

Yeni Tiyoüre Türevinin Sentezi, Karakterizasyonu, Termal Özellikleri ve Antibakteriyel Aktivitesi

Emine Kutlu^{1*} 

*¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, BURDUR

(Alınış / Received: 07.07.2024, Kabul / Accepted: 01.04.2025, Online Yayınlanma / Published Online: 30.04.2025)

Anahtar Kelimeler

Aroiltiyoüre,
3-nitrobenzamid,
2,4-dimetil-piridin,
Antibakteriyel aktivite.

Öz: Bu çalışmada yeni bir tiyoüre türevi sentezlendi ve bu bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H NMR ve UV-vis yöntemleri ile aydınlatıldı. Tiyoüre türevinin termal özellikleri termogravimetri (TG)/diferansiyel termal analiz (DTA)/diferansiyel termogravimetri (DTG) kombine sistemi ile incelendi. TG ve DTG eğrilerinden bileşiğin 112-195 °C aralığında %1,80 kütle kaybı ile ve 195-295 °C aralığında %97,76 kütle kaybı ile iki basamakta bozunduğu anlaşıldı. Tiyoüre türevinin *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*S. aureus*), *Escherichia coli* ATCC 35150 (*E. coli*), *Salmonella enterica* ATCC 700408 (*S. Enterica*) ve *Listeria monocytogenes* RSKK 472 (*L. monocytogenes*) suşlarına karşı antibakteriyel aktivitesi araştırıldı. Bileşiğin *S. aureus*, *E. coli*, ve *L. monocytogenes* suşlarına karşı 50 mg/mL dozunda MİK değerine ve *S. enterica* suşuna karşı 25 mg/mL dozunda MİK değerine sahip olduğu belirlendi.

Synthesis, Characterization, Thermal Properties and Investigation of Antibacterial Activity of New Thiourea Derivative Compound

Keywords

Aroylthiourea,
3-nitrobenzamide,
2,4-dimethyl-pyridine,
Antibacterial activity.

Abstract: In this study, a new thiourea derivative was synthesized and the structure of this compound was elucidated by FT-IR, ¹H NMR, and UV-vis methods. The thermal properties of thiourea derivative were examined using a combined thermogravimetry (TG)/differential thermal analysis (DTA)/differential thermogravimetry (DTG) system. From the TG and DTG curves, it was understood that the compound decomposed in two steps, with 1.80% mass loss in the 112-195 °C range and 97.76% mass loss in the 195-295 °C range. The antibacterial activity of thiourea derivative against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*S. aureus*), *Escherichia coli* ATCC 35150 (*E. coli*), *Salmonella enterica* ATCC 700408 (*S. Enterica*) and *Listeria monocytogenes* RSKK 472 (*L. monocytogenes*) strains was investigated. It was determined that the compound had an MIC value of 50 mg/mL against *S. aureus*, *E. coli*, and *L. monocytogenes* strains, and an MIC value of 25 mg/mL against *S. enterica* strain.

*İlgili Yazar, email: emine1044@gmail.com

1. Giriş

Tiyoüre türevleri, koordinasyon kimyası ve farmasötik kimya alanında uygulamalara sahip bileşiklerdir. Tiyoüre türevlerinin ligand olarak geçiş metali iyonları ile koordinasyon bileşiklerindeki merkez atomuna ve anyonlara bağlanabilme [5-7], moleküller arası hidrojen bağı [8], NH-N ve NH-S bağları üzerinden dimer [9] ve yapısında halojen bulunduran bileşikler ile halojen bağı [10] oluşturabilme özelliklerine sahiptir. Biyolojik açıdan aktif olan tiyoüre türevleri [11]; antibakteriyel, antifungal, antiviral, anti-tümör, anti-tiroid, antimalariyal, anti-inflamatuar [7] ve anti-tüberküler [12] gibi aktiviteler de sergilemektedir [13-15]. Bunlara ilave olarak tiyoüre türevleri, herbisidal aktivite gösterme ve bitkilerin büyümesi üzerinde etkili bir rol oynamaktadır [3]. Ayrıca son yıllarda tiyoüre türevlerinin yakıt ve benzin karışımlarına eklenerek motor performansı ve emisyonları

