



**İZOFTALOİLBİS(TİYOÖRE) TÜREVİ LİGANDLAR ile  
BUNLARIN RUTENYUM KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU ve ANTİOKSİDANT  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÜMİT YAVUZ**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NANOTEKNOLOJİ VE İLERİ MALZEMELER  
ANABİLİM DALI**

**MERSİN  
KASIM - 2022**

**İZOFTALOİLBİS(TİYOÖRE) TÜREVİ LİGANDLAR ile  
BUNLARIN RUTENYUM KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU ve ANTİOKSİDANT  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÜMİT YAVUZ**

**ORCID ID: 0000-0001-8629-6073**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NANOTEKNOLOJİ VE İLERİ MALZEMELER  
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DR. ÖĞR. ÜYESİ GÜN BİNZET  
ORCID ID: 0000-0002-9601-9528**

**MERSİN  
KASIM - 2022**

## ÖZET

### İZOFTALOİLBİS(TİYOÜRE) TÜREVİ LİGANDLAR ile BUNLARIN RUTENYUM KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve ANTIOKSİDANT AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada dört adet bipodal izoftaloilbis(tiyöüre) türevi ligand  $\{N^1,N^3$ -bis(dietilkarbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^1$ ),  $N^1,N^3$ -di(morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit ( $H_2L^2$ ),  $N^1,N^3$ -bis(sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^3$ ),  $N^1,N^3$ -bis(benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^4$ )} ile bu ligandların karboniklorohidridotris(trifenilfosfine)rutenyum(II) metal tuzu ile yaptıkları kompleks bileşikler sentezlendi. Sentezlenen ligandların ve metal komplekslerinin yapıları, çeşitli spektral (FT-IR, UV-Vis,  $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR) ve analitik yöntemler (erime noktası ve elementel analiz) yardımıyla karakterize edildi. Ayrıca  $N^1,N^3$ -bis(sikloheksil(metil)karbamotioil) izoftalamit bileşiğinin kristal yapısı X-ışınları tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı. Bununla birlikte sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri belirlendi. Çalışmada antioksidant aktiviteleri belirlemede demir indirgeyici antioksidan güç ve 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil serbest radikal giderme aktivitesi yöntemleri kullanıldı. Demir indirgeyici antioksidan güç yönteminde referans madde olarak bütilhidroksi tolüen, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil serbest radikal giderme aktivitesinde ise hem bütilhidroksi tolüen hem de askorbik asit kullanıldı. Elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen komplekslerin ligandlardan daha yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğu tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Benzoiltiyöüre, Kompleks, İndirgeyici güç, Antioksidant aktivite, Rutenyum.

**Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Gün BİNİZET, Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Eğitimi Anabilim Dalı, Mersin.

**İkinci Danışman:** Prof. Dr. Hakan ARSLAN, Mersin Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Mersin.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS, CHARACTERIZATION and INVESTIGATION of ANTIOXIDANT ACTIVITIES of IZOPHTALOILBIS(THIOUREA) DERIVATIVE LIGANDS and THEIR RUTHENUM COMPLEXES

In this study, four bipodal isophthaloyl*bis*(thiourea) derivative ligands { $N^1,N^3$ -*bis*(diethyl carbamothioyl)isophthalamide ( $H_2L^1$ ),  $N^1,N^3$ -di(morpholine-4-carbonothioyl) isophthalamide ( $H_2L^2$ ),  $N^1,N^3$ -*bis*(cyclohexyl(methyl)carbamothioyl)isophthalamide ( $H_2L^3$ ) and  $N^1,N^3$ -*bis*(benzyl (methyl) carbamothioyl)isophthalamide ( $H_2L^4$ )} and their complex compounds with carbonylchlorohydridotris (triphenylphosphine)ruthenium(II) metal salt were synthesized. The structure of the synthesized ligands and metal complexes were characterized by various spectral (FT-IR, UV-Vis,  $^1H$  NMR and  $^{13}C$  NMR) and analytical methods (Melting point and elemental analysis). In addition, the crystal structure of  $N^1,N^3$ -*bis*(cyclohexyl(methyl)carbamothioyl)isophthalamide was elucidated by X-ray single crystal diffraction method. In addition, the antioxidant activities of the synthesized compounds were determined. Iron reducing antioxidant power and 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil free radical scavenging activity methods were used to determine antioxidant activities. Butylhydroxy toluene was used as the reference substance in the iron reducing antioxidant power method, and both butylhydroxy toluene and ascorbic acid were used in the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil free radical scavenging activity. According to the results obtained, it was determined that the synthesized complexes have higher antioxidant properties than the ligands.

**Keywords:** Benzoylthiourea, Complex, Reducing power, Antioxidant activity, Ruthenium.

**Advisor:** Asist. Prof. Gün BİNZET, Mersin University, Department of Science Education, Mersin.

**Second Advisor:** Prof. Hakan ARSLAN, Mersin University, Department of Chemistry, Mersin.

## TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanmasında emeklerini ve tecrübelerini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gün BİNZET'e teőekkürlerimi sunarım. Yüksek lisans tezimin her aşamasında değerli tecrübe ve yönlendirmeleriyle bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Hakan ARSLAN hocama sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübeleriyle deneylerde yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Oskay KAHRAMAN'a teőekkürlerimi sunarım.

Beni yetiőtirip okumamı sağlayan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babama en kalbi duygularıyla sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi (BAP) tarafından 2021-2-TP2-4458 numaralı proje ile desteklenmiőtir.



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>İÇ KAPAK</b>	i
<b>ONAY</b>	ii
<b>ETİK BEYAN</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>TEŞEKKÜR</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vii
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b>	viii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	ix
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	x
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI</b>	3
2.1. Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Genel Özellikleri	3
2.2. Tiyöürelerin Sentez Yöntemleri	5
2.2.1. Açıl/Açıl Tiyöürelerin Hazırlanması	5
2.2.2. Faz Transfer Katalizörü (PTC) Kullanılarak Açıl Tiyöüre Türevlerinin Sentezi	6
2.2.3. Mikro Dalga Işıması Altında Tiyöürelerin Sentezi	6
2.2.4. Bipodal Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Sentezi	7
2.3. Tiyöüre Bileşiklerinin Kullanım Alanları	8
2.3.1. Biyolojik Olarak Kullanımı	8
2.3.2. Anyon Reseptörleri ve İyonoforlar Olarak Kullanımı	10
2.3.3. Katalizör Olarak Kullanımı	11
2.3.4. Tarımsal Uygulama Alanlarındaki Kullanımı	12
2.3.5. Reçine Olarak Kullanımı	13
2.3.6. Elektrokimyasal Uygulamalardaki Kullanımı	13
2.4. Literatür Özeti	13
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b>	21
3.1. Kullanılan Cihazlar	21
3.2. Kullanılan Kimyasallar	21
3.3. Sentez	22
3.3.1. Ligand Sentezi	22
3.3.2. Metal Komplekslerinin Sentezi	22
3.4. Antioksidant Çalışmaları	23
3.4.1. 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH) Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Ölçümü	23
3.4.2. İndirgeyici Güç Kapasitesinin Belirlenmesi	24
<b>4. BULGULAR ve TARTIŞMA</b>	25
4.1. Ligandların Sentezi ve Karakterizasyonu	25
4.1.1. Sentez Çalışmalarına Ait Bulgular	25
4.1.2. Spektroskopik Çalışmalar	27
4.1.2.1. Bileşiklerin Infrared (Kızılötesi) Spektroskopisi	27
4.1.2.2. Bileşiklerin Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	27
4.1.2.3. Bileşiklerin Morötesi-Görünür Işık Spektrofotometresi (UV-Vis) Spektroskopisi	29
4.1.2.4. $N^1, N^3$ -bis(sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit, ( $H_2L^3$ ), Bileşiğinin Kristalografik Çalışmaları	29
4.2. Antioksidant Çalışmaları	32
4.2.1. DPPH Radikali Süpürme Aktivitesi	33
4.2.2. İndirgeyici Güç Aktivite Testi	34
<b>5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	36
<b>KAYNAKLAR</b>	37
<b>EKLER</b>	51
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	60

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 4.1.</b> $N^1, N^3$ -bis(Sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^3$ ) bileşimine ait kristallografik veriler.	30
<b>Tablo 4.2.</b> $H_2L^3$ bileşiminin bağ uzunlukları.	31
<b>Tablo 4.3.</b> $H_2L^3$ bileşiminin bağ açıları.	31



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. <i>N</i> -alkil- <i>N</i> -açil(aril)tiyoüreler ( $H_2L$ ) ve <i>N,N</i> -alkil- <i>N</i> -açil(aril) (HL) tiyoüre bileşiklerinin yapıları.	3
Şekil 2.2. Açıl- <i>N</i> bağı ve bitişik C- <i>N</i> -C bağlarının etrafındaki dihedral açı değerlerine bağlı bileşiklerin konformasyonları.	3
Şekil 2.3. <i>N</i> -alkil ve <i>N,N</i> -dialkil- <i>N'</i> -açil(aril)-tiyoürelerin (HL/ $H_2L$ ) farklı metal merkezlerine koordinasyonu için bilinen çeşitli modları.	4
Şekil 2.4. <i>N</i> -açil/aril- <i>N'</i> -alkil/aril tiyoüre sentezi.	5
Şekil 2.5. Tiyoüre ve açıl iyodürlerden 1-açıl tiyoürelerin sentezi.	5
Şekil 2.6. <i>N</i> -benzoil tiyoüre sentezi.	5
Şekil 2.7. PEG-400 (PTC) kullanılarak açıl tiyoüre türevlerinin sentezi.	6
Şekil 2.8. <i>N</i> -aril- <i>N'</i> -aril tiyoüre türevlerinin PTC, mikrodalga ışıması ve solventsiz sentezi.	6
Şekil 2.9. <i>N,N'</i> -disübstitüe tiyoüre türevlerinin mikrodalga ışıması altındaki sentezi.	7
Şekil 2.10. Simetrik $N^3,N^3,N^3,N^3$ -tetrakis(disübstitüedilmiş)izoftalil- <i>bis</i> (tiyoüre)'nin sentezi.	7
Şekil 2.11. Simetrik $N^3,N^3$ - <i>bis</i> -(disübstitüe edilmiş)izoftalil- <i>bis</i> -(tiyoüreler)'nin sentezi.	8
Şekil 2.12. 1-(açıl)-3-(mono)-sübstitüe tiyoüreler içeren anyon reseptörü	11
Şekil: 2.13. Bipodal benzoil tiyoürenin yapısı.	14
Şekil 3.1. Ligantların genel sentez şeması.	22
Şekil 3.2. Komplekslerin genel sentez şeması.	23
Şekil 4.1. $N^1,N^3$ - <i>bis</i> (dietilkarbamotioil)izoftalamit'in $^1H$ NMR spektrumu.	28
Şekil 4.2. $N^1,N^3$ - <i>bis</i> (dietilkarbamotioil)izoftalamit'in $^{13}C$ NMR spektrum.	28
Şekil 4.3. $N^1,N^3$ -di(morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit, ( $H_2L^2$ ) bileşiğine ve bileşiğin rutenyum kompleksine ait UV-Vis spektrumu.	29
Şekil 4.4. $N^1,N^3$ - <i>bis</i> (sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit, ( $H_2L^3$ ) bileşiğinin kristal yapısı.	32
Şekil 4.5. DPPH Molekülünün Antioksidanlarla Genel Reaksiyon Mekanizması	33
Şekil 4.6. $H_2L^1$ , $[RuCl(L^1)(CO)(PPh_3)_2]$ Komplekslerinin DPPH Radikali Süpürme Aktivitesi	33
Şekil 4.7. $H_2L^2$ , $[RuCl(L^2)(CO)(PPh_3)_2]$ Komplekslerinin DPPH Radikali Süpürme Aktivitesi	34
Şekil 4.8. $H_2L^3$ , $[RuCl(L^3)(CO)(PPh_3)_2]$ Komplekslerinin DPPH Radikali Süpürme Aktivitesi	35
Şekil 4.9. $H_2L^4$ , $[RuCl(L^4)(CO)(PPh_3)_2]$ Komplekslerinin DPPH Radikali Süpürme Aktivitesi	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma/Simgesi	Tanım
H <sub>2</sub> L <sup>1</sup>	<i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(Dietilkarbamotioil)izoftalamit
H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>	<i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -di(Morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit
H <sub>2</sub> L <sup>3</sup>	<i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(Sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit
H <sub>2</sub> L <sup>4</sup>	<i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -bis(Benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit
RuH(CO)Cl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Karboniklorohidridotris(trifenilfosfine)rutenyum(II)
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfin
KSCN	Potasyumtiyosiyanat
DPPH	1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
FRAP	Demir indirgeyici antioksidan güç
AA	Askorbik asit
BHT	Bütildihidroksi tolüen
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi.
NMR	Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
XRD	X-ışınları tek kristal difraksiyonu



## 1. GİRİŞ

Açıl tiyoüre türevleri son yüzyılda fazlaca araştırma konusu olmuş ve bu yoğun araştırmalara sonucunda çeşitli alanlarda farklı uygulamalarda yer edinmiştir. Tiyöüre türevlerinin yaygın kullanım alanlarına analitik ve proses kimyasında rastlamak mümkündür (Koch, 2001).

*N',N'*-Dialkil-*N*-açiltiyöürelerin geçiş metalleri ile oluşturdukları kompleksleri içeren koordinasyon kimyası ilk olarak Beyer ve çalışma arkadaşları (Beyer vd., 2010) sonrasında König ve arkadaşları (1985) tarafından araştırılmıştır Yumuşak ve sert donörler olarak kükürt (S) ve oksijen (O) atomlarının varlığı, tiyoüre türevlerinin çok sayıda bağ yapmalarını sağlar (Habtu vd., 2006; Koch, 2001). Tiyöüre türevi liganların metallere ile kompleks oluşturmada üç farklı koordinasyon modu etkilidir. Tiyöüre liganı, monobazik iki dişli (O, S) (Bailey vd., 1988), nötr tek dişli (S) (Bensch vd., 1992; Che vd., 1999) ve monobazik iki dişli (N, S) olmak üzere üç koordinasyon modu ile metal atomu ile koordine olur. Bu koordinasyon modları arasında, en yaygın görüleni monobazik iki dişli (O ve S) koordinasyon modudur. Ancak S ve N, S yoluyla koordinasyon çok fazla görülmez ve sadece birkaç geçiş metali kompleksinde gözlenmiştir. Tek dişli koordinasyon modunun karbonil grubunun O atomu ve tiyoüre türevlerinin NH grubu arasında molekül içi hidrojen bağı oluşumu yolu ile meydana geldiği açıklanmıştır (Koch vd., 1999).

Platin grubu metallerin sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve ön konsantresi için iyonofor olarak *N',N'*-dialkil-*N*-açiltiyöüreler kullanıldığı görülmüştür (Habtu vd., 2006). *N',N'*-Dialkil-*N*-açiltiyöüre liganlarını içeren geçiş metali kompleksleri, oksidasyon katalizinde etkili katalizörler olarak işlev görmektedirler (Gunesakaran vd., 2011; Jerome vd., 2012; Karvemby vd., 2010; Ramesh vd., 2011) Korozyon ile ilgili yapılan birçok çalışma, farklı korozif ortamlarda geniş bir metal yelpazesinin yüzeyinde açiltiyöürelerin korozyon önleyici bileşikler olduğunu göstermiştir (Abdel-Rehim vd., 2006; Chandrasekhara, 1978; Eweis vd. 2006). Açiltiyöüreler, siklizasyon yoluyla çok yönlü heterosiklik bileşiklerin hazırlanması için uygun bileşiklerdir (Gunesakaran vd., 2010; Gunesakaran vd., 2011).

Tiyöüre türevlerinin, antimikrobiyal (Saeed vd., 2009; Zeng vd., 2003), antifungal (Eweis vd., 2006), antibakteriyel (Ramadas vd., 1998), insektisidal (Xu vd., 2003), herbisidal aktivite (Saeed vd. 2009; Xue vd., 2003) gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Çoklu süstitüe açiltiyöüre ve onun heterosiklik türevleri, influenza virüsünün inhibitörleri olarak kullanılmıştır (Sunn vd., 2006).

Tüm bu aktivitelere ilave olarak, açiltiyöüre türevleri ve bunların koordinasyon bileşikleri, güçlü antitümör ve antikanser özellik gösterirler (Hernandez vd., 2005; Xu vd., 2009). Benzoilfeniltiyöüre türevleri hem pankreas hem de prostat kanser hücrelerine karşı güçlü antitümör aktiviteye sahiptir (Hallur vd. 2006; Xue vd., 2003). Benzotiyazol parçası taşıyan tiyoüre türevleri, güçlü antikanser ajanları olarak kullanılmıştır (Saeed vd., 2010; Sun vd., 2006).

*N*-(Alkil/aril)-*N'*-açiltiyöüre ve *N*-di(alkil/aril)-*N'*-açiltiyöüre türevleri oksijen, azot ve kükürt verici atomlarına sahip oldukları için geçiş metal iyonlarına karşı çeşitli koordinasyon modları ile bağlanarak çeşitli kompleksler oluştururlar. Bu liganlar, çeşitli geçiş metal iyonlarına (Bailey vd.,

1988; Koch vd., 1998; Richter vd., 1985; Westra vd., 2005) karşı ortak monoanyonik O, S-iki dişli koordinasyonu sergilemelerine rağmen, bazı Au(I) (Cernak vd., 1991; Molter vd., 2010), Ag(I) (Braun vd., 1985; Sheeba vd., 2014), Hg(II) (Kemp vd., 1997; Richter vd., 1985), Pt(II) (Koch vd., 1998; Rauf vd., 2009), Cu(I) (Kalhor vd., 2014) ve Ru(II) (Sheeba vd., 2014) kompleksleri de kükürt atomu aracılığıyla olağandışı nötr tek dişli koordinasyon yaptıkları rapor edilmiştir.

İlaveten, nötr iki dişli (Che vd., 1999; Weiqun vd., 2005) ve monobazik köprüleme (Kemp vd., 1997; Selvakumaran vd., 2013) gibi istisnai koordinasyon modları da bazı komplekslerdeki açiltiyöre ligandları tarafından gösterilmektedir. Bu tip ligandlar ve bunların geçiş metali kompleksleri, sadece biyolojik uygulamaları için değil, aynı zamanda analitik çalışmalarda rolleri için de uzun zamandır araştırılmaktadır (Dolmaz vd., 2018; Kalhor vd., 2014; Koch vd., 2001; Luckay vd., 2010; Rauf vd., 2009; Woldu vd., 2018). Bu durumu bir örnekle açıklamak gerekirse açiltiyöre türevleri ve bunların Co(III) metali ile oluşturdukları kompleksleri antibakteriyel (Yang vd., 2012; Woldu vd., 2008) ve antifungal (Nkabyo vd., 2021; Weiqun vd., 2005) aktiviteler göstermiştir. 3-Dialkil/aryl-1-benzoiltiyöre ligandları içeren Ni(II) metal kompleksleri, T47D hücrelerine karşı toksik özellik sergilemiştir (Nkabyo vd., 2019; Selvakumaran vd., 2013). Ayrıca, açiltiyöre türevleri, bazı geçiş metallerinin ve bunların iyonlarının ekstraksiyonu için etkili ligandlar olarak kullanılmaktadır (Luckay vd., 2010; Rauf vd., 2013).

Son yıllarda, Ru(II) (Limban vd., 2011; Solmaz vd., 2018), Ru(III) (Gunesakaran vd., 2010; Richter vd., 2022) Cu(I) (Gemili vd., 2017; Gunesakaarn vd., 2011) ve Co(III)'ün *N*-[di(alkil/aryl)karbamotiyoil]benzamid kompleksleri hakkında yapılan araştırmalar sonucunda (Gunesakaran vd., 2010; Karakuş vd., 2002), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN gibi organik çözücüler içinde *N*-metilmorfolin-*N*-oksit(NMO)/hidrojen peroksit/*tert*-bütil hidroperoksit (TBHP) gibi oksidanların varlığında alkollerin oksidasyonu için katalizörler olarak kullanıldığı görülmüştür.

Yapılan literatür tarama sonuçları, bipodal benzoiltiyöre türevi bileşiklerinin karbonilklorohidridotris(trifenilfosfine)rutenyum(II) metal tuzu ile oluşturdukları rutenyum (II) komplekslerinin olmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle tez kapsamında, *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(dietilkarbamotioil) izoftalamit (H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-di(morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit (H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit (H<sub>2</sub>L<sup>3</sup>) ve *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit (H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>) olmak üzere dört adet bipodal benzoiltiyöre türevi ve bunların karbonilklorohidridotris(trifenilfosfine) rutenyum(II) metal tuzuyla yaptıkları rutenyum kompleks bileşiklerin sentezlenmesi ve yapılarının çeşitli spektral (FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR) ve analitik yöntemlerle (Erime noktası ve elementel analiz) aydınlatılması ve bilim dünyasına yeni bir bileşiklerin kazandırılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte sentezlenen bileşiklerin antioksidant aktivitelerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

### 2.1. Tiyöüre Türevi Bileşiklerin Genel Özellikleri

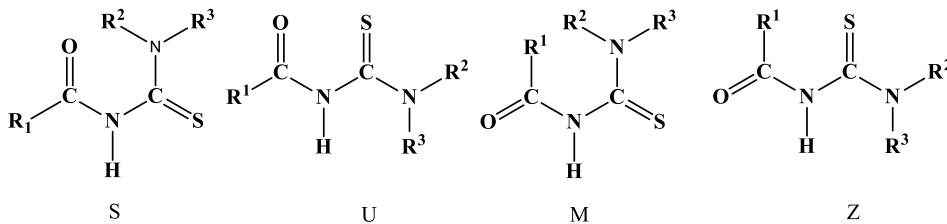
Genel formülü,  $R^1C(O)-NH-C(S)-NR^2R^3$  (R: alkil, aril aralkil ve heterosiklik sübstitentler) olan benzoil tiyöüre türevi bileşikler, toksit olmayan kolay temin edilen başlangıç malzemelerinden kolay ve yüksek verimlerde iki basamakta sentezlemektedirler (Koch vd., 2002).

Benzoiltiyöüre türevlerinde bulunan molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları bu bileşiklerin konformasyonu üzerinde önemli etkiye sahip olduğu saptanmıştır. *N*-Alkil-*N'*-açil(aroil)tiyöüreler ( $H_2L$ ) ve *N,N*-dialkil-*N'*-açil(aroil) tiyöüre bileşiklerinin (HL) konformasyonları karşılaştırdığında farklılığın temel nedeninin bu etkileşimler olduğu belirlenmiştir.  $H_2L$  bileşikleri için, amidik gruba bağlı oksijen atomu ile tiyöüre (-C(S)-NHR) grubundaki hidrojen atomu arasında hidrojen bağı ile yapıda düzlemsel altı halkalı bir yapının oluştuğu tespit edilmiştir. *N,N*-alkil-*N'*-açil(aril) tiyöürelerde (HL) ise, karbonil C=O ve tiyokarbonil C=S grupları *trans* konumunda olacak şekilde bir bükülme olduğu gözlenmiştir (Koch vd., 2010) (Şekil 2.1).



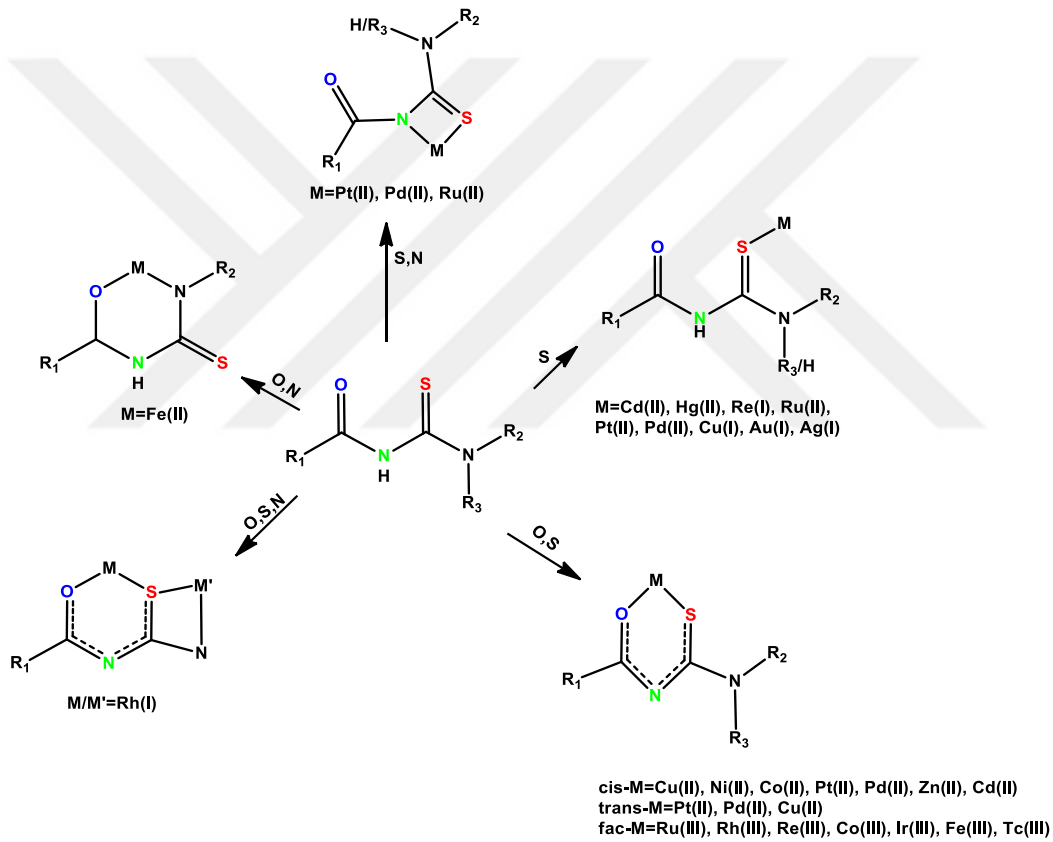
Şekil 2.1. *N*-Alkil-*N'*-açil(aril)tiyöüreler ( $H_2L$ ) ve *N,N*-alkil-*N'*-açil(aril) (HL) tiyöüre bileşiklerinin yapıları.

Benzoiltiyöüre türevlerindeki prensipte açil-*N* bağı ve bitişik C-N-C bağlarının etrafındaki dihedral açı değerlerine bağlı olarak bu tür bileşikler için birkaç farklı konformasyon mümkündür. Woldu ve Dillen'in (Woldu vd., 2008) yaptıkları çalışmada, *S*, *U*, *M* ve *Z* olarak dört ana form şeklinde gösterilmiştir. Burada harf, dikey olarak çizilmiş N-H bağına göre C=O ve C=S çift bağlarının konumunu yansıtmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Açil-*N* bağı ve bitişik C-N-C bağlarının etrafındaki dihedral açı değerlerine bağlı bileşiklerin konformasyonları (Koch vd., 2001).

Monotiy- $\beta$ -diketonlara kimyası ve yapısı bakımından benzeyen benzoiltiyöre türevleri metal iyonları ile dayanıklı, çoğu zaman renkli ve kristalin olarak izole edilebilen nötral kompleks bileşikler oluşturmaktadırlar. Ancak benzoiltiyöre türevleri monotiy- $\beta$ -diketonlara kıyasla daha çok ve çeşitli sayıda koordinasyon davranışı gösterir (Koch vd., 2002). Bu bileşik sınıfının yapısındaki hem sert hem de yumuşak donör atomların (O, S ve N) varlığı çok sayıda ilginç koordinasyon olanağı sunar. Bugüne kadar, bu ligandların mononükleer geçiş metal komplekslerinde çeşitli koordinasyon modları kaydedilmiştir (Nkabyo vd., 2021) bunlar: (1) O ve S tarafından monobazik iki dişli (Beyer vd., 2010), (2) sadece tiyon S tarafından nötr tek dişli (Koch vd., 1999), (3) O ve N ile anyonik çift dişli (Che vd., 1999), (4) iki dişli O, S ve tek dişli N ikinci bir metale (iki metal merkezi ile köprü oluşması) (Kemp vd., 1997) ve (5) S ve N ile monobazik ve nötr çift dişli (Nkabyo vd., 2019).



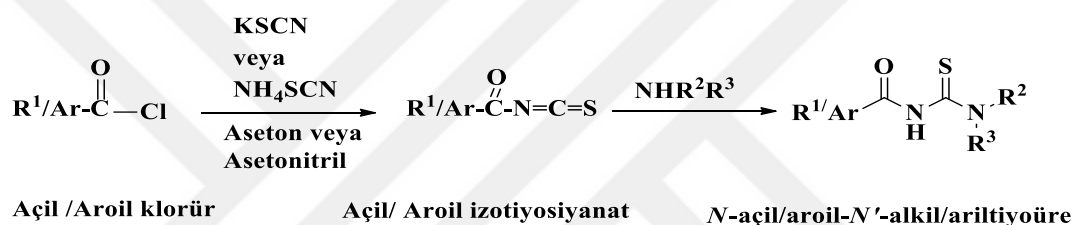
**Şekil 2.3.** *N*-Alkil-*N'*-açil(aroil)-tiyoürelerin ve *N,N*-dialkil-*N'*-açil(aroil)-tiyoürelerin (HL/H<sub>2</sub>L) farklı metal merkezlerine koordinasyonu için bilinen çeşitli modları (Nkabyo vd., 2021).

Benzoiltiyöre türevleri ile bunların metal komplekslerinin sağlık, tarım, endüstri ve koordinasyon kimyasındaki potansiyel kullanım alanları nedeniyle son yıllarda araştırmacıların ilginç çekmektedir. Çeşitli koordinasyona sahip olmaları farklı alanlarda kullanım özelliği kazanmalarından dolayı son zamanlarda bu konudaki çalışmalarda artış gözlenmiştir.

