

KASIM 2014

DOKTORA - KİMYA

DEMET TAŞDEMİR

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİRAL TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN
BELİRLENMESİ VE MOLEKÜLER MODELLEME
ÇALIŞMALARI**

**KİMYA
DOKTORA TEZİ**

DEMET TAŞDEMİR

KASIM 2014

**Kiral Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi,
Sitotoksik Aktivitelerinin Belirlenmesi ve
Moleküler Modelleme Çalışmaları**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya
Doktora Tezi**

Danışmanlar

Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ULAŞLI

Demet TAŞDEMİR

Kasım 2014

© 2014 [Demet TAŞDEMİR]


T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

TezinAdı: Kiral Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi, Sitotoksik Aktivitelerinin
Belirlenmesi ve Moleküler Modelleme Çalışmaları

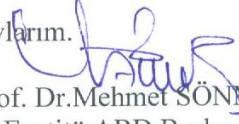
Öğrencinin, Adı Soyadı: Demet TAŞDEMİR

Tez Savunma Tarihi : 13/11/2014

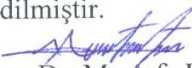
Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı



Prof. Dr. Metin BEDİR
FBE Müdürü

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.


Yrd. Doç. Dr. Mustafa ULAŞLI
İkinci Tez Danışmanı


Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Hasan BAYRAM
Prof. Dr. Emine Elçin EMRE
Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Doç. Dr. Serdar ÖZTUZCU
Yrd. Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

İmzası


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

Demet TAŞDEMİR

ABSTRACT

SYNTHESIS OF CHIRAL THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES, DETERMINATION OF CYTOTOXIC ACTIVITIES AND MODELING STUDIES

TAŞDEMİR, Demet

Ph.D. in Chemistry Department

Supervisor(s): Assoc. Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Assist. Prof. Dr. Mustafa ULAŞLI

November 2014

258 pages

Analysis of the structure and activity relationship of pharmaceutical active ingredients revealed that single isomers are selective so they are more effective than racemic mixtures. For this reason, in this study; expect to the anticancer activity of both of chiral thiosemicarbazone derivatives were synthesized. In first step, (R)-(+)- α -methylbenzylamine ve (S)-(-)- α -methylbenzylamine were converted to their corresponding isothiocyanates in the presence of thiophosgene in basic environment. In second step, that isothiocyanates were reacted by hydrazine hydrate to obtain thiosemicarbazide derivatives. In final step, the thiosemicarbazide derivatives were treated with appropriate 4-substituebenzaldehydes to gain chiral thiosemicarbazone derivatives. The chemical structures of all new compounds were characterized by elemental analysis (CHNS), UV-Vis, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HETCOR and mass spectroscopic techniques. The original chiral thiosemicarbazone derivatives were evaluated *in vitro* cytotoxic activity against sindaxel on A549, MCF-7, HeLa ve HGC-27 cell lines. Especially, compound **17b** exhibited the most potent activity (IC_{50} 4.6 μM) against HGC-27 cell lines. Conformational models of the compound **17b** was investigated by HipHop method.

Key words: Chiral thiosemicarbazone, Cytotoxic activity, HipHop, Pharmacofor model.

ÖZET

KİRAL TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ VE MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI

TAŞDEMİR, Demet

Doktora Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticileri: Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ULAŞLI

Kasım 2014

258 sayfa

İlaç etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde, rasemik karışımlara göre; tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı çok daha etkin oldukları görülmektedir. Bu amaçtan yola çıkarak bu çalışmada; antikanser aktivite göstermesi beklenen kiral tiyosemikarbazon türevlerinin her iki enantiyomeri de sentezlendi. İlk basamakta başlangıç maddesi olarak (R)-(+)- α -metilbenzilamin ve (S)-(-)- α -metilbenzilamin, bazik ortamda tiyofosgen ile izotiyosiyanat türevlerine dönüştürüldü. İkinci basamakta, elde edilen izotiyosiyanatlar hidrazin hidratla reaksiyona sokularak tiyosemikarbazitler sentezlendi. Son basamakta ise tiyosemikarbazit türevleri kiral tiyosemikarbazon türevlerini elde etmek üzere 4-süstitübenzaldehit türevleriyle muamele edildi. Sentezlenen tüm yeni bileşiklerin kimyasal yapıları elemental analiz (CHNS), UV-Vis, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HETCOR ve kütle spektroskopisi (MS) teknikleri ile yapıldı. Orjinal kiral tiyosemikarbazon türevlerinin A549, MCF-7, HeLa ve HGC-27 hücre dizileri üzerindeki *in vitro* sitotoksik aktiviteleri referans ilaç olan sindaxele karşı belirlendi. **17b** bileşiği HGC-27 hücre dizisine karşı (IC_{50} 4.6 μM) en etkili bileşik olarak bulundu. **17b** bileşiğinin konformasyonel çalışmaları HipHop metodu kullanılarak yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Kiral tiyosemikarbazon, Sitotoksik aktivite, HipHop, Farmakofor model.

CANIM ANNE ve BABAM
Tuncay ve Polat TAŞDEMİR'e

TEŞEKKÜR

Araştırmalarım süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen, her aşamada beni cesaretlendiren, bana çalışma imkânı sunan, akademik yaşantımda her daim desteğini esirgemeyeceğinden emin olduğum değerli hocam Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN 'a

Çalışmamın ikinci basamağı olan antikanser çalışmalarında; Kanser, Hücre Kültürü, Hücre Biyolojisi hakkında hem pratik hem teorik bilgi edinmemi sağlayan, farklı bilim dallarını bir bütün olarak görmeme yardımcı olan, uzun yıllardan beri desteğini bir an için esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa ULAŞLI'ya

Son basmakta çalışmamın Modelleme kısmında her daim yardımına koşan, sabrı ve mütevazılığıyla akademik hayatımda örnek aldığım hocalarımdan birisi olacak olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK 'a

Akademik çalışma yapmamda her zaman bana manevi destek veren, akademisyenliği sevdiiren değerli hocam Prof. Dr. Emine Elçin EMRE 'ye

Sitotoksitate çalışmalarında hücre kültür laboratuvarlarında çalışmama imkan veren, Temel Bilimlerin her zaman Tıbbi bilimler ile ortak çalışmasını destekleyen ve bu konuda beni cesaretlendiren değerli hocam Prof. Dr. Hasan BAYRAM 'a

Tez sürecince bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Serdar ÖZTUZCU, Yrd. Doç. Dr. Bülent GÖĞEBAKAN ve Yrd. Doç. Dr. Önder YUMRUTAŞ 'a

Her koşulda yanımda olan değerli dostlarım; Recep BAYRAKTAR, Emine BAYRAKTAR, Esra BOZGEYİK, İbrahim BOZGEYİK, Ufkun ÖZDEMİR, Pınar GÖKÇEK, Ebru TEMİZ, H.İbrahim TOY, Dilek BÜYÜKBEŞE ve EYÜP BAŞARAN'a

Bu tezin gerçekleştirilmesinde finansal desteği nedeniyle Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi' ne (BAPYP, Proje No: FEF 12.15) teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca bütün sıkıntılı süreçleri benimle beraber yaşayan, uzun yıllardır maddi, manevi desteklerini esirgemeyen ve bu durumdan bir an bile şikayetçi olmayan annem babam başta olmak üzere bütün TAŞDEMİR ailesine,

Teşekkürlerimi Sunarım...

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ABSTRACT	v
ÖZET.....	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xviii
ŞEMALAR LİSTESİ	xxvi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xxvii
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.....	3
KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. Kanser	3
2.1.1. Hücre Döngüsü ve Apoptozis	3
2.1.2. Kanser Tedavisi ve Kemoterapötikler.....	5
2.2. Kiral Moleküller.....	7
2.2.1. Kirallik Tanımı ve Optikçe Aktiflik.....	7
2.2.2. Kiral Moleküllerin Sentezi.....	8
2.2.2.1. Kiral Havuz	8
2.2.2.2. Prokiral Bilesiklerden Kiral Maddeler.....	9
2.2.2.3. Kimyasal Metotlar.....	9
2.2.2.3.1. Kiral Substratlar	9
2.2.2.3.2. Kiral Yardımcılar	9
2.2.2.3.3. Kiral Reaktifler.....	9
2.2.2.3.4. Kiral Ortam	9
2.2.2.3.5. Kiral Katalizörler	10
2.2.2.4. Diastereomerik Tuz Oluşumu.....	10

2.2.2.5. Kinetik Yarma.....	10
2.2.3. Kiral Ligant Sentezi.....	10
2.2.4. Kiral İlaç Sentezi ve Biyolojik Önemi.....	10
2.3. Tiyosemikarbazonlar.....	15
2.3.1. Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı ve Sentez Metotları.....	15
2.3.2. Tiyosemikarbazonların Kanser Üzerine Etki Mekanizması.....	18
2.4. Kiral Tiyosemikarbazonların Sentezi ve Antikanser Aktiviteleri.....	24
BÖLÜM 3.....	29
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Gereçler.....	29
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	29
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri.....	29
3.1.3. Erime noktası tayinleri.....	29
3.1.4. Elementel Analizler (C,H,N,S tayini).....	30
3.1.5. Polarimetre Ölçümleri.....	30
3.1.6. Spektral Analizler.....	30
3.1.6.1. UV-vis Spektrumları.....	30
3.1.6.2. IR spektrumları.....	30
3.1.6.3. ¹ H NMR spektrumları.....	30
3.1.6.4. ¹³ C NMR spektrumları.....	30
3.1.6.5. Kütle spektrumları.....	31
3.2. Yöntemler.....	31
3.2.1. İzotiyosiyanat Türevlerinin Sentezi (1a-1b).....	31
3.2.2. Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi (2a-2b).....	31
3.2.3. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi (3a-17a ve 3b-17b).....	31
3.3. Antikanser Aktivite Araştırması.....	32
3.3.1. Biyolojik Aktivite Testleri İçin Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler.....	32
3.3.2. Cihazlar.....	32
3.3.3. Hücreleri İle Yapılan Çalışmalar.....	33
3.3.3.1. Hücrelerde Kullanılan Kültür Vasatının Hazırlanması.....	33
3.3.3.2. Hücrelerinin Kaldırılması.....	33
3.3.3.3. Hücrelerinin Sayılması.....	34
3.3.3.4. Sentezlenen Bileşiklerin Hazırlanması.....	34

3.3.3.5. Kimyasalların Maruziyeti	34
3.3.3.6. Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi	34
3.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları	36
BÖLÜM 4.....	37
BULGULAR	37
4.1. Sentezlenen Maddeler	37
4.1.1. (R)-(-)-N-[feniletil]tiyoformamit (1a) Sentezi	37
4.1.2. (S)-(+)-N-[feniletil]tiyoformamit (1b) Sentezi	37
4.1.3. (R)-(-)-N-[feniletil]hidrazinkarbotiyoamit (2a) sentezi.....	38
4.1.4. (S)-(+)-N-[feniletil]hidrazinkarbotiyoamit (2b) sentezi.....	38
4.1.5. Kiral hidrazinkarbotiyoamitlerden sentezlenen R ve S tiyosemikarbazonlar	39
4.1.5.1. (R)- (-)-2-benzilidin-N-(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3a)	39
4.1.5.2. (S)- (+)-2-benzilidin-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3b)	40
4.1.5.3. (R)-(-)-2-(4-bromobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (4a)	42
4.1.5.4. (S)-(+)-2-(4-bromobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (4b)	43
4.1.5.5. (R)-(-)-2-(4-klorobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (5a)	45
4.1.5.6. (S)-(+)-2-(4-klorobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (5b).....	46
4.1.5.7. (R)-(-)-2-(4-fluorobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (6a).....	48
4.1.5.8. (S)-(+)-2-(4-fluorobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (6b).....	49
4.1.5.9. (R)-(-)-2-(4-siyanobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (7a).....	50
4.1.5.10. (S)-(+)-2-(4-siyanobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (7b).....	52
4.1.5.11. (R)-(-)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (8a)	53
4.1.5.12. (S)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (8b).....	55

4.1.5.13. (<i>R</i>)-(-)-2-(4-metoksibenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (9a).....	56
4.1.5.14. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-metoksibenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (9b).....	58
4.1.5.15. (<i>R</i>)-(-)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (10a).....	59
4.1.5.16. (<i>S</i>)-(+)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil) hidrazinkarbotiyoamit (10b)	61
4.1.5.17. (<i>R</i>)-(-)-2 -(-[4-(4-florofenoksi) benzilidin] - <i>N</i> -(1-feniletil) hidrazinkarbotiyoamit (11a).....	62
4.1.5.18. (<i>S</i>)-(+)-2-[4-(4-florofenoksi)benzylidene]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (11b)	64
4.1.5.19. (<i>R</i>)-(-)-2-(4-methylthiobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil) hidrazinkarbotiyoamit(12a).....	65
4.1.5.20. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-metiltiyobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil) hidrazinkarbotiyoamit (12b)	67
4.1.5.21. (<i>R</i>)-(-)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (13a).....	68
4.1.5.22. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (13b)	70
4.1.5.23. (<i>R</i>)-(-)-2-(4-nitrobenzilidin)- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (14a).....	71
4.1.5.24. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-nitrobenzilidin)- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (14b).....	73
4.1.5.25. (<i>R</i>)-(-)-2[(4-pirolidin-1-il)benzilidin]-- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (15a).....	74
4.1.5.26. (<i>S</i>)-(+)-2-[(4-pyrrolidin-1-yl)benzylidene]- <i>N</i> -(feniletil)hidrazin karbotiyoamit (15b)	76
4.1.5.27. (<i>R</i>)-(-)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (16a).....	77
4.1.5.28. (<i>S</i>)-(+)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (16b)	79
4.1.5.29. (<i>R</i>)-(-)-2-[(4-piperidin-1-il)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (17a).....	80

4.1.5.30. (<i>S</i>)-(+)-2-[(4-piperidin-1-il)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (17b)	82
4.2. Antiproliferatif Aktivite Bulguları	84
4.2.1. MCF-7 hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları	84
4.2.1.1. (<i>R</i>)-(-)-2-(4-hidroksibenzilidin)- <i>N</i> -[1-feniletil] hidrazinkarbotiyoamit (8a)	84
4.2.1.2. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil) hidrazinkarbotiyoamit (13b)	85
4.2.2. A549 hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları	86
4.2.2.1. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)- <i>N</i> -[1-feniletil]hidrazin karbotiyoamit (8b)	86
4.2.2.2. (<i>R</i>)-(-)-2-benzilidin- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3a)	87
4.2.2.3. (<i>S</i>)-(+)-2-benzilidin- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3b)	88
4.2.3. HeLa hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları	89
4.2.3.1. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)- <i>N</i> -[1-feniletil]hidrazin karbotiyoamit (8b)	89
4.2.3.2. (<i>R</i>)-(-)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (10a)	90
4.2.3.3. (<i>S</i>)-(+)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (10b)	91
4.2.3.4. (<i>S</i>)-(+)-2-[4-(4-florofenoksi)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (11b)	92
4.2.4. HGC-27 hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları	93
4.2.4.1. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-fluorobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil) hidrazinkarbotiyoamit (6b)	93
4.2.4.2. (<i>S</i>)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)- <i>N</i> -[1-feniletil] Hidrazinkarbotiyoamit (8b)	94
4.2.4.3. (<i>R</i>)-(-)-2-(4-hidroksibenzilidin)- <i>N</i> -[1-feniletil] hidrazinkarbotiyoamit (8a)	95
4.2.4.4. (<i>S</i>)-(+)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (16b)	96
4.2.4.5. (<i>S</i>)-(+)-2-[(4-piperidin-1-il)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamit (17b)	97

4.2.4.6. (<i>R</i>)- (-)-2-benzilidin- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3a).....	98
4.2.4.7. (<i>S</i>)- (+)-2-benzilidin- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3b)	99
4.3. Modelleme Bulguları	100
4.3.1. Moleküler Modelleme Çalışmaları	100
4.3.2. Farmakofor Çalışmaları	100
BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ	101
5.1. Bileşiklerin sentezi	101
5.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin UV-Visible Spektrumlarının İncelenmesi.....	112
5.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin FT IR Spektrumlarının İncelenmesi.....	112
5.1.3. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Spektrumlarının İncelenmesi	114
5.1.4. Sentezlenen Ligantların ¹³ C NMR Spektrumlarının İncelenmesi	126
5.1.5. Sentezlenen Bileşiklerin HETCOR Spektrumlarının İncelenmesi	128
5.1.6. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının İncelenmesi.....	132
5.2. Sitotoksosite Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	133
5.3. Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	135
5.3.1.Yapı Aktivite İlişkisi.	135
5.3.2. Farmakofor Çalışmaları	135
KAYNAKLAR	139
EKLER.....	146
ÖZGEÇMİŞ.....	258

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Bileşik [3a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	39
Tablo 4.2. Bileşik [3b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	40
Tablo 4.3. Bileşik [4a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	42
Tablo 4.4. Bileşik [4b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	43
Tablo 4.5. Bileşik [5a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	45
Tablo 4.6. Bileşik [5b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	46
Tablo 4.7. Bileşik [6a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	48
Tablo 4.8. Bileşik [6b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	49
Tablo 4.9. Bileşik [7a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	51
Tablo 4.10. Bileşik[7b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	52
Tablo 4.11. Bileşik [8a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	53
Tablo 4.12. Bileşik [8b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	55
Tablo 4.13. Bileşik [9a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	56
Tablo 4.14. Bileşik [9b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	58
Tablo 4.15. Bileşik [10a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	59
Tablo 4.16. Bileşik [10b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	61
Tablo 4.17. Bileşik [11a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	63
Tablo 4.18. Bileşik [11b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	64
Tablo 4.19. Bileşik [12a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	66
Tablo 4.20. Bileşik [12b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	67
Tablo 4.21. Bileşik [13a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	69
Tablo 4.22. Bileşik [13b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	70
Tablo 4.23. Bileşik [14a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	72
Tablo 4.24. Bileşik [14b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	73
Tablo 4.25. Bileşik [15a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	74
Tablo 4.26. Bileşik [15b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	76
Tablo 4.27. Bileşik [16a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	78
Tablo 4.28. Bileşik [16b] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	79
Tablo 4.29. Bileşik [17a] ‘nin Çözünürlük Sonuçları	81

Tablo 4.30. Bileşik [17b] 'nin Çözünürlük Sonuçları.....	82
Tablo 4.31. 8a bileşiğın MCF-7 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları	84
Tablo 4.32. 13b bileşiğın MCF-7 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	85
Tablo 4.33. 8b bileşiğın A549 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	86
Tablo 4.34. 3a bileşiğın A549 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	87
Tablo 4.35. 3b bileşiğın A549 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	88
Tablo 4.36. 8b bileşiğın HELA hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	89
Tablo 4.37. 10a bileşiğın HELA hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	90
Tablo 4.38. 10b bileşiğın HELA hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	91
Tablo 4.39. 11b bileşiğın HELA hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	92
Tablo 4.40. 6b bileşiğın HGC-27 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları	93
Tablo 4.41. 8b bileşiğın HGC-27 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	94
Tablo 4.42. 8a bileşiğın HGC-27 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	95
Tablo 4.43. 16b bileşiğın HGC-27 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	96
Tablo 4.44. 17b bileşiğın HGC-27 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları	97

Tablo 4.45. 3a bileşiminin HGC-27 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	98
Tablo 4.46. 3b bileşiminin HGC-27 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları.....	99
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, (%) verim	104-111
Tablo 5.2. Tiyosemikarbazonların[3a-17a, 3b-17b] IR verileri	113
Tablo 5.3. Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri	115-122
Tablo 5.4. Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹³C NMR verileri	127
Tablo 5.5. Kiral Tiyosemikarbazonlar için IC₅₀ değerleri (µM).....	134
Tablo 5.6. Farmakofor modelinin test sonuçları.	138

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kiral Bileşiklerin Sentez Metotları.....	8
Şekil 2.2. (-)- Karvon ve L-Lisin'in Kimyasal Yapısı.....	8
Şekil 2.3. (4S)-(+)- Karvon ve (4R)-(-)- Karvon'un Kimyasal Yapısı.....	11
Şekil 2.4. (R,R)- Kloramfenikol ve (S, S)- Kloramfenikol'un Kimyasal Yapısı...	11
Şekil 2.5. (R)-(+)- Diklorprop (S)-(-)- Diklorprop'un Kimyasal Yapısı	12
Şekil 2.6. (S)-(-)- Propranolol ve (R)-(+)- Propranolol'un Kimyasal Yapısı	12
Şekil 2.7. Ginsenozit 20(<i>S</i>)-Rh ₂ ve Ginsenozit 20(<i>R</i>)-Rh ₂ 'nin Kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2.8. (<i>R</i>)-(-)-talidomidin ve (<i>S</i>)-(+)-talidomidin'in Kimyasal yapısı	14
Şekil 2.9. Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı	15
Şekil 2.10. Tiyosemikarbazonların Tiyon ve Tiyol Formu	15
Şekil 2.11. Tiyosemikarbazonların Kondenzasyon Tepkimesi.....	16
Şekil 2.12. Tiyosemikarbazonların Kondenzasyon Tepkimesinin Mekanizması	16
Şekil 2.13. CS ₂ 'lü Tiyosemikarbazon Sentez Metodu	17
Şekil 2.14. Tiyosemikarbazonların Antikanser Aktivite Mekanizması.....	19
Şekil 2.15. Tiyosemikarbazonların DNA'ya bağlanma Mekanizması	20
Şekil 2.16. Ribonükleotit redüktaz (RR) inhibitörü Tiyosemikarbazonlar.....	21
Şekil 2.17. 3-aminopiridin Türevi Tiyosemikarbazonlar.....	21
Şekil 2.18. Tiyosemikarbazonun Kobalt Kompleksi	22
Şekil 2.19. Tiyosemikarbazon (1a-d, 2a-d) Bileşikleri'nin Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 2.20. Liquiritigen Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı.....	24
Şekil 2.21. (3R)-(+)-sitronellal Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı...	25
Şekil 2.22. Keton Grubu İçeren Tiyosemikarbazonlar'ın Kimyasal Yapısı	25
Şekil 2.23. (-)- α -bisabolol Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı	26
Şekil 2.24. R-(+)-limoneni Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı	27
Şekil 2.25. Tiyazol Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı.....	27
Şekil 2.26. Sitronellal Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı	28

Şekil 3.1. Kültür ortamında A549 hücreleri: (A) 2. gün; (B) 7. gün (Hoffman Modulation Contrast Işık Mikroskoku, x200 büyütme).....	32
Şekil 3.2. Hücrelerinin Pasajlanması	33
Şekil 3.3. Hücrelerinin bulunduğu plate'e MTT boyası eklenmiş hali.....	35
Şekil 3.4. hücrelerinin bulunduğu plate'e DMSO eklenmiş hali	35
Şekil 4.1. Bileşik [1a] 'nin Kimyasal Yapısı	37
Şekil 4.2. Bileşik [1b] 'nin Kimyasal Yapısı	37
Şekil 4.3. Bileşik [2a] 'nin Kimyasal Yapısı	38
Şekil 4.4. Bileşik [2b] 'nin Kimyasal Yapısı	38
Şekil 4.5. Bileşik [3a] 'nin Kimyasal Yapısı	39
Şekil 4.6. Bileşik [3b] 'nin Kimyasal Yapısı	40
Şekil 4.7. Bileşik [4a] 'nin Kimyasal Yapısı	42
Şekil 4.8. Bileşik [4b] 'nin Kimyasal Yapısı	43
Şekil 4.9. Bileşik [5a] 'nin Kimyasal Yapısı	45
Şekil 4.10. Bileşik [5b] 'nin Kimyasal Yapısı	46
Şekil 4.11. Bileşik [6a] 'nin Kimyasal Yapısı	48
Şekil 4.12. Bileşik [6b] 'nin Kimyasal Yapısı	49
Şekil 4.13. Bileşik [7a] 'nin Kimyasal Yapısı	50
Şekil 4.14. Bileşik [7b] 'nin Kimyasal Yapısı	52
Şekil 4.15. Bileşik [8a] 'nin Kimyasal Yapısı	53
Şekil 4.16. Bileşik [8b] 'nin Kimyasal Yapısı	55
Şekil 4.17. Bileşik [9a] 'nin Kimyasal Yapısı	56
Şekil 4.18. Bileşik [9b] 'nin Kimyasal Yapısı	58
Şekil 4.19. Bileşik [10a] 'nin Kimyasal Yapısı	59
Şekil 4.20. Bileşik [10b] 'nin Kimyasal Yapısı	61
Şekil 4.21. Bileşik [11a] 'nin Kimyasal Yapısı	62
Şekil 4.22. Bileşik [11b] 'nin Kimyasal Yapısı	64
Şekil 4.23. Bileşik [12a] 'nin Kimyasal Yapısı	65
Şekil 4.24. Bileşik [12b] 'nin Kimyasal Yapısı	67
Şekil 4.25. Bileşik [13a] 'nin Kimyasal Yapısı	68
Şekil 4.26. Bileşik [13b] 'nin Kimyasal Yapısı	70
Şekil 4.27. Bileşik [14a] 'nin Kimyasal Yapısı	71
Şekil 4.28. Bileşik [14b] 'nin Kimyasal Yapısı	73
Şekil 4.29. Bileşik [15a] 'nin Kimyasal Yapısı	74

Şekil 4.30. Bileşik [15b] 'nin Kimyasal Yapısı	76
Şekil 4.31. Bileşik [16a] 'nin Kimyasal Yapısı	77
Şekil 4.32. Bileşik [16b] 'nin Kimyasal Yapısı	79
Şekil 4.33. Bileşik [17a] 'nin Kimyasal Yapısı	80
Şekil 4.34. Bileşik [17b] 'nin Kimyasal Yapısı	82
Şekil 4.35. 8a bileşiğın MCF-7 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin İncelenmesi	84
Şekil 4.36. 13b bileşiğın MCF-7 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin İncelenmesi	85
Şekil 4.37. 8b bileşiğın A549 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	86
Şekil 4.38. 3a bileşiğın A549 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	87
Şekil 4.39. 3b bileşiğın A549 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	88
Şekil 4.40. 8b bileşiğın HELA hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	89
Şekil 4.41. 10a bileşiğın HELA hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	90
Şekil 4.42. 10b bileşiğın HELA hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	91
Şekil 4.43. 11b bileşiğın HELA hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	92
Şekil 4.44. 6b bileşiğın HGC-27 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	93
Şekil 4.45. 8b bileşiğın HGC-27 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	94
Şekil 4.46. 8a bileşiğın HGC-27 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	95

Şekil 4.47. 16b bileşiğın HGC-27 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	96
Şekil 4.48. 17b bileşiğın HGC-27 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	97
Şekil 4.49. 3a bileşiğın HGC-27 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	98
Şekil 4.50. 3b bileşiğın HGC-27 hücreşine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi.....	99
Şekil 5.1. Kiral Tiyosemikarbazon türevlerinin Sentez Reaksiyonların Mekanizması	103
Şekil 5.2. Bileşik [4a,5a,6a,7a,14a] ‘nın iskelet yapı üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değeri	123
Şekil 5.3. Bileşik [8a,9a,10a,11a,12a,13a] ‘nın iskelet yapı üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değeri.....	124
Şekil 5.4. Bileşik [15a, 16a,17a] ‘nın iskelet yapı üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değeri	125
Şekil 5.5. Genel iskelet yapı üzerinden ¹³ C NMR rezonans karbonların kimyasal kayma değeri	126
Şekil 5.6. Bileşik (13a)’ nin HECTOR spektrumu.....	128
Şekil 5.7. Bileşik (11a)’ nin HECTOR spektrumu.....	129
Şekil 5.8. Bileşik (9b)’ nin HECTOR spektrumu.....	130
Şekil 5.9. Bileşik (14b)’ nin HECTOR spektrumu.....	131
Şekil 5.10 : Karakteristik parçalanma yolları	132
Şekil 5.11. 17b ve referans ilaç Sindaxelin 3D kimyasal yapıları.....	136
Şekil 5.12. A. Tiyosemikarbazonların HGC-27 hücre dizisine karşı farmakofor modeli B. Farmakofor ve hesaplanan değeri arasındaki uzaklık C. 17b bileşiğının farmakofor haritası D. 17a bileşiğinin farmakofor haritası.....	136
Şekil 5.13. E. Sindaxelin 17b bileşiğinden daha az etkin olduğunu gösteren farmakofor haritası F. 17b farmakofor modeli. G. Sindaxelin HGC-27 karşı etkisi. Farmakofor modeli H. Sindaxel ile etkileşimi...	137

Şekil A1. Bileşik 3a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	146
Şekil A2. Bileşik 3a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	147
Şekil A3. Bileşik 3a'nın IR Spektrumu	148
Şekil A4. Bileşik 3a'nın Kütle Spektrumu	149
Şekil A5. Bileşik 3b'nin ¹ H NMR Spektrumu	150
Şekil A6. Bileşik 3b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	151
Şekil A7. Bileşik 3b'nin IR Spektrumu.....	152
Şekil A8. Bileşik 3b'nin Kütle Spektrumu	153
Şekil A9. Bileşik 4a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	154
Şekil A10. Bileşik 4a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	155
Şekil A11. Bileşik 4a'nın IR Spektrumu	156
Şekil A12. Bileşik 4a'nın Kütle Spektrumu	157
Şekil A13. Bileşik 4b'nin ¹ H NMR Spektrumu	158
Şekil A14. Bileşik 4b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	159
Şekil A15. Bileşik 4b'nin IR Spektrumu.....	160
Şekil A16. Bileşik 4b'nin Kütle Spektrumu	161
Şekil A17. Bileşik 5a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	162
Şekil A18. Bileşik 5a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	163
Şekil A19. Bileşik 5a'nın IR Spektrumu	164
Şekil A20. Bileşik 5a'nın Kütle Spektrumu	165
Şekil A21. Bileşik 5b'nin ¹ H NMR Spektrumu	166
Şekil A22. Bileşik 5b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	167
Şekil A23. Bileşik 5b'nin IR Spektrumu.....	168
Şekil A24. Bileşik 5b'nin Kütle Spektrumu	169
Şekil A25. Bileşik 6a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	170
Şekil A26. Bileşik 6a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	171
Şekil A27. Bileşik 6a'nın IR Spektrumu	172
Şekil A28. Bileşik 6a'nın Kütle Spektrumu	173
Şekil A29. Bileşik 6b'nin ¹ H NMR Spektrumu	174
Şekil A30. Bileşik 6b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	175
Şekil A31. Bileşik 6b'nin IR Spektrumu.....	176
Şekil A32. Bileşik 6b'nin Kütle Spektrumu.....	177

Şekil A33. Bileşik 7a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	178
Şekil A34. Bileşik 7a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	179
Şekil A35. Bileşik 7a'nın IR Spektrumu	180
Şekil A36. Bileşik 7a'nın Kütle Spektrumu	181
Şekil A37. Bileşik 7b'nin ¹ H NMR Spektrumu	182
Şekil A38. Bileşik 7b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	183
Şekil A39. Bileşik 7b'nin IR Spektrumu.....	184
Şekil A40. Bileşik 7b'nin Kütle Spektrumu	185
Şekil A41. Bileşik 8a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	186
Şekil A42. Bileşik 8a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	187
Şekil A43. Bileşik 8a'nın IR Spektrumu	188
Şekil A44. Bileşik 8a'nın Kütle Spektrumu	189
Şekil A45. Bileşik 8b'nin ¹ H NMR Spektrumu	190
Şekil A46. Bileşik 8b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	191
Şekil A47. Bileşik 8b'nin IR Spektrumu.....	192
Şekil A48. Bileşik 8b'nin Kütle Spektrumu	193
Şekil A49 Bileşik 9a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	194
Şekil A50. Bileşik 9a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	195
Şekil A51. Bileşik 9a'nın IR Spektrumu	196
Şekil A52. Bileşik 9a'nın Kütle Spektrumu	197
Şekil A53. Bileşik 9b'nin ¹ H NMR Spektrumu	198
Şekil A54. Bileşik 9b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	199
Şekil A55. Bileşik 9b'nin IR Spektrumu.....	200
Şekil A56. Bileşik 9b'nin Kütle Spektrumu	201
Şekil A57. Bileşik 10a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	202
Şekil A58. Bileşik 10a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	203
Şekil A59. Bileşik 10a'nın IR Spektrumu	204
Şekil A60. Bileşik 9b'nin Kütle Spektrumu	205
Şekil A61. Bileşik 10b'nin ¹ H NMR Spektrumu	206
Şekil A62. Bileşik 10b'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	207
Şekil A63. Bileşik 10b'nin IR Spektrumu.....	208
Şekil A64. Bileşik 10b'nin Kütle Spektrumu	209
Şekil A65. Bileşik 11a'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	210
Şekil A66. Bileşik 11a'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	211

Şekil A67. Bileşik 11a 'nın IR Spektrumu	212
Şekil A68. Bileşik 11a 'nın Kütle Spektrumu	213
Şekil A69. Bileşik 11b 'nin ¹ H NMR Spektrumu	214
Şekil A70. Bileşik 11b 'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	215
Şekil A71. Bileşik 11b 'nin IR Spektrumu.....	216
Şekil A72. Bileşik 11b 'nin Kütle Spektrumu	217
Şekil A73. Bileşik 12a 'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	218
Şekil A74. Bileşik 12a 'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	219
Şekil A75. Bileşik 12a 'nın IR Spektrumu	220
Şekil A76. Bileşik 12a 'nın Kütle Spektrumu	221
Şekil A77. Bileşik 12b 'nin ¹ H NMR Spektrumu	222
Şekil A78. Bileşik 12b 'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	223
Şekil A79. Bileşik 12b 'nin IR Spektrumu.....	224
Şekil A80. Bileşik 12b 'nin Kütle Spektrumu	225
Şekil A81. Bileşik 13a 'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	226
Şekil A82. Bileşik 13a 'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	227
Şekil A83. Bileşik 13a 'nın IR Spektrumu	228
Şekil A84. Bileşik 13a 'nın Kütle Spektrumu	229
Şekil A85. Bileşik 13b 'nin ¹ H NMR Spektrumu	230
Şekil A86. Bileşik 13b 'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	231
Şekil A87. Bileşik 13b 'nin IR Spektrumu.....	232
Şekil A88. Bileşik 13b 'nin Kütle Spektrumu	233
Şekil A89. Bileşik 15a 'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	234
Şekil A90. Bileşik 15a 'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	235
Şekil A91. Bileşik 15a a'nın IR Spektrumu	236
Şekil A92. Bileşik 15a 'nın Kütle Spektrumu	237
Şekil A93. Bileşik 15b 'nin ¹ H NMR Spektrumu	238
Şekil A94. Bileşik 15b 'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	239
Şekil A95. Bileşik 15b 'nin IR Spektrumu.....	240
Şekil A96. Bileşik 15b 'nin Kütle Spektrumu	241
Şekil A97. Bileşik 16a 'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	242
Şekil A98. Bileşik 16a 'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	243
Şekil A99. Bileşik 16a 'nın IR Spektrumu	244
Şekil A100. Bileşik 16a 'nın Kütle Spektrumu	245

Şekil A101. Bileşik 16b 'nin ^1H NMR Spektrumu	246
Şekil A102. Bileşik 16b 'nin ^{13}C NMR Spektrumu.....	247
Şekil A103. Bileşik 16b 'nin IR Spektrumu.....	248
Şekil A104. Bileşik 16b 'nin Kütle Spektrumu	249
Şekil A105. Bileşik 17a 'nin ^1H NMR Spektrumu.....	250
Şekil A106. Bileşik 17a 'nin ^{13}C NMR Spektrumu	251
Şekil A107. Bileşik 17a 'nin IR Spektrumu	252
Şekil A108. Bileşik 17a 'nin Kütle Spektrumu	253
Şekil A109. Bileşik 17b 'nin ^1H NMR Spektrumu	254
Şekil A110. Bileşik 17b 'nin ^{13}C NMR Spektrumu.....	255
Şekil A111. Bileşik 17b 'nin IR Spektrumu.....	256
Şekil A112. Bileşik 17b 'nin Kütle Spektrumu	257

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 5.1. Kiral tiyosemikarbazon türevlerinin sentez şeması	102
---	-----

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

1. Simgeler

g	Gram
hV	Yüksek voltaj
mmol	Milimol
mg	Miligram
mL	Mililitre
K	Kelvin
°C	Santigrad derece
J	Etkileşme sabiti
δ	Kimyasal kayma

2. Kısaltmalar

Acac	Asetil aseton
Ar	Aril
CDCl ₃	Döterokloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
Ç.S	Çözücü sistemi
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DAB	Dimetilamino benzaldehit
DEPT	Distortionless enhanced by polarization transfer
DMF	Dimetlformamit
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit

ESR	Elektron spin rezonans
EtOAc	Etilasetat
ES-MS	Elektron sprej-Kütle spektrometresi
FTIR	Fourier Transform Infrared
HETCOR	Heteronuclear Corelation
Hz	Hertz
¹ H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
<i>in vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>in vitro</i>	Laboratuar ortamında, yapay koşul
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
m	Multiplet
M ⁺	Moleküler iyon piki
IC ₅₀	İnhibisyon Konsantrasyonu
MS	Kütle spektrumu
Ph	Fenil
ppm	Parts per million (milyonda bir)
R	Alkil
RNA	Ribonükleik asit
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofur
TMS	Tetrametilsilan

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Kanser halen Türkiye’de ve dünyada önemli bir ölüm ve hastalık nedenidir. Günümüzde kanser hastalığının tedavisinde etkili ilaçlar ve metotlar bulunamamıştır. Yaygın olarak kullanılan mevcut kemoterapötik ajanlar yeteri kadar etkili olmadıkları gibi sağlıklı hücreler üzerindeki olumsuz etkileri de bu ajanların tedavi için yeterli olmadıklarını göstermektedir. Bu nedenle, yeni güçlü, seçici ve daha az toksik antikanser ajanların belirlenmesi en acil sağlık sorunlarından biridir. Bu soruna çözüm bulabilmek için özellikle organik sentezle uğraşan bilim adamları, sürekli olarak ilaç olabileceği düşünülen yeni etken maddelerin sentezini gerçekleştirmektedirler. Laboratuvar koşullarında binlerce ilaç etken maddesi sentezlenmektedir. Fakat bu maddelerden ancak bir kaç tane ilaç keşif aşamalarından prelinik (klinik öncesi) aşamaya ulaşabilmektedir.

Diğer yandan İlaç sektöründe enantiyomerik olarak saf bileşiklere olan ihtiyaç her geçen gün artmasına rağmen bu eksiklik halen giderilememiştir. Tek enantiyomerden oluşan ilaçların, rasemik karışımlarına göre hedef seçici olmaları ve yan etkilerinin daha az olması bu tür ilaçlara olan ilgiyi arttırmıştır. Kiral bir ilaç etken maddesinin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir. Bu sebepten dolayı günümüzde ilaç etken maddelerinin sentezinde tek izomer eldesi önem kazanmıştır.

Her ne kadar enantiyomerik ilaçlar, ilaç sanayisi için önemli olsa da bu ilaçların asimetrik sentezleri esnasında kullanılan reaktif ve başlangıç maddeleri güçlükle bulunmaktadır. Bilinen asimetrik sentez yöntemleriyle kiral bileşik elde etme metotları içerisinde en uygun metot, kiral katalizörleri kullanmak veya enzimleri kullanarak rasemik karışımları kinetik ayırma işlemine tabi tutmaktır. Bu yöntemlerin de sınırlayıcı yanları bulunmaktadır. Sonuç olarak çoğu rasemik karışım olarak elde edilen bu maddelerin enantiyomerlerine ayrılması oldukça zor ve pahalı bir süreçtir.

Potansiyel kemoterapik ajanlar olabilecek bileşiklerin bulunabilmesi amacıyla planlanan bu çalışmada; birçok biyolojik aktivite yanında özellikle antikanser aktivite göstermesi ile ön plana çıkan tiyosemikarbazonların literatüre kayıtlı herhangi bir sentez ve aktivite çalışması bulunmayan yeni kiral türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada; asimetrik sentez metotlarını kullanmadan, enantiyomerik olarak saf kiral başlangıç maddelerinden çıkılarak ya da zaten kiral olan birçok doğal ürünün kiral başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla yeni kiral tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Sentezlenen tüm yeni kiral bileşiklerin erime noktaları ve optikçe çevirme açıları polarimetre yardımıyla belirlendikten sonra kimyasal yapılarının aydınlatılması için elemental analiz (C,H,N,S), IR, UV-Vis, 1D NMR (¹H NMR, ¹³C NMR), 2D NMR (HETCOR) ile birlikte kütle spektroskopisi (MS) de kullanıldı.

Elde edilen enantiyomerik olarak saf tiyosemikarbazon türevlerinin her iki enantiyomeri MCF-7 (insan göğüs kanser hücresi), A549 (insan akciğer kanser hücresi), HGC-27 (insan mide kanser hücresi), HeLa (insan rahim kanser hücresi) olmak üzere dört farklı hücre dizisinde *in vitro* sitotoksik aktivite testleri referans ilaç sindaxel ile kıyaslanarak yapıldı. Amacımız; en aktif kiral tiyosemikarbazon türevini tespit etmektir.

En etkin bileşiğin referans ilaç ve diğer ilaçlardan daha etkili olmasının sebebi SAR çalışmaları yapılarak aydınlatıldı. Bu sonuçlara göre etkin bileşiğin farmakofor modellemesi belirlendi.

In vitro çalışmalardan anlamlı çıkan sonuçlar için ileriki çalışmalarda ilaç geliştirmede kullanılan diğer aşamalara geçilecektir.

BÖLÜM 2

KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Kanser

Dünya çapında yüksek morbilite ve mortaliteye sebep olan, insan yaşamını önemli oranda etkileyen hastalıklardan birisi de kanserdir. Kanser, bazı genlerde UV ışınları (Williams vd., 2014), çeşitli kimyasallar (Leux vd., 2010), viral enfeksiyonlar (Cheung vd., 2013) ve kalıtsal eğilimler (Kiyohara vd., 2014) sonucu oluşan mutasyonlardır. Başka bir deyişle, gen ifadesinin miktarında meydana gelen değişiklikler sonucu ortaya çıkan, hücresel seviyedeki genetik bir bozukluktur (Cummings vd., 2002).

Kanser mekanizmasında proto-onkogenler, onkogen ve tümör baskılayıcı genler aktif rol almaktadırlar. Proto-onkogenler, normal hücre bölünmesini kontrol ederek sinyal iletim yollarında görev yapan proteinleri şifreleyen genlerdir. Proto-onkogenlerin mutant formu olan onkogenler ise, hücre bölünmesi ve ölümünü düzenleyen sinyal yollarında görev yaparlar. Diğer önemli bir gen olan tümör baskılayıcı genler ise kanserli bölgede tümör gelişimini baskılama ve dengeleme özelliğine sahiptirler. Bu sebeptendir ki onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu veya fonksiyon kaybı sonucu hücre bölünmesi durdurulamaz ve ölümsüz hücreler dediğimiz kanserleşme meydana gelir (Salgia vd., 1998). Kanserleşen hücrelerde görülen en belirgin değişiklikler; Ribonükleotid redüktaz (RR) enzimi aktivitesi artar, DNA ve RNA sentezi hızlanır, hücre üreme kontrolünü kaybeder, hücrenin morfolojisi değişerek dokuya özgüllüğünü kaybolur ve son olarak özel fonksiyonlu bazı proteinler sentezlenir (Yöntem vd., 2006).

2.1.1. Hücre Döngüsü ve Apoptoz

Hücre döngüsü; hücre büyümesi, DNA replikasyonu, kopyalanan genetik materyalin yavru hücrelere aktarılması ve hücrenin ikiye bölünmesi olmak üzere 4 aşamadan oluşur.

Bunlar;

M evresi: Mitoz aşamasıdır. Hücrenin ikiye bölünmesi (sitokinez) ile sona erer.

G1 evresi: Mitozla DNA replikasyonu arasındaki evredir. Bu evre de DNA sentezi olmamasına rağmen büyüme devam etmektedir.

S evresi: Bu evrede DNA sentezi yapılır.

G2 Evresi: Hücre büyümesi devam ederken mitoz hazırlık olarak gerekli organel ve proteinlerin sentezi yapılır.

Tüm bu fazlarda bir sonraki evreye geçmeden önce negatif kontrol mekanizması çalışır. Böylelikle herhangi bir hasar olup olmadığı kontrolü sağlanmış olunur.

Bunlar;

G1/S kontrol noktası: Mitoz evresinde meydana gelen DNA hasarının varlığı, hücrelerin ilerlemesini G1 deki kontrol noktasında duraklatır. Böylelikle S fazına girmeden hücrenin tamiri için zaman kazanılır. Buradaki mekanizma da hücrenin gardiyanı adıyla tanınan p53 geni görev almaktadır. DNA'nın hasar görmesi durumunda p53 hasarlı DNA'daki hasarın durumuna göre hücreye farklı sinyaller verir. Hasar tamir edilebilecek kadar küçükse hücreyi mitozdan çıkararak tamir edilmesine zaman tanır. Eğer hasar büyükse o zaman hücreye intihar (apoptoz) sinyali verir.

G2/M kontrol noktası: Bu kontrol noktası, G2 de bulunur. DNA replikasyonu tamamlanmadıkça mitozun başlamasını önler. Tüm genomun replikasyonu tamamlanmadıkça G2 ye geçilemez. Replikasyon tamamlandıktan sonra eğer bir hata olursa G2 de duraklatma söz konusudur ve tamir mekanizmaları çalışmaktadır.

M kontrol noktası: Bu nokta kromozomların mitoz mekiği üzerinde dizilmesini kontrol eder ve yavru hücrelere kromozom setlerinin doğru şekilde aktarılmasını sağlar. Bu kontrol noktası kromozomlar mekiği üzerinde her iki yavru hücreye tam bir kromozom seti gidecek şekilde dizilmedikçe kromatidlerin ayrılmasını önler (Lüleyap vd., 2008).

Herhangi bir kontrol noktasındaki aksama ya da değişiklik normal hücreden kanserli hücre oluşumuna neden olur. Örneğin G1/S kontrol noktasındaki p53 genin mutasyonu durumunda hasar hücreye iletilemediği ve hücre ölümü gerçekleştirilemediği için hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam eder. Böyle bir hasar durumunda hücrelerde iki farklı hücre ölümü mekanizması devreye

girer. Birincisi hücrelerin bütünsel olarak etkilendiği dışarıdan herhangi bir zararlı, travmatik uyarıcı sonucu meydana gelen **nekroz**dur. İkincisi ise, programlı hücre ölümü olarak adlandırılan **Apoptoz**dur. Apoptozisin mekanizması; DNA tamir mekanizmaları tarafından DNA da meydana gelen hasarlı hücrelerin düzeltilememesi sonucu, hücrelerin fizyolojik olarak kendi kendini yok etmesi olayıdır. Bu şekilde DNA yapısında zararlı mutasyonları bulandıran hücrelerin, kanserleşme potansiyeli ortadan kaldırılmış olur (Lüleyap vd., 2008). Bu sebepten yeni ilaç etken maddelerinin *in vitro* çalışmalarında, etkin dozun nekroz üzerinden değil de apoptoz üzerinden kanserli hücreyi durdurması hedeflenmektedir.

Apoptoza uğrayan hücrelerin morfolojik olarak en belirgin özellikleri, diğer hücrelerle olan temas yüzeylerini kaybetmeleri sonucu su kaybederek küçülür ve büzüşürler. Organeller genel olarak sağlamken sadece endoplazmik retikulumda olduğu gibi fizyolojik geçici genişlemeler görülebilir. En önemli değişiklikler çekirdekte izlenir. Kromatin çekirdek membranına yakın kısımlarda yoğunlaşarak, değişik şekil ve büyüklüklerde çöker, çekirdek de hücre gibi büzüşür ve bazen birkaç parçaya ayrılabilir (Biedler vd., 1973).

2.1.2. Kanser Tedavisi ve Kemoterapötikler

Bir kanser hücresi oluştuğunda vücudun bağışıklık sistemi bu yabancı hücreyi tanıyıp ve parçalar. Herhangi bir sebeple sisteminin etkinliğinin bozulması sonucu oluşan kanserli hücreler, vücuttaki tüm doku ve organlara kan veya lenf yoluyla kolayca yayılırlar (Sleeman vd., 2010). Kanser bu kadar hızlı yayılmasıyla birlikte, hastalığa sebep olan yüksek tümörjenik yapıdaki heterojenlikte ilaç direnci göstermesi maalesef ki tedavinin olumsuz sonuçlar vermesine neden olmaktadır (Duffy vd., 2013; Steeg vd., 2006; Magee vd., 2012).

Yaygın olarak kanser tedavisi; cerrahi uygulamalar, kemoterapi ve radyoterapi metotları kullanılarak yapılmaktadır. Eğer herhangi bir metastaz gerçekleşmemişse tümörlü bölgeye uygulanan cerrahi operasyonlarla kalıcı tedavi sağlanabilmektedir. Fakat; aksi durumda metastazın durdurulabilmesi için sadece kemoterapik metotlar fayda göstermektedir. Kemoterapi, özellikle çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkileri olan, doğal veya sentetik kimyasal ve biyolojik ajanlarla yapılan tedavi şeklidir. Bu sebeple hücrelerin metastaz yapmasına rağmen hastalığın erken dönemlerdeki tedavisinde kemoterapi oldukça olumlu sonuçlar verebilmektedir.

Malesef kemoterapi esnasında kullanılan ilaçların normal hücelere de zarar vermesi aslında halen ideal antikanser ilacının bulunamadığı olgusunu gündeme getirmektedir (Rao vd., 2004).

Kemoterapide en fazla kullanılan ilaçlardan cisplatin ve karboplatin gibi alkilleyici ajanlar DNA ya kovalent bağlarla bağlanarak DNA yı zedelerler. Bu ilaçlarla birlikte kombinasyon yapılarak tedavide kullanılan paklitaksel, irinotecan, vinorelbine ve gemcitabine gibi ilaçlar, tübülün fonksiyonunu bozarak eşleşen kromozomların iç iplikçikleri tarafından hücre kutuplarına çekilmesine engel olurlar (Clegg vd., 2002), (Jalving vd., 2005).

Genel olarak bütün kemoterapötik ilaçları sınıflandıracak olursak kemoterapötik ilaçları etkilerine göre iki gruba ayırabiliriz;

1– Hücre döngüsüne bağımlı ilaçlar

-S fazını etkileyen ilaçlar (Antimetabolitler): DNA sentezini bozarak etki ederler. (Metotreksat, 5-Flourourasil, 6-tiyoguanin, 6-merkaptopürin)

-M fazını etkileyen ilaçlar (Bitki alkaloidleri): Ana hücreden iki yavru hücre oluşmasını engellerler. (Vinkristin, vinblastin)

- **G2 fazını etkileyen ilaçlar (Antitümör antibiyotikler):** RNA, DNA ve protein sentezini etkilerler. (Bleomisin, aktinomisin–D, daunorubisin)

2– Hücre döngüsünden bağımsız ilaçlar

-Alkilleyici ajanlar: Hücre çekirdeğini, DNA ve RNA sentezini etkilerler. Hızlı çoğalan hücrelerin ölümüne yol açarlar. (Azotlu hardallar, cisplatin, siklofosfamid, prokarbazin)

-Hormonlar: Tümör ortamını değiştirerek büyüme ve çoğalmayı engellerler, protein sentezini bloke ederler. (Östrojenler, kortikosteroidler)

-Antibiyotikler: DNA replikasyonunu bozarlar. (Adriamisin) (Derici vd., 2007)

Antitümör etkiyi maksimum oranda sağlamak için yüksek dozlarda ilaç kombinasyonu şeklinde verilen bu ilaçlar vücut içerisinde ilaç antagonizmine sebep olabilmektedirler (Scripture vd., 2006). Kullanılan ilaçların sadece kanserli dokuyu (malign hücelere) etkilemesi amaçlanırken, günümüzde tedavide kullanılan bu ilaçların tüm normal hüceleri de etkilemeleri maalesef korkutucu sonuçlara neden

olmaktadır. Örneğin; kanser tedavisinde sıkça kullanılan Raloxifen, tedavi esnasında akciğerde kan pıhtılaşmasından kaynaklı zor nefes alış veriş ve göğüs ağrısı gibi hayati sorunlara neden olmaktadır (Wolczynski vd., 2000). Bu sebeplerden dolayı farmakoloji ve ilaç kimyası gibi alanlarda çalışan bilim adamları antikanser aktiviteye sahip, toksik etkisi az olan yada hiç olmayan farklı bileşiklerin keşfine yönelmişlerdir. Bunun da ancak sentezlenen bileşiklerin sağlıklı hücreleri değil, hasarlı hücrelerin DNA'sını inhibe etmesi ile mümkün olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak antikanser ilaç tasarımında, özellikle DNA'nın biyosentezini inhibe etmeye yönelik çalışmalar ve DNA ile etkileşerek DNA replikasyonunu önleyen moleküllerin tasarımı ön plana çıkmaktadır (Champoux vd., 2001).

2.2 Kiral Moleküller

2.2.1. Kirallik Tanımı ve Optikçe Aktiflik

Moleküllerin kiralitesi, molekülün bir merkeze, düzleme veya değişen bir eksene simetrik olmaması ile mümkündür. Kiral moleküller birbirinin ayna görüntüsü olan ama ayna görüntüsü birbiriyle çakışmayan birleşiklerdir (Fessenden vd., 2001) Kiral kelimesi yunanca 'el' anlamına gelen "cheir" kelimesinden gelir. Kiral moleküllerin de "el seçiciliğine" sahip olduğu düşünülmektedir. İki farklı enantiyomerlerden uygun olanın moleküllerin inşasında seçilip kullanılmasına "Kiral seçicilik" adı verilir. Asimetrik sentez kimyası, 1948 yılında Louis Pasteur tarafından iki tip sodyum amonyum tartarat kristalinin keşfi ile gündeme gelmiştir. Önceki çalışmalarda rasemik tartarik asit ile para tartarik asitin aynı yapıda olduğu düşünülmekteydi. Fakat Pasteur uzun laboratuvar çalışmaları sonucu para tartarik asitin iki farklı kristalinin oluştuğunu keşfetti. Para tartarik asit kristallerinden birinin polarize ışığı sağa diğerinin sola çevirmesi, bu iki yapının aslında birbirinin ayna görüntüsü iki farklı birleşik olduğu gerçeğini bilim dünyasına kabul ettirdi. Asimetrik sentezde birbirinin enantiyomerleri olan iki molekülün ayırt edilmesi oldukça zordur. Çünkü her iki molekülün de erime ve kaynama noktaları, çözünürlükleri ve genellikle renkleri gibi fiziksel özellikleri ve spektroskopik özellikleri de aynıdır. Tek ayırt edici özellik ise Pasteur'un keşfettiği gibi düzlem polarize ışığı sağa (+) veya sola (-) çevirmeleridir (Solomons, 2000). Optik saflık, saf enantiyomerin optik çevirme açısının $[\alpha]$ ölçülmesiyle bulunur. Bu ölçüm enantiyomerik saflığın belirlenmesinde en kesin ölçüttür. Çevirme açısı monokromatik ışık kaynağı olarak

sodyum lambası kullanılan polarimetre cihazları ile ölçülür. Bir enantiyomer çözeltisi içinden ışık geçerken, düzlem polarize ışığın çevrilme derecesi; karşılaştığı kiral moleküllerin sayısına, tüpün uzunluğuna ve enantiyomerin derişimine bağlıdır. Özgül çevirme açısı aşağıdaki esitlik ile hesaplanmaktadır.

$$[\alpha] = \alpha/c.l$$

$$[\alpha] = \text{özügöl çevirme}$$

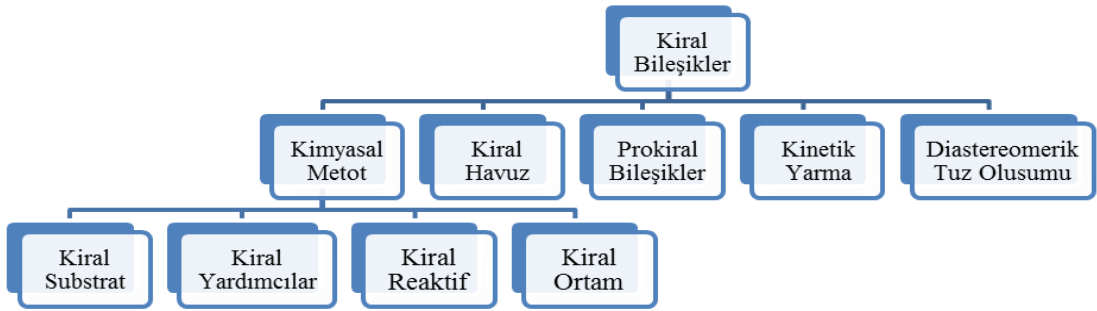
$$\alpha = \text{gözlenen çevirme}$$

$$c = \text{g/mL cinsinden yoğunluk}$$

$$l = \text{desimetre cinsinden tüpün uzunluğu (1dm = 10cm)}$$

2.2.2. Kiral Moleküllerin Sentezi

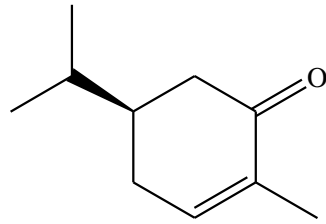
Asimetrik sentezde kullanılan klasik yöntemler aşağıda gösterilmiştir. Bu yöntemler arasından özellikle kimyasal metotlar, günümüzde en fazla kullanılan metotlar arasında yer almaktadır.



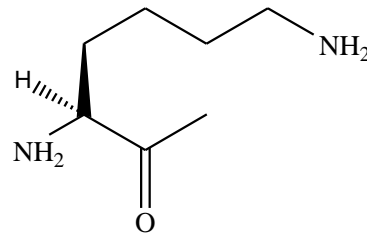
Şekil 2.1. Kiral Bileşiklerin Sentez Metotları

2.2.2.1. Kiral Havuz

Başlangıç maddesi olarak enantiomerik saf doğal bileşikler kullanılmaktadır. Doğa da bütün proteinler, enzimler, amino asitler ve hormonlar kiral birleşikler olduğu için geniş bir kullanım alanı bulunan bir metottur (Rentsch vd., 2002).



(-)- Karvon



L-Lisin

Şekil 2.2. (-)- Karvon ve L-Lisin'in Kimyasal Yapısı

Ancak doğal kaynaklar, kullanım ve maliyet açısından kısıtlanmalı başlangıç maddeleridir. Örneğin kanser ilacı olarak kullanılan ve alkaloid olan Taxol' un *Taxus brevifolia* ağacından ekstrakte edilerek elde edildiği bilinmektedir. Bu işlem sonucunda son ürünün verimin çok düşük olmasının yanı sıra 1 kg saf Taxol için 3000 ağacın kesilmesi sebebiyle doğal kaynakların hızlıca yok olmasına neden olmaktadır (Patel vd., 2000).

2.2.2.2. Prokiral Bileşiklerden Kiral Maddeler

Tek basamaklı bir reaksiyonla kiral olmayan bir molekülden kiral bileşik elde edilebilen moleküllere prokiral bileşik denir. Prokiral bir bileşiğin karbonlarından birinin iki özdeş olmayan süstitüenti vardır. Bileşikler simetrik değildir ve karbon atomuna, nükleofil yada elektrofillerle gerçekleştirilen herhangi bir atak sonrası kiral bileşikler oluşur. (Hamilton vd., 2008).

2.2.2.3. Kimyasal Metotlar

2.2.2.3.1. Kiral Substratlar: Reaksiyonun stereoseçiciliğini belirleyebilen kiral başlangıç maddelerinden yola çıkılarak elde edilen yeni kiral bileşikler için kullanılan bir metottur (Eliel vd., 1994).

2.2.2.3.2. Kiral Yardımcılar: Akiral maddelere bağlanabilen kiral gruplar reaksiyona girerek diastereoseçicilikle yönlendirerek bir seçicilik durumunun oluşumunu mümkün kılar. Reaksiyon sonunda reaksiyon ortamından temiz bir biçimde izole edilebilen kiral yardımcıları tekrar tekrar kullanılabilirler (Gnas vd., 2006).

2.2.2.3.3. Kiral Reaktifler : Bu metotta ise bir prokiral substratla kiral bir reaktif muamele edilerek enantiyomerik olarak zengin bir madde elde edilir (Ojima vd., 2009).

2.2.2.3.4. Kiral Ortam : Reaksiyon ortamı kiral çözücüler ve katkı maddeleri kullanılarak kiral yapılabilir. Bu yöntem çok başarılı bir yöntem değildir. Uygulanabilirliği azdır (Uejis vd., 2002).

2.2.2.3.5. Kiral Katalizörler : Genellikle alkaloid türevi olan bileşiklerin katalitik miktarda kullanılmasıyla enantiyomerlerden birinin yüksek seçicilikte sentezi gerçekleştirilebilmektedir metotlardır (Yao-Guang Liu vd., 2007).

2.2.2.4. Diastereomerik Tuz Olusumu

Kiral bir molekülle reaksiyona girerek yeni bir diastereomer oluşturabilecek bileşiklerin kullanıldığı bu metotta çözünürlük farkından yararlanılmaktadır. Bir rasemik karışım çözeltisinin uygun çözücünde istenilen enantiyomerle reaksiyonu sonucu diastereomer karışımı oluşur. Bu karışımın kristallendirilmesi sonucu diastereomerler ortamdan ayrılarak saf enantiyomer ortamdan ayrılır. Bu metod için kullanılan diastereomer türevlerinin rasemik karışımdan farklı fiziksel özelliklere (kaynama noktası, adsorbsiyon vs) sahip olması gerekmektedir (Kozma vd., 2001).

2.2.2.5. Kinetik Yarma

Kiral olmayan bileşiklerden enzimler ve mantarlar gibi biyolojik katalizörlerin yardımıyla enantiyomerik bileşiklerin elde edilmesi için kullanılan metotlardır.

Bu metotta, rasemik karışım şeklindeki maddeler herhangi bir kiral madde ile reaksiyona girdikleri zaman bir izomer diğerinden daha hızlı oluşur. Reaksiyon devam ederse kiral ürünün enantiyomerik fazlalığı düşer (Noyori vd., 1989).

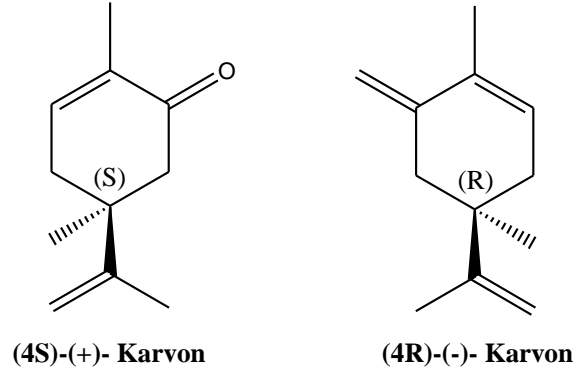
2.2.3. Kiral Ligant Sentezi

Kiral yapıdaki Ligantların kiral gruplar içermesi ya da molekülün kiral olması Ligantı kiral bir hale çevirebilir. Fakat her kiral bileşik ligant olamaz. Ligant olmak için de bazı özelliklere sahip olmaları gerekmektedir. İlk olarak kiral Ligantın metale koordine (şelat) olması gerekmektedir. İkinci olarak ise reaksiyon sürecinde verimin düşük olmaması için sentez yönteminin hızlı olması gerekmektedir. Asimetrik tepkimelerin belki de en büyük avantajı sentezlenen ligantların tekrar tekrar kullanılabilmesi ve tepkimeye yüksek enantiyomerik saflık sağlayabilmesidir (Robert E.G vd., 1996).

2.2.4. Kiral İlaç Sentezi ve Biyolojik Önemi

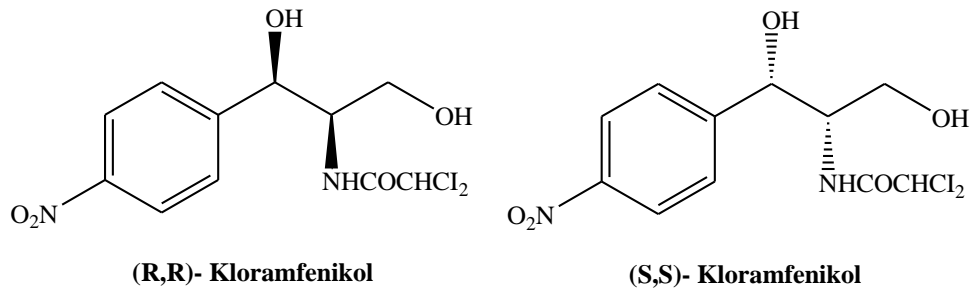
Kirallik 1948’li yıllarda keşfedilmiş olsa da aslında kirallik doğanın mevcudiyetinden beri vardır. Kiralite sadece bitki ve hayvan yaşamı için değil aynı zamanda tarım, farmakoloji ve kimya sanayi için de oldukça önemli bir yere sahiptir.

Günümüzde özellikle ilaç sanayisinde, %88 oranında kullanılan yapay kiral ilaçların %56 lık gibi büyük bir kısmı rasemik karışım şeklinde piyasaya sürülmektedir (Nguyen vd., 2006). Halbuki enantiyomerler, kiral ortamda farklı iki bileşik olarak davranırlar. Dolayısıyla bunların kiral çevrelerdeki kimyasal ve fiziksel özellikleri de farklıdır. Örneğin; birbininin aynısı olan ve koku verici bileşik sınıftan olan karvonun iki enantiyomerinden (4S)-(+)-karvon kimyon kokusu verirken, enantiyomeri olan (4R)-(-)-karvon nane kokusu verir. (Friedman vd., 1971).



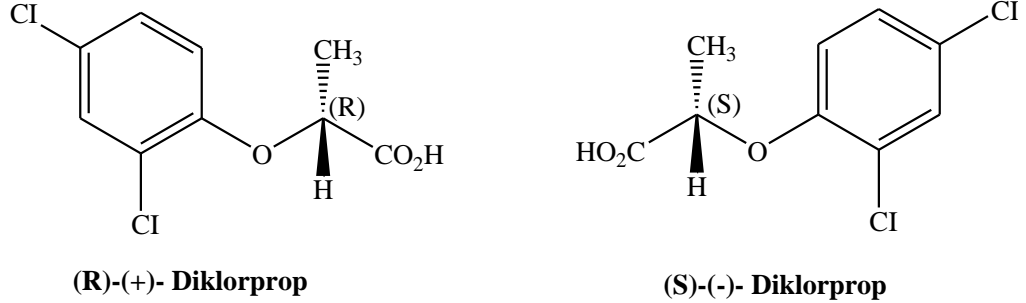
Şekil 2.3. (4S)-(+)- Karvon ve (4R)-(-)- Karvon'un Kimyasal Yapısı

Başka bir açıdan enantiyomerlerden biri aktif diğeri inaktif özellik de gösterebilir: Kiral bir bileşik olan kloroamfenikol buna en iyi örneklerden biridir. (R,R)-kloroamfenikol antibakteriyel özellik gösterirken, (S,S)-kloroamfenikol inaktif özellik göstermektedir. Bu gibi ilaçların rasemik olarak vücuda alınmasında gereken birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için iki kat rasemik karışımdan almak gerekmektedir. Bu da ilacın etkilerini arttırmaktadır.



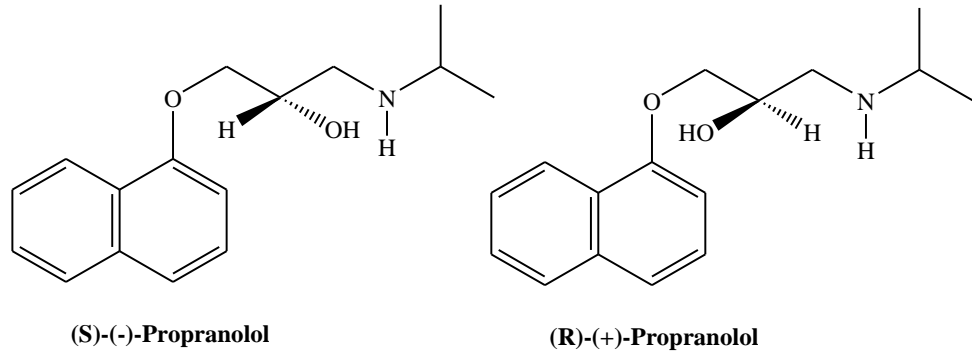
Şekil 2.4. (R,R)- Kloramfenikol ve (S, S)- Kloramfenikol'un Kimyasal Yapısı

Yine tarım sanayisinde genellikle yabancı otların temizlenmesi için kullanılan herbisitlerden, (*R*)-(+)-dikloroprop aktifken (*S*)-(+)-dikloroprop bileşiğinin otlar üzerinde herhangi bir etkisi bulunamamıştır (Hegeman vd., 2002).



Şekil 2.5. (*R*)-(+)- Dikloroprop (*S*)-(-)- Dikloroprop'un Kimyasal Yapısı

Birbirinin ayna görüntüsü enantiyomerler vücut içerisinde de birbirinden farklı etki gösterebilirler (Banik vd., 2010). 1960'larda kalp hastalığının tedavisi için kullanılan (*S*)-(-)-propranolol β -bloker olarak etki ederken, enantiyomeri (*R*)-(+)-propranolol gebelik önleyici olarak kullanılmıştır. Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir.

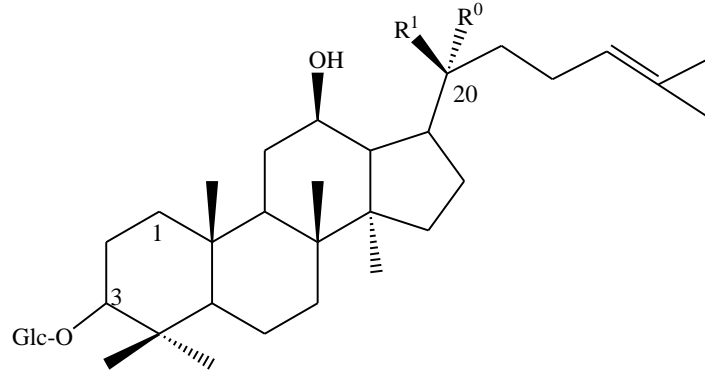


Şekil 2.6. (*S*)-(-)- Propranolol ve (*R*)-(+)- Propranolol'un Kimyasal Yapısı

Son yıllarda moleküler alandaki gelişmeler prostat karsiyogenazında önemli rol oynayan sinyal iletim yollarını anlamaya yönelik ilerlemektedir. Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ya da yaşama işlevini ortadan kaldırarak sinyal iletimi metastaz/invazyon süreçlerini de etkiler (Kelloff vd., 1999). Bu sebeple prostat kanserinin tedavisinde sinyal iletim yollarını ve reseptörlerini hedef alan yeni kemotöröpik ajanların araştırılması devam etmektedir. Steroid

glikozid sınıfından olan ginsenozidlerin 20 numaralı karbonunda ki hidroksil grubunun, stereokimyasal pozisyonunun anti tümör etkide önemli rol aldığı düşünülmektedir.

Burdan yola çıkarak, (ginsenozit 20(*R*)-Rh2 ve ginsenozit 20(*S*)-Rh2 nin farklı prostat kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri incelendiğinde sadece 20(*S*)-Rh2 nin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (Liu vd., 2001).



Ginsenozit	R ¹	R ²
20(<i>S</i>)- Rh2	OH	H
20(<i>R</i>)-Rh2	H	OH

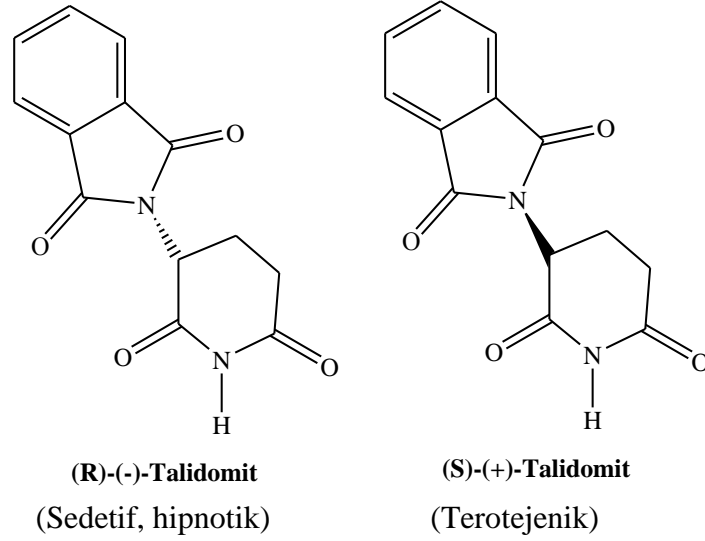
Şekil 2.7. Ginsenozit 20(*S*)-Rh2 ve Ginsenozit 20(*R*)-Rh2 ‘nin Kimyasal yapısı

Cisplatinin yapısal analogu kiral bir molekül olan trans-1,2-diaminosikloheksan (DACH) dikloroplatinyum (II)da klinikte kullanılan kemoterapik ilaçlardan birisidir. Bu yapının kimyasal olarak (1*R*,2*R*-DACH) (trans-1-DACH), (1*S*,2*S*-DACH) (trans-DACH) ve diastereoizomeri Pt(1*R*,2*S*-DACH) (cis-DACH) olmak üzere üç tane izomer formu bulunmaktadır. Liu’nin komplekslerin stereokimyası üzerine yaptığı çalışması göz önüne alındığında, DACH platinyum bileşiklerinden Pt(1*R*,2*R*-DACH) ve Pt(1*S*,2*S*-DACH)’ in antitümör aktivitelerinin Pt(1*R*,2*S*-DACH) kompleksine göre oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (Liu vd., 2001).

Geçmiş yıllarda bazı rasemik ilaçlar ölümcül ve sosyal hayatı etkileyecek sonuçlara da neden olabilmişlerdir. Bunlardan en çok bilineni Doğu Almanya’ da 1957 yılında yeni bir ilaç olarak piyasaya sürülen *Talidomid*’tir. Hamile bayanlarda bulantı gidermesi ve uyku getirmesi amacıyla ilaç doktor tavsiyesi ile 46 ülkede satışa sunulmuştur. Yapısında bir tane kiral karbon bulunan ilaç rasemik bir karışım (RS)-talidomid olarak pek çok hastanın tedavisinde kullanılmıştır. 1961 yılında trajik bir

şekilde ilacın yan etkisi sonucu milyonlarca bebeğin anormal doğmasına neden olmuştur.

Yapılan araştırmalar sonucunda (*S*)-(+)-talidomidin buna neden olduğu ve ölümcül birçok yan etkiyede sahip olduğu belirlenmiştir (Pham vd., 1997).



Şekil 2.8. (*R*)-(-)-talidomidin ve (*S*)-(+)-talidomidin'in Kimyasal yapısı

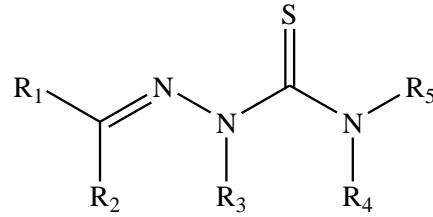
Daha sonraki yıllarda ilaç firmaları, eczacılar genellikle doğal ürünlerde bulunan rasemik karışımların izolasyonu üzerine kimyasal ya da kemoenzimatik yöntemler gibi farklı metotlar kullanmışlardır. Böylelikle kliniksel olarak daha etkin olabileceği düşüncesi ile tek enantiyomeri saf olarak elde etmek amaçlanmıştır. Çalışılan yöntemler çok daha pahalı olmasına rağmen daha güvenilir ve toksisitesi az olmasından dolayı daha çok rağbet görmüştür (Davies vd., 2003). Bu metodun pahalı olmasının yanısıra zaman alıcı olması da araştırmacıları farklı metot arayışlarına sürüklemiştir. Sınırlı sayıda da olsa kiral başlangıç maddelerinden (özellikle de kendiliğinden kiral olan doğal ürünlerden) yola çıkılarak yeni kiral maddeler sentezlenebilecekleri yeni metotlar ile izolasyon aşamasındaki sıkıntılarının önüne geçilmiştir. Enantiyomerik olarak saf ve istenen ürüne dönüştürülebilecek özelliklere sahip kiral bir yapı taşıdan yola çıkılarak bu amaca kolaylıkla ulaşılabilmektedir. Günümüzde organik kimyacılar tarafından bilinen çok sayıda kiral yapı taşı bulunmaktadır. Endüstride yaygın olarak kullanılan yapı taşlarının çoğu doğaldır. Bu doğal kiral yapı taşları amino asitler, şekerler, terpenler ve

bunların türevleridir. Her ne kadar kiral doğal ürünler oldukça çok miktarda bulunsa da, son yıllarda doğal olmayan kiral yapı taşlarının sentezi için de büyük çaba harcanmaktadır (Nguyen vd., 2006). Çünkü kiral ilaçların ilaç sanayisinde ki yeri göz ardı edilemeyecek kadar geniş bir yere sahiptir. Günümüzde ilaç sanayisinde, piyasaya sürülen ilaçların %56 sı kiral ilaçlardan oluşmaktadır (Rentsch vd., 2002). Bu ilaçların toplam satış tutarı yıllık 150 milyon \$ olarak belirtilmiş ve bu payın 60 milyon \$'nı kiral bileşiklerin oluşturduğu tespit edilmiştir. Amoksisilin (antibiyotik), kaptopril (anjiotensin) ve eritropoietin (eritrosit üretimini stimüle eden bir büyüme faktörü) gibi kiral ilaçların mevcut satış hacmi 1 milyon \$ aşmaktadır (Jaeger vd., 1998) ve gün geçtikçe bu oran tek enantiyomer ilaçların hedef seçici özelliğinden kaynaklanarak daha da artmaktadır.

2.3. Tiyosemikarbazonlar

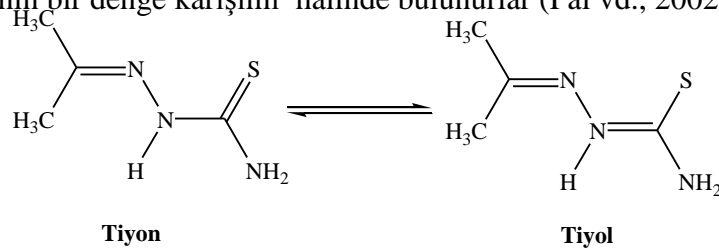
2.3.1. Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı ve Sentez Metotları

Tiyosemikarbazonlar yapılarındaki keton veya aldehitten kaynaklı olarak farklı biyolojik aktivitelere sahip olan tiyoüre türevi bileşiklerdir (Du vd., 2009). Bu bileşikler karbonil grubuna bağlı olarak farklı renklere ve keskin erime noktalarına sahip olabilirler. Ayrıca organik bileşikler olmaları sebebiyle suda hiç çözünmezken birçok organik çözücüde (etanol, metanol, diklorometan, kloroform, eter vs.) kolaylıkla çözünebilirler.



Şekil 2.9. Tiyosemikarbazonların Genel Yapısı

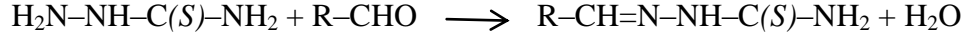
Tiyosemikarbazonlar çözeltide çok yönlü şelat oluşturabilmeleri için tiyon ve tiyol tautomerlerinin bir denge karışımı halinde bulunurlar (Pal vd., 2002).



Şekil 2.10. Tiyosemikarbazonların Tiyon ve Tiyol Formu

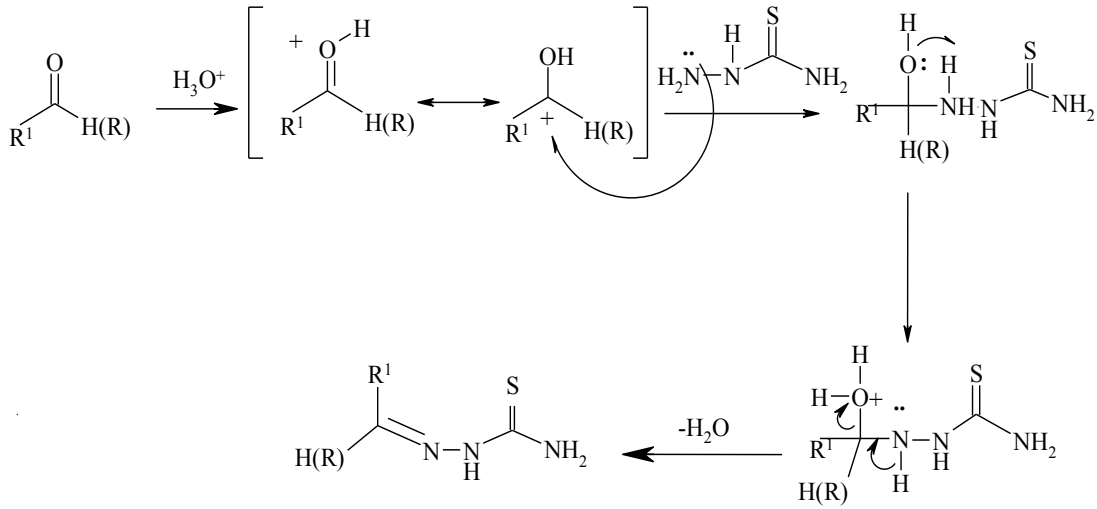
Tiyosemikarbazonların sentezinde en bilinen sentez metodu olarak; karbonil grubu içeren aldehit veya ketonların 1:1 oranında tiyosemikarbazitlerle kondenzasyonu reaksiyonudur (Padhye vd., 1985).

Su açığa çıkmasıyla tamamlanan kondenzasyon tepkimesi aşağıdaki gibidir.



Şekil 2.11. Tiyosemikarbazonların Kondenzasyon Tepkimesi

Kondenzasyon reaksiyonunun mekanizmasını inceleyecek olursak;



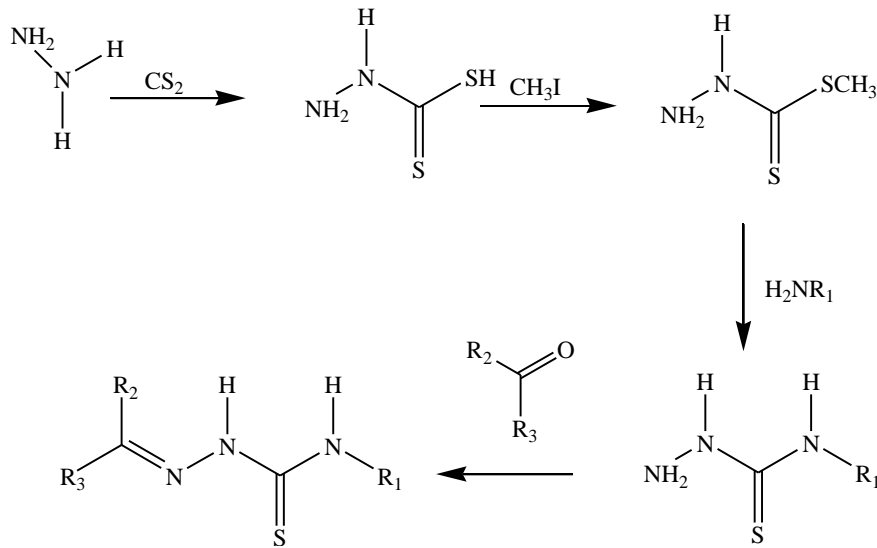
Şekil 2.12. Tiyosemikarbazonların Kondenzasyon Tepkimesinin Mekanizması

Oksijen atomunun elektronegativitesinden kaynaklı olarak C=O bağı polardır. Katılma reaksiyonu başında trigonal yapıda olan bileşik, geçiş aşamasında tetragonal yapıya geçer. Böylelikle oksijen atomu negatif yük kazanır ve bazık yapıdaki -NH₂ azotunun kolaylıkla aldehit ya da ketonun, karbonil grubuna nükleofilik saldırı yapmasına sebep olur. Bu nükleofilik atak sonucunda su çıkışı ile kondenzasyon reaksiyonu tamamlanır (Padhye vd., 1985). Özellikle kondenzasyon tepkimelerinde başlangıç maddeleri, ortam pH'nın 7 olduğu durumlarda kolaylıkla reaksiyona girerler. Fakat ketonların aldehitlere göre daha zor reaksiyona girmeleri sebebiyle,

bazik yapıdaki tiyosemikarbazitlerin asidik ortamda reaksiyona girmesi daha kolay olur. Bu sebeple gerekirse ortama dışarıdan az bir miktar asit (HCl, H₂SO₄, CH₃COOH gibi) ilavesi yapılarak ürünün veriminin artması da sağlanabilir.

Diğer bir metotta ise; hidrazonlardan tiyosemikarbazon elde edilmekte ve reaksiyon iki basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamakta, süstitüe hidrazin bileşikleri çeşitli keton veya aldehitlerle alkol ortamında reaksiyona girer. İkinci basamakta ise elde edilen hidrazonlar süstitüe izotiyosiyanatlarla muamele edilerek tiyosemikarbazon türevleri elde edilir (Klayman vd., 1991).

Son olarak kullanılan metotta ise; önce hidrazinin karbondisülfür (CS₂) ile reaksiyonu sonucu ditiyokarbamat elde edilir. Ditiyokarbamatın metilyodür ile muamele edilmesiyle metil hidrazinkarboditiyoat oluşur. Oluşan ürünün çeşitli primer aminlerle nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu sonucunda süstitüe tiyosemikarbazit türevleri elde edilir ve bu reaksiyonu takiben uygun karbonil bileşiği ile kondenzasyon sonucu tiyosemikarbazon türevleri sentezlenir (Pitucha vd., 2004). Basamak sayısının fazla olması sebebiyle verimin düşük olması bu metodun en büyük dezavantajlarından birisidir. Reaksiyon şeması aşağıdaki gösterilmiştir.



Şekil 2.13. CS₂ 'lü Tiyosemikarbazon Sentez Metodu

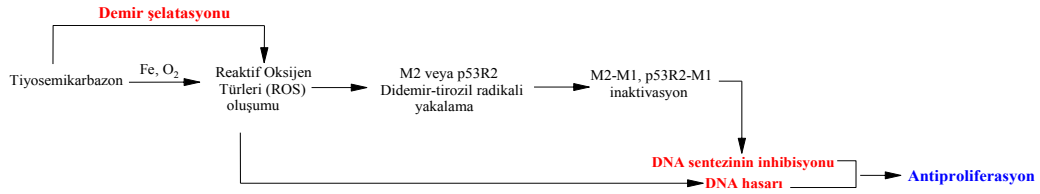
2.3.2. Tiyosemikarbazonların Kanser Üzerine Etki Mekanizması

Tiyosemikarbazonlar ilk defa antitüberküloz özellikleriyle dikkat çekmişlerdir. Bugün hala tüberküloz tedavisinde kullanılan *p*-asetaminobenzaldehit tiyosemikarbazonun (Tiyasetazon) sentezi sonrası, çok sayıda araştırma grubu bu yapıların sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bugüne kadar tiyosemikarbazonlarla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, onların sadece antitüberküloz özelliklerinin değil, aynı zamanda antibakteriyel (Palanimuthu vd., 2013), antifungal (Montazerozohori vd., 2014), antiamebik, (Abid vd., 2008), analjezik (Aly vd., 2010), antiviral (özellikle anti-HIV) (Bal vd., 2005), antimalaryal (Khanye vd., 2010), antikonvülsan (Dimmock vd., 1995) gibi diğer farmakolojik aktivitelerinin de ön plana çıktığını görmekteyiz. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde en yaygın hastalıklardan olan kanser tedavisinde de tiyosemikarbazon türevi ilaçların hasarlı DNA yı hedef alarak etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Triapin).

DNA biyosentezi için hayati öneme sahip olan ribonükleotid redüktaz enzimi (RR), ribonükleotitlerin deoksiribonükleotitlere indirgenmesini katalizleyen bir enzim olup kanser tedavisinde de oldukça önemli bir role sahiptir (Thelander vd., 1979). İnsan ribonükleotid redüktaz enzimi; politiyoller içeren R1 olarak adlandırılan büyük alt, protein olmayan binükleer Fe (II) ile serbest tirozil radikali içeren R2 küçük alt birimlerinden oluşmaktadır (Turk vd., 1986 ; Chaston vd., 2003). Hem R1 hem R2 alt birimleri enzimin aktif bölgesini oluştururlar. Yapılan çalışmalar sonucunda RR enziminin aktivitesindeki artışın normal hücrelerin malign hücrelere dönüşmesi ve kanserli hücrelerin metastaz yapması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Itoi vd., 2007). Bu ilişkiden yola çıkılarak yapılan antikanser ilaç geliştirme çalışmaları RR enziminin inhibe edilmesiyle, kanserli hücredeki DNA biyosentezi engellenerek tümör hücrelerinin proliferasyonunun (bölünerek çoğalma) durdurulması hedeflenmiştir. RR enzimi inhibitörleri iki farklı kategoriye ayrılır. Gemcitabin gibi nükleosit analogu olanlar aktif merkezi etkileyerek büyük alt birimi inhibe ederler (Fujita vd., 2010). Hidroksi üre (HU) ve triapin (3-aminopiridin-2-karboksaldehit) gibi küçük alt birim inhibitörleri ise radikal yakalayıcılar veya demir şelatlaştırıcıları sayesinde temel demir-tirozil radikal merkezine zarar verirler (Finch vd., 2000). İkinci grup inhibitör sınıfına giren heterosiklik ve polisiklik tiyosemikarbazon

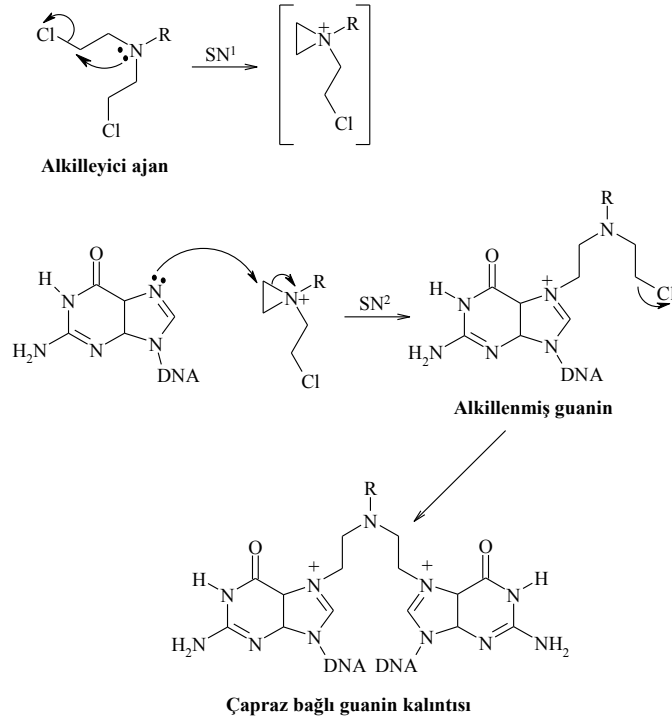
türevleri, N-N-S üç dişli Ligant sistemi sayesinde demir metali ile kompleks yaparak RR enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptirler.

Tiyosemikarbazonların demir şelatasyonu ile antikanser aktivite göstermesinin mekanizması aşağıda verilmiştir.



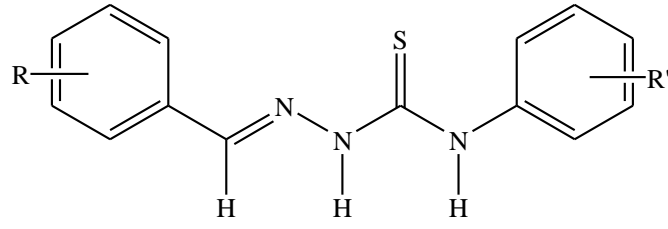
Şekil 2.14. Tiyosemikarbazonların Antikanser Aktivite Mekanizması

Ayrıca tiyosemikarbazon türevlerinin topo II-DNA kompleksindeki tiyol kalıntılarını alkillemesi ve bu kararlı kompleksi kırarak antikanser aktivite gösterebildikleri de rapor edilmiştir (Li vd., 2001). Alkilleme bileşik sınıfına giren tiyosemikarbazonlar, serbest elektron çifti ya da negatif yük taşıyan nükleofilik merkezlerle tepkimeye girebilen elektrofilik alkil katyonu üreterek DNA'ya bağlanırlar. Bu tepkime sonucunda DNA ile kovalent bağ oluşur ve çapraz bağlanma sonucunda DNA replikasyonu bloke olur ve hücre bölünmesi büyük ölçüde önlenmiş olur. Sonuç olarak DNA tamir edilmezse hücre ölüme gider. DNA'ya bağlanma mekanizması ise aşağıdaki gibidir.



Şekil 2.15. Tiyosemikarbazonların DNA'ya bağlanma Mekanizması

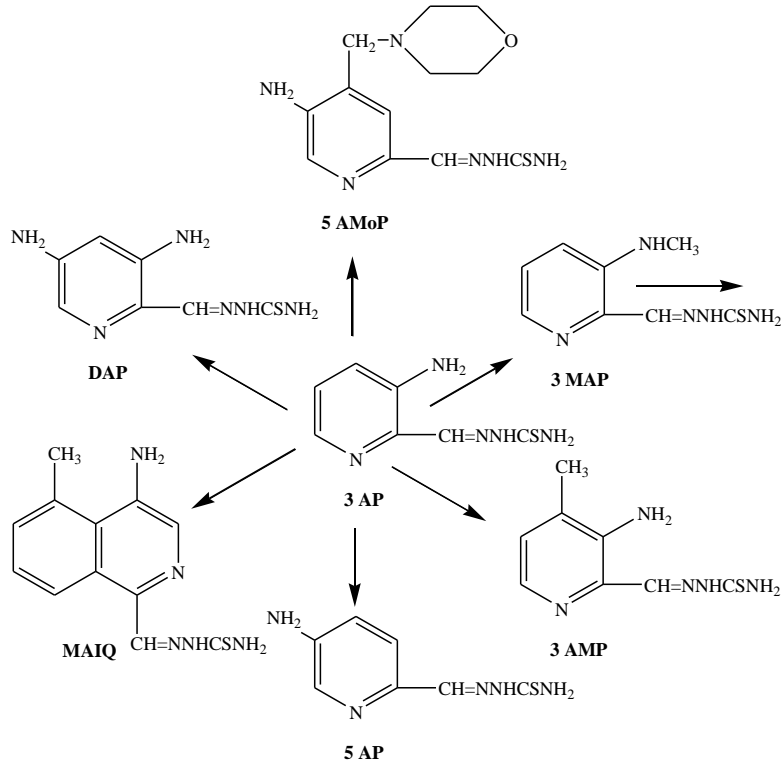
1992 yılında Yale Üniversitesi'nden Sartorelli ve çalışma arkadaşları; HCT (*N*-heterosiklik karboksaldehit tiyosemikarbazon) serisinde önder olan 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazon (3-AP) ve 3-aminopiridin-4-metil-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonu (3-AMP) sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin L-1210 lösemi hücre dizilerine karşı hidroksiüreden 1000 kat daha aktif potansiyeli olduğunu rapor etmişlerdir (Liu vd., 1992). Benzer bir çalışmada Finch ve arkadaşları (1999), sentezledikleri 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (Triapin), *in vitro*, *in vivo* ve enzimatik yöntemlerle antineoplastik (antikanser) aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (Triapin), bir antineoplastik ajan olarak klinik potansiyelinin bulunduğu bildirilmiştir (Finch vd., 1999). Ribonükleotid redüktaz (RR) enziminin DNA biyosentezinde hız belirleyici bir basamak olmasından yola çıkan Krishnan vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin ribonükleotid redüktaz (RR) inhibitör aktivitelerini test etmişlerdir. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden ikisinin, standartlarla karşılaştırıldığında, ribonükleotid redüktaz inhibitör aktivitelerinin bulunduğu bildirilmiştir (Krishnan vd., 2008).