üzerindeki etkileri araştırılmaktadır [16]. Karipcin ve ark. [17] tarafından 1-benzoil-3-furan-2-ilmetil-tiyoüre (BFTU) bileşiği sentezlenerek karakterize edilmiş ve bu bileşiğin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda BFTU'nun, *L. Monocytogenes*, *B. cereus* ve *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca Stefanska ve ark. tarafından sentezlenen 1,3-tiyazol'un yeni tiyoüre türevlerinin Gram pozitif / negatif bakteriler ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmalara ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı in vitro anti-mikrobiyal aktivitesi ve tüberküloz hastalarından izole edilen iki "vahşi" suş için tüberkülostatik aktivitesi incelenmiştir. Diğer taraftan 1-(3,4-diklorofenil)-3-(1,3-tiazol-2-il)tiyoüre ve 1-(3-kloro-4-florofenil)-3-(1,3-tiyazol-2-il) tiyoüre bileşiklerinin Gram pozitif standart suşlarına ve hastane suşlarına karşı ciddi inhibisyon özelliği gösterdiği, ayrıca bu tiyoüre türevlerinin metisilin dirençli ve standart *S. epidermidis* suşlarının biyofilm oluşumunu önemli derecede inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu bileşiklerin yapısında bulunan ve fenil grubuna meta konumunda bağlı olan klor atomunun anti-mikrobiyal aktivite açısından önemli olduğu bulunmuştur [18].

Bu çalışmada, yeni bir tiyoüre türevi olan N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid sentezlendi ve bu bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H NMR ve UV-vis yöntemlerinden yararlanılarak aydınlatıldı. Ayrıca bu bileşiğin termal davranışı TG/DTG/DTA kombine sistemi ile incelendi ve antibakteriyel aktivitesi *S. aureus*, *E. coli*, *S. Enterica* ve *L. monocytogenes* suşlarına karşı incelendi.

2. Materyal ve Metot

2.1. Kullanılan Malzemeler

Sentez aşamasında kullanılan tüm kimyasallar ve çözücüler reaktif saflığında olduğundan tedarikçiden satın alındığı hali ile kullanıldı. Potasyum izotiyosiyanat (Merck), 3-nitrobenzoilchlorür (Sigma Aldrich), 2,4-dimetilpiridin (Sigma Aldrich), aseton (Sigma Aldrich), etil alkol (Sigma Aldrich), hidroklorik asit (Merck), dimetil sülfoksit (DMSO, Sigma Aldrich) ticari olarak temin edildi.

2.2. N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in Sentezi

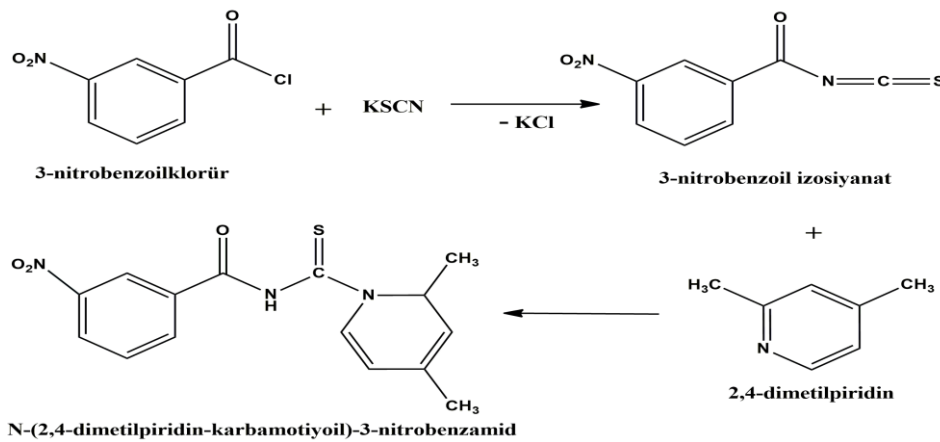
İki ağızlı 250 mL'lik bir balona KSCN (0.98 g, 0.01 mol)'nin 30 mL aseton içerisindeki çözeltisi konuldu. Bu çözeltiye 3-nitrobenzoilchlorür (1.85 g, 0.01 mol)'ün 50 mL asetonda çözünmüş çözeltisi ilave edildi. Karışım, geri soğutucu altında 30 dakika 30-40 °C aralığında ısıtıldı ve ardından oda sıcaklığına soğutuldu. Üzerine 2,4-dimetilpiridin (1.08 g, 0.01 mol)'in 10 mL asetondaki çözeltisi damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmaya devam edildi. Elde edilen çözelti soğuk HCl (0.1 M; 300 mL) üzerine döküldü. Çökelek süzülerek birkaç kez saf su ile yıkandı ve C₂H₅OH/CH₂Cl₂ (v/v) karışımından kristallendirildi. Beyaz kristaller halinde edide edildi. [4,19]. Verim: %82; Erime noktası: 188 °C olarak belirlendi. Bileşiğe ait sentez mekanizması Şekil 1'de verildi.