## 2.2. Tiyörelere Sentez Yöntemleri

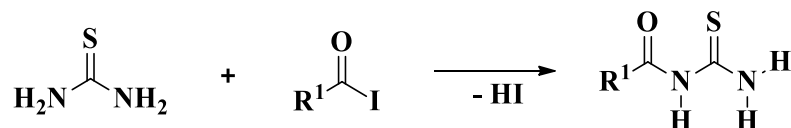
### 2.2.1. Açıl/Aroil Tiyörelere Hazırlanması

Açıl tiyörelere sentezi için günümüzde başka yöntemler mevcut olmasına rağmen ilk olarak Douglas ve Dains (1934) tarafından geliştirilen “*Tek Damla Sentez Yöntemi*” hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntem iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama; sentez edilmek istenilen açıl tiyörelere türevine uygun karboksilli asit halojenürleri (açıl/aroil klorür) ile potasyum veya amonyum tiyosiyanatın tepkimesi sonucunda karboksilli asitin izotiyosiyanatı (açıl/aroil tiyosiyanatı) sentezlenmektedir. İkinci aşama da ise sentezlenecek *N*-açıl/aroil-*N'*-alkil/ariltiyörelere türevine uygun bir şekilde ikame edilmiş alifatik veya aromatik primer veya sekonder amin ile işleme tabi tutulur (Şekil 2.4).



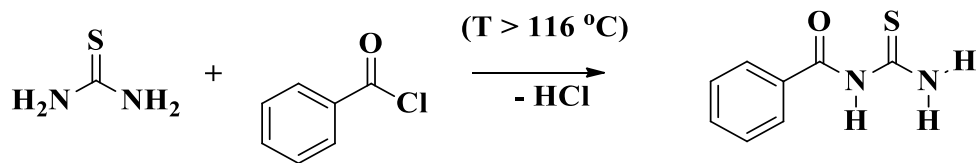
Şekil 2.4. *N*-Açıl/aroil-*N'*-açıl(aroil)-tiyörelere-alkil/ariltiyörelere sentezi.

Voronkov vd., 2008 tarafından 1-açıl tiyörelere türevlerinin sentezine uygun ikame edilmiş açıl iyodürlerin oda sıcaklığında tiyörelere ile tepkimesi sonucunda elde edilmiştir (Şekil 2.5)



Şekil 2.5. Tiyörelere ve açıl iyodürlerden 1-açıl tiyörelere sentezi.

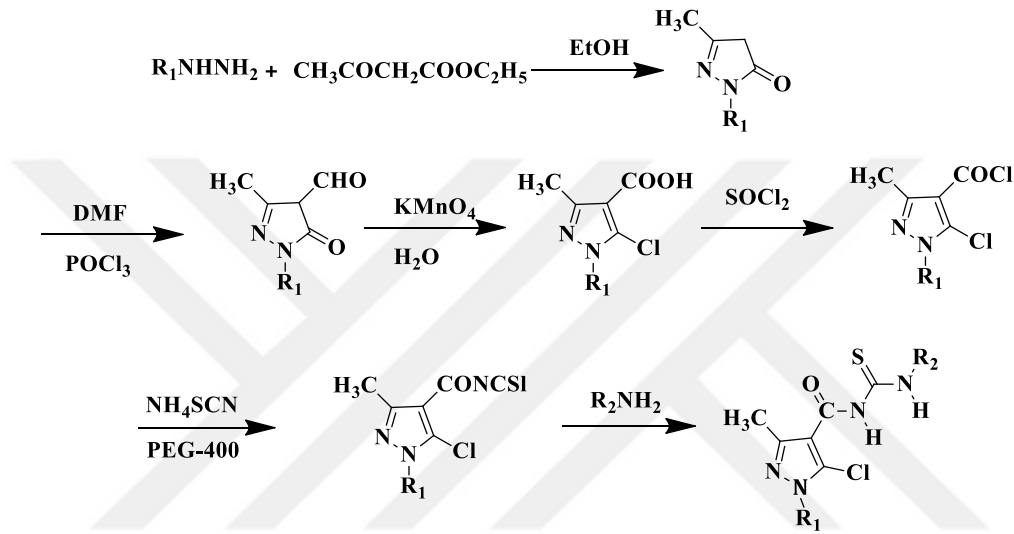
Pike tiyörelere ile benzoil klorürü 116 °C nin üzeride bir sıcaklıkta tepkiterek *N*-benzoiltiyörelere bileşiğini elde etmiştir (Özer, 2008).



Şekil 2.6. *N*-Benzoil tiyörelere sentezi.

### 2.2.2. Faz Transfer Katalizörü (PTC) Kullanılarak Açıl Tiyöüre Türevlerinin Sentezi

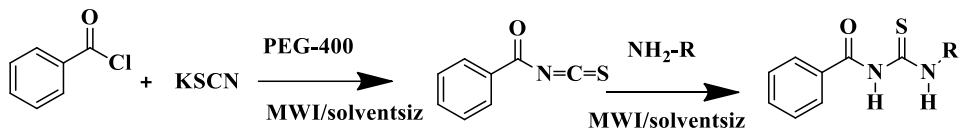
Açıl tiyöüre türevlerinin sentezinde, katı-sıvı faz transfer katalizörü (PTC) olarak PEG-400 kullanılmıştır. Bu tür reaksiyonlarda tercih edilen faz transfer katalizörü PEG-400, amonyum tiyosiyat ( $\text{NH}_4\text{SCN}$ ) ile  $[\text{PEG-400-NH}_4^+]\text{SCN}^-$  kompleks bileşiğini oluşturmak üzere tepkimeye girer. Bu da  $[\text{SCN}^-]$ 'nin 5-kloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-karbonil klorür ile kolayca reaksiyona girmesini mümkün kılarak tiyöüre türevinin sentezlenmesini sağlar (Şekil 2.7). Burada olduğu gibi, geleneksel yöntemlere göre tepkimede PTC kullanımı tepkimenin verimini artırdığı gözlenmiştir (Wu vd., 2012).



Şekil 2.7. PEG-400 (PTC) kullanılarak açıl tiyöüre türevlerinin sentezi.

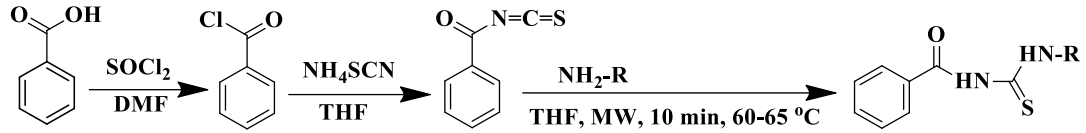
### 2.2.3. Mikrodalga Işıması Altında Tiyöürelerin Sentezi

Son yıllarda organik sentezde mikrodalga teknolojisinin kullanımı büyük ilgi görmüştür. Bu teknoloji ile elde edilen ürünlerin saflığının ve kimyasal veriminin arttığı görülmüş, bununla birlikte reaksiyon süresinin kısaldığı belirlenmiştir. Yöntemin, yüksek verim ve seçicilik, kolay ayırma ve saflaştırma ve çevresel kabul edilebilirlik gibi birçok avantajı vardır. Benzoil tiyöüre türevi bileşiklerinin sentezinde kullanılan mikrodalga ışıması tekniği basit ve hızlıdır. Wei ve ark. (2004) tarafından *N*-aril-*N'*-aroil tiyöüre türevleri faz transfer katalizörü (PTC), mikrodalga ışıması ve solventsiz koşullarda sentezlenmiştir (Wei vd., 2004) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. *N*-Aryl-*N'*-aroyl tiyöüre türevlerinin PTC, mikrodalga ışıması ve solventsiz sentezi.

Rauf ve ark. (2013) tarafından *N,N'*-disübstitüe tıyoüre türevleri analogları mikrodalga teknolojisi sentezlenmiştir (Şekil 2.9). Sentezlenen bileşiklerin reaksiyonları analoglarına göre daha kısa sürede tamamlanmıştır. Bu yöntemle analog bileşiklerin sentezindeki reaksiyon süresi 8-10 saattten 10 dakikaya düşürülmüştür (Rauf vd., 2013).

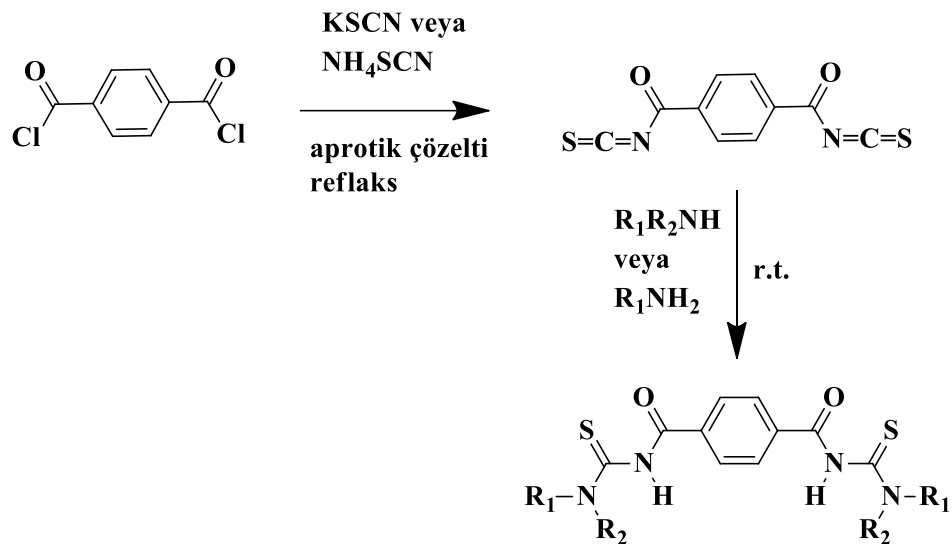


Şekil 2.9. *N,N'*-Disübstitüe tıyoüre türevlerinin mikrodalga ışıması altındaki sentezi.

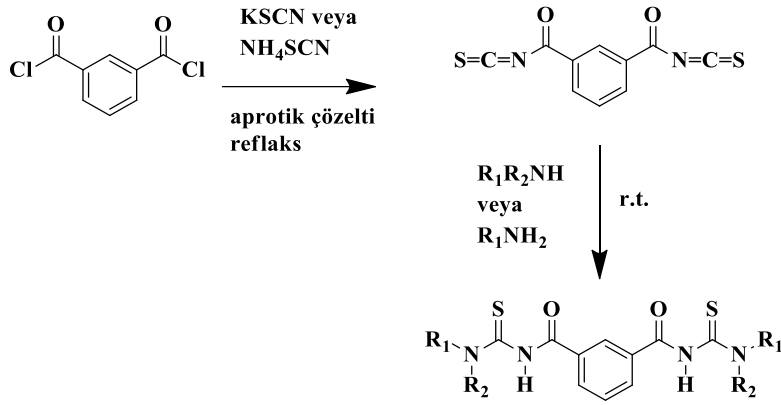
#### 2.2.4. Bipodal Tıyoüre Türevi Bileşiklerin Sentezi

Bipodal tıyoüre türevlerinin sentezi, Douglass ve Dains (1934) metodunda olduğu gibi iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, simetrik diasithalojenürleri (ör: tereftanoildiklor/isoftanoil diklorür) ile potasyum tiyosiyanat (KSCN) veya amonyum tiyosiyanat ( $\text{NH}_4\text{SCN}$ ) aprotik çözücülü ortamda tepkimeye girerek aroildiizotiyosiyanatları oluştururlar. İkinci aşamada ise, aroildiizotiyosiyanat bileşiğine sentezlenmek istenilen bipodal tıyoüre türevi bileşiğine karşılık gelen primer veya sekonder amin oda sıcaklığında ilave edilir (Şekil 2.10 ve Şekil 2.11).

Bipodal tıyoüre türevlerinin sentezlerinin verimlilikleri birinci aşamada oluşan aroildiizotiyosiyanat bileşiğine ve bulunla birlikte ikinci aşamada ilave edilen primer veya sekonder aminlerin nükleofilik güçlerinin farklılığına göre değişim göstermektedir (Aykaç, 2009).



Şekil 2.10. Simetrik  $N^3,N^3,N^{3'},N^{3'}$ -tetrakis(disübstitüeedilmiş)izoftalil-*bis*(tıyoüre)'nin sentezi.



Şekil 2.11. Simetrik  $N^3, N^{3'}$ -bis-(disubstitüe edilmiş)izoftalil-bis-(tioüreler)'nin sentezi.

## 2.3. Tiyöüre Bileşiklerinin Kullanım Alanları

### 2.3.1. Biyolojik Olarak Kullanımı

Tiyöüre türevlerinin, farklı potansiyel biyolojik uygulamaları geniş bir biyolojik aktivite sergilediği yapılan literatür taraması sonucunda belirlenmiştir (Abosadiya vd., 2020; Gemili vd., 2017; Hassan vd., 2020; Karakuş vd., 2002; Limban vd., 2011; Özgeriş vd., 2021; Rao vd., 2011; Rauf vd., 2009; Richter vd., 2022; Saeed vd., 2010; Selvakumaran vd., 2013; Shaakel vd., 2016; Shahzad vd., 2021).

*Antimikrobiyal aktivite:* Bakteriyel ilaç direncinin artması, mevcut antimikrobiyal ilaçların iyileştirilmesini ve yenilerinin geliştirilmesini gerekli hale getirmektedir. Hastalığa neden olan mikroorganizmaların antimikrobiyal anlamda direnci hastalıkların, tedavi maliyetlerinin ve ölümlerin artmasına neden olmaktadır. Tiyöüre ve özellikle bunların açillenmiş türevleri, antimikrobiyal aktivite açısından büyük farmakolojik öneme sahiptir (Liman vd., 2011). Saeed ve ark. (2010) tarafından potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak benzotiyazol grubu taşıyan bazı tiyöüre türevlerinin sentezlenmiş ve biyolojik olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre bu bileşiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip olduğu ve mantarlara karşı bakterilerden daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Yapı-aktivite arasındaki ilişki, benzotiyazol halkalarındaki elektronik faktörlerin bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Liman vd., 2011). Limban ve ark. (2011) tarafından yeni açiltiyöüre türevleri, 2-((4-etilfenoksi)metil)-*N*-(fenilkarbamotioil)benzamidler, sentezlenmiş ve çeşitli bakteri ve mantar türleri üzerinde kalitatif ve kantitatif yöntemlerle test edilmiştir. Düşük konsantrasyonlarda bile Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere ve mantarlara karşı aktif olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite seviyelerinin, tiyöüre nitrojene bağlı fenil grubu üzerindeki substitüye grubunun tipine, sayısına ve konumuna bağlı olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, iyot ve nitro substitüentlerine sahip bileşiklerin Gram-negatif bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteyi

artırdığı, metil ve etil grupları gibi elektron veren süstitüentlere sahip bileşiklerin ise Gram-pozitif ve mantar suşlarına karşı inhibitör etkiyi artırdığı tespit edilmiştir (Liman vd., 2011).

*Tüberküloz aktivitesi:* Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)'nin neden olduğu dünya çapında en yaygın enfeksiyon hastalığıdır. Araştırmacıların önemli hedeflerinden biri, her yıl hastalığa yakalanan insanlardan %15'inin hayatını kaybettiği TB için daha kısa tedavi süresi ve daha iyi terapötik sonuç alabilmek amacıyla TB ilacı geliştirmektir. Daha önce kullanılmamış hedeflere etki eden yeni aktif madde sınıflarının araştırılması, TB ile mücadelede önemli bir yaklaşımdır (Richter vd., 2022). Gemili ve ark. (2017) tarafından benzoiltiyöüre türevi ligandları ve bunların Pt(II) veya Ni(II) komplekslerinin antibakteriyel ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiş ve bu bileşiklerin aktivite çalışmalarının sonuçları gelecekteki çalışmalar için umut verici olacağı gözlenmiştir. Ligandlar ve kompleksleri, sırasıyla 62.5–250 ve 40–80 µg/mL aralığında antibakteriyel ve antimikobakteriyel aktiviteler sergilemiştir (Gemili vd., 2017). Karakuş ve Rollas (2002) tarafından yapılan çalışmada, sekiz orijinal *N*-fenil-*N'*-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]tüyöüre türevi sentezlenmiş ve antitüberküloz aktivitesi açısından test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri, 6.25 µg/mL'de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı BACTEC 460 Radyometrik Sistem kullanılarak *in vitro* olarak taranmış. Sentezlenen bileşiklerle gözlemlenen en yüksek inhibisyon *N*-fenil-*N'*-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiadiazol-2-l)fenil]tüyöüre için %67 olarak tespit edilmiş olup bileşiğin yeni antitüberküloz ajanlarının geliştirilmesi için umut verici olarak kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır (Karakuş vd., 2002).

*Antikanser aktivite:* Metal iyonlarının nükleik asitlerle bağlanabilme yetisi, metal bazlı ilaçların sentezlenerek kanser tedavisinde yeni ve umut verici bir yaklaşım oluşturduğu görülmüştür (Rauf vd., 2009). Yüksek metal konsantrasyonlarının canlı organizmalar için toksik olduğu bilinmektedir. Genel olarak, esansiyel olmayan metallerin, kükürt ve oksijen içeren gruplara esansiyel metaller üzerinden daha kolay bağlandığı görülmüştür (Rauf vd., 2009). Tümör hücrelerini yok edecek bir antikanser ilaç dozu, genellikle normal dokular için de toksik etki gösterir ve birçok yan etkiye yol açar. Bu durum tedavi etkinliğini sınırlayan önemli bir faktördür. Yeni seçici anti-tümör ajanlarının keşfi ve geliştirilmesi geleneksel anti tümör ajanları kanser biyolojisinin birçok farklı yönüne odaklanmış ve hoş olmayan yan etkilerinin çoğunu ortadan kaldırmıştır. Son yıllarda bilim insanları tarafından bu tür yeteneklere sahip ilaçlar geliştirme çabaları artmış ve bu araştırılan bu ilaçlar arasında çeşitli benzoitiazoller ile üre ve tüyöüre türevlerin güçlü antikanser özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (Saeed vd., 2010). Rao ve ark. (2009) tarafından hidrofenantren yapısı ile kaynaşmış simetrik olmayan disüstitüe açiltüyöüreler sentezlenmiş ve SMMC7721 ve A549 tümör hücrelerine karşı antitümör aktiviteleri MTT yöntemi ile incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden furan grubunun D8-dihidroabietil grubu ile kaynaştığı yeni açiltüyöüre türevlerinin SMMC7721 ve A549 hücrelerine karşı oldukça etkili aktiviteler sergilediği belirlenmiştir (Rao vd., 2011). Selvakumaran ve vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada da altı adet 3,3-dialkil/aril-1-benzoiltüyöüre molekülünün ve bunların nikel(II) komplekslerinin sitotoksitesi, T47D kanser hücre hatlarının yanı sıra HDF normal hücrelerine karşı

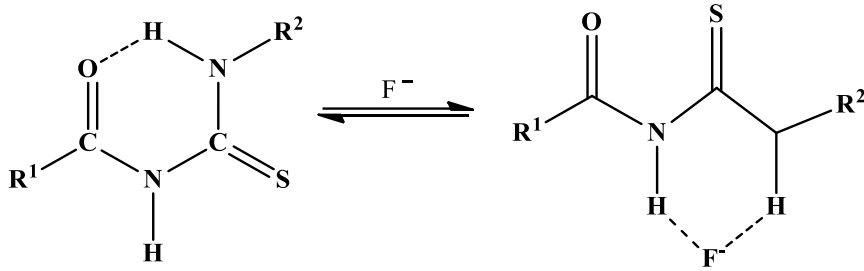
araştırılmıştır. Sitotoksitenin ligandların nikel(II) ile kompleks bileşik oluşturduktan sonra arttığı belirlenmiştir. Kompleks bileşiklerin normal insan dermal fibroblast hücre hattını (HDF) etkilemezken, T47D hücre hatlarına karşı oldukça sitotoksik olduğunu gözlenmiştir (Selvakumaran vd., 2013).

*Antioksidant aktivite:* Antioksidan, diğer maddelerin oksidasyonunu engelleyerek hücre hasarlarını önleyen ve serbest radikalleri temizleyen bileşiklerdir. Bu reaksiyonlarda elektronlar ve hidrojen oksitleyici ajana aktarılır. Bunlar hücreyi yok edebilen serbest radikallere neden olabilir (Shakeel vd., 2016). Antioksidan özellikler, özellikle radikal süpürücü aktivite, serbest radikallerin biyolojik sistemlerdeki zararlı etkileri nedeniyle oldukça önemlidir (Özgeriş vd., 2021). Bu nedenle serbest radikallerin neden olduğu hasardan korumak için sentetik antioksidanların kullanımına çok fazla ilgi gösterilmiştir (Shahzad vd., 2021). Özgeriş (2021) tarafından yapılan çalışmada fenetilamin bazlı tiyöüre türevlerinin ilk örnekleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmadaki tüm bileşikler, birçok antibiyotiğe direnç kazanmış, hastane enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen test edilmiş bakterilere karşı güçlü antibakteriyel aktivite ve ayrıca güçlü antioksidan özellikler sergilemiştir. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonların ve yaşlanmaya bağlı birçok sağlık sorununun tedavisinde olası antibakteriyel ve antioksidan ajanlar olarak değerlendirilebileceği belirlenmiştir (Özgeriş vd., 2021). Abosadiya (2020) tarafından yapılan çalışmada da benzoiltiyöüre türevi olan yeni *N*-(4-formilpiperazin-1-karbonotiyoil)benzamid bileşiğini sentezlemiş ve yapısı çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatmış ve aynı zamanda antioksidant özelliğini araştırmıştır. DPPH yöntemiyle yapılan antioksidan testi, bileşiğin yaklaşık %75'lik iyi bir antioksidan aktivite sergilediğini göstermiştir. (Abosadiya vd., 2020). Hassan ve ark. (2020) tarafından sentezlenen *N*-(2-klorofenil)-*N'*-benzoil tiyöüre (CBT) ve *N*-(4-kloro fenil)-*N'*-benzoil tiyöüre (PCBT) bileşikler, *in vitro* DPPH radikal süpürme aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve standart olarak kullanılan Askorbik asit aktivitesi ile karşılaştırıldığında iyi ve kabul edilebilir bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla bazı tiyöüre türevlerinin antioksidan olarak insan sağlığına faydalı olabileceği söylenebilir (Hassan vd., 2020). Bunlara ilaveten başka bir çalışmada, sentezlenen kompleks bileşiklerin serbest radikal süpürme aktivitesinin, doza bağımlı olduğu belirlenmiş ve kompleks bileşiklerin artan konsantrasyonunun, gelişmiş antioksidan aktivite ile sonuçlandığı belirlenmiştir (Shahzad vd., 2021).

### 2.3.2. Anyon Reseptörleri ve İyonoforlar Olarak Kullanımı

Kovalent olmayan etkileşimler yoluyla anyonların tanınması, konukçu-konuk kimyasında büyük ilgi görmektedir (Boyle vd., 2013). Son yirmi yılda, anyonların tanımlanması, biyolojik, endüstriyel, gıda ve çevresel proseslerdeki önemi nedeniyle geniş bir araştırma alanı haline gelmiştir. Literatürde çeşitli anyonların tespiti için kolorimetrik ve floresan kemosensörlerin geliştirildiği belirlenmiştir (Aydın vd., 2013). İlk olarak Zhang ve arkadaşları (2006) tarafından 1-(açıl)-3-(mono)-sübstütüe tiyöüreler içeren anyon reseptörlerinin özellikleri gösterilmiştir. Anyonların tanınmasına

yönelik bu yapay reseptör, esas olarak baskın N-H fonksiyon grupları kullanılarak kovalent olmayan birleştirilmiş etkileşimlere dayandığı tespit edilmiştir (Şekil 2.12) (Zhang vd., 2006).



Şekil 2.12. 1-(Açıl)-3-(mono)-süstitüe tiyoüreler içeren anyon reseptörü.

Günümüzde, farklı ekosistemlere ve genel olarak insan sağlığına zarar verebilecek ağır metaller gibi oldukça kirletici kimyasal türlerin tanınması için materyallerin geliştirilmesine yönelik araştırmalara artan bir ilgi vardır (Wilson vd., 2010). Bu kapsamda kullanım ömrü ve yüksek seçicilik özellikleri çevresel algılama için geliştirilen son sıvı ve katı membran tabanlı iyon seçici elektrot (ISE) sensörleri geliştirilmektedir. Bunlardan sıvı membran iyon seçici elektrotların birçok avantajı vardır. Membranlar PVC, plastikleştirici (aracı) ve iyonofor ile, dâhili referans çözeltisi olmadan doğrudan iletken bir epoksi reçine grafit kompoziti üzerine biriktirilerek hazırlanır. PVC membran elektrotlarının yapımının uygulanması kolay, ucuz ve güvenilirdir (Otazo-Sánchez vd., 2001).

Otazo-Sánchez ve ark. (2001) farklı süstitüe gruplarına sahip tiyoüre türevlerini sentezlemiş ve iyon seçici elektrotlarda (ISE'ler) iyonofor potansiyellerini incelemişlerdir.

Sentezlenen bileşiklerden ISE'lerde iyonoforlar olarak, bazı 1-furoil-3-süstitüe tiyoürelerin Pb(II), Hg(II) ve Cd(II) iyonlarla en iyi sonucu verdiği görülmüştür. Buradaki güçlü molekül içi hidrojen bağı, ligand etkileşimine yalnızca C=S grubu yoluyla izin verir. Ligandın yapısında bulunan furan ve fenil halkarındaki süstitüentler, membran plastikleştiricide düşük çözünürlüğe sebep oluyor. Çalışmada sentezlenen yeni iyonoforlar, kararlılıkları, kolay sentezleri ve ikameden kaynaklanan kükürt bağlama yeteneğinin kolay modifikasyonu nedeniyle avantajlara sahip olduğu tespit edilmiştir (Otazo-Sánchez vd., 2001).

### 2.3.3. Katalizör Olarak Kullanımı

Katalitik oksidasyon işlemleri, ekonomik yarar ve çevresel avantajları açısından son derece önemlidir. Alkollerin karşılık gelen karbonil bileşiklerine seçici oksidasyonu, özellikle organik sentezlerde ve kimyasal endüstrisinde önemli bir rol oynar. Bu kimyasal dönüşüm kokular, ilaçlar, vitaminler, hormonlar gibi farklı endüstriyel kimyasalların doğrudan elde edilmesinde kullanılırlar. Geleneksel olarak bu dönüşümlerde kullanılan tehlikeli inorganik oksidanların, özellikle Cr(VI)/Mn(IV) stokiometrik miktarları, fazlaca atık üretir.

*N*-[Di(alkil/aryl)karbamotioil]benzamid türevleri, O, S donörleri (Gunesakaran vd., 2011) aracılığıyla metal iyonlarıyla kolayca koordine olur ve bu ligandlar, çeşitli ikame ediciler tarafından sağlanan sterik ve elektronik özelliklerden dolayı komplekslerin katalitik özelliklerini değiştirebilir (Gunesakaran vd., 2011). Son zamanlarda benzoiltiyöüre türevlerinin katalitik olarak kullanımı ile yapılan çalışmalarda artış gözlenmektedir.

Gunesakaran ve ark. (2011) tarafından *N*-[di(alkil/aryl)karbamotioil]benzamid türevleri ve trifenilfosfin içeren Ru(II) karbonil kompleksleri sentezlenmiş ve bu komplekslerin *N*-metilmorfolin-*N*-oksit (NMO) ile kombinasyonu, oda sıcaklığında çeşitli alkollerin (Primer, sekonder, halkalı, alifatik, benzilik, alilik alkollerin) karşılık gelen karbonil bileşiklerine oksidasyonu için katalizörler olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, Ban ve ark. (2014) tarafından da yeni benzoiltiyöüre-pirrolidin içeren organokatalizör sentezlenmiş ve çeşitli siklik ketonların kalkonlarla katalitik asimetrik Michael ekleme reaksiyonu için başarılı bir prosedür geliştirmişlerdir. Burada benzoik asit gibi uygun asitliğe sahip bir brönsted asidin varlığının, bu katalizör sisteminin mükemmel performansı için kritik olduğu kanıtlanmıştır (Ban vd., 2014).

#### 2.3.4. Tarımsal Uygulama Alanlarındaki Kullanımı

Benzoil tiyöüre türevi bileşiklerinin, çeşitli tarımsal uygulama alanlarında kullanıldığı literatürde belirlenmiştir (Xu vd., 2003; Zhang vd., 2012; Zhao vd., 2014). Geleneksel pestisitlerin aksine, böcek büyüme düzenleyicisinin (IGR) etki yollarından biri, kitin biyosentezine müdahale ederek böceklerin büyüme ve gelişme sürecini kontrol etmektir (Xu vd., 2003)

Bilim insanları yıllardır küresel gıda kıtlığıyla başa çıkmak için geniş böcek öldürücü spektrumları, yüksek verimlilikleri ve düşük toksisitelerine sahip böcek büyüme düzenleyicilerini araştırmaya devam etmektedir (Zhang vd., 2012). Xu, X. ve ark. (2002) tarafından sentezlenen yeni sekiz adet *N,N*-benzoil tiyöüre türevi bileşiklerinin biyolojik aktivite testleri yapılmış, bileşiklerden ikisinin *Leucania separata* Walker tırtılına karşı 500 mg/L üzerinde önemli bir insektisidal aktivite sergilediği tespit edilmiştir (Xu vd., 2003). Zhang ve ark. (2012) tarafından da 26 adet yeni benzoil tiyöüre türevi sentelenmiş ve Doğu tırtılına (*Mythimna separata*), sivrisinek larvalarına (*Culex pipiens pallens*) ve elmas sırtlı güveye (*Plutella xylostella*) karşı böcek öldürücü aktiviteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, bu bileşiklerden bazılarının böcek ryanodin reseptörünün potansiyel aktivatörleri olduğunu göstermiştir. Bu bileşiklere, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu [Ca<sup>2+</sup>] üzerindeki etkilerini araştırmak için kalsiyum görüntüleme tekniği de uygulanmış ve bunların endoplazmik retikulumdan depolanmış kalsiyum iyonlarını saldıkları gözlenmiştir (Zhang vd., 2012).

Zhao ve ark. (2014) tarafından sentezlenen *N*-Benzil tiyöüre türevlerinin bitki büyüme düzenleme aktivitelerine bakılmış ve bunların 0.1, 10 ve 100 mg/L konsantrasyonlarında bitki büyüme düzenleyici rolü oynadığı, belirgin bitki büyüme düzenleme aktivitelerine sahip olduğu belirlenmiştir (Zhao vd., 2014).

