

HAZİRAN 2023

Yüksek Lisans Tezi-Kimya

HASAN YUNUS ASLAN

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ SÜLFONİLTİYOÖRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KİMYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HASAN YUNUS ASLAN
HAZİRAN 2023

**YENİ SÜLFONİLTİYOÖRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gaziantep Üniversitesi

Kimya

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Hasan Yunus ASLAN

Haziran 2023



©2023[Hasan Yunus ASLAN]

YENİ SÜLFONİLTİYOÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

başlıklı bu çalışma, **Hasan Yunus ASLAN** tarafından hazırlanmış ve yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Gaziantep Üniversitesi Kimya Bölüm'ünde** Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet İshak YÜCE

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

.....

Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Kimya Bölüm Başkanı

.....

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Danışman, Kimya

Gaziantep Üniversitesi

.....

SınavTarihi:1 Haziran 2023

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Gaziantep Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Gaziantep Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU

Marmara Üniversitesi

.....

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

Hasan Yunus ASLAN

ABSTRACT

SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF NOVEL SULFONYLTHIOUREA DERIVATIVES

ASLAN, Hasan Yunus

M.Sc. in Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

June 2023

102 pages

Sülfonylthiourea compounds are of great interest in medicinal chemistry due to their pharmacological activities. In this study, 4-bromobenzenesulfonamide was selected as the starting material. The 4-bromo-*N*-(4-substituted-phenylcarbamoyl) benzenesulfonamide derivatives were synthesized by the reaction of 4-bromobenzenesulfonamide with isothiocyanate in dry acetone in the presence of potassium carbonate. After the purity of the compounds was confirmed by TLC, their structures were elucidated through elemental analysis and spectral data. The antioxidant activity of the synthesized **13** compounds was evaluated using ABTS⁺, DPPH, CUPRAC, β -carotene/linoleic acid assays. Their antidiabetic activity was assessed based on α -amylase and α -glucosidase inhibition assays, while their anticholinesterase activity was determined against acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase enzymes. Additionally, their tyrosinase inhibition activity was investigated. Compounds **1**, **3**, **7**, **9**, **10** and **13** exhibited the most potent antioxidant activity. Among the antidiabetic tests, none of the compounds showed activity in the α -amylase inhibition assay, while compounds **4**, **11** and **13** demonstrated significant α -glucosidase inhibitory activity, surpassing the positive standard acarbose. Moreover, compounds **4**, **5**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11**, and **12** exhibited superior tyrosinase inhibition activity compared to the positive standard kojic acid.

Key Words: Sulfonylthiourea, Antioxidant, Antidiabetic, Anticholinesterase, Tyrosinase.

ÖZET

YENİ SÜLFONİLTİYÖÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASLAN, Hasan Yunus

Yüksek Lisans Tezi, Kimya

Danışman: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Haziran 2023

102 sayfa

Sülfoniltiyöürelere, farmakolojik olarak önemli olan ve son yıllarda yoğun çalışmalara konu olan bileşiklerdir. Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak 4-bromobenzen-sülfonamid seçilmiştir. 4-bromo-N-(4-sübstitye-fenilkarbamoyl) benzen-sülfonamid türevleri, 4-bromobenzen-sülfonamid bileşiğinin kuru aseton içindeki izotiyosiyanat ile potasyum karbonat varlığında verdiği reaksiyon sonucu elde edilmiştir. Bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra, yapıları elementel analiz ve spektral verilerle aydınlatılmıştır. Sentezlenen 13 maddenin ABTS⁺, DPPH, CUPRAC, β -karoten/linoleik asit testleri ile antioksidan aktivitesi; α -amilaz ve α -glukosidaz inhibisyon aktivitesine göre antidiyabet aktivitesi, asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimlerine karşı antikolinesteraz inhibisyon aktivitesi ve tirozinaz inhibisyon aktivitesi araştırıldı. Bileşik 1, 3, 7, 9, 10 ve 13 en iyi antioksidan aktivite sergilediği tespit edildi. Antidiyabet testlerinden α -amilaz inhibisyon aktivitesinde hiçbir etkinlik göstermezken; α -glukosidaz inhibisyon aktivitesi özellikle bileşik 4, 11 ve 13 en aktif bileşik olup testin pozitif standardı olan akarbozdan daha aktif olduğu bulundu. Bileşik 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12'nin tirozinaz inhibisyon aktivitesi testin pozitif standardı olan kojik asitten çok daha etkin olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Sülfoniltiyöüre, Antioksidan, Antidiyabet, Antikolinesteraz, Tirozinaz.



TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince tüm bilgilerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan, her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen ve tezimde büyük emeği olan, Gaziantep Üniversitesi öğretim üyelerinden danışman hocam, sayın Prof. Dr. Emine Elçin EMRE'ye sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Gerek laboratuvar faaliyetlerinde gerekse lisansüstü derslerde ve tez çalışmam boyunca bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN'a,

Tez dönemim boyunca yaptığı değerli katkı ve destekleriyle yardımcı olan hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Dilek BÜYÜKBEŞE ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice Gamze SOĞUKÖMEROĞULLARI'na,

Biyolojik aktivitelerinin gerçekleştirilmesinde emeği geçen Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi öğretim üyeleri Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK ve Doç.Dr. Yusuf SICAK ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı'nda lisansüstü eğitim gören YÖK 100/2000 doktora öğrencisi Cansel ÇAKIR, Dilaycan ÇAM ve Kübra TUNA'ya

Çok değerli çalışma arkadaşlarım ve dostlarım Abd Alrazak BOSTANI, Mehmet Ali TİLKİ ve Ali DELİDOĞAN'a,

Beni bugünlere getiren ve çalışma süresince beni hep destekleyen, güvenen çok sevdiğim, kıymetli annem, babam ve kardeşlerime,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ABSTRACT	i
ÖZET.....	ii
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
SEMBOLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	1
BÖLÜM 2.....	4
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sülfoniltiyöürelere Hakkında Genel Bilgiler.....	4
2.2. Sülfonilüre/Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	11
BÖLÜM 3.....	25
MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. Materyaller	25
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	25
3.1.2. Kromatografik Analizler	25
3.1.3. Erime Noktası Tayinleri.....	26
3.1.4. Elementel Analiz (C, H, N, S tayini).....	26
3.1.5. Spektral Analizler.....	26
3.1.6. Antioksidan Aktivite Testleri	26
3.2. Yöntemler.....	26

3.2.1. 4-Bromobenzen-sulfonamid Sentezi (A)	26
3.2.2. 4-Bromo- <i>N</i> -(4-sübstitüefenilkarbamotiyol)benzen-sulfonamid Türevlerinin Sentezi (1-13).....	27
3.2.3. β -Karoten-Linoleik Asit Renk Açılım Aktivitesi Yöntemi	27
3.2.4. ABTS Katyon Radikal Giderim Aktivitesi Yöntemi.....	28
3.2.5. CUPRAC Aktivite Yöntemi (Bakır (II) İndirgeme Gücü)	28
3.2.6. Antikolinesteraz Aktivite Yöntemi.....	28
3.2.7. Asetilkolinesteraz Aktivite Yöntemi	28
3.2.8. Bütirilkolinesteraz Aktivite Yöntemi	29
3.2.9. Antidiyabet Aktivite	29
BÖLÜM 4.....	31
BULGULAR.....	31
4.1. Sentezlenen Bileşikler	31
4.1.1. 4-Bromobenzen-sulfonamid [A]	31
4.1.2. 4-bromo- <i>N</i> -(sikloheksilkarbamotiyol)benzen-sulfonamid [1].....	34
4.1.3. 4-bromo- <i>N</i> -(fenilkarbamotiyol)benzen-sulfonamid [2].....	37
4.1.4. <i>N</i> -(benzilkarbamotiyol)-4-bromobenzen-sulfonamid [3]	40
4.1.5. 4-bromo- <i>N</i> -((4-bromofenil)karbamotiyol)benzen-sulfonamid [4]	44
4.1.6. 4-bromo- <i>N</i> -((4-klorofenil)karbamotiyol)benzen-sulfonamid [5]	48
4.1.7. 4-bromo- <i>N</i> -((4-florofenil)karbamotiyol)benzen-sulfonamid [6]	52
4.1.8. 4-bromo- <i>N</i> -((4-iyodofenil)karbamotiyol)benzen-sulfonamid [7]	56
4.1.9. 4-bromo- <i>N</i> -((4-siyanofenil)karbamotiyol)benzen-sulfonamid [8]	60
4.1.10. 4-bromo- <i>N</i> -((4-metoksifenil)karbamotiyol)benzen-sulfonamid [9] ..	63
4.1.11. 4-Bromo- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolilkarbamotiyol)benzen-sulfonamid [10].....	67
4.1.12. 4-bromo- <i>N</i> -((4-(triflorometil)fenil)karbamotiyol)benzen-sulfona- mit [11]	70
4.1.13. 4-bromo- <i>N</i> -((4-nitrofenil)karbamotiyol)benzen-sulfonamid [12].....	74
4.1.14. 4-bromo- <i>N</i> -(naftalen-1-il-karbamotiyol)benzen-sulfonamid [13].....	77
4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları	81
BÖLÜM 5.....	84
TARTIŞMA ve SONUÇ	84
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi.....	84
5.1.1. FT-IR Spektrumların Değerlendirilmesi.....	85
5.1.2. ¹ H NMR Spektrumların Değerlendirilmesi.....	87

5.1.3. ^{13}C NMR Spektrumların Değerlendirilmesi	90
5.2. Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	91
KAYNAKLAR.....	94
ÖZGEÇMİŞ	102



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa*

Tablo 1.1.1	Sülfonilüre Tüevi Bazı Antidiyabetiklerin Kimyasal Yapıları	3
Tablo 4.2.1.1	Sentezlenen Maddelerin Antioksidan Aktivitesi ^a	81
Tablo 4.2.2.1	Sentezlenen Maddelerinin Antidiyabet, Antikolinesteraz ve Tirozinaz İnhibisyon Aktiviteleri ^a	82
Tablo 5.1.1	Bileşik [A, 1-13] Karakteristik Özellikleri.....	84
Tablo 5.1.2	Bileşiklerin [1-13] Elementel Analiz Sonuçları	85
Tablo 5.1.1.1	Bileşiklerin [1-13] FT-IR Tablosu.....	87
Tablo 5.1.2.1	Bileşiklerin [1-13] ¹ H NMR Bulguları Tablosu	89

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1	Sülfonilürelerin Genel Yapısı	2
Şekil 2.1.1	Ürenin Sentezi.....	4
Şekil 2.1.2	Üre ve Tiyoüre Genel Yapısı	4
Şekil 2.1.3	Monosübstitüe Tiyoürelerin Genel Yapısı	5
Şekil 2.1.4	1,1-Disübstitüe Tiyoüre ve 1,3-Disübstitüe Tiyoüre.....	5
Şekil 2.1.5	Trisübstitüe Tiyoüre Yapısı	5
Şekil 2.1.6	İzotiyoure Genel Yapısı.....	6
Şekil 2.1.7	Guanil-tiyoure Genel Yapısı ve 1-Karbamimdoil-3-izobütilyoure	6
Şekil 2.1.8	Tiyoure Oluşum Mekanizması.....	7
Şekil 2.1.9	<i>N'</i> -sübstitüe- <i>N</i> 3-[<i>p</i> -(3,5- disübstitütepirazolin-1-il)benzensülfonil]tiyo- üre Sentezi.....	8
Şekil 2.1.10	Sülfonilsiyanamitlerin Hidrolizi ile Sülfonilyoure Sentezi	8
Şekil 2.1.11	Disübstitüe Sülfonilyoure Sentezi.....	8
Şekil 2.1.12	Sülfonilyoure Sentez Şeması	9
Şekil 2.1.13	R-sülfanilsiyanamidin ile H ₂ S Reaksiyonu	9
Şekil 2.1.14	Bileşiklerin Genel Yapısı.....	10
Şekil 2.1.15	Sülfonilizotiyoure Türevi Bileşiklerden Tuz Oluşumu	10
Şekil 2.2.1	Sülfonilüre, Sülfonilyoure, Sülfanilamid, Sülfatiazol ve Sülfanilyopsödoüre Kimyasal Yapıları.....	11
Şekil 2.2.2	Sülfonilyoure Türevi	12
Şekil 2.2.3	Sülfonilyoure Bileşikleri Genel Yapısı	12
Şekil 2.2.4	Pirazol Halkası Taşıyan Sülfonilyoure Bileşiklerinin Genel Yapısı...13	
Şekil 2.2.5	3-Sikloheksil-5-metil-1-((4-(3-metil-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil)sül- fonil)-2-tioksoimidazolidin-4-on.....	13
Şekil 2.2.6	Sülfonilyoure/üre Yapısındaki Bileşikler	14
Şekil 2.2.7	<i>N</i> -((4-klorofenil)karbamotiyo-il)-4-metilbenzensülfonamid.....	15
Şekil 2.2.8	<i>N,N'</i> -Disübstitüe Sülfonilyourelerin Yapısı.....	15
Şekil 2.2.9	Obez Zucker Sıçanlarında Yeni Bileşiklerin Yapı-Aktivite İlişkileri...16	
Şekil 2.2.10	Sentezlenen Bileşiklerin Genel Yapısı	17
Şekil 2.2.11	HMR1098 Kimyasal Yapısı	17
Şekil 2.2.12	HMR 142 Bileşiğin Yapısı	18
Şekil 2.2.13	Piperidinsülfonilüreler ve Piperidinsülfonilyoureler Genel Yapısı 18	
Şekil 2.2.14	3-[(5-(4-klorofenoksi)pentil)oksi]- <i>N</i> -(4-siyanobenzen-sülfonil)- indolin-1-karbotiyoamid	19
Şekil 2.2.15	Sentezlenen Bileşiklerin Genel Yapısı	19
Şekil 2.2.16	4-[2-((diokso-15-sülfanil)amino)etil]- <i>N</i> -(metilkarbamotiyoil)benzen sülfonamid Türevinin Kimyasal Yapısı	20

Şekil 2.2.17	1-(4-sübstitüefenil)-3-(4-(4,6-dimetil-6H-1,3-tiyazin-2--il)fenilsülfolil)tiyoüre Yapısı.....	21
Şekil 2.2.18	N-{4-[N-(Sikloheksil/Bütilkarbamoil)sülfamoil]fenil}2-(3-metil-2--oksokinoksalin-1(2H)-il) asetamit Bileşiklerin Kimyasal Yapıları....	22
Şekil 2.2.19	Çalışmada Aktif Olan Benzensülfolnamit Türevinin (PTEBS) Kimyasal Yapısı	23
Şekil 2.2.20	(E)-2-(1-(4-klorofenil)etiliden)-1-((2-((E)-1-(4-klorofenil)etiliden)-hidrazinil)(imino)metil)-N-(naftalen-1-il)hidrazin-1-karbotioamid Bileşiğinin Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 2.2.21	Çalışmada Aktif Olan Bileşiklerin Genel Yapısı.....	24
Şekil 3.2.1.1	4-Bromobenzenesülfolnamit	26
Şekil 3.2.2.1	4-Bromo-N-(4-sübstitüefenil karbamotiyoil) benzenesülfolnamit	27
Şekil 4.1.1.1	Bileşik [A]'nın Kimyasal Yapısı.....	31
Şekil 4.1.1.2	Bileşik [A]'nın IR Spektrumu.....	32
Şekil 4.1.1.3	Bileşik [A]'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	33
Şekil 4.1.2.1	Bileşik [1]'in Kimyasal Yapısı	34
Şekil 4.1.2.2	Bileşik [1]'in IR Spektrumu	35
Şekil 4.1.2.3	Bileşik [1]'in ¹ H NMR Spektrumu	36
Şekil 4.1.3.1	Bileşik [2]'nin Kimyasal Yapısı	37
Şekil 4.1.3.2	Bileşik [2]'nin IR Spektrumu.....	38
Şekil 4.1.3.3	Bileşik [2]'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	39
Şekil 4.1.4.1	Bileşik [3]'ün Kimyasal Yapısı.....	40
Şekil 4.1.4.2	Bileşik [3]'ün IR Spektrumu.....	41
Şekil 4.1.4.3	Bileşik [3]'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	42
Şekil 4.1.4.4	Bileşik [3]'ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	43
Şekil 4.1.5.1	Bileşik [4]'ün Kimyasal Yapısı.....	44
Şekil 4.1.5.2	Bileşik [4]'ün IR Spektrumu.....	45
Şekil 4.1.5.3	Bileşik [4]'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	46
Şekil 4.1.5.4	Bileşik [4]'ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	47
Şekil 4.1.6.1	Bileşik [5]'in Kimyasal Yapısı	48
Şekil 4.1.6.2	Bileşik [5]'in IR Spektrumu	49
Şekil 4.1.6.3	Bileşik [5]'in ¹ H NMR Spektrumu	50
Şekil 4.1.6.4	Bileşik [5]'in ¹³ C NMR Spektrumu	51
Şekil 4.1.7.1	Bileşik [6]'nın Kimyasal Yapısı	52
Şekil 4.1.7.3	Bileşik [6]'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	54
Şekil 4.1.7.4	Bileşik [6]'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	55
Şekil 4.1.8.1	Bileşik [7]'nin Kimyasal Yapısı	56
Şekil 4.1.8.2	Bileşik [7]'nin IR Spektrumu.....	57
Şekil 4.1.8.3	Bileşik [7]'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	58
Şekil 4.1.8.4	Bileşik [7]'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	59
Şekil 4.1.9.1	Bileşik [8]'in Kimyasal Yapısı	60
Şekil 4.1.9.2	Bileşik [8]'in IR Spektrumu	61
Şekil 4.1.9.3	Bileşik [8]'in ¹ H NMR Spektrumu	62
Şekil 4.1.10.1	Bileşik [9]'un Kimyasal Yapısı.....	63

Şekil 4.1.10.2 Bileşik [9]'un IR Spektrumu.....	64
Şekil 4.1.10.3 Bileşik [9]'un ¹ H NMR Spektrumu.....	65
Şekil 4.1.10.4 Bileşik [9]'un ¹³ C NMR Spektrumu.....	66
Şekil 4.1.11.1 Bileşik [10]'un Kimyasal Yapısı.....	67
Şekil 4.1.11.3 Bileşik [10]'un ¹ H NMR Spektrumu.....	69
Şekil 4.1.12.1 Bileşik [11]'in Kimyasal Yapısı	70
Şekil 4.1.12.2 Bileşik [11]'in IR Spektrumu.....	71
Şekil 4.1.12.3 Bileşik [11]'in ¹ H NMR Spektrumu.....	72
Şekil 4.1.12.4 Bileşik [11]'in ¹³ C NMR Spektrumu.....	73
Şekil 4.1.13.1 Bileşik [12]'nin Kimyasal Yapısı.....	74
Şekil 4.1.13.2 Bileşik [12]'nin IR Spektrumu.....	75
Şekil 4.1.13.3 Bileşik [12]'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	76
Şekil 4.1.14.1 Bileşik [13]'ün Kimyasal Yapısı.....	77
Şekil 4.1.14.2 Bileşik [13]'ün IR Spektrumu.....	78
Şekil 4.1.14.3 Bileşik [13]'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	79
Şekil 4.1.14.4 Bileşik [13]'ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	80
Şekil 5.1.1.1 NH ve C=S FT IR Değer Aralıkları	86
Şekil 5.1.2.1 Literatür ve Bileşik [5]'in NH Protonların NMR Değerleri	87
Şekil 5.1.2.2 Literatür ve Bileşik [5]'in NH Protonların NMR Değerleri	88
Şekil 5.1.3.1 Literatür ve Bileşik [7]'nin C=S NMR Değerleri	90
Şekil 5.1.3.2 Literatür ve Bileşik [5]'in C=S ve Aromatik ¹³ C NMR Değerleri.....	90

SEMBOLLER LİSTESİ

Δ	Isı
$^{\circ}\text{C}$	Sıcaklık
%	Yüzde
π	Pi
d	Dublet
dd	Üst üste çıkmış iki dublet
J	Jiromanyetik sabit - Etkileşme sabiti
m	Multiplet
t	Triplet
s	Singlet

KISALTMALAR LİSTESİ

DMSO	Dimetilsülfoksit
Et₂O	Dietileter
CHCl₃	Kloroform
D/A	Dijital/Analog
EtOAc	Etilasetat
MS	Kütle spektrometresi
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
MeOH	Metanol
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
¹³C NMR	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans
¹H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Fourier Transform Infrared
Ph	Fenil
ppm	Milyonda bir
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
mmol	Milimol
Hz	Hertz
IC	İndirgeme Gücü Testi
HIS	Histidil
ARG	Arginil
ASP	Aspartik Asit

BÖLÜM 1

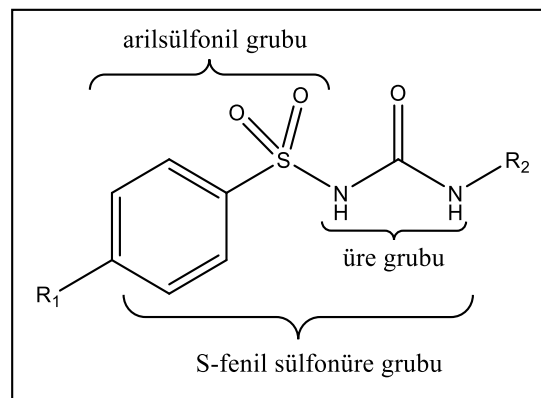
GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Amacı

Günümüzde tıp, kimya ve biyoloji bilimlerindeki gelişmeler sonucunda bilinmeyen hastalıkların oluşma nedenleri açıklanabilmiş ve hastaları daha iyi tedavi edebilmek için yeni ilaç moleküllerin tasarlanmasına, geliştirilmesine olanak sağlanmıştır. Bu gelişmelerin bir başka sonucu ise yaygın olarak kullanılan birçok ilacın daha az toksik etki gösteren, daha güçlü iyileştirici ve tedavi edici etkiye sahip ilaçların üretimi ile kullanımdan kalkması olmuştur. İlaç tasarımının temel amacı, tedavi için kullanılan ilaçların daha az toksisite ve yan etkileri ile daha güçlü iyileştirici etkileri olan etkili terapötik bileşikler geliştirmektir. Hastaların tedavilerinde kullanılan ilaçlar birçok yan etkiye sahip olduklarından ideal ilaç özelliğine tam olarak sahip değildirler. Bu sebeple sürekli olarak farmasötik olarak kabul edilen, ilaç olabileceği öngörülen yeni ilaç etken bileşikler araştırılmakta ve sentezlenmektedir. Yapılan çalışmalarda ideal ilaç özelliğine yaklaşan yeni tasarlanmış ilaçlar piyasada kullanılan ilaçların yerini almaktadır. Sülfonilüre/tiyoüre türevi bileşikler ile ilgili araştırmalar son yıllarda oldukça ilgi görmektedir. Özellikle Tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde de öncü olan bir farmakor gruptur. Diyabet korkutucu ve zorlayıcı bir hastalık olup, dünya çapında kronik hastalıkların oluşturduğu ve hasta sayısı her geçen gün yükseliştir. 110 ülkeden 170 kaynak seçilerek toplam 565 veri kaynağı incelenmiş ve 2011 yılında 366 milyon diyabet hastası varken, bunun 2030 yılına kadar 552 milyona çıkması beklenmektedir. Diyabet hastası insanların çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (Whiting vd., 2011). Diyabetin en yaygın şekli Tip 2 diyabettir ve diyabetlilerin % 90'ı Tip 2 diyabet hastasıdır. Diyabetin metabolizmaya etkisi ise halsizleştiren ve ani olarak metabolizmayı güçten düşüren bir hastalıktır (Cowie vd., 1996). Sülfonilüreler uzun yıllar boyunca Tip 2 diyabet tedavisinde insülin üretimini uyaran ve düşük kan şekeri seviyesini düzenleyerek, insüline bağımlı olmayan diyabet hastalarını tedavi etmek için kullanılan en eski oral antidiyabetik ilaçlardır. Bu ilaçlar pankreatik beta hücrelerinin sülfonilüre reseptörü ile etkileşirler ve Adenozintrifosfat

(ATP)'a bağı K⁺ iyon kanallarının iletkenliğini inhibe ederler (Jilkina vd., 2003). Sülfonilüre ve tiyoüre türevi bileşikler, birçok aktif ilacın yapısında bulunan ve ilaç adayı olan birçok aktif bileşiğin yapısını oluşturan önemli fonksiyonel gruplardır. Kimyasal yapılarındaki sübstitüentlerin farklılığına bağı olarak antitüberküloz, antitümör, antienflamatuar, antibakteriyel, antimikrobiyal etkilere sahiptir. Yapılan akademik çalışmalar, antidiyabetik, antihipertansif, anti-HIV/antiviral, antifungal, antienflamatuar, analjezik, antispazmodik, antikonvülsan (antiepileptik) ve kanser tedavileri de dahil olmak üzere birçok tedavide etkili bir ilaç olarak aktif rol oynadığı belirlenmiştir. Sülfonilüre ve tiyoüre türevi bileşikler, birçok aktif ilacın yapısında bulunan ve ilaç adayı olan birçok aktif bileşiğin yapısını oluşturan önemli fonksiyonel gruplardır. Kimyasal yapılarındaki sübstitüentlerin farklılığına bağı olarak antitüberküloz, antitümör, antienflamatuar, antibakteriyel, antimikrobiyal etkilere sahiptir. Yapılan akademik çalışmalar, antidiyabetik, antihipertansif, anti-HIV/antiviral, antifungal, antienflamatuar, analjezik, antispazmodik, antikonvülsan, antiepileptik ve kanser tedavileri de dahil olmak üzere birçok tedavide etkili bir ilaç olarak aktif rol oynadığı belirlenmiştir.

Tüm sülfonilüreler, S-fenil sülfon üre yapısına sahiptir. Fenil halkasının *para* konumundan (R₁) ve uçtaki azot atomundan (R₂) bağlanan farklı grupların bağlanmasıyla farklı sülfonilüre bileşikleri oluşturulmaktadır (Pendergrass vd., 2007).

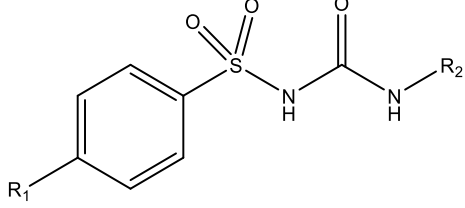
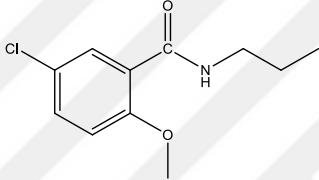
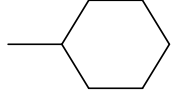
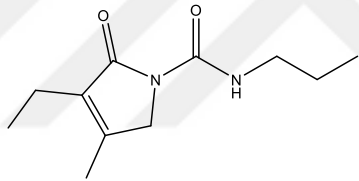
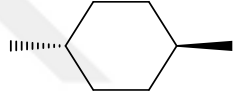
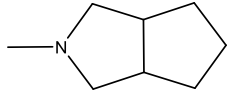
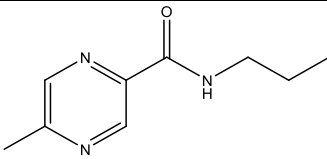
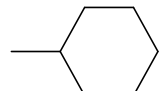


Şekil 1.1 Sülfonilürelerin Genel Yapısı

Benzen halkasının *para* pozisyonunda bağı bulunan metil, metiltiyo, triflormetil, asetil, klor, brom, iyot, amino gruplarının (R₁) hipoglisemik aktiviteyi arttırdığı ve

geliştirdiği bilinmektedir. Tablo 1.1.1’de yaygın olarak kullanılan sülfonilürelerin kimyasal yapıları verilmektedir (Kunte vd., 2007).

Tablo 1.1.1 Sülfonilüre Tüevi Bazı Antidiyabetiklerin Kimyasal Yapıları

		
Bileşik Adı	R ₁	R ₂
Glibenklamid		
Glimepirid		
Gliklazid	H ₃ C—	
Glipizid		

Bu çalışmada gün geçtikçe önem kazanan ve önemli farmakolojik aktiviteye sahip olan, son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalar yapılan sülfonilüre/tiyöüre türevlerinin sentezi, biyolojik aktivitesi araştırma ve değerlendirmeyi kapsamaktadır. Çalışmamızda, sübstitüe benzensülfonamitten hareketle farklı farmakolojik aktivitelere sahip olması beklenen sülfoniltiyöüre yapıları içeren yeni moleküllerin sentezlenmesi ve elde edilen bileşiklerin yapılarının farklı spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. Sülfoniltiyoüreler Hakkında Genel Bilgiler

Organik kimya tarihinde sentezi başarılan ilk organik bileşik olan üre, 1828 yılında Friedrich Wöhler tarafından amonyum siyanatın ısıtılması sonucunda elde edilmiştir (Ovais vd., 20014).



Şekil 2.1.1 Ürenin Sentezi

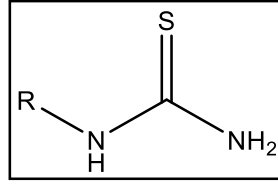
Tiyoüre; CSN_2H_4 veya $(\text{NH}_2)_2\text{CS}$ formülü ile gösterilir ve karbon, kükürt, azot, hidrojen içeren spesifik bir organik bileşiktir. Organik sentez tepkimelerinin çok işlevli bir grubu olan tiyoüre, üreden farklı olarak oksijen atomu yerine kükürt içeren organik maddeler olarak tanımlanabilir. Sülfoniltiyoüre iki farklı tautomere sahiptir ve sülfoniltiyoüre yapıları genellikle asidik özellik göstermektedir. Yapısındaki sübstitüentlere bağlı olarak suda ya da organik çözücülerdeki çözünürlüğü değişkenlik göstermektedir (Frisk A.R., 1943).



Şekil 2.1.2 Üre ve Tiyoüre Genel Yapısı

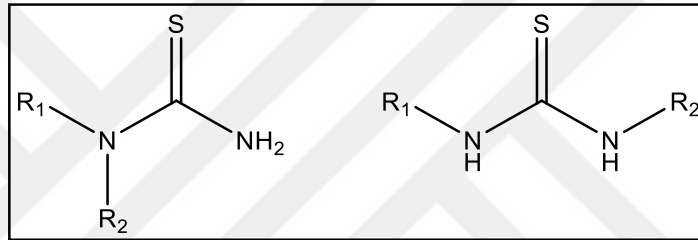
Tiyoüreler bağlı olan sübstitüent sayısına göre sınıflandırılır. Yapısında bulunan amin grubundaki bir hidrojen yerine R grubu ile yer değiştirilirse monosübstitüe tiyoüreler

elde edilir. R grubu olarak aril, heteroaril, alkil, sikloalkil vb. gruplar yer alabilmektedir (Shorter, J., 1978)



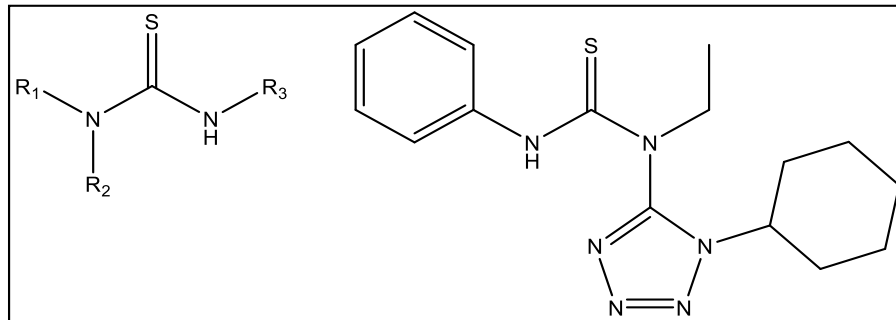
Şekil 2.1.3 Monosüstitüe Tiyoürelerin Genel Yapısı

Aynı amin grubuna ait iki H atomu R_1 ve R_2 ile değiştirildiğinde veya bir amin grubunun bir hidrojeni R_1 ile değiştirildiğinde ve bir başka amin grubunun bir hidrojeni R_2 ile yer değiştirildiğinde disüstitüe tiyoüreler elde edilirler. Disüstitüe tiyoüre ya 1,1-disüstitüe ya da 1,3- disüstitüe yapısında olmaktadır (Maddani ve Prabhu, 2010).



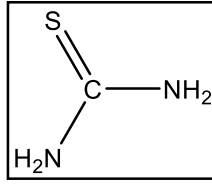
Şekil 2.1.4 1,1-Disüstitüe Tiyoüre ve 1,3-Disüstitüe Tiyoüre

Trisüstitüe tiyoüre yapıları, bir amin grubunun iki hidrojen atomunun R_1 , R_2 ve diğer amin grubunun ise bir hidrojen atomunun R_3 ile değiştirilmesi ile elde edilirler. R grupları; fenil, alkil, sikloalkil, aril, heteroaril vb. gruplardır ve 1,1,3-trisüstitüe şeklinde adlandırılır.



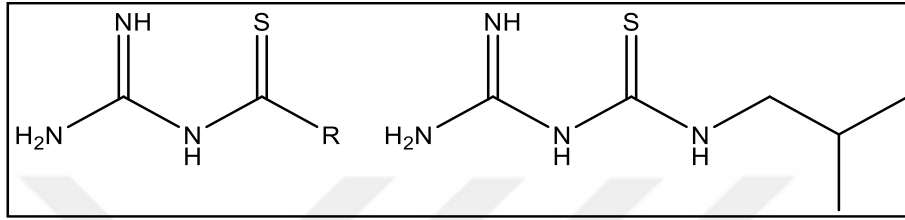
Şekil 2.1.5 Trisüstitüe Tiyoüre Yapısı

S-süstitüe tiyoürelere, psödo-tiyoüre veya izotiyoüre denir.



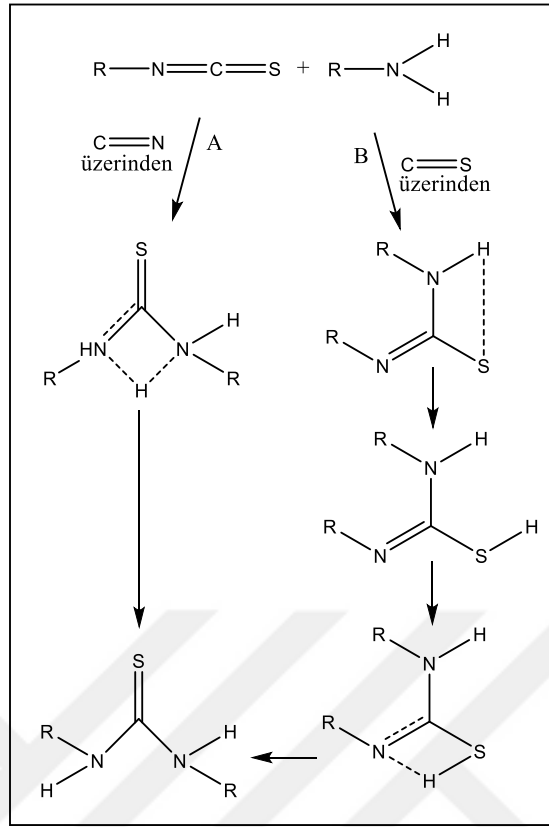
Şekil 2.1.6 İzotiyöre Genel Yapısı

Guanidin ve tiyöre yapısının kondanse olduğu bileşikler guanil-tiyöre olarak bilinirler ve guanidin türevleridirler. Bu bileşikler guanidin ve tiyöre grupları arasında ortak bir azot atomuna sahiptirler (Sohtome vd., 2005).



Şekil 2.1.7 Guanil-tiyöre Genel Yapısı ve 1-Karbamimdoil-3-izobütiltiyöre

Tiyöreler, ilk defa 1873 yılında Polonyalı kimyager Marceli Nencki tarafından üre bileşiğinin oksijen yerine kükürt atomunun yer değiştirmesi ile sentezlenmiştir. Daha sonra Martin Freund tarafından 1896 yılında hidrazin rodanürün (tiyosiyanat) ısı etkisiyle ayrışması sonucunda elde edilmişler. Hesaplanan reaksiyon verimleri düşük düşük çıkmıştır. 1954'te, hidrazin hidrat potasyum izosiyanat ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak % 56.6 verime sahip tiyöre bileşiği elde edilmiştir. Tiyörelerin en yaygın sentezi; izotiyosiyanat ve tiyosiyanat bileşikleriyle hidrazin türevleriyle belirli koşullar altında reaksiyona girmeleri sonucu elde edilirler. Yapıdaki C=S veya C=N yapısı üzerinden iki ayrı mekanizma ile gerçekleşmektedir. C=S tepkime mekanizması daha yüksek verime sahip ve reaksiyon daha iyi yürümektedir (Ivan vd., 2005).



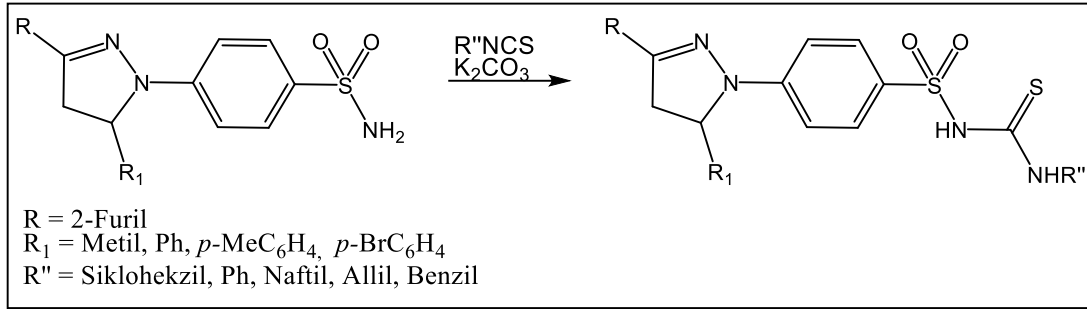
Şekil 2.1.8 Tiyöre Oluşum Mekanizması

N,N'-Disübstitüe tiyöre türevi bileşikleri için sentez yöntemleri incelendiğinde; reaksiyonların yapılarında amin fonksiyonel grubu taşıyan bileşiklerin farklı sübstitüe izotiyosiyanatlar kullanılarak uygun bir çözücü (kuru aseton, 1,4-dioksan, piridin, etanol gibi) varlığında gerçekleştiği görülmektedir. Reaksiyon mekanizması amin yapısı ile izotiyosiyanat arasındaki doymamış karbon atomuna nükleofilik katılma şeklinde ilerlemektedir. Reaksiyon ortamı olarak polar veya apolar karaktere sahip olan farklı çözücüler kullanılmaktadır. Aseton (Todoulou vd., 1994), 1,4-dioksan (Rollas vd., 1991), piridin (Takemoto vd., 1994), *N,N*-dimetilformamid (Bell vd., 1995), etanol (Ganellin vd., 1995), tetrahidrofuran (Heinisch vd., 1997), dietileter (Dimmorck vd., 2000), piridin/su (Emilsson vd., 1983), dioksan/methanol (Karakuş vd., 2009), gibi çözücülerin kullanılabileceği literatürde kayıtlıdır.

Yukarıda literatür çalışmalarında yapılmış olan uygun çözücüler ile sülfonamit bileşiklerinin izotiyosiyanatlar ile tepkimeleri sonucunda sülfoniltiyöre bileşikleri de sentezlenebilmektedir.

Sülfonamit yapılu bileşikleri eşit molar oranda (1:1) izotiyosiyanatlar ile kuru aseton ortamında ve geri soğutucu altında 8-10 saat civarında ısı verilerek *N'*-sübstitüe-*N*3-

[*p*-(3,5- disübstitütepirazolin-1-il)benzensülfonil]tiyoüre bileşiklerini sentezlemişler (Faidallah vd., 2002).