R ; 4-OH, R' ; H
R ; 4-OH, R' ; 4-Cl

Şekil 2.16. Ribonükleotit redüktaz (RR) inhibitörü Tiyosemikarbazonlar

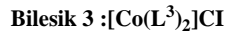
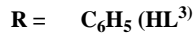
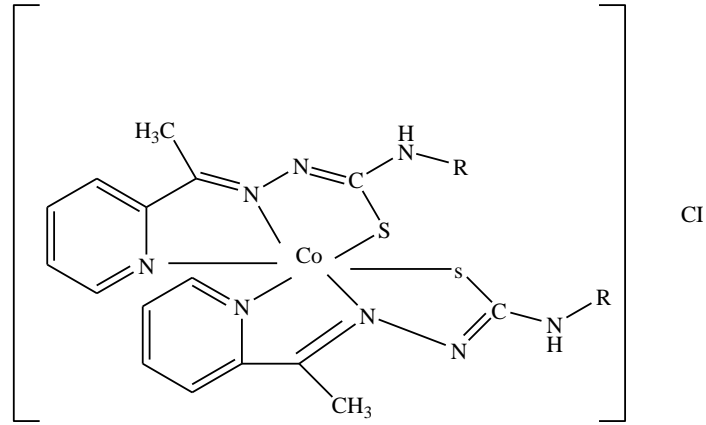
3-aminopiridin türevi yedi bileşik sentezleyen Zhu vd (2009), bileşiklerin gırtlak kanseri hüresine karşı hidroksiüreden 100-1000 kat daha yüksek inhibitör potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir (Zhu vd., 2009).



Şekil 2.17. 3-aminopiridin Türevi Tiyosemikarbazonlar

Kemoterapide sıkça kullanılan cisplatinin birkaç kanser çeşidine karşı etkili olması yanında sağlıklı hücreleri de etkilemesi, ilacın tedavi sürecinde oldukça dar bir alana sahip olmasına neden olmaktadır (Wong vd., 1999). Bu sebeple kemötörörik amaçlı Cu(II), Ni(II) ve Pd(II) gibi diğer geçiş metallere etkisi de araştırılmaktadır. 2004

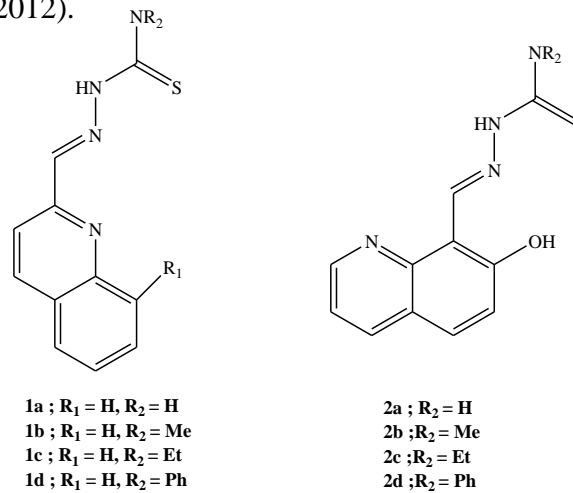
yılında Chen ve grubunun yaptığı bir çalışmada, 1,2-naftokinon-2-tiyosemikarbazon ve Cu(II), Ni(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin MCF-7 (insan göğüs kanser hücresi) hücre dizisine karşı çeşitli konsantrasyonlarda hücre canlılığı ölçüldüğünde özellikle nikel kompleksinin ticari ilaç olan etopositten daha çok aktif olduğu bulunmuştur. Daha sonra belirlenen etkin dozda kompleksler agoroz jel elektroforez yardımıyla topoizomeraz II ve süper sarmal DNA, lineer DNA, açık zincirli DNA ve serbest DNA ile kıyaslanmıştır. Böylelikle komplekslerin DNA inhibisyonuna etki mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır (Chen vd., 2004). Metal kompleksleri ile yapılan diğer bir çalışmada, vücutta çeşitli biyolojik özelliğe sahip olan Co(III) elementinin 2-asetilpridin-*N*-süstitüe tiyosemikarbazonlarla tepkimesi sonucu edilen kompleksler incelenmiştir. Komplekslerinin CT-DNA/Protein ile etkileşimi floresans spektroskopisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Deney sonuçlarına göre, 3 numaralı bileşiğin diğerlerine göre DNA ya bağlanma mehili oldukça yüksek olduğu, *in vitro* sitotoksiste çalışmalarında ise MCF-7 ve A431 hücre dizilerinde düşük dozlarda yüksek aktiviteye sahip olduğu bulgusuna varılmıştır (Manikandan vd., 2013)



Şekil 2.18.Tiyosemikarbazonun Kobalt Kompleksi

Tiyosemikarbazon türevlerinin ve Rutenyum(II) komplekslerinin mikrodalga ısıtma yöntemiyle sentezi üzerine yapılan bir çalışmada, oldukça yüksek verimlerde bir seri fenantroimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli tümör hücrelerine karşı tetrazolium tuzu (MTT) metodu ile antitümör aktivitelerine bakılmıştır. Rutenyum komplekslerinin özellikle normal insan hücresi HK-2' ye

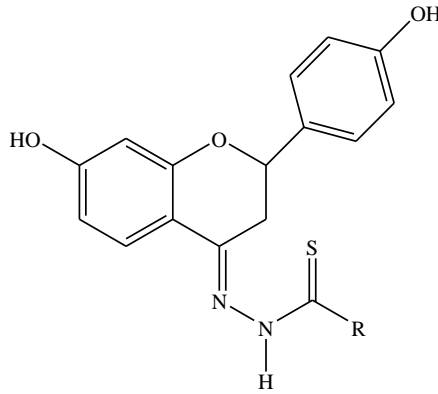
karşı düşük toksisiteye sahip olurken osteosarcoma hücresi MG-63' e karşı çok aktif olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sonuç sentezlenen bileşiklerin ideal kemoterapi ilacı olabilme özelliğine sahip olduğunu göstermiştir. Aynı bileşikler üzerinde yapılan mekanizma çalışmalarına göre; bileşiklerden birinin MG-63 hücrelerinin hücre döngüsünde (S fazında) etkili olduğu böylelikle, p53 aktivatörü olma potansiyeline sahip olabileceği rapor edilmiştir (Wu vd., 2013). Mutasyona uğramış p53 genleri ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada; sentezlen 2-asetilpiridin *N*-(4)-fenil tiyosemikarbazon türevlerinin, iki farklı beyin tümör hücresin de (rat glioma RT2 ve insan glioma T98) p53 gen ifadeleri araştırılmıştır. Özellikle rat glioma hücrelerinde sentezlenen bileşiklerin hücreleri p53 yolağı üzerinden apoptoza sürüklediği tespit edilmiştir (Lessa vd., 2012). Serda ve grubu (2012) tarafından yapılan çalışmada, demir şelatörlerinin demir metabolizması ile ilgili hastalıkların tedavisindeki önemine dikkat çekilerek şelatörlerin sitotoksik aktivite mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Araştırmacılar klinikte kullanılan bir antikanser ilaç olan kamptotesinin türevi olan topotekan ve irinotekanın yapısında özellikle kinolin parçası bulunması sebebiyle planladıkları çalışmalarında; tiyosemikarbazon iskeleti ile kinolin iskeletinin aynı yapıda bulunmasının aktiviteye olumlu etki yapacağını düşünmüşlerdir. Sentezledikleri bileşik serisinin (1a-d, 2a-d) insan SK-N-MC nöroepiteloma, HCT116 kolon kanser hücre hattı ve normal insan dermal fibroblast hücrelerine (NHDF) karşı “altın-standart” olarak tanımlanan demir şelatörü desferrioksamin bileşiğinden çok daha güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Serda vd., 2012).



Şekil 2.19. Tiyosemikarbazon (1a-d, 2a-d) Bileşikleri'nin Kimyasal Yapısı

2.4. Kiral Tiyosemikarbazonların Sentezi ve Antikanser Aktiviteleri

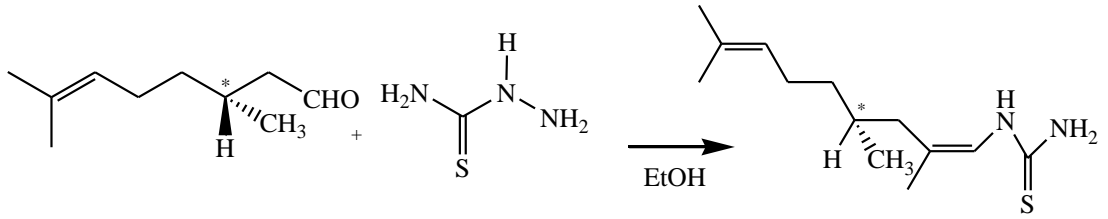
Son yıllarda antikanser ilaç tedavisinde en çok kullanılan taxol, topotecan, irinotecan ve vinblastine gibi doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlardan yola çıkılarak yeni bileşikler sentezlenmiştir. Doğal başlangıç maddelerinden sentezlenen bu bileşiklerin sitotoksik aktivitelerinin ise oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. 2005 yılında yapılan çalışmaya göre; flavanoidlerin bir çeşidi olan ve *Radix Glycyrrhizae* bitkisinden elde edilen liquiritigenin bileşiğinin beş çeşit insan kanser hücre dizisine karşı yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Falcao vd., 2005). Laboratuvar koşullarında (semisentez) bu bileşik sınıfını *tiyosemikarbazon* çatısı ile birleştiren Hu vd. (2010), yaptıkları çalışmada sentezledikleri bileşiklerin K562, DU-145, SGC-7901, HCT-116 ve HeLa hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuçlar incelendiğinde sentezlenen bileşiklerin tümünün özellikle K562 ve DU-145 hücre dizilerine karşı mükemmel seçicilikte sitotoksikite gösterdiği belirlenmiştir. Aynı makalede yapı-aktivite ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmada ise liquiritigenin iskeletinin 4-konumuna tiyosemikarbazon grubunun takılmasının sitotoksik aktiviteyi artırdığı sonucuna varılmıştır (Hu K vd., 2008)



Şekil 2.20. Liquiritigen Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı

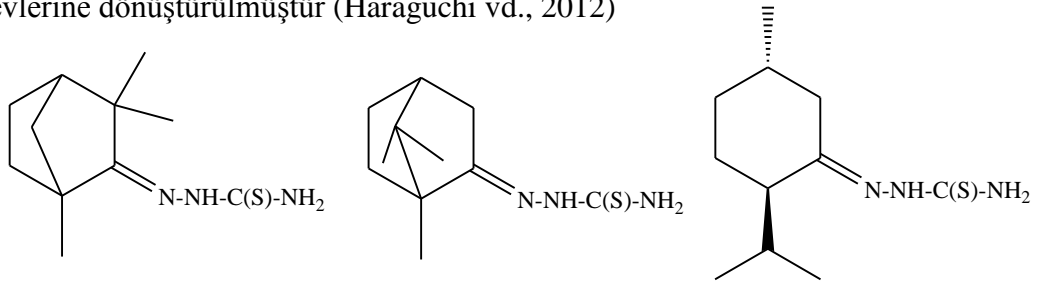
Steroid iskeletinin tiyosemikarbazonların aktivitesi üzerine olumlu etki göstereceği düşünülerek yapılan başka bir çalışmada, östrojenler ve androjenler içeren yeni tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiş ve lenfositik lösemi hücresi P388 üzerinde *in vitro* antikanser aktivitelerini incelemişlerdir (Mohsen A vd., 1978). Kiral başlangıç maddelerinin en ucuzu bitki kaynaklarından kolaylıkla elde edilebilen terpenlerdir ve önemli fonksiyonel gruplar içerirler. Terpenlerin de antiinflamatuar, antitümör, antifungal, antibakteriyal gibi geniş spektrumlu

aktiviteleri vardır. Hem ticari olarak kolay bulunabildiği hem de her iki enantiyomerik formunun elde edilebildiği terpenlerin tiyosemikarbazon gibi bileşiklerle birleştirilmesi sonucu biyolojik aktivitelerinin artacağı düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Terpenler sınıfına dahil doğal aldehytlerden tiyosemikarbazon türevlerinin elde edildiği bir çalışmada Tarasconi vd. (2000), sitronellal, sitral, ksilopentadialdofuranoz, gliseraldehit ve nükleosit türevlerinden üridin bileşiklerini tiyosemikarbazitlerle etkileştirerek kiral tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri kiral tiyosemikarbazon türevlerinin insan lösemik hücre dizisi U937 üzerinde *in vitro* hücre çoğalmasını inhibe etme (antiproliferatif) özelliklerini incelemeleri sonucu, (3R)-(+)-sitronellal' den türeyen bileşiğin maksimum inhibisyon gösterdiğini bulmuşlardır (Tarasconi vd., 2000).



Şekil 2.21. (3R)-(+)-sitronellal Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı

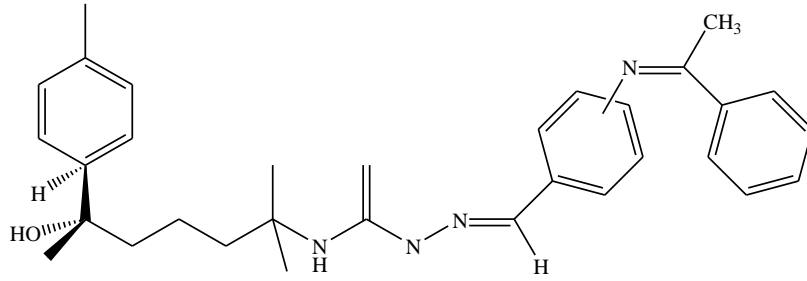
Doğal aldehytlerden vanilin türevlerinin kullanıldığı başka bir çalışmada Dikuser vd. (2006), tiyosemikarbaziti vanilin ve vanilal ester türevleri ile etkileştirerek tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir (Dikuser vd., 2006). Brousse vd. (2002) yapılan bir çalışmada ise, kamfor, fençon ve menton gibi keton grubu içeren terpen türevleri tiyosemikarbazitle reaksiyona sokularak kiral tiyosemikarbazon türevlerine dönüştürülmüştür (Haraguchi vd., 2012)



Şekil 2.22. Keton Grubu İçeren Tiyosemikarbazonlar'ın Kimyasal Yapısı

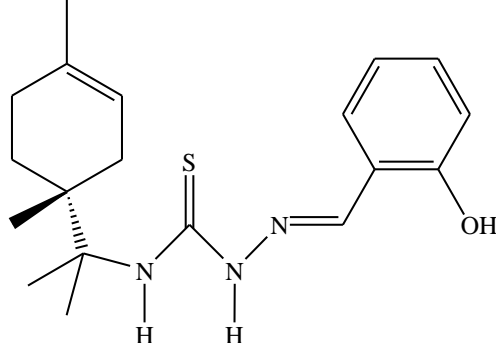
Silva vd. (2010) tarafından yapılan başka bir çalışmada, Brezilya florasında bulunan doğal bileşiklerden antikanser aktivitesi ile dikkat çeken (-)- α -bisabolol bileşiği

kullanılarak kiral tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir. Çalışmada öncelikle kiral merkezin değişmeden kaldığı izosiyanatoterpen bileşiği hazırlanmıştır. Bu bileşiğin hidrazin hidrat ile etkileştirilerek tiyosemikarbazite dönüştürülmesinden sonra çeşitli aromatik aldehit türevleri ile reaksiyonunda yüksek saflıkta ve iyi verimlerle tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen kiral tiyosemikarbazon türevlerinin çeşitli tarihsel kaynaklardan elde edilen birkaç insan tümör hücresi üzerinde *in vitro* antitümöral aktiviteleri incelenmiş ve sonuçta bileşiklerden biri olan klor grubu içeren (-)- α -bisabolol türevi tiyosemikarbazonun K-562 lösemi hücresine karşı yüksek seçicilikte ve oldukça iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Silva vd., 2007).



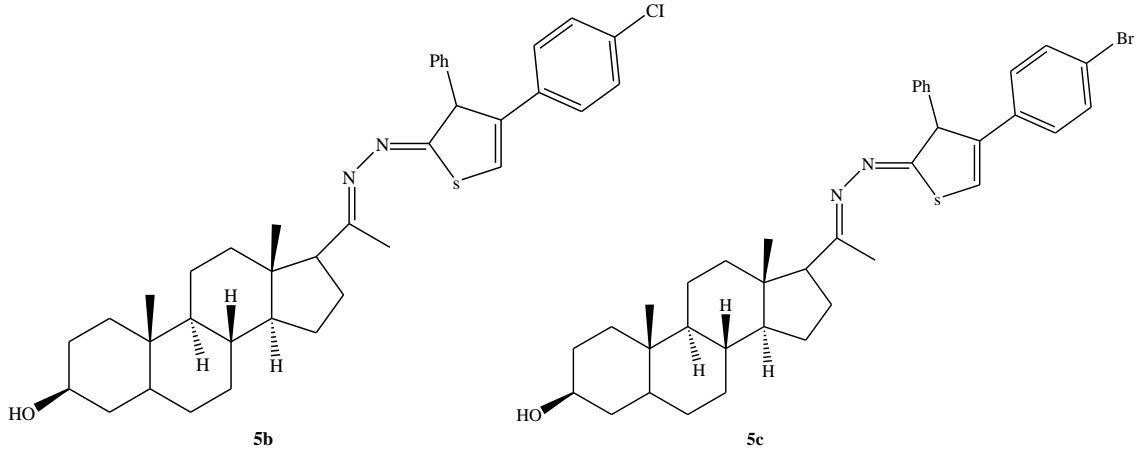
Şekil 2.23. (-)- α -bisabolol Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı

Monoterpenler mide, meme, kolon gibi birçok kanser tedavisinde sıkça çalışılan doğal kiral başlangıç maddelerindendir. Vandresan vd. yine bir monoterpen olan kiral R-(+)-limoneni başlangıç maddesi olarak kullanarak bir seri kiral tiyosemikarbazon sentezlemiştir. Her ne kadar bu bileşiklerin birçok kanser çeşidinde aktivite çalışmaları yapılmış olsa da, literatür çalışmalarına göre prostat kanser hücreleri üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Araştırmacılar bu eksiklikten yola çıkarak sentezledikleri birleşikleri PC-3 prostat kanseri üzerinde, ticari kemoterapötik ajan olan paklitaxel ile kıyaslayarak *in vitro* sitotoksosite çalışmalarını yapmışlardır. Deney sonuçlarına göre; şekilde gösterilen 8 nolu bileşiğin bu hücre dizisine karşı oldukça yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Vandresen, 2014)



Şekil 2.24. R-(+)-limoneni Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı

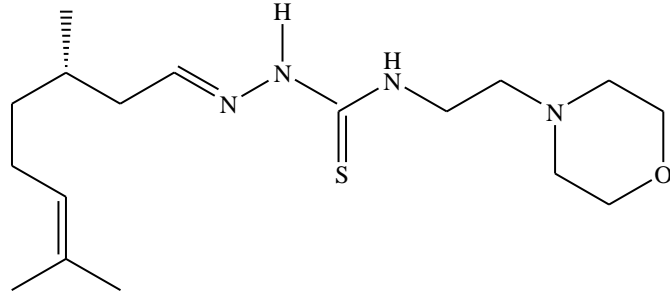
Yine kiral bir yapıya sahip olan stereoid moleküllerinin semisentetik modifikasyonu sonucu elde edilen bileşiklerin, hücre duvarında daha az toksik, ilaç direncin de dayanıksız olmaları nedeniyle yeni kemoterapötik ajanlar olabileceği düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak bir stereoid olan Pregnenolonin 4-fenil-3-tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu elde edilen tiyosemikarbazonun triazol türevi ile halka kapanma reaksiyonu sonucu elde edilen tiyazol türevlerinin, üç farklı insan tümör hücresine karşı (meme adenokarsinoma MCF-7, akciğer kanser NCI-H460 ve CNS kanser SF-268) etkisine bakılmıştır. Şekilde gösterilen **5b** ve **5c** bileşiklerinin standart ilaç olan doksrorubisin kıyasla tüm hücre dizilerinde daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Mohareb vd., 2014).



Şekil 2.25. Tiyazol Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı

Son yapılan araştırmalara göre, metal komplekslerinin serbest ligantlarına göre daha az toksite daha fazla sitotoksik etki gösterebildikleri kanısına varılmıştır. Fakat rasemik karışım şeklindeki ilaçların saflaştırılması zaten zor ve uzun bir süreçken, karışım şeklindeki ligantların metal komplekslerine dönüştürüldükten sonra saflaştırılması neredeyse imkansızdır. Bu sebeple tek enantiyomer formundaki

ligantlardan elde edilen metal kompleksleri üzerine yoğunlaşmıştır. 2010 yılında yapılan bir çalışma da başlangıç maddesi olarak doğal bir aldehit olan (*S*)-(-)-sitronellalden çıkılarak, yeni kükürt ve azot şelatı tiyosemikarbazonlar elde edilmiştir. Kiral tiyosemikarbazonların bakır(II) ve nikel(II) metalleri ile yapmış oldukları kare düzlem yapıdaki komplekslerden Cu(II) kompleksinin, U937 kanser hücre dizisi üzerinde Ni(II) kompleksine kıyasla daha yüksek antiproliferasyon etkisi olduğu sonucuna varılmıştır



Şekil 2.26. Sitronellal Türevi Tiyosemikarbazon'un Kimyasal Yapısı

Sonuç olarak yapılan literatür çalışmalarında tek enantiyomer sentezinin önem kazandığı gözlenmiştir. Buradan yola çıkarak yapılan bu çalışmalarda homokiral aminlerden türeyen kiral tiyosemikarbazon türevleri her iki enantiyomerik konfigürasyonda saf olacak şekilde sentezlenmiştir. Sentezlenen 30 adet tiyosemikarbazon türevinin A549, MCF-7, HeLa, HGC-27 hücre dizilerine karşı *in vitro* sitotoksik aktiviteleri belirlenmiş ve referans ilaç olarak taxol türevi sindaxsel kullanılarak IC₅₀ değerleri tespit edilmiştir. Çalışmanın son kısmında ise moleküler modelleme teknikleri kullanılarak yapı-aktivite ilişkisi belirlenmiş ve en aktif çıkan bileşik üzerinden farmakofor modeli çıkarılmıştır.

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan çözücüler; metanol, etanol, eter, petrol Eteri, dimetilformamit, tetrahidrofuran ve tüm kimyasal maddeler; (*S*)-(-)- α -metilbenzilamin, (*R*)-(+)- α -metilbenzilamin, hidrazinmonohidrat, benzaldehit, 4-substitüe benzaldehit (-H, -Br, -Cl, -F, -CN, -OH, -OCH₃, -OPhCl, -OPhF, -SCH₃, -SCF₃, -NO₂, -pridin, -morfolin, -piperidin) sentez için uygun niteliktedir. Satın alınan tüm kimyasallar Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeleri izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. Bu amaçla adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki alüminyum plaklar kullanıldı. Çözücü sistemi olarak Hekzan/Etilasetat (1:3, 1:1) karışımları kullanıldı. Başlangıç maddeleri ve ürünlerin görünür hale getirilmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışık kullanılmıştır. Tyosemikarbazitlerin sentezinde iyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesi ile lekeler görünür hale getirmiştir. DAB (dimetilamino benzaldehit) belirteci ile reaksiyon ortamında hidrazin hidrat kalıntısı olup olmadığı belirlenmiştir.

3.1.3. Erime noktası tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, EZ-Melt MPA120 Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) Cihaz ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verildi.

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

Sentezlenen orijinal bileşiklerin Elementel analizleri (CHNS), Thermo Scientific Flash 2000 cihazı kullanılarak yapıldı.

3.1.5. Polarimetre Ölçümleri

Çevirme açıları 20 C de DMSO içinde PolAAr 3000 polarimetre cihazı ile ölçüldü.

3.1.6. Spektral Analizler

3.1.6.1. UV-vis Spektrumları

UV-vis spektrumları, PG Instruments marka T80+UV/VIS spektrofotometre ile 190-1100 nm dalga boyu aralığında örnekler DMSO 'de 1mg/100 mL de alınmıştır.

3.1.6.2. IR spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin Infrared (IR) analizleri, Perkin Elmer 1620 model FT-IR cihazı ile 4000-400 cm^{-1} dalga boyu aralığında ATR kullanılarak alınmıştır.

3.1.6.3. ^1H NMR spektrumları

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Bruker AVANC-DPX 400 MHz spektroskopisinde, yaklaşık 10 mg maddenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisinde TMS'e karşı alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirildi ve etkileşme sabitleri (J) Hz olarak verildi.

3.1.6.4. ^{13}C NMR spektrumları

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Bruker AVANC-DPX 100 MHz spektroskopisinde, yaklaşık 20 mg maddenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisinde TMS'e karşı alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirildi.

3.1.6.5. Kütle spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin Kütle (Mass) spektrumları, ABSciex 3200 QTrap spektrofotometresinde, elektrospray kütle spektroskopisi (LC/MS/MS) yöntemi kullanılarak alındı.

3.2. Yöntemler

3.2.1. İzotiyosiyanat Türevlerinin Sentezi (1a-b)

1 mmol kiral feniletılamin (hem R formunda hem S formunda) 100 mL kloroform içerisinde yavaş yavaş Çözündü. Reaksiyon ortamına karıştırılarak damla damla 1.1 mmol tiyofosgen ilave edildi. Minimum miktarda su içerisinde 3 mmol sodyum hidroksit Çözündü ve reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C’ de bir gece karıştırıldıktan sonra oluşan ürün distile su ile ekstrakte edildi ve organik faz alınıp sodyum sülfat ile kurutularak süzöldükten sonra tiyofosgenin fazlası ve çözücüsü evaporasyon ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün uygun çözücü ortamı kullanılarak kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırıldı (Karaküçük vd., 2011).

3.2.2 Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi (2a-b)

1 mmol kiral izotiyosiyanat türevi **1a-b** dietileterde çözümlenerek üzerine aynı çözücüde çözülmüş 1 mmol hidrazin monohidrat damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gece oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Elde edilen viskoz ürün petrol eteri ile yıkandı.

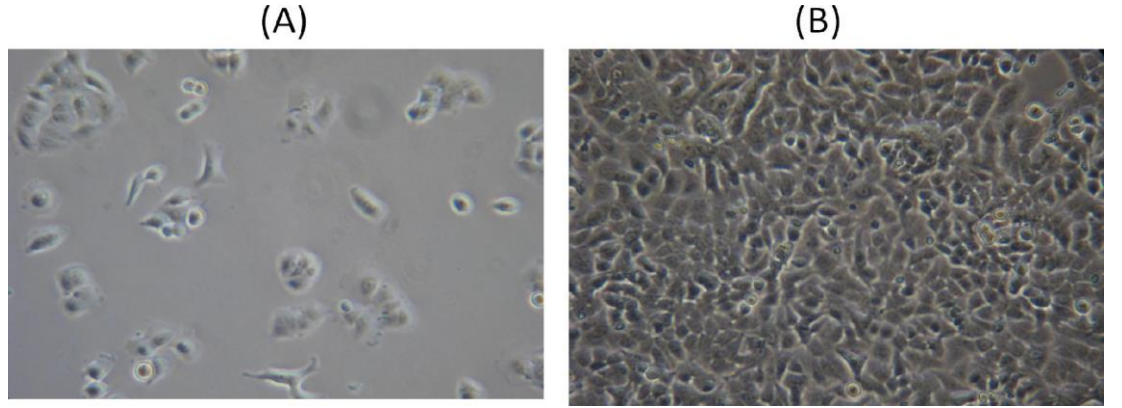
3.2.3 Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi (3a-17a ve 3b-17b)

Sıcak 5 mL metanol içerisinde çözülen 1 mmol tiyosemikarbazit türevleri **2a-2b** üzerine 1 mmol aynı çözücü içerisinde çözülmüş olan *p*-substituebenzaldehit türevleri ilave edildi ve geri soğutucu altında yaklaşık 24 saat ısıtıldı. Reaksiyonlar İ.T.K ile takip edilerek bitirildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutuldu ve oluşan katı süzölerek etanolden kristallendirildi.

3.3. Antikanser Aktivite Araştırması

3.3.1. Biyolojik Aktivite Testleri İçin Kullanılan Kimyasallar ve Hücreler

- Dulbecco's Modified Eagle's Medium-High Glucose (Thermo)
- Hank's Balanced Salt Solutions (Thermo)
- Fetal Bovine Serum (Sigma)
- Penicilin streptomycin solüsyonu (Thermo)
- Trypsin EDTA (%2.5)(Sigma)
- %0,5'lik Trypan-Blue (Sigma)
- MCF-7(insan meme kanser hücresi), A549 (akiğer kanser hücresi), HELA (İnsan rahim kanser hücresi), HGC-27 (Mide kanser hücresi) hücreleri Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümünden temin edildi.



Şekil 3.1: Kültür ortamında A549 hücreleri: (A) 2. gün; (B) 7. gün (Hoffman Modulation Contrast IŞık Mikroskopu, x200 büyütme)

3.3.2.Cihazlar

- Spektrofotometre (Biotek, μ quant model, ABD)
- Santrifüj (soğutuculu, Hettich)
- IŞık mikroskopu (Nikon, Eclipse E200)
- Biyogüvenlik kabini (Class 2, Nu-Aire, ABD)
- Magnetik KarıŐtırıcı
- Karbondioksit (%5) inkübatörü (Nu-Aire, ABD)
- Plate sallayıcı

3.3.3. Hücreleri İle Yapılan Çalışmalar

3.3.3.1. Hücrelerde Kullanılan Kültür Vasatının Hazırlanması

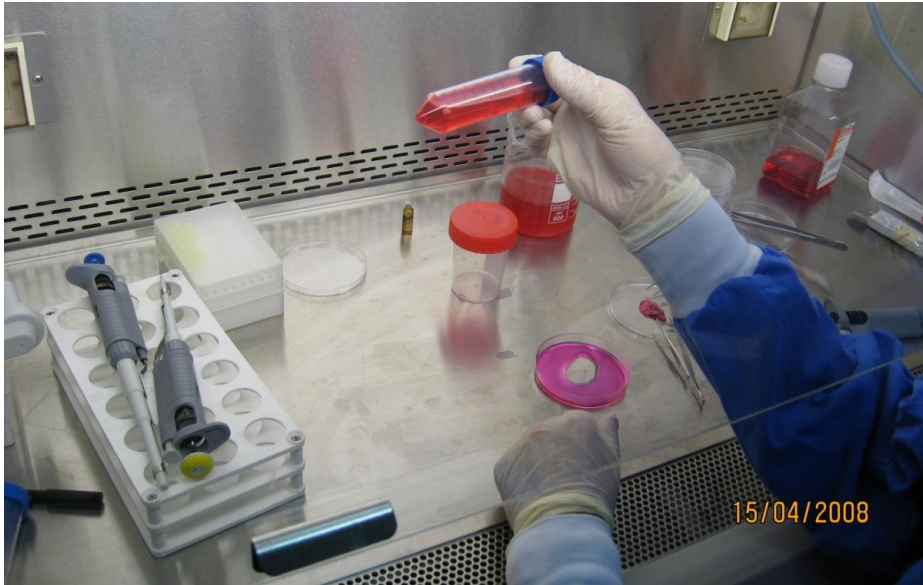
Hücreler için DMEM ile hazırlanan kültür vasatı kullanıldı.

Kültür vasatının hazırlanması

DMEM	500 mL
FCS	50 mL (%10)
Penicilin streptomycin	5 mL

3.3.3.2. Hücrelerinin Kaldırılması

Deneyler için kullanılacak hücreler 37 °C 'de, %5 CO₂ ve %95 nemli ortam içeren inkübatör bulunan 75 cm² lik hücre kültür kaplarında (Falcon; BD Biosciences, ABD) kültür yapılarak çoğaltıldı. Burada çoğaltılan hücreler inkübatörden alındıktan sonra kültür kabı içinde bulunan DMEM vasatı vakum ile çekildi. Hücrelerin üzerine 5 mL HBSS (Hank's Balanced Salt Solution) eklenerek hücreler yıkandı. Üzerine 1X'lik Tripsin-EDTA eklenip , 37 C°'de 3-4 dakika kadar beklendi. Hücrelerin kalkıp kalkmadığı mikroskopla kontrol edildi. Hücreler kalktıktan sonra Tripsini etkisizleştirmek için 5-10 mL %10 FCS içeren kültür vasatı eklendi. Kültür kabındaki hücreler 50 mL'lik steril tüpe aktarıldı ve 1500 rpm'de 4 dk döndürüldü.



Şekil 3.2. Hücrelerinin Pasajlanması

3.3.3.3. Hücrelerinin Sayılması

Santrifüj işleminin ardından tüp içerisindeki üst faz atıldı ve tüpün alt kısmında toplanmış olan hücreler tüpün kenarlarına yavaşça vurularak homojenize hale getirilip üzerine 5 mL hücre kültür vasatı eklendi. Hücre sayımı için aşağıdaki karışım hazırlandı.

- 20 µL hücre süspansiyonu,
- 20 µL %0,5'lik Trypan-Blue
- 160 µL hücre vasatı

Hazırlanan bu karışım thoma lamına (Marienfeld, Germany) konarak lam içerisindeki canlı hücreler sayıldı. Sonuca göre % 10 FCS li DMEM ile seyreltilen hücreler 24 well hücre kültür kaplarına ekildi. Hücreler %70 konfulans olana kadar yaklaşık 24 saat bekletildi.

3.3.3.4. Sentezlenen Bileşiklerin Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak kimyasallar hassas terazide dikkatli bir şekilde 5 mg tartılarak 1,5 mL lik steril tüpler içerisine konuldu. Tüp içerisindeki bileşik DMSO ile 500 µM olacak şekilde sulandırıldı vorteks edildi. İyi bir şekilde homojenize olmaları sağlandı. Deneyde kullanılacak olan konsantrasyonlar (2.5, 10,50,100 µM) her bileşik için ayrı ayrı hazırlandı. Negatif kontrol olarak, DMEM içerisine test maddeleri yerine en yüksek konsantrasyondaki (100 µM) kimyasalı çözen DMSO kadar steril DMSO ilave edildi.

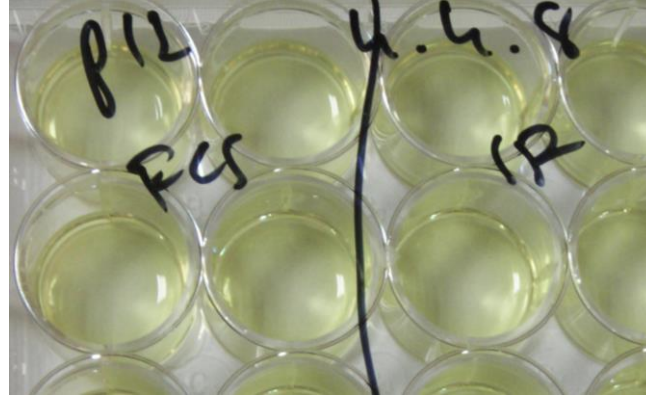
3.3.3.5. Kimyasalların Maruziyeti

24 saat sonunda %70 konfulans olan hücrelerin üzerindeki DMEM ortamdan uzaklaştırıldı. Belirlenen kuyucuklara hazırlanan konsantrasyonlarda negatif kontrol ve kimyasallar eklendi. Toplam sıvı hacmi 500 µL olacak şekilde tamamlandı. İşlem tatamlandıktan sonra hücreler 24 saat inkübasyona bırakılır. Pozitif kontrol olarak piyasada kemoterapi tedavisinde kullanılan Sindaxel kullanıldı.

3.3.3.6. Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi

Canlı hücre sayısı, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolyumbromid (MTT) canlı hücre tarafından alınarak mitokondrial enzimler tarafından indirgenmesi esasına dayanan boyama yöntemiyle belirlendi.

- Bu amaçla hücrelerin üzerindeki kültür vasatları alındı, yerine 1 mg/mL MTT içeren SF her bir kuyucuğa 500 μ M olacak şekilde konuldu, hücreler 45 dakika süre ile inkübe edildi.
- Daha sonra MTT solüsyonu atılarak yerine her bir kuyucuğa 500 μ M olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) eklendi.2-3 dk plate çalkalayıcıda karıştırıldı.
- Renk değişikliği görülen kuyucuklardan 100 μ M alınarak ELIZA okuyucu hücre kültür (96 well) kaplarına alındı.
- Değişen renkler spektrofotometre ile 550 nm’de değerlendirildi. Hücre canlılık deneylerinde tüm deney protokolleri en az üç kez tekrarlandı.



Şekil 3.3. Hücrelerinin bulunduğu plate’e MTT boyası eklenmiş hali



Şekil 3.4. hücrelerinin bulunduğu plate’e DMSO eklenmiş hali

*Antikanser aktivite çalışmaları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hücre Kültür Laboratuvarında Demet TAŞDEMİR tarafından yapılmıştır.

3.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Bu çalışmada yapı-aktivite ilişkilerinin (SAR) belirlenmesi için Discovery Studio 3.5 programı kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikleri içerisinde en aktif çıkan bileşiğin farmakofor modelleme çalışmaları HipHop yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

*Moleküler Modelleme Çalışmaları, Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK tarafından yapılmıştır.

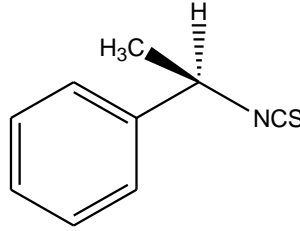
BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1.Sentezlenen Maddeler

4.1.1. (R)-(-)-N-[feniletil]tiyoformamit (1a) Sentezi

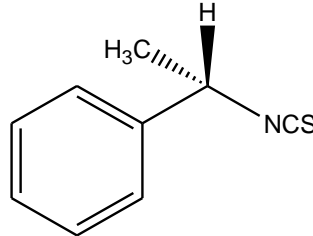
3.00 g (24.79 mmol) (R)-(-)- α -metilbenzilamin ve 4.23 g (37.19 mmol) tiyofosgen kullanılarak 3.2.1.'de verilen yönteme göre N-[(1R)-1-feniletil]tiyoformamit elde edildi. 4.5 g (Kahverengi sıvı, %90 verim)



Şekil 4.1. Bileşik [1a] 'nin Kimyasal Yapısı

4.1.2 (S)-(+)-N-[feniletil]tiyoformamit (1b) Sentezi

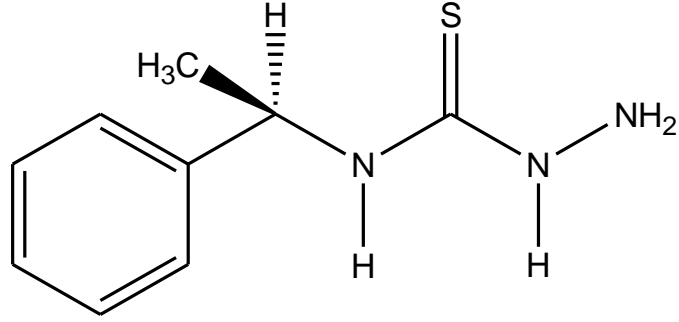
3.00 g (24.79 mmol) (S)-(+)- α -metilbenzilamin ve 4.23 g (37.19 mmol) tiyofosgen kullanılarak 3.2.1.'de verilen yönteme göre N-[(1S)-1-feniletil]tiyoformamit elde edildi. 4.10 g (Sarı sıvı, %82 verim)



Şekil 4.2. Bileşik [1b] 'nin Kimyasal Yapısı

4.1.3. (R)-(-)-N-[feniletil]hidrazinkarbotiyoamit (2a) sentezi

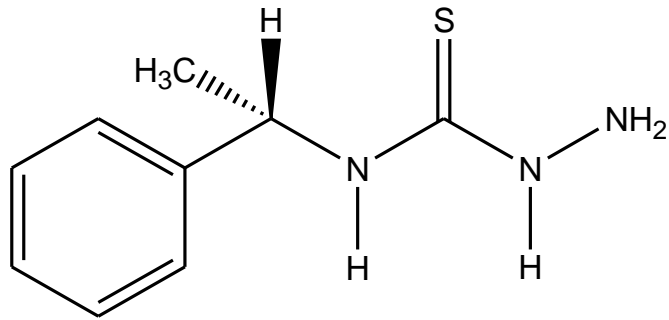
4.00 g (24.24 mmol) (R)-(-)-N-[feniletil]tiyoformamit (1a) 3.2.2 yöntemine göre 1.20 g (24.24 mmol) hidrazin monohidrat ile muamele edildi. Elde edilen kahverengi viskoz madde petrol eteri ile yıkandı. 4.30 g (kahverengi yağimsı, %91 verim).



Şekil 4.3. Bileşik [2a] 'nin Kimyasal Yapısı

4.1.4. (S)-(+)-N-[feniletil]hidrazinkarbotiyoamit (2b) sentezi

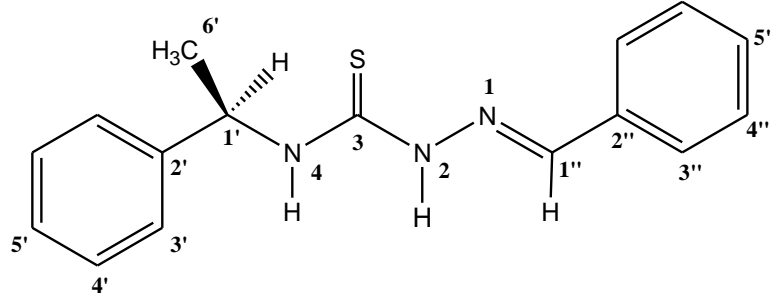
4.00 g (24.24 mmol) (S)-N-[feniletil]tiyoformamit (1b) 3.2.2 yöntemine göre 1.20 g (24.24 mmol) hidrazin monohidrat ile muamele edildi. Elde edilen sarı viskoz madde petrol eteri ile yıkandı. 4.00 g (sarı yağimsı, %85 verim).



Şekil 4.4. Bileşik [2b] 'nin Kimyasal Yapısı

4.1.5. Kiral hidrazinkarbotiyoamitlerden sentezlenen Tiyosemikarbazonlar

4.1.5.1. (R)-(-)-2-benzilidin-N-(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3a)



Şekil 4.5. Bileşik [3a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.160 g) 4-benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 88-89 °C; 0.30 g, Verim; % 72; $[\alpha]_D^{25} = -76.6$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.1. Bileşik [3a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₆H₁₇N₃S (283.39 g/mol)

Hesaplanan : C, 67.81; H, 6.05; N, 14.83; S, 11.31%

Bulunan : C, 67.90; H, 6.03; N, 14.78; S, 11.32%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{maks} (nm) : 334,320, 258

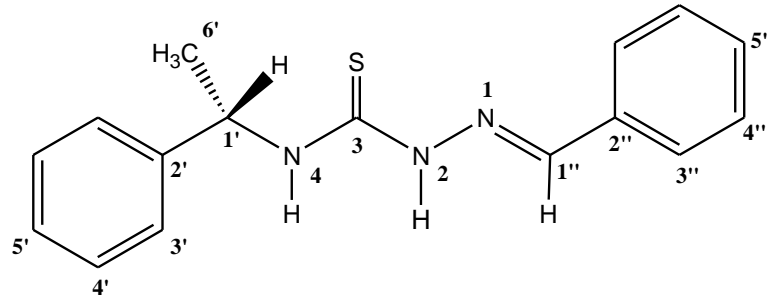
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}) : 3309 (N-H); ve 3187 (N-H gerilme bandı); 1601 (C=N gerilme bandı); 1205 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 283.1 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.58 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 5.76 (p, 1H, H-1'), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43-7.45 (m, 5H, H-3', H-4'', H-5''), 7.84 (dd, 2H, $J_1, J_2 = 7.2$ Hz, H-3''), 8.12 (s, 1H, H-1''), 8.62 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4), 11.58 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.77 (C-6'), 52.88 (C-1'), 126.79 (C-5'), 126.19 (C-3'), 127.89 (C-4'), 128.68 (C-4''), 129.13 (C-3''), 130.37 (C-5''), 134.53 (C-2''), 143.04 (C-2'), 144.30 (C=N, C-1''), 176.90 (C=S, C-3).

4.1.5.2. (S)- (+)-2-benzilidin-*N*-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (**3b**)



Şekil 4.6. Bileşik [3b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (**2b**)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.16 g) 4-benzaldehyt 20 mL metanol içerisinde çözümlü ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 92-93; 0.31 g, Verim; % 75; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +77.0$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.2. Bileşik [3b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₇N₃S (283.39 g/mol)

Hesaplanan : C, 67.81; H, 6.05; N, 14.83; S, 11.31%

Bulunan : C, 67,92; H, 6.01; N, 14.75; S, 11.36%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{maks} (nm) : 334; 324;256

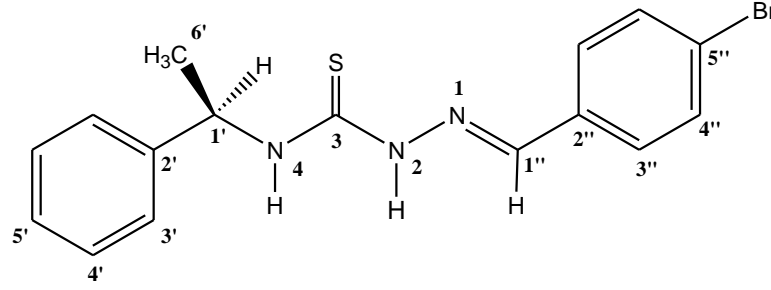
FTIR (ν_{maks} , cm⁻¹) : 3309 (N-H); 3183(N-H gerilme bandı); 1601 (C=N gerilme bandı), 1203 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 283.1 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.58 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1'), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42-7.45 (m, 5H, H-3', H-4'', H-5''), 7.83 (dd, 2H, $J_1, J_2 = 7.2$ Hz, H-3''), 8.11 (s, 1H, H-1''), 8.62 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.58 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.76 (C-6'), 52.87 (C-1'), 126.79 (C-5'), 126.19 (C-3'), 127.89 (C-4'), 128.68 (C-4''), 129.13 (C-3''), 130.37 (C-5''), 134.53 (C-2''), 143.04 (C-2'), 144.30 (C=N, C-1''), 176.87 (C=S, C-3).

4.1.5.3. (R)-(-)-2-(4-bromobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (4a)



Şekil 4.7. Bileşik [4a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.28 g) 4-bromobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlenip ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 153-154; 0.48 g, Verim; % 87; $[\alpha]_D^{25} = -72.4$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.3. Bileşik [4a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Formamid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözündü	Çözündü
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₆H₁₆BrN₃S (262.29 g/mol)

Hesaplanan : C, 53.04; H, 4.45; N, 11.60; S, 8.85

Bulunan : C, 53.06; H, 4.41; N, 11.76; S, 7.81

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{maks} (nm) : 340, 330, 260

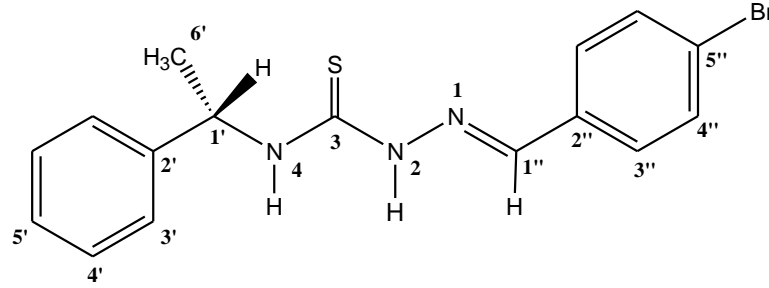
FTIR (ν_{max} , cm⁻¹) : 3356 (N-H); 3141 (N-H gerilme bandı); 1593 (C=N gerilme bandı); 1209 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 363.2 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1'), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.36 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3'), 7.62 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-4''), 7.80 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3''), 8.07 (s, 1H, H-1''), 8.69 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.61 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.71 (C-6'), 52.91 (C-1'), 123.57 (C-5'), 126.76 (C-5'), 127.18 (C-3'), 128.67 (C-4'), 129.78 (C-3''), 132.08 (C-4''), 133.85 (C-2''), 141.84 (C-2'), 144.22 (C=N, C-1''), 176.96 (C=S, C-3).

4.1.5.4. (S)-(+)-2-(4-bromobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (4b)



Şekil 4.8. Bileşik [4b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.28 g) 4-bromobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlü ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 154-155; 0.47 g, Verim; % 83; $[\alpha]_D^{25} = +71.2$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.4. Bileşik [4b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözündü	Çözündü
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₆BrN₃S (262.29 g/mol)

Hesaplanan : C, 53.04; H, 4.45; N, 11.60; S, 8.85%

Bulunan : C, 53.08; H, 4.46; N, 11.72; S, 8.80%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{\max} , nm : 339, 330, 259

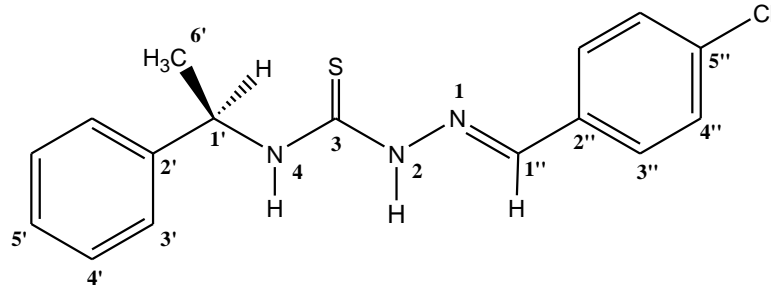
FTIR (ν_{\max} , cm⁻¹) : 3356 (N-H); 3145 (N-H gerilme bandı); 1591 (C=N gerilme bandı), 1208 (C=S gerilme bandı); 561 (C-Br eğilme bandı).

EI-MS (m/z) : 363.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 5.76 (p, 1H, H-1'), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3'), 7.62 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-4''), 7.81 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3''), 8.07 (s, 1H, H-1''), 8.70 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4), 11.62 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.72 (C-6'), 52.92 (C-1'), 123.57 (C-5'), 126.76 (C-5'), 127.18 (C-3'), 128.66 (C-4'), 129.77 (C-3''), 132.08 (C-4''), 133.86 (C-2''), 141.84 (C-2'), 144.22 (C=N, C-1''), 176.99 (C=S, C-3).

4.1.5.5. (R)-(-)-2-(4-klorobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (5a)



Şekil 4.9. Bileşik [5a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.21 g) 4-klorobenzaldehit 20 mL metanol içinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 138-139; 0.36 g, Verim; % 75; $[\alpha]_D^{25} = -82.7$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.5. Bileşik [5a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₆H₁₆ClN₃S (317.83 g/mol)

Hesaplanan : C, 60.46; H, 5.07; N, 13.22; S, 10.09%

Bulunan : C, 60.49; H, 5.06; N, 13.21; S, 10.10%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max} , nm) : 339, 325, 259

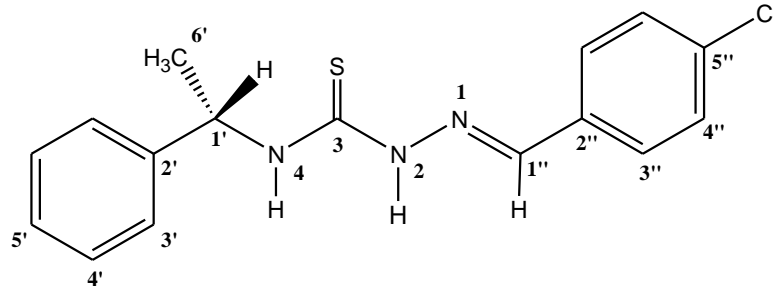
FTIR (ν_{max} , cm⁻¹) : 3359 (N-H); 3142 (N-H gerilme bandı); 1596 (C=N gerilme bandı), 1205 (C=S gerilme bandı), 1082 (C-Cl gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 316.0 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.57 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1'), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H-3'), 7.49 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-4''), 7.87 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3''), 8.08 (s, 1H, H-1''), 8.69 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.61 (s, 1H, H-2)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.72 (C-6'), 52.90 (C-1'), 126.77 (C-5'), 127.17 (C-3'), 128.54 (C-4'), 130.50 (C-4''), 133.53 (C-3''), 134.75 (C-2''), 141.71 (C-5''), 143.99 (C-2'), 144.24 (C=N, C-1''), 176.97 (C=S, C-3).

4.1.5.6. (S)-(+)-2-(4-klorobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (5b)



Şekil 4.10. Bileşik [5b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.21 g) 4-klorobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlü ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 138-139; 0.40 g, Verim; % 81; $[\alpha]_D^{25} = +81.2$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.6. Bileşik [5b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₆ClN₃S (317.83 g/mol)

Hesaplanan : C, 60.46; H, 5.07; N, 13.22; S, 10.09%

Bulunan : C, 60.42; H, 5.09; N, 13.19; S, 10.05%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{\max} , nm : 340, 330, 260

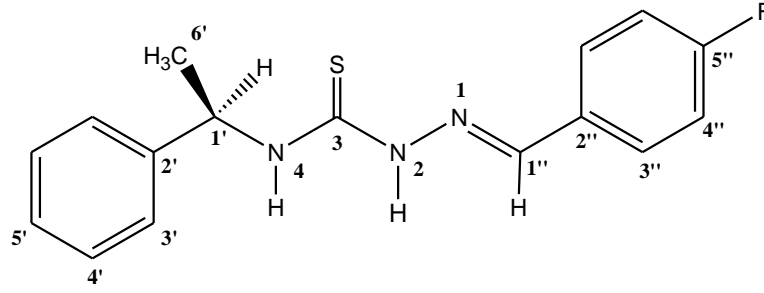
FTIR (ν_{\max} , cm⁻¹) : 3359 (N-H), 3139 (N-H gerilme bandı), 1595 (C=N gerilme bandı), 1205 (C=S gerilme bandı); 1082 (C-Cl gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 316.1 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 5.76 (p, 1H, H-1'), 7.26 (t, 1H, H-5'), 7.36 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-3'), 7.48 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3''), 8.09 (s, 1H, H-1''), 8.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.63 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.71 (C-6'), 52.89 (C-1'), 126.77 (C-5'), 127.17 (C-3'), 128.53 (C-4'), 130.51 (C-4''), 133.53 (C-3''), 134.76 (C-2''), 141.69 (C-5''), 143.96 (C-2'), 144.24 (C=N, C-1''), 176.96 (C=S, C-3).

4.1.5.7. (R)-(-)-2-(4-fluorobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (6a)



Şekil 4.11. Bileşik [6a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.19 g) 4-klorobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 131-132; 0.32 g, Verim; % 71; $[\alpha]_D^{25} = -84.0$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.7. Bileşik [6a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₆FN₃S (301.38 g/mol)

Hesaplanan : C, 63.43; H, 5.65; N, 13.93; S, 2.34

Bulunan : C, 63.56; H, 5.45; N, 13.84; S, 2.50%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm) : 335, 320, 260

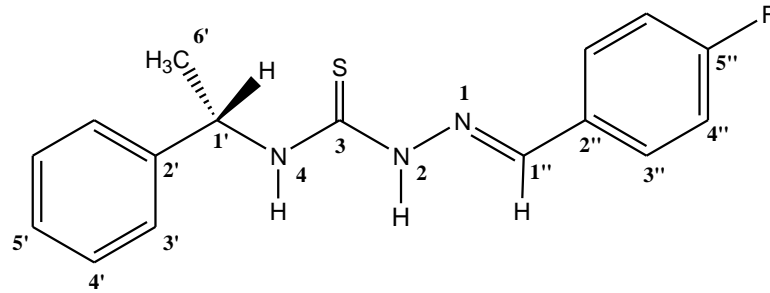
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3339 (N-H), 3172 (N-H gerilme bandı), 1600 (C=N gerilme bandı), 1204 (C=S gerilme bandı), 1203 (C-F eğilme bandı).

EI-MS (m/z) : 301.2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.57 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 3H, H-5', H-3''), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-3'), 7.91 (dd, 2H, *J*₁, *J*₂ = 8.8 Hz, H-4''), 8.09 (s, 1H, H-1''), 8.67 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-4), 11.58 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 22.77 (C-6'), 52.89 (C-1'), 116.06 (C-4''), 126.75 (C-5'), 127.19 (C-3'), 128.68 (C-4'), 130.15 (C-2''), 131.14 (C-3''), 141.97 (C-2'), 144.26 (C=N, C-1''), 164.73 (C-5''), 176.89 (C=S, C-3).

4.1.5.8. (S)-(+)-2-(4-fluorobenzilidin)-*N*-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (**6b**)



Şekil 4.12. Bileşik [**6b**] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (**2b**)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.19 g) 4-florobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlenip ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 134-135; 0.35 g, Verim; % 77; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +83.2$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.8. Bileşik [**6b**] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₆FN₃S (301.38 g/mol)

Hesaplanan : C, 63.43; H, 5.65; N, 13.93; S, 2.34%

Bulunan : C, 63.52; H, 5.49; N, 13.86; S, 2.42%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{\max} , nm) : 335, 320, 260

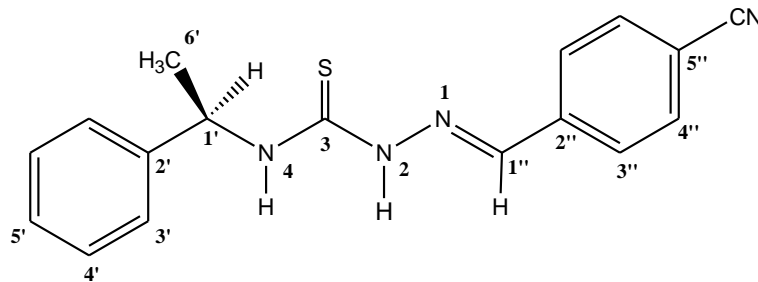
FTIR (ν_{\max} , cm⁻¹) : 3339 (N-H), 3167 (N-H gerilme bandı), 1601 (C=N gerilme bandı), 1203 (C=S gerilme bandı), 1203 (C-F eğilme bandı).

EI-MS (m/z) : 301.0 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.25 (m, 3H, H-5', H-3''), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 7.91 (dd, 2H, $J_1, J_2 = 8.4$ Hz, H-4''), 8.10 (s, 1H, H-1''), 8.64 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.56 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 22.77 (C-6'), 52.89 (C-1'), 116.07 (C-4''), 126.74 (C-5'), 127.19 (C-3'), 128.68 (C-4'), 130.16 (C-2''), 131.11 (C-3''), 141.96 (C-2'), 144.26 (C=N, C-1''), 164.72 (C-5''), 176.90 (C=S, C-3).

4.1.5.9. (R)-(-)-2-(4-siyanobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (7a)



Şekil 4.13. Bileşik [7a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.20 g) 4-siyanobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 167-168; 0.40 g, Verim; % 85; $[\alpha]_D^{25} = -79.8$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.9. Bileşik [7a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₇H₁₆N₄S (308.40 g/mol)

Hesaplanan : C, 66.21; H, 5.23; N, 18.17; S, 10.40%

Bulunan : C, 66.29; H, 5.17; N, 18.19; S, 10.52%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 359, 345, 259

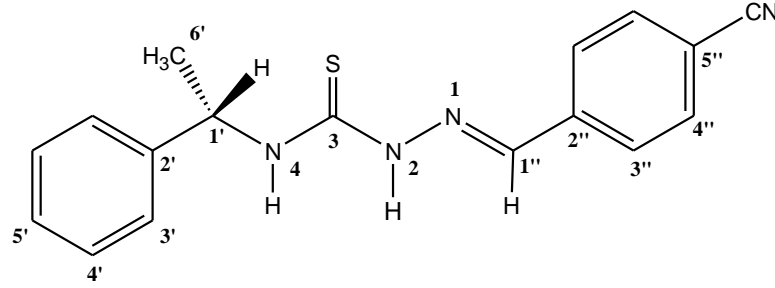
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3369 (N-H), 3139 (N-H gerilme bandı), 2224 (C≡N gerilme bandı), 1596 (C=N gerilme bandı), 1214 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z): 307.0 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.59 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-6'), 5.76 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H-3'), 7.87 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-4'), 8.04 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-3''), 8.14 (s, 1H, H-4''), 8.75 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.73 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 21.66 (C-6'), 53.00 (C-1'), 112.01 (C-5'), 119.26 (C≡N), 126.76 (C-3''), 127.19 (C-5'), 128.67 (C-3'), 130.34 (C-4'), 133.66 (C-4''), 139.13 (C-2''), 140.91 (C-2'), 144.13 (C=N, C-1''), 177.19 (C=S, C-3).

4.1.5.10. (S)-(+)-2-(4-siyanobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (7b)



Şekil 4.14. Bileşik [7b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.20 g) 4-siyanobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 166-167; 0.38 g, Verim; % 72; $[\alpha]_D^{25} = +81.2$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.10. Bileşik [7b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₇H₁₆N₄S (308.40 g/mol)

Hesaplanan : C, 66.21; H, 5.23; N, 18.17; S, 10.40%

Bulunan : C, 66.31; H, 5.19; N, 18.22; S, 10.44%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 360, 348, 260

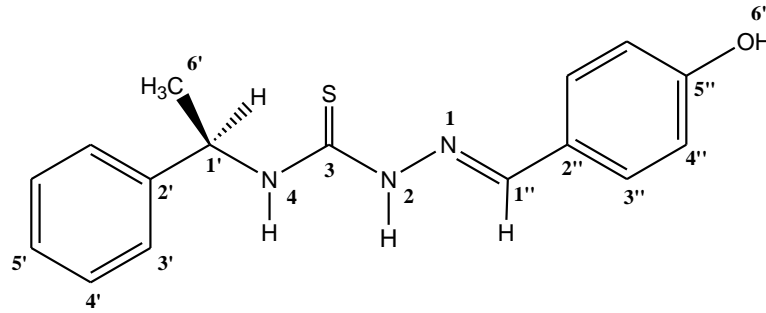
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3370 (N-H), 3139 (N-H gerilme bandı), 2224 (C≡N gerilme bandı), 1595 (C=N gerilme bandı), 1206 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 307.0 [M-H]⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.58 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-6'), 5.77 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H-3'), 7.88 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-3''), 8.05 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H-4''), 8.14 (s, 1H, H-1''), 8.76 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.73 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.65 (C-6'), 53.00 (C-1'), 112.01 (C-5''), 119.28 (C \equiv N), 126.76 (C-3''), 127.19 (C-5'), 128.68 (C-3'), 130.34 (C-4'), 133.67 (C-4''), 139.13 (C-2''), 140.89 (C-2'), 144.13 (C \equiv N, C-1''), 177.16 (C=S, C-3).

4.1.5.11.(R)-(-)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamit (8a)



Şekil 4.15. Bileşik [8a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.19 g) 4-hidroksibenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 171-172; 0.40 g, Verim; % 87; $[\alpha]_D^{25} = -69.5$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.11. Bileşik [8a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₇N₃OS (299.30 g/mol)

Hesaplanan : 64.19; H, 5.72; N, 14.04; S, 10.71%

Bulunan : C, 64.28; H, 5.68; N, 14.19; S, 10.72%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max} , nm : 344, 330, 304

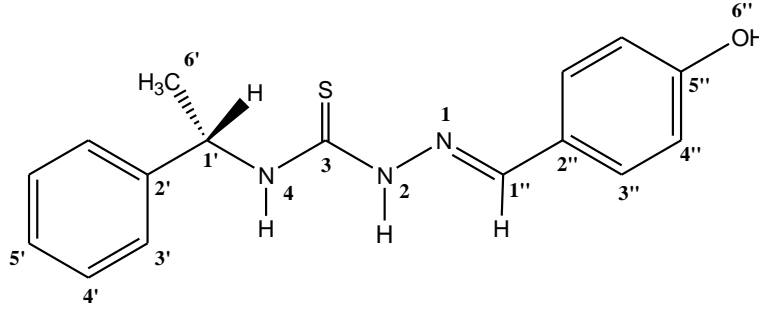
FTIR (ν_{max} , cm⁻¹) : 3325 (O-H gerilme bandı); 3359 (N-H), 3151 (NH gerilme bandı), 1605 (C=N gerilme bandı), 1200 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 300.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.56 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 5.73 (p, 1H, H-1), 6.81 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.26 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3'), 7.65 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3''), 8.01 (s, 1H, H-1''), 8.47 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4), 9.94 (s, 1H, OH), 11.39 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.15 (C-6'), 52.03 (C-1'), 115.33 (C-4''), 124.75 (C-2''), 126.05 (C-5'), 126.46 (C-3'), 127.97 (C-4'), 128.95 (C-3''), 142.81 (C-2'), 143.69 (C=N, C-1''), 159.09 (C-5''); 175.74 (C=S, C-3).

4.1.5.12.(S)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (8b)



Şekil 4.16. Bileşik [8b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) ' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.19 g) 4-hidroksibenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlü ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 173-174; 0.40 g, Verim; % 87; $[\alpha]_D^{25} = +70.6$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.12. Bileşik [8b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₇N₃OS (299.30 g/mol)

Hesaplanan : C, 64.19; H, 5.72; N, 14.04; S, 10.71%

Bulunan : C, 64.16; H, 5.75; N, 14.11; S, 10.76%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 344, 330, 305

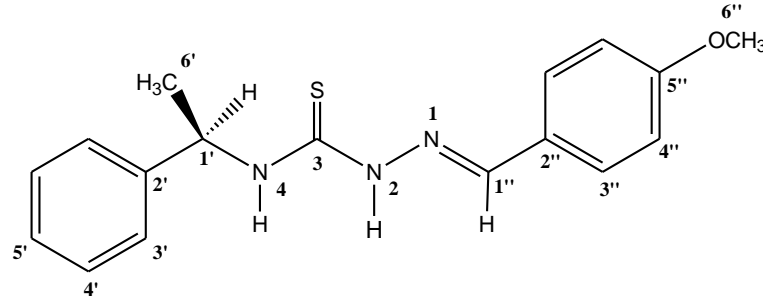
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3332 (O-H gerilme bandı), 3360 (N-H), 3151 (NH gerilme bandı), 1605 (C=N gerilme bandı), 1201 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 299.0 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.56 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-6'), 5.73 (p, 1H, H-1), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-4''), 7.26 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3''), 8.01 (s, 1H, H-1''), 8.47 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-4), 9.96 (s, 1H, OH), 11.40 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.19 (C-6'), 52.02 (C-1'), 115.32 (C-4''), 124.76 (C-2''), 126.08 (C-5''), 126.48 (C-3'), 127.96 (C-4'), 128.97 (C-3''), 142.83 (C-2'), 143.68 (C=N, C-1''), 159.03 (C-5''); 175.71 (C=S, C-3). (imin, C=N), 159.85 (C-OH karbon atomu), 176.40 (tiyoamit, C=S).

4.1.5.13.(*R*)-(-)-2-(4-metoksibenzilidin)-*N*-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (**9a**)



Şekil 4.17. Bileşik [9a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (**2a**)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.12 g) 4-metoksibenzaldehyt 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 143-144; Verim; %75; $[\alpha]_D^{25} = -65.4$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.13. Bileşik [9a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₇H₁₉N₃OS (313.41 g/mol)

Hesaplanan : C, 65.15; H, 6.11; N, 13.41; S, 10.23%

Bulunan : C, 65.22; H, 6.16; N, 13.45; S, 10.27%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{\max} , nm : 345, 330, 260

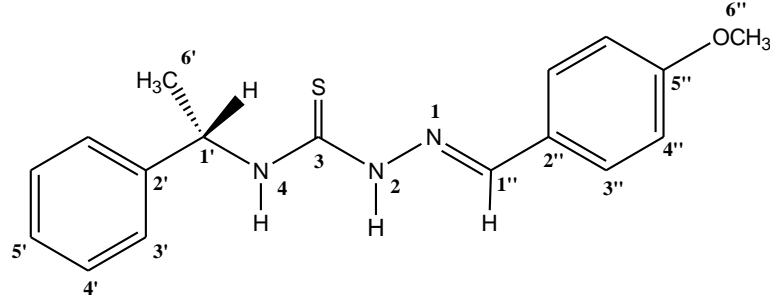
FTIR (ν_{\max} , cm⁻¹) : 3361 (N-H), 3149 (N-H gerilme bandı), 1605 (C=N gerilme bandı), 1201 (C=S gerilme bandı), 1167 (-OCH₃ eğilme bandı).

EI-MS (m/z) : 313.1 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 3.80 (s, 3H, OCH₃, H-6''), 5.74 (p, 1H, H-1), 6.99 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-3'), 7.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3''), 8.05 (s, 1H, H-1''), 8.54 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4), 11.46 (s, 1H, H-2)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.83 (C-6'), 52.79 (C-1'), 55.74 (-OCH₃, C-6''), 114.62 (C-4''), 126.77 (C-2''), 127.07 (C-5'), 127.17 (C-3'), 128.67 (C-4'), 129.53 (C-3''), 143.03 (C-2'), 144.37 (C=N, C-1''), 161.20 (C-5''), 176.58 (C=S, C-3).

4.1.5.14.(S)-(+)-2-(4-metoksibenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamit (9b)



Şekil 4.18. Bileşik [9b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) ' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.12 g) 4-metoksibenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 145-146; 0.37 g, Verim; % 77; $[\alpha]_D^{25} = +64.8$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.14. Bileşik [9b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₇H₁₉N₃OS (313.41 g/mol)

Hesaplanan : C, 65.15; H, 6.11; N, 13.41; S, 10.23%

Bulunan : C, 65.12; H, 6.08; N, 13.51; S, 10.19%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 345, 330, 262

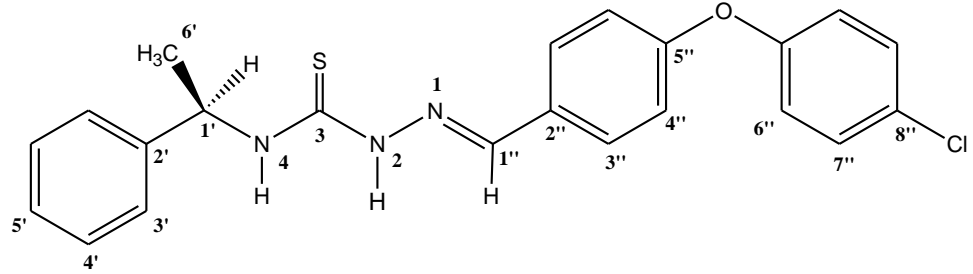
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3361 (N-H), 3149 (N-H gerilme bandı), 1609 (C=N gerilme bandı) 1200 (C=S gerilme bandı), 1167 (-OCH₃ eğilme bandı).

EI-MS (m/z) : 313.0 [M]⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 3.81 (s, 3H, OCH₃, H-6''), 5.74 (p, 1H, H-1), 6.99 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-3'), 7.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3''), 8.06 (s, 1H, H-1''), 8.54 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.46 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.84 (C-6'), 52.75 (C-1'), 55.80 (-OCH₃, C-6''), 114.63 (C-4''), 126.77 (C-2''), 127.08 (C-5'), 127.17 (C-3'), 128.67 (C-4'), 129.52 (C-3''), 143.08 (C-2'), 144.36 (C=N, C-1''), 161.21 (C-5''), 176.61 (C=S, C-3).

4.1.5.15. (R)-(-)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamıt (10a)



Şekıl 4.19. Bileşık [10a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşık (2a) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-(klorofenoksi)benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 136-137; 0.35 g, 0.44 g, Verim; % 70; $[\alpha]_D^{25} = -53.8$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.15. Bileşık [10a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₂₂H₂₀ClN₃OS (409.13 g/mol)

Hesaplanan : C, 64.46; H, 4.92; N, 10.25; S, 7.82%

Bulunan : C, 64.49; H, 4.98; N, 10.21; S, 7.76%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{\max} , nm : 344, 330, 259

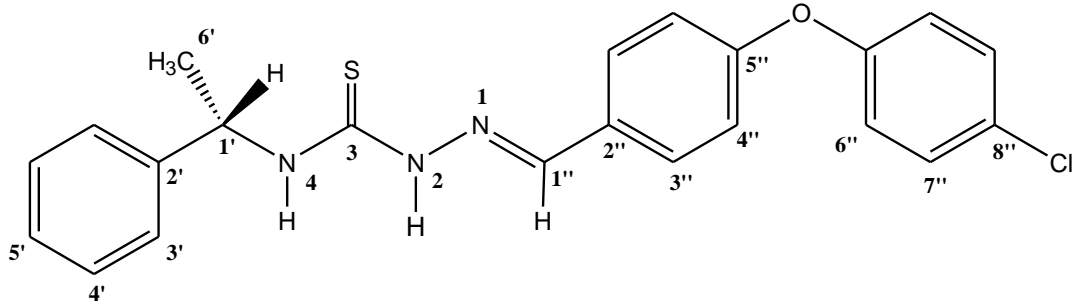
FTIR (ν_{\max} , cm⁻¹) : 3350 (N-H), 3155 (N-H gerilme bandı), 1602 (C=N gerilme bandı), 1207 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 409.1 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.19 (m, 2H, H-7''), 7.24 (t, 3H, H-5', H-6''), 7.34 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-3'), 7.84 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3''), 8.10 (s, 1H, H-1''), 8.52 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.50 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.81 (C-6'), 52.84 (C-1'), 118.23 (C-4''), 122.13 (C-8''), 126.77 (C-2''), 127.18 (C-5'), 128.68 (C-3'), 129.87 (C-4'), 132.48 (C-3''), 142.29 (C-2'), 144.31 (C=N, C-1''), 157.82 (C-7''), 161.01 (C-5''), 176.78 (C=S, C-3).

**4.1.5.16.(S)-(+)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit
(10b)**



Şekil 4.20. Bileşik [10b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) ' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-(klorofenoksi) benzaldehit 20 mL metanol içinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi.Katı sarı renkli; erime noktası 138-139; 0.53 g, Verim; % 85; $[\alpha]_D^{25} = +52.7$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.16. Bileşik [10b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₂₂H₂₀ClN₃OS (409.13 g/mol)

Hesaplanan : C, 64.46; H, 4.92; N, 10.25; S, 7.82%

Bulunan : C, 64.52; H, 4.87; N, 10.20; S, 7.88%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 344, 330, 259

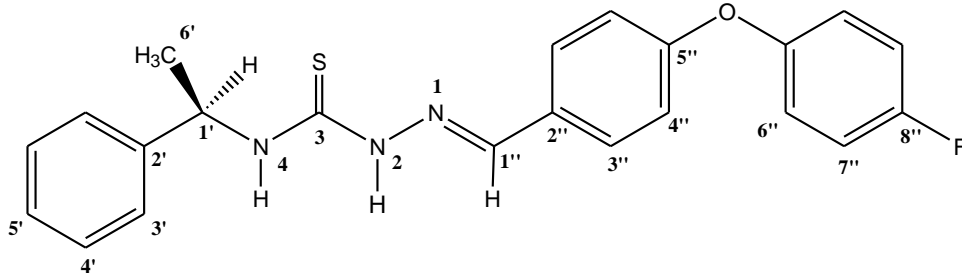
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3350 (N-H), 3157 (N-H gerilme bandı), 3025 (O-CH₂ gerilme bandı), 1605 (C=N gerilme bandı), 1207 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 409.1 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.57 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-4''), 7.15 (m, 2H, H-7''), 7.24 (t, 3H, H-5', H-6''), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3'), 7.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3''), 8.09 (s, 1H, H-1''), 8.53 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.50 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.81 (C-6'), 52.84 (C-1'), 118.23 (C-4''), 122.13 (C-8''), 126.77 (C-2''), 127.18 (C-5'), 128.67 (C-3'), 129.86 (C-4'), 132.48 (C-3''), 142.29 (C-2'), 144.31 (C=N, C-1''), 157.82 (C-7''), 161.03 (C-5''), 176.80 (C=S, C-3).

4.1.5.17. (R) - (-) - 2 - (- [4 - (4 - florofenoksi) benzilidin] - N - (1 - feniletil) hidrazinkarbotiyoamit (11a)



Şekil 4.21. Bileşik [11a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-(florofenoksi) benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlü ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 99-100; 0.44 g, Verim; % 74;

$[\alpha]_D^{25} = -71.8$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.17. Bileşik [11a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₂₂H₂₀FN₃OS (393.47 g/mol)

Hesaplanan : C, 67.15; H, 5.12; N, 10.68; S, 8.15%

Bulunan : C, 67.19; H, 5.12; N, 10.76; S, 8.10%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 344, 330, 259

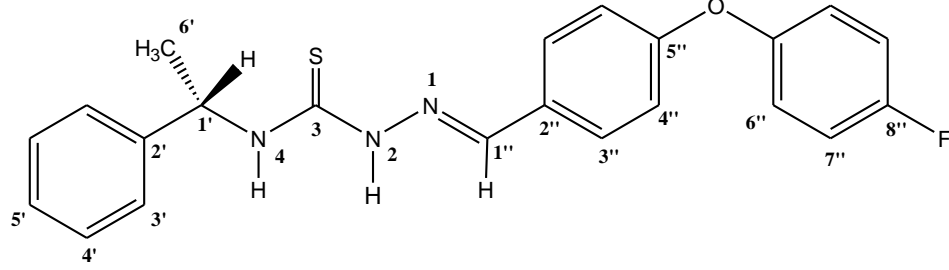
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3356 (N-H), 3158 (N-H gerilme bandı), 3029 (O-CH₂ gerilme bandı), 1601 (C=N gerilme bandı), 1237 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 393.2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.57 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.00 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-4''), 7.11 (dd, 2H, J₁=J₂=8.8 Hz, H-7''), 7.25 (t, 3H, H-6'', H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H-3'), 7.86 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-3''), 8.11 (s, 1H, H-1''), 8.55 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.51 (s, 1H, H-2)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 21.82 (C-6'), 52.83 (C-1'), 119.02 (C-4''), 121.13 (C-7''), 126.77 (C-2''), 127.18 (C-5', C-6''), 128.22 (C-3'), 128.82 (C-4'), 129.86 (C-3''), 142.29 (C-2'), 144.31 (C=N, C-1''), 158.23 (C-5''), 176.80 (C=S, C-3).

4.1.5.18-(S)-(+)-2-[4-(4-florofenoksi)benzylidene]-N-(1-feniletıl)hidrazınkarbotıyoamıt
(11b)



Şekil 4.22. Bileşik [11b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) ' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-(florometoksi)benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 101-102; 0.51 g, Verim; % 87;

$[\alpha]_D^{25} = +72.6$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.18. Bileşik [11b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₂₂H₂₀FN₃OS (393.47 g/mol)

Hesaplanan : C, 67.15; H, 5.12; N, 10.68; S, 8.15%

Bulunan : C, 67.20; H, 5.16; N, 10.61; S, 8.22%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 344, 330, 259

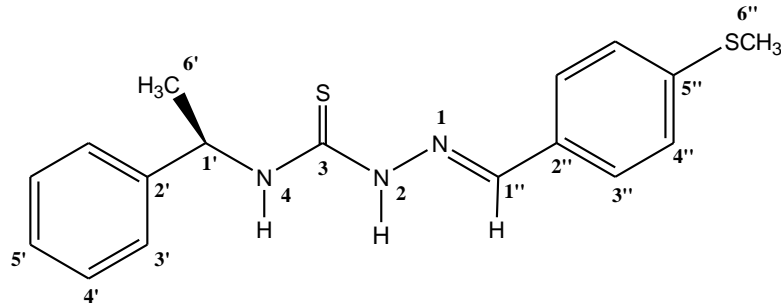
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}) : 3350 (N-H), 3156 (N-H gerilme bandı), 3029 (O-CH₂ gerilme bandı), 1604 (C=N gerilme bandı), 1236 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 393.2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.11 (dd, 2H, $J_1=J_2=8.8$ Hz, H-7''), 7.24 (t, 3H, H-6'', H-5'), 7.34 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3''), 8.09 (s, 1H, H-1''), 8.52 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.49 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.81 (C-6'), 52.84 (C-1'), 119.02 (C-4''), 126,77 (C-2''), 127.18 (C-5'), 128.25 (C-3'), 129.87 (C-4'), 132.51 (C-3''), 142.29 (C-2'), 144.31 (C=N, C-1''), 153.26 (C-7''), 158.23 (C-5''), 176.79 (C=S, C-3).

4.1.5.19. (R)-(-)-2-(4-methylthiobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (12a)



Şekil 4.23. Bileşik [12a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-metilsülfonilbenzaldehit 20 mL metanol içinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 106-107; 0.38 g, Verim; % 77; $[\alpha]_D^{25} = -84.8$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.19. Bileşik [12a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₇H₁₉N₃S₂ (329.48 g/mol)

Hesaplanan : C, 61.97; H, 5.81; N, 12.75; S, 19.46%

Bulunan : C, 61.85; H, 5.83; N, 12.61; S, 19.36%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 360, 345, 259

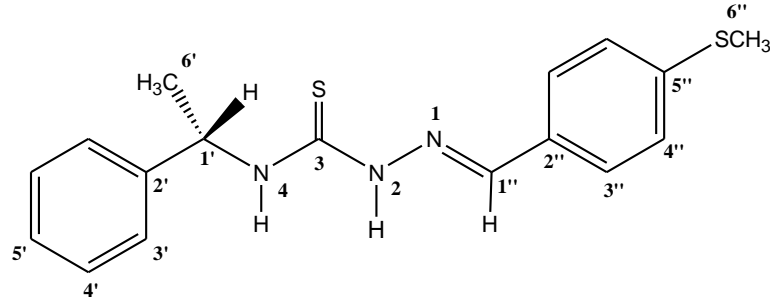
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3350 (N-H), 3153 (N-H gerilme bandı), 1593 (C=N gerilme bandı), 1238 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 329.6 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.57 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-6'), 2.53 (s, 3H, SCH₃, H-6''), 5.76 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.28 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-4''), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-3'), 7.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3''), 8.06 (s, 1H, H-1''), 8.62 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.53 (s, 1H, H-4)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 14.76 (SCH₃, C-6''), 21.79 (C-6'), 52.85 (C-1'), 125.95 (C-5'), 126.78 (C-3'), 127.18 (C-4''), 128.48 (C-4'), 129.16 (C-3''), 130.99 (C-2''), 141.21 (C-2'), 142.68 (C-5''), 144.32 (C=N, C-1''), 176.73 (C=S, C-3).

4.1.5.20. (S)-(+)-2-(4-metiltiyobenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamıt (12b)



Şekil 4.24. Bileşik [12b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-metilsülfonilbenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 109-110; 0.44 g, Verim; % 81; $[\alpha]_D^{25} = +83.2$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.20. Bileşik [12b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₇H₁₉N₃S₂ (329.48 g/mol)

Hesaplanan : C, 61.97; H, 5.81; N, 12.75; S, 19.46%

Bulunan : C, 61.85; H, 5.83; N, 12.61; S, 19.36

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 360, 345, 259

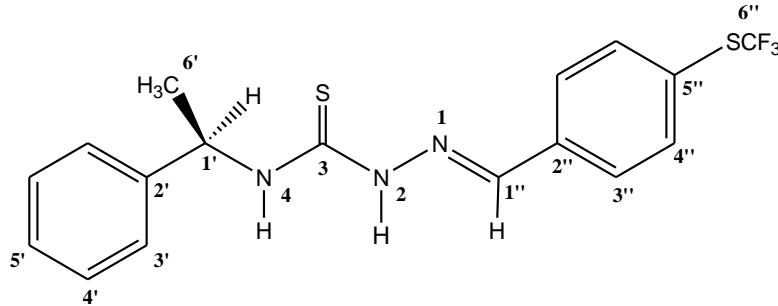
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}) : 3350 (N-H), 3151 (N-H gerilme bandı), 1593 (C=N gerilme bandı), 1238 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 330. 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.57 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 2.52 (s, 3H, H-6''), 5.76 (p, 1H, H-1), 7.24 (t, 1H, H-5'), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-4''), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-3'), 7.80 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-3''), 8.05 (s, 1H, H-1''), 8.60 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.54 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 14.76 (SCH₃, C-6''), 21.79 (C-6'), 52.85 (C-1'), 125.97 (C-5'), 126.78 (C-3'), 127.18 (C-4''), 128.41 (C-4'), 129.16 (C-3''), 130.99 (C-2''), 141.20 (C-2'), 142.68 (C-5''), 144.31 (C=N, C-1''), 176.74 (C=S, C-3).

4.1.5.21. (R)-(-)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyooamıt (13a)



Şekil 4.25. Bileşik [13a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.31 g) 4-[(triflorometil)sülfonil] benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlenip ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı beyaz renkli; erime noktası 146-147; 0.44 g, Verim; % 76; $[\alpha]_D^{25} = -72.4$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.21. Bileşik [13a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₇H₁₆F₃N₃S₂ (383.45 g/mol)

Hesaplanan : C, 53.25; H, 4.21; N, 10.96; S, 16.72%

Bulunan : C, 53.16; H, 4.31; N, 11.09; S, 16.68%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 335, 260

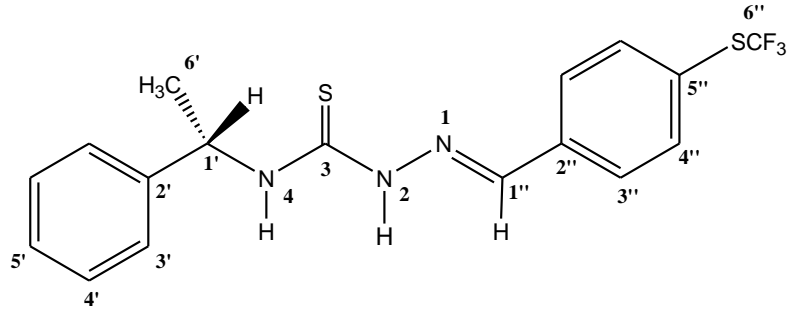
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3360 (N-H), 3141 (N-H gerilme bandı), 1600 (C=N gerilme bandı), 1235 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 382.0 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.58 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H-3'), 7.75 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-4''), 7.99 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3''), 8.14 (s, 1H, H-1''), 8.71 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.69 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 21.71 (C-6'), 52.95 (C-1'), 126.76 (C-5'), 127.19 (C-4''), 128.46 (C-3'), 129.04 (C-4'), 131.52 (C-3''), 134.62 (C-2''), 136.73 (SCF₃, C-6''), 137.56 (C-5''), 141.23 (C-2'), 144.18 (C=N, C-1''), 177.08 (C=S, C-3).

4.1.3.22. (S)-(+)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid (13b)



Şekil 4.26. Bileşik [13b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.31 g) 4-[(triflorometil)sülfonil]benzaldehit 20 mL metanol içinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 150-151; 0.46 g, Verim; % 80; $[\alpha]_D^{25} = +71.9$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.22. Bileşik [13b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₇H₁₆F₃N₃S₂ (383.45 g/mol)

Hesaplanan : C, 53.25; H, 4.21; N, 10.96; S, 16.72%

Bulunan : C, 53.32; H, 4.18; N, 10.89; S, 16.74%

Spektral Bulgular

UV Spektrumu DMSO, λ_{max}, nm : 340, 260

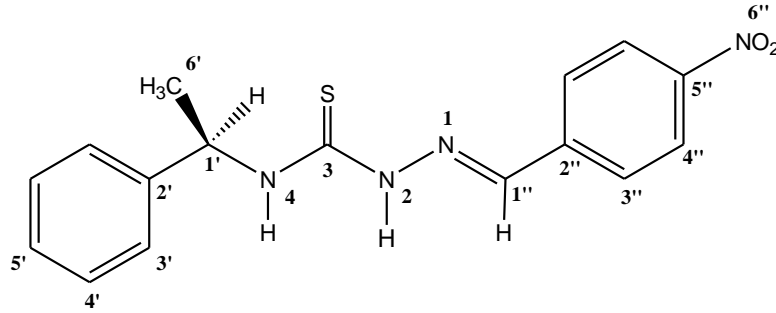
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3360 (N-H), 3141 (N-H gerilme bandı), 1600 (C=N gerilme bandı), 1235 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 382.1 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.58 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 5.75 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 7.75 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-4''), 7.99 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3''), 8.14 (s, 1H, H-1''), 8.74 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.70 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.75 (C-6'), 52.95 (C-1'), 126.75 (C-5'), 127.19 (C-4''), 128.45 (C-3'), 129.03 (C-4'), 131.52 (C-3''), 134.61 (C-2''), 136.72 (SCF₃, C-6''), 137.56 (C-5''), 141.21 (C-2'), 144.18 (C=N, C-1''), 177.09 (C=S, C-3).

4.1.5.23. (*R*)-(-)-2-(4-nitrobenzilidin)-*N*-(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (**14a**)



Şekil 4.27. Bileşik [**14a**] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (**2a**)' nin üzerine **3.2.3'** te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-nitrobenzaldehit 20 mL metanol içinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı soğuk metanolde kristallendi.

Katı sarı renkli; erime noktası 170-171; 0.42 g, Verim; %84;

$[\alpha]_D^{25} = -42.8$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.23. Bileşik [14a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözünmedi
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₁₆H₁₆N₄O₂S₂ (328.38 g/mol)

Hesaplanan : C, 58.52; H, 4.91; N, 17.06; S, 9.76%

Bulunan : C, 58.49; H, 4.86; N, 17.11; S, 9.66%

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{max}, nm) : 380, 265, 254

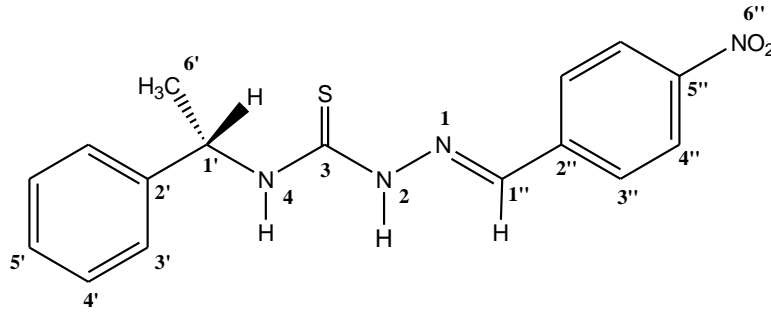
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3355 (N-H), 3107 (N-H gerilme bandı), 1599 (C=N gerilme bandı), 1205 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 327.0 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.59 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-6'), 5.77 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.36 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-3'), 8.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-4''), 8.19 (s, 1H, H-1''), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3''), 8.89 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 11.86 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 21.64 (C-6'), 53.04 (C-1'), 124.25 (C-4''), 126.76 (C-3''), 127.21 (C-5'), 128.68 (C-3'), 129.16 (C-4'), 140.44 (C-2''), 141.03 (C-2'), 144.07 (C=N, C-1''), 148.05 (C-5''), 177.22 (C=S, C-3).

4.1.5.24. (S)-(+)-2-(4-nitrobenzilidin)-N-(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (**14b**)



Şekil 4.28. Bileşik [**14b**] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (**2b**)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.23 g) 4-nitrobenzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlü ilave edildi. Çöken katı soğuk metanolde kristallendi.

Katı sarı renkli; erime noktası 167-168; 0.37 g, Verim; % 74;

$[\alpha]_D^{25} = +43.7$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.24. Bileşik [**14b**] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözünmedi
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₁₆H₁₆N₄O₂S₂ (328.38 g/mol)

Hesaplanan : C, 58.52; H, 4.91; N, 17.06; S, 9.76%

Bulunan : C, 58.56; H, 4.87; N, 17.04; S, 9.69%

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{max}, nm) : 370, 265, 255

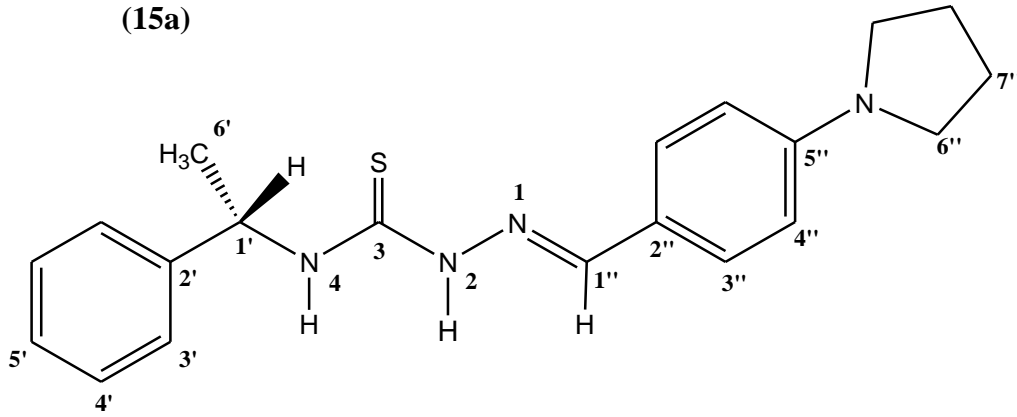
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3339 (N-H), 3167 (N-H gerilme bandı), 1600 (C=N gerilme bandı), 1205 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 327.1 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.59 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-6'), 5.77 (p, 1H, H-1), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-3'), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-4''), 8.18 (s, 1H, H-1''), 8.26 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3''), 8.88 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-4), 11.84 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.64 (C-6'), 53.04 (C-1'), 124.25 (C-4''), 126.76 (C-3''), 127.21 (C-5'), 128.68 (C-3'), 129.18 (C-4'), 140.44 (C-2''), 141.04 (C-2'), 144.09 (C=N, C-1''), 148.06 (C-5''), 177.21 (C=S, C-3).

4.1.5.25. (*R*)-(-)-2[(4-pirolidin-1-il)benzilidin]-*N*-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamıt (15a)



Şekil 4.29. Bileşik [15a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.26 g) 4-(pirolidin-1-il) benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlenip ilave edildi. Çöken katı soğuk metanolde kristallendi. Katı kahverengi renkli; erime noktası 142-143; 0.41 g, Verim; % 77; $[\alpha]^{25}_D = [\alpha]^{25}_D = -105.4$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.25. Bileşik [15a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₂₀H₂₄N₄S (352.49 g/mol)

Hesaplanan : C, 68.15; H, 6.86; N, 15.89; S, 9.10%

Bulunan : C, 68.16; H, 6.95; N, 15.77; S, 9.19%

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{max}, nm) : 365, 339, 260

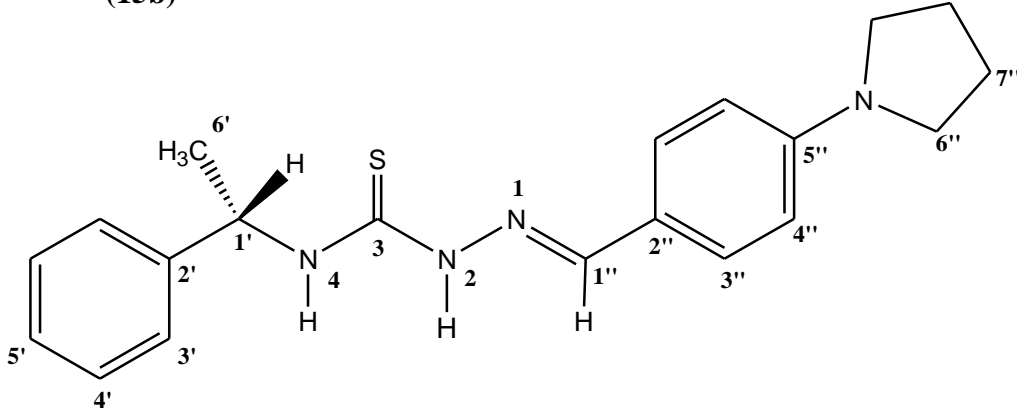
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3361(N-H), 3124 (N-H gerilme bandı), 1597 (C=N gerilme bandı) 1200 (C=S gerilme bandı)

EI-MS (m/z) : 352.8 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.57 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-6'), 1.96 (s, 4H, CH₂, H-7''), 3.28 (s, 4H, NCH₂, H-6''), 5.72 (p, 1H, H-1), 6.56 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-4''), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-3'), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3''), 7.99 (s, 1H, H-1''), 8.34 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-4), 11.27 (s, 1H, H-2)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 22.60 (C-6'), 26.05 (NCH₂, C-6''), 48.34 (CH₂, C-7''), 53.31 (C-1'), 112.55 (C-4''), 121.68 (C-2''), 126.81 (C-5'), 127.81 (C-3'), 129.33 (C-4'), 130.00 (C-3''), 144.50 (C=N, C-1''), 145.12 (C-2'), 149.93 (C-5''), 176.64 (C=S, C-3).