N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid: Beyaz kristal,

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3267 (N-H gerilme titreşimi), 3084 (Aromatik C-H gerilme titreşimi), 2937-2881 (Alifatik C-H gerilme titreşimi), 1718 (C=O gerilme titreşimi), 1527-1357 (N-O gerilme titreşimi), 1134 (C=S gerilme titreşimi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 11,91 (1H, Amid-N-H), 8,74-7,83 ppm (8H, Ar-H), 3,33-2,50 ppm (6H, Al-C-H).

Uv-vis (DMSO, abs., nm; ε, M⁻¹cm⁻¹): 260 (41269) (maks.), 305 (48412).



Şekil 1: N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in sentez tepkimesi

2.3. Yapı Aydınlatma Çalışmaları

Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR cihazı kullanıldı. FT-IR spektrumu KBr pelleti kullanılarak 4000-400 cm^{-1} aralığında kaydedildi. CDCl_3 çözücüsü ve TMS dahili standardı ve Bruker Avance III 400 MHz NMR spektrometresi kullanılarak ^1H NMR spektrumu kaydedildi. Tüm termogravimetri (TG) ve diferansiyel termal analiz (DTA) eğrileri Seiko II TG/DTA 7200 termal analiz cihazı kullanılarak eş zamanlı olarak elde edildi.

2.4. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

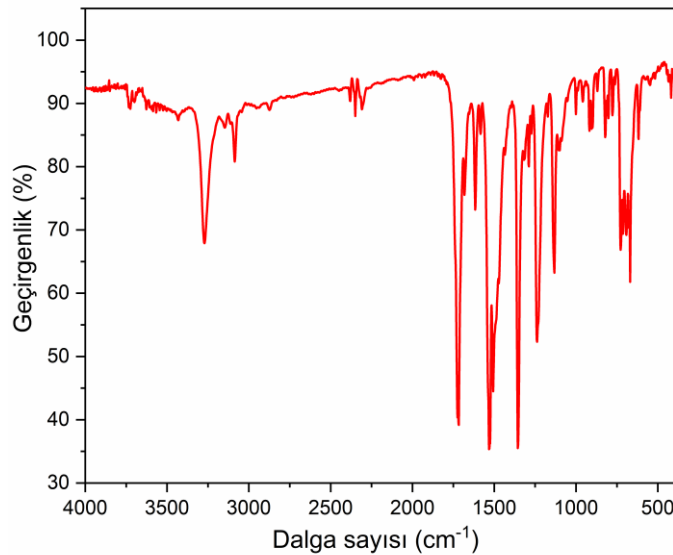
N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in antibakteriyel aktivitesi yaygın olarak kullanılan patojen mikroorganizmalar olan *S. aureus*, *E. coli*, *S. Enterica* ve *L. monocytogenes* standart suşlarına karşı araştırıldı. Antibakteriyel aktivite çalışmaları Mueller Hinton Agar II (Cation Adjusted) besiyeri ortamında Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) yöntemine göre gerçekleştirildi [20]. DMSO içerisinde çözünmüş ve 0,45 mikronluk filtre ile steril edilmiş N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid ortama sekiz farklı konsantrasyonda (0;1,56; 3,12; 6,25; 12,5; 25; 50; 100 mg/mL) eklendi. Ortam, taze bakteri kültürlerinin 0.5 McFarland değerinde fizyolojik bir tampon içinde süspansiyon edildiği ve %10'da aşılandığı 96 well mikropalakaya 3 tekrarlı olarak aktarıldı. Mikroorganizmalar (*S. aureus*, *E. coli*, *S. Enterica*, *L. monocytogenes*) 37 °C sıcaklıkta 72 saat inkübe edildikten sonra 600 nm dalga boyunda absorbansları ölçümleri yapıldı.