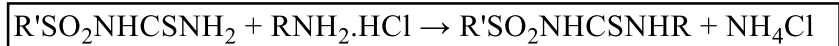
Şekil 2.1.9 *N'*-sübstitüe-*N*3-[*p*-(3,5- disübstitütepirazolin-1-il)benzensülfonil]tiyoüre Sentezi

Sülfoniltiyoüre yapıları K₂HgI₄ (Potasyum tetraiyodomerkürat (II)), AgNO₃ (gümüş nitrat) ve [Cu(NH₃)₄].SO₄ (bakır (II) tetraamino sülfat) gibi tuzlar ile hazırlanan çözeltileri ile tanınma reaksiyonu gerçekleştirebilmektedir. Reaksiyon tiyoüre yapısındaki kükürtün gümüş sülfat ile muamelesi sonucu gerçekleşmektedir ve hidrojen sülfürün katalizör etkisi göstererek sülfonilsiyanamitlerin hidrolizi sonucu % 70-90 verimle sülfoniltiyoüreler sentezlenebilmektedir (Kurzer F., 1952).



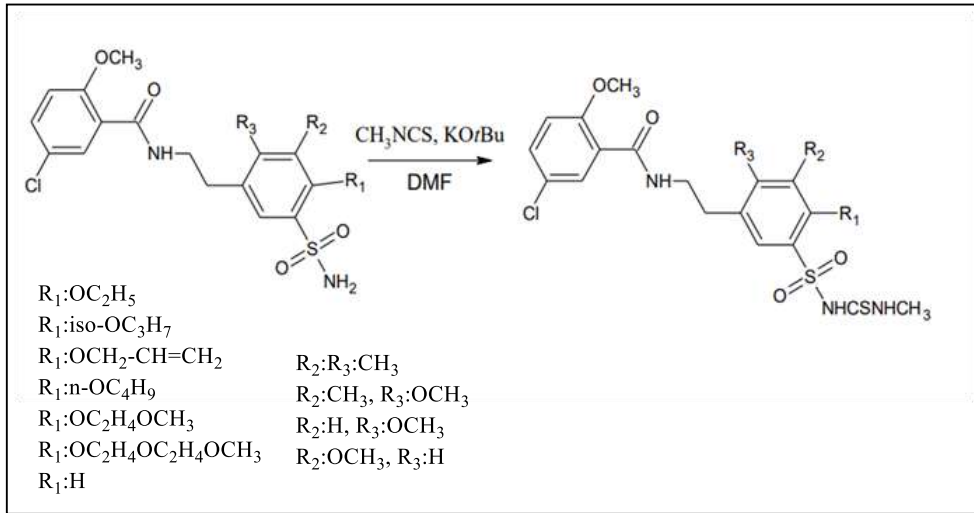
Şekil 2.1.10 Sülfonilsiyanamitlerin Hidrolizi ile Sülfoniltiyoüre Sentezi

Ayrıca tiyoüre yapısında bulunan amin, etanollü ortamda arilamin hidroklorür veya benzilamin/dimetilamin ile bloke edilerek sülfoniltiyoüreler türevlendirilebilmektedir (Kurzer F., 1952).



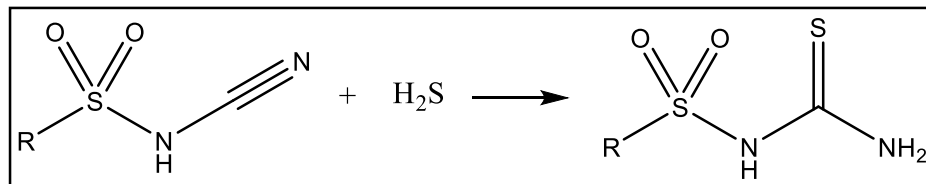
Şekil 2.1.11 Disübstitüe Sülfoniltiyoüre Sentezi

Sülfonamit içeren bileşikler ilk olarak potasyum ter-bütoksit ile oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılıp ardından sübsitüe izotiyosiyanatların DMF'de çözerek damla damla eklenip 80°C sıcaklıkta 1 saat geri soğutucu altında karıştırma işlemi yapılarak sülfoniltiyoüre yapısında maddeler elde edilmiştir (Englert vd., 2001).



Şekil 2.1.12 Sulfoniltiyöre Sentez Şeması

Sulfoniltiyörelere uygun koşullar altında süstitüe tiyazol formlarına dönüştürülebilmektedirler. Sodyum sulfoniltiyörenin sulfatiazollerini sulu sodyum asetat içinde 1,2-dikloroetil asetat kullanılarak sentezlenebilirler. 1945 Yılında yapılmış olan çalışmada sulfoniltiyöre bileşiklerinin kemoterapötik etkilerini incelemek amacı ile sulfoniltiyöre bileşiklerini sentezlenmiş ve bileşiği asetilsulfanililsiyanamidin hidrojen sülfür ya da amonyum sülfür ile reaksiyonları sonrasında deasetilasyonu (asetil grubunun çıkartılması işlemi) ile veya diğer bir yol olan sulfanilsiyanamid ile amonyum sülfürün reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. İlk kez sulfonililsiyanamidlere hidrojen sülfür katılma reaksiyonu tepkimeye girenlerin hidrojen sülfür ile test tüpleri içerisinde 100°C'de 15 saat ısı verilerek reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Leitch vd., 1945).

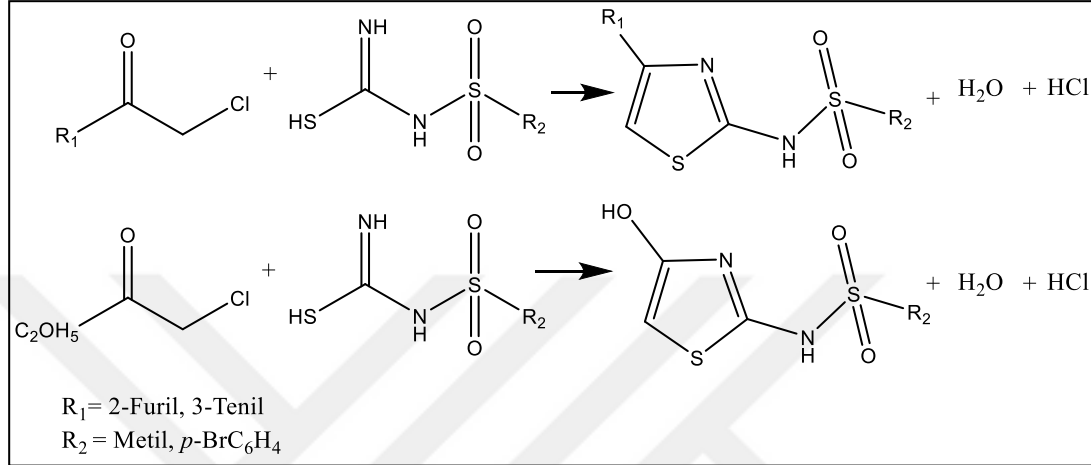


Şekil 2.1.13 R-sulfanililsiyanamidin ile H₂S Reaksiyonu

Sulfoniltiyörelere sodyum hidrojen sülfür (NaHS) ile alkilpsöditiyöronyum tuzunun S-dealkilasyonu da bir sentez yöntemi olarak kullanılmaktadır. N-alkil-N'-{[(trifenilfosfor- aniliden)amino]sulfonil}tiyörelere bu yöntemle H₂S gazının katalitik etkisi de kullanılarak sentezlenmiştir (Arrington ve Gutierrez, 1998).

Sülfoniltiyöüre bileşikleri; sülfonamit türevlerinin 1 N NaOH çözeltisi ve izotiyosiyanat türevleri ile kuru aseton ortamında 4-5 saat geri soğutucu altında ısıtılması sonucu elde edilebilmektedirler (Howbert vd., 1990).

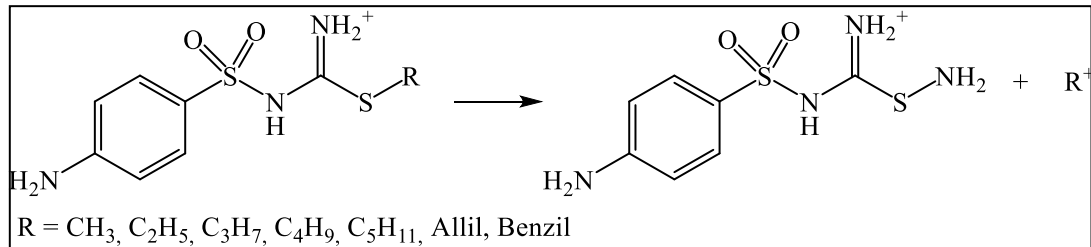
Saf etanol içerisindeki bromoasetofenon veya kloroaseton 4-aril veya 4-alkil türevleri oluştururken, kloroasetik asit esterleri 4-hidroksilli bileşikleri oluşturmaktadır (Foldi vd., 1949).



Şekil 2.1.14 Bileşiklerin Genel Yapısı

N-karbetoksisülfaniltiyöüre %15'lik alkollü bir amonyak çözeltisi ile geri çeviren soğutucu altında 150°C sıcaklıkta ısıtılarak sülfonamit formuna hidroliz olabilmektedirler (Bergmann F., 1946).

Sülfonilizotiyöüre türevi bileşikler asitlerle kararlı yapıda tuzlar oluşturabilmektedir (Copley vd., 1939). Bunun sebebi ise oksijen atomunun sülfür atomuna göre olası hidroliz durumunda proton sunmasına daha çok eğilimli olmasına bağlanmıştır. Yapıdaki R grubu pozitif iyon olarak (katyonik olarak) ayrılacak bir grup ise pozitif yüklü azot, elektron ataklarını kendine çeker ve Şekil 2.1.15'deki reaksiyon meydana gelir (Bergmann F., 1946a).

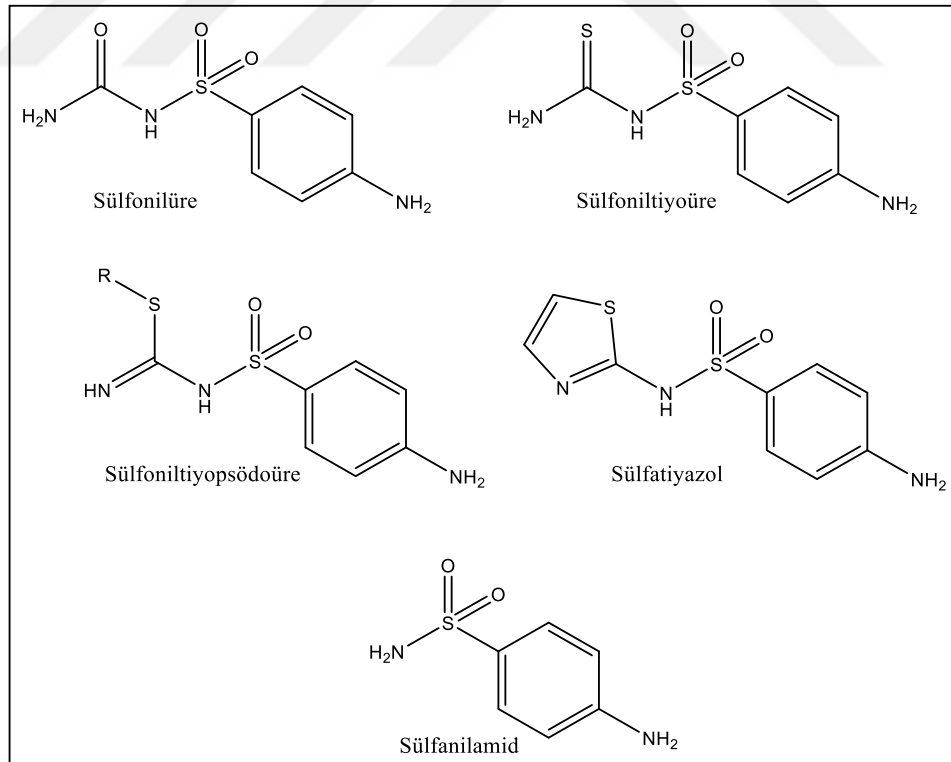


Şekil 2.1.15 Sülfonilizotiyöüre Türevi Bileşiklerden Tuz Oluşumu

2.2. Sülfonilüre/Tiyoüre Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

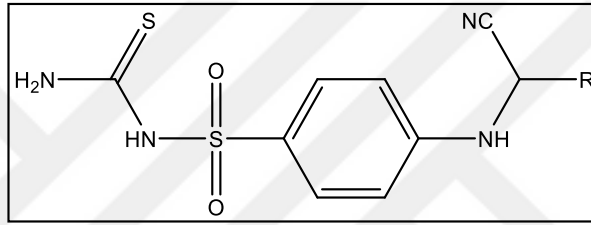
Sülfoniltiyoüre, medisinal kimyada önemli bir role sahiptir. Sülfoniltiyoüre grubuna sahip bileşikler önemli farmakolojik aktiviteye sahiptir ve son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenerek üzerinde yoğun çalışmalar yapılan yapılardır. Ayrıca 1935 yılından başlayarak 1955 yılına kadar yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda sülfonamid türevlerinin kemoterapötik aktivitelerinin ve hipoglisemik etkilerinin keşfedilmesiyle bu moleküllere yapısal olarak benzeyen sülfoniltiyoüre türevleride araştırılmaya ve üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Levine R., 1984; Jilkina vd., 2003; Syed Ovais vd., 2014). Bu yıllarda bazı sülfonamid türevi bileşiklerin hipoglisemik (kan şekerini düşürücü) etkilerini incelemek amacı ile yapılan çalışmalar sonucunda yapısında sülfonil grubu bulunan üre türevleri sentezlenmiştir (Levine, 1984).

1940 Yılı civarlarında sülfonilüre ve sülfoniltiyoürelerin, sülfanilamite yapısal benzerliklerinden dolayı kemoterapötik açıdan önem kazanmışlardır. Sülfoniltiyoüre yapıları yüksek aktivite gösteren sülfatiazol ve sülfaniltiyoüresödoüre ile benzeşme gösterdikleri tespit edilmiştir (Kurzer, 1952)



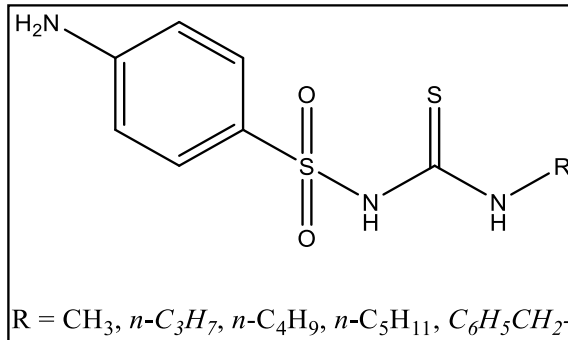
Şekil 2.2.1 Sülfonilüre, Sülfoniltiyoüre, Sülfanilamid, Sülfatiazol ve Sülfaniltiyoüresödoüre Kimyasal Yapıları

Mantarlar çok hızlı ürediğinden, üremelerini yavaşlatmak amacı ile çok sayıda bileşik sentezlenmiş, fakat bunlardan hiçbirisi kükürt taşıyan bileşikler gibi iyi aktivite göstermediklerinden genel olarak kükürt yapıları moleküller sentez için tercih edilmiştir. Sülfoniltiyörelere antitüberküler, topikal antifungaller (antimikotik), antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir ve bulguların neticesinde sülfonilüre-sülfoniltiyörelere ile ilgili birçok çalışmanın da devamını getirmiştir (Kurzer F., 1952). 1977 Yılında yapılan çalışmada, çeşitli siyanoaril/alkilaminobenzenesülfonil feniltiyörelere türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*’e karşı antimikrobiyal aktivitesi taranmış, bu bakterilerin büyümeleri, üremeleri değişen seviyelerde engelleyip inhibe ettikleri gözlemlenmiştir (Goghari vd., 1977).



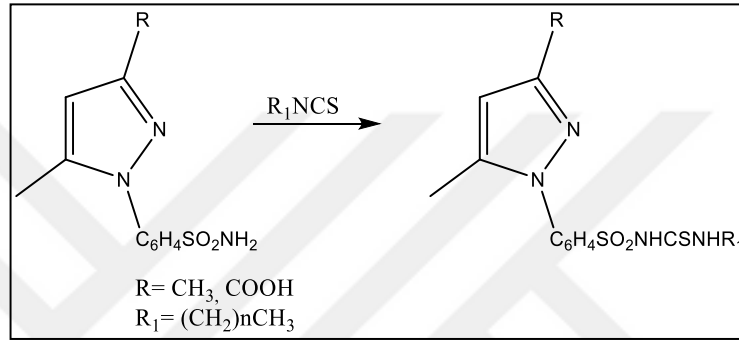
Şekil 2.2.2 Sülfoniltiyörelere Türevi

1978 Yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar çeşitli sübtitüe sülfonilüre ve sülfoniltiyörelere bileşikler sentezlemiş ve tavşanlardaki hipoglisemik aktivite araştırılmıştır. Üre türevi bileşikler sülfoniltiyörelere türevi bileşiklere göre daha aktif bulunmuştur. Klor atomunun R ve R' grupları olarak kullanılmasının hipoglisemik aktiviteyi arttırmış olduğu gözlemlenmiştir. Aktivite incelemelerinde sentezlenen sülfonilürelerin bilinen glibenklamid, klorpropamide, tolbutamid’e göre daha uzun süreli etki gösterdikleri belirlenmiştir (Patel vd., 1978).



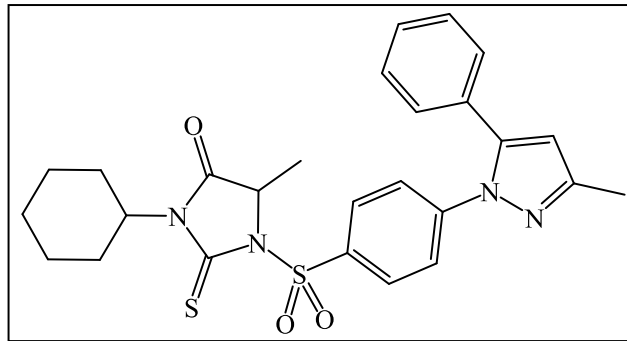
Şekil 2.2.3 Sülfoniltiyörelere Bileşikler Genel Yapısı

Soliman tarafından 1979 yılında yapılan çalışmada araştırmacı, 3,5-dimetilpirazol veya 5-metilpirazol-3-karboksilik asit yapısını benzensülfonilüre/sülfoniltiyöre yapılarıyla birleştirerek hipoglisemik aktiviteyi araştırmış ve bu çalışmada sülfoniltiyöre grubu siklizasyon yolu ile stabil hale getirilerek, aktiviteye olan etkisini araştırmak amacıyla 5,6-dihidro-4(3*H*)-okso-2(1*H*)-pirimidintiyonlar ve 2-tiyohidantoin elde edilmiştir. Çalışmalar 6-üyelı halkaya sahip bileşiklerin biyolojik aktiviteyi arttırdığı çalışma sonucunda belirlenmiştir ve özellikle sikloheksil halkası taşıyan türevin önemli derecede glukoz seviyesini düşürdüğünü tespit etmişlerdir (Soliman R., 1979).



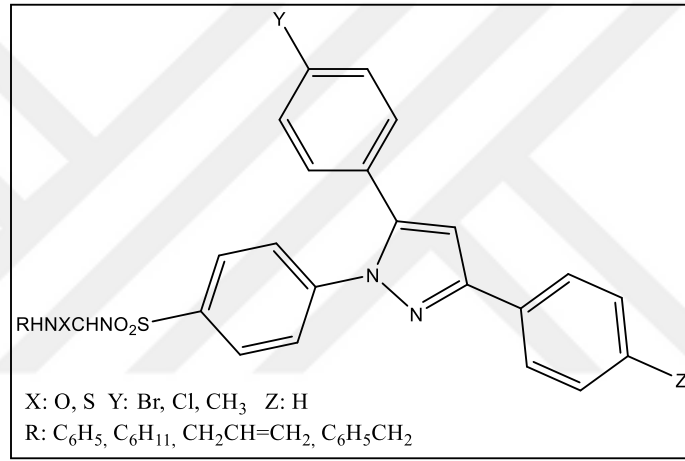
Şekil 2.2.4 Pirazol Halkası Taşıyan Sülfoniltiyöre Bileşiklerinin Genel Yapısı

Aynı araştırmacının 1981 yılında yaptığı bir başka çalışmada 3,5-sübstitüe pirazol-1-il)benzensülfoniltiyöre türevleri hazırlanmıştır. Halkalı sülfoniltiyöreleri farelerde oral olarak 0.2 mmol/kg vererek antidiyabetik aktivitelerini test etmişler ve bu sülfoniltiyörelere etil bromo asetat ve etil α -bromo propyat kullanılarak 2-tiyohidantoin ve 4(3*H*)okso-2(1*H*)primidintiyon halkalarını oluşturmuşlardır (Soliman vd., 1981).



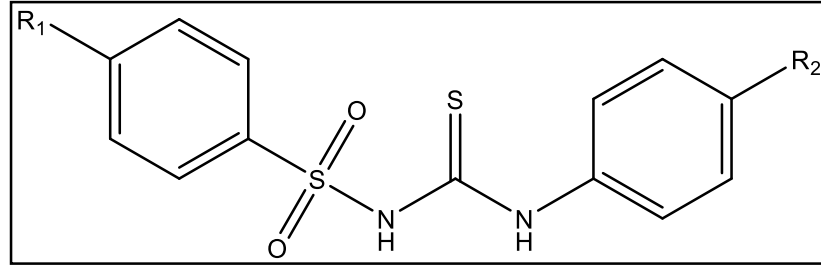
Şekil 2.2.5 3-Sikloheksil-5-metil-1-((4-(3-metil-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil) sülfonil)-2-tioksoimidazolidin-4-on

Yukarıdaki çalışmaların devamı niteliğinde olan 1987 yılında yapılan diğer bir çalışmada, antidiyabetik etkiler araştırılmak amacıyla 3,5- diarilpirazolsülfonilüre/ tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve yapı-aktivite çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 3,5- difenilpirazolsülfonilüre bileşiğinin dişi *Sprague Albino* farelerde fenformin standardına oranla daha yüksek hipoglisemik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Yapı aktivite çalışması sonucunda pirazol yapısının 2-pirazolinlerden daha aktif olduğu pirazol halkasının 3 ve 5 konumlarındaki fenil grubunun sübsititüentlerin aktivite üzerine önemli etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Sülfoniltiyoüre yapısının, sülfonilüre yapısına göre daha az aktif olduğu ve pirazol halkasının 4 konumunda brom atomu girdiğinde hipoglisemik aktivitenin azaldığı belirlenmiştir (Soliman vd., 1987).



Şekil 2.2.6 Sülfoniltiyoüre/üre Yapısındaki Bileşikler

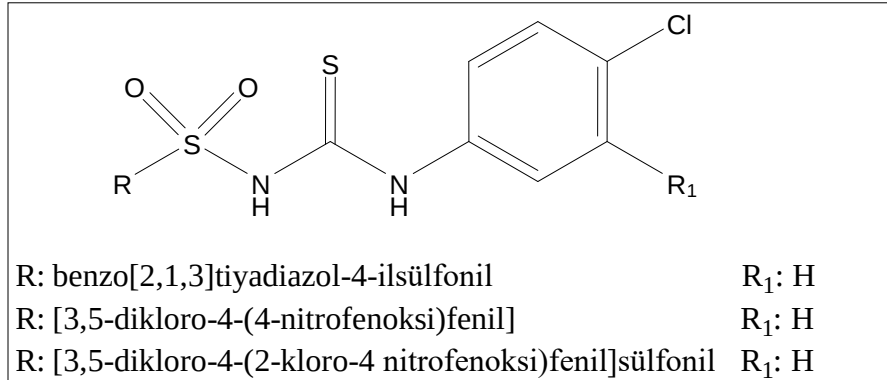
Howbert ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmada, antitümoral aktivite gösterdiği belirlenen sülfonilüre yapısındaki sülofenur bileşiğine yapı olarak benzerlik gösteren çeşitli arilsülfonilalkilüre, difenilsülfoniltiyoüre, diarilsülfonilüre türevi bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin antitümoral aktiviteleri araştırılmış ve bununla birlikte sülfonilüre grubunun hipoglisemik ilaçlara yapısal benzerlik gösterdiği için hipoglisemik etkileri de incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada yüksek antitümoral aktivite gösteren sülfonilüre yapısının biyoizomeri olan sülfoniltiyoüre türevleri de sentezlenmiş, antitümoral ve hipoglisemik aktiviteleri de araştırılmıştır (Howbert vd., 1990).



Şekil 2.2.7 *N*-((4-klorofenil)karbamotiyo-il)-4-metilbenzensülfonamid

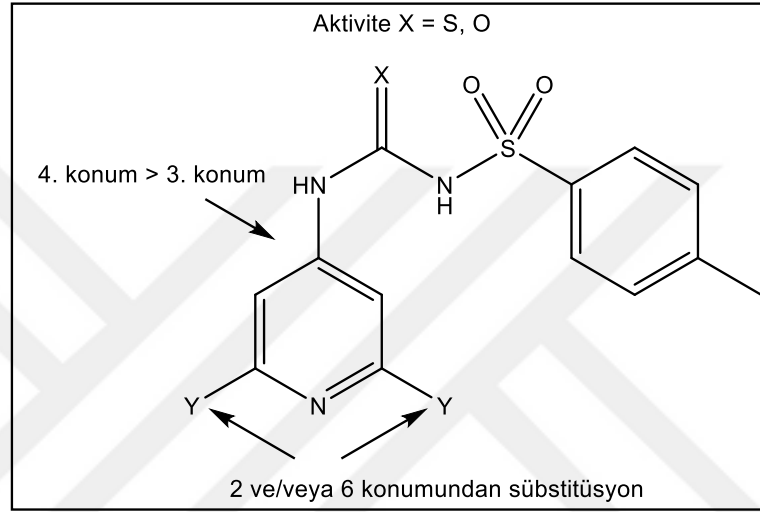
1997 Yılında yeni ve farklı iki diüretik aktiviteye sahip olan sülfonilsiyano guanidin, sülfoniltiyoüre yapısında olan bileşikler diüretik sülfonilüre yapısına sahip torasemidin modifikasyonu ile sentezlenmiştir ve moleküllerin üzerine çalışmalar yapılmıştır. Sentezlenen sülfoniltiyoüre türevlerinden lipofilik özellikte olanları nöroprotektif etki ve fenitoine benzeri antikonvülzan (antiepileptik) etki göstermişlerdir. Sülfonilsiyano guanidin türevi olan bir başka bileşik ise tromboksan A2 antagonist etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Masereel vd., 1997).

1997 Yılında yapılan bir başka çalışmada antitümoral etkisi belirlenen difenilsülfonilüre bileşiğinin yapısıyla benzer özellikte sülfoniltiyoüre ve *N*-hidroksiguanidin yapılarının diaril, heteroaril türevleri sentezlemiş, *in vitro* sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu yapılan çalışma sonucunda sülfoniltiyoüre türevi bileşiklerin standart bileşik kadar aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bununla beraber ana yapıda bulunan fenil yerine heteroaril yapıları (benzofuran gibi) ile yer değiştirdiğinde ise antitümoral aktivite üzerinde belirgin bir aktivite değişikliğinin olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, sülfoniltiyoürelerin yapısından kaynaklı olarak nükleofilik atığa yatkın bileşikler olduğunu ve örnek olarak da bileşiklerin etanol ile kristallendirilme yapıldığında veya NMR analizlerinde DMSO-*d*₆'da çözüldüğünde aşamalı şekilde dekompoze olduğu belirlenmiştir (Chern vd., 1997).



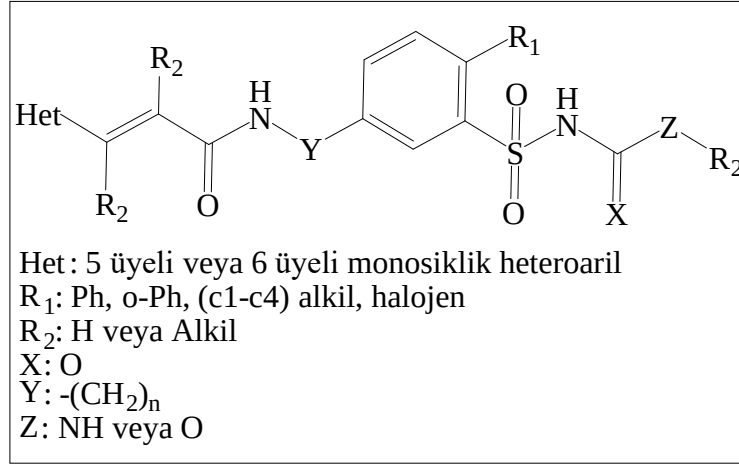
Şekil 2.2.8 *N,N'*-Disübstittüe Sülfoniltiyoürelerin Yapısı

2001 Yılında yapılan çalışmada sülfoniltiyöre ve sülfonilüre türevleri sentezlenerek antidiyabetik etkileri araştırılmıştır. Sülfoniltiyöre bileşiklerinin obez insüline dirençli Zucker fa/fa sıçanlarına uygulandığında, glukoz tolerans testinde sülfonilüre bileşiklerine göre daha iyi performans gösterdiği belirlenmiştir. Glukoz tolerans testine göre en fazla iyileşme ve gelişmeyi, insülin seviyesinde en iyi azalmanın (*N*-[(4-metilfenilsulfonyl)-*N'*-(2-etoksipirid-4-il)tiyoüre bileşiği gösterdiği tespit edilmiştir. Sentezlenmiş olan bu bileşiklerin Zucker sıçanlarındaki metabolik aktivite yapı-etki ilişkisi aşağıdaki Şekil 2.2.9' da gösterilmiştir (Farrar vd., 2001).



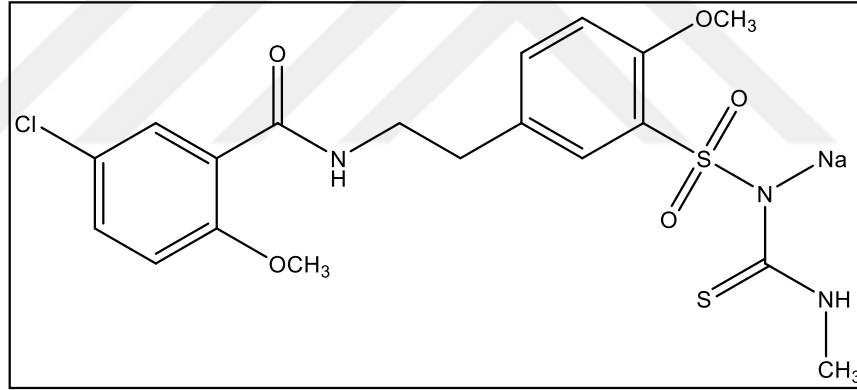
Şekil 2.2.9 Obez Zucker Sıçanlarında Yeni Bileşiklerin Yapı-Aktivite İlişkileri

2002 Yılında Heitsch ve Englert'in yaptıkları çalışmada, hetero aril/alkilaminoalkil-sübstitüe benzensülfonamit türevi bileşikler sentezlemiş ve sentezlenen bileşiklerin, mikrokardiyal ve vagal (parasempatik) kalp sinirlerindeki ATP'nin potasyum kanalları üzerindeki inhibitör etkileri üzerinde çalışmışlardır. Gine domuzu papiller kas aksiyon potansiyeli süreç testinin sonuçlarına göre bileşiklerin ventriküler fibrilasyon oluşumunu önlediği belirtilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmada hipoglisemik aktivite testleri yapılmış ve sonuçlar olumsuz çıkmıştır (Heitsch ve Englert 2002).



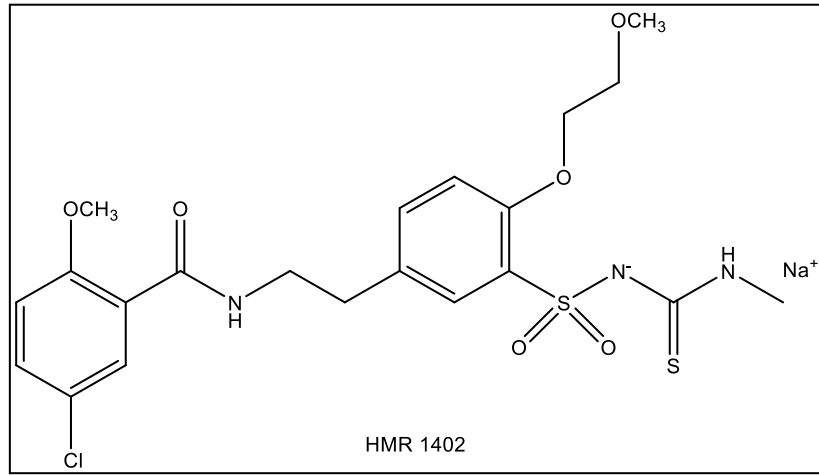
Şekil 2.2.10 Sentezlenen Bileşiklerin Genel Yapısı

2003 Yılındaki bir çalışmada sülfoniltiyöre yapısındaki HMR1098 (5-kloro-2-metoksi-*N*-[2-[4-metoksi-3-[[[(metilamino)tiyoksometil]amino]sülfonil]fenil]etil]-benzamid sodyum tuzu)’in fare kalbinde iskemi ile indüklenen ritim bozukluğuna neden olan kalp kası hücre membranındaki (miyokardiyumun) K-ATP’yi engellediği belirtilmiştir (Jilkina vd., 2003).



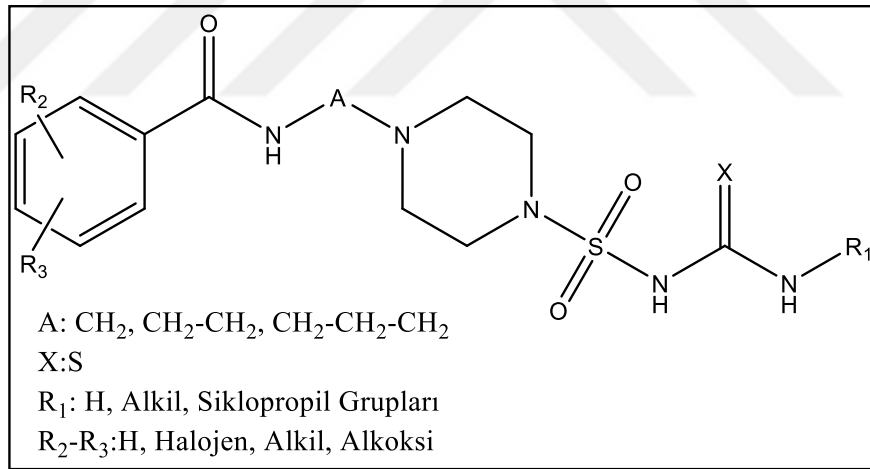
Şekil 2.2.11 HMR1098 Kimyasal Yapısı

2004 Yılında yapılan çalışmada 1-[[5-[2-(5-kloro-*o*-anisamido)etil]-β-metoksietoksi-fenil]sülfonil]-3-metiltiyöre sodyum tuzunun, kan insülin düzeyini arttırmadan ve koroner kan akışını bozmadan hayvanlarda ventriküler fibrilasyonu önlediği belirtilmiştir. Bu da bileşiğin yalnızca kardiyak K-ATP üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. 1-[[5-[2-(5-kloro-*o*-anisamido)etil]-β-metoksietoksifenil] sülfonil]-3-metiltiyöre, sodyum tuzunun bir diğer özelliği ise iskemik dokularda aktive olan kanalların normal dokular üzerinde minimal etki ile inhibe edebilmesidir (Billman vd., 2004).



Şekil 2.2.12 HMR 142 Bileşiğin Yapısı

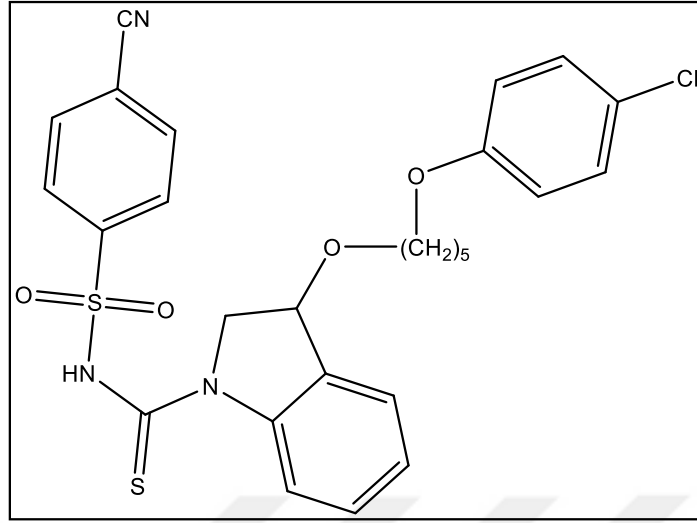
Knieps 2006 yılında yaptığı çalışmada benzensülfonilüre/tiyoüre yapısına alternatif olarak çeşitli piperidinsülfonilüre ve tiyoüre türevi bileşikler sentezlemiştir. Bu bileşiklerin, kardiyak K-ATP kanallarını bloke ettiği görülmüş ve bu bileşiklerin dolaşım sistemi üzerinde koroner kalp hastalıkları, kardiyak yetersizlik (kalp yetmezliği), aritmi, kardiyomiyopati ve ani kardiyak ölümlerinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Knieps S., 2006).



Şekil 2.2.13 Piperidinsülfonilüreler ve Piperidinsülfoniltiyoüreler Genel Yapısı

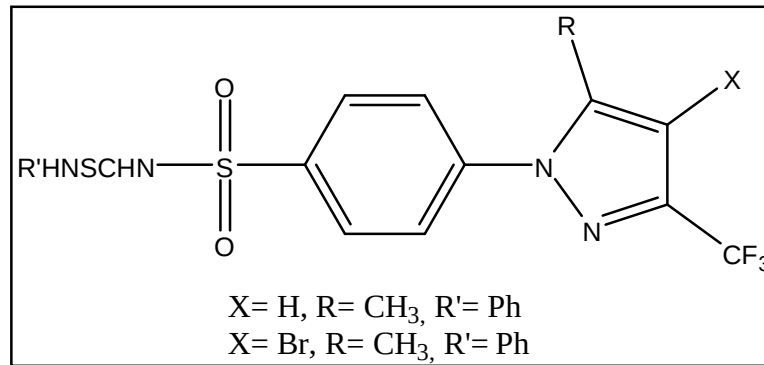
İndol konformasyonel kısıtlamaya ve heterobisiklik iskeletine sahiptir. 2009 Yılında yapılan bu çalışmada 2,3-dihidroindol ve 3,4- dihidro-2*H*-kinolin-1-karbatyolik asit amid türevi bileşikler sentezlemiş ve hepatit C virüsü inhibisyonu açısından aktiviteleri değerlendirilmiştir. Tiyoüre yapısındaki amin bir açıl grubunun dahil edilmesiyle, inhibitör aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir. Alkil grubunun indolin halkasındaki uzunluğu ve konumu, anti-HCV aktivitesini büyük ölçüde etkilemiş ve sentezlenen bu bileşikler arasında sadece sülfoniltiyoüre türevi olan *N*-(4-siyanobenzen-1-sülfonil)-3-(5-(4-klorofenoksi)pentiloksi)-2,3-dihidro-1*H*-

indolkarbomotiyooamit'in 510 nı olan EC50 değeri ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (Kang vd., 2009).