**4.1.5.26.(S)-(+)-2-[(4-pyrrolidin-1-yl)benzylidene]-N-(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit
(15b)**



Şekil 4.30. Bileşik [15b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.26 g) 4-(prolidin-1-il) benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı kahverengi renkli; erime noktası 140-141; 0.41 g, Verim; % 78; $[\alpha]_D^{25} = +104.4$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.26. Bileşik [15b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₂₀H₂₄N₄S (352.49 g/mol)

Hesaplanan : C, 68.15; H, 6.86; N, 15.89; S, 9.10%

Bulunan : C, 68.21; H, 6.87; N, 15.82; S, 9.12%

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{\max} , nm) : 365, 339, 259

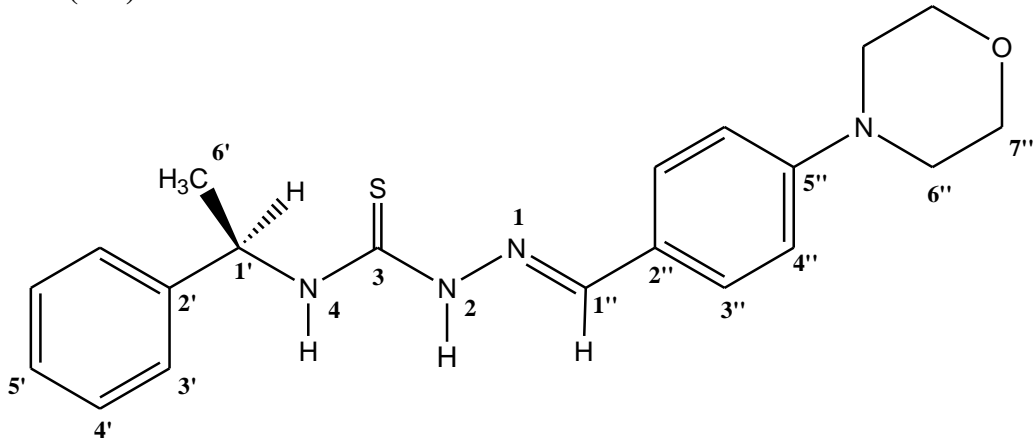
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}) : 3357 (N-H), 3131 (N-H gerilme bandı), 1599 (C=N gerilme bandı), 1200 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 352.8 [M^+]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.56 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 1.96 (s, 4H, CH_2 , H-7''), 3.26 (s, 4H, NCH_2 , H-6''), 5.71 (p, 1H, H-1), 6.55 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.42 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 7.58 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-3''), 7.98 (s, 1H, H-1''), 8.33 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.28 (s, 1H, H-2)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 22.61 (C-6'), 26.06 (NCH_2 , C-6''), 48.33 (CH_2 , C-7''), 53.30 (C-1'), 112.53 (C-4''), 121.63 (C-2''), 126.80 (C-5'), 127.82 (C-3'), 129.37 (C-4'), 130.01 (C-3''), 144.49 (C=N, C-1''), 145.12 (C-2'), 149.92 (C-5''), 176.62 (C=S, C-3).

4.1.5.27.(R)-(-)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin]-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (16a)



Şekil 4.31. Bileşik [16a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.29 g) 4-(morfolin-4-il)benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı soğuk metanolde kristallendi. Sarı renkli; erime noktası 98-99; Verim; 0.39 g, % 69;

$[\alpha]_D^{25} = -94.0$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.27. Bileşik [16a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözündü	Çözündü
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₂₀H₂₄N₄OS (368.48 g/mol)

Hesaplanan : C, 65.19; H, 6.56; N, 15.20; S, 8.70 %

Bulunan : C, 65.09; H, 6.50; N, 15.33; S, 8.76 %

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{max}, nm) : 360, 349, 259

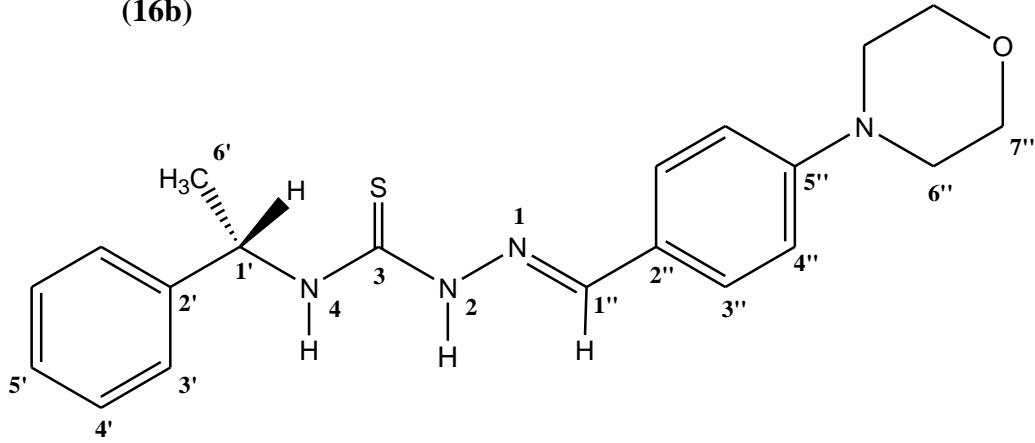
FTIR (ν_{max}, cm⁻¹) : 3348 (N-H), 3143 (N-H gerilme bandı), 1599 (C=N gerilme bandı), 1225 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 367.2 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.57 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-6'), 3.21 (t, 4H, NCH₂, H-7''), 3.74 (t, 4H, OCH₂, H-6''), 5.74 (p, 1H, H-1), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-4''), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H-3'), 7.67 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-3''), 8.01 (s, 1H, H-1''), 8.46 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H-4), 11.38 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 21.88 (C-6'), 47.95 (NCH₂, C-6''), 52.75 (C-1'), 66.41 (OCH₂, C-7''), 114.72 (C-4''), 124.73 (C-2''), 126.78 (C-5'), 127.17 (C-3'), 128.68 (C-4'), 129.09 (C-3''), 143.50 (C-2'), 144.42 (C=N, C-1''), 152.60 (C-5''), 176.36 (C=S, C-3).

**4.1.5.28.(S)-(+)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin]-N-(1-feniletil)hidrazin karbotiyoamid
(16b)**



Şekil 4.32. Bileşik [16b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b) 'nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.29 g) 4-(morfolin-4-il)benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözümlenip ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 96-97; 0.45 g, Verim; % 80; $[\alpha]_D^{25} = +95.6$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.28. Bileşik [16b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözündü	Çözündü
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini)

Analiz : C₂₀H₂₄N₄OS (368.48 g/mol)

Hesaplanan : C, 65.19; H, 6.56; N, 15.20; S, 8.70 %

Bulunan : C, 65.23; H, 6.51; N, 15.28; S, 8.79 %

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{\max} , nm) : 360, 349, 259

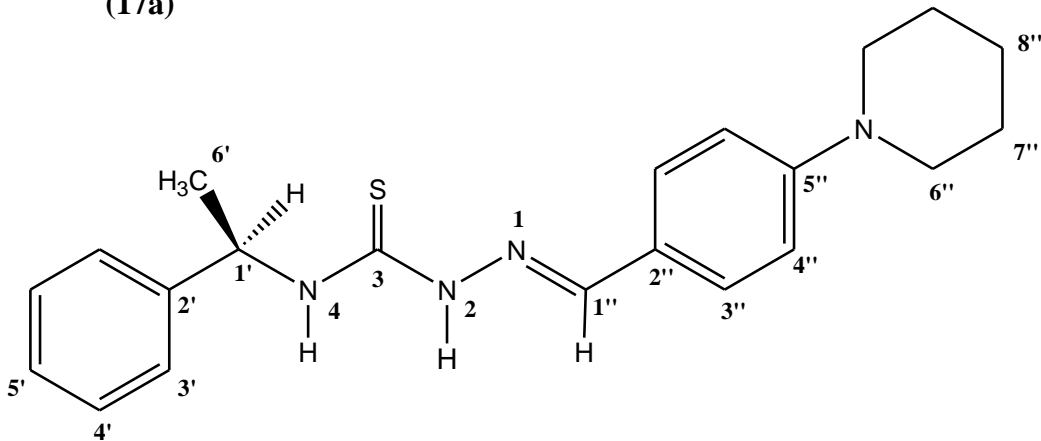
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}) : 3348 (N-H), 3136 (N-H gerilme bandı), 1600 (C=N gerilme bandı), 1226 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 367.0 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.56 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6'), 3.21 (t, 4H, NCH₂, H-7''), 3.74 (t, 4H, OCH₂, H-6''), 5.74 (p, 1H, H-1), 6.97 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.24 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 7.67 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3''), 8.01 (s, 1H, H-1''), 8.46 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 11.38 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.88 (C-6'), 47.94 (NCH₂, C-6''), 52.75 (C-1'), 66.40 (OCH₂, C-7''), 114.72 (C-4''), 124.73 (C-2''), 126.78 (C-5'), 127.16 (C-3'), 128.67 (C-4'), 129.08 (C-3''), 143.50 (C-2'), 144.42 (C=N, C-1''), 152.59 (C-5''), 176.34 (C=S, C-3).

4.1.5.29. (R)-(-)-2-[(4-piperidin-1-il)benzilidin]-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid (17a)



Şekil 4.33. Bileşik [17a] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2a)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.29 g) 4-(piperidin-4-il)benzaldehit 20 mL metanol içerisinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı metanolde

kristallendi. Katı sarı renkli; erime noktası 80-81; 0.38 g, Verim; % 69;
[α]_D²⁵ = -67.3 (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.29. Bileşik [17a] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₂₁H₂₆N₄S (366.52 g/mol)

Hesaplanan : C, 68.82; H, 7.15; N, 15.29; S, 8.75%

Bulunan : C, 68.79; H, 7.12; N, 15.33; S, 8.88%

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{max} , nm) : 365, 355, 259

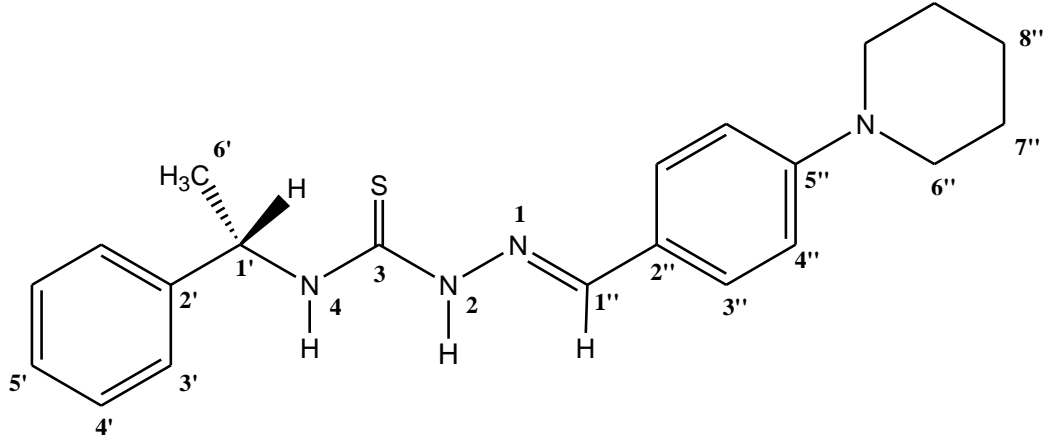
FTIR (ν_{max} , cm⁻¹) : 3371 (N-H), 3196 (N-H gerilme bandı), 1599 (C=N gerilme bandı), 1221 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 365.0 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.56 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 1.57 (brs, 6H, CH₂CH₂, H-7'', H-8'') 3.25 (t, 4H, NCH₂, H-6''), 5.73 (p, 1H, H-1), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 7.62 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3''), 7.99 (s, 1H, H-1''), 8.42 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4), 11.35 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 21.96 (C-6'), 24.39 (CH₂, C-8''), 25.02 (CH₂, C-7''), 48.17 (NCH₂, C-6'') 52.72 (C-1'), 113.60 (C-4''), 123.53 (C-2''), 126.76 (C-5'), 127.15 (C-3'), 128.70 (C-4'), 129.18 (C-3''), 143.68 (C-2'), 144.48 (C=N, C-1''), 152.72 (C-5''), 176.20 (C=S, C-3).

**4.1.5.30.(S)-(+)-2-[(4-piperidin-1-il)benzilidin]-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid
(17b)**



Şekil 4.34. Bileşik [17b] 'nin Kimyasal Yapısı

10 mL sıcak metanol içerisinde çözülmüş olan 1.53 mmol (0.30 g) bileşik (2b)' nin üzerine 3.2.3' te verilen yöntemdeki gibi 1.53 mmol (0.29 g) 4-(piperidin-4-il)benzaldehit 20 mL metanol içinde çözülüp ilave edildi. Çöken katı etanolde kristallendi. Sarı renkli; erime noktası 79-80; 0.40 g, Verim; % 72;

$[\alpha]_D^{25} = -66.8$ (c: 0.5; DMSO)

Tablo 4.30. Bileşik [17b] 'nin Çözünürlük Sonuçları

Çözücü	Sıcak	Soğuk
Etanol (C ₂ H ₆ O)	Çözündü	Çözünmedi
Metanol (CH ₃ OH)	Çözündü	Çözünmedi
Asetonitril (CH ₃ CN)	Çözündü	Çözündü
Dimetil Foramid (CH ₃) ₂ NCOH	Çözündü	Çözündü
Dietileter (C ₂ H ₅) ₂ O	Çözünmedi	Çözünmedi
Kloroform (CHCl ₃)	Çözündü	Çözündü

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

Analiz : C₂₁H₂₆N₄S (366.52 g/mol)

Hesaplanan : C, 68.82; H, 7.15; N, 15.29; S, 8.75%

Bulunan : C, 68.88; H, 7.07; N, 15.36; S, 8.67%

Spektral Bulgular

UV (DMSO, λ_{max}, nm) : 364, 355, 260

FTIR (v_{\max} , cm^{-1}) : 3372 (N-H), 3195 (N-H gerilme bandı), 1599 (C=N gerilme bandı), 1222 (C=S gerilme bandı).

EI-MS (m/z) : 364.8 [M-H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.56 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6'), 1.57 (brs, 6H, CH₂CH₂, H-7'', H-8'') 3.25 (t, 4H, NCH₂, H-6''), 5.73 (p, 1H, H-1), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-4''), 7.25 (t, 1H, H-5'), 7.35 (t, 2H, H-4'), 7.43 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 7.62 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3''), 7.99 (s, 1H, H-1''), 8.42 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-4), 11.36 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 21.90 (C-6'), 24.36 (CH₂, C-8''), 25.04 (CH₂, C-7''), 48.18 (NCH₂, C-6'') 52.71 (C-1'), 113.65 (C-4''), 123.57 (C-2''), 126.78 (C-5'), 127.16 (C-3'), 128.67 (C-4'), 129.16 (C-3''), 143.68 (C-2'), 144.44 (C=N, C-1''), 152.79 (C-5''), 176.21 (C=S, C-3).

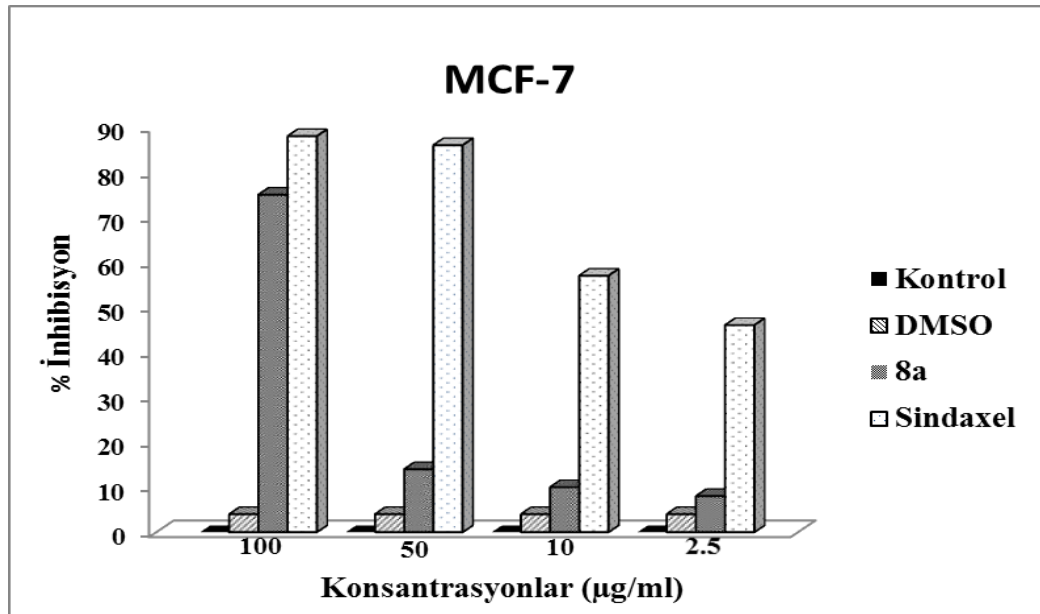
4.2 Antiproliferatif Aktivite Bulguları

4.2.1.MCF-7 hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları

4.2.1.1 (R)-(-)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-[1-feniletıl]hidrazinkarbotiyoamit (8a)

Tablo 4.31 : 8a bileşiminin MCF-7 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	8a	Sindaxel
100	0	4	75	88
50	0	4	14	86
10	0	4	10	57
2.5	0	4	8	46



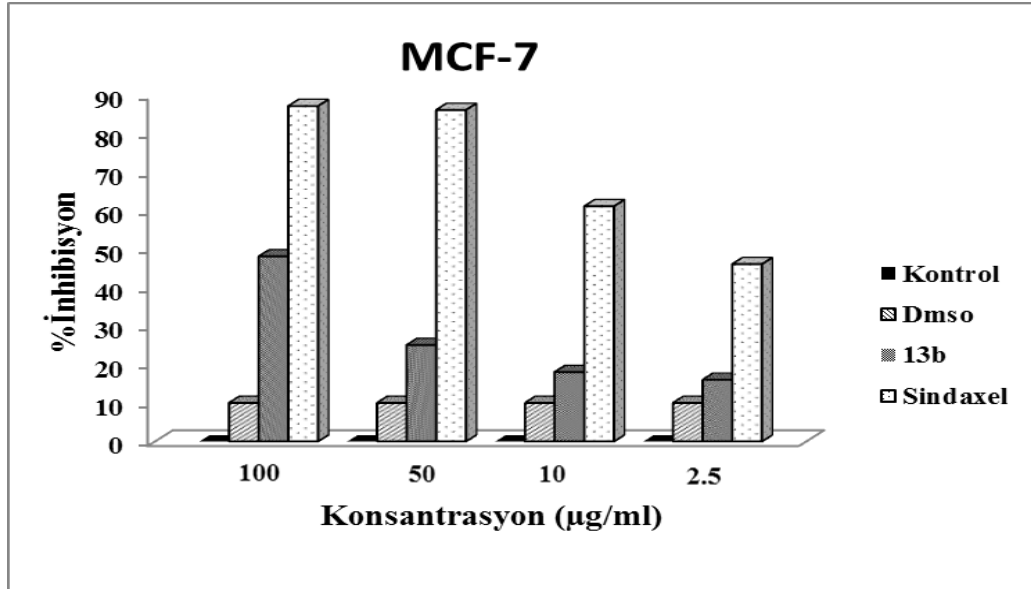
Şekil 4.35: 8a bileşiminin MCF-7 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

8a bileşiminin standart olarak kullanılan Sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 8a bileşiminin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.1.2 (S)-(+)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazınkarbotıyoamıt (13b)

Tablo 4.32: 13b bileşığın MCF-7 hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısinın yüzde (%) inhibısyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	13b	Sindaxel
100	0	10	52	87
50	0	10	25	86
10	0	10	18	61
2.5	0	10	16	46



Şekil 4.36: 13b bileşığın MCF-7 hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısinın incelenmesi

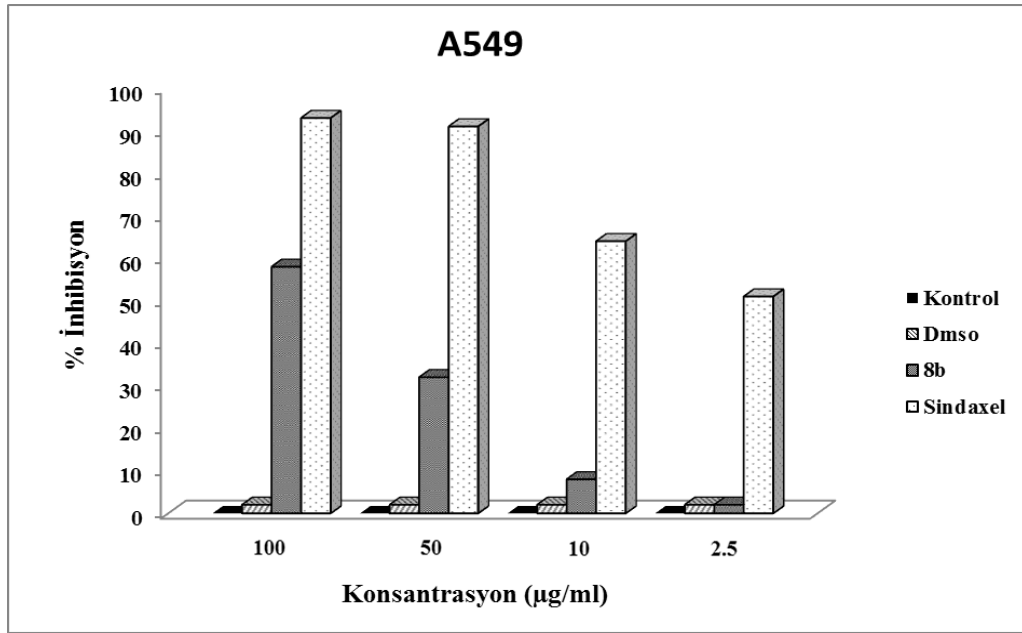
13b bileşığının standart olarak kullanılan Sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 13b bileşığının yüksek dozlarda antıprolıferatıf aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.2. A549 hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları

4.2.2.1 (S)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-[1-feniletıl]hidrazinkarbotiyomit (8b)

Tablo 4.33: 8b bileşiğın A549 hüresine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	DMSO	8b	Sindaxel
100	0	2	58	93
50	0	2	32	91
10	0	2	8	64
2.5	0	2	2	51



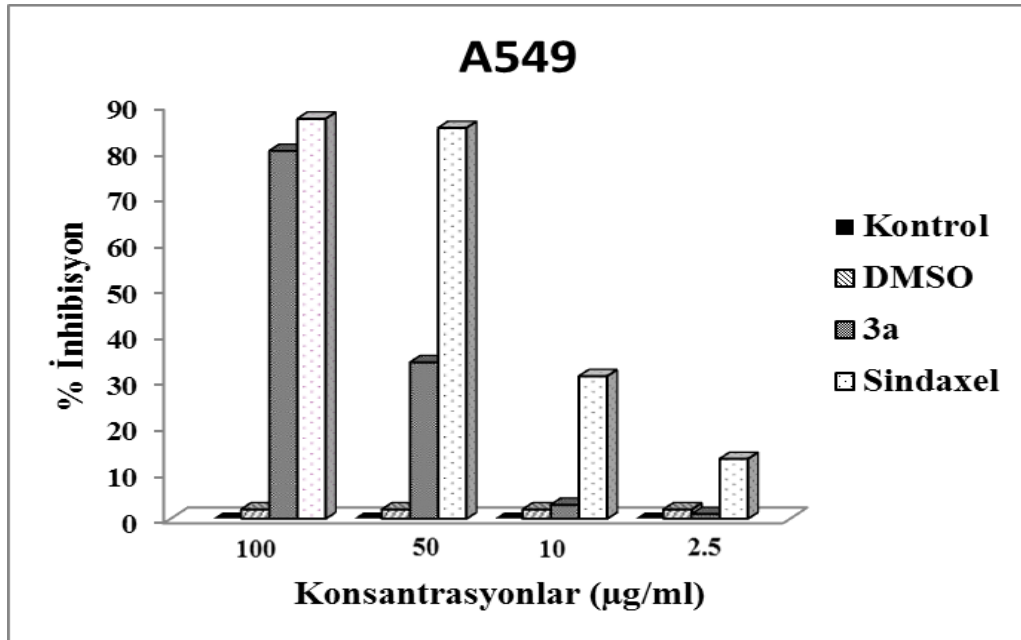
Şekil 4.37: 8b bileşiğın A549 hüresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

8b bileşiğının standart olarak kullanılan Sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görölmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 8b bileşiğının yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.2.2 (R)- (-)-2-benzilidin-N-(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3a)

Tablo 4.34: 3a bileşiminin A549 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	DMSO	3a	Sindaxel
100	0	2	80	87
50	0	2	34	85
10	0	2	3	31
2.5	0	2	1	13



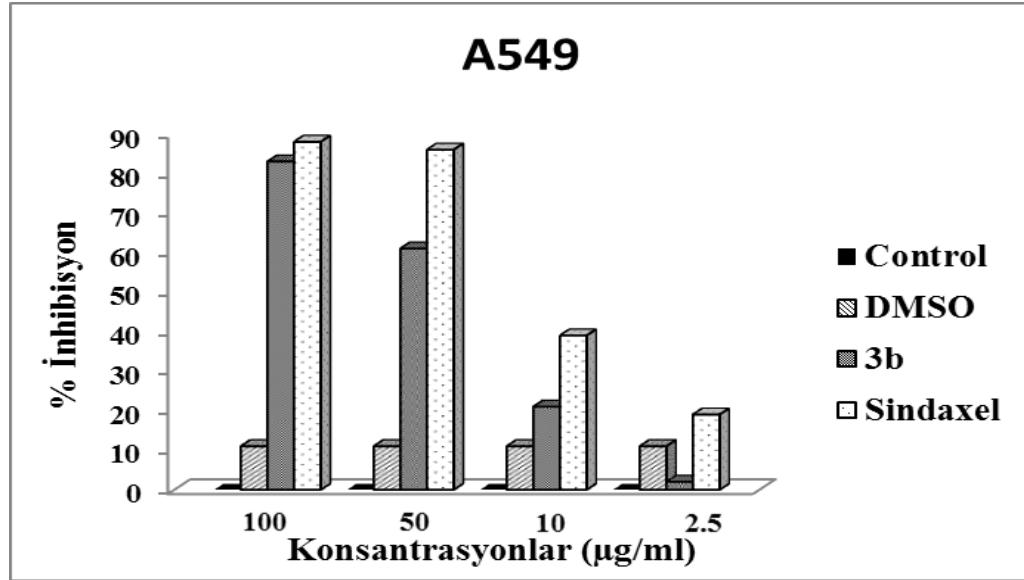
Şekil 4.38: 3a bileşiminin A549 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

3a bileşiminin standart olarak kullanılan Sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 3a bileşiminin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.2.3 (S)- (+)-2-benzilidin-N-(feniletıl)hidrazinkarbotiyoamit (3b)

Tablo 4.35: 3b bileşiminin A549 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	DMSO	3b	Sindaxel
100	0	11	83	88
50	0	11	61	86
10	0	11	21	39
2.5	0	11	2	19



Şekil 4.39: 3b bileşiminin A549 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

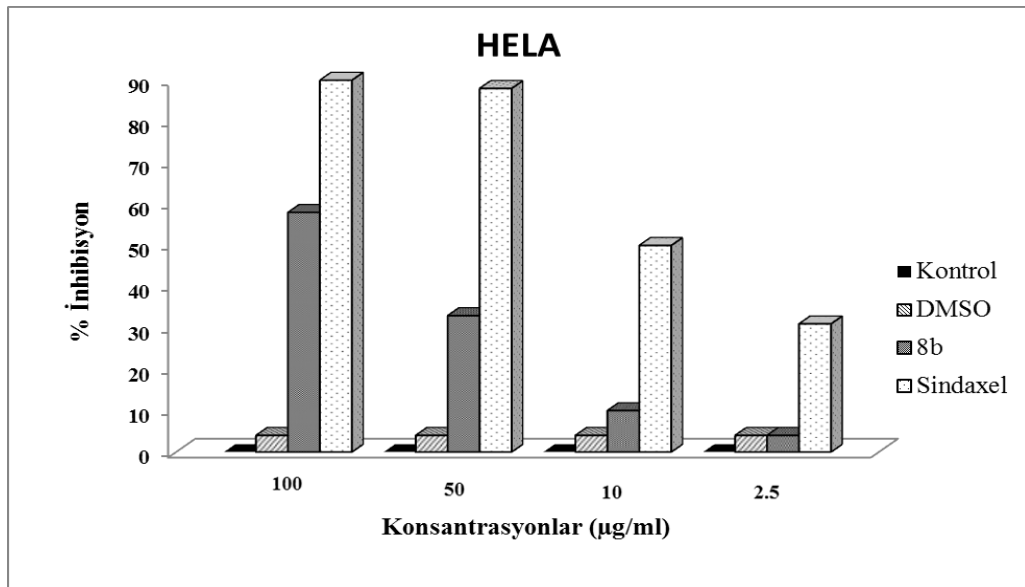
3b bileşiminin standart olarak kullanılan Sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 3b bileşiminin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.3 Hela hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları

4.2.3.1.(S)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-[1-feniletıl]hidrazinkarbotiyoamit (8b)

Tablo 4.36: 8b bileşimin HELA hücresine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	8b	Sindaxel
100	0	4	58	90
50	0	4	33	88
10	0	4	10	50
2.5	0	4	4	31



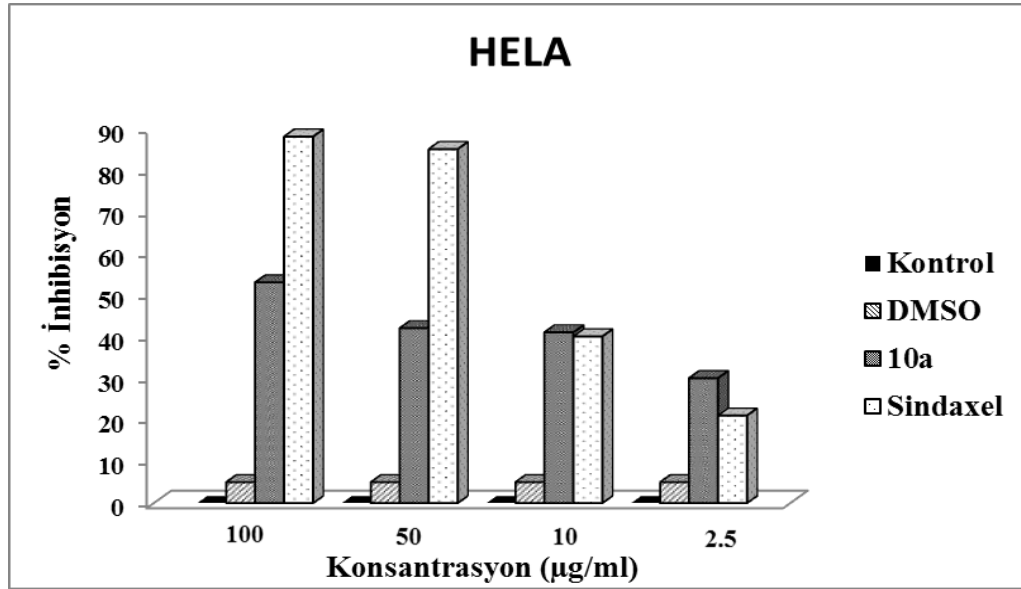
Şekil 4.40: 8b bileşimin HELA hücresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

8b bileşiminin standart olarak kullanılan sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 8b bileşiminin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.3.2.(R)-(-)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]-N-(1-feniletıl)hidrazınkarbotıyoamıt (10a)

Tablo 4.37: 10a bileşığın HELA hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısınin yüzde (%) inhıbısyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	10a	Sındaxel
100	0	5	53	88
50	0	5	42	85
10	0	5	41	40
2.5	0	5	30	21



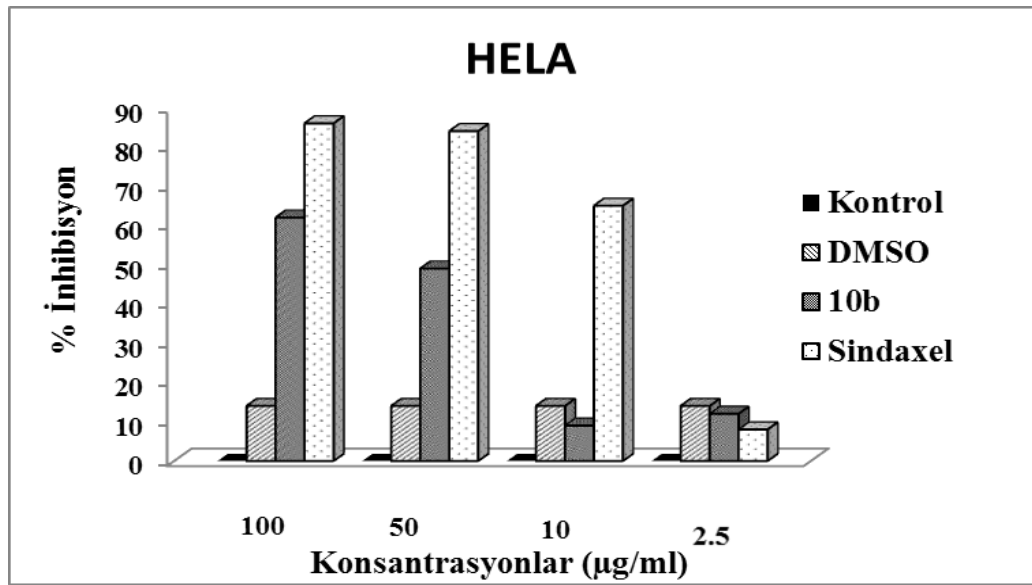
Şekıl 4.41: 10a bileşığın HELA hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısınin incelenmesi

10a bileşığının standart olarak kullanılan sındaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatıf kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır.Sonuç olarak 10a bileşığının yüksek dozlarda antıprolıferatıf aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.3.3.(S)-(+)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]-N-(1-feniletıl)hidrazınkarbotıyoamıt (10b)

Tablo 4.38: 10b bileşığın HELA hüresıne karşı antıprolıferatıf etkısinın yüzde (%) ınhibısyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	10b	Sındaxel
100	0	14	62	86
50	0	14	49	84
10	0	14	12	65
2.5	0	14	9	8



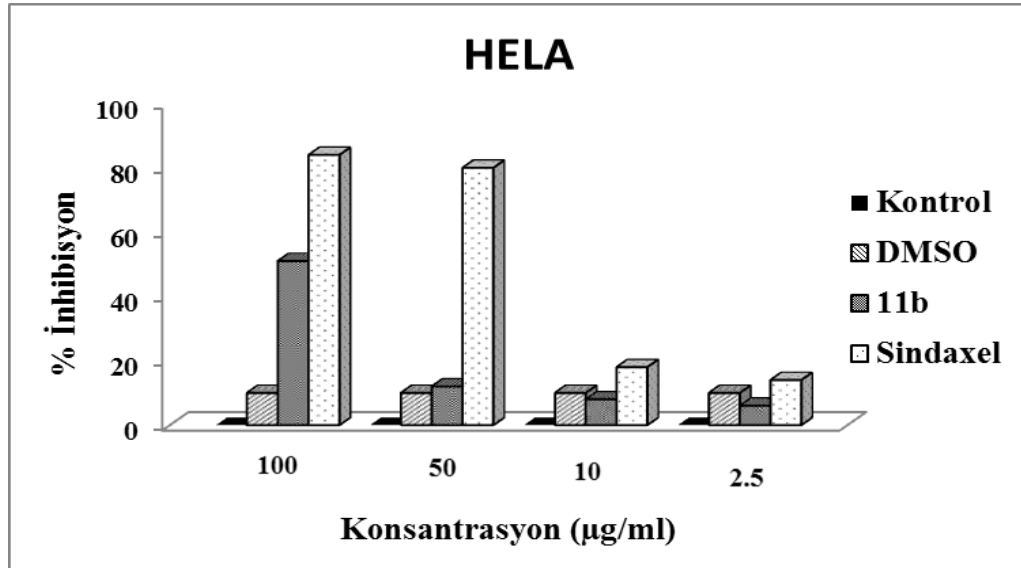
Şekıl 4.42: 10b bileşığın HELA hüresıne karşı antıprolıferatıf etkısinın ıncelenmesi

10b bileşığının standart olarak kullanılan sındaxele karşı düşük aktivıteye sahip olduğu görülmektedir. Negatıf kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktivıteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır.Sonuç olarak 10b bileşığının yüksek dozlarda antıprolıferatıf aktivıteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.3.4. (S)-(+)-2-[4-(4-florofenoksi)benzilidin]-N-(1-feniletıl)hidrazınkarbotıyoamıt (11b)

Tablo 4.39: 11b bileşığın HELA hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısinın yüzde (%) inhbısyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	DMSO	11b	Sındaxel
100	0	10	51	84
50	0	10	12	80
10	0	10	8	18
2.5	0	10	6	14



Şekıl 4.43: 11b bileşığın HELA hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısinın ınceleınmesi

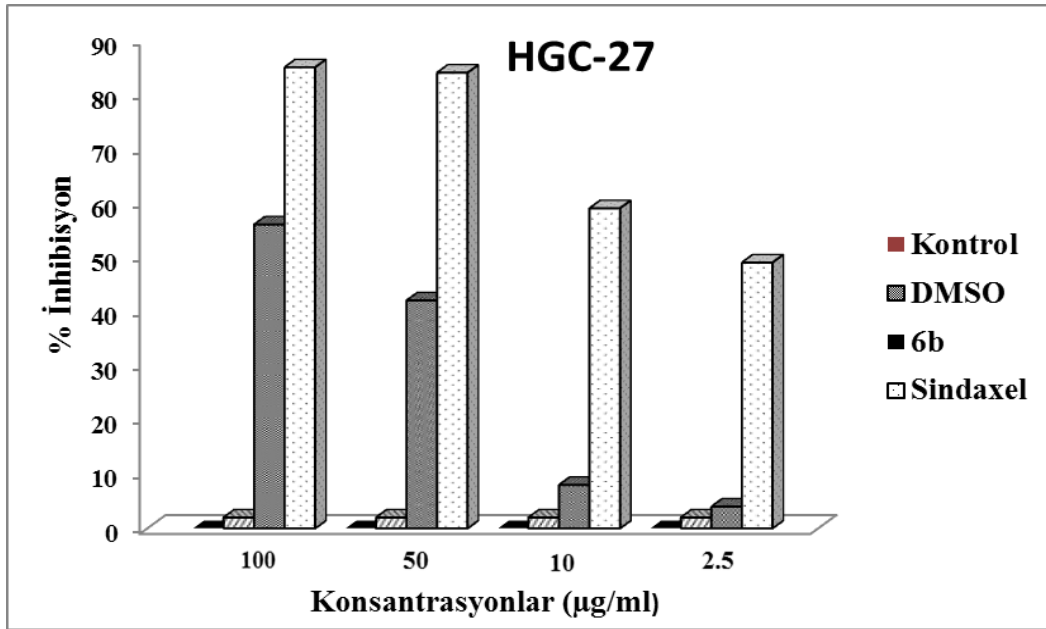
11b bileşığının standart olarak kullanılan sındaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatıf kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır.Sonuç olarak 11b bileşığının yüksek dozlarda antıprolıferatıf aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.4. HGC-27 hücre hattında antiproliferatif aktivite sonuçları

4.2.4.1(S)-(+)-2-(4-fluorobenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamit (6b)

Tablo 4.40: 6b bileşiğın HGC-27 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	DMSO	6b	Sindaxel
100	0	2	56	85
50	0	2	42	84
10	0	2	8	59
2.5	0	2	4	49



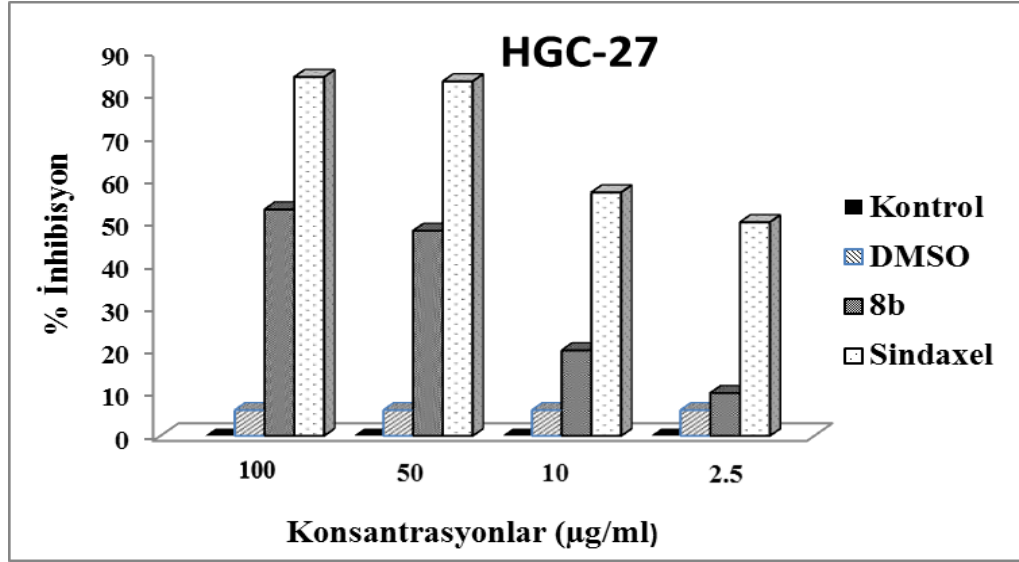
Şekil 4.44: 6b bileşiğın HGC-27 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

6b bileşiğının standart olarak kullanılan sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 6b bileşiğının yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.4.2.(S)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-[1-feniletıl]hidrazınkarbotıyoamıt (8b)

Tablo 4.41: 8b bileşığın HGC-27 hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkıсіnın yüzde (%) inhibısyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/L}$)	Kontrol	DMSO	8b	Sindaxel
100	0	6	53	84
50	0	6	48	83
10	0	6	20	57
2.5	0	6	10	50



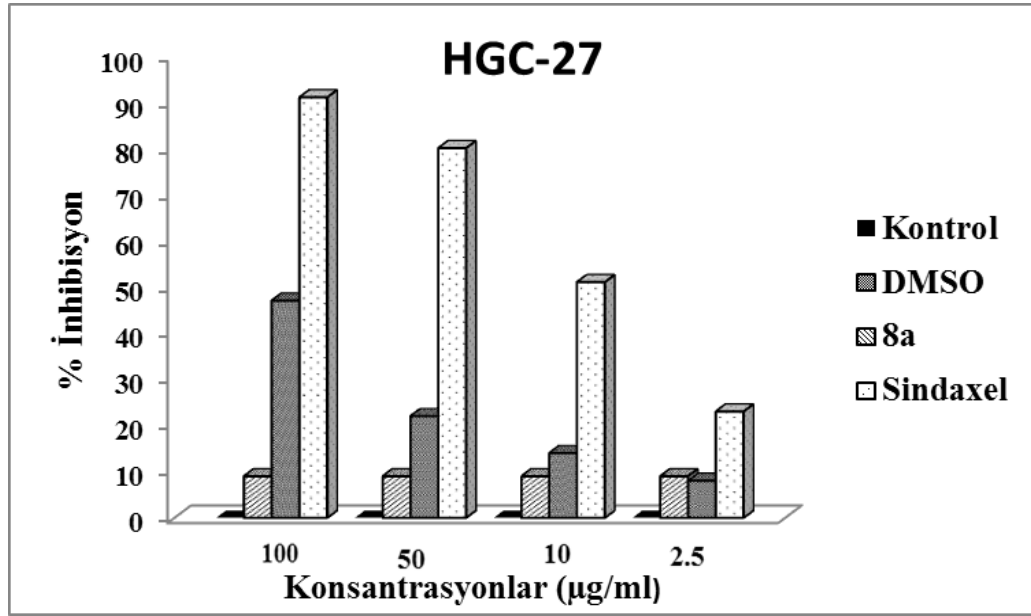
Şekıl 4.45: 8b bileşığın HGC-27 hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkıсіnın incelenmesı

8b bileşığının standart olarak kullanılan sindaxele karşı düşük aktivıteye sağığ olduğu görülmektedir. Negatıf kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktivıteye sağığ olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 8b bileşığının yüksek dozlarda antıprolıferatıf aktivıteye sağığ olduğu belirlenmiştir.

4.2.4.3.(R)-(-)-2-(4-hidroksibenzilidin)-N-[1-feniletıl]hidrazinkarbotiyoamit (8a)

Tablo 4.42: 8a bileşimin HGC-27 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	DMSO	8a	Sindaxel
100	0	9	47	91
50	0	9	22	80
10	0	9	14	51
2.5	0	9	8	23



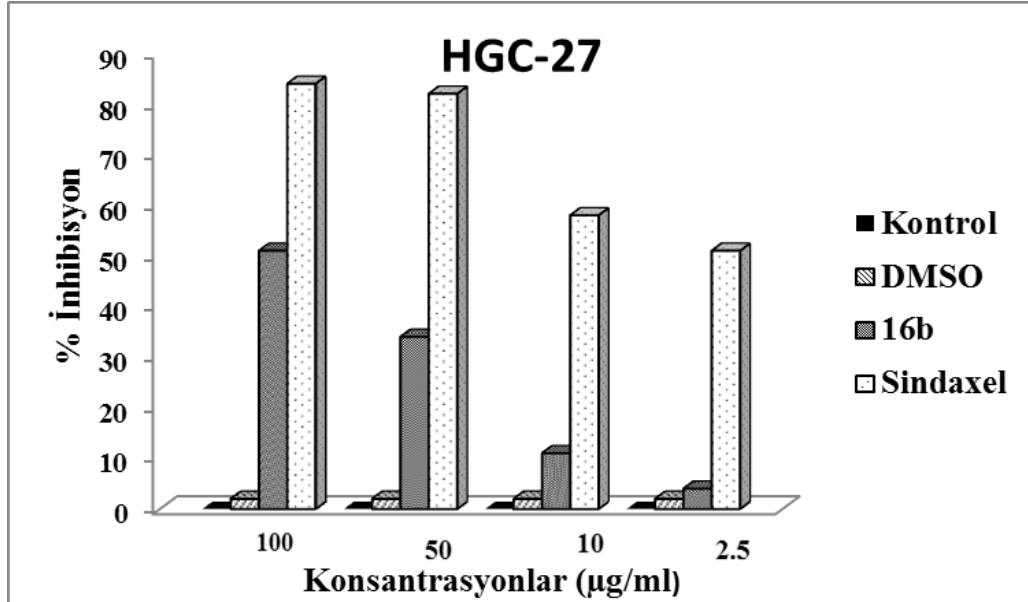
Şekil 4.46: 8a bileşimin HGC-27 hücresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

8a bileşiminin standart olarak kullanılan sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 8a bileşiminin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.4.4.(S)-(+)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin]-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (16b)

Tablo 4.43: 16b bileşiminin HGC-27 hüresine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	16b	Sindaxel
100	0	2	51	84
50	0	2	34	82
10	0	2	11	58
2.5	0	2	4	51



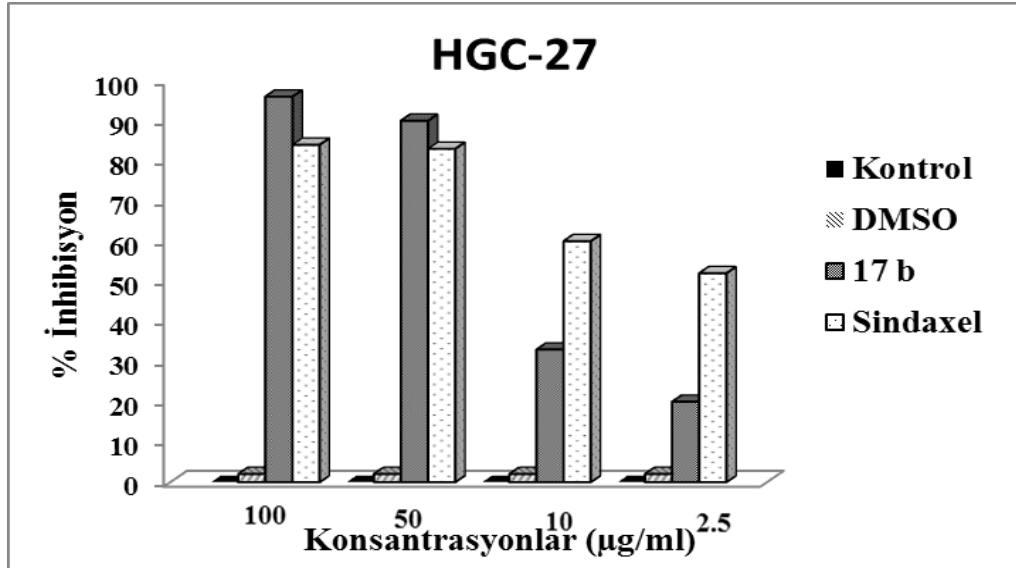
Şekil 4.47: 16b bileşiminin HGC-27 hüresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

16b bileşiminin standart olarak kullanılan sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak **16b** bileşiminin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.4.5(S)-(+)-2-[(4-piperidin-1-il)benzilidin]-N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid (17b)

Tablo 4.44: 17b bileşiminin HGC-27 hüresine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	DMSO	17b	Sindaxel
100	0	2	96	84
50	0	2	90	83
10	0	2	33	60
2.5	0	2	20	52



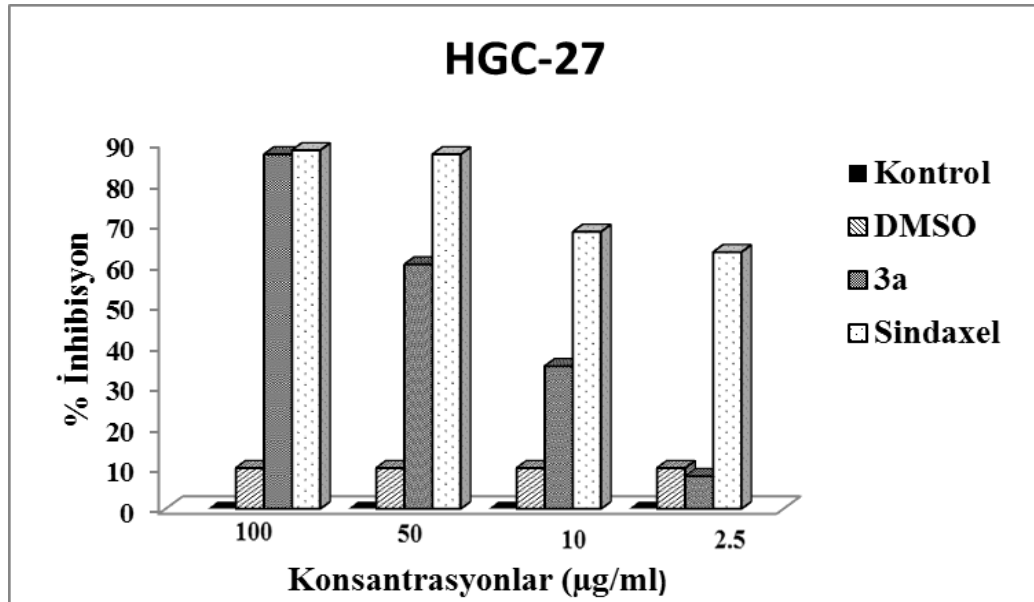
Şekil 4.48: 17b bileşiminin HGC-27 hüresine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

17b bileşiminin standart olarak kullanılan sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g/ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 17b bileşiminin yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.4.6 (R)- (-)-2-benzilidin-N-(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit (3a)

Tablo 4.45: 3a bileşiğın HGC-27 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	3a	Sindaxel
100	0	10	87	88
50	0	10	60	87
10	0	10	35	68
2.5	0	10	8	63



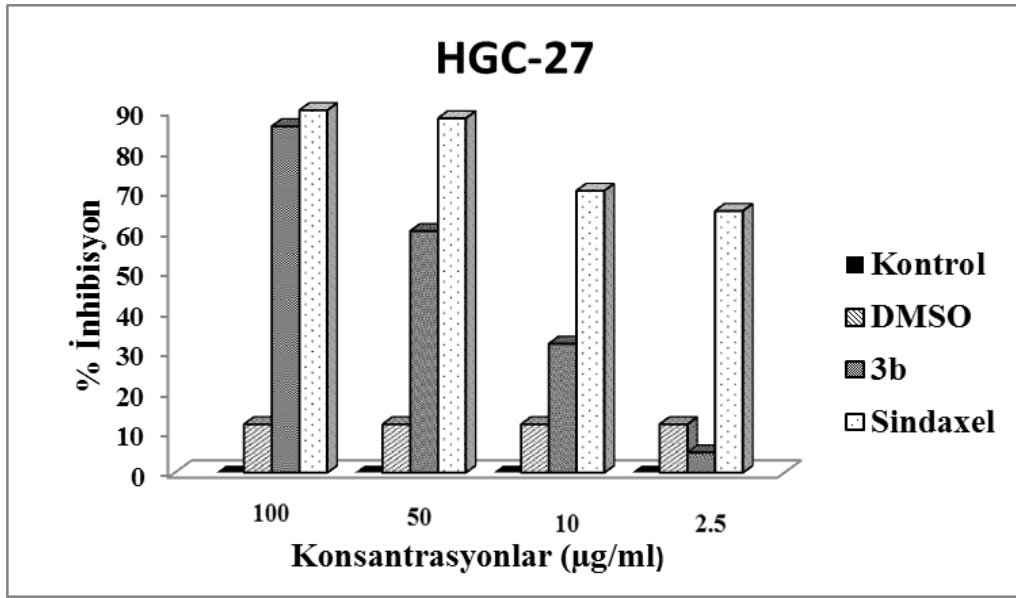
Şekil 4.49: 3a bileşiğın HGC-27 hücreesine karşı antiproliferatif etkisinin incelenmesi

3a bileşiğının standart olarak kullanılan sindaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 3a bileşiğının yüksek dozlarda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.2.4.7 (S)- (+)-2-benzilidin-N-(feniletıl)hidrazinkarbotiyooamıt (3b)

Tablo 4.46: 3b bileşığın HGC-27 hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısinin yüzde (%) inhibisyon sonuçları

Konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Kontrol	DMSO	3b	Sındaxel
100	0	12	86	90
50	0	12	60	88
10	0	12	32	70
2.5	0	12	5	65



Şekil 4.50: 3b bileşığın HGC-27 hücreсіne karşı antıprolıferatıf etkısinin incelenmesi

3b bileşığının standart olarak kullanılan sındaxele karşı düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Negatif kontrol olarak kullanılan DMSO'nun en yüksek dozda bile (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), önemli ölçüde aktiviteye sahip olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak 3b bileşığının yüksek dozlarda antıprolıferatıf aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.3. Modelleme Bulguları

4.3.1. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Bu çalışmada, yapı-aktivite ilişkileri (SAR) çalışmaları temelinde, yeni kiral ilaç etken maddesi olan **17b** bileşiğinin, HGC-27 hücre dizisine karşı antiproliferatif etki mekanizmasını açıklamak amacı ile; Discovery Studio (DS) 3.5. programı kullanılarak öncelikle farmakofor haritası belirlenmiştir. Bu nedenle ilk olarak, kiral tiyosemikarbazon türevleri (**3a-17a**, **3b-17b**) çizilmiş ve konjuge grandyan algoritması ile minimizasyonları yapılmıştır. Bu aşamadan sonra, konformasyon analizi yapılarak her bir bileşik yapısı için en kararlı konformasyon tayin edilmiştir, Tablo 29.

4.3.2. Farmakofor Çalışmaları

17b bileşiği, HGC-27 hücre dizisine karşı sentezlenen diğer bileşiklerden ve referans ilaç olan sindaxel'den daha etkili olmasının, atomik seviyede aydınlatılmak için bu bileşiğin farmakofor modelleme çalışmalarını yapılmıştır. Bu çalışmada farmakofor modelleme metodu olan HipHop yöntemi kullanılmıştır. Bu metot ile aktif molekülün kimyasal özelliklerinin ele alınan diğer bileşik yapıları ve referans bileşiğe karşı üç boyutlu uzay sistemi içindeki durumunu ifade etmektedir.

BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ

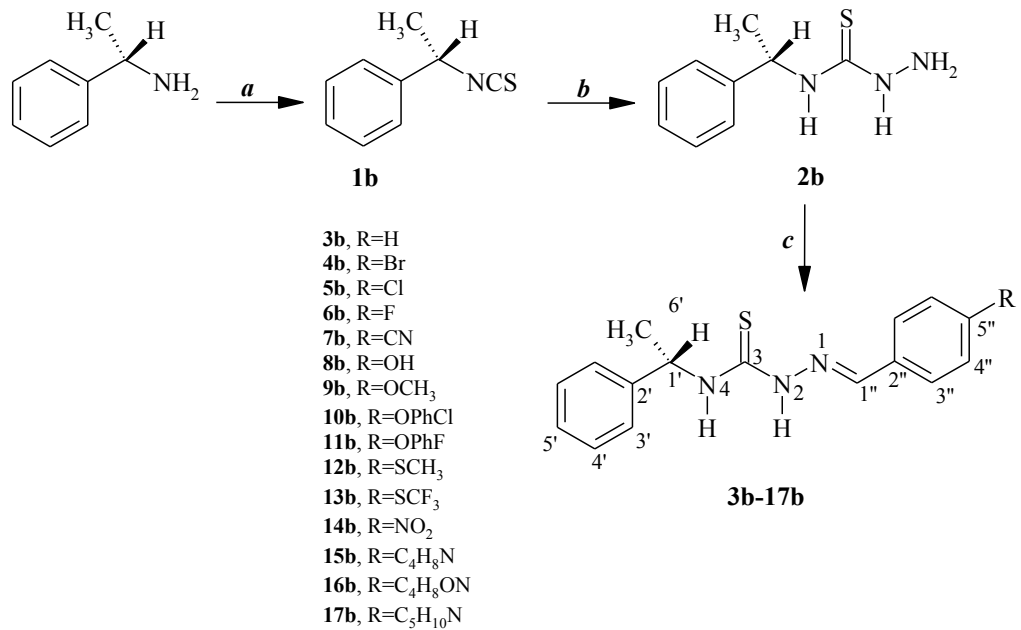
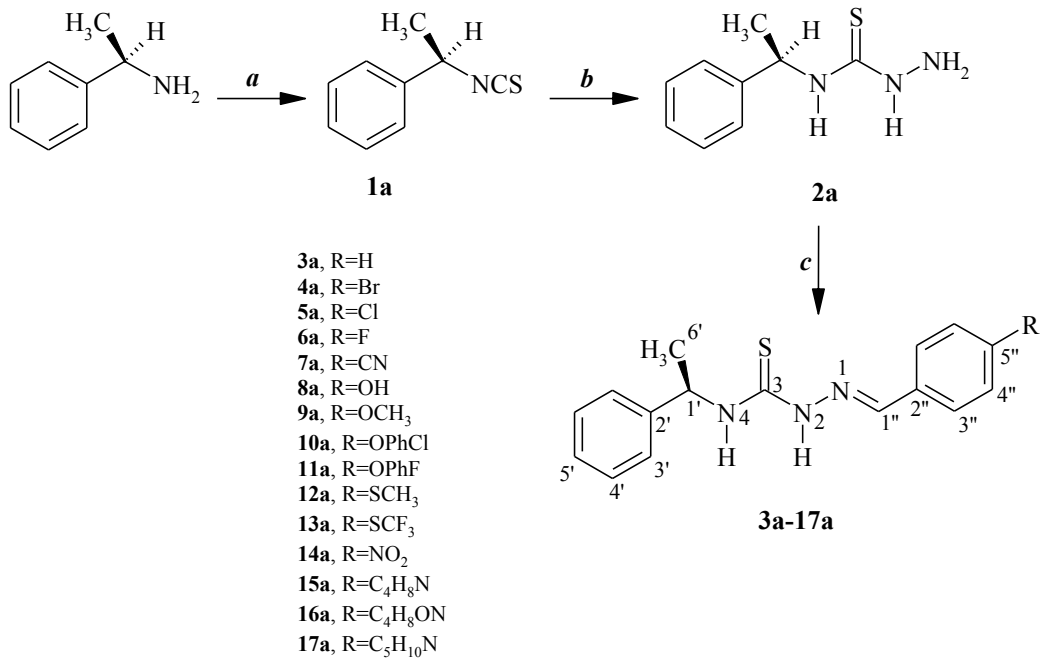
Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak seçilen α -metilbenzilamin bileşiğinin her iki enantiyomerinden çıkılarak 30 yeni kiral tiyosemikarbazon türevi sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları elemental analiz (CHNS), UV-Vis, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HETCOR ve kütle spektroskopisi teknikleri ile aydınlatıldı. Spektroskopik analizler sonucu maddelerin saflığı ve yapılarının doğruluğu gösterildi. Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri dört farklı kanser hücre (MCF-7, A549, HELA, HGC-27) dizisinde incelendi ve yapı aktivite ilişkileri moleküler modelleme yöntemleri kullanılarak belirlendi.

5.1. Bileşiklerin sentezi

Sentezlenen bileşiklerin sentez şeması ve fonksiyonel grupları **Şema 5.1**'de verilmiştir. Yapılan literatür çalışmalarına göre tiyosemikarbazon türevlerinin tamamı orijinaldir. Sentezlenen bileşiklerin yapısı ve UIPAC isimleri **Tablo 5.1**'de verilmiştir.

Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan ve her iki enantiyomeri satın alınan α -metilbenzilamin oda sıcaklığında CHCl_3 içerisinde bazik ortamda tiyofosgenle muamele edilerek izotiyosiyanat türevlerine (**1a** ve **1b**) dönüştürüldü.

Elde edilen enantiyomerik izotiyosiyanat türevleri oda sıcaklığında dietileter içerisinde hidrazinmonohidratla muamele edilerek kiral tiyosemikarbazit türevlerine (**2a** ve **2b**) dönüştürüldü. Son basamakta kiral tiyosemikarbazitler metanollü ortamda 4-süstitübenzaldehytlerle geri soğutucu altında kaynatılarak her iki enantiyomerik formda bulunan tiyosemikarbazon türevlerine (**3a-17a** ve **3b-17b**) dönüştürüldü.

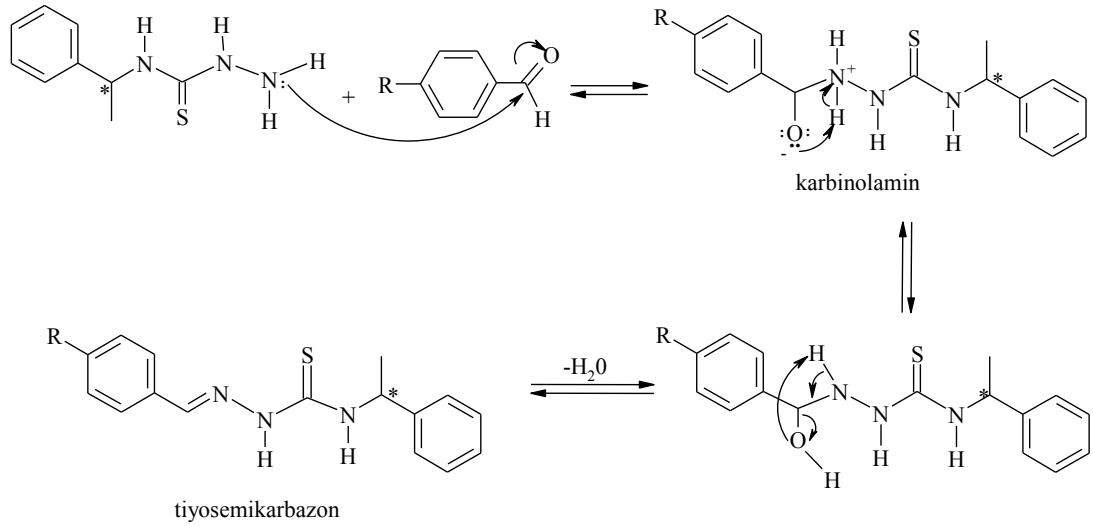


Reaksiyon Koşulları: (a) CSCI₂, NaOH/su, CHCl₃, os, 24 h; (b) NH₂NH₂.H₂O (98%), Et₂O, os, 24h; (c) 4-substituebenzaldehitler, CH₃OH, reflux, 10-12 s.

Şema 5.1. Kiral tiyosemikarbazon türevlerinin sentez şeması

Çalışma kapsamında gerçekleştirilen tüm reaksiyonların mekanizması incelendiğinde, kiral merkeze herhangi bir atak olmadığı için stereomerkezin konfigürasyonu korunmaktadır. Bu durumda başlangıçta homokiral bileşiklerden çıktığında sonuç ürünü her iki enantiyomerik formda sentezlenmiş olmaktadır.

Tiyosemikarbazon türevlerinin sentez reaksiyonlarının mekanizması incelendiğinde, tiyosemikarbazit yapısında bulunan uçtaki azot atomunun diğer azot atomlarına göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için aldehitin karbonil karbonuna saldırı buradan gerçekleşmektedir. Reaksiyon ortamında oluşan kararsız ara ürün karbinolamin ara ürününün kendi içerisinde proton transferi sonucunda yeniden düzenlenmesi ve su çıkışıyla tiyosemikarbazon türevleri oluşmaktadır.

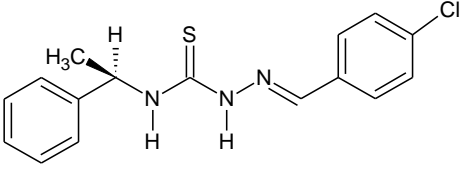
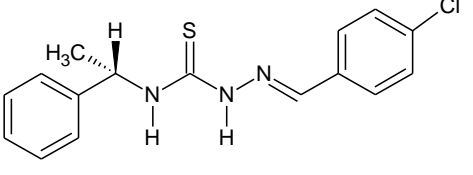
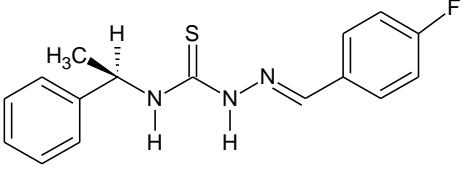
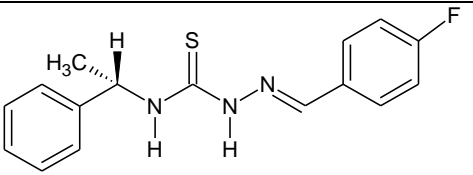


Şekil 5.1. Kiral Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentez Reaksiyonlarının Mekanizması

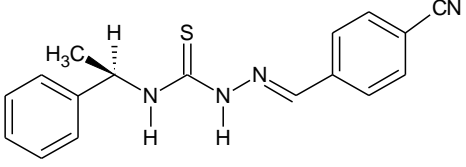
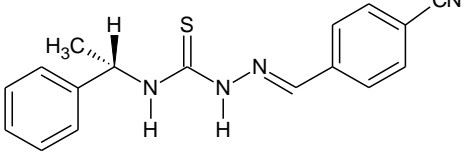
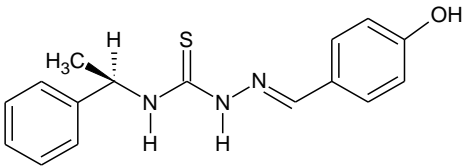
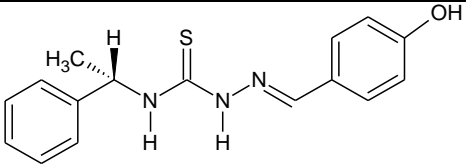
Tablo 5.1: Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
3a		(<i>R</i>)-(-)-2-benzilidin- <i>N</i> -feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	72
3b		(<i>S</i>)-(+)-2-benzilidin- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	75
4a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-bromobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	87
4b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-bromobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	83

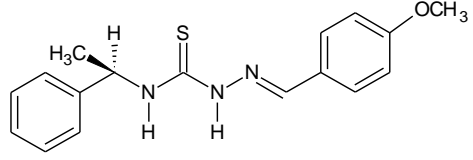
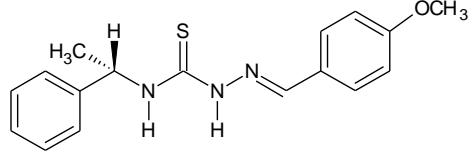
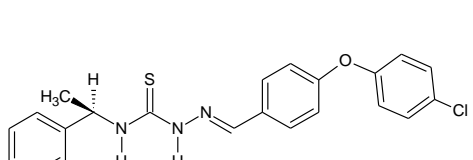
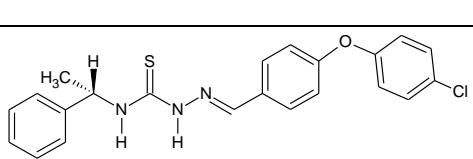
Tablo 5.1 (Devamı) : Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
5a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-klorobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid	Beyaz	75
5b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-klorobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid	Beyaz	81
6a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-florobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid	Beyaz	71
6b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-florobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid	Beyaz	77

Tablo 5.1 (Devamı) : Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
7a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-siyanobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	72
7b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-siyanobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Beyaz	81
8a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-hidroksibenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	87
8b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-hidroksibenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	87

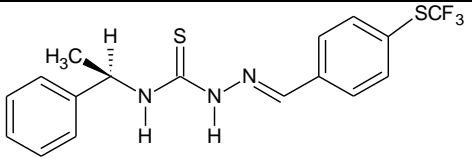
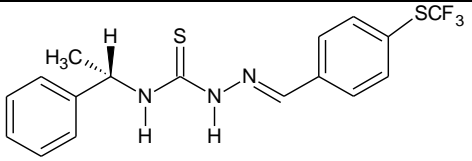
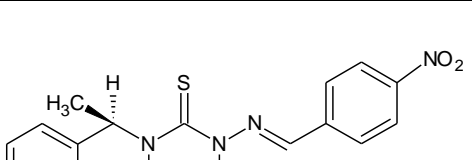
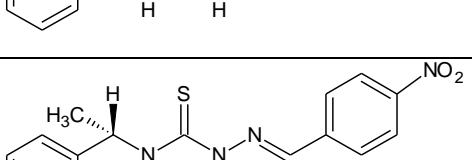
Tablo 5.1 (Devamı) : Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
9a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-metoksisibenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamıt	Beyaz	75
9b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-metoksibenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamıt	Beyaz	77
10a		(<i>R</i>)-(-)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletıl) hidrazinkarbotiyoamıt	Sarı	70
10b		(<i>S</i>)-(+)-2-[4-(4-klorofenoksi)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletıl) hidrazinkarbotiyoamıt	Sarı	85

Tablo 5.1 (Devamı) : Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
11a		(R)-(-)-2-[4-(4-florofenoksi)benzilidin]-N-(1-feniletıl) hidrazinkarbotiyoamıt	Sarı	74
11b		(S)-(+)-2-[4-(4-florofenoksi)benzilidin]-N-(1-feniletıl) hidrazinkarbotiyoamıt	Sarı	87
12a		(R)-(-)-2-(4-metiltiyobenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamıt	Sarı	77
12b		(S)-(+)-2-(4-metiltiyobenzilidin)-N-(1-feniletıl)hidrazinkarbotiyoamıt	Sarı	81

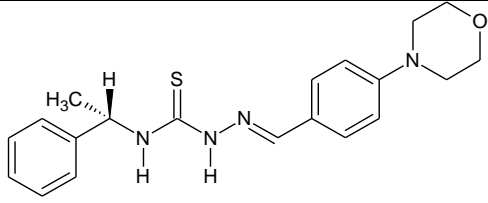
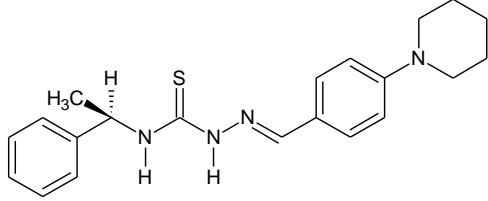
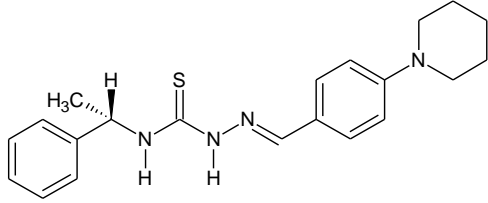
Tablo 5.1 (Devamı) : Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
13a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Beyaz	76
13b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-triflorometiltiyobenzilidin)- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	80
14a		(<i>R</i>)-(-)-2-(4-nitrobenzilidin)- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	84
14b		(<i>S</i>)-(+)-2-(4-nitrobenzilidin)- <i>N</i> -(feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	74

Tablo 5.1 (Devamı) : Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
15a		(R)-(-)-2-[(4-pirolidin-1-il)benzilidin)--N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Kahverengi	77
15b		(S)-(+)-2-[(4-pirolidin-1-il)benzilidin)--N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Kahverengi	74
16a		(R)-(-)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin)--N-(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamit	Sarı	69

Tablo 5.1 (Devamı) : Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı, renk, % verim

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Renk	Verim %
16b		(<i>S</i>)-(+)-2-[(4-morfolin-4-il)benzilidin]- <i>N</i> -(1-feniletil)hidrazinkarbotiyoamid	Sarı	80
17a		(<i>R</i>)-(-)-2-[(4-piperidin-1-yl)benzylidene]- <i>N</i> -(1-phenylethyl)hidrazinecarbothioamid	Sarı	69
17b		(<i>S</i>)-(+)-2-[(4-piperidin-1-yl)benzylidene]- <i>N</i> -(1-phenylethyl)hidrazinecarbothioamid	Sarı	72

5.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının İncelenmesi

Bu çalışmada sentezlenen tüm kiral tiyosemikarbazon türevlerinin UV-Vis spektrumları DMSO içerisinde çözülerek 190-1100 nm aralığında tarama yapılarak kaydedilmiştir. UV-Vis spektrumları incelendiğinde genel olarak tüm tiyosemikarbazon türevlerinde üç absorpsiyon bandı gözlenmiştir. 334- 380 nm aralığında görülen bant tiyokarboksiamit grubuna ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan karakteristik R bantlarıdır. 320-365 nm ve 225-260 nm aralığında görülen bantlar sırasıyla fenil halkasının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan B bantları ve azometin azotunun $n \rightarrow \sigma^*$ geçişi ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan K bantlarıdır.

5.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumlarının İncelenmesi

Sentezlenen kiral tiyosemikarbazon türevlerine ait karakteristik IR bantları **Tablo 5.2'** de verilmiştir. Cowley vd.(2002) ve Latheef vd. (2008) yaptıkları çalışmalarda tiyosemikarbazon yapısında bulunan C=N, C=S ve N-H gerilme titreşim bantlarının tiyosemikarbazonlar için karakteristik olduğunu bildirmişlerdir. Literatür bilgileri ışığında moleküllerde bulunan iki adet N-H bağına ait gerilme bandlarının 3295-3304 cm^{-1} ve 3309-3372 cm^{-1} aralığında bulunması ve 2500-2600 cm^{-1} aralığında S-H gerilme bandının görülmemesi sentezlenen bileşiklerin katı halde tiyon formunda olduğunun kanıtıdır (Karaküçük-İyidoğan vd., 2011). Literatür verilerine uygun olarak tiyosemikarbazon iskeletinde bulunan ve tiyosemikarbazon türevlerinin oluşumunun en büyük kanıtı olan azometin (C=N) grubuna ait gerilme titreşim bandının sentezlenen bileşiklerde 1591-1609 cm^{-1} aralığında değiştiği görülmektedir (Karaküçük-İyidoğan vd., 2013; Cowley vd., 2002). Son olarak tiyosemikarbazon türevlerinin yapısında bulunan C=S gerilme titreşim bantları, tiyoamit grubunun varlığını işaret etmekle birlikte molekülün tiyon formunda olduğunun diğer bir kanıtıdır. 1200-1238 cm^{-1} aralığındaki bant literatür verilen değerlerle uyum içerisindedir (Latheef vd., 2008).

Tablo 5.2: Tiyosemikarbazonların[**3a-17a**, **3b-17b**] IR verileri

Bileşik	ν (C=N)imin	ν (C=S)	ν (N-H)
3a	1601	1205	3309-3187
3b	1601	1203	3309-3183
4a	1593	1209	3356- 3141
4b	1591	1208	3356-3145
5a	1596	1205	3359-3142
5b	1595	1205	3359-3139
6a	1600	1204	3339-3172
6b	1601	1203	3339-3167
7a	1596	1214	3369-3139
7b	1595	1206	3370-3139
8a	1605	1200	3359-3151
8b	1605	1201	3360- 3151
9a	1605	1201	3361- 3149
9b	1609	1200	3361-3149
10a	1602	1207	3350-3155
10b	1605	1207	3350-3157
11a	1601	1237	3356-3158
11b	1604	1236	3350-3156
12a	1593	1238	3350-3153
12b	1593	1238	3350-3151
13a	1600	1235	3360-3141
13b	1600	1235	3360-3141
14a	1599	1205	3355-3107
14b	1600	1205	3339-3167
15a	1597	1200	3361-3124
15b	1599	1200	3357-3131
16a	1599	1225	3348-3143
16b	1600	1226	3348-3136
17a	1599	1221	3371-3196
17b	1599	1222	3372-3195

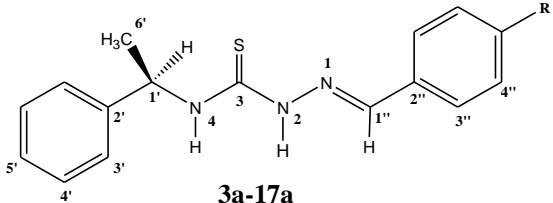
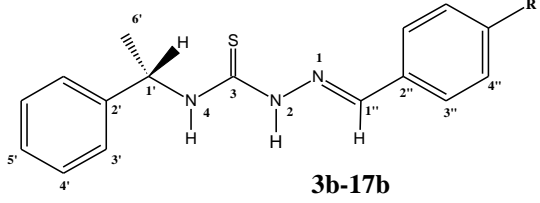
5.1.3. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumlarının İncelenmesi

Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan kiral izotiyosiyanat türevleri (**1a-1b**) ve kiral tiyosemikarbazit türevleri (**2a-2b**) orijinal olmadığı için ¹H NMR spektrumları alınmamıştır. Sentezlenen tüm kiral tiyosemikarbazon türevlerinin (**3a-17a, 3b-17b**) ¹H NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak kaydedilmiş ve bulgular kısmında verilmiştir.

Elde edilen ¹H NMR spektrum verileri **Tablo 5.3**' de verilmiştir. Buna göre kiral tiyosemikarbazitte bulunan ve geniş singlet olarak görülen yaklaşık δ 4.76 ppm deki -NH₂ protonlarına ait pik ile sübsitüebenzaldehitin yapısında bulunan aldehit protonuna ait piklerin gözlenmemesi reaksiyonun gerçekleştiğinin kanıtıdır (Karaküçük-İyidoğan vd., 2013). Ayrıca δ 8.24-8.40 ppm arasında azometin (HC=N) protonuna ait sigletlerin gözlenmesi tiyosemikarbazon türevlerinin elde edildiğinin bir göstergesidir.

Buna ilaveten literatür bilgilerine dayanarak sübsitüe tiyosemikarbazon iskeletinde bulunan ve tiyoamit grubuna bağlı N-H protonu (H-2) δ 11.27-11.86 ppm aralığında singlet olarak rezonans olmaktadır. Yapıda bulunan kiral karbona komşu azot atomuna bağlı proton (H-4) ise δ 8.33-8.89 ppm aralığında dublet ($J=8.8-9.2$ Hz) olarak rezonans olmaktadır (Cowley vd., 2002).

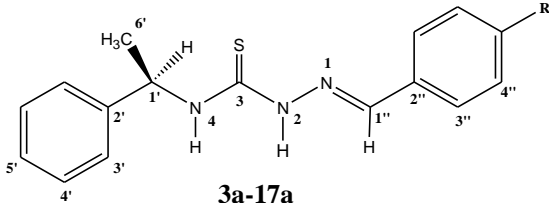
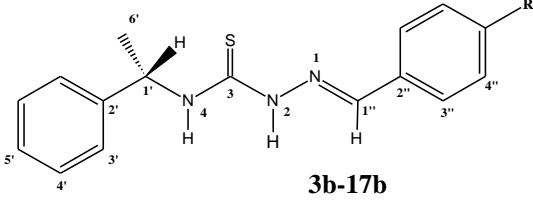
Tablo 5.3: Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

 3a-17a		 3b-17b									
Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
3a	-H	11.58 (<i>s</i>)	8.62 (d) <i>J</i> =9.2 Hz	5.76 (p)	7.43-7.45 (m)	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.58 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.12 (<i>s</i>)	7.84 (dd) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	7.43-7.45 (m)
3b	-H	11.58 (<i>S</i>)	8.62 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.42-7.45 (m)	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.58 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.11 (<i>s</i>)	7.83 (dd) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	7.42-7.45 (m)
4a	-Br	11.61 (<i>S</i>)	8.69 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =8.8Hz	7.36 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.07 (<i>s</i>)	7.80 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.62 (d) <i>J</i> =8.4Hz
4b	-Br	11.62 (<i>S</i>)	8.70 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.76 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =8.8Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.07 (<i>s</i>)	7.81 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.62 (d) <i>J</i> =8.4Hz

Tablo 5.3 (Devamı): Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

 3a-17a		 3b-17b									
Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
5a	-Cl	11.61 (<i>s</i>)	8.69 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =7.2Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.08 (<i>s</i>)	7.87 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.49 (d) <i>J</i> =8.8Hz
5b	-Cl	11.63 (<i>s</i>)	8.71 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.76 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =7.2Hz	7.36 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.26 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.09 (<i>s</i>)	7.87 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.48 (d) <i>J</i> =8.8Hz
6a	-F	11.58 (<i>s</i>)	8.67 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.75 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =7.2Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =6.8 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.09 (<i>s</i>)	7.87 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.91 (d) <i>J</i> =8.8Hz
6b	-F	11.56 (<i>s</i>)	8.64 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (m)	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.10 (<i>s</i>)	7.25 (m)	7.91 (d) <i>J</i> =8.4Hz

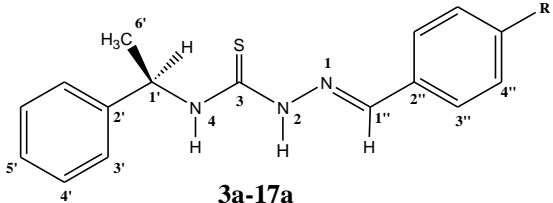
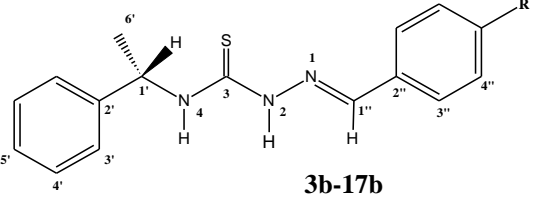
Tablo 5.3 (Devamı): Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

 3a-17a		 3b-17b									
Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
7a	-CN	11.73 (<i>s</i>)	8.75 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.76 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.59 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.14 (<i>s</i>)	8.04 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.87 (d) <i>J</i> =8.4Hz
7b	-CN	11.73 (<i>s</i>)	8.76(d) <i>J</i> =8.8Hz	5.77 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.58 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.14 (<i>s</i>)	7.88 (d) <i>J</i> =8.0Hz	8.05 (d) <i>J</i> =7.6Hz
8a	-OH	11.39 (<i>s</i>)	8.47 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.73 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.26 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.56 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.01 (<i>s</i>)	8.04 (d) <i>J</i> =8.0Hz	6.81 (d) <i>J</i> =8.8Hz
8b	-OH	11.40 (<i>s</i>)	8.47 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.73 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.26 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.56 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.01 (<i>s</i>)	7.65 (d) <i>J</i> =8.4Hz	6.82 (d) <i>J</i> =8.8Hz

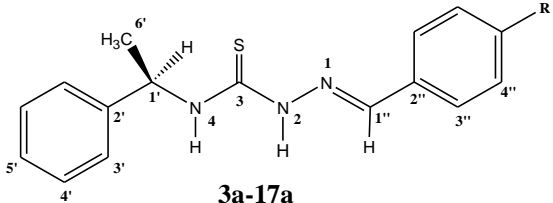
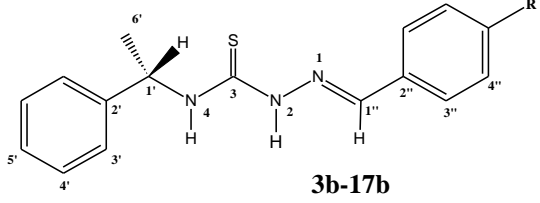
Tablo 5.3 (Devamı): Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
9a	-OCH ₃	11.46 (<i>s</i>)	8.47 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.74 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.05 (<i>s</i>)	7.77 (d) <i>J</i> =8.8Hz	6.99 (d) <i>J</i> =8.8Hz
9b	-OCH ₃	11.46 (<i>s</i>)	8.54 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.74 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.06 (<i>s</i>)	7.77 (d) <i>J</i> =8.8Hz	6.99 (d) <i>J</i> =8.8Hz
10a	-OPhCl	11.50 (<i>s</i>)	8.52 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.34 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.10 (<i>s</i>)	7.84 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.01 (d) <i>J</i> =8.8Hz
10b	-OPhCl	11.50 (<i>s</i>)	8.53 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.09 (<i>s</i>)	7.84 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.01 (d) <i>J</i> =8.8Hz

Tablo 5.3 (Devamı): Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

 3a-17a		 3b-17b									
Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
11a	-OPhF	11.51 (<i>s</i>)	8.55 d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.11 (<i>s</i>)	7.46 (d) <i>J</i> =8.8Hz	7.86 (d) <i>J</i> =8.8Hz
11b	-OPhF	11.53 (<i>s</i>)	8.58 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.10 (<i>s</i>)	7.46 (d) <i>J</i> =8.8Hz	7.87 (d) <i>J</i> =8.8Hz
12a	-SCH ₃	11.53 (<i>s</i>)	8.62 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.76 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.06 (<i>s</i>)	7.81 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.28 (d) <i>J</i> =8.0Hz
12b	SCH ₃	11.54 (<i>s</i>)	8.60 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.76 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.24 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.05 (<i>s</i>)	7.80 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.29 (d) <i>J</i> =8.0Hz

Tablo 5.3 (Devamı): Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

 3a-17a		 3b-17b									
Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
13a	-SCF ₃	11.69 (<i>s</i>)	8.71 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.2Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	1.58 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.14 (<i>s</i>)	7.99 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.75 (d) <i>J</i> =8.0Hz
13b	-SCF ₃	11.70 (<i>s</i>)	8.74 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.75 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	1.58 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.14 (<i>s</i>)	7.99 (d) <i>J</i> =8.4Hz	7.75 (d) <i>J</i> =8.4Hz
14a	-NO ₂	11.86 (<i>s</i>)	8.89 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.77 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =8.0Hz	7.36 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.59 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.19 (<i>s</i>)	8.25 (d) <i>J</i> =8.4Hz	8.12 (d) <i>J</i> =8.8Hz
14b	-NO ₂	11.84 (<i>s</i>)	8.88 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.77 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.59 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.18 (<i>s</i>)	8.26 (d) <i>J</i> =8.4Hz	8.12 (d) <i>J</i> =8.0Hz

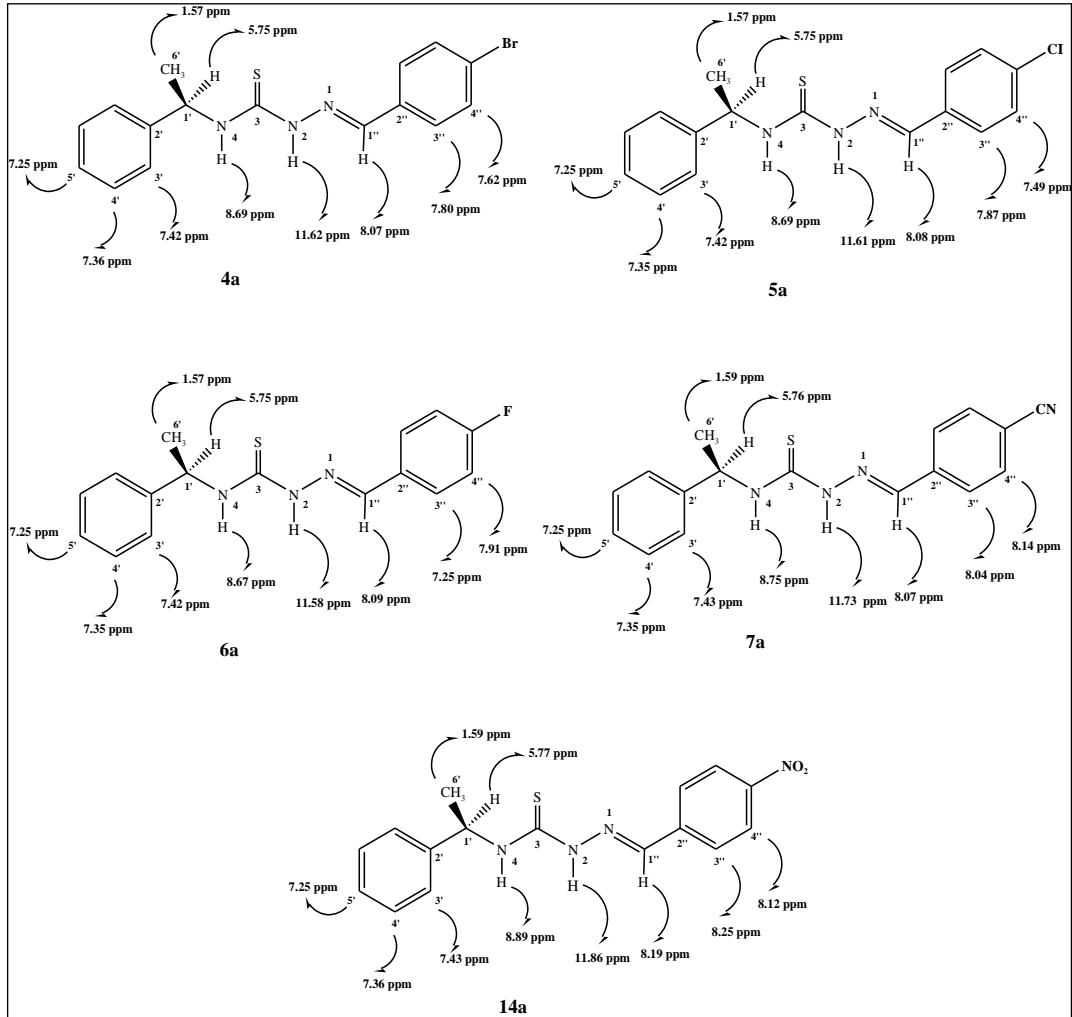
Tablo 5.3 (Devamı): Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
15a	-C ₄ H ₈ N	11.27 (<i>s</i>)	8.34 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.72 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	7.99 (<i>s</i>)	7.58 (d) <i>J</i> =8.4Hz	6.56 (d) <i>J</i> =8.8Hz
15b	-C ₄ H ₈ N	11.28 (<i>s</i>)	8.33 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.71 (p)	7.42 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.56 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	7.98 (<i>s</i>)	7.58 (d) <i>J</i> =8.4Hz	6.55 (d) <i>J</i> =8.8Hz
16a	-C ₄ H ₈ ON	11.38 (<i>s</i>)	8.46 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.74 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	8.01(<i>s</i>)	7.67 (d) <i>J</i> =8.8Hz	6.96 (d) <i>J</i> =8.8Hz
16b	-C ₄ H ₈ ON	11.38 (<i>s</i>)	8.46 (d) <i>J</i> =8.8Hz	5.74 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.24 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.2 Hz	1.56 (d) <i>J</i> =6.8 Hz	8.01(<i>s</i>)	7.67 (d) <i>J</i> =8.8Hz	6.97 (d) <i>J</i> =8.8Hz

Tablo 5.3 (Devamı): Sentezlenen Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹H NMR Verileri

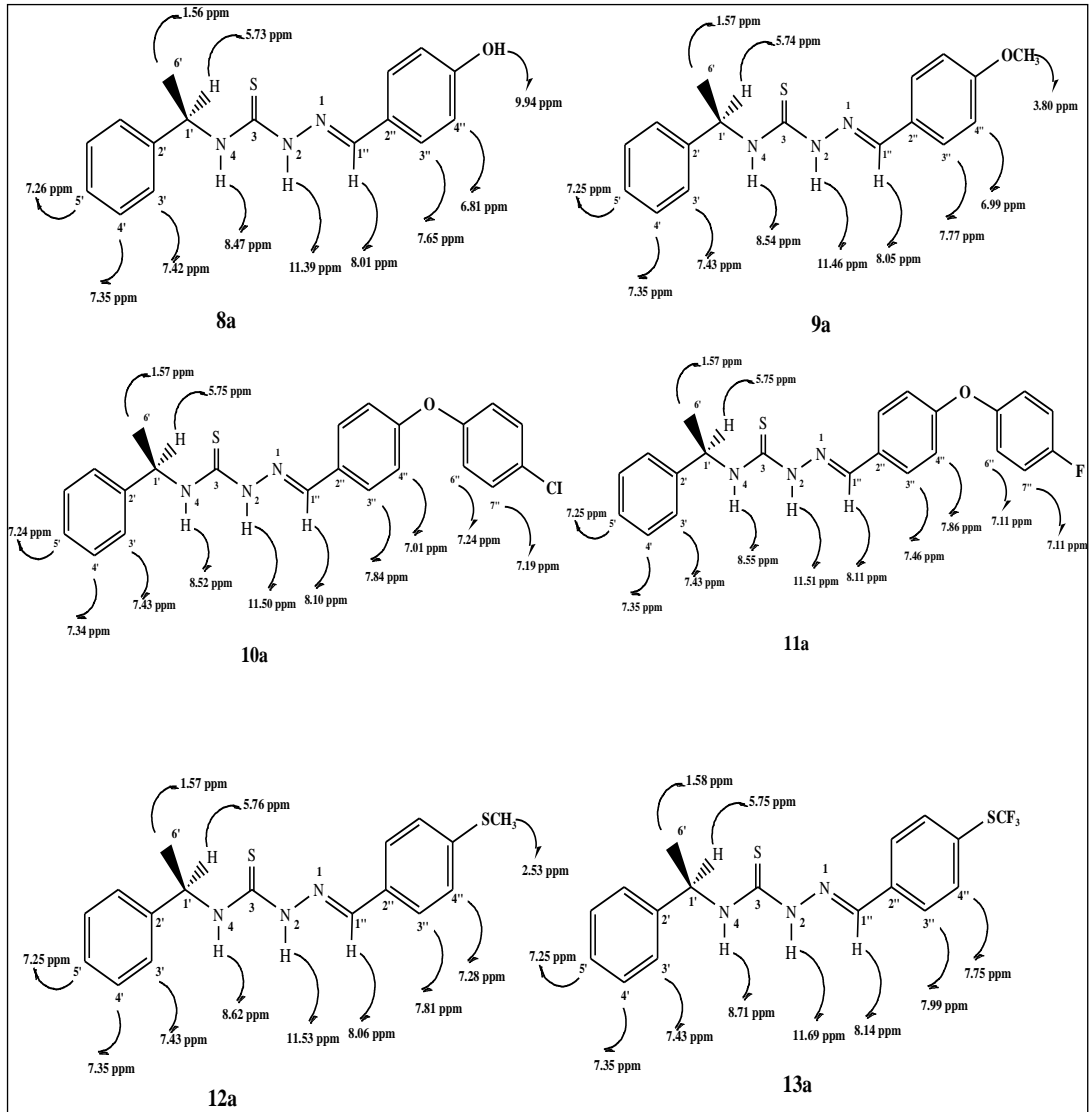
Bileşik	R	H-2	H-4	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-1''	H-3''	H-4''
17a	-C ₅ H ₁₀ N	11.35 (<i>s</i>)	8.42 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.73 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ =6.8, <i>J</i> ₂ = 7.6 Hz	1.57 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	7.99 (<i>s</i>)	7.62 (d) <i>J</i> =8.8Hz	6.93 (d) <i>J</i> =8.8Hz
17b	-C ₅ H ₁₀ N	11.36 (<i>s</i>)	8.42 (d) <i>J</i> =9.2Hz	5.73 (p)	7.43 (d) <i>J</i> =7.6Hz	7.35 (t) <i>J</i> ₁ , <i>J</i> ₂ =7.6 Hz	7.25 (t) <i>J</i> ₁ =6.8, <i>J</i> ₂ = 7.6 Hz	1.56 (d) <i>J</i> =7.2 Hz	7.99 (<i>s</i>)	7.62 (d) <i>J</i> =8.8Hz	6.93 (d) <i>J</i> =8.8Hz

Sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin kiral karbon atomunun bağlı olduğu fenil halkasındaki aromatik bölge açıldığında; N-H bağının bağlandığı noktaya göre fenil halkasının *para* konumundaki proton (H-5') δ 7.25-7.26 ppm de triplet, *meta* konumundaki proton (H-4') δ 7.34-7.36 ppm de triplet ve *orto* konumundaki proton (H-3') δ 7.42-7.43 ppm de dublet ($J= 7.6-8.0$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. *Para* konumunda elektron çekici grupların (-Br, -Cl, -F, -CN ve -NO₂) bulunduğu tiyosemikarbazon türevlerinin (4a-b, 5a-b, 6a-b, 7a-b, 14a-b) ¹H NMR spektrumunda aromatik bölge incelendiğinde; sübstitüente göre *orto* konumundaki protonun (H-4'') beklendiği gibi daha aşağı alana kayarak sırasıyla δ 7.62, 7.49, 7.91, 8.14 ve 8.12 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. Sübstitüentlere göre *meta* konumundaki proton (H-3'') ise δ 7.25-8.25 ppm aralığında rezonans olmaktadır. (Şekil 5.2)



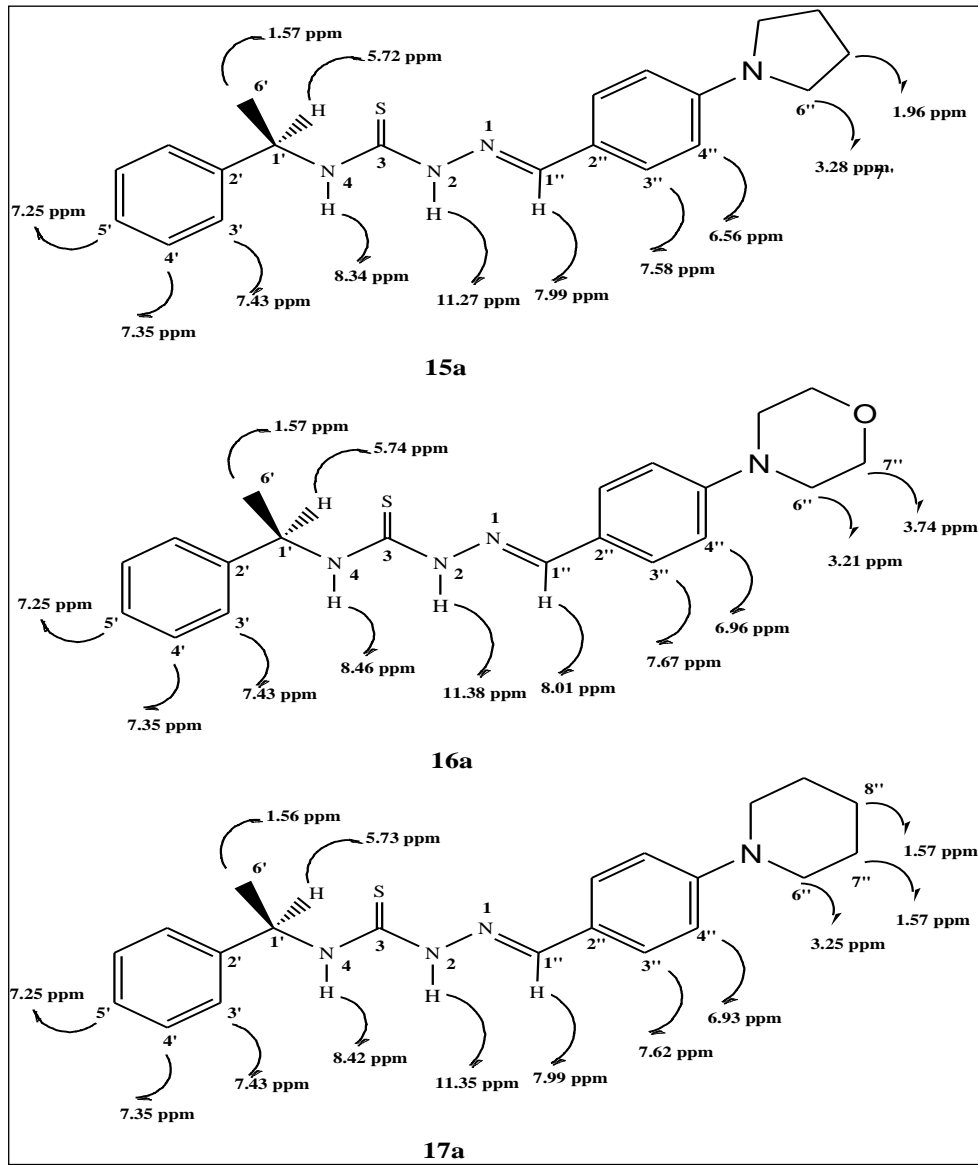
Şekil 5.2: Bileşik [4a,5a,6a,7a,14a] 'nın iskelet yapı üzerinde ¹H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri

Para konumunda elektron verici grupların (-OH, -OCH₃, -OPhF, -OPhCl, -SCH₃, -SCF₃) bulunduğu tiyosemikarbazon türevlerinin (**8a-b**, **9a-b**, **10a-b**, **11a-b**, **12a-b**, **13a-b**) ¹H NMR spektrumunda aromatik bölge incelendiğinde; süstitüente göre *orto* konumundaki protonun (H-4'') beklendiği gibi daha yukarı alana kayarak sırasıyla δ 6.81, 6.99, 7.86, 7.01, 7.28 ve 7.75 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. Süstitüentlere göre *meta* konumundaki proton (H-3'') ise δ 7.46-7.99 ppm aralığında rezonans olmaktadır. (Şekil 5.3)



Şekil 5.3: Bileşik [8a,9a,10a,11a,12a,13a] 'nın iskelet yapı üzerinde ¹H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri

Para konumunda piroolidin, morfolin ve piperidin halkalarının bulunduğu tiyosemikarbazon türevlerinin (**15a-b**, **16a-b**, **17a-b**) ^1H NMR spektrumunda aromatik bölge incelendiğinde; fenil halkasına doğrudan bağlı azot atomu üzerinde ki ortaklanmamış elektron çiftlerinin mezomerik olarak halkaya verilmesinden dolayı sübstitüente göre *orto* konumundaki protonun (H-4'') beklendiği gibi daha yukarı alana kayarak sırasıyla δ 6.56, 6.96 ve 6.93 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. Sübstitüentlere göre *meta* konumundaki proton (H-3'') ise sırasıyla δ 7.58, 7.62 ve 7.67 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Piroolidin, morfolin ve piperidin halkalarının protonları ise beklenildiği gibi alifatik bölgede rezonans olmaktadır. (Şekil 5.4)



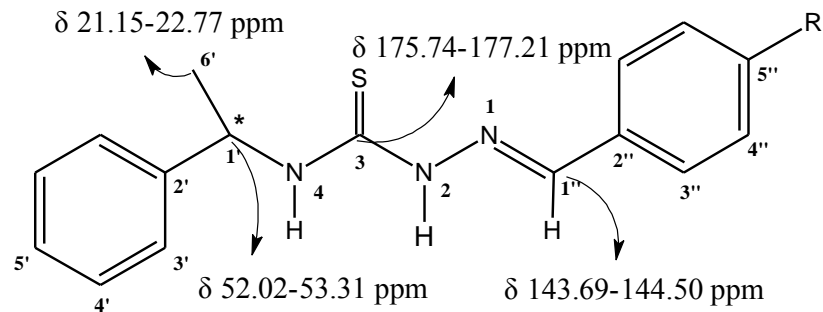
Şekil 5.4: Bileşik [**15a**, **16a**,**17a**] 'nın iskelet yapı üzerinde ^1H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri

Çalışma kapsamında sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin alifatik bölge ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, kiral merkeze bağlı protonun (H-1') δ 5.72-5.77 ppm aralığında pentet olarak rezonans olduğu belirlenmiştir. Yine kiral merkeze bağlı $-\text{CH}_3$ protonları (H-6') δ 1.56-1.59 ppm de dublet ($J= 6.8-7.2$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

5.1.4. Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumlarının İncelenmesi

Bu çalışmada sentezlenen tüm kiral tiyosemikarbazon türevlerinin ^{13}C NMR spektrumları (**3a-17a ve 3b-17b**) 100 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak $\text{DMSO-}d_6$ kullanılarak kaydedilmiş ve spektrumların değerlendirilmesi bulgular kısmında verilmiştir. Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarının tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi ile ilgili literatürlerde verilen değerlerle uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir (Latheef vd., 2008). Tüm tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumunu sonuçları **Tablo**' da verilmiştir.

