T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

BİYOLOJİK AKTİF OLMASI BEKLENEN SÜLFONAMİT TÜREVİ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

SERHAT YİĞİTCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İrfan KOCA

AĞUSTOS 2024

YOZGAT

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

BİYOLOJİK AKTİF OLMASI BEKLENEN SÜLFONAMİT TÜREVİ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

SERHAT YİĞİTCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İrfan KOCA

Bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından 6602c-FEN/18-224 kodu ile desteklenmiştir.

AĞUSTOS 2024

YOZGAT

	YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ **LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ** **LİSANSÜSTÜ TEZ ONAY FORMU**

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Serhat YİĞİTCAN ’ın hazırladığı “Biyolojik Aktif Olması Beklenen Sülfonamit Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezi Ve Karakterizasyonu” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri gereğince 15/08/2024 Perşembe günü saat 10:00’da yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Başkan **:** Doç. Dr. Elif KORKUSUZ

Jüri Üyesi **:** Prof. Dr. İrfan KOCA

(Danışman)

Jüri Üyesi **:** Dr.Öğr. Üyesi İ. Evren KIBRIZ

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu’nun 15/08/2024 tarih ve …… sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

15/08/2024

Prof. Dr. Ümit BUDAK

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

KYT-FRM-110/00

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan eder, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

ÖN SÖZ

Yüksek lisans tez çalışmalarımda laboratuvar imkanları ile gelişmeme katkı sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocam, danışmanım Sayın Prof. Dr. İrfan KOCA ’ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel ve tez çalışmalarım sırasında önerilerinden, tecrübelerinden ve görüşünden yararlandığım, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Mehmet YAKAN ’a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel analizlerde ve cihaz kullanımında desteklerini esirgemeyen sevgili hocalarım Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞ ’e, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Evren KIBRIZ ’a, ve bu günlere gelmemde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem Figen YİĞİTCAN’a babam Mehmet Cemil YİĞİTCAN’a kardeşim R. Mustafa YİĞİTCAN ve eşi Sena ASLANARGUN YİĞİTCAN’a çok teşekkür ederim. Bunun yanında her daim yanımda olan kıymetli arkadaşlarım Elif BULAT ve Oğuz TUNÇ’a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Bu tez çalışması;

Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından 6602c-FEN/18-224 nolu proje ile desteklenmiştir.

Serhat YİĞİTCAN

15/08/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİK AKTİF OLMASI BEKLENEN SÜLFONAMİT TÜREVİ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

SERHAT YİĞİTCAN

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İRFAN KOCA

Potansiyel biyoaktif sülfonamit türevleri, pirazol asit klorür bileşikleri ile, potasyum tiyosiyanat ve çeşitli aromatik sülfonamit bileşiklerinin tek kap reaksiyonlarından sentezlenmiştir. Elde edilen yeni bileşikler pirazol, açil tiyoüre ve sülfonamit grupları içermektedir. Sülfonamit grubu ihtiva eden sülfa ilaçlar çok sayıda endikasyonda uzun yıllardan beri tek başlarına kullanılabilen antibakteriyel ilaçlardır. Organik sülfür bileşiklerinin spesifik bir ailesi olup $R\text{-}SO_2NH_2$ genel formülü ile gösterilen sülfonamitler, tıp, veterinerlik, farmakoloji, biyoteknoloji ve sanayide yaygın kullanılmaktadırlar.

Potansiyel biyolojik aktif sülfonamit türevleri ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FTIR, HRMS ve elementel analiz yöntemleriyle spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

2024, xv + 67 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Pirazol, Açil Tiyoüre, Sülfonamit

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SULFONAMIDE DERIVATIVE NEW COMPOUNDS EXPECTED TO BE BIOLOGICALLY ACTIVE

SERHAT YİĞİTCAN

YOZGAT BOZOK UNIVERSITY

SCHOOL of GRADUATE STUDIES

CHEMISTRY DEPARTMENT

SUPERVISOR: PROF. DR. İRFAN KOCA

Potential bioactive sulfonamide derivatives have been synthesized from single-vessel reactions of pyrazole acid chloride compounds with potassium thiocyanate and various aromatic sulfonamide compounds. The novel compounds obtained contain pyrazole, acyl thiourea and sulfonamide groups. Sulfa drugs containing sulfonamide groups are antibacterial drugs that have been used alone for many years in many indications. Sulfonamides, a specific family of organic sulfur compounds with the general formula $R\text{-}SO_2NH_2$, are widely used in medicine, veterinary medicine, pharmacology, biotechnology, and industry.

Potential biologically active sulfonamide derivatives were spectroscopically characterized by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FTIR, HRMS and elemental analysis methods.

2024, xv + 67 Pages

Keywords: Pyrazole, Acyl Thiourea, Sulfonamide

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ BEYANI ii
ÖN SÖZ iii
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
TABLOLAR LİSTESİ x
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
RESİMLER LİSTESİ xiv
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ xv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Sülfonamit Bileşikleri 2
2.2. Sülfanilamitler 5
2.2.1. Gruplandırılmış Sülfanilamitler 7
2.2.2. Kısa ve orta etki süreli olanlar 7
2.2.3. Depolanarak kullanılanlar 7
2.2.4. Özel kullanım yeri olanlar 7
2.2.5. Absorbe edilemeyenler 7
2.2.6. Sülfamerazin 8
2.2.7. Sülfadiazin 8
2.2.8. Sülfatiyazol 9
2.2.9. Sülfaasetamit 9
2.3. Açil Tiyoüre Türevleri 9
2.3.1 Açil Tiyoürelerin Sentezi 10
2.3.2. Spektroskopik Özellikleri 11
2.3.3. Uygulamalar 12

2.3.3.1. Anyon Reseptörleri ve İyonoforlar 12
2.3.3.2. Tiyoürelerin Metal Kompleksleri 14
2.3.3.3. Katalizör Olarak Kullanımı 15
2.3.3.4. Asimetrik Katalizör Olarak Kullanımı 15
2.3.4. Açil Tiyoüre Bileşikleri Üzerine Biyolojik Çalışmalar 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Sülfonamit Grubu İçeren Yeni Açil Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Prosedür 25
3.2.1. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3a) 26
3.2.2. Etil 1,5-Difenil-3-((((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl) Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3b) 28
3.2.3. Etil 3-(((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2i)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3c) 30
3.2.4. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3d) 32
3.2.5. Etil 3-(((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3e) 34
3.2.6. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3f) 37
3.2.7. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil) Karbamo-Tiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3g) 39
3.2.8. 4-Benzoil-*N*-((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3h) 41

3.2.9. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3i) 43

3.2.10. *N*-((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-4-Benzoil-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3j) 45

4.BULGULAR 49

4.1. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3a) 49

4.2. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl) Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3b) 49

4.3. Etil 3-(((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2i)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3c) 49

4.4. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil) -1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3d) 50

4.5. Etil 3-(((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3e) 50

4.6. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3f) 51

4.7. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil) Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3g) 51

4.8. 4-Benzoil-*N*-((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3h) 52

4.9. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3i) 52

4.10. *N*-((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-4-Benzoil-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3j) 52

5. TARTIŞMA 54

6. SONUÇ 55

7. KAYNAKLAR 56

EKLER 64

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo **Sayfa**

Tablo 6.1. Sentezlenen bileşiklerin (3a-j) bazı özellikleri 55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil
Sayfa

Şekil 1.1. Tez Çalışması Kapsamında Gerçekleştirilen Sentez Şeması 1
Şekil 2.1. Prontosil, Sülfonamit ve Sülfapiridin Bileşiklerinin Yapıları 2
Şekil 2.2. Ticari Değeri Olan Bazı Sülfa İlaçları 3
Şekil 2.3. Sülfonamit Grubu İçeren Bazı İlaçların Etken Maddeleri 3
Şekil 2.4. Sülfonamit Grubu İçeren Bazı Spesifik Enzim İnhibitörleri 4
Şekil 2.5. CA İnhibitörü Olarak Kullanılan Bazı Sülfonamit Türevi Bileşikler 4
Şekil 2.6. Sülfonamit Türevi Biyolojik Aktif Bazı Bileşikler 5
Şekil 2.7. Sülfanilamit 5
Şekil 2.8. 4-Aminobenzoik Asit (PABA) Bileşiğinin Yapısı 5
Şekil 2.9. Sülfanilamit Türevlerinin Kimyasal Yapıları 6
Şekil 2.10. Bazı Sülfanilamit Çeşitleri 8
Şekil 2.11. 1-(Açil/aroil)-3-Sübstitüe Tiyoüre Genel Yapısı 10
Şekil 2.12. 1-(Açil/aroil)-3-Substitüe Tiyoürelerin İzotiyosiyanat Ara Ürünlü Sentezi 11
Şekil 2.13. Tiyoüre ve Açil İyodürlerden 1-Açil Tiyoüre Sentezi 11
Şekil 2.14. Anyon Reseptörleri Olarak 1-(Açil)-3-(Mono-Sübstitüe) Tiyoüreler 12
Şekil 2.15. 1-(Aroil)-3,3-(di-sübstitüe) Tiyoürelerin Metal Koordinasyon Üzerinde *S* ve *U* Formları Arasında Yapısal Olarak Birbirine Dönüşümü İçin Önerilen Mekanizma 13
Şekil 2.16. Organik Katalizör Olarak Geri Dönüşümlü Reçine Destekli Tiyoürelerin Genel Kimyasal Yapısı 15
Şekil 2.17. Organik Katalizörlerden İki Fonksiyonlu Tiyoüre-Aminin Genel Kimyasal Yapısı 16
Şekil 2.18. Açil Tiyoüreler, Açil Üreler ve Açil Guanidinlerin Karboksilat Anyonu İçin Önerilen H-Bağlayıcı Ağ Yapısı 19
Şekil 2.19. Biyolojik Aktivitelerini Gösteren 1-(Aroil)-3-(Benzamit)Sübstitüe Tiyoürelerin Genel Kimyasal Yapısı 19
Şekil 2.20. Nöraminidaz İnhibitörü Olan 1-(Açil)-3-(Pirimidinil Sübstitüe) Açil Tiyoüre Türevlerinin Genel Kimyasal Yapısı 20
Şekil 2.21. Grip Hastalığı Tedavisinde Kullanılan 1-(Benzoil)-3-(Aril) Tiyoüre Türevlerinin Genel Kimyasal Yapısı 20
Şekil 2.22. Antikanser Aktivite Gösteren Epipodofillotoksin 1-Açil Tiyoüre Türevleri Genel Kimyasal Yapısı 21
Şekil 2.23. Hepatit C Virüsü İçin Etkin Bir İnhibitör Olan 1-(4-Pentiloksi-3-Triflorometilfenil)-3-(Piridin-3-Karbonil) Tiyoürenin Kimyasal Yapısı 21

Şekil 3.2. 3a Molekülünün HRMS Spektrumu 26
Şekil 3.3. 3a Molekülünün FT-IR Spektrumu 26
Şekil 3.4. 3a Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 27
Şekil 3.5. 3a Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 28
Şekil 3.6. 3b Molekülünün HR-MS Spektrumu 28
Şekil 3.7. 3b Molekülünün FT-IR Sinyalleri 28
Şekil 3.8. 3b Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 29
Şekil 3.9. 3b Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 30
Şekil 3.10. 3c Molekülünün HR-MS Spektrumu 30
Şekil 3.11. 3c Molekülünün FT-IR Spektrumu 31
Şekil 3.12. 3c Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 31
Şekil 3.13. 3c Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 32
Şekil 3.14. 3d Molekülünün HR-MS Spektrumu 32
Şekil 3.15. 3d Molekülünün FT-IR Spektrumu 33
Şekil 3.16. 3d Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 33
Şekil 3.17. 3d Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 34
Şekil 3.18. 3e Molekülünün HR-MS Spektrumu 35
Şekil 3.19. 3e Molekülünün FT-IR Spektrumu 35
Şekil 3.20. 3e Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 36
Şekil 3.21. 3e Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 36
Şekil 3.22. 3f Molekülünün HR-MS Spektrumu 37
Şekil 3.23. 3f Molekülünün FT-IR Spektrumu 37
Şekil 3.24. 3f Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 38
Şekil 3.25. 3f Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 38
Şekil 3.26. 3g Molekülünün HR-MS Spektrumu 39
Şekil 3.27. 3g Molekülünün FT-IR Spektrumu 39
Şekil 3.28. 3g Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 40
Şekil 3.29. 3g Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 40
Şekil 3.30. 3h Molekülünün HR-MS Spektrumu 41
Şekil 3.31. 3h Molekülünün FT-IR Spektrumu 41
Şekil 3.32. 3h Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 42
Şekil 3.33. 3h Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 43
Şekil 3.34. 3i Molekülünün HR-MS Spektrumu 44
Şekil 3.35. 3i Molekülünün FT-IR Spektrumu 44
Şekil 3.36. 3i Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 44

Şekil 3.37. 3i Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 45
Şekil 3.38. 3j Molekülünün HR-MS Spektrumu 46
Şekil 3.39. 3j Molekülünün FT-IR Spektrumu 46
Şekil 3.40. 3j Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu 47
Şekil 3.41. 3j Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu 48

RESİMLER LİSTESİ

Resim
Sayfa

Resim 3.1. Laboratuvardan genel görünüş-1..... 22
Resim 3.2. Laboratuvardan genel görünüş-2..... 23
Resim 3.3. Laboratuvardan genel görünüş-3..... 24

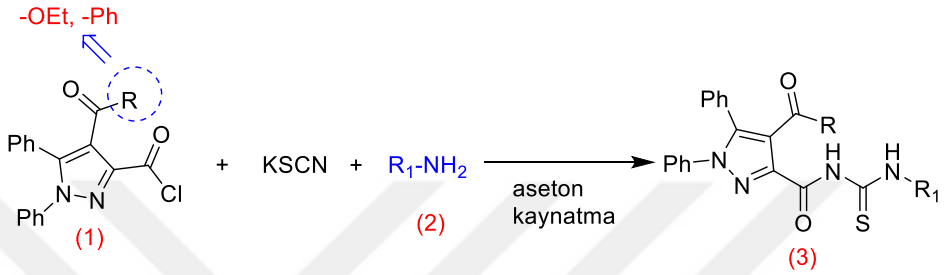
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
CA	**:** Karbonik Anhidraz
DAP	**:** Diamino Pirimidin
FTIR	**:** Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
IC_{50}	**:** Enzim aktivitesini yarıya düşüren inhibitör konsantrasyonu
İSE	**:** İyon Seçici Elektrotlar
KBB	**:** Kulak Burun Boğaz
KSCN	**:** Potasyum Tiyosiyanat
PEG400	**:** Polietilen Glikol 400
pH	**:** Hidrojen İyonu Potansiyeli
STK	**:** Sülfanilamit Trimetoprim Kombinasyonları
QSAR	**:** Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi
SAR	**:** Yapı-Aktivite İlişkisi
HCV	**:** Hepatit C Virüsü
İTK	**:** İnce Tabaka Kromatoğrafisi
NMR	**:** Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	**:** Milyonda Bir Kısım
HRMS	**:** Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
DMSO	**:** Dimetil Sülfoksit
ATR	**:** Zayıflatılmış Toplam Yansıma

1. GİRİŞ

Tez kapsamındaki sentez reaksiyonlarına literatürde bilinen iki tane farklı pirazol asit klorür (1) bileşiği sentezlenerek başlanmıştır. Başlangıç maddesi olan 1 bileşiklerinin, çözücülü ortamda potasyum tiyosiyanat (KSCN) ve aromatik yapıdaki beş tane farklı sülfonamit türevi ile tek kap reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve on tane yeni pirazol açil tiyoüre türevi (**3a-3j**) sentezlenmiştir. Şekil 1.1'de tez çalışmaları esnasında yapılan sentez şeması verilmiştir.



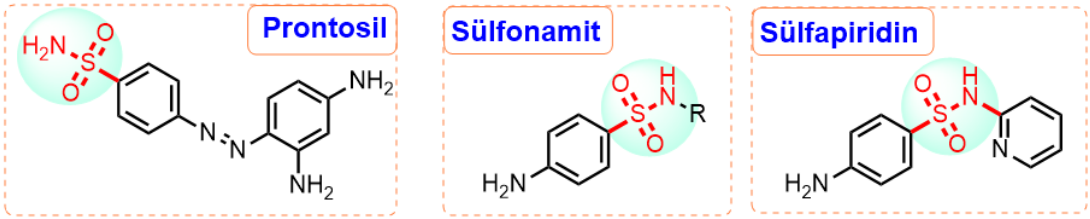
Şekil 1.1. Tez Çalışması Kapsamında Gerçekleştirilen Sentez Şeması

Sentezlenen hedef bileşikler pirazol, açil tiyoüre ve sülfonamit grupları içermektedir. Hedef bileşiklerin içerdikleri fonksiyonel gruplar dolayısıyla potansiyel biyolojik aktif ajan olma potansiyelleri vardır. Bu durum sentezlenen moleküllerin işlevselliği yönünden oldukça önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

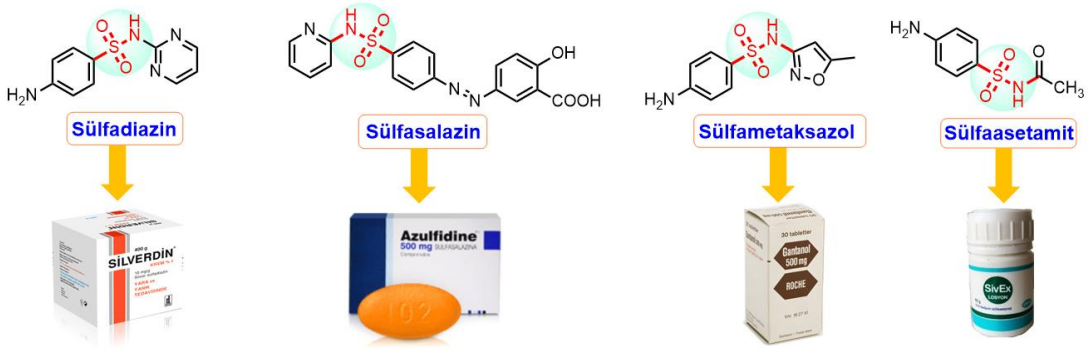
2.1. Sülfonamit Bileşikleri

Sülfonamidler olarak da adlandırılan sülfa ilaçları, geniş aktivite spektrumları nedeniyle geçmişten günümüze çok çeşitli endikasyonlarda antibakteriyel ajan olarak kullanılmıştır. Organik sülfür bileşiklerinin spesifik bir ailesi olup R-SO_2NH_2 genel formülü ile gösterilen sülfonamitler, tıp, veterinerlik, farmakoloji, biyoteknoloji ve sanayide yaygın kullanılmaktadırlar. Sülfonamit bileşiklerini popüler yapan ilk çalışma 1932 yılında Gerhard Domagk tarafından yapılıp, Prontosil adı verilen bir boya kullanılarak fareler üzerinde denenmiştir. Domagk, bu kırmızı bileşiğin in-vivo aktivitesini araştırarak ve kan zehirlenmesi için terapötik olarak uygulandığını tespit etmiştir. Prontosil'in in vitro inaktif ancak in vivo aktif olduğu gözlemi önemli ölçüde dikkat çekti. 1936 yılında yapılan bir çalışmada, sülfonamid yapısı içeren azo boyar maddelerin yapı-aktivite ilişkileri incelenmiştir. Biyotransformasyon sırasında N=N (diazo) bağının koptuğu ve bunun sonucunda aktif sülfonamid bileşiğinin oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışması ile de Domagk, Nobel Ödülüne layık görülmüştür (Başar, 2015).



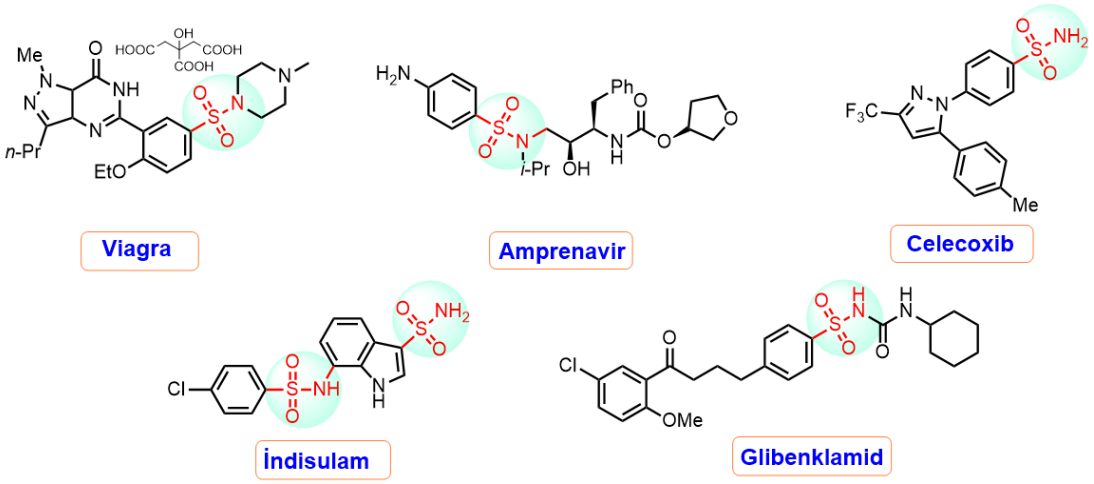
Şekil 2.1. Prontosil, Sülfonamit ve Sülfapiridin Bileşiklerinin Yapıları

Bu gelişmeyi 1939 ve 1941 yıllarında Sülfanilamit ve Sülfadiazin bileşiklerinin tedavi amaçlı kullanımı takip etmiştir. Sülfonamit türevi olan ve ticari pazar payına sahip ilaçlardan Sülfasalazin (Azulfidine) ve Sülfametoksazol (Gantanol) sıtma, idrar yolu enfeksiyonu ve Crohn hastalığı, Sülfapiridin boğaz veri enfeksiyonlarında, Sülfasetamit ve Sülfadiazin yanık tedavisinde kullanılmaktadır (Gümüş, 2008).



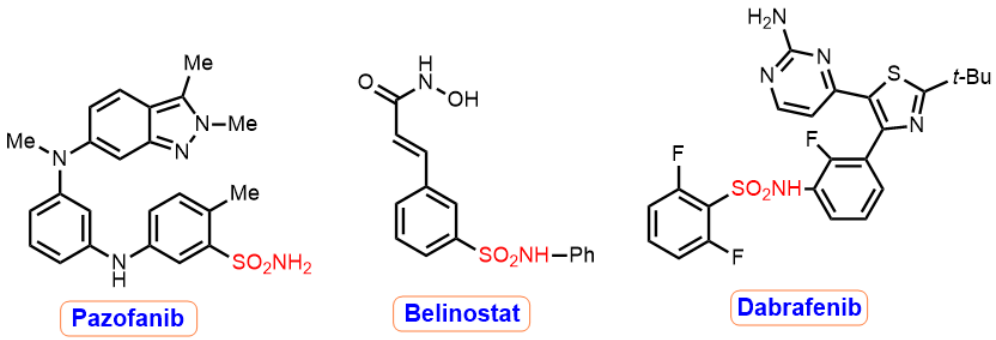
Şekil 2.2. Ticari Değeri Olan Bazı Sülfa İlaçları

Teknoloji destekli ilaç yapı ve tasarımları hızla geliştiğinden farklı biyoetkinliğe sahip ilaçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. 1998'de Sildenafil Sitrat (Viagra), HIV tedavisinde kullanılan Amprenavir, ağrı kesici, menüsküs ve romatizma hastalıklarının iyileştirilmesinde kullanılan Celecoxib ilaç pazarında yerini almıştır. Indisulam seçici antikanser aktivitesi olan ilaç etken maddesi iken Glibenklamid Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir diğer sülfonamit türevi etken maddedir (Başar, 2015).



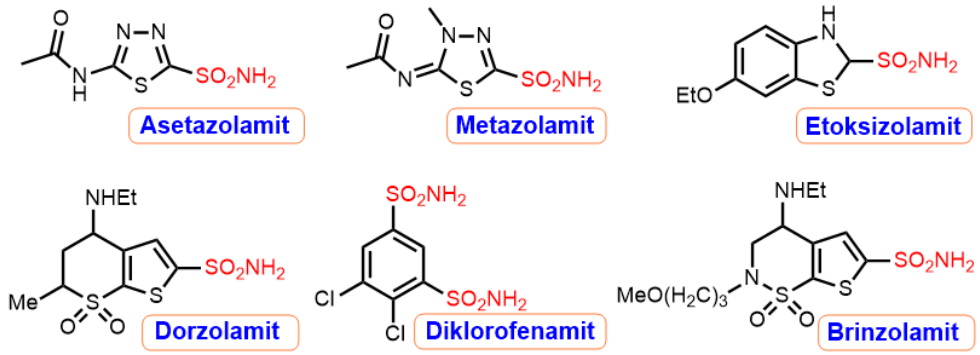
Şekil 2.3. Sülfonamit Grubu İçeren Bazı İlaçların Etken Maddeleri

Sülfonilamit yapısı içeren bileşiklerin farmakolojik ajan olarak geliştirildiği ve geniş kapsamlı biyolojik etkinliğe sahip oldukları görülmektedir. Son yıllarda sülfonamitlerle ilgili spesifik enzim inhibisyon çalışmaları göze çarpmaktadır. Pazopanib, tirozin kinaz inhibitörü, Belinostat histon deasetilaz inhibitörü, Dabrafenib'te BRAF inhibitörü olarak antikanser çalışmalarda kullanılmıştır (Bülbül, 2017).



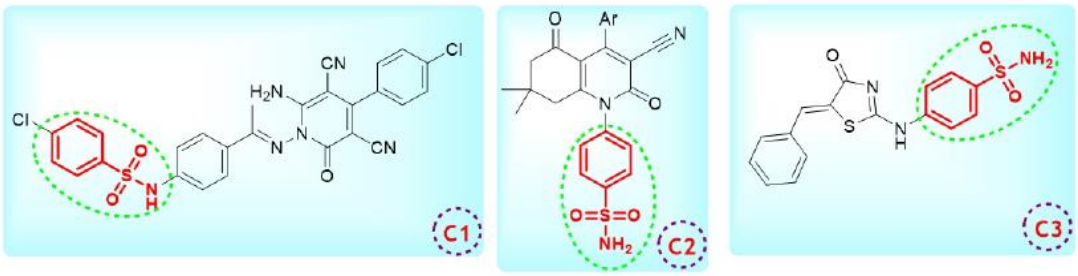
Şekil 2.4. Sülfonamit Grubu İçeren Bazı Spesifik Enzim İnhibitörleri

Çeşitli sülfonamit bileşikleri, sistein proteaz enzimlerinin inhibitörleri olarak değerlendirilmiş ve Alzheimer, kanser ve osteoporoz gibi durumların tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca, sülfonamit türevi bileşikler, kan ve böbrek hücrelerinde bulunan karbonik anhidraz (CA) enziminin etkili inhibitörleri olarak kabul edilmektedir (Bülbül, 2017).



