

**Süstitüe Tiyöüre Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının
Aydınlatılması ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman
Doç. Dr. Emine Elçin EMRE**

**İnci Nejla DAĞDEVİREN
Kasım 2009**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

Tezin Adı : Sübstitüe Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının
Aydınlatılması ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
Öğrencinin, Adı soyadı : İnci Nejla DAĞDEVİREN
Tez Savunma Tarihi : 26.11.2009

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof.Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.

Doç.Dr. Emine Elçin EMRE
Enstitü ABD Başkanı

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

Doç.Dr. Emine Elçin EMRE
Tez Danışmanı

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

Jüri Üyeleri:

(Ünvanı, Adı ve SOYADI)

İmzası

Prof.Dr. Fahrettin GÖĞÜŞ

.....

Doç.Dr. Emine Elçin EMRE

.....

Yrd.Doç.Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

.....

ÖZET

SÜBSTİTÜE TİYOÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

DAĞDEVİREN, İnci Nejla
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Emine Elçin EMRE
Kasım 2009, 95 sayfa

Son yıllarda, antimikrobiyal, antibakteriyal, analjezik, antiinflamatuar, antikanser, antifungal, antitüberküloz, anti-HIV, antikonvülsan ve antihipertansif aktiviteleri gibi geniş biyolojik özelliklere sahip olduğu bilinen tiyöüre türevi bileşikler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Üç bölümden oluşan bu araştırmada, genel sentez metodları kullanılarak 21 adet orijinal, 2 adet literatüre kayıtlı bileşik sentezlenmiştir. Çalışmanın ilk bölümünde; literatüre göre rodanin ile 4-nitrobenzaldehit'in kondenzasyonundan, 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I] sentezlenmiştir. Bileşikteki nitro grubunun amine [II] indirgenmesinden sonra, sübstitüe izotiyosiyanatların eklenmesiyle tiyöüre türevleri [IIIa-h] elde edilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde; literatüre göre, rodanin ile 2-kloroetilamin hidroklorür reaksiyona sokulup, 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] sentezlenip, ardından sübstitüe izotiyosiyanatlar, biyolojik olarak aktif bu aminlere eklenmiş ve tiyöüre türevleri [Va-d] elde edilmiştir. Çalışmanın son bölümünde, 2-amino-5-klorobenzoksazol, 2-amino-5-kloropirimidin ve 3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol farklı izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak tiyöüre türevleri [VIa-c, VIIa-b, VIIIa-c] elde edilmiştir. Saflıklar İTK ile kontrol edilip, sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, ¹H-NMR, kütle spektrometresi ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tiyöüre, Rodanin, Biyolojik aktivite

ABSTRACT

SYNTHESIS, STRUCTURE ELUCIDATION AND BIOLOGICAL EVALUATION OF SUBSTITUED THIOUREA DERIVATES

DAĞDEVİREN, İnci Nejla
M.Sc. in Chemistry Department
Supervisor: Assoc.Doç. Dr. Emine Elçin EMRE
November 2009, 95 Pages

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

In this search to be composed of three parts, by using general synthesis methods 21 original and 2 registered in literature compounds were synthesized. In the first part of study, 5-(4-nitrobenzilydene)-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-one [I] was synthesized by the condensation rhodanine with 4-nitrobenzaldehyde according to the literature. After the reduction of nitro group of compound [II] to corresponding amines, thiourea derivatives [IIIa-h] were obtained by the addition to substituted isothiocyanates. In the second part of study, 3-(2-aminoethyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-on [IV] was synthesized by reactions rhodanine and 2-chloroethylamine hydrochloride according the literature, then substitute isothiocyanates were added to the biologically active amines due to obtain thiourea derivates [Va-d]. The last part of study, a series of thiourea derivates were obtained by the condensations of 2-amino-5-chlorobenzoxazole, 2-amino-5-chloropyrimidine and 3-amino-5-(4-fluorophenyl) isoxazole with different isothiocyanates [VIa-c, VIIa-b, VIIIa-c]. The purity were controlled by TLC and the chemical structures of the synthesized compounds were elucidated using IR, ¹H-NMR, mass spectroscopy and elemental analysis.

Key Words: Thiourea, Rhodanine, Biological activity

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bana her konuda desteğini ve ilgisini biran olsun esirgemeyen, bilgi, hoşgörü ve bilimsel tecrübelerini her adımda bana aktarmasıyla ondan çok Őey öğrendiğim çok değerli hocam Sayın Doç.Dr.Emine Elçin EMRE'ye sonsuz minnetlerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Yrd.Doç.Dr.Ayşegül İYİDOĞAN'a, mikrobiyolojik araştırmalarda tecrübeleri ile bize ışık tutan Sayın Prof.Dr. Osman ERKMEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Sayın hocam Prof.Dr. Hasan KARAMAN'ı rahmetle anıyoruz.

Tez çalışmamı 'Yüksek Lisans Tez Projeleri' kapsamında destekleyen (proje no: FEF-08-11) Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince hep yanımda olan, hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım anneme tüm kalbimle minnettarım.

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ŞEMALAR LİSTESİ.....	xi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
BÖLÜM 1: GİRİŞ	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER	2
2.1. N,N'-Disübstitüe Tiyöürelere Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.1. Genel Yapı	2
2.1.2. Tiyöürelere Türevlerinin Sentez Yöntemleri	2
2.1.3. Tiyöürelere Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	7
2.2. Rodanin (2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on) Hakkında Genel Bilgiler	15
2.2.1. Genel Yapı	15
2.2.2. Rodanin (2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on)'in Sentez Yöntemleri	18
2.2.3. Rodanin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	24
2.3. Antimikrobiyal Aktivite Testlerinde Kullanılan Mikroorganizmalar	27
BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Gereçler	30
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
3.1.2. Kromatografik Analizler	30

3.1.3. Erime Noktası Tayinleri.....	31
3.1.4. Elementel Analizler.....	31
3.1.5. Spektral Analizler.....	31
3.1.5.1. ¹ H-NMR Spektrumları.....	31
3.1.5.2. Kütle Spektrumları.....	31
3.1.5.3. IR Spektrumları.....	31
3.2. Yöntemler.....	32
3.2.1. Tiyöüre Türevlerinin Sentezi.....	32
3.2.2. Rodanın Türevlerinin Sentezi.....	32
3.2.2.1. 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I] sentezi.....	32
3.2.2.2. 5-(4-aminobenzil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [II] sentezi.....	32
3.2.2.3. 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] sentezi.....	33
3.2.3. Alifatik ve Aromatik Primer Aminlerin Tanımlama Reaksiyonları.....	33
3.2.4 . Antimikrobiyal aktivite araştırması.....	34
3.2.4.1. Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan solüsyonların, Besi- yerlerinin ve mikroorganizma kültürlerinin hazırlanması.....	34
3.2.4.2. McFarland No: 0.5 bulanıklık standardının hazırlanışı.....	34
3.2.4.3. Mikrodilüsyon broth testi.....	34
BÖLÜM 4: BULGULAR.....	36
4.1. Sentezlenen maddeler... ..	36
4.1.1. 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I] sentezi.....	36
4.1.2. 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [II] sentezi.....	37
4.1.3. 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on'dan sentezlenen tiyöüreler.....	38
4.1.3.1. 1-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}-3- feniltiyöüre [IIIa] sentezi.....	38
4.1.3.2. 1-(4-nitrofenil)-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)	

	metil]fenil}tiyoüre [IIIb] sentezi.....	40
4.1.3.3.	1-(4-bromofenil)-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [IIIc] sentezi.....	41
4.1.3.4.	1-(4-metilsülfanil)fenil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [III d] sentezi.....	42
4.1.3.5.	1-sikloheksil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [IIIe] sentezi.....	43
4.1.3.6.	1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [III f] sentezi.....	44
4.1.3.7.	1-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}-3-[2-(piperidin-1-il)etil]tiyoüre [IIIg] sentezi.....	45
4.1.3.8.	1-benzil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [IIIh] sentezi.....	47
4.1.4.	3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] sentezi.....	48
4.1.5.	3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] ' dan sentezlenen tiyoüreler.....	49
4.1.5.1.	1-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]-3-feniltiyoüre [Va] sentezi.....	49
4.1.5.2.	1-(4-nitrofenil)-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre [Vb] sentezi.....	49
4.1.5.3.	1-(4-bromofenil)-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre [Vc] sentezi.....	50
4.1.5.4.	1-[4-(metilsülfanil)fenil]-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre [Vd] sentezi.....	51
4.1.6.	2-amino-5-klorobenzoksazol'den sentezlenen tiyoüreler	51
4.1.6.1.	1-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)-3-(4-nitrofenil)tiyoüre [VIa] sentezi.....	51
4.1.6.2.	1-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)-3-(4-klorofenil)tiyoüre [VIb] sentezi.....	53
4.1.6.3.	1-(4-bromofenil)-3-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)tiyoüre [VIc] sentezi.....	54
4.1.7.	2-amino-5-kloropirimidin'den sentezlenen tiyoüreler.....	56
4.1.7.1.	1-(5-kloropirimidin-2-il)-3-(4-nitrofenil)tiyoüre [VIIa] sentezi...56	

4.1.7.2.	1-(5-kloropirimidin-2-il)-3-[4-(metilsülfanil)fenil]tiyoüre [VIIIb] sentezi.....	57
4.1.8.	3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol'den sentezlenen tiyoüreler.....	58
4.1.8.1.	1-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]-3-(4-nitrofenil) tiyoüre [VIIIa] sentezi.....	58
4.1.8.2.	1-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]-3-[4-(metilsülfanil)fenil]tiyoüre [VIIIb] sentezi.....	59
4.1.8.3.	1-sikloheksil-3-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]tiyoüre [VIIIc] sentezi	60
4.2.	Antimikrobiyal aktivite çalışması.....	61
BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ.....		64
KAYNAKLAR.....		89

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Antimikrobiyal aktivite sonuçları	63
Tablo 2.	Sentezlenen bileşiklerin isimleri, açık formülleri ve görünümüleri	68
Tablo 3.	Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülleri, moleköl ağırlıkları, erime dereceleri ve verimleri.....	73
Tablo 4.	[VIa-c] bileşiklerinin ¹ H-NMR spektrumları	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Madde [I]'in ¹ H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 2. Madde [II]'in ¹ H-NMR spektrumu.....	38
Şekil 3. Madde [IIIa]'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	39
Şekil 4. Madde [IIIb]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 5. Madde [IIIc]'nin Kütle spektrumu.....	43
Şekil 6. Madde [IIIe]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 7. Madde [IIIf]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	45
Şekil 8. Madde [IIIg]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 9. Madde [IIIh]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	47
Şekil 10. Madde [IV]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 11. Madde [Vb]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 12. Madde [VIa]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	52
Şekil 13. Madde [VIb]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 14. Madde [VIc]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 15. Madde [VIIa]'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	57
Şekil 16. Madde [VIIb]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 17. Madde [VIIIa]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 18. Madde [VIIIb]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	60
Şekil 19. Madde [VIIIc]'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Şekil 20. 2-amino-5-klorobenzoksazol'ün ¹ H-NMR spektrumu.....	82
Şekil 21. 2-amino-5-kloropirimidin'in ¹ H-NMR spektrumu	84

ŞEMALAR LİSTESİ

- Şema 1.** Tiyöüre türevi bileşiklerin sentez aşamaları.....66
- Şema 2.** Madde [III d]'nin parçalanmalarının şematik gösterimi.....87

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

DMSO-d ₆	Döterodimetilsülfoksit
CDCl ₃	Döterokloroform
e.d.	Erime derecesi
d	Dublet
d.d	Üst üste çıkmış iki dublet
s	Singlet
t	Triplet
m	Multiplet
y.s	Yaygın singlet
¹ H-NMR	Proton nükleer magnetik rezonans
ppm	Parts per million (milyonda bir)
Hz	Hertz
PTZ	Pentilentetrazol
R-NCS	Süstitüe izotiyosiyanat
N	Normalite
Δ	Isı
MES	Maksimal elektroşok
EAC	Ehrlich Ascites Carcinoma
MCF-7/ Hela	İnsan beyninin 2 kanser hücresi
SAR	Yapı-Aktivite İlişkisi
MW	Mikrodalga ışınları
CV	Siklik Voltametre
2,4 TZD	2,4-tiyazolidindion
PTPs	Protein tirozin fosfataz enzimi
JSP-1	Protein tirozin fosfataz enziminin alt sınıfından bir fosfataz enzimi
PDE-4	Fosfodiesteraz-4
Ç.S.	Çözücü sistem
DAB	Dimetil aminobenzaldehit
ES-MS	Elektron sprey-Kütle spektrometresi

TMS	Tetrametil silan
LC-MS	Likit Kromatografi-Kütle spektrometresi
J	Etkileşme değişmezi
BHIB	Brain Heart İnfüzyon Broth
PDA	Potato dextroz agar
PDB	Potato dextroz broth
MIK	Minimum inhibisyon konsantrasyon değeri
DCM	Diklorometan
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
THF	Tetrahidrofuran
hv	Yüksek voltaj
Ph	Fenil halkası
Et ₃ N	Trietilamin
DMF	Dimetil formamid
ν	Dalga sayısı
m/z	Kütle/Yük
δ	Kimyasal kayma
[M ⁺]	Moleküler iyon piki
HIV	Human Immunodeficiency Virus/ İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
Me	Metil
Ph	Fenil halkası
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

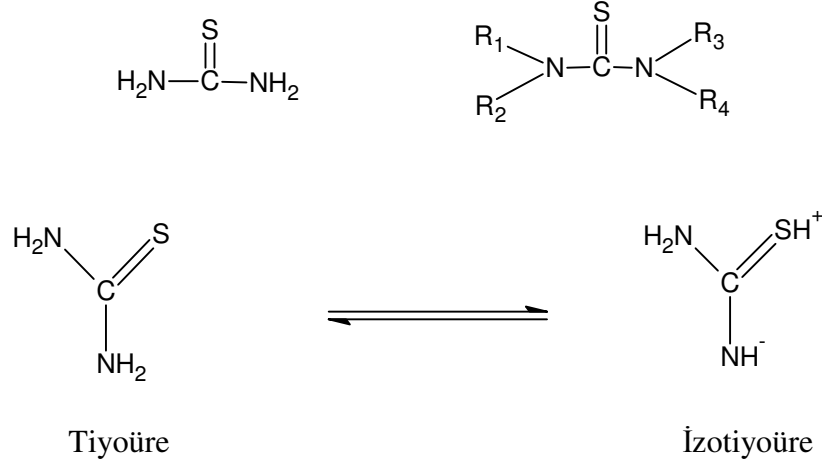
Günümüzde yaygın olarak kullanılan birçok ilacın, tedaviden kalkması, tıp ve biyolojik bilimlerdeki gelişmeler sonucu sebebi bilinmeyen hastalıkların oluş nedenlerinin açıklanabilmesi ve hastaları daha iyi tedavi etmek üzere yeni ilaç molekülleri tasarlanmakta ve geliştirilmektedir. İlaç tasarımıdaki amaç, tedavide kullanılan ilaçtan daha güçlü, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş, yararlı terapötik bileşikler geliştirmektir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların hemen hemen hiçbiri ideal özelliklere sahip olmadığından, sürekli olarak ilaç olabileceği düşünülen yeni etken bileşiklerin sentezleri yapılmaya çalışılmaktadır. Son yıllarda oldukça çok sayıda aktif bileşiğin yapısında yer alan ve ilaç etken madde adayı birçok bileşiğin yapısını oluşturan, önemli bir fonksiyonel grup olan tiyoüre türevi bileşikler, taşıdıkları süstitüentlerin farklılığına göre antitüberküloz, antikanser, antikonvulsan, antihipertansif, anti-HIV, antibakteriyel ve antifungal gibi önemli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler. Rodanin çekirdeği taşıyan bileşiklerde ise antidiyabetik aktivite başta olmak üzere antineoplastik, antikonvulsan, analjezik, antienflamatuvar, antibakteriyel ve antifungal gibi çeşitli farmakolojik aktiviteler görülmektedir. Heterosiklik bir halka olan Rodanin (2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on) ile tiyoüre fonksiyonel grubunun aynı yapı içerisinde bulunmasının sentezlenen bileşiklerin aktivitesi üzerine olumlu etki yapacağı düşünüldükçe, araştırmamız bu doğrultuda gerçekleştirilmiştir. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin başta antimikrobiyal aktiviteleri ve imkanlar ölçüsünde belirtilen diğer aktivitelerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. N,N'-Disübstitüe Tiyöürelere Hakkında Genel Bilgiler

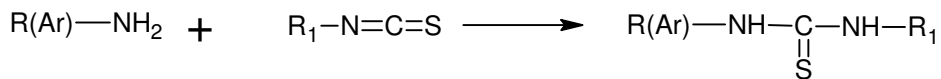
2.1.1. Genel yapı

Tiyöüre; karbon, azot, kükürt ve hidrojen içeren, CSN₂H₄ veya (NH₂)₂CS formülü ile gösterilen organik bir bileşiktir. Üre molekülünden farkı, oksijen atomunun kükürt atomu ile yer değiştirmesidir. N,N'-disübstitüe tiyöüre bileşiklerinin genel yapısı (R₁R₂N)(R₃R₄N)C=S şeklindedir. Tiyöürenin 2 farklı tautomeri vardır.

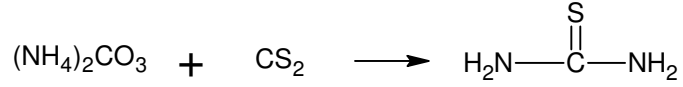


2.1.2. Tiyöüre türevlerinin sentez yöntemleri

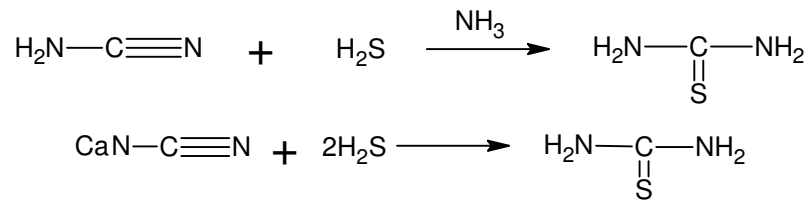
N,N'-Disübstitüe tiyöürelere genel sentez yöntemlerine bakıldığında; uygun bir amin bileşiğinin çeşitli izotiyosiyanatlarla bir çözücü varlığında reaksiyona katılımı ile gerçekleştiği görülmektedir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde; amin bileşikleriyle izotiyosiyanatlar arasında doymamış bir karbona nükleofilik katılım prensibine göre yürümektedir. Reaksiyon ortamı olarak kullanılan çözücüler ise; aseton (Todolou vd., 1994), dimetilformamid (Bell vd., 1995), dioksan (Rollas vd., 1991), etanol (Ganellin vd., 1995), dietiler (Dimmorck vd., 2000), piridin (Takemoto vd., 1994), tetrahidrofuran (Heinisch vd., 1997), dioksan/metanol (Küçükgül vd., 1994), piridin/su (Emilsson vd., 1983)'dur.



Nonsüstitüe tiyoüreyi elde etmek için Inghilleri (1912), amonyum karbonatı basınç altında karbon sülfür ile 2 saat ısıtarak hazırlamıştır.



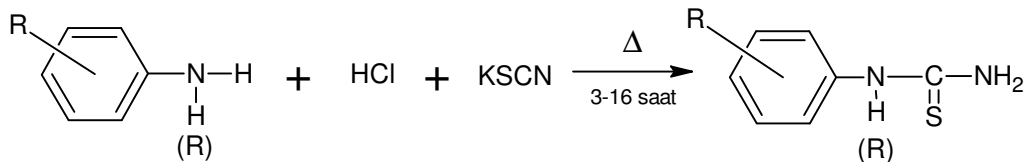
Amonyaklı ortamda siyanamid ile hidrojen sülfürün reaksiyonu sonucunda nonsüstitüe tiyoüre sentezlenmiştir. Bu yöntemle benzer şekilde endüstride uygulama yapılmış, kalsiyum siyanamid ile hidrojen sülfür 150-180°C'de ısıtılarak nonsüstitüe tiyoüre kazanılmıştır (Beyer, 1963).



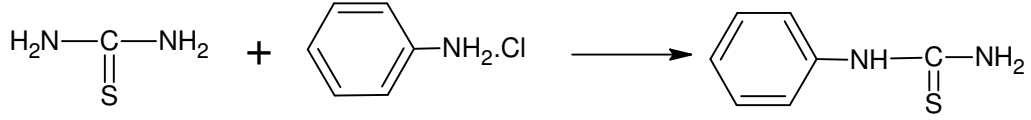
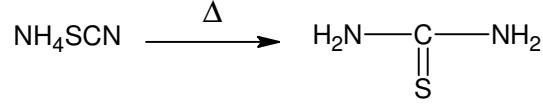
Clermont (1983) tarafından amonyum, sodyum veya potasyum tiyosiyanat α -naftil amin ile reaksiyona sokularak monosüstitüe 1-(1-naftil)-2-tiyoüre sentezlenmiştir.



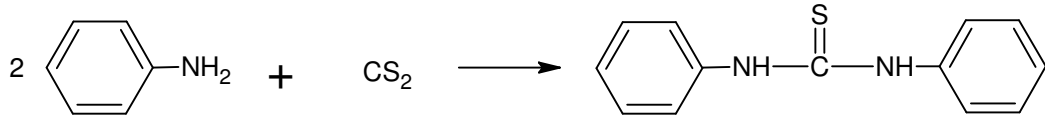
Debeer (1936) süstitüe anilinleri hidroklorik asit ve potasyum tiyosiyanat ile 3-16 saat arasında ısıtarak monosüstitüe tiyoüreleri elde etmiştir.



Amonyum tiyosiyanat kendi erime derecesinde ısıtılarak nonsüstitüe tiyoüre elde edilmiş ve bu bileşiğin anilin hidroklorür ile reaksiyonundan, fenil tiyoürenin sentezlendiği bildirilmiştir (Klempt, 1942).

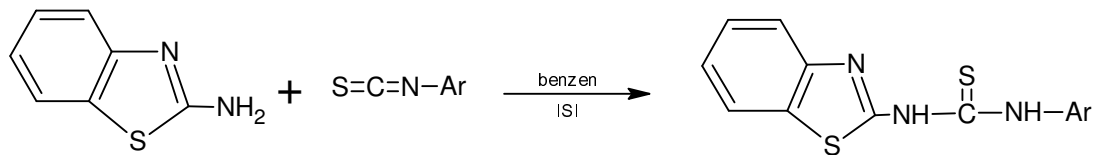
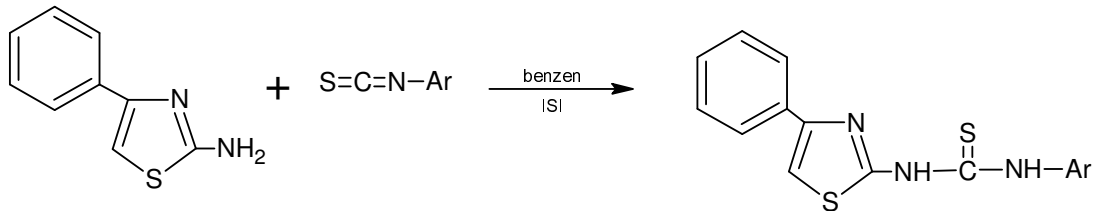


Difeniltiyöre'yi ilk olarak Fry (1913), 2 mol anilin ile karbon sülfürün ile reaksiyona girmesi sonucu elde etmiş ve disüstitüe tiyöre türevi olan bu bileşiğe patent almıştır.

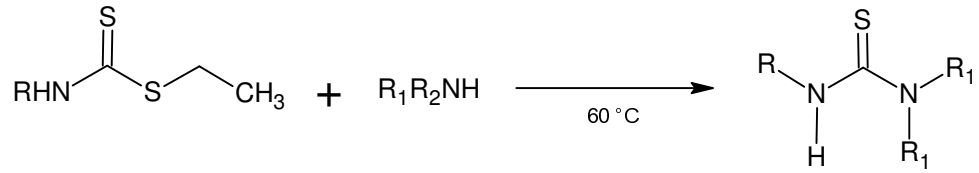


Flemming (1926) anilin veya süstitüe aminin karbon sülfür ile alkali ortamdaki reaksiyonundan disüstitüe tiyöreleri elde etmiştir. Flemming'in sentezlediği bu türevler üzerinde Kuznetzov ve Aronovich (1936) tekrar çalışma yaparak 80°C'de, 1 saat, başlangıç maddelerinin ısıtılması ile verimin %98'e çıktığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise; yine difeniltiyöre'yi elde etmek için anilin ve karbon sülfürlü ortama sodyum hidrojen süfid ilave ederek disüstitüe tiyöre türevinin hazırlandığını bildirilmiştir (Shebuev, 1939).

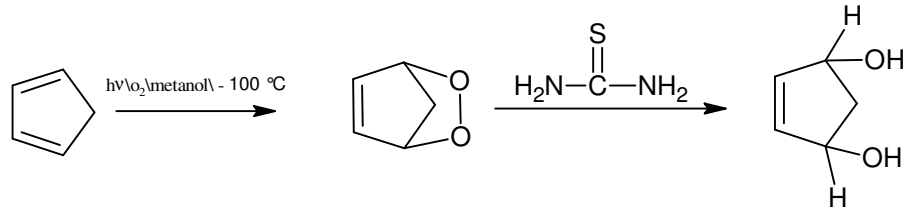
Lakhan vd. (2000) 4-fenil-1,3-tiyazol-2-amin ve 1,3-benzotiyazol-2-amin ile süstitüe izotiyosiyanatları, benzenli ortamda ısıtarak 1-aril-3-(4-ariltiyazol-2-il)-2-tiyörelerini ve 1-aril-3-(benzotiyazol-2-il)-2-tiyöre türevlerini sentezlemişlerdir.



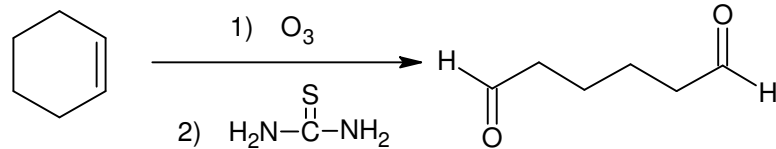
Simetrik olmayan tiyoüreler, çözücü ve katalizör kullanılmadan, sekonder amin ve ditiyokarbamatların reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir (Halimehjani vd., 2009).



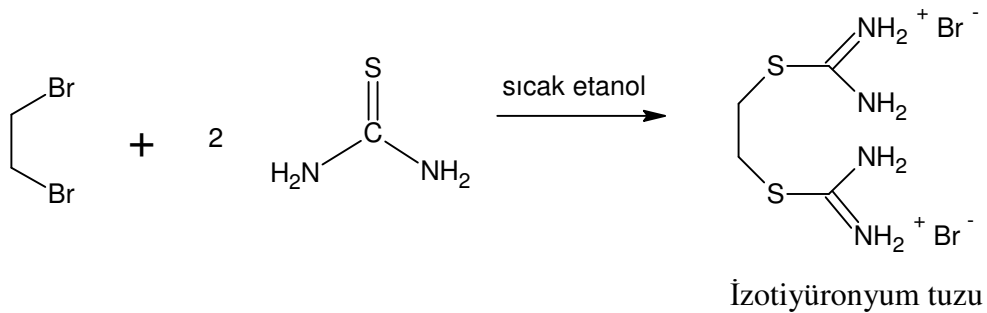
Tiyoüre türevi bileşikler, organik sentezlerde değişken reaktiflerdir. Birçok farklı reaksiyonda katalizör, redüksiyon ajanı veya reaktif olarak görev yapmaktadır. Örneğin; siklopentadien bileşiğinin oksidasyonu sonucu oluşan epidioksiti, tiyoüre bileşiği kullanılarak diollere indirgemek mümkündür (Kaneko vd., 1974).

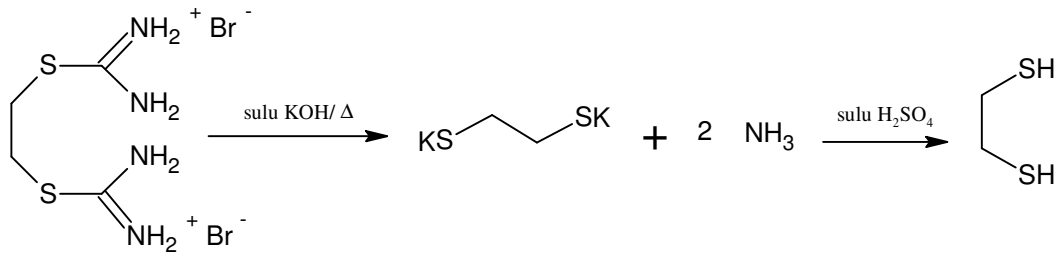


Tiyoüre, ayrıca ozonolizlerde indirgenmeyi tetikleyip, karbonil bileşikler oluşturmak için de kullanılabilirler (Gupta vd., 1982).

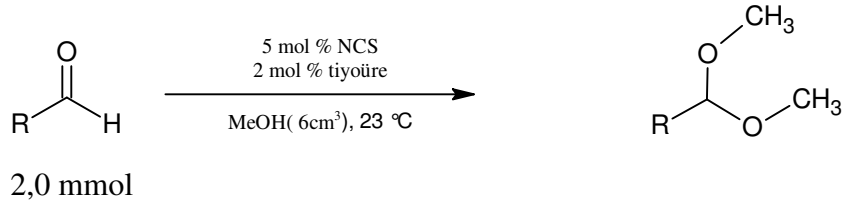
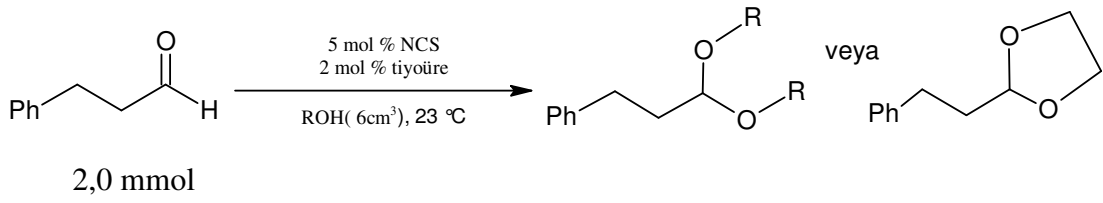


Tiyoürelerden, alkil halojenürleri, tiyollere dönüştürmede de faydalanılır. Böyle reaksiyonlar izotiyüronyum tuzlarının ara basamakları aracılığıyla olur. Reaksiyonda merkezdeki kükürtün yüksek nükleofilik karakterinden ve izotiyüronyum tuzunun hidrolitik dayanıksızlığından faydalanılarak tiyoller elde edilir (Speziale, 1963).

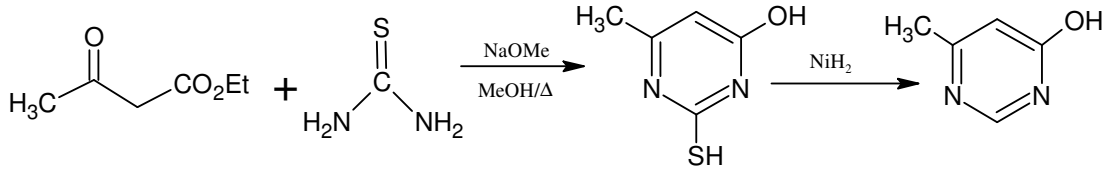




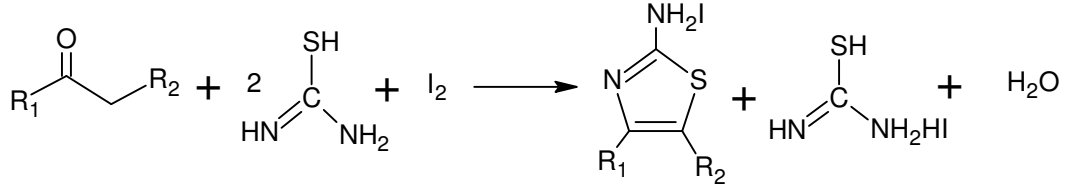
Mei vd. (2009) NCS/tiyöüre katalizörlüğünde, farklı alkollü ortamlarda 3-fenilpropiyanolaldehit ve sübtitüe aldehitlerin asetilasyonu üzerine çalışmışlardır.



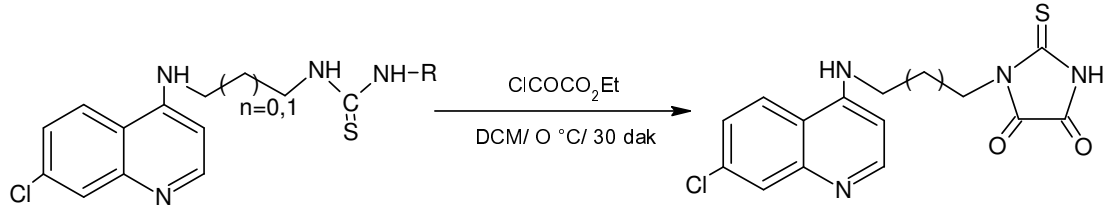
Farklı heterosiklik halkaların siklizasyonunda da tiyöüre ve türevleri önemli rol oynamaktadır. Aşağıda tiyöüre türevlerinden yola çıkarak sentezlenen heterosiklik bileşiklerden birkaç örnek verilmiştir. Foster ve Snyder (1963), yaptıkları sentez çalışmasında reaksiyon başlangıcı olarak kullandıkları tiyöüreyi, etilasetoasetat ile muamele ederek halkalı bir yapı olan 4-metil-6-hidroksipirimidin'i elde etmişlerdir.



Buna benzer olarak aminotiyazoller de α -halo ketonlar ve tiyöürelerden sentezlenir (Dodson ve King, 1945).



Halka kapama reaksiyonlarında, tiyoüre türevi bileşik klorookso etilasetat ile 0°C’de, diklorometanlı (DCM) ortamda 30 dakika reaksiyona sokularak siklizasyonu gerçekleştirilir ve tiyoparabanik asit elde edilir (Sunduru vd., 2009).

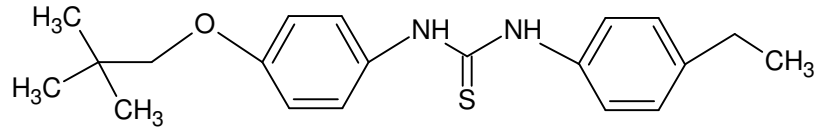


2.1.3. Tiyoüre türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

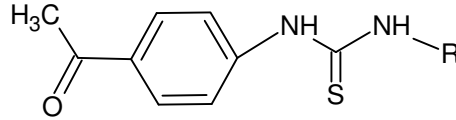
Süstitüe tiyoüre türevi bileşikler, son yıllarda ilaç etken maddesi adayı olan bir çok bileşiğin yapısını oluşturan oldukça önemli kimyasal yapılarıdır. Taşıdıkları süstitüentlere bağlı olarak antitüberküloz, antikönvülsan, analjezik, antihipertansif, anti-HIV, antikanser, antibakteriyel ve antifungal aktiviteler göstermektedirler.

Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu tüberküloz, son yıllarda tekrar toplumsal bir sorun haline gelmiştir. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre, dünyada her yıl 8 milyon insanda bu bakteri tespit edilmekte ve yaklaşık her yıl 3 milyon kişi bu hastalıktan dolayı ölmektedir. Tüberküloz sıklıkla akciğeri hedef alan, ancak lenfatikler ve kan dolaşımı yolu ile yayılabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık etkeni yavaş büyüyen, çoğalmaksızın uzun süre canlı kalabilen, hücre içinde yerleşme eğilimi gösteren ve tedavi sorunu olan bir bakteridir. Bakteri suşlarında, antitüberküloz ilaçlara karşı oldukça kolay direnç gelişir. Hastalığın tedavisi için rifampisin, izoniazid, etambutol, streptomisin ve pirazinamid isimli ilaçların ikili veya daha fazla kombinasyonları kullanılarak uzun süreli tedavi gerekmektedir. Bu bağlamda, yeni antitüberküloz ilaç sentezine yönelik çalışmalar ağırlık kazanmakta ve özellikle tiyoüre grubu taşıyan yapıların antitüberküloz aktivite gösterdiği literatürde yer almaktadır.

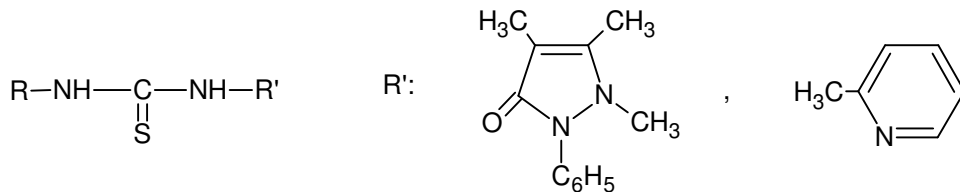
Eisman vd. (1954) difenil tiyoürelerin tüberküloz aktivite göstermelerinden hareketle 300'den fazla tiyoüre türevini *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak test etmişler ve aktif bileşiklerin her iki azota bağlı 4-konumunda süstitüent taşıyan fenil halkası içerdiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise Buu-Hoi vd. (1955), çok sayıda N-N'-dimetiltiyoüre türevlerini tüberkülostatik aktivite ve influenza virüsüne karşı inhibitör özelliklerini test etmek için sentezlemişler ve en aktif bileşiğin N-(4-etilfenil)-N'-(4-izopentiloksifenil)tiyoüre olduğunu saptamışlardır.



Doub vd. (1958) tüberkülostatik aktivite gösterdikleri bildirilen çok sayıda N-süstitüe-N'-(p-asetilfenil)tiyoüreleri hazırlamışlardır.

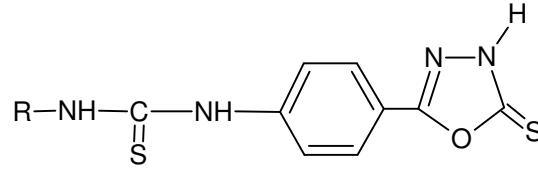


Glasser ve Doughty (1962), N-süstitüe-N'-(2-piridil) ve N-süstitüe-N'-(1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-il) tiyoüreleri hazırlamak için 2-aminopiridin veya 4-aminoantipirini farklı izotiyosiyanatlarla susuz etanol veya benzen içinde ısıtmış ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı 5-pirazolon serisinden izopropoksifenil türevinin, 2-piridil serisinden ise fenil ve oktil türevlerinin yüksek aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.

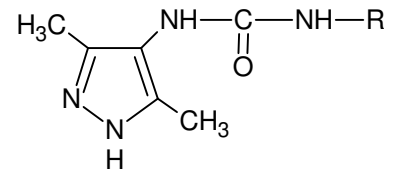
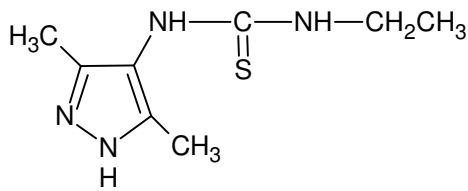


Rollas vd. (1991) tiyoüre türevlerini antimikrobiyal aktivitesini araştırmak için; N-alkil, N'-alkil veya N-[4-(3H)-1,3,4-oksadiazolin-2-tyon-5-il]fenil]tiyoüre sentezle-

mişlerdir. Sentezlenen bu yeni bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini penisilin G ile kıyaslayarak test etmişler ve fenetil türevinin en yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

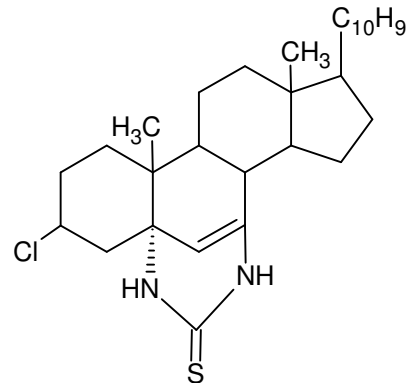
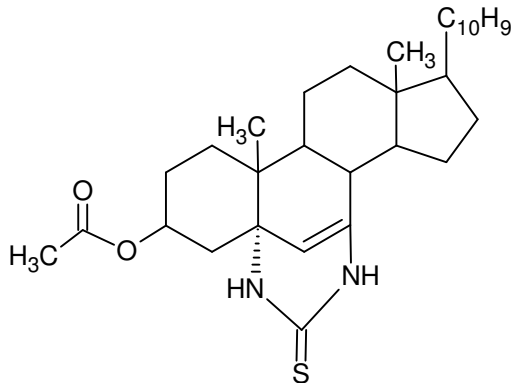


Benzer bir çalışmada ise; Kaymakçıoğlu vd. (2005) 4-aminopirazol'ün farklı izosiyanatlar/izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan, sübstitüe üre ve tiyoüreler elde etmişlerdir. Elde ettikleri bu bileşiklerin PTZ (pentilentetrazol) ve MES (maksimal elektroşok) testleri ile antikonvulsan aktivitelerini incelemişler ve etil türevi tiyoüre bileşiğinin, 2-etoksifenil ve fenil türevi üre bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis*' e karşı en iyi antitüberküloz etkiyi gösterdiğini tespit etmişlerdir.

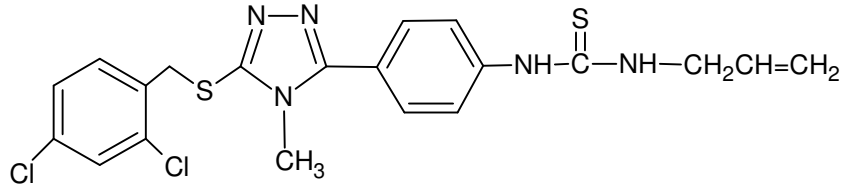


R= 2-etoksifenil, fenil

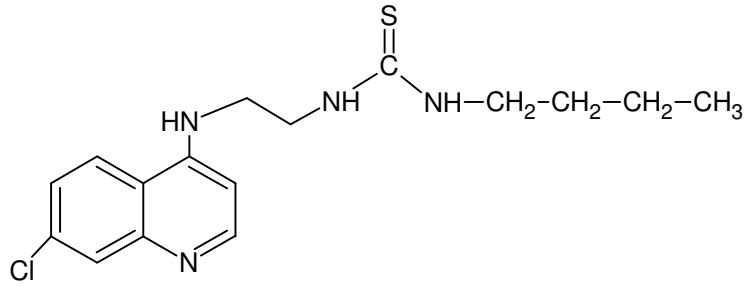
Steroida ketonların, üre ve tiyoüre ile etanollü ortamda birkaç damla konsantre HCl ile 80°C'de reaksiyonu sonucu oluşan siklik steroida tiyoüre ve üre türevleri hazırlayan Khan vd. (2008), 3β-asetoksi-stigmest-6-en-7, 5α-tiyoüre ve 3β-kloro-stigmest-6-en-7, 5α-tiyoüre bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin kloramfenikol ile karşılaştırıldığında daha iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



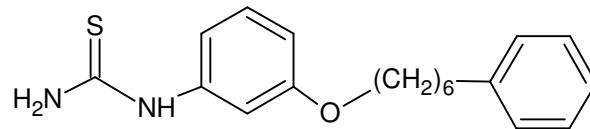
Bu konuda yapılan başka bir çalışmada Küçükgül vd. (2001) N-alkil/aril -N'-[4-(4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iyon-5-il)fenil]tiyoüre sentezlemeyi hedeflemişlerdir. Elde ettikleri bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ve *Mycobacterium fortuitum ATCC 6841*'e karşı antimikrobiyal aktivitesini incelemişler ve allil tiyoüre türevi bileşiğin en iyi aktiviteyi gösterdiğini tespit etmişlerdir.



4-aminokinolil'den başlanılarak tiyoüre, tiyazolidindion ve tiyoparabanik asit türevleri sentezlemiş ve elde edilen bu bileşiklerden; sıtma hastalığının etkeni olan *Plasmodium falciparum* parazite karşı en yüksek aktiviteyi bütül zinciri taşıyan tiyoüre türevi bileşiğin gösterdiğini tespit etmişlerdir (Sunduru vd., 2009).

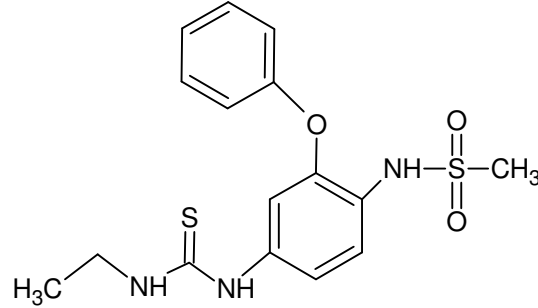


Kang vd. (2009) antiviral aktivite göstermesi muhtemel olan bir seri tiyoüre bileşik üzerine çalışmışlardır. Yaptıkları bu çalışmada zincir uzunluğu ve alkil bağların genişliği ile pozisyonunun etkilerini göstermişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerden, merkezinde fenil halkasının meta pozisyonundaki 6 karbonlu alkil bağı ile yaptığı türevin, anti Hepatit C virüsü olarak en iyi potansiyeli gösterdiğini tespit etmişlerdir.

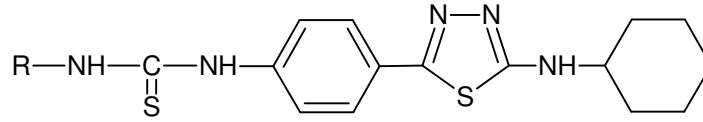


Karakuş vd. (2009a) yaptıkları bir çalışmada alkil/aril izotiyosiyanatlarla 4-amino-2-fenoksimetansülfonamid reaksiyonundan bir seri 1-[4-(metansülfonamid)-3-fenok-

sifenil]-3-alkil/aril tiyoüre türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerin antikanser ve antiviral etkilerini incelemişler ve araştırmalar sonucunda etil tiyoüre türevinin HIV virüsüne karşı %100 maksimum bloke koyduğunu gözlemlemişlerdir.

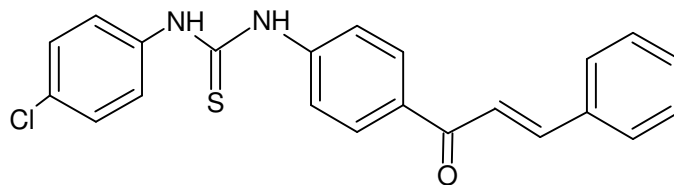


Aynı araştırmacının vd. (2009b) yaptıkları bir başka çalışmada, 5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol halkası taşıyan bir seri tiyoüre türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu maddelerin antikonvülsan aktifliklerini PTZ (pentilentetrazol) ve MES (maksimal elektroşok) testlerini kullanarak yapmışlar, bu testler sonucunda alilil, 2-metilfenil, 4-metilfenil ve 4-klorofenil türevi bileşiklerin en yüksek aktiviteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir.

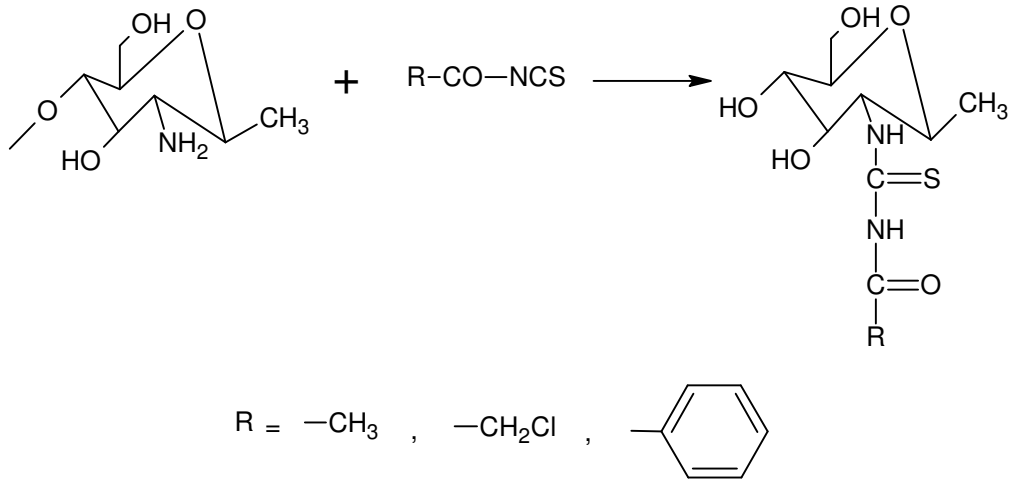


R= 2-CH₃-C₆H₄ , 4-Cl-C₆H₄ , CH₂-CH=CH₂ , 4-CH₃-C₆H₄

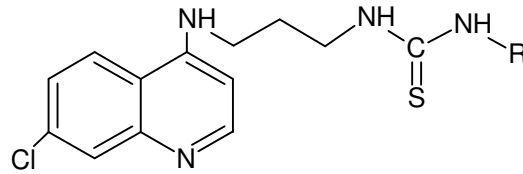
1-(4-klorofenil)-3-{4-[(2E)-3-sübstitüe fenilprop-2-enoil]fenil}-tiyoüre/üre türevi bileşikler üzerinde yapılan analjezik ve anti-nosiseptik aktivite çalışmalarında, bu türevleri referans ilaç olarak kullanılan dipiron, asetilsalisilik asit (aspirin) ve asetaminofen ile karşılaştırmışlardır. 1-fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} tiyoüre bileşiğinin kayda değer bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Santoz vd., 2008).



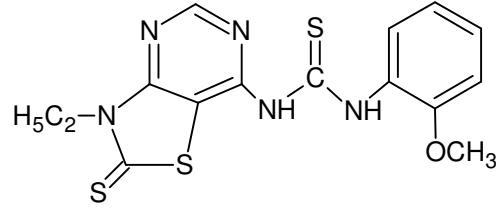
Zhong vd. (2008) bir çalışmada, kitosan'ın 3 farklı açıl tiyoüre türevi üzerinde çalışmışlar ve *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Sarcina*'ya karşı antimikrobiyal davranışlarını incelemişlerdir. Sentezledikleri bu türevlerin, kitosan'dan daha aktif olduğunu gözlemlemişlerdir. Sentezlenen açıl tiyoüre türevi bileşiklerden, kitosan'ın kloroasetil tiyoüre türevinin antifungal aktivitesinin, asetil ve benzoil tiyoüre türevlerinden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.



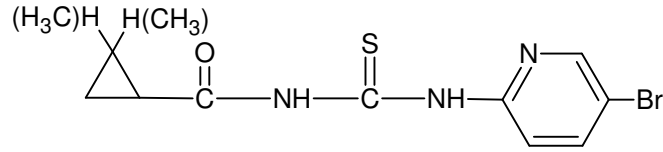
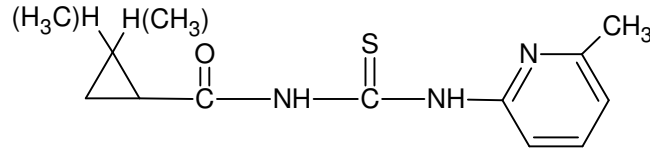
Ekoue-Kovi vd. (2009) 7-kloro-4-aminokinolil'den yola çıkarak sentezlenen sülfonamid üre, tiyoüre ve amid türevi bileşiklerin antimalaryal aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezledikleri bu bileşiklerde yan zincir uzunluğu, alifatik ve aromatik yapılar halojen atomunun girmesi sonucu antimalaryal aktivitedeki değişiklikleri incelemişlerdir.



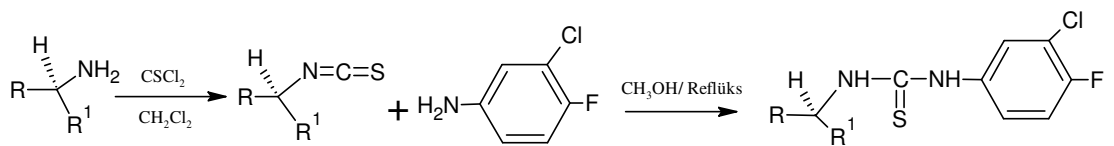
Azam vd. (2009) 3-fenil/etil-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7-il üre ve tiyoüre türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, sentezledikleri maddelerin antiparkinson aktivitesini fareler ve haloperidol'un neden olduğu katelepsi üzerinde değerlendirmişlerdir. Araştırmalar sonucunda etil ve 2-metoksi türevi tiyoürenin bu hastalıkta kullanılan levodopa adlı ilaçtan daha aktif olduğu tespit edilmiştir.

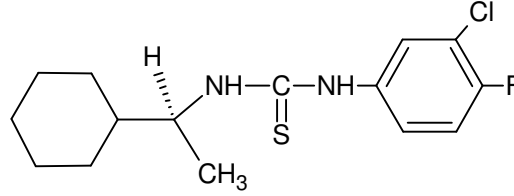
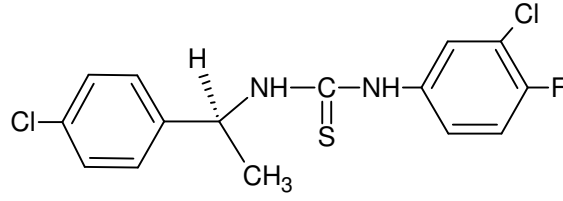


Tian vd. (2009) siklopropankarboksilik asit ve türevlerini kullanarak yaptıkları çalışmada N-(süstitüe)siklopropankarboksil-N'-piridin-2-il tiyoüreleri sentezlemişlerdir. Yaptıkları biyolojik testler sonucunda, sentezledikleri maddelerden metil ve dimetil türevi tiyoürelerin herbisidal, brom ve metil türevi tiyoürelerin ise fungisidal aktivitesinin iyi olduğunu tespit etmişlerdir.

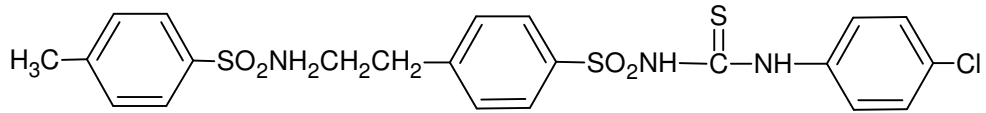
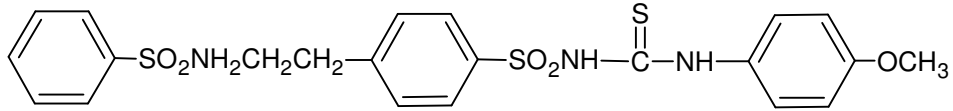


Manjula vd. (2009) antikanser aktivite araştırması yapmak için, optikçe aktif süstitüe amin bileşiklerini tiyofosgen ile kloroformlu ortamda reaksiyona sokarak elde ettikleri izotiyosiyanatları, 4-floro-3-kloroanilin ile metanolde karıştırıp, 1 saat 70°C'de ısıttıktan sonra değişik aromatik, alisiklik ve alifatik süstitüentli tiyoüre türevleri elde etmişlerdir. Bu maddelerin Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) ve insan beyninin 2 kanser hücresine (MCF-7 ve Hela) karşı sitotoksik aktivitesini değerlendirmiş ve 1-(3-kloro-4-florofenil)-3-[(R)-1-(4-klorofenil)etil] tiyoüre ve 1-(3-kloro-4-florofenil)-3-((S)-1-siklohekziletıl) tiyoürelerin aktif olduğunu bildirmişlerdir.

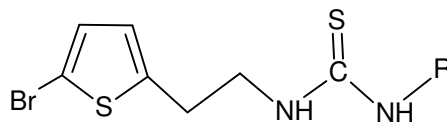


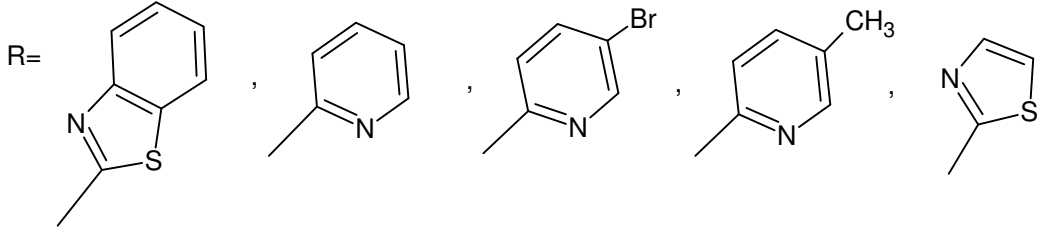


Zhang vd. (2009) benzensülfonamid grubu taşıyan süstitüe sülfanilüre ve tiyoüeleri sentezlemiştir. Sentezledikleri bu bileşiklerin glikoz geçişini artırmada sinerjik etkisini incelemiştir. Bu bileşiklerden metoksi ve metil, klor türevi tiyoüelerin en aktif olduğunu bildirmiştir.

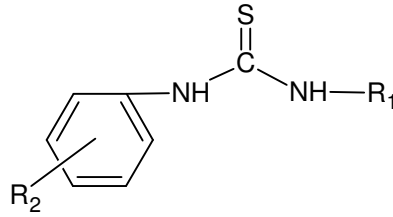


Venkatachalam vd. (2001) tiyofen halkası taşıyan yeni tiyoüre türevleri üzerine yaptıkları bir çalışmada; tiyoüelerin sentezinde kullanılan 5-bromotiyofeniteli regiospesifik olarak ve %40-60 verimle elde etmeye çalışmış ve tiyofen halkasının bromlanması için uygun sıcaklıkta asetik asit içinde brom kullanılarak regio seçiciliğinden faydalanmışlardır. X-ray kristal yapı testleride brom atomunun gerçekten de tiyofen halkasının beşinci pozisyonuna yerleştiğini doğrulamıştır. Sentezlenen bu tiyoüre türevi bileşiklerinin anti-HIV ajanı olarak etki gösterdiklerini belirtmişlerdir.





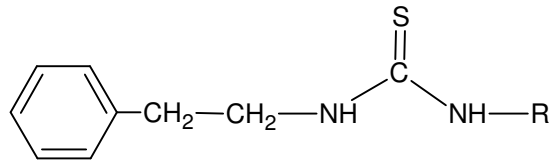
Rollas ve Kaymakçioğlu (2003) yeni bir seri N-(sübstitüe-3-piridil)-N'-alkil tiyoüerler elde etmiş ve *in vitro* ve *in vivo* antihipertansif etkileri incelemişlerdir. Bu serilerin yapı-etki ilişkilerinde, *in vitro* ve *in vivo* antihipertansif etki arasında doğrusal bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir.



R₁: Me, n-Bütül, sikloheksil, CH₂CHMe₂, CHMeCMe₃, CMe₂CH₂CH₃

R₂: 2/4-NH₂, 6-SMe, 6-NHMe, 6-NHPh, 6-(1-piperidil), 6-(1-imidazolil),
6-CN, 6-CONH₂, 6-NHNH₂, 6-NHCH₂CH₂NH₂

Dimmorck vd. (2000) antikonvülsan etki gösterecek bazı tiyoüre türevleri üzerine yaptıkları çalışmalarda bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşikler oral yoldan sıçanlara uyguladıklarında aktif olduklarını ve kullanılan dozlarda nörotoksisite etki göstermediklerini bildirmişlerdir.



R: (CH₂)₂CH₃, C₆H₅

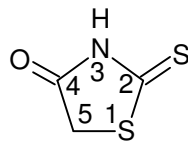
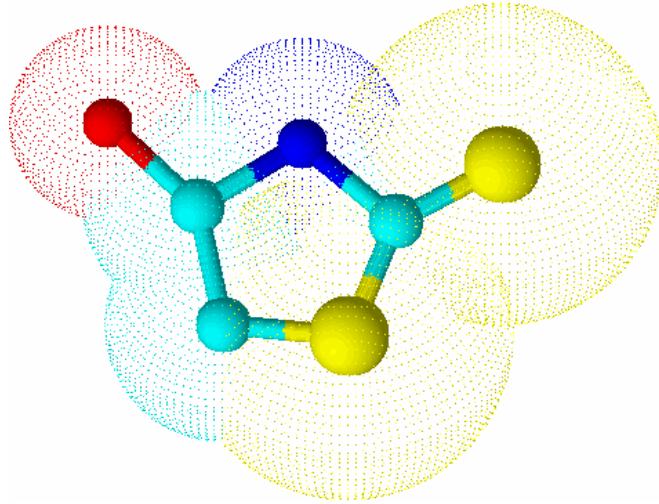
2.2. Rodanin (2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on) Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Genel yapı

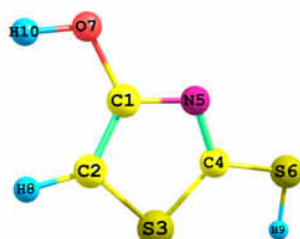
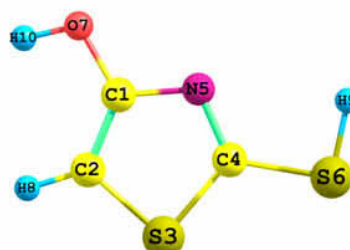
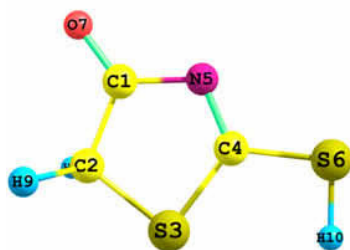
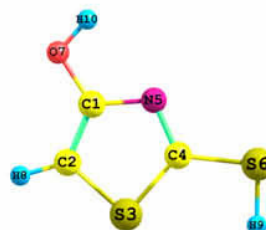
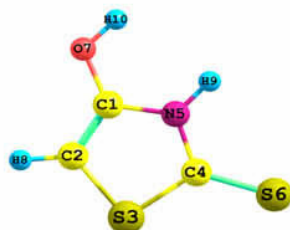
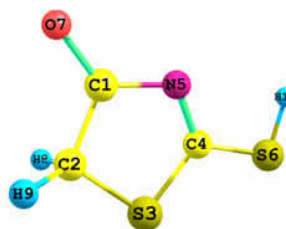
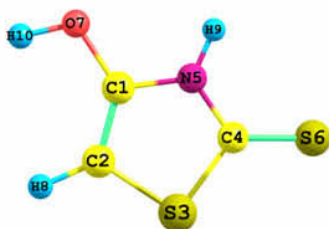
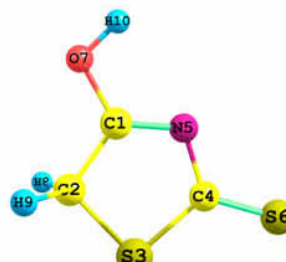
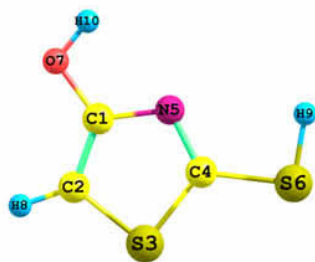
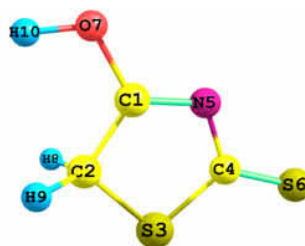
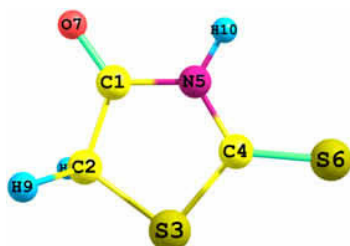
Rodanin ve türevleri; endüstride, farmakoloji ve biyokimyada geniş uygulama alanları sahiptir. Endüstride; sentetik kauçukların kükürtle sertleştirilmesinde (vulkanizasyonunda), basınca dayanıklı yağlar, yağlayıcı maddeler, antioksidanlar,

gümüş plaklarda parlaklaştırıcı katkıları sentezlenmesinde, farmakoloji ve biyokimyada ise; biyolojik aktivitesinden yararlanılarak, antitüberküler, antiviral, antibakteriyal, antidiyabetik ve antiinflamatuvar etki gösteren ilaçların yapımında kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin kimyadaki kullanım alanı ise; metal iyonları verme gücünden faydalanarak, koordine bileşiklerde sağlam ligandlar oluşturması ve ağır metaller için yüksek derecede hassas bileşikler oluşudur. Rodanin ve türevleri Pt, Pd ve Ag için seçici ve hassas reaktiflerdir.

Birçok alanda etkin olarak kullanılan Rodanin (2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on), 5 üyeli heterosiklik bir halka olup, 3. ve 5. pozisyonundaki süstitüentler değişebilmektedir.

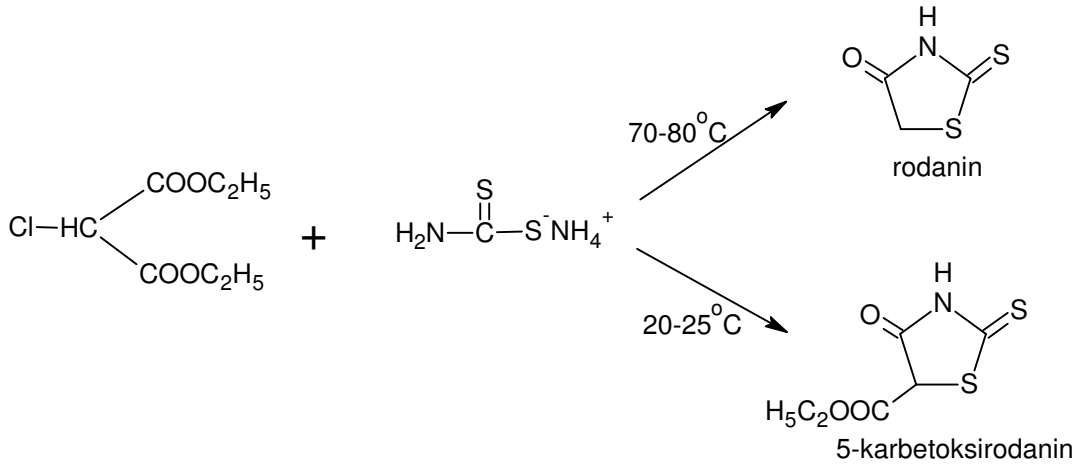


Biyolojik olarak aktif bileşikler içerisinde olan Rodanin'in, prototropik tautomerizm ve rotamerizm halleri vardır. Tautomerizm; tautomer olarak adlandırılan iki veya daha fazla izomer halin dengeye gelmesi halidir. Rodanin'in birbirinden farklı 11 tane tautomerinden, R₁ tautomeri gaz fazında ve sulu çözeltilerde en dayanıklı tautomerdir (Al-Sehemi ve El-Gogary, 2009).

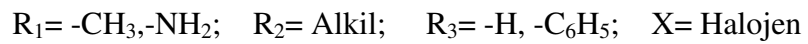
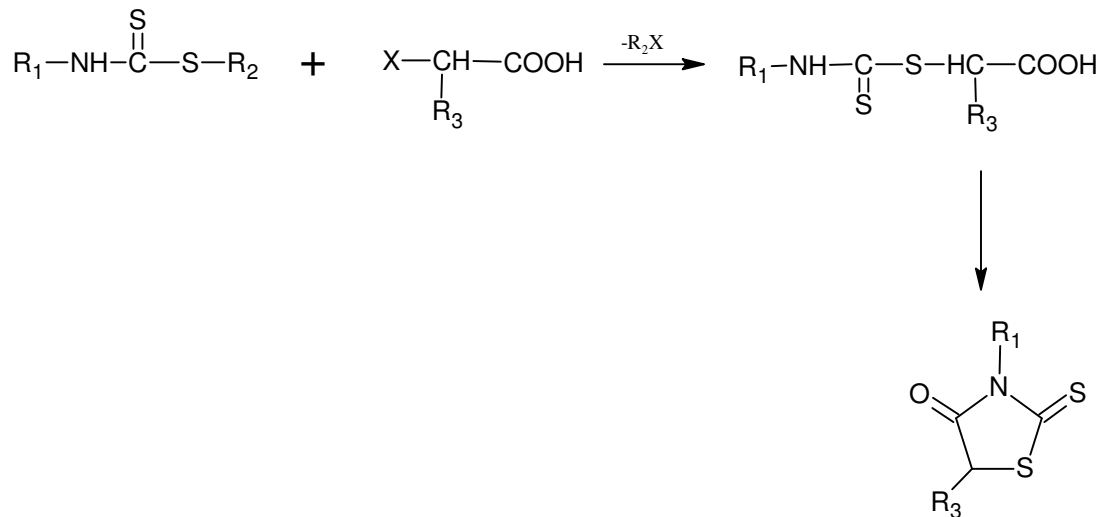


2.2.2. Rodanin (2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on)'in sentez yöntemleri

Dietil α -kloromalonatın, oda sıcaklığında veya altında amonyum ditiyokarbamat ile reaksiyonundan 5-karbetoksirodanin elde edilirken, bu reaksiyon ısıtılarak yapılırsa ester grubunun hidrolizi ve bunu takiben dekarboksilasyon meydana gelerek rodanin kazanılmaktadır (D'Amico ve Harman, 1955; D' Amico, 1956).

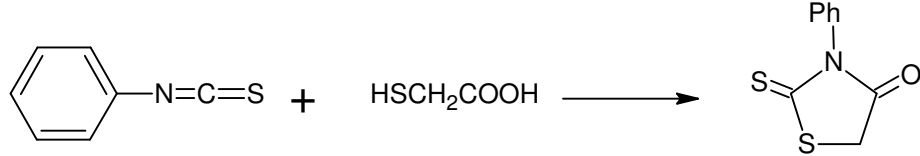


Ditiyokarbamatlar, sodyum bikarbonatlı ortamda α -haloalkanoik asitler ile süstitüe rodaninleri verir (Turkevich vd., 1973).