### 2.3.5. Reçine Olarak Kullanımı

Aşırı metal alımı kanser ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir. Endüstriyel atıkların su kirliliğini artıran aşırı miktarda metal içermesidir. Metalleri bu endüstriyel atık sularından uzaklaştırmak için iyon değişimi, elektrolitik işlem ve adsorpsiyon gibi geleneksel yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerden yüksek verim ve düşük maliyet nedeniyle adsorpsiyon yöntemidir. Şelatlama reçineleri, tercihen metal iyonunu fonksiyonel gruplarında bulunan O, S, N ve P atomları aracılığıyla tuttuğu için adsorban malzeme olarak kullanılır (Saeed vd., 2019). Huang vd. (2017) tarafından açıl ve tiyoüre şelatlama grupları içeren yeni bir reçine sentezlenmiş ve Cu(II)'ye adsorpsiyon performansı ve mekanizması adsorpsiyon testleri, BET, SEM, FTIR ile XPS analizleri yapılarak araştırılmıştır. Rejenerasyon ve yeniden kullanılabilirlik testleri, adsorpsiyon kapasitelerinin beş döngü adsorpsiyon ve desorpsiyondan sonra 0.917'den 0.88 mmol/g'a düştüğü belirlenmiştir. Termodinamik verilerden, adsorpsiyon işleminin kendiliğinden ve endotermik olduğu tespit edilmiştir.

### 2.3.6. Elektrokimyasal Uygulamalardaki Kullanımı

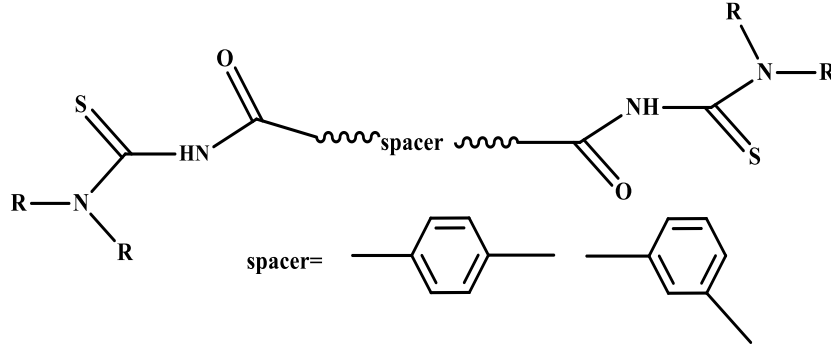
Genel olarak, benzoil tiyoüre türevi ligandlar, çeşitli elektron çekme veya donör atomlara sahip ikame ediciler içerir ve bu durum onlara önemli elektrokimyasal davranışlar kazanırlar. Son yıllarda bu özelliklerden dolayı, genel olarak türetilmiş benzoil tiyoürelerin ve özellikle benzoil tiyoüre türevlerinin elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesine daha fazla odaklanılmıştır. Tiyoüreler, elektrokimyasal katılımla metalleri çöktürmede ve ayrıca korozyon işleminin ilerlemesini önlemede önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Duan vd., 2017; Hartung vd., 1991; Losada vd., 2000; Saad vd., 2012).

## 2.4. Literatür Özeti

Nkabyo ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada açiltiyoürelerin yapı, sentez ve uygulamalarının önemli bir kısmını incelemişler, bunun sonucunda kaleme aldıkları makale, koordinasyon kimyası alanında çok yönlü ligandlar olarak açiltiyoüre ve türevlerinin kullanımına ilişkin son gelişmelere ışık tutmaktadır. Ayrıca, yeni koordinasyona dayanan metal döngülerin ve bu döngülerin sentezinde ve tasarımında yapı taşları olarak bipodal açiltiyoüre analoglarının kullanımı, son yıllarda giderek artan bir ilginin olduğu gözlenmiştir. Bu makale her ne kadar sentetik ayrıntılar üzerinde detaylı bilgi vermese de bilinen açiltiyoüre supramoleküler bileşiklerin mevcuttaki farklı yapılarını özetlemekte ve ek olarak önemli yapısal bilgilerin yanı sıra bazı dikkate değer özellikleri de içermektedir. (örn. magnetizma, vapokromizm, biyolojik uygulamalar ve konuk-konak kimyası gibi).

Koch ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada simetrik bipodal 3,3,3',3'-tetraalkil-1,1'-fenilendikarbonilbis(tiyoureler) bileşiğinin koordinasyon kimyası araştırılmıştır (Şekil 2.13). Yapılan son araştırmalarda, bu ligandların, yüksek verimlerde platin(II)'nin 2:2 ve 3:3 metallomakrosiklik

komplekslerini kolayca oluşturduğu tespit edilmiş; bunun yapısının ise yalnızca birbirine bağlı iki karboniltiyoüre parçasının fenilen halkasına nispi (paraya karşı meta) ikame konumuna bağlı olduğu gözlenmiştir (Koch vd., 2001).



**Şekil 2.13.** Bipodal benzoil tiyoürenin yapısı.

Hallale ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada 2:2 Ni(II) metallomakrosikliklerin ilk kristal yapısını ve ayrıca 3:3 Ni(II) metallamakrosikliklerin bir oktahedral piridin eklenmesi yoluyla elde edilen ilk kristal yapısını incelemişlerdir. Ürünlerin moleküler ve supramoleküler yapılarını aydınlatarak detaylı bir şekilde açıklamışlardır. Yan dal olarak hidroksietil yapısının kullanıldığı bir bipodal izoftaloilbis(tiyöüre) ligandının kullanımı, karmaşık haldeki bir üç boyutlu supramoleküler çerçeve içinde birleşen bir oktahedral metallamakrosiklik eklentiyi oluşturur. Yapılan çalışma sonucunda toplanan verilerle, bipodal aroiltiyoürelere oluşturduğu 2:2 metallamakrosiklik komplekslerinin, sonsuz çerçevelerin kendi kendine oluşabilmesi için ikincil yapı birimleri olarak kullanımı açısından iyi adaylar olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu bipodal ligandların farklı yapısal türevleri oluşturularak, özel tasarlanmış yapılara sahip metal kompleksler elde edilebilir, bu durum da uygulamada potansiyel olarak benzersiz özelliklere sahip malzemelerin elde edilmesini sağlar.

Rodenstein ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada dört dişli ligand *N,N,N''',N'''*-tetraizobütil-*N',N'''*-izoftaloilbis(tiyöüre)'nin binükleer Cu(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlenmiş ve içlerinden Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin kristal yapıları incelenerek raporlanmıştır. Cu(II) kompleksi triklinik, *P*-1 (*Z* = 1) ve monoklinik, *P*2<sub>1</sub>/*c* (*Z* = 2) olmak üzere iki polimorfik modifikasyonda kristalleşir. Ni(II) kompleksinin, bakır kompleksinin triklinik modifikasyonu ile benzer bir yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hazırlanan Pd(II), Zn(II) ve Cd(II) kompleksleri, X-ışını analizi ile karakterize edilememiştir.

Teixera ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada dimetil sülfoksit varlığında, [Mn<sub>2</sub>(L-O,S)<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>] (3) başarılı bir şekilde elde etmiş olup bir tiyoüre türevi ligandı kullanılarak sentezlenmiş ilk mangan kompleksidir. Sentezlenen ligand ve kompleksler, yapılarının aydınlatılabilmesi amacıyla spektroskopik teknikler ve element analizi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen 1, 3, 4 ve 5 nolu kompleksler O, S şelatlama koordinasyon modu teyit ederek tek kristal

X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak yapısal olarak analiz edilmiştir. Stokiyometrilerin sağlaması karşılık gelen metal oksitlerin oluşumu ile termal analiz ile yapılmıştır. Kullanılan spektroskopik teknikler ve elementel analiz yöntemleri ile bazı metal iyonlarının, H<sub>2</sub>L ligandı ile kararlı 2:2 veya 2:3 metalden ligand stokiyometrik kompleksler oluşturmak için oksidasyona veya indirgenmeye uğradığı doğrulanmıştır.

Literatürde, 3,3,3',3'-tetra(2-hidroksietil)-1,1'izoftaloilbis(tiyöüre) (1) ve onun yeşil metallomakrosiklik *cis*-[Ni(LS,O)(Piridin)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> kompleksinin kristal yapıları (2), ligandın üzerinde hidrojen bağlama uç gruplarının kullanılması sonucunda belirlenen supramoleküler davranışları bakımından araştırılmıştır (Bourne vd., 2005). Sentezlenen 1. yapıda, her molekülün hidroksil kısımları ile kükürt atomlarının hidrojen bağlarıyla oluşturulan iki adet 4 katlı kiral sarmal arasında bir bağlantı oluşturduğu gözlenmiştir, 2. Yapının ise piridin konuk moleküllerinin katmanları ile ayrılmış suya bağlı metallamakrosiklik *cis*-[Ni(L-S,O)(Piridin)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> birim katmanlarından meydana geldiği gözlenmiştir. 2. yapının termogravimetrik analizi, konuk piridin ve su moleküllerinin ısıtılması ile ca. 60 °C, ardından *cis*-[Ni(L-S,O)(Piridin)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>'den koordineli piridinlerin daha çok salınması ile birlikte hızlı bir şekilde *cis*-[Ni(L-S,O)]<sub>2</sub> kompleksi oluşturulmuştur. Yapılan çalışmada bu serideki 3,3,3',3'-tetra(2-hidroksietil)-1,1'-isophthaloylbis(thiourea) (H<sub>2</sub>L, 1) ve Ni(II) ve piridin ile 2:2 metallo-makrosiklik eklentisi: [Ni(L-S,O)(Piridin)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2) kompleksinden yeni bir ligandın sentezlenmesi ve karakterizasyonunu araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmanın sonucunda tam da beklendiği gibi, hidrojen bağı yapabilen 2-hidroksietil zincirlerinin varlığı, bilhassa ligandın supramoleküler yapısını etkilediği belirlenmiştir. Böylece bu ligandda mevcut olan inter- ve intra-moleküler bağlanma modlarının aralığı genişlemiş olduğu belirlenmiştir.

Rodenstein ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada *N,N,N''',N'''*-tetraisobutyl-*N,N'''*-isophthaloylbis(thiourea) ligandının ve bu ligandın Co(II) ile yapılan kompleks sentezi ve kristal yapısı rapor edilmiştir. Ligand, dört dişli bişelat yapısı oluşturularak koordine olur. Verici atom pozisyonundaki O ve S atomları, merkezi Co(II) iyonlarının çevresinde *cis* konumunda yerleştiği Sentezlenen kompleks, birim formül başına iki ek metanol molekülü ile *P*-1 (*Z* = 1) uzay grubunda kristalleşir. Serbest halde bulunan ligand ise, her bir formül birimi başına bir metanol molekülü ile *P*-1 (*Z* = 2) uzay grubunda kristalleşir. Protonlanmış bir merkezi N atomu ile *N*-açiltiyöürelerin tipik keto formunu gösterir. Bahse konu olan her iki açiltiyöüre örneğinin yapı birimleri *E*, *Z* konfigürasyonlarına yakındır.

Westra ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada açiltiyöüre içeren moleküllerin koordinasyon kimyası alanındaki çalışmaların bir parçası olarak, simetrik bipodal 3,3,3',3'-tetraalkil-1,1'-fenilendikarbonilbis(tiyöüreler) sentezini incelemişlerdir. Bu moleküllerin, *d*<sub>8</sub> metal iyonları olan Ni(II), Pd(II) ve Pt(II) ile kendi kendine bir araya gelme yoluyla son derece yüksek verimlerde ve birbirinden farklı metallamakrosiklik kompleksler oluşturmak üzere önceden programlanmış şekilde davrandıkları saptamışlardır. Oluşum sürecinde iyi bir şekilde tanımlanmış metal-ligand oranlarına sahip metallamakrosiklik komplekslerin, yalnızca fenilen aralayıcı üzerindeki karboniltiyöüre yapılarının

nispi ikame konumlarına bağlı bir şekilde elde edildiği bulunmuş olmakla beraber meta ikamesi ( $H_2L^m$ ) 2:2 kompleksin (*cis*) oluşmasını sağladığı belirlenmiştir. Son zamanlarda,  $PtCl_6^{2-}$  ve *N,N*-dialkil-*N'*-benzoiltiyörelerin (HL) reaksiyona sokulması ile Pt(IV) komplekslerinin direkt olarak sentezinin gerçekleştirilebileceği; ağırlıklı olarak Pt(II) elementinin, muhtemelen Pt(IV) ve bu tiyöre ligandları arasında gerçekleşen kolay redoks reaksiyonların bir sonucu olarak kompleksler oluşturduğu bulunmuştur. Bunlara ilaveten, HL'nin Pt(IV) elementi ile oluşturdukları komplekslerin, bu ligandların Pt(II) komplekslerine  $I_2$  ve  $Br_2$  elementlerinin basit oksidatif ilavesi ile reaksiyona sokularak kolayca hazırlanabileceği görülmüştür.

Noufele ve ark. (2018), yaptıkları çalışma sonucunda  $H_2L^1$ 'in  $UO_2(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  ve destekleyici baz olarak  $NEt_3$  ile tepkimeye sokulması sonucunda, uranil iyonlarının S, O-şelat bağlı olduğu bileşimin bir tetranükleer, anyonik kompleksi olan  $[ \{UO_2(L^1)\}_4(OAc)_2 ]^{2-}$  elde edildiği gözlenmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin her ikisinin de ayrı bir asetato ligandı ile bağlandığı saptanmıştır. Çeşitli uranil başlangıç maddelerine (uranil asetat, uranil nitrat,  $(NBu_4)_2[UO_2Cl_4]$ ) karşılık gelen piridin merkezli ligandlar ile benzer nitelikte bulunan tepkime neticesinde (Piridin-2,6-dikarbonil*bis*(*N,N*-dialkiltiyöreler),  $H_2L^2$ ), tiyöre türevlerinin S,N,N,N,S-beş dişli şelatlayıcılar olarak koordine edildiği mononükleer, nötr bileşikler elde edildiği tespit edilmiştir. Tepkime sonucunda elde edilen altıgen şekilli bipiramidal komplekslerin  $[UO_2(L^2)(Solvent)]$  ekvatorial koordinasyon küreleri, solvent ligandlar ( $H_2O$ , MeOH veya DMF) eklenerek tamamlandığı belirlenmiştir. Destekleyici bir baz olmadan yürütülen reaksiyonlar, organik ligandların ayrışması ve piridin-2,6-dikarboksilato ligandları ile heksanükleer uranil komplekslerinin meydana gelmesi ile sonuçlanırken, fazla miktarda bazın kullanıldığı durumlarda ise kondenzasyon ve dinükleer  $[ \{UO_2(L^2)(\mu-OAc)\}_2 ]^{2-}$  komplekslerin oluştuğu gözlemlenmiştir.  $[UO_2(L^3)]$  bileşiğinin kararlı bir kompleksi, başlangıçta tepkimeye giren ortak uranil maddelerinin 2,2'-bipiridin-6,6'-dikarbonil*bis*(*N,N*-diethyltiyöre) ( $H_2L^3$ ) ile reaksiyonu sonucunda oluştuğu gözlenmiştir. Nötr, altıgen şekline sahip olan bipiramidal kompleksin ekvatorial koordinasyon küresi, heksadentat organik ligand ile sağlanan bir  $SN_4S$  donör atom seti ile değerlendirildiği belirlenmiştir.  $\{L^1\}^{2-}$  ve  $\{L^2\}^{2-}$  ile uranyum kompleksleri asidik karakterli ve kararsız çözeltilerde hızla ayrışırken,  $[UO_2(L^3)]$  oldukça geniş bir pH aralığında stabilitesini korur ve ligand, uranil iyonlarını organik çözücülerde bulunan sulu çözeltilerden kolay bir biçimde özütlediği saptanmıştır.

Wioppiold ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada yeni bir aroilbistiyöre,  $H_3pyr(Et_2tu)_2$  (V), 2,5-piroledikarboksilik klorür,  $NH_4SCN$  ve dietilamin başlangıç maddelerinden hazırlanmıştır. Bileşik, asetonitril içerisinde bir yoğunlaşmaya uğrayan dimerik oksidorhenyum(V) kompleksi  $[ \{ReO(OMe)\}_2 \{Hpyr(Et_2tu)_2\}_2 ]$  (VI) oluşumu altında MeOH içinde  $(NBu_4)[ReOCl_4]$  ile reaksiyona girmiş ve  $\mu$ -oksidoköprülü tetrameri  $[ (Re_2O_3)_2 \{Hpyr(Et_2tu)_2\}_4 ]$  (VII) oluşturmuştur. Pirool halkalarının ise protonlanmış bir şekilde kaldığı ve geçiş metalinin koordinasyonunda herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Tetramer yapısındaki kompleks, moleküler boşluğunda bir su molekülü içerebilir. Çalışmanın devamı olarak, bu tür sistemlerin mevcut koordinasyon yeteneklerini genişletmek için II yapısında bulunan

ligand modifiye edilmiştir. Merkezde bulunan aromatik halkaya üçüncü bir açiltiyöüre yapısının eklenmesi, iki boyutlu koordinasyon ağlarına erişimi sağlaması beklenmektedir. Piridin, pirol, furan veya tiyofen gibi bir heterosiklik halka sistemlerinin kullanılması veya uygun konukçu-konak moleküllere hidrojen bağlarının kurulması sonuçta oluşan ligand sistemlerinin ilave metal iyonlarını koordine etmesini sağlayabilir. Yapılan araştırma sonucunda, metal iyonlarının özel olarak kükürt verici atomları koordine ettiği bir yapının metal kompleksi hakkında yayınlanmış çok az sayıda çalışma olduğu görülmüştür (Schröder vd., 2000). Burada, karşılık gelen pirol türevi  $H_3pyr(Et_2tu)_2$  (V)'nin di- ve tetra-nükleer renyum kompleksleriyle birlikte sentezi yapılmış ve yapısal olarak karakterize edilmiştir.

Le ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada Zn(II) asetat ve toprak alkali metallerinin klorürleri  $MCl_2$  ( $M = Ca, Ba$ ) ile bifonksiyonel ligand dipikolinoilbis ( $N,N$ -dietiltiyöüre),  $H_2L^{PY}$  arasında gerçekleşen reaksiyonların kontrollü stokiyometrisi, seçici formattaki  $\{2\}$ -metallakoronatlar  $[MZn_2(\mu-AcO)_2(L^{PY})_2]$  ( $M = Ca$  (1a),  $Ba$  (1b)) ve  $\{2\}$ -metallakriptatların  $[MZn_2(L^{PY})_3]$  ( $M = Ca$  (2a),  $Ba$  (2b)) oldukça iyi verimlerde sentezlenmesine katkı sağladığı gözlenmiştir. Sistemin,  $Ca^{2+}$  iyonu konduğu ve iki  $Zn^{2+}$  iyonu arasında köprü oluşturan 2a ve 2b'de, anyonik metallakriptandlar  $[Zn_2(L^{PY})_3]_2$  iki çift dişli asetato ligandı varlığında stabilize edildiği belirlenmiştir. Üç protonsuz  $(L^{PY})_2$  ligandı ve iki  $Zn^{2+}$  iyonunun koordinasyon yapması sonucunda oluşan, iç boşlukta iki değerli bir konuk katyon  $Ca^{2+}$  (2a) veya  $Ba^{2+}$  (2b) yakaladığı belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda sentezi gerçekleştirilen tüm komplekslerin HepG2 ve MCF7 kanser hücre hatlarına karşı zayıf antiproliferatif etkiler gösterdiği, ancak Gram pozitif bakterilere (*E. faecali*, *S. aureus*, *B. cereus*) ve Gram negatif bakterilere (*E. Coli*, *P. aeruginosa*) karşı nispeten iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite özelliklerinin test edilmesi sonucunda, aynı konuk katyonlar için kompleks 1'in, kompleks 2'den daha iyi aktivite gösterdiği ve yapısal olarak benzer kompleksler için  $Ba^{2+}$  içeren bileşiklerin,  $Ca^{2+}$  içeren bileşiklere göre daha aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Pham ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada bifonksiyonel ligand 2,6-dipikolinoilbis( $N,N$ -dietiltiyöüre) ( $H_2L$ ), oda sıcaklığında MeOH içindeki  $Zn(CH_3COO)_2$  ve  $LnCl_3$  karışımları ile kolayca reaksiyona sokularak trinükleer heterobimetalik kompleksleri  $[Zn_2Ln(L)_2(OAc)_3]$  ( $Ln = Ce, Nd, Sm, Gd, Dy, Er$ ) oluşturduğu gözlenmiştir. Komplekslerin X-ışını tek kristal kırınımı ve yapısal çalışmaları sonucunda elde edilen verilere göre, iki çift yüklü ligandın  $\{L^{2-}\}$  terminal açiltiyöüre bölgeleriyle iki  $Zn^{2+}$  iyonu ve merkezi 2,6-piridindikarboksamid bölgesiyle bir  $Ln^{3+}$  iyonu ile bağlandığı izoyapılar saptanmıştır.

Pham ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada 2,6-dipikolinoilbis( $N,N$ -dialkiltiyöüreler) esaslı çoklu çekirdeğe sahip komplekslerin koordinasyon kimyasını keşfetmeye yönelik süregelen çalışmaların bir parçası olarak,  $H_2L$  ve bakır asetatın reaksiyon modellerini incelemişlerdir. Karışık değerli bir Cu(I)/Cu(II) kompleksleri ve bir potasyum Cu(II)-metallacoronat içeren ürünler sentezlenmişler, yapısal olarak karakterize etmişler ve manyetizması araştırmışlardır. Bunlara ilaveten Cu(II)-metallacoronat'ın konuk katyon değişimi de araştırılmışlardır. Potasyum katyonlarının ( $K^+$ ), 2,6-dipikolinoilbis( $N,N$ -dietiltiyöüre) ( $H_2L$ ) ligandının Cu(OAc)<sub>2</sub> ile reaksiyonlarını yönlendirmede önemli bir rol oynadığı

saptanmıştır. Bu nedenle  $K^+$  yokluğunda, bir polimerik kompleks olan  $[Cu^{II}Cu^{I}_2(L)_2]_{\infty}$  (1) oluşumuna neden bir redoks reaksiyonu meydana geldiği belirlenmiştir. Öte yandan, reaksiyona bir  $K^+$  kaynağının (örneğin  $KPF_6$ ) ilave edilmesi sonucunda, {2}-metallacoronate  $[Cu^{II}_2K(L)_2](PF_6)$  (2) komplekslerini oluşturan, kendiliğinden oluşan bir prosese dönüşmesini sağladığı gözlenmiştir. Kriyomanyetik ölçümler, aynı alt üitedeki iki Cu(II) merkezi arasındaki antiferromanyetik etkileşimleri ve komşu alt üitelerin Cu(II) merkezleri arasındaki ferromanyetik etkileşimleri ortaya çıkardığı gözlenmiştir.

Pham ve ark. (2020) yaptıkları çalışmaya göre 2,6-dipikolinoyilbis(*N,N*-dietiltiyöüre),  $H_2L^{py}$ ,  $InCl_3$ , MCl tuzları ( $M = Rb^+, K^+, Na^+$  veya  $NH_4^+$ ) ile  $NEt_3$ 'ün metanol varlığında reaksiyona sokmuşlar ve bileşimin katyonik {2}-metallakriptatlarını elde etmişlerdir.  $[MC\{In_2(L^{py})_3\}]^+$  ( $M^+ = Rb^+, K^+, Na^+$  veya  $NH_4^+$ ). Katyonik inklüzyonun  $PF_6^-$  tuzları olarak ürünlerin doğası bileşikler, elementel analizler ve  $ESI^+$  kütle spektroskopisinden elde edilen sonuçlarla doğrulanmıştır. Kütle spektrumları, alkali metal veya amonyum iyonlarının düzeneklerin ayrılmaz parçaları olduğunu ve bozulmamış inklüzyon bileşiklerinin gaz fazına aktarıldığını açıkça gösterdiği saptanmıştır. Elde edilen ürünlerin spektroskopik yöntemler ve X-ışını kristalografisi kullanılarak yapısal karakterizasyonu, tek değerli bir konuk katyon olan  $M^+$ 'nin kriptan benzeri konukçu bileşik  $\{In_2(L^{py})_3\}$  içinde kapsülendiği konukçu-konuk gruplarının aydınlatılmasını sağladığı tespit edilmiştir. Konak-konuk yönlü etkileşimlerden kasıt, konuk katyonun yapısına bağlı olarak koordinasyon veya hidrojen bağlarıdır.  $^{15}NH_4^+$  katyonlu inklüzyon bileşiği üzerinde yapılan  $^{15}N$  NMR spektroskopik çalışması, çözelti içinde karşılıklı gelen {2}-metallakriptatın dinamik yapısını ve çözücülerini koordine ederek amonyum iyonlarının kısmi değişimini ortaya koyduğu belirlenmiştir. Merkezi fenilen halkası bir piridin ile yer değiştirirse  $H_2L^{iso}$ 'nun bir modifikasyonu, tamamen farklı koordinasyon yeteneklerine sahip olan 2,6-dipikolinoilbis(*N,N*-dietiltiyöüre),  $H_2L^{py}$ 'nin oluşumu ile sonuçlandığı tespit edilmiştir.

Pham ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada iki işlevli aroil *bis*'in (*N,N*-dialkiltiyöüreler) ek donör atomlarının ligandların omurgasına ilavesi yoluyla verici yeteneklerini geliştirici, oligometalik sistemlerin tasarımı için tamamen yeni yöntemler sağlayacağını belirtmişlerdir. Gerçektende, bir dizi heterometalik konak-konuk kompleksi  $H_2L^{py}$  ligandı ile rapor edilmiştir ve bileşimlerinin ve montajlarının Pearson'ın “sert” ve “yumuşak” asitler ve bazlar kavramı gibi inorganik kimyaya ait terimler tarafından kontrol edilebileceği aşikârdır (Pearson, 1963). Örneğin, sarmal zincirli polimerik bir yapının oluşumunda kaynak,  $Ag^+$  iyonlarının  $Ni^{2+}$  iyonlarının varlığında  $H_2L^{py}$  ligandı ile reaksiyona girmesidir (Nguyen vd., 2016). Son zamanlarda,  $H_2L^{meta}$ ,  $H_2L^{py}$  ve  $H_2L^{cat}$ 'in  $Fe^{3+}$  ve  $M^+$  iyonları ( $M = Na^+, K^+, Rb^+, Cs^+$  ve  $Tl^+$ ) ile ilk reaksiyonları ayrıntılı olarak açıklanmış ve oluşan ürünler kalıp etkilerinin hücrelerin yapıları üzerinde oldukça güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilebilmiştir (Pham vd., 2007). Bu araştırmanın devamında, katekol bazlı ligand  $H_2L^{cat}$ 'ten ve  $Ag^+$  ve  $Hg^{2+}$  gibi tiyofilik metal iyonlarından yapılan konak-konuk gruplarının sentezleri ve yapısal karakterizasyonu açıklanmıştır.

Fakhar ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada amino asit bağlayıcılarına sahip dört yeni simetrik bis-tiyöüre türevi ligand iyi verimle sentezlenerek rapor edilmiştir. Ligandların sentezinde aralayıcı

olarak izoftaloil diklorür ve bağlayıcı olarak L-alanin, L-aspartik asit, L-fenilalanin ve L-glutamik asit kullanılmıştır. Bis-tiyöüre türevleri, nispeten kararlı olan izoftaloil izotiyosiyanat ara maddesi baz alınarak hazırlanmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bis-tiyöüre türevleri, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve element analizi teknikleri ile karakterize edilmiştir. Karakterizasyon verileri, beklendiği gibi tiyöüre türevleriyle çok iyi derecede uyum sağlamış, dolayısıyla önceden belirlenen ve seçilen amino asitlere sahip dört yeni bis-tiyöüre türevinin sentezini doğrulamıştır.

Zullkiplee ve ark. (2013) yaptıkları araştırmada farklı konumlanmış iki tiyöüre grubundan oluşan bis-tiyöüre türevlerinin sentezlenmesi ve sentezlenen bis-tiyöüre türevlerinin antibakteriyel aktivitelerinin irdelenmesi amaçlanmıştır. Bir dizi simetrik 1,3-bis-tiyöüre ve 1,4-bis-tiyöüre türevleri, glisin, betaalanin, l-alanin, l-fenilalanin ve anilin gibi çeşitli amin gruplarının sırasıyla 3-asetilbenzoil izotiyosiyanat ve 4-asetilbenzoil izotiyosiyanat ile reaksiyona sokulması sonucunda başarıyla sentezlenebilmiştir. İki tiyöüre grubu kullanılarak sentezlenen tiyöüre türevlerinin ilave olarak türbidimetrik yöntem kullanılarak gram-negatif bakteriler (*E. coli*, ATCC 8739) antibakteriyel aktiviteleri testi gerçekleştirilmiştir. Yapılan testin sonucunda aril yan zincirleri taşıyan yeni sentezlenmiş bis-tiyöüre türevlerinin, *E. coli*'ye karşı iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve raporlanmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları, FT-IR spektroskopisi ve <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Jamil ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada izoftaloil izotiyosiyanatın birincil ve ikincil aminlerle susuz asetonadaki çözeltilerinin reaksiyona sokulmasıyla genel formülü [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>{CONHCSNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>}<sub>2</sub>] olan bazı yeni N<sup>3</sup>,N<sup>3'</sup>-bis-(disübstitüe edilmiş) izoftalilbis tiyöüre türevleri mükemmel verimlerle sentezlenmiştir (Burada R<sub>1</sub> = H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> ve R<sub>2</sub> = C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>, 4 -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, 3-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> şeklindedir). Yüksek verimlerle sentezlenen bu bileşikler elementel analiz yöntemleri, FT-IR (kızılötesi) ve <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Bu bileşikler *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakteri türlerine ile antibakteriyel aktiviteleri bakımından test edilmiştir. Bazı bileşiklerin, bakteri suşlarına karşı güçlü bir aktivite gösterdiği görülmüştür. Ayrıca sentezlenen bileşikler üreaz inhibisyonu açısından değerlendirilmiş ve farklı derecelerde üreaz inhibisyon aktivitesi gösterdikleri gözlenmiştir. IC<sub>50</sub> = 26.3±0.5 ila 31.1±0.3 µM sergileyen bileşiklerin en aktif bileşikler olduğu bulunmuştur. Sentezi gerçekleştirilen bu bileşiklerin yapılan testleri sonucunda potansiyel bir aktif antibakteriyel ajan kaynağı olabileceği ve ilgili bileşiklerin bazılarının umut verici üreaz inhibe edici aktivite sergilediği sonucuna varılmıştır.