şekil 2.2.14 3-[(5-(4-klorofenoksi)pentil)oksi]-N-(4-siyanobenzenesülfonil)indolin-1-karbotiyooamit

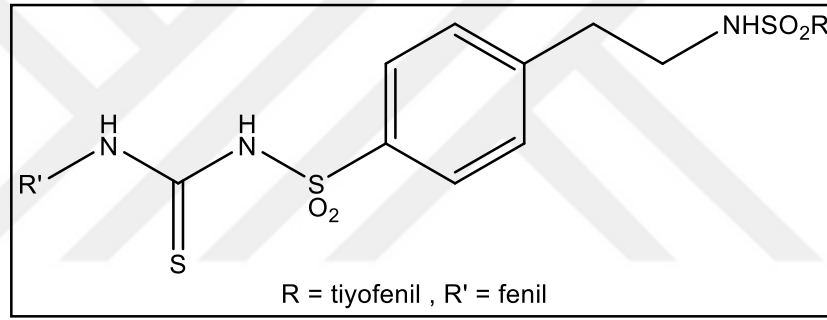
Bir grup araştırmacının 2011 yılında yapmış oldukları bir çalışmada 3,5-disübstitüe pirazollerin hipoglisemik aktivitesinden faydalanarak çeşitli benzenesülfonilüre, benzenesülfoniltiyöüre ve sülfoniltiyöürelerin siklik yapıdaki bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerden bazı sülfonilüre türevlerinin fenformin referans standardı için daha iyi hipoglisemik aktivite gösterirdiğini, sentezlenen sülfoniltiyöüre türevlerinden bazılarının ise *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* bakterilerine ve *Candida albicans*, *Aspergillus niger* mantarlarına karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir (Faidallah vd., 2011).



şekil 2.2.15 Sentezlenen Bileşiklerin Genel Yapısı

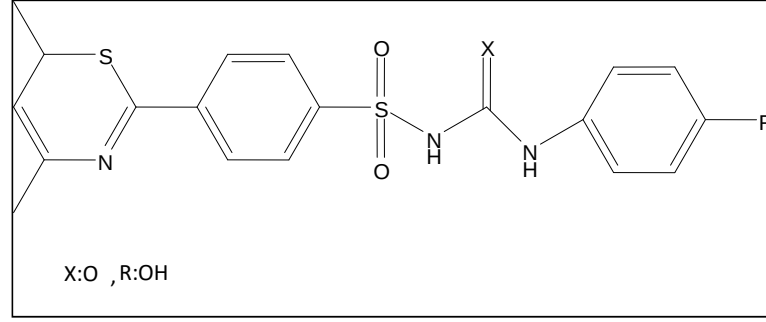
2014 Yılında yapılan bir çalışmada pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak kan şekerini düşüren ikinci nesil bir ilaç olan Glibenklamit; 5-kloro-N-[4-(sikloheksilüreidosülfonil)fenetil]-2-metoksibenzamid, Gliburid; N-p-[2-(5-Kloro-2-

metoksibenzamido)etil]benzensülfonil-*N'*-sikloheksilüre, insüline bağımlı olmayan diyabet hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak çok sayıda risk taşıdığı için kullanımını sınırlandırmaktadır. Glibenklamit'den daha güvenli ve daha verimli yeni yapılar arayışında benzensülfonamid türevlerinin izotiyosiyanatlar ve izosiyanatlarla reaksiyona sokarak biyoizosterizme dayalı yeni kimyasal yapılar elde edilmiş ve daha iyi verimle tiyoüreler sentezlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin *in vivo* çalışmalarla hipoglisemik aktivitelerini belirlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin çoğu, glukoz toleransını (gizli şekeri) iyileştirmiş ve en iyi aktivite gösteren 4-(2-((diokso-15-sülfanil)amino)etil)-*N*-(metilkarbamotiyoil)benzensülfonamid türevi, glukoz homeostazında bir insülin sekretagogu (organizmanın salgı maddelerinin tümü) ve insülinomimetik ajan (inkretin bazlı ilaçlar) olarak görev yaptığını ve akut tedavide toksisite göstermediği tespit edilmiştir (Mascarello vd., 2014).



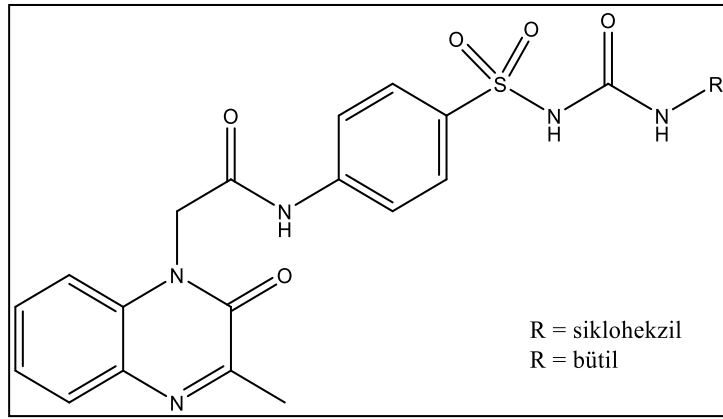
Şekil 2.2.16 4-[2-((diokso-15-sülfanil)amino)etil]-*N*-(metilkarbamotiyoil)benzenesülfonamid Türevinin Kimyasal Yapısı

2016 Yılında yapılan bir çalışmada yeni bir 1-(4-sübstütüefenil)-3-(4-(4,6-dimetil-6*H*-1,3-tiyazin-2-il)fenilsülfon-il)üre/tiyoüre türevleri, maksimum elektroşok (MES ve endüktif PTZ modeli) ile antikonvülsan aktivite etkinliği incelenmek amacı ile sentezlenmiş ve araştırılmıştır. Tüm türevler, rotarod yöntemiyle nörotoksisite ölçümleri için değerlendirilmiştir. Farmakolojik sonuçlar, ilaç benzerliği, ilaç skorlarıyla birlikte moleküler modelleme çalışmalarından elde edilen verilerle paralellik göstermiş, 1-(4-sübstütüefenil)-3-(4-(4,6-dimetil-6*H*-1,3-tiyazin-2-il)fenilsülfon-il)tiyoüre serisi bileşikler, antikonvülzan aktivitesiyle ilgili önemli sonuçlar elde edilmiştir (Thakur vd., 2018).



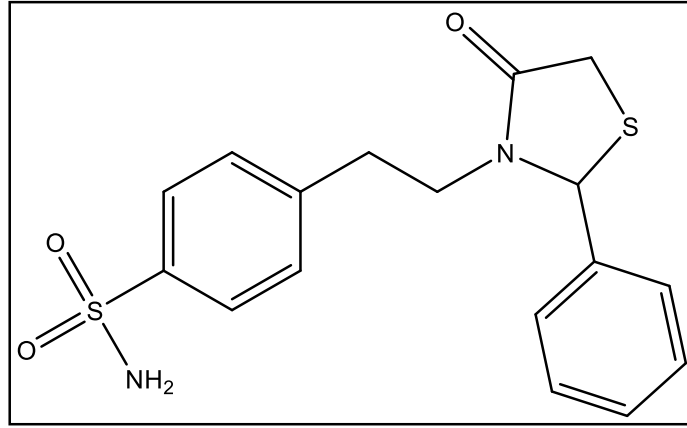
Şekil 2.2.17 1-(4-sübstitüefenil)-3-(4-(4,6-dimetil-6*H*-1,3-tiyazin-2-il)fenilsülfonil)tiyoüre Yapısı

İbrahim ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, PPAR γ (Peroxisizome Proliferatol ile Aktifleştirilmiş Reseptör) ve sülfonilüreye karşı potansiyel agonistik aktivitelere sahip güçlü antihiperglisemik ajanlar geliştirme çabalarında, farklı bağlayıcılara sahip sülfonilüre veya sülfoniltiyoüre grupları taşıyan üç yeni kinoksalin (benzopirazin) türevi serisi tasarlayıp sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin bazıları, STZ (streptozotosin) ile indüklenen hiperglisemik sıçanlarda antihiperglisemik aktiviteleri *in vivo* değerlendirilmesi yapılmıştır. *N*-{4-[*N*-(Sikloheksilkarbamoil) sülfamoil] fenil}2-(3-metil-2-oksokinoksalin-1(2*H*)-il)asetamid, *N*-{4-[*N*-(bütilkarbamotioil) sülfamoil]fenil}2-(3-metil-2-oksokinoksalin-1(2*H*)-il)asetamid, *N*-{4-[*N*-(butilkarbamoil)sülfamoil]fenil}-2-(3-okso-3,4-dihidrokinoksalin-1(2*H*)-il)asetamid, *N*-(sikloheksilkarbamoil)-4-(2-okso-2-(3-okso-3,4-dihidrokinoksalin-1(2*H*)-il)etilamino) benzen sülfonamid bileşikleri, kan glukoz seviyesinde azalma ile en yüksek antihiperglisemik aktiviteleri göstermiştir. Ek olarak, güçlü antihiperglisemik aktiviteler ortaya çıkaran sekiz bileşik, ayrıca PPAR γ bağlanma eğilimi ve gücü, antihiperglisemik aktivite için potansiyel mekanizmalar olarak insülin salgılama yetenekleri açısından *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Dört bileşik sırasıyla 0.482, 0.491, 0.350 ve 0.369 μ M IC₅₀ değerleriyle PPAR γ 'ye önemli ölçüde bağlandığını tespit edilmiştir. Ayrıca bileşikler *N*-{4-[*N*-(sikloheksilkarbamoil)sülfamoil]fenil}2-(3-metil-2-oksokinoksalin-1(2*H*)-il)asetamid ve *N*-{4-[*N*-(butilkarbamoil)sülfamoil]fenil}2-(3-metil-2-oksokinoksalin-1(2*H*)-il)asetamid sırasıyla 0.92 ve 0.98 μ M EC₅₀ değerleri ile insülin salgılanmasının indüklendiği gösterilmiştir (İbrahim vd., 2017).



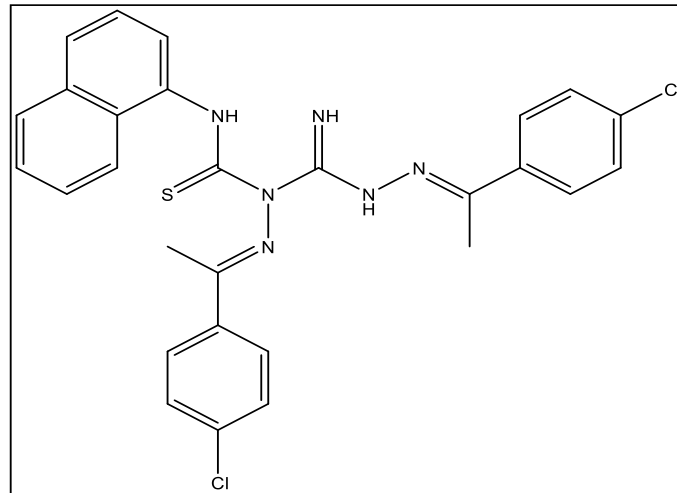
Şekil 2.2.18 N-{4-[N-(Sikloheksil/Bütillkarbamoil)sülfamoil]fenil}2-(3-metil-2-okso-1,3-tiazolidin-5-yl)asetamit Bileşiklerin Kimyasal Yapıları

2021 Yılında yapılan bir çalışmada glibenklamid ve pioglitazonun farmakofor gruplarını birleştiren yeni bir hibrit bileşikler tasarlanıp geliştirilmiştir. Bileşikler, glikoz tolerans eğrisi üzerindeki antihiperglisemik etkileri açısından taranmıştır. Bu yöntem, Tip 2 diyabetin tedavisi için kullanılan ve farklı biyolojik aktivitelere sahip olan orijinal ilaçların olumsuz yan etkilerini potansiyel olarak en aza indiren iki ilacın farmakolojik aktivitelerini optimize eden tek bir molekül sağladığını tespit edilmiştir. Bu çalışmada toplam 15 bileşik sentezlenmiş ve bunlardan 7 tanesinin *in vivo* ortamında değerlendirilmiştir. Ayrıca 4-[2-(2-fenil-4-okso-1,3-tiazolidin-3-yl)etil]benzen-1-sülfonamid (PTEBS) hiperglisemik sıçanlarda glisemiği azalttığı ve serum insülinini arttırdığı ve izole pankreas adacıklarından *in vitro* insülin üretimini yükselttiği belirlenmiştir. Bu bileşik, karaciğer ve kas dokusundaki glikojen içeriğini arttırdığı saptanmıştır. PTEBS, diğer mekanizmaların yanı sıra artan kas glikoz alımını uyarak dirençli sıçanlarda insülin duyarlılığını arttırmada etkili olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, bu bileşik, laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesini değiştirmeden, lipidlere karşı bir tolerans testinde toplam trigliseritleri ve gelişmiş glikasyon son ürünlerini (AGES) azaltmıştır. Bu nedenle, PTEBS'nin, bu moleküllerin terapötik etkinliğini artırabilecek ve uzun vadede olumsuz yan etkileri azaltabilecek ilgili prototiplere benzer etkilere sahip olabileceği önerilmiştir (Mendes vd.,2021).



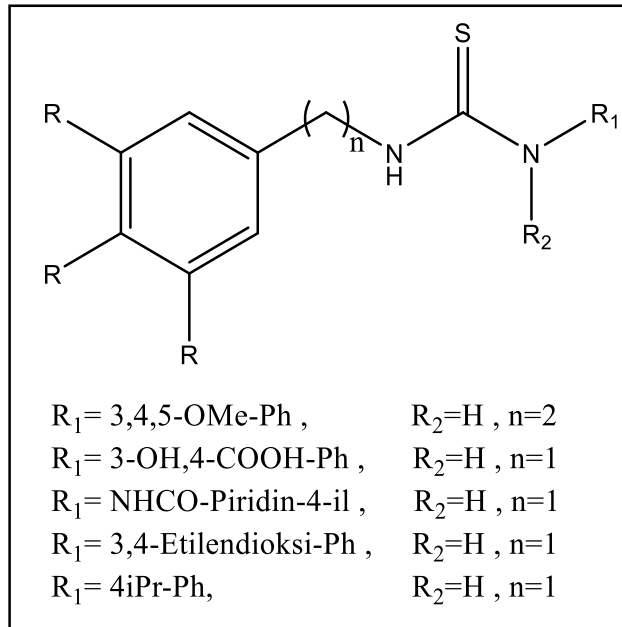
Şekil 2.2.19 Çalışmada Aktif Olan Benzensülfonamit Türevinin (PTEBS) Kimyasal Yapısı

2022 Yılında yapılan çalışmada ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* alt türlerinin tüberküloz için daha etkili tedavi yöntemleri arayışında yoğun bir talep oluşturmuştur. Bu çalışmada, tüberküloza karşı yeni güçlü aktif ajanları ayırt etmek amacıyla aminoguanidin ve çeşitli izotiyosiyanatların reaksiyonu ile aminoguanidin kısmı içeren bir dizi yeni tiyoüre türevleri sentezlenmiştir. Bileşikler, antitüberküler aktivite için *in vitro* *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı test edilmiştir. Bazıları yüksek antimikobakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Örneğin, (*E*)-2-(1-(4-klorofenil)etiliden)-1-((2-((*E*)-1-(4-klorofenil)etiliden)hidrazinil)(imino)metil)-*N*-(naftalen-1-il)hidrazin-1-karbotioamid bileşiğinin MIC değeri 0.78 μM ve düşük sitotoksositeye sahip olduğu belirlenmiştir (Tapera vd., 2022).



Şekil 2.2.20 (*E*)-2-(1-(4-klorofenil)etiliden)-1-((2-((*E*)-1-(4-klorofenil)etiliden)hidrazinil)(imino)metil)-*N*-(naftalen-1-il)hidrazin-1-karbotioamid Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

2022 Yılında bir başka çalışmada tiyoüre türevleri sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada *in vitro* olarak antimikobakteriyel, antienflamatuar potansiyelleri ve *in silico* parametreleri ile yapı-aktivite ilişkisi için değerlendirmeler yapılmıştır. Düşük sitotoksisite ve yüksek aktivite gösteren tiyoüre türevleri *N*-fenetil-*N'*-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyoüre, 5-(3-benziltioureido)-2-hidroksibenzoik asit, 1-benzil-3-(3-(2-((okso-13-metil)amino)piridin-4-il)fenil)tiyoüre, 1-benzil-3-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-5-il)fenil)tiyoüre SAR çalışmasından sonra daha fazla araştırma için seçilmiştir. Bu beş tiyoüre türevi, bakteri kültüründe ve enfekte makroflaglarda Mtb H37Rv (*Mycobacterium tuberculosis* suşu) büyümesini inhibe edici etkisi göstermiştir. Ayrıca bu bileşikler, bakteri kültüründe hipervirulent klinik Mtb suşu M299'a karşı aktifliğini göstermiştir. *In silico* çalışmaları bu beş bileşiğin oral yoldan verilebileceğini ve Rifampisin (antibiyotik ilaç) ile karşılaştırıldığında düşük toksikolojik etkileri olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, bulunan veriler tiyoüre türevleri olan 1-benzil-3-(3-(2-((okso-13-metil)amino)piridin-4-il)fenil)tiyoüre, 1-benzil-3-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-5-il)fenil)tiyoüre umut verici antimikobakteriyel ve antienflamatuar ajanlar olduğunu ve yeni antitüberküloz ilaçlarını hedefleyen ileri prospektif çalışmalara aday olduğunu göstermiştir (Tapera vd., 2022).



Şekil 2.2.21 Çalışmada Aktif Olan Bileşiklerin Genel Yapısı

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Materyaller

3.1.1. Kimyasal Maddeler

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

3.1.2. Kromatografik Analizler

İnce Tabaka Kromatografisi

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 etil asetat:hekzan (1:3) kullanıldı. Sürüklemeye işlemi, kromatografi tanklarına çözücü sistemleri eklendikten ve kromatografi tankları çözücü buharıyla doyurulmasından sonra oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Sürüklemeye işlemi bittikten sonra kurutulan plakalar üzerindeki lekeleri görünür hale getirmek için 254 nm dalga boyundaki UV (Ultraviyole) ışığı altında bakıldı.

Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

Saflık kontrolü için sentezlenen bileşikler, Agilent Technologies 1260 İfinity cihazında, kolon uzunluğu 250 mm ve çapı 4.6 mm olan Kromasil 100-5C18 kolona enjeksiyon yapıldı. Bu çalışmada hareketli faz olarak metanol:su (70:30, h/h) kullanıldı. Bileşikler 1 mL metanol içinde çözüldü, bu çözeltiden 100 µL hacim alındı ve 1mL'ye hareketli fazla seyreltildi. Hazırlanan çözeltiler 0.5 mL/dk akış hızı ile 20 µL hacminde cihaza enjekte edildi. DAD dedektörde tek dalga boyundan 254.0 nm'de çalışıldı.

3.1.3. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen maddelerin erime noktası tayini, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus (SRS) cihazı kullanılarak yapıldı. Numuneler ISOLAB marka kapiller mikro tüpler içerisine dolduruldu.

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

Sentezlenen bileşiklerin C, H, N ve S yüzdelерinin analizleri, Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer cihazı kullanılarak belirlendi.

3.1.5. Spektral Analizler

IR Spektrumları; Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory spektrometresinde ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) doğrudan katı numune üzerinden alındı.

NMR Spektrumları; sentezlenen orijinal bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Bruker Avance III (400 MHz) NMR cihazıyla 10-20 mg numunenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisinde TMS'e karşı alındı. Elektronik ortamda gönderilen ham datalar MestreNova programı ile açılarak analiz edildi ve kimyasal kayma değerleri ppm, J sabitleri ise Hz cinsinden verildi.

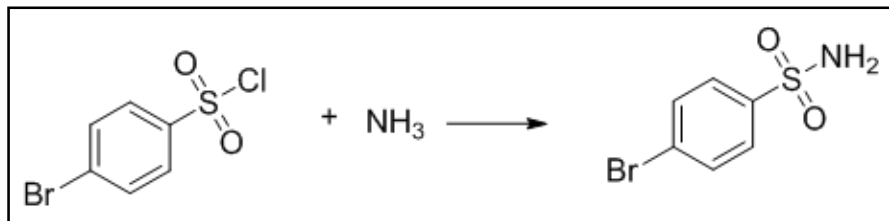
3.1.6. Antioksidan Aktivite Testleri

Sentez ürünlerinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlardaki stok çözeltileri hazırlandı. Kontrol olarak DMSO kullanıldı.

3.2. Yöntemler

3.2.1. 4-Bromobenzenesülfonamit Sentezi (A)

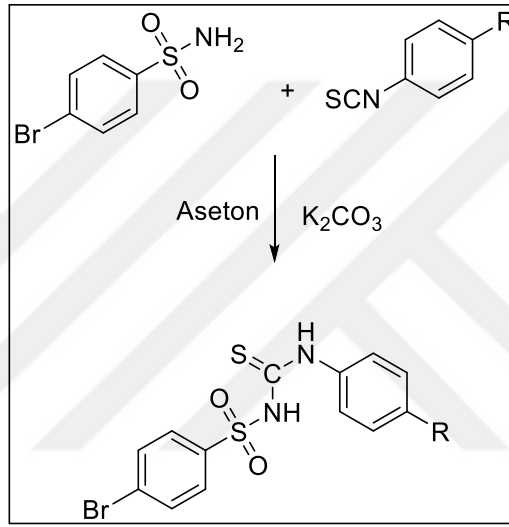
4-Bromobenzenesülfonil klorürden 2 g (7.82 mmol) alınıp üzerine 6 mL amonyak damla damla eklendi. Geri çeviren soğutucuda 1 saat süreyle ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra katı ham ürün süzöldü. Etanol ile kristallendirildi.



Şekil 3.2.1.1 4-Bromobenzenesülfonamit

3.2.2. 4-Bromo-*N*-(4-süstitüefenilkarbamotiyoil)benzensülfonamit Türevlerinin Sentezi (1-13)

0.847 mmol 4-bromobenzenesülfonamit 5 mL asetonda çözüldü. 15-20 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL asetonda çözülmüş 0.847 mmol süstitüe izotiyosiyanat bileşiği damla damla eklendi ve geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon İTK ile takip edililerek reaksiyon bitiminde çözücü uçurulup üzerine saf su eklendi ve 2 N HCl ile ilavesiyle asitlendirilerek çöken katı süzölüp kurumaya bırakıldı. Katı ürün saf su ile yıkandı ve etanolde kristallendirildi (Yıldız vd., 2017; Faidallah vd., 2002).



Şekil 3.2.2.1 4-Bromo-*N*-(4-süstitüe fenil karbamotiyoil) benzensülfonamit

3.2.3. β -Karoten-Linoleik Asit Renk Açılım Aktivitesi Yöntemi

Sentezlenen sülfoniltiyoürelerin (1-13) toplam antioksidan aktivite tayini, 1971 yılında H.E. Miller tarafından uygulanan yöntemle göre linoleik asitin oksidasyonu sonucunda konjuge dien hidroperoksitlerinin ölçülmesini içeren bir yöntemdir (Miller, 1971). Farklı konsantrasyonlardaki 40 μ L stok örnek çözeltilere 160 μ L β -karoten çözeltisi ilavesiyle emülsiyeye olan çözeltiler mikropelatelere aktarılarak dalga boyu 490 nm’de ilk absorbans ölçüldü. Ölçülen ilk absorbansı takiben mikropelateler 45°C’de inkübasyona bırakıldı ve kontroldeki β -karotenin rengi kayboluncaya kadar (120 dk) inkübasyona bırakıldı. β -karoten renk açılım oranı (R) aşağıda belirtilen formüle göre hesaplandı;

$$R=(\ln(a/b))/t$$

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

Antioksidan Aktivite (AA) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

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

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

3.2.4. ABTS Katyon Radikal Giderim Aktivitesi Yöntemi

Sentezlenen sülfoniltiyoürelerin (1-13) katyon radikal giderim aktiviteleri ABTS katyon radikali kullanılarak tespit edildi (Re vd., 1989). Farklı konsantrasyonlardaki 40 µL stok örnek çözeltilere 160 µL ABTS çözeltisi ilave edildikten sonra spektrofotometrede dalga boyu 734 nm’de absorbans ölçümü yapıldı.

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

3.2.5. CUPRAC Aktivite Yöntemi (Bakır (II) İndirgeme Gücü)

Sentezlenen sülfoniltiyoürelerin (1-13) Apak vd., (2004) metoduna göre Cu (II) indirgeme gücü tespit edildi. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan sülfoniltiyoürelerin stok çözeltilerinden 40 µL, 60 µL pH=7.0 olan amonyum asetat tamponundan ve 100 µL neokuprin-Cu (II) reaktifi eklendikten sonra 1 saat 25°C’de bekletilen çözeltiler spektrofotometrede dalga boyu 450 nm’de absorbans ölçüldü.

3.2.6. Antikolinesteraz Aktivite Yöntemi

Sentezlenen sülfoniltiyoürelerin (1-13) antikolinesteraz aktivitesi AChE ve BChE inhibisyon aktiviteleri (Ellman vd., 1961) metoduna göre tespit edildi. Pozitif kontrol olarak galantamin ve kontrol olarak deiyonize DMSO kullanıldı.

3.2.7. Asetilkolinesteraz Aktivite Yöntemi

Sentez ürünlerinin AChE inhibisyon aktivitesi Ellman yöntemine göre belirlendi (Ellman vd., 1961). 96 Kuyucuklu mikropalakaların her bir kuyucuğuna 0,1 M pH=8.0 fosfat tamponundan 160 µL, farklı konsantrasyonlarındaki 2 mL’lik stok sülfoniltiyoürelerin çözeltilerinden 10 µL ve yılan balığından elde edilen AChE’in çözeltisinden 10 µL ilave edilip ilk ölçüm alındı. İnkübasyona oda koşullarında 15 dakika bırakıldı ve inkübasyon sonunda her kuyucuğa DTNB çözeltisinden 10 µL ile

substrat olarak 10 µL AcI ilavesi yapıldı. Dalga boyu 412 nm’de 10 dakika kinetik absorbans ölçümü yapıldı.

3.2.8. Butirilkolinesteraz Aktivite Yöntemi

Sentez ürünlerinin BChE inhibisyon aktivitesi yine Ellman yöntemine göre saptandı (Ellman vd., 1961). Çalışmada substrat olarak butiriltiyokolin klorür, at serumundan elde edilen butirilkolinesteraz, aktivitenin ölçümü için ise sarı renkli 5,5’-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) kullanılarak analiz gerçekleştirildi. 96 Kuyucuklu mikroplakaların her bir kuyucuğuna fosfat tampon (0,1M, pH=8), farklı konsantrasyonlarındaki 2 ml stok sülfoniltiyörelere çözeltisi 10 µL ve 10 µL at serumundan elde edilen BChE’in çözeltisi ilave edilerek ilk ölçüm alındı. Oda koşullarında 15 dakika inkübasyon inkübasyon yapıldıktan sonra her kuyucuğa 10 µL DTNB çözeltisi ile substrat olarak 10 µL BuCl ilavesi yapılarak 412 nm dalga boyunda 10 dakika kinetik absorbans ölçüldü.

3.2.9. Antidiyabet Aktivite

3.2.9.1. α-Amilaz İnhibisyon Aktivitesi

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan stok çözeltilerden 25 µL farklı konsantrasyonlarda sentezlenen sülfoniltiyörelere (1-13) üzerine 25 µL enzim (pH:6-9 fosfat tamponu + 6 mM NaCl ile çözülür) ilave edildikten sonra 10 dakika 37°C’de inkübasyona bırakılıp, üzerine 50 µL nişasta çözeltisi eklendikten sonra yine 10 dakika 37°C’de inkübasyona bırakıldı. 0,1 M HCl (25 µL) ile Lugol çözeltisi (100 µL) ilave edilerek dalga boyu 565 nm’de absorbans ölçümü yapıp, akarboz referans standart madde olarak kullanıldı (Quan vd., 2019).

3.2.9.2. α-Glukosidaz İnhibisyon Aktivitesi

0,5 mM 4-nitrofenil- α-D-glukopiranosil (p-NPG) (25 µL) ve 0,01M fosfat tamponu (50 µL, pH:6.9) ile birlikte çözülerek üzerine 10 µL farklı konsantrasyonlarda hazırlanan stok sentezlenen sülfoniltiyörelere eklenir. Fosfat tamponunda (pH:6.0) 25 µL enzim çözeltisi çözülür ve 20 dakika 37°C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 0,1M Na₂CO₃ çözeltisi 90 µL eklenerek dalga boyu 400 nm’de absorbans ölçümü yapıp referans standart madde olarak akarboz kullanıldı (Kim vd., 2010).

3.2.9.3. Tirozinaz İnhibisyon Aktivite Yöntemi

Sentezlenen sülfoniltiyüerelerin (1-13) enzim inhibisyon aktivitesi spektrofotometrik yöntem kullanılarak saptandı (Hearing, 1987 ve Khatib vd., 2005). Enzim olarak tirozinaz mantarından hazırlanan tirozinaz enzimi, substrat olarak ise L-DOPA kullanıldı. Mikroplatelere 150 µL fosfat tamponu (0.005 M pH: 6.8), 10 µL farklı konsantrasyonlardaki stok sülfoniltiyüerelerin çözeltisi, 20 µL tirozinaz enzimi eklendikten sonra örnekler 3 dakika karıştırıldı ve 37°C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda mikroplate L-DOPA çözeltisi (20 µL) ilave edildikten sonra numunelerin 37°C'de 10 dakika 475 nm dalga boyunda kinetik absorbansları ölçüldü.

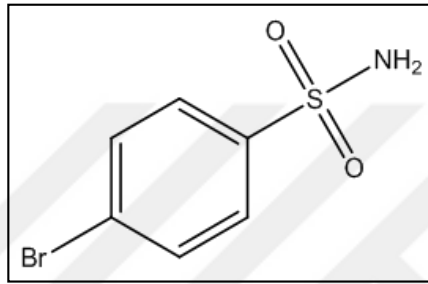


BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. Sentezlenen Bileşikler

4.1.1. 4-Bromobenzenesülfonamit [A]



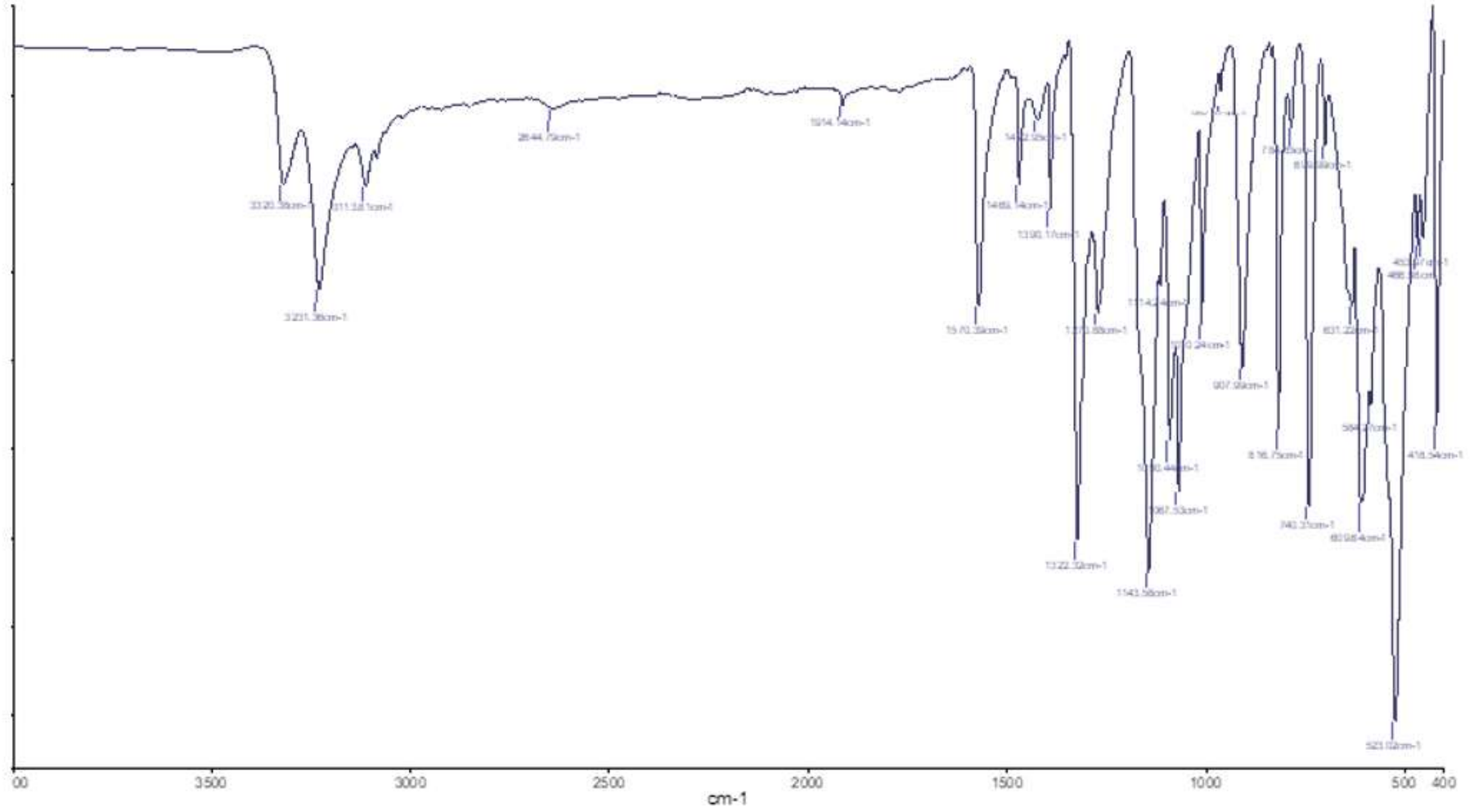
Şekil 4.1.1.1 Bileşik [A]'nın Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonil klorürden 2 g (7.82 mmol) alındı ve 3.2.1' deki yönteme göre reaksiyon gerçekleştirildi. Oluşan katı ürün saf su ile yıkanarak metanol ile kristallendirildi. Beyaz renkli toz madde elde edildi. Reaksiyon verimi %93, e.n. 165°C olarak tespit edildi.

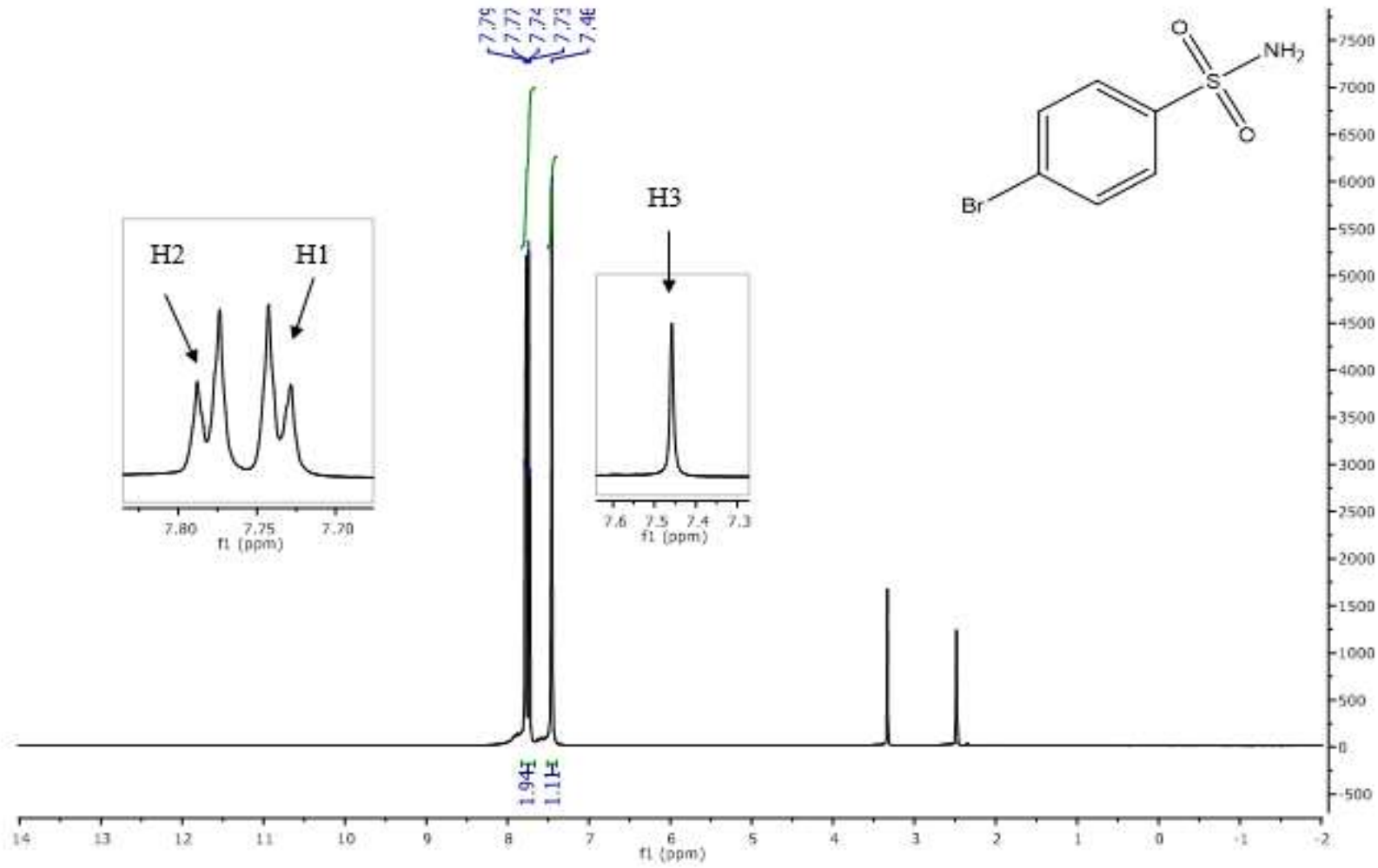
Rt değeri (dk): 6.776

FT IR (maks (cm⁻¹)): 3320, 3231 (N-H gerilme bandı); 3111 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1570, 1482, 1422 (C=C gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1322 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1143 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1067 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 856 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 7.78 (d, 2H, J= 8.0 Hz, H₂); 7.74 (d, 2H, J= 8.0 Hz, H₁); 7.46 (s, 2H, H₃).

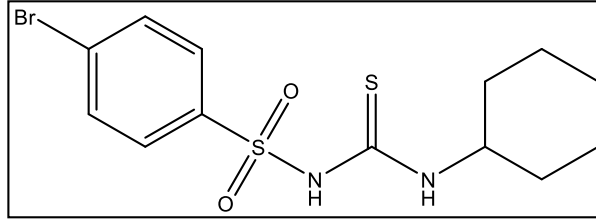


Şekil 4.1.1.2 Bileşik [A]’nın IR Spektrumu



Şekil 4.1.1.3 Bileşik [A]'nın ^1H NMR Spektrumu

4.1.2. 4-bromo-*N*-(sikloheksilkarbamotiyoil)benzensülfonamit [1]



Şekil 4.1.2.1 Bileşik [1]'in Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve sikloheksil izotiyosiyanat 0.119 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-(sikloheksilkarbamotiyoil)benzenesülfonamit [1] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi. Rengi bej, reaksiyon verimi %69, e.n. 134°C olarak tespit edildi.

