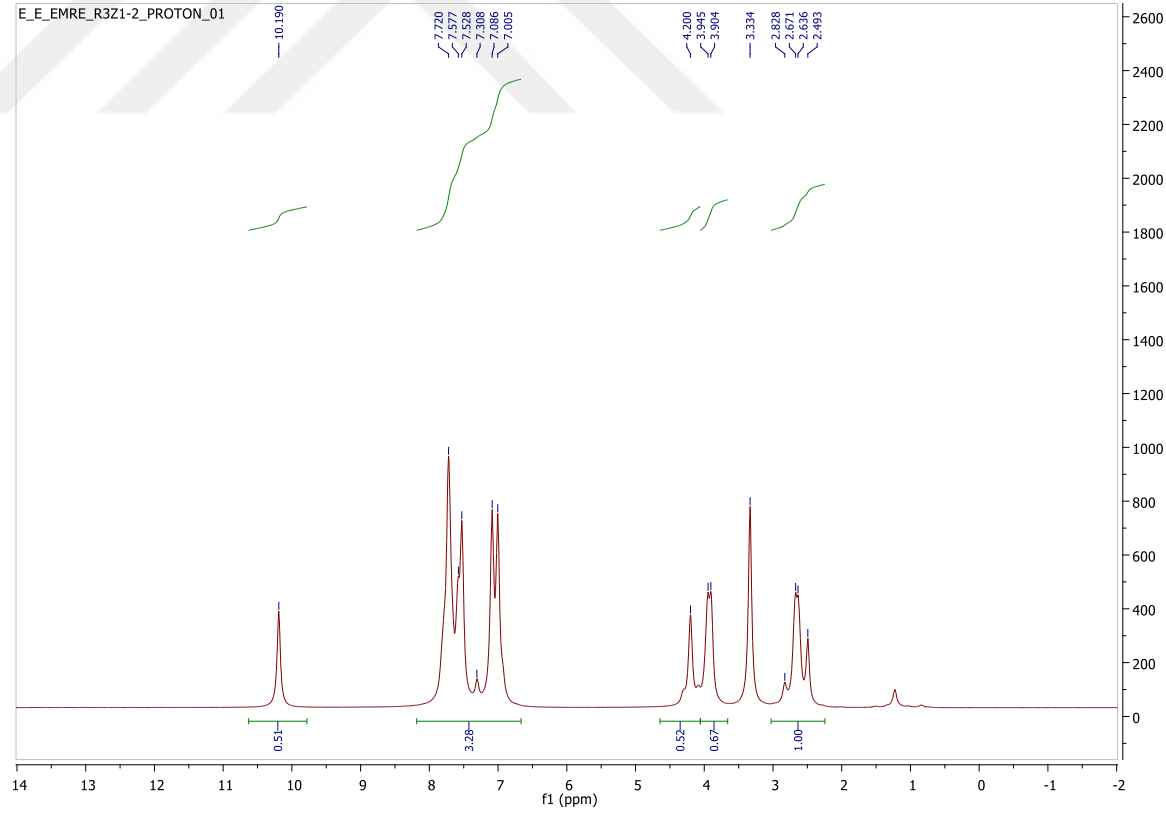
Ek.Şekil 15. Bileşik [4] için ^{13}C NMR spektrumu



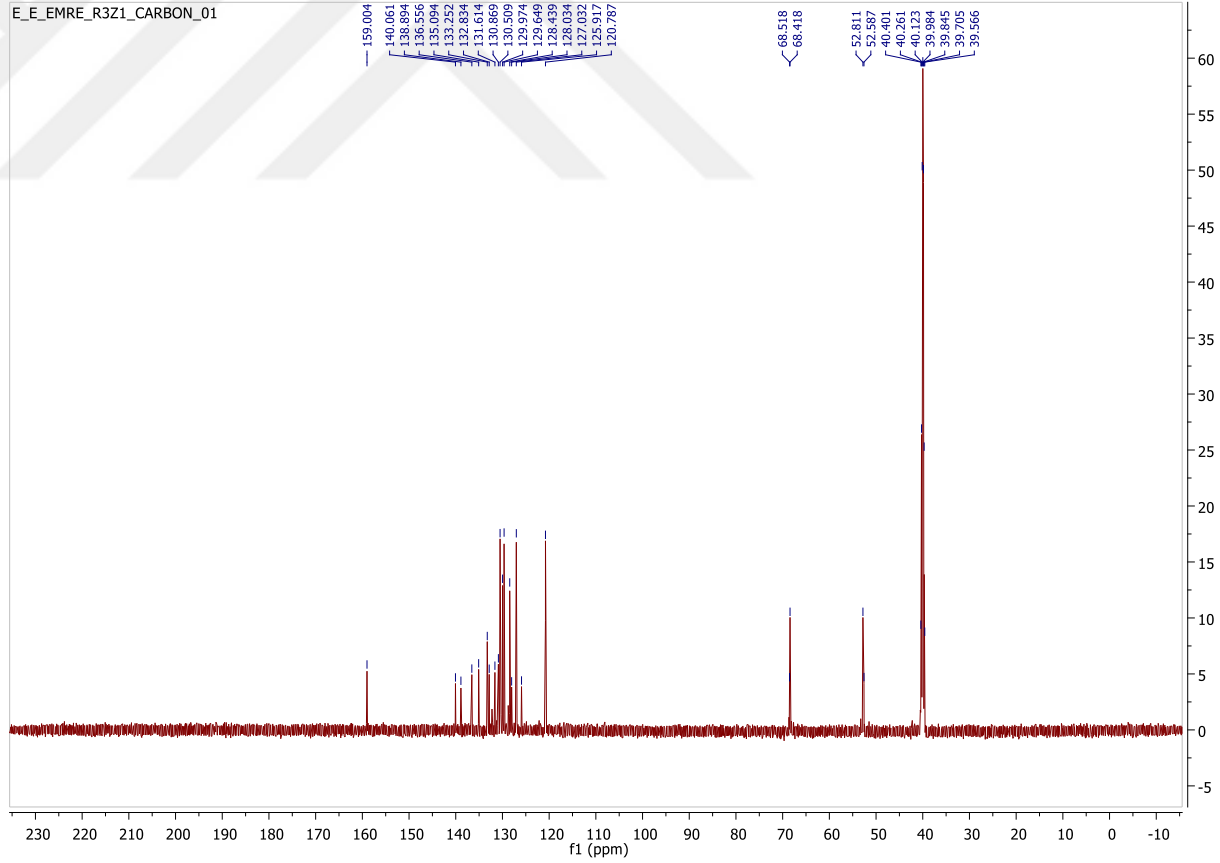
Ek.Şekil 16 Bileşik [4] için Kütle spektrumu



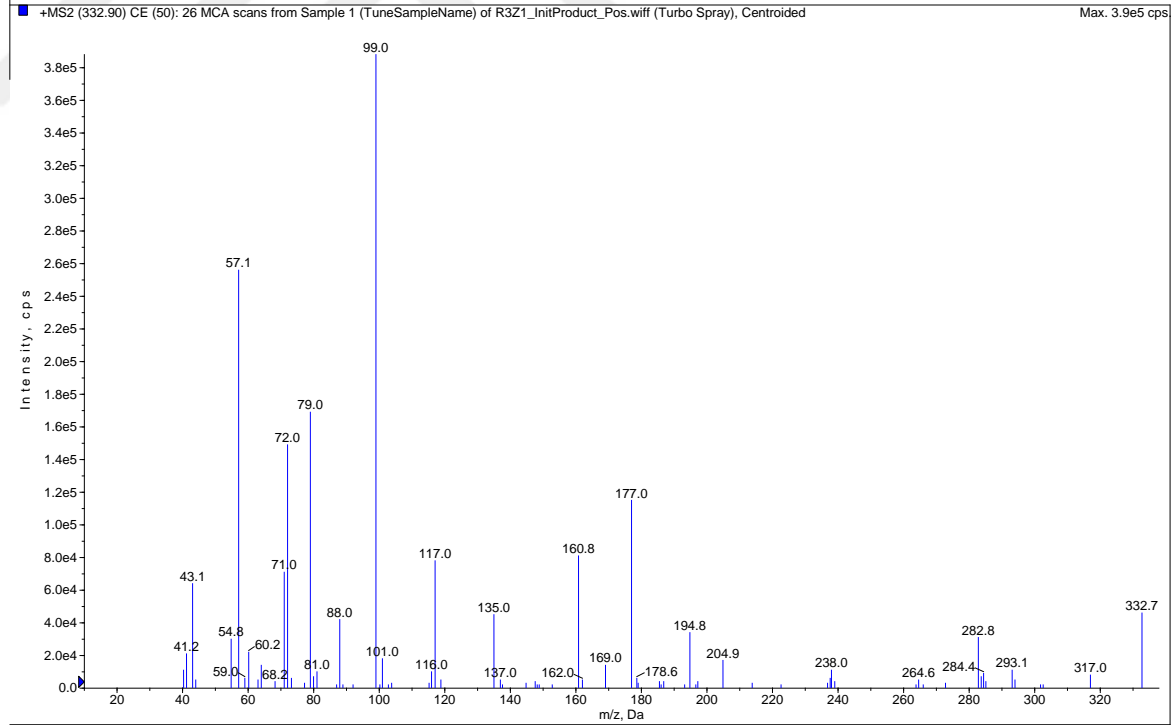
Ek.Şekil 17 Bileşik [5] için FTIR spektrumu



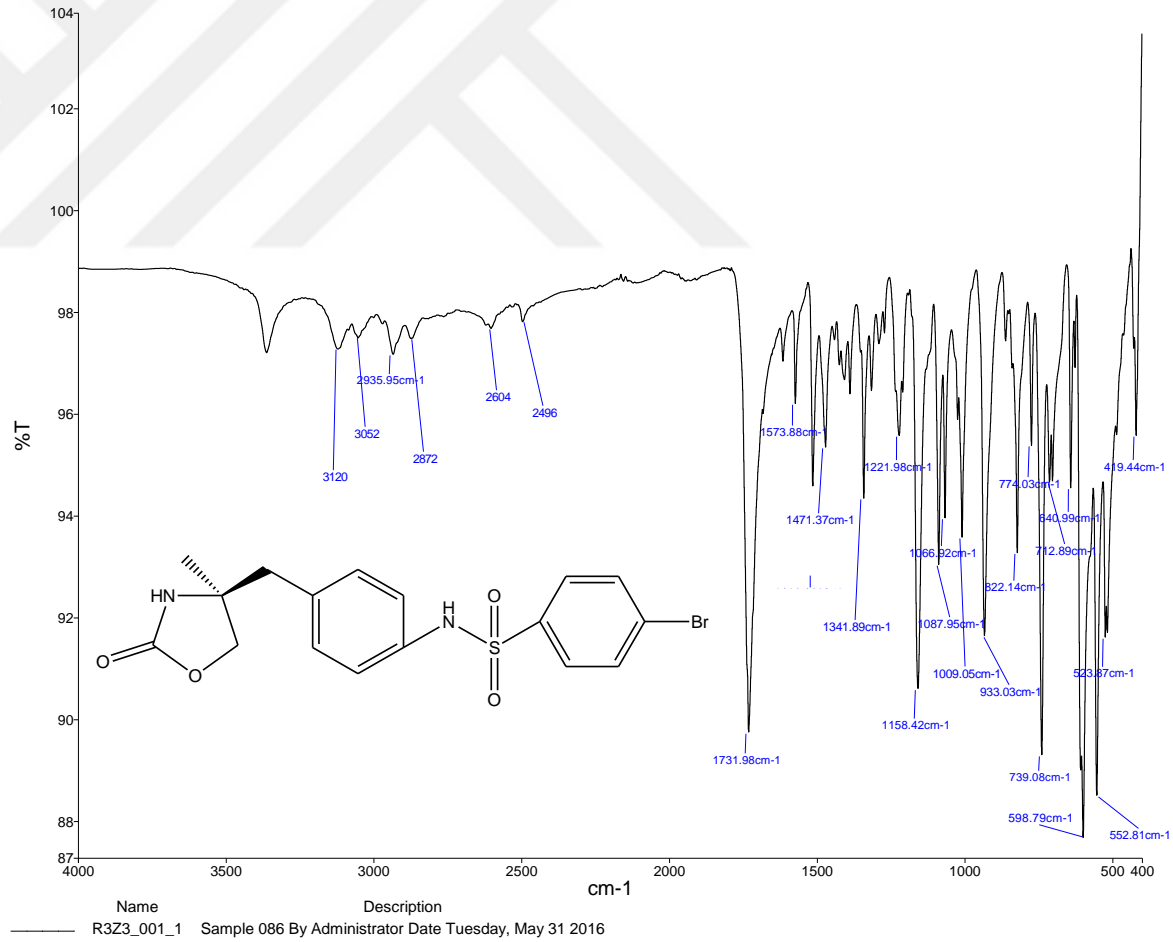
Ek.Şekil 18 . Bileşik [5] için ¹H NMR spektrumu



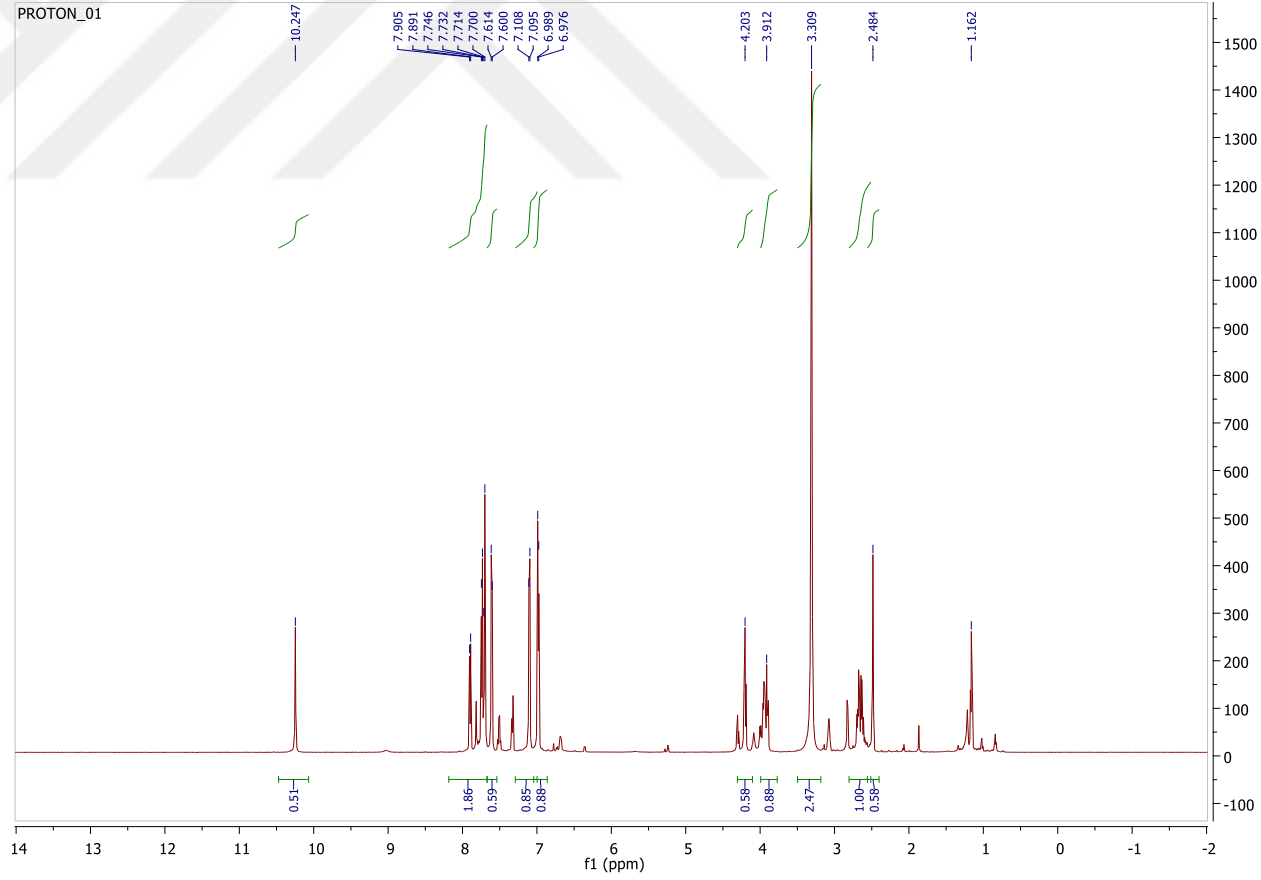
Ek.Şekil 19 . Bileşik [5] için ^{13}C NMR spektrumu



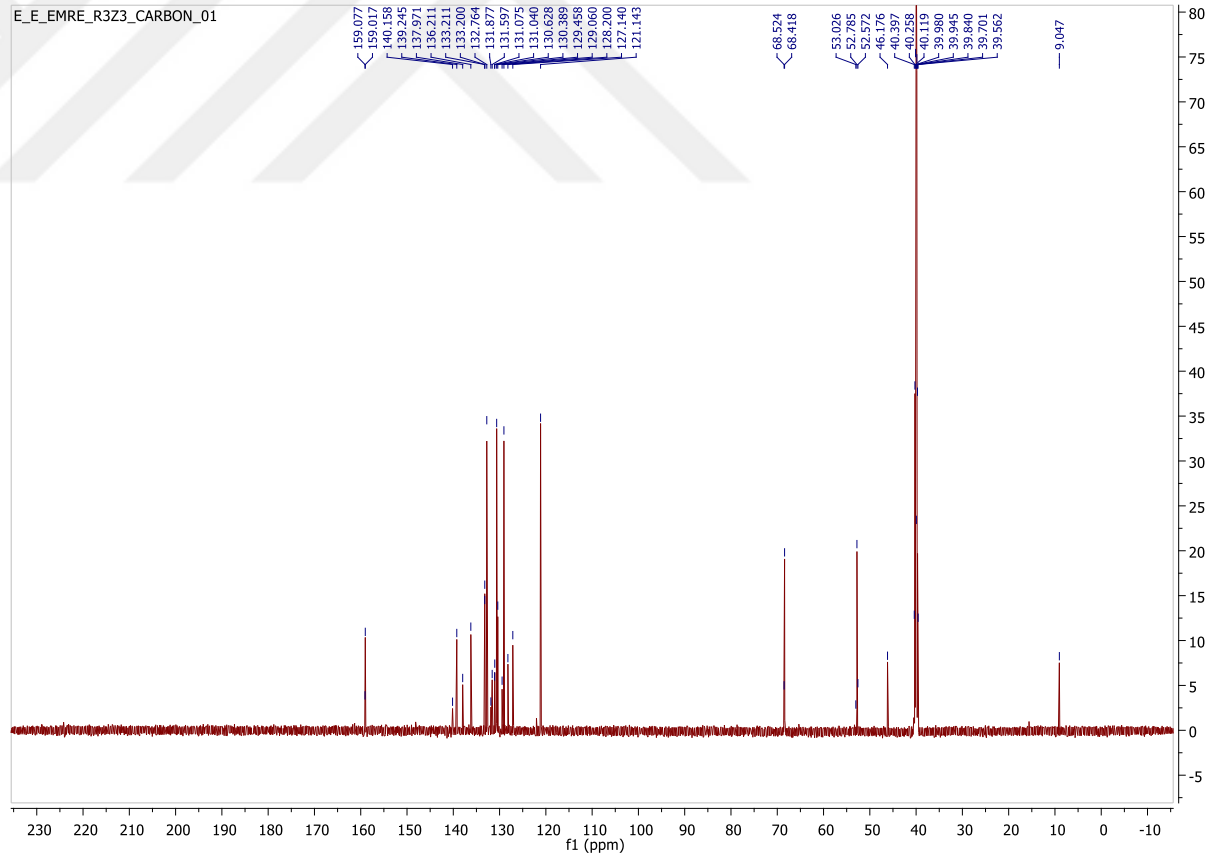
Ek.Şekil 20. Bileşik [5] için Kütle spektrumu



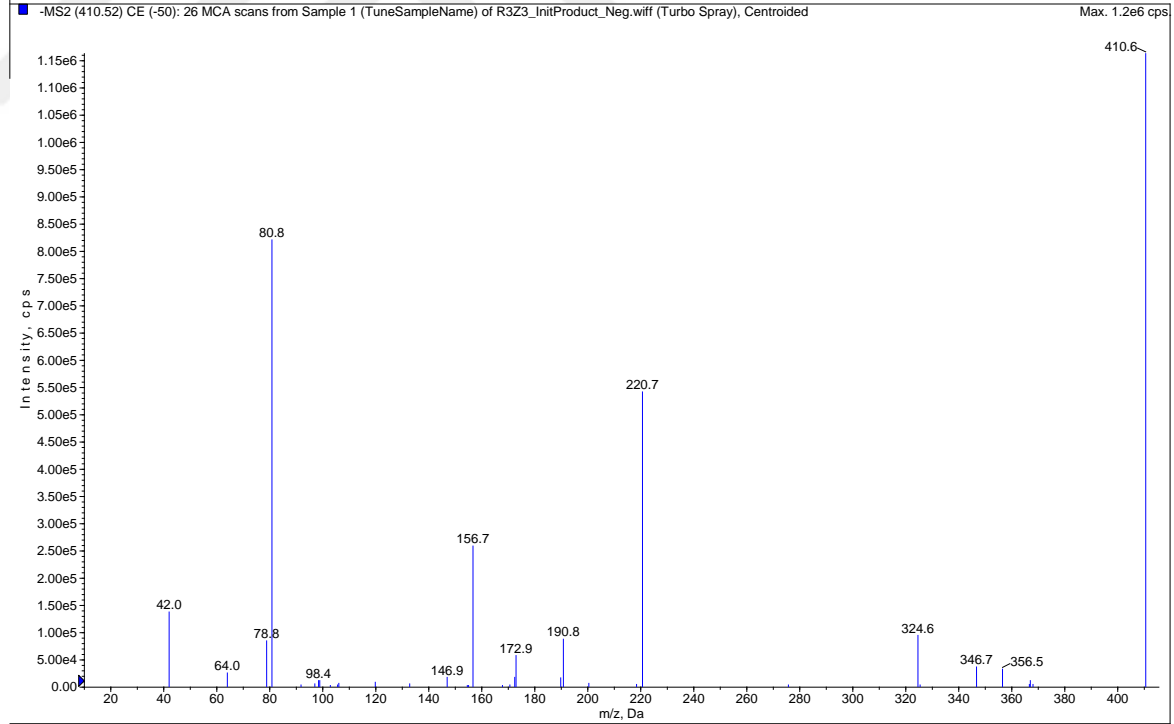
Ek.Şekil 21 . Bileşik [6] için FTIR spektrumu



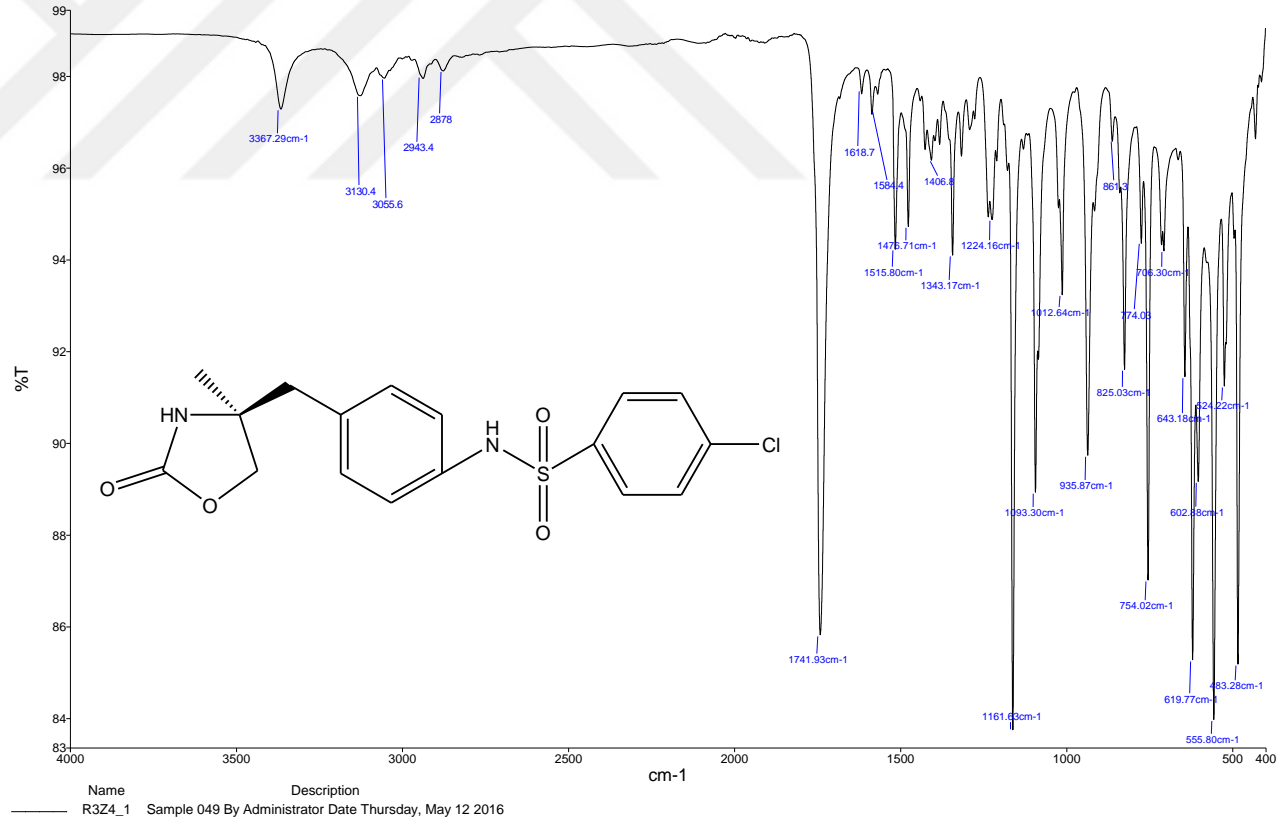
Ek.Şekil 22. Bileşik [6] için ¹H NMR spektrumu



