

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ KARVAKROL BAZLI DİARİL SÜBSTİTÜE TİYOSEMİKARBAZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma GÜNEŞ ÇALIŞKAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ

Temmuz 2022

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ KARVAKROL BAZLI DİARİL SÜBSTİTÜE TİYOSEMİKARBAZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma GÜNEŞ ÇALIŞKAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez ... / ... /2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hayriye GENÇ
BİLGİÇLİ
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mustafa
ZENGİN
Üye

Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Fatma GÜNEŞ ÇALIŞKAN

04.07.2022

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, deneyimleriyle beni yönlendiren ve bilgi birikiminden faydalanmamı sağlayan, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında ve yüksek lisans eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa ZENGİN, Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ARSLAN ve Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ' teşekkürlerimi sunarım.

Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'ndaki çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli vaktini ve deneyimlerini bana aktararak deneylerin tamamlanmasında özen gösteren çalışma arkadaşım Doktora Öğrencisi Tenzile ALAGÖZ'e en içten duygularımla teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olup beni her zaman destekleyen, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bana olan sonsuz güven ve inancını hiç kaybetmeyen, her zorluğa düştüğümde sabır ve sevgi ile sonsuz destek veren, sevgisini ve anlayışını her daim benden esirgemeyen, hep yanımda oldukları için kendimi çok şanslı hissettiğim canım aileme, sevgili eşim Öğretim Görevlisi Murat Cihan ÇALIŞKAN'a ve biricik kızım Simay ÇALIŞKAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karvakrol.....	2
2.1.1. Karvakrolün kimyasal yapısı ve fiziksel özellikleri	3
2.1.2. Karvakrolün biyolojik etkileri	3
2.1.2.1. Antioksidan etkiler ve serbest radikal temizleyici	4
2.1.2.2. Hepatoprotektif etkiler	4
2.1.2.3. Nöroprotektif etkiler.....	4
2.1.2.4. Lokal anestezik, antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkiler	5
2.1.2.5. Antiplatelet, düz kas gevşetici ve hipotansif etkiler....	5
2.1.2.6. Sitotoksik ve antikanser etkiler	6
2.1.2.7. Antiobezite etkiler	6
2.1.2.8. Gastroprotektif etkiler	6
2.1.2.9. Antiviral etkiler	7

2.1.2.10. Antifungal etkiler	7
2.1.2.11. Antibakteriyel etkiler.....	7
2.1.2.12. Diğer etkiler.....	7
2.1.3. Karvakrol türevi bileşiklerin sentezi.....	8
2.2. Tiyosemikarbazit	11
2.2.1. Tiyosemikarbazitin fiziksel ve kimyasal özellikleri	13
2.2.2. Tiyosemikarbazitlerin metal kompleksleri	13
2.2.3. Tiyosemikarbazitin biyolojik etkileri	14
2.2.3.1. Antibakteriyel, antifungal etkileri	14
2.2.3.2. Antimalaryal etkileri	17
2.2.3.3. Antitüberküler etkileri	17
2.2.3.4. Antiinflamatuar, analjezik etkileri.....	18
2.2.3.5. Antikanserojen etkileri	18
2.2.3.6. Antiviral etkileri	19
2.2.3.7. Antimutajenik etkileri	19
2.2.3.8. Antitümör etkileri.....	20
2.2.3.9. Antioksidan etkileri.....	20
2.2.4. Tiyosemikarbazit sentez yöntemleri	21
2.2.4.1. İzotiyosiyanatların kullanılması ile tiyosemikarbazit sentezi	21
2.2.4.2. Karbon disülfür kullanarak tiyosemikarbazit sentezi.	22
2.2.4.3. Amonyum tiyosiyanat kullanarak tiyosemikarbazit sentezi	22
2.2.5. Tiyosemikarbazit türevlerinin tipik reaktivitesi.....	22
2.2.6. Tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyonları.....	23
2.2.6.1. Kondenzasyon reaksiyonları	23
2.2.6.2. Heterosiklik halkaların sentezi	24
2.3. Tiyosemikarbazon	31

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT	34
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	34

3.2. Deneysel Çalışmalar.....	34
3.2.1. Etil 2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetat sentezi	35
3.2.2. 2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetohidrazid eldesi	36
3.2.3. 2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)-N- arilhidrazinekarbotiyoamid türevlerinin sentezi için genel yöntem	37
3.3. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verileri	37
BÖLÜM 4.	
DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	55
ÖZGEÇMİŞ	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Karvakrol ve etkin olduğu alanlar[5]	3
Şekil 2.2. Karvakrol şematik gösterimi.....	3
Şekil 2.3. Karvakrolün ester ve eter türevlerinin sentezi	8
Şekil 2.4. Karvakrolün ester ve eter türevlerinin sentezi	9
Şekil 2.5. Heteroaromatik karboksilik asitlerle karvakrol için sentetik yol	9
Şekil 2.6. 2 ve 3a-e'nin sentezi	10
Şekil 2.7. Karvakrolün sülfonat türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 2.8. Karvakrolün bölgesel seçici sentezleri.....	11
Şekil 2.9. Tiyosemikarbazit kullanılarak sentezlenen heteroaromatik bileşikler....	11
Şekil 2.10. Tiyosemikarbazit numaralandırma	12
Şekil 2.11. Tiyosemikarbazit bileşik formları.....	12
Şekil 2.12. Substitüe tiyosemikarbazit koordinasyon bölgeleri	13
Şekil 2.13. Tedavide kullanılan ve tiyosemikarbazit/tiyosemikarbazon parçası taşıyan ilaç molekülleri	14
Şekil 2.14. Antimikrobiyal etkili 1-(3-kloro-5-fenoksibenzo[b]tiyofen-2-il) karbonil-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevleri	15
Şekil 2.15. Antibakteriyel etkili 1-(4-florobenzoil)-4-etiltiyosemikarbazit türevi..	15
Şekil 2.16. Antibakteriyel etkili etil izosiyosiyonat türevi tiyosemikarbazit.....	15
Şekil 2.17. Antimikrobiyal etkili tiyosemikarbazit	16
Şekil 2.18. Brom ve iyot içeren antimikrobiyal etkili tiyosemikarbazit	16
Şekil 2.19. Antifungal etkili 1-(izokinolin-3-karbonil)-4-(2-süstitüefenil) tiyosemikarbazit türevleri.....	16
Şekil 2.20. Antibakteriyel etkili 4-(benzoil)-1-[(2-metilfuran-3-il)karbonil] tiyosemikarbazit türevi.....	17
Şekil 2.21. Antimalaryal etkili N'-[1-(piridin-2-il)etil]3-azabisiklo[3.2.2]nonan-3-karbotiyohidrazit türevi	17

Şekil 2.22. Antitüberküler etkili 1-(4-okso-3-bütül-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevleri	17
Şekil 2.23. Antitüberküloz etkili tiyosemikarbazit	18
Şekil 2.24. Antiinflatuvar etkili 1-(1-naftiloksi)asetil-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevleri.....	18
Şekil 2.25. Antikanserojen etkili 4-etoksikarbonilmetil-1-[(piperidin-4-ilkarbonil] tiyosemikarbazit türevi.....	18
Şekil 2.26. Antikanserojen etkili tiyosemikarbazit	19
Şekil 2.27. Antiviral etkili 1-[(5-floro-3-fenil-1H-indol-2-il)karbonil]-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevleri.....	19
Şekil 2.28. Bazı antimutajenik tiyosemikarbazit bileşikler.....	20
Şekil 2.29. Antitümör özellik gösteren tiyosemikarbazit bileşiği	20
Şekil 2.30. Antioksidan özellik gösteren tiyosemikarbazit bileşiği	20
Şekil 2.31. Tiyosemikarbazitlerle hazırlanan heterohalkalı bileşikler	21
Şekil 2.32. 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin sentezi.....	21
Şekil 2.33. 4-Ariltiyosemikarbazitlerin sentezi.....	22
Şekil 2.34. 1-Aroiltiyosemikarbazitlerin sentezi.....	22
Şekil 2.35. Tiyosemikarbazitin tautomerik yapıları	23
Şekil 2.36. Tiyosemikarbazitlerin aldehitlerle reaksiyonu.....	24
Şekil 2.37. Tiyosemikarbazitlerin ketonlarla reaksiyonu.....	24
Şekil 2.38. Pirozol türevlerinin sentezi	25
Şekil 2.39. 4-Ariltiazolin sentezi.....	25
Şekil 2.40. 2-hidrazinotiazolin-4-on Sentezi.....	26
Şekil 2.41. 3,3-Dimetil-4-(2-metilallil)-1-fenil-1,2,4-triazolidin-5-tiyonların sentezi.....	26
Şekil 2.42. [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazollerin sentezi	27
Şekil 2.43. Metil 2-(5-((4- Bromofenoksi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-iltio) asetat sentezi.....	27
Şekil 2.44. 2-Amino-5-[4-(2',2',2',-trifloroetoksi)-fenil]-1,3,4-oksadiazol sentezi.	28
Şekil 2.45. 2-Amino-5-aril-1,3,4-oksadiazollerin sentezi	28
Şekil 2.46. 1,2,4-Triazinler sentezi	29
Şekil 2.47. 2-Amino-5,5-dimetil-1,3,4-tiadiazin sentezi.....	30

Şekil 2.48. 2-Aryoylimino-4-fenil-6-benzoil-1,3-tiazinlerin sentezi	30
Şekil 2.49. Tiyosemikarbazonların genel yapısı	31
Şekil 2.50. Tiyosemikarbazonların türevleri.....	31
Şekil 2.51. Tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol tautomerleri.....	31
Şekil 2.52. Rezonans özellikli tiyosemikarbazon	32
Şekil 2.53. (a) 5-Bromo – salisilaldehit – 4 – fenil - tiyosemikarbazon, (b) 2 – Hidroksi – 1 – naftaldehit – S – etil- tiyosemikarbazon, (c) 5,5 – Dimetil - 1,3 - sikloheksadion bis-tiyosemikarbazon, (d,e) Bis- tiyosemikarbazonlar	32
Şekil 3.1. Deneysel çalışma basamakları	35
Şekil 3.2. 1 nolu bileşiğin sentezi	36
Şekil 3.3. 2 nolu bileşiğin sentezi	36
Şekil 3.4. 3a-k bileşiklerinin sentezi için uygulanan genel yöntem.....	37

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşikler	42
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
Ar	: Aril
ATP	: Adenin trifosfat
C	: Karbon
Ca ⁺²	: Kalsiyum iyonu
CDCl ₃	: Dötero kloroform
Cl	: Klor
COX	: Siklooksijenaz enzimi
d	: Dublet
DMAD	: Dimetil asetilendikarboksilat
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etil alkol
F	: Flor
g	: Gram
Gal R1	: Galanin Reseptörü 1
Gal R2	: Galanin Reseptörü 2
H	: Hidrojen
H ₁ N ₁	: Pandemik İnfluenza A Virüsü
HHV-1	: Herpes Simpleks Virüs Tip 1
Hz	: Hertz
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
K ⁺	: Potasyum iyonu

K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
K _{ATP}	: ATP'ye Duyarlı Potasyum Kanalları
kg	: Kilogram
KOH	: Potasyum hidroksit
m	: Multiplet
MeOH	: Metil alkol
mg	: Miligram
MgSO ₄	: Magnezyum sülfat
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit
N	: Azot
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
O	: Oksijen
o-	: Orto
°C	: Santigrat derece
P	: Fosfor
p-	: Para
pH	: Potansiyel Hidrojen
rt	: Room temperature (oda sıcaklığında)
R	: Alkil Grubu
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RSV	: Respiratuvar Sinsitiyal Virüsü
RV	: Rota Virüsü
s	: Singlet
sa	: Saat
SOCl ₂	: Tiyonil klorür
THF	: Tetrahidrofuran
TLR	: Toll-like Receptors (Toll Benzeri Reseptörleri)
TNF- α	: Tümör Nekrozu Faktörü Alfa
TRP	: Transient Receptor Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli)

α	: Alfa
π	: Pi
^{13}C	: Karbon-13 izotopu
^1H	: Proton



ÖZET

Anahtar kelimeler: Karvakrol, tiyosemikarbazit, doğal ürünler, sentez.

Kimya, biyoloji ve tıp alanlarında çalışmalar yapan bilim insanları için doğal içerikli ürünler her zaman en büyük ilham kaynağıdır. Doğal ürünlerin sahip oldukları karmaşık tedavi mekanizmaları genellikle tam anlaşılamamaktadır. Dolayısıyla etkin moleküllerin sahip oldukları çekirdek yapılar bilim insanlarının dikkatini fazlasıyla çekmektedir.

Literatürde tiyosemikabazit türevlerinin keşfine yönelik birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen karvakrol ekli türevlerine yönelik bir araştırmaya rastlanmamıştır. Biyolojik etki kapasitesi böylesine geniş olan iki molekül yapısını içeren yeni türevlerin sentezine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Doğal bir esansiyel yağ olan karvakrolden çıkılarak etilfenoksi asetat türevi elde edilmiştir. Bu bileşikte yer alan ester grubu hidrazin ile yer değiştirilerek hidrazide dönüştürülmüş ve elde edilen asetohidrazit türevi bileşik, farklı izotiyosiyanat türevleri ile reaksiyona sokulmuştur. Seçilen aril izotiyosiyanatlar literatürde örneğine daha çok rastlanan ve değişik pozisyonlarda elektron veren ve çeken gruplar taşıyan türevlerden belirlenmiştir. Tiyosemikarbazit türevlerinden kaynaklanan biyolojik etkilerle birlikte antik çağlardan beri tedavi amacıyla kullanılan ve doğal bir ürün olan karvakrolün tedavi edici etkisinin bir molekül üzerinde birleştirilmesi çalışılmıştır. Sonuç olarak, yeni bir tiyosemikarbazid türevi bileşik serisi literatüre eklenmiştir.

SYNTHESIS OF NEW CARVACROL BASED DIARIL SUBSTITUTED THIOSEMICARBAZIDE DERIVATIVES

SUMMARY

Keywords: Carvacrol, thiosemicarbazide, natural products, synthesis.

Natural products are always the biggest source of inspiration for scientists working in the fields of chemistry, biology and medicine. Generally, the complex treatment mechanisms of natural products have not often not fully understood. Therefore, the core structures of active molecules attract the attention of scientists.

Although many studies have been conducted on the discovery of thiosemicarbazide derivatives in the literature, no research has been found on derivatives with attached carvacrol. It seems that there is a need for the synthesis of new derivatives containing two molecular structures with such a wide biological effect capacity.

Ethylphenoxy acetate derivative was obtained from carvacrol, a natural essential oil. The ester group in this compound was converted to hydrazide by replacing it with hydrazine, and the obtained acetohydrazide derivative compound was reacted with different isothiocyanate derivatives. The selected aryl thioisocyanates were determined from derivatives that are more common in the literature and carry electron donating and withdrawing groups at different positions. It has been studied to combine the therapeutic effect of carvacrol, a natural product that has been used for therapeutic purposes since ancient times, together with the biological effects arising from thiosemicarbazide derivatives, on one molecule. As a result, a new thiosemicarbazide derivative series has been added to the literature.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Karvakrol, başta kekik ve biberiye olmak üzere ülkemiz ikliminde bolca yetişen çeşitli aromatik bitkilerde bulunan esansiyel bir yağdır. Karvakrolun kendisi sahip olduğu tat, koku, aroma ve farmasötik özellikler nedeniyle uzun yıllardır gıda, tarım, ilaç, koku, kozmetik ve diğer endüstrilerde uygulama bulmuştur. Dahası, antik çağlarda antiseptik olarak kullanıldığı da bilinmektedir. Bunun dışında aktif fenolik yapısı nedeniyle çok çeşitli bileşik yapılarına geçiş imkanı sağlar.

Tiyosemikarbazitler ise organik kimya açısından kolay ulaşılabilirliği ve başta heterohalka sentezi olmak üzere çeşitli sentez reaksiyonlarındaki etkinliği açısından önemli bir bileşik sınıfını oluştururlar. Ariltiyosemikarbazit türevleri kendi başlarına çeşitli biyolojik özellikler göstermesinin yanı sıra yine farklı heterohalkaların sentezi için uygun bir ara ürün olma özelliğine sahiptirler. Bu tür bileşikler son yıllarda metal kompleks ligandları olarak kullanımları ile de dikkat çekmektedirler.

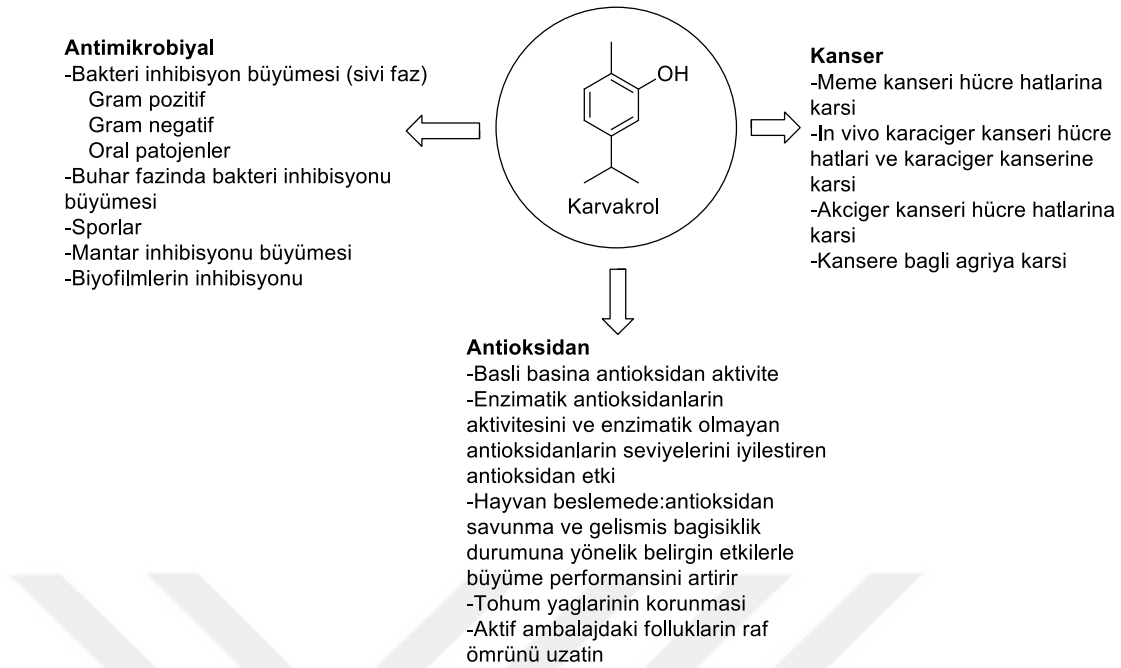
Karvakrol ve tiyosemikarbazit türevleri uzun yıllardır araştırılan bileşikler olmasına rağmen literatürde karvakrol taşıyan diariltiyosemikarbazit türevi bileşiklere rastlanmamaktadır. Bu tez çalışmasında karvakrol ve arilzosiyanatlar kullanılarak kolay bir proses üzerinden oldukça yüksek verimlerle yeni diariltiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve literatüre katkı sağlanmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karvakrol

Doğal ürünler tarihsel olarak kimya, biyoloji ve tıp için paha biçilmez ilham kaynakları olarak kabul edilmiştir. Bu moleküller çeşitli kimyasal yapılara sahiptir, bitkiler, mikroorganizmalar ve hayvanlar tarafından üretilir ve doğal olarak ilgili kimyasal alanlara girerler.

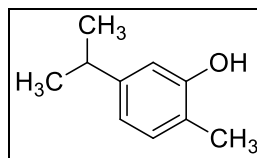
Karvakrol (5-isopropil-2-metilfenol); Latince isimleri *Origanum*, *Satureja*, *Thymbra*, *Thymus* olan ve kekik, biberiye, nane vb. olarak bilinen ballıbabagillerin yani çeşitli aroma verici bitki türlerinin uçucu yağlarında bulunur [1–3]. Karvakrol, gıda endüstrisinde uzun süredir gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Doğal olarak oluşan bir monoterpenik fenol ve gıda katkı maddesi olan karvakrolün, antimikrobiyal, antitümör ve antidepresan benzeri aktivitelere sahip olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir [4]. Şekil 2.1.'de karvakrolün etkin olduğu alanlar özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Karvakrol ve etkin olduğu alanlar[5]

2.1.1. Karvakrolün kimyasal yapısı ve fiziksel özellikleri

Şekil 2.2.'de kimyasal yapısı görülen karvakrol ($C_{10}H_{14}O$), 150,21 g/mol molekül ağırlığında, sarı renkte ve viskoz özellikte uçucu bir yağ bileşenidir. Bu bileşik eter ve alkolde çözünebilir ancak suda çözünmez. 1,0 °C'de eriyen, 237 °C'de kaynayan karvakrolün pH'ı 3,9'dur. Karvakrol, oldukça küçük ve lipofilik yapıda olup hücre membranından kolaylıkla geçmektedir [4–6].



Şekil 2.2. Karvakrol şematik gösterimi

2.1.1.1. Karvakrolün biyolojik etkileri

Yapılmış çalışmalar incelendiğinde Karvakrolün antioksidan, hepatoprotektif, anestezik, nöroprotektif, antinosiseptif, antiobezite, antiviral, antifungal, gastroprotektif olmak üzere birçok biyolojik etkisinin olduğu görülmektedir.

2.1.1.2. Antioksidan etkiler ve serbest radikal temizleyici

Reaktif oksijen türleri, metabolizma çalışırken hücreler tarafından serbest radikaller ile birlikte üretilir. Üretilen serbest radikaller (hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikali) vücutta aşırı biriktiğinde, hücre ve dokuların işlevselliğini bozmaktadır. Antioksidanlar serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini (ROT), kontrol altında tutmaya çalışır. Antioksidanlar, hücreleri ROT'a karşı koruma ve ilaç metabolize edici enzimlerin indüklenmesi gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir.

Daha önce yapılan çalışmalarda karvakrolün tüm serbest radikalleri temizlediği, aromatik halkaya bağlanan hidroksil grubundan dolayı antioksidan etki gösterdiği *in vivo* ve *in vitro* deneylerle kanıtlanmıştır [3].

2.1.1.3. Hepatoprotektif etkiler

Bazı sıçan türlerinde D-galaktosamin ile indüklenen karaciğer yetmezliğinde karvakrol, hepatoprotektif etki göstermiştir. Bu durumu yaşayan sıçanların tedavisinde 80 mg/kg olarak karvakrol kullanımının, böbrek ve karaciğer salgıları ile kan plazmasındaki değerlerin normale dönmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Karvakrolün hepatoprotektif özelliği, hücre içerisindeki membranlar üzerindeki antioksidan etkisi ve bunun genoprotektif yapısı ile açıklandığı gösterilmiştir [7–9].

2.1.1.4. Nöroprotektif etkiler

Karvakrol, insanların ileriki yaşlarında başlayan, başta hafıza kaybı olmak üzere bilişsel fonksiyonların azalmasına yol açan karmaşık bir rahatsızlık olan Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi edici etki, asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi ile oluşmaktadır. Merkezi sinir sisteminde, AChE'ye bağlanan karvakrolün fenolik hidroksil grubu, AChE'nin fonksiyon kaybına yol açmaktadır.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda karvakrolün antidepresan ve anksiyolitik benzeri etki gösterdiği, lipofilik yapıya sahip olduğundan kan beyin bariyerini geçebildiği ve bu sayede nöroprotektif etki oluşturduğu bildirilmiştir [10–14].

2.1.1.5. Lokal anestezi, antiinflatuvar ve antinosiseptif etkiler

Bir tür nosiseptif yolların aşırı duyarlılığı olan inflamatuvar hiperaleji, enflamasyon sırasında, bağışıklık sistemi tarafından salgılanan mediatörler nosiseptörlerin devamlı aktif kalmasını ve hassaslaşmasını sağlaması durumudur [8]. Karvakrol, bu durumu azaltacak olan prostaglandinlerde (TNF- α ve nitrik oksit dahil) düşüşe neden olduğu bildirilmiştir. Bu etki esnasında TNF- α seviyelerini düşürürken hücrelerin morfolojisi etkilenmemiştir.

Karvakrol, nitrik oksit indüklenmesinden sorumlu olan enzim seviyelerini azalttığı ve bu sayede antihipernosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir [8,15,16]. Karvakrol, nöronlarda ve siyatik sinirlerde, uyarılma yetisini azaltarak analjezik ve lokal anestezi etki göstermiştir [17,18].

2.1.1.6. Antiplatelet, düz kas gevşetici ve hipotansif etkiler

Karvakrol, kas hücrelerinde agonist olarak hareket ederek, Ca^{2+} akışını artırır. Artan Ca^{2+} akışı kas dokusu içerisindeki endotel hücrelerinin plazma zarında hiperpolarizasyonuna ve dolayısıyla serebral arterlerin vazodilatasyonuna sebep olur. Bununla beraber, kardiyak L tipi kalsiyum kanalını engelleyen karvakrol, hipotansif olarak kullanılmaktadır [19,20]. İçeriğinde bolca karvakrol bulunan ekstratların, kobay olarak kullanılan farelerde Ca^{2+} ile aktive edilen K^+ kanallarını etkinleştirerek kasları gevşetici etki gösterdiği bildirilmiştir[21]. Karvakrol aynı zamanda tromboksan A2 üretimini azaltarak antiplatelet etki göstermiştir [22].

2.1.1.7. Sitotoksik ve antikanser etkiler

Karvakrol kullanılarak Murin B16 (F10) melanom hücrelerde hücre morfolojisinin dejenerasyonu ile, H-RAS enzimi ile dönüştürülmüş 5RP7 hücreleri üzerinde apoptotik morfolojik değişiklikler ile sitotoksik ve antikanser etkisi gösterilmiştir [23,24]. Benzer şekilde Karvakrol, N-RAS enzimi ile dönüştürülmüş CO25 hücre hattı üzerinde apoptotik morfolojik değişiklikler ile sitotoksik etki göstermiştir. İnsan metastatik meme kanseri hücre dizisi (MDA MB 231) üzerinde morfolojik değişiklikler ve insan rahim ağzı HeLa ve SiHa hücreleri üzerinde apoptoziste artışı ile antikanser etki göstermiştir [25–27].

2.1.1.8. Antiobezite etkiler

Obezite, diyabetten kansere kadar birçok kronik hastalık için risk faktörü olduğundan antiobezite ilaçları önem arz etmektedir. Karvakrol, farelerde yapılan çalışmalarda hücre içi ve dokularda yağ birikimini azaltmıştır. Vücuttaki yağ dokularında karvakrol, Gal R1 ve Gal R2 gibi yağ içeriği yoğun diyet alımını uyaran reseptörlerin üretimini azaltmıştır. Ayrıca karvakrol ile serbest TLR protein miktarının, yağ asit seviyelerinin, mRNA'nın ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir [28,29].

2.1.1.9. Gastroprotektif etkiler

Karvakrol, endojen prostaglandinler, nitrik oksit sentaz enzim (NOS) aktivasyonu, K_{ATP} kanallarının açılması, mukus üretiminin artması ve antioksidan özelliklerin aracılık etmesiyle fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gastroprotektif etki göstermiştir [18].

2.1.1.10. Antiviral etkiler

Karvakrolün, hayvan ve insandaki viral hastalıkları (insan rota virüsü (RV), asiklovire dirençli herpes simpleks virüs tip 1 (HHV-1) ve insan respiratuvar sinsitiyal virüsü (RSV)) azaltabilir veya inhibe edebilir olduğu yapılan çalışmalar ile belgelenmiştir [30,31]. Kekik yağlarından elde edilen karvakrol bileşiği İnfluenza-A (H1N1) virüsü gibi birçok virüs kaynaklı salgın hastalığa karşı etkili doğal çözüm olduğu bildirilmiştir [32]. Sökmen ve ark. grip virüsünün karvakrolden etkilenmediğini belirtmiş [33], Gilling ve ark. ise karvakrolün norovirüsü insan üzerinde 60 dakika içerisinde etkisiz hale getirdiğini bildirmişlerdir [34].

2.1.1.11. Antifungal etkiler

Karvakrolün zarın geçirgenliğini azaltarak doku hasarının etkisini azalttığı, potasyum iyonları ile bazı sitoplazmik içeriklerin sızmasına sebep olarak doğal maya florasına olumlu katkıda bulunduğu ve bu nedenle iyi oranda antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [35].

2.1.1.12. Antibakteriyel etkiler

Karvakrol, birçok bakteri ve patojenlerin büyümesini engellemiş ve yok edici etki göstermiştir [36-37]. *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Aspergillus*, *Streptococci*, *Listeria*, *Bacillus*, *Fusarium*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* gibi birçok bakteri karvakrol ile azalmıştır [37–42].

2.1.1.13. Diğer etkiler

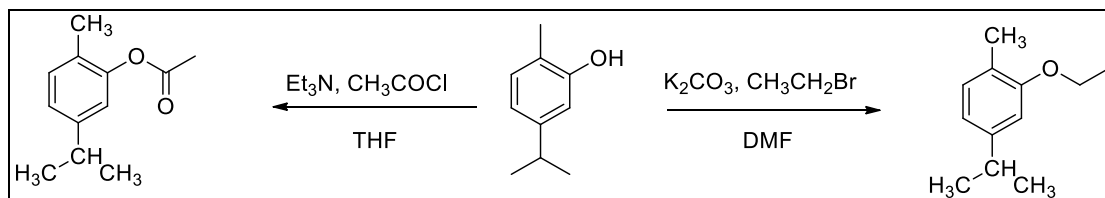
Karvakrol bakımından zengin olan uçucu yağlar, antioksidan etki göstermektedir. Antioksidan malzemeler antiplatelet, antikarsinojenik gibi etkiler gösterir, bu sebeple karvakrol de bu etkileri gösterebilir [43,44]. Ayrıca ana bileşeni karvakrol olan ve *Origanum* cinsine ait uçucu yağlar ile yapılan çalışmalarda analjezik, antimikrobiyal,

antimelanojik etkiler görülmüştür [23,45,46]. Bunlara ilave olarak karvakrol'un antiiskemik, antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal etki gösterdiği açıklanmıştır [40,47–50].

Origanum, Stureja, Thymbra, Thymus vb. bitkilerde bolca yer alan karvakrol'un geleneksel olarak astımdan bakteriyel infeksiyonlara birçok rahatsızlıkta kullanıldığı bilinmektedir. Karvakrol'un tedavi edici etkileri, bu bitkilerde bulunan monoterpenlerden kaynaklanmaktadır. Karvakrol gibi fenolik bileşikler içeren bazı monoterpenler her iki COX enzimini ticari olarak tedavide kullanılan antienflamatuvar ilaçlar kadar etkili bir şekilde inhibe ettiği *in vitro* çalışmalarda kanıtlanmıştır [51–53].