Şekil 2.5. CA İnhibitörü Olarak Kullanılan Bazı Sülfonamit Türevi Bileşikler

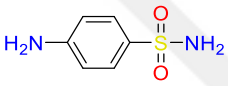
Sülfonamit bileşikleri ayrıca önemli derecede antikanser aktivite de göstermektedir. Aktivite özelliklerini geliştirmek için bu bileşiklerin farmakolojik olarak aktif çekirdekler ile birleştirilmesi özellikle tercih edilmektedir. Piridon ve hidrazon kısımları içeren yeni sülfonamit türevleri (C1), potansiyel karbonik anhidraz inhibitörleri (CAI'ler) olarak tasarlanmış ve insan karaciğer karsinomu hücre hattına (HepG2) karşı antikanser aktiviteleri için değerlendirilmiştir (Ghorab, 2017). Başka bir çalışmada, sülfonamit türevi (C2) referans ilaç doksorubisine göre daha iyi IC_{50} değerleri göstermiştir (Ahmed, 2017). Ayrıca, aril sülfonamit grubu içeren tiyazol bileşikleri (C3) ile ilgili kolorektal kanser hücre hattı çalışmaları referans ilaçlardan daha iyi aktivite değerleri göstermiştir (Mohamed, 2017).



Şekil 2.6. Sülfonamit Türevi Biyolojik Aktif Bazı Bileşikler

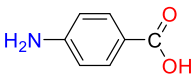
2.2. Sülfanilamitler

Sülfanilamit türü bileşikler 50 yılı aşkın bir süredir bir çok alanda ilaç olarak kullanılmaktadır. İlk kez 1908'de Gelmo'nun sentezlediği sülfanilamit veya diğer adıyla "para-amino benzen sülfonamit" (Şekil 2.7), sülfanilamitlerin en basit yapılı üyesidir (Rodrigues, 2008).



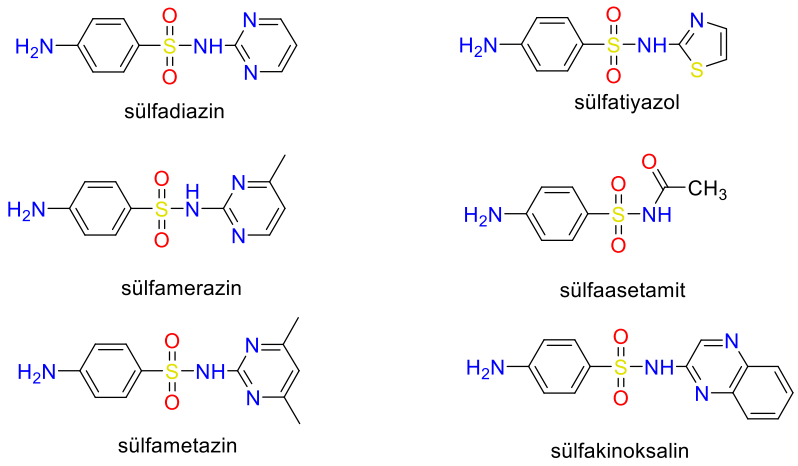
Şekil 2.7. Sülfanilamit

Einsenberg, 1913'te bazı azo bileşiklerinin in vitro antibakteriyel tesirli olduklarını öne sürmüştür. Jacobs ve Heildelbergen ve 1919'da, p-amino benzen sülfonamid yapısı içeren kimyasal moleküllerin hidrokuprein ile birleşerek invitro antibakteriyel tesirli oldukları tespit edilmiştir. Tüm sülfanilamitler aynı yapıya sahiptir. Sülfanilamitler, esas itibariyle sülfanilamit (para-amino benzen sülfonamit) (Şekil 2.8) maddesinin türevidir. Yapıdaki herhangi bir azot yerine farklı gruplar bağlanarak, tesir gücü ve etki süreleri birbirinden farklı olan çok sayıda sülfanilamit içeren yapılar oluşturulabilir.



Şekil 2.8. 4-Aminobenzoik Asit (PABA) Bileşiğinin Yapısı

Günümüzde halâ fazla sayıda sülfanilamit yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş olup, bu yapılardan yalnızca 30 tanesi kullanım alanı bulmuştur. (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Sülfanilamit Türevlerinin Kimyasal Yapıları

Sülfanilamitler esas olarak, genellikle trimetoprim, ormetoprim ve baquiloprim gibi diaminopirimidin (DAP) türevleri ile birleştirilen sığır solunum yolu hastalığı kompleksinin (BRDC) tedavisinde kullanılır (Güreli, 2009). Ağızdan alındığında, sülfanilamitler gastrointestinal sistemde verimli bir şekilde emilir ve yutulduktan sonraki 1-4 saat içinde en yüksek plazma seviyelerine ulaşır. Bu bileşikler plazma albüminine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve bağlıyken onları inaktif hale getirir. Vücut sıvıları ve dokuları boyunca yaygın olarak dağılırlar ve esas olarak böbrekler tarafından atılırlar, ancak aynı zamanda safra, tükürük, ter ve gözyaşı yoluyla da atılırlar. Sülfanilamitler, bakterisidal bir etkiye sahip olmaktan ziyade bakteriyostatik bir etkiye sahiptir, bu da aktif olarak bölünen bakterileri hedef alan bakterisidal antibiyotiklerle birlikte kullanımlarını sınırlar. Bazı bakteriler, metabolik yollarını değiştirerek sülfanilamitlere karşı direnç geliştirebilir.

İnsanlarda yan etkiler arasında kusma, mide bulantısı, baş ağrısı, karın ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve karaciğer fonksiyonlarında potansiyel anormallikler yer alabilir. Sülfanilamitleri diğer ajanlarla birleştirmek, direnç gelişimini düşük tutarken aktivite spektrumlarını genişletir. Sülfanilamit-trimetoprim kombinasyonları (STK) ülkemizde de mevcuttur. Enfeksiyon bölgesinin durumu, sülfanilamitlerin etkinliğini büyük ölçüde etkiler; Enfeksiyon bölgelerindeki nekrotik doku, bakterilere folik asit sağlayarak etkinliklerini azaltabilir. Sonuç olarak, sülfanilamitler ciddi solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için ilk tercih değildir. Çeşitli antibiyotiklerle birlikte kullanılabilirler, ancak lokal anesteziklerle birlikte uygulanmamalıdır (ör., prokain, benzokain, butosin), metiyonin, folik asit, nikotinamid veya kolin. Prokain penisilin G, prokain içeriği nedeniyle kontrendikedir (Güreli, 2009).

2.2.1. Gruplandırılmış Sülfanilamitler

Sülfanilamitler, uygulama yerleri, emilme ve vücuttan atılma durumlarına göre;

1. Kısa ve orta etki süreli olanlar
2. Depolanarak kullanılanlar
3. Özel kullanım yeri olanlar
4. Absorbe edilemeyenler

2.2.2. Kısa ve orta etki süreli olanlar

- Sülfadiazin
- Sülfamerazin
- Sülfametazin
- Sülfazoksazol
- Sülfametoksazo

2.2.3. Depolanarak kullanılanlar

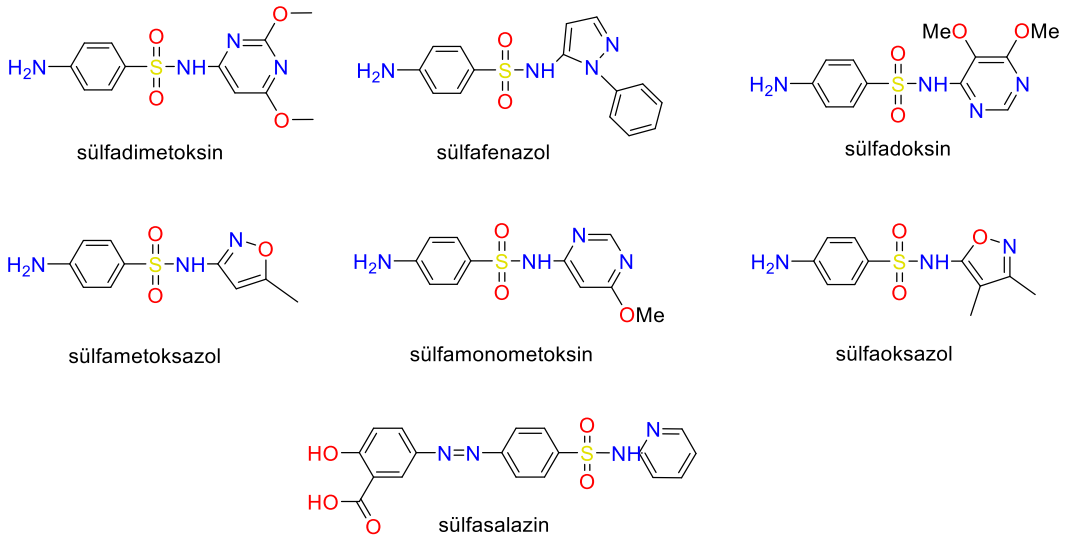
- Sülfadoksin

2.2.4. Özel kullanım yeri olanlar

- Lokal tedavilerde
  Sülfaasetamit
- Yanık tedavisinde
  Gümüş-sülfadiazin, marfanil
- Ülseratif kolit tedaviside
  Sülfasalazin

2.2.5. Absorbe edilemeyenler

- Sülfakolit
- Süksinilsülfatiazol



Şekil 2.10. Bazı Sülfanilamit Çeşitleri

2.2.6. Sülfamerazin

Sülfamerazine esas olarak solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolları ve KBB alanı için endike olan sülfanilamit grubu içeren antibiyotiktir (Şekil 2.9). Daha geniş bir aktivite spektrumunu kapsamak için trimetoprim ile kombinasyon halinde oral formülasyonlar mevcuttur.

2.2.7. Sülfadiazin

Sülfadiazin bir antibiyotiktir (Şekil 2.9). Pirimetamin ile birlikte kullanıldığında toksoplazmoz hastalığı için tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Sülfadiazin ortakulak iltihabı, romatizmal ateş ve kalmidya enfeksiyonlarının önlenmesi için kullanılan ikinci bir tedavi yöntemidir. Oral yolla alınarak kullanılır. Olası olumsuz durumlar arasında bulantı, baş ağrısı, ateş, döküntü ve depresyon yer alır. Ciddi karaciğer problemleri, böbrek problemleri olan kişilerin kullanmaması gerekir.

Hamilelik sırasında kullanılırsa, bebekte kernikterus (bir aylık bebeklerin kuvvetli sarılık olmaları halinde, kanda artan bilirubinin beyin-kan engelini aşarak beyinde bulunan çekirdeklerin hasar alması durumudur) riskini artırabilir. Üretici firma emzirme sırasında kullanımı tavsiye etmese de, bebeğin sağlıklı olması durumunda kullanımının güvenli olduğu düşünülmektedir.

2.2.8. Sülfatiyazol

Akridinler, çok önemli bir koenzim olan Nikotinamid Adenin Dinükleotid'in yapısını taklit eden ve çeşitli biyolojik özelliklere sahip hücresel bileşiklerdir. Tiyazol halkası, tiamin (B1 vitamini) ve penisilin gibi biyolojik olarak aktif doğal bileşiklerde ve ayrıca çok sayıda sentezlenmiş farmasötik aktif maddede bulunur. Sülfatiyazol, sülfasüksidin ve promizol, önemli antibiyotik ve antifungal özellikleri ile bilinen tiyazol grubu içindeki farmasötik aktif bileşenlerdir. Özellikle, sülfatiyazol, bir bakteriyostatik ilaç sınıfı olan en güçlü sülfanilamitler arasındadır.

Keşfinden bu yana, 5000'den fazla sülfanilamit türevi sentezlenmiş ve etki mekanizmaları kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bununla birlikte, bazı sülfanilatamid bazlı ilaçlarla ilişkili yan etkiler, yeni ilaçların geliştirilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır.

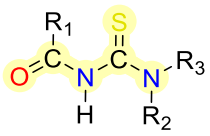
2.2.9. Sülfaasetamit

Sülfaasetamit, pityriasis versicolor ve rosacea'nın tedavilerinde kullanılmaktadır (Şekil 2.9). Aynı zamanda göz damlası çözeltisinde bulunur. Anti-inflamatuar etki gösterir. Bakterilerin hayatta kalmak için ihtiyaç duydukları folik asit varlığını sınırlandırırlar.

Sülfaasetamitin ayrıca hidradenitis suppurativa'nın hafif formları için bir tedavi olarak da kullanılabileceği öne sürülmüştür. Sülfaasetamit antibakteriyel aktiviteye sahiptir ve akneyi kontrol etmek için kullanılır. Sülfürtamit ve sülfür içeren ürünler (keratolitik) genellikle akne rosacea (papül, püstül veya her ikisi ile birlikte rosacea) tedavisi için teşvik edilir. Köpükler, şampuanlar, krema ve yıkamalar gibi Sülfaasetamit içeren çeşitli reçeteli topikal ürünler vardır.

2.3. Açil Tiyoüre Türevleri

Fonksiyonel grubu (>N–C(S)–N<) içeren moleküller tiyoüreler olarak sınıflandırılır. Bu moleküllerdeki azot atomlarının etrafındaki ikame modeline bağlı olarak, mono-, di-, tri- veya tetra-ikameli tiyoüreler olarak bulunabilirler. 1- (açil/aril) ikamesi terimi, bir karbonil grubunun tiyoüre çekirdeğine bağlanmasını ifade eder. Bu tür düzeneklerin prototipi olan $CH_3C(O)NHC(S)NH_2$ tipi, yüzyıldan fazla bir süredir tanınmaktadır (Nencki, 1873). Daha fazla ikame, ikinci azotu içerir ve 1- (açil / aril) -3- (mono sübstitüe edilmiş) ve 1- (açil / aril) -3,3- (di-sübstitüe edilmiş) tiyoüreler gibi yapılara yol açar ve genel formülleri $R_1C(O)N(_1)HC(S)N(_3)R2R_3$.

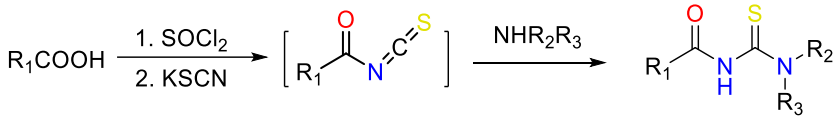


Şekil 2.11. 1-(Açil/aroil)-3-Sübstitüe Tiyoüre Genel Yapısı

Sonuç olarak, her on beş yılda bir farklı 1,3-ikameli tiyoürelerin sentezinde ve kullanımında kayda değer yükseliş olmuştur. 1-(açil/aril)-3-sübstitüe tiyoüreler, ayrı ayrı azota bağlı çift serbest hidrojenin varlığı sayesinde geniş bir heterosiklik bileşik yelpazesi oluşturmak için esnek başlangıç noktaları görevi görür (Murru, 2008). 2007 yılında, Aly ve ark. aril ile ikame edilmiş tiyoürelerin kimyası ve olası uygulamaları hakkında güncellenmiş bilgiler sundu (Aly, 2007). Ayrıca, karbonil ve tiyokarbonil grupları ile çeşitli yapılardaki metal iyonları arasındaki etkileşimler hem sert hem de yumuşak atomlarla önemli reaktivitelerinin altını çizer. 2010'dan önce Koch, platin grubu metallerle işlevselleştirilmiş 1-(açil/aril)-3-(alkil)- ve 1-(açil/aril)-3,3-(di-alkil)-tiyoürelerin tipik kimyasal yapılarını bildirmiştir (Koch, 2001). Açil tiyoüre molekülleri, mineral ekstraksiyonu için köpük flotasyonunda kullanılan seçici olarak kompleks oluşturan yumuşak metal katyonları için etkili adjuvanlar olarak hizmet eder. Son gelişmeler, ara ve iyon seçici elektrotlarda iyonofor olarak kullanılan tiyoüre ligandları ile çeşitli metal komplekslerinin oluşturulmasını ve böylece çevresel uygulamalarının geliştirilmesini içerir (Wilson, 2010). Bu kompleksler benzersiz ışıldayan özellikler gösterir ve diğer yapıların yanı sıra metal kükürt nanopartiküllerini sentezlemek için öncüler olarak kullanılabilir. Bu tür bileşikler, X-ışını kristalografisinde devam eden gelişmelerin moleküler yapılarını daha da ortaya çıkarmasıyla biyolojik öneme sahiptir (Solinas, 2012). Bu ilerleme, etkili kütüphane taraması ve ilaç adaylarının optimizasyonu da dahil olmak üzere çeşitli yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarına olanak sağlamaktadır (Burgeson, 2012).

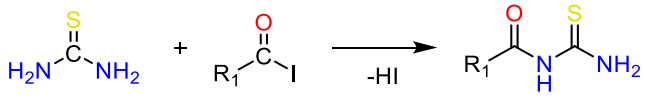
2.3.1 Açil Tiyoürelerin Sentezi

Başlangıçta Douglas-Dains (Douglass, 1934) tarafından tanımlanan ve bugün halâ kullanılan tiyoürelerin sentetik üretimi için etkili bir yöntem keşfetmiştir. Karşılık gelen asit klorürün potasyum veya amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonu yoluyla yerinde açil izotiyosiyanatların üretimini içerir. Bu izotiyosiyanatlar daha sonra uygun şekilde ikame edilmiş alifatik veya aromatik amino bileşikleri ile reaksiyona katılır (Şekil 2.12). Tipik olarak, aseton veya asetonitril çözücü görevi görür, ancak alternatif yaklaşımlarda 1-bütil-3-etilimidazolyum tetrafloroborat, PEG-400 veya solvent içermeyen ortam gibi iyonik sıvılar kullanılmıştır (Pourshamsian, 2012).



Şekil 2.12. 1-(Açil/aroil)-3-Substitüe Tiyoürelerin İzotiyosiyanat Ara Ürünlü Sentezi

Başka bir yöntem, Voronkov'un araştırmasında (Voronkov, 2009) Şekil 2.13'te ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, aminotiyokarbonilimidol klorürlerin potasyum tiyosiyanat ile reaksiyona sokulmasıyla veya N-açil aminoimidodil klorürlerin hidrojen sülfür ile reaksiyona sokulmasıyla açiltiürelerin oluşumunu içerir.



Şekil 2.13. Tiyoüre ve Açil İyodürlerden 1-Açil Tiyoüre Sentezi

1-açil tiyoüreler için ek sentetik yollar arasında metil-N-arilkarbamoditioatların açil izotiyosiyanatlar ve aminlerle reaksiyonu ve iminofosforanil tiyoürelerin karboksilik asitlerle reaksiyonu yer alır (Tamura, 1978). N-aminotiyokarbonilkarbodiimidlerin mineral asitlerle hidrolizi, karşılık gelen 1-açil ikameli tiyoüre ürünlerini de verir (Goerdeler, 1980). Maddani ve Prabhu, aminlerin bazik sulu çözelti içinde karbon disülfür ile yoğunlaştırılması ve ardından aminlerle reaksiyona sokulması yoluyla hem simetrik hem de asimetrik ikame edilmiş tiyoürelerin sentezlenmesi için pratik bir yöntem geliştirdiler (Maddani, 2010).

2.3.2. Spektroskopik Özellikleri

Fourier Dönüşümü Kızılötesi (FTIR) ve Raman spektroskopisi teknikleri, açil tiyoüre moleküllerinin titreşim özelliklerini araştırmak için kullanılmıştır. Bu analizler, ilgili temel yöntemlerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlamayı amaçlayan kuantum kimyasal hesaplamalarla tamamlanmıştır. Örneğin, $R_1C(O)NHC(S)NHR_2$ bileşiğinde yapılan kuantum kimyasal hesaplamalar, değişen frekans ve yoğunluklara sahip iki farklı N-H germe titreşiminin varlığını tahmin eder. N-amid seçimi durumunda, molekül içi hidrojen bağında yer alan birincil N-H grubu, tipik olarak 3175 cm^{-1} civarında belirgin bir absorpsiyon zirvesi sergiler. Tutarlı bir şekilde, N-H grubu yaklaşık 3350 cm^{-1} merkezli geniş bir bant olarak kendini gösterir (Arslan, 2009).

1700 cm^{-1} ve 1800 cm^{-1} arasındaki spektral alanın kritik bir tespiti, yerel moleküler ortama duyarlılığı nedeniyle karbonil (C = O) germe titreşimleri için gerekli olduğunu kanıtlamaktadır. Mono-sübstitüe açil tiyoürelerde, daha düşük dalga sayılarında gözlenen

C=O gerilme frekansı, O)NHC(S)NH- parçası içindeki molekül içi etkileşimlerden etkilenir (Estévez-Hernández, 2005).

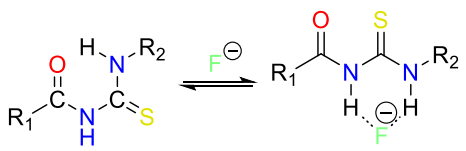
Başka bir yaklaşım, karbonil ile fenil halkası arasındaki rezonans etkileşimlerini gösteren 1- (benzoil) -3 sübstitüe tiyoürelerde gözlenen kırmızıya kayma eğilimini vurgular. Bu fenomen, C=O bağının aynı anda gerilmesi ve C=N ve NH bağlarını içeren titreşimsel eşleşme ile kanıtlanır (Dehghanpour, 2010). Kızılötesi spektroskopi, 3200 cm^{-1} civarında geniş bir bandın olmamasının, tiyoüre grubundan zorlu proton uzaklaştırımını ifade ettiği metal kompleks bileşiklerinin analizinde de çok önemli olmuştur. Ayrıca, bant genişliğinde 180 cm^{-1}'e doğru bir azalma, elektronik delokalizasyon etkilerini ve oksijen atomu tarafından koordine edilen C=O germe titreşim frekansındaki değişiklikleri gösterir (Arslan, 2003).

1-(açil/aril)-3-(alkil) sübstitüe tiyoürelerin elektronik özellikleri de araştırılmıştır. 1-benzoil tiyoüre gibi türevler, merkezi -C(O)NHC(S)N- grubu çeşitli koşullar altında ışıldayan özellikler sergileyen güçlü moleküler yapısal seçicilik gösterir. Özellikle, polar çözücü ortamlarında, proton transferi veya bükülmüş molekül içi yük transfer emisyonları ile ilişkili ikili floresan olayları gözlemlenmiştir (Yang, 2007). Bu tür floresan ve parlak taban sensörlerinin anyon algılama uygulamalarında etkili olduğu kanıtlanmıştır (Nie, 2004).

2.3.3. Uygulamalar

2.3.3.1. Anyon Reseptörleri ve İyonoforlar

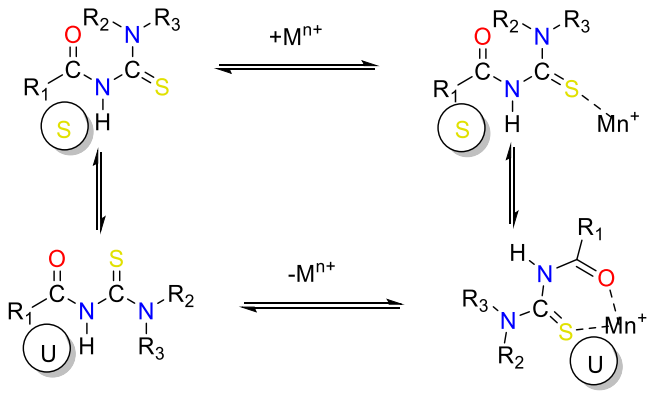
Tiyoüre parçasının hidrojen bağlama kabiliyeti, anyon reseptörlerinin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fabbrizzi ve meslektaşları, çeşitli anyonların tanınması için üre içeren reseptörleri ve tiyoüre gruplarını tanıttılar (Bonizzoni, 2006). Zhang ve ark. başlangıçta 1- (açil) -3- (mono-sübstitüe edilmiş) tiyoüreler barındıran anyon reseptörlerinin özelliklerini karakterize etti ve Şekil 2.14'te gösterilen, R1 ve R2 gruplarının konuk anyonlarla etkileşime girebilen kromoforlar olarak hareket ettiği hidrojen bağı etkileşimlerindeki merkezi rollerini vurguladı.



Şekil 2.14. Anyon Reseptörleri Olarak 1-(Açil)-3-(Mono-Sübstitüe) Tiyoüreler

Modern salisilik asit bazlı tiyoüre reseptörleri, biyolojik olarak ilgili anyonlar için oldukça hassas ve seçici iyon tanıma sensörlerinin geliştirilmesini ilerleten bir dizi kolorimetrik özelliği tespit etme yetenekleri nedeniyle tanımlanmıştır. Bir izatin grubunun açil tiyoüre türevlerine dahil edilmesi, asetat anyonları için bağlanma afinitelerini artırarak çoklu hidrojen bağı etkileşimlerini kolaylaştırır. Burada, bu reseptörlerin indol kısmı hem açil tiyoüre hem de N-H grubu ile etkileşime girer (Hu, 2009).

Otazo-Sanchez ve meslektaşları, iyon seçici elektrotlarda (ISE'ler), özellikle Hg (II), Pb (II) ve Cd (II) potansiyometrik sensörlerin iyonoforlar olarak kullanılmak üzere 40-50 tiyoüre türevlerini sentezlediler. Yeni bir yaklaşım, mezogözenekli silikaya bağlanmasıyla 1-furoil tiyoüre içeren modern inorganik-organik hibrit malzemelerin imalatını içerir ve sulu çözeltilerden Cıva(II) 'nın uzaklaştırılmasında güçlü etkinlik gösterir (Mureseanu, 2010). 1- (2-Furoyl) -3- (1-naftil) tiyoürenin bir sonojel-karbon matrisine gömülmesi, Cd (II) iyonları (0.8 µg / L) için düşük bir tespit limiti ve yüksek tekrarlanabilirlik sergiledi. Ayrıca, 1- (aril) -3,3- (di-sübstitüe) tiyoüreler, C=O ve C=S gruplarının zıt yönelimleri ile S-form konfigürasyonunu tercih eder ve potansiyel olarak Şekil 2.15'te gösterildiği gibi U şeklinde bir metaller arası koordinasyon oluşturur. Bu bulgular, iyon seçici elektrotların (ISE'ler), özellikle görsel olarak farklı ve verimli iyon tayini gerektiren uygulamalarda, iyonoforlar için sağlam adaylar olarak uygunluğunun altını çizmektedir.



Şekil 2.15. 1-(Aroil)-3,3-(di-sübstitüe) Tiyoürelerin Metal Koordinasyon Üzerinde *S* ve *U* Formları Arasında Yapısal Olarak Birbirine Dönüşümü İçin Önerilen Mekanizma

Organik kükürt bileşikleri, köpük yüzdürme tekniklerini kullanan mineral ekstraksiyon işlemlerinin ayrılmaz bir parçasıdır. Özellikle, 1- (açil) -3- (ikame edilmiş) tiyoüreler, daha yumuşak metal katyonlarını seçici olarak kompleksleştirmek için kritik ligandlar olarak işlev görür. 1- (etoksikarbonil) -3- (n-butil) tiyoüre gibi ticari olarak temin edilebilen

bileşikler, bakır cevherlerinden bakır sülfür minerallerinin geri kazanılmasında etkilidir (Hope, 2004). Bu bileşikler, diğer metal sülfürlere, özellikle porfirin cevherlerinde bulunan demir sülfüre karşı üstün verimlilik sağlar (Guang-Yi, 2011).

Koch ve meslektaşları, ekstraksiyon ve taşıma işlemleri için 1- (kampanil) -3,3- (dietil) tiyoüre ligandları ile komplekslenmiş Au (I) metali ve Au (I) metalinin kristal formlarını göstermiştir (Luckay, 2010). 1-Açil tiyoüre ligandları, Ag(I) metal iyonlarına yüksek afinite gösteren, karışık metal iyonları içeren kloroform bazlı homojen karışımlar boyunca iyon transfer deneylerindeki rolleri için aktif olarak incelenmiştir. Benzer moleküler yapılara sahip N-(tiyo)fosforile (tiyo)amid ve tiyoüre ligandları kullanılarak yapılan araştırmalar da Ag(I) metal iyonlarına karşı gelişmiş seçicilik vaat etmektedir.