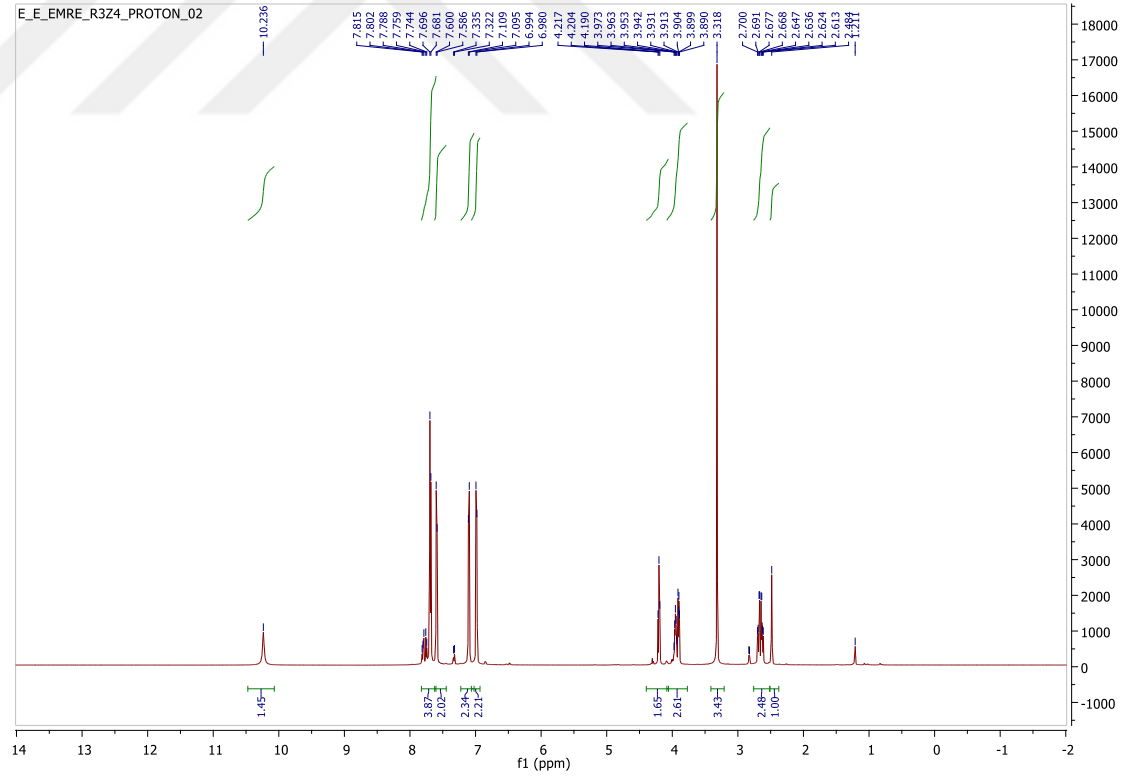
Ek.Şekil 23. Bileşik [6] için ^{13}C NMR spektrumu



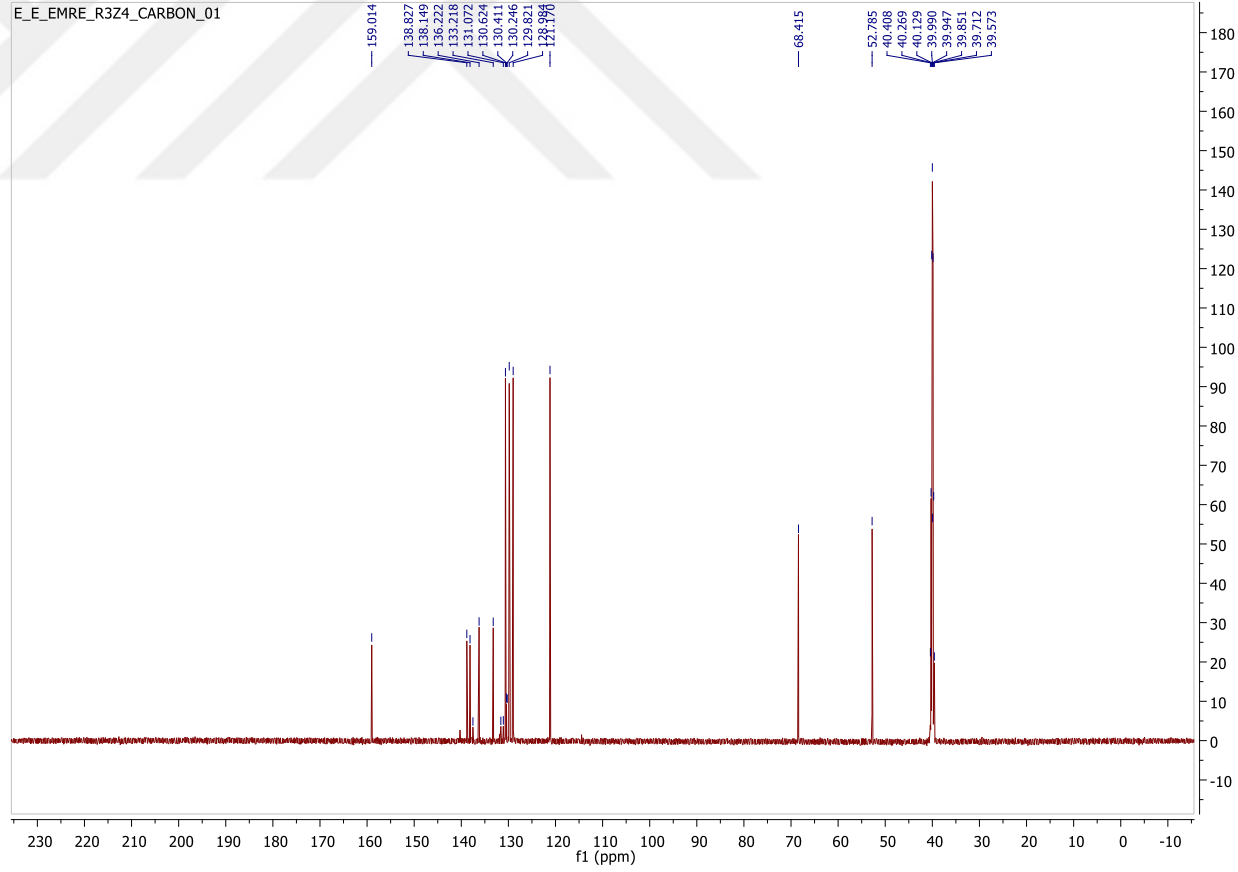
Ek.Şekil 24. Bileşik [6] için Kütl spektrumu



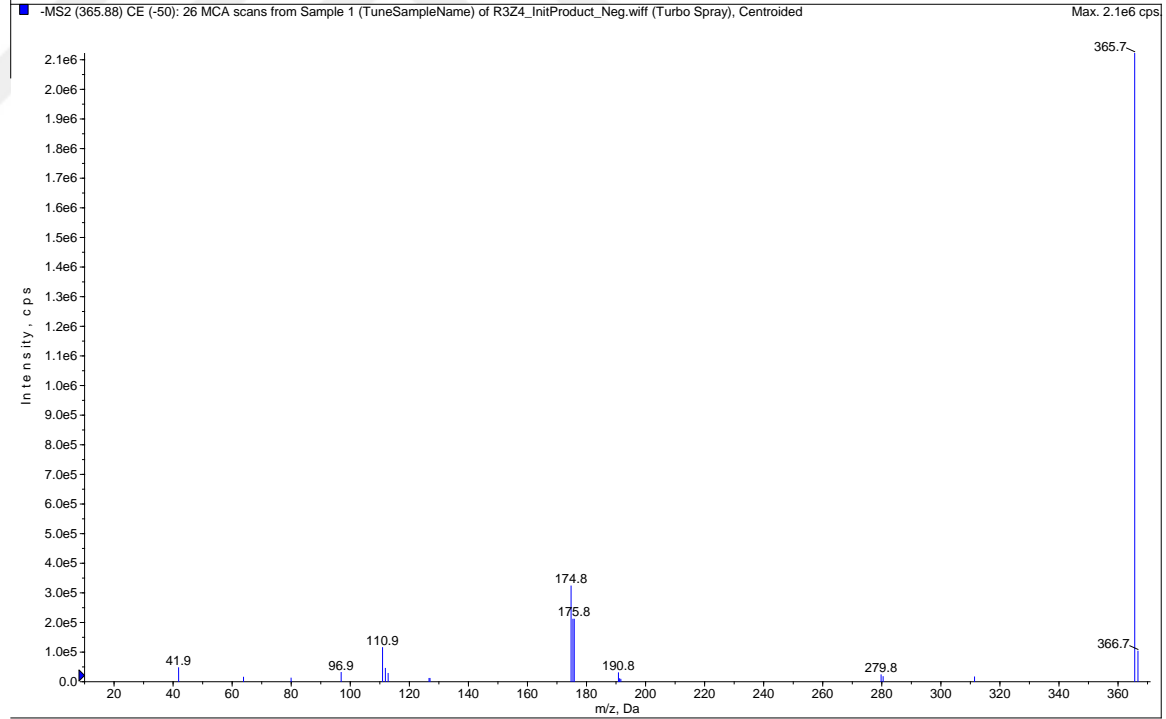
Ek.Şekil 25. Bileşik [7]için FTIR spektrumu



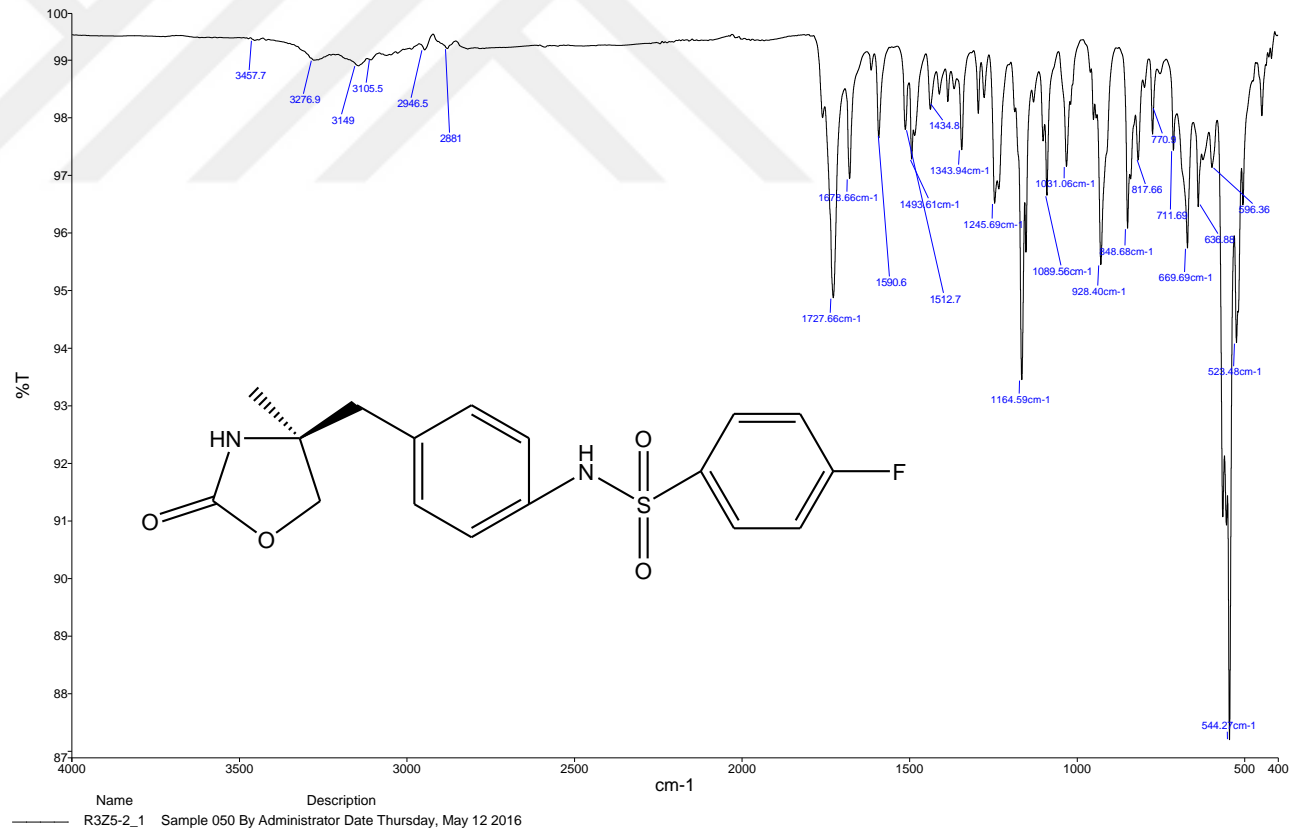
Ek.Şekil 26. Bileşik [7] için ¹H NMR spektrumu



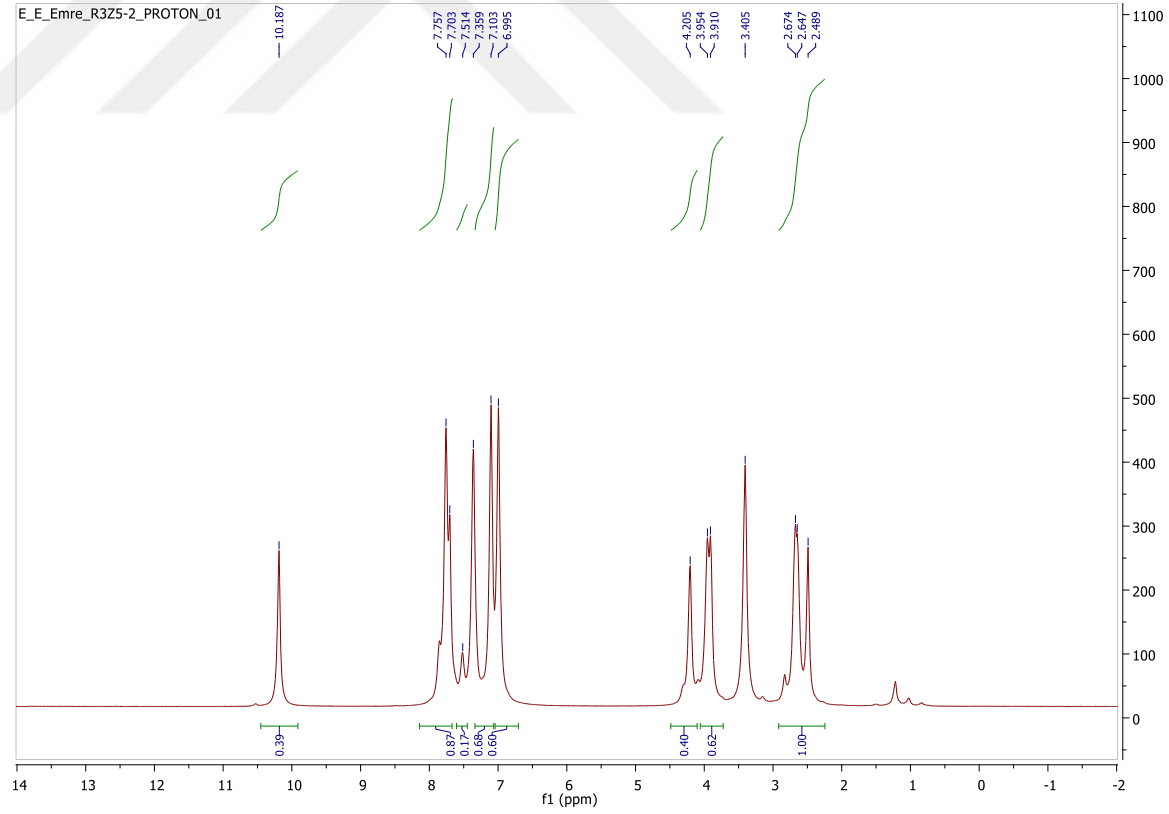
Ek.Şekil 27. Bileşik [7]için ^{13}C NMR spektrumu



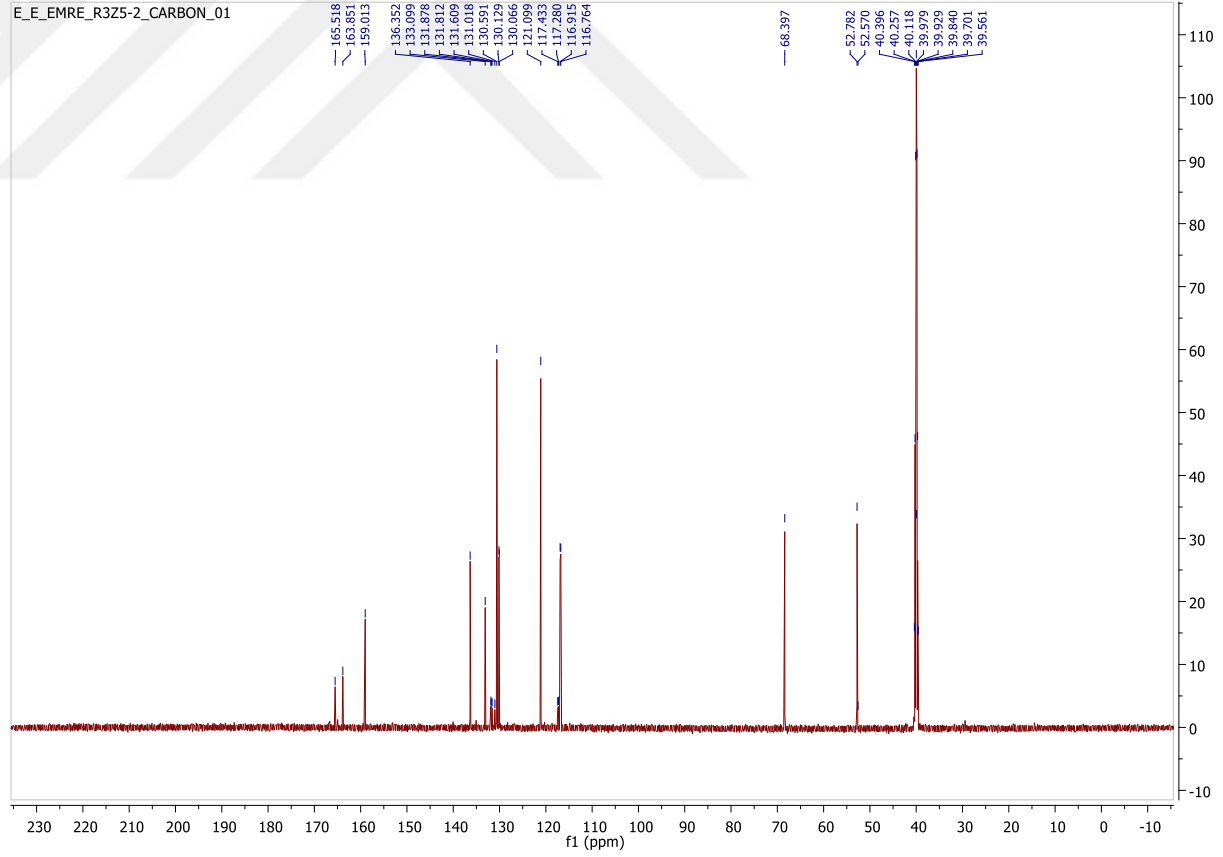
Ek.Şekil 28. Bileşik [7] için Kütl spektrumu



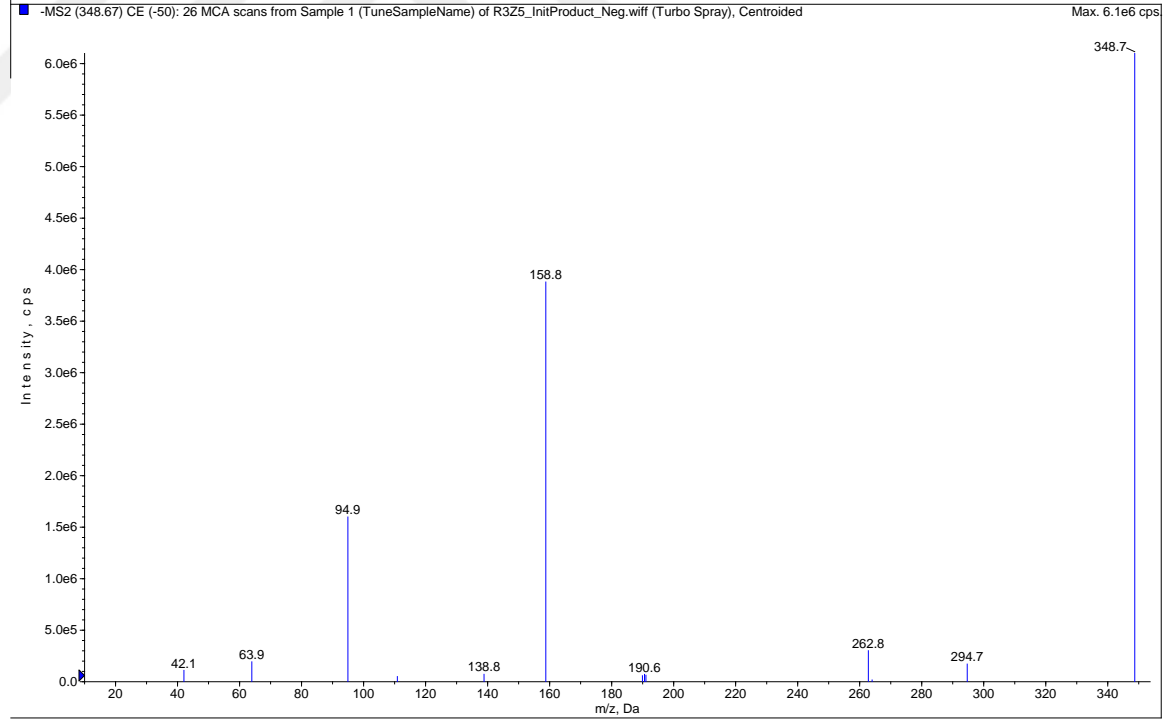
Ek.Şekil 29. Bileşik [8] için FTIR spektrumu



