

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETEROSİKLİK TİYOSEMİKARBAZON  
TÜREVLERİNİN GEÇİŞ METALİ  
ŞELATLARININ SENTEZİ VE BİYOLOJİK  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**KİMYA BÖLÜMÜ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÜLKÜ ÇAKIR  
EYLÜL 2011**

**Heterosiklik Tiyosemikarbazon Türevlerinin Geçiş  
Metali Şelatlarının Sentezi ve Biyolojik  
Aktivitelerinin İncelenmesi**

**Gaziantep Üniversitesi  
Kimya Bölümü  
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN**

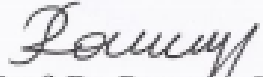
**Ülkü ÇAKIR  
Eylül 2011**

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA BÖLÜMÜ


Tezin Adı : Heterosiklik Tiyosemikarbazon Türevlerinin Geçiş  
Metali Şelatlarının Sentezi Ve  
Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Öğrencinin, Adı Soyadı : Ülkü ÇAKIR  
Tez Savunma Tarihi : 09.09.2011


Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

  
Prof. Dr. Ramazan KOÇ  
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

  
Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZI  
Kimya ABD Başkan V.


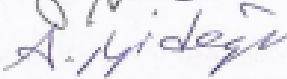

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

  
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN  
Tez Danışmanı

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

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Emine Elçin EMRE  
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN  
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ

## ÖZET

# HETEROSİKLİK TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN GEÇİŞ METALİ ŞELATLARININ SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ÇAKIR,Ülkü

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Eylül 2011, 152 sayfa

Bu çalışmada dört tanesi orijinal olmak üzere toplam beş aromatik tiyosemikarbazon türevi ve bir adet tiyosemikarbazit sentezlenmiştir. Sikloheksilizotiyosiyanat türevleri uygun çözücü ortamında hidrazin hidratla muamele edilerek tiyosemikarbazit elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazit 5-süstitüe-2-furaldehit türevleriyle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevi bileşikler ve bu bileşiklerin demir (III), nikel (II) ve kobalt (II) metal kompleksleri sentezlenmiştir.

Bu çalışma kapsamında yapılan tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile takip edilerek, oluşan ürünler uygun çözücüden kristallendirilmiş ve erime noktalarına bakılmıştır. Sentezlenen tüm ligantların yapı karakterizasyonları UV-Vis, IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz (CHNS) kullanılarak yapılmıştır. Komplekslerin ise UV-vis, IR ve elementel analiz sonuçlarının kombinasyonu ile kimyasal yapıları tahmin edilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen bazı bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri, Gram-pozitif: *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif: *Klepsiella spp* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı mikrodilüsyon broth yöntemi kullanılarak minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK)'ları belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiyosemikarbazon, Tiyosemikarbazit, Tiyosemikarbazon Metal Kompleksi, Antibakteriyal aktivite.

## ABSTRACT

### THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES AND THEIR TRANSITION METAL CHELATES AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

ÇAKIR, Ülkü

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

September 2011, 152 pages

In this study, five thiosemicarbazone derivatives were synthesized. Firstly, cyclohexyl isothiocyanate was treated with hydrazine monohydrate in diethyl ether and cyclohexyl thiosemicarbazide was obtained. Then, this compound was reacted with 5-substituted-2-furaldehydes and converted to parent thiosemicarbazone derivatives. Finally, their iron (III), nickel (II) and cobalt (II) metal complexes were prepared in appropriate solvent medium.

All reactions were monitored by Thin Layer Chromatography (TLC) Structures of synthesized compounds have been characterized by elemental analyses (C,H,N,S), UV-Vis, IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopies. The antibacterial activities of synthesized compounds were studied against Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus* and Gram-negative bacteria: *Klepsiella spp*, *Escherichia coli* by using microdilution method and their minimum inhibition concentration (MIC) were detected.

**Keywords:** Thiosemicarbazones, Thiosemicarbazide, Metal Complex, Antibacterial Activity.

## TEŞEKKÜR

Araştırmalarım süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen, her aşamada beni cesaretlendiren, bana çalışma imkânı sunan ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN'a teşekkür ederim.