Halim ve Ngaini (2016) yaptıkları çalışma sonucunda benzen-1,4-dikarbonil izotiyosiyanat ara ürünlerinin uzun alkil zinciri ile reaksiyonu sonucunda bir dizi 1,4-bis(dekoksifenil)karbamotioil-tereftalamid türevleri yüksek bir verimle sentezlenmiştir. 4-asetamidofenol ile bromoalkanların tepkimeye sokularak Williamson eterleştirilmesi yoluyla alkilasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda zincir uzunluğu n = 10, 12 ve 14 olan C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> bis(tiyöüre) türevleri sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları, elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR

spektroskopileri ile karakterize edilerek aydınlatılmıştır. N-H, C=O ve C=S olmak üzere iki kattan oluşan bis(tiyöüre türevleri ve uzun alkil zincir sübstütentlerinin) bakteriyostatik aktiviteleri, türbidimetrik kinetik metod kullanılarak Gram negatif bakterilere (*Escherichia coli*, ATCC 25922) karşı test edilmiştir. Gerçekleştirilen bu deney sonucunda zincir uzunluğu n = 10 ve n = 12 olan bis(tiyöüre) türevleri, sırasıyla 135 ve 145 µg/mL MIC ile *E. coli*'ye karşı mükemmel aktivite gösterirken, n = 14 olan *bis*(tiyöüre) türevlerinin aktiviteyi durdurma yönünde antibakteriyel özelliği olmadığı tespit edilmiştir.

Banaei ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada birbirinden farklı 1-siklopropankarbonil-3-(sübstütie edilmiş fenil)-tiyöüre ve 1-(fenilen-1,4-dion)-3,3'-(sübstütie edilmiş fenil)-ditiyöüre bileşikleri iki aşamalı olarak başarıyla sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, FT-IR spektroskopisi ve NMR yöntemleri ile karakterize edilerek doğrulanmıştır. Ayrıca bu bileşiklerden birinin kristal yapısı X-ışını kristalografisi ile tespit edilmiştir. Hedef bileşiklerin sentezlenmesinde çözücünün önemli olduğu saptanmıştır. Sentezlenen tüm bileşikler, *Salmonella enterica* (SE), *Micrococcus luteus* (ML), *Bacillus subtilis* (BS) ve *Pseudomonas aeruginosa* (PS) kullanılarak antibakteriyel aktivite bakımından test edilmiştir. 1-siklopropankarbonil-3-(m-hidroksifenil)tiyöüre bileşiğinin (1e) bakterilerin hepsine karşı daha yüksek seviyede antibakteriyel aktivite sergilediği belirlenmiştir.

Saeed vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada 1-(Açıl/aroil)-3-(sübstütie edilmiş)tiyöürelerin, değişken topolojik özellikleri, bağlanma modları, yüksek potansiyele sahip geniş spektrumlu farmakolojik özellikleri bakımından dikkate değer ayrıcalıklı mimariler olduğu tespit edilmiştir. Açıl tiyöüre türevleri, çoklu bağlanma noktalarına sahip olmaları bu bileşikler için koordinasyon kimyasında ayrı bir önem teşkil ettiği belirlenmiştir. Ayrıca bunlara ilaveten 1-(açıl/aroil)-3-(sübstütie edilmiş)tiyöüreler iyon sensörleri, korozyon önleyiciler, metal ekstraksiyonu ve farmasötikler gibi birçok kullanım alanı bulunduğu saptanmıştır. Bu organo-kükürt bileşiklerin tıbbi kimyası ve türetilmiş metal kompleksleri, günümüzde fevkalade bir ilerlemeye tanık olmuştur. 1-(açıl/aroil)-3-(sübstütie edilmiş)tiyöüre türevlerinin yapısal incelemeleri ve mevcuttaki çok sayıda uygulamaları hakkında veri toplama çabalarının devamında, ilerleme ve gelişmelerin sürekli devam etmesi araştırmacıları çalışma hakkında son iki yıllık literatürün bir özetini sunmaya teşvik etmiştir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Cihazlar

- *Erime noktası cihazı*: Mettler-Toledo, MP90 (OH, ABD) otomatik erime noktası aparatı kullanıldı.
- *Elementel Analiz Cihazı*: Carlo Erba MOD 1106 element analizörü kullanıldı.
- *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)*: Bruker Ultrashield Plus Biospin Marka Avance III 400 MHz Nanobay FT-NMR model spektroskopi cihazı kullanıldı.
- *FT-Infrared Spektroskopisi (FT-IR)*: Perkin Elmer Marka FT-IR/FIR/NIR Spectrometer Frontier, Spectrum 100 ATR model spektrometre cihazı kullanıldı.
- *UV-Vis Spektroskopisi (UV-Vis)*: Shimadzu UV-3100 spektrometresi kullanıldı.
- *X-ışınları Tek Kristal Difraksiyonu (XRD)*: Bruker APEX-II CCD difraktometresi kullanıldı.

#### 3.2. Kullanılan Kimyasallar

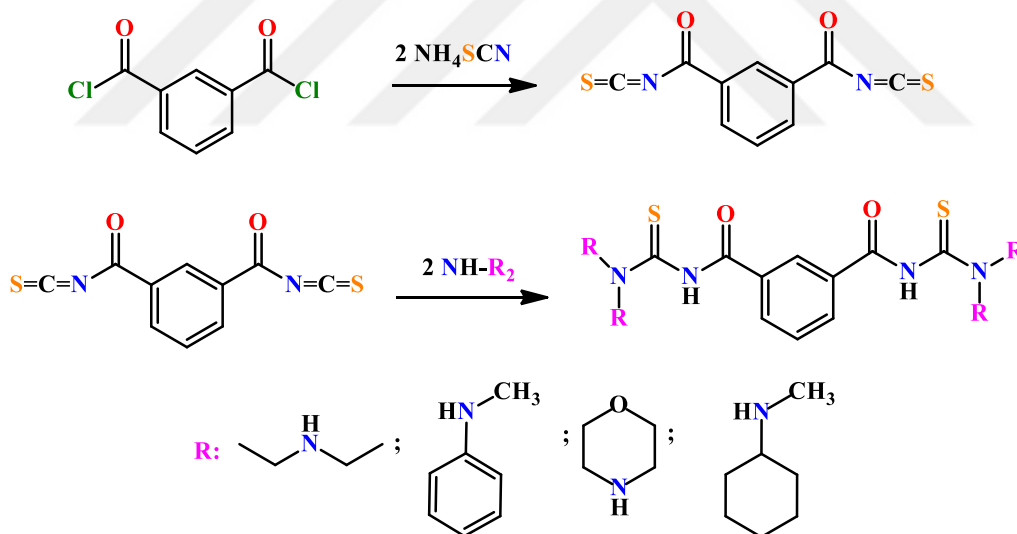
Tez çalışmasında aşağıdaki kimyasal maddeler VWR, Merck, Acros, J. T. Baker ve Sigma gibi farklı firmalardan temin edilmiş olup herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır.

- Amonyum tiyosiyanat,  $\text{NH}_4\text{SCN}$ :4 Ligand sentezinde kullanılmıştır.
- İsoftanoildiklorür ( $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_2$ ): Ligand sentezinde kullanılmıştır.
- Dietilamin ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ ): Ligand sentezinde ikincil amin olarak kullanılmıştır.
- *n*-Metilsikloheksilamin ( $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}$ ): Ligand sentezinde ikincil amin olarak kullanılmıştır.
- *n*-Metilbenzilamin ( $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ ): Ligand sentezinde ikincil amin olarak kullanılmıştır.
- Morfolin ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$ ): Ligand sentezinde ikincil amin olarak kullanılmıştır.
- Aseton ( $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ): Ligand sentezinde çözücü olarak kullanılmıştır.
- Diklormetan (DCM) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Ligand ve kompleks bileşiklerin kristallendirmesinde kullanılmıştır.
- Etanol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): Ligand ve metal kompleks bileşiklerin kristallendirmesinde kullanılmıştır.
- Kloroform ( $\text{CHCl}_3$ ): Ligandın kristallendirilmesinde kullanılmıştır.
- Karbonilklorohidridotris(trifenilfosfine)rutenyum(II) ( $\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3$ ): Metal kompleksi sentezinde Rutenyum kaynağı olarak kullanılmıştır.

### 3.3. Sentez

#### 3.3.1. Ligand Sentezi

0.005 mol isoftaloildiklorür ( $C_8H_4Cl_2O_2$ ), 30 mL kuru asetonunda çözüldükten sonra üzerine 30 mL kuru asetonunda çözülmüş 0,01 mol amonyumtiyosiyanat ( $NH_4SCN$ ) damla damla 15 dk boyunca ilave edildi. Reaktantlar  $50\text{ }^\circ C$  sıcaklıkta geri soğutucu altında karıştırılarak yarım saat boyunca tepkitildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra karışıma ilgili ikincil aminin (dietilamin, *N*-metilsikloheksilamin, *N*-metilbenzilamin, morfoline) (0.01 mol) 30 mL asetondaki çözeltisi 15-20 dakika içerisinde damla damla ilave edilerek karışım iki saat boyunca manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra elde edilen karışım beher içerisine konulan soğuk 300 mL, 0.1 M HCl asit çözeltisi içerisine boşaltılarak manyetik karıştırıcıda reaksiyonun tamamlanması beklendi ve oluşan katı süzülerek sıvısından ayrılarak vakum altında kurutuldu. İlgili bileşik için uygun çözücü ya da çözücü karışımları belirlenerek (Diklorometan, kloroform, etanol vb.) sentezlenen bileşikler kristallendirilerek saflaştırıldı. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen ligantlara ait genel sentez şeması Şekil 3.1’de verilmiştir.

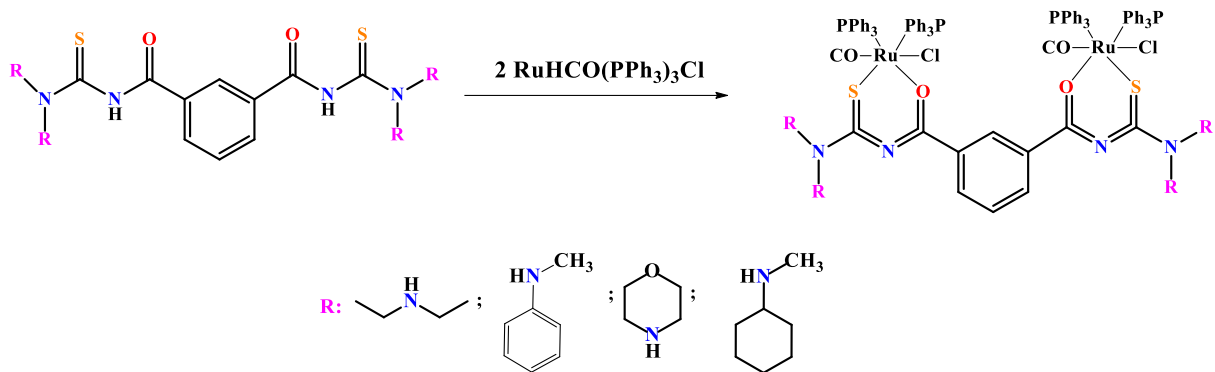


Şekil 3.1. Ligantların genel sentez şeması.

#### 3.3.2. Metal Komplekslerin Sentezi

Sentezlenen ligantların Ru(II) metal iyonu ile yaptıkları kompleks bileşikler literatür yönteminin modifiye edilmesiyle elde edilmiştir (Göbel vd., 2015). Tipik bir deneyde,  $RuH(CO)Cl(PPh_3)_3$ 'nin (0.06 mmol) 3 mL DCM'deki çözeltisine, ilgili ligandın (0.03 mmol) 2 mL DCM'deki çözeltisi damla damla ilave edilerek manyetik karıştırıcıda  $40-50\text{ }^\circ C$ 'de bir saat boyunca

karıştırılmıştır. Daha sonra elde edilen çözeltiye 5 mL EtOH ilave edilerek üç saat boyunca karıştırıldı ve elde edilen katı DCM:EtOH (1:4; v:v) ile yeniden kristallendirildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Komplekslerin genel sentez şeması.

### 3.4. Antioksidant Çalışmaları

#### 3.4.1. 1,1-Difenil 2-Pikril Hidrazil (DPPH) Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Ölçümü

Bileşiklerin toplam radikal temizleme kapasitesini belirlemek için, Saeed ve arkadaşları (2012) tarafından geliştirilen 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH $\cdot$ ) yöntemi modifiye edilerek kullanıldı. Bileşiklerin radikal süpürme kapasitesi pozitif kontrol olarak askorbik asit ile karşılaştırıldı (Saeed vd., 2012). Kör olarak dimetilsülfoksit kullanıldı. Dimetilsülfoksit içerisinde hazırlanan DPPH çözeltisi (0.1  $\mu$ M) günlük olarak hazırlandı ve 4 °C’de karanlıkta tutuldu. Sentezlenen bileşiklerin (800  $\mu$ M) DMSO’daki çözeltisi hazırlandı ve seri dilüsyon yöntemi ile seyreltildi (400, 200, 100, 50 ve 25  $\mu$ M). Sonrasında, sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerden 2 mL ve üzerine taze hazırlanan DPPH çözeltisinden 2 mL eklenerek elde edilen karışımlar karıştırıldıktan sonra karanlıkta oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında örneklerin absorbans değerleri 517 nm’de UV-VIS Spektrofotometre ile referans çözeltiliye karşı ölçüldü. Her bileşik için testler üç kez tekrarlanmıştır. Bileşiklerin serbest radikal süpürme aktivitesi reaksiyonun % inhibisyon değerleri absorbans değerleri kullanılarak aşağıda verilen eşitliğe göre hesap edildi:

$$\text{DPPH radikal süpürme aktivitesi (\%)} = ((A_K - A_0) / A_K) \times 100 \quad (3.1)$$

$A_K$ : Kontrol (Antioksidan ihtiva etmeyen) absorbansı,  $A_0$ : Antioksidan ihtiva eden örneğin absorbansı

### 3.4.2. İndirgeyici Güç Kapasitesinin Belirlenmesi

Bileşiklerin indirgeyici güç kapasitesi Oyaizu tarafından geliştirilen yöntemle göre belirlendi (Oyaizu, 1986). Sentezlenen bipodal benzoiltiyöre türevi bileşiklerle bu bileşiklerin rutenyum komplekslerinin farklı konsantrasyonlarda (800, 400, 200, 100, 50 ve 25  $\mu\text{M}$ ) bir seri çözeltileri hazırlandı. Bileşiklerin indirgeyici güç kapasitelerinin belirlenebilmesi için bileşiklerin hazırlanan çözeltilerinin her birinden ayrı ayrı analizler için 2,5 mL, 0,2 M sodyum posfat tamponundan (pH = 6.6) 2,5 mL, %1'lik potasyum ferrosiyaniid çözeltisinden 2,5 mL alınarak elde edilen karışım 50 °C de su banyosunda inkube edildi. Sonrasında karışım oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra üzerine %10'luk(w/v)'luk trikloroasetik asit (TCA) çözeltisinden 2,5 mL ilave edildikten sonra elde edilen karışım 10 dk 3000 rpm'de santirfuj edildi. Daha sonra 2,5 mL süpernatant alındı ve süpernatantın üzerine 2,5 mL saf su ile % 0,1'lik demir (III) klorür çözeltisinden 0,5 mL ilave edildi ve 10 dk oda koşullarında inkübe edildikten sonra 700 nm'de UV-VIS Spektrofotometre ile köre karşı ölçümler yapılarak absorbans değerleri kaydedildi.

Yüksek absorbans değeri yüksek indirgeme kapasitesinin göstergesidir. Aynı işlem standart antioksidan askorbik asit içinde uygulanarak elde edilen sonuç karşılaştırma yapmak amacıyla kullanıldı.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Sentez ve Karakterizasyon Çalışmaları

#### 4.1.1. Sentez Çalışmalarına Ait Bulgular

Tez çalışması kapsamında bipodal benzoil tiyoüre türevi olan  $N^1, N^3$ -bis(dietilkarbamotioil) izoftalamit,  $N^1, N^3$ -di(morfolin-4-karbonotioil)izofthalamit,  $N^1, N^3$ -bis(siklohegzil(metil)karbamotioil) izofthalamit,  $N^1, N^3$ -bis(dibenzilkarbamotioil) izofthalamit bileşikleri ve bu bileşiklerin (karbonikloro hidridotris(trifenilfosfine)rutenyum(II) metal tuzu ile yaptıkları kompleks bileşikler literatürde belirtilen yöntemlere göre (Günesakaran vd., 2011) sentezlendi. Sentezlenen bileşikler uygun çözücüler kullanılarak saflaştırıldı. Bileşiklerin yapıları; elementel analiz, erime noktası, FT-IR, NMR ( $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR) ve UV-Vis spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı. Elde edilen veriler bileşiklerin öngörülen yapıları ile uyumlu olduğunu gösterdi.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları otomatik erime noktası cihazı kullanılarak tayin edildi. Bileşiklerin erime noktaları karşılaştırıldığında, genellikle ligandların, ilgili ligandların rutenyum kompleks bileşiklerine göre daha düşük erime noktalarına sahip olduğu belirlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin deneysel olarak elde edilen elementel analiz sonuçlarıyla bileşiklerin molekül ağırlıkları ile kapalı formüllerinden teorik olarak hesaplanan yüzde karbon, hidrojen ve azot değerleri arasında %0.75-3.44 hata payının olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar sentezlenmesi hedeflenen bileşiklerin olduğunu desteklemektedir.

$N^1, N^3$ -bis(Dietilkarbamotioil)izoftalamit, ( $\text{H}_2\text{L}^1$ ): Renk: Açık sarı. Verim: 85 %. Erime noktası: 141-143 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 54,79; H, 6,64; N, 14,20. Bulunan: C, 52,90; H, 6,5; N, 13,8. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3107 (NH), 1686 (C=O), 1278 (C=S).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 10,68 (s, 2H, N-H), 8,46 (t, 1H, Ar-H), 8,12(dd, 2H, Ar-H), 7,67 (t, 1H, Ar-H), 3,98 (q, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,58 (q, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,28 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,23 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 180,07 (C=S), 163,46 (C=O), 133,24 (Ar-C), 131,61 (Ar-C), 128,79 (Ar-C), 127,92 (Ar-C), 47,15 ( $\text{CH}_2$ ), 46,58 ( $\text{CH}_2$ ), 13,27 ( $\text{CH}_3$ ), 11,08 ( $\text{CH}_3$ ). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 304,0; 359,5.

$N^1, N^3$ -di(Morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit, ( $\text{H}_2\text{L}^2$ ): Renk: Beyaz. Verim: 92 %. Erime noktası: 173-175 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 51,17; H, 5,25; N, 13,26. Bulunan: C, 49,90; H, 5,40; N, 13,36. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3264 (NH), 1675 (C=O), 1270 (C=S).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 10,86 (s, 2H, N-H), 8,46 (t, 1H, Ar-H), 8,11 (dd, 2H, Ar-H), 7,65 (t, 1H, Ar-H), 3,65 (t, 16H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 179,44 (C=S), 163,21 (C=O), 132,70 (Ar-C), 132,17 (Ar-C), 128,72 (Ar-C), 128,50 (Ar-C), 65,64 ( $\text{CH}_2$ ), 51,08 ( $\text{CH}_2$ ), 50,42 ( $\text{CH}_2$ ). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 273,2; 287,1.

$N^1, N^3$ -bis(Siklohegzil(metil)karbamotioil)izoftalamit, ( $\text{H}_2\text{L}^3$ ): Renk: Renksiz. Verim: 95 %. Erime noktası: 165-167 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 60,73; H, 7,22; N,

11,80. Bulunan: C, 59,20; H, 7,00; N, 11,50. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3117 (NH), 1693 (C=O), 1299 (C=S).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 10,73 (s, 2H, N-H), 8,48 (d, 1H, Ar-H), 8,10 (t, 2H, Ar-H), 7,64 (t, 1H, Ar-H), 3,02 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 1,06-1,83 (m, 22 H, siklo-CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 179,71 (C=S), 162,71 (C=O), 133,06 (Ar-C), 132,98 (Ar-C) 132,80 (Ar-C), 132,04 (Ar-C), 131,92 (Ar-C), 131,84 (Ar-C), 62,15 (N-CH<sub>2</sub>), 61,68 (N-CH<sub>2</sub>), 36,03 (N-CH<sub>3</sub>), 34,12 (N-CH<sub>3</sub>), 29,66 (CH<sub>2</sub>), 29,48 (CH<sub>2</sub>), 28,35 (CH<sub>2</sub>), 25,26 (CH<sub>2</sub>), 25,15 (CH<sub>2</sub>), 24,92 (CH<sub>2</sub>), 24,70 (CH<sub>2</sub>), 24,64 (CH<sub>2</sub>), 23,78(CH<sub>2</sub>). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 282,1; 354,0.

$N^1, N^3$ -bis(Benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit, ( $\text{H}_2\text{L}^4$ ): Renk: Beyaz. Verim: 79 %. Erime noktası: 143-145 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 63,65; H, 5,34; N, 11,42. Bulunan: C, 65,2; H, 5,20; N, 11,70. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3145 (NH), 1690 (C=O), 1286 (C=S).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 10,99 (s, 2H, N-H), 8,53 (d, 1H, Ar-H), 8,16 (t, 2H, Ar-H), 7,46 (t, 1H, Ar-H), 7,48-7,30 (m, 10H, Ar-H), 5,32 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,13 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 182,04 (C=S), 163,48 (C=O), 136,58 (Ar-C), 135,73 (Ar-C), 135,32 (Ar-C), 134,78 (Ar-C), 132,80 (Ar-C), 132,61 (Ar-C), 132,27 (Ar-C), 131,83 (Ar-C) 131,17 (Ar-C), 130,23 (Ar-C), 130,07 (Ar-C), 129,79 (Ar-C), 129,40 (Ar-C), 128,77 (Ar-C), 128,53 Ar-C) 127,65 (Ar-C), 127,42 (Ar-C), 127,74 (Ar-C), 57,98 (CH<sub>2</sub>), 51,53 (CH<sub>2</sub>), 32,27 (CH<sub>3</sub>). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 285,2; 356,3

[RuCl(L<sup>1</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: Renk: Sarı. Verim: 88 %. Erime noktası: 238-240 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{92}\text{H}_{86}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_4\text{Ru}_2\text{S}_2$ : C, 62,19; H, 4,88; N, 3,15. Bulunan: C, 63,7; H, 4,80; N, 3,10. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051 (ArH); 2975, 2926 (CH), 1517 (CN), 1483 (CO), 1937 (C≡O), 1191 (CS) 1432, 1090,734 (P(Ph)<sub>3</sub>). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 281,5; 348,5.

[RuCl(L<sup>2</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: Renk: Sarı. Verim: 76 %. Erime noktası: 148-150 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{92}\text{H}_{82}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{P}_4\text{Ru}_2\text{S}_2$ : C, 61,23; H, 4,58; N, 3,10. Bulunan: C, 59,70; H, 4,50; N, 3,20. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052 (ArH); 2923, 2847 (CH), 1518 (CN), 1481 (CO), 1936 (C≡O), 1188 (CS) 1433, 1089, 742 (P(Ph)<sub>3</sub>). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 273,5, 417,0.

[RuCl(L<sup>3</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: Renk: Sarı. Verim: 75%. Erime noktası: 175-177 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{98}\text{H}_{94}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_4\text{Ru}_2\text{S}_2$ : C, 63,39; H, 5,10; N, 3,02. Bulunan: C, 61,8; H, 5,20; N, 3,10. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 (ArH); 2925, 2853(CH), 1518(CN), 1480 (CO), 1935 (C≡O), 1187 (CS) 1432, 1089, 742 (P(Ph)<sub>3</sub>). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 279,5, 424,1.

[RuCl(L<sup>4</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: Renk: Sarı. Verim: 72 %. Erime noktası: 180-182 °C. Elementel analiz (%): Hesaplanan  $\text{C}_{100}\text{H}_{86}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_4\text{Ru}_2\text{S}_2$ : C, 64,13; H, 4,63; N, 2,99. Bulunan: C, 62,50; H, 4,50; N, 2,90. FT-IR (ATR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051 (ArH); 2930, 2856 (CH), 1521 (CN), 1480 (CO), 1935 (C≡O), 1187 (CS) 1433, 1088, 740 (P(Ph)<sub>3</sub>). UV-Vis (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm): 274,9, 402,7.

## 4.1.2. Spektroskopik Çalışmalar

### 4.1.2.1. Bileşiklerin Infrared Spektroskopisi Analizi

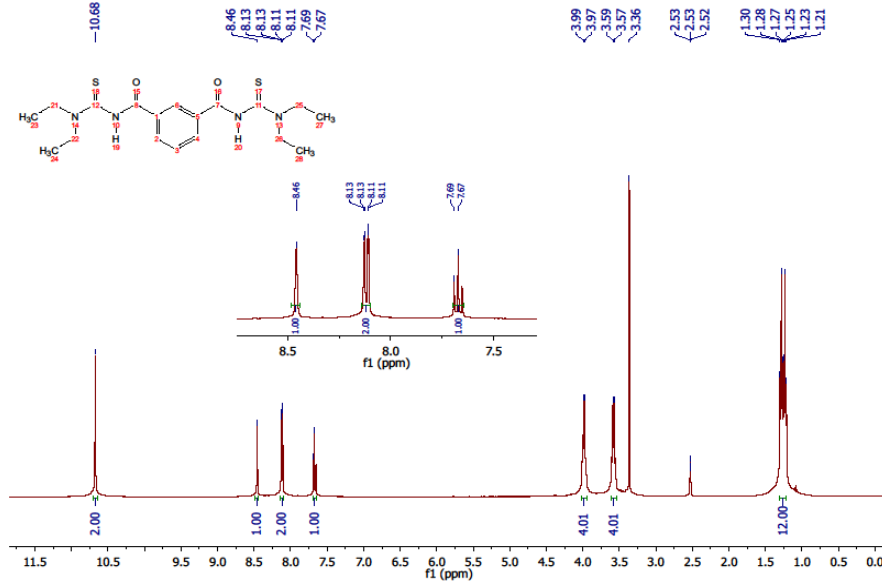
Sentezlenen bileşiklerin yapılarındaki karakteristik fonksiyonel gruplar infrared spektroskopisi ile belirlenmiş ve bu bileşik sınıfına ait olan karakteristik pikler spektrumlarında gözlenmiştir. Serbest ligandların FT-IR spektrumlarında  $3107-3264\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen N-H grubuna ait çok güçlü absorpsiyon bandının ilgili ligantların rutenyum tuzu ile oluşturdukları kompleksleşme sırasında kaybolduğu belirlenmiştir. Bu durumun, Gunasekaran ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada enolizasyon yoluyla koordinasyondan önce ligandların protonsızlaştığından kaynaklandığı belirlenmiştir.

Serbest ligandların FT-IR spektrumunda karbonil (C=O) grubu ait  $1675-1693\text{ cm}^{-1}$  bölgesindeki gözlenen güçlü bandın kompleks oluşumu sonrasında daha düşük frekanslara ( $1480-1483\text{ cm}^{-1}$ ) kaydığı gözlenmiştir. Bu da kompleks bileşiklerin oluştuğunu göstermektedir (Gunesakaran vd., 2011). Bununla birlikte serbest ligandlarda  $1270-1299\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde orta yoğunlukta gözlenen C=S gerilmesine ait pikin kompleks bileşik oluşumu sonucunda düşük frekanslara ( $82-112\text{ cm}^{-1}$ ) kaydığı belirlenmiştir. Bu da ligandın yapısındaki tiyonil grubu üzerinden rutenyum metal iyonuna bağlandığını ve kompleks bileşiklerin oluştuğunu göstermektedir (Binzet vd., 2009). Ayrıca kompleks bileşiklerin yapısındaki trifenilfosfin grubundan kaynaklanan karakteristik pikler kompleks spektrumlarında (yaklaşık  $1430, 1090$  ve  $740\text{ cm}^{-1}$ ) olduğu gözlenmiştir (Gunesakaran vd., 2011; Gunesakaran vd., 2010).