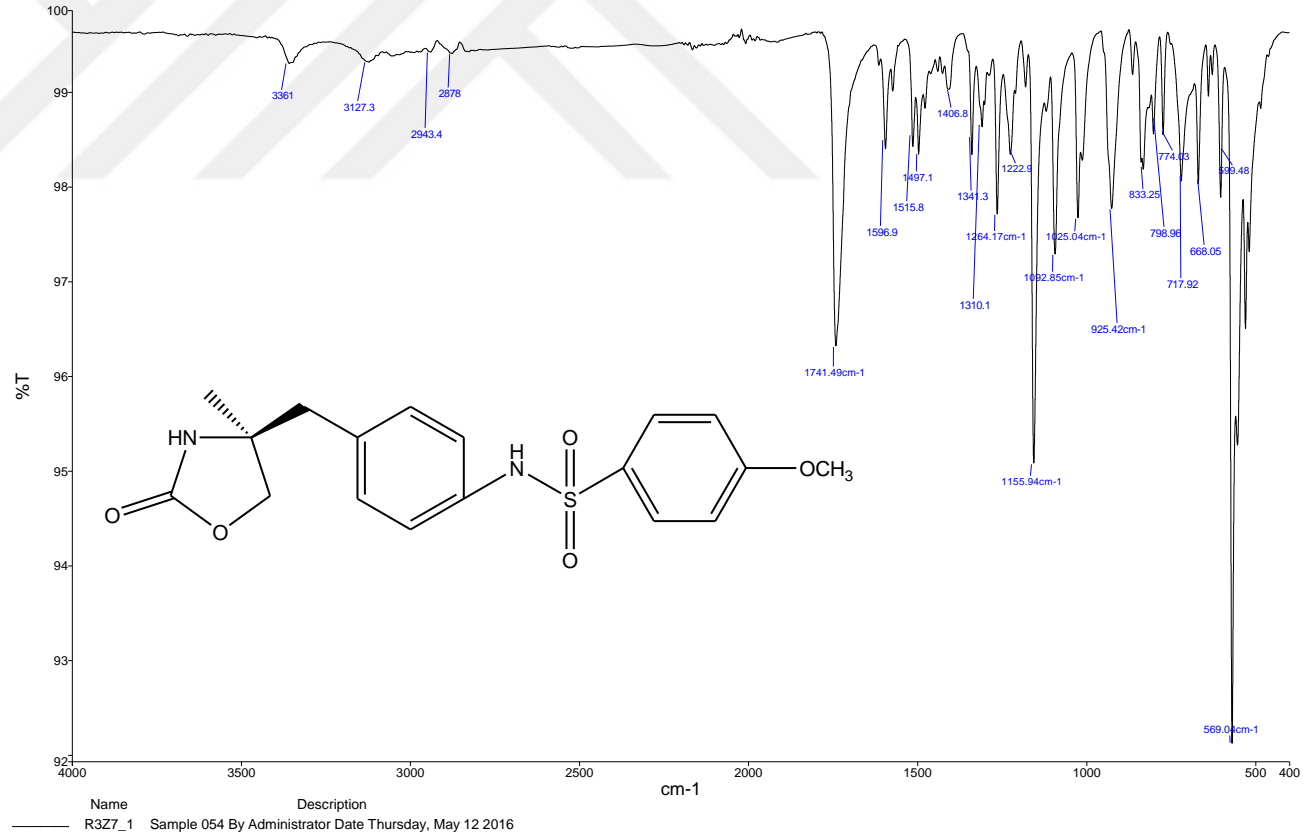
Ek.Şekil 30. Bileşik [8] için ¹H NMR spektrumu



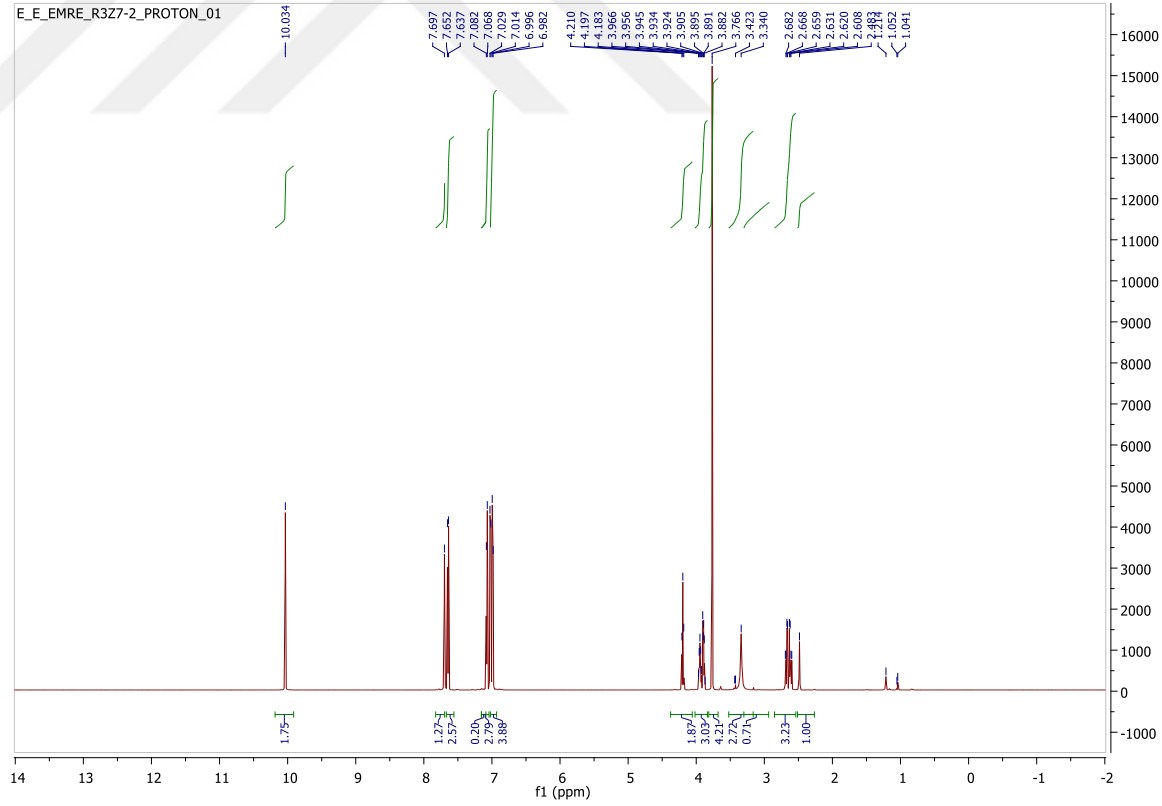
Ek.Şekil 31. Bileşik [8] için ^{13}C NMR spektrumu



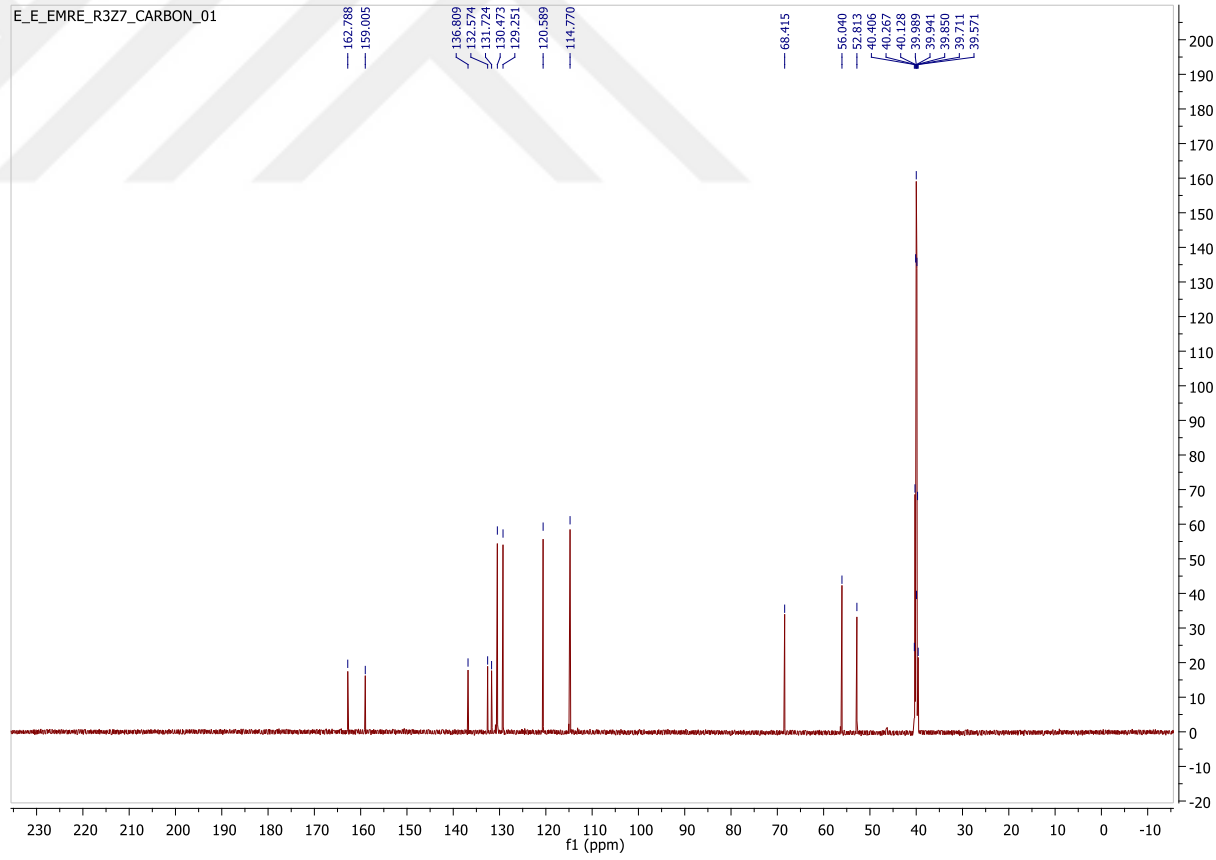
Ek.Şekil 32. Bileşik [8] için Kütle spektrumu



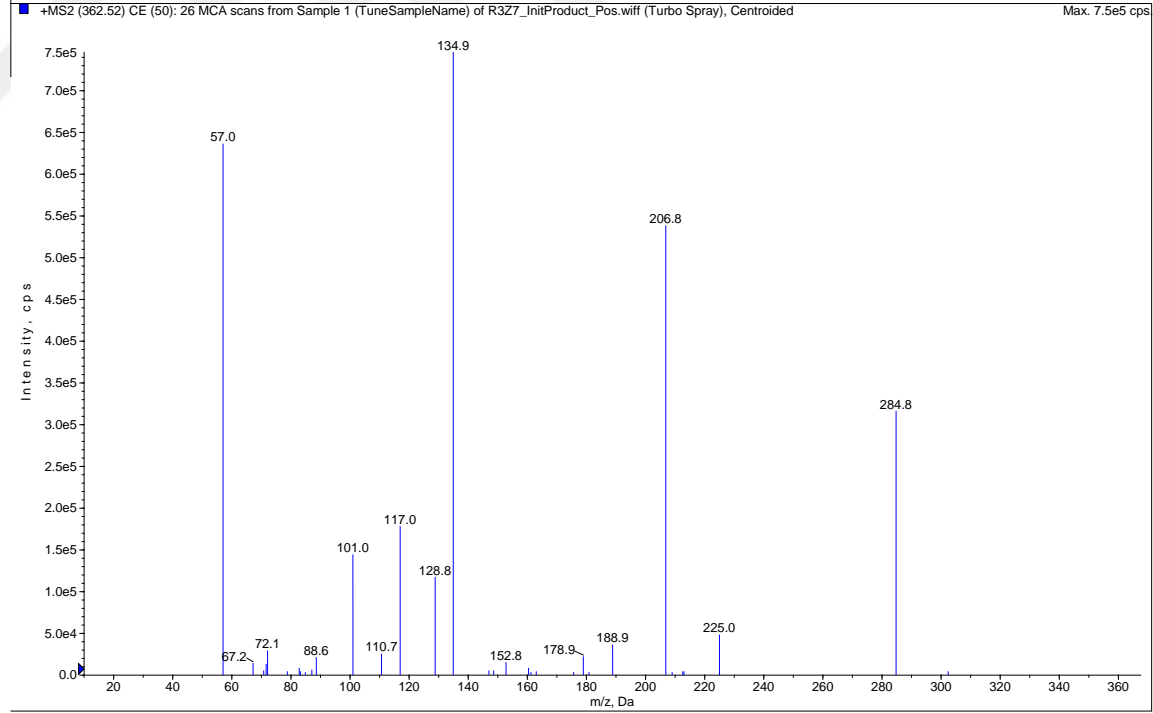
Ek.Şekil 33. Bileşik [9] için FTIR spektrumu



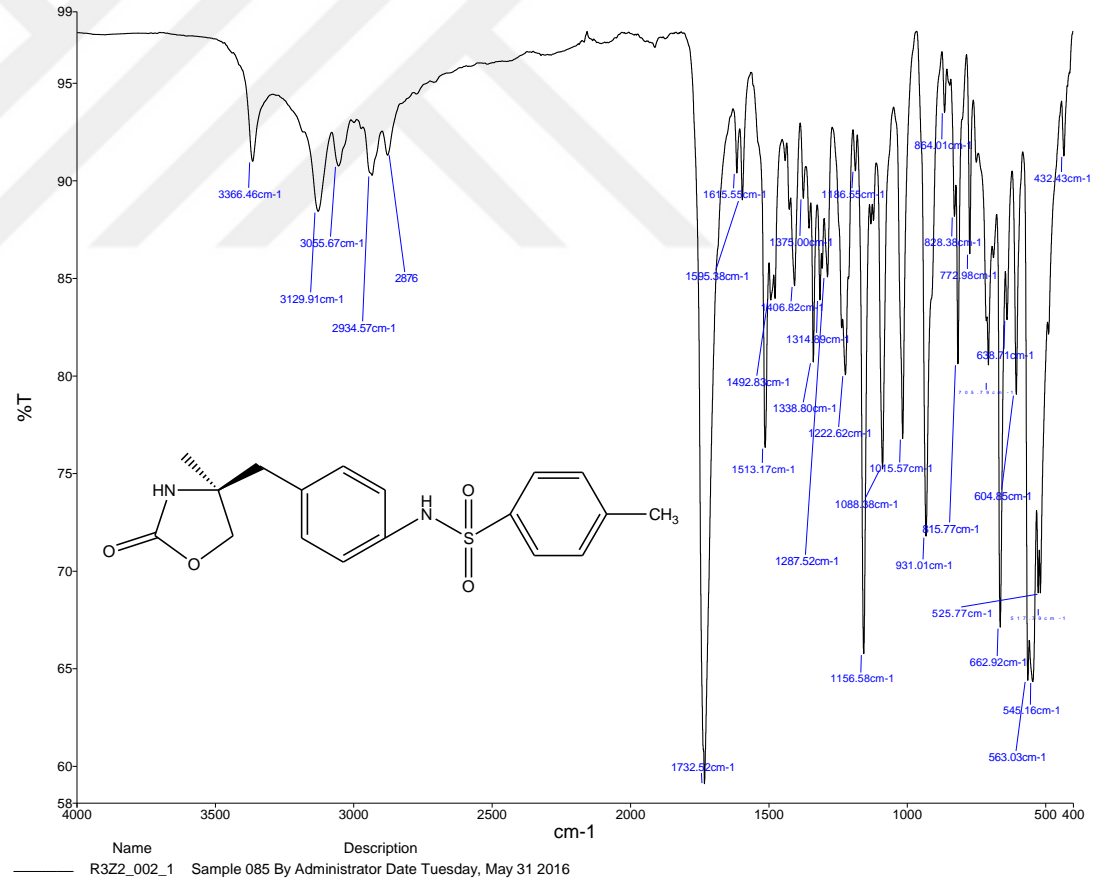
Ek.Şekil 34. Bileşik [9] için ¹H NMR spektrumu



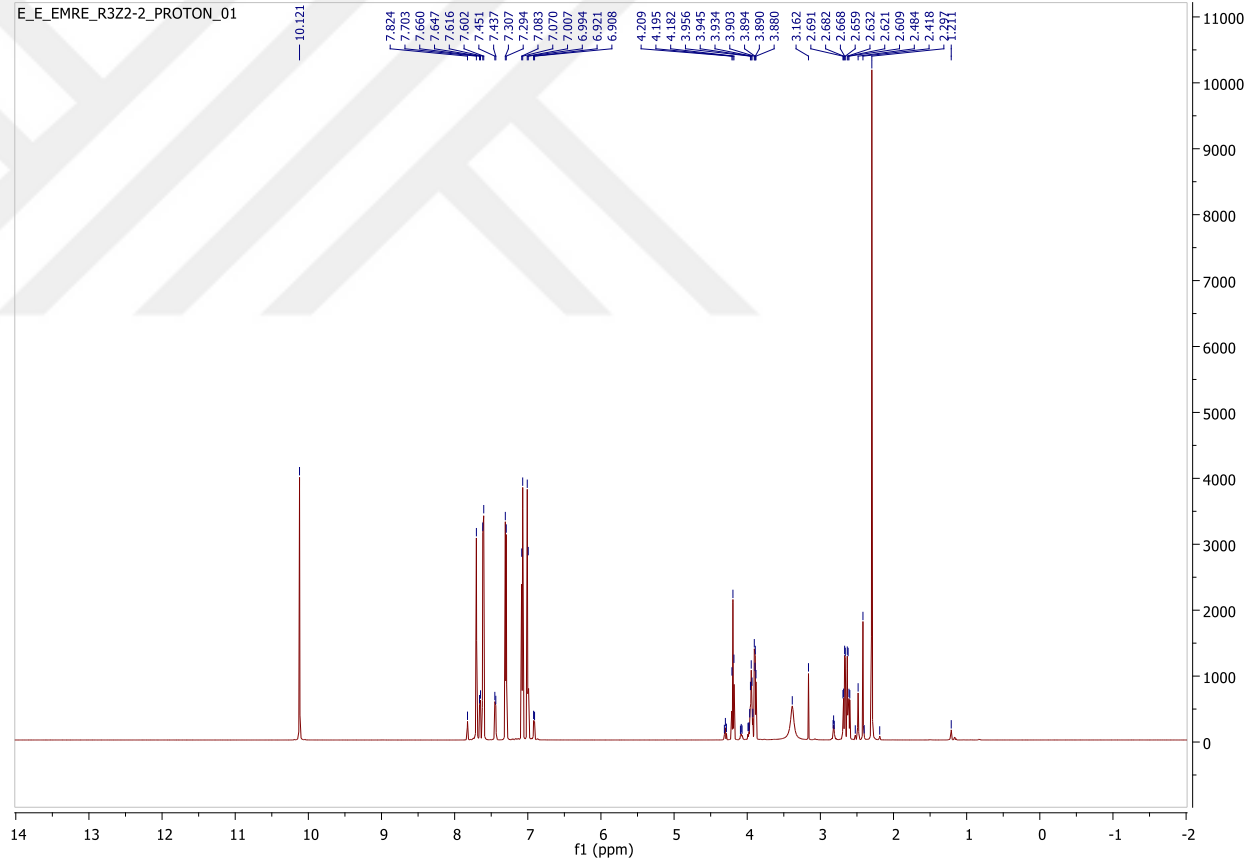
Ek.Şekil 35. Bileşik [9] için ^{13}C NMR spektrumu



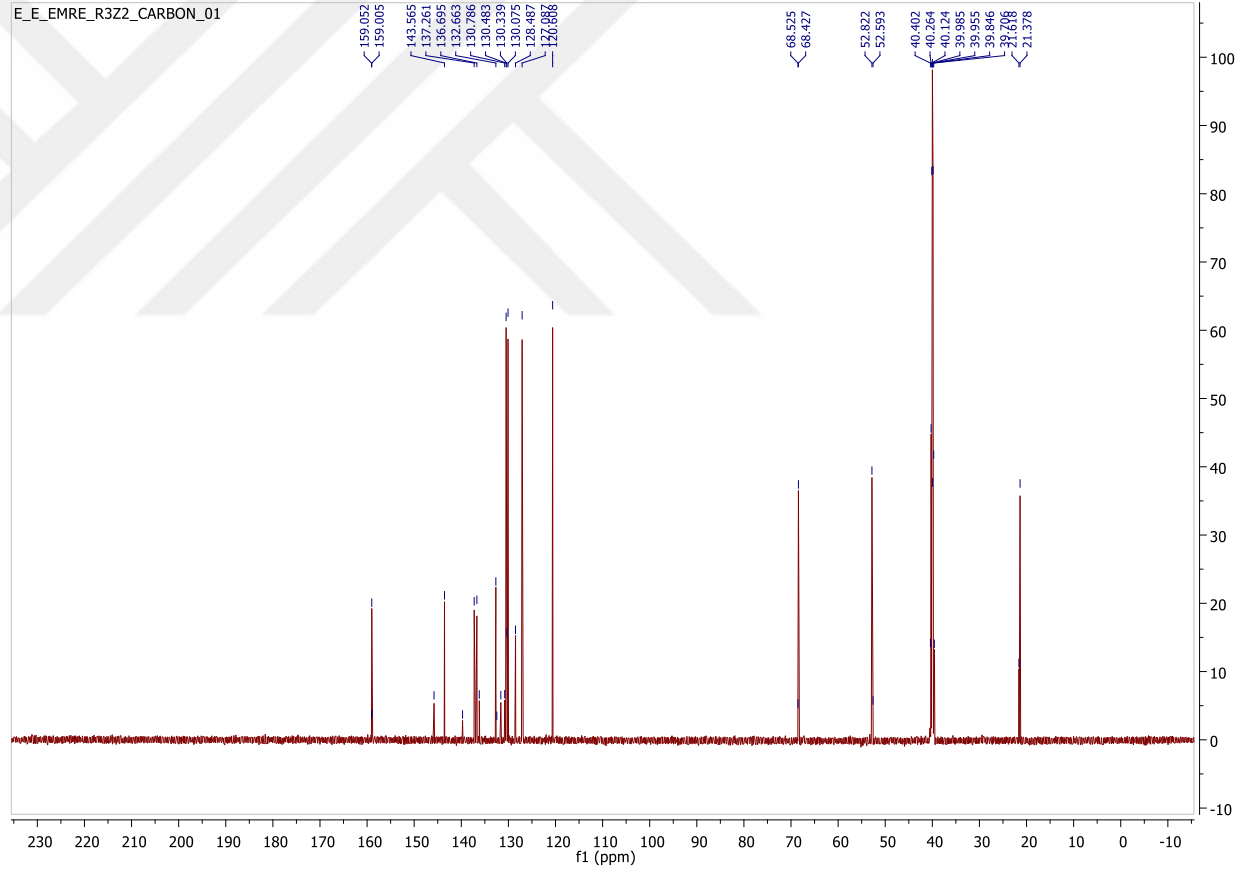
Ek.Şekil 36. Bileşik [9] için Kütl spektrumu



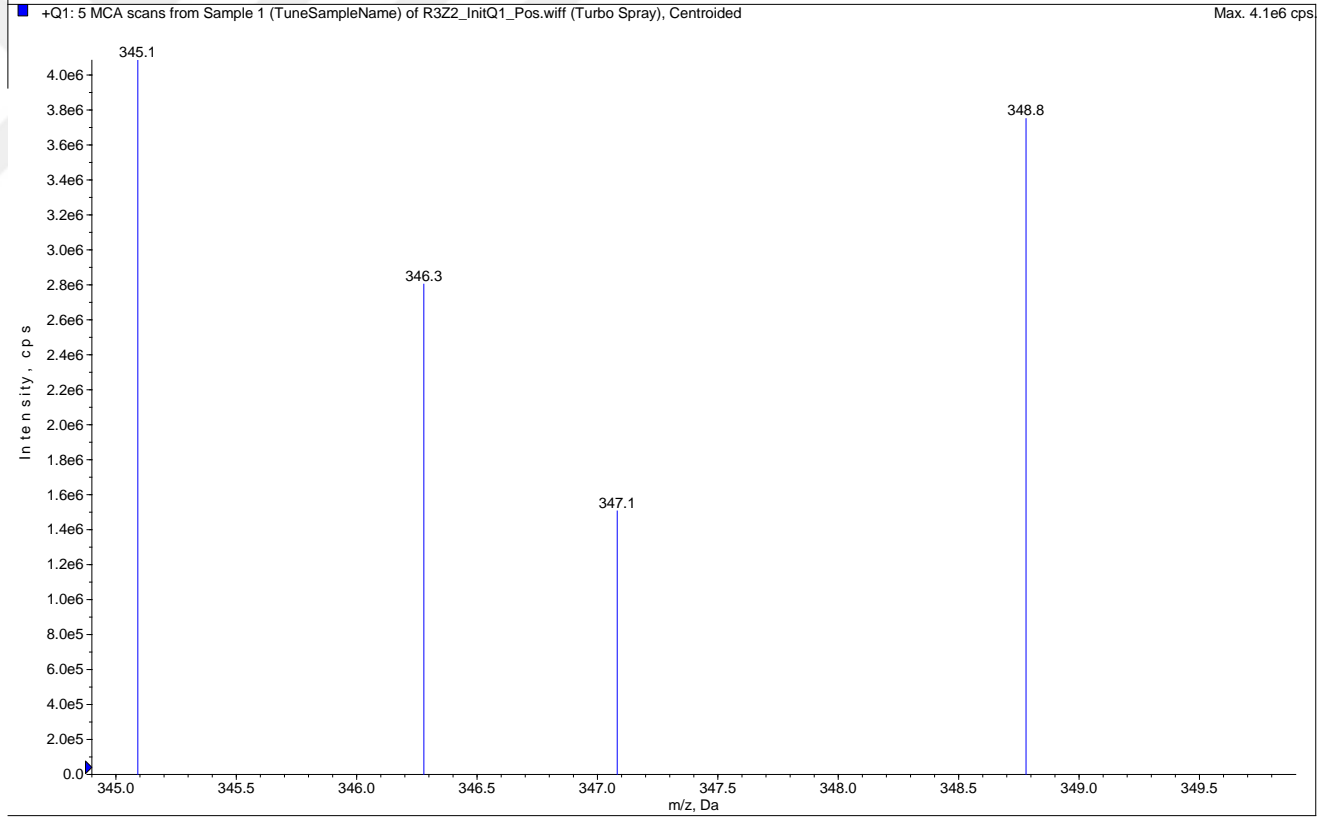
Ek.Şekil 37. Bileşik [10] için FTIR spektrumu