Buna göre; tiyosemikarbazon oluşumunun ^{13}C NMR spektrumunda en önemli kanıt azometin ($\text{C}=\text{N}$) karbonunun δ 143.69-144.50 ppm aralığında rezonans olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tiyokarboksamit grubuna ait $\text{C}=\text{S}$ karbonunun δ 175.74-177.21 ppm aralığında rezonans olduğu görülmüştür. Aromatik karbonlara ait pikler ise δ 121.68-144.03 ppm aralığında gözlenmekte olup aromatik halkaya bağlı elektron verici veya çekici grupların etkisi ile aşağı yada yukarı alana kaymaktadır. Kiral karbon atomu ($\text{C-1}'$) δ 52.02-53.31 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Stereomerkez bağlı $-\text{CH}_3$ grubunun karbon atomu ise tüm bileşiklerde δ 21.15-22.77 ppm aralığında rezonans olmaktadır. (**Şekil 5.5**)



Şekil 5.5: Genel iskelet yapı üzerinden ^{13}C NMR rezonans karbonların kimyasal kayma değerleri

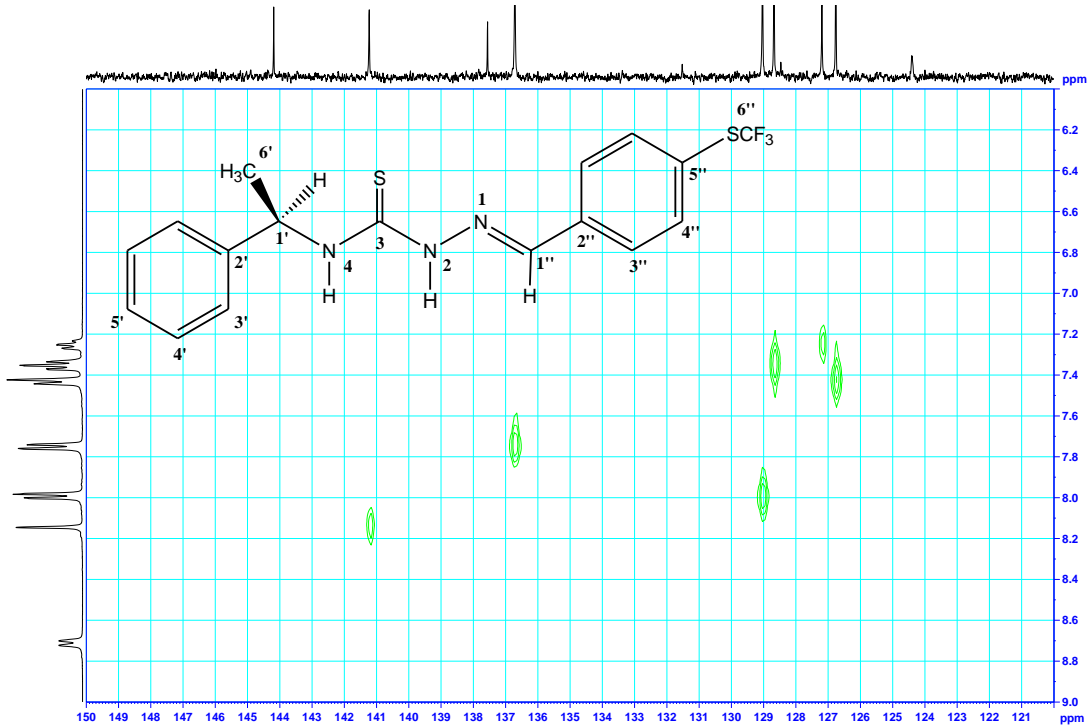
Tablo 5.4. Bileşiklerin [3a-17a, 3b-17b] ¹³C NMR verileri

Bileşik	C=N	ArC	C=S	C-1'	-CH3
3a	144.30	126.79-143.04	176.90	52.88	21.77
3b	144.30	126.79-143.04	176.87	52.87	21.76
4a	144.22	123.57-141.84	176.96	52.91	21.71
4b	144.22	123.57-141.84	176.99	52.92	21.72
5a	144.24	126.77-143.99	176.97	52.90	21.72
5b	144.24	126.77-143.96	176.96	52.89	21.71
6a	144.26	126.75-141.97	176.89	52.89	22.77
6b	144.26	126.74-141.96	176.90	52.89	22.77
7a	144.13	126.76-140.91	177.19	53.01	21.66
7b	144.13	126.76-140.89	177.16	53.00	21.65
8a	143.69	124.75-142.81	175.74	52.03	21.15
8b	143.69	124.76-143.68	176.40	52.02	21.19
9a	144.37	126.77-144.03	176.58	52.79	21.83
9b	144.36	126.77-143.08	176.61	52.75	21.84
10a	144.31	126.77-142.29	176.78	52.84	21.81
10b	144.31	126.77-142.29	176.80	52.84	21.81
11a	144.31	126.77-142.29	176.80	52.83	21.82
11b	144.31	126.77-142.29	176.79	52.84	21.81
12a	144.32	126.78-142.68	176.73	52.85	21.79
12b	144.31	126.78-142.68	176.74	52.85	21.79
13a	144.18	126.76-141.23	177.08	52.95	21.71
13b	144.18	126.75-141.21	177.09	52.95	21.75
14a	144.07	126.76-141.03	177.22	53.04	21.64
14b	144.09	126.76-141.04	177.21	53.04	21.64
15a	144.50	121.68-130.00	176.64	53.31	22.60
15b	144.49	126.80-130.01	176.62	53.30	22.61
16a	144.42	126.78-143.50	176.36	52.75	21.88
16b	144.42	126.78-143.50	176.34	52.75	21.88
17a	144.48	126.76-143.68	176.20	52.72	21.96
17b	144.44	126.78-143.68	176.21	52.71	21.90

5.1.5. Sentezlenen Bileşiklerin HETCOR Spektrumlarının İncelenmesi

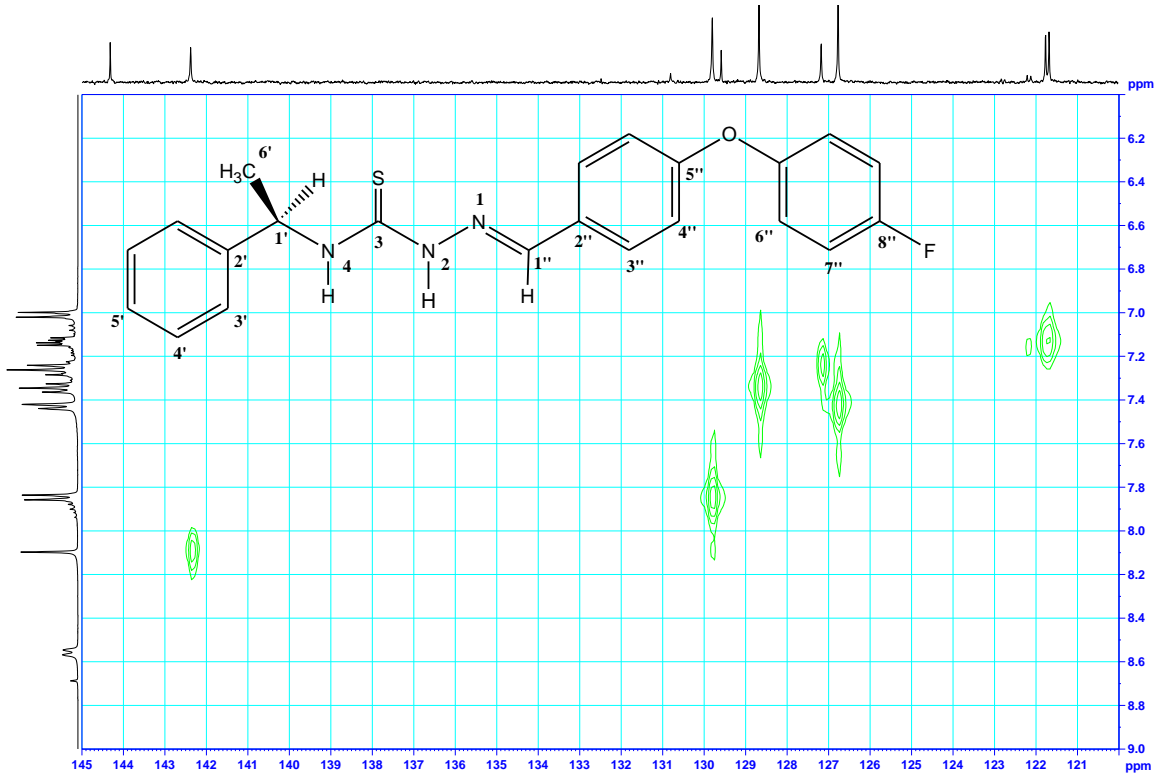
Bu çalışmada sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin yapısını tam olarak belirleyebilmek için seçilen dört adet tiyosemikarbazon türevinin (**11a**, **13a**, **9b** ve **14b**) HETCOR spektrumları alınmıştır.

13a bileşiğinin HETCOR spektrumu incelendiğinde; kiral karbonun bağlı olduğu fenil halkasında, kiral karbona göre *orto* konumundaki karbon atomları (C-5') 127.19 ppm de rezonans olurken buna bağlı protonun 7.25 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. *Meta* konumundaki karbon atomları (C-4') 128.67 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.35 ppm de rezonans olmaktadır. *Para* konumundaki karbon atomları (C-3') 126.75 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.43 ppm de rezonans olmaktadır. SCF₃ grubunun bağlı olduğu fenil halkası incelendiğinde; SCF₃ grubuna göre *orto* konumundaki protonlar (H-4'') 7.75 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 136.70 ppm de rezonans olmaktadır. SCF₃ grubuna göre *meta* konumundaki protonlar (H-3'') ise 7.99 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 129.03 ppm de rezonans olmaktadır. Son olarak azometin karbonu (C-1'') 141.22 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton ise 8.14 ppm de rezonans olmaktadır. (Şekil 5.6)



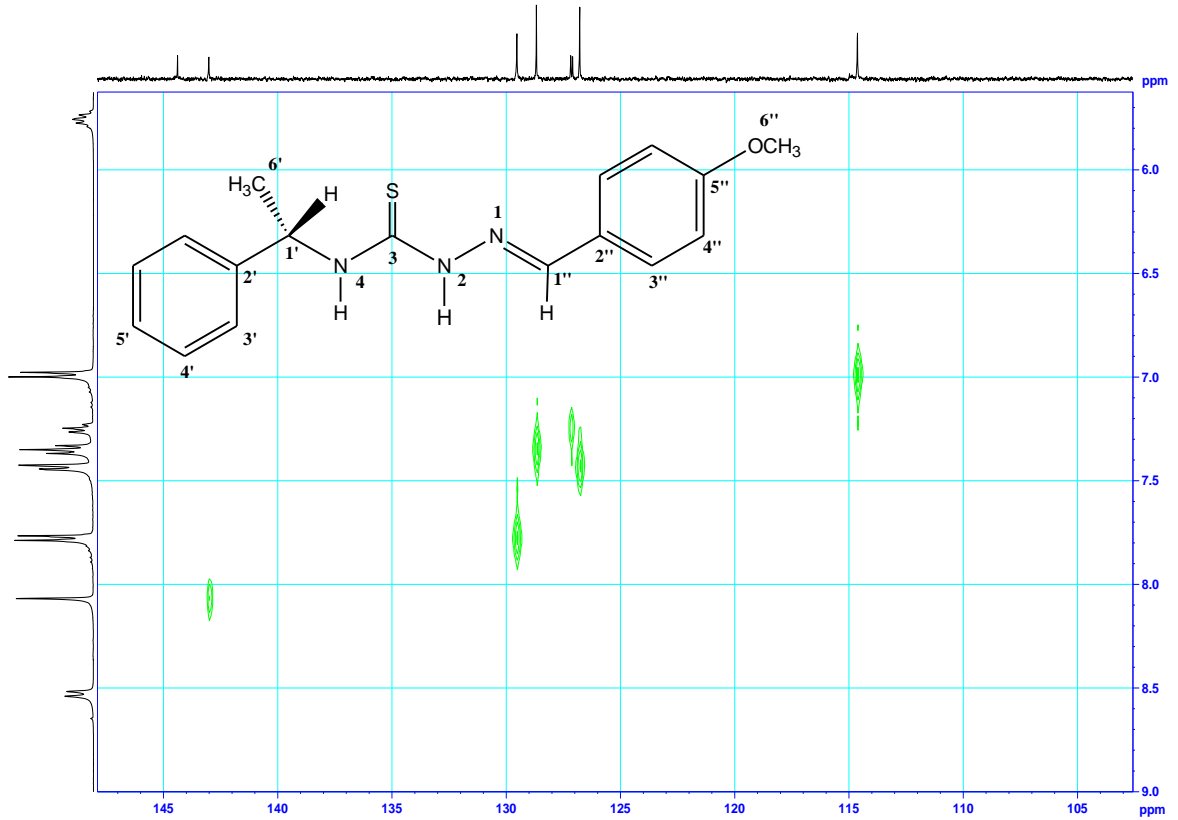
Şekil 5.6: Bileşik (**13a**)' nin HETCOR spektrumu

11a bileşiminin HETCOR spektrumu incelendiğinde; kiral karbonun bağlı olduğu fenil halkasında, kiral karbona göre *orto* konumundaki karbon atomları ve flora göre *meta* konumunda ki protonlar 7.25 (C-5' ve C-6'') 127.18 ppm de rezonans olurken buna bağlı protonun 7.25 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. *Meta* konumundaki karbon atomları (C-4') 128.82 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.35 ppm de rezonans olmaktadır. *Para* konumundaki karbon atomları (C-3') 128.22 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.43 ppm de rezonans olmaktadır. Floro fenoksi grubunun bağlı olduğu fenil halkası incelendiğinde; -OPhF grubuna göre *orto* konumundaki protonlar (H-4'') 7.00 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 119.02 ppm de rezonans olmaktadır. -OPhF grubuna göre *meta* konumundaki protonlar (H-3'') ise 7.86 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 129.86 ppm de rezonans olmaktadır. -OPhF grubundaki floro göre *orta* konumundaki protonlar (H-7'') 7.11 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomu 121.23 ppm de rezonans olmaktadır. Son olarak azometin karbonu (C-1'') 144.31 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton ise 8.11 ppm de rezonans olmaktadır. (Şekil 5.7)



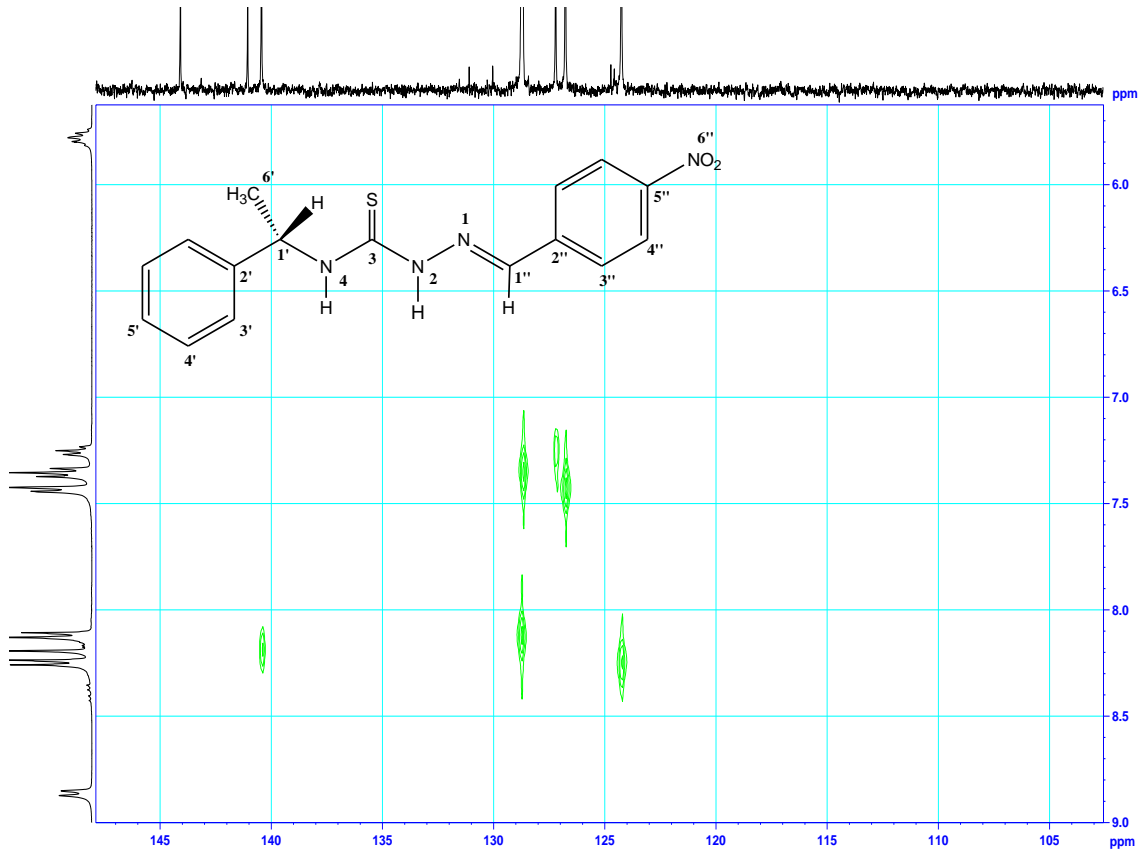
Şekil 5.7 : Bileşik (11a)' nin HECTOR spektrumu

9b bileşiğinin HETCOR spektrumu incelendiğinde; kiral karbonun bağlı olduğu fenil halkasında, kiral karbona göre *orto* konumundaki karbon atomları (C-5') 127.17 ppm de rezonans olurken buna bağlı protonun 7.25 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. *Meta* konumundaki karbon atomları (C-4') 128.67 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.35 ppm de rezonans olmaktadır. *Para* konumundaki karbon atomları (C-3') 126.78 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.43 ppm de rezonans olmaktadır. -OCH₃ grubunun bağlı olduğu fenil halkası incelendiğinde; -OCH₃ grubuna göre *orto* konumundaki protonlar (H-4'') 7.75 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 129.53 ppm de rezonans olmaktadır. -OCH₃ grubuna göre *meta* konumundaki protonlar (H-3'') ise 7.77 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 129.53 ppm de rezonans olmaktadır. Son olarak azometin karbonu (C-1'') 143.01 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton ise 8.06 ppm de rezonans olmaktadır. (Şekil 5.8)



Şekil 5.8: Bileşik (**9b**)' nin HECTOR spektrumu

14b bileşiminin HETCOR spektrumu incelendiğinde; kiral karbonun bağlı olduğu fenil halkasında, kiral karbona göre *orto* konumundaki karbon atomları (C-5') 127.21 ppm de rezonans olurken buna bağlı protonun 7.25 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. *Meta* konumundaki karbon atomları (C-4') 128.68 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.35 ppm de rezonans olmaktadır. *Para* konumundaki karbon atomları (C-3') 126.76 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton 7.42 ppm de rezonans olmaktadır. -NO₂ grubunun bağlı olduğu fenil halkası incelendiğinde; -NO₂ grubuna göre *orto* konumundaki protonlar (H-4'') 8.12 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 128.75 ppm de rezonans olmaktadır. -NO₂ grubuna göre *meta* konumundaki protonlar (H-3'') ise 8.26 ppm de rezonans olurken bu protonların bağlı olduğu karbon atomları 126.76 ppm de rezonans olmaktadır. Son olarak azometin karbonu (C-1'') 140.43 ppm de rezonans olurken buna bağlı proton ise 8.13 ppm de rezonans olmaktadır. (Şekil 5.9)

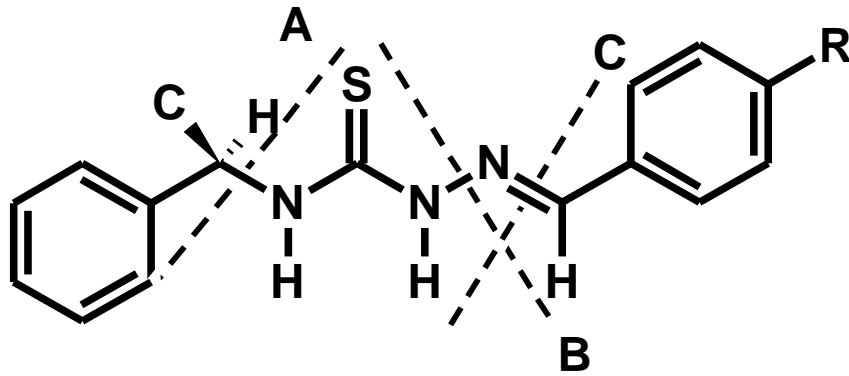


Şekil 5.9 : Bileşik (14b)' nin HECTOR spektrumu

5.1.6. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının İncelenmesi

Çalışma kapsamında sentezlenen kiral tiyosemikarbazon türevlerinin tümünün (**3a-17a** ve **3b-17b**) LC-MS/MS cihazı kullanılarak elektrospray iyonizasyon yöntemi (ESI) ile kütle spektrumları alınmış ve literatürlerde verilen (Husain vd., 2007) tiyosemikarbazon türevlerinin karakteristik parçalanma yolları ile uyumlu olarak fragmanlarına ayrıldığı gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerin yolları **Şekil 5.10'** da gösterilmiştir. (**3a, 3b, 6a, 6b, 9a, 9b, 10a, 10b, 11a, 11b, 12a, 12b, 15a, 15b**) bileşiklerinin kütle spektrumları incelendiğinde pozitif iyon polarizasyonu ile alınmış olan ve spektrumun en sağında yer alan pikin m/z değerlerinin $[M]^+$ şeklinde moleküler iyon olduğu görülmüştür. (**5a, 5b, 7a, 7b, 13a, 13b, 14a, 14b, 16a, 16b, 17a, 17b**) bileşiklerinin ise kütle spektrumları incelendiğinde pozitif iyon polarizasyonu ile alınmış olan ve spektrumun en sağında yer alan pikin m/z değerlerinin $[M-H]^+$ şeklinde moleküler iyon verdiği görülmüştür. Son olarak ise (**4a, 4b, 8a, 8b**) bileşiklerinin ise kütle spektrumları incelendiğinde pozitif iyon polarizasyonu ile alınmış olan ve spektrumun en sağında yer alan pikin m/z değerlerinin $[M+H]^+$ şeklinde moleküler iyon verdiği görülmüştür.

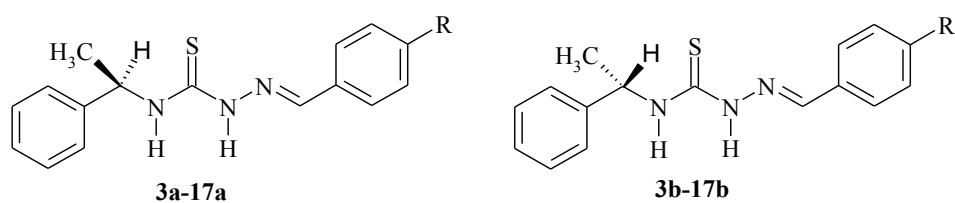
Sonuç olarak sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin kütle spektrumlarının parçalanma yollarına bakıldığında moleküler iyondan üç farklı parçalanma yolu tespit edilmiştir. Bu parçalanma yollarından en dikkat çeken N-N bağının kopması ile oluşan tiyoüre grubuna ait m/z si 179- 180 (varmı kontrol et)olan parçadır.



Şekil 5.10: Karakteristik parçalanma yolları

5.2. Sitotoksosite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin herhangi bir toksik etkisi olup olmadığı MTT testine göre değerlendirildi. 2.5, 10, 50, 100 µM konsantrasyonlarda seri dilüsyonu yapılan kimyasallar, HeLa, A549, MCF-7 ve HGC-27 hücre dizileri üzerinde 24 saat inkübe edildi. Pozitif kontrol ticari olarak satılan kemotöreatik bir ilaç olan sindaxel kullanıldı. Bileşiklerden **8a** (IC₅₀ 45.7 µM), **8b** (IC₅₀ 42.8 µM), **10a** (IC₅₀ 46.4 µM), **10b** (IC₅₀ 38.0 µM ve **11b** (IC₅₀ 48.8 µM) HeLa hücre dizisi üzerinde referans ilaca (IC₅₀ 9.6 µM) göre çok zayıf etki göstermektedirler. Benzer şekilde **6b** (IC₅₀ 43.5 µM), **8a** (IC₅₀ 40.3 µM) ve **8b** (IC₅₀ 46.9 µM) bileşikleri sindaxel (IC₅₀ 10.3 µM) ile kıyaslandığında, HGC-27 hücre dizisi üzerinde ki sitotoksik etkilerinin oldukça az olduğu tespit edildi. Buna ek olarak Sindaxel (IC₅₀ 7.56 µM ve IC₅₀ 7.65 µM), A549 ve MCF-7 hücre dizilerine karşı **8b** (IC₅₀ 42.2 µM) ve **13a** (IC₅₀ 48.6 µM) bileşiklerinden daha yüksek sitotoksik etkiye sahiptir. Diğer taraftan **8b** nin enantiyomerin olan **8a** bileşiği, MCF-7 hücre dizisinde sitotoksik etki gösterirken diğer bir hücre dizisi olan A549 üzerinden herhangi bir etkisi gözlemlenmedi. IC₅₀ si hesaplanan tüm bileşikler **Tablo 29** gösterildi. Sentezlenen bileşiklerden **17b** 100 µM da HGC-27 hücre dizisi üzerinde en yüksek sitotoksik etkiyi gösteren bileşiktir. IC₅₀ değeri hesaplandığında; referans ilaç olan sindaxelin IC₅₀ değeri 10.3 µM ken **17b** bileşiğinin 4.6 µM dır. Bu sonuçlar doğrultusunda yeni kiral ilaç olan **17b** bileşiği sitotoksik olarak sindaxelden neredeyse iki kat daha fazla etkili olduğu tespit edilmiştir. **17b** bileşiğinin enantiyomerin olan **17a** bileşiğinin bu hücre dizisi üzerinde herhangi bir etkisinin olmamasıda, her iki enantiyomerin vücut içerisinde aynı etkiyi göstermediği bilgisini doğrulamıştır. Bu çalışmalar sonucunda modelleme ve daha sonraki aktivite çalışmaları için **17b** bileşiği seçildi.

Tablo 5.5: Kiral Tiyorsemikarbazonlar için IC₅₀ değerleri (μM)

Compound	R	Cancer cell lines			
		MCF-7 (Breast)	A549 (Lung)	HeLa (Cervix)	HGC-27 (Stomach)
3a	-H	>100	20.1	>100	12.5
3b	-H	>100	16.9	>100	13.4
4a	-Br	>100	>100	>100	>100
4b	-Br	>100	>100	>100	>100
5a	-Cl	>100	>100	>100	>100
5b	-Cl	>100	>100	>100	>100
6a	-F	>100	>100	>100	>100
6b	-F	>100	>100	>100	43.5
7a	-CN	>100	>100	>100	>100
7b	-CN	>100	>100	>100	>100
8a	-OH	24.6	>100	45.7	40.3
8b	-OH	>100	42.2	42.8	46.9
9a	-OCH ₃	>100	>100	>100	>100
9b	-OCH ₃	>100	>100	>100	>100
10a	4-klorofenoksi	>100	>100	46.4	>100
10b	4-klorofenoksi	>100	>100	38.0	>100
11a	4-florofenoksi	>100	>100	>100	>100
11b	4-florofenoksi	>100	>100	48.8	>100
12a	-SCH ₃	>100	>100	>100	>100
12b	-SCH ₃	>100	>100	>100	>100
13a	-SCF ₃	48.6	>100	>100	>100
13b	-SCF ₃	>100	>100	>100	>100
14a	-NO ₂	>100	>100	>100	>100
14b	-NO ₂	>100	>100	>100	>100
15a	-pirolidin	>100	>100	>100	>100
15b	-pirolidin	>100	>100	>100	>100
16a	-morfolin	>100	>100	>100	>100
16b	-morfolin	>100	>100	>100	48.2
17a	-piperidin	>100	>100	>100	>100
17b	-piperidin	>100	>100	>100	4.6
Taxol (Sindaxel)		7.65	7.56	9.6	10.3

5.3. Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

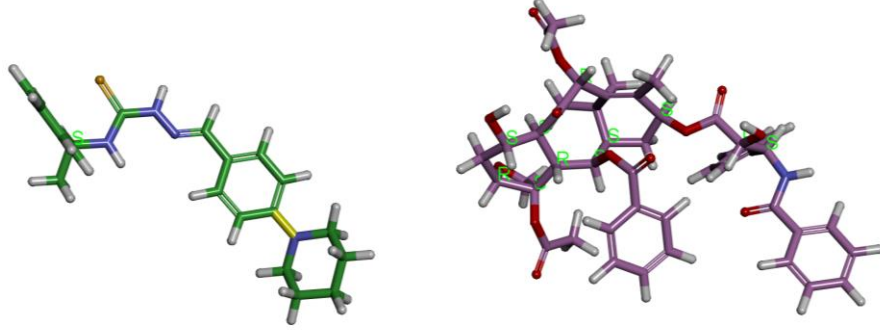
5.3.1. Yapı-aktivite ilişkileri çalışması

SAR çalışması, kiral tiyosemikarbazon türevlerinin (**3a-17a**, **3b-17b**) ve bu temel iskelette yer alan benzen halkasındaki yan grupların, antikanser çalışmalar üzerinde nasıl bir etki yarattığını tanımlamak için uygulanmıştır. **3a** ve **3b** bileşikleri, benzen halkasında herhangi bir yan zinciri olmayan aynı yapısal formüle sahip ama stereo kimyasal olarak farklı bileşiklerdir. Bu bileşiklerin A549 ve HGC-27 hücre dizileri üzerinde antiprolif etkileri gözlenmektedir. Çalışmanın bu aşamasında **3a** ve **3b** bileşikleri üzerinde, benzen halkasına bağlanan farklı yan grupların etkisi değerlendirilmiştir. İlk olarak, benzen halkasının 4 pozisyonunda ki hidrojen atomunun yerine -Br, -Cl, -F, -CN, -NO₂ gibi elektron çekici gruplar yer aldığı; **6b** bileşiği (IC₅₀ 43.5 µM) HGC-27 hücre dizisine karşı antiproliferatif etkinlik göstermektedir; Ancak **3a-b** (IC₅₀ 12.5 ve 13.4 µM) bileşikleri ve referans yapı (sindaxel) (IC₅₀ 10.3 µM) ile kıyaslandığında **6b**'nin etkisi yok sayılabilecek kadar düşük kalmaktadır. Buna ilaveten (-OH, -OCH₃, -OPhCl, -OPhF, -SCH₃, -SCF₃) gibi elektron verici gruplarda aynı koşullarda değerlendirildi. Bu bileşiklerden **10a**, **10b** ve **11b** HeLa hücre dizisine karşı çok zayıf aktivite gösterirken, diğer hücre dizileri üzerinde herhangi bir etkileri gözlemlenmemiştir. Buna ilaveten prolidin, piperidin ve morfolin gruplarının **3a**, **3b** ve referans ilaca göre aktiviteleri değerlendirilmiştir. Stereo kimyasal olarak benzen halkasının 4 pozisyonunda piperidin grubunun S konfigürasyonlu hali olan **17b** bileşiği, ele alınan diğer tüm bileşiklere ve referans ilaca göre HGC-27 hücre dizisi üzerinde çok yüksek anti prolif etkisi olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kiral tiyosemikarbazon türevlerinin benzen halkasına bağlı yan grupların türü ve bu grupların kiral karbona bağlı olarak oluşturdukları stereo kimyasal yapılandırma türleri A549, HGC-27, HeLa ve MCF-7 hücre dizileri üzerindeki aktivitelerini etkilemektedir. Sentezlenen bütün kiral tiyosemikarbazonlar farklı hücre dizilerine karşı küçüğe olsa etki göstermelerine rağmen HGC-27 hücre dizisine karşı en etkin olan **17b** bileşiğidir.

5.3.2. Farmakofor çalışmaları

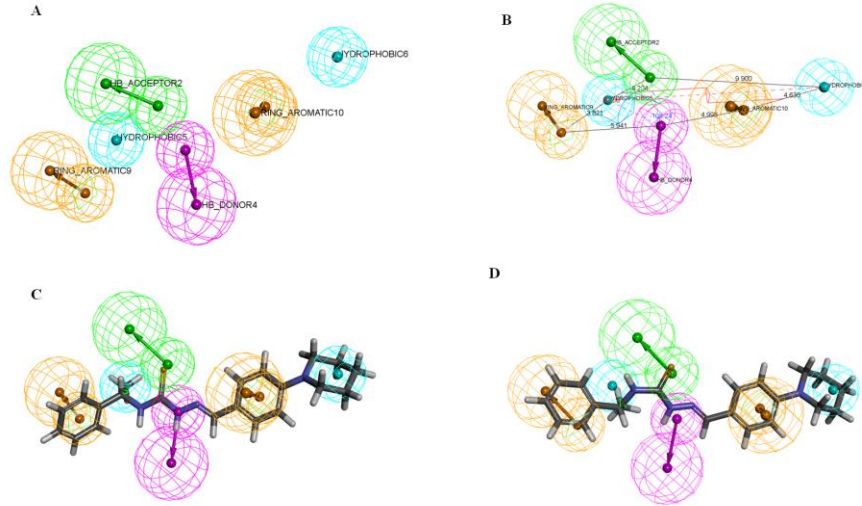
Yeni kiral tiyosemikarbazon türevlerinden biri olan **17b** bileşiğinin HipHop metodu ile farmakofor haritası aydınlatılmaya çalışıldı. Oluşturulan 10 olası farmakofor

hipotezleri ile en uygun ve olası farmakofor modeli belirlenmiştir. Ayrıca **17b** bileşiminin, sindaxel yapısından (Şekil 24) da yaklaşık olarak iki kat daha etkinlik göstermesi de ayrıca farmakofor analizleri sonucunda da açıklanmaktadır.



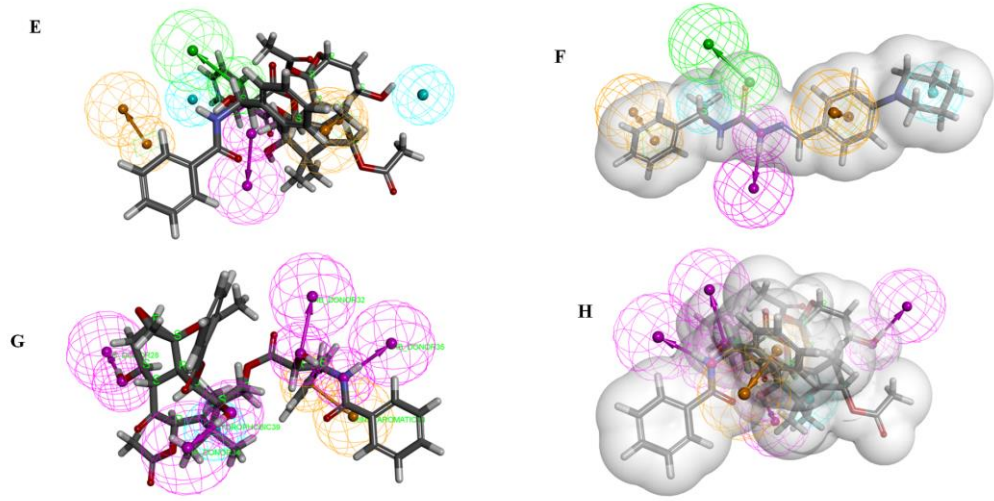
Şekil 5.11: 17b ve referans ilaç Sindaxelin 3D kimyasal yapıları

En uygun hipotezdeki farmakofor modelinde iki aromatik, iki hidrofobik, 1 hidrojen alıcı ve 1 hidrojen verici özellik bulundurmaktadır. Ayrıca şekil 25 de en olası farmakofor model ve bu modelin içinde yer alan özelliklerin birbirlerine göre uzaklıkları ve açıları sergilenmektedir. Bununla birlikte **17b** ve **17a** yapılarının model ile örtüşme durumlarında gözlemleyebilmekteyiz.



Şekil 5.12: A. Tiyosemikarbazonların HGC-27 hücre dizisine karşı farmakofor modeli B. Farmakofor ve hesaplanan değerler arasında ki uzaklık C. **17b** Bileşiminin farmakofor haritası D. **17a** Bileşiminin farmakofor haritası.

Şekil 26' da ise bahsedilen molekül **17b** ve referans ilaç sindaxelin kıyaslanması için de farmakofor modeli kullanıldı. Öncelikle sindaxelin de farmakofor modeli belirlendi. Etkinliği en yüksek olan **17b** yapısının model yapıya örtüşme hali sergilenmektedir. Her iki yapının olası farmakofor modelleri ve örtüşmeleri şekil 5 aşamalarında detaylı olarak gösterilmektedir. Farmakofor modellerinde antiprolitativ aktivite için iki önemli hidrofobik özellik gösterilmiştir. Gösterilen iki hidrofobik özellik molekülün aktif bölgesine uyumludur. Molekülün hedef proteine bağlanması ve anti proliferatif etki gösterebilmesi için iki hidrofobik atomun veya grubun belirlenen pozisyonda halkaya bağlanması gerekmektedir.



Şekil 5.13: E. Sindaxelin **17b** bileşiğinden daha az etkin olduğunu gösteren farmakofor haritası F.17b farmakofor modeli. G. Sindaxelin HGC-27 karşı etkisi. Farmakofor modeli H. Sindaxel ile etkileşimi

Belirlenen en olası farmakofor model yapısı aynı zamanda ele alınan diğer kiral tiyosemikarbazon türevleriyle ve referans ilaç yapısı ile örtüştürüldüğünde elde edilen analiz sonuçları Tablo 30'da özetlenmektedir. Tabloda da görüldüğü üzere **17b** yapısı için en yüksek örtüşme gösterirken sindaxel yapısında örtüşme olmamaktadır. Diğer türev yapılarla ise daha düşük örtüşme ya da hiç örtüşme gözlenmektedir.

Tablo 5.6: Farmakofor modelinin test sonuçları.

Compound	Fit Value
3a	Harita belirlenemedi
3b	Harita belirlenemedi
4a	2.05092
4b	5.25537
5a	1.93746
5b	5.19604
6a	Harita belirlenemedi
6b	Harita belirlenemedi
7a	Harita belirlenemedi
7b	Harita belirlenemedi
8a	Harita belirlenemedi
8b	Harita belirlenemedi
9a	2.2815
9b	5.15034
10a	2.37954
10b	4.88218
11a	2.10885
11b	5.30328
12a	3.20682
12b	5.25216
13a	2.07216
13b	5.31915
14a	Harita belirlenemedi
14b	Harita belirlenemedi
15a	3.82272
15b	5.35914
16a	2.26292
16b	5.32714
17a	2.78772
17b	6.00000
Sindaxel	Harita belirlenemedi

Sonuç olarak yapılan farmakofor analizi (*S*)-(+)-2-[(4-piperidin-1-il)benziliden]-*N*-(1-feniletıl)hidrazınkarbotiyoamit (**17b**) bileşığının, ele alınan diğer kiral tiyosemikarbazon türevlerinden ve referans ilaç olan sindaxel'den de çok daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca daha önce yapılan hücre kültür çalışmaları ile de farmakofor analizleri uyumluluk göstermektedir.

Yapılan bu tez çalışmasında sentezlenen tüm bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin sitotoksik aktivite testleri yapılmıştır. İleriki çalışmalarda IC₅₀ değeri bulunan bileşiklerin Facs flow cihazı ile apoptozis çalışmalarının yapılması düşünülmektedir. Özellikle **17b** bileşığının göstermiş olduğu yüksek aktivite sebebiyle, bu bileşığın çeşitli aktivite çalışmaları için değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

Abid, M., Agarwal, SM., Azam, A. (2008). Synthesis and antiamoebic activity of metronidazole thiosemicarbazone analogues. *European Journal Medicine Chemistry*, **43**, 2035-9.

Aly, MM., Mohamed, YA., El-Bayouki, KA., Basyouni, WM., Abbas, SY. (2010). Synthesis of some new 4(3H)-quinazolinone-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones and their metal complexes and a study on their anticonvulsant, analgesic, cytotoxic and antimicrobial activities. *European Journal Medicine Chemistry*, **45**, 3365-73.

Bal, TR., Anand, B., Yogeewari, P., Sriram, D. (2005). Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin beta-thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 4451-5.

Banik, BK., Samajdar, S., Becker, FF. (2010). Asymmetric synthesis of anticancer beta-lactams via Staudinger reaction. *Molecular Medicine Reports*, **3**, 319-21.

Biedler, JL., Helson, L., Spengler, BA. (1973). Morphology and growth, tumorigenicity, and cytogenetics of human neuroblastoma cells in continuous culture. *Cancer Research*, **33**, 2643-52.

Champoux, JJ. (2001). DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annual Review Biochemistry*, **70**, 369-413.

Chen, J., Huang, YW., Liu, G., Afrasiabi, Z., Sinn, E., Padhye, S., Ma, Y. (2004). The cytotoxicity and mechanisms of 1,2-naphthoquinone thiosemicarbazone and its metal derivatives against MCF-7 human breast cancer cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **197**, 40-8.

Cheung, JL., Cheung, TH., Yu, MY., Chan, PK. (2013). Virological characteristics of cervical cancers carrying pure episomal form of HPV16 genome. *Gynecologic Oncology*, **131**, 374-9.

Clegg, A., Scott, DA., Hewitson, P., Sidhu, M., Waugh, N. (2002). Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax*, **57**, 20-8.

Cowley, AR., Dilworth, JR., Donnelly, PS., Labisbal, E. (2002). Sousa A. An unusual dimeric structure of a Cu(I) bis(thiosemicarbazone) complex: implications for the mechanism of hypoxic selectivity of the Cu(II) derivatives. *Journal American Chemical Society*, **124**, 5270-1.

Cummings, MR., Klug, W.S. (2002). Genetik, 2.baskı, Palme Yayıncılık, 784-785.

Davies, N. TX. (2003). Importance of Chirality in Drug Therapy and Pharmacy Practice: Implications for Psychiatry. *Advances in Pharmacy*, **3**, 242–252.

Silva, AP., Martini, MV., de Oliveira, CM., Cunha, S., de Carvalho, JE., Ruiz, AL., da Silva, CC. (2007). Antitumor activity of (-)-alpha-bisabolol-based thiosemicarbazones against human tumor cell lines. *European Journal Medicinal Chemistry*, **45**, 2987-93.

Derici E. (2007). RHO Kinaz ve Siklooksijenazc İnhibitörler İle Siklofosfamid Kombinasyonlarının Çeşitli Tümör Hücre Serilerine Etkileri. M.U.Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.

Dimmock, JR., Vashishtha, SC., Stables, JP. (2012). Anticonvulsant semicarbazones are aryl groups necessary for activity. *Pharmazie*, **50**, 823-4.

Du, X., Guo, C., Hansell, E., Doyle, PS., Caffrey, CR., Holler, TP., McKerrow, JH., Cohen, FE. (2002). Synthesis and structure-activity relationship study of potent trypanocidal thio semicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain. *Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 2695-707.

Duffy, MJ. (2013). The war on cancer: are we winning. *Tumour Biology*, **34**, 1275-84.

Eliel, LE., Wilen, H.S. (1994). The Stereochemistry of Organic Compounds: Wiley-Interscience.

Falcao, PY., Lima, MA., Gramosa, NV., Costa-Lotuf, LV., Militao, GC., Pessoa, C., de Moraes, MO., Silveira, ER. (2005). Cytotoxic flavonoids from *Platymiscium floribundum*. *Journal of Natural Products*, **68**, 423-6.

Fessenden, JR., Logue, M.W. (2001). Organik Kimya, 2. Baskı, Güneş Yayınevi, 132-35.

Finch, RA., Liu, MC., Cory, AH., Cory, JG., Sartorelli, AC. (1999). Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone; 3-AP): an inhibitor of ribonucleotide reductase with antineoplastic activity. *Advances in Enzyme Regulation*, **39**, 3-12.

Finch, RA., Liu, M., Grill, SP., Rose, WC., Loomis, R., Vasquez, KM., Cheng, Y., Sartorelli, AC. (2000). Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. *Biochemistry Pharmacology*, **59**, 983-91.

Friedman, L., Miller, JG. (1971). Odor incongruity and chirality. *Science* 172, 1044-6.

Fujita, H., Ohuchida, K., Mizumoto, K., Itaba, S., Ito, T., Nakata, K., Yu, J., Kayashima, T., Souzaki, R., Tajiri, T. (2010). Gene expression levels as predictive markers of outcome in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Neoplasia*, **12**, 807-17.

Gnas, Y., Glorius, F. (2006). Chiral auxiliaries - principles and recent applications. *Synthesis*, **12**, 1899-1930.

Hamilton, R.J., Bergens, S.H. (2008). Direct observations of the metal-Ligand bifunctional addition step in an enantioselective ketone hydrogenation. *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 79-87.

Harold, Z.E. (2010). A Mechanical Resolution of dl-Methadone Base. *Journal of the American Chemical Society*, **77**, 2910-1955.

Haraguchi, S.K., Silva, A.A., Vidotti, G.J., Dos Santos, P.V., Garcia, F.P., Pedroso, R.B., Nakamura, C.V., De Oliveira, C.I., Da Silva, C.C. (2012). Antitrypanosomal Activity of Novel Benzaldehyde-Thiosemicarbazone Derivatives from Kaurenoic Acid, *Molecules*, **16**, 1166-1180.

Hegeman, W.J., Laane, R.W. (2002). Enantiomeric enrichment of chiral pesticides in the environment. *Review Environ Contam Toxicol*, **173**, 85-116.

Hu, K YZ., Pan, S.S., Xu, H.J., Ren, J. (2008). Synthesis and antitumor activity of liquiritigenin thiosemicarbazone derivatives. *European Journal Medicinal Chemistry*, **45**, 3453-8.

Husain, K., Bhat, A.R., Azam, A. (2007). New Pd(II) complexes of the synthesized 1-N-substituted thiosemicarbazones of 3-indole carboxaldehyde: characterization and antimicrobial assessment against *E. histolytica*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **4**, 2016-2028.

Itoi, T., Sofuni, A., Fukushima, N., Itokawa, F., Tsuchiya, T., Kurihara, T., Moriyasu, F., Tsuchida, A., Kasuya, K. (2007). Ribonucleotide reductase subunit M2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from unresectable pancreatic carcinomas. *Journal of Gastroenterology*, **42**, 389-94.

Jaeger, K.E., Reetz, M.T. (1998). Microbial lipases form versatile tools for biotechnology. *Tibtech*, **16**, 396-403.

Jalving, M., Koornstra, J.J, De Jong, S., De Vries, E.G., Kleibeuker, J.H. (2005). Review article: the potential of combinational regimen with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Therapeutics*, **21**, 321-39.

Karakucuk-Iyidogan, A., Tasmir, D., Oruc-Emre, E.E., Balzarini, J. (2011). Novel platinum(II) and palladium(II) complexes of thiosemicarbazones derived from 5-substituted thiophene-2-carboxaldehydes and their antiviral and cytotoxic activities. *European Journal Medicinal Chemistry*, **46**, 5616-5624.

Kelloff, G.J., Lieberman, R., Steele, V.E., Boone, C.W., Lubet, R.A., Kopelovitch, L., Malone, W.A., Crowell, J.A., Sigman, C.C. (1999). Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. *European Urology*, **35**, 342-50.

Khan, SA., Kumar, P., Joshi, R., Iqbal, PF., Saleem, K. (2008). Synthesis and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives. *European Journal Medicine Chemistry*, **43**, 2029-34.

Khanye, SD., Smith, GS., Lategan, C., Smith, PJ., Gut, J., Rosenthal, PJ., Chibale K. (2010), Synthesis and in vitro evaluation of gold(I) thiosemicarbazone complexes for antimalarial activity. *Journal Inorganic Biochemistry*, **104**, 1079-83.

Kiyohara, C., Horiuchi, T., Takayama, K., Nakanishi, Y. (2014). Genetic polymorphisms involved in the inflammatory response and lung cancer risk: a case-control study in Japan. *Cytokine*, **65**, 88-94.

Klayman, DL., Lin, AJ., McCall, JW., Wang, SY., Townson, S., Grogl, M., Kinnamon, KE. (1991). 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. 13. Derivatives with antifilarial activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **34**, 1422-5.

Kozma, D. (2001). Optical Resolutions VIA Diastereomeric Salt Formations, 1st edit, CRC Press.

Krishnan, K., Prathib,a K., Jayaprakash, V., Basu, A., Mishra, N., Zhou, B., Hu, S., Yen, Y. (2008). Synthesis and ribonucleotide reductase inhibitory activity of thiosemicarbazones. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **18**, 6248-50.

Latheef, L., Kurup, MR. (2008). Spectral and structural studies of copper(II) complexes of thiosemicarbazones derived from salicylaldehyde and containing ring incorporated at N(4)-position. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **70**, 86-93.

Leux, C., Guene, P. (2010). Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, **58**, 359-67.

Lessa, JA., Mendes, IC., da Silva, PR., Soares, MA., dos Santos, RG., Speziali, NL., Romeiro, NC., Barreiro, EJ., Beraldo, H. (2012). 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones: cytotoxic activity in nanomolar doses against malignant gliomas. *European Journal Medicine Chemistry*, **45**, 5671-7.

Li, J., Zheng, LM., King, I., Doyle, TW., Chen, SH. (2001). Syntheses and antitumor activities of potent inhibitors of ribonucleotide reductase: 3-amino-4-methylpyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarba-zone (3-AMP), 3-amino-pyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone (3-AP) and its water-soluble prodrugs. *Current Medicinal Chemistry*, **8**, 121-33.

Liu, MC., Lin, TS., Sartorelli, AC. (1992). Synthesis and antitumor activity of amino derivatives of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone. *Jornal Medicine Chemistry*, **35**, 3672-7.

Liu, J SK., Yu, H., Zhang, C., Jin, F., Kondo, R. (2001). Stereospecificity of hydroxyl group at C-20 in antiproliferative action of ginsenoside Rh2 on prostate cancer cells. *Fitoterapia*, **81**, 902-5.

- Lüleyap, HÜ. (2008). Moleküler Genetiğin Esasları, 1.baskı, Nobel kitapevi, 307-311.
- Magee, JA., Piskounova, E., Morrison, SJ. (2012). Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell*, **21**, 283-96.
- Manikandan, R., Viswanathamurthi, P., Velmurugan, K., Nandhakumar, R., Hashimoto, T., Endo, A. (2013). Synthesis, characterization and crystal structure of cobalt(III) complexes containing 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: DNA/protein interaction, radical scavenging and cytotoxic activities. *Journal Photochemistry Photobiology*, **130**, 205-16.
- Mohareb, RM., Wardakhan, WW., Elmegeed, GA., Ashour, R. (2014). Heterocyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone, thiophene, thiazole, thieno pyridine derivatives and their cytotoxicity evaluations. *Steroids*, **77**, 1560-1569.
- Mohsen, A OM., El-Khawass, SM., Makar, AB., Bakry, NM., Daabees, TT. (1978). Steroidal derivatives. Part 1: some novel steroidal thiosemicarbazones. Their synthesis, anticancer and endocrinological activities. *Pharmazie*, **33**, 577-80.
- Montazerozohori, M., Zahedi, S., Naghiha, A., Zohour, MM. (2014). Synthesis, characterization and thermal behavior of antibacterial and antifungal active zinc complexes of bis (3(4-dimethylaminophenyl)-allylidene-1,2-diaminoethane. *Materials Science and Engineering*, **35**, 195-204.
- Nguyen, LA., He, H., Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International Journal of Biomedical Science*, **2**, 85-100.
- Noyori, R., Ikeda, T., Ohkuma, T., Widhalm, M., Kitamura, M., Tokaya, H., Autogawa, S., Soyo, N., Saito, T. (1989). Stereoselective hydrogenation via dynamic kinetic resolution. *Journal of the American Chemical Society*, **111**, 9134-9135.
- Padhye, S., Kauffman, G.B. (1985). Transition Metal Complexes of Semicarbazones and Thiosemicarbazones. *Coordination Chemistry Reviews*, **63**, 127-160.
- Pal, I., Basuli, F., Bhattacharya, S. (2002). Thiosemicarbazone complexes of the platinum metals. A story of variable coordination models. *The Proceedings of the Indian Academy of Sciences*, **114**, 255-268.
- Palanimuthu, D., Shinde, SV., Somasundaram, K., Samuelson, AG. (2013). In vitro and in vivo anticancer activity of copper bis(thiosemicarbazone) complexes. *Journal Medicine Chemistry*, **56**, 722-34.
- Patel, RN. (2000). Microbial/enzymatic synthesis of chiral drug intermediates. *Advances Applied Microbiology*, **47**, 33-78.
- Pham-Huy, C., Galons, H., Voisin, J., Zhu, J. (1997). *In vitro* and *in vivo* immunosuppressive potential of thalidomide and its derivative, N-

hydroxythalidomide, alone and in combination with cyclosporin A. *International Journal of Immunopharmacology*, **19**, 289-296.

Pitucha, M., Wujec, M., Dobosz, M. (2004). Synthesis of new derivatives of 1-(2-aminoethyl) -4-phenyl-3-(pyridin-3-yl)- 1,2,4-triazoline-5-thione. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **61**, 16-8.

Rao, CV., Reddy, BS. (2004). NSAIDs and chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets*, **4**, 29-42.

Rentsch, KM. (2002). The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. *Journal Biochemical and Biophysical Methods*, **54**, 1-9.

Robert, E.G., J, A. (1996). *Principles of Asymmetric Synthesis*: Pergamon

Salgia, R., Hedges, TR., Rizk, M., Reimer, RH. (1998). Skarin AT. Cancer-associated retinopathy in a patient with non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, **22**, 149-52.

Serda, M., Kalinowski, DS., Mrozek-Wilczkiewicz, A., Musiol, R., Szurko, A., Ratuszna, A., Pantarat, N., Kovacevic, Z., Merlot, AM., Richardson, DR. (2012). Synthesis and characterization of quinoline-based thiosemicarbazones and correlation of cellular iron-binding efficacy to anti-tumor efficacy. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 5527-31.

Sleeman, J., Steeg, PS. (2010). Cancer metastasis as a therapeutic target. *European Journal of Cancer*, **46**, 1177-80.

Solomons, G., Fryhle, C. (2000). *Organik Kimya*, 3.baskı, Literatür Yayıncılık, 64-67.

Steeg, PS. (2006). Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature Medicine*, **12**, 895-904.

Tarasconi, P., Capacchi, S., Pelosi, G., Cornia, M., Albertini, R., Bonati, A., Dall'Aglio PP, Lunghi P, Pinelli S. Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **8**, 157-162.

Thelander, L., Reichard, P. (1979). Reduction of ribonucleotides. *Annual Review Biochemistry*, **48**, 133-58.

Turk, SR., Shipman, C. Jr., Drach, JC. (1986). Structure-activity relationships among alpha-(N)-heterocyclic acyl thiosemicarbazones and related compounds as inhibitors of herpes simplex virus type 1-specified ribonucleoside diphosphate reductase. *Journal of General Virology*, **67**, 1625-32.

Uejis, S., Wotonabe, K., Okamoto, T.M. (2002). Effects of chiral additives on enantioselectivity for lipase-catalyzed esterifications in an organic solvent. A

remarkable enhancement of its enantioselectivity due to cooperative effects of two kinds of additives. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **75**, 2239-2240.

Vandresen, Fb., Falzirolli, H., Almeida, Batista, SA., da Silva-Giardini, APB., de Oliveira, DN., Catharino, RR., Ruiz, ALcTG., de Carvalho, JoE., Foglio, MA., da Silva, CCÃo. (2014). Novel limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines. *European journal of medicinal chemistry*, **79**, 110-116.

Williams, JD., Bermudez, Y., Park, SL., Stratton, SP., Uchida, K., Hurst, CA., Wondrak, GT. (2014). Malondialdehyde-derived epitopes in human skin result from acute exposure to solar UV and occur in nonmelanoma skin cancer tissue. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, **132**, 56-65.

Wolczynski, S., Swiatecka, J., Anchim, T., Dabrowska, M., Dzieciol, J. (2000). Biochemical mechanism of raloxifen and tamoxifen action for the prevention of breast cancer studies in vitro. *Ginekologia Polska*, **71**, 1147-52.

Wong, E., Giandomenico, CM. (1999). Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemistry Review*, **99**, :2451-66.

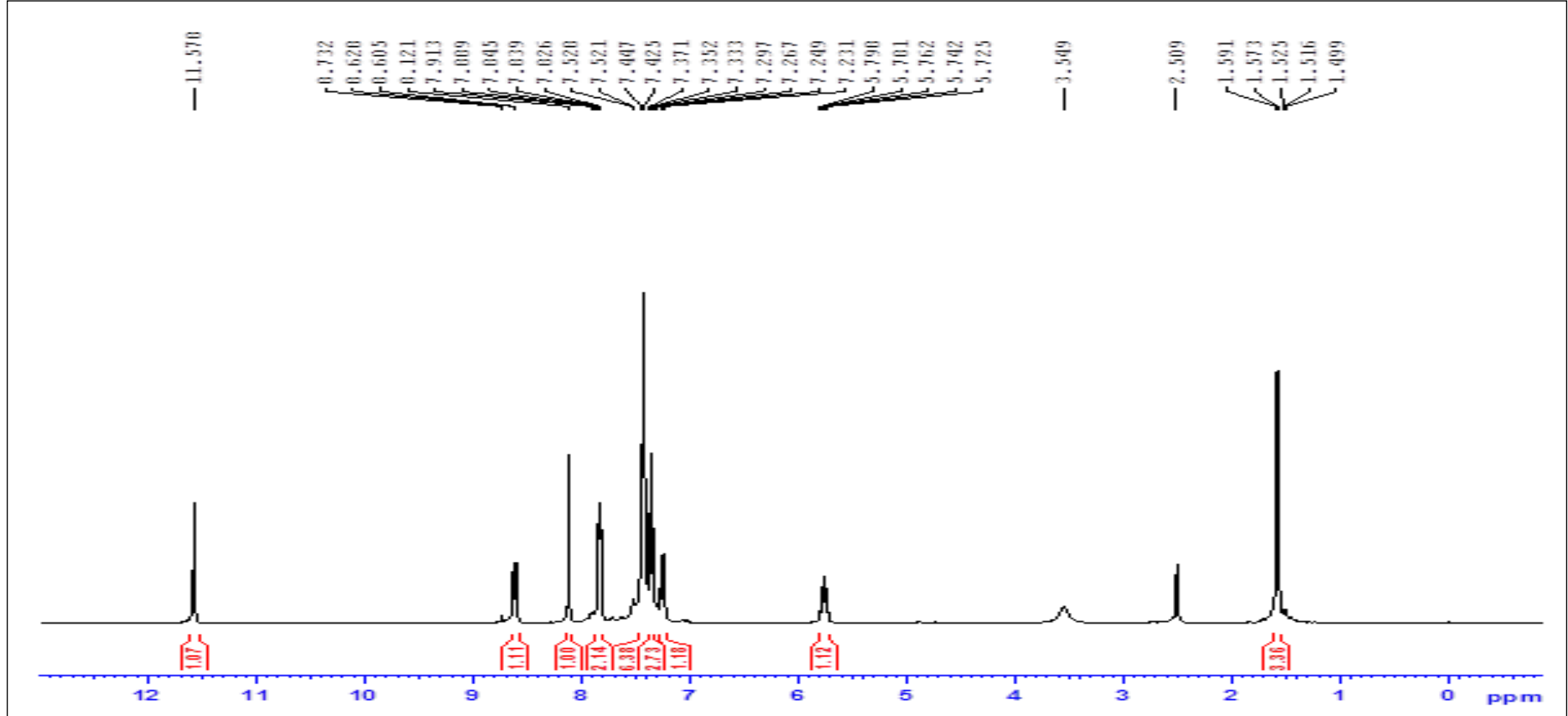
Wu, Q., Fan, C., Chen, T., Liu, C., Mei, W., Chen, S., Wang, B., Chen, Y., Zheng, W. (2013). Microwave-assisted synthesis of arene ruthenium(II) complexes that induce S-phase arrest in cancer cells by DNA damage-mediated p53 phosphorylation. *European Journal Medicine Chemistry*, **63**, 57-63.

Yao-Guang, Liu. (2007). High-efficiency thermal asymmetric interlaced PCR for amplification of unknown flanking sequences. *Yuanling Chem, Biotechniques*, **43**, 649-656.

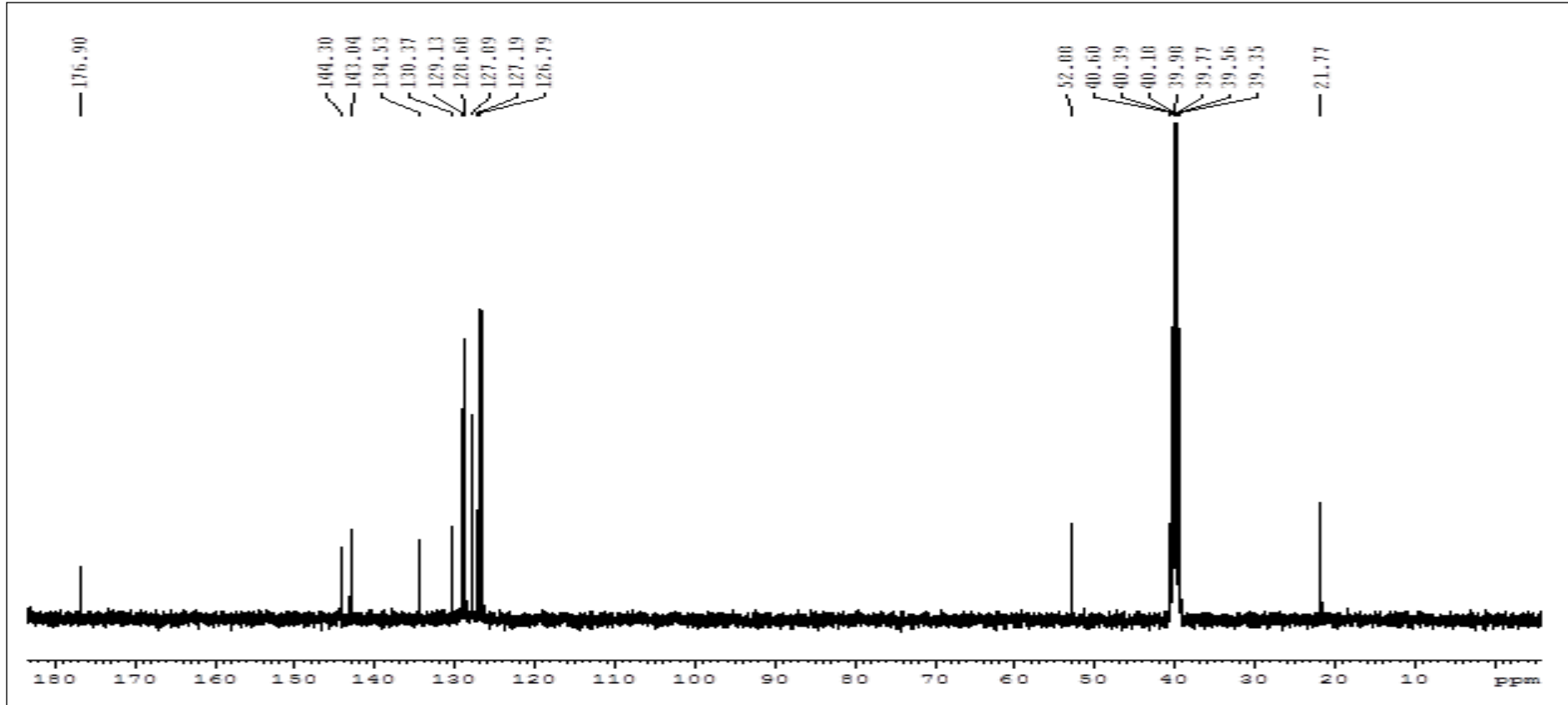
Yöntem, M. (2006). *Pratik Biyokimya*, 3.baskı, Palme Yayıncılık, 281-291.

Zhu, L., Zhou, B., Chen, X., Jiang, H., Shao, J., Yen, Y. (2009). Inhibitory mechanisms of heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones for two forms of human ribonucleotide reductase. *Biochemistry Pharmacology*, **78**, 1178-85.

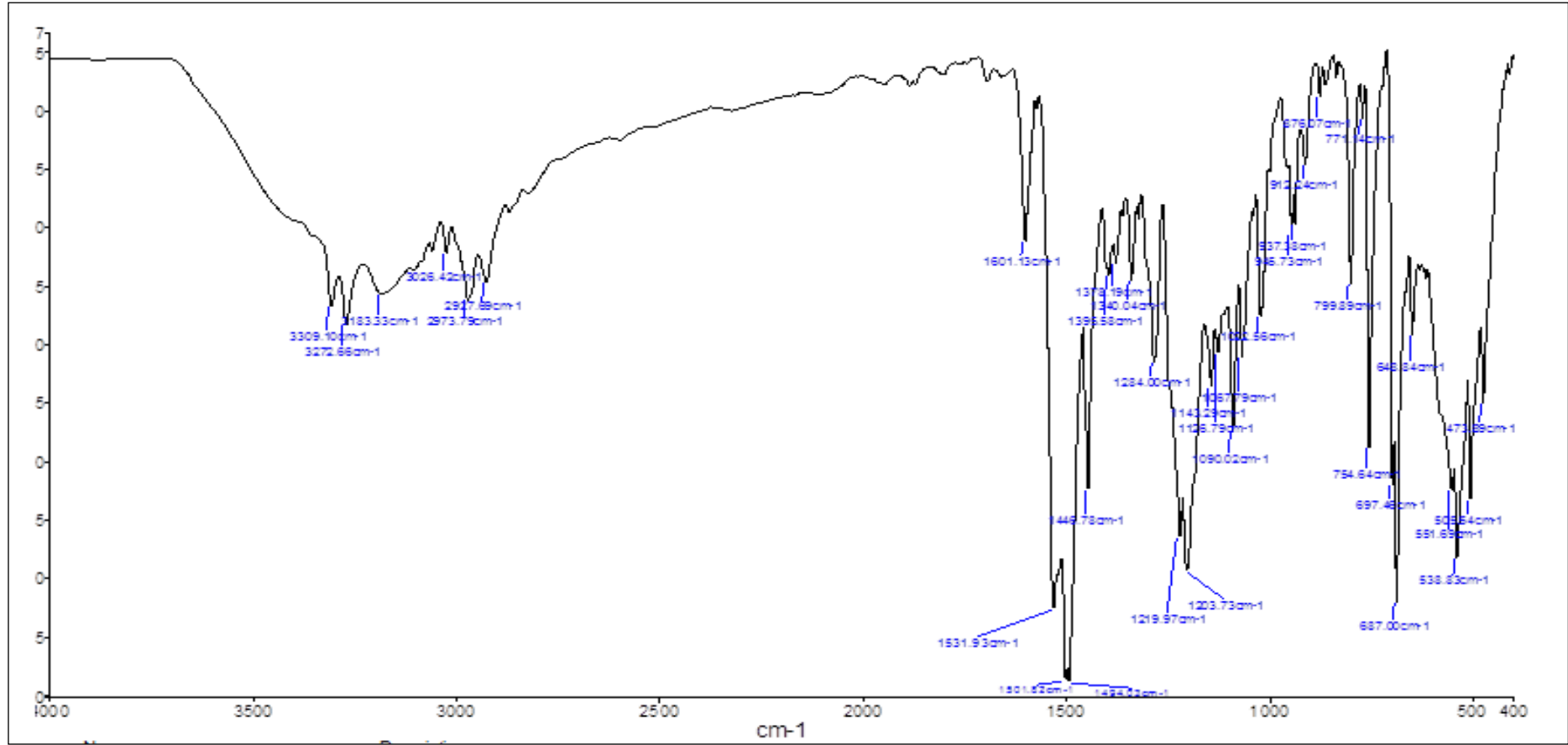
EKLER



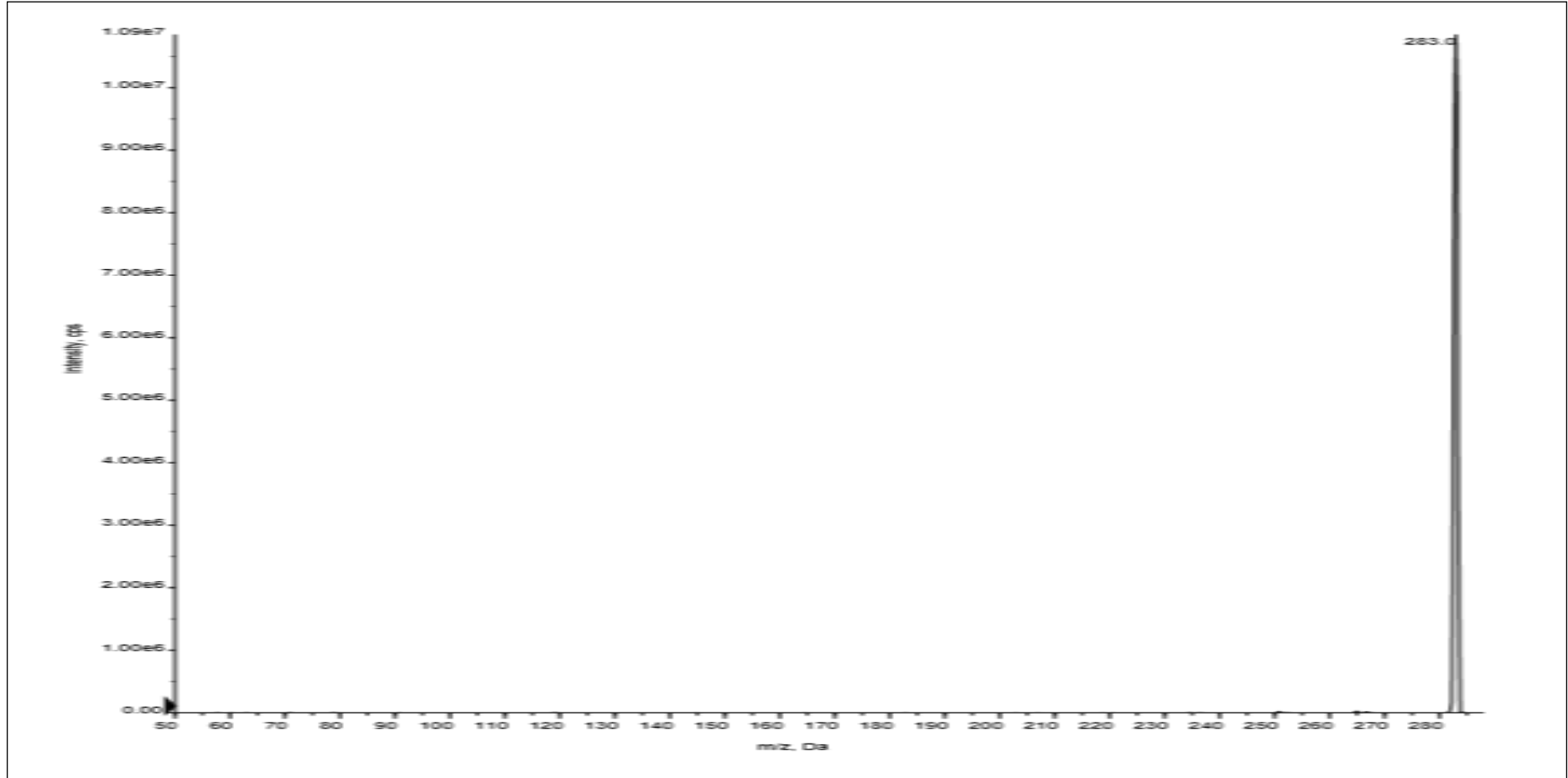
Şekil A1. Bileşik 3a'nın ^1H NMR Spektrumu



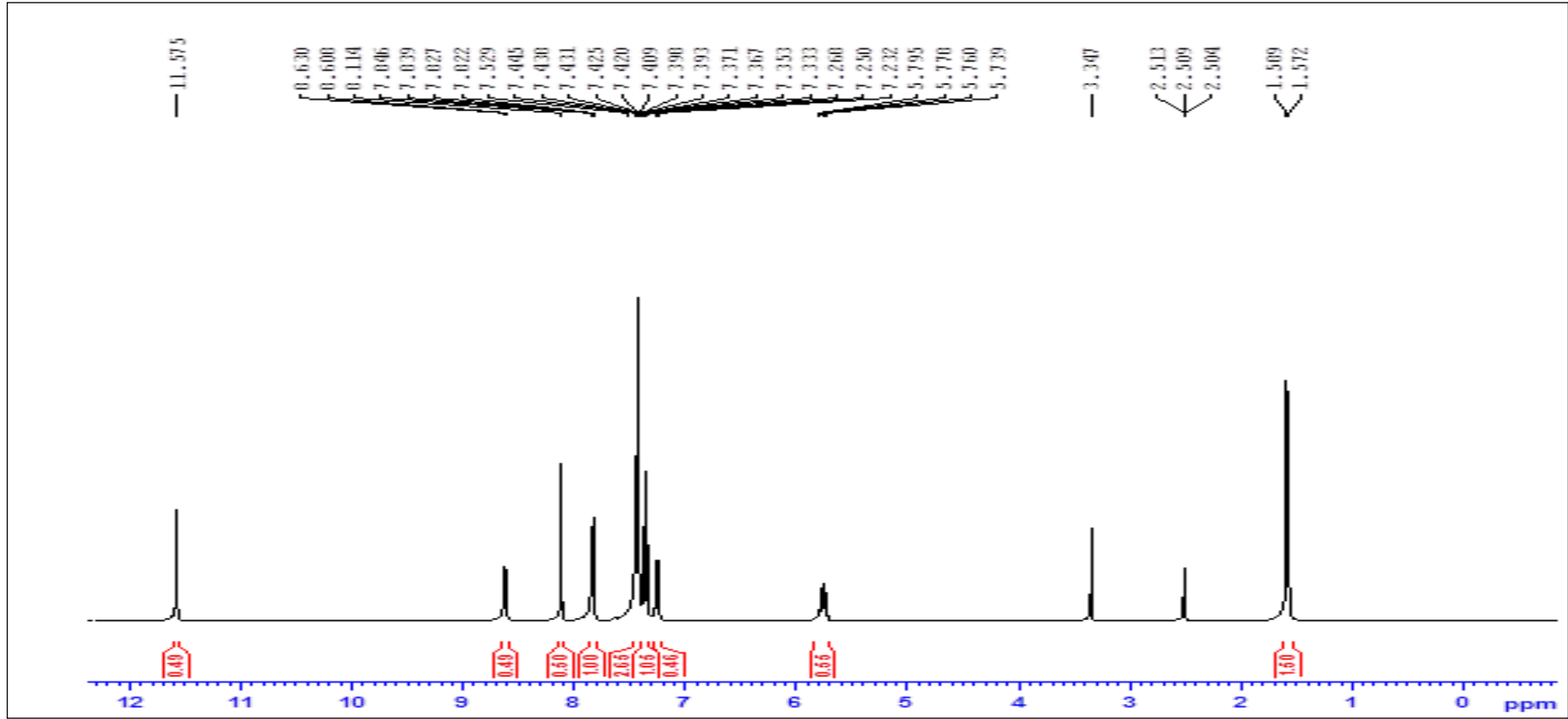
Şekil A2. Bileşik 3a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



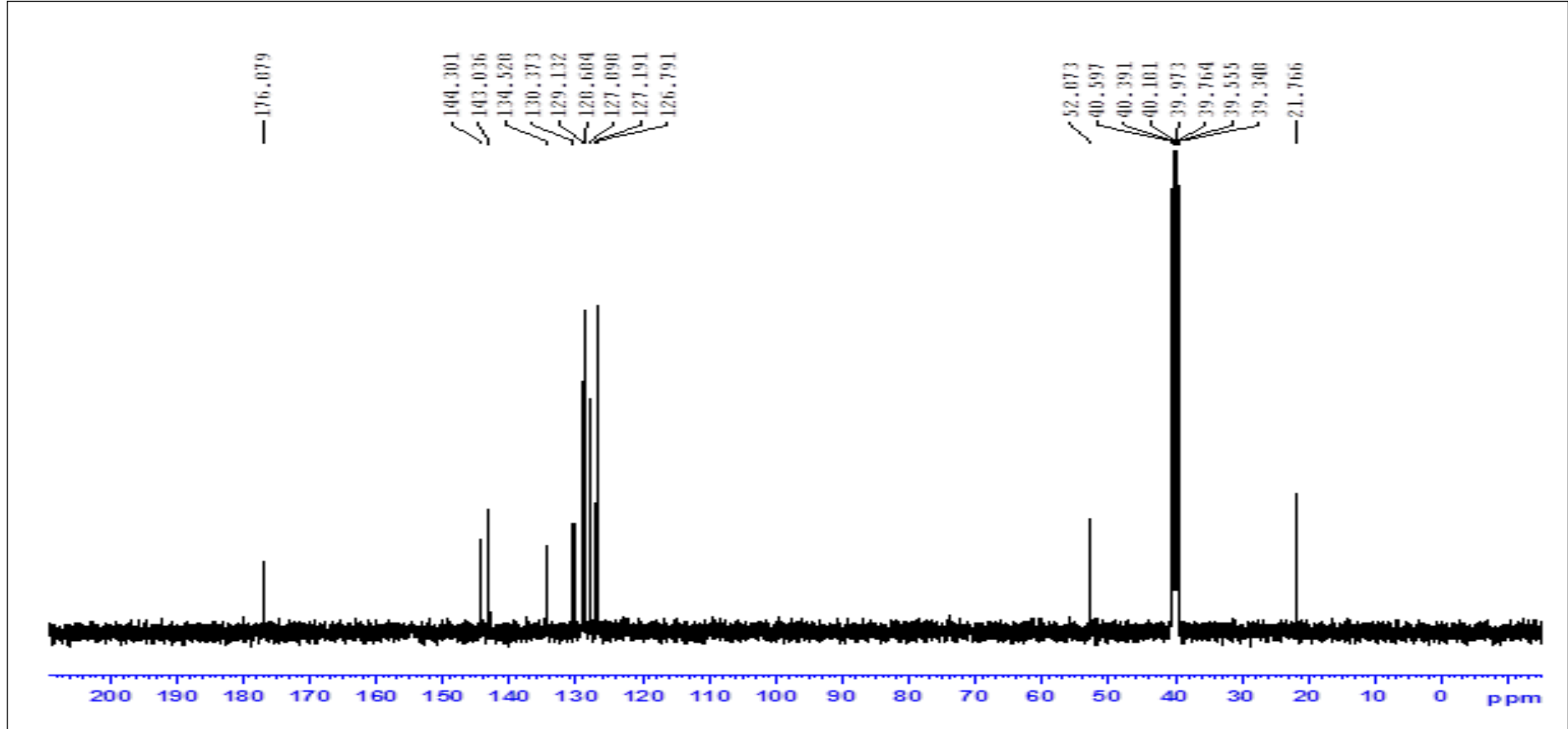
Şekil A3. Bileşik 3a'nın IR Spektrumu



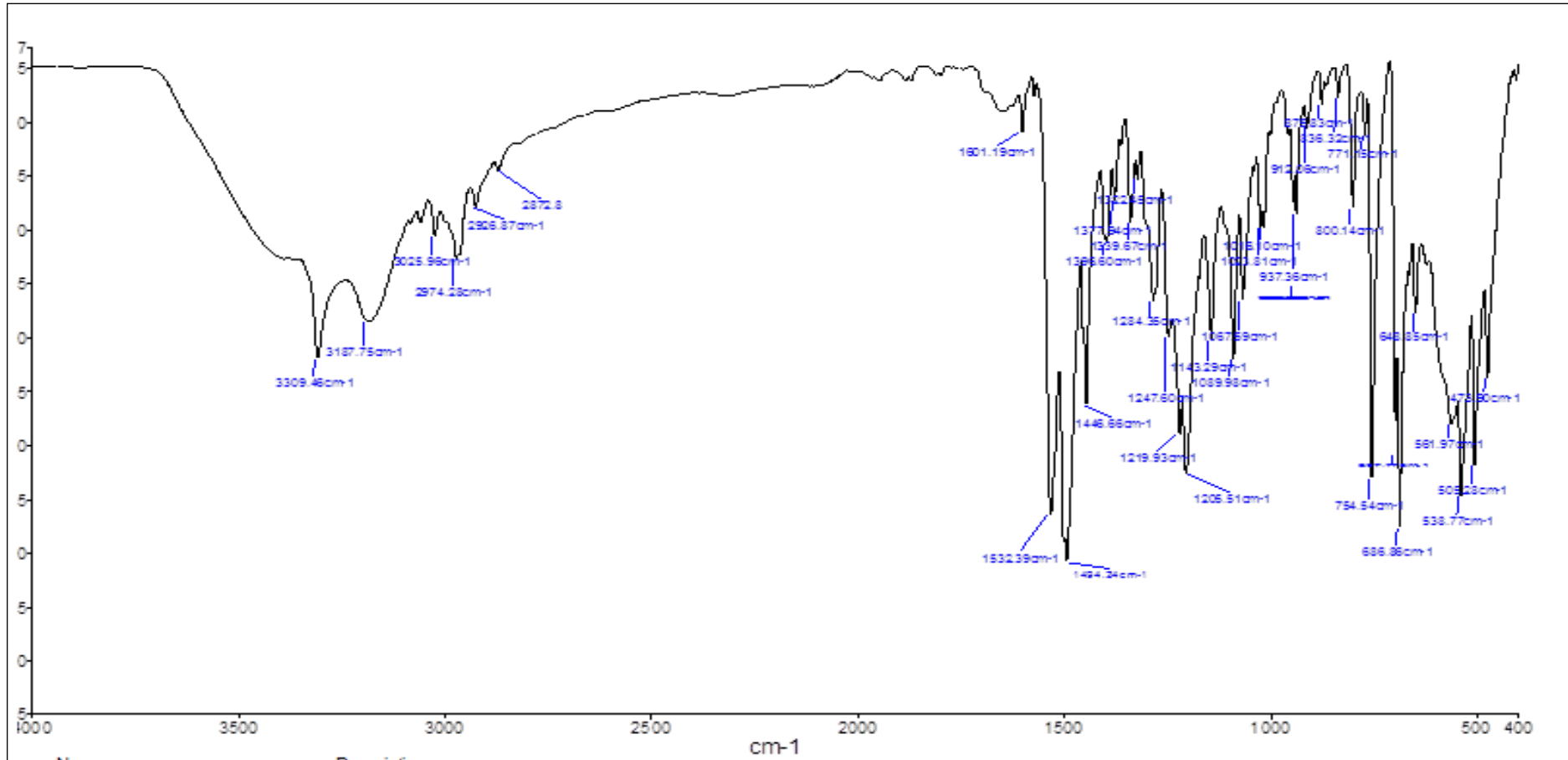
Şekil A4. Bileşik 3a'nın Kütle Spektrumu



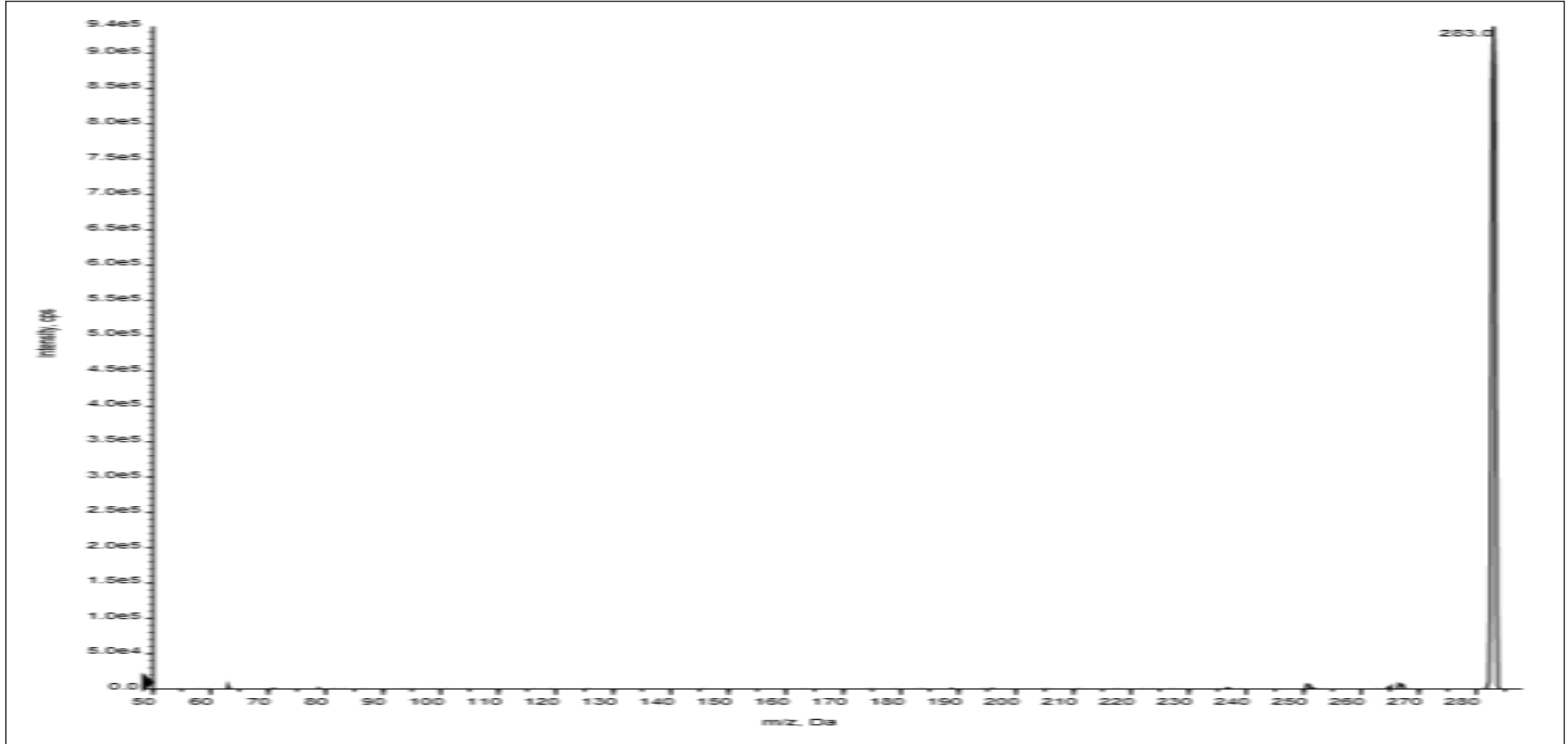
Şekil A5. Bileşik 3b'nin ^1H NMR Spektrumu



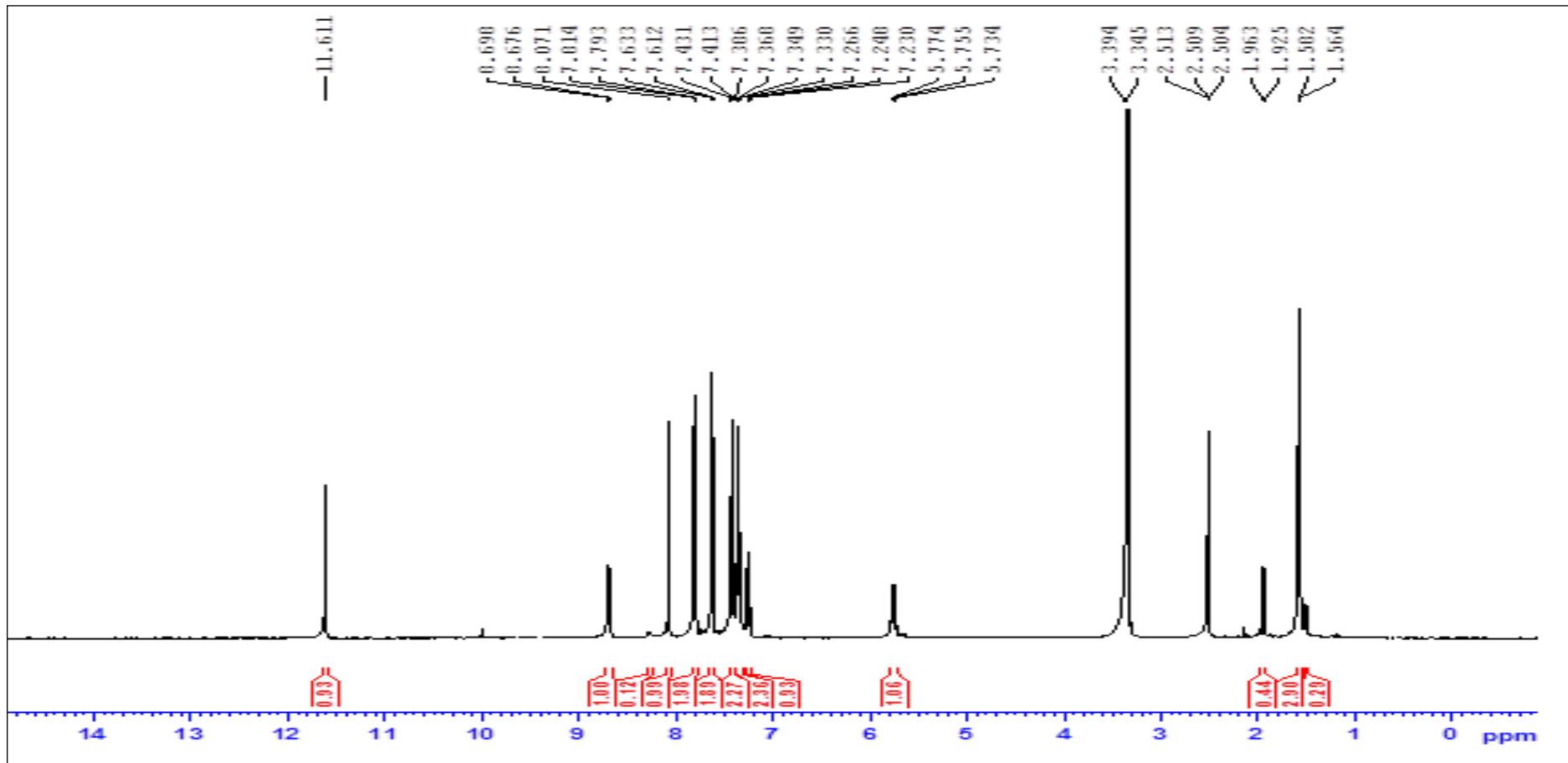
Şekil A6. Bileşik **3b**'nin ^{13}C NMR Spektrumu