3. Bulgular

Bu çalışmada, yeni bir tiyoüre bileşiği olarak N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid sentezlendi. Bileşiğin detaylı termal karakterizasyonu yapıldı ve antibakteriyel etkinliği araştırıldı. Bileşiğin sentezi iki basamakta gerçekleştirildi. Birinci basamakta KSCN ve 3-nitrobenzoilklorür tepkimeye sokularak 3-nitrobenzoilzotiyosiyanat elde edildi. İkinci basamakta 3-nitrobenzoilzotiyosiyanat üzerine oda sıcaklığında 2,4-dimetilpiridin eklenerek N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid elde edildi. Bileşiğe ait sentez tepkimesi Şekil 1'de verilmektedir.

3.1. FT-IR çalışmaları

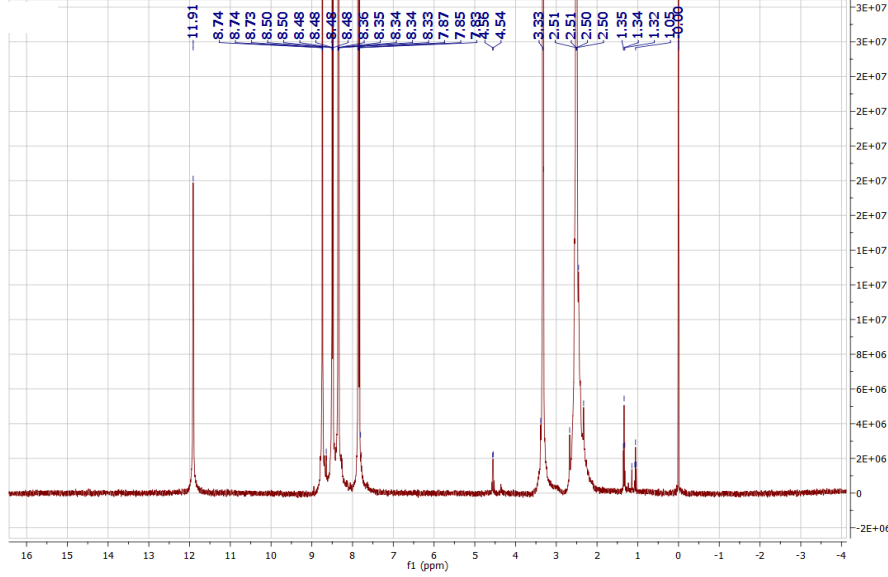
N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in FT-IR spektrumu 4000-400 cm^{-1} aralığında kaydedildi. Bileşiğin FT-IR spektrumunda 3267 cm^{-1} 'de gözlenen şiddetli pik N-H asimetrik gerilme titreşimine atfedilebilir. Aromatik halkaya ait C-H gerilme titreşimleri 3084 cm^{-1} 'de gözlenirken, alifatik C-H gerilme titreşimleri 2937-2881 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in yapısındaki karbonil grubuna ait (C=O) gerilme titreşimi ise 1718 cm^{-1} 'de şiddetli bir band olarak karşımıza çıkmaktadır. FT-IR spektrumunda 1134 cm^{-1} 'de gözlenen band ise C=S gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. Bileşiğin yapısındaki aromatik halkaya ait C=C gerilme titreşimleri ve N-O gerilme titreşimleri 1527-1357 cm^{-1} aralığında çoklu bantlar olarak görülmekte ve bu aralıkta örtüşmektedir [21,22]. N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in FT-IR spektrumu Şekil 2'de verilmektedir.



Şekil 2: N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in FT-IR spektrumu

3.2. NMR Çalışmaları

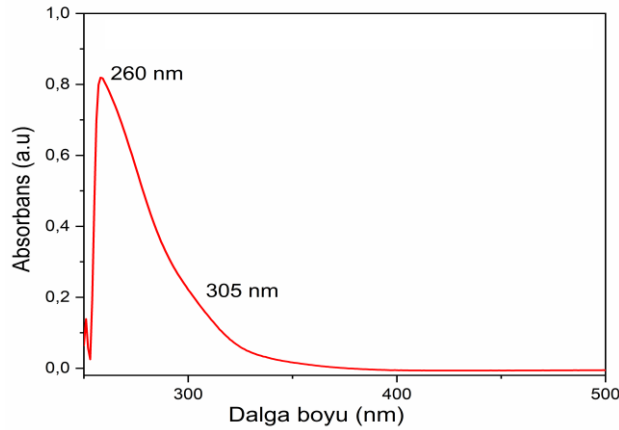
N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in ^1H NMR spektrumu d_6 -DMSO'da alındı. Bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, N-H protonu 11.91 ppm'de görülmektedir. $\delta=8,74$ -7,83 ppm aralığında gözlenen çoklu pikler aromatik C-H protonlarına aittir. Bileşiğe ait alifatik C-H protonları $\delta=3.33$ -2.50 ppm aralığında gözlenmektedir [7,23]. N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in ^1H NMR spektrumu Şekil 3'te verilmektedir.



