

ARALIK 2020

Yüksek Lisans Tezi-Kimya

SAMET EVYAPAN

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ KİRAL 1,3-TİYAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**KİMYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SAMET EVYAPAN
ARALIK 2020**

YENİ KİRAL 1,3-TİYAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gaziantep Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Samet EVYAPAN

Aralık 2020



©2020[Samet EVYAPAN]

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

Samet EVYAPAN

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW CHIRAL 1,3-THIAZOLIDINE DERIVATIVES AND THE EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES

EVYAPAN, Samet

M.Sc. in Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

December 2020

206 pages

In this study, new thirty two chiral thioureas and 1,3-thiazolidine derivatives were synthesized using general synthesis methods. In the first part of our study, the new chiral thiourea derivatives [1-16] were obtained by the reaction of 1-naphthylisothiocyanate, which used as the starting material, with different chiral amines. In the second part, the thioureas [1-16] were reacted with oxalyl chloride to obtain 1,3-thiazolidine-4,5-dione derivatives [17-32]. The purities of the products were controlled by TLC and their structures elucidated using FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis methods. The biological activities of synthesized compounds [1-32] have been screened as antioxidant activities (β -carotene linoleic acid, DPPH, ABTS and CUPRAC) and enzyme inhibition activities (AChE, BChE, tyrosinase and urease). According to the results obtained, nitro derivative (S) isomers compound **14** and cyclic derivative **30** showed the highest activity in all assays.

Key Words: Thiourea, Chiral, Cyclization, 1,3-Thiazolidine, Antioxidant Activity, Acetylcholinesterase (AChE), Butyrylcholinesterase (BChE), Tyrosinase and Urease Inhibiton Activity.

ÖZET

YENİ KİRAL 1,3-TİYAZOLİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVYAPAN, Samet

Yüksek Lisans Tezi, Kimya

Danışman: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Aralık 2020

206 sayfa

Bu çalışmada, genel sentez metodları kullanılarak otuz iki adet yeni kiral tiyoüre ve 1,3-tiyazolidin türevleri sentezlenmiştir. Çalışmamızın ilk aşamasında başlangıç maddesi olarak kullandığımız 1-naftilizotiyosiyanat'ın, farklı kiral aminlerle reaksiyonu sonucu yeni kiral tiyoüre türevleri **[1-16]** elde edilmiştir. İkinci aşamada ise tiyoüreler **[1-16]**, 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevleri **[17-32]** elde etmek için okzalil klorür ile reaksiyona sokulmuştur. Ürünlerin saflıkları İTK ile kontrol edilmiştir ve yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin **[1-32]** biyolojik aktiviteleri, antioksidan aktiviteler (β -karoten linoleik asit, DPPH, ABTS ve CUPRAC) ve enzim inhibisyon aktiviteler (AChE, BChE, tirosinaz ve üreaz) olarak taranmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, nitro türevinin (S) izomerleri bileşik **14** ve halkalı türevi **30** tüm testlerde en yüksek aktiviteyi göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiyoüre, Kiral, Siklizasyon, 1,3-Tiyazolidin, Antioksidan Aktivite, Asetilkolinesteraz (AChE), Bütirilkolinesteraz (BChE), Tirosinaz ve Üreaz İnhibisyon Aktivite.



“Cumhuriyetimize...”

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimime başladığım ilk günden itibaren engin bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, zihnimde yeni ufukların kapılarını açan, tezimde büyük emeği olan, çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Emine Elçin EMRE'ye,

Gerek bilimsel hazırlık gerek lisansüstü derslerinde ondan çok şey öğrendiğim, bu süreçte bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN'a,

Biyolojik aktivitelerinin araştırılmasında verdiği emeklerle bu çalışmaya büyük katkı sunan hocam Sayın Öğr. Gör. Dr. Yusuf SİCAK'a,

Yine bu süreçte değerli zamanını ayırarak, analizleri almamda bana çok yardımcı olan hocam Sayın Arş. Gör. Dr. Dilek BÜYÜKBEŞE'ye,

Eğitim hayatım boyunca bilgileriyle hayatımı zenginleştiren, dürüstlüğü ve çalışkanlığı en büyük erdem sayan bütün öğretmenlerime,

Finansal desteğinden dolayı Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (FEF.YLT.20.18),

Son olarak; bu günlere gelmemi sağlayan, varlıklarıyla güç veren sevgili aileme,

Teşekkürlerimi Sunarım.

İyi ki varsınız...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ABSTRACT	v
ÖZET.....	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
SEMBOLLER LİSTESİ.....	xxii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xxiii
BÖLÜM I	1
GİRİŞ	1
1.1 Amaç ve Kapsam	1
BÖLÜM II	4
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Alzheimer Hastalığının Tarihçesi.....	4
2.2 Alzheimer Hastalığı Risk Faktörleri	6
2.2.1 Yaş	6
2.2.2 Genetik Faktörler	7
2.2.3 Diğer Risk Faktörleri	8
2.3 Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi	8
2.3.1 Amiloid Plaklar (A β)	9
2.3.2 Nörofibriler Yumak (NFY).....	10
2.3.3 AD Hastalığının Patogenezindeki Diğer Etkenler	12
2.4 Alzheimer İçin Geliştirilen Farmakolojik Ajanlar	16
2.4.1 Kolinesteraz İnhibitörleri	16
2.4.2 NMDA Reseptör Antagonistleri	19
2.4.3 β - ve γ - Sekretaz İnhibitörleri	20

2.4.4	Mitokondriyal Disfonksiyona Yönelik Farmakolojik Ajanlar	21
2.4.5	İlaç Tasarımında Yeni Yaklaşımlar	22
2.5	Tiyoüre ve Türevi Bileşikler	32
2.5.1	Genel Yapı ve Özellikleri	32
2.5.2	Tiyoüre Türevlerinin Sentez Yöntemleri.....	34
2.5.3	Tiyoüre Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	38
2.6	Tiyoürelerin Siklizasyon Ürünleri.....	54
2.6.1	Siklizasyon Ürünlerinin Sentez Yöntemleri	54
2.6.2	Siklizasyon Ürünlerinin Biyolojik Aktiviteleri	62
BÖLÜM III		66
MATERYAL VE YÖNTEMLER		66
3.1	Materyaller	66
3.1.1	Kimyasal Maddeler	66
3.1.2	Kromatografik Analizler	66
3.1.3	Erime Noktası Tayinleri	66
3.1.4	Polarimetrik Analiz.....	67
3.1.5	Elementel Analiz (C, H, N, S tayini).....	67
3.1.6	Spektral ve Biyolojik Analizler	67
3.2	Yöntemler.....	67
3.2.1	Tiyoürelerin [1-16] Sentez Yöntemi.....	67
3.2.2	Siklizasyon Türevlerinin [17-32] Sentez Yöntemi.....	68
3.3	Biyolojik Aktiviteler	68
3.3.1	Antioksidan Aktivite Testi Yöntemleri	68
3.3.2	Antikolinesteraz Aktivite Tespit Yöntemi.....	69
3.3.3	Tirozinaz İnhibisyon Aktivite Belirleme Yöntemi.....	70
3.3.4	Üreaz İnhibisyon Aktivite Belirleme Yöntemi.....	70
3.4	İstatistiksel Hesaplamalar.....	71
BÖLÜM IV		72
BULGULAR		72
4.1	Sentezlenen Bileşikler	72
4.1.1	(S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-feniletıl)tiyoüre [1] sentezi:	72
4.1.2	(R)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-feniletıl)tiyoüre [2] sentezi:	73
4.1.3	(S)-(+)-1-(1-(4-bromofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [3] sentezi:	74

4.1.4	(R)-(-)-1-(1-(4-bromofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [4] sentezi	75
4.1.5	(S)-(+)-1-(1-(4-klorofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [5] sentezi:	76
4.1.6	(R)-(-)-1-(1-(4-klorofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [6] sentezi:	77
4.1.7	(S)-(+)-1-(1-(4-florofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [7] sentezi:	78
4.1.8	(R)-(-)-1-(1-(4-florofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [8] sentezi:	79
4.1.9	(S)-(+)-1-(1-(4-metoksifenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [9] sentezi:	80
4.1.10	(R)-(-)-1-(1-(4-metoksifenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [10] sentezi:	81
4.1.11	(S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(<i>p</i> -tolil)etil)tiyoüre [11] sentezi:.....	82
4.1.12	(R)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(<i>p</i> -tolil)etil)tiyoüre [12] sentezi:	83
4.1.13	(R)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(4-(nitrofenil)etil)tiyoüre [13] sentezi:	84
4.1.14	(S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(4-(nitrofenil)etil)tiyoüre [14] sentezi:	85
4.1.15	(S)-(+)-1-(1-sikloheksiletil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [15] sentezi:	86
4.1.16	(R)-(-)-1-(1-sikloheksiletil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [16] sentezi:	87
4.1.17	(S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-feniletil)imino)tiyazolidin -4,5-dion [17] sentezi:.....	88
4.1.18	(R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-feniletil)imino)tiyazolidin -4,5-dion [18] sentezi:.....	89
4.1.19	(S)-(-)-2-((1-(4-bromofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [19] sentezi:.....	90
4.1.20	(R)-(+)-2-((1-(4-bromofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [20] sentezi:.....	91
4.1.21	(S)-(-)-2-((1-(4-klorofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [21] sentezi:.....	92
4.1.22	(R)-(+)-2-((1-(4-klorofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [22] sentezi:.....	93
4.1.23	(S)-(-)-2-((1-(4-florofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [23] sentezi:.....	94

4.1.24 (R)-(+)-2-((1-(4-florofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [24] sentezi:.....	95
4.1.25 (S)-(-)-2-((1-(4-metoksifenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [25] sentezi:.....	96
4.1.26 (R)-(+)-2-((1-(4-metoksifenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [26] sentezi:.....	97
4.1.27 (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(<i>p</i> -tolil)etil)imino)tiyazolidin -4,5-dion [27] sentezi:.....	98
4.1.28 (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(<i>p</i> -tolil)etil)imino)tiyazolidin -4,5-dion [28] sentezi:.....	99
4.1.29 (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(4-nitrofenil)etil)imino) tiyazolidin-4,5-dion [29] sentezi:.....	100
4.1.30 (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(4-nitrofenil)etil)imino) tiyazolidin-4,5-dion [30] sentezi:.....	101
4.1.31 (S)-(-)-2-((1-siklohekziletil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [31] sentezi:.....	102
4.1.32 (R)-(+)-2-((1-siklohekziletil)imino)-3-(naftalen-1-il) tiyazolidin-4,5-dion [32] sentezi:.....	103
BÖLÜM V.....	105
TARTIŞMA ve SONUÇ	105
5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi	105
5.1.1 FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	110
5.1.2 ¹ H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	113
5.1.3 ¹³ C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	121
5.1.4 Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	123
KAYNAKLAR	141
EKLER.....	159

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 5.1 Sentezlenen bileşiklerin [1-32] karakteristik özellikleri.	107
Tablo 5.2 Sentezlenen bileşiklerin [1-32] elementel analiz verileri.....	108
Tablo 5.3 Tiyöüre türevlerinin [1-16] IR spektrumlarındaki karakteristik bantlar.	110
Tablo 5.4 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] IR spektrumlarındaki karakteristik bantlar.	111
Tablo 5.5 Tiyöüre türevlerinin [1-16] ¹ H NMR spektrum verileri.....	114
Tablo 5.6 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] ¹ H NMR spektrum verileri.	120
Tablo 5.7 Tiyöüre türevlerinin [1-17] ¹³ C NMR spektrum verileri.....	122
Tablo 5.8 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] ¹³ C NMR spektrum verileri.	123
Tablo 5.9 Tiyöüre türevlerinin [1-16] antioksidan aktivite sonuçları.	124
Tablo 5.10 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] antioksidan aktivite sonuçları.	128
Tablo 5.11 Tiyöüre türevlerinin [1-16] enzim inhibisyon aktivite sonuçları.	132
Tablo 5.12 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] enzim inhibisyon aktivite sonuçları.	136

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1	Auguste Deter ilk vaka 1906. Fotoğraf tarihi 1902 5
Şekil 2.2	APP'nin amiloidojenik olmayan yoldan metabolize edilmesi..... 9
Şekil 2.3	APP'nin amiloidojenik yoldan metabolize edilmesi. 9
Şekil 2.4	Alzheimer hastalığının Aβ birikimi, fosforile tau ve NFY ile karakterize fizyopatolojisi..... 11
Şekil 2.5	TREM2 geni ve mikrogliaların amiloid plaklar etrafında kümelenmesi arasındaki ilişki..... 12
Şekil 2.6	Alzheimer hastalığında sinapslarda glutamaterjik iletim. 13
Şekil 2.7	Mitokondriyal disfonksiyon ve Alzheimer hastalığı. 14
Şekil 2.8	Alzheimer hastalığı ve insülin direnci arasındaki ilişki..... 16
Şekil 2.9	Fizostigmin'in molekül yapısı. 16
Şekil 2.10	Takrin'in molekül yapısı. 17
Şekil 2.11	Donepezil'in molekül yapısı..... 18
Şekil 2.12	Rivastigmin'in molekül yapısı..... 18
Şekil 2.13	Galantamin'in molekül yapısı..... 19
Şekil 2.14	Amantadin'in molekül yapısı. 20
Şekil 2.15	Memantin'in molekül yapısı..... 20
Şekil 2.16	Semagacestat (LY-450139) ve Begacestat (GSI-953)..... 21
Şekil 2.17	Koenzim Q10'un molekül yapısı..... 21
Şekil 2.18	α-lipoik asit ve L-karnitin'in molekül yapısı. 22
Şekil 2.19	Polifarmakolojide üç olası ilaç tasarımı. 23
Şekil 2.20	Takrin (THA) dimeri bis (7)-takrin. 24
Şekil 2.21	Takrin (AChEI) ile nimodipin (Ca ⁺² antagonisti) MTDL. 25
Şekil 2.22	Donepezil (AChE) ile izoftalamit (BACE-1) MTDL. 26
Şekil 2.23	Donepezil (AChE) ve 2,4-disübstitüe pirimidin (BACE-1) MTDL..... 26
Şekil 2.24	Takrin (AChE) ve 4-okso-4H-kromen (BACE-1) MTDL..... 27

Şekil 2.25	Takrin (AChEI) ve fenotiyazin (tau inhibitörü) MTDL.	28
Şekil 2.26	Takrin (AChEI) ve (GSK-3 β inhibitörü) MTDL.	28
Şekil 2.27	Takrin (AChEI) ve 8-hidroksikinolin türevi MTDL.	29
Şekil 2.28	Donepezil (AChEI) ve hidroksikinolin MTDL.	30
Şekil 2.29	2-(4-(2-((4-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-7-il)oksi)etil)piperazin-1-il) - <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahidroasiridin-9-il)asetamit.	30
Şekil 2.30	4-(1-benzilpiperidin-4-il)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)bütan-1,3- dion.	31
Şekil 2.31	Takrin (AChEI) ve karbazol (NMDA antagonisti) MTDL.	31
Şekil 2.32	Üre ve tiyoüre genel yapısı.	32
Şekil 2.33	1-(3-siyanofenil)tiyoüre ve 1-(2-bromofenil)-3- <i>o</i> -toliltiyoüre.	32
Şekil 2.34	Monosüstitüe tiyoürelerin genel yapısı.	32
Şekil 2.35	1-sikloheksiltiyoüre ve 1-(kinolin-6-il)tiyoüre.	33
Şekil 2.36	1,1-disüstitüe tiyoüre ve 1,3-disüstitüe tiyoüre.	33
Şekil 2.37	1-metil-1- <i>p</i> -tolil tiyoüre ve 1-(4-hidroksifenil)-3-feniltiyoüre.	33
Şekil 2.38	Trisüstitüe: 1-(1-sikloheksil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-1-etil-3-feniltiyoüre.	34
Şekil 2.39	İzotiyoure genel yapısı ve 2-(piridin-2-il)izotiyoure.	34
Şekil 2.40	Guanil tiyoüre genel yapısı ve 1-karbamimdoil-3-izobütiltiyoüre.	34
Şekil 2.41	Inghilleri'nin sentezlediği nonsüstitüe tiyoüre.	34
Şekil 2.42	Beyer'in sentezlediği nonsüstitüe tiyoüre.	35
Şekil 2.43	Clermont'un sentezlediği monosüstitüe tiyoüre.	35
Şekil 2.44	Debeer'in sentezlediği monosüstitüe tiyoüre.	35
Şekil 2.45	Flemming'in sentezlediği disüstitüe tiyoüre.	36
Şekil 2.46	İzosiyanatlardan tiyoüre sentezlemek için genel yöntem.	36
Şekil 2.47	Siyanamidlerden tiyoüre türevlerinin sentezinin genel yöntemi.	36
Şekil 2.48	Tiyofosgenden tiyoüre sentezlenmesinin genel yöntemi.	36
Şekil 2.49	Karbon disülfürden tiyoüre sentezinin genel yöntemi.	37
Şekil 2.50	Simetrik tiyorelerden asimetrik tiyoüre elde yöntemi.	37
Şekil 2.51	<i>N,N</i> -disüstitüe tiyoürelerin sulu ortamda birincil amin ve karbon disülfür ile sentez şeması.	37
Şekil 2.52	(<i>Z</i>)-2-(ter-bütilimino)-3-izopropil-5-fenil-1,3,5-tiyadiyazin-4-on.	38
Şekil 2.53	<i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -(3-metilpirid-2-il)tiyoüre.	38
Şekil 2.54	Antifungal aktivite gösteren tiyoüre türevleri.	39
Şekil 2.55	3-Benzoil-1-bütilmetiltiyoüre ve 3-benzoil-1-etil-1-izopropiltiyoüre.	39

Şekil 2.56	Pirazol açıl türevi tiyoüre.	40
Şekil 2.57	1-fenil-3-(2-tiyazolil)tiyoüre ve 1-(3-florofenil)-3-(2-tiyazolil) tiyoüre.	40
Şekil 2.58	1-(4,6-dimetoksiprimidin-2-il)-3-(3-(2-florofenil)propanol)tiyoüre.	40
Şekil 2.59	Antikanser aktiviteye sahip bazı tiyoüre türevleri.	41
Şekil 2.60	Antihipertansif aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.	42
Şekil 2.61	Antitiroid aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.	42
Şekil 2.62	<i>N,N'</i> -(((4-kloro-1,2-fenilen) bis(azanediil)) bis(karbonotiyoil)) bis(3-metoksibenzamit).	43
Şekil 2.63	<i>N</i> -(2-fenetil)- <i>N'</i> -{2-[4-(5-sülfaniliden-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol -2-il)fenil]etil}tiyoüre.	43
Şekil 2.64	Antiepileptik aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.	44
Şekil 2.65	Anti HIV-RT aktiviteye sahip kiral tiyoüre türevleri.	44
Şekil 2.66	<i>N</i> -alil- <i>N'</i> -{4-[3-[(2,4-diklorobenzil)tiyo]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol -5-il]fenil}tiyoüre.....	45
Şekil 2.67	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil] tiyoüre. .	45
Şekil 2.68	Antitüberküloz aktiviteye sahip tiyoüre ve üreler.	46
Şekil 2.69	Antibakteriyel aktivite sergileyen tiyoüre türevleri.	46
Şekil 2.70	Antinosiseptif aktivite sergileyen tiyoüre ve üre türevi.....	47
Şekil 2.71	Anti-HCV inhibitörü olarak tiyoüre.	47
Şekil 2.72	1-benzoil-3-(<i>p</i> -hidroksifenil) tiyoüre ve 1-benzoil-3-(<i>p</i> -metoksifenil) tiyoüre.	48
Şekil 2.73	Antikonvülsan aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.....	48
Şekil 2.74	1-[4-(metansülfonamido)-3-fenoksifenil]-3-alkil/aril tiyoüre türevleri.	49
Şekil 2.75	Antiviral aktivite sergileyen tiyoüre türevi.....	49
Şekil 2.76	Anti-AChE 2-(4-(3-(4-(triflorometil)fenil)tiyoüreido)fenil)asetik asit.	50
Şekil 2.77	Bir antibakteriyel olarak 1,4-bis tiyoüre türevi.....	50
Şekil 2.78	Orto-kloroaril sübstitüentleri taşıyan tris-tiyoüre türevleri.....	51
Şekil 2.79	<i>N</i> -(2,6-dimetoksi-primidin-4-il)-4-[3-(2,3,5,6-tetrafloro pridin-4-il) tiyoüreido]benzensülfonamit.	51
Şekil 2.80	1-(6-etoksi-1,3-benzotiyazol-2-il)tiyoüre.	52
Şekil 2.81	Antimikrobiyal aktivite sergileyen aziridin tiyoüre türevleri.	53

Şekil 2.82	(S)-1-(4-bromofenil)-3-(4-((2-oksooksazolidin-4-il)metil)fenil) tiyoüre.	53
Şekil 2.83	Anti-Alzheimer potansiyele sahip (E)-1-(4-(2-(9-etil-9H-karbazol-3-il)vinil)fenil)-3-(2-(pirolidin-1-il)etil)tiyoüre.	54
Şekil 2.84	Tiyazol ve türevleri.	54
Şekil 2.85	Sübstitüe aminotiyazollerin sentezi.	55
Şekil 2.86	3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiyazolidin-4,5-dion eldesi.	55
Şekil 2.87	Bazı 1,2,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi	56
Şekil 2.88	2-(N-sübstitüe)-amino-benzimidazol.	56
Şekil 2.89	Sübstitüe ($\pm$) 3,5-difenil-2-tiyoksoimidazolin-4-on türevlerinin sentezi.	56
Şekil 2.90	2-(1-benzil-2-metil-1H-benzimidazol-5-ilimino)-3-(sübstitüe) tiyazolidin-4-on.	57
Şekil 2.91	N-(4,5-dihidrooksazol-2-il)benzamid.	57
Şekil 2.92	4-[[(2Z)-4-okso-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-3-il]metil] benzoik asit sentezi.	58
Şekil 2.93	N-fenil-N-sübstitüe tiyoürelerin sentezi.	58
Şekil 2.94	2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi.	58
Şekil 2.95	Bazı sübstitüe tiyazolidindionların sentezi.	59
Şekil 2.96	Tiyoüre siklizasyonundan 2-amino-1,3-tiyazol türevi sentezi.	59
Şekil 2.97	N-sübstitüe-N-(4,6-dimetilprimidin-2-il)tiyoüre türevlerinden halka türevleri.	59
Şekil 2.98	2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on sentezi.	60
Şekil 2.99	Disübstitüe tiyoürelerin siklizasyonundan elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri.	60
Şekil 2.100	5-benziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on halkası.	61
Şekil 2.101	Tiyoüre ve kloroasetik asit kullanılarak 1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi.	61
Şekil 2.102	3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiyazolidin-4-on sentezi.	62
Şekil 2.103	Antimalarial aktivite sergileyen 2-tiyoksoimidazolidin-4,5-dion türevleri.	62
Şekil 2.104	Antidejeneratif aktivite sergileyen 5-ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevi.	63

Şekil 2.105	Antihipertansif aktivite sergileyen 5-benziliden-3-(2-hidroksi-3-(piperazin-1-il)propil)-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on.	63
Şekil 2.106	Antibakteriyel 3-metil-2-(metilimino)tiyazolidin-4-on.	63
Şekil 2.107	Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri açısından taranan 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri.	64
Şekil 2.108	Antikanser aktiviteleri araştırılan 5-benziliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri.	65
Şekil 5.1	Tiyoüre Türevleri ve Siklizasyon Ürünleri Sentez Şeması.....	105
Şekil 5.2	Sentezlenen bileşiklere ait süstitüentler.	106
Şekil 5.3	Bileşik [1] üzerinden tiyoürelerin sentez mekanizması.	109
Şekil 5.4	1,3-Tiyazolidin-4,5-dion halkası oluşumu reaksiyon mekanizması.	109
Şekil 5.5	Tiyazolidin-4,5-dion halkalarına ait C=O ve C=N gerilme bantları. ..	111
Şekil 5.6	2-iminotiyazolidin-4-on halkasına ait C=O ve C=N gerilme bantları.	112
Şekil 5.7	Bileşik [13] ve [29]'un sırasıyla karşılaştırmalı FT IR verileri.	113
Şekil 5.8	Tiyoüre türevlerinin [1-16] -NH protonlarının sinyal aralıkları.	114
Şekil 5.9	N,N'-disüstitüe tiyoüre türevlerinin NH sinyal aralıkları.	115
Şekil 5.10	Bileşik [1]'in benzen halkasındaki protonların kimyasal kayma değerleri.	116
Şekil 5.11	4-bromofenil türevinin [3] fenil halkası orto ve meta protonları.....	117
Şekil 5.12	4-florofenil türevinin [7] NH ve aromatik bölge protonları.	117
Şekil 5.13	4-metoksifenil türevinin [9] NH ve aromatik bölge protonları.	118
Şekil 5.14	Sikloheksil türevinin [15] ¹ H NMR spektrumu.....	119
Şekil 5.15	Bileşik [17]'nin ¹ H NMR spektrumu.....	121
Şekil A.1	Bileşik [1]'in IR spektrumu.....	159
Şekil A.2	Bileşik [2]'nin IR spektrumu.	159
Şekil A.3	Bileşik [3]'ün IR spektrumu.	160
Şekil A.4	Bileşik [4]'ün IR spektrumu.	160
Şekil A.5	Bileşik [5]'in IR spektrumu.	161
Şekil A.6	Bileşik [6]'nın IR spektrumu.	161
Şekil A.7	Bileşik [7]'nin IR spektrumu.	162
Şekil A.8	Bileşik [8]'in IR spektrumu.	162
Şekil A.9	Bileşik [9]'un IR spektrumu.	163
Şekil A.10	Bileşik [10]'un IR spektrumu.	163

Şekil A.11	Bileşik [11]'in IR spektrumu.	164
Şekil A.12	Bileşik [12]'nin IR spektrumu.	164
Şekil A.13	Bileşik [13]'ün IR spektrumu.	165
Şekil A.14	Bileşik [14]'ün IR spektrumu.	165
Şekil A.15	Bileşik [15]'in IR spektrumu.	166
Şekil A.16	Bileşik [16]'nın IR spektrumu.	166
Şekil A.17	Bileşik [17]'nin IR spektrumu.	167
Şekil A.18	Bileşik [18]'in IR spektrumu.	167
Şekil A.19	Bileşik [19]'un IR spektrumu.	168
Şekil A.20	Bileşik [20]'nin IR spektrumu.	168
Şekil A.21	Bileşik [21]'in IR spektrumu.	169
Şekil A.22	Bileşik [22]'nin IR spektrumu.	169
Şekil A.23	Bileşik [23]'ün IR spektrumu.	170
Şekil A.24	Bileşik [24]'ün IR spektrumu.	170
Şekil A.25	Bileşik [25]'in IR spektrumu.	171
Şekil A.26	Bileşik [26]'nın IR spektrumu.	171
Şekil A.27	Bileşik [27]'nin IR spektrumu.	172
Şekil A.28	Bileşik [28]'in IR spektrumu.	172
Şekil A.29	Bileşik [29]'un IR spektrumu.	173
Şekil A.30	Bileşik [30]'un IR spektrumu.	173
Şekil A.31	Bileşik [31]'in IR spektrumu.	174
Şekil A.32	Bileşik [32]'nin IR spektrumu.	174
Şekil A.33	Bileşik [1]'in ¹ H-NMR spektrumu.	175
Şekil A.34	Bileşik [2]'nin ¹ H-NMR spektrumu.	175
Şekil A.35	Bileşik [3]'ün ¹ H-NMR spektrumu.	176
Şekil A.36	Bileşik [4]'ün ¹ H-NMR spektrumu.	176
Şekil A.37	Bileşik [5]'in ¹ H-NMR spektrumu.	177
Şekil A.38	Bileşik [6]'nın ¹ H-NMR spektrumu.	177
Şekil A.39	Bileşik [7]'nin ¹ H-NMR spektrumu.	178
Şekil A.40	Bileşik [8]'in ¹ H-NMR spektrumu.	178
Şekil A.41	Bileşik [9]'un ¹ H-NMR spektrumu.	179
Şekil A.42	Bileşik [10]'un ¹ H-NMR spektrumu.	179
Şekil A.43	Bileşik [11]'in ¹ H-NMR spektrumu.	180

Şekil A.44	Bileşik [12]'nin ^1H -NMR spektrumu.	180
Şekil A.45	Bileşik [13]'ün ^1H -NMR spektrumu.	181
Şekil A.46	Bileşik [14]'ün ^1H -NMR spektrumu.	181
Şekil A.47	Bileşik [15]'in ^1H -NMR spektrumu.	182
Şekil A.48	Bileşik [16]'nın ^1H -NMR spektrumu.	182
Şekil A.49	Bileşik [17]'nin ^1H -NMR spektrumu.	183
Şekil A.50	Bileşik [18]'in ^1H -NMR spektrumu.	183
Şekil A.51	Bileşik [19]'un ^1H -NMR spektrumu.	184
Şekil A.52	Bileşik [20]'nin ^1H -NMR spektrumu.	184
Şekil A.53	Bileşik [21]'in ^1H -NMR spektrumu.	185
Şekil A.54	Bileşik [22]'nin ^1H -NMR spektrumu.	185
Şekil A.55	Bileşik [23]'ün ^1H -NMR spektrumu.	186
Şekil A.56	Bileşik [24]'ün ^1H -NMR spektrumu.	186
Şekil A.57	Bileşik [25]'in ^1H -NMR spektrumu.	187
Şekil A.58	Bileşik [26]'nın ^1H -NMR spektrumu.	187
Şekil A.59	Bileşik [27]'in ^1H -NMR spektrumu.	188
Şekil A.60	Bileşik [28]'in ^1H -NMR spektrumu.	188
Şekil A.61	Bileşik [29]'un ^1H -NMR spektrumu.	189
Şekil A.62	Bileşik [30]'un ^1H -NMR spektrumu.	189
Şekil A.63	Bileşik [31]'in ^1H -NMR spektrumu.	190
Şekil A.64	Bileşik [32]'nin ^1H -NMR spektrumu.	190
Şekil A.65	Bileşik [1]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	191
Şekil A.66	Bileşik [2]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	191
Şekil A.67	Bileşik [3]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	192
Şekil A.68	Bileşik [4]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	192
Şekil A.69	Bileşik [5]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	193
Şekil A.70	Bileşik [6]'nın ^{13}C -NMR spektrumu.	193
Şekil A.71	Bileşik [7]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	194
Şekil A.72	Bileşik [8]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	194
Şekil A.73	Bileşik [9]'un ^{13}C -NMR spektrumu.	195
Şekil A.74	Bileşik [10]'un ^{13}C -NMR spektrumu.	195
Şekil A.75	Bileşik [11]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	196
Şekil A.76	Bileşik [12]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	196
Şekil A.77	Bileşik [13]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	197

Şekil A.78	Bileşik [14]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	197
Şekil A.79	Bileşik [15]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	198
Şekil A.80	Bileşik [16]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	198
Şekil A.81	Bileşik [17]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	199
Şekil A.82	Bileşik [18]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	199
Şekil A.83	Bileşik [19]'un ^{13}C -NMR spektrumu.	200
Şekil A.84	Bileşik [20]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	200
Şekil A.85	Bileşik [21]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	201
Şekil A.86	Bileşik [22]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	201
Şekil A.87	Bileşik [23]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	202
Şekil A.88	Bileşik [24]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	202
Şekil A.89	Bileşik [25]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	203
Şekil A.90	Bileşik [26]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	203
Şekil A.91	Bileşik [27]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	204
Şekil A.92	Bileşik [28]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	204
Şekil A.93	Bileşik [29]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.	205
Şekil A.94	Bileşik [30]'un ^{13}C -NMR spektrumu.	205
Şekil A.95	Bileşik [31]'in ^{13}C -NMR spektrumu.	206
Şekil A.96	Bileşik [32]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.	206

SEMBOLLER LİSTESİ

Δ	Isı
$^{\circ}\text{C}$	Sıcaklık
%	Yüzde
d	Dublet
dd	Üst üste çıkmış iki dublet
Hz	Hertz
J	Jiromanyetik sabit - Etkileşme sabiti
m	Multiplet
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
mmol	Milimol
nM	Nanomolar
p	Pentet
q	kuvartet
R	Rectus (Sağ, Latince)
S	Sinister (Sol, Latince)
s	Singlet
t	Triplet
ys	Yaygın singlet
δ	Kimyasal kayma

KISALTMALAR LİSTESİ

ABTS	2,2-Azino-bis(3-etilbenztiyazolidin-6-sülfonik asit)
AD	<i>Alzheimer Disease</i> - Alzheimer Hastalığı
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
AChEI	Asetilkolinesteraz inhibitörü
APP	<i>Amyloid β precursor protein</i> - A β öncü protein
BACE1	Beta sekretaz 1 enzimi
BBB	Kan Beyin Bariyeri
BHT	Bütillendirilmiş Hidroksi Toluen
BChE	Bütirilkolinesteraz
BChEI	Bütirilkolinesteraz inhibitörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
ChEI	Kolinesteraz inhibitörü
CNS	Merkezi Sinir Sistemi
CPE	Sitopatik efekt
CUPRAC	<i>CUPric Reducing Antioxidant Capacity</i>
DMF	Dimetil formamit
DMSO-d_6	Döterodimetilsülfoksit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB	5,5'-ditiyobis(2-nitro-benzoik asit)
EAAT	<i>Excitatory Amino Acid Transporter</i> - Glutamat taşıyıcı
EC₅₀	Yarı maksimum etkili konsantrasyon
EtOH	Etanol
Et₃N ya da TEA	Trietilamin
FDA	Amerikan Gıda İlaç Dairesi

FT-IR	Kızılötesi spektroskopisi
GAG	Glikozaminoglikan
GSK3β	Glikojen sentaz kinaz-3
HCV	Hepatit C Virüsü
HSV-1/2	Herpes Simpleks Virüsü
IC₅₀	% 50 İnhibisyon Konsantrasyonu
<i>in vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşullarda
<i>in vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>in silico</i>	Bilgisayar ortamında, simulasyon yoluyla
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
L-DOPA	Dopamin öncülü
MB	Minimal biyofilm inhibitör konsantrasyonları
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyonu
MMP-3	Matriks metaloproteinaz-3 enzimi
MMT	Çoklu ilaç tedavisi
MS	Kütle (Mass) Spektroskopisi
MTDL	Çok hedefli ligandlar
NMDA	<i>N</i> -metil <i>D</i> -aspartat
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NR1/ NR2A	Glutamat reseptör genleri
N2a	Hızlı büyüyen bir fare nöroblastom hücre hattı
PDD	<i>Parkinson's Disease Dementia</i> - Parkinson Demansı
PGE 2	Prostaglandin E ₂
ppm	<i>Parts per million</i> - Milyonda bir birim
PTZ	Pentilentetrazol
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SAR	Yapı Aktivite İlişkisi
SSR	Yapı Seçicilik İlişkisi
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Tetrametilsilan
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VaD	Vasküler Demans
α-TOC	Alfa Tokoferol

BÖLÜM I

GİRİŞ

1.1 Amaç ve Kapsam

Alzheimer hastalığı (AD), dejeneratif bir beyin hastalığı ve en yaygın demans türlerinden biridir. “Günlük yaşamsal aktivitelerde azalma ve bilişsel yeteneklerde bozulma ile karakterize edilen, nöropsikiyatrik semptomların ve davranış değişikliklerinin eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalık" olarak tanımlanmaktadır.

Türkiye Alzheimer Derneği'nin verilerine göre, Türkiye’de 600.000 aile bu hastalıkla mücadele etmektedir. 2018 TÜİK verilerine bakıldığında 65 yaş üstü nüfusun, toplam nüfusa oranı % 8.8 iken; 2019’da bu oran % 9.1’e yükselmiştir. 2023 yılında ise bu oranın % 10.2’ye yükseleceği öngörülmektedir. Bu veriler çok uzak olmayan bir gelecekte, Türkiye’de yaşlanan nüfusun ve dolayısıyla Alzheimer riskinin artacağına işaretleridir. Amerikan Alzheimer Derneği'nin 2012 yılında hazırladığı raporda ise Alzheimer, ABD’de ilk 10 arasında önlenemeyen ve iyileştirilemeyen tek ölüm nedenidir. ABD’de 5.4 milyon kişiye AD teşhisi konulduğu ve bunlardan 200.000’ inin 65 yaşının altında olduğu tahmin edilmektedir.

Dünyadaki AD hastalarının toplam sayısı şu anda 35.6 milyon kişi olarak tahmin edilmektedir. 2050 yılına kadar bu sayının 115.4 milyon hastaya çıkması beklenmektedir. Avrupa Birliği’nde AD’den yaklaşık 6 milyon insanın zarar gördüğü tahmin edilmekte ve bu rakamın 2050 yılına kadar iki katına çıkması öngörülmektedir. ABD’de 2000-2008 yılları arasında kalp hastalıkları (% -13), göğüs kanseri (% -3), prostat kanseri (% -8), inme (% -20) ve HIV / AIDS (% -29) gibi pek çok ana hastalıktan ölüm oranları düşerken, AD’den ölümler % 66 oranında yükselmiştir (Rahman ve Choudhary, 2014: 47). Hastalığın bu kadar hızlı artışındaki temel neden yaşlanan nüfus ve etkili bir tedavinin yokluğudur.

Temel AD patofizyolojisinin sınırlı bir şekilde anlaşılması, potansiyel terapötiklerin geliştirilmesinde en büyük dezavantaj olmuştur. Biyolojik, biyokimyasal, toksikolojik ve farmasötik araştırmalarda son 30 yılda çok büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, söz konusu terapötik prosedürler hastalığın son evresinde başarısızlığa uğramaktadır.

Alzheimer, hastalar, bakıcılar ve toplum üzerinde kayda değer ve artan bir yüküdür. AD veya diğer bunamalardan muzdarip hastaların bakım maliyetlerinin 200 milyar ABD dolarına çıkacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, piyasadaki bir dizi tedavi seçeneği ciddi ölçüde dar kalmaktadır. Şu anda, AD için dört ilaç FDA tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte, şuan kullanımda olan ilaçlar hastalığın ilerleyişini önleyememekte, palyatif yani hastaların acılarını hafifletmeye ve hastalık semptomlarını hafifletmeye odaklanmaktadır. AD'nin ilaç keşif ve gelişim sürecini tartışmadan önce şu anda mevcut olan terapötik yaklaşımların merkezi olan bu hastalığın mekanizmasını anlamak çok daha önemlidir. Yapılan araştırmalar sinapslarda asetilkolin (ACh) miktarının azalması, oksidatif stres, inflamasyon, serbest radikaller ve eksitotoksisite gibi patolojik faktörlerin AD patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Bu nedenle AD tedavisinde sıklıkla asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri, kolinerjik nörotransmisyonu güçlendiren, serbest radikal oluşumunu engelleyici ve çeşitli antioksidan ve enflamatuvar etkilere sahip ilaçlar kullanılmaktadır. AD'nin henüz kesin tedavisinin olmaması ve kullanılan ilaçların sadece hastalık sürecini yavaşlatıyor olması, bu alanda yeni ilaç etken maddelerinin sentezi ile ilgili bilimsel araştırmaları ön plana çıkarmaktadır. AD patogenezinin çok faktörlü oluşu son zamanlarda geliştirilen ajanların aynı anda birden çok hedefe etki edecek şekilde tasarlanmalarına yol açmıştır.

Son zamanlarda 'tiyoürel' ve siklizasyon ürünü olan '1,3-tiyazolidinler' antikanser, antimikrobiyal, antioksidan, antienflamatuvar, antibakteriyal, antidiyabetik gibi pek çok ilacın yapısında bulunmaktadırlar. Bu durum tiyoüre türevi bileşiklerin ne kadar geniş bir spektruma sahip olduğunu göstermektedir. Literatür araştırmaları sonucu elde edilen verilerden, Alzheimer hastalığına karşı tiyoüre ve 1,3-tiyazolidin türevleri ile ilgili çalışmaların son zamanlarda arttığı görülmektedir. Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşikler yapılarında bir stereojenik merkez içerdiği için

kiral bileşiklerdir. Canlı organizmalarda kiral seçicilik vardır. Bu durum kiral moleküllerin ancak kendi üç boyutlu geometrileriyle uyum sağlayabilecek molekülleri tanımaları, onlarla seçici olarak etkileşmeleri şeklinde açıklanabilir. Kiral bir molekül, kendi üç boyutlu yapısıyla uyumlu bir reseptör bulduğunda ‘seçici’ olarak gidip o proteinin reseptörüne bağlanır. Organizmaya herhangi bir yolla kiral bir molekül girdiğinde, iki enantiyomerin yarattıkları fizyolojik etkiler de farklı olur. Şaşırtıcı bir şekilde, iki enantiyomer farmakolojilerinde, toksikolojilerinde, farmakokinetiklerinde, metabolizmalarında vb. belirgin farklılıklar sergileyebilmektedir. Örneğin bir enantiyomer iyileştirici etki gösterirken, diğeri organizma için toksik ya da işlevsiz olabilmektedir.

Kiral bileşiklerin bu özelliklerinden yola çıkarak tez çalışmasında sentezlenen kiral tiyoüre ve 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin biyolojik aktivitelerinde enantiyomerler arasındaki aktivite farklılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. İlk aşamada başlangıç maddesi olarak kullanılan 1-naftilizotiyosiyanatın farklı kiral aminlerle reaksiyonundan yeni kiral tiyoüre türevi bileşikleri **[1-16]** elde edilmiştir. İkinci aşamada ise elde edilen kiral tiyoüreler okzalil klorürle reaksiyona sokulup halkalı bir yapı olan yeni kiral 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevleri **[17-32]** elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen ürünler saflaştırılarak, erime noktası tayini, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır. Literatür araştırmaları sonucunda özellikle Alzheimer gibi patogenezinde birçok faktörün (sinaptik boşlukta ACh miktarının azalması, oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu gibi) etkili olduğu hastalıklara karşı son yıllarda aynı anda birden çok hedefe etki edebilecek bileşiklerin hedeflendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri antoksidan testleri (β -karoten linoleik asit, DPPH, ABTS, CUPRAC) ve enzim inhibisyon testleri (AChE, BChE, tirosinaz ve üreaz) gibi çeşitli yönlerden *in vitro* olarak taranmıştır.

Yapılan biyolojik aktivite testlerin tamamından elde edilen veriler sonucunda sentezlenen kiral bileşiklerin **[1-32]** S izomerlerinin, R izomerlerinden daha iyi aktivite değerleri sergiledikleri tespit edilmiştir.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

2.1 Alzheimer Hastalığının Tarihçesi

1906 yılında Alman psikiyatr Alois Alzheimer, daha sonra kendi adıyla anılacak olan klinik patolojik sendromu teşhis etmiştir. Alois Alzheimer, kırk yaşında bir hastasına teşhisi sırasında 65 yaşından önce nadir görülen bir *pre-senil demans* olarak gözlenen semptomları tanımlamıştır. İlerleyici hafıza kaybı, bozulmuş bilişsel işlev, davranışsal değişiklikler, bireyin bütünlüğünün bozulması, halüsinasyonlar, kendini kontrol etmede bozukluklar, konuşma ve yazılı konuşmadaki düşüş... Bunlar Alzheimer tanısı konulan hastaların çoğunluğu için yaygın belirtiler olmuştur (Mega vd., 1996).

20. yüzyılda elektron mikroskopunun icadı, özellikle de nörotik plaklar ve nörofibriller olmak üzere AD beyin karakteristiğindeki histolojik değişikliklerin aydınlatılmasına yol açmıştır. Nörotik plakların varlığı, 1970'lerde tarif edilmiştir. Ayrıca, nörotik plakların asetilkolin (ACh) üreten ve salgılayan nöronlar üzerindeki olumsuz etkileri de gözlenmiştir. Daha ileri araştırmalar, bu olumsuz etkinin doğrudan ACh ile ilişkili enzimlere bağlı olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Özellikle limbik sistem ve serebral kortekste kolinesterasiltransferaz (ChAT) konsantrasyonunun, asetilkolinesteraz (AChE) konsantrasyonunun ve aktivitesinin azalması subkortikal bölgelerde kolinerjik nöronların kaybı ile ilişki göstermiştir. Bu bulgular, sinaptik boşluklardaki ACh seviyelerini arttırmak için yeni farmakolojik araştırmaları başlatmıştır. Bu araştırmalar başarılı olmuş ve birçok yeni bileşiğin klinik uygulamaya girmesine yol açmıştır. FDA onayı alarak klinik uygulamada kullanılan kolinesteraz inhibitörleri ise takrin (cognex), donepezil (aricept), rivastigmin (exelon) ve galantamin (reminyl) olmuştur (Birks, 2006).

Alman psikiyatr Alois Alzheimer tarafından yirminci yüzyılın başında tanılanan hastalığın ilk vakası Auguste Deter ya da Auguste D.'dir (Şekil 2.1). 51 yaşında, 25 Kasım 1901'de Frankfurt am Main'daki kliniğe sığınma başvurusunda bulunan ve Dr. Alzheimer'ın bakımı altında bulunan Auguste D.'nin durumu hem psikiyatrik hem de bilişsel belirtiler içermekteydi (Maurer vd., 1997). Şöyle ki Auguste D., ilk belirtilerden itibaren hafızasını giderek yitirir ve evinin yolunu şaşırır, eşyaları yanlış yerleştirir veya saklar; birinin onu öldüreceğini düşünerek paranoyaklaşır. Rasyonalite zamanlarında serpiştirilmiş kafa karışıklığı belirtileri ile birlikte çılgın, saldırgan bir hâl ve bazen işitsel halüsinasyonlardan muzdarip bir görüntü sergiler.



Şekil 2.1 Auguste Deter ilk vaka 1906. Fotoğraf tarihi 1902.

Dr. Alzheimer, Auguste D.'nin saatlerce çılgık attığını ve sıklıkla onun durumunu anlayamadığını bildirmiştir. Bazı günler gösterdiği düzensiz davranışlarından dolayı onu incelemek imkânsız hâle gelmiştir. Zamanla hafızası ciddi bir şekilde bozulmuş ve ona gösterilen nesnelere isim verirken, o nesneler ortadan kaldırıldığı anda unutmuştur. İlerleyen zamanlarda soruları anlayamamış ya da yapılan konuşmaları takip edememiştir. Yürüyüşü ve refleksleri normal olmasına rağmen, hastalığı ilerledikçe bilişi giderek azalmıştır. Son zamanlarında Auguste D. yatağında tamamen tuhaf, tutamayan fetal bir pozisyonda yatıyordu. Tüm bakımlara rağmen, vücudunda yatak yaraları oluşmuştu. Auguste D. ilk semptomları başladıktan sonra 4 yıl daha yaşamıştı. Ölüm nedenleri, yatak yaraları ve pnömoniye bağlı sepsis idi (Stelzmann vd., 1995).

Dr. Alzheimer, Auguste D.'nin 8 Nisan 1906'da ölümünün ardından otopsi ile beyin dokusunda hastalığın nöropatolojisini incelemiştir. Daha sonra 4 Kasım 1906'da,

Auguste D. vakasını açıklayan bir konferans vermiştir. Yayınladığı ilk vaka raporunda, nörofibriller (nörofibriler yumaklar) ve nöritik (amiloid) plaklarda kendine özgü değişikliklerin histopatolojik bulgularını tanımlamıştır. Bielschowsky'nin gümüş boyama yöntemini kullanarak, normal görünen bir hücrenin içinde, sıra dışı kalın olan bir veya daha fazla fibril olduğunu bildirmiştir. Birbirine bitişik olan birçok fibril, benzer değişimler sergilemiştir. Bunlar kalın demetler veya kümeler hâlinde ortaya çıkmıştır. Bazı bulgularda, fibril demetleri, dejenere olmuş bir zamanlar sağlıklı nöronların olduğu yerlerde, hücrelerin dışında da tespit edilmiştir. Bu fibrilleri “nörofibriler dejenereasyon” olarak adlandırmıştır. Dr. Alzheimer, “kortekste özel bir madde” birikiminden kaynaklanan amiloid plakları olarak bilinen korteks boyunca dağılım gösteren yapıları “*miliary foci*” olarak tanımlamıştır. Plakların çok sayıda olduğunu ve kortikal hücrelerin neredeyse üçte birinin dejenere olduğunu ve öldüğünü bildirmiştir. Bu bulgulara eşlik eden başka gözlemleri de olmuştur. Beyin belirgin olarak atrofiye uğramış ve vasküler dokularda arteriosklerotik değişiklikler görülmüştür (Stelzmann vd., 1995). Öncü çalışmasının bilincinde olan meslektaşı Dr. Kraepelin, hastalığın adını Dr. Alzheimer'den almasını önermiştir. 1911'e gelindiğinde, Auguste D.'nin benzeri vakaların yayınladığı birkaç yeni vaka daha tespit edilmiştir (Borenstein ve Mortimer, 2016: 5).

2.2 Alzheimer Hastalığı Risk Faktörleri

AD'nin tetikleyici mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da AD'nin gelişimine katkıda bulunan belirli risk faktörleri belirlenmiştir. Yaş, genetik faktörler, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, beyin travması vb. faktörler bunlardan bazılarıdır.

2.2.1 Yaş

Yaşlanan nüfus, AD tarafından en çok tehdit altında iken, AD'nin normal yaşlanma sürecinin bileşeni olmadığını belirtmek önemlidir. 65 yaş ve üzeri kişilerin yaklaşık %15 ila %20'si herhangi bir nedenden dolayı hafif kognitif bozukluğa sahip olanların Alzheimer olma riski çok daha yüksektir. 65 yaşın üzerindeki kişilerde AD insidansındaki en büyük artışı görülürken, 65 yaşın altındaki kişilerde bile erken başlangıçlı AD karşımıza çıkabilmektedir.

2.2.2 Genetik Faktörler

AD'de genetik faktörlerin ve kalıtımın önemli bir rolü vardır. AD tanısı almış yakın akrabası (anne-baba, erkek-kız kardeş) olan bireylerin, ileride AD olma olasılığının yüksekliği bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Alzheimer hastalığının genetik kalıtımının araştırılmasında bağlantı analizi (linkage analiz) tekniği kullanılır. Bağlantı analizi, tercihen geniş ailelerden elde edilen detaylı klinik bilgi ve DNA materyalinden şüphelenilen iki veya daha fazla genetik lokusun birbirine olan bağlantısını yani yakınlığını araştırmayı sağlar (Bertram ve Tanzi, 2012).

Bağlantı analizi 'yüksek penetransı olan' yani 'bir genin fenotipte etkisini gösterme olasılığının yüksek olduğu' mutasyonları göstermede başarılıdır. Tüm genomun incelenmesi yerine ancak şüphe edilen belirli bir gen veya bir kaç genin incelenmesine olanak tanır. Birçok araştırmada geniş soyağaçları çıkarma imkânının yoksunluğu, özellikle başlangıç yaşı geç olan AD gibi hastalıklarda aile bireylerinin hastalık ortaya çıkmadan da vefat edebilmesi ve tek bir aileyi çalışmak için bile gereken zamanın yıllar sürebilmesi gibi durumlar bağlantı analizinin kullanımını kısıtlayan taraflardır. Bağlantı analizi ile tam penetrans gösteren mutasyonlara odaklanılabilmiş ve APP (amiloid prekürsör protein), PSEN1 (Presenilin-1) ve PSEN2 (Presenilin-2) genleri keşfedilebilmiştir. Aile çalışmaları ile bu genlere ek olarak APOE ε4 allelinin AD riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Ertekin-Taner, 2007).

İnsan genom projesi ve onu takip eden teknolojiler sayesinde 2000'li yıllarda genetikteki tüm paradigmlar değişmiş ve hastalıkların kalıtımını anlamada yeni bir çığır açılmıştır. 23 kromozom çifti, bir insanın biyolojik özelliklerini kodlayan 30.000 genin tümünü içerir. Bugün biliyoruz ki toplumun büyük kısmını etkileyen birçok hastalık DNA yapımıza bağlıdır. Alzheimer'ın gelişiminde de çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörler de etkilidir. Alzheimer, birden fazla kromozomdaki gen lokuslarının çok sayıda farklı mutasyonu ile karakterize edilen multiallelik bir hastalıktır.

Alzheimer ile bağlantılı genlere daha yakından bakacak olursak, 1987 yılında keşfedilen amiloid öncü proteini (APP), Alzheimer'ın kalıtsal bir formuna neden olduğu saptanan mutasyonlara sahip ilk gendir. Bu gen 21. kromozom üzerindedir. 1992'de tanımlanan Presenilin-1 (PS-1), kalıtsal Alzheimer'e neden olduğu saptanan

mutasyonları taşıyan ikinci gendir. Bu gendeki varyasyonlar, kalıtsal Alzheimer'ın en yaygın nedenidir. Bu gen 14. kromozom üzerindedir. 1993 yılında keşfedilen Presenilin-2 (PS-2), kalıtsal Alzheimer'e neden olduğu saptanan mutasyonları taşıyan üçüncü gendir. Bu gen ise 1. kromozom üzerindedir (Giri vd., 2016).

AD, genetik olarak apolipoprotein E'nin (APOE-4) allel $\epsilon 4$ 'ün varlığına bağlıdır. Kolesterolün taşınmasını sağlayan enzimlerden biri olan APOE, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ olmak üzere üç ayrı allel forma sahiptir. Bu allellerden sadece 1993 yılında keşfedilen ve 19. kromozom üzerinde bulunan $\epsilon 4$ allelinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde AD riskini arttırdığı, $\epsilon 2$ allelinin ise Alzheimer riskini azalttığı tespit edilmiştir (Liu vd., 2015).

2.2.3 Diğer Risk Faktörleri

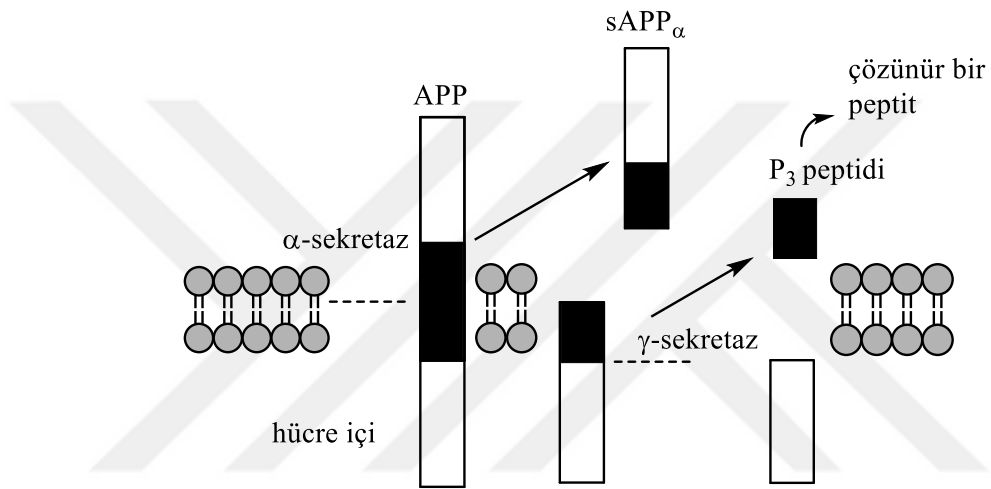
Alzheimer'ın risk faktörleri arasında kardiyovasküler hastalık, beyin hasarı, travma, depresyon, düşük eğitim düzeyi, sigara içimi, folat ve vitamin B₁₂'nin düşük konsantrasyonları, plazmada yüksek homosistein konsantrasyonu, yüksek kolesterol, diyabet, yüksek tansiyon, fiziksel inaktivite ve obezite bulunmaktadır (Clarke vd., 1998). Bu faktörler sadece AD'nin oluşumunu ve gelişimini teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda farklı demans alt tiplerinin etiyopatogenezinde de rol oynamaktadırlar (Anstey vd., 2007).

2.3 Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi

Alois Alzheimer'ın Kasım 1906 tarihli ilk raporundan bugüne, bu yıkıcı nörolojik bozukluğun patofizyolojik mekanizmaları en temel düzeyde, asetilkolin (ACh), amiloid- β (A β) tortuları, tau (τ)-proteini birikimi ve oksidatif stres gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak oluşan nöronal hücre ölümü ile açıklanmaktadır. Araştırmacılar ayrıca oksidatif stres, inflamasyon, serbest radikaller ve eksitotoksisite gibi diğer patolojik özelliklerin rolünü anlamaya çalışmaktadır. Tüm bu faktörler, AD'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Karmaşıklığı nedeniyle AD çok faktörlü bir hastalık olarak tanımlanmıştır ve AD'nin moleküler nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir (Rahman ve Choudhary, 2014: 47).

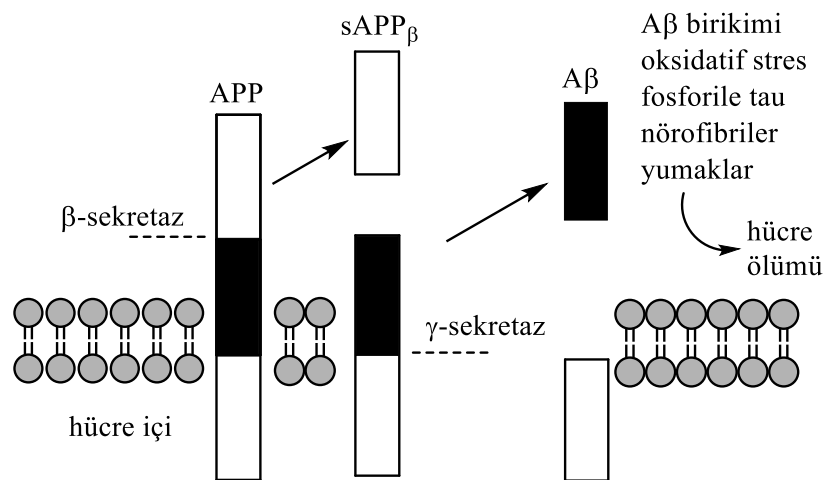
2.3.1 Amiloid Plaklar (A β)

Amiloid beta (A β), amiloid prekürsör proteininden (APP) iki aşamalı bölünme yoluyla üretilen kısa bir peptiddir. APP α , β ve γ -sekretaz enzimleri ile kesilerek metabolize edilir. APP'nin metabolize edilmesi iki şekilde gerçekleşir: Amiloidojenik olmayan yol ve Amiloidojenik yol. Amiloidojenik olmayan yolda (Şekil 2.2) ilk olarak α -sekretaz APP'yi yaklaşık olarak ortasından keser, ardından γ -sekretaz çözünbilir bir peptit formu olan P₃ peptidi oluşturacak şekilde keserek metabolize ederler.



Şekil 2.2 APP'nin amiloidojenik olmayan yoldan metabolize edilmesi.

β ve γ -sekretaz enzimlerinin rol aldığı amiloidojenik yolda ise 40-42 aminoasitten oluşan A β peptidinin çözünmeyen toksik formu oluşur (Şekil 2.3). A β -42, fibriller hâlinde toplanmaya yatkındır ve senil plak oluşturur (Reddy ve Beal, 2008).



Şekil 2.3 APP'nin amiloidojenik yoldan metabolize edilmesi.

Alzheimer tanısı konulmuş hastalar ve aynı yaştaki sağlıklı bireylerden alınan beyin omurilik sıvı (BOS) örnekleri incelendiğinde, Alzheimer tanısı konulan bireylerin BOS'lerinde A β -42 miktarı daha yüksek çıkmıştır. Yapılan çeşitli araştırmalar sonucu A β -42 seviyesinin kognitif azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Georganopoulou vd., 2005).

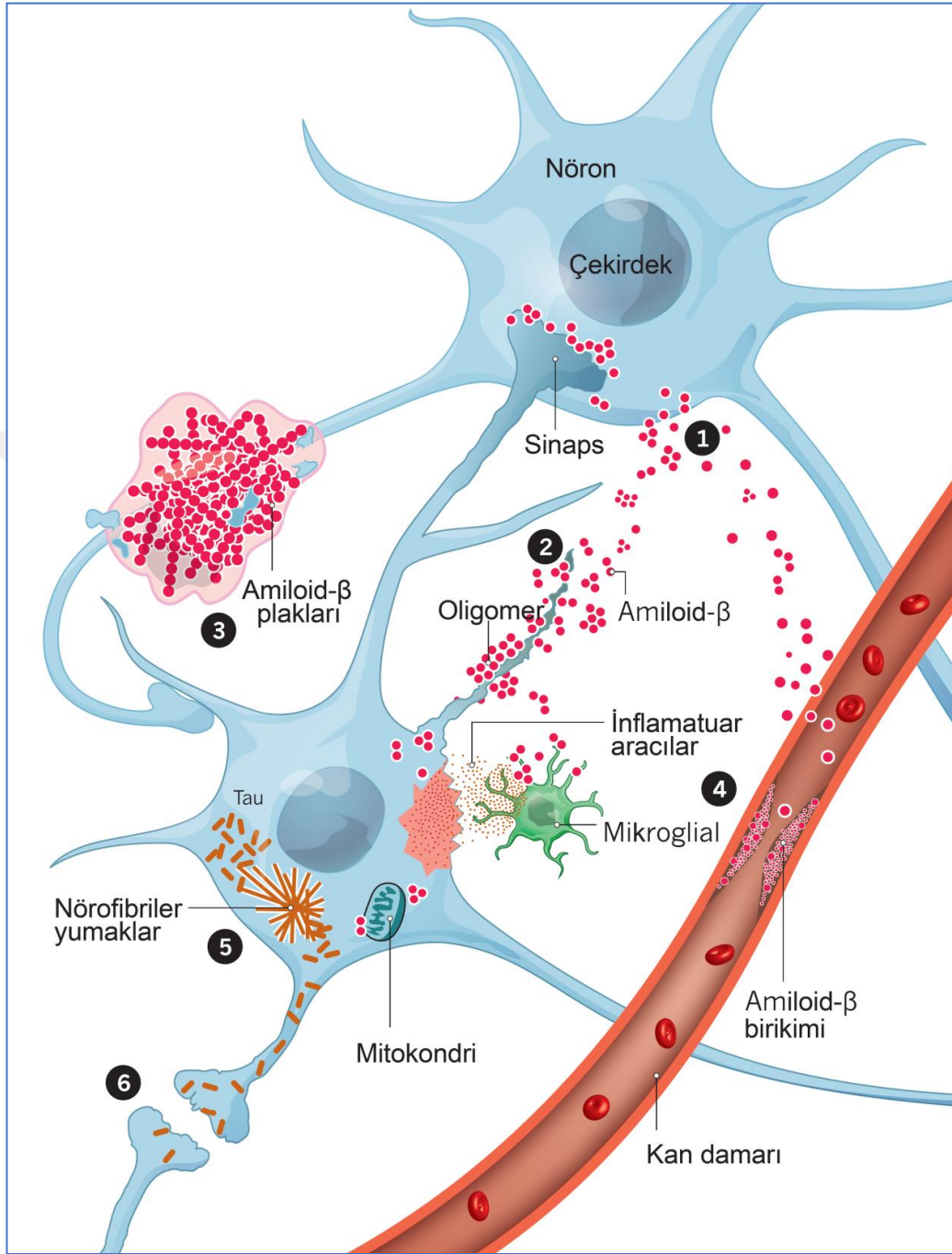
2.3.2 Nörofibriler Yumak (NFY)

Tau proteini 17. kromozom tarafından kodlanan ve mikrotübül yapısını oluşturan bir proteindir. Bu protein nörondaki mikrotübüllerin bütünlüğünü sağlamakta ve aksonal iletimde önemli görevler almaktadır. Tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açan hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar, tau proteininin mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozmaktadır. Bağlanma yeteneği bozulan fosforile tau, hücre içinde çözilemeyen katlanmış iplikler şeklinde polimerize olmakta ve zamanla hücre içinde birikerek intranöronal NFY'lar hâline gelmektedir. NFY'lerin hücre içinde aşırı birikmesi hücre iskeletinin bütünlüğünü, aksonal iletimi bozmakta ve sonuçta hücrenin ölümüne neden olmaktadır (Şekil 2.4). Alzheimer'da bilişsel bozulma ile NFY miktarı arasında bir korelasyon vardır (Bennett vd., 2004).

Normal yaşlılık sürecinde altmış yaş üstündeki, görünür bir hastalığı olmayan herkeste nörofibriler yumaklar bulunmaktadır. Aynı yaştaki demanslı bir kişide, sağlıklı bir kişiye oranla NFY daha fazladır. NFY'lerin ilk tespit edildikleri bölgeler entorihinal–transentorihinal kortekstir. NFY'ler zamanla entorihinal korteksten önce paralimpik alanlara, sonra heteromodal neokortikal alanlara yayılmaktadır (Bennett vd., 2004).

Amiloid- β , nöronların zarındaki amiloid öncü proteininin (APP) bölünmesi ile üretilir **(1)**. Nöronlar arasında biriken amiloid- β sinapsların fonksiyonunu bozduğu düşünülen oligomerler oluşturur **(2)**. Amiloid- β oligomerlerinin fibrilleri, aksonal iletimi bozacak şekilde plaklar hâlinde toplanır **(3)**. Nöronların çevresinde ve beyin kan damarlarında biriken Amiloid- β , nöronların etrafında toplanan mikrogliyal hücreler adı verilen bağışıklık hücrelerini aşırı aktive eder. Bu durum, enflamatuvar araçlar (mediators) salınmasını tetikler ve sinaps kaybına katkıda bulunur **(4)**. Hiperfosforile olan tau proteinleri, hücre içi organellerin yerini alarak nöronların içinde nörofibriler yumaklara hâlinde toplanır **(5)**. Hiperfosforile olan tau,

sinapslardan diğ er nöronlara geçerek tau proteininin nörofibriler yumaklar oluşturmasını katalizler **(6)** (şekil 2.4).

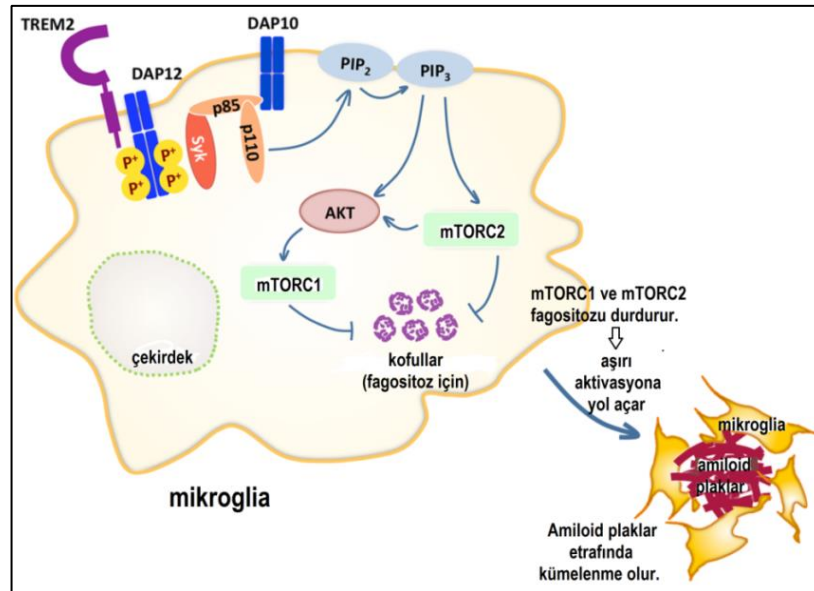


şekil 2.4 Alzheimer hastalığının A  birikimi, fosforile tau ve NFY ile karakterize fizyopatolojisi.

2.3.3 AD Hastalığının Patogenezindeki Diğer Etkenler

Merkezi sinir sisteminde nöronlarla birlikte diğer hücre tipleri sağlıklı beyin fonksiyonu için anahtar rollere sahiptir. Örneğin beyinde çeşitli biçimlerde bulunan glial hücreler (mikroglia, astrosit ve oligodendrositler gibi), çevreyi korumakta ve nöronların işlevini desteklemektedir. Glial hücreler beyindeki kan damarları ile işbirliği yaparak, nöronları fiziksel ve kimyasal hasarlardan korumakta ve beyindeki yabancı maddeleri ve hücre kalıntıları fagositozla temizlemektedir.

Alzheimer'lı bir beyinde ise mikroglia, A β plakları dahil olmak üzere metabolizma sonucu oluşan protein artıklarını temizleme görevini tam olarak gerçekleştiremez. Mikrogliaların, bu hayati işlevi yerine getirememesinin nedenlerinden biri olarak TREM2 genindeki işlev bozukluğu tespit edilmiş ve araştırmalar bu gen üzerine odaklanmıştır (Zhou vd., 2018). TREM2, mikroglia membranında DAP12 ile eşleşir. TREM2 ligand bağlanmasından sonra, DAP12 fosforilatlanır ve p85 - p110'dan oluşan fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) aktivasyonunu içeren bir dizi sinyal olayı sonucunda otofagositozu engelleyen rapamisin kompleksi (mTORC1 ve mTORC2) aktive eder. Bu sinyal olayları mikrogliaları yüksek enerji durumlarında tutarak amiloid plaklarının etrafında kümelenmesine neden olur (Şekil 2.5).



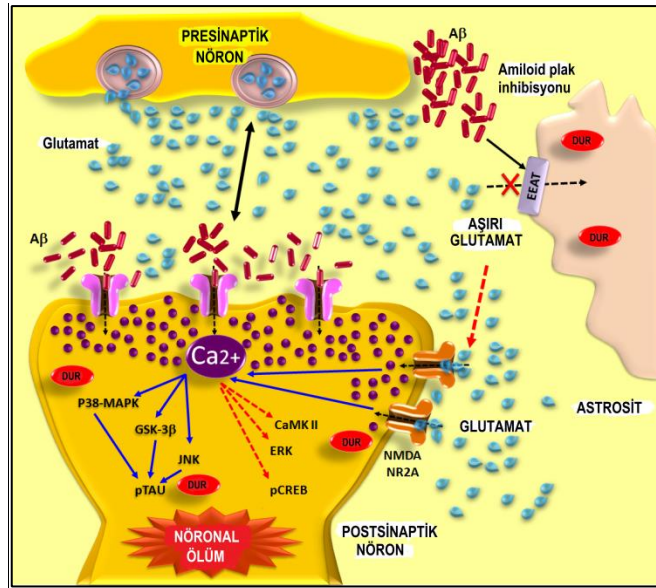
Şekil 2.5 TREM2 geni ve mikrogliaların amiloid plaklar etrafında kümelenmesi arasındaki ilişki.

TREM2 geni, mikroglia hücrelerinin beyindeki amiloid-beta (A β) plaklarının temizlemesinden ve beyinde oluşan iltihapla savaşmasından sorumludur. Bu genin normal olarak işlev görmediği insanların beyinlerinde, nöronlar arasında plakların daha yoğun olduğu görülmüştür. Hem AD fare modellerinde hem de AD hastalarında mikroglialının çarpıcı bir özelliği, plakların etrafında kümelenmeleridir (Ulrich vd., 2014 ; Condello vd., 2015 ; Wang vd., 2015 ; Yuan vd., 2016).

L-glutamat Reseptörü: NMDA

Merkezi sinir sistemindeki hemen hemen tüm nöronlar, post-sinaptik Ca²⁺ akışını sağlayan L-glutamat reseptörlerinin N-metil-D-aspartat (NMDA) alt tipini taşır. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonundan kaynaklanan eksitotoksisite, NMDA reseptör alt tiplerinin değişen bölgesel dağılımının bir sonucu olarak nöronlardaki AD nöropatolojisi ile tutarlı bir şekilde ilişkilidir (Hynd vd., 2004).

A β oligomerleri, sinaptik yarıktaki biriken glutamata hücre içine alan *Excitatory Amino Acid Transporter* (EAAT) reseptörünü bloke ederek glutamatın pre-sinaptik salımını güçlendirir. Buna bağlı olarak sinaptik yarıktaki glutamat konsantrasyonu artar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, kalsiyum akışını artırır. Nöronal büzülmeden ve sinaptik kayıptan sorumlu olan sinyal yollarını aktive eder ve bu durum tau fosforilasyonuna, nöronal ölüme yol açar (Şekil 2.6).

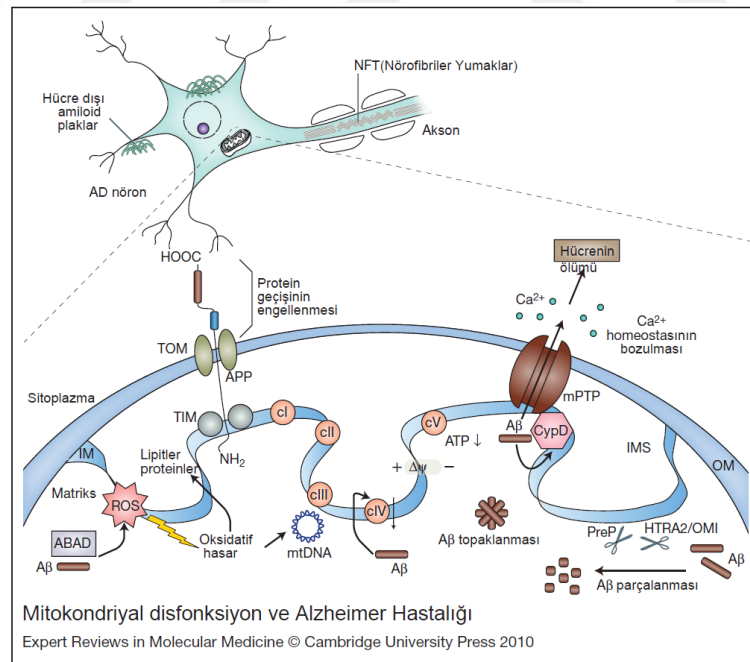


Şekil 2.6 Alzheimer hastalığında sinapslarda glutamaterjik iletim.

Eksitator amino asitlerden olan *L*-glutamatın sinapta aşırı birikmesi, NMDA reseptörleri vasıtasıyla hücre içine bol miktarda kalsiyum girmesine ve hücrenin sodyum-potasyum dengesini bozarak nöronal toksisiteye yol açmaktadır (Wang ve Reddy, 2017).

Mitokondriyal Disfonksiyon

İnsan beyni, olağanüstü enerji ihtiyacı olan oldukça karmaşık bir organdır. Toplam vücut ağırlığının sadece % 2'sini temsil etse de, yüksek metabolik aktivite gerçekleştirdiği için tüm oksijen tüketiminin % 20'sini tek başına gerçekleştirir. Mitokondrilerin beyne enerji tedarikinde önemli bir rolü vardır. Sonuç olarak, mitokondrideki bir sorunun nöronların işlevi ve plastisitesi üzerinde önemli zararlı etkileri olduğu, Alzheimer gibi nörolojik pek çok hastalığın patogenezinde oldukça önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (DeCastro vd., 2010). APP ve A β mitokondri içine girdiğinde mitokondriyal bileşenlerle etkileşime geçerek ATP üretiminde sorunlara ve oksidatif hasar oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 2.7). Bu gibi organellere spesifik tedaviler AD için yeni konulardandır (Chen ve Yan, 2007).



Şekil 2.7 Mitokondriyal disfonksiyon ve Alzheimer hastalığı.

Nöron ve sinapslarda biriken nörotoksik A β , hücre içi Ca⁺² seviyesini artırır, oksidatif stresi tetikler. Bu durum mitokondriyal fonksiyonlara zarar verir. Alzheimer hastalığının erken dönemlerinde başlayan mitokondriyal bozuklukların sinaptik

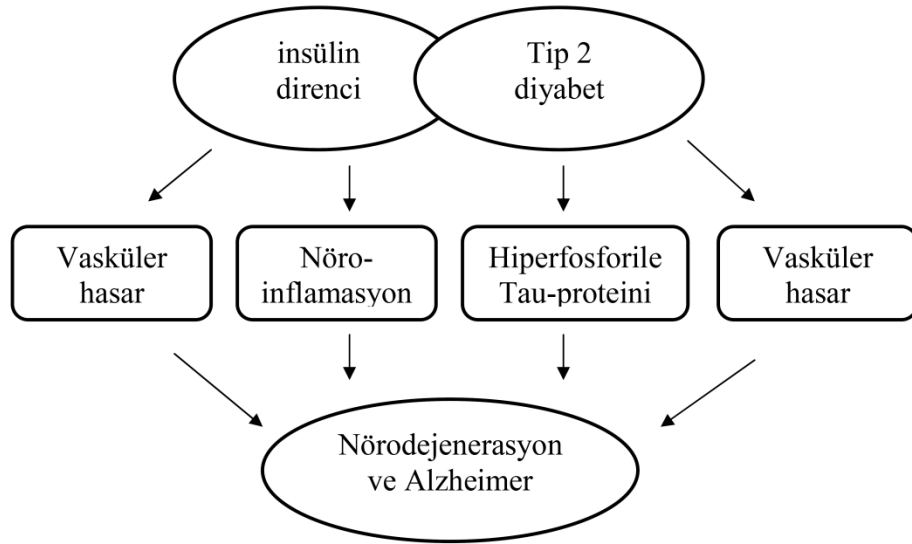
hasara ve nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir. Mitokondriyal DNA'daki (mtDNA) mutasyonlar, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, çevresel faktörler de enerji üretimindeki sorunlara yol açabilmekte ve bu durum nörodejeneratif hastalıkların habercisi olmaktadır (Federico vd., 2012).

Alzheimer hastalığında mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi ve adenosin trifosfat (ATP) azalması ile sonuçlanmaktadır. Nöronlarda, ATP'nin tükenmesi, nörotransmisyon disfonksiyonuna ve aksonal transportun değişmesine yol açarak, mitokondriyal dinamizmde anormallik yaratır. ATP'nin tükenmesi ayrıca, ATP'ye bağımlı iyon kanallarının işlev bozukluğuna neden olmakta ve böylece iyon dengesi bozulmaktadır. ROS artışı, mitokondriyal matrikse kalsiyum girişine izin vererek mitokondriyal hasarı artıran, elektron transport zincirini bozan, oksidatif fosforilasyonu ve mitokondriyal hasarı arttıran gözenek açıklığına sebep olmaktadır. ROS aşırı üretimi ayrıca lipid peroksidasyonuna ve hücre ölüm mekanizmalarının tetiklenmesine (apoptoz) bağlı olarak membran hasarı ile sonuçlanmaktadır (Federico vd., 2012).

Diyabet

Araştırmacıların elde ettiği önemli epidemiyolojik kanıtlar, enerji üretimi için nöronlarda gerekli olan glikoz emiliminin etkisizliğinden kaynaklanan bilişsel bozulma ile T2DM (Tip-2 Diyabet) arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Yang ve Song, 2013).

İnsülin direnci, insülin büyüme faktörü (IGF) sinyali, inflamasyon, oksidatif stres, glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β) sinyal mekanizması, amiloid öncü proteinden (APP) amiloid beta (A β) oluşumu, hiperfosforile Tau, vasküler hasar, Tip-1 Diyabet (T1DM) ve Tip-2 Diyabet (T2DM) Alzheimer arasındaki ortak mekanizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.8). Bazı araştırmacılar bu mekanizmalardan yola çıkarak Alzheimer'a "Tip-3-Diyabet" adını vermektedirler (Kandimalla vd., 2017).

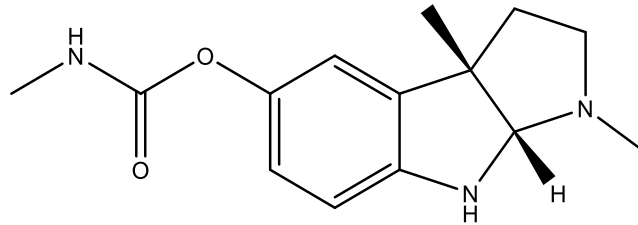


Şekil 2.8 Alzheimer hastalığı ve insülin direnci arasındaki ilişki.

2.4 Alzheimer İçin Geliştirilen Farmakolojik Ajanlar

2.4.1 Kolinesteraz İnhibitörleri

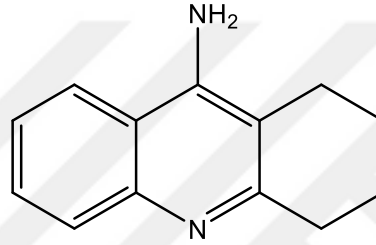
Fizostigmin: ((3aR,8aS)-1,3a,8-Trimetil-1H,2H,3aH,8H,8aH-pirololo[2,3-b]indol-5-ylN-metil karbamat). Bilinen ilk AChEI olan fizostigmin (Şekil 2.9), *Physiogma venenosum* bitkilerinin tohumlarında bulunan bir parasempatomimetik ana alkaloiddir. AChE'nin tersine çevrilebilir inhibitörü olarak görev yapan bir tersiyer amindir. AD hastalarının alt grubunda sadece küçük bir yararlı etkiye sahiptir. Kan beyin bariyerini (BBB) geçme yeteneği nedeniyle fizostigmin avantajına rağmen; kısa yarı ömrü, dar terapötik indeksi ve periferik yan etkileri nedeniyle çelişkili klinik etkinlik göstermiştir. Bu dezavantajları nedeniyle fizostigmin günümüzde klinik kullanımda değildir (Proudfoot, 2006).



Şekil 2.9 Fizostigmin'in molekül yapısı.

Takrin: (1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin), 1993'te özellikle hafif ve orta dereceli AD'nin tedavisi için FDA onayı alan ilk ilaç olmuştur (Tumiatti, vd., 2010). İlk olarak 1949'da sentezlenmiştir. Anestezi sonrası ve analeptik özellikleri nedeniyle

morfin ile birlikte kullanılmıştır. İkinci Dünya Savaşı'nda güvenli bir intravenöz antiseptik olarak kullanılmıştır. Takrin, nispeten daha büyük lipid çözünürlüğü nedeniyle beyinde yoğunlaşan ve geri dönüşümlü bir ChEI'dir (Şekil 2.10). Kan-beyin bariyerini geçebilir, yarılanma ömrü plazmada 3 saat olmasına rağmen beyinde bu süre beklenenden uzundur. Etki süresi 4–6 saattir ve etkisi özgül değildir yani asetilkolinesteraz yanında bütirikolinesteraz ve diğer kolinesterazları da inhibe eder. Deneysel çalışmalarda serotonin, noradrenalin, dopamin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kısa biyolojik yarı ömür (1.6-3 saat), sık görülen hepatotoksisite ve gastrointestinal toksisite gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımdan kalkmıştır (Patocka vd., 2008).

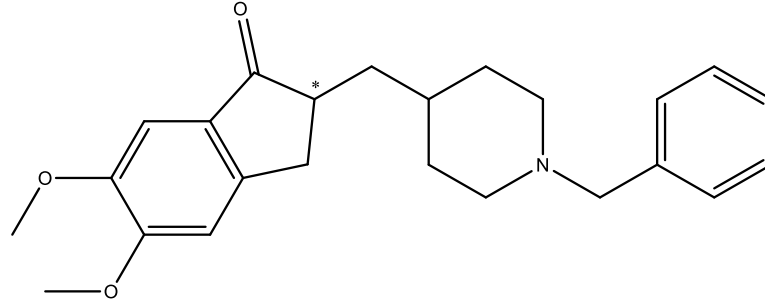


Şekil 2.10 Takrin'in molekül yapısı.

Donepezil: ((*RS*)-2-[(1-benzil-4-piperidil)metil]-5,6-dimetoksi-2,3-dihidroinden-1-on), Kasım 1996'da hafif ve orta derecede AD tedavisi için FDA onaylı ikinci ilaçtır (Şekil 2.11). AD ile mücadele için sentezlenen ilaçlar içinde hâlâ en etkili ve en güvenilir kabul edilendir. Hafif ila orta dereceli AD formlarını tedavi etmek için kullanılan seçici bir AChE inhibitörüdür. Bununla birlikte, diğer AChE inhibitörleri gibi donepezil sadece hastalığın ilerleyişini belirli bir dereceye kadar yavaşlatır, ancak AD'nin ilerlemesini tamamen durduramaz (Sabbagh vd., 2006; Sabbagh, vd., 2008).

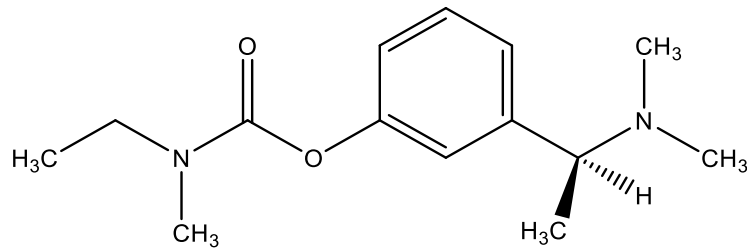
Ayrıca donepezil A β ile indüklenen nörotoksisite semptomlarını iyileştirir ve APP bölünme sürecini olumlu yönde etkiler (Jacobson ve Sabbagh, 2008). Donepezil kortikal nöronlara nüfuz ederek A β 'nin toksik formuna neden olan mekanizmayı durdurur (Beach vd., 2000). Donepezil kortekste nikotinik reseptörlerin ekspresyonunu artırır ve bu sayede hastalığın ilerlemesini yavaşlatır. Aynı zamanda, donepezil AD'nin patolojik koşullarında nörotoksik etkiye sahip olan önemli bir nörotransmitter olan glutamat konsantrasyonunu da azaltır (Takada-Takatori vd., 2006). Karaciğerde metabolize olan donepezilin oral yararlanımı %100'e yakındır ve

plazmada en yüksek düzeyine oral alımının ardından 3 saatte ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü ise yaklaşık 70 saattir. Plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. En sık gözlenen yan etkileri iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, uyku düzensizlikleri, kas krampları ve yorgunluktur.



Şekil 2.11 Donepezil'in molekül yapısı.

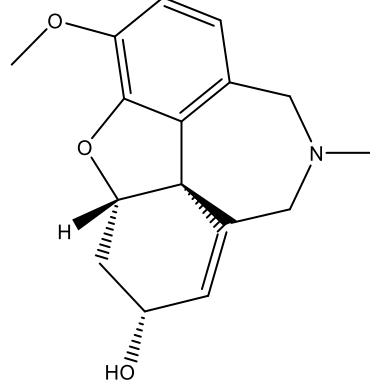
Rivastigmin: ((S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilN-etil-N-metilkarbamat). Nisan 2000'de FDA tarafından onaylanan Rivastigmin (Şekil 2.12) bir karbamil türevidir. Her iki kolinesteraza (AChE ve BChE) karşı seçici olup, özellikle AD'nin daha ileri aşamalarında kullanılır. AChE ve BChE'nin çift inhibisyonu, subkortikal demansların (PDD ve subkortikal VaD) bilişsel fonksiyon ve davranışsal semptomlarında iyileşme potansiyeli taşıması terapötik avantajlarıdır. Rivastigminin, subkortikal demanslarda sıklıkla gözlenen işlevsel bozukluklara karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu gözlemleri desteklemek için büyük randomize klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir (Kandiah vd., 2017).



Şekil 2.12 Rivastigmin'in molekül yapısı.

Galantamin: ((4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-hekzahidro-3-metoksi-11-metil-4aH [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol), kardelen bitkisi *Galanthus nivalis*'den izole edilen bir fenantren alkaloiddir (Irwin ve Smith, 1960). 1972'de, Sovyet araştırmacıları galantaminin farelerde skopolamine bağlı amneziyi tersine çevirebildiğini ve bunun daha sonra insanlarda da kullanılabileceğini göstermiştir

(Şekil 2.13). İnsanlarda bu bileşiğin önemli ve uzun süreli klinik kullanım öyküsüne rağmen, bu bileşiğin AD tedavisi için kullanılması ancak 1986 yılını bulmuştur (Heinrich ve Lee Teoh, 2004).



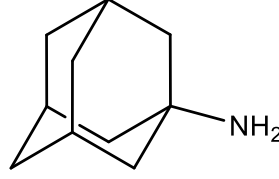
Şekil 2.13 Galantamin'in molekül yapısı.

Galantamin, AChE'nin tersine çevrilebilir bir inhibitörüdür. Yarı ömrü 5-6 saattir. Hafif ve orta evre Alzheimer hastalarında günde 16–24 mg oral alımı önerilir. 6 aya kadar olan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, kapsamlı klinik geliştirme programında (16 ve 24 mg/gün) incelenen galantamin, bilişsel ve davranışsal AD semptomları üzerinde yararlı etkiler göstermiştir. Hastaların bilişsel işlev ve temel günlük yaşam faaliyetlerini gerçekleştirme yetenekleri korunmuş, davranışsal belirtilerin ortaya çıkması ertelenmiş ve bakım yükünde belirgin azalmalar görülmüştür. Bu özellikleri ile galantamin AD hastalarının bakımı ile ilgili zorlukları ve hastalığın maliyetini azaltmaya yardımcı olabilir (Tariot, 2001).

2.4.2 NMDA Reseptör Antagonistleri

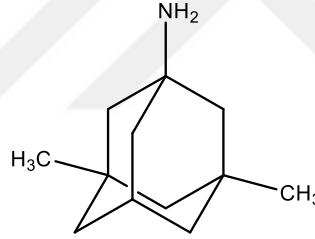
Amantadin: (Adamantan-1-amin), ilk olarak influenza tedavisinde kullanılan bir antiviral olarak geliştirilmiştir (Şekil 2.14). Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanıldığında ise yapılan araştırmalar sağlam kalan nöronlarda dopamin salgılanmasını arttırdığını ve NMDA reseptörleri üzerinde etkisini göstermiştir. Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde, nörotransmitter glutamata aşırı maruz kalması veya membran reseptörlerinin aşırı uyarılması olarak tanımlanan eksitotoksisite, kronik nörolojik bozukluklarda nöronal ölüme neden olan anahtar faktörlerden biri olarak gösterilmiştir. Eksitotoksik hücre ölümünün, *N*-metil-*D*-aspartat (NMDA)-tip glutamat reseptörlerinin aşırı

aktivasyonuna ve dolayısıyla bu reseptörden hücre içine fazla miktarda Ca^{+2} girmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Sonkusare vd., 2005).



Şekil 2.14 Amantadin'in molekül yapısı.

Memantin: (3,5-dimetiladamantan-1-amin), bir amantadin türevidir olarak 1968 yılında Eli Lilly şirketi tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.15). Yine ilk olarak bir antiinfluenza ilacı olarak geliştirilen memantin, daha sonra AD tedavisinde kullanılmıştır (Bormann, 1989). NMDA reseptör antagonisti olan Memantin, Alzheimer hastalarında etkili bir terapötik olarak bildirilmiştir. Avrupa Birliği'nin yanı sıra Amerika Birleşik Devletleri'nde orta ila şiddetli demans için onaylanmıştır (Sonkusare vd., 2005).