2.3.3.2. Tiyoürelerin Metal Kompleksleri

Metal kompleksleri içeren tiyoürelerin önemi, malzeme biliminin ilerlemesinde çok önemlidir. Aynı zamanda, bu alanda geçiş metali komplekslerinin kullanımı giderek daha yaygın hale gelmektedir. 1-(2-Klorobenzoil)-3-(pirolidin) tiyoüre ve Ni(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin termal reaksiyonları, 290-1500 K arasında değişen sıcaklıklarda termal analiz yoluyla analiz edildi ve reaksiyon ürünleri X-ışını kırınımı yoluyla Ni_3S_2, $Cu_{1.96}S$ ve Co_4S_3 olarak tanımlandı (Emen, 2012). Uygun koşullarda, bis[1- (benzoil) -3,3- (dietil tioureat)] kadmiyum(II) bileşiğinin termal bozunumu, kuantum hapsi içinde heksadesilamin tarafından desteklenen CdS nanopartiküllerinin sentezlenmesi için tek kaynaklı bir öncü olarak hizmet edebilir. Ek olarak, benzer selenoureat ligandları içeren kurşun komplekslerinden türetilen PbSe nanotelleri, tek kaynaklı öncüler olarak doğrulanmıştır (Akhtar, 2012).

Son gelişmeler, tiyoüre metal komplekslerini polimer matrisine gömerek Cu (II) ve Ni (II) iyonlarını içeren yeni epoksi polimerlerin geliştirilmesini içerir ve bu da sağlam gerilme mukavemetine ve yüksek termal stabiliteye sahip malzemelerle sonuçlanır. Titreşim spektrumu analizi, tiyoürelerde artan konjugasyon ve asimetrinin hiperpolarize edilebilirliği arttırdığını ve bu bileşikleri doğrusal olmayan optik malzemeler olarak daha fazla araştırma için teşvik ettiğini göstermektedir. 1- (Benzoil) -3,3-dialkil tiyoüreler de sıvı kristal malzemelerin tasarımında kullanılmaktadır. Alkil zincir uzunluğunun 1- (benzoil) -3- (aril) tiyoüre türevlerinin mezomorfik davranışı üzerindeki etkisinin sistematik bir çalışması, alkil zinciri boyunca alkoksi gruplarının dallanmasının ve konumlandırılmasının mezomorfik özelliklerini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir.

Seshadri ve ekibi, bu iki dişli ligandlara bağlı ferrosen türevlerinin çeşitli monomezojenlerini sentezledi (Seshadri, 2007).

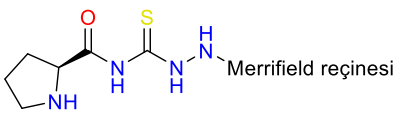
2.3.3.3. Katalizör Olarak Kullanımı

Karvembu ve ekibi, oksidasyon reaksiyonlarında katalizör bileşenleri olarak 1- (açil) tiyoüre bileşiklerinin metal komplekslerinin potansiyel uygulamalarını belirlediler. N-[di(alkil/aril)karbamatiol]benzamid ligandlarını PPh3/AsPh3 donör atomları ile birleştirerek Ru(III) ve Ru(II) kompleksleri sağladılar. Bu kompleksler, oda sıcaklığında siklik, alilik, birincil, ikincil ve alifatik oksitleyici olarak N-metilmorfolin-N-oksit kullanarak, benzilik alkollerin karşılık gelen karbonil bileşiklerine oksidasyonunda katalitik aktivite sergiler (Gunasekaran, 2011). Ek olarak, N- [di (alkil / aril) karbamathiol] benzamid ligandları içeren Co (III) komplekslerinin, 80 ° C'de çeşitli alkollerin oksidasyonu için ter-bütil hidroperoksit ile etkili katalizörler olduğu kanıtlanmıştır.

Tetrahedral bakır(I) kompleksleri, benzen içindeki [$CuCl_2(PPh_3)_2$] ve 1-benzil-3,3-(difenil/dietil)tiyoüreler (HL) arasındaki reaksiyonlardan sentezlendi. Elde edilen [CuCl(HL)(PPh3)2]2 kompleksi, asetonitril içinde hidrojen peroksit kullanılarak birincil ve ikincil alkollerin oksidasyonu için 25°C'de aktif bir katalizör görevi görür (Gunasekaran, 2011).

2.3.3.4. Asimetrik Katalizör Olarak Kullanımı

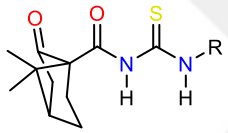
Tiyoürelerin asimetrik reaksiyonlarda verimli katalizörler olarak kullanılması için çağdaş bir sentez yöntemi geliştirilmiştir. Bu bileşikler, çevresel faydaları ve maliyet etkinlikleri nedeniyle tercih edilir, bu da onları hafif ve nötr koşullar altında geri dönüşüm ve yeniden kullanım için son derece uygun hale getirir. Tiyoüreler, pH'ı 7'den düşük olan koşullara kolay uyum sağlamaları nedeniyle organik katalizörler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, tiyoüre içeren katalizörler, polimer reçineleri ile etkileşime girdiğinde veya çok az miktarda suda etkili olabilir. Esterleşme ve diğer bilimsel süreçlerde organik katalizörler olarak uygulamalar bulurlar (Poulsen, 2008). 1-açil-3 sübstitüe tiyoürelerin kullanımındaki son gelişmeler aşağıda özetlenmiştir.



Şekil 2.16. Organik Katalizör Olarak Geri Dönüşümlü Reçine Destekli Tiyoürelerin Genel Kimyasal Yapısı

Kiral açil sübstitüe tiyoüreler, Pictet-Spengler reaksiyonları, ketonların siyanosililasyonu ve Mannich reaksiyonları ve iminlerin hidrofosforilasyonu olarak Strecker reaksiyonları dahil olmak üzere çeşitli reaksiyonlarda katalizör görevi görür (Sigman, 1988). Kiral bir iskelete bağlı bir tiyoüre grubu ve bir üçüncül amino grubu içeren kiral iki işlevli organik katalizörler, %85'lik bir verimlilik göstermiştir (Puglisi, 2008).

Merrifield reçinesi destekli l-prolin (Şekil 2.16) içeren tiyoüre organokatalizörler, ketonların ve aromatik aldehitlerin asimetrik aldol yoğunlaşmasına katılırlar. Bu bileşikler, yüksek verim ve orta derecede diyastereo seçicilik ile mükemmel enantiyoselektivite sergiler. Merrifield reçinesi tarafından desteklenen katalizörler, yüksek enantiyos eçiciliği koruyarak ve düşük verim sağlayarak en az dört döngü boyunca yeniden kullanılabilir. Yapısal konformasyonlarına bağlı olarak, iki işlevli tiyoüre-amin organokatalizörleri (Şekil 2.17), iyi verimlere sahip uygun başlangıç malzemelerinden sentezlendi ve doğrudan aldol reaksiyonunu katalize etmek için kullanıldı.



Şekil 2.17. Organik Katalizörlerden İki Fonksiyonlu Tiyoüre-Aminin Genel Kimyasal Yapısı

Anti-aldol bileşikleri, suda yüksek diastereoselektivite ve enantiyoselektivite elde ederek mükemmel verimlilikle üretilmiştir (Tzeng, 2009). Organik katalizör, substratı içeren mekanizma içinde hidrojen bağı oluşumu ile kolaylaştırılan geçiş durumunun konformasyonuna uyum sağlar. Reaksiyonun stereokimyasal oryantasyonu, ikame edicilerin hidrofobik doğasının yanı sıra sterik ve elektrostatik etkileşimler ile açıklanmaktadır.

2.3.4. Açil Tiyoüre Bileşikleri Üzerine Biyolojik Çalışmalar

Çok sayıda çalışma, tiyoüre türevi bileşiklerin biyolojik uygulamalarını araştırmış ve çok çeşitli biyoaktiviteleri ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, bu araştırmaların çoğu sistematik araştırmadan yoksundur ve kesin etki mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, 1-Aroyl-3- (ikame edilmiş-2-benzatyasolil) tiyoüreler güçlü antibakteriyel özellikler sergiler. Benzer şekilde, 1- (Benzoil) -3- (ikame edilmiş) tiyoüreler, florlu türevleri genellikle antibakteriyel aktiviteye göre üstün antifungal aktivite gösteren antimikrobiyal ajanlar olarak işlev görür (Cunha, 2007).

Limban ve Missir, antimikrobiyal aktivite gösteren bir dizi 2- (4-metil / metoksimetil) -benzoik asit tiyoüre sentezledi (Limban, 2011). Klorlu türevler, patojenik bakteri ve mantarlara karşı karşılaştırılabilir antimikrobiyal etkinlik göstermiştir. Ek olarak, benzotiyazol içeren tiyoüre türevleri, mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu aktivite sergiler ve mantarlara karşı bakterilerden daha yüksek etkinliğe sahiptir. 1- (benzoil) -3- (4-metil-fenoksimetil) tiyoüreler üzerinde yapılan testler potansiyel antiparaziter aktiviteyi göstermiştir. Ayrıca, tiyofen bazlı tiyoüre bileşikleri, çeşitli mikrobiyal türlere karşı kayda değer antifungal aktivite gösterir. 6-tiyoüreido-4-anilinokinazolinler gibi diğer bileşikler, sıtma önleyici ajanlar olarak işlev görürken, 1-asetil-3- (o-florofenoksi) tiyoüreler herbisit özelliklere sahiptir. Polisübstitüe 1- (açil) tiyoüreler, influenza virüsüne karşı yeni bir güçlü inhibitör sınıfını temsil eder (Ke, 2006).

Florlu 1-(aril)tiyoüreler, tripanozomlara karşı yeni bir etkili ajan kategorisi oluşturur ve ayrıca influenza virüsü nöraminidaz inhibitörleri olarak da görev yapar. Bu arada, Drechslera oryzae ve Pyricularia oryzae gibi bitki patojenlerine karşı 1,3-dialkil/diaril tiyoüreler önemli antifungal aktivite gösterir (Ramadas, 1998). Son zamanlarda, değişen uzunluk ve esneklikte 1- (açil) tiyoüre ve 1- (açil) üre grupları içeren antranilik diamidler sentezlenmiş ve bilinen antranilik diamid insektisitleri ile karşılaştırılmıştır. Oryantal ordu kurduna (Mythimna separata), sivrisinek larvalarına (Culex pipiens pallens) ve elmas sırtlı güveye (Plutella xylostella) karşı böcek öldürücüler olarak etkinlikleri değerlendirildi ve 1-(açil) tiyoüre grubunun böcek öldürücü aktivitenin sürdürülmesindeki önemli rolü vurgulandı (Zhang, 2012).

Aril ve amino asit ester yan zincirleri içeren bir dizi 1- (asetoksi-benzoil) tiyoüre türevi, aspirin bazlı bir açiloksi benzil ester türevi olan asetoksibenzoil izotiyosiyanatın amino fonksiyonel gruplarla aril aminler veya amino asitler ile reaksiyona sokulmasıyla sentezlendi. Bağlayıcı olarak tiyoüre içeren bu ürünler, aspirine kıyasla gelişmiş antibakteriyel özellikler göstermiştir (Ngaini, 2012).

Zhou ve ark. dört yeni tiyokarbonil florobenzamid ve bunların kobalt kompleksleri hakkında rapor vermiş, yapısal özelliklerini ve çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerini araştırmıştır. Hem ligandlar hem de kompleksleri, test edilen tüm bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergiledi. Tioil benzamidler, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis ve Pseudomonas aeruginosa'ya karşı kobalt komplekslerinden daha güçlü etkiler gösterdi. Yapı-aktivite analizleri, Shewanella sp.'deki flor atomlarının para-ikamesinin yüksek antibakteriyel aktiviteye katkıda bulunduğunu, ortobenzoil flor

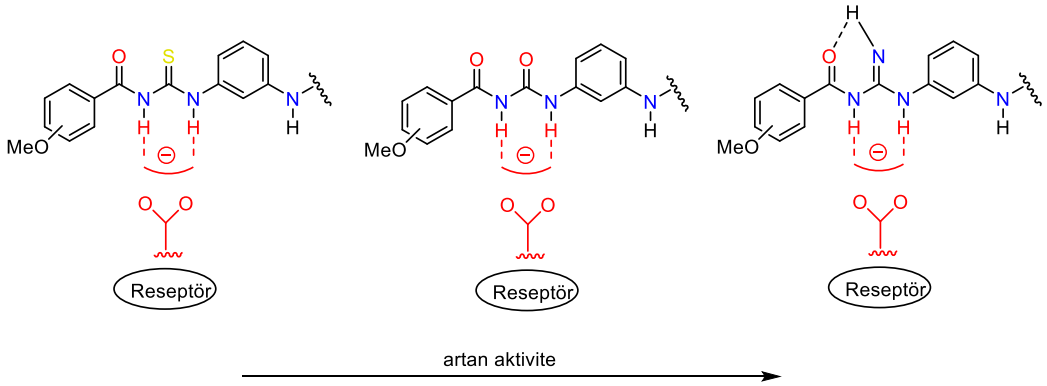
ikamesinin ise daha düşük aktivite gösterdiğini gösterdi. Karbonil grubunun polaritesi, artan antibakteriyel aktivite ile bağlantılıydı. Ek olarak, tioil benzamidlerdeki morfolin grubu için piperidin grubunun ikame edilmesi, tiyoüre bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesini arttırdı (Zhong, 2008).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fizyolojik olarak aktif alkaloidler 1-(açil)-sübstitüe edilmiş tiyoürelerden sentezlenmiş ve pestisit olarak antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. N-(β-D-glukopiranosil)-N-ikameli tiyoüreler, β-D-glukopiranosilaminokarbamoil klorürün oda sıcaklığında kuru piridin içinde izotiyosiyanat ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlandı (Somsák, 2008). 1- (açil) tiyoüre grupları içeren makromoleküllerin biyolojik aktivitesi değerlendirildi ve FTIR spektroskopisi ile karakterize edilen kitosan türevlerinin sentezine yol açtı. Bu türevler, tek başına mantarlara kıyasla mahsule zarar veren bakterilere ve çeşitli patojenik mantarlara karşı üstün antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Asetil ve karboksimetil kitosan türevleri, gram pozitif bakterilere karşı gram negatif bakterilere göre daha yüksek etkinlik göstermiştir. Benzer şekilde, kloroasetil tiyoüre grupları içeren türevler, klor atomları ile birlikte asetil veya benzoil gruplarının varlığına bağlı olarak gelişmiş antifungal aktivite göstermiştir. Ek olarak, kitosan iskeletine tiyoüre grupları eklenerek ve pH'a bağlı olarak moleküller arası disülfür bağları oluşturularak oluşturulan bu türler, bağırsak mukozasına gömülü terapötik maddelerin salınımını potansiyel olarak kontrol eden jelleşme özellikleri sergilemiştir (Sonone, 2019).

Han ve ark. üre ve tiyoüre bileşiklerinin, mikrotübül oluşumu yoluyla mitotik etkileşimi bozarak hücre ölümüne yol açarak kanser hücrelerinin tedavisinde potansiyel kullanımını tartıştılar. Birkaç ikame edilmiş 1-benzoil-3-fenil üre / tiyoüre analogu sentezlediler ve antitümör aktivitelerini değerlendirdiler. Özellikle, kükürt analogları, Faz I klinik çalışmalarda kullanılan MGK-639829 gibi yeni maddelere kıyasla kanser hücre hatlarına karşı daha yüksek etkinlik göstermiştir (Hallur, 2006). Bir hidrofenantren grubu içeren asimetrik bir 1-açil-3,3-(di-sübstitüe edilmiş) tiyoüre dizisi sentezlendi ve SMMC7721 ve A549 tümör hücrelerine karşı anti-tümör aktivitesi açısından değerlendirildi (Rao, 2011).

Daha önce tartışılan kimyasal çok yönlülük üzerine inşa edilerek, 1- (açil) -3- (mono- ve di-sübstitüe edilmiş) tiyoüreler, başlangıçta aktif bileşikler olarak tanımlanan açilhidrazidlere veya açilguanidinlere dönüştürüldü (Şekil 2.13). Yazarlar, ligandlar ve reseptör hücreleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinden kaynaklanan yapısal farklılıklara rağmen, biyolojik aktivitelerinin benzer kaldığını öne sürdüler. Şekil 2.18,

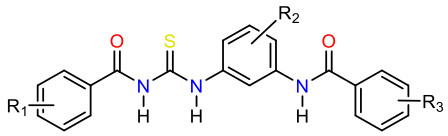
SMO üzerinde bulunan varsayımsal bir karboksilat anyonu için üç biyoizosterik yapı (açilhidrazidler, açilüreler ve açilguanidler) için önerilen H-bağlayıcı ağ yapısını göstermektedir.



Şekil 2.18. Açil Tiyoüreler, Açil Üreler ve Açil Guanidinlerin Karboksilat Anyonu İçin Önerilen H-Bağlayıcı Ağ Yapısı

Dai ve ark. etkili antiviral ajanlar olarak iki açiltiyoüre türevi bileşik tanımladılar. Antiviral gücü arttırmak ve ilaç benzeri özellikleri optimize etmek için kapsamlı bir yapı-aktivite ilişkisi analizi yaptılar. Bu araştırmadan, potansiyel geniş spektrumlu antiviral yetenekleri nedeniyle iki ikame edilmiş benzoil tiyoüre vurgulanmıştır (Burgeson, 2012).

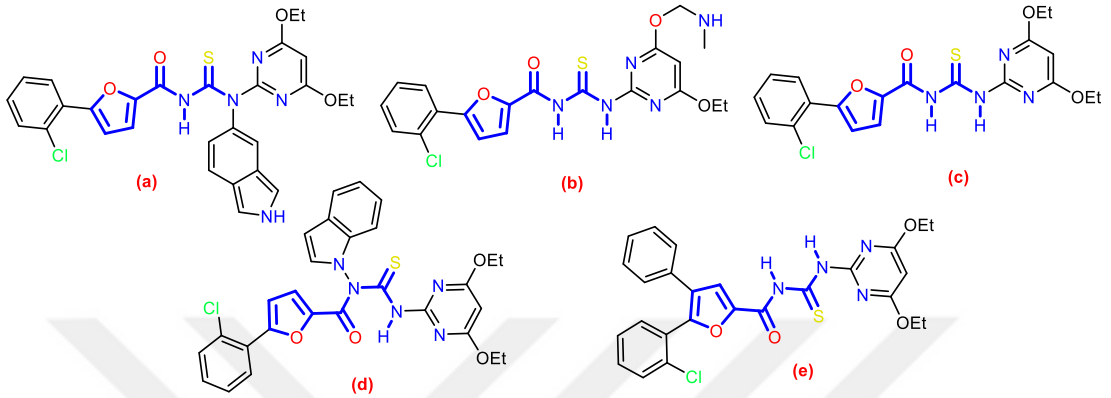
Şekil 2.19'da R1 = 4-tert-butil, R2 = 4-CH3O ve R3 = 2-Cl-C6H4 ile gösterilen bileşikler, submikromolar antiviral deneylerde hem aşı (EC50 = 0.25μM) hem de La Crosse (EC50 = 0.27μM) virüslerine karşı sitotoksik etkiler sergiledi. Bu bileşikler, bu serideki önceki bileşiklerle dikkate değer benzerlikler paylaşır. Çalışmalar, lipofilik grupların (tert-butil veya trimetoksi grupları gibi) ve merkezi 1- (açil) tiyoüre parçasının geniş spektrumlu antiviral aktivite elde etmek için çok önemli olduğunu göstermektedir.



Şekil 2.19. Biyolojik Aktivitelerini Gösteren 1-(Aroil)-3-(Benzamit)Sübstitüe Tiyoürelerin Genel Kimyasal Yapısı

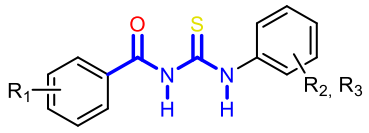
Poli-ikameli pirimidinil, ter-butilaminokarbonil açiltiyoüre analogları ve nöramindiaz arasındaki etkileşimleri incelemek için yerleştirme yöntemleri ve kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) modelleri kullanılmıştır. Nöraminidazın inhibitör etkinliğini belirlemek için kritik olarak iki anahtar faktör tanımlanmıştır: Hidrofobik ve sterik faktörlerden etkilenen hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimler (Sun, 2010). En güçlü bileşik Şekil

2.20(c)'de gösterilmiştir. Bu molekülün, glikoproteinin aktif bölgesinde esansiyel amino asit kalıntıları ile dokuza kadar hidrojen bağı oluşturduğu önerilmektedir. Gelişmiş bir bağlanma modeli QSAR ve moleküler bağlantı çalışmaları kullanılarak, tahmin edilen enerjiyi ve gelişmiş inhibitör aktiviteyi gösteren dört yeni bileşik sentezlendi. Şekil 1.79'da gösterildiği gibi, tüm bu bileşikler yapılarında bir açil tiyoüre grubuna sahiptir (Sun, 2010).



Şekil 2.20. Nöraminidaz İnhibitörü Olan 1-(Açil)-3-(Pirimidinil Sübstitüe) Açil Tiyoüre Türevlerinin Genel Kimyasal Yapısı

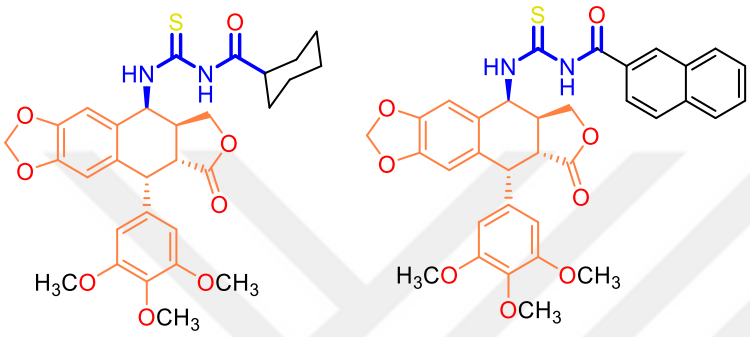
Severson ve ark. çeşitli bileşiklerin influenza virüslerine karşı etkinliğini değerlendirdi (Severson, 2008). 114 µM'ye kadar konsantrasyonlarda doz-yanıt testlerinde test edilen 26 bileşikten sadece aktivite ve minimum hücre toksisitesi gösterenler korunmuştur. Ayrıntılı bir yapı-aktivite ilişkisi analizinin ardından, 21 bileşik antiviral aktiviteleri, sitotoksisiteleri ve seçicilikleri açısından daha fazla incelendi. Bu analizden, altı umut verici bileşik tanımlandı. Bunlar, Şekil 2.21'de gösterilen 1-benzoil-3-arilethiurea varyantları (R1=R2=H, R3=C6H5; R1=2-Br, R2=H, R3=sn-butil; R1=3-F, R2=2-CH3, R3=4-I; R1=2-I, R2=H, R3=sn-butil). Yazarlar, bu bileşiklerin tasarımında, sentezinde ve değerlendirilmesinde daha fazla iyileştirmenin klinik olarak etkili terapötik ajanların geliştirilmesine yol açabileceğini öne sürmektedir (Severson, 2008).



$R_1 = R_2 = H, R_3 = C_6H_5$
R_1 = 2-Br, R_2 = H, R_3 = sek-Bütil
R_1 = 3-F, R_2 = 2-CH_3, R_3 = 4-I
R_1 = 2-I, R_2 = H, R_3 = sek-Bütil

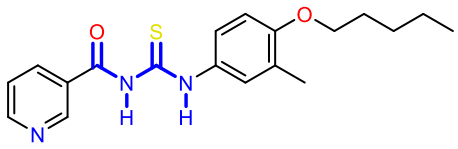
Şekil 2.21. Grip Hastalığı Tedavisinde Kullanılan 1-(Benzoil)-3-(Aril) Tiyoüre Türevlerinin Genel Kimyasal Yapısı

Son zamanlarda, epipodofilotoksin de dahil olmak üzere açil tiyoürelerin (Şekil 2.22'de gösterilmiştir) yeni türevleri sentezlendi ve bunların sitotoksik etkileri, etoposit ile karşılaştırıldığında üstün sitotoksisite gösteren dört insan tümör hücre hattına karşı değerlendirildi (Li, 2013). Yapı-aktivite ilişkisi (SAR), açil tiyoüre grubunun hacmi ve ikamesi ile epipodofilotikoksi grubunun elektron yoğunluğu ve konfigürasyonu gibi faktörlerden etkilenen bu bileşiklerin aktivitesinde çok önemli bir rol oynar. Bu bulgular, bu moleküllerin anti-kanser ajanları olarak daha fazla gelişme için umut vaat ettiğini göstermektedir.



Şekil 2.22. Antikanser Aktivite Gösteren Epipodofillotoksin 1-Açil Tiyoüre Türevleri Genel Kimyasal Yapısı

Şekil 2.23'te gösterilen molekül, 1- (4-pentiloksi-3-triflorometilfenil) -3- (piridin-3-karbonil) tiyoüre (ACH-806), hepatit C virüsünün (HCV) bir inhibitörü olarak tanımlanır, modern etki mekanizması ve direnç yolu ile dikkat çeker (Wyles, 2008).



Şekil 2.23. Hepatit C Virüsü İçin Etkin Bir İnhibitör Olan 1-(4-Pentiloksi-3-Triflorometilfenil)-3-(Piridin-3-Karbonil) Tiyoürenin Kimyasal Yapısı

Önceki bulgular, bahsedilen bileşiklerin çeşitli farmasötik ve biyolojik uygulamalar için potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, mekanizmalarını ve fizyolojik işlevlerini anlamak sınırlı kalmaktadır. Bu bakımdan 1- (açil / aril) -3- (ikame edilmiş) tiyoürelerin araştırılması, gelecekteki araştırma ve geliştirme için umut verici bir yolu temsil etmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sentezlerde kullanılan tüm kimyasalların temini Sigma Aldrich ve Merck markalı ürünler olarak, piyasadaki ticari firmalardan yapılmıştır. Tüm reaksiyonlar manyetik karıştırıcı kullanmak suretiyle çözücülerin kaynama sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. İnce Tabaka Kromatoğrafisi (İTK) (60F254 alüminyum plaka) ile bileşiklerin saflığı ve tüm reaksiyonlar, takip ve tespit edilmiştir. Sentezlenen moleküllerin erime noktaları Elektrotermal 9200 marka erime noktası cihazıyla ölçülmüştür. FTIR spektrumları Perkin Elmer marka ATR'li cihazla, elementel analiz ise LECO-932 CHNS-O model cihazla alınmıştır. NMR analizleri Bruker Avance 400 spektrometre cihazı ile alınmış, protonlara ait çokluklar birli (s), üçlü (t), dörtlü (q) ve çoklu (m) sinyaller olarak verilmiştir. NMR spektrumunda kimyasal kaymalar milyonda bir kısım (ppm) olarak verildi. Tüm deneysel çalışmalar, görselleri Resim 3.1, 3.2 ve 3.3 'de verilen Yozgat Bozok Üniversitesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarımızda yapılmıştır.