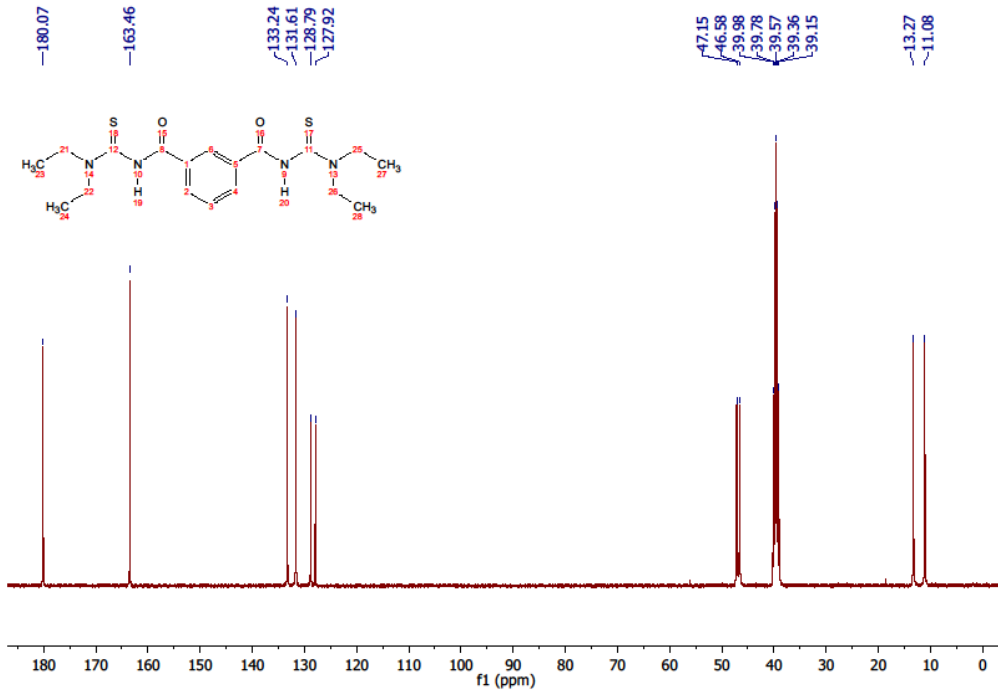
### 4.1.2.2. Bileşiklerin Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Analizi

Sentezlenen ligandların ( $\text{H}_2\text{L}^1$ ;  $\text{H}_2\text{L}^2$ ;  $\text{H}_2\text{L}^3$  ve  $\text{H}_2\text{L}^4$ )  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında sırasıyla  $\delta$  10.68; 10.86; 10.75 ile 10.99 ppm'de iki adet protona karşılık gelen, singlet olarak görülen pikler ligantların yapısındaki -NH grublarına ait olduğu belirlenmiştir. Bileşiklerin ana iskelet yapısındaki aromatik halkadaki ( $-\text{C}_6\text{H}_4$ ) protonlara ait piklerin sırasıyla;  $\delta$  8.46 ppm civarında bir protona karşılık geldiği,  $\delta$  8.12 ppm civarında iki protona karşılık geldiği ve  $\delta$  7.65 ppm civarında ise bir protona karşılık geldiği saptanmıştır.  $\text{H}_2\text{L}^1$  ligandının  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde  $\delta$  3.98 ile  $\delta$  3.58 ppm'de gözlenen piklerin yapıdaki  $-\text{CH}_2$  grubuna ait sekiz adet protona karşılık geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca spektrumda  $\delta$  1.28 ile 1.23 ppm'de gözlenen triplet piklerin de  $-\text{CH}_3$  grubuna ait olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1).  $\text{H}_2\text{L}^2$  ligandının spektrumu incelendiğinde  $\delta$  3,65 ppm de gözlenen pikin ligandın yapısındaki morfolin grubunun protonlara ait olduğu saptanmıştır.  $\text{H}_2\text{L}^3$  ligandının yapısındaki siklo halkasındaki 22 protona ait pik,  $\delta$  1.06-1.83 ppm aralığında multipler olarak spektrumunda gözlenmiştir.  $\text{H}_2\text{L}^4$  ligandının  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\delta$  7.48-7.30 ppm aralığında multipler olarak görülen piklerin, ligandın yapısındaki amine bağlı olan aromatik gruplarına karşılık geldiği tespit edilmiştir. Bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelendiğinde yaklaşık  $\delta$  180 ppm'de gözlenen piklerin tiyokarbonil (C=S) grubuna ait olduğu, yaklaşık  $\delta$  160 ppm'de gözlenen piklerin ise karbonil (C=O) pikine ait olduğu

belirlenmiştir. Bu durum literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir (Gunesakaran vd., 2011; Gunesakaran vd., 2010).



Şekil 4.1. *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(Diethylcarbamotioil)izofthalamit'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

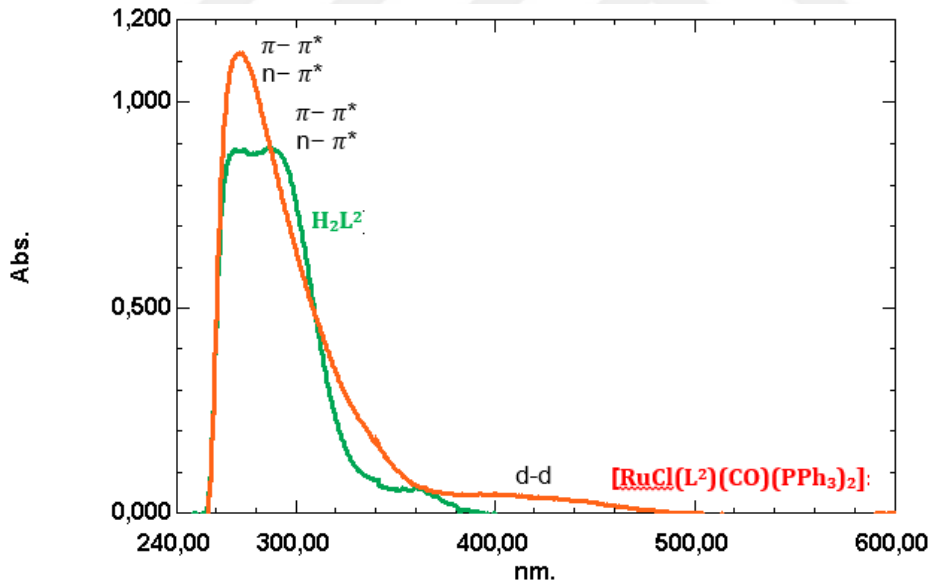


Şekil 4.2. *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(Diethylcarbamotioil)izofthalamit'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

#### 4.1.2.3. Bileşiklerin Morötesi-Görünür Işık Spektrofotometresi Spektroskopisi Analizi

Tez çalışma kapsamında sentezlenen ligand ve kompleks bileşiklerin morötesi-görünür bölge spektrumları dimetilsülfoksit içerisinde alındı. Analizler için, ligandların  $8 \times 10^{-5}$  M'lık çözeltileri ve komplekslerin de  $4 \times 10^{-5}$  M'lık çözeltileri DMSO'da hazırlandı.

$N^1, N^3$ -di(Morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit ligandının UV-Vis spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1.2.3.1) 273 ve 287 nm'de şiddetli iki absorpsiyon bandı görülmüştür. Bu bandlardan ilkinin karbonil (C=O) kromoforuna ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve  $n \rightarrow \pi^*$  geçişine ve ikinci absorpsiyon bandının ise tiyokarbonil (C=S) kromoforundaki  $n \rightarrow \pi^*$  ve  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişine ait olduğu saptanmıştır. Bileşiğin rutenyum kompleksinin UV-Vis spektrumu incelendiğinde ise komplekslerin yapısında yer alan organik ligantlardan kaynaklanan 300 nm'nin altında gözlenen  $n \rightarrow \pi^*$  ve  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişine ait absorpsiyon bandlarının ligant ile rutenyum iyonu arasındaki bağ oluşumundan dolayı küçük kaymaların olduğu gözlenmiştir. Ayrıca komplekslerin spektrumunda, kompleks oluşumu sonrasında 402-424 nm'de gözlenen yayvan absorpsiyon bantlarının ise  $d-d$  geçişine ait olduğu tespit edilmiştir. Bunların elektronik spektrumların yapısının, literatürdeki diğer oktahedral rutenyum(II) komplekslerine benzer olduğu görülmüştür (Gunesakaran vd., 2011;Gunesakaran vd., 2010).



Şekil 4.3.  $N^1, N^3$ -di(Morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit, ( $H_2L^2$ ) bileşiğine ve bileşiğin rutenyum kompleksine ait UV-Vis spektrumu.

#### 4.1.2.4. $H_2L^3$ Bileşiğinin Kristalografik Çalışmaları

$N^1, N^3$ -bis(Sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit, ( $H_2L^3$ ), bileşiğinin kristal ve moleküller yapısı Bruker APEX-II CCD difraktometresi kullanılarak analiz edildi. Yapının çözümlenmesinde Olex2 (Dolomanov vd., 2009) ve Superflip (Palatinus vd., 2007; Palatinus ve Chapuis, 2010; Palatinus

vd., 2012) yapı çözme programları ve Charge Flipping (Oszlanyi vd., 2004) çözme metodu kullanılmıştır. Bununla birlikte yapı Least Squares minimisation ShelXL'in 2013-4 sürümü (Sheldrick, 2015) ile düzeltilmiştir.  $H_2L^3$  bileşiğinin kristal yapısı Şekil 4.6'da verilmiş ve bileşiğe ait kristalografik veriler Tablo 4.1'de, bağ uzunlukları ve bağ açıları ise sırasıyla Tablo 4.2. ve Tablo 4.3'de verilmiştir.

$N^1, N^3$ -bis(Sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^3$ ) bileşiğinin moleküler yapısında, karbonil (C=O) ve tiyokarbonilin (C=S) bağ uzunlukları tipik çift bağ uzunluk aralığında (C=O): 1,21 Å; (C=S): 1,67 Å) bulunduğu tespit edilmiştir. Bileşiğin yapısındaki C-N bağ uzunluğu ise (C7-N1: 1.385(8); C8-N1: 1.396(9); C8-N2: 1.331(7) Å) ortalama tekli C-N bağ uzunluğundan (1.48 Å) daha kısa olduğu ve bu bağların çift bağ karakterin olduğu belirlenmiştir. Bu durum molekül içerisinde bir delokalizasyon olduğunun kanıtıdır. X-ışınları tek kristal kırınım tekniği sonucunda elde edilen kristal yapıları ile önerilen molekül formüllerinin uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir (Gunesakaran vd., 2011; Gunesakaran vd., 2010).

N2 ve N4 atomlarının çevresindeki açılarının toplamının sırasıyla 359,8(18) ve 360,0(18)° olması N2 ve N4 atomlarının  $sp^2$  hibritleşmesi yaptığını gösterir.

**Tablo 4.1.**  $H_2L^3$  bileşiğine ait kristalografik veriler.

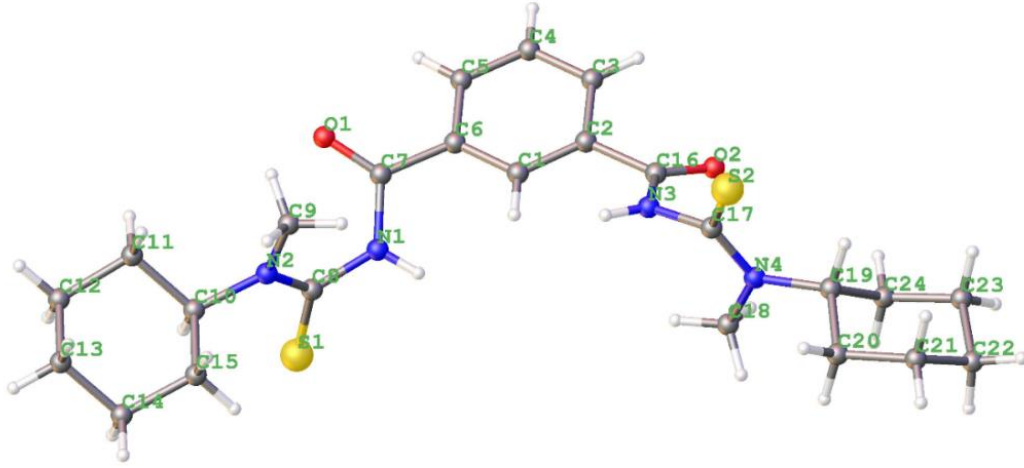
Sembol	$H_2L^3$
Ampirik formül	$C_{24}H_{34}N_4O_2S_2$
Molekül ağırlığı	474.67
Sıcaklık (K)	273.15
Kristal sistemi	Monoclinic
Uzay Grubu	$P2_1/n$
$a$ (Å)	6.7448(16)
$b$ (Å)	17.563(4)
$c$ (Å)	22.078(5)
$\beta$ (°)	91.514(15)
Volume (Å <sup>3</sup> )	2614.5(10)
Z	4
$\rho_{calc}$ (g/cm <sup>3</sup> )	1.206
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	2.053
F(000)	1016.0
Kristal boyutu (mm <sup>3</sup> )	$0.351 \times 0.196 \times 0.09$
Radyasyon	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54178$ )
Veri Toplama $2\theta$ Aralığı	6.432 to 136.456
İndeks Aralığı	$-8 \leq h \leq 7, -21 \leq k \leq 21, -26 \leq l \leq 26$
Toplam Yansıma	60091
Bağımsız yansımalar	4775 [ $R_{int} = 0.6024, R_{sigma} = 0.1429$ ]
Veri/sınırlamalar/parametreler	4775/0/292
GooF (S)	1.660
Final R Değerleri [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.1772, wR_2 = 0.4313$
En büyük fark pik/çukur/ (e Å <sup>-3</sup> )	0.70/-1.00

**Tablo 4.2.** H<sub>2</sub>L<sup>3</sup> bileşiğinin bağ uzunlukları.

Atom	Atom	Bağ Uzunluğu (Å)	Atom	Atom	Bağ Uzunluğu (Å)
C1	C2	1.379(9)	C11	C12	1.547(14)
C1	C6	1.385(9)	C12	C13	1.490(15)
C2	C3	1.392(7)	C13	C14	1.509(15)
C2	C16	1.499(9)	C14	C15	1.530(13)
C3	C4	1.384(10)	C16	N3	1.387(6)
C4	C5	1.369(10)	C16	O2	1.202(7)
C5	C6	1.386(8)	C17	N3	1.404(8)
C6	C7	1.485(10)	C17	N4	1.318(7)
C7	N1	1.385(8)	C17	S2	1.680(7)
C7	O1	1.228(8)	C18	N4	1.500(11)
C8	N1	1.396(9)	C19	C20	1.527(7)
C8	N2	1.331(7)	C19	C24	1.531(7)
C8	S1	1.670(8)	C19	N4	1.474(8)
C9	N2	1.477(10)	C20	C21	1.511(11)
C10	C11	1.539(9)	C21	C22	1.519(10)
C10	C15	1.523(9)	C22	C23	1.523(10)
C10	N2	1.476(9)	C23	C24	1.494(11)

**Tablo 4.3.** H<sub>2</sub>L<sup>3</sup> bileşiğinin bağ açıları.

Atom	Atom	Atom	Bağ Açısı (°)	Atom	Atom	Atom	Bağ Açısı (°)
C2	C1	C6	120.5(5)	C10	C15	C14	110.4(7)
C1	C2	C3	120.4(6)	N3	C16	C2	114.0(5)
C1	C2	C16	122.9(5)	O2	C16	C2	122.8(5)
C3	C2	C16	116.6(6)	O2	C16	N3	123.2(6)
C4	C3	C2	118.5(6)	N3	C17	S2	119.1(4)
C5	C4	C3	121.2(5)	N4	C17	N3	117.1(7)
C4	C5	C6	120.4(7)	N4	C17	S2	123.8(6)
C1	C6	C5	119.0(6)	C20	C19	C24	109.9(5)
C1	C6	C7	122.1(5)	N4	C19	C20	112.6(5)
C5	C6	C7	118.9(6)	N4	C19	C24	110.7(6)
N1	C7	C6	116.3(5)	C21	C20	C19	108.9(5)
O1	C7	C6	122.7(6)	C20	C21	C22	113.6(7)
O1	C7	N1	120.9(6)	C21	C22	C23	111.1(6)
N1	C8	S1	118.2(4)	C24	C23	C22	111.1(6)
N2	C8	N1	117.0(7)	C23	C24	C19	109.7(6)
N2	C8	S1	124.7(6)	C7	N1	C8	123.6(5)
C15	C10	C11	111.6(6)	C8	N2	C9	122.0(6)
N2	C10	C11	112.3(7)	C8	N2	C10	119.4(7)
N2	C10	C15	111.1(6)	C10	N2	C9	118.4(5)
C10	C11	C12	107.9(8)	C16	N3	C17	119.8(5)
C13	C12	C11	113.2(9)	C17	N4	C18	120.7(6)
C12	C13	C14	110.1(6)	C17	N4	C19	120.5(7)
C13	C14	C15	110.5(10)	C19	N4	C18	118.8(5)



Şekil 4.4.  $N^1,N^3$ -bis(Sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^3$ ) bileşiğinin kristal yapısı.

## 4.2. Antioksidant Çalışmaları

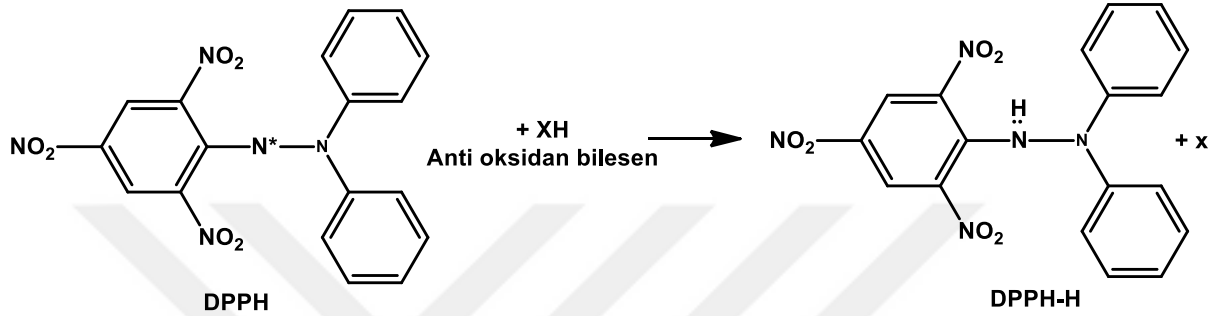
Serbest radikaller en dış orbitallerinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektronlar içeren moleküllerdir. Kimyasal yapılarından dolayı diğer moleküllere kolaylıkla reaksiyonlara girebilirler (Nawar, 1996). Serbest radikaller oksijen kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROT) ve nitrojen kaynaklı reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak ikiye ayrılmaktadır. Reaktif oksijen türleri süperoksit ( $O_2$ ), hidroksil (OH), peroksil (ROO) ve alkoksil (RO) radikalleri şeklinde sıralanmaktadır. Reaktif türler kolaylıkla birbirlerine dönüşebilir ve hücrelerde gerçekleşen reaksiyonlara katılabilirler.

Serbest radikaller içsel (endojen) ve dışsal (ekzojen) kaynaklar tarafından oluşurlar (Pham-Huy vd., 2008). Oluşan serbest radikaller hücrelerde düşük veya normal miktarlarda bulduklarında zararsızdırlar ve hücrelerde gerçekleşen bazı reaksiyonlara katılarak yararlı etkiler gösterirler. Serbest radikaller bitkilerde stres durumunda hücresel sistemleri uyararak aktif hale getirebilir ve bitkinin korunma durumuna geçmesini sağlayabilir. Ayrıca serbest radikaller fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunmada, sitotoksik lenfositler ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerini öldürmede ve mitokondride ATP üretiminde görev alabilirler. Ancak vücutta serbest radikallerin artması bir dizi olumsuzluklara sebebiyet verir. Serbest radikallerin fazla miktarda artması sonucunda oksidatif stres oluşur ve oksidatif stres DNA hasarı, kanser, yaşlanma, Parkinson, Alzhemier, diyabet, yüksek tansiyon ve kalp hastalıkları gibi hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynar (WHO, 2008; Ong vd., 2007; Markesbery, 1997; Kuyvenhoven vd., 1999). Tüm bunların neticesinde hücrelerde serbest radikallerin yok edilmesi veya düşük konsantrasyonlarda tutulması oldukça önemlidir. Antioksidanlar serbest radikalleri zararsız hale dönüştüren veya yok eden moleküller olarak tanımlanmaktadır.

Bu tez çalışmasında bileşiklerin antioksidant aktivitelerini belirlemek amacıyla, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal giderme aktivitesi ve indirgeyici güç aktivite (FRAP) yöntemleri kullanılarak yapıldı.

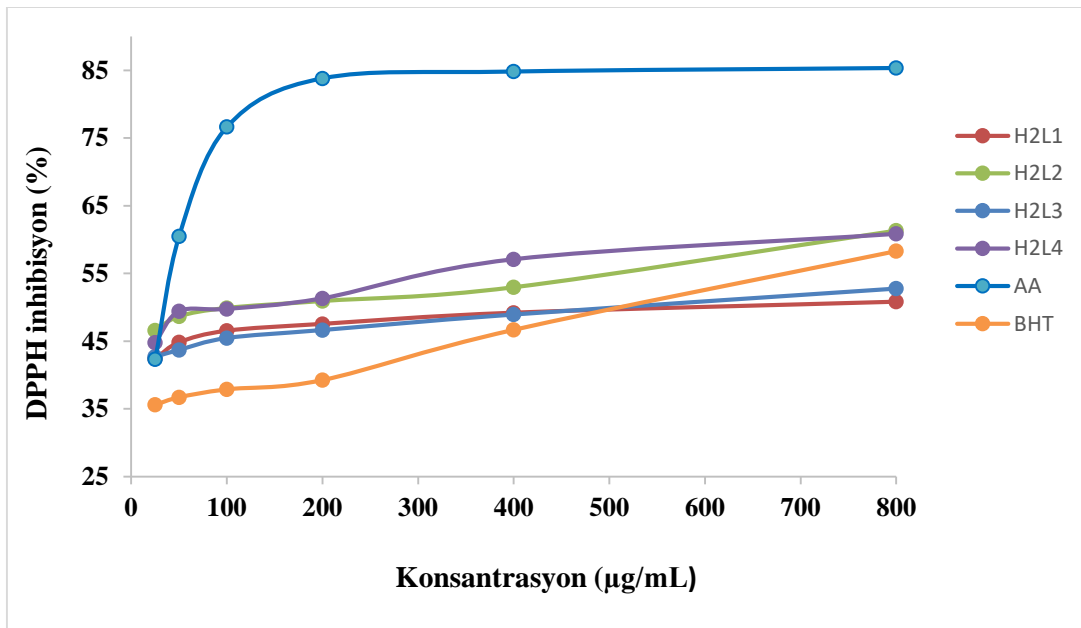
#### 4.2.1. DPPH Radikali Süpürme Aktivitesi

2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) maddelerin antioksidan potansiyellerin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan serbest radikallerden birisidir. DPPH radikali bileşenlerin yapısında yer alan hidrojen veya elektron vericiler ile reaksiyona girdiğinde mor renkli olan DPPH radikali sarı renkli zararsız difenilpikrilhidrazin (DPPH-H) yapısına dönüşür. DPPH radikali süpürme aktivite testi kullanılan solvent, metal iyonları, yapıdaki hidrojen miktarı ve konsantrasyon gibi faktörlerden etkilenmektedir.

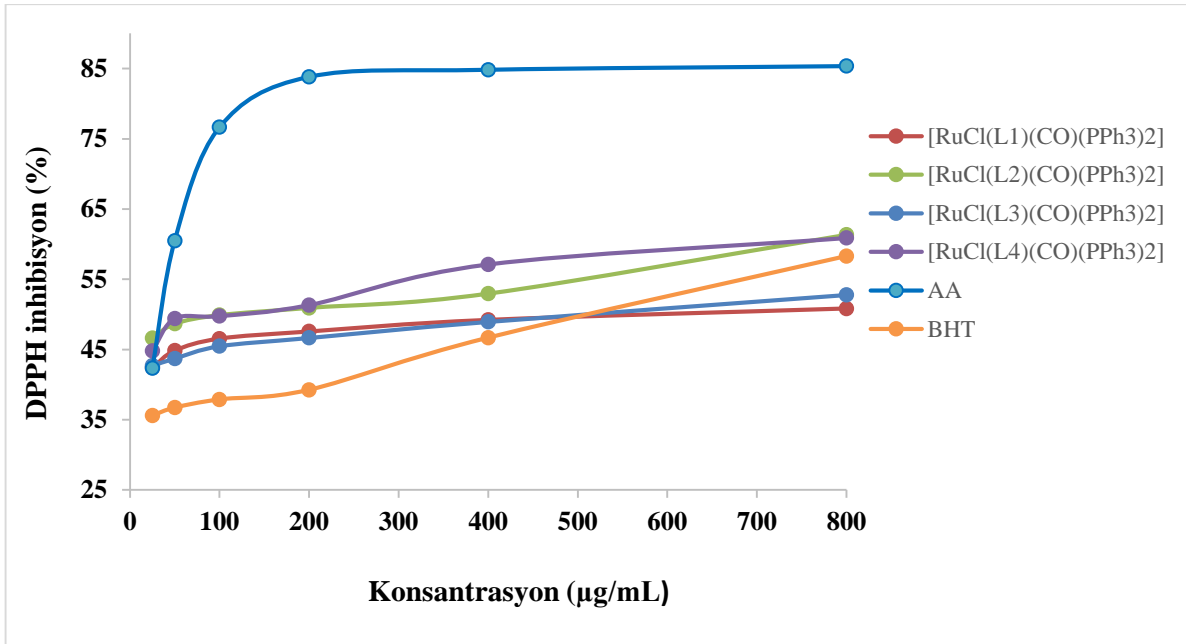


Şekil 4.5. DPPH molekülünün antioksidanlarla genel reaksiyon mekanizması.

Tiyörelerin antioksidan mekanizması genel olarak elektron transferi ve hidrojen vericilerin dahil olduğu iki mekanizma ile açıklanabilir. Tiyörelerde yer alan C=S grupları elektron transferi sonucunda DPPH radikali ile yeni bağ yapısı oluşturur. N-H grupları ise H<sup>-</sup> verici olarak görev alır (Nguyen vd., 2013; Arif vd., 2014).



Şekil 4.6. Sentezlenen ligantların ve referans (AA, BHT) bileşiklerinin DPPH radikal süpürme aktivitesi.



Şekil 4.7. Sentezlenen komplekslerin ve referans (AA, BHT) bileşiklerinin DPPH radikal süpürme aktivitesi.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin 25 ile 800 µg/mL arasındaki konsantrasyonlarda DPPH radikal süpürme aktivitesi açısından değerlendirildi, yeni bipodal benzoil tiyoüre bileşiklerinin ve rutenyum kompleksleri ile çalışmada kullanılan referans maddelerinin (AA, BHT) süpürme aktiviteleri nedeniyle DPPH· radikalinin konsantrasyonunda önemli bir düşüş gözlemlendi. Çalışmada genel olarak sentezlenen komplekslerinin serbest ligandlardan daha fazla süpürücü aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. 800 µg/mL’de süpürme aktiviteleri H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, H<sub>2</sub>L<sup>3</sup>, H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>, [RuCl(L<sup>1</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], [RuCl(L<sup>2</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], [RuCl(L<sup>3</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], [RuCl(L<sup>4</sup>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] için sırasıyla %50.83, %61.33, %52.77, %60.87, %85.66, %46.59, %53.75 ve %87.75 olarak belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan askorbik asit ve BHT ise 800 µg/mL’de %85.36 ve %58.30 süpürme aktivitesi göstermiştir. Konsantrasyon arttıkça inhibisyon değeri de artmaktadır.

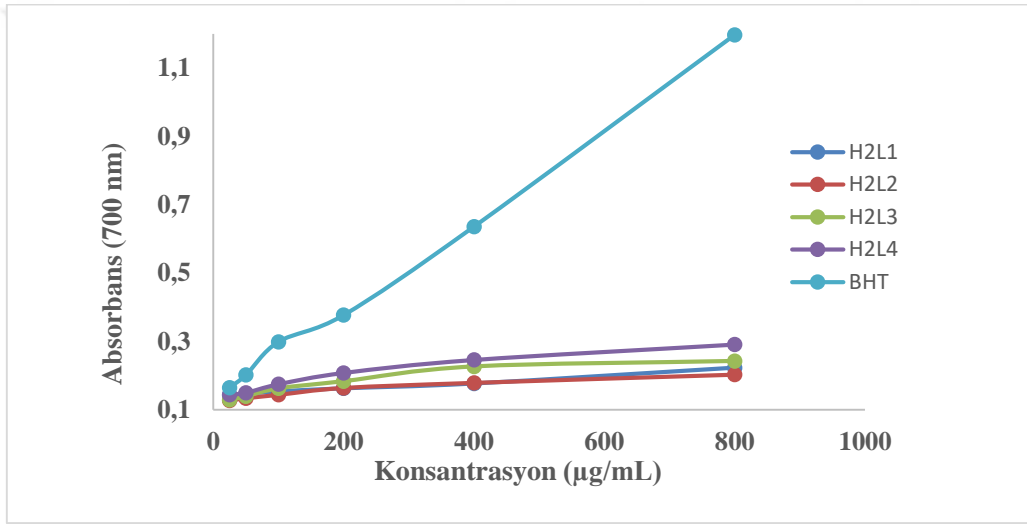
Yapılan literatür araştırmasında benzoil tiyoüre bileşiklerinin antioksidan özelliğe sahip olduğu görülmüştür. Diğer araştırmacıların çalışmaları ile bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz verileri karşılaştırdığımızda rutenyum komplekslerin ve ligandların farklı oranlarda antioksidan potansiyele sahip olduğu görülmüştür. Görülen bu farklılıklar bileşiklerin kimyasal yapılarına, H içeriklerine ve kullanılan DPPH konsantrasyonu, inhibisyon süresi gibi deney koşullarına bağlı olduğu düşünülmektedir (Arif vd., 2014; Nguyen vd., 2013).

#### 4.2.2. İndirgeyici Güç Aktivite Testi

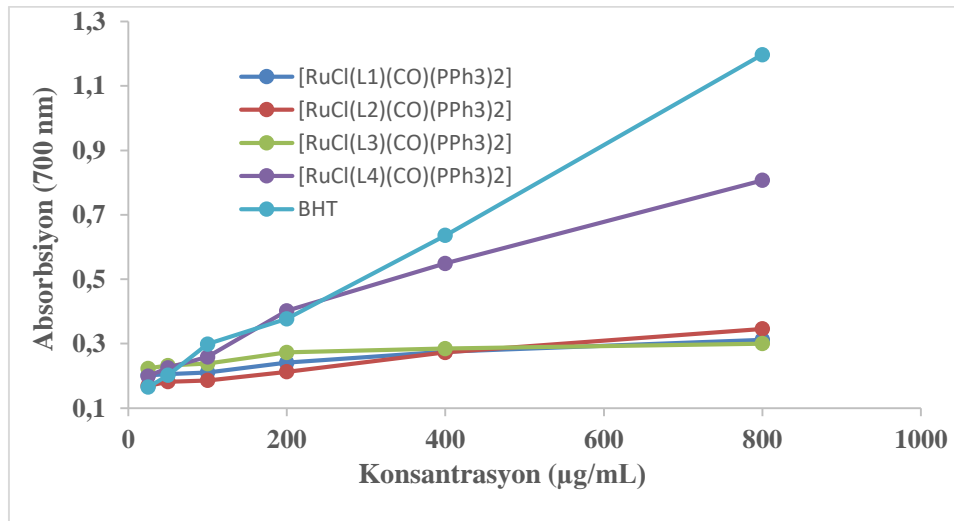
Bileşenlerin indirgeyici güç kapasitesinin belirlenmesi antioksidan potansiyelleri hakkında önemli bir belirteçdir. İndirgeyici güç testinde bir indirgeyici varlığında Fe<sup>+3</sup>/ferrisiyanid kompleksi

$Fe^{+2}$ /ferrosiyandır' e dönüşür ve demir(III) klorür eklenmesi ile birlikte prussiyandır mavisi oluşumu gerçekleşir. Test edilen bileşenlerin indirgeme potansiyellerine bağlı olarak mavi-yeşil aralığında renk dönüşümleri oluşmaktadır. Maksimum absorpsiyon değerlerinin 700 nm'de ölçülmesi ile birlikte indirgeme güçleri belirlenir. Absorpsiyon değerinin artması indirgeyici gücün arttığına işaret etmektedir (Gunasekaran vd., 2016).