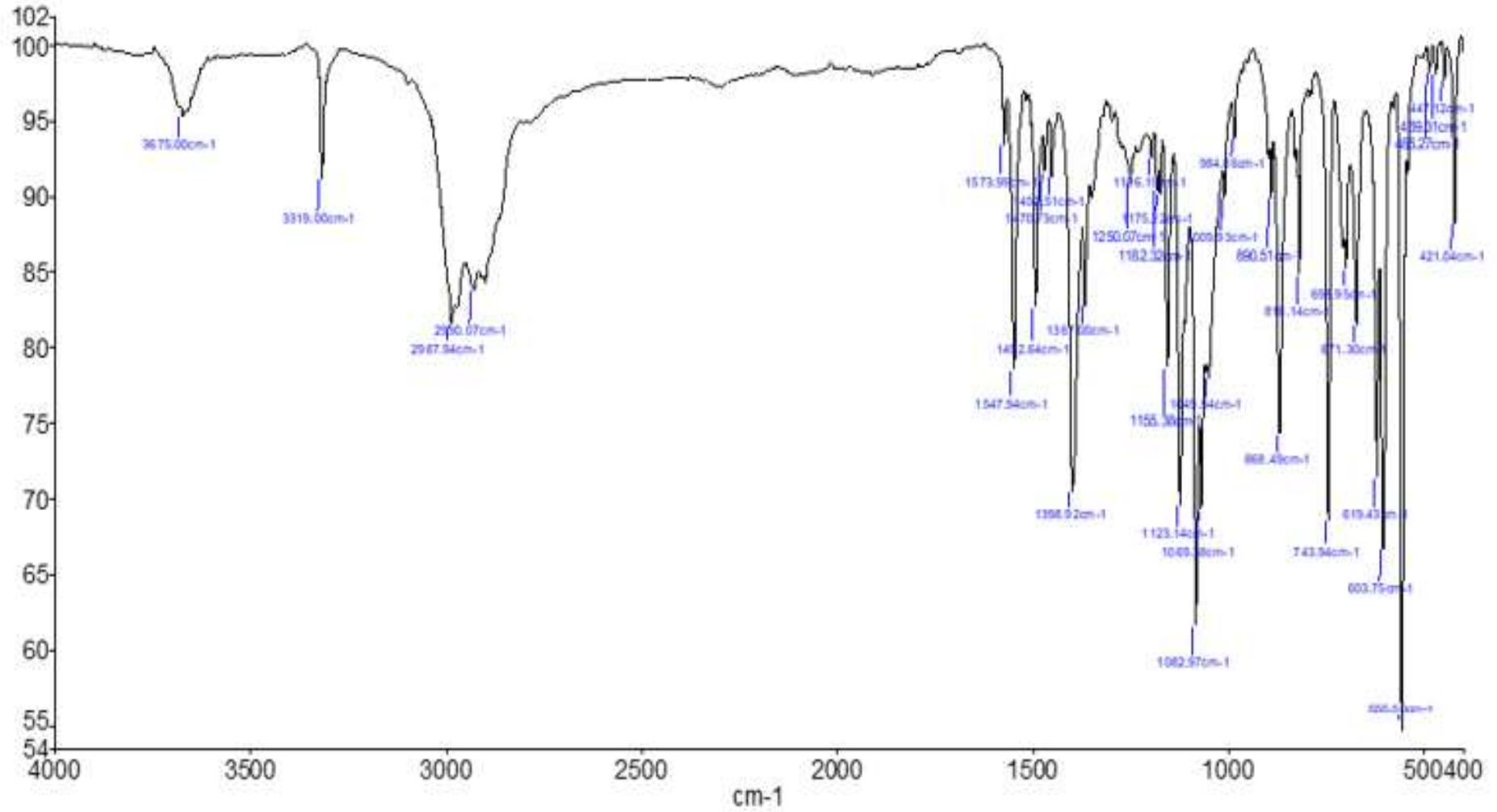
Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₃H₁₇BrN₂O₂S₂ (377,32 g/mol)

Hesaplanan C 41.38, H 4.54, N 7.42, S 16.99

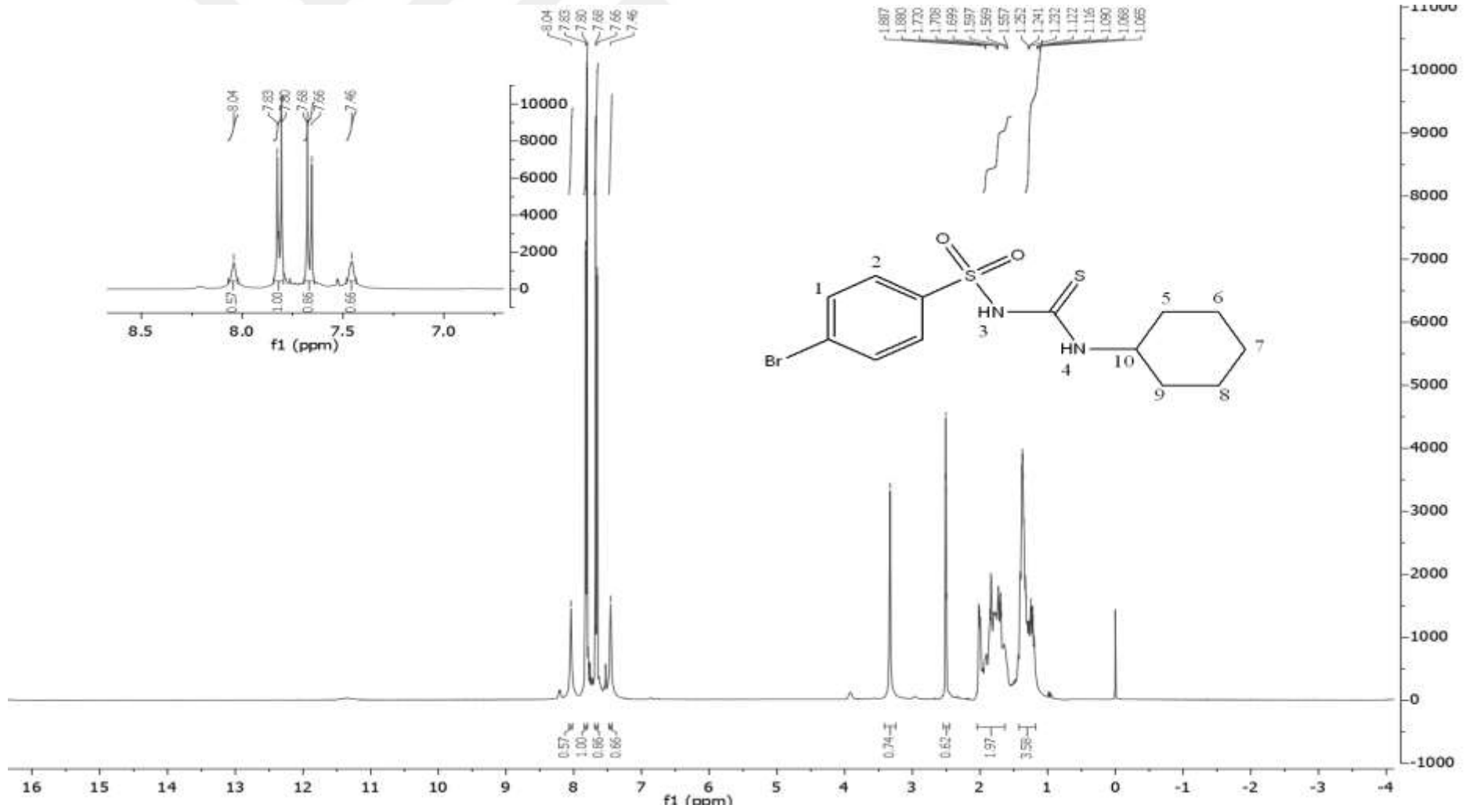
Bulunan C 41.17, H 4.44, N 7.81, S 16.36

FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3319 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2900 (alifatik CH gerilme bandı); 1367 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1155 (C=S gerilme bandı); 1123 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1082 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 868 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 8.04 (s, 1H, H₃); 7.81 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, H₂); 7.66 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, H₁); 7.46 (s, 1H, H₄); 1.07-1.90 (m, 11H, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀).

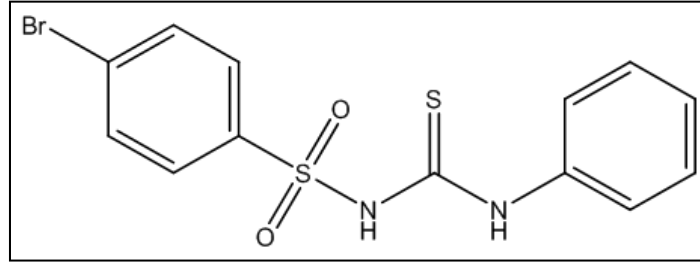


Şekil 4.1.2.2 Bileşik [1]'in IR Spektrumu



Şekil 4.1.2.3 Bileşik [1]'in ^1H NMR Spektrumu

4.1.3. 4-bromo-*N*-(fenilkarbamotiyoil)benzensülfonamit [2]



Şekil 4.1.3.1 Bileşik [2]'nin Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve fenil izotiyosiyanat 0.114 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-(fenilkarbamotiyoil) benzensülfonamit [2] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi. Rengi bej, reaksiyon verimi %38, e.n. 124°C olarak tespit edildi.

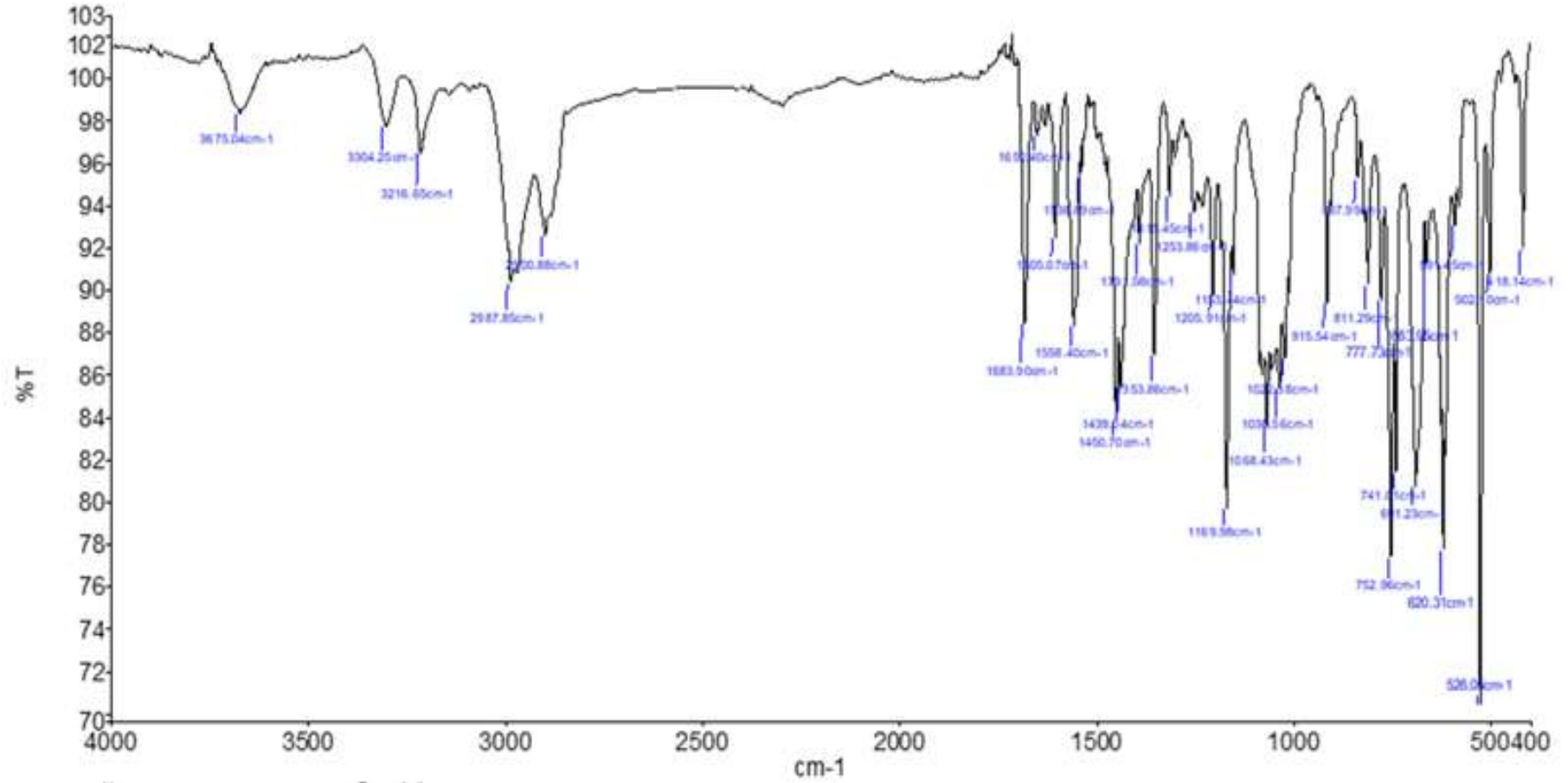
Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₃H₁₁BrN₂O₂S₂ (371,27 g/mol)

Hesaplanan C 42.06, H 2.99, N 7.55, S 17.27

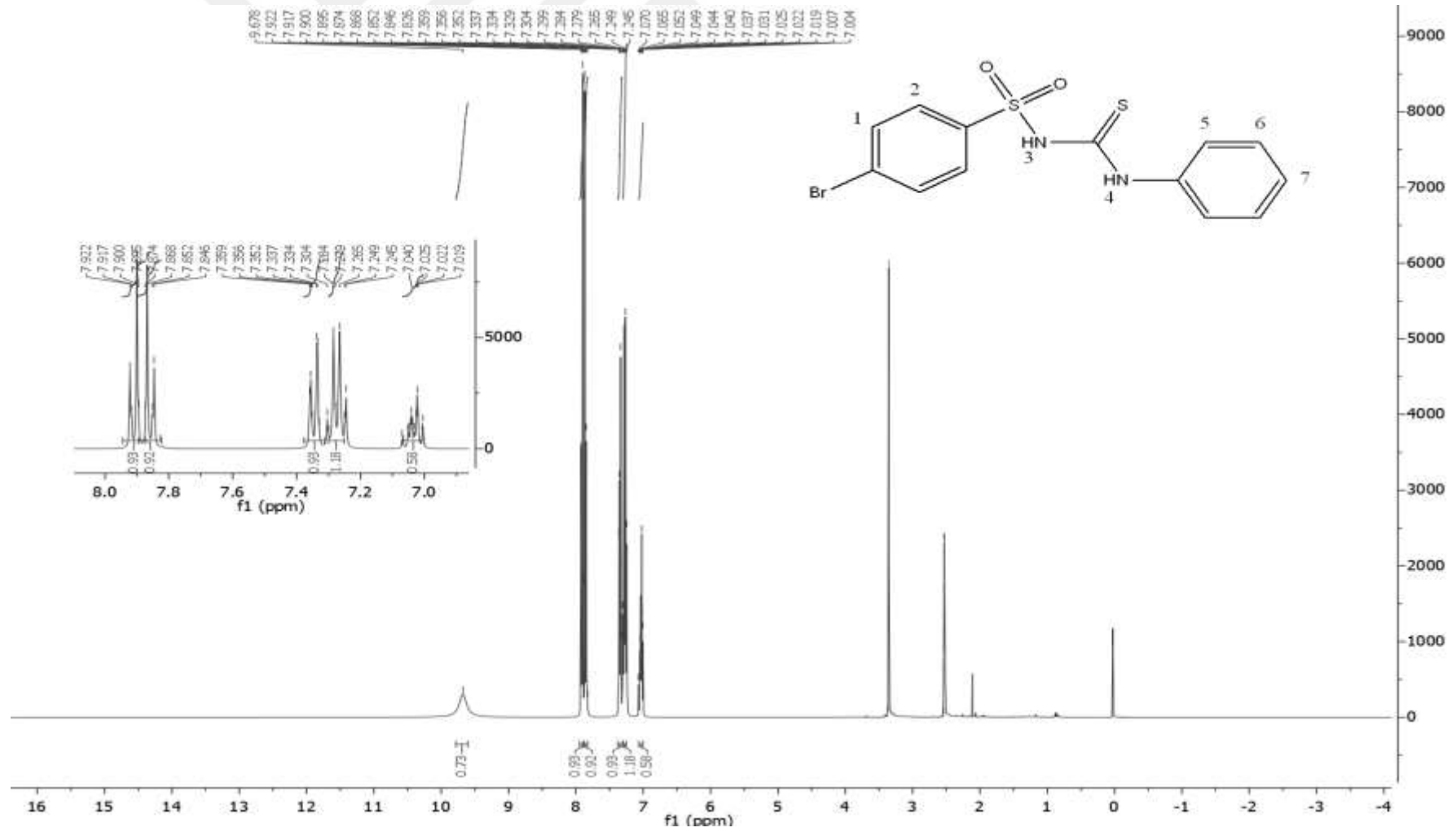
Bulunan C 42.85, H 2.37, N 7.94, S 17.95

FT IR (umaks (cm⁻¹)): 3304, 3216 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1353 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1205 (C=S gerilme bandı); 1169 (SO₂ simetric gerilme bandı); 1068 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 752 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.68 (s, 1H, **H**₃); 7.91 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, **H**₂); 7.86 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, **H**₁); 7.35 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, **H**₅); 7.30-7.25 (m, 2H, **H**₆); 7.07-7.00 (m, 1H, **H**₇).

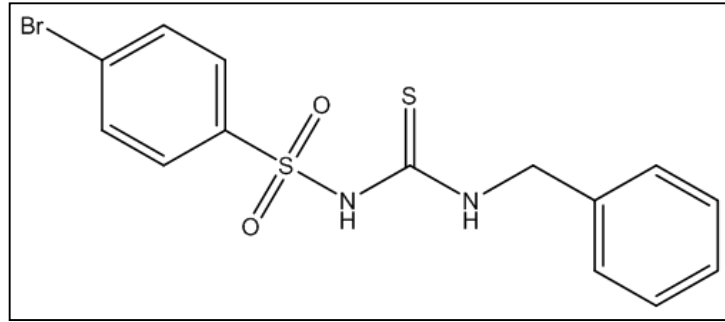


Şekil 4.1.3.2 Bileşik [2]'nin IR Spektrumu



Şekil 4.1.3.3 Bileşik [2]'nin ^1H NMR Spektrumu

4.1.4. *N*-(benzilkarbamotiyoil)-4-bromobenzenesülfonamit [3]



Şekil 4.1.4.1 Bileşik [3]'ün Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 0.126 g (0.847 mmol) benzil izotiyosiyanat 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak *N*-(benzilkarbamotiyoil)-4-bromobenzenesülfonamit [3] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi. Rengi bej, reaksiyon verimi %70, e.n. 159°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 5.244.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₄H₁₃BrN₂O₂S₂ (385,29 g/mL)

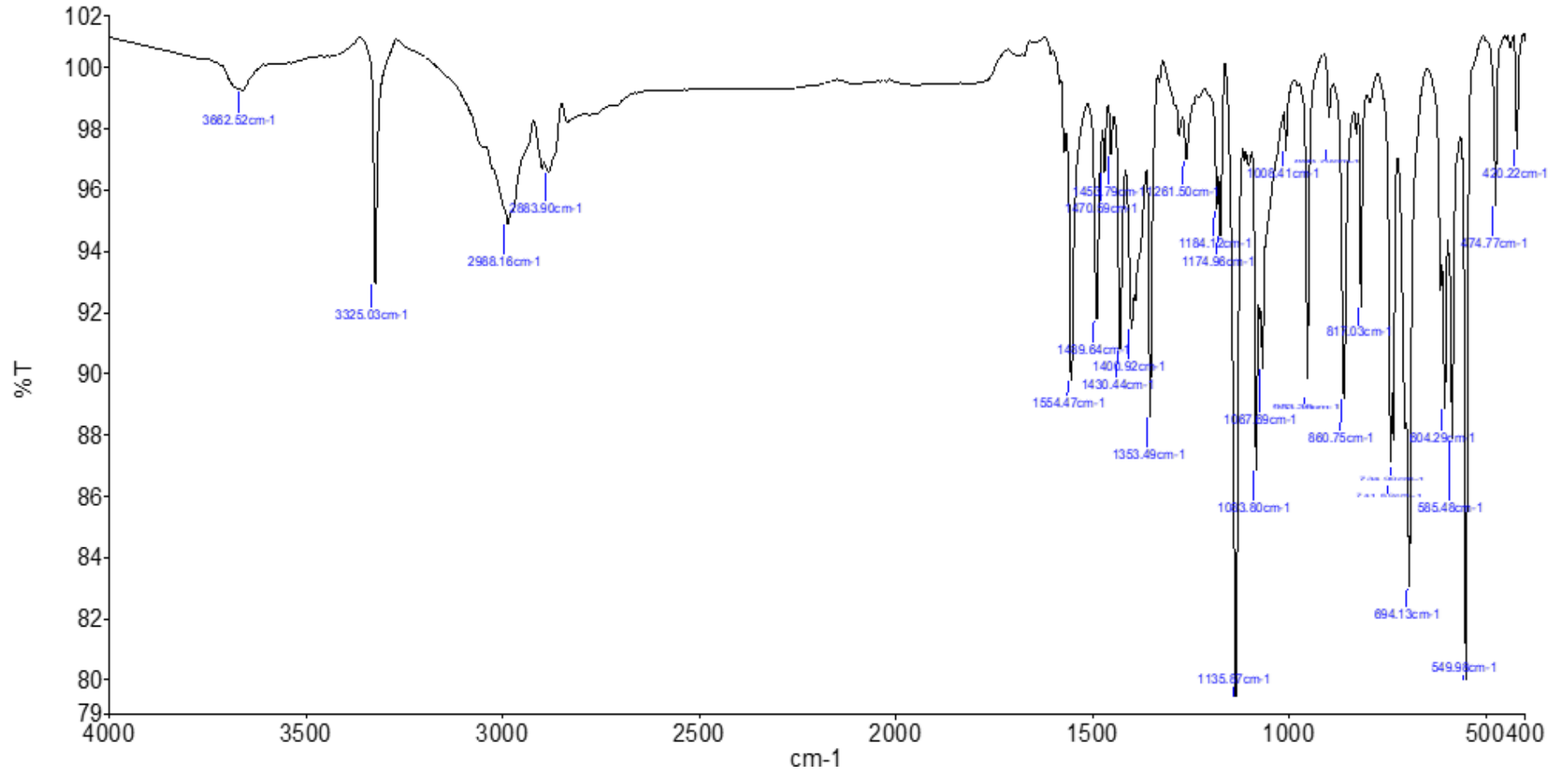
Hesaplanan C 43.64, H 3.40, N 7.27, S 16.64

Bulunan C 43.63, H 3.37, N 7.21, S 16.62

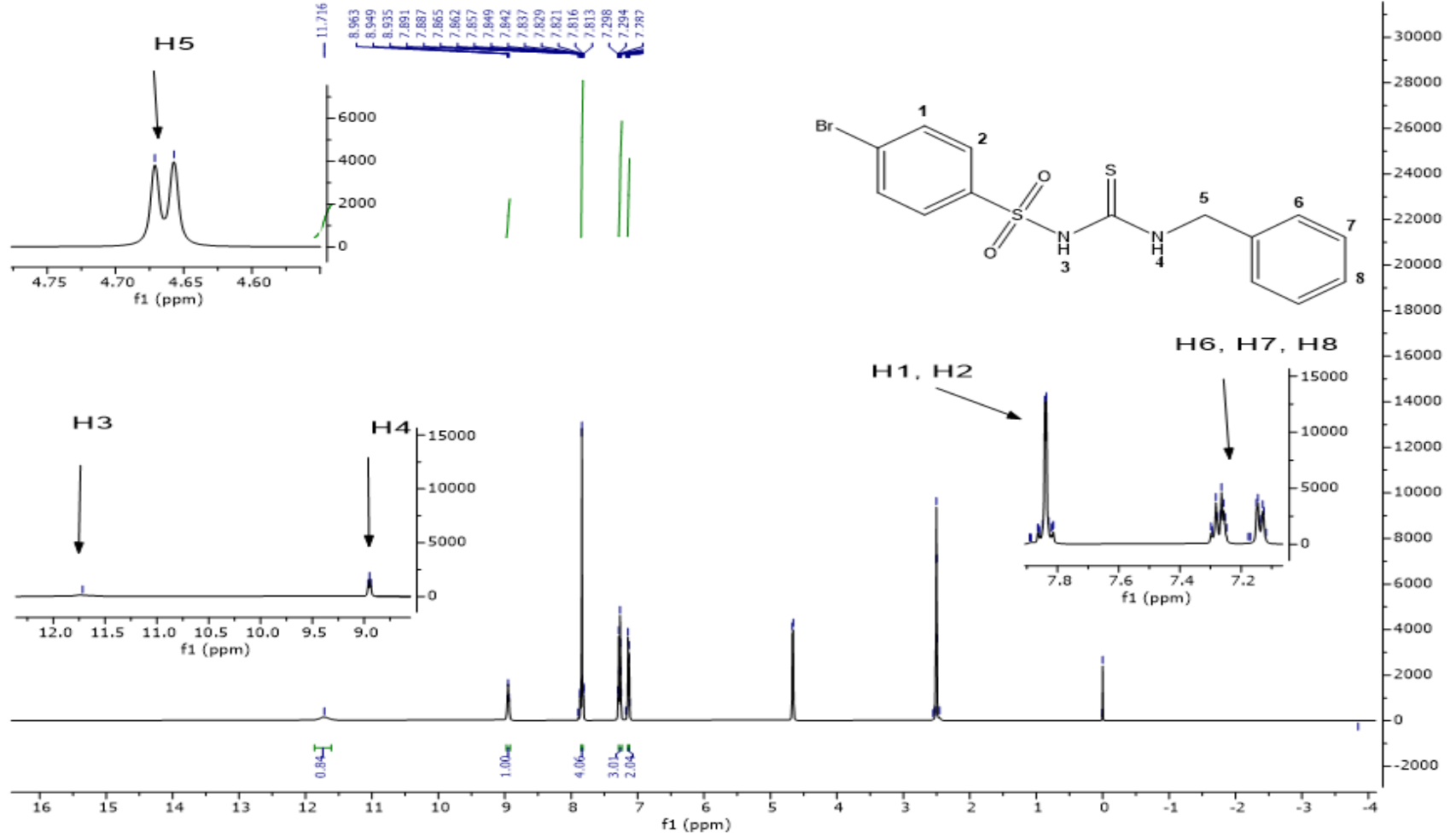
FT IR (vmax (cm⁻¹)): 3325 (N-H gerilme bandı); 2988 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2888 (Alifatik CH gerilme bandı); 1353 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1174 (C=S gerilme bandı); 1135 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1083 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 860 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 11.71 (s, 1H, **H₃**); 8.74 (s, 1H, **H₄**); 7.89-7.81 (m, 4H, **H₁**, **H₂**); 7.29-7.11 (m, 5H, **H₆**, **H₇**, **H₈**); 4.66 (d, 2H, *J*=5.6 Hz, **H₅**).

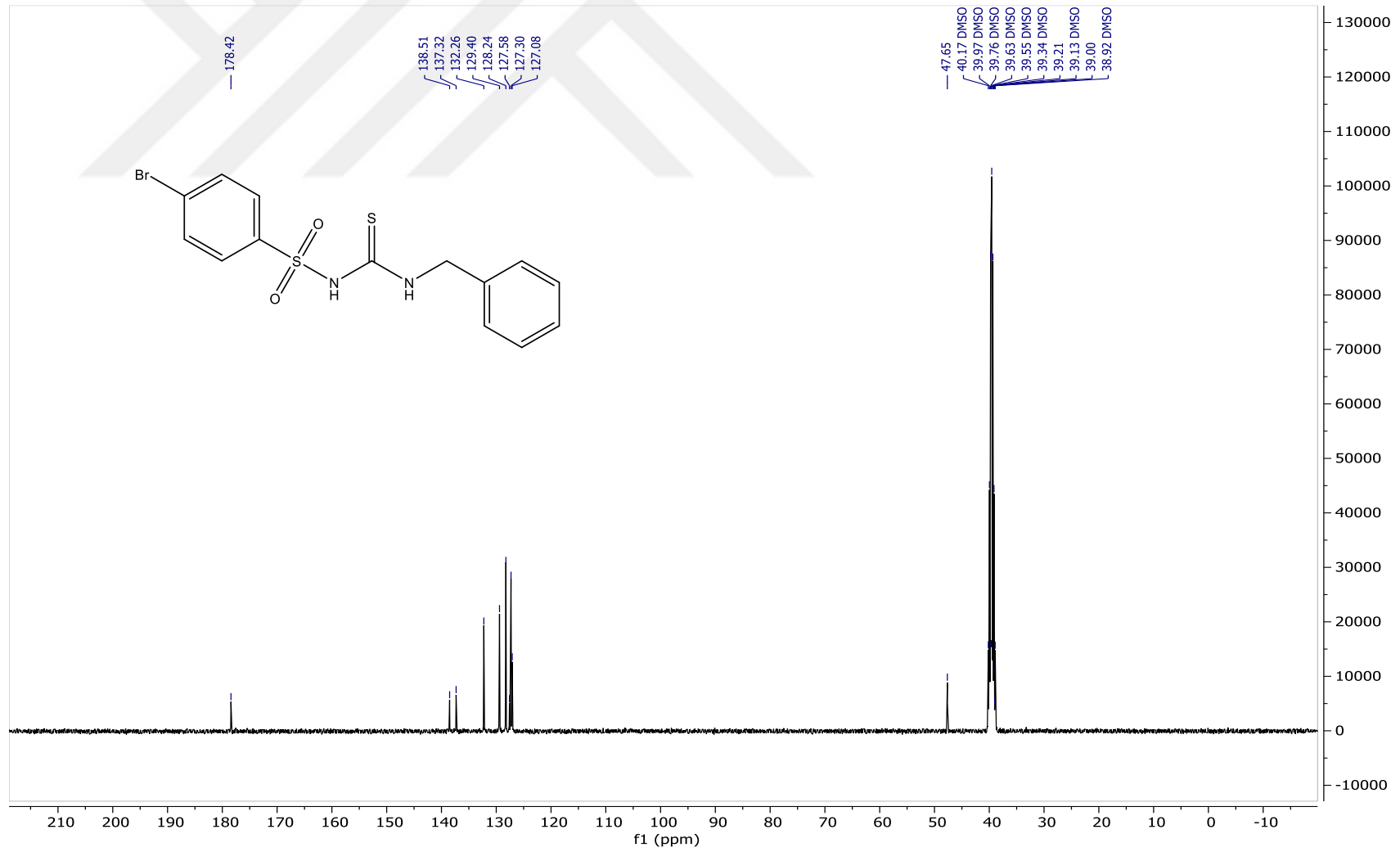
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 178.43 (C=S), 138.51, 137.32, 132.26, 129.40, 128.24, 127.59, 127.30, 127.08 (ArC), 47.65 (CH₂).



Şekil 4.1.4.2 Bileşik [3]'ün IR Spektrumu

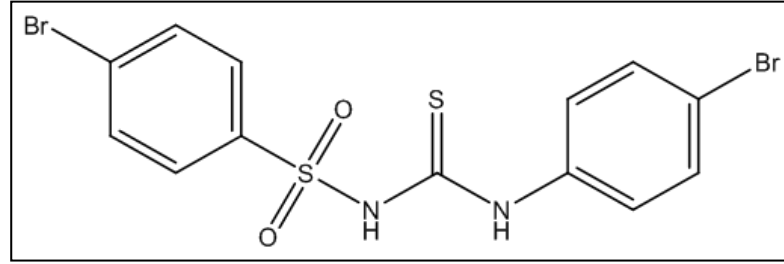


Şekil 4.1.4.3 Bileşik [3]'ün ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.1.4.4 Bileşik [3]'ün ¹³C NMR Spektrumu

4.1.5. 4-bromo-*N*-((4-bromofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [4]



Şekil 4.1.5.1 Bileşik [4]'ün Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 4-bromofenil izotiyosiyanat 0.1813 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-((4-bromofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [4] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi. Rengi bej, reaksiyon verimi %61, e.n. 216°C olarak tespit edildi.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₃H₁₀Br₂N₂O₂S₂ (450,16 g/mol)

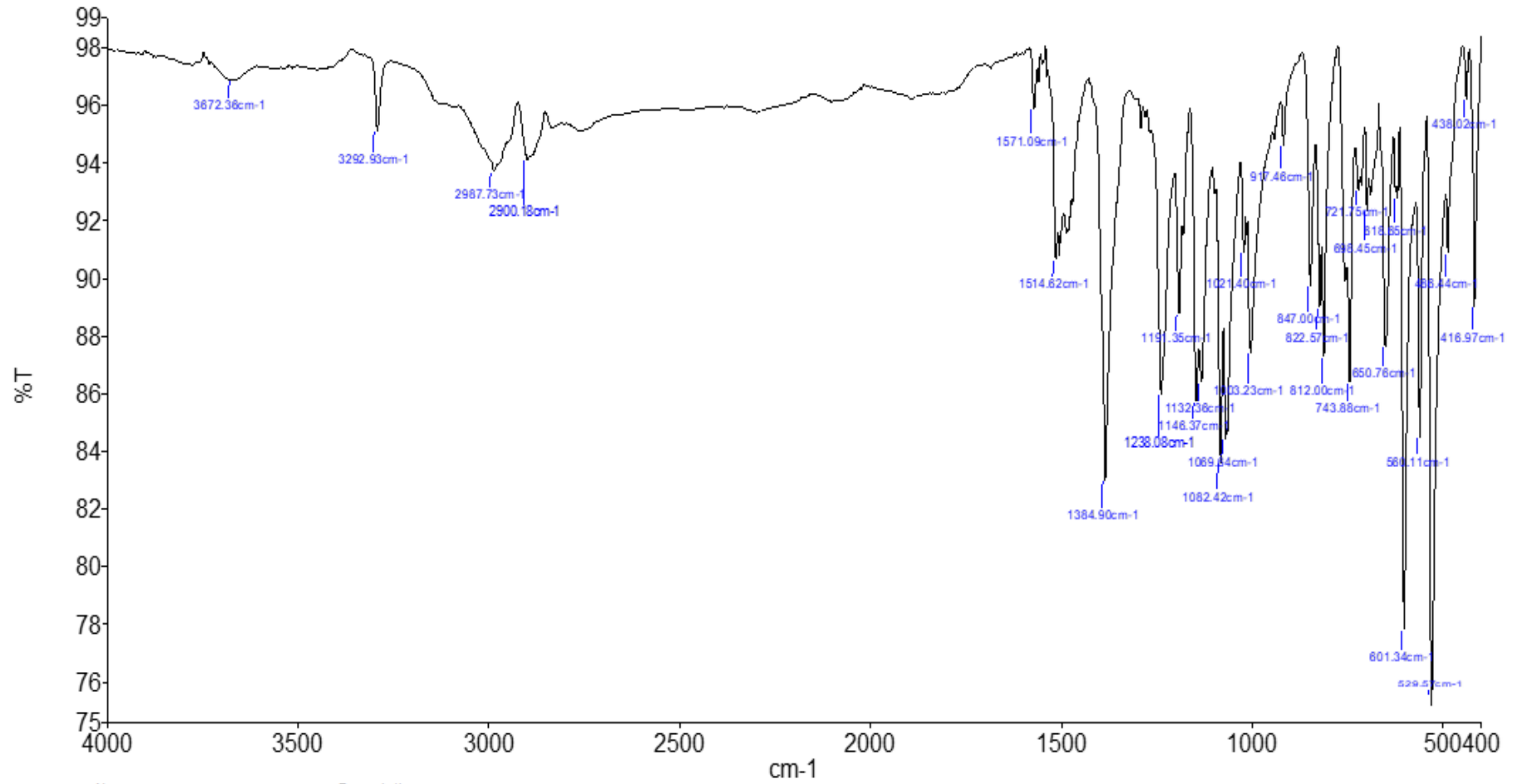
Hesaplanan C 34.69, H 2.24, N 6.22, S 14.24

Bulunan C 34.97, H 2.82, N 6.70, S 14.94

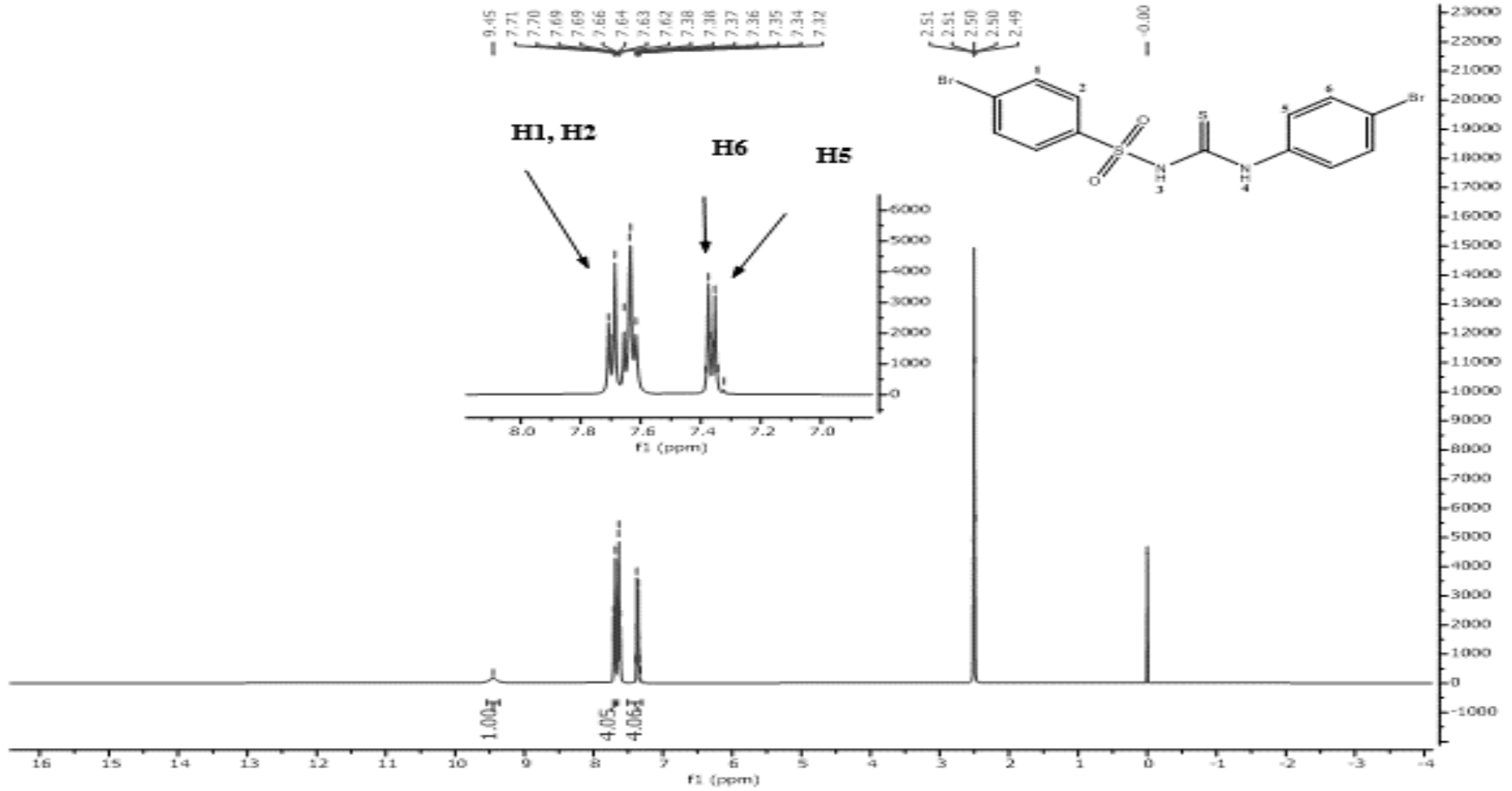
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3292 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1384 1367 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1191 (C=S gerilme bandı); 1146 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1082 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 812 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.45 (s, 1H, H₃) 7.71-7.62 (m, 4H, H₁, H₂) 7.36 (d, 4H, *J*=12 Hz, H₅, H₆)

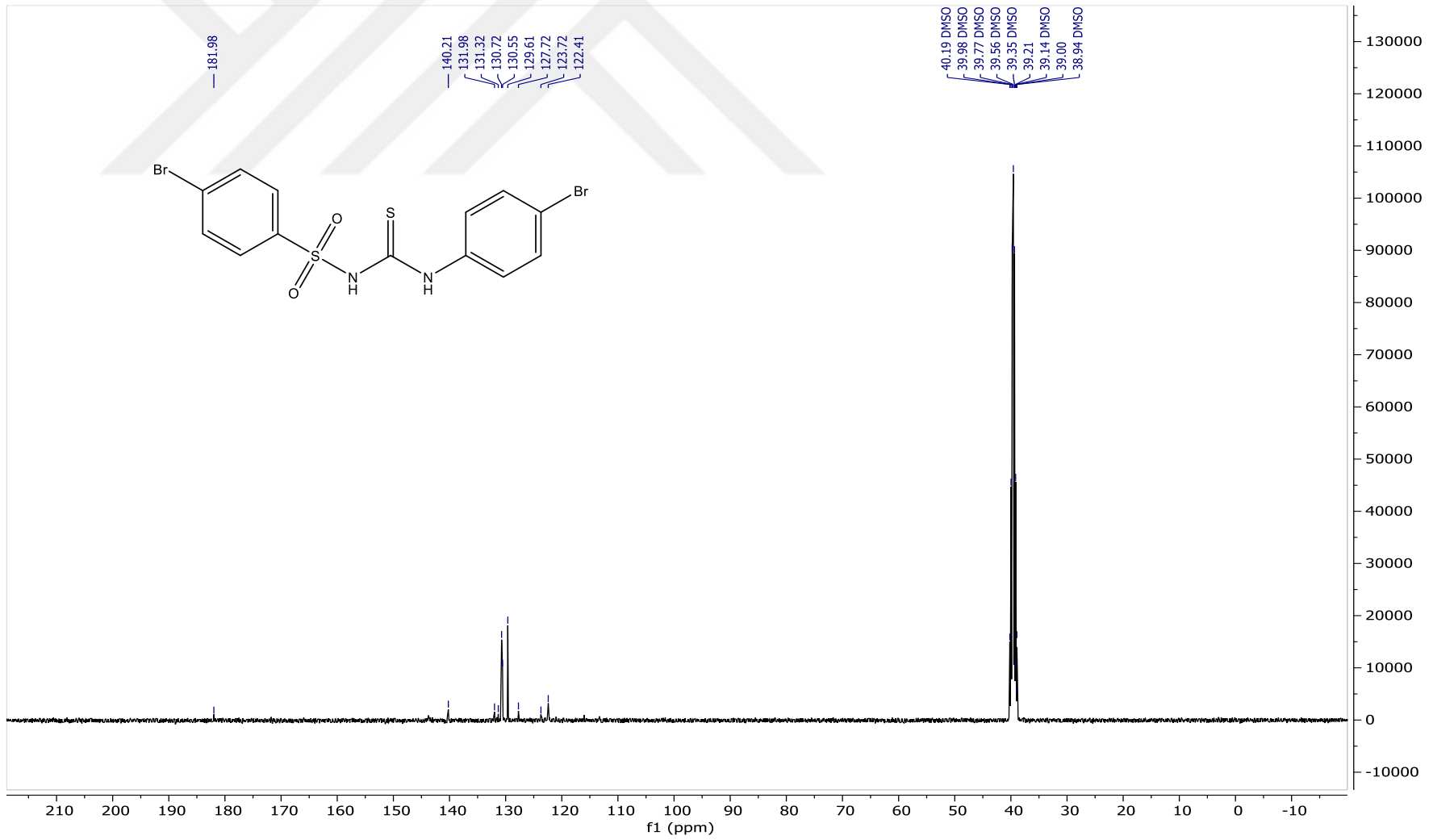
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 181.98 (C=S), 140.21, 131.99, 131.32, 130.55, 129.62, 127.72, 123.72, 122.41 (ArC).