Akademik çalışma yapmamda her zaman bana manevi destek veren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Emine Elçin EMRE'ye ve değerli vaktini bana ayıran ve hayata daha farklı açıdan bakmamı sağlayan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın son basamağı olan antibakteriyal aktivite çalışmalarımda bana yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ'a teşekkür ederim.

Bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e ve bölümümüz araştırma görevlilerinden Sayın Dilek BÜYÜKBEŞE ve Sayın Hatice Gamze ÇELİKEL'e her türlü destek ve yardımları için, çok değerli laboratuvar arkadaşlarıma, özellikle Yük. Kimyager Eyüp BAŞARAN'a, paylaşım ve emeklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme bana verdikleri emek için teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xv
<b>BÖLÜM 1.....</b>	<b>1</b>
<b>GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>BÖLÜM 2.....</b>	<b>3</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Tiyosemikarbazitler.....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Genel Yapı.....	3
2.1.2. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Metotları ile İlgili Çalışmalar .....	7
<b>2.2. Tiyosemikarbazonlar.....</b>	<b>12</b>
2.2.1. Genel Bilgi.....	12
2.2.2. Tiyosemikarbazonların Eldesi ile İlgili Metotlar.....	16
<b>2.3. Tiyosemikarbazon Komplekslerinde Bağlanma.....</b>	<b>27</b>
<b>2.4. Tiyosemikarbazonların Geçiş Metali Kompleksleri.....</b>	<b>32</b>
2.4.1. Cr(III) kompleksleri .....	33
2.4.2. Fe(III) kompleksleri .....	33
2.4.3. Co(II) ve Co(III) kompleksleri .....	35
2.4.4. Ni(II) kompleksleri.....	37
2.4.5. Cu(II) kompleksleri.....	38
2.4.6. Zn(II) kompleksleri.....	40

<b>2.5. Tiyosemikarbazonların ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Aktiviteleri</b>	<b>41</b>
<b>2.6. Tiyosemikarbazonların Spektroskopik Özellikleri</b>	<b>58</b>
2.6.1. IR Spektrumları	58
2.6.2. <sup>1</sup> H NMR Spektrumları	60
2.6.3. <sup>13</sup> C NMR Spektrumları	61
2.6.4. UV-Vis Spektroskopisi	63
2.6.5. X-Işınları Spektroskopisi	64
2.6.6. Kütle Spektrumu	65
<b>2.7. Tiyosemikarbazonların Uygulama Alanları</b>	<b>67</b>
<b>2.8. Antibakteriyal Aktivite Testlerinde Kullanılan Mikroorganizmalar</b>	<b>69</b>
<b>BÖLÜM 3</b>	<b>71</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>71</b>
<b>3.1. Gereçler</b>	<b>71</b>
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	71
3.1.2. Numune Analizleri	72
3.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri	72
3.1.2.2. Erime Noktası Tayinleri	72
3.1.2.3. Elementel Analizler (C,H,N,S tayini)	72
3.1.2.4. UV Spektrumları	72
3.1.2.5. IR spektrumları	72
3.1.2.6. <sup>1</sup> H NMR spektrumları	73
3.1.2.7. <sup>13</sup> C NMR spektrumları	73
3.1.2.8. Kütle spektrumları	73
<b>3.2. Yöntemler</b>	<b>73</b>
3.2.1. Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi	73
3.2.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi	74
3.2.3. Tiyosemikarbazonların Fe (III), Ni(II) ve Co(II) Komplekslerinin Sentezi	74
<b>3.3. Antibakteriyal Aktivite Araştırması</b>	<b>74</b>