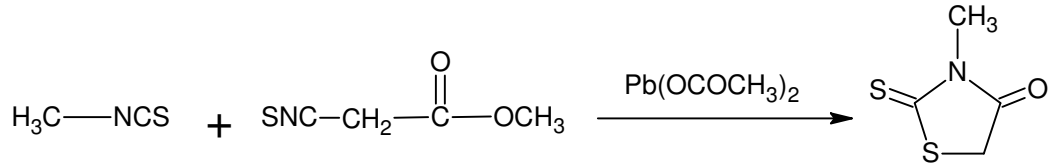


Yukarıda bahsedilen Rodanin halkasının siklizasyonu, redüksiyonlarda alkanolik asidin tuzu veya esterindeki asit grubu ile azot atomuna bağlı hidrojen arasında gerçekleşmektedir (Brown, 1961; Turkevich, 1973).

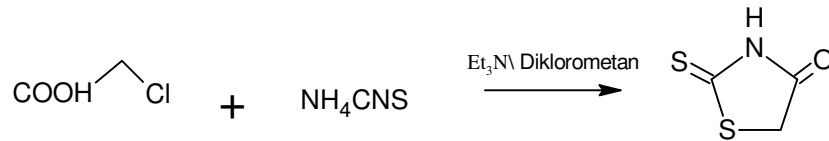
Rodanin türevlerinin sentezinde kullanılan diğer bir yöntemde; bir izotiyosiyanatın merkaptoasetik asit ile reaksiyonu sonucu rodanin türevlerinin elde edilmektedir (Benghiat vd., 1960).



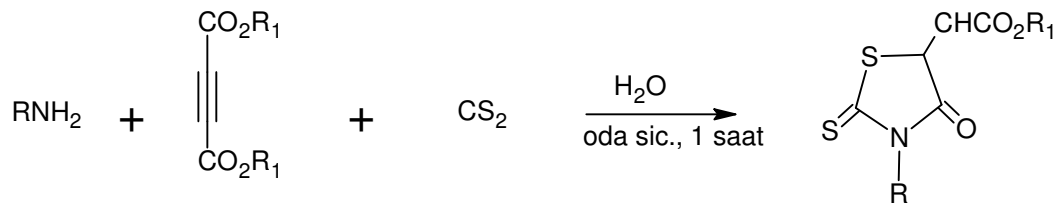
Metil izotiyosiyanatın metil tiyosiyanoasetik asit ile katalitik miktarda kurşunla reaksiyonu sonucunda 3-metilrodanin oluşmaktadır (Zubenko vd., 1958; Ganitkevich vd., 1960).



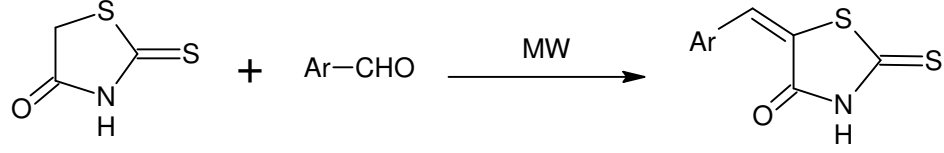
Rodanin'in bir diğer sentez yöntemi ise; monokloroasetik asit ve amonyum tiyosiyanatın, diklorometan ve trietilaminli ortamda oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmasıyla elde edilmesidir (Murugan vd., 2009).



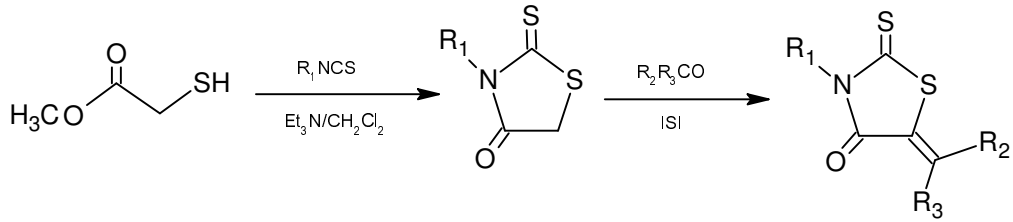
Alizadeh vd. (2009) primer amin, dialkil asetilendikarboksilat ve karbondisülfürü sulu ortamda 1 saat karıştırarak rodanin ve türevlerini tek basamakta sentezlemişlerdir.



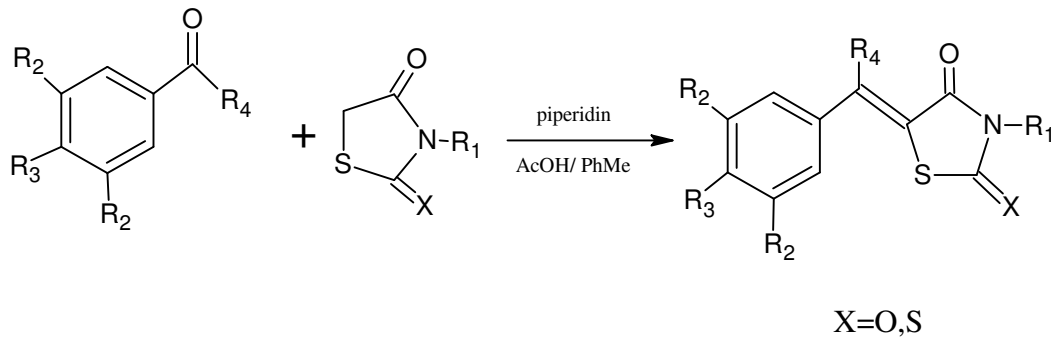
Sortino vd. (2007), (Z)-5-arildenrodaninler üzerine yaptıkları çalışmalarda etkili bir yöntem olan mikrodalga reaktörünü, çözücüsüz ortamda kullanarak, yapı-aktivite ilişkisini (SAR) değerlendirmişlerdir.



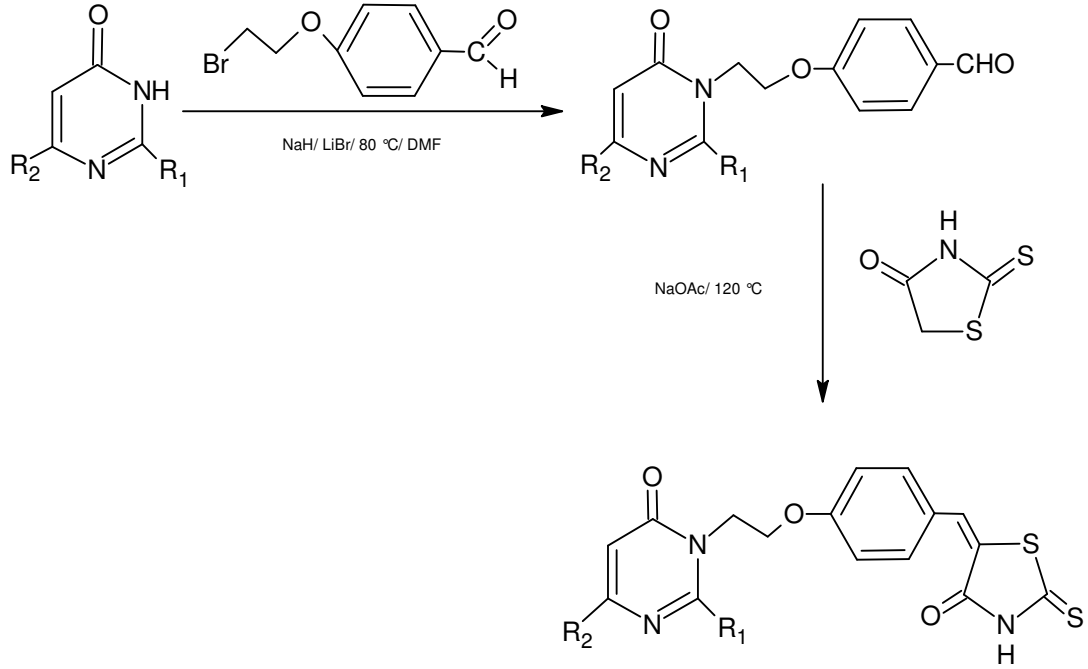
Sing vd. (2001) yaptığı çalışmada; öncelikle rodanini elde etmek için, metil tiyoglikolat ile sübstitüe izotiyosiyanatı, trietil amin ve diklorometanlı ortamda oda sıcaklığında reaksiyona sokmuşlar, daha sonra elde ettiği rodanin bileşiğini, Knoevenegal Kondenzasyonuna göre keton ile 6 saat ısıtıp, rodanin ve keton bileşiğinin kondenzasyonundan arilalkiliden rodanin türevi bileşikleri sentezlemişlerdir.



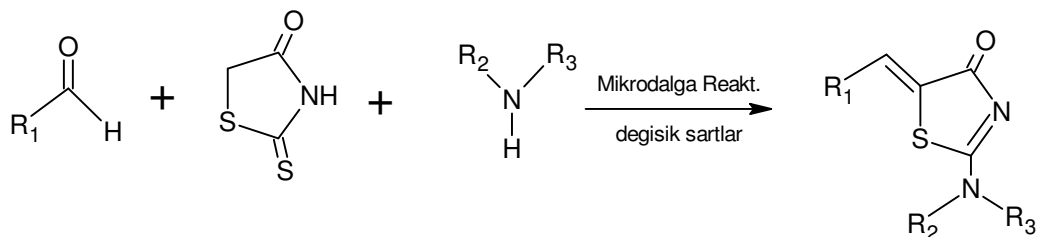
3. ve 5. konumdan sübstitüe Rodanin bileşiklerinin elde edilişlerinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Giles vd. (2000) sübstitüe aldehit/keton türevleri ile rodanin/2,4-tiyazolidindionları Knoevenegal Kondenzasyonuna göre piperidin, asetik asit(AcOH) ve toluenli ortamda 16 saat reflüks ederek, 5-benziliden-2,4-tiyazolidindion ve 4-okso-2-tiyazolidintiyonları elde etmişlerdir.



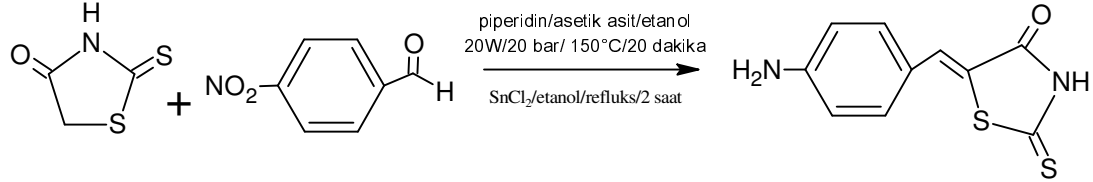
Madhavan vd. (2002) pirimidinonların sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine yaptıkları bir çalışmada; Knoevenegal Kondenzasyonunu kullanıp, sübstitüe pirimidin, 4-[2-bromoetoksi]benzaldehit ve Rodanin'i NaOAc'li ortamda 120°C'de 0,5 saat reflüks ederek, 3-(2-{4-[(E)]-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden) metil}fenoksi)etil)pirimidin-4(3*H*)-on türevlerini elde etmişlerdir.



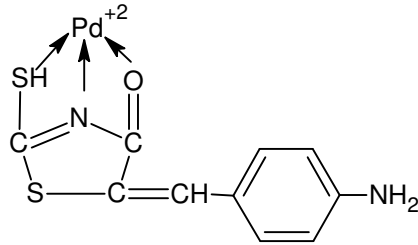
Anderluh vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada tek basamakta, 3 bileşenli 2-amino-5-alkiliden-tiyazol-4-on'ları sentezlemişlerdir. İlk yöntemde; Knoevenegal Kondenzasyonunu kullanarak rodaninin tiyakarbonil kükürtünün, primer ve sekonder aminler ile yer değiştirmesinden yararlanmışlar, oluşan aminotiyazolunu sübstitüe aldehytler ile reaksiyona sokmuşlardır. İkinci yöntemde; alkiliden rodanin oluşturup, aminler ile reaksiyona sokarak iki basamakta 2-amino-5-alkilidentiyazol-4-on elde etmişlerdir. Üçüncü yöntemde ise; rodanin, sübstitüe aldehyt ve primer/sekonder aminler aynı reaksiyon ortamına konularak mikrodalga reaktörü ile tek basamakta Knoevenegal Kondenzasyonunu uygulanmışlardır. Yapılan bu çalışmalarda, yüksek sıcaklıkta, kısa zamanda ve çok saf maddeler sentezlemeyi başarmışlardır.



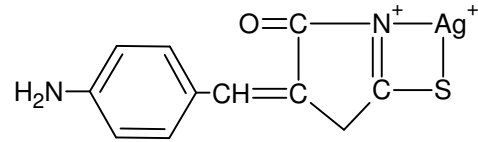
Başka bir çalışma grubu yine mikrodalga reaktörünü kullanarak, 4-nitrobenzaldehit ile rodanin'i piperidin, asetik asit ve etanollü ortamda reaksiyona sokarak 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on **[I]** bileşiğini elde etmiş, daha sonra bileşikteki $-\text{NO}_2$ grubunu; SnCl_2 ve etanollü ortamda 2 saat geri soğutucu altında ısıtarak 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on **[III]**'u sentezlemişlerdir (Tomasic vd., 2009).



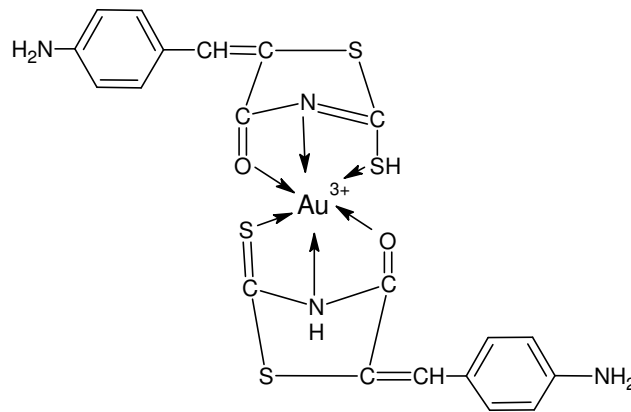
Rodanin halkası, metal iyonlarını verme gücünden faydalanarak metal kompleksleri oluşturma özelliğine sahiptir. Bu konu üzerinde Tang vd. (2003) yaptıkları çalışmada; rodanin ve p-benzaldehiti sülfürik asitli ortamda 1,5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak, 5-(p-aminobenziliden)rodanin'i sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu bileşiğin Pd(II), Au(III), Ag(I), Ru(II), Hg(II) ve Cu(II) komplekslerini oluşturmuşlardır. Kompleks oluşumunun; rodanin halkasındaki azot atomu, tiyo-karbonil grubundaki kükürt atomu ve karbonil grubundaki oksijen atomu ile metal iyonlarının koordinasyonu sonucu olduğunu gözlemlemişlerdir.



Pd(II)-kompleksi

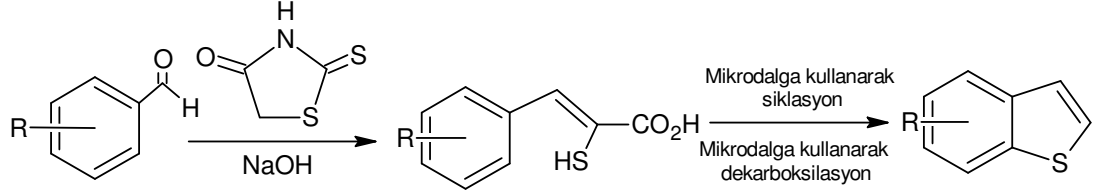


Ag(I)-kompleksi

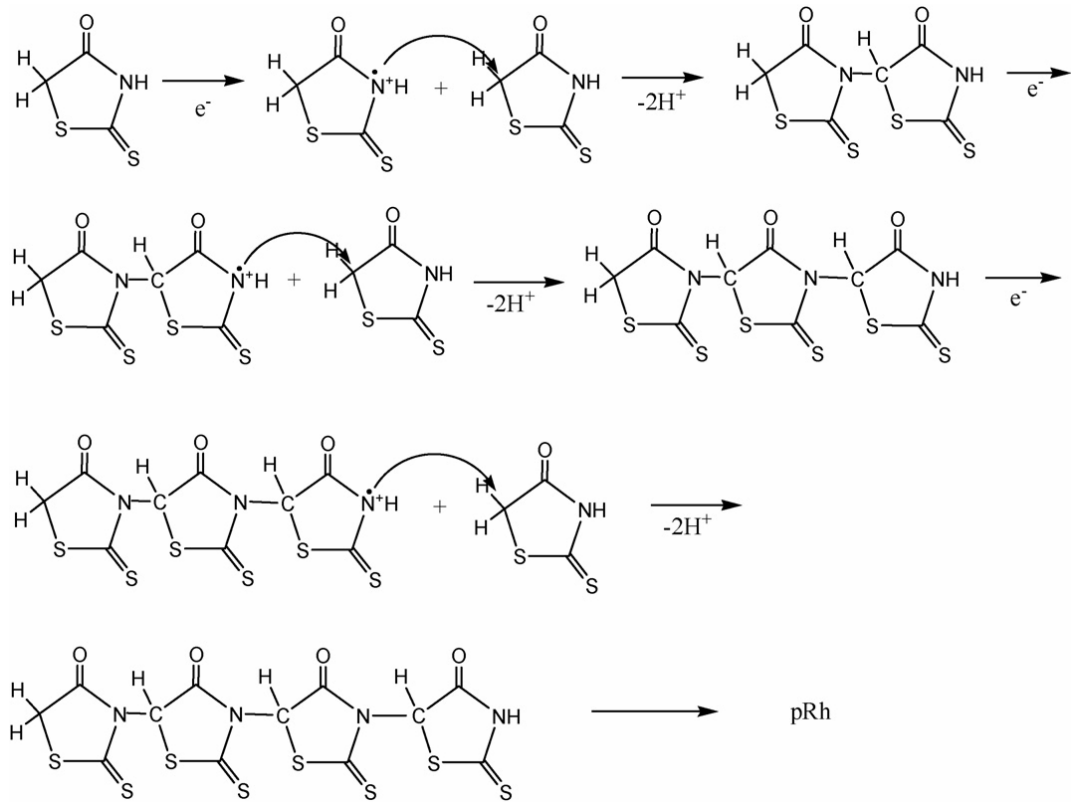


Au(III)-kompleksi

Rodanin halkasının farklı kullanım alanlarına örnek olarak, süstitüe benzo[b]tiyofenlerin, kolay ve verimli bir yöntem olan mikrodalga ışınlama yöntemi ile rodanin ve NaOH'li ortamda sentezlenmesi verilebilir (Allen vd. 2004).

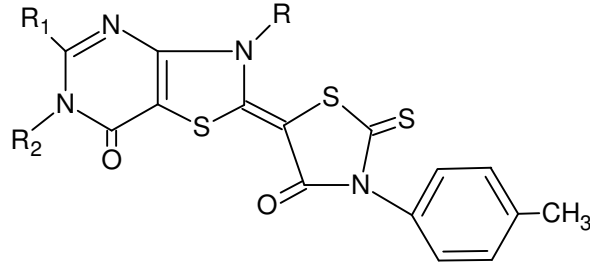


Bir başka çalışma ise, Rodanin halkasının polimerizasyonu ile ilgilidir. Kardaş vd. (2007) siklik voltametre (CV) kullanarak, Rodaninin Pt (Platin) elektrotunda elektrokimyasal olarak polimerizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Oluşan bu polimer için tetrahidrofur (THF) ve *N*-metil-2-pirolidin'in en iyi çözücü olduğunu bildirmişlerdir.

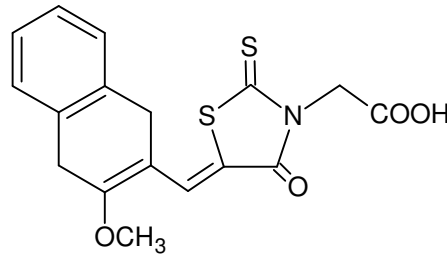


2.2.3. Rodanın türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

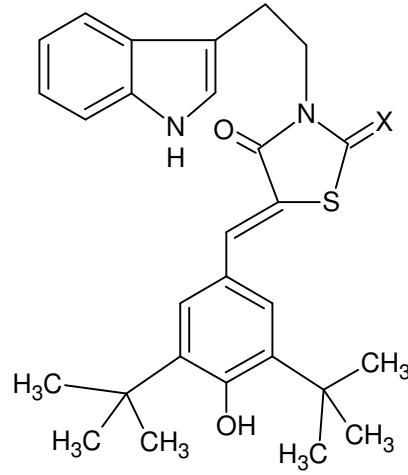
Habib vd. (1997) tiyazolo [4,5-d] pirimidin türevi yapıları rodanınle birleştirerek elde ettikleri maddelerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler. Sonuç olarak fenil ve 4-metoksi benziliden amino grupları taşıyan türevin *Aspergillus niger*'e karşı, allil grubu taşıyan türevin ise *penicillium sp.*'e karşı en aktif olarak tespit etmişlerdir.



2,4-diokso-5-(2-naftilmetilen)-3-tiyazolidin asetik asit ve 2-tiyokso analoglarını aldoz redüktaz enzim inhibitörü olarak hazırlayan Fresneau vd. (1998) 2-tiyokso serisinin 1-naftil-süstitüentli türevinin Epalrestat (antidiyabetik etkili bir ilaç) ile benzer aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

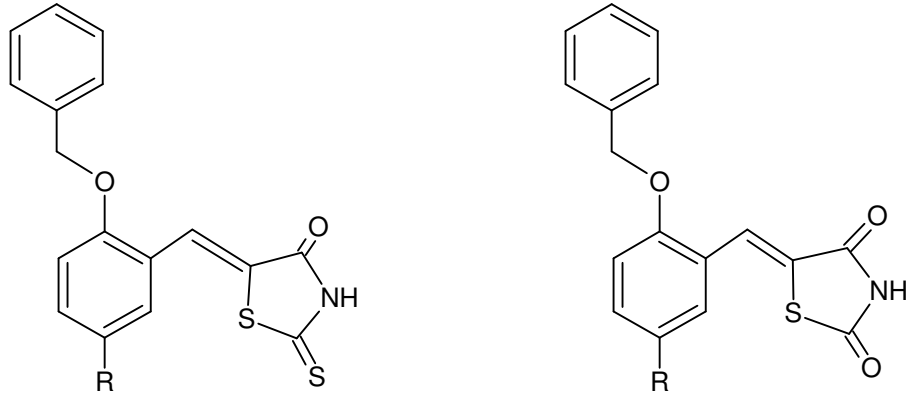


Silva vd. (2003) 2-tiyazolidin türevi üzerine yaptıkları araştırmada, enflamasyona karşı yeni aktif bileşikler geliştirmeye yönelik bir çalışma yapmışlardır. Rodanın ve 2,4 TZD türevlerinin 5-konumuna N-triptopil-5-(3,5-di-*ter*-bütil-4-hidroksibenzi-liden) bağlamış ve bu bileşiklerin Wistar fareleri üzerinde antiedematojenik ile ülseronejik aktivitelerini test etmişlerdir. Aktivite araştırmaları sonucunda midesel bir doku bozukluğu gözlenmeden antiedematojenik etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

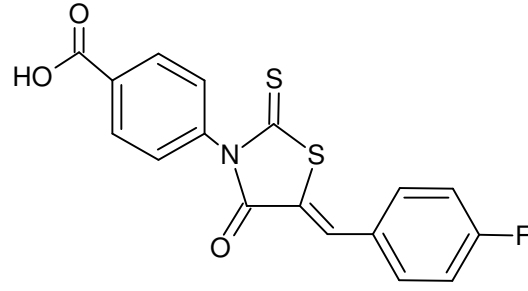


X=O,S

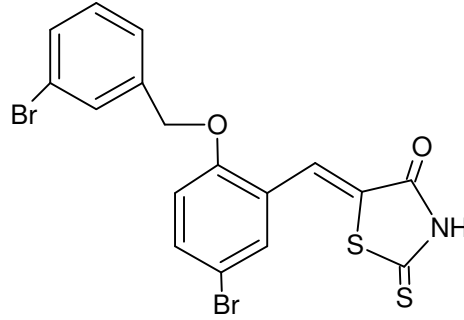
Bir grup araştırmacının 2-benziloksi-5-süstitüe-5-benziliden-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on ve tiyazolidin-2,4-dion türevleri üzerinde yaptıkları aktivite çalışmaları sonucunda; bu bileşikler içerisinde kloro, bromo ve *t*-bütil grubu taşıyan 5-benziliden-tiyazolidin-2,4-dion, floro, metil ve nitro grubu taşıyan 5-benziliden-tiyazolidin-2,4-tiyonların (rodanın) antikanser etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Chen, 2004).



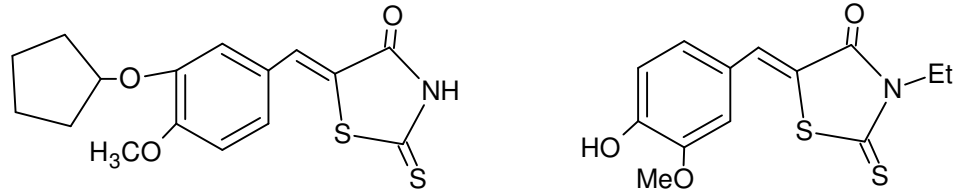
Protein tirozin fosfataz (PTPs) ailesinin alt sınıfından olan bir fosfataz enzimi (JSP-1) üzerinde yapılan bir araştırmada Cutshall vd. (2005) rodanın halkası taşıyan fosfataz enzim inhibitörleri sentezlemeyi amaçlamışlardır. Elde ettikleri bu bileşiklerin yapı-aktivite çalışmaları sonucunda hücre çalışması bozukluklarında ve enflamasyon hastalıklarda etkili olduğunu, özellikle 3-florobenziliden rodanın türevinin yüksek derecede fosfataz enzimlerine karşı seçicilik gösterdiğini gözlemlemişlerdir.



Bu konuda Ahn vd. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada; kanser, diyabet ve birçok nörolojik hastalıkla ilgili olan protein tirozin fosfataz PTPs enziminin inhibisyonu için bir seri rodanin türevi bileşik sentezlenmiştir. Benziliden rodanin türevi olan 5-{5-bromo-2[(2-bromobenzil)oksi]benziliden}-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin en iyi biyolojik aktivite gösterdiğini göstermişlerdir.

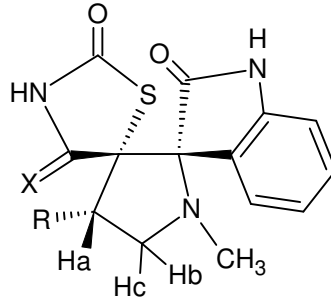


İrvine vd. (2008) enflamasyon ve bronkodilatasyon aktiviteden sorumlu fosfodiesteraz-4 (PDE-4) enzim inhibitörü olarak rodanin halkası taşıyan bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Bu türevlerden süstitüe benziliden rodanin türevi bileşiklerden 3-pentiloksi, 4-metoksi, 3-metoksi ve 4-hidroksi türevlerinin yapı-aktivite bağlantılı çalışmalar sonucunda inhibitör etkisinin olduğu görülmüştür.

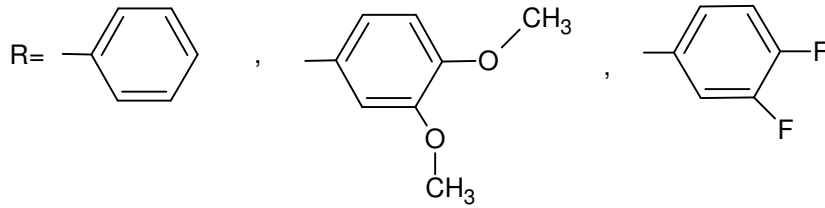


Murugan vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-2,4-dion ve 5-ariliden-4-tiyokso-1,3-tiyazolidin-2-on türevlerinde 1,3-dipolar sikloadisyon reaksiyonu ile dispiropirolidin türevi olan bir seri madde sentezlemişlerdir. Bu yeni bileşiklerin yapısal ve stereokimyasal özellikleri, Kristal X-Ray ve spektroskopik

yöntemlerle tespit edilerek, antidiyabetik etkilerine erkek Wistar farelerinde bakılmıştır. Dispiropirolidin tiyazolidindion ve dispiropirolidin rodanin türevi bileşiklerden fenil, 3,4-dimetoksifenil ve 3,4-diflorofenil elde edilmiş olup, bu bileşiğin glikoz seviyesini rosiglizaton'dan daha iyi azalttığı tespit edilmiştir.



X= O, S



2.3. Antimikrobiyal Aktivite Testlerinde Kullanılan Mikroorganizmalar

Escherichia coli:

E.coli yaklaşık olarak 2-6 µm boyunda ve 1.0-1.5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak bakterilerdir. *E.coli* bağırsak, bağırsak dışı dokulara ve en çok üriner sistem, safra yolları, safra kesesi, menenjlere, akciğer ve peritonlara ulaşan koli basilleri bu organların süpüratif enfeksiyonlarını meydana getiren bir koli basildir (Bilgehan, 1993).

Shigella dysantheria:

Shigella, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, değişebilen anaerob, bir ikisi dışında laktozu fermante etmeyen ve fermante ettiği diğer şekerlerden gaz yapmadan asit yaparak ayrıştıran, hem oksidatif hemde fermantatif metabolizmaları bulunan, insanlarda basilli dizanteri hastalığını meydana getiren bakterilerdir. *Shigella* bakterileri kalın bağırsakta mukoza epiteli içine girip çoğalarak mukozada yayılırlar. Kalın bağırsak

ve kısmen ileumun son kısım mukozasında önce ödem, sonra konjesyon ve bol mukus salgılanmasına neden olur (Bilgehan, 1993).

Salmonella typhimurium:

Salmonella bakterileri 2.0-5.0 µm boyunda ve 0.7-1.5 µm eninde hareketli, sporsuz, kapsülsüz bakterilerdir. *Salmonella* bakterilerinin yaptığı hastalıklar üç tipte toplanır:

- I. Genel enfeksiyon niteliğindeki hastalıklar
- II. Entero-kolitler (Besin zehirlenmeleri)
- III. Sepsis ve lokalize organ hastalıkları (Bilgehan, 1993).

Klebsiella pneumoniae:

Hareketsiz, sporsuz, kapsüllü gram-negatif, 0.7-1.5x2.0-5.0 µm boyutlarındaki bakterilerdir. *Klebsiella* bulunduğu yerde uygun koşulların bulunması halinde birçok hastalığa neden olabilirler. Özellikle prostatit, otitis media, sinüzit, kolestit, peritonit, anjin, menenjit, sepsis, karaciğer absesine neden olurlar (Bilgehan, 1993).

Enterococcus faecalis:

Enterococcus cinsi Gram-pozitif, mikroaerofilik, kok (yuvarlak) bakterilerden oluşmaktadır, hareketli değildirler ve zincir veya çift halinde bulunurlar. İdrar yolu enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar ve hemodiyaliz sırasında veya iv yoldan kateter uygulamaları sonucu hastane enfeksiyonlarından sonra görülür. İshal, karın krampları, bulantı, kusma, ateş, üşüme, baş dönmesi 2-36 saatte gözlenir (Pichhardt, 2004).

Stafilococcus aureus:

Yuvarlak, 0.5-1.5 µm çapında, düzensiz kümeler şeklinde gram-pozitif bakterilerdir. *Staphylococcus*ların çeşitli türleri insan vücudunun farklı yerlerinde kolonize olurlar. Bu bakteriler genellikle insan burnunda bulunurlar. Deride, daha az olmak üzere perineum, gastroentestinal sistem ve genital bölgede *S. Aureus* kolonizasyonlarına rastlanmaktadır (Bilgehan, 1993).

Bacillus cereus:

Bacillus cinsi içerisinde birçoğu saprofit ve başlıca iki tanesinde insan ve hayvanlar için patojen olan aerop, sporlu, çomakçıklar bulunmaktadır. *B.antracis* kuluçka

dönemi 1-10 gün olup bu süre mukozalardan girişte daha kısa, deriden girişte daha uzundur. Yaptığı hastalıkların başında deri şarbonu, kötü sivilce, kötü ödem, akciğer şarbonu, bağırsak şarbonu ve sepsis (sepsis)'dir (Bilgehan, 1993).

Listeria monocytogenes:

L. monocytogenes spor oluşturmeyen, kuyruklu yapıya sahip Gram pozitif bir bakteridir. Listeryoz, *L. monocytogenes*' in sebep olduğu genel hastalık grubuna verilen isimdir. Listeryoz hastalığı beyin zarı iltihabına veya kan zehirlenmelerine neden olur ve hamilelerde çocuk düşmesi (2. veya 3. ay) ya da ölü doğumlu sonuçlanan servikal enfeksiyonları içerir. Bu tür hastalıkların başlangıcında sürekli ateş içeren grip benzeri semptomlar gözlenir. Mide bulantısı, kusma, ishal gibi mide bağırsak belirtileri, listeryozun daha ciddi durumlarının başında gelir (Pichhardt, 2004).

Aspergillus niger:

Yuvarlak hücrelerden oluşmuş mayalardan farklı olarak, *Aspergillus*lar hif olarak adlandırılan hücre zincirlerinden oluşan ipliksi mantar türleridir. Bazı *Aspergillus* türleri patojendir, insan ve hayvanlarda ciddi hastalıklara yol açabilirler. Alerjik hastalığa neden olanlar arasında en yaygın olanlar *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus clavatus*'tur. *Aspergillus* türlerinin bazıları tahıl ürünlerinde hastalık yapar, aflatoksin dahil çeşitli mikotoksinler üretirler (Pichhardt, 2004).

Saccharomyces cerevisiae:

Saccharomyces cerevisiae, tomurcuklanan bir maya türüdür. *Saccharomyces cerevisiae*, kalın bağırsak iltihabına (kolit) neden olan *Clostridium difficile* bakterisinin biyolojik kontrolünde bir probiyotik katkı olarak kullanılır. Çok hasta insanlarda bu uygulamanın sistemik maya iltihabına yol açabileceği gözlemlenmiştir (Pichhardt, 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmalarımızda kullanılan kimyasal maddeler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından sağlanmış ve aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Rodanin, 2-amino-5-klorobenzoksazol, 2-amino-5-kloropirimidin, 3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol, 4-nitrobenzaldehit, 2-kloroetilamin hidroklorür, fenil izotiyosiyanat, 4-nitrofenil izotiyosiyanat, 4-bromofenil izotiyosiyanat, 4-metil tiyofenil izotiyosiyanat, 4-klorofenil izotiyosiyanat, sikloheksil izotiyosiyanat, 2-(4-morfolino)etil izotiyosiyanat, 2-piperidinetil izotiyosiyanat, benzil izotiyosiyanat, kalay(II) klorür, sodyum bikarbonat, sodyum sülfat, hidroklorik asit, sodyum hidroksit, sodyum nitrit, demir tozu, petrol eteri, β -naftol, aseton (susuz), dimetilformamid, sodyum hidrür, potasyum karbonat, trietilamin, etil asetat, metanol, etanol, dimetilsülfoksit (DMSO).