Şekil 4.1.5.2 Bileşik [4]'ün IR Spektrumu

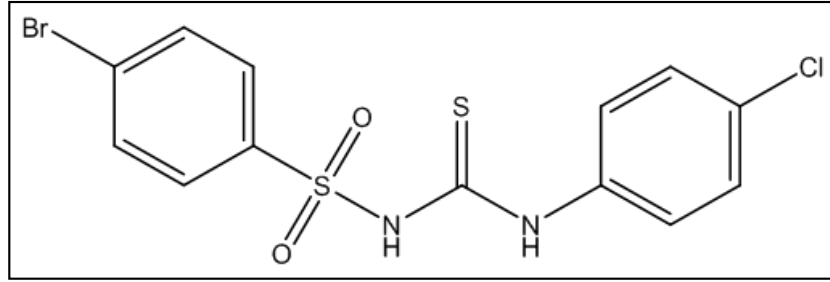


Şekil 4.1.5.3 Bileşik [4]'ün ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.1.5.4 Bileşik [4]'ün ¹³C NMR Spektrumu

4.1.6. 4-bromo-*N*-((4-klorofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [5]



Şekil 4.1.6.1 Bileşik [5]'in Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 4-klorofenil izotiyosiyanat 0.143 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-((4-klorofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [5] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi. Rengi beyaz, reaksiyon verimi % 58, e.n. 182°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 5.139.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₃H₁₀BrClN₂O₂S₂ (405,71 g/mol)

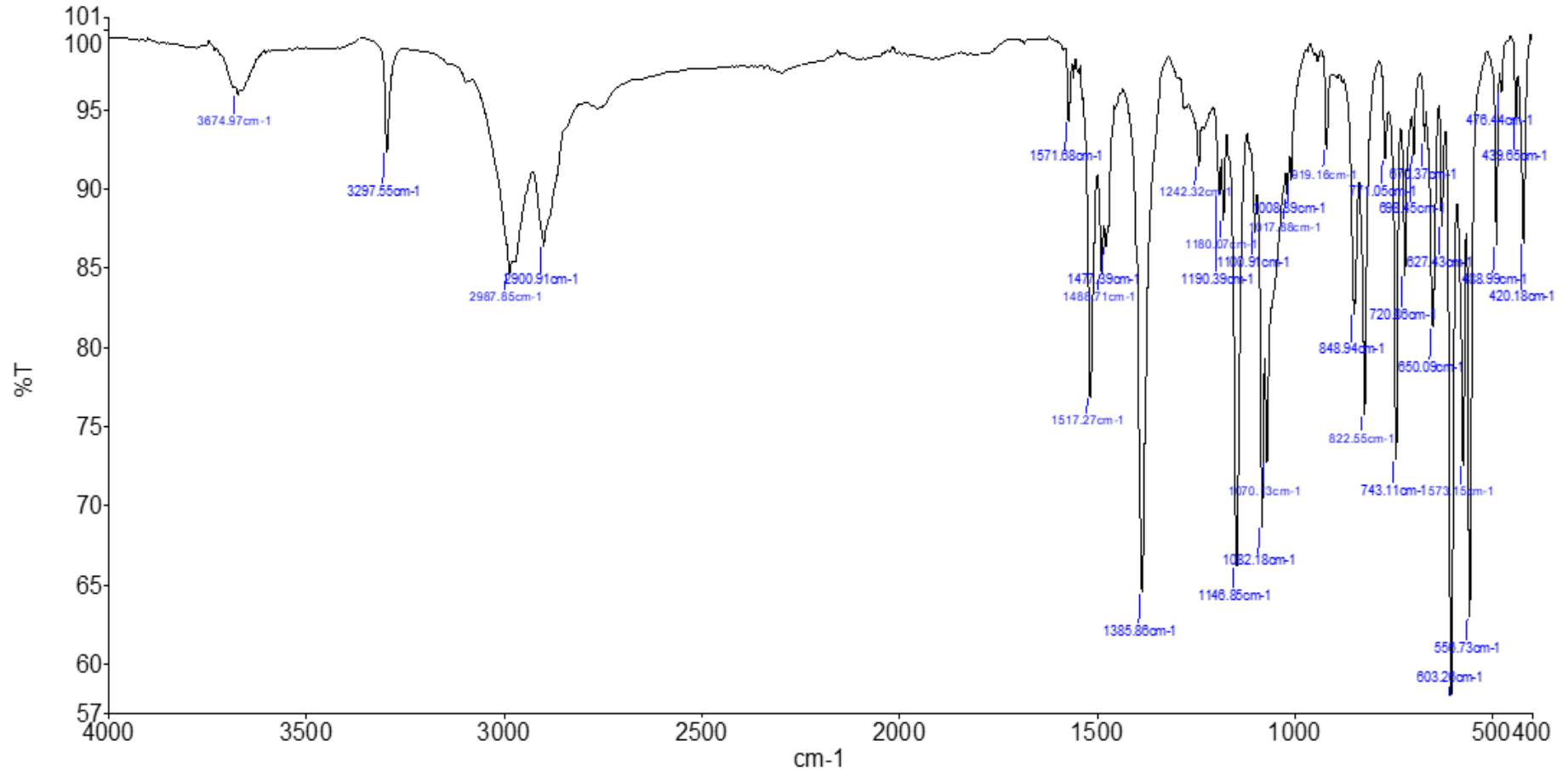
Hesaplanan C 38.49, H 2.48, N 6.90, S 15.80

Bulunan C 38.07, H 2.07, N 6.30, S 15.06

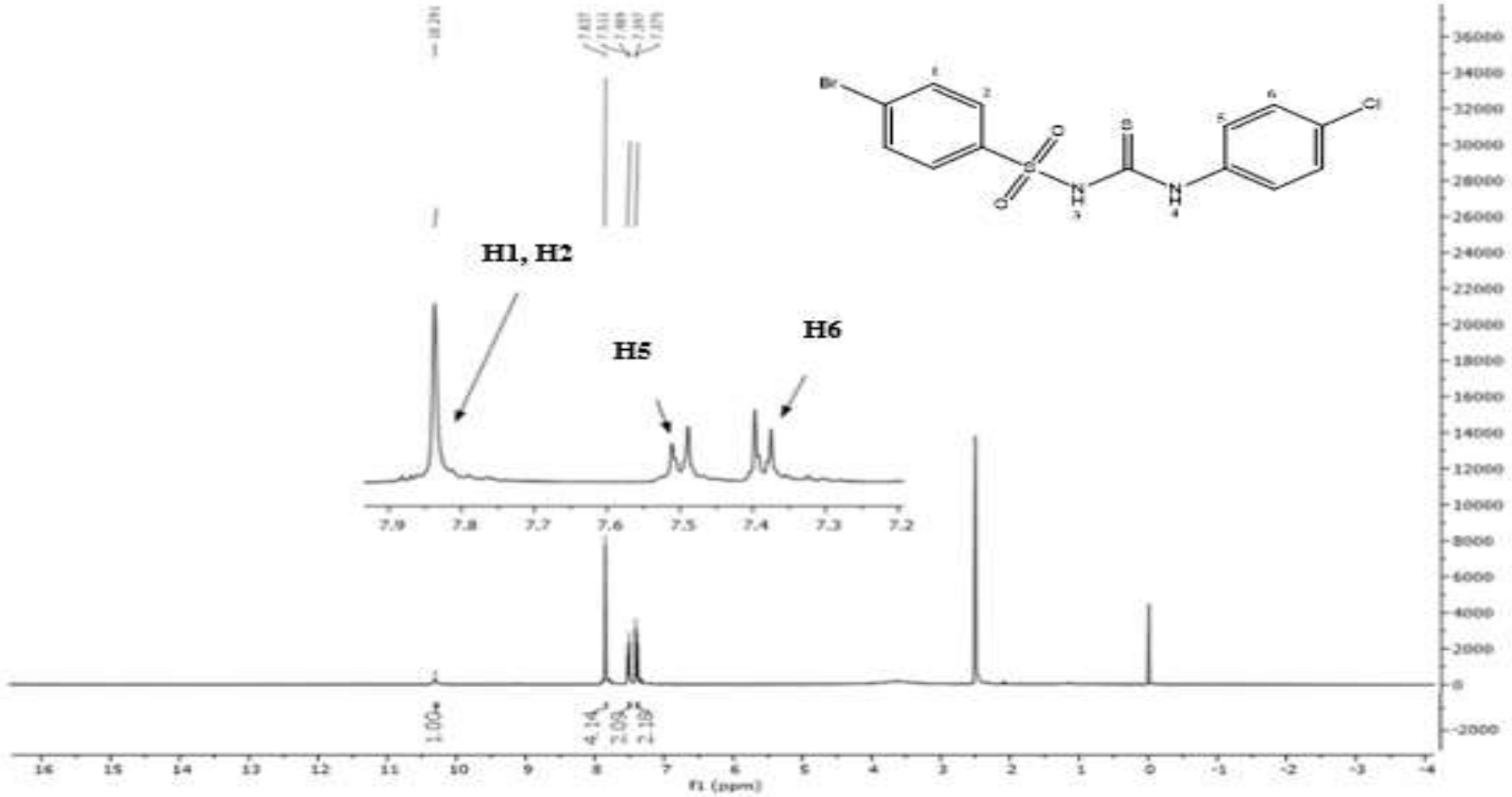
FT IR (umaks (cm⁻¹)): 3297 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1385 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1180 (C=S gerilme bandı); 1146 (SO₂ simetric gerilme bandı); 1082 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 822 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm):10.29 (s, 1H, **H**₃); 7.83 (s, 4H, **H**₁, **H**₂); 7.50 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, **H**₅); 7.38 (d, 2H, *J*=12 Hz, **H**₆).

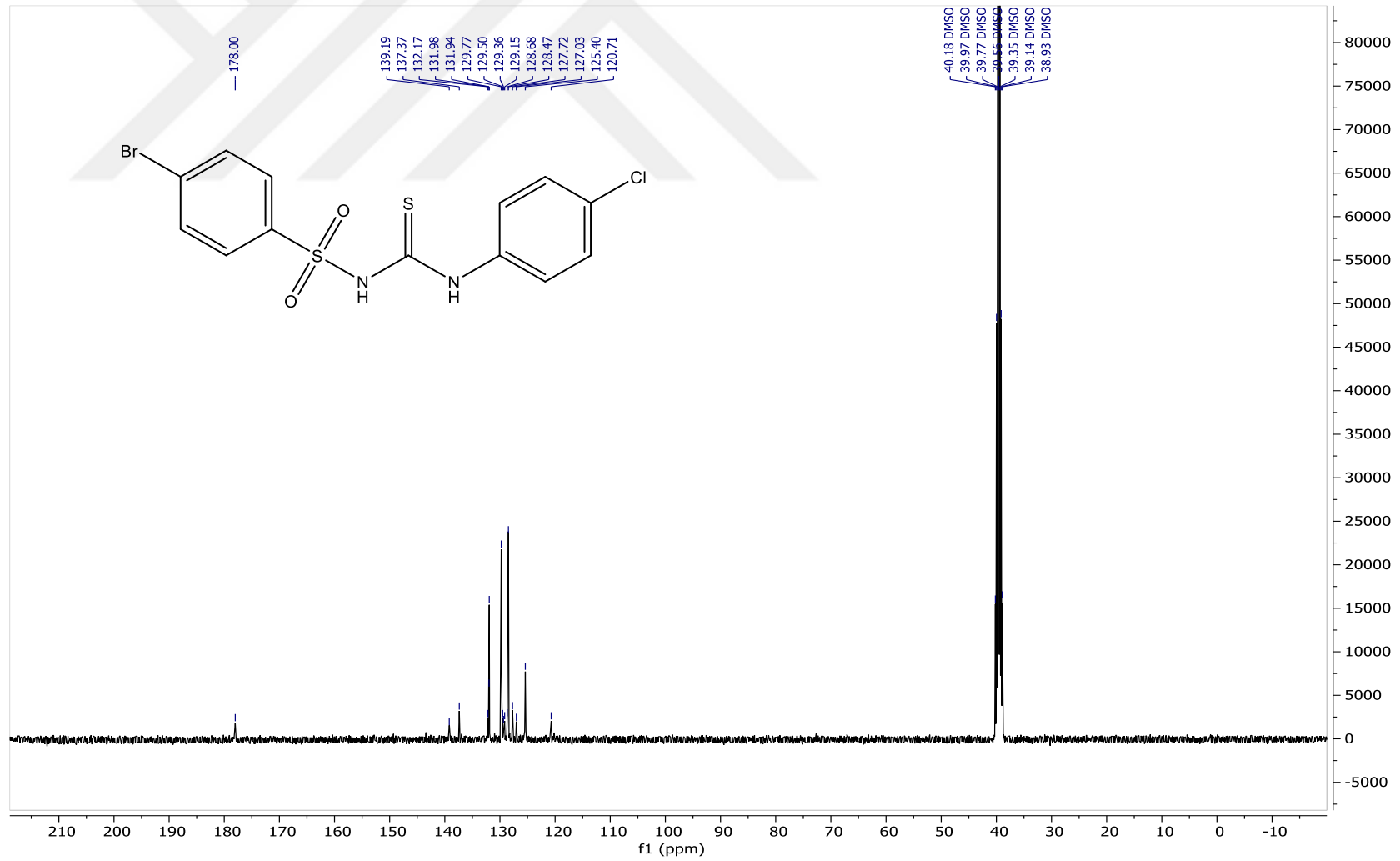
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm):178 (C=S), 139.20, 137.37, 132.17, 131.94, 128.68, 125.40, 120.71 (**ArC**).



Şekil 4.1.6.2 Bileşik [5]'in IR Spektrumu

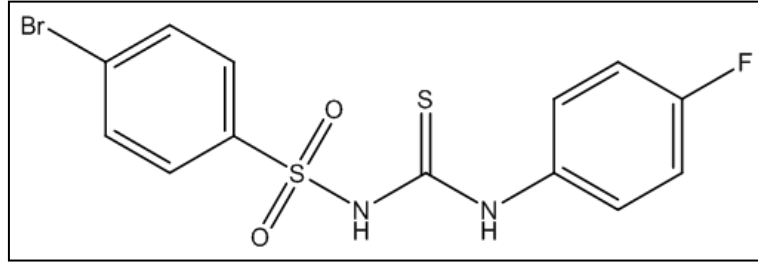


Şekil 4.1.6.3 Bileşik [5]'in ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.1.6.4 Bileşik [5]'in ¹³C NMR Spektrumu

4.1.7. 4-bromo-*N*-((4-florofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [6]



Şekil 4.1.7.1 Bileşik [6]'nın Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847mmol) ve 4-florofenil izotiyosyanat 0.129 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-((4-florofenil)karbamotiyoil)benzenesülfonamit [6] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi. Rengi beyaz, reaksiyon verimi % 83, e.n. 163°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.445.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₃H₁₀BrFN₂O₂S₂ (389,26 g/mol)

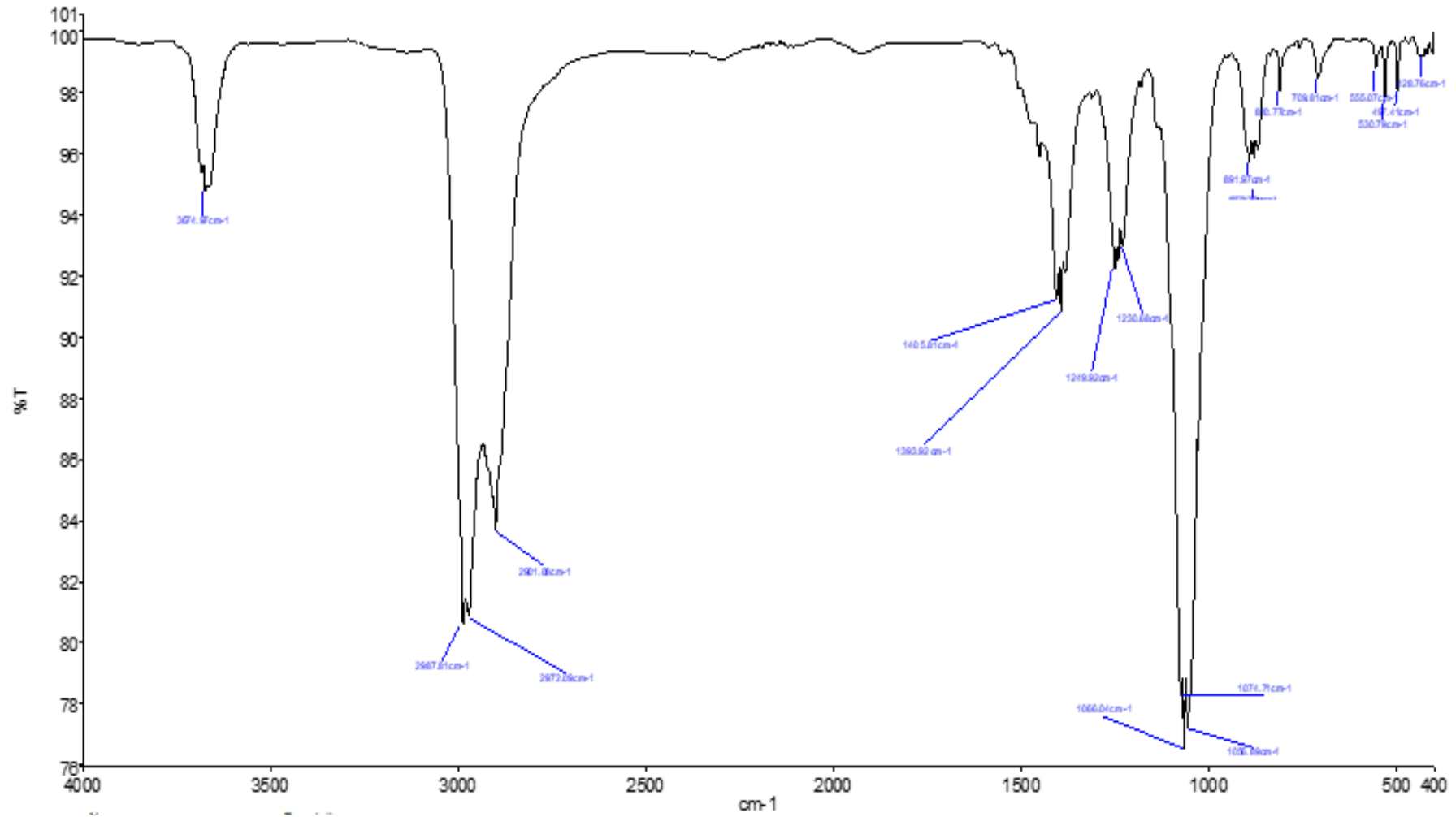
Hesaplanan C 40.11, H 2.59, N 7.20, S 16.47

Bulunan C 40.91, H 2.97, N 7.99, S 16.97

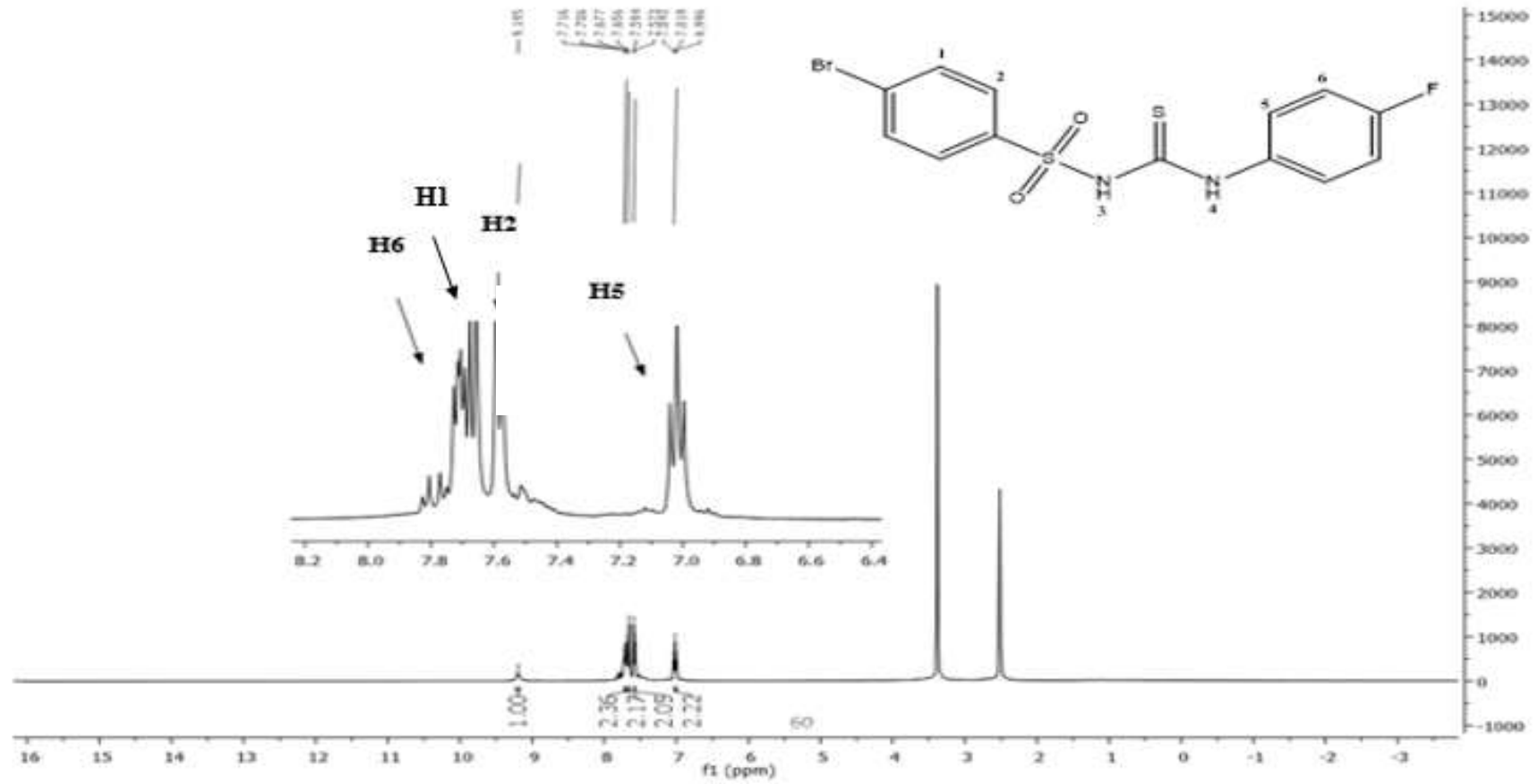
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3347 (N-H gerilme bandı); 2967 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1363 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1220 (C=S gerilme bandı); 1074 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1066 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 891 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.19 (s, 1H, H₃) 7.83-7.57 (m, 6H, H₆, H₁, H₂) 7.04-7.0 (t, 2H, H₅).

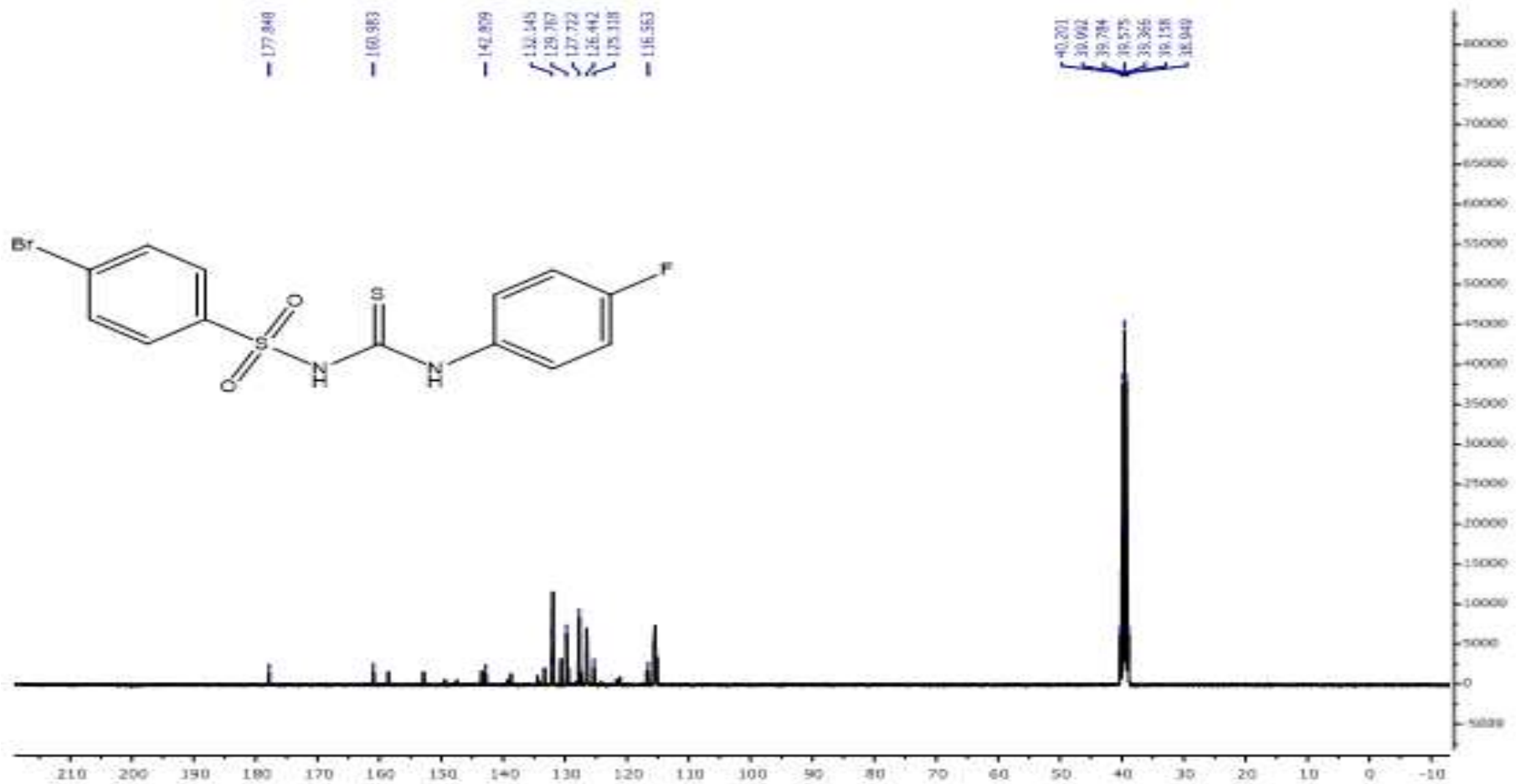
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 177.85 (C=S), 160.98 (C-F), 142.81, 132.15, 129.77, 127.72, 126.44, 116.32, 120.56 (ArC).



Şekil 4.1.7.2 Bileşik [6]'nın IR Spektrumu

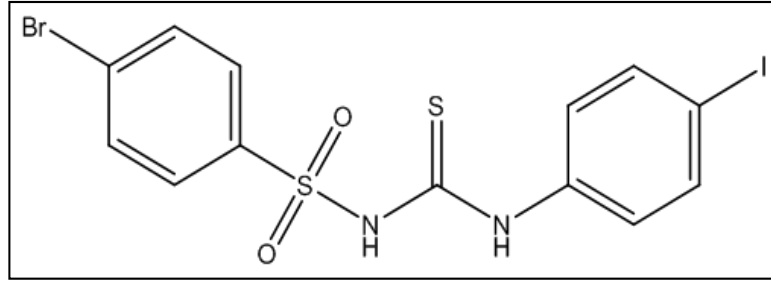


Şekil 4.1.7.3 Bileşik [6]'nın ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.1.7.4 Bileşik [6]'nın ^{13}C NMR Spektrumu

4.1.8. 4-bromo-*N*-((4-iyodofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [7]



Şekil 4.1.8.1 Bileşik [7]'nin Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 4-iyodofenil izotiyosiyanat 0.221 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-((4-iyodofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [7] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi. Rengi açık sarı, reaksiyon verimi %63, e.n. 205°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.349.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₃H₁₀BrIN₂O₂S₂ (497,16 g/mol)

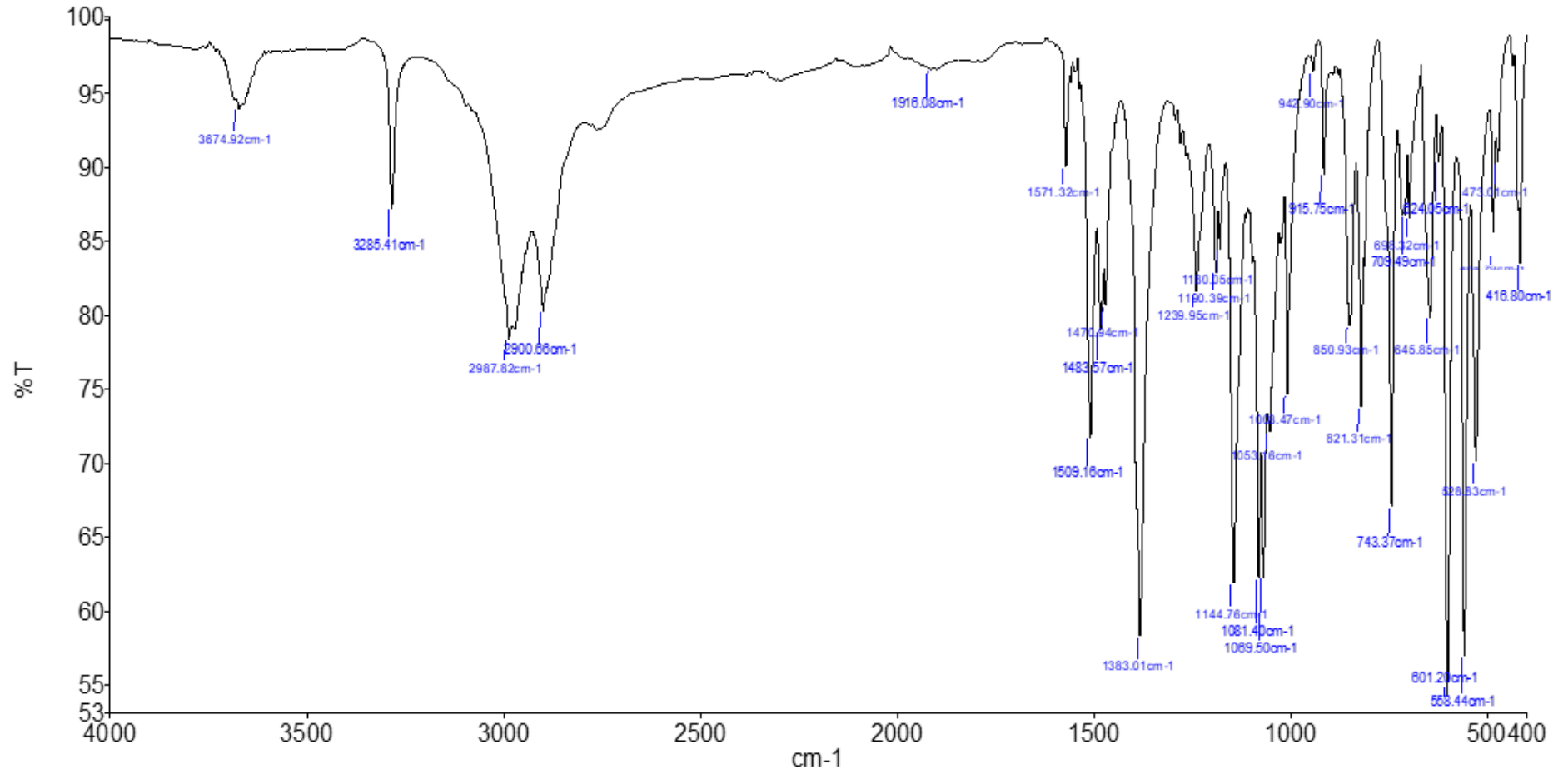
Hesaplanan C 31.41, H 2.03, N 5.63, S 12.90

Bulunan C 31.91, H 2.61, N 5.00, S 12.11

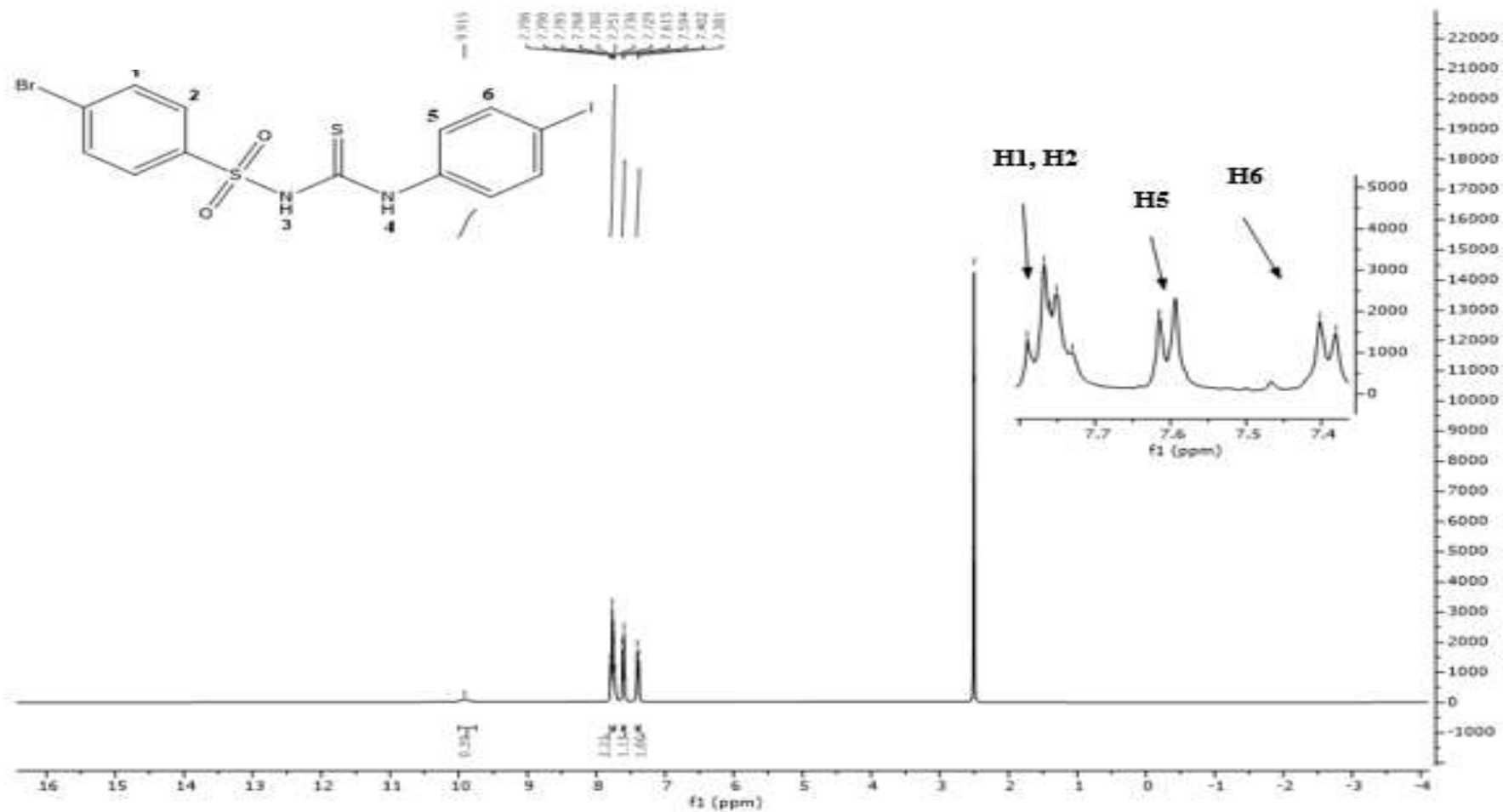
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3285 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1383 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1190 (C=S gerilme bandı); 1144 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1081 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 1070 (Aromatik C-I gerilme bandı); 821 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.91 (s, 1H, H₃) 7.77-7.75 (m, 4H, H₁, H₂) 7.60 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H₆) 7.39 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H₅).