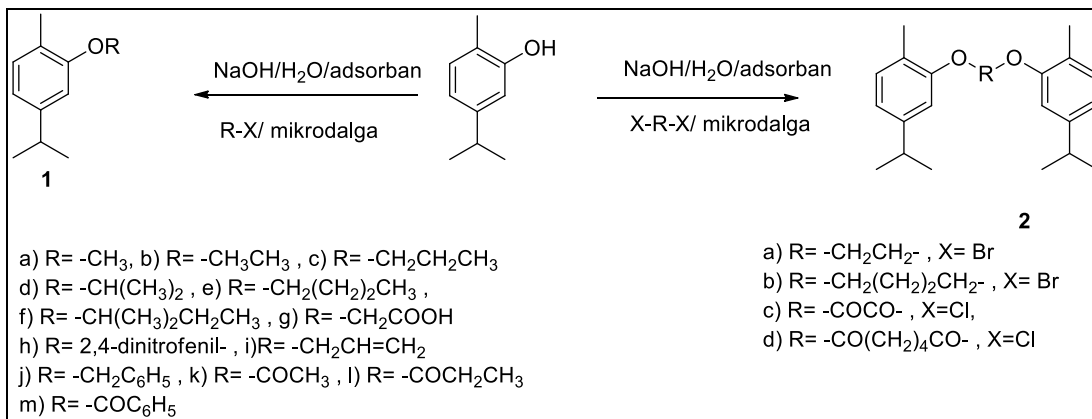
2.1.2. Karvakrol türevi bileşiklerin sentezi

Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada karvakrol ile THF içindeki asetil klorür üzerine trietilamin eklenmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra EtOAc ile ekstrakte edilerek ester elde edilmiştir. Potasyum karbonat içerisindeki karvakrol çözeltisine DMF ve brometan ilave ederek eter elde edilmiştir (Şekil 2.3.) [54].



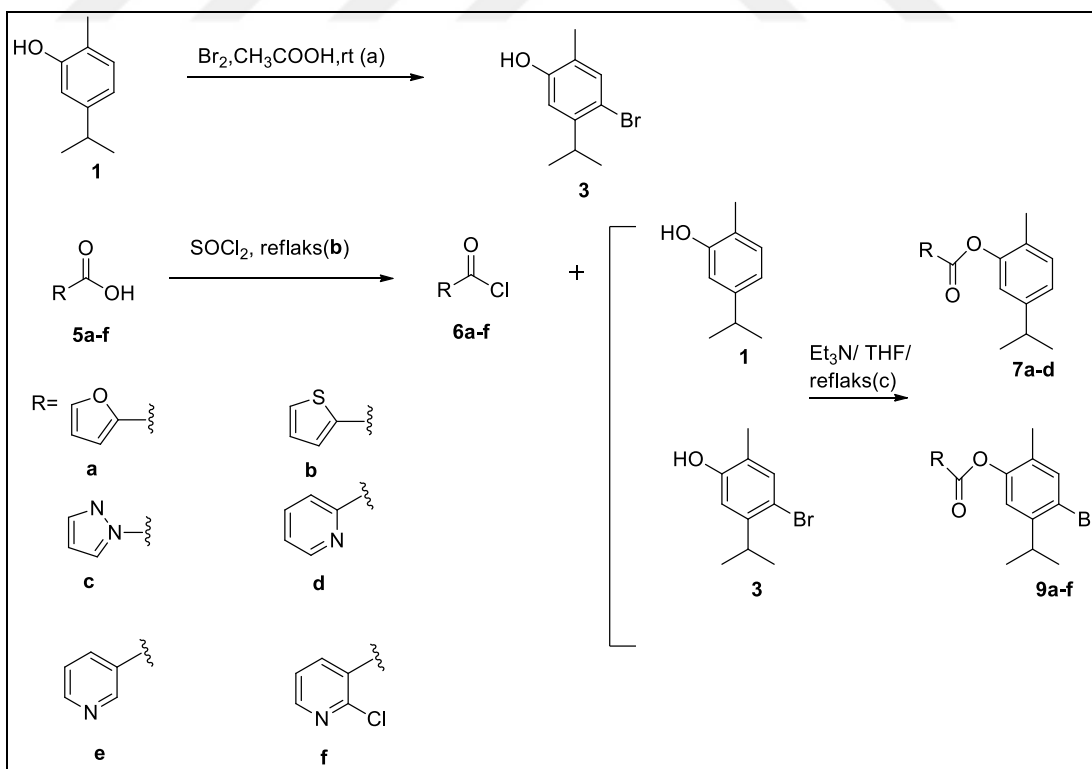
Şekil 2.3. Karvakrolün ester ve eter türevlerinin sentezi

Narkhede ve ark. tarafından yapılan çalışmada karvakrol, sırasıyla silika jel, alümina ve uçucu kül gibi katı destekler kullanılarak mikrodalga altında alkil halojenürler ve asit klorürlerle reaksiyona sokulmuştur. Dihalojenürler ve asit diklorürler kullanılarak dimerik eter ve ester bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Karvakrol bileşiklerinin sentezinin hızlı ve çevre dostu olması, büyük bir avantaj sağlamıştır (Şekil 2.4.) [55].



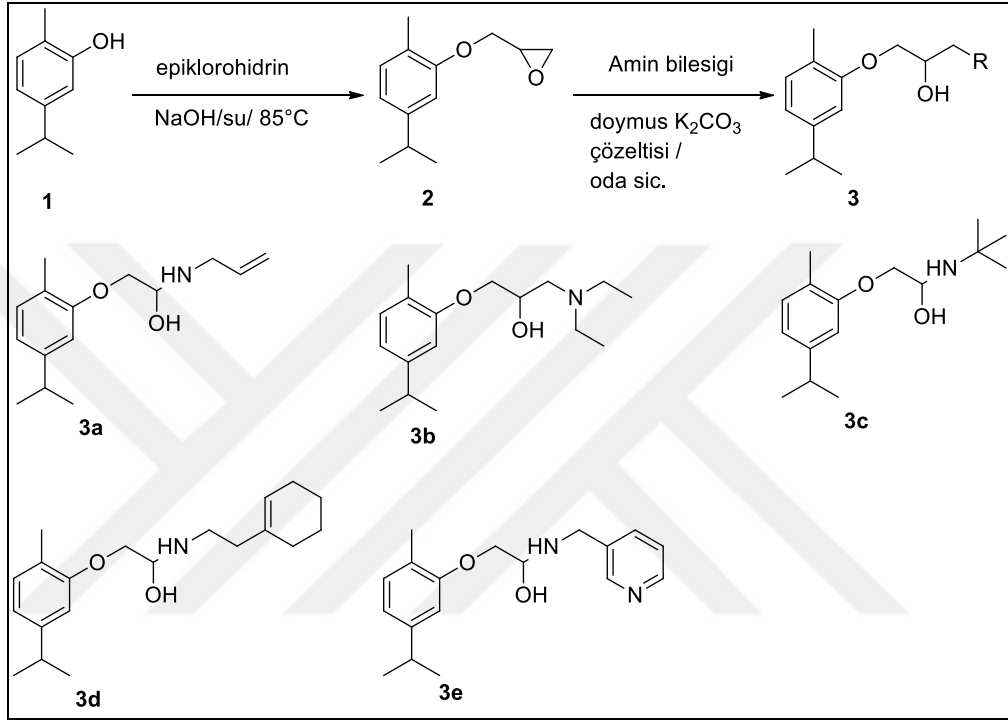
Şekil 2.4. Karvakrolün ester ve eter türevlerinin sentezi

Karvakrolün ester türevlerine giden sentetik yollar, Şekil 2.5.'te özetlenmiştir. Wang ve ark. tarafından **1**'in brominasyon yoluyla bromo-karvakrol ve oradan da diğer bileşikler (**6a-f**), heterosiklik karboksilik asitlerin SOCl₂ ile reaksiyonu yoluyla hazırlanmıştır. Ayrıca, karvakrol ve bunların bromlu türevleri sırasıyla **6a-f** bileşikleri ile reaksiyona sokularak %53-86 verimle ester türevleri (bileşikler **7a-d**, **9a-f**) elde etmişlerdir [56].



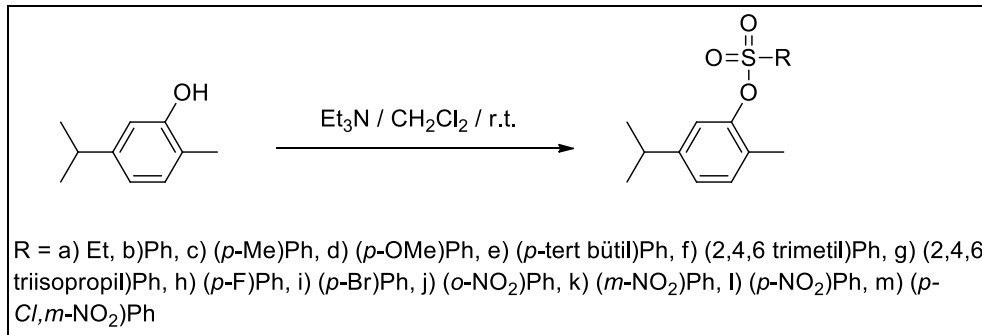
Şekil 2.5. Heteroaromatik karboksilik asitlerle karvakrol için sentetik yol

Bizim grubumuz tarafından daha önce yapılan bir çalışmada karvakrolün epiklorohidrin ile muamelesinden oksiran türevi **2** elde ettikten sonra halka çeşitli amin bileşikleri ile açılmıştır. Farklı sterik etkilere sahip olan ve alifatik, olefinik veya aromatik gruplar taşıyan birincil veya ikincil aminler seçilerek izlenen yol, Şekil 2.6.'da gösterilmektedir [57].



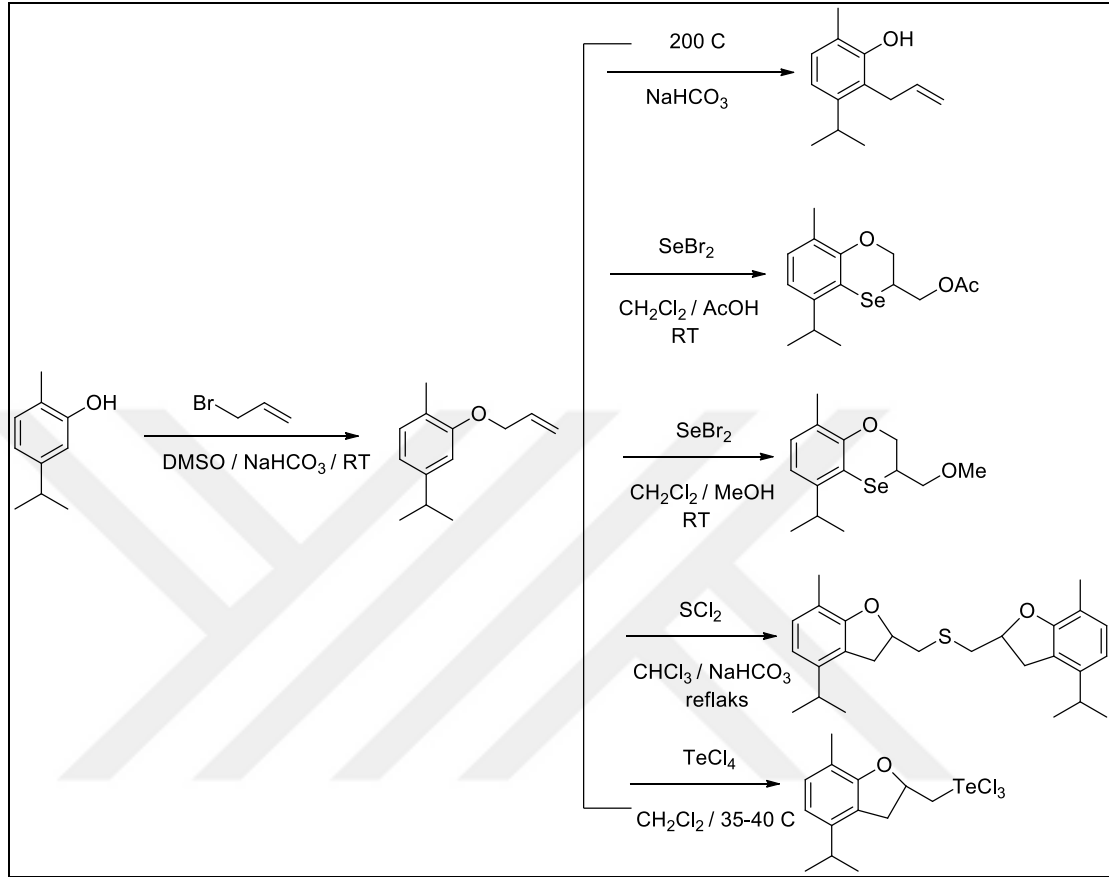
Şekil 2.6. 2 ve 3a-e'nin sentezi

Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada karvakrolün trietilamin ve diklormetan ile muamelesinden sülfonat türevi bileşiklerin sentezi için izlenen yol Şekil 2.7.'de verilmiştir [58].



Şekil 2.7. Karvakrolün sülfonat türevlerinin sentezi

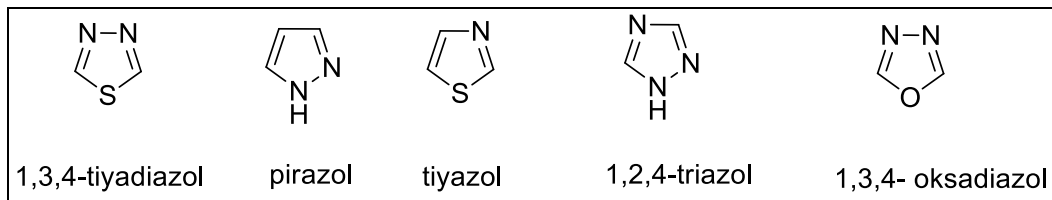
Musalov ve ark. tarafından karvakrol aliloksi türevi hazırlanmış ve onun kalkojen halojenür muamelesi sonrasında yeni işlevselleştirilmiş organokalkojen bileşiklerinin bölgesel seçici sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.8.) [59].



Şekil 2.8. Karvakrolün bölgesel seçici sentezleri

2.2. Tiyosemikarbazit

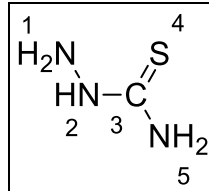
Biyolojik aktiflik seviyesi yüksek olan başta 1,3,4-tiyadiazol, pirazol, tiyazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4- oksadiazol gibi yapıların sentezinde ara basamak olarak kullanılan tiyosemikarbazitler birçok kimyasal çalışmada ele alınmıştır [60].



Şekil 2.9. Tiyosemikarbazit kullanılarak sentezlenen heteroaromatik bileşikler

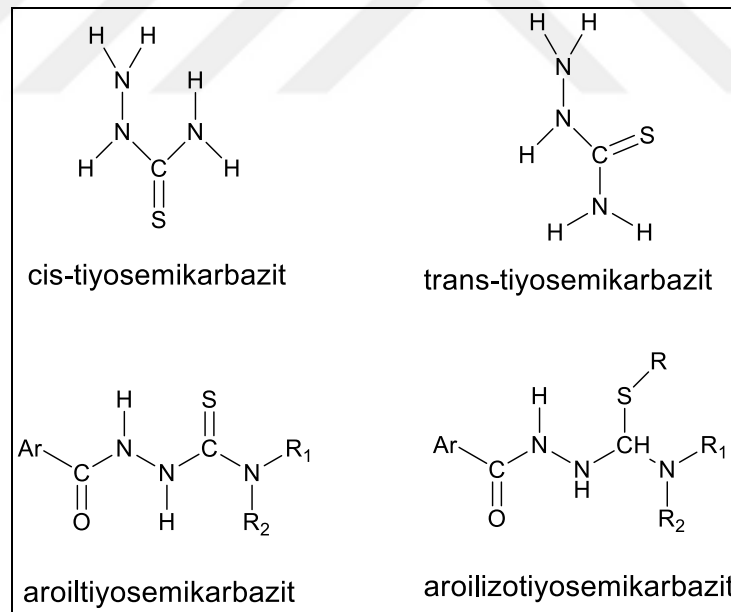
1882 yılında Fisher ve Besthorn tarafından ilk kez sentezlenen tiyosemikarbazitlerin biyolojik olarak etkinlikleri çok farklı alanlarda denenmiştir [61,62].

Bir çeşit tiyoüre türevi olan tiyosemikarbazit bileşiklerinde substituentlerin konumu, Şekil 2.10.'da görüldüğü gibi hidrazin kısmına ait azot atomundan başlanarak numaralandırılır [63].



Şekil 2.10. Tiyosemikarbazit numaralandırma

Tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin cis- ve trans- yapısı bulunduğu, aroiltiyosemikarbazit, aroilizotiyosemikarbazit formları da bulunduğunu Plumitallo ve arkadaşları belirtmiştir (Şekil 2.11.) [64].



Şekil 2.11. Tiyosemikarbazit bileşik formları

Tiyosemikarbazit bileşiklerinde bulunan (NH-C(S)-NH₂) sistemi ile uygun reaktifler kullanılarak öncelikle (N=C(S)-NH₂), sonra da (N=C(S)-NH-) sistemleri oluşturulabilmektedir. Oluşan N=C(S)-NH₂ sistemine, izotiyosemikarbazit ismi verilmektedir [65].

2.2.1. Tiyosemikarbazitin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Bir, iki ve beş numaralı pozisyonlarda yer alan amin grupları nedeniyle nükleofilik özelliğe sahip olan tiyosemikarbazitler çok sayıda heterosiklik bileşik sentezinin yapılabilmesini sağlamaktadır [66].

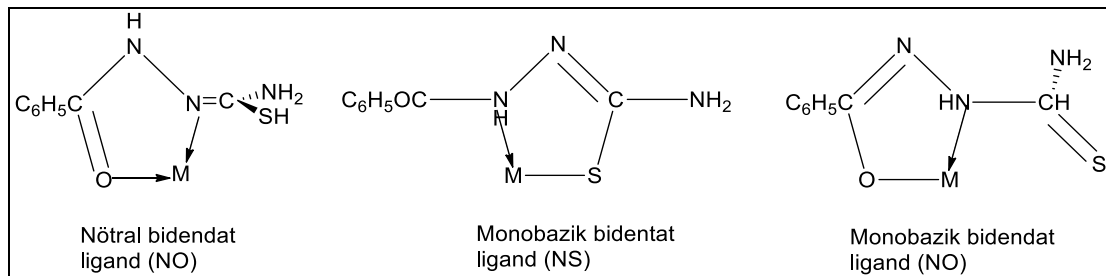
Erime sıcaklığı 180-181 °C olan tiyosemikarbazitler serbest halde iken su veya etanolde çözünebilir. Renksizdir, plakalar halinde veya uzun ince kristal şeklinde bulunurlar [67].

2.2.2. Tiyosemikarbazitlerin metal kompleksleri

Tiyosemikarbazit ligandları, metal komplekslerinde nötral bidendat [68–70] olarak koordinasyona katıldığı gibi, mononegatif bidendat [68,70,71] ya da binegatif tetradendat [68] olarak da koordinasyona katılmaktadırlar.

N₁ pozisyonunda bir karbonil grubunun substitüye olduğu tiyosemikarbazitlerin bidendat ligand olarak davrandığı komplekslerde; koordinasyon kükürt atomu ile N₁H azot atomu vasıtasıyla gerçekleşmekle beraber [70], karbonil grubunun oksijen atomu ile hidrazit grubunun N₂H azot atomu vasıtasıyla da gerçekleşmektedir [69–71].

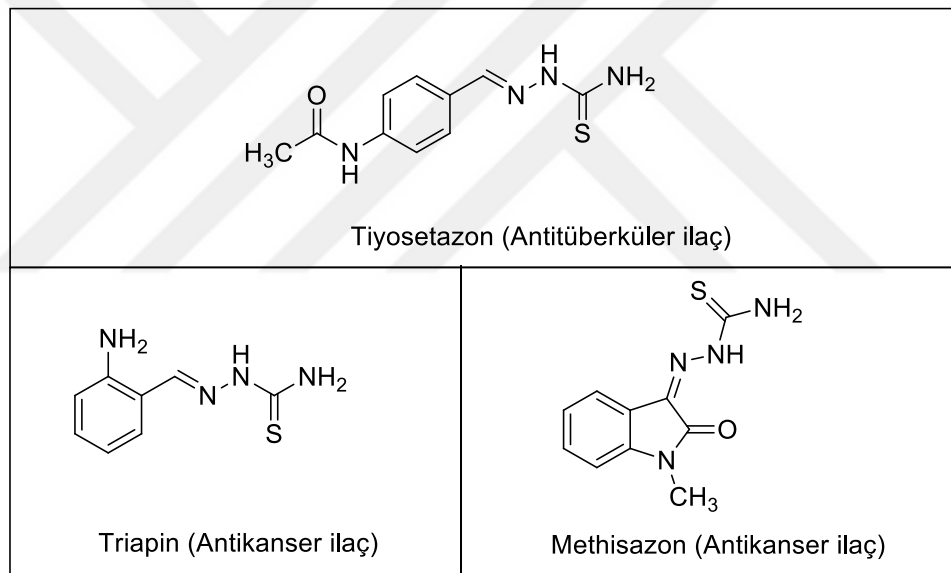
Emara ve ark., N₁ pozisyonunda bir karbonil grubunun substitüye olduğu tiyosemikarbazitlerin metal atomuna bağlanma şekillerini aşağıdaki gibi göstermiştir (Şekil 2.12.) [70].



2.2.3. Tiyosemikarbazitin biyolojik etkileri

Tiyosemikarbazit içeren bileşikler antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, analjezik, antiviral, antitümör ve antioksidan etkiler göstermektedir [72].

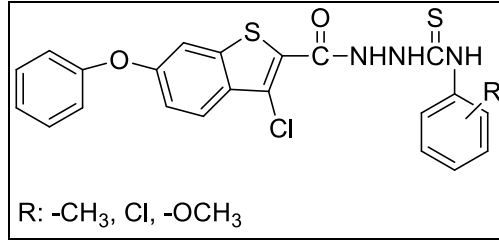
Hedefe yönelik ilaç tasarımı, kanser tedavisi için seçiciliği artırmak ve dolayısıyla antikanser ajanların olumsuz etkilerini azaltmak için çok önemlidir. Bilgisayar destekli ilaç tasarım teknolojisi, hedef odaklı ve dolayısıyla seçici terapötik ajanlar tasarlanmasını ve geliştirilmesini sağlar. Tiyosetazon (antitüberküler ilaç), triapin (antikanser ilaç) ve methisazon (antikanser ilaç) günümüzde tedavide kullanılan ve tiyosemikarbazit/tiyosemikarbazon parçası taşıyan ilaç molekülleridir. Bahsedilen ilaçların kimyasal yapıları Şekil 2.13.'te gösterilmektedir [73].



Şekil 2.13. Tedavide kullanılan ve tiyosemikarbazit/tiyosemikarbazon parçası taşıyan ilaç molekülleri

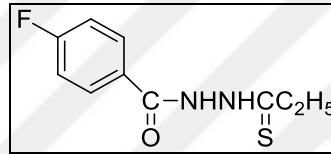
2.2.3.1. Antibakteriyel, antifungal etkileri

Vasoya ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1-(3-kloro-5-fenoksibenzo[b]tiyofen-2-il)karbonil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevinin birçok bakteri (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Bacillus megaterium*, *S. aureus*) ve mantarlara (*Aspergillus niger*) karşı, antibakteriyel ve antifungal olarak yüksek aktiviteleri bildirilmiştir (Şekil 2.14.) [74].



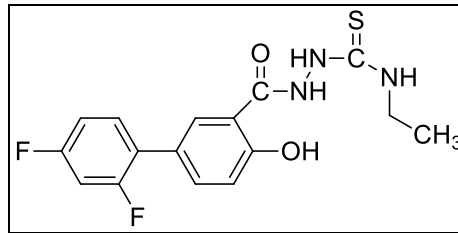
Şekil 2.14. Antimikrobiyal etkili 1-(3-kloro-5-fenoksibenzo[b]tiyofen-2-il)karbonil-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevleri

Sheikhly ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1-(4-Florobenzoil)-4-etiltiyosemikarbazit bileşiğinin lipofilik özelliği ile *E. coli* gibi bakterilere karşı aktif olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.15.) [75].



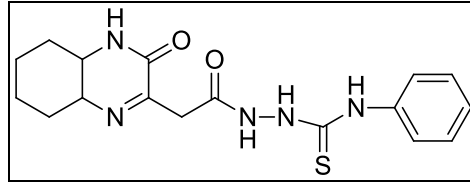
Şekil 2.15. Antibakteriyel etkili 1-(4-florobenzoil)-4-etiltiyosemikarbazit türevi

Küçüküz ve ark. tarafından sentezlenen etil izotiyosiyonat türevi bileşiğin antimikobakteriyel etkinlikleri açısından *M. Tuberculosis H37Rv* suşuna karşı inhibisyon gösterdiği kaydedilmiştir (Şekil 2.16.) [76].



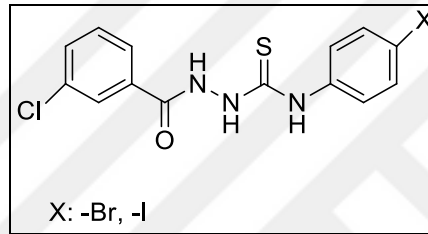
Şekil 2.16. Antibakteriyel etkili etil izosiyosiyonat türevi tiyosemikarbazit

Tiyosemikarbazit üzerine çalışmalar yapan El-Sabbagh ve ark. sentezledikleri bir bileşiğin standart olarak kullanılan siprofloksasin ile yakın antimikrobiyal aktivite gösterdiğini keşfetmişlerdir (Şekil 2.17.) [77].



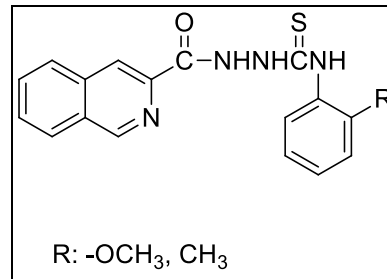
Şekil 2.17. Antimikrobiyal etkili tiyosemikarbazit

Plech ve ark. tarafından keşfedilen bir grup tiyosemikarbazit, 3-klorobenzoik asit hidrazitinden hareketle elde edilmiş, brom ve iyot süstitüentine sahip olan bileşiklerin *B. cereus* ATCC 10876 suşuna karşı ampisilinden yaklaşık dört kat daha fazla antimikrobiyal etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.18.) [78].



Şekil 2.18. Brom ve iyot içeren antimikrobiyal etkili tiyosemikarbazit

Siwek ve ark. 1-(İzokinolin-3-karbonil)-4-süstitüefenil yapısındaki bir grup tiyosemikarbazit bileşiğinin *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e karşı antifungal etkilerini incelemiş ve standart olarak belirttikleri flukonazol ile karşılaştırıldığında yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.19.) [79].



Şekil 2.19. Antifungal etkili 1-(izokinolin-3-karbonil)-4-(2-süstitüefenil) tiyosemikarbazit türevleri

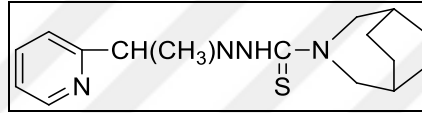
Paneth ve ark. tarafından sentezlenen 4-(benzoil)-1-[(2-metilfuran-3-il)karbonil] içerikli tiyosemikarbazitin *S. aureus*'a karşı antibakteriyel olarak önemli derecede aktif olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.20.) [80].



Şekil 2.20. Antibakteriyel etkili 4-(benzoyl)-1-[(2-metilfuran-3-il)karbonil] tiyosemikarbazit türevi

2.2.3.2. Antimalaryal etkileri

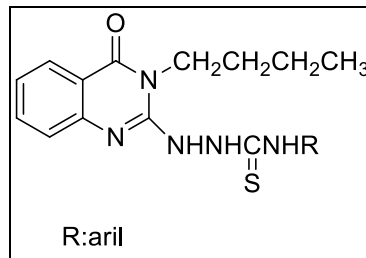
Klayman ve ark. *Plasmodium berghei*'ye karşı N'-[1-(piridin-2-il)etil]3-azabisiklo[3.2.2]nonan-3-karbotiyohidrazitin antimalaryal olarak aktif olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.21.) [81].



Şekil 2.21. Antimalaryal etkili N'-[1-(piridin-2-il)etil]3-azabisiklo[3.2.2]nonan-3- karbotiyohidrazit türevi

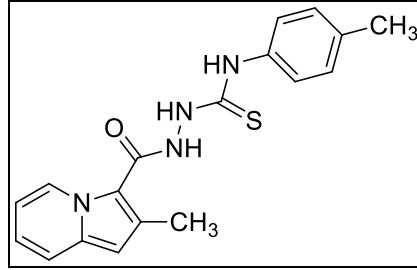
2.2.3.3. Antitüberküler etkileri

Bir seri 1-(4-okso-3-bütül-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-4-sübstütüetiyosemikarbazit türevi ile çalışma yapan Alagarsamy ve Parthiban, 4-numaralı konumda 2-nitrofenil, 4-klorofenil ve 2-piridil taşıyan türevlerin *Mycrobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküler etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.22.) [82].



Şekil 2.22. Antitüberküler etkili 1-(4-okso-3-bütül-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-4-sübstütüetiyosemikarbazit türevleri

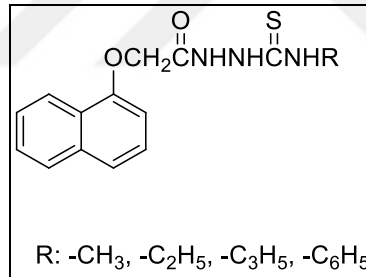
Cesur ve ark., tiyosemikarbazitler ile yürüttükleri çalışmada 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbohidrazit bileşiğini kullanarak elde ettikleri ve aşağıdaki formülü verilen bileşimin *M. Tuberculosis H₃₇R_v* suşuna karşı yüksek antitüberküloz aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.23.) [83].



Şekil 2.23. Antitüberküloz etkili tiyosemikarbazit

2.2.3.4. Antiinflamatuvar, analjezik etkileri

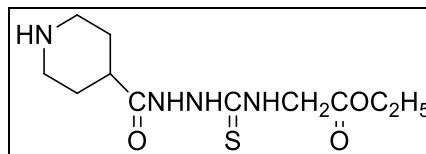
Şahin ve ark. tarafından yayınlanan 2001 yılındaki çalışmada bazı 1-(1-naftiloksi)asetil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevlerinden 4-numaralı konumda metil, etil ve fenil taşıyan türevin, standart olarak alınan ticari ilaç aktif maddeleri naproksen ve fenilbutazon ile kıyaslandığında benzer antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.24.) [84].