3.1.2. Kromatografik analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeleri izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. Bu amaçla ince tabaka kromatografisi analizlerinde; adsorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki kromatografik plaklar kullanıldı. Çözücü sistemi olarak;

ÇS-1: Hekzan: Etil asetat (3:2)

ÇS-2: Kloroform: Aseton (7:3) kullanıldı.

Sürükleme işlemi, oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürükleme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklar üzerinde lekeleri görünür hale getirmek için;

-254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı.

-İyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesi ile lekeler görünür hale getirildi.

- Erlich's reaktifi (DAB) püskürtüldü.

3.1.3. Erime noktası tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) Cihaz ile ISOLAB marka kapiller mikro tüpler içerisinde yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

3.1.4. Elementel analizler (C,H,N,S tayini)

Sentezlenen orijinal bileşiklerin C,H,N,S yüzdelerinin analizleri, Leco CHNS 932 Analyzer cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.1.5. Spektral analizler

3.1.5.1. ¹H- NMR spektrumları

Elde edilen orijinal bileşiklerin Bruker DPX-400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometresinde, yaklaşık 20 mg maddenin CDCl₃ ve DMSO-d₆ içindeki çözeltisinde TMS'e karşı ¹H-NMR spektrumları alınmıştır.

3.1.5.2. Kütle spektrumları

Kütle (Mass) spektrumları, Agilent 1100 MSD LC-MS spektrometresinde, Elektrosprey kütle spektroskopisi ES-MS yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.5.3. IR spektrumları

Infrared (IR) analizleri, Shimadzu FTIR-8400 Spektrometresinde (4000-400 cm⁻¹) doğrudan katı numune üzerinden yapılmıştır.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Tiyöüre türevlerinin sentezi

1 mmol 120 mL susuz asetonunda çözülmüş süstitüe izotiyosiyanat, 120 ml susuz asetonunda çözülmüş 1 mmol süstitüe amin bileşiğinin üzerine damla damla ilave edilir. Karışım 7-8 saat manyetik karıştırıcıda geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Çözücü vakum altında uçurulur. Kalan madde petrol eteri ve kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır (Karakuş ve Rollas, 2002).

3.2.2. Rodanın türevlerinin sentezi

3.2.2.1. 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I] sentezi:

20 mmol (2.94 g) rodanın, 120 mL etanolde çözüdür, üzerine 16 mmol (1.36 g) piperidin eklenerek, karışımın üzerine 30 mL etanolde çözülen 20 mmol (3.02 g) 4-nitrobenzaldehit porsiyonlar halinde, 120°C'de, 24 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon karışımı bir süre dinlendirildikten sonra süzme işlemi yapılır. Uygun bir çözücünden billurlandırılır (Bruno vd. 2002).

3.2.2.2. 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [II] sentezi:

I.YÖNTEM: 6.4 mmol (1.7 g) 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I], etanolde çözüdür. Üzerine 32 mmol (6.07 g) SnCl₂.2H₂O ilave edilir, tamamen çözülene kadar ısıtılır. 2 saat reflüks edilir. Reaksiyon karışımının çözücüsü uçurulduktan sonra doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanarak, etil asetat ile 2 defa ekstrakte edilir. Organik faz sodyum sülfat ile kurutulur, çözücü uzaklaştırılıp, metanolden kristallendirilir (Maccari, 2005).

II.YÖNTEM: Bir balon içine 20 mL su ve 8,5 g demir tozu ilave edilerek 60°C'ye ısıtılır. 100 mmol süstitüe 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I] bileşiği ve 1,3 mL derişik hidroklorik asit ilave edilip karıştırılır. 80-90 °C'de karışım su banyosunda redüksiyon tamamlanıncaya kadar devam ettirilir. Reaksiyon tamamlandığında, 2,5 g susuz sodyum karbonat ilave edilir. Dietileter ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra, çözücüsü uzaklaştırılarak amin türevi elde edilir (Tulus, 1993).

3.2.2.3. 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] sentezi:

I.YÖNTEM: 10 mmol rodanin (1.47 g), 100 mL susuz asetonda çözülür. Üzerine 12 mmol (1.39 g) 2-kloroetilamin hidroklorür ve 2 mol (2,76 g) K₂CO₃ ilave edilip çözünmesi sağlanır. Çözelti 120°C'de, 48 saat ısıtılır. Elde edilen karışıma bir miktar buz ilave edilip, bekletildikten sonra ortamın pH'ı kontrol edilip, nötr yapmak için gerektiği kadar 2N HCl veya 2N NaOH eklenip, süzme işlemi yapılır. Sentezlenen bileşik [IV] kuruduktan sonra uygun bir çözücü ile billurlandırılır (Maccari vd., 2005).

II.YÖNTEM: 10 mmol rodanin (1.47 g), 30 mL DMF (dimetilformamid)'de çözülür. Oluşan çözeltiye 24 mmol (0.57 g) NaH (sodyum hidrür) ve 12 mmol (1.39 g) 2-kloroetilamin hidroklorür ilave edilir, çözünmesi sağlanır. Çözelti 80°C, 15-20 saat ısıtılır. Elde edilen karışım soğuyana kadar bekletilir, NaH'ün fazlasını nötralleştirmek için su ilave edilir, etil asetat ile ekstrakte edilir, organik fazın çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırılır. Oluşan bileşik [IV] uygun bir çözücüyle billurlandırılır (Madhavan vd., 2002).

3.2.3. Alifatik ve aromatik primer aminlerin tanımlama reaksiyonları

I.YÖNTEM: Bir balon içerisine amin bileşiği konup, üzerine 2N HCl ilave edilip çözünme sağlanır. Çözelti buzda soğutulup, içerisine %5'lik NaNO₂ ilave edilir. Köpürme ve berraklık oluşması sentezlenen bileşiğin primer alifatik amin olduğunu gösterir (Ergenç, 1989).

II.YÖNTEM: 3 farklı deney tüpü alınıp, I. tüpe 50 g madde, 1 mL su ve 5 damla derişik HCl karışımında çözülür. II. tüpe 1 mL %10'luk NaNO₂ konur. Başka bir tüpte 100 mg β-naftolün, 2 mL %10'luk NaOH'daki çözeltisi hazırlanır. 3 tüpte buz içerisinde soğutulur. I. ve II. tüp birbiri içerisine boşaltılıp, bu karışım III. tüp içerisine dökülür. Soğukta dayanıklı olan diazonyum tuzları, *para* ve *orto* konumları açık olan aromatik aminler veya fenollerle kenetlenerek azo boyar maddeleri meydana getirirler (Ergenç, 1989).

3.2.4. Antimikrobiyal aktivite araştırması

3.2.4.1. Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan solüsyonların, besiyerlerinin ve mikroorganizma kültürlerinin hazırlanması:

Antimikrobiyal aktivite testlerinde çözücü olarak kullanılan dimetilsülfoksit (DMSO)'in toksisite sonuçlarını etkilememesi için, sentezlenen bileşikler çalışılan limitler dahilinde DMSO ile çözülerek stok solüsyonlar hazırlanır. Stok solüsyonlar 121°C'de 15 dakika süreyle otoklavda steril edilir. Çalışmada kullanılan Brain Heart İnfusion Broth (BHIB, Difco) ilgili firmanın belirttiği konstrasyonda çözdürülerek sıvı besiyerleri hazırlanır. Deney tüplerine 2 mL eklenerek tüplerin ağzı kapatılır. Hazırlanan besiyerleri ve solüsyonlar kullanılıncaya kadar buzdolabında saklanır.

Mikroorganizma kültürleri Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü'nden temin edilip, kültürler BHIB içerisinde üç defa aktive edilir. Bunun için her seferinde bakterilerin (*Bacillus cereus* KUEN 8, *Escherichia coli* ATTC 25922, *Salmonella typhimurium* ATTC 14028, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Enterococcus faecalis* ATTC 29212, *Listeria monocytogenes* ATTC 35152, *Staphylococcus aureus* ATTC 25923, *Shigella dysanteria* CDC 2387-69) 5 mL BHIB'e ekimleri yapılarak 37 °C'de 18 saat, *Saccharomyces cerevisiae* ATTC 9763 mayası 5 mL potato dextroz broth (PDB, Difco) kullanılarak 25°C'de 24-48 saat, *Aspergillus niger* ATTC 9142 küfü ise potato dextroz agar (PDA, Difco) petrilere ekilerek 25°C'de 24-48 saat etüvde inkübe edilir. PDA petrilere üzerinde oluşan küf sporları steril su ile yıkanarak tüpe alınır. Tüm kültürler 0.5 McFarland bulanıklığına steril BHIB ve PDB kullanılarak ekime hazırlanır (Erkmen, 2007).

3.2.4.2. McFarland No: 0.5 bulanıklık standardının hazırlanışı

McFarland Standart solüsyonu hazırlarken; %1'lik saf H₂SO₄'ten 9.5 mL alınıp, üzerine 0.5 mL saf BaCl₂ eklenir. Bu şekilde, McFarland Standart solüsyonunun 1 mL'sindeki mikroorganizma sayısı 1.5x10⁹/ mL olarak kabul edilmektedir (Erkmen, 2007).

3.2.4.3. Mikrodilüsyon broth testi

Enfeksiyonların çoğunda tedavi yönünden erken sonuç almak amacıyla yapılan duyarlılık testi olan agar disk difüzyon yöntemi; yeterli, yol gösterici bir tekniktir.

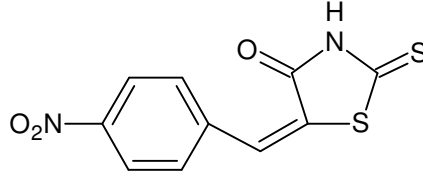
MİK değerlerini tayin etmek için ya agar difüzyonla inhibisyon bölgeleri ölçülür ya da antibiyotik dilüsyonları içeren sıvı veya katı besiyerlerinde test organizması seyreltilerek uygulanır. Sayılan bu yöntemlerden Mikrodilüsyon yöntemi Erkmen'in (1994) belirttiği şekilde yapılmıştır: Deneyde 2 mL'lik (9.5 cm boyunda ve 1.4 cm çapında) steril Brain Heart Infusion Broth (BHIB) kullanılır. Tüplerin ilk üç sütunu kontrol tüpleri olarak boş bırakılır. Kontrol tüpleri olarak bırakılan tüplerin ilk sütununa sadece mikroorganizma, ikinci sütununa sadece ilaç etken maddesi olabilecek bileşiğin stok solüsyonu eklenir. Son sütun olan üçüncü sütuna ise ilaç etken maddesi ve mikroorganizma eklenmeden bırakılır. Antibiyotik etki gösterebilecek bileşiklerin stok solüsyonları seyreltilerek mikrodilüsyon testi uygulanmaya başlanır. Tüp seyreltme yöntemi ile seyreltme işlemi yapılan tüm konstrasyonlar 4.tüpten başlayarak tüplere sırasıyla eklendikten sonra, mikroorganizmaların eklenmesine geçilir. Bunun için önceden bulanıklığı 0.5 McFarland bulanıklığına BHIB'la ayarlanan mikroorganizma kültürleri mikropipet yardımıyla etken madde eklenen tüm tüplere 200 µL eklenip, tüplerin ağızları tekrar kapatılıp bakteriler için 37°C'de 24 saat, küf ve mayalar için ise 25 °C'de saat 24-48 saat inkübatöre inkübasyona bırakılır. Tüplerde oluşan bulanıklık mikroorganizma üremesini göstereceğinden, tüplerdeki bulanıklığa bakılır. Bulanıklığın gözlenmediği etken madde konstrasyonu minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) olarak saptanır.

Kontrol maddesi olarak kullanılan; amikasin, trimetoprim ve sülfametoksazol, piperasilin ve tazobaktam, ampisilin içinde yukarıda sayılan işlemler gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen maddeler

4.1.1. 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I] sentezi:

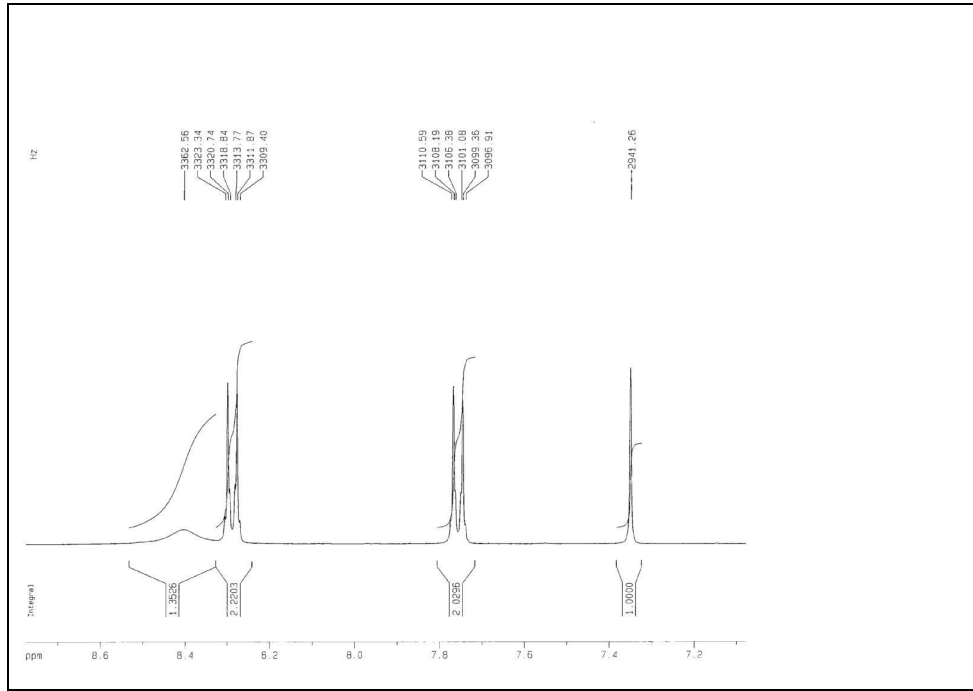


Bir balon içerisine 2.94 g (20 mmol) rodanin koyuldu, 3.2.2.1.'deki yönteme göre 120 mL etanolde cozulduktan sonra, 1.36 g (16 mmol) piperidin eklendi. Karişımın üzerine 30 mL etanolde cozulen 3.02 g (20 mmol) 4-nitrobenzaldehit porsiyonlar halinde ilave edilip, reaksiyona 120°C'de, 24 saat devam edildi. Reaksiyon ortamı soğuduktan sonra süzme işlemi yapıldı ve oluşan bileşik [I] kuruduktan sonra etanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

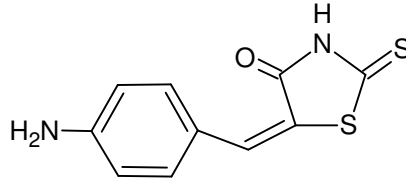
IR Spektrumu ν_{maks} (cm⁻¹) : 3382 (rodanin N-H gerilme bandı); 2989 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1658 (rodanin C=O gerilme bandı); 1609 (rodanin N-H eğilme bandı); 1564, 1514, 1437, 1425 (aromatik C=C gerilme bandı, aromatik nitro grubu asimetric gerilme bandı); 1313 (rodanin halkasının C=S gerilme bandı, aromatik nitro grubu simetric gerilme bandı); 1241 (rodanin C-N gerilme bandı); 822 (1,4-disübstitüe benzen C-H gerilme bandı).

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 7.35 (s, 1H, =CH-); 7.76 (d, 2H, *J*: 8.8 Hz, nitro grubuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 8.28 (d, 2H, *J*: 8.9 Hz, nitro grubuna göre orto konumundaki aromatik protonlar); 8.40 (ys, 1H, rodanin halkasındaki NH protonu).



Şekil 1. Madde [I]'in ¹H-NMR spektrumu

4.1.2. 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [II] sentezi:

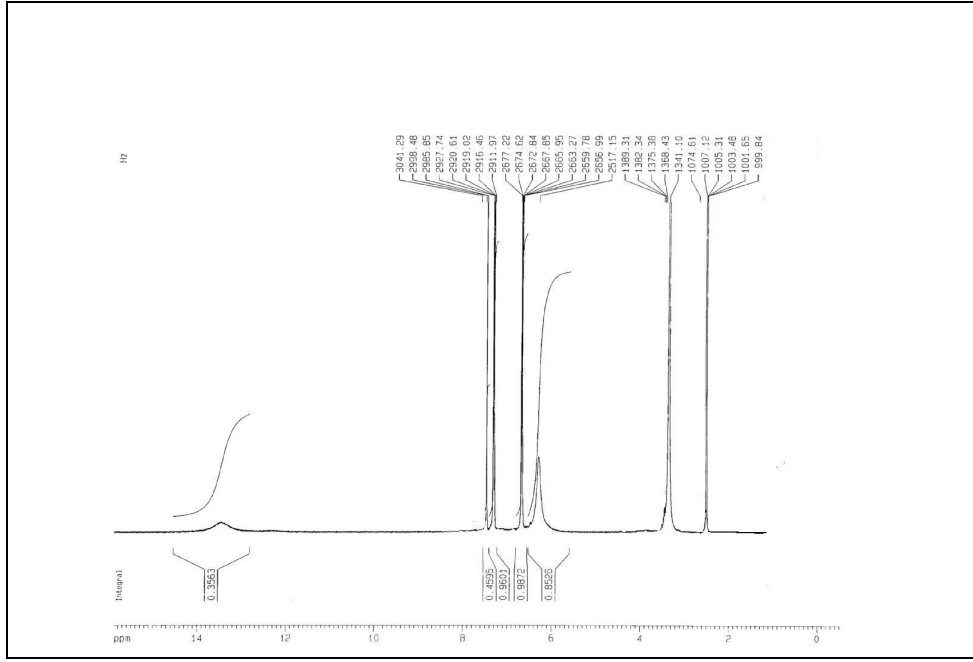


Bir balon içine 1.7 g (6,4 mmol) 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on konulup, 3.2.2.2.'deki I.yönteme göre etanolde çözüldü. Üzerine 6.079 g (32 mmol) SnCl₂.2H₂O ilave edilip, tamamen çözülene kadar geri soğutucu altında ısıtıldı. Çözücüsü evapore edildikten sonra doymuş sodyum bikarbonat ilave edilip, etil asetat ile 2 defa ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutulup, solvent uzaklaştırılıp, metanolden kristallendirildi.

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm⁻¹) : 3482, 3361 (rodanın N-H gerilme bandı); 2988 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1675 (rodanın C=O gerilme bandı); 1620 (rodanın N-H eğilme bandı); 1564, 1514, 1436, 1425 (aromatik C=C gerilme bandı); 1315

(rodanın halkasının C=S gerilme bandı); 1253 (rodanın C-N gerilme bandı); 875 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı).

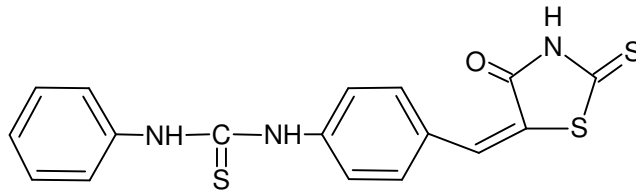


Şekil 2. Madde [II]'nin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 6.29 (ys, 2H, aromatik primer amin protonlar); 6.68 (d, 2H, *J*: 8.7 Hz, primer amin grubuna göre orto konumundaki aromatik protonlar); 7.31 (d, 2H, *J*: 8.6 Hz, primer amin grubuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 7.46 (s, 1H, =CH-); 13.68 (ys, 1H, rodanın halkasındaki NH protonu).

4.1.3. 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on'dan sentezlenen tiyöreler

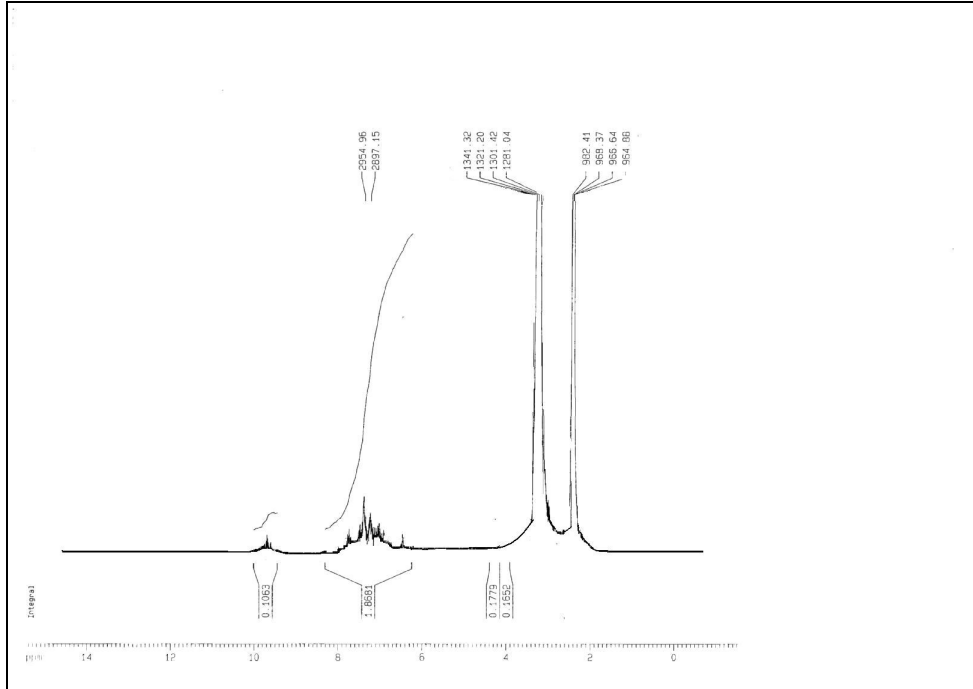
4.1.3.1. 1-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}-3-fenil tiyöre [IIIa] sentezi:



0.25 g (1 mmol) madde **II** ve 0.13 g (1 mmol) fenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre tiyoüre türevi [**IIIa**] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

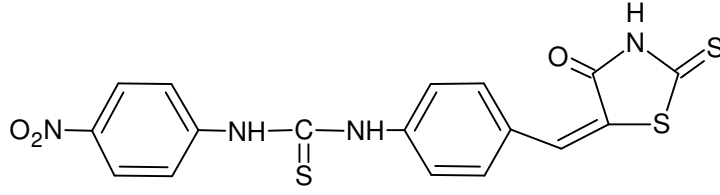
IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3155 (tiyoüre grubu ve rodanin N-H gerilme bandı); 2989 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1664 (rodanin C=O gerilme bandı); 1554, 1495, 1436, 1425 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre ve rodanin N-H eğilme bandı); 1315 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1253 (tiyoüre ve rodanin C-N gerilme bandı); 811(1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı); 748 (rodanin halkası C-S-C gerilme bandı); 686 (mono süstitüe benzen C-H gerilme bandı).



Şekil 3. Madde [**IIIa**]'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm) : 2.45 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.25-8.32 (m, 11H, rodanin halkasının -NH protonu, =CH-, fenil halkasının aromatik protonları); 9.73 (ys, 2H, -NH-CS-NH-).

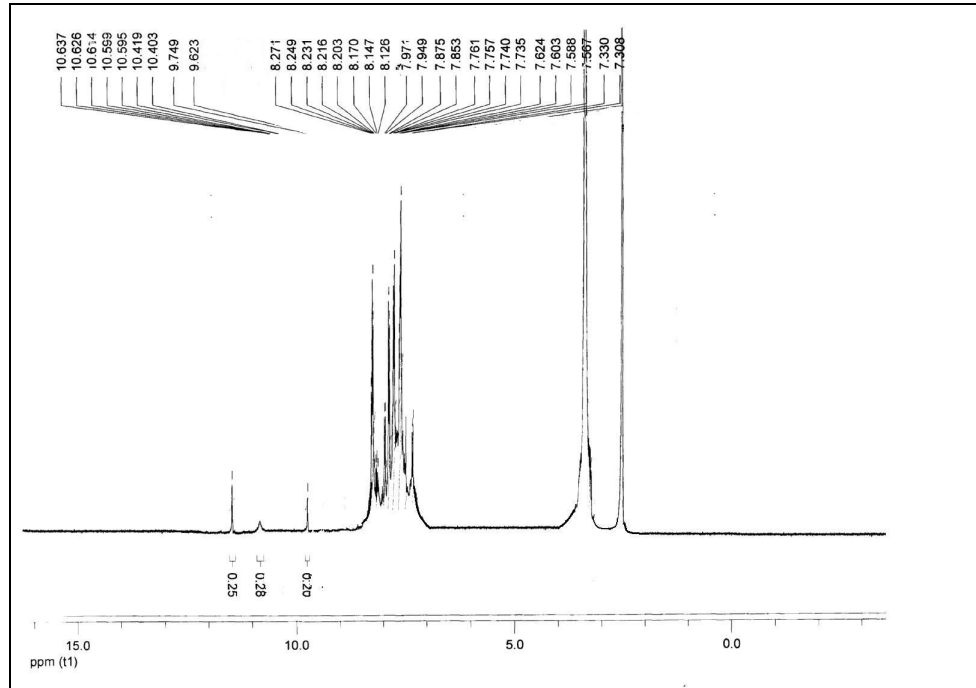
4.1.3.2. 1-(4-nitrofenil)-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [IIIb] sentezi:



0.15 g (0.63 mmol) madde **II** ve 0.11 g (0.63 mmol) 4-nitrofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre **[IIIb]** elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

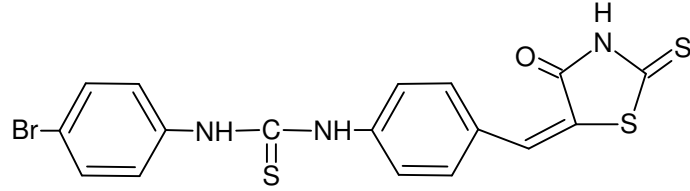
IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3155 (tiyoüre grubu ve rodanin N-H gerilme bandı); 2988 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 1661 (rodanin C=O gerilme bandı); 1532, 1497, 1435, 1423 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre ve rodanin N-H eğilme bandı, aromatik nitro grubu asimetric gerilme bandı); 1302 (tiyoüre C=S gerilme bandı, aromatik nitro grubu simetric gerilme bandı); 1250 (tiyoüre ve rodanin C-N gerilme bandı); 847 (1,4-disubstitüe benzen C-H gerilme bandı); 751 (rodanin halkası C-S-C gerilme bandı).



Şekil 4. Madde **[IIIb]**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.45 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.30-8.27 (m, 9H, =CH- ve fenil halkasının aromatik protonları); 9.74 (s, 1H, -NH-CS-NH-); 10.83 (ys, 1H, rodanin halkasının -NH protonu); 11.46 (s, 1H, -NH-CS-NH-).

4.1.3.3. 1-(4-bromofenil)-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden) metil]fenil}tiyoüre [IIIc] sentezi:



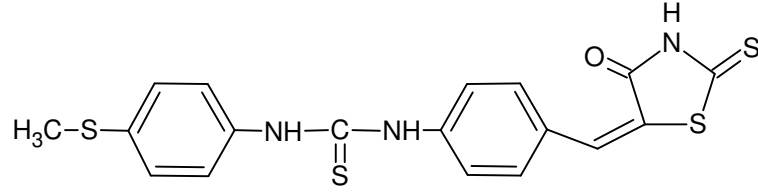
0.19 g (0.8 mmol) madde **II** ve 0.17 g (0.8 mmol) 4-bromofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre **[IIIc]** elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm⁻¹) : 3255 (tiyoüre grubu ve rodanin N-H gerilme bandı); 2989 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1674 (rodanin C=O gerilme bandı); 1587, 1533, 1486 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre ve rodanin N-H eğilme bandı); 1312 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1250 (tiyoüre ve rodanin C-N gerilme bandı); 1071 (Ar-Br gerilme bandı); 823 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı); 718 (rodanin halkası C-S-C gerilme bandı).

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki) 6.60 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, Br atomuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 7.15 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, tiyoüre grubuna göre orto konumundaki aromatik protonlar); 7.41 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, tiyoüre grubuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 7.54 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, Br atomuna göre orto konumundaki protonlar); 8.85 (-NH-CS-NH-); 9.96 (-NH-CS-NH-).

4.1.3.4. 1-(4-metilsülfanil)fenil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [IIIId] sentezi:



0.25 g (1 mmol) madde **II** ve 0.18 g (1 mmol) 4-metiltiyofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre **[IIIId]** elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

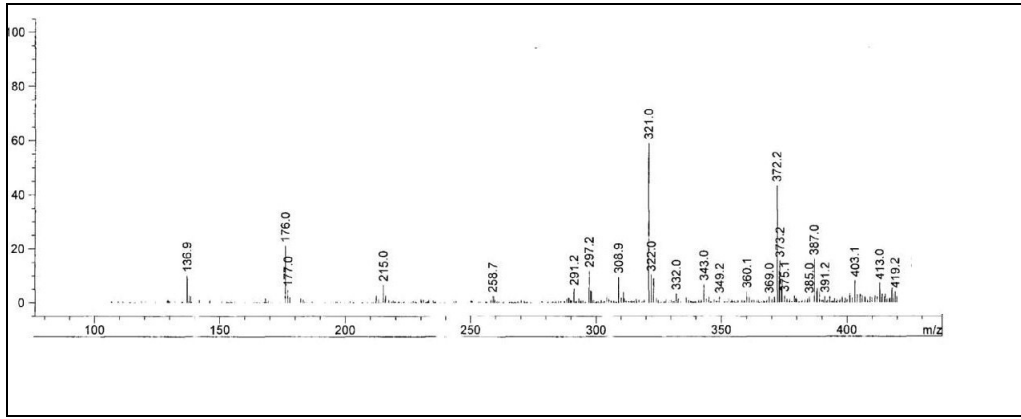
Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3215 (tiyoüre grubu ve rodanin N-H gerilme bandı); 3000 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 2919 (-CH₃ grubu asimetric ve simetric gerilme bandı); 1632 (rodanin C=O gerilme bandı); 1546, 1493, 1438 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre ve rodanin N-H eğilme bandı); 1291 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 823 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı); 718 (rodanin halkası C-S-C gerilme bandı).

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.48 (t, 3H, -S-CH₃); 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 6.52 (d, 2H, -SCH₃'ün bağlı olduğu halkanın orto konumundaki protonları); 7.03 (d, 2H, -SCH₃'ün bağlı olduğu halkanın meta konumundaki protonları); 7.23 (d, 2H, $J= 8.6$ Hz, rodanine bağlı halkanın meta konumundaki protonlar); 7.41 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, rodanine bağlı halkanın orto konumundaki protonlar); 7.64 (s, 1H, =CH-) ; 9.74 (ys, 2H, -NH-CS-NH-).

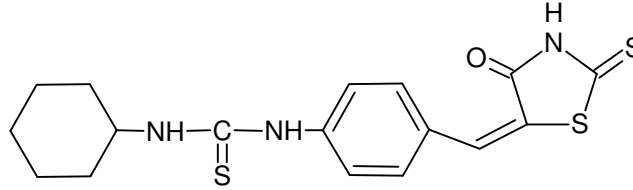
Kütle Spektrumu (ES, m/z):

419[M⁺+2], 413, 403, 391, 387, 385, 375, 373, 372, 369, 360, 349, 343, 332, 322, 321, 308, 297, 291, 258, 215, 177, 176, 136.



Şekil 5. Madde [IIIId]'nin Kütle spektrumu

4.1.3.5. 1-sikloheksil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil} tiyoüre [IIIe] sentezi:



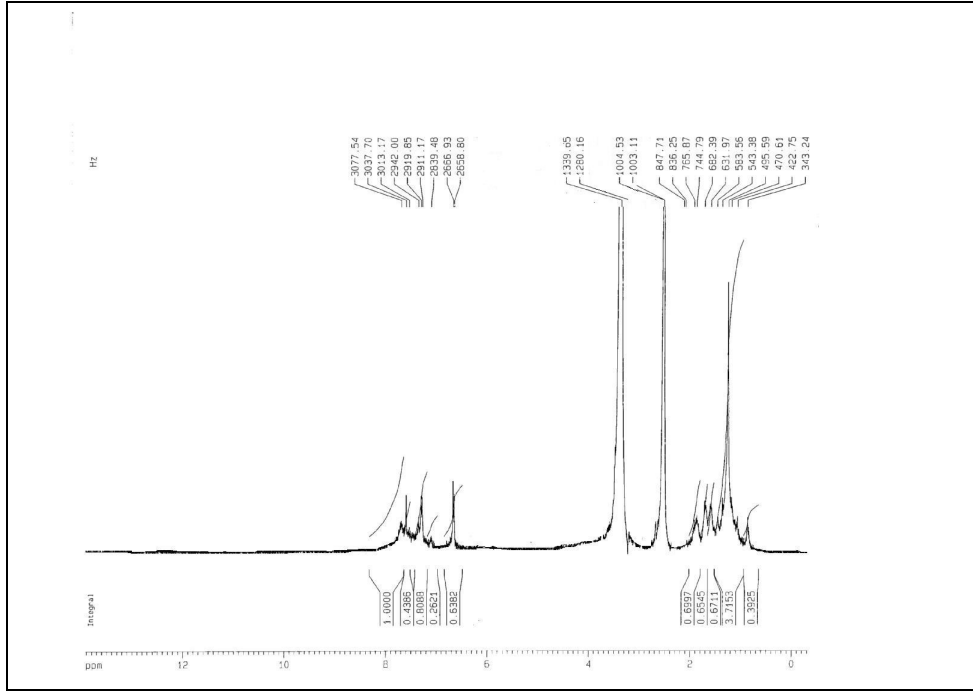
0.25 g (1 mmol) madde **II** ve 0.14 g (1 mmol) sikloheksil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre [IIIe] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3254 (tiyoüre grubu ve rodanin N-H gerilme bandı); 2989 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 2837 (sikloheksil -CH₂ gerilme bandı); 1641 (rodanin C=O gerilme bandı); 1513, 1495, 1436 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre ve rodanin N-H eğilme bandı); 1314 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1250 (tiyoüre ve rodanin C-N gerilme bandı); 814 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı); 747 (rodanin halkası C-S-C gerilme bandı).