Sentezlenen maddelerin 700 nm'de ki absorpsiyon değerleri aşağıdaki şekillerde verilmektedir. Çalışmamız sonucunda rutenyum komplekslerinin serbest ligandlara kıyasla daha yüksek indirgeyici güce sahip olduğu görülmektedir. Serbest ligandların rutenyum ile kompleks oluşturması sonucunda indirgeyici potansiyelleri artmıştır. İndirgeyici güç kapasiteleri  $[RuCl(L^4)(CO)(PPh_3)_2] > [RuCl(L^2)(CO)(PPh_3)_2] > [RuCl(L^1)(CO)(PPh_3)_2] > [RuCl(L^3)(CO)(PPh_3)_2] > H_2L^4 > H_2L^3 > H_2L^1 > H_2L^2$  şeklinde sıralanmaktadır. Konsantrasyon arttıkça absorpsiyon değeri de artmaktadır.



Şekil 4.8. Ligantların ve referans (BHT) bileşiklerin demir indirgeme gücü.



Şekil 4.9. Kompleks bileşiklerin ve referans (BHT) bileşiklerin demir indirgeme gücü.

## 5. SONUÇLAR

- Bu tez çalışmada dört adet bipodal izoftaloilbis(tiyöüre) türevi ligand  $\{N^1,N^3$ -bis(dietil karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^1$ ),  $N^1,N^3$ -di(morfolin-4-karbonotioil)izoftalamit, ( $H_2L^2$ ),  $N^1,N^3$ -bis(sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^3$ ) ve  $N^1,N^3$ -bis(benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit ( $H_2L^4$ )} ve bunların karboniklorohidridotris(trifenilfosfine)rutenyum(II) metal tuzuyla yaptıkları kompleks bileşikler sentezlendi.
- Sentezlenen ligandların ve metal komplekslerin yapıları, çeşitli spektral (FT-IR, UV-Vis,  $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR) ve analitik yöntemler (Erime noktası ve elementel analiz) yardımıyla karakterize edildi.
- Ayrıca  $N^1,N^3$ -bis(sikloheksil(metil)karbamotioil)izoftalamit bileşiğinin kristal yapısı X-ışınları tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.
- $H_2L^3$  bileşiğinin yapısında bulunan karbonil ve tiyokarbonil bağ uzunlukları beklenen çift bağ uzunluğunda olduğu tespit edildi.
- $H_2L^3$  bileşiğinin yapısında bulunan C(O)-NH-C(S) grubundaki C-N bağ uzunluğu, normal C-N tek bağ uzunluğundan daha kısa ve normal C=N çift bağ uzunluğundan daha uzun olduğu ve böylece bu bölgede bir delokalizasyonun var olduğu belirlendi.
- Bununla birlikte sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri belirlendi. Çalışmada antioksidant aktiviteleri belirlemede demir indirgeyici antioksidan güç ve 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil serbest radikal giderme aktivitesi yöntemleri kullanıldı. Demir indirgeyici antioksidan güç yönteminde referans madde olarak bütildihidroksitolüen kullanıldı, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil serbest radikal giderme aktivitesinde ise hem bütildihidroksitolüen hem de askorbik asit kullanıldı. Elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen komplekslerin ligandlardan daha yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

*Öneriler:* Sentezlenen komplekslerin kardiyovasküler, nörodejeneratif ve arterioskleroz hastalıkları gibi kronik durumların tedavisi için etkili terapötik kullanım potansiyeline sahip olabilir. Dolayısıyla sentezlenen komplekslerin toksik ve alerjen etkilerinin belirlenmesi ile birlikte yemek, ilaç ve kozmetik endüstrisinde geniş kullanım potansiyeli oluşturacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

Abd Halim, A. N.; Ngaini, Z. (2016) "Synthesis and Bacteriostatic Activities of Bis(Thiourea) Derivatives with Variable Chain Length." *Journal of Chemistry*, Vol. 2016, pp.1–7 DOI: 10.1155/2016/2739832.

Abdel-Rehim, S. S.; Khaled, K. F.; Abd-Elshafi, N. S. (2006) "Electrochemical Frequency Modulation as a New Technique for Monitoring Corrosion Inhibition of Iron in Acid Media by New Thiourea Derivative." *Electrochimica Acta*, Vol.51, No.16, pp. 3269–3277 DOI: 10.1016/j.electacta.2005.09.018.

Abosadiya, H. M. (2020) "Synthesis, Crystal Structure and Antioxidant Evaluation of N-(4-Formylpiperazine-1-Carbonothioyl)Benzamide." *European Journal of Chemistry*, Vol.11, No.2, pp. 156–159. DOI: 10.5155/eurjchem.11.2.156-159.1981.

Arif A, Abdul N, Yehye W A, Alhadi A A and Kadir F A (2014) "PASS-assisted design, synthesis and antioxidant evaluation of new butylated hydroxytoluene derivatives", *European journal of medicinal Chemistry*, Vol.87, pp.564–577.

Aydin, F.; Dagci, E. (2013) "N,N'-Bis-(4-Nitrophenylcarbamothioyl)Phthalamide." *Molbank*, Vol.2013, No.4, pp.M809 DOI: 10.3390/m809.

Aykaç, D. (2009). Yeni 3,3'-Dibenzoil-1-1'-(Alkil/Ariil) Ditiyoürelerin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle aydınlanması, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Turkey.

Bailey, R. A.; Rothaupt, K. L.; Kullnig, R. K. (1988) Synthesis and Structure of Bis(1,1-Diethyl-3-(2-Chlorobenzoyl)Thioureido)Nickel(II). *Inorganica Chimica. Acta*, Vol. 147, No. 2, pp. 233–236 DOI: 10.1016/s0020-1693(00)83377-0.

Ban, S.-R.; Zhu, X.-X.; Zhang, Z.-P.; Li, Q.-S. (2014) "A Chiral Benzoylthiourea-Pyrrolidine Catalyst for the Highly Enantioselective Michael Addition of Ketones to Chalcones." *Bioorganic & medicinal Chemistry Letters*, Vol. 24, No.11, pp. 2517–2520. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.04.005.

Banaei, A.; Shiran, J. A.; Saadat, A.; Ardabili, F. F.; mcardle, P. (2015). "One-Pot and Two-Step Synthesis of Novel Carbonylthioureas and Dicarboxyldithioureas Derivatives." *Journal of Molecular Structure*, Vol.1099, pp.427–431. DOI: 10.1016/j.molstruc.2015.06.074.

Bensch, W.; Schuster, M. (1992). "Komplexierung von Gold mit *N,N*-Dialkyl-*N'*-benzoylthioharnstoffen: Die Kristallstruktur von *N,N*-Diethyl-*N'*-benzoylthioureatogold(I)-chlorid." Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie, Vol. 611 No.5, pp. 99–102 DOI: 10.1002/zaac.19926110517.

Beyer, L.; Hoyer, E.; Liebscher, J.; Hartmann, H. (2010) "Komplexbildung Mit *N*-Acyl-Thioharnstoffen." Zeitschrift für Chemie, Vol. 21, No. 3, pp.81–91 DOI: 10.1002/zfch.19810210302.

Binzet, G. Külçü, N. Flörke, U. And Arslan, H.(2009). "Synthesis and Characterization of Cu(II) and Ni(II) Complexes of Some 4-Bromo-*N* -(Di(Alkyl/Aryl)Carbamothioyl) Benzamide Derivatives." Journal of Coordination Chemistry, Vol.62, No.21, pp.3454–3462. DOI: 10.1080/00958970903082200.

Bourne, S. A.; Hallale, O.; Koch, K. R. (2005) "Hydrogen-Bonding Networks in a Bipodal Acyl-Thiourea and Its  $n_{111} 2:2$  Metallamacrocyclic Complex." Crystal Growth & Design, Vol. 5 No.1, pp.307–312. DOI: 10.1021/cg049877q.

Boyle, E. M.; Comby, S.; Molloy, J. K.; Gunnlaugsson, T. (2013) "Thiourea Derived Tröger's Bases as Molecular Cleft Receptors and Colorimetric Sensors for Anions." The Journal of Organic Chemistry, Vol. 78, No. 17, pp. 8312–8319. DOI: 10.1021/jo4008942.

Braun, U.; Richter, R.; Sieler, J.; Yanovsky, A. I.; Struchkov, Y. T. (1985) "Kristall- und Molekülerstruktur von Tris(1,1-diethyl-3-benzoylthioharnstoff)silber(I)-hydrogensulfid" Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie, Vol.529, No.10, pp. 201–208 DOI: 10.1002/zaac.19855291025.

Černák, J.; Chomič, J.; Kutschy, P.; Svrčinová, D.; Dzurilla, M. (1991) "Preparation and Characterization of the Complexes Cu(PTU)<sub>2</sub>Cl, Cu(ETU)<sub>2</sub>Cl and Cu(BTU)<sub>2</sub>Cl (PTU: R=phenyl, ETU: R=ethyl, BTU: R=benzyl in CH<sub>3</sub>CH=CH-CO-NH-CS-NH-R); Crystal Structure of the Cu(PTU)<sub>2</sub>Cl Complex." Inorganica Chimica Acta, Vol. 181, No.1, pp. 85–92. DOI: 10.1016/s0020-1693(00)85264-0.

Chandrasekhara Pillai, K. (1978) "Inhibition of Corrosion of Iron in Acids by Thiourea and Derivatives." Journal of The Electrochemical Society, Vol. 125, No.9, pp.1393. DOI: 10.1149/1.2131684.

Che, D.-J.; Li, G.; Yao, X.-L.; Wu, Q.-J.; Wang, W.-L.; Zhu, Y. (1999) "Photochemical Generation of a Novel (O, *N'*, *N''*) Coordinated Iron(II) Complex [Fe(FT-Py)<sub>2</sub>] from a Ferrocenyl-Functionalized Thiourea Ligand: *N*-Ferrocenylcarbonyl-*N'*-(2-Pyridyl)Thiourea (HFT-Py): Crystal and Molecular

Structures of HFT–Py and [Fe(FT–Py)<sub>2</sub>].” *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 584, No.1, pp.190–196. DOI: 10.1016/s0022-328x(99)00138-2.

Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. (2009) “OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program.” *Journal of Applied Crystallography*, Vol. 42, No.2, pp. 339–341. DOI: 10.1107/s0021889808042726.

Duan, X.-E.; Li, R.; Tong, H.-B.; Li, Y.-Q.; Bai, S.-D.; Guo, Y.-J.; Liu, D.-S. (2017) “Synthesis and Structural Characterization of Electrochemically Reversible Bisferrocenes Containing Bis(Acyl-Thiourea)s: Enantiomers and Conformers.” *New Journal of Chemistry*, Vol. 41, No.9, pp. 3333–3343. DOI: 10.1039/c6nj03539f.

Eweis, M.; Elkholy, S. S.; Elsabee, M. Z. (2006) “Antifungal Efficacy of Chitosan and Its Thiourea Derivatives upon the Growth of Some Sugar-Beet Pathogens”, *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol. 38, No.1, pp.1-8 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2005.12.009.

Fakhar, I.; Yamin, B. M.; Hasbullah, S. A.(2016) “Synthesis and Characterization of Bis-Thiourea Having Amino Acid Derivatives”, *AIP Conference Proceedings*. Vol. 1784, No. 1, p. 030012, AIP Publishing LLC.

Gemili, M.; Sari, H.; Ulger, M.; Sahin, E.; Nural, Y. (2017) Pt(II) and Ni(II) Complexes of Octahydropyrrolo[3,4-c]Pyrrole N-Benzoylthiourea Derivatives: Synthesis, Characterization, Physical Parameters and Biological Activity. *Inorganica Chimica Acta*, Vol.463, pp. 88–96. DOI: 10.1016/j.ica.2017.04.026.

Göbel, P.; Ritterbusch, F.; Helms, M.; Bischof, M.; Harms, K.; Jung, M.; Meggers, E. Probing (2015) “Chiral Recognition of Enzyme Active Sites with Octahedral Iridium(III) Propeller Complexes: Chiral Recognition of Enzyme Active Sites with Ir Propeller Complexes.” *European Journal of Inorganic Chemistry*, Vol. 2015, No.10, 1654–1659. DOI: 10.1002/ejic.201500087.

Gunasekaran, N.; Jerome, P.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T.; Karvembu, R. (2012) “Tris-Chelate Complexes of Cobalt(III) with *N*-[Di(Alkyl/Aryl)Carbamothioyl] Benzamide Derivatives: Synthesis, Crystallography and Catalytic Activity in TBHP Oxidation of Alcohols.” *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, Vol.353, pp.156–162. DOI: 10.1016/j.molcata.2011.11.019.

Gunasekaran, N.; Karvembu, R. (2010) “Synthesis, Characterization, and Catalytic Applications of Ru(III) Complexes Containing *N*-[Di(Alkyl/Aryl)Carbamothioyl]Benzamide Derivatives and

Triphenylphosphine/Triphenylarsine.” *Inorganic Chemistry Communications*, Vol. 13, No.8, pp. 952–955. DOI: 10.1016/j.inoche.2010.05.004.

Gunasekaran, N.; Ramesh, P.; Ponnuswamy, M. N. G.; Karvembu, R. (2011) “ Monodentate Coordination of N-[Di(Phenyl/Ethyl)Carbamothioyl]Benzamide Ligands: Synthesis, Crystal Structure and Catalytic Oxidation Property of Cu(I) Complexes.” *Dalton Transactions*, Vol. 40, No.46, pp. 12519–12526. DOI: 10.1039/c1dt10628g.

Gunasekaran, N.; Remya, N.; Radhakrishnan, S.; Karvembu, R. (2011) “Ruthenium(II) Carbonyl Complexes with N-[Di(Alkyl/Aryl)Carbamothioyl]Benzamide Derivatives and Triphenylphosphine as Effective Catalysts for Oxidation of Alcohols.” *Journal of Coordination Chemistry*, Vol.64, No.3, pp. 491–501 DOI: 10.1080/00958972.2010.548007.

Gunasekaran, N., Vadivel, V., Halcovitch, N. R., & Tiekink, E. R. (2017). Preparation, characterization and in vitro antioxidant and cytotoxicity studies of some 2, 4-dichloro-N-[di (alkyl/aryl) carbamothioyl] benzamide derivatives. *Chemical Data Collections*, Vol. 9, pp. 263-276.

Habtu, M. M.; Bourne, S. A.; Koch, K. R.; Luckay, R. C. (2006) “Competitive Bulk Liquid Membrane Transport and Solvent Extraction of Some Transition and Post-Transition Metal Ions Using Acylthiourea Ligands as Ionophores.” *New Journal Chemistry*, Vol.30, No.8, pp. 1155-1162. DOI: 10.1039/b603802f.

Hallale, O.; Bourne, S. A.; Koch, K. R. (2005) “Metallamacrocyclic Complexes of Ni(II) with 3,3,3',3'-Tetraalkyl-1,1'-Aroylbis(Thioureas): Crystal and Molecular Structures of a 2 : 2 Metallamacrocycle and a Pyridine Adduct of the Analogous 3 : 3 Complex.” *Crystengcomm*, Vol.7, No.25, pp.161–166. DOI: 10.1039/b419468c.

Hallur, G.; Jimeno, A.; Dalrymple, S.; Zhu, T.; Jung, M. K.; Hidalgo, M.; Isaacs, J. T.; Sukumar, S.; Hamel, E.; Khan, S. R. (2006) “Benzoylphenylurea Sulfur Analogues with Potent Antitumor Activity.” *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.49, No.7, pp.2357–2360. DOI: 10.1021/jm051261s.

Hartung, J.; Rosenbaum, K.; Beyer, L.; Losada, J.; Fernandez, V. 1991 “Zur reversiblen Umwandlung von 3-Diethylamino-5-phenyl-1,2,4-dithiazolium-halometallaten in Metallchelat der 3-(Thio)benzoyl(thio)harnstoffe.” *Journal für Praktische Chemie*, Vol. 333, No.4, pp. 537–544. DOI: 10.1002/prac.19913330404.

Hassan, A. M.; Elbially, Z. I.; Wahdan, K. M. (2020) "Study of Antioxidant and Anticorrosion Activity of Some Microwave Synthesized Thiourea Derivative Ligands and Complexes." *Scholars International Journal of Chemistry and Material Sciences*, Vol. 3, No. 7, pp.83–98. DOI: 10.36348/sijcms.2020.v03i07.001.

Hernández, W.; Spodine, E.; Beyer, L.; Schröder, U.; Richter, R.; Ferreira, J.; Pavani, M. (2005) "Synthesis, Characterization and Antitumor Activity of Copper(II) Complexes, [Cu<sub>2</sub>] [HL1-3=N,N-Diethyl-N'-(R-Benzoyl)Thiourea (R=H, o-Cl and p-NO<sub>2</sub>)].", *Bioinorganic Chemistry and Applications*, Vol. 3, No.3-4, pp.299–316. DOI: 10.1155/BCA.2005.299.

Huang, X.; Cao, X.; Wang, W.; Zhong, H.; Cao, Z. (2017) "Preparation of a Novel Resin with Acyl and Thiourea Groups and Its Properties for Cu(II) Removal from Aqueous Solution." *Journal of Environmental Management*, Vol. 204, pp.264–271. DOI: 10.1016/j.jenvman.2017.09.007.

Jamil, M.; Zubair, M.; Rasool, N.; Altaf, A. A.; Rizwan, K.; Hafeez, S.; Bukhari, I. H.; Langer, P.(2013) "Synthesis, Characterization, Antibacterial and Urease Inhibition Studies of Some Novel Symmetrical N<sub>3</sub>,N<sub>3</sub>'-Bis-(Disubstituted)Isophthalyl-Bis-(Thioureas)." *Asian Journal of Chemistry*, Vol. 25, No.10, pp.5328–5332. DOI: 10.14233/ajchem.2013.14174.

Kalhor, M.; Salehifar, M.; Nikokar, I. (2014) "Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activities of Some Novel N,N'-Disubstituted Thiourea, 2-Amino Thiazole, and Imidazole-2-Thione Derivatives." *Medicinal Chemistry Research.*, Vol. 23, No.6, pp. 2947–2954 DOI: 10.1007/s00044-013-0883-y.

Karakuş, S.; Rollas, S. (2002) "Synthesis and Antituberculosis Activity of New N-Phenyl-N'-[4-(5-Alkyl/Arylamino-1,3,4-Thiadiazole-2-Yl)Phenyl]Thioureas." *Farmaco*, Vol.57, No.7, pp. 577–581. DOI: 10.1016/s0014-827x(02)01252-1.

Kemp, G.; Roodt, A.; Purcell, W.; Koch, K. R. (1997) "Unprecedented N,S,O Co-Ordination of the Doubly Deprotonated Anion of N-Benzoyl-N'-Phenylthiourea (H<sub>2</sub>L<sub>2</sub>) Bridging Two Rhodium(I) Centres: Crystal Structure of the Acetone Solvate of [(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CO)Rh(μ-L<sub>2</sub>-KN':ko,S)Rh(PPh<sub>3</sub>)(CO)]." *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, No. 23, pp.4481–4484. DOI: 10.1039/a705887j.

Koch, K. R. (2001). "New Chemistry with Old Ligands: N-Alkyl- and N,N-Dialkyl-N'-Acyl(Aroyl)Thioureas in Co-Ordination, Analytical and Process Chemistry of the Platinum Group Metals". *Coordination Chemistry Reviews*, Vol. 216–217, pp. 473–488. DOI: 10.1016/s0010-8545(01)00337-x.

Koch, K. R.; Bourne, S. A.; Coetzee, A.; Miller, J. (1999) "Self-Assembly of 2:2 and 3:3 Metallamacrocyclic Complexes of Platinum(II) with Symmetrical, Bipodal N',N',N''N''-Tetraalkyl-N,N''-Phenylenedicarbonylbis(Thiourea)." *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, No. 18, pp. 3157–3161. DOI: 10.1039/a904181h.

Koch, K. R.; Bourne, S. (1998) "Protonation Mediated Interchange between Mono- and Bidentate Coordination of N-Benzoyl-N',N'-Dialkylthioureas: Crystal Structure of Trans-Bis(N-Benzoyl-N',N'-Di(n-Butyl)Thiourea-S)-Diiodoplatinum(II)." *Journal of Molecular Structure.*, Vol. 441, No. 1, pp.11–16. DOI: 10.1016/s0022-2860(97)00272-x.

Koch, K. R.; Hallale, O.; Bourne, S. A.; Miller, J.; Bacsa, J. (2001) "Self-Assembly of 2:2 Metallomacrocyclic Complexes of  $\text{Ni(II)}$  and  $\text{Pd(II)}$  with 3,3',3''-Tetraalkyl-1,1'-Isophthaloylbis(Thioureas). Crystal and Molecular Structures of Cis-[Pd(L2-S,O)]<sub>2</sub> and the Adducts of the Corresponding  $\text{Ni(II)}$  Complexes: [Ni(L1-S,O)(Pyridine)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> and [Ni(L1-S,O)(4-Dimethylaminopyridine)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>." *Journal of Molecular Structure*, Vol. 561, No. 1–3, pp.185–196. DOI: 10.1016/s0022-2860(00)00924-8.

Koch, K. R.; Miller, J. D. S.; Seidelmann, O. (2002) "Determination of the Nucleophilic Reactivity Constants for a Series of N-(n-Propyl)-N'-(Para-R-Benzoyl)Thioureas towards Trans-[Pt(Pyridine)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]." *Inorganica Chimica Acta*, Vol. 331, No.1, pp.136–142. DOI: 10.1016/s0020-1693(01)00777-0.

Koch, K. R.; Wang, Y.; Coetzee, A. (1999) "Platinum(II) and Palladium(II) Complexes of N-Benzoyl-N'-Propylthiourea (H<sub>2</sub>L): Synthesis and Geometric Isomer Distribution of [M(H<sub>2</sub>L-S)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] (M =  $\text{Pt(II)}$  or  $\text{Pd(II)}$ ; X = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> or I<sup>-</sup>); Crystal Structure of Trans-[Pd(H<sub>2</sub>L-S)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>]." *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, No. 6, pp. 1013–1016. DOI: 10.1039/a809543d.

König, K.-H.; Schuster, M.; Steinbrech, B.; Schneeweis, G.; Schlodder, R. (1985) "N,N-Dialkyl-N'-benzoylthioharnstoffe als selektive Extraktionsmittel zur Abtrennung und Anreicherung von Platinmetallen." *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, Vol. 321, No.5, pp. 457–460. DOI: 10.1007/bf00487079.

Le, C. D.; Pham, C. T.; Nguyen, H. H.(2019) "Zinc(II) 2-Metallacoronates and 2-Metallacryptates Based on Dipicolinoylbis(N,N-Diethylthiourea): Structures and Biological Activities." *Polyhedron*, Vol. 173, No.114143, pp.114143. DOI: 10.1016/j.poly.2019.114143.

Limban, C.; Missir, A.; Chirita, I.; Nitulescu, G.; Caproiu, M.; Chifiriuc, M.; Israil, A. (2011) "Synthesis and Antimicrobial Properties of New 2-((4-Ethylphenoxy)Methyl)Benzoylthioureas." *Chemical Papers*, Vol. 65 (1), pp.60-69. DOI: 10.2478/s11696-010-0092-9.

Losada, J., Peso, I. D., & Beyer, L. (2000) "Synthesis, electrochemical properties and electro-oxidative polymerization of copper (II) and nickel (II) complexes with *N'*-benzoylthiourea ligands containing pyrrole groups." *Transition Metal Chemistry*, Vol.25(1), pp. 112-117.

Luckay, R. C.; Mebrahtu, F.; Esterhuysen, C.; Koch, K. R. (2010) "Extraction and Transport of Gold(III) Using Some Acyl(Aroyl)Thiourea Ligands and a Crystal Structure of One of the Complexes." *Inorganic Chemistry Communications*, Vol. 13, No.4, pp.468–470. DOI: 10.1016/j.inoche.2010.01.010.

Molter, A.; Mohr, F. (2010) "Gold Complexes Containing Organoselenium and Organotellurium Ligands." *Coordination Chemistry Reviews*, Vol.254, No.1–2, pp.19–45. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.017.

Nguyen D T, Le T H and Bui T T T (2013). Antioxidant activities of thiosemicarbazones from substituted benzaldehydes and *N*-(tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)thiosemicarbazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 60, pp. 199–207.

Nguyen, H. H., Jegathesh, J. J., Takiden, A., Hauenstein, D., Pham, C. T., Le, C. D., & Abram, U. (2016). 2, 6-Dipicolinoylbis (*N,N*-dialkylthioureas) as versatile building blocks for oligo- and polynuclear architectures. *Dalton Transactions*, Vol. 45, No.26, pp.10771-10779.

Nkabyo, H. A.; Barnard, I.; Koch, K. R.; Luckay, R. C. (2021) "Recent Advances in the Coordination and Supramolecular Chemistry of Monopodal and Bipodal Acylthiourea-Based Ligands." *Coordination Chemistry Reviews*, Vol. 427 p.213588. DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213588.

Nkabyo, H. A.; Procacci, B.; Duckett, S. B.; Koch, K. R. (2019) "Reversible Photo-Isomerization of *Cis*-[Pd(L-KS,O)<sub>2</sub>] (HL = *N,N*-Diethyl-*N'*-1-Naphthoylthiourea) to *Trans*-[Pd(L-KS,O)<sub>2</sub>] and the Unprecedented Formation of *Trans*-[Pd(L-KS,N)<sub>2</sub>] in Solution." *Dalton Transactions*, Vol.48, No.46, pp. 17241–17251. DOI: 10.1039/c9dt03672e.

Noufele, C. N.; Pham, C. T.; Hagenbach, A.; Abram, U. (2004). Uranyl Complexes with Aroylbis( *N,N*-Dialkylthioureas). *Inorganic Chemistry*, Vol. 57, No.19, pp. 12255–12269. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01918.

Oszlányi, G.; Süto, A. (2018) "Ab Initio Structure Solution by Charge Flipping." *Acta Crystallographica Section A*, Vol. 2004, No.60, pp. 134–141. DOI: 10.1107/S0108767303027569.

Otazo-Sánchez, E., Pérez-Marín, L., Estévez-Hernández, O., Rojas-Lima, S., & Alonso-Chamarro, J. (2001) "Aroylthioureas: new organic ionophores for heavy-metal ion selective electrodes." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions Vol. 2*, No.11, pp.2211-2218.

Oyaizu, M. (1986) "Studies on Products of Browning Reaction. Antioxidative Activities of Products of Browning Reaction Prepared from Glucosamine." *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*, Vol.44, No.6, pp.307–315. DOI: 10.5264/eiyogakuzashi.44.307.

Özer, C. K. (2008). "Çeşitli Tiyoüre Türevlerinin Geçiş Grubu Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Turkey.

Özgeriş, B. (2021) "Synthesis of Substituted Phenethylamine-Based Thioureas and Their Antimicrobial and Antioxidant Properties." *Russian Journal of Organic Chemistry*, Vol.57, No.3, pp.422–429. DOI: 10.1134/s1070428021030143.

Palatinus, L.; Chapuis, G. SUPERFLIP (2007) "A Computer Program for the Solution of Crystal Structures by Charge Flipping in Arbitrary Dimensions." *Journal of Applied Crystallography*, Vol .40, No.4, pp.786–790. DOI: 10.1107/s0021889807029238.

Palatinus, L.; Prathapa, S. J.; van Smaalen, S. EDMA: (2012) "A Computer Program for Topological Analysis of Discrete Electron Densities." *Journal of Applied Crystallography*, Vol.45, No.3, pp.575–580. DOI: 10.1107/s0021889812016068.

Palatinus, L.; van der Lee, A. (2008) "Symmetry Determination Following Structure Solution in *mp1*." *Journal of Applied Crystallography*, Vol. 41 (6), pp. 975–984. DOI: 10.1107/s0021889808028185.

Pham, C. T.; Nguyen, H. H.; Abram, U. (2018) "Ag I Metallacoronates and Hg II Metallacryptates Derived from a Catechol-based Aroylbis( N , N -diethylthiourea): agimetallacoronates and hgumetallacryptates Derived from a Catechol-Based Aroylbis(N,N-Diethylthiourea)." *European Journal of Inorganic Chemistry*, Vol.7, pp. 1951–1957 DOI: 10.1002/ejic.201701302.

Pham, C. T.; Nguyen, T. H.; Matsumoto, K.; Nguyen, H. H.(2019) "Cu (I) /Cu (II)complexes with Dipicolinoylbis(N,N-diethylthiourea): Structures, Magnetism, and Guest Ion Exchange: cui /cuII Complexes with Dipicolinoylbis(N ,N -Diethylthiourea): Structures, Magnetism, and Guest Ion

Exchange.” *European Journal of Inorganic Chemistry* Vol. 38, pp. 4142–4146. DOI: 10.1002/ejic.201900865.

Pham, C. T.; Nguyen, T. H.; Trieu, T. N.; Matsumoto, K.; Nguyen, H. H. (2019) “Syntheses, Structures, and Magnetism of Trinuclear Zn<sub>2</sub> Ln Complexes with 2,6-dipicolinoylbis (*N,N*-diethylthiourea): Syntheses, Structures, and Magnetism of Trinuclear Zn<sub>2</sub> Ln Complexes with 2,6-Dipicolinoylbis(*N,N*-Diethylthiourea).” *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, Vol.645, No.17, pp.1072–1078. DOI: 10.1002/zaac.201900128.