Şekil 2.24. Antiinflamatuvar etkili 1-(1-naftiloksi)asetil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevleri

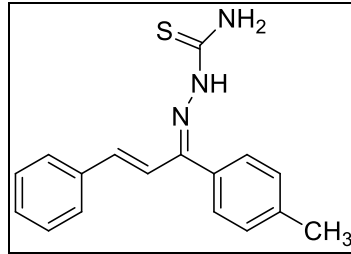
2.2.3.5. Antikanserojen etkileri

Siwek ve ark. tarafından sentezi gerçekleştirilen 4-etoksikarbonilmetil-1-[(piperidin-4-il)karbonil] tiyosemikarbazit bileşiğinin antikanser etkisi araştırılmış ve selektif topoizomera II inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.25.) [85].



Şekil 2.25. Antikanserojen etkili 4-etoksikarbonilmetil-1-[(piperidin-4-ilkarbonil] tiyosemikarbazit türevi

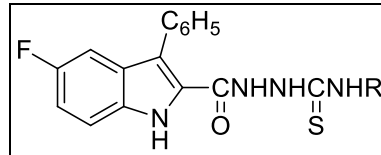
Zhang ve ark. tarafından antikanser etki hedeflenerek sentezlenen bir seri tiyosemikarbazit şalkon türevi içerisinde en yüksek aktivite gösteren bileşiğin Şekil 2.26.'da formülü verilen bileşik olduğu bildirilmiştir [86].



Şekil 2.26. Antikanserojen etkili tiyosemikarbazit

2.2.3.6. Antiviral etkileri

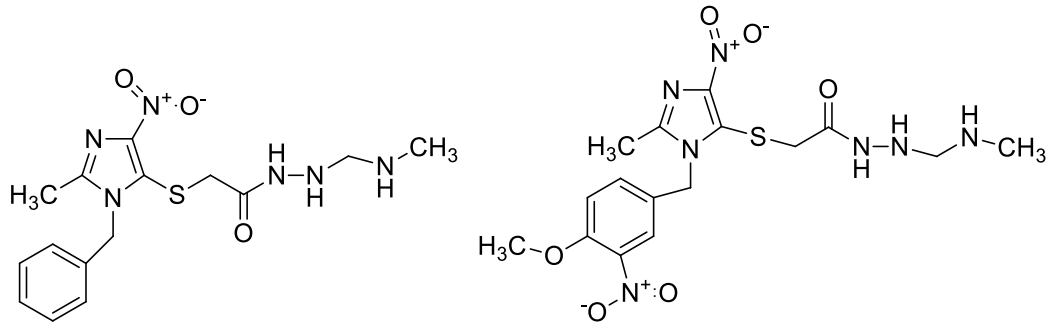
Cihan Üstündağ ve ark. tarafından 1-[(5-Floro-3-fenil-1*H*-indol-2-il)karbonil]-4-sübstütie tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin birtakım DNA ve RNA virüslerine karşı etkisi incelendiğinde, metil, etil, propil ve alil türevlerinin *Coxsackie B4* virüsü üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Şekil 2.27.) [87].



Şekil 2.27. Antiviral etkili 1-[(5-floro-3-fenil-1*H*-indol-2-il)karbonil]-4-sübstütie tiyosemikarbazit türevleri

2.2.3.7. Antimutajenik etkileri

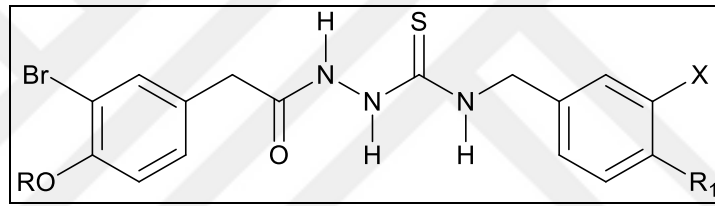
4-nitroimidazol-5-tiyoasetik asit türevi olan bir seri tiyosemikarbazit türevi ile yapılan çalışmalarda Iradyan ve ark. sentezledikleri bileşiklerin bir kısmının *E. coli*'ye karşı iyi oranda antimutajenik etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (Şekil 2.28.) [88].



Şekil 2.28. Bazı antitumörjenik tiyosemikarbazit bileşikler

2.2.3.8. Antitümör etkileri

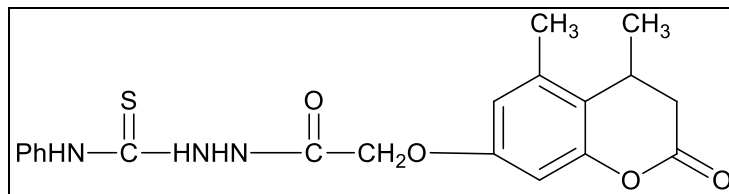
1,4-süstitüe tiyosemikarbazitler ve bu bileşiklerin farmakolojik özelliklerini araştıran Dilanyan ve ark., sentezledikleri bileşiklerin düşük antitümör aktivite ve bununla birlikte antihipoglisemik aktivite gösterdiğini açıklamışlardır (Şekil 2.29.) [89].



Şekil 2.29. Antitümör özellik gösteren tiyosemikarbazit bileşiği

2.2.3.9. Antioksidan etkileri

Khan ve ark., kumarin tiyosemikarbazit türevi bazı bileşiklerin antioksidan özelliklerini araştırmış, standart olarak kullanılan propil gallattan daha yüksek aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Şekil 2.30.) [90].

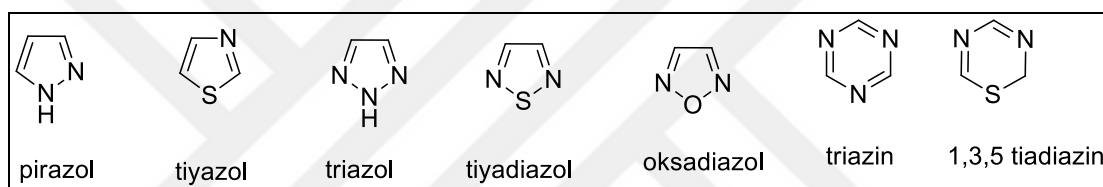


Şekil 2.30. Antioksidan özellik gösteren tiyosemikarbazit bileşiği

2.2.4. Tiyosemikarbazit sentez yöntemleri

Tiyosemikarbazitlerin sentezi birkaç yolla gerçekleştirilebilir. Genel yöntem, aminlerin veya karbohidrazidlerin izotiyosiyanatlara veya karbon disülfide nükleofilik ilaveleri ile tiyosemikarbazitlerin hazırlanmasını içerir [91].

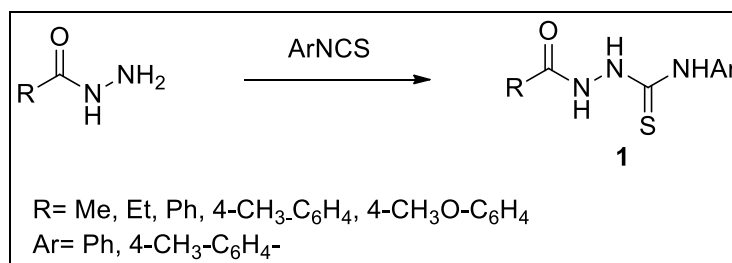
Tiyosemikarbazitler, heterohalkalı bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılan uygun öncülerdir (Şekil 2.31.). Farmasötik veya biyolojik ilgiye sahip moleküllerin geliştirilmesi için faydalı ara maddeler ve alt birimlerdir. C=O ve C=N grupları içeren sistemlerle reaksiyonları, pirazol, tiyazol, triazol, tiyadiazol, oksadiazol, triazin ve tiadiazin gibi heterohalkaların hazırlanmasına imkan sağlar [92].



Şekil 2.31. Tiyosemikarbazitlerle hazırlanan heterohalkalı bileşikler

2.2.4.1. İzotiyosiyanatların kullanılması ile tiyosemikarbazit sentezi

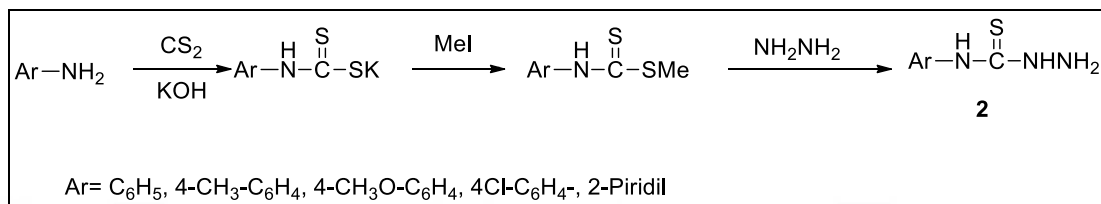
Terzioğlu Klip ve ark. ile Moise ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda karbohidrazidlerin farklı reaksiyon koşulları altında (örneğin piridin, NaOH, KOH ve NaH) aril izotiyosiyanatlarla muamelesi sonucu, 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit (**1**) türevlerini oluşturmuşlardır (Şekil 2.32.) [93,94].



Şekil 2.32. 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin sentezi

2.2.4.2. Karbon disülfür kullanarak tiyosemikarbazit sentezi

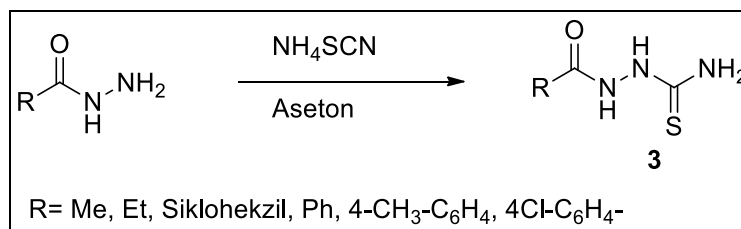
Arilaminlerin karbon disülfide baz katalizli nükleofilik ilavesi potasyum arilkarbamoditiyoatları verir. Bu da metil iyodür ile reaksiyona sokularak N-aril metilditiyokarbamatlar elde edilmiş ve 4-ariltiyosemikarbazitlerin (2) sentezi Jalihal ve Spalińska ark. tarafından gerçekleştirilmişler (Şekil 2.33.) [95,96].



Şekil 2.33. 4-Ariltiyosemikarbazitlerin sentezi

2.2.4.3. Amonyum tiyosiyanat kullanarak tiyosemikarbazit sentezi

Rivera ve ark. ile Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda aseton içinde karbohidrazidlerin amonyum tiyosiyanat ile ısıtılması sonrasında 1-asiltiyosemikarbazitleri (3) sentezlemişlerdir (Şekil 2.34.) [97,98].

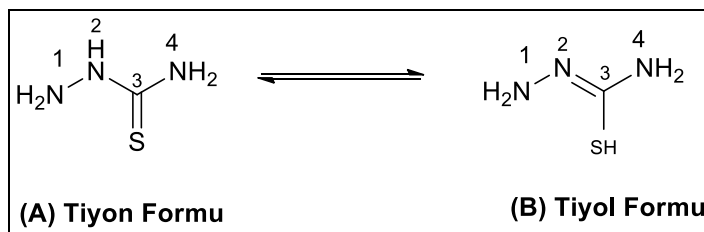


Şekil 2.34. 1-Aroiltiyosemikarbazitlerin sentezi

2.2.5. Tiyosemikarbazit türevlerinin tipik reaktivitesi

Tiyosemikarbazitler, nükleofilik özelliklere sahip çok işlevli bileşiklerdir. Tipik nükleofilik pozisyonlar NH₂ – 1, NH – 2 ve NH₂ – 4'tür ve reaktivite sırası NH₂ – 1 > NH – 2 > NH₂ – 4'tür. Bu nükleofilik davranış, pirazol, tiyazol, triazol, oksadiazol, tiyadiazol, triazin ve tiadiazin gibi farklı halka boyutlarına sahip farklı heterosiklik

kısımlar tasarlamak için kullanılmıştır. Tiyosemikarbazitler için ayrıca tautomerik tiyol formu da (B) Şekil 2.35.'te gösterilmiştir [92].



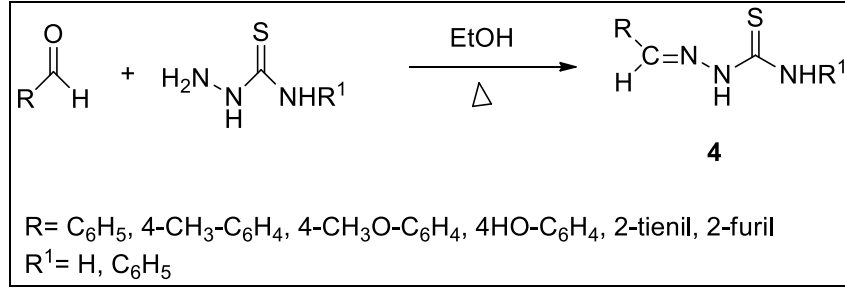
Şekil 2.35. Tiyosemikarbazitin tautomerik yapıları

2.2.6. Tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyonları

Tiyosemikarbazitlerin α -haloketonlarla reaksiyonlarını içeren çok sayıda rapor olmasına rağmen, α -haloketonlar kullanıldığında kondenzasyon ürünlerinin yapısını tahmin etmek oldukça zordur. Literatür verilerinin analizi, hem α -haloketonlardaki hem de tiyosemikarbazitlerdeki yan grubun doğasına ve ayrıca reaksiyon koşullarına (yani ortamın pH'ı, sıcaklık, çözücü ve reaktif ekleme sırası) bağlı olarak bu tür reaksiyonlarda olası ürünlerin tiyadiazinler, tiyazoller, tiyazolinler, pirazoller ve diğer bileşikler olduğunu gösterir. Bazı durumlarda, orta asitlik varyasyonu, birinci aşama ürünlerin izolasyonunu ve tanımlanmasını sağlamıştır [99,100].

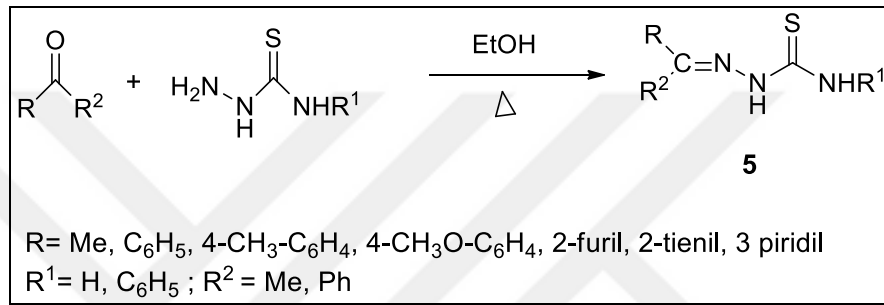
2.2.6.1. Kondenzasyon reaksiyonları

Aldehitlerin 4-substitüe tiyosemikarbazitlerle kondenzasyon reaksiyonu için en bilinen yöntem EtOH içerisinde ısıtmaktır. El-Zahar ve ark. ile Saiz ve ark. yaptığı çalışmalarda tiyosemikarbazonları (4) sentezlemişlerdir. Literatürde bu yöntemi kullanan yüzlerce çalışmanın bulunması yöntemin faydasını açıkça ortaya koymaktadır (Şekil 2.36.) [101,102].



Şekil 2.36. Tiyosemikarbazitlerin aldehitlerle reaksiyonu

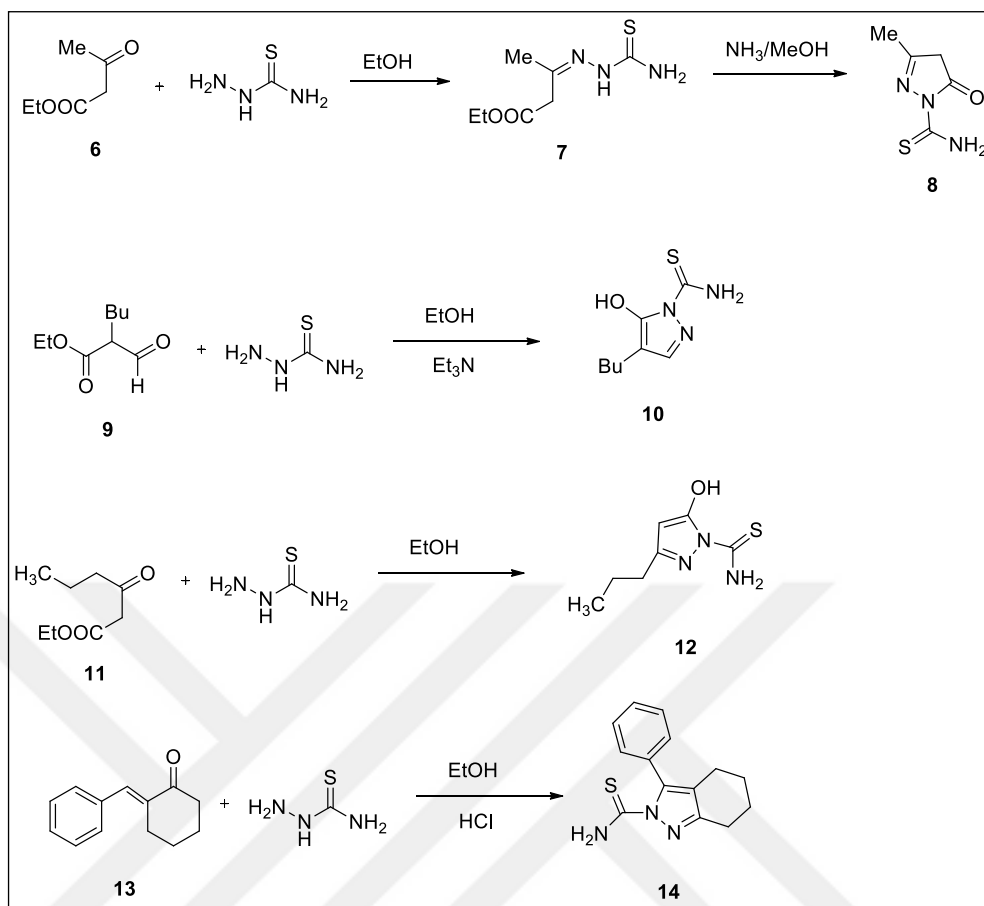
Ketonlarla da benzer bir şekilde, 4-süstitüe tiyosemikarbazitlerle kondenzasyon, tiyosemikarbazon türevlerini (5) verir (Şekil 2.37.) [103,104].



Şekil 2.37. Tiyosemikarbazitlerin ketonlarla reaksiyonu

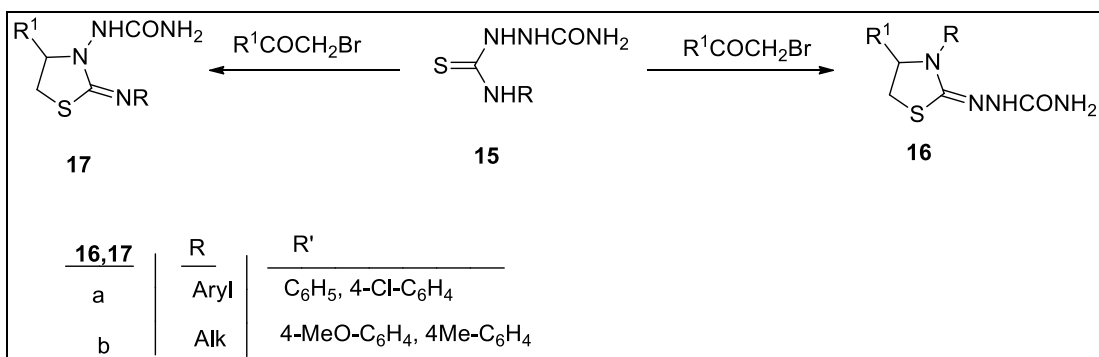
2.2.6.2. Heterosiklik halkaların sentezi

Wachtler ve ark., kaynayan metanol/etanol içinde tiyosemikarbazidin asit/baz katalizli siklokondenzasyon reaksiyonu ile pirazol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.38.) [105].



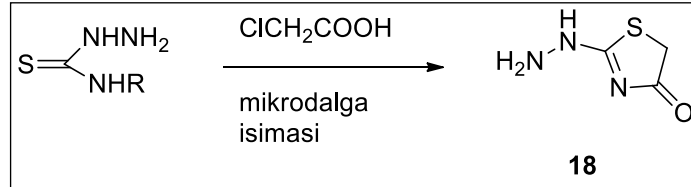
Şekil 2.38. Pirozol türevlerinin sentezi

Suni ve diğerleri, α -haloketonlu 1-alkil/aril-2-tiyobiüreler (**15**) tepkimesi yoluyla 3-alkil-4-aril-2-semikarbazono-4-tiazolin (**16**) ve 4-aril-2-arilimino-3-üreido-4-tiazolin (**17**) sentezini bildirdi. **16** ve **17**'nin bölgesel seçici oluşumu, 1-alkil/aril-2-tiyobiürelerin birinci konumundaki azot atomu üzerindeki yan grubunun yapısı ile açıklandı (Şekil 2.39.) [106].



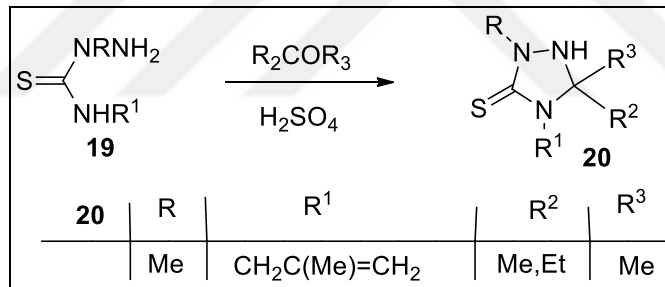
Şekil 2.39. 4-Ariltiazolin sentezi

2-Hidrazino tiazolidin-4-on (**18**), çözücüsüz bir sistemde mikrodalga ışıması altında tiyosemikarbazidin kloroasetik asit ile kondenzasyon reaksiyonu Heravi ve ark. tarafından hazırlanmıştır (Şekil 2.40.) [107].



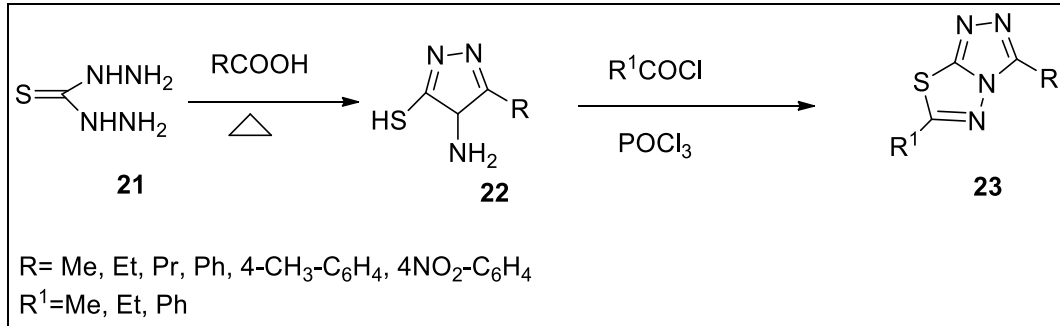
Şekil 2.40. 2-hidrazinotiazolidin-4-on Sentezi

Schulze ve ark. ile Invidiata ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda 2,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin, ketonlarla katalitik miktarda sülfürik asit varlığında siklokondensasyonunun, 1,2,4-triazolidin-5-tiyon türevlerini verdiği bilinmektedir. Böylece, 4-(2-metilallil)-2-fenil-tiyosemikarbazit (**19**) bileşiğinin ketonlarla asit katalizli reaksiyonu, 3,3-dimetil-4-(2-metilallil)-1-fenil-1,2,4-triazolidin-5-tionları (**20**) vermiştir (Şekil 2.41.) [108,109].



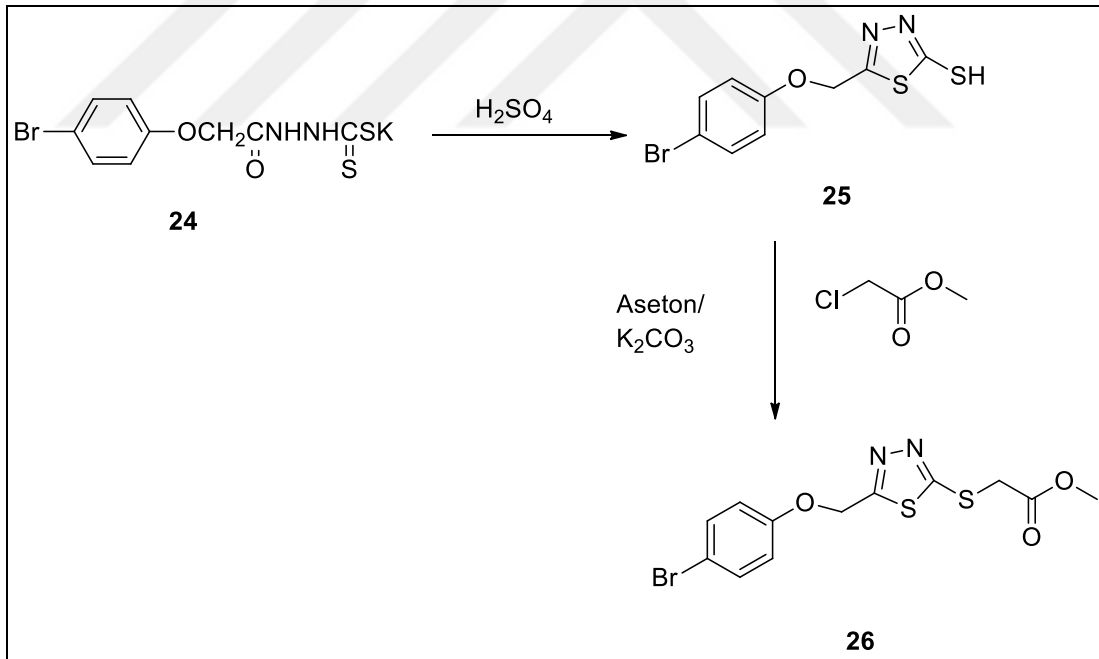
Şekil 2.41. 3,3-Dimetil-4-(2-metilallil)-1-fenil-1,2,4-triazolidin-5-tiyonların sentezi

Tiyokarbohidrazid (**21**) bileşiğinin alifatik ve aromatik karboksilik asitlerle çözücüsüz ortamda kondenzasyonu 3-alkil/aril-4-amino-5-merkpto-1,2,4-triazol (**22**) bileşiğini vermiştir. **22'** nin fosfor oksiklorür varlığında asit klorür ile işlenmesi sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazoller (**23**) sentezlenmiştir (Şekil 2.42.) [108,109].



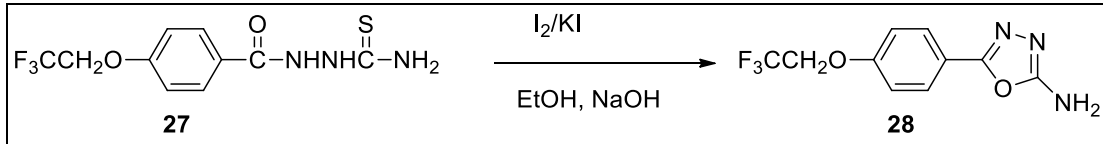
Şekil 2.42. [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazollerin sentezi

Hovsepiyan ve ark. tarafından yapılan araştırmada potasyum 2-(2-(4-bromofenoksi)asetil)hidrazin-karboditioat (**24**) bileşiğinin sülfürik asit ile ısıtılması, 5-((4-Bromofenoksi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (**25**) bileşiğini vermiştir. Bileşik **25**'in susuz potasyum karbonat içeren kaynayan aseton içinde metil kloroasetat ile alkilasyonu, metil 2-(5-((4-bromofenoksi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)asetatı (**26**) vermiştir (Şekil 2.43.) [110].



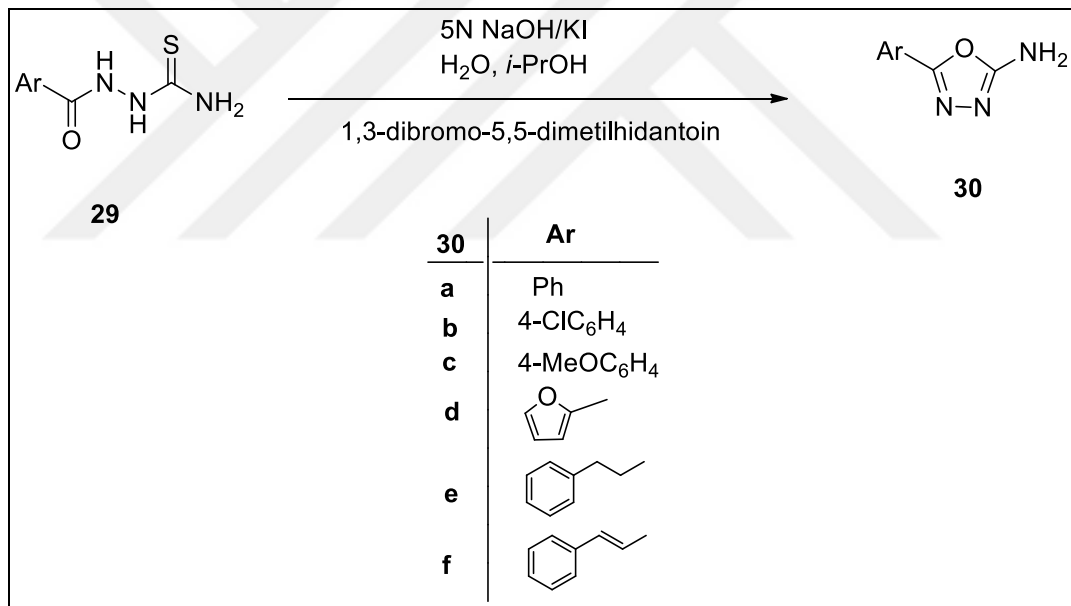
Şekil 2.43. Metil 2-(5-((4-Bromofenoksi)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-iltio) asetat sentezi

Zhang ve ark. 2-amino-5-[4-(2, 2, 2-trifloroetoksi)-fenil]-1,3,4-oksadiazol (**28**) bileşiğinin 4-benzotiyosemikarbazitin (**27**) oksidatif siklizasyon sentezini bildirmiştir (Şekil 2.44.) [98].