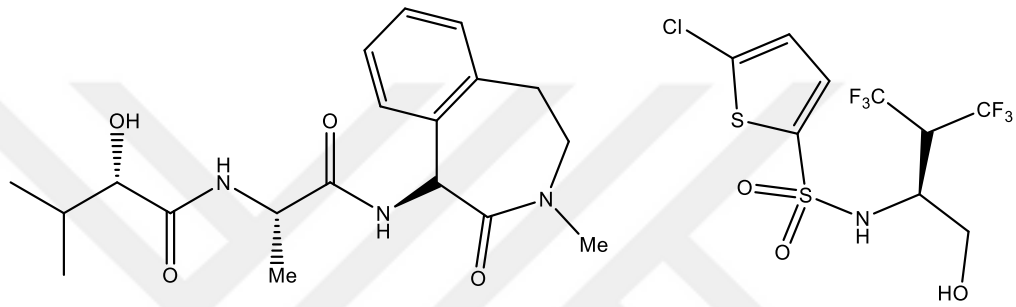
Şekil 2.15 Memantin'in molekül yapısı.

Memantin'in etki gücü ile glutamat konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Normal glutamat konsantrasyonunda, NMDA reseptörü zayıf bir şekilde inhibe edilirken; yüksek seviyelerde glutamat, memantin'in gücünü önemli ölçüde artırır ve NMDA reseptörü güçlü bir şekilde inhibe edilir. Memantin'in ayrıca Parkinson hastalığı (PD), inme, epilepsi, CNS travması, amyotrofik lateral skleroz (ALS), ilaç bağımlılığı ve kronik ağrıda yararlı etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Koch vd., 2005).

2.4.3 β - ve γ -Sekretaz İnhibitörleri

β - ve γ -Sekretazlarla ilgili çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir ve bu enzimlerin aktivitesini azaltmaya yönelik klinik çalışmalar hâlen yapılmaktadır. A β

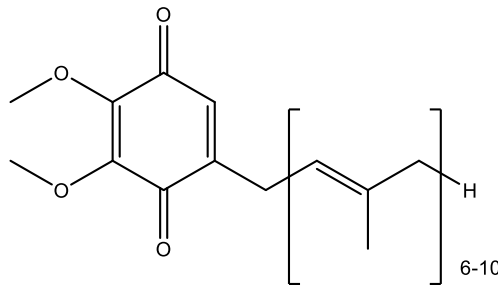
oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak olarak kabul edilen β -sekretaz ve BACE1 inhibitörleri Alzheimer hastalığında yeni bir tedavi aracı olarak umut verici bulunmuştur (Schmidt vd., 2006). γ -sekretazlar APP dışında diğer farklı transmembran proteinleri üzerine de etki göstermektedirler. Hâlen klinik çalışmaları süren γ -sekretaz inhibitörlerinden Semagacestat (LY-450139) ve Begacestat (GSI-953) (Şekil 2.16) bunlardan bazılarıdır (Imbimbo, 2008). γ -Sekretaz aktivitesi yaşam için gerekli olduğu için tamamen inhibe edilmesi mümkün görünmemekle birlikte aralıklı olarak inhibe edilmesinin toksisiteyi azalttığı düşünülmektedir (Prado-Prado ve Garcia, 2012).



Şekil 2.16 Semagacestat (LY-450139) ve Begacestat (GSI-953).

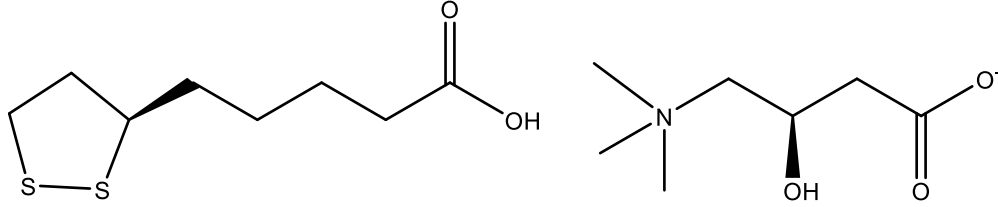
2.4.4 Mitokondriyal Disfonksiyona Yönelik Farmakolojik Ajanlar

AD'nın erken dönemlerinde başlayan mitokondriyal bozuklukların sinaptik hasar ve nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir. APP ve A β mitokondri içine girdiğinde mitokondriyal bileşenlerle etkileşime geçerek ATP üretim sürecini bozmakta ve oksidatif hasar artışına yol açmaktadır. Bu gibi organellere özgü tedavilerin Alzheimer hastalığı ile ilgilenen araştırmacılara yeni ufuklar açacağı düşünülmektedir. Bu amaçla denenen ajanlardan biri elektron taşıma zincirinde rolü olan koenzim Q10'dur (Şekil 2.17). Etkisini reaktif oksijen türlerinin üretimini ve hasarını minimuma indirerek göstermektedir (Chang vd., 2018).



Şekil 2.17 Koenzim Q10'un molekül yapısı.

Diğer değerlendirme aşamasındaki mitokondriyal antioksidanlar asetil *L*-karnitin ve α -lipoik asittir (Şekil 2.18). Her ikisinin transgenik farelerde mitokondriyal anormallikleri ve oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir (Siedlak vd., 2009).

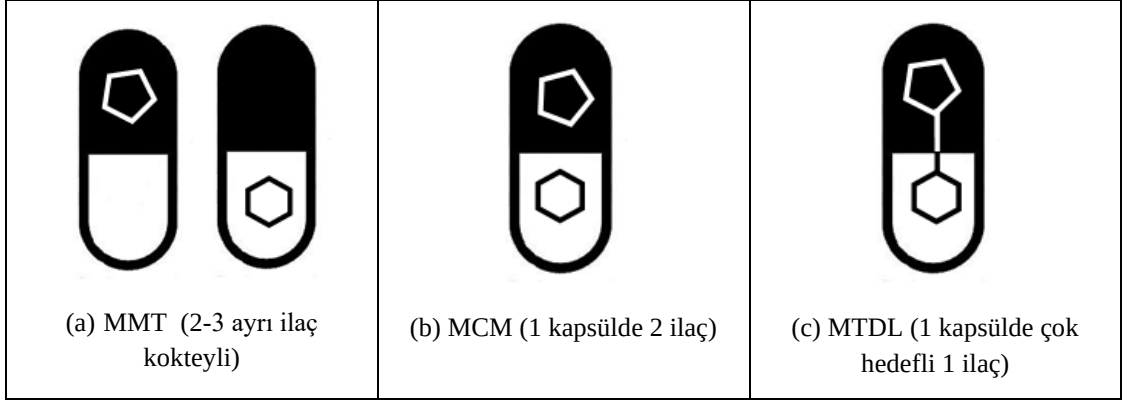


Şekil 2.18. α -lipoik asit ve *L*-karnitin'in molekül yapısı.

2.4.5 İlaç Tasarımında Yeni Yaklaşımlar

Kimyanın, farmakokinetik ve farmakodinamik alanlarında son yıllarda elde edilen deneyimler ile bilim, istatistik, moleküler biyoloji, biyofizik, biyokimya gibi alanlarda ve esas olarak bilgisayardaki muazzam gelişmeler sonucunda ilaç keşfinde akılcı tasarım uygulamaları ön plana çıkmaktadır. Bir reseptör molekülünün üçboyutlu yapısı bilindiğinde, yeni potansiyel ilaç molekülleri, özel olarak uyarlanabilmekte, moleküler modelleme teknikleriyle, bir reseptörün bağlayıcı cebine en uygun şekilde yerleştirilebilmektedir. Bu sayede bir dizi maddenin rastgele sentezlenmesi ve taranmasının aksine "yapıya dayalı" veya "akılcı" ilaç tasarımı mümkün olmaktadır (Rahman ve Choudhary, 2014: 76).

Polifarmakolojide üç olası yaklaşım vardır (Şekil 2.19): Çoklu ilaç tedavisi “*Multiple-medication therapy* (MMT)” olarak adlandırılan ilk yaklaşım (a), iki veya üç farklı ilacın kokteyli şeklindedir. İkinci yaklaşımda (b), iki veya daha fazla ajanın tek bir kapsül formunda çoklu-bileşik “*Multiple-compound therapy* (MCM)” kullanımıdır ki bu, dozlama işlemlerini daha basit hâle getirerek hastanın uyumunu kolaylaştırmıştır. Son olarak, ‘tek bir kimyasal ajanın aynı anda birden çok hedefe etki etmesi’ varsayımı temelinde “çok-hedef-yönelimli ligandlar” “*Multi-target directed ligands*” (MTDL'ler) olarak bilinen alternatif strateji (c) ortaya çıkmıştır (Morphy ve Rankovic, 2005; Korcsmáros vd., 2007; Cavalli vd., 2008; Choonara vd., 2009).



Şekil 2.19 Polifarmakolojide üç olası ilaç tasarımı.

Çok Hedefli / Çok Yönlü Ligand (MTDL) Tasarım Stratejisi

MTDL tasarım stratejisi, çoklu hedefleri aynı anda modüle edebilen tek kimyasal bileşikler geliştirmek için kullanılmaktadır. Alzheimer patogeneğinde birçok faktörün etkili olması, çoklu hedefe yönelik ligandlar (MTDL'ler) üzerinde odaklanan yenilikçi ilaç tasarım stratejisinin AD tedavisinde kullanılmasına mantıklı bir temel oluşturmaktadır.

Son yıllarda, MTDL, özellikle AD terapötiklerinin farklı biyolojik hedeflere etki eden farklı ligandlarının tasarlanması için yaygın bir şekilde kullanılmıştır. AD'nin tedavisinde birçok bileşik tanınmasına rağmen, uzun süre tedavide sadece dört AChEI ve bir NMDA reseptör antagonisti kullanılmıştır. Ne yazık ki, bu bileşikler, semptomları hafifletici olmanın ötesine geçememiştir. Bu nedenle, MTDL stratejisi daha güçlü ve daha etkili ilaç tasarım paradigması olarak ortaya çıkmaktadır. MTDL için başlangıç noktası, kurkumin, resveratrol ve bazı flavonoidler gibi doğal ürünlerin çoklu aktivitelerinin keşfedilmesi olmuştur. Bu bileşikler, çeşitli antioksidan ve antienflamatuar özellikleri nedeniyle incelenmiştir. Daha ileri çalışmalar, bu bileşiklerin A β agregasyonu azaltıcı yeteneklerini kanıtlamıştır. Çok-hedefli bileşiklerin üretilmesi için iki tamamlayıcı yaklaşım vardır. Bilgi tabanlı (farmakofor kombinasyonu yaklaşımı) ve tarama yaklaşımı.

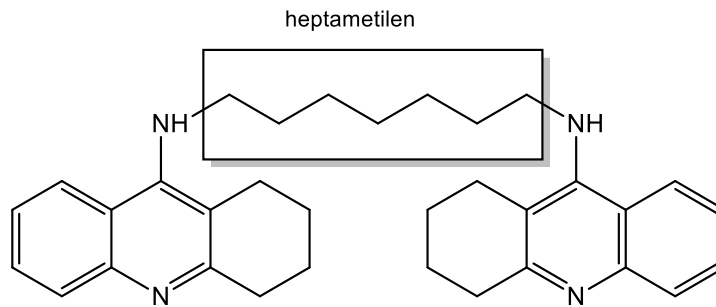
Yeni nesil çok hedefli AD ilaçlarını anlamak için, çoklu ligandların temel tasarımının ardındaki rasyonaliteyi özetlemek ve başarı şansını artırmak için her iki stratejiyi de benimsemek uygun olacaktır. Farklı ligandlardan çıkarılan farmakoforik özelliklerin sistematik kombinasyonunun birçok avantajı vardır ve şu anda çok-hedefli AD ilaçlarının üretimi için kullanılan baskın bir tekniktir. AD için tasarlanan MTDL'lerin

kapsamlı bir araştırması sonrası, son derece entegre farmakoforlar ile daha basit moleküller geliştirilmeye başlanmıştır. Araştırmacılar, farmakoforları konjugasyonla birleştirerek ya da iki farmakoforu entegre ederek, uygun fizikokimyasal özelliklere sahip daha küçük ve daha basit moleküller üretmeyi, hedef enzimle örtüşme derecesini en üst düzeye çıkarmayı amaçlamışlardır.

Araştırmacılar kullanımda olan ilaçları iskele olarak kullanmanın yanında, yararlı anti-AD özelliklerine sahip iki veya üç biyoaktif yapıyı, her bir kurucu parçanın fonksiyonel üst üste binmesi ve ilave aktiviteleri nedeniyle çoklu yeteneklere sahip olan yeni bileşikler elde etmek için birleştirilmekte ve aktivitelerini incelemektedirler (Rahman ve Choudhary, 2014: 96).

AChE Dimerleri

AD için ilk pazarlanan ilaç olan takrin yapısı, yeni MTDL'ler oluştururken iskele olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Takrin dimerleri çok sayıda iki fonksiyonlu THA analogu tasarlamak için kullanılmıştır. Hedef proteinle ligand yerleştirme *In silico* bilgisayar modellemesi ile THA'nın iki işlevli analoglarını tasarlamış ve sentezlemiştir. Hedef enzime eş zamanlı bağlanma için aralıklı bir alken zinciri ile iki THA molekülünün bağlanması hedeflenmiştir. En iyi sonuçlar, bis (7)-takrin olarak bilinen heptilen bağlı THA dimeri ile bulunmuştur (Şekil 2.20). Bis (7)-takrine, AChE inhibitörü olarak takrinden 149 kat daha güçlü ve AChE için BuChE'ye kıyasla 100 kat daha seçici özellik göstermiştir (Pang vd., 1997).

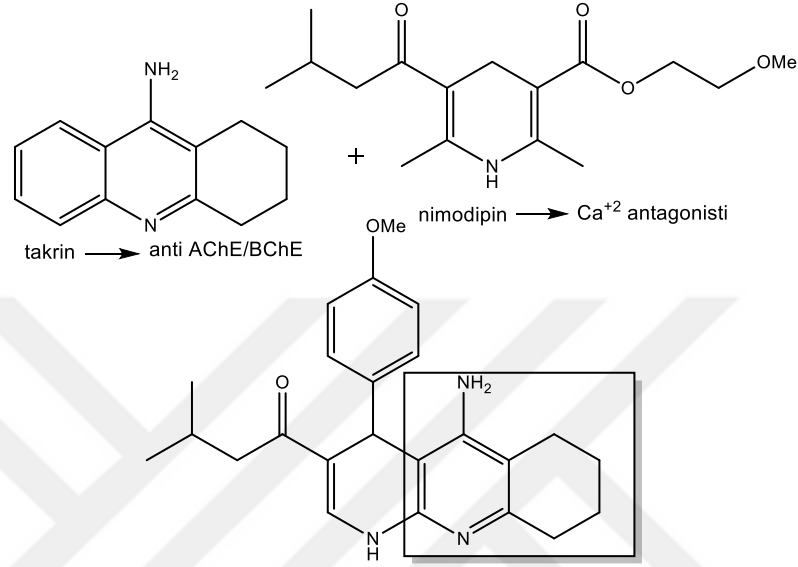


Şekil 2.20 Takrin (THA) dimeri bis (7)-takrin.

AChEI'ler ve Kalsiyum Kanal Blokerleri MTDL

Bozulan kalsiyum homeostazının AD ve diğer demansların patogenezindeki rolü önemlidir. Bu nedenle, hem kalsiyum kanalı blokajı etkisi gösteren hem de AChE

inhibisyonunu birleştiren yeni bileşiklerin geliştirilmesi, AD'nin tedavisinde etkili olacaktır. Bu hedeften hareketle, nimodipin (Ca^{+2} antagonisti) ile takrin (AChEI) kullanılarak bir MTDL geliştirilmiştir (Şekil 2.21). Bu melez bileşik, nanomolar aralıkta aktivite gösteren seçici ve güçlü AChE inhibitörü ($\text{IC}_{50} = 45 \text{ nM}$) olarak etki göstermiştir (Marco vd., 2006).

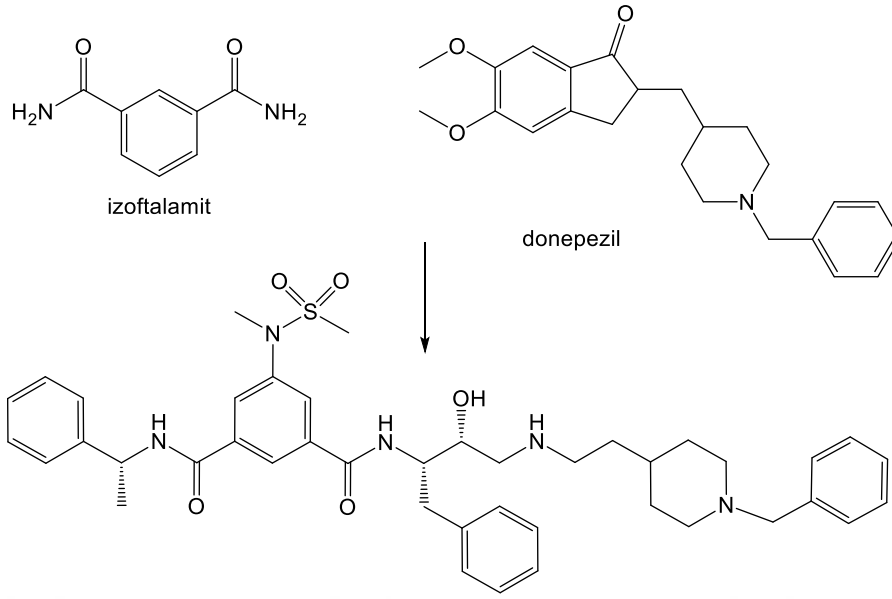


Şekil 2.21 Takrin (AChEI) ile nimodipin (Ca^{+2} antagonisti) MTDL.

AChE ve BACE-1 MTDL

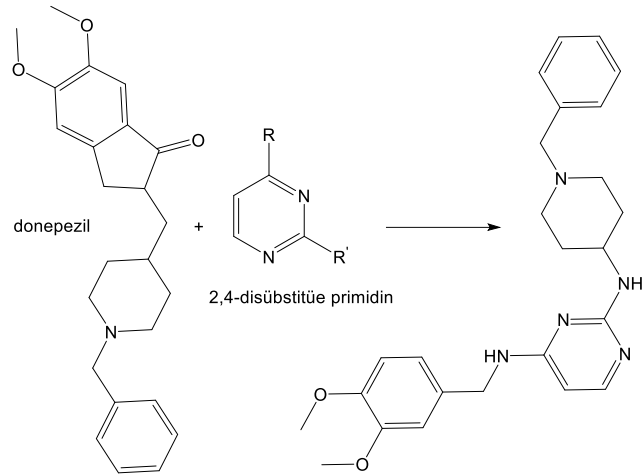
Donepezil ve takrin gibi AChEI ilaçlarına dayanan çok hedefli farmakorların tasarımı popülerdir, çünkü belirgin AChE inhibisyon kapasitesine sahip onaylı ilaçların iskeleleri, en azından sentezlenen yeni bileşiklerin başarısızlık riskini azaltır. AChEI ilaçlarının ve BACE-1 inhibitörlerinin farmakoforlarını uygun bir bağlayıcı ile birleştirmek, her iki enzimi de hedefleyen yeni çift inhibitörlerin tasarımında yaygın bir yaklaşımdır.

Zhu ve arkadaşları AChE ve BACE-1 ikili inhibisyonları olan bir dizi hibrit bileşik bildirdiler. İskele olarak klinik bir farmakofor olan donepezil kullanılmıştır. Donepezil, izofitalamit ile entegre edilmiştir. Elde edilen hibrit bileşik (Şekil 2.22) enzim inhibitör potansiyeli analizinde (BACE-1: $\text{IC}_{50} = 0.567 \mu\text{M}$; AChE: $\text{IC}_{50} = 1.83 \mu\text{M}$) iyi çift potansiyel sergilerken, APP metabolizması sonucu oluşan toksik A β üretimini inhibe edici etkiler göstermiştir (Zhu vd., 2009).



Şekil 2.22 Donepezil (AChE) ile izoftalamit (BACE-1) MTDL.

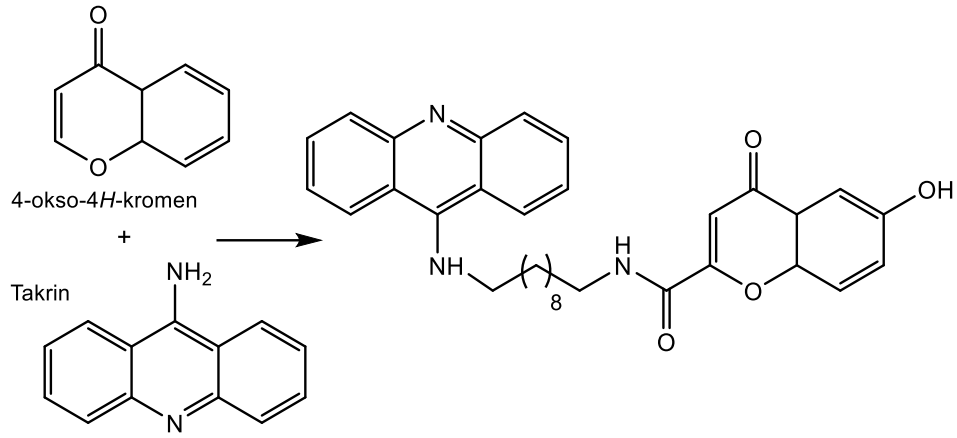
Donepezil ve 2,4-disübstitüe pirimidinin kaynaştırılmasıyla elde edilen MTDL (Şekil 2.23) türevlerinin yapı-aktivite ilişkisi (SAR) araştırılmıştır. Elde edilen bileşikler içinde *N*-benzil-2-(4-metilpiperazin-1-il)primidin-4-amin, kolinesteraz ve Aβ-agregasyon inhibitörü (% 59 inhibisyon) olarak oldukça iyi oranlarda ikili aktivite göstermiştir. Ayrıca AChE testi sonucunda $IC_{50} = 9.9 \mu M$, BACE-1 testi sonucunda ise $10 \mu M$ 'da % 34 inhibisyon değeri sergilemiştir (Mohamed vd., 2011).



Şekil 2.23 Donepezil (AChE) ve 2,4-disübstitüe pirimidin (BACE-1) MTDL.

Fernandez-Bachiller ve arkadaşları (2012), bir AChEI olan takrin ile bir flavonoid olan 4-okso-4*H*-kromen kullanarak oluşturdukları melez bileşik (Şekil 2.24) AChE

ve BACE-1'e karşı oldukça iyi değerlerde (AChE için $IC_{50} = 8.0$ nM, BACE-1 için $IC_{50} = 2.8$ μ M) çift inhibisyon göstermiştir.

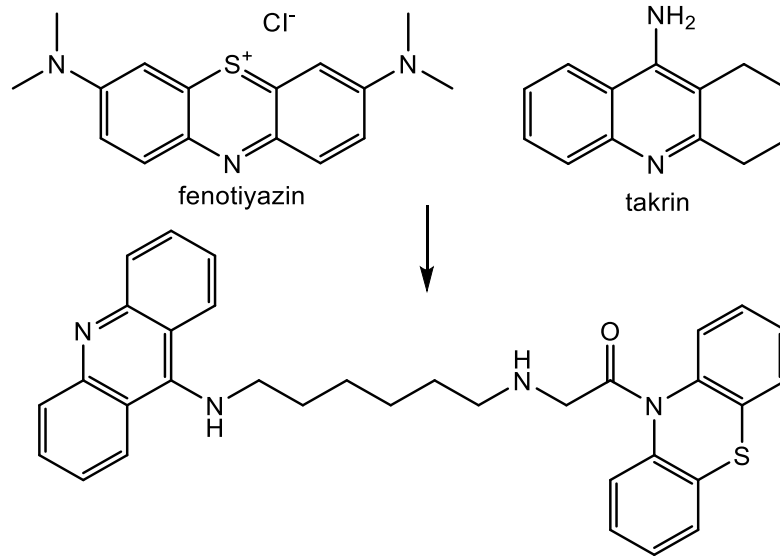


Şekil 2.24 Takrin (AChE) ve 4-okso-4*H*-kromen (BACE-1) MTDL.

AChE, Tau ve GSK-3 β MTDL

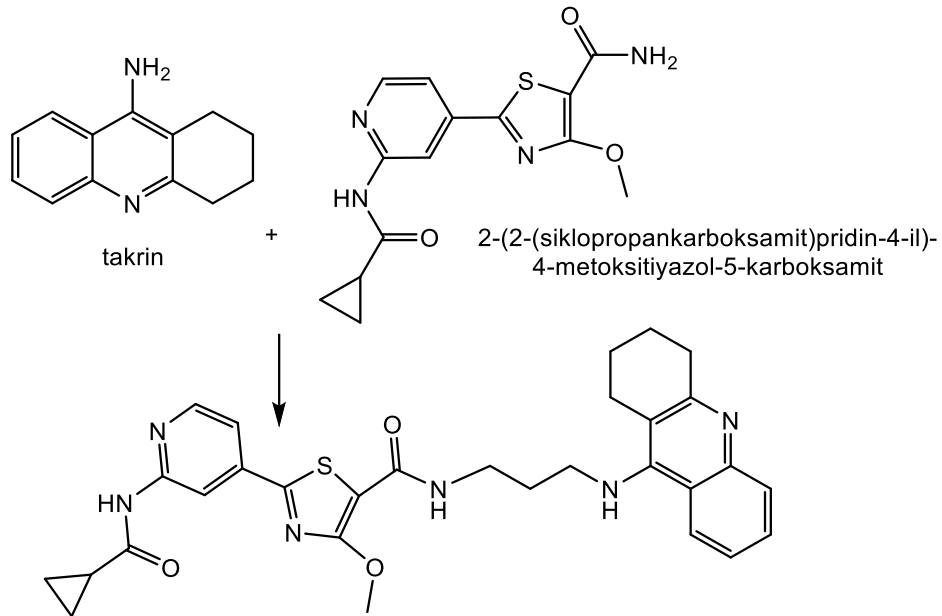
MTDL'de sıklıkla benimsenen AChE ile insanlarda nöronal hücre gelişiminde rol oynayan ve GSK3 β geni tarafından kodlanan glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3 β) enzimi, ACh konsantrasyon modülasyonunda ve tau protein fosforilasyonunda sırasıyla iki önemli hedefdir. Bununla birlikte, her iki enzim için inhibitör potansiyele sahip çok hedefe yönelik ligandlar (MTDL) nadiren bildirilmiştir.

Hui ve arkadaşları (2014), AChEI takrin ve tau agregasyon inhibitörlerinden metilen mavisinin anahtar farmakoforu olan fenotiyazinin kaynaşmasıyla elde edilen 2-((6-(asiridin-9-ilamino)hekzil)amino)-1-(10*H*-fenotiyazin-10-il)etan-1-on (Şekil 2.25) AChE inhibisyon potansiyelini ($IC_{50} = 89$ nM) bulmuş ve fare nöroblastom N2a hücrelerinde 100 μ L'de test edildiğinde hiperfosforile tau protein seviyesini % 39.5 düşürerek etkin bir özellik göstermiştir.



Şekil 2.25 Takrin (AChEI) ve fenotiyazin (tau inhibitörü) MTDL.

Jiang ve arkadaşları (2018), takrin ve 2-(2-(siklopropankarboksamit)pridin-4-il)-4-metoksitiyazol-5-karboksamit (GSK-3 β inhibitörü) kullanarak geliştirdikleri 2-(2-(siklopropankarboksamit)pridin-4-il)-4-metoksi-N-(3-((1,2,3,4-tetrahidroasiridin-9-il)amino)propil)tiyazol-5-karboksamit (Şekil 2.26) AChE ve GSK-3 β 'e karşı önemli inhibe edici aktivite ($IC_{50} = 6.5 \mu M$, $IC_{50} = 66 \mu M$), sergilemiştir. Ayrıca, fare nöroblastom N2a hücrelerinde % 46 hiperfosforile tau proteini inhibisyonu, daha az hepatotoksisite sergilemiştir. Skopolamin ile tedavi edilen farelerde anlamlı *in vivo* bilişsel iyileşme göstermiştir.

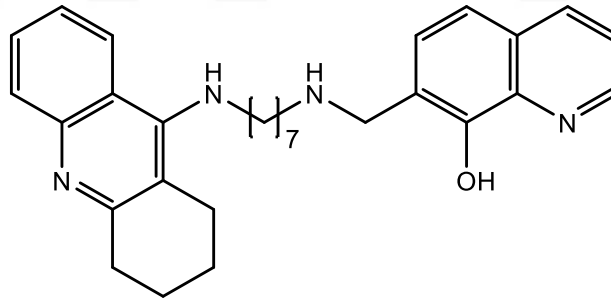


Şekil 2.26 Takrin (AChEI) ve (GSK-3 β inhibitörü) MTDL.

AChEI ve Metal Şelatlayıcılar MTDL

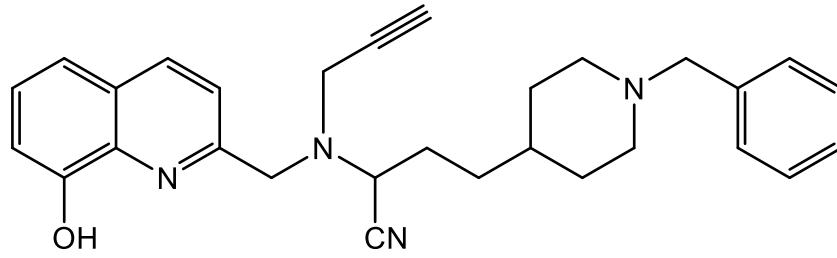
Beyinde metal iyon seviyelerinde artış, hücre ölümüne yol açan peptit agregasyonu ve oksidatif stres ile ilişkilidir. AD, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve amiotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif bozukluklardan sorumludur (Barnham vd., 2004). Cu^{+2} , Fe^{+2} , Zn^{+2} ve Ca^{+2} 'nin yüksek seviyeleri ve düzensizliği, AD patogenezinde yakından ilişkilidir. Cu^{+2} ve Zn^{+2} 'nin A β peptitlerine bağlanarak ve A β agregasyon yolunu etkileyerek toksik A β oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir (Li vd., 2016).

8-hidroksikinolin türevleri, sırasıyla redoks-aktif metallerin kompleksleşmesiyle kolinesterazları inhibe eden ve A β seviyelerini azaltan ilaçlardır. Fernández-Bachiller ve arkadaşları (2010), takrin ile 8-hidroksikinolin hibritleri kullanarak sentezledikleri 7-((((1,2,3,4-tetrahidroasiridin-9-il)amino)metil)amino)metil)kinolin-8-ol (Şekil 2.27) nano ve subnanomolar konsantrasyonlarda takrinden daha etkili AChE ve BChE inhibisyonu göstermiştir. Aynı zamanda propidyum iyodürü AChE'nin periferik anyonik bölgesinden uzaklaştırmış ve A β birikimini inhibe etmiştir.



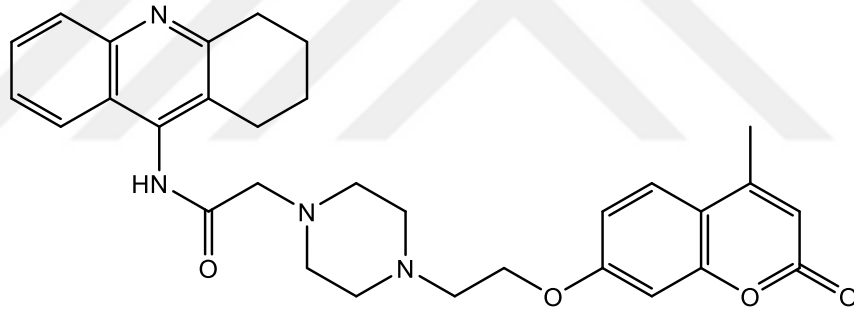
Şekil 2.27 Takrin (AChEI) ve 8-hidroksikinolin türevi MTDL.

Wu ve arkadaşları (2016), potansiyel AD tedavisi için donepezil-hidroksikinolin melezleri sentezleyerek yeni bir ilaç sınıfının gelişimine katkı sağlamışlardır. Sentezledikleri türevlerden 4-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-(((8-hidroksikinolin-2-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)bütannitrilin (Şekil 2.28) *in vitro* aktivite değerlendirilmesi sonucu AChE inhibisyonu ($\text{IC}_{50} = 0.324 \mu\text{M}$) ve Cu^{+2} toksisitesine karşı iyi antioksidan özellikler sergilediğini tespit etmişlerdir.



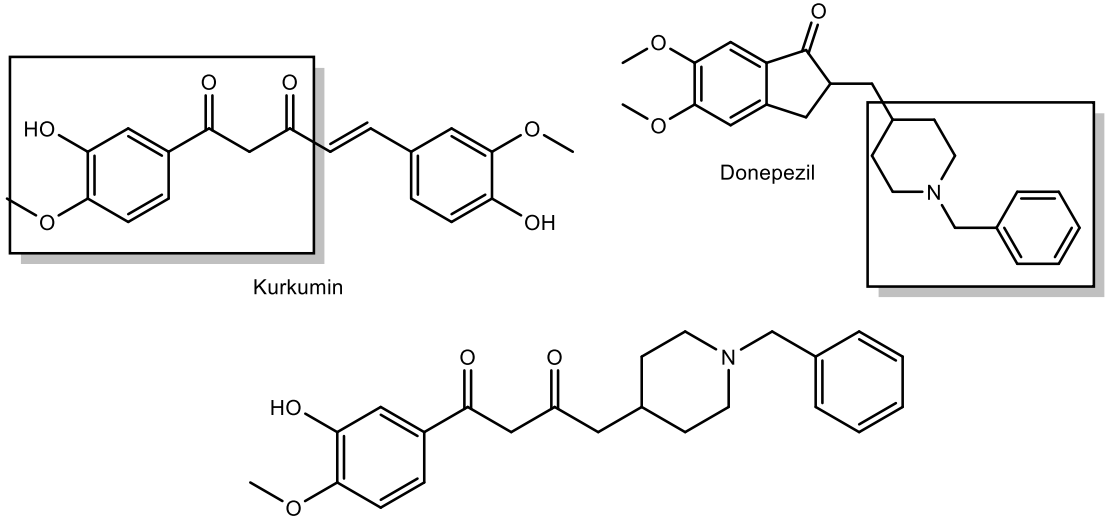
Şekil 2.28 Donepezil (AChEI) ve hidroksikinolin MTDL.

Bir dizi yeni takrin-kumarin melezleri çok fonksiyonlu kolinesteraz inhibitörleri olarak tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Tarama sonuçlarına göre ChE ve toksik amiloid beta (A β) birikimini inhibe etmiş ve metal şelatör olarak önemli etkiler göstermişlerdir. Bu bileşikler içerisinde 2-(4-(2-((4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi)etil)piperazin-1-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroasiridin-9-il)asetamit (Şekil 2.29): asetilkolinesteraz inhibisyonu (AChE, IC₅₀ = 0.092 μ M), toksik A β birikim inhibisyonu (% 67.8, 20 μ M), butirilkolinesteraz inhibisyonu (BChE, IC₅₀ = 0.234 μ M) ve metal şelatlayıcı aktiviteler sergilemiştir (Xie vd., 2013).



Şekil 2.29 2-(4-(2-((4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi)etil)piperazin-1-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroasiridin-9-il)asetamit.

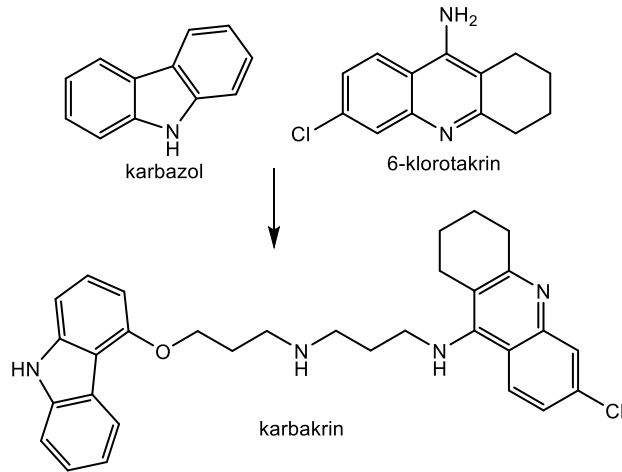
Yan ve arkadaşları (2017), donepezil ve kurkumini birleştirerek yeni bir bileşik serisi sentezlemiş ve Alzheimer hastalığına karşı çok hedefli ligand (MTDL) olarak test etmişlerdir. Bunlar arasında 4-(1-benzilpiperidin-4-il)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)bütan-1,3-dion (Şekil 2.30), güçlü asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonu (IC₅₀ = 187 nM) ve yüksek düzeyde BChE/AChE seçiciliği (% 66.3) göstermiştir. Ayrıca A β ₁₋₄₂ birikimini 20 μ M'de % 45.3'lük oranla inhibe ederek dikkat çekici bir etki sergilemiştir. Cu⁺² iyonlarına kenetlenerek antioksidan özellik de sergilemiştir. Tüm bu özelliklerin yanında mükemmel derecede kan-beyin bariyeri geçirgenliği, bileşiğin merkezi sinir sistemine nüfuz etme potansiyeli açısından dikkat çekmektedir.



Şekil 2.30 4-(1-benzilpiperidin-4-il)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)bütan-1,3-dion.

AChEI ve NMDA antagonisti MTDL

Rosini ve arkadaşları (2014), AD'nin potansiyel tedavisi için çift AChE ve NMDA reseptör inhibitör potansiyeline sahip yeni bileşikler geliştirmiştir. Karbakrin adı verilen melez bileşik (Şekil 2.31), takrin ve karbazolün birleştirilmesiyle elde edilmiştir. AChE ve NMDA reseptörüne karşı çift inhibitör aktivite göstermiştir (AChE için $IC_{50} = 2.15$ nM, glutamat reseptör genleri (NR1/ NR2A) için $IC_{50} = 0.74$ μ M). Ayrıca oksidatif stresi ve AChE kaynaklı A β agregasyon inhibisyonunu % 57.7 oranında azaltmıştır.

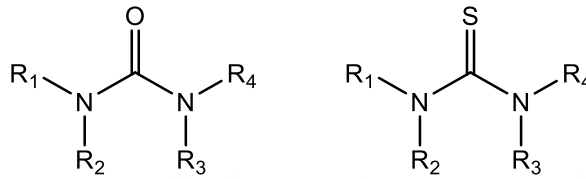


Şekil 2.31 Takrin (AChEI) ve karbazol (NMDA antagonisti) MTDL.

2.5 Tiyoüre ve Türevi Bileşikler

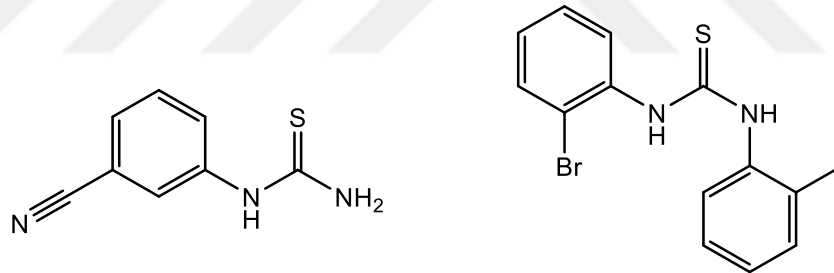
2.5.1 Genel Yapı ve Özellikleri

Tiyoüre, genel formülü $(R_1R_2N)(R_3R_4N)C=S$ olan kükürt içeren organik bileşiklerin sınıfıdır. Ürelerin oksijen atomunun yerine bir kükürt atomunun gelmesi dışında yapısal benzerliği vardır (Şekil 2.32). Fakat üre ve tiyoüre kimyasal özellikleri bakımından birbirinden oldukça farklıdır.



Şekil 2.32 Üre ve tiyoüre genel yapısı.

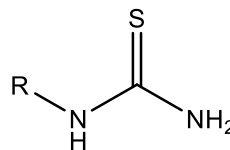
Üre türevlerinde oksijen atomunun yerine kükürt atomu gelmesi sonucu adlandırma yapılırken “tiyo” ön eki getirilir. Bazı tiyoüre bileşikleri (Şekil 2.33) isimleriyle birlikte verilmiştir (Shakeel vd., 2016).



Şekil 2.33 1-(3-siyanofenil)tiyoüre ve 1-(2-bromofenil)-3-o-toliltiyoüre.

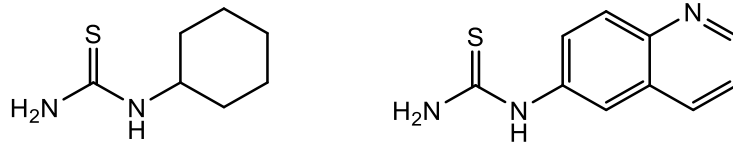
Monosüstitüe Tiyoüreler

Tiyoüreler bağlı olan süstitüent sayısına göre sınıflandırılır. NH_2 'nin H'i R grubu ile yer değiştirilirse monosüstitüe tiyoüreler (Şekil 2.34) elde edilir. R grubu olarak fenil, aril, alkil, sikloalkil, açıl vb. gruplar yer alabilir.



Şekil 2.34 Monosüstitüe tiyoürelerin genel yapısı.

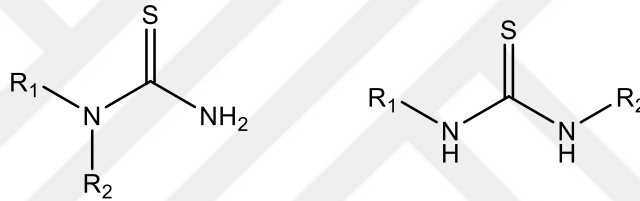
Mono sübstitüe tiyoüre örnekleri (Şekil 2.35) verilmiştir.



Şekil 2.35 1-sikloheksiltiyoüre ve 1-(kinolin-6-il)tiyoüre.

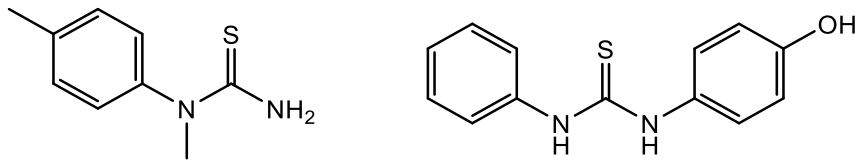
Disübstitüe Tiyoüreler

Disübstitüe tiyoüreler, aynı NH₂ grubunun iki H atomunun R₁ ve R₂ ile değıştirilmesi veya bir NH₂ grubunun H'nin R₁ ile ve diğeri NH grubunun H'nin R₂ ile değıştirilmesi durumunda elde edilir. Disübstitüe tiyoüre ya 1,1-disübstitüe ya da 1,3-disübstitüe (Şekil 2.36) yapıda olur.



Şekil 2.36 1,1-disübstitüe tiyoüre ve 1,3-disübstitüe tiyoüre.

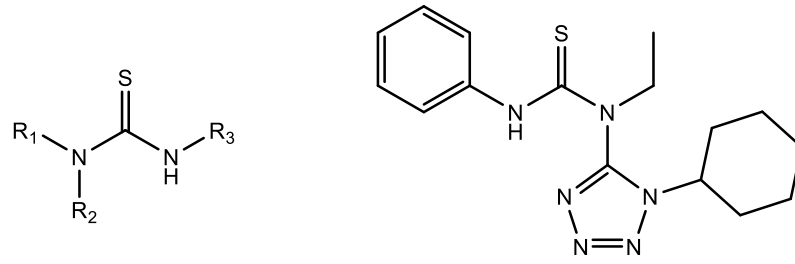
Bazı disübstitüe tiyoüreler ve isimleri Şekil 2.37.'deki gibidir.



Şekil 2.37 1-metil-1-*p*-tolil tiyoüre ve 1-(4-hidroksifenil)-3-feniltiyoüre.

Trisübstitüe Tiyoüreler

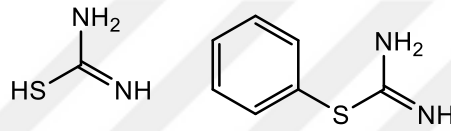
Trisübstitüe tiyoüreler, bir amino grubunun iki H atomunun R₁, R₂ ve diğeri amin grubunun bir H atomunun R₃ ile değıştirilmesiyle elde edilir (R₁, R₂ ve R₃ = fenil, aril, alkil, sikloalkil, açil). 1,1,3-tri-sübstitüe şeklinde adlandırılır. Genel yapısı ve bir örneği Şekil 2.38'deki gibidir.



Şekil 2.38 Trisüstitüe: 1-(1-siklohekzil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-etil-3-feniltiyoüre.

Psödo-tiyoürelere

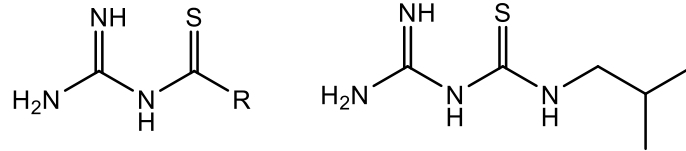
S-süstitüe tiyoürelere, psödo-tiyoüre veya izotiyoüre denir. İzotiyoüre genel yapısı ve örneği Şekil 2.39’da verilmiştir.



Şekil 2.39 İzotiyoüre genel yapısı ve 2-(piridin-2-il)izotiyoüre.

Guanil Tiyoürelere

Guanil tiyoürelere guanidin türevleridir. Bu bileşikler guanidin ve tiyoüre kısımları arasında ortak bir azot atomuna sahiptirler. Guanil tiyoüre genel yapısı ve örneği Şekil 2.40’da verilmiştir (Schroeder, 1955).



Şekil 2.40 Guanil tiyoüre genel yapısı ve 1-karbamimdoil-3-izobütiltiyoüre.

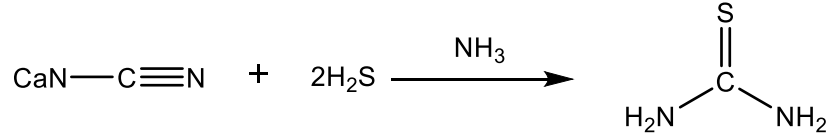
2.5.2 Tiyoüre Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Amonyum karbonat ile karbon disülfür bileşiği iki saat boyunca ısıtılarak nonsüstitüe tiyoüre (Şekil 2.41) elde edilmiştir (Inghilleri, 1912).



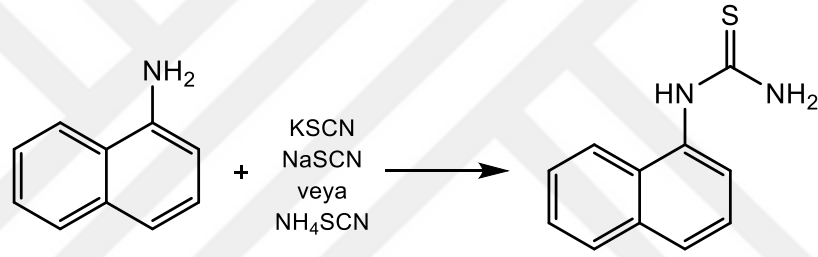
Şekil 2.41 Inghilleri’nin sentezlediği nonsüstitüe tiyoüre.

Bir diğ er nons ubstit ue tiyoüre elde yöntemi ise, hidrojen sülfür ile kalsiyum siyanamidin amonyaklı ortamda reaksiyona sokulması  eklinde dir (Beyer, 1963). Bu yönteme benzer şekilde endüstriyel olarak, kalsiyum siyanamid ile hidrojen sülfürün 150-180 Ç’de ısıtılması ile gerçekleşir ( ekil 2.42).



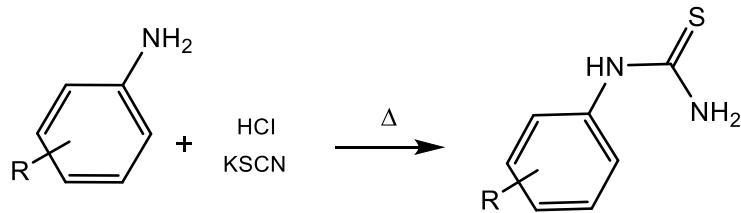
Şekil 2.42 Beyer’ın sentezlediğı nons ubstit ue tiyoüre.

Clermont (1983), monos ubstit ue tiyoüre elde etmek için sodyum veya potasyum tiyosiyanat ile  -naftil amini reaksiyona sokarak monos ubstit ue 1-(1-naftil)-2-tiyoüre ( ekil 2.43) sentezini ger ekle tirmi tir.



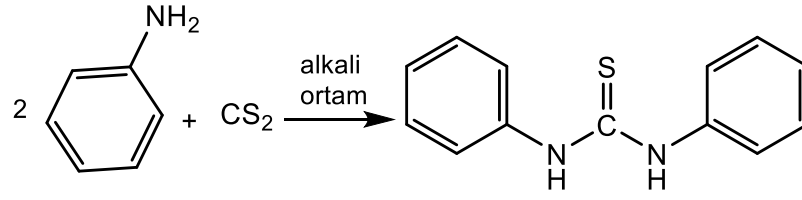
Şekil 2.43 Clermont’un sentezlediğı monos ubstit ue tiyoüre.

Bir diğ er monos ubstit ue tiyoüre elde yöntemi ise, sübstitüe anilinlerin hidroklorik asit ve potasyum tiyosiyanat ile 3-16 saat arasında ısıtılması ( ekil 2.44)  eklinde dir (Debeer, 1936).



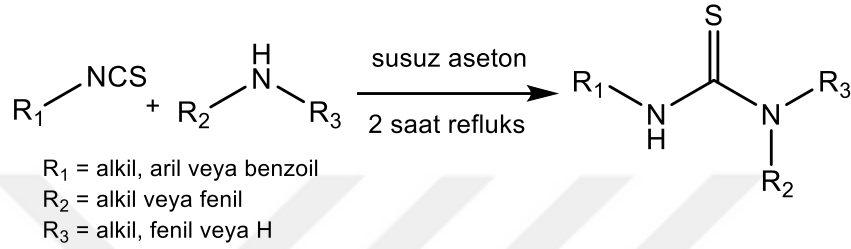
Şekil 2.44 Debeer’ın sentezlediğı monos ubstit ue tiyoüre.

Disübstitüe tiyoüreler ( ekil 2.45) elde etmek için anilin veya sübstitüe aminler karbon sülfür ile alkali ortamda reaksiyona sokulmuştur (Flemming, 1926).



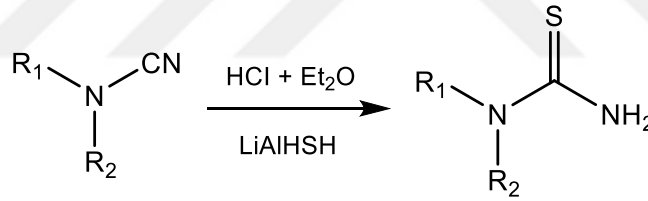
Şekil 2.45 Flemming'in sentezlediği disübstitüe tiyoüre.

İzotiyosiyanatlar, birincil ve ikincil aminler ile reaksiyona girdiğinde, tiyoüre türevleri (Şekil 2.46) vermektedirler (Shakeel vd., 2016).



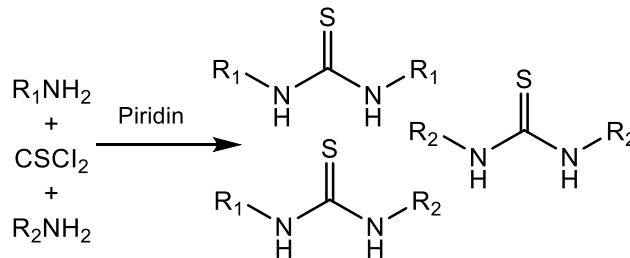
Şekil 2.46 İzosiyanatlardan tiyoüre sentezlemek için genel yöntem.

Siyanamidler ve LiAlHSH konsantre HCl çözeltisi, kuru dietil eter varlığında *N,N*-disübstitüe tiyoüre (Şekil 2.47) elde edilmektedir (Koketsu vd., 2003).



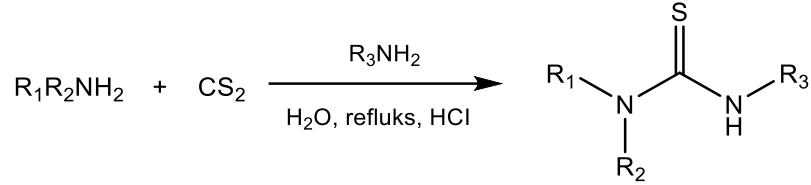
Şekil 2.47 Siyanamidlerden tiyoüre türevlerinin sentezinin genel yöntemi.

Piridin varlığında, primer aminleri tiyofosgen ile yoğunlaştırarak tiyoüre elde edilebilmektedir (Şekil 2.48). Tek bir amin kullanılırsa simetrik tiyoüre elde edilir ($R_1\text{NH-CS-NHR}_1$). Amin karışımı kullanıldığında ise kromatografi ile ayrılabilen bir tiyoüre karışımı elde edilmiştir (Huang vd., 2012).



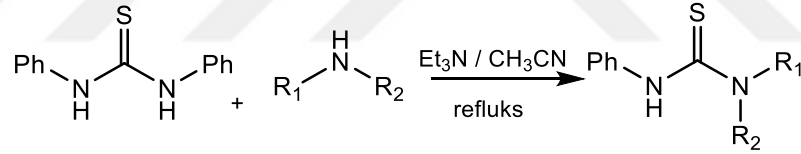
Şekil 2.48 Tiyofosgenden tiyoüre sentezlenmesinin genel yöntemi.

Sulu ortamda aminler ve karbon disülfür arasında kondenzasyon yoluyla sübstitüe tiyoüre türevlerinin sentezi etkili bir yöntemdir (Şekil 2.49). Bu yöntem alifatik primer aminler ile çeşitli disübstitüe ve trisübstitüe tiyoüre türevleri elde etmede kullanılmaktadır. Mevcut yöntem ayrıca çeşitli sübstitüe 2-merkaptimidazol heterosikliklerinin sentezlenmesinde de kullanılmaktadır (Maddani ve Prabhu, 2010).



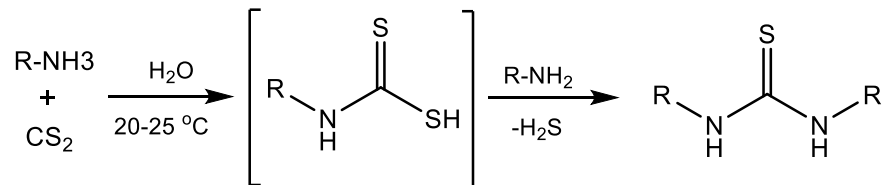
Şekil 2.49 Karbon disülfürden tiyoüre sentezinin genel yöntemi.

Simetrik tiyoürelerden asimetrik tiyoüreler elde edilir. Bu yöntem, sübstitüe ve trisübstitüe edilmiş tiyoüre türevlerini hazırlamak için kullanılabilir. Simetrik tiyoüre, trietilamin (Et_3N) ve asetonitril (CH_3CN) içeren çözücü ortamında, herhangi bir amin/sekonder amin ile reaksiyona sokulduğunda asimetrik tiyoüre türevleri (Şekil 2.50) sentezlenmektedir (Ramadas vd., 1993).



Şekil 2.50 Simetrik tiyoürelerden asimetrik tiyoüre elde yöntemi.

Başka bir yöntemde de, primer alifatik aminler ve karbon disülfür kullanılarak sulu bir ortam ve oda sıcaklığında *N,N*-disübstitüe alifatik tiyoüre türevleri izotiyosiyanat ve herhangi bir katalizör kullanmadan sentezlenmektedir (Şekil 2.51). (Jangale vd., 2014).

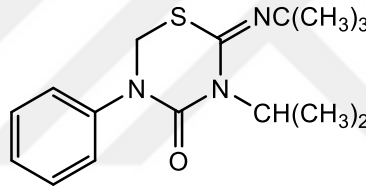


Şekil 2.51 *N,N*-disübstitüe tiyoürelerin sulu ortamda birincil amin ve karbon disülfür ile sentez şeması.

2.5.3 Tiyöüre Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

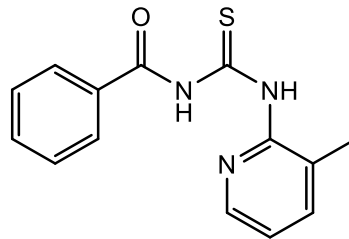
Tiyöüre türevlerinin farklı yaşam alanlarında biyolojik aktiviteler içeren çeşitli uygulamaları vardır. Tarım alanında fungusit ve herbisit olarak kullanılmasının yanı sıra, böceklerin büyümesini kontrol etmek, bitki ve tohumun gelişmesini etkilemek gibi çok yönlü uygulamaları vardır.

IGR'ler (*Insect Growth Regulators*), böceklerin büyüme döngüsünü engelleyerek böcek popülasyonunu kontrol etmek için kullanılan kimyasallardır. Hormonal IGR'ler ve kitin sentez inhibitörleri türleri vardır. *Planthopper* türü bir böcek olan *Nilaparvata lugens*, bitkinin hücre özsuyunu emerek ve viral hastalıkları ileterek pirinç mahsulünü yok eder. (Z)-2-(ter-bütilimino)-3-izopropil-5-fenil-1,3,5-tiyadiyazin-4-on (Şekil 2.52), zararlı böceklerin büyümesini kontrol etmek için sentezlenen bir tiyöüre türevidir. Bu bileşik doğadaki yararlı böcekleri yok etmeyen çevre dostu bir tarım ilacıdır (Tunaz ve Uygun, 2004).



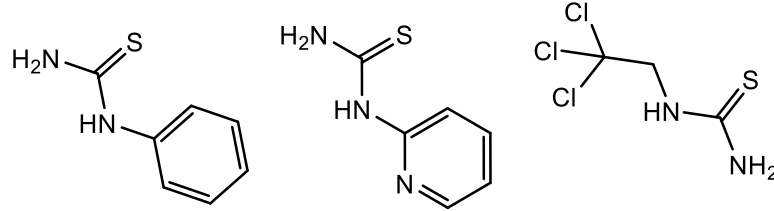
Şekil 2.52 (Z)-2-(ter-bütilimino)-3-izopropil-5-fenil-1,3,5-tiyadiyazin-4-on.

Birçok organik bileşik tohum çimlenmesini ve büyümesini etkiler. *N*-benzoil-*N'*-(3-metilpirid-2-il)tiyöüre (Şekil 2.53) keten tohumu köklerinin uzamasını etkiler. Konsantrasyondaki kök uzaması % 50'ye kadar azalır. Daha yüksek oranlarda, hardal domates, çavdar, marul ve tere üzerinde benzer etkiler gözlenmiştir. Bu bileşik bir herbisit olan trifluralin ile aynı etkiye sahiptir. Analogları üzerinde yapılan bir çalışma, aktivite için tiyöüre grubunun son derece spesifik olduğunu kanıtlamıştır (Brown ve Harris, 1973).



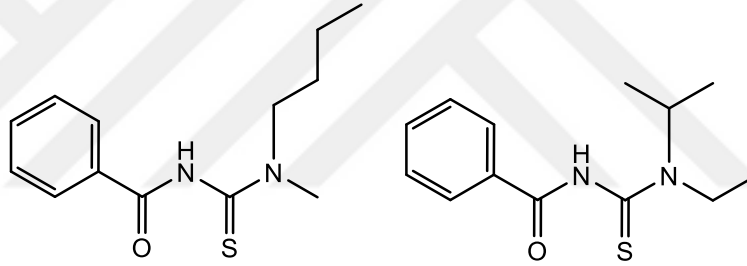
Şekil 2.53 *N*-Benzoil-*N'*-(3-metilpirid-2-il)tiyöüre.

Mantar ve mantar sporlarını öldürmek için kullanılan kimyasallara “fungisit” denir. Mantar öldürücüler tarımda oldukça önemlidir. Tiyoüre türevleri olan feniltiyoüre, piridiltiyoüre ve trikloroetiltiyoüre (Şekil 2.54) gibi bileşikler aktif fungisitlerdir. Feniltiyoüre ve onun *p*-kloro ve *p*-nitro türevleri en aktif olanlardır.



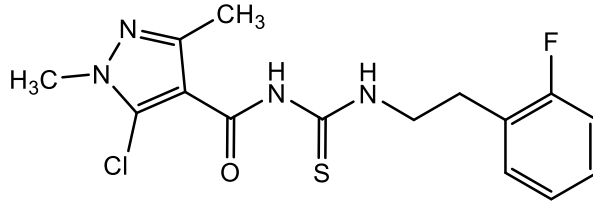
Şekil 2.54 Antifungal aktivite gösteren tiyoüre türevleri.

3-benzoil-1-bütılmetilthiyoüre ve 3-benzoil-1-etil-1-izopropiltiyoüre kompleksleri (Şekil 2.55), bir maya mantarı olan *Saccharomyces cerevisiae* ve *Penicillium digitatum*'a karşı antifungal aktivite göstermiştir (Rodriguez-Fernandez vd., 2005).



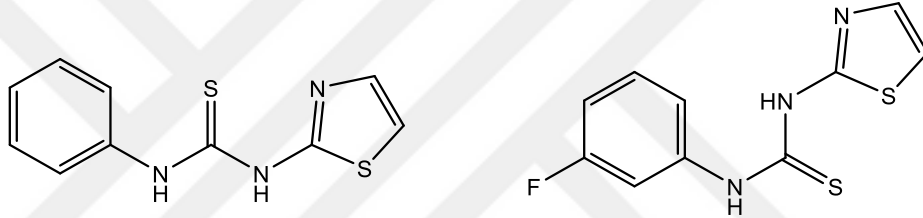
Şekil 2.55 3-benzoil-1-bütilmetilthiyoüre ve 3-benzoil-1-etil-1-izopropiltiyoüre.

Pirazol türevleri, pestisitlerin ve bazı ilaçların geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Düzinelerce pirazol ürünü mantar ilacı, antiviral ajan, analjezik ajan, böcek ilacı ve herbisit vardır. Tarımda kullanılmak üzere yeni aktif bileşikler keşfetmek için yeni bir pirazol açıl tiyoüre türevleri sınıfı sentezlenmiştir. Bileşiklerin çoğunun *Gibberella zeae*, *Fusarium oxysporum* ve *Clematis mandshurica*'ya karşı antifungal aktivite ve belli bir ölçüde *in vivo* TMV'ye (tütün mozaik virüsü) karşı antiviral aktivite sergilediği rapor edilmiştir. Özellikle 1-(2-florofenetil)-3-(5-kloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-karbonil)tiyoüre (Şekil 2.56), ticarî himeksazol ile karşılaştırıldığında mantarlar üzerinde daha üstün aktivite sergilemiştir (Wu vd., 2012).



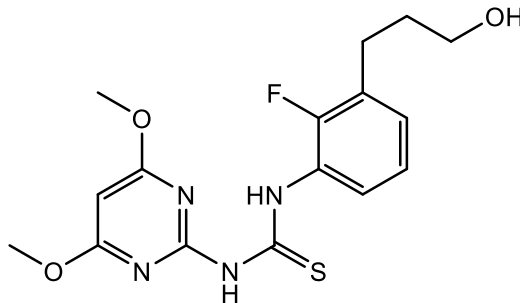
Şekil 2.56 Pirazol açıl türevi tiyoüre.

N-süstitüe-*N'*-(2-tiyazolil ve furfuril) üre ve tiyoüre, 2-aminotiyazol ve 2-furfurilaminin uygun izotiyosiyanat ile reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Tüm bileşikler, herbisidal aktivite ve buğday (monokotiledon bitki) ve salatalık (dikotiledon bitki) fideleri üzerinde seçicilik açısından test edilmiştir. 1-fenil-3-(2-tiyazolil)tiyoüre ve 1-(3-florofenil)-3-(2-tiyazolil)tiyoüre (Şekil 2.57) buğday fidelerine karşı herbisidal aktivite göstermişlerdir (Yonova ve Stoilkova, 2004).



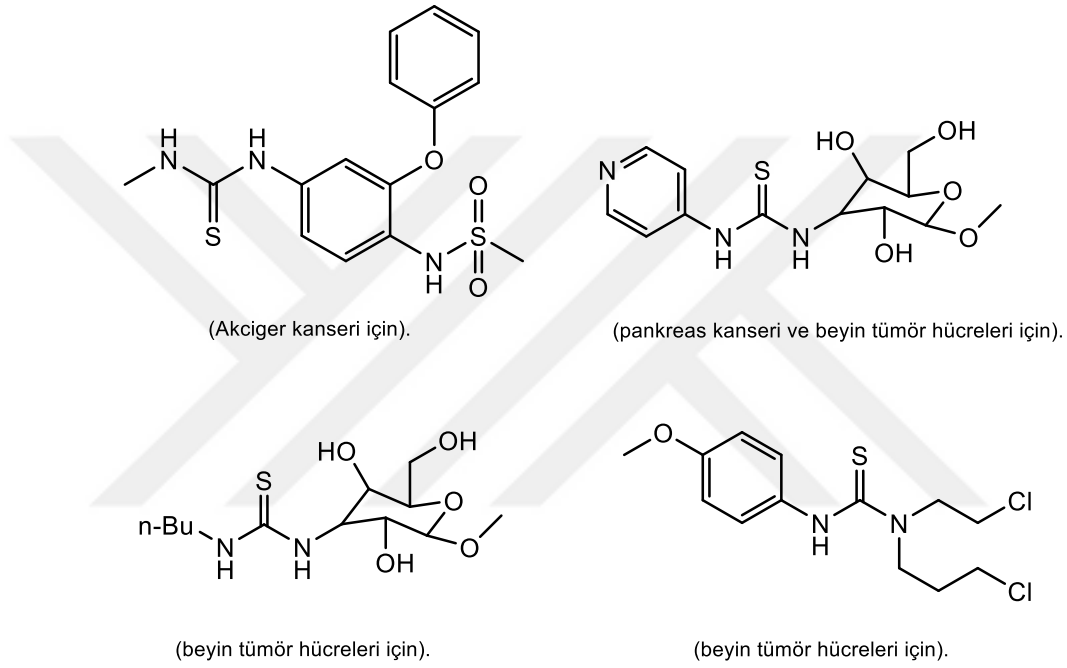
Şekil 2.57 1-fenil-3-(2-tiyazolil)tiyoüre ve 1-(3-florofenil)-3-(2-tiyazolil)tiyoüre.

Bir dizi *N*-(*o*-florofenoksiasetil) tiyoüre türevleri sentezlenmiştir. Bu yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR ve elementel analizlerle doğrulanmıştır. Biyolojik aktivite testleri, hedef bileşiklerin herbisidal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Herbisidal test sonuçları, bileşik 1-(4,6-dimetoksiprimidin-2-il)-3-(3-(2-florofenil)propanol)tiyoürenin (Şekil 2.58) istilacı bir ot olan *Amaranthus retroflexus* L.'ye karşı yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Ke ve Xue, 2006).



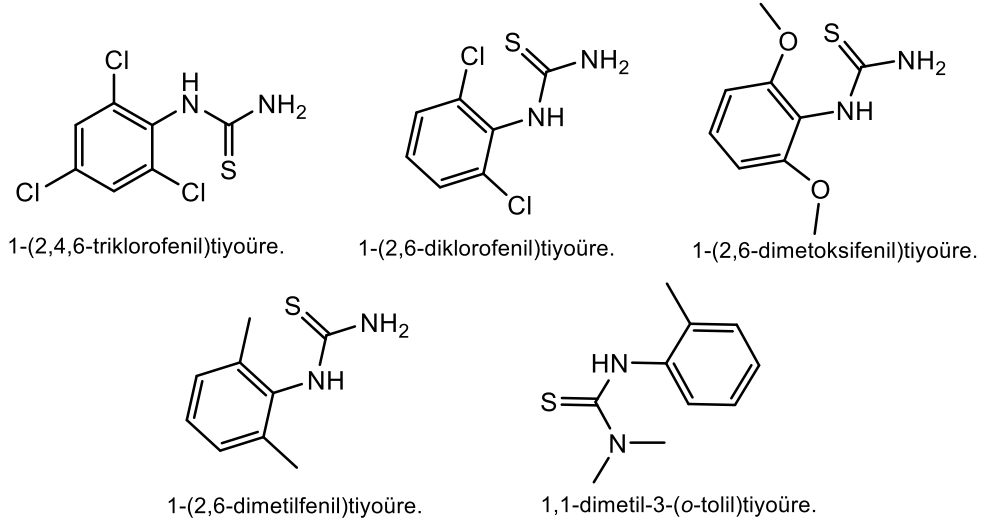
Şekil 2.58 1-(4,6-dimetoksiprimidin-2-il)-3-(3-(2-florofenil)propanol) tiyoüre.

Tiyoüreler pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Tiyoüre türevlerinin en önemli uygulama alanlarından biri antikanser aktiviteridir. Birçok tiyoüre kanser karşıtı terapötik olarak kullanılırken, birçoğu da klinik olarak araştırılmaktadır. Antikanser ilaçlarının neden olduğu normal hücrelere genotoksisite ve sitotoksisite gibi yan etkiler nedeniyle tıp bilimi, yeni ve daha güvenli antikanser ajanlarını araştırmaktadır. Hela hücreleri (rahim kanseri hücre hattı) ve MCF-7 (meme kanseri hücre hattı) kullanılarak antikanser aktiviteri için bazı tiyoüreler (şekil 2.59) taranmıştır (Richter, 1945).



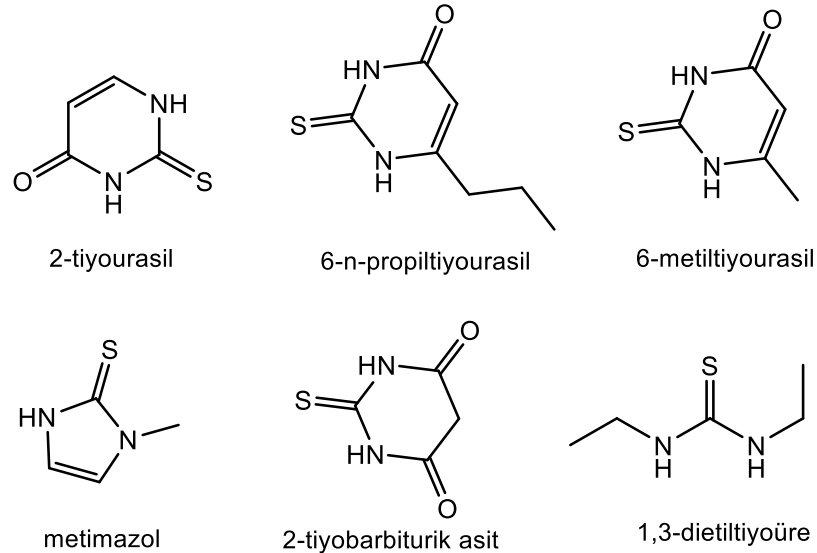
şekil 2.59 Antikanser aktiviteye sahip bazı tiyoüre türevleri.

Mono ve disübstitüe feniltiyo reler antihipertansif bileşikler olarak da aktivite sergilerler (şekil 2.60). Sentezlenen mono ve disübstitüe feniltiyoüre türevlerinin hepsi antihipertansif aktivite gösterirken, 1-(2,6-dimetilfenil)tiyoüre aralarında en yüksek aktiviteyi sergilemiştir (Loev vd., 1972).



Şekil 2.60 Antihipertansif aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.

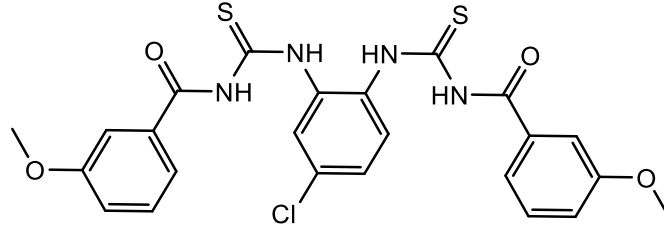
Guatr, hipertiroidizmden kaynaklanır ve antitiroid ilaçlarla tedavi edilir. Şekil 2.61’de hipertiroidi tedavisi için kullanılan tiyoüre türevleri verilmiştir. Bu bileşikler sırasıyla; 2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-on (2-tiourasil), 6-propil-2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-on (6-n-propiltiourasil), 6-metil-2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-on (6-metiltiourasil), 1-metil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-tiyon (methimazol), 2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)-dion (2-tiyobarbiturik asit) ve 1, 3-dietiltiyoüredir (Rosove, 1977).



Şekil 2.61 Antitiroid aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.

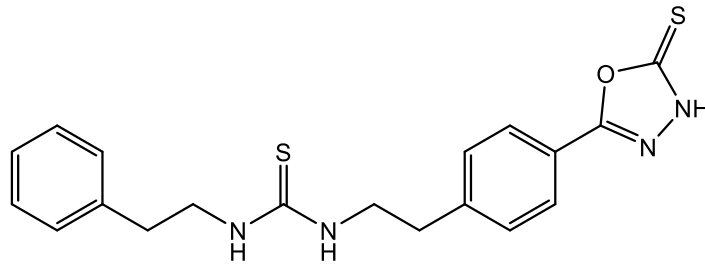
Şelatlanan tiyoürelerin yapısında kükürt ile birlikte metal kompleksleri taşıması sonucu daha iyi antifungal ve antibakteriyel aktiviteler sergiledikleri görülmüştür. N,

S ve O gibi çeşitli donör atomlara sahip şelat tiyoüreleri daha geniş biyolojik özellikler gösterirler. *N,N'*-(((4-kloro-1,2-fenilen) bis(azanedil)) bis(karbonotiyoil)) bis(3-metoksibenzamit) bileşiği (Şekil 2.62), Pt (II), Pd (II), Hg (II), Ni (II), Co (II), Zn (II), Mn (II) ve Cd (II) ile birleştirildiğinde *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı önemli antibakteriyel aktivite göstermişlerdir (Lindahl vd., 1988).



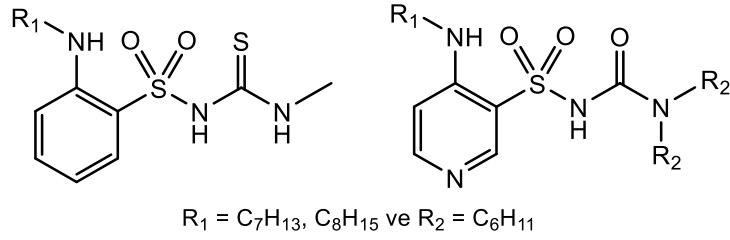
Şekil 2.62 *N,N'*-(((4-kloro-1,2-fenilen) bis(azanedil)) bis(karbonotiyoil)) bis(3-metoksibenzamit).

Bir dizi yeni tiyoüre türevlerinin antimikrobiyal aktivitesini araştırmak için; *N*-alkil, *N'*-alkil veya *N*-[4-(3*H*)-1,3,4-oksadiazolin-2-tyon-5-il]fenil]tiyoüre sentezlenmiştir. Sentezlenen bu yeni tiyoüre türevi bileşiklerinin *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri penisilin G ile kıyaslanarak test edilmiş ve *N*-(2-fenetil)-*N'*-{2-[4-(5-sülfaniliden-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil]etil}tiyoürenin (Şekil 2.63) en yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür (Rollas vd., 1991).



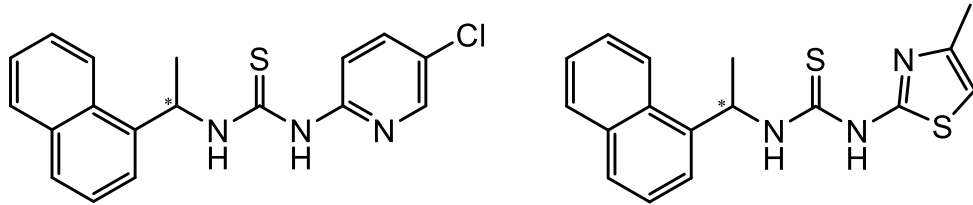
Şekil 2.63 *N*-(2-fenetil)-*N'*-{2-[4-(5-sülfaniliden-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil]etil}tiyoüre.

2-(heptilamino)-*N*-(metilkarbamotiyoil)benzensülfonamit ve 2-(heptilamino)-*N*-(hekzilkarbamotiyoil)benzensülfonamit türevleri (Şekil 2.64), sırasıyla % 50 etki dozu 1.72 ve 1.19 mg/kg olan aktif antiepileptik etki sergilemişlerdir (Masereel vd., 1997).



Şekil 2.64 Antiepileptik aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.

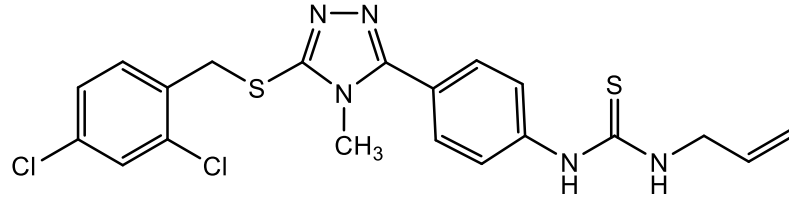
Venkatachalam vd. (2001) sentezledikleri on bir kiral naftil tiyoüre türevini, *in vitro* anti HIV-RT aktiviteleri açısından taramışlardır. Genel olarak, on bir bileşiğin tamamında (R) stereoizomerleri, enantiyomerlerinden daha aktif olduğu tespit edilmiştir. En aktif bileşiklerden beşi ayrıca insan periferik kan mono nükleer hücrelerinde (PBMC) HIV-1 replikasyonunu inhibisyon yetenekleri açısından değerlendirilmiştir. (R) stereoizomerleri nanomolar konsantrasyonda aktifken, enantiyomerleri inaktif olarak tespit edilmiştir. Ayrıca en aktif bileşikler *N*-[1-(1*R*)-(naftil)etil]-*N'*-[2-(5-kloropiridil)]tiyoüre ve *N*-[1-(1*R*)-(naftil)etil]-*N'*-[2-(4-metiltiyazolil)]tiyoüre (Şekil 2.65), dirençli HIV-1 suşlarına karşı standart ilaç nevirapinden çok daha aktif çıktığı tespit edilmiştir. Moleküler modelleme çalışmaları, (R) izomerinin HIV-RT üzerindeki hedef enzimin bağlanma cebine (S) enantiyomerden çok daha iyi uyduğunu doğrulamıştır.



Şekil 2.65 Anti HIV-RT aktiviteye sahip kiral tiyoüre türevleri.

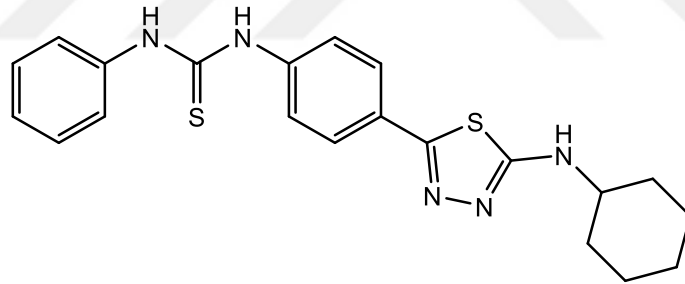
Bir dizi yeni *N*-alkil/aril-*N'*-[4-(4-alkil/aril-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triyazol-3-tiyon-5-il) fenil]tiyoüre türevleri ve S-alkillenmiş türevleri *N*-alkil/aril-*N'*-[4-(3-alkil/aril-4-alkil/aril-4*H*-1,2,4-triyazol-5-il) fenil] tiyoüreler, hızlı büyüyen bir patojen olan *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye ve *Mycobacterium fortuitum* ATCC 6841'e karşı antimikobakteriyel aktivite açısından taranmışlardır. Bu bileşiklerden *N*-alil-*N'*-[4-[3-[(2,4-diklorobenzil)tiyo]-4-metil-4*H*-1,2,4-triyazol-5-il]fenil]türevi (Şekil 2.66) *M. tuberculosis* H37Rv'ye oldukça yüksek bir derecede (% 94 inhibisyon) yanıt verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca 6.25 µg/mL MIC değeri ve 1.6 seçicilik endeksi ile

sentezlenen türevler arasında en güçlü antimikrobiyel etki göstermiştir (Küçükgül vd., 2001).



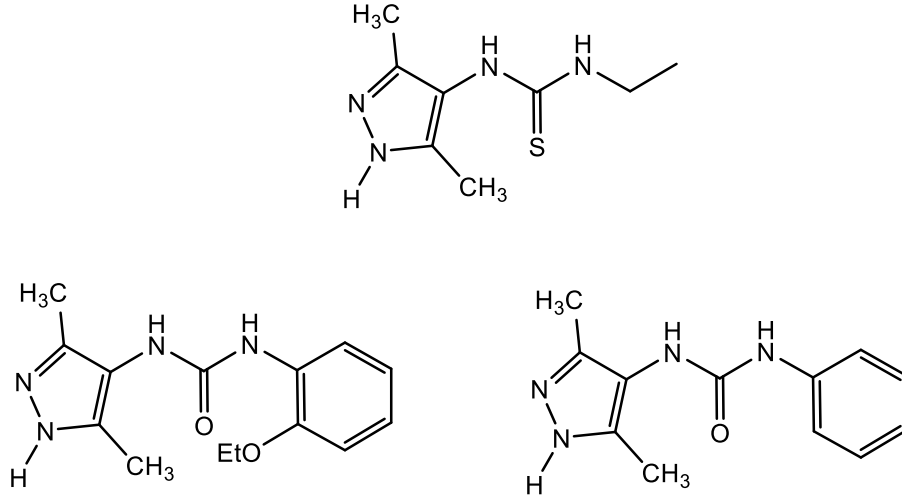
Şekil 2.66 *N*-alil-*N'*-{4-[3-[(2,4-diklorobenzil)tiyo]-4-metil-4*H*-1,2,4-triyazol-5-il]fenil}tiyoüre.

Bir diğer çalışmada ise sekiz orijinal *N*-fenil-*N*-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil] tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve antitüberküloz aktiviteleri açısından test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri, 6.25 µg/mL'de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı BACTEC 460 Radyometrik Sistem kullanılarak *in vitro* olarak taranmıştır. En yüksek inhibisyonu (% 67), *N*-fenil-*N*-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil] tiyoüre türevi (Şekil 2.67) sergilemiştir (Karakuş vd., 2002).



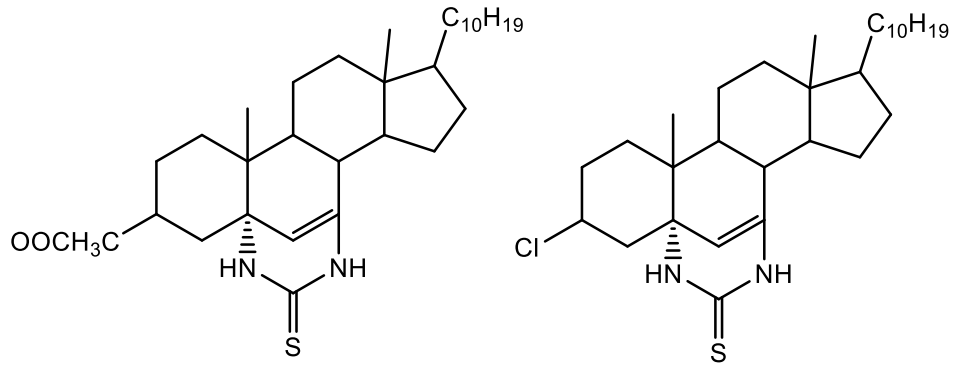
Şekil 2.67 *N*-fenil-*N*-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil] tiyoüre.

4-aminopirazol'ün çeşitli izosiyanatlar/izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan, sübstitüe üre ve tiyoüreler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin PTZ (pentilentetrazol) ve MES (maksimal elektroşok) testleri ile antikonvülsan aktivitelerine bakıldığında *N*-Etil-*N'*-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre, *N*-(2-Etoksifenil)-*N'*-(3,5-dimetilpirazol-4-il)üre ve *N*-Fenil-*N'*-(3,5-dimetilpirazol-4-il)üre bileşiklerinin (Şekil 2.68) *Mycobacterium tuberculosis*' e karşı en iyi antitüberküloz etki gösterdiği görülmüştür (Kaymakçioğlu vd., 2005).



Şekil 2.68 Antitüberküloz aktiviteye sahip tiyoüre ve üreler.

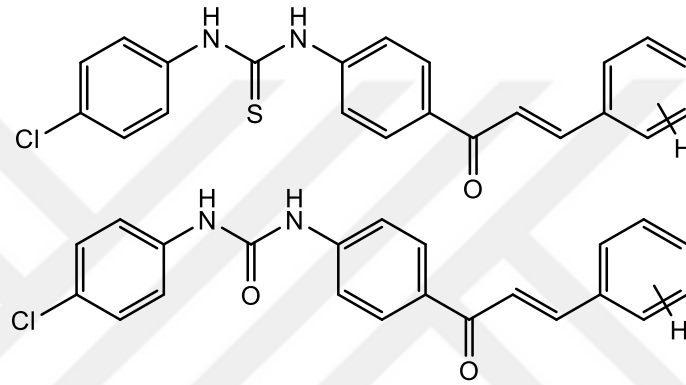
Bazı heterosiklik sistemler, yani stigmet-6-en-7, 5 α tiyoüre ve stigmet-6-en-7, 5 α steroidal üre türevleri, 80 °C'de konsantre HCl varlığında sentezlenmiştir. İki Gram-pozitif, iki Gram-negatif bakteriye karşı disk difüzyon deneyi ile *in vitro* antibakteriyel aktivitesi araştırılmış, daha sonra bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) belirlenmiştir. Steroidal tiyoüre türevlerinin, her iki bakteri türünün (Gram-pozitif ve Gram-negatif) steroidal üre türevlerine kıyasla büyümeyi inhibe ettiği 3 β -asetoksi-stigmet-6-en-7, 5 α -tiyoüre ve 3 β -kloro-stigmet-6-en-7, 5 α -tiyoüre (Şekil 2.69), standart ilaç kloramfenikole kıyasla daha iyi antibakteriyal etkiler göstermiştir (Khan vd., 2008).



Şekil 2.69 Antibakteriyel aktivite sergileyen tiyoüre türevleri.

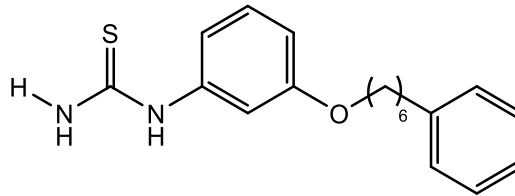
1,3-diaril-2-propen-1-on bileşikleri veya kalkonlar olarak adlandırılan bileşiklerin ağrı, iltihaplanma ve bazı hastalıkların tedavisinde yararlı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada bir dizi yeni 1-fenil-3-{4-[(2E) -3-fenilprop-2-enil]fenil}tiyoüre ve üre türevleri sentezlenmiştir ve biyolojik aktivitelerine bakılmıştır. 1-(4-klorofenil)-3-{4-

[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiyoüre ve 1-(4-klorofenil)-3-{4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]-fenil}üre (Şekil 2.70) gibi B halkasında nonsübstitüe bileşikler, daha fazla antinosiseptif aktivite sergilemiştir. 1-(4-klorofenil)-3-{4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiyoüre, referans ilaçlarla (asetilsalisilik asit, asetaminofen ve dipiron) karşılaştırıldığında iki kat daha aktif çıkmıştır. Ön biyolojik aktivite test sonuçlarına bakıldığında, 1-(4-klorofenil)-3-{4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiyoürenin, bilinen bazı antienflamatuvar ve analjezik ilaçlara kıyasla, farelerde asetik asit, formalin ve glutamat kaynaklı ağrılarda umut verici antinosiseptif aktivite göstermektedir (Dos Santos vd., 2008).



Şekil 2.70 Antinosiseptif aktivite sergileyen tiyoüre ve üre türevi.

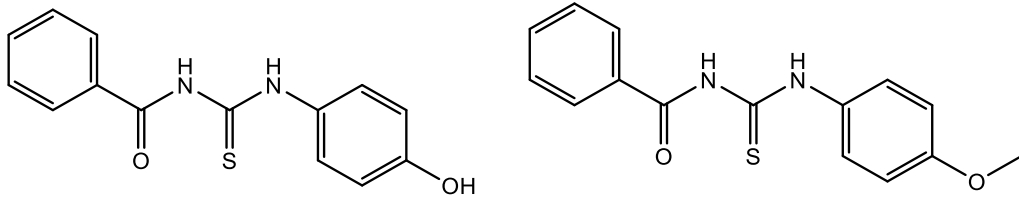
Bir başka çalışmada ise sentezlenen yeni tiyoüre türevlerinin antiviral aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşikteki zincir uzunluğunun ve alkil grubunun bağlandığı konumun, *in vitro* anti-HCV aktivitesini büyük ölçüde etkilediği görülmüştür. Sentezlenen bu bileşik serisi arasında, merkezi fenil halkasının meta pozisyonunda altı karbonlu bir alkil bağı olan tiyoüre türevi (Şekil 2.71), en güçlü anti-HCV inhibitörü ($EC_{50} = 0.047 \mu M$) olarak tanımlanmıştır (Kang vd., 2009).



Şekil 2.71 Anti-HCV inhibitörü olarak tiyoüre.

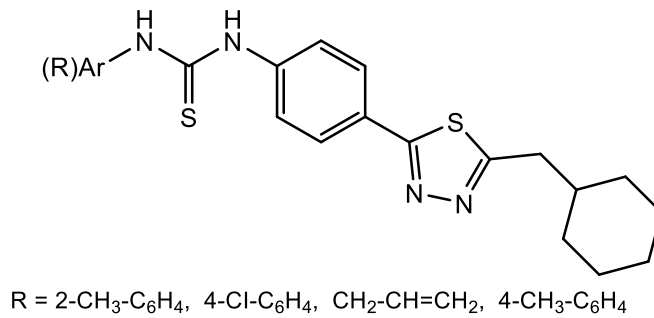
Maddelerin oksidasyonunu önleyen bileşiklere antioksidanlar denir. Oksidasyon reaksiyonlarında elektronlar ve hidrojen oksitleyici maddeye aktarılır. Bu durum

hücreyi tahrip eden serbest radikallerin oluşumuna neden olabilir. Oluşan serbest radikaller çeşitli hastalıklara neden olabilir. Bu nedenle serbest radikallerin giderilmesi gereklidir. Bunun için antioksidanlar kullanılır. *N*-((4-hidroksi fenil)karbamotiyoil)benzamid/1-benzoil-3-(*p*-hidroksifenil)tiyoüre, 1-benzoil-3-(*p*-metoksifenil)tiyoürenin (Şekil 2.72) oldukça yüksek derecede antioksidan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Venkatesh ve Pandeya, 2009).