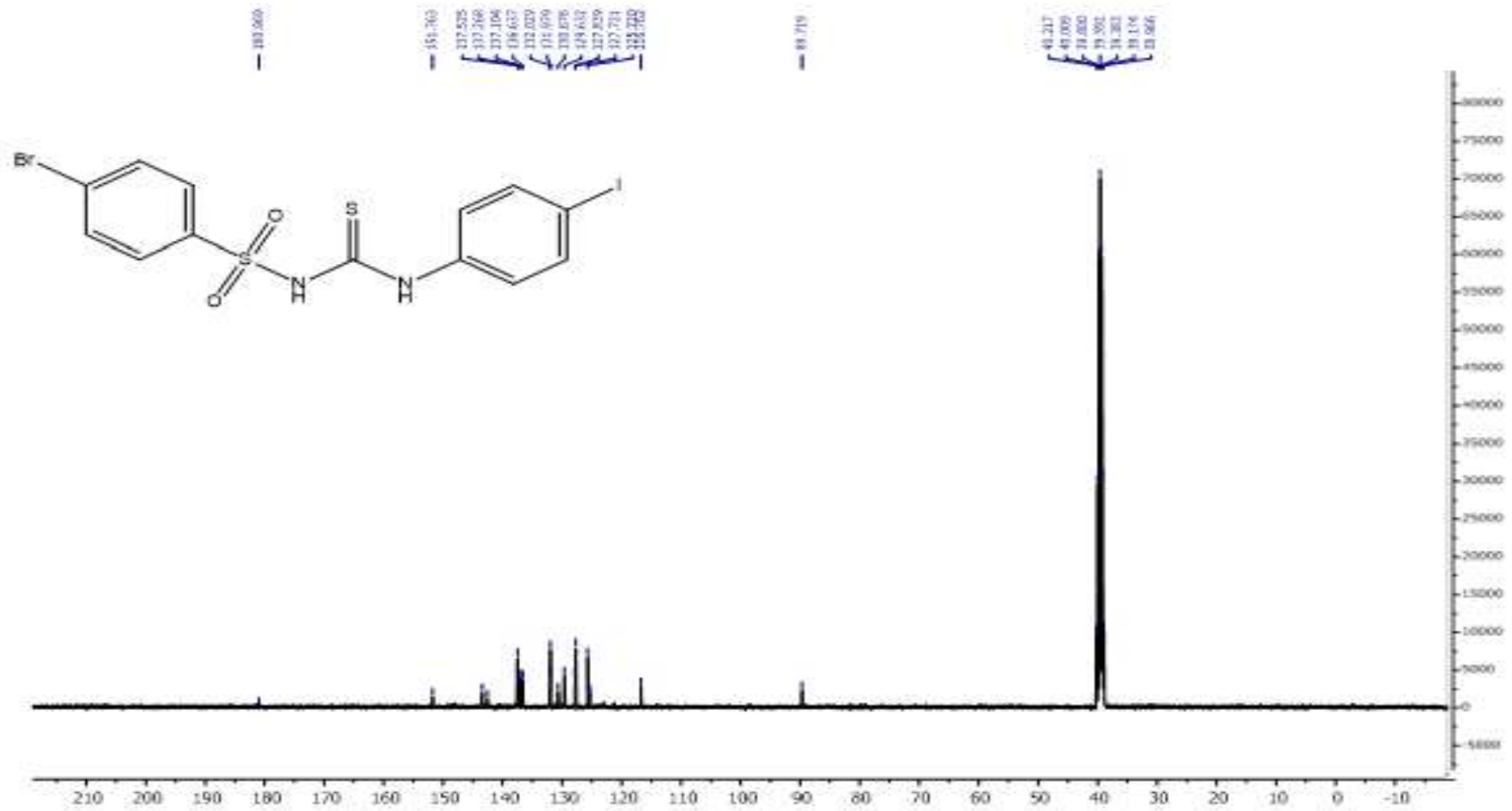
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 180.9 (C=S), 151.76, 137.53, 137.27, 137.10, 132.03, 131.98, 130.68, 129.63, 127.84, 116.76 (ArC), 89.72 (C-I).



Şekil 4.1.8.2 Bileşik [7]'nin IR Spektrumu

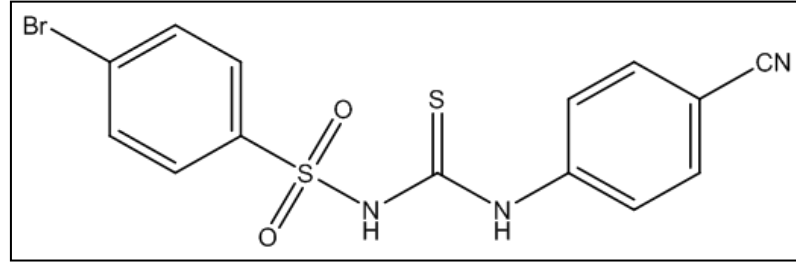


Şekil 4.1.8.3 Bileşik [7]'nin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.1.8.4 Bileşik [7]'nin ^{13}C NMR Spektrumu

4.1.9. 4-bromo-*N*-((4-siyanofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [8]



Şekil 4.1.9.1 Bileşik [8]'in Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 4-siyanofenil izotiyosiyanat 0.135 g (0.847 mmol) 3.2.2'de verilen yöntemle göre reaksiyon sonucunda 4-bromo-*N*-((4-siyanofenil) karbamotiyoil)benzenesülfonamit [8] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanol kullanılarak kristallendirme yapıldı. Rengi sarı, reaksiyon verimi %47, e.n. 169°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.498.

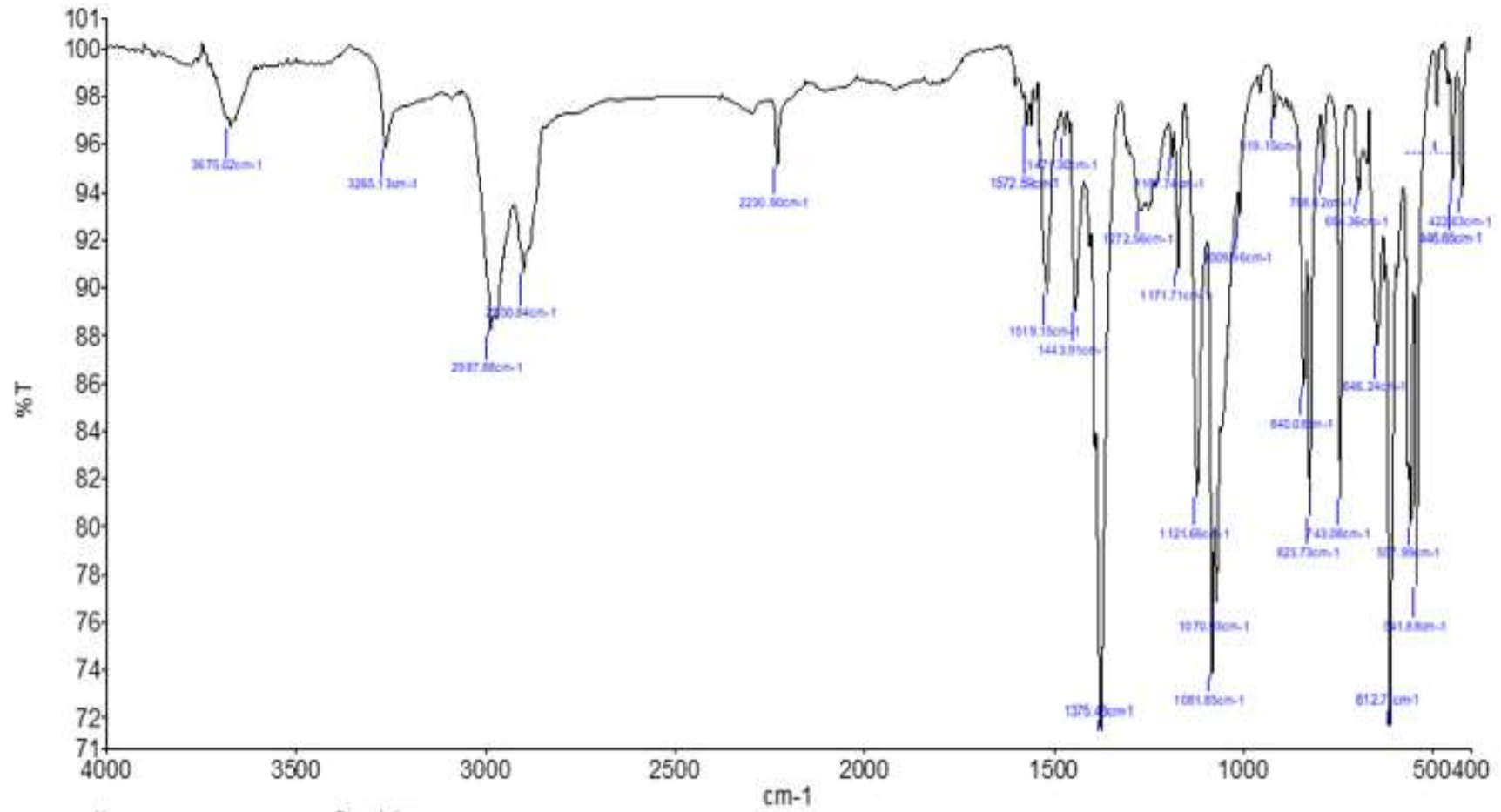
Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₄H₁₀BrN₃O₂S₂ (396,28 g/mol)

Hesaplanan C 42.43, H 2.54, N 10.60, S 16.18

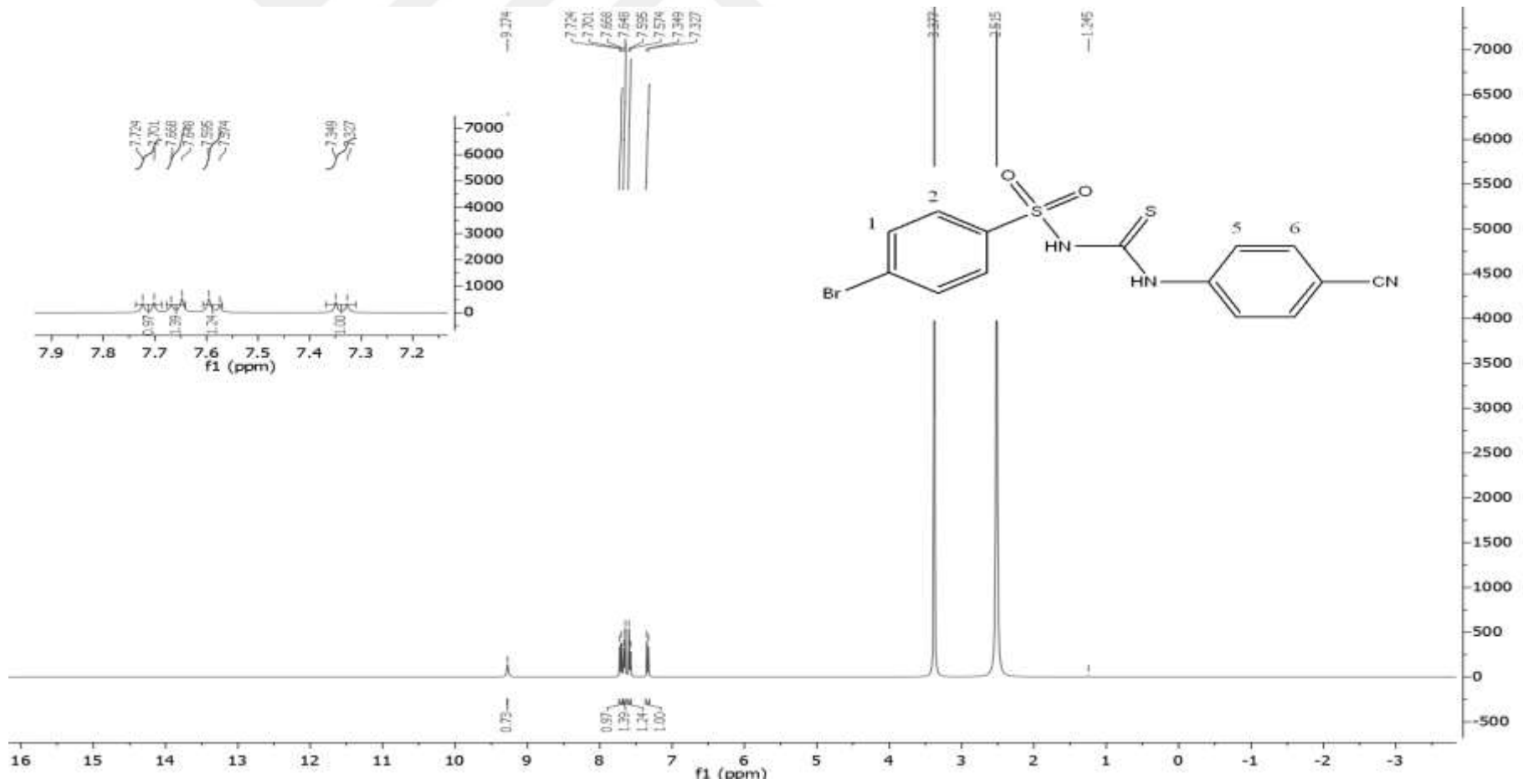
Bulunan C 42.80, H 2.64, N 10.75, S 16.37

FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3265 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2230 (CN gerilme bandı); 1375 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1172 (C=S gerilme bandı); 1121 (SO₂ simetric gerilme bandı); 1070 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 824 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.27 (s, 1H, H₃); 7.71 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, H₂); 7.66 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, H₅); 7.58 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, H₁); 7.34 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, H₆).

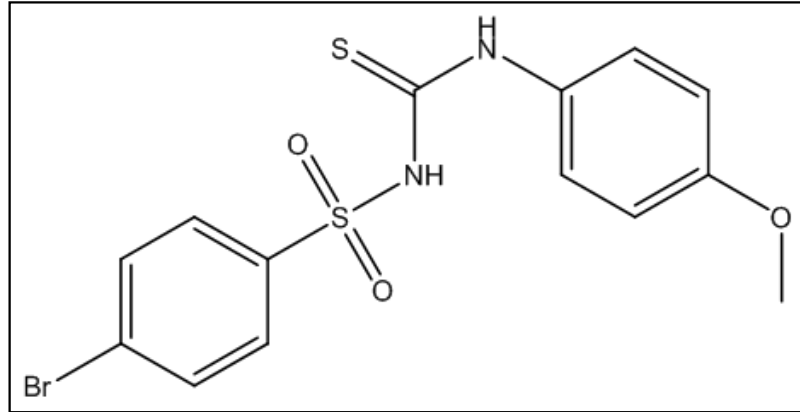


Şekil 4.1.9.2 Bileşik [8]'in IR Spektrumu



Şekil 4.1.9.3 Bileşik [8]'in ^1H NMR Spektrumu

4.1.10. 4-bromo-*N*-((4-metoksifenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [9]



Şekil 4.1.10.1 Bileşik [9]'un Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 4-metoksifenil izotiyosiyanat 0.139 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-((4-metoksifenil)karbamotiyoil)benzenesülfonamit [9] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanol kullanılarak kristallendirme yapıldı. Rengi beyaz, reaksiyon verimi %72, e.n. 151°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.775.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₄H₁₃BrN₂O₃S₂ (401,29 g/mol)

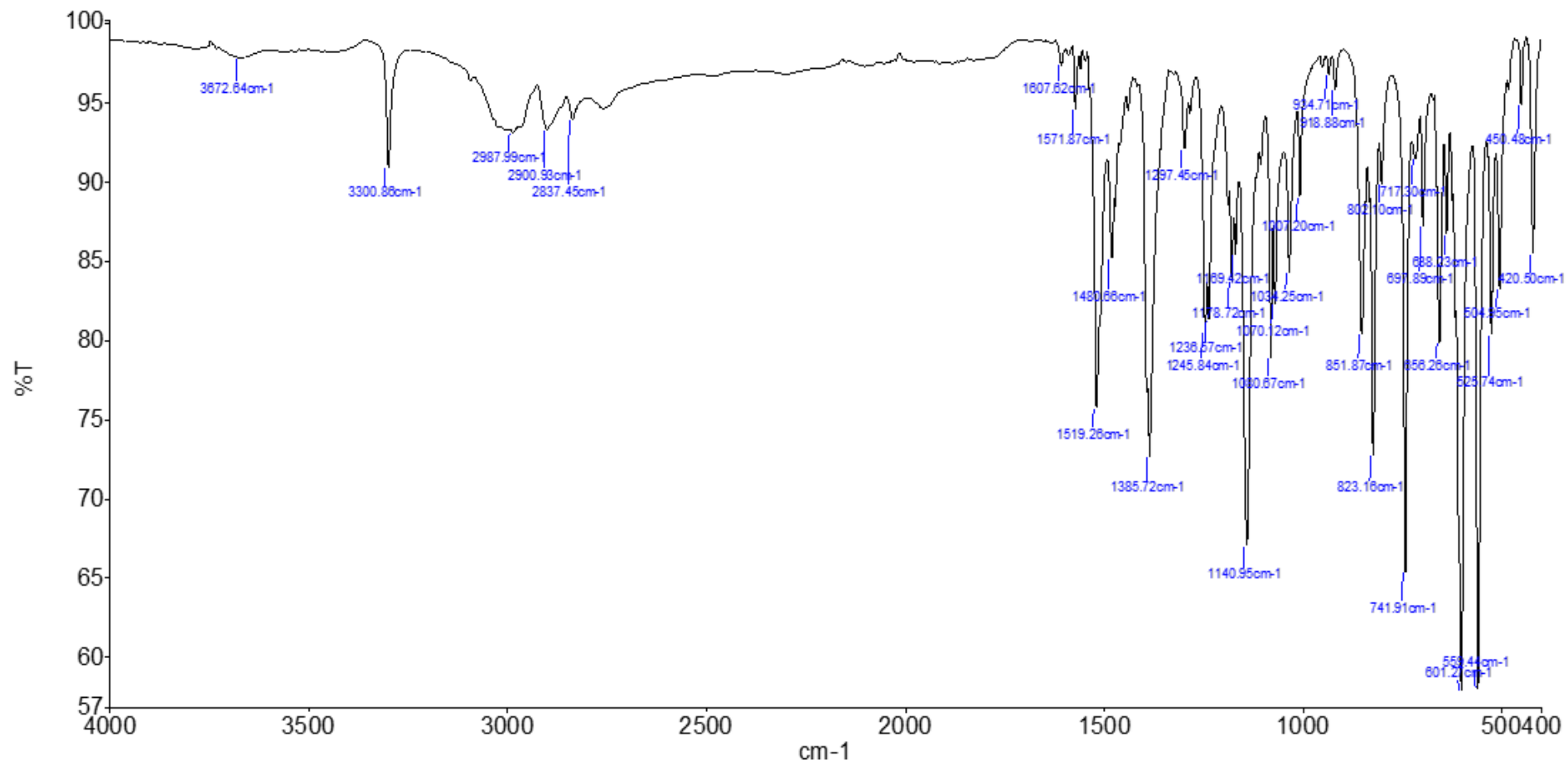
Hesaplanan C 41.90, H 3.27, N 6.98, S 15.98

Bulunan C 41.00, H 3.84, N 6.17, S 15.07

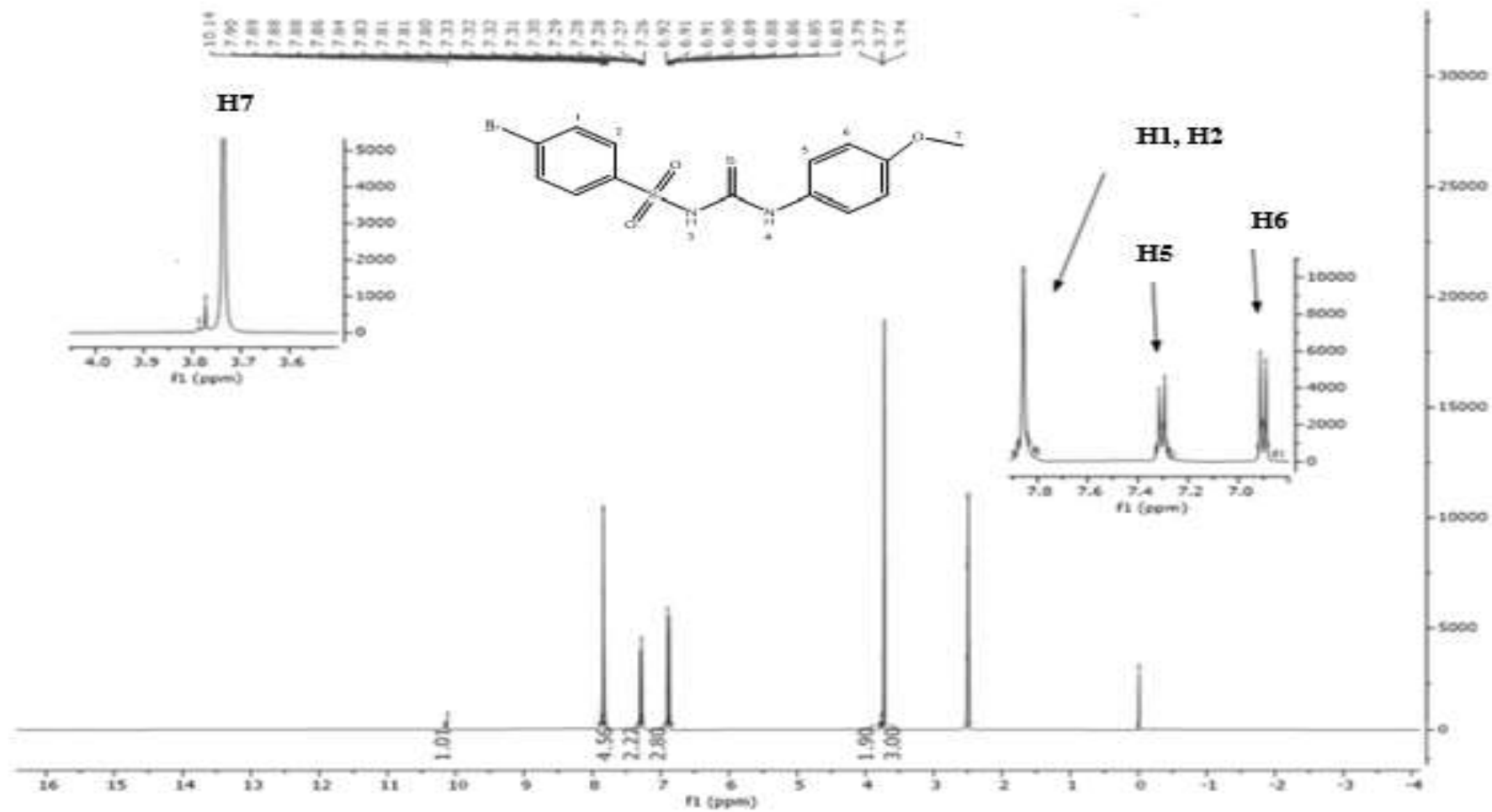
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3300 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2900, 2837 (Alifatik C-H); 1385 (SO₂ asimetric gerilme bandı); 1178 (C=S gerilme bandı); 1140 (SO₂ simetric gerilme bandı); 1081 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 823 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 10.14 (s, 1H, H₃) 7.86 (s, 4H, H₁, H₂) 7.33-7.26 (m, 2H, H₅) 6.92-6.83 (m, 2H, H₆) 3.74 (s, 3H, H₇).

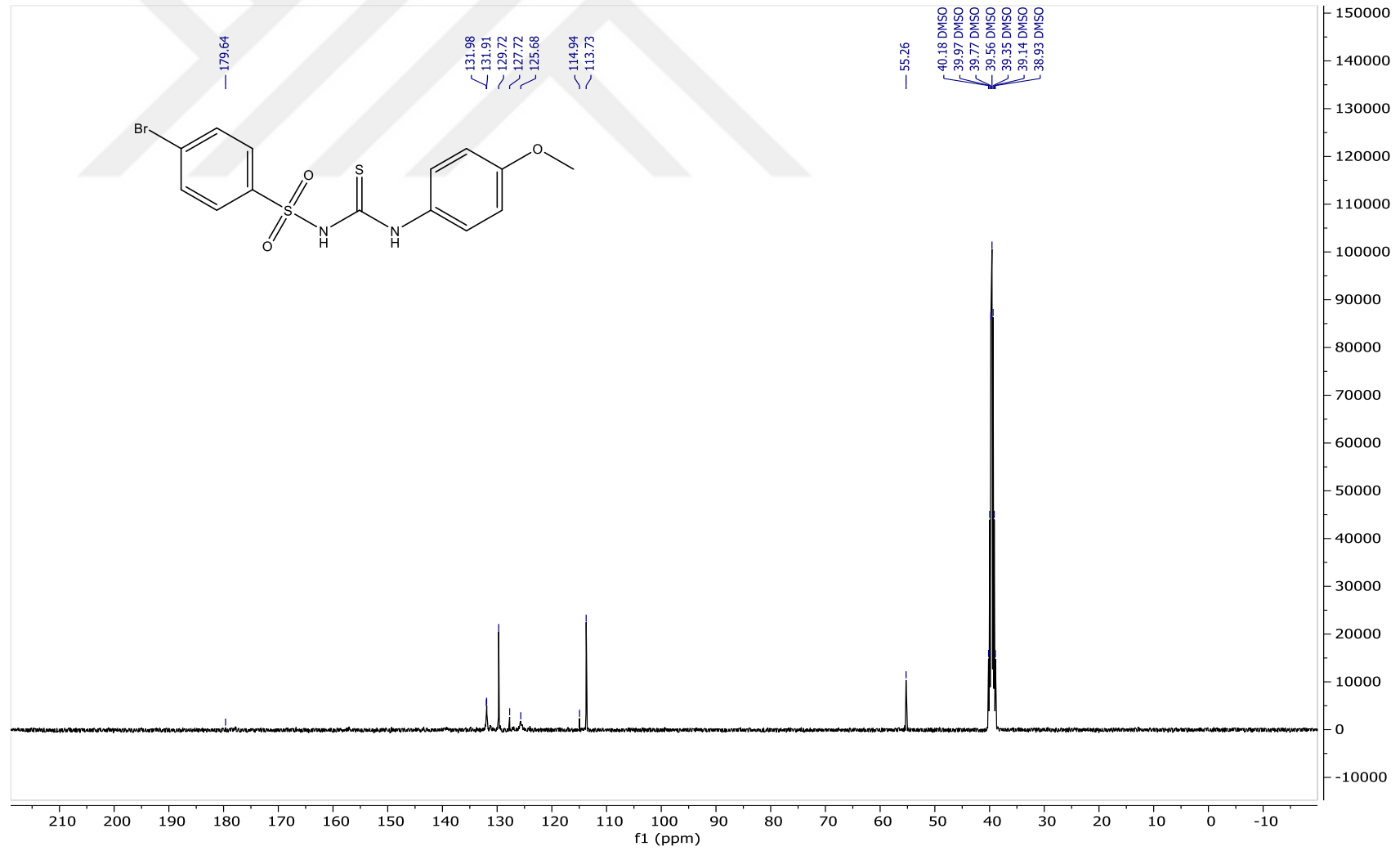
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 179.64 (C=S), 131.99, 131.92, 129.72, 127.72, 125.68, 122.87, 114.94, 113.73 (ArC), 55.26 (OCH₃).



Şekil 4.1.10.2 Bileşik [9]'un IR Spektrumu

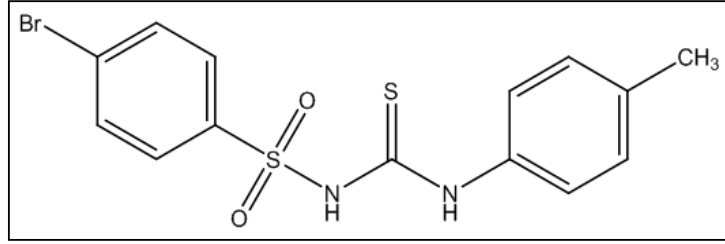


Şekil 4.1.10.3 Bileşik [9]'un ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.1.10.4 Bileşik [9]'un ¹³C NMR Spektrumu

4.1.11. 4-Bromo-*N*-(*p*-tolilkarbamotiyoil)benzensülfonamit [10]



Şekil 4.1.11.1 Bileşik [10]'un Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847mmol) ve *p*-tolil izotiyosiyanat 0.126 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-(*p*-tolilkarbamotiyoil) benzenesülfonamit [10] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanol kullanılarak kristallendirme yapıldı. Rengi krem beyaz, reaksiyon verimi %63, e.n. 159°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.186.

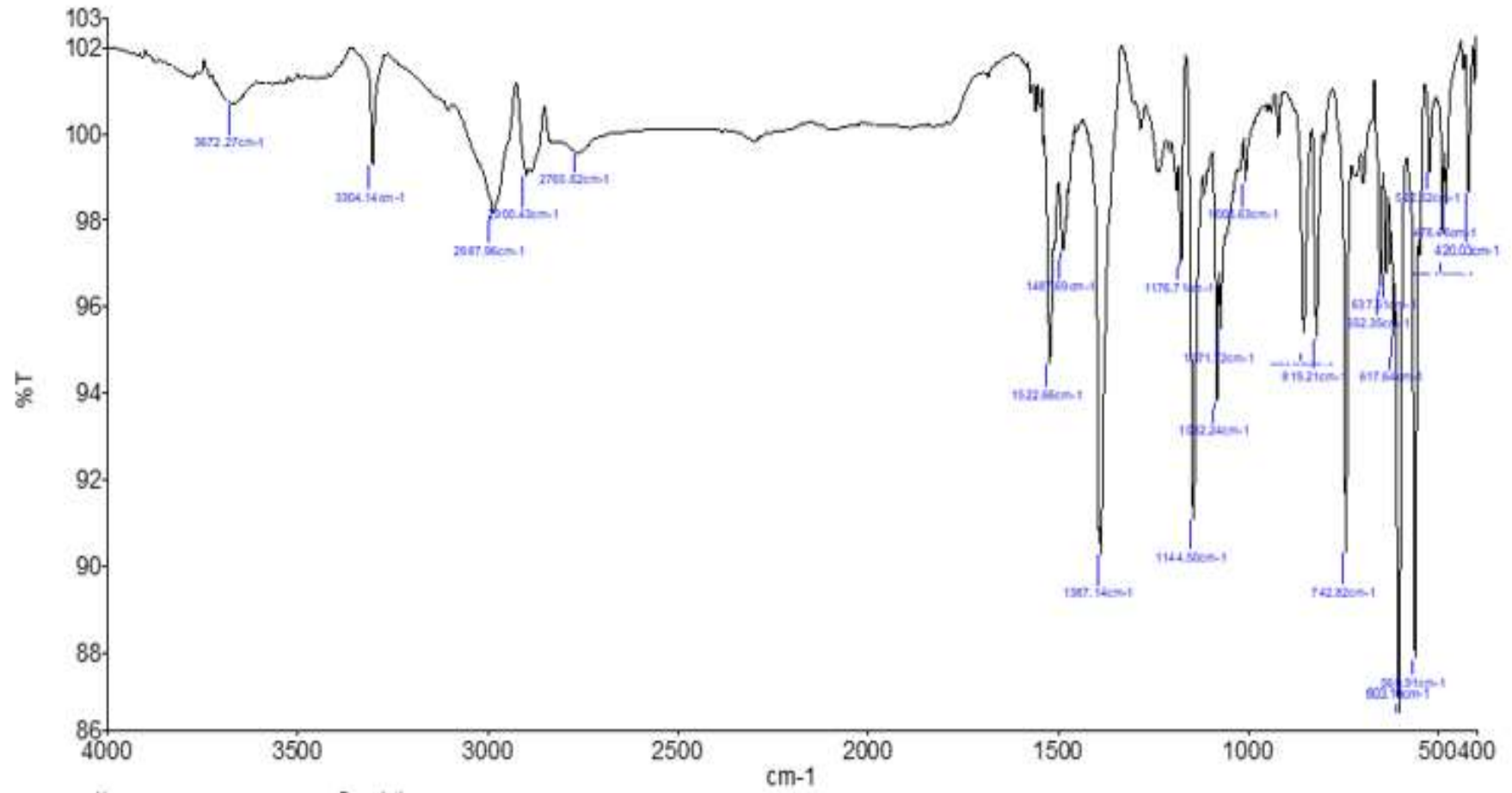
Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₄H₁₃BrN₂O₂S₂ (385.29 g/mol)

Hesaplanan C 43.64, H 3.40, N 7.27, S 16.64

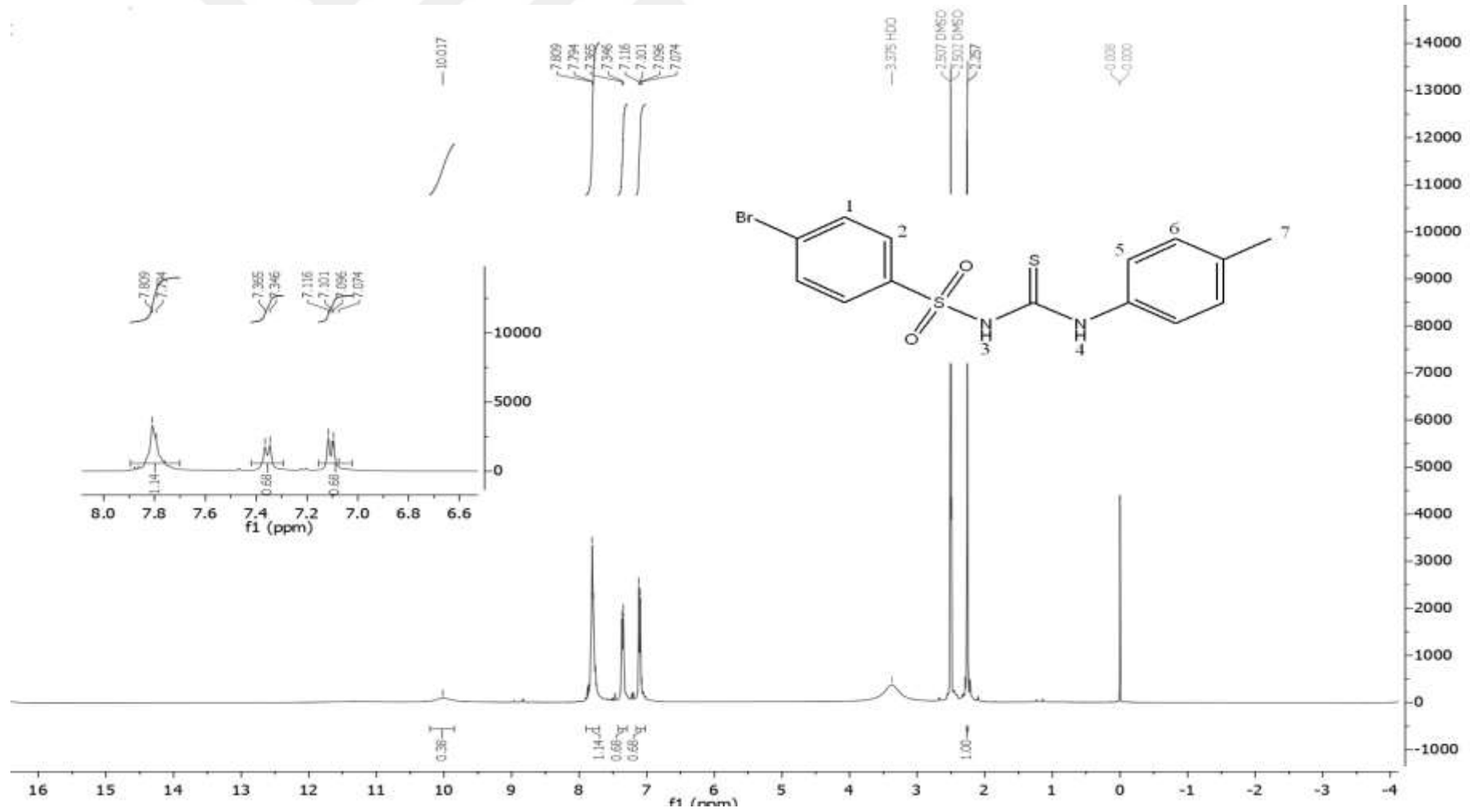
Bulunan C 43.03, H 3.97, N 7.84, S 16.14

FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3304 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2900, 2765 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1387 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1176 (C=S gerilme bandı); 1144 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1071 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 819 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 10.02 (s, 1H, **H**₃) 7.81-7.79 (m, 4H, **H**₁, **H**₂) 7.36 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, **H**₅) 7.11 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, **H**₆) 2.26 (s, 3H, **H**₇).