Şekil 2.44. 2-Amino-5-[4-(2',2',2'-trifluoroetoksi)-fenil]-1,3,4-oksadiazol sentezi

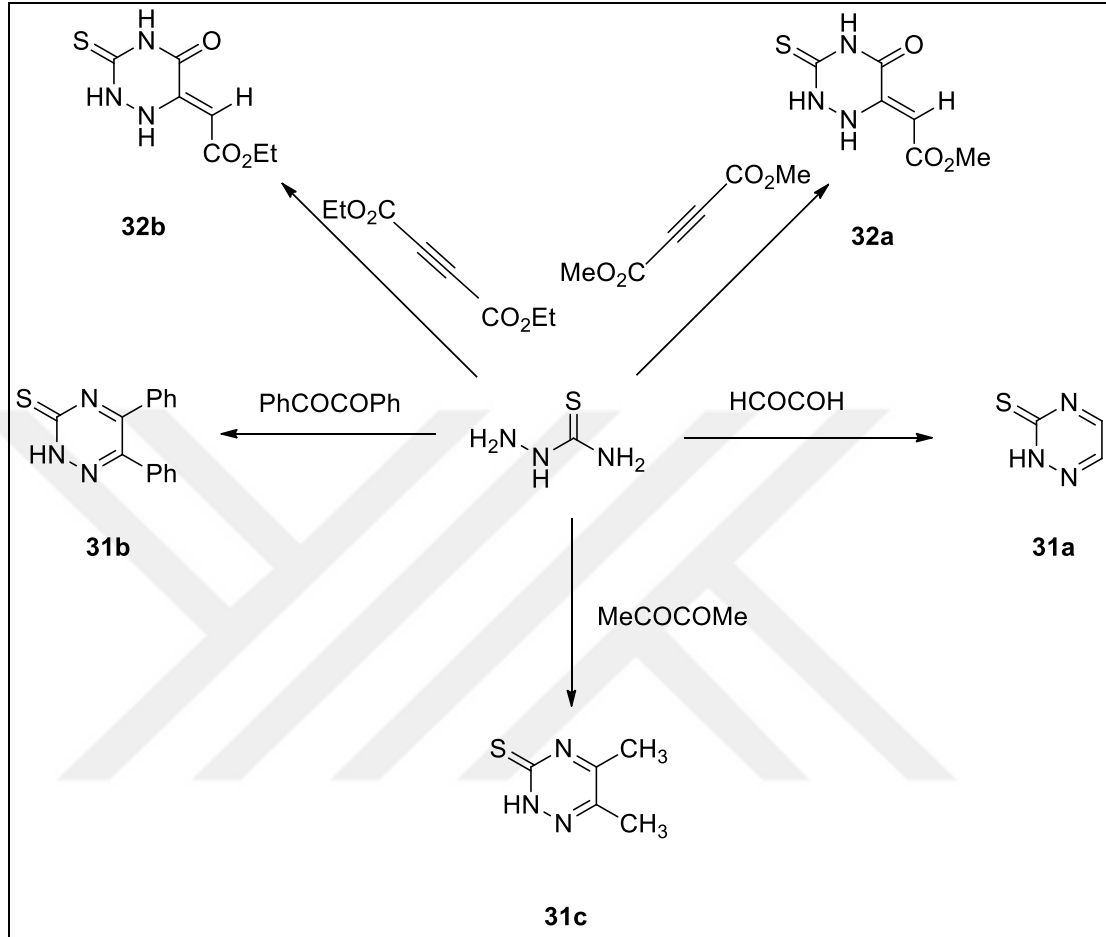
5-süstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazoller (**30**)'in tiyosemikarbazidin oksidasyonu yoluyla sentezi Rivera ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Potasyum iyodür varlığında birincil oksidan olarak 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin kullanılarak oksidatif siklizasyon, iyi verimle çeşitli 1,3,4-oksadiazolleri vermiştir. Bu metodolojide ticari olarak ucuz ve kolay işlenen bir oksidan kullanılır. Ariltiyosemikarbazit (**29**) ara maddesine, bir asit klorürün tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokulmasıyla kolayca erişilebilir (Şekil 2.45.) [97].



Şekil 2.45. 2-Amino-5-aril-1,3,4-oksadiazollerin sentezi

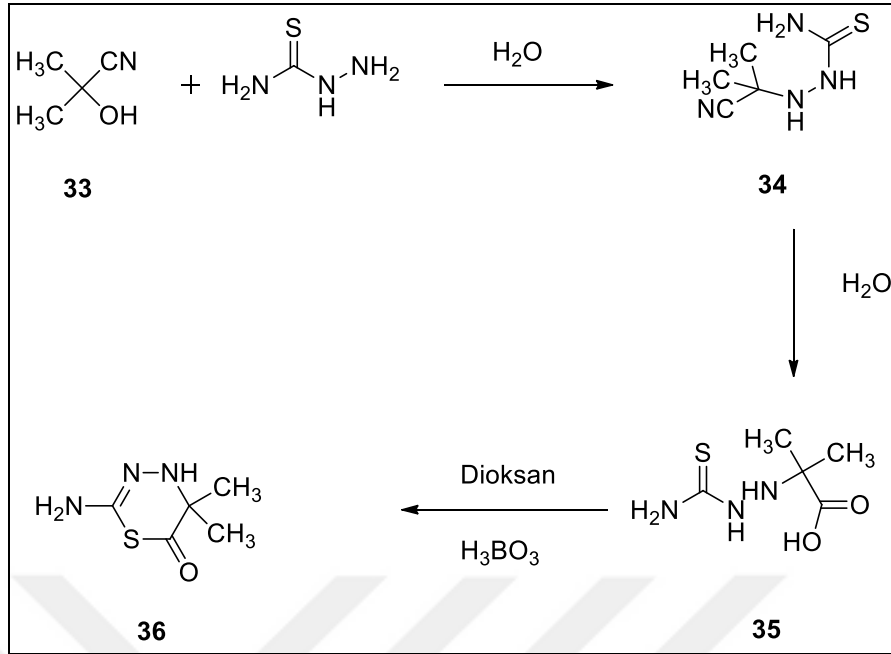
1,2,4-Triazinler **31a-c**, çözücüsüz bir ortamda mikrodalga ışıması altında tiyosemikarbazidin diketonlarla yoğunlaştırılması Heravi ve ark. tarafından hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin ayrıca çözelti içinde geleneksel ısıtma altında sentezi de bilinmektedir. Öte yandan, tiyosemikarbazidin dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ve dietil asetilendikarboksilat ile kaynayan metanol içinde veya çözücüsüz bir sistem içinde mikrodalga ışıması altında, sırasıyla etil 2-(5-okso-3-tiokso-1,2,4-triazinan-6-

iliden)asetat (**32a**) ve metil 2-(5-okso-3-tiokso-1,2,4-triazinan-6-iliden)asetat (**32b**) bileşiklerini vermiştir (Şekil 2.46.) [107].



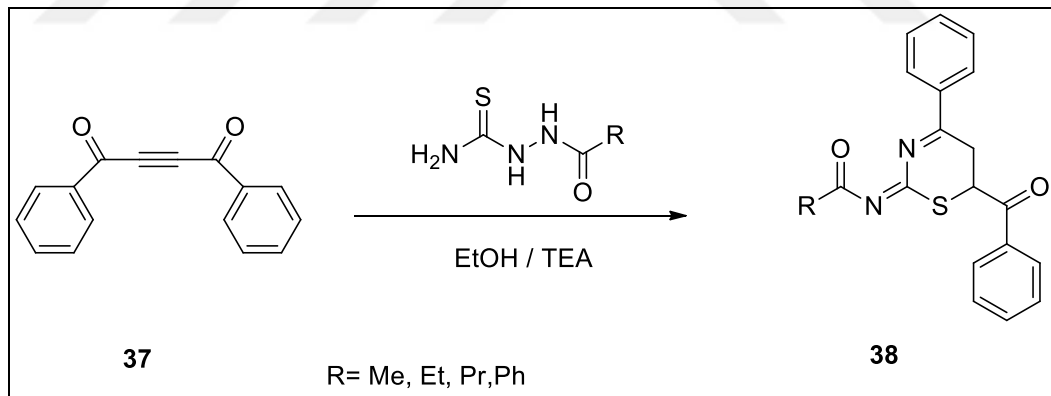
Şekil 2.46. 1,2,4-Triazinler sentezi

Kryl'sky ve ark. aseton siyanohidrin (**33**) su içinde tiyosemikarbazit ile ısıtıldığında, 2-metil-2-Tiyosemikarbazido-propanoik asitin (**34**) oluştuğunu bulmuşlardır. Nitril **34**'ün hidrolizi, asit türevi **35**'i verir. Son ürünün heterosiklizasyonu, 2-amino-5,5-dimetil-1,3,4-tiadiazin-6-on (**36**) verecek şekilde dioksan içinde borik asit (H_3BO_3) ile ısıtılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.47.) [111].



Şekil 2.47. 2-Amino-5,5-dimetil-1,3,4-tiadiazin sentezi

1,4-difenilbut-2-in-1,4-dion **37**'nin 4-açiltiyosemikarbazit ile reaksiyonu, 1,3-tiazinleri (**38**) %62-86 verimle vermektedir (Şekil 2.48.) [112].

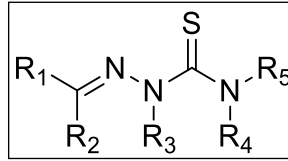


Şekil 2.48. 2-Aryoylimino-4-fenil-6-benzoil-1,3-tiazinlerin sentezi

Bu reaksiyonlar, tiyosemikarbazitlerin sentetik önemini açıkça göstermektedir. Kullanılan reaktiflere dayalı olarak birçok biyolojik olarak aktif heterosiklik bileşik elde edilmiştir. Bu, tiyosemikarbazitlerin, geniş bir spektruma sahip yeni, yüksek etkili farmasötiklerin tasarımında kullanılan işlevselleştirilmiş heterosiklik bileşiklerin sentezinde özellikle yararlı olabileceğini göstermektedir [91].

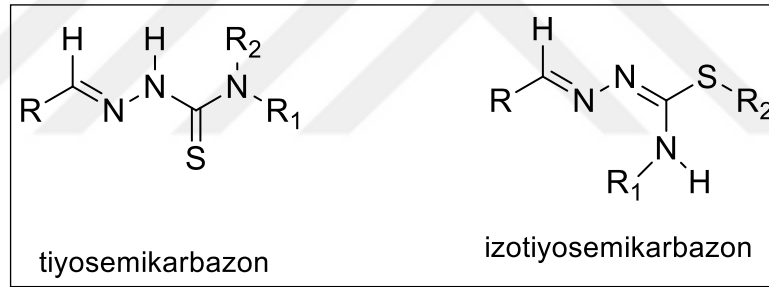
2.3. Tiyosemikarbazon

Tiyöüre türevlerinin geniş bir grubunu kapsayan tiyosemikarbazonlar, çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları için ilaç sektörünün ilgisini çekmektedirler. Şekil 2.49'da genel yapısı gösterilen tiyosemikarbazonun gösterdiği biyolojik aktiviteler, yapısında yer alan aldehit ve keton fonksiyonel grubundan ileri gelmektedir [113].



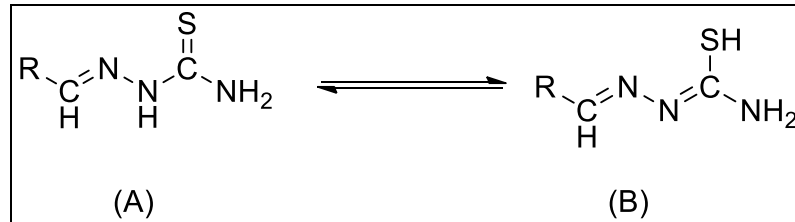
Şekil 2.49. Tiyosemikarbazonların genel yapısı

Tiyosemikarbazonlar başlıca iki türeve sahiptir: Bunlardan ilki tiyosemikarbazon diğeri izotiyosemikarbazon (Şekil 2.50.) [114].



Şekil 2.50. Tiyosemikarbazonların türevleri

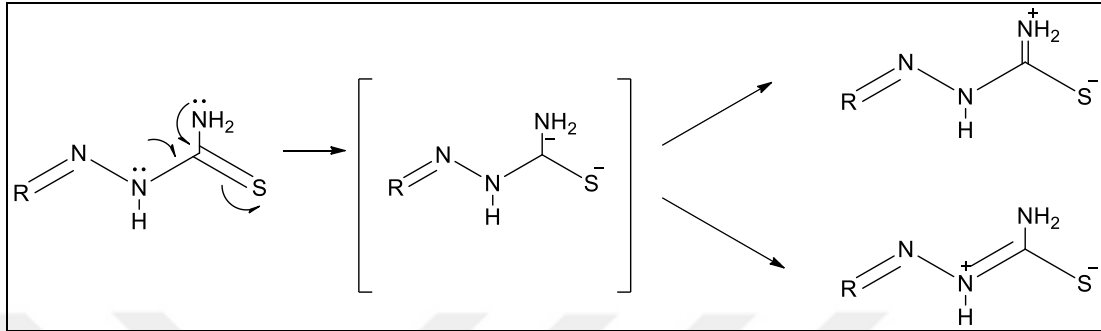
Tiyosemikarbazonlar, çözelti içerisinde tiyon (tiyoketo) ve tiyol (tiyoenol) tautomerlerinin bir denge karışımı halinde bulunurlar (Şekil 2.51.) [115,116].



Şekil 2.51. Tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol tautomerleri

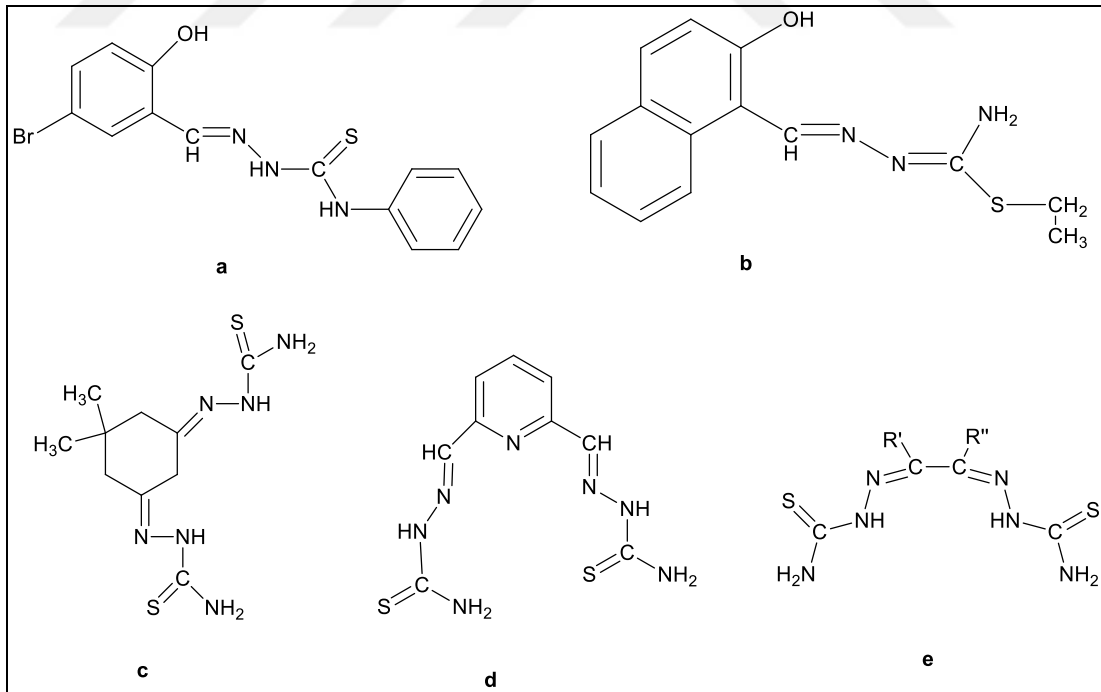
Tiyosemikarbazonlar katı fazda kararlıdır ve tiyon formunu tercih eder. Sıvı faza geçtiğinde çoğunlukla tiyol formunu tercih etmektedirler [117].

Tiyosemikarbazon bileşiklerinde yer alana azot atomlarının sahip olduğu π -elektronlarının delokalizasyonu, bu bileşiğe rezonans olma özelliği kazandırır (Şekil 2.52.) [118].



Şekil 2.52. Rezonans özellikli tiyosemikarbazon

Tiyosemikarbazonların sınıflandırılması mono-tiyosemikarbazonlar ve bis-tiyosemikarbazonlar şeklinde olmaktadır. Aşağıda örnekleri verilmiştir. Bis-tiyosemikarbazonların bir halka veya bir C-C bağı ile birleşen iki bölümü vardır (Şekil 2.53.) [119]



Şekil 2.53. (a) 5-Bromo – salisilaldehit – 4 – fenil - tiyosemikarbazon, (b) 2 – Hidroksi – 1 – naftaldehit – S – etil-tiyosemikarbazon, (c) 5,5 – Dimetil - 1,3 - sikloheksadion bis-tiyosemikarbazon, (d,e) Bis-tiyosemikarbazonlar

Tiyosemikarbazitlerin uygun aldehit ya da ketonlar ile kondenzasyonundan elde edilen bileşikler, tiyosemikarbazonlar sınıfını oluşturlar. Bu süreçte kullanılan aldehit veya ketonun çeşidine göre, tiyosemikarbazon bileşikleri, metal iyonları ile şelatlar oluşturabilirler. Bu şelatlar tek dişli, iki dişli veya çok dişli olabilir. Meydana gelen şelat kompleksleri renklidir ve bu sayede metal iyonlarının seçilmesini ve hassas olarak tayinini kolaylaştırır [120].



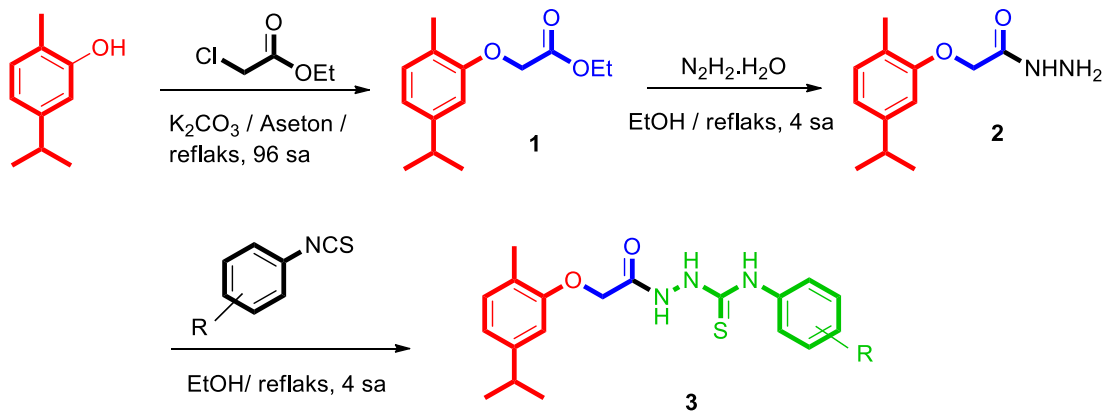
BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneyisel çalışmalar yapılırken; reaksiyonlar için gerekli tartımlar OHAUS ANALYTICAL marka hassas terazi kullanılarak, kurutma işlemleri için VACUCELL marka vakumlu etüvü kullanılmıştır. NMR spektrumları (^1H ve ^{13}C) 300 MHz frekansa sahip VARIAN marka INFINITY PLUS model cihaz ile elde edilmiştir. Deneyisel çalışmalarda SIGMA, FLUKA ve MERCK marka kimyasallar ve çözücüler kullanılmış ve yerli tedarikçilerden temin edilmiştir.

3.2. Deneyisel Çalışmalar

Biyolojik özellikleriyle bilinen ve doğal bir esansiyel yağ olan karvakrol bileşiği ilk basamakta asidik ortamda etil kloroasetat ile reaksiyona sokularak etilfenoksi asetat (1) türevi bileşik elde edilmiştir. İkinci basamakta, ester gurubu hidrazin ile yer değiştirilerek hidrazide dönüştürölüp, asetohidrazid (2) türevi bileşik sentezlenmiştir. Son basamakta ise asetohidrazid bileşiği değişik aril izotiyosiyanat türevleri ile muamele edilerek tiyosemikarbazit türevlerinin (3) eldesi tamamlanmıştır. Uygulanan sentez planı Şekil 3.1.'de verilmiştir.



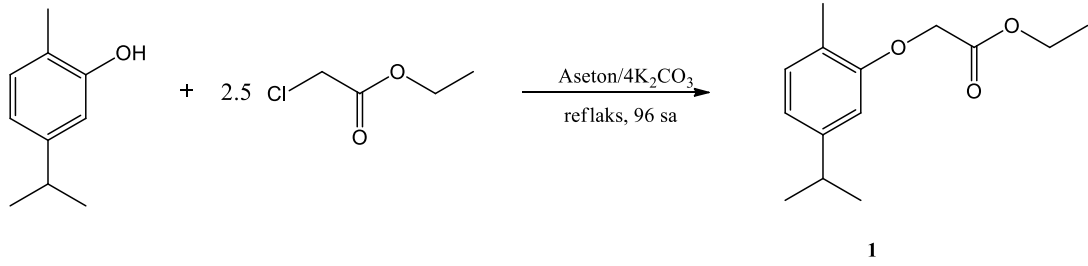
R: -2OCH₃; -2Br; -3OCH₃; -2F; -4NO₂; -3Br; -4CH₃; 2,4Cl; 4Cl; 4F; 3F

Şekil 3.1. Deneysel çalışma basamakları

Sentezlenen tiyosemikarbazit türevleri kristallendirme yöntemi kullanılarak saflaştırılmış ve molekül yapıları NMR spektroskopisi ile belirlenmiştir.

3.2.1. Etil 2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetat sentezi

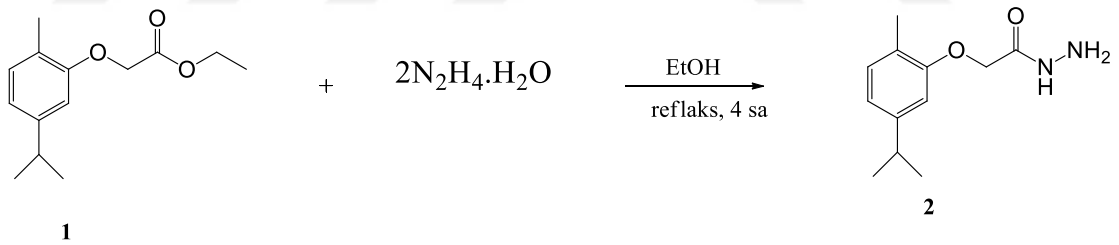
250 mL'lik bir balona karvakrol (6g, 39,94 mmol, K₂CO₃ (22,08g, 159,77 mmol) ve 100 mL aseton ilave edilerek 6 saat boyunca reflaks edildi. Ardından etil kloroasetat (12,24 g, 99,85 mmol) 2 saat boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon 96 saat sürdü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün dietil eter ile çözüldü ve su ile (5 x 30 mL) ekstrakte edildi. Eter fazı 0,1 M'lık sodyum hidroksit çözeltisi (1x30mL) ardından su (1x30 mL) ile yıkandı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözümü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. 7,05 g etil 2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetat (1) elde edildi. Elde edilen ürün herhangi bir saflaştırma işlemine gerek kalmadan ileriki reaksiyonlarda kullanıldı ve bileşik yapısı ¹H ve ¹³C NMR ile karakterize edildi (Şekil 3.2.) [121].



Şekil 3.2. 1 nolu bileşiğin sentezi

3.2.2. 2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetohidrazid eldesi

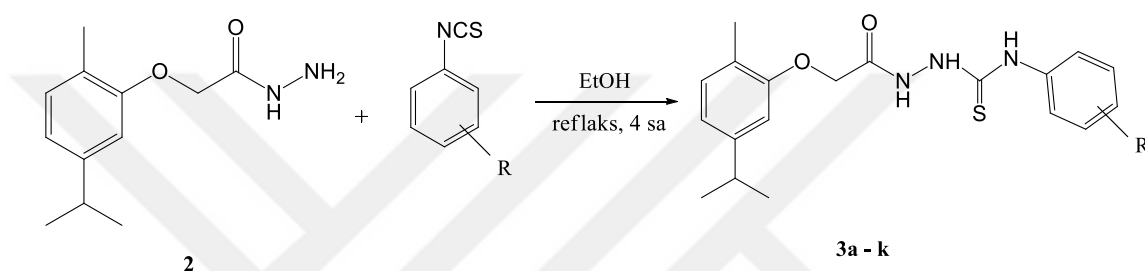
150 mL'lik balona etil-2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetat (**1**) (7,05 g, 29,87 mmol) alındı ve 50 mL EtOH ile çözüldü. Üzerine hidrazin monohidrat (2,99 g, 59,74 mmol) damla damla ilave edilerek 4 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında soğutuldu ve çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün dietil eter ile yıkandıktan sonra kurutuldu. 4,70 g 2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetohidrazid (**2**) elde edildi. Ürün ^1H ve ^{13}C NMR ile karakterize edildi (Şekil 3.3.) [122].



Şekil 3.3. 2 nolu bileşiğin sentezi

3.2.3. 2-(2- (5-izopropil – 2 - metilfenoksi) asetil) -N- arilhidrazinekarbotiyoamid türevlerinin sentezi için genel yöntem

50 mL'lik balona 2-metoksifenil izotiyosiyanat (0,37 g, 2,24mmol) alınarak 10 mL etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetohidrazid (2) (0,5 g, 2,25mmol) ilave edilerek 4 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında soğutuldu, oluşan karışım buza döküldü. Çökelti süzüldü ve etüvde kurutuldu. Etanolde kristallendirildi. Elde edilen türev yapıları NMR spektroskopisi yardımıyla karakterize edildi (Şekil 3.4.) [123].



Şekil 3.4. 3a-k bileşiklerinin sentezi için uygulanan genel yöntem

3.3. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verileri

2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetat (1): Açık kahve sıvı, %75 verim; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (dt, $J = 7.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.91 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.53 – 1.22 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.40, 156.08, 147.84, 130.73, 124.58, 119.27, 109.79, 65.85, 61.25, 34.06, 24.10 (2C), 15.83, 14.20.

2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetohidrazid (2): Beyaz katı, %71 verim, Erime Noktası: 97-98 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.85 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.99, 155.21, 148.44, 130.95, 123.78, 119.69, 109.74, 77.58, 77.16, 76.74, 67.08, 34.04, 24.07 (2C), 15.98.

2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)-N-(2-metoksifenil)hidrazinkarbotioamid (3a)
Krem katı, %82 verim, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (bs, 1H), 9.93 – 9.55 (m, 1H), 9.08 (bs, 1H), 7.74 – 7.49 (m, 1H), 7.22 – 6.99 (m, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.98 – 6.84 (m, 1H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.99 – 2.65 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.19, 165.52, 158.04, 155.96, 147.63, 135.81, 130.47, 127.75, 127.70, 124.45, 123.62, 123.53, 119.93, 118.65, 111.62, 110.16, 66.37, 55.77, 33.52, 24.05 (2C), 15.92.

N-(2-bromofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazinkarbotioamid (3b)
Krem katı, %74 verim, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 11.23 (bs, 1H), 10.32 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 6.93 (m, 2H), 6.93 – 6.56 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.94 – 2.77 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 176.28, 167.00, 154.76, 147.56, 136.40, 132.01, 130.28, 127.76, 126.87, 126.57, 123.51, 118.92, 109.16, 66.16, 33.39, 23.55 (2C), 15.63.

2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)-N-(3-metoksifenil)hidrazinkarbotioamid (3c)
Krem katı, %80 verim; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dt, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.50 – 6.38 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.72 – 2.49 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 182.57, 167.97, 159.05, 153.66, 147.54, 139.22, 130.23, 128.72, 123.4¹³⁷, 118.97, 118.87, 115.48, 109.95, 109.22, 66.24, 54.70, 33.32, 23.48 (2C), 15.54.

N-(2-florofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazinkarbotioamid (3d)
Krem katı, %93 verim, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 – 9.65 (m, 1H), 9.39 (bs, 1H), 8.27 – 7.51 (m, 1H), 7.09 (d, J = 29.6 Hz, 4H), 6.85 – 6.54 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 2.92 – 2.72 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 182.78, 168.81, 165.51, 156.57, 148.16, 131.00, 128.96, 127.71, 124.68, 124.10, 119.18, 116.53, 116.27, 110.72, 67.00, 34.06, 24.60 (2C), 16.47.

2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)-N-(4-nitrofenil)hidrazinkarbotioamid (3e)
 Sarı katı, %55 verim, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (d, J = 63.7 Hz, 3H), 7.84 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.61 – 2.42 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 188.11, 165.06, 156.05, 147.90, 144.32, 143.33, 130.73, 124.95 (2C), 123.73, 121.61 (2C), 118.97, 110.72, 66.61, 40.36, 40.08, 39.80, 39.52, 39.24, 38.96, 38.68, 33.68, 24.20 (2C), 14.13.

N-(4-florofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazinkarbotioamid (3f)
 Krem katı, %69 verim, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 10.05 (bs, 2H), 9.41 (bs, 1H), 7.71 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 6.91 (m, 3H), 6.91 – 6.60 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.98 – 2.74 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 180.44, 165.55, 161.88, 154.69, 147.18, 133.98, 129.89 (2C), 125.79, 123.11, 118.42, 114.12 (2C), 108.93, 66.01, 33.03, 23.25 (2C), 15.32.

N-(3-bromofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazinkarbotioamid (3g)
 Krem katı, %71 verim, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 10.12 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 12.1, 8.0 Hz, 3H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 – 6.64 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.84 (h, J = 6.7, 6.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 + DMSO- d_6) δ 180.09, 165.74, 154.45, 146.50, 139.27, 129.24 (2C), 128.40, 126.42 (2C), 122.48, 119.88, 117.64, 108.59, 65.47, 32.46, 22.77 (2C), 14.78.

2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)-N-(p-tolil)hidrazinkarbotioamid (3h)
 Krem katı, %85 verim, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 – 6.92 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.95 – 2.61 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.28 – 0.97 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.75, 169.11, 156.49, 148.24, 137.00 (2C), 131.08, 129.36 (3C), 124.09 (2C), 119.25, 110.68, 66.90, 34.02, 24.56 (2C), 21.18, 16.41.

N-(2,4-diklorofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazinkarbotioamid
(3i)

Krem katı, %86 verim, ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 11.16 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 9.24 (bs, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.9$, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 – 6.53 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.96 – 2.74 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 180.13, 166.20, 154.07, 145.70, 134.11, 130.94, 130.55, 130.28, 128.55, 127.04, 125.53, 121.62, 116.67, 108.05, 64.44, 31.69, 22.20 (2C), 14.12.

N-(4-klorofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazinkarbotioamid (3j)

Krem katı, %87 verim, ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 10.12 (bs, 1H), 9.73 (bs, $J = 28.7$ Hz, 2H), 7.56 – 7.27 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 – 6.59 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.90 – 2.64 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 180.72, 166.89, 154.44, 146.52, 136.49 (2C), 129.27, 126.88 (4C), 122.50, 117.66, 108.58, 65.49, 32.50, 22.81 (2C), 14.83.

N-(3-florofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazinkarbotioamid (3k)

Krem katı, %77 verim, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (bs, 1H), 9.96 – 9.60 (m, 2H), 7.65 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.18 (m, 2H), 7.14 – 6.88 (m, 2H), 6.83 – 6.63 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.94 – 2.69 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 180.89, 167.82, 163.21, 160.02, 155.92, 147.57, 141.02, 140.88, 130.40, 129.76, 123.46, 121.09, 118.58, 111.83, 110.09, 66.41, 33.46, 23.98 (2C), 15.86.