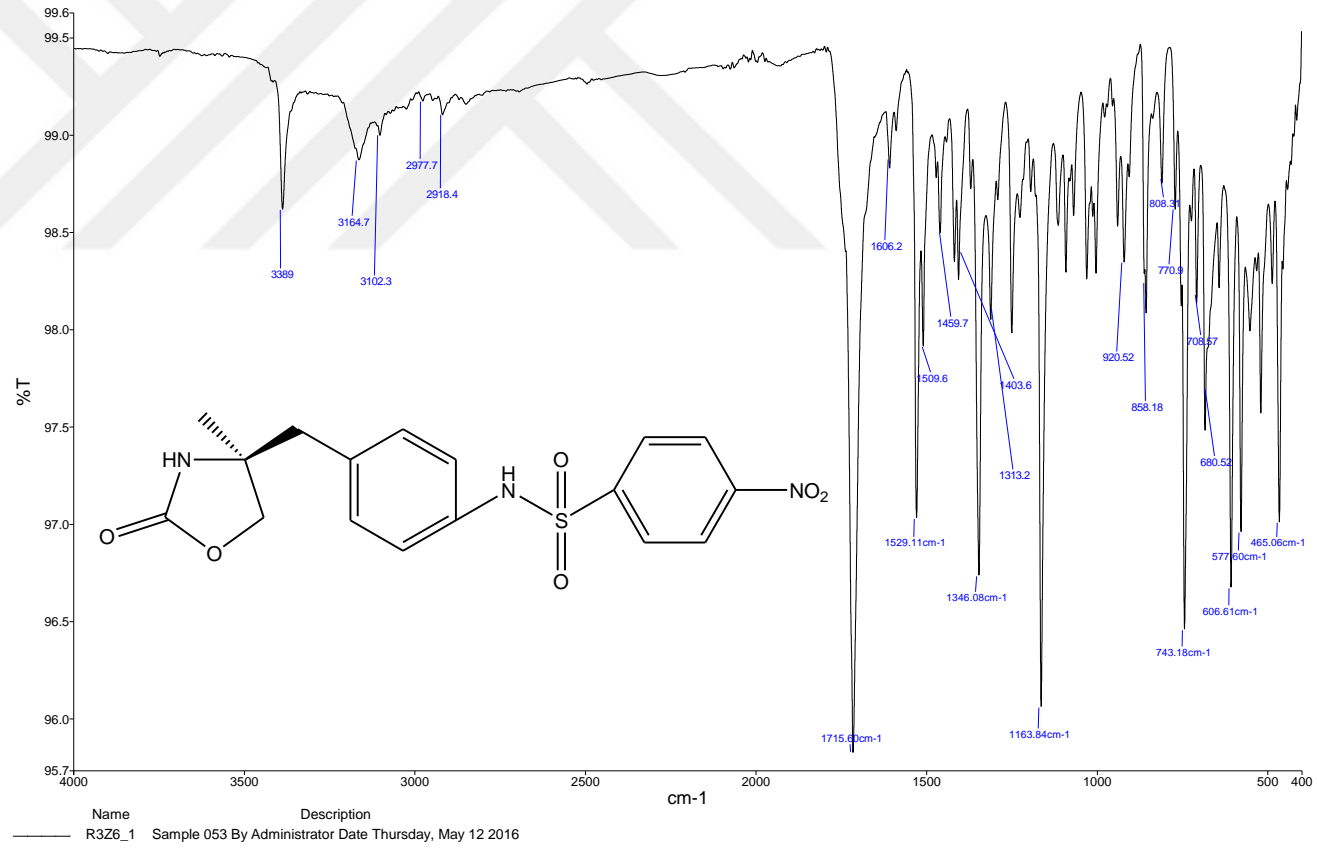
Ek.Şekil 38. Bileşik [10] için ^1H NMR spektrumu



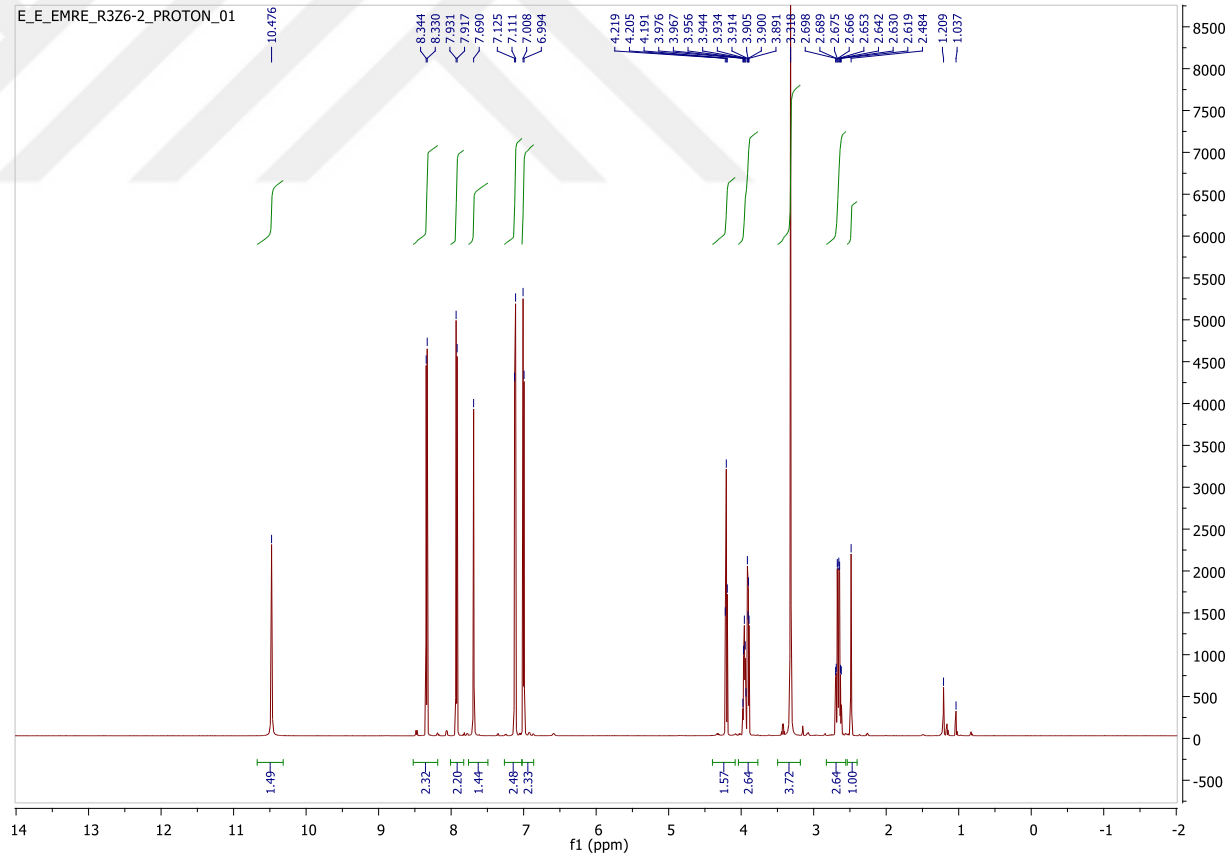
Ek.Şekil 39. Bileşik [10] için ^{13}C NMR spektrumu



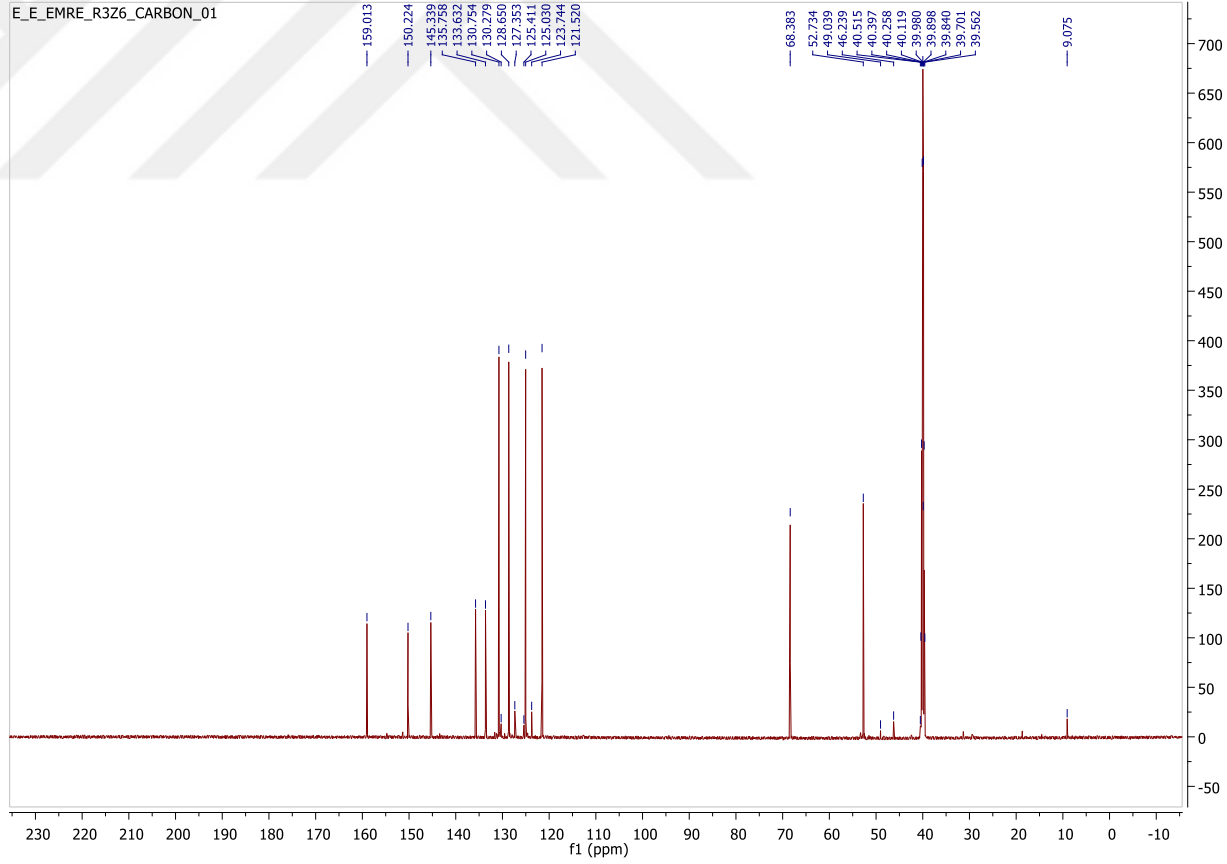
Ek.Şekil 40. Bileşik [10]için Kütl spektrumu



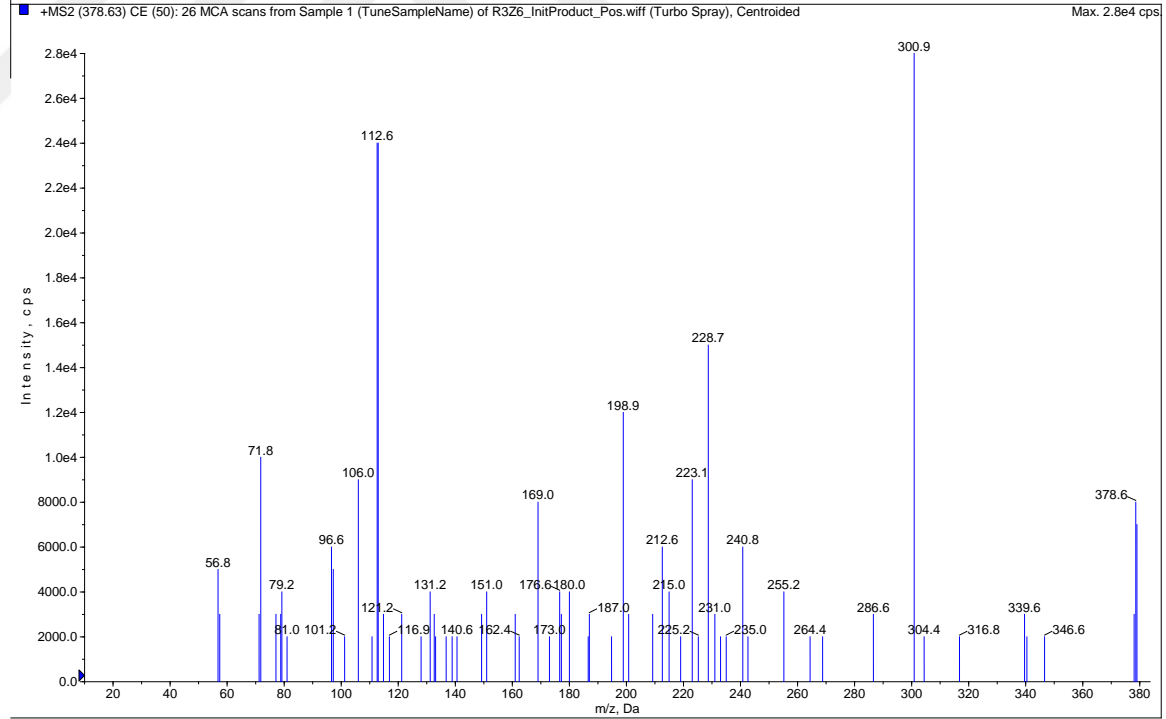
Ek.Şekil 41. Bileşik [11] için FTIR spektrumu



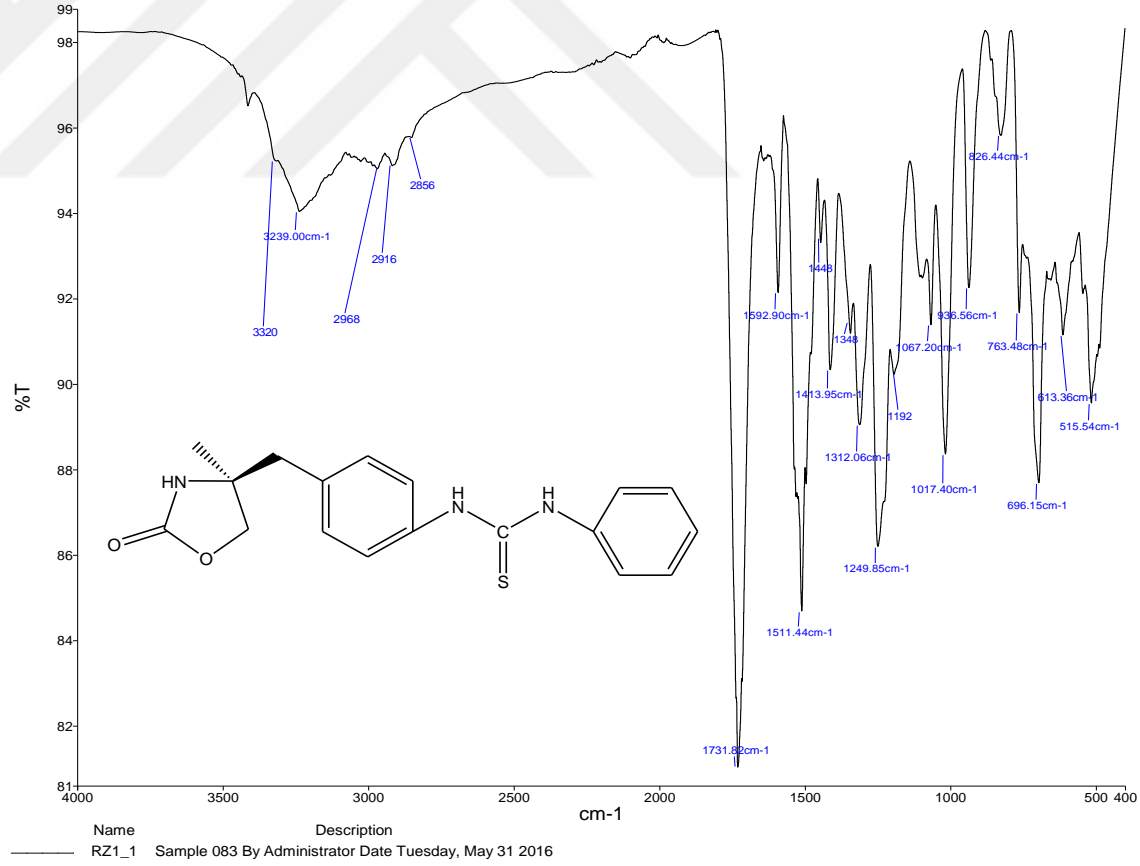
Ek.Şekil 42. Bileşik [11] için ¹H NMR spektrumu



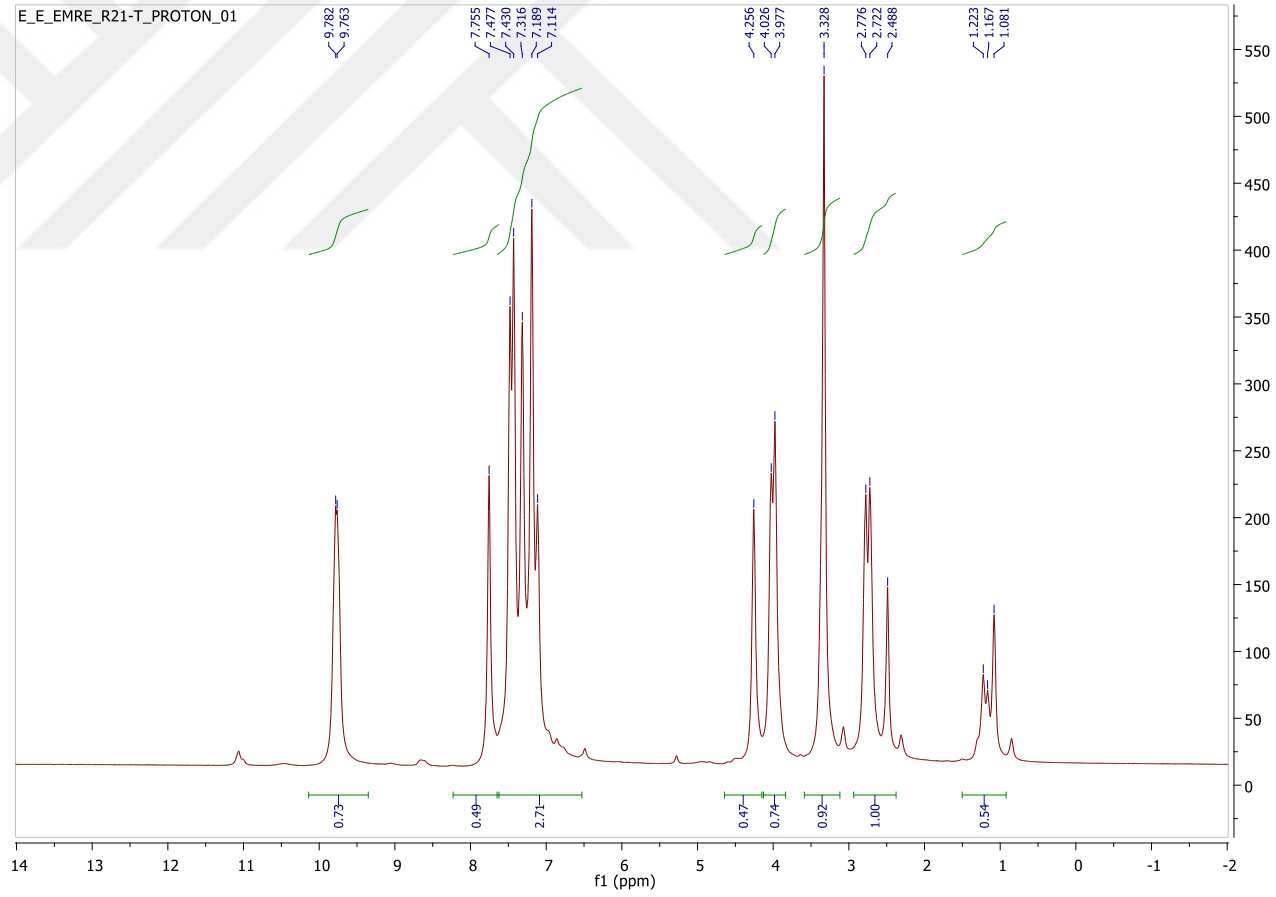
Ek.Şekil 43. Bileşik [11] için ^{13}C NMR spektrumu



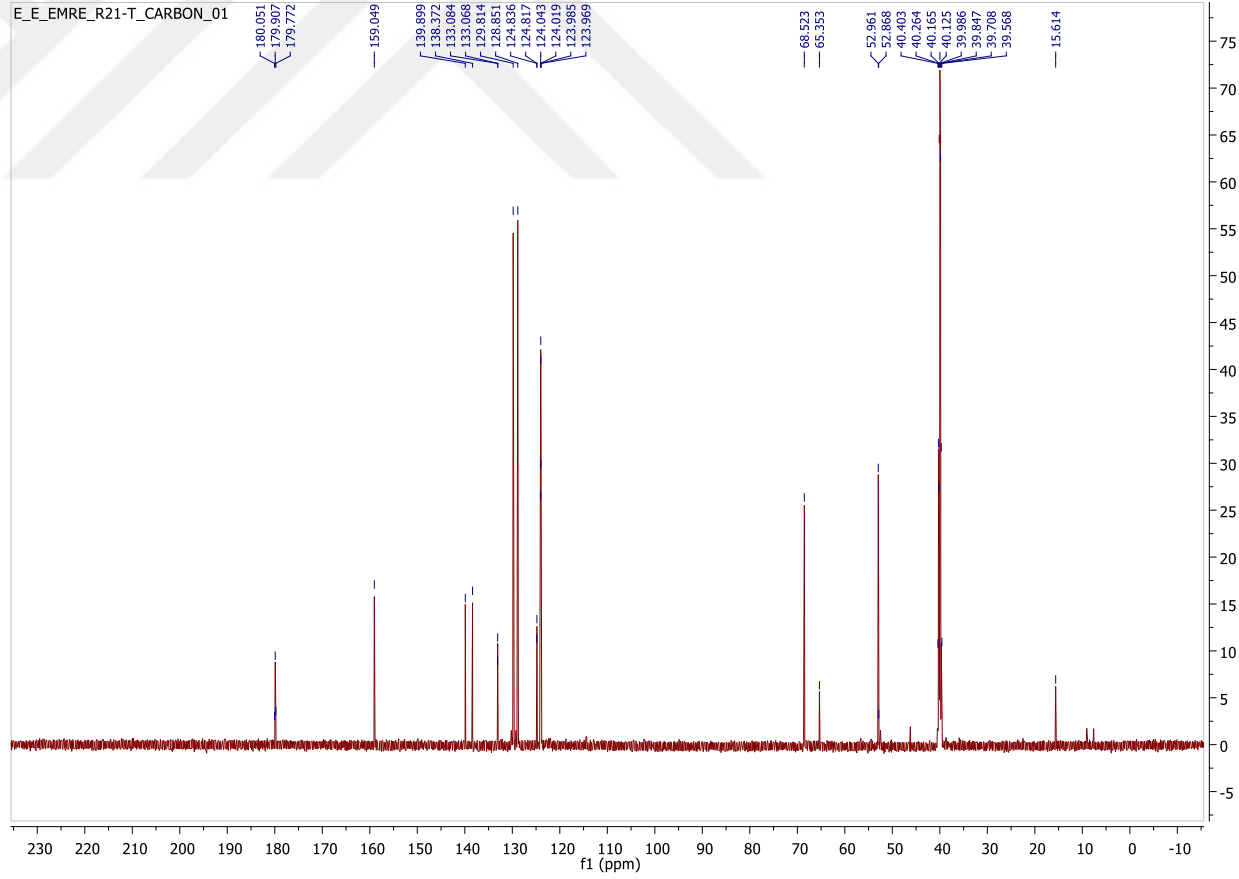
Ek.Şekil 44. Bileşik [11] için Kütl spektrumu