<b>BÖLÜM 4</b> .....	<b>76</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>76</b>
<b>4.1. Sentezlenen Maddeler</b> .....	<b>76</b>
<b>4.1.1. N-sikloheksilhidrazinkarbotiyoamit (I) sentezi</b> .....	<b>76</b>
<b>4.1.2. Tek Basamakta Sentezlenen Tiyosemikarbazonların Sentezi</b> .....	<b>77</b>
<b>4.1.2.1. N-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazinkarbotiyoamit (I)</b> .....	<b>77</b>
<b>4.1.2.2. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>77</b>
<b>4.1.2.3. N-sikloheksil-2-({5-[3-(triflurometil)fenil]furan-2-il} metiliden)</b> hidrazin karbotiyoamit (II) sentezi.....	<b>81</b>
<b>4.1.2.4. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>81</b>
<b>4.1.3. Süstitüe Tiyosemikarbazitlerden Tiyosemikarbazon Sentezi</b> .....	<b>86</b>
<b>4.1.3.1. 2-{[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}-N-sikloheksil hidrazin</b> karbotiyoamit (III) sentezi.....	<b>86</b>
<b>4.1.3.2. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>86</b>
<b>4.1.3.3. 2-[(5-klorofuran-2-il)metiliden]-N-sikloheksilhidrazinkarbotiyoamit</b> (IV) sentezi .....	<b>92</b>
<b>4.1.3.4. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>92</b>
<b>4.1.3.5. N-sikloheksil-2-[(5-fenilfuran-2-il)metiliden]hidrazinkarbotiyoamit</b> (V) sentezi.....	<b>97</b>
<b>4.1.4. Tiyosemikarbazon Türevlerinden Sentezlenen Metal Kompleksleri</b> .....	<b>102</b>
<b>4.1.4.1. N-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit Fe(III)</b> kompleksi sentezi (Ia) .....	<b>102</b>
<b>4.1.4.2. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>102</b>
<b>4.1.4.3. N-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit Ni(II)</b> kompleksi (Ib) sentezi .....	<b>104</b>
<b>4.1.4.4. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>104</b>
<b>4.1.4.5. N-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit Co(II)</b> kompleksi (Ic) sentezi .....	<b>106</b>
<b>4.1.4.6. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>106</b>
<b>4.1.4.7. N-sikloheksil-2-({5-[3-(triflurometil)fenil]furan-2-il} metiliden)</b> hidrazin karbotiyoamit Ni(II) kompleksi (IIa) sentezi .....	<b>108</b>
<b>4.1.4.8. Spektroskopik Analiz Verileri</b> .....	<b>108</b>
<b>4.1.4.9. N-sikloheksil-2-({5-[3-(triflurometil)fenil]furan-2-il} metiliden)</b> hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (IIb) sentezi .....	<b>110</b>

4.1.4.10. Spektroskopik Analiz Verileri.....	110
4.1.4.11. 2- {[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}- <i>N</i> -sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Ni(II) kompleksi (IIIa) sentezi .....	112
4.1.4.12. Spektroskopik Analiz Verileri.....	112
4.1.4.13. 2- {[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}- <i>N</i> -sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (IIIb) sentezi.....	114
4.1.4.14. Spektroskopik Analiz Verileri.....	114
4.1.4.15. 2- [(5-klorofuran-2-il)metiliden]- <i>N</i> -sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (IVa) sentezi.....	116
4.1.4.16. Spektroskopik Analiz Verileri.....	116
4.1.4.17. <i>N</i> -sikloheksil-2- [(5-fenilfuran-2-il)metiliden]hidrazin karbotiyoamit Ni(II) kompleksi (Va) sentezi .....	118
4.1.4.18. Spektroskopik Analiz Verileri.....	118
4.1.4.19. <i>N</i> -sikloheksil-2- [(5-fenilfuran-2-il)metiliden]hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (Vb) sentezi .....	120
4.1.4.20. Spektroskopik Analiz Verileri.....	120
<b>4.2. Antibakteriyal Aktivite Bulguları .....</b>	<b>122</b>
<b>BÖLÜM 5.....</b>	<b>125</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>125</b>
5.1. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi.....	125
5.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Metal Komplekslerinin Sentezi .....	129
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	130
5.4. Sentezlenen Ligantların ve Metal Komplekslerinin IR Spektrumlarının İncelenmesi .....	132
5.5. Sentezlenen Ligantların <sup>1</sup> H NMR Spektrumlarının İncelenmesi .....	135
5.6. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>13</sup> C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	142
5.7. Sentezlenen 2- {[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}- <i>N</i> -sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Ligandının Kütle (MS) Spektrumlarının İncelenmesi .....	142
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>145</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 3.1.1.</b> Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	71
<b>Tablo 4.2.1.</b> Tiyosemikarbazon türevlerinin yapısı ve <i>in vitro</i> antibakteriyal aktivite sonuçları .....	124
<b>Tablo 5.1.1.</b> Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı ve literatürdeki yeri .....	127
<b>Tablo 5.1.2.</b> Sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin özellikleri.....	128
<b>Tablo 5.3.1.</b> Komplekslerin elementel analiz sonuçları, fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	131
<b>Tablo 5.4.1.</b> Tiyosemikarbazon ligantlarının IR verileri.....	133
<b>Tablo 5.4.2.</b> Tiyosemikarbazon komplekslerinin IR verileri.....	134
<b>Tablo 5.5.1.</b> Tiyosemikarbazon komplekslerinin <sup>1</sup> H NMR spektrum verileri .....	136