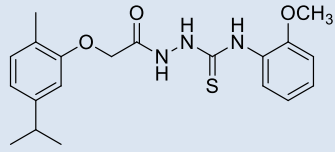
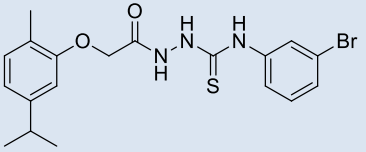
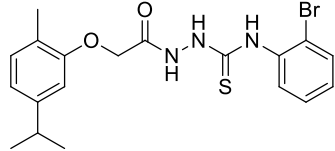
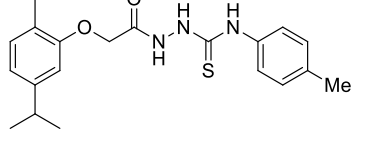
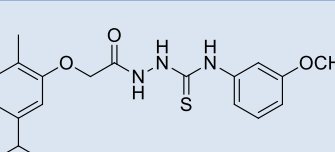
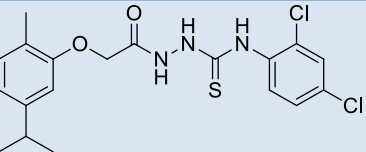
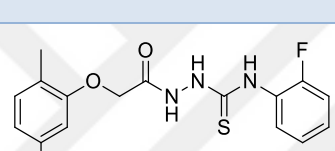
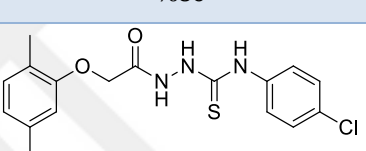
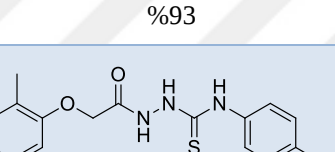
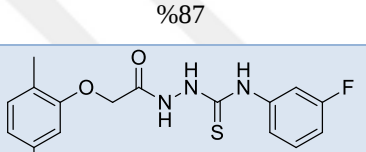
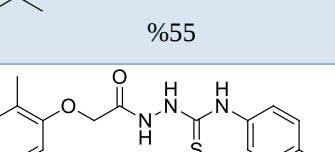
BÖLÜM 4. DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR

Yeni karvakrol bazlı tiyosemikarbazit türevlerinin sentezi için üç basamaklı bir sentez planı uygulandı. İlk olarak karvakrol ile 2-kloroetil asetat reaksiyona sokularak etilfenoksi asetat türevinin (1) sentezi gerçekleştirildi. Ham ürün ekstraksiyon sonrasında saf olarak elde edildi. Bu aşamada verim ise %75 olarak belirlendi. Bu bileşiğin asetat grubunun hidrazin ile yer değiştirmesi ile %71 verimle asetohidrazid türevi (2) sentezlendi. Ürün dietil eter çözücüsü ile yıkanarak saflaştırıldı. Son basamakta da 2 ve ilgili izosiyanat bileşiğinin etanol çözeltisi dört saat reflaks edildi. Reaksiyon karışımının buza dökülmesi ile **3a-k** bileşikler temiz bir şekilde elde edilmiş oldu. N-(2-florofenil)-2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)hidrazin karbotioamid kullanılarak elde edilen (**3d**) bileşiği %93 verim ile öne çıkmıştır. 2-(2-(5-izopropil-2-metilfenoksi)asetil)-N-(4-nitrofenil)hidrazinkarbotioamid kullanılarak elde edilen (**3e**) bileşiği ise %55 verime sahiptir. Tüm bileşikler katı fazda elde edilmiş olup, bileşikler ile ilgili detaylar Tablo 4.1.'de verilmiştir.

3a-k bileşikler biyolojik aktivite açısından umut vadetmektedir. Sentezlenen bileşikler yapılarında literatürde genel olarak karşılaşılan türevlerden farklı olarak bir fenoksi grubu da içerir, organik yapılarda bulunan heteroatomların rolü düşünüldüğünde biyolojik etkinliklerde özellikle artı etkisinin olacağı düşünülmektedir. Bu bileşiklerin değişik enzimlere karşı inhibisyon özelliklerinin araştırılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Ayrıca, metal kompleks oluşturma etkinlikleri de araştırılacaktır.

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşikler

Bileşik yapısı	Bileşik yapısı
3a  %82	3g  %71
3b  %74	3h  %85
3c  %80	3i  %86
3d  %93	3j  %87
3e  %55	3k  %77
3f  %69	

Bunun dışında bu türevlerden değişik heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi mümkündür. Bu bileşiklerin de sentezlenip enzim inhibisyonları ve antibakteriyel özellikleri gibi biyolojik etkinliklerinin araştırılması araştırma grubumuz tarafından belirlenen hedefler arasındadır.

KAYNAKLAR

- [1] Bora, R.E. Timol ve Karvakrol Eklentili Yeni Merkaptopropilamin Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2021.
- [2] Erensoy, G. Karvakrolden Hareketle Tiyoeter Grubu İçeren 1,2,4-Triazol Ve 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkileri. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2020.
- [3] Alyousef, M. İzole Sıçan Duodenum Düz Kasları Üzerinde Karvakrolün TRP Kanallarına Etkisi. Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2020.
- [4] Yu, H., Zhang, Z.L., Chen, J., Pei, A., Hua, F., Qian, X., vd. Carvacrol, a food-additive, provides neuroprotection on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice, PLoS One 3–10, 2012.
- [5] Sharifi-Rad, M., Varoni, E.M., Iriti, M., Martorell, M., Setzer, W.N., del Mar Contreras, M., vd. Carvacrol and human health: A comprehensive review. Phyther. Res., 2018 32:.
- [6] Yadav, G.D., Kamble, S.B. Synthesis of carvacrol by Friedel-Crafts alkylation of o-cresol with isopropanol using superacidic catalyst UDCaT-5, J. Chem. Technol. Biotechnol. 1499–1508, 2009.
- [7] Aristatile, B., Al-Numair, K.S., Al-Assaf, A.H., Pugalendi, K.V. Pharmacological effect of carvacrol on d-galactosamine-induced mitochondrial enzymes and DNA damage by single-cell gel electrophoresis, J. Nat. Med. 2011.
- [8] Guimarães, A.G., Oliveira, G.F., Melo, M.S., Cavalcanti, S.C.H., Antonioli, A.R., Bonjardim, L.R., vd. Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2010.
- [9] Aeschbach, R., Löliger, J., Scott, B.C., Murcia, A., Butler, J., Halliwell, B., vd. Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol, Food Chem. Toxicol. 1994.

- [10] Kaufmann, D., Dogra, A.K., Wink, M. Myrtenal inhibits acetylcholinesterase, a known Alzheimer target, *J. Pharm. Pharmacol.* 1368–1371, 2011.
- [11] Savelev, S.U., Okello, E.J., Perry, E.K. Butyryl- and Acetyl-cholinesterase Inhibitory Activities in Essential Oils of *Salvia* Species and Their Constituents, *Phyther. Res.* 2004.
- [12] Jukic, M., Politeo, O., Maksimovic, M., Milos, M., Milos, M. In vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone, *Phyther. Res.* 2007.
- [13] Orhan, I., Şener, B., Kartal, M., Kan, Y. Activity of Essential Oils and Individual Components against Acetyl- and Butyrylcholinesterase, *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. C J. Biosci.* 2008.
- [14] Melo, F.H.C., Moura, B.A., de Sousa, D.P., de Vasconcelos, S.M.M., Macedo, D.S., Fonteles, M.M. de F., vd. Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: Involvement of dopaminergic system, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2011.
- [15] Marchand, F., Perretti, M., McMahon, S.B. Role of the immune system in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2005 6:.
- [16] Hotta, M., Nakata, R., Katsukawa, M., Hori, K., Takahashi, S., Inoue, H. Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression, *J. Lipid Res.* 132–139, 2010.
- [17] Joca, H.C., Vieira, D.C.O., Vasconcelos, A.P., Araújo, D.A.M., Cruz, J.S. Carvacrol modulates voltage-gated sodium channels kinetics in dorsal root ganglia, *Eur. J. Pharmacol.* 2015.
- [18] Silva, E.R., de Carvalho, F.O., Teixeira, L.G.B., Santos, N.G.L., Felipe, F.A., Santana, H.S.R., vd. Pharmacological Effects of Carvacrol in In vitro Studies: A Review, *Curr. Pharm. Des.* 2018.
- [19] Earley, S., Gonzales, A.L., Garcia, Z.I. A dietary agonist of transient receptor potential cation channel V3 elicits endothelium-dependent vasodilation, *Mol. Pharmacol.* 2010.
- [20] Aydin, Y., Kutlay, Ö., Ari, S., Duman, S., Uzuner, K., Aydin, S. Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats, *Planta Med.* 2007.

- [21] Menezes, P.M.N., Brito, M.C., de Paiva, G.O., dos Santos, C.O., de Oliveira, L.M., de Araújo Ribeiro, L.A., vd. Relaxant effect of *Lippia origanoides* essential oil in guinea-pig trachea smooth muscle involves potassium channels and soluble guanylyl cyclase, *J. Ethnopharmacol.* 2018.
- [22] Zeytinoglu, M., Aydin, S., Ozturk, Y., Husnu, K., Baser, C. Inhibitory effects of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rats, *Acta Pharm. Turc.* 1998.
- [23] He, L., Mo, H., Hadisusilo, S., Qureshi, A.A., Elson, C.E. Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas in vitro and in vivo, *J. Nutr.* 1997.
- [24] Akalin, G., İncesu, Z. The Effects of Carvacrol on Apoprosis of H-RAS and N-RAS Transformed Cell Lines, *Turk J. Pharm. Sci* 105–116, 2011.
- [25] Zeytinoglu, H., İncesu, Z., Baser, K.H.C. Inhibition of DNA synthesis by carvacrol in mouse myoblast cells bearing a human N-ras oncogene, *Phytomedicine* 2003.
- [26] Arunasree, K.M. Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231, *Phytomedicine* 581–588, 2010.
- [27] Chan, A.S.L., Pang, H., Yip, E.C.H., Tam, Y.K., Wong, Y.H. Carvacrol and eugenol differentially stimulate intracellular Ca²⁺ mobilization and mitogen-activated protein kinases in Jurkat T-cells and monocytic THP-1 cells, *Planta Med.* 2005.
- [28] Cho, S., Choi, Y., Park, S., Park, T. Carvacrol prevents diet-induced obesity by modulating gene expressions involved in adipogenesis and inflammation in mice fed with high-fat diet, *J. Nutr. Biochem.* 2012.
- [29] Widberg, C.H., Newell, F.S., Bachmann, A.W., Ramnoruth, S.N., Spelta, M.C., Whitehead, J.P., vd. Fibroblast growth factor receptor 1 is a key regulator of early adipogenic events in human preadipocytes, *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 2009.
- [30] Bernstein, D.I. The changing epidemiology of rotavirus gastroenteritis. Introduction. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009 28:.
- [31] Ribas Pilau, M., Alves, S.H., Weiblen, R., Arenhart, S., Cueto, A.P., Lovato, L.T. Antiviral activity of the *lippia graveolens* (mexican oregano) essential oil and its main compound carvacrol against human and animal viruses, *Brazilian J. Microbiol.* 1616–1624, 2011.

- [32] Vimalanathan, S., Hudson, J. Anti-Influenza virus activities of commercial oregano oils and their carriers, *J. Appl. Pharm. Sci.* 2012.
- [33] Sökmen, M., Serkedjieva, J., Daferera, D., Gulluce, M., Polissiou, M., Tepe, B., vd. In vitro antioxidant, antimicrobial, and antiviral activities of the essential oil and various extracts from herbal parts and callus cultures of *Origanum acutidens*, *J. Agric. Food Chem.* 2004.
- [34] Gilling, D.H., Kitajima, M., Torrey, J.R., Bright, K.R. Antiviral efficacy and mechanisms of action of oregano essential oil and its primary component carvacrol against murine norovirus, *J. Appl. Microbiol.* 2014.
- [35] Chavan, P.S., Tupe, S.G. Antifungal activity and mechanism of action of carvacrol and thymol against vineyard and wine spoilage yeasts, *Food Control* 2014.
- [36] Ultee, A., Bennik, M.H.J., Moezelaar, R. The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*, *Appl. Environ. Microbiol.* 2002.
- [37] Arsi, K., Donoghue, A.M., Venkitanarayanan, K., Kollanoor-Johny, A., Fanatico, A.C., Blore, P.J., vd. The Efficacy of the natural plant extracts, thymol and carvacrol against campylobacter colonization in broiler chickens, *J. Food Saf.* 2014.
- [38] Friedman, M., Henika, P.R., Mandrell, R.E. Bactericidal activities of plant essential oils and some of their isolated constituents against *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella enterica*, *J. Food Prot.* 2002.
- [39] Soković, M., Tzakou, O., Pitarokili, D., Couladis, M. Antifungal activities of selected aromatic plants growing wild in Greece, *Nahrung - Food* 2002.
- [40] Canbek, M., Uyanoglu, M., Bayramoglu, G., Senturk, H., Erkasap, N., Koken, T., vd. Urban & Fischer, . Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver, *Phytomedicine* 447–452, 2008.
- [41] Burt, S.A., Fledderman, M.J., Haagsman, H.P., van Knapen, F., Veldhuizen, E.J.A. Inhibition of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis on agar and raw chicken by carvacrol vapour, *Int. J. Food Microbiol.* 2007.
- [42] Burt, S.A., Vlieland, R., Haagsman, H.P., Veldhuizen, E.J.A. Increase in activity of essential oil components carvacrol and thymol against *Escherichia coli* O157:H7 by addition of food stabilizers, *J. Food Prot.* 2005.

- [43] Karkabounas, S., Sofis, G., Evangelou, A. Implication of free radicals in platelet aggregation: antiplatelet effects of free radical scavengers ex vivo, *Ep. Klin Farm. Farmakokin* 84–91, 1996.
- [44] Evangelou, A., Kalpouzos, G., Karkabounas, S., Liasko, R., Nonni, A., Stefanou, D., vd. Dose-related preventive and therapeutic effects of antioxidants-anticarcinogens on experimentally induced malignant tumors in Wistar rats, *Cancer Lett.* 1997.
- [45] Aydin, S., Öztürk, Y., Beis, R., Hüsnü Can Başer, K. Investigation of *Origanum onites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* essential oils for analgesic activity, *Phyther. Res.* 1996.
- [46] Aslim, B., Yucel, N. In vitro antimicrobial activity of essential oil from endemic *Origanum minutiflorum* on ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* spp., *Food Chem.* 602–606, 2008.
- [47] Kordali, S., Cakir, A., Ozer, H., Cakmakci, R., Kesdek, M., Mete, E. Bioresources Technol, . Antifungal, phytotoxic and insecticidal properties of essential oil isolated from Turkish *Origanum acutidens* and its three components, carvacrol, thymol and p-cymene, *Bioresources Technol.* 8788–8795, 2008.
- [48] Landa, P., Kokoska, L., Pribylova, M., Vanek, T., Marsik, P. In vitro anti-inflammatory activity of carvacrol: Inhibitory effect on COX-2 catalyzed prostaglandin E2 biosynthesis, *Arch. Pharm. Res.* 2009.
- [49] Guarda, A., Rubilar, J.F., Miltz, J., Galotto, M.J. Elsevier, . The antimicrobial activity of microencapsulated thymol and carvacrol, *Int. J. Food Microbiol.* 144–150, 2011.
- [50] Safaei-Ghomi, J., Ebrahimabadi, A.H., Djafari-Bidgoli, Z., Batooli, H. Elsevier, . GC/MS analysis and in vitro antioxidant activity of essential oil and methanol extracts of *Thymus caramanicus* Jalas and its main constituent carvacrol, *Food Chem.* 1524–1528, 2009.
- [51] Wagner, H., Wierer, M., Bauer, R. In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds, *Planta Med.* 1986.
- [52] Marsik, P., Kokoska, L., Landa, P., Nepovim, A., Soudek, P., Vanek, T. In vitro inhibitory effects of thymol and quinones of *Nigella sativa* seeds on cyclooxygenase-1- and -2-catalyzed prostaglandin E2 biosyntheses, *Planta Med.* 2005.

- [53] Sosa, S., Altinier, G., Politi, M., Braca, A., Morelli, I., Della Loggia, R. Extracts and constituents of *Lavandula multifida* with topical anti-inflammatory activity, *Phytomedicine* 2005.
- [54] Wang, K., Jiang, S., Pu, T., Fan, L., Su, F., Ye, M. Antifungal activity of phenolic monoterpenes and structure-related compounds against plant pathogenic fungi, *Nat. Prod. Res.* 2019.
- [55] Narkhede, H.P., More, U.B., Dalal, D.S., Mahulikar, P.P. Solid-supported synthesis of bio-active carvacrol compounds using microwaves, *Synth. Commun.* 2008.
- [56] Wang, K., Jiang, S., Yang, Y., Fan, L., Su, F., Ye, M. Synthesis and antifungal activity of carvacrol and thymol esters with heteroaromatic carboxylic acids, *Nat. Prod. Res.* 2019.
- [57] Bytyqi-Damoni, A., Kestane, A., Taslimi, P., Tuzun, B., Zengin, M., Bilgicli, H.G., vd. Novel carvacrol based new oxypropanolamine derivatives: Design, synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies, *J. Mol. Struct.* 1–12, 2020.
- [58] Chen, G.Q., Sun, D., Yang, J.M., Zhang, S., Tian, Y.E., Che, Z.P., vd. Taylor & Francis, . Synthesis of sulfonate derivatives of carvacrol and thymol as anti-oomycetes agents, *J. Asian Nat. Prod. Res.* 692–702, 2021.
- [59] Musalov, M. V., Potapov, V.A., Yakimov, V.A., Musalova, M. V., Maylyan, A.A., Zinchenko, S. V., vd. A regioselective synthesis of novel functionalized organochalcogen compounds by chalcogenocyclofunctionalization reactions based on Chalcogen halides and natural products, *Molecules* 2021.
- [60] Türk, S. Bazı Yeni Tiyosemikarbazitler Ve Bunlardan Türetilen 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2019.
- [61] Fischer, E. John Wiley & Sons, Ltd, . Ueber die Hydrazinverbindungen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 316–339, 1882.
- [62] Aly, A.A., Hassan, A.A., AbdEl-latif, E.S.S.M. HeteroCorporation, . An Update of the Use of Thiocarbohydrazides and Thiosemicarbazides in the Preparation of Heterocycles and Their Biological Importance, *J. Heterocycl. Chem.* 2196–2223, 2018.

- [63] Karagöz, Z. Yeni Tiyosemikarbazit Türevi Ligandların Komplekslerinin Sentezi ve Antitümör Özelliklerinin İncelenmesi. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2011.
- [64] Plumitallo, A., Cardia, M.C., Distinto, S., DeLogu, A., Maccioni, E. Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some new 1-benzoyl-isothiosemicarbazides, *Farmaco* 2004.
- [65] Yamazaki, C. The Structure of Isothiosemicarbazones, .
- [66] Mustafa, S.M., Nair, V.A., Chittoor, J.P., Krishnapillai, S. Synthesis of 1,2,4-Triazoles and Thiazoles from Thiosemicarbazide and Its Derivatives, *ChemInform* 2005.
- [67] Genel, A.Y. Bazı S-alkil ve S-aril İzotiyosemikarbazonların d5-10 Metal İyonları ile Verdiği Komplekslerin Spektroskopik Yöntemle İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 1999.
- [68] Mostafa, S.I., Bekheit, M.M., El-Agez, M.M., Thompson, L.K., Efvenson, E.M. Synthesis, Spectral, Magnetic and Thermal Studies of 1-Phenylacetyl-4-Phenyl-3-Thiosemicarbazide Complexes, *Synth. React. Inorg. Met. Chem.* 2000.
- [69] Shashidhar, Shivakumar, K., Halli, M.B. Synthesis, characterization and antimicrobial studies on metal complexes with a naphthofuran thiosemicarbazide derivatives, *J. Coord. Chem.* 2006.
- [70] Emara, A.A.A., Seleem, H.S., Madyan, A.M. Synthesis, spectroscopic investigations, and biological activity of metal complexes of N-benzoylthiosemicarbazide, *J. Coord. Chem.* 2009.
- [71] Angelusiu, M.V., Almajan, G.L., Rosu, T., Negoiu, M., Almajan, E.R., Roy, J. Copper(II) and uranyl(II) complexes with acylthiosemicarbazide: Synthesis, characterization, antibacterial activity and effects on the growth of promyelocytic leukemia cells HL-60, *Eur. J. Med. Chem.* 2009.
- [72] Koçak, E. Bazı 5-Kloro-2-Benzoksazolinon Tiyosemikarbazit, 1,3,4-Tiyadiazol Ve 1,2,4-Triazol- 5-Tiyon Türevleri Üzerinde Çalışmalar. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2018.
- [73] Dincel, E., Guzeldemirci, N. Synthesis and computer - aided drug design studies of novel thiosemicarbazide derivatives as potent and target - oriented anti - cancer agents, *Med. Sci. | Int. Med. J.* 305, 2020.

- [74] Vasoya, S.L., Paghdar, D.J., Chovatia, P.T., Joshi, H.S. Synthesis of some New Thiosemicarbazide and 1,3,4-Thiadiazole Heterocycles Bearing Benzo[b]Thiophene Nucleus as a Potent Antitubercular and Antimicrobial Agents, J. Sci. Islam. Repub. Iran 2005.
- [75] Sheikhy, M., Jalilian, A.R., Novinrooz, A., Motamedi-Sedeh, F. Synthesis and *in vitro* antibacterial evaluation of some thiosemicarbazides and thiosemicarbazones, J. Biomed. Sci. Eng. 2012.
- [76] Küçükgülzel, Ş.G., Küçükgülzel, I., Tatar, E., Rollas, S., Şahin, F., Güllüce, M., vd. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents, Eur. J. Med. Chem. 2007.
- [77] El-Sabbagh, O.I., El-Sadek, M.E., Lashine, S.M., Yassin, S.H., El-Nabtity, S.M. Synthesis of new 2(1H)-quinoxalinone derivatives for antimicrobial and antiinflammatory evaluation, Med. Chem. Res. 2009.
- [78] Plech, T., Wujec, M., Siwek, A., Kosikowska, U., Malm, A. Elsevier Masson SAS, . Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety, Eur. J. Med. Chem. 241–248, 2011.
- [79] Siwek, A., Stefanska, J., Dzitko, K., Ruszczak, A. Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against *Candida* species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives, J. Mol. Model. 2012.
- [80] Paneth, A., Sta, czek, P., Plech, T., Strzelczyk, A., Dzitko, K., Wujec, M., vd. Biological evaluation and molecular modelling study of thiosemicarbazide derivatives as bacterial type IIA topoisomerases inhibitors, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2016.
- [81] Klayman, D.L., Scovill, J.P., Bartosevich, J.F., Bruce, J. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 5. 1-[1-(2-Pyridyl)ethyl]-3-thiosemicarbazides as Potential Antimalarial Agents¹², J. Med. Chem. 1983.
- [82] Alagarsamy, V., Parthiban, P. Synthesis and antibacterial activity of some novel 1-(4-OXO-3-BUTYL-3H-quinazolin-2-YL)-4-(substituted) thiosemicarbazides, Rasayan J. Chem. 2011.
- [83] Cesur, N.C.Z. Some imidazo[1,2- α] pyridine derivatives as possible antimycobacterials, İstanbul Üniversitesi Eczac. Fakültesi Derg. 39–45, 2015.

- [84] Sahin, G., Palaska, E., Kelicen, P., Demirdamar, R., Altinok, G. Editio Cantor Verlag GmbH, . Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones and their anti-inflammatory activities, *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 478–484, 2001.
- [85] Siwek, A., Stączek, P., Wujec, M., Bielawski, K., Bielawska, A., Paneth, P. Springer, . Cytotoxic effect and molecular docking of 4-ethoxycarbonylmethyl-1-(piperidin-4-ylcarbonyl)-thiosemicarbazide—a novel topoisomerase II inhibitor, *J. Mol. Model.* 1319, 2013.
- [86] Zhang, H.J., Qian, Y., Zhu, D. Di, Yang, X.G., Zhu, H.L. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 4702–4708, 2011.
- [87] Cihan Üstündag, G., Gürsoy, E., Naesens, L., Ulusoy Güzeldemirci, N., Çapan, G. Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones, *Bioorganic Med. Chem.* 2016.
- [88] Iradyan, M.A., Iradyan, N.S., Stepanyan, G.M., Arsenyan, F.G., Paronikyan, G.M., Darbinyan, G.A., vd. Imidazole derivatives. XXIX. Synthesis and biological activity of thiosemicarbazides and hydrazonohydrazides of 4-nitroimidazole-5-thioacetic acids, *Pharm. Chem. J.* 2003.
- [89] Dilanyan, É.R., Ovsepyan, T.R., Arsenyan, F.G., Agaronyan, A.A. Synthesis and pharmacological activity of new 1,4-substituted thiosemicarbazides, *Pharm. Chem. J.* 1999.
- [90] Khan, K.M., Saify, Z.S., Khan, M.Z., Zia-Ullah, A., Choudhary, M.I., Atta-ur-Rahman, A., vd. Synthesis of coumarin derivatives with cytotoxic, antibacterial and antifungal activity, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2004.
- [91] Metwally, M.A., Bondock, S., El-Azap, H., Kandeel, E.-E.M. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions, 2011.
- [92] Mustafa, S., Nair, V., Chittoor, J., Krishnapillai, S. Synthesis of 1, 2, 4-Triazoles and Thiazoles from Thiosemicarbazide and its Derivatives, *Mini. Rev. Org. Chem.* 2005.
- [93] Terzioglu Klip, N., Capan, G., Gursoy, A., Uzun, M., Satana, D. Synthesis, structure, and antifungalevaluation of some novel 1,2,4-triazolylmercaptoacetylthiosemicarbazide and 1,2,4-triazolylmercaptomethyl-1,3,4-thiadiazoleanalogs, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 126–131, 2010.

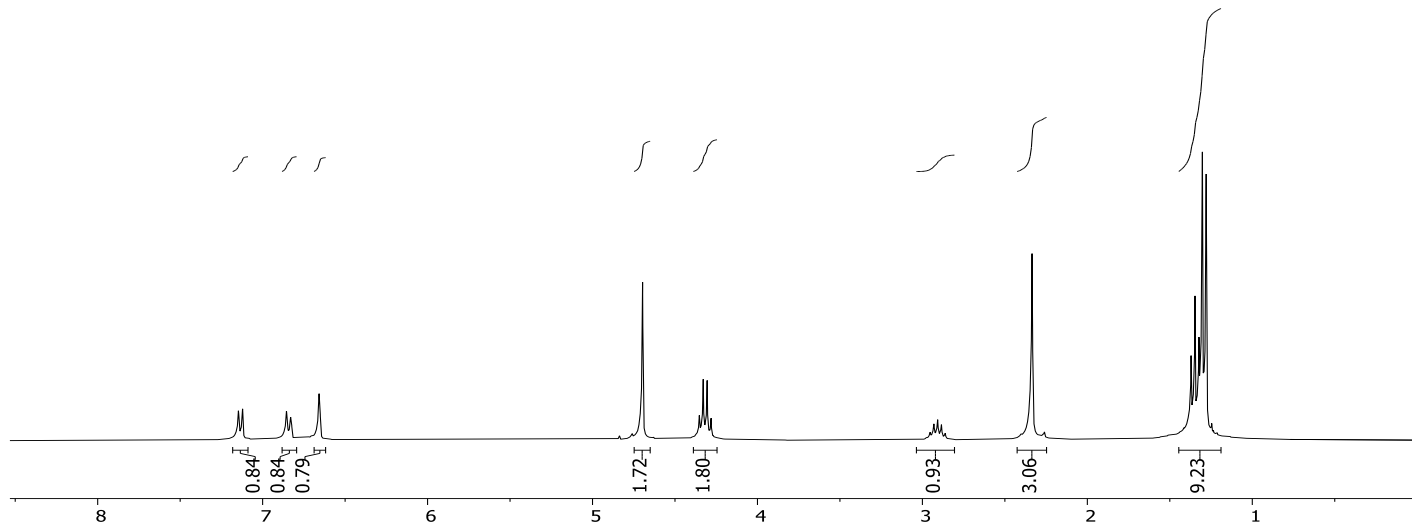
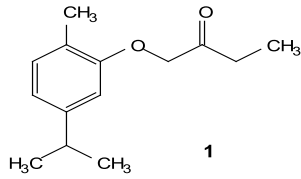
- [94] Moise, M., Sunel, V., Profire, L., Popa, M., Desbrieres, J., Peptu, C. Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine moiety, *Molecules* 2621–2631, 2009.
- [95] Jalihal, P.C., Sharabasappa, S., Kilarimath, B. Synthesis and antimicrobial activity of some new 2,5 disubstituted 1,2,4-triazoles, *Orient. J. Chem.* 1023–1028, 2009.
- [96] Spalińska, K., Foks, H., Kedzia, A., Wierzbowska, M., Kwapisz, E., Gebeska, A., vd. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements Synthesis and Antibacterial Activity of Substituted Thiosemicarbazides and of 1,3,4-Thiadiazole or 1,2,4-Triazole Derivatives, 2007.
- [97] Rivera, N.R., Balsells, J., Hansen, K.B. Synthesis of 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles using 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin as oxidant, *Tetrahedron Lett.* 4889–4891, 2006.
- [98] Zhang, R., Qian, X., Li, Z. Elsevier, . Syntheses and characterization of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles containing trifluoroethoxy groups, *J. Fluor. Chem.* 39–43, 1999.
- [99] Beyer, H., Honeck, H., Reichelt, L. Über Thiazole und 1.3.4-Thiadiazine, XLVII. Zur Reaktivität von 2-Dimethylamino-1.3.4-thiadiazinen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 45–54, 1970.
- [100] Campaigne, E., Selby, T.P. John Wiley & Sons, Ltd, . Thiazoles and thiadiazines. The condensation of ethyl 4-chloroacetoacetate with thiosemicarbazide, *J. Heterocycl. Chem.* 401–411, 1978.
- [101] El-Zahar, M.I., Abd El-Karim, S.S., Anwar, M.M. Synthesis and Cytotoxicity Screening of Some Novel Benzofuranoyl-pyrazole Derivatives against Liver and Cervix Carcinoma Cell Lines, .
- [102] Saiz, C., Pizzo, C., Manta, E., Wipf, P., Mahler, S.G. Pergamon, . Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones, *Tetrahedron Lett.* 901–904, 2009.
- [103] Aanandhi, M.V., George, S. Synthesis and analgesic activity of 1- (1- ((substituted) (substituted pyridin-2-yl) thiosemicarbazide, 337–342, 2008.
- [104] Muthukumar, V.A., George, S., Vaidhyalingam, V. *Biol Pharm Bull.* . Synthesis and pharmacological evaluation of 1-(1-((substituted)methyl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridin-2-yl)thiosemicarbazide, *Biol. Pharm. Bull.* 1461–1464, 2008.