Resim 3.1. Laboratuvardan Genel Görünüş-1

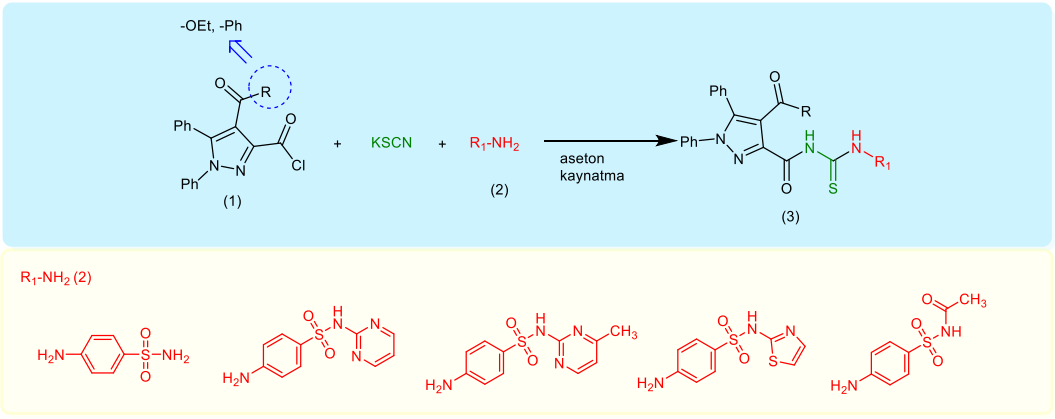


Resim 3.2. Laboratuvardan Genel Görünüş-2



Resim 3.3. Laboratuvardan Genel Görünüş-3

Açil tiyoüreler genellikle izotiyosiyanat bileşiklerinin aminler ile olan reaksiyonlarından sentezlenmektedir. Genellikle, bu reaksiyonlarda kullanılan izotiyosiyanat bileşikleri alkali tiyosiyanatlardan ara basamakta elde edilmektedir. Tez çalışmaları dahilinde, Şekil 3.1'de görüldüğü gibi, pirazol ve sülfonamit grupları içeren yeni açil tiyoüre bileşiklerinin sentezi tek kap reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Tez Kapsamında Gerçekleştirilen Sentez Rotası

Başlangıç maddesi olarak kullanılan Etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat (**1a**) ve 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür (**1b**) bileşikleri literatüre göre sentezlendi (Şener, 2007; Korkusuz, 2010; Akçamur, 1986).

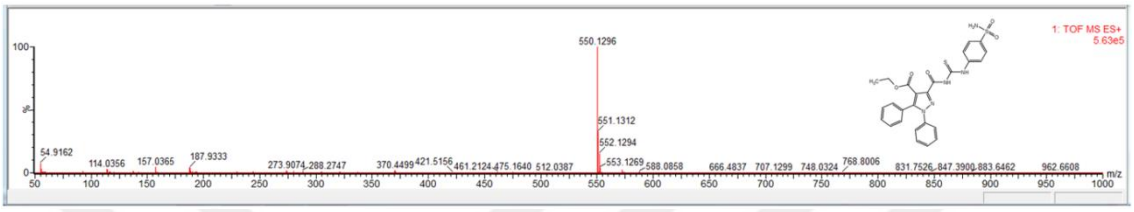
Hedef bileşiklerin (**3**) sentezi pirazol asit klorür türevlerinin (**1**), potasyum tiyosiyanat reaktifi ile gerçekleştirilen reaksiyonu ile başlatıldı. Bu reaksiyonun sonucunda elde edilen açil izotiyosiyanat bileşikleri, reaksiyon ortamından izole edilmemiştir. Devamında, reaksiyon ortamına ilave edilen sülfonamit türevleri (**2**) ile, hedef bileşikler olan açil tiyoüre bileşikleri (**3**) elde edilmiştir (Verim 77-89%). Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ve HRMS analizleri ile doğrulanmıştır.

3.1. Sülfonamit Grubu İçeren Yeni Açil Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

25 mL'lik bir aseton bileşik **1** (2 mmol) çözeltisine 2 mmol KSCN (potasyum tiyosiyanat) eklendi. Bu karışım, bir geri soğutucu altında manyetik bir karıştırıcı üzerinde 30 dakika kaynama noktasına kadar ısıtıldı. Bu süreden sonra, reaksiyon ortamında oluşan KCl katısı süzüldü. Daha sonra, 2 mmol bir sülfonamid türevi (10 mL'lik bir aseton çözeltisi içinde), reaksiyon şişesindeki süzüntüye damla damla ilave edildi. Karışım daha sonra bir geri soğutucu altında manyetik bir karıştırıcı üzerinde 2,5 saat kaynatıldı. Reaksiyonun ilerlemesi İTK kullanılarak izlendi. Bu süreden sonra, çözücü, bir dönel buharlaştırıcı kullanılarak reaksiyon karışımından çıkarıldı. Kalan katı su ile yıkandı ve beyaz bir ham ürün elde edildi. Bu ham ürün daha sonra oda sıcaklığında 1 saat boyunca dietileter içinde karıştırıldı. Son olarak, saf beyaz ürün, bir vakum desikatörde P_2O_5 üzerinde kurutuldu ve spektroskopik analiz için hazırlandı.

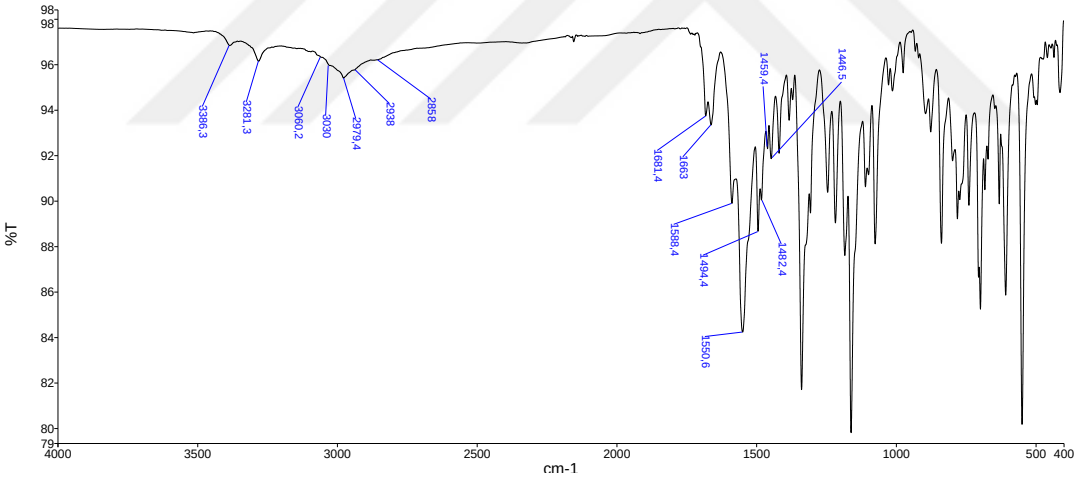
3.2.1. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3a)

Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-*1H*-pirazol-4-karboksilat **(1)** , KSCN ve 4-aminobenzensülfonamit **(2)** bileşiğinin reaksiyon verimi % 89 olarak sonuçlandı. E.N. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{26}H_{23}N_5O_5S_2$ yapısı ile eşleştiği belirlendi.



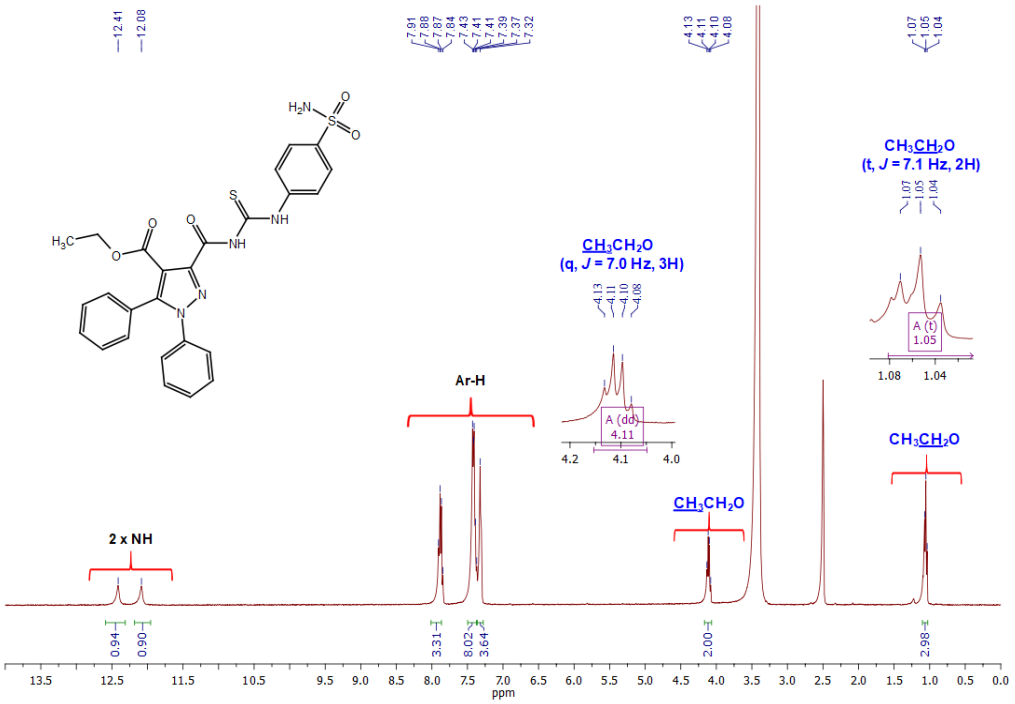
Şekil 3.2. 3a Molekülünün HRMS Spektrumu

Molekülün HR-MS verileri m/z (*M* + H) piki 550,1296 tespit edilmiş ve bileşikteki elementlerin miktarları $C_{26}H_{23}N_5O_5S_2$ kapalı formül ile eşleşmiştir.



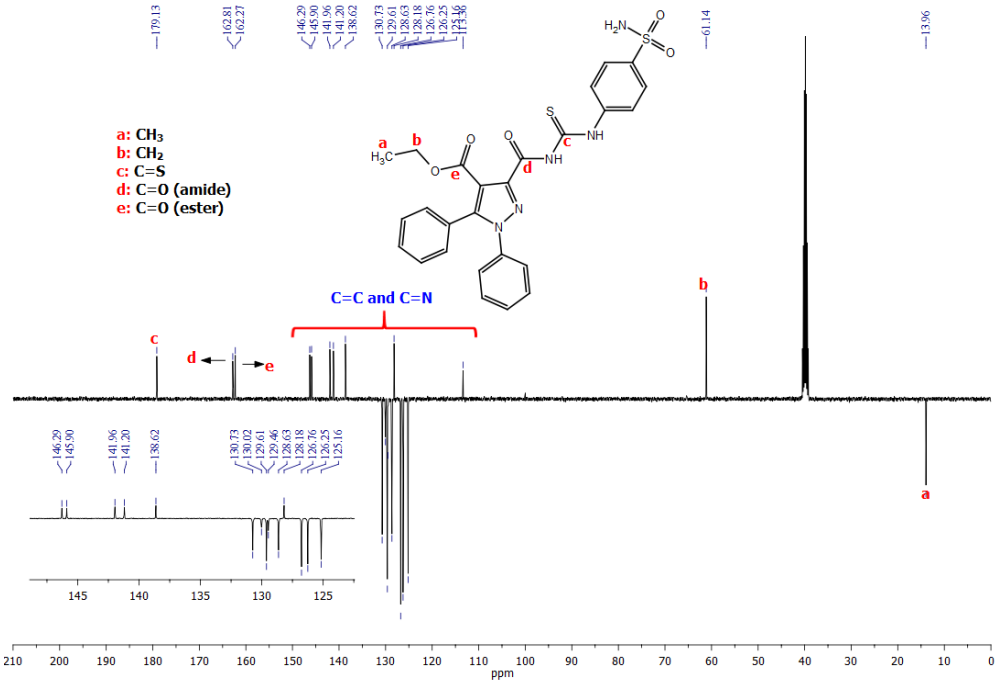
Şekil 3.3. 3a Molekülünün FT-IR Spektrumu

Molekülün ATR yöntemi ile yapılan FT-IR spektrumunda 3386 ve 3281 cm^{-1}'deki bantlar N-H gerilimi sinyallerinin, 3060-2858 cm^{-1} civarlarındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme sinyallerinden, 1681 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme sinyalinden, 1663 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme sinyalinden, aromatik C=C ve C=N gerilimine ait sinyaller 1588-1446 cm^{-1} aralığındaki bantlardır.



Şekil 3.4. 3a Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 3.4 de **3a** molekülünün DMSO-*d6* çözücüsündeki $_{1}$H-NMR spektrumu incelendiğinde 12.41 ve 12.08 ppm'de gözlenen tekli sinyaller N-H protonlarına, 7.91-7.32 ppm aralığında gözlenen çoklu sinyaller Ar-H protonlarına, 4.11 ppm'de (J = 7.0 Hz) gözlenen dörtlü sinyaller molekül içindeki etil grubunda bulunan metilen protonlarına ve 1.05 ppm'de (J = 7.1 Hz) gözlenen üçlü sinyaller etil grubunda bulunan metil protonlarına aittir.

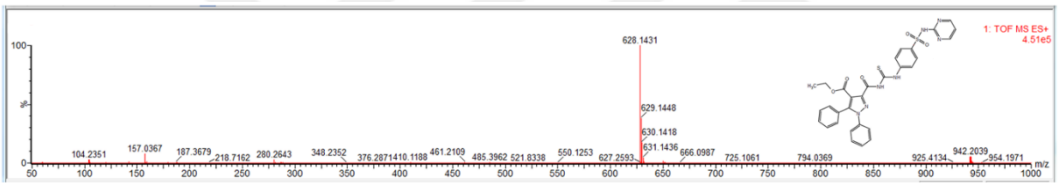


Şekil 3.5. 3a Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

Şekil 3.5'de **3a** molekülünün DMSO-*d6* çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde 179.1, 162.8 ve 162.3 ppm'de gözlenen sinyaller sırasıyla C=S, C=O (amit) ve C=O (ester) gruplarına, 146.3-113.4 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik C=C ve C=N gruplarına, 61.1 ppm de gözlenen sinyal OCH_2CH_3 grubundaki metilen karbonuna ve 14.0 ppm'de gözlenen sinyal, CH_3 karbonuna aittir.

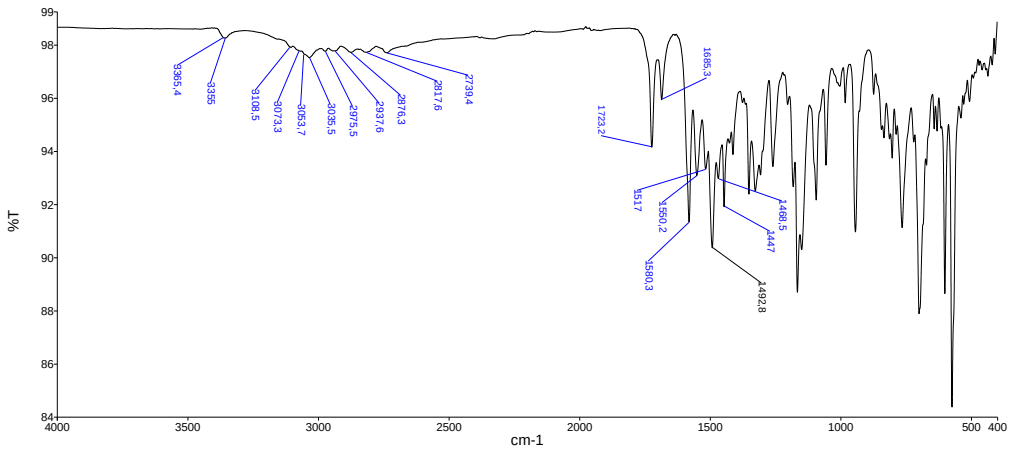
3.2.2. Etil 1,5-Difenil-3-((((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl) Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3b)

Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-*1H*-pirazol-4-karboksilat **(1)**, KSCN ve 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzenesülfonamit **(2)** bileşiğinin reaksiyonu verimi % 82 ile sonuçlandı. EN. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{30}H_{25}N_7O_5S_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



Şekil 3.6. 3b Molekülünün HR-MS Spektrumu

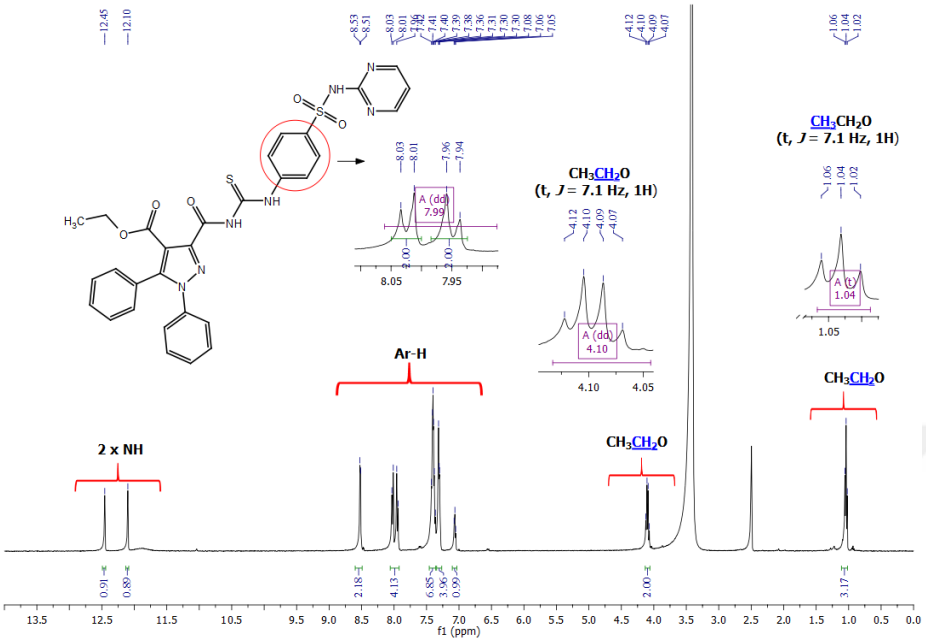
Molekülün HR-MS testinde m/z (*M* + H) sinyali 628,1431gözlemlenmiş ve molekül formülü $C_{30}H_{25}N_7O_5S_2$ olarak tespit edilmiştir



Şekil 3.7. 3b Molekülünün FT-IR Sinyalleri

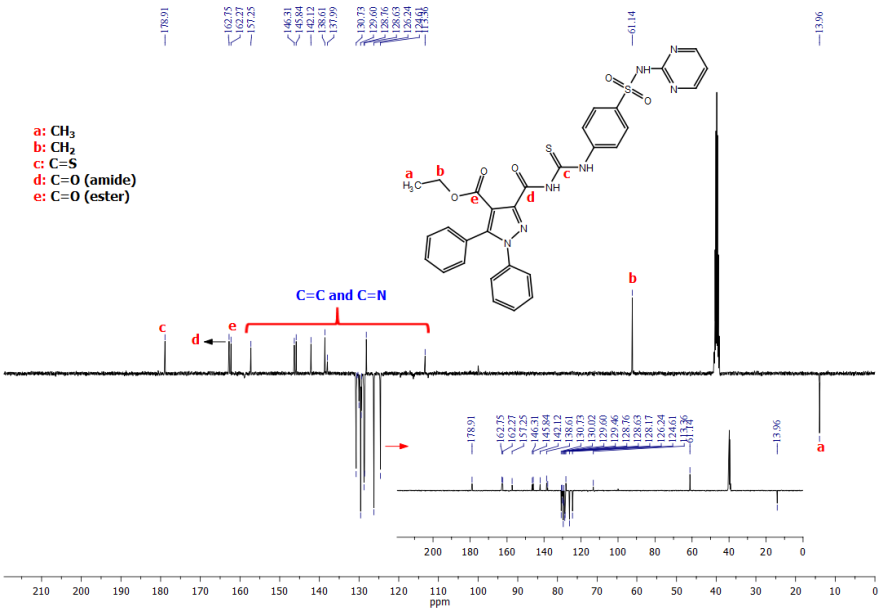
Molekülün ATR yöntemiyle yapılan FT-IR spektrumunda 3357 cm^{-1}'deki bant N-H gerilme sinyalleri, 3108-2818 cm^{-1} aralığındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme

sinyallerinden, 1732 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme sinyalinden, 1685 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme sinyalinden, 1580-1447 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme sinyalleri sonucu oluşur.



Şekil 3.8. 3b Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 3.8 de **3b** molekülünün DMSO-*d6* çözücüsündeki 1H-NMR spektrumu incelendiğinde 12.45 ve 12.10 ppm'de gözlenen tekli sinyaller N-H protonlarına, 8,53-7,05 ppm aralığında gözlenen çoklu sinyaller Ar-H protonlarına, 4.10 ppm'de (J = 7.1 Hz) gözlenen dörtlü sinyaller molekül içindeki etil grubunda bulunan metilen protonlarına ve 1.04 ppm'de (J = 7.1 Hz) gözlenen üçlü sinyaller etil grubunda bulunan metil protonlarına aittir.

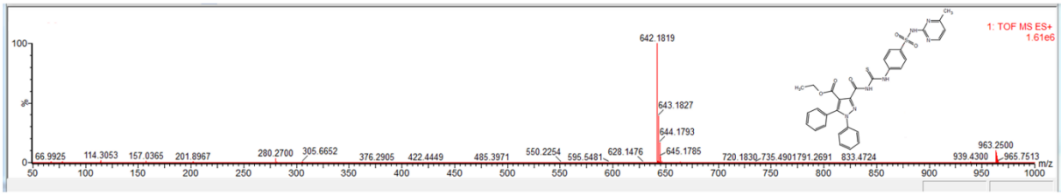


Şekil 3.9. 3b Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

Şekil 3.9'da **3b** molekülünün DMSO-*d6* çözücüsündeki $_{13}$C-NMR spektrumu incelendiğinde 178.9, 162.8 ve 162.3 ppm'de gözlenen sinyaller sırasıyla C=S, C=O (amit) ve C=O (ester) gruplarına, 157.3-113.4 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik C=C ve C=N gruplarına, 61.1 ppm de gözlenen sinyal OCH2CH3 grubundaki metilen karbonuna ve 14.0 ppm'de gözlenen sinyal, CH_3 karbonuna aittir.

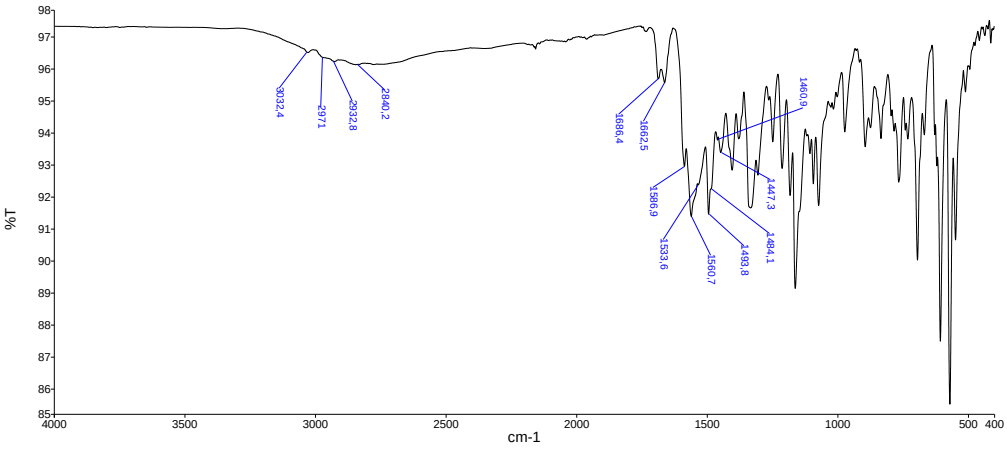
3.2.3. Etil 3-(((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2i)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3c)

Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-*1H*-pirazol-4-karboksilat **(1)**, KSCN ve 4-amino-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)benzensülfonamit **(2)** bileşiğinin reaksiyonu verimi % 78 olarak sonuçlandı. EN. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{31}H_{27}N_7O_5S_2$ yapısı ile eşleşmiştir.



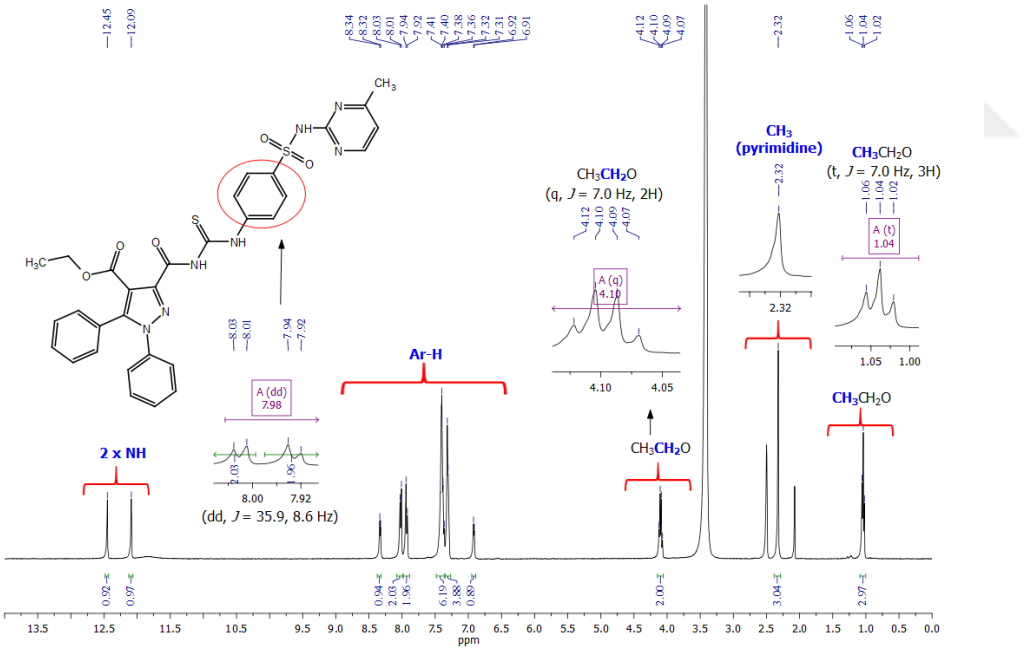
Şekil 3.10. 3c Molekülünün HR-MS Spektrumu

Molekülün HR-MS tespitinde m/z (*M* + H) piki 642,1819 gözlemlenmiş ve bileşiğin formülü $C_{31}H_{27}N_7O_5S_2$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.11. 3c Molekülünün FT-IR Spektrumu

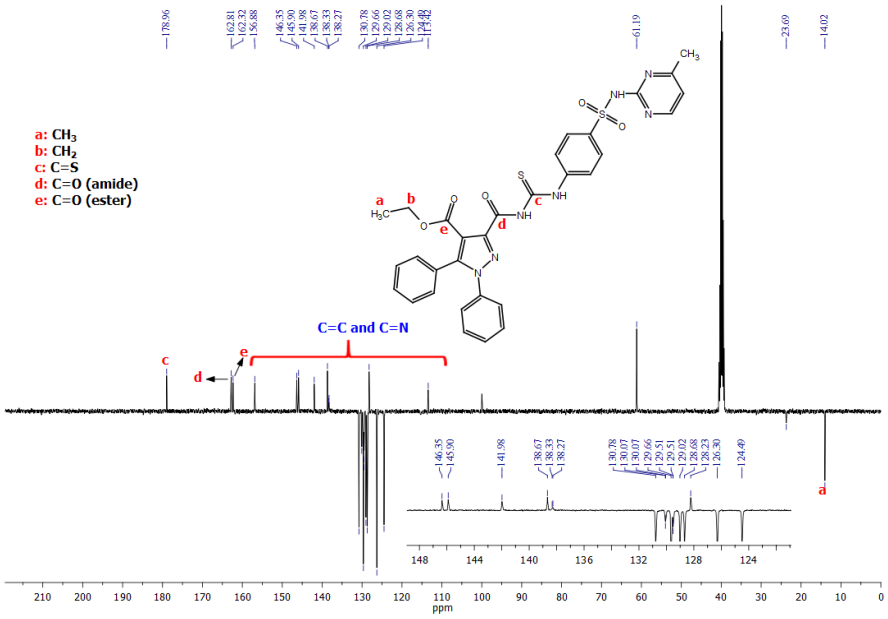
Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumu 3352 cm^{-1}'deki bant N-H gerilme sinyalinden, 3032-2840 cm^{-1} arasındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme sinyallerinden, 1686 cm^{-1}'deki bant C=O (ester) gerilme sinyalinden, 1662 cm^{-1}'deki bant C=O (amit) gerilme sinyalinden, 1587-1447 cm^{-1} arasındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme sinyallerinden oluşur.