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.1.1. Tiyosemikarbazitlerin genel yapısı .....	3
Şekil 2.1.1.2. Tiyosemikarbazitlerin genel sentez mekanizması.....	4
Şekil 2.1.1.3. Tiyosemikarbazitlerin sentez mekanizması.....	4
Şekil 2.1.1.4. Tiyosemikarbazitlerin azot atomlarına göre bağ yapısı .....	5
Şekil 2.1.1.5. Tiyosemikarbazitlerin <i>trans</i> , <i>cis</i> konfigürasyonları .....	5
Şekil 2.1.1.6. Tiyosemikarbazitlerin <i>anti</i> , <i>syn</i> konfigürasyonları .....	6
Şekil 2.1.2.1. <i>N</i> -salisil-4-fenil-tiyosemikarbazit bileşiği .....	7
Şekil 2.1.2.2. Metiltiyosemikarbazitlerden tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi ....	8
Şekil 2.1.2.3. Sübstitüe tiyosemikarbazit bileşiği .....	8
Şekil 2.1.2.4. <i>N</i> (4)-sikloheksil-3-tiyosemikarbazit bileşiği .....	9
Şekil 2.1.2.5. <i>N</i> -(tiyo)fosforil tiyosemikarbazit bileşiği .....	10
Şekil 2.1.2.6. 1-(2-furanhidrokarbo)-3-tiyosemikarbazit bileşiği .....	10
Şekil 2.1.2.7. <i>N</i> -hidroksitioemikarbazit bileşiği.....	11
Şekil 2.1.2.8. 3,7-dimetil-pirazol[3,4- <i>e</i> ][1,2,4] triazin-4-il tiyosemikarbazit bileşiği	12
Şekil 2.2.1.1. Tiyosemikarbazonların kondenzasyon reaksiyonu .....	12
Şekil 2.2.1.2. Benzaldehit tiyosemikarbazonun <i>trans</i> ve <i>cis</i> konfigürasyonu .....	13
Şekil 2.2.1.3. 5-metil-3-formil pirazol 3-hekzaemetileniminil tiyosemikarbazonun <i>E</i> , <i>Z</i> izomerik formları.....	13
Şekil 2.2.1.4. Benzaldehit tiyosemikarbazonun 4 konformasyonu .....	14
Şekil 2.2.1.5. Tiyosemikarbazonların bağ yapıları.....	15
Şekil 2.2.1.6. Tiyosemikarbazonların IUPAC sistemine göre ise adlandırılırken numaralandırma sistemi .....	15
Şekil 2.2.1.7. <i>N</i> (4)-fenil-4-benzoilpiridin tiyosemikarbazon.....	15
Şekil 2.2.1.8. 1-1(H-benzoimidazol-2-il)-etanon tiyosemikarbazon.....	16
Şekil 2.2.2.1. Tiyosemikarbazonların oluşum reaksiyonu.....	16
Şekil 2.2.2.2. Tiyosemikarbazonların oluşum mekanizması (1. Basamak).....	16
Şekil 2.2.2.3. Tiyosemikarbazonların oluşum mekanizması (2. Basamak).....	17
Şekil 2.2.2.4. Tiyosemikarbazonların oluşumu (1. Metot) .....	17