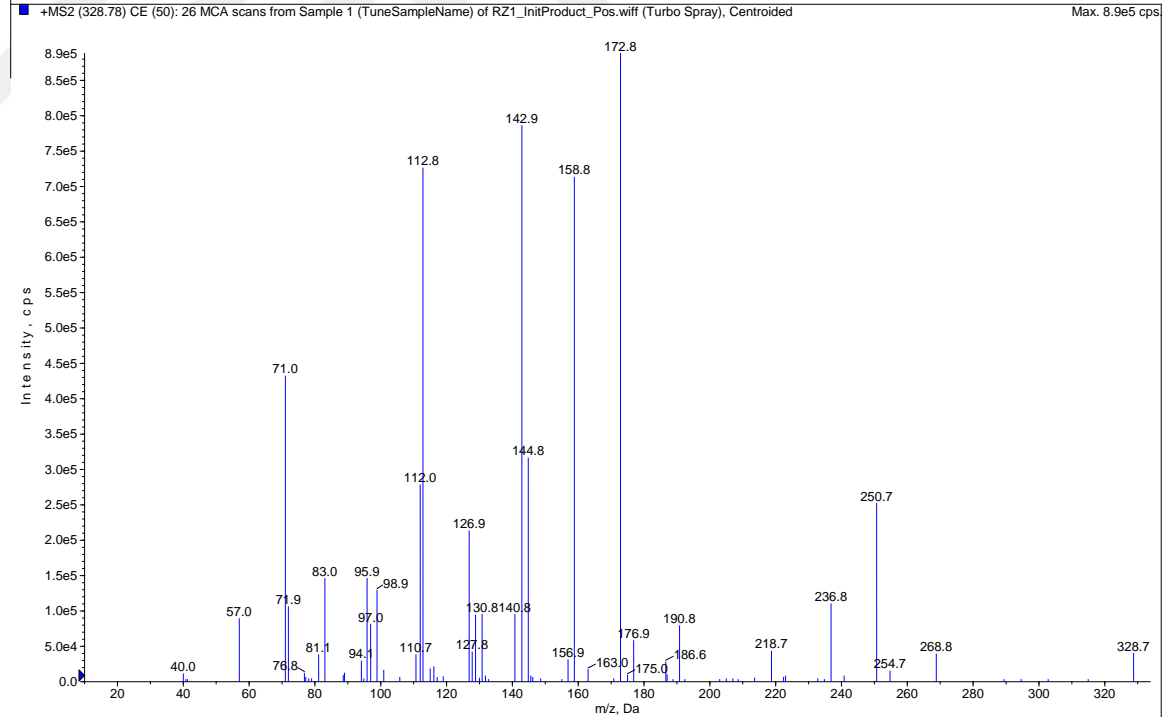
Ek.Şekil 45. Bileşik [12] için FTIR spektrumu



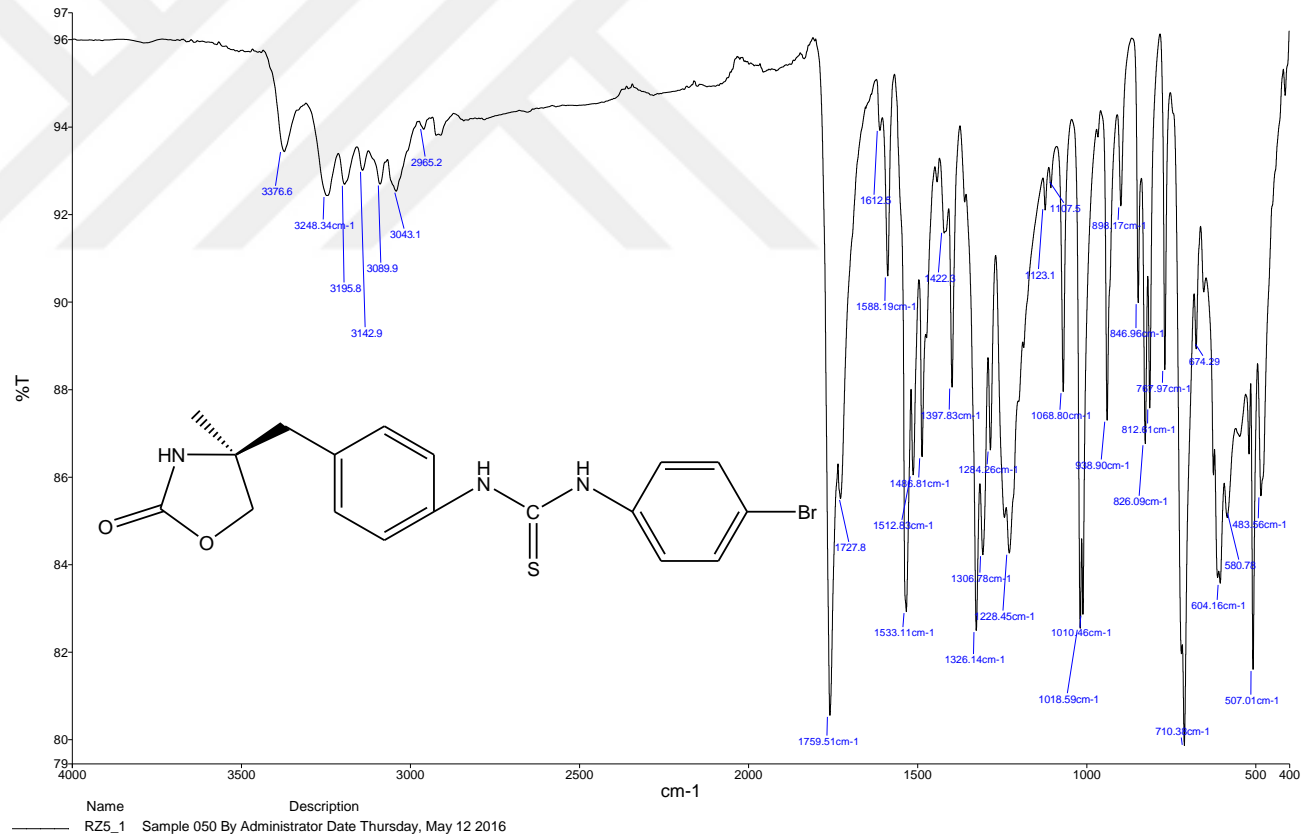
Ek.Şekil 46. Bileşik [12] için ¹H NMR spektrumu



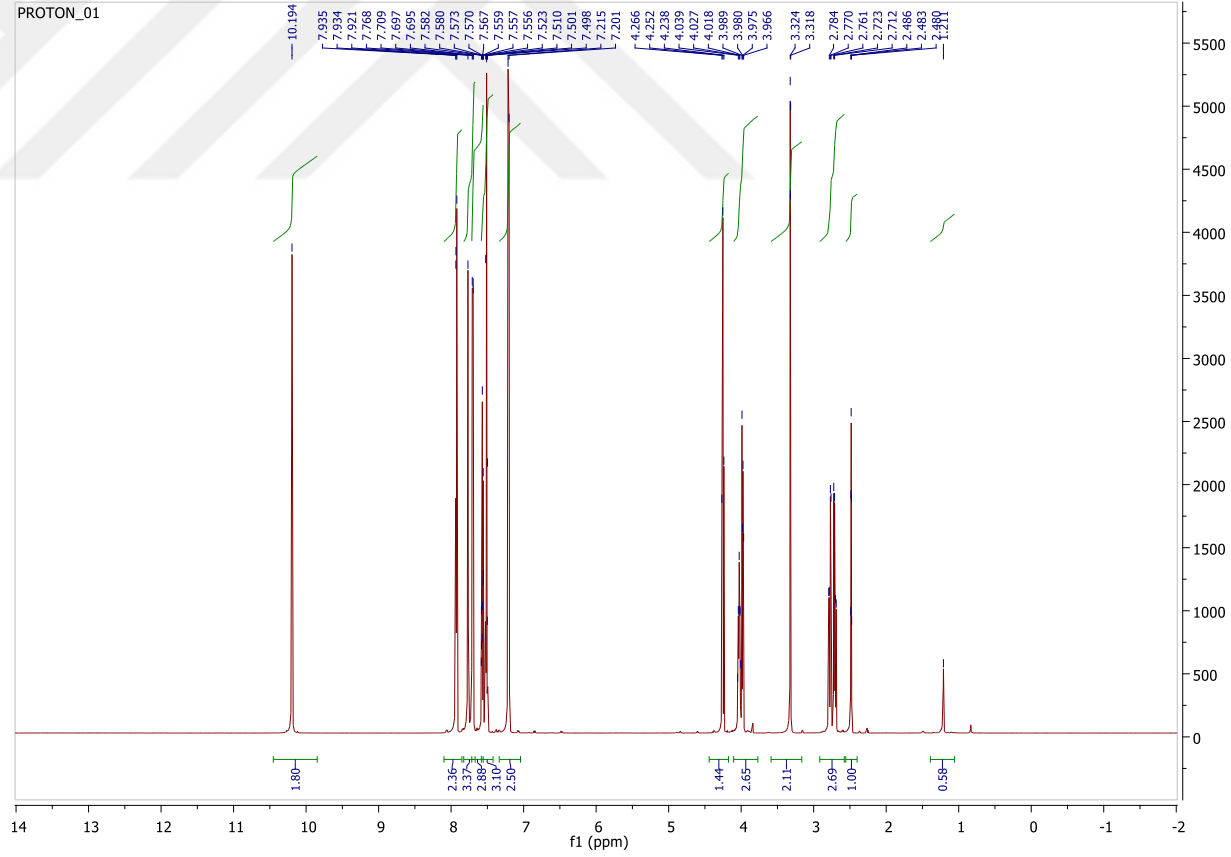
Ek.Şekil 47. Bileşik [12] için ^{13}C NMR spektrumu



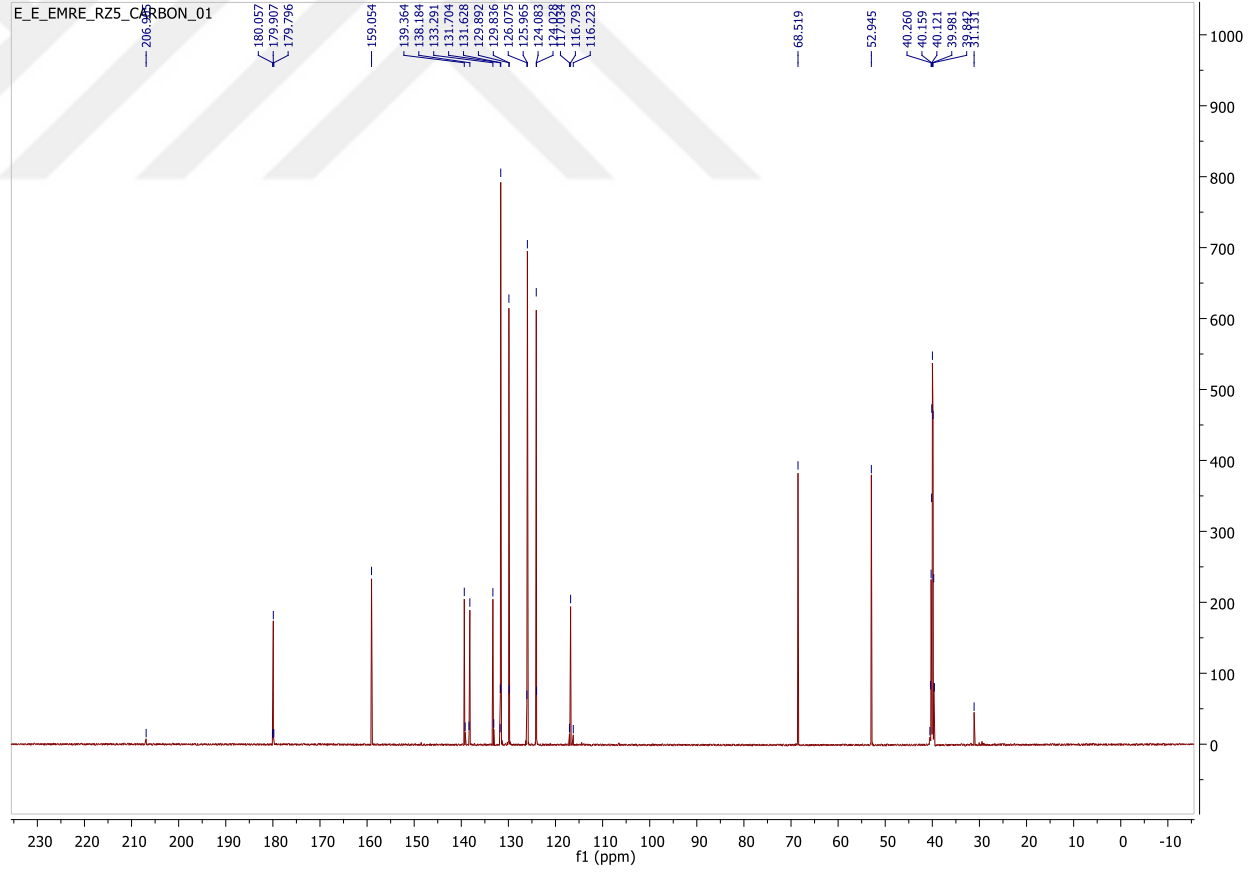
Ek.Şekil 48. Bileşik [12]için Kütl spektrumu



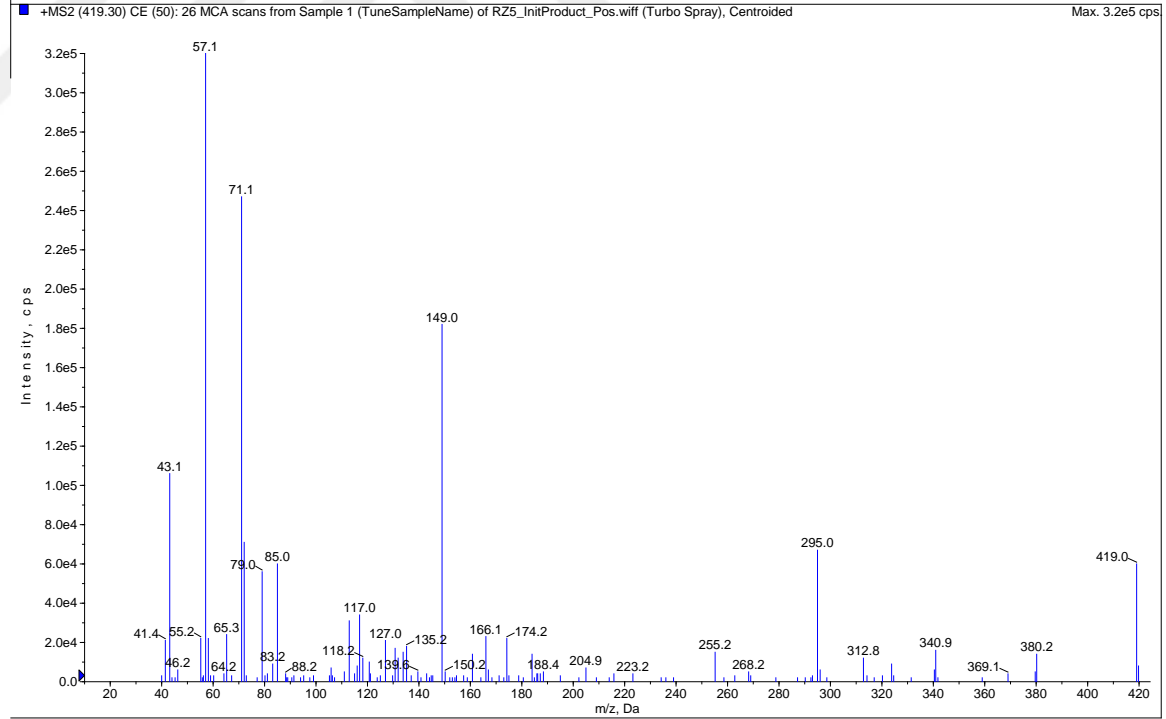
Ek.Şekil 49. Bileşik [13] için FTIR spektrumu



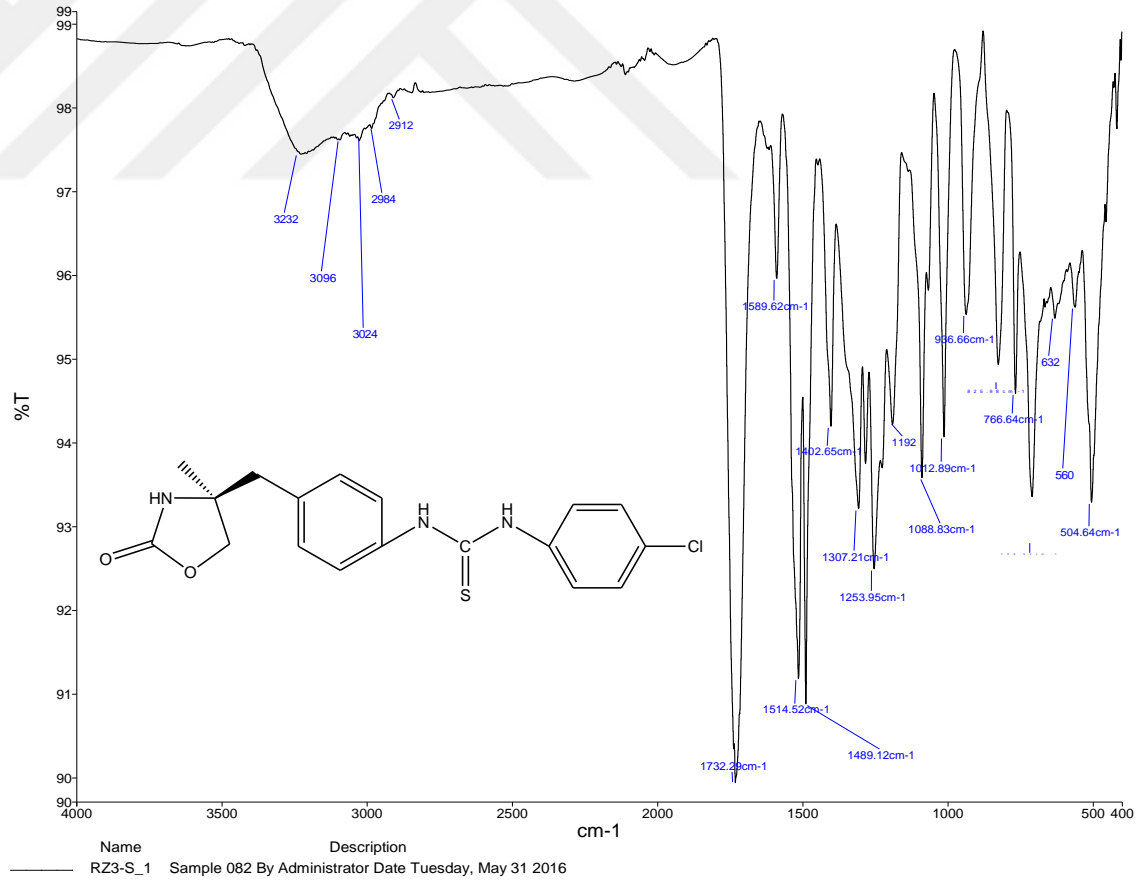
Ek.Şekil 50. Bileşik [13] için ¹H NMR spektrumu



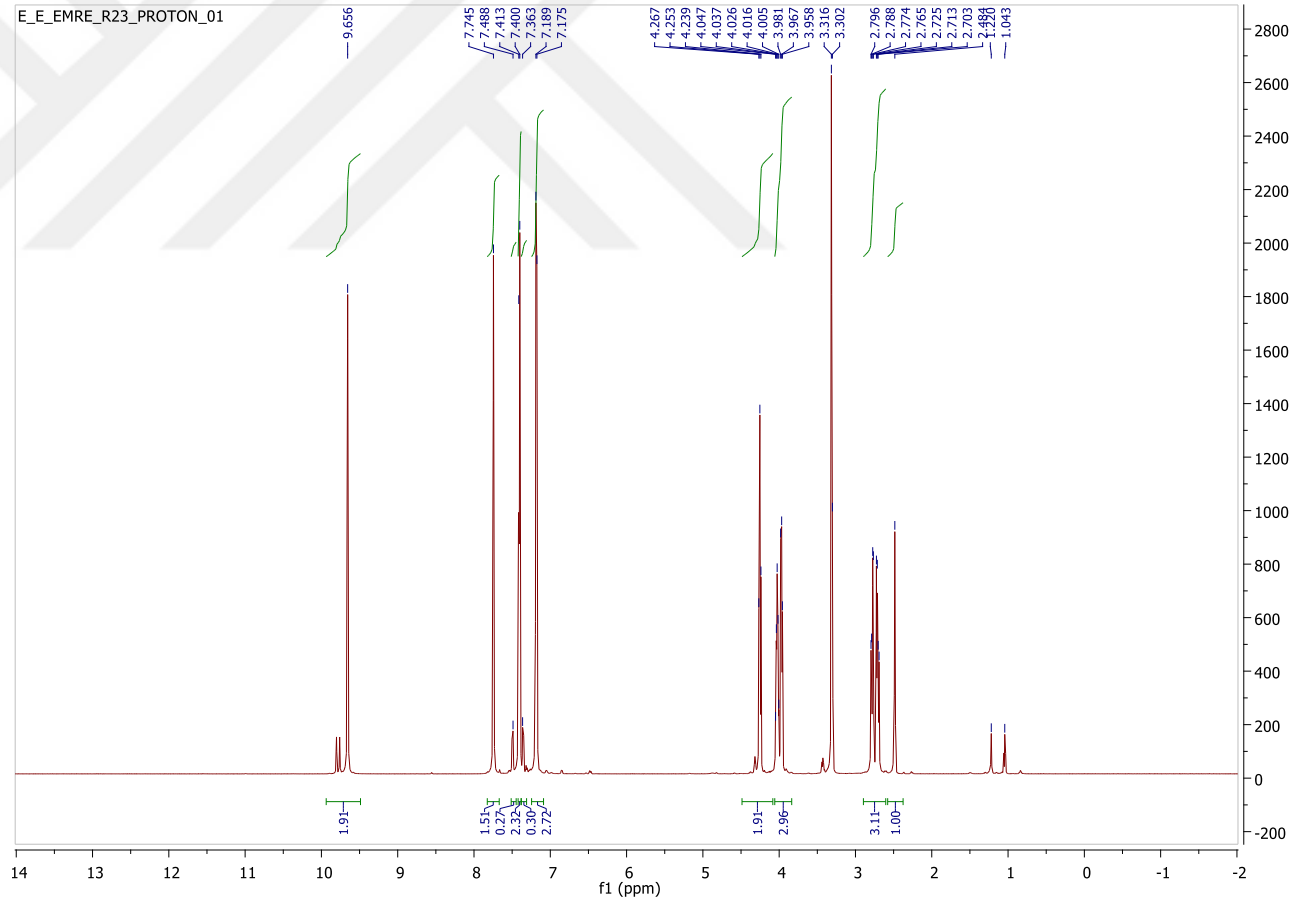
Ek.Şekil 51. Bileşik [13]için ^{13}C NMR spektrumu