Şekil 3.12. 3c Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 3.12'de **3c** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde 12.45 ve 12.09 ppm'de gözlenen tekli sinyaller N-H protonlarına, 8,34-6,91 ppm aralığında gözlenen çoklu sinyaller Ar-H protonlarına, 4.10 ppm'de (J = 7.0 Hz) gözlenen dörtlü sinyaller molekül içindeki etil grubunda bulunan metilen protonlarına ve

1.04 ppm'de (J = 7.0 Hz) gözlenen üçlü sinyaller etil grubunda bulunan metil protonlarına aittir.

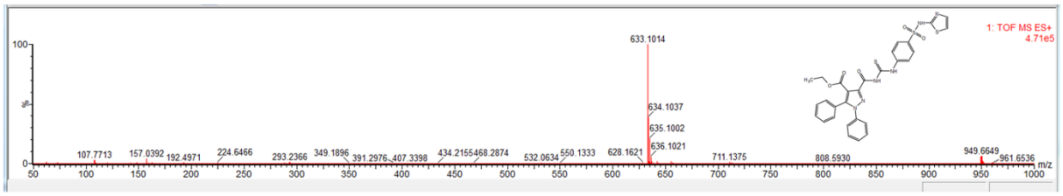


Şekil 3.13. 3c Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

Şekil 3.13'de **3c** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde 179.0, 162.8 ve 162.3 ppm'de gözlenen sinyaller sırasıyla C=S, C=O (amit) ve C=O (ester) gruplarına, 157.0-113.4 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik C=C ve C=N gruplarına, 61.2 ppm'de gözlenen sinyal OCH_2CH_3 grubundaki metilen karbonuna ve 14.0 ppm'de gözlenen sinyal, CH_3 karbonuna aittir.

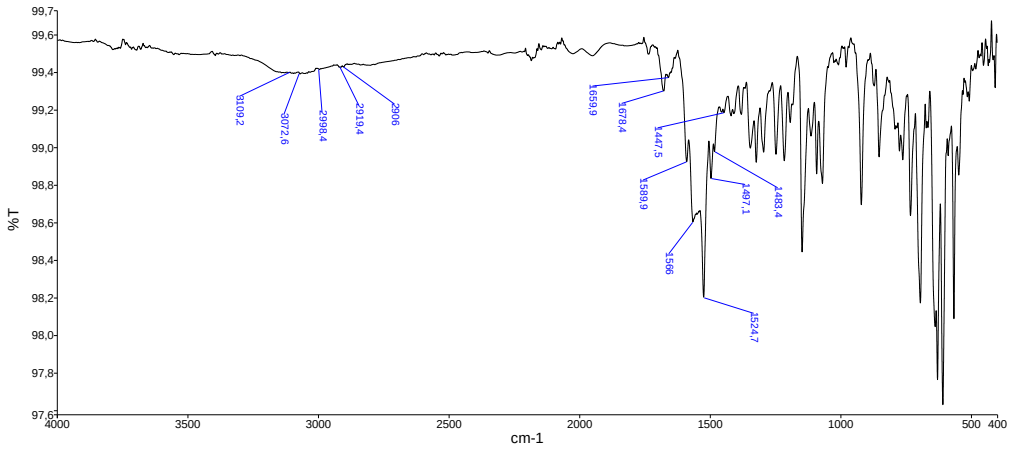
3.2.4. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3d)

Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-*1H*-pirazol-4-karboksilat **(1)**, KSCN ve 4-amino-N-(tiyazol-2-il) benzensülfonamit **(2)** molekülünün reaksiyonu verimi % 85 ile tamamlandı. EN. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{29}H_{24}N_6O_5S_3$ ile eşleştiğini doğruladı.



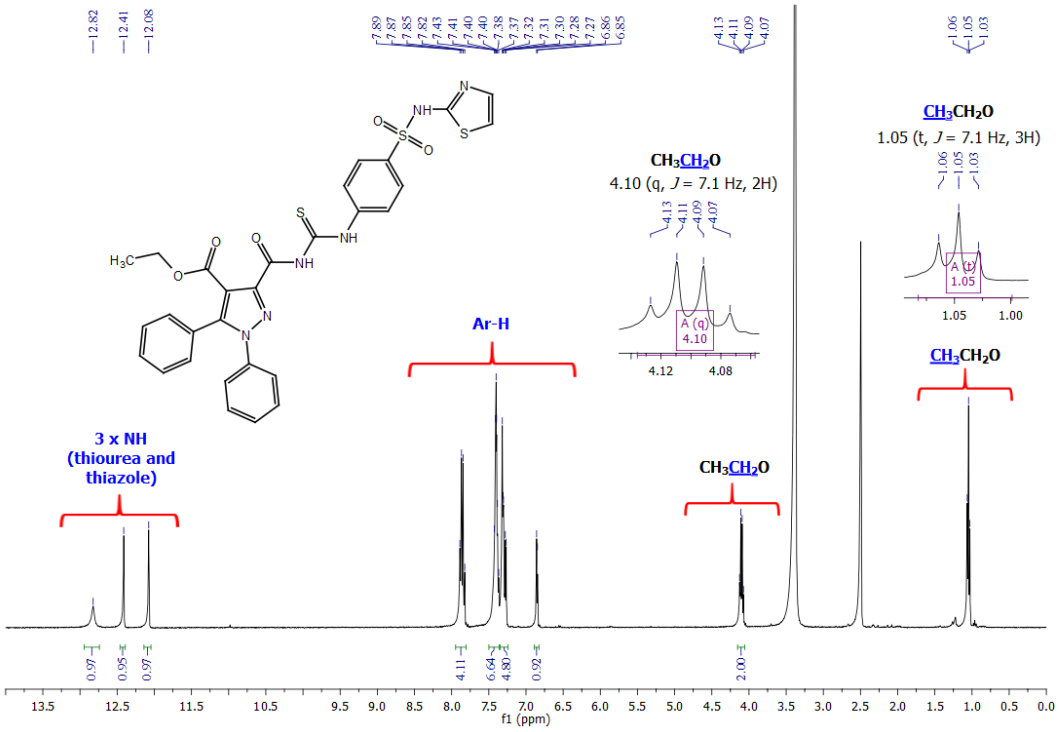
Şekil 3.14. 3d Molekülünün HR-MS Spektrumu

Molekülün HR-MS tespitinde m/z (*M* + H) piki 633,1014 gözlemlenmiş ve bileşik formülü $C_{29}H_{24}N_6O_5S_3$ olarak tespit edilmiştir.



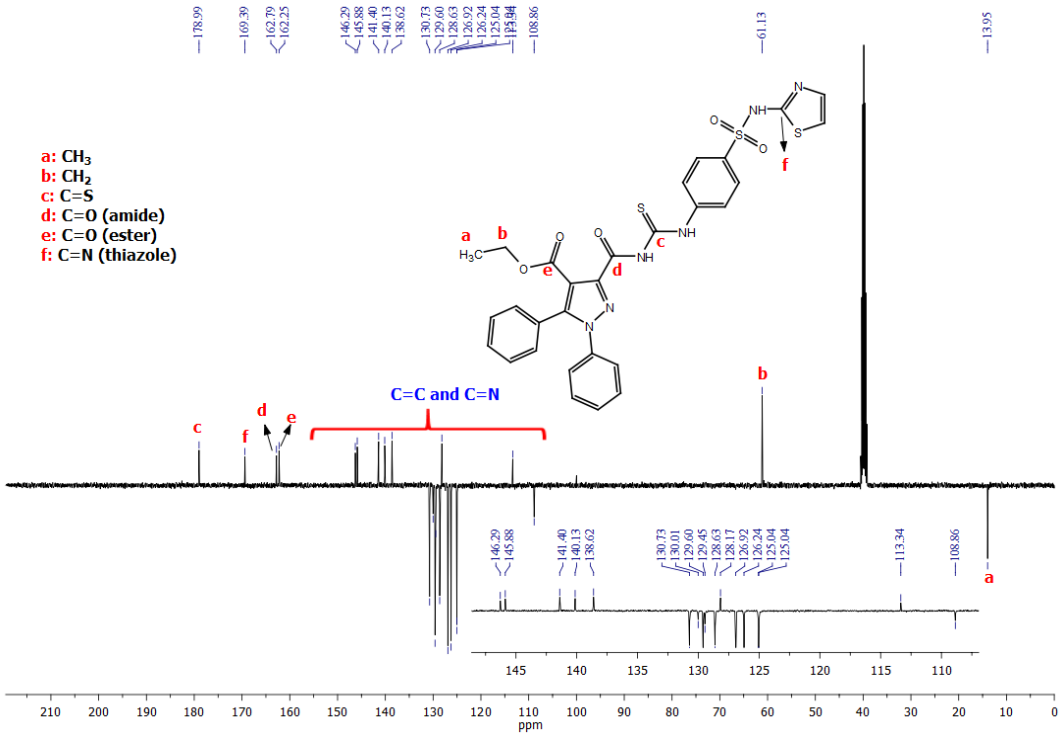
Şekil 3.15. 3d Molekülünün FT-IR Spektrumu

Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumu 3347 cm^{-1}'deki bant N-H gerilme sinyalinden, 3109-2906 cm^{-1} arasındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme sinyallerinden, 1676 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme sinyalinden, 1659 cm^{-1}'deki bant C=O (amit) gerilme sinyalinden, 1590-1483 cm^{-1} arasındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme sinyallerinden oluşur.



Şekil 3.16. 3d Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 3.16 ‘da **3d** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{1}H-NMR spektrumunun 12,82 ppm’de SO_2 grubunun bağlandığı N-H protonuun tekli piki, 12,41 ve 12,08 ppm’de NH protonlarının tekli pikleri, 7,89-6,85 ppm arasında aromatik on altı hidrojen atomunun çoklu pikleri, 4,10 ppm’de etil grubunda bulunan CH_2 protonlarının dörtlü piki (J=7,1 Hz) bulunmaktadır. 1,05 ppm’de bulunan etil grubunun CH_3 protonlarının üçlü piki (J= 7,1 Hz) yer almaktadır.



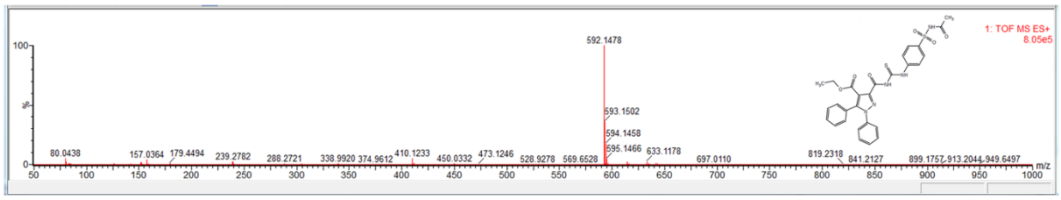
Şekil 3.17. 3d Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

3d molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki 179,0; 169,4; 162,8 ve 162,2 ppm’de sırasıyla C=S, C=N (tiyazol), C=O (amit) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri, 146,3-108,9 ppm arasında on yedi adet karbon atomunun aromatik C=C ve C=N grup sinyalleri görüntülenmektedir. 61,1 ppm’de O<u>C</u>H$_2$CH$_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,0 ppm’de de CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

3.2.5. Etil 3-(((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3e)

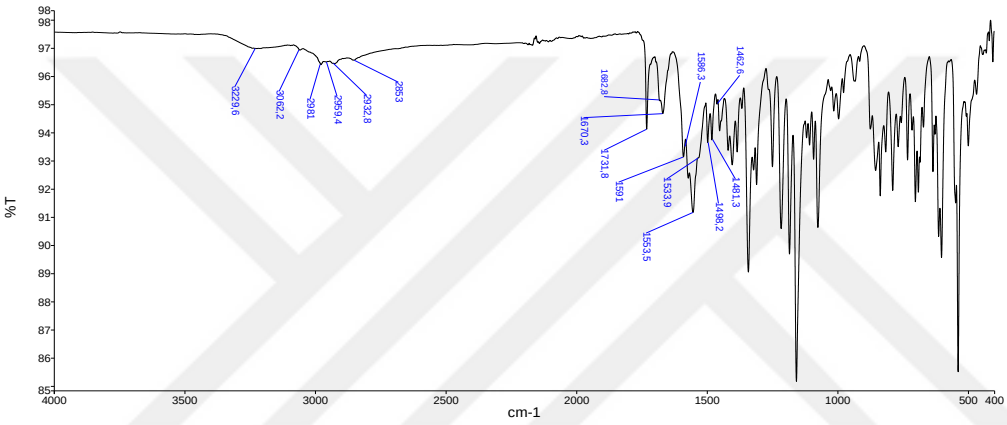
Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-*1H*-pirazol-4-karboksilat **(1)**, KSCN ve *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit **(2)** bileşiğinin reaksiyon verimi % 84 olarak sonuçlanmıştır. E.N. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı

olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{28}H_{25}N_5O_6S_2$ yapısıyla eşleştiği tespit edilmiştir.



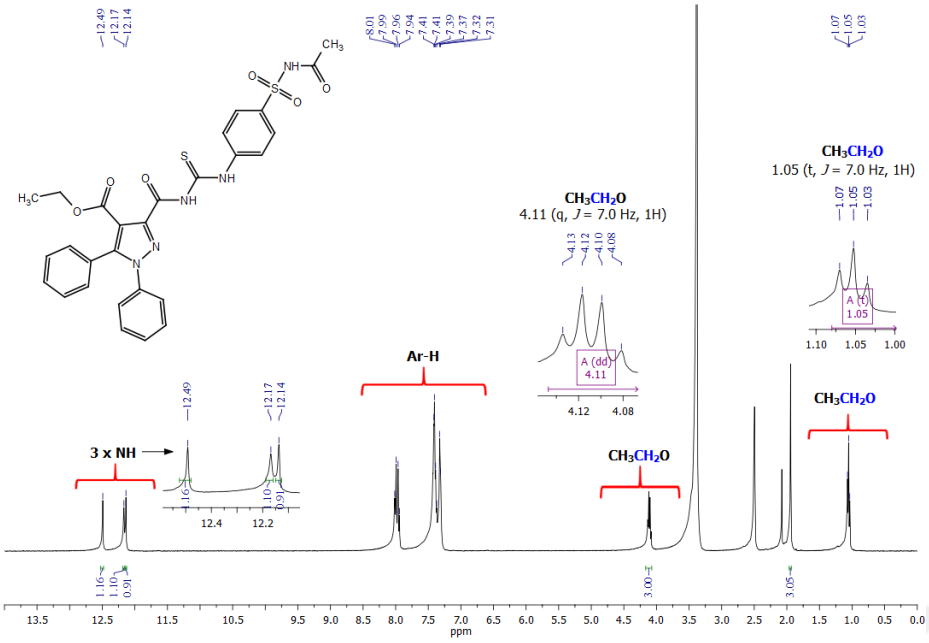
Şekil 3.18. 3e Molekülünün HR-MS Spektrumu

Molekülün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 592,1478 olarak sonuçlanmıştır. Molekül formülü $C_{28}H_{25}N_5O_6S_2$ olarak tespit edilmiştir.



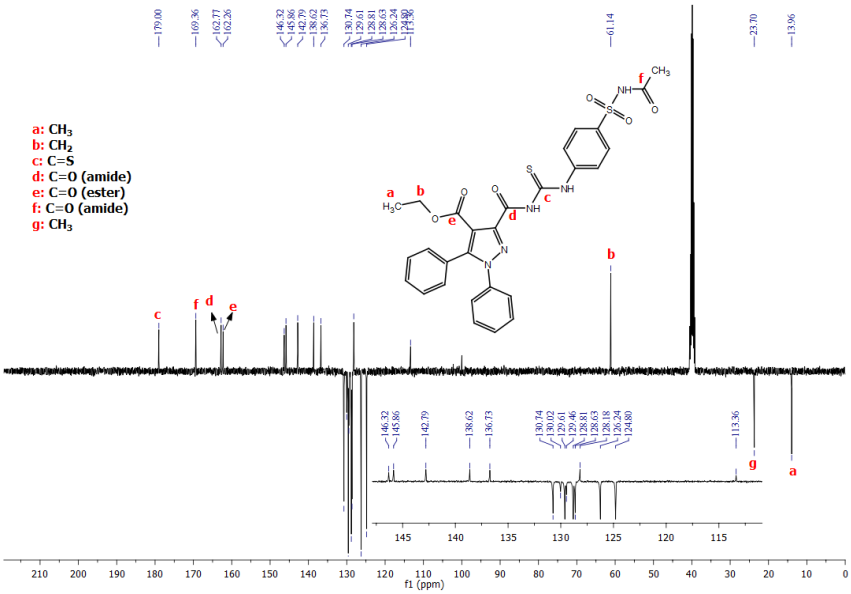
Şekil 3.19. 3e Molekülünün FT-IR Spektrumu

Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumu 3230 cm^{-1}'deki bant N-H gerilme sinyalinden, 3062-2853 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme sinyallerinden, 1731 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme sinyalinden, 1683 ve 1670 cm^{-1}'deki bantlar C=O (amit) gerilme sinyallerinden, 1591-1463 cm^{-1} arasındaki bantlarda aromatik C=C ve C=N gerilme sinyallerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.20. 3e Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

3e molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{1}H-NMR spektrumu (Şekil 3.20.); 12,49; 12,17 ve 12,14 ppm'de NH protonlarının tekli pikleri, 8.01-7.31 ppm aralısında aromatik on dört hidrojen atomunun çoklu pikleri, 4,11 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarının dörtlü pikleri (J=7,0 Hz) yer almaktadır. 1,05 ppm'de de etil grubunun CH_3 protonlarının üçlü pikleri (J= 7,0 Hz) görüntülenmektedir.



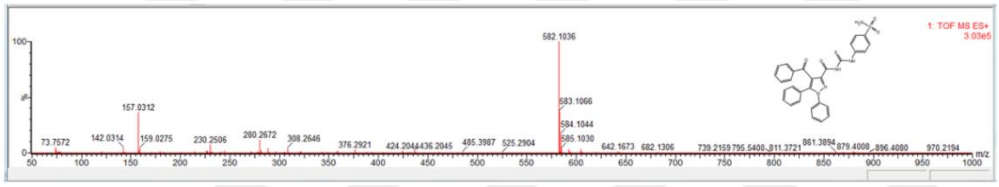
Şekil 3.21. 3e Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

3e molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.21.) 179,0; 169,4; 162,8 ve 162,3 ppm'de sırası ile C=S, C=O (amit, $NHCOCH_3$), C=O

(amit) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri, 146,3-113,4 ppm aralığında on beş adet karbon atomunun aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görüntülenmektedir. 61,1 ppm'de O<u>C</u>H_2CH_3 grubundaki metilen karbonuna ait sinyal, 23,7 ppm'de asetil grubundaki metil karbonuna ait sinyal, 14,0 ppm'de ise etil grubunun CH_3 karbonunda bulunan sinyal tespit edilmiştir.

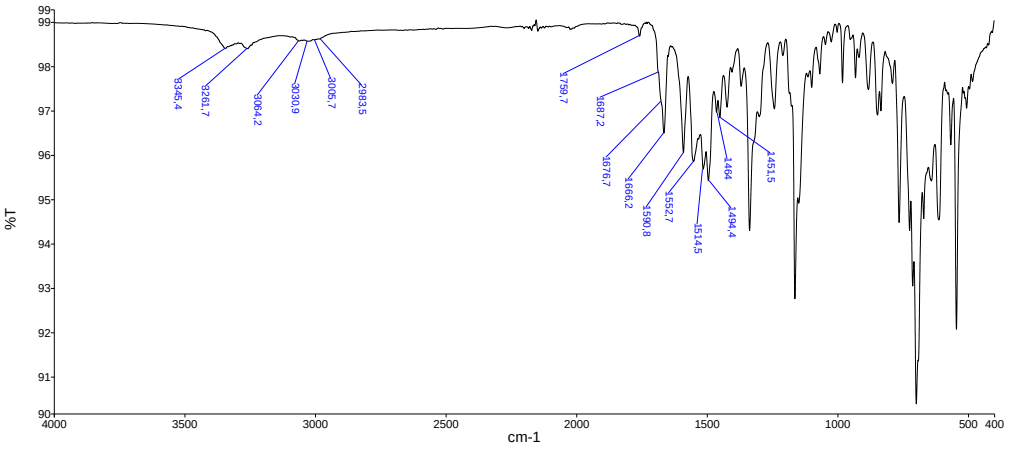
3.2.6. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3f)

Genel sentez prosedürüne göre, 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür **(1)**, KSCN ve 4-aminobenzensülfonamit **(2)** bileşiğinin reaksiyon verimi %78 olarak sonuçlandı. E.N. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{30}H_{23}N_5O_4S_2$ yapısıyla eşleştiği tespit edilmiştir.



Şekil 3.22. 3f Molekülünün HR-MS Spektrumu

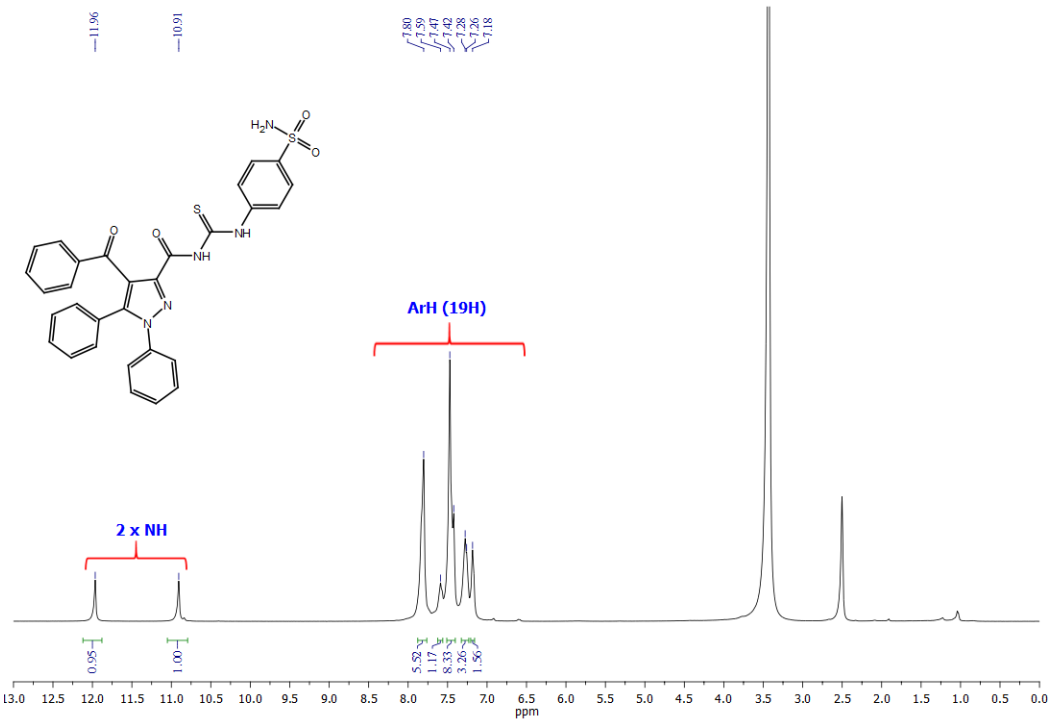
Molekülün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 582,1036 olarak hesaplanmıştır. Molekül formülü $C_{30}H_{23}N_5O_4S_2$ olarak tespit edilmiştir.



Şekil 3.23. 3f Molekülünün FT-IR Spektrumu

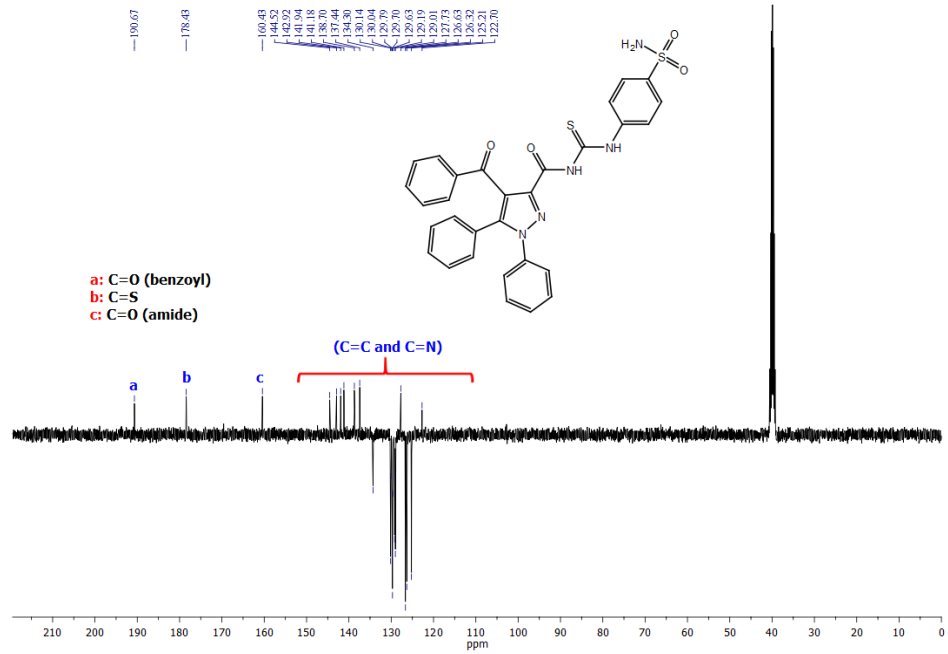
Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumunun 3345 ve 3262 cm^{-1}'deki bantları N-H gerilme sinyallerinden, 3064-2983 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme sinyallerinden, 1677 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme sinyalinden, 1666

cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme sinyallerinden, 1591-1452 cm^{-1} arasındaki bantlarda aromatik C=C ve C=N gerilme sinyallerinden oluşur



Şekil 3.24. 3f Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

3f molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{1}H-NMR spektrumu (Şekil 3.24.); 11,96 ve 10,91 ppm'de NH protonlarının tekli pikleri, 7,80-7,18 ppm arasında aromatik on dokuz hidrojen atomunun çoklu pikleri görülmektedir.