Şekil 2.2.2.5. Tiyosemikarbazonların oluşumu (2. Metot) .....	18
Şekil 2.2.2.6. Tiyosemikarbazonların oluşumu (3. Metot) .....	18
Şekil 2.2.2.7. $N^4$ -[bi-(4-florofenil)-metil]-piperazin tiyosemikarbazon türevleri .....	19
Şekil 2.2.2.8. Tek basamakta semi-, tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi .....	19
Şekil 2.2.2.9. (5-bromo-benzo-furan-2-il)(3-mesitilsiklobütil)ketontiyosemikarbazon .....	20
Şekil 2.2.2.10. Salisilaldehit(2-hidroksibenzaldehit)tiyosemikarbazon bileşiği .....	20
Şekil 2.2.2.11. 3-asetilkumarin türevi tiyosemikarbazonlar .....	20
Şekil 2.2.2.12. Metronidazol tiyosemikarbazon analogları .....	21
Şekil 2.2.2.13. 5-sübstitüe-1-(arilmetil/alkilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion-3-( <i>N</i> -hidroksi/metoksi tiyosemikarbazon bileşiği).....	22
Şekil 2.2.2.14. Benzaldehit tiyosemikarbazon türevleri .....	22
Şekil 2.2.2.15. 2,6-diariltetrahidropiran-4-on tiyosemikarbazon türevleri .....	23
Şekil 2.2.2.16. 2,4-diaril-3-azobisiklo[3.3.1]nonan-9-on tiyosemikarbazon bileşiği .....	24
Şekil 2.2.2.17. (-)- <i>N</i> (1)-benzaldehyd- <i>N</i> (4-6)-{2-( <i>S</i> )-2-hidroksi-6-metil-2-[1( <i>S</i> )-4-metilsiklohekza-3-enil]-heptanil}-tiyosemikarbazon bileşiği .....	25
Şekil 2.2.2.18. 5-bromosalisilaldehit tiyosemikarbazon bileşiği .....	25
Şekil 2.2.2.19. <i>N</i> -sübstitüe tiyosemikarbazit türevleri .....	26
Şekil 2.2.2.20. 5-floro/nitro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon türevleri .....	26
Şekil 2.2.2.21. 5-floroisatin-3-( <i>N</i> -fenil)tiyosemikarbazon bileşiği .....	26
Şekil 2.2.2.22. <i>N</i> -sübstitüe tiyosemikarbazon türevleri .....	27
Şekil 2.3.1. Protonlanmış ve protonlanmamış tiyosemikarbazon ligantları .....	28
Şekil 2.3.2. Tiyosemikarbazonların metal iyonları ile şelat oluşum yapıları .....	28
Şekil 2.3.3. Tiyosemikarbazonların <i>tiyon-tiyol</i> tautomerik formları .....	29
Şekil 2.3.4. 1-fenil-3-metil-4-furoil-5-pirazolan 4-metil tiyosemikarbazon bileşiği .....	29
Şekil 2.3.5. Tiyofen-2-karboksialdehyd tiyosemikarbazonun mono-, tri- ve tetra-demir karbonil kompleksleri .....	30
Şekil 2.3.6. Salisilaldehit tiyosemikarbazonun <i>keto</i> , <i>enol</i> formu .....	31
Şekil 2.3.7. Salisilaldehit <i>N</i> (4)-feniltiyosemikarbazonun <i>keto</i> , <i>enol</i> formu .....	31
Şekil 2.3.8. Metoksi sübstitüe $N^1, N^4$ -diarilidan- <i>S</i> -metil-tiyosemikarbazon şelatları .....	32
Şekil 2.4.2.1. Tiyofen-2-karboksialdehyd tiyosemikarbazonun mono-, tri- ve tetra-demir karbonil kompleksleri .....	34
Şekil 2.4.2.2. $[Fe(C_7H_7N_4S)_2]$ moleküler yapısının perspektif görünümü .....	35