Şekil 2.72 1-benzoil-3-(*p*-hidroksifenil) tiyoüre ve 1-benzoil-3-(*p*-metoksifenil) tiyoüre.

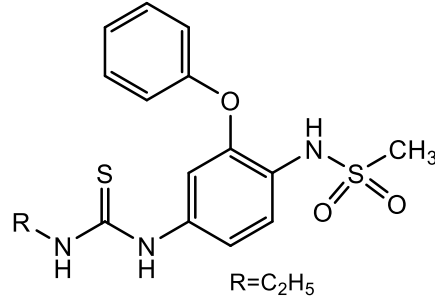
Tiyoüre türevlerinin antikonvülsan aktivitelerinin değerlendirildiği bu çalışmada 5-siloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol grubunu taşıyan bir dizi yeni tiyoüre türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR ve elemental analizle aydınlatılmıştır. Pentilentetrazol (PTZ) ve maksimal elektroşok (MES) testleri sonuçlarına göre tiyoüre farmakoforu üzerinde 2-metilfenil, 4-klorofenil, alil ve 4-metilfenil taşıyan bileşikler (Şekil 2.73) aktif özellik göstermişlerdir (Karakuş vd., 2009a).



Şekil 2.73 Antikonvülsan aktiviteye sahip tiyoüre türevleri.

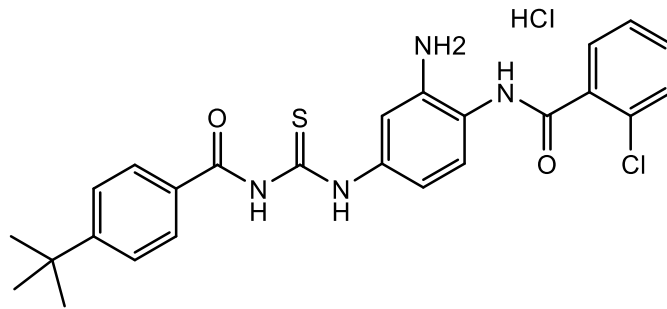
Yeni antiviral ajanlar geliştirmek için farklı alkil/aril izotiyosiyanatlar ile 4-amino-2-fenoksimetansülfonanilit bileşiğinin tepkimesi sonucu bir dizi 1-[4-(metansülfonamido)-3-fenoksifenil]-3-alkil/aril tiyoüre türevleri (Şekil 2.74) sentezlenmiştir. Spektral analizleri yapılan bu bileşiklerin antikanser ve antiviral aktiviteleri taranmıştır. İncelenen bileşiklerden hiçbirisi A549 ve L929 hücre

hatlarında önemli antikanser etki göstermemiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, MT4 hücrelerinde ve HSV-1, HSV-2, Cocksackie virüsü B4, Sindbis suşlarına karşı *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. R=C₂H₅ türevi, HIV virüsüne karşı 125 mg/mL'de neredeyse % 100 koruma göstermiştir (Karakuş vd., 2009b).



Şekil 2.74 1-[4-(metansülfonamido)-3-fenoksifenil]-3-alkil/aril tiyoüre türevleri.

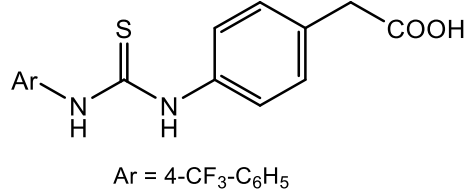
Burgeson vd. (2012), bir dizi yeni açiltiyoüre türevi sentezlemiş ve *Poxviridae* ailesinden (vaccinia virüsü), *Bunyaviridae* ailesinden iki farklı cinsden seçtikleri virüslerle (Rift Valley fever ve La Crosse virüsü) geniş spektrumlu antiviral aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden biri sitopatik etki (CPE) analizlerinde La Crosse virüsüne (EC₅₀ = 0.27 µM) karşı mikromolar antiviral aktivite göstermiştir. Antiviral aktivitesini arttırmak ve ilaç benzeri özelliklerini optimize etmek için SAR (yapı aktivite analizi) yapılmıştır. Analiz sonrasında referans bileşikten dört kat daha güçlü olan *N*-(2-amino-4-(3-(*tert*-bütill)benzoil)tiyoüreido)fenil)-2-klorobenzamit (Şekil 2.75) bileşiği tespit edilmiştir (Burgeson vd., 2012).



Şekil 2.75 Antiviral aktivite sergileyen tiyoüre türevi.

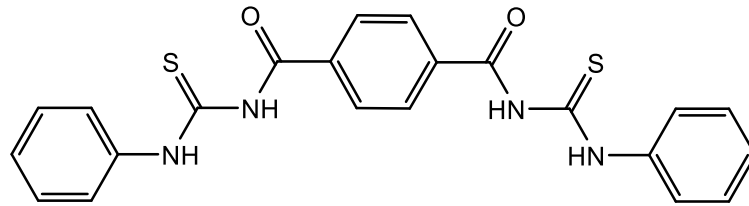
1,2,4-Triazol halkası taşıyan bazı üre ve tiyoüre türevlerinin sentezlendiği ve anti-asetilkolinesteraz aktiviteleri açısından tarandığı çalışmada, anti-asetilkolinesteraz aktivite tayini Ellman'ın spektrofotometrik yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Test

edilen bileşikler arasında 2-(4-(3-(4-(triflorometil)fenil)tiyoüreido)fenil)asetik asit (Şekil 2.76), en yüksek aktivite gösteren bileşik olmuştur (0.1 mM konsantrasyonda inhibisyon oranı % 48.55 olarak hesaplanmıştır). Aktivite sonuçları incelendiğinde, fenil halkası üzerinde halojen taşıyan yapıların antiasetilkolinesteraz aktiviteyi arttırıcı yönde katkı sağladığı görülmüştür (Abu Mohsen vd., 2014).



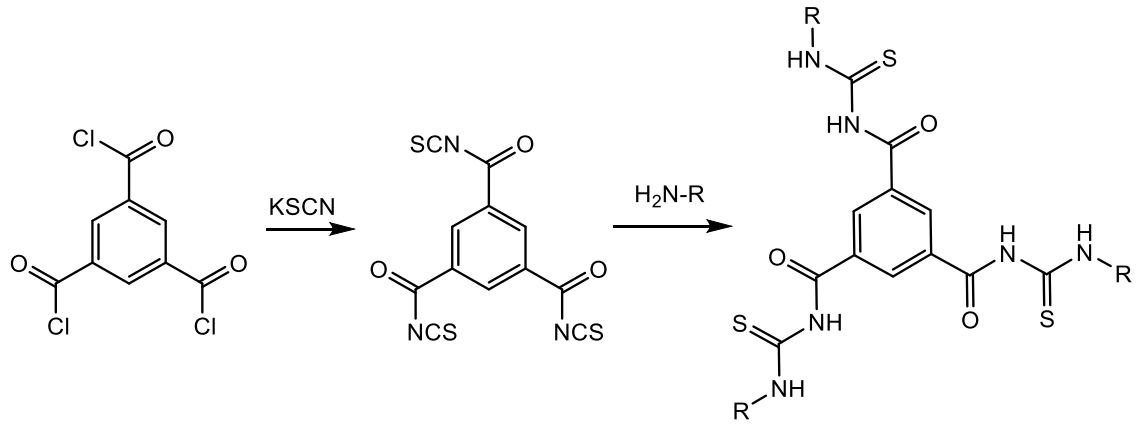
Şekil 2.76 Anti-AChE 2-(4-(3-(4-(triflorometil)fenil)tiyoüreido)fenil)asetik asit.

Bir dizi simetrik 1,3-bis tiyoüre ve 1,4-bis tiyoüre türevleri, sırasıyla 3-asetilbenzoil izotiyosiyanat ve 4-asetilbenzoil izotiyosiyanat ile reaksiyonlarından başarıyla sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, FT-IR, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Bileşikler, Gram-negatif bakteriler (*E. coli* ATCC 8739) antibakteriyel aktiviteleri açısından taranmıştır. Aril yan zincirleri taşıyan yeni sentezlenmiş bis-tiyoüre türevlerinden N1,N4-bis(fenilkarbamotiyoil)tereftalamit (Şekil 2.77), *E. coli*'ye karşı iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir (Wan Zullkiplee vd., 2014).



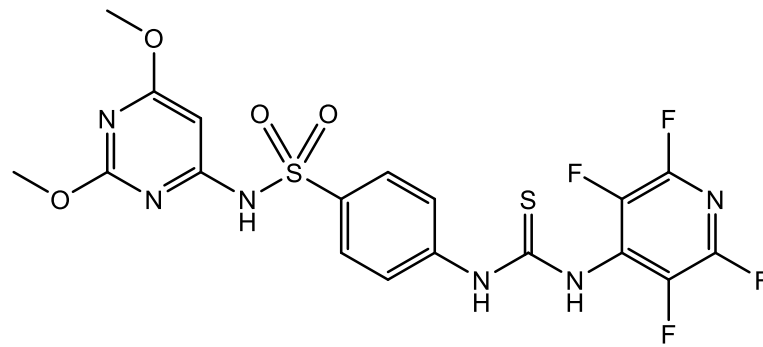
Şekil 2.77 Bir antibakteriyel olarak 1,4-bis tiyoüre türevi.

Bir dizi trisüstitüe tiyoüre türevi 1,3,5-triasetilbenzoil izotiyosiyanatın amino asitler ve anilin türevleri ile reaksiyonu yoluyla sentezlenmiştir. Tüm türevler FT-IR, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Yabani tip *Escherichia coli* ve *Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu* (ATTC8739NA)'a karşı antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Orto-kloroaril süstitüentleri taşıyan tris-tiyoüre türevleri (Şekil 2.78), 96 ppm'lik minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) ile *E. coli*'ye karşı mükemmel antibakteriyel aktivite göstermişlerdir (Wan Zullkiplee vd., 2016).



Şekil 2.78 Orto-kloroaril sübstitüentleri taşıyan tris-tiyoüre türevleri.

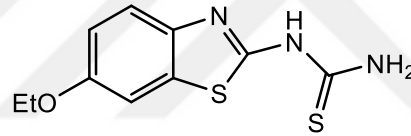
Sülfonamid grubu taşıyan, bazı yeni florlu tiyoüre türevlerinin sentezlendiği daha sonra antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerinin araştırıldığı bu çalışmada *N*-(2,6-dimetoksi-primidin-4-il)-4-[3-(2,3,5,6-tetrafloro-pridin-4-il)tiyoüreido] benzen sülfonamid en yüksek antimikrobiyal aktivite değerlerini (MIC değerleri 1.95 ila 15.63 µg/mL arasında) göstermiştir (Şekil 2.79), Gram pozitif bakterilere (*B. subtilis* ve *S. pneumoniae*) ve Gram-negatif bakterilere (*P. aeruginosa* ve *E. coli*) karşı en aktif bileşik olmuştur. Ayrıca bu bileşik göğüs kanseri hücre dizisine (MCF-7) ve hepatik kanser hücre dizisine (HepG2) karşı sitotoksik analizde en aktif bileşiktir. Hepatik kanser hücre hattında (HepG2) standart ilaç 5-florourasilden daha aktif özellik sergilemiştir (Ghorab vd., 2017).



Şekil 2.79 *N*-(2,6-dimetoksi-primidin-4-il)-4-[3-(2,3,5,6-tetrafloro pridin-4-il) tiyoüreido]benzensülfonamid.

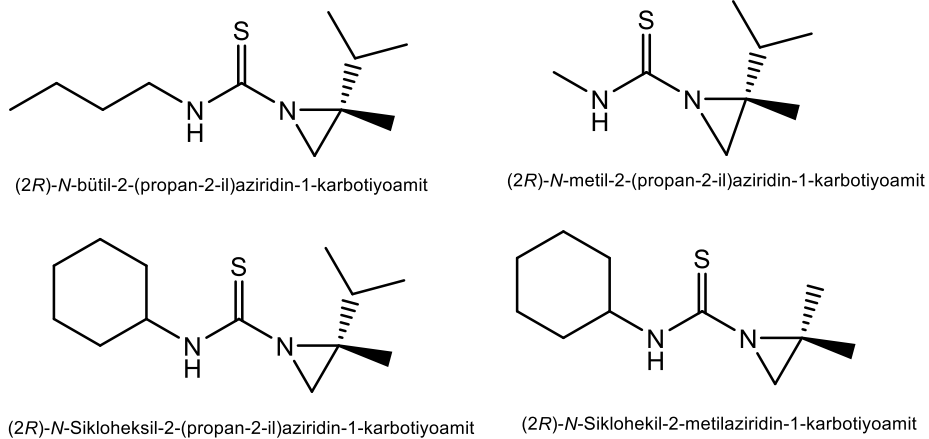
Güçlü bir antikanser ajan belirlemek için benzotiyazol tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve beş farklı kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. Benzotiyazolil tiyokarbamidler sübstitüe 2-amino benzotiyazollerin, karbon disülfür

ve dimetil sülfat ile reaksiyonu sonucu elde edilmişlerdir. Dört bileşiğin sitotoksitesi, insan meme kanseri hücreleri (MCF-7), insan servikal epitelyal karsinomu (HeLa), insan kolon kanseri hücre hattı (HT-29), insan lösemi hücre hattı (K-562), fare nöroblastom hücre hattı (Neuro-2a) üzerinde antitümör aktivitesi açısından taranmış ve referans ilaç cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar benzotiyazolil tiyokarbamidlerin kanser hücre dizilerinde apoptozu indüklediğine dair deneysel kanıtlar sergilemişlerdir. Akış sitometrisi “*flow cytometry*” sonuçlarına göre, HT-29 hücreleri üzerinde uygulanan 1-(6-etoksi-1,3-benzotiyazol-2-il) tiyoüre büyük bir apoptotik hücre popülasyonu (% 79.45) tespit edilmiştir. Bu değer referans olarak kullanılan cisplatinden (% 65.28) 1.2 kat daha yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak, 1-(6-etoksi-1,3-benzotiyazol-2-il)tiyoürenin (Şekil 2.80) bu çalışmada incelenen diğer bileşiklerden daha yüksek bir apoptotik hücre popülasyonu sağladığı ve incelenen iki kanser hücre hattına (sırasıyla MCF-7 ve HT-29) karşı cisplatinden yaklaşık dört kat daha güçlü sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Eshkil vd., 2017).



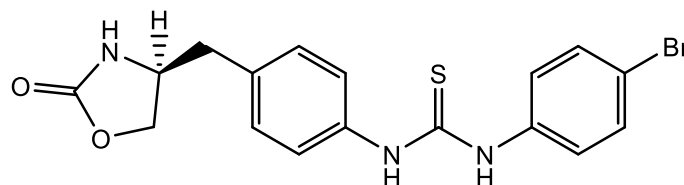
Şekil 2.80 1-(6-etoksi-1,3-benzotiyazol-2-il)tiyoüre.

Aziridin-tiyoüre türevlerinin sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, izotiyosiyanatlar ile reaksiyona giren bir dizi aziridin kullanılmıştır. Bu bileşikler, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri suşlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri açısından taranmış olup, umut verici antibakteriyel aktivite sergileyen bileşikler, üç farklı enfeksiyon kaynağından on iki *Staphylococcus aureus* 'un klinik izolatlarına karşı test edilmiştir. Kükürt atomunun varlığı, aziridinin antibakteriyel özellikleri için temel bir faktördür. 1-bütil, 1-metil, 1-sikloheksil sübstitüentleri taşıyan tüm izopropilaziridin türevleri ve 1-sikloheksil sübstitüenti taşıyan metil aziridin türevi (Şekil 2.81) klinik *S. aureus* suşlarına karşı en iyi aktiviteyi göstermişlerdir. Bu bileşikler, ampisilin, streptomisin ve nitrofurantoin gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerden 16 kat daha iyi aktivite sergilemişlerdir (Kowalczyk vd., 2017).



Şekil 2.81 Antimikrobiyal aktivite sergileyen aziridin tiyoüre türevleri.

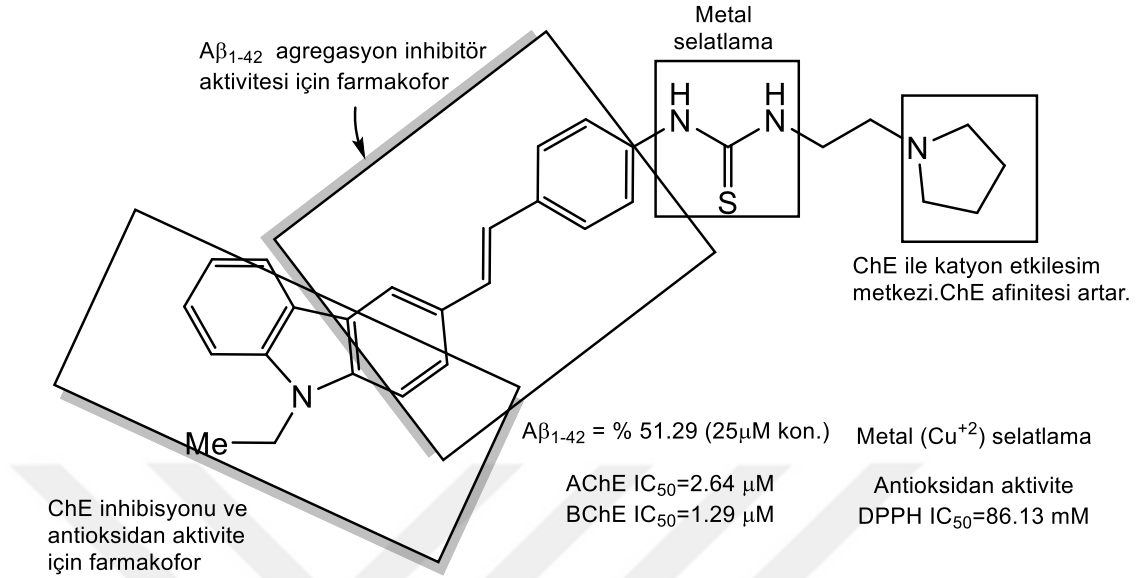
1,3-Oksazolidin-2-on, birçok ilacın kimyasal yapısına katılan önemli bir heterosiklik halkadır. Karaman vd. (2018), yaptığı çalışmada (S)-4-(4-aminobenzil)-2(1H)-1,3-oksazolidinonun 4-süstitüe benzoil klorürler, 4-süstitüe benzen sülfonil klorürler ve 4-süstitüe fenil izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu ile 22 yeni amit, sülfonamit ve tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri taranmıştır. Sonuç olarak, (S)-1-(4-bromofenil)-3-(4-((2-oksooksazolidin-4-il)metil)-fenil)tiyoüre (Şekil 2.82) Gram-pozitif bakterilere, özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı kloramfenikolden çok daha iyi antimikrobiyal aktivite sergilemiştir.



Şekil 2.82 (S)-1-(4-bromofenil)-3-(4-((2-oksooksazolidin-4-il)metil)-fenil)tiyoüre.

Patel vd. (2020), Alzheimer hastalığının tedavisi için çok hedefli ligandlar geliştirmeyi hedefledikleri çalışmalarında, karbazol bazlı yeni stilben türevleri serisi sentezlemişlerdir. Kolinesteraz inhibisyonu, A β agregasyon inhibisyonu, antioksidan ve metal şelatlayıcı özellikleri dahil anti-AD aktiviteleri açısından taranmıştır. Bu bileşikler arasında (E)-1-(4-(2-(9-etil-9H-karbazol-3-il)vinil)fenil)-3-(2-(pirolidin-1-il)etil)tiyoüre (Şekil 2.83) AChE'ye (IC₅₀ 2.64 μ M) ve BChE'ye (IC₅₀ 1.29 μ M) karşı en iyi inhibisyon aktiviteleri sergilemiştir. Ayrıca A β ₁₋₄₂ agregasyonunda (25 μ M kons. %51.29) önemli derecede inhibisyon yeteneği ve bakır iyonu şelatlama özelliği göstermiştir. Çalışmada elde edilen tüm bulgular sentezlenen tiyoüre türevinin çok

hedefli ligand olarak geliştirilen yeni anti-AD ilaçları arasında önemli bir potansiyel taşıdığını kanıtlar niteliktedir.

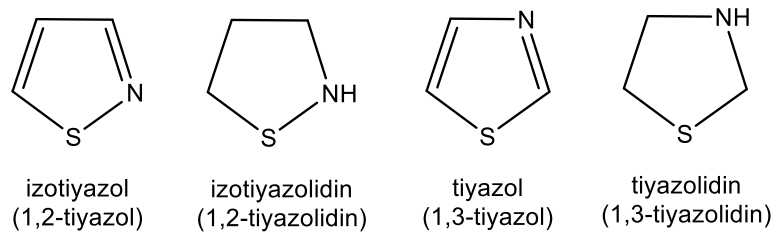


Şekil 2.83 Anti-Alzheimer potansiyele sahip (*E*)-1-(4-(2-(9-etil-9*H*-karbazol-3-yl)vinil)fenil)-3-(2-(pirolidin-1-yl)etil)tiyoüre.

2.6 Tiyoürelerin Siklizasyon Ürünleri

2.6.1 Siklizasyon Ürünlerinin Sentez Yöntemleri

Tiyoüreler farklı bileşikler ve değişik ortam şartlarında halka kapama (siklizasyon) reaksiyonları ile farklı heterosiklik halkalar oluşturabilmektedirler. Bir azot ve bir kükürt atomu bulunduran, beşli halka yapısına sahip heterosiklik bileşikler tiyazol olarak adlandırılır (Şekil 2.84). Tiyazol C_3H_3NS kapalı formülü ile gösterilir. Tiyazol halkası taşıyan ilaçlar günümüzde pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

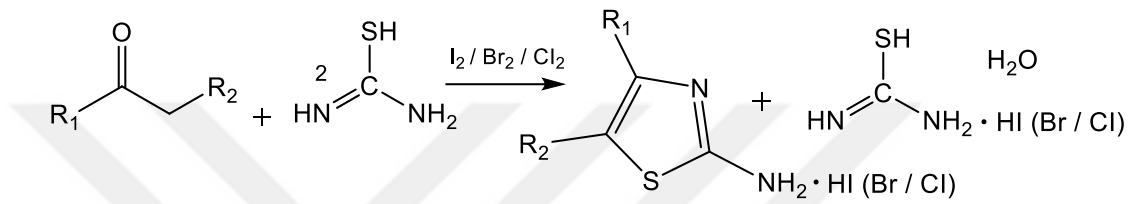


Şekil 2.84 Tiyazol ve türevleri.

Tiyazol halkasındaki kükürt atomu 1-pozisyonunda ve azot atomu 2-pozisyonunda bulunursa bileşik izotiyazol veya 1,2-tiyazol olarak adlandırılır. Bununla birlikte

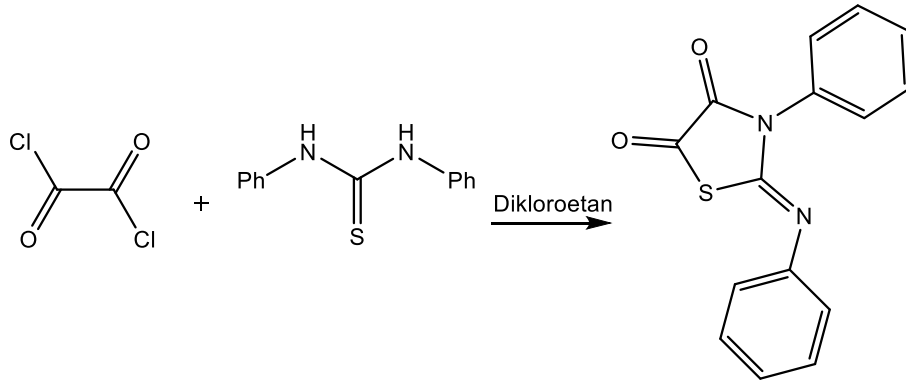
tiyazol halkasındaki azot atomu 3-pozisyonunda bulunursa bu bileşik tiyazol veya 1,3-tiyazol olarak adlandırılır. Halkalı yapı tamamen doymuş ise tiyazol ismine ‘idin’ eki gelerek “tiyazolidin” olarak adlandırılır. Kükürt atomu 1-pozisyonunda ve azot atomu 2-pozisyonunda bulunuyor ise bu bileşik 1,2-tiyazolidin veya izotiyazolidin olarak adlandırılır. Bununla birlikte azot atomu 3-pozisyonunda bulunuyor ise bu bileşik 1,3- tiyazolidin veya tiyazolidin olarak adlandırılır (Brown, 1961).

Başlangıç maddesi olarak α -haloketonlar ve tiyoüreler kullanarak halkalı bir yapıya sahip olan aminotiyazoller (Şekil 2.85) sentezlenmiştir (Dodson ve King, 1945).



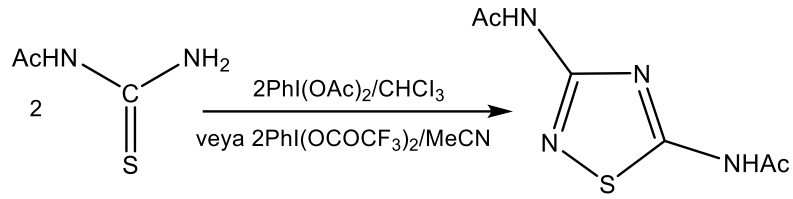
Şekil 2.85 Sübstitüe aminotiyazollerin sentezi.

Ulrich ve Sayigh (1965), buzlu ortamda 70 mL 1,2-dikloroetan içerisinde 6.84 g (0.033 mol) 1,3-difeniltiyoüreyi çözdükten sonra, 3.81 g (0.033 mol) okzalil klorürü damla damla ilave edip 45 dakika karıştırmışlardır. Çözücüyü uzaklaştırdıktan sonra elde ettikleri 6.49 g (% 76.5 verim) 3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiyazolidin-4,5-dion bileşiğini (Şekil 2.86) CCl₄ ile yeniden kristallendirmişlerdir.



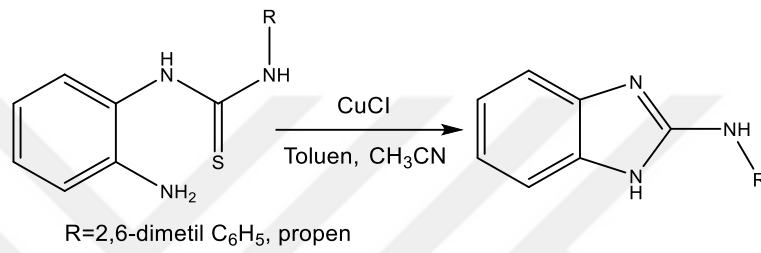
Şekil 2.86 3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiyazolidin-4,5-dion eldesi.

Mamaeva ve Bakibev (2003), 1-monosübstiüe tiyoüreleri [bis(açiloksi)iyido]arenler ile oksidatif reaksiyonu sonucu 1,2,4-tiyadiazol türevlerini (Şekil 2.87) sentezlemişlerdir.



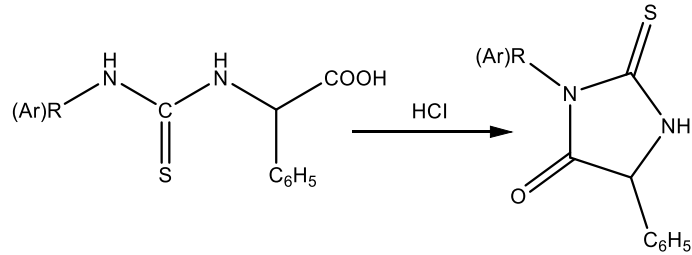
Şekil 2.87 Bazı 1,2,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi

Wang vd. (2004), *N*-(2-aminoaryl)tiyoüreleri CuCl, toluen ve asetonitrilli ortamda halka kapatmış ve 2-(*N*-süstitüe)aminobenzimidazolleri (Şekil 2.88) elde etmişlerdir.



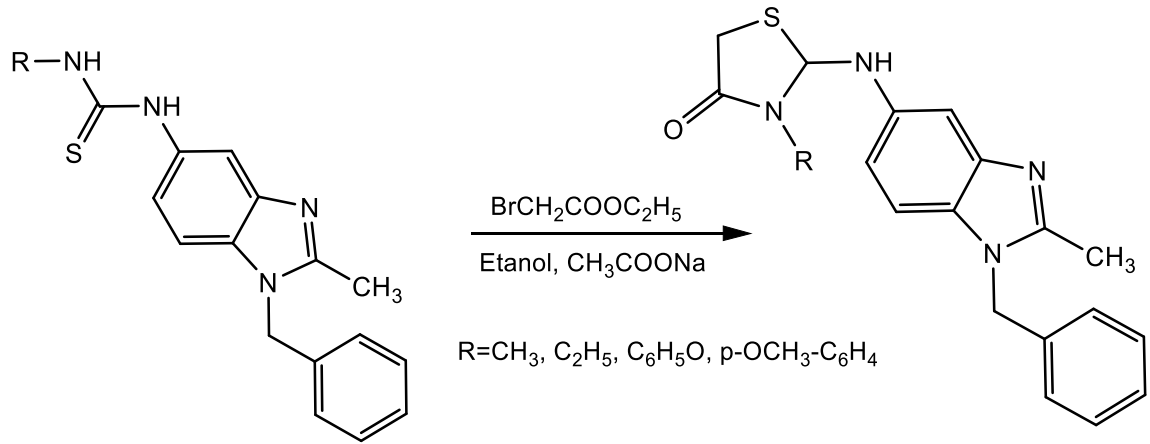
Şekil 2.88 2-(*N*-süstitüe)-amino-benzimidazol.

Gauthier vd. (2006), hidroklorik asitli ortamda süstitüe tiyoürelerin siklizasyonu sonucu süstitüe (±) 3,5-difenil-2-tiyoksoimidazolin-4-on türevlerini (Şekil 2.89) oluşturmuşlardır.



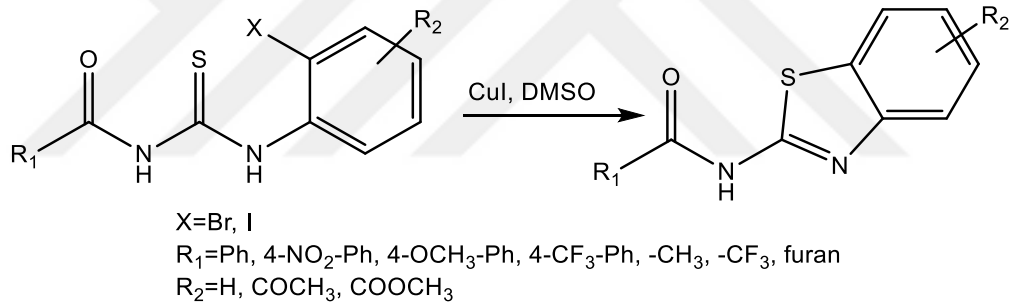
Şekil 2.89 Süstitüe (±) 3,5-difenil-2-tiyoksoimidazolin-4-on türevlerinin sentezi.

Ramla vd. (2007), tiyoüre türevlerini etanol içerisinde çözüp, üzerine etil bromoasetat ve susuz sodyum asetat ekleyerek 2-(1-benzil-2-metil-1*H*-benzimidazol-5-ilimino)-3-(süstitüe)tiyazolidin-4-on türevlerini (Şekil 2.90) elde etmişlerdir.



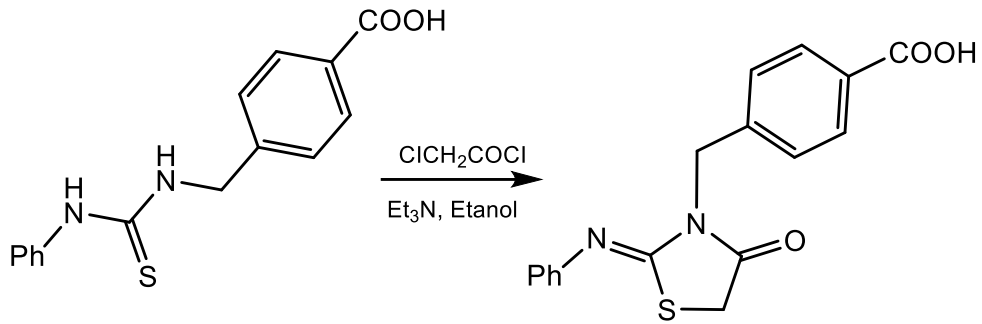
Şekil 2.90 2-(1-benzil-2-metil-1*H*-benzimidazol-5-ilimino)-3-(süstitüe)tiyazolidin-4-on.

Bir grup araştırmacı, değişik süstitüe 1-açıl-3-(2-bromofenil)tiyoüreleri CuI katalizörlüğü ve DMSO'lu ortamda intramoleküler siklizasyon sonucu *N*-(4,5-dihidrooksazol-2-il)benzamid türevlerini (Şekil 2.91) sentezlemişlerdir (Wang vd., 2008).



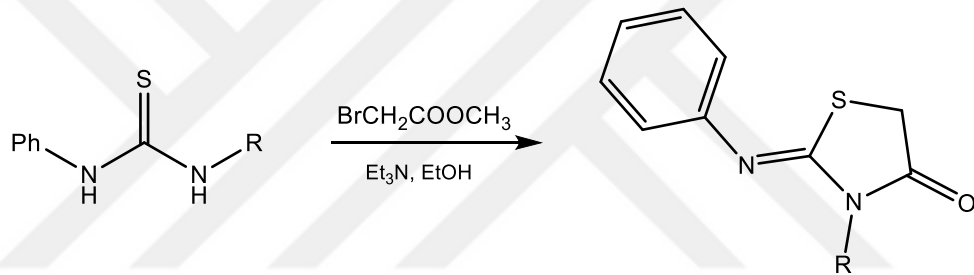
Şekil 2.91 *N*-(4,5-dihidrooksazol-2-il)benzamid.

Araştırmacılar, 4-(3-feniltiyoüredometil)benzoik asiti kloroasetil klorür içerisinde çözdükten sonra, trietilamin ve etanollü ortamda 24 saat geri soğutucu altında ısıtmışlardır. Halka kapama reaksiyonu gerçekleşmiş ve 4-[(2*Z*)-4-okso-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-3-il]metil}benzoik asit bileşimini (Şekil 2.92) elde etmişlerdir (Ottana vd., 2009).



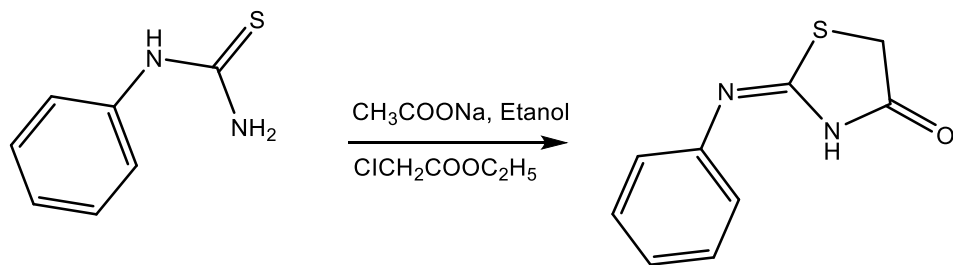
Şekil 2.92 4-[(2Z)-4-okso-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-3-il]metil}benzoik asit sentezi.

Ottana vd. (2007), bir başka çalışmada; *N*-fenil-*N*-sübstütüe tiyoüreleri metil bromoasetat ile trietilamin ve etanolü ortamda reaksiyona sokarak 2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on türevlerini (Şekil 2.93) elde etmişlerdir.



Şekil 2.93 *N*-fenil-*N*-sübstütüe tiyoürelerin sentezi.

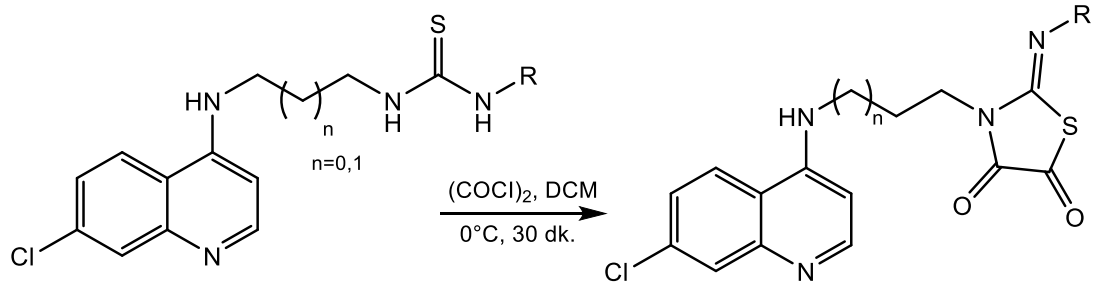
Bir grup araştırmacı, başlangıç olarak kullandıkları feniltiyoüreyi etanol içerisinde çözdükten sonra, üzerine doyurulmuş sodyum asetat ve etilkloroasetat ekleyip 3.5 saat geri soğutucu altında ısıtarak 2-fenilimino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğini (Şekil 2.94) elde etmişlerdir (Bhandari vd., 2009).



Şekil 2.94 2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin sentezi.

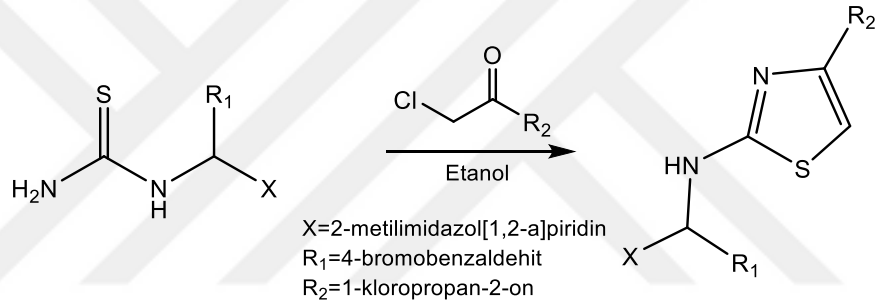
Sunduru vd. (2009), sentezledikleri tiyoüre türevlerini okzalil klorür ve diklorometanlı ortamda 0 °C’de ve 30 dakika karıştırarak siklizasyon ürünleri olan

1,3-tiyazolidin-4,5-dionları (Şekil 2.95) elde etmişlerdir.



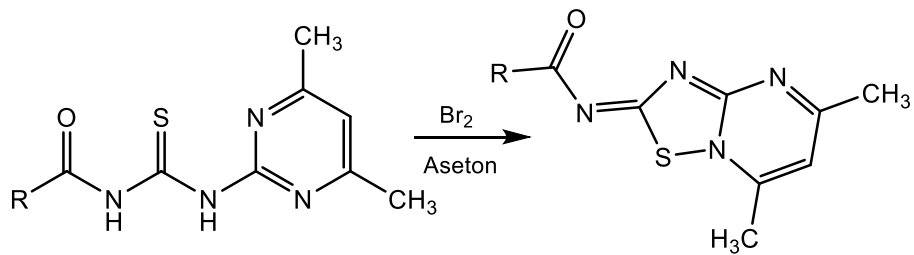
Şekil 2.95 Bazı sübstitüe tiyazolidindionların sentezi.

Chaubet vd. (2011), sübstitüe tiyoüreye α -klorometilketon bileşiğini etanollü ortamda ekleyip, 80 °C’de 3-3.5 saat geri soğutucu altında ısıtarak siklizasyon ürünü olan 2-amino-1,3-tiyazol türevlerini (Şekil 2.96) elde etmişlerdir.



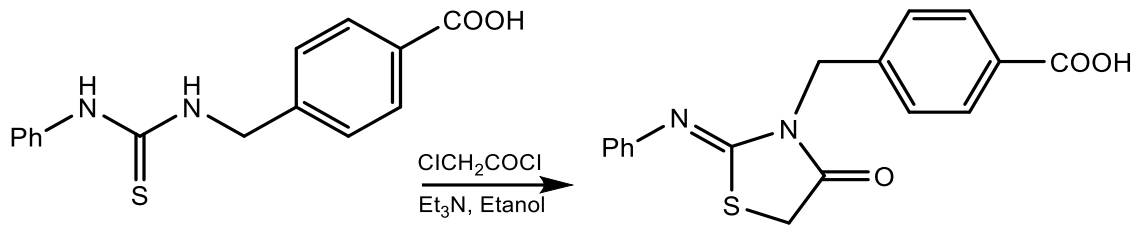
Şekil 2.96 Tiyoüre siklizasyonundan 2-amino-1,3-tiyazol türevi sentezi.

Saaed vd. (2010), *N*-sübstitüe-*N*-(4,6-dimetilprimidin-2-il)tiyoüre türevlerini (Şekil 2.97) aseton içerisinde çözdükten sonra üzerine brom ekleyerek halka kapatmışlardır.



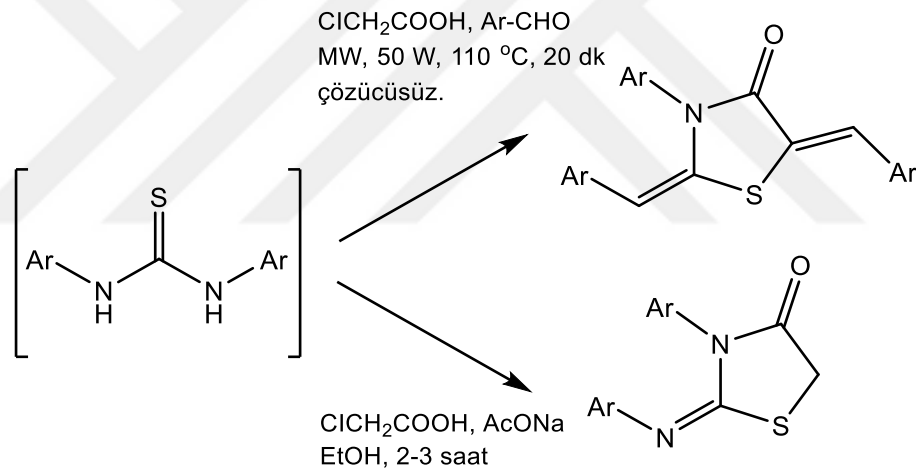
Şekil 2.97 *N*-sübstitüe-*N*-(4,6-dimetilprimidin-2-il)tiyoüre türevlerinden halka türevleri.

Panico vd. (2013), etanol ve trietilaminli ortamda disübstitüe tiyoüre türevleri üzerine kloroasetil klorür ekleyip geri soğutucu altında ısıtarak, siklizasyon ürünü olan 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikleri (Şekil 2.98) sentezlemişlerdir.



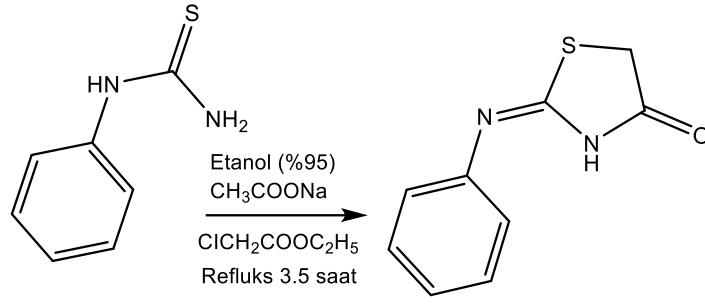
Şekil 2.98 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on sentezi.

Tripathi vd. (2004), disüstitüe tiyoürelerin siklizasyonu sonucu oluşan tiyazolidin-4-on türevlerini 2 farklı yol izleyerek elde etmişlerdir. Her iki yolda da kloroasetik asit (ClCH_2COOH) kullanmışlar, yöntemlerden birine çözücü olmadan aromatik aldehitlerle mikrodalgada, $110\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 20 dakika muamele ederken; diğerinde ise sodyum asetat ekleyerek etanollü ortamda 2-3 saat geri soğutucu altında ısıtarak tiyazolidin-4-on türevlerini (Şekil 2.99) elde etmişlerdir.



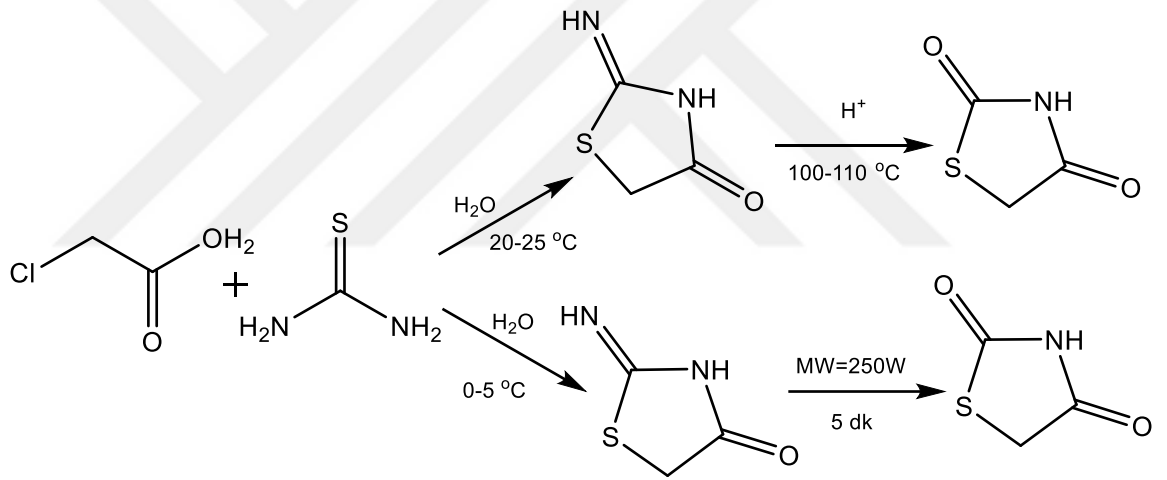
Şekil 2.99 Disüstitüe tiyoürelerin siklizasyonundan elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri.

Bhalgat vd. (2014), fenil tiyoüreden 5-benziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on halkası (Şekil 2.100) içeren türevler elde etmişlerdir. İlk olarak 16 g (0.08 mol) fenil tiyoüre, 33 mL etanol (% 95) içinde çözülmüş ve elde edilen çözelti geri soğutucu altında 3.5 saat 8.63 g (0.105 mol) sodyum asetat ve 11.30 mL (0.106 mol) etilkloroasetat ile karıştırılmıştır. Karışım 250 mL su içerisine dökülmüş ve oluşan ürün süzülüp kurutulduktan sonra % 95'lik etanol ile kristallendirilmiştir.



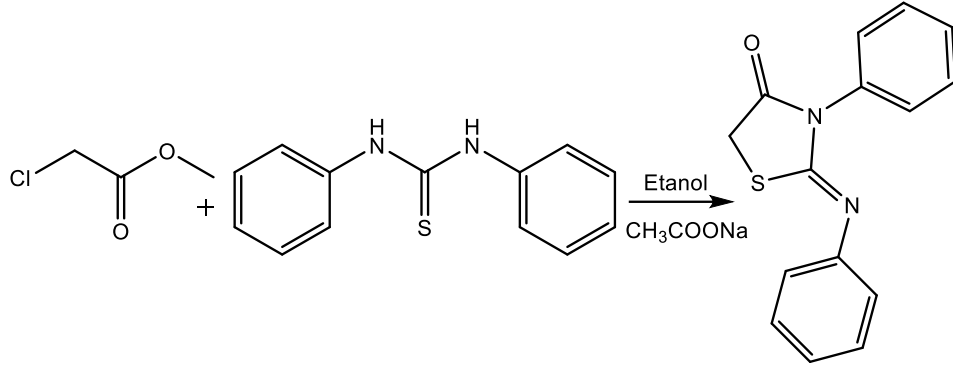
Şekil 2.100 5-benziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on halkası.

Chadha vd. (2015), başlangıç maddesi olarak tiyöüre ve kloroasetik asit kullanarak tiyazolidin-2,4-dion sentezlemişlerdir. Şekil 2.101’de tarif edildiği gibi α -kloroasetik asidin tiyöüre ile 12 saat boyunca geri soğutucu altında tepkimesi sonucu 2-imino-4-tiyazolidinon kristallerini elde etmişlerdir. Bu reaksiyon, mikrodalga tekniği kullanılarak daha hızlı gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.101 Tiyöüre ve kloroasetik asit kullanılarak 1,3-tiyazolidin-2,4-dion sentezi.

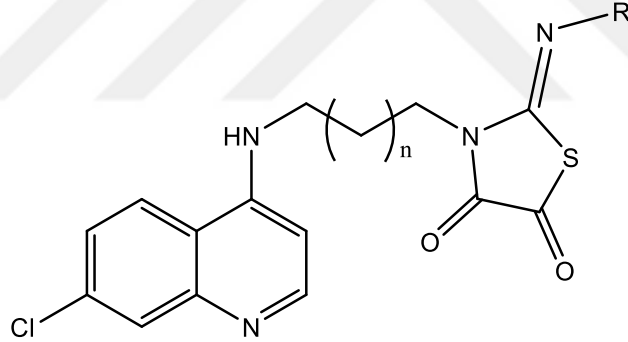
Dong vd. (2018), 1.14 g 1,3-difeniltiyöüre (4.0 mmol eşdeğ.), 1.64 g susuz sodyum asetat (20.0 mmol, 5 eşdeğ.), 0.85 mL etilkloroasetatı (8.0 mmol, 2 eşdeğ.) 20 mL etanol içinde 60 °C’de 6 saat karıştırmışlardır. Ardından çözeltiyi oda sıcaklığına kadar soğutup oluşan çökeltiyi süzüp, etanol ile yıkamışlardır. Son olarak etilasetat ile kristallendirme yapılmış ve bunun sonucunda % 64 verimle 0.68 g turuncu bir katı olan 3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiyazolidin-4-on (Şekil 2.102) bileşiğini elde etmişlerdir.



Şekil 2.102 3-fenil-2-fenilimino-1,3-tiyazolidin-4-on sentezi.

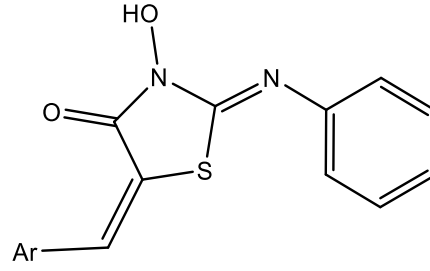
2.6.2 Siklizasyon Ürünlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Antimalarial aktivite açısından 2-iminotiyazolidin-4,5-dion türevleri (Şekil 2.103), *Plasmodium yoelii*'nin klorokin dirençli N-67 suşuna karşı *in vitro* olarak taranmış ve bu bileşikler arasından 1-(2-klorofenil)-3-(3-((7-klorokinolin-4-il)amino)propil)-2-tiyoksoimidazolidin-4,5-dion IC₅₀ 10.16 ng/mL etki değeri ile en yüksek seçicilik sergileyen bileşik olmuştur (Sunduru vd., 2009).



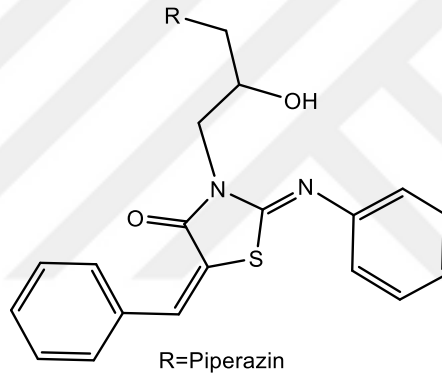
Şekil 2.103 Antimalarial aktivite sergileyen 2-tiyoksoimidazolidin-4,5-dion türevleri.

Ottaná vd. (2007), sentezledikleri 5-ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinonları (Şekil 2.104) IL-1 β tarafından uyarılan insan kondrosit kültürleri üzerinde antidejeneratif aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. Bu *in vitro* model, artrit hastalıklarının mekanizmasını daha iyi anlamada yararlı bir deneysel model olmuştur. Hücre canlılığı, GAG miktarı, PGE (2) üretimi ve MMP-3 inhibisyonu ölçülmüştür. Sentezlenen 5-ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevleri kıkırdak degradasyonuna yol açan ve IL-1 β tarafından indüklenen dejeneratif faktörlerin üretimini veya faaliyetini durdurucu etki göstermiştir.



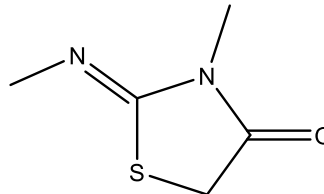
Şekil 2.104 Antidejeneratif aktivite sergileyen 5-ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevi.

Bhalgat vd. (2014), 5-benziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on halkası içeren yeni antihipertansif bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 5-benziliden-3-(2-hidroksi-3-(piperazin-1-il)propil)-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on (Şekil 2.105) en güçlü aktiviteyi sergilemiştir.



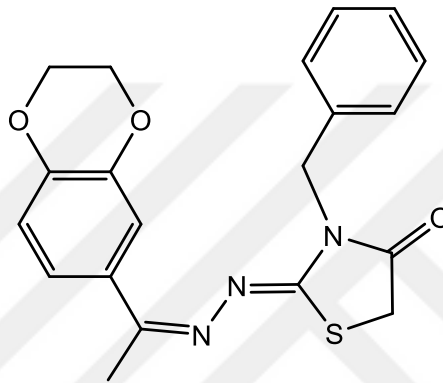
Şekil 2.105 Antihipertansif aktivite sergileyen 5-benziliden-3-(2-hidroksi-3-(piperazin-1-il)propil)-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on.

Yeni heterosiklik bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini araştıran Haouas vd. (2016), 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinden 3-metil-2-(metilimino)tiyazolidin-4-on (Şekil 2.106) *E. coli*'ye (ATCC 25922) karşı en etkili bileşik olurken, *Pseudomonas aeruginosa*'ya (ATCC 27853) karşı yüksek bir antibakteriyel aktivite sergilemiştir.



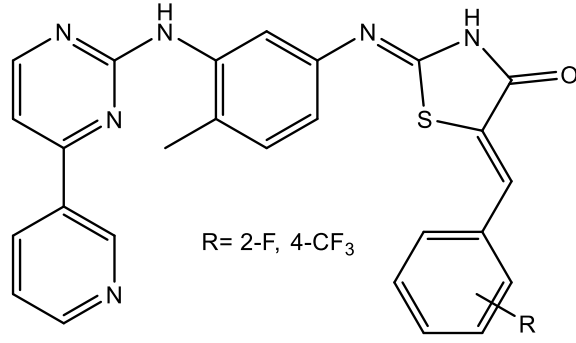
Şekil 2.106 Antibakteriyel 3-metil-2-(metilimino)tiyazolidin-4-on.

1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinden oluşan geniş bir serinin yapı-aktivite ve yapı-seçicilik ilişkileri (SAR'lar ve SSR'ler) değerlendirilmiş, ardından *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri açısından taranmıştır. Test edilen bileşiklerin hiçbirisi kayda değer bir antibakteriyel aktivite sergilemezken, alifatik ve sikloalifatik zincirler, aromatik, heteroaromatik ve bununla karakterize edilen bir dizi 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinden (Z)-3-benzil-2-(((Z)-1-(2,3-dihidro benzo[b][1,4]dioksin-6-il)etil iliden)hidraziniliden)tiyazolidin-4-on (Şekil 2.107), *C. albicans* ve *albicans spp.*'ye karşı referans ilaçlar flukonazol ve klotrimazole benzer veya daha iyi antifungal aktiviteler sergilemiştir (Carradori vd., 2017).



Şekil 2.107 Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri açısından taranan 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri.

4-Tiyazolidinonlar ve fenilaminopirimidinler antikanser ajanlar olarak bilinir. Fenilaminopirimidin çekirdeği içeren bir dizi yeni 5-benziliden-2-arilimino-4-tiyazolidinon türevleri serisinin, K562 (kronik miyeloid lösemi), PC3 (prostat kanseri) ve SHSY-5Y (nöroblastom) hücreleri üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Tiyoüre bileşikleri, sodyum asetat varlığında α -kloroasetik asit ile 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-onlara dönüştürülmüştür. 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-onlardan Knoevenagel kondenzasyonu ile 5-benziliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri elde edilmiş ve antikanser aktiviteleri taranmıştır. Elde edilen 2-florobenziliden ve 4-triflorometilbenziliden türevleri (Şekil 2.108), K562 hücrelerine karşı sırasıyla $IC_{50} = 5.26 \pm 1.03 \mu M$ ve $3.52 \pm 0.91 \mu M$ değerleri sergilemiştir (Türe vd., 2020).



Şekil 2.108 Antikanser aktiviteleri araştırılan 5-benziliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri.

Tez çalışmasında incelediğimiz 2-imino-1,3-tiyazolidin-4,5-dion halkası içeren bileşiklerin biyolojik aktivitelerine dair literatür taraması yapıldığında bu halka yapısı içeren bileşiklerle ilgili çok az sayıda çalışma yapıldığı tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında daha çok 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerle ilgili biyolojik aktivite çalışmalarının ön planda olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle tez çalışmasında 2-imino-1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

BÖLÜM III

MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1 Materyaller

3.1.1 Kimyasal Maddeler

Bu tez kapsamında kullanılan bütün kimyasal maddeler Sigma-Aldrich, Merck ve Fluka firmalarından temin edilmiş ve uygun saflıkta olup, saflaştırılmadan kullanılmıştır.

3.1.2 Kromatografik Analizler

Sentez reaksiyonlarını yaparken gelişmeleri izleme, elde edilen maddelerin saflık durumlarını tespit etmede İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. Bu analizlerde absorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki plakalar kullanıldı. Çözücü sistemi olarak; hekzan: etil asetat (3:1) kullanıldı. Sürüklemeye işlemi, oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklemeye işlemi tamamlandıktan sonra kurutulan plaklar üzerindeki lekeleri görünür hâle getirmek için 254 nm dalga boyundaki UV (Ultraviyole) ışığı altında bakıldı.

3.1.3 Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen maddelerin erime noktalarını tayin ederken, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus (SRS)¹ cihazı kullanılmıştır. Numuneler ISOLAB marka kapiller mikro tüpler içerisine doldurulmuş ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

¹ Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

3.1.4 Polarimetrik Analiz

Sentezlenen kiral tiyoüre türevi bileşiklerin [1-32] özgül çevirme açılarının ölçülmesinde, Krüss P3000¹ Serisi otomatik polarimetre cihazı kullanılmıştır. Ölçümler oda sıcaklığında 8 mg numunenin 5 mL aseton içerisinde çözülmesiyle alınmıştır.

3.1.5 Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

Sentezlenen bileşiklerin C, H, N ve S yüzdelерinin analizleri, Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer¹ cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

3.1.6 Spektral ve Biyolojik Analizler

IR Spektrumları; Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory¹ spektrometresinde (4000-400 cm⁻¹) doğrudan katı numune üzerinden alınmıştır.

NMR Spektrumları; sentezlenen original bileşiklerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları Bruker AVANCE III 400 MHz NMR² spektrometresinde, yaklaşık 15-20 mg numunenin DMSO-*d*₆ içindeki çözeltisinde TMS'e karşı alınmıştır.

Biyolojik analizler; 96 Kuyucuklu mikrolaka okuyucu Spectra Max PC³⁴⁰ Molecular Device³ cihazı kullanılarak alınmıştır.

3.2 Yöntemler

3.2.1 Tiyoürelerin [1-16] Sentez Yöntemi

0.0085 mol sübstitüe amin bileşiğı 100 mL susuz asetonda tamamen çözülür. Daha sonra reaksiyon ortamına trietilamin varlığında 100 mL susuz asetonda çözölmüş 0.0085 mol sübstitüe izotiyosiyanat bileşiğı damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 4-5 saat ısıtılıp, ortam İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenip, ortamda ürün oluşuncaya dek geri soğutucu altında ısıtılmaya devam edilir. Reaksiyon bittiğinde çözöcü vakum altında uçurulup, oluşın katılar etanolden

² Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı (GRÜMLAB)

³ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Köyceğiz MYO Tıbbi Aromatik Bitkiler Bölümü

kristallendirilir (Karakuş ve Rollas, 2002; Kaymakçıoğlu vd., 2005; Yıldız vd., 2017; Karaman vd., 2018).

3.2.2 Siklizasyon Türevlerinin [17-32] Sentez Yöntemi

Elde edilen tiyoüre türevi bileşiklerin [1-16] 0.001 mol'ünü diklorometan içerisinde çözülüp, üzerine 0.001 mol okzalil klorür ilave edilir. 30 dakika buzlu ortamda reaksiyona tabi tutulur. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile ortam izlenip, tepkime sonucu oluşan kristaller süzülerek çözücünden ayrılır. Elde edilen bileşikler uygun çözücü ile tekrar kristallendirilir (Sunduru vd., 2009; Yıldız İ. N. 2017).

3.3 Biyolojik Aktiviteler

3.3.1 Antioksidan Aktivite Testi Yöntemleri

β -Karoten-Linoleik Asit Renk Açılım Aktivitesi Yöntemi

Sentez ürünlerinin toplam antioksidan aktivite tayini β -karoten-linoleik asit renk açılımını ifade eden linoleik asitin oksidasyona uğramasıyla konjugedien hidroperoksitlerinin ölçülmesine dayanan yöntemle tespit edildi (Miller, 1971). Farklı konsantrasyonlardaki 40 μ L stok örnek çözeltilere 160 μ L β -karoten çözeltisi ilavesiyle emülsiyeye olan çözeltiler mikropalakalara aktarılır aktarılmaz spektrofotometrede 490 nm dalga boyunda başlangıç absorbansı ölçüldü. İlk ölçümün akabinde mikropalakalar 45 °C'de inkübasyona bırakıldı ve kontroldeki β -karotenin rengi kayboluncaya kadar (yarım saatte bir yaklaşık 120 dak) inkübasyona devam edildi. β -karoten renk açılım oranı (R) :

$$R = \frac{\ln \left(\frac{a}{b} \right)}{t}$$

ln: doğal logaritma, *a*: başlangıç absorbansı, *b*: inkübasyon bitimindeki son absorbans, *t*: inkübasyon süresi (dak).

Antioksidan Aktivite (AA) oranı:

$$AA (\% \text{ İnhibisyon}) = \frac{R_{Kontrol} - R_{Örnek}}{R_{Kontrol}} \times 100$$

$R_{Kontrol}$ kontrolün renginin açılma hızı, $R_{Örnek}$ ise örneğin renginin açılma hızıdır.

DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivite Yöntemi

Sentez ürünlerinin serbest radikal giderim aktiviteleri DPPH serbest radikali kullanılarak tespit edildi (Blois, 1958). Farklı konsantrasyonlardaki 40 µL stok örnek çözeltilere 160 µL DPPH çözeltisi ilave edildi. Numunelerin, 25 °C’de 30 dak inkübasyonunun ardından 517 nm dalga boyunda spektrofotometrede absorbans ölçümü yapıldı. Serbest radikal giderim aktivitesi:

$$\text{DPPH Giderim Aktivitesi (\% İnhibisyon)} = \frac{A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}}}{A_{\text{Kontrol}}} \times 100$$

A_{Kontrol} , kontrolün absorbansı; $A_{\text{Örnek}}$ ise örneğin absorbansıdır.

ABTS Katyon Radikal Giderim Aktivitesi Yöntemi

Sentez ürünlerinin katyon radikal giderim aktiviteleri ABTS katyon radikali kullanılarak tespit edildi (Re vd., 1999). Farklı konsantrasyonlardaki 40 µL stok örnek çözeltilere 160 µL ABTS çözeltisi ilavesinin ardından numunelerin 734 nm dalga boyunda spektrofotometrede absorbans ölçümü yapıldı.

$$\text{ABTS Giderim Aktivitesi (\% İnhibisyon)} = \frac{A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}}}{A_{\text{Kontrol}}} \times 100$$

CUPRAC Aktivite Yöntemi (Cu (II) indirgeme gücü)

Sentez ürünlerinin, Cu (II) indirgeme gücü Apak vd., (2004) metoduna göre tespit edildi. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan örneklerin stok çözeltilerinden 40 µL, pH=7.0 amonyum asetat tamponundan 60 µL ve son olarak 100 µL neokuprin-Cu (II) reaktifi ile ilavesinin ardından 1 saat 25 °C’de bekletilen çözeltilerin 450 nm dalga boyunda spektrofotometrede absorbans ölçümü yapıldı (Öztürk vd., 2007).

3.3.2 Antikolinesteraz Aktivite Tespit Yöntemi

Sentez ürünlerinin antikolinesteraz aktivitesi AChE ve BChE inhibisyon aktiviteleri Ellman vd. (1961) metoduna göre saptandı. Yapılan testlerde pozitif standart olarak galantamin kullanıldı.

Asetilkolinesteraz Aktivite Tespit Yöntemi

96 kuyucuklu mikrolakaların her bir kuyucuğuna 0.1 M pH=8.0 fosfat tamponundan 160 µL, farklı konsantrasyonlarındaki 2 mL stok çözeltilerinden 10 µL ve yılan balığından elde edilen AChE'in çözeltisinden 10 µL ilave edilip ilk ölçüm alındı. Ardından oda koşullarında 15 dak inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 10 µL DTNB çözeltisi ile substrat olarak 10 µL AcI ilavesi yapılır yapılmaz 412 nm dalga boyunda 10 dak kinetik absorbans ölçümü yapıldı.

Bütirilkolinesteraz Aktivite Tespit Yöntemi

Enzim olarak at serumundan elde edilen bütirilkolinesteraz, substrat olarak bütiriltiyokolin klorür, aktivitenin ölçümü için ise sarı renkli 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) kullanıldı. 96 kuyucuklu mikrolakaların her bir kuyucuğuna 0.1 M pH=8.0 fosfat tamponundan 160 µL, farklı konsantrasyonlarındaki 2 mL stok çözeltilerinden 10 µL ve at serumundan elde edilen BChE çözeltisinden 10 µL ilave edilip ilk ölçüm alındı. Ardından oda koşullarında 15 dak inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 10 µL DTNB çözeltisi ile substrat olarak 10 µL BuCI ilavesi yapılır yapılmaz 412 nm dalga boyunda 10 dak kinetik absorbans ölçümü yapıldı.

3.3.3 Tirozinaz İnhibisyon Aktivite Belirleme Yöntemi

Sentez ürünlerinin tirozinaz inhibisyon aktivitesi spektrofotometrik yöntem kullanılarak tespit edildi (Hearing, 1987; Khatib vd., 2005). Enzim olarak tirozinaz mantarı, substrat olarak ise L-Dopa kullanıldı. Mikrolakalara sırasıyla 150 µL 0.005 M pH=6.8 fosfat tamponu, 10 µL farklı konsantrasyonlardaki stok çözeltisi, 20 µL tirozinaz mantarından hazırlanan tirozinaz enzimi ilavesinin ardından numuneler 3 dak karıştırıldı ve 37 °C'de 10 dak inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda mikrolakalara 20 µL L-Dopa çözeltisi ilave edilir edilmez numunelerin 37 °C'de 10 dak 475 nm dalga boyunda kinetik absorbansları ölçüldü.

3.3.4 Üreaz İnhibisyon Aktivite Belirleme Yöntemi

Sentez ürünlerinin üreaz inhibisyon aktivitesi indofenol metoduna göre reaksiyon sonucunda oluşan amonyanın ölçülmesiyle spektroskopik olarak belirlendi (Weatherburn, 1967). Kontrol olarak deiyonize su kullanıldı. 10 µL farklı

konsantrasyonlardaki stok çözeltisine, 0.01 M pH=8.2 fosfat tamponunda hazırlanan üreaz enziminden 25 µL ve onun üzerine 0.01 M pH=8,2 fosfat tamponundaki üre (substrat olarak) çözeltisinden 50 µL ilave edildi. Ardından 25 °C’de 15 dak inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından 45 µL fenol reaktifi ile 70 µL alkali reaktifi eklendikten 30 dak sonra spektrofotometrede 630 nm dalga boyunda numunelerin kinetik absorbans ölçümleri yapıldı.

3.4 İstatistiksel Hesaplamalar

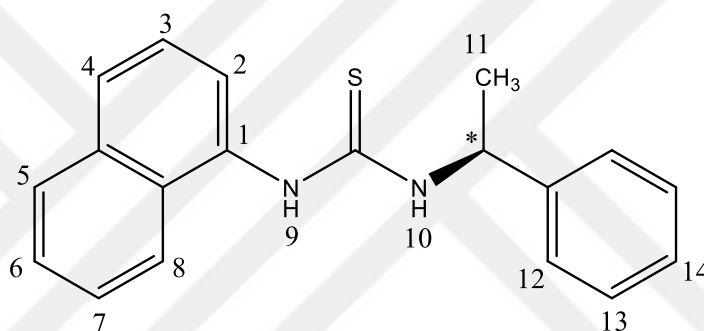
Antioksidan, antikolinesteraz, tirozinaz inhibisyon ve üreaz inhibisyon aktivitelerinin sonuçları 3 paralel ölçümün ortalaması $\pm$ standart hata olarak verilmektedir. Sonuçlar Student-*t* testine göre % 95 güven sınırları içinde bulundu. Paralel ölçümler arasında anlamlı bir fark görülmedi. En küçük kareler yönteminin kullanıldığı doğrusal regresyon analizi eğim, intersept ve korelasyon katsayılarının değerlendirilmesiyle yapıldı.

BÖLÜM IV

BULGULAR

4.1 Sentezlenen Bileşikler

4.1.1 (S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-feniletıl)tiyoüre [1] Sentezi



0.300 g (1.65 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.65 mmol) (S)-(-)- α -metilbenzilaminin 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-feniletıl)tiyoüre [1] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık kahverengi toz, verim: % 93, e.n.: 124-126 °C. Metanolde ve asetonda çözünür. $[\alpha]_D = +41.0$ (c: 0.16, aseton).

$C_{19}H_{18}N_2S$ (306.12 g/mL)

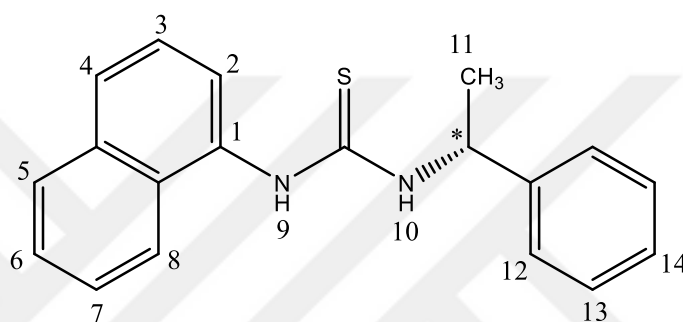
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	74.47	5.92	9.14	10.46
Bulunan:	74.18	6.04	8.85	9.99

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm^{-1} : 3360 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3139 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2970 (alifatik C-H gerime bandı); 1594, 1524, 1500, 1447 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1376 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 695 (monosüstitüe benzen halkalarına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.45 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 5.63 (1H, ys, *CH); 7.26 (1H, ys, H₁₄); 7.36-7.42 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.49-7.59 (4H, m, H₁₂, H₁₃); 7.85 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₅); 7.95 (1H, d, *J*=5.6 Hz, H₈); 8.13 (1H, ys, H₁₀); 9.57 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.29 (C₁₁); 53.40 (*C); 123.27, 126.07, 126.25, 126.54, 126.68, 126.87, 127.19, 128.56, 128.71 130.25 (aromatik C); 134.35, 144.51 (C_{ipso}); 181.87 (C=S).

4.1.2 (*R*)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-feniletıl)tiyoüre [2] Sentezi



0.300 g (1.65 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.65 mmol) (*R*)-(+)- α -metilbenzilaminin 3.2.1'de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (*R*)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-feniletıl)tiyoüre [2] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık sarı toz, verim: % 74, e.n.: 124-126 °C. Metanolde ve asetonda çözünür. [α]_D = - 41.2 (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₈N₂S (306.12 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	74.47	5.92	9.14	10.46
Bulunan:	73.63	5.99	9.04	9.35

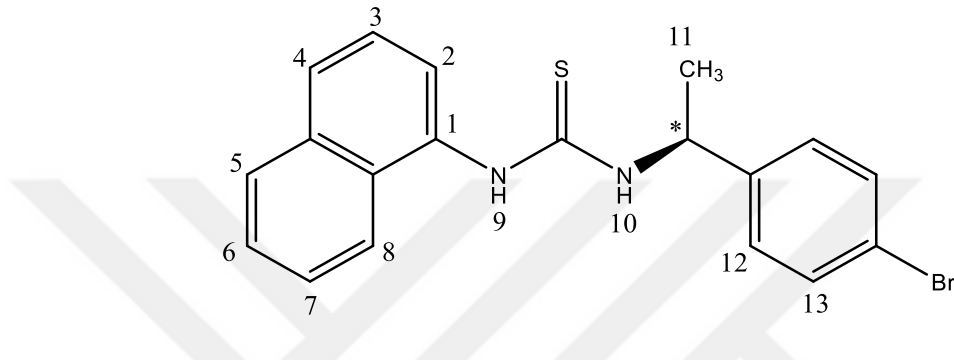
FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3360 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3138 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2970 (alifatik C-H gerilme bandı); 1593, 1525, 1500, 1447 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1378 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 695 (monosübstitüe benzen halkalarına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.45 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.37 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 5.62 (1H, ys, *CH); 7.26 (1H, ys, H₁₄); 7.36-

7.41 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.49-7.52 (4H, m, H₁₂, H₁₃); 7.85 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₅); 7.95 (1H, d, *J*=5.2 Hz, H₈); 8.12 (1H, ys, H₁₀); 9.56 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.29 (C₁₁); 53.42 (*C); 123.27, 125.44, 126.08, 126.54, 126.69, 126.87, 127.19, 128.57, 128.71, 130.26 (aromatik C); 134.36, 144.51 (C_{ipso}); 181.87 (C=S).

4.1.3 (S)-(+)-1-(1-(4-bromofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [3] Sentezi



0.185 g (0.99 mmol) 1-naftilizotiyosiyonat ve 0.200 g (0.99 mmol) (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilaminin 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(1-(4-bromofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [3] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık sarı toz, verim: % 77, e.n.: 165-167 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. [α]_D = +43.0 (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇BrN₂S (384.03 g/mL)

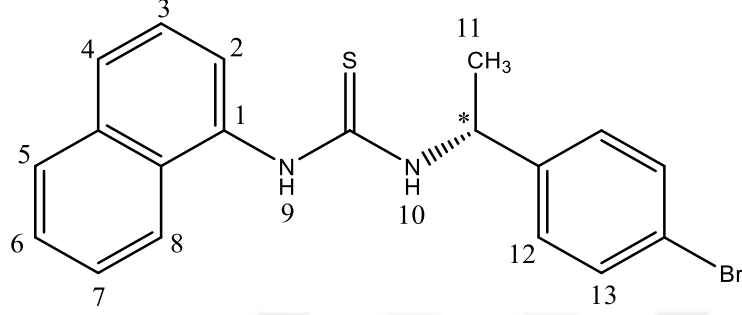
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	59.23	4.45	7.27	8.32
Bulunan:	59.92	4.41	7.00	7.60

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3364 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3151 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2970 (alifatik C-H gerilme bandı); 1592, 1525, 1509, 1497 (tiyoüreye ait N- H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1374 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 825 (*p*-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.41 (3H, d, *J*=8.0 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.43 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.57 (1H, ys, *CH); 7.31 (2H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₂); 7.49-7.54 (6H, m, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇); 7.83 (2H, d, *J*=9.2 Hz, H₁₃); 7.96 (1H, d, *J*=9.2 Hz, H₈); 8.12 (1H, ys, H₁₀); 9.59 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.11 (C₁₁); 53.06 (*C); 120.13 (C-Br); 123.27, 125.49, 126.12, 126.57, 126.99, 128.58, 129.03, 130.26, 131.51 (aromatik C); 134.37, 144.15 (C_{ipso}); 181.93 (C=S).

4.1.4 (*R*)-(-)-1-(1-(4-bromofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [4] Sentezi



0.185 g (0.99 mmol) 1-naftilizotiyosiyonat ve 0.200 g (0.99 mmol) (*R*)-(+)-1-(4-bromofenil)etilaminin 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (*R*)-(-)-1-(1-(4-bromofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [4] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 75, e.n.: 165-167 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. [α]_D = - 43.0 (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇BrN₂S (384.03 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	59.23	4.45	7.27	8.32
Bulunan:	59.86	4.45	6.90	8.15

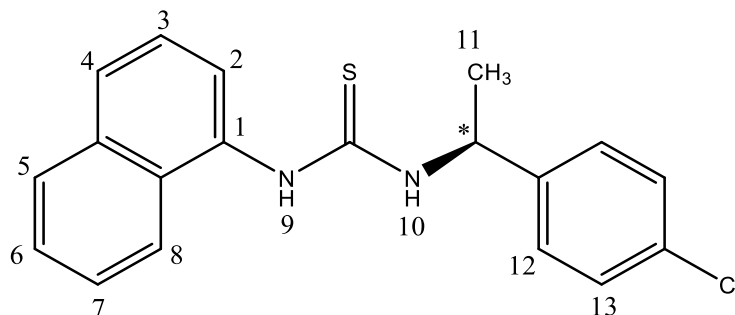
FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3364 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3153 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2969 (alifatik C-H gerilme bandı); 1592, 1526, 1509, 1497 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1374 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 825 (*p*-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.42 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.36 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.57 (1H, ys, *CH); 7.31 (2H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₂); 7.50-7.54 (6H, m, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇); 7.84 (2H, d, *J*=9.2 Hz, H₁₃); 7.95 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H₈); 8.12 (1H, ys, H₁₀); 9.59 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.11 (C₁₁); 53.09 (*C); 120.14 (C-Br); 123.28, 125.45, 126.11, 126.56, 126.99, 128.58, 129.02, 130.26, 131.51 (aromatik C)

134.38, 144.15 (C_{ipso}); 181.94 (C=S).

4.1.5 (S)-(+)-1-(1-(4-klorofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [5] Sentezi



0.238 g (1.28 mmol) 1-naftilizotiyosiyonat ve 0.200 g (1.28 mmol) (S)-4-kloro- α -metilbenzilaminin 3.2.1’de verilen yönteme göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(1-(4-klorofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [5] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Kirli beyaz toz, verim: % 76, e.n.: 166-168 Ç. Asetonda ve metanolde     n r. [α]_D = +44.0 (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇ClN₂S (340.08 g/mL)

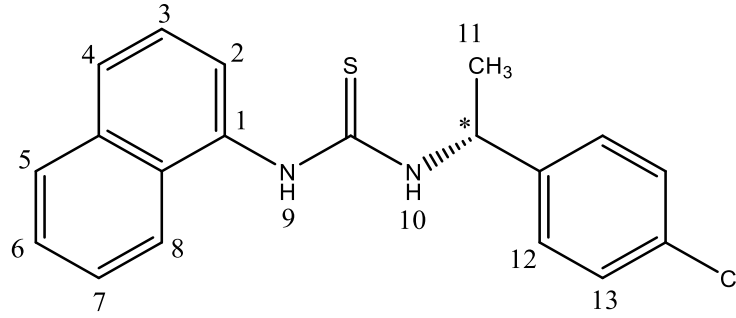
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	66.95	5.03	8.22	9.41
Bulunan:	66.95	4.71	7.42	9.25

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3365 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3148 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2971 (alifatik C-H gerilme bandı); 1574, 1526, 1509, 1497 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1374 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 827 (*p*-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.42 (3H, d, *J*=6.4 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.39 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.60 (1H, ys, *CH); 7.39 (5H, ys, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.49-7.52 (4H, m, H₁₂, H₁₃); 7.84 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₅); 7.95 (1H, d, *J*=5.2 Hz, H₈); 8.15 (1H, ys, H₁₀); 9.62 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.17 (C₁₁); 52.96 (*C); 123.27, 125.48, 126.10, 126.55, 126.97, 128.59, 128.64, 129.20, 130.27, 131.65 (aromatik C); 134.38, 143.69 (C_{ipso}); 181.96 (C=S).

4.1.6 (R)-(-)-1-(1-(4-klorofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [6] Sentezi



0.238 g (1.28 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.28 mmol) (R)-4-kloro- α -metilbenzilaminin 3.2.1’de verilen yönteme göre reaksiyonundan (R)-(-)-1-(1-(4-klorofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [6] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 68, e.n.: 167-169 Ç. Asetonda ve metanolde       r. $[\alpha]_D = -44.0$ (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇ClN₂S (340.08 g/mL)

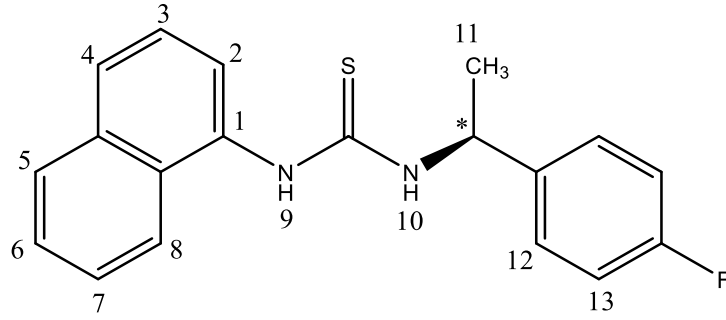
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	66.95	5.03	8.22	9.41
Bulunan:	66.52	5.08	7.76	9.49

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3365 (tiyo reya ait N-H gerilme bandı); 3148 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2971 (alifatik C-H gerilme bandı); 1578, 1531, 1509, 1471 (tiyo reya ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1374 (tiyo reya ait C=S gerilme bandı); 825 (*p*-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.42 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.44 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.59 (1H, ys, *CH); 7.36-7.39 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.49-7.52 (4H, m, H₁₂, H₁₃); 7.84 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₅); 7.95 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈); 8.21 (1H, ys, H₁₀); 9.66 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.17 (C₁₁); 52.99 (*C); 123.30, 125.41, 126.10, 126.55, 126.95, 128.58, 128.64, 129.23, 130.29, 131.63 (aromatik C); 134.37, 143.73 (C_{ipso}); 181.96 (C=S).

4.1.7 (S)-(+)-1-(1-(4-florofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [7] Sentezi



0.266 g (1.43 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.43 mmol) (S)-1-(4-florofenil)etilaminin 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(1-(4-florofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [7] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık sarı toz, verim: % 84, e.n.:155-157 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +26.0$ (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇FN₂S (324.11 g/mL)

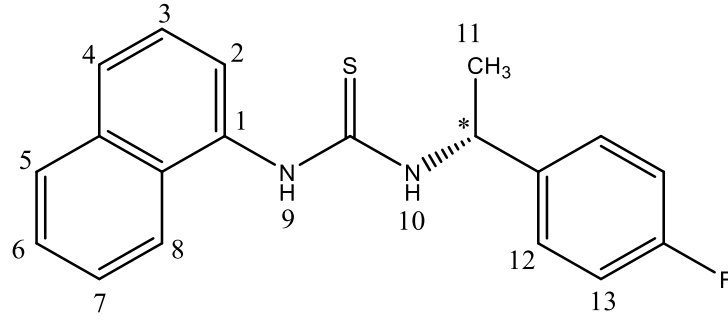
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	70.34	5.28	8.64	9.88
Bulunan:	70.00	5.31	8.22	10.24

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3366 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3156 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2976 (alifatik C-H gerilme bandı); 1593, 1528, 1507, 1498 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1376 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 833 (*p*-disübstitüe benzen halkası).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.42 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.62 (1H, ys, *CH); 7.17 (2H, t, *J*₁=8.4 Hz, *J*₂=8.4 Hz, H₁₃); 7.40 (2H, ys, H₁₂); 7.49-7.52 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.84 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₅); 7.95 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₈); 8.15 (1H, ys, H₁₀); 9.60 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.28 (C₁₁); 52.87 (*C); 115.24, 115.45, 123.28, 125.45, 126.09, 126.55, 126.92, 128.58, 128.63, 128.71, 130.27 (aromatik C); 134.37, 140.78 (C_{ipso}); 160.31, 162.72 (C-F); 181.85 (C=S).

4.1.8 (R)-(-)-1-(1-(4-florofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [8] Sentezi



0.266 g (1.43 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.43 mmol) (R)-4-floro- α -metilbenzilaminin 3.2.1’de verilen yönteme göre reaksiyonundan (R)-(-)-1-(1-(4-florofenil)etil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [8] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Kirli beyaz toz, verim: % 85, e.n.: 156-158 Ç. Asetonda ve metanolde c z n r. $[\alpha]_D = -26.0$ (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇FN₂S (324.11 g/mL)

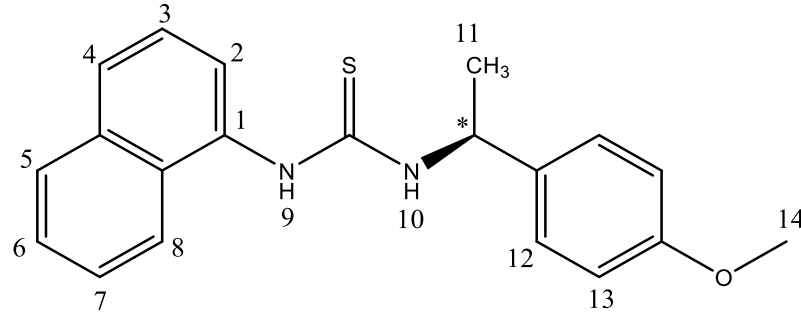
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	70.34	5.28	8.64	9.88
Bulunan:	70.38	5.24	8.18	9.41

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3366 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3155 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2975 (alifatik C-H gerilme bandı); 1593, 1529, 1507, 1498 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1375 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 833 (*p*-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.43 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.40 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.61 (1H, ys, *CH); 7.17 (2H, t, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, H₁₃); 7.40 (2H, ys, H₁₂); 7.49-7.52 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.83 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₅); 7.95 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₈); 8.15 (1H, ys, H₁₀); 9.60 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.28 (C₁₁); 52.86 (*C); 115.23, 115.44, 123.29, 125.46, 126.08, 126.53, 126.91, 128.57, 128.63, 128.71, 130.28 (aromatik C); 134.37, 140.79 (C_{ipso}); 160.31, 162.71 (C-F); 181.86 (C=S).

4.1.9 (S)-(+)-1-(1-(4-metoksifenil)etil-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [9] Sentezi



0.245 g (1.32 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.32 mmol) (S)-(-)-4-metoksi- α -metilbenzılaminin 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(1-(4-metoksifenil)etil-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [9] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 80, e.n.: 166-168 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +33.5$ (c: 0.16, aseton).

C₂₀H₂₀N₂OS (336.13 g/mL)

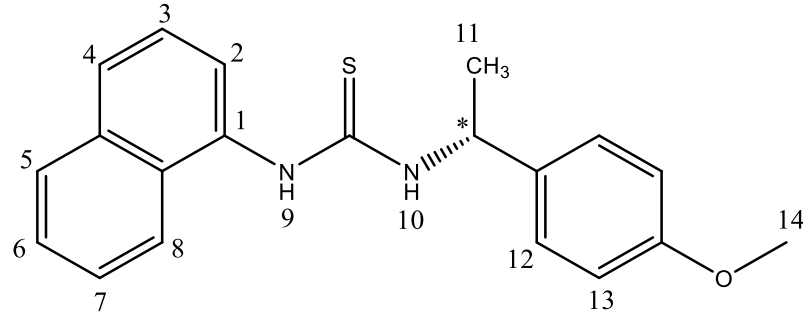
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	71.40	5.99	8.33	9.53
Bulunan:	70.36	6.09	8.17	9.52

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3315 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3129 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2968 (alifatik C-H gerilme bandı); 1594, 1540, 1502, 1469 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1391 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 831 (*p*-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.42 (3H, d, *J*=6.4 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.41 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 3.74 (3H, s, H₁₄); 5.56 (1H, ys, *CH); 6.90 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H₁₃); 7.30 (2H, d, *J*=6.0 Hz, H₁₂); 7.48-7.53 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.82 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₅); 7.94 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₈); 8.11 (1H, ys, H₁₀); 9.58 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.27 (C₁₁); 52.83 (C₁₄); 55.55 (*C); 114.08, 123.26, 125.42, 126.05, 126.52, 127.37, 126.80, 127.89, 128.57, 130.24 (aromatik C); 134.35, 136.39 (C_{ipso}); 158.60 (C-O); 181.69 (C=S).

4.1.10 (R)-(-)-1-(1-(4-metoksifenil)etil-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [10] Sentezi



0.245 g (1.32 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.32 mmol) (R)-(+)-4-metoksi- α -metilbenzilaminin 3.2.1’de verilen yönteme göre reaksiyonundan (R)-(-)-1-(1-(4-metoksifenil)etil-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [10] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 61, e.n.: 166-168 Ç. Asetonda ve metanolde         . $[\alpha]_D = -33.5$ (c: 0.16, aseton).

C₂₀H₂₀N₂OS (336.13 g/mL)

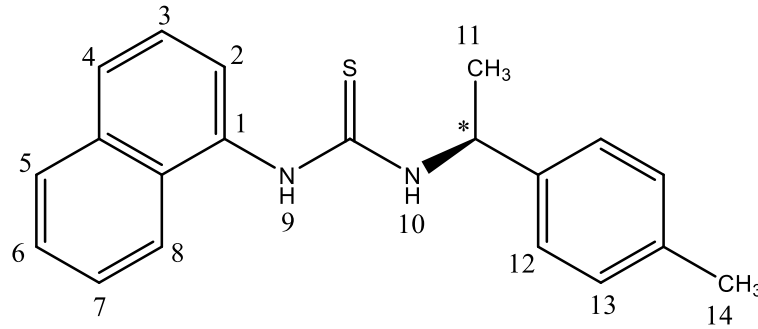
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	71.40	5.99	8.33	9.53
Bulunan:	70.04	6.13	8.00	9.03

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3316 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3129 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2968 (alifatik C-H gerilme bandı); 1595, 1539, 1503, 1469 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1391 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 832 (*p*-dis bstit   benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.43 (3H, d, *J*=6.4 Hz, H₁₁); 2.51 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.39 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 3.75 (3H, s, H₁₄); 5.56 (1H, ys, *CH); 6.91 (2H, d, *J*=7.6 Hz, H₁₃); 7.29 (2H, ys, H₁₂); 7.48-7.53 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.82 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₅); 7.95 (1H, d, *J*=6.4 Hz, H₈); 8.07 (1H, ys, H₁₀); 9.54 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 23.66 (C₁₁); 50.44 (C₁₄); 55.46 (*C); 113.90, 114.04, 123.25, 125.42, 126.03, 126.49, 126.72, 127.37, 127.90, 128.53, 130.23 (aromatik C); 134.33, 136.49 (C_{ipso}); 158.32 (C-O); 181.71 (C=S).