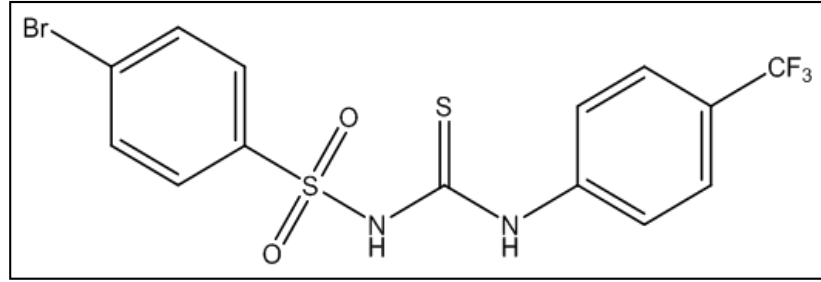


Şekil 4.1.11.2 Bileşik [10]'un IR Spektrumu



Şekil 4.1.11.3 Bileşik [10]'un ¹H NMR Spektrumu

4.1.12. 4-bromo-N-((4-(triflorometil)fenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [11]



Şekil 4.1.12.1 Bileşik [11]'in Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 4-(triflorometil)fenil izotiyosiyanat 0.172 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-N-((4-(triflorometil)fenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [11] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanol kullanılarak kristallendirme yapıldı. Rengi krem beyaz, reaksiyon verimi %48, e.n. 164°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.187.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₄H₁₀BrF₃N₂O₂S₂ (439,27 g/mol)

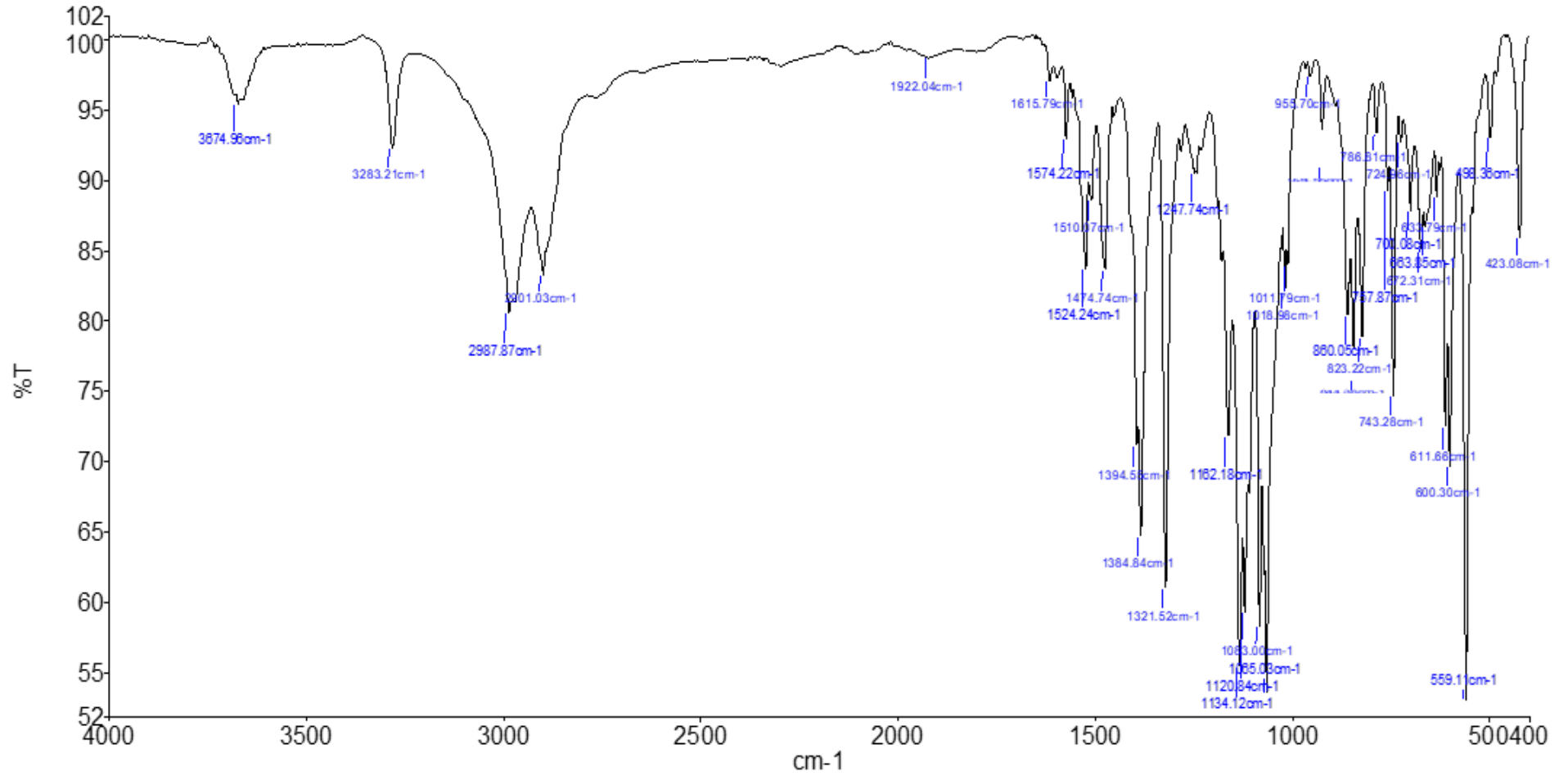
Hesaplanan C 38.28, H 2.29, N 6.38, S 14.60

Bulunan C 38.73, H 2.67, N 6.94, S 14.08

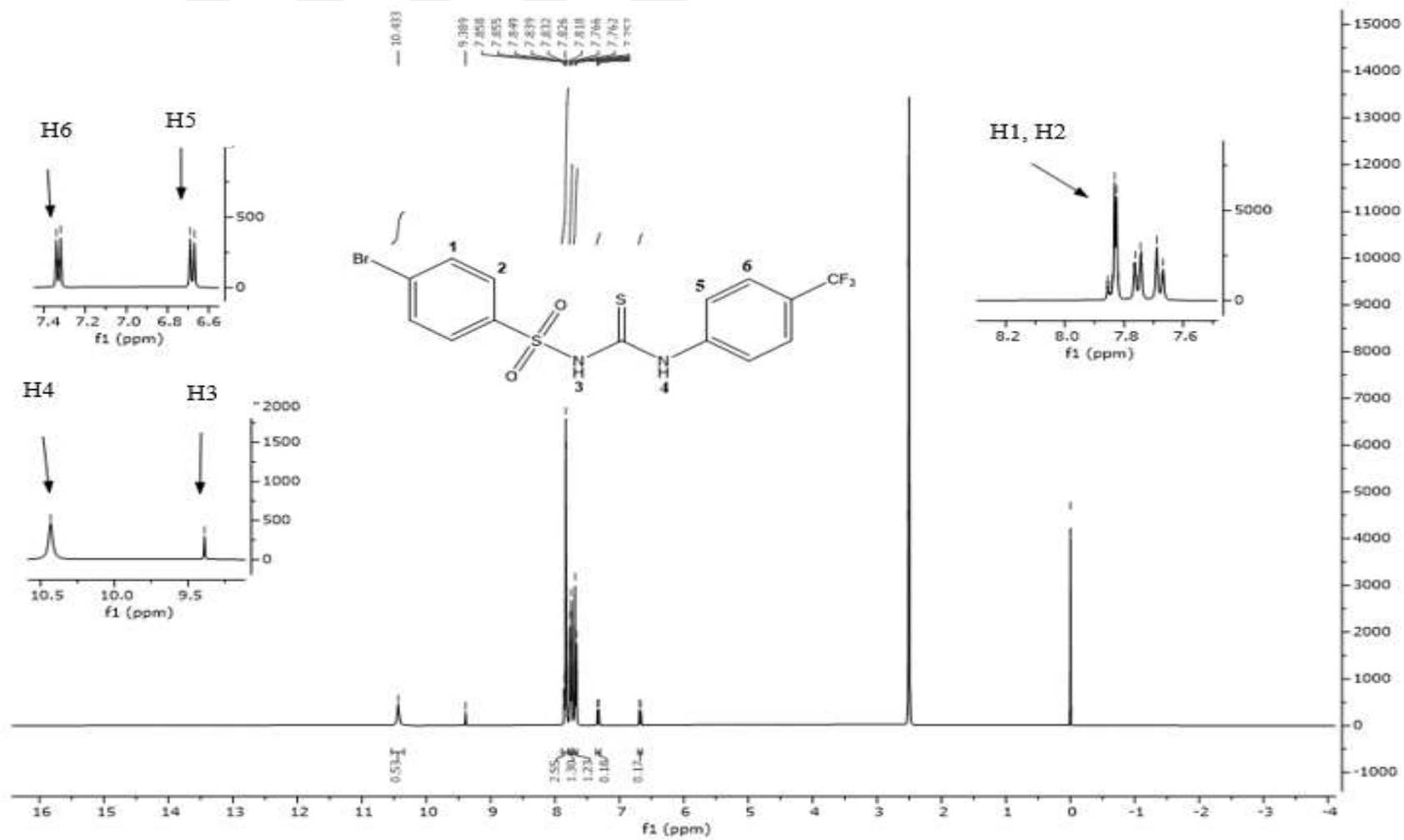
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3283 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1322 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1134 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1162 (C=S gerilme bandı); 1083 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 860 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10.43 (s, 1H, H₃) 9.68 (s, 1H, H₄) 7.92-7.62 (m, 4H, H₁, H₂) 7.32 (d, 2H, J=8.0 Hz, H₆) 6.67 (d, 2H, J=8.0 Hz, H₅)

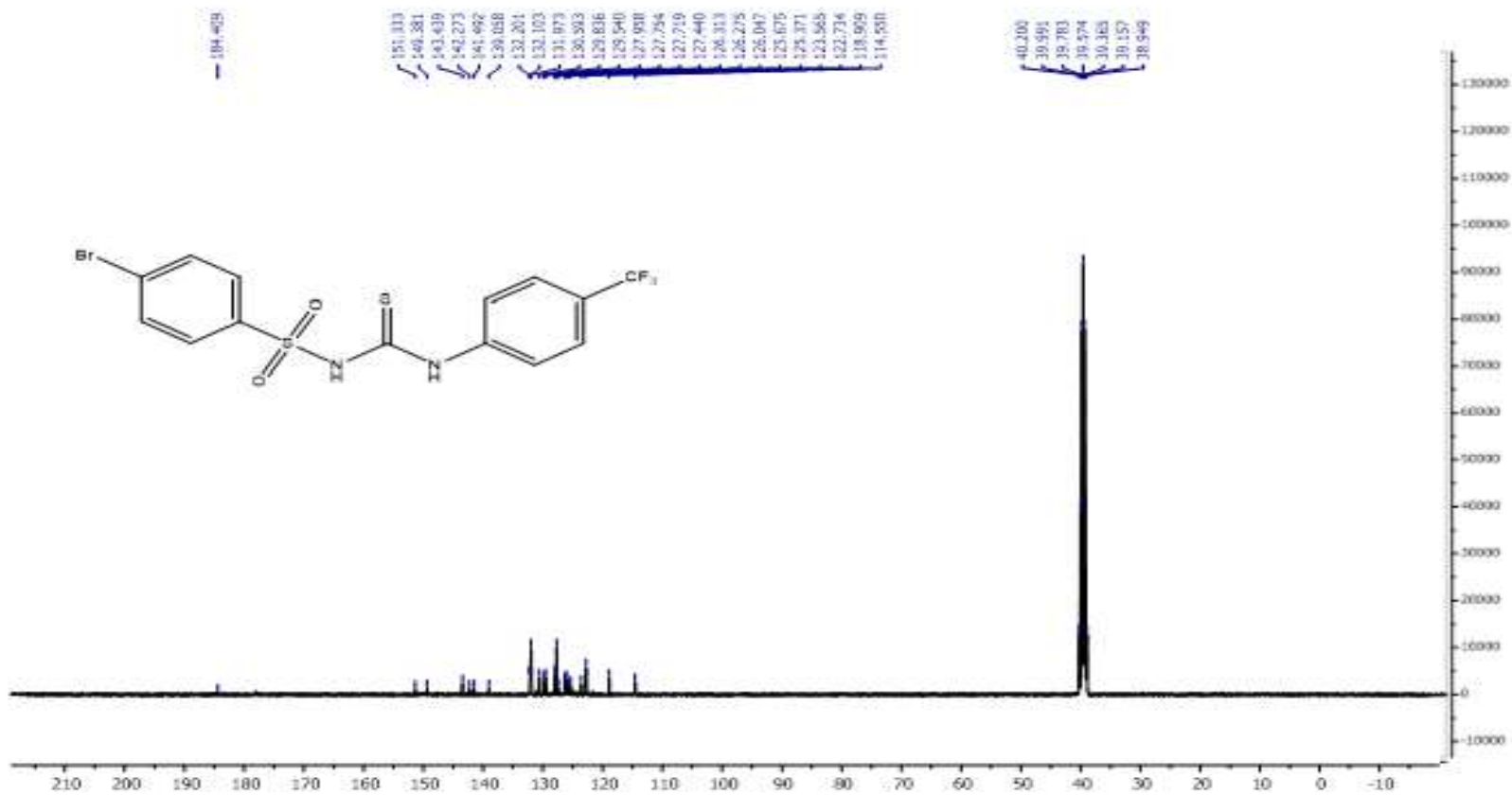
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 184.41 (C=S), 151.33 (C-F), 143.44, 139.06, 132.10, 131.97, 130.59, 129.83, 129.54, 127.96, 127.75, 127.72, 125.37, 123.57, 122.73, 118.91, 114.55, (ArC).



Şekil 4.1.12.2 Bileşik [11]'in IR Spektrumu

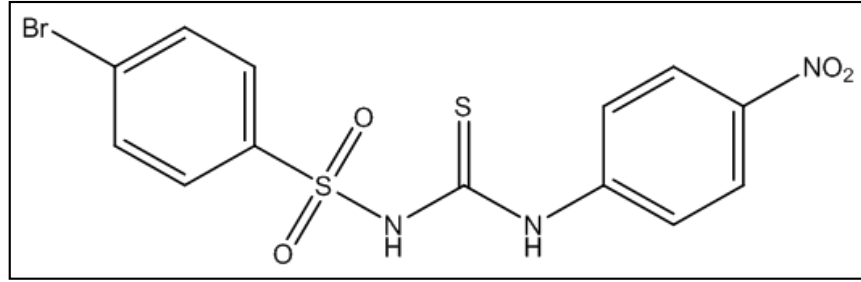


Şekil 4.1.12.3 Bileşik [11]'in ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.1.12.4 Bileşik [11]'in ^{13}C NMR Spektrumu

4.1.13. 4-bromo-*N*-((4-nitrofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [12]



Şekil 4.1.13.1 Bileşik [12]'nin Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.8471 mmol) ve 4-nitrofenil izotiyosiyanat 0.152 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-((4-nitrofenil)karbamotiyoil)benzensülfonamit [12] elde edildi. Oluşan katı ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanol kullanılarak kristallendirme yapıldı. Rengi turuncu, reaksiyon verimi % 58, e.n. 173°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.759.

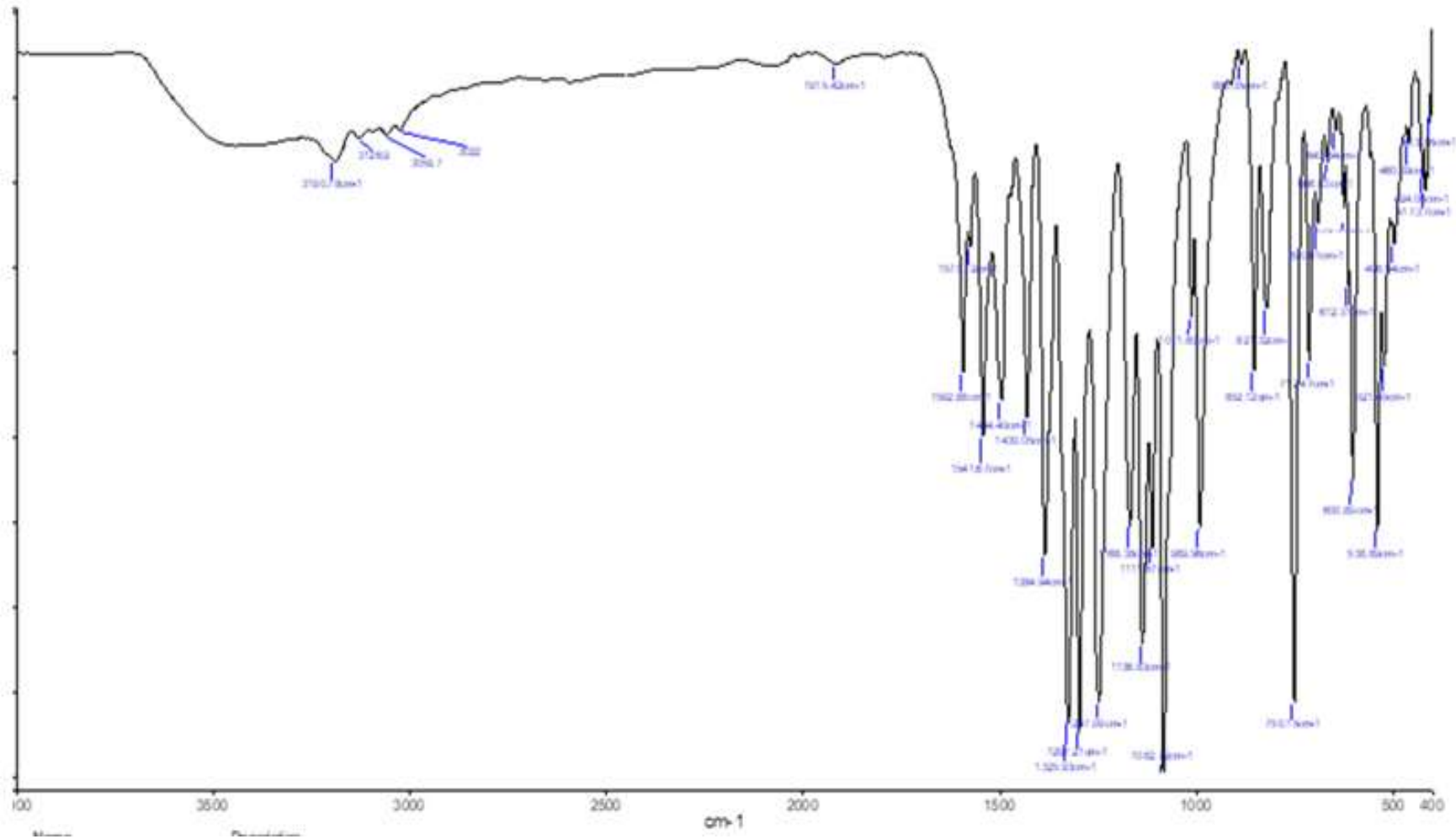
Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₃H₁₀BrN₃O₄S₂ (416,26 g/mol)

Hesaplanan C 37.51, H 2.42, N 10.09, S 15.40

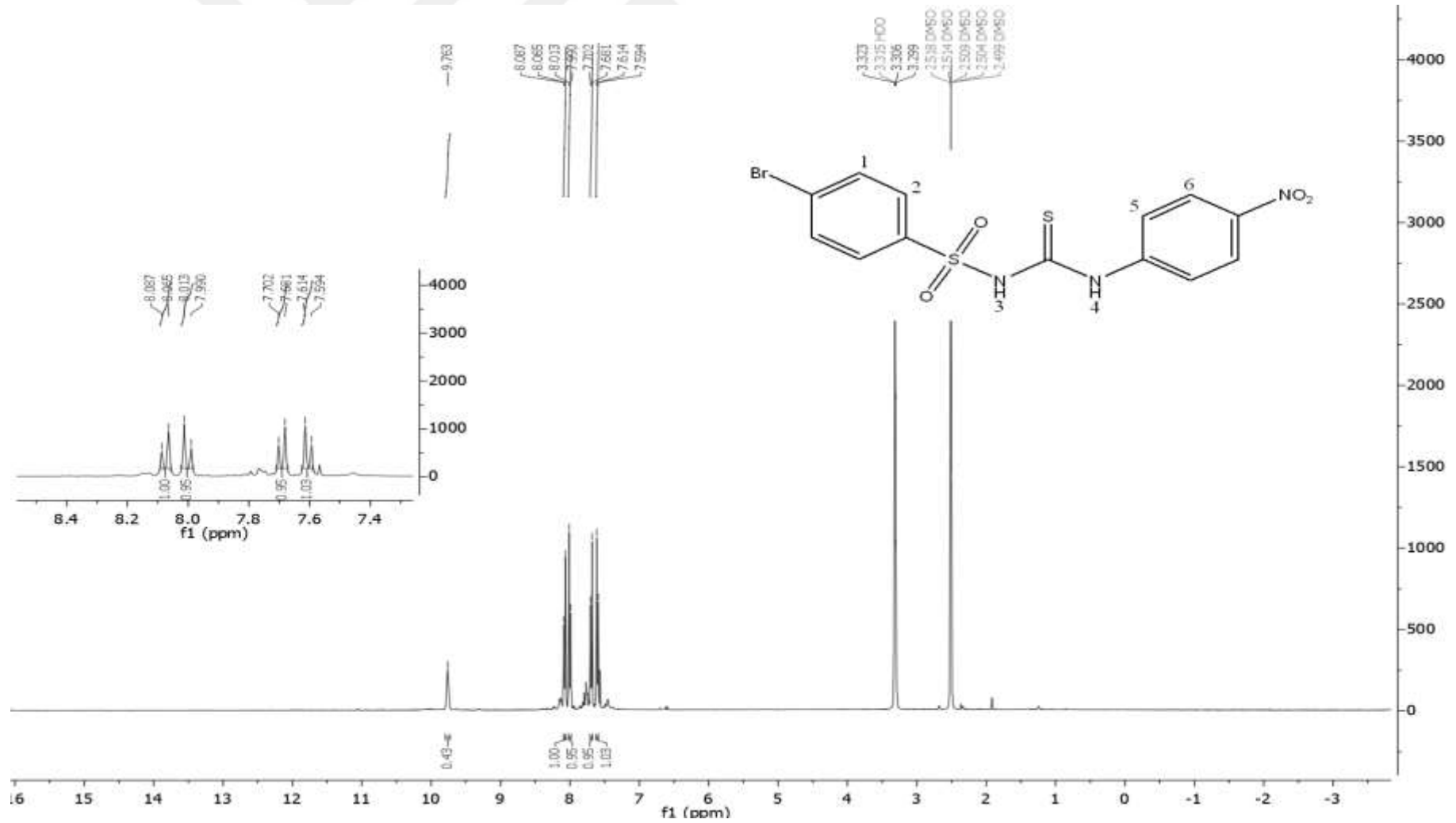
Bulunan C 37.00, H 2.91, N 10.94, S 15.99

FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3190 (N-H gerilme bandı); 2920 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1541 (NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1354 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1325 (NO₂ simetrik gerilme bandı); 1164 (C=S gerilme bandı); 1136 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1082 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 852 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.76 (s, 1H, **H**₃); 8.08 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, **H**₆); 8.00 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, **H**₅); 7.69 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, **H**₂); 7.60 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, **H**₁).

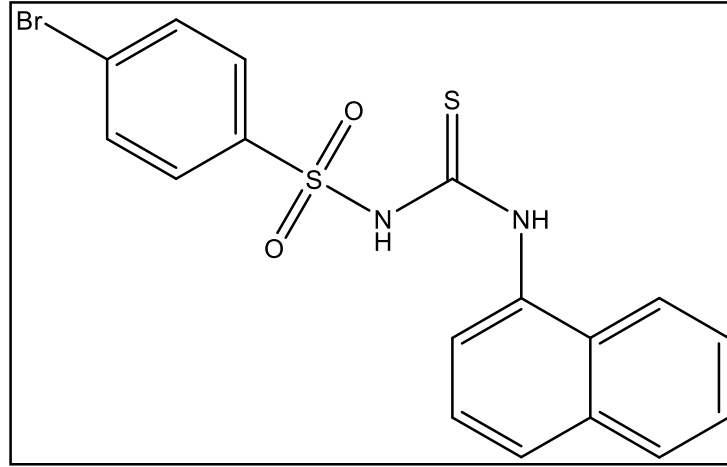


Şekil 4.1.13.2 Bileşik [12]'nin IR Spektrumu



Şekil 4.1.13.3 Bileşik [12]'nin ^1H NMR Spektrumu

4.1.14. 4-bromo-*N*-(naftalen-1-il-karbamotiyoil)benzensülfonamit [13]



Şekil 4.1.14.1 Bileşik [13]'ün Kimyasal Yapısı

4-Bromobenzenesülfonamit 0.2 g (0.847 mmol) ve 1-naftil izotiyosiyanat 0.156 g (0.847 mmol) 3.2.2.'de verilen yöntem uygulanarak 4-bromo-*N*-(naftalen-1-il-karbamotiyoil)benzensülfonamitelde [13] edildi. Oluşan ürün petrol eteri ile yıkama işlemi yapıldıktan sonra etanol kullanılarak kristallendirme yapıldı. Rengi beyaz, reaksiyon verimi % 41, e.n. 164°C olarak tespit edildi.

Rt değeri (dk): 4.335.

Elemental Analiz (%C, %H, %N, %S): C₁₇H₁₃BrN₂O₂S₂ (421,33 g/mol)

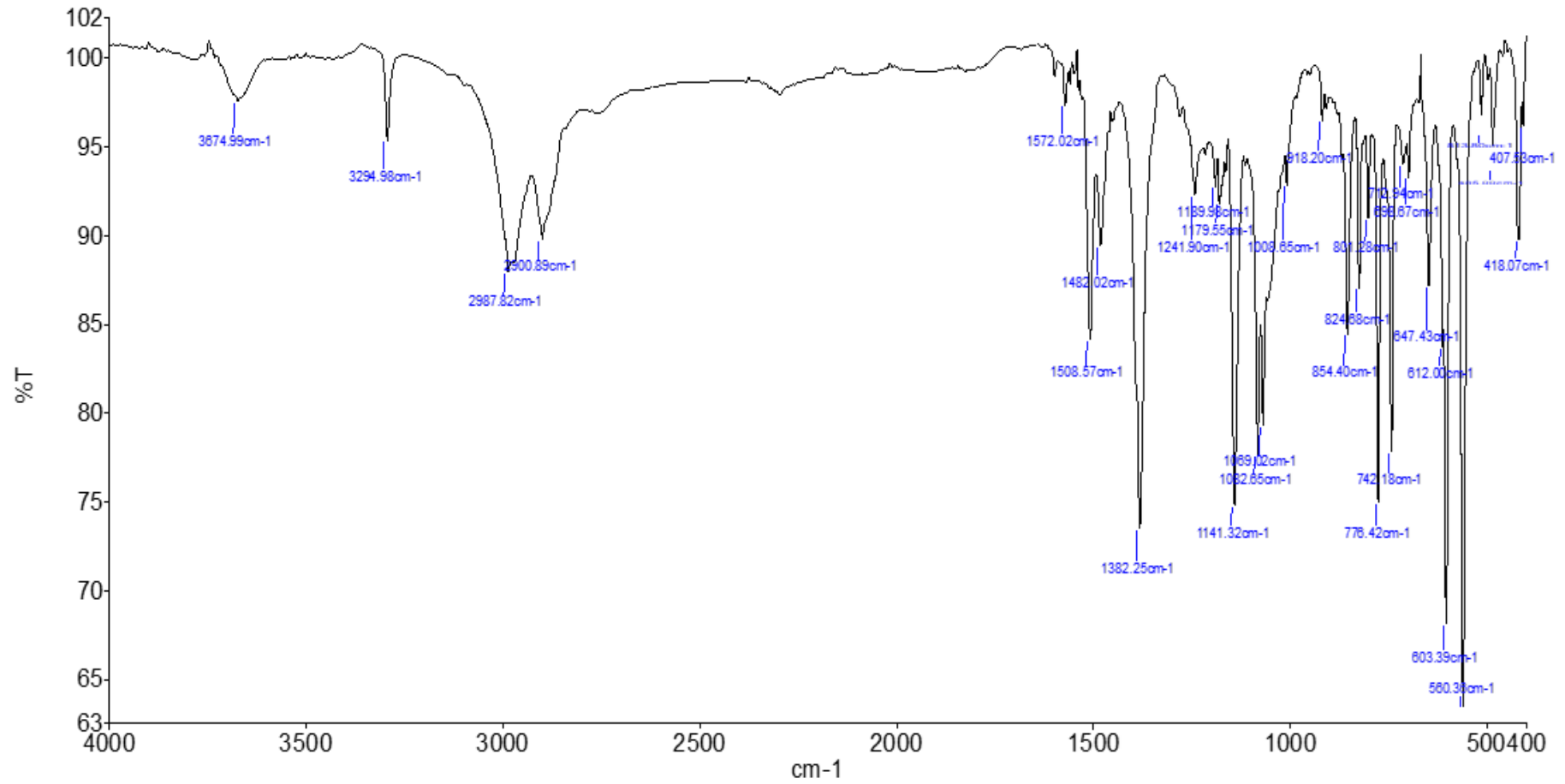
Hesaplanan C 48.46, H 3.11, N 6.65, S 15.22

Bulunan C 48.00, H 3.85, N 6.00, S 15.99

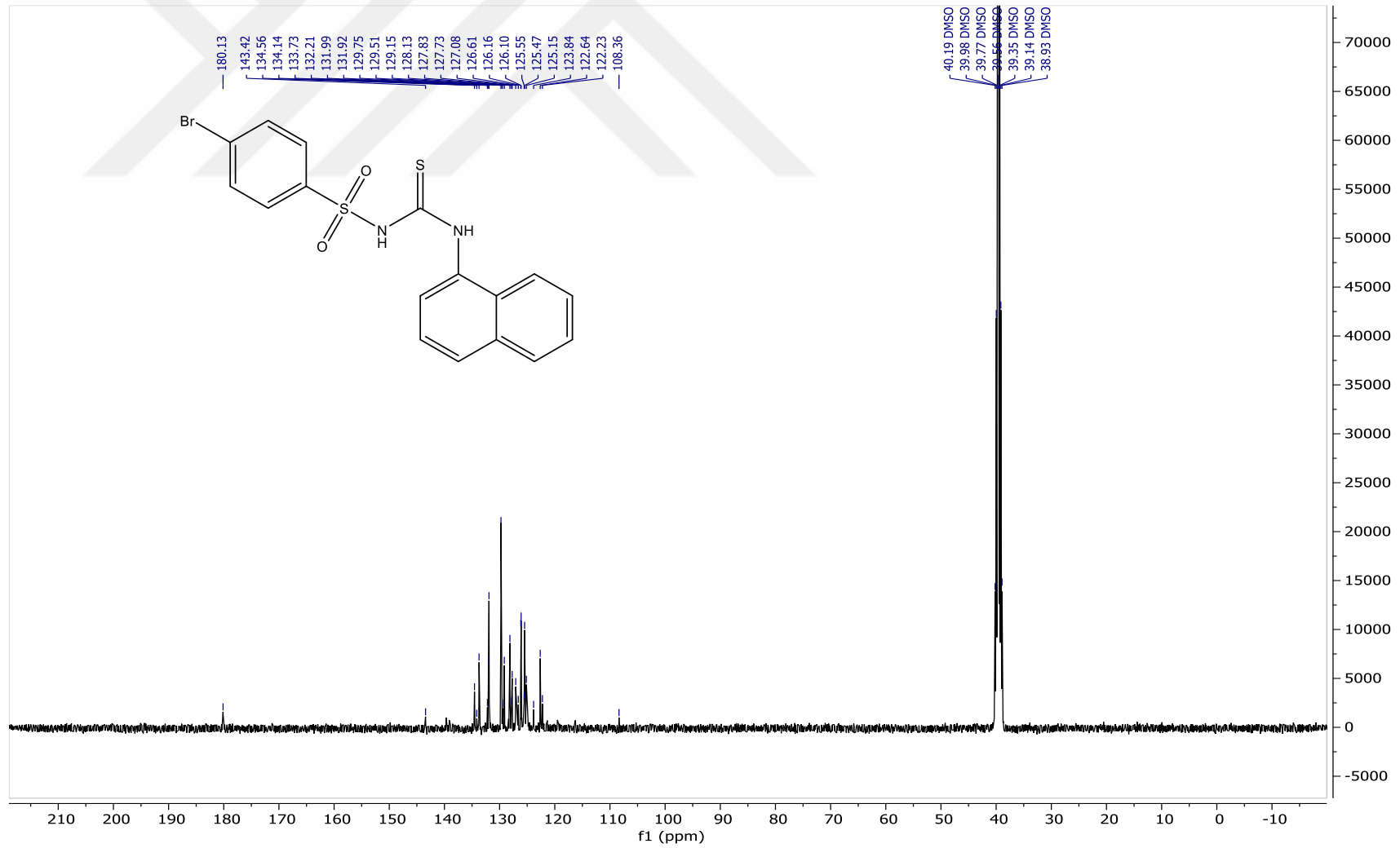
FT IR (νmaks (cm⁻¹)): 3294 (N-H gerilme bandı); 2987 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1382 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1179 (C=S gerilme bandı); 1141 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 1082 (Aromatik C-Br gerilme bandı); 854 (Aromatik C-H eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 10.20 (s, 1H, H₃); 7.96-7.85 (m, 7H, H₁, H₂, H₇, H₈, H₁₀, H₁₁); 7.61-7.44 (m, 4H, H₄, H₅, H₈, H₉).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 180.13 (C=S), 143.42, 134.56, 133.73, 132.21, 131.93, 129.15, 128.13, 127.83, 126.61, 126.10, 125.55, 123.84, 122.64, 122.23 (ArC).



Şekil 4.1.14.2 Bileşik [13]'ün IR Spektrumu



Şekil 4.1.14.4 Bileşik [13]'ün ¹³C NMR Spektrumu

4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

4.2.1. Antioksidan Aktivite Bulguları

Sentezlenen maddelerin (1-13) antioksidan aktivitesi ABTS⁺, DPPH[·], CUPRAC, β -karoten/linoleik asit olarak dört farklı yöntemle göre belirlendi. Antioksidan aktivite test sonuçları Tablo 4.2.1.1’de verilmiştir.

Tablo 4.2.1.1 Sentezlenen Maddelerin Antioksidan Aktivitesi^a

Sentez Maddesi	Antioksidan aktivite			
	ABTS ⁺	DPPH [·]	CUPRAC	β -karoten/linoleik asit
	IC ₅₀ (μM) *	IC ₅₀ (μM) †	A _{0,5} (μM) †	IC ₅₀ (μM) †
1	16,97±0,77	22,38±1,99	59,41±0,02	NA
2	NA	NA	NA	NA
3	16,02±2,19	17,15±0,22	30,80±0,01	NA
4	29,76±5,84	17,70±0,58	50,16±0,01	NA
5	29,03±2,77	17,99±0,19	49,97±0,02	NA
6	25,36±1,47	15,06±0,47	36,82±0,03	NA
7	23,71±1,28	16,39±0,12	45,74±0,03	NA
8	39,25±1,13	22,11±0,51	54,70±0,01	NA
9	12,77±1,13	16,70±0,17	28,24±0,02	NA
10	17,73±1,64	16,18±0,40	39,67±0,00	NA
11	93,79±10,40	23,96±0,26	55,92±0,01	NA
12	56,18±3,82	31,49±0,70	39,78±0,08	NA
13	13,48±0,42	18,60±0,77	41,78±0,01	NA
BHA ^b	2,49±0,05	54,93±0,20	5,74±0,02	2,34±0,09
α -TOC ^b	4,87±0,45	12,26±0,07	40,39±0,04	4,50±0,09

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

^bAktivite standart maddesi *BHA*, 2-*tert*-Butyl-4-*hydroxyanisole*; α -*TOC*: *alpha tocopherol*. ^{NT}: Test edilmedi. ^{NA}: Aktif deęil.

*ABTS için 1, 2, 3, 9, 10, 13 numaralı bileşikler 3,125-6,25-12,5-25 μ M konsantrasyon aralığında

4, 5, 6, 7, 8, 11 ve 12 numaralı bileşikler 12,5-25-50-100 μ M

konsantrasyon aralığında

[†]Beta karoten, DPPH ve CUPRAC için tüm bileşikler 3,125-6,25-12,5-25 μ M konsantrasyon aralığında

4.2.2. Enzim İnhibisyon Aktiviteleri

Sentezlenen maddelerin antidiyabet, antikolinesteraz ve tirosinaz inhibisyon aktivite sonuçları Tablo 4.2.2.1’de verilmiştir.

Tablo 4.2.2.1 Sentezlenen Maddelerinin Antidiyabet, Antikolinesteraz ve Tirosinaz İnhibisyon Aktiviteleri^a

Sentez Maddesi	Antidiyabet inhibisyon aktivite		Antikolinesteraz inhibisyon aktivite IC ₅₀ (μ M) ^{†††}		Tirosinaz inhibisyon aktivite IC ₅₀ (mM) ^{††††}
	α -Amilaz Aktivite	α -Glukosidaz aktivite	AChE	BChE	
1	>400	NA	NA	NA	114,46 $\pm$ 0,59
2	NA	NA	NA	NA	NA
3	>400	NA	NA	213,30 $\pm$ 0.61	115,64 $\pm$ 0,62
4	>400	110,87 $\pm$ 9,28	NA	390,06 $\pm$ 0.81	5,17 $\pm$ 0,37
5	>400	376,54 $\pm$ 27,11	NA	312,02 $\pm$ 0.27	8,92 $\pm$ 1,49
6	>400	NA	NA	NA	18,15 $\pm$ 0,54
7	>400	145,56 $\pm$ 10,85	NA	NA	5,79 $\pm$ 0,68
8	>400	NA	NA	NA	3,91 $\pm$ 0,57
9	>400	>400	NA	NA	1,49 $\pm$ 0,11
10	>400	>400	NA	NA	0,69 $\pm$ 0,05
11	>400	106,51 $\pm$ 7,21	NA	178,52 $\pm$ 0.96	3,45 $\pm$ 0,63
12	>400	NA	NA	135,70 $\pm$ 0.53	1,37 $\pm$ 0,05

13	>400	95,35±1,50	NA	NA	72,52±0,24
Galantamin^b	NT	NT	1,82±0,30	4,62±0,12	NT
Kojik asit^b	NT	NT	NT	NT	17,09±2,32
Akarboz^b	85,56±1,56	121,65 ±0,50	NT	NT	NT

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

^b Aktivite standart maddesi. ^{NT}: Test edilmedi. ^{NA}: Aktif deęil.

^{††} α -Amilaz ve α -glukosidaz için tüm bileşikler 50-100-200-400 μ M konsantrasyon aralığında

^{†††} AChE ve BChE için tüm bileşikler 12,5-25-50-100 μ M konsantrasyon aralığında

^{††††} Tirosinaz için 1, 2, 3, 13 numaralı bileşikler 12,5-25-50-100 mM konsantrasyon aralığında

4, 5, 7, 10 ve 12 numaralı bileşikler 0,39-0,78-1,56-3,125-6,25-12,5 mM konsantrasyon aralığında

6 numaralı bileşik 1,56-3,125-6,25-12,5 mM konsantrasyon aralığında

8, 9 ve 11 numaralı bileşikler 0,78-1,56-3,125-6,25-12,5 mM konsantrasyon aralığında

BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında, başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-bromobenzen-sülfonil klorür amonyak ile muamele edilerek elde edilen 4-bromobenzen-sülfonamit [A], çeşitli sübstitüe izotiyosiyanatlar ile reaksiyona sokularak 13 tane 4-bromo-N-(4-sübstitüe fenilkarbamotiyoil)benzen-sülfonamit [1-13] türevi bileşik sentezlenmiştir. Sülfonamit yapısındaki amin grubunun potasyum karbonat katalizörlüğünde, izotiyosiyanat türevi bileşiklerin iskelet yapısında bulunan (-N=C=S) elektrofilik bölge olan doymamış karbon atomuna atak yapması ile, kuru aseton ortamında gerçekleşen reaksiyonla sülfoniltiyöüre türevi bileşikler sentezlenmesi bir nükleofilik katım reaksiyonudur. Sentezlenen yeni sülfoniltiyöüre bileşiklerinin kapalı fomülleri, erime noktası, molekül ağırlıkları aşağıdaki Tablo 5.1.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1.1 Bileşik [A, 1-13] Karakteristik Özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül	Renk	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	Molekül Ağırlığı (g/mol)
A	C ₆ H ₆ BrNO ₂	Beyaz	93	165	236.08
1	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₂ O	Bej	69	134	377.32
2	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O	Bej	38	124	371.27
3	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O	Bej	70	159	385.29
4	C ₁₃ H ₁₀ Br ₂ N ₂	Bej	61	216	450.16
5	C ₁₃ H ₁₀ BrClN	Beyaz	58	182	405.71
6	C ₁₃ H ₁₀ BrFN ₂	Beyaz	83	163	389.26
7	C ₁₃ H ₁₀ BrIN ₂	Sarı	63	205	497.16
8	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O	Sarı	47	169	396.28
9	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O	Beyaz	72	151	401.29
10	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O	Krem	63	159	385.29
11	C ₁₄ H ₁₀ BrF ₃ N	Krem	48	164	439.27
12	C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃ O	Turuncu	58	173	416.26
13	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O	Beyaz	41	164	421.33

Sentezlenen bileşiklerin [1-13] elementel analiz sonuçları incelenirken bileşik formülü üzerinden teorik elementel analiz sonuçları ile uyumlu olarak elde edilmiştir. Verilen Tablo 5.1.2’ de teorik ve deneysel elementel analiz sonuçları bir arada verilmiştir.