Şekil 2.4.2.3. 4-asetilpiridin tiyosemikarbazitlerin $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ kompleks yapısı.....	35
Şekil 2.4.3.1. 3-tiyofenaldehit tiyosemikarbazonun Co kompleks yapısı .....	36
Şekil 2.4.3.2. Kumarin-3-il tiyosemikarbazonun kobalt ve nikel kompleks yapısı ...	37
Şekil 2.4.4.1. 2-hidroksiasetofenon tiyosemikarbazonun nikel(II)-trifenilfosfinin kompleks yapısı .....	37
Şekil 2.4.4.2. $N^l, N^d$ -diariliden-S-metil-tiyosemikarbazonun nikel kompleks yapısı	38
Şekil 2.4.5.1. Heterosiklik tiyosemikarbazonların bakır komplekslerinin yapısı .....	38
Şekil 2.4.5.2. 3-furaldehit tiyosemikarbazonun bakır kompleksinin perspektif görünümü .....	39
Şekil 2.4.5.3. 5-metil-2-furaldehit tiyosemikarbazonun $CuCl_2$ kompleksinin molekül yapısı.....	39
Şekil 2.4.5.4. Salisilaldehit-S-metil tiyosemikarbazonun bakır kompleks yapısı.....	40
Şekil 2.4.6.1. Tiyosemikarbazonun çinko klorür kompleks yapıları.....	40
Şekil 2.4.6.2. [1-1(H-benzoimidazol-2-il)-etanone tiyosemikarbazon] çinko kompleks yapısı .....	41
Şekil 2.5.1. 2-asetilpiridin $N(4)$ -sikloheksil tiyosemikarbazon ligandının Mn(II) ve Ni(II) komplekslerinin atom numaralandırması ve bağ uzunlukları .....	42
Şekil 2.5.2. Liquiritigenin tiyosemikarbazonun genel yapısı.....	42
Şekil 2.5.3. 2-hidroksi-8- <i>R</i> -trisiklo[7.3.1.0. <sup>2,7</sup> ]tridekan-13-on tiyosemikarbazonların Cu(II) ve Pd(II) kompleks yapıları .....	43
Şekil 2.5.4. $N(4)$ -orto-, $N(4)$ -meta-, $N(4)$ -para-2-formil ve 2-asetilpiridin $N(4)$ -tolil tiyosemikarbazonlar, <i>E</i> ve <i>Z</i> konfigürasyonu.....	44
Şekil 2.5.5. 2-asetilpiridin tiyosemikarbazonun antimon kompleks yapısı .....	45
Şekil 2.5.6. Tiyosemikarbazonunun bakır kompleks yapısı .....	46
Şekil 2.5.7. Tiyosemikarbazonun bakır kompleksinin izomerik geometrik yapıları .	46
Şekil 2.5.8. Salisilaldehit $N(4)$ -feniltiyosemikarbazon bakır kompleks yapıları .....	47
Şekil 2.5.9. 3,4-dikloroasetofenon tiyosemikarbazon ve 3,4-dikloropropiyo fenol tiyosemikarbazon Pd(II) kompleks yapısı.....	48
Şekil 2.5.10. izatin-3-{1'-[4''-(p-klorofenil)tiyazol-2''-il]tiyosemikarbazon sentez mekanizması .....	49
Şekil 2.5.11. 2-piridinkarboksialdehit tiyosemikarbazon türevlerinin nikel ve bakır kompleks yapıları.....	50
Şekil 2.5.12. $K_3$ -tiyosemikarbazonun olası kompleks yapıları .....	51