Pham, C. T.; Roca Jungfer, M.; Abram, U. (2020) “Indium(III) 2-Metallacryptates Assembled from 2,6-Dipicolinoyl-Bis(*N,N*-Diethylthiourea)”. *New Journal of Chemistry*, Vol. 44, No. 9, pp.3672–3680. DOI: 10.1039/c9nj06420f.

Ramadas, K.; Suresh, G.; Janarthanan, N.; Masilamani, S. (1998) “Antifungal Activity of 1,3-Disubstituted Symmetrical and Unsymmetrical Thioureas.” *Pesticide Science*, Vol.52, No.2, pp.145–151 DOI: 10.1002/(sici)1096-9063(199802)52:2<145::aid-ps677>3.0.co;2-j.

Rao, X.-P.; Wu, Y.; Song, Z.-Q.; Shang, S.-B.; Wang, Z.-D. (2011) “Synthesis and Antitumor Activities of Unsymmetrically Disubstituted Acylthioureas Fused with Hydrophenanthrene Structure.” *Medicinal Chemistry Research.*, Vol.20, No.3, pp.333–338. DOI: 10.1007/s00044-010-9303-8.

Rauf, M. K.; Imtiaz-ud-Din; Badshah, A.; Gielen, M.; Ebihara, M.; Vos, D. De; Ahmed, S. (2009) “Synthesis, Structural Characterization and in Vitro Cytotoxicity and Anti-Bacterial Activity of Some Copper(I) Complexes with *N,N'*-Disubstituted Thioureas.” *Journal of Inorganic Biochemistry*, Vol.103, No 8, pp. 1135–1144 DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2009.05.014.

Rauf, M. K.; Talib, A.; Badshah, A.; Zaib, S.; Shoaib, K.; Shahid, M.; Flörke, U.; Imtiaz-ud-Din; Iqbal, J. (2013) “Solution-Phase Microwave Assisted Parallel Synthesis of *N,N'*-Disubstituted Thioureas Derived from Benzoic Acid: Biological Evaluation and Molecular Docking Studies.” *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.70, pp.487-496. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.10.012.

Richter, A.; Narula, G.; Rudolph, I.; Seidel, R. W.; Wagner, C.; Av-Gay, Y.; Imming, P. (2022) “Efficient Synthesis of Benzothiazinone Analogues with Activity against Intracellular Mycobacterium Tuberculosis.” *Chemmedchem*, Vol. 17, No.6, pp. e202100733. DOI: 10.1002/cmcd.202100733.

Richter, R.; Sieler, J.; Beyer, L.; Lindqvist, O.; Andersen, L. (1985) “Unvollständige Chelatisierung durch *N*-Acylthioharnstoffe: Die Struktur von Bis[*N*-(1-pyrrolidinyl-thiocarbonyl)-

benzamidato]quecksilber(II).” *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie.*, Vol.522, No.3, pp. 171–183 DOI: 10.1002/zaac.19855220321.

Rodenstein, A.; Griebel, J.; Richter, R.; Kirmse, R. (2008), “Synthese, Struktur und EPR-Untersuchungen von binuklearen Bis(N,N,N′,N′′-tetrakisobutyl-N′,N′′-isophthaloylbis(thioureato))-Komplexen des CuII, NiII, ZnII, CdII und PdII.” *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie.*, Vol. 634, No.5, pp.867–874 DOI: 10.1002/zaac.200700513.

Rodenstein, A.; Richter, R.; Kirmse, R. (2007) “Synthese und Struktur von N,N,N′,N′′-Tetrakisobutyl-N′,N′′-isophthaloylbis(thioharnstoff) und Dimethanol-bis(N,N,N′,N′′-tetrakisobutyl-N′,N′′-isophthaloylbis(thioureato))dicobalt(II).” *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, Vol. 633 No.10, pp.1713–1717. DOI: 10.1002/zaac.200700181.

Saad, F. A.; Buurma, N. J.; Amoroso, A. J.; Knight, J. C.; Kariuki, B. M. (2012) “Co-Ordination Behaviour of a Novel Bisthiourea Tripodal Ligand: Structural, Spectroscopic and Electrochemical Properties of a Series of Transition Metal Complexes.” *Dalton Trans.*, Vol. 41, No.15, pp.4608–4617. DOI: 10.1039/c2dt11732k.

Saeed, A.; Mustafa, M. N.; Zain-ul-Abideen, M.; Shabir, G.; Erben, M. F.; Flörke, U. (2019) “Current Developments in Chemistry, Coordination, Structure and Biological Aspects of 1-(Acyl/Aroyl)-3-(Substituted)Thioureas: Advances Continue” *Journal of Sulfur Chemistry*, Vol. 40, No.3, pp.312–350. DOI: 10.1080/17415993.2018.1551488.

Saeed, A.; Qamar, R.; Fattah, T. A.; Flörke, U.; Erben, M. F. (2017) “Recent Developments in Chemistry, Coordination, Structure and Biological Aspects of 1-(Acyl/Aroyl)-3-(Substituted) Thioureas. “Research on Chemical Intermediates, Vol. 43, No.5, pp.3053–3093. DOI: 10.1007/s11164-016-2811-5.

Saeed, A.; Shaheen, U.; Hameed, A.; Naqvi, S. Z. H. (2009) “Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some New 1-(Fluorobenzoyl)-3-(Fluorophenyl)Thioureas.” *Journal of Fluorine Chemistry*, Vol. 130, No.11, pp. 1028–1034. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2009.09.003.

Saeed, N.; Khan, M. R.; Shabbir, M. (2012) “Antioxidant Activity, Total Phenolic and Total Flavonoid Contents of Whole Plant Extracts *Torilis leptophylla*” *L. BMC Complementary Medicine and Therapies*, Vol. 12, No.1, pp. 221. DOI: 10.1186/1472-6882-12-221.

Saeed, S.; Rashid, N.; Jones, P. G.; Ali, M.; Hussain, R. (2010) "Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Thiourea Derivatives Bearing Benzothiazole Moiety as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents." *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.45 No.4, pp. 1323–1331. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.12.016.

Schröder, U.; Beyer, L.; Sieler, J. (2000) "Synthesis and X-Ray Structure of a New Silver(I) Coordination Polymer Assembled as One-Dimensional Chains." *Inorganic Chemistry Communications*, Vol. 3, No.11, pp. 630–633. DOI: 10.1016/s1387-7003(00)00163-5.

Selvakumaran, N.; Pratheepkumar, A.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T.; Karvembu, R. (2013) "Synthesis, Structural Characterization and Cytotoxicity of Nickel(II) Complexes Containing 3,3-Dialkyl/Aryl-1-Benzoylthiourea Ligands." *Inorganica Chimica Acta*, Vol. 404, pp. 82–87. DOI: 10.1016/j.ica.2013.04.024.

Shahzad, A.; Khan, E.; Said, M.; Khan, G. S.; Syed, M. G.; Noor, A.; Zahoor, M.; Ullah, R.; Bari, A. (2021) "Complexes of 1,3-Diisobutyl Thiourea with Copper(I), Zinc(II) and Mercury(II): Their Antioxidant and Antibacterial Evaluation." *Crystals (Basel)*, Vol. 11, No.8, pp. 989-1001. DOI: 10.3390/cryst11080989.

Shakeel, A. (2016) "Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry: A Short Review." *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, Vol. 2, No.1, pp.10. DOI: 10.11648/j.jddmc.20160201.12.

Sheeba, M. M.; Muthu Tamizh, M.; Farrugia, L. J.; Endo, A.; Karvembu, R. (2014) "Chiral (H6-p-Cymene)Ruthenium(II) Complexes Containing Monodentate Acylthiourea Ligands for Efficient Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones." *Organometallics*, Vol. 33 No.2, pp.540–550. DOI: 10.1021/om4010548.

Sheldrick, G. M. (2015) "Crystal Structure Refinement with SHELXL." *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, Vol. 71 (Pt 1), pp.3–8. DOI: 10.1107/S2053229614024218.

Solmaz, U.; Gumus, I.; Binzet, G.; Celik, O.; Balci, G. K.; Dogen, A.; Arslan, H. (2018) "Synthesis, Characterization, Crystal Structure, and Antimicrobial Studies of Novel Thiourea Derivative Ligands and Their Platinum Complexes", *Journal of Coordination Chemistry*, Vol. 71, No. 2, pp. 200–218. DOI: 10.1080/00958972.2018.1427233.

Sun, C.; Huang, H.; Feng, M.; Shi, X.; Zhang, X.; Zhou, P. (2006) A Novel Class of Potent Influenza Virus Inhibitors: Polysubstituted Acylthiourea and Its Fused Heterocycle Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol.16, No. 1, pp. 162–166. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.09.033.

Teixeira, E. I.; Schwalm, C. S.; Casagrande, G. A.; Tirloni, B.; Schwade, V. D. (2020) Binuclear Isophthaloylbis(N,N-Diphenylthioureate) Transition Metal Complexes: Synthesis, Spectroscopic, Thermal and Structural Characterization. *Journal of Molecular Structure*, Vol. 1210, pp. 127999. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.127999.

Wan Zullkiplee, W. S. H.; Abd Halim, A. N.; Ngaini, Z.; Mohd Ariff, M. A.; Hussain, H.(2014) “Bis-Thiourea Bearing Aryl and Amino Acids Side Chains and Their Antibacterial Activities. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, Vol. 189, No. 6, 832–838 DOI: 10.1080/10426507.2013.858250.

Wei, T. B., Lin, Q., Zhang, Y. M., & Wei, W. (2004). “Microwave promoted efficient synthesis of N-aryl-N'-aroyl thioureas under solvent-free and phase transfer catalysis conditions”, *Synthetic Communications*, Vol.34, No.1, pp.181-186.

Weiqun, Z.; Wen, Y.; Liqun, X.; Xianchen, C. (2005) “N-Benzoyl-N'-Dialkylthiourea Derivatives and Their Co(III) Complexes: Structure, and Antifungal”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, Vol. 99, No.6, pp.1314-1319. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2005.03.004.

Westra, A. N.; Bourne, S. A.; Esterhuysen, C.; Koch, K. R. (2005) “Reactions of Halogens with Pt(II) Complexes of N-Alkyl- and N,N-Dialkyl-N'-Benzoylthioureas: Oxidative Addition and Formation of an I<sub>2</sub> Inclusion Compound”, *Dalton Transactions*, Vol.. 12, pp. 2162–2172 DOI: 10.1039/b503653d.

Westra, A. N.; Bourne, S. A.; Koch, K. R. (2005) “First Metallamacrocyclic Complexes of Pt(IV) with 3,3,3',3'-Tetraalkyl-1,1'-Phenylenedicarbonylbis(Thioureas): Synthesis by Direct or Electrolytic Oxidative Addition of I<sub>(2)</sub>, Br<sub>(2)</sub> and Cl<sub>(2)</sub>”, *Dalton Transactions.*, Vol. 17, pp. 2916–2924 DOI: 10.1039/b507188g.

Wilson, D.; Arada, M. De L. A.; Alegret, S.; del Valle, M. (2010) “Lead(II) Ion Selective Electrodes with PVC Membranes Based on Two Bis-Thioureas as Ionophores: 1,3-Bis(N'-Benzoylthioureido)Benzene and 1,3-Bis(N'-Furoylthioureido)Benzene.” *Journal of Hazardous Materials*, Vol.181, No.1-3, pp.140–146. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2010.04.107.

Wioppiold, T. A.; Ackermann, J.; Schulz Lang, E.; Abram, U. (2015) “Bi- and Tetranuclear Oxidorhenium(V) Complexes with a Bipodal Pyrroloylthiourea Ligand”, *Polyhedron*, Vol.87, pp.202–207. DOI: 10.1016/j.poly.2014.11.010.

Woldu, M. G.; Dillen, J. A (2008) “Quantum Mechanical Study of the Stability and Structural Properties of Substituted Acylthiourea Compounds.” *Theoretical Chemistry Accounts*, Vol.121, No.1, pp.71–82. DOI: 10.1007/s00214-008-0451-6.

Wu, J.; Shi, Q.; Chen, Z.; He, M.; Jin, L.; Hu, D. (2012) “Synthesis and Bioactivity of Pyrazole Acyl Thiourea Derivatives.” *Molecules*, Vol.17, No.5, pp.5139–5150 DOI: 10.3390/molecules17055139.

Xu, X.; Qian, X.; Li, Z.; Huang, Q.; Chen, G. (2003) “Synthesis and Insecticidal Activity of New Substituted N-Aryl-N'-Benzoylthiourea Compounds.” *Journal of Fluorine Chemistry*, Vol.121, No.1, pp. 51–54. DOI: 10.1016/s0022-1139(02)00330-5.

Xue, S.; Duan, L.; Ke, S.; Jia, L. (2003) “Synthesis, Crystal Structure and Herbicidal Activity of 1-Benzoyl-3-(4, 6-Disubstituted Pyrimidine-2yl)-Thiourea Derivatives.” *Chemistry Magazine*, Vol.5, pp. 67–70.

Yang, W.; Liu, H.; Li, M.; Wang, F.; Zhou, W.; Fan, J. (2012) “Synthesis, Structures and Antibacterial Activities of Benzoylthiourea Derivatives and Their Complexes with Cobalt”, *Journal of inorganic Biochemistry*, Vol. 116, pp. 97–105. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2012.08.001.

Zeng, R.-S.; Zou, J.-P.; Zhi, S.-J.; Chen, J.; Shen, Q. (2003) “Novel Synthesis of 1-Aroyl-3-Aryl-4-Substituted Imidazole-2-Thiones”, *Organic Letters*, Vol. 5, No.10, pp. 1657–1659. DOI: 10.1021/ol030024l.

Zhang, J.-F.; Xu, J.-Y.; Wang, B.-L.; Li, Y.-X.; Xiong, L.-X.; Li, Y.-Q.; Ma, Y.; Li, Z.-M. (2012) “Synthesis and Insecticidal Activities of Novel Anthranilic Diamides Containing Acylthiourea and Acylurea”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 60 No.31, pp.7565–7572. DOI: 10.1021/jf302446c.

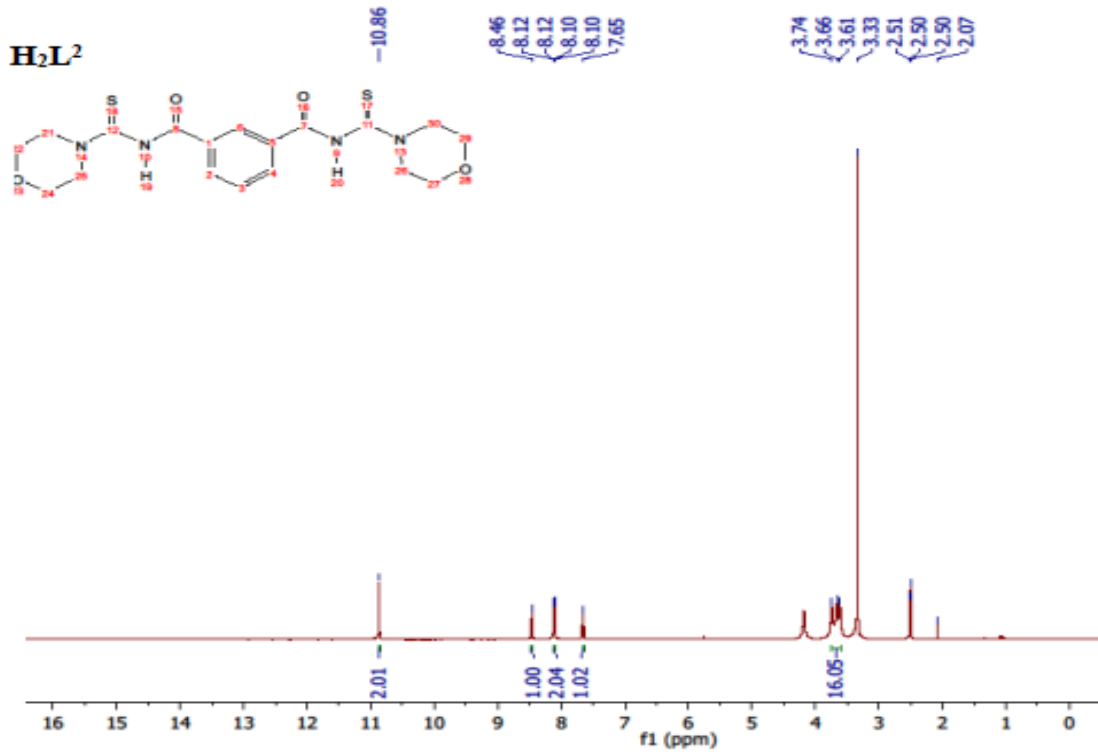
Zhang, Y.; Qin, J.; Lin, Q.; Wei, T. (2006) “Convenient Synthesis and Anion Recognition Properties of N-Fluorobenzoyl-N'-Phenylthioureas in Water-Containing Media.” *Journal of Fluorine Chemistry*, Vol. 127, No.9, pp. 1222–1227 DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.06.018.

Zhao, M.-M.; Dong, X.-Y.; Yang, Y.-H.; Li, G.; Zhang, Y.-J. (2014) "Synthesis, Supramolecular Structure, Antimicrobial and Plant-Growth Regulation Activities of N-Benzoylthiourea." Asian Journal Chemical, Vol.26, No.1, pp.237–240. DOI: 10.14233/ajchem.2014.15784.

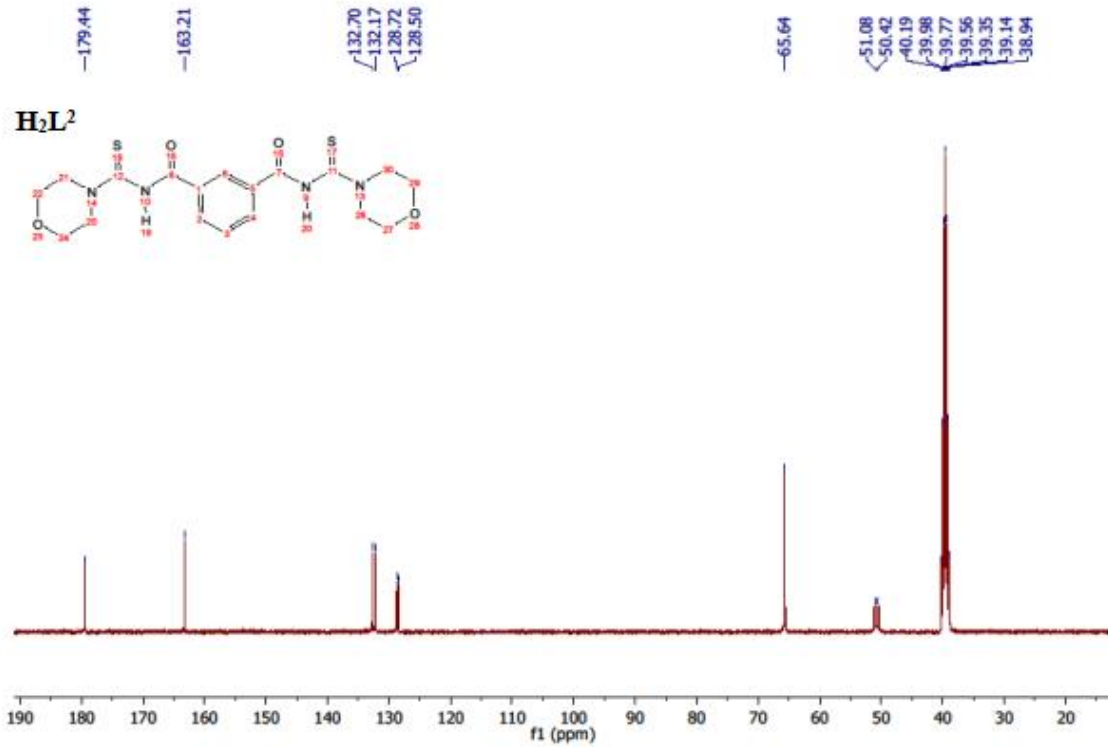


## EKLER

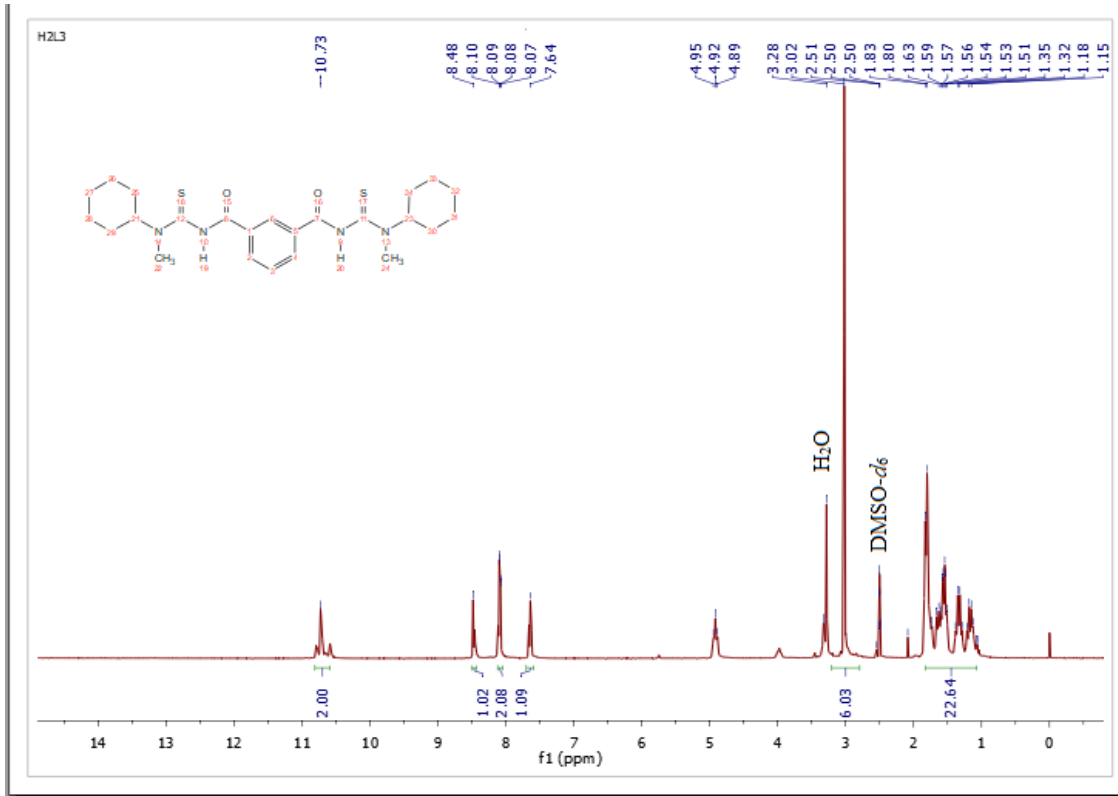
**Ek. 1.** Ligandların ( $H_2L^2$ ,  $H_2L^3$  ve  $H_2L^4$ ) NMR spektrumları ( $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR).



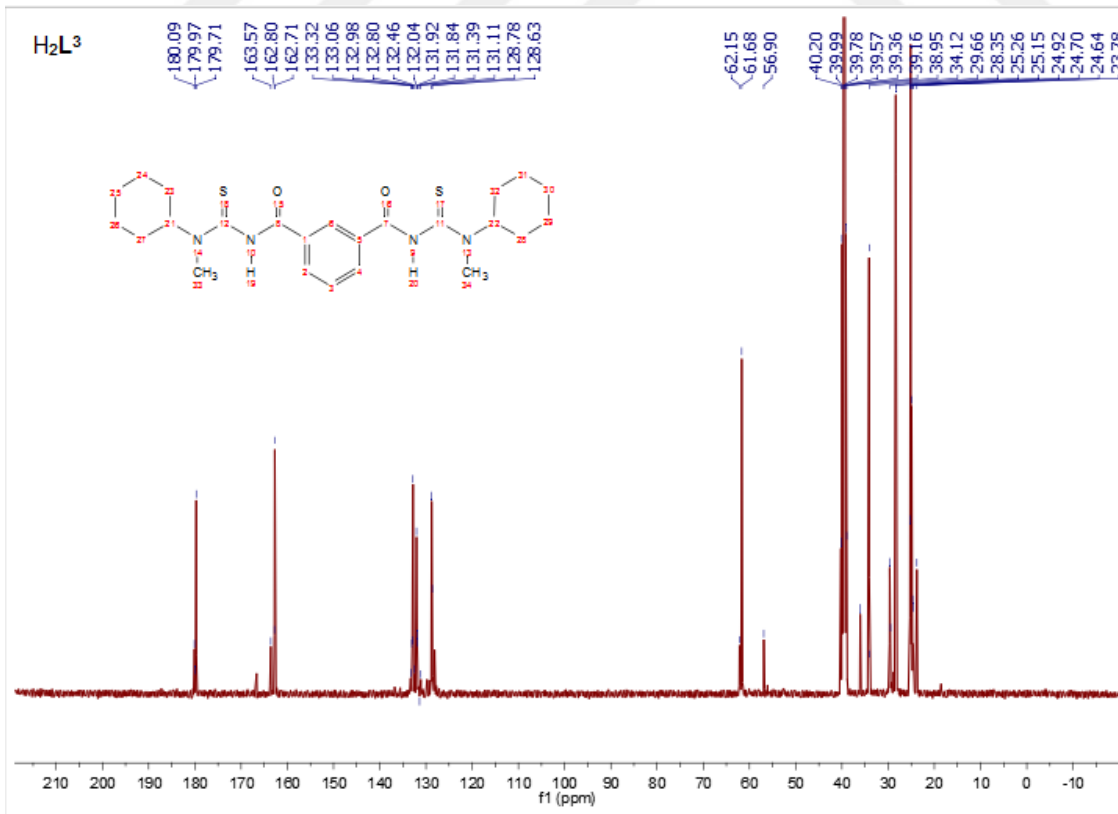
$N^1, N^3$ -di(morfolin-4-karbonotioil)izofthalamit'in  $^1H$  NMR spektrumu.



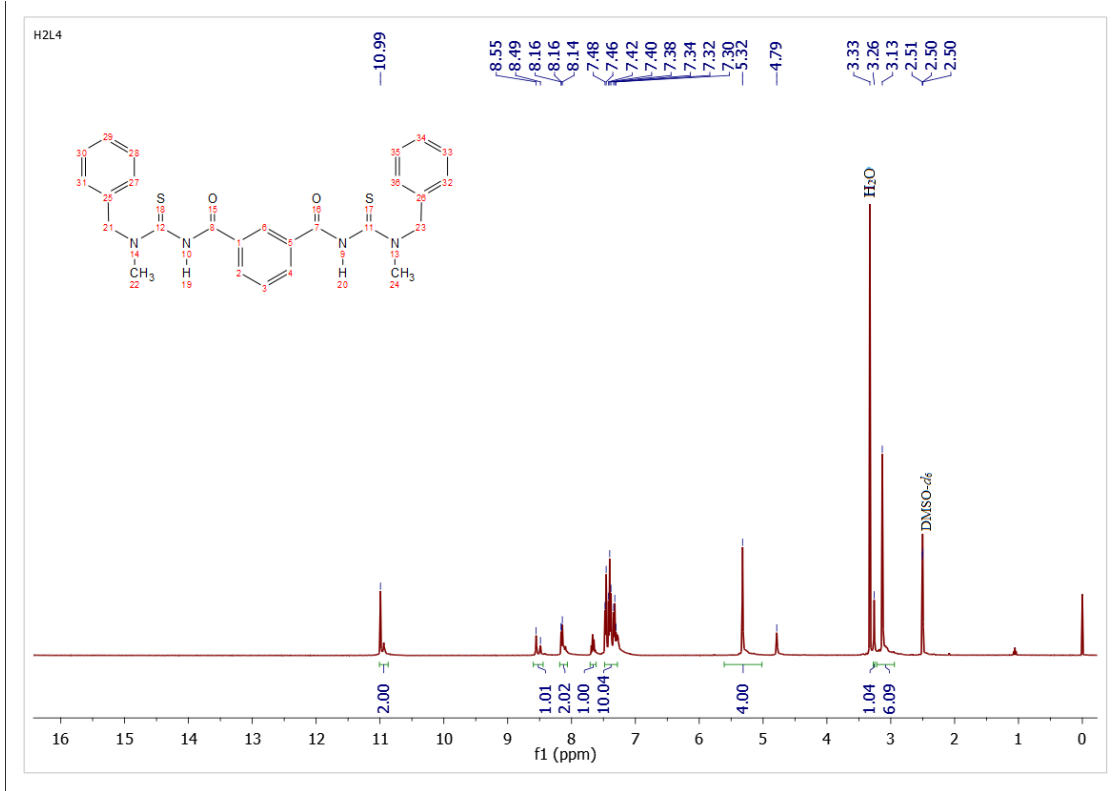
$N^1, N^3$ -di(morfolin-4-karbonotioil)izofthalamit'in  $^{13}C$  NMR spektrumu.