4.1.11 (S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(*p*-tolil)etil)tiyoüre [11] Sentezi



0.274 g (1.47 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.47 mmol) (S)-(-)- α -4-dimetilbenzilaminin 3.2.1’de verilen yönteme göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(*p*-tolil)etil)tiyoüre [11] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 81, e.n.: 162-164 Ç. Asetonda ve metanolde     n r. $[\alpha]_D = +39.5$ (c: 0.16, aseton).

C₂₀H₂₀N₂S (320.13 g/mL)

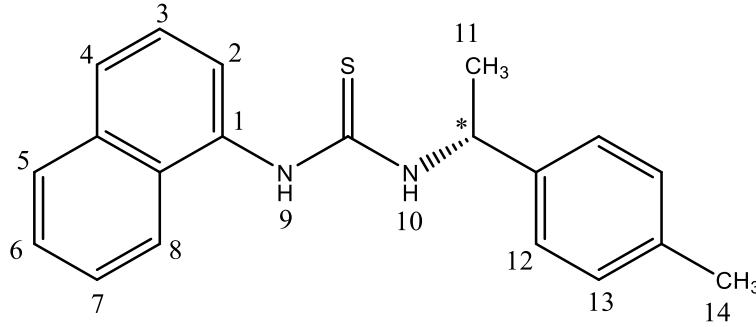
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	74.96	6.29	8.74	10.00
Bulunan:	73.68	6.41	8.68	10.21

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3364 (tiyoüre a t N-H gerilme bandı); 3149 (aromatik halkaya a t C-H gerilme bandı); 2972 (alifatik C-H gerilme bandı); 1592, 1524, 1510, 1498 (tiyoüre a t N-H eğilme bandı, aromatik halkaya a t C=C gerilme bandı); 1372 (tiyoüre a t C=S gerilme bandı); 820 (*p*-disübstitüe benzen halkasına a t C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.43 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.29 (3H, s, H₁₄); 2.50 (DMSO-*d*₆’ya a t pik); 3.38 (DMSO-*d*₆’ya a t su piki); 5.58 (1H, ys, *CH); 7.15 (2H, d, *J*=7.2 Hz, H₁₃); 7.23 (2H, ys, H₁₂); 7.48-7.53 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.83 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₅); 7.95 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₈); 8.06 (1H, ys, H₁₀); 9.54 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 21.12 (C₁₄); 22.29 (C₁₁); 53.14 (*C); 123.25, 125.41, 126.06, 126.53, 126.62, 126.82, 128.57, 129.24, 130.24 (aromatik C); 134.35, 136.24 (C_{ipso}); 141.46 (C₁); 181.79 (C=S).

4.1.12 (R)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(*p*-tolil)etil)tiyoüre [12] Sentezi



0.274 g (1.47 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.47 mmol) (R)-(+)- α -4-dimetilbenzilaminin 3.2.1’de verilen yönteme göre reaksiyonundan (R)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(*p*-tolil)etil)tiyoüre [12] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 87, e.n.: 162-164 Ç. Asetonda ve metanolde  z n r. $[\alpha]_D = -39.5$ (c: 0.16, aseton).

C₂₀H₂₀N₂S (320.13 g/mL)

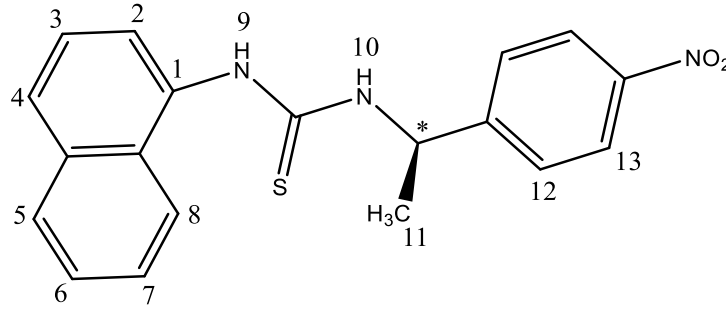
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	74.96	6.29	8.74	10.00
Bulunan:	74.71	6.32	8.43	10.44

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3363 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3147 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2968 (alifatik C-H gerilme bandı); 1591, 1523, 1510, 1497 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1371 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı); 819 (*p*-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ ppm): 1.43 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.29 (3H, d, *J*=8.0 Hz, H₁₄); 2.50 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.59 (1H, ys, *CH); 7.16 (2H, ys, H₁₃); 7.25 (2H, ys, H₁₂); 7.53-7.54 (5H, m, H₂, H₃, H₄, H₆, H₇); 7.82 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₅); 7.96 (1H, s, H₈); 8.05 (1H, ys, H₁₀); 9.55 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 21.12 (C₁₄); 22.27 (C₁₁); 53.15 (*C); 123.25, 125.40, 126.06, 126.53, 126.62, 126.83, 128.57, 129.24, 130.25 (aromatik C); 134.35, 136.24 (C_{ipso}); 141.46 (C₁); 181.79 (C=S).

4.1.13 (R)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(4-(nitrofenil)etil)tiyoüre [13] Sentezi



0.182 g (0.98 mmol) 1-naftilizotiyosiyonat ve 0.200 g (0.98 mmol) (R)-4-nitro- α -metilbenzilamin hidroklorürün 3.2.1’de verilen yönteme göre reaksiyonundan (R)-(-)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(4-nitrofenil)etil)tiyoüre [13] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık sarı toz, verim: % 79, e.n.: 146-148 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -94.0$ (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇N₃O₂S (351.10 g/mL)

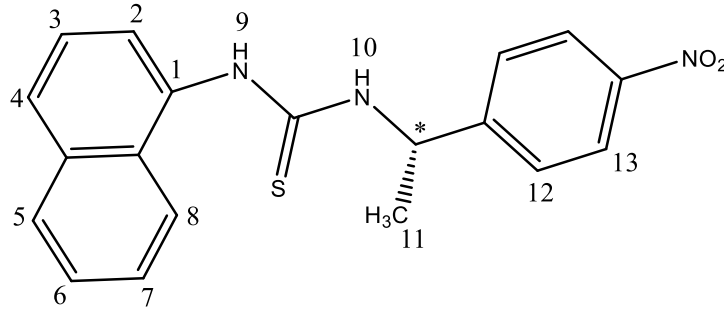
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	64.94	4.88	11.96	9.12
Bulunan:	63.04	5.69	11.56	8.09

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3354 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3105 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2941 (alifatik C-H gerilme bandı); 1595, 1528, 1508, 1490, 1449 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, nitro grubuna ait asimetric gerilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1333 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı, nitro grubuna ait simetric gerilme bandı); 846 (*p*-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ ppm): 1.46 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H₁₁); 2.50 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.69 (1H, ys, *CH); 7.49-7.55 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 7.62 (2H, d, *J*=7.2 Hz, H₁₂); 7.83 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄); 7.94-7.96 (2H, m, H₅, H₈); 8.21 (2H, d, *J*=7.6 Hz, H₁₃); 8.62 (1H, d, *J*=4.8 Hz, H₁₀); 9.95 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.28 (C₁₁); 53.43 (*C); 123.31, 123.91, 125.39, 126.07, 126.55, 126.87, 127.93, 128.58, 130.18 (aromatik C); 134.36, 146.70 (C_{ipso}); 153.06 (C-NO₂); 182.34 (C=S).

4.1.14 (S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(4-(nitrofenil)etil)tiyoüre [14] Sentezi



0.182 g (0.98 mmol) 1-naftilizotiyosiyonat ve 0.200 g (0.98 mmol) (S)-4-nitro- α -metilbenzilamin hidroklorürün 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(naftalen-1-il)-3-(1-(4-nitrofenil)etil)tiyoüre hidrojen klorür [14] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Kahverengi toz, verim: % 93, e.n.: 146-148 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +94.0$ (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₁₇N₃O₂S (351.10 g/mL)

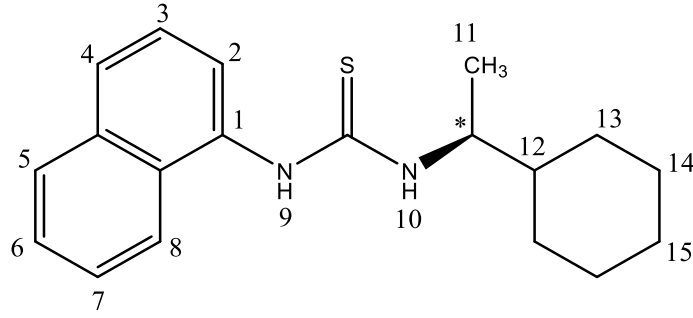
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	64.94	4.88	11.96	9.12
Bulunan:	65.12	6.08	10.34	8.40

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3354 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3105 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2941 (alifatik C-H gerilme bandı); 1595, 1528, 1508, 1490, 1449 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, nitro grubuna ait asimetric gerilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1333 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı, nitro grubuna ait simetric gerilme bandı); 846 (*p*-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ ppm): 1.46 (3H, d, *J*=6.0 Hz, H₁₁); 2.50 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.37 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 5.68 (1H, ys, *CH); 7.48-7.54 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 7.62 (2H, d, *J*=7.2 Hz, H₁₂); 7.82 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄); 7.94-7.96 (2H, t, *J*₁=3.2 Hz, *J*₂=3.2 Hz, H₅, H₈); 8.21 (2H, d, *J*=7.2 Hz, H₁₃); 8.73 (1H, d, *J*=6.4 Hz, H₁₀); 10.02 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 22.34 (C₁₁); 53.40 (*C); 123.32, 123.92, 125.34, 126.03, 126.53, 126.79, 127.92, 128.56, 130.14 (aromatik C); 134.34, 146.69 (C_{ipso}); 153.18 (C-NO₂); 182.37 (C=S).

4.1.15 (S)-(+)-1-(1-sikloheksizetil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [15] Sentezi



0.291 g (1.57 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.57 mmol) (S)-(+)-1-sikloheksizetilaminin 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(+)-1-(1-sikloheksizetil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [15] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 68, e.n.: 123-125 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +22.0$ (c: 0.16, aseton).

C₁₉H₂₄N₂S (312.17 g/mL)

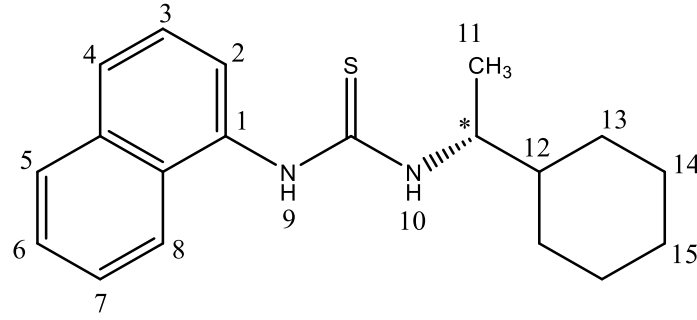
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	73.03	7.74	8.97	10.26
Bulunan:	72.31	8.02	8.88	9.92

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3355 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3211, 3060 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2966, 2920, 2849 (alifatik C-H gerilme bandı); 1594, 1528, 1509, 1480, 1446 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1372 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ ppm): 0.96-1.20 (10H, m, H₁₃, H₁₄, H₁₅); 1.70 (4H, d, *J*=7.2 Hz, H₁₁, H₁₂); 2.50 (DMSO-*d*₆’ya ait pik); 3.37 (DMSO-*d*₆’ya ait su piki); 4.30 (1H, q, *CH); 7.41 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₁₀); 7.51-7.58 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 7.83 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄); 7.89 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H₅); 7.96 (1H, d, *J*=6.4 Hz, H₈); 9.44 (1H, ys, H₉).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.63 (C₁₁); 26.16, 26.22, 26.51, 29.10, 29.49, 42.63 (alifatik C); 54.57 (*C); 123.20, 125.33, 126.06, 126.52, 126.72, 128.60, 130.17 (aromatik C); 134.36, 135.18 (C_{ipso}); 181.83 (C=S).

4.1.16 (R)-(-)-1-(1-sikloheksizetil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [16] Sentezi



0.291 g (1.57 mmol) 1-naftilizotiyosiyanat ve 0.200 g (1.57 mmol) (R)-(-)-1-sikloheksizetilaminin 3.2.1’de verilen yöntemle göre reaksiyonundan (R)-(-)-1-(1-sikloheksizetil)-3-(naftalen-1-il)tiyoüre [16] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Beyaz toz, verim: % 73, e.n.: 123-125 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -22.0$ (c: 0.16, aseton).

$C_{19}H_{24}N_2S$ (312.17 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	73.03	7.74	8.97	10.26
Bulunan:	72.35	6.66	7.19	9.82

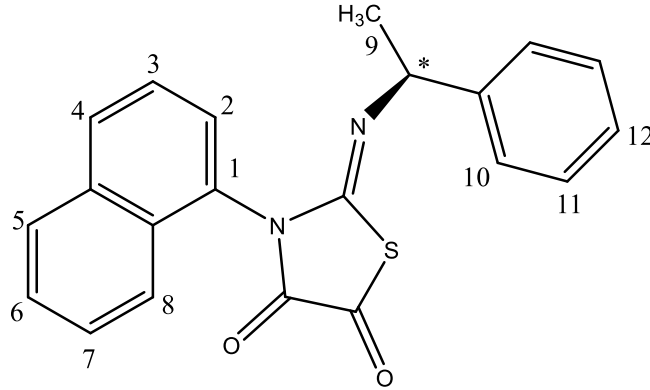
FT IR (KBr) ν_{maks} , cm^{-1} : 3358 (tiyoüreye ait N-H gerilme bandı); 3219, 3060 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2968, 2919, 2849 (sikloheksana ait alifatik C-H gerilme bandı); 1594, 1526, 1480, 1446 (tiyoüreye ait N-H eğilme bandı, aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1372 (tiyoüreye ait C=S gerilme bandı).

^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 0.93-1.20 (10H, m, H_{13} , H_{14} , H_{15}); 1.69 (4H, s, H_{11} , H_{12}); 2.50 (DMSO- d_6 ’ya ait pik); 3.37 (DMSO- d_6 ’ya ait su piki); 4.30 (1H, q, $^*CH$); 7.42 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H_{10}); 7.51-7.58 (4H, m, H_2 , H_3 , H_6 , H_7); 7.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H_4); 7.90 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H_5); 7.96 (1H, d, $J=6.8$ Hz, H_8); 9.45 (1H, ys, H_9).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 17.63 (C_{11}); 26.16, 26.21, 26.51, 29.10, 29.49, 42.62 (alifatik C); 54.58 ($^*C$); 123.20, 125.34, 126.07, 126.53, 126.71, 128.60, 130.15 (aromatik C); 134.36, 135.15 (C_{ipso}); 181.82 (C=S).

4.1.17 (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-feniletıl)imino)tiyazolidin-4,5-dion [17]

Sentezi



0.153 g (0.50 mmol) tiyoüre [1] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yönteme göre reaksiyonundan (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-feniletıl)imino)tiyazolidin-4,5-dion [17] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Kahverengi toz, verim % 78, e.n.: 163-165 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -32.0$ (c: 0.16, aseton).

C₂₁H₁₆N₂O₂S (360.09 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	69.98	4.47	7.77	8.89
Bulunan:	68.63	5.05	7.51	8.19

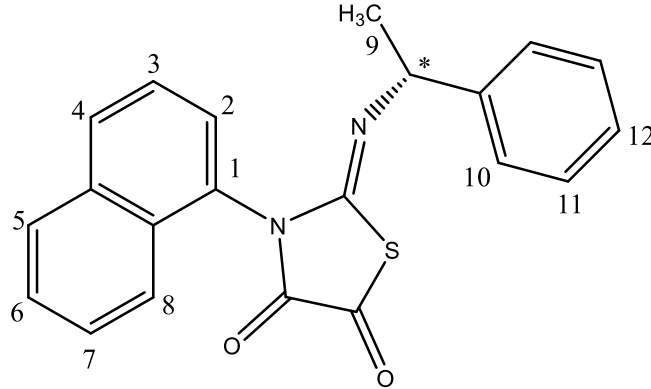
FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3060 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2983 (alifatik C-H gerilme bandı); 1770, 1739 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1598 (C=N gerilme bandı); 1509, 1494, 1449, 1407 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 768 (monosüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.93 (3H, dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, H₉); 2.50 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.45 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 6.10 (1H, p, *CH); 7.32 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H₂); 7.38-7.42 (3H, m, H₁₁, H₁₂); 7.55-7.62 (5H, m, H₃, H₆, H₇, H₁₀); 8.05 (1H, d, $J=4.8$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H₅); 8.22 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.41 (C₉); 53.70 (*C); 123.95, 126.05, 126.66, 127.16, 127.44, 127.57, 127.83, 127.89, 128.12, 128.55, 128.73, 130.50 (aromatik C); 139.14 (C_{ipso}); 144.52 (C₁); 155.87 (C=N); 156.49, 183.37 (C=O).

4.1.18 (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-feniletıl)imino)tiyazolidin-4,5-dion [18]

Sentezi



0.153 g (0.50 mmol) tiyoüre [2] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-feniletıl)imino)tiyazolidin-4,5-dion [18] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 73, e.n.: 163-165 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +32.2$ (c: 0.16, aseton).

C₂₁H₁₆N₂O₂S (360.09 g/mL)

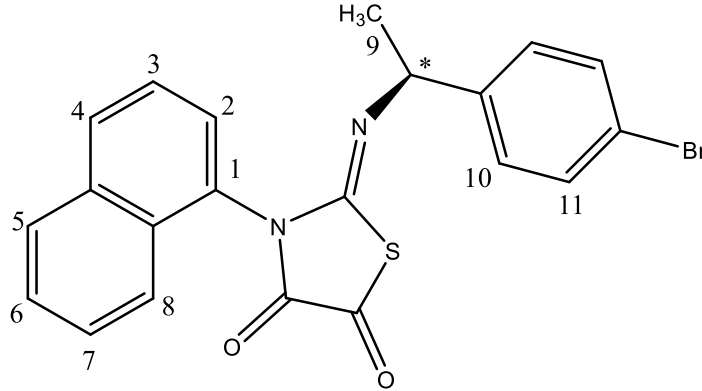
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	69.98	4.47	7.77	8.89
Bulunan:	68.33	4.80	7.73	7.62

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3060 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2978 (alifatik C-H gerilme bandı); 1770, 1739 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1598 (C=N gerilme bandı); 1495, 1449, 1407 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 768 (monosüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.93 (3H, dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, H₉); 2.50 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.45 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 6.10 (1H, p, *CH); 7.33 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₂); 7.38-7.42 (3H, m, H₁₁, H₁₂); 7.56-7.63 (5H, m, H₃, H₆, H₇, H₁₀); 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₄); 8.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H₅); 8.22 (1H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.0$, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.44 (C₉); 53.68 (*C); 124.05, 126.05, 126.69, 127.13, 127.49, 127.62, 127.81, 127.88, 128.13, 128.54, 128.71, 130.48 (aromatik C); 139.52 (C_{ipso}); 144.54 (C₁); 155.91 (C=N); 156.52, 183.38 (C=O).

4.1.19 (S)-(-)-2-((1-(4-bromofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion
[19] Sentezi



0.192 g (0.50 mmol) tiyoüre [3] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(-)-2-((1-(4-bromofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [19] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 42, e.n.: 176-178 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -73.8$ (c: 0.16, aseton).

$C_{21}H_{15}BrN_2O_2S$ (438.00 g/mL)

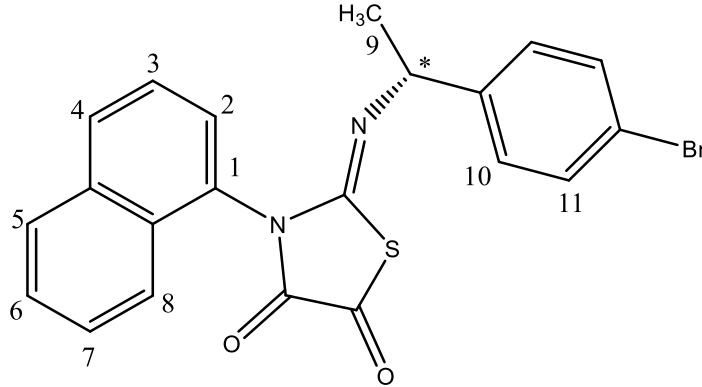
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	57.41	3.44	6.38	7.30
Bulunan:	56.80	3.52	5.89	6.37

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm^{-1} : 3060 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2980 (alifatik C-H gerilme bandı); 1774, 1740 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1597 (C=N gerilme bandı); 1510, 1486, 1463 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1007 (Ar-Br); 779 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.92 (3H, d, $J=7.2$ Hz, H₉); 2.51 (DMSO- d_6 'ya ait pik); 3.37 (DMSO- d_6 'ya ait su piki); 6.05 (1H, p, *CH); 7.52-7.69 (8H, m, H₂, H₃, H₆, H₇, H₁₀, H₁₁); 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H₅); 8.19 (1H, dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, H₈).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 17.17 (C₉); 53.30 (*C); 121.12, 124.17, 126.05, 127.14, 127.41, 128.03, 128.53, 129.03, 129.98, 130.05, 131.51, 131.55 (aromatik C); 134.14 (C_{ipso}); 139.17 (C₁); 155.73 (C=N); 156.55, 182.98 (C=O).

4.1.20 (R)-(+)-2-((1-(4-bromofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [20] Sentezi



0.192 g (0.50 mmol) tiyoüre [4] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemine göre reaksiyonundan (R)-(+)-2-((1-(4-bromofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [20] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 41, e.n.: 175-177 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +73.8$ (c: 0.16, aseton).

$C_{21}H_{15}BrN_2O_2S$ (438.00 g/mL)

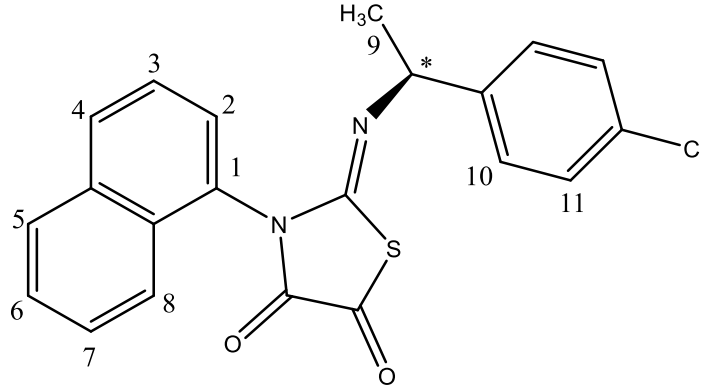
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	57.41	3.44	6.38	7.30
Bulunan:	57.34	3.81	6.31	6.77

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm^{-1} : 3061 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2972 (alifatik C-H gerilme bandı); 1769, 1736 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1596 (C=N gerilme bandı); 1507, 1488, 1465 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1007 (Ar-Br); 779 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.91 (3H, dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, H₉); 2.51 (DMSO- d_6 'ya ait pik); 3.38 (DMSO- d_6 'ya ait su piki); 6.05 (1H, p, *CH); 7.52-7.70 (8H, m, H₂, H₃, H₆, H₇, H₁₀, H₁₁); 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₅); 8.20 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, H₈).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 17.17 (C₉); 53.30 (*C); 121.12, 124.17, 126.05, 127.14, 127.41, 128.09, 128.53, 129.03, 129.98, 130.05, 131.51, 131.55 (aromatik C); 134.14 (C_{ipso}); 139.17 (C₁); 155.74 (C=N); 156.55, 182.98 (C=O).

4.1.21 (S)-(-)-2-((1-(4-klorofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion
[21] Sentezi



0.170 g (0.50 mmol) tiyoüre [5] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemine göre reaksiyonundan (S)-(-)-2-((1-(4-klorofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [21] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık sarı toz, verim % 32, e.n.: 182-184 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -82.5$ (c: 0.16, aseton).

$C_{21}H_{15}ClN_2O_2S$ (394.05 g/mL)

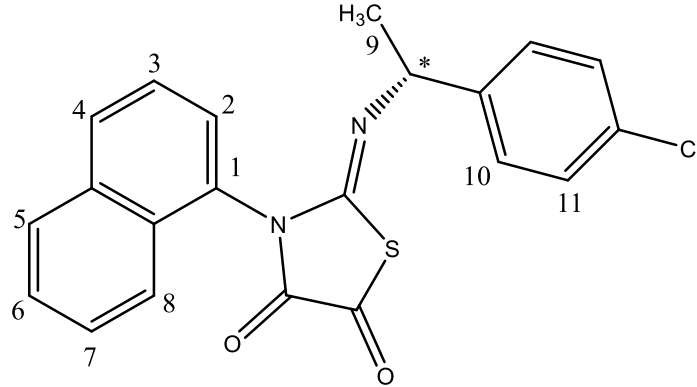
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	63.88	3.83	7.09	8.12
Bulunan:	63.67	4.30	6.91	8.08

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm^{-1} : 3061 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2980 (alifatik C-H gerilme bandı); 1772, 1738 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1599 (C=N gerilme bandı); 1509, 1489, 1465 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1087 (Ar-Cl); 780 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.93 (3H, d, $J=8.0$ Hz, H_9); 2.51 (DMSO- d_6 'ya ait pik); 3.37 (DMSO- d_6 'ya ait su piki); 6.07 (1H, q, $^*CH$); 7.45-7.68 (8H, m, H_2 , H_3 , H_6 , H_7 , H_{10} , H_{11}); 8.05 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H_4); 8.10 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H_5); 8.19 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, H_8).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 17.22 (C_9); 53.25 ($^*C$); 124.17, 126.05, 127.14, 127.41, 128.04, 128.63, 129.12, 129.32, 129.62, 130.48, 132.55, 133.47 (aromatik C); 134.13 (C_{ipso}); 138.74 (C_1); 155.73 (C=N); 156.56, 183.00 (C=O).

4.1.22 (R)-(+)-2-((1-(4-klorofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion
[22] Sentezi



0.170 g (0.50 mmol) tiyoüre [6] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemine göre reaksiyonundan (R)-(+)-2-((1-(4-klorofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [22] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 57, e.n.: 182-184 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +82.5$ (c: 0.16, aseton).

$C_{21}H_{15}ClN_2O_2S$ (394.05 g/mL)

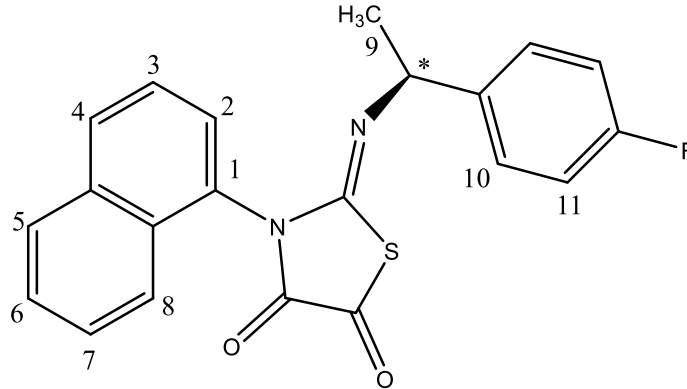
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	63.88	3.83	7.09	8.12
Bulunan:	62.11	3.78	6.65	8.00

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm^{-1} : 3061 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2981 (alifatik C-H gerilme bandı); 1772, 1738 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1600 (C=N gerilme bandı); 1510, 1490, 1468 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1088 (Ar-Cl); 779 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.92 (3H, dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, H₉); 2.51 (DMSO- d_6 'ya ait pik); 3.42 (DMSO- d_6 'ya ait su piki); 6.07 (1H, p, *CH); 7.45-7.69 (8H, m, H₂, H₃, H₆, H₇, H₁₀, H₁₁); 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H₅); 8.20 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, H₈).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 17.23 (C₉); 53.25 (*C); 124.14, 126.05, 127.14, 127.46, 128.04, 128.59, 128.63, 129.63, 129.70, 130.48, 132.50, 132.56 (aromatik C); 134.15 (C_{ipso}); 138.74 (C₁); 155.74 (C=N); 156.57, 183.00 (C=O).

4.1.23 (S)-(-)-2-((1-(4-florofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion
[23] Sentezi



0.216 g (0.66 mmol) tiyoüre [7] ile 0.084 g (0.66 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(-)-2-((1-(4-florofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [23] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık sarı toz, verim % 16, e.n.: 194-196 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -108.8$ (c: 0.16, aseton).

C₂₁H₁₅FN₂O₂S (378.08 g/mL)

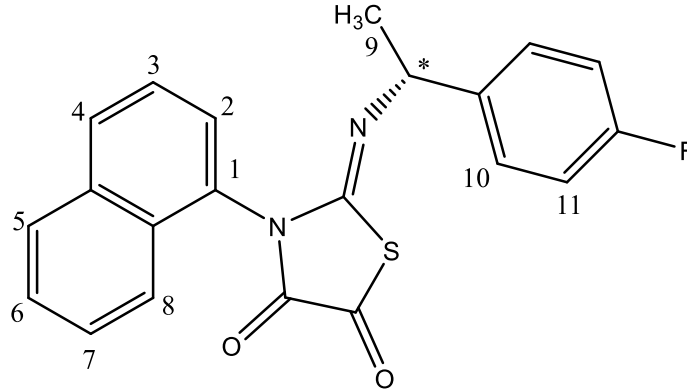
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	66.65	4.00	7.40	8.47
Bulunan:	66.10	4.00	7.17	7.54

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3063 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2980 (alifatik C-H gerilme bandı); 1772, 1737 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1600 (C=N gerilme bandı); 1507, 1466 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1157 (Ar-F); 836 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.93 (3H, d, $J=8.8$ Hz, H₉); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.37 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 6.08 (1H, q, *CH); 7.22 (2H, t, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, H₁₀); 7.55-7.70 (6H, m, H₂, H₃, H₆, H₇, H₁₁); 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H₅); 8.20 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.42 (C₉); 53.30 (*C); 115.30, 115.51, 124.18, 126.04, 127.13, 127.41, 128.05, 128.53, 129.79, 129.87, 130.44, 130.47, 130.69 (aromatik C); 134.14 (C_{ipso}); 135.96 (C₁); 155.72 (C=N); 156.57 (C=O); 160.74 (C-F); 183.07 (C=O).

4.1.24 (R)-(+)-2-((1-(4-florofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion
[24] Sentezi



0.162 g (0.50 mmol) tiyoüre [8] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemine göre reaksiyonundan (R)-(+)-2-((1-(4-florofenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [24] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 48, e.n.: 194-196 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +108.8$ (c: 0.16, aseton).

$C_{21}H_{15}FN_2O_2S$ (378.08 g/mL)

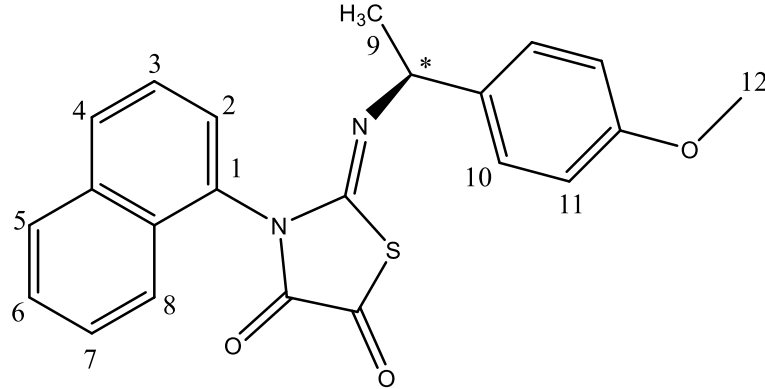
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	66.65	4.00	7.40	8.47
Bulunan:	66.28	4.15	6.95	8.40

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm^{-1} : 3063 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2982 (alifatik C-H gerilme bandı); 1771, 1737 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1600 (C=N gerilme bandı); 1507, 1466 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1157 (Ar-F); 836 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.93 (3H, d, $J=7.2$ Hz, H_9); 2.51 (DMSO- d_6 'ya ait pik); 3.37 (DMSO- d_6 'ya ait su piki); 6.08 (1H, q, $^*CH$); 7.23 (2H, t, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, H_{10}); 7.57-7.70 (6H, m, $H_2, H_3, H_6, H_7, H_{11}$); 8.05 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H_4); 8.10 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H_5); 8.19 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, H_8).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 17.41 (C_9); 53.30 ($^*C$); 115.30, 115.51, 124.18, 126.04, 127.13, 127.40, 128.05, 128.53, 129.79, 129.87, 130.44, 130.47, 130.69 (aromatik C); 134.14 (C_{ipso}); 135.96 (C_1); 155.72 (C=N); 156.58 (C=O); 160.75 (C-F); 183.08 (C=O).

4.1.25 (S)-(-)-2-((1-(4-metoksifenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [25] Sentezi



0.112 g (0.33 mmol) tiyoüre [9] ile 0.042 g (0.33 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(-)-2-((1-(4-metoksifenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [25] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 32, e.n.: 104-106 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -55.0$ (c: 0.16, aseton).

C₂₂H₁₈N₂O₃S (390.10 g/mL)

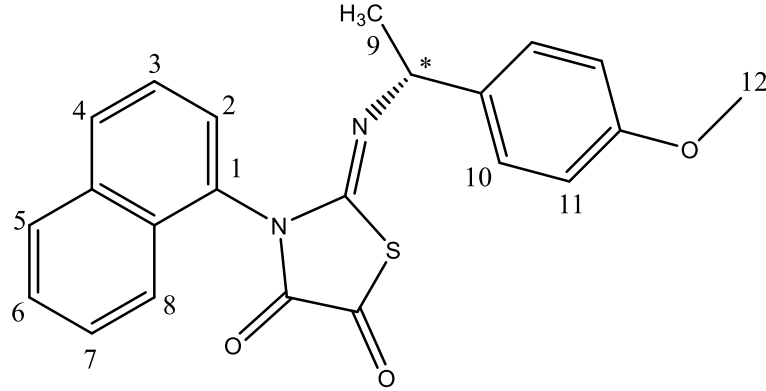
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	67.68	4.65	7.17	8.21
Bulunan:	66.74	5.03	6.79	8.10

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3057 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2965 (alifatik C-H gerilme bandı); 1770, 1737 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1610 (C=N gerilme bandı); 1511, 1466 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 832 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.90 (3H, dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=10.0$ Hz, H₉); 2.50 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 3.74-3.78 (3H, m, H₁₂); 6.05 (1H, p, *CH); 6.94-6.95 (2H, m, H₁₁); 7.47-7.66 (6H, m, H₂, H₃, H₆, H₇, H₁₀), 8.04 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H₅); 8.19 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.51 (C₉); 48.85 (C₁₂); 55.58 (*C); 114.01, 114.08, 126.04, 126.66, 127.12, 127.48, 127.83, 127.88, 128.12, 128.53, 128.84, 129.06, 130.45 (aromatik C); 134.13 (C_{ipso}); 136.20 (C₁); 156.52 (C-O); 159.07 (C=N); 162.78, 182.93 (C=O).

4.1.26 (R)-(+)-2-((1-(4-metoksifenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [26] Sentezi



0.112 g (0.33 mmol) tiyoüre **[10]** ile 0.042 g (0.33 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (R)-(+)-2-((1-(4-metoksifenil)etil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion **[26]** elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 66, e.n.: 104-106 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +55.0$ (c: 0.16, aseton).

C₂₂H₁₈N₂O₃S (390.10 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	67.68	4.65	7.17	8.21
Bulunan:	66.30	5.44	6.64	8.11

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3056 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2964 (alifatik C-H gerilme bandı); 1770, 1735 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1610 (C=N gerilme bandı); 1510, 1465 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 831 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

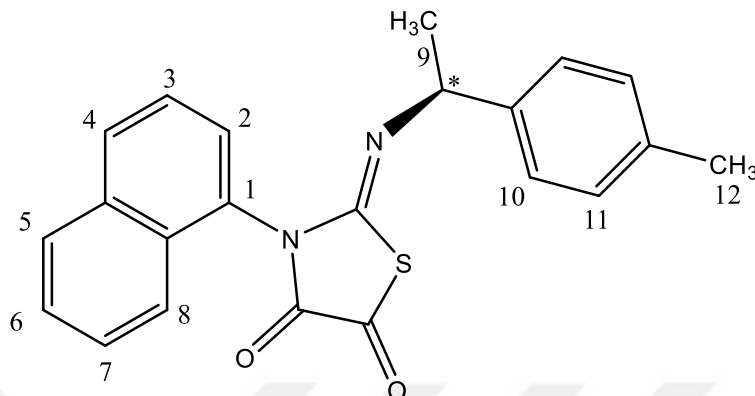
¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.90 (3H, dd, $J_1=3.2$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, H₉); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 3.73-3.77 (3H, m, H₁₂); 6.05 (1H, p, *CH); 6.93-6.97 (2H, m, H₁₁); 7.48-7.65 (6H, m, H₂, H₃, H₆, H₇, H₁₀), 8.04 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=6.8$ Hz, H₅); 8.20 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.52 (C₉); 48.36 (C₁₂); 55.58 (*C); 114.01, 114.08, 126.04, 126.51, 127.12, 127.48, 127.83, 127.88, 128.12, 128.54, 128.85, 129.06, 130.45 (aromatik C); 134.15 (C_{ipso}); 136.42 (C₁); 156.52 (C-O); 159.08

(C=N); 162.81, 182.94 (C=O).

4.1.27 (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(*p*-tolil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion [27]

Sentezi



0.160 g (0.50 mmol) tiyoüre [11] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(*p*-tolil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion [27] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 21, e.n.: 102-104 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = -80.0$ (c: 0.16, aseton).

C₂₂H₁₈N₂O₂S (374.11 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	70.57	4.85	7.48	8.56
Bulunan:	70.52	5.27	7.42	7.60

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3054 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2974 (alifatik C-H gerilme bandı); 1773, 1738 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1595 (C=N gerilme bandı); 1514 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1067 (Ar-CH₃); 778 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

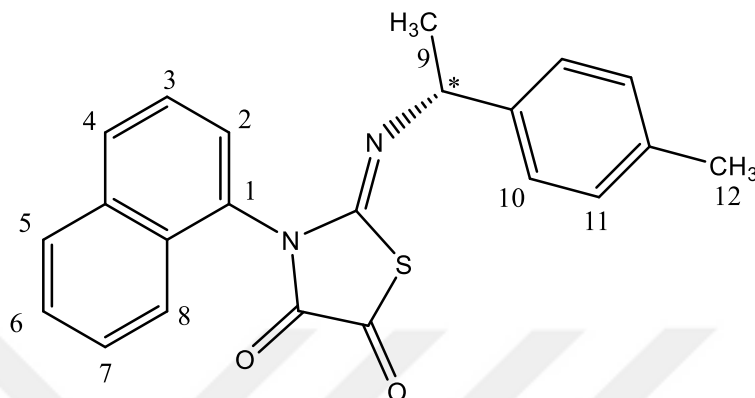
¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.91 (3H, t, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, H₉); 2.32 (3H, s, H₁₂); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.37 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 6.05 (1H, p, *CH); 7.20-7.21 (2H, m, H₁₁); 7.45-7.46 (2H, m, H₁₀); 7.53-7.71 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 8.05 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H₅); 8.19 (1H, dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.46 (C₉); 21.13 (C₁₂); 53.80 (*C); 123.98, 124.18, 126.04, 126.61, 127.12, 127.40, 127.56, 128.12, 128.54, 129.25, 129.32,

130.46 (aromatik C); 134.14 (C_{ipso}); 137.05 (C₁); 155.68 (C=N); 156.54, 183.13 (C=O).

4.1.28 (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(p-tolil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion [28]

Sentezi



0.160 g (0.50 mmol) tiyoüre [12] ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(p-tolil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion [28] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 28, e.n.: 102-104 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +79.8$ (c: 0.16, aseton).

C₂₂H₁₈N₂O₂S (374.11 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	70.57	4.85	7.48	8.56
Bulunan:	69.90	5.15	7.13	8.46

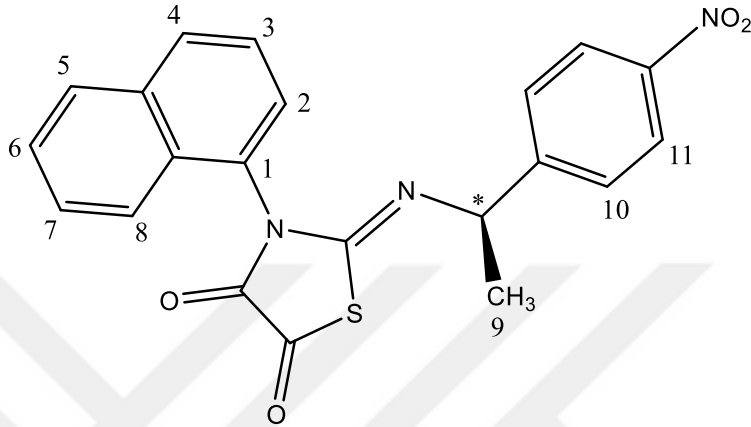
FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3054 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2973 (alifatik C-H gerilme bandı); 1772, 1737 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1598 (C=N gerilme bandı); 1513 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 1065 (Ar-CH₃); 779 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.91 (3H, t, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, H₉); 2.31 (3H, s, H₁₂); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.47 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 6.06 (1H, p, *CH); 7.16-7.24 (2H, m, H₁₁); 7.45-7.46 (2H, m, H₁₀); 7.55-7.71 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 8.05 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H₄); 8.10 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H₅); 8.19 (1H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.46 (C₉); 21.13 (C₁₂); 53.79 (*C); 124.00,

124.19, 126.05, 126.62, 127.13, 127.38, 127.56, 128.12, 128.54, 129.25, 129.32, 130.46 (aromatik C); 134.14 (C_{ipso}); 137.05 (C₁); 155.69 (C=N); 156.56, 183.14 (C=O).

4.1.29 (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(4-nitrofenil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion
[29] Sentezi



0.129 g (0.33 mmol) tiyoüre [13] ile 0.042 g (0.33 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yönteme göre reaksiyonundan (R)-(+)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(4-nitrofenil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion [29] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Açık sarı toz, verim % 62, e.n.: 184-186 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. $[\alpha]_D = +52.5$ (c: 0.16, aseton).

C₂₁H₁₅N₃O₄S (405.08 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	62.21	3.73	10.36	7.91
Bulunan:	61.99	4.84	10.42	7.74

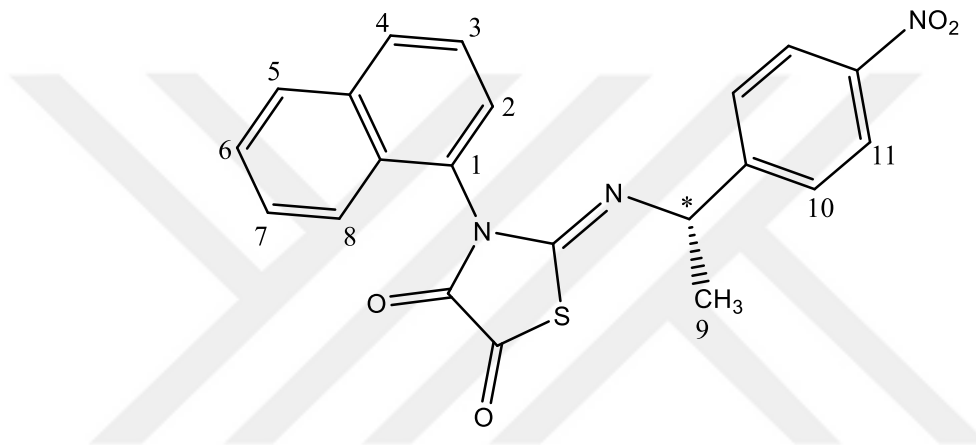
FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3043 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2976 (alifatik C-H gerilme bandı); 1771, 1742 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1598 (C=N gerilme bandı); 1515, 1464, 1409 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı, nitro grubuna ait asimetric gerilme bandı); 1338 (nitro grubuna ait simetric gerilme bandı); 854 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.97 (3H, t, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, H₉); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 6.18 (1H, p, *CH); 7.56-7.71 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 7.88 (2H, dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, H₁₀); 8.05 (1H, d, $J=7.2$

Hz, H₄); 8.11 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₅); 8.21 (1H, dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=8.8 Hz, H₈); 8.26 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H₁₁).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.28 (C₉); 53.26 (*C); 123.74, 123.79, 123.91, 124.15, 126.06, 127.16, 127.44, 127.92, 128.06, 128.53, 128.91, 128.99, 130.52 (aromatik C); 134.14 (C₁); 147.18 (C-NO₂); 155.82 (C_{ipso}); 156.03 (C=N); 156.52, 182.77 (C=O).

4.1.30 (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(4-nitrofenil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion
[30] Sentezi



0.193 g (0.50 mmol) tiyoüre **[14]** ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yönteme göre reaksiyonundan (S)-(-)-3-(naftalen-1-il)-2-((1-(4-nitrofenil)etil)imino)tiyazolidin-4,5-dion **[30]** elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 63, e.n.: 184-186 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. [α]_D = -52.0 (c: 0.16, aseton).

C₂₁H₁₅N₃O₄S (405.08 g/mL)

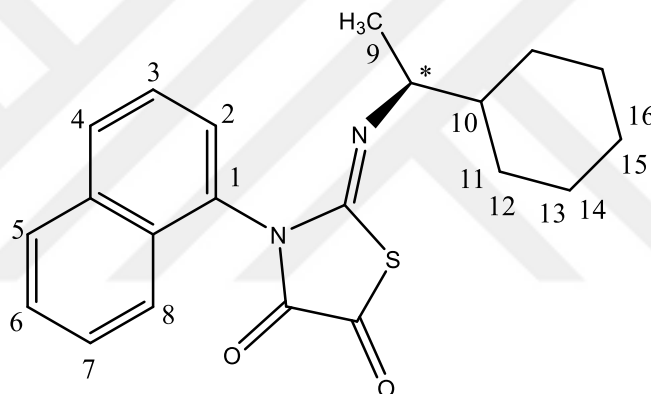
Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	62.21	3.73	10.36	7.91
Bulunan:	62.36	6.01	10.04	7.32

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3042 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2976 (alifatik C-H gerilme bandı); 1771, 1742 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bandı); 1598 (C=N gerilme bandı); 1515, 1465, 1410 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı, nitro grubuna ait asimetric gerilme bandı); 1339 (nitro grubuna ait simetric gerilme bandı); 854 (1,4-disüstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ ppm): 1.97 (3H, t, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=7.6 Hz H₉); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 6.17 (1H, p, *CH); 7.48-7.71 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 7.88 (2H, dd, *J*₁=6.4 Hz, *J*₂=6.4 Hz, H₁₀); 8.05 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H₄); 8.11 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H₅); 8.21 (1H, dd, *J*₁=4.4 Hz, *J*₂=4.4 Hz, H₈); 8.25 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H₁₁).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 17.29 (C₉); 53.28 (*C); 123.74, 123.79, 123.93, 124.15, 126.06, 127.16, 127.47, 128.00, 128.07, 128.53, 128.91, 129.00, 130.52 (aromatik C); 134.15 (C₁); 147.19 (C-NO₂); 155.82 (C_{ipso}); 156.02 (C=N); 156.51, 182.78 (C=O).

4.1.31 (S)-(-)-2-((1-sikloheksizetil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [31] Sentezi



0.206 g (0.66 mmol) tiyoüre [15] ile 0.084 g (0.66 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (S)-(-)-2-((1-sikloheksizetil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [31] elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 24, e.n.: 168-170 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. [α]_D = -20.0 (c: 0.16, aseton).

C₂₁H₂₂N₂O₂S (366.14 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	68.83	6.05	7.64	8.75
Bulunan:	69.97	6.43	7.59	8.73

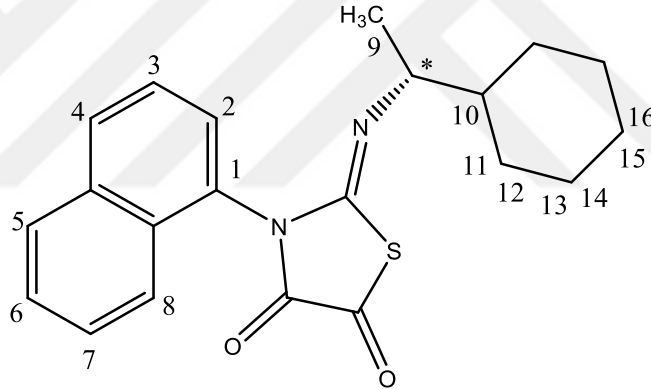
FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹ : 3055 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2924, 2851 (alifatik C-H gerilme bandı); 1770, 1736 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme

bandı); 1600 (C=N gerilme bandı); 1510, 1467, 1447 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 771 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.16-1.25 (3H, m, H₉); 1.46-2.07 (11H, m, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆); 2.50 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 3.94 (1H, p, *CH); 7.60-7.66 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 8.05 (1H, d, *J*=6.8 Hz, H₄); 8.10 (1H, d, *J*=6.4 Hz, H₅); 8.15 (1H, dd, *J*₁=2.8 Hz, *J*₂=2.8 Hz, H₈).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 15.70 (C₉); 25.86, 25.92, 26.19, 29.83, 29.89, 29.98 (siklohekzil); 53.90 (*C); 123.78, 123.87, 125.98, 127.09, 127.17, 127.95, 128.56, 130.34, 130.43 (aromatik C); 134.15 (C₁); 154.16 (C=N); 157.53, 183.75 (C=O).

4.1.32 (*R*)-(+)-2-((1-siklohekziletil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion [32] Sentezi



0.156 g (0.50 mmol) tiyoüre **[16]** ile 0.063 g (0.50 mmol) okzalil klorürün 3.2.2'deki yöntemle göre reaksiyonundan (*R*)-(+)-2-((1-siklohekziletil)imino)-3-(naftalen-1-il)tiyazolidin-4,5-dion **[32]** elde edildi. Oluşan kristaller petrol eteri ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Sarı toz, verim % 48, e.n.: 168-170 °C. Asetonda ve metanolde çözünür. [α]_D = +20.2 (c: 0.16, aseton).

C₂₁H₂₂N₂O₂S (366.14 g/mL)

Elemental Analiz:	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	68.83	6.05	7.64	8.75
Bulunan:	68.63	6.36	7.63	8.25

FT IR (KBr) ν_{maks} , cm⁻¹: 3055 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2924, 2851 (alifatik C-H gerilme bandı); 1770, 1736 (tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme

bandı); 1600 (C=N gerilme bandı); 1512, 1467, 1447 (aromatik halkaya ait C=C gerilme bandı); 771 (1,4-disübstitüe benzen halkasına ait C-H eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.15-1.26 (3H, m, H₉); 1.45-2.03 (11H, m, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆); 2.51 (DMSO-*d*₆'ya ait pik); 3.38 (DMSO-*d*₆'ya ait su piki); 3.94 (1H, p, *CH); 7.58-7.70 (4H, m, H₂, H₃, H₆, H₇); 8.06 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₄); 8.11 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H₅); 8.16 (1H, dd, *J*₁=4.4 Hz, *J*₂=4.4 Hz, H₈).

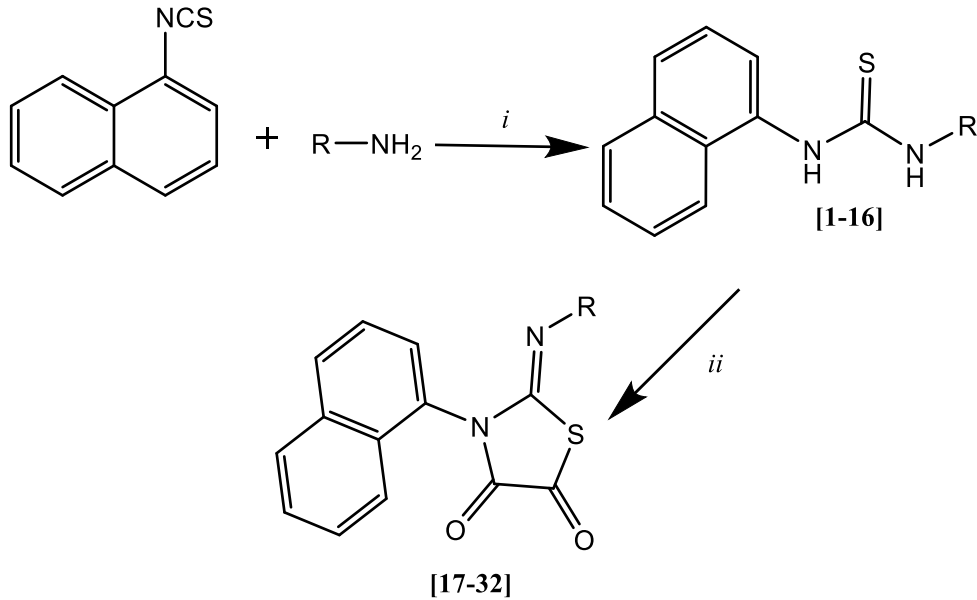
¹³C NMR (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 15.70 (C₉); 25.87, 25.92, 26.19, 29.84, 29.90, 29.98 (sikloheksil); 53.92 (*C); 123.77, 123.86, 125.98, 127.09, 127.17, 127.95, 128.56, 130.34, 130.46 (aromatik C); 134.16 (C₁); 154.16 (C=N); 157.52, 183.69 (C=O).

BÖLÜM V

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi

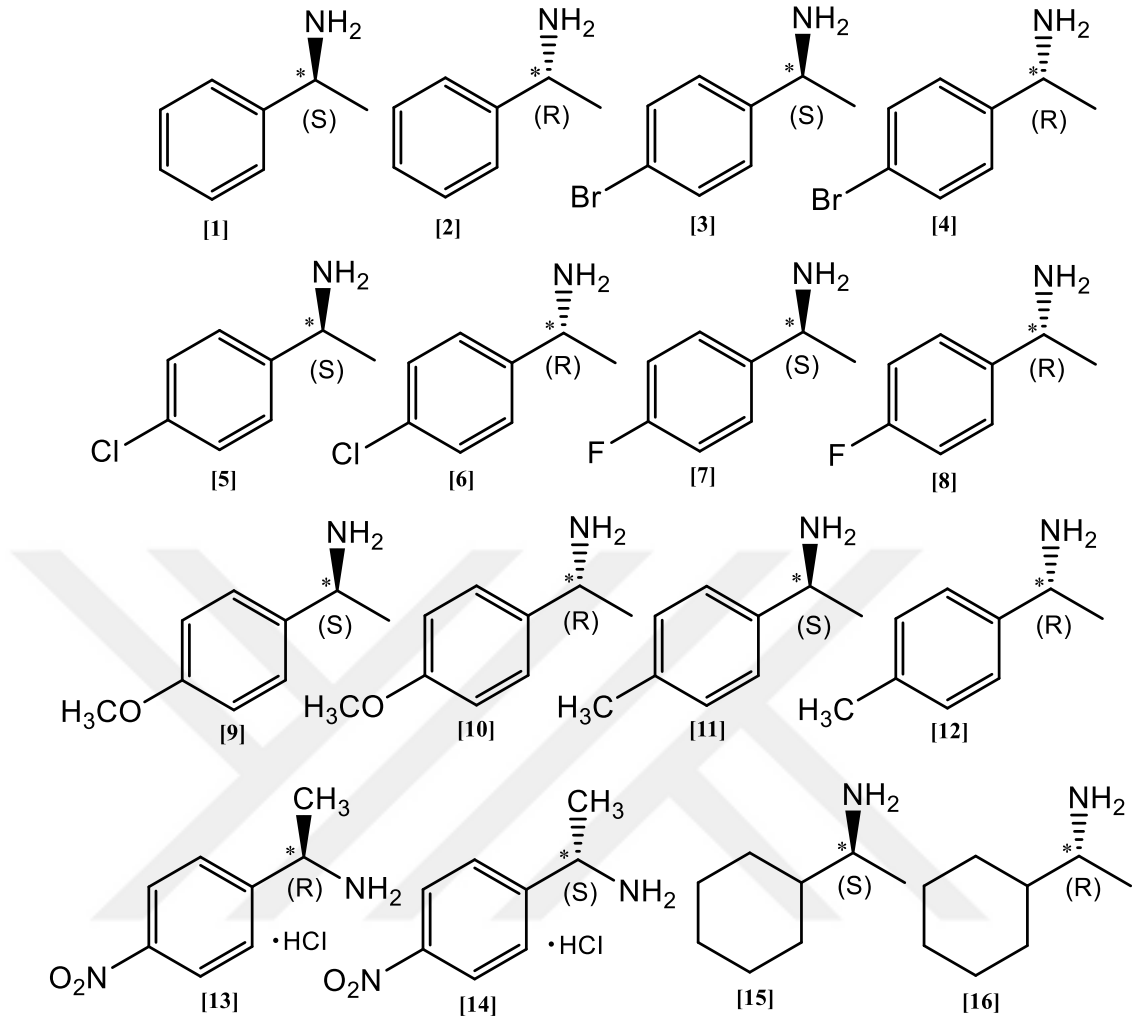
Tez çalışmasında kiral tiyoüreler ve bunların siklizasyon ürünleri olarak toplam 32 adet bileşik sentezlenmiş ve scifinder.cas.org'da taranarak orijinal oldukları tespit edilmiştir. Başlangıç maddesi olarak 1-naftilizotiyosiyanatın 3.2.1'deki yöntemle göre susuz asetonlu ortamda farklı kiral aminler ile tepkimesinden elde edilen süstitüe kiral tiyoüre türevleri **[1-16]**, ikinci aşamada okzalil klorür ile 3.2.2'deki yöntemle göre diklorometanlı ortamda siklizasyonundan 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevleri **[17-32]** elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin sentez şeması Şekil 5.1'de ve bu çalışmada kullanılan süstitüentler Şekil 5.2'de gösterilmiştir.



Şekil 5.1 Tiyoüre Türevleri ve Siklizasyon Ürünleri Sentez Şeması.

i : Susuz aseton, *ii* : Okzalil klorür, Diklorometan

Sübstitüentler - * Kiral merkez.



Şekil 5.2 Sentezlenen bileşiklere ait sübstitüentler.

Elde edilen bileşiklerin kapalı formülleri, renkleri, verimleri, erime noktaları ve molekül ağırlıkları ve özgül çevirme açıları gibi karakteristik özellikleri Tablo 5.1’de verilmiştir. Tez çalışmamız kapsamında sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları, elemental analiz, infrared (IR), ¹H NMR, ¹³C NMR gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

Tablo 5.1 Sentezlenen bileşiklerin [1-32] karakteristik özellikleri.

Bileşik	Kapalı Formül	Renk	Verim %	E.N. (°C)	M.A.(g/mol)	Çevirme Açısı [α] _D
[1]	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ S	Kahverengi	93	124-126	306.12	41.0
[2]	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ S	Açık sarı	74	124-126	306.12	-41.2
[3]	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ S	Açık sarı	77	165-167	384.03	43.0
[4]	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ S	Beyaz	75	165-167	384.03	-43.0
[5]	C ₁₉ H ₁₇ CIN ₂ S	Kirli beyaz	76	166-168	340.08	44.0
[6]	C ₁₉ H ₁₇ CIN ₂ S	Beyaz	68	167-169	340.08	-44.0
[7]	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ S	Açık sarı	84	155-157	324.11	26.0
[8]	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ S	Kirli beyaz	85	156-158	324.11	-26.0
[9]	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ OS	Beyaz	80	166-168	336.13	33.5
[10]	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ OS	Beyaz	61	166-168	336.13	-33.5
[11]	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ S	Beyaz	81	162-164	320.13	39.5
[12]	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ S	Beyaz	87	162-164	320.13	-39.5
[13]	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	Açık sarı	79	146-148	351.10	-94.0
[14]	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	Kahverengi	93	146-148	351.10	94.0
[15]	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ S	Beyaz	68	123-125	312.17	22.0
[16]	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ S	Beyaz	73	123-125	312.17	-22.0
[17]	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	Kahverengi	78	163-165	360.09	-32.0
[18]	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	Sarı	73	163-165	360.09	32.2
[19]	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	Sarı	42	176-178	438.00	-73.8
[20]	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	Sarı	41	175-177	438.00	73.8
[21]	C ₂₁ H ₁₅ CIN ₂ O ₂ S	Açık sarı	32	182-184	394.05	-82.5
[22]	C ₂₁ H ₁₅ CIN ₂ O ₂ S	Sarı	57	182-184	394.05	82.5
[23]	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	Açık sarı	16	194-196	378.08	-108.8
[24]	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	Sarı	48	194-196	378.08	108.8
[25]	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	Sarı	32	104-106	390.10	-55.0
[26]	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	Sarı	66	104-106	390.10	55.0
[27]	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	Sarı	21	102-104	374.11	-80.0
[28]	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	Sarı	28	102-104	374.11	79.8
[29]	C ₂₁ H ₁₆ CIN ₃ O ₄ S	Açık sarı	62	184-186	405.08	52.5
[30]	C ₂₁ H ₁₆ CIN ₃ O ₄ S	Sarı	63	184-186	405.08	-52.0
[31]	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	Sarı	24	168-170	366.14	-20.0
[32]	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	Sarı	48	168-170	366.14	20.2

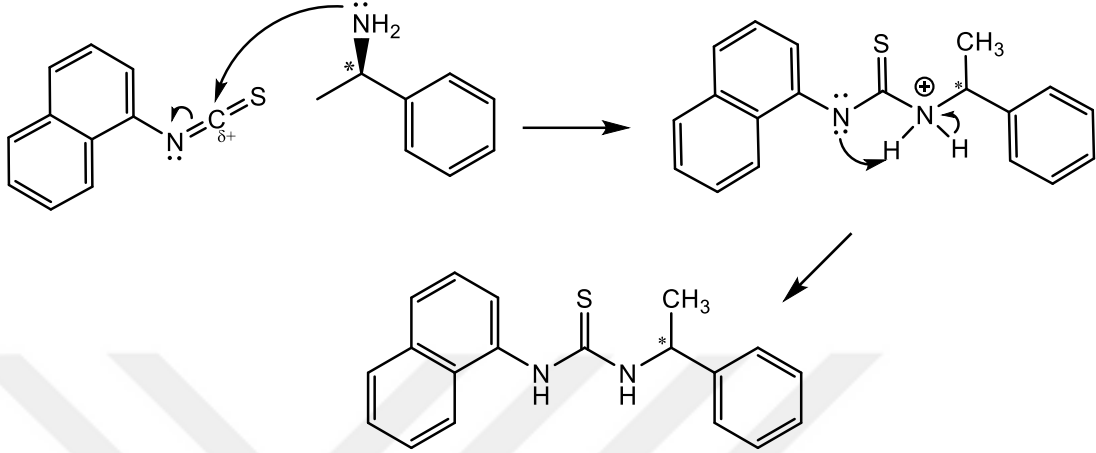
Sentezlenen tüm bileşiklerin elementel analizleri sonucunda elde edilen C, H, N ve S yüzde verileri Tablo 5.2’de verilmiştir.

Tablo 5.2 Sentezlenen bileşiklerin [1-32] elementel analiz verileri.

Bileşik	Elementel Analiz: % Hesaplanan (% Bulunan)			
	C	H	N	S
[1]	74.47 (74.18)	5.92 (6.04)	9.14 (8.85)	10.46 (9.99)
[2]	74.47 (73.63)	5.92 (5.99)	9.14 (9.04)	10.46 (9.35)
[3]	59.23 (59.92)	4.45 (4.41)	7.27 (7.00)	8.32 (7.60)
[4]	59.23 (59.86)	4.45 (4.45)	7.27 (6.90)	8.32 (8.15)
[5]	66.95 (66.95)	5.03 (4.71)	8.22 (7.42)	9.41 (9.25)
[6]	66.95 (66.52)	5.03 (5.08)	8.22 (7.76)	9.41 (9.49)
[7]	70.34 (70.00)	5.28 (5.31)	8.64 (8.22)	9.88 (10.24)
[8]	70.34 (70.38)	5.28 (5.24)	8.64 (8.18)	9.88 (9.41)
[9]	71.40 (70.36)	5.99 (6.09)	8.33 (8.17)	9.53 (9.52)
[10]	71.40 (70.04)	5.99 (6.13)	8.33 (8.00)	9.53 (9.03)
[11]	74.96 (73.68)	6.29 (6.41)	8.74 (8.68)	10.00 (10.21)
[12]	74.96 (74.71)	6.29 (6.32)	8.74 (8.43)	10.00 (10.44)
[13]	64.94 (63.04)	4.88 (5.69)	11.96 (11.56)	9.12 (8.09)
[14]	64.94 (65.12)	4.88 (6.08)	11.96 (10.34)	9.12 (8.40)
[15]	73.03 (72.31)	7.74 (8.02)	8.97 (8.88)	10.26 (9.92)
[16]	73.03 (72.35)	7.74 (6.66)	8.97 (7.19)	10.26 (9.82)
[17]	69.98 (68.63)	4.47 (5.05)	7.77 (7.51)	8.89 (8.19)
[18]	69.98 (68.33)	4.47 (4.80)	7.77 (7.73)	8.89 (7.62)
[19]	57.41 (56.80)	3.44 (3.52)	6.38 (5.89)	7.30 (6.37)
[20]	57.41 (57.34)	3.44 (3.81)	6.38 (6.31)	7.30 (6.77)
[21]	63.88 (63.67)	3.83 (4.30)	7.09 (6.91)	8.12 (8.08)
[22]	63.88 (62.11)	3.83 (3.78)	7.09 (6.65)	8.12 (8.00)
[23]	66.65 (66.10)	4.00 (4.00)	7.40 (7.17)	8.47 (7.54)
[24]	66.65 (66.28)	4.00 (4.15)	7.40 (6.95)	8.47 (8.40)
[25]	67.68 (66.74)	4.65 (5.03)	7.17 (6.79)	8.21 (8.10)
[26]	67.68 (66.30)	4.65 (5.44)	7.17 (6.64)	8.21 (8.11)
[27]	70.57 (70.52)	4.85 (5.27)	7.48 (7.42)	8.56 (7.60)
[28]	70.57 (69.90)	4.85 (5.15)	7.48 (7.13)	8.56 (8.46)
[29]	62.21 (61.99)	3.73 (4.84)	10.36 (10.42)	7.91 (7.74)
[30]	62.21 (62.36)	3.73 (6.01)	10.36 (10.04)	7.91 (7.32)
[31]	68.83 (69.97)	6.05 (6.43)	7.64 (7.59)	8.75 (8.73)
[32]	68.83 (68.63)	6.05 (6.36)	7.64 (7.63)	8.75 (8.25)

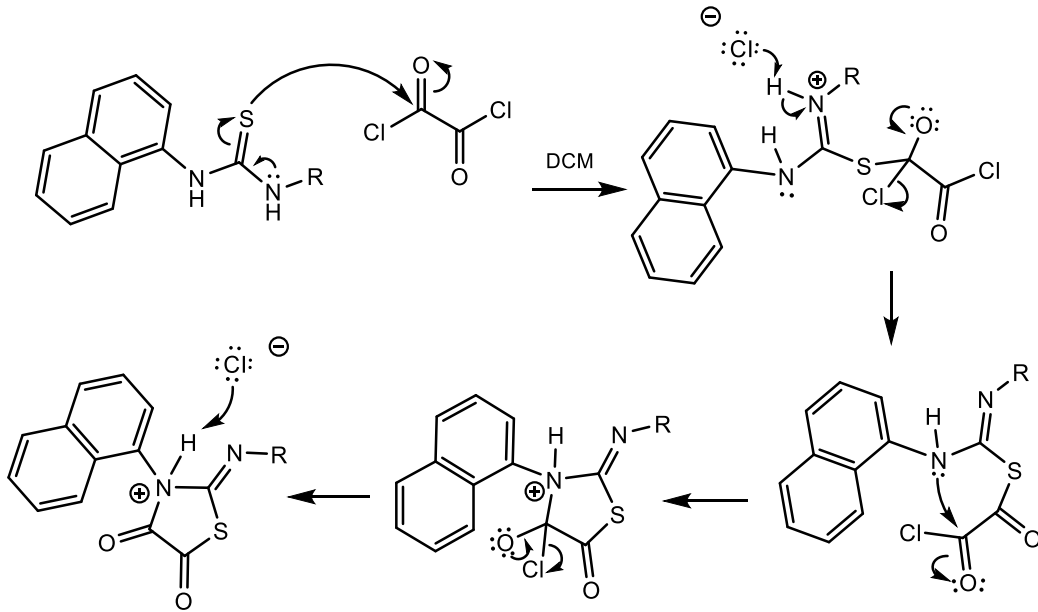
Tiyoürelerin sentez mekanizması incelendiğinde; amin bileşiğinin azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri izotiyosiyanat molekülünün nispeten elektropozitif olan karbon atomuna atak yapar ve C=N bağının π elektronları daha

elektronegatif olduğu için N atomu üzerine açılır. Oluşan karbonyum iyonu ile kuvvetli bir nükleofil olan amin ucu bir bağ oluşturmakta ve azota bağlı protonun ayrılarak fazla elektron çifti taşıyan diğer azota bağlanmasıyla reaksiyon tamamlanmaktadır (Şekil 5.3).



Şekil 5.3 Bileşik [1] üzerinden tiyoürelerin sentez mekanizması.

Çalışmamızda tiyoüre türevi bileşiklerin [1-16] sentezi, izotiyosiyanatların süstitüe amin bileşikleri ile nükleofilik katılma reaksiyonu esasına göre gerçekleştirilmiştir (Yıldırım, 2014). Tiyoüre türevleri ile okzalil klorürün, literatüre uygun olarak diklorometanlı ortamda reaksiyona sokularak sentezlemeyi amaçladığımız 1,3-tiyazolidin-4,5-dionlar [17-32] elde edilmiştir. Sentezlenen tiyazolidin halkalarının sentez mekanizması ise Şekil 5.4’de verilmiştir.



Şekil 5.4 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion halkası oluşumu reaksiyon mekanizması.

5.1.1. FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

IR Spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında taranarak sentezi hedeflenen bileşiklerin fonksiyonel grupları tespit edilmiştir. Tiyöüre türevlerinin [1-16] IR bantları Tablo 5.3’de verilmiştir.

Tablo 5.3 Tiyöüre türevlerinin [1-16] IR spektrumlarındaki karakteristik bantlar.

Bileşik	-NH g.b.	Aromatik CH g.b.	Alifatik CH g.b.	C=S g.b.
[1]	3360	3139	2970	1376
[2]	3360	3138	2970	1378
[3]	3364	3151	2970	1374
[4]	3364	3153	2969	1374
[5]	3365	3148	2971	1374
[6]	3365	3148	2971	1374
[7]	3366	3156	2976	1376
[8]	3366	3155	2975	1375
[9]	3315	3129	2968	1391
[10]	3316	3129	2968	1391
[11]	3364	3149	2972	1372
[12]	3363	3147	2968	1371
[13]	3354	3105	2941	1333
[14]	3354	3105	2941	1333
[15]	3355	3211	3060	1372
[16]	3356	3219	3060	1372

Sentezlenen tiyöüre türevlerinin [1-16] karakteristik IR bantları incelendiğinde; tiyöüre grubuna ait N-H gerilme bantlarının 3366-3315 cm^{-1} , aromatik halkaya ve alifatik gruplara ait C-H gerilme bantlarının 3219-2941 cm^{-1} , tiyöüre grubuna ait C=S gerilme bantlarının 1333-1391 cm^{-1} aralıklarında çıktığı tespit edilmiştir.

Karaman vd. (2018) yaptığı çalışmada; sentezledikleri tiyöürelerin N-H gerilme bantlarını 3389-3208 cm^{-1} aralığında, Eshkil vd. (2017) ise C=S gerilme bantlarını 1358-1182 cm^{-1} aralığında, Maddhava vd. (2012) ise C=S gerilme bantlarını 1498-1398 cm^{-1} aralığında gözlemlemişlerdir. Bu verilerin bu tezde elde edilen IR spektrum verileriyle uyumlu olması tiyöüre sentezinin gerçekleştiğinin kanıtıdır.

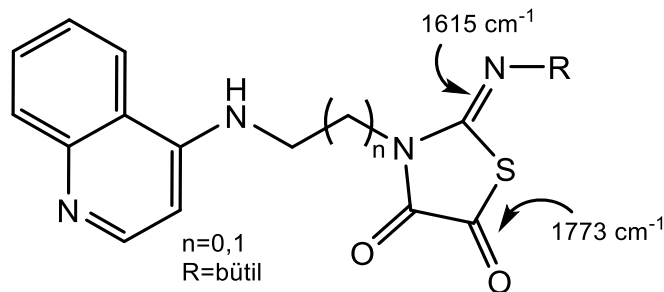
Tiyazolidin-4,5-dion türevi [17-32] ürünlerinin IR Spektrumları Tablo 5.4’te verilmiştir.

Tablo 5.4 Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] IR spektrumlarındaki karakteristik bantlar.

Bileşik	Aromatik CH g.b.	Alifatik CH g.b.	C=O g.b.	C=N ve C=C g.b.
[17]	3060	2983	1770, 1739	1598
[18]	3060	2978	1770, 1739	1598
[19]	3060	2981	1774, 1740	1597
[20]	3061	2972	1769, 1736	1596
[21]	3061	2980	1772, 1738	1599
[22]	3061	2981	1772, 1738	1600
[23]	3063	2980	1772, 1737	1600
[24]	3063	2982	1771, 1737	1600
[25]	3057	2965	1770, 1737	1610
[26]	3056	2964	1770, 1735	1610
[27]	3054	2974	1773, 1738	1595
[28]	3054	2973	1772, 1737	1598
[29]	3043	2976	1771, 1742	1598
[30]	3042	2976	1772, 1742	1598
[31]	3055	2924-2851	1769, 1736	1600
[32]	3055	2924-2851	1770, 1736	1600

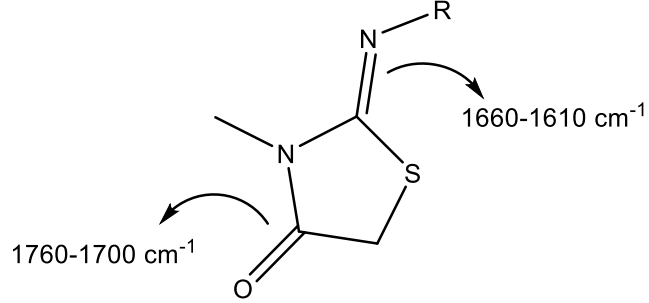
*g.b. = gerilme bandı

Tiyazolidin-4,5-dion türevi [17-32] ürünlerinin IR Spektrumları incelendiğinde, Alifatik C-H gerilme bantları 2983-2851 cm^{-1} aralığında, tiyazolidin halkasına ait C=O gerilme bantları 1774-1735 cm^{-1} aralığında, C=N gerilme bantları 1610-1595 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Sunduru vd. (2009) tiyoürelerden sentezledikleri 2-iminotiyazolidin-4,5-dionlara ait C=N gerilme bantlarını 1615 cm^{-1} , C=O gerilme bantlarını ise 1773 cm^{-1} olarak kaydetmişlerdir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5 Tiyazolidin-4,5-dion halkalarına ait C=O ve C=N gerilme bantları.

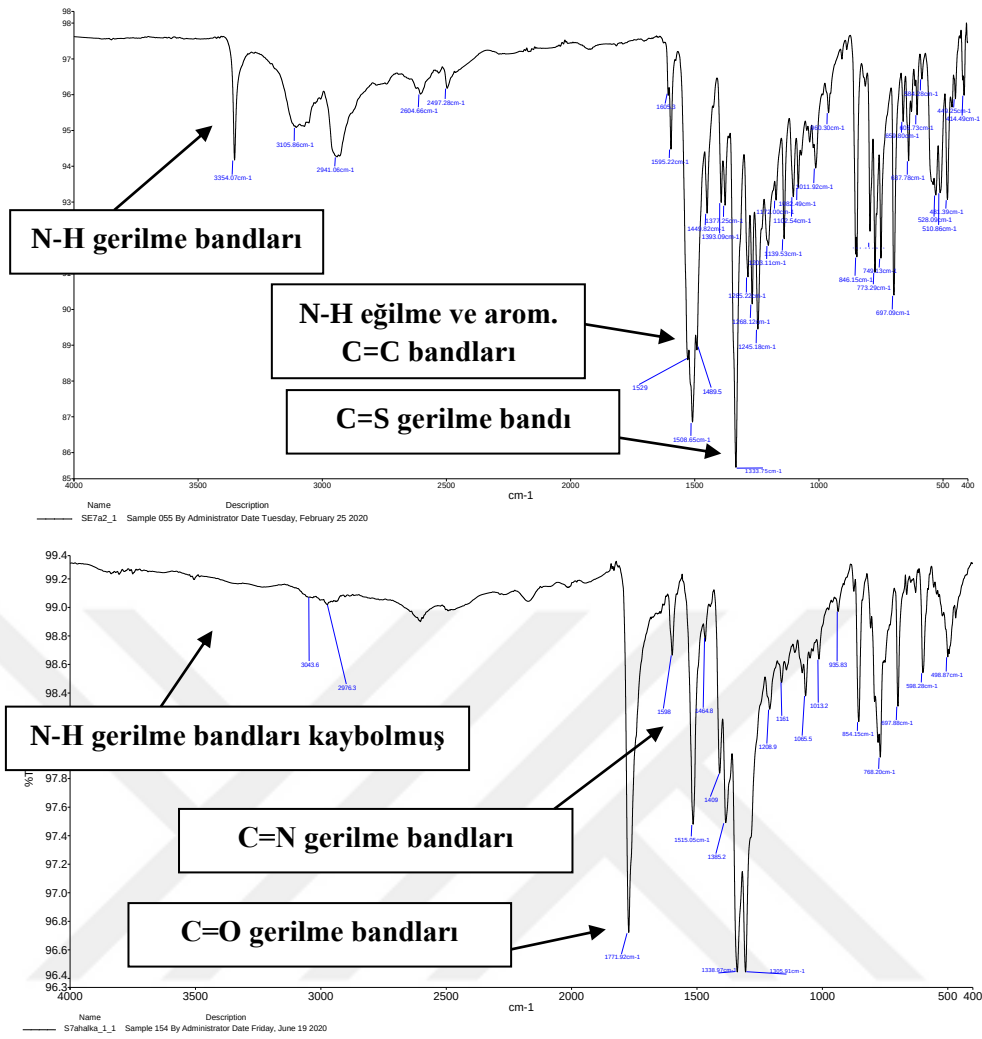
Haouas vd. (2016), ise sentezledikleri 2-iminotiyazolidin-4-on türevlerinden 3-metil-2-(metilimino)tiyazolidin-4-on halkasına ait C=N gerilme bantlarını 1660-1610 cm^{-1} , C=O gerilme bantlarını ise 1760-1700 cm^{-1} aralığında kaydetmişlerdir (Şekil 5.6).



Şekil 5.6 2-iminotiyazolidin-4-on halkasına ait C=O ve C=N gerilme bantları.

Siklizasyon ürünlerinin [17-32] IR sonuçları, ilk aşama olan tiyoürelere [1-16] ait IR verileri ile kıyaslandığında; 3366-3315 cm^{-1} aralığındaki N-H gerilme bantlarının bulunmaması halkalaşmanın kanıtıdır (Şekil 5.7).

Bununla birlikte Şekil 5.7’de örnek olarak seçilen tiyoüre [13] ve siklizasyon ürünü [29]’nin FT IR spektrumlarını karşılaştırdığımızda, tiyoürelerin yapısında olan C=S gerilme bantlarının yerine tiyazolidin halkalarına ait olan C=O ve C=N gerilme bantlarının görülmesi ve bu bantların literatür ile paralellik göstermesi sentezlediğimiz bileşiklerin oluştuğunu gösterir niteliktedir (Sunduru vd., 2009; Carradori vd., 2017).

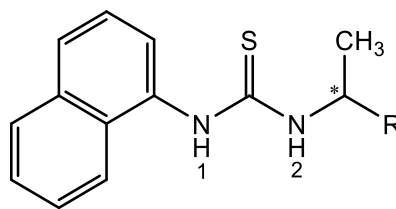


Şekil 5.7 Bileşik [13] ve [29]'un sırasıyla karşılaştırmalı FT IR verileri.

5.1.2 ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Tiyoüre türevi bileşiklerin [1-16] ¹H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

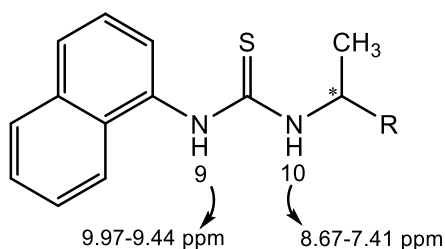
Sentezini gerçekleştirdiğimiz tüm bileşiklerin ¹H NMR Spektrumları 400 MHz'lik frekansa sahip bir NMR cihazıyla alınmış olup çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılmıştır. Sentezlenen tiyoüre türevi bileşiklerin [1-16] ¹H NMR spektrum verileri Tablo 5.5'de verilmiştir.



Tablo 5.5 Tiyöüre türevlerinin **[1-16]** ^1H NMR spektrum verileri.

Bileşik	R	-NH ₉	-NH ₁₀	Ar-H	*CH	CH ₃
[1]	C ₆ H ₅	9.57	8.13	7.95-7.26	5.63	1.45
[2]	C ₆ H ₅	9.56	8.12	7.95-7.26	5.62	1.45
[3]	4-Br-C ₆ H ₄	9.59	8.12	7.96-7.31	5.57	1.41
[4]	4-Br-C ₆ H ₄	9.59	8.12	7.95-7.31	5.57	1.42
[5]	4-Cl-C ₆ H ₄	9.62	8.15	7.95-7.39	5.60	1.42
[6]	4-Cl-C ₆ H ₄	9.66	8.21	7.95-7.39	5.59	1.42
[7]	4-F-C ₆ H ₄	9.60	8.15	7.95-7.17	5.62	1.42
[8]	4-F-C ₆ H ₄	9.60	8.15	7.95-7.17	5.61	1.43
[9]	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	9.58	8.11	7.94-6.90	5.56	1.42
[10]	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	9.54	8.07	7.95-6.91	5.56	1.43
[11]	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	9.54	8.06	7.95-7.15	5.58	1.43
[12]	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	9.55	8.05	7.96-7.16	5.59	1.43
[13]	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	9.89	8.55	8.21-7.49	5.68	1.46
[14]	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	9.97	8.67	8.21-7.48	5.68	1.46
[15]	C ₆ H ₁₁	9.44	7.41	7.96-7.51	4.30	1.70
[16]	C ₆ H ₁₁	9.45	7.42	7.96-7.51	4.30	1.69

Elde edilen sübtitüe tiyöüre türevi bileşiklerin **[1-16]** ^1H NMR spektrumları incelendiğinde; bileşiklerdeki naftalen halkasına komşu NH₉ proton sinyallerinin 9.97-9.44 ppm aralığında, sübtitüe amin kısmını oluşturan NH₁₀ proton sinyalleri ise 8.67-7.41 ppm aralığında tespit edilmiştir (Şekil 5.8).



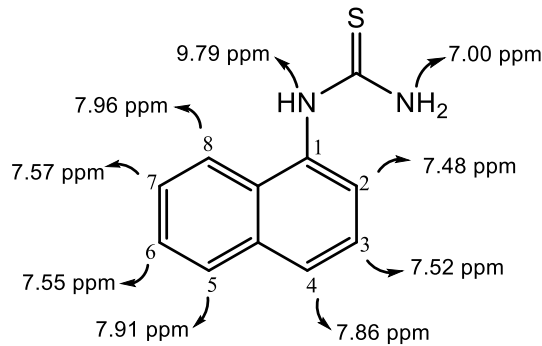
Şekil 5.8 Tiyöüre türevlerinin **[1-16]** NH protonlarının sinyal aralıkları.

Tez çalışması kapsamında sentezlenen tiyöüre türevlerindeki NH protonlarının rezonans oldukları aralıklar, literatür verileri ile paralellik göstermektedir. Pingaew

vd. (2018) *N,N'*-disübstitüe tiyoüre türevlerini sentezledikleri çalışmada; NH protonlarını 10.21-9.40 ppm ve 8.66-8.18 ppm aralıklarında rezonans olduklarını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Shearer vd. (1997) sentezledikleri *N*-fenil-*N'*-metiltiyoüre'de aromatik halkaya bağlı olan NH protonunun 9.54 ppm'de CH₃ grubuna komşu NH protonunun ise 7.71 ppm'de rezonans olarak tespit etmişlerdir.

Sentezlenen tiyoüre türevlerinin yapısında iki çeşit aromatik halka bulunmaktadır. Bunlardan naftalen halkası α - konumundan yapıya bağlıdır. Naftalen halkasına başka bir sübstitüent bağlı olmadığından tüm bileşiklerde yaklaşık olarak aynı ppm değerlerinde rezonans olduğu tespit edilmiştir. Aromatik bölgede yer alan protonlar 8.21-7.15 ppm aralığında genellikle multipler olarak rezonans olmuştur. Bununla birlikte naftalen halkasındaki H₈, H₅ ve H₄ protonlarının daha aşağı alanda dublete yarılarak rezonans oldukları tespit edilmiştir.

Literatüre bakıldığında naftalen halkası içeren 1-(1-naftil)-2-tiyoüre (Şekil 5.9) protonlarının NMR da rezonans oldukları pikler 7.96-7.48 ppm aralığında, H₈ (7.96), H₅ (7.91) ve H₄ (7.86) protonlarının daha aşağı alanda rezonans oldukları tespit edilmiştir. Bununla birlikte aromatik halkaya bağlı NH protonunun 9.79 ppm değeri ile daha aşağı alanda rezonans olduğu tespit edilmiştir. Ichikawa vd. (1999) yaptıkları çalışmada naftalen protonlarından H₈ protonunu 8.23-8.19 ppm, H₅ protonunu 7.85-7.83 ppm, H₄ protonunu 7.81-7.80 ppm değerlerinde rezonans olduğunu tespit etmişlerdir. Bu veriler tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerdeki naftalen halkası protonlarının ppm değerleriyle paralellik göstermektedir.



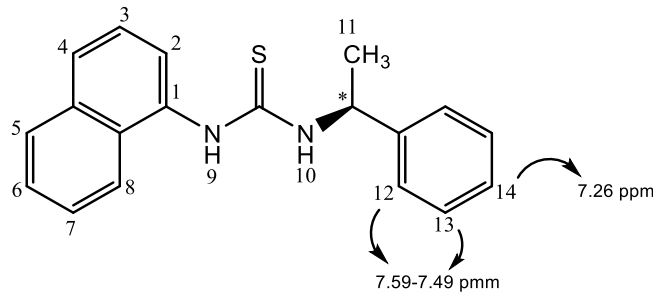
Şekil 5.9 1-(1-naftil)-2-tiyoüre protonlarına ait sinyal değerleri.

Bununla birlikte **[15-16]** numaralı tiyoüre bileşiklerinde NH_9 protonları (9.44-9.45 ppm) ile NH_{10} protonları (7.42-7.41 ppm) aralarında en fazla fark çıkan türevler olmuştur. Ppm değerleri arasındaki bu farkın oluşmasının nedeni NH_9 protonunun bağlı olduğu naftalen halkası aromatik iken, diğer NH_{10} protonunun bağlı olduğu kiral karbonun siklo hekzil grubuna bağlı olmasıdır.

Tiyoüre bileşiklerinin **[1-16]** ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, kiral karbon atomuna ($^*\text{C}$) bağlı metil grubu protonlarının (H_{11}) 1.70-1.41 ppm aralığında dublet rezonans gösterdikleri tespit edilmiştir. Pentete yarılmaması beklenen kiral karbon atomuna bağlı protonların ($^*\text{CH}$) 5.68-4.30 ppm aralığında ve genellikle geniş singlet olarak rezonans oldukları tespit edilmiştir.

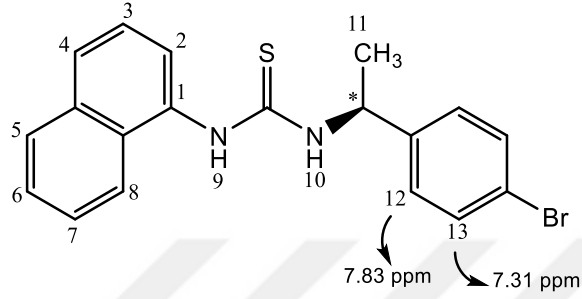
Tasarladığımız bileşiklerde kimyasal modifikasyon benzen halkasına para konumundan yapılmış olup, para konumuna bağlı grupların elektron çekici ya da elektron verici özellik taşımasına bağlı olarak halkadaki protonların rezonans aralığı değişiklik göstermektedir. Elektron verici gruplar, halkada elektron yoğunluğunu arttırdığından, halka protonları daha kuvvetli perdelenir ve kimyasal kayma değerleri daha yukarı alanda gözlenir. Halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman ise halkanın elektron yoğunluğu azalacağından protonların perdelenmesi de azalır. Sonuçta protonların kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kayar (Balci, 2013).

Benzen halkasında sübstitüent bulundurmeyen **[1-2]** numaralı bileşiklerinin aromatik bölge spektrumu incelendiğinde orto ve meta protonlarının 7.59-7.49 ppm'de multipler rezonans oldukları; triplet olarak rezonans olması beklenen para konumundaki protonların ise 7.26 ppm'de singlet olarak rezonans olarak tespit edilmiştir (Şekil 5.10).