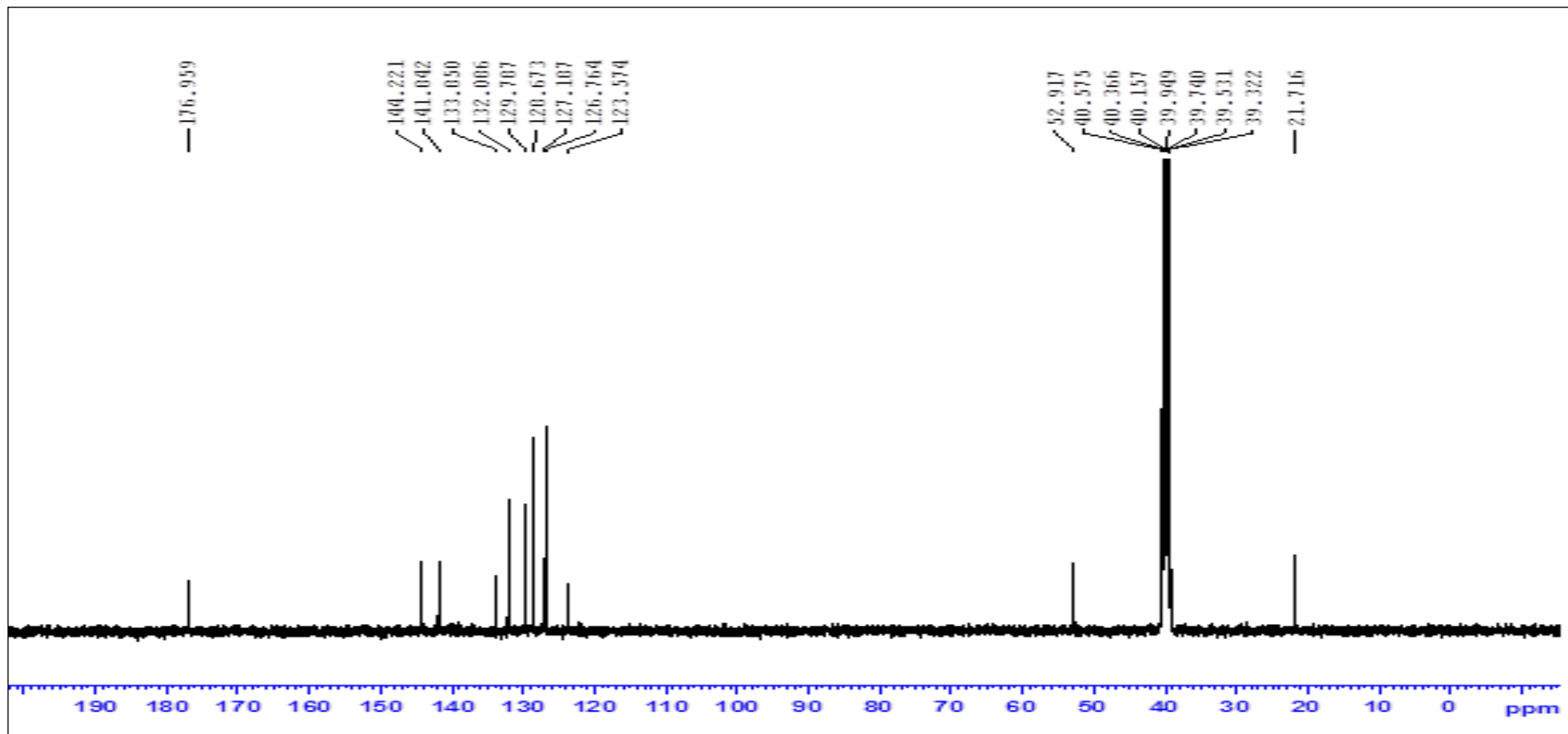
Şekil A7. Bileşik 3b'nin IR Spektrumu



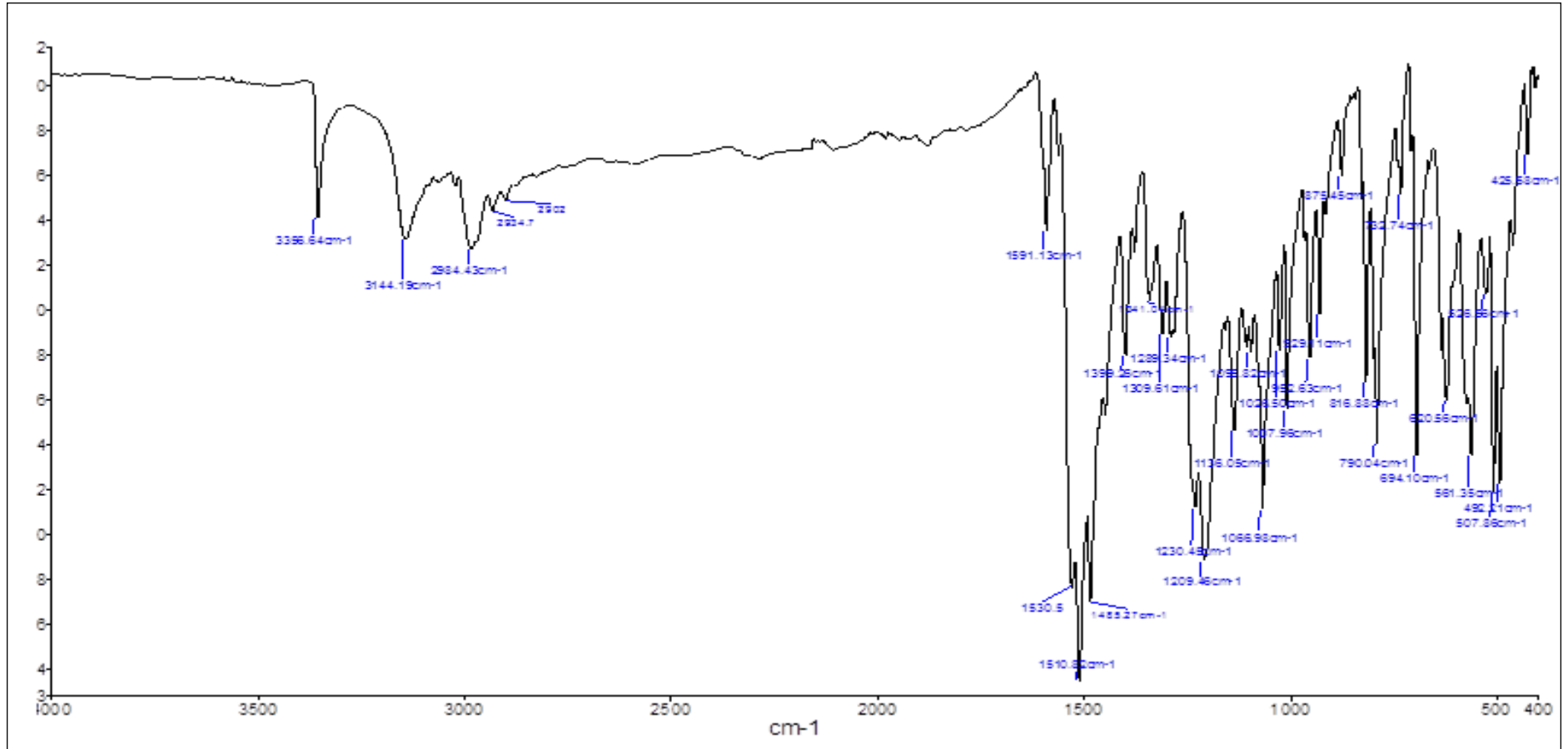
Şekil A8. Bileşik 3b'nin Kütle Spektrumu



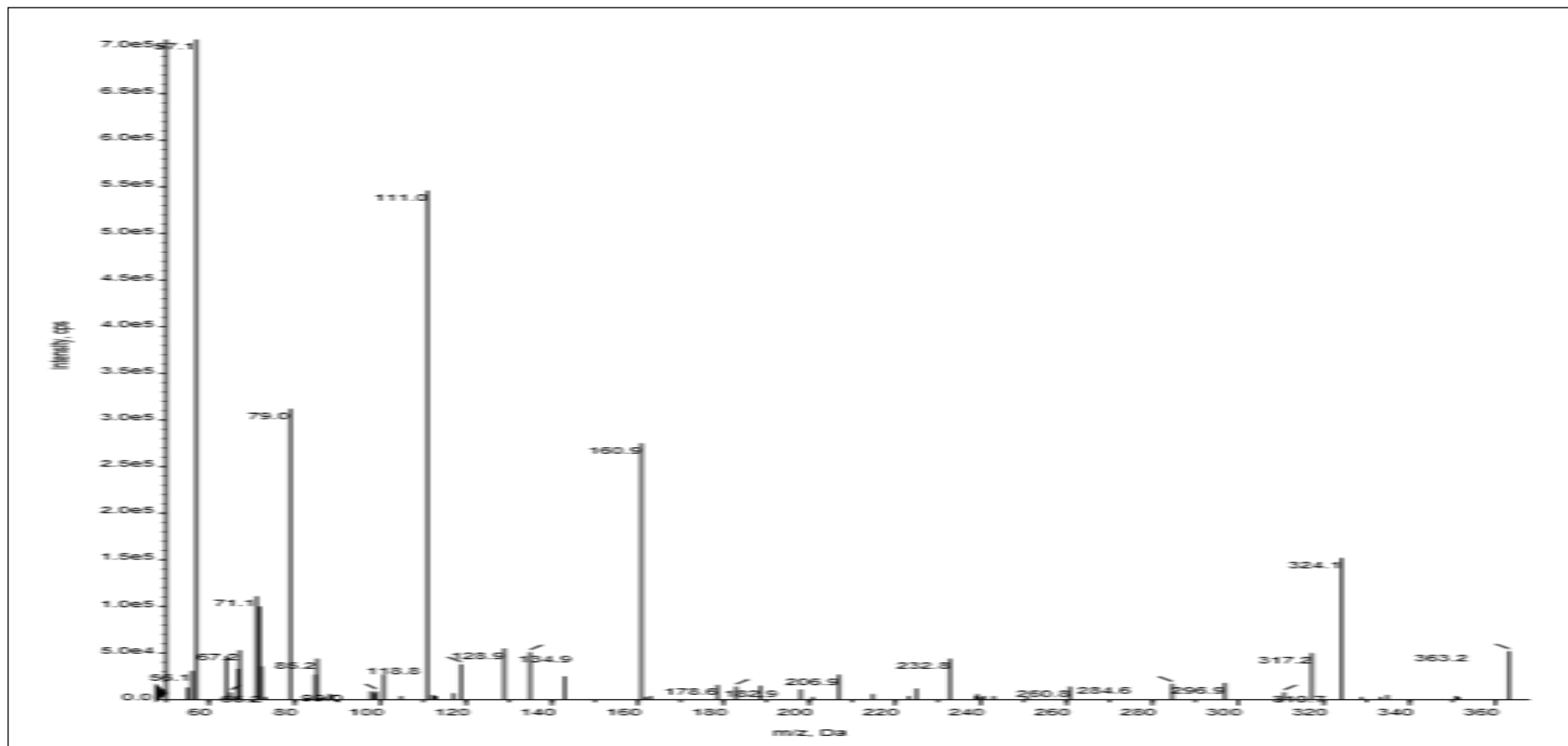
Şekil A9. Bileşik 4a'nın ^1H NMR Spektrumu



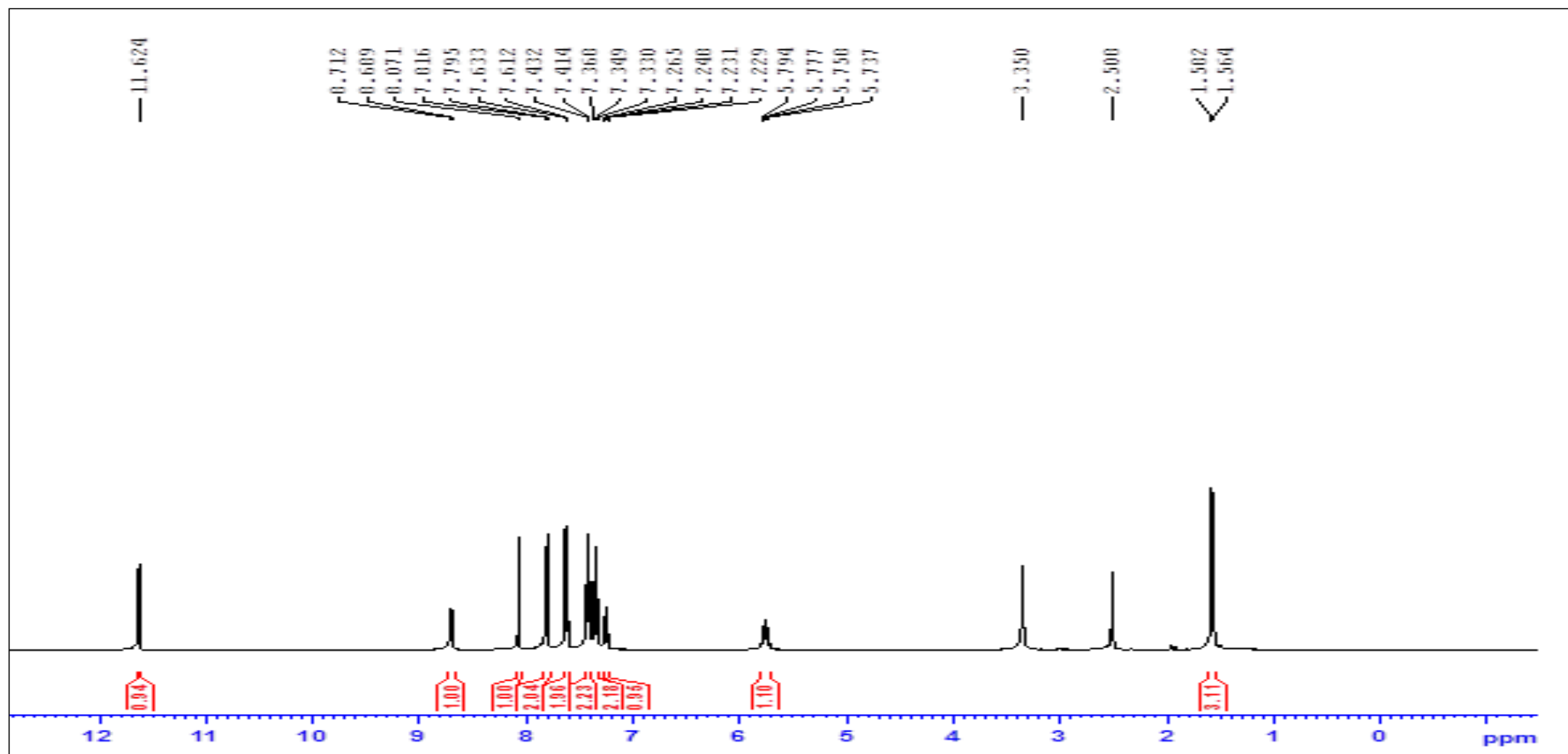
Şekil A10. Bileşik 4a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



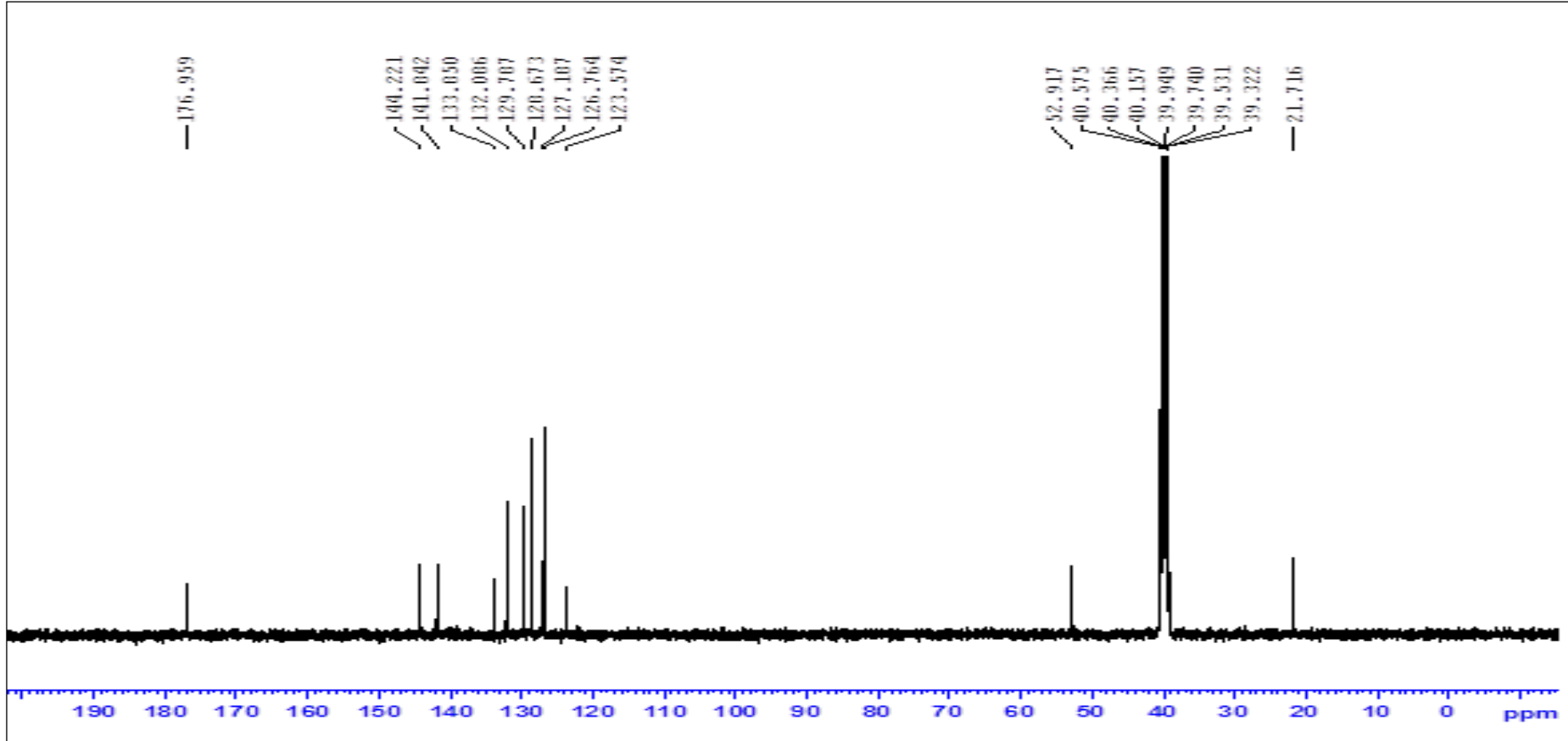
Şekil A11. Bileşik 4a'nın IR Spektrumu



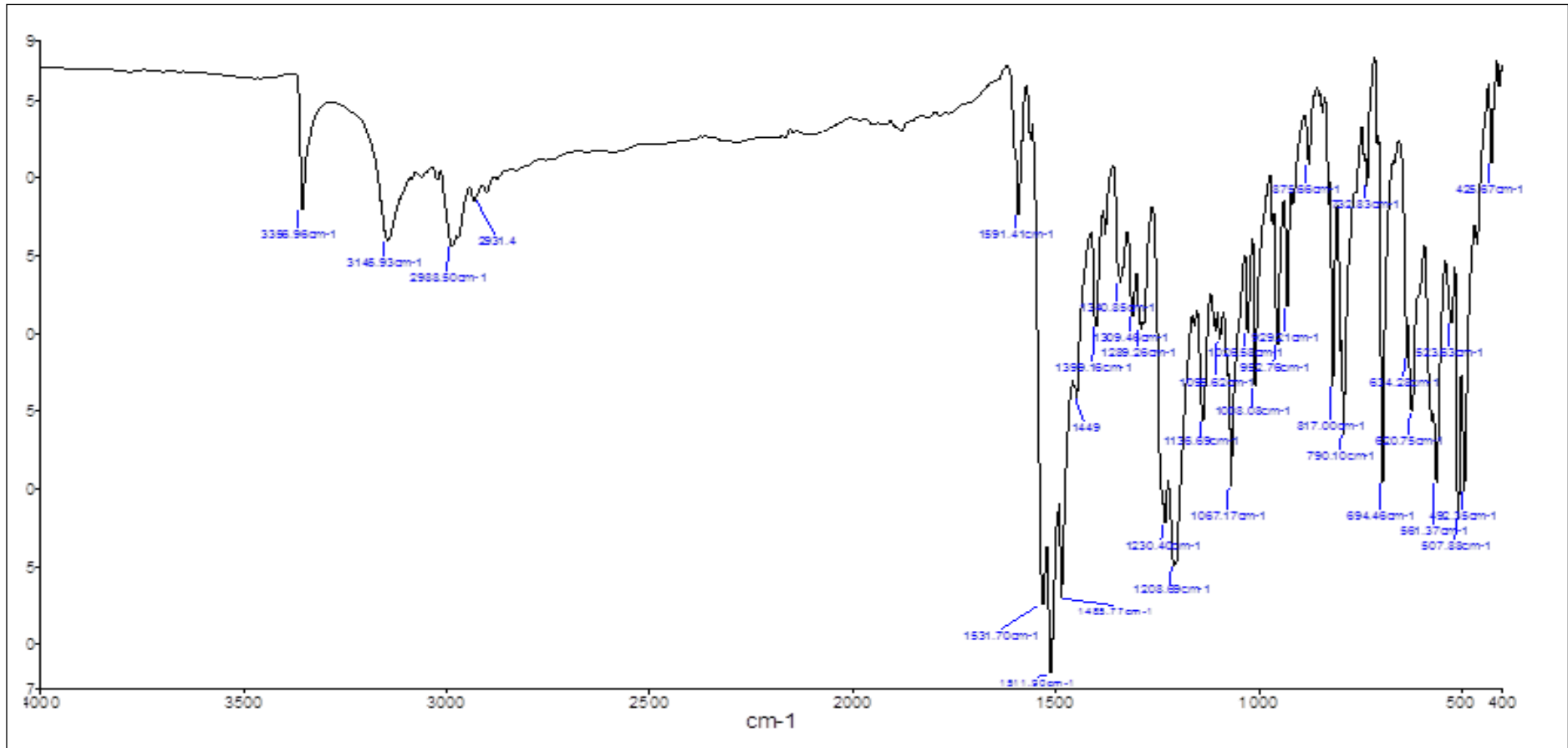
Şekil A12. Bileşik 4a'nın Kütle Spektrumu



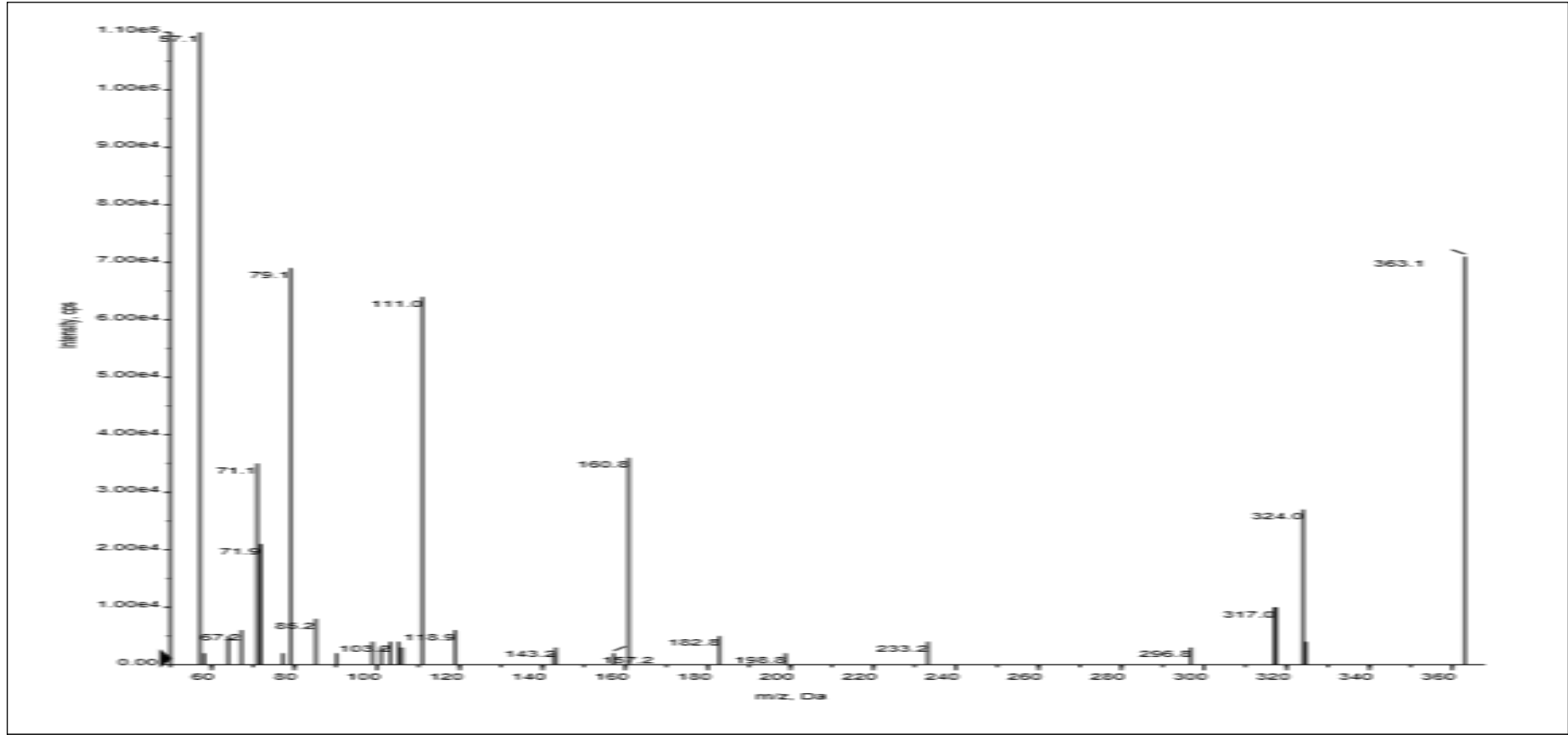
Şekil A13. Bileşik 4b'nin ^1H NMR Spektrumu



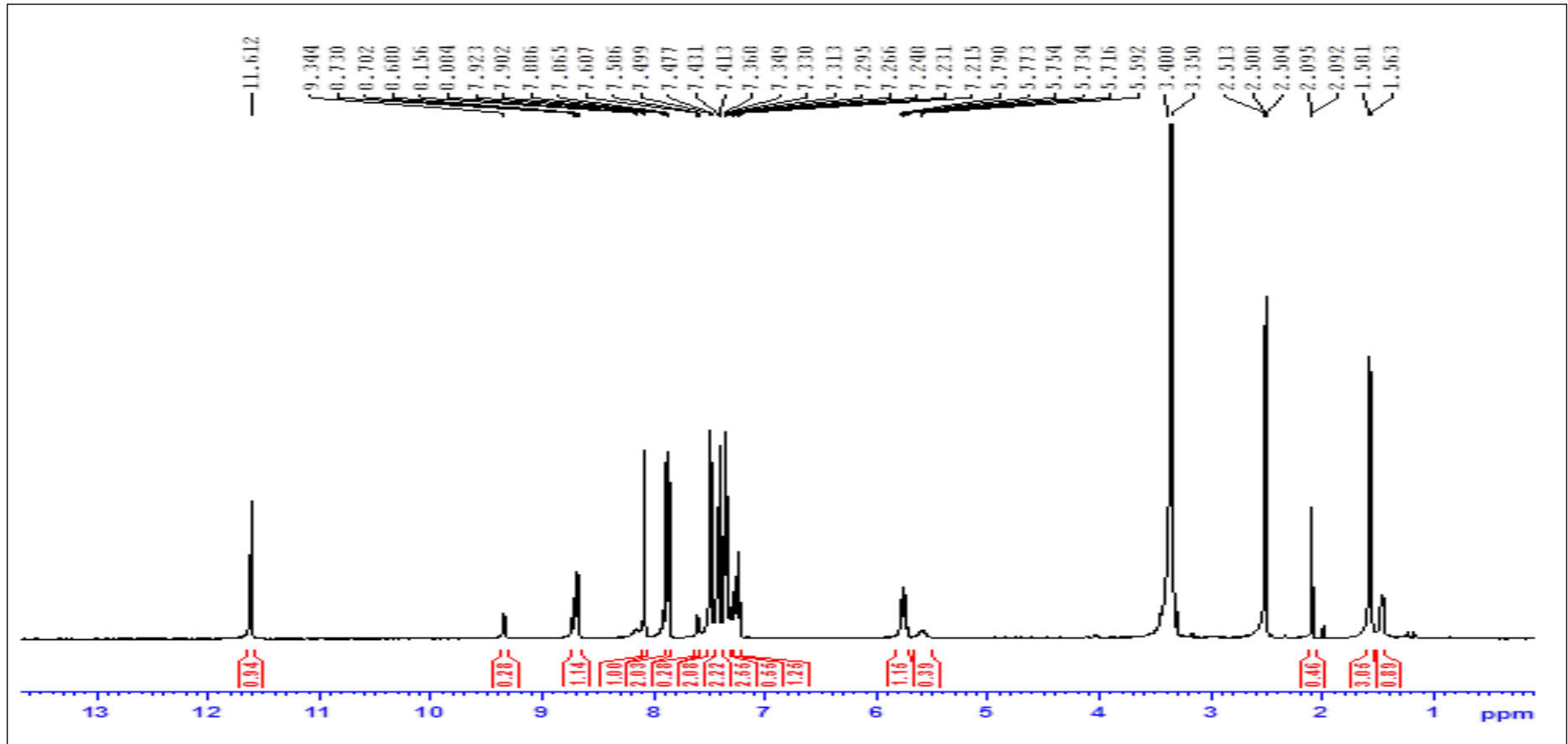
Şekil A14. Bileşik 4b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



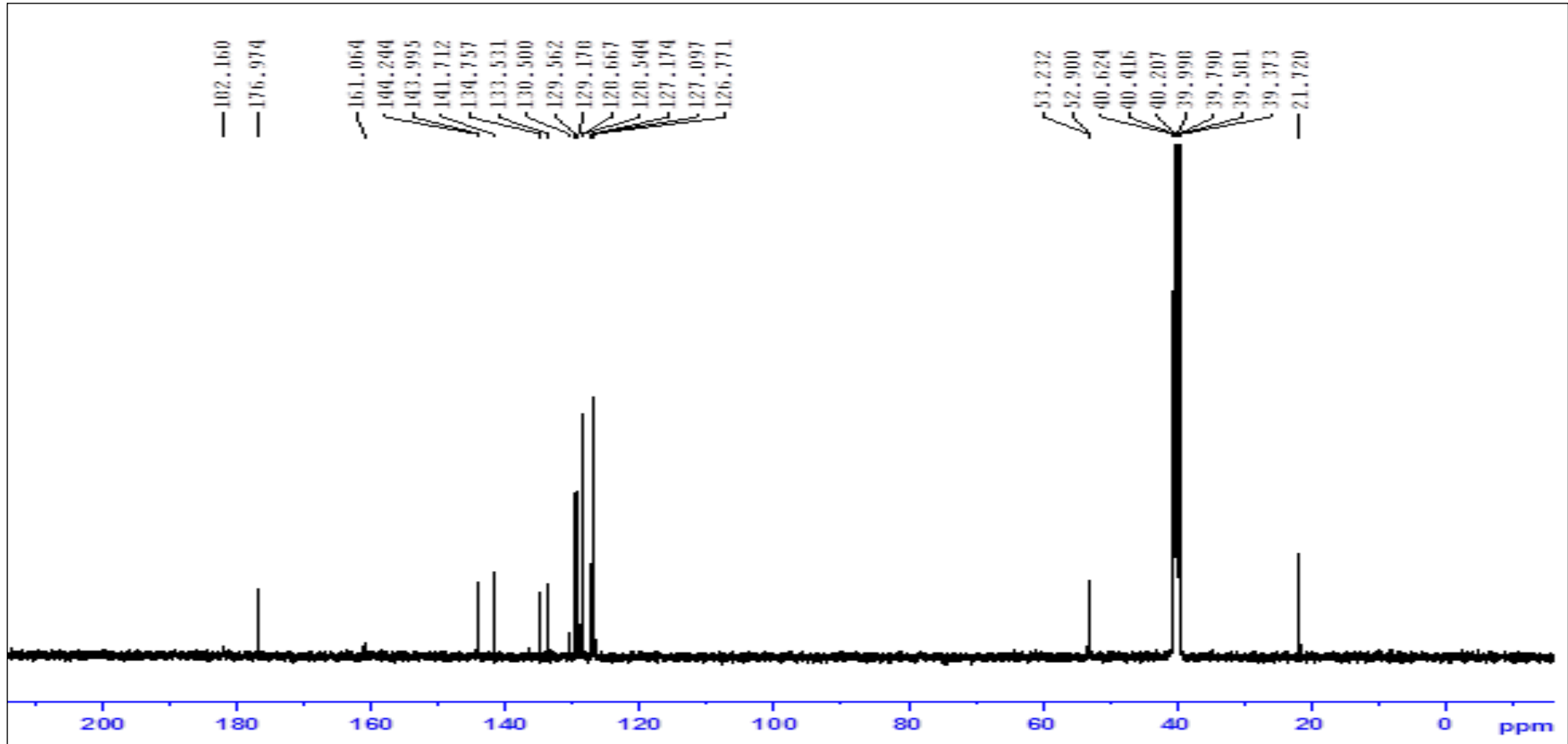
Şekil A15. Bileşik 4b'nin IR Spektrumu



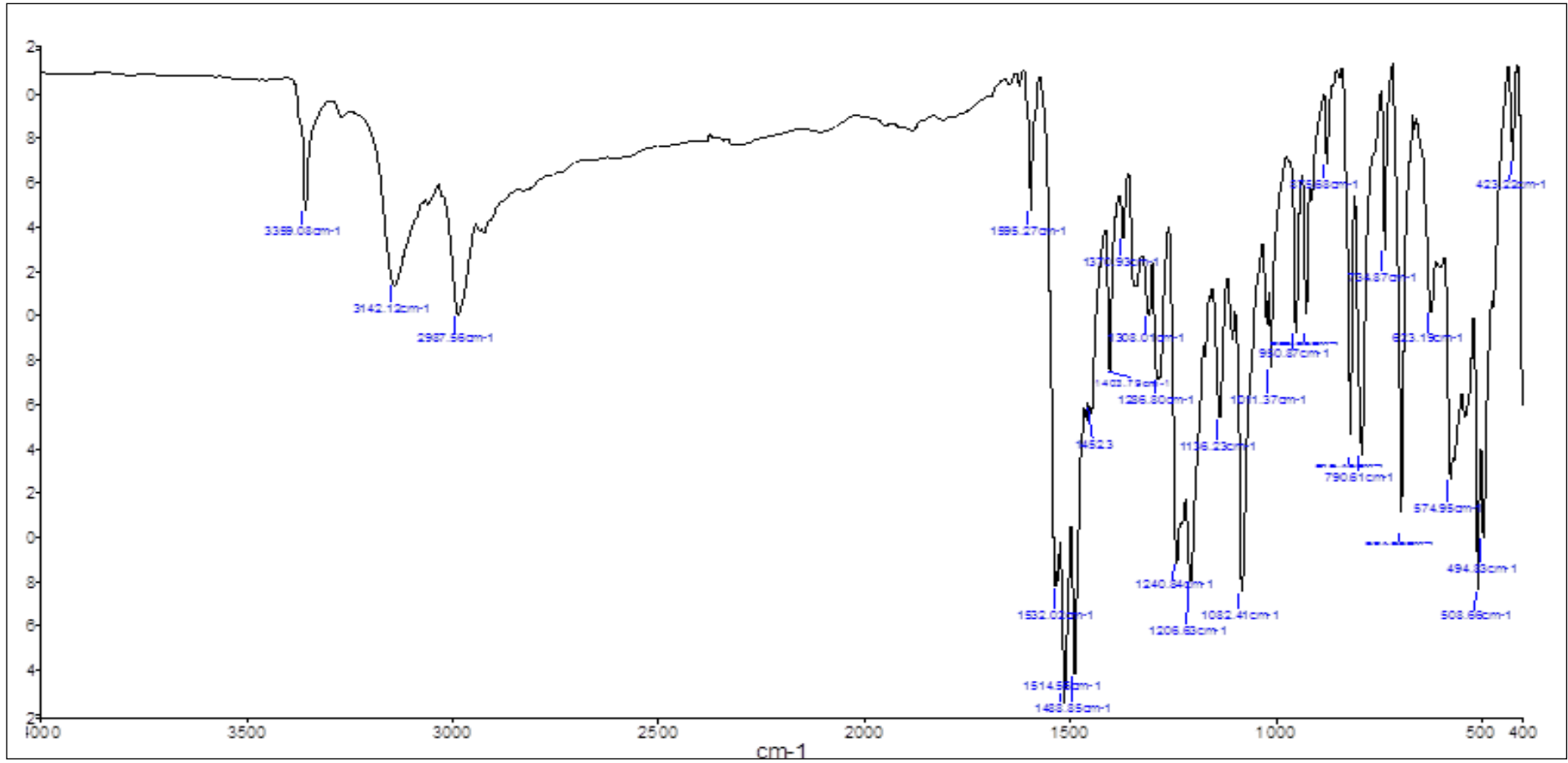
Şekil A16. Bileşik 4b'nin Kütle Spektrumu



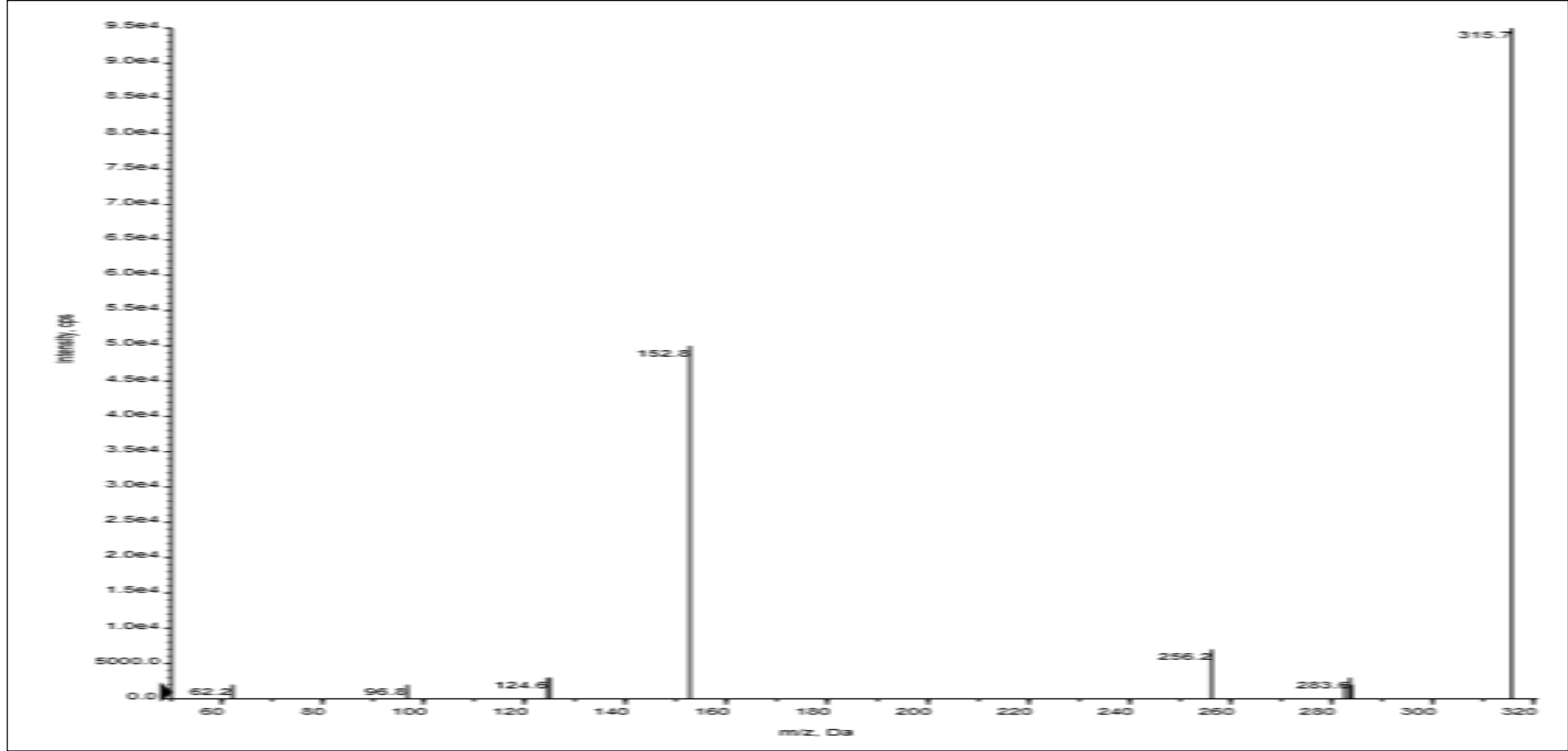
Şekil A17. Bileşik 5a'nın ^1H NMR Spektrumu



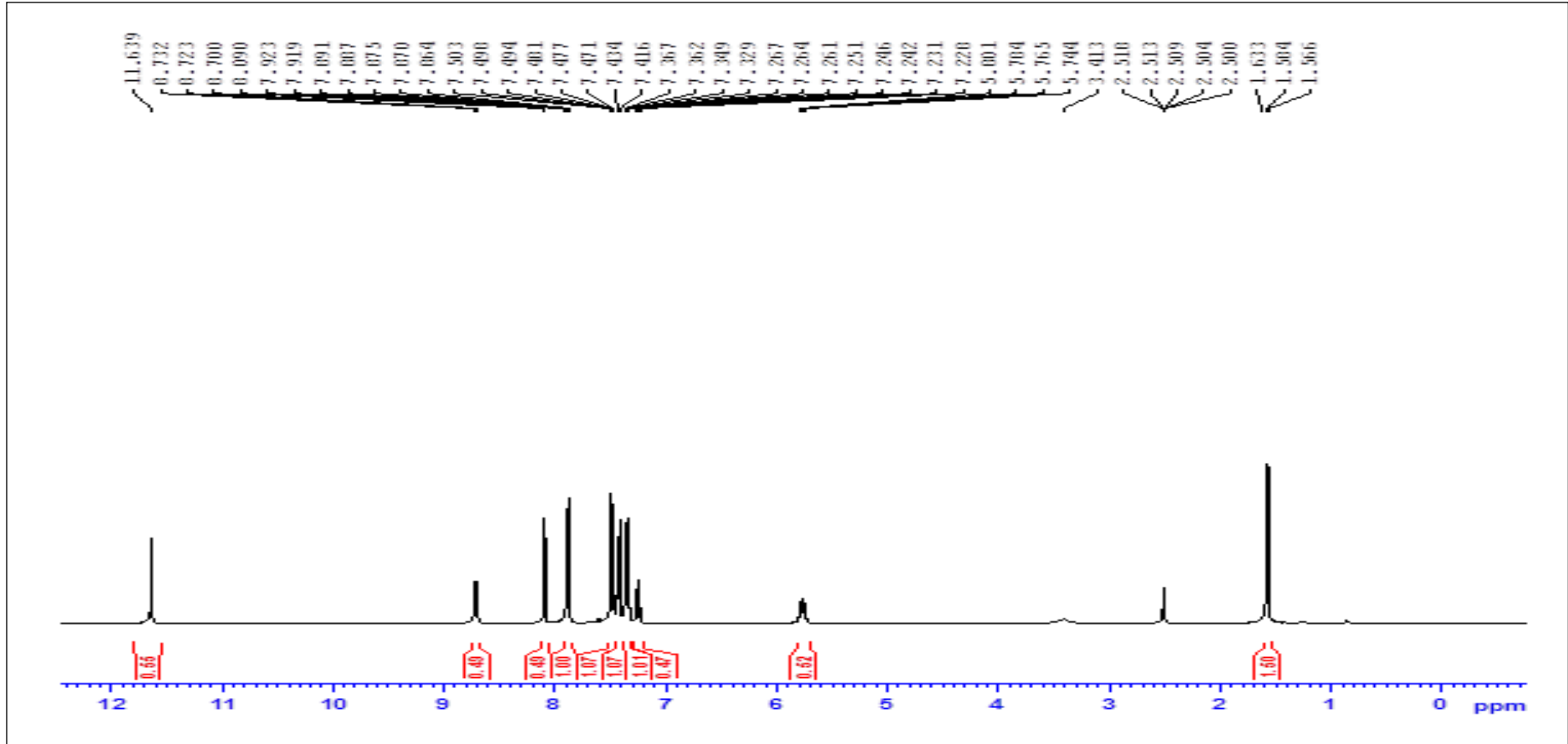
Şekil A18. Bileşik 5a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



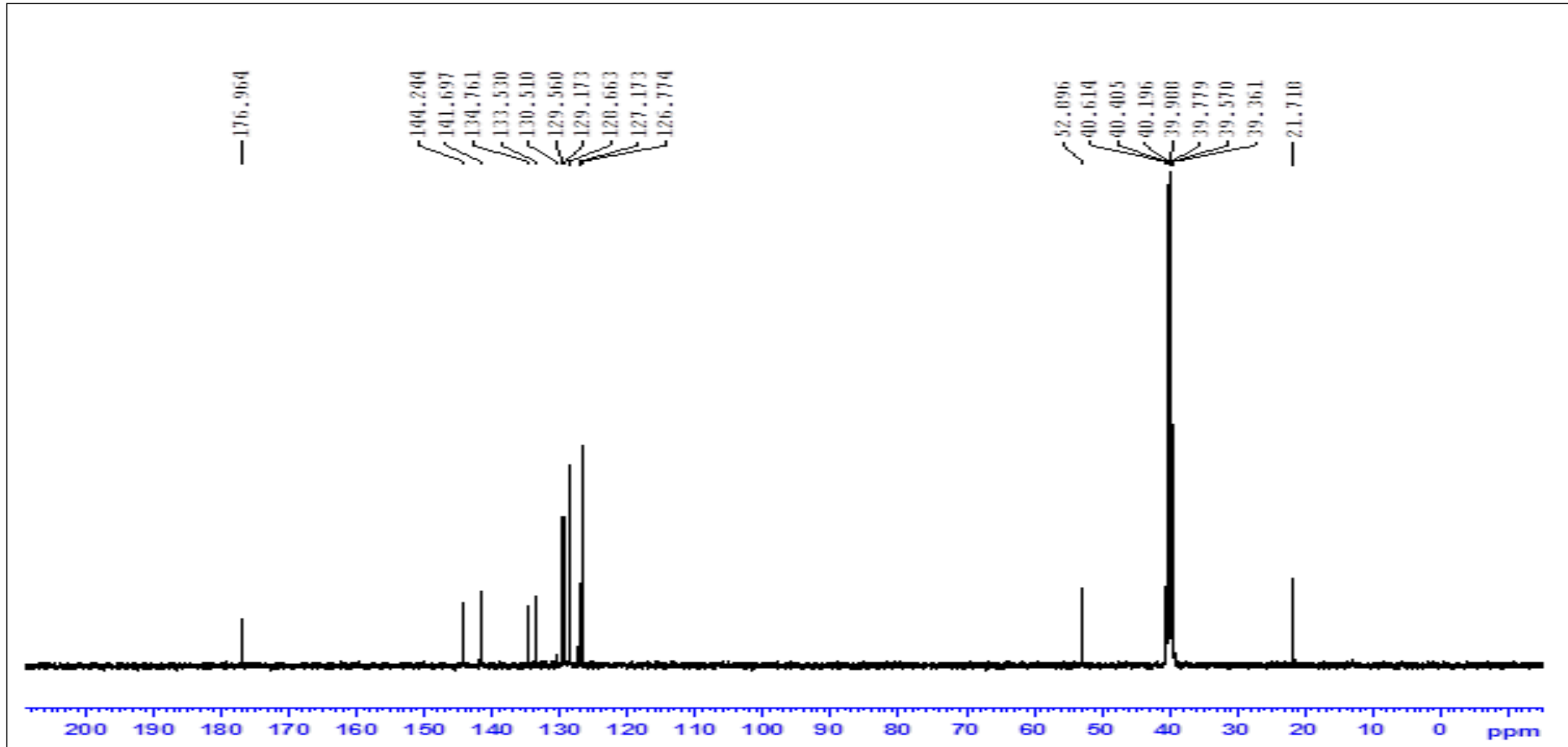
Şekil A19. Bileşik 5a'nın IR Spektrumu



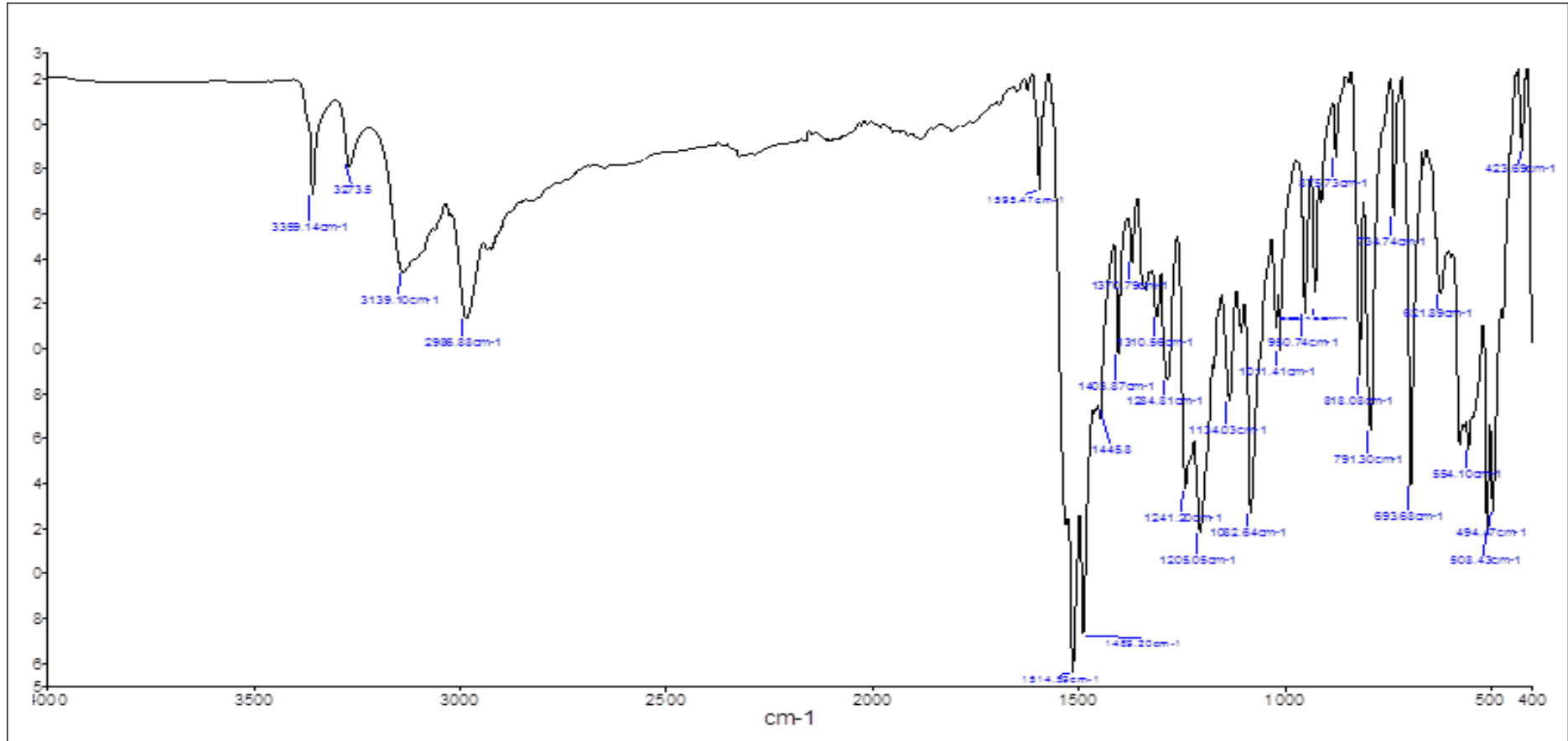
Şekil A20. Bileşik 5a'nın Kütle Spektrumu



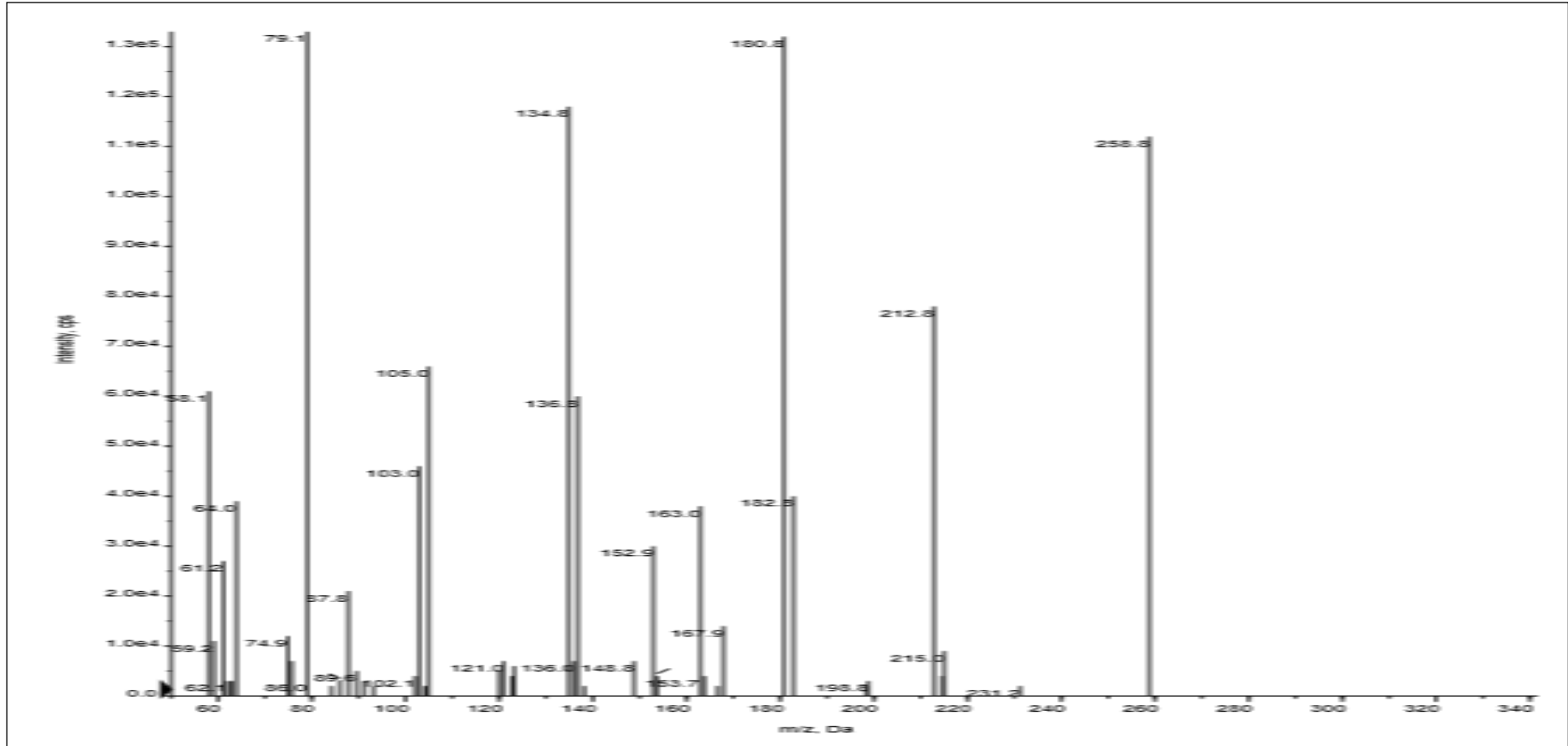
Şekil A21. Bileşik 5b'nin ^1H NMR Spektrumu



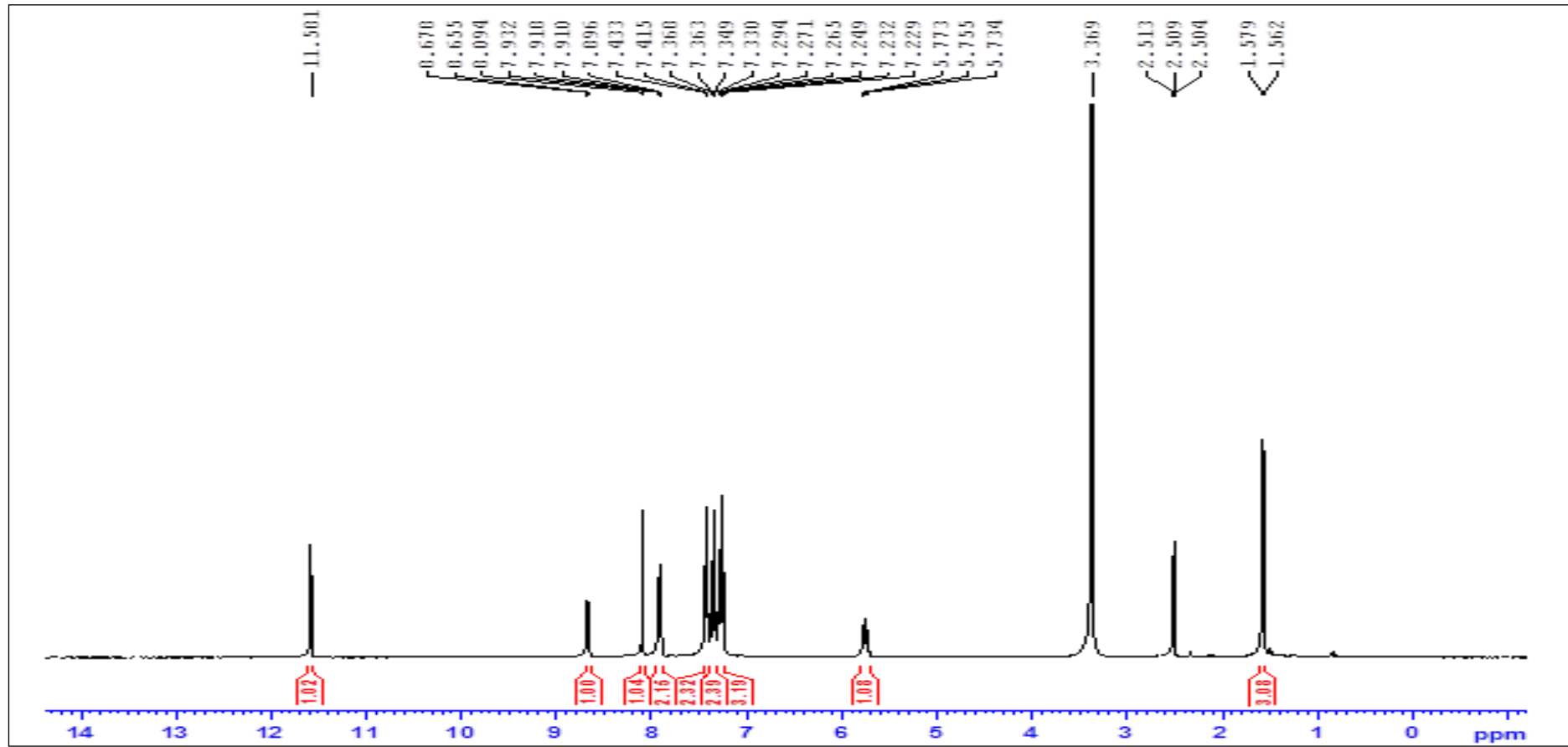
Şekil A22. Bileşik **5b**'nin ^{13}C NMR Spektrumu



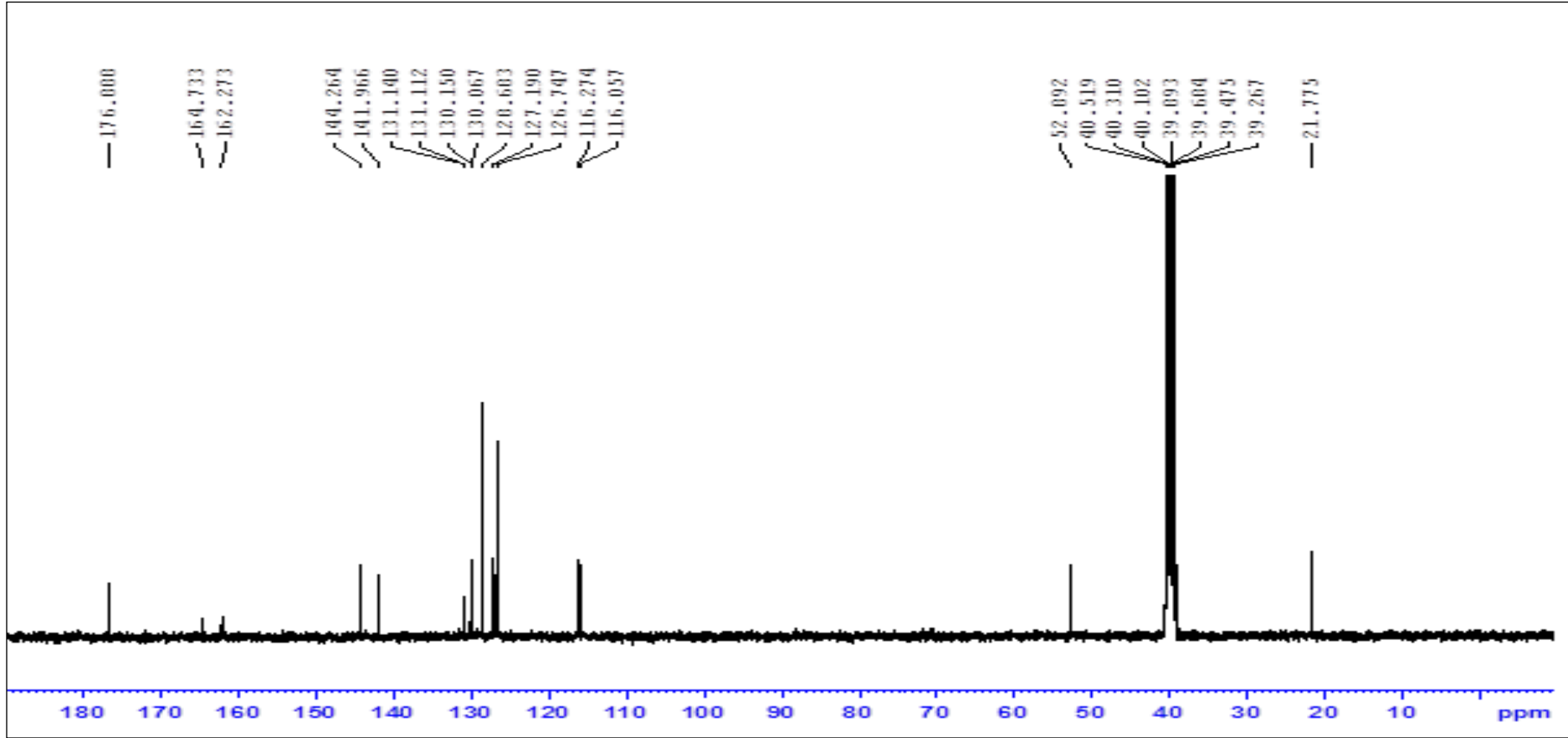
Şekil A23. Bileşik 5b'nin IR Spektrumu



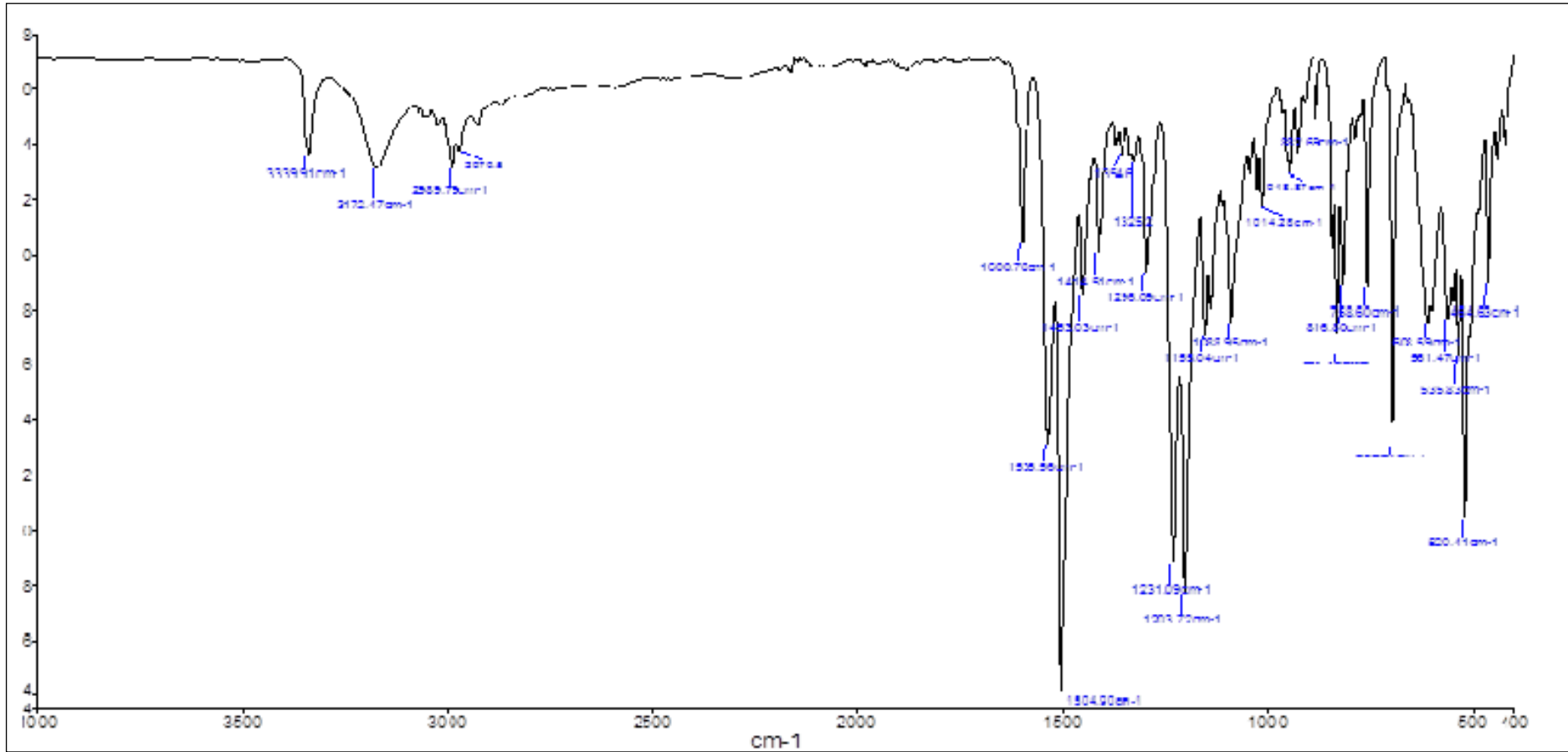
Şekil A24. Bileşik 5b'nin Kütle Spektrumu



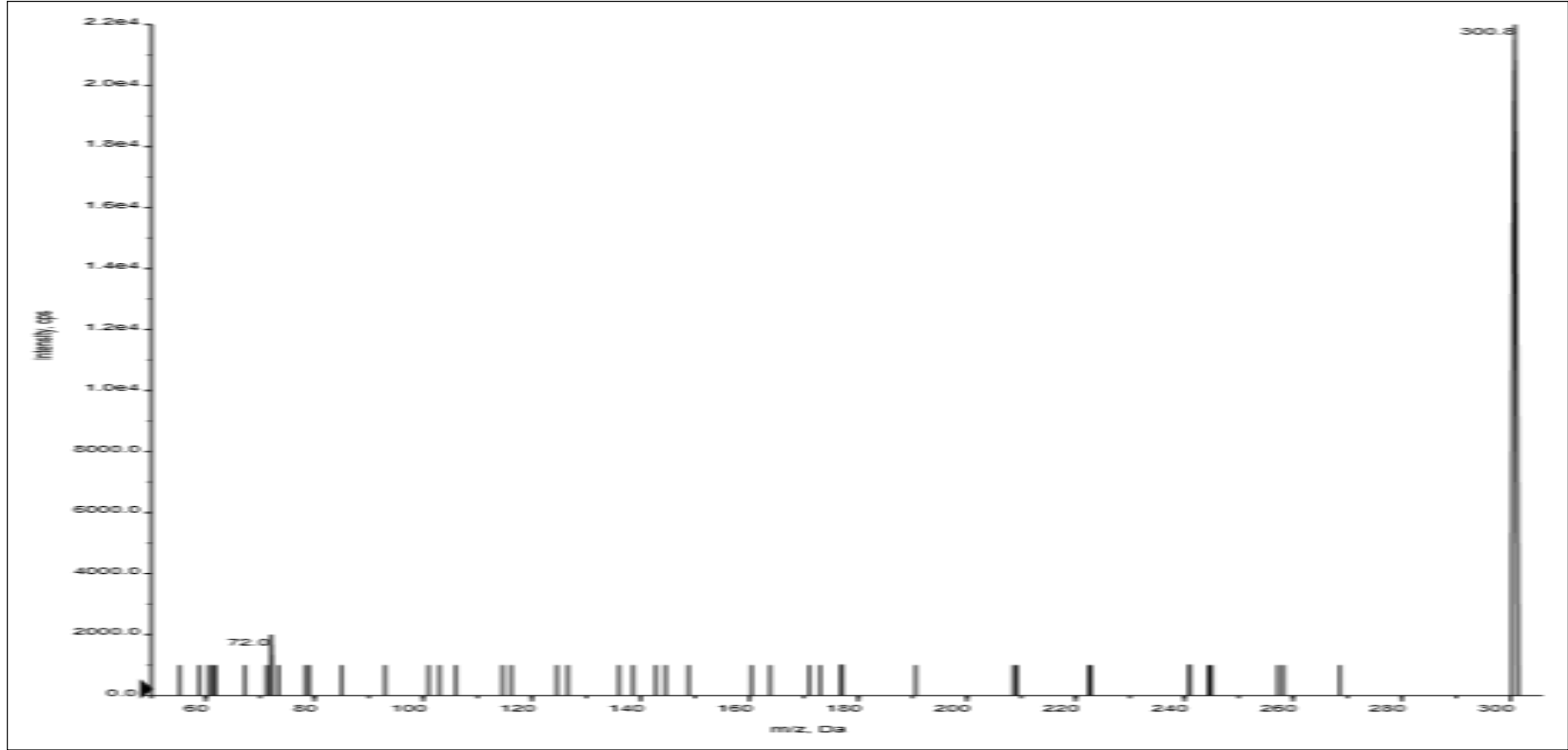
Şekil A25. Bileşik 6a'nın ^1H NMR Spektrumu



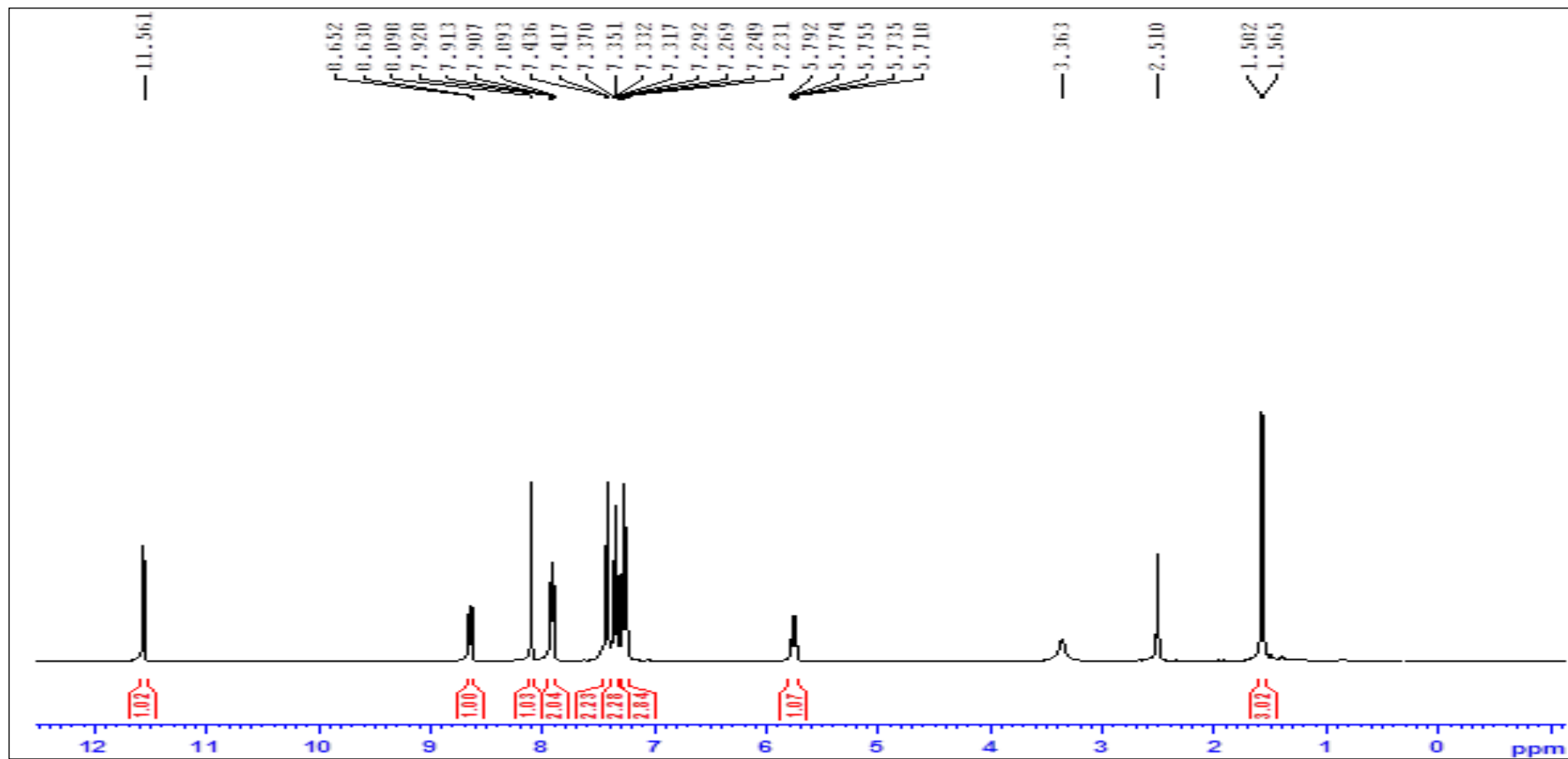
Şekil A26. Bileşik 6a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



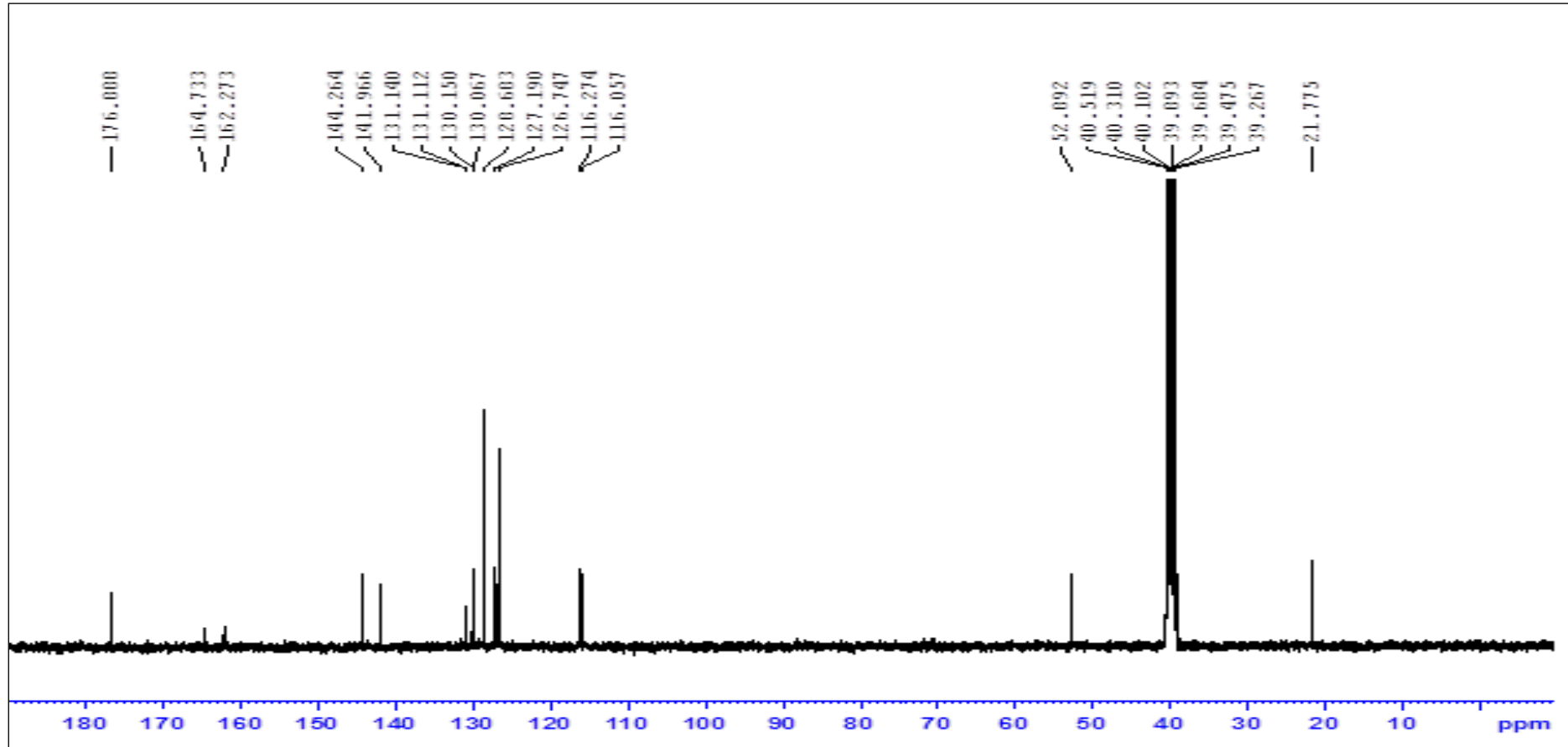
Şekil A27. Bileşik 6a'nın IR Spektrumu



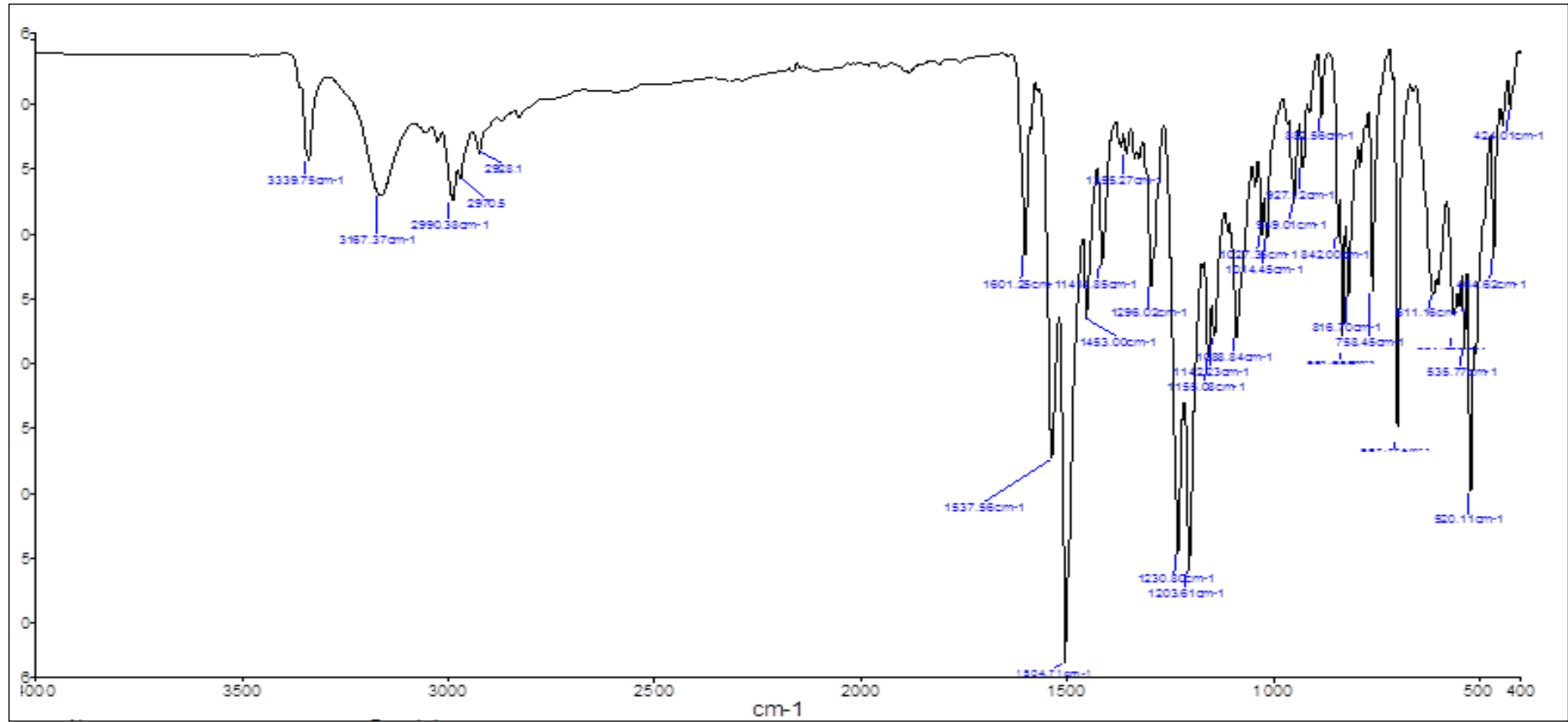
Şekil A28. Bileşik 6a'nın Kütle Spektrumu



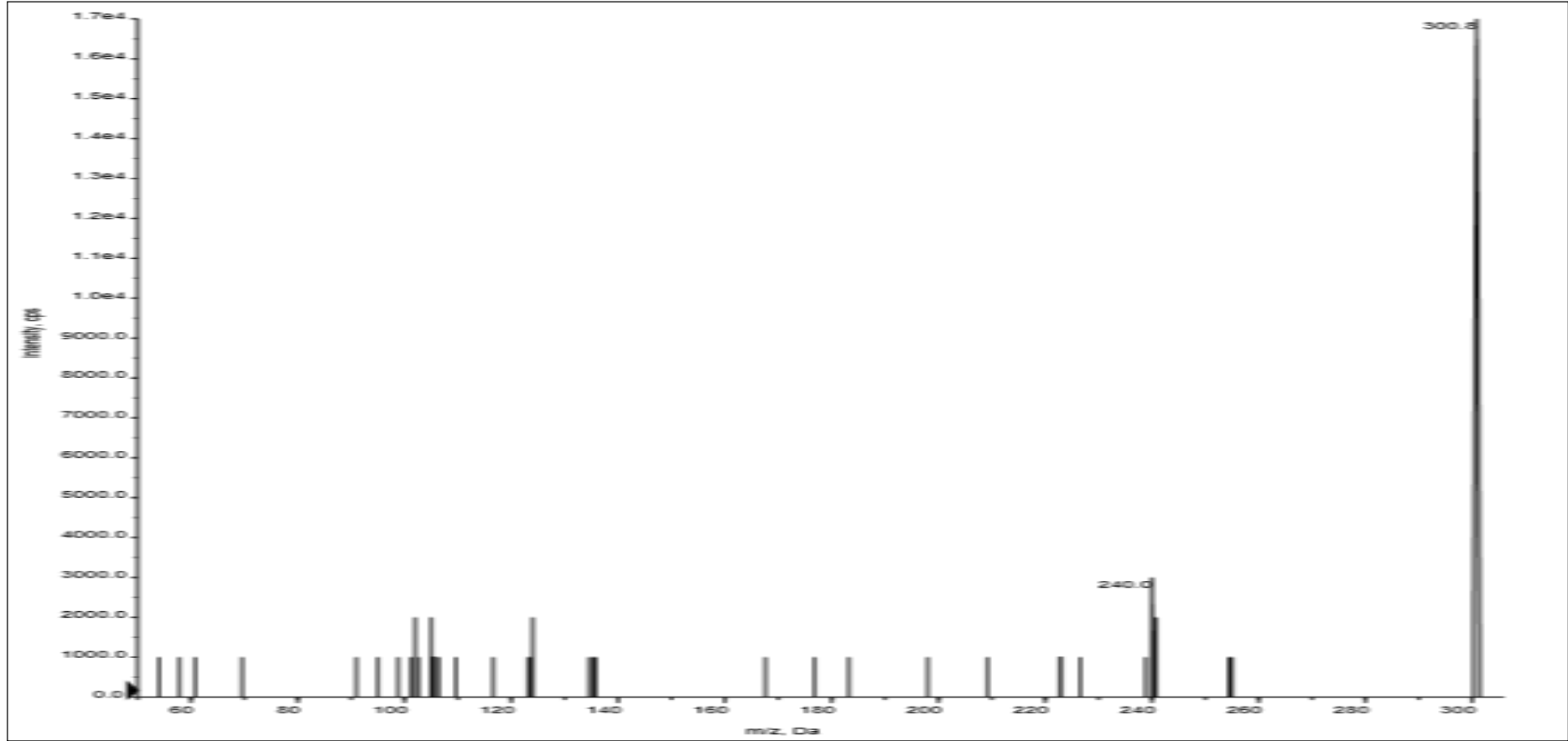
Şekil A29. Bileşik **6b**'nin ^1H NMR Spektrumu



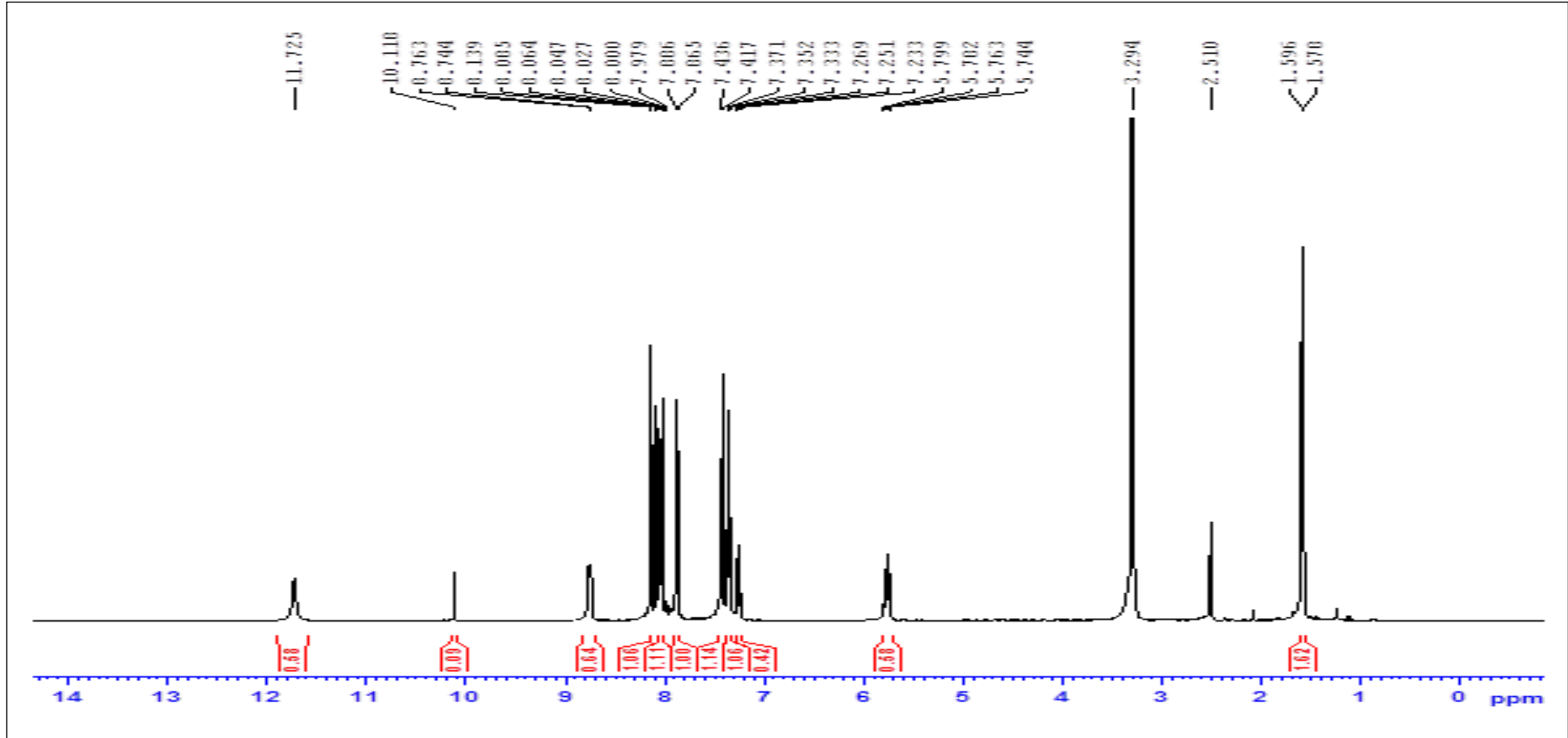
Şekil A30. Bileşik **6b**'nin ^{13}C NMR Spektrumu



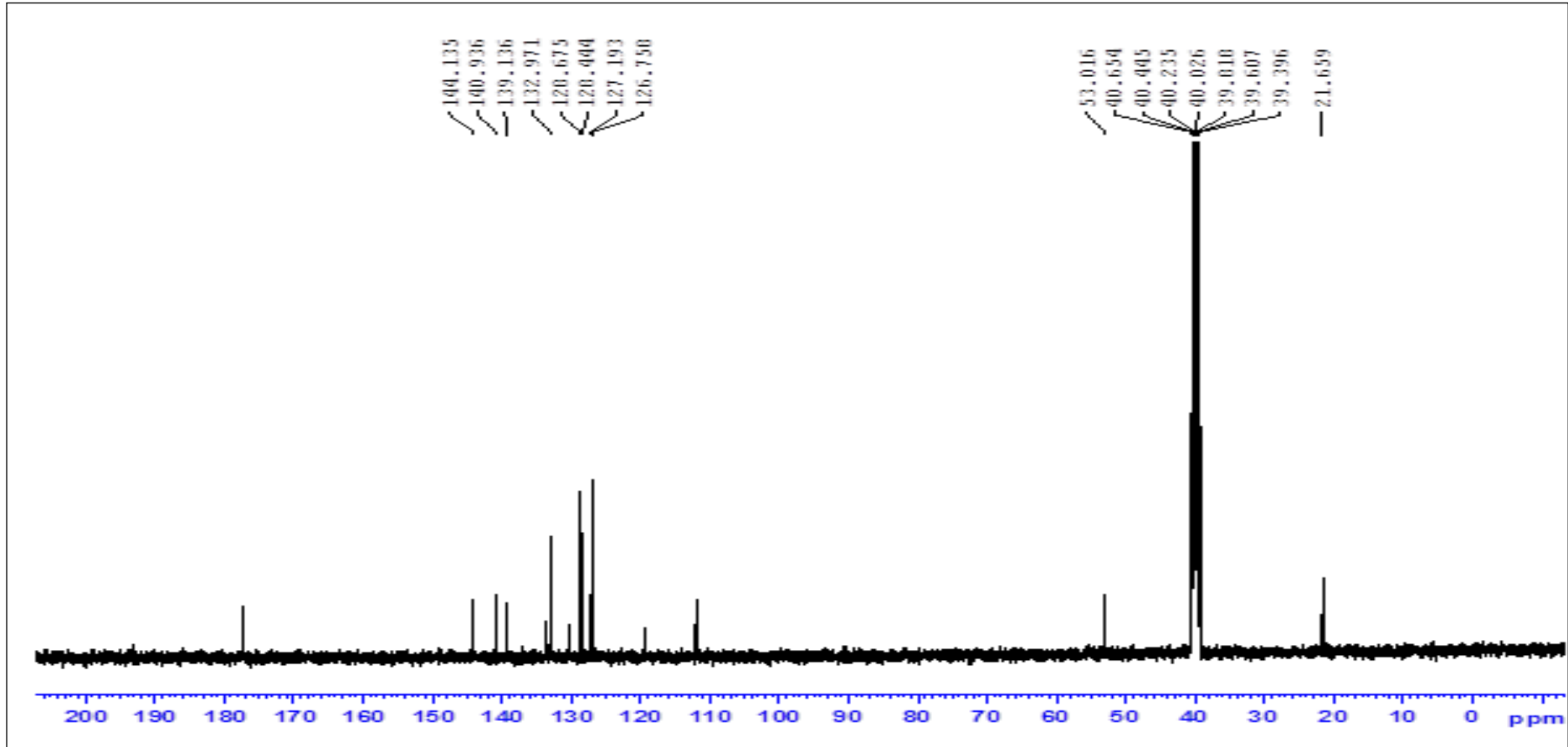
Şekil A31. Bileşik 6b'nin IR Spektrumu



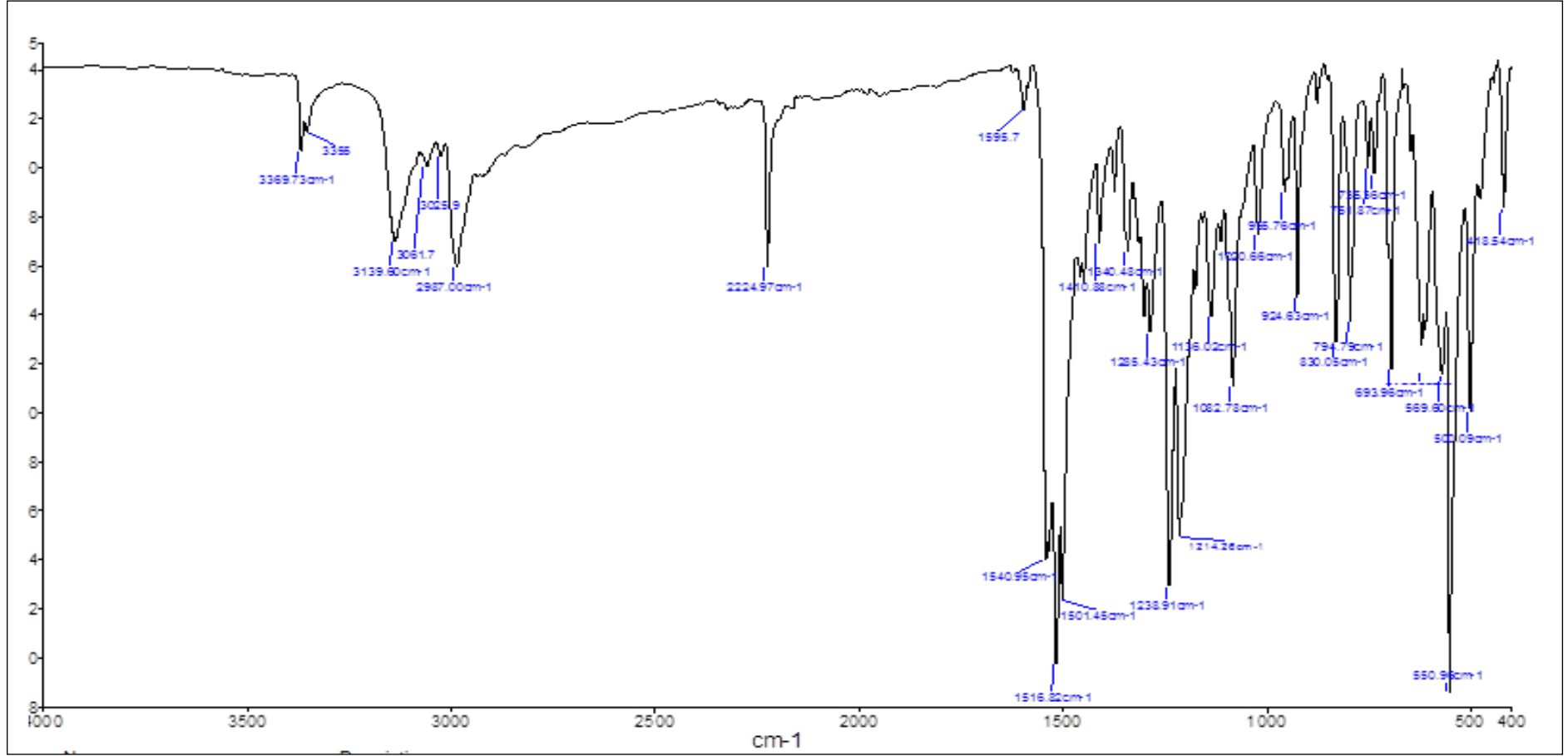
Şekil A32. Bileşik **6b**'nin Kütle Spektrumu