Şekil 3: N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in ^1H NMR spektrumu

3.3. UV-vis Çalışmaları

N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'e ait UV-vis spektrumu DMSO çözücüsünde ($c=6 \times 10^{-6}$ M) kaydedilmiş olup Şekil 4'te verilmektedir. N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in UV-vis spektrumunda 260 nm ($\epsilon=41269 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)'de gözlenen keskin absorpsiyon bandı ve 305 nm ($\epsilon=48412 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)'de gözlenen omuz şeklindeki band sırası ile $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelmektedir [24].

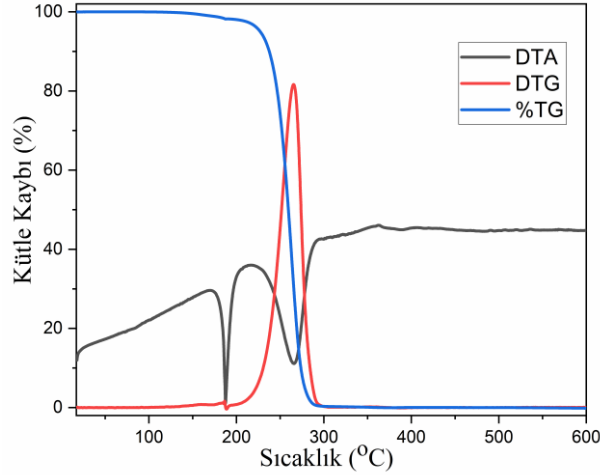


Şekil 4: N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in UV-vis spektrumu

3.4. Termal Analiz Çalışmaları

N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid için 25-1100 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında alınan TG/DTG/DTA eğrileri, Şekil 5'te verilmektedir. TG eğrisinden 25-112 $^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında %0.06'lık bir kütle kaybı ile bileşiğin yapısındaki suyun nem olarak uzaklaştığı anlaşılmaktadır. Bileşiğin TG ve DTG eğrilerinden bozunmanın iki basamakta gerçekleştiği görülmektedir. Birinci bozunma basamağı 112-195 $^{\circ}\text{C}$ aralığında %1.80 kütle kaybı ve ikinci bozunma basamağı 195-295 $^{\circ}\text{C}$ aralığında %97.76 kütle kaybı ile gerçekleşmektedir. DTA eğrisinde birinci

bozunma basamağında 170-215 °C aralığında ve ikinci bozunma basamağında 215-295 °C aralığında endotermik pikler gözlenmektedir. Bileşiğin bozunma basamakları ve % kütle kayıpları Tablo 1’de özetlenmektedir. Albert ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada çinko (tris)-tiyöüre sülfatın (ZTTS) metal-organik tek kristalleri yavaş buharlaştırma yöntemi ile sentezlenmiş ve TGA/DTA analizleri gerçekleştirilmiştir. ZTTS kristalinin TGA/DTA analizi sonucunda 150 °C’ye kadar kararlı olduğu raporlanmıştır [25]. 2025 yılında Ahmed ve ekibi tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise iki yeni tiyöüre ligandının (TU¹, benzamid türevi) ve (TU², asetamid türevi) sentezi gerçekleştirilmiş ve bunların Pd(II), Cd(II), Cu(II) ve Ni(II) tuzlarıyla kompleksleri hazırlanmıştır. Bu bileşikler termal davranışları incelenmiş ve elde edilen termal analiz verileri, bu komplekslerin yüksek termal kararlılık sergilediğini göstermiştir [26].



Şekil 5: N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid’in TG/DTG/DTA eğrileri

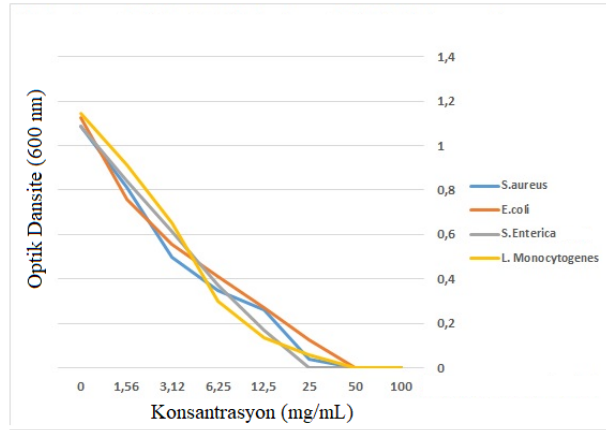
Tablo 1. N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid’in bozunma basamakları ve % kütle kayıpları