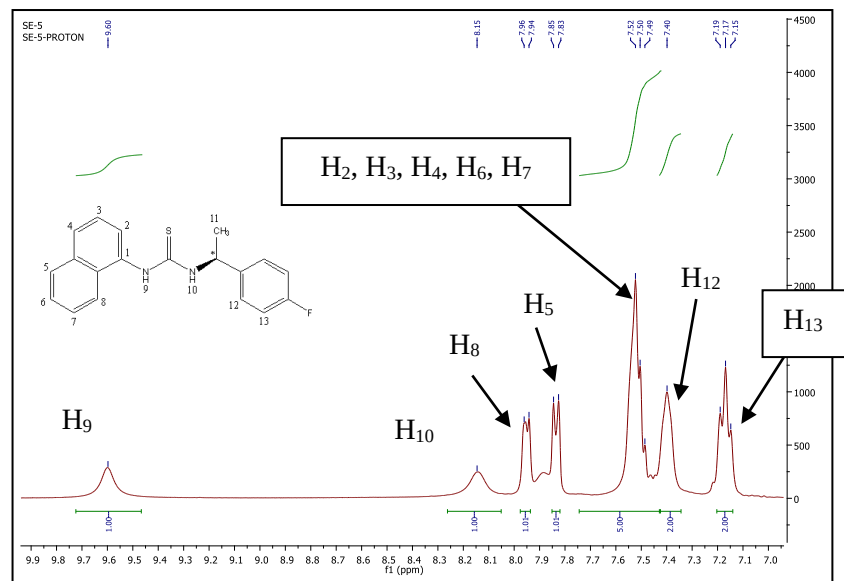
Şekil 5.10 Bileşik **[1]**'in benzen halkasındaki protonların kimyasal kayma değerleri.

Para konumunda halojen bağı olan [3-4], [5-6], [7-8] numaralı bileşiklerde halojen atomları aromatik halkadan indüktif olarak elektron çekici ve mezomerik olarak elektron vericidirler. Mezomerik etki, indüktif etkiden daha baskın olduğu için halojenler sonuçta mezomerik olarak halkaya elektron verici özellik sergilerler. Bu nedenle orto konumunda bulunan protonlar meta konumuna göre daha yukarı alanda rezonans gösterecektir (Şekil 5.11).



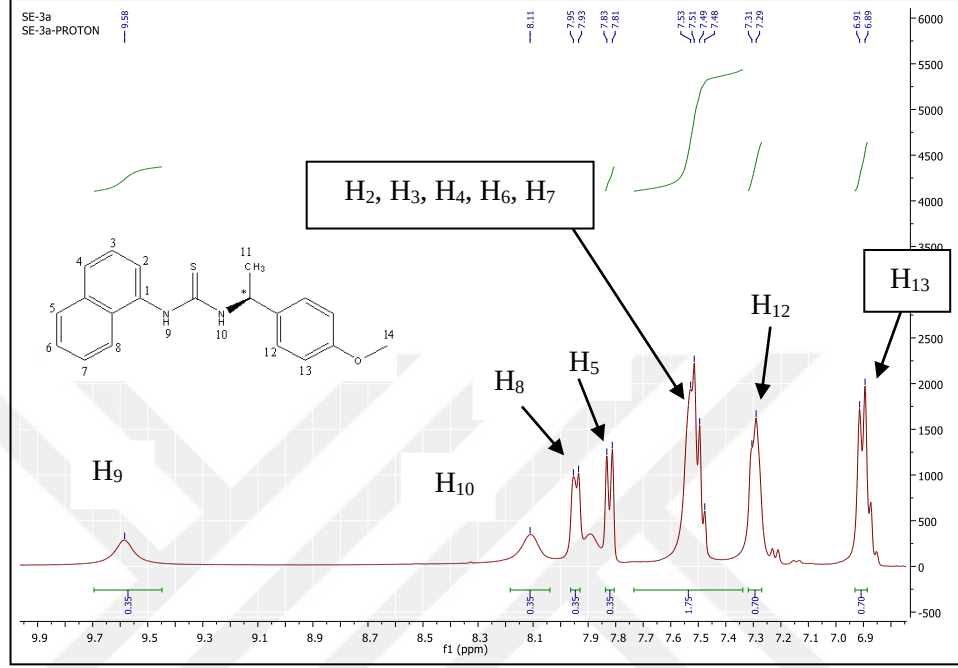
Şekil 5.11 4-bromofenil türevinin [3] fenil halkası orto ve meta protonları.

Para konumunda halojen bağı bu bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde; flor atomunun spin kuantum sayısı $\frac{1}{2}$ olduğu için ^1H NMR spektrumunda aktif bir çekirdektir. Bu özelliği nedeniyle flor da tıpkı hidrojen gibi komşusundaki protonun yarılmasına neden olur. Flor türevi tiyoürelerde [7-8] fenil halkasında orto konumunda olan protonlar (H_{13}) 7.17 ppm'de triplet şeklinde rezonans olurlarken, meta konumunda olan protonlar (H_{12}) ise daha aşağı alanda 7.40 ppm aralığında rezonans olmuştur (Şekil 5.12).



Şekil 5.12 4-florofenil türevinin [7] NH ve aromatik bölge protonları.

[9-10] numaralı bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarına bakıldığında metoksi grubunun mezomerik olarak elektron verici özelliğinden dolayı orto konumundaki protonlar (H_{13}) daha yukarı alanda 6.90 ppm’de, meta konumundaki protonların (H_{12}) daha aşağı alanda 7.30 ppm’de çıktığı tespit edilmiştir (Şekil 5.13).



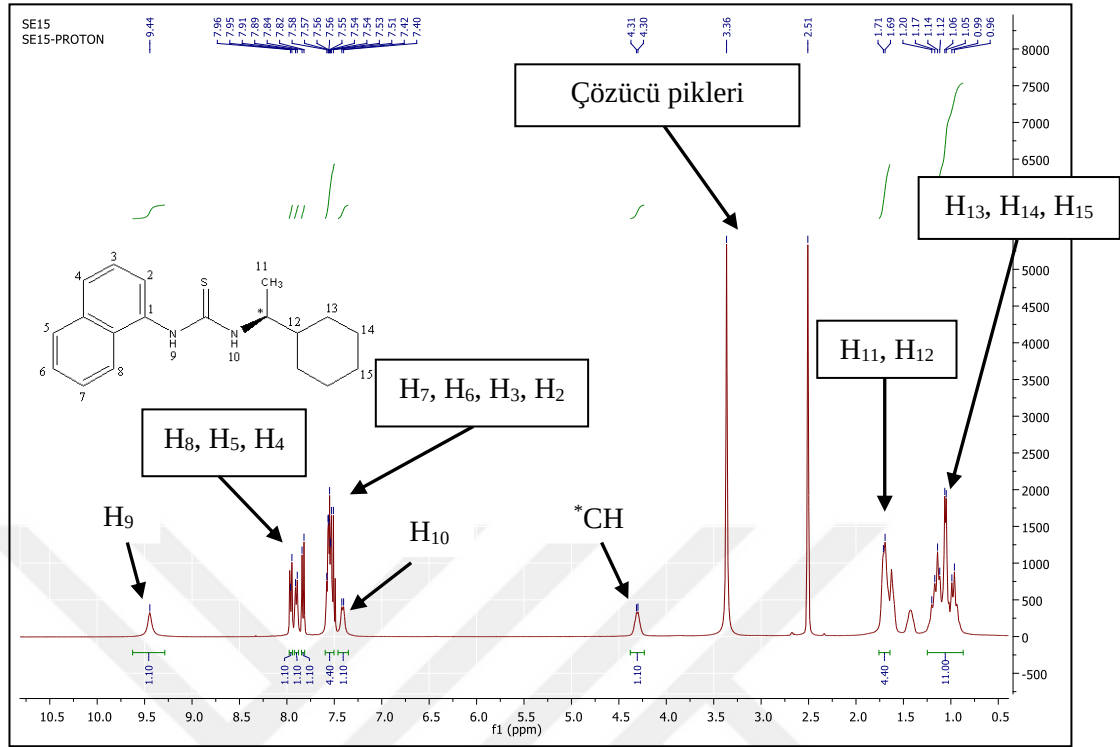
Şekil 5.13 4-metoksifenil türevinin **[9]** NH ve aromatik bölge protonları.

[11-12] numaralı bileşiklerin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde orto pozisyonundaki (H_{13}) protonlar 7.15 ppm de, meta pozisyonundaki (H_{12}) protonlar 7.23 ppm de daha aşağı alanda rezonans olmuştur.

Halkadan elektron çekici nitro grubunun olduğu **[13-14]** numaralı bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarına bakıldığında orto konumundaki protonların (H_{13}) daha aşağı alanda 8.21 ppm’de, meta konumundaki protonların (H_{12}) daha yukarı alanda 7.62 ppm’de rezonans oldukları tespit edilmiştir.

[15-16] numaralı bileşiklerin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde alifatik sikloheksil protonlarının (H_{12} , H_{13} , H_{14} , H_{15}) 1.20-0.96 ppm aralığında rezonans oldukları tespit edilmiştir. Kiral karbon atomuna bağlı proton ($^*\text{CH}$) 4.31-4.30 ppm’de pentete yarılmaya çalışmış ancak ayrılma tam olarak gerçekleşmemiştir. Sikloheksil halkasına yakın olan NH protonu (H_{10}) 7.41 ppm’de daha yukarı alanda dublete yarılarak rezonans olmuştur. Aromatik bölge protonları (H_2 - H_8) 7.96-7.51 ppm

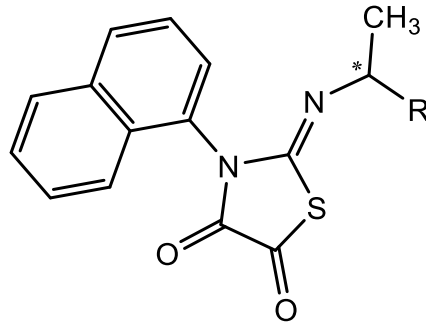
aralığında rezonans oldukları tespit edilmiştir (Şekil 5.14).



Şekil 5.14 Sikloheksil türevinin [15] ^1H NMR spektrumu.

1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevi bileşiklerin [17-32] ^1H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Çalışmamızın ilk aşamasında elde ettiğimiz tiyoüre bileşiklerinin okzalil klorürle reaksiyonu sonucu oluşan 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] ^1H NMR spektrum verileri Tablo 5.6’da verilmiştir. Tablodaki veriler incelendiğinde; tiyoüreler için karakteristik olan -NH-CS-NH- piklerinin kaybolduğu tespit edilmiş olup; bu durum halka kapanma olayının gerçekleştiğine bir kanıttır. Elde edilen bulgular literatür verileri ile paralellik göstermektedir (Sunduru vd., 2009; Yıldız İ. N. 2017).



Tablo 5.6 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] ^1H NMR spektrum verileri.

Bileşik	R	Aromatik-H	*CH	CH ₃
[17]	C ₆ H ₅	8.22-7.32	6.10	1.93
[18]	C ₆ H ₅	8.22-7.33	6.10	1.93
[19]	4-Br-C ₆ H ₄	8.19-7.52	6.05	1.92
[20]	4-Br-C ₆ H ₄	8.20-7.52	6.05	1.91
[21]	4-Cl-C ₆ H ₄	8.19-7.45	6.07	1.93
[22]	4-Cl-C ₆ H ₄	8.20-7.46	6.07	1.92
[23]	4-F-C ₆ H ₄	8.20-7.22	6.08	1.93
[24]	4-F-C ₆ H ₄	8.19-7.23	6.08	1.93
[25]	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	8.19-6.95	6.05	1.90
[26]	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	8.20-6.95	6.05	1.90
[27]	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	8.19-7.20	6.05	1.91
[28]	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	8.19-7.20	6.06	1.91
[29]	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	8.26-7.56	6.18	1.97
[30]	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	8.25-7.48	6.17	1.97
[31]	C ₆ H ₁₁	8.15-7.60	3.94	1.16-1.25
[32]	C ₆ H ₁₁	8.16-7.58	3.94	1.15-1.26

Siklizasyon ürünlerinin ^1H -NMR verilerinin yer aldığı Tablo 5.6'daki veriler bileşik [17]'nin spektrumu üzerinden incelendiğinde; metil grubunun protonları (H₉) 1.93 ppm'de dubletin dubleti, kiral karbon atomuna bağlı olan proton (*CH) 6.10 ppm'de pentet, aromatik halkadaki H₂ protonu 7.32 ppm'de dublet, H₁₁, H₁₂ protonları 7.42-7.38 ppm'de multipler, aromatik halkada yer alan H₃, H₆, H₇, H₁₀ protonları ise 7.62-7.55 ppm'de multipler, aromatik halkadaki H₄ protonu 8.05'de dublet, H₅ protonu 8.10'da dublet, H₈ protonu ise 8.22'de dubletin dubleti şeklinde daha aşağı alanda rezonans oldukları sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 5.15).

Tablo 5.7 Tiyöüre türevlerinin [1-17] ^{13}C NMR spektrum verileri.

Bileşik	C=S	Arom. C _{ipso}	Arom. C	*C	CH ₃
[1]	181.87	144.51-134.35	130.25-123.27	53.40	22.29
[2]	181.87	144.51-134.36	130.26-123.27	53.42	22.29
[3]	181.93	144.15-134.37	131.51-120.13	53.06	22.11
[4]	181.94	144.15-134.38	131.51-120.14	53.09	22.11
[5]	181.96	143.69-134.38	131.65-123.27	52.96	22.17
[6]	181.96	143.73-134.37	131.63-123.30	52.96	22.17
[7]	181.85	140.78-134.37	130.27-115.24	52.87	22.28
[8]	181.86	140.79-134.37	130.28-115.23	52.86	22.28
[9]	181.69	136.39-134.35	130.24-114.08	55.55	22.27
[10]	181.71	136.49-134.33	130.23-113.90	55.46	23.66
[11]	181.79	141.46-134.35	130.24-123.25	53.14	22.29
[12]	181.79	141.46-134.35	130.25-123.25	53.15	22.27
[13]	182.34	146.70-134.36	130.18-123.31	53.43	22.28
[14]	182.37	146.69-134.34	130.14-123.32	53.40	22.34
[15]	181.83	135.18-134.36	130.17-123.20	54.57	17.63
[16]	181.82	135.18-134.36	130.15-123.20	54.58	17.63

1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevi bileşiklerin [17-32] ^{13}C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

1,3-Tiyazolidin-4,5-dion bileşiklerinin [17-32] ^{13}C NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazı ile alınmış, çözücü olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır. 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin ^{13}C NMR spektrumları Tablo 5.8’de verilmiş olup, spektrumlar incelendiğinde; C=O ve C=N sinyallerinin tespit edilmesi hedeflenen halkalı yapıların sentezlendiğinin en iyi kanıtıdır. C=O karbonları 183.38-156.51 ppm aralığında, C=N karbonları 159.08-154.16 ppm aralığında, aromatik halkalara ait karbon atomları (Ar-C) 134.14-114.01 ppm aralığında, rezonans olurken, bileşiklerdeki kiral karbon atomlarının (*C) 55.58-53.25 ppm arasında rezonans oldukları tespit edilmiştir.

Tablo 5.8 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] ^{13}C NMR spektrum verileri.

Bileşik	C=O	C=N	Aromatik C	*C	CH ₃
[17]	183.37 ve 156.49	155.87	130.50-123.94	53.70	17.41
[18]	183.38 ve 156.52	155.91	130.48-124.05	53.68	17.44
[19]	182.98 ve 156.55	155.73	131.55-121.12	53.30	17.17
[20]	182.98 ve 156.55	155.74	131.55-121.12	53.30	17.17
[21]	183.00 ve 156.56	155.73	133.47-124.17	53.25	17.22
[22]	183.00 ve 156.57	155.74	132.56-124.14	53.25	17.23
[23]	183.07 ve 156.57	155.72	130.69-115.30	53.30	17.42
[24]	183.08 ve 156.58	155.72	130.69-115.30	53.30	17.41
[25]	182.93 ve 162.78	159.07	130.45-114.01	55.58	17.51
[26]	182.94 ve 162.81	159.08	130.45-114.01	55.58	17.52
[27]	183.13 ve 156.54	155.68	130.46-123.98	53.80	17.46
[28]	183.14 ve 156.56	155.69	130.46-124.00	53.79	17.46
[29]	182.77 ve 156.52	156.03	130.52-123.74	53.26	17.28
[30]	182.78 ve 156.51	156.02	130.52-123.74	53.28	17.29
[31]	183.75 ve 157.53	154.16	130.43-123.78	53.90	15.70
[32]	183.69 ve 157.52	154.16	130.46-123.77	53.92	15.70

Sunduru vd. (2009) sentezledikleri 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevlerine ait C=O karbonlarını 181.57-156.68 ppm aralığında tespit etmişlerdir. Elde edilen verilerle literatür arasında uyumluluk olması 1,3-tiyazolidin-4,5-dionların sentezlendiğinin başka bir kanıtıdır (Ottanà vd., 2009; Haouas vd., 2016).

Gurame ve Maldar (2018) naftalenden yola çıkarak sentezledikleri *N*-(3',5'-diaminofenil)-2-(naftalin-1-il) asetamit bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda aromatik naftalen halkasındaki karbonları 133.76-125.63 ppm aralığında tespit etmişlerdir.

5.1.4 Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Antioksidan Aktivite

Tiyoüre türevlerinin [1-16] antioksidan aktivitesi dört farklı konsantrasyonda (12.5, 25, 50 ve 100 $\mu\text{M/mL}$) yapıldı. Sentezlenen tiyoüre türevlerinin [1-16], antioksidan aktivitelerinin karşılaştırılmasında pozitif standart olarak α -TOC ve BHT kullanıldı. Tiyoüre türevlerinin [1-16], antioksidan aktivitelerinin IC_{50} ($\mu\text{M/mL}$) değerleri Tablo 5.9'da verilmiştir.

Tablo 5.9 Tiyoüre türevlerinin [1-16] antioksidan aktivite sonuçları.

Bileşiğin Kodu	Antioksidan Aktivite			
	β -karoten- linoleik asit (IC ₅₀ μ M/mL)	DPPH-aktivitesi (IC ₅₀ μ M/mL)	ABTS ^{•+} aktivitesi (IC ₅₀ μ M/mL)	CUPRAC kapasitesi (A _{0,5} μ M/mL)
1	54.34±0.74	35.39±0.19	38.73±0.92	44.25±0.01
2	63.41±0.86	56.16±0.62	59.26±0.64	49.37±0.00
3	43.69±0.14	31.20±0.24	33.07±0.12	36.08±0.02
4	51.04±0.89	51.78±0.37	49.04±0.58	42.40±0.02
5	39.20±0.75	27.90±0.29	27.15±0.07	35.54±0.00
6	46.79±0.53	47.85±0.60	41.34±0.60	39.77±0.03
7	37.39±0.29	25.64±0.77	25.64±0.36	33.90±0.00
8	42.19±0.88	41.51±0.37	39.02±0.75	36.73±0.00
9	32.68±0.25	24.08±0.11	24.61±0.31	30.14±0.02
10	41.59±0.37	36.55±0.16	32.16±0.38	34.85±0.01
11	48.90±0.13	32.84±0.46	35.40±0.81	40.24±0.01
12	57.11±0.34	54.09±0.70	55.32±0.65	46.16±0.00
13	35.05±0.69	30.76±0.48	28.39±0.34	34.67±0.02
14	30.76±0.61	21.19±0.33	20.37±0.10	29.88±0.00
15	60.82±0.26	39.52±0.22	43.14±0.35	48.16±0.01
16	74.63±0.19	60.59±0.43	68.91±0.67	63.91±0.01
α -TOC ^b	4.50±0.09	12.26±0.07	4.87±0.45	40.55±0.04
BHT ^b	2.34±0.09	54.97±0.99	2.91±0.55	4.00±0.04

^aAktivite değerleri 3 paralel ölçümün ortalaması olup, standart sapma hatası olarak verilmektedir ($p<0.05$).

^bTestin pozitif standardı olarak kullanılmıştır.

Antioksidan Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tiyoüre türevlerinin [1-16] ve siklizasyon ürünlerinin [17-32] antioksidan aktivite testleri sonuçlarına göre genel olarak; siklizasyon ürünlerinin, başlangıç ürünleri olan tiyoüre türevlerine göre daha iyi aktivite sergiledikleri tespit edildi. Sentezlenen bileşiklerin [1-32] antioksidan aktivite testlerinin sonuçlarına bakıldığında *S* izomerlerinin *R* izomerlerinden daha iyi aktivite değerleri sergiledikleri tespit edildi.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] β -karoten-linoleik asit Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Tiyoüre türevlerinin [1-16] β -karoten-linoleik asit aktivitesi testinde aromatik halkadan elektron çekici nitro grubunun olduğu türevlerden [13-14] *S* izomeri olan bileşik 14 (IC₅₀= 30.76±0.61 μ M), *R* izomeri olan bileşik 13'ten (IC₅₀= 35.05±0.69 μ M) daha aktif çıkarken her iki bileşik de testin pozitif standartları olan α -TOC

($IC_{50} = 4.50 \pm 0.09 \mu M$) ve BHT ($IC_{50} = 2.34 \pm 0.09 \mu M$)’den daha zayıf aktivite sergilemişlerdir.

Aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler [3-4], [5-6], [7-8] kendi aralarında değerlendirildiğinde flor türevleri olan [7-8] en iyi aktivite değerlerini sergilerken, klor türevleri olan [5-6] ikinci, brom türevleri [3-4] ise üçüncü sırada yer almaktadır. Flor türevinin *S* izomeri olan bileşik 7 ($IC_{50} = 37.39 \pm 0.29 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik 8’den ($IC_{50} = 42.19 \pm 0.88 \mu M$) daha aktif çıkarken her iki bileşik de testin pozitif standardı olan α -TOC ($IC_{50} = 4.50 \pm 0.09 \mu M$) ve BHT’den ($IC_{50} = 2.34 \pm 0.09 \mu M$) daha zayıf aktivite sergilemişlerdir.

Aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan türevler [9-10], metil bağlı türevler β -karoten-linoleik asit aktivitesi testi için kendi aralarında değerlendirildiğinde ise metoksi türevlerinin daha iyi aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Yine burada da *S* izomeri olan 9 ($IC_{50} = 32.68 \pm 0.25 \mu M$), *R* izomeri olan 10’dan ($IC_{50} = 41.59 \pm 0.37 \mu M$) daha iyi aktivite değeri sergilemiştir. β -karoten-linoleik asit testinde tiyoüre türevleri [1-16] arasında en düşük aktivite değerlerini sergileyen bileşikler ise fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik 2 ($IC_{50} = 63.41 \pm 0.86 \mu M$) ve sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik 16 ($IC_{50} = 74.63 \pm 0.19 \mu M$) olmuştur.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] DPPH Aktivitelerinin Değerlendirmesi

DPPH aktivite testinde aromatik halkada elektron çekici nitro grubunun olduğu türevlerden [13-14] *S* izomeri olan bileşik 14 ($IC_{50} = 21.19 \pm 0.33 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik 13’ten ($IC_{50} = 30.76 \pm 0.48 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Elde edilen bu değerler, testin pozitif standartlarından α -TOC ($IC_{50} = 12.26 \pm 0.07 \mu M$)’a göre düşük çıkarken; testin diğer pozitif standardı olan BHT’ye ($IC_{50} = 54.97 \pm 0.99 \mu M$) göre daha iyi çıkmıştır.

DPPH aktivite testinde aromatik fenil halkasına elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu [3-4], [5-6], [7-8] kendi aralarında değerlendirildiğinde flor türevlerinden *S* izomeri olan 7 ($IC_{50} = 25.64 \pm 0.77 \mu M$), *R* izomeri olan 8’den ($IC_{50} = 41.51 \pm 0.37 \mu M$) daha iyi aktivite sergilerken; klor türevlerinden *S* izomeri olan 5 ($IC_{50} = 27.90 \pm 0.29 \mu M$), *R* izomeri olan 6’dan ($IC_{50} = 47.85 \pm 0.60 \mu M$) daha iyi aktivite sergilemiştir.

Brom türevlerine baktığımızda ise *S* izomeri olan **3** ($IC_{50}= 31.20\pm0.24 \mu M$) ve *R* izomeri olan **4** ($IC_{50}= 51.78\pm0.37 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerdir.

DPPH aktivite testi için aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan türevler **[9-10]** ile metil bağlı olan türevler **[11-12]** kendi aralarında değerlendirildiğinde, metoksi türevlerinin daha iyi aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Metoksi türevlerinden *S* izomeri olan **9** ($IC_{50}= 24.08\pm0.11 \mu M$) ile *R* izomeri olan **10** ($IC_{50}= 36.55\pm0.16 \mu M$) karşılaştırıldığında *S* izomerinin daha iyi aktivite değeri sergilediği görülmektedir.

Son olarak sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **16** ($IC_{50}= 60.59\pm0.43 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **2** ($IC_{50}= 56.16\pm0.62 \mu M$) DPPH aktivite testinin en zayıf değerlerini sergilemişlerdir.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] ABTS Aktivitelerinin Değerlendirmesi

ABTS aktivite testinde para konumunda elektron çekici nitro grubu bağlı olan türevlerden **[13-14]** *S* izomeri olan bileşik **14** ($IC_{50}= 20.37\pm0.10 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik **13**'ten ($IC_{50}= 28.39\pm0.34 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Fakat her iki bileşiği de testin pozitif standartları olan α -TOC ($IC_{50}= 4.87\pm0.45 \mu M$) ve BHT ($IC_{50}= 2.91\pm0.55 \mu M$) ile kıyasladığımızda, standartlardan daha zayıf aktivite sergiledikleri sonucuna ulaşılmıştır.

Aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde ise flor türevleri **[7-8]** en aktif çıkan türevler olmuştur. Yine *S* izomeri olan **7** ($IC_{50}= 25.64\pm0.36 \mu M$), *R* izomeri **8**'den ($IC_{50}= 39.02\pm0.75 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Flor türevlerini sırasıyla klor türevleri olan **[5-6]** ve brom türevleri olan **[3-4]** takip etmiştir.

Para konumunda metoksi bağlı olan türevler olan **[9-10]** ile metil grubu bağlı olan türevleri **[11-12]** kendi aralarında değerlendirdiğimizde ise sırasıyla metoksi türevlerinin **9-10** ($IC_{50}= 24.61\pm0.31 \mu M - 32.16\pm0.38 \mu M$) metil türevlerinden **11-12** ($IC_{50}= 35.40\pm0.81 \mu M - 55.32\pm0.65 \mu M$) daha iyi aktivite değerleri sergiledikleri görülmektedir. Son olarak sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **16** ($IC_{50}= 68.91\pm0.67 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **2** ($IC_{50}= 59.26\pm0.64 \mu M$) ABTS aktivite testinin en zayıf değerlerini sergileyen bileşikler olmuşlardır.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] CUPRAC Kapasitesi Aktivitelerinin Değerlendirmesi

CUPRAC kapasitesi testinde elde edilen aktivite sonuçlarına göre yine nitro türevi bileşiklerden **[13-14]** *S* izomeri olan bileşik **14** ($IC_{50}= 29.88\pm0.00 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **13** ($IC_{50}= 34.67\pm0.02 \mu M$) testin pozitif standardı olan α -TOC'den ($IC_{50}= 40.55\pm0.04 \mu M$) daha aktif iken, testin diğer standardı olan BHT'den ($IC_{50}= 4.00\pm0.04 \mu M$) ise daha zayıf çıkmışlardır.

Halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde flor türevleri **7** ($IC_{50}= 33.90\pm0.00 \mu M$) ile **8** ($IC_{50}= 36.73\pm0.00 \mu M$) sırasıyla en iyi aktivite değerlerini sergilerken, bu türevleri klor **[5-6]** ve brom **[3-4]** türevleri takip etmektedir. Bu türevlerin hepsinde de *S* izomerleri *R* izomerlerinden daha iyi aktivite değerleri sergilemişlerdir.

Metoksi grubunun bağlı olduğu türevler **[9-10]** ile metil grubu bağlı olduğu türevleri **[11-12]** kendi aralarında kıyasladığımızda metoksi türevleri **9-10** ($IC_{50}= 30.14\pm0.02 \mu M - 34.85\pm0.01 \mu M$) metil türevlerinden **11-12** ($IC_{50}= 40.24\pm0.01 \mu M - 46.16\pm0.00 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. CUPRAC kapasitesi testinde en zayıf aktivite değerlerini sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **16** ($IC_{50}= 63.91\pm0.01 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **2** ($IC_{50}= 49.37\pm0.00 \mu M$) sergilemişlerdir.

Tiyoüre türevlerinden sentezlenen 1,3-tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin **[17-32]** antioksidan aktivitelerinin IC_{50} ($\mu M/mL$) değerleri ise Tablo 5.10'da verilmiştir.

Tablo 5.10 1,3-Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] antioksidan aktivite sonuçları.

Bileşiğin Kodu	Antioksidan Aktivite			
	β -karoten-linoleik asit (IC ₅₀ μ M/mL)	DPPH-aktivitesi (IC ₅₀ μ M/mL)	ABTS ⁺ aktivitesi (IC ₅₀ μ M/mL)	CUPRAC kapasitesi (A _{0,5} μ M/mL)
17	34.48±0.61	30.77±0.69	37.81±0.02	29.08±0.00
18	47.82±0.40	38.60±0.52	46.14±0.19	44.40±0.00
19	33.17±0.25	23.55±0.41	29.08±0.38	27.73±0.03
20	43.04±0.17	36.14±0.29	40.15±0.44	37.65±0.02
21	28.90±0.77	19.72±0.40	26.91±0.35	22.18±0.01
22	39.22±0.08	32.46±0.94	36.14±0.32	33.61±0.00
23	24.75±0.31	15.94±0.28	23.45±0.88	20.59±0.00
24	34.24±0.16	29.31±0.30	30.72±0.97	29.06±0.00
25	21.15±0.89	13.97±0.34	19.04±0.27	16.17±0.01
26	30.96±0.83	24.46±0.80	26.75±0.30	26.34±0.00
27	34.12±0.30	27.51±0.27	32.07±0.52	31.33±0.00
28	47.88±0.64	37.25±0.19	45.91±0.73	40.28±0.02
29	26.49±0.71	18.43±0.13	20.61±0.29	21.77±0.02
30	18.07±0.53	11.36±0.83	16.69±0.10	14.23±0.04
31	33.31±0.25	31.44±0.12	38.26±0.39	30.86±0.02
32	49.21±0.07	45.61±0.86	51.05±0.66	48.30±0.02
α -TOC ^b	4.50±0.09	12.26±0.07	4.87±0.45	40.55±0.04
BHT ^b	2.34±0.09	54.97±0.99	2.91±0.55	4.00±0.04

^aAktivite değerleri 3 paralel ölçümün ortalaması olup, standart sapma hatası olarak verilmektedir ($p < 0.05$).

^bTestin pozitif standardı olarak kullanılmıştır.

Siklizasyon Ürünlerinin [17-32] β -karoten-linoleik asit Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Siklizasyon ürünlerinin [17-32] β -karoten-linoleik asit aktivitesi testinde aromatik halkadan elektron çekici nitro grubunun olduğu türevlerden [29-30] S izomeri olan bileşik **30** (IC₅₀= 18.07±0.53 μ M), R izomeri olan bileşik **29**'dan (IC₅₀= 26.49±0.71 μ M) daha aktif çıkarken her iki bileşik de testin pozitif standartları olan α -TOC (IC₅₀= 4.50±0.09 μ M) ve BHT'den (IC₅₀= 2.34±0.09 μ M) daha zayıf çıkmışlardır.

Aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde, flor türevinin S izomeri olan **23** (IC₅₀= 24.75±0.31 μ M) ile R izomeri olan **24** (IC₅₀= 34.24±0.16 μ M) aktivite değerlerini sergilerken; klor türevlerinin S izomeri olan **21** (IC₅₀= 28.90±0.77 μ M) ile R izomeri olan **22**

($IC_{50} = 39.22 \pm 0.08 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemiştir. Son olarak brom turevlerinin *S* izomeri olan **19** ($IC_{50} = 33.17 \pm 0.25 \mu M$) ile *R* izomeri olan **20** ($IC_{50} = 43.04 \pm 0.17 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemiştir.

β -karoten-linoleik asit aktivitesi testi için fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan turevler [25-26] ile metil bağlı olan turevler [27-28] kendi aralarında değerlendirildiğinde ise metoksi turevlerinin daha iyi aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Yine burada da *S* izomeri olan **25** ($IC_{50} = 21.15 \pm 0.89 \mu M$), *R* izomeri olan **26'**dan ($IC_{50} = 30.96 \pm 0.83 \mu M$) daha iyi aktivite değeri sergilemiştir. Siklizasyon rnleri [17-32] arasında β -karoten-linoleik asit aktivitesi testinin en zayıf aktivite değerlerini sergileyen bileşikler ise fenil turevinin *R* izomeri **18** ($IC_{50} = 47.82 \pm 0.40 \mu M$) ve sikloheksil turevinin *R* izomeri **32** ($IC_{50} = 49.21 \pm 0.07 \mu M$) olmuştur.

Siklizasyon rnlerinin [17-32] DPPH Aktivitelerinin Değerlendirmesi

DPPH aktivite testinde aromatik halkada elektron çekici nitro grubunun olduğu turevlerden [29-30] *S* izomeri olan bileşik **30** ($IC_{50} = 11.36 \pm 0.83 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik **29'**dan ($IC_{50} = 18.43 \pm 0.13 \mu M$) daha aktif çıkarken aynı zamanda bileşik **30** testin pozitif standartlarından α -TOC ($IC_{50} = 12.26 \pm 0.07 \mu M$) ve BHT'den ($IC_{50} = 54.97 \pm 0.99 \mu M$) daha iyi aktivite değeri sergilemiştir.

Aromatik fenil halkasına elektron verici halojenürlerinin bağlı olduğu turevler [19-20], [21-22], [23-24] kendi aralarında değerlendirildiğinde flor turevlerinden *S* izomeri olan **23** ($IC_{50} = 15.94 \pm 0.28 \mu M$), *R* izomeri olan **24'**ten ($IC_{50} = 29.31 \pm 0.30 \mu M$) daha iyi aktivite sergilerken; klor turevlerinden *S* izomeri olan **21** ($IC_{50} = 19.72 \pm 0.40 \mu M$) *R* izomeri olan **22'**den ($IC_{50} = 32.46 \pm 0.94 \mu M$) daha iyi aktivite sergilemiştir. Brom turevlerine baktığımızda ise *S* izomeri olan **19** ($IC_{50} = 23.55 \pm 0.41 \mu M$) ve *R* izomeri olan **20** ($IC_{50} = 36.14 \pm 0.29 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerdir.

DPPH aktivite testi için aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan turevler [25-26] ile metil bağlı olan turevler [11-12] kendi aralarında değerlendirildiğinde, metoksi turevlerinin daha iyi aktivite sergiledikleri tespit edilmiştir. Metoksi turevlerinden *S* izomeri olan **25** ($IC_{50} = 13.97 \pm 0.34 \mu M$) ile *R* izomeri olan **26** ($IC_{50} = 24.46 \pm 0.80 \mu M$) karşılaştırıldığında *S* izomerinin daha iyi aktivite değeri sergilediği görülmektedir.

Son olarak sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **32** ($IC_{50}= 45.61\pm0.86 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **18** ($IC_{50}= 38.60\pm0.52 \mu M$) DPPH aktivite testinin siklizasyon ürünleri arasında en zayıf aktivite değerlerini sergilemişlerdir.

Siklizasyon Ürünlerinin [17-32] ABTS Aktivitelerinin Değerlendirmesi

ABTS aktivite testinde para konumunda elektron çekici nitro grubu bağlı olan türevlerden **[29-30]** *S* izomeri olan bileşik **30** ($IC_{50}= 20.37\pm0.10 \mu M$) değeri ile *R* izomeri olan bileşik **29**'den ($IC_{50}= 28.39\pm0.34 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Fakat bu bileşikler testin pozitif standartları olan α -TOC ($IC_{50}= 4.87\pm0.45 \mu M$) ve BHT'den ($IC_{50}= 2.91\pm0.55 \mu M$) daha zayıf aktivite değeri sergilemişlerdir.

ABTS aktivite testinde aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde, flor türevleri **[23-24]** en iyi aktivite değerleri sergileyen bileşikler olmuştur. Yine *S* izomeri olan **23** ($IC_{50}= 23.45\pm0.88 \mu M$), *R* izomeri **24**'den ($IC_{50}= 30.72\pm0.97 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Flor türevlerini sırasıyla klor türevleri **[21-22]** ve brom türevleri **[19-20]** takip etmiştir.

Para konumunda metoksi bağlı olan türevler **[25-26]** ile metil bağlı olan türevleri **[27-28]** kendi aralarında değerlendirdiğimizde sırasıyla metoksi türevleri **25 – 26** ($IC_{50}= 19.04\pm0.27 \mu M - 26.75\pm0.30 \mu M$) metil türevlerinden **27 – 28** ($IC_{50}= 32.07\pm0.52 \mu M - 45.91\pm0.73 \mu M$) daha iyi aktivite değerleri sergiledikleri tespit edilmiştir. Yine burada da *S* izomerleri *R* izomerlerinden daha aktif çıkmıştır.

Son olarak sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **32** ($IC_{50}= 51.05\pm0.66 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **18** ($IC_{50}= 46.14\pm0.19 \mu M$) ABTS aktivite testinde en zayıf aktivite değerlerini sergileyen siklizasyon ürünleridir.

Siklizasyon Ürünlerinin [17-32] CUPRAC Kapasitesi Aktivitelerinin Değerlendirmesi

CUPRAC kapasitesi testinde elde edilen aktivite sonuçlarına göre yine nitro türevi bileşiklerden **[29-30]** *S* izomeri olan bileşik **30** ($IC_{50}= 14.23\pm0.04 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **29** ($IC_{50}= 21.77\pm0.02 \mu M$) testin pozitif standardı olan alfa TOC'den ($IC_{50}= 40.55\pm0.04 \mu M$) daha iyi aktivite değerleri sergilerken diğer standart olan BHT'den ($IC_{50}= 4.00\pm0.04 \mu M$) daha zayıf aktivite değerleri sergilemişlerdir.

Aromatik fenil halkasına para konumundan halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde flor türevinin *S* izomeri olan bileşik **23** ($IC_{50}= 20.59\pm0.00 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **24** ($IC_{50}= 29.06\pm0.00 \mu M$) aktivite değerlerini sergilerken; klor türevlerinin *S* izomeri olan bileşik **21** ($IC_{50}= 22.18\pm0.01 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **22** ($IC_{50}= 33.61\pm0.00 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerdir. Son olarak brom türevinin *S* izomeri olan bileşik **19** ($IC_{50}= 27.73\pm0.03 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **20** ($IC_{50}= 37.65\pm0.02 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerdir.

Aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi grubunun bağlı olduğu türevler **[25-26]** ile metil grubunun bağlı olduğu türevleri **[27-28]** kendi aralarında değerlendirdiğimizde metoksi türevlerinin **25-26** ($IC_{50}= 16.17\pm0.01 \mu M - 26.34\pm0.01 \mu M$) metil türevlerinden **27-28** ($IC_{50}= 31.33\pm0.00 \mu M - 40.28\pm0.02 \mu M$) daha aktif çıktığı tespit edilmiştir.

Son olarak sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **32** ($IC_{50}= 48.30\pm0.02 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **18** ($IC_{50}= 44.40\pm0.00 \mu M$) CUPRAC kapasitesinde en zayıf aktivite değerlerini sergileyen siklizasyon ürünleri olarak tespit edilmiştir.

Enzim İnhibisyon Aktivite

Sentezlenen yeni kiral tiyoüre türevlerinin **[1-16]** enzim inhibisyon aktiviteleri Antikolinesteraz, tirozinaz ve üreaz olmak üzere üç başlık altında incelenmiştir. Enzim inhibisyon aktivite testleri sonuçları Tablo 5.11’de verilmiştir.

Tablo 5.11 Tiyoüre türevlerinin [1-16] enzim inhibisyon aktivite sonuçları.

Bileşiğin Kodu	Antikolinesteraz Aktivite		Tirozinaz Aktivite IC ₅₀ (mM)	Üreaz Aktivite IC ₅₀ (µM)
	AChE IC ₅₀ (µM)	BChE IC ₅₀ (µM)		
1	31.52±0.27	51.07±0.22	26.24±0.06	30.52±0.31
2	35.66±0.48	53.62±0.27	29.74±0.58	34.69±0.11
3	21.77±0.38	46.52±0.58	16.33±0.75	24.94±0.16
4	26.32±0.60	47.16±0.38	21.17±0.56	25.19±0.29
5	19.04±0.08	41.35±0.81	11.13±0.80	19.01±0.77
6	22.54±0.72	44.16±0.73	16.03±0.25	22.86±0.17
7	18.18±0.84	37.19±0.60	7.25±0.33	17.60±0.29
8	19.13±0.75	39.24±0.21	12.05±0.41	22.45±0.22
9	16.27±0.44	33.34±0.42	6.81±0.47	14.28±0.53
10	17.10±0.09	34.27±0.03	9.12±0.26	16.06±0.15
11	26.90±0.11	49.65±0.27	22.40±0.63	28.13±0.49
12	30.07±0.46	51.06±0.14	23.14±0.09	29.99±0.61
13	14.69±0.23	34.74±0.66	8.01±0.91	14.71±0.52
14	10.14±0.99	30.09±0.87	4.19±0.27	11.09±0.36
15	33.69±0.67	52.20±0.43	29.10±0.42	33.80±0.54
16	39.11±1.15	54.94±0.72	32.46±0.49	37.38±0.81
Galantamin ^b	4.48±0.78	46.03±0.14	TE	TE
Kojikasıit ^b	TE	TE	0.66±0.42	TE
L-mimosine ^b	TE	TE	0.70±0.11	TE
Tiyoüre ^b	TE	TE	TE	24.20±0.3

^aAktivite değerleri 3 paralel ölçümün ortalaması olup, standart sapma hatası olarak verilmektedir ($p<0.05$).

^bTestlerin pozitif standardı olarak kullanılmıştır. TE: Test Edilmedi.

Enzim İnhibisyon Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tiyoüre türevlerinin [1-16] ve siklizayon ürünlerinin [17-32] kolinesteraz, tirozinaz ve üreaz inhibisyon aktivite sonuçlarına göre genel olarak; tiyoüre türevlerinin sadece üreaz inhibisyon aktive testinde siklizasyon ürünlerinden daha aktif olduğu; diğer enzim inhibisyon testlerinde ise siklizasyon ürünlerinin tiyoüre türevlerinden daha aktif olduğu belirlendi. Sentezlenen bileşiklerin [1-32] enzim inhibisyon aktivite testlerinin sonuçlarına bakıldığında *S* izomerlerinin *R* izomerlerinden daha aktif oldukları belirlendi.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] AChE İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Tiyoüre türevlerinin [1-16] AChE inhibisyon aktivitesi testinde aromatik halkadan elektron çekici nitro grubunun olduğu türevler [13-14] en yüksek aktivite değerlerini

sergilemişlerdir. Bu türevlerden *S* izomeri olan bileşik **14** ($IC_{50}= 10.14\pm0.99 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik **13**'ten ($IC_{50}= 14.69\pm0.23 \mu M$) daha aktif çıkarken her iki bileşik de testin pozitif standardı olan galantaminden ($IC_{50}= 4.48\pm0.78 \mu M$) daha zayıf aktivite değeri sergilemişlerdir.

AChE inhibisyon aktivitesi testinde aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan türevler **[9-10]**, metil bağlı türevlerden **[11-12]** daha iyi aktivite sergilemişlerdir. Metoksi türevlerinden *S* izomeri olan **9** ($IC_{50}= 16.27\pm0.44 \mu M$), *R* izomeri olan **10**'dan ($IC_{50}= 17.10\pm0.09 \mu M$) daha iyi aktivite değeri sergilemiştir. Para konumunda metil bağlı olan türevlerinden *S* izomeri olan **11** ($IC_{50}= 26.90\pm0.11 \mu M$), *R* izomeri olan **12**'den ($IC_{50}= 30.07\pm0.46 \mu M$) daha iyi aktivite sergilemiştir.

Aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler AChE inhibisyon aktivite testi için kendi aralarında değerlendirildiğinde, flor türevleri olan **7-8** sırasıyla ($IC_{50}= 18.18\pm0.84 \mu M - 19.13\pm0.75 \mu M$) aktivite değerlerini sergilerken, klor türevleri olan **5-6** sırasıyla ($IC_{50}= 19.04\pm0.08 \mu M - 22.54\pm0.72 \mu M$), brom türevleri olan **3-4** ise sırasıyla ($IC_{50}= 21.77\pm0.38 - 26.32\pm0.60 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemiştir. AChE inhibisyon aktivite testinde fenil **1-2** ($IC_{50}= 31.52\pm0.27 \mu M - IC_{50}= 35.66\pm0.48 \mu M$) ve sikloheksil **15-16** ($IC_{50}= 33.69\pm0.67 \mu M - 39.11\pm1.15 \mu M$) türevleri en zayıf aktivite değerlerini sergileyen tiyoüre türevleri olarak tespit edilmiştir.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] BChE İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

BChE inhibisyon aktivite testinde aromatik halkada elektron çekici nitro grubunun olduğu türevlerden **[13-14]** *S* izomeri olan bileşik **14** ($IC_{50}= 30.09\pm0.87 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik **13**'den ($IC_{50}= 34.74\pm0.66 \mu M$) daha aktif çıkarken aynı zamanda her iki bileşik de testin pozitif standardı olan galantaminden ($IC_{50}= 46.03\pm0.14 \mu M$) daha aktif çıkmıştır.

BChE inhibisyon aktivitesi testinde aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan türevler **[9-10]**, metil bağlı türevlerden **[11-12]** daha iyi aktivite sergilemişlerdir. Metoksi türevlerinden *S* izomeri olan **9** ($IC_{50}= 33.34\pm0.42 \mu M$), *R* izomeri olan **10**'dan ($IC_{50}= 34.27\pm0.03 \mu M$) çok az bir farkla daha aktif çıkmıştır. Para konumunda metil bağlı olan türevlerden *S* izomeri olan **11** ($IC_{50}= 49.65\pm0.27 \mu M$), *R* izomeri olan **12**'den ($IC_{50}= 51.06\pm0.14 \mu M$) daha iyi aktivite sergilemiştir.

Aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde, flor türevleri olan [7-8] sırasıyla ($IC_{50}= 34.19\pm0.60 \mu M - 39.24\pm0.21 \mu M$) aktivite değerlerini sergilerken; klor türevleri olan [5-6] sırasıyla ($IC_{50}= 41.3\pm0.81 \mu M - 44.16\pm0.73 \mu M$) ve brom türevleri olan [3-4] ise sırasıyla ($IC_{50}= 46.52 \pm 0.58 \mu M - 47.16 \pm 0.38 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerken, yine *S* izomerleri *R* izomerlerinden daha aktif çıkmışlardır.

Son olarak sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik 16 ($IC_{50}= 54.92\pm0.72 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik 2 ($IC_{50}= 53.62\pm0.27 \mu M$) BChE testinin en zayıf aktivite değerlerini sergileyen tiyoüre türevleridir.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] Tirosinaz İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Tirosinaz inhibisyon aktivite testinde para konumunda elektron çekici nitro grubu bağlı olan türevlerden *S* izomeri olan bileşik 14 ($IC_{50}= 4.19\pm0.27 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik 13'ten ($IC_{50}= 8.01\pm0.91 \mu M$) daha aktif çıkarken; her iki bileşik de testin pozitif standartları olan kojik asit ($IC_{50}= 0.66\pm0.42 \mu M$) ve *L*-mimosine'den ($IC_{50}= 0.70\pm0.11 \mu M$) daha zayıf aktivite sergilemişlerdir.

Para konumunda metoksi grubu bağlı olan türevler olan [9-10] ile metil grubu bağlı olan türevleri [11-12] kendi aralarında değerlendirdiğimizde sırasıyla metoksi türevlerinin 9 – 10 ($IC_{50}= 6.81\pm0.47 \mu M - 9.12\pm0.26 \mu M$) metil türevlerinden 11 – 12 ($IC_{50}= 22.40\pm0.63 - 23.14\pm0.09 \mu M$) daha iyi aktivite değerleri sergiledikleri tespit edilmiştir. Yine bu türevlerde de *S* izomerleri *R* izomerlerinden daha aktif çıkmıştır.

Aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde flor türevleri [7-8] en aktif çıkan türevler olmuştur. Yine *S* izomeri olan 7 ($IC_{50}= 7.25\pm0.33 \mu M$), *R* izomeri 8'den ($IC_{50}= 12.05\pm0.41 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Flor türevlerini sırasıyla klor türevleri olan [5-6] ve brom türevleri olan [3-4] takip etmiştir. Tiyoüre türevlerinin tirosinaz inhibisyon aktivite testinde bileşik 2 ($IC_{50}= 29.74\pm0.58 \mu M$) ve bileşik 16 ($IC_{50}= 32.46\pm0.49 \mu M$) en zayıf aktivite değerlerini sergileyen bileşikler olmuştur.

Tiyoüre Türevlerinin [1-16] Üreaz İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Üreaz inhibisyon testinde elde edilen aktivite sonuçlarına göre nitro türevi bileşiklerden *S* izomeri olan bileşik **14** ($IC_{50}= 11.09\pm0.36 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **13** ($IC_{50}= 14.71\pm0.52 \mu M$) testin pozitif standardı olan tiyoüreden ($IC_{50}= 24.20\pm0.30 \mu M$) daha iyi aktivite sergilemişlerdir.

Metoksi grubunun bağlı olduğu türevler **[9-10]** ile metil grubu bağlı olduğu türevlerin **[11-12]** üreaz inhibisyon aktivitelerini kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise metoksi türevlerinin **9-10** ($IC_{50}= 14.28\pm0.53 \mu M$ – $16.06\pm0.15 \mu M$) metil türevlerinden **11-12** ($IC_{50}= 28.13\pm0.49 \mu M$ – $29.99\pm0.61 \mu M$) daha aktif çıktıkları görülmüştür. Ayrıca metoksi türevlerinin aktivite değerleri testin standardı olan tiyoüreden ($IC_{50}= 24.20\pm0.30 \mu M$) daha aktif çıktığı görülmektedir.

Halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde flor türevinin *S* izomeri olan bileşik **7** ($IC_{50}= 17.60\pm0.29 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **8** ($IC_{50}= 22.45\pm0.22 \mu M$) sırasıyla en iyi aktivite değerlerini sergilerken; bu türevleri klor türevinin *S* izomeri olan bileşik **5** ($IC_{50}= 19.01\pm0.77 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **6** ($IC_{50}= 22.86\pm0.17 \mu M$) takip etmiştir. Son olarak brom türevlerinin *S* izomeri olan bileşik **3** ($IC_{50}= 24.94\pm0.16 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **4** ($IC_{50}= 25.19\pm0.29 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerdir.

Üreaz inhibisyon aktivite testinde tiyoüre türevleri arasında en zayıf aktivite değerlerini siklohekzil türevinin *R* izomeri olan bileşik **16** ($IC_{50}= 37.38\pm0.81 \mu M$) ve fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **2** ($IC_{50}= 34.69\pm0.11 \mu M$) sergilemişlerdir.

Tiyoüre türevlerinden sentezlenen siklizasyon ürünleri olan tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin **[17-32]** enzim inhibisyon aktivite sonuçlarını gösteren değerler ise Tablo 5.12'de verilmiştir.

Tablo 5.12 Tiyazolidin-4,5-dion türevlerinin [17-32] enzim inhibisyon aktivite sonuçları.

Bileşiğin Kodu	Antikolinesteraz Aktivite		Tirozinaz Aktivite IC ₅₀ (mM)	Üreaz Aktivite IC ₅₀ (µM)
	AChE IC ₅₀ (µM)	BChE IC ₅₀ (µM)		
17	29.80±0.17	35.28±0.41	20.37±0.19	40.65±0.03
18	33.25±0.68	41.70±0.33	24.91±0.43	49.29±0.52
19	20.31±0.22	33.91±0.26	13.76±0.49	30.48±0.41
20	23.69±0.84	35.28±0.99	15.30±0.17	43.50±0.37
21	18.16±0.55	31.77±0.03	9.67±0.58	27.82±0.66
22	20.81±0.13	33.38±0.09	11.91±0.76	39.29±0.33
23	14.73±0.67	27.08±0.11	7.11±0.89	23.87±0.55
24	18.19±0.30	32.75±0.50	8.24±0.35	33.61±0.34
25	13.96±0.68	24.83±0.52	5.94±0.76	20.19±0.21
26	15.51±0.72	29.05±0.64	7.04±0.30	28.34±0.26
27	24.88±0.19	34.35±0.82	16.65±0.83	34.72±0.60
28	27.02±0.65	37.79±0.88	18.21±0.39	47.44±0.26
29	13.06±0.22	26.33±0.93	6.48±0.27	23.07±0.18
30	8.09±0.58	21.19±0.70	3.76±0.09	16.72±0.24
31	35.38±0.46	36.26±0.60	24.21±0.16	44.57±0.41
32	36.40±0.85	42.90±0.44	27.55±0.31	52.89±0.37
Galantamin ^b	4.48±0.78	46.03±0.14	TE	TE
Kojikasit ^b	TE	TE	0.66±0.42	TE
L-mimosine ^b	TE	TE	0.70±0.11	TE
Tiyoüre ^b	TE	TE	TE	24.20±0.30

^aAktivite değerleri 3 paralel ölçümün ortalaması olup, standart sapma hatası olarak verilmektedir ($p<0.05$).

^bTestlerin pozitif standardı olarak kullanılmıştır. TE: Test Edilmedi.

Siklizasyon Ürünlerinin [17-32] AChE İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Siklizasyon ürünlerinin [17-32] AChE inhibisyon aktivitesi testinde aromatik halkadan elektron çekici nitro grubunun olduğu türevlerden [29-30] S izomeri olan bileşik 30 (IC₅₀= 8.09±0.58 µM), R izomeri olan bileşik 29'dan (IC₅₀= 13.06±0.22 µM) daha aktif çıkarken her iki bileşik de testin pozitif standardı olan galantaminden (IC₅₀= 4.48±0.78 µM) daha zayıf aktivite sergilemişlerdir.

AChE inhibisyon aktivitesi testinde aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan türevler [25-26], metil bağlı olan türevlerden [27-28] daha iyi aktivite sergilemişlerdir. Metoksi türevlerinden S izomeri olan bileşik 25 (IC₅₀= 13.96±0.68 µM), R izomeri olan bileşik 26'dan (IC₅₀= 15.51±0.72 µM) daha iyi aktivite değeri sergilemiştir. Para konumunda metil bağlı olan türevlerinden S

izomeri olan bileşik **27** ($IC_{50}= 24.88\pm0.19 \mu M$) ise *R* izomeri olan bileşik **28**'den ($IC_{50}= 27.02\pm0.65 \mu M$) daha iyi aktivite sergilemiştir.

AChE inhibisyon aktivite testinde aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde, flor türevi olan bileşikler **[23-24]** sırasıyla ($IC_{50}= 14.73\pm0.67 \mu M - 18.19\pm0.30 \mu M$) aktivite değerlerini sergilerken, klor türevi olan bileşikler **[21-22]** sırasıyla ($IC_{50}= 18.16\pm0.55 \mu M - 20.81\pm0.13 \mu M$), brom türevi olan bileşikler **[19-20]** ise sırasıyla ($IC_{50}= 20.31\pm0.22 \mu M - 23.69 \pm 0.84 \mu M$) aktivite değerlerini sergilerken, yine bu türevlerde de *S* izomerleri *R* izomerlerinden daha aktif çıkmıştır.

AChE inhibisyon aktivite testinde fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **18** ($IC_{50}= 33.25\pm0.68 \mu M$) ve sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **32** ($IC_{50}= 36.40\pm0.85 \mu M$) en zayıf aktivite değerlerini sergileyen bileşiklerdir.

Siklizasyon Ürünlerinin [17-32] BChE İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

BChE inhibisyon aktivite testinde aromatik halkada elektron çekici nitro grubunun olduğu türevlerden **[29-30]** *S* izomeri olan bileşik **30** ($IC_{50}= 21.19\pm0.70 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik **29**'dan ($IC_{50}= 26.33\pm0.93 \mu M$) daha aktif çıkarken aynı zamanda her iki bileşik de testin pozitif standardı galantaminden ($IC_{50}= 46.03\pm0.14 \mu M$) daha aktif çıkmışlardır.

BChE inhibisyon aktivitesi testinde aromatik fenil halkasına para konumundan metoksi bağlı olan türevler **[25-26]**, metil bağlı olan türevlerden **[27-28]** daha iyi aktivite sergilemişlerdir. Metoksi türevlerinden *S* izomeri olan bileşik **25** ($IC_{50}= 24.83\pm0.52 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik **26**'dan ($IC_{50}= 29.05\pm0.64 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Para konumunda metil bağlı olan türevlerden *S* izomeri olan bileşik **27** ($IC_{50}= 34.35\pm0.82 \mu M$), *R* izomeri olan bileşik **28**'den ($IC_{50}= 37.79\pm0.88 \mu M$) daha aktif çıkmıştır.

Aromatik halkaya elektron verici halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde, flor türevleri olan **[23-24]** sırasıyla ($IC_{50}= 27.08\pm0.11 \mu M - 32.75\pm0.50 \mu M$) aktivite değerlerini sergilerken, klor türevleri olan **[21-22]** sırasıyla ($IC_{50}= 31.77\pm0.03 \mu M - 33.38\pm0.09 \mu M$), brom türevleri olan **[19-**

20] sırasıyla ($IC_{50}= 33.91\pm0.26 \mu M - 35.28\pm0.99 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemiştir. Bu turevlerde de *S* izomerleri *R* izomerlerinden daha aktif çıkmıştır.

Son olarak sikloheksil turevinin *R* izomeri olan bileşik **32** ($IC_{50}= 42.90\pm0.44 \mu M$) ile fenil turevinin *R* izomeri olan bileşik **18** ($IC_{50}= 41.70\pm0.33 \mu M$) aktivite değerleri ile BChE testinin en zayıf aktivite değerlerini sergilemişlerdir.

Siklizasyon Ürünlerinin [17-32] Tirosinaz İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Tirosinaz inhibisyon aktivite testinde para konumunda elektron çekici nitro grubu bağlı olan turevlerden *S* izomeri olan bileşik **30** ($IC_{50}= 3.76\pm0.09 \mu M$) değeri ile *R* izomeri olan bileşik **29**'dan ($IC_{50}= 6.48\pm0.27 \mu M$) daha aktif çıkarken; her iki bileşik de testin pozitif standartları olan kojik asit ($IC_{50}= 0.66\pm0.42 \mu M$) ve *L*-mimosine'den ($IC_{50}= 0.70\pm0.11 \mu M$) daha zayıf aktivite sergilemişlerdir.

Para konumunda metoksi bağlı olan turevler **[25-26]** ile metil grubu bağlı olan turevleri **[27-28]** kendi aralarında değerlendirdiğimizde metoksi turevlerinin **25-26** ($IC_{50}= 5.94\pm0.76 \mu M - 7.04\pm0.30 \mu M$), metil turevlerinden **27-28** ($IC_{50}= 16.65\pm0.83 \mu M - 18.21\pm0.39 \mu M$) sırasıyla daha iyi aktivite sergilerken, yine bu turevlerde de *S* izomerleri *R* izomerlerinden daha aktif çıkmıştır.

Halojenürlerin bağlı olduğu turevler kendi aralarında değerlendirildiğinde ise flor turevleri **[23-24]** en aktif çıkan turevler olmuştur. Yine *S* izomeri olan bileşik **23** ($IC_{50}= 7.11\pm0.89 \mu M$), *R* izomeri bileşik **24**'ten ($IC_{50}= 8.24\pm0.35 \mu M$) daha aktif çıkmıştır. Flor turevlerini sırasıyla klor turevleri olan **21-22** ($IC_{50}= 9.67\pm0.58 \mu M - 11.91\pm0.76 \mu M$) ve brom turevleri olan **19-20** ($IC_{50}= 13.76\pm0.49 \mu M - 15.30\pm0.17 \mu M$) takip etmiştir. Fenil turevinin *R* izomeri olan bileşik **18** ($IC_{50}= 24.91\pm0.43 \mu M$) ile sikloheksil turevinin *R* izomeri olan bileşik **32** ($IC_{50}= 27.55\pm0.31 \mu M$) tirosinaz testinde en zayıf aktivite değerlerini sergileyen bileşikler olmuştur.

Siklizasyon Ürünlerinin [17-32] Üreaz İnhibisyon Aktivitelerinin Değerlendirmesi

Üreaz inhibisyon testinde elde edilen aktivite sonuçlarına göre nitro turevi bileşikler **[29-30]** testin en aktif turevleridir. *S* izomeri olan bileşik **30** ($IC_{50}= 16.72\pm0.24 \mu M$)

ile *R* izomeri olan bileşik **29** ($IC_{50}= 23.07\pm0.18 \mu M$) testin pozitif standardı olan tiyoüreden ($IC_{50}= 24.20\pm0.30 \mu M$) daha iyi aktivite sergilemişlerdir.

Metoksi türevleri [25-26] ile metil türevlerinin [27-28] üreaz inhibisyon aktiviteleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, metoksi türevinin *S* izomeri bileşik **25** ($IC_{50}= 20.19\pm0.21 \mu M$) metil türevinin *S* izomerinden **27** ($IC_{50}= 34.72\pm0.60 \mu M$) daha aktif çıktığı tespit edilmiştir.

Halojenürlerin bağlı olduğu türevler kendi aralarında değerlendirildiğinde flor türevinin *S* izomeri olan bileşik **23** ($IC_{50}= 23.87\pm0.55 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **24** ($IC_{50}= 33.61\pm0.34 \mu M$) aktivite değerlerini sergilerken; klor türevlerinin *S* izomeri olan bileşik **21** ($IC_{50}= 27.82\pm0.66 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **22** ($IC_{50}= 39.29\pm0.33 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerdir. Son olarak brom türevinin *S* izomeri olan bileşik **19** ($IC_{50}= 30.48\pm0.41 \mu M$) ile *R* izomeri olan bileşik **20** ($IC_{50}= 43.50\pm0.37 \mu M$) aktivite değerlerini sergilemişlerdir. Üreaz inhibisyon aktivite testinde siklizasyon ürünleri arasında en zayıf aktivite değerlerini sikloheksil türevinin *R* izomeri olan bileşik **32** ($IC_{50}= 52.89\pm0.37 \mu M$) ile fenil türevinin *R* izomeri olan bileşik **18** ($IC_{50}= 49.29\pm0.52 \mu M$) sergilemişlerdir.

Biyolojik aktivite testlerinden elde edilen sonuçları genel olarak değerlendirdiğimizde; sentezlenen bileşikler arasında antioksidan DPPH aktivitesinde bileşik **30** ($IC_{50}= 11.36\pm0.83 \mu M$) değeri ile bu testin pozitif standartları olan α -TOC ($IC_{50}= 12.26\pm0.07 \mu M$) ve BHT ($IC_{50}= 54.97\pm0.99 \mu M$)’den daha iyi aktivite sergilemiştir. Yine bileşik **30** CUPRAC kapasitesi testinde $IC_{50}= 14.23\pm0.04 \mu M$ aktivite değeri ile testin pozitif standardı α -TOC ($IC_{50}= 40.55\pm0.04 \mu M$)’den daha aktif çıkmıştır. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon testlerinin sonuçlarına göre AChE aktivitesinde bütün bileşikler testin standardı olan galantaminden ($IC_{50}= 4.48\pm0.78 \mu M$) daha zayıf çıkarken galantamine en yakın değeri bileşik **30** ($IC_{50}= 8.09\pm0.58 \mu M$) sergilemiştir. BChE aktivite testinde ise bileşik **30** ($IC_{50}= 21.19\pm0.70 \mu M$) değeri ile galantaminden ($IC_{50}= 46.03\pm0.14 \mu M$) çok daha iyi bir değer sergilemiştir. Tirosinaz aktivitesinde en iyi değere sahip olan bileşik **30** ($IC_{50}= 3.76\pm0.09 \mu M$) dahil bütün bileşikler bu testin standartları olan kojik asit ($IC_{50}= 0.66\pm0.42 \mu M$) ve *L*-mimosinden ($IC_{50}= 0.70\pm0.11 \mu M$) daha zayıf çıkmışlardır. Üreaz aktiviteleri arasında ise yine en aktif türev olan bileşik **30** ($IC_{50}= 16.72\pm0.24$

μM) değeri ile testin standardı olan tiyoüreden ($\text{IC}_{50} = 24.20 \pm 0.30 \mu\text{M}$) daha iyi aktivite değeri sergilemiştir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında başlangıç maddesi olarak kullanılan 1-naftilizotiyosiyanatın 3.2.1.'deki yönteme göre susuz asetonlu ortamda farklı kiral aminler ile tepkimesinden yeni süstitüe kiral tiyoüre türevleri **[1-16]** elde edilmiş ve daha sonra kiral tiyoüre türevlerinin okzalil klorür ile 3.2.2.'deki yönteme göre diklorometanlı ortamda siklizasyonundan yeni kiral 1,3-tiyazolidin-4,5-dion **[17-32]** türevleri sentezlenmiştir.

Yapılan kromatografik ve spektral analizler sonucunda hedeflenen bileşiklerin başarılı bir şekilde sentezlendiği tespit edilmiştir. Bu tez çalışması kapsamında elde edilen kiral bileşiklerin çeşitli antioksidan (β -karoten linoleik asit, DPPH, ABTS ve CUPRAC kapasitesi) ve enzim inhibisyon (AChE, BChE, tirosinaz ve üreaz) aktiviteleri değerlendirilmiştir. Biyolojik aktivite testlerinden elde edilen bilgiler sonucunda, kiral tiyoüreler **[1-16]** arasında nitro türevinin S izomeri olan bileşik **14**, yapılan antioksidan ve enzim inhibisyon aktivite testlerinin tamamında en iyi aktivite değerlerini sergilemiştir. Bununla birlikte siklizasyon ürünleri **[17-32]** kendi aralarında değerlendirildiğinde ise yine nitro türevinin S izomeri olan bileşik **30** yapılan testlerin tamamında en iyi aktivite değerlerini sergileyen bileşik olarak tespit edilmiştir.

Bütün bileşiklerin aktivite değerleri genel olarak değerlendirildiğinde ise siklizasyon ürünlerinin **[17-32]** tiyoüre türevlerinden **[1-16]** daha iyi aktivite sergiledikleri tespit edilmiştir. Fakat sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite değerleri testlerin pozitif standartlarına göre genellikle daha zayıf çıkmıştır. Sentezlenen bileşikler kiralite açısından değerlendirildiğinde ise bütün testlerde S izomerlerinin R izomerlerden daha iyi aktivite değerleri sergiledikleri görülmüştür. Bu tez çalışmasında elde edilen veriler ışığında, aromatik halkadan elektron çekici nitro grubunun bağlı olduğu türevlerin aktivite değerlerinin daha iyi çıktığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu bilgiden hareketle daha ileriki çalışmalarda aromatik halkadan elektron çekici farklı süstitüentler deneyerek daha güçlü aktiviteler sergileyen bileşiklerin elde edilmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

Abu Mohsen, U., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Celen, A. O., Kaplancikli, Z. A. (2014). Some Urea and Thiourea Derivatives Bearing 1,2,4-Triazole Ring and Their Anti-Acetylcholinesterase Activities. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. **4(2)**, 85-89.

Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., O’Kearney, R. (2007). Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am. J. Epidemiol.* **166(4)**, 367-738.

Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. ve Karademir S. E. (2004) Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. *J Agric Food Chem.* **52(26)**, 7970-7981.

Balcı, M. (2013). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 4. Basım. ODTÜ Yayıncılık: Ankara. 53-55 p.

Barnham, K. J., Masters, C. L., Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative Diseases and Oxidative Stress. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3(3)**, 205-214.

Beach, T. G. Potter, P. E., Kuo, Y. M., Emmerling, M. R., Durham, R. A., Webster, S. D., Walker, D. G., Sue, L. I., Scott, S., Layne, K. J., Roher, A. E. (2000). Cholinergic Deafferentation of the Rabbit Cortex: A New Animal Model of A β Deposition. *Neurosci. Lett.* **283(1)**, 9-12.

Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Arnold, S. E. (2004). Neurofibrillary Tangles Mediate the Association of Amyloid Load with Clinical Alzheimer Disease and Level of Cognitive Function. *Archives of Neurology*. **61(3)**, 378-384.

Bertram, L., Tanzi, R. E. (2012). The Genetics of Alzheimer's disease. *Prog. Mol.*

Biol. Transl. Sci. **107**, 79-100.

Beyer, H. (1963). *Organic Chemistry*. Verlag Harri Deutsch: Frankfurt.

Bhalgat, C. M., Darda, P. V., Bothara, K. G., Bhandari, S. V., Gandhi, J., Ramesh, B. (2014). Synthesis and Pharmacological Screening of Some Novel Anti-Hypertensive Agents Possessing 5-Benzylidene-2-(phenylimino)-thiazolidin-4-one Ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **76**, 580-588.

Bhandari, S. V., Bothara, K. G., Patil, A. A., Chitre, T. S., Sarkate, A. P., Gore, S. T., Dangre, S. C., Khachane, C. V. (2009). Design, Synthesis and Pharmacological Screening of Novel Antihypertensive Agents Using Hybrid Approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **17(1)**, 390-400.

Birks, J. (2006). Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **1**, CD005593.

Blois, M.S. (1958) Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*. **181**: 1199-1200.

Borenstein, A.R., Mortimer, J.A. (2016). *Alzheimer's Disease Life Course Perspectives on Risk Reduction*. 1st Edition. Academic Press: London.

Bormann, J. (1989). Memantine is a Potent Blocker of *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) Receptor Channels. *Eur. J. Pharmacol.* **166**, 591-592.

Burgeson, J. R., Moore, A. L., Boutilier, J. K., Cerruti, N. R., Gharaibeh, D. N., Lovejoy, C. E., Amberg, S. M., Hruby, D. E., Tyavanagimatt, S. R., Allen III, R. D., Dai, D. (2012). SAR Analysis of a Series of Acylthiourea Derivatives Possessing Broad-Spectrum Antiviral Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **22(13)**, 4263-4272.

Brown, B. T., Harris, R. L. N. (1973). Derivatives of *N*-(pyrid-2-yl)thiourea as Root Growth Inhibitors. *Pesticide Science*. **4(2)**, 215-225.

Brown, F.C. (1961). 4-Thiazolidinones. *Chemical Review*. **61(5)**, 463-521.

Carradori, S., Bizzarri, B., D'Ascenzio, M., De Monte, C., Grande, R., Rivanera, D.,

Zicari, A., Marie, E., Sabatino, M., Pasilinakos, A., Ragno, R., Secci, D. (2017). Synthesis, Biological Evaluation and Quantitative Structure-active Relationships of 1,3-thiazolidin-4-one Derivatives. A Promising Chemical Scaffold Endowed with High Antifungal Potency and Low Cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **140**, 274-292.

Cavalli, A., Bolognesi, M. L., Minarini, A., Rosini, M., Tumiatti, V., Recanatini, M., Melchiorre, C. (2008). Multi-target-Directed Ligands To Combat Neurodegenerative Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*. **51(3)**, 347-372.

Chadha, N., Bahia, M. S., Kaur, M., Silakari, O. (2015). Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Programmed Chemical Weapons for Key Protein Targets of Various Pathological Conditions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **23(13)**, 2953-2974.

Chang, K.-H., Cheng, M.-L., Chiang, M.-C., Chen, C.-M. (2018). Lipophilic Antioxidants in Neurodegenerative Diseases. *Clinica Chimica Acta*. **485**, 79-87.

Chaubet, G., Maillard, L. T., Martinez, J., Masurier, N. (2011). A Tandem Aza-Friedel–Crafts Reaction/Hantzsch Cyclization: A Simple Procedure to Access Polysubstituted 2-amino-1,3-thiazoles. *Tetrahedron*. **67(26)**, 4897-4904.

Chen, J.X., Yan, S. D. (2007). Amyloid- β -Induced Mitochondrial Dysfunction. *J. Alzheimers Disease*. **12(2)**, 177–184.

Choonara, Y., Pillay, V., Du Toit, L., Modi, G., Naidoo, D., Ndesendo, V. Sibambo, S. (2009). Trends in the Molecular Pathogenesis and Clinical Therapeutics of Common Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. **10(6)**, 2510-2557.

Clarke, R., Smith, A. D., Jobst, K. A., Refsum, H., Sutton, L., Ueland, P. M. (1998). Folate, Vitamin B12, and Total Homocysteine Levels in Confirmed Alzheimer's Disease. *Arch.Neurol*. **55(11)**, 1449-1455.

Clermont, W. (1983). 1-(1-naphtyl)-2-thiourea. *Bulletin De La Société Chimique De France*. **2**, 125.

Colonna, M. (2015). TREM2 Lipid Sensing Sustains the Microglial Response in an

Alzheimer's Disease Model. *Cell*. **160(6)**, 1061-1071.

Condello, C., Yuan, P., Schain, A., Grutzendler, J. (2015). Microglia Constitute a Barrier That Prevents Neurotoxic Protofibrillar A β 42 Hotspots Around Plaques. *Nature Communications*. **6(1)**, 1-14.

DeBeer, E. J., Buck, J. S., Ide, W. S., Hjort, A. M. (1936). The Relative Hypnotic Effects of Some Aryl and Unsymmetrical Alkyl/Aryl Thioureas. *The Journal of Pharmacology*. **57**, 19-33.

De Castro, I. P., Martins, L. M., Tufi, R. (2010). Mitochondrial Quality Control and Neurological Disease: An Emerging Connection. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. **12**, 1-21.

Dodson, R. M., King, L. C. (1945). The Reaction of Ketones with Halogens and Thiourea. *Journal of American Chemical Society*. **67**, 2242-2243.

Dong, G., Liu, Y., Wu, Y., Tu, J., Chen, S., Liu, N., Sheng, C. (2018). Novel Non-peptidic Small Molecule Inhibitors of Secreted Aspartic Protease 2 (SAP2) for the Treatment of Resistant Fungal Infections. *Chemical Communications*. **54**, 13535-13538.

Dos Santos, L., Lima, L. A., Cechinel-Filho, V., Corrêa, R., de Campos Buzzi, F., Nunes, R. J. (2008). Synthesis of New 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and Urea Derivatives with Anti-Nociceptive Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **16(18)**, 8526-8534.

Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, R. M. (1961). A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochemical Pharmacology*. **7(2)**, 88-95.

Ertekin-Taner N. (2007). Genetics of Alzheimer's Disease: A Centennial Review. *Neurologic Clinics*. **25(3)**, 611-667.

Eshkil, F., Eshghi, H., Saljooghi, A. S., Bakavoli, M., Rahimizadeh, M. (2017). Benzothiazole Thiourea Derivatives as Anticancer Agents: Design, Synthesis and Biological Screening. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. **43(5)**, 576-582.

Federico, A., Cardaioli, E., Da Pozzo, P., Formichi, P., Gallus, G. N., Radi, E. (2012). Mitochondria, Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences*. **322(1-2)**, 254-262.

Fernández-Bachiller, M. I., Pérez, C., González-Muñoz, G. C., Conde, S., López, M. G., Villarroya, M., Garcia, A. G., Rodríguez-Franco, M. I. (2010). Novel Tacrine 8-Hydroxyquinoline Hybrids as Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease, with Neuroprotective, Cholinergic, Antioxidant, and Copper-Complexing Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*. **53(13)**, 4927-4937.

Fernández-Bachiller, M. I., Pérez, C., Monjas, L., Rademann, J., Rodríguez-Franco, M. I. (2012). New Tacrine-4-Oxo-4H-chromene Hybrids as Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease, with Cholinergic, Antioxidant, and β -Amyloid-Reducing Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*. **55(3)**, 1303-1317.

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

Gauthier, M. P., Michaux, C., Rollin, S., Vastersaegher, C., Leval, X., Julémont, F., Pocheta, L., Masereel, B. (2006). Synthesis, Molecular Modelling and Enzymatic Evaluation of ($\pm$) 3,5-diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-ones as New Potential Cyclooxygenase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **14**, 918-927.

Georganopoulou, D. G., Chang, L., Nam, J.-M., Thaxton, C. S., Mufson, E. J., Klein, W. L., Mirkin, C. A. (2005). From The Cover: Nanoparticle-based Detection in Cerebral Spinal Fluid of a Soluble Pathogenic Biomarker for Alzheimer's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **102(7)**, 2273-2276.

Ghorab, M. M., El-Gaby, M. S. A., Soliman, A. M., Alsaid, M. S., Abdel-Aziz, M. M., Elaasser, M. M. (2017). Synthesis, Docking Study and Biological Evaluation of Some New Thiourea Derivatives Bearing Benzenesulfonamide Moiety. *Chemistry Central Journal*. **11(1)**, 1-12.

Giri, M., Lü, Y., Zhang, M. (2016). Genes Associated with Alzheimer's Disease: An Overview and Current Status. *Clinical Interventions in Aging*. **11**, 665-681.

Gurame, M. B., Maldar, N. N. (2018). Synthesis, Characterization and Thermal

Properties of New Polyamides from *N*-(3',5'-Diaminophenyl)-2- (Naphthalene-1-yl) Acetamide. *Journal of Applicable Chemistry*. **7(3)**, 675-685.

Haouas, B., Saied, T., Ayari, H., Arfaoui, Y., Benkhoud, M. L., Boujlel, K. (2016). Electrogenated Base-Promoted Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-imino-1,3-thiazolidin-4-one Derivatives. *Journal of Sulfur Chemistry*. **37(4)**, 391-400.

Hearing, V. J. (1987). *Methods in Enzymology*. New York: Academic Press, 142: 154-165.

Heinrich, M., Lee Teoh, H. (2004). Galanthamine From Snowdrop-the Development of a Modern Drug Against Alzheimer's Disease From Local Caucasian Knowledge. *Journal of Ethnopharmacology*. **92(2-3)**, 147-162.

Huang, Y.-B., Yi, W.-B., Cai, C. 2012. Thiourea Based Fluorous Organocatalyst. Fluorous Chemistry. Published online: 5 October 2011. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Hui, A., Chen, Y., Zhu, S., Gan, C., Pan, J., Zhou, A. (2014). Design and Synthesis of Tacrine-Phenothiazine Hybrids as Multitarget Drugs for Alzheimer's Disease. *Medicinal Chemistry Research*. **23(7)**, 3546-3557.

Hynd, M. R., Scott, S. L., Dodd, P. R. (2004). Glutamate-Mediated Excitotoxicity and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Neurochemistry International*. **45(5)**, 583-595.

Ichikawa, A., Hiradate, S., Sugio, A., Kuwahara, S., Watanabe, M., Harada, N. (1999). Absolute Configuration of 2-hydroxy-2-(1-naphthyl)propionic acid as Determined by the ¹H NMR Anisotropy Method. *Tetrahedron: Asymmetry*. **10(21)**, 4075-4078.

Imbimbo, B. P. (2008). Alzheimer's Disease: γ -secretase Inhibitors. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. **5(3)**, 169-175.

Inghilleri, G. (1912). Preparation of Ammonium Thiocyanate and Thiourea. *Gazetta Chimica Italiana*. **39(1)**, 634-639.

Irwin, R. L., Smith, H. J. (1960). Cholinesterase Inhibition by Galanthamine and

Lycoramine. *Biochem. Pharmacol.* **3**, 147-148.

Jacobson, S. A., Sabbagh, M. N. (2008). Donepezil: Potential Neuroprotective and Disease Modifying Effects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicology.* **4(10)**, 1363-1369.

Jangale, A. D., Kumavat, P. P., Wagh, Y. B., Tayade, Y. A., Mahulikar, P. P., Dalal, D. S. 2014. Green Process Development for the Synthesis of Aliphatic Symmetrical *N,N'*-Disubstituted Thiourea Derivatives in Aqueous Medium. *Synthetic Communications.* **45(2)**, 236-244.

Jiang, X.-Y., Chen, T.-K., Zhou, J.-T., He, S.-Y., Yang, H.-Y., Qu, W., Chen, Y., Feng, F., Sun, H.-P. (2018). Dual GSK-3 β /AChE Inhibitors as a New Strategy for Multitargeting Anti-Alzheimer's Disease Drug Discovery. *ACS Medicinal Chemistry Letters.* **9(3)**, 171-176.

Kandiah, N., Pai, M.-C., Senanarong, V., Looi, I., Ampil, E., Park, K. W., Karanam, A. K., Christopher, S. (2017). Rivastigmine: the Advantages of Dual Inhibition of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase and its Role in Subcortical Vascular Dementia and Parkinson's Disease Dementia. *Clinical Interventions in Aging.* **12**, 697-707.

Kandimalla, R., Thirumala, V., Reddy, P. H. (2017). Is Alzheimer's Disease a Type 3 Diabetes? A Critical Appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta.* **1863(5)**, 1078-1089.

Kang, I.-J., Wang, L.-W., Lee, C.-C., Lee, Y.-C., Chao, Y.-S., Hsu, T.-A., Chern, J.-H. (2009). Design, Synthesis, and Anti-HCV Activity of Thiourea Compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **19(7)**, 1950-1955.

Karakuş, S., Güniz Küçükgülzel, Ş., Küçükgülzel, İ., De Clercq, E., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R. Fikretin, S., Bayrak, Ö. F. (2009a). Synthesis, Antiviral and Anticancer Activity of Some Novel Thioureas Derived from *N*-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-methanesulfonamide. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **44(9)**, 3591-3595.

Karakuş, S., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Toklu, H. Z., Arıcıoğlu, F., Rollas, S.

(2009b). Synthesis and Anticonvulsant Activity of New *N*-(Alkyl/Substituted aryl)-*N'*-[4-(5-cyclohexylamino)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]phenyl]thioureas. *Archiv Der Pharmazie*. **342(1)**, 48-53.

Karakuş, S., Rollas, S. (2002). Synthesis and Antituberculosis Activity of New *N*-Phenyl-*N'*-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *Farmaco*. **57(7)**, 577-581.

Karaman, N., Adil Zainel, R., Kapkaç, H. A., Karaca Gençer, H., Ilgın, S., Karaduman, A. B., Karaküçük-İyidoğan, A., Oruç-Emre, E. E., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. (2018). Design and Evaluation of Biological Activities of 1,3-Oxazolidinone Derivatives Bearing Amide, Sulfonamide, and Thiourea Moieties. *Archiv Der Pharmazie*. **351(9)**, 1-15.

Kaymakçioğlu, B. K., Rollas, S., Körceğez, E., Arıcıoğlu, F. (2005). Synthesis and Biological Evaluation of New *N*-substituted-*N'*-(3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazole-4-yl)thiourea/urea Derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **26(1)**, 97-103.

Ke, S-Y., Xue, S-J. (2006). Synthesis and Herbicidal Activity of *N*-(o-fluorophenoxyacetyl) Thioureas Derivatives and Related Fused Heterocyclic Compounds. *Archive for Organic Chemistry*. **10**, 63-68.

Khan, S. A., Singh, N., Saleem, K. (2008). Synthesis, Characterization and *in vitro* Antibacterial Activity of Thiourea and Urea Derivatives of Steroids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43(10)**, 2272-2277.

Khatib, S., Nerya, O., Musa, R., Shmuel, M., Tamir, S., Vaya, J. (2005). Chalcones as Potent Tyrosinase Inhibitors: The Importance of a 2,4-substituted Resorcinol Moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **13(2)**, 433-441.

Koch, H. J., Uyanik, G., Fischer-Barnicol, D. (2005). Memantine: A Therapeutic Approach in Treating Alzheimer's and Vascular Dementia. *Curr. Drug Targets. CNS Neurol. Disord*. **4(5)**, 499-506.

Kocyiğit-Kaymakcioglu, B., Celen, A., Tabanca, N., Ali, A., Khan, S., Khan, I., Wedge, D. (2013). Synthesis and Biological Activity of Substituted Urea and

Thiourea Derivatives Containing 1,2,4-Triazole Moieties. *Molecules*. **18(3)**, 3562-3576.

Koketsu, M., Kobayashi, C., Ishihara, H. (2003). Synthesis of *N*-aryl *S*-alkyl thiocarbamates. *Heteroatom Chemistry*. **14(4)**, 374-378.

Korcsmáros, T., Szalay, M. S., Böde, C., Kovács, I. A., Csermely, P. (2007). How to Design Multi-Target Drugs. *Expert Opinion on Drug Discovery*. **2(6)**, 799-808.

Kowalczyk, A., Pieczonka, A., Rachwalski, M., Leśniak, S., Stączek, P. (2017). Synthesis and Evaluation of Biological Activities of Aziridine Derivatives of Urea and Thiourea. *Molecules*. **23(1)**, 1-15.

Küçükgül, I., Küçükgül, S. G., Rollas, S., Kiraz, M. (2001). Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a Substituted Thiourea Moiety as Possible Antimycobacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **11(13)**, 1703-1707.

Li, X., Wang, H., Lu, Z., Zheng, X., Ni, W., Zhu, J., Fu, Y., Lian, F., Zhang, N, Li, J., Zhang, H., Mao, F. (2016). Development of Multifunctional Pyrimidinylthiourea Derivatives as Potential Anti-Alzheimer Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. **59(18)**, 8326-8344.

Lindahl, T., Sedgwick, B., Sekiguchi, M., Nakabeppu, Y. (1988). Regulation and Expression of the Adaptive Response to Alkylating Agents. *Annual Review of Biochemistry*. **57(1)**, 133-157.

Liu, Y., Tan, L., Wang, H-F., Liu, Y., Hao, X-K., Tan, C-C., Jiang, T., Liu, B., Zhang, D-Q., Yu, J-T. (2015). Multiple Effect of APOE Genotype on Clinical and Neuroimaging Biomarkers Across Alzheimer's Disease Spectrum. *Molecular Neurobiology*. **53(7)**, 4539-4547.

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

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-

Madhava, G., Subbaiah, V., Sreenivasulu, R., Raju, C. N. (2012). Synthesis of Novel Urea and Thiourea Derivatives of Diphenylphosphoramidate and Their Antibacterial Activity. *Scholars Research Library*. **4(4)**, 1194-1201

Mamaeva, E. A., Bakibaev, A. A. (2003). Oxidative Azacyclization of 1-Monosubstituted Thioureas in Reaction with [bis(acyloxy)iodo]arenes to form 1,2,4-Thiadiazole Derivatives. *Tetrahedron*. **59(38)**, 7521-7525.

Marco-Contelles, J., León, R., de los Ríos, C., Guglietta, A., Terencio, J., López, M. G., Garcia, A. G., Villarroja, M. (2006). Novel Multipotent Tacrine-Dihydropyridine Hybrids with Improved Acetylcholinesterase Inhibitory and Neuroprotective Activities as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*. **49(26)**, 7607-7610.

Masereel, B., Lambert, D. M., Dogne, J. M., Poupaert, J. H., Delarge, J. (1997). Anticonvulsant Activity of Pyrid-3-yl-Sulfonyl Ureas and Thioureas. *Epilepsia*. **38(3)**, 334-337.

Maurer, K., Volk, S., Gerbaldo, H. (1997). Auguste D. and Alzheimer's Disease. *The Lancet*. **349(9064)**, 1546-1549.

Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., Gornbein, J. (1996). The Spectrum of Behavioral Changes in Alzheimer's Disease. *Neurology*. **46(1)**, 130-135.

Miller, H.M. (1971) A Simplified Method for the Evaluation of Antioxidants. *J AmOilChemSoc*. **48**: 91.

Mohamed, T., Zhao, X., Habib, L. K., Yang, J., Rao, P. P. N. (2011). Design, Synthesis and Structure–Activity Relationship (SAR) Studies of 2,4-disubstituted Pyrimidine Derivatives: Dual Activity as Cholinesterase and A β -aggregation Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **19(7)**, 2269-2281.

Morphy, R., Rankovic, Z. (2005). Designed Multiple Ligands. An Emerging Drug Discovery Paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*. **48(21)**, 6523-6543.

Ottanà, R., Maccari, R., Ciurleo, R., Paoli, P., Jacomelli, M., Manao, G., Camici, G.,

Laggner, C., Langer, T. (2009). 5-Arylidene-2-phenylimino-4-thiazolidinones as PTP1B and LMW-PTP Inhibitors. *Bioorganic & Med. Chem.* **17(5)**, 1928-1937.

Ottanà, R., Maccari, R., Ciurleo, R., Vigorita, M. G., Panico, A. M., Cardile, V., Garufi, F., Ronsisvalle, S. (2007). Synthesis and *in vitro* Evaluation of 5-arylidene-3-hydroxyalkyl-2-phenylimino-4-thiazolidinones with Antidegenerative Activity on Human Chondrocyte Cultures. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **15(24)**, 7618-7625.

Öztürk, M., Aydoğmuş-Öztürk, F., Duru, M.E. ve Topçu, G. (2007) Antioxidant Activity of Stem and Root Extracts of Rhubarb (*Rheumribes*): An Edible Medicinal Plant. *Food Chem.* **103(2)**, 623-630.

Pang, Y.-P., Hong, F., Quiram, P., Jelacic, T. Brimijoin, S. (1997). Synthesis of Alkylene Linked bis-THA and Alkylene Linked Benzyl-THA as Highly Potent and Selective Inhibitors and Molecular Probes of Acetylcholinesterase. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.* **(2)**, 171-176.

Panico, A., Maccari, R., Cardile, V., Crasci, L., Ronsisvalle, S., Ottana, R. (2013). 5-Arylidene-4-Thiazolidinone Derivatives Active as Antidegenerative Agents on Human Chondrocyte Cultures. *Medicinal Chemistry.* **9(1)**, 84-90.

Patel, D. V., Patel, N. R., Kanhed, A. M., Teli, D. M., Patel, K. B., Joshi, P. D., Patel, S. P., Gandhi, P. M., Chaudhary, B. N., Prajapati, N. K., Patel, K. V., Yadav, M. R. (2020). Novel Carbazole-Stilbene Hybrids as Multifunctional Anti-Alzheimer Agents. *Bioorganic Chemistry.* **101**, 103977.

Patocka, J., Jun, D., Kuca, K. (2008). Possible Role of Hydroxylated Metabolites of Tacrine in Drug Toxicity and Therapy of Alzheimer's Disease. *Curr. Drug. Metab.* **9(4)**, 332-335.

Pingaew, R., Prachayasittikul, V., Anuwongcharoen, N., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., Prachayasittikul, V. (2018). Synthesis and Molecular Docking of *N,N'*-disubstituted Thiourea Derivatives as Novel Aromatase Inhibitors. *Bioorganic Chemistry.* **79**, 171-178.

Prado-Prado, F., García, I. (2012). Review of Theoretical Studies for Prediction of

Neurodegenerative Inhibitors. *Mini Rev. Med. Chem.* **12(6)**, 452-466.