Tablo 5.1.2 Bileşiklerin [1-13] Elementel Analiz Sonuçları

Bileşik	Kapalı Formülü	Elementel Analiz % Bulunan (% Hesaplanan)			
		C	H	N	S
1	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S ₂	41.38 (41.17)	4.54 (4.44)	7.42 (7.81)	16.99
2	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ S ₂	42.06 (42.85)	2.99 (2.37)	7.55 (7.94)	17.27
3	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S ₂	43.64 (43.63)	3.40 (3.37)	7.27 (7.21)	16.64
4	C ₁₃ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O ₂ S ₂	34.69 (34.97)	2.24 (2.82)	6.22 (6.70)	14.24
5	C ₁₃ H ₁₀ BrClN ₂ O ₂ S ₂	38.49 (38.67)	2.48 (2.06)	6.90 (6.30)	15.80
6	C ₁₃ H ₁₀ BrFN ₂ O ₂ S ₂	40.11 (40.91)	2.59 (2.97)	7.20 (7.99)	16.47
7	C ₁₃ H ₁₀ BrIN ₂ O ₂ S ₂	31.41 (31.91)	2.03 (2.61)	5.63 (5.00)	12.90
8	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O ₂ S ₂	42.43 (42.80)	2.54 (2.54)	10.60 (10.59)	16.18
9	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S ₂	41.90 (41.00)	3.27 (3.84)	6.98 (6.17)	15.98
10	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S ₂	43.64 (43.03)	3.40 (3.97)	7.27 (7.84)	16.64
11	C ₁₄ H ₁₀ BrF ₃ N ₂ O ₂ S ₂	38.28 (38.73)	2.29 (2.67)	6.38 (6.94)	14.60
12	C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃ O ₄ S ₂	37.51 (37.00)	2.42 (2.91)	10.09 (10.94)	15.40
13	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S ₂	48.46 (48.00)	3.11 (3.81)	6.65 (6.00)	15.22

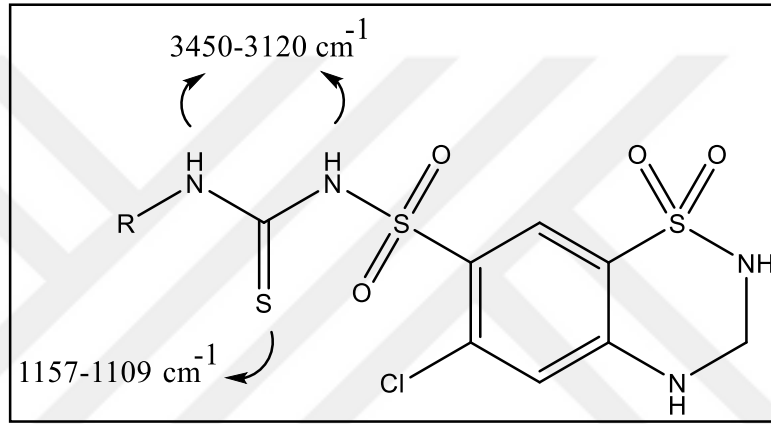
5.1.1. FT-IR Spektrumların Değerlendirilmesi

IR spektrumları incelendiğinde, sentez başlangıç bileşiği olan 4-bromobenzen-sülfonamit [A] maddesindeki -NH₂ grubuna ait asimetrik ve simetrik gerilme bantları 3320 ve 3231 cm⁻¹ da gözlenmiştir. 4-Bromobenzen-sülfonamit [A] ait ikili bantların yerini sülfoniltiyöre grubunun NH gerilme bantlarının 3347-3190 cm⁻¹ aralığında tek ve yayvan band vermesi ve 4-bromobenzen-sülfonamitte bulunmayan, sentezlenen bileşiklerde bulunan C=S gerilme bandının 1220-1155 cm⁻¹ aralığında tespit edilmiş olması bileşiklerin sentezlendiğini gösteren bir kanıttır. Sülfoniltiyörelere yapılarında yer alan SO₂ grubuna ait asimetrik ve simetrik gerilme bantları sırasıyla 1387-1322 ve 1169-1074 cm⁻¹ aralıklarında saptanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin [1-13] yapısında yer alan Br atomundan kaynaklı C-Br gerilme bantlarının 1091-1066 cm⁻¹ aralığında değişen değerlerde oldukları tespit edilmiştir.

Sülfoniltiyöüre yapısındaki bileşiklerin literatürdeki IR bulguları incelendiğinde; 1994 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen tiyöüre türevi bileşiklerde C=S gerilme bantlarının 1180-1195 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir (Küçüközel vd., 1994).

2002 Yılında yapılan bir başka çalışmada, araştırmacılar sentezlenen sübtitüe sülfoniltiyöüre bileşiği için C=S gerilme bantlarını 1109-1085 cm^{-1} aralığında, SO₂ asimetric ve simetric gerilme bantlarını 1374-1334 cm^{-1} ve 1188-1155 cm^{-1} aralığında olduğunu tespit etmişlerdir (Faidallah vd., 2002).

2010 Yılında yapılan çalışmada sentezlenen sülfoniltiyöüre bileşiğinde C=S gerilme bandını 1263 cm^{-1} , N-H gerilme bandını 3318 cm^{-1} ve SO₂ gerilme bandını 1334 cm^{-1} olarak saptanmıştır (Saeed vd., 2010).



Şekil 5.1.1.1 NH ve C=S FT IR Değer Aralıkları

Bu literatür verilerine dayanarak sentezlenmesi planlanan bileşiklerin sentezlendiği tespit edilmiştir. Tablo 5.1.1.1’de tez çalışması kapsamında sentezlenen **[1-13]** bileşiklerin FT IR değerleri verilmiştir.

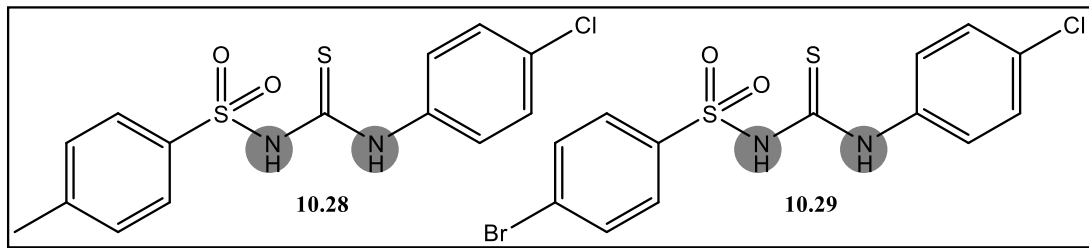
Tablo 5.1.1.1 Bileşiklerin [1-13] FT-IR Tablosu

Bileşik	NH g.b.	Aromatik C-H g.b.	SO ₂ asim. ve sim. g.b.	C-Br g.b.,
1	3315	2987	1367, 1123	1082
2	3304	2987	1353, 1169	1068
3	3325	2988	1353, 1135	1083
4	3292	2987	1384, 1146	1082
5	3297	2987	1385, 1146	1082
6	3347	2967	1363, 1074	1066
7	3285	2987	1383, 1144	1081
8	3265	2987	1375, 1121	1070
9	3300	2987	1385, 1140	1081
10	3304	2987	1387, 1144	1071
11	3283	2987	1351, 1134	1083
12	3190	2920	1354, 1136	1082
13	3294	2987	1382, 1141	1082

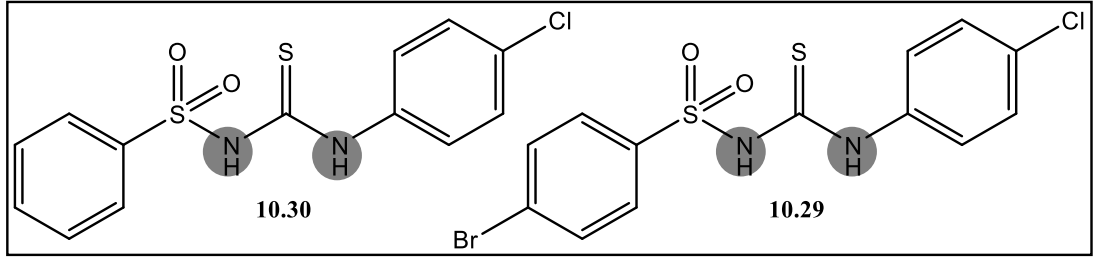
5.1.2. ¹H NMR Spektrumların Değerlendirilmesi

Bileşiklerin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, sentezlenmesi planlanan bileşiklerin yapılarını doğrulayan kimyasal kayma, yarılmalar, integrasyon değerlerinin olduğu görülmüştür ve planlanan bileşiklerin elde edildiği tespit edilmiştir.

1990 Yılında yapılan çalışmada elde edilen sülfoniltiyöre türevi bileşiklerinde bulunan NH protonları 10.28 ppm’de rezonans olan ve yayvan singlet tek değer belirtmişlerdir (Howbert vd., 1990).

**Şekil 5.1.2.1** Literatür ve Bileşik [5]’in NH Protonların NMR Değerleri

1997 Yılında yapılan çalışmada sentezlenen sülfoniltiyöre türevi bileşiklerde bulunan NH protonları 9,52-10,30 ppm aralığında değişken değerde yayvan singlet tek değer belirtmişlerdir (Chern vd., 1997).



Şekil 5.1.2.2 Literatür ve Bileşik [5]'in NH Protonların NMR Değerleri

2002 Yılında yapılan çalışmada sentezlenen tiyoüre türevi bileşiklerde NH protonlarına eğer 4-metilfenil grubu bağlıysa 9,62 ppm'de, NH protonlarına 4-metoksi fenil grubu bağlıysa protonun 9,57 ppm'de rezonans olduğunu belirtmişlerdir (Oruç vd., 2002).

2005 Yılında yapılan çalışmada sentezlenen tiyoüre türevi bileşiklerde NH protonlarına, aromatik grup bağlı olan türevlerde 8,40-9,90 ppm, alifatik grup bağlı olan bileşiklerde 6,75-8,75 ppm aralığında değişen değerlerde rezonans olduklarını tespit etmişlerdir (Kaymakçioğlu vd., 2005).

2002 Yılında yapılan çalışmada elde edilen sülfoniltiyoüre türevi bileşiklerde NH protonları için 8,70-9,12 ppm aralığında değişen tek bir değer tespit etmişlerdir (Faidallah. vd.,2002).

Azotun kuadripol (dört kutup) moment etkisinden, NH geniş (yayvan) bir pik olarak gözlenemediği bilinmektedir. Polar solventlerde veya soğuk ortamda moleküller arası değişim yavaşlamaktadır. NH piklerinin moleküller arası değişim etkisi ve kuadripol momenti etkisinden dolayı temel çizgiden ayırt edilemeyecek kadar yayvanlaştığı ve NH pikinin gözlenemediği durumların olduğu belirtilmiştir (Erdik 1993).

Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan sülfoniltiyoüre yapısındaki [1-13] bileşiklerin sülfoniltiyoüreye ait -SO₂NH- protonlarının kimyasal kayma değerleri 8.95 ppm ile 11.71 ppm aralığında değişen değerlerde çıktığı tespit edilmiştir. Bu proton integrasyon değeri literatür çalışmalarında belirtilen sebeplere bağlı olarak çok küçük değerlerde çıkmıştır (Kaymakçioğlu vd., 2005). Sülfoniltiyoüre yapısında bulunan diğer NH protonunun, alifatik grup taşıyan bileşikler için aromatik protonlarla iç içe geldiği, aromatik grup taşıyan bileşikler için ise bazı çalışmalarda SO₂NH piki ile tek pik olarak bazı çalışmalarda bu pike yakın değerlerde farklı bir pik olarak çıktığı, bazı çalışmalarda ise hiç çıkmadığı literatür verilerinden tespit edilmiş ve alifatik grup taşıyan bileşiklerde aromatik protonlarla iç içe olarak rezonans olduğu

literatürde benzer yapılar için elde edilen çalışmalar ile belirtilmiştir (Oruç vd., 2002). Bu protonların aromatik protonlar içinde fark edilememesi NH protonlarının yapıları gereği mümkün olabilmektedir. Ayrıca, hem alifatik hem de aromatik grup taşıyan bileşikler için integrasyon değerinin literatürlerdeki çalışmalarda da olduğu gibi çok düşük olması ve SO₂NH protonunun, NH protonlarında özel durumların da etkisiyle tiyoüre NH protonlarının ya hiç gözlenememiş ya da çok küçük integrasyon değerlerinde gözlenmiş olması literatür çalışmalarına bağlı olarak beklenen bir durumdur (Kaymakçıoğlu vd., 2005). Sülfoniltiyoüre yapısında sentezlenmesi planlanan [1-13] bileşikleri için elde edilen ¹H-NMR sonuçlarının (Tablo 5.1.2.1) literatürde benzer yapılar için elde edilen ¹H NMR sonuçları ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Sülfoniltiyoüre türevi bileşikler olan [1-13] bileşiklerin ¹H NMR spektrumundan planlanan bileşiklerin elde edildiği tespit edilmiştir.

Başlangıç bileşiği olan 4-bromobenzen sülfonamidin [A] sülfonil grubuna bağlı NH₂ protonları 7.46 ppm’de singlet olarak saptanmıştır. Aromatik protonlar ise bromo göre orto konumundaki protonlar (**H**₁) 7.74 ppm’de, meta konumundaki protonlar (**H**₂) ise 7.78 ppm’de bulunmuştur.

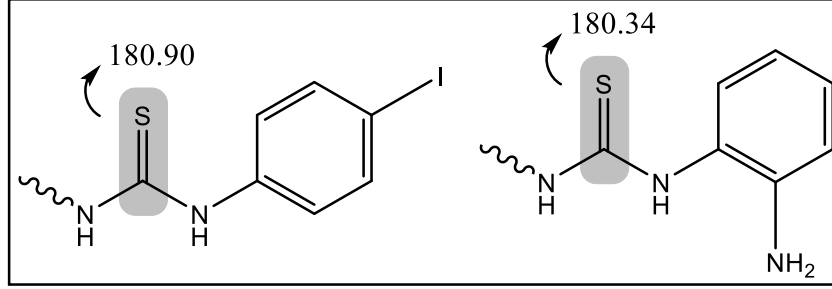
Tablo 5.1.2.1 Bileşiklerin [1-13] ¹H NMR Bulguları Tablosu

Bileşik	R	H ₃	H ₄	Ar-H
1	Sikloheksil	8.04	-	7.81-7.66
2	Fenil	9.68	-	7.91-7.00
3	Benzil	11.76	8.74	7.89-7.12
4	Bromo	9.45	-	7.62-7.36
5	Kloro	10.29	-	7.83-7.38
6	Floro	9.19	-	7.83-7.00
7	İyodo	9.91	-	7.77-7.39
8	Nitril	9.27	-	7.71-7.34
9	Metoksi	10.14	-	7.86-6.83
10	<i>p</i> -Tolil	10.02	-	7.81-7.11
11	Triflorometil	10.43	9.68	7.92-6.67
12	Nitro	9.76	-	8.08-7.60
13	Naftelen	10.20		7.96-7.44

Sikloheksil grubu taşıyan bileşik 1’e ait 11 protona eşdeğer alifatik protonlar 1.07-1.90 ppm aralığında, bileşik 3’ün yapısındaki benzil grubunun CH₂ grubuna ait protonlar 4.66 ppm’de, bileşik 9 ve 10’nun yapısındaki metil grupları sırasıyla 3.74 ve 2.26 ppm’de üç protona denk singlet pik tespit edilmiştir.

5.1.3. ^{13}C NMR Spektrumların Değerlendirilmesi

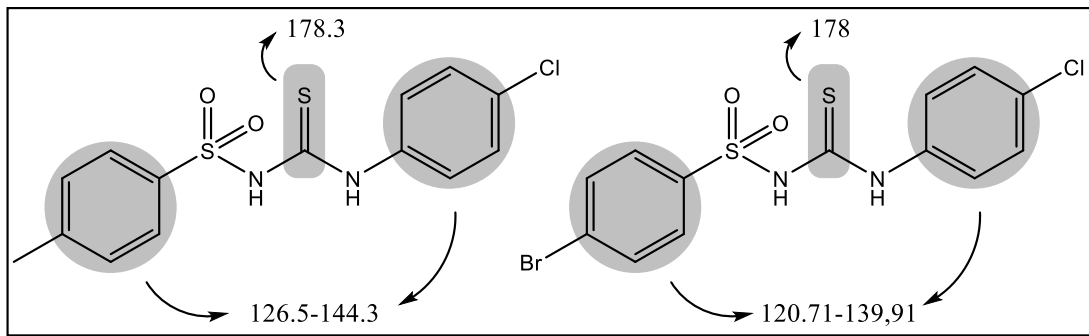
Sülfoniltiyoüre türevi bileşiklerin [1-13] ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde planlanan bileşiklerin elde edildiği tespit edilmiştir (Tablo 5.1.3.1). Özellikle C=S grubuna ait karbon piki 184.40-178.42 ppm aralığında literatür verilerine uygun olarak saptanmıştır.



Şekil 5.1.3.1 Literatür ve Bileşik [7]'nin C=S NMR Değerleri

2006 Yılında yapılan çalışmada elde edilen tiyoüre türevi bileşiklerde C=S karbon atomunu 181,05-181,55 ppm değerleri arasında olduğu belirlenmiştir (Wu vd., 2006). 2010 Yılında yapılan çalışmada elde edilen tiyoüre türevi bileşiklerde C=S karbon atomunu 180,36 ppm ile 180,23 ppm aralığında olduğu belirlenmiştir (Duan vd., 2010).

1997 Yılında yapılan bir çalışmada sülfoniltiyoüre türevlerinin ^{13}C NMR değerleri incelendiğinde aromatik bölgenin değerleri 126.5-144.3 ppm ve C=S grubunun değeri ise 178.3 ppm'de çıktığı belirlenmiştir. (Chern vd. 1997).



Şekil 5.1.3.2 Literatür ve Bileşik [5]'in C=S ve Aromatik ^{13}C NMR Değerleri

Tablo 5.1.3.1 Bileşiklerin [1-13] ¹³C-NMR Bulguları Tablosu

Bileşik	R	CS	Aromatik C
3	Benzil	178.42	138.51-127.08
4	Bromo	181.98	140.21-1122.41
5	Kloro	178.00	139.91-120.71
6	Floro	177.84	142.80-116.56
7	İyodo	180.90	151.76-116.78
9	Metoksi	179.64	131.98-113.73
11	Trifloro	184.40	149.38-125.37
13	Naftil	180.13	143.42-108.36

5.2. Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Antioksidan kapasiteleri ABTS⁺, DPPH[·], CUPRAC, β -karoten/linoleik asit testlerine göre belirlenen sentez maddelerinin hiçbirisi ABTS⁺’ne proton (H⁺) ve β -karoten’ne ise elektron (e⁻) transferi sağlamadığı belirlenirken; özellikle bileşik **3**, **6**, **9**, **10** ve **12**’nin DPPH[·]’ne proton (H⁺) transfer ederek radikal giderimi sağlaması ile ayrıca CUPRAC’a proton (H⁺) transferi ile Cu (II)’yi indirgeyerek aktivite sergiledikleri belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda bileşik **3**, **6**, **9**, **10** ve **12**’nin canlı vücudunda oluşabilecek serbest radikallerin gideriminde vücutta defansif (savunma) antioksidan olarak kullanılabileceklerini göstermektedir.

Antidiyabet inhibisyon aktivite olarak α -amilaz ve α -glikosidaz aktivesi test edilen sentez bileşikleri α -amilaz için kayda değer aktivite sergilemezken; α -glikosidaz’da ise bileşik **13**, **11** ve **4** testin pozitif standardı olarak kullanılan akarboz’dan daha aktif olduğu böylelikle bu bileşiklerin, α -glikosidaz inhibisyon aktivite testlerinde inhibitör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

AChE ve BChE e karşı test edilen sentez maddelerinin tamamı asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz’ı inhibe etmediği böylelikle kolinerjik hipotezinin aksine kolin üretimini durdurmadığından antikolinestraz inhibitörü olarak kullanımına uygun bileşikler olmadığı saptandı.

Tirosinaz inhisiyon aktivite sonuçlarından bileşik **4**, **5**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11** ve **12**’nin testin standardı olan kojik asitten daha aktif olduğu ve bu bileşiklerin, melanin’in

biyosentezinden ileri gelen cilt hastalıklarının muhtemel hiper-pigmentasyonun tedavisinde potansiyel bileşikler olarak kullanılabileceğini düşünülmektedir.

5.2.1. Antioksidan Aktivite Değerlendirmesi

Sentezlenen maddelerin (**1-13**) antioksidan aktivitesi ABTS⁺, DPPH[·], CUPRAC, β -karoten/linoleik asit olarak dört farklı yönetime göre belirlendi. Antioksidan aktivite test sonuçları Tablo 4.2.1.1.'de verilmiştir. ABTS⁺ aktivite test sonucuna göre, bileşik **2** ve **13** hariç IC₅₀ değeri <50 μ M olduğu belirlendi. Bunun yanı sıra testin en aktif bileşiği, bileşik **9** (IC₅₀= 12,77 $\pm$ 1,13 μ M) olup, yine bileşik **13** (IC₅₀= 13,48 $\pm$ 0,42 μ M), **3** (IC₅₀= 16,02 $\pm$ 2,19 μ M), **1** (IC₅₀= 16,97 $\pm$ 0,77 μ M), **10** (IC₅₀= 17,73 $\pm$ 1,64 μ M) ve **7** (IC₅₀= 23,71 $\pm$ 1,28 μ M) testin sentez serisi içerisinde en aktif maddeleridir.

DPPH[·] aktivite sonuçlarına göre, bileşik **2** hariç tüm sentez maddelerinin testin standardı olarak kullanılan BHA (IC₅₀= 54,97 $\pm$ 0,99 μ M)'dan daha aktif olduğu belirlendi. Bileşik **6** (IC₅₀= 15,06 $\pm$ 0,47 μ M) sentez serisinde en aktif bileşik olup bunu 16,18 $\pm$ 0,40; 16,39 $\pm$ 0,12; 16,70 $\pm$ 0,17; 17,15 $\pm$ 0,22; 17,70 $\pm$ 0,58; 17,99 $\pm$ 0,19; 18,60 $\pm$ 0,77; 22,11 $\pm$ 0,51; 22,38 $\pm$ 1,99, 23,96 $\pm$ 0,26 ve 31,49 $\pm$ 0,70 IC₅₀ değerlerine göre sırasıyla bileşik **10**, **7**, **9**, **3**, **4**, **5**, **13**, **8**, **1**, **11** ve **12** takip etmektedir.

Cu (II) indirgeme gücü aktivitesi CUPRAC yöntemiyle test edilen sentez maddelerinin aktivite sonuçlarına göre, bileşik **9** (A_{0,5}= 28,24 $\pm$ 0,56 μ M), bileşik **3** (A_{0,5}= 30,80 $\pm$ 2,82 μ M), **6** (A_{0,5}= 36,82 $\pm$ 0,80 μ M), **4** (A_{0,5}= 39,67 $\pm$ 3,23 μ M) ve **12** (A_{0,5}= 39,78 $\pm$ 1,13 μ M) sentez serisi içerisinde en aktif maddeler olup testin pozitif standardı olan α -TOC (A_{0,5}= 40,39 $\pm$ 0,04 μ M)'dan daha iyi Cu (II) indirgediği saptandı.

β -karoten/linoleik asit aktivite test sonuçlarına göre, hiçbir sentez maddesi lipid peroksidasyonu inhibisyonu sergilemediği belirlendi.

5.2.2. Enzim İnhibisyon Aktivite Testlerinin Değerlendirmesi

Bu sonuçlara göre, sentez maddelerinin antidiyabet inhibisyon aktivite etkinliği α -amilaz aktivesi genel olarak >400 μ M'de IC₅₀ değeri sergilediği bulunurken; α -glikosidaz aktivite etkinliğinde ise sırasıyla 95,35 $\pm$ 1,50 μ M; 106,51 $\pm$ 7,21 μ M ve 110,87 $\pm$ 9,28 μ M IC₅₀ değeri ile bileşik **13**, **11** ve **4** testin pozitif standardı olarak kullanılan akarboz (IC₅₀= 121,65 $\pm$ 0,50 μ M)'dan daha aktif olduğu belirlendi.

Antikolinesteraz inhibisyonu etkinliği bakımından irdelenen bileşiklerin hiçbirisi AChE ve BChE enzimlerine karşı aktivite göstermediği tespit edildi.

Tirosinaz inhisiyon aktivite sonuçlarına göre, bileşik **10** (IC₅₀= 0,69 $\pm$ 0,05 mM), **12** (IC₅₀= 1,37 $\pm$ 0,05 mM), **9** (IC₅₀= 1,49 $\pm$ 0,11 mM), **11** (IC₅₀= 3,45 $\pm$ 0,63 mM), **8** (IC₅₀= 3,91 $\pm$ 0,57 mM), **7** (IC₅₀= 5,79 $\pm$ 0,68 mM), **5** (IC₅₀= 8,92 $\pm$ 1,49 mM) ve **4** (IC₅₀=

5,17±0,37 mM)’nin testin standardı olan kojik asit ($IC_{50}= 17,09\pm2,32 \mu M$)’ten çok daha aktif olduğu bulundu.

Sonuç olarak sentezlenen sülfoniltiyoüre türevlerinden özellikle tirosinaz inhibisyon aktivitesinin referans bileşik kojik asitten daha etkili olan 4-bromo-*N*-(*p*-tolil karbamotiyoil)benzensülfonamit [10] bileşğinin önder bir bileşik olabileceğı düşünölmektedir.



KAYNAKLAR

- Arrington, d. E., and gutierres, d. (1998). Synthesis of *N*-alkyl-*N*-{[(triphenylphosphoranylid ene)-amino] sulfonyl} thioureas from ethyl *N*-alkyl-*N*'-{[(triphenyl-phosphoranylidene) amino] sulfonyl} carbamimidothioates. *Phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements*, **133**(1), 95-101.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., and 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. *Journal of agricultural and food chemistry*, **52**(26), 7970-7981.
- Bashir, R., Yaseen, S., Ovais, S., Hamid, H., Alam, M. S., Samim, M., and Javed, K. (2012). Synthesis and blood glucose lowering activity of some novel benzenesulfonylthiourea derivatives substituted with 6-aryl-4, 5-dihydropyridazin-3 (2*H*)-ones. *Medicinal Chemistry Research*, **21**, 428-436.
- Bell, F. W., Cantrell, A. S., Hoegberg, M., Jaskunas, S. R., Johansson, N. G., Jordan, C. L., and Morin Jr, J. M. (1995). Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analogs. *Journal of medicinal chemistry*, **38**(25), 4929-4936.
- Bergmann, F. (1946). Alkyl derivatives of sulfaguanidine. *Journal of the American Chemical Society*, **68**(5), 765-766.
- Bergmann, F. (1946). Sulfathiourea1. *Journal of the American Chemical Society*, **68**(5), 761-764.
- Billman, G. E., Houle, M. S., Englert, H. C., and Gögelein, H. (2004). Effects of a novel cardioselective ATP-sensitive potassium channel antagonist, 1-[[5-[2-(5-chloro-*o*-anisamido) ethyl]- β -methoxyethoxyphenyl] sulfonyl]-3-methylthiourea, sodium salt (HMR 1402), on susceptibility to ventricular fibrillation induced by myocardial

ischemia: in vitro and in vivo studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309(1), 182-192. Blois, M.S. (1958) Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, **181**, 1199-1200.

Calixto, S. D., Simão, T. L. B. V., Palmeira-Mello, M. V., Viana, G. M., Assumpcao, P. W. M. C., Rezende, M. G., and Muzitano, M. F. (2022). Antimycobacterial and anti-inflammatory activities of thiourea derivatives focusing on treatment approaches for severe pulmonary tuberculosis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **53**, 116506.

Chern, J. W., Leu, Y. L., Wang, S. S., Jou, R., Lee, C. F., Tsou, P. C., and Lin, H. M. (1997). Synthesis and cytotoxic evaluation of substituted sulfonyl-N-hydroxyguanidine derivatives as potential antitumor agents. *Journal of medicinal chemistry*, **40**(14), 2276-2286.

Copley, M. J., Marvel, C. S., and Ginsberg, E. (1939). Hydrogen Bonding by SH. VII. 1 Aryl Mercaptans. *Journal of the American Chemical Society*, **61**(11), 3161-3162.

Demir Kanmazalp, Sibel, Başaran, Eyüp ve İyidoğan, Ayşegül. (2023). A Research into Chiral Thiosemicarbazide Compound: XRD Analysis, Hirshfeld Surface Analysis, and Energy Framework. *Journal of Structural Chemistry*. **64**(8).

Duan, L. P., Xue, J., Xu, L. L., and Zhang, H. B. (2010). Synthesis 1-acyl-3-(2'-aminophenyl) thioureas as anti-intestinal nematode prodrugs. *Molecules*, **15**(10), 6941-6947.

Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., and Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, **7**(2), 88-95.

Emilsson, H., Selander, H., and Gaarder, J. (1987). Synthesis and antihypertensive activity of some 3-substituted 4H-1, 2, 4-triazoles. *Acta pharmaceutica suecica*, **24**(3), 123-134.

Englert, H. C., Gerlach, U., Goegelein, H., Hartung, J., Heitsch, H., Mania, D., and Scheidler, S. (2001). Cardioslective KATP channel blockers derived from a new series of m-anisamidoethylbenzenesulfonylthioureas. *Journal of medicinal chemistry*, **44**(7), 1085-1098.

- Erdik, E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler* (Turkish).
- Faidallah, H. M., Albar, H. A., Makki, M. S., and Sharshira, E. M. (2002). Synthesis of novel cyclic benzenesulfonylurea and thiourea derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **177**(3), 685-693.
- Faidallah, H. M., Khan, K. A., and Asiri, A. M. (2011). Synthesis and biological evaluation of new 3-trifluoromethylpyrazolesulfonyl-urea and thiourea derivatives as antidiabetic and antimicrobial agents. *Journal of Fluorine Chemistry*, **132**(2), 131-137.
- Farrar, N. S., Chambers, N. J., Carlsson, A. R., Denyer, G., and Johnston, G. A. (2001). Effect of a series of novel sulphonylthioureas on glucose tolerance in the obese fa/fa Zucker rat. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **28**(5-6), 386-391.
- Foldi Z, Gerecs A, Demjen I, Konig R. U.S. patent 2,444,926; Chem. Abstracts (1949). **43**, 686.
- Sukul, P., and Spiteller, M. (2006). Sulfonamides in the environment as veterinary drugs. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology: Continuation of Residue Reviews*, 67-101.
- Ganellin, C. R., Hosseini, S. K., Khalaf, Y. S., Tertiuk, W., Arrang, J. M., Garbarg, M., and Schwartz, J. C. (1995). Design of potent non-thiourea H₃-receptor histamine antagonists. *Journal of medicinal chemistry*, **38**(17), 3342-3350.
- Goghari, m., and rb, p. (1977). Studies on sulphonamides. V. Preparation, antibacterial and antifungal activity of 4: 4'bis arylsulphonamidostilbene 2: 2'-disulphonic acids.hearing, v. J. (1987) methods in enzymology. Academic press: new york, **142**, 154-165.
- Heinisch, G., Matuszczak, B., Rakowitz, D., and Tantisira, B. (1997). Synthesis of *N*-Aryl-*N'*-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Archiv der Pharmazie*, **330**(7), 207-210.
- Heitsch, H., & Englert, H. C. (2002). *U.S. Patent No. 6,472,413*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Howbert, J. J., Grossman, C. S., Crowell, T. A., Rieder, B. J., Harper, R. W., Kramer,

- K. E., and Poore, G. A. (1990). Novel agents effective against solid tumors: the diarylsulfonylureas. Synthesis, activities, and analysis of quantitative structure-activity relationships. *Journal of medicinal chemistry*, **33**(9), 2393-2407.
- Ivan, S. (2005). *Elucidation of chemical phenomena by means of computational chemistry* (Doctoral dissertation, University_of_Basel).
- Ibrahim, M. K., Eissa, I. H., Abdallah, A. E., Metwaly, A. M., Radwan, M. M., and ElSohly, M. A. (2017). Design, synthesis, molecular modeling and anti-hyperglycemic evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential PPAR γ and SUR agonists. *Bioorganic and medicinal chemistry*, **25**(4), 1496-1513.
- Jilkina, O., Kuzio, B., Grover, G. J., and Kupriyanov, V. V. (2003). Cardioslective sulfonylthiourea HMR 1098 blocks mitochondrial uncoupling induced by a KATP channel opener, P-1075, in beating rat hearts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1638**(2), 121-128.
- Kang, I. J., Wang, L. W., Hsu, S. J., Lee, C. C., Lee, Y. C., Wu, Y. S., and Chern, J. H. (2009). Design and synthesis of indole, 2, 3-dihydro-indole, and 3, 4-dihydro-2H-quinoline-1-carbothioic acid amide derivatives as novel HCV inhibitors. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*, **19**(15), 4134-4138.
- Karakuş, S., Küçükgülzel, Ş. G., Küçükgülzel, İ., De Clercq, E., Pannecouque, C., Andrei, G., and Bayrak, Ö. F. (2009). 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.
- Kaymakçioğlu, B. K., Rollas, S., Körcegez, E., and 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.
- Khatib, S., Nerya, O., Musa, R., Shmuel, M., Tamir, S., and Vaya, J. (2005). Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the importance of a 2, 4-substituted resorcinol moiety. *Bioorganic and medicinal chemistry*, **13**(2), 433-441.
- Hachtel, S., Englert, H. C., Gerlach, U., Goegelien, H., Heitsch, H., Karl-Heinz, L. E. H. R., and Pfeiffer-marek, S. (2013). *U.S. Patent No. 8,586,612*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

- Kunte, H., Schmidt, S., Eliasziw, M., del Zoppo, G. J., Simard, J. M., Masuhr, F., and Dirnagl, U. (2007). Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke*, **38**(9), 2526-2530.
- Kurzer, F. (1952). Sulfonylureas and Sulfonylthioureas. *Chemical Reviews*, **50**(1), 1-46.
- Küçükgülzel, Ş. G., Oruç, E. E., Rollas, S., Şahin, F., and Özbek, A. (2002). Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1, 3, 4-oxadiazoles and some related compounds. *European journal of medicinal chemistry*, **37**(3), 197-206.
- Leitch, L. C., Baker, B. E., and Brickman, L. (1945). Synthesis of sulphanilylthiourea and related compounds. *Canadian Journal of Research*, **23**(4), 139-157.
- Levine, R. (1984). Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes care*, **7**, 3-7.
- Maddani, M. R., and Prabhu, K. R. (2010). A concise synthesis of substituted thiourea derivatives in aqueous medium. *The Journal of organic chemistry*, **75**(7), 2327-32.
- Mascarello, A., Frederico, M. J. S., Castro, A. J. G., Mendes, C. P., Dutra, M. F., Woehl, V. M., and Nunes, R. J. (2014). Novel sulfonyl (thio) urea derivatives act efficiently both as insulin secretagogues and as insulinomimetic compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **86**, 491-501.
- Masereel, B., Dogné, J. M., Damas, J., Nuhrich, A., Varache-Lembege, M., Fontaine, J., and Delarge, J. (1997). Pharmacomodulation of torasemide led to original diuretic, neuroprotective, anticonvulsant and antithrombotic drugs. *Journal de pharmacie de Belgique*, **52**(4), 157-158.
- Mendes, C. P., Postal, B. G., Frederico, M. J. S., Elias, R. G. M., de Medeiros Pinto, V. A., da Fonte Ramos, C., and Silva, F. R. M. B. (2021). Synthesis of a novel glibenclamide-pioglitazone hybrid compound and its effects on glucose homeostasis in normal and insulin-resistant rats. *Bioorganic Chemistry*, **114**, 105157.

- Miller, H. E. (1971). A simplified method for the evaluation of antioxidants. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **48**(2), 91-91.
- Paakkunainen, M., Matero, S., Ketolainen, J., Lahtela-Kakkonen, M., Poso, A., and Reinikainen, S. P. (2009). Uncertainty in dissolution test of drug release. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **97**(1), 82-90.
- Patel, R. B., Gandhi, T. P., and Patel, V. C. (1978). Some new potential hypoglycaemic drugs. *Indian Journal of Pharmacology*, **10**(1), 41.
- Kunte, H., Schmidt, S., Eliasziw, M., del Zoppo, G. J., Simard, J. M., Masuhr, F., and Dirnagl, U. (2007). Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke*, **38**(9), 2526-2530.
- Quan, N. V., Xuan, T. D., Tran, H. D., Thuy, N. T. D., Trang, L. T., Huong, C. T., and Tuyen, P. T. (2019). Antioxidant, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities and potential constituents of *Canarium tramdenum* bark. *Molecules*, **24**(3), 605.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., and Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, **26**(9-10), 1231-1237.
- Rollas, S., Büyüktimkin, S., and 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.
- Saeed, A., Mumtaz, A., and Florke, U. (2010). Synthesis, characterization and crystal structure of 1-(4-methylbenzoyl)-3-(4-aminosulfonylphenyl) thiourea. *European Journal of Chemistry*, **1**(2), 73-75.
- Shorter, J. (1978). The conversion of ammonium cyanate into urea—a saga in reaction mechanisms. *Chemical Society Reviews*, **7**(1), 1-14.
- Simard, J. M., Tarasov, K. V., and Gerzanich, V. (2007). Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1772**(8), 947-957.

- Simard, J. M., Woo, S. K., Bhatta, S., and Gerzanich, V. (2008). Drugs acting on SUR1 to treat CNS ischemia and trauma. *Current opinion in pharmacology*, **8**(1), 42-49.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A., Kılıç, E., Köseoğlu, F., and Yılmaz, H. (2000). *Enstrümantal analiz ilkeleri*. Bilim Yayıncılık.
- Sohtome, Y., Hashimoto, Y., and Nagasawa, K. (2005). Guanidine-thiourea bifunctional organocatalyst for the asymmetric Henry (nitroaldol) reaction. *Advanced Synthesis and Catalysis*, **347**(11-13), 1643-1648.
- Soliman, R. (1979). Preparation and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3, 5-disubstituted pyrazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, **22**(3), 321-325.
- Soliman, R., Feid-Allah, H. M., and Mohamed, H. F. (1981). Preparation and antidiabetic activity of cyclic sulfonylthiourea derivatives. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **70**(8), 952-956.
- Soliman, R., Faid-Allah, H. M., and El Sadany, S. K. (1987). Preparation and antidiabetic activity of new substituted 3, 5-diarylpyrazolesulfonylurea derivatives II: Structure-activity relationship. *Journal of pharmaceutical sciences*, **76**(8), 626-632.
- Ovais, S., Pushpalatha, H., Reddy, G. B., Rathore, P., Bashir, R., Yaseen, S., and Javed, K. (2014). Synthesis and biological evaluation of some new pyrazoline substituted benzenesulfonylurea/thiourea derivatives as anti-hyperglycaemic agents and aldose reductase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **80**, 209-217.
- Takemoto, T., Eda, M., Hihara, M., Okada, T., Sakashita, H., Eiraku, M., and Ebisu, H. (1994). Novel potassium channel openers: synthesis and pharmacological evaluation of new N-(substituted-3-pyridyl)-N'-alkylthioureas and related compounds. *Journal of medicinal chemistry*, **37**(1), 18-25.
- Tapera, M., Kekeçmuhammed, H., Sahin, K., Krishna, V. S., Lherbet, C., Homberset, H., and Sarıpınar, E. (2022). Synthesis, characterization, anti-tuberculosis activity and molecular modeling studies of thiourea derivatives bearing aminoguanidine moiety. *Journal of Molecular Structure*, **1270**, 133899.

- Thakur, A. S., Deshmukh, R., Jha, A. K., and Kumar, P. S. (2018). Molecular docking study and anticonvulsant activity of synthesized 4-((4, 6-dimethyl-6H-1, 3-thiazin-2-yl) phenylsulfonyl) urea/thiourea derivatives. *Journal of King Saud University-Science*, **30**(3), 330-336.
- Todoulou, O. G., Papadaki-Valiraki, A. E., Filippatos, E. C., Ikeda, S., and De Clercq, E. (1994). Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel *N, N'*-disubstituted thioureas. *European journal of medicinal chemistry*, **29**(2), 127-131.
- VC.C. Cowie, M.S. Eberhardt, American Diabetes Association: Diabetes, Vital Statistics, VA. Alexandria, 1996
- Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., and Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, **94**(3), 311-321.
- Wu, F. Y., Li, Z., Guo, L., Wang, X., Lin, M. H., Zhao, Y. F., and Jiang, Y. B. (2006). A unique NH-spacer for N-benzamidothiourea based anion sensors. Substituent effect on anion sensing of the ICT dual fluorescent *N*-(*p*-dimethylaminobenzamido)-*N'*-arylthioureas. *Organic and Biomolecular Chemistry*, **4**(4), 624-630.
- Yıldız, İ. N., Oruç-Emre, E. E., Taşdemir, D., Karaküçük-İyidoğan, A., Ulaşlı, M., and 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.
- Yurt, K. (2011). *Hidroklorotiyazit'ten Türeyen Sübstitüe Sülfonilüre/Tiyöürelerin Sentezi Ve Yapılarının Aydınlatılması* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Hasan Yunus ASLAN

EĞİTİM

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Y. Lisans	Organik Kimya	Gaziantep Üniversitesi	2023
Lisans	Kimya Bölümü	Gaziantep Üniversitesi	2018