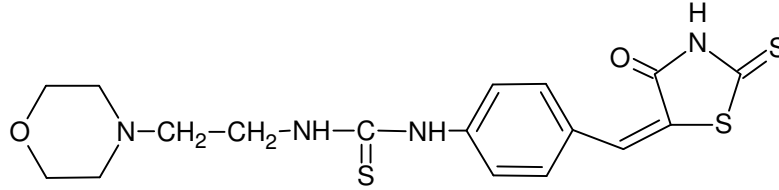
¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 1.06-2.02 (m, 11H, sikloheksil halkasının protonları); 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 6.65 (d, 2H, $J=8.1$ Hz, tiyoüreye göre meta konumundaki protonlar); 7.30 (d, 2H,

$J=8.7$ Hz, tiyoüreye göre orto konumundaki protonlar); 7.57 (s, 1H, =CH-); 7.69 (ys, 2H, -NH-CS-NH).



Şekil 6. Madde [IIIe]'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

4.1.3.6. 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [III f] sentezi:



0.20 g (0.84 mmol) madde **II** ve 0.145 g (0.84 mmol) 2-(4-morfolin)etil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre [III f] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkayıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3201 (tiyoüre grubu ve rodanin N-H gerilme bandı); 2974 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 2887 (morfolin -CH₂ gerilme bandı); 1650

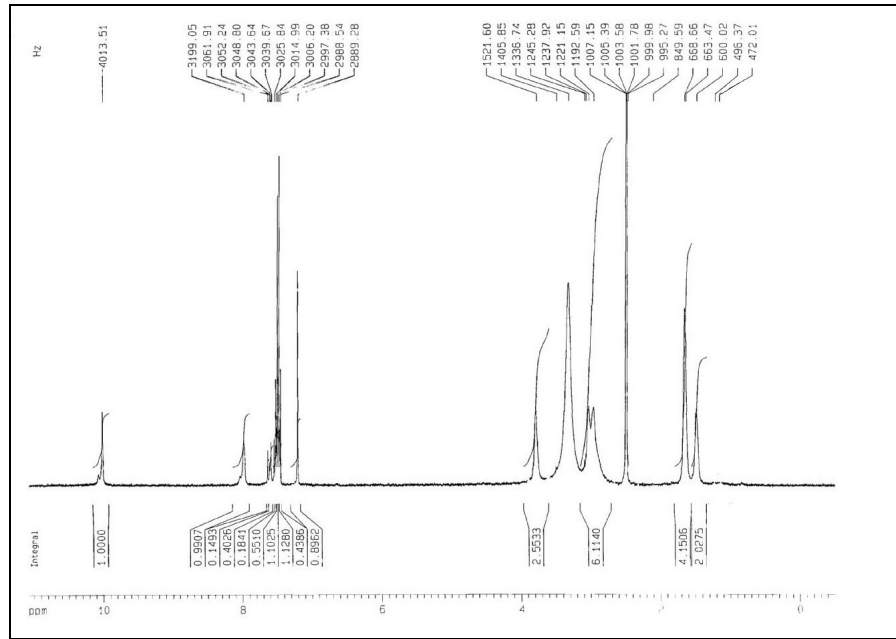
0.20 g (0.84 mmol) madde **II** ve 0.14 g (0.84 mmol) 2-piperidinetil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre **[IIIg]** elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Analiz $C_{18}H_{22}N_4OS_3 \cdot CH_3OH$ için,

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	53.17	5.45	13.78	23.66
Bulunan	53.07	6.23	12.38	23.25

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3151 (tiyoüre grubu ve rodanin N-H gerilme bandı); 2999 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 2897 (piperidin -CH₂ gerilme bandı); 1670 (rodanin C=O gerilme bandı); 1533, 1495, 1436 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre ve rodanin N-H eğilme bandı); 1314 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1253 (tiyoüre ve rodanin C-N gerilme bandı); 814 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı); 747 (rodanin halkası C-S-C gerilme bandı).

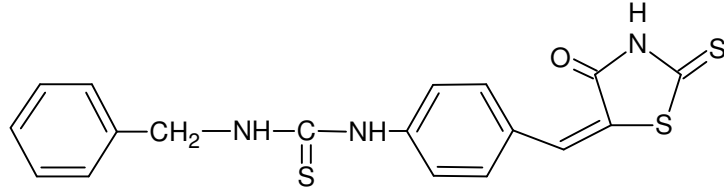


Şekil 8. Madde **[IIIg]**'nin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 1.46 (piperidin halkasının C₄'deki protonları); 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 2.72-3.17 (m, 6H, piperidin halkasının C₃, C₅'deki protonları, -NH-CS-NH-CH₂-CH₂-

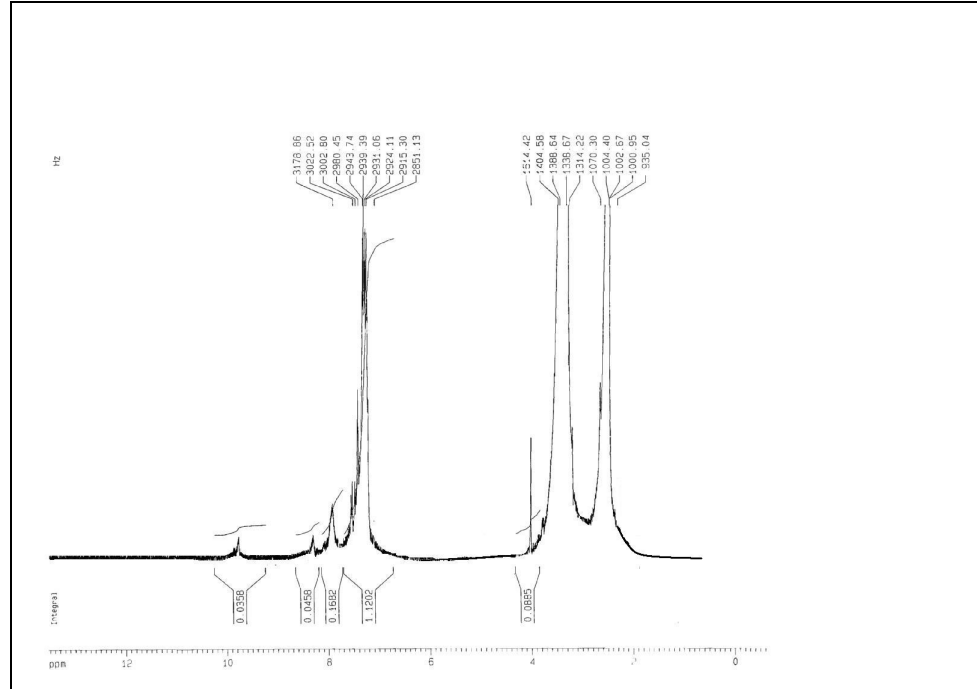
protonları); 3.79 (t, 2H, -NH-CS-NH-CH₂-CH₂- protonları); 7.25 (s, 1H, =CH-); 7.48-7.67 (m, 4H, 1,4-disübstitüe fenil halkasındaki aromatik protonlar); 7.99 (s, 1H, -NH-CS-NH-CH₂CH₂-); 10.03 (s, 1H, -NH-CS-NH-CH₂CH₂-).

4.1.3.8. 1-benzil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil} tiyoüre [IIIh] sentezi:



0.25 g (1 mmol) madde **II** ve 0.15 g (1 mmol) benzilzotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre [IIIh] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkayıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

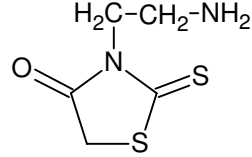


Şekil 9. Madde [IIIh]'nin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 4.09 (d, 2H, -NH-CS-NH-CH₂); 6.74-7.71 (m, 10H,

aromatik protonlar, =CH-); 7.94 (s, 1H, -NH-CS-NH-CH₂-); 8.43 (s, 1H, rodanin halkasındaki -NH protonu); 9.76 (s, 1H, -NH-CS-NH-CH₂).

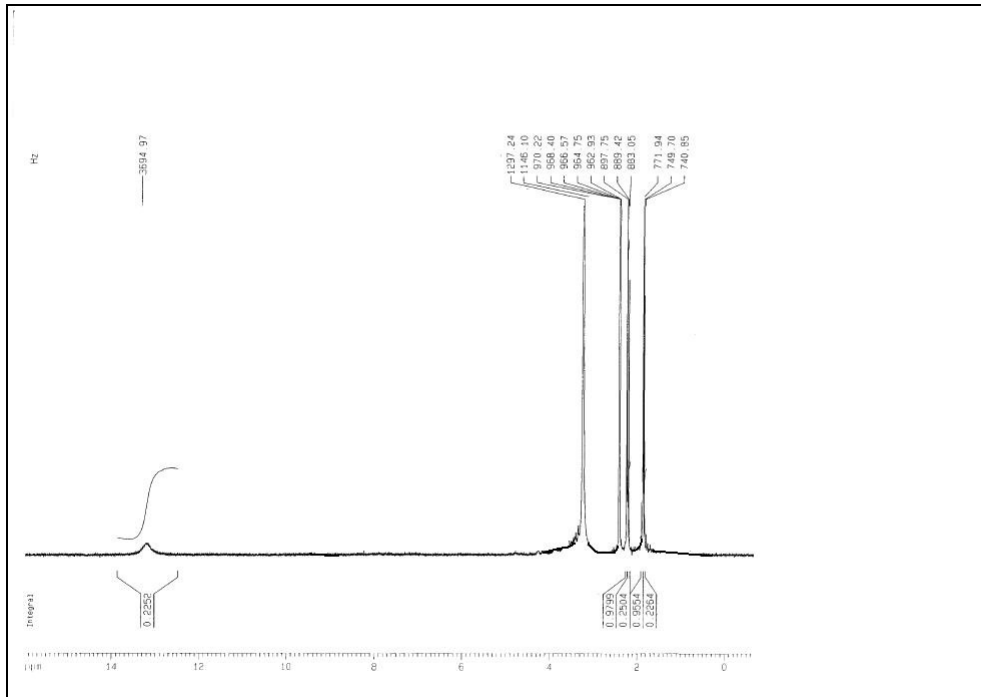
4.1.4. 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] sentezi:



Bir balon içerisine 10 mmol rodanin konulup, 3.2.2.3.'deki yöntemle göre 100 mL susuz asetonunda çözüldü. Üzerine 12 mmol 2-kloroetilamin hidroklorür ve 2 mol (2,76 g) K₂CO₃ ilave edilip çözünmesi sağlandı. Çözelti 120°C'de, 48 saat ısıtıldı. Elde edilen karışıma bir miktar buz ilave edilip, bekletildikten sonra ortamın pH'ı kontrol edilip, gerektiği kadar 2N HCl veya 2N NaOH eklenip, süzme işlemi yapıldı. Sentezlenen madde kurumaya bırakılıp, etanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm⁻¹) : 3143 (rodanin ve primer amin N-H gerilme bandı); 3036 (aromatik =C-H gerilme bandı); 2926, 2870 (-CH₂ grubu -CH gerilme bandı); 1684 (rodanin C=O gerilme bandı); 1387 (C=S gerilme bandı); 1248 (rodanin C-N gerilme bandı); 749 (rodanin halkası C-S-C gerilme bandı).



Şekil 10. Madde [IV]'nin ¹H-NMR spektrumu

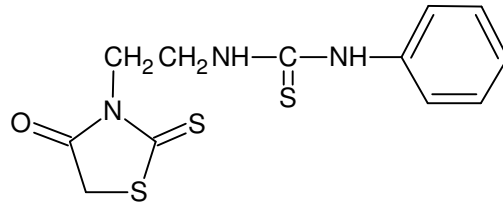
¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 1.87 (t, 2H, NH₂CH₂CH₂-); 2.20 (t, 2H, NH₂CH₂CH₂-); 2.27 (s, 2H, rodanın halkasının -CH₂ protonu ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 13.68 (ys, 2H, -NH protonu).

Kütle Spektrumu (ES, m/z):

358[M⁺2], 356, 355, 348, 341, 335, 332, 329, 326, 324, 318, 316, 315, 314, 308, 304, 294, 287, 286, 284, 258, 256, 244, 242, 240, 238, 230, 228, 225, 205, 203, 187, 162, 138, 137, 129, 118, 102, 98, 90.

4.1.5. 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV]'dan sentezlenen tiyoüreler

4.1.5.1. 1-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]-3-feniltiyoüre [Va] sentezi:

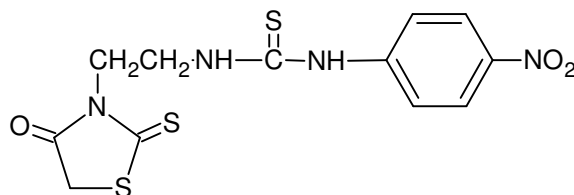


0,44 g (2,5 mmol) madde **IV** ve 0,3 mL (2,5 mmol) fenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre **[Va]** elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

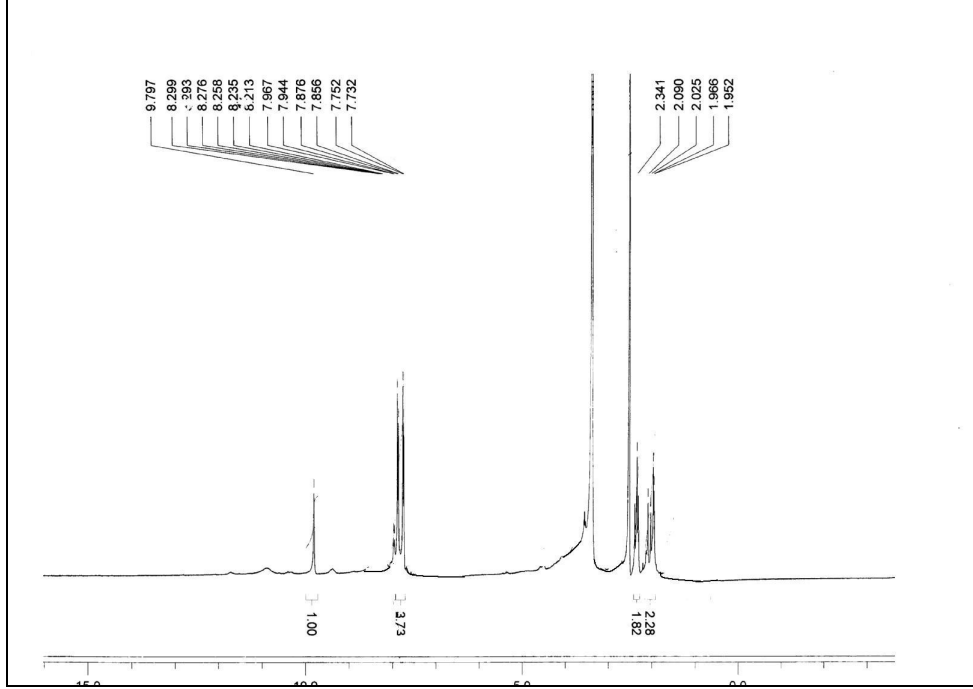
Spektral bulgular

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (CDCl₃/TMS), δ (ppm) : 2.01 (t, 2H, Rodanın halkasına bağlı CH₂-); 2.43 (m, 4H, -CH₂CH₂-NH-CS-NH- ve rodanın halkasının -CH₂ protonları); 6.96-7.67 (m, 5H, fenil halkasının aromatik protonları, çözücü piki); 7.95 (s, 1H, -CH₂CH₂NH-CS-NH-); 8.57 (s, 1H, -CH₂CH₂-NH-CS-NH-).

4.1.5.2. 1-(4-nitrofenil)-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre [Vb] sentezi:



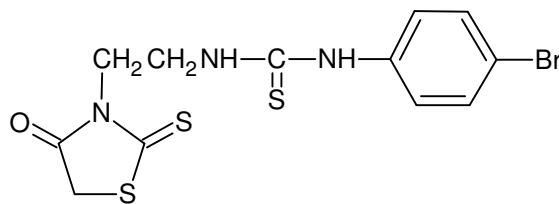
0,43 g (2,4 mmol) madde **IV** ve 0,43 g (2,4 mmol) 4-nitrofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre [**Vb**] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.



Şekil 11. Madde [**Vb**]'nin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.09 (t, 2H, Rodanin halkasına bağlı CH₂-); 2.34 (m, 2H, -CH₂CH₂-NH-CS-NH-); 2.40 (çözücü piki); 2.77); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.75 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, -NO₂ grubuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 7.87 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, -NO₂ grubuna göre orto konumundaki aromatik protonlar); 9.80 (s, 2H, -NH-).

4.1.5.3. 1-(4-bromofenil)-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre [**Vc**] sentezi:

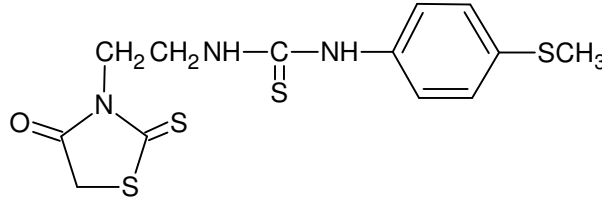


0,27 g (1,5 mmol) madde **IV** ve 0,33 g (1,5 mmol) 4-bromofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre [**Vc**] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (CDCl₃/TMS), δ (ppm) : 2.01 (t, 2H, Rodanin halkasına bağlı CH₂-); 2.42 (m, 2H, -CH₂CH₂-NH-CS-NH-); 2.80 (s, 2H, rodanin halkasının -CH₂ protonları); 7.30 (çözücü piki); 7.32-7.55 (m, 4H, 1,4-disüstitüe fenil halkasının aromatik protonları); 8.55 (s, 2H, -NH-).

4.1.5.4. 1-[4-(metilsülfanil)fenil]-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil] tiyoüre [**Vd**] sentezi:



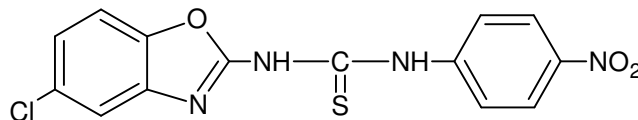
0,29 g (1,6 mmol) madde **IV** ve 0,306 g (1,6 mmol) 4-metiltiyofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.1.1.'de verilen yönteme göre [**Vd**] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (CDCl₃/TMS), δ (ppm) : 2.02 (s, 3H, -S-CH₃); 2.41-2.55 (m, 4H, -CH₂CH₂-); 7.28 (çözücü piki); 2.93 (s, 2H, rodanin halkasının -CH₂ protonları); 7.29-7.36 (m, 4H, 1,4-disüstitüe fenil halkasının aromatik protonları); 8.57-9.80 (ys, 2H, -NH-CS-NH-).

4.1.6. 2-amino-5-klorobenzoksazol'den sentezlenen tiyoüreler

4.1.6.1. 1-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)-3-(4-nitrofenil)tiyoüre [**VIa**] sentezi:

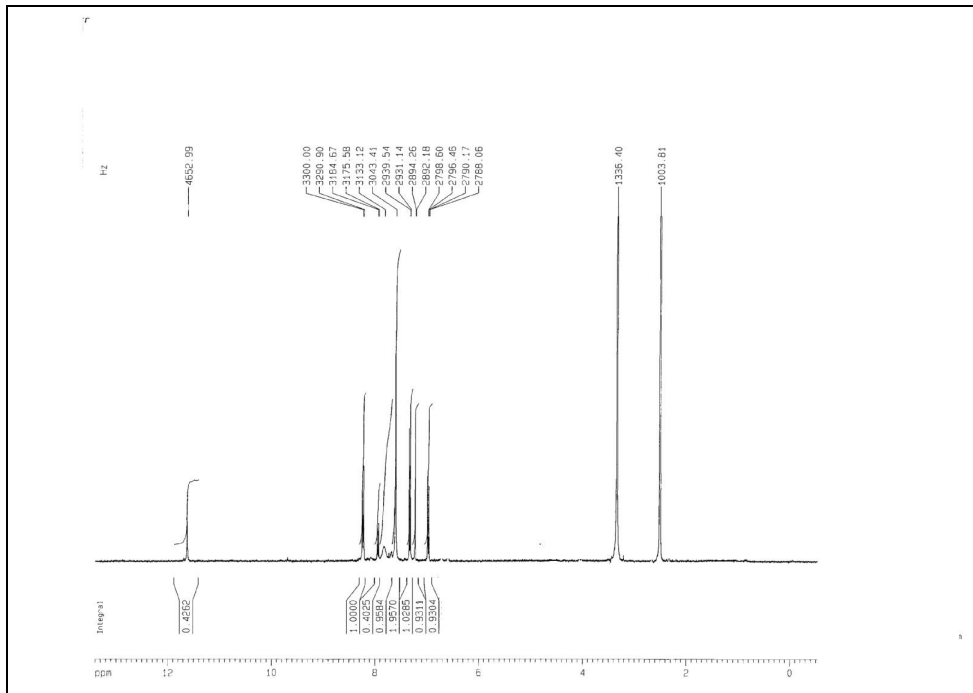


0,1 g (0,5 mmol) 2-amino-5-klorobenzoksazol ve 0,09 g (0,5 mmol) 4-nitrofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre [VIa] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, asetondan billurlandırıldı.

Analiz	C ₁₄ H ₉ ClN ₄ O ₃ S.C ₃ H ₆ O için		
	%C	%H	%N
Hesaplanan	50.60	3.90	13.46
Bulunan	50.19	3.72	13.77

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm⁻¹) : 3254 (tiyoüre grubu –NH gerilme bandı); 2988 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1665 (benzoksazol halkasının C=N gerilme bandı); 1528, 1501, 1482 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre N-H eğilme bandı, aromatik nitro grubu asimetric gerilme bandı); 1310 (tiyoüre C=S gerilme bandı, aromatik grubu simetric gerilme bandı); 1253 (tiyoüre ve benzoksazol C-N gerilme bandı); 844 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı).



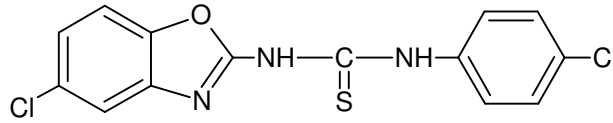
Şekil 12. Madde [VIa]'nın ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 6.97 (dd, 1H, *J*=2.14, 2.11 Hz, benzoksazol halkasının C₆ konumundaki aromatik protonlar); 6.99 (d, 1H, *J*=2.08 Hz, benzoksazol halkasının C₄ konumundaki aromatik protonlar); 7.33 (d, 1H, *J*=2.08 Hz, benzoksazol halkasının C₇ konumundaki aromatik protonlar); 7.83 (ys, 1H, tiyoürenin fenil halkasına bağlı –NH protonu); 7.96 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, nitro grubuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 8.23 (d, 2H, *J*= 9.1 Hz, nitro grubuna göre orto konumundaki aromatik protonlar); 11.63 (s, 1H, tiyoürenin benzoksazol halkasının –NH protonu).

Kütle Spektrumu (ES, m/z):

350[M⁺2], 348, 347, 337, 325, 316, 314, 309, 306, 303, 284, 283, 262, 251, 239, 236, 206, 185, 179, 158, 149, 137, 113, 112, 106, 100, 90.

4.1.6.2. 1-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)-3-(4-klorofenil)tiyoüre [VIb] sentezi:



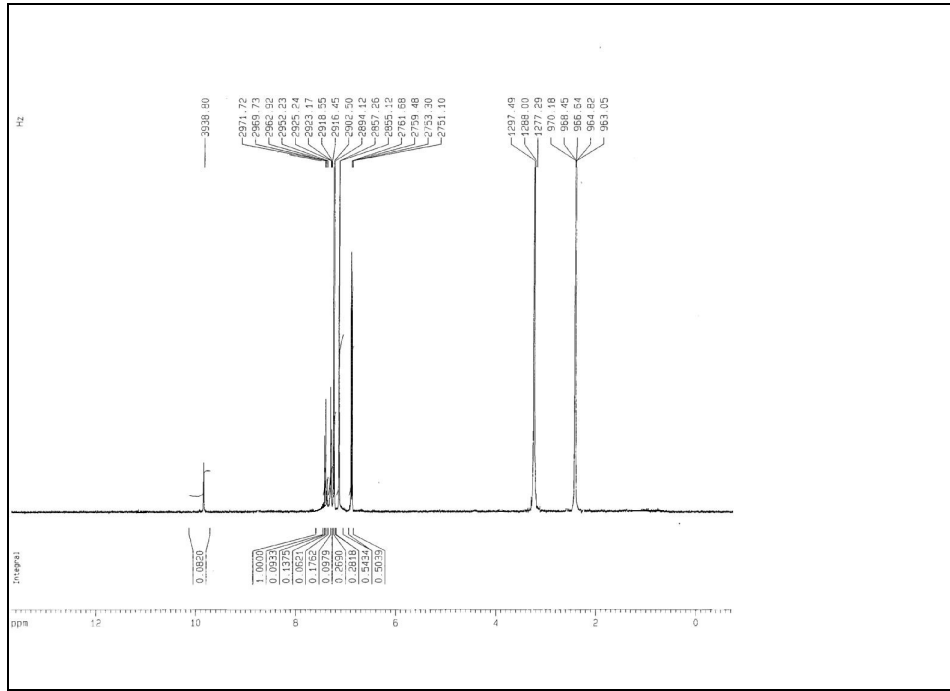
0,1 g (0,5 mmol) 2-amino-5-klorobenzoksazol ve 0,16 g (0,5 mmol) 4-klorofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre [VIb] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkayıp, etanolden billurlandırıldı.

Analiz	C ₁₄ H ₉ ClN ₄ OS ₃ .C ₂ H ₅ OH için			
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	50.10	3.39	12.26	8.73
Bulunan	50.01	3.93	10.93	8.34

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm⁻¹) : 3137 (tiyoüre grubu –NH gerilme bandı); 2988 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1664 (benzoksazol halkasının C=N gerilme bandı); 1533, 1489, 1438, 1399 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre N-H eğilme bandı);

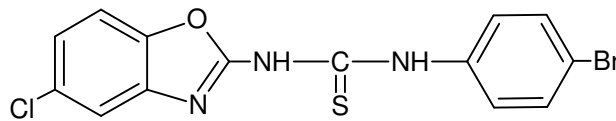
1312 (tiyöire C=S gerilme bandı); 1250 (tiyöire ve benzoksazol C-N gerilme bandı); 1086 (Ar-Cl gerilme bandı); 823 (1,4-disübstitüe benzen C-H gerilme bandı).



Şekil 13. Madde [VIb]'nin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.40 (çözücü piki); 3.25 (çözücüye ait su piki); 6.89 (dd, 1H, *J*=2.20, 2.20 Hz, benzoksazol halkasının C₆ konumundaki aromatik proton); 7.11 (d, 1H, *J*=2.13 Hz, benzoksazol halkasının C₄ konumundaki aromatik proton); 7.21 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, benzoksazol halkasının C₇ konumundaki aromatik proton); 7.30 (d, 2H, *J*=6.70 Hz, fenil halkasındaki Cl atomuna göre orto konumundaki aromatik protonlar); 7.41 (d, 2H, *J*=6.80 Hz, fenil halkasındaki Cl atomuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 9.92 (s, 1H, -NH-CS-NH-).

4.1.6.3. 1-(4-bromofenil)-3-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)tiyöire [VIc] sentezi:



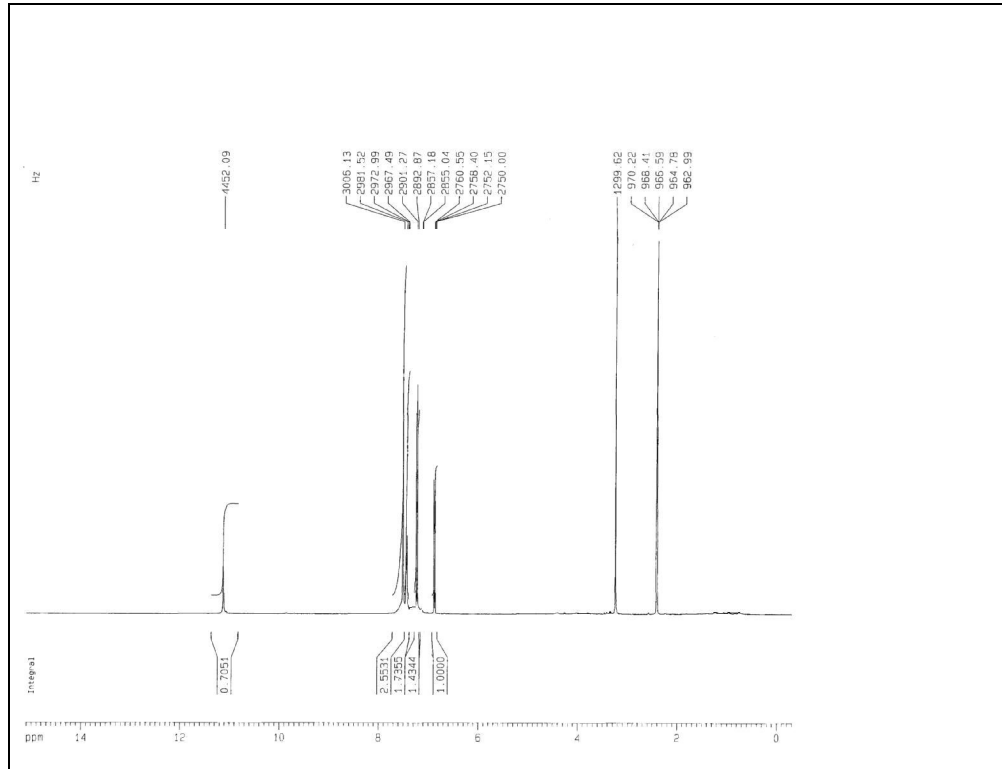
0,1 g (0,5 mmol) 2-amino-5-klorobenzoksazol ve 0,19 g (0,5 mmol) sikloheksil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre [VIc] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkayıp, etanolden billurlandırıldı.

Analiz $C_{14}H_9BrClN_3OS \cdot C_2H_5OH$ için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	45.22	3.34	9.78	6.98
Bulunan	44.82	3.53	9.80	7.48

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3158 (tiyoüre grubu -NH gerilme bandı); 2988 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1690 (benzoksazol halkasının C=N gerilme bandı); 1544, 1490, 1442, 1376 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre N-H eğilme bandı); 1253 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1212 (tiyoüre ve benzoksazol C-N gerilme bandı); 1054 (Ar-Br gerilme bandı); 821 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı).



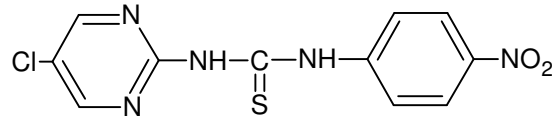
Şekil 14. Madde [VIc]'nin 1H -NMR spektrumu

1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm) : 2.40 (çözücü piki); 3.25 (çözücüye ait su piki); 6.88 (dd, 1H, $J=2.15, 2.15$ Hz, benzoksazol halkasının

C₆ konumundaki aromatik proton); 7.14 (d, 1H, *J*= 2.14 Hz, benzoksazol halkasının C₄ konumundaki aromatik proton); 7.24 (d, 1H, *J*= 9.40 Hz, benzoksazol halkasının C₇ konumundaki aromatik proton); 7.39-7.48 (m, 4H, 4-bromofenil halkasındaki Br atomuna göre orto ve meta konumundaki protonlar); 11.13 (s, 1H, -NH-CS-NH-).

4.1.7. 2-amino-5-kloropirimidin'den sentezlenen tiyoürelere

4.1.7.1. 1-(5-kloropirimidin-2-il)-3-(4-nitrofenil)tiyoüre [VIIa] sentezi:

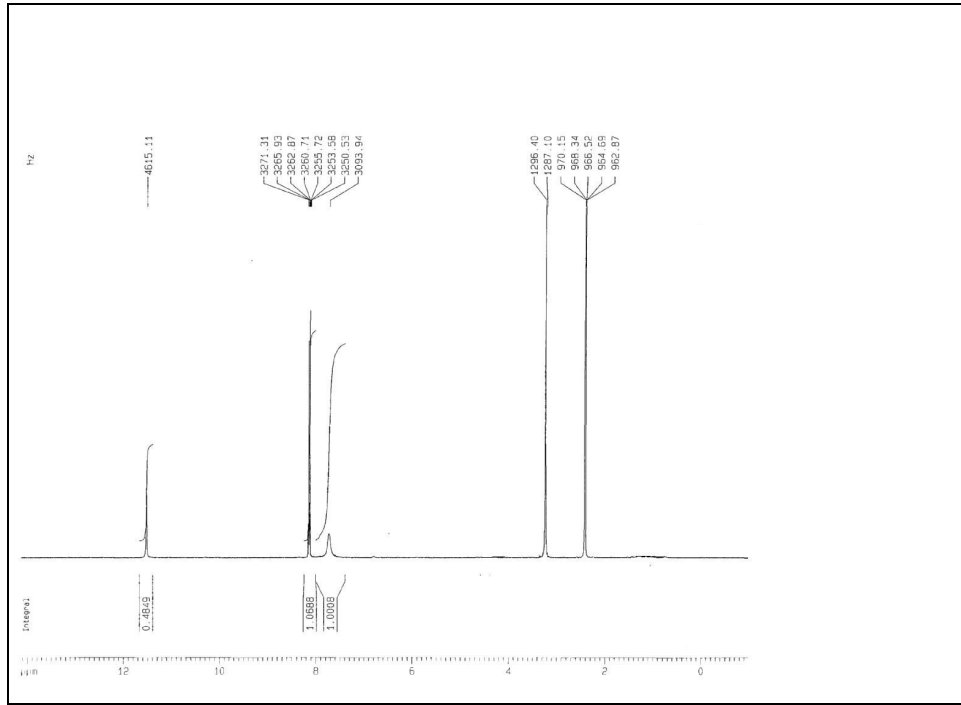


0,1 g (0,7 mmol) 2-amino-5-kloropirimidin ve 0,127 g (0,7 mmol) 4-nitrofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre [VIIa] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

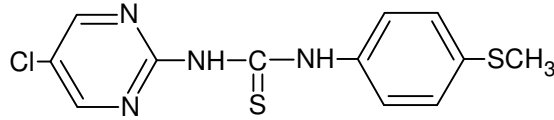
IR Spektrumu ν_{maks} (cm⁻¹) : 3286 (tiyoüre grubu N-H gerilme bandı); 2971 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 1652 (pirimidin halkasının C=N gerilme bandı); 1596, 1548, 1494, 1426, 1402 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre grubunun N-H eğilme bandı, aromatik nitro grubu asimetric gerilme bandı); 1378 (aromatik nitro grubu simetric gerilme bandı); 1306 (tiyoüre C=S gerilme bandı,); 1202 (tiyoüre grubunun C-N gerilme bandı); 865, 845 (1,4-disubstitüe benzen C-H gerilme bandı).