Proudfoot, A. (2006). The Early Toxicology of Physostigmine. *Toxicological Reviews.* **25(2)**, 99-138.

Rahman, A., Choudhary M. I. (2014). *Drug Design and Discovery in Alzheimer's Disease*. 1st Edition. Bentham Science Publishers: London. 4-198 p.

Ramadas, K., Srinivasan, N., Janarthanan, N. (1993). A Facile Conversion of Symmetrical to Unsymmetrical Thioureas. *Tetrahedron Letters.* **34(40)**, 6447-6450.

Ramla, M. M., Omar, M. A., Tokuda, H., El-Diwani, H. I. (2007). Synthesis and Inhibitory Activity of New Benzimidazole Derivatives Against Burkitt's Lymphoma Promotion. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **15(19)**, 6489-6496.

Rawal, R. K., Tripathi, R., Katti, S. B., Pannecouque, C., De Clercq, E. (2008). Design and Synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Anti-HIV Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **43(12)**, 2800-2806.

Reddy, P. H., Beal, M. F. (2008). Amyloid Beta, Mitochondrial Dysfunction and Synaptic Damage: Implications for Cognitive Decline in Aging and Alzheimer's Disease. *Trends in Molecular Medicine.* **14(2)**, 45-53.

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay. *Free Radical Biology and Medicine.* **26(9-10)**, 1231-1237.

Richter, C. P. (1945). The Development And Use of Alpha-Naphthyl Thiourea (ANTU) as a Rat Poison. *Journal of the American Medical Association.* **129(14)**, 927-931.

Rodríguez-Fernández, E., Manzano, J. L., Benito, J. J., Hermosa, R., Monte, E., Criado, J. J. (2005). Thiourea, Triazole and Thiadiazine Compounds and Their Metal Complexes as Antifungal Agents. *Journal of Inorganic Biochemistry.* **99(8)**, 1558-1572.

Rollas, S., Büyüktimkin, S., Çevikbas, A. (1991). *N*-[4-(3*H*-1,3,4-Oxadiazoline-2-

thion-5-yl)phenyl]-*N'*-substituted Thioureas: Synthesis and Antimicrobiological Activities. *Archiv Der Pharmazie*. **324(3)**, 189-190.

Rosini, M., Simoni, E., Minarini, A., Melchiorre, C. (2014). Multi-target Design Strategies in the Context of Alzheimer's Disease: Acetylcholinesterase Inhibition and NMDA Receptor Antagonism as the Driving Forces. *Neurochemical Research*, **39(10)**, 1914-1923.

Rosove, M. H. (1977). Agranulocytosis and Antithyroid Drugs. *The Western Journal of Medicine*. **126(5)**, 339-343.

Sabbagh, M. N., Farlow, M. R., Relkin, N., Beach, T. G. (2006). Do Cholinergic Therapies Have Disease-Modifying Effects in Alzheimer's Disease? *Alzheimers Dement*. **2(2)**, 118-125.

Sabbagh, M. N., Richardson, S., Relkin, N. (2008). Disease-Modifying Approaches to Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities-Lessons from Donepezil Therapy. *Alzheimers Dement*. **4(1)**, 109-118.

Saeed, S., Rashid, N., Jones, P. G., Tahir, A. (2010). Synthesis and Pharmacological Properties of *N*-substituted-*N'*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-thiourea Derivatives and Related Fused Heterocyclic Compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **48(1)**, 74-82.

Schmidt, B., Baumann, S., Braun, H., Larbig, G. (2006). Inhibitors and Modulators of β - and γ -Secretase. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **6(4)**, 377-392.

Schroeder, D. C. (1955). Thioureas. *Chemical Reviews*. **55(1)**, 181-228.

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

Shearer, B. G., Lee, S., Oplinger, J. A., Frick, L. W., Garvey, E. P., Furfine, E. S. (1997). Substituted *N*-Phenylisothiureas: Potent Inhibitors of Human Nitric Oxide Synthase with Neuronal Isoform Selectivity. *Journal of Medicinal Chemistry*. **40(12)**, 1901-1905.

Siedlak S. L., Casadesus G., Webber K. M., Pappolla, M. A., Atwood, C. S., Smith, M. A., Perry, G. (2009). Chronic Antioxidant Therapy Reduces Oxidative Stress in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Free Radical Research*. **43(2)**, 156-164.

Sondhi, S. M., Sharma, V. K., Singhal, N., Verma, R. P., Shukla, R., Raghubir, R. Dubey, M. P. (2000). Synthesis and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of Some Acridinyl Amino Antipyrine, Acridinyl Amino Anthraquinone, Acridino Thiourea and Thiazolino Thiourea Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **156(1)**, 21-33.

Sonkusare, S. K., Kaul, C. L., Ramarao, P. (2005). Dementia of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders: Memantine, a New Hope. *Pharmacological Research*. **51(1)**, 1-17.

Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H., Reed Murtagh, F. (1995). An English Translation of Alzheimer's 1907 Paper, Über Eine Eigenartige Erkankung der Hirnrinde? *Clinical Anatomy*. **8(6)**, 429-431.

Sunduru, N., Srivastava, K., Rajakumar, S., Puri, S. K., Saxena, J. K., Chauhan, P. M. S. (2009). Synthesis of Novel Thiourea, Thiazolidinedione and Thioparabanic Acid Derivatives of 4-aminoquinoline as Potent Antimalarials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **19(9)**, 2570-2573.

Takada-Takatori, Y., Kume, T., Sugimoto, M., Katsuki, H., Sugimoto, H., Akaike, A. (2006). Acetylcholinesterase Inhibitors Used in Treatment of Alzheimer's Disease Prevent Glutamate Neurotoxicity via Nicotinic Acetylcholine Receptors and Phosphatidylinositol 3-Kinase Cascade. *Neuropharmacology*. **51(3)**, 474-486.

Tariot, P. (2001). Current Status and New Developments with Galantamine in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. **2(12)**, 2027-2049.

Tumiatti, V., Minarini, A., Bolognesi, M. L., Milelli, A., Rosini, M., Melchiorre, C. (2010). Tacrine Derivatives and Alzheimers Disease. *Current Medicinal Chemistry*. **17(17)**, 1825-1838.

Tunaz, H., Uygun, N. (2004). Insect Growth Regulators for Insect Pest Control.

Turkish Journal of Agriculture and Forestry. **28(6)**, 377-387.

Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A., Saraf, S. K. (2004). 4-Thiazolidinones: The Advances Continue...*European Journal of Medicinal Chemistry.* **72**, 52-77.

Türe, A., Ergül, M., Ergül, M., Altun, A., Küçükgül, İ. (2020). Design, Synthesis and Anticancer Activity of Novel 4-Thiazolidinone-phenylaminopyrimidine Hybrids. *Molecular Diversity.* **24(1)**, 1-26.

Ulrich, H., Sayigh, A. A. R. (1965). The Reaction of Oxalyl Chloride with Substituted Ureas and Thioureas. *The Journal of Organic Chemistry.* **30(8)**, 2781-2783.

Ulrich, J. D., Finn, M., Wang, Y., Shen, A., Mahan, T. E., Jiang, H., Stewart, F. R., Piccio, L., Colonna, M., Holtzman, D. M. (2014). Altered Microglial Response to A β Plaques in APPPS1-21 Mice Heterozygous for TREM2. *Molecular Neurodegeneration.* **9(1)**, 1-20.

Vega-Pérez, J. M., Perinán, I., Argandoña, M., Vega-Holm, M., Palo-Nieto, C., Burgos-Morón, E., López-Lázaro, M., Vargas, C., Nieto, J. J., Iglesias-Guerra, F. (2012). Isoprenyl-Thiourea and Urea Derivatives as New Farnesyl Diphosphate Analogues: Synthesis and *in vitro* Antimicrobial and Cytotoxic Activities. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **58**, 591-612.

Venkatachalam, T., Mao, C., Uckun, F. (2001). Stereochemistry as a Major Determinant of the Anti-HIV Activity of Chiral Naphthyl Thiourea Compounds. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy.* **12(4)**, 213-221.

Venkatesh, P., Pandeya, S. N. (2009). Synthesis and Anti-Oxidant Activity of Some N-(Anilinothiothioyl)benzamide and Heterocyclic Based Thiourea Derivatives. *International Journal of ChemTech Research.* **1(3)**, 733-741.

Wang, J., Peng, F., Jiang, J., Lu, Z., Wang, L., Bai, J., Pan, Y. (2008). Synthesis of N-benzothiazol-2-yl-amides by a Copper-Catalyzed Intramolecular Cyclization Process. *Tetrahedron Letters.* **49(3)**, 467-470.

Wang, R., Reddy, P. H. (2017). Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. **57(4)**, 1041-1048.

Wang, X., Zhang, L., Xu, Y., Krishnamurthy, D., Senanayake, C. H. (2004). A Practical Synthesis of 2-(N-substituted)-aminobenzimidazoles Utilizing CuCl-Promoted Intramolecular Cyclization of N-(2-aminoaryl)thioureas. *Tetrahedron Letters*. **45(38)**, 7167-7170.

Wang, Y., Cella, M., Mallinson, K., Ulrich, J. D., Young, K. L., Robinette, M. L., Gilfillan, S., Krishnan, G. M., Sudhakar, S., Zinselmeyer, B. H., Holtzman, D. M., Cirrito, J. R., Colonna, M. (2015). TREM2 Lipid Sensing Sustains the Microglial Response in an Alzheimer's Disease Model. *Cell*. **160(6)**, 1061-1071.

Wan Zullkiplee, W. S. H., Abd Halim, A. N., Ngaini, Z., Mohd Ariff, M. A., Hussain, H. (2014). Bis-Thiourea Bearing Aryl and Amino Acids Side Chains and Their Antibacterial Activities. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **189(6)**, 832-838.

Wan Zullkiplee, W. S. H., Mohd Ariff, M. A., Hussain, H., Khairul, W. M., Ngaini, Z. (2016). Bacteriostatic Activities of N-Substituted Tris-Thioureas Bearing Amino Acid and Aniline Substituents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **191(10)**, 1329-1333.

Weatherburn, M.W. (1967) Phenol-Hypochlorite Reaction for Determination of Ammonia. *AnalyChem*. **39**: 971-974.

Wu, J., Shi, Q., Chen, Z., He, M., Jin, L., Hu, D. (2012). Synthesis and Bioactivity of Pyrazole Acyl Thiourea Derivatives. *Molecules*. **17(5)**, 5139-5150.

Wu, M.-Y., Esteban, G., Brogi, S., Shionoya, M., Wang, L., Campiani, G., Unzeta, M., Inokuchi, T., Butini, S., Marco-Contelles, J. (2016). Donepezil-Like Multifunctional Agents: Design, Synthesis, Molecular Modeling and Biological Evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **121**, 864-879.

Xie, S.-S., Wang, X.-B., Li, J.-Y., Yang, L., Kong, L.-Y. (2013). Design, Synthesis and Evaluation of Novel Tacrine-Coumarin Hybrids as Multifunctional

Cholinesterase Inhibitors Against Alzheimer's Disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **64**, 540-553.

Yan, J., Hu, J., Liu, A., He, L., Li, X., Wei, H. (2017). Design, Synthesis, and Evaluation of Multitarget-Directed Ligands Against Alzheimer's Disease Based on the Fusion of Donepezil and Curcumin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **25(12)**, 2946-2955.

Yang, Y., Song, W. (2013). Molecular Links Between Alzheimer's Disease and iabetes Mellitus. *Neuroscience*. **250**, 140-150.

Yıldırım, Y. (2014). Organik Kimya "yaşamın kalbi". 2. Baskı. Bilim Yayınevi: Ankara.

Yıldız İ. N. (2017) Yeni Sübstitüe Tiyoüre Bileşikleri ve Siklizasyon Ürünlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. GAÜN Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Gaziantep.

Yıldız, İ. N., Oruç-Emre, E. E., Taşdemir, D., Karaküçük-İyidoğan, A., Ulaşlı, M., Bayram, H. (2017). Design and Synthesis of Novel Thioureas Derived from 4-(4-Fluorophenoxy)aniline as Anticancer Agents. *Journal of the Chinese Chemical Society*. **64(3)**, 321-330.

Yonova, P. A., Stoilkova, G. M. (2004). Synthesis and Biological Activity of Urea and Thiourea Derivatives from 2-aminoheterocyclic Compounds. *Journal of Plant Growth Regulation*. **23(4)**, 280-291.

Yuan, P., Condello, C., Keene, C. D., Wang, Y., Bird, T. D., Paul, S. M., Luo, W., Colonna, M., Baddeley, D., Grutzendler, J. (2016). TREM2 Haploinsufficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy. *Neuron*. **90(4)**, 724-739.

Zhou, Y., Ulland, T. K., Colonna, M. (2018). TREM2-Dependent Effects on Microglia in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. **10**, 1-7.

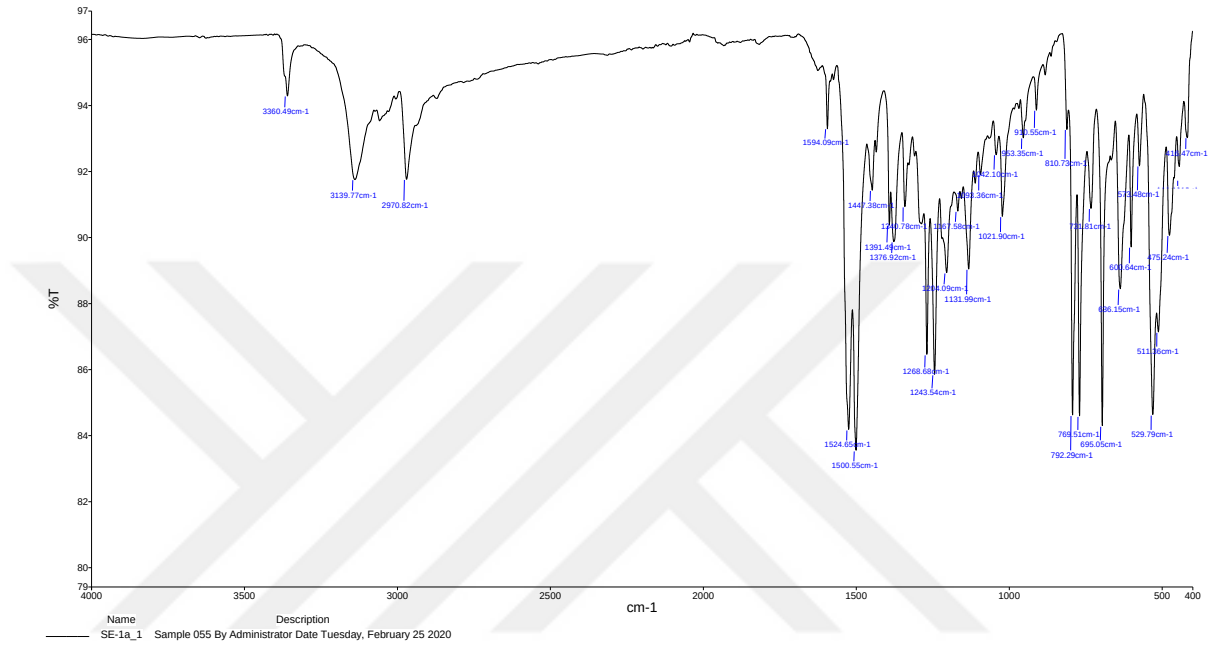
Zhu, Y., Xiao, K., Ma, L., Xiong, B., Fu, Y., Yu, H., Wang, W., Wang, X., Hu, D., Peng, H., Li, J., Gang, Q., Chai, Q., Tang, X., Zhang, H., Li, J., Shen, J.

(2009). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Dual Inhibitors of Acetylcholinesterase and β -secretase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **17(4)**, 1600-1613.

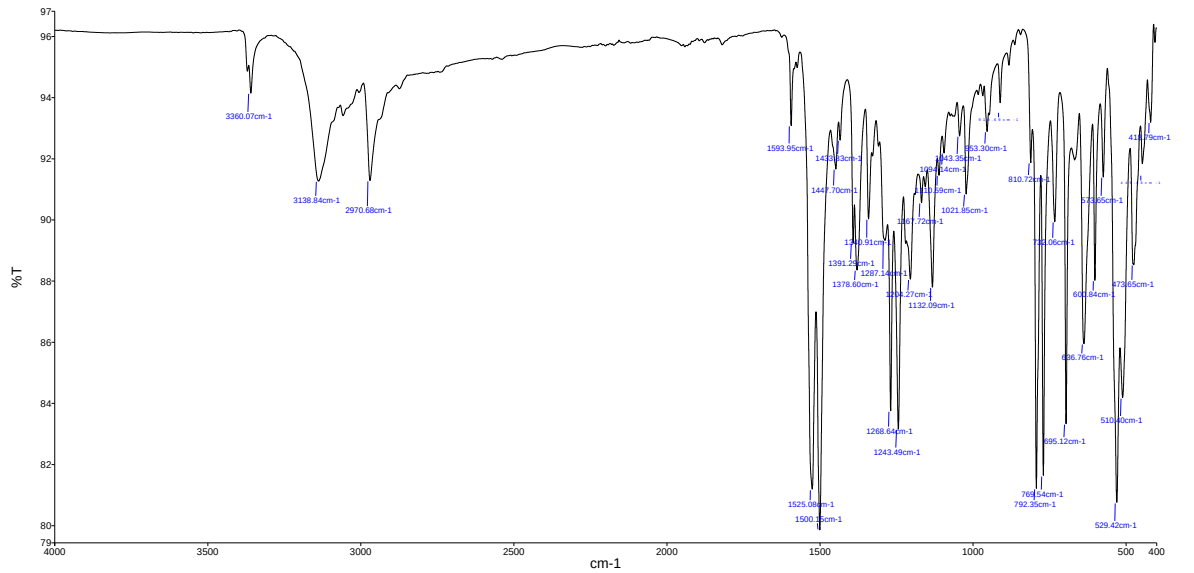


EKLER

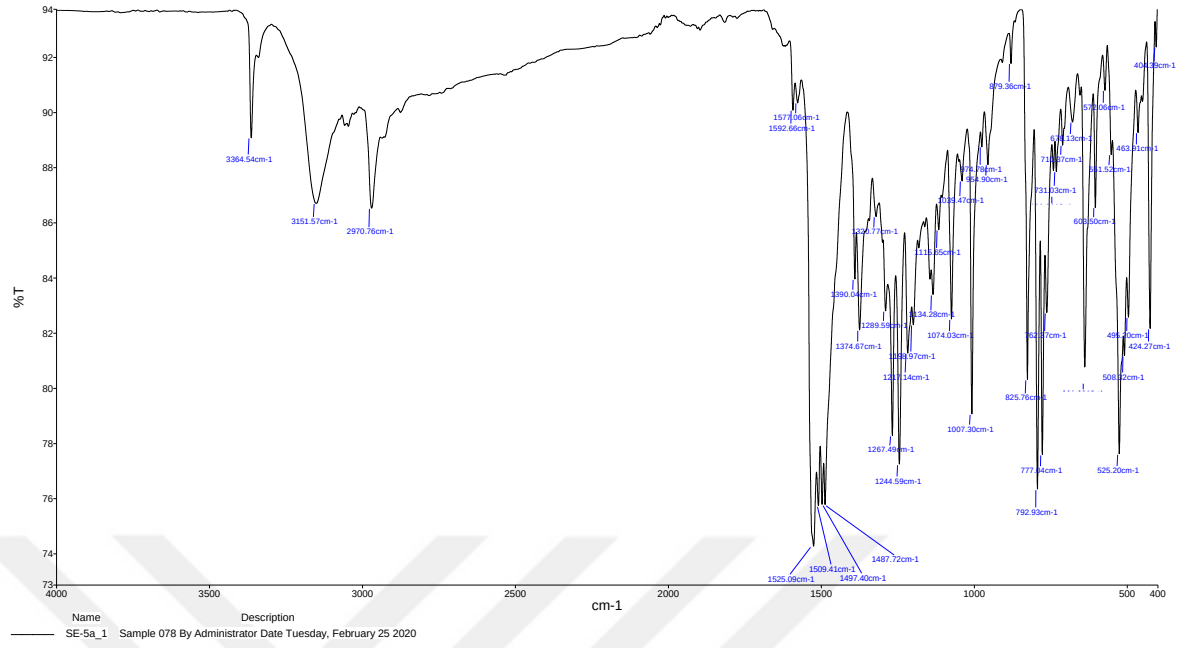
EK 1



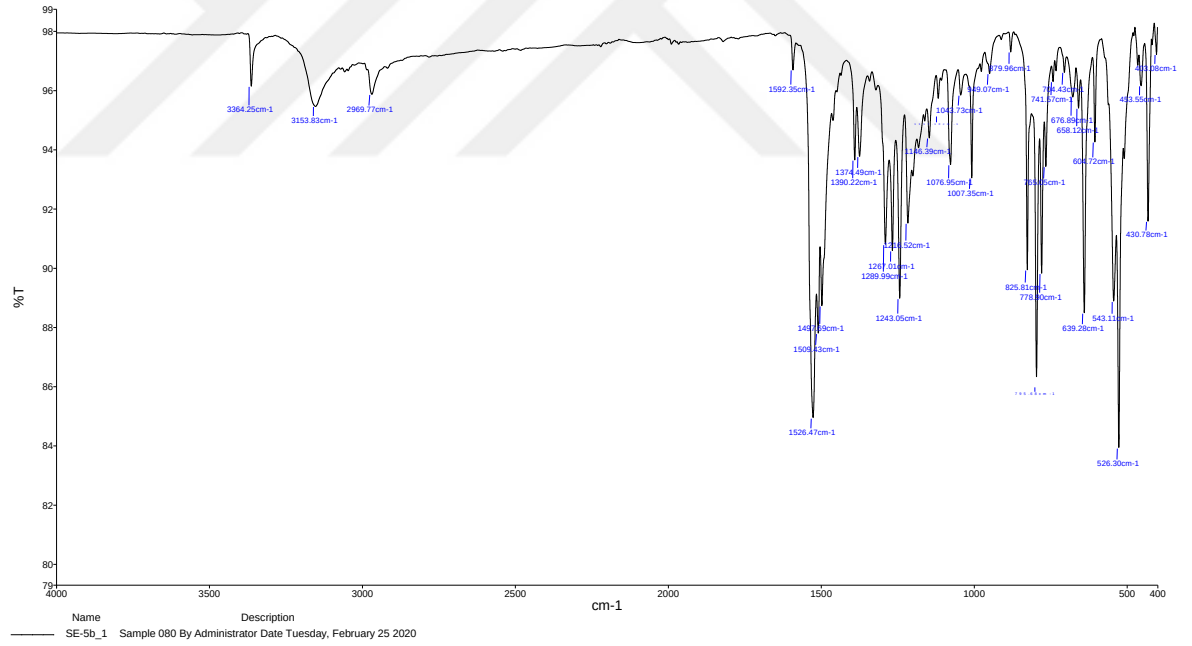
Şekil A.1 Bileşik [1]'in IR spektrumu



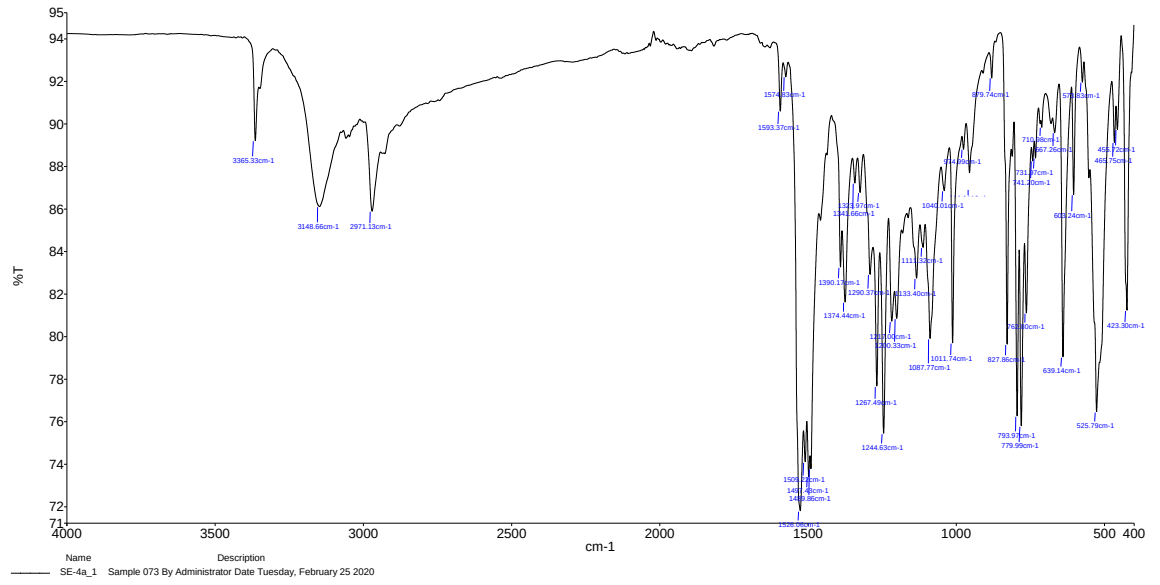
Şekil A.2 Bileşik [2]'nin IR spektrumu.



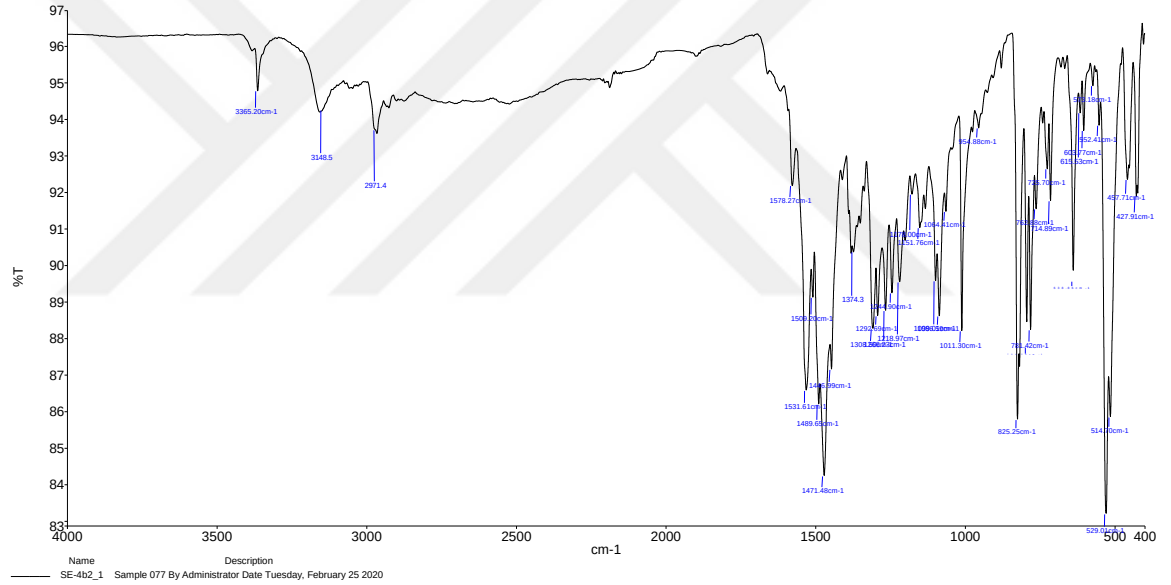
Şekil A.3 Bileşik [3]'ün IR spektrumu.



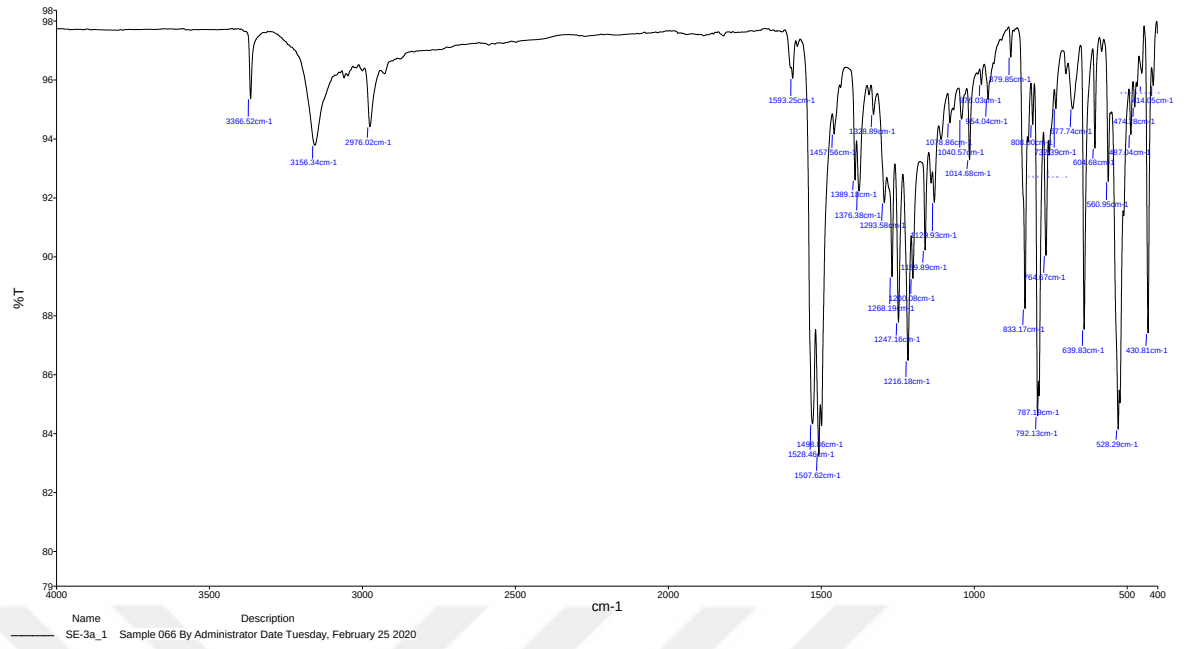
Şekil A.4 Bileşik [4]'ün IR spektrumu.



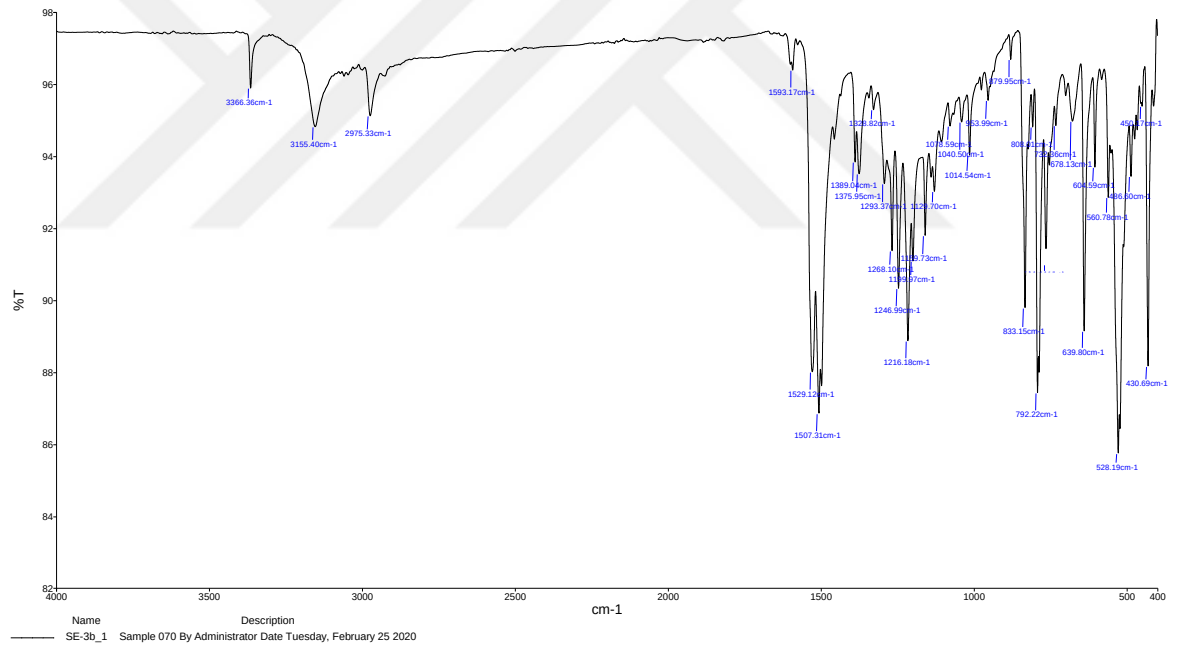
Şekil A.5 Bileşik [5]'in IR spektrumu.



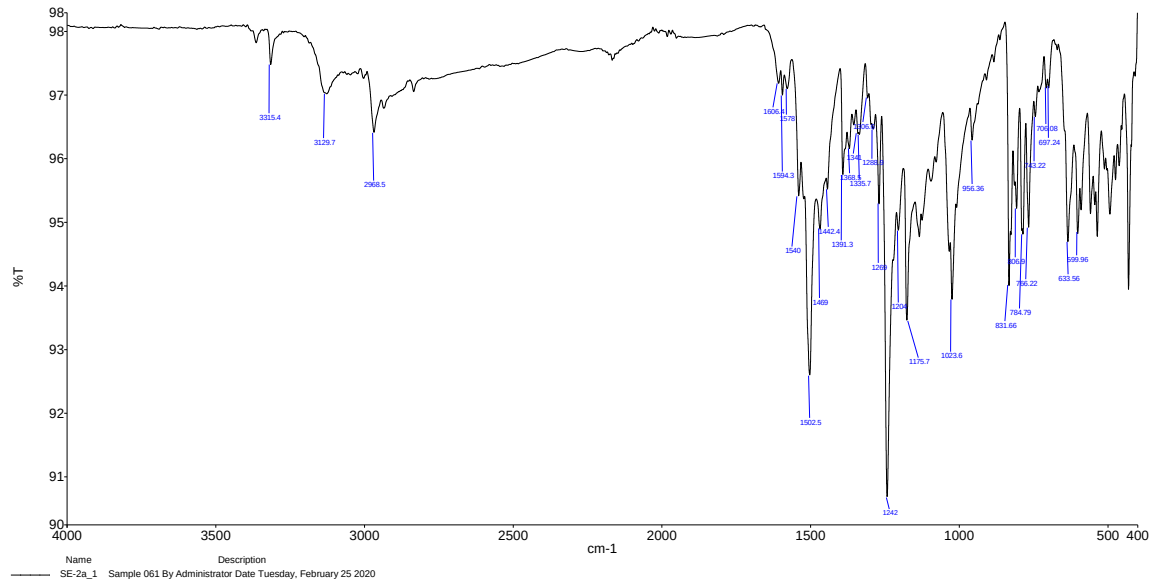
Şekil A.6 Bileşik [6]'nın IR spektrumu.



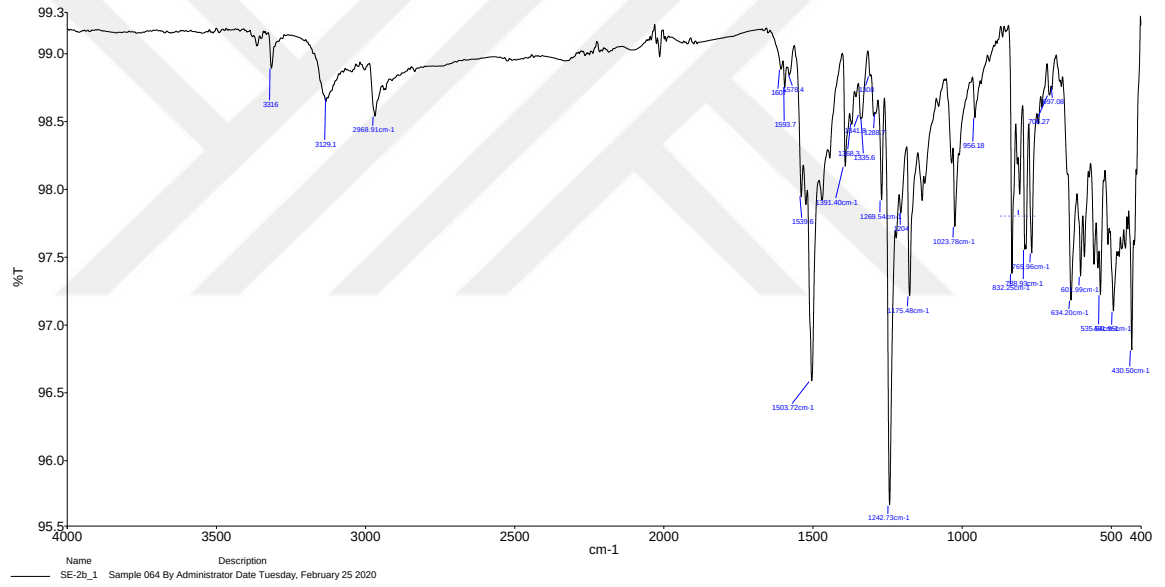
Şekil A.7 Bileşik [7]'nin IR spektrumu.



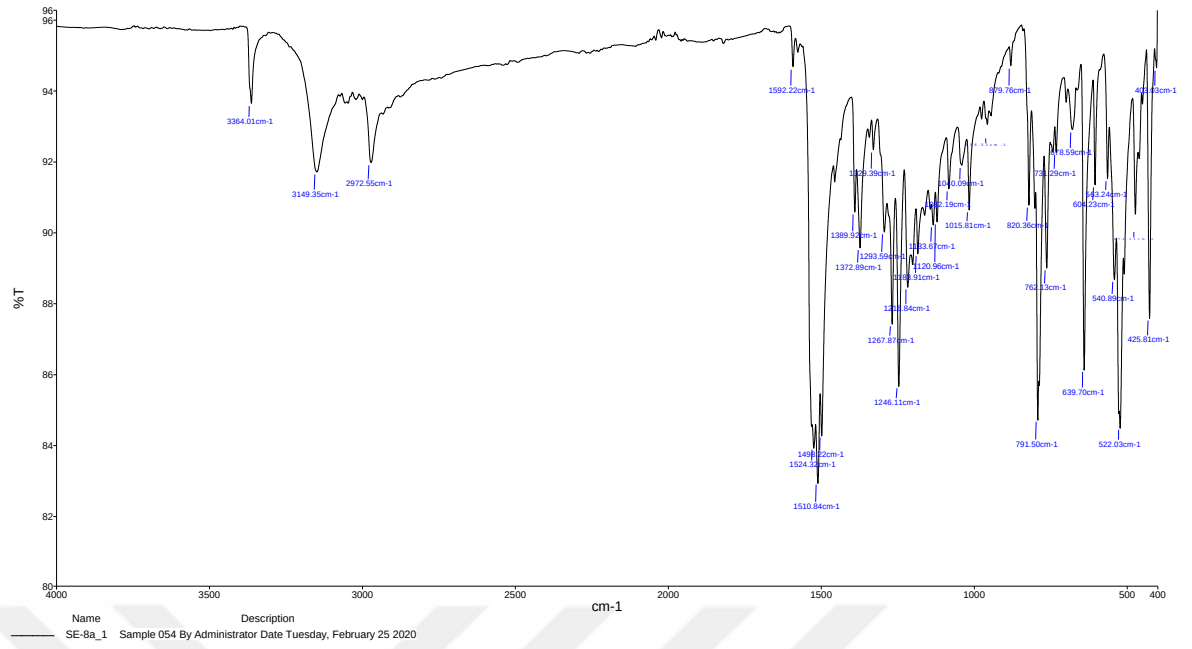
Şekil A.8 Bileşik [8]'in IR spektrumu.



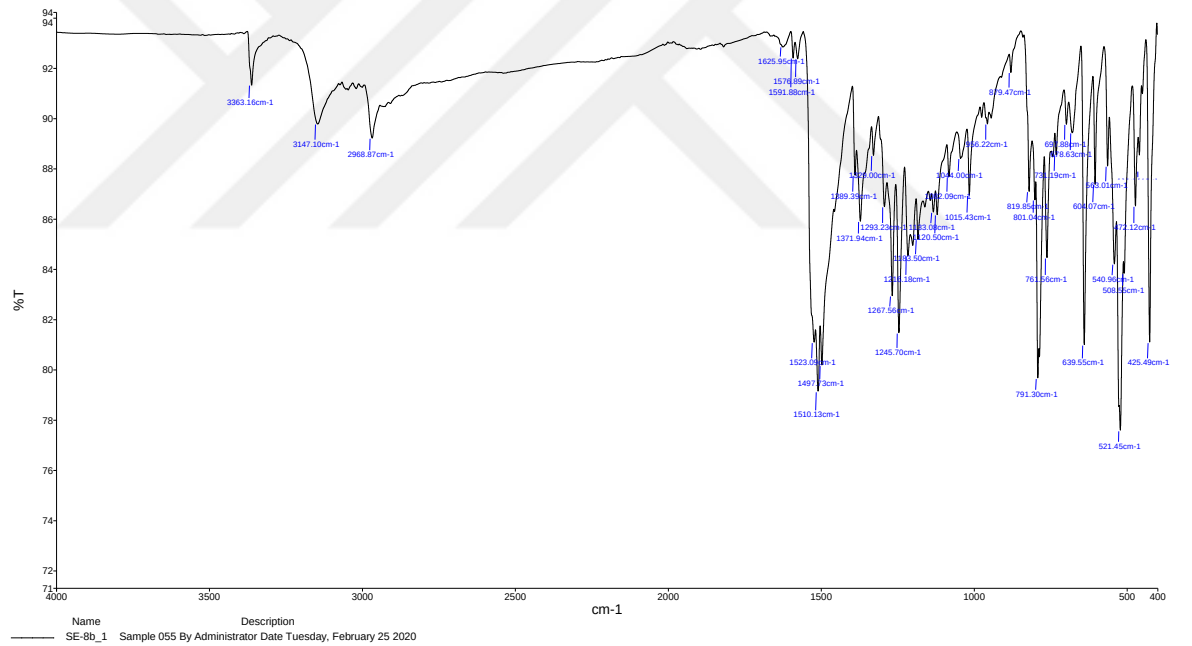
Şekil A.9 Bileşik [9]'un IR spektrumu.



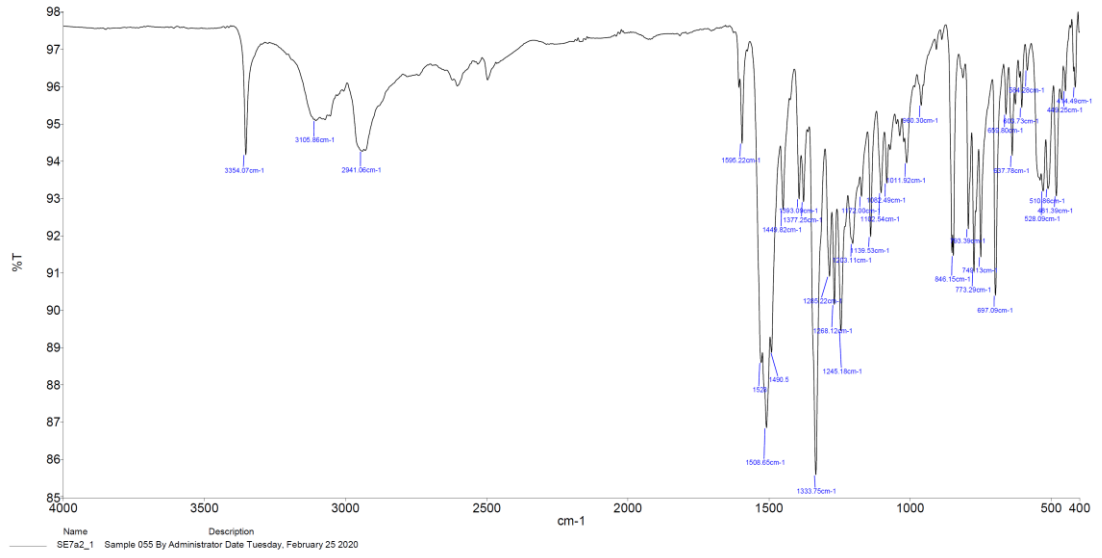
Şekil A.10 Bileşik [10]'un IR spektrumu.



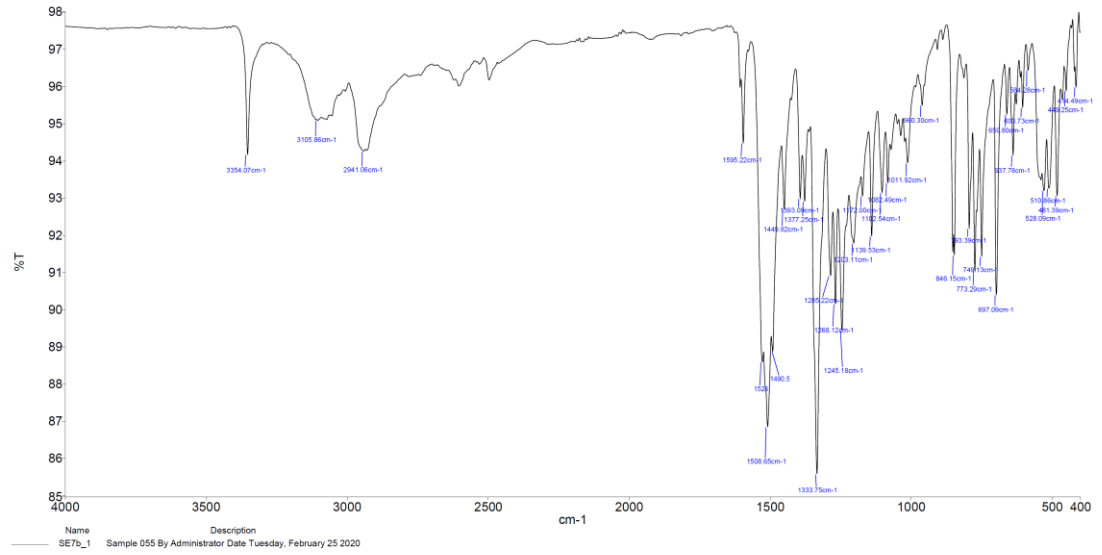
Şekil A.11 Bileşik [11]'in IR spektrumu.



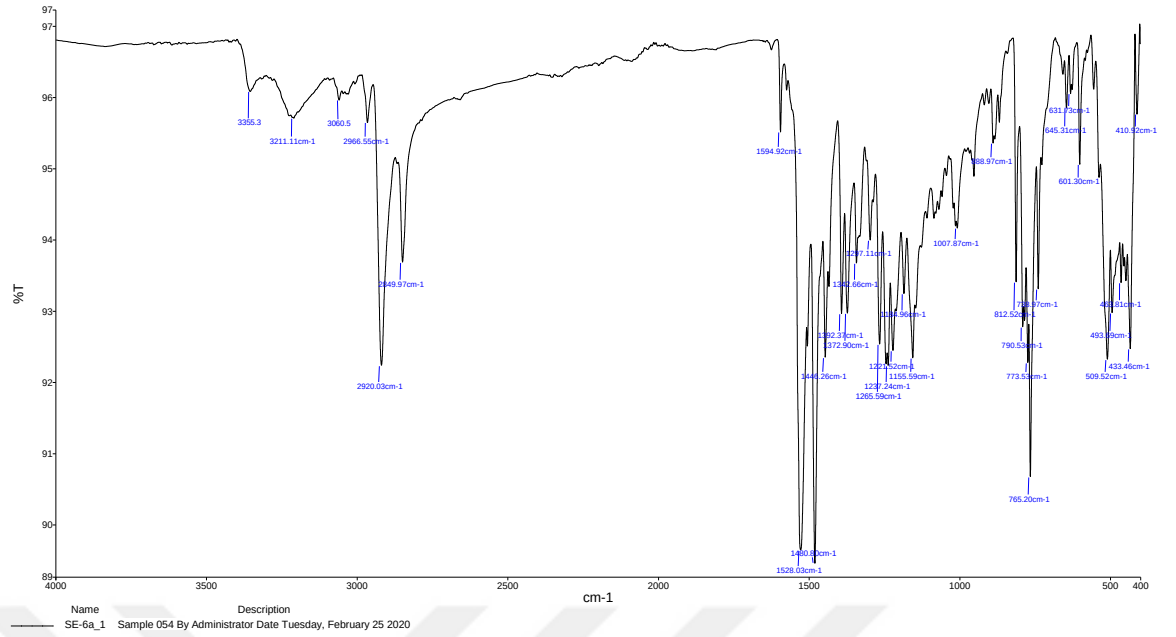
Şekil A.12 Bileşik [12]'nin IR spektrumu.



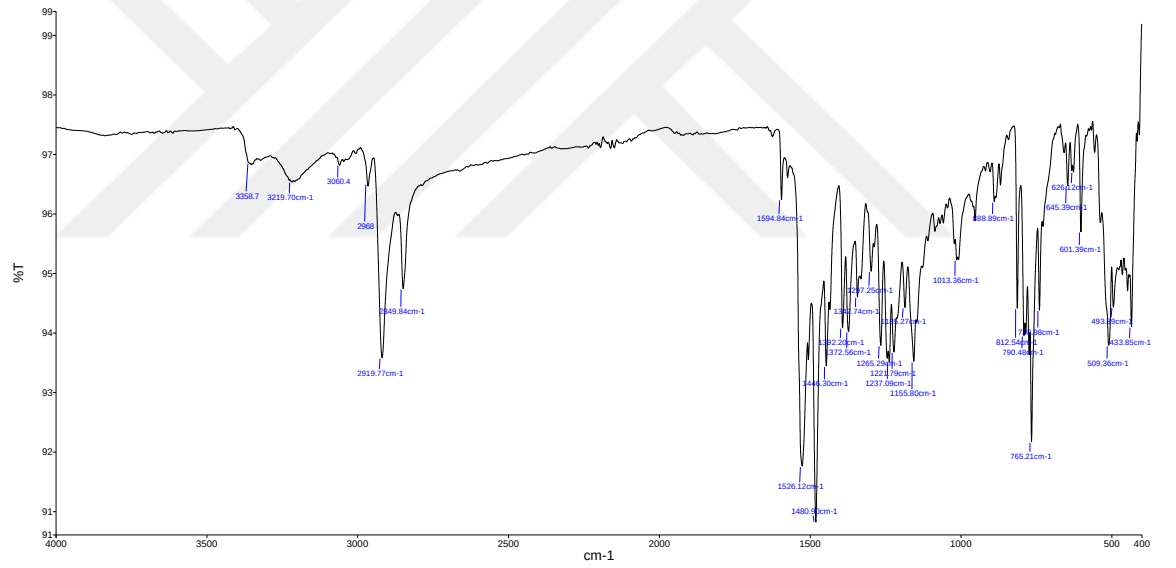
Şekil A.13 Bileşik [13]'ün IR spektrumu.



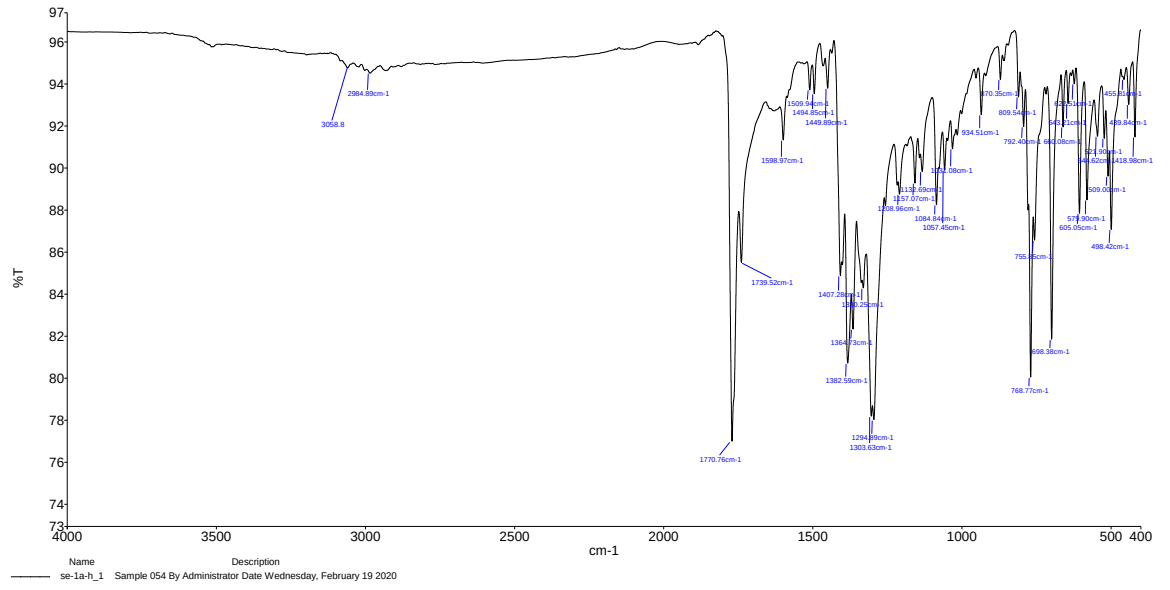
Şekil A.14 Bileşik [14]'ün IR spektrumu.



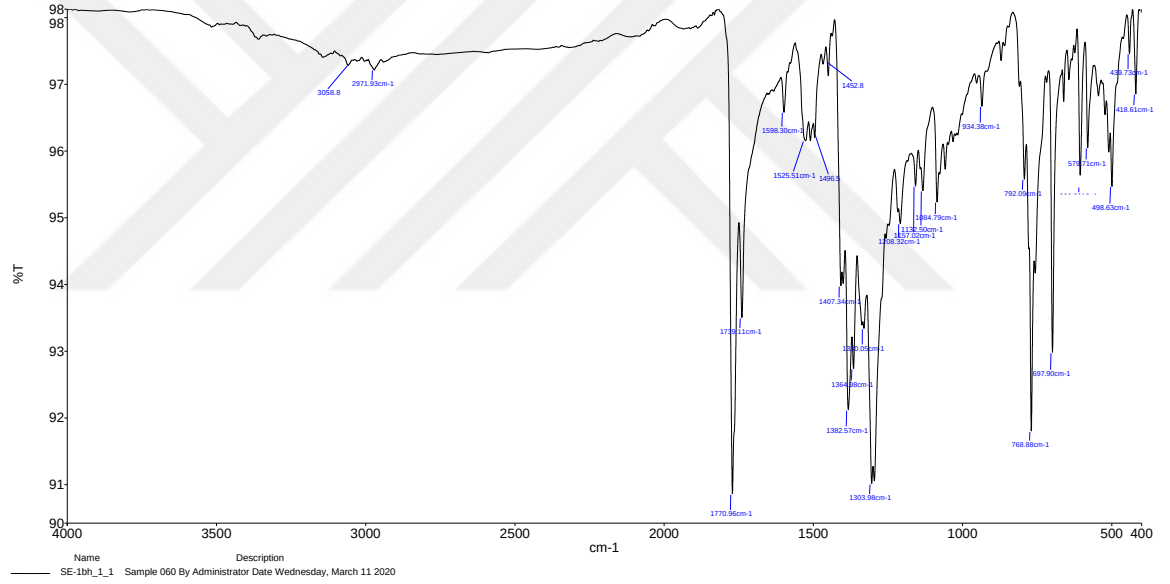
Şekil A.15 Bileşik [15]'in IR spektrumu.



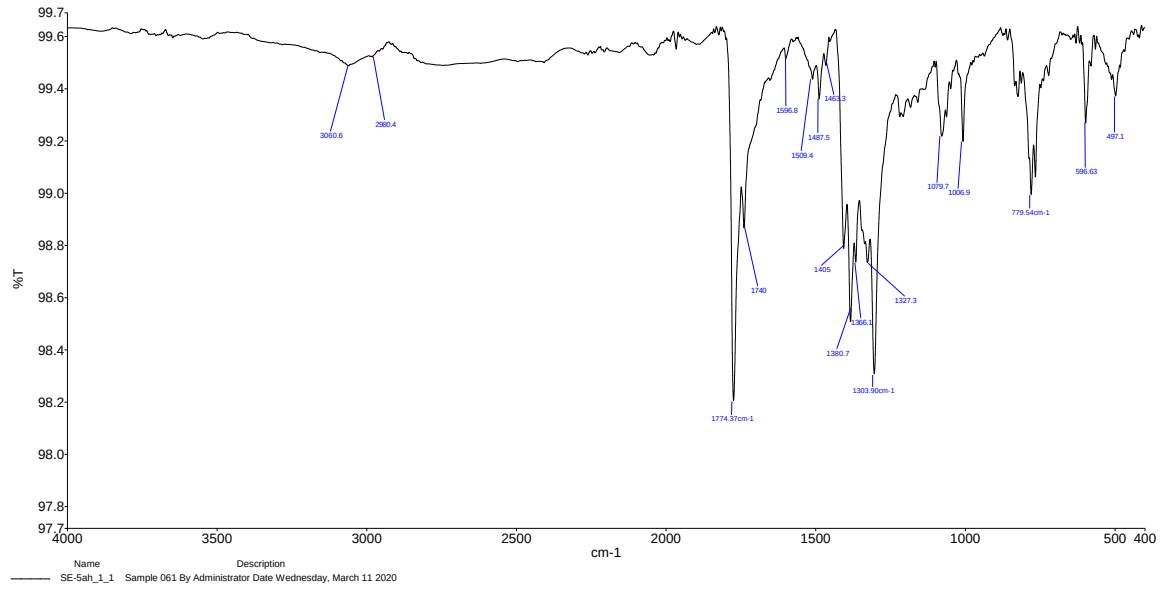
Şekil A.16 Bileşik [16]'nın IR spektrumu.



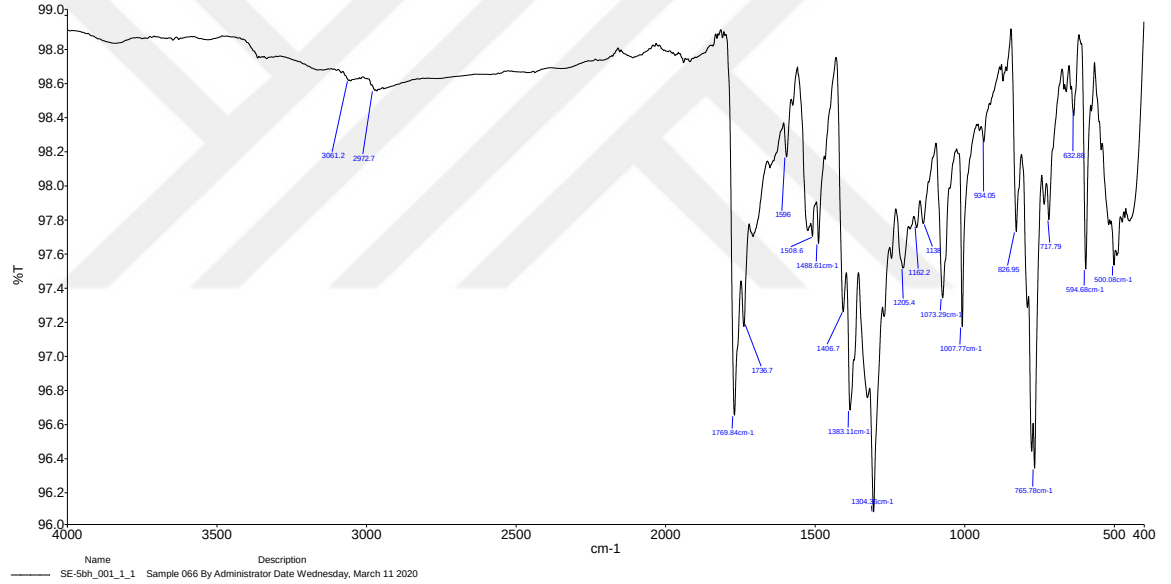
Şekil A.17 Bileşik [17]'nin IR spektrumu.



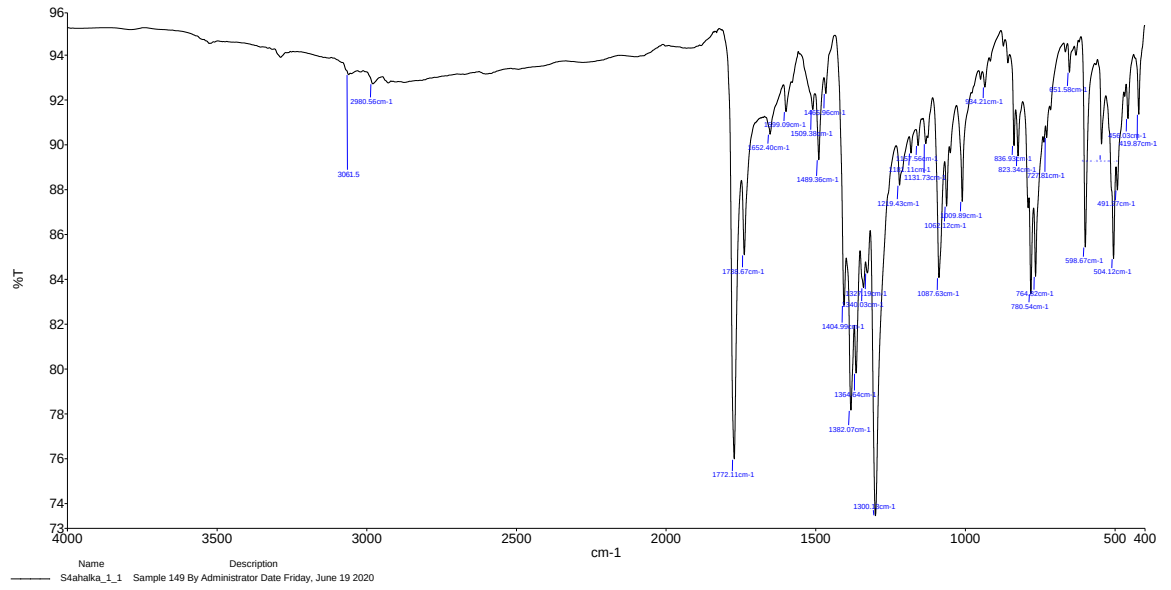
Şekil A.18 Bileşik [18]'in IR spektrumu.



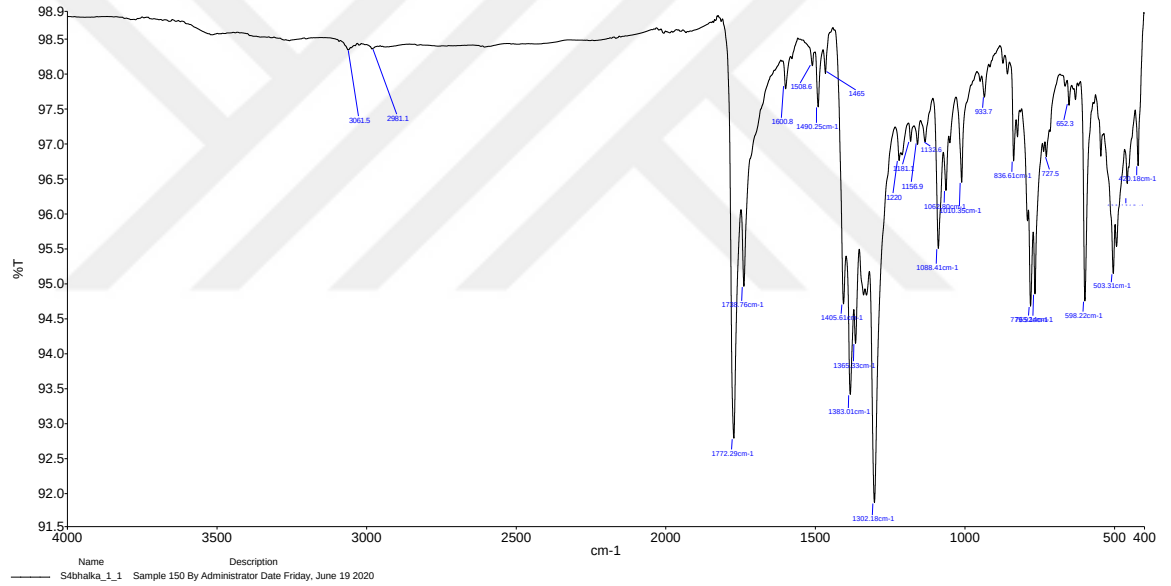
Şekil A.19 Bileşik [19]'un IR spektrumu.



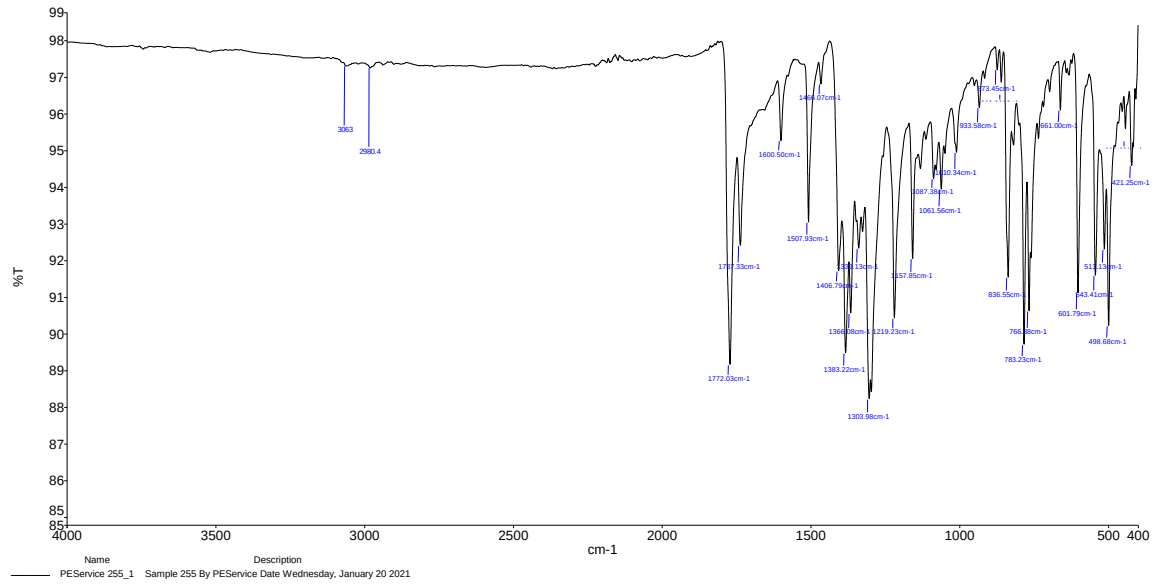
Şekil A.20 Bileşik [20]'nin IR spektrumu.



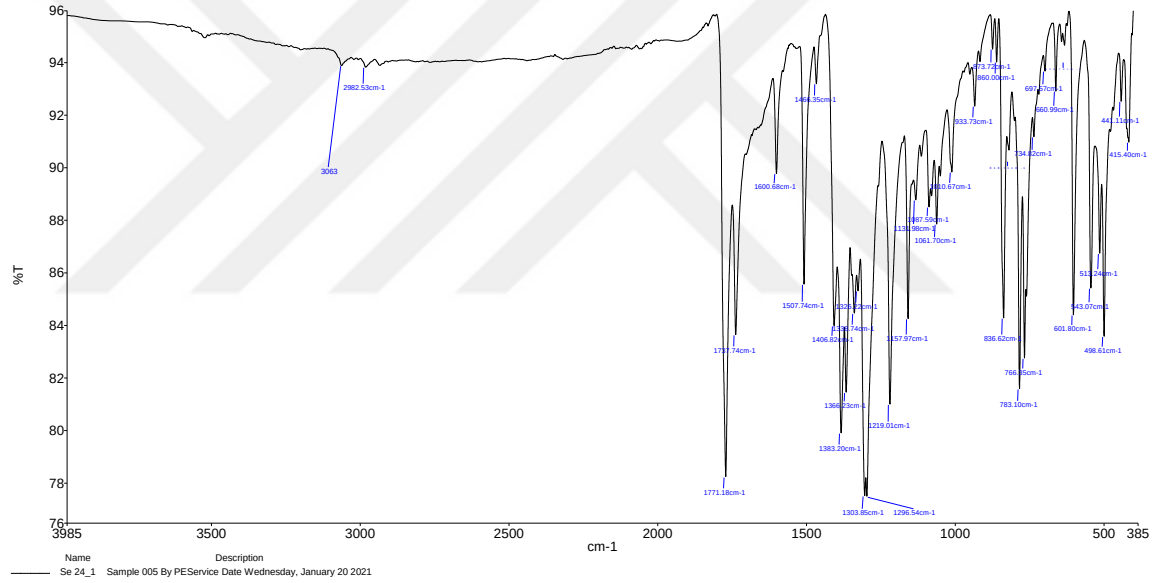
Şekil A.21 Bileşik [21]'in IR spektrumu.



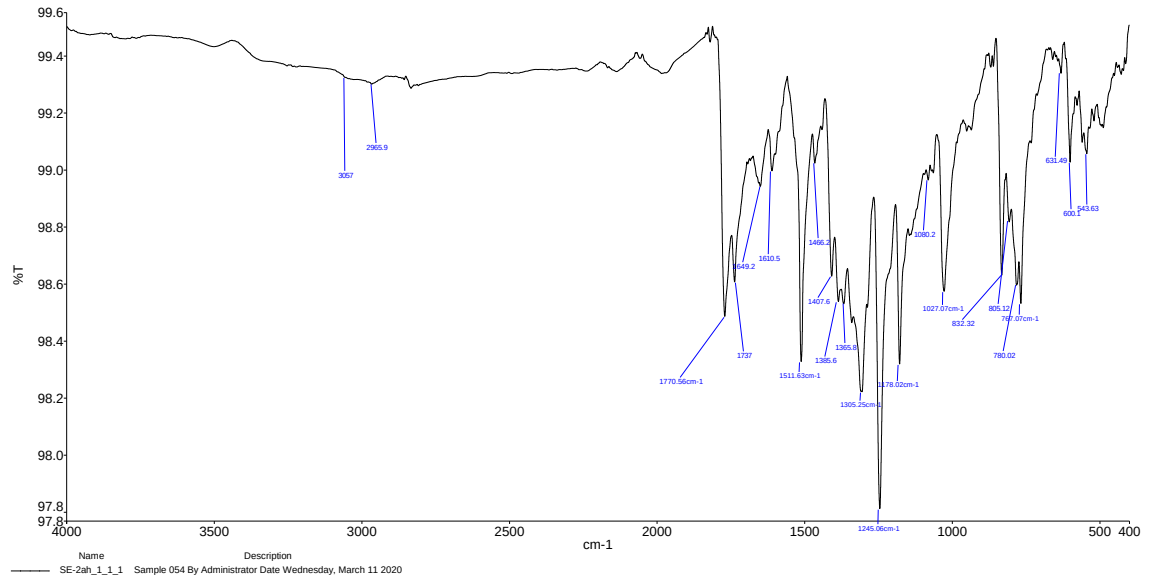
Şekil A.22 Bileşik [22]'nin IR spektrumu.



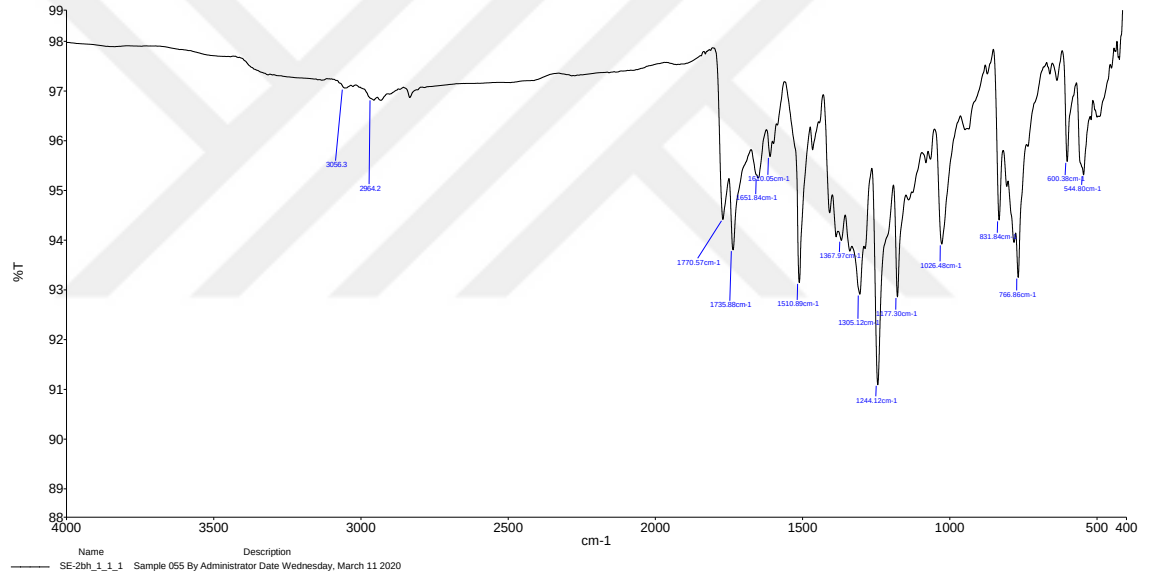
Şekil A.23 Bileşik [23]'ün IR spektrumu.



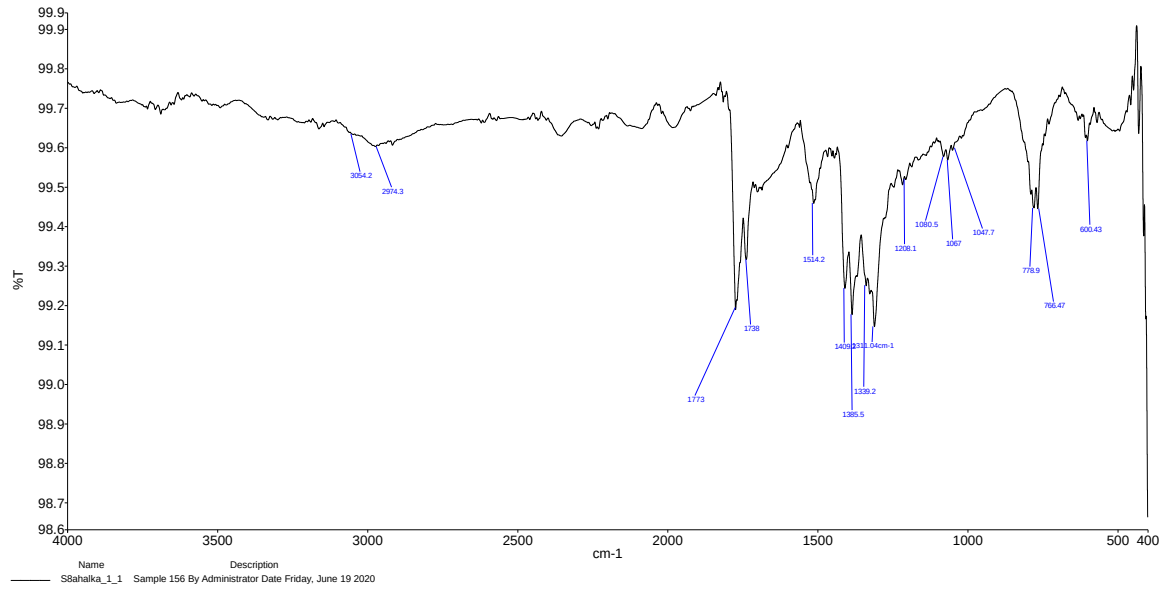
Şekil A.24 Bileşik [24]'ün IR spektrumu.



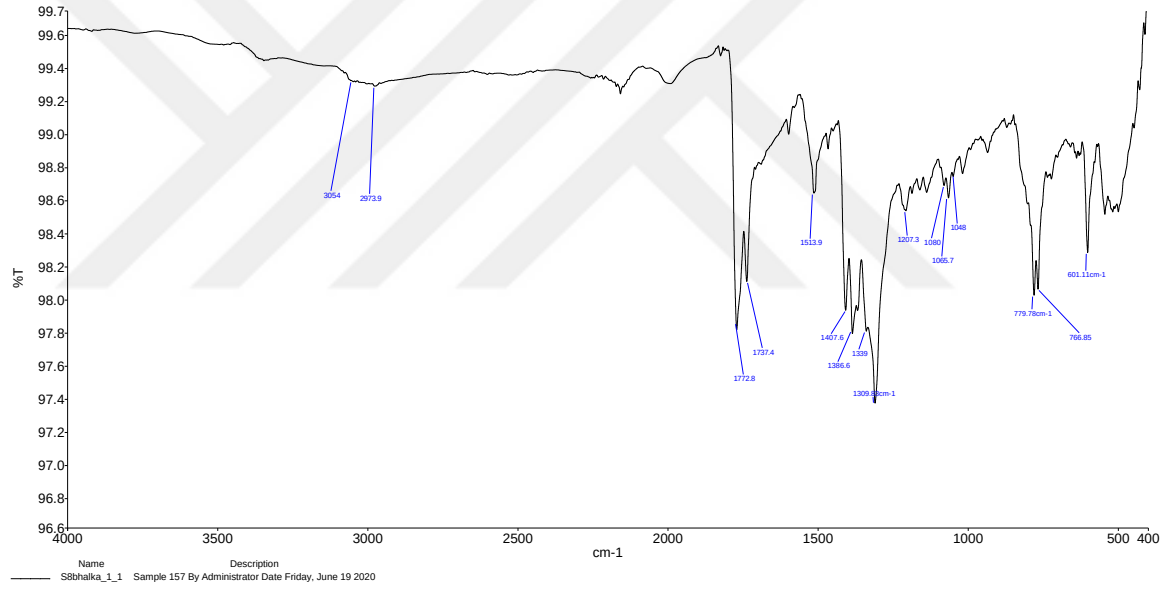
Şekil A.25 Bileşik [25]'in IR spektrumu.



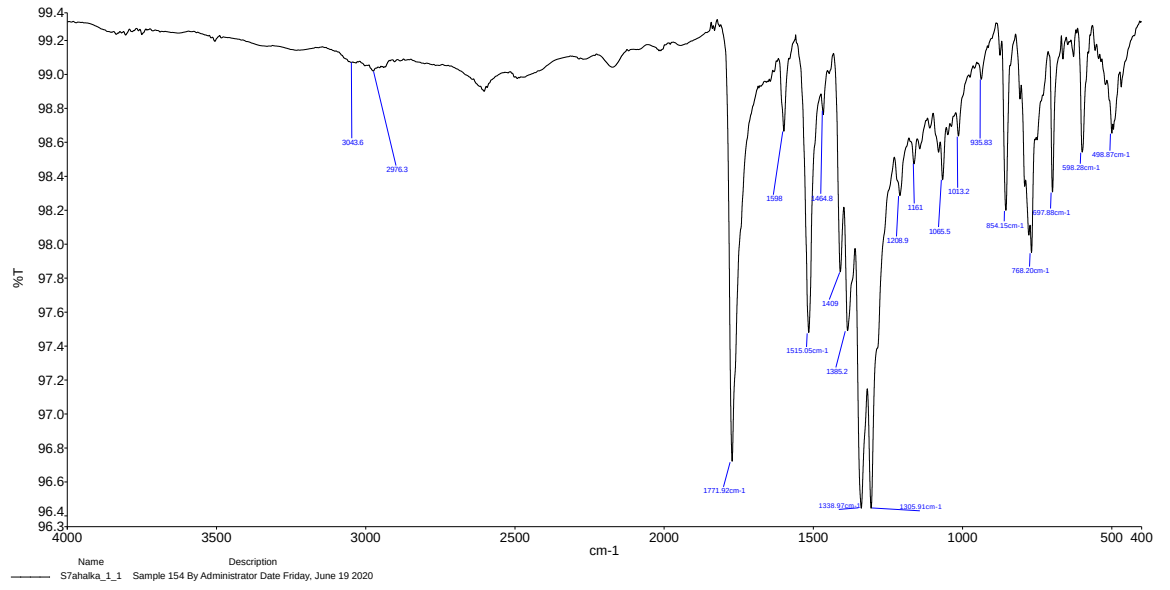
Şekil A.26 Bileşik [26]'nın IR spektrumu.



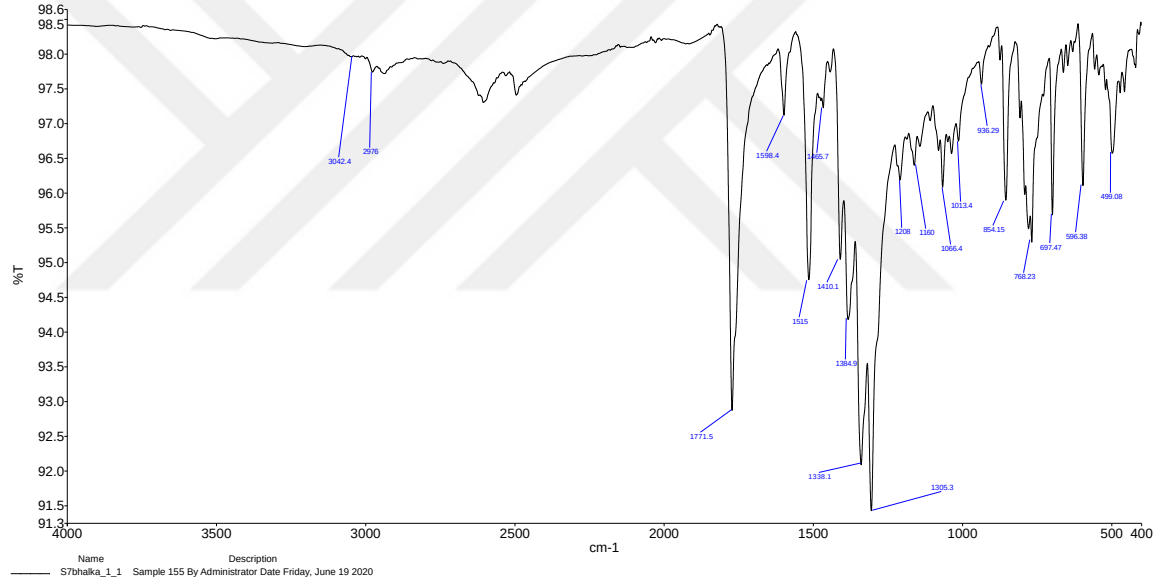
Şekil A.27 Bileşik [27]'nin IR spektrumu.



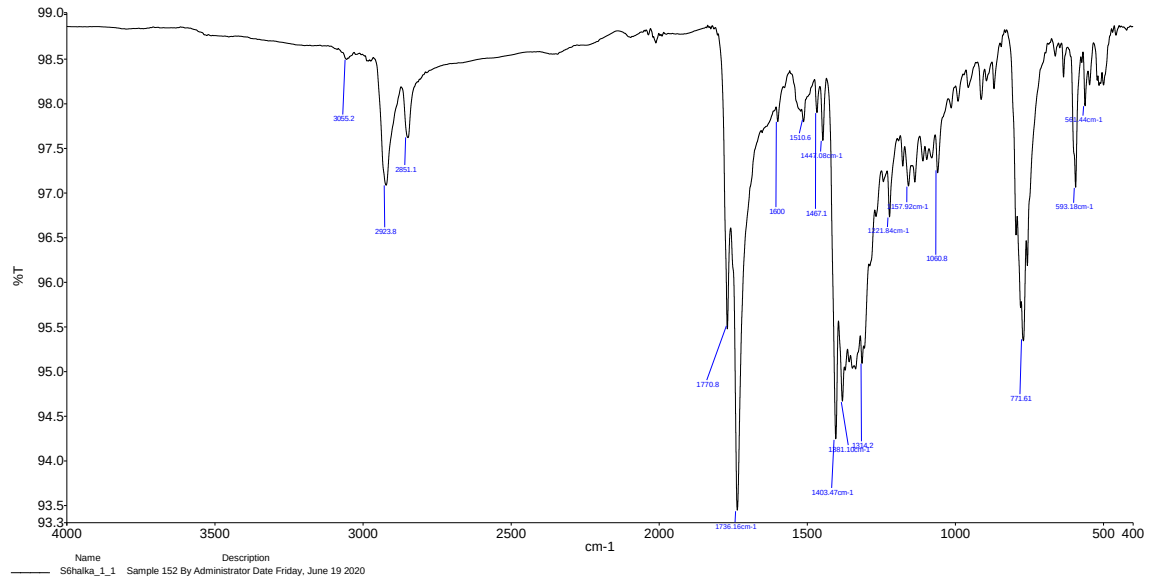
Şekil A.28 Bileşik [28]'in IR spektrumu.



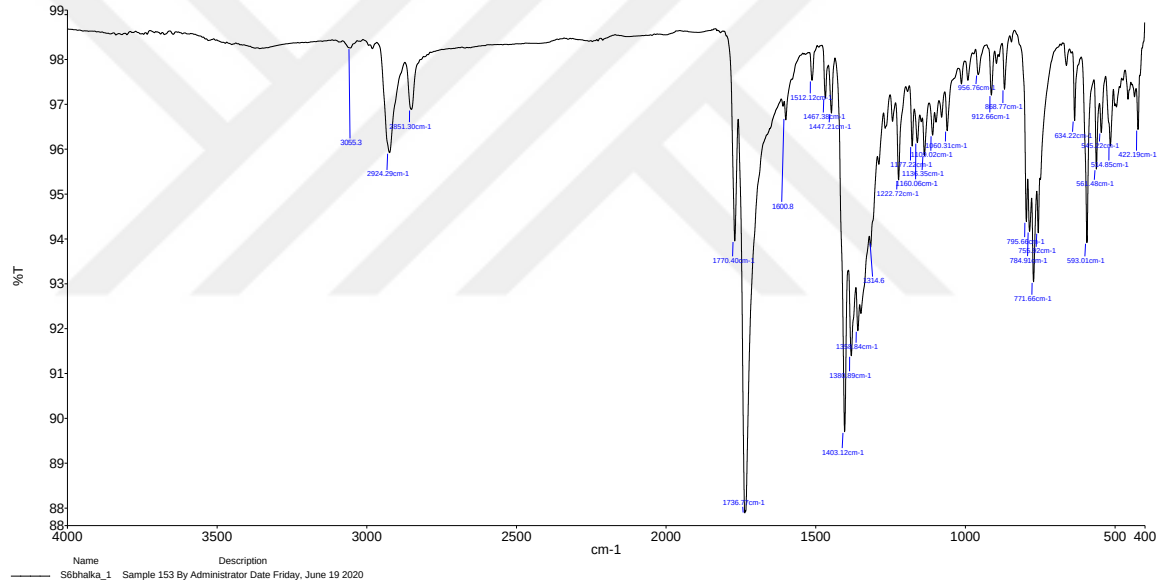
Şekil A.29 Bileşik [29]'un IR spektrumu.



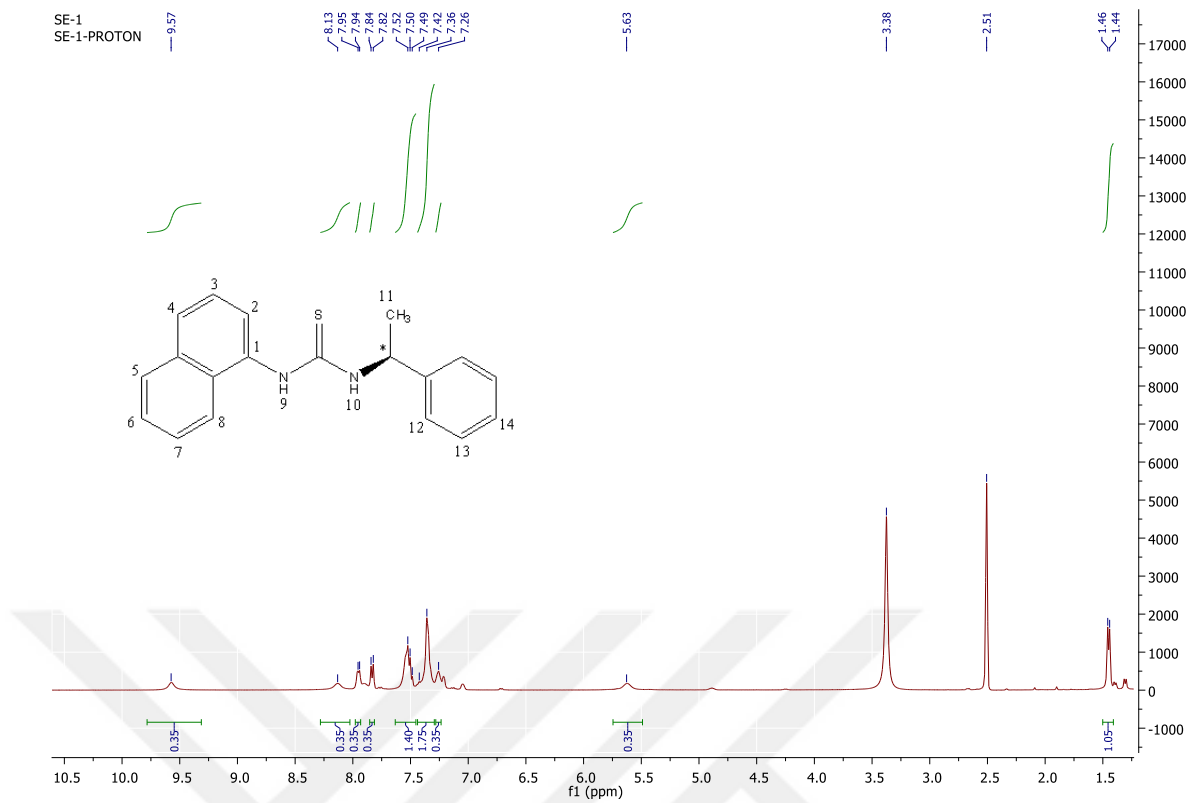
Şekil A.30 Bileşik [30]'un IR spektrumu.