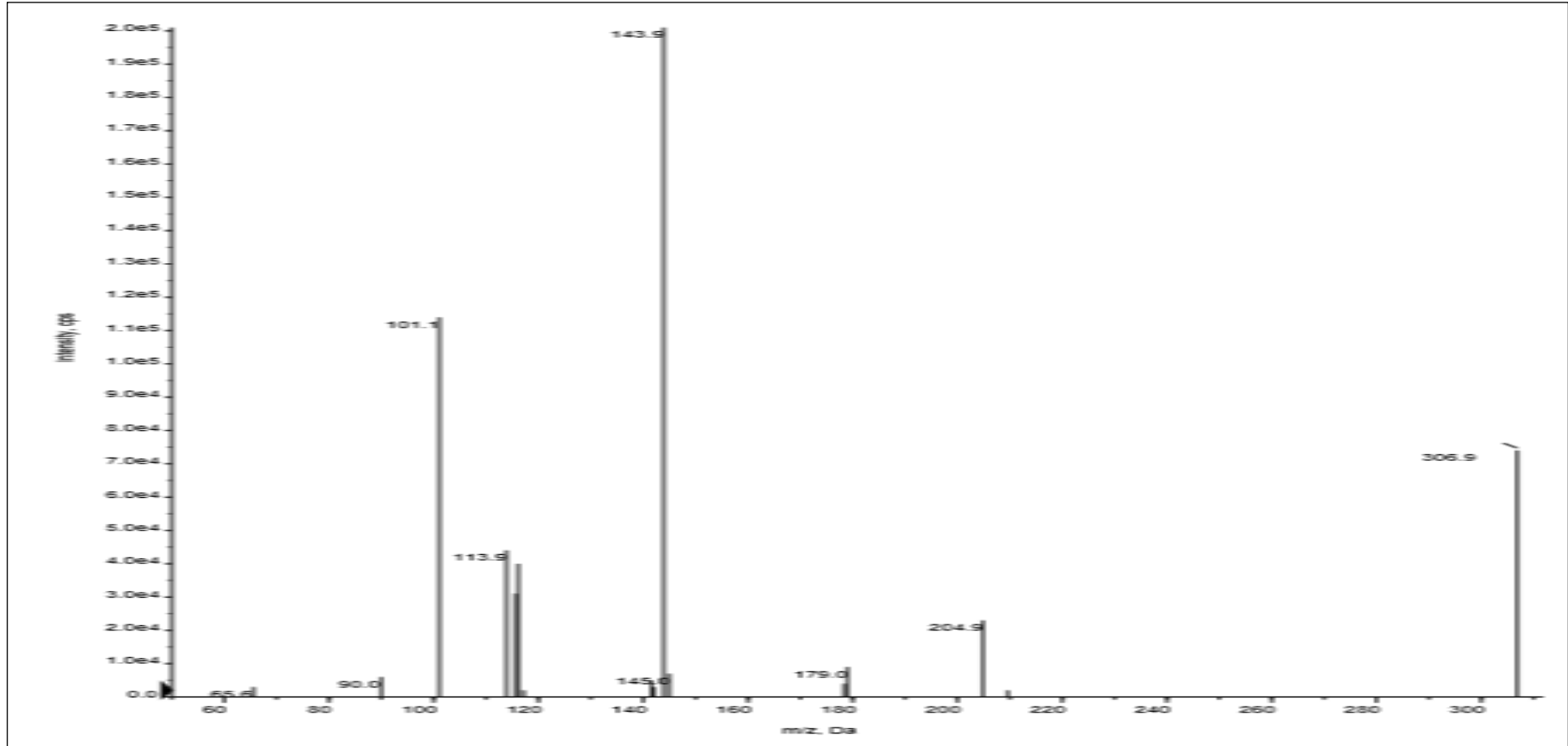
Şekil A33. Bileşik 7a'nın ^1H NMR Spektrumu



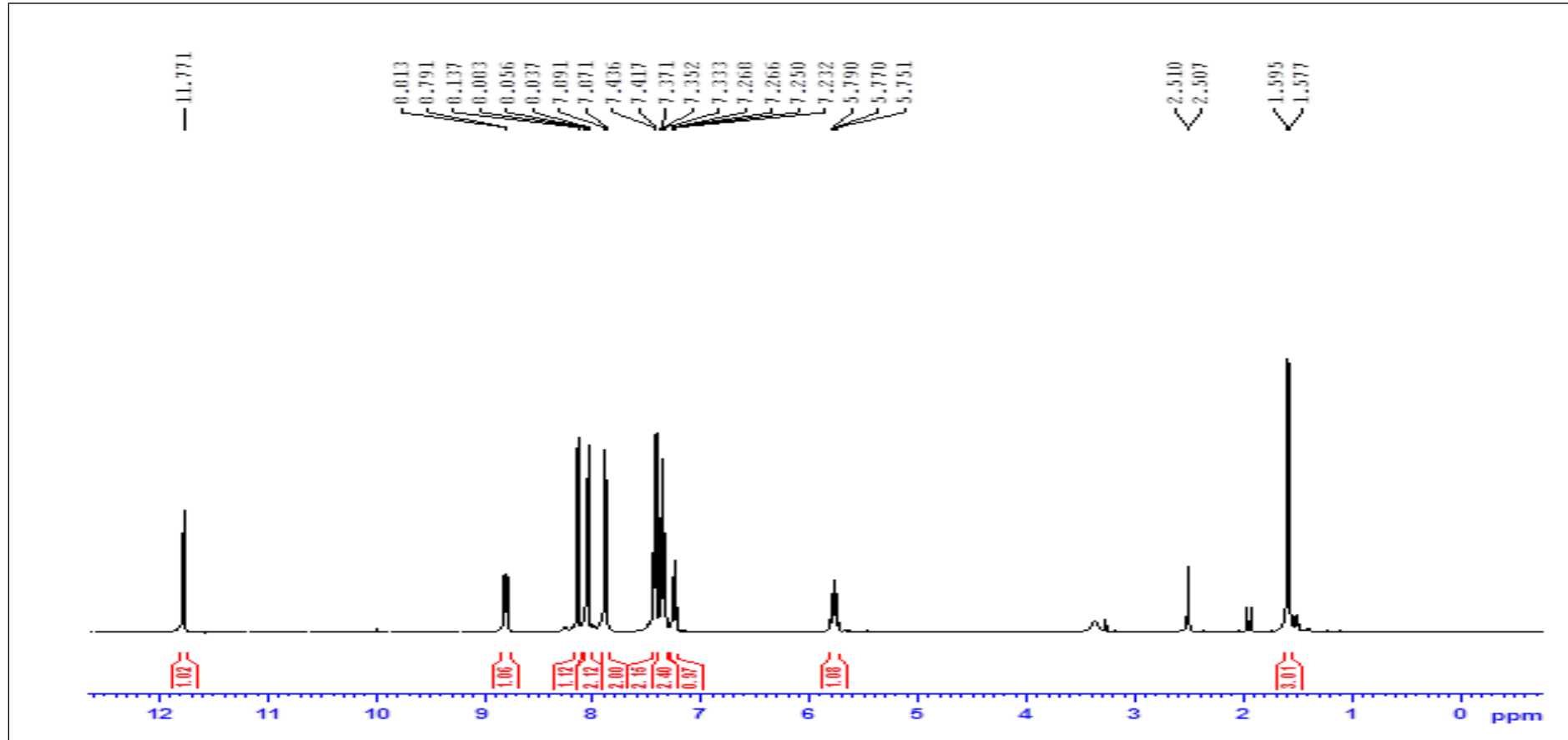
Şekil A34. Bileşik 7a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



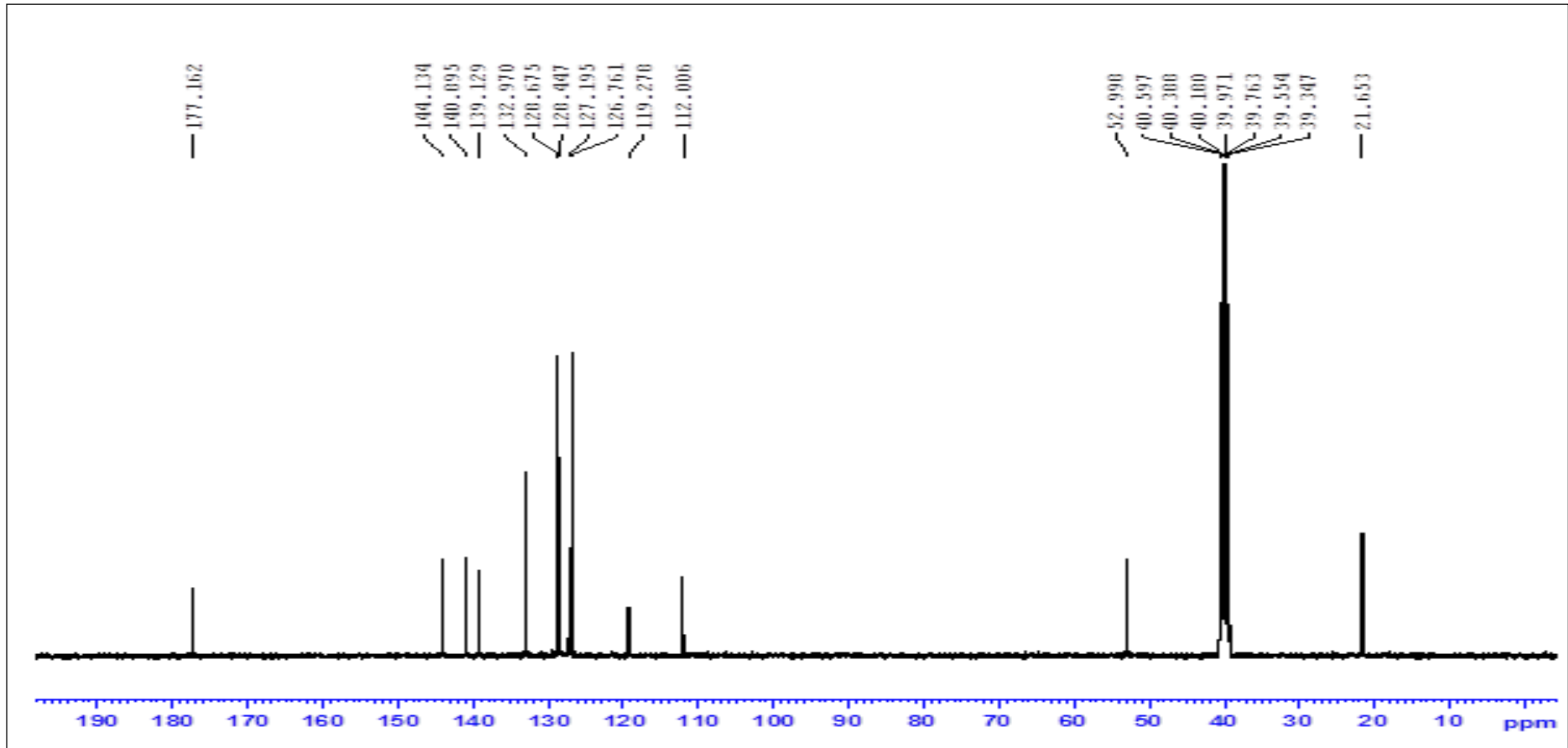
Şekil A35. Bileşik 7a'nın IR Spektrumu



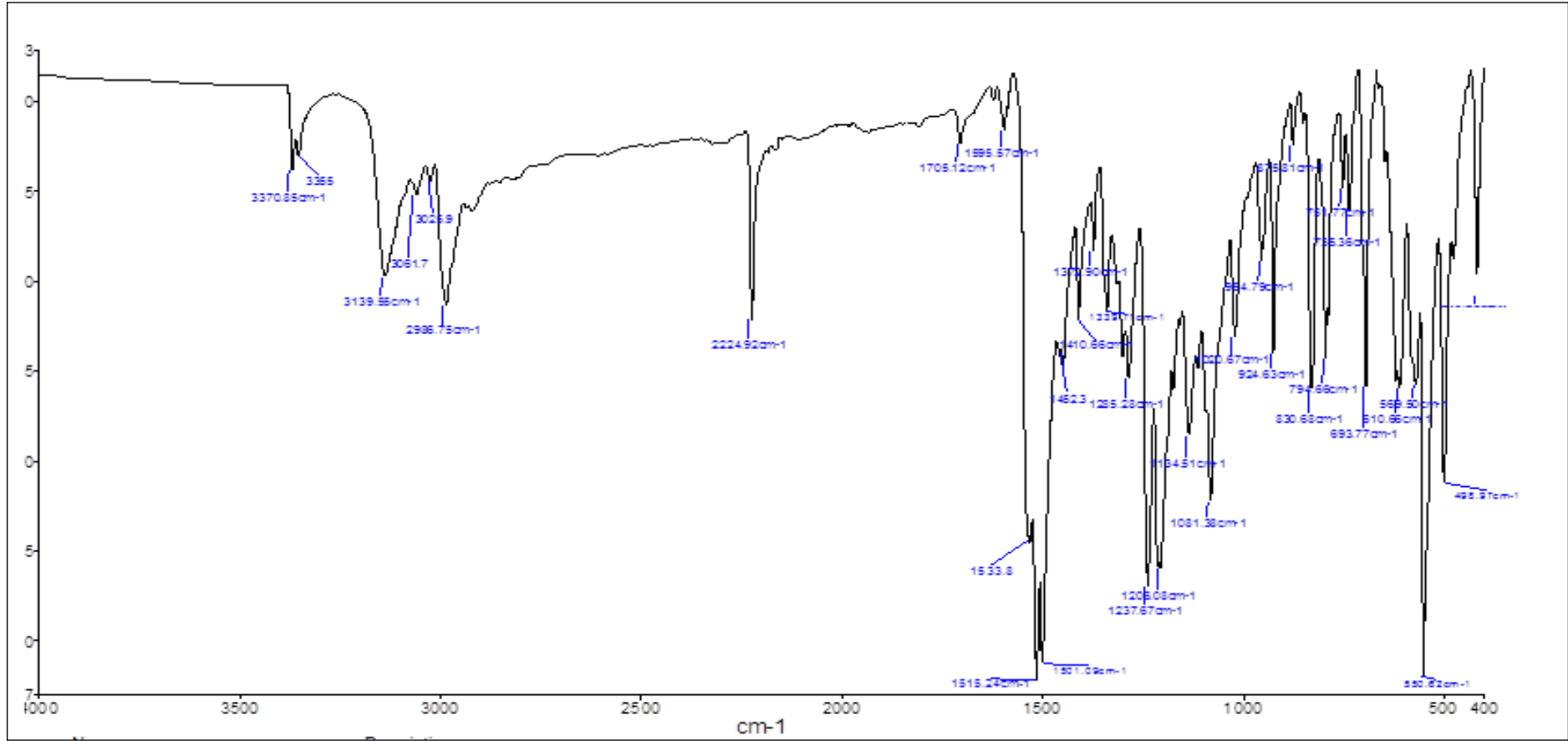
Şekil A36. Bileşik 7a'nın Kütle Spektrumu



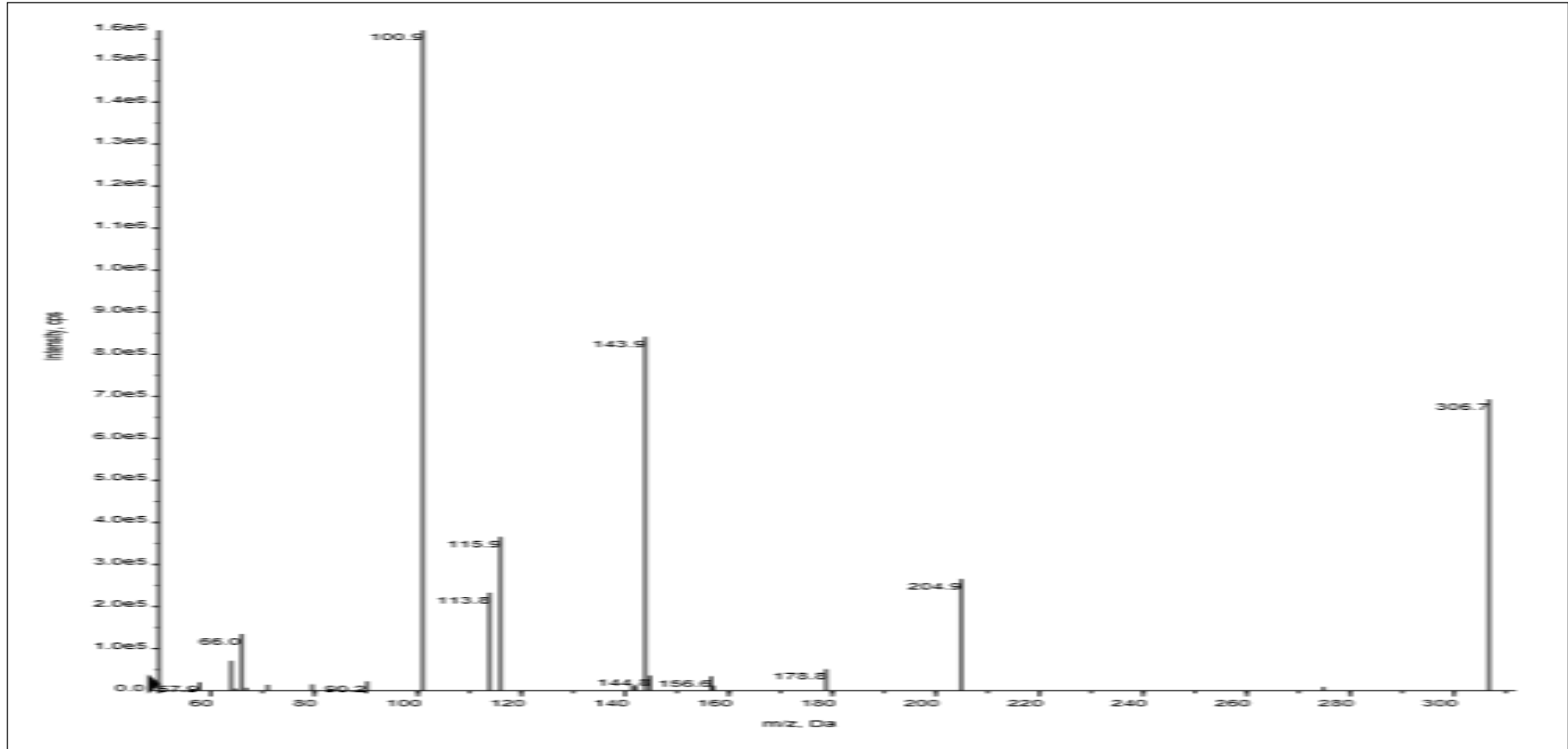
Şekil A37. Bileşik 7b'nin ^1H NMR Spektrumu



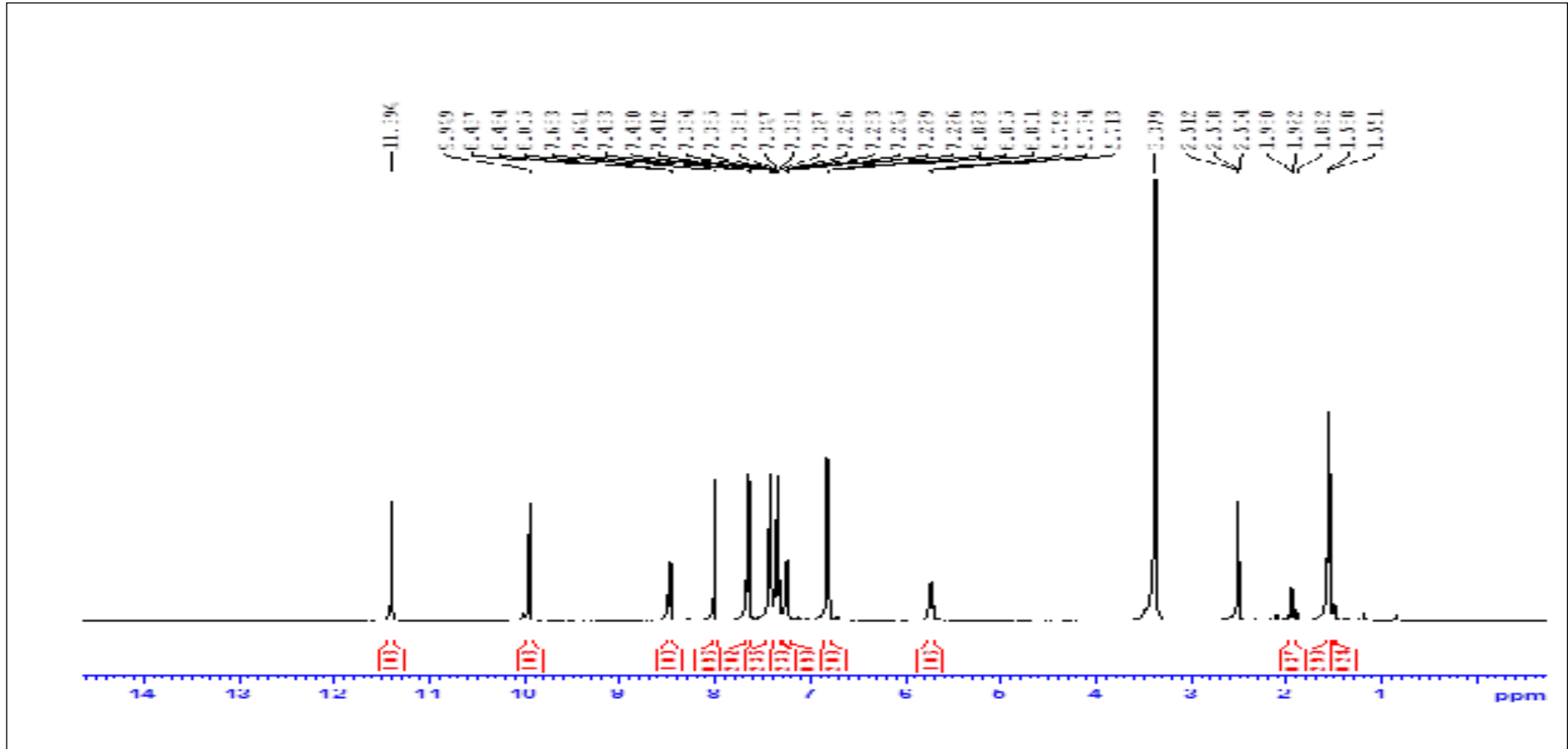
Şekil A38. Bileşik 7b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



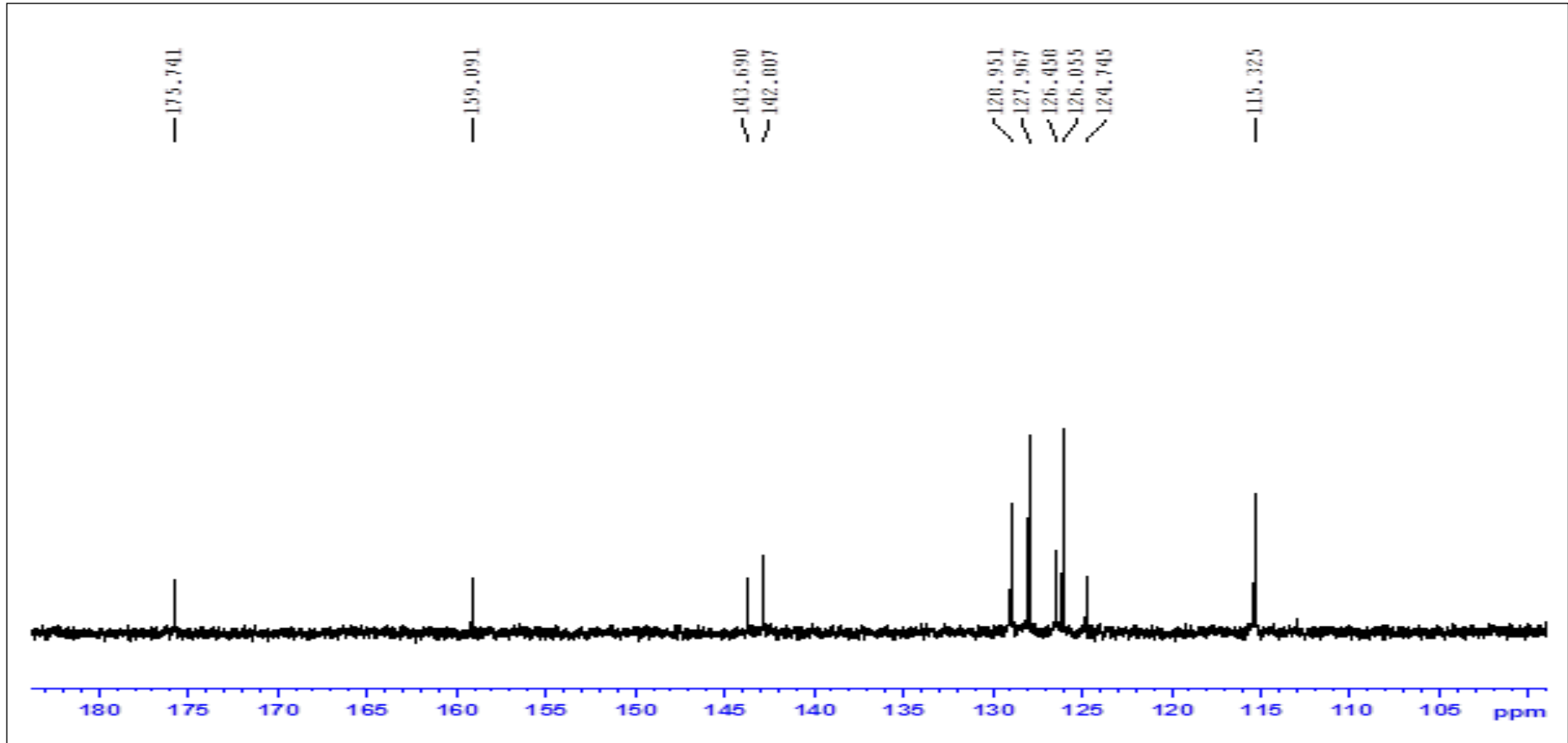
Şekil A39. Bileşik 7b'nin IR Spektrumu



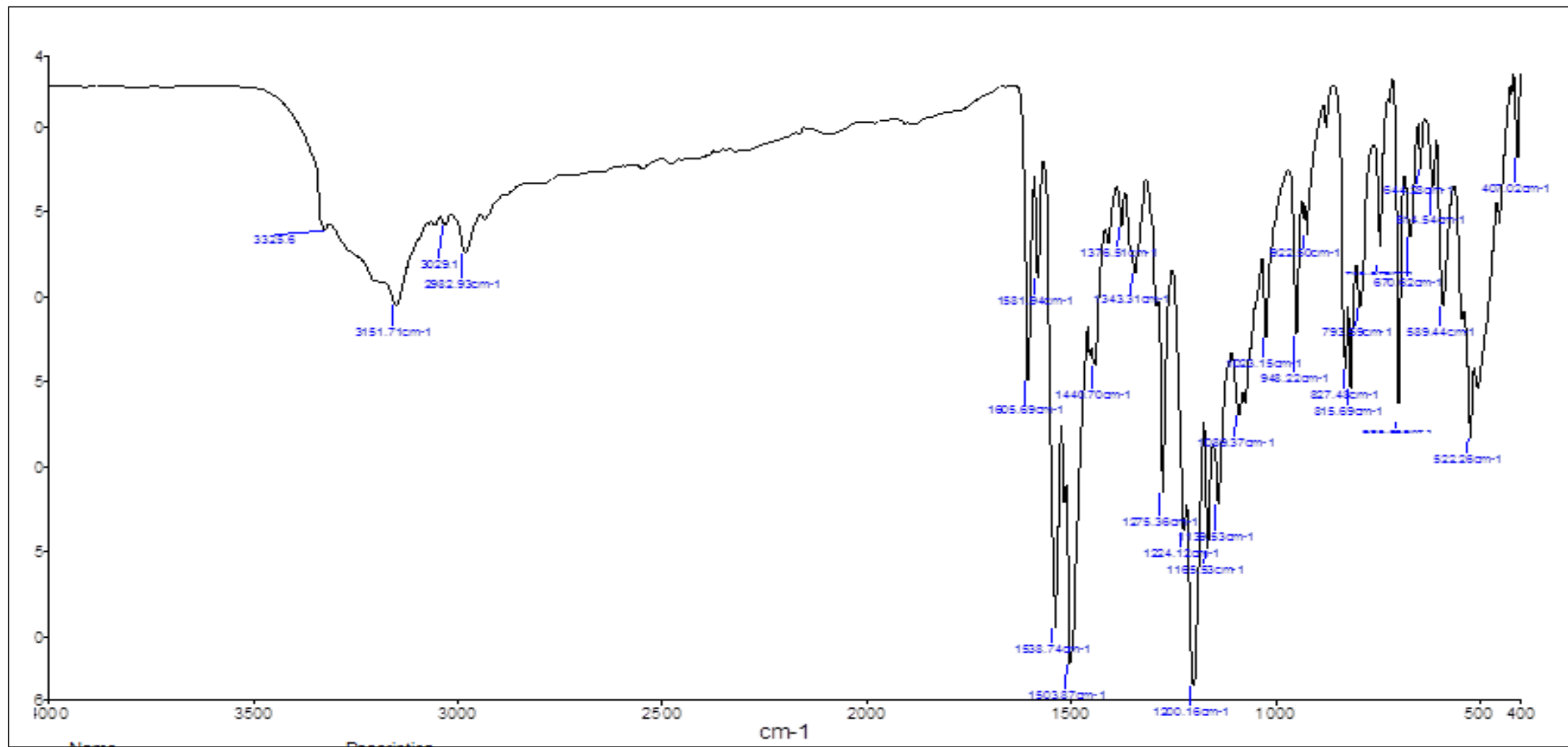
Şekil A40. Bileşik 7b'nin Kütle Spektrumu



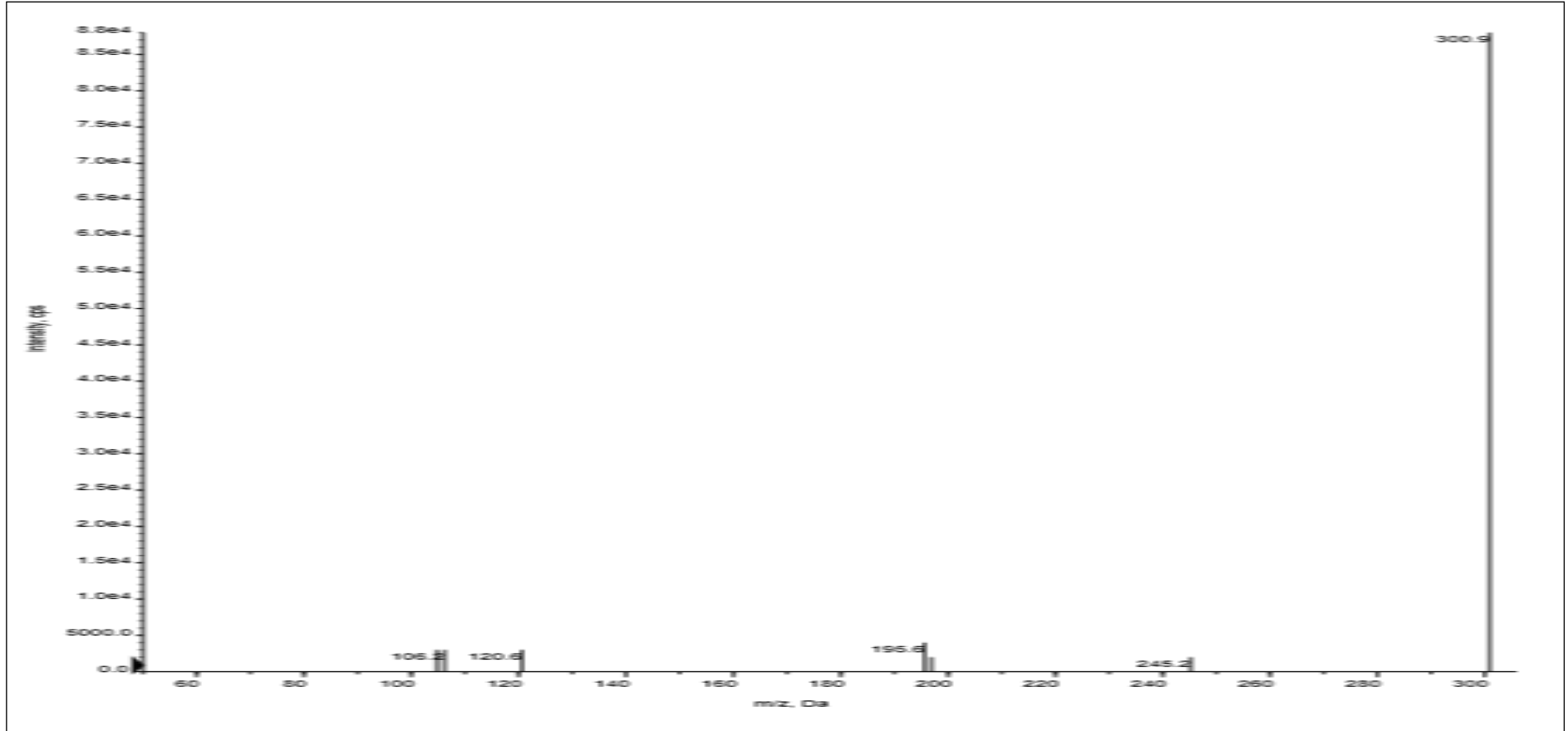
Şekil A41. Bileşik 8a'nın ^1H NMR Spektrumu



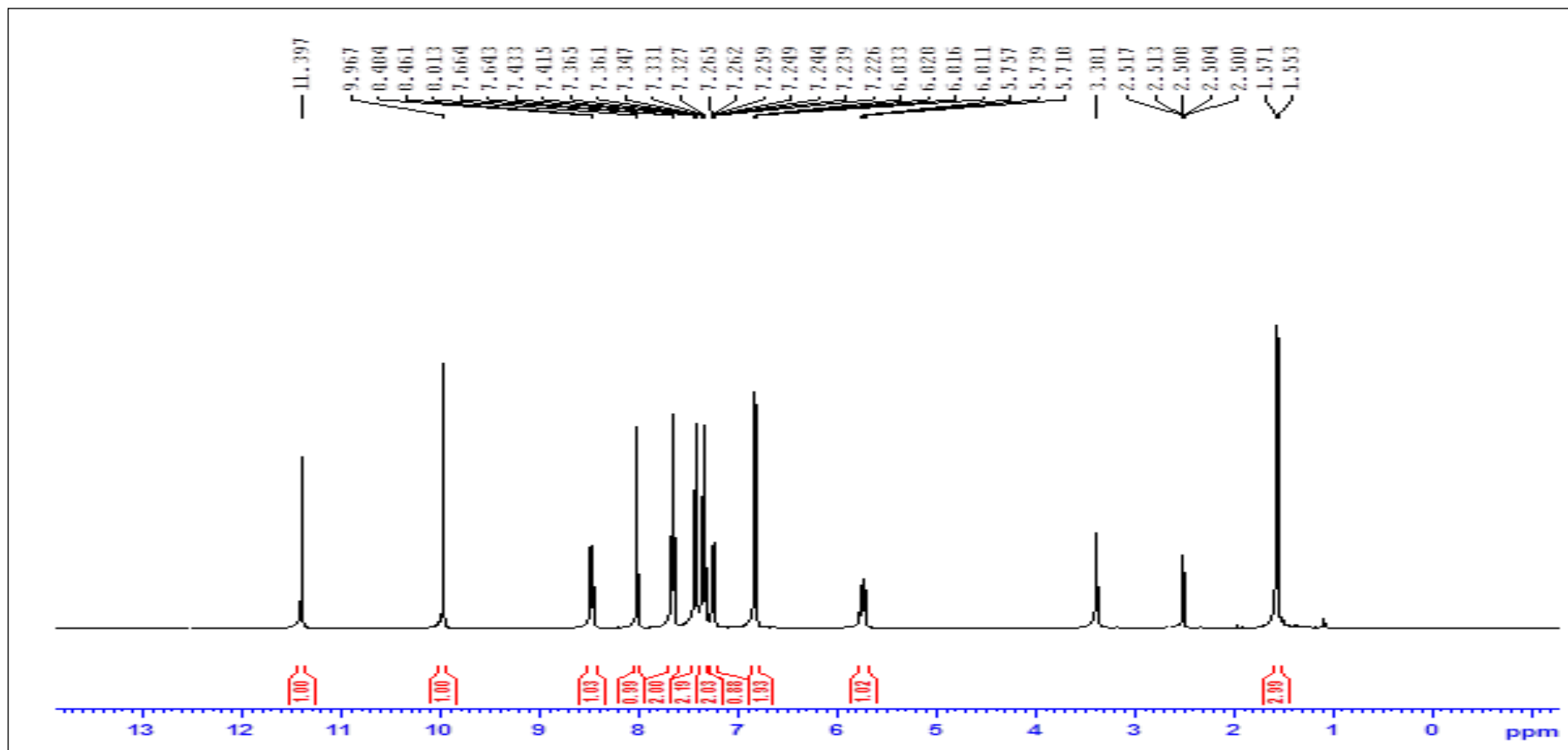
Şekil A42. Bileşik 8a'nın ¹³C NMR Spektrumu



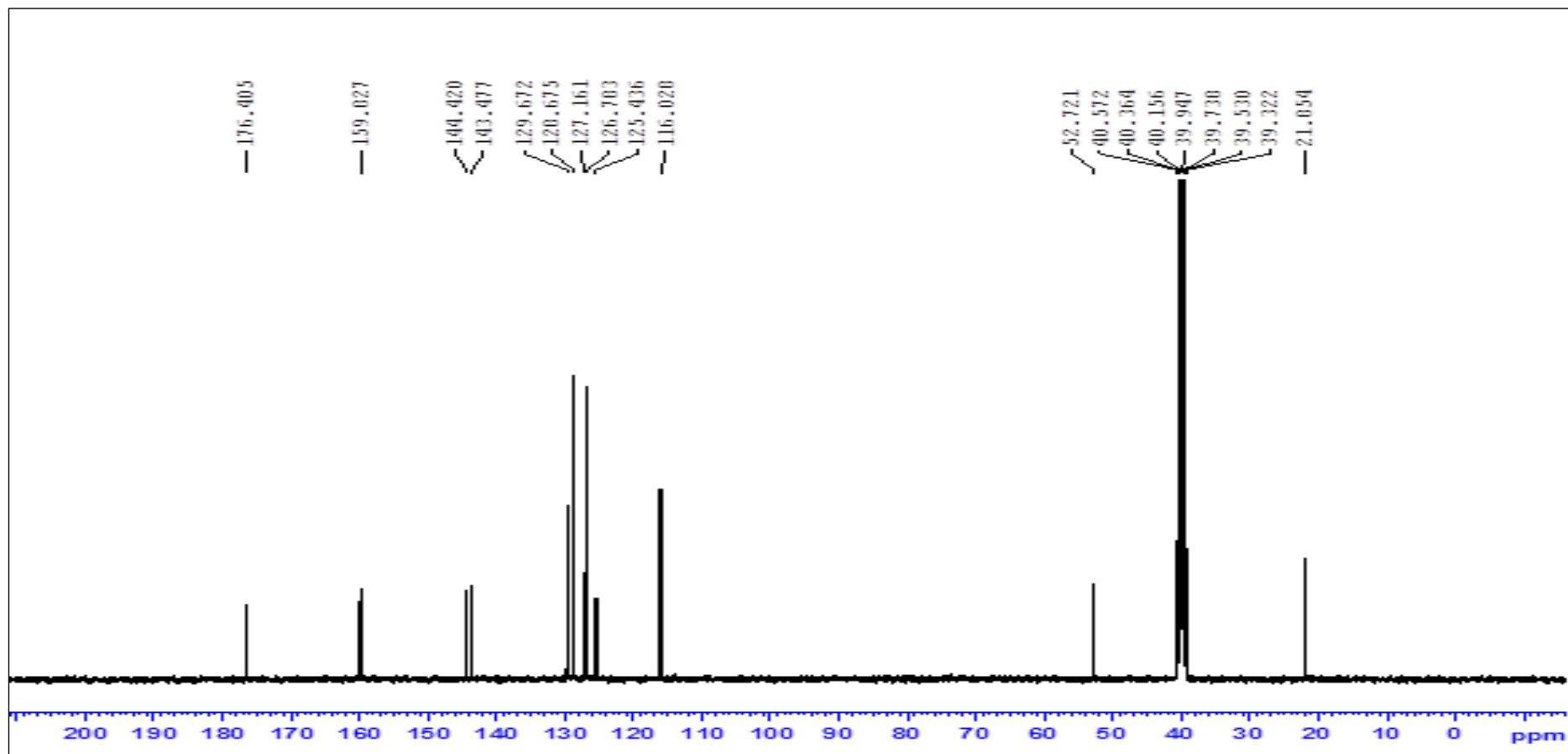
Şekil A43. Bileşik 8a'nın IR Spektrumu



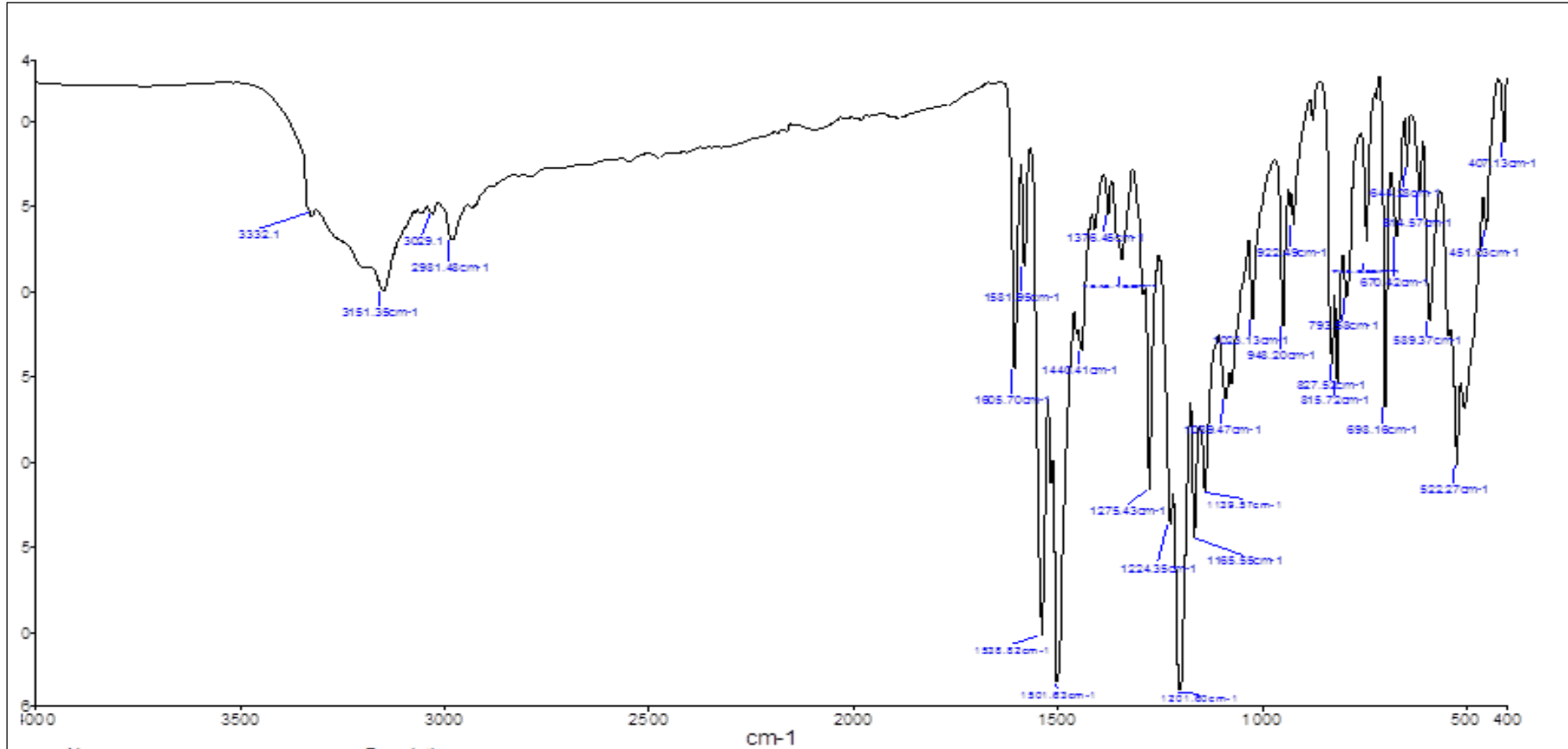
Şekil A44. Bileşik 8a'nın Kütle Spektrumu



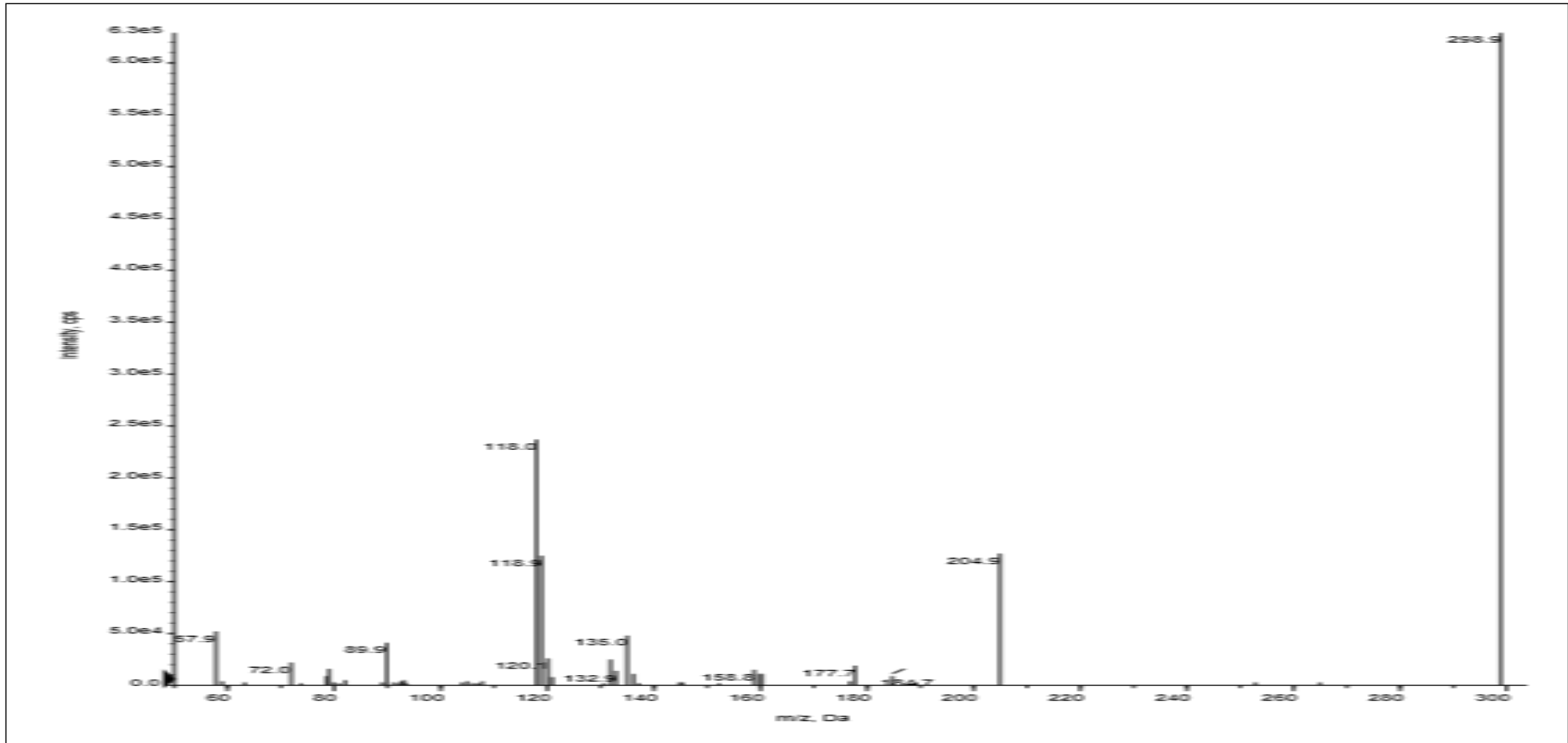
Şekil A45. Bileşik 8b'nin ^1H NMR Spektrumu



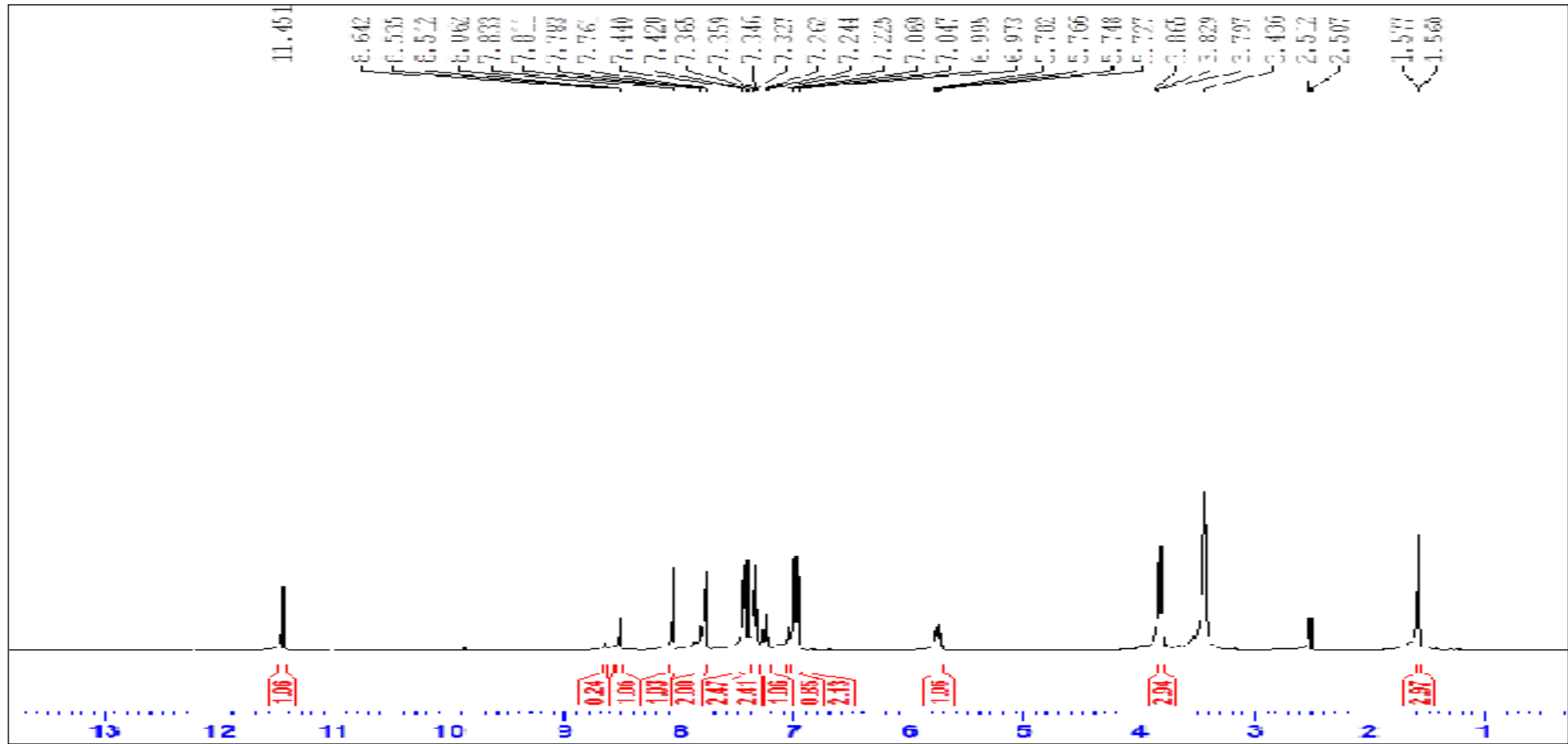
Şekil A46. Bileşik **8b**'nin ^{13}C NMR Spektrumu



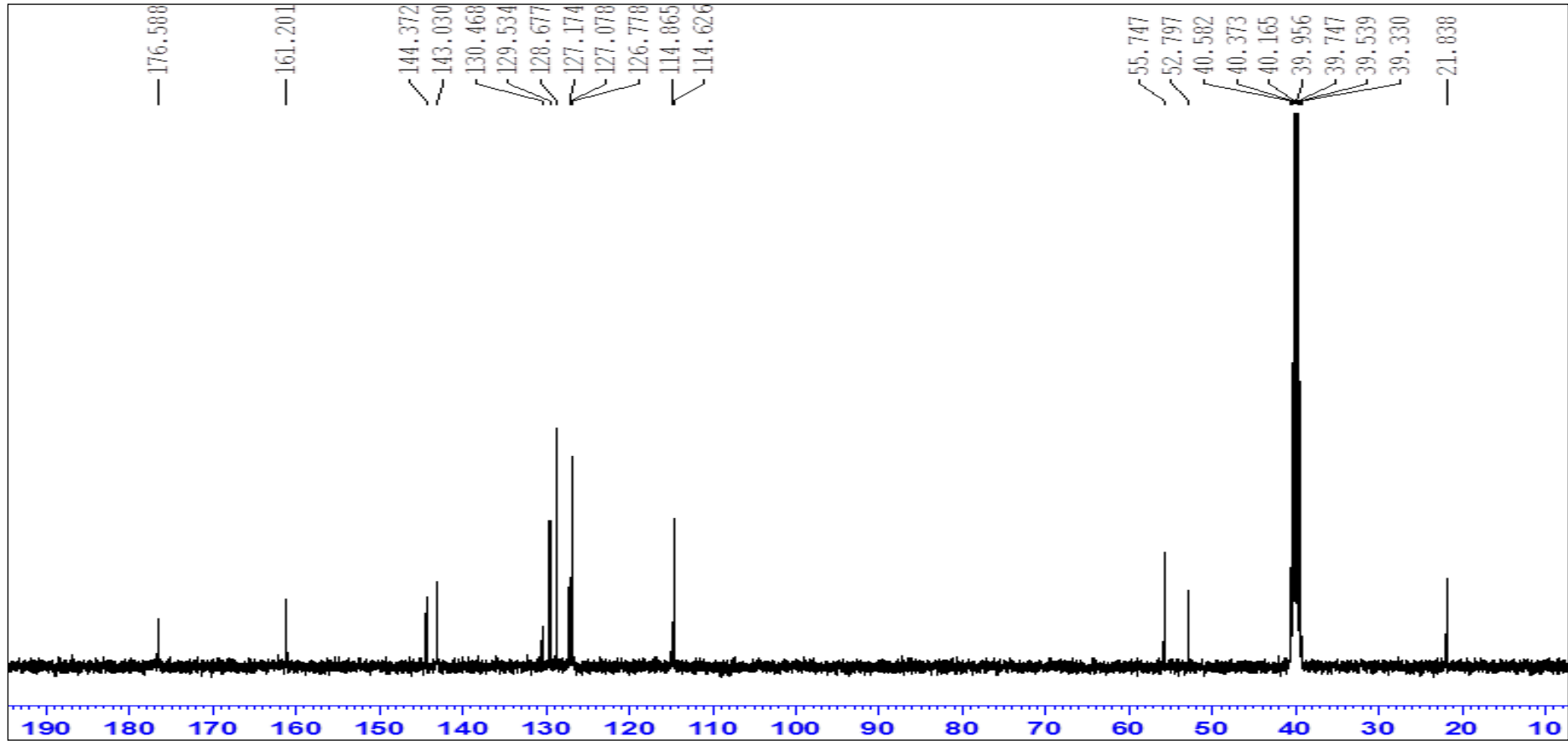
Şekil A47. Bileşik 8b'nin IR Spektrumu



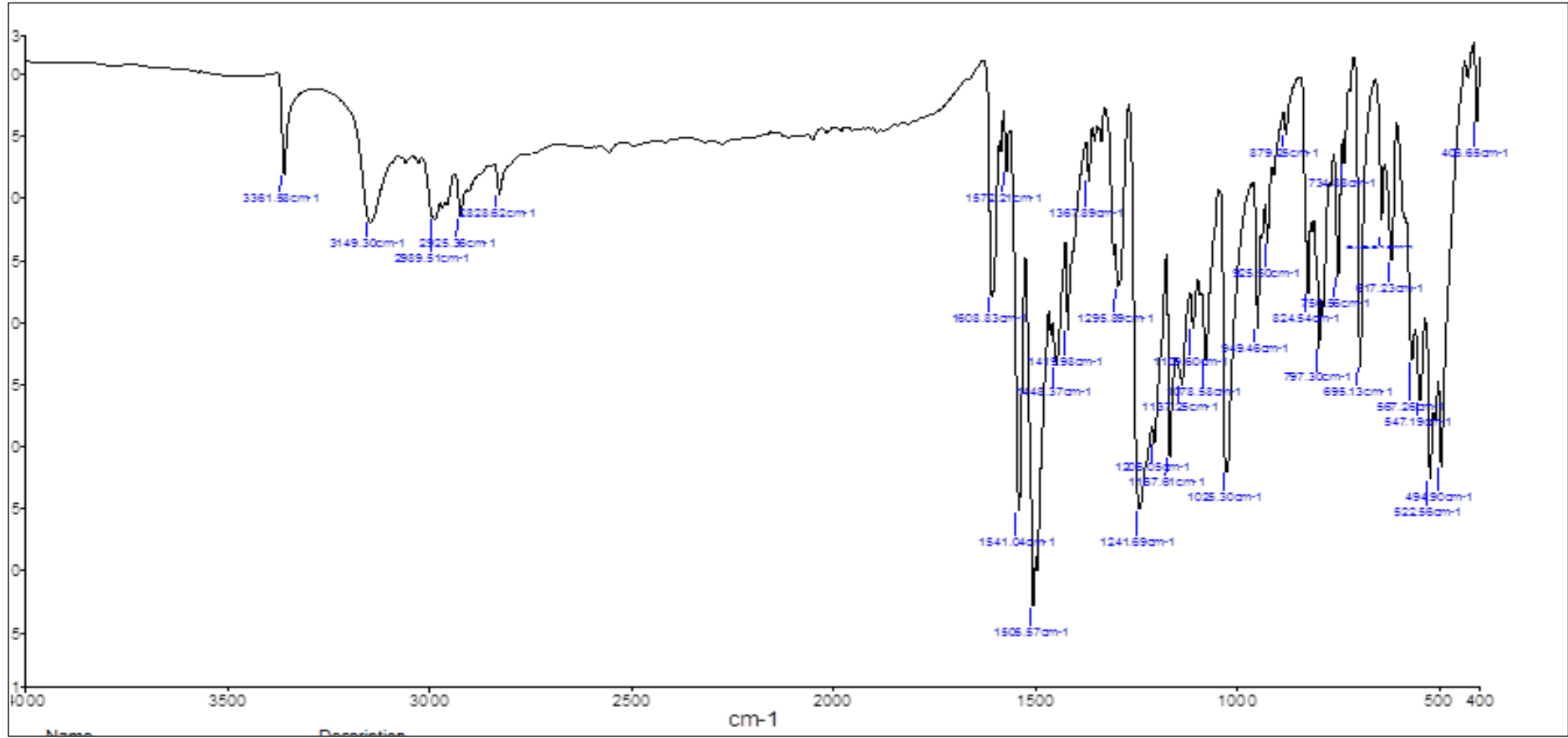
Şekil A48. Bileşik 8b'nin Kütle Spektrumu



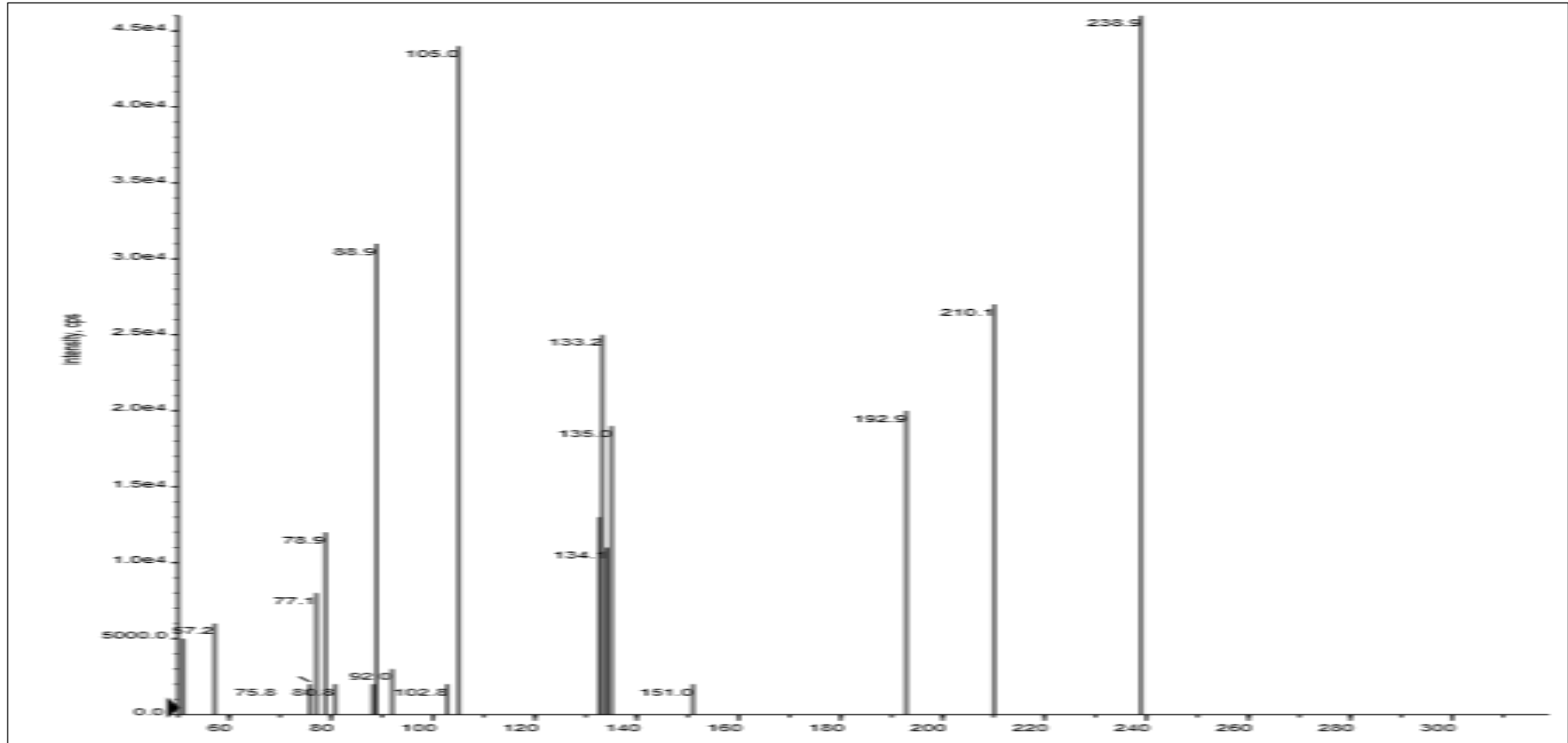
Şekil A49. Bileşik 9a'nın ^1H NMR Spektrumu



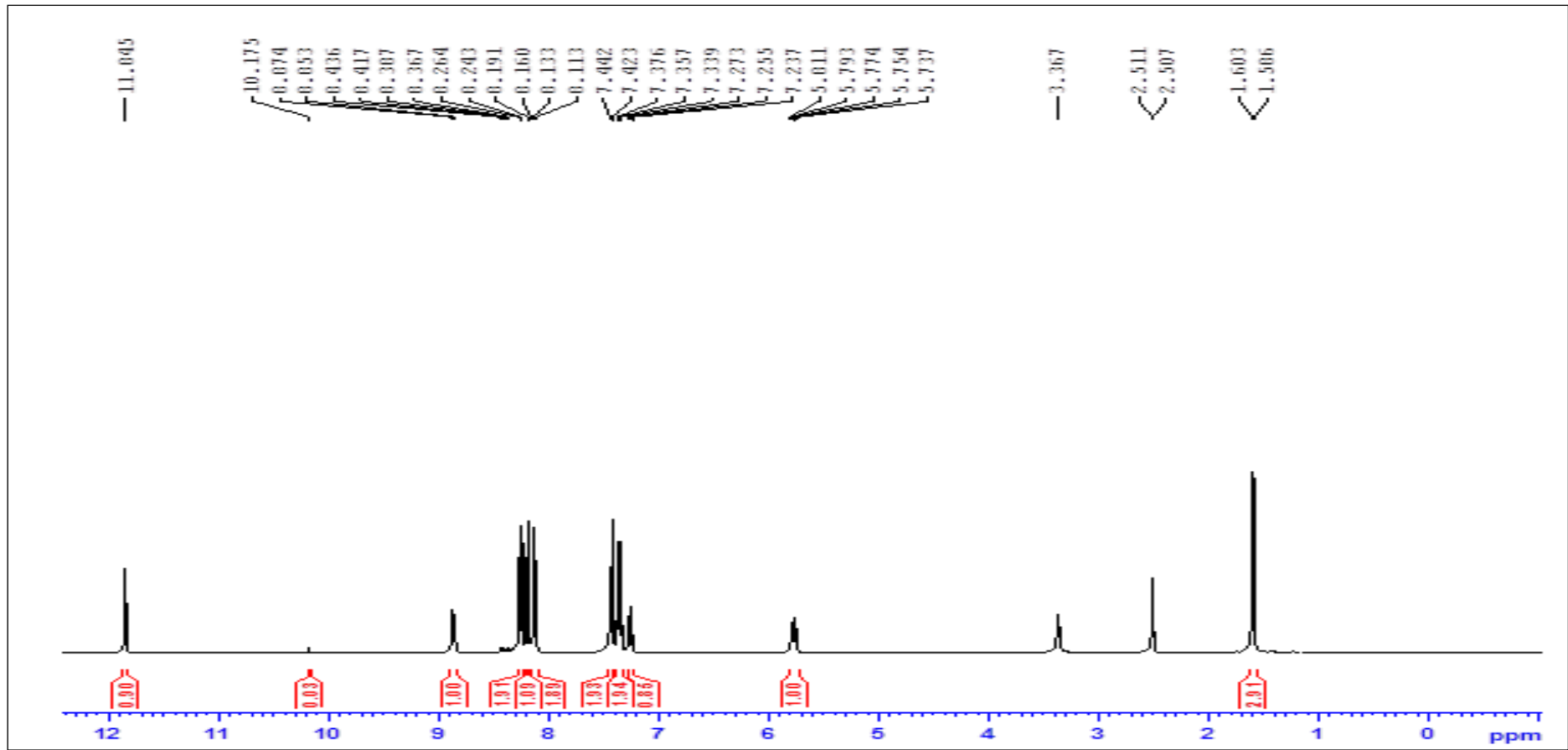
Şekil A50. Bileşik 9a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



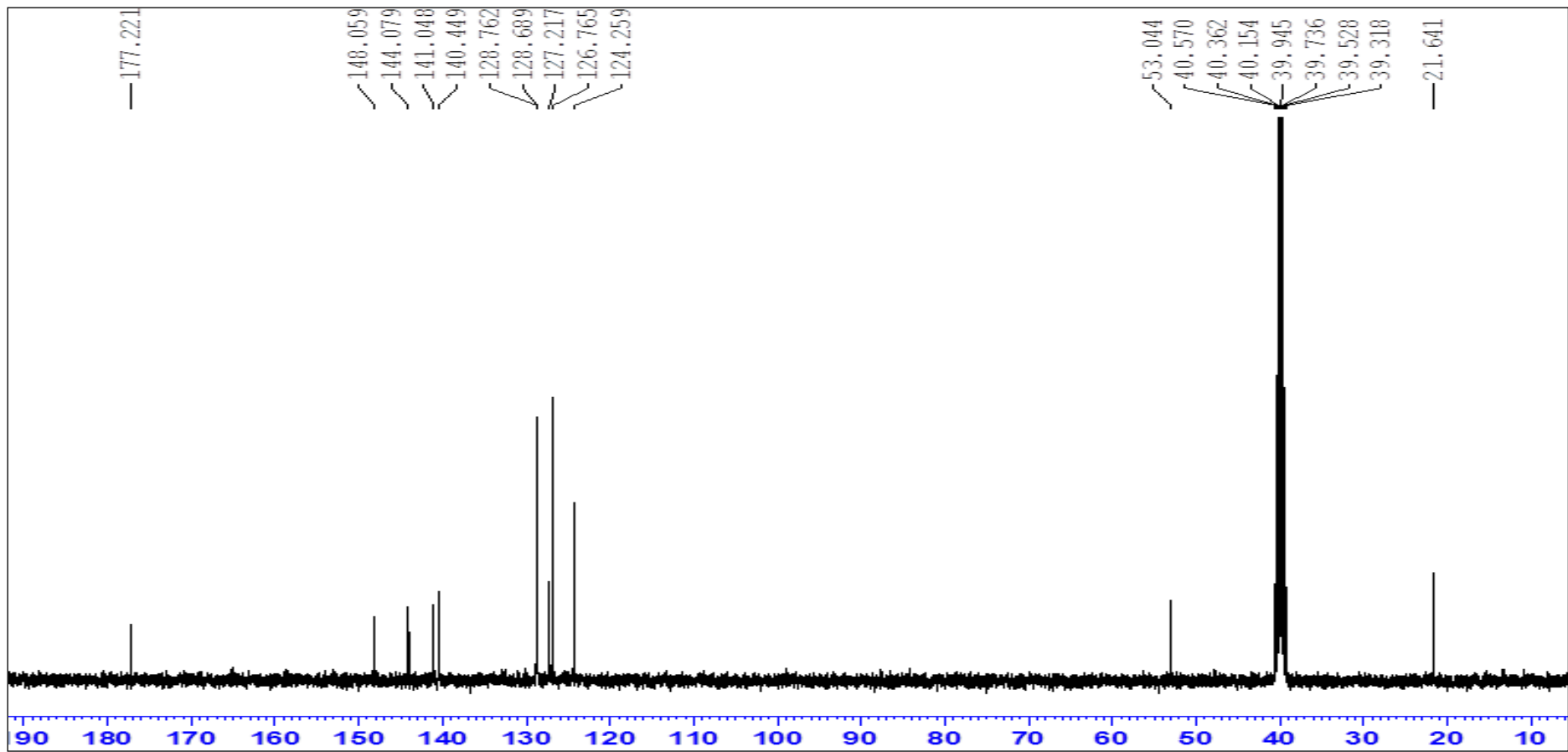
Şekil A51. Bileşik 9a'nın IR Spektrumu



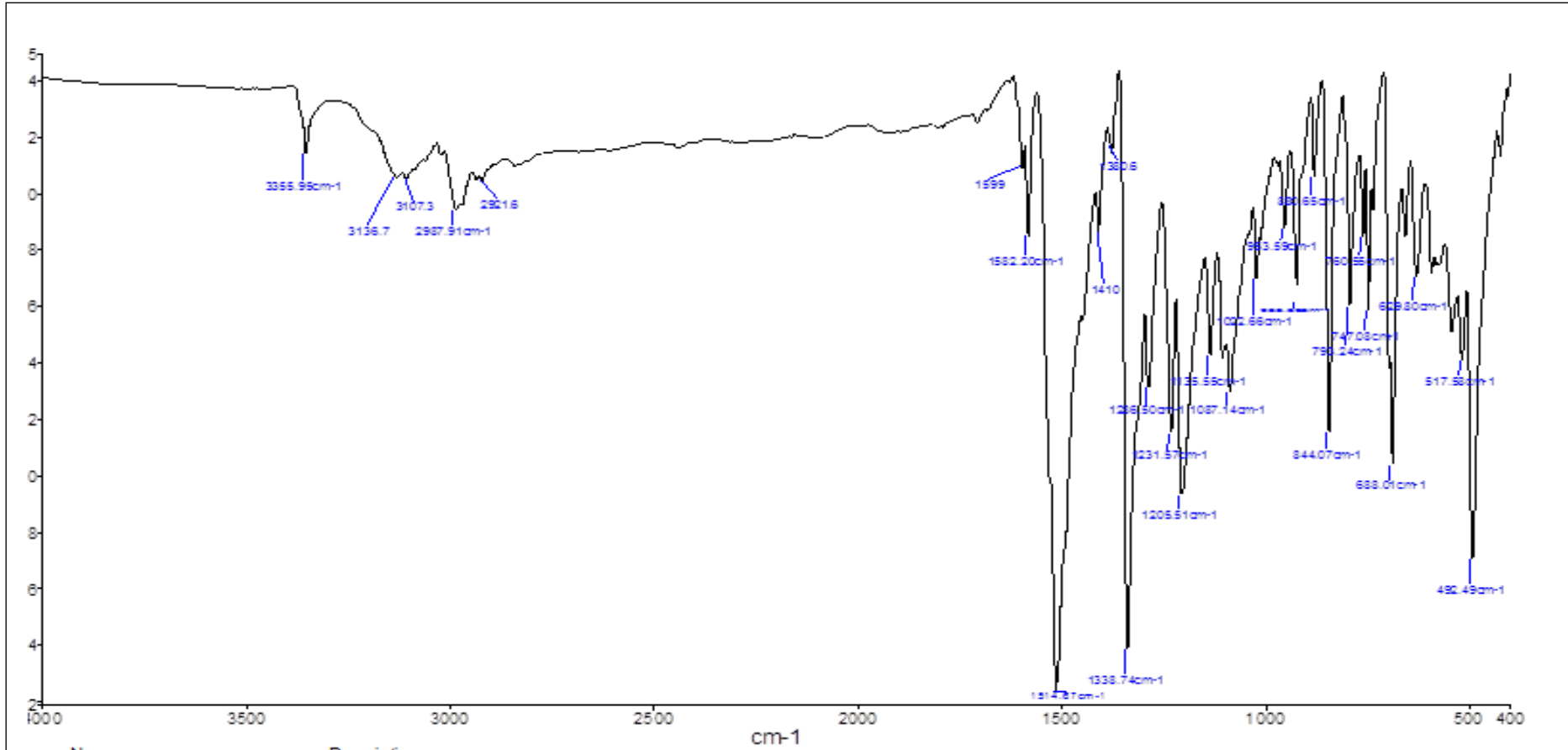
Şekil A52. Bileşik 9a'nın Kütle Spektrumu



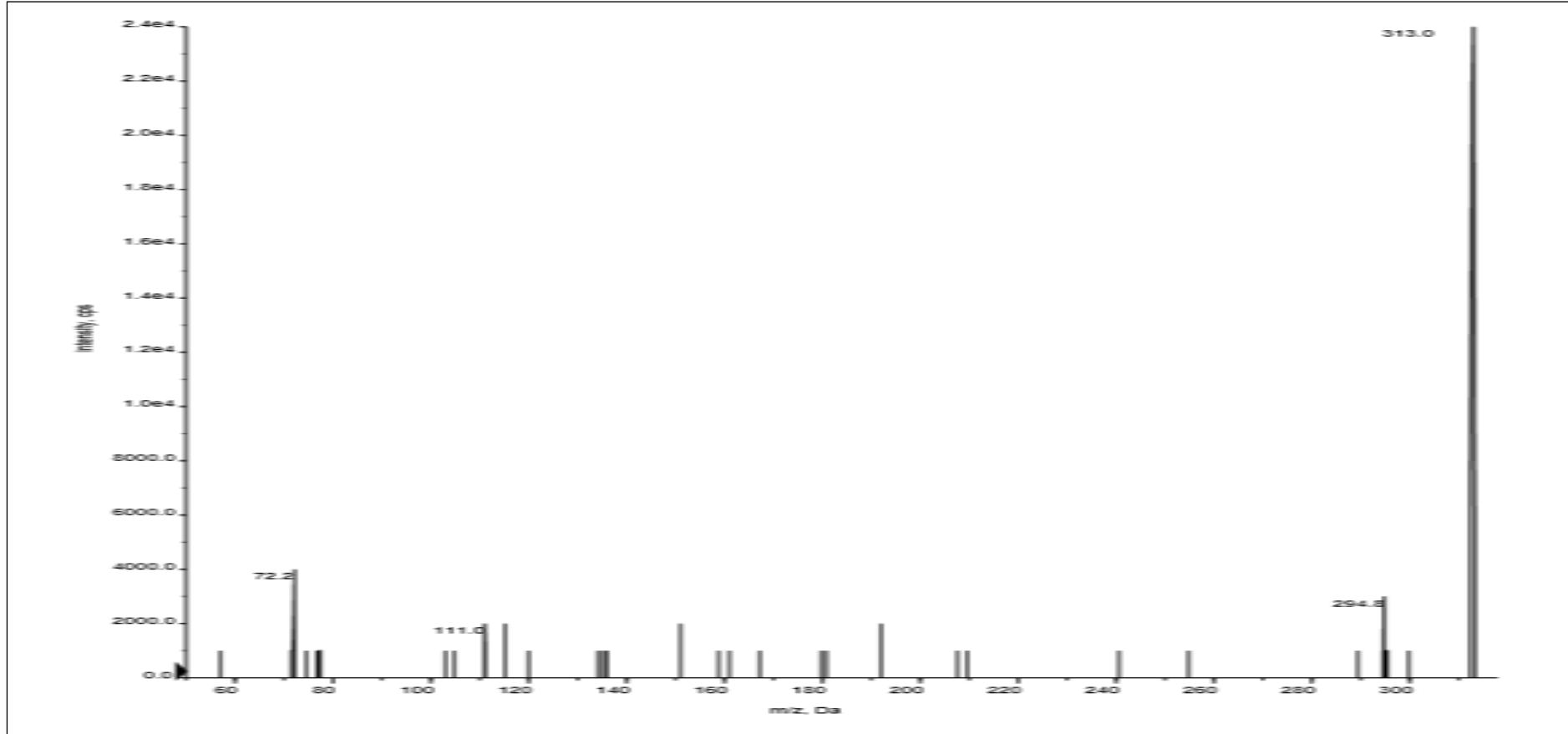
Şekil A53. Bileşik **9b**'nin ^1H NMR Spektrumu



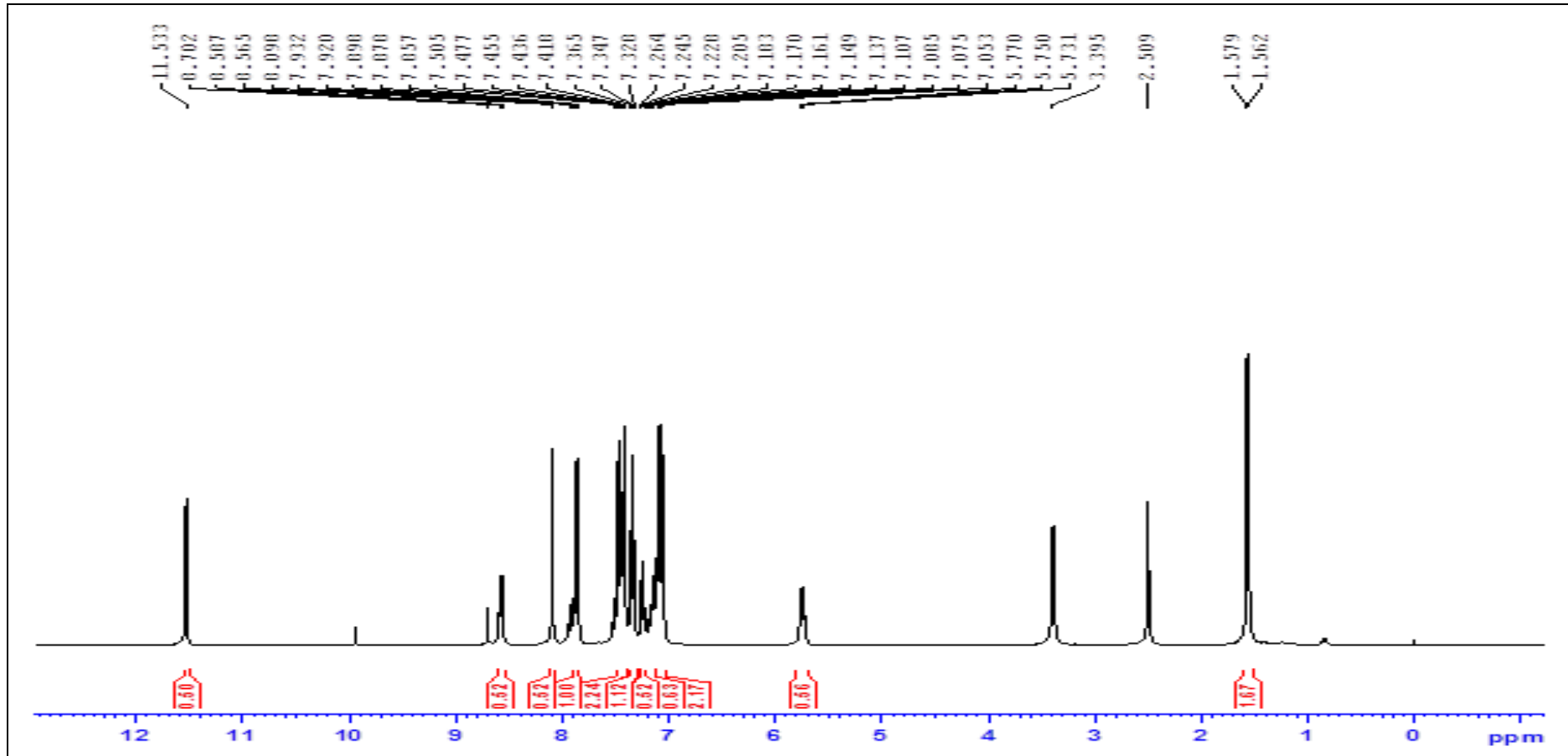
Şekil A54. Bileşik **9b**'nin ^{13}C NMR Spektrumu



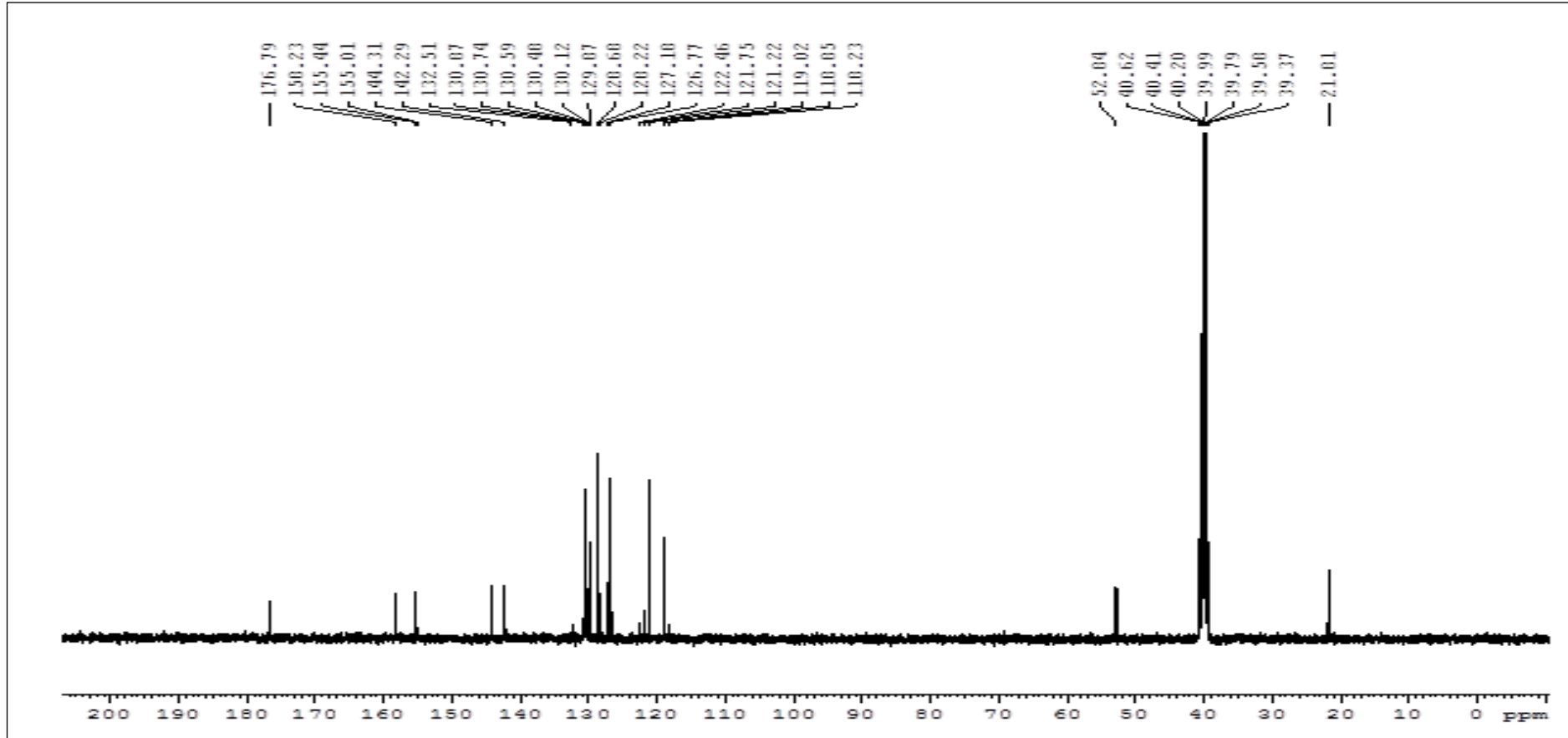
Şekil A55. Bileşik 9b'nin IR Spektrumu



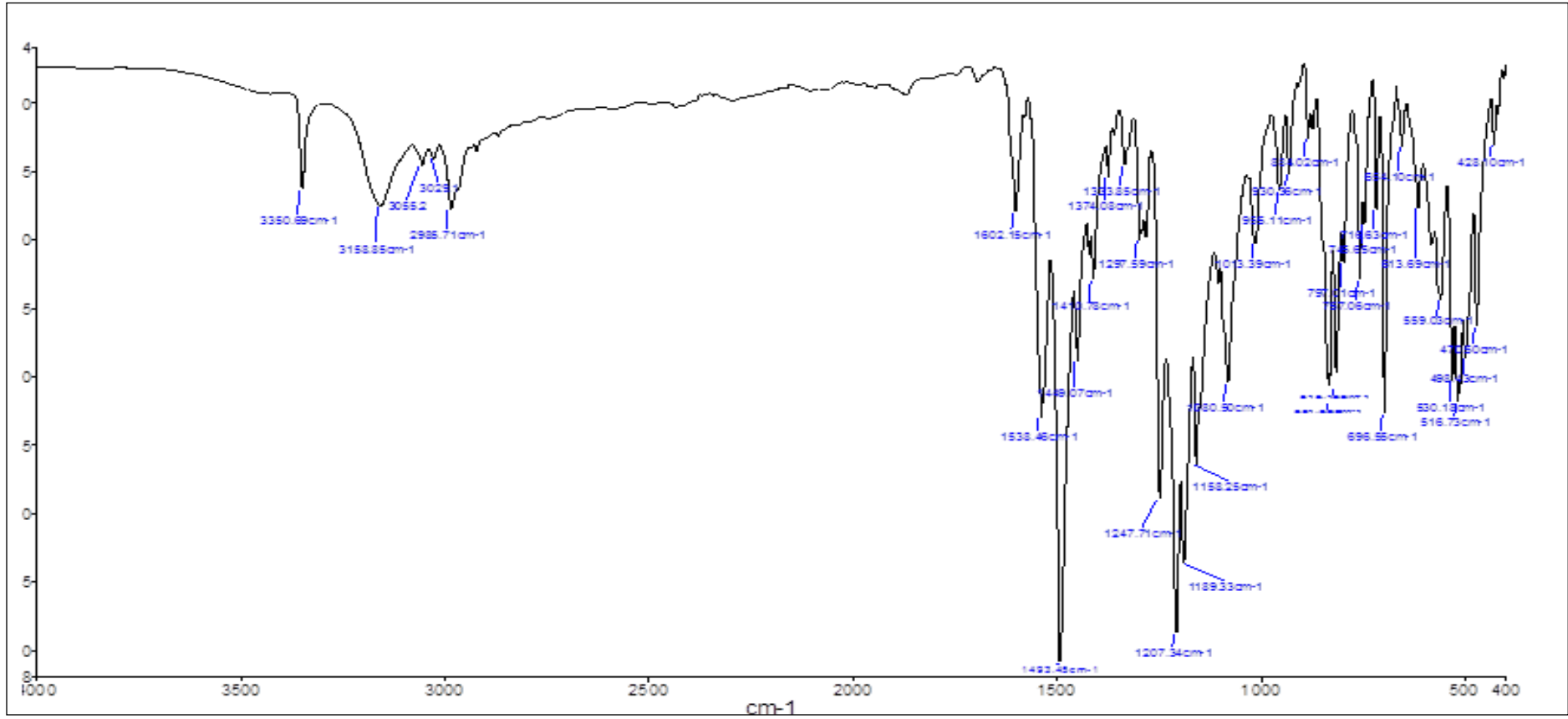
Şekil A56. Bileşik **9b**'nin Kütle Spektrumu



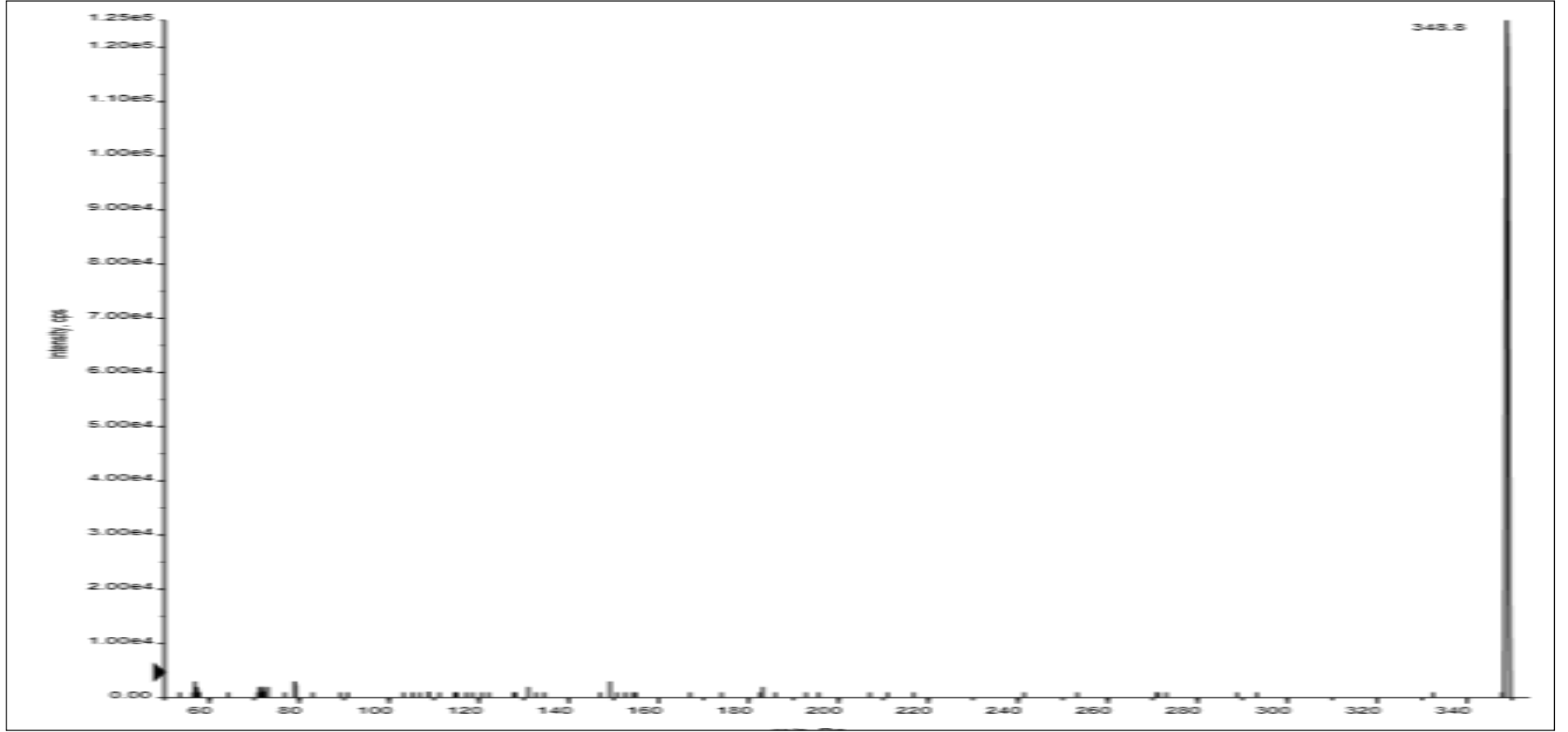
Şekil A57. Bileşik 10a'nın ^1H NMR Spektrumu