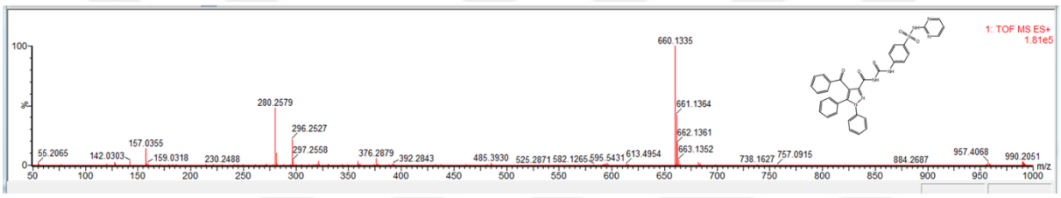


Şekil 3.25. 3f Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

3f molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.25.) 190,7; 178,4 ve 160,4 ppm'de sırası ile C=O (benzoil), C=S, ve C=O (amit) gruplarının sinyalleri, 144,5-122,7 ppm arasında on dokuz adet karbon atomunun aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri gözlemlenmektedir.

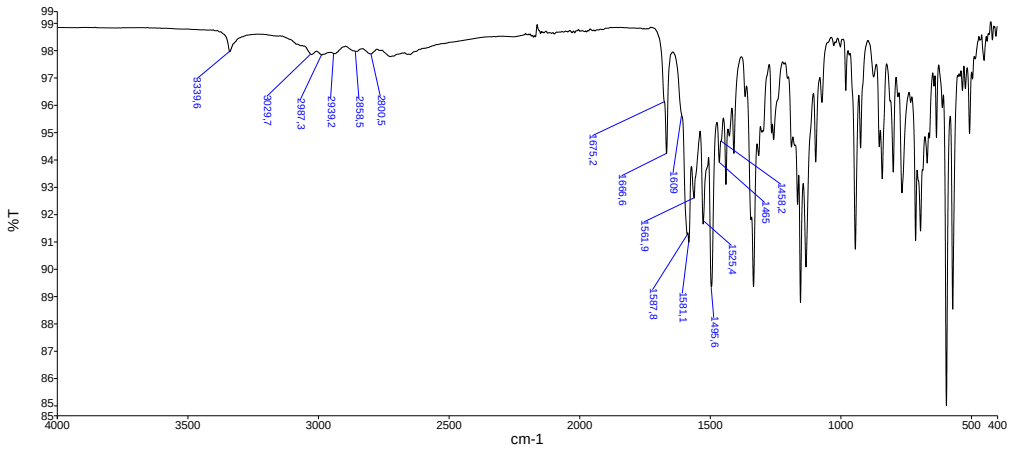
3.2.7. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil) Karbamo-Tiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3g)

Genel sentez prosedürüne göre, 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür **(1)**, KSCN ve 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzenesülfonamit **(2)** bileşiğinin reaksiyonu verimi % 80 olarak sonuçlanmıştır. E.N. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{34}H_{25}N_7O_4S_2$ yapısıyla eşleştiği tespit edilmiştir.



Şekil 3.26. 3g Molekülünün HR-MS Spektrumu

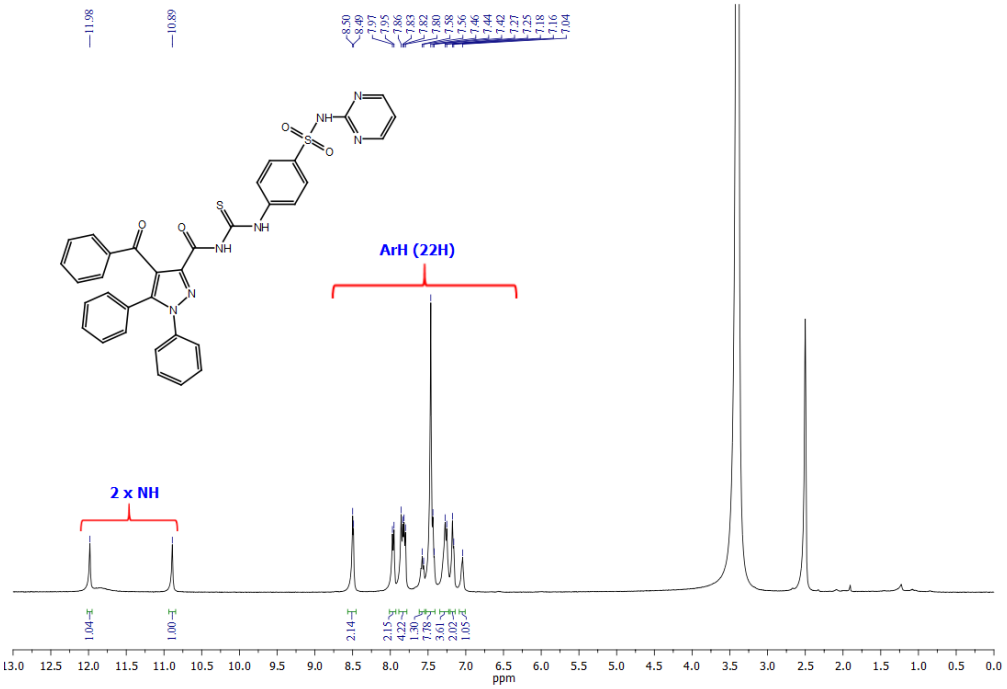
Molekülün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 660,1335 olarak hesaplanmıştır. Molekül formülü $C_{34}H_{25}N_7O_4S_2$ olarak tespit edilmiştir.



Şekil 3.27. 3g Molekülünün FT-IR Spektrumu

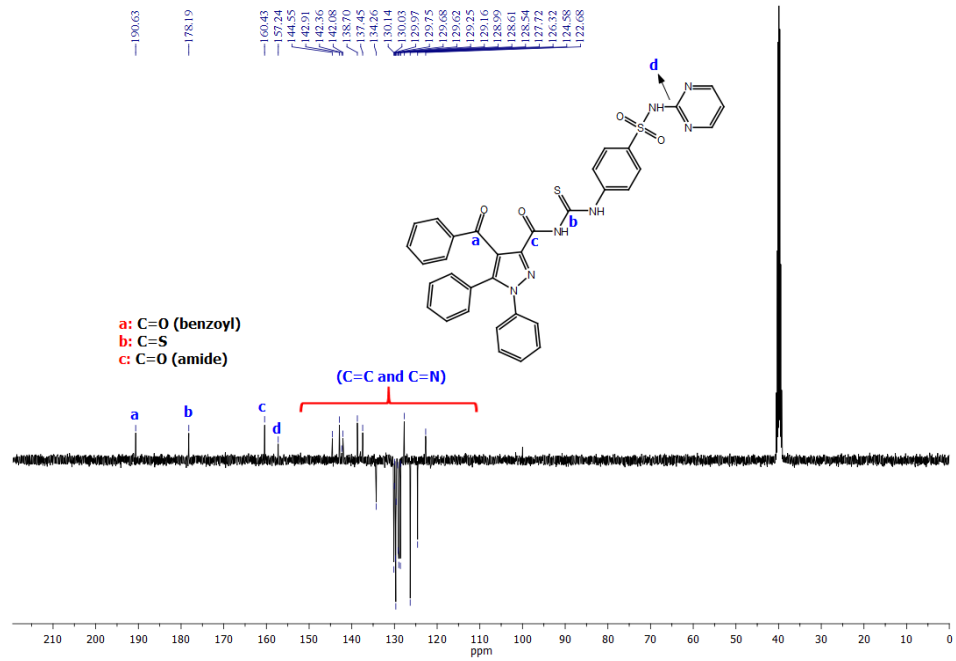
Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumunda 3340 cm^{-1}'deki bant N-H gerilme sinyallerinden, 3030-2800 cm^{-1} arasındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme sinyallerinden, 1675 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme sinyalinden, 1667 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme sinyallerinden, 1609-1458 cm^{-1} arasındaki bantlarda aromatik

C=C ve C=N gerilme sinyallerinden oluşur.



Şekil 3.28. 3g Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

3g molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{1}H-NMR spektrumu (Şekil 3.28.); 11,98 ve 10,89 ppm'de NH protonlarına ait tekli pikler, 8,50-7,04 ppm aralığında aromatik yirmi iki hidrojen atomuna ait çoklu pikler görülmektedir.

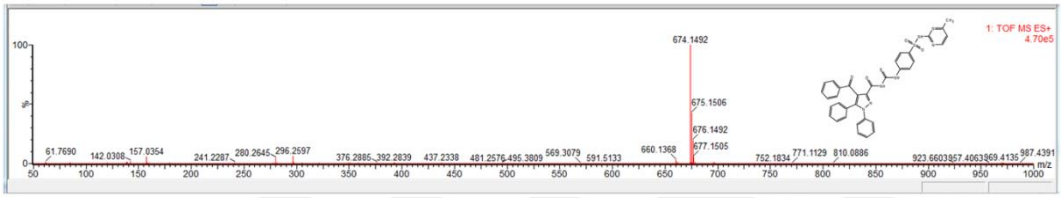


Şekil 3.29. 3g Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

Şekil 3.29'da bulunan **3g** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde 190,6; 178,2 ve 160,4 ppm'de gözlenen sinyaller C=O (benzoil), C=S, ve C=O (amit) gruplarının sinyalleri, 157,2-122,7 ppm arasında yirmi üç adet karbon atomunun aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri tespit edilmiştir.

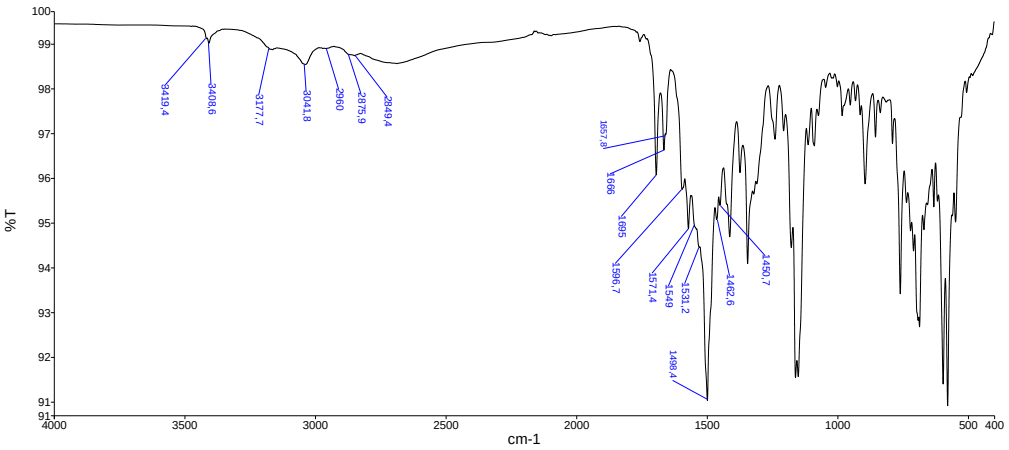
3.2.8. 4-Benzoil-*N*-((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3h)

Genel sentez prosedürüne göre, 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür **(1)**, KSCN ve 4-amino-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)benzenesülfonamit **(2)** bileşiğinin reaksiyonundan % 77 verimle elde edildi. E.N. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{35}H_{27}N_7O_4S_2$ yapısıyla eşleştiği tespit edilmiştir.



Şekil 3.30. 3h Molekülünün HR-MS Spektrumu

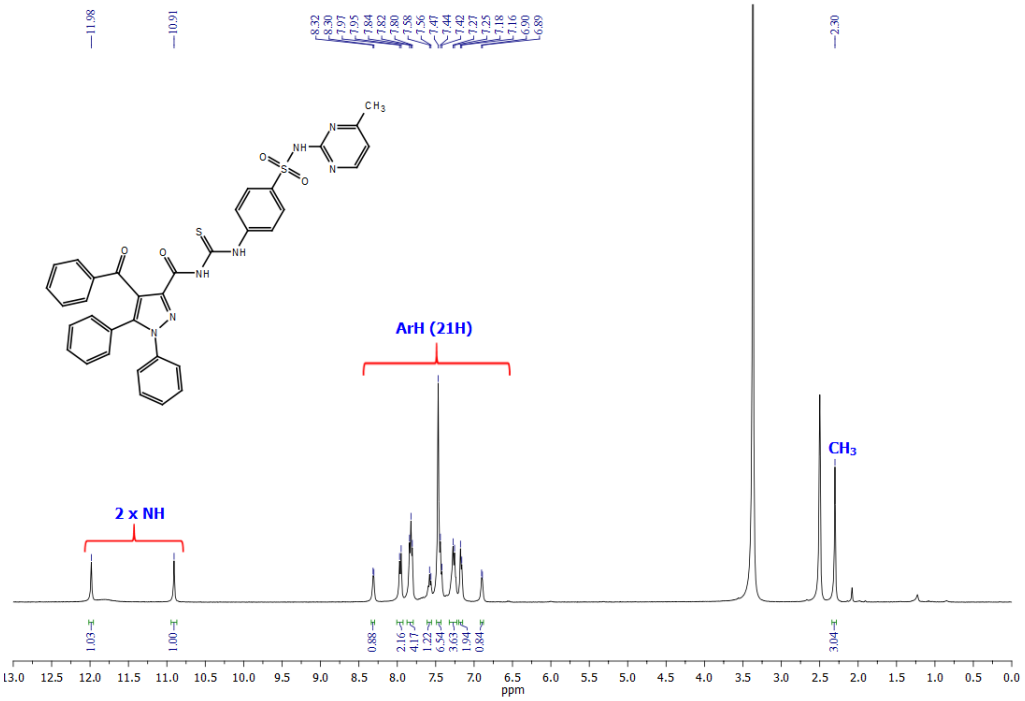
Molekülün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 674,1492 gözlemlenmiş ve bileşik formülü $C_{35}H_{27}N_7O_4S_2$ şeklinde tespit edilmiştir.



Şekil 3.31. 3h Molekülünün FT-IR Spektrumu

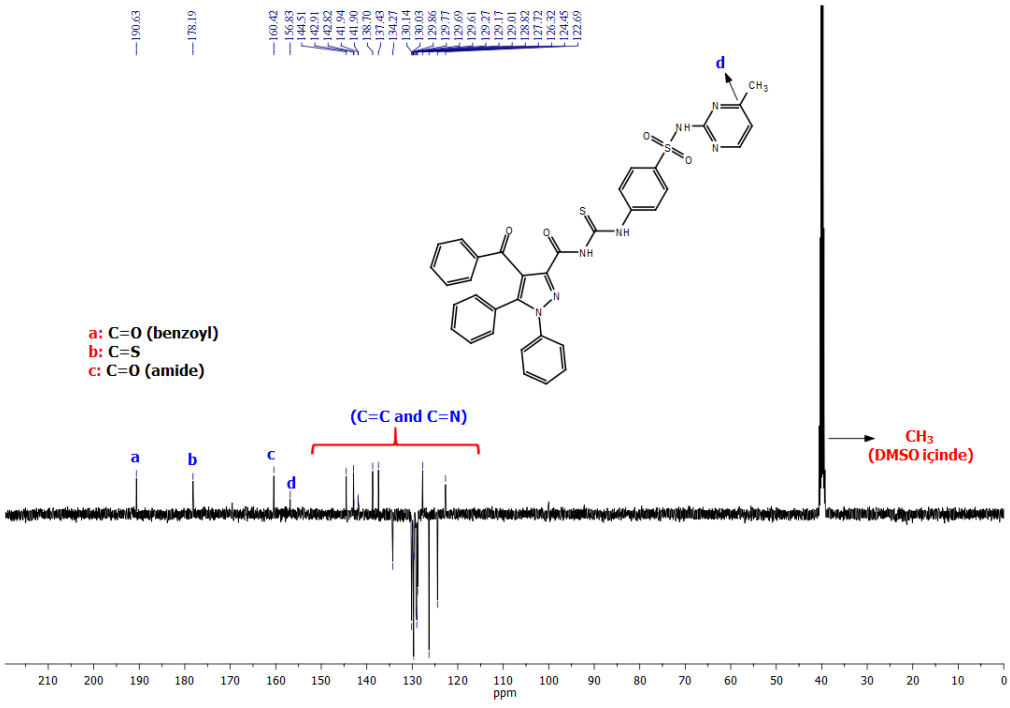
Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumunda 3345, 3419, 3409 ve 3178 cm^{-1}'deki bantlar N-H gerilme sinyallerinden, 3042-2849 cm^{-1} aralığındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme sinyallerinden, 1695 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme

sinyalinden, 1658 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme sinyallerinden, 1597-1451 cm^{-1} arasındaki bantlarda aromatik C=C ve C=N gerilme sinyallerinden oluşur.



Şekil 3.32. 3h Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 3.31'de bulunan **3h** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{1}H-NMR spektrumunun 11,98 ve 10,91 ppm'de NH protonlarının tekli pikleri, 8,32-6,89 ppm arasında aromatik yirmi bir hidrojen atomunun çoklu pikleri ve 2,30 ppm de bulunan CH_3 grubunun tekli pikleri tespit edilmiştir.

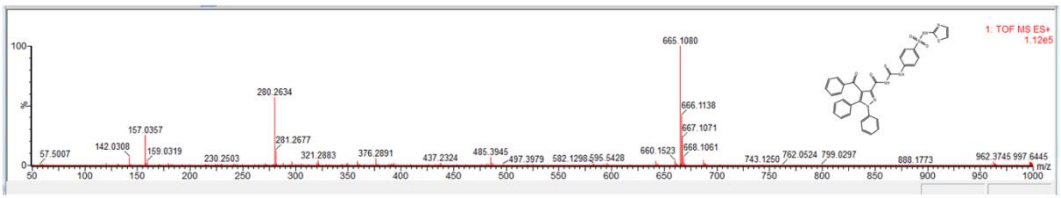


Şekil 3.33. 3h Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

Şekil 3.32'de **3h** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde 190.6; 178.2 ve 160.4 ppm'de sırasıyla C=O (benzoil), C=S, ve C=O (amit) gruplarının sinyalleri, 156.8-122,7 ppm arasında yirmi üç adet karbon atomunun aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri belirtilmektedir. Pirimidin yapısındaki metil karbonunun sinyali ise DMSO-d_6 çözücüsünün sinyali arasında görüldüğü varsayılmaktadır.

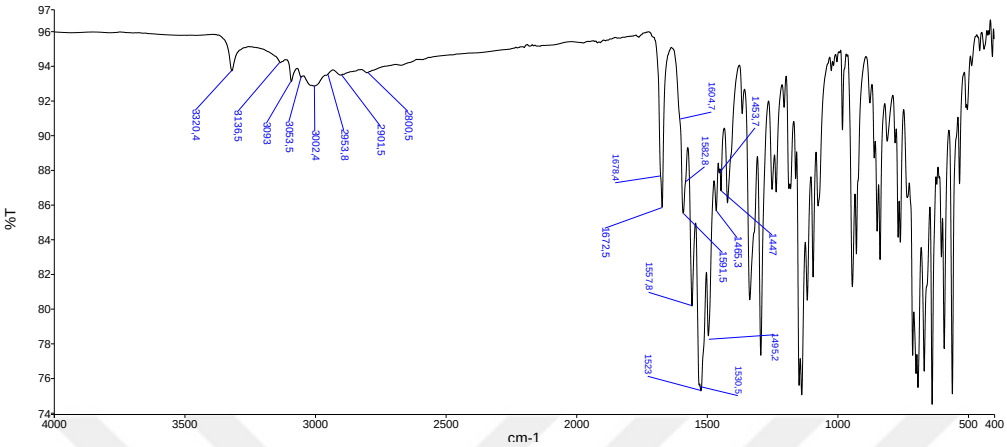
3.2.9. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3i)

Genel sentez prosedürüne göre, 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür **(1)**, KSCN ve 4-amino-*N*-(tiyazol-2-il)benzenesülfonamit **(2)** bileşiğinin reaksiyonundan % 82 verimle elde edildi. EN. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{33}H_{24}N_6O_4S_3$ yapısıyla eşleştiği tespit edilmiştir.



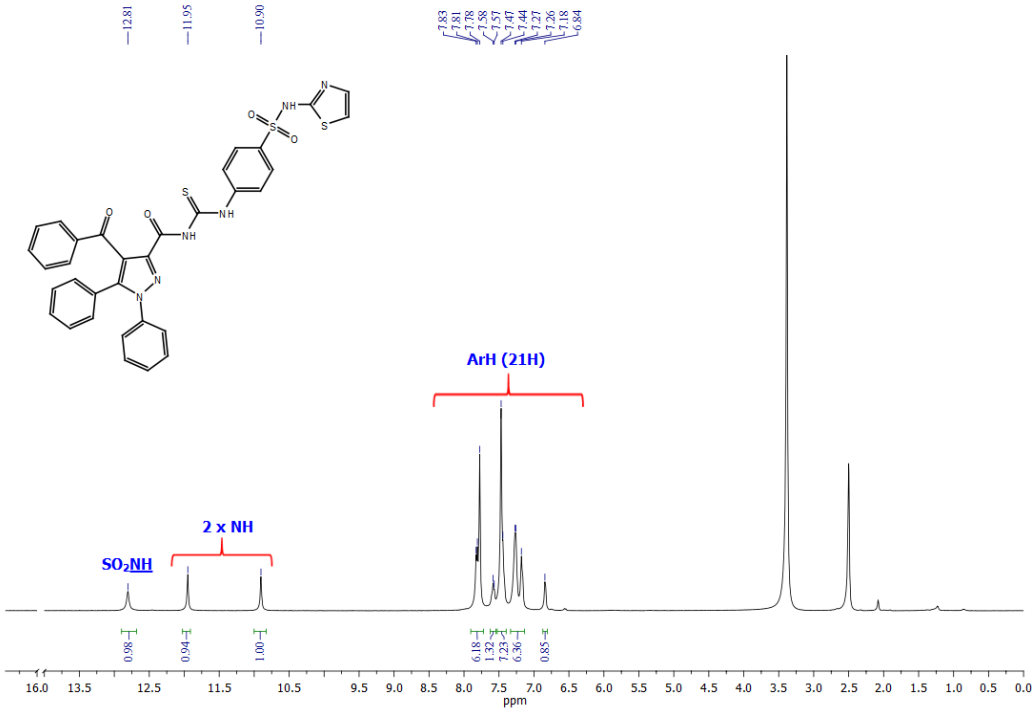
Şekil 3.34. 3i Molekülünün HR-MS Spektrumu

Molekülün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) pik değeri 665,1080 gözlenmiştir. Bileşik formülü $C_{33}H_{24}N_6O_4S_3$ tespit edilmiştir.



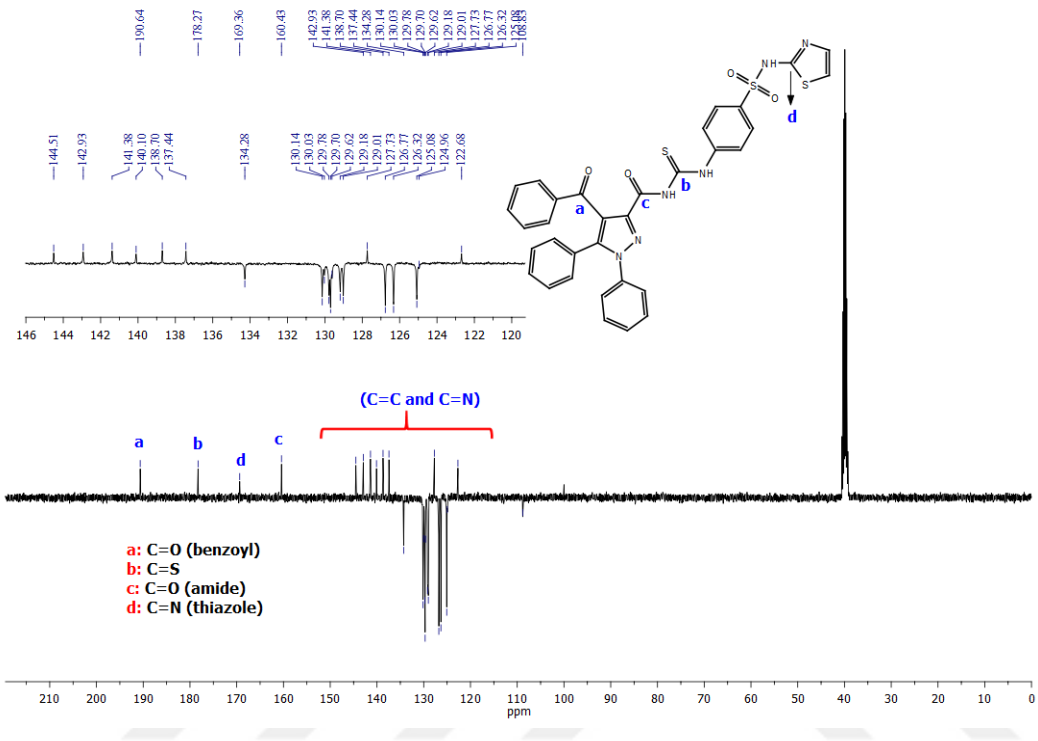
Şekil 3.35. 3i Molekülünün FT-IR Spektrumu

Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumunda 3320 ve 3136 cm^{-1}'deki bantlar N-H gerilme sinyallerinden, 3093-2800 cm^{-1} arasındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme sinyallerinden, 1678 cm^{-1}'deki bant C=O (benzoil) gerilme sinyalinden, 1673 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme sinyallerinden, 1605-1447 cm^{-1} arasındaki bantlarda aromatik C=C ve C=N gerilme sinyallerinden oluşur.



Şekil 3.36. 3i Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 3.35'de **3i** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde 12,81 ppm'de SO_2 grubuna bağlı N-H protonunun tekli piki; 11,95 ve 10,90 ppm'de NH protonlarının tekli piki, 7,83-6,84 ppm arasında ise aromatik yirmi bir hidrojen atomunun çoklu pikleri tespit edilmiştir.

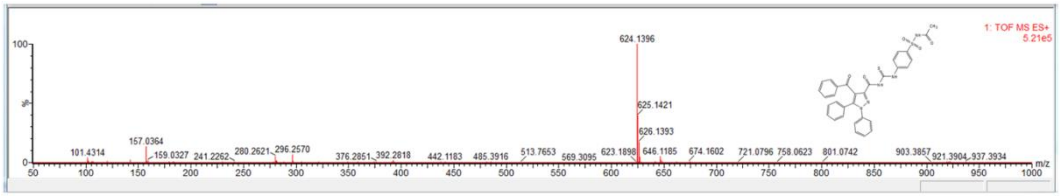


Şekil 3.37. 3i Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

Şekil 3.36.'da **3i** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde 190,6; 178,3; 169,4 ppm ve 160,4 ppm de sırası ile C=O (benzoil), C=S, C=N (tiyazol) ile C=O (amit) gruplarının titreşimleri, 144,5-108,8 ppm arasında ise yirmi bir adet karbon atomunun aromatik C=C ve C=N gruplarının titreşimleri tespit edilmiştir.