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.40 (çözücü piki); 3.20 (çözücüye ait su piki); 7.75 (s, 2H, pirimidin halkasındaki aromatik protonlar); 8.13 (d, 2H, nitro grubuna göre meta konumundaki aromatik protonlar); 8.17 (d, 2H, nitro grubuna göre orto konumundaki aromatik protonlar); 11.5 (s, 1H, -NH-CS-NH).



Şekil 15. Madde [VIIa]'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

4.1.7.2. 1-(5-kloropirimidin-2-il)-3-[4-(metilsülfanil)fenil]tiyoüre [VIIb] sentezi:

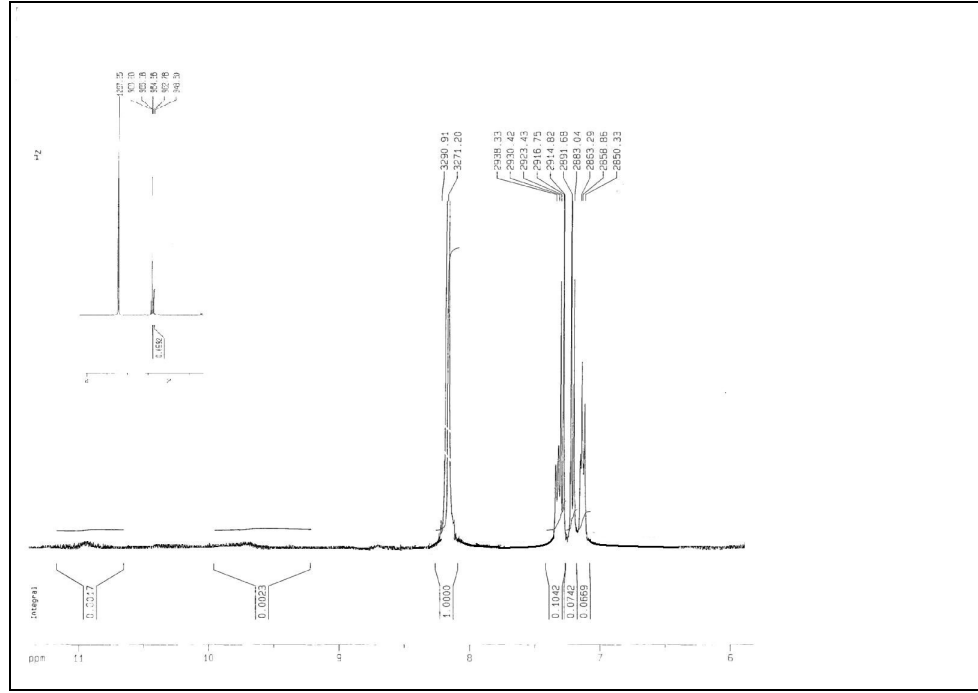


0,1 g (0,7 mmol) 2-amino-5-kloropirimidin ve 0.12 g (0,7 mmol) metiltiyofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre [VIIb] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkayıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3174 (tiyoüre grubu N-H gerilme bandı); 2996 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 2834 (metil grubunun gerilme bandı); 1645 (pirimidin halkasının C=N gerilme bandı); 1580, 1544, 1485, 1439 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre grubunun N-H eğilme bandı); 1354 (tiyoüre C=S gerilme

bandı); 1196 (tiyöire grubunun C-N gerilme bandı); 821, 791 (1,4-disüstitüe benzen C-H gerilme bandı).

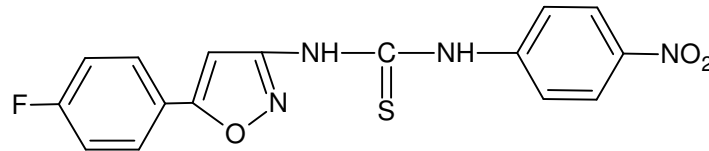


Şekil 16. Madde [VIIb]'nin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.40 (s, 3H, -S-CH₃-ve çözücü piki,); 3.20 (çözücüye ait su piki); 7.08-7.42 (m, 4H, fenil halkasının aromatik protonları); 8.18 (s, 2H, pirimidin halkasının aromatik protonları); 9.60 (ys, 1H, -NH-CS-NH-); 10.95 (ys, 1H, -NH-CS-NH-).

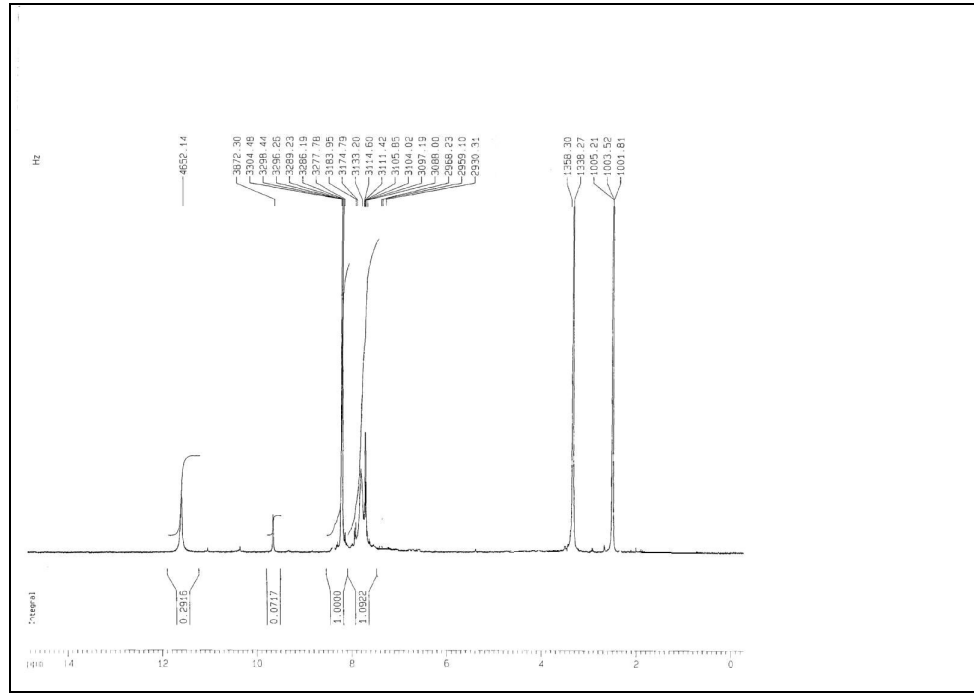
4.1.8. 3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol'den sentezlenen tiyöreler

4.1.8.1. 1-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]-3-(4-nitrofenil) tiyöire [VIIIa] sentezi:



0,1 g (0,56 mmol) 3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol ve 0,1 g (0,56 mmol) 4-nitrofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre [VIIIa] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

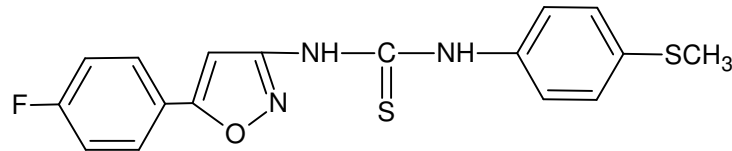
Spektral bulgular



Şekil 17. Madde [VIIIa]'nın ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 7.78 (d, 2H, $J=9.18$ Hz, izoksazol halkasına bağlı fenil halkasının F atomuna göre meta konumundaki aromatik protonları); 7.83 (s, 1H, izoksazol halkasının protonu); 8.31 (d, 2H, $J=9.21$ Hz, izoksazol halkasına bağlı fenil halkasının F atomuna göre orto konumundaki aromatik protonları); 9.65 (s, 1H, -NH-CS-NH-); 11.55 (s, 1H, -NH-CS-NH-).

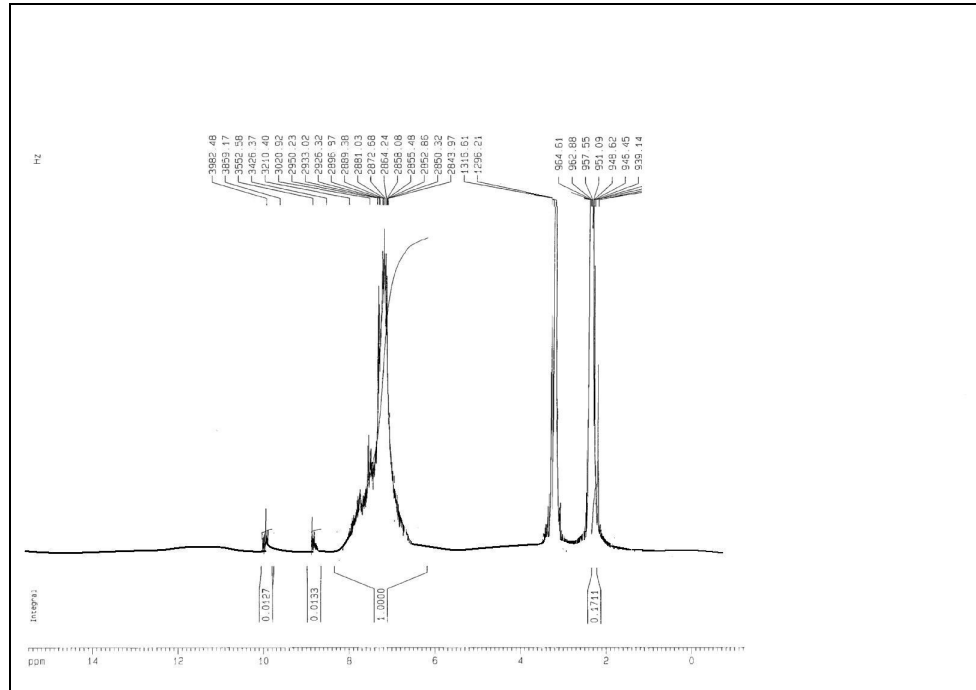
4.1.8.2. 1-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]-3-[4-(metilsülfanil)fenil]tiyüüre [VIIIb] sentezi:



0,1 g (0,56 mmol) 3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol ve 0,1 g (0,56 mmol) 4-nitrofenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yönteme göre [VIIIb] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular

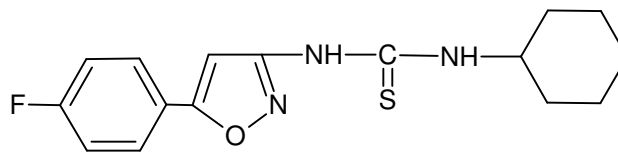
IR Spektrumu ν_{maks} (cm^{-1}) : 3243 (tiyoüre grubu N-H gerilme bandı); 2989 (aromatik =C-H, gerilme bandı); 2857 (metil grubunun gerilme bandı); 1536, 1494, 1436 (aromatik C=C gerilme bandı, tiyoüre grubunun N-H eğilme bandı); 1354 (tiyoüre C=S gerilme bandı,); 1252 (C-F gerilme bandı); 1196 (tiyoüre grubunun C-N gerilme bandı); 813, 747 (1,4-disübstitüe benzen C-H gerilme bandı).



Şekil 18. Madde [VIIIb]'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm) : 2.33 (s, 3H, -S- CH_3 - ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.20-8.35 (m, 9H, fenil halkasının aromatik protonları ve izoksazol halkasının protonu) ; 8.88 (s, 1H, -NH-CS-NH-); 9.95 (s, 1H, -NH-CS-NH-).

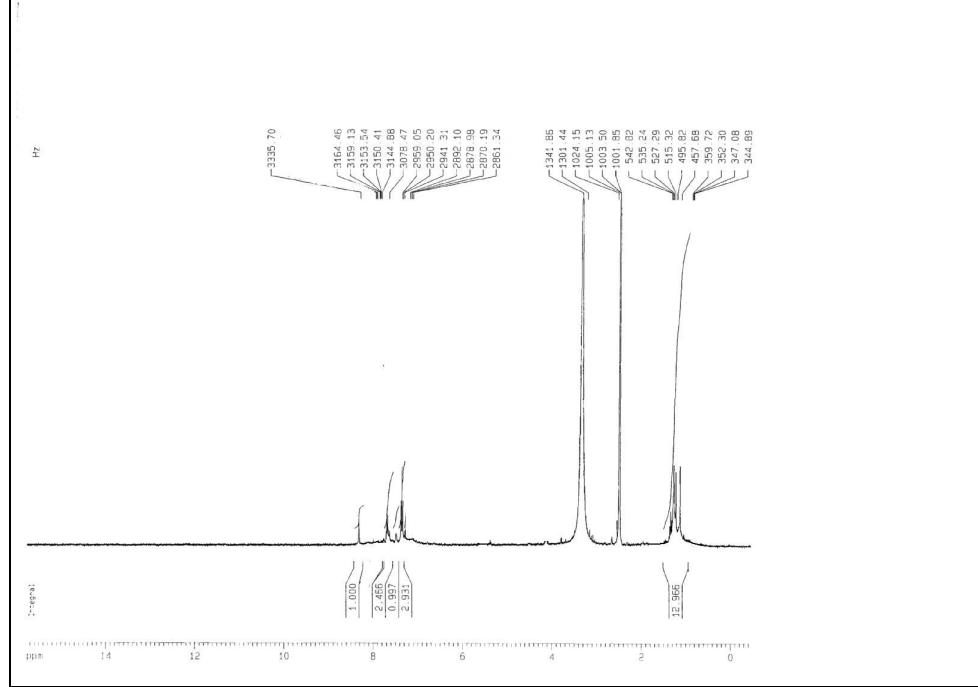
4.1.8.3. 1-sikloheksil-3-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]tiyoüre [VIIIc] sentezi:



0,1 g (0,56 mmol) 3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol ve 0,1 g (0,56 mmol) sikloheksil izotiyosiyanatın reaksiyonundan hareketle 3.2.1.'de verilen yöntemle göre

[VIIIc] elde edildi. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanıp, metanolden billurlandırıldı.

Spektral bulgular



Şekil 19. Madde [VIIIc]'nin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm) : 0.95-1.51 (m, 11 H, sikloheksil halkasının protonları); 2.50 (çözücü piki); 3.40 (çözücüye ait su piki); 7.37 (üst üste çıkmış iki dublet, 2H, $J= 8.80, 8.85$ Hz, izoksazol halkasına bağlı fenil halkasının F atomuna göre meta konumundaki aromatik protonları); 7.50 (s, 1H, –NH-CS-NH-); 7.66 (m, 3H, izoksazol halkasına bağlı fenil halkasının F atomuna göre orto konumundaki aromatik protonlar, izoksazol halkasının C₇ protonu); 8.34 (s, 1H, -NH-CS-NH-).

4.2. Antimikrobiyal aktivite çalışması ***

İlaç etken maddesi olabilecek bileşiklerin antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan solüsyonların, besiyerlerinin ve mikroorganizma kültürlerinin hazırlanması 3.2.4.1.'de verilen yöntemle göre, McFarland No: 0.5 bulanıklık standardı ise 3.2.4.2.'de verilen yöntemle göre hazırlanıp, antimikrobiyal teste geçildi. İlk olarak; 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [II] ve 1-[2-

(morfolin-4-il)etil]-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyo-
üre [III_f]'nin daha önceden steril edilmiş stok solüsyonlarından alınıp, seyreltilerek
sırasıyla tüplere eklendi: 0.833, 0.208, 0.092, 0.037, 0.019, 0.007 ve 0.003 µg/µL.
Çalışmada sentezlenen bileşiklerden ikinci olarak; 1-(4-metilsülfanil)fenil-3-{4-[(4-
okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [III_d] ve 1-[2-(4-okso-2-
tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]-3-feniltiyoüre [Va] hazırlanıp, BHIB kullanarak
seyreltmeler yapıp şu konstrasyonlar elde edildi: 1.923, 1.006, 0.561, 0.285, 0.108,
0.052 µg/µL. Yeterli seyreltmeler yapıldıktan sonra 3.2.4.3.'de verilen yöntemle göre
antimikrobiyal duyarlılık testine geçildi.

Birinci kontrol tüpünde hiçbirşey ürememesi besiyerinin steril olduğunu, ikinci
kontrol tüpüne sadece mikroorganizma eklenmesiyle üremenin olması
mikroorganizmanın besiyerinde ürediğini, üçüncü kontrol tüpünde sadece etken
madde eklenmesiyle bulanıklığın olmaması etken maddenin steril olduğunu gösterdi.
Sentezlenen bileşiklere dair antimikrobiyal aktivite verileri **Tablo. 1**'de verildi.

*** Antimikrobiyal aktivite çalışması, Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği
hocalarından Prof.Dr.Osman Erkmen'in gözetiminde yapılmıştır.

Tablo 1. Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Derişim	<i>Bacillus cereus</i> KUEN 8	<i>Escherichia coli</i> ATTC 25922	<i>Salmonella typhimurim</i> ATTC 14028	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>Enterococcus faecalis</i> ATTC 29212	<i>Listeria monocytogenes</i> ATTC 35152	<i>Staphylococcus aureus</i> ATTC 25923	<i>Shigella dysantheria</i> CDC 2387-69	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATTC 9763	<i>Aspergillus niger</i> ATTC 9142
1	Etkili*	Etkili *	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
2	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
3	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
4	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
5	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
6	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
7	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz

* Mikroorganizmalardan *Bacillus cereus* KUEN 8 ve *Escherichia coli* ATTC 14028 üzerinde etkili olan 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre [III] bileşğinin MİK(minimum inhibisyon konsantrasyon değeri) 0.833 µg/µL' dir.

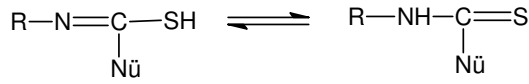
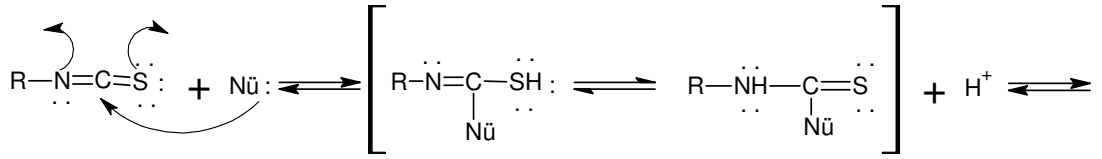
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

N,N'-disübstitüe tiyoüre türevi bileşiklerin taşıdıkları farmakor grupların özelliklerine bağlı olarak çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Son dönemlerde kullanılan antimikrobiyal ilaçların mikroorganizmalara karşı direnç kazanmaları, yeni aktif bileşiklerin sentezlenmesi gereksinimini ortaya koymuştur. N,N'-disübstitüe tiyoüre bileşiklerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış bu çalışmada toplam 21 adet orijinal tiyoüre türevi bileşik ve 2 adet literatüre kayıtlı bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmada, başlangıç maddeleri olarak seçilen amin bileşikleri; 5-(4-aminobenzil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [III] ve 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] literatüre göre sentezlenmiş olup, tiyoüre türevi bileşikler; bu amin bileşiklerinin sübstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Burada ilk olarak rodanin ile 4-nitrobenzaldehit, Knoevenegal Kondenzasyonuna göre piperidin ve etanolü ortamda reaksiyona sokulup, elde edilen 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [I] literatürde verilen 3.2.2.2. deki I. yönteme göre $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve etanolde geri çevirici altında ısıtılarak redüksiyon bileşiği olan amin türevine [III] indirgenmiştir. Nitro grubunun redüksiyon işleminde, SnCl_2 ile ısıtılarak yapılan indirgeme yönteminden, Fe tozu ve derişik HCl kullanılarak yapılan indirgeme yöntemine göre daha yüksek verim alınmıştır. Diğer amin bileşiği olan 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on [IV] sentezinde ise, K_2CO_3 ve susuz asetonlu ortamda yapılan reaksiyon (3.2.2.3.de verilen II. Yöntem), dimetilformamidli ortamda sodyum hidrür ile yapılan reaksiyona göre (3.2.2.3.de verilen I. Yöntem) daha iyi sonuçlar alınmıştır.

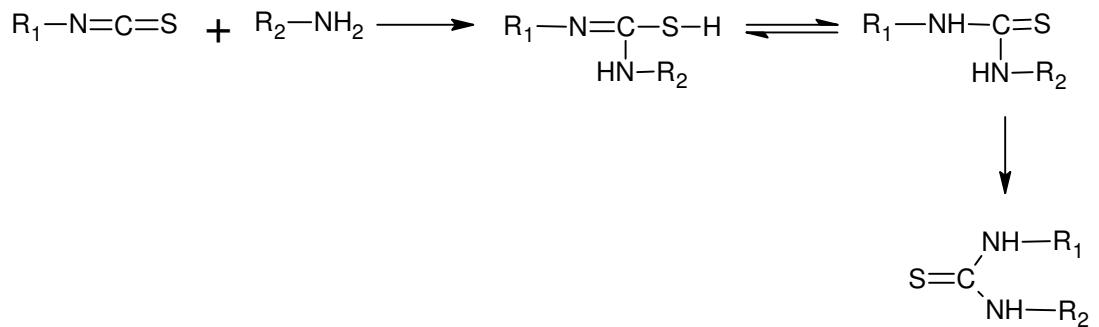
N,N'-disübstitüe tiyoürelerin sentezinde; karbon atomuna göre azot atomu daha elektronegatif olduğundan izotiyosiyanat molekülündeki $\text{N}=\text{C}$ grubundaki elektron yoğunluğu azot atomu üzerine doğru artmaktadır ve oluşan karbonyum iyonu ile kuvvetli bir nükleofil olan amin ucu bir bağ oluşturmakta ve azota bağlı protonun ayrılarak fazla elektron çifti taşıyan diğer azota bağlanmasıyla

reaksiyon tamamlanmaktadır.



Kararlı ürün

Çalışmamızdaki tiyoüre türevi bu bileşiklerin sentezi, amin bileşikleri ile sübstitüe izotiyosiyanatların nükleofilik katılma reaksiyonu esasına göre gerçekleştirilmiştir. Burada izosiyanatların katılmalarına benzer ve ürün olarak ‘tiyokarbamik asit’ türevleri meydana gelir (Tüzün, 1999). Sübstitüe izotiyosiyanatlar ile amin bileşikleri, literatüre uygun olarak trietilamin ve susuz asetonlu ortamda reaksiyona sokularak sentezlemeyi amaçladığımız bileşikler elde edilmiştir.

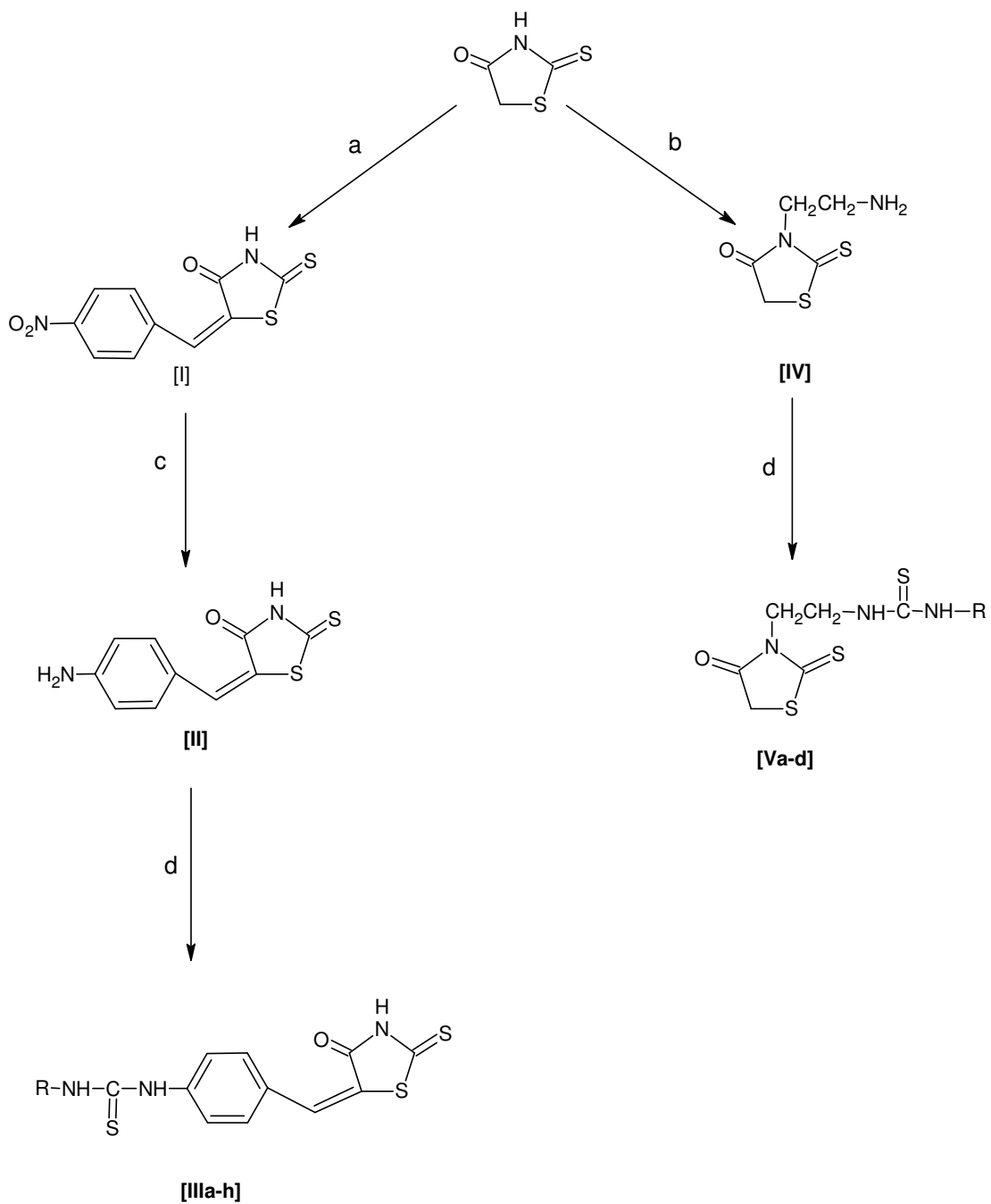


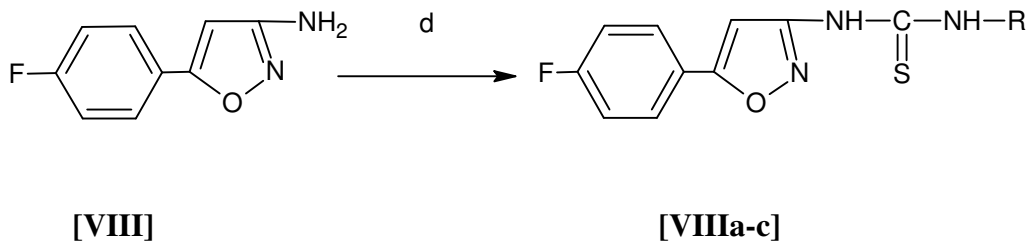
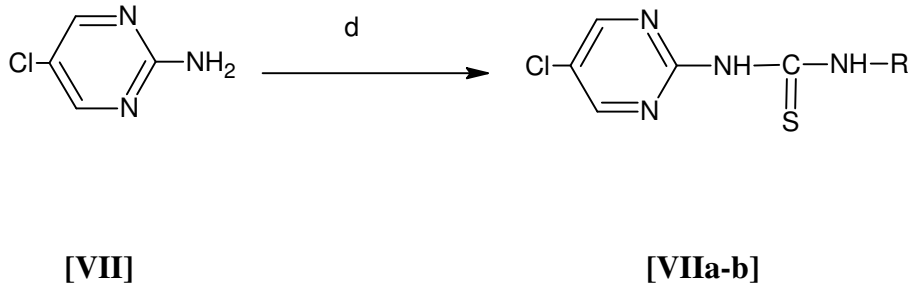
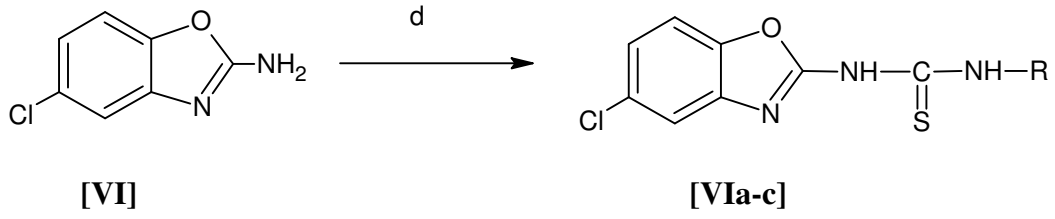
(kararlı)

N,N'-disübstitüe
tiyoüre

Reaksiyon denklemi Şema 1.'de verilen 21 adet orijinal ve 2 adet literatüre kayıtlı bileşiğin yapısı, elementel analiz, IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

SENTEZ ŞEMASI



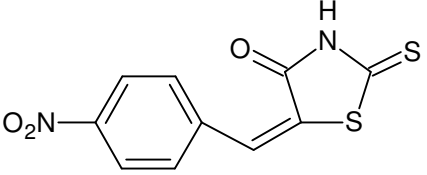
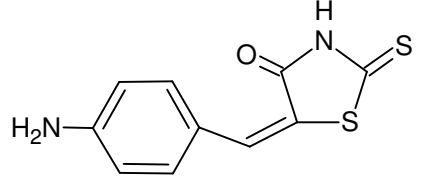
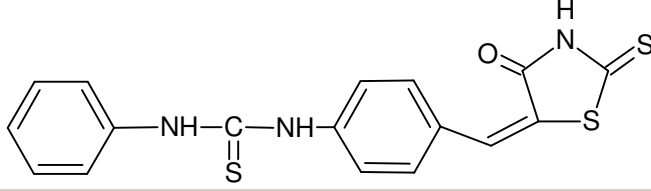
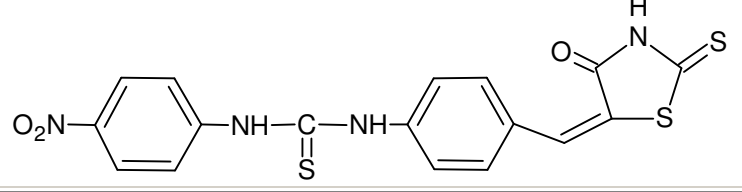


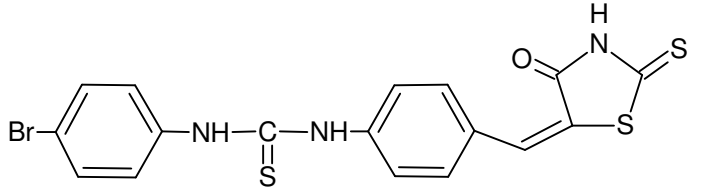
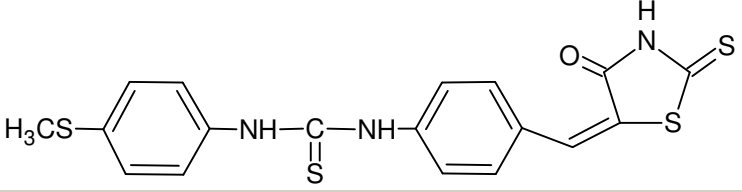
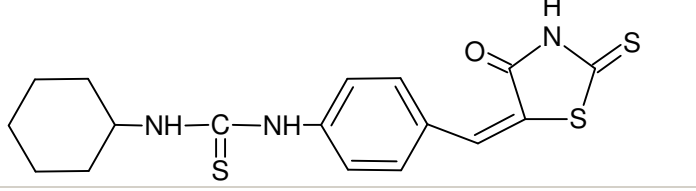
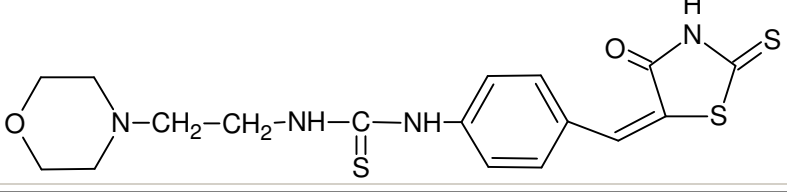
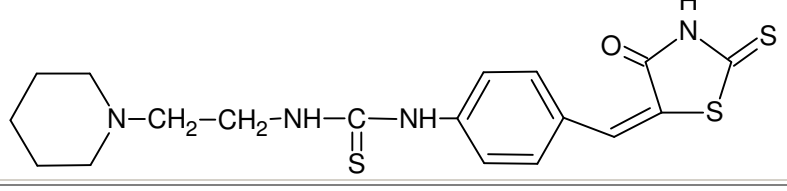
Şema 1. Sentez şeması

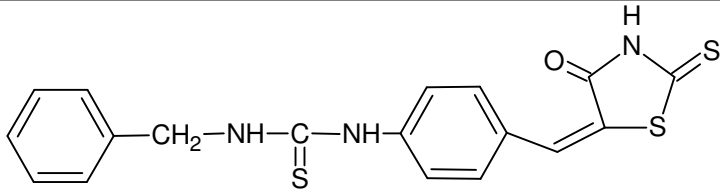
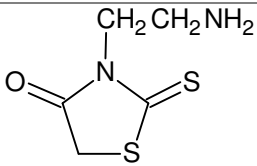
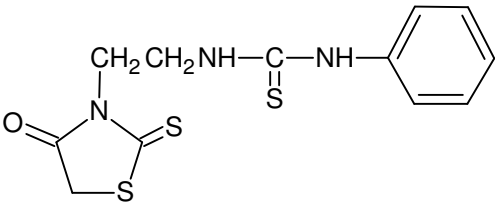
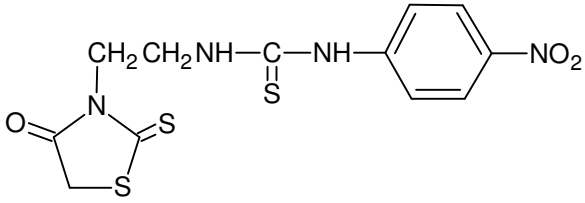
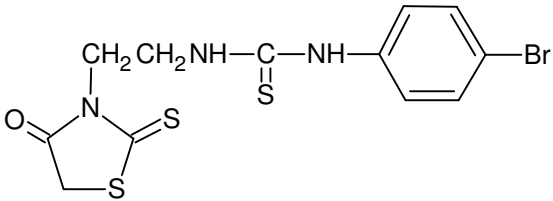
Reaksiyon şartları : a) piperidin, etanol, b) susuz aseton, K_2CO_3 , 2-kloroetilamin hidroklorür, c) $SnCl_2$, etanol, $NaHCO_3$, $NaSO_4$, metanol, etil asetat, d) susuz aseton, trietilamin, sübtitüe izotiyosiyanatlar

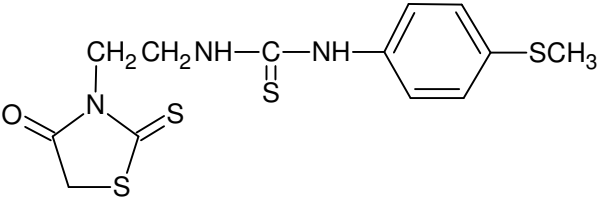
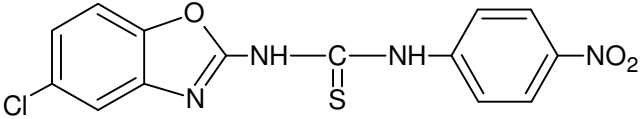
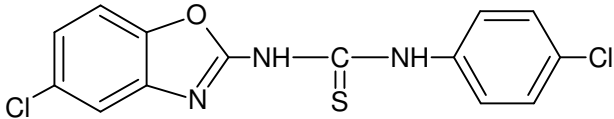
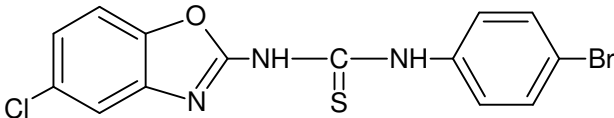
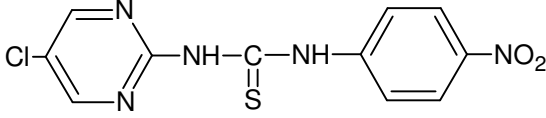
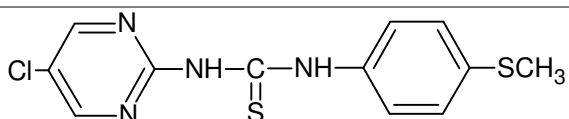
Sentezlenen bileşiklerin isimleri, açık formülleri ve görünümleri **Tablo 2**.de, kapalı formülleri, moleköl ağırlıkları, erime dereceleri ve verimleri ise **Tablo 3**.de verilmiştir.