- [105] Wachtler, P., Heuer, L., Kugler, M., Schrage, H. Medicaments containing 1-thiocarbamoyl-5-hydroxy-pyrazoles and their use as agents for combating septic shock, 5,672,617, 1997.
- [106] Suni, M.M., Nair, V.A., Joshua, C.P. Georg Thieme Verlag, . Synthesis of ureidothiazolines, Synlett 409–411, 2001.
- [107] Heravi, M.M., Nami, N., Oskooie, H.A., Hekmatshoar, R. Taylor & Francis Group, . One-Pot Synthesis of Some Nitrogen and Sulfur Heterocycles Using Thiosemicarbazide Under Microwave Irradiation in a Solventless System, <http://dx.doi.org/10.1080/104265090968992> 87–91, 2007.
- [108] Schulze, K., Richter, C., Ludwig, R. Pergamon, . Neue triazolinthione durch kohlenwasserstoff-eliminierung aus tetrasubstituierten triazolidinthionen, Tetrahedron Lett. 2369–2370, 1989.
- [109] Invidiata, F.P., Furno, G., Simoni, D., Lampronti, I., Musiu, C., Milia, C., vd. 3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles: synthesis and evaluation for antimicrobial and antiviral activity. III., Farmaco 259–261, 1997.
- [110] Hovsepian, T.R., Dilanian, E.R., Engoyan, A.P., Melik-Ohanjanian, R.G. Springer, . Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazoles and 1,3,4-Thiadiazoles, Chem. Heterocycl. Compd. 2004 409 1194–1198, 2004.
- [111] Kryl'sky, D. V., Shikhaliev, K.S., Pigarev, V. V., Solovyev, A.S. Springer, . Reaction of Acetone Cyanohydrin with Thiosemicarbazide, Chem. Heterocycl. Compd. 2002 388 992–993, 2002.
- [112] Hassan, A.A., Ibrahim, Y.R., Shawky, A.M. Taylor & Francis, . Indazole, oxathiadiazole, and thiadiazine derivatives from thiosemicarbazides, <http://dx.doi.org/10.1080/17415990701230596> 211–222, 2007.
- [113] Hu, K., Yang, Z.H., Pan, S.S., Xu, H.J., Ren, J. Synthesis and antitumoractivity of liquiritigenin thiosemicarbazone derivatives, Eur. J. Med. Chem. 2010.
- [114] Er, M. (Tiyo)semikarbazonların Sentezi ve Reaksiyonlarının İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2006.
- [115] Kurup, M.R.P., Joseph, M. Transition metal complexes of furan-2-aldehyde thiosemicarbazone, Synth. React. Inorg. Met. Chem. 2003.
- [116] Pal, I., Basuli, F., Bhattacharya, S. Thiosemicarbazone complexes of the platinum metals. A story of variable coordination modes, Chem. Sci.) 255–268, 2002.

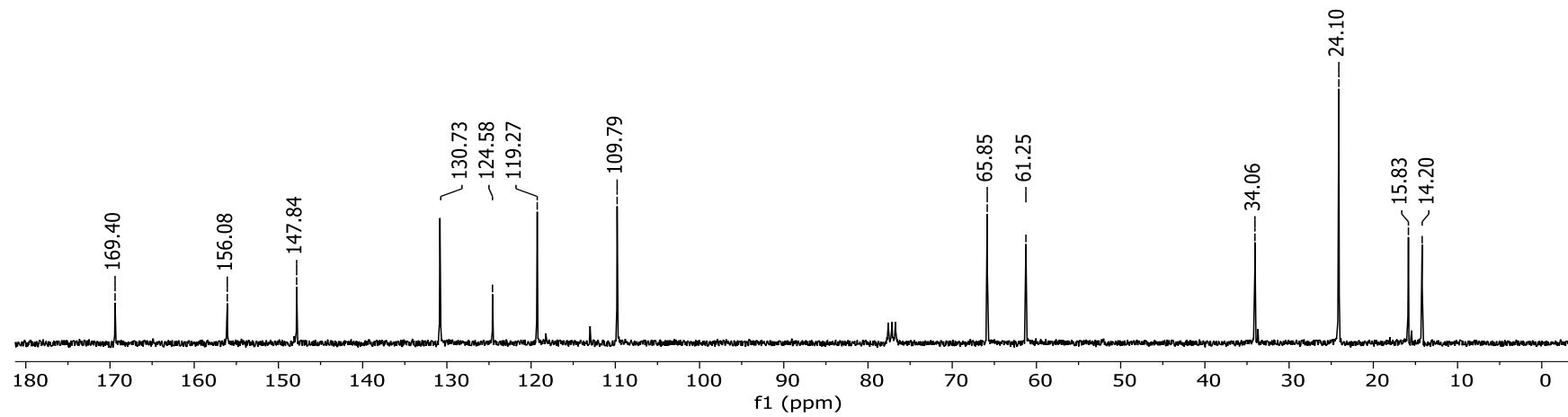
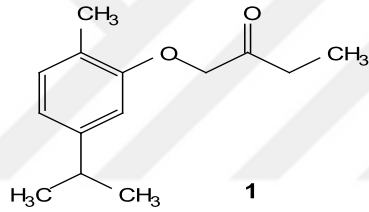
- [117] Dönmez, M. Yeni Tiyosemikarbazon Ligandları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2013.
- [118] Sampath, N., Mathews, R., Ponnuswamy, M.N. Crystal structure and conformation study of 3-Methyl-2, 6-bis (4-chlorophenyl) piperidin-4-one thiosemicarbazone derivative, J. Chem. Crystallogr. 1099–1104, 2010.
- [119] Lobana, T.S., Sharma, R., Bawa, G., Khanna, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. Coord. Chem. Rev., 2009 253:.
- [120] Sarıkavaklı, N. Hidrazonların ve Tiyosemikarbazonların vic-dioksimli Türevlerinin Elde Edilmesi ve Özelliklerinin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 1998.
- [121] Liu, X.H., Shi, Y.X., Ma, Y., He, G.R., Dong, W.L., Zhang, C.Y., vd. Synthesis of some N, n'-diacylhydrazine derivatives with radical-scavenging and antifungal activity, Chem. Biol. Drug Des. 2009.
- [122] Sawada, Y., Yanai, T., Nakagawa, H., Tsukamoto, Y., Yokoi, S., Yanagi, M., vd. Synthesis and insecticidal activity of benzoheterocyclic analogues of N'-benzoyl-N-(tert-butyl)benzohydrazide: Part 1. Design of benzoheterocyclic analogues, Pest Manag. Sci. 2003.
- [123] Rajasekhar Reddy, K., Mamatha, R., Surendra Babu, M.S., Shiva Kumar, K., Jayaveera, K.N., Narayanaswamy, G. Synthesis and antimicrobial activities of some triazole, thiadiazole, and oxadiazole substituted coumarins, J. Heterocycl. Chem. 2014.

EKLER

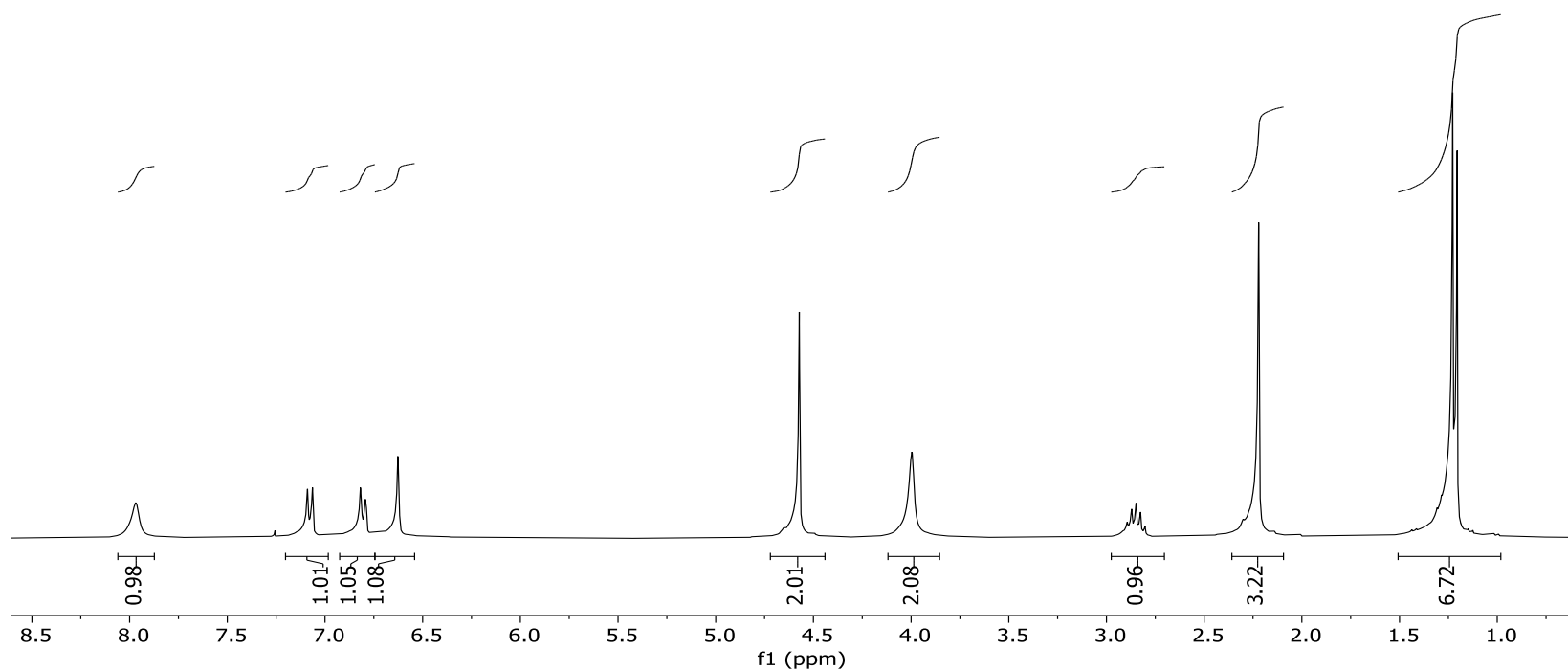
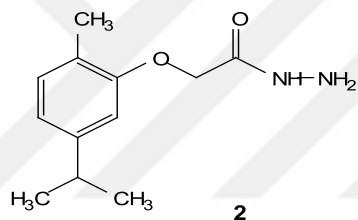
EK 1: (1) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



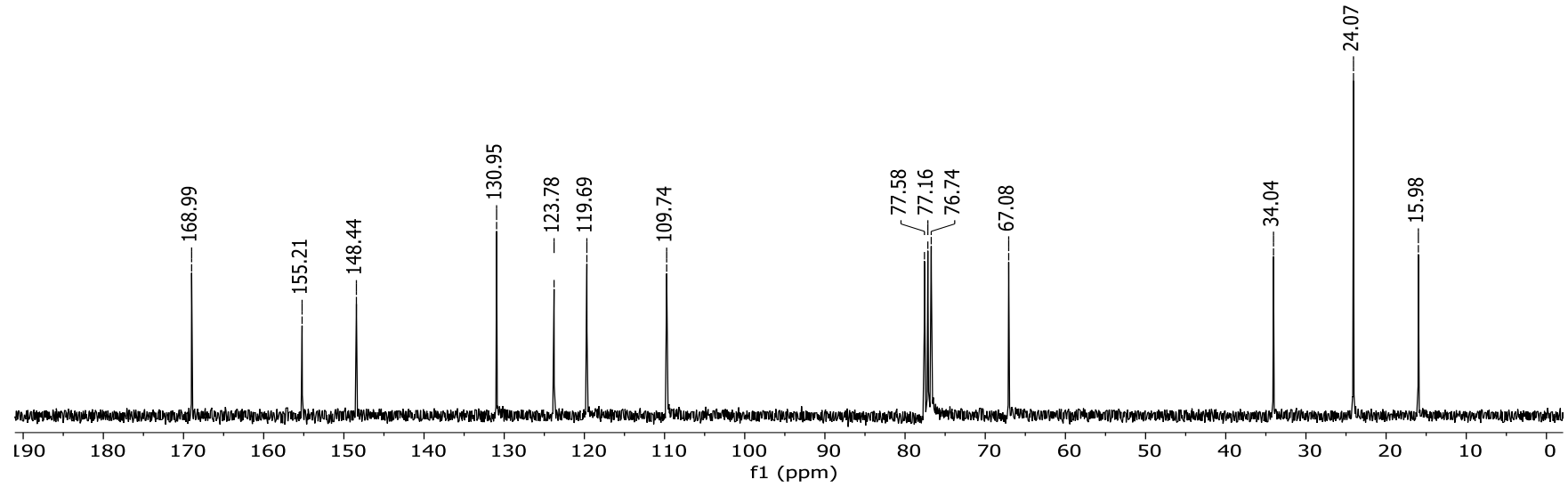
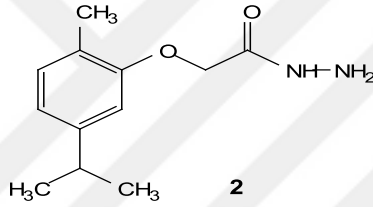
EK-2. (1) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



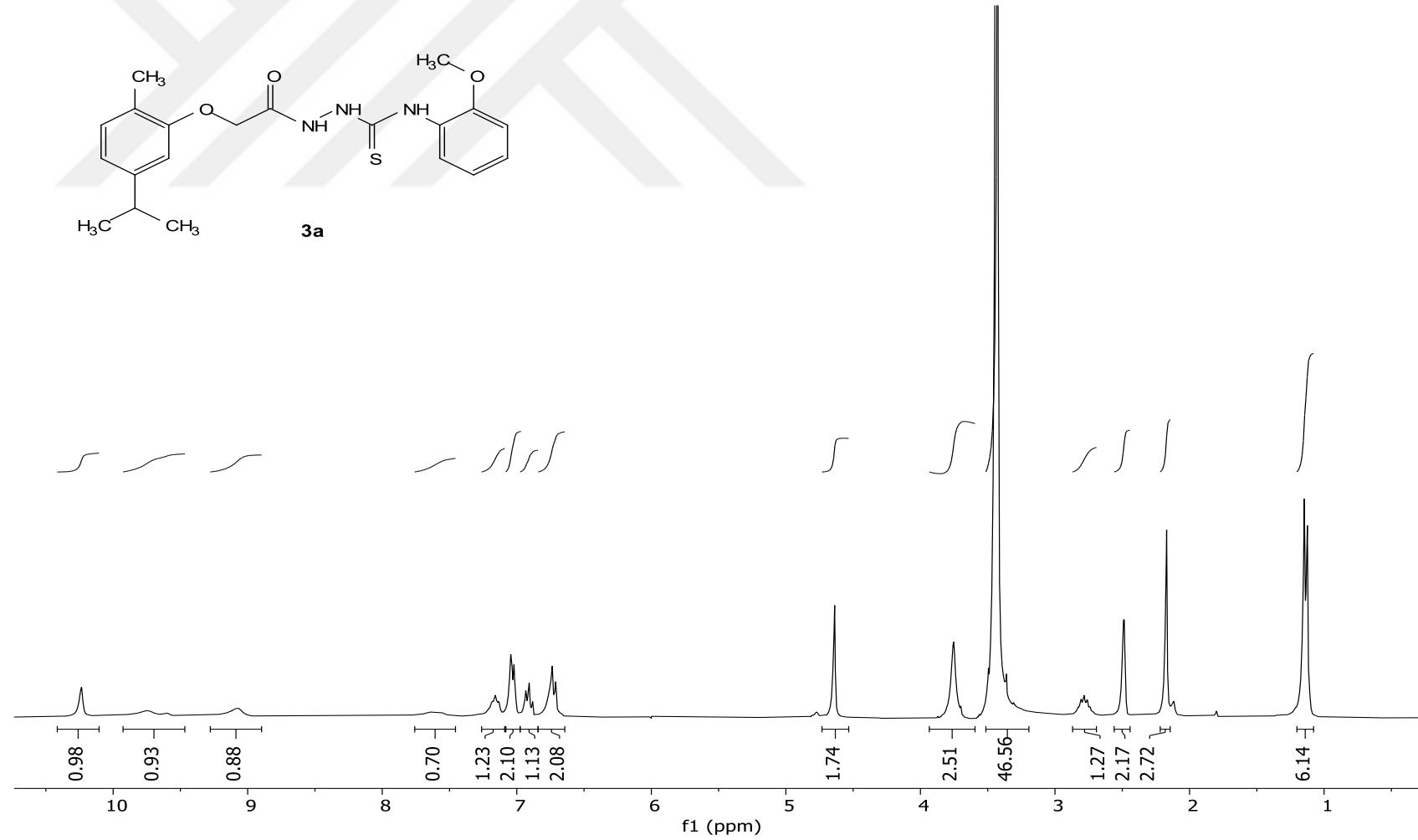
EK-3. (2) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



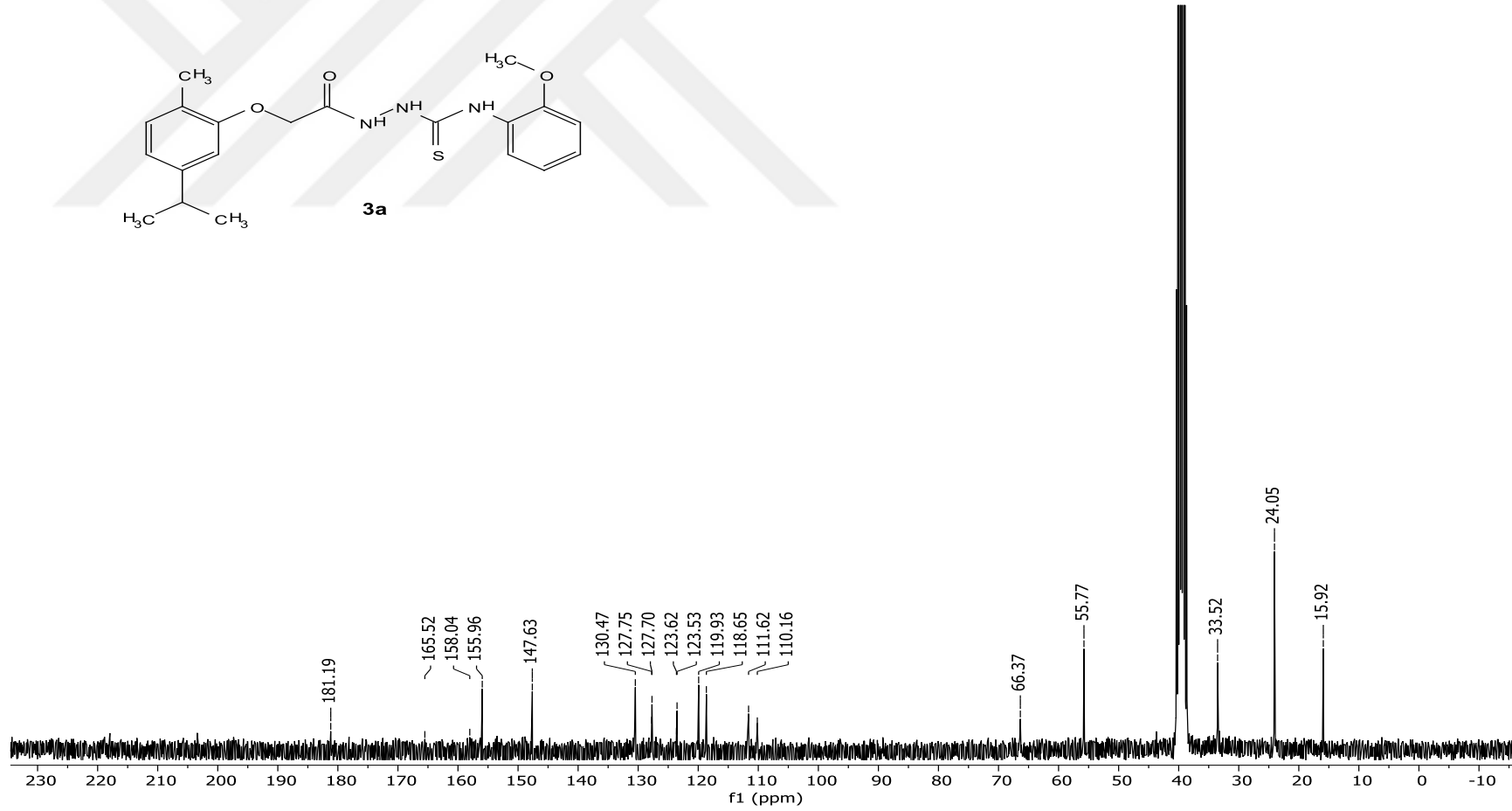
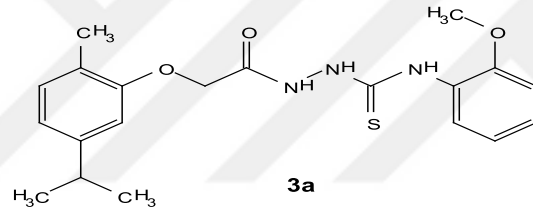
EK-4. (2) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



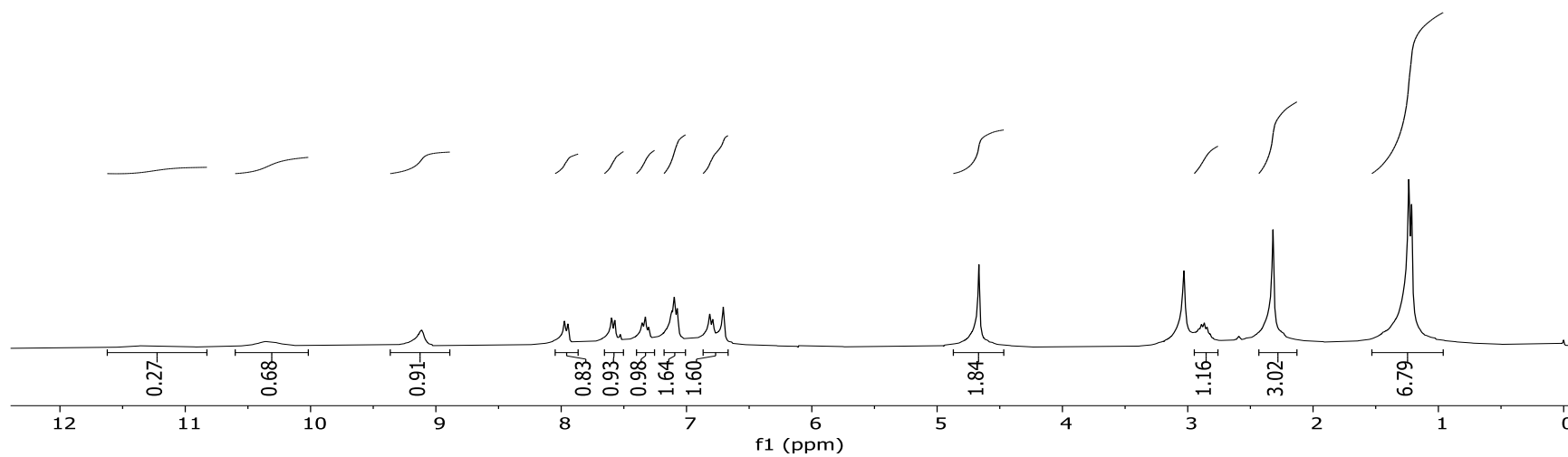
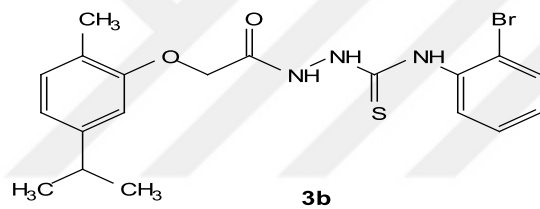
EK-5. (3a) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



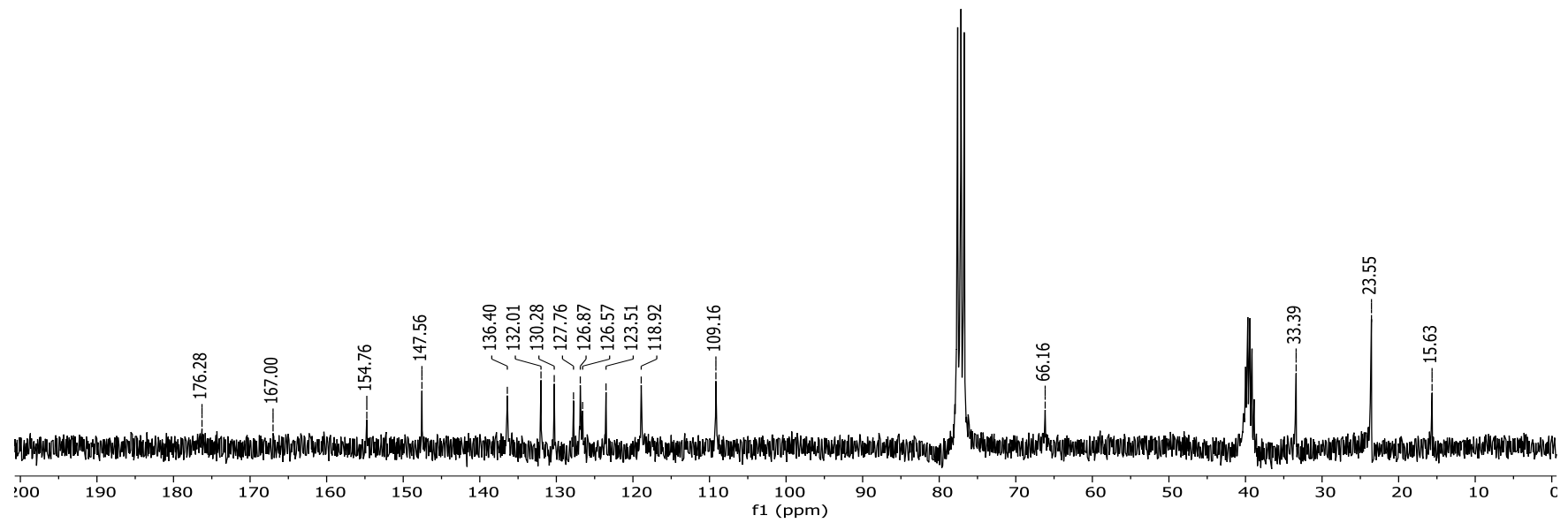
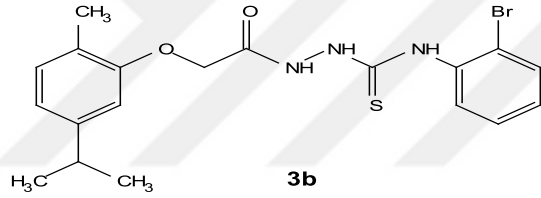
EK-6. (3a) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



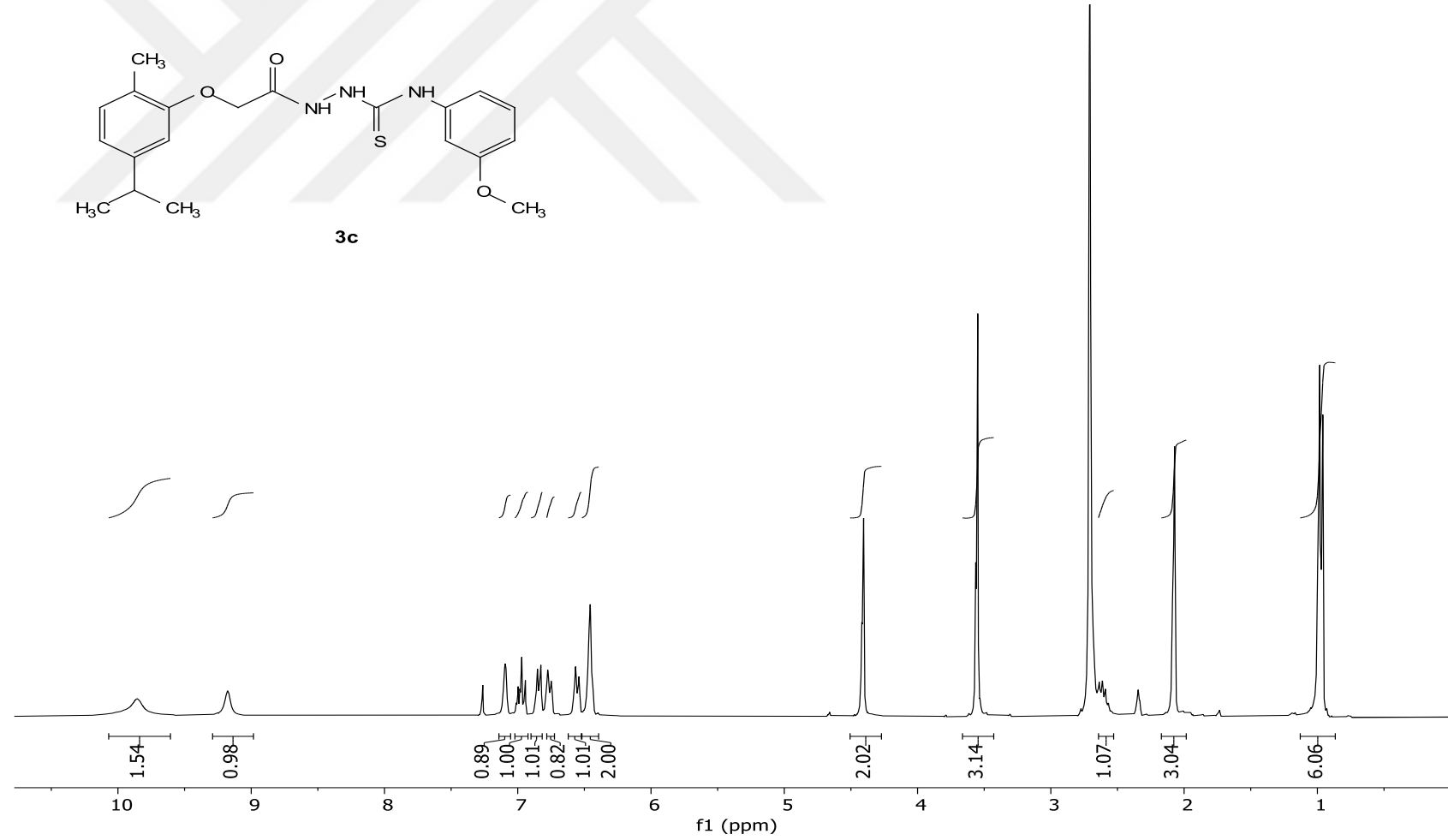
EK-7. (3b) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