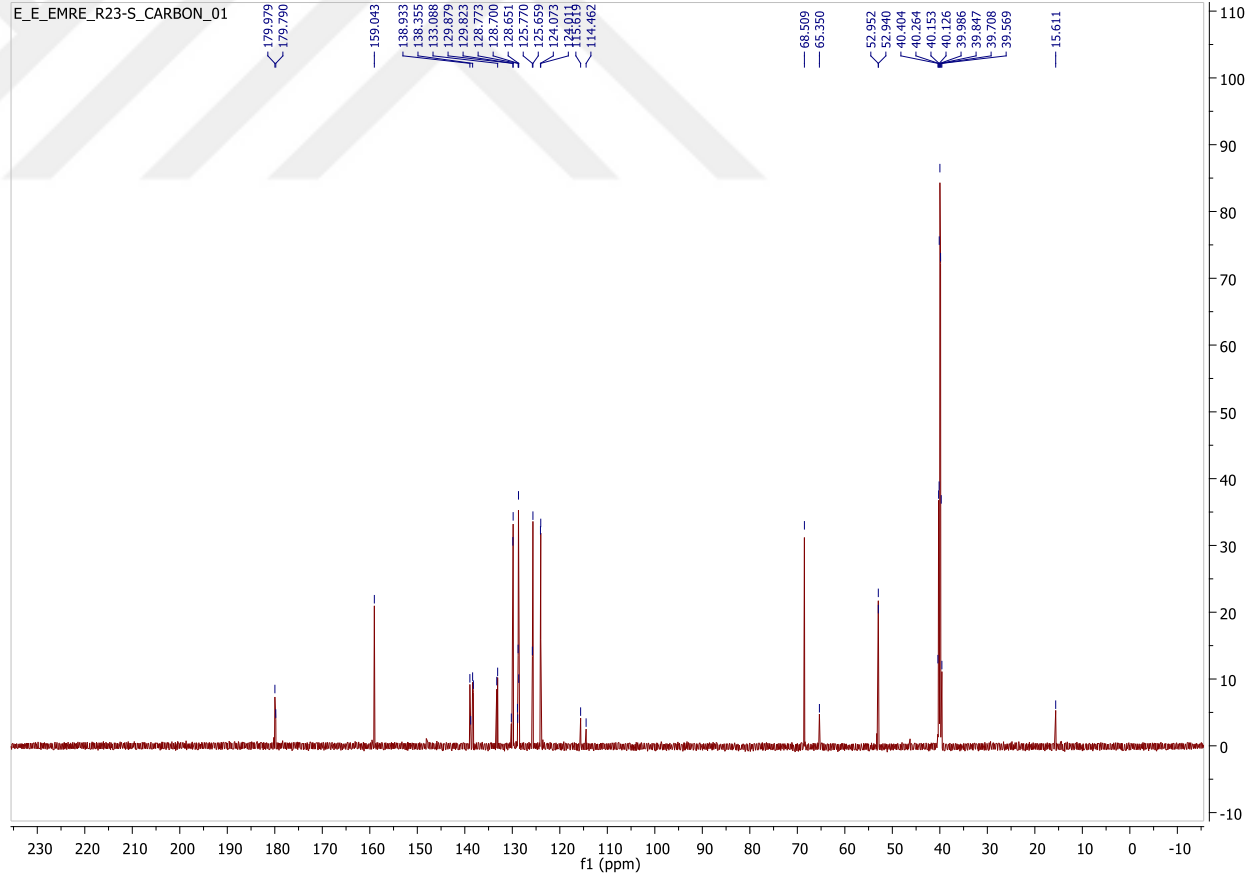
Ek.Şekil 52. Bileşik [13]için Kütl spektrumu



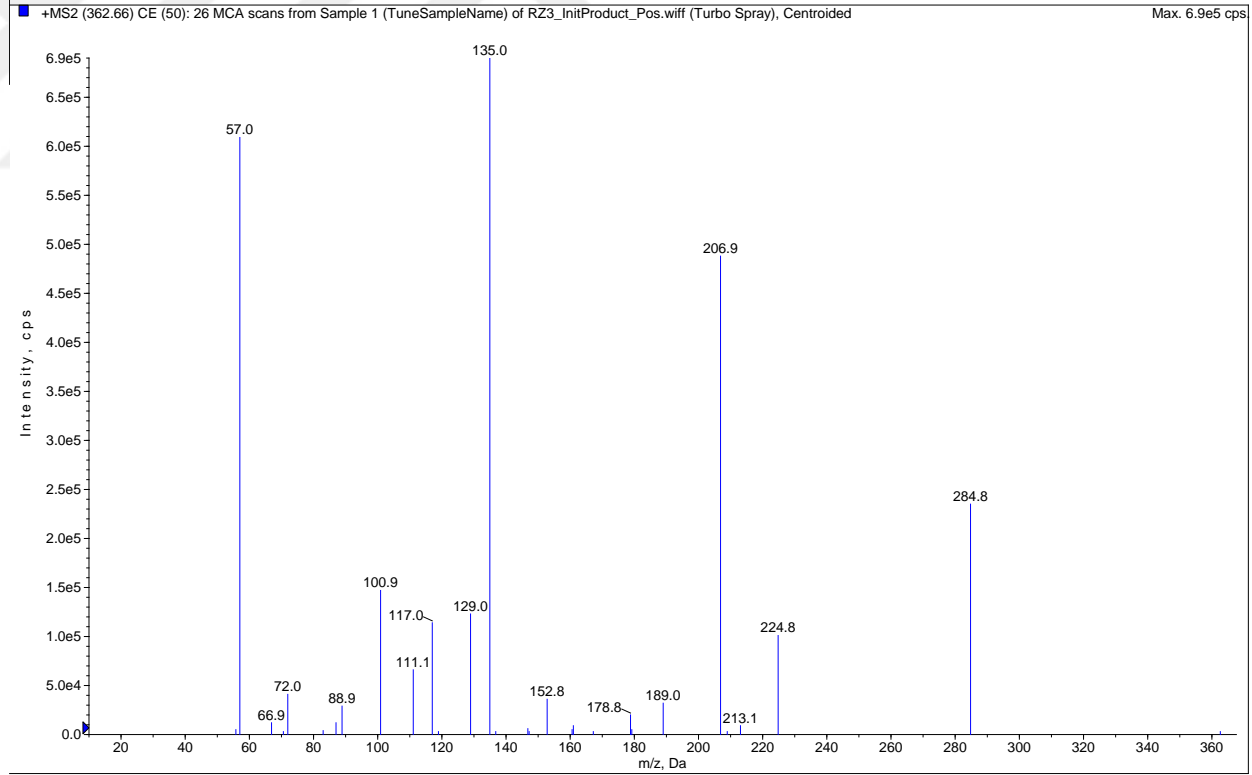
Ek.Şekil 53. Bileşik [14] için FTIR spektrumu



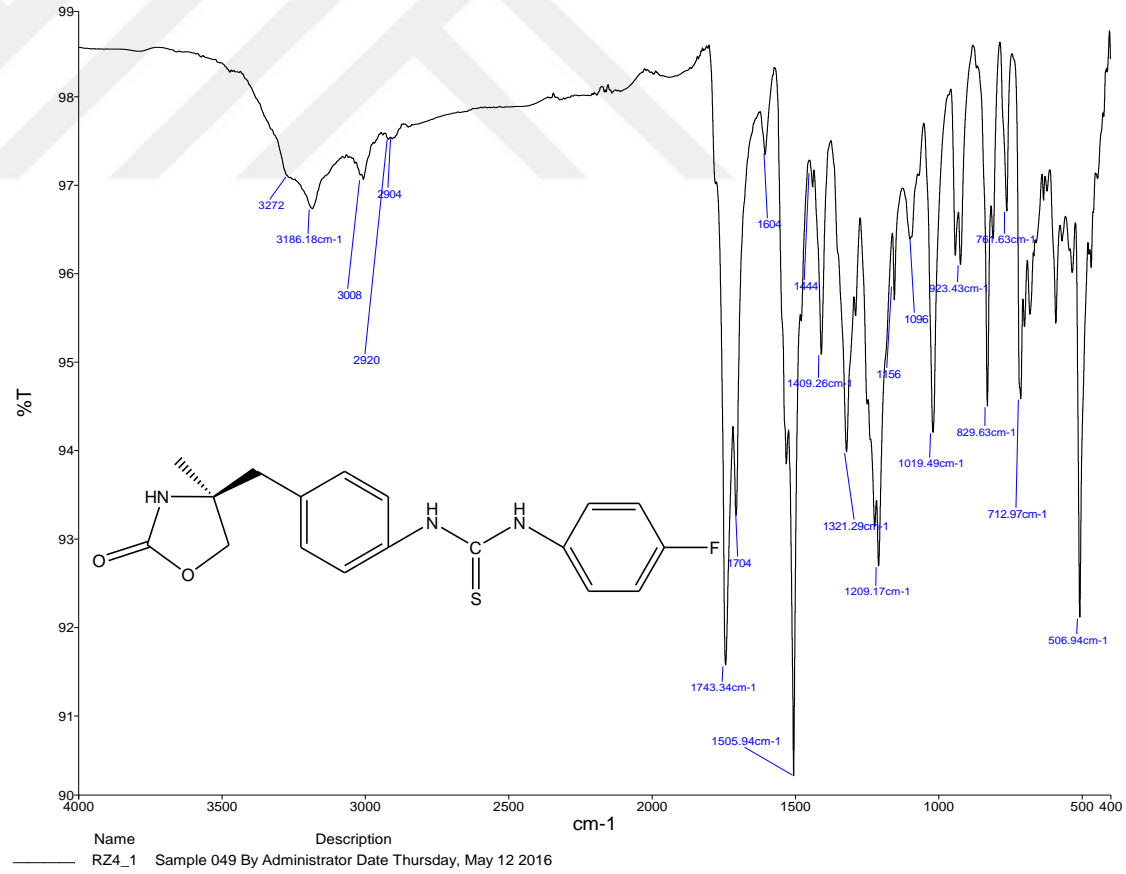
Ek.Şekil 54. Bileşik [14] için ^1H NMR spektrumu



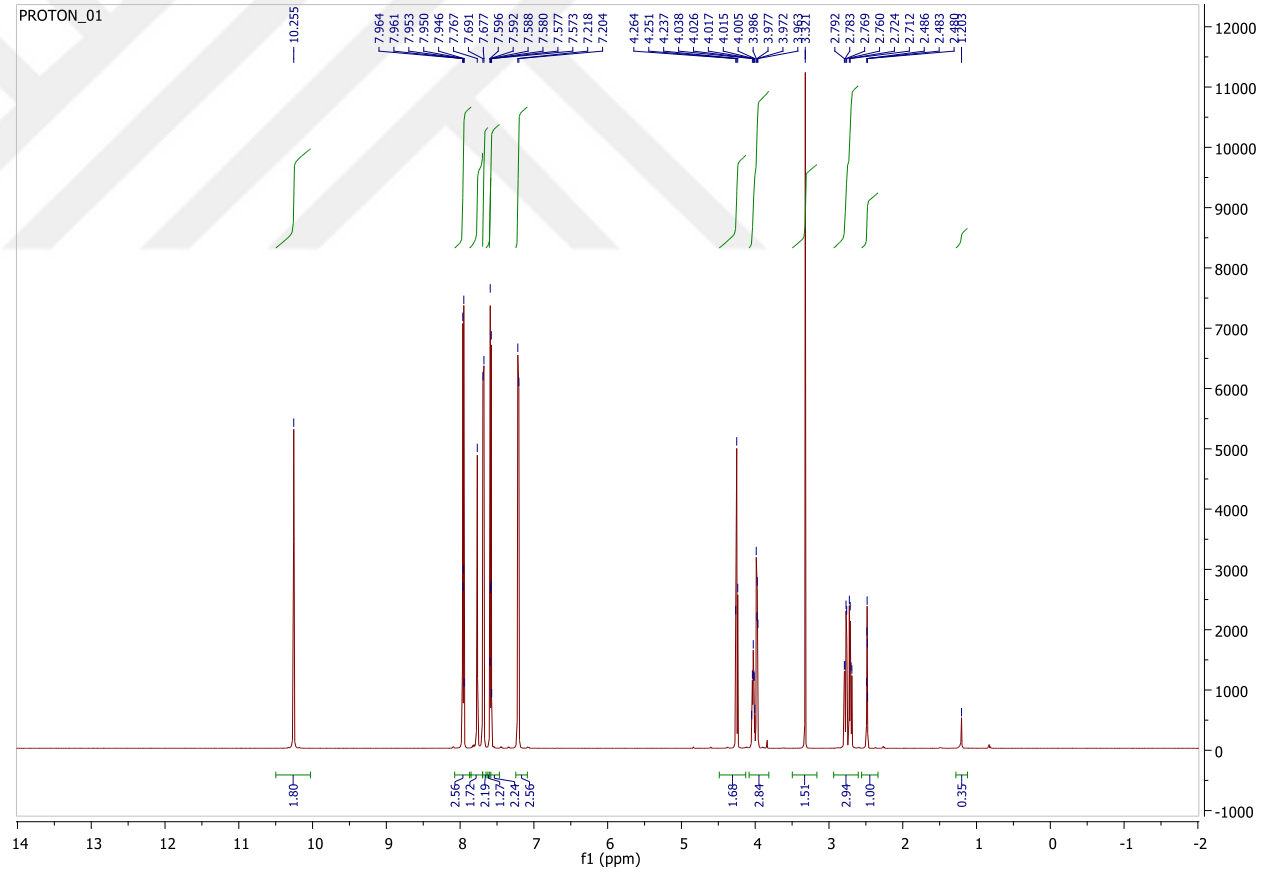
Ek.Şekil 55. Bileşik [14] için ^{13}C NMR spektrumu



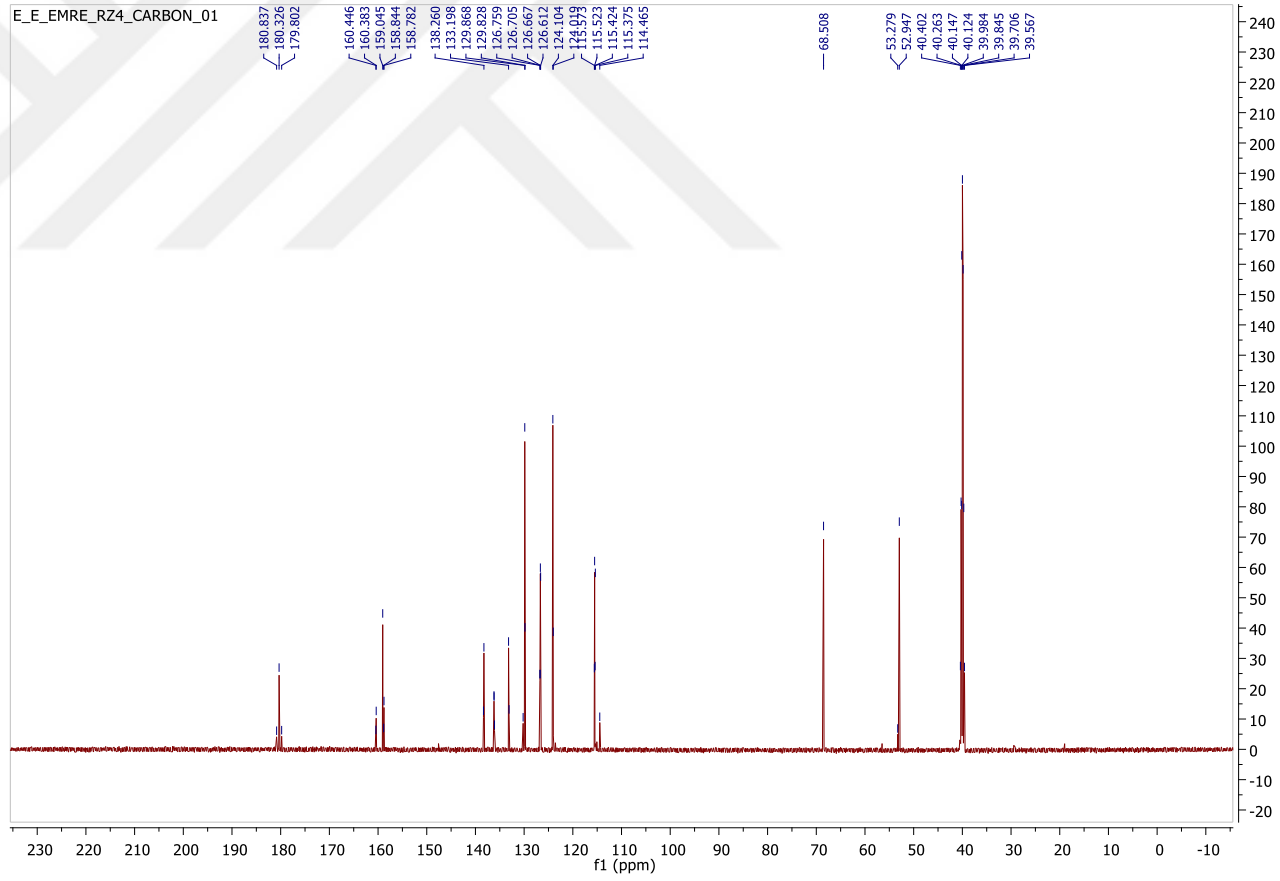
Ek.Şekil 56. Bileşik [14] için Kütl spektrumu



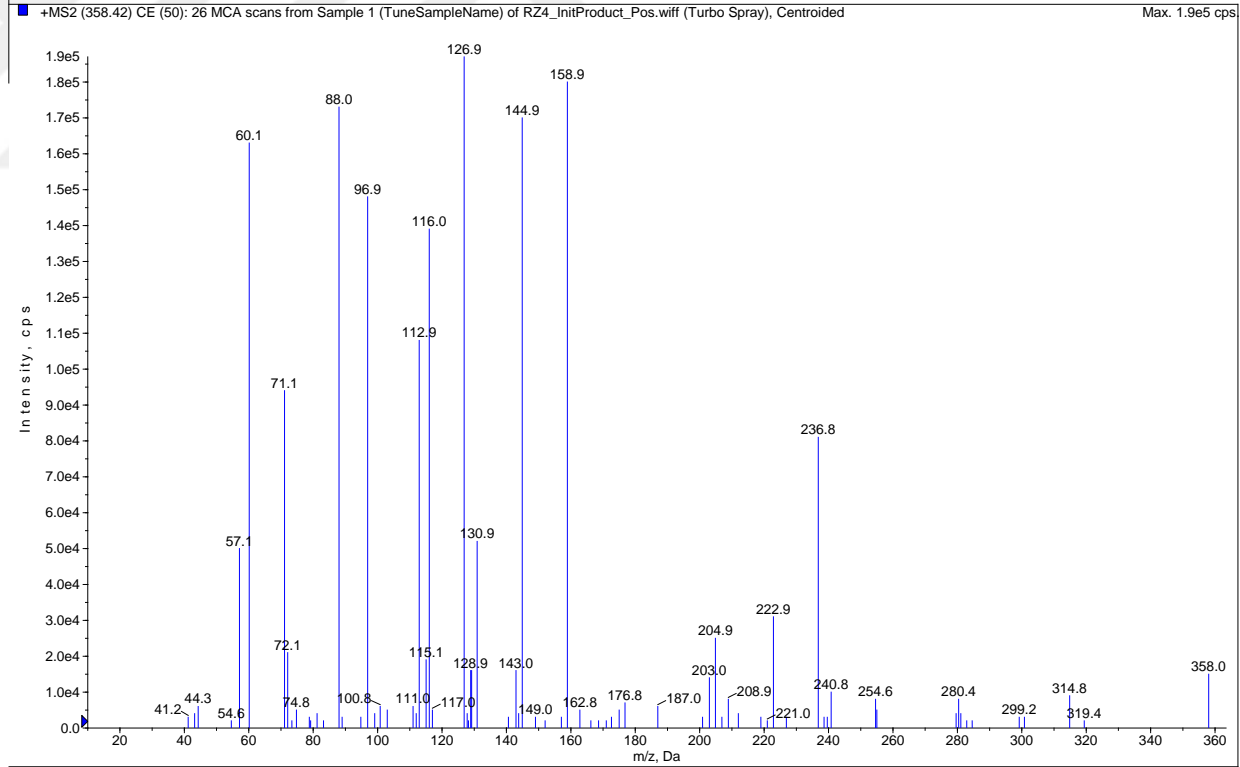
Ek.Şekil 57. Bileşik [15] için FTIR spektrumu



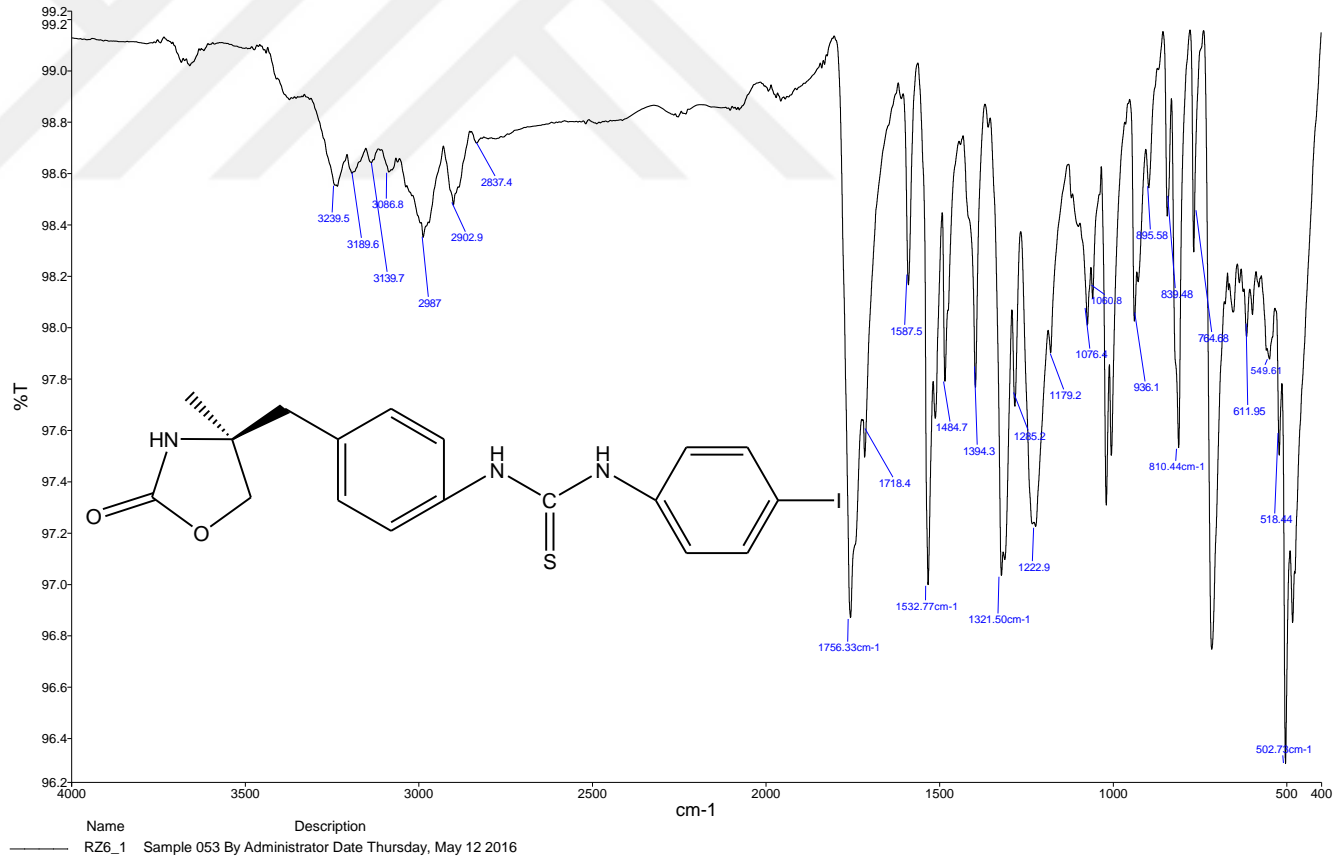
Ek.Şekil 58. Bileşik [15] için ¹H NMR spektrumu