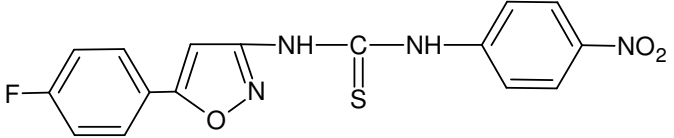
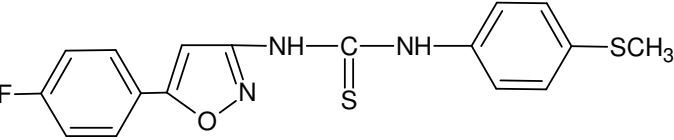
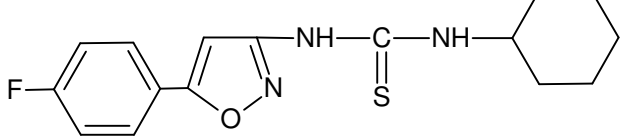
Tablo 2. Sentezlenen Bileşiklerin İsimleri, Açık Formülleri ve Görünümleri

KOD	BİLEŞİĞİN FORMÜLÜ	BİLEŞİĞİN ADI	GÖRÜNÜM
[I]		5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on	Açık sarı kristalimsi toz madde
[II]		5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on	Kırmızı toz madde
[IIIa]		1-{4-[4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}-3-feniltiyöre	Sarı toz madde
[IIIb]		1-(4-nitrofenil)-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tüyöre	Kırmızı toz madde

[IIIc]		1-(4-bromofenil)-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre	Kahverengi toz madde
[III d]		1-(4-metilsulfanil)fenil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre	Açık sarı-yeşilimsi toz madde
[IIIe]		1-sikloheksil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre	Kahverengi toz madde
[III f]		1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre	Sarı kristalimsi toz madde
[III g]		1-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}-3-[2-(piperidin-1-il)etil]tiyoüre	Açık sarı kristalimsi toz madde

[IIIh]		1-benzil-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre	Turuncu toz madde
[IV]		3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on	Kırmızı kristalimsi toz madde
[Va]		1-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]-3-fenil tiyoüre	Koyu kahverengi toz madde
[Vb]		1-(4-nitrofenil)-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre	Açık kahverengi toz madde
[Vc]		1-(4-bromofenil)-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre	Koyu kahverengi toz madde

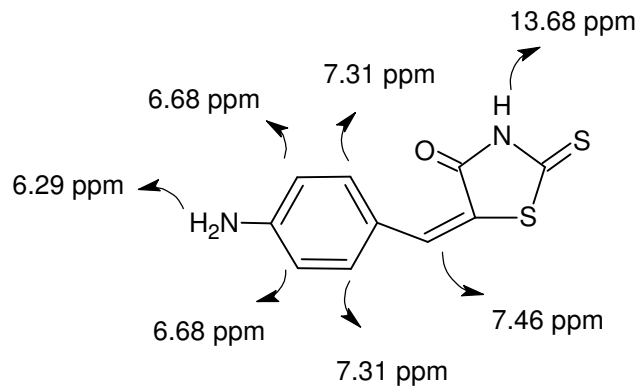
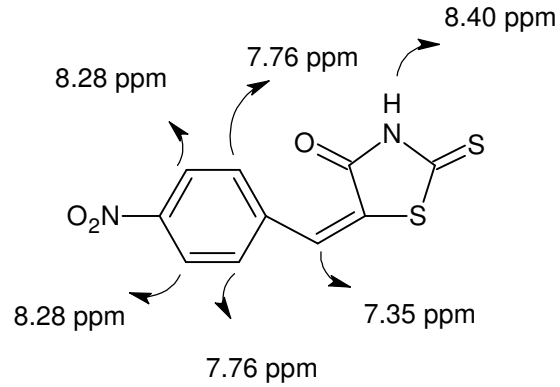
[Vd]		1-[4-(metilsülfanil)fenil]-3-[2-(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-3-il)etil]tiyoüre	Kahverengi toz madde
[VIa]		1-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)-3-(4-nitrofenil)tiyoüre	Açık yeşil toz madde
[VIb]		1-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)-3-(4-klorofenil)tiyoüre	Açık kahverengi toz madde
[VIc]		1-(4-bromofenil)-3-(5-kloro-1,3-benzoksazol-2-il)tiyoüre	Kirli beyaz toz madde
[VIIa]		1-(5-kloropirimidin-2-il)-3-(4-nitrofenil)tiyoüre	Koyu yeşil toz madde
[VIIb]		1-(5-kloropirimidin-2-il)-3-[4-(metil sülfanil)fenil]tiyoüre	Kirli beyaz kristalimsi toz madde

[VIIIa]		1-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]-3-(4-nitrofenil) tiyoüre	Yeşilimsi toz madde
[VIIIb]		1-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il]-3-[4-(metilsülfanil)fenil] tiyoüre	Kahverengi toz madde
[VIIIc]		1-sikloheksil-3-[5-(4-florofenil)izoksazol-3-il] tiyoüre	Koyu kahverengi toz madde

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve verimleri

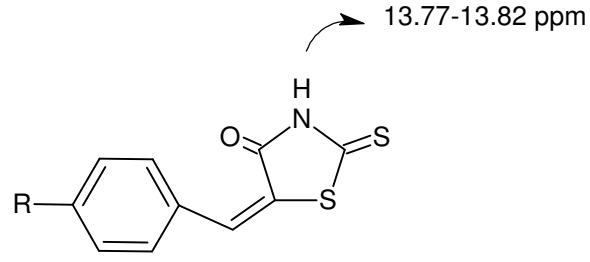
Madde	Formül (Ma: g/mol)	Verim%	e.d.(°C)	Madde	Formül (Ma g/mol)	Verim%	e.d.(°C)
I	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₃ S ₂ (266.29)	79	184-187	Vb	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₃ (356.44)	37	125-135
II	C ₁₀ H ₈ N ₂ OS ₂ (236.31)	34	265-273	Vc	C ₁₂ H ₁₂ Br N ₃ OS ₃ (390.34)	49	150-155
IIIa	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ OS ₃ (371.49)	72	305-307	Vd	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS ₄ (357.53)	67	170-176
IIIb	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₃ (416.49)	69	148-149	VIa	C ₁₄ H ₉ ClN ₄ O ₃ S (348.76)	75	140-145
IIIc	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₃ OS ₃ (450.39)	91	218-228	VIb	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃ OS (338.21)	60	160-164
IIId	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS ₄ (417.59)	75	185-188	VIc	C ₁₄ H ₉ BrClN ₃ OS(382.66)	57	119-125
IIIe	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ OS ₃ (377.54)	58	301-305	VIIa	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O ₂ S (309.73)	45	164-170
IIIf	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₃ (408.56)	67	95-102	VIIb	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₄ S ₂ (310.82)	54	180-183
IIIg	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ OS ₃ (406.58)	78	218-220	VIIIa	C ₁₆ H ₁₁ FN ₄ O ₃ S (358.34)	74	55-60
IIIh	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS ₃ (385.52)	63	310-314	VIIIb	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ OS ₂ (359.44)	49	70-74
IV	C ₅ H ₈ N ₂ OS ₂ (176.25)	85	155-165	VIIIc	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ OS (319.39)	53	76.5
Va	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS ₃ (311.44)	82	125-138				

Bütün maddelerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO-d_6 ve CDCl_3 içinde alınmıştır. 5-(4-nitrobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on **[I]** ve 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on **[II]** orijinal olmamakla birlikte $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alınmış ve reaksiyonlara yapıları aydınlatıldıktan sonra başlanmıştır. **[I]** nolu bileşikte bulunan $-\text{NO}_2$ grubu indirgendiğinde oluşan $-\text{NH}_2$ grubunun $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 6.29 ppm’de iki proton değerinde singlet olarak sinyal verdiği tespit edilmiştir.

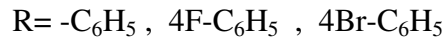
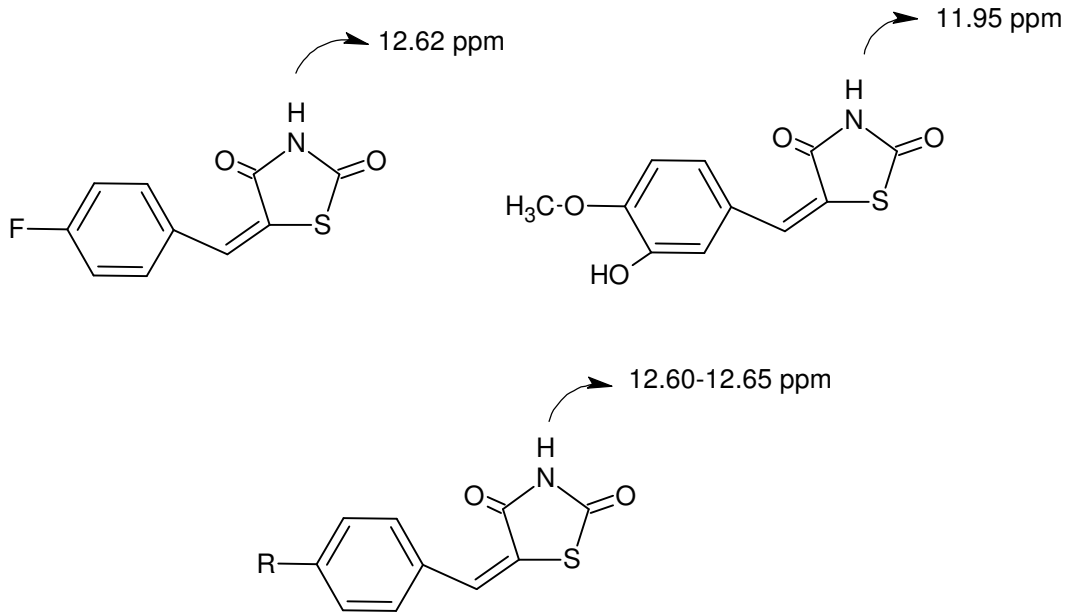


[IIIa-h] maddelerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde; Rodanin halkasında bulunan halka içi azota bağlı olan proton 6.71-9.74 ppm’de aralığında bir proton değerinde yaygın singlet olarak saptanmıştır.

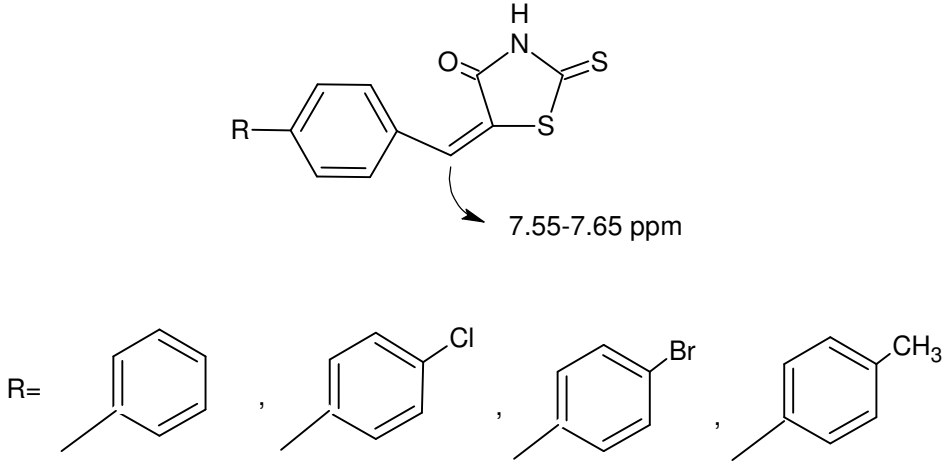
Sortino vd. (2007) yaptığı çalışmada sentezledikleri N-sübstitüe-N’-(5E)-5-benziliden-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on’un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda rodanin halkasının $-\text{NH}$ sinyallerini 13.77-13.82 ppm’ler arasında bulunduğunu bildirmiştir.



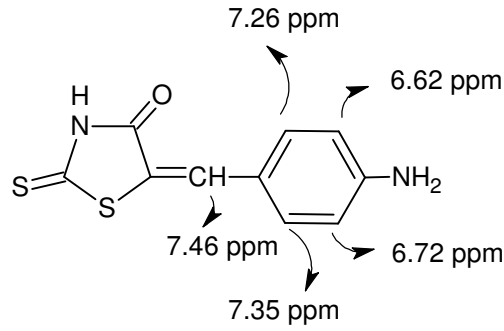
Konuyla ilgili farklı araştırmalarda; rodanin halkasındaki kükürt, oksijen atomu ile yer değiştirdiğinde oluşan 2,4-tiyazolidindion halkasının –NH protonunun $^1\text{H-NMR}$ spektrumları 11.95-12.65 ppm aralığında tespit edilmiştir (Bruno vd., 2002; Maccari vd., 2005; Giles vd., 2000).



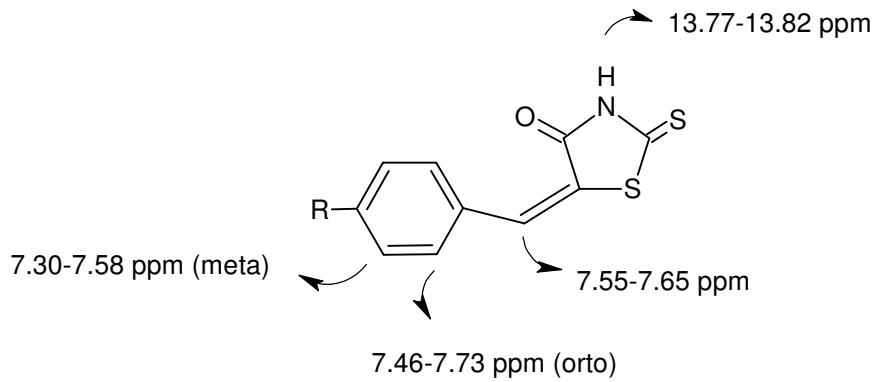
Sentezlenen [I] ve [II] bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde; rodanin halkası ile fenil halkası arasındaki $=\text{CH-}$ protonuna ait sinyal 7.35 ve 7.46 ppm'de singlet olarak tespit edilmiştir. Yapılan literatür çalışmasında $=\text{CH-}$ protonunun $^1\text{H-NMR}$ spektrumları 7.55-7.65 ppm arasında bulunduğu gözlenmiştir (Sortino vd., 2007).



Sentezlenen 5-(4-aminobenziliden)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on **[III]** bileşğinin protonlarının, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda verdiğı sinyaller literatürdeki değerler ile uygunluk göstermektedir (Tang vd., 2003).

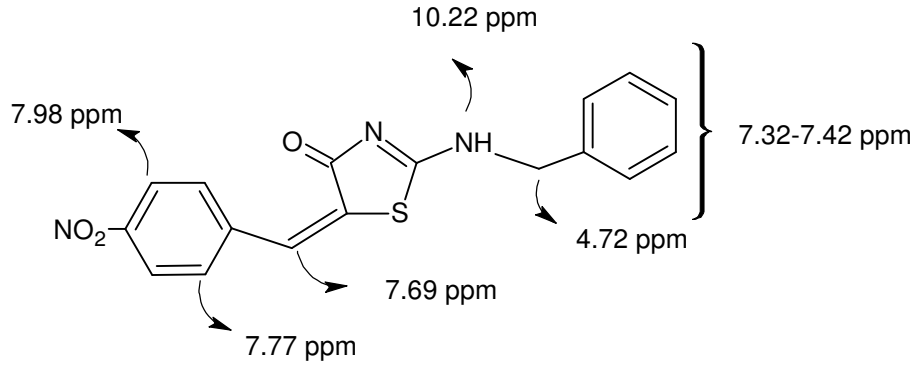


Sortino vd. (2007) sentezledikleri N-sübstitüe-N'-5-benziliden-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin benziliden halkasında, $-\text{C}=\text{CH}-$ 'a göre orto konumunda olan protonların 7.46-7.73 ppm'de, meta konumundaki protonların ise 7.30-7.58 ppm'de sinyal verdiğini saptamışlardır.



R= Cl, Br, F, CH_3 , H.

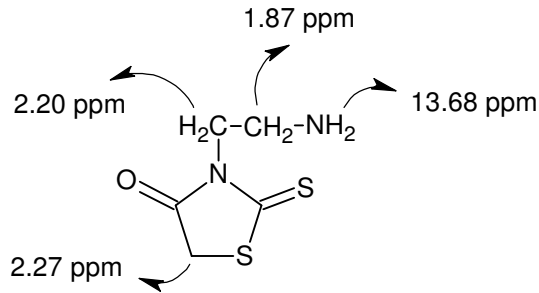
Benzer bir çalışmada; 2-(benzilamino)-5-(4-nitrobenziliden)-1,3-tiyazol-4(5H)-on'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki proton sinyallerini bildirmişlerdir (Anderluh vd., 2009).



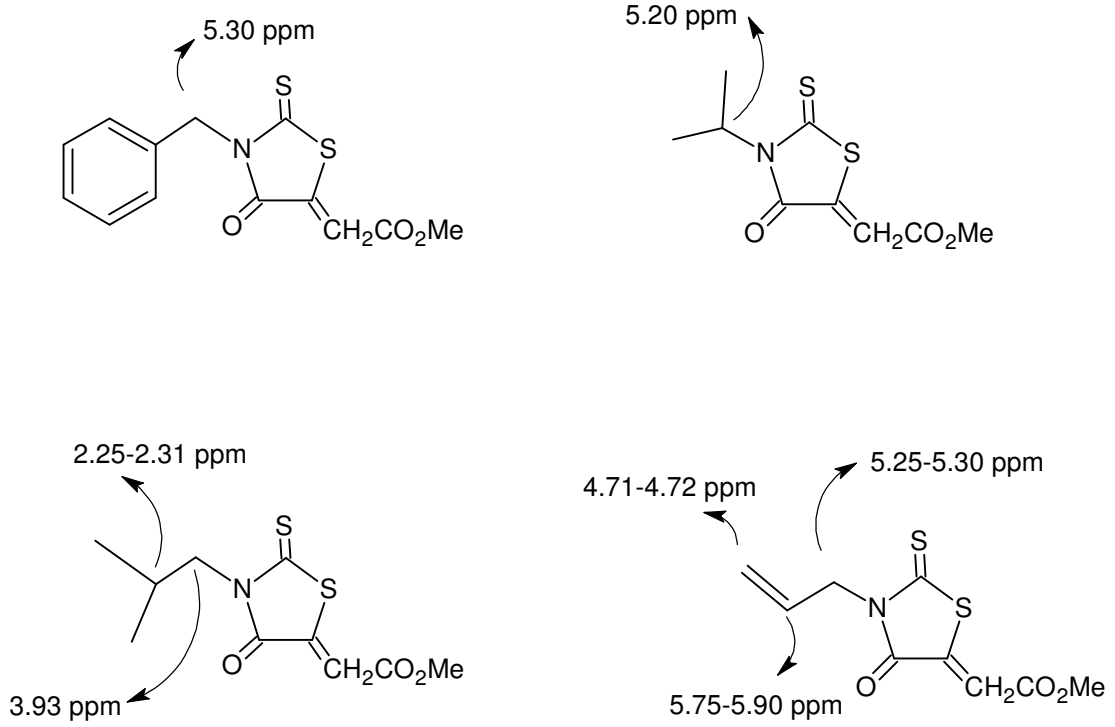
Yapılan çalışma kapsamında elde edilen sübtitüe tiyoüre bileşiklerinin **[IIIa-h]** $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına bakıldığında; bileşiklerdeki =CH- proton sinyallerinin 6.25-8.44 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Rodanin halkasının azot atomuna, 2-kloroetilamin bağlandığında elde edilen 3-(2-aminoetil)-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on **[IV]** ve sübtitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan tiyoüre türevi **[Va-d]** bileşiklerinde rodanin halkasının -NH protonu kaybolmuştur.

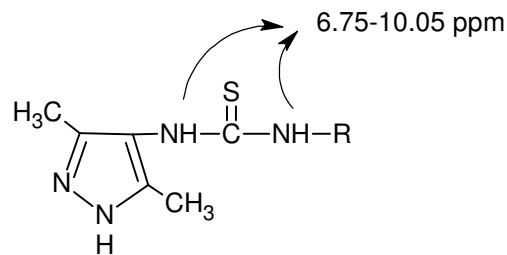
[IV] bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde; alifatik primer amine ait -NH₂ protonları 13.68 ppm'de yaygın singlet olarak tespit edilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ 'da alifatik amin protonlarının düşük enerjili bölgede çıkmasının nedeni olarak rodanin halkasının 4. konumundaki karbonil grubu ile molekül içi hidrojen bağı yapması olduğu düşünülmektedir.

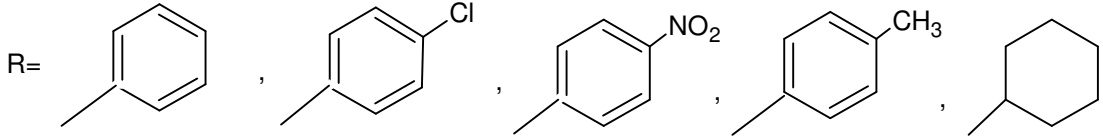


Rodanin halkasının –N atomuna bağlı olan –CH₂ gruplarının protonlarının ¹H-NMR spektrumundaki verdiği sinyaller 3.93-5.30 ppm arasında olduğu belirtilmiştir (Alizadeh vd., 2009).

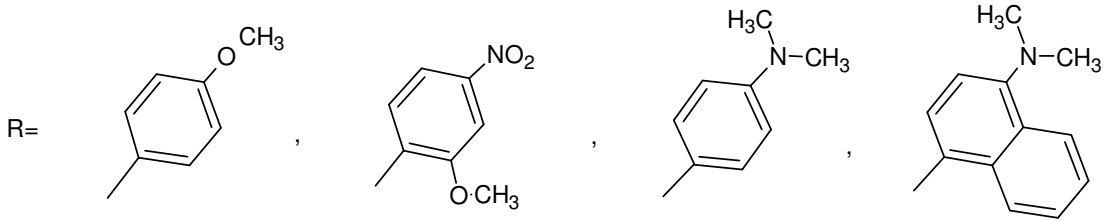
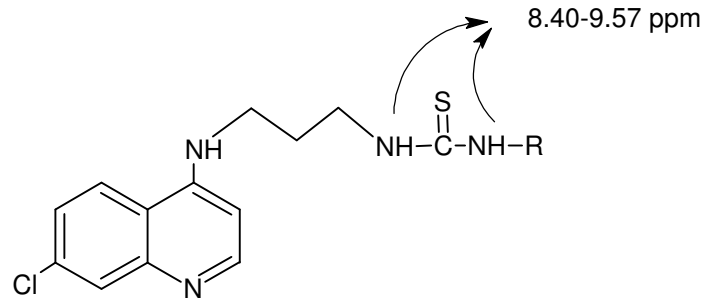


Sentezlenen sübtitüe tiyoüre bileşiklerinin {[IIIa-h], [Va-d], [VIa-c], [VIIa-b], [VIIIa-c]} ¹H-NMR spektrumlarında; -NH-CS-NH- protonlarının sinyallerinin 7.69-11.55 ppm aralığında olduğu gözlenmiştir. Literatür araştırmamız sonucunda tiyoüre yapısının protonlarının verdiği sinyaller, sentezlediğimiz bileşiklerin –NH sinyalleri ile uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir. Kaymakçioğlu vd. (2005) yaptıkları çalışmada sentezlenen tiyoüre türevi bileşiklerin –NH-CS-NH- protonlarının ¹H-NMR spektrumları 6.75-10.05 ppm arasında olduğunu belirtmişlerdir.

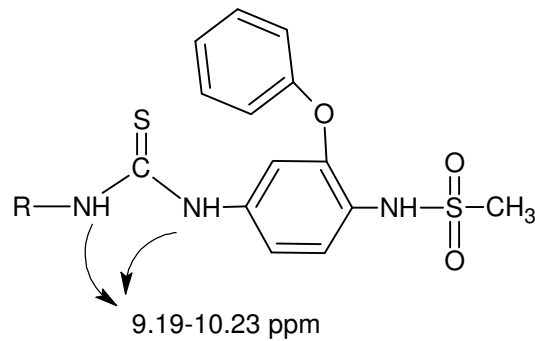




Sunduru vd. (2009) sentezledikleri tiyoüre bileşiklerde -NH-CS-NH- protonlarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumları 8.40-9.57 ppm arasında olduğunu gözlemlemişlerdir.

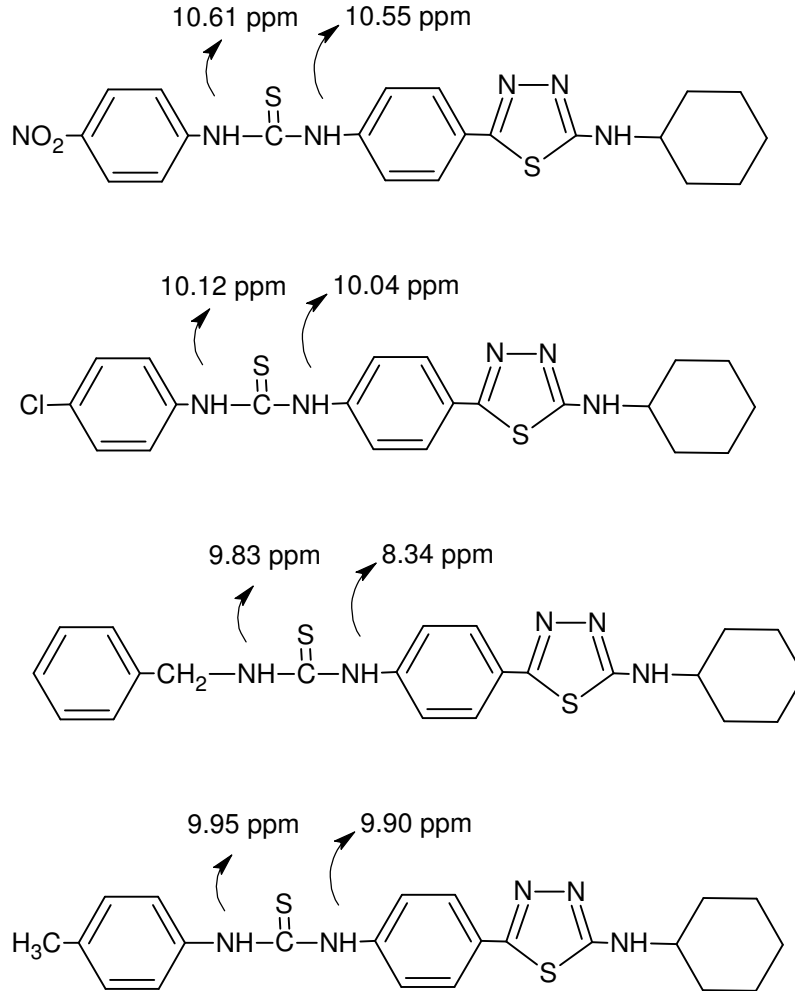


Karakuş vd. (2009a) yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri tiyoüre türevi bileşiklerde -NH-CS-NH- protonlarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının 9.19-10.23 ppm arasında olduğunu tespit etmişlerdir.

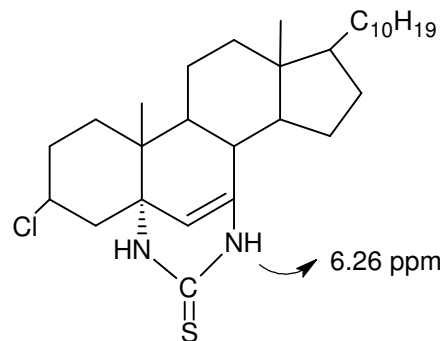


R= CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, C_6H_{11} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$

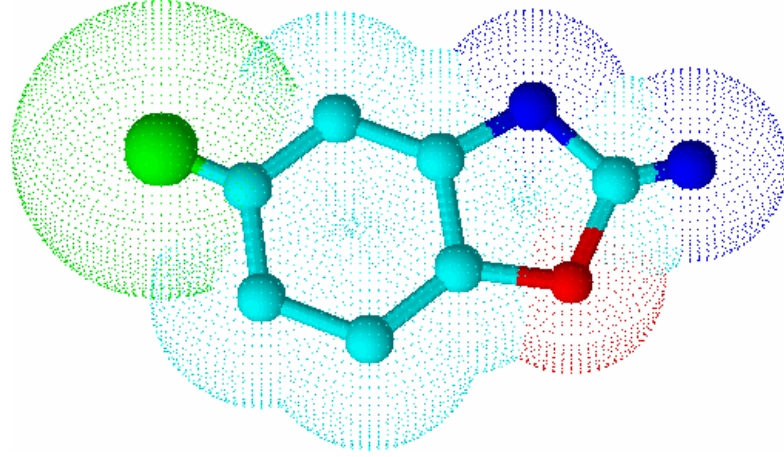
Aynı araştırmacının yaptığı bir başka çalışmada ise; *N*-(süstitüe aril)-*N'*-[4-(5-sikloheksilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyüöre türevleri elde edilmiş. Sentezlenen bu bileşiklerden kendi çalışmamıza benzer olanların ¹H-NMR spektrumları verilmiştir (Karakuş vd., 2009b).



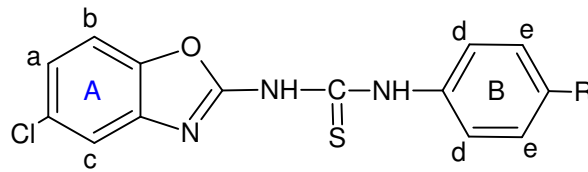
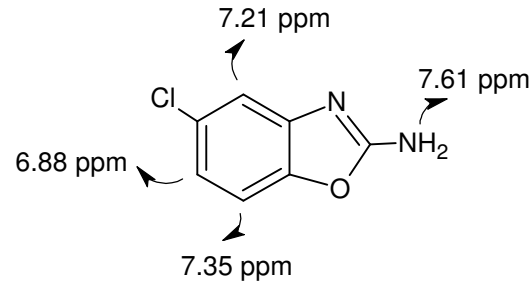
Yapılan diğer bir çalışmada ise sentezlenen tiyüöre türevi bileşiklerin –NH-CS-NH- protonlarının ¹H-NMR spektrumları 6.26 ppm olduğunu bildirmişlerdir (Khan vd., 2008).



Çalışmamızın son kısmında; 2-amino-5-klorobenzoksazol ile süstitüe izotiyosiyanatların reaksiyonundan sentezlenen [VIa-c] bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde; -NH protonlarının 7.83-11.63 ppm aralığında singlet olarak tespit edilmiştir.

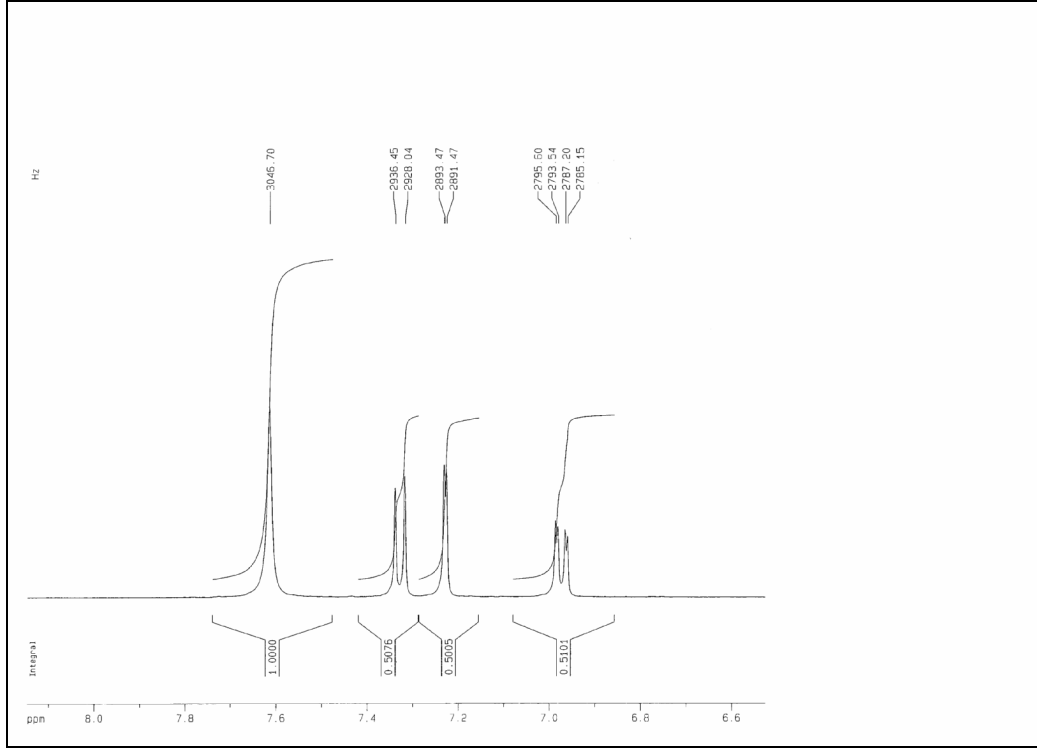


2-amino-5-klorobenzoksazol'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında 6.88 ve 7.21 ppm'de Cl atomuna göre orto konumundaki protonlar, 7.35 ppm'de Cl atomuna göre meta konumundaki proton, 7.61 ppm'de ise $-\text{NH}_2$ proton sinyalleri görülmektedir.