<i>Bozunma Basamağı</i>	<i>TG Sıcaklık Aralığı (°C)</i>	<i>Kütle Kaybı (%)</i>	<i>Kalan (%)</i>
<i>Nem</i>	25-112	0,06	99,94
<i>I</i>	112-195	1,80	99,14
<i>II</i>	195-295	97,76	0,38

3.6. Antibakteriyel Çalışma Sonuçları

N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid’in antibakteriyel aktivitesini incelemek amacıyla yaygın olarak kullanılan patojen mikroorganizmalar olan *S. aureus*, *E. coli*, *S. enterica* ve *L. monocytogenes* bakterileri kullanıldı. Elde edilen MİK değerleri, Şekil 6’da verilmektedir. Bu sonuçlara göre N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid bileşiğinin *S. aureus*, *E. coli*, ve *L. monocytogenes* suşları üzerinde elde edilen MİK değeri 50 mg/mL olarak belirlendi. *S. enterica* suşu üzerinde ise bu bileşiğin MİK değeri 25 mg/mL olarak bulundu. Literatürde 2025 yılında Ahmed ve ekibi tarafından gerçekleştirilen çalışmada iki yeni tiyöüre ligandının (TU¹, benzamid türevi) ve (TU², asetamid türevi) sentezi gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri Gram pozitif bakteri türlerine (*Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus mutans*) ve Gram negatif bakteri türlerine (*Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*) karşı test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre testi yapılan suşların TU¹e karşı tam direnç gösterdiği raporlanmıştır. Ancak, TU¹ bileşiğinin Ni (II) kompleksinin, özellikle *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* gibi bazı Gram pozitif türlere ve *Escherichia coli* gibi Gram negatif suşa karşı daha iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. İlaveten, TU²’nin, referans antibiyotiklerle karşılaştırıldığında test edilen türlerin çoğuna karşı orta düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir [26]. Shah ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yapılan çalışmada iki seri benzoil tiyöüre türevleri (TH01-TH05), (TH06-TH10) ve bunların metal komplekslerinin sentezini gerçekleştirmiş ve antibakteriyel aktive çalışmaları

yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, TH-01, TH-08 ve TH-09'un sırasıyla *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı ümit verici antibakteriyel potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir [27].



Şekil 6: N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in farklı bakteri suşlarına karşı elde edilen MİK değerleri

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada tiyoüre türevi N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid bileşiği sentezlendi. Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H NMR ve UV-vis yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı. Bileşiğin termal davranışı, TG/DTG/DTA kombine sistemi ile incelendi. TG ve DTG eğrilerinden bileşiğin 112 °C'ye kadar termal olarak kararlı olduğu anlaşıldı. Ayrıca bileşik için 112-195 °C ve 195-295 °C aralığında iki basamaklı bozunma gözlemlendi. Sentezlenen bileşiğin *S. aureus*, *E. coli* ve *L. monocytogenes* suşlarına karşı elde edilen MİK değeri 50 mg/mL ve *S. enterica* suşuna karşı elde edilen MİK değeri 25 mg/mL olarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar N-(2,4-dimetilpiridin-karbamotiyoil)-3-nitrobenzamid'in *S. aureus*, *E. coli* ve *L. monocytogenes* suşları ile karşılaştırıldığında *S. enterica* suşuna karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği görüldü. Ancak antibakteriyel aktivite sonuçlarına göre bileşiğin düşük etkinliğe sahip olduğu anlaşıldı.

Teşekkür

Çalışmada yer alan antibakteriyel uygulamalar için Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezine, Öğr. Gör. Orhan YAVUZ'a ve Prof. Dr. Fatih Mehmet Emen'e vermiş oldukları destek ve katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje, Burdur Mehmet Akif Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 0282-NAP-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: The project was supported by Burdur Mehmet Akif University Department of Scientific Research Projects with project number 0282-NAP-16.