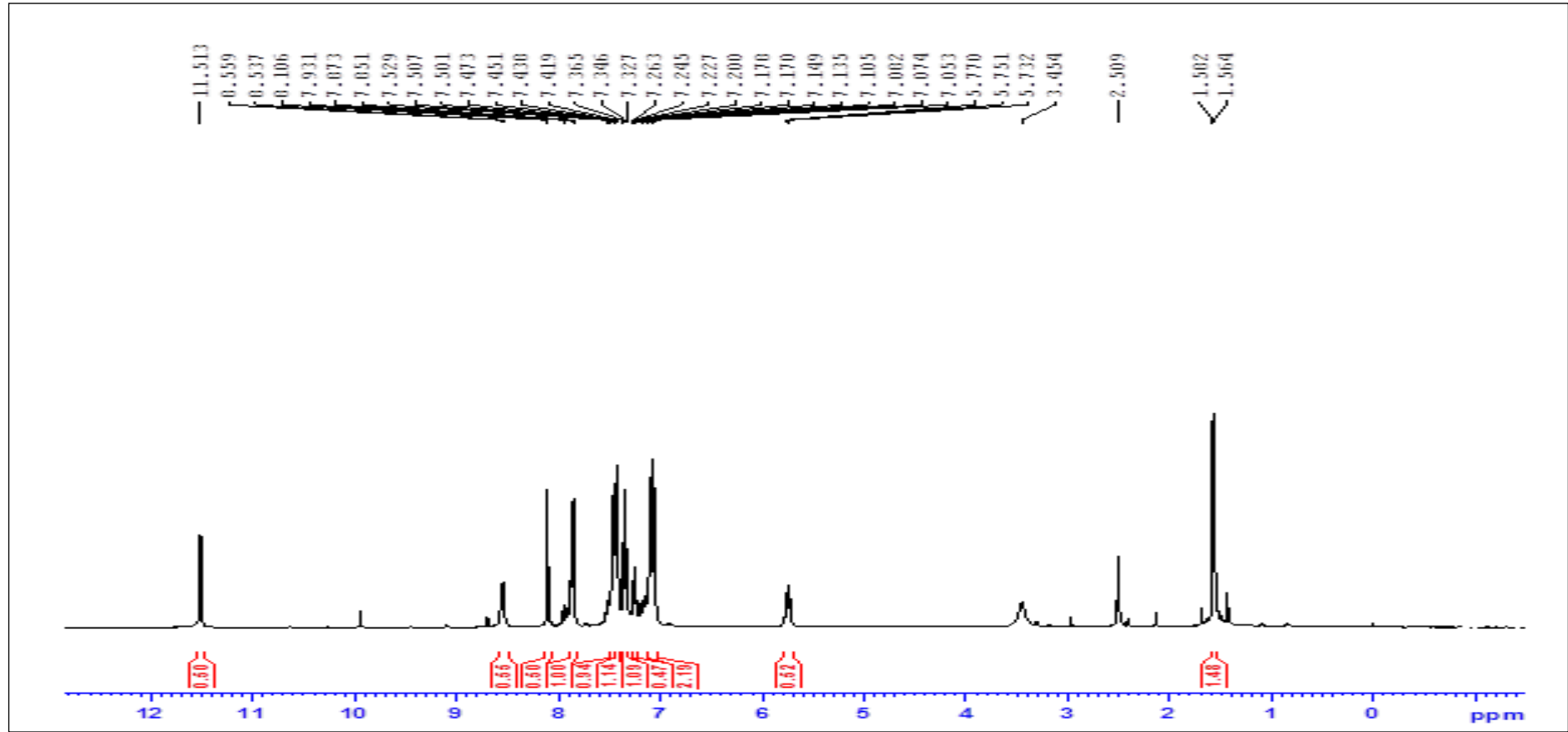
Şekil A58. Bileşik 10a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



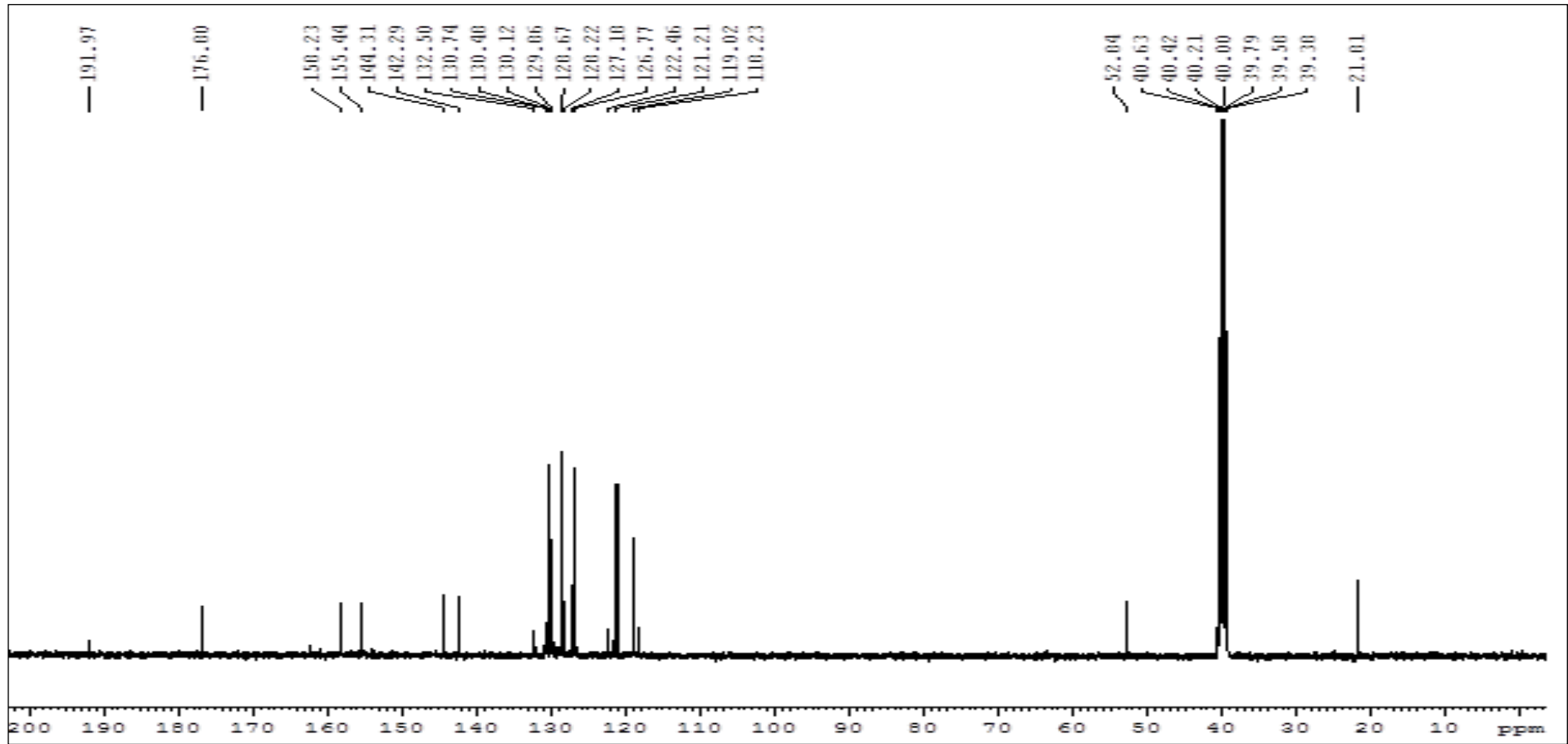
Şekil A59. Bileşik 10a'nın IR Spektrumu



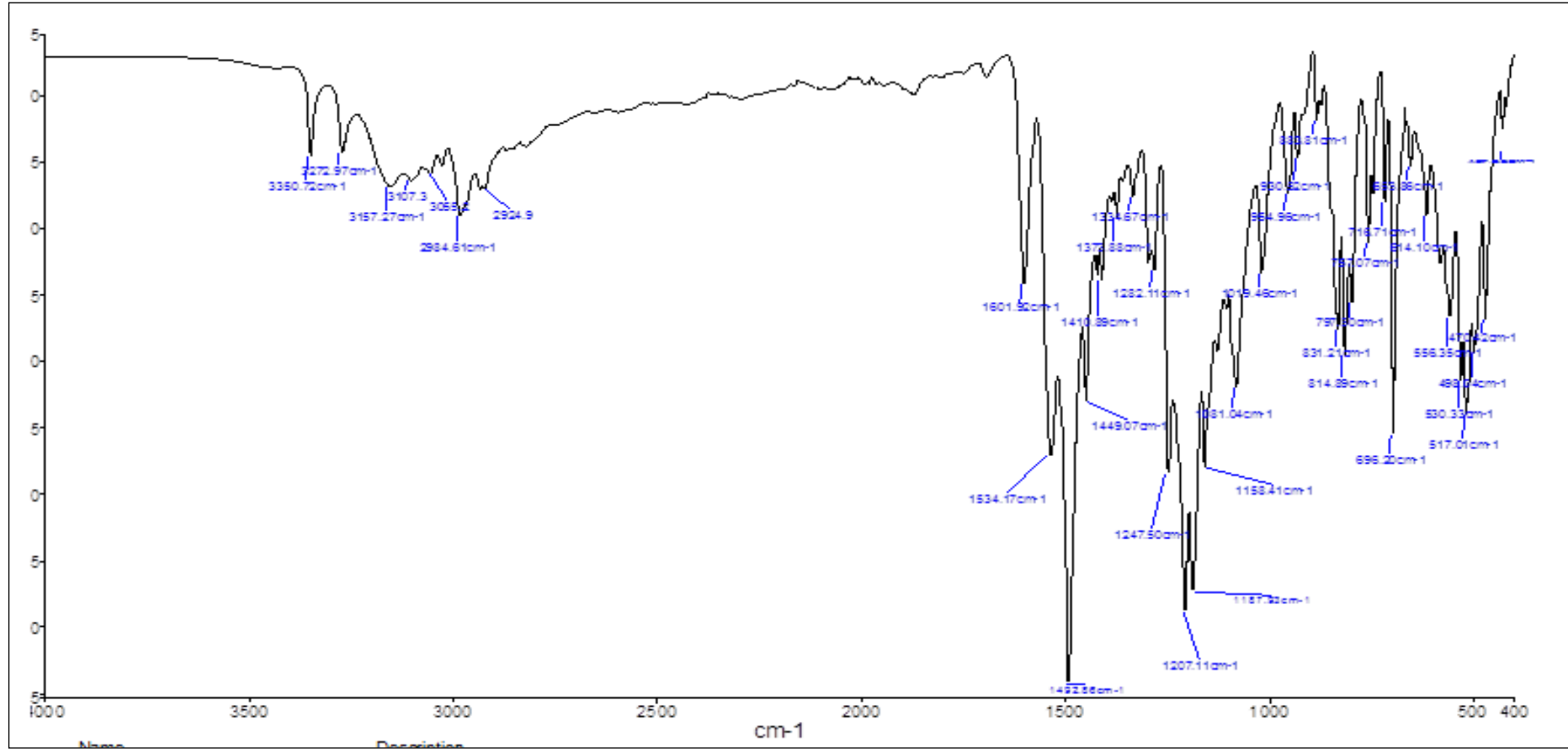
Şekil A60. Bileşik 10a'nın Kütle Spektrumu



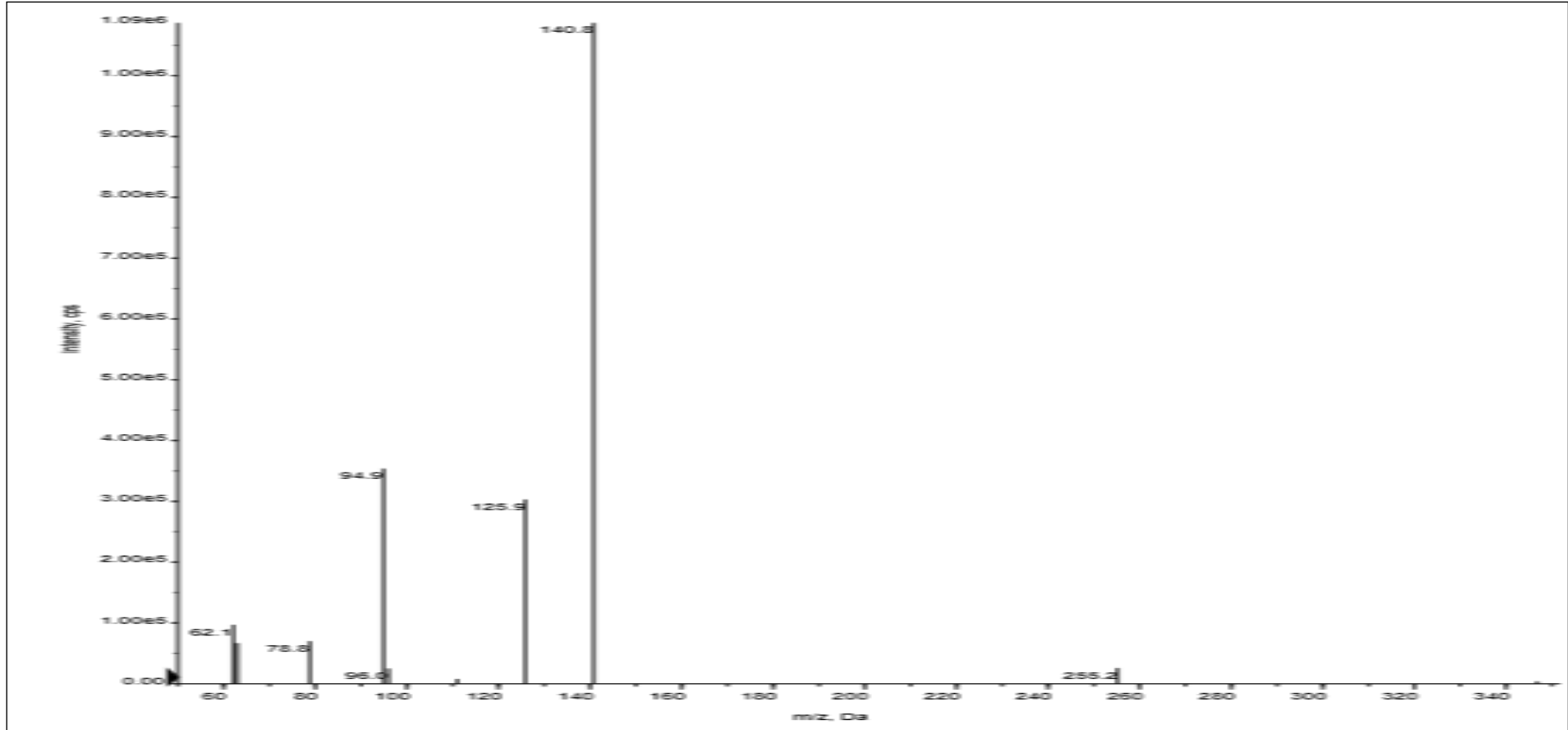
Şekil A61. Bileşik 10b'nin ^1H NMR Spektrumu



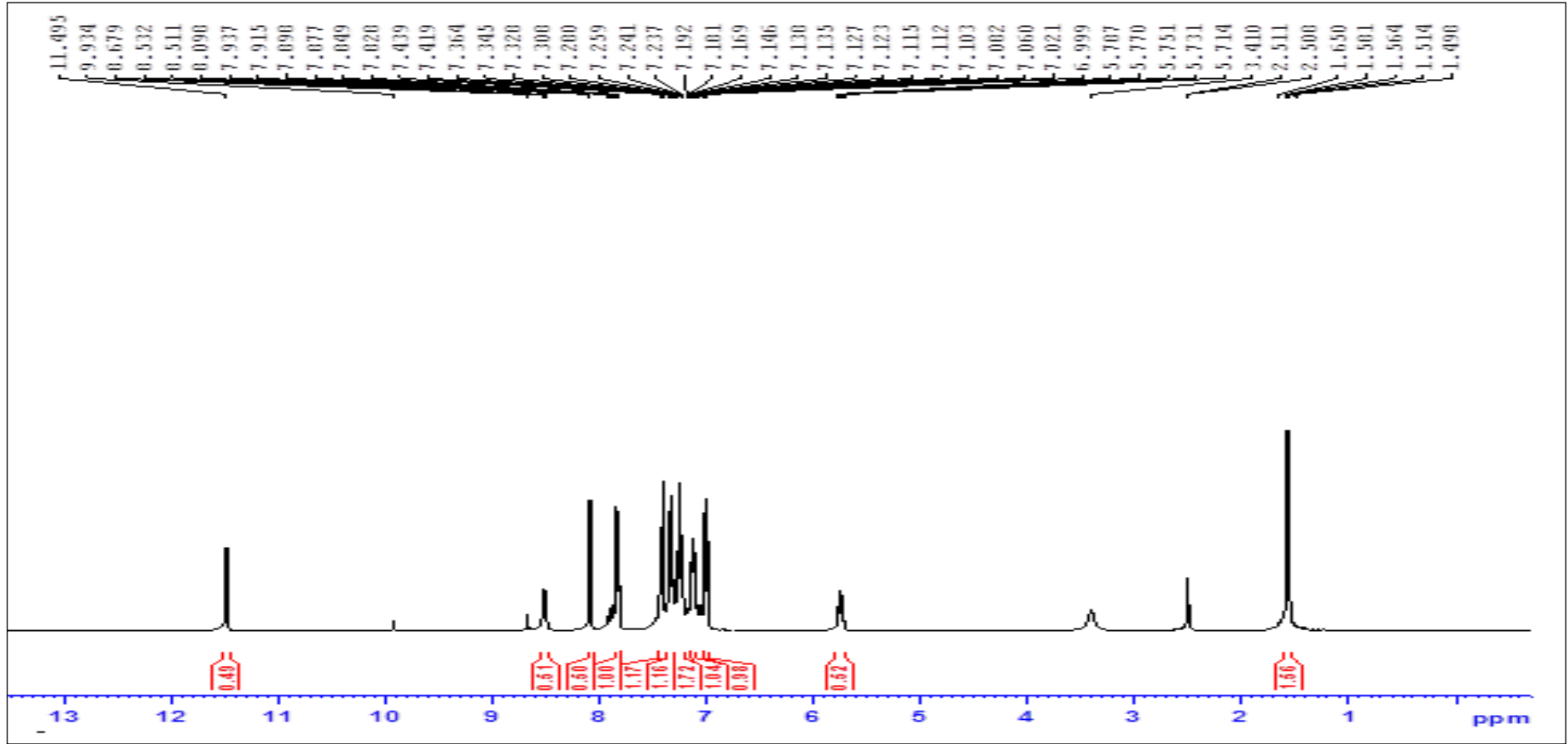
Şekil A62. Bileşik 10b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



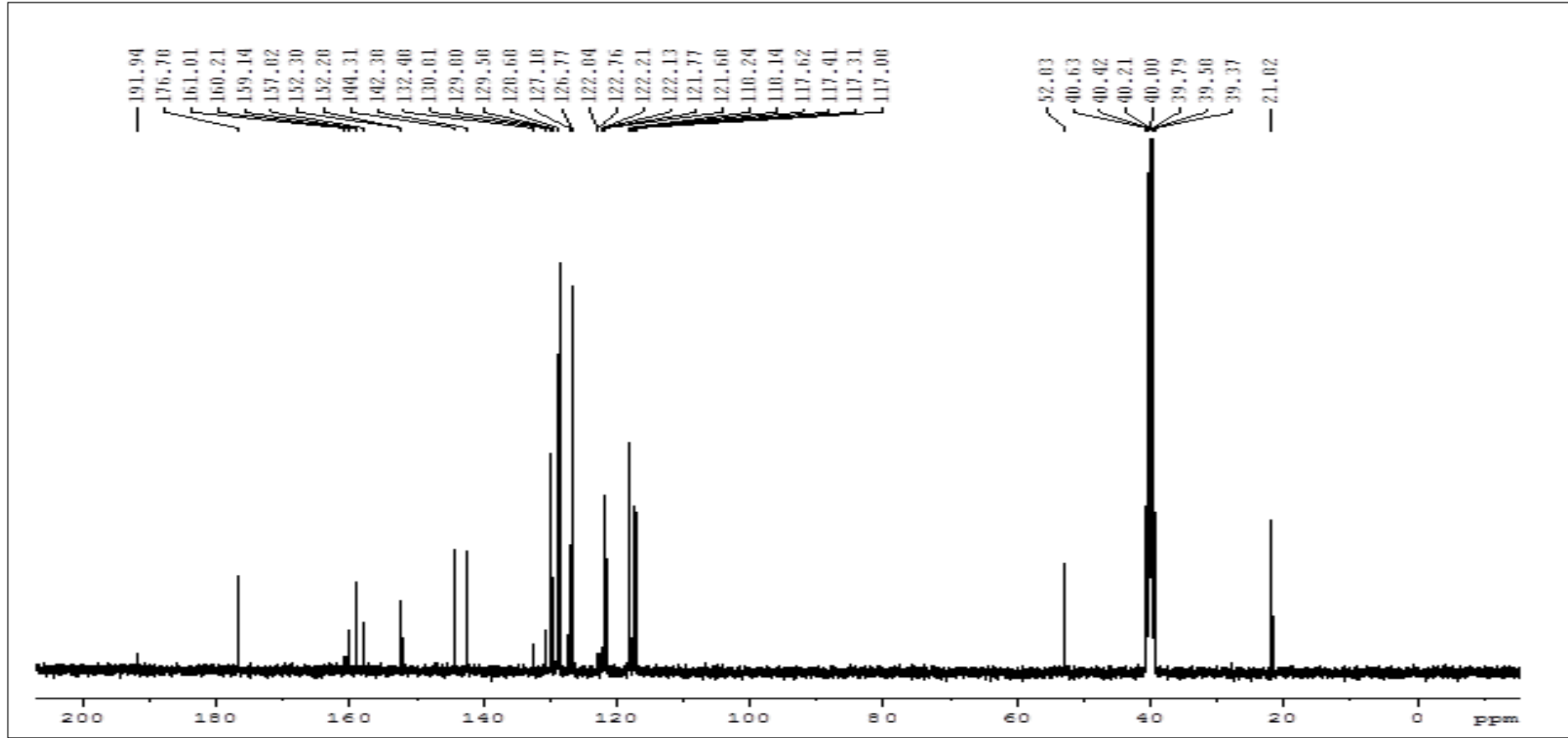
Şekil A63. Bileşik 10b'nın IR Spektrumu



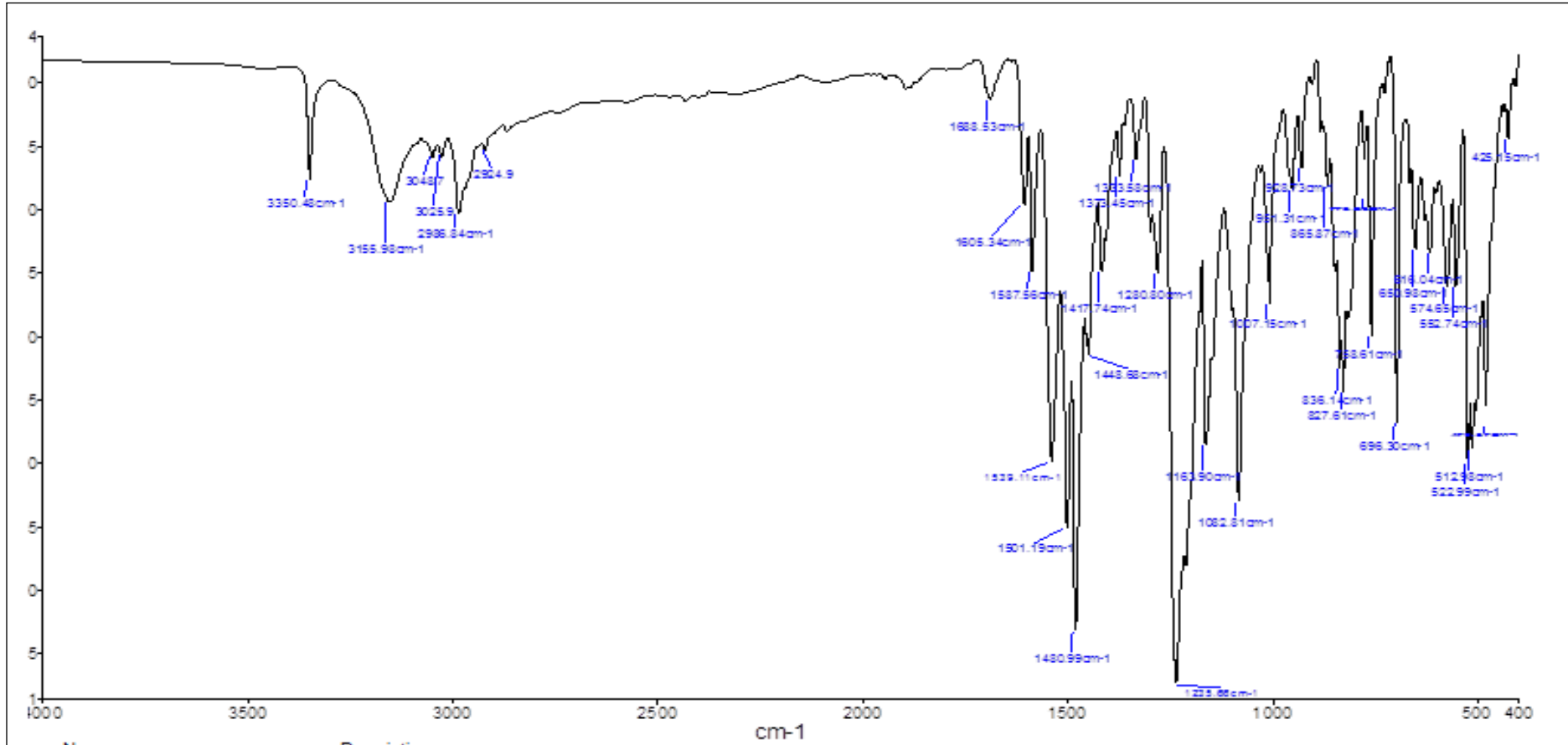
Şekil A64. Bileşik 10b'nin Kütle Spektrumu



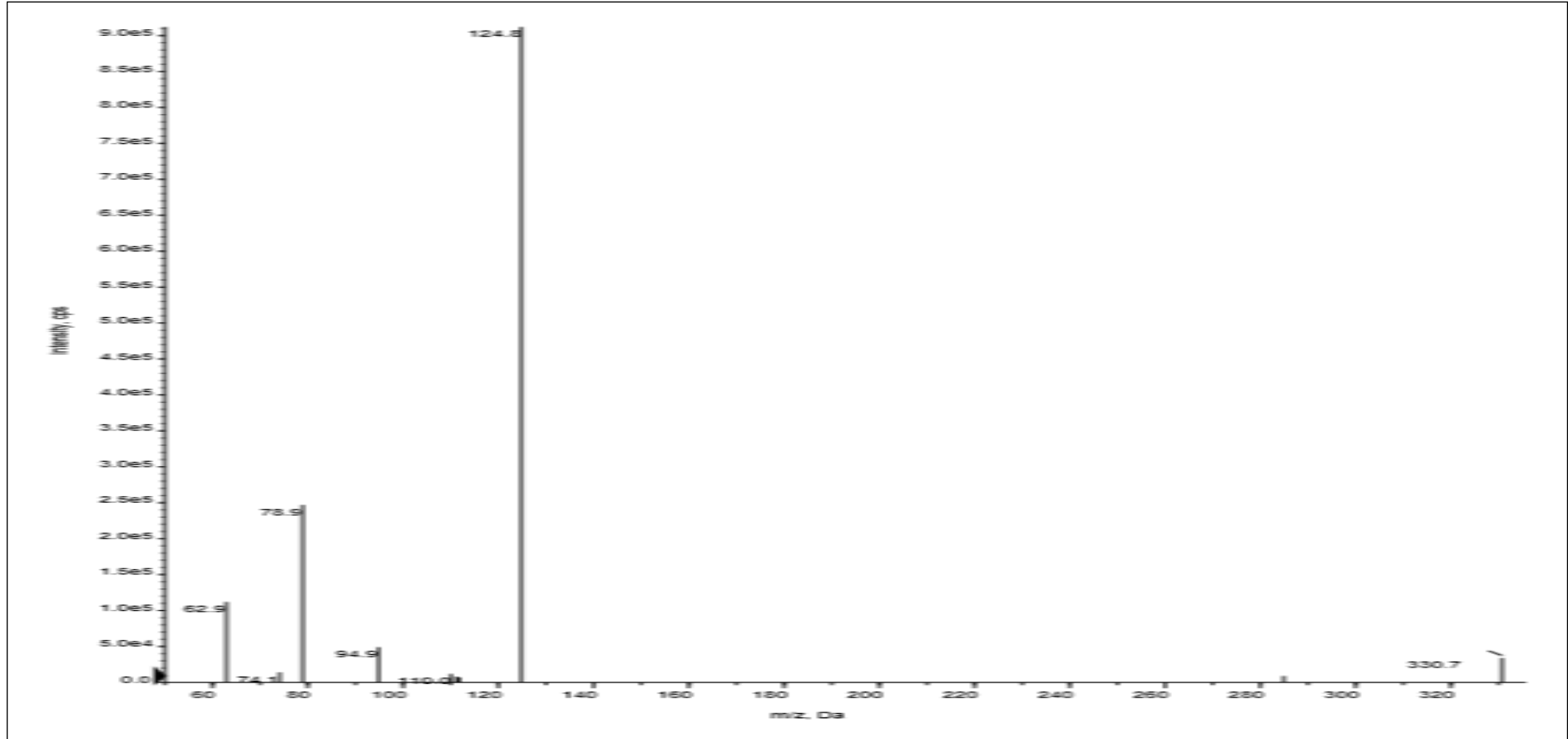
Şekil A65. Bileşik 11a'nın ^1H NMR Spektrumu



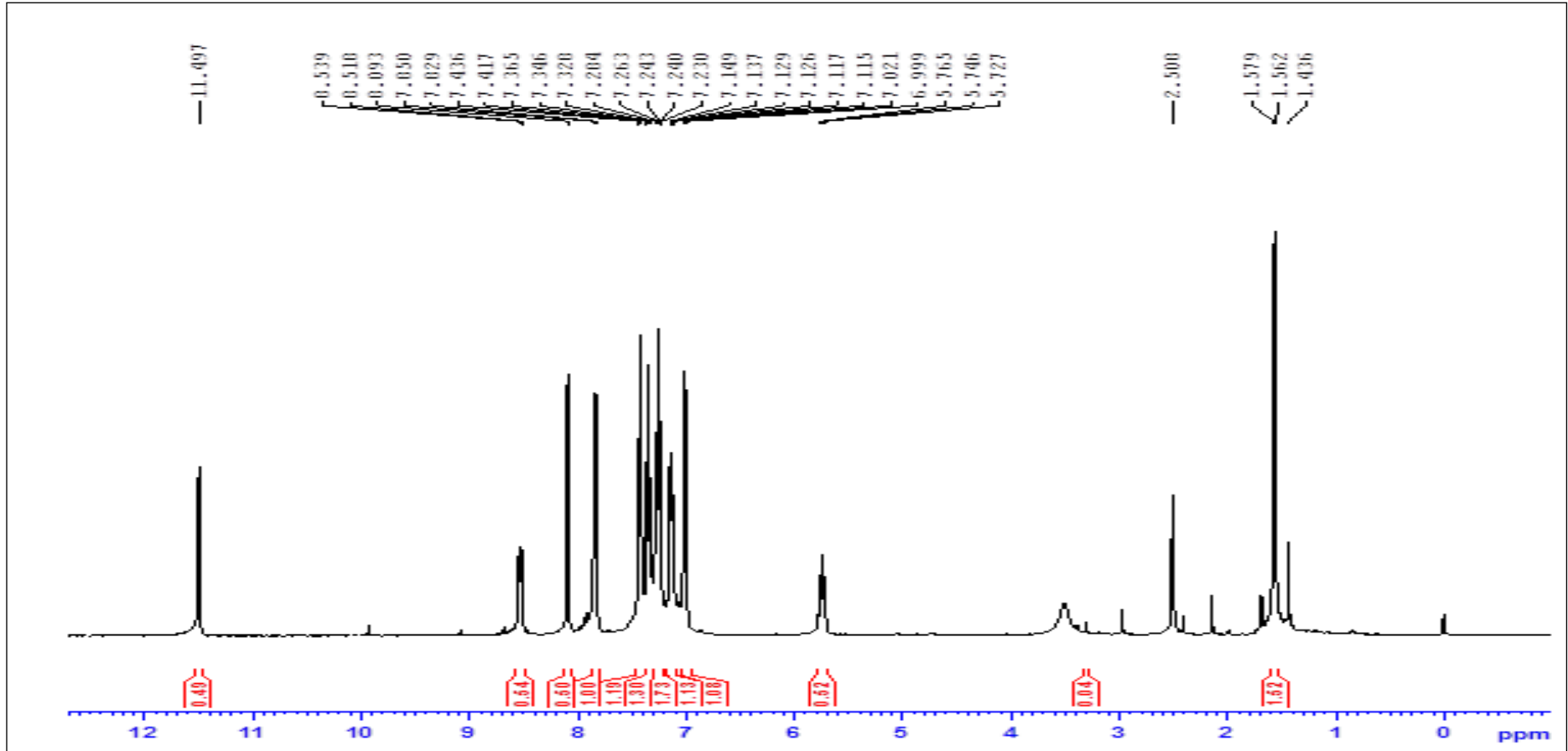
Şekil A66. Bileşik 11a'nın ¹³C NMR Spektrumu



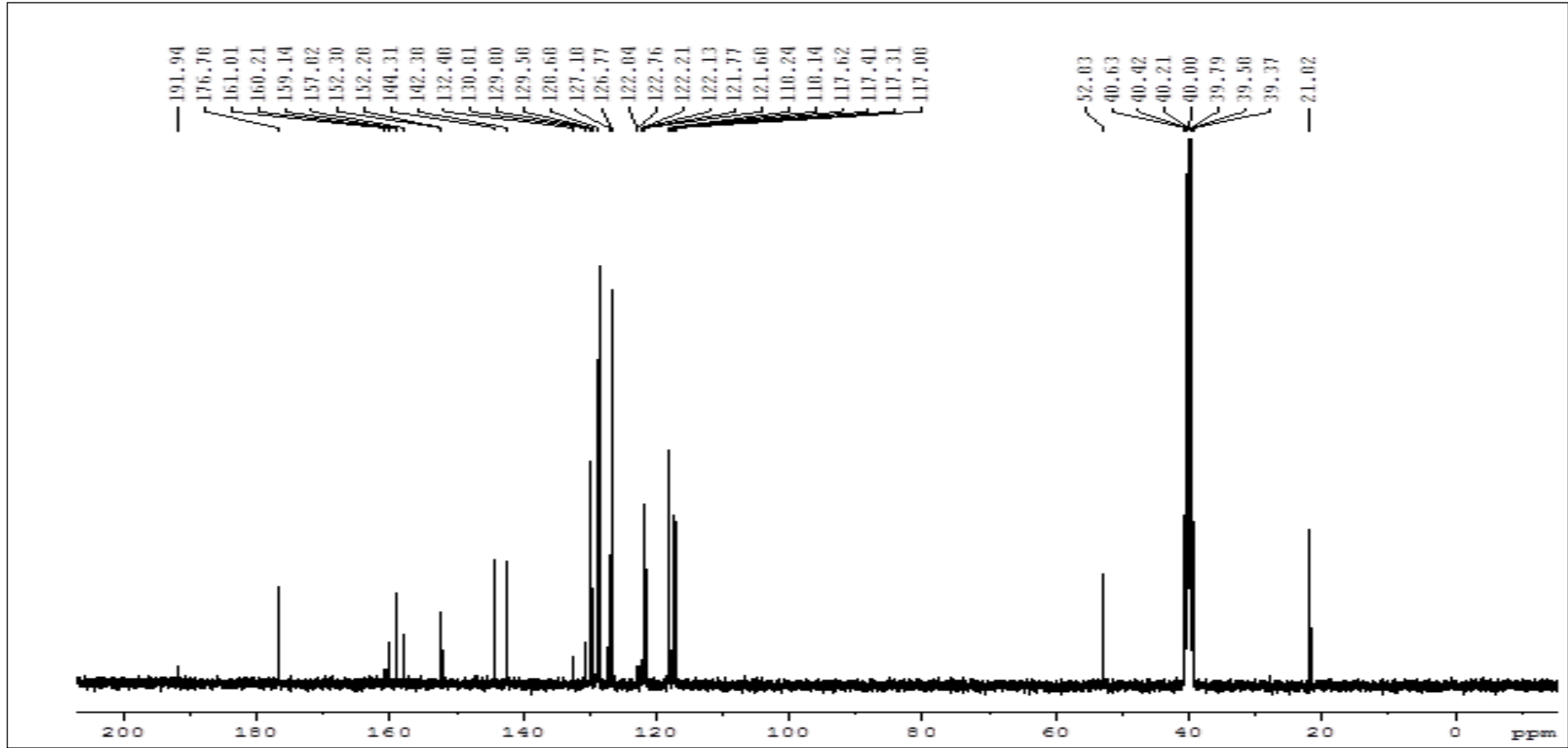
Şekil A67. Bileşik 11a'nın IR Spektrumu



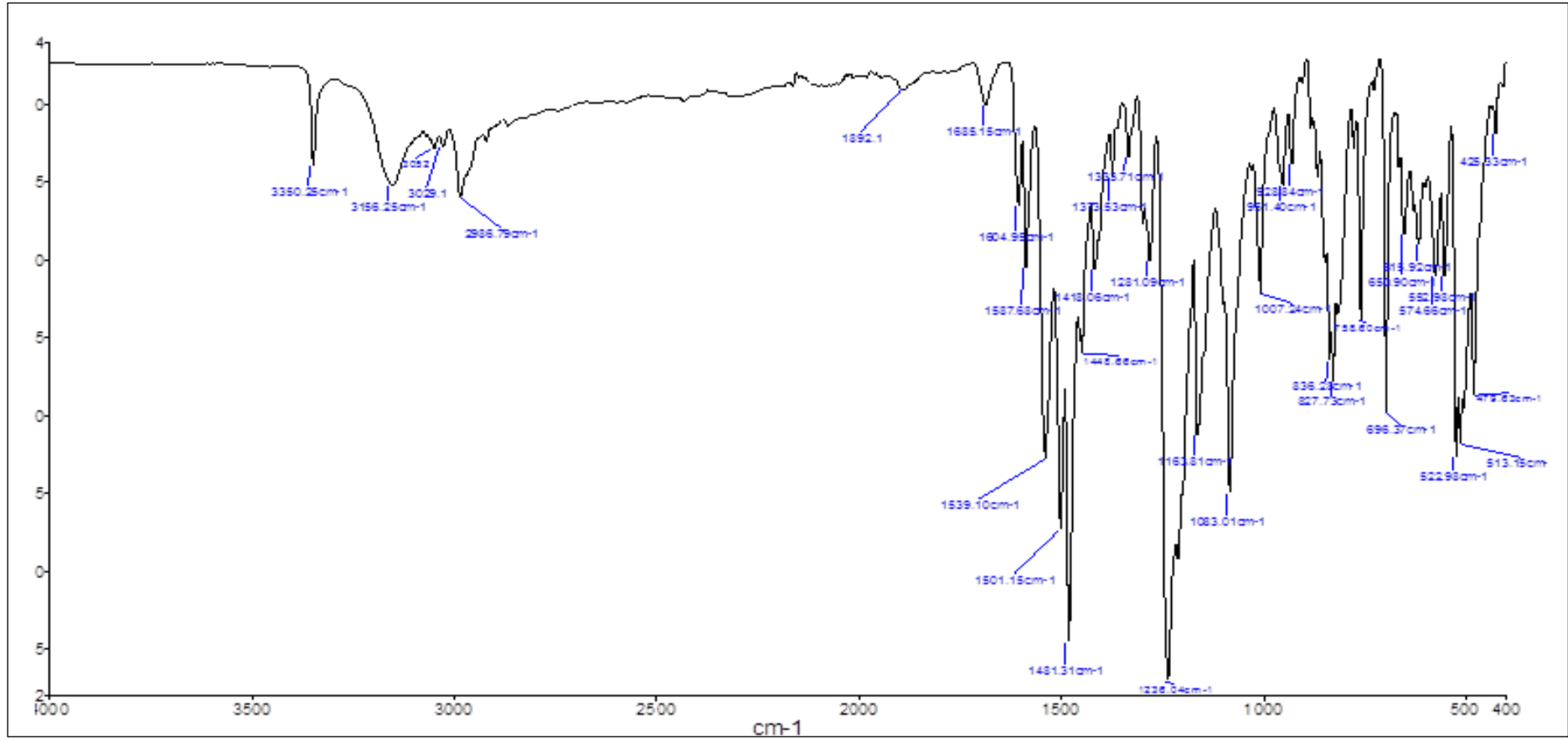
Şekil A68. Bileşik 11a'nın Kütle Spektrumu



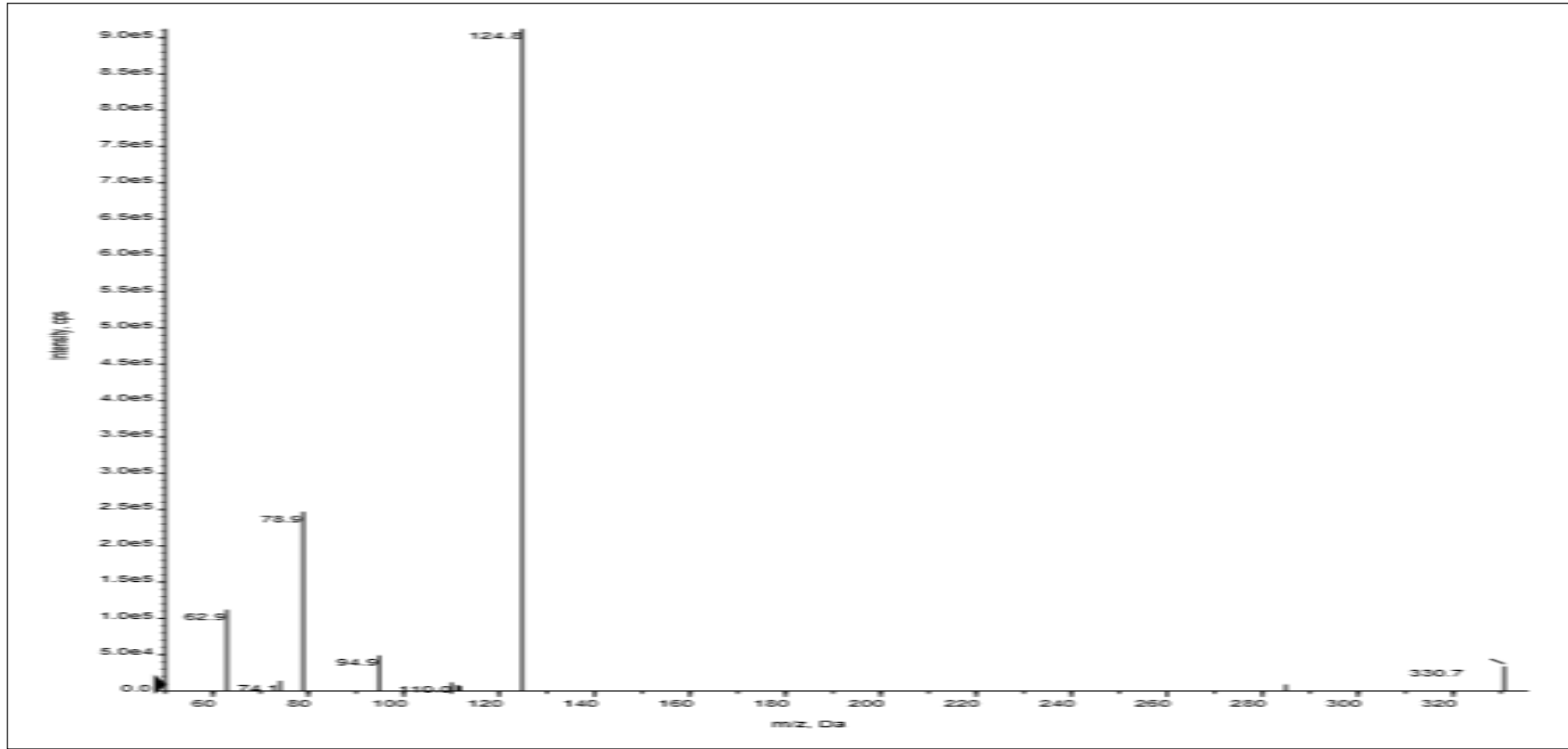
Şekil A69. Bileşik 11b'nin ^1H NMR Spektrumu



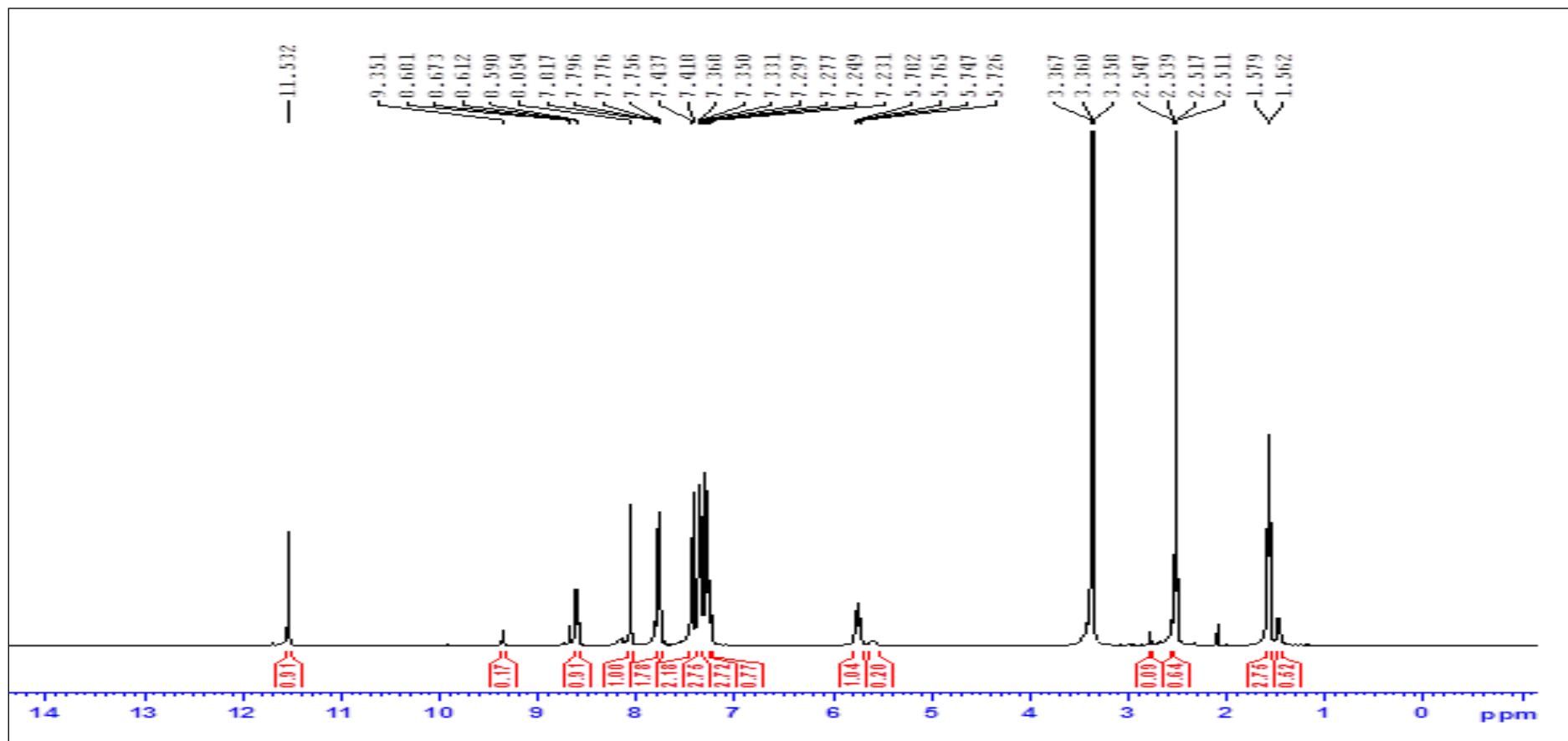
Şekil A70. Bileşik 11b'nin ¹³C NMR Spektrumu



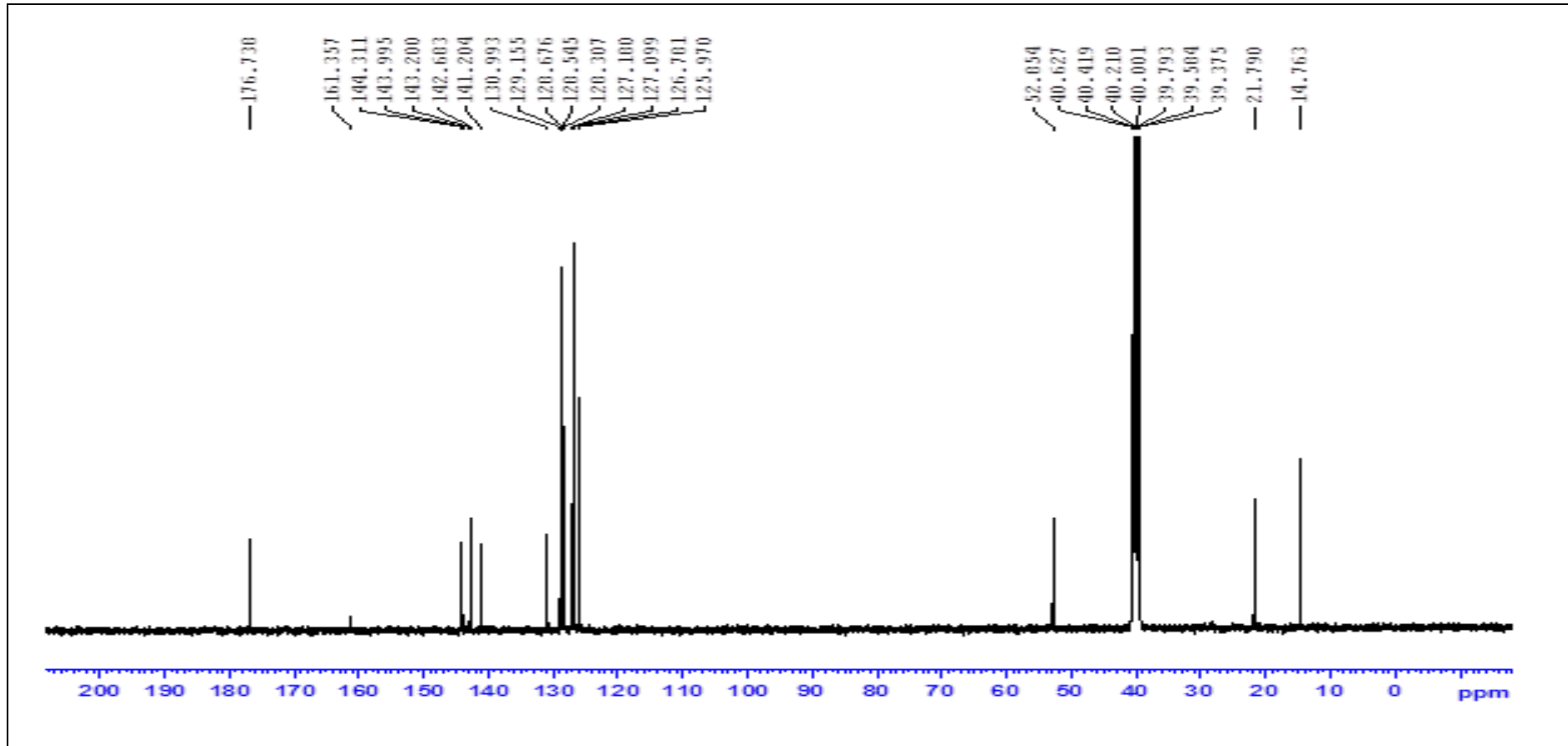
Şekil A71. Bileşik 11b'nın IR Spektrumu



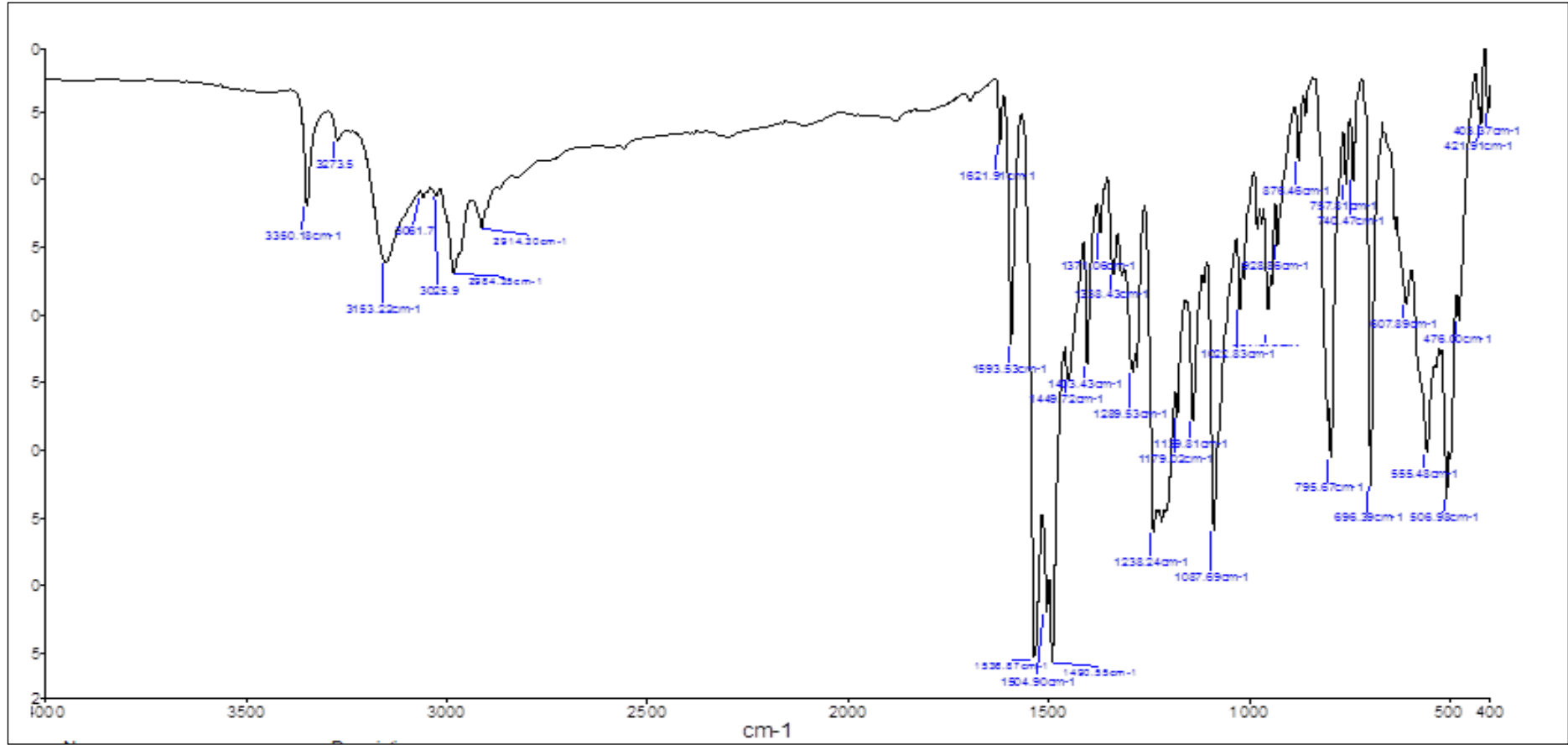
Şekil A72. Bileşik 11b'nin Kütle Spektrumu



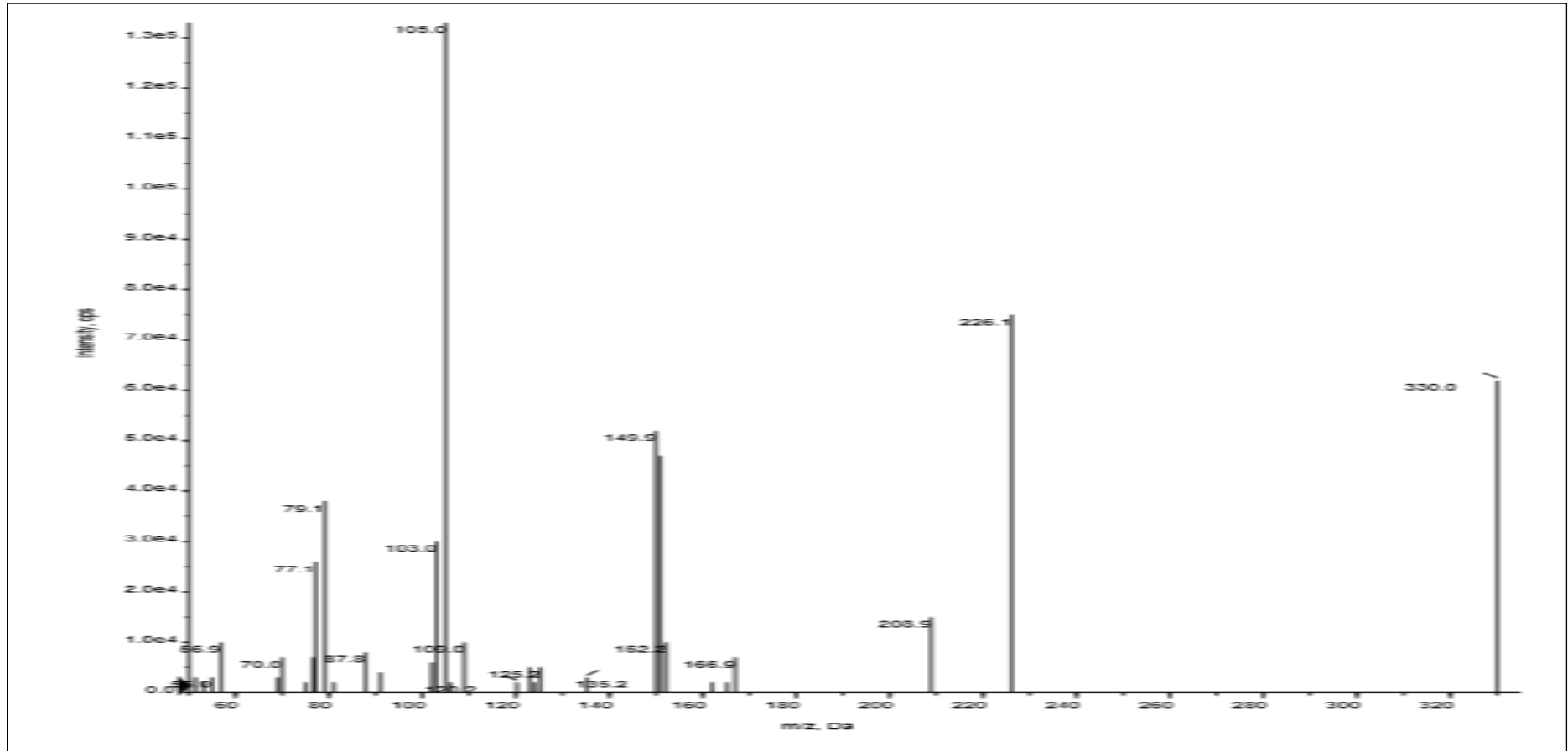
Şekil A73. Bileşik 12a'nın ^1H NMR Spektrumu



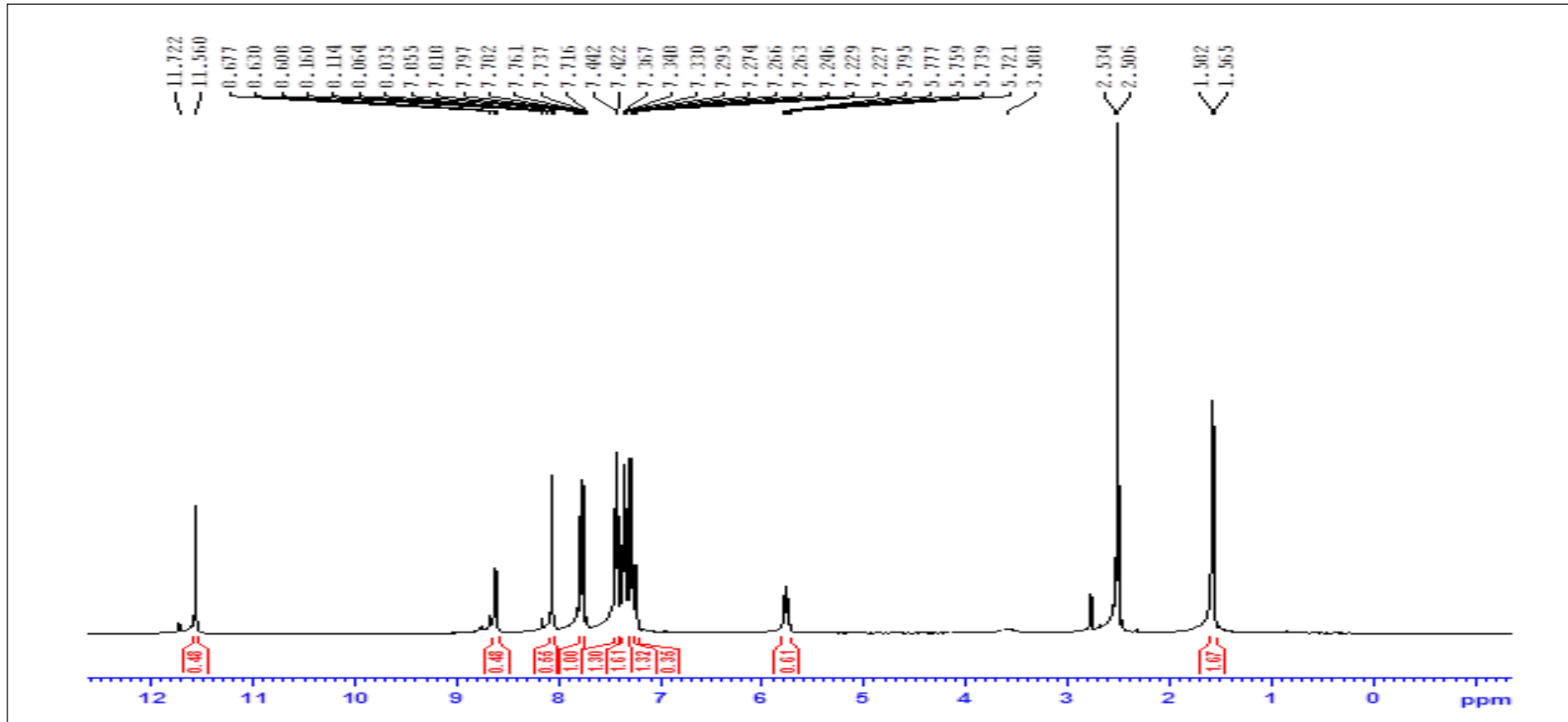
Şekil A74. Bileşik 12a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



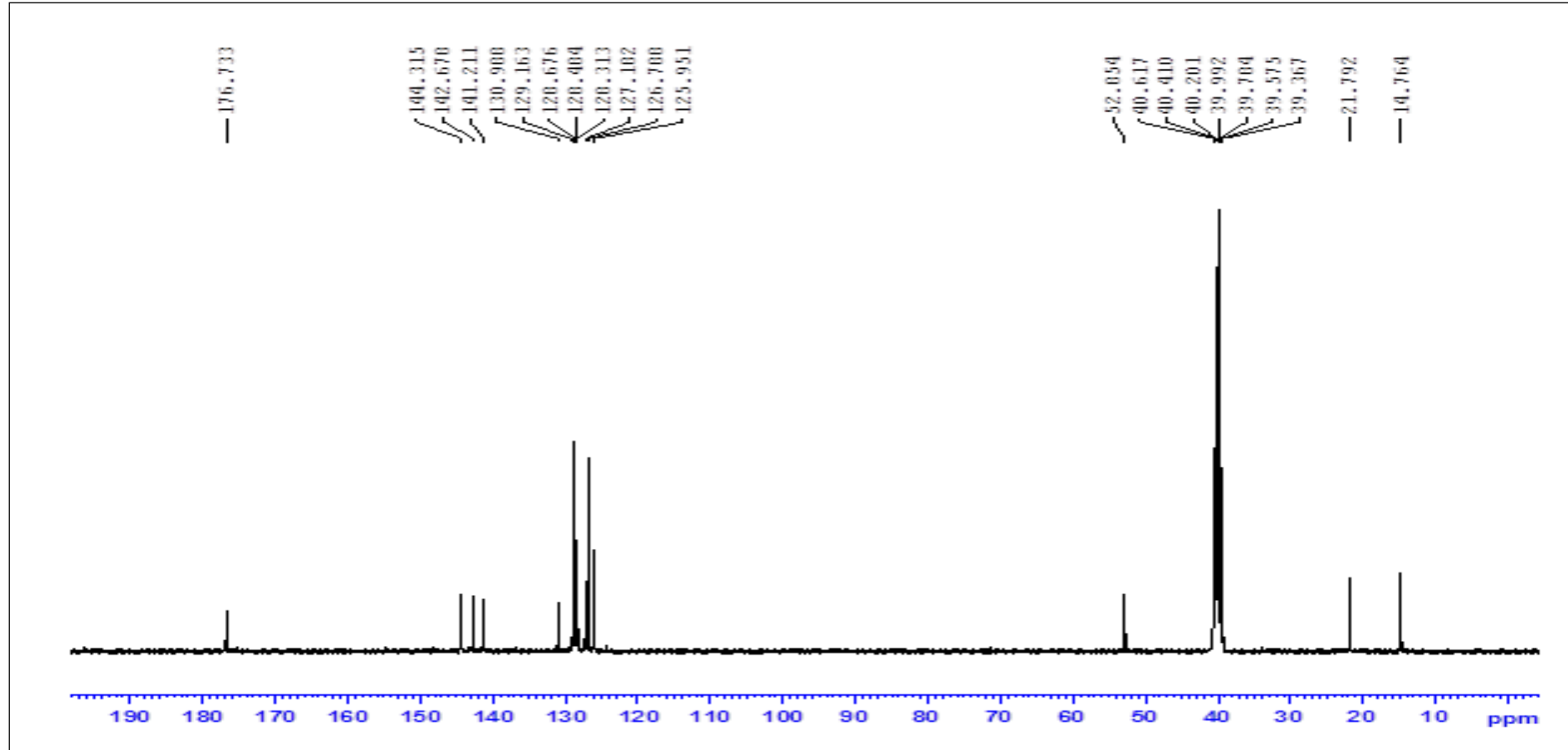
Şekil A75. Bileşik 12a'nın IR Spektrumu



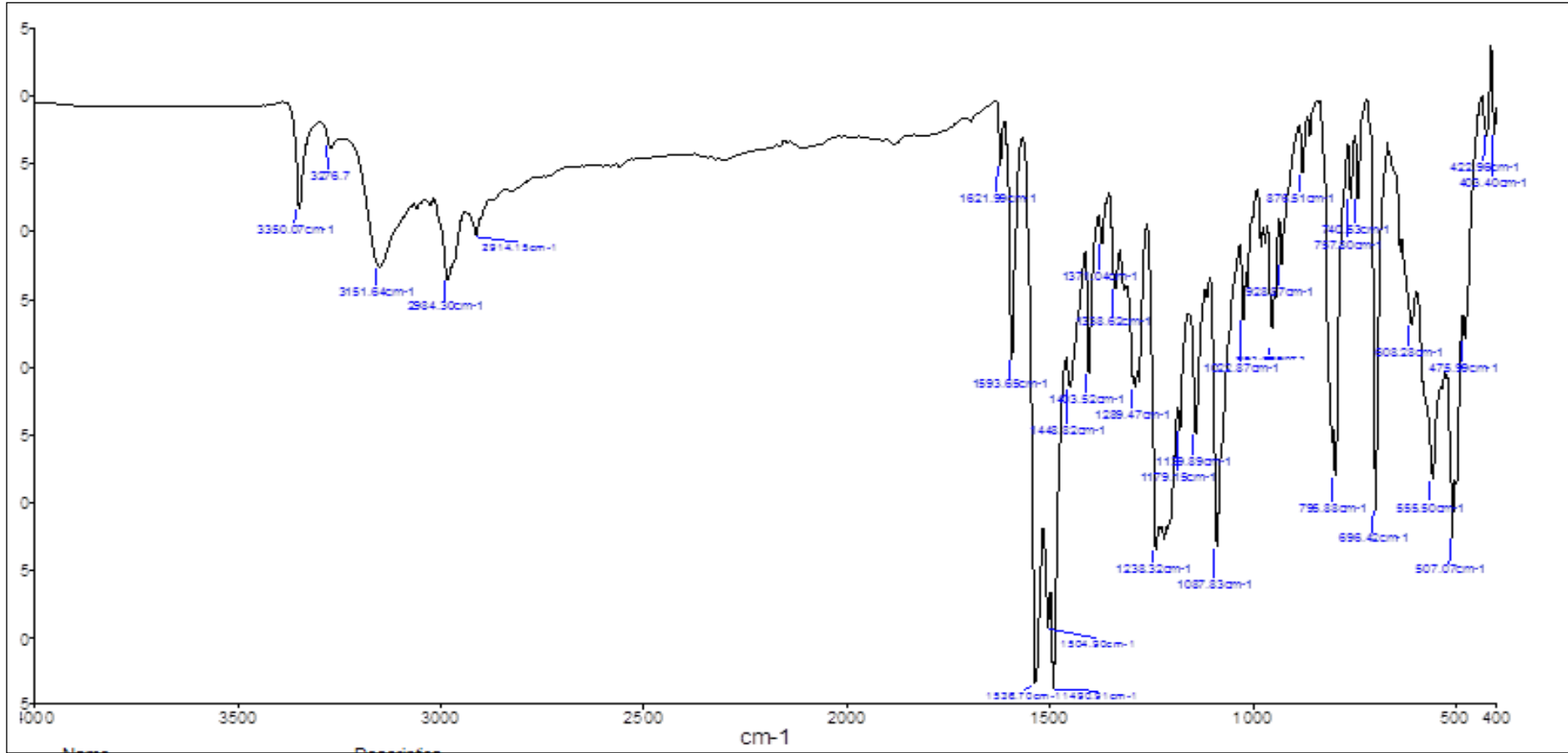
Şekil A76. Bileşik 12a'nın Kütle Spektrumu



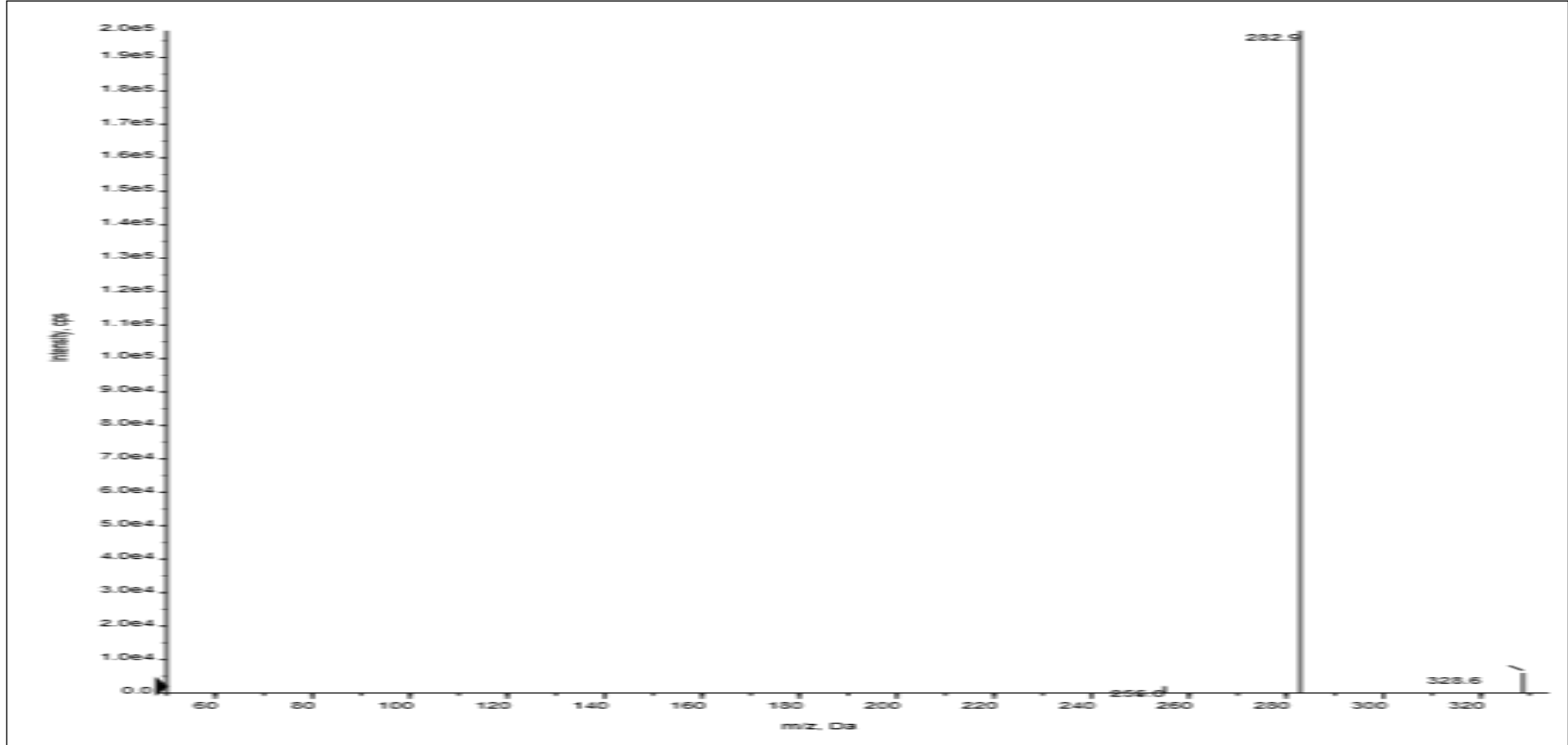
Şekil A77. Bileşik **12b**'nin ^1H NMR Spektrumu



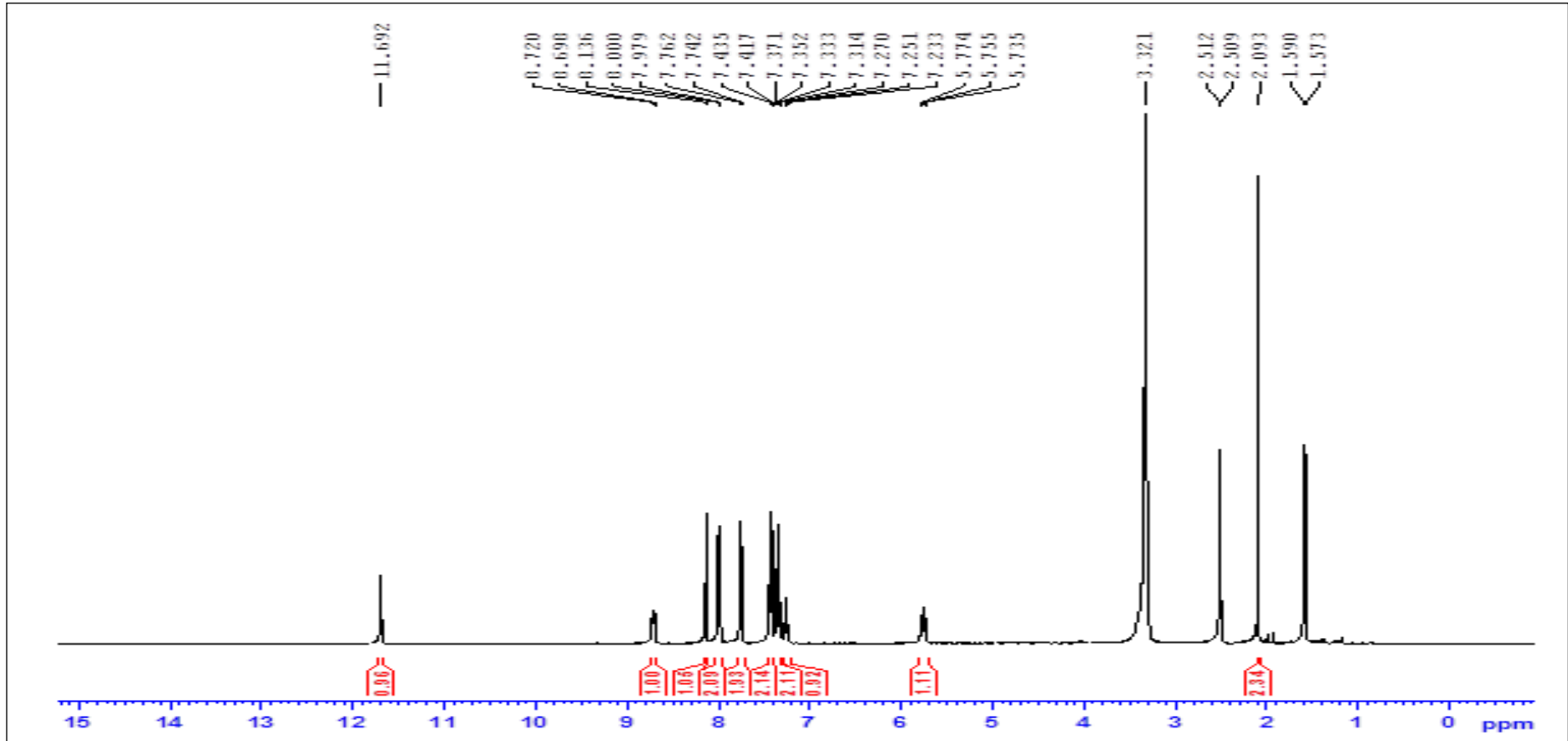
Şekil A78. Bileşik 12b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



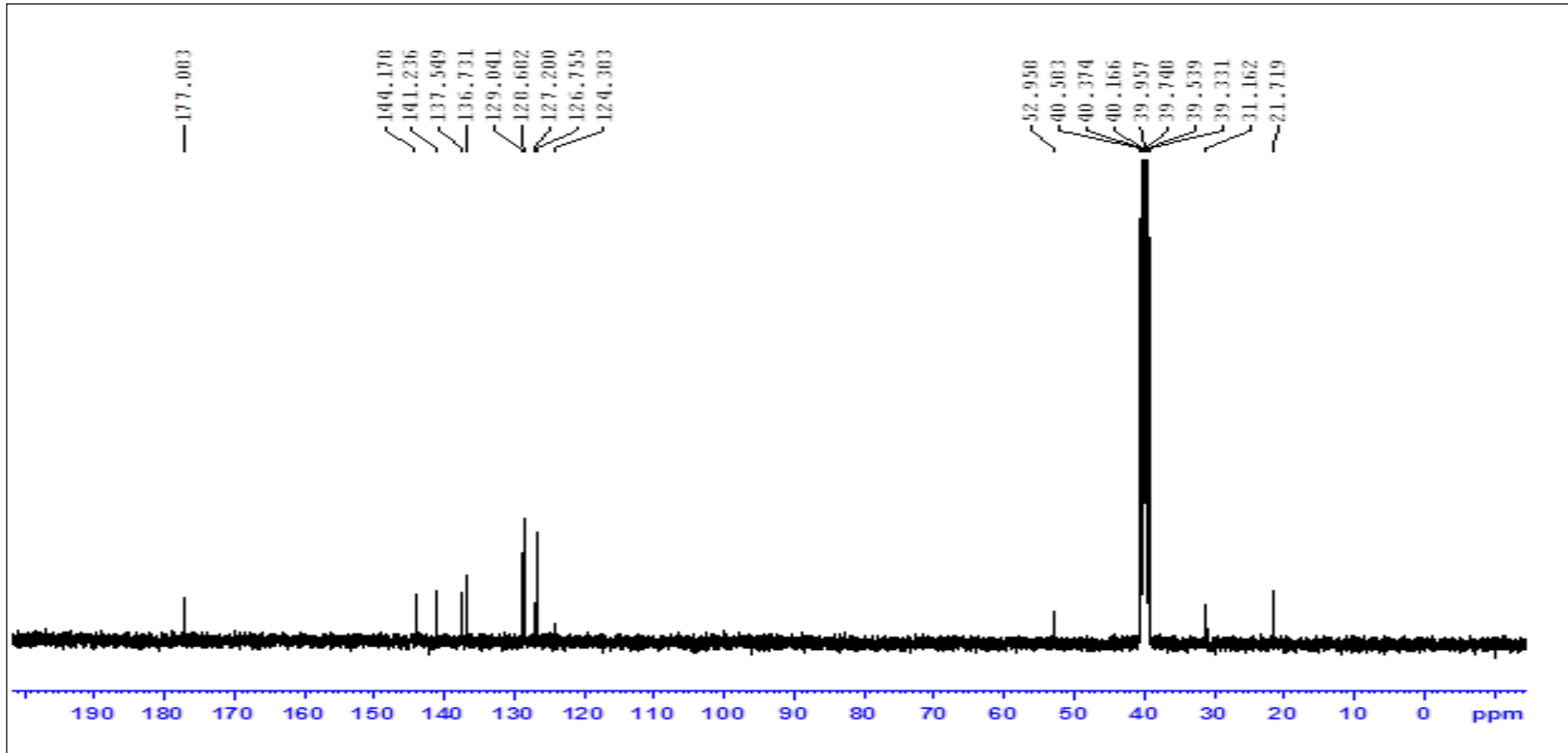
Şekil A79. Bileşik 12b'nin IR Spektrumu



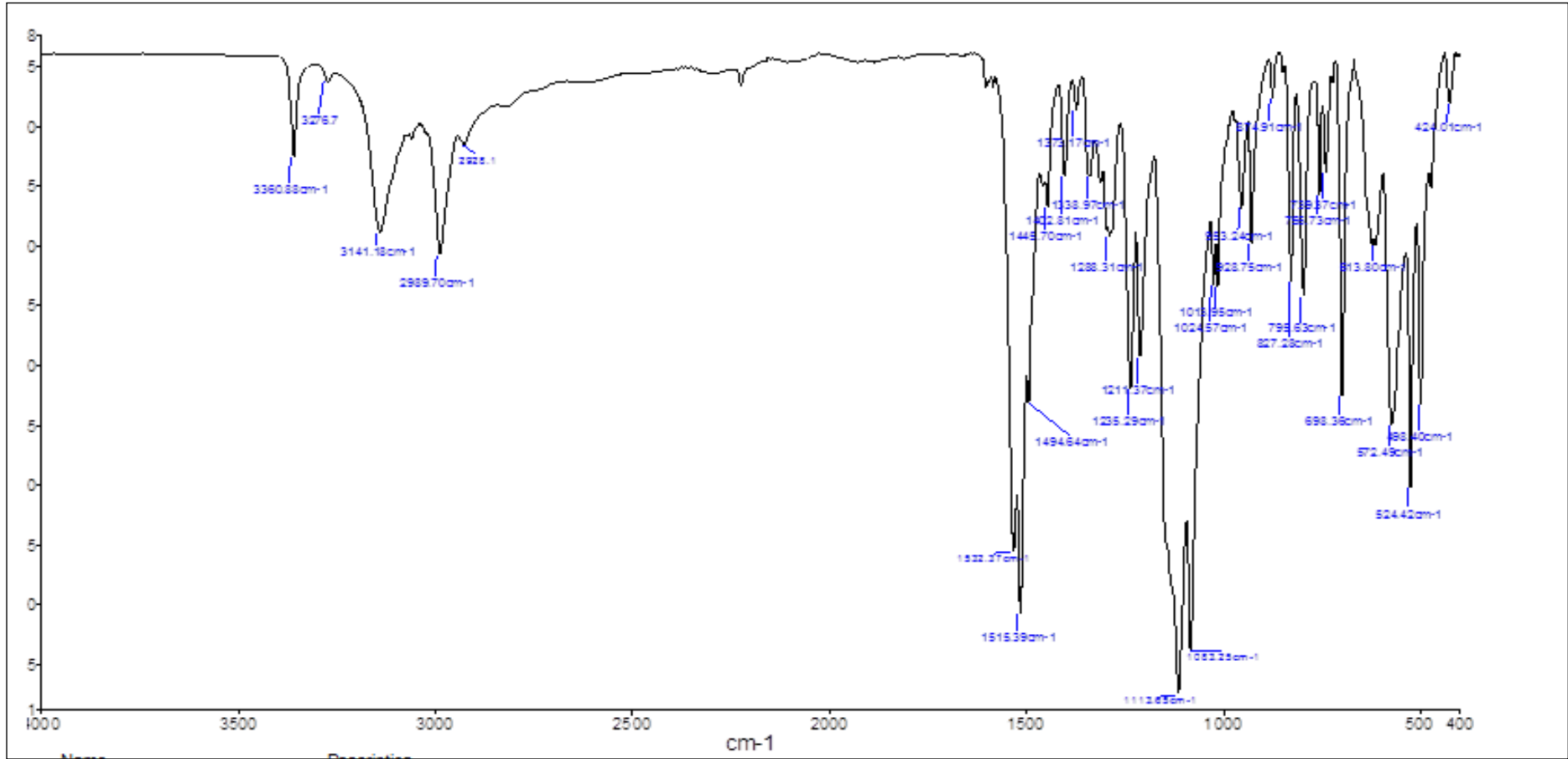
Şekil A80. Bileşik 12b'nin Kütle Spektrumu



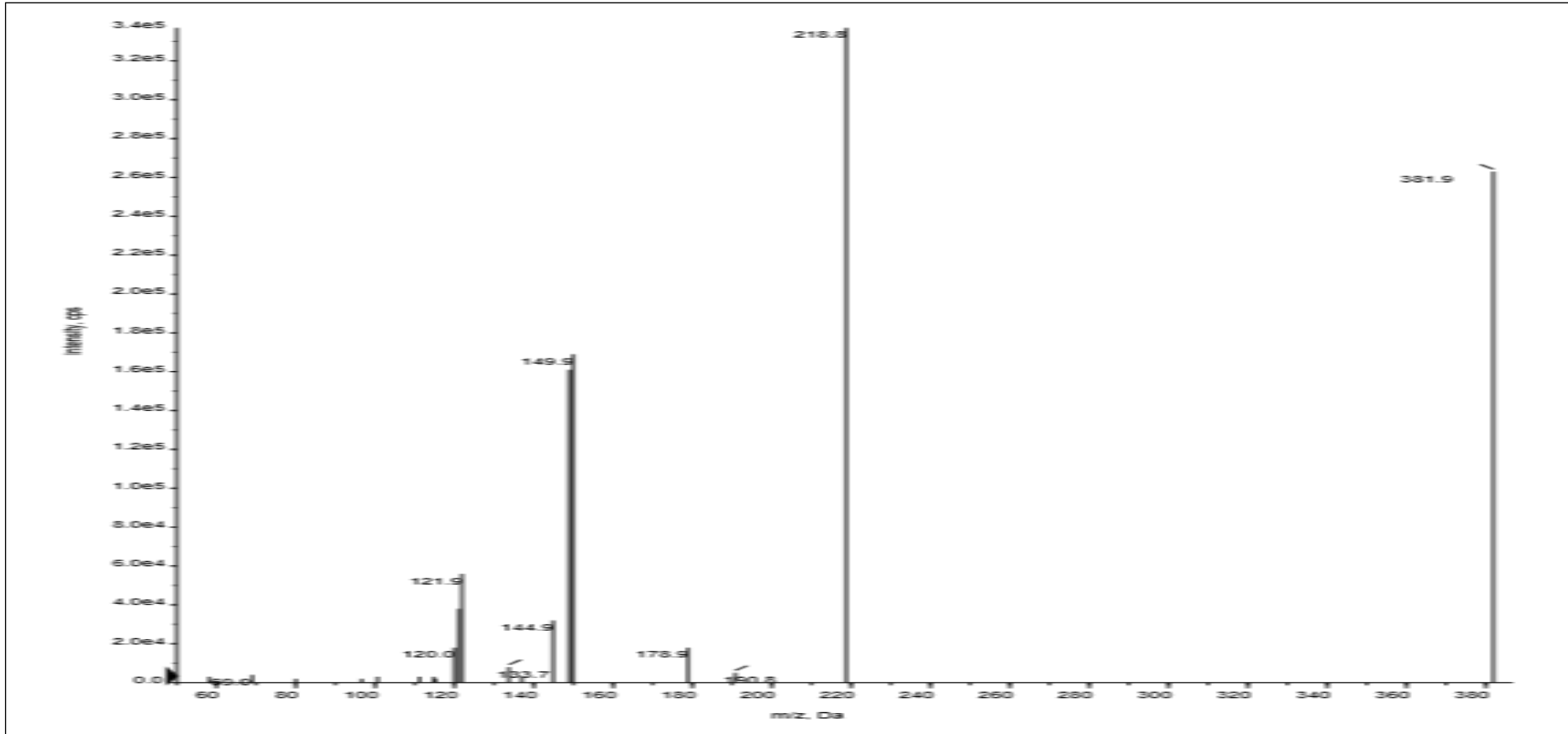
Şekil A81. Bileşik 13a'nın ^1H NMR Spektrumu



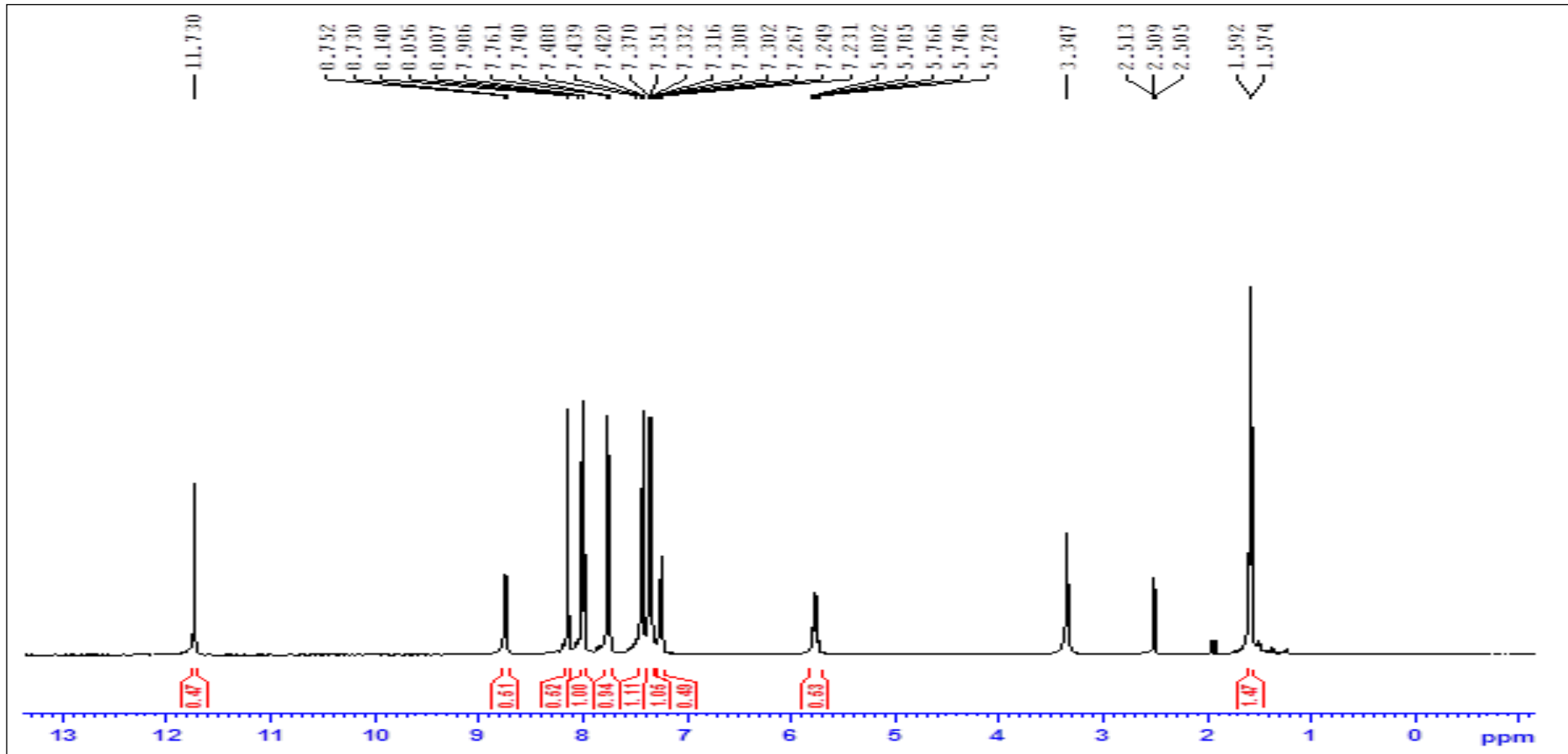
Şekil A82. Bileşik 13a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



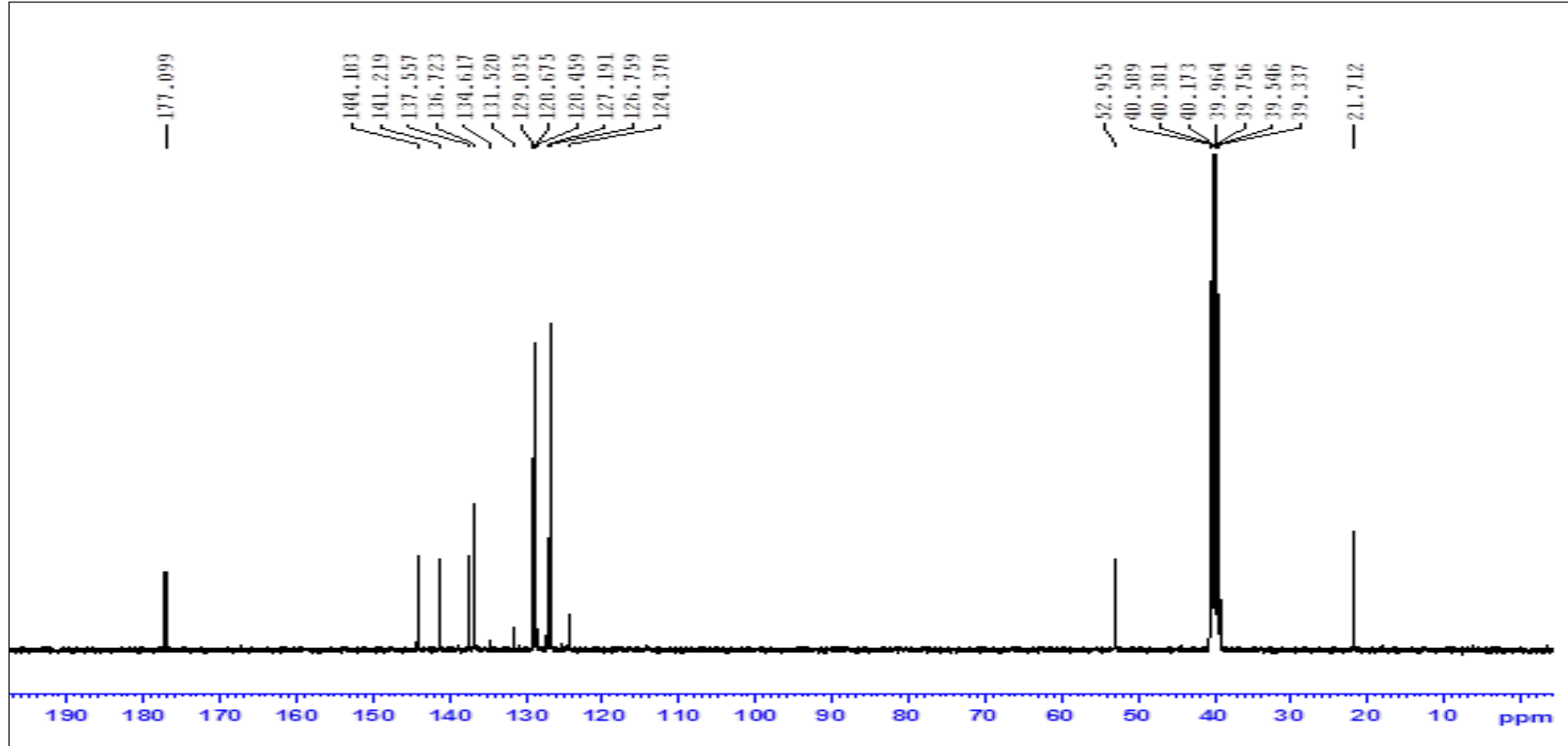
Şekil A83. Bileşik 13a'nın IR Spektrumu



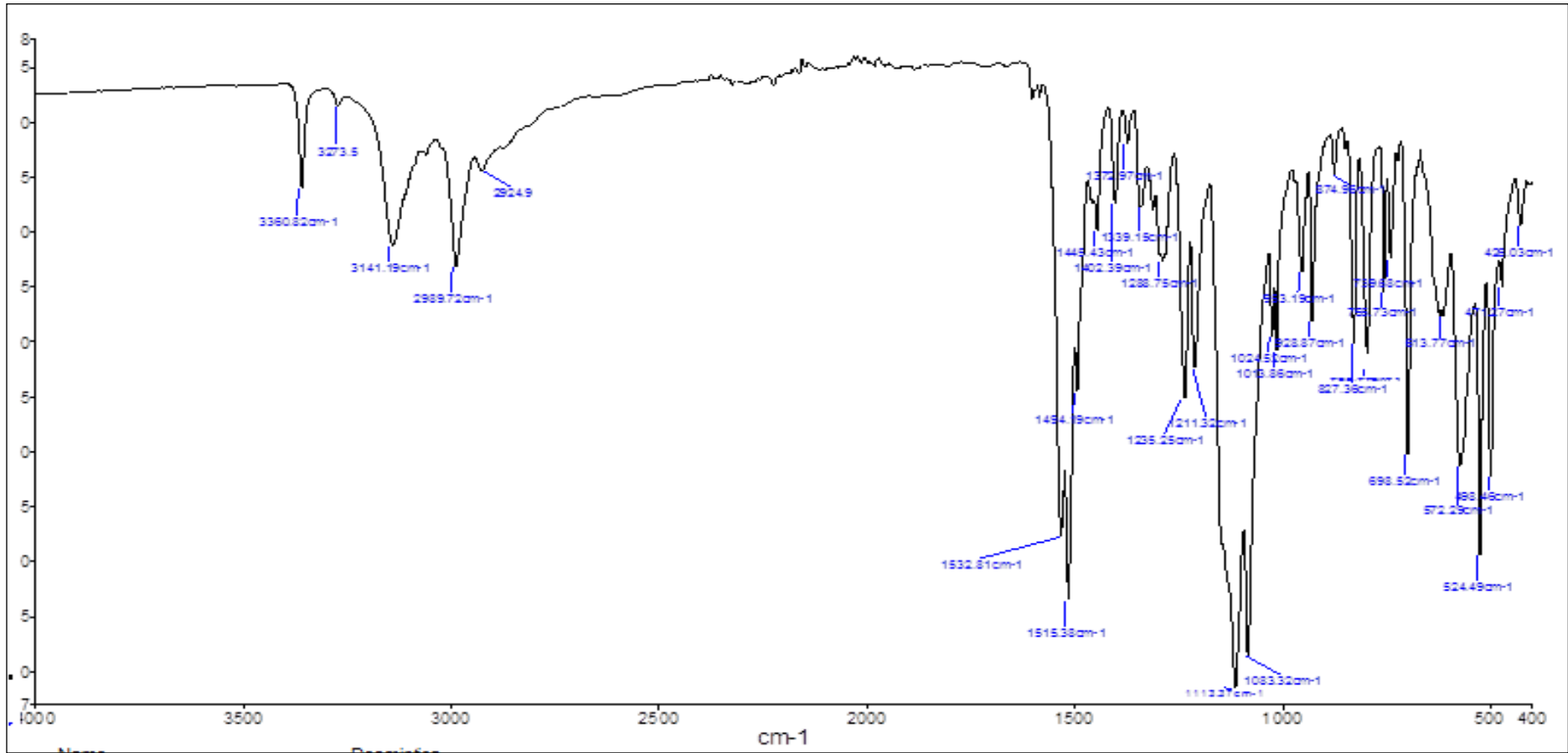
Şekil A84. Bileşik 13a'nın Kütle Spektrumu