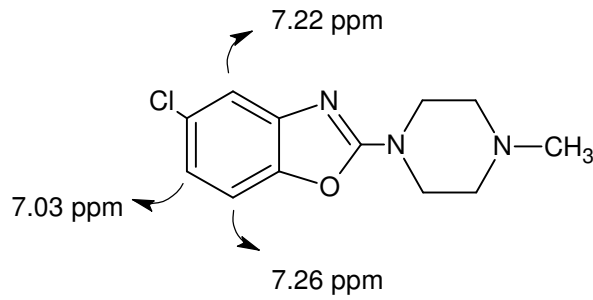
Tablo 4. [VIa-c] bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları

Madde	R	A halkası	B halkası
VIa	-NO ₂	a= 6.97 ppm, b=7.33 ppm, c=6.99 ppm	d=7.96 ppm, e= 8.23 ppm
VIb	-Cl	a= 6.89 ppm, b=7.21 ppm, c=7.11 ppm	d=7.41 ppm, e= 7.30 ppm
VIc	-Br	a= 6.88 ppm, b=7.24 ppm, c=7.14 ppm	d,e= 7.39-7.48 ppm

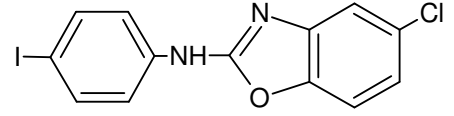
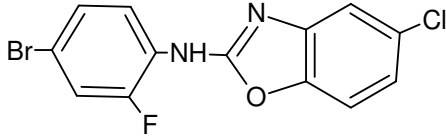


Şekil 20. 2-amino-5-klorobenzoksazol'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

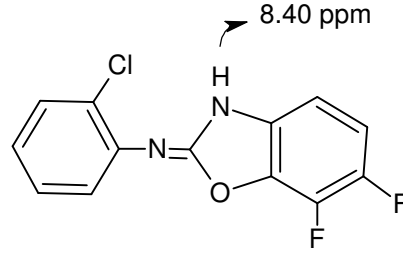
Yoshida vd. (2007) sentezledikleri 5-kloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-benzoksazol'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde benzoksazol halkasının sinyallerinin 7.03-7.26 ppm arasında olduğu gözlemlenmiştir.



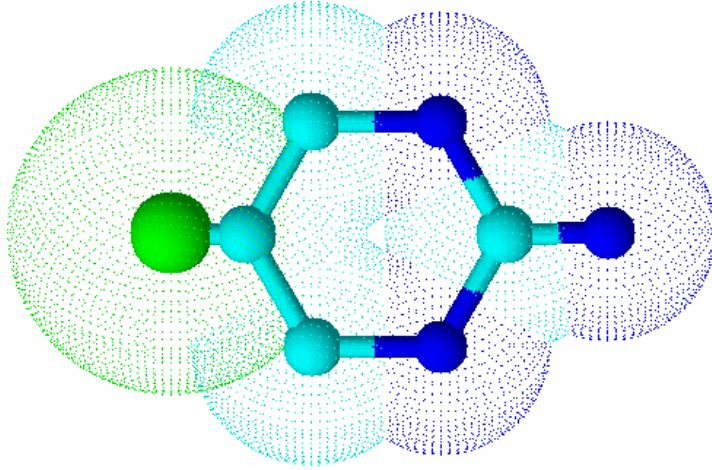
Tian vd. (2005) ise yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri N-(4-bromo-2-florofenil)-5-kloro-1,3-benzoksazol-2-amin ve 5-kloro-N-(4-iyodofenil)-1,3-benzoksazol-2-amin bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarındaki benzoksazol halkasını protonları 6.99-8.20 ppm arasında, -NH protonunu ise 10.67 ppm olarak tespit edilmiştir.



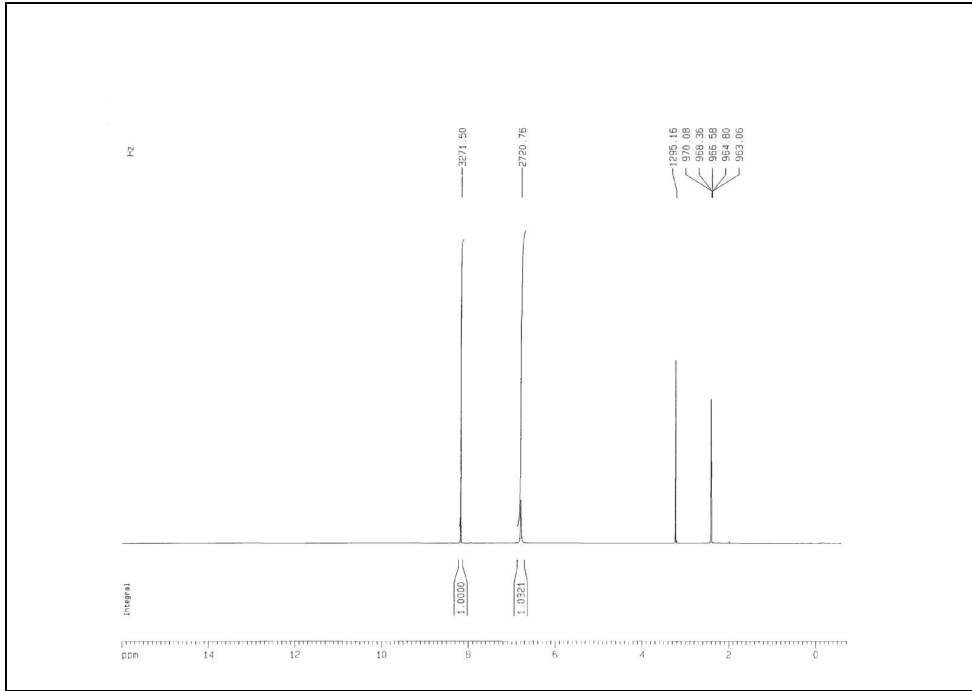
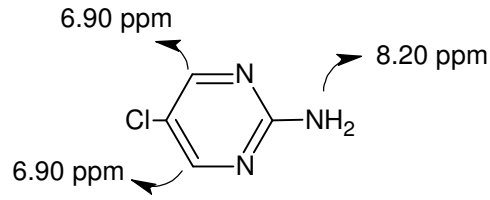
Benzer bir çalışmada ise benzoksazol halkasının –NH proton sinyali 8.40 ppm iken, aromatik protonlar 7.18-7.52 ppm arasında gözlenmiştir (Qian vd., 2004).



2-amino-5-kloropirimidin'den başlayarak sentezlenen **[VIIa-b]** bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde; pirimidin halkasının C₄ ve C₆ protonları simetrik olduğundan singlet ve iki proton değerinde 7.25 ve 8.18 ppm'de, -NH proton sinyallerinin ise 9.60- 11.5 ppm'de olduğunu gözlenmektedir.

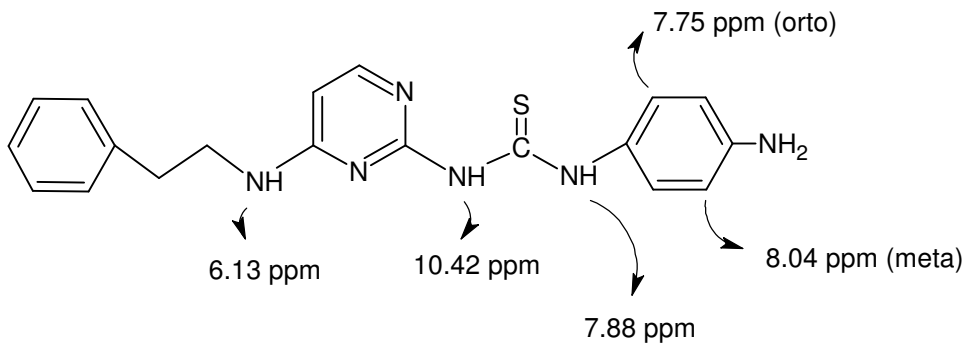


2-amino-5-kloropirimidin'in ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında 6.90 ppm'de pirimidin halkasının iki proton değerindeki sinyali, 8.20 ppm'de ise pirimidin halkasına bağlı –NH₂'nin iki proton değerinde sinyali gözlemlenmektedir. Sentezlenen **[VIIa-b]** bileşiklerinde amin grubuna ait iki proton değerindeki sinyalin gözlenmemesi yapıların izotiyosiyanatlar ile reaksiyona girerek tiyoüre türevine dönüştüğünün kanıtıdır.

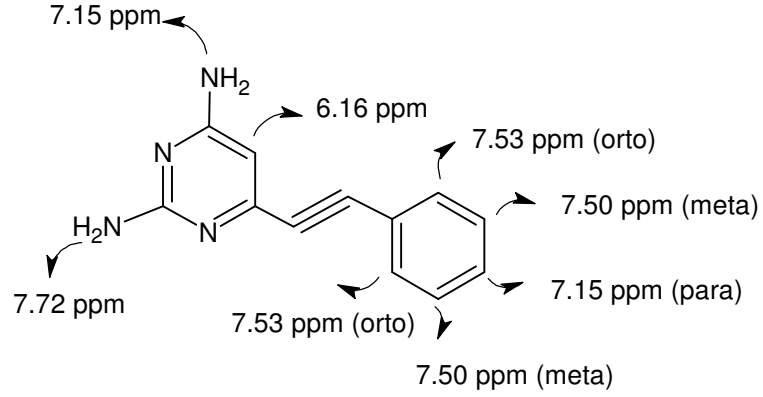


Şekil 21. 2-amino-5-kloropirimidin'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

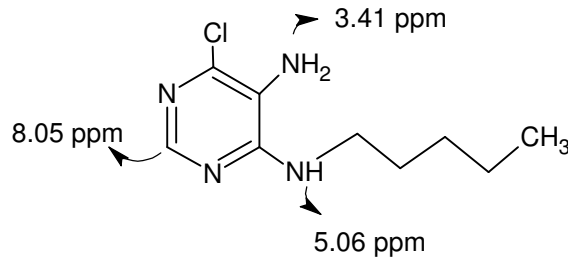
Acquino vd. (2004) sentezledikleri N-{4-metil-6-[(2-feniletil)amino]-2-pirimidinil}-N'-[4-(triflorometil)fenil]tiyoüre'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki $-\text{NH-CS-NH}-$ sinyalleri 7.88 ve 10.42 ppm'de gözlendiğini belirtmişlerdir.



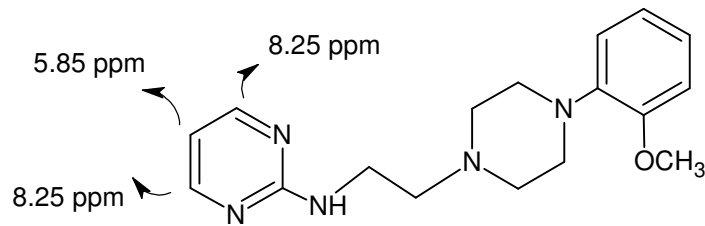
Hockova vd. (2004) sentezledikleri 2,4-diamino-6-(feniletinil)pirimidin bileşiğindeki pirimidin halkasına bağlı-NH₂ protonlarını ve fenil halkasındaki aromatik protonlarının ¹H-NMR spektrumlarını aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



4-*n*-pentilamino-5-amino-6-kloropirimidin bileşiğindeki pirimidin halkasındaki ve halkaya bağlı amin protonlarının ¹H-NMR spektrumundaki -N=CH-, -NH-CH₂- ve -NH₂ protonlarının sinyalleri sırasıyla 8.05, 5.06 ve 3.41 ppm olarak bildirilmiştir (Boraldi vd., 2002).

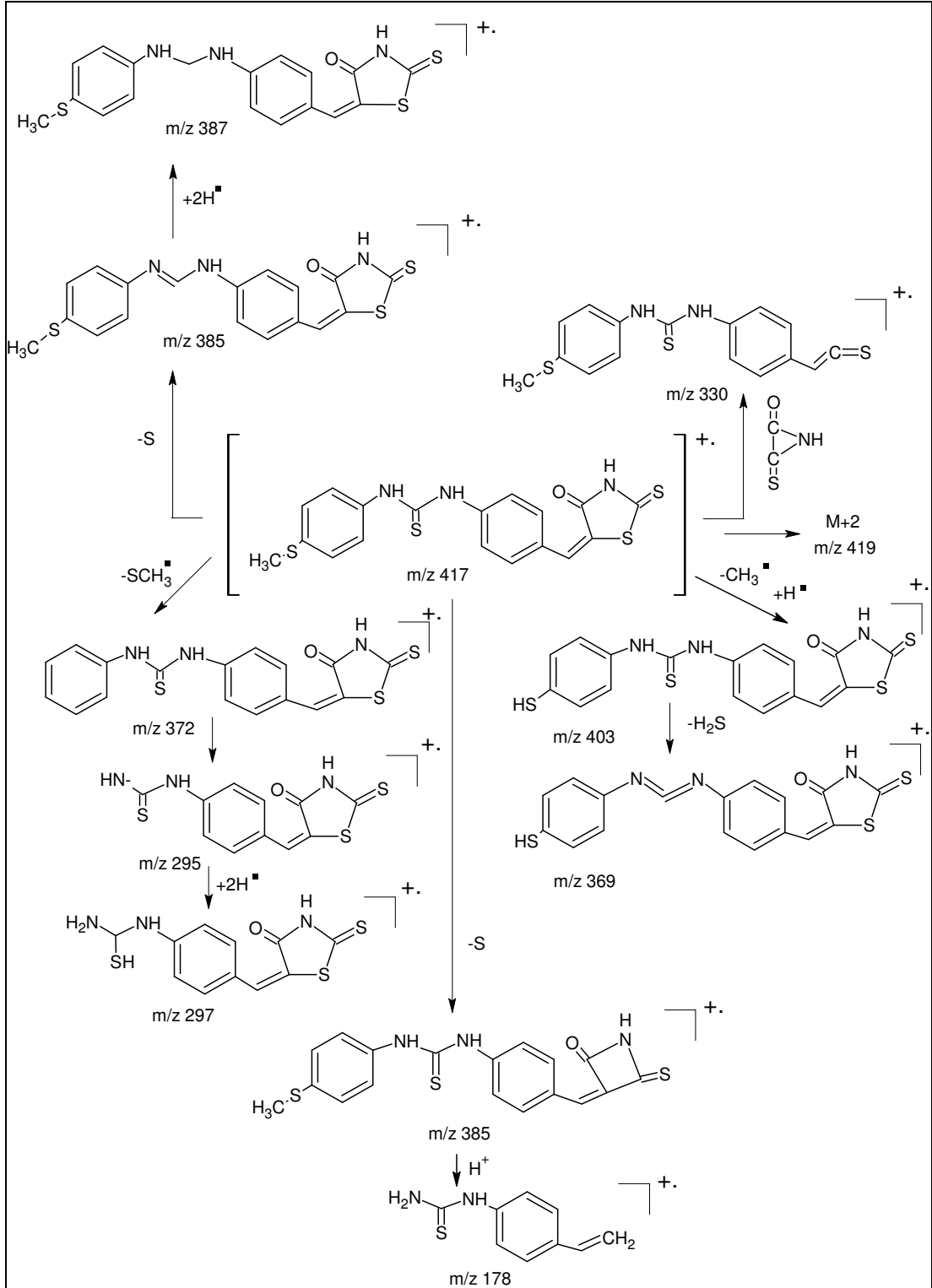
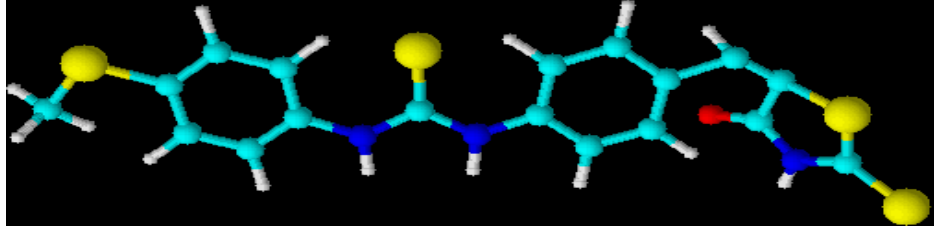


1-(2-metoksifenil)-4-(2-(2-aminopirimidinil)etil)piperazin bileşiğinin ¹H-NMR spektrumundaki sinyaller pirimidin halkasındaki C₄ ve C₆ pozisyonundaki protonlar için 8.25 ppm iken, C₅ pozisyonundaki proton için 5.85 ppm olarak tespit edilmiştir (Marchais vd., 2001).



3-amino-5-(4-florofenil)izoksazol'den sentezlenen tiyoürelerin **[VIIIa-c]** ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde; tiyoüre –NH protonları 8.34-11.55 ppm aralığında birer protona eşdeğer 2 ayrı singlet olarak görülmüştür. Sinyali görülmeyen tiyoüre –NH protonlarının hidrojen bağı yapmış olduğu düşünülmektedir. **[VIIIc]** bileşiğinde izoksazol halkasının 5. konumundaki 4-florofenil halkası taşıyan aromatik protonları literatüre uygunluk gösterek F atomuna göre orto konumundaki protonlar multipler, meta konumundaki protonlar ise üst üste çakışmış iki dublet şeklinde tespit edilmiştir (Oruç vd., 2004). 4-florofenil grubu taşıyan bileşiklerde flor atomunun orto konumundaki protonlar, komşu karbon protonları ile proton-proton spin etkileşmesi yanında spin sayısı ½ olan flor atomu ile de flor-proton spin etkileşmesine uğraması nedeniyle multipler şeklinde gözlenmektedir. Bu protonların komşu karbon protonları ile proton-proton spin etkileşmesiyle oluşan dubletlerin tekrar flor atomuyla etkileşmesi sonucu çift dublet verdikleri bilinmektedir (Rollas vd., 2002). Bileşiğin minimum enerji seviyesinde izoksazol halkası ile orto ve meta konumundaki protonlar arasındaki mesafenin farklı olması nedeniyle bu protonlar magnetik olarak birbirine eşdeğer değildirler. Bu nedenle spektrumda multipler şeklinde görülmektedirler. Flor atomuna göre meta konumundaki protonların etkileşme sabiti 8.80-8.85 Hz arasında olan iki dubletin birer sinyalinin kimyasal kayma değeri yakın olduğundan üst üste çakışması sonucu triplete dönüştüğü görülmektedir.

Sentezlenen **[IIId]** bileşiğinin ES (elektrosprey) kütle spektrumu incelendiğinde; moleküler iyondan nötral S ve H₂S atılması ile oluşan parçalar tespit edilmiş olup, ayrıca rodanin halkasının parçalanması sonucunda 4 üyeli heterosiklik halka meydana gelmiştir. Yine rodanin halkasının parçalanması ile m/z: 330 olan parça tespit edilmiştir.



Şema 2. Bileşik [IIIId]'nin kütle parçalanma yolları

Prototip olarak seçilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite taranmasında mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler içerisinde seçilen 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{4-[(4-okso-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-5-iliden)metil]fenil}tiyoüre **[III f]** bileşiği hazırlanan konsantrasyonlarda *Bacillus cereus KUEN 8* ve *Escherichia coli ATTC 14028*'ye karşı etki göstermiştir. Besiyerlerine ekilen diğer maddelerin konsantrasyonlarının çok düşük olması nedeniyle antimikrobiyal aktivite göstermemiştir.

[I], **[II]**, **[III a-h]**, **[VI a-c]**, **[VII a-b]** ve **[VIII b]** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde; ortak IR özelliği olarak rodanın halkasına ve tiyoüre grubuna ait NH gerilme bandları literatür bilgisine uygun olarak 3482-3137 cm^{-1} bölgesinde saptanmıştır. Rodanın halkası taşıyan bileşiklerde, C=O gerilme bandı 1675-1632 cm^{-1} arasında ve rodanın halkası karakterize eden diğer bir titreşim olan C-S-C gerilme bandı 748-718 cm^{-1} arasında tespit edilmiştir. Sentezlenen tiyoüre türevlerinin C=S gerilme bandları 1354-1253 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir. Benzoksazol, piridin ve izoksazol halkası bulunan türevlerde C=N gerilme bandı 1652-1645 cm^{-1} 'lerde tespit edilmiştir. Aromatik halkalara ait C-H gerilme ve eğilme bandları, C=C gerilme bandlarının yeri, literatür bulgularına uygunluk göstermiştir.

Sonuç olarak, tez kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldıktan sonra bazı bileşiklerin antimikrobiyal aktivite araştırmaları yapılmıştır. Test edilmeyen bileşiklerinde antimikrobiyal aktivite araştırmalarının yapılması ve tiyoüre grubu içeren bu bileşiklerin özellikle anti-HIV ve antikanser gibi farklı farmakolojik aktivitelerinin incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Ahn, J.H., Kim, S.J., Park, W.S., Cho, S.Y., Ha, J.D., Kim, S.S., Kang, S.K., Jeong, D.G., Jung, S.K., Lee, S.H., Kim, H.M., Park, S.K., Lee, K.H., Lee, C.W., Ryu, S.E., Choi, J.K. (2006). Synthesis and biological evaluation of rhodanine derivatives as PRL-3 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 2996-2999.

Alizadeh, A., Rostamnia, S., Zohreh, N., Hosseinpour, R. (2009). A simple and effective approach to the synthesis of rhodanine derivatives via three-component reactions in water. *Tetrahedron Letters*, **50**, 1533-1535.

Allen, D., Callaghan, O., Cordier, F.L., Dobson, D.R., Harris, J.R., Hotten, T.M., Owton, W.M., Rathmell, R.M., Wood, V.A. (2004). An improved synthesis of substituted benzo[b]thiophenes using microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, **45**, 9645-9647.

Al-Sehemi, A.G., EL-Gogary, T.M. (2009). Geometry and thermodynamic stabilities of rhodanine tautomers and rotamers: Quantum chemical study. *Journal of Molecular Structure-Theochem*, **907**, 66-73.

Anderluh, M., Jukić, M., Petrić, R. (2009). Three-component one-pot synthetic route to 2-amino-5-alkylidenethiazol-4-ones. *Tetrahedron*, **65**, 344-350.

Aquino, C.J., Ramanjulu, J.M., Heyer, D., Daniels, A.J., Palazzola, F., Dezubea, M. (2004). Synthesis and structure activity relationship of guanidines as NPY Y5 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 2691-2708.

Azam, F., Alkskas, Ī.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.

Baraldi, P.G., Broceta, A.U., Infantas, M.J.P., Mochun, J.J.D., Espinosa, A., Romagnoli, R. (2002). An efficient one-pot synthesis of 6-alkoxy-8,9-dialkylpurines via reaction of 5-amino-4-chloro-6-alkylaminopyrimidines with N,N-dimethylalkaneamides and alkoxide ions. *Tetrahedron*, **58**, 7607-7611.

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). Phenethylthiazoethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 4929-4936.

- Beyer, H., (1963). *Organic Chemistry*, Frankfurt: Verlag Harri Deutsch.
- Bilgehan, Hakkı. (1993). *Klinik Mikrobiyoloji 'Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. (8. baskı). İzmir: Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları.
- 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.
- Bruno, G., Costantino, L., Curinga, C., Maccari, R., Monforte, F., Nicolo, F., Ottana, R., Vigorita, M.G. (2002). Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **10**, 1077-1084.
- Clermont, 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.
- Chen, H., Fan, Y.H., Natarajan, A. Guo, Y., Iyasere, J. Harbinski, F., Luus, L., Christ, W., Aktas, H., Halperin, J.A. (2004). Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione and 2,4-thione derivatives as inhibitors of translation initiation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 5401-5405.
- Cutshall, N.S., O'Day, C., Prezhdo, M. (2005). Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 3374-3379.
- 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.
- Dimmorck, J.R., Vashista, S.C., Stables, J.P. (2000). Ureylene anticonvulsants and related compounds. *Pharmazie*, **55**, 490-494.
- Dodson, R.M., King, L.C. (1945). The reaction of ketones with halogens and thiourea. *Journal of the American Chemical Society*, **67**, 2242-2243.
- 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 derivatives and their antituberculous activity. *Journal of the American Chemical Society*, **80**, 2205-2217.
- Eisman, P.C., Konopka, E.A., Mayer, R.L. (1954). Antituberculous 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 activity of some 3-substituted 4H-1,2,4-triazoles. *Acta Pharmaceutica Suecica*, **20**, 419-433.

Ergenç, N. (1989). *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. (IV. Baskı). İstanbul: İstanbul Yayınevi.

Erkmen, O. (1994). *Nozokomiyal Stafilokok Enfeksiyonları ve Bunların Kontrolü Üzerinde Araştırma*. Gaziantep Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Ens. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi.

Erkmen, O. (2007). *Basic Methods for the Microbiological Analysis of foods*. (1st Edit.). Ankara: Nobel Publishing Comp.

Flemming, W. (1926). Symmetrical disubstitued thioureas. *U.S*, **1**, 557-797. (Chemical Abstract 20:1631, 1926.

Fresneau, P., Cussac, M., Morand, J.M., Szymonski, B., Tranqui, D., Leclerc, G. (1998). Synthesis, Activity, and Molecular Modeling of New 2,4-Dioxo-5-(naphthylmethylene)-3-thiazolidineacetic Acids and 2-Thioxo Analogues as Potent Aldose Reductase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 4706-4715.

Foster, H.M., Snyder, H.R. (1963). 4-Methyl-6-hydroxypyrimidine. *Organic Syntheses*, **4**, 638.

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.

Glasser, A.C., Doughty, R.M. (1962). Substitued heterocyclic thioureas. *I. Antitubercular activity. Journal of Pharmaceutical Sciences*, **51**, 1031-1033.

Giles, R.G., Lewis, N.J., Quick, J.K., Sasse, M.J., Urquhart, M.W.J., Youssef, L. (2000). Regiospecific Reduction of 5-Benzylidene-2,4-Thiazolidinediones and 4-Oxo-2-thiazolidinethiones using Lithium Borohydride in Pyridine and Tetrahydrofuran. *Tetrahedron*, **56**, 4531-4537.

Gupta, D., Soman, G., Dev, S. (1982). Thiourea, a convenient reagent for the reductive cleavage of olefin ozonolysis products. *Tetrahedron*, **38**, 3013.

Habib, N.S., Ridal, S.M., Badaweyl, E.A.M., Fahmyl, H.T.Y., Ghozlanz, H.A. (1997). Synthesis and antimicrobial activity of rhodanine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **32**, 759-762.

Halimehjani, A.Z., Pourshojaei, Y., Saidi, M.R. (2009). Highly efficient and catalyst-free synthesis of unsymmetrical thioureas under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, **50**, 32-34.

Heinisch, G., Matuszczak, B., Ralkowitz, D., Tantisira, B. (1997). Synthesis of N-aryl-N-heteroaryl-substitued urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Archiv der Pharmazie*, **330**, 207-210.

Hockova, D., Holy, A., Masojedkova, M., Votruba, I. (2004). An efficient synthesis of cytostatic mono and bisalkynylpyrimidinederivatives by the Sonogashira cross-coupling reactions of 2,4-diamino-6-iodopyrimidine and 2-amino-4,6-dichloropyrimidine. *Tetrahedron*, **60**, 4983-4987.

Inghilleri, G. (1912). Preparation of ammonium thiocyanate and thiourea. *Gazzetta Chimica Italiana*, **39(1)**, 634-639.

Irvine, M.W., Patrick, G.L., Kewney, J., Hastings, S.F., MacKenzie, S.J. (2008). Rhodanine derivatives as novel inhibitors of PDE4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18**, 2032-2037.

Karakuş, S., Rollas, S. (2002). Synthesis and antituberculosis activity of new *N*-phenyl-*N*-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *Il Farmaco*, **57**, 577-581.

Karakuş, S., Küçükgül, G., Küçükgül, İ., Clercq, E.D., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Şahin, 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(9)**, 3591-3595.

Karakuş, S., Kaymakçioğlu, B., Toklu, H.Z., Arıcıoğlu, F., Rollas, S. (2009b). Synthesis and Anticollagen 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.

Kardaş, G., Solmaz, R. (2007). Electrochemical synthesis and characterization of a new conducting polymer: Polyrhodanine. *Applied Surface Science*, **253**, 3402-3407.

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 cycloienes". *Synthesis*, **876**, 10.1055/23462.

Kang, I.J., Wang, L.W., Lee, C.C., Lee, Y.C., Chao, Y.S., Hsu, T.A., Chern, J.H. (2009). Design, synthesis, and anti-HCV activity of thiourea compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 1950-1955.

Kaymakçioğlu, B.K., Rollas, S., Körçegez, E., Arıcıoğlu, F. (2005). Synthesis and biological evaluation of new *N*'substitued-*N*'-(3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazole-4-yl) thiourea/urea derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **26**, 97-103.

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

Klempt, W. (1942). The production of thiourea from ammonium thiocyanate. *Chemical Technology*, **15**, 1-4. (Chemical Abstract 37: 4366, 1943).

- Kuznetsov, V.I., Aronovich, P.M. (1936). Preparing diphenylthiourea. *Journal of Medicinal Industry(Moskow)*, **12**, 953-954. (Chemical Abstract 30: 5657², 1936).
- Küçükgül, İ., 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 Letter*, **11**, 1703-1707.
- 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. *II. Farmaco*, **55**, 331-337.
- Maccari, R., Ottana, R., Curinga, C., Vigorita, M. G., Rakowitz, D., Steindlb, T., Langer, T. (2005). Structure–activity relationships and molecular modelling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **13**, 2809-2823.
- Madhavan, G.R., Chakrabarti, R., Vikramadithyan, R.K., Mamidi, R.N.V.S., Balraju, V., Rajesh, B.M., Misra, P., Kumar, S.K.B., Lohray, B.B., Lohray, V.B., Rajagopalan, R. (2002). Synthesis and Biological Activity of Novel Pyrimidinone Containing Thiazolidinedione Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **10**, 2671-2680.
- 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.
- Marchais, S., Nowicki, B., Wikstrom, H., Brennum, L.T., Haldin, C., Pike, V.W. (2001). Short and efficient syntheses of Analogues of WAY-100635: New and potent 5-HT_{1A} Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **9**, 695-702.
- Mei, Y., Bentley, P.A., Du, J. (2009). NCS with thiourea as highly efficient catalysts for acetalization of aldehydes. *Tetrahedron Letters*, **50**, 4199-4200.
- Murugan, R., Anbazhagan, S., Narayanan, S.S. (2009). Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(18), 3272-3279.
- Oruç, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Dimoglo, A.S. (2004). The 1,3,4-Thiadiazole derivatives synthesis, structure elucidation and structure-antituberculosis activity relationships investigation. *Journal Medicinal Chemistry*, **47**(27), 6760-6767.

Qiana, X., Xu, X., Li, Z., Li, Z., Song, G. (2004). Syntheses, structures and bioactivities of fluorine-containing phenylimino-thia(oxa)zolidine derivatives as agricultural bioregulators. *Journal of Fluorine Chemistry*, **125**, 1609-1620.

Pichhardt, K. (2004). *Gıda Mikrobiyolojisi*. (Y. Sekin, N. Karagözlü, çeviren). (4. Baskıdan çeviri). İstanbul: Literatür yayıncılık.

Silva, A.A.R., Silva Goes, A.J., Lima, W.T., Souza, M.B. (2003). Antiedematogenic Activity of Two Thiazolidine Derivatives: N-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene) Rhodanine (GS26) and N-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2,4-thiazolidinedione (GS28). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **51**(12), 1351-1355.

Rollas, S., Büyüktimkin S., Çevikbas, A. (1991). N-[4-(3H-1,3,4-oxadiazoline-2-thion-5-yl) phenyl]-N₂-substituted thioureas synthesis and antimicrobiological activities. *Archiv der Pharmazie (weinheim)*, **324**, 189-190.

Rollas, S., Gülerman, N., Erdeniz, H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstitued 1,3,4-oxadiazolines. *II.Farmaco*, **57**(2), 171-174.

Rollas, S., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. (2003). Biological activity of disubstituted thiourea derivatives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **3**, 121-134.

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.

Shebuev, A.N. (1939). Thiocarbanilide. *Chemical Abstracts*, **33**, 6882.

Sing, W. T., Lee, C.L., Yeo, S.L., Lim, S.P., Sim, M.M. (2001). Arylalkylidene Rhodanine with Bulky and Hydrophobic Functional Group as Selective HCV NS3 Protease Inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**, 91-94.

Sortino, M., Delgado, P., Jua´rez, S., Quiroga, J., Aboní´, R., Insuasty, B., Noguera, M., Rodero, L., Garibotto, F.M., Enrize, R.D., Zacchin, S.A. (2007). Synthesis and antifungal activity of (Z)-5-arylidenerrhodanines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 484-494.

Speziale, A. J. (1963). Ethanedithiol. *Organic Syntheses*, **4**, 401.

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.

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-pyridyl)-N-alkylthioureas and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 18-25.

Tang, E., Yang, G., Yin, J. (2003). Studies on the synthesis of 5-(p-aminobenzylidene)-rhodanine and its properties. *Spectrochimica Acta Part A*, **59**, 651-656.

Tian, Z., Plata, D.J., Wittenberger, S.J., Bhatia, A.V. (2005). A general synthesis of N-aryl- and N-alkyl-2-aminobenzoxazoles. *Tetrahedron Letters*, **46**, 8341-8343.

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.

Thomasic, T., Zidar, N., Rupnik, V., Kovac, A., Blanot, D., Gobec, S., Kikelji, D., Masic, L.P. (2009). Synthesis and biological evaluation of new glutamic acid-based inhibitors of MurD ligase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 153-157.

Tulus, S. (1993). *Organik Sentez Pratikleri*. (Üçüncü baskı). İstanbul Üniversitesi Yayını.

Tüzün, C. (1999). *Organik Reaksiyon Mekanizmaları*. (Güncelleştirilmiş üçüncü baskı). Ankara Üniversitesi.

Venkatachalam T.K., Sudbec, E.A., Uçkun, F.M. (2001). Regiospecific synthesis, X-ray crystal structure and biological activities of 5-bromothiophenethyl thioureas. *Tetrahedron Letters*, **42**, 6629-6632.

Yoshida, S., Watanabe, T., Sato, Y. (2007). Regulatory molecules for the 5-HT₃ receptor ion channel gating system. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 3515-3523.

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.

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.