Kaynakça

- [1] Saeed, A., Flörke, U., Erben, M. F. 2014. A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aryl)-3-(substituted) thioureas. *Journal of Sulfur Chemistry*, 35 (3), 318–355. doi.org/10.1080/17415993.2013.834904.
- [2] Saad, F. A. 2014. Synthesis, spectral, electrochemical and X-ray single crystal studies on Ni(II) and Co(II) complexes derived from 1-benzoyl-3-(4-methylpyridin-2-yl) thiourea. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 128, 386–392. doi.org/10.1016/J.SAA.2014.02.189.
- [3] Otazo-Sánchez, E., Ortiz-del-Toro, P., Estévez-Hernández, O., Pérez-Marín, L., Goicoechea, I., Cerón Beltrán, A., Villagómez-Ibarra, J. R. 2002. Arylthioureas: new organic ionophores for heavy metal ion selective electrodes. A nuclear magnetic resonance study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 58 (10), 2281–2290. doi.org/10.1016/S1386-1425(01)00724-7.

- [4] Yeşilkaynak, T., Özkömeç, F. N., Çeşme, M., Demirdöğen, R. E., Kutlu, E., Kutlu, H. M., Emen, F. M. 2022. Synthesis of new thiourea derivatives and metal complexes: Thermal behavior, biological evaluation, in silico ADMET profiling and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1269, 133758. doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2022.133758.
- [5] Camel, V. 2003. Solid phase extraction of trace elements. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 58 (7), 1177–1233. doi.org/10.1016/S0584-8547(03)00072-7.
- [6] Garg, B. S., Sharma, R. K., Bhojak, N., Mittal, S. 1999. Chelating Resins and Their Applications in the Analysis of Trace Metal Ions. *Microchemical Journal*, 61 (2), 94–114. doi.org/10.1006/MCHJ.1998.1681.
- [7] Emen, F. M., Kutlu, E., Karacolak, A. I., Ali, M. A., Demirdöğen, R. E., Yesilkaynak, T., Erat, S., Ayaz, F. 2022. Novel benzoylthiourea derivatives had differential anti-inflammatory photodynamic therapy potentials on in vitro stimulated mammalian macrophages. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 37, 102685. doi.org/10.1016/J.PDPDT.2021.102685.
- [8] Mitchell, S. C., Steventon, G. B. 1994. Thiourea and Its Biological Interactions. *Sulfur Reports*, 16 (1), 117–137. doi.org/10.1080/01961779408048967.
- [9] Saxena, A., Pike, R. D. 2007. Hydrogen-bonding networks in heterocyclic thioureas. *Journal of Chemical Crystallography*, 37 (11), 755–764. doi.org/10.1007/S10870-007-9246-1.
- [10] Wilcken, R., Zimmermann, M. O., Lange, A., Joerger, A. C., Boeckler, F. M. 2013. Principles and applications of halogen bonding in medicinal chemistry and chemical biology. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56 (4), 1363–1388. doi.org/10.1021/JM3012068.
- [11] Kadhem, N. A., Jwaid, A. H., Atia, A. J. K. 2021. Synthesis of New Azo-Heterocyclic Compounds Derived From Benzoylthiourea, Evaluation of Their Biological Activity and Lethal Dose. *Biochemical and Cellular Archives*, 21, 2417–2421.
- [12] Kutlu, E., Emen, F. M., Yıldırım, K., Ataş, C., Demirdöğen, R. E., Yesilkaynak, T., Kinaytürk, N. K., Şimşek, E., Çoban, A. Y. 2023. Novel thiourea derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*: synthesis, characterization and molecular docking studies. doi.org/10.1080/10426507.2023.2201503.
- [13] Schmitt, B., Gerber, T. I. A., Hosten, E.; Betz, R. 2012. Monomeric/dimeric complexes of fac-[Re(CO)₃]⁺ with benzoylthiourea derivatives. *Inorganic Chemistry Communications*, 24, 136–139. doi.org/10.1016/J.INOCHE.2012.08.008.
- [14] Kumaran, K., Raja Mohamed Kamil, S., Jaisankar, K. R. 2012. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial studies of new 3- and 4 - substituted in 7- aza indole derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, 4 (1), 169–175.
- [15] Poyraz, S., Döndaş, H. A., Sansano, J. M., Belveren, S., Yamali, C., Ülger, M., Döndaş, N. Y., Sağlık, B. N., Pask, C. M. 2023. N-Benzoylthiourea-pyrrolidine carboxylic acid derivatives bearing an imidazole moiety: Synthesis, characterization, crystal structure, in vitro ChEs inhibition, and antituberculosis, antibacterial, antifungal studies. *Journal of Molecular Structure*, 1273, 134303. doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2022.134303.
- [16] Cosman, S. 2023. Experimental Research of the Effects of Benzoylthiourea Derivative Fuel and Gasoline Mixtures on Engine Performance and Emissions. *International Journal of Automotive Science and Technology*, 7 (4), 403–409. doi.org/10.30939/ijastech.1397506.
- [17] Karipcin, F., Atis, M., Sariboga, B., Celik, H., Tas, M. 2013. Structural, spectral, optical and antimicrobial properties of synthesized 1-benzoyl-3-furan-2-ylmethyl-thiourea. *Journal of Molecular Structure*, 1048, 69–77. doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.05.042.
- [18] Stefanska, J., Nowicka, G., Struga, M., Szulczyk, D., Koziol, A. E., Augustynowicz-Kopec, E., Napiorkowska, A., Bielenica, A., Filipowski, W., Filipowska, A., Drzewiecka, A., Giliberti, G., Madeddu, S., Boi, S., Colla, P. La, Sanna, G. 2015. Antimicrobial and Anti-biofilm Activity of Thiourea Derivatives Incorporating a 2-Aminothiazole Scaffold. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 63 (3), 225–236. doi.org/10.1248/CPB.C14-00837.
- [19] Yeşilkaynak, T., Nur Özkömeç, F., Çeşme, M., Demirdöğen, R. E., Sezer, C. V., Kutlu, H. M., Emen, F. M. 2023. Novel thiourea derivative compounds: Thermal behavior, biological evaluation, Hirshfeld surfaces and frontier orbitals analyses, in silico ADMET profiling and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1280, 135086. doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2023.135086.
- [20] Karadeniz-Pekgöz, A., Turgut, A. C., Çinbilgel, İ., Yavuz, O. 2024. Phytochemical contents and bioactivity of four endemic *Salvia* seeds from Turkey: a comparative study to chia seed. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2024, 1–8. doi.org/10.1007/S11694-024-02594-8.
- [21] Yeşilkaynak, T. 2017. Synthesis and Characterization of N-((6-methylpyridin-2-yl)carbamothioyl)thiophene-2-carboxamide and its Co(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes: Calculation of the Molecular Orbitals and Antioxidant and Antitumor Activities. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 3 (3), 1–14. doi.org/10.18596/JOTCSA.80465.
- [22] Yeşilkaynak, T., Demirdöğen, R. E., Muslu, H., Emen, F. M. 2021. Co(II), Ni(II), and Cu(II) metal complexes based on thiourea ligand: synthesis, characterization, thermal behaviors, anticancer, and antioxidant activities. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 53 (1), 101–111. doi.org/10.1080/24701556.2021.1984532.