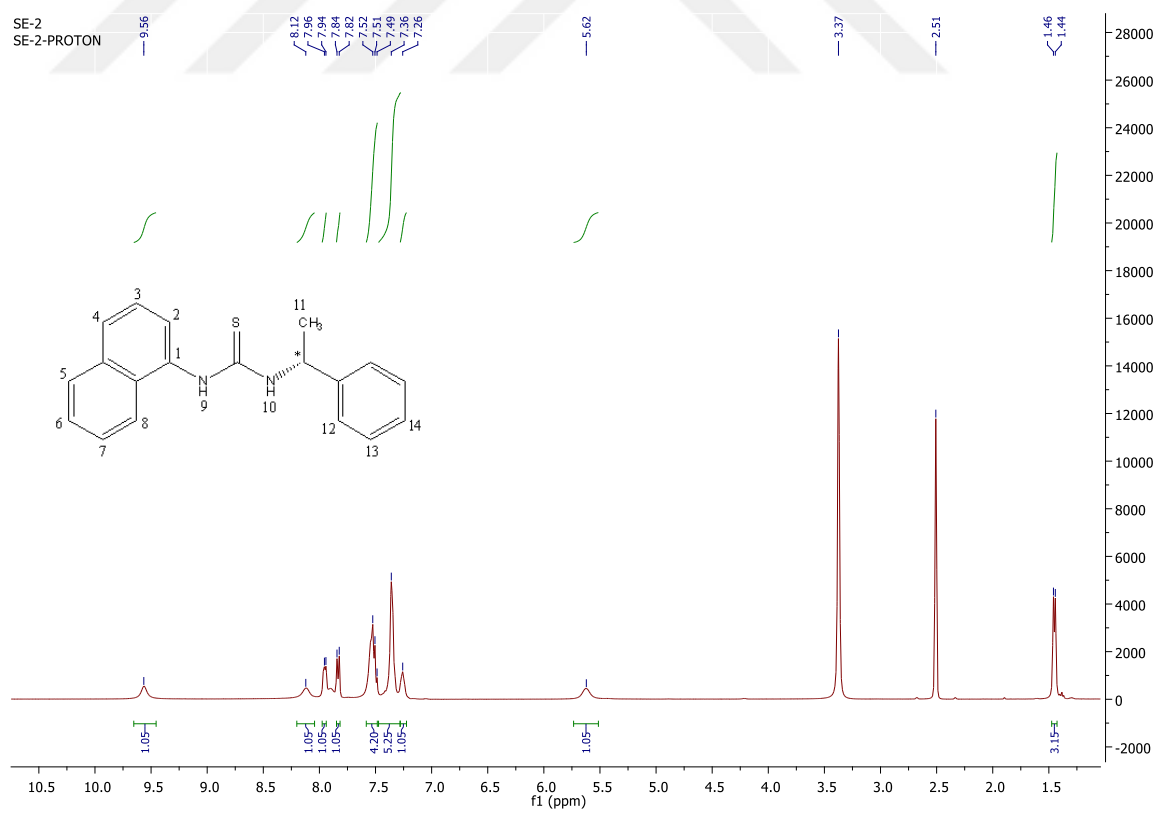
Şekil A.31 Bileşik [31]'in IR spektrumu.



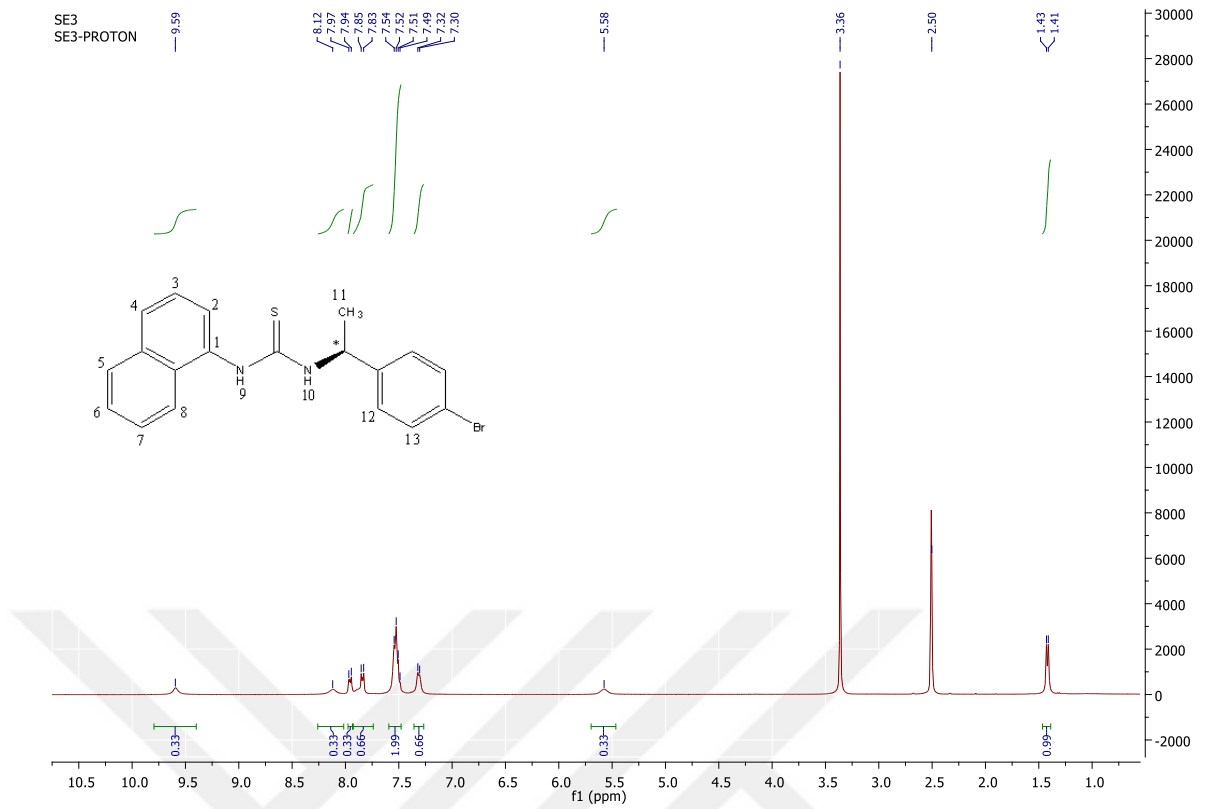
Şekil A.32 Bileşik [32]'nin IR spektrumu.



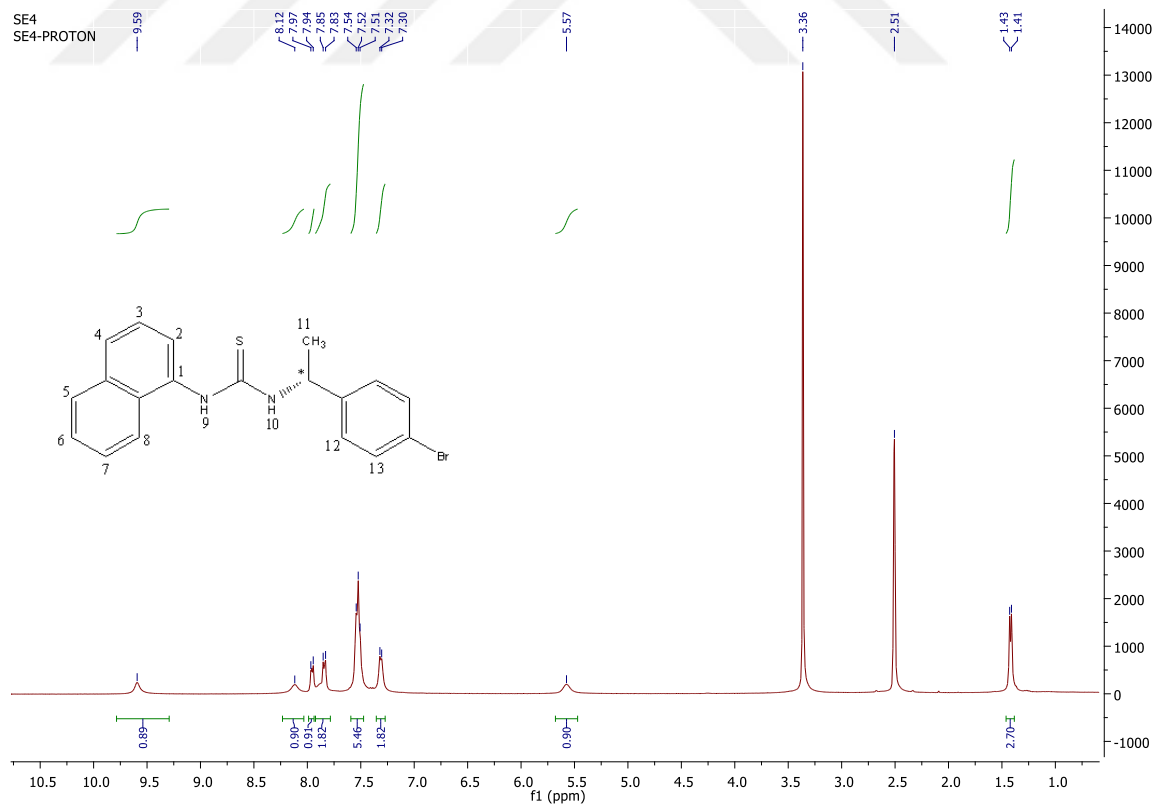
Şekil A.33 Bileşik [1]'in ^1H -NMR spektrumu.



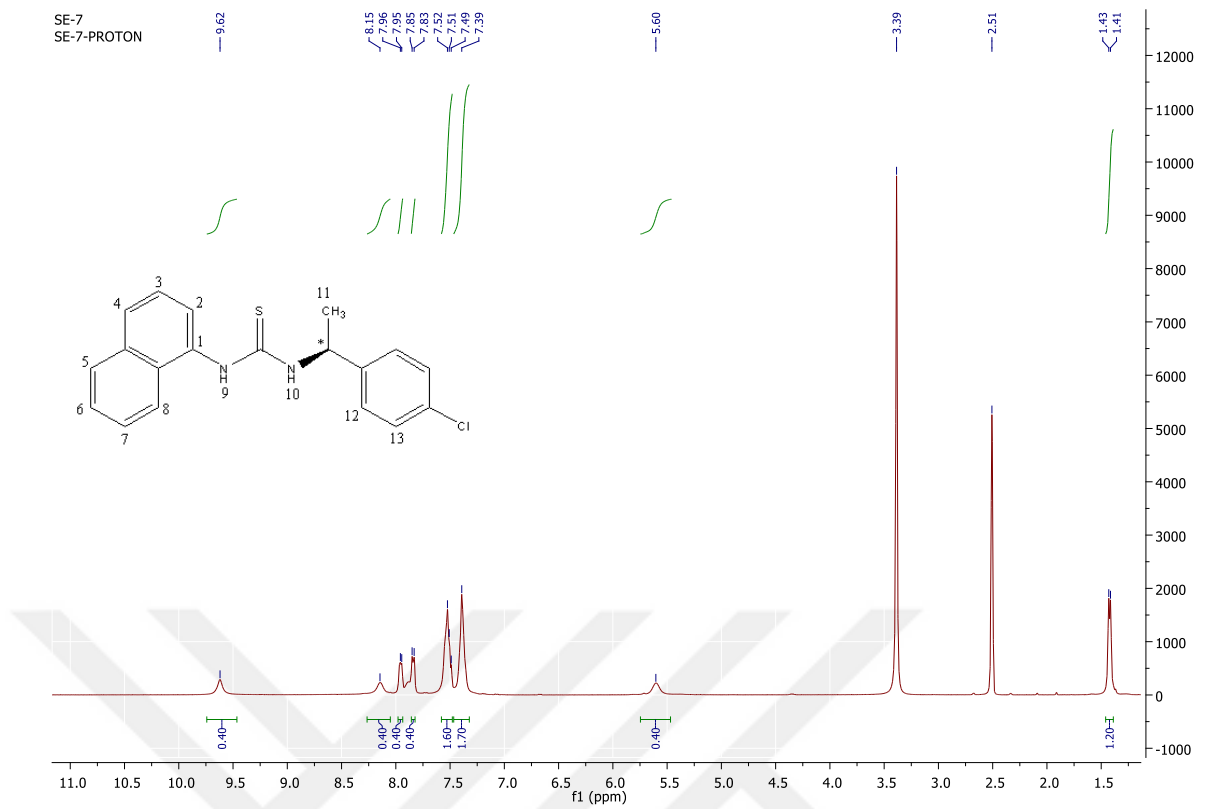
Şekil A.34 Bileşik [2]'nin ^1H -NMR spektrumu.



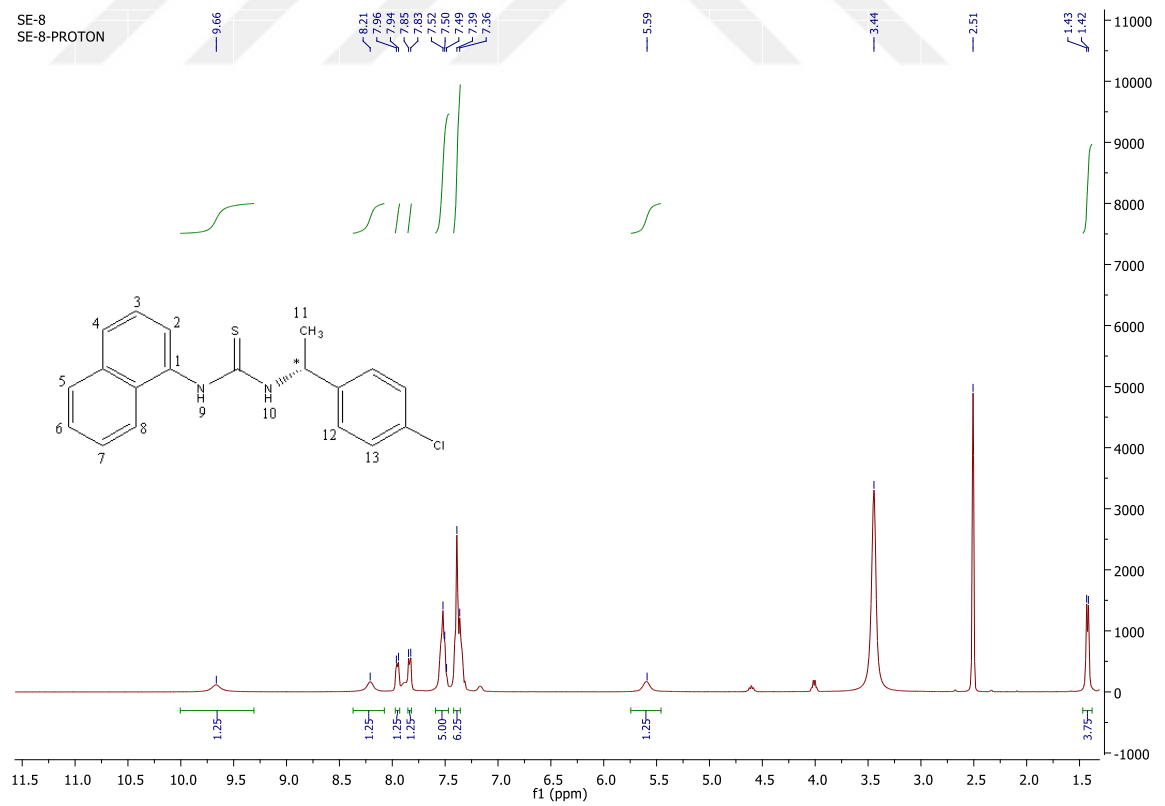
Şekil A.35 Bileşik [3]'ün ^1H -NMR spektrumu.



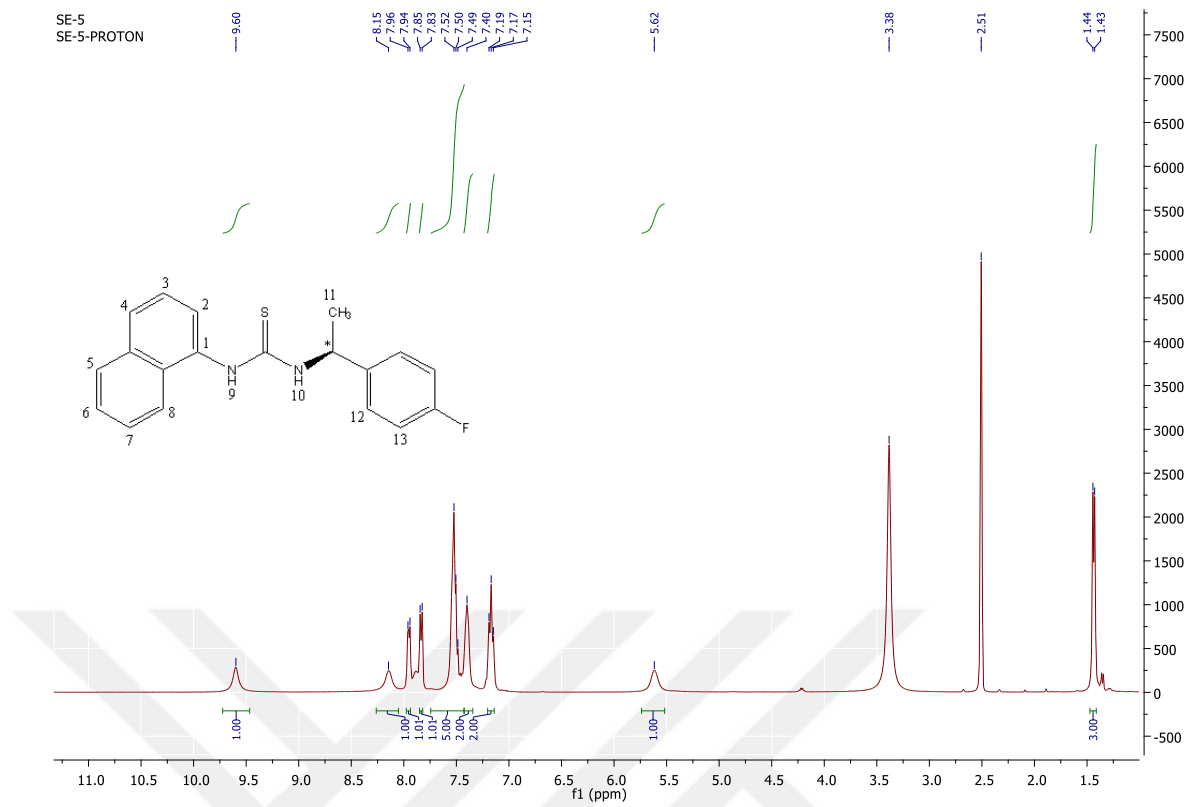
Şekil A.36 Bileşik [4]'ün ^1H -NMR spektrumu.



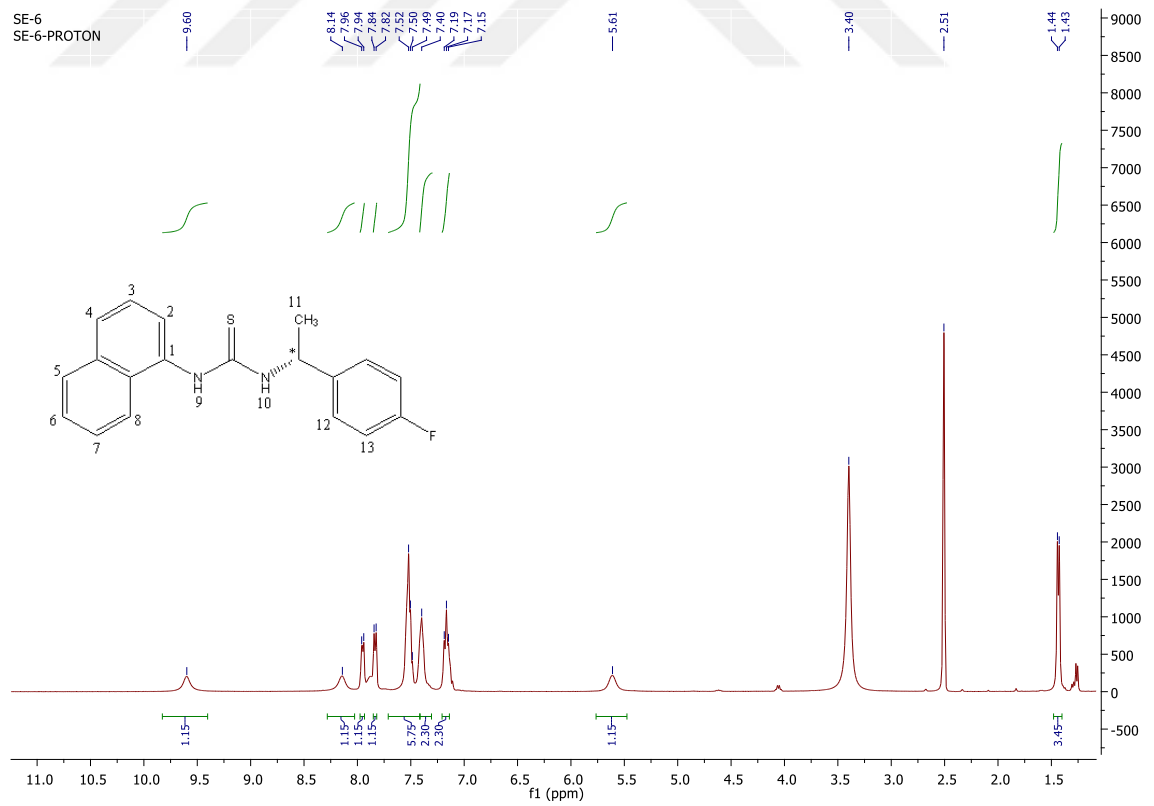
Şekil A.37 Bileşik [5]'in ^1H -NMR spektrumu.



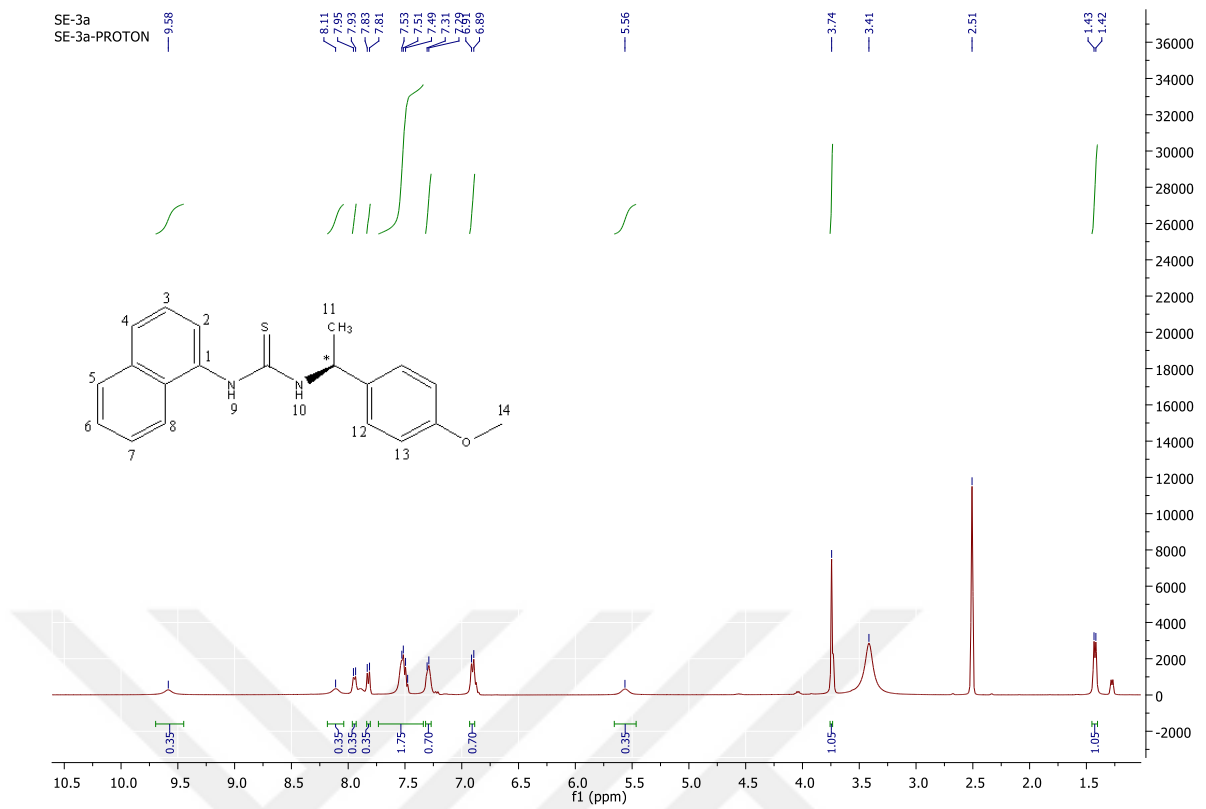
Şekil A.38 Bileşik [6]'nın ^1H -NMR spektrumu.



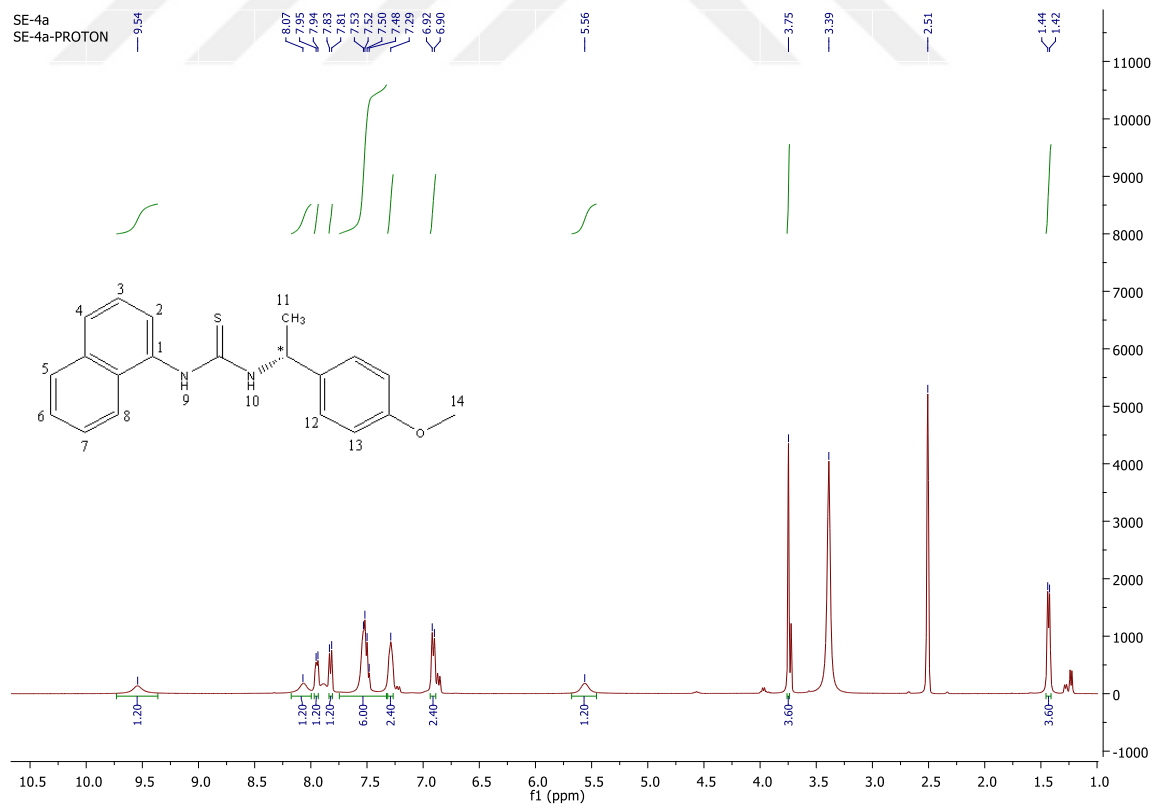
Şekil A.39 Bileşik [7]'nin ^1H -NMR spektrumu.



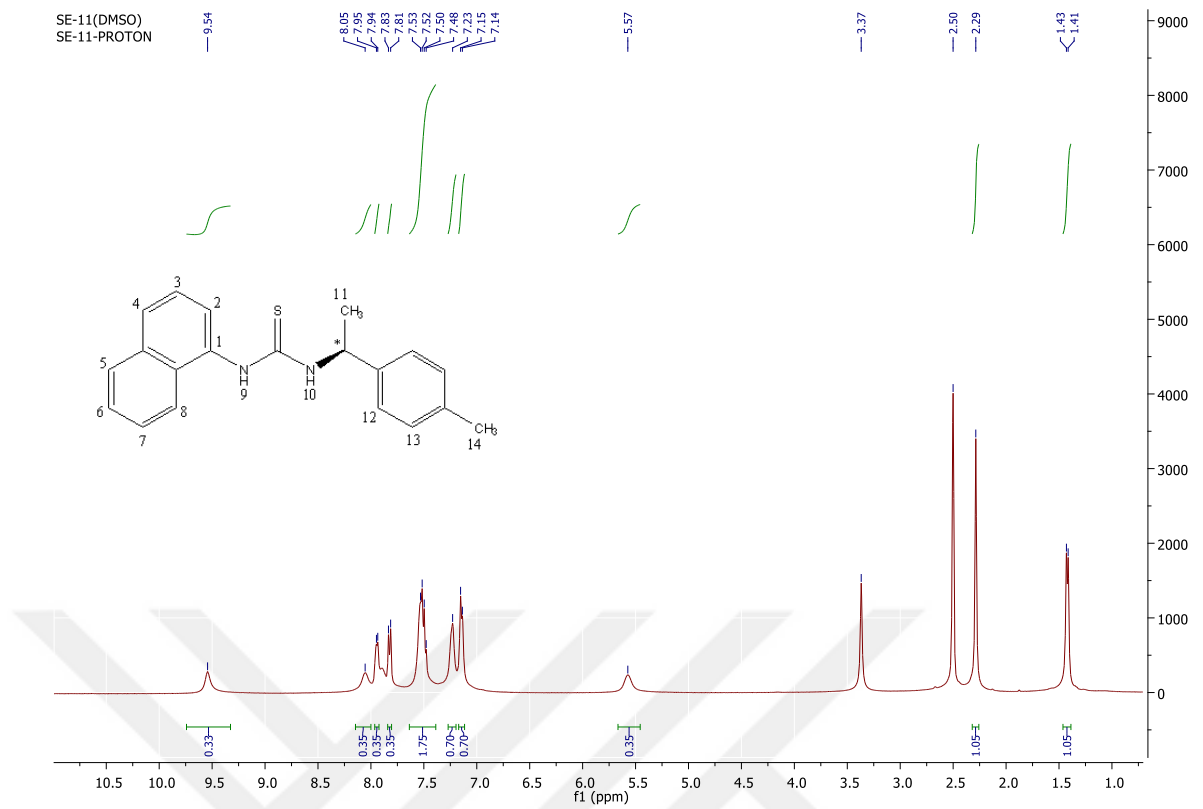
Şekil A.40 Bileşik [8]'in ^1H -NMR spektrumu.



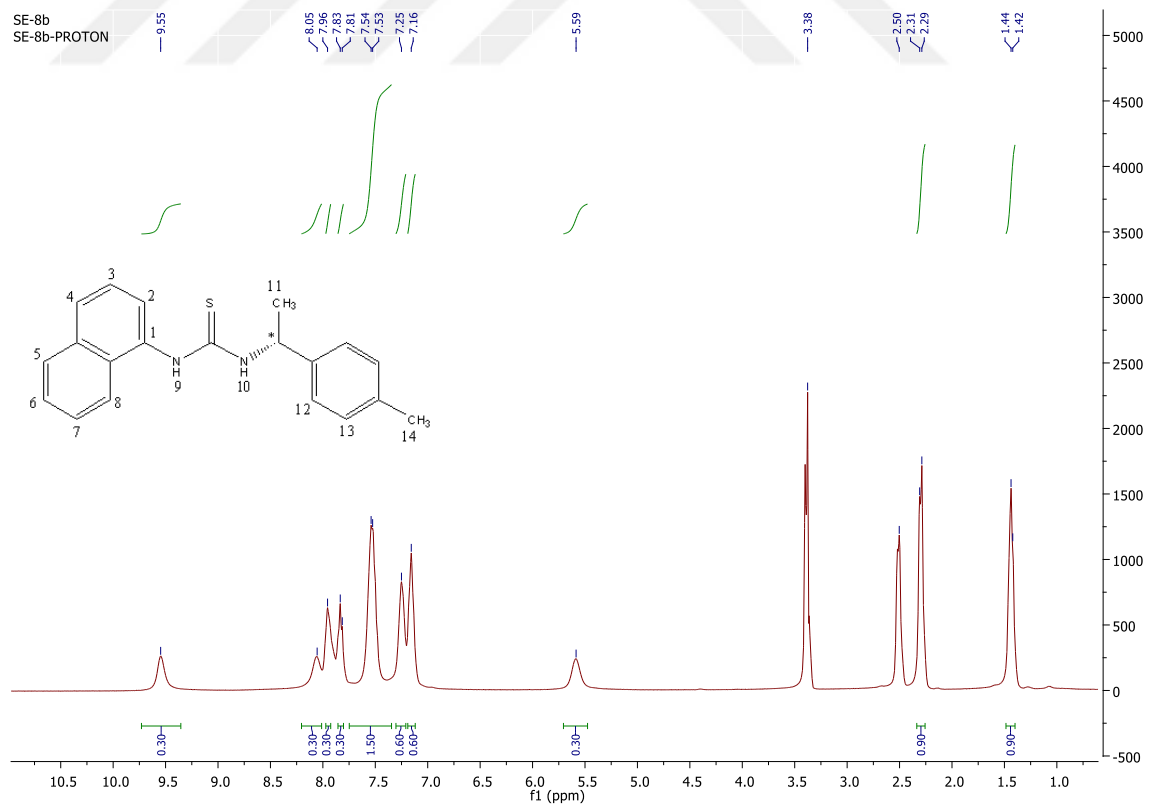
Şekil A.41 Bileşik [9]'un ¹H-NMR spektrumu.



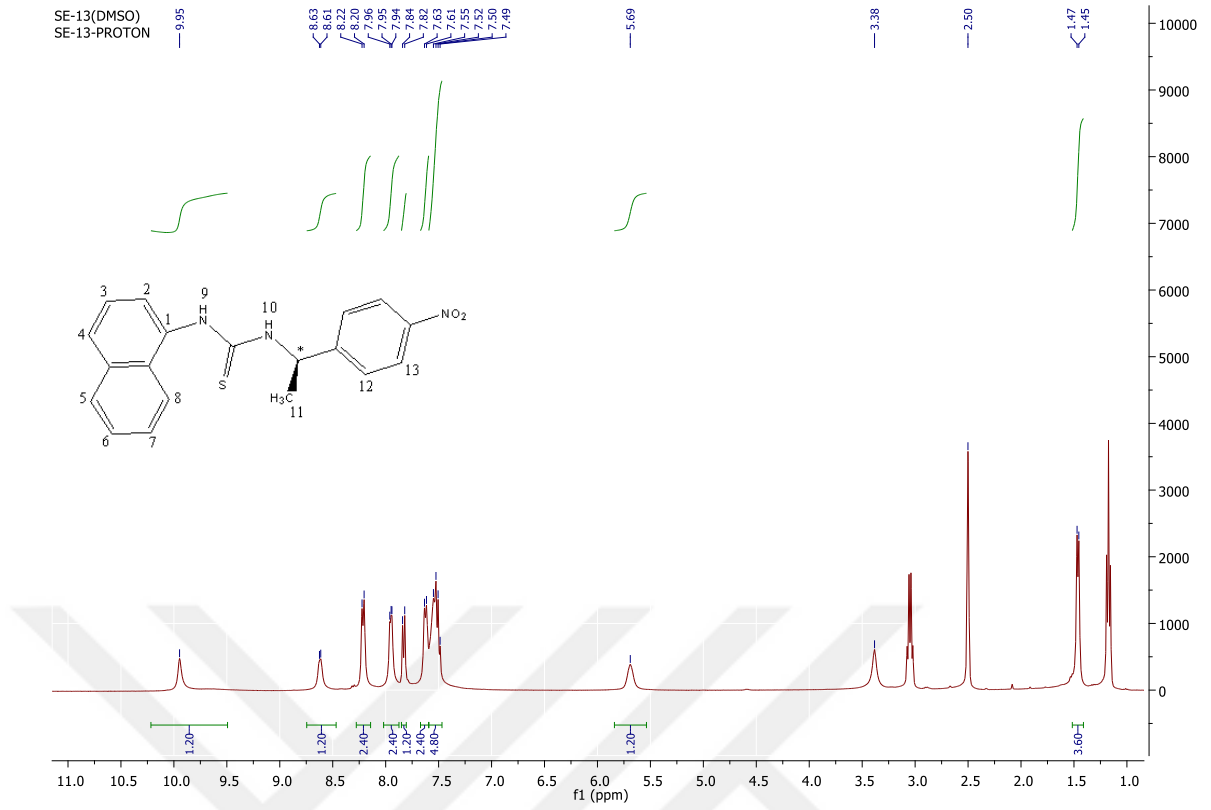
Şekil A.33 Bileşik [10]'un ¹H-NMR spektrumu.



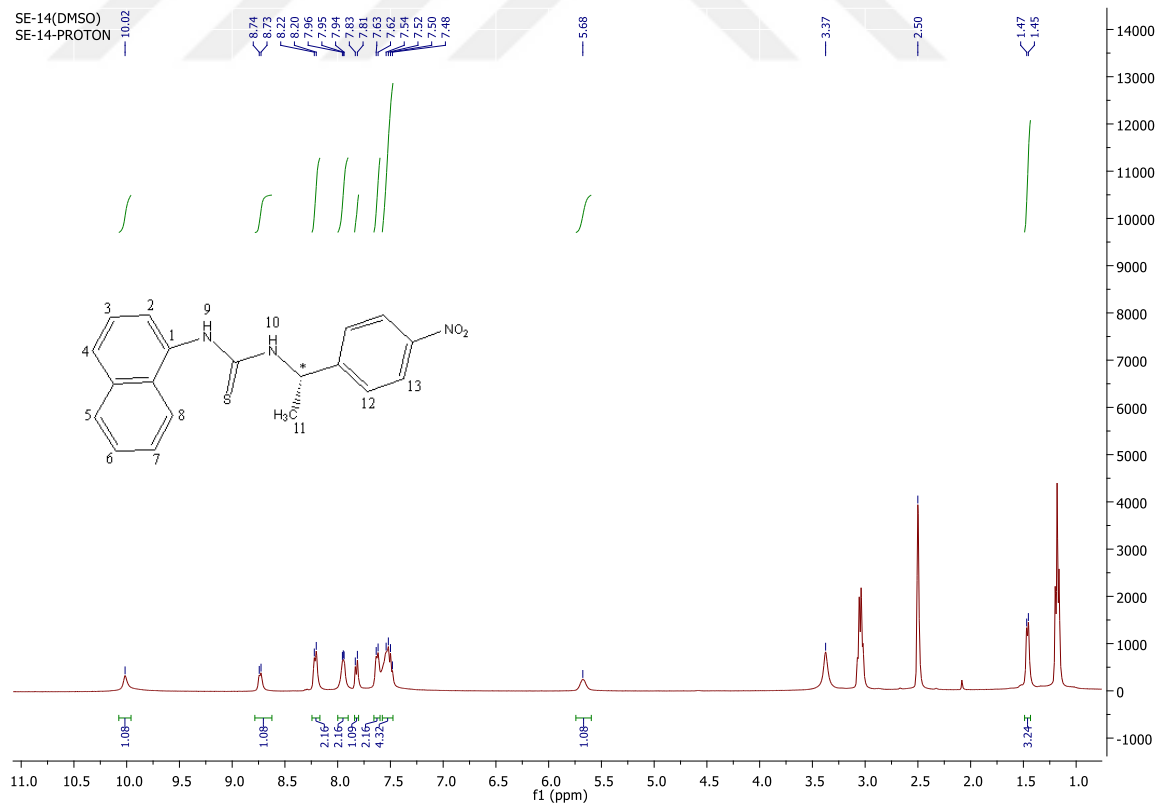
Şekil A.34 Bileşik [11]'in ¹H-NMR spektrumu.



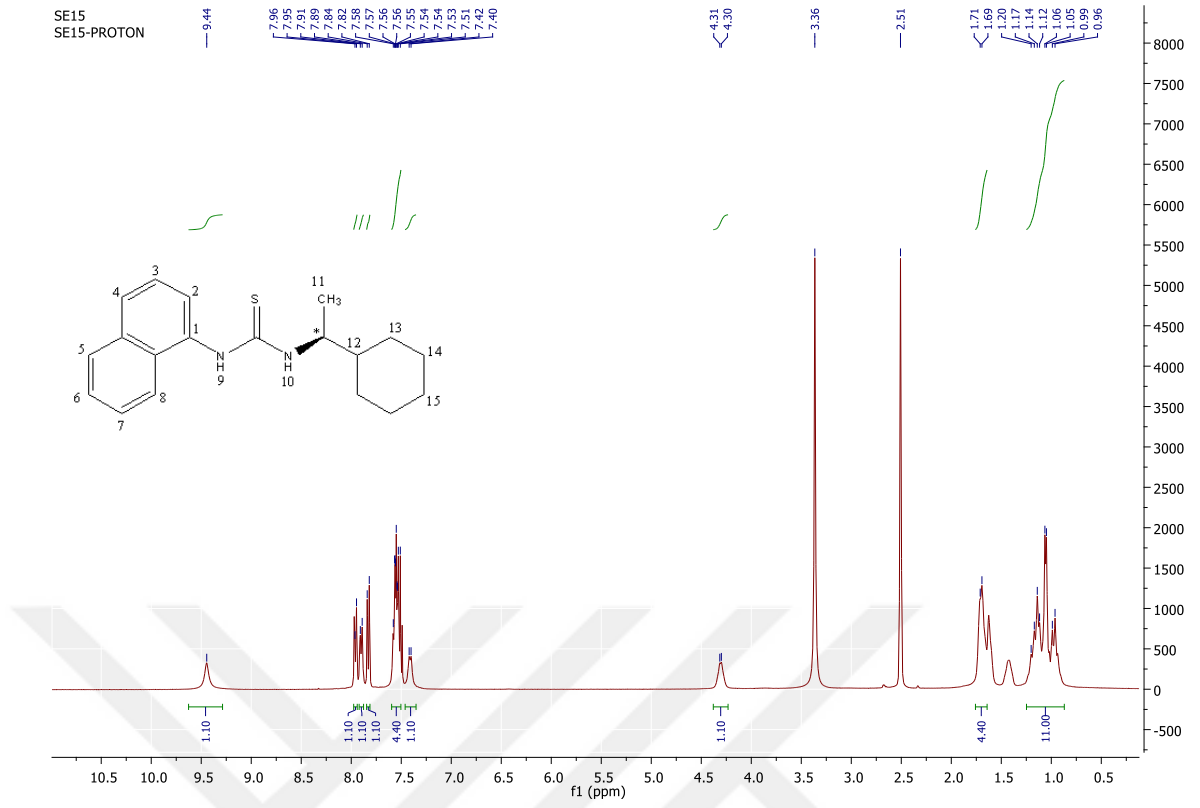
Şekil A.35 Bileşik [12]'nin ¹H-NMR spektrumu.



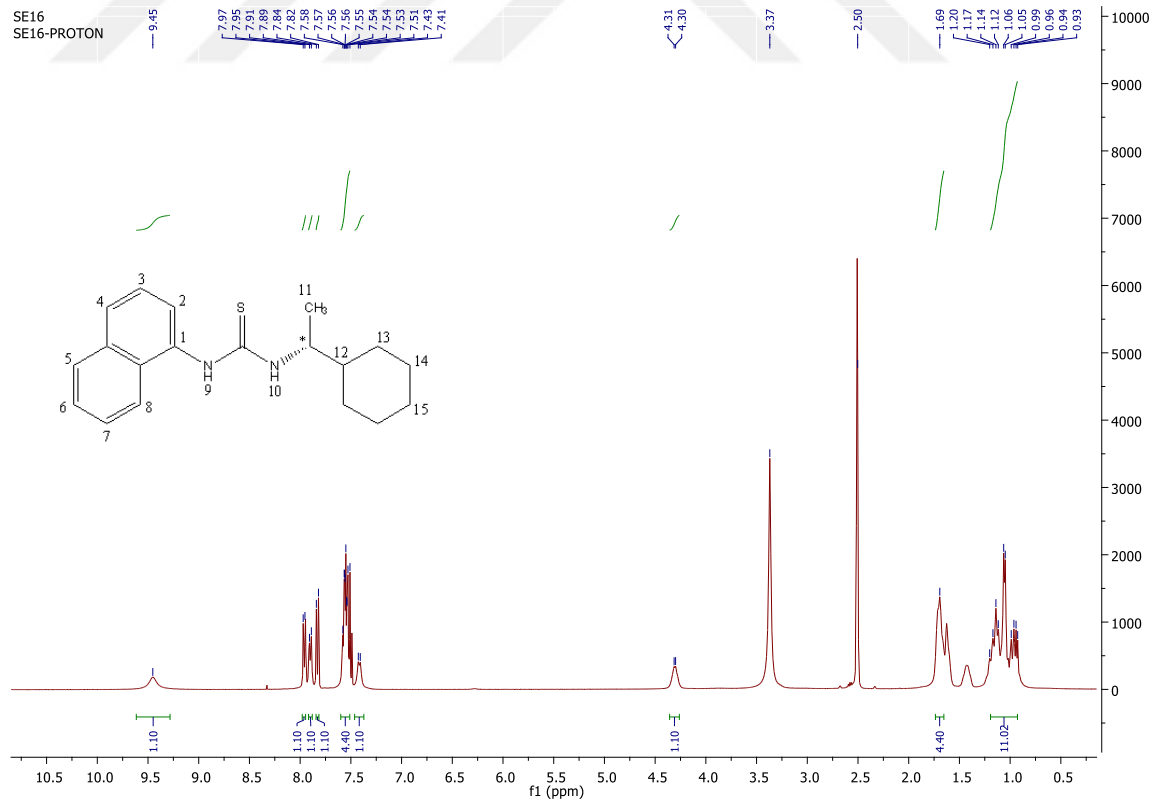
Şekil A.36 Bileşik [13]'ün ^1H -NMR spektrumu.



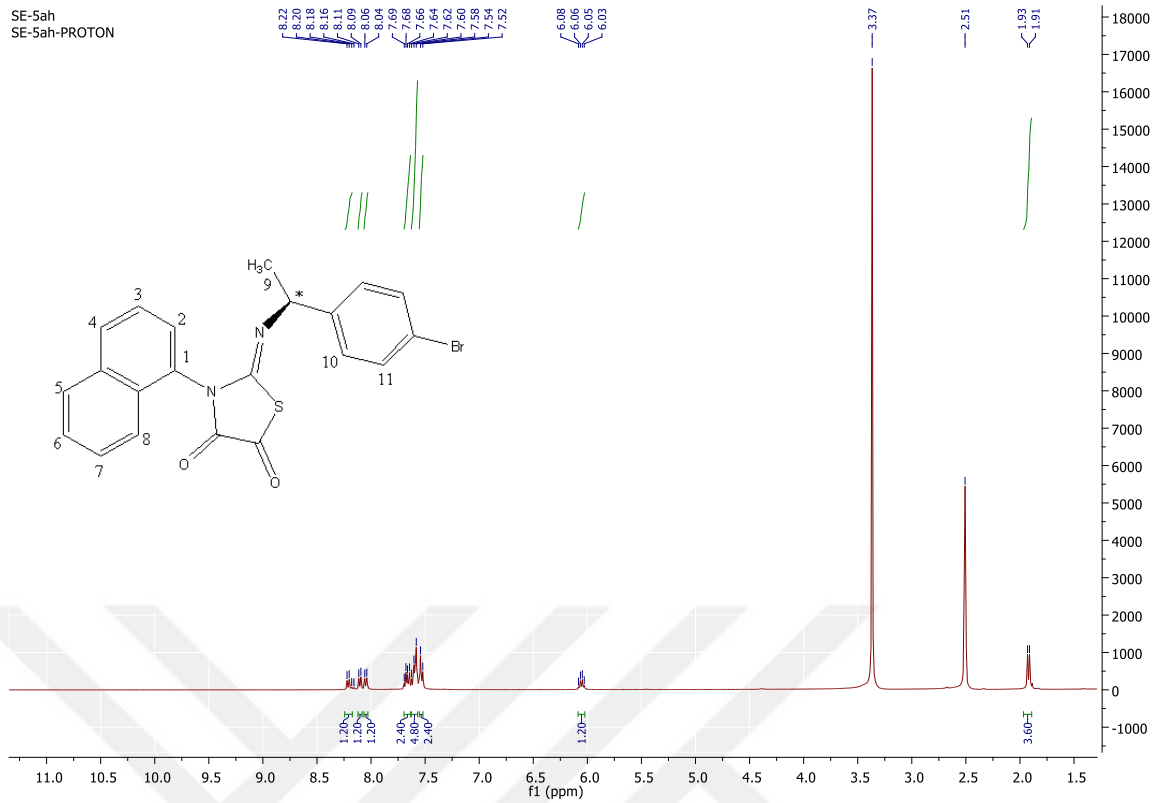
Şekil A.37 Bileşik [14]'ün ^1H -NMR spektrumu.



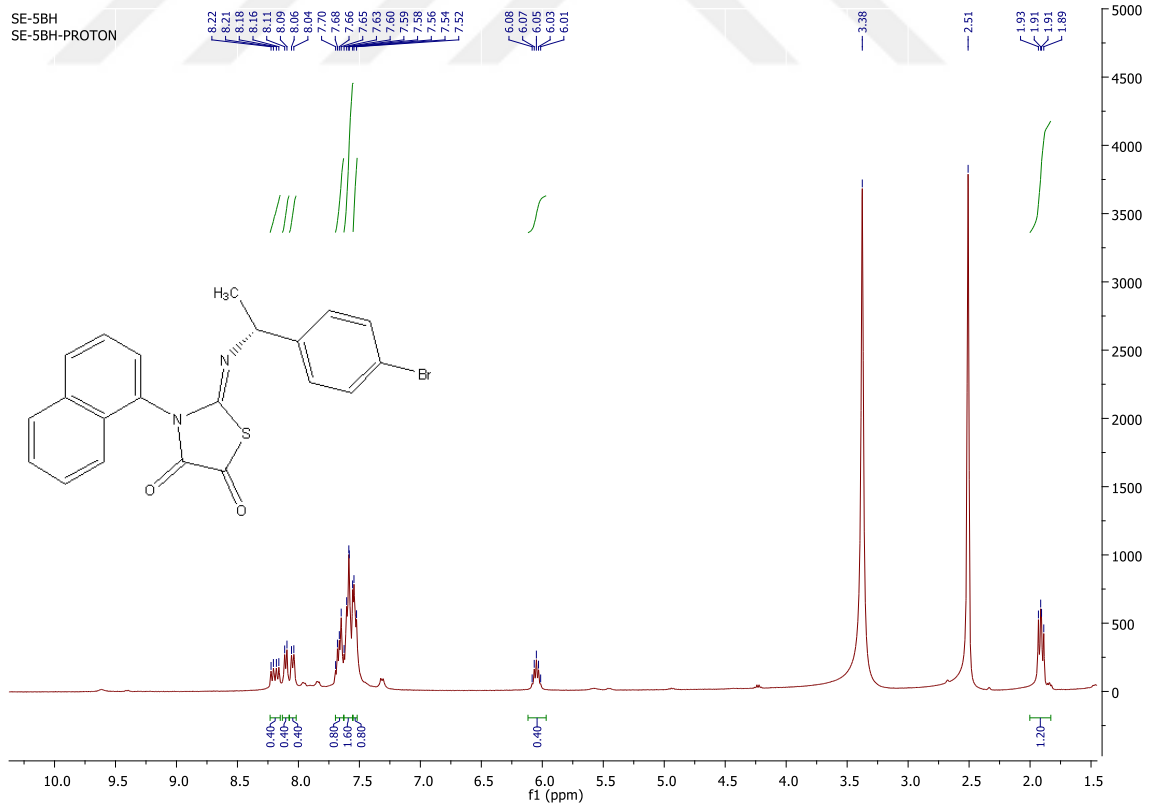
Şekil A.38 Bileşik [15]'in ^1H -NMR spektrumu.



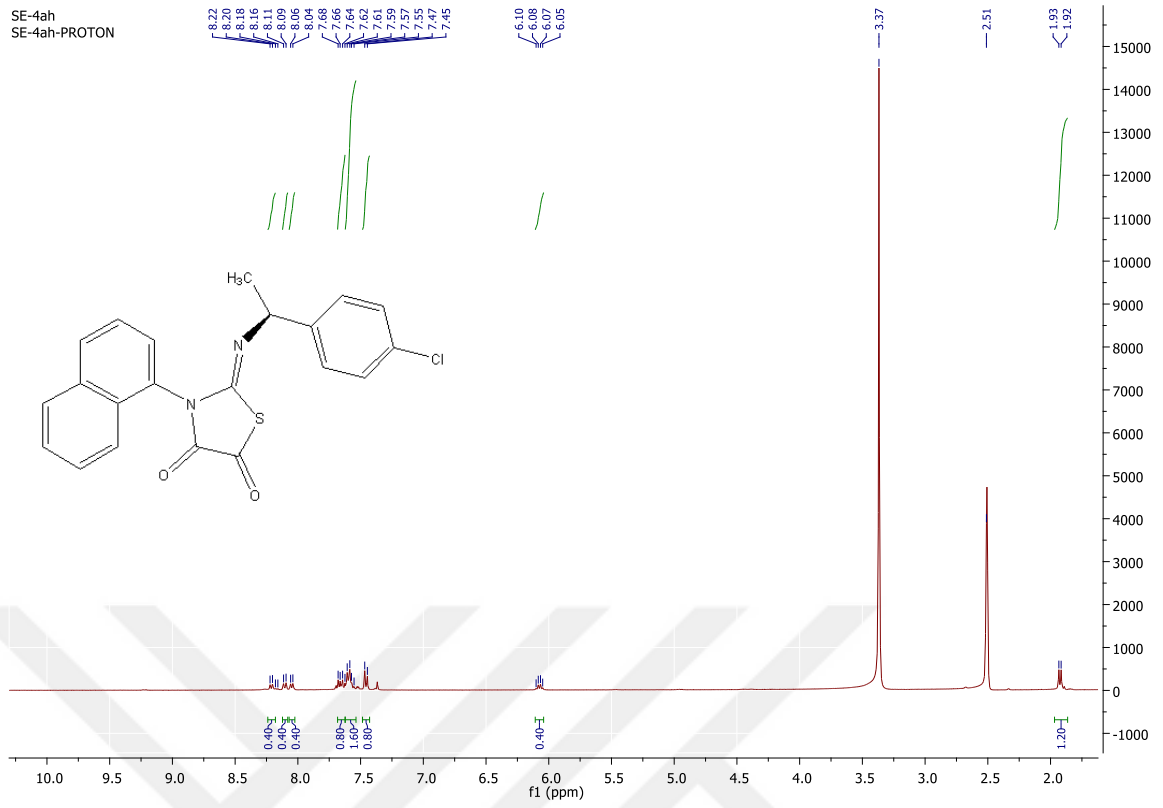
Şekil A.39 Bileşik [16]'nın ^1H -NMR spektrumu.



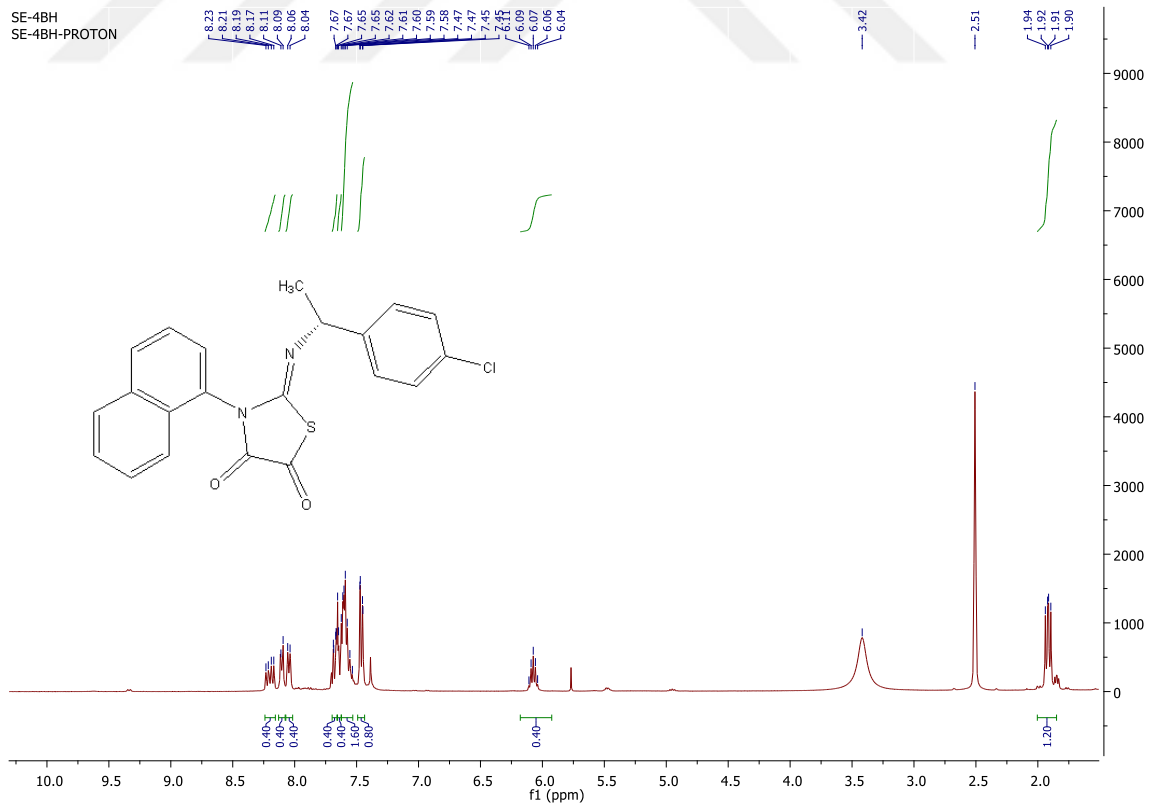
Şekil A.42 Bileşik [19]'un ^1H -NMR spektrumu.



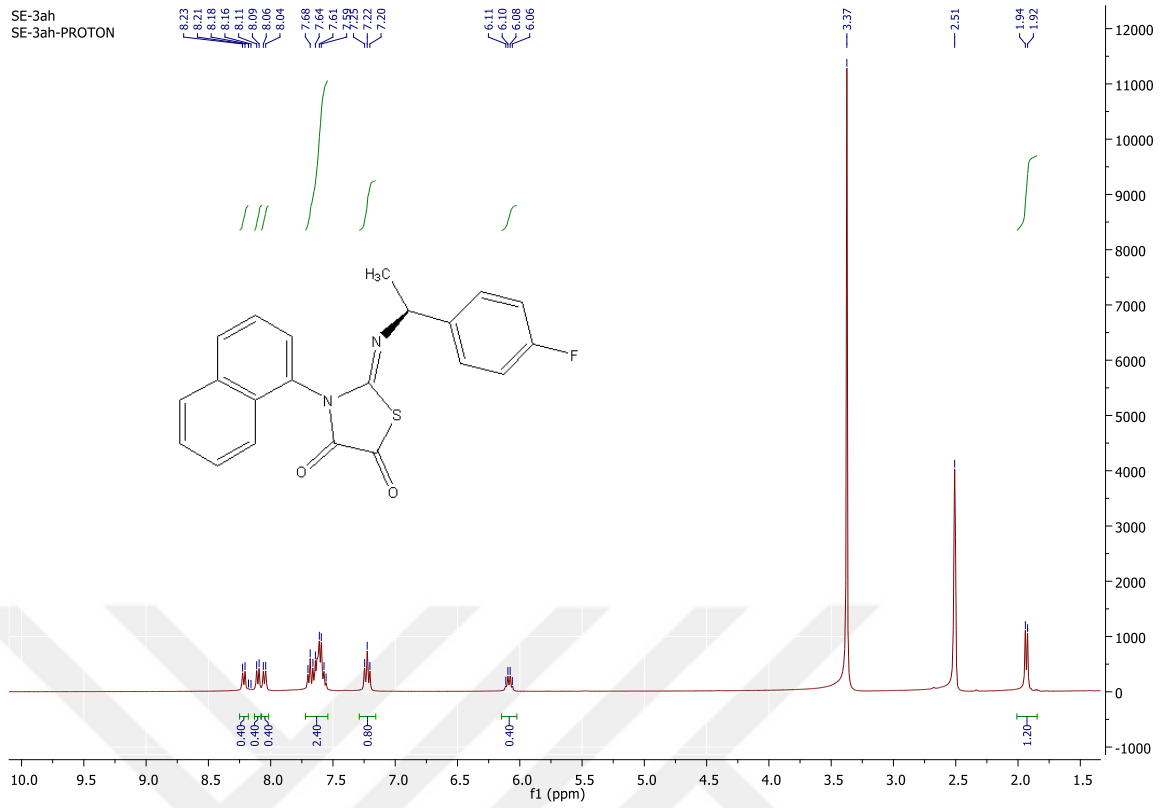
Şekil A.43 Bileşik [20]'nin ^1H -NMR spektrumu.



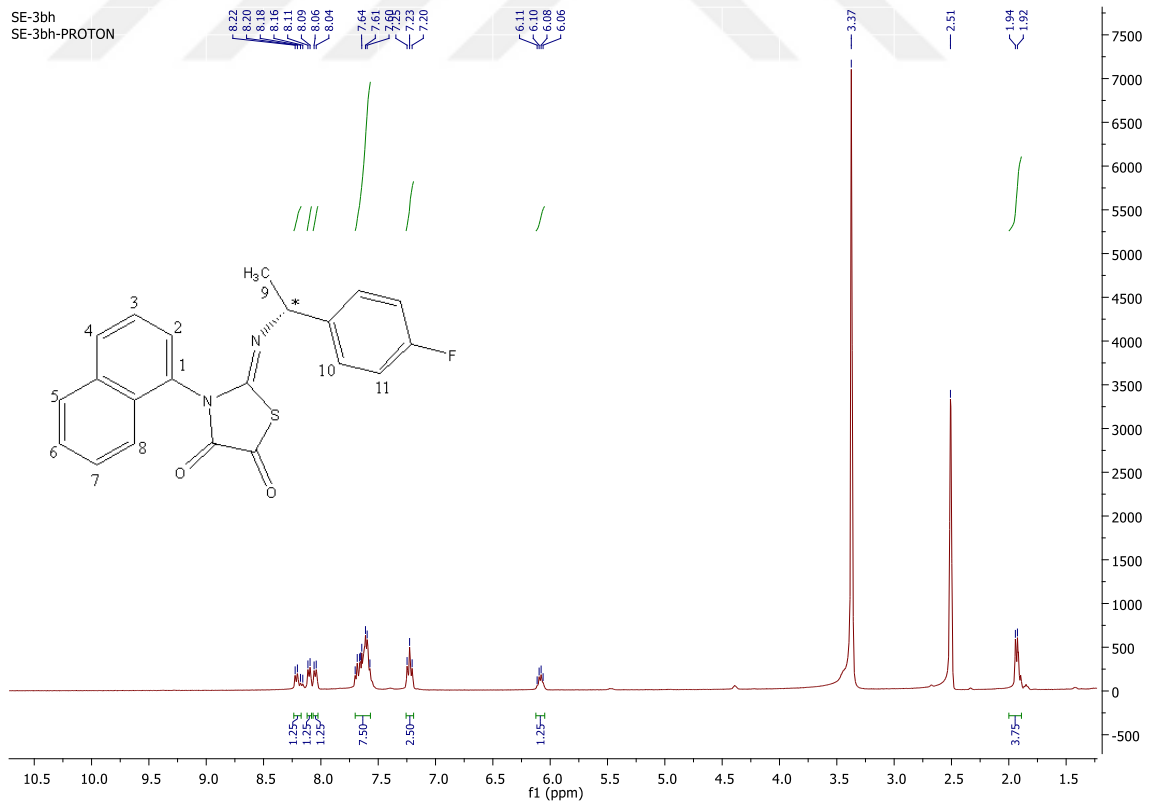
Şekil A.44 Bileşik [21]'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



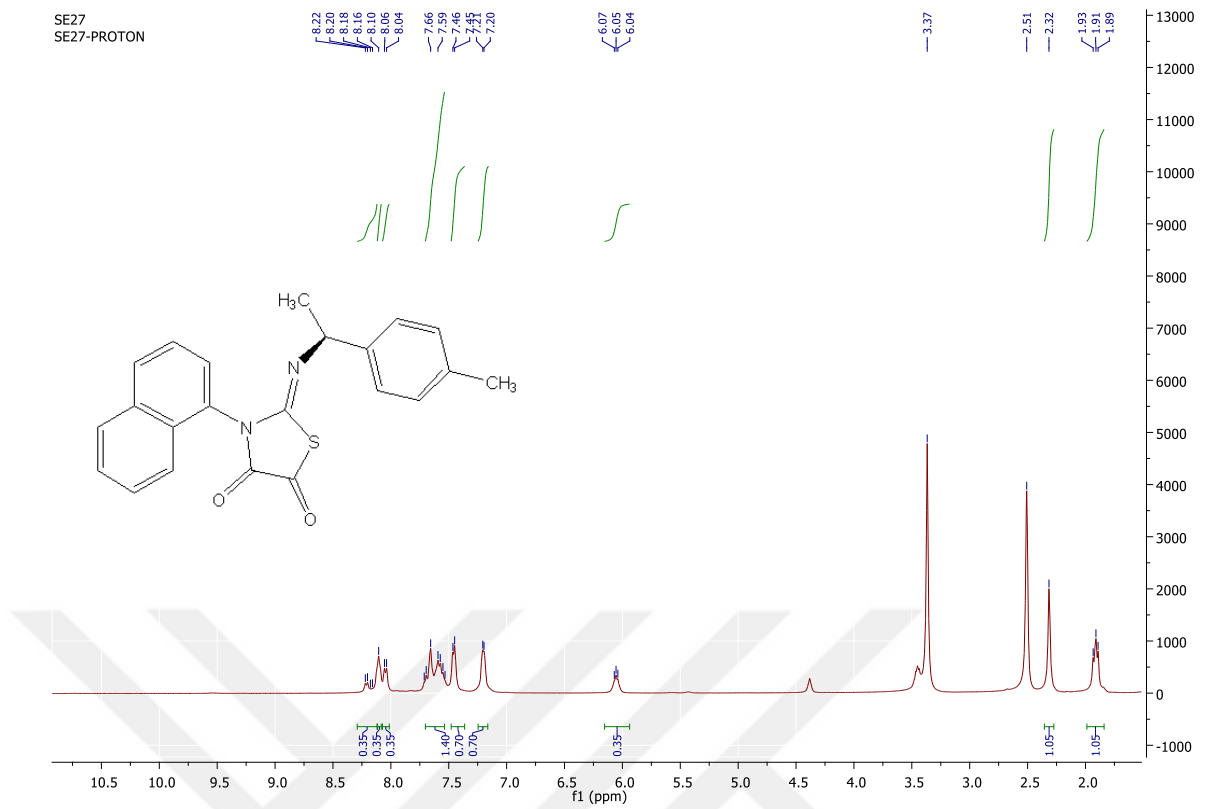
Şekil A.45 Bileşik [22]'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



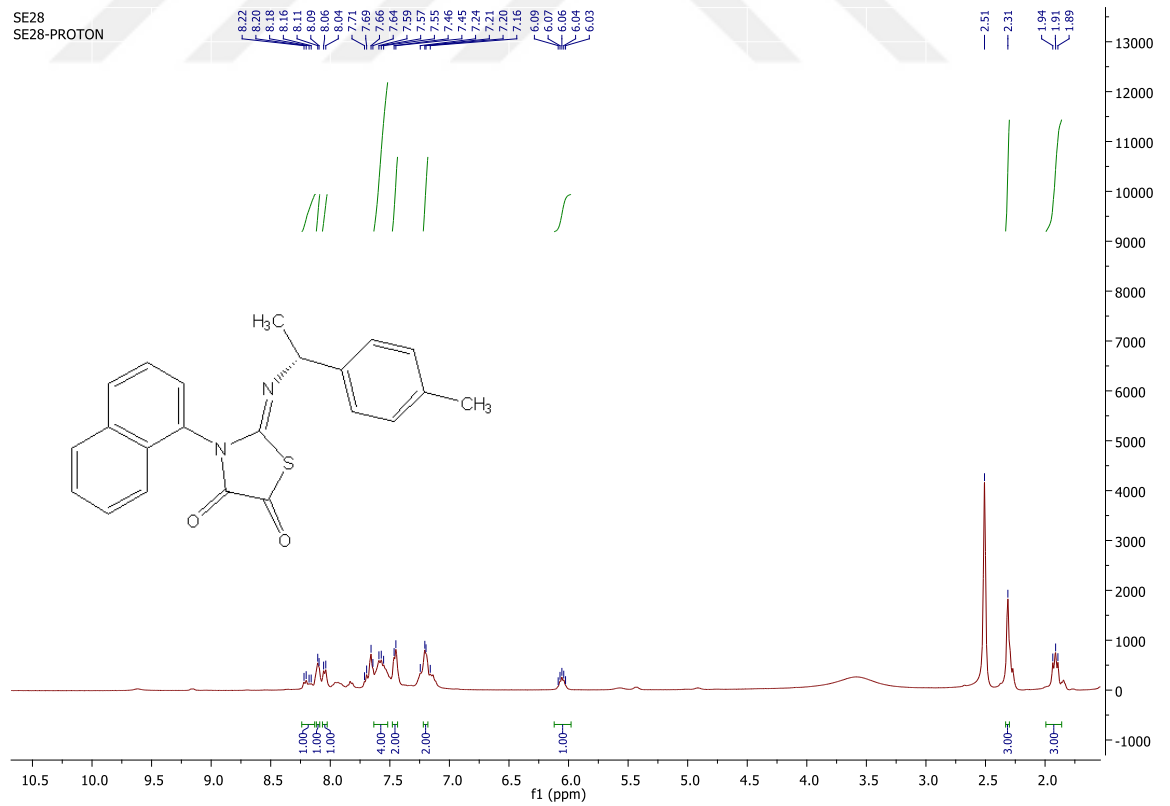
Şekil A.46 Bileşik [23]'ün ^1H -NMR spektrumu.



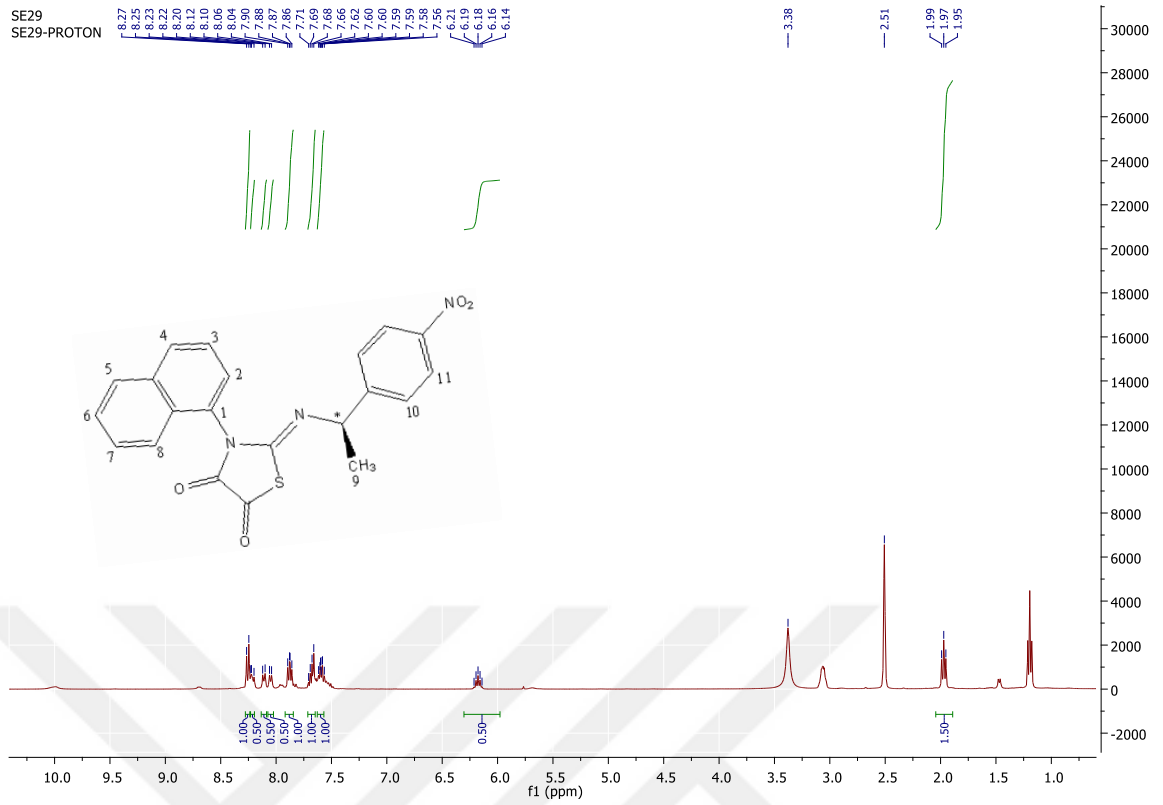
Şekil A.47 Bileşik [24]'ün ^1H -NMR spektrumu.



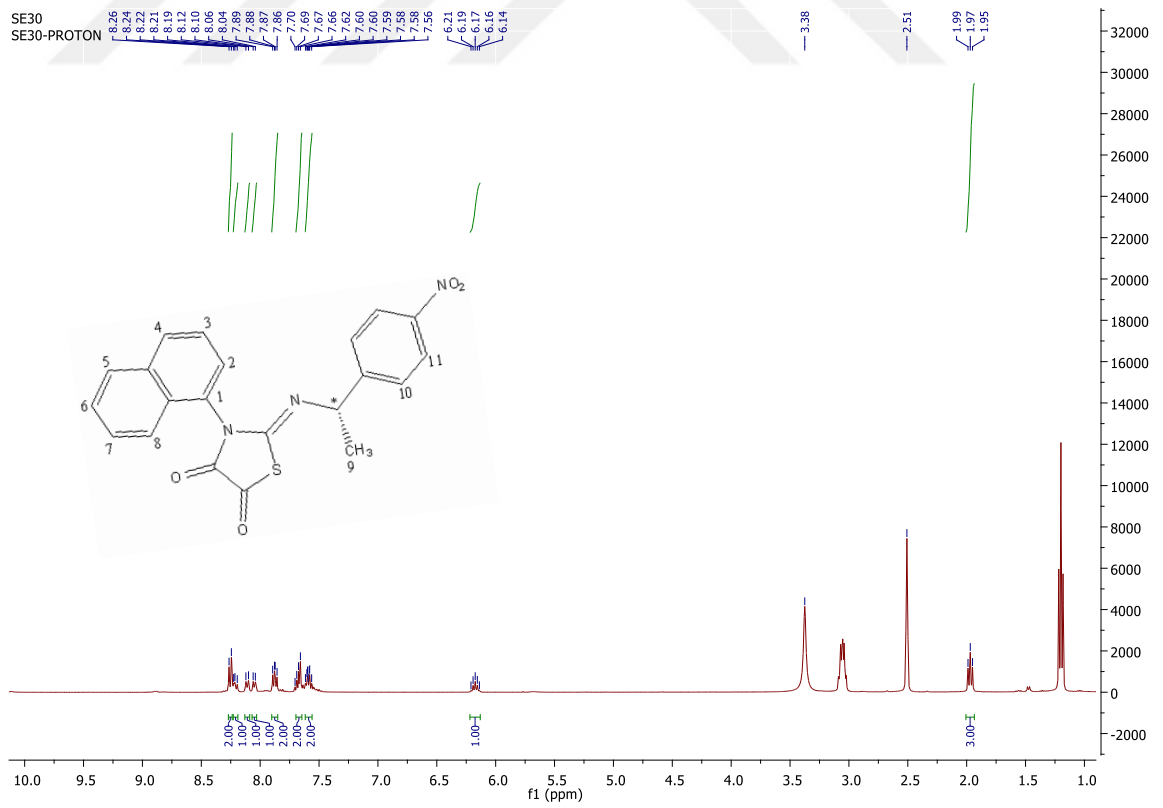
Şekil A.50 Bileşik [27]'in ^1H -NMR spektrumu.



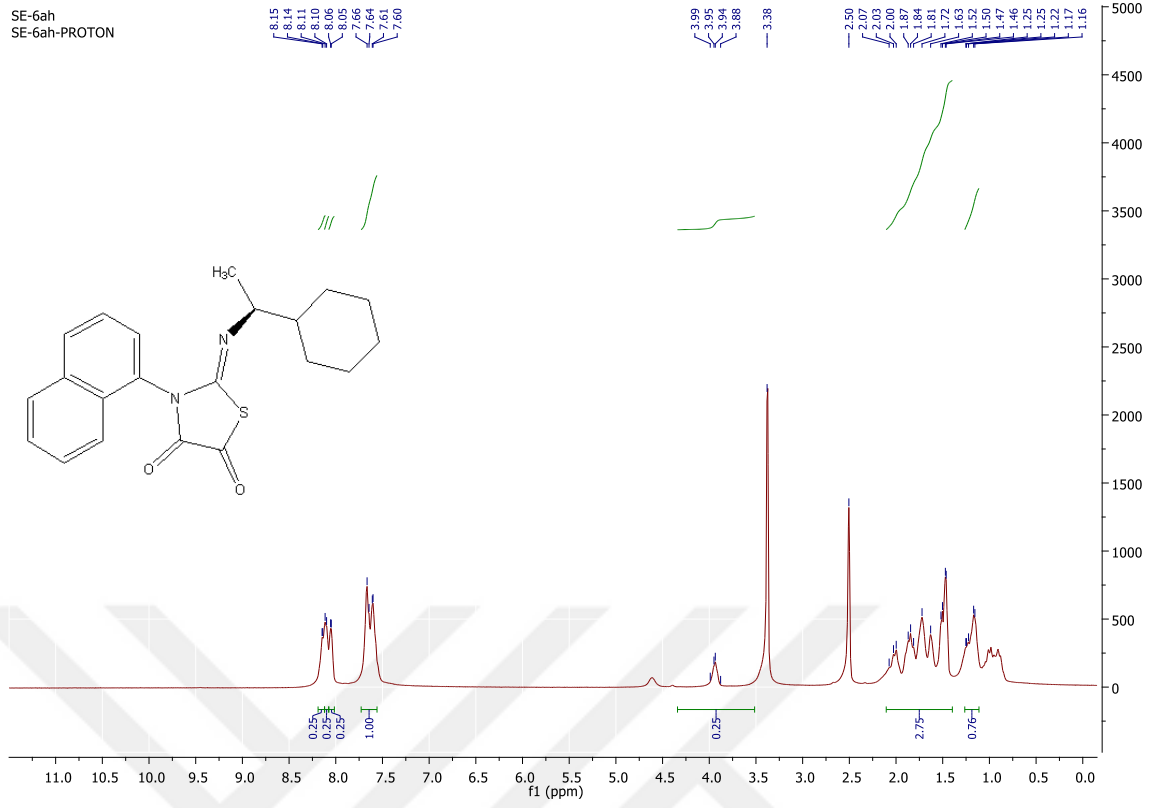
Şekil A.51 Bileşik [28]'in ^1H -NMR spektrumu.



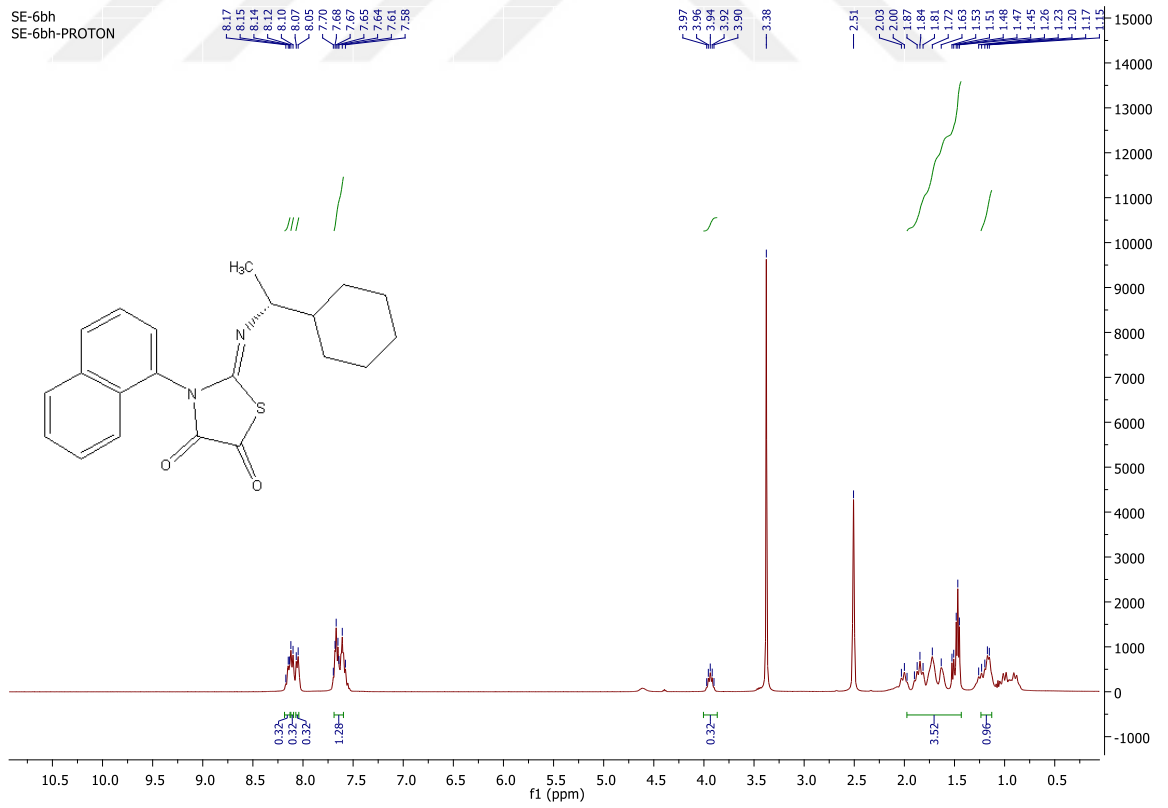
Şekil A.52 Bileşik [29]'un ^1H -NMR spektrumu.



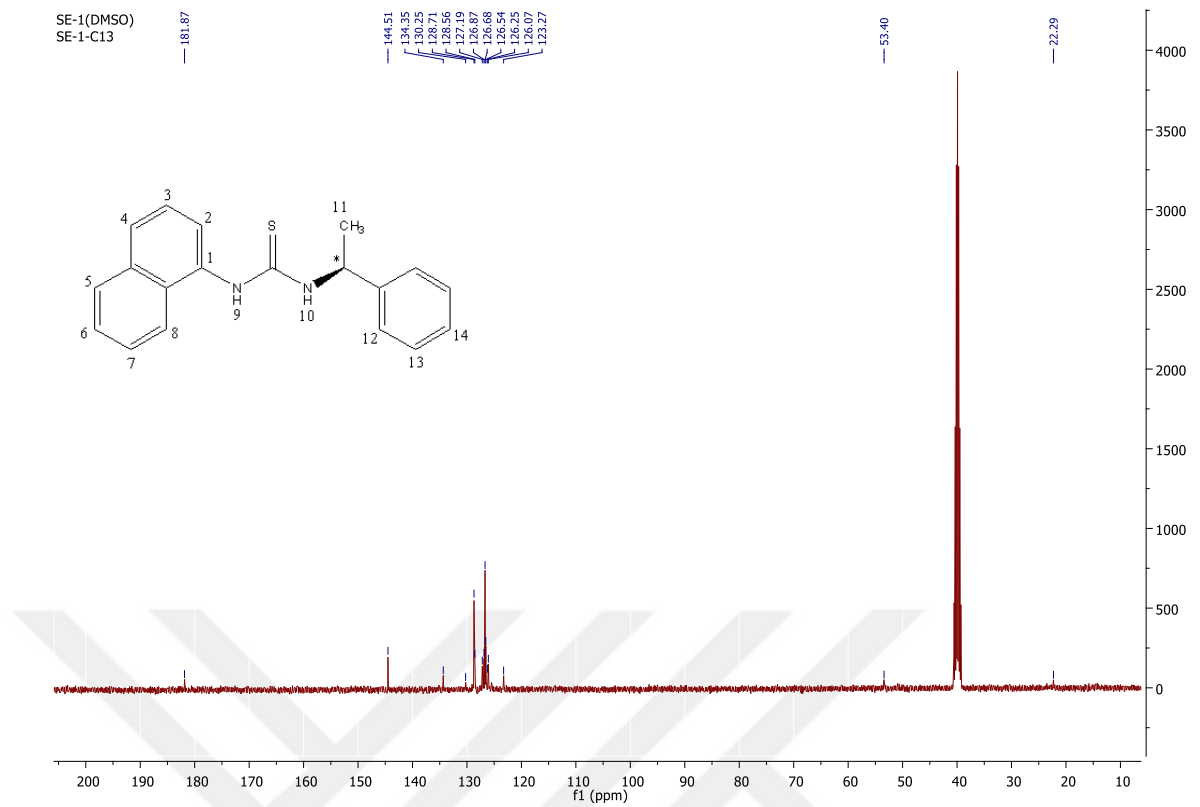
Şekil A.53 Bileşik [30]'un ^1H -NMR spektrumu.



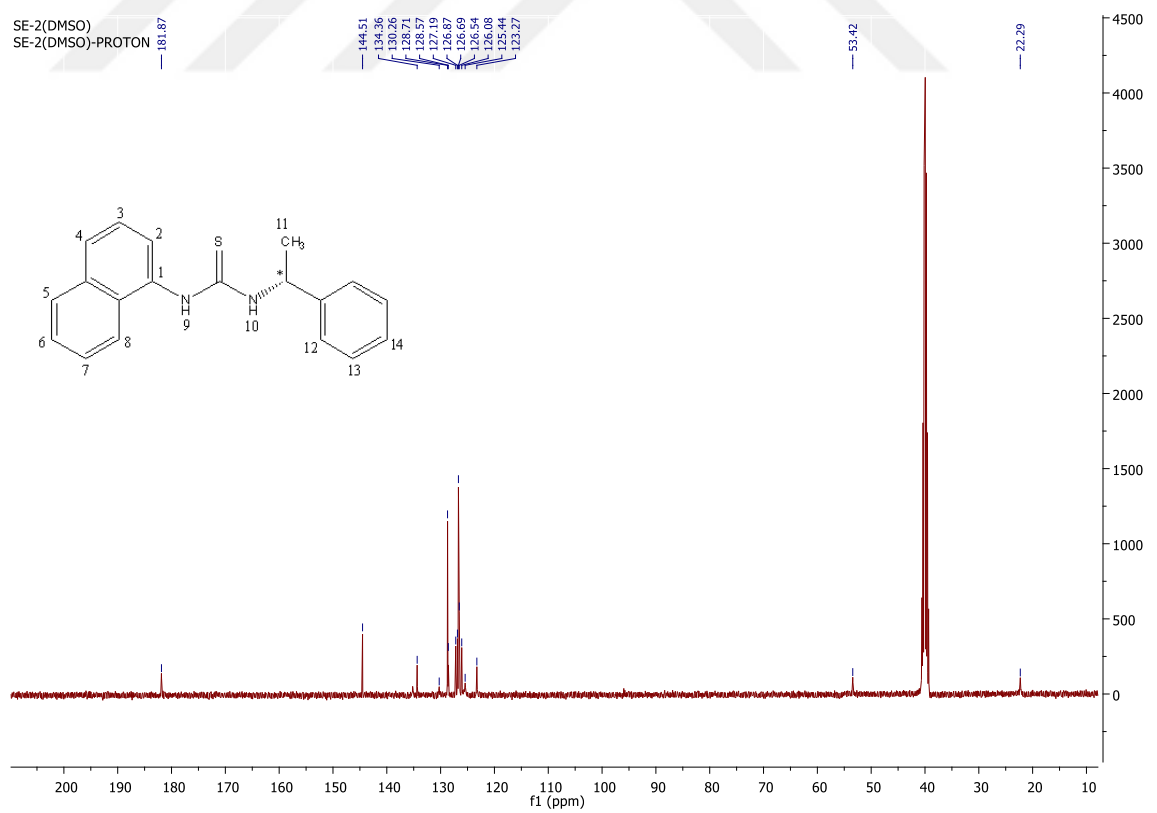
Şekil A.54 Bileşik [31]'in ^1H -NMR spektrumu.