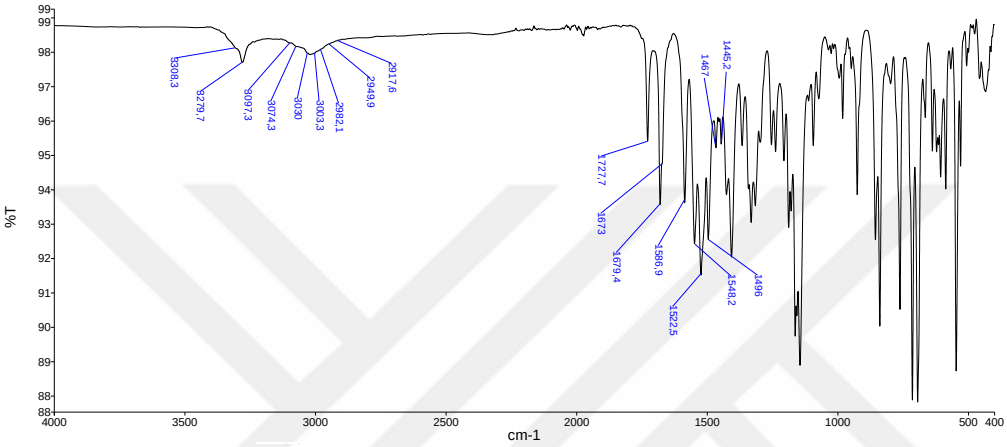
3.2.10. *N*-((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-4-Benzoil-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (3j)

Genel sentez prosedürüne göre, 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür **(1)**, KSCN ve *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit **(2)** bileşiğinin reaksiyonunun verimi % 86 olarak sonuçlandı. EN. analizleri ile İTK verileri eşleştirildiğinde reaktiflerden farklı olarak reaksiyon reaktantının elementel analiz verilerine göre molekül kütlesinin $C_{32}H_{25}N_5O_5S_2$ yapısı ile eşleştiği belirlendi.



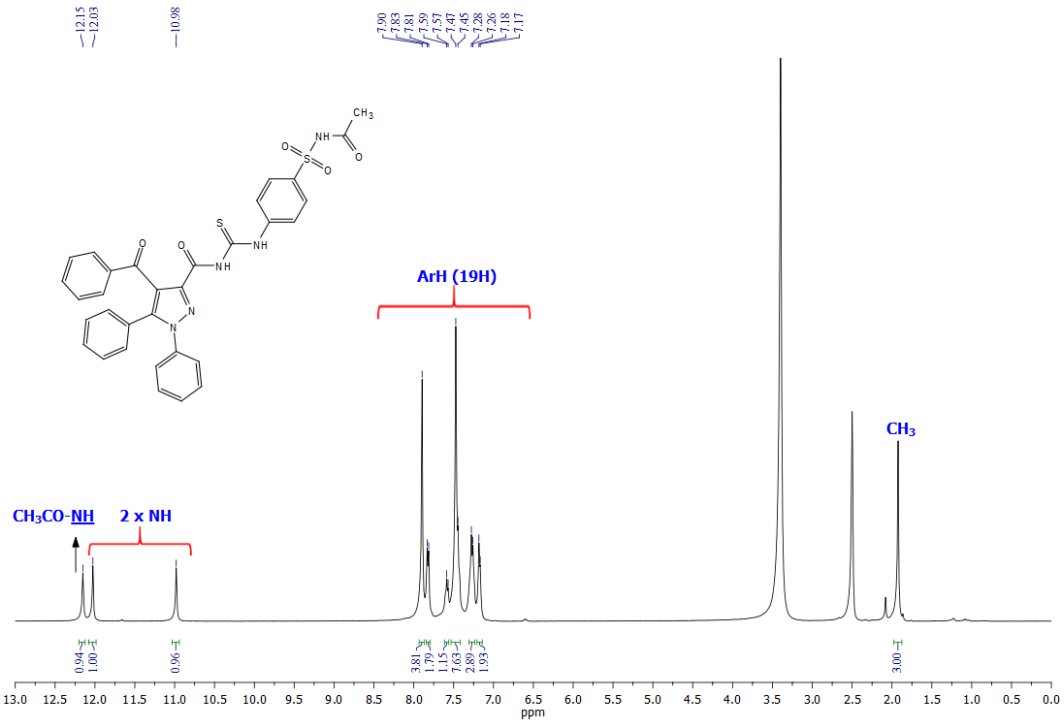
Şekil 3.38. 3j Molekülünün HR-MS Spektrumu

Molekülün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 624,1396 olarak hesaplanmıştır. Molekül formülü $C_{32}H_{25}N_5O_5S_2$ olarak tespit edilmiştir.



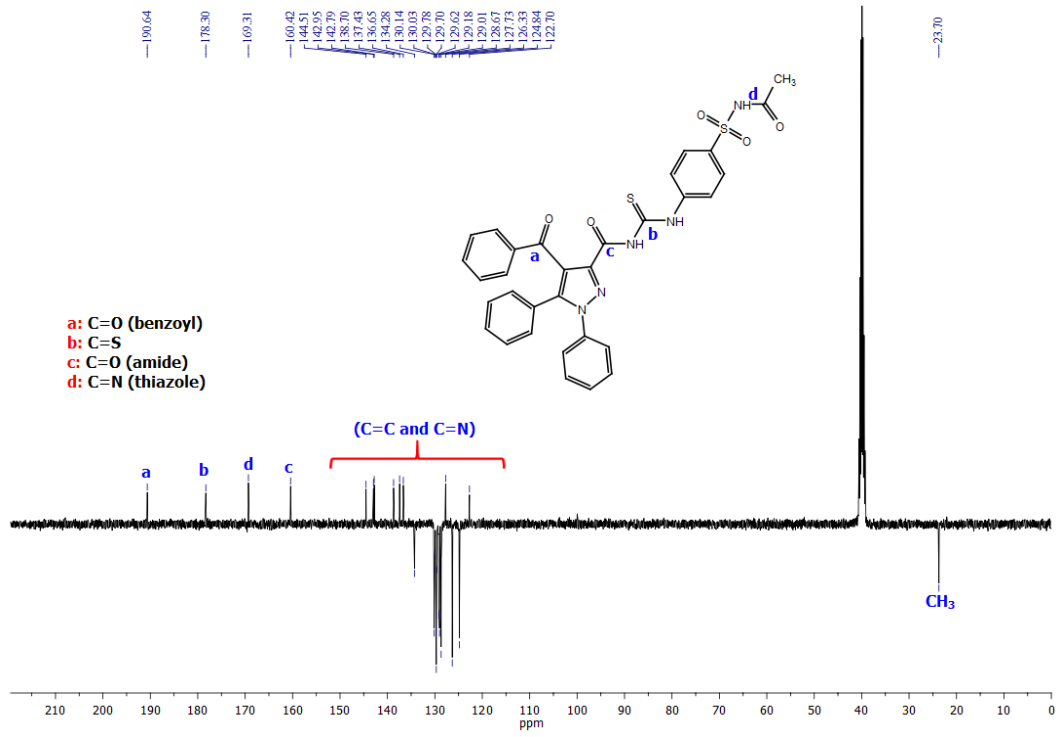
Şekil 3.39. 3j Molekülünün FT-IR Spektrumu

Molekülün ATR yöntemiyle yapılmış FT-IR spektrumunda 3388 ve 3278 cm^{-1}'deki bantlar N-H gerilme sinyallerinden, 3097-2918 cm^{-1} aralığındaki bantlar alifatik ve aromatik C-H gerilme sinyallerinden, 1679 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme sinyalinden, 1673 ve 1656 cm^{-1} deki bantlar C=O (amit) gerilme sinyallerinden, 1587-1445 cm^{-1} arasındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme sinyallerinden oluşur.



Şekil 3.40. 3j Molekülünün ^{1}H-NMR Spektrumu

Şekil 3.39'da **3j** molekülünün DMSO-d_6 ile muamele edilen ^{1}H-NMR spektrumunda; 12,15 ppm de asetil grubu ile etkileşen NH protonunun tekli piki; 12,03 ve 10,98 ppm'de NH protonlarının tekli pikleri, 7,90-7,17 ppm arasındaysa aromatik 19 hidrojen atomunun çoklu pikleri belirtilmektedir.

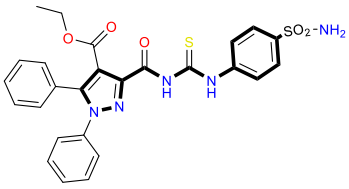


Şekil 3.41. 3j Molekülünün ^{13}C-NMR Spektrumu

Şekil 4.41'de **3j** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsündeki ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde 190.6, 178.3 ve 160.4 ppm'de gözlenen sinyaller sırasıyla C=S, C=O (amit) ve C=O (ester) gruplarına, 144,5-122,7 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik C=C ve C=N gruplarına, 23,7 ppm de gözlenen sinyal CH_3 karbonuna aittir.

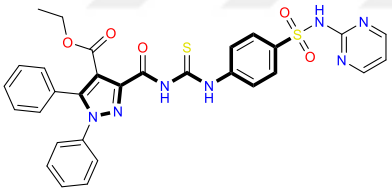
4. BULGULAR

4.1. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3a)



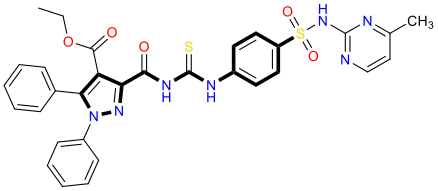
Renk: Beyaz, Verim: 89%, 0,978 g, , Erime noktası: 126-127^{o}C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3386, 3281 (NH_2), 3060-2858 (aromatik ve alifatik C-H), 1681 (C=O, ester), 1663 (C=O, amit), 1588-1446 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12,41 (s, 1H, NH), 12,08 (s, 1H, NH), 7,91-7,32 (m, 14H, Ar-H), 4,11 (q, 2H, *J*=7,0 Hz, CH_2), 1,05 (t, 2H, *J*=7,1 Hz, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 179,1 (C=S), 162,8 (C=O, amit), 162,3 (C=O, ester), 113,4; 125,2; 126,2; 126,8; 128,2; 128,6; 129,5; 129,6; 130,0; 130,7; 138,6; 141,2; 142,0; 145,9; 146,3; (C=N ve C=N), 61,1 ($CH_3\underline{CH_2}O$), 14,0 ($\underline{CH_3}CH_2O$). $C_{26}H_{23}N_5O_5S_2$ (549,62) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 4,22; S: 11,67; N: 12,74; O: 14,55; C, 56,82. Bulunan: H: 4,37; S: 11,83; N: 12,91; C: 56,73; %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 550,1296.

4.2. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl) Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3b)



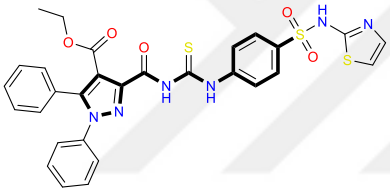
Renk: Beyaz, Verim: 1,029 g, 82%, Erime noktası: 206-207 ^{o}C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3357 (NH), 3108-2818 (aromatik ve alifatik C-H), 1732 (C=O, ester), 1685 (C=O, amit), 1580-1447 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12,45 (s, 1H, NH), 12,10 (s, 1H, NH), 8,53-7,05 (m, 17H, Ar-H), 4,10 (q, 2H, *J*=7,1 Hz, CH_2), 1,04 (t, 3H, *J*=7,1 Hz, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 178,9 (C=S), 162,8 (C=O, amit), 162,3 (C=O, ester), 113,4; 124,6; 126,2; 128,2; 128,6; 128,8; 129,3; 129,5; 129,6; 130,0; 130,3; 130,6; 130,7; 138,0; 138,6; 142,1; 145,8; 146,3; 157,2 (C=N ve C=N), 61,1 ($CH_3\underline{CH_2}O$), 14,0 ($\underline{CH_3}CH_2O$). $C_{30}H_{25}N_7O_5S_2$ (627,69) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 4,01; S: 10,22; N: 15,62; C: 57,41. Bulunan: H: 4,18; S: 10,04; N: 15,77; C: 57,63 %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 628,1431.

4.3. Etil 3-(((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2i)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3c)



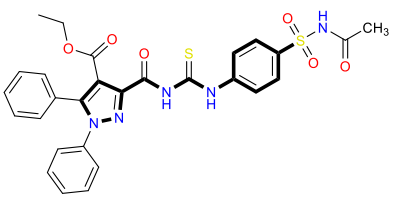
Renk: Beyaz, Verim: 1,001 g, 78%, Erime noktası: 215-216 ^{o}C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3352 (NH), 3032-2840 (aromatik ve alifatik C-H), 1686 (C=O, ester), 1662 (C=O, amit), 1587-1447 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12,45 (s, 1H, NH), 12,09 (s, 1H, NH), 8,34-6,91 (m, 16H, Ar-H), 4,10 (q, 2H, *J*=7,0 Hz, CH_2), 2,32 (s, 3H, CH_3), 1,04 (t, 3H, *J*=7,0 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 179,0 (C=S), 162,8 (C=O, amit), 162,3 (C=O, ester), 113,4; 124,5; 126,3; 128,2; 128,7; 129,0; 129,5; 129,5; 129,7; 130,1; 130,1; 130,8; 138,3; 138,3; 138,7; 142,0; 145,9; 146,4; 157,0 (C=N ve C=N), 61,2 (OCH_2CH_3), 23,7 (CH_3), 14.0 (OCH_2CH_3). $C_{31}H_{27}N_7O_5S_2$ (641.72) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 4,24; S: 9,99; N: 15.28; C: 58.02. Bulunan: H: 4,36; S: 9,74; N: 15.05; C: 58.13 % . HRMS: m/z (M + H) bulunan: 642.1819.

4.4. Etil 1,5-Difenil-3-(((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil) Karbamoil) -1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3d)



Renk: Beyaz, Verim: 1,076 g, 85%, Erime noktası: 199-200 ^{o}C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3347 (NH), 3109-2906 (aromatik ve alifatik C-H), 1676 (C=O, ester), 1659 (C=O, amit), 1590-1483 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12,82 (s, 1H, $SO_2\underline{NH}$), 12,41 (s, 1H, NH), 12,08 (s, 1H, NH), 7,89-6,85 (m, 16H, Ar-H), 4,10 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, CH_2), 1,05 (t, 3H, *J*=7,1 Hz, CH_3).^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 179,0 (C=S), 169,4 (C=N, tiyazol), 162,8 (C=O, amit), 162,2 (C=O, ester), 108,9; 113,3; 125,0; 125,0; 126,2; 126,9; 128,2; 128,6; 129,4; 129,6; 130,0; 130,7; 138,6; 140,1; 141,4; 145,9; 146,3 (C=N ve C=N), 61,1 (OCH_2CH_3), 14,0 (OCH_2CH_3). $C_{29}H_{24}N_6O_5S_3$ (632,73) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 3,82; S: 15,20; N: 13,28; C: 55,05. Bulunan: H: 3,64; S: 15,41; N: 13,39; C: 55,16 %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 633,1014.

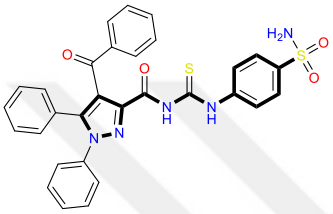
4.5. Etil 3-(((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)Karbamoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (3e)



Renk: Beyaz, Verim: 0,994 g, 84%, Erime noktası: 232-234 ^{o}C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3230 (NH), 3062-2853 (aromatik ve alifatik C-H), 1731 (C=O, ester), 1683, 1670 (C=O, amit), 1591-1463 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12,49 (s, 1H, NH), 12,17 (s, 1H, NH), 12,14 (s, 1H, NH), 8,01-

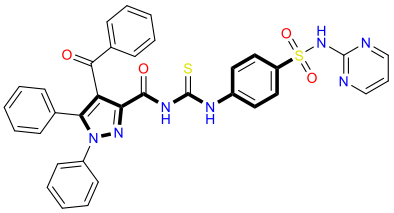
7,31 (m, 14H, Ar-H), 4,11 (q, 2H, *J*=7,0 Hz, CH_2), 1,05 (t, 3H, *J*=7,0 Hz, CH_3).^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 179,0 (C=S), 169,4 (NHCOCH$_3$, amit), 162,8 (C=O, amit), 162,3 (C=O, ester), 113,4; 124,8; 126,2; 128,2; 128,6; 128,8; 129,5; 129,6; 130,0; 130,7; 136,7; 138,6; 142,8; 145,9; 146,3 (C=N ve C=N), 61,1 (OCH_2CH_3), 23,7 (COCH$_3$), 14,0 (OCH_2CH_3). $C_{28}H_{25}N_5O_6S_2$ (591,66) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 4,26; S: 10,84; N: 11,84; C: 56,84. Bulunan: H: 4,03; S: 10,69; N: 11,75; C: 56,96 %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 592,1478.

4.6. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-Sülfamoilfenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3f)



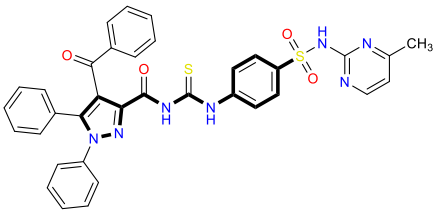
Renk: Beyaz, Verim: 0,907 g, 78%, Erime noktası: 235-237 ^{o}C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3345, 3262 (NH_2), 3064-2983 (aromatik ve alifatik C-H), 1677 (C=O, benzoil), 1666 (C=O, amit), 1591-1452 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 11,96 (s, 1H, NH), 10,91 (s, 1H, NH), 7,80-7,18 (m, 19H, Ar-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 190,7 (C=O, benzoil), 178,4 (C=S), 160,4 (C=O, amit), 122,7; 125,2; 126,3; 126,6; 127,7; 129,0; 129,2; 129,6; 129,7; 129,8; 130,0; 130,1; 134,3; 137,4; 138,7; 141,2; 141,9; 142,9; 144,5 (C=N ve C=N). $C_{30}H_{23}N_5O_4S_2$ (581,67) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 3,99; S: 11,02; N: 12,04; C: 61,95. Bulunan: H: 3,82; S: 11,11; N: 12,23; C: 61,78; %. HRMS: m/z (M +H) bulunan: 582,1036.

4.7. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Pirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil) Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3g)



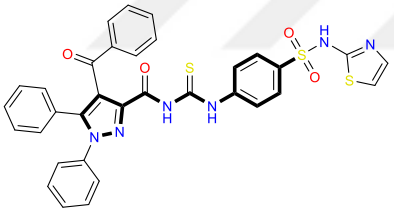
Renk: Beyaz, Verim: 1,056 g, 80%, Erime noktası: 252-254 ^{o}C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3340 (NH), 3030-2800 (aromatik ve alifatik C-H), 1675 (C=O, benzoil), 1667 (C=O, amit), 1609-1458 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 11,98 (s, 1H, NH), 10,89 (s, 1H, NH), 8,50-7,04 (m, 22H, Ar-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 190,6 (C=O, benzoil), 178,2 (C=S), 160,4 (C=O, amit), 122,7; 124,6; 126,3; 127,7; 128,5; 128,6; 129,0; 129,2; 129,2; 129,6; 129,7; 129,8; 130,0; 130,0; 130,1; 134,3; 137,4; 138,7; 142,1; 142,4; 142,9; 144,6; 157,2 (C=N ve C=N). $C_{34}H_{25}N_7O_4S_2$ (659,74) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 3,82; S: 9,72; N: 14,86; C: 61,90. Bulunan: H: 3,92; S: 9,85; N: 14,71; C: 61,68 %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 660,1335.

4.8. 4-Benzoil-*N*-((4-(*N*-(4-Metilpirimidin-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3h)



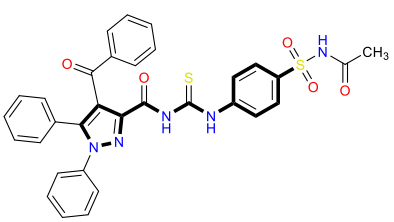
Renk: Beyaz, Verim: 1,038 g, 77%, Erime noktası: 196-198 °C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3345, 3419 (NH), 3409 (NH), 3178 (NH), 3042-2849 (aromatik ve alifatik C-H), 1695 (C=O, benzoil), 1658 (C=O, amit), 1597-1451 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 11,98 (s, 1H, NH), 10,91 (s, 1H, NH), 8,32-6,89 (m, 21H, Ar-H), 2,30 (CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 190,6 (C=O, benzoil), 178,2 (C=S), 160,4 (C=O, amit), 122,7; 124,4; 126,3; 127,7; 128,8; 129,0; 129,2; 129,3; 129,6; 129,7; 129,8; 129,9; 130,0; 130,1; 134,3; 137,4; 138,7; 141,9; 141,9; 142,8; 142,9; 144,5; 156,8 (C=N ve C=N) DMSO-d_6 içinde (CH_3). $C_{35}H_{27}N_7O_4S_2$ (673,77) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 4,04; S: 9,52; N: 14,55; C: 62,39. Bulunan: H: 4,16; S: 9,44; N: 14,72; C: 62,49 %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 674,1492.

4.9. 4-Benzoil-1,5-Difenil-*N*-((4-(*N*-(Tiyazol-2-İl)Sülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3i)



Renk: Organik katalizörlerden Beyaz, Verim: 1,090 g, 82%, Erime noktası: 264-266 °C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3320 (NH), 3136 (NH), 3093-2800 (aromatik ve alifatik C-H), 1678 (C=O, benzoil), 1673 (C=O, amit), 1605-1447 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12,81 (s, 1H, $SO_2\underline{NH}$), 11,95 (s, 1H, NH), 10,90 (s, 1H, NH), 7,83-6,84 (m, 21H, Ar-H).^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 190,6 (C=O, benzoil), 178,3 (C=S), 169,4 (C=N, tiyazol), 160,4 (C=O, amit), 108,8; 122,7; 125,0; 125,1; 126,3; 126,8; 127,7; 129,0; 129,2; 129,6; 129,7; 129,8; 130,0; 130,1; 134,3; 137,4; 138,7; 140,1; 141,4; 142,9; 144,5 (C=N ve C=N).$C_{33}H_{24}N_6O_4S_3$ (664,77) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 3,64; S: 14,47; N: 12,64; C: 59,62. Bulunan: H: 3,48; S: 14,68; N: 12,55; C: 59,75 %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 665,1080.

4.10. *N*-((4-(*N*-Asetilsülfamoil)Fenil)Karbamotiyoil)-4-Benzoil-1,5-Difenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksamit (3j)



Renk: Beyaz, Verim: 1,073 g, 86%, Erime noktası: 243-244 °C, FT-IR (ATR, cm^{-1}): υ_{max} 3388 (NH), 3278 (NH),

3097-2918 (aromatik ve alifatik C-H), 1679 (C=O, benzoil), 1673, 1656 (C=O, amit), 1587-1445 (C=C ve C=N). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12,15 (s, 1H, NHCOCH$_3$), 12,03 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH), 7,90-7,17 (m, 19H, Ar-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 190,6 (C=O, benzoil), 178,3 (C=S), 169,3 (C=N, tiyazol), 160,4 (C=O, amit), 122,7; 124,8; 126,3; 127,7; 128,7; 129,0; 129,2; 129,6; 129,7; 129,8; 130,0; 130,1; 134,3; 136,6; 137,4; 138,7; 142,8; 143,0; 144,5 (C=N ve C=N), 23,7 (CH$_3$).$C_{32}H_{25}N_5O_5S_2$ (623,70) için Elementel Analiz Hesaplanan: H: 4,04; S: 10,28; N: 11,23; C:61,62. Bulunan: H: 4,16; S: 10,42;N: 11,39; C: 61,75 %. HRMS: m/z (M + H) bulunan: 624,1396.

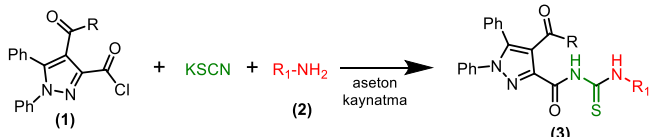
5. TARTIŞMA

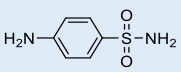
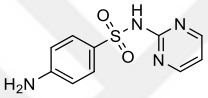
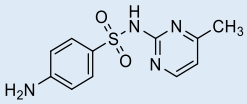
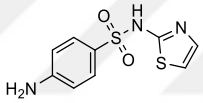
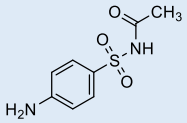
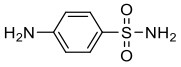
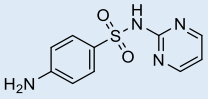
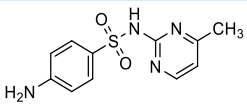
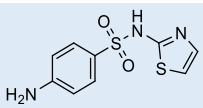
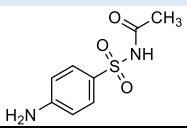
Hedef bileşiklerin sentezinde iki farklı pirazol-3-asit klorür türevi bileşik (**1**) kullanılmıştır. **1** bileşikleri ile beş tane farklı sülfonamit türevi (**2**) kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlardan açil tiyoüre türevleri olan 10 tane yeni molekül elde edilmiştir. Başlangıç maddelerinin asit klorür, ürünlerin ise amit grubu içermesi nedeniyle FTIR ve NMR yöntemleriyle ürünlerin teşhisi ve karakterizasyonunu kolaylaştırmıştır. **3** nolu bileşiklerin karbonil grupları FTIR ve NMR analizlerinde benzer yerlerde sinyaller vermiştir. Ayrıca HRMS analiz verileri molekül yapılarıyla uyumlu olup, diğer spektral verileri desteklemektedir. Örneğin, sentezlenen bileşiklerden **3a** molekülünün FTIR spektrumuna bakıldığında, 3386 ve 3281 cm^{-1}'de NH_2, 1681, 1663 cm^{-1}'de sırasıyla ester ve amit karbonillerini kapsayan absorpsiyon değerleri; 1588-1446 cm^{-1} aralığında ise C=C ve C=N gruplarına ait absorpsiyon bantları görülmektedir. **3a**'nin ^{1}H NMR analizi incelendiğinde ise, 12.41 ve 12.08 ppm'de NH protonlarına ait birli, 7.91-7.32 ppm arasında on dört adet aromatik hidrojen atomunun, 4,11 ppm'de CH_2 protonlarının dörtlü, 1,05 ppm'de ise CH_3 protonlarının üçlü yarılma veren tüm sinyaller mevcut yapıyı desteklemektedir. Aynı şekilde **3a** molekülünün DMSO-d_6 çözücüsünde gerçekleştirilen ^{13}C NMR analizinde, 179,1 (C=S), 162,8 (C=O, amit) ve 162,3 (C=O, ester) ppm'de sırasıyla tiyonil, amit karbonili ve ester karboniline ait sinyaller; 146,3-113,4 ppm arasında on beş adet aromatik C=N ve C=N, 61,1 ppm'de metilen karbonu (CH_2) ve 14,0 ppm'de ise metil (CH_3) grubunda bulunan karbon atomunun sinyalleri görülmektedir. Sülfonamit grubu içeren pirazol bileşiklerine ait spektral veriler ışığında, moleküllere ait karakteristik bant ve sinyallerin fonksiyonel gruplara karşılık gelen benzer bölgelerde çıktığı görülmüştür. Hedef moleküllere ait NMR çözümlemeleri deneysel bölümde ayrıntılı bir şekilde tartışılmış ve tüm spektral veriler ayrıca bulgular bölümünde verilmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada pirazol ve sülfonamit bileşikleri kullanılarak 10 yeni bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşikler tamamen yeni olup literatüre kazandırılmıştır. Sentezlenmiş olan bileşikler Tablo 6.1 de verilmiştir.