- [23] Binzet, G., Emen, F. M., Flörke, U., Yeilkaynak, T., Külcü, N., Arslan, H. 2008. 4-Chloro-N-[N-(6-methyl-2-pyridyl)carbamothioyl]benzamide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 65 (1), o81–o82. doi.org/10.1107/S1600536808041123.
- [24] Gil, D. M., Defonsi Lestard, M. E., Estévez-Hernández, O., Duque, J., Reguera, E. 2015. Quantum chemical studies on molecular structure, spectroscopic (IR, Raman, UV–Vis), NBO and Homo–Lumo analysis of 1-benzyl-3-(2-furoyl) thiourea. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 553–562. doi.org/10.1016/j.SAA.2015.02.071.
- [25] Albert, H. M., Jemima, T., & Gonsago, C. A. 2024. Synthesis, spectroscopic, optical, and thermal characterizations of Zinc (Tris)-Thiourea Sulfate: A metal-organic crystal. *Journal of Fluorescence*, 34(3), 1057-1063. https://doi.org/10.1007/s10895-023-03335-8.
- [26] Ahmed, M. M., Salama, N. T., Bondock, S., Soayed, A. A., Elsamra, R. M. 2025. Synthesis, Spectroscopic Characterization, DFT Calculations, and Molecular Docking of Novel Thiourea Complexes and Their Cytotoxic and Antimicrobial Activities. *Applied Organometallic Chemistry*, 39(4), e70125. https://doi.org/10.1002/aoc.70125.
- [27] Shah, H. U. R., Ahmad, K., Ashfaq, M., Oku, H. 2023. Free radical scavenging, antibacterial potentials and spectroscopic characterizations of benzoyl thiourea derivatives and their metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1272, 134162. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134162.