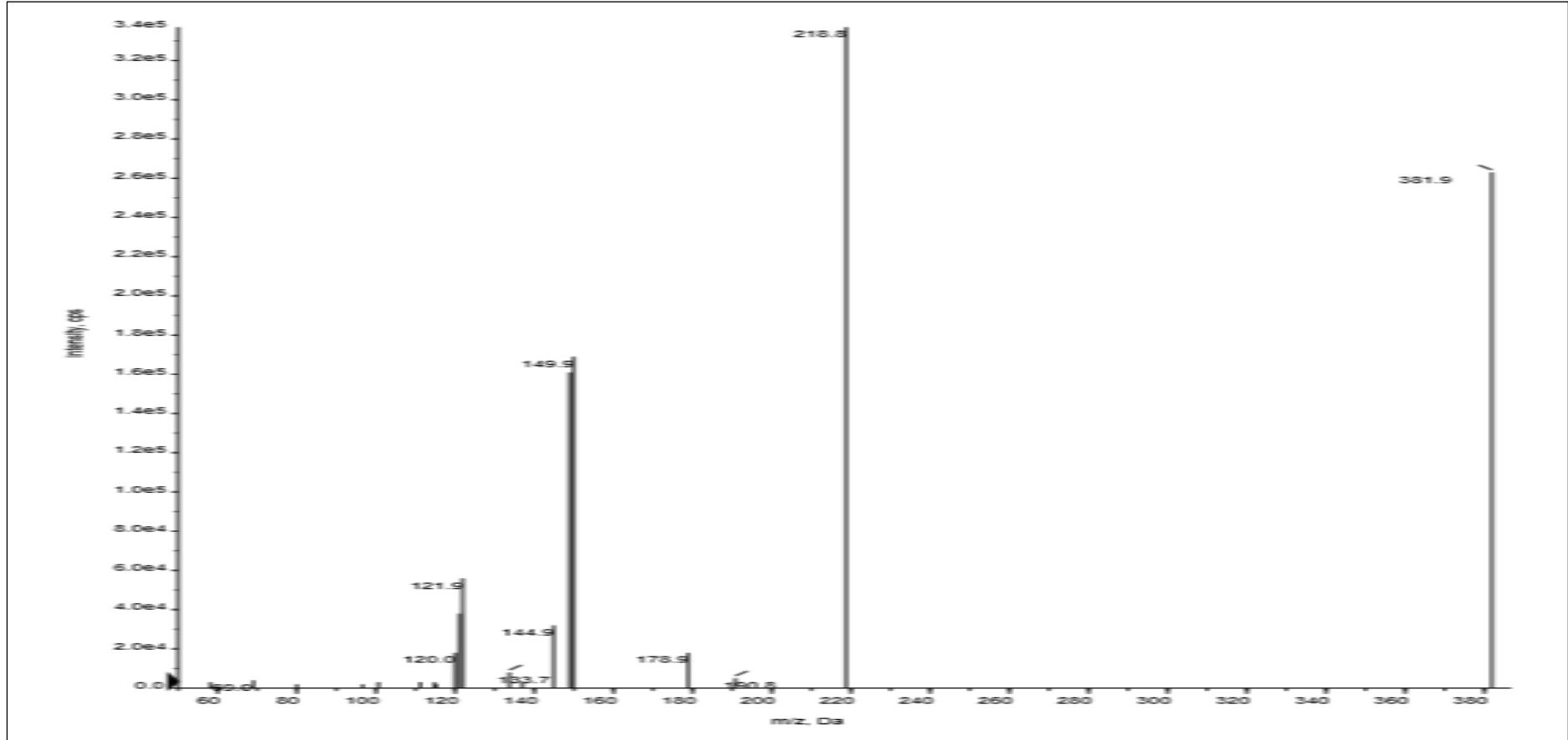
Şekil A85. Bileşik 13b'nin ^1H NMR Spektrumu



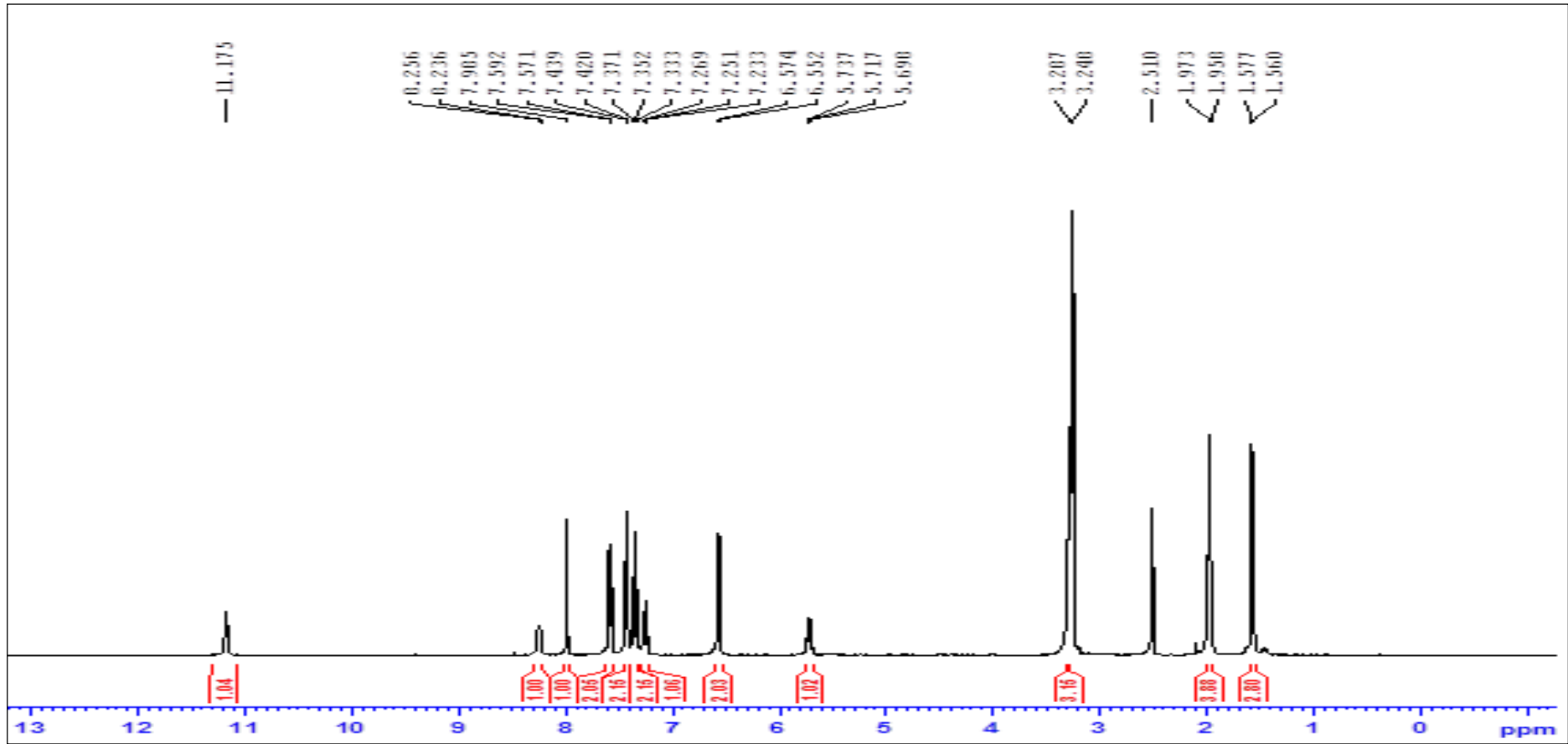
Şekil A86. Bileşik 13b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



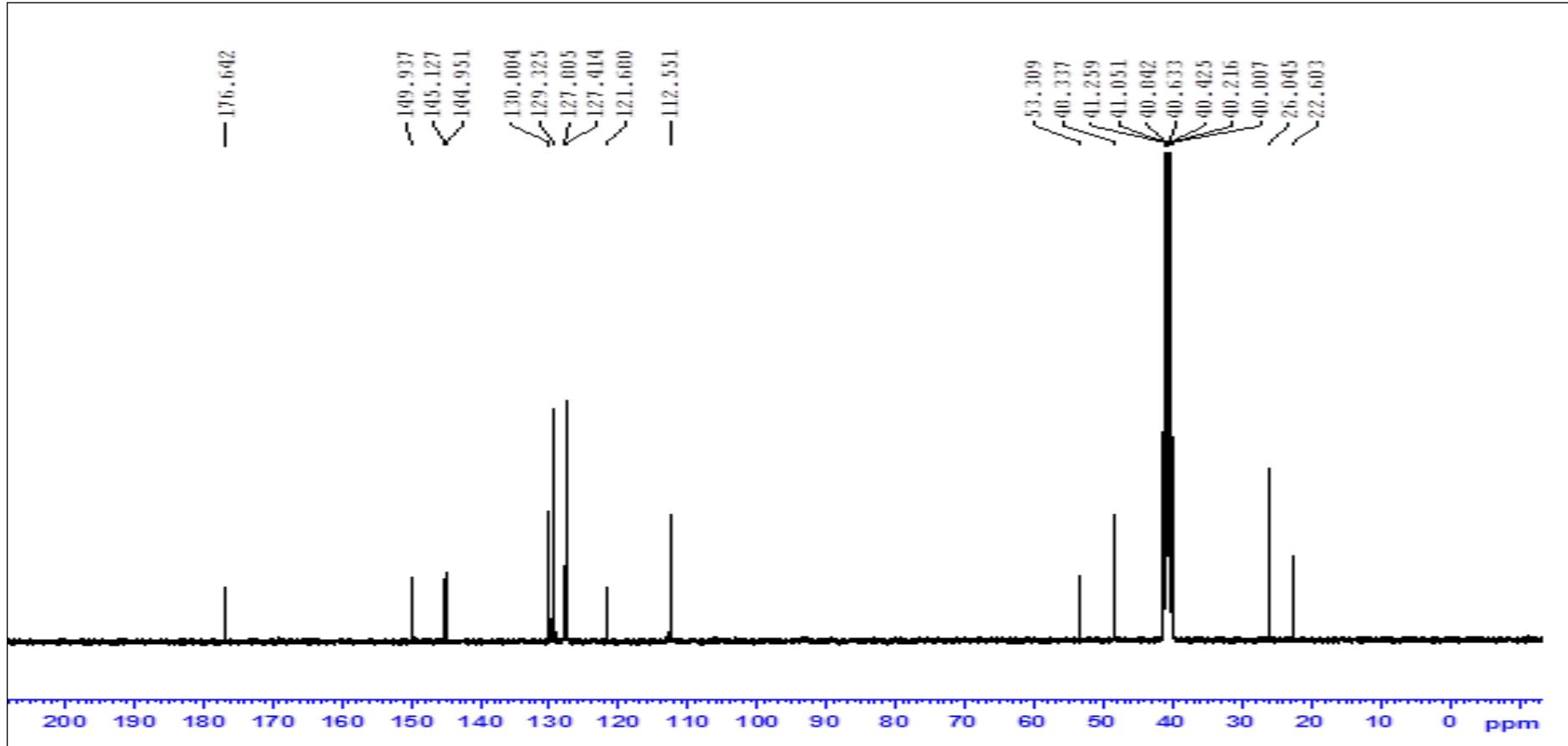
Şekil A87. Bileşik 13b'nin IR Spektrumu



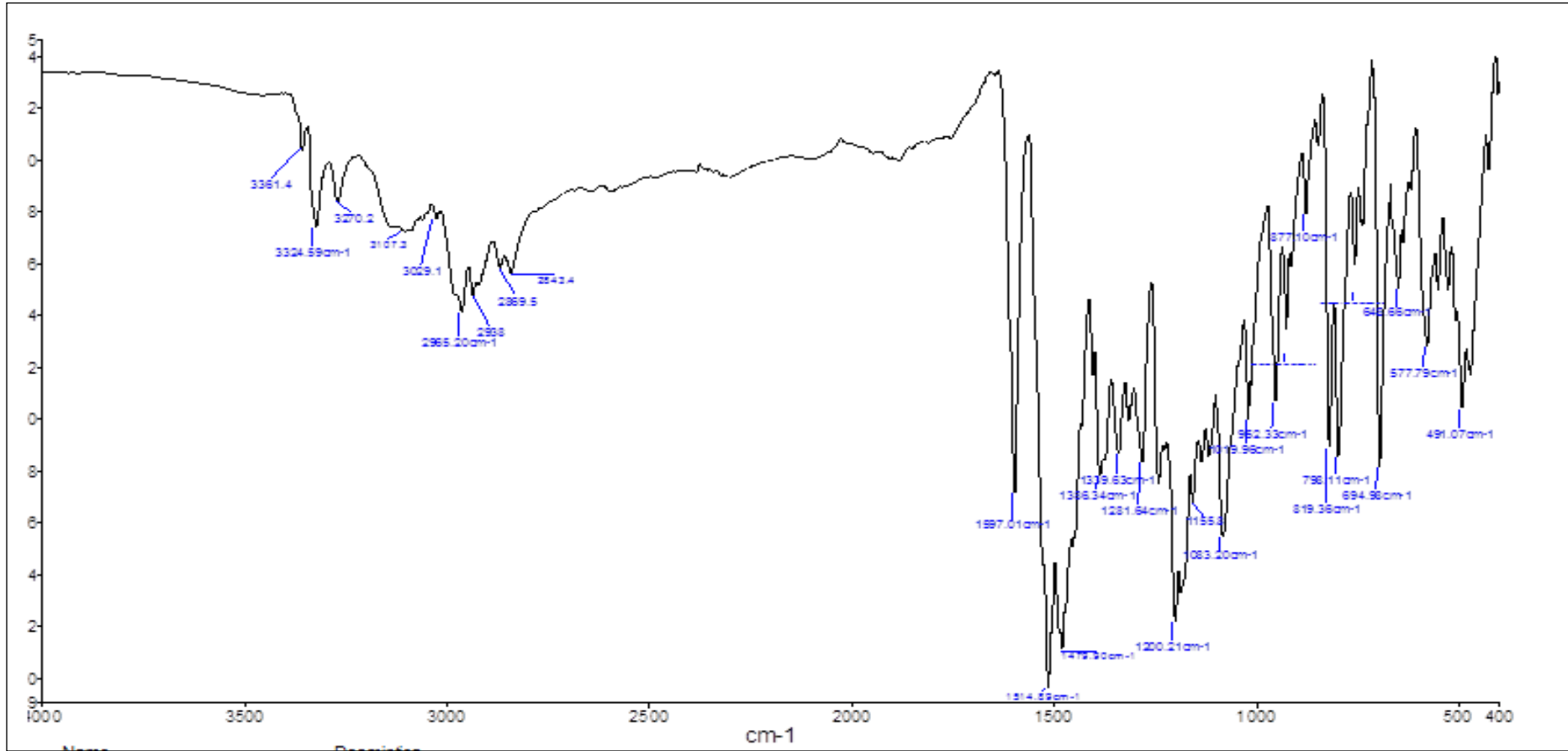
Şekil A88. Bileşik 13b'nin Kütle Spektrumu



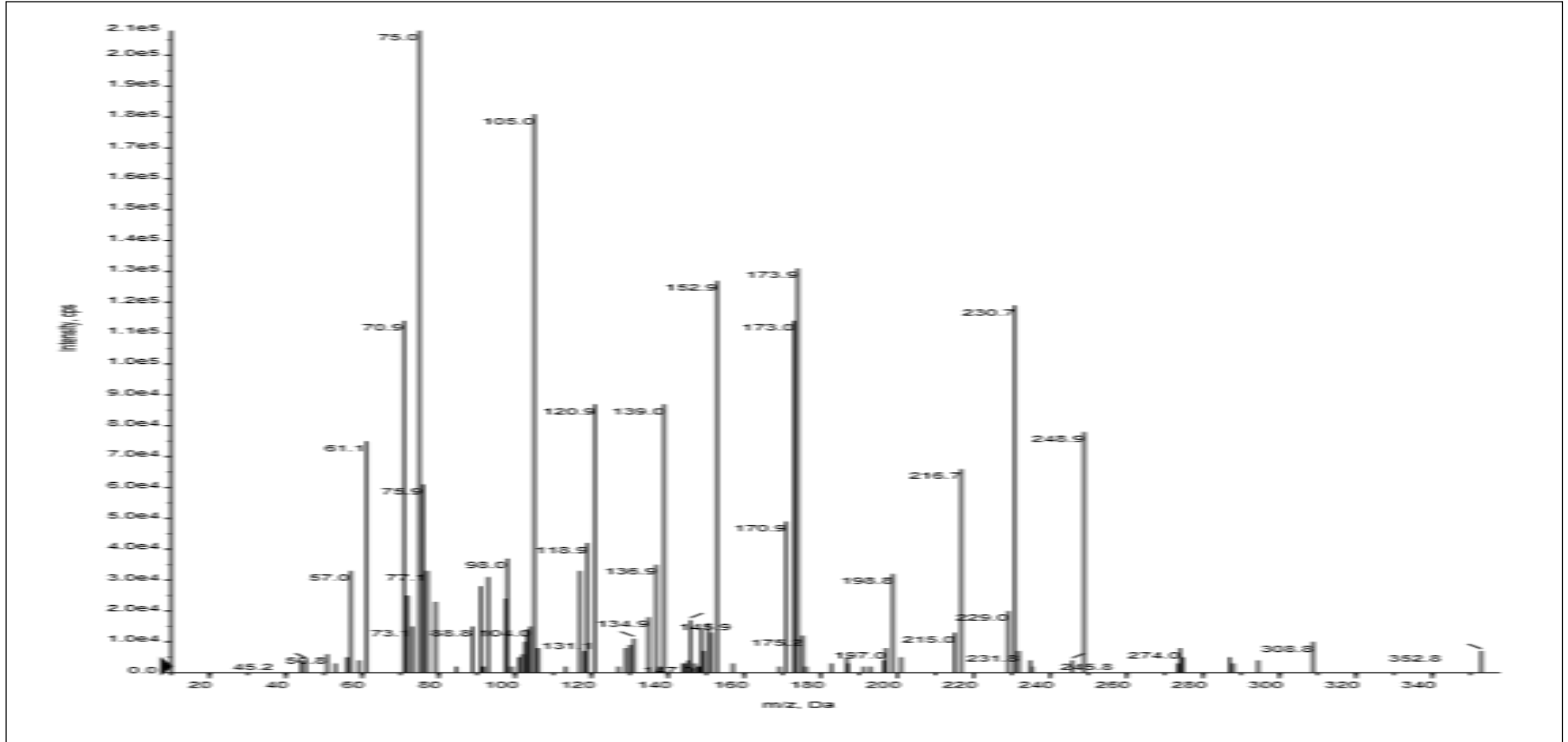
Şekil A89. Bileşik 15a'nın ^1H NMR Spektrumu



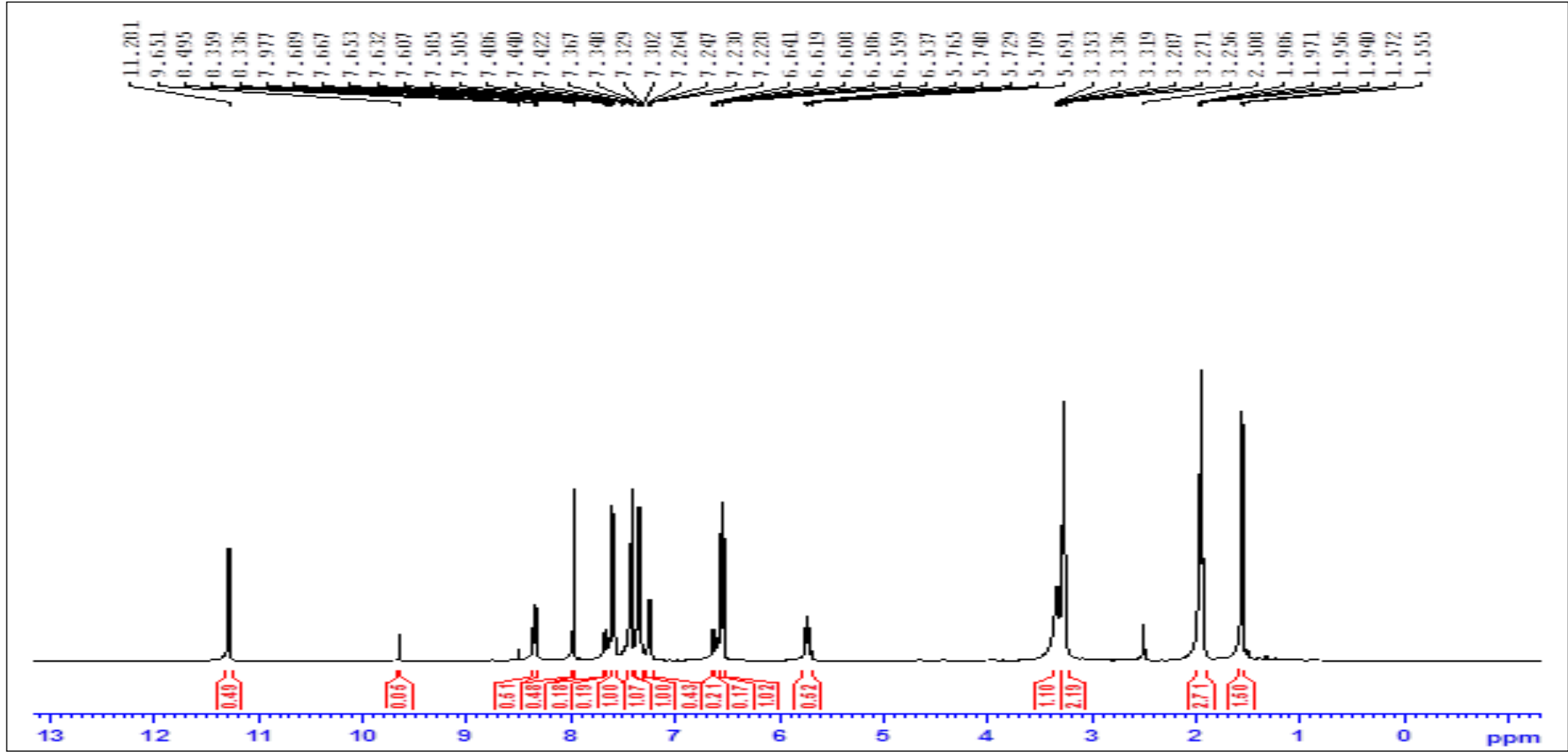
Şekil A90. Bileşik 15a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



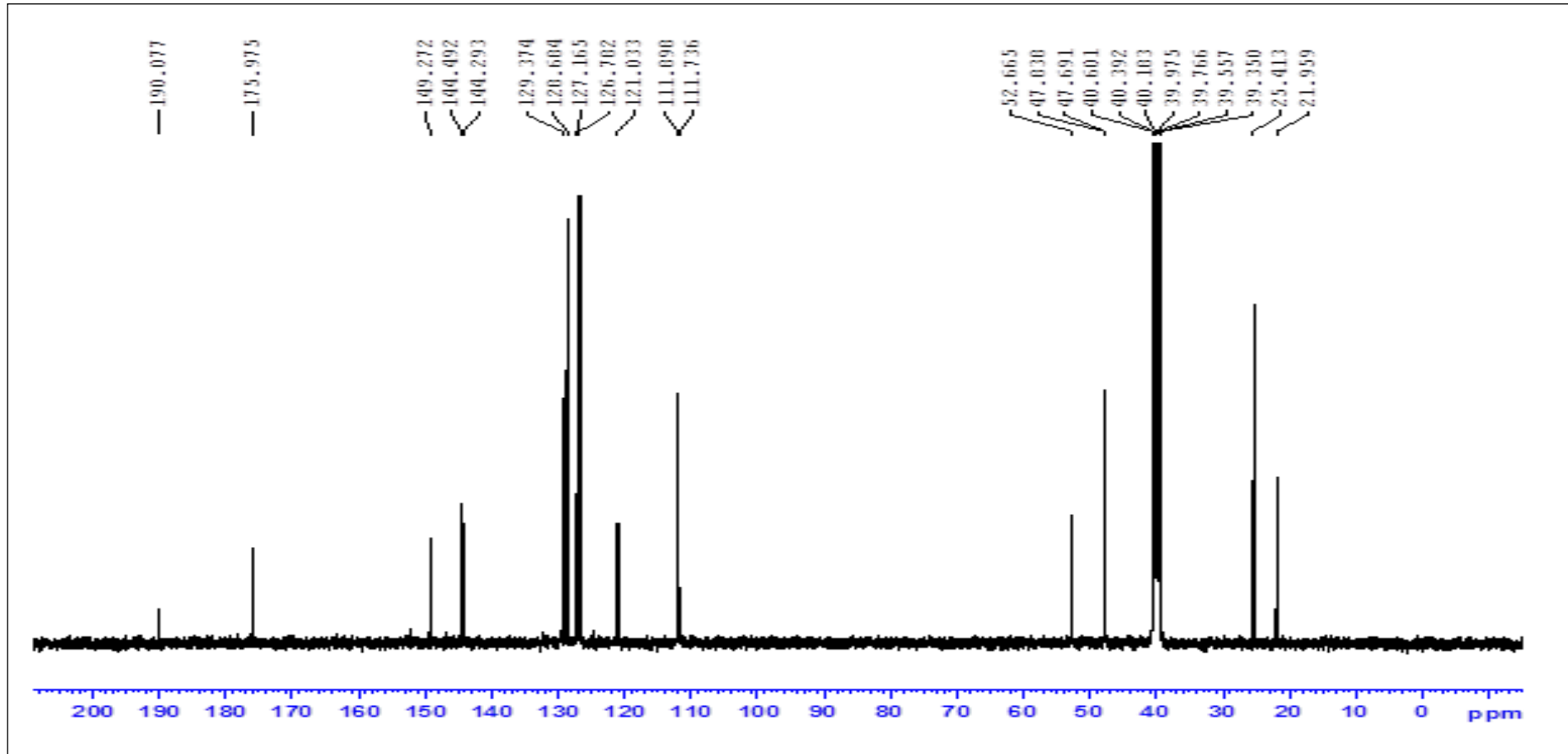
Şekil A91. Bileşik 15a'nın IR Spektrumu



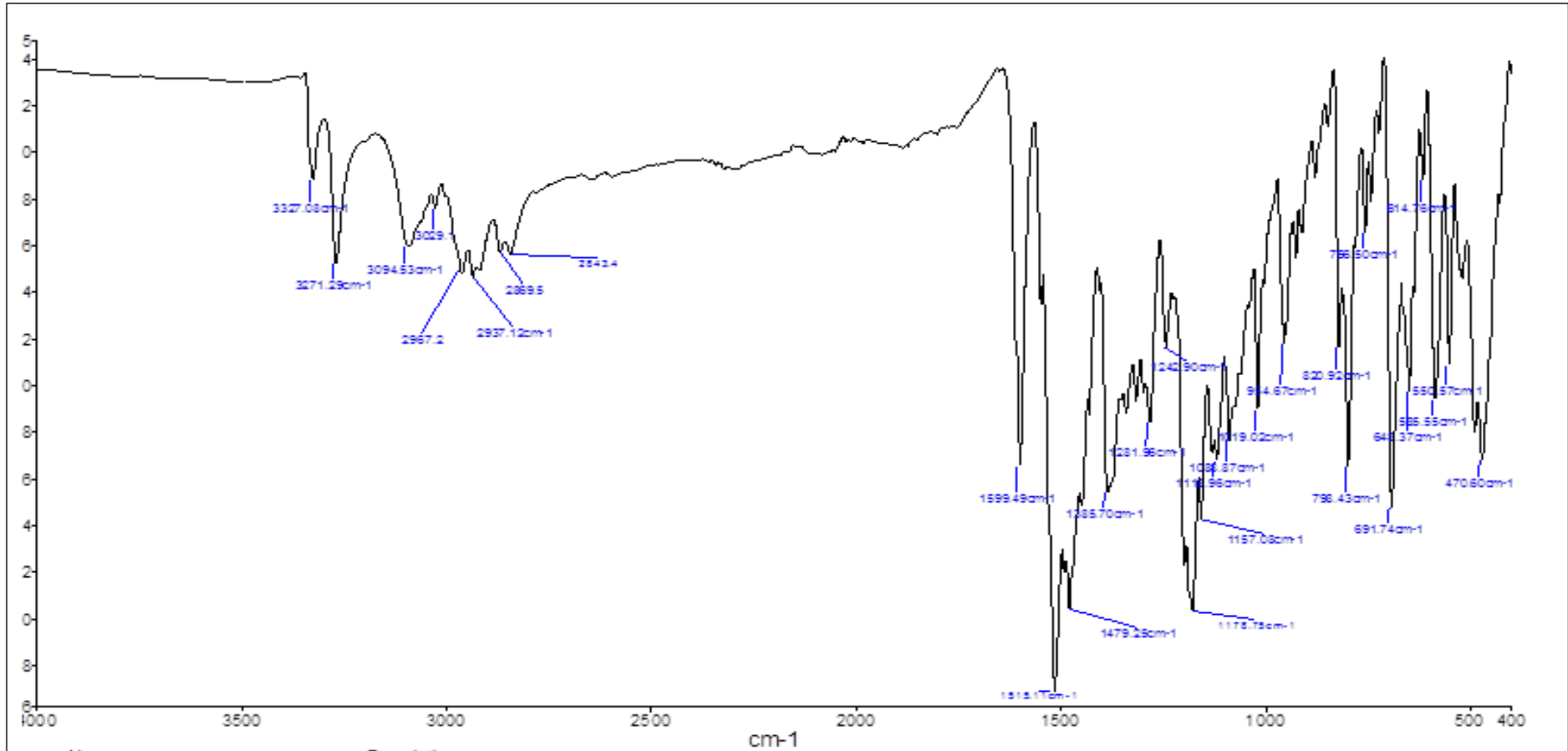
Şekil A92. Bileşik 15a'nın Kütle Spektrumu



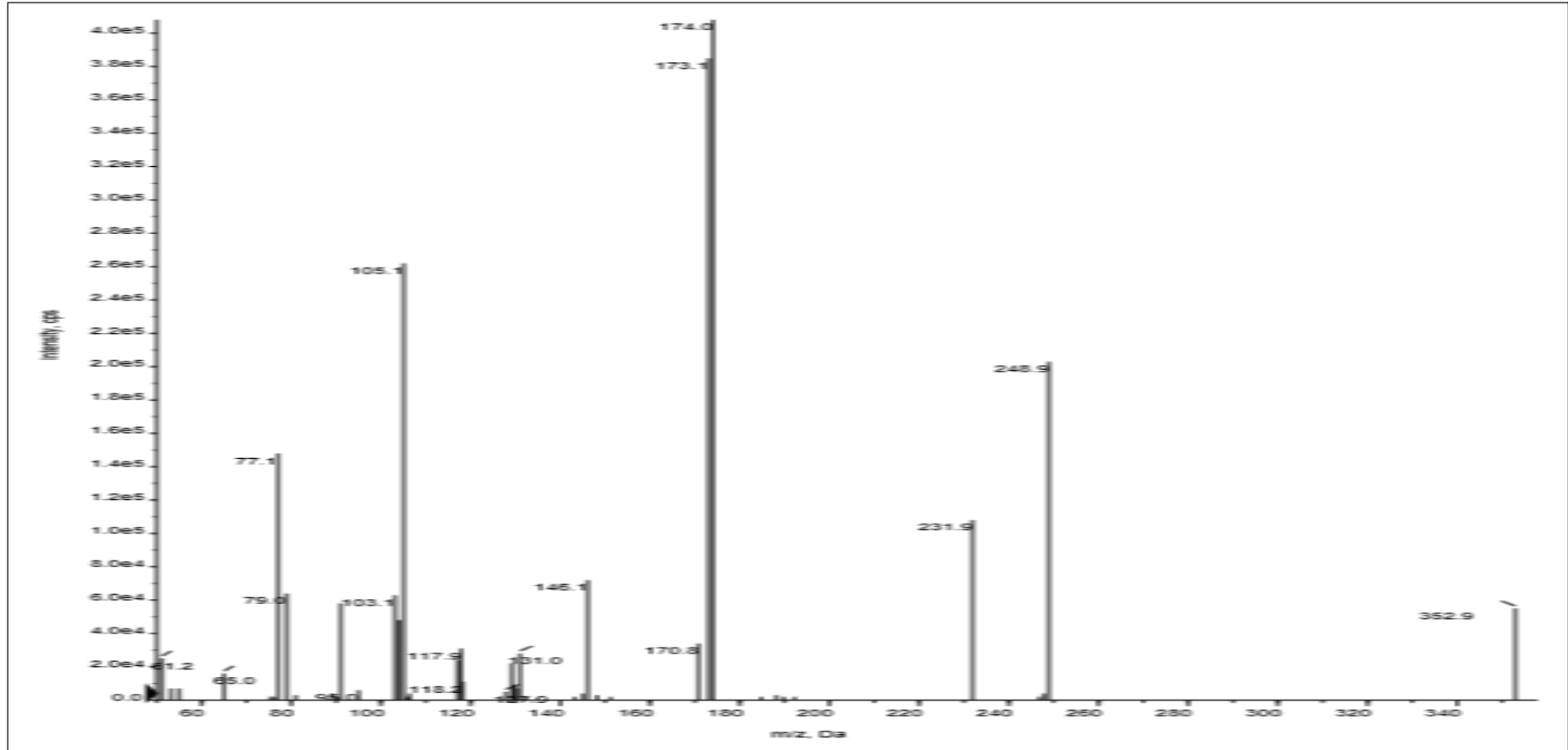
Şekil A93. Bileşik 15b'nin ^1H NMR Spektrumu



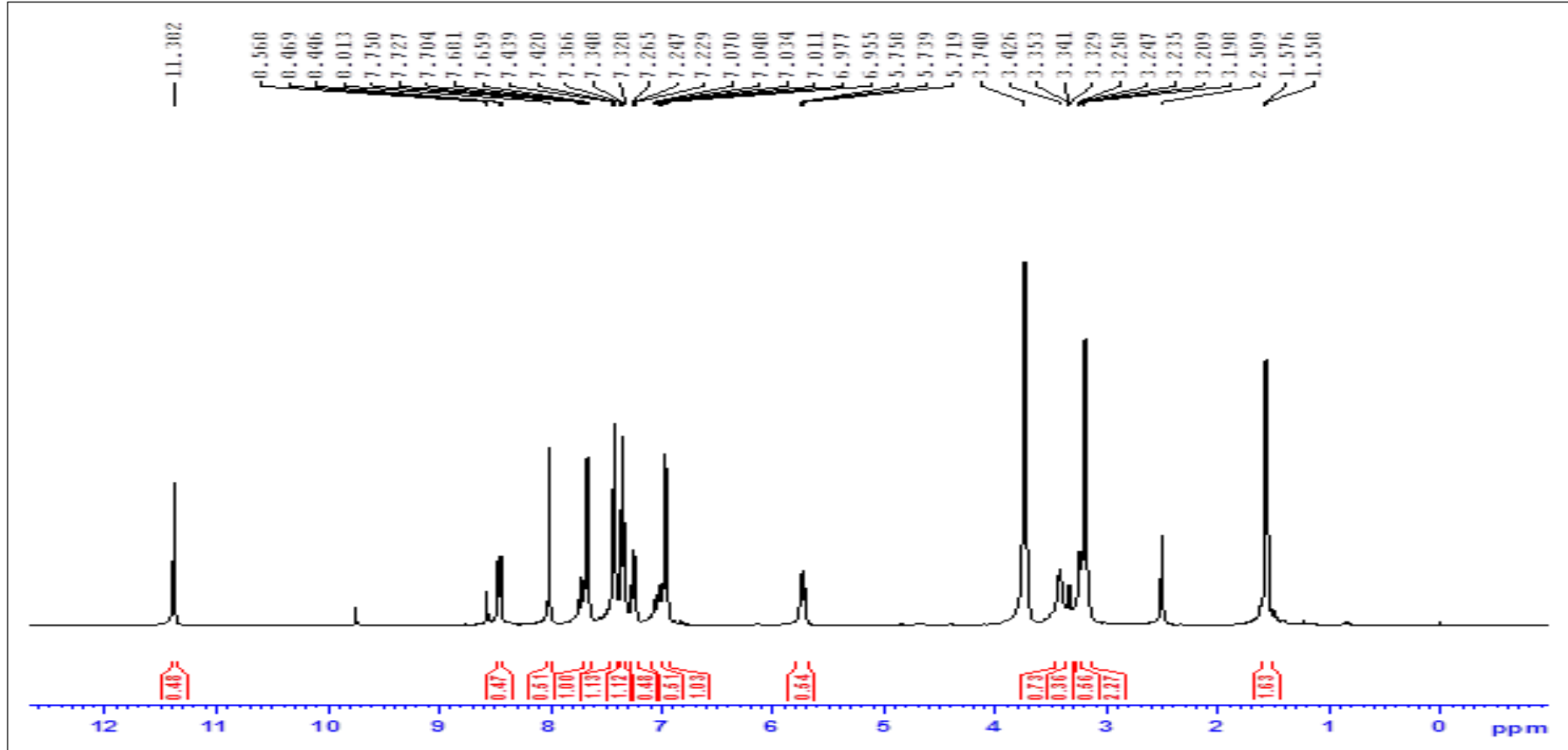
Şekil A94. Bileşik 15b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



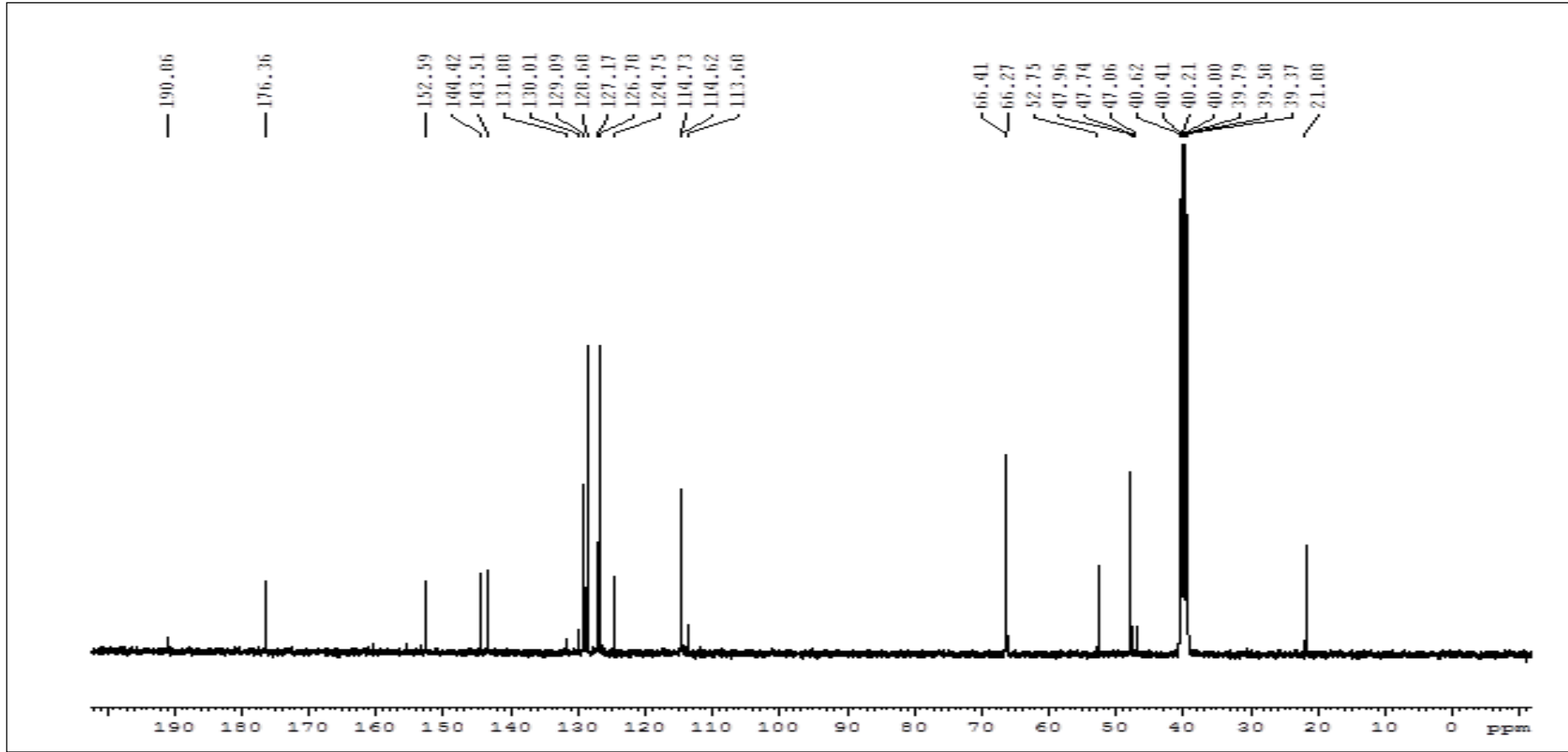
Şekil A95. Bileşik 15b'nin IR Spektrumu



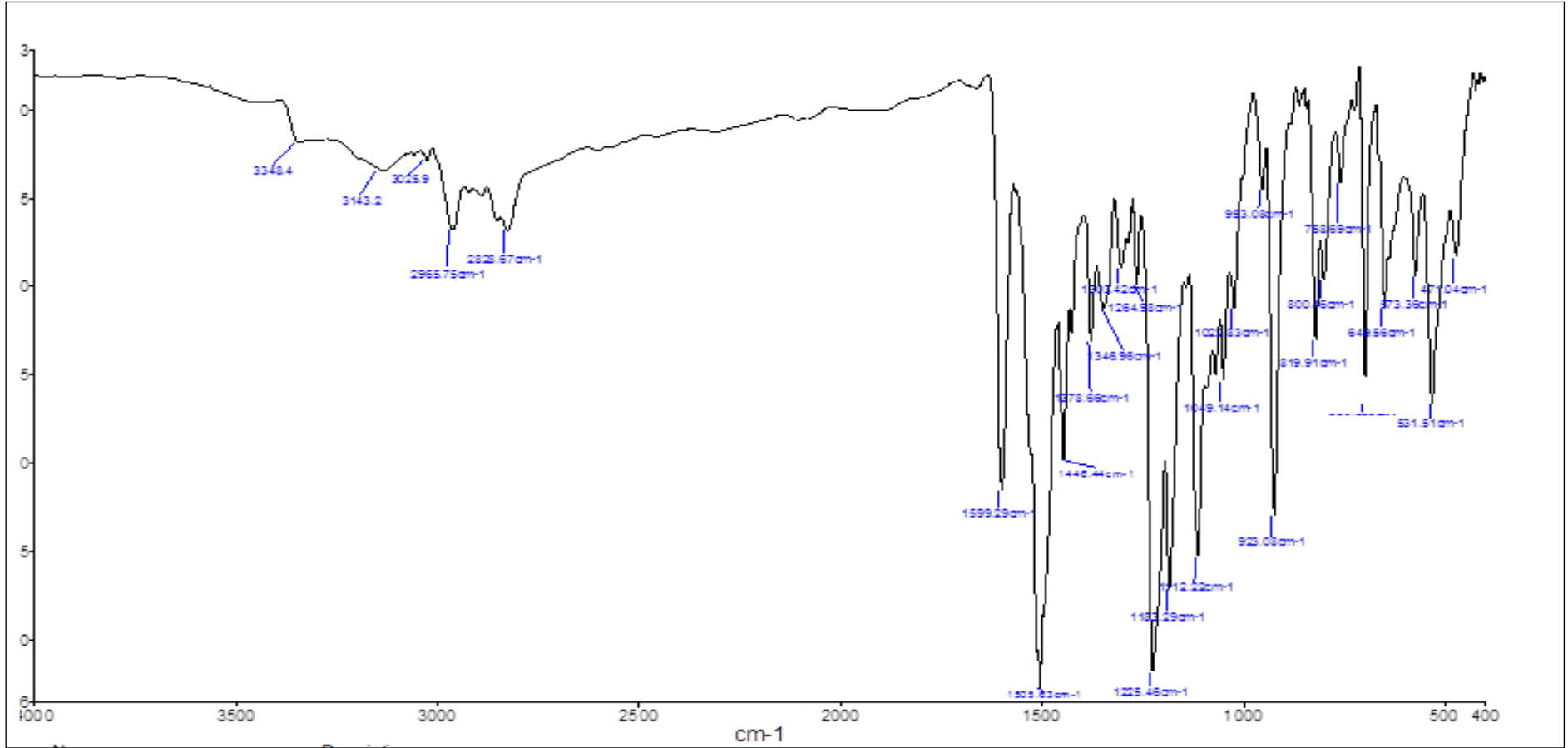
Şekil A96. Bileşik 15b'nin Kütle Spektrumu



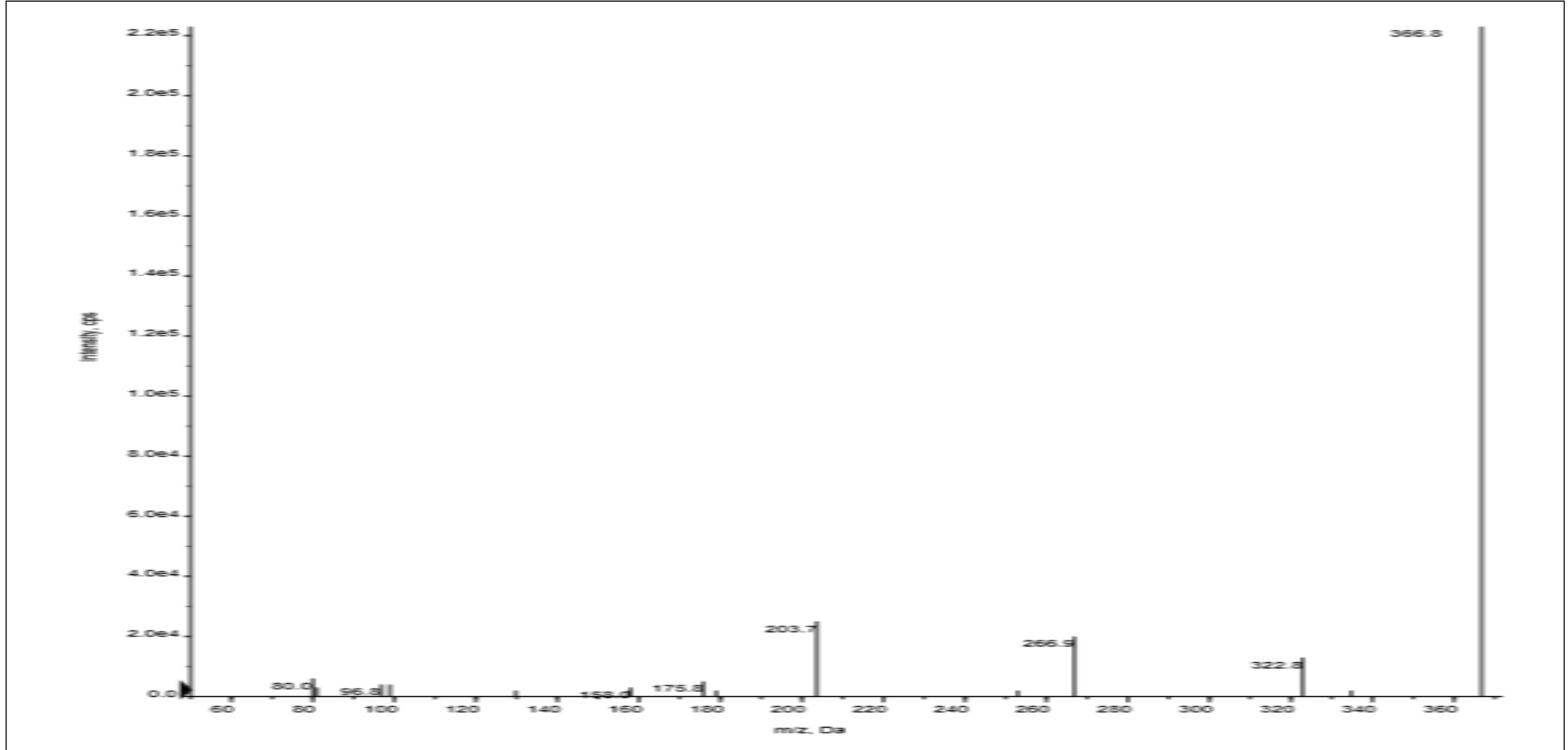
Şekil A97. Bileşik 16a'nın ^1H NMR Spektrumu



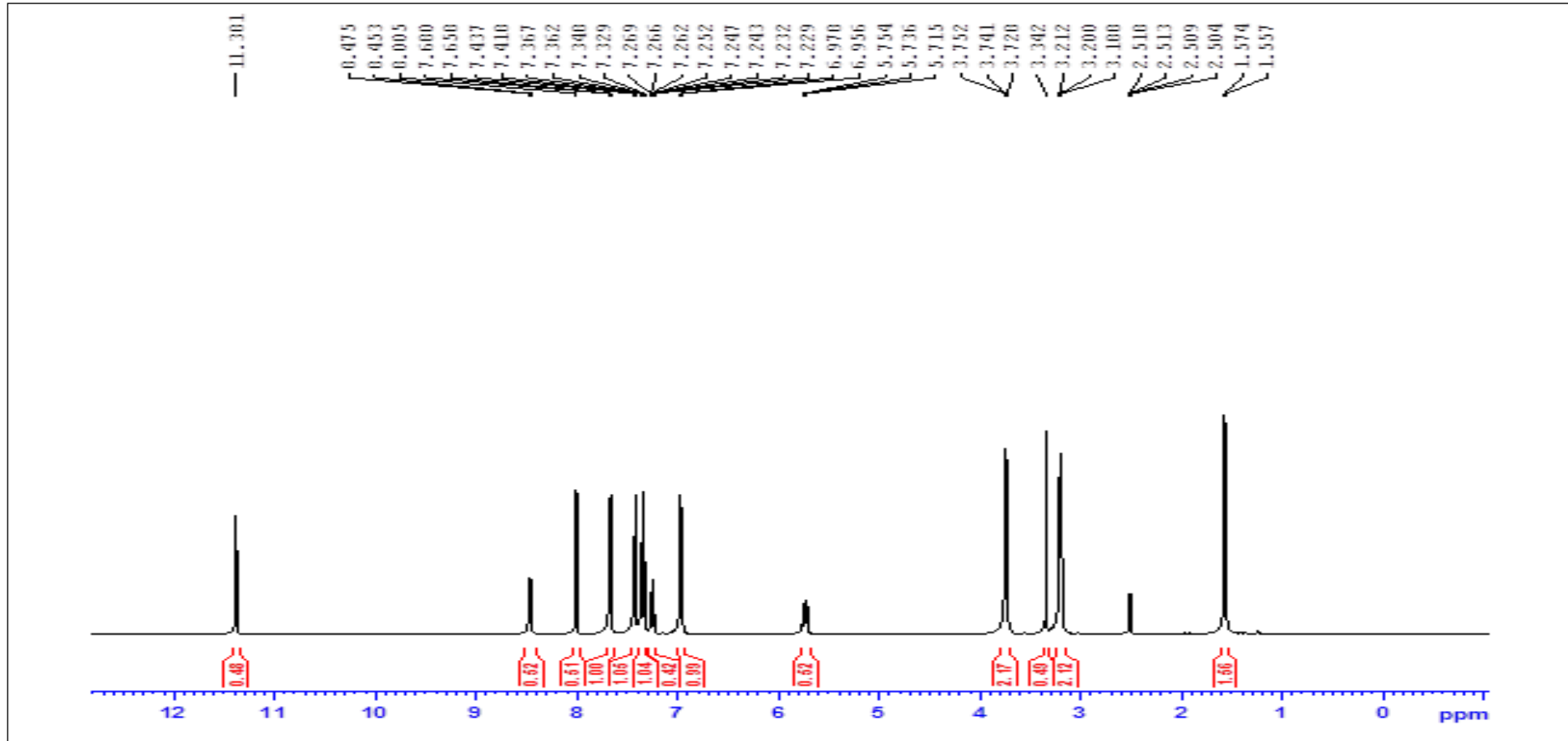
Şekil A98. Bileşik 16a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



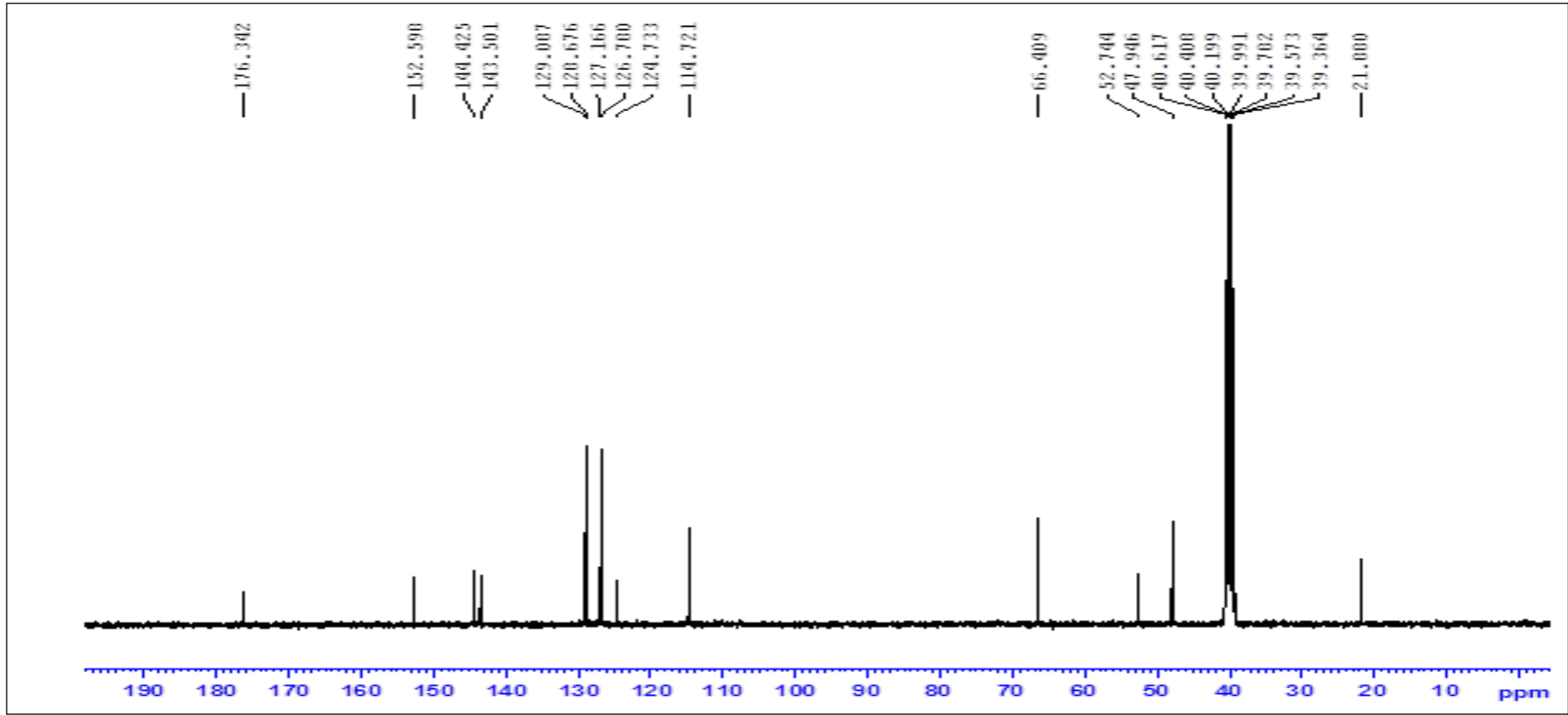
Şekil A99. Bileşik 16a'nın IR Spektrumu



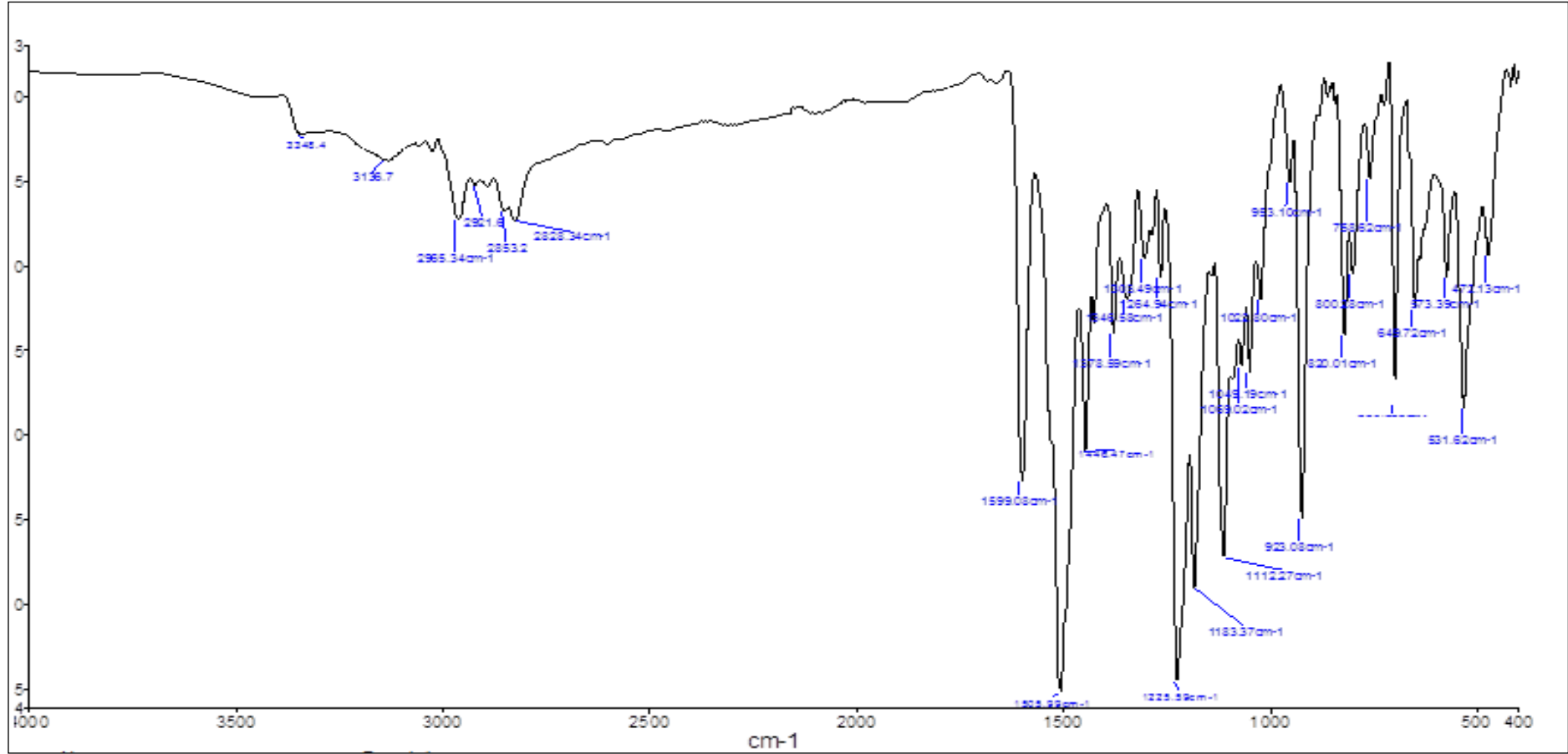
Şekil A100. Bileşik 16a'nın Kütle Spektrumu



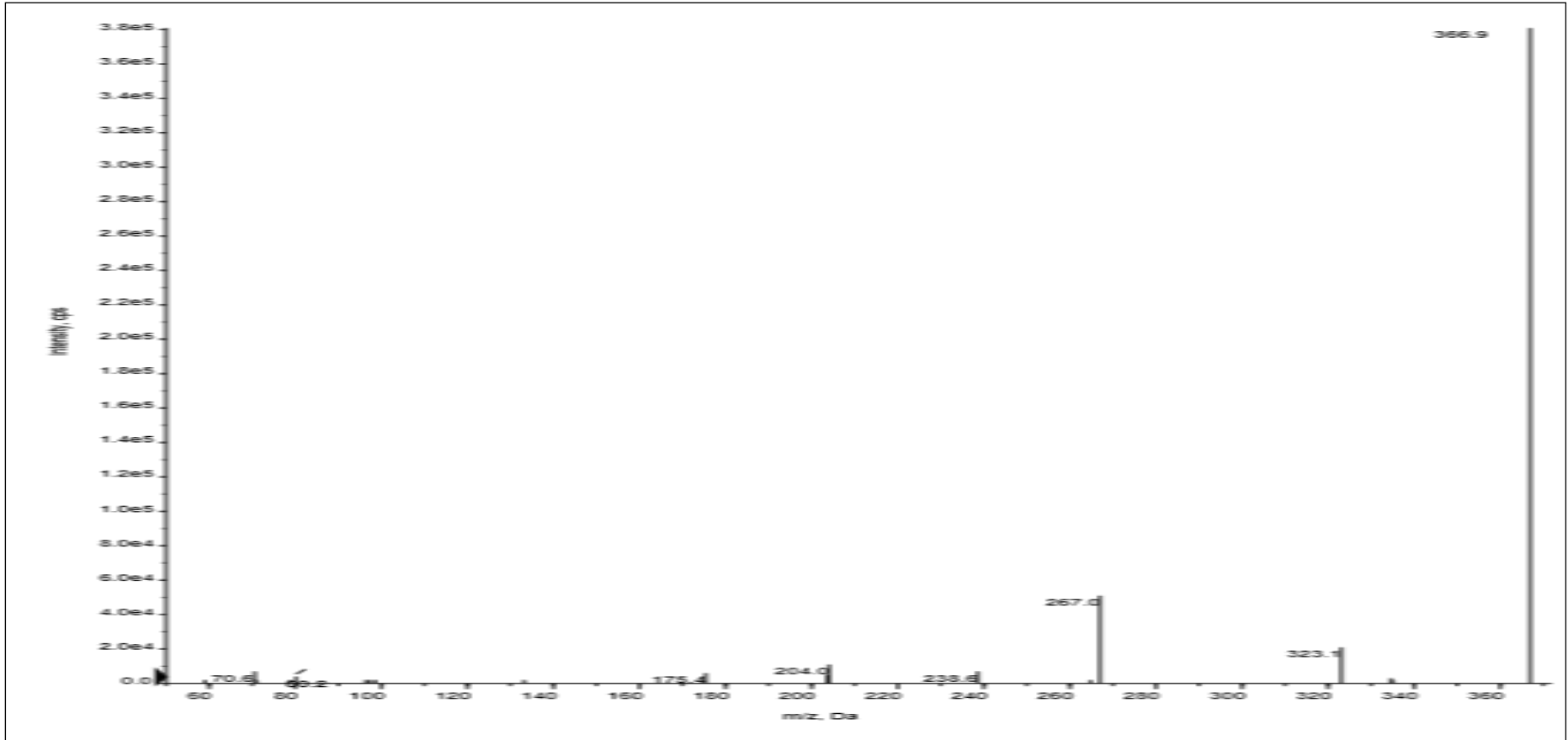
Şekil A101. Bileşik **16b**'nin ^1H NMR Spektrumu



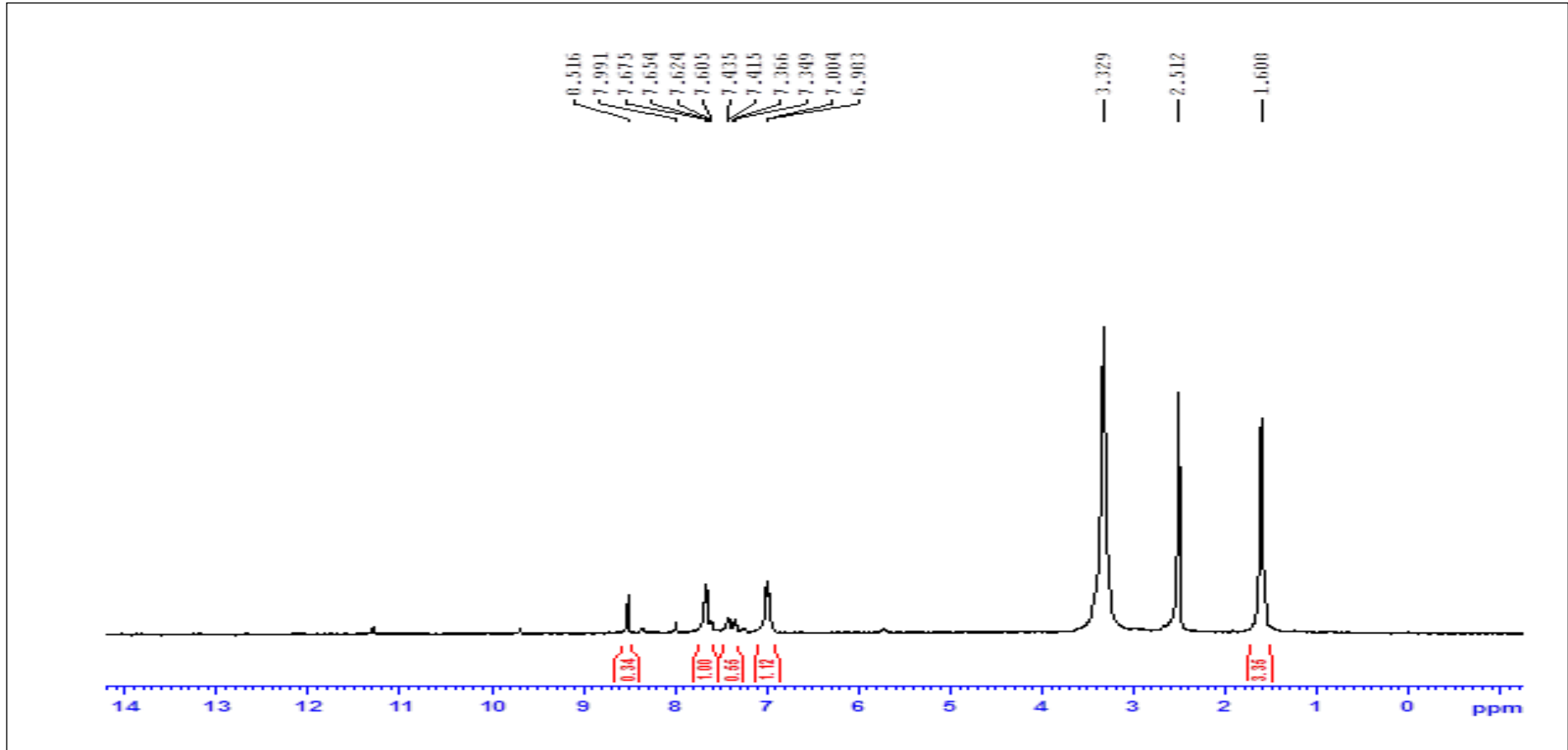
Şekil A102. Bileşik **16b**'nin ^{13}C NMR Spektrumu



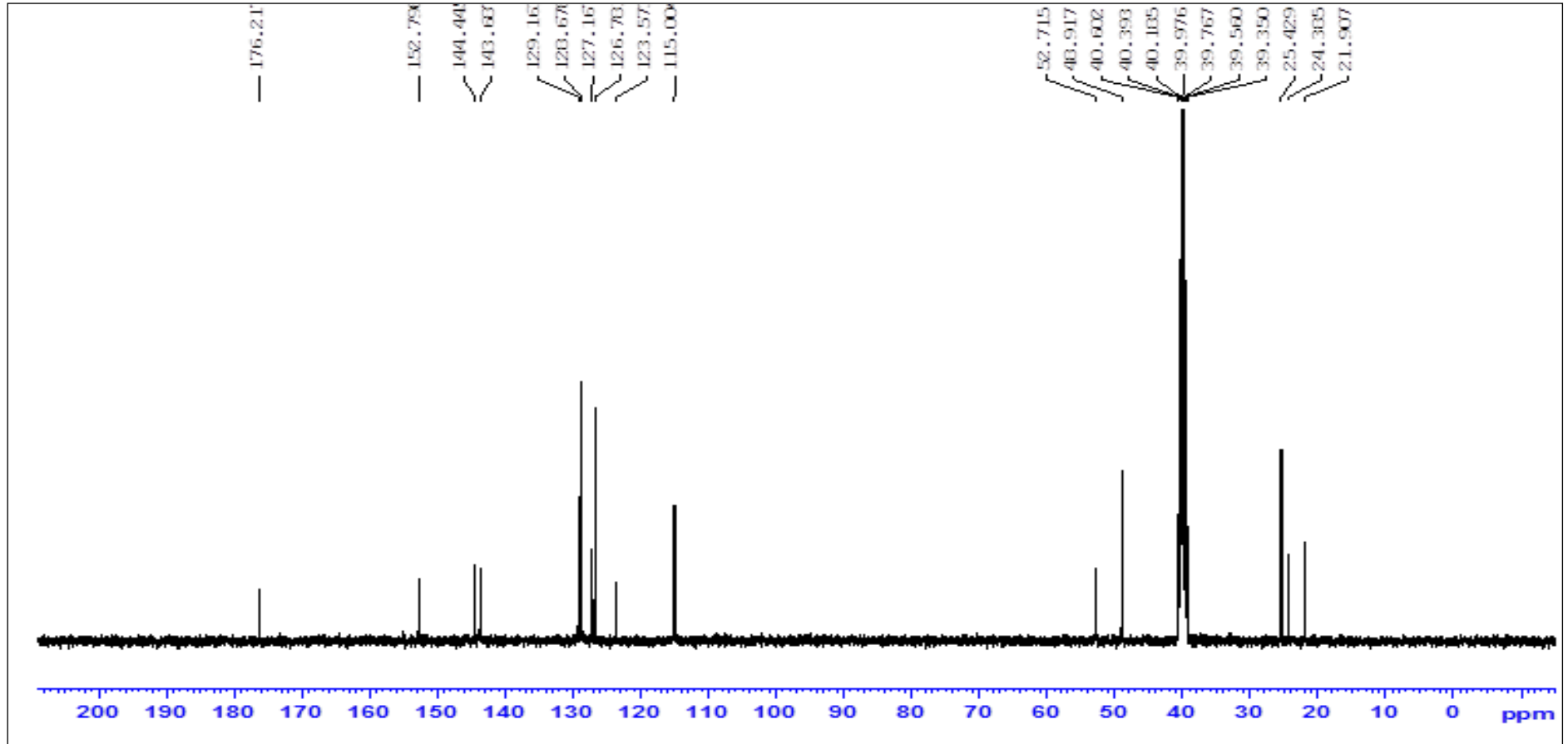
Şekil A103. Bileşik 16b'nin IR Spektrumu



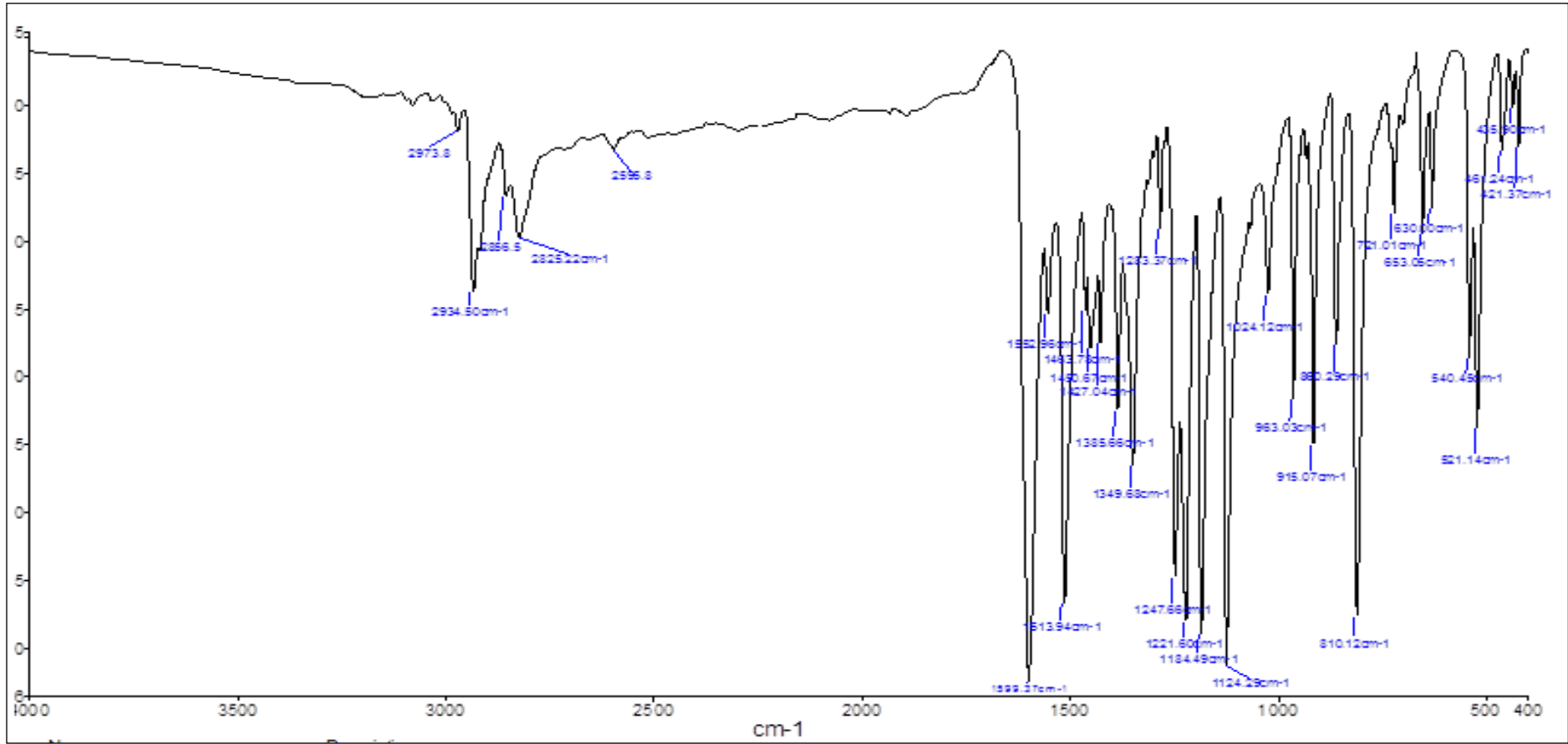
Şekil A104. Bileşik 16b'nin Kütle Spektrumu



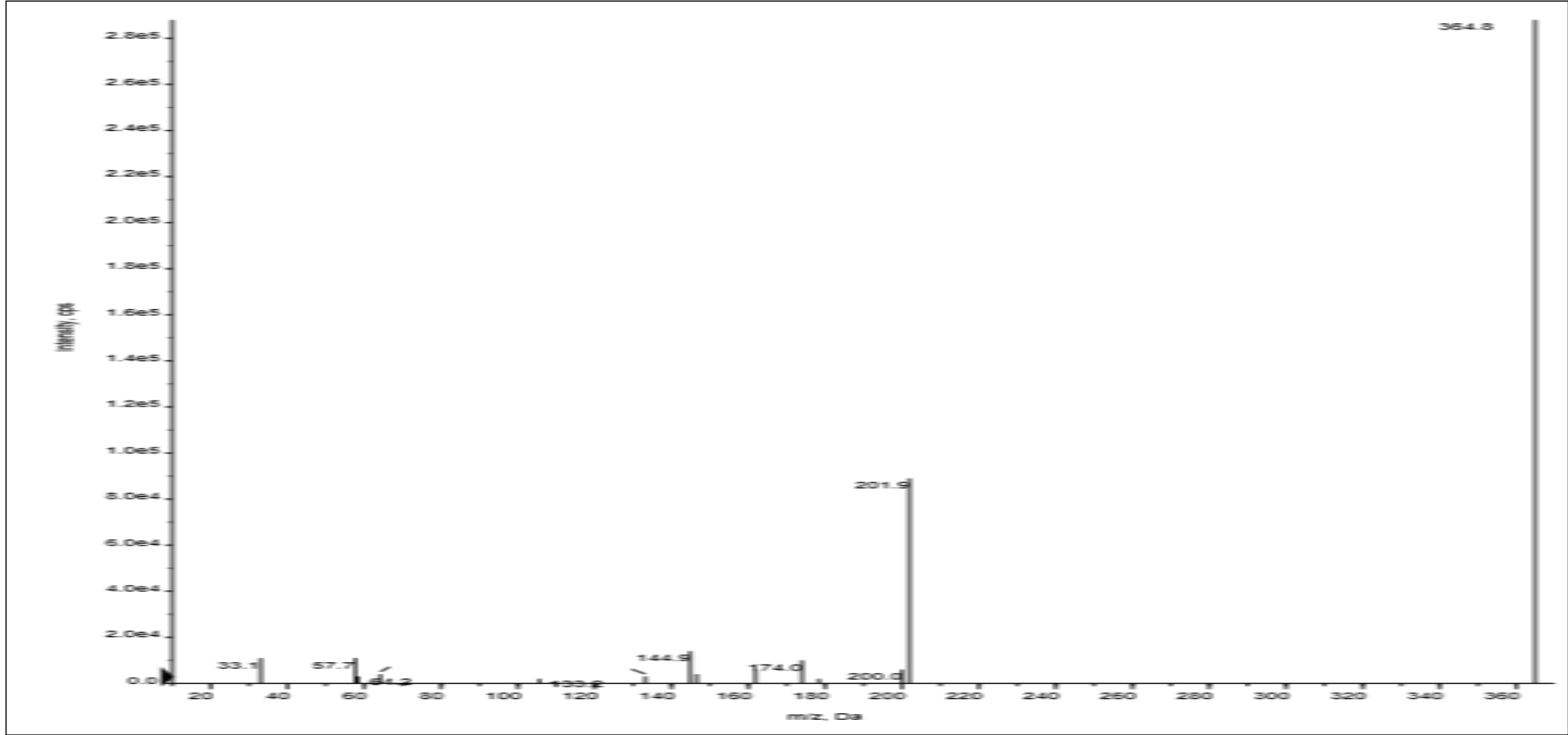
Şekil A105. Bileşik 17a'nın ^1H NMR Spektrumu



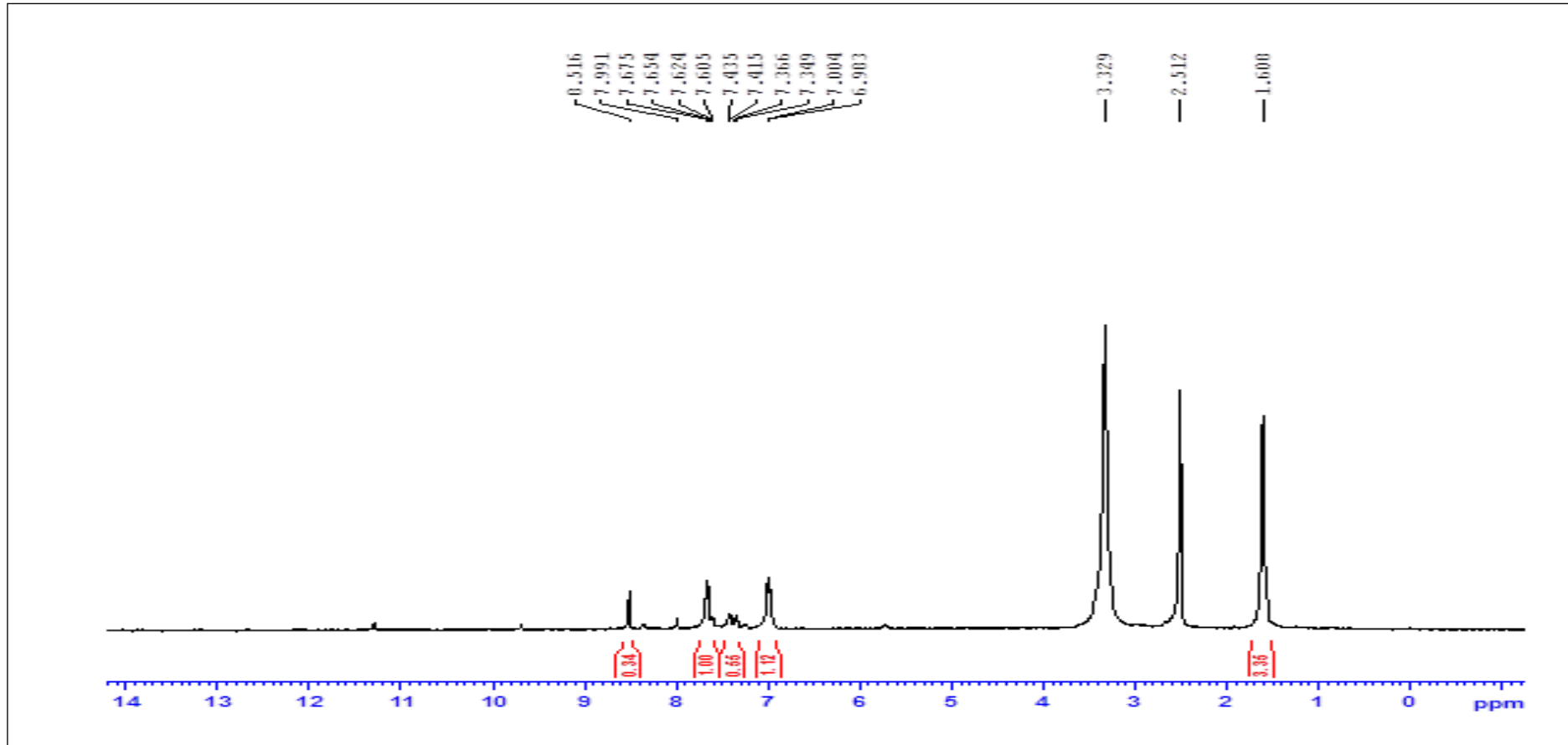
Şekil A106. Bileşik 17a'nın ^{13}C NMR Spektrumu



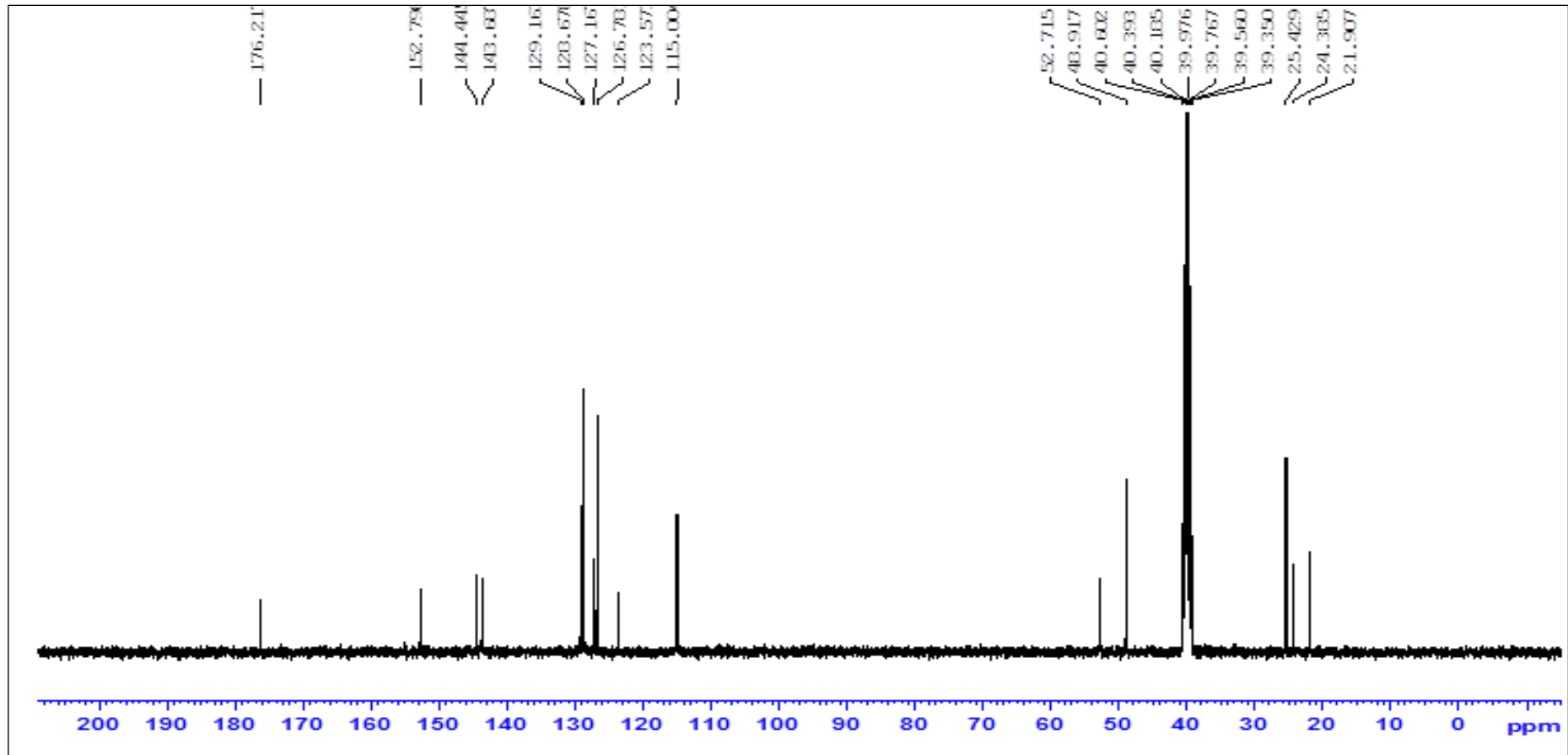
Şekil A107. Bileşik 17a'nın IR Spektrumu



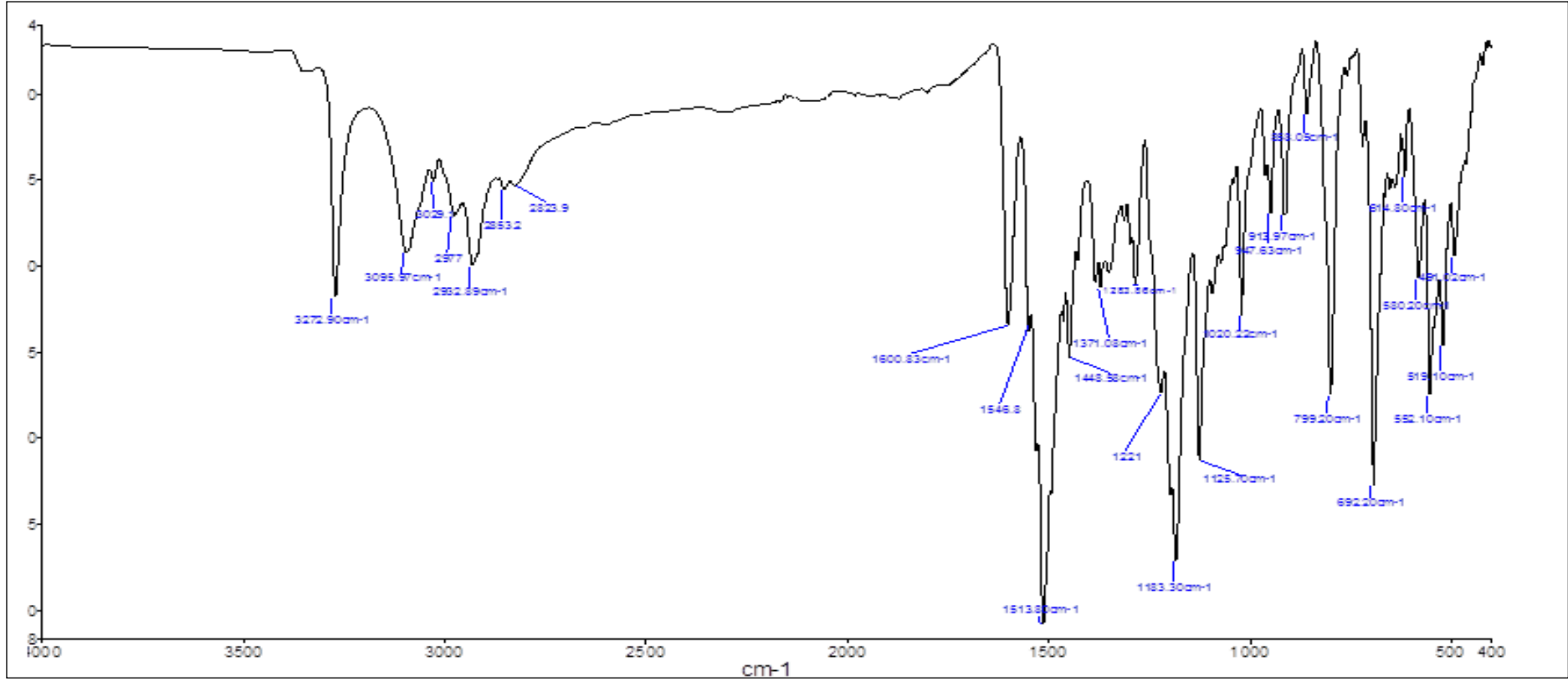
Şekil A108. Bileşik 17a'nın Kütle Spektrumu



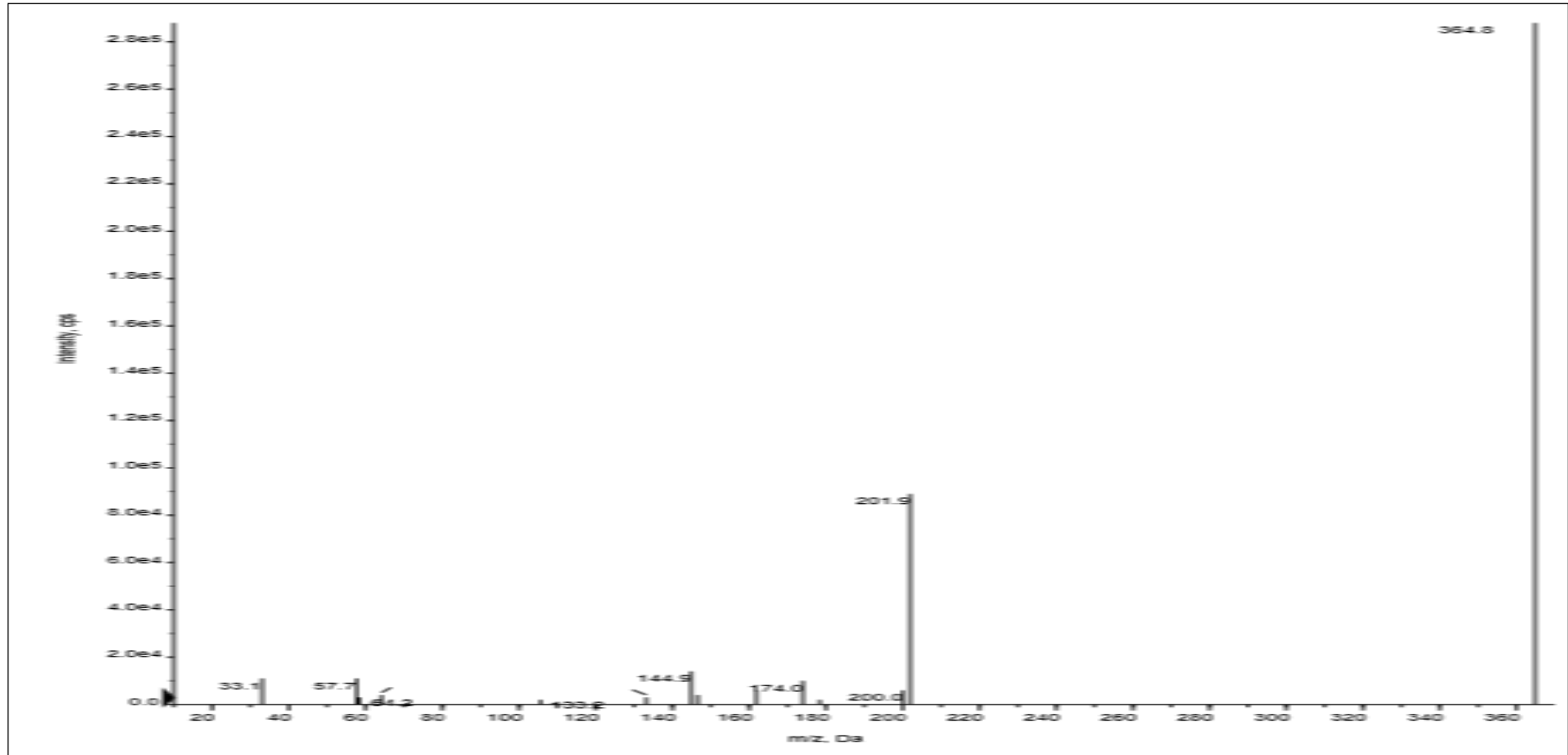
A109. Bileşik 17b'nin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 110. Bileşik 17b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil A111. Bileşik 17b'nin IR Spektrumu



Şekil A112. Bileşik 17b'nin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı : Demet TAŞDEMİR
Uyruğu : TC
Doğum yeri ve Tarihi : Gaziantep / 27-02-1984
Evlilik Durumu : Bekâr
Telefon : 0533 6108209
Email : demettasdemir@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

	Mezun olduğu okul	Mezuniyet yılı
Yüksek Lisans	Gaziantep Üniversitesi	2010
Lisans	Dicle Üniversitesi	2007
Lise	19 Mayıs Lisesi	2001

YAYINLAR

- 1- İyidoğan A, **Taşdemir D**, Emre E, Balzarini J. Novel Platinum (II) and Palladium (II) complexes of thiosemicarbazones derived from 5-substitutedthiophene-2-carboxaldehydes and their antiviral and cytotoxic activities. *European Journal of Medical Chemistry* 2011; **46**: 5616–5624.
- 2- İyidoğan A, Mercan Z, Emre E, **Taşdemir D**, İşler D, Kılıç İ, Özaslan. M. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel Thiosemicarbazones as Possible Antibacterial and Antioxidant agents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 2014; **189**: 5
- 3- Gogebakan B, Bayraktar R, Ulaşlı M, Oztuzcu S, **Taşdemir D**, Bayram H. The role of bronchial epithelial cell apoptosis in the pathogenesis of COPD. *Mol Biol Rep.* 2014; **41**(8): 5321-7.
- 4- **Taşdemir D**, İyidoğan A, Taşkın-Tok T, Ulaşlı M, Oruç-Emre E, Bayram H. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel chiral thiosemicarbazone derivatives as potent anticancer agents. *Chirality* 2014; DOI: 10.1002/chir.22408 (in press).

YABANCI DİL BİLGİSİ : İngilizce