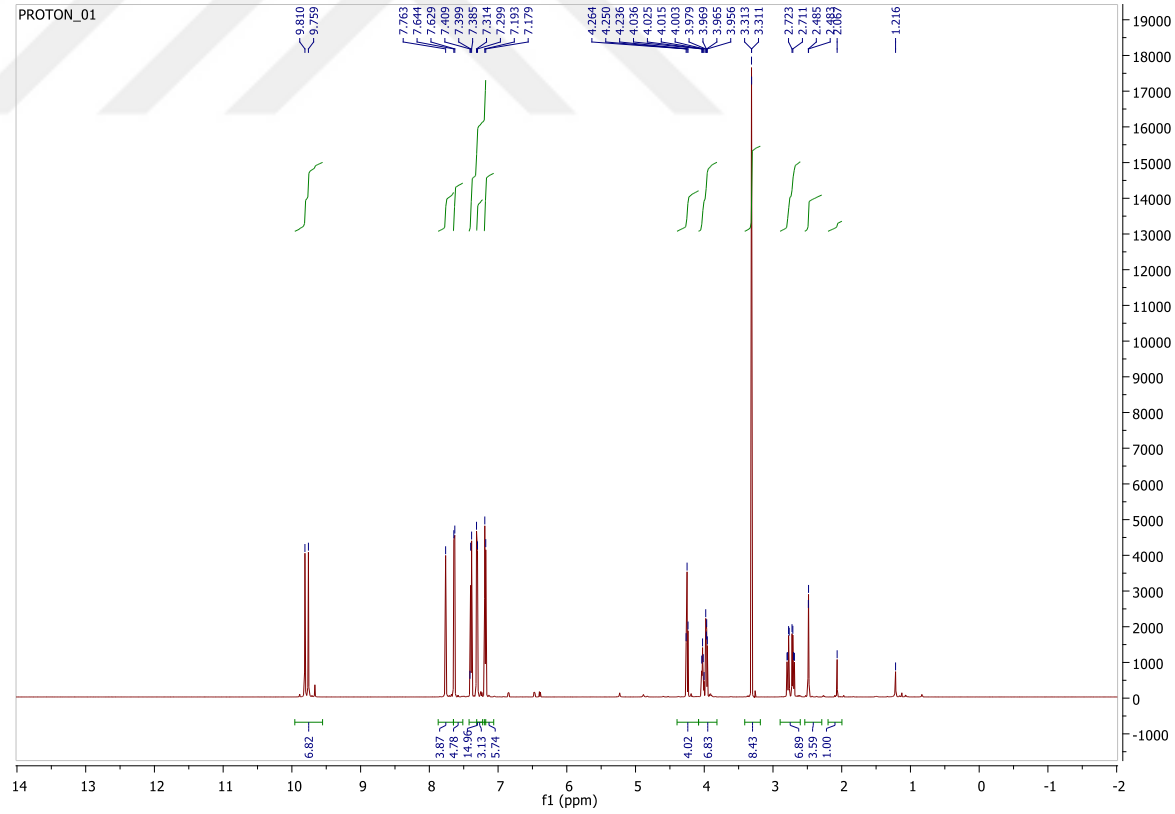
Ek.Şekil 59. Bileşik [15] için ^{13}C NMR spektrumu



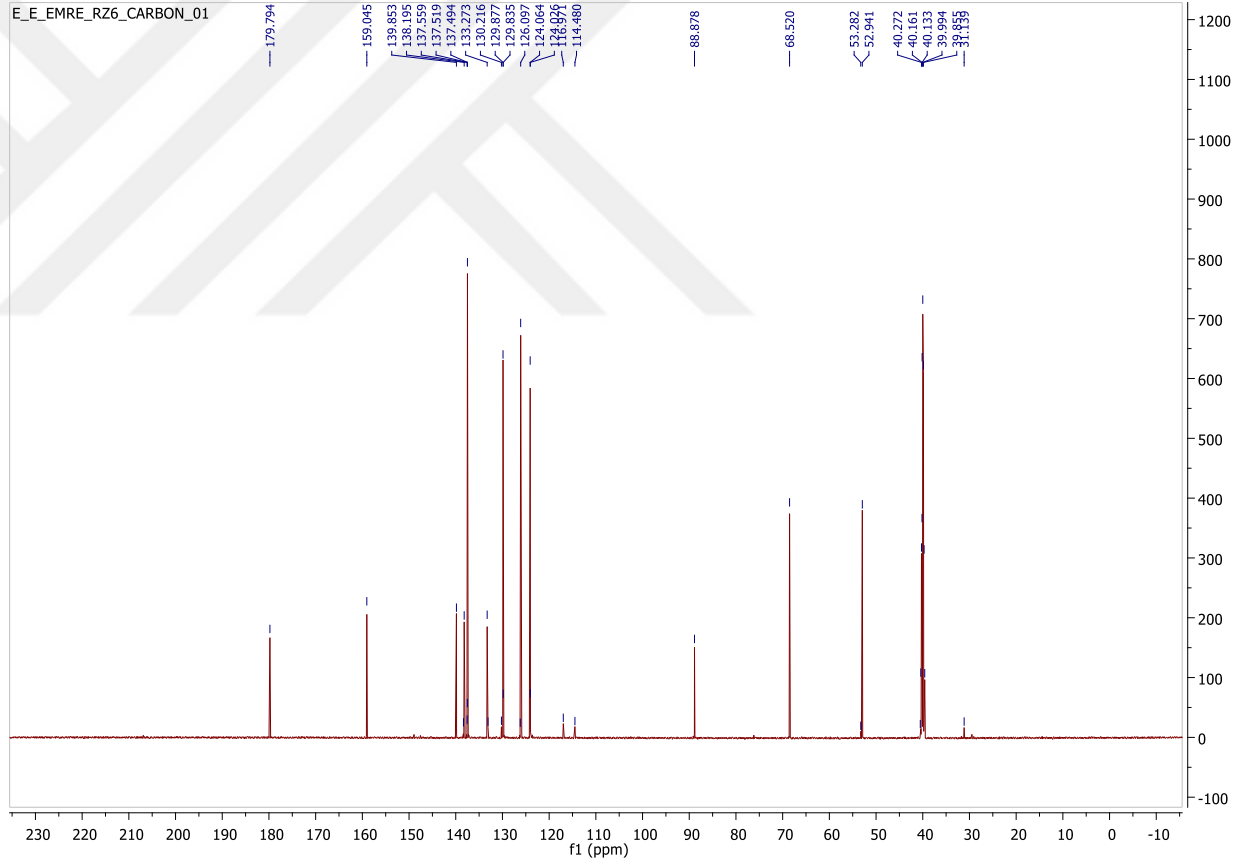
Ek.Şekil 60. Bileşik [15] için Kütl spektrumu



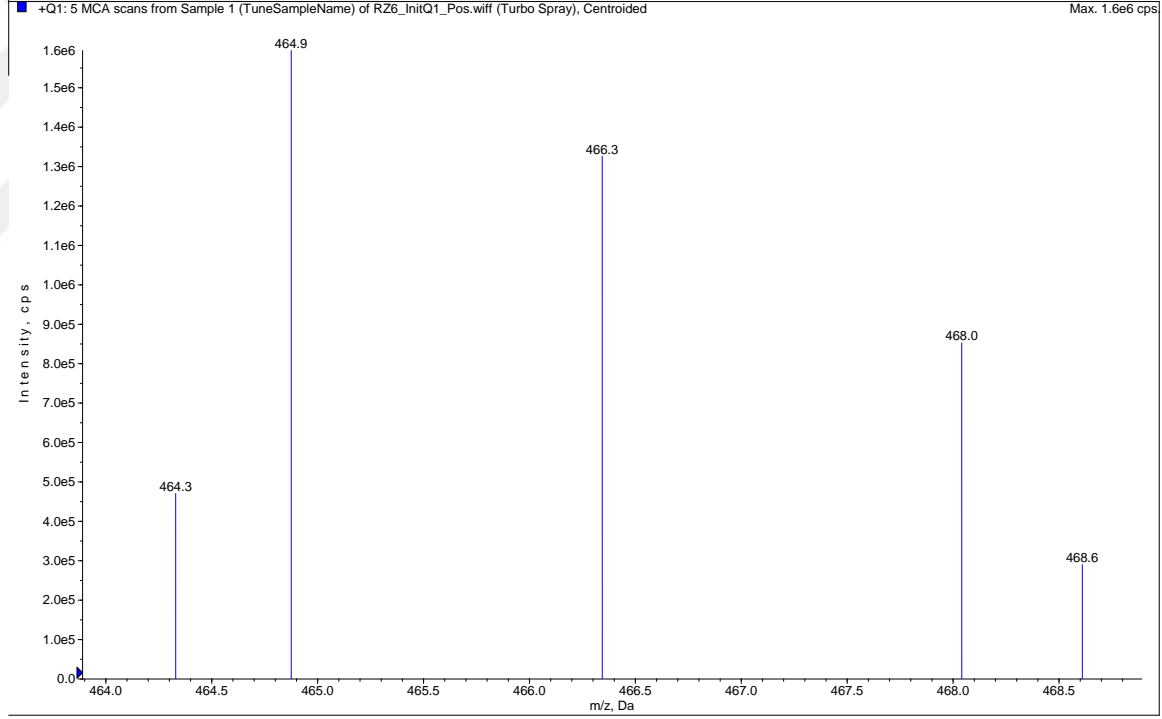
Ek.Şekil 61. Bileşik [16] için FTIR spektrumu



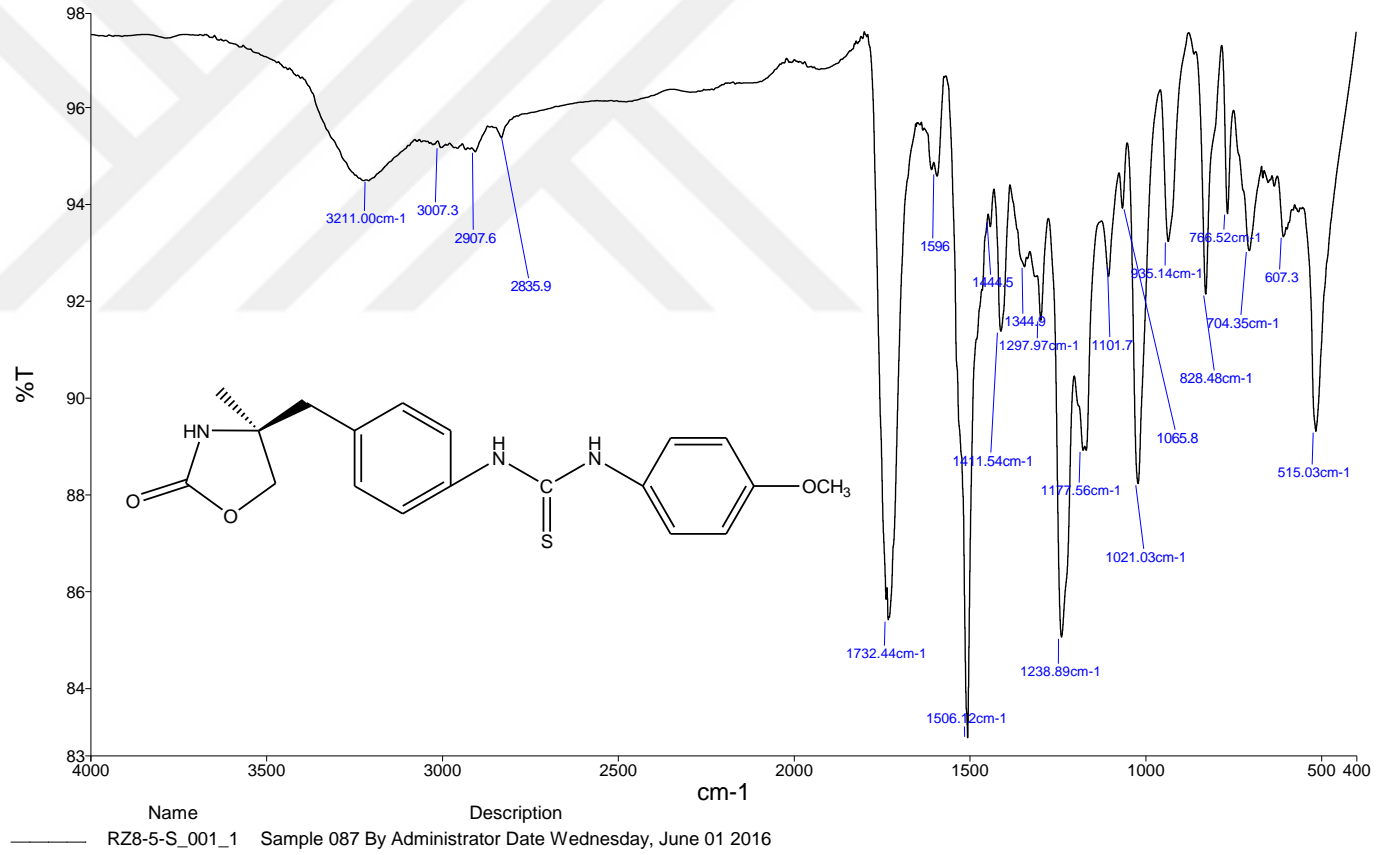
Ek.Şekil 62. Bileşik [16] için ¹H NMR spektrumu



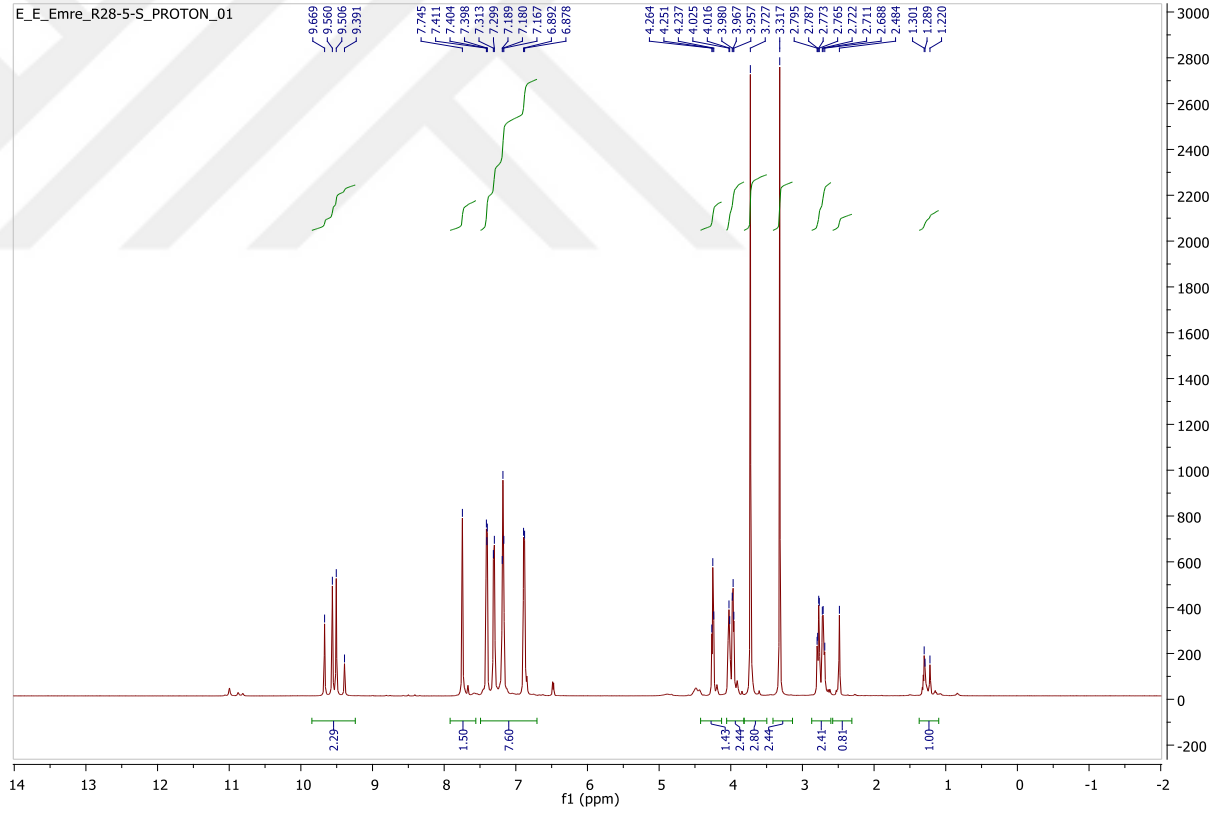
Ek.Şekil 63. Bileşik [16] için ^{13}C NMR spektrumu



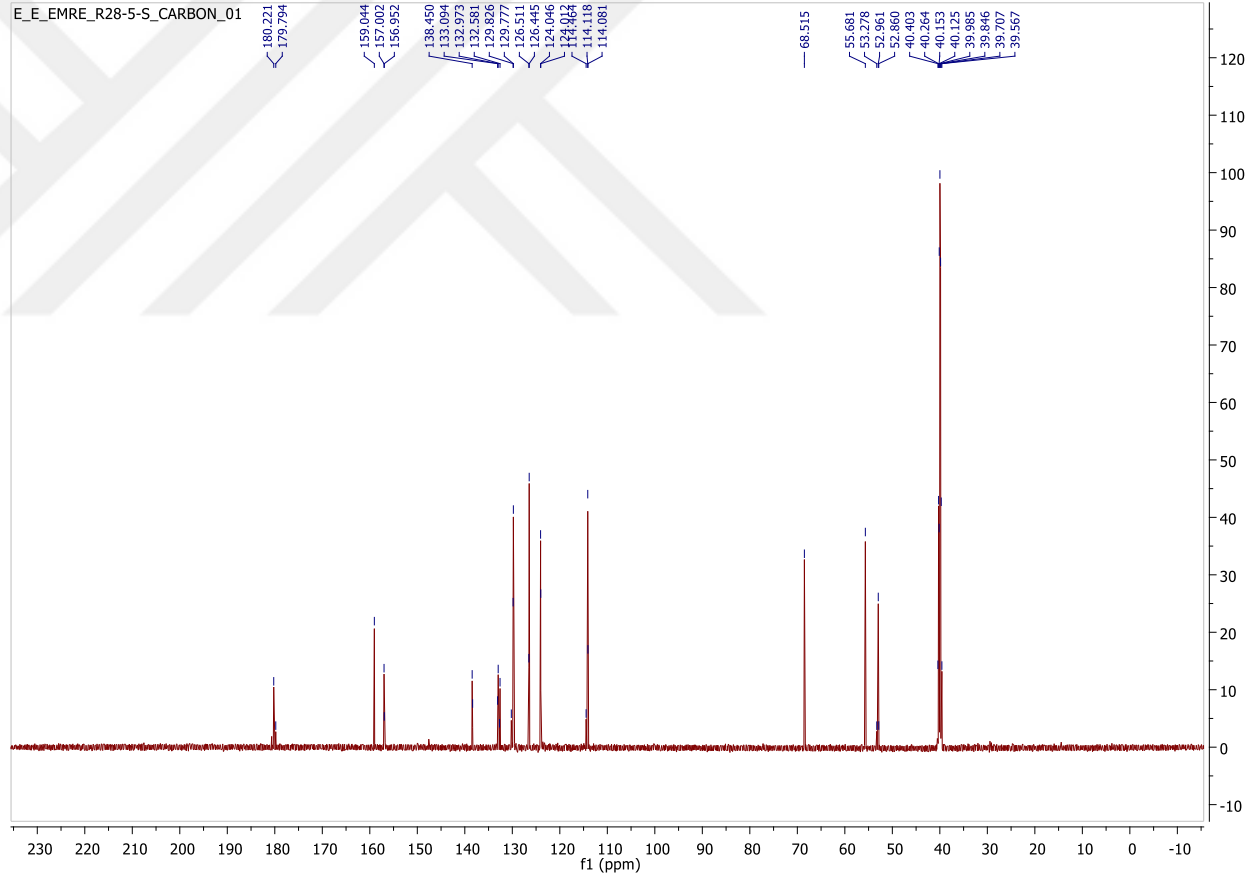
Ek.Şekil 64. Bileşik [16] için Kütl spektrumu



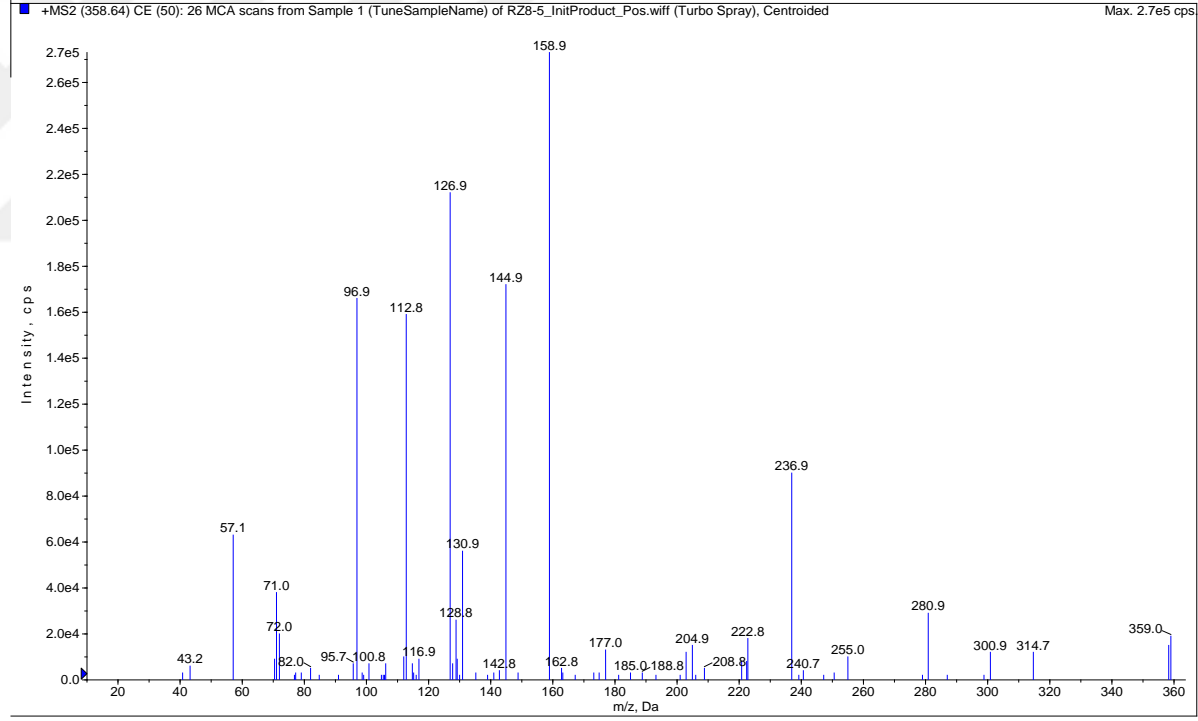
Ek.Şekil 65. Bileşik [17] için FTIR spektrumu



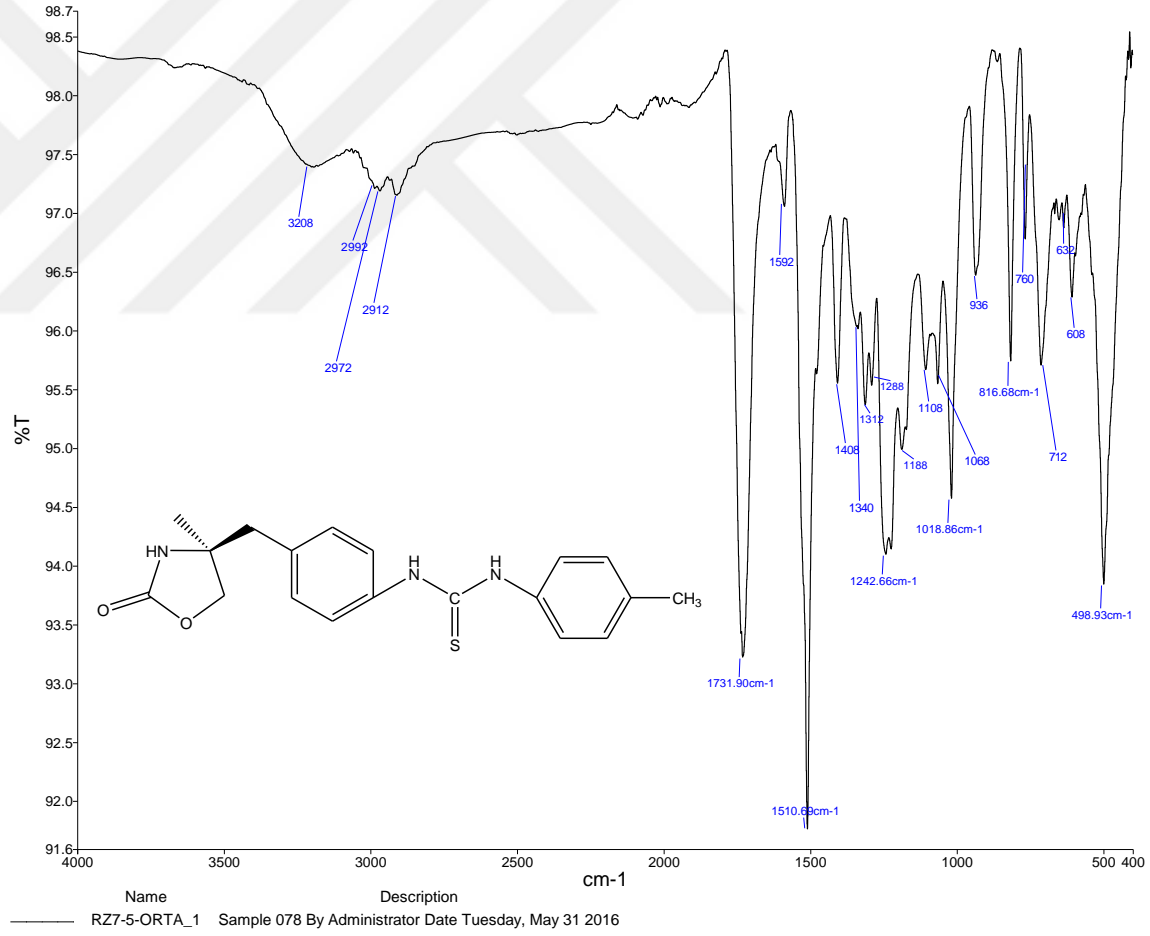
Ek.Şekil 66. Bileşik [17] için ¹H NMR spektrumu