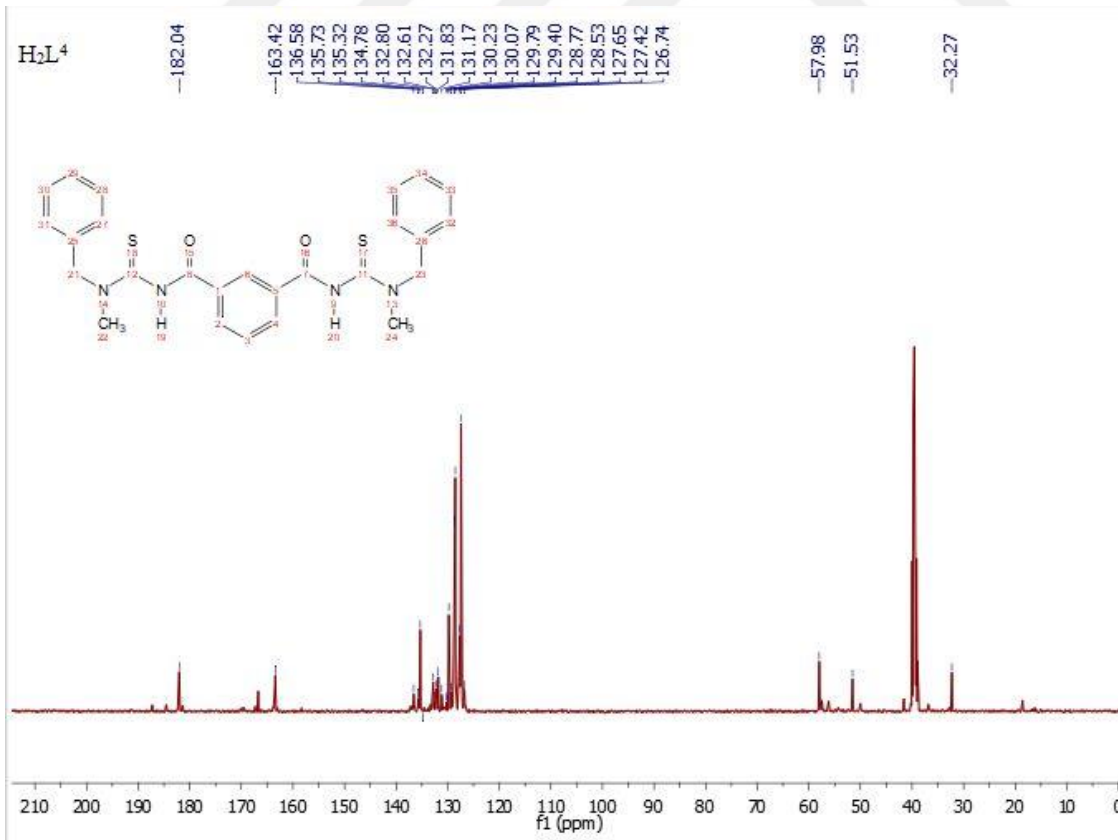
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(sikloheksil(metil)karbamotiyoi)izoftalamit, (H<sub>2</sub>L<sup>3</sup>) ligandına ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(sikloheksil(metil)karbamotiyoi)izoftalamit, (H<sub>2</sub>L<sup>3</sup>) ligandına ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

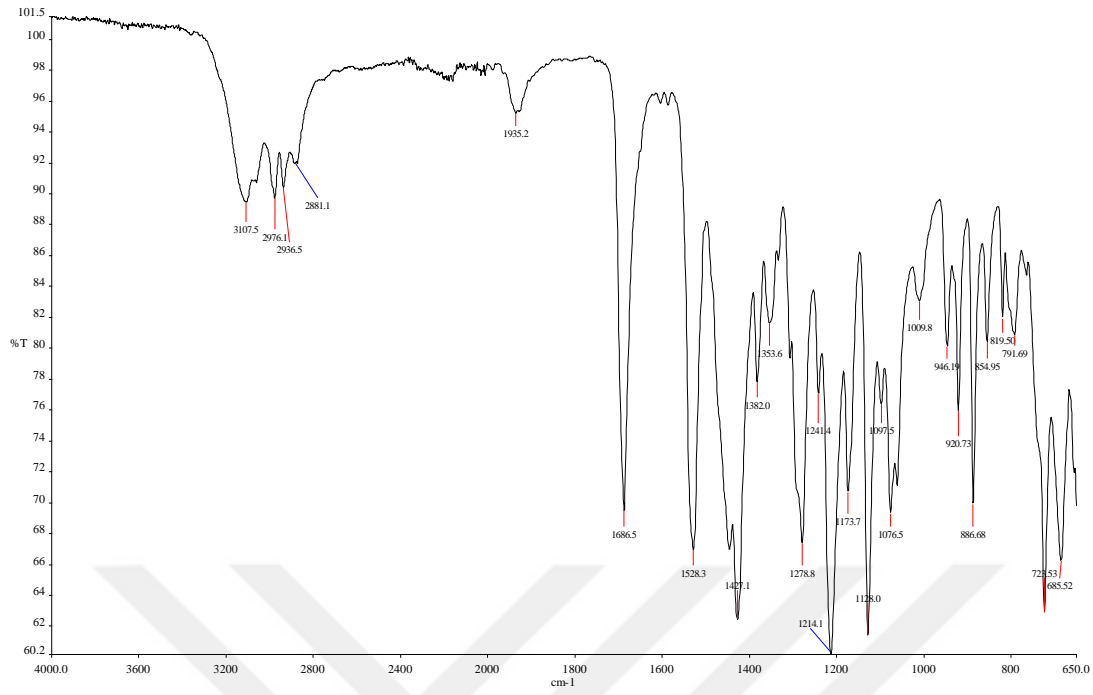


*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit, (H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>), ligandına ait <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

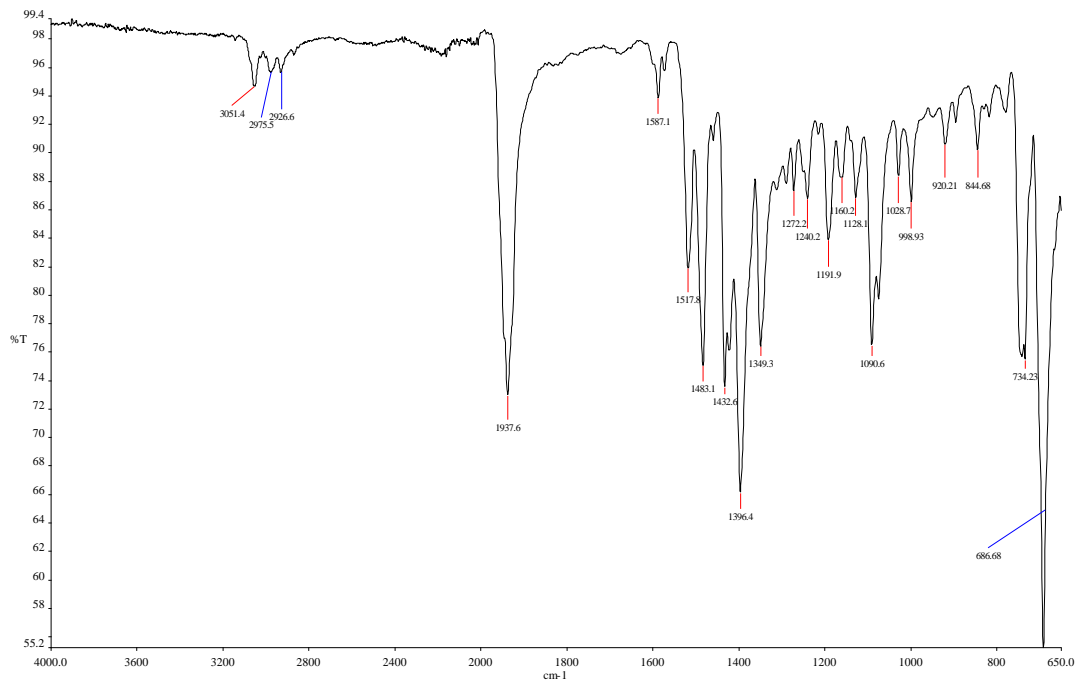


*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-bis(benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit, (H<sub>2</sub>L<sup>4</sup>), ligandına ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

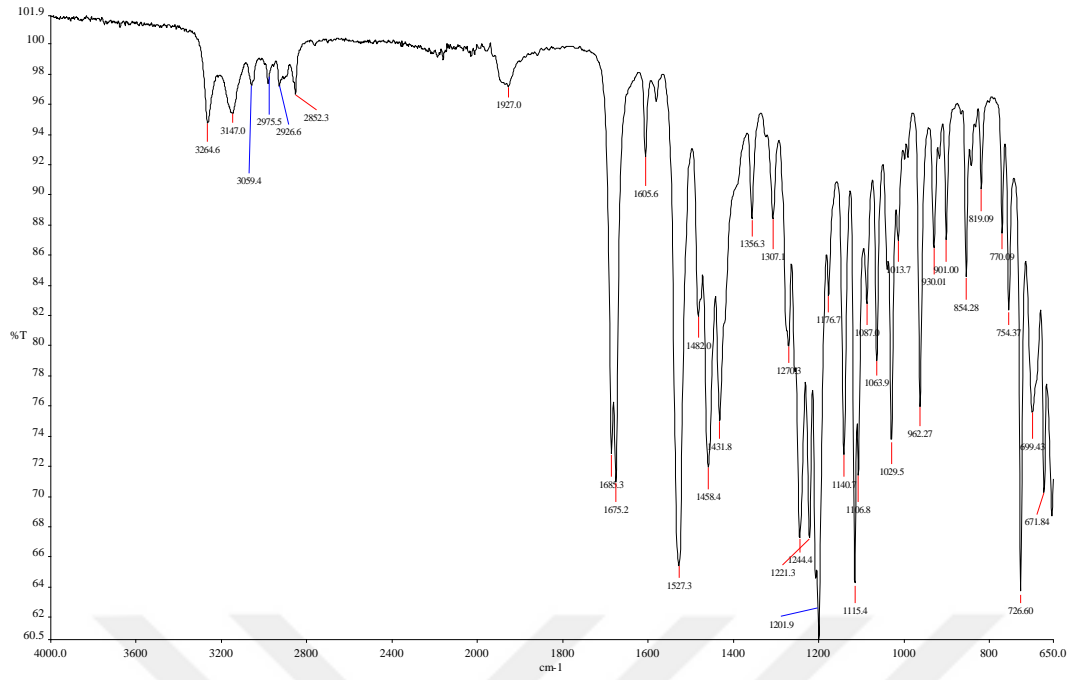
## Ek.2. Sentezlenen Bileşiklere Ait FT-IR Spektrumları.



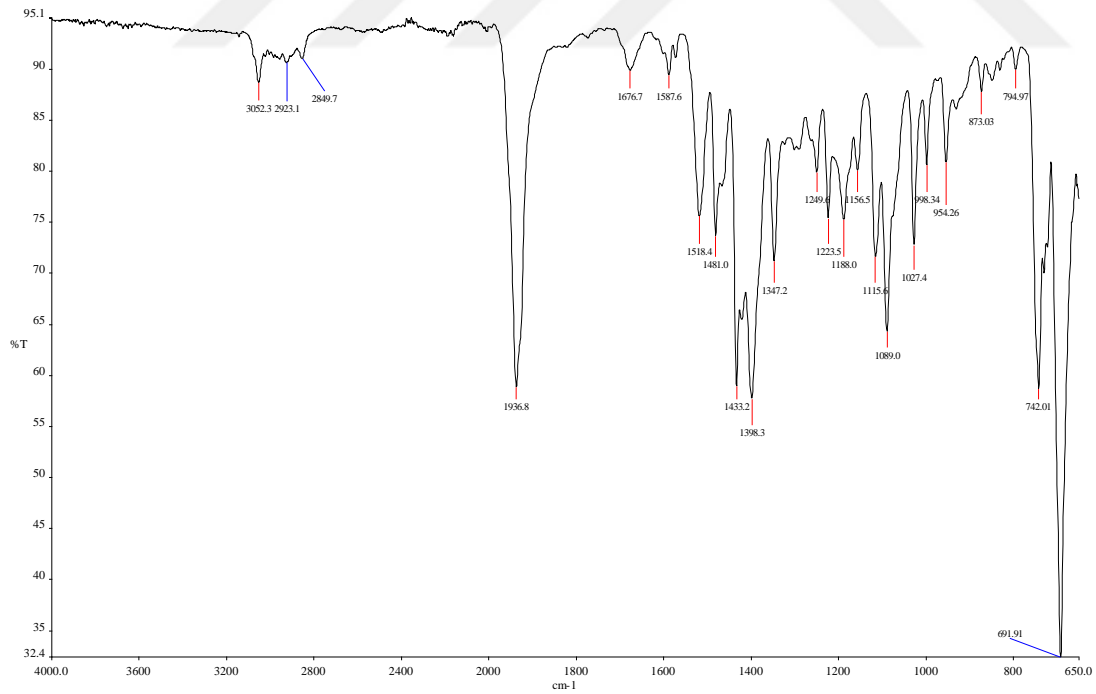
$N^1, N^3$ -bis(diethylcarbamoyl)isophthalamit, ( $H_2L^1$ ) ligandına ait FT-IR spektrumu.



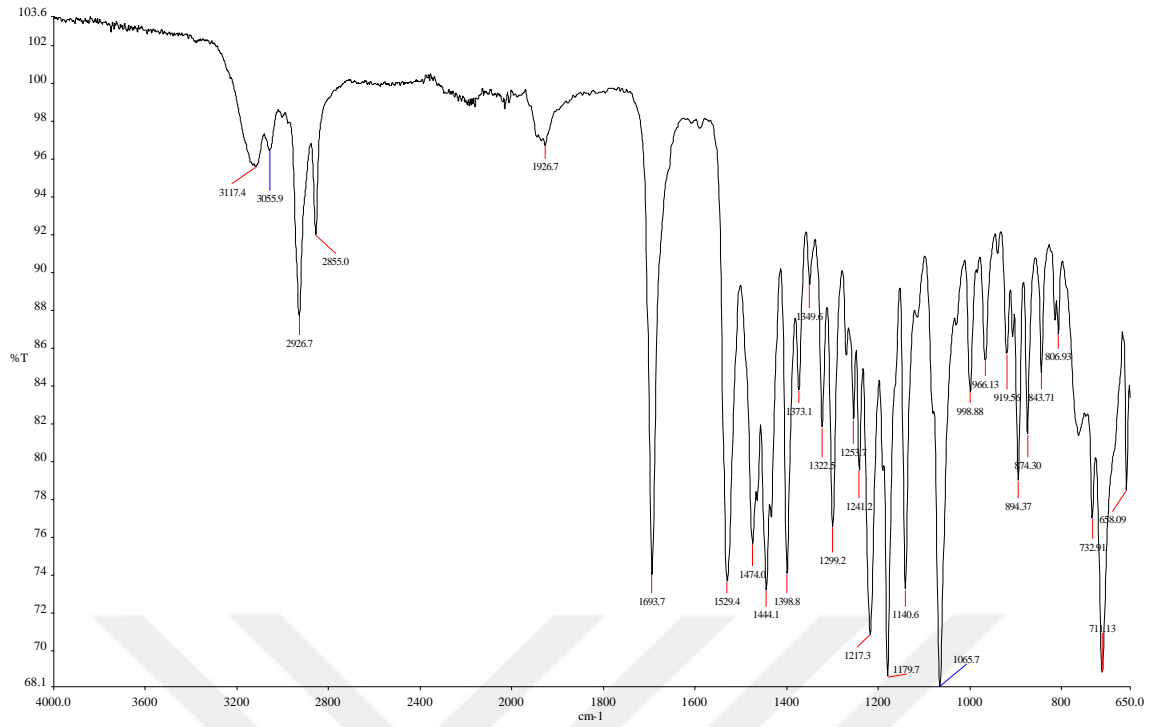
$[RuCl(L^1)(CO)(PPh_3)_2]$  kompleks bileşiğine ait FT-IR spektrumu



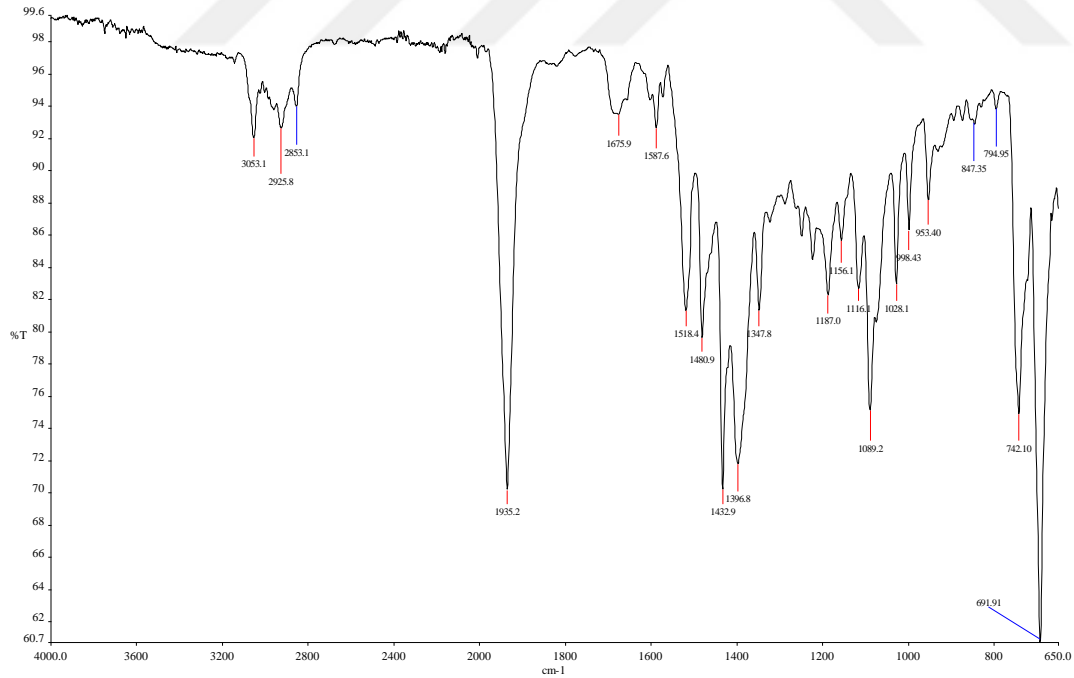
$N^1, N^3$ -di(morfolin-4-karbonotiyoil)izoftalamit, ( $H_2L^2$ ) ligandına ait FT-IR spektrumu.



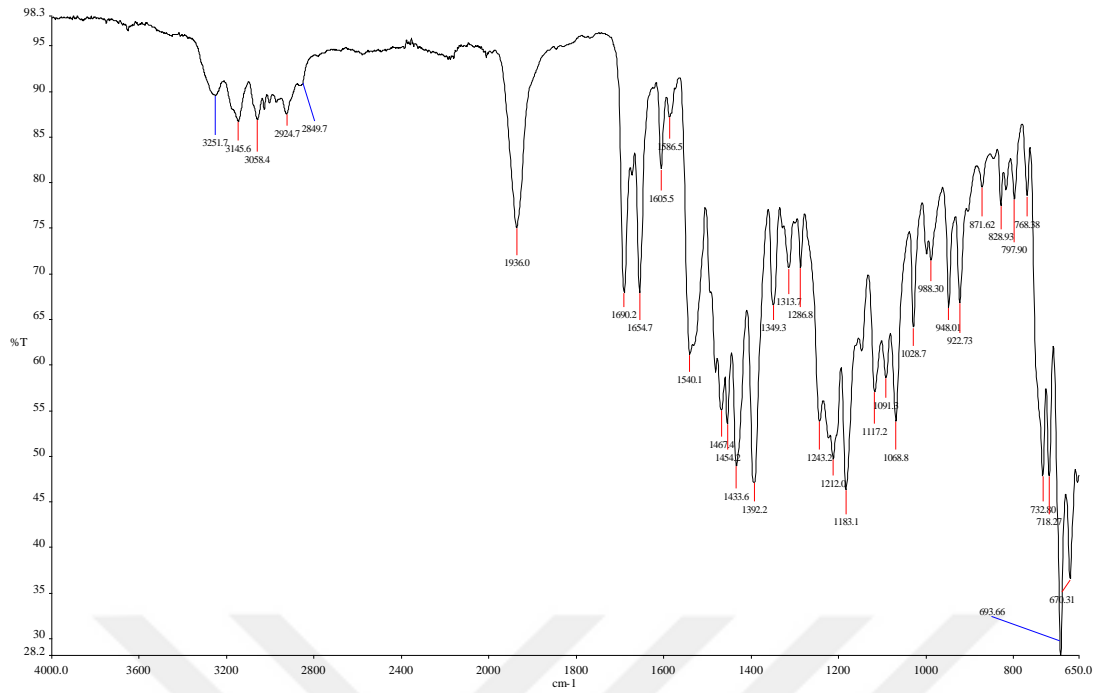
$[RuCl(L^2)(CO)(PPh_3)_2]$  kompleks bileşiğine ait FT-IR spektrumu.



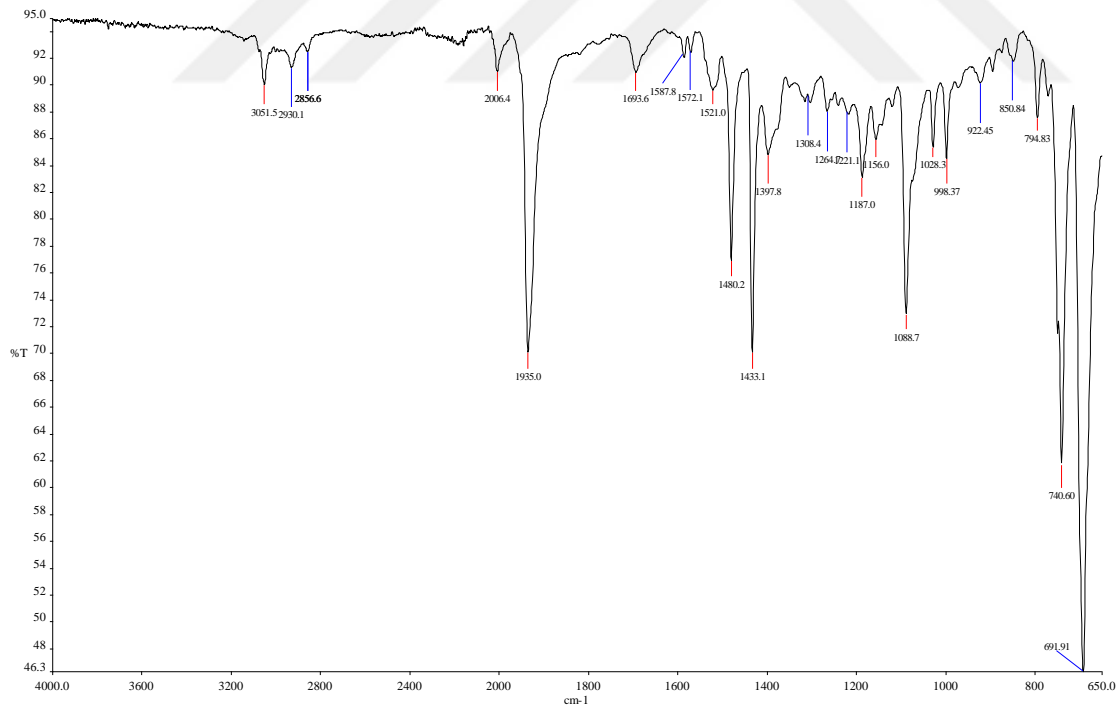
$N^1, N^3$ -bis(sikloheksil(metil)karbamotiyoi)izoftalamit, ( $H_2L^3$ ) ligandına ait FT-IR spektrumu.



$[RuCl(L^3)(CO)(PPh_3)_2]$  kompleks bileşğine ait FT-IR spektrumu.

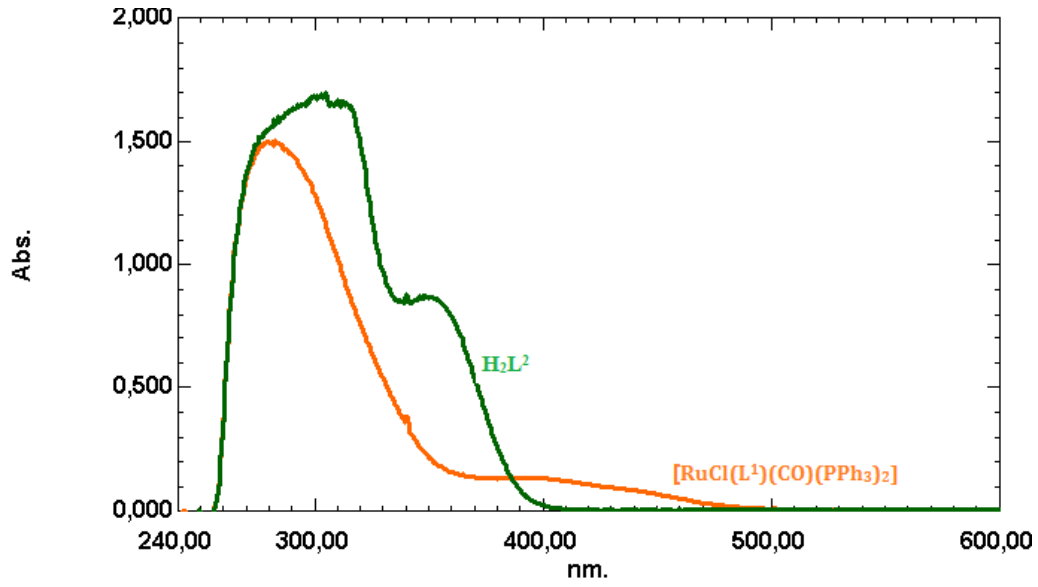


$N^1, N^3$ -bis(benzil(metil)karbamotioil)izoftalmit, ( $H_2L^4$ ), ligandına ait FT-IR spektrumu.

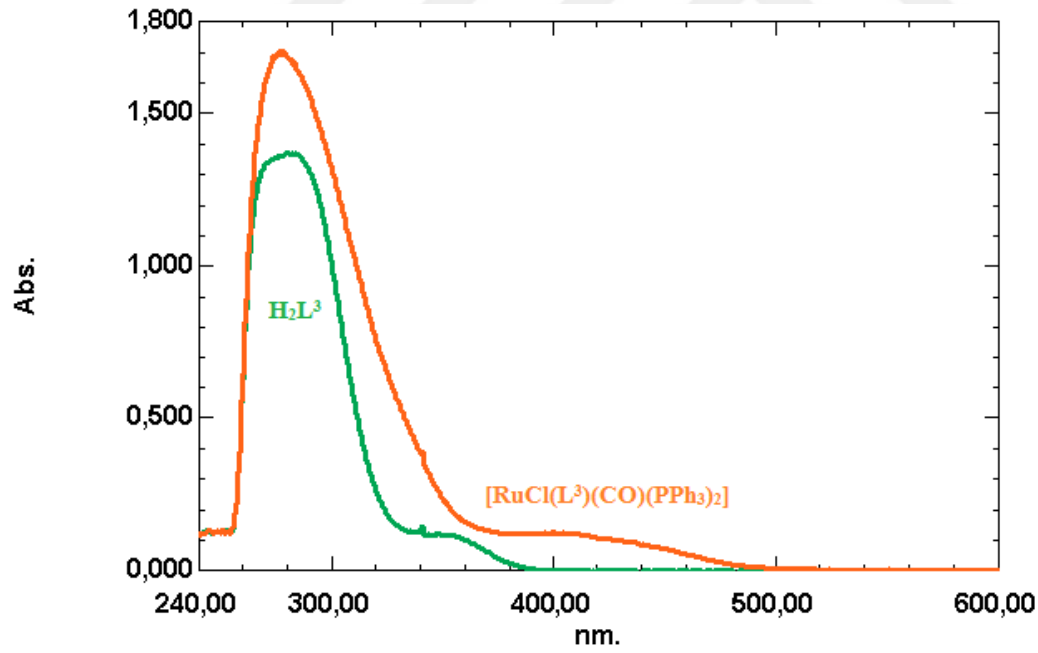


$[RuCl(L^4)(CO)(PPh_3)_2]$  kompleks bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

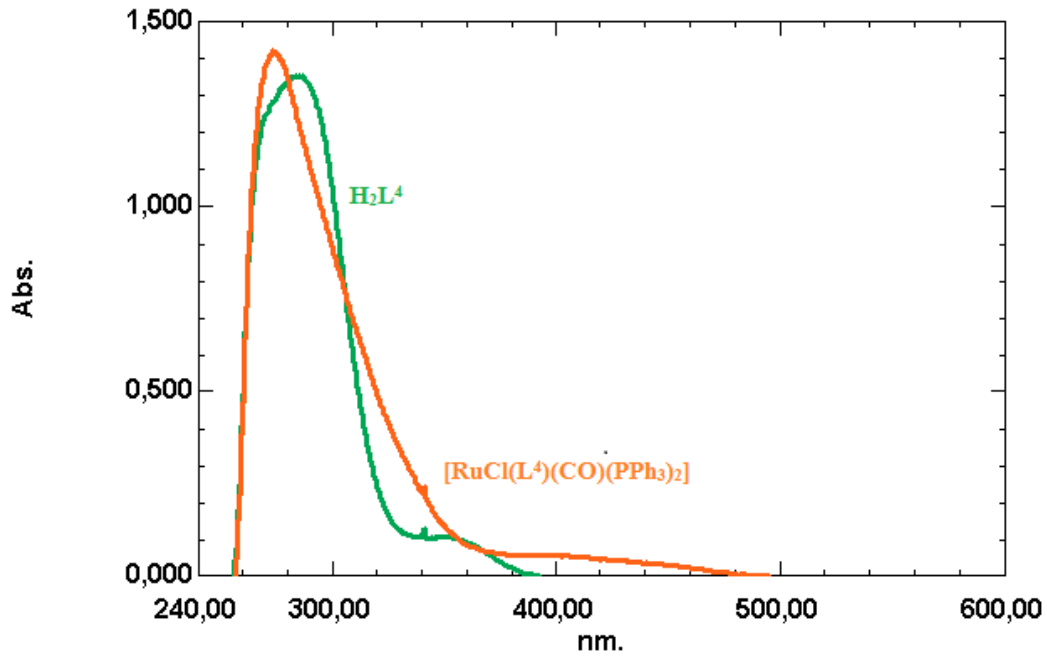
**Ek.3.** Sentezlenen Bileşiklere Ait UV-Vis Spektrumları.



$N^1, N^3$ -bis(dietilkarbamotiyoil)izoftalamit, ( $H_2L^1$ ) ligandına ve Rutenyum Kompleksine ait UV-Vis spektrumu.



$N^1, N^3$ -bis(sikloheksil(metil)karbamotiyoil)izoftalamit, ( $H_2L^3$ ) ligandına ve Rutenyum Kompleksine ait UV-Vis spektrumu.



$N^1, N^3$ -bis(benzil(metil)karbamotioil)izoftalamit, ( $H_2L^4$ ), ligandına ve Rutenyum Kompleksine ait UV-Vis spektrumu.