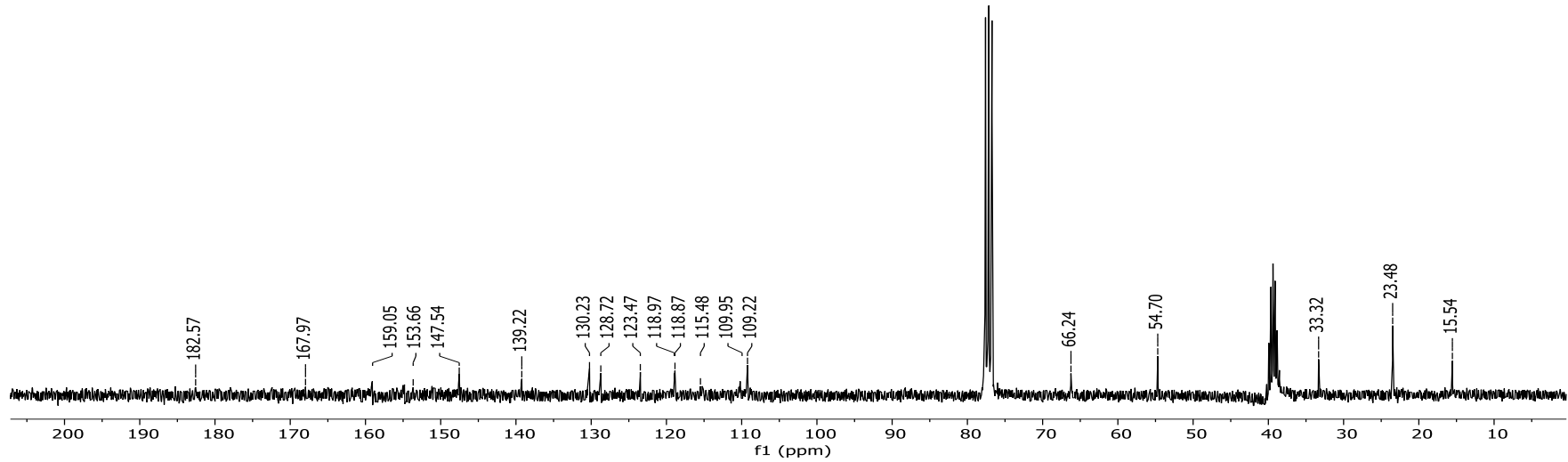
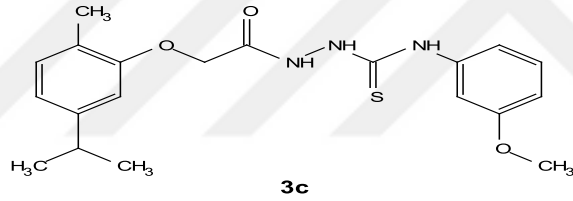
EK-8. (3b) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



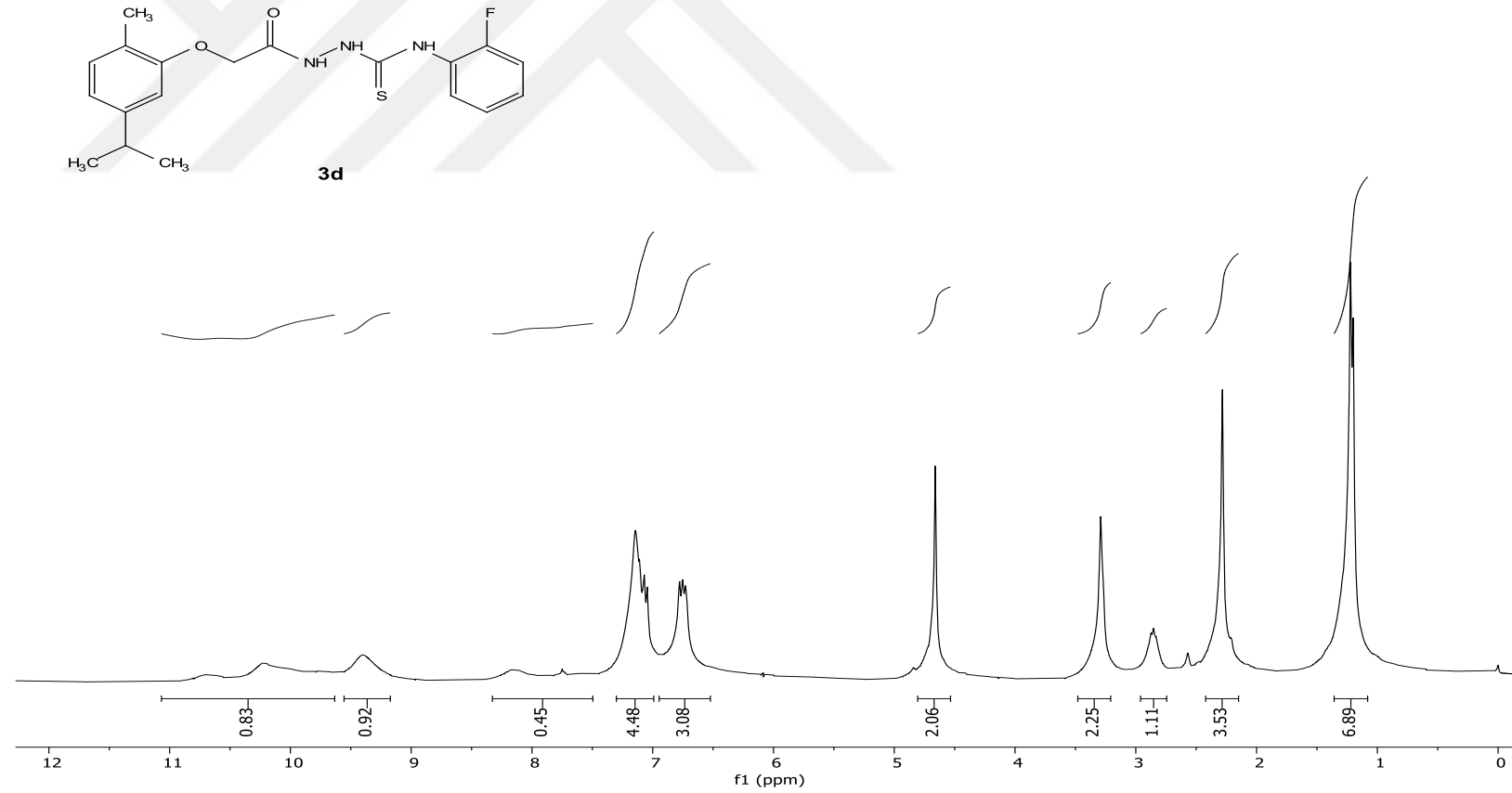
EK-9. (3c) bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



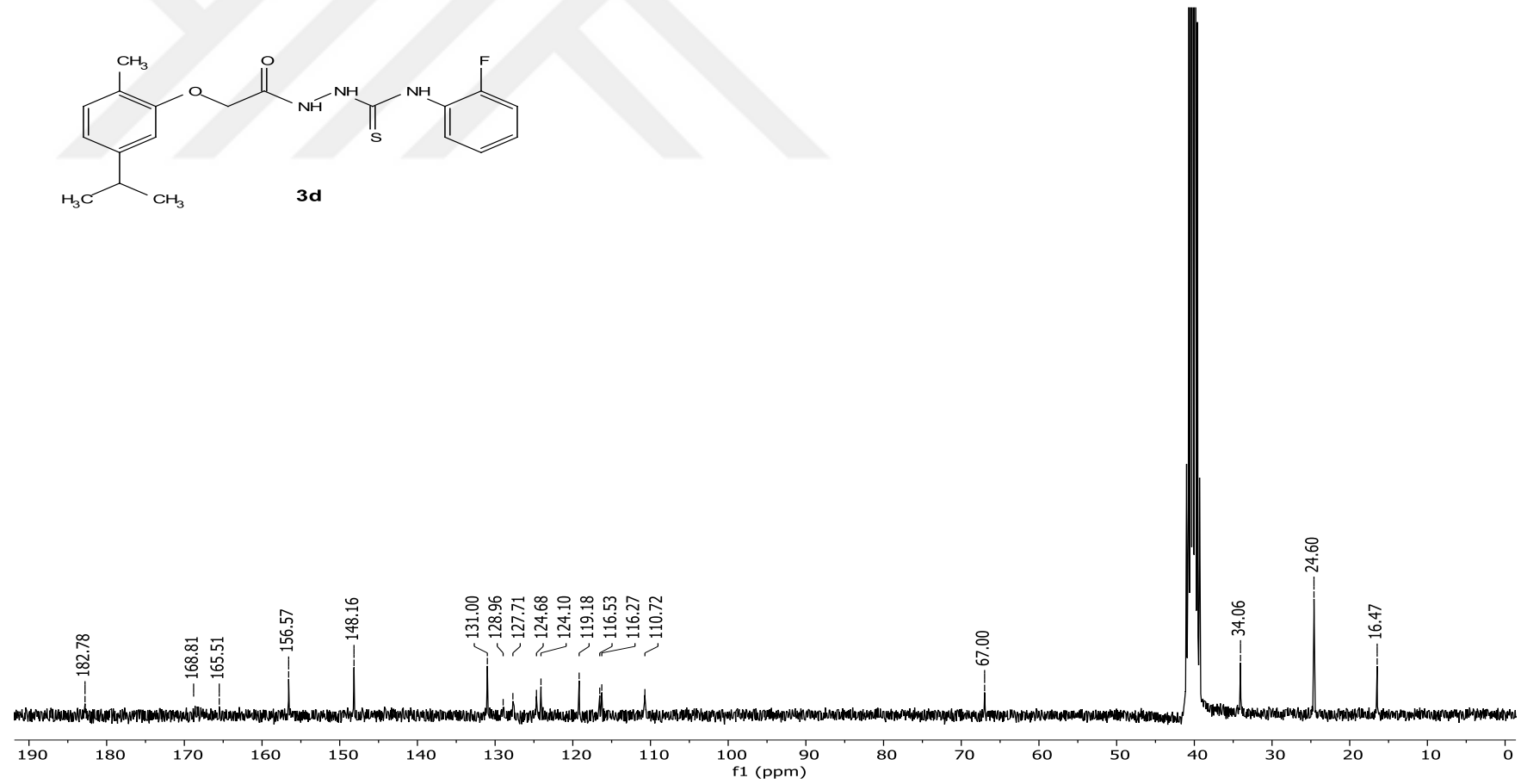
EK-10. (3c) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



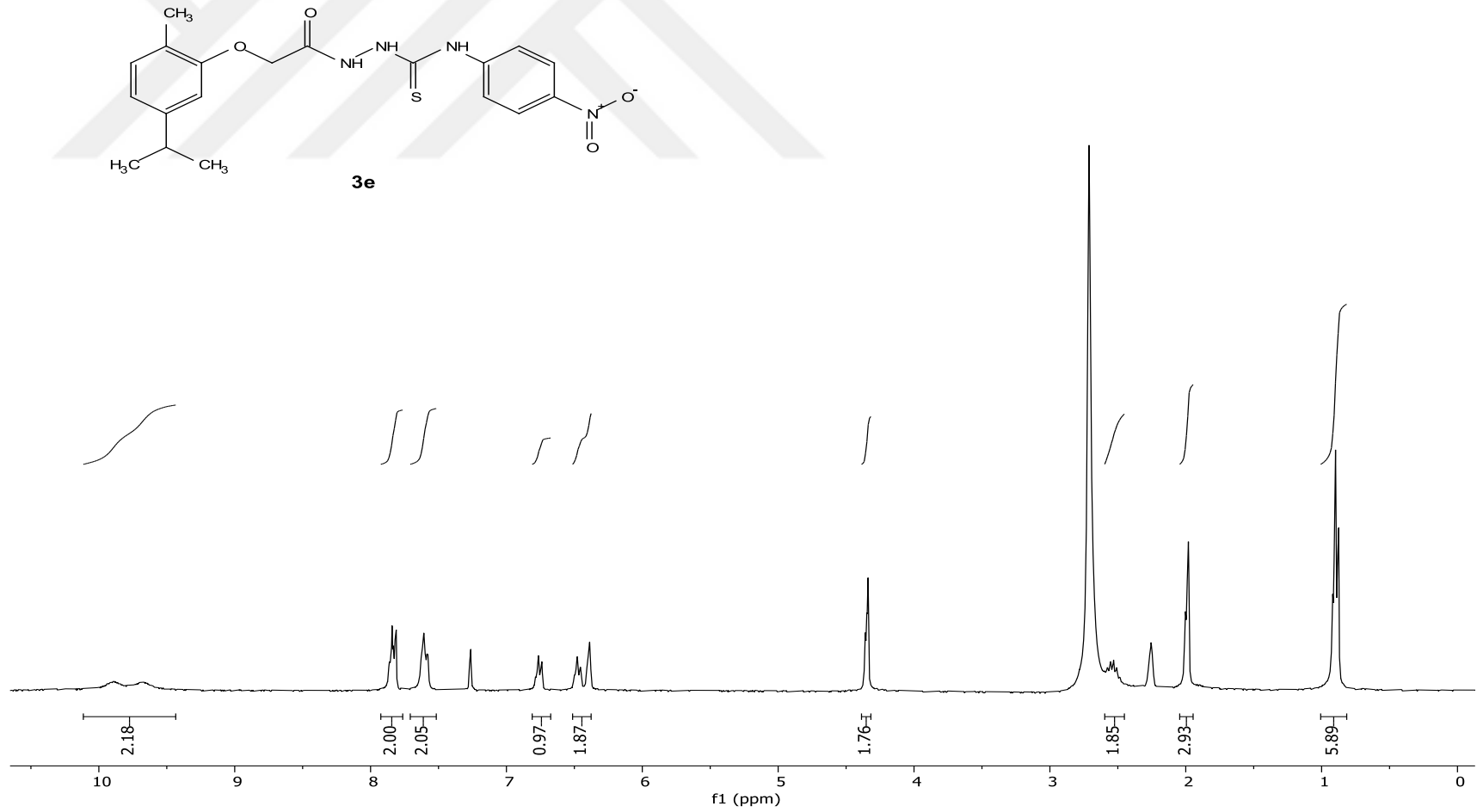
EK-11. (3d) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



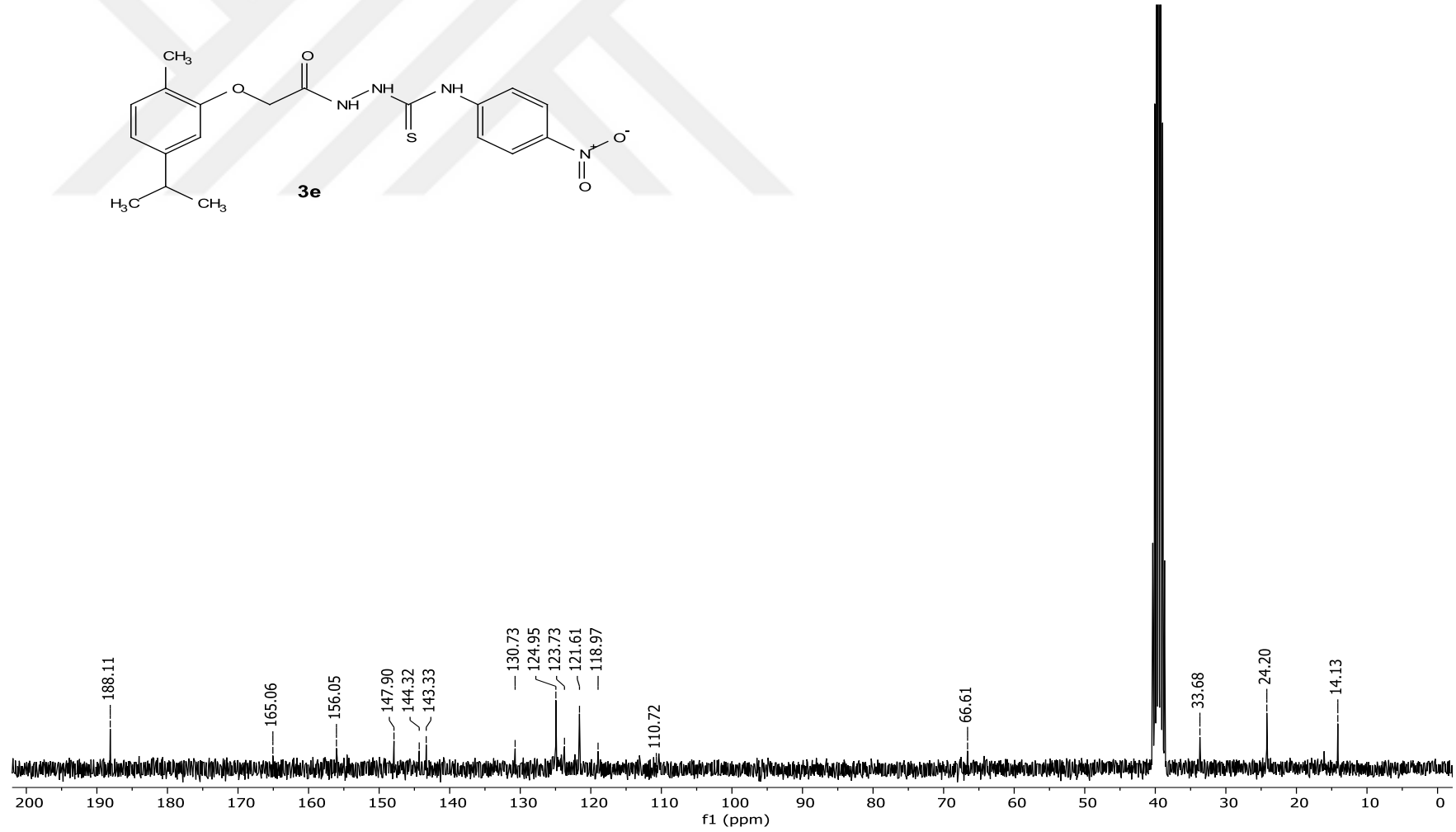
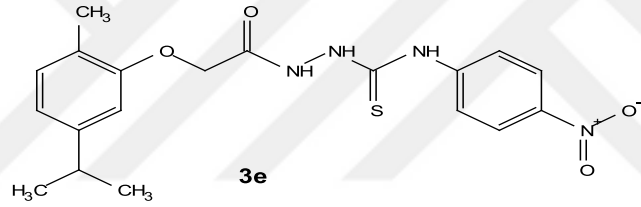
EK-12. (3d) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



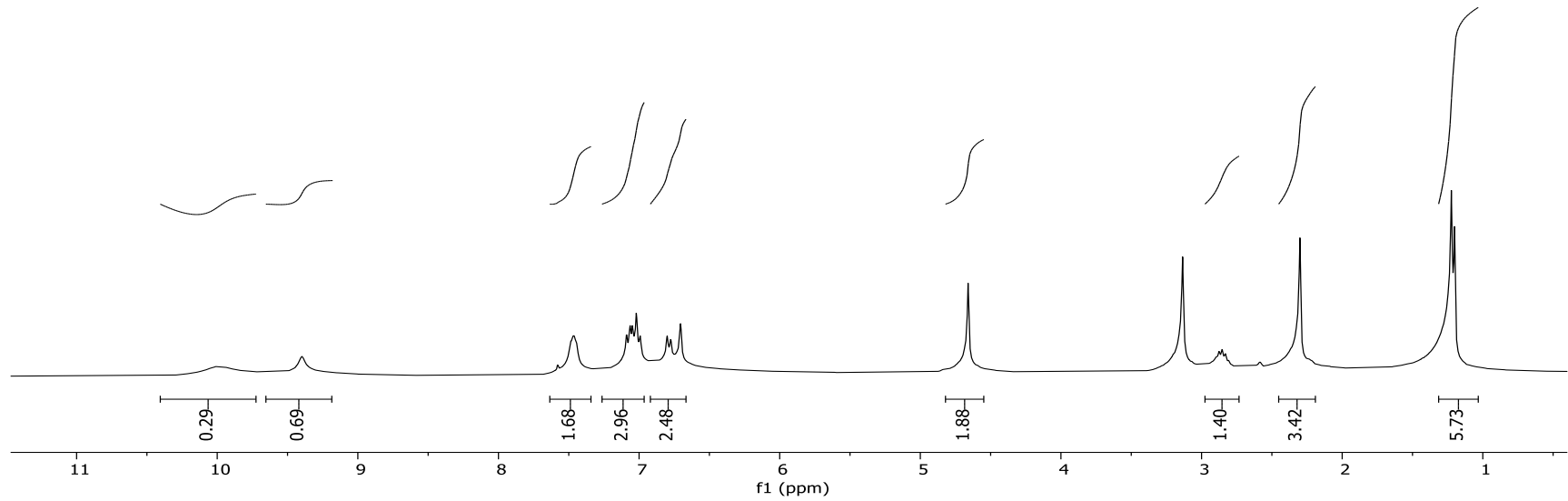
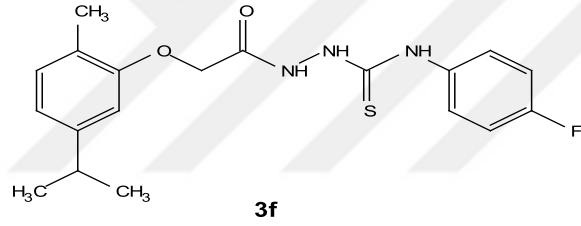
EK-13. (3e) bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



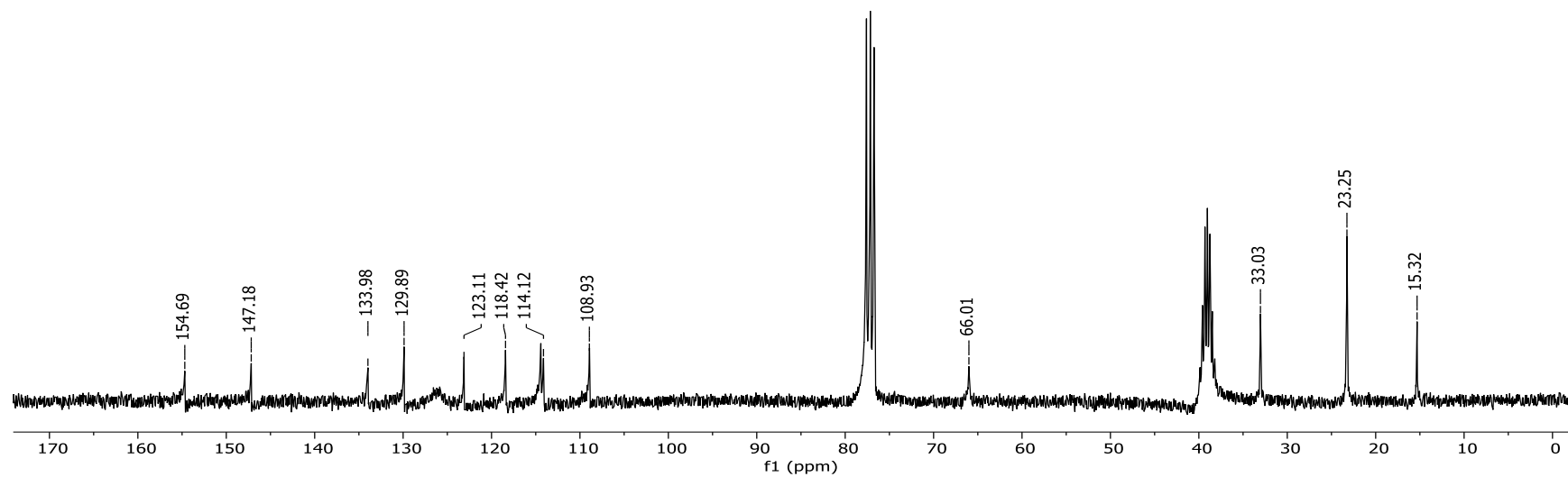
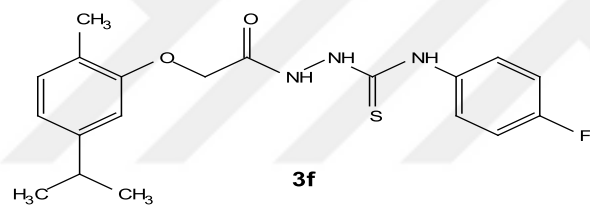
EK-14. (3e) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



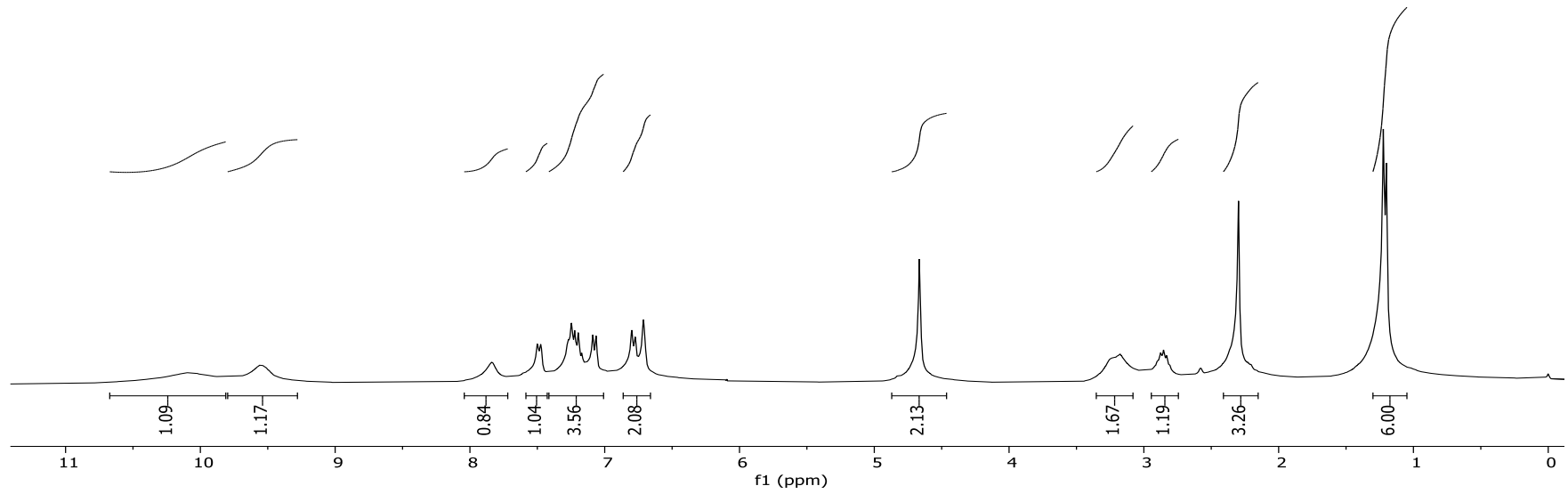
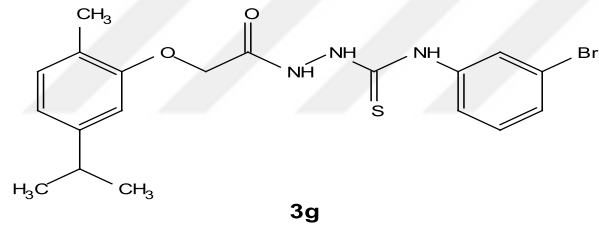
EK-15. (3f) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



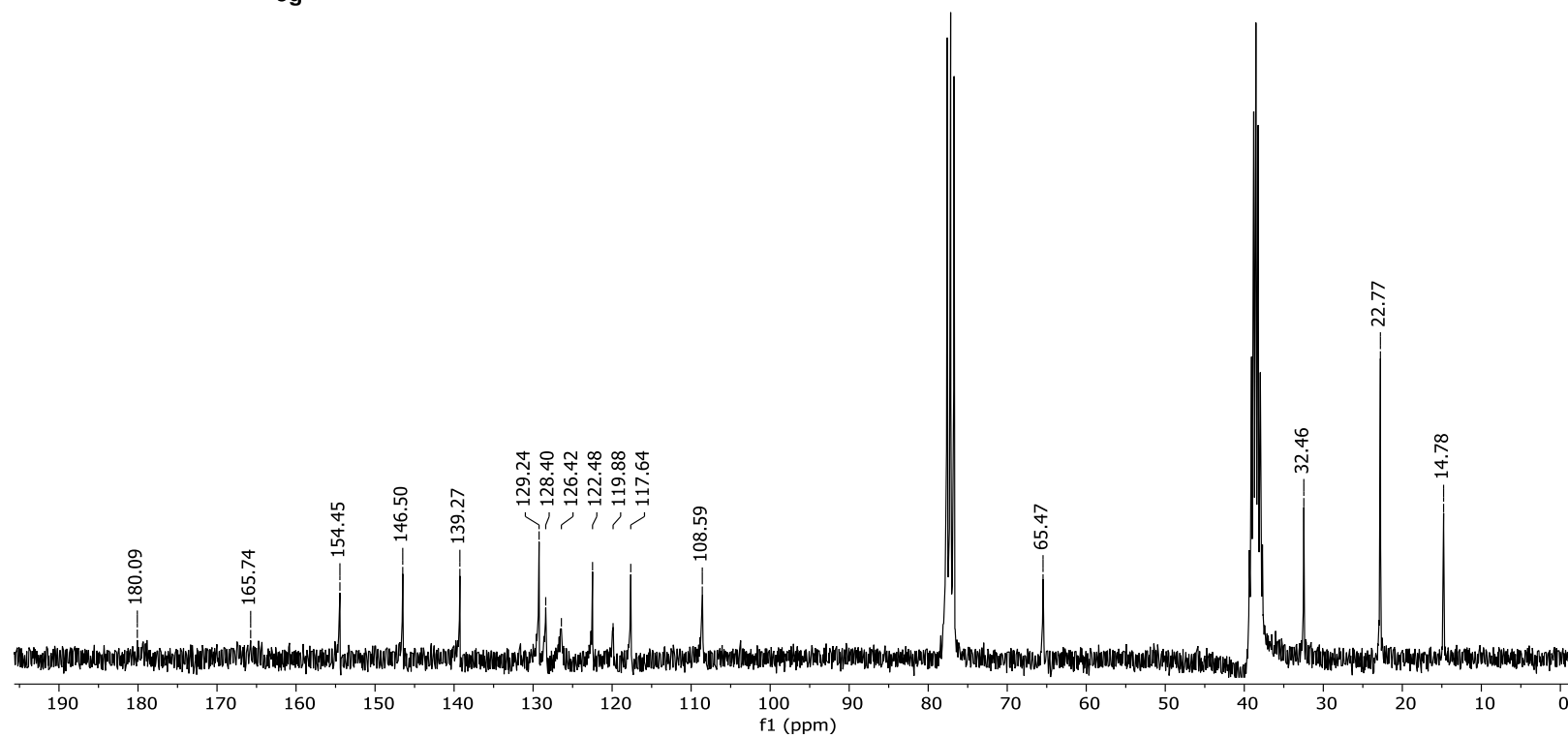
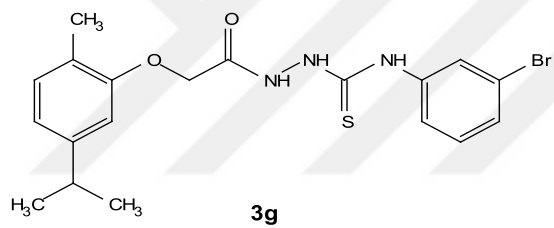
EK-16. (3f) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