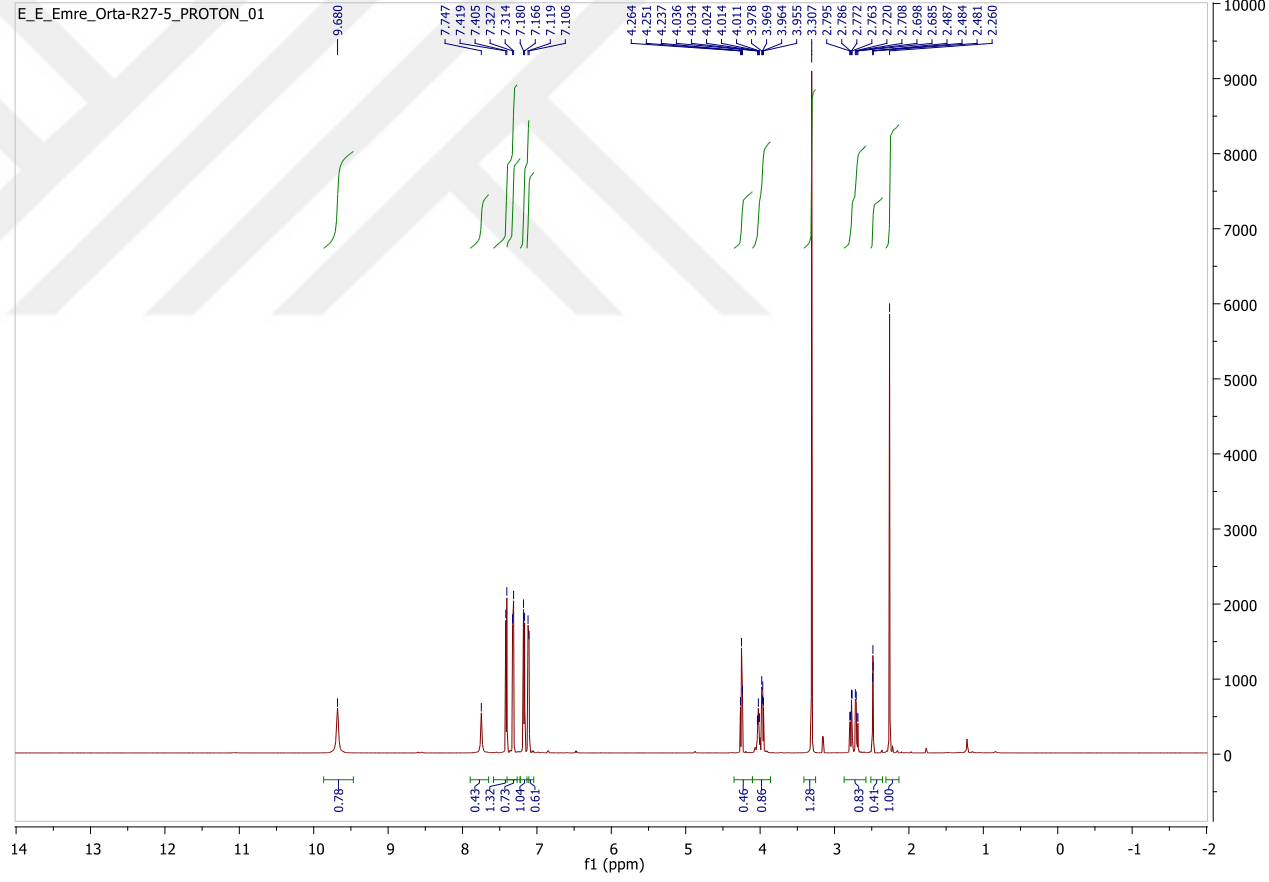
Ek.Şekil 67. Bileşik [17] için ^{13}C NMR spektrumu



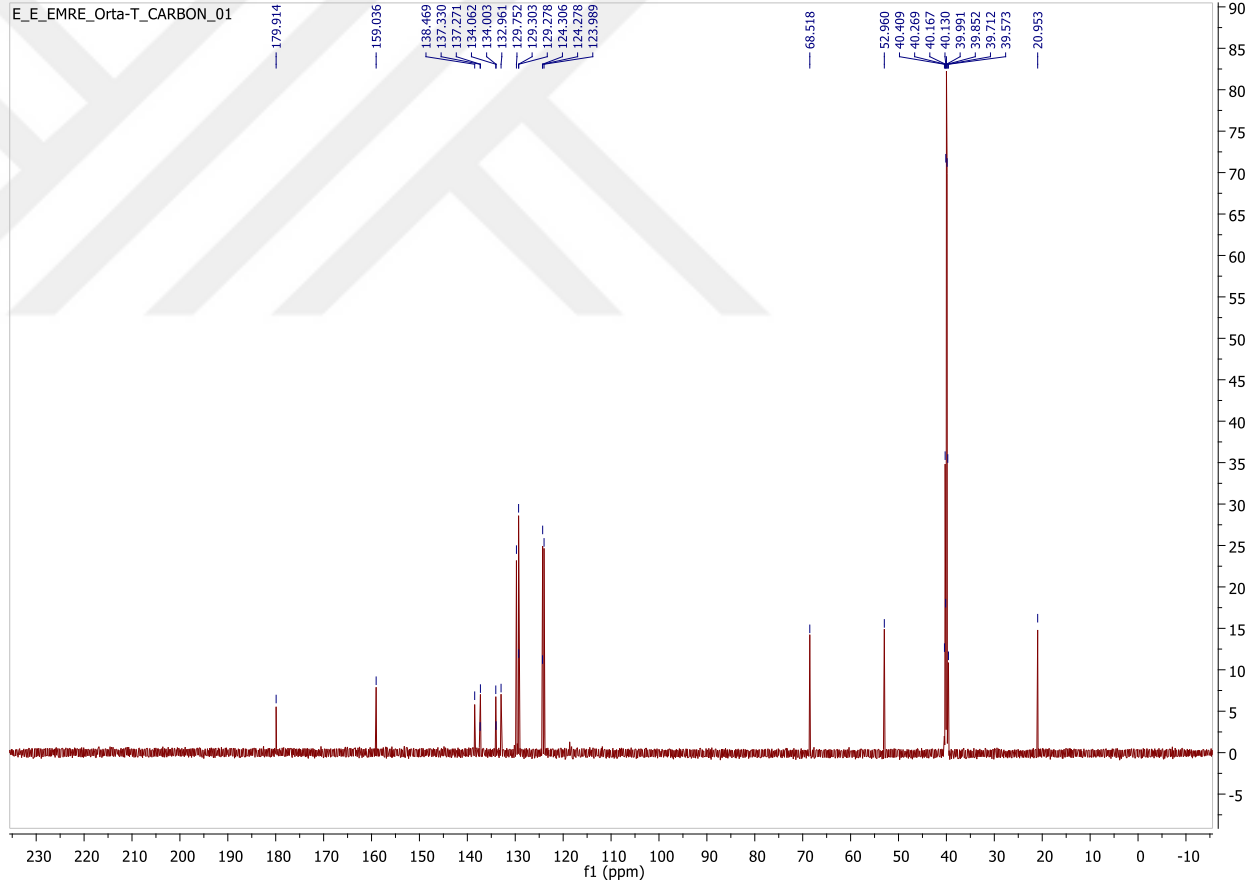
Ek.Şekil 68. Bileşik [17]için Kütl spektrumu



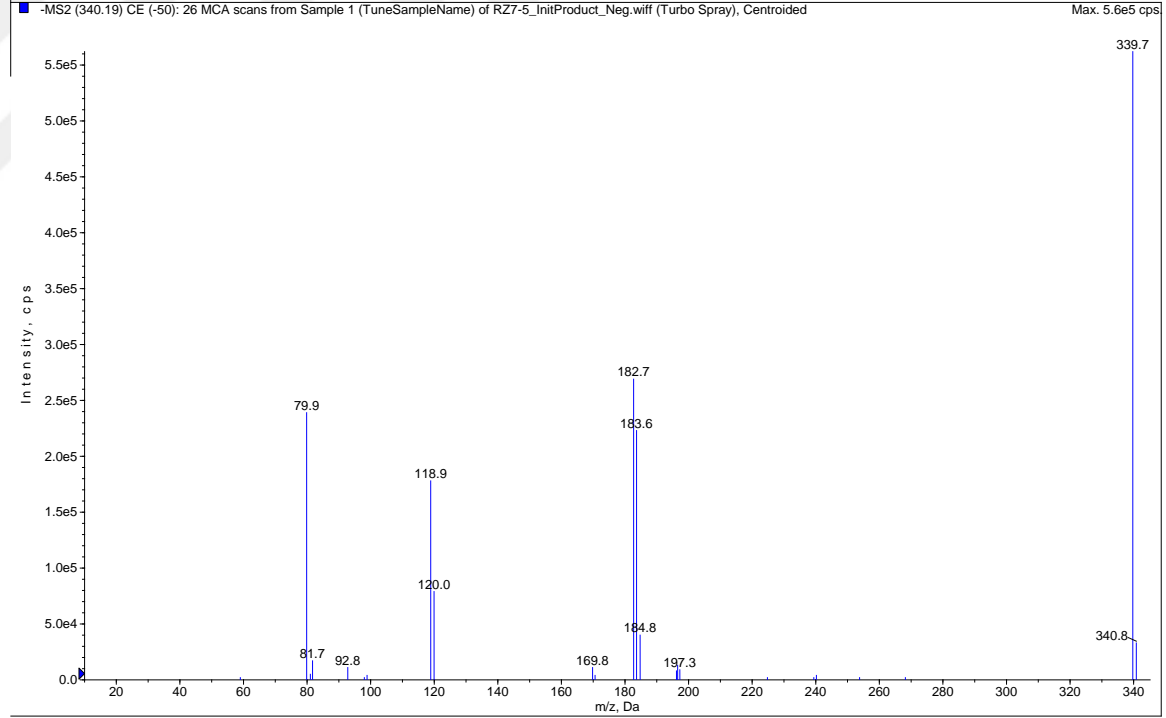
Ek.Şekil 69. Bileşik [18] için FTIR spektrumu



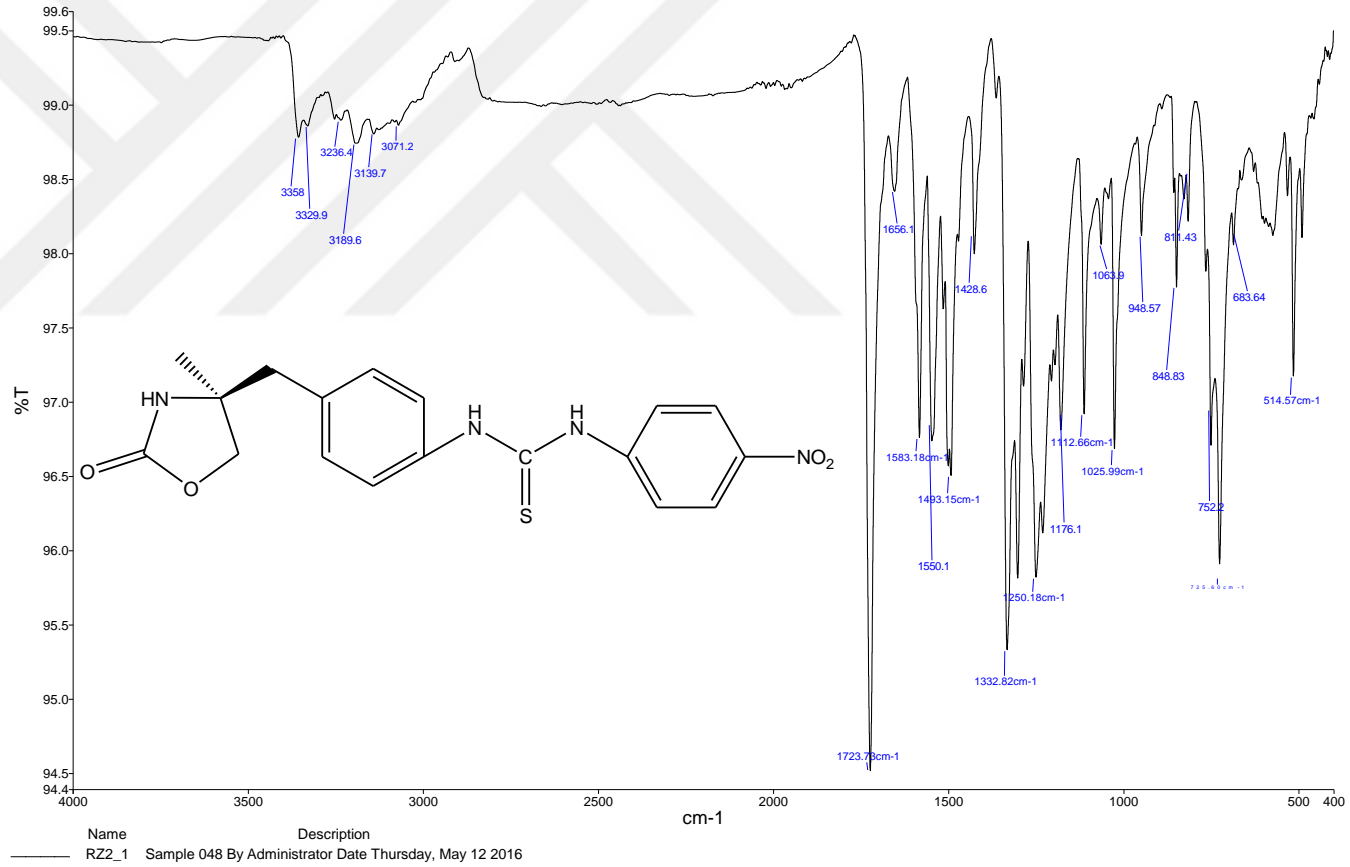
Ek.Şekil 70. Bileşik [18] için ¹H NMR spektrumu



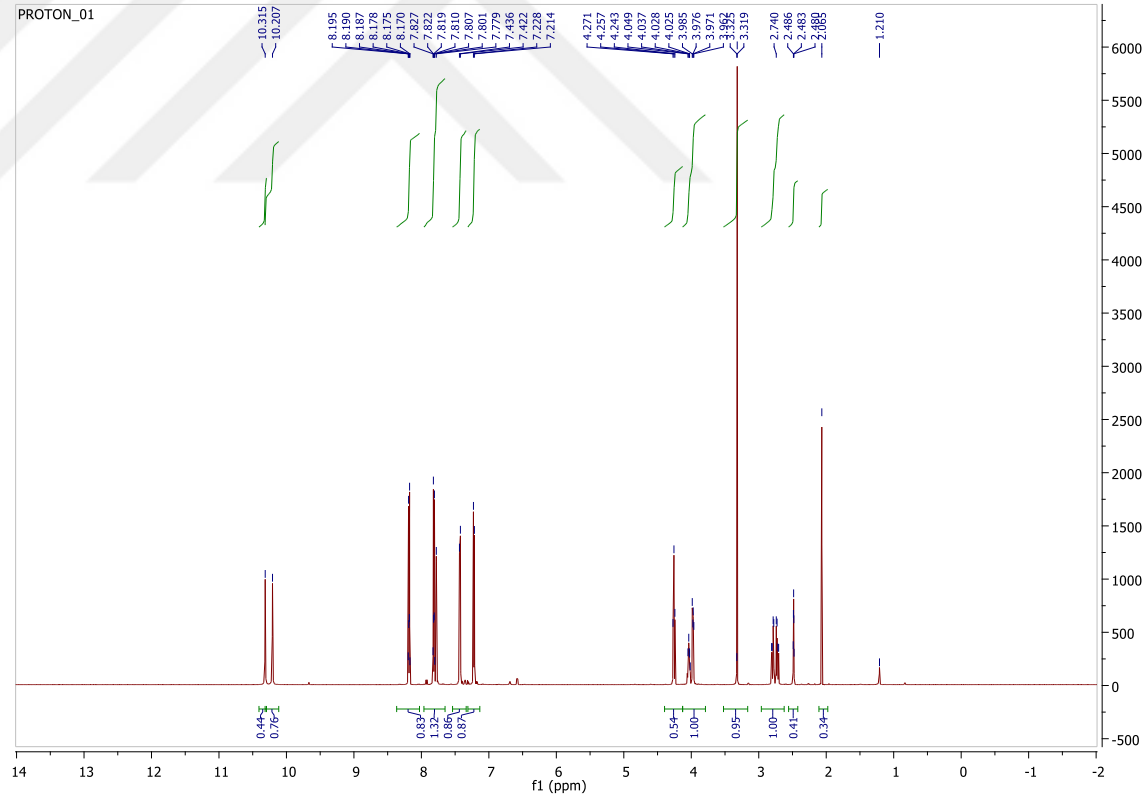
Ek.Şekil 71. Bileşik [18] için ^{13}C NMR spektrumu



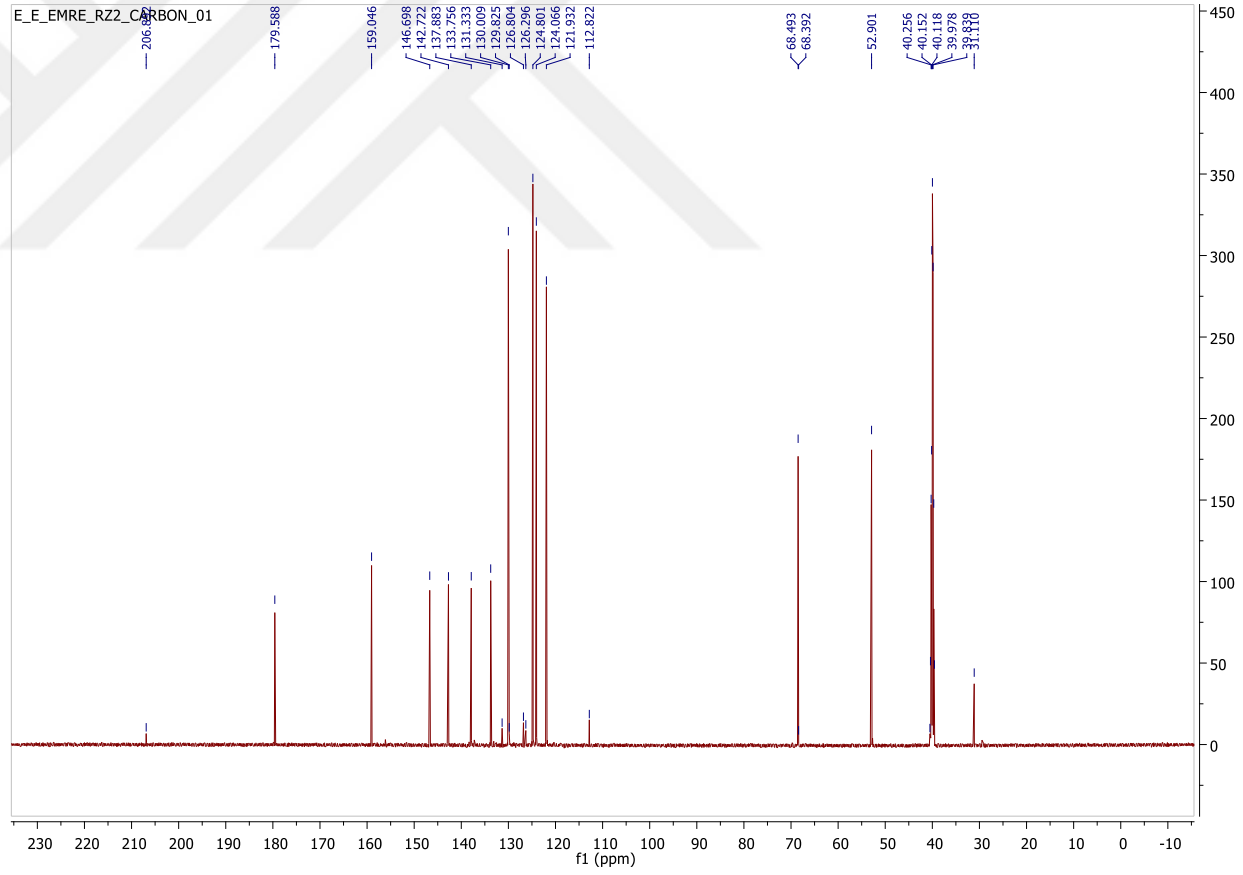
Ek.Şekil 72. Bileşik [18] için Kütl spektrumu



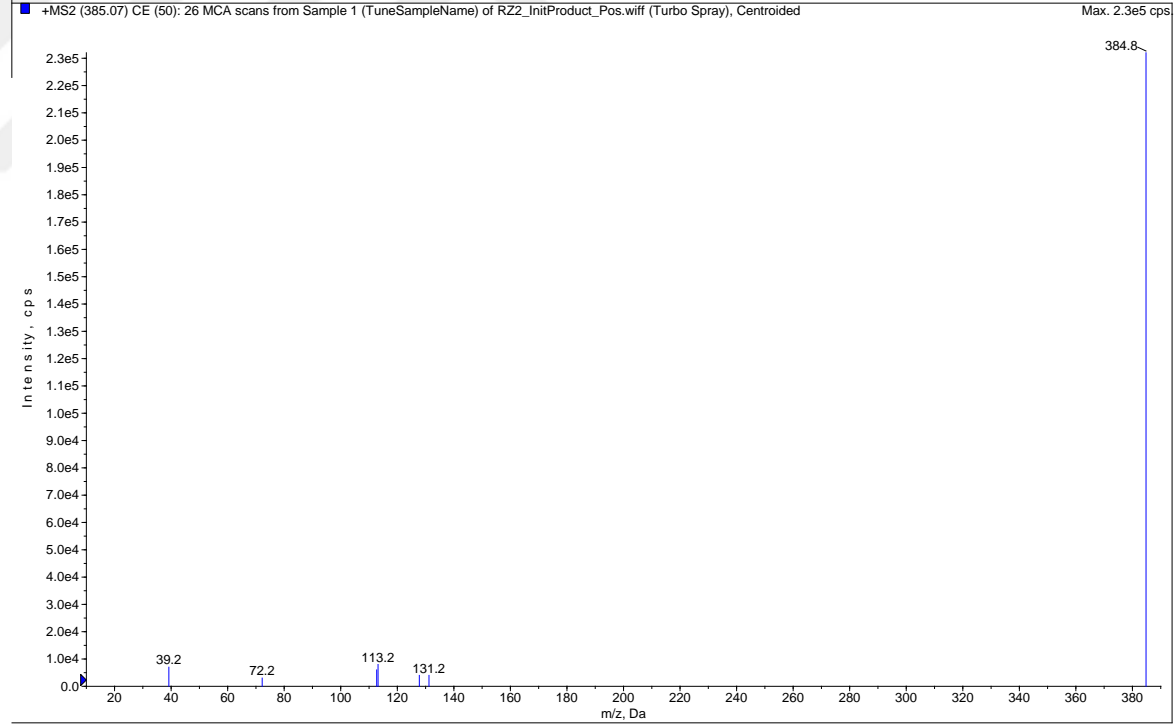
Ek.Şekil 73. Bileşik [19] için FTIR spektrumu



Ek.Şekil 74. Bileşik [19] için ¹H NMR spektrumu



Ek.Şekil 75. Bileşik [19] için ¹³CNMR spektrumu



Ek.Şekil 76. Bileşik [19]için Kütle spektrumu