Tablo 6.1. Sentezlenen Bileşiklerin (3a-j) Bazı Özellikleri



Madde	R	R_1-NH_2	E.N. (°C)	Mol. Formülü (Mol kütlesi)	Verim	Elementel analiz Hes. (Bulunan) %			
						C	H	N	S
3a	OEt		126-127	$C_{26}H_{23}N_5O_5S$ 549.62	89	56.82 56.73	4.22 4.37	12.74 12.91	11.67 11.83
3b	OEt		206-207	$C_{30}H_{25}N_7O_5S_2$ 627.69	82	57.41 57.63	4.01 4.18	15.62 15.77	10.22 10.04
3c	OEt		215-216	$C_{31}H_{27}N_7O_5S_2$ 641.72	78	58.02 58.13	4.24 4.36	15.28 15.05	9.99 9.74
3d	OEt		199-200	$C_{29}H_{24}N_6O_5S_3$ 632.73	85	55.05 55.16	3.82 3.64	13.28 13.39	15.20 15.41
3e	OEt		232-234	$C_{28}H_{25}N_5O_6S_2$ 591.66	84	56.84 56.96	4.26 4.03	11.84 11.75	10.84 10.69
3f	Ph		235-237	$C_{30}H_{23}N_5O_4S_2$ 581.67	78	61.95 61.78	3.99 3.82	12.04 12.23	11.02 11.11
3g	Ph		252-254	$C_{34}H_{25}N_7O_4S_2$ 659.74	80	61.90 61.68	3.82 3.92	14.86 14.71	9.72 9.85
3h	Ph		196-198	$C_{35}H_{27}N_7O_4S_2$ 673.77	77	62.39 62.49	4.04 4.16	14.55 14.72	9.52 9.44
3i	Ph		264-266	$C_{33}H_{24}N_6O_4S_3$ 664.77	82	59.62 59.75	3.64 3.48	12.64 12.55	14.47 14.68
3j	Ph		243-244	$C_{32}H_{25}N_5O_5S_2$ 623.70	86	61.62 61.75	4.04 4.16	11.23 11.39	10.28 10.42

7. KAYNAKLAR

Ahmed, N. S., Badahdah, K. O., & Qassar, H. M. (2017). Novel quinoline bearing sulfonamide derivatives and their cytotoxic activity against MCF7 cell line. Medicinal Chemistry Research, 26, 1201-1212. https://doi.org/10.1007/s00044-017-1850-9

Akcamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., & von Schnering, H. G. (1986). Reactions of cyclic oxalyl compounds, XXIV. Reaction of 4-benzoyl-5-phenyl-furan-2, 3-dione with phenylhydrazones and phenylhydrazine. Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly, 117, 231-245. https://doi.org/10.1007/BF00809443

Akhtar, J., Akhtar, M., Malik, M. A., O'Brien, P., & Raftery, J. (2012). A single-source precursor route to unusual PbSe nanostructures by a solution–liquid–solid method. Journal of the American Chemical Society, 134(5), 2485-2487. https://doi.org/10.1021/ja209831n

Aly, A. A., Ahmed, E. K., El-Mokadem, K. M., & Hegazy, M. E. A. F. (2007). Update survey on aroyl substituted thioureas and their applications. Journal of Sulfur Chemistry, 28(1), 73-93. https://doi.org/10.1080/17415990601124691

Arslan, H., Külcü, N., & Flörke, U. (2003). Synthesis and characterization of copper (II), nickel (II) and cobalt (II) complexes with novel thiourea derivatives. Transition Metal Chemistry, 28, 816-819. https://doi.org/10.1023/A:1026064232260

Arslan, H., Mansuroglu, D. S., VanDerveer, D., & Binzet, G. (2009). The molecular structure and vibrational spectra of N-(2, 2-diphenylacetyl)-N′-(naphthalen-1yl)-thiourea by Hartree–Fock and density functional methods. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 72(3), 561-571. https://doi.org/10.1016/j.saa.2008.10.049

Başar, E. (2015) *4-Aminobenzensülfonamit Esaslı Yeni Sülfonamit Bileşiklerinin Sentezi ve Karbonik Anhidraz Aktivitelerinin İncelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi], Dumlupınar Üniversitesi.

Bonizzoni, M., Fabbrizzi, L., Taglietti, A., & Tiengo, F. (2006). (Benzylideneamino) thioureas–chromogenic interactions with anions and N–H deprotonation. https://doi:10.1002/ejoc.200600388

Burgeson, J. R., Moore, A. L., Boutilier, J. K., Cerruti, N. R., Gharaibeh, D. N., Lovejoy, C. E., & Dai, D. (2012). SAR analysis of a series of acylthiourea derivatives possessing broad-spectrum antiviral activity. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 22(13), 4263-4272. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.035

Bülbül, E. F. (2017) *Bazı Sübstitüe Tiyazolil Sülfonamit Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması* [Yüksek Lisans Tezi] Anadolu Üniversitesi.

Cunha, S., Macedo, F. C., Costa, G. A., Rodrigues, M. T., Verde, R. B., de Souza Neta, L. C., & Sá, F. P. (2007). Antimicrobial activity and structural study of disubstituted thiourea derivatives. Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 138, 511-516. https://doi.org/10.1007/s00706-007-0600-y

Dehghanpour, S., Welter, R., Barry, A. H., & Tabasi, F. (2010). Solid state and solution study of some phosphoramidate derivatives containing the P (O) NHC (O) bifunctional group: Crystal structures of CCl_2HC (O) NHP (O)(NCH_3 ($CH_2C_6H_5$)) 2, p-ClC_6H_4C (O) NHP (O)(NCH_3 ($CH_2C_6H_5$)) 2, CCl_2HC (O) NHP (O)(N ($CH_2C_6H_5$) 2) 2 and p-BrC_6H_4C (O) NHP (O)(N ($CH_2C_6H_5$) 2) 2. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 75(4), 1236-1243. https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.12.033

Douglass, I. B., & Dains, F. B. (1934). Some derivatives of benzoyl and furoyl isothiocyanates and their use in synthesizing heterocyclic compounds1. Journal of the American Chemical Society, 56(3), 719-721. https://doi.org/10.1021/ja01318a057

Emen, F. M., & Külcü, N. (2012). Thermal behaviors of N-pyrrolidine-N′-(2-chlorobenzoyl) thiourea and its Ni (II), Cu (II), and Co (III) complexes. Journal of thermal analysis and calorimetry, 109(3), 1321-1331. https://doi.org/10.1007/s10973-011-1811-3

Estévez-Hernández, O., Otazo-Sánchez, E., de Cisneros, J. H. H., Naranjo-Rodríguez, I., & Reguera, E. (2005). A Raman and infrared study of 1-furoyl-3-monosubstituted and 3, 3-disubstituted thioureas. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 62(4-5), 964-971. https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.04.016

Ghorab, M. M., Ragab, F. A., Heiba, H. I., & Soliman, A. M. (2017). Anticancer and radio-sensitizing evaluation of some new sulfonamide derivatives bearing

pyridone, thiophene, and hydrazone moieties. Research on Chemical Intermediates, 43, 4657-4681. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.026

Goerdeler, J., & Losch, R. (1980). Über Acylcarbodiimide, III. Darstellung und reaktionen von (thiocarbamoyl) carbodiimiden. Chemische Berichte, 113(1), 79-89. https://doi.org/10.1002/cber.19801130111

Guang-Yi, L., Hong, Z., Liu-Yin, X., Shuai, W., & Zheng-He, X. (2011). Improving copper flotation recovery from a refractory copper porphyry ore by using ethoxycarbonyl thiourea as a collector. Minerals Engineering, 24(8), 817-824. https://doi.org/10.1016/j.mineng.2011.01.009

Gunasekaran, N., Ramesh, P., Ponnuswamy, M. N. G., & Karvembu, R. (2011). Monodentate coordination of N-[di (phenyl/ethyl) carbamothioyl] benzamide ligands: synthesis, crystal structure and catalytic oxidation property of Cu (I) complexes. Dalton Transactions, 40(46), 12519-12526. https://doi.org/10.1039/C1DT10628G

Gunasekaran, N., Remya, N., Radhakrishnan, S., & Karvembu, R. (2011). Ruthenium (II) carbonyl complexes with N-[di (alkyl/aryl) carbamothioyl] benzamide derivatives and triphenylphosphine as effective catalysts for oxidation of alcohols. Journal of Coordination Chemistry, 64(3), 491-501. https://doi.org/10.1080/00958972.2010.548007

Gümüş, M. (2008) *Yeni Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Sentezi ve İn Vitro İnhibitör Aktivitelerinin İncelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi] Harran Üniversitesi.

Güreli, H. (2009). Sığırlarda solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, 80(3), 29-33.

Hallur, G., Jimeno, A., Dalrymple, S., Zhu, T., Jung, M. K., Hidalgo, M., & Khan, S. R. (2006). Benzoylphenylurea sulfur analogues with potent antitumor activity. Journal of medicinal chemistry, 49(7), 2357-2360. https://doi.org/10.1021/jm051261s

Hope, G. A., Woods, R., Boyd, S. E., & Watling, K. (2004). A SERS spectroelectrochemical investigation of the interaction of butylethoxycarbonylthiourea with copper surfaces. Colloids and Surfaces A:

Physicochemical and Engineering Aspects, 232(2-3), 129-137. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2003.10.011

Hu, S., Guo, Y., Xu, J., & Shao, S. (2009). Tunability of anion binding strength based on acyl-thiourea receptors containing isatin group. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 72(5), 1043-1046. https://doi.org/10.1016/j.saa.2008.12.042

Ke, S. Y., & Xue, S. J. (2006). Synthesis and herbicidal activity of N-(o-fluorophenoxyacetyl) thioureas derivatives and related fused heterocyclic compounds. Arkivoc, 10, 63-68. http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.a08

Koch, K. R. (2001). New chemistry with old ligands: N-alkyl-and N, N-dialkyl-N′-acyl (aroyl) thioureas in co-ordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals. Coordination Chemistry Reviews, 216, 473-488. https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00337-X

Korkusuz, E., & Yildirim, I. (2010). Reactions of 4-benzoyl-1, 5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid chloride with various hydroxylamines and carbazates. Turkish Journal of Chemistry, 34(6), 859-868. https://doi.org/10.3906/kim-1004-523

Li, W. Q., Wang, X. L., Qian, K., Liu, Y. Q., Wang, C. Y., Yang, L., ... & Lee, K. H. (2013). Design, synthesis and potent cytotoxic activity of novel podophyllotoxin derivatives. Bioorganic & medicinal chemistry, 21(8), 2363-2369. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.069

Limban, C., Missir, A. V., Chirita, I. C., Neagu, A. F., Draghici, C., & Chifiriuc, M. C. (2011). Synthesis and antimicrobial evaluation of some new 2-(4-fluoro-phenoxymethyl) benzoic acid thioureides. Rev. Chim.(Bucharest), 62, 168-173.

Luckay, R. C., Mebrahtu, F., Esterhuysen, C., & Koch, K. R. (2010). Extraction and transport of gold (III) using some acyl (aroyl) thiourea ligands and a crystal structure of one of the complexes. Inorganic Chemistry Communications, 13(4), 468-470. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2010.01.010

Maddani, M. R., & Prabhu, K. R. (2010). A concise synthesis of substituted thiourea derivatives in aqueous medium. The Journal of organic chemistry, 75(7), 2327-2332. https://doi.org/10.1021/jo1001593

Mohamed, K. O., Nissan, Y. M., El-Malah, A. A., Ahmed, W. A., Ibrahim, D. M., Sakr, T. M., & Motaleb, M. A. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of some novel sulfonamide derivatives as apoptosis inducers. European journal of medicinal chemistry, 135, 424-433. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.069

Mureseanu, M., Reiss, A., Cioatera, N., Trandafir, I., & Hulea, V. (2010). Mesoporous silica functionalized with 1-furoyl thiourea urea for Hg (II) adsorption from aqueous media. Journal of Hazardous Materials, 182(1-3), 197-203. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.06.015

Murru, S., Singh, C. B., Kavala, V., & Patel, B. K. (2008). A convenient one-pot synthesis of thiazol-2-imines: application in the construction of pifithrin analogues. Tetrahedron, 64(8), 1931-1942. https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.11.076

Nencki, M. (1873). Zur kenntniss des sulfoharnstoffs. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 6(1), 598-600. https://doi.org/10.1002/cber.187300601186

Ngaini, Z., Mohd Arif, M. A., Hussain, H., Mei, E. S., Tang, D., & Kamaluddin, D. H. A. (2012). Synthesis and antibacterial activity of acetoxybenzoyl thioureas with aryl and amino acid side Chains. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 187(1), 1-7.

Nie, L., Li, Z., Han, J., Zhang, X., Yang, R., Liu, W. X., ... & Jiang, Y. B. (2004). Development of N-benzamidothioureas as a new generation of thiourea-based receptors for anion recognition and sensing. The Journal of Organic Chemistry, 69(19), 6449-6454. https://doi.org/10.1021/jo049088f

Pandey, A. K., Singh, R., & Verma, V. K. (1982). Synthesis of N, N-disubstituted 3-oxo-2-phenyl-2, 3-dihydro-1, 2, 4-thiadiazoles: oxidative debenzylation and cyclization of 1, 1, 5-trisubstituted S-benzyl-2-thioisobiurets. Synthesis, 1982(12), 1068-1070.

Poulsen, T. B., & Jørgensen, K. A. (2008). Catalytic Asymmetric Friedel− Crafts Alkylation Reactions Copper Showed the Way. Chemical Reviews, 108(8), 2903-2915. https://doi.org/10.1021/cr078372e

Pourshamsian, K., Montazeri, N., & Khameneh, A. S. (2012). An efficient, facial and green synthesis of substituted thiourea. Asian J Chem, 24, 837-839.

Puglisi, A., Benaglia, M., Annunziata, R., & Rossi, D. (2008). Stereoselective nucleophilic addition to imines catalyzed by chiral bifunctional thiourea organocatalysts. Tetrahedron: Asymmetry, 19(19), 2258-2264. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.09.030

Ramadas, K., Suresh, G., Janarthanan, N., & Masilamani, S. (1998). Antifungal activity of 1, 3-disubstituted symmetrical and unsymmetrical thioureas. Pesticide Science, 52(2), 145-151. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9063(199802)52:2<145::AID-PS677>3.0.CO;2-J

Rao, X. P., Wu, Y., Song, Z. Q., Shang, S. B., & Wang, Z. D. (2011). Synthesis and antitumor activities of unsymmetrically disubstituted acylthioureas fused with hydrophenanthrene structure. Medicinal chemistry research, 20, 333-338. https://doi.org/10.1007/s00044-010-9303-8

Rodrigues, R. F., Tashima, A. K., Pereira, R. M., Mohamed, R. S., & Cabral, F. A. (2008). Coumarin solubility and extraction from emburana (Torresea cearensis) seeds with supercritical carbon dioxide. The Journal of Supercritical Fluids, 43(3), 375-382. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.07.014

Seshadri, T., Haupt, H. J., Flörke, U., & Henkel, G. (2007). Novel cholesteric glassy liquid crystals of monosubstituted ferrocenes: synthesis and selective reflection properties of a dimesogen, and crystal structure of a monomesogen. Liquid Crystals, 34(1), 33-47. https://doi.org/10.1080/02678290601033008

Severson, W. E., McDowell, M., Ananthan, S., Chung, D. H., Rasmussen, L., Sosa, M. I., ... & Jonsson, C. B. (2008). High-throughput screening of a 100,000-compound library for inhibitors of influenza A virus (H3N2). Journal of biomolecular screening, 13(9), 879-887.

Sigman, M. S., & Jacobsen, E. N. (1998). Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries. Journal of the American Chemical Society, 120(19), 4901-4902. https://doi.org/10.1021/ja980139y

Solinas, A., Faure, H., Roudaut, H., Traiffort, E., Schoenfelder, A., Mann, A., & Ruat, M. (2012). Acylthiourea, acylurea, and acylguanidine derivatives with potent hedgehog inhibiting activity. Journal of medicinal chemistry, 55(4), 1559-1571. https://doi.org/10.1021/jm2013369

Somsák, L., Felföldi, N., Kónya, B., Hüse, C., Telepó, K., Bokor, É., & Czifrák, K. (2008). Assessment of synthetic methods for the preparation of N-β-d-glucopyranosyl-N′-substituted ureas,-thioureas and related compounds. Carbohydrate research, 343(12), 2083-2093. https://doi.org/10.1016/j.carres.2008.01.045

Sonone, S. B., Kokane, S. P., Shirote, P. J., & Naikawade, N. S. (2019). Controlled release matrix tablet formulation using synthesized N-acyl Thiolated Chitosan derivatives. Arabian Journal of Chemistry, 12(8), 2128-2132. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.12.036

Sun, J., Cai, S., Mei, H., Li, J., Yan, N., Wang, Q., ... & Huo, D. (2010). Molecular docking and QSAR studies on substituted Acyl (thio) urea and thiadiazolo [2, 3-α] pyrimidine derivatives as potent inhibitors of influenza virus neuraminidase. Chemical biology & drug design, 76(3), 245-254. https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2010.01006.x

Şener, A., Bildirici, İ., Tozlu, İ., Genç, H., & Arısoy, K. (2007). Synthesis and some reactions of 4-(ethoxycarbonyl)-1, 5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. Journal of Heterocyclic Chemistry, 44(5), 1077-1081. https://doi.org/10.1002/jhet.5570440516

Tamura, Y., Kawasakı, T., Adachı, M., & Kıta, Y. (1979). Reactions of Thiocarbamoylaminophosphonium Salts obtained from Amines and the Combined Reagent, Triphenylphosphine-Thiocyanogen (TPPT): Preparation of Thioureas, Acylthioureas and Amides. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 27(7), 1636-1640.

Tzeng, Z. H., Chen, H. Y., Reddy, R. J., Huang, C. T., & Chen, K. (2009). Highly diastereo-and enantioselective direct aldol reactions promoted by water-compatible organocatalysts bearing a pyrrolidinyl-camphor structural scaffold. Tetrahedron, 65(15), 2879-2888. https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.02.022

Voronkov, M. G., Vlasova, N. N., Grigor'eva, O. Y., Belousova, L. I., & Vlasov, A. V. (2009). Acyl iodides in organic synthesis. Reactions of acetyl iodide with urea, thiourea, and their N, N′-disubstituted derivatives. Russian Journal of Organic Chemistry, 45, 486-490. https://doi.org/10.1134/S1070428009040022

Wilson, D., de los Ángeles Arada, M., Alegret, S., & del Valle, M. (2010). Lead (II) ion selective electrodes with PVC membranes based on two bis-thioureas as

ionophores: 1, 3-bis (N′-benzoylthioureido) benzene and 1, 3-bis (N′-furoylthioureido) benzene. Journal of hazardous materials, 181(1-3), 140-146. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.04.107

Wyles, D. L., Kaihara, K. A., & Schooley, R. T. (2008). Synergy of a hepatitis C virus (HCV) NS4A antagonist in combination with HCV protease and polymerase inhibitors. Antimicrobial agents and chemotherapy, 52(5), 1862-1864. https://doi.org/10.1128/aac.01208-07

Yang, W., Zhou, W., & Zhang, Z. (2007). Structural and spectroscopic study on N-2-fluorobenzoyl-N′-4-methoxyphenylthiourea. Journal of molecular structure, 828(1-3), 46-53. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.05.033

Zhang, J. F., Xu, J. Y., Wang, B. L., Li, Y. X., Xiong, L. X., Li, Y. Q., ... & Li, Z. M. (2012). Synthesis and insecticidal activities of novel anthranilic diamides containing acylthiourea and acylurea. Journal of agricultural and food chemistry, 60(31), 7565-7572. https://doi.org/10.1021/jf302446c

Zhang, Y. M., Cao, C., Wei, W., & Xie, T. B. (2007). Thiourea based tweezer anion receptors for selective sensing of fluoride ions. Chinese Journal of Chemistry, 25(5), 709-713. https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.01.025

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(3), 566-570. https://doi.org/10.1016/j.carres.2007.11.024

EKLER

Ek-1

2nd International Turkish World Engineering and Science Congress, November 7-10, 2019, Türkiye

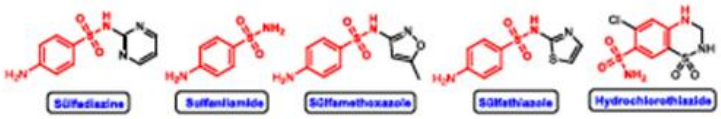
PİRAZOLİL AÇİLTİYOÜRE GRUBU İÇEREN YENİ BİR DİZİ SÜLFA İLACININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

İrfan KOCA[1], Serhat YİĞİTCAN[2], Mehmet GÜMÜŞ[3]

[1] Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Yozgat, TÜRKİY
[2] Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Yozgat, TÜRKİYE,
[3]Yozgat Bozok Üniversitesi, Akdağmadeni sağlık Yüksekokulu, Yozgat, TÜRKİ

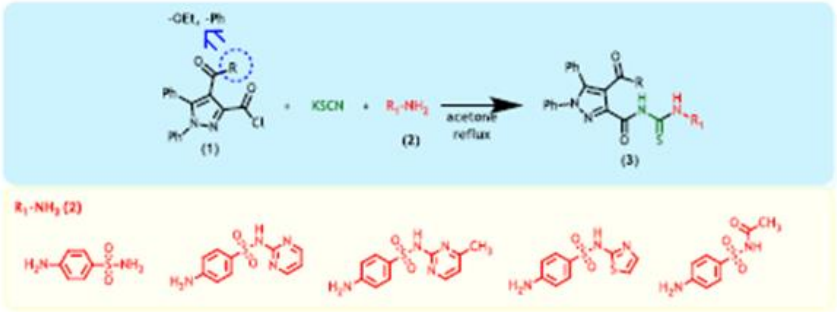
Özet

Sülfonamitler olarak bilinen sülfa ilaçlar, geniş spektrumları nedeniyle çok sayıda endikasyonda uzun yıllardan beri tek başlarına kullanılabilen antibakteriyel ilaçlardır. Organik sülfür bileşiklerinin spesifik bir ailesi olup R-SO_2NH_2 genel formülü ile gösterilen sülfonamitler, tıp, veterinerlik, farmakoloji, biyoteknoloji ve sanayide yaygın kullanılmaktadırlar [1]. Klinik uygulamalarda kullanılan bazı sülfa ilaçların yapıları Şekil 1'de verilmiştir. Sülfonamit bileşiklerini popüler yapan ilk çalışma 1932 yılında Gerhard Domagk tarafından Prontosil adlı boyarmadde ile fareler üzerinde yapılan çalışmadır. Domagk kırmızı renkli bu bileşiğin in vivo aktivitesini incelemiş ve bu bileşiği kan zehirlenmesinde tedavi amaçlı kullanmıştır. Prontosilin in vitro inaktif in vivo olarak ise aktif etki göstermektedir. 1936 yılında yapılan bir çalışmada, sülfonamit yapısı taşıyan azo boyaların yapı etki ilişkilerini incelenmiş ve N=N (diazo) bağının biyotransformasyon sonucu kırılarak aktif bileşik olan Sülfonamit yapısının oluştuğu bildirilmiştir. Bu çalışması ile de Domagk, Nobel Ödülüne layık görülmüştür.



Şekil 1. Bazı sülfa ilaçların yapıları

Bu çalışmada, pirazol ve açiltiyoüre gruplarını içeren on yeni sülfa ilaç molekülü sentezlenmiştir. Hedef bileşiklerin sentezi için, pirazol-3-asit klorürleri başlangıç bileşikleri olarak kullanılmıştır. Çalışmalarımızda en uygun reaksiyon şartları, asetonda geri soğutucu altında 2,5 saat kaynatma olarak belirlenmiştir. Sentezlenen orijinal bileşiklerin yapıları, spektroskopik metotlar yardımıyla (FT-IR, HRMS, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR) karakterize edilmiştir.



Şekil 2. Yeni bileşiklerin sentez rotası

Anahtar kelimeler: Sülfa ilaçları, Sülfonamit, Pirazol, Açiltiyoüre

Kaynaklar

[1] Supuran, C.T., "Advances in structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors", Expert Opinion on Drug Discovery 12(1), 61-88, (2017).

Şekil Ek.1. Tez Kapsamında Sunulan Bildiri Özeti

Ek-2

ARTICLE IN PRESS

Journal of Molecular Structure xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/molstruc

A new series of sulfa drugs containing pyrazolyl acylthiourea moiety: Synthesis, experimental and theoretical spectral characterization and molecular docking studies

İrfan Koca [a, *], Serhat Yiğitcan [a], Mehmet Gümüş [b], Halil Gökce [c], Yusuf Sert [d, e, **]

[a] Department of Chemistry, Faculty of Art & Sciences, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey
[b] Akdağmadeni Health College, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey
[c] Vocational School of Health Services, Cirevan University, Cirevan, Turkey
[d] Sorgun Vocational School, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey
[e] Department of Physics, Faculty of Art & Sciences, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:
Received 13 September 2019
Received in revised form
4 November 2019
Accepted 25 November 2019
Available online xxx

Keywords:
Sulfonamides
Acyl thiourea
Pyrazole
DFT
Molecular docking

ABSTRACT

Ten new molecules of sulfa drugs including pyrazolyl acylthiourea groups (**3a-3j**) were synthesized and characterized with the help of elemental analysis, HRMS, FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and UV measurements. Theoretical calculations were carried out by DFT method using B3LYP functional and G 311 + G(d,p) basis set. For theoretical IR, NMR (with GIAO method), UV, NLO, MEP, HOMO-LUMO energies analysis of **3a-3j** compounds were performed over the optimized structures. Additionally, molecular docking studies were performed to explain the interaction between title molecules and four receptors such as 1UYG, 1YET, 5AML and 3IES4.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Sulfonamides, also known as sulfa drugs, are common group in various pharmaceutically active molecules with a broad spectrum of biological applications and act as antibacterial agents, diuretics, hypoglycemics to HIV protease inhibitors [1]. They were discovered in the year 1940s and have been used in clinical trials for more than 60 years [2]. The structures of the sulfonamide compounds are similar to the p-aminobenzoic acid required for the synthesis of folate in bacterial cells [3]. Sulfonamides are an inhibitor of the use of p-amino benzoic acid in the synthesis of folic acid, which leads to the formation of purine and DNA. This situation explains the mechanism of action of sulfonamides in the treatment of the mentioned diseases [4–6]. Sulfonamides are effective chemotherapeutic agents for the prevention and treatment of bacterial infection in humans. Sulfadiazine, sulfanilamide, sulfamethoxazole, sulfathiazole and hydrochlorothiazide are compounds of the sulfonamide derivatives which have been therapeutically used for decades [7].

The sulfonamide compounds also show significant anticancer activity. It is particularly preferred to combine these compounds with pharmacologically active nuclei in order to improve their activity properties. New sulfonamide derivative including pyridone and hydrazone moieties (**C1**) was designed as potential carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) and evaluated for their anticancer activity against human liver carcinoma cell line (HepG2) [8]. In another study, sulfonamide derivative (**C2**) has better IC_{50} values than the reference drug doxorubicin [9]. In addition, colorectal cancer cell line studies related to thiazole compounds (**C3**) containing aryl sulfonamide group showed better activity values than reference drugs (Fig. 1) [10].

Thiourea derivatives are widely used in the agricultural and pharmaceutical industries with antibacterial, antitubercular, antiviral, herbicidal, antifungal, antioxidant, insecticidal and pharmacological properties [11,12]. The acyl thiourea compounds are obtained by substituting the thiourea derivatives with the acyl

* Corresponding author. Department of Chemistry, Faculty of Art & Sciences, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey.
** Corresponding author. Sorgun Vocational School, Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey.
E-mail addresses: i_koca@yahoo.com (İ. Koca), yusuf.sert@bozok.edu.tr (Y. Sert).

https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127429
0022-2860/© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Şekil Ek.2. Tez Kapsamında Yapılan Araştırma Makalesi



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