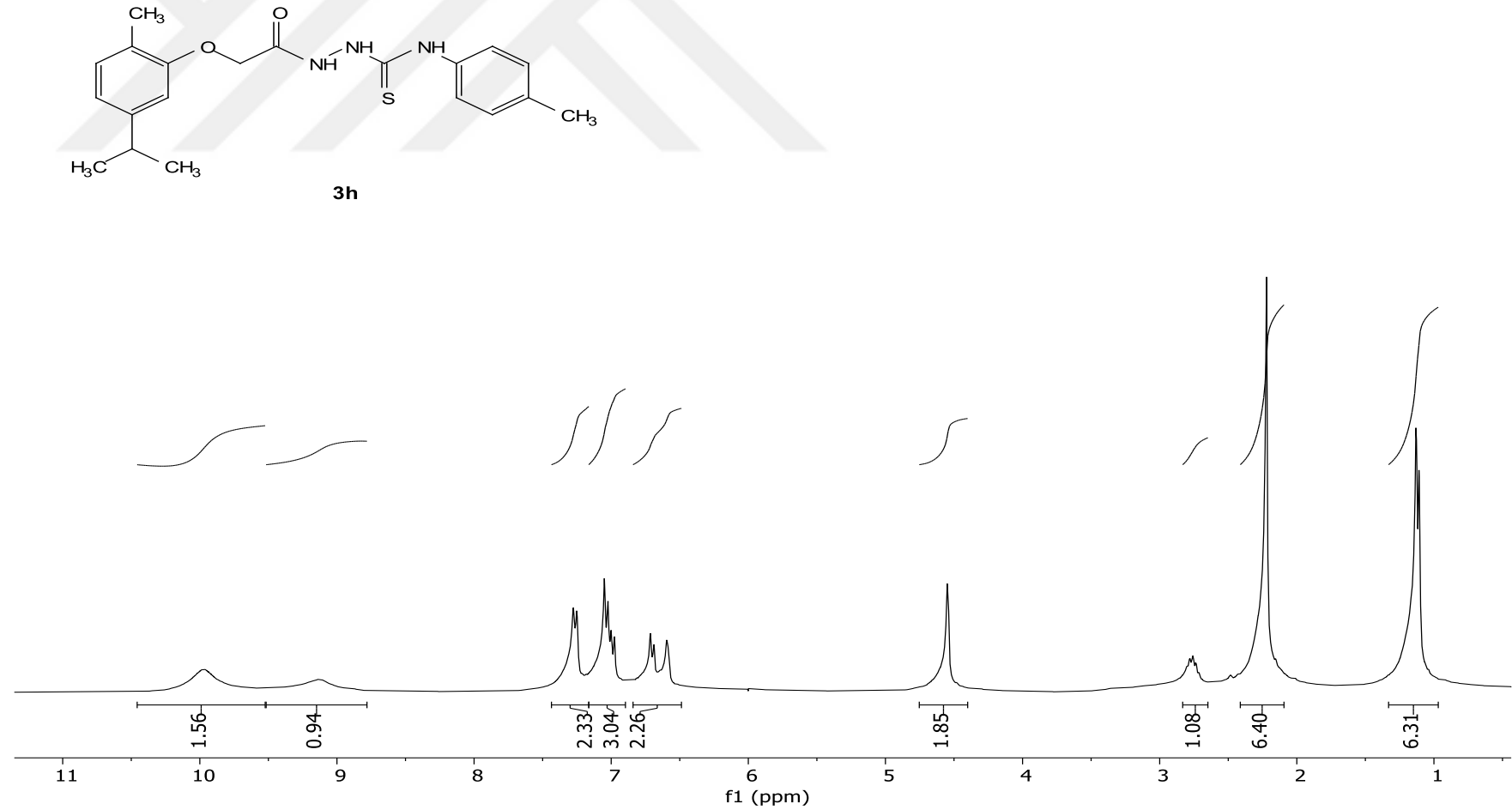
EK-17. (3g) bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



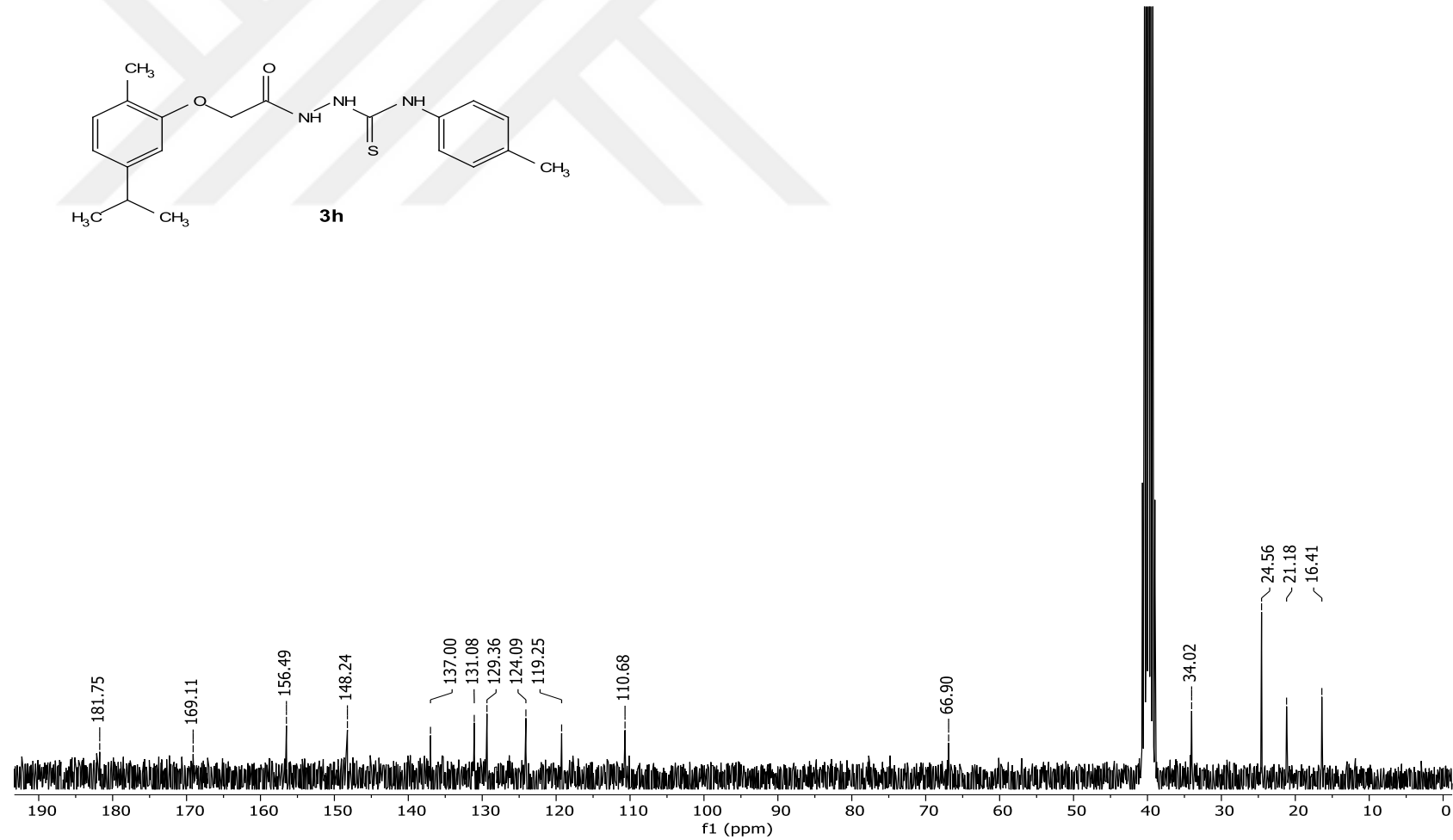
EK-18. (3g) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3 + DMSO-d6)



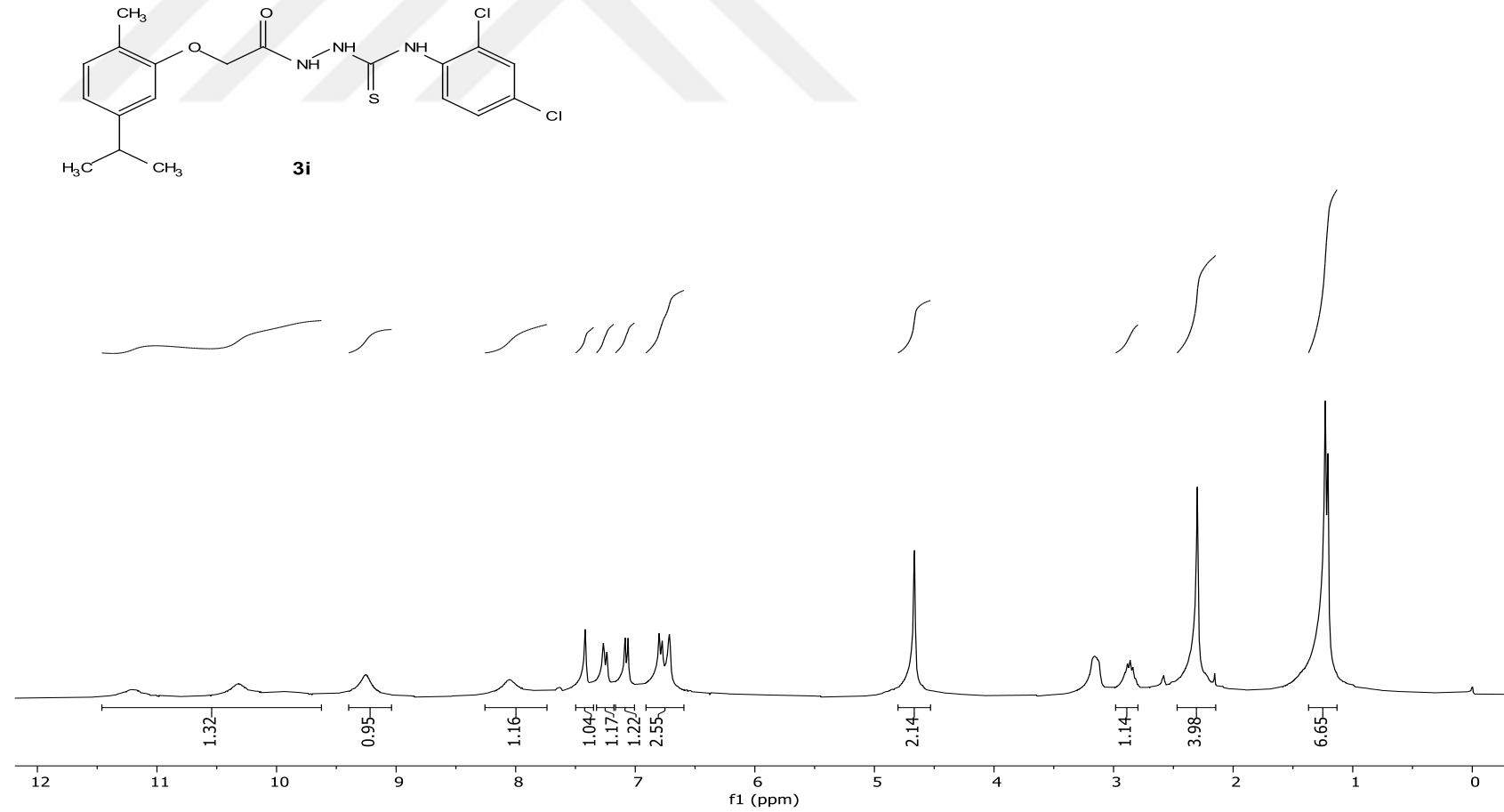
EK-19. (3h) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



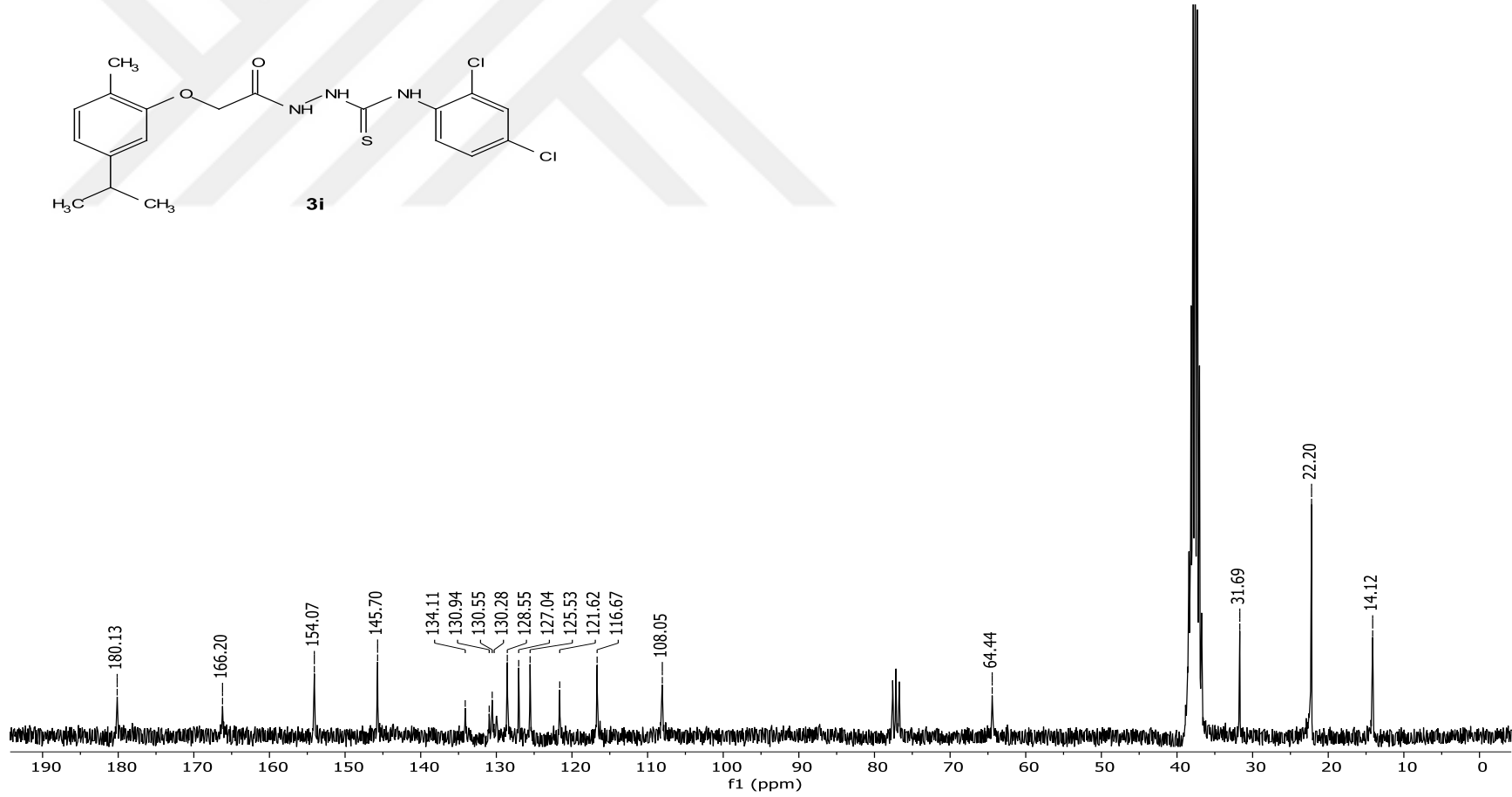
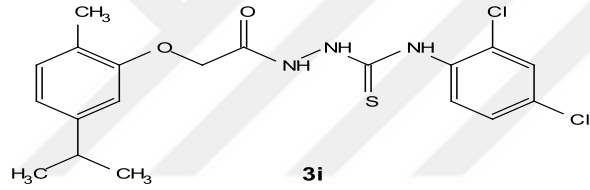
EK-20. (3h) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



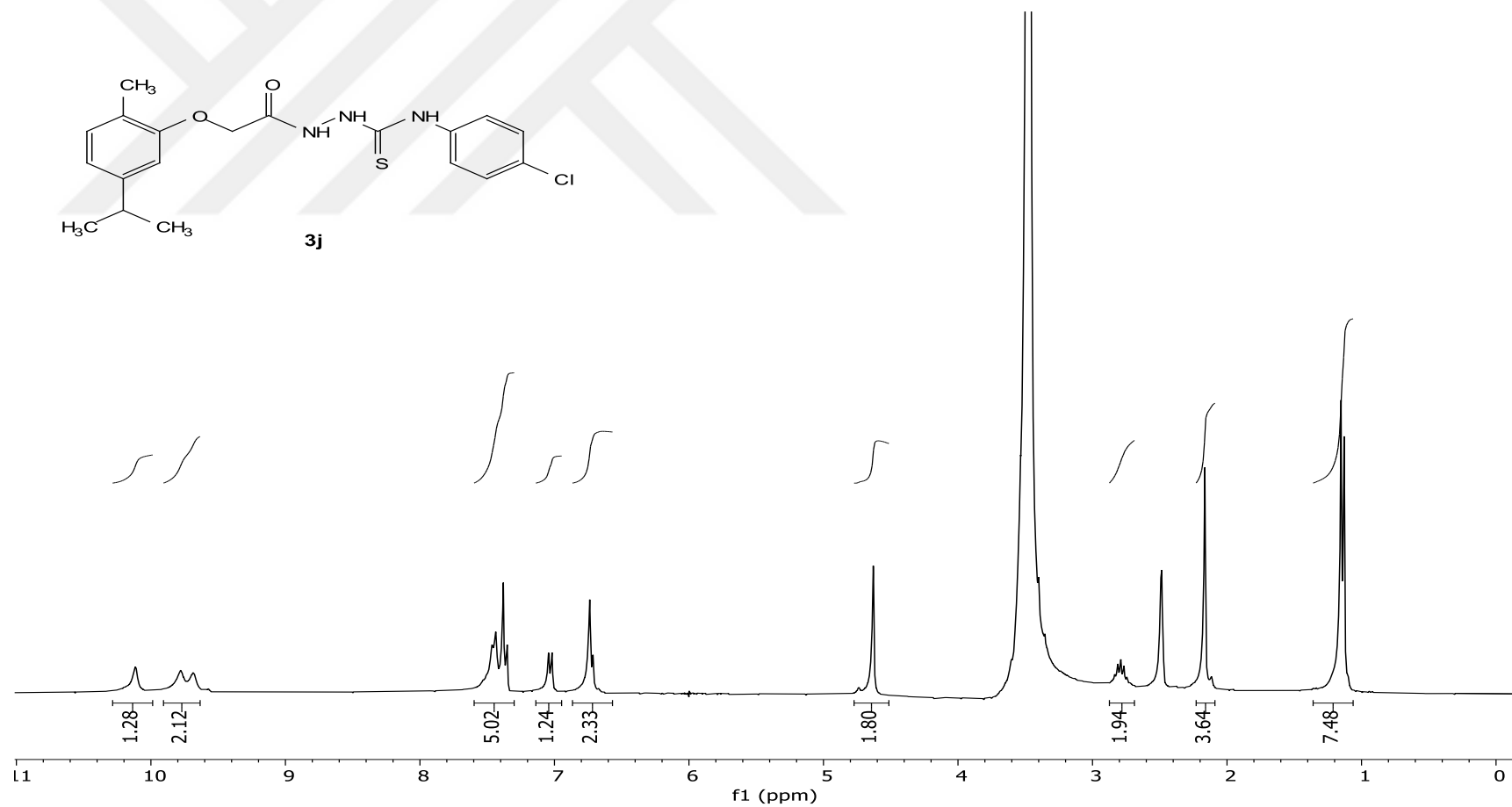
EK-21. (3i) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



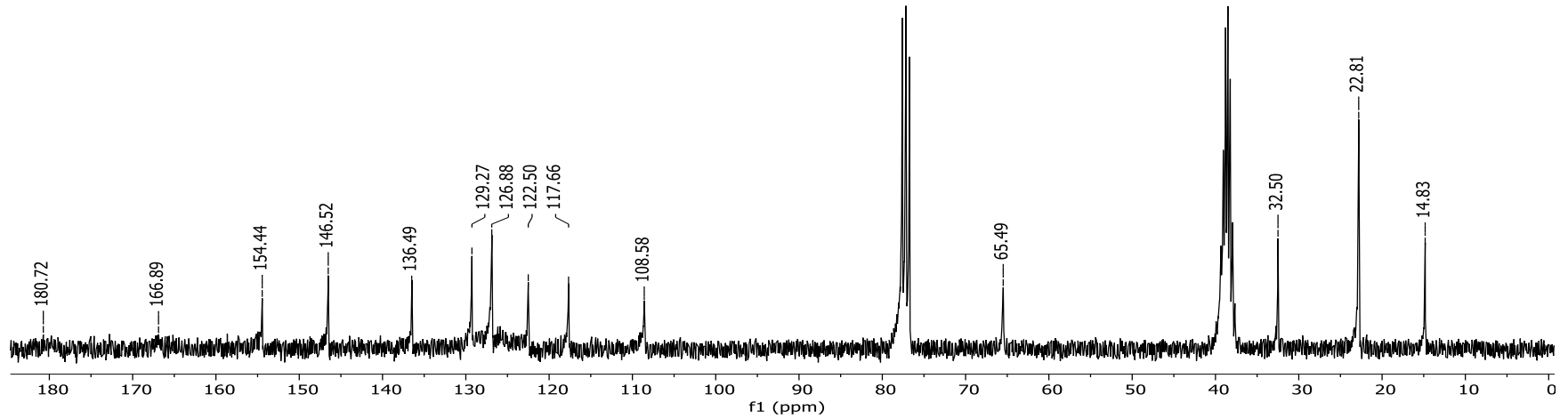
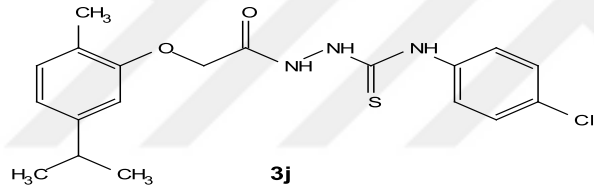
EK-22. (3i) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



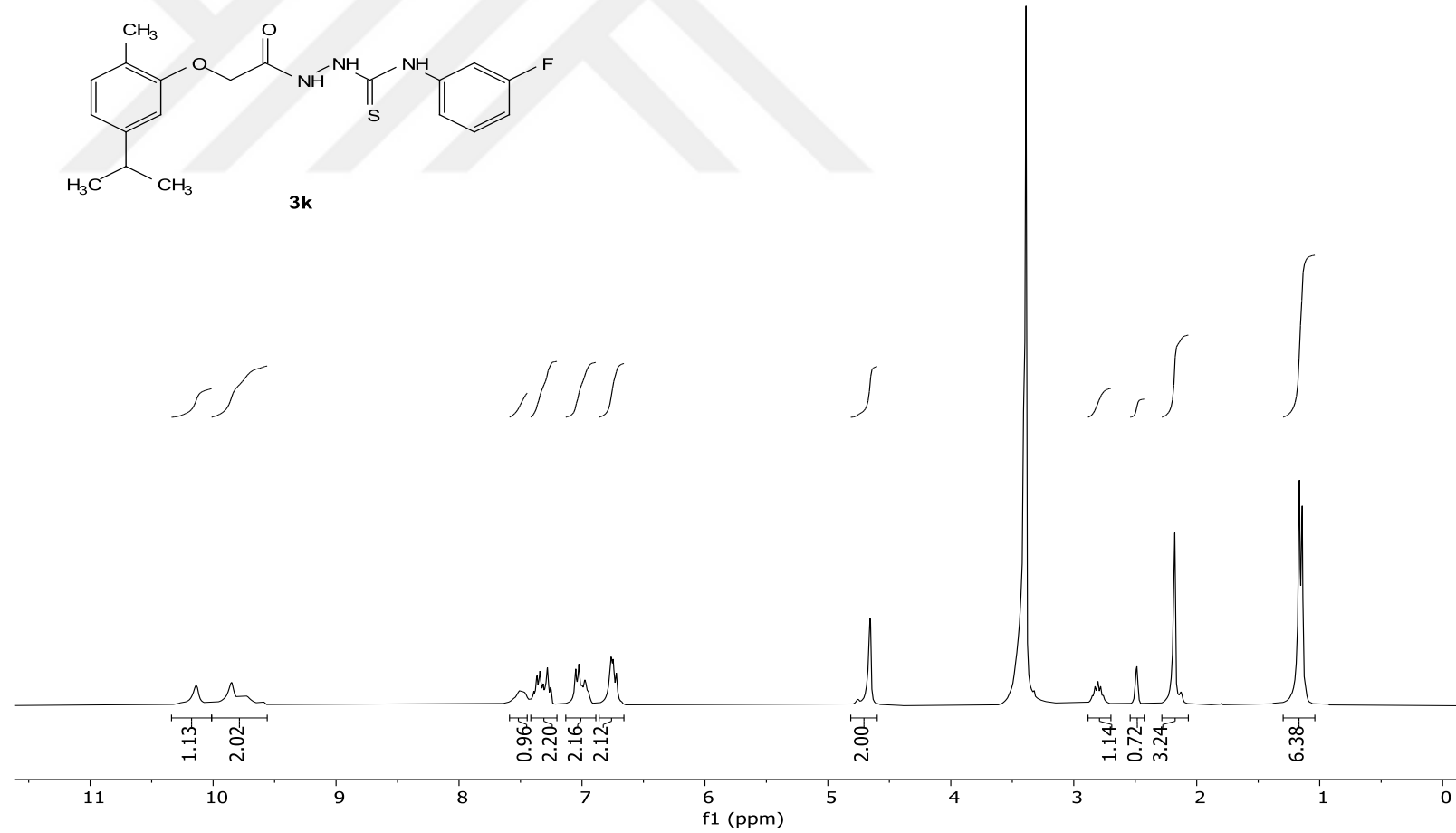
EK-23. (3j) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



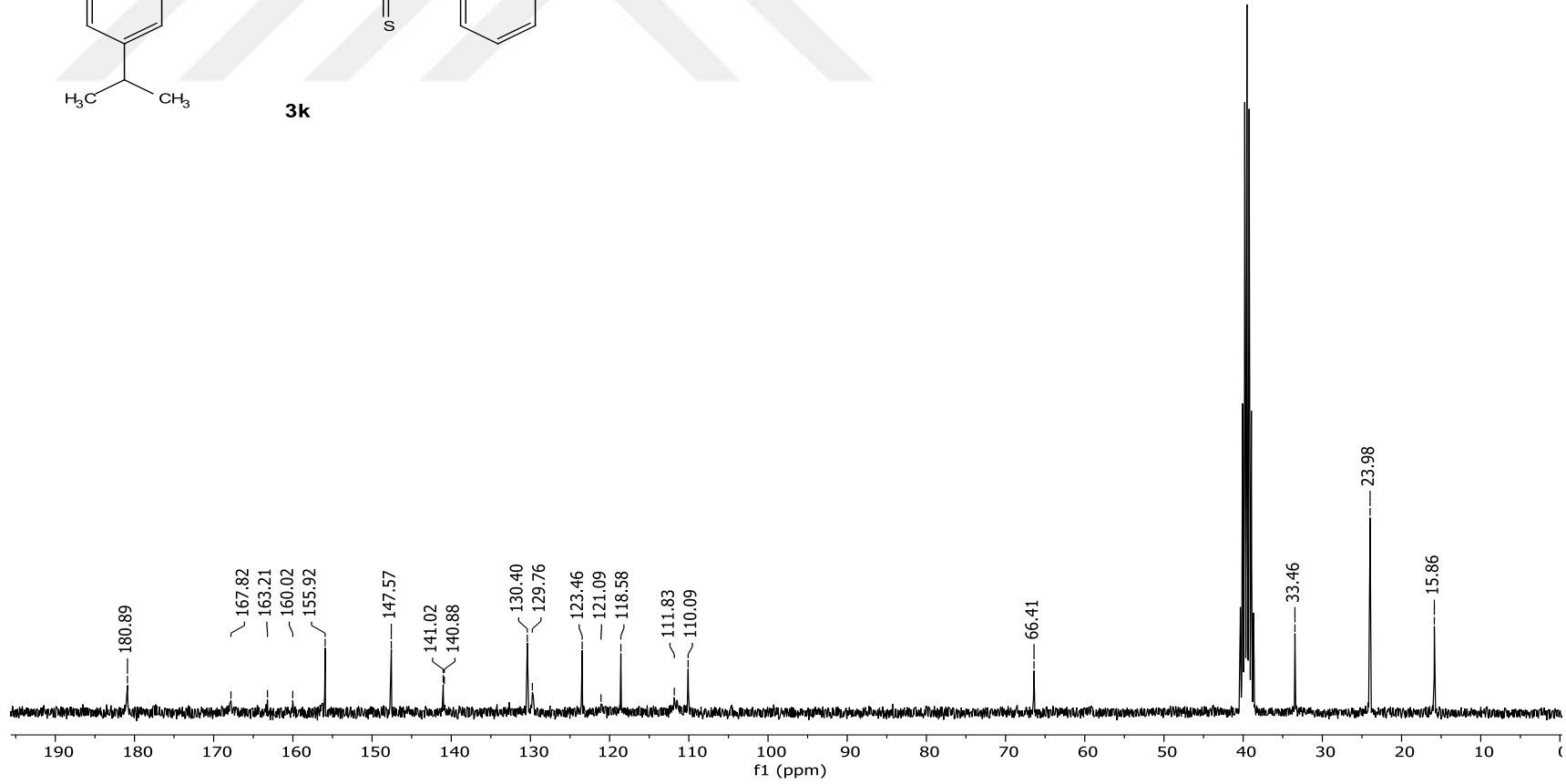
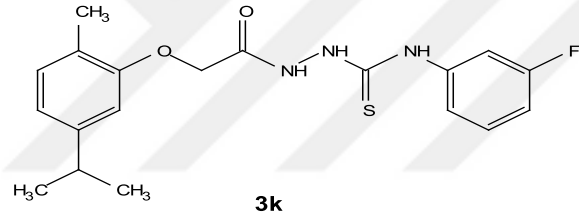
EK-24. (3j) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)



EK-25. (3k) bileşığının ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



EK-26. (3k) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma GÜNEŞ ÇALIŞKAN

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Kimya / Organik Kimya	Devam Ediyor
Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi / Kimya	2011
Lise	Sakarya Şehit Üsteğmen Selçuk Esedoğlu (Y.D.A.) Lisesi	2006

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer	Görev
2013-2019	Neutec İlaç	Kalite Güvence Sorumlusu
2012-2013	Milli Eğitim Bakanlığı	Ücretli Öğretmen

YABANCI DİL

İngilizce

ESERLER (makale, bildiri, proje vb.)

1. Fatma GÜNEŞ ÇALIŞKAN, Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ, Tenzile ALAGÖZ; Yeni Karvakrol Bazlı Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi; 4th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences; 2021