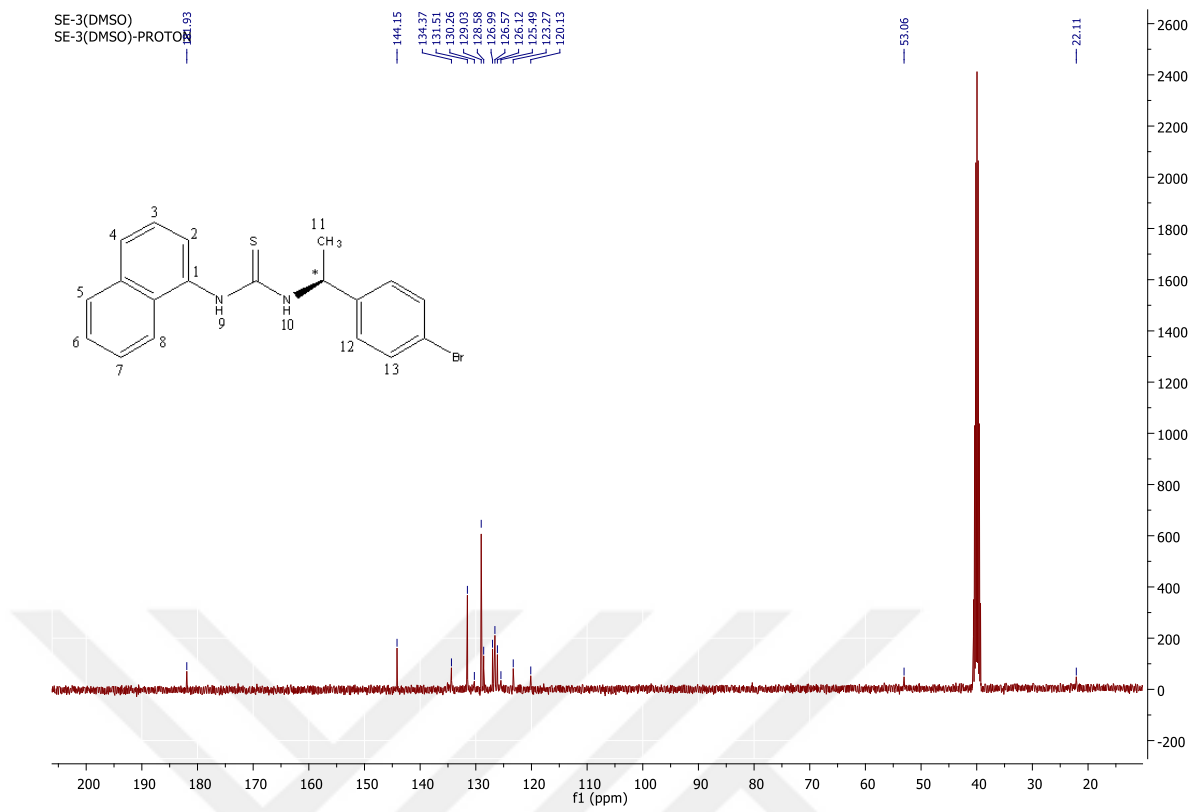
Şekil A.55 Bileşik [32]'nin ^1H -NMR spektrumu



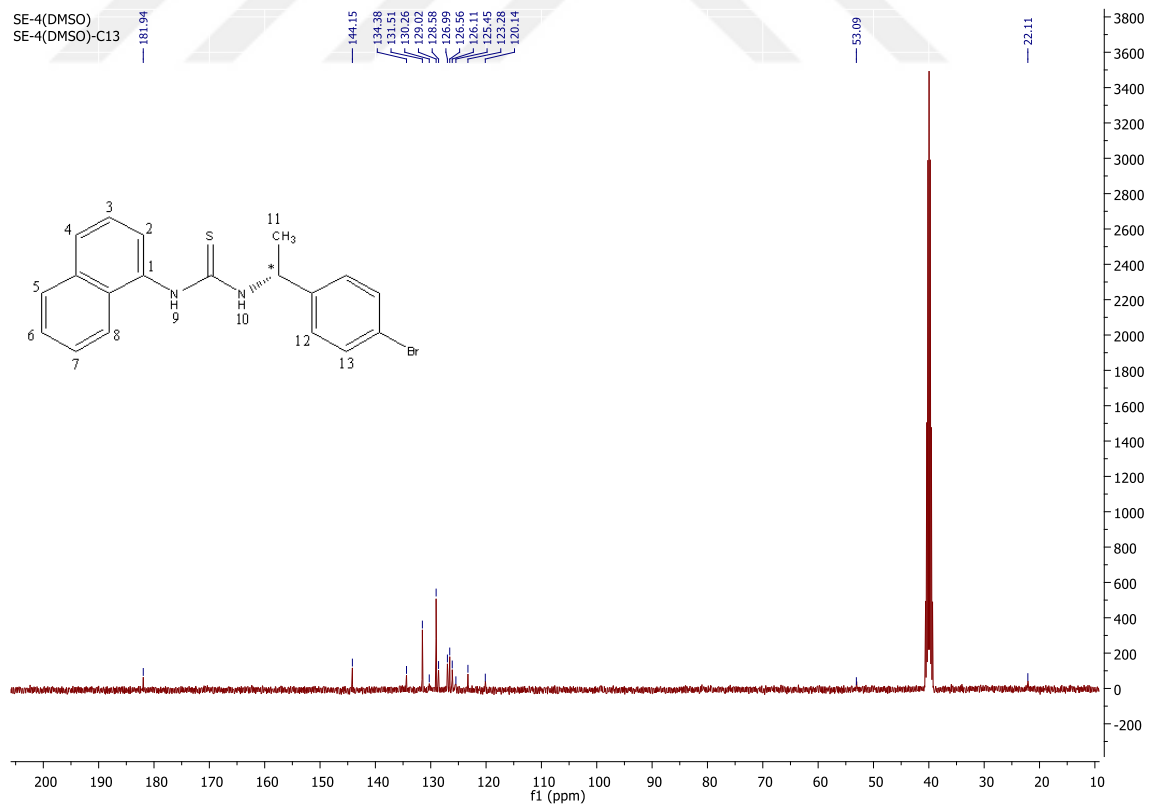
Şekil A.65 Bileşik [1]'in ^{13}C -NMR spektrumu.



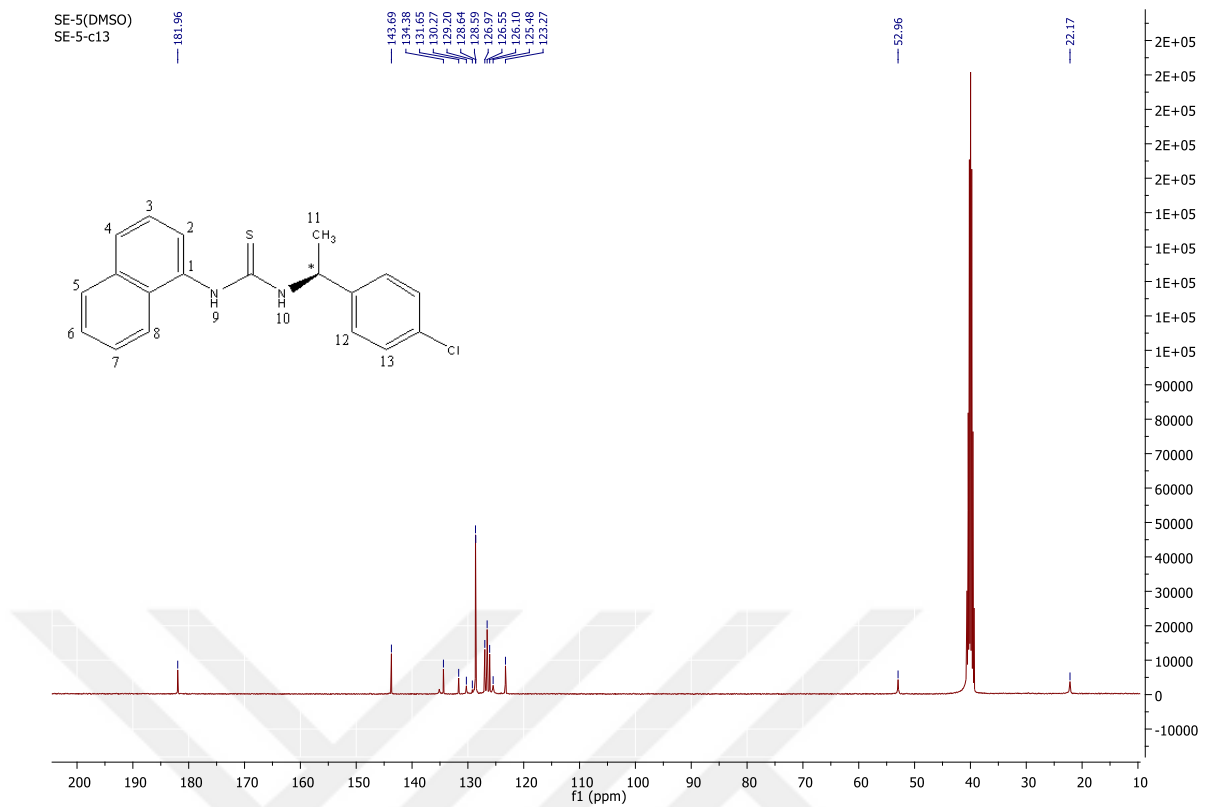
Şekil A.66 Bileşik [2]'nin ^{13}C -NMR spektrumu



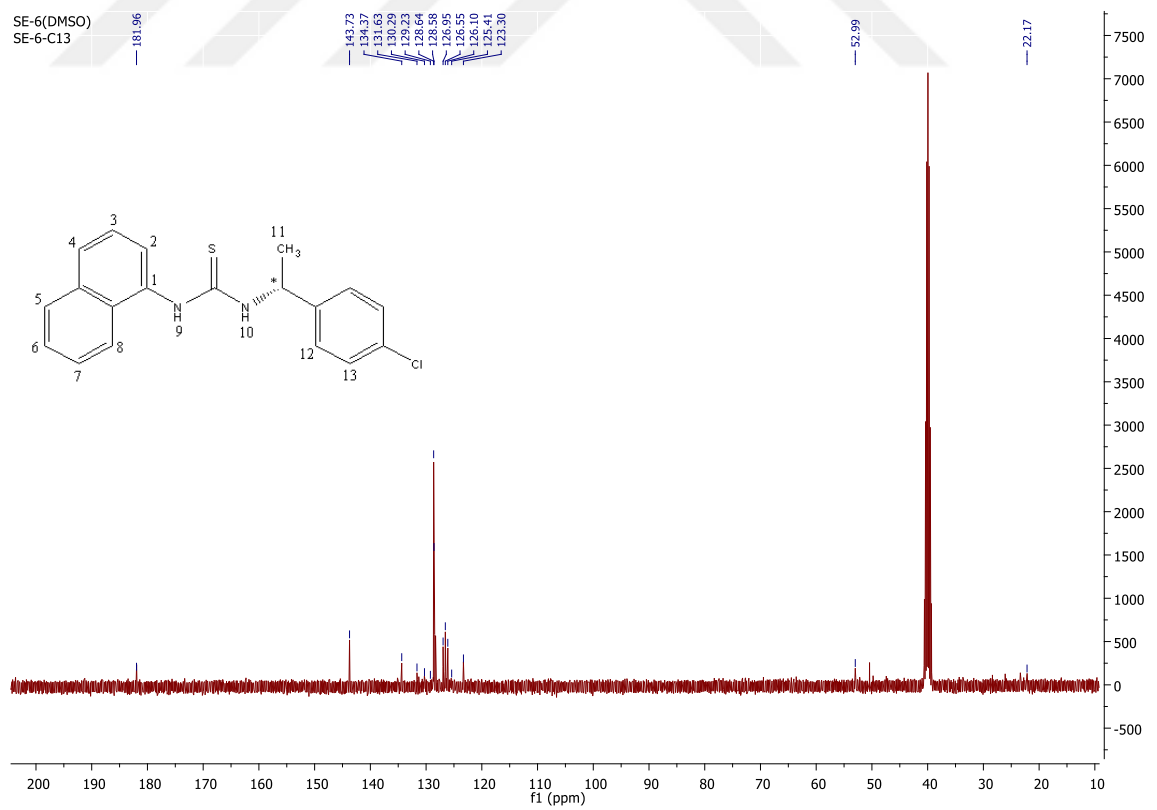
Şekil A.67 Bileşik [3]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.



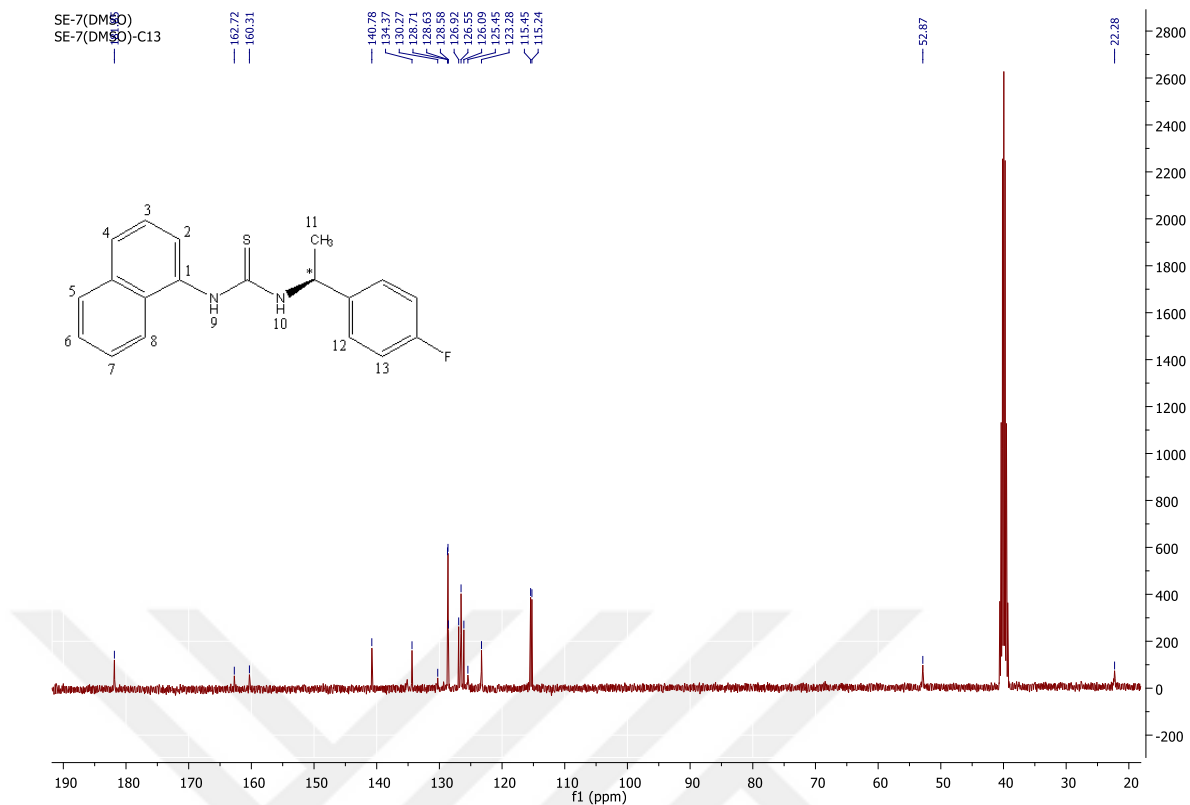
Şekil A.68 Bileşik [4]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.



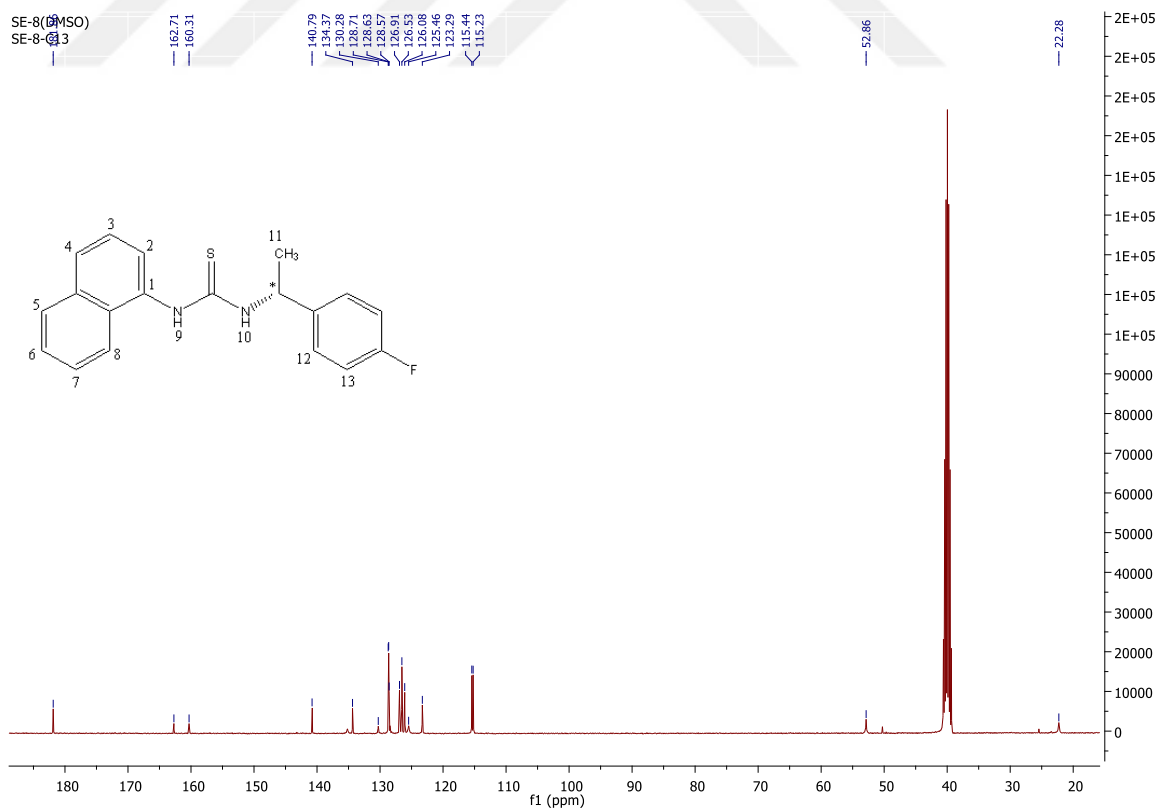
Şekil A.69 Bileşik [5]'in ^{13}C -NMR spektrumu.



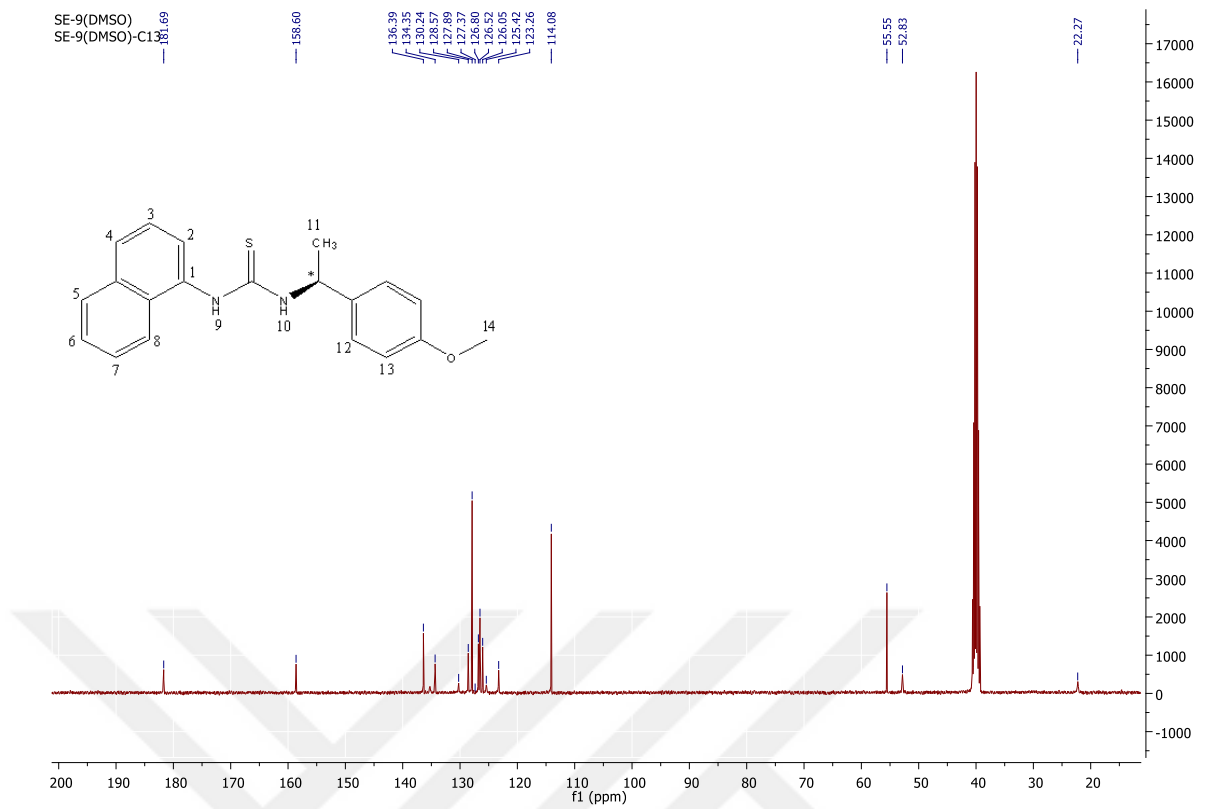
Şekil A.70 Bileşik [6]'nın ^{13}C -NMR spektrumu.



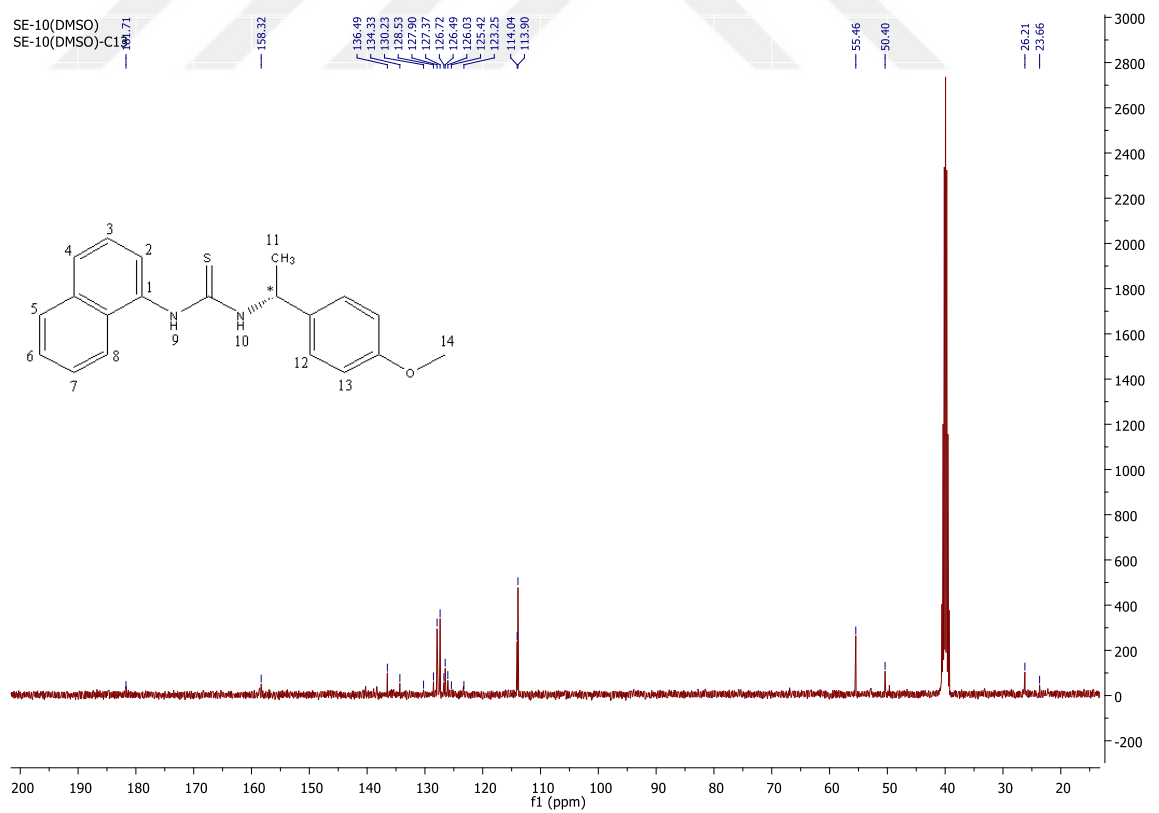
Şekil A.71 Bileşik [7]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.



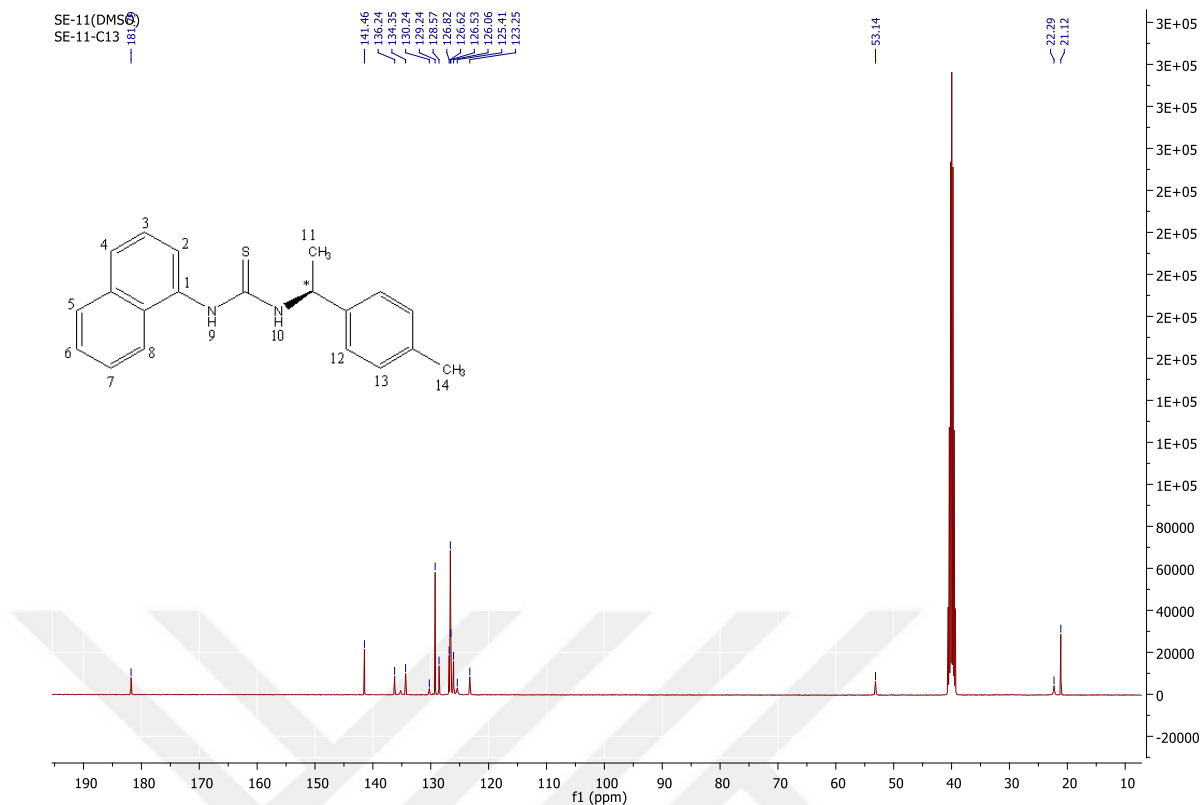
Şekil A.72 Bileşik [8]'in ^{13}C -NMR spektrumu.



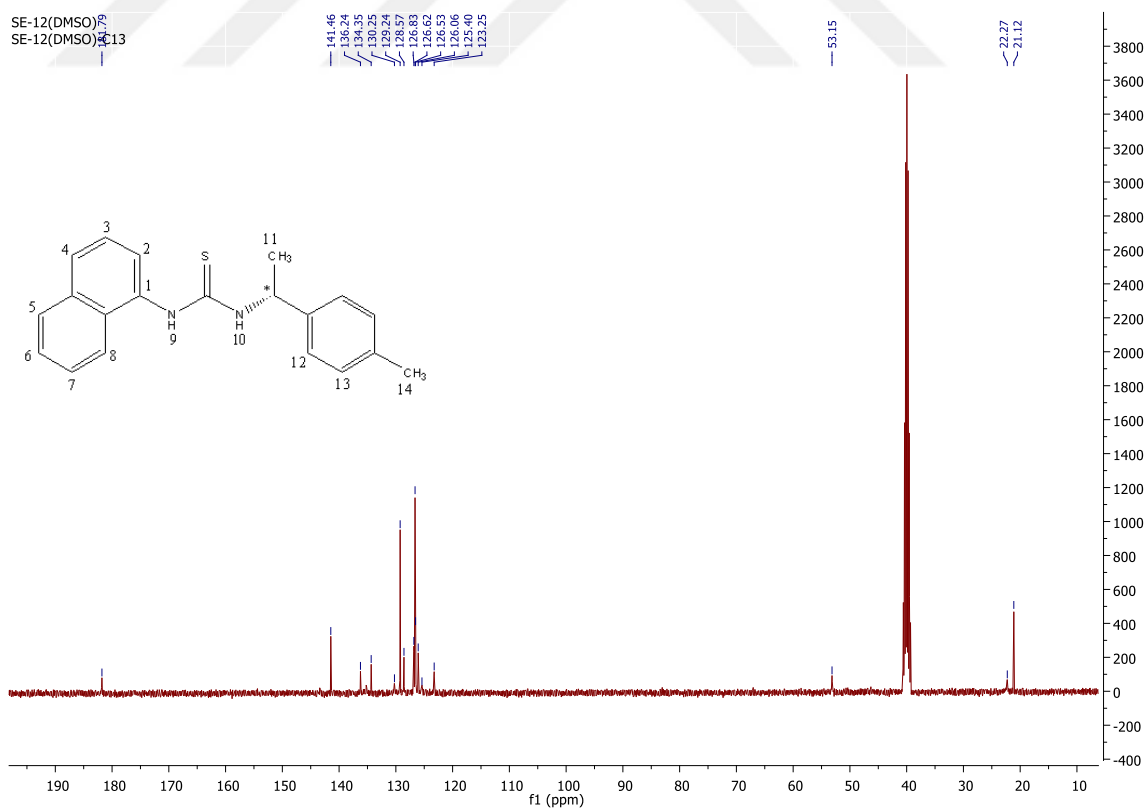
Şekil A.73 Bileşik [9]'un ^{13}C -NMR spektrumu.



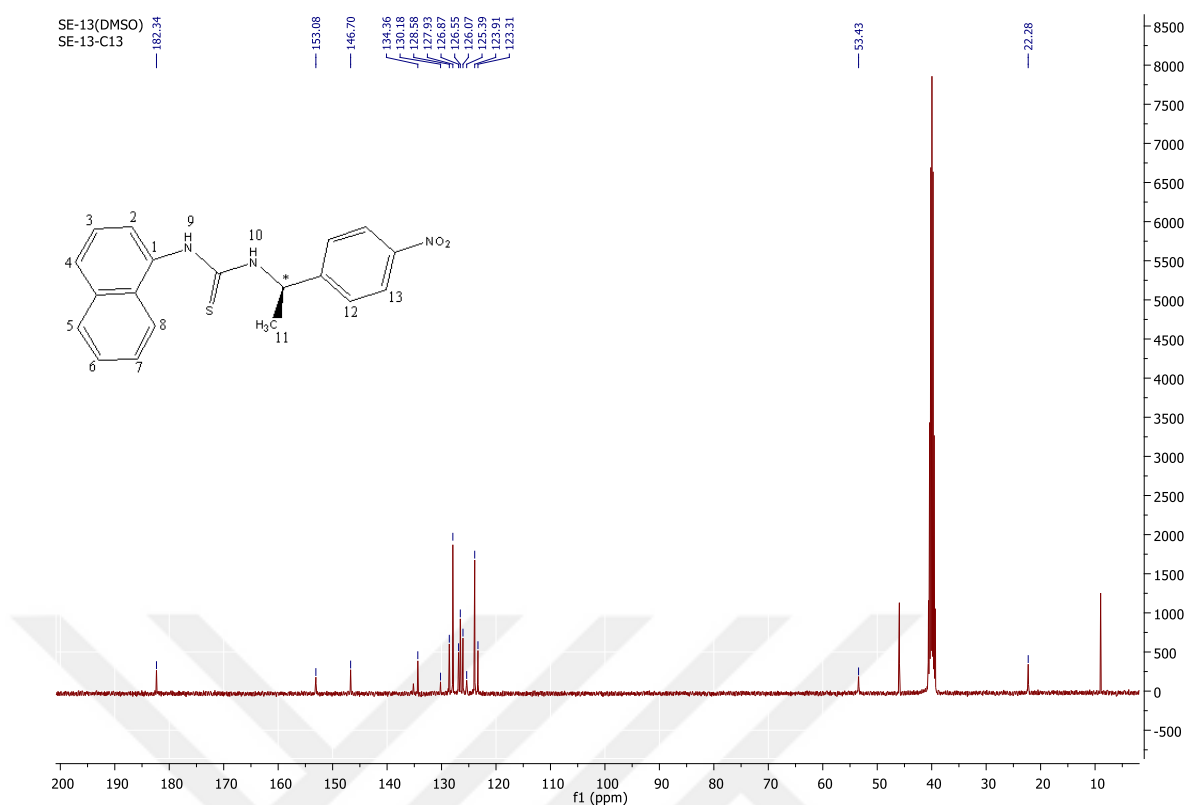
Şekil A.56 Bileşik [10]'un ^{13}C -NMR spektrumu.



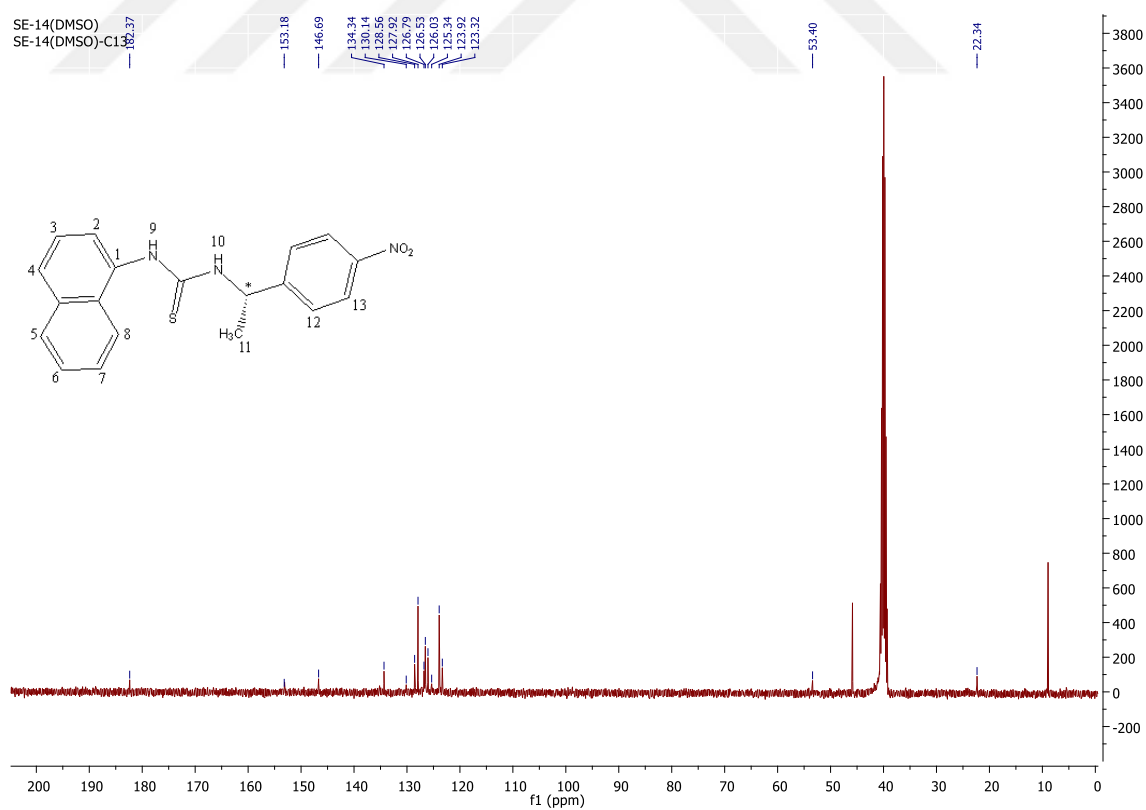
Şekil A.57 Bileşik [11]'in ^{13}C -NMR spektrumu.



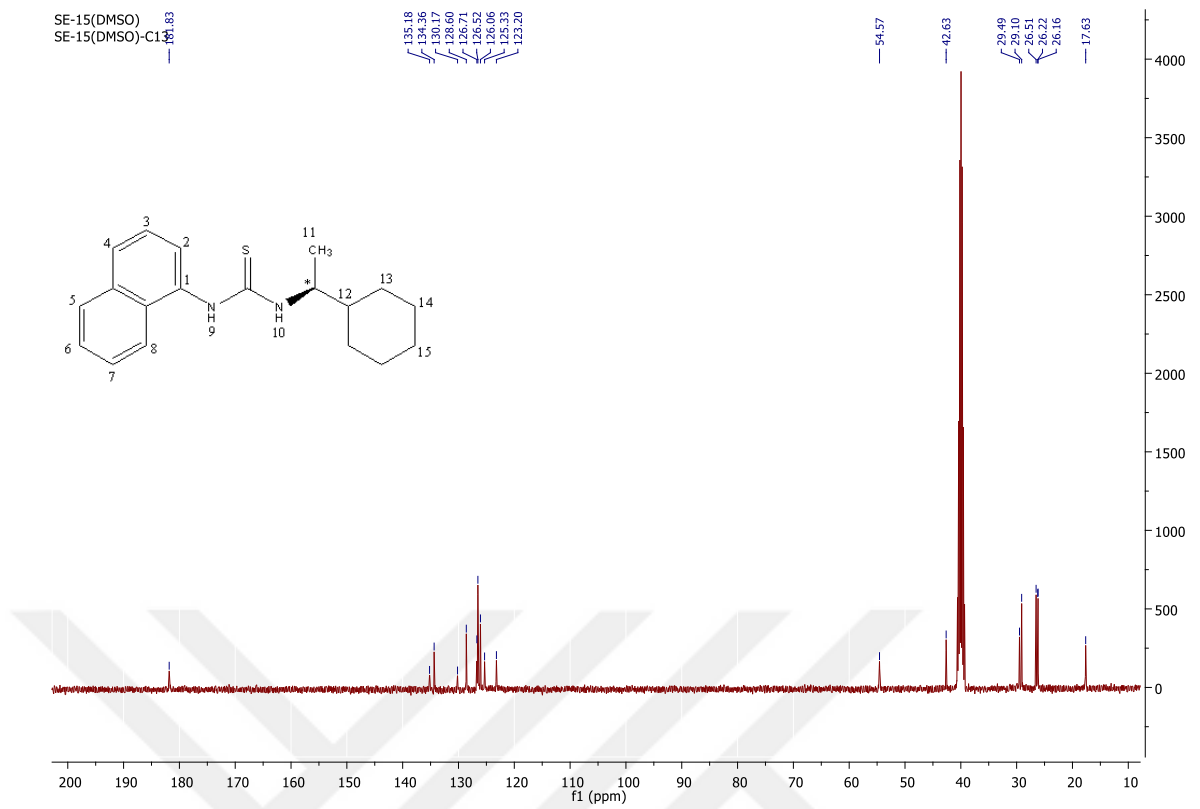
Şekil A.58 Bileşik [12]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.



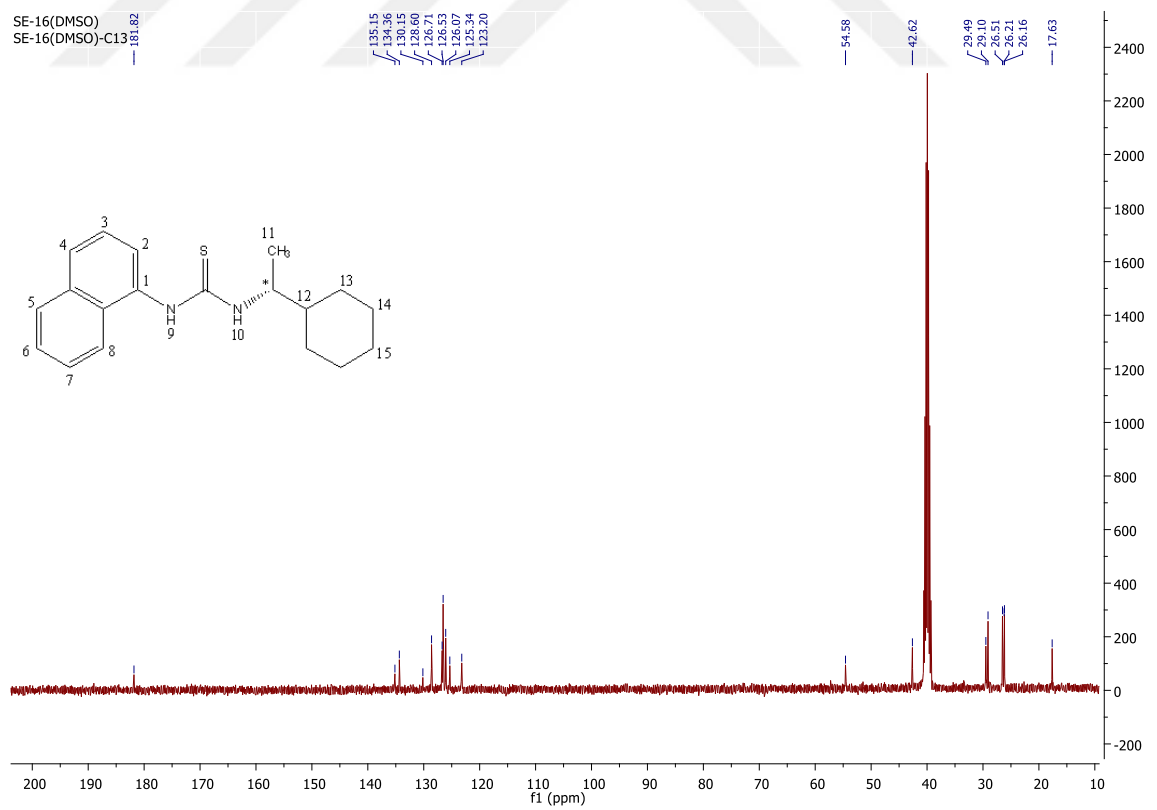
Şekil A.59 Bileşik [13]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.



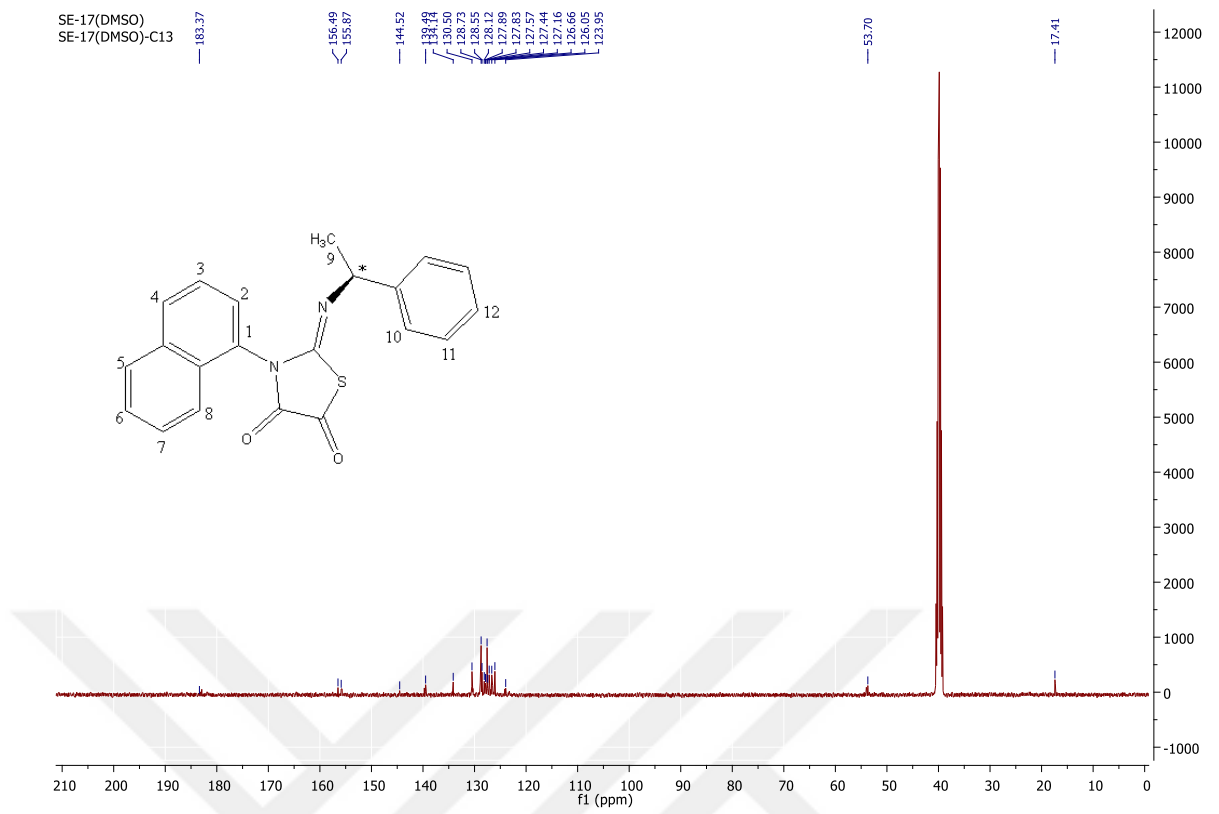
Şekil A.60 Bileşik [14]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.



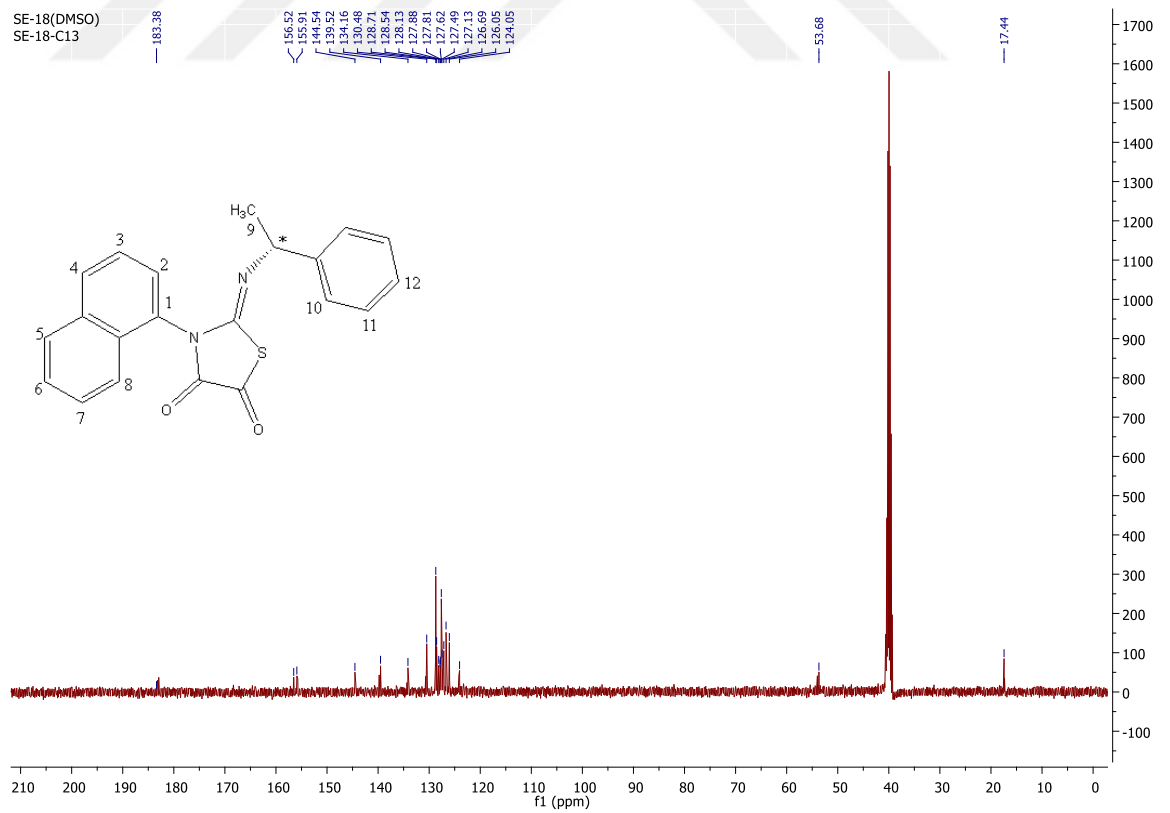
Şekil A.61 Bileşik [15]'in ^{13}C -NMR spektrumu.



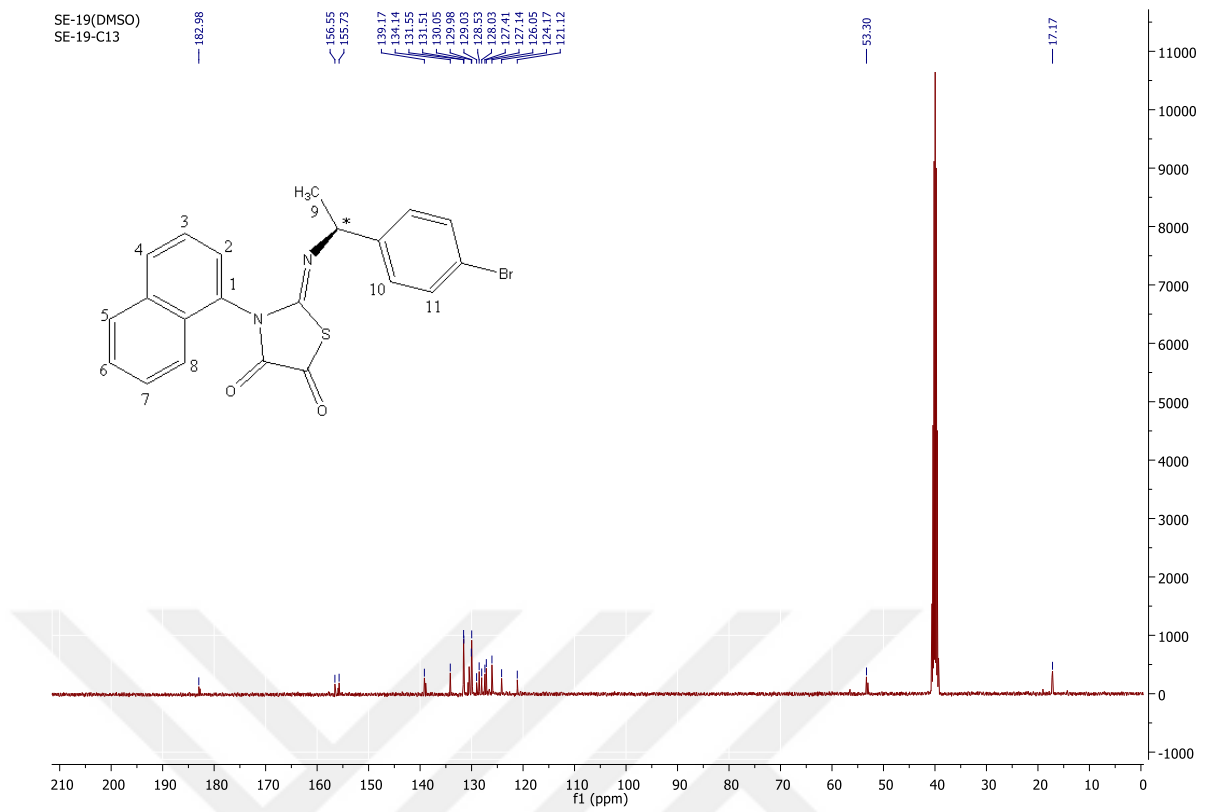
Şekil A.62 Bileşik [16]'nın ^{13}C -NMR spektrumu.



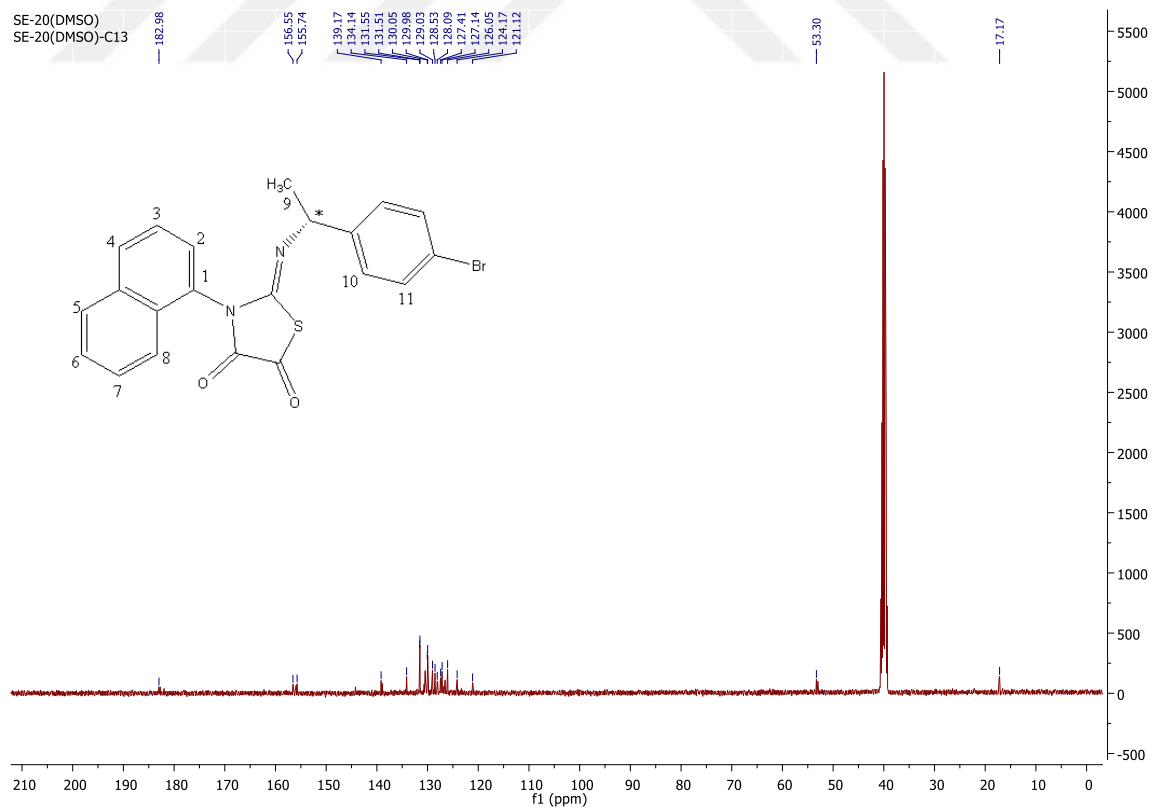
Şekil A.63 Bileşik [17]'nin ¹³C-NMR spektrumu.



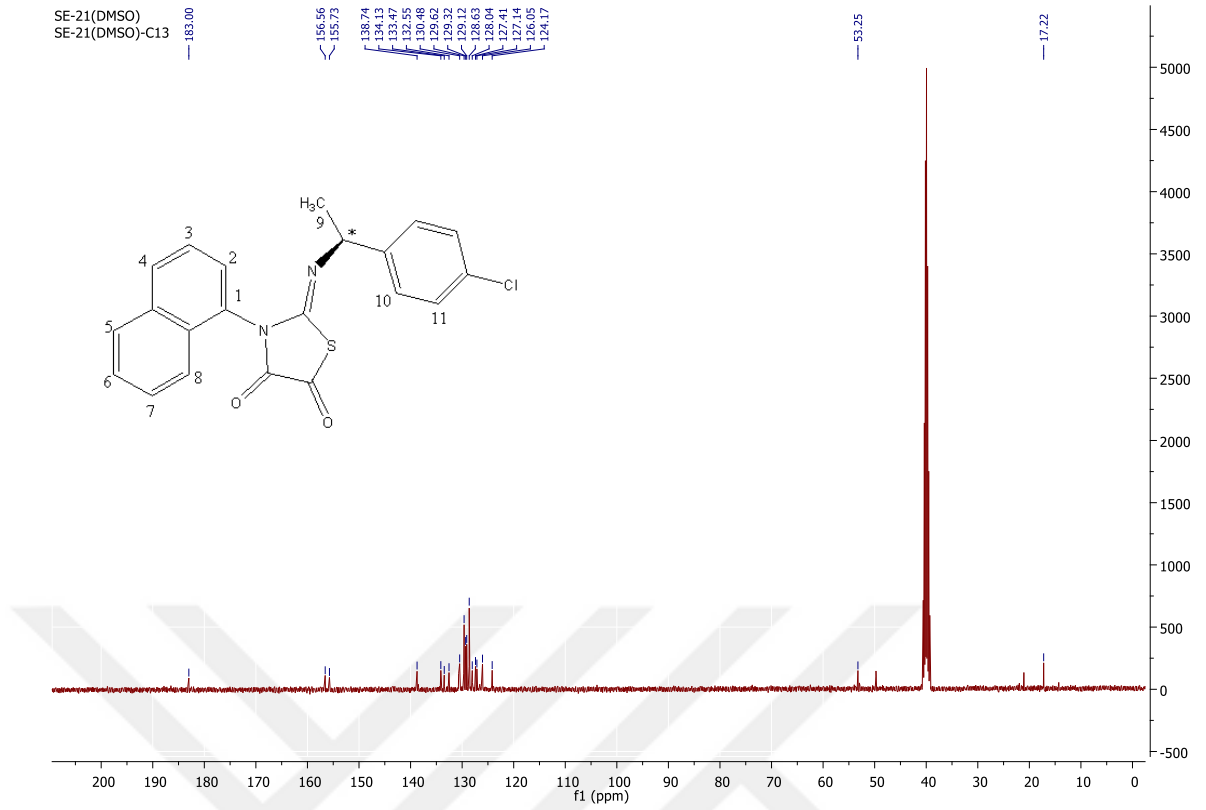
Şekil A.64 Bileşik [18]'in ¹³C-NMR spektrumu.



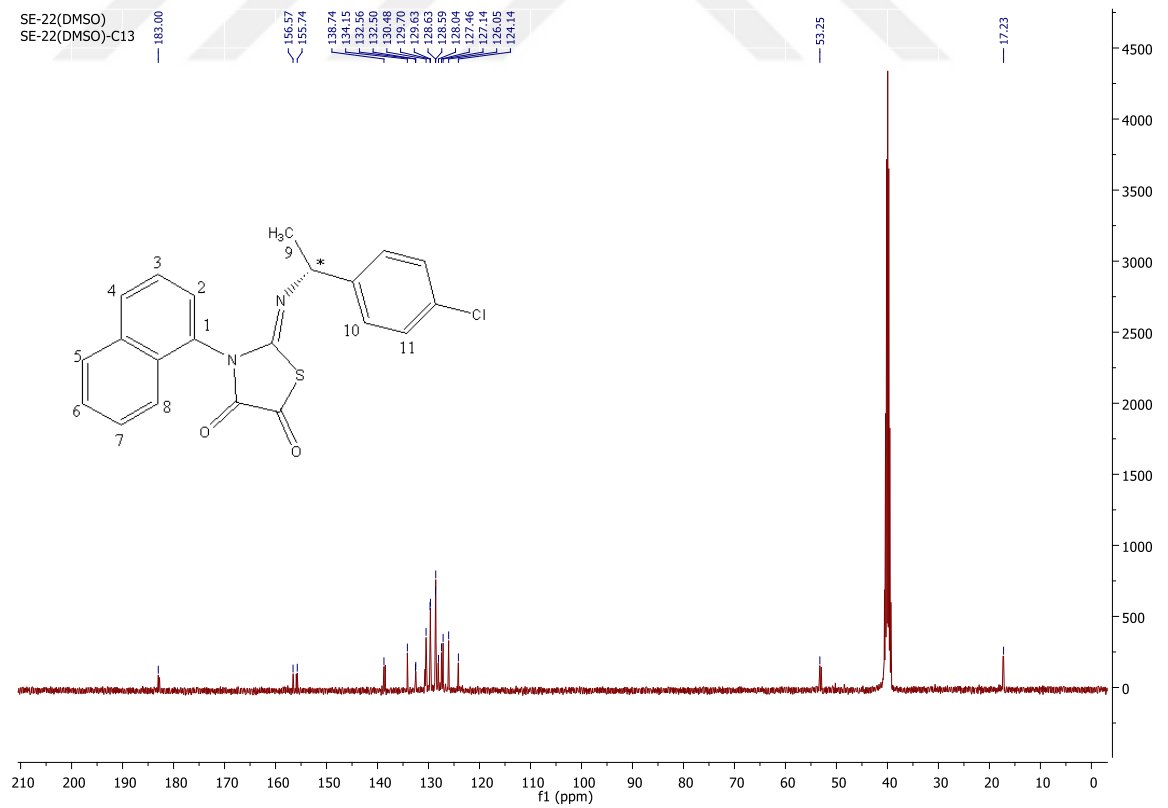
Şekil A.65 Bileşik [19]'un ^{13}C -NMR spektrumu.



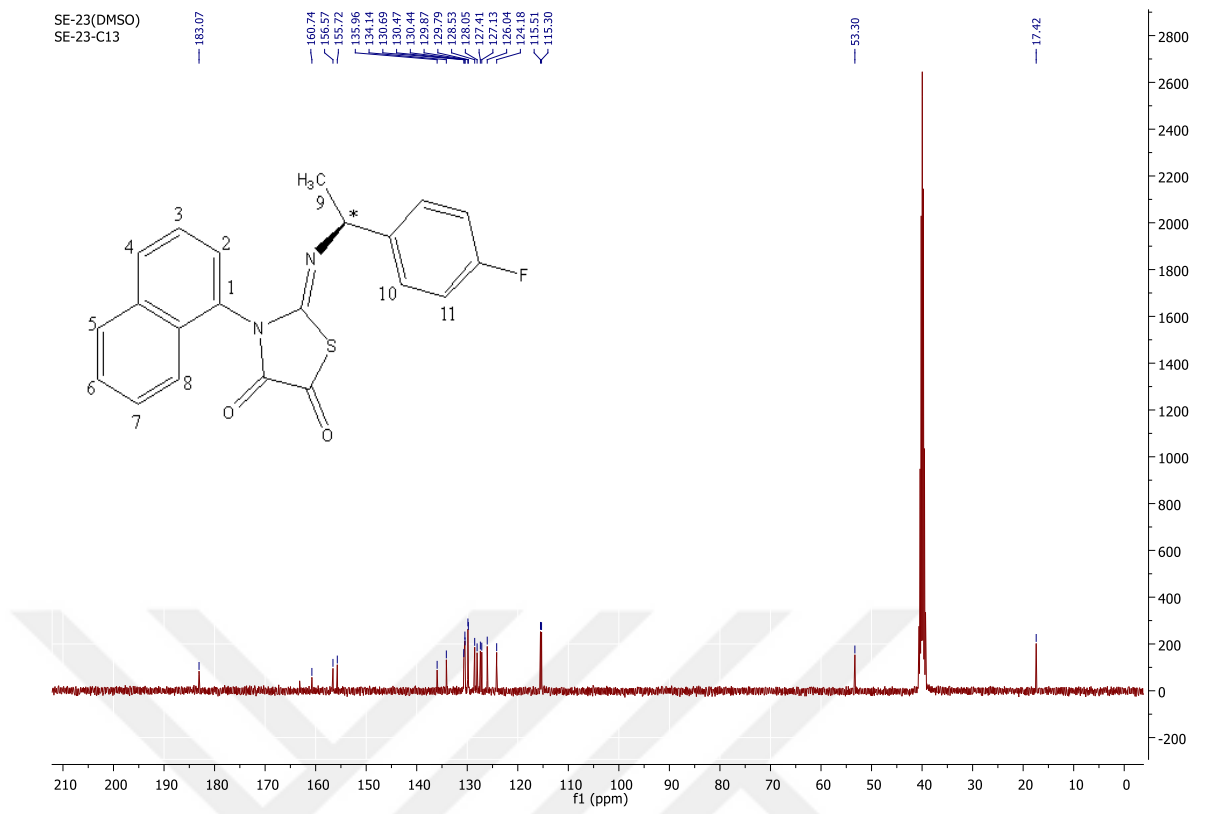
Şekil A.66 Bileşik [20]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.



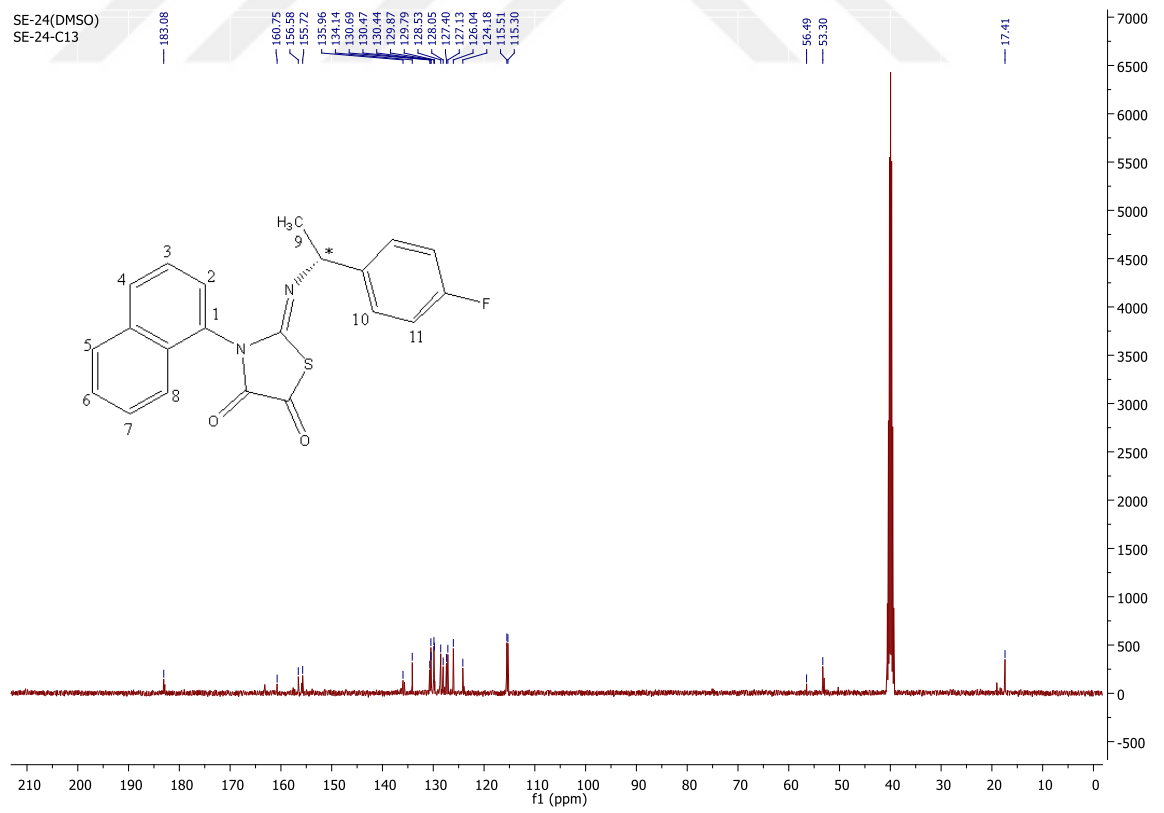
Şekil A.67 Bileşik [21]'in ¹³C-NMR spektrumu.



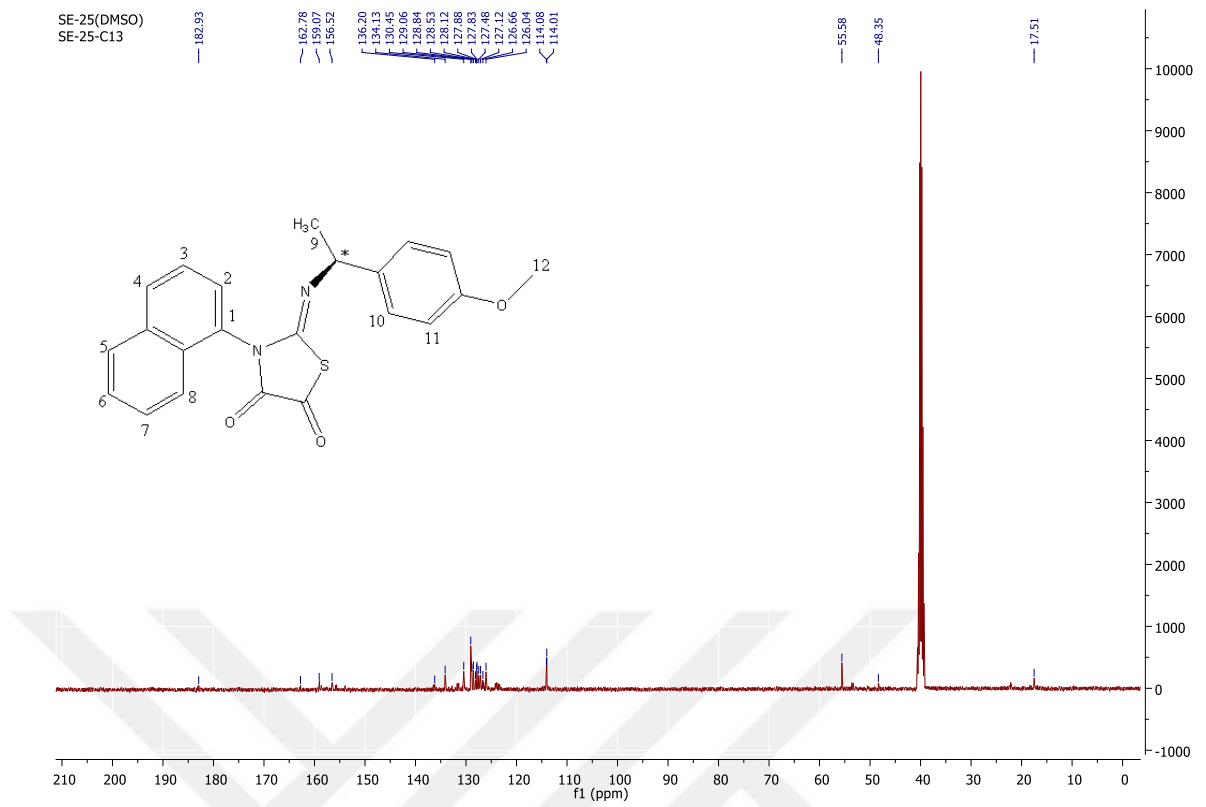
Şekil A.68 Bileşik [22]'nin ¹³C-NMR spektrumu.



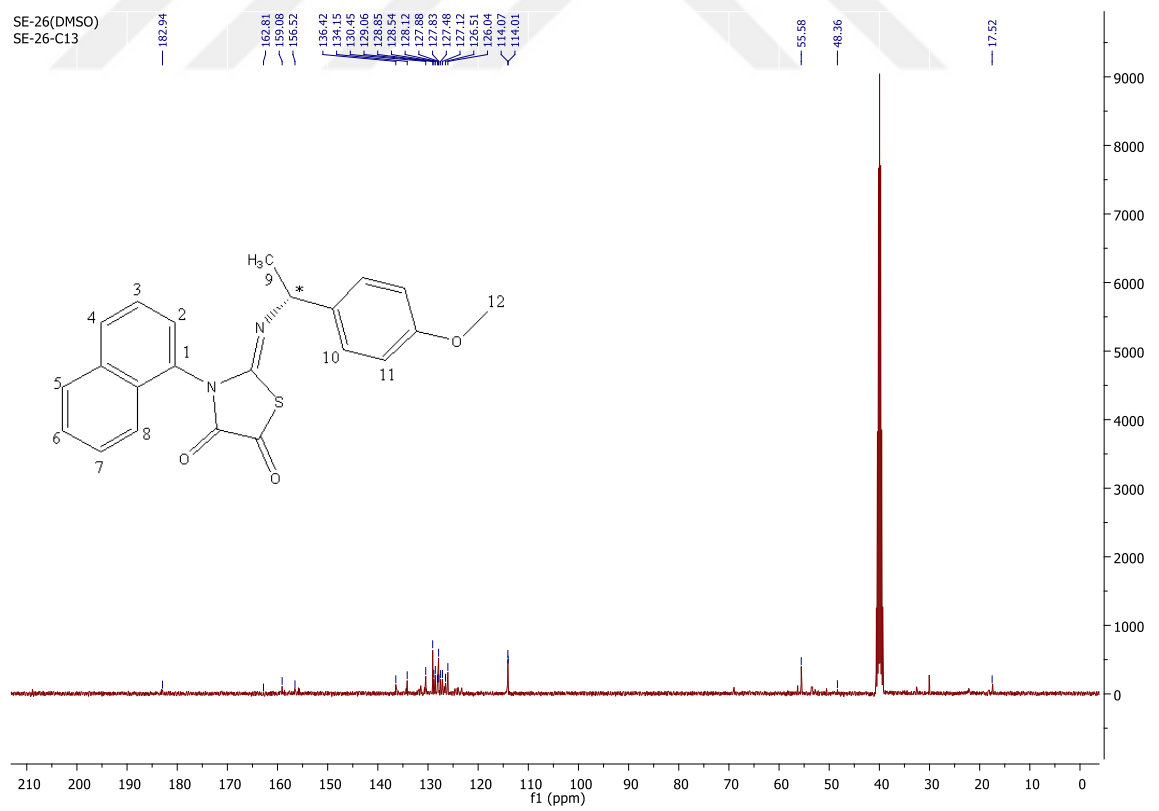
Şekil A.69 Bileşik [23]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.



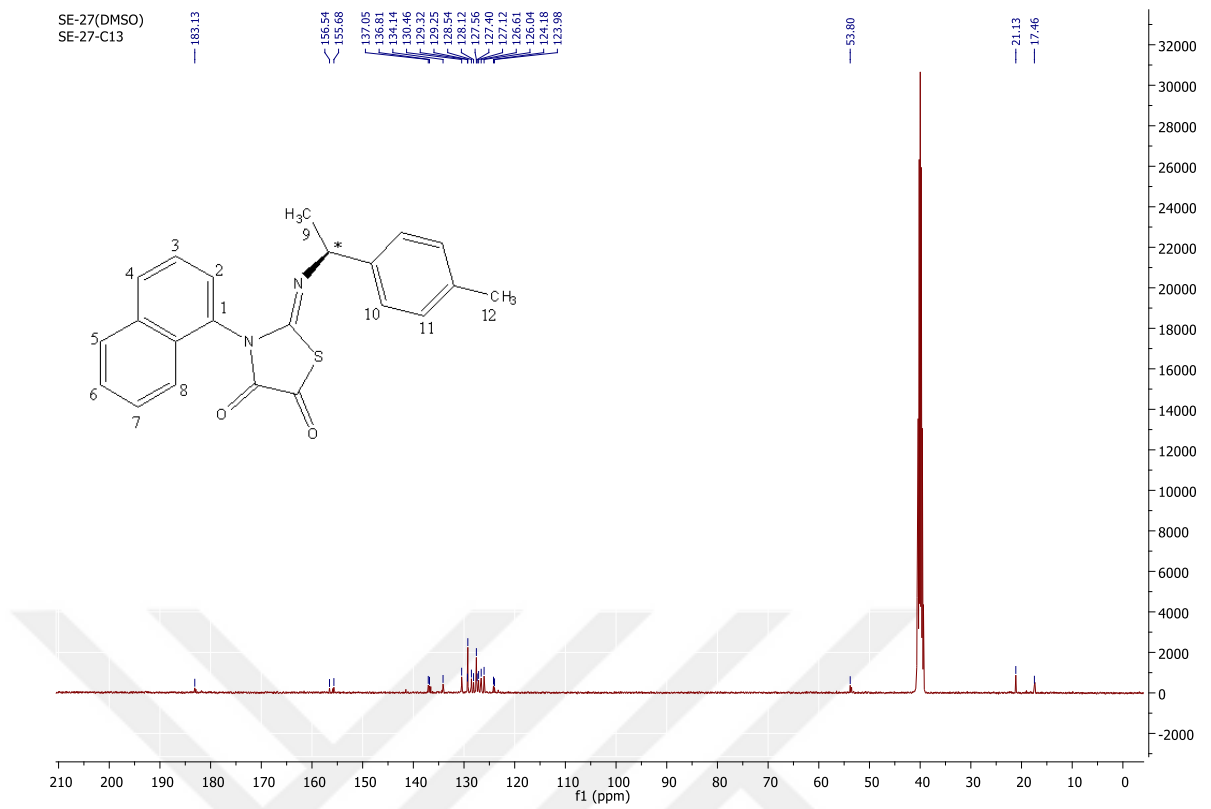
Şekil A.70 Bileşik [24]'ün ^{13}C -NMR spektrumu.



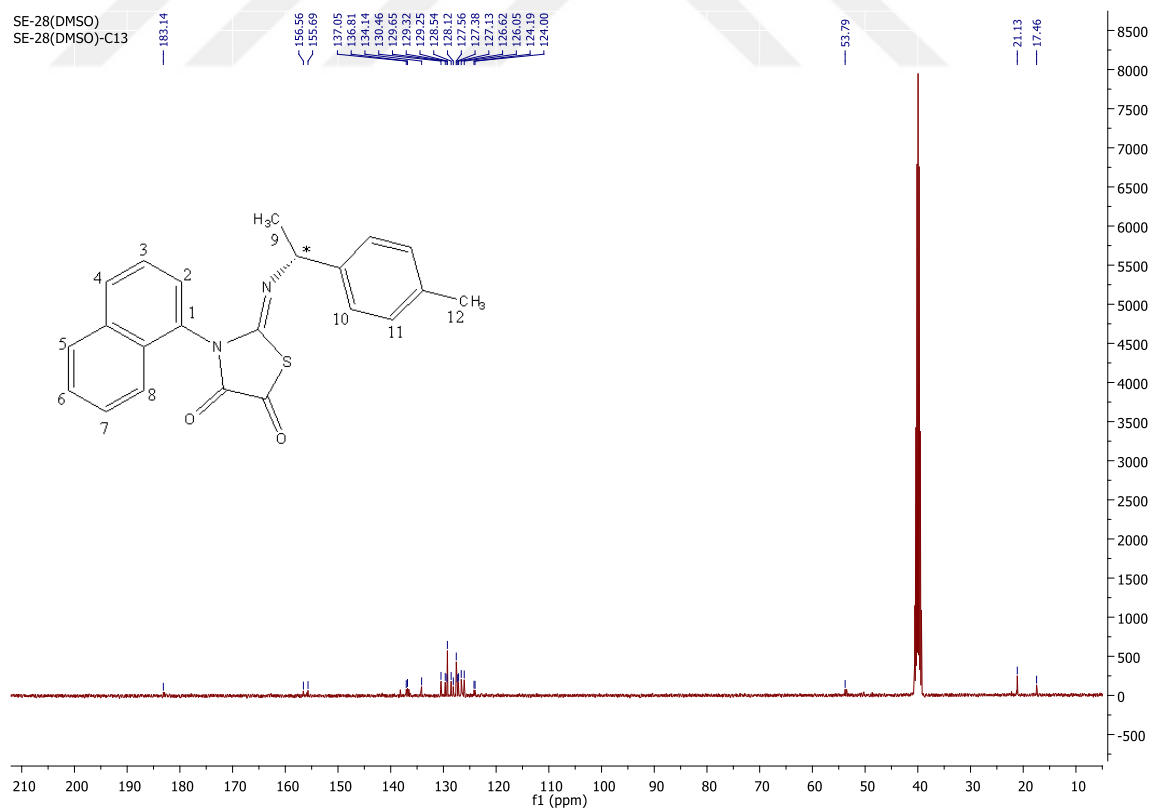
Şekil A.71 Bileşik [25]'in ^{13}C -NMR spektrumu.



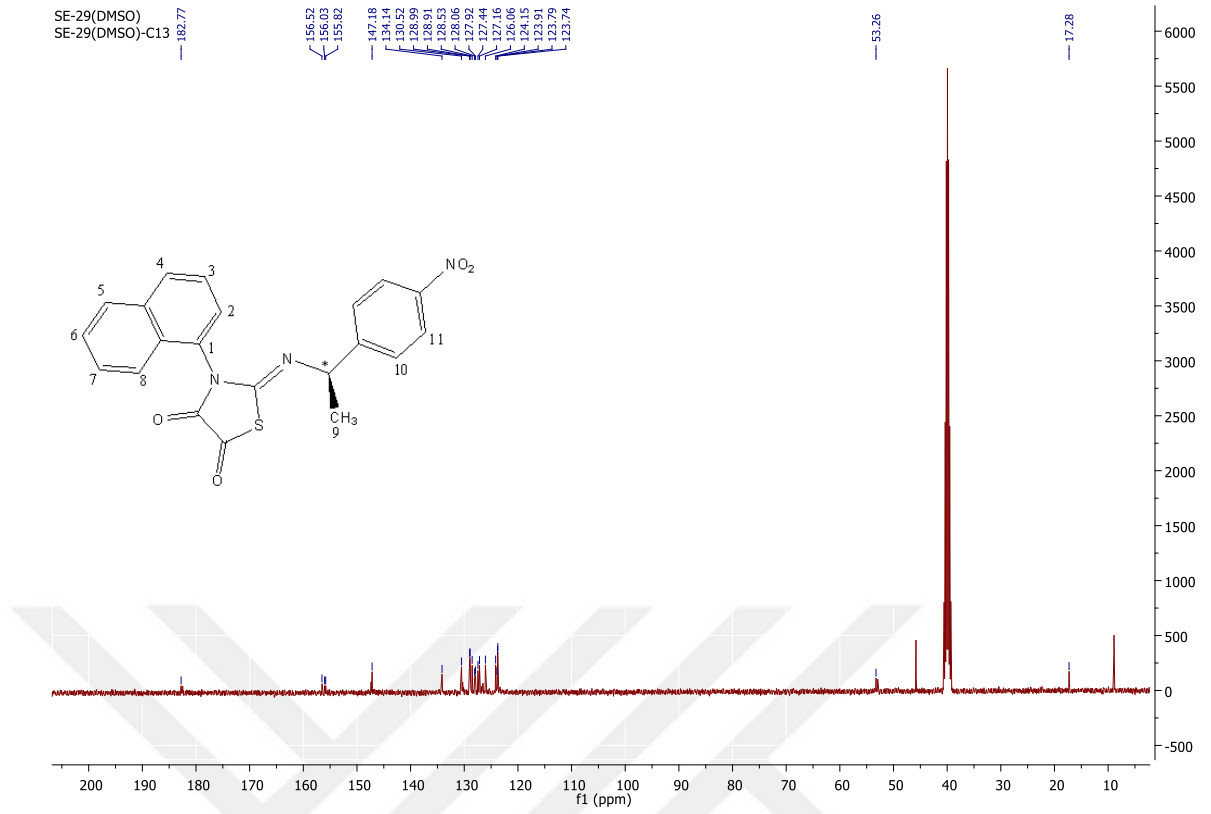
Şekil A.72 Bileşik [26]'nın ^{13}C -NMR spektrumu.



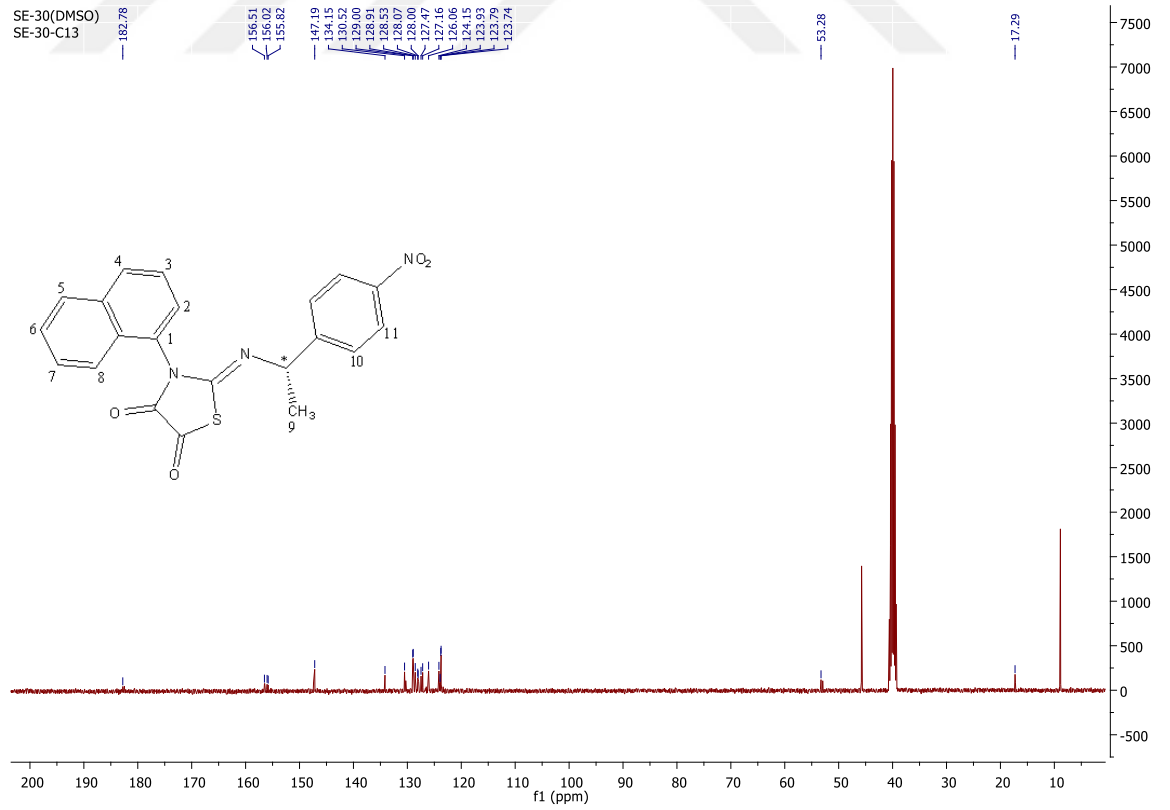
Şekil A.73 Bileşik [27]'nin ¹³C-NMR spektrumu.



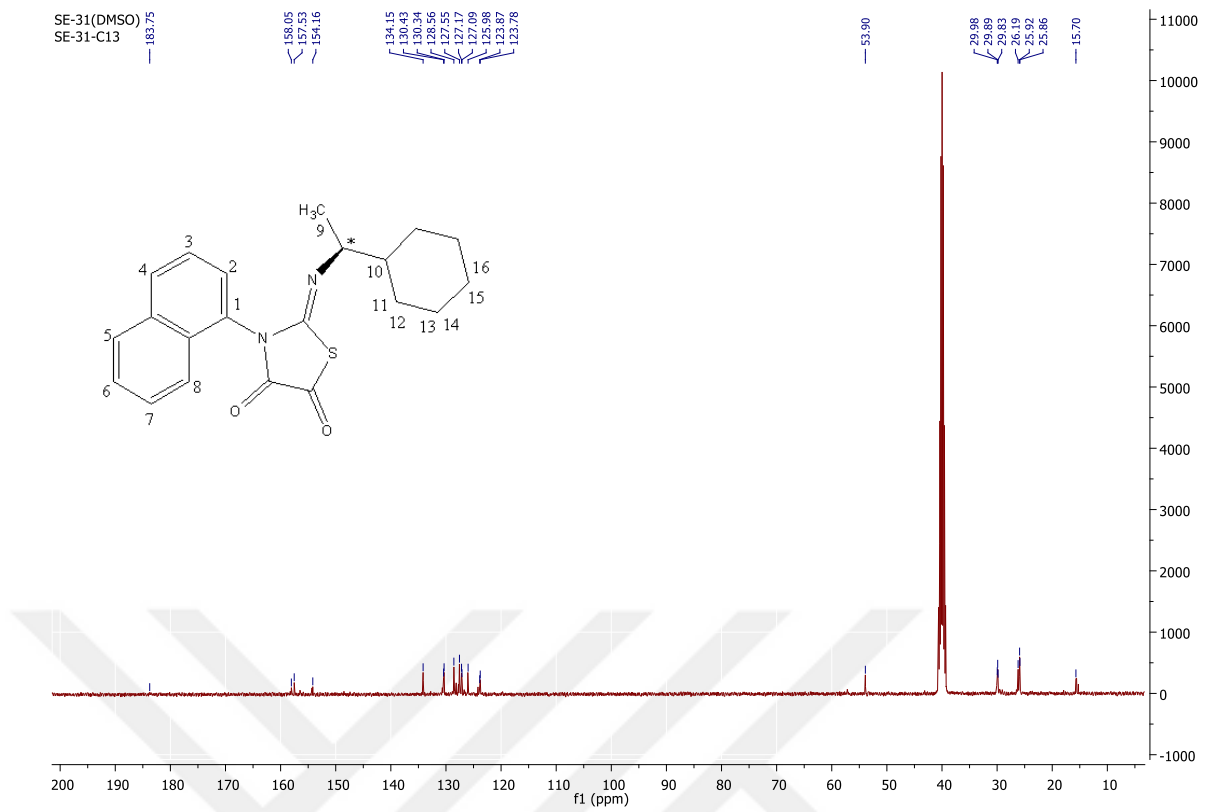
Şekil A.74 Bileşik [28]'in ¹³C-NMR spektrumu.



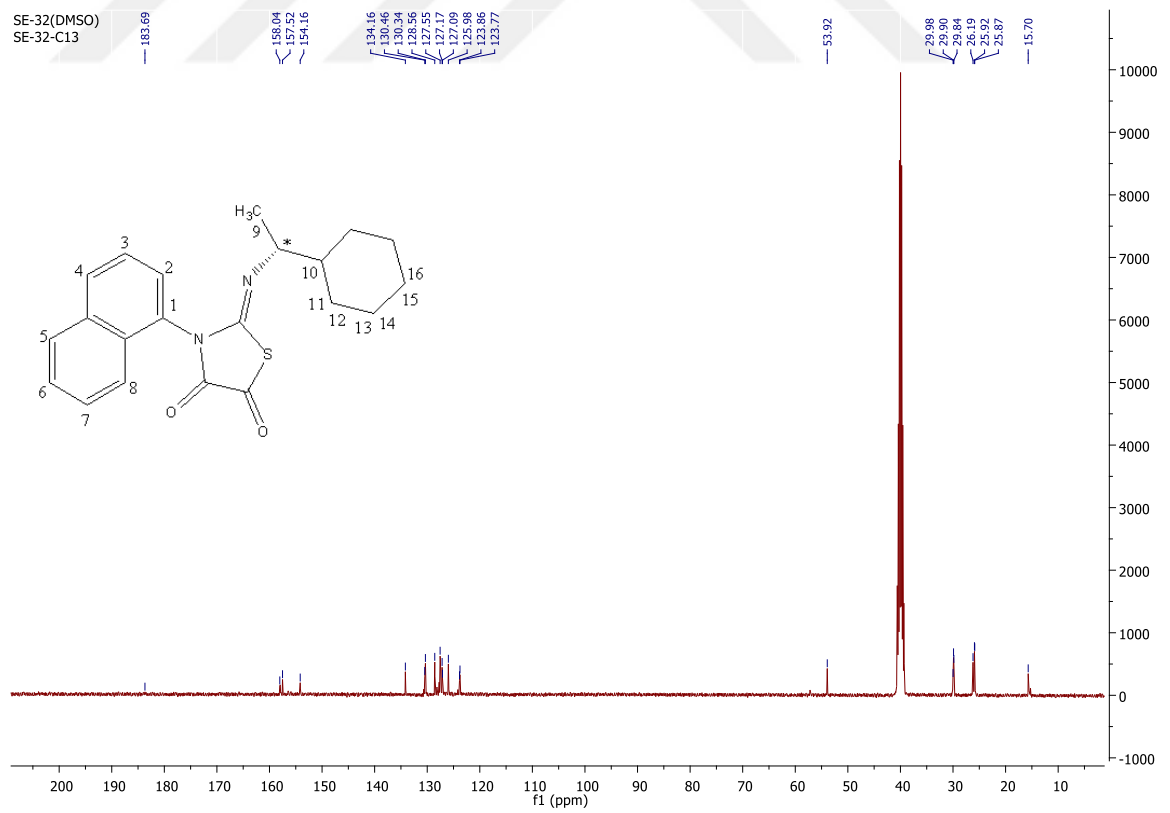
Şekil A.75 Bileşik [29]'ün ¹³C-NMR spektrumu.



Şekil A.76 Bileşik [30]'un ¹³C-NMR spektrumu.



Şekil A.77 Bileşik [31]'in ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil A.78 Bileşik [32]'nin ^{13}C -NMR spektrumu.