<b>Şekil 2.5.13.</b> 2-asetil-2tiyazolin tiyosemikarbazonların metal komplekslerin yapıları .....	52
<b>Şekil 2.5.14.</b> Tiyosemikarbazon ve komplekslerinin sentez şeması .....	52
<b>Şekil 2.5.15.</b> Kolesterol tiyosemikarbazon türevleri sentez mekanizması .....	53
<b>Şekil 2.5.16.</b> Tiyosemikarbazonun Pd(II) kompleks yapısı.....	54
<b>Şekil 2.5.17.</b> Benziloksibenzaldehit-4-fenil-3-tiyosemikarbazon yapısı.....	54
<b>Şekil 2.5.18.</b> <i>N</i> (4)-fenil-2-piridin' den türemiş tiyosemikarbazon yapısı.....	55
<b>Şekil 2.5.19.</b> Sübstitüe tiyosemikarbazon sentez mekanizması .....	56
<b>Şekil 2.5.20.</b> 2-[fenilhidrazin (veya hidrazin)-tiyosemikarbazon]-çitosanın genel sentez mekanizması .....	57
<b>Şekil 2.5.21.</b> (1 <i>E</i> )-1-(1-(2-okso-2 <i>H</i> -kumarin-3-il)etiliden)tiyosemikarbazit.....	58
<b>Şekil 2.5.22.</b> (1 <i>E</i> )-1-(1-(6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kumarin-3-il)etiliden)tiyosemikarbazit .....	58
<b>Şekil 2.6.1.1.</b> <i>N</i> (4)-fenil-2-piridin' den türemiş tiyosemikarbazon yapısı.....	59
<b>Şekil 2.6.2.1.</b> 5-metil-2-furaldehit tiyosemikarbazonun <sup>1</sup> H NMR spektroskopik gösterimi.....	61
<b>Şekil 2.6.2.2.</b> 3-tiyofen aldehit tiyosemikarbazon <sup>1</sup> H NMR spektroskopik gösterimi .....	61
<b>Şekil 2.6.3.1.</b> 4-dietilamino-salisilaldehit tiyosemikarbazon yapısı.....	62
<b>Şekil 2.6.3.2.</b> İzatin-3-tiyosemikarbazon yapısı.....	62
<b>Şekil 2.6.3.3.</b> 4-benzoil piridin tiyosemikarbazon yapısı .....	63
<b>Şekil 2.6.4.1.</b> 5-Bromosalisilaldehid-4-feniltiyosemikarbazon yapısı .....	63
<b>Şekil 2.6.5.1.</b> Ligandın bakır kompleksinin perspektif görünümü .....	64
<b>Şekil 2.6.5.2.</b> Ligandın nikel kompleksinin moleküler yapısı .....	65
<b>Şekil 2.6.5.3.</b> Ligandın [CoL <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> katyonun ORTEP çizimi .....	65
<b>Şekil 2.6.6.1.</b> 4-asetilpiridin tiyosemikarbazonun olası parçalanması .....	66
<b>Şekil 2.6.6.2.</b> 5-metil-furan-2-karboksialdehit 4-fenil-3-tiyosemikarbazonun olası parçalanması.....	67
<b>Şekil 4.1.2.1.1.</b> Bileşik [II]'in moleküler model gösterimi.....	77
<b>Şekil 4.1.2.2.1.</b> Bileşik [I]'in FT IR spektrumu .....	79
<b>Şekil 4.1.2.2.2.</b> Bileşik [I]'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	80
<b>Şekil 4.1.2.3.1.</b> Bileşik [III]'nin moleküler model gösterimi.....	81
<b>Şekil 4.1.2.4.1.</b> Bileşik [III]'nin FT IR spektrumu.....	83

Şekil 4.1.2.4.2. Bileşik [III]'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	84
Şekil 4.1.2.4.3. Bileşik [III]'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	85
Şekil 4.1.3.1.1. Bileşik [III]'ün moleküler model görünümü.....	86
Şekil 4.1.3.2.1. Bileşik [III]'ün FT IR spektrumu .....	88
Şekil 4.1.3.2.2. Bileşik [III]'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	89
Şekil 4.1.3.2.3. Bileşik [III]'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	90
Şekil 4.1.3.2.4. Bileşik [III]'ün MS spekturmu .....	91
Şekil 4.1.3.3.1. Bileşik [IV]'ün moleküler model gösterimi .....	92
Şekil 4.1.3.4.1. Bileşik [IV]'ün FT IR spektrumu .....	94
Şekil 4.1.3.4.2. Bileşik [IV]'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	95
Şekil 4.1.3.4.3. Bileşik [IV]'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	96
Şekil 4.1.3.5.1. Bileşik [V]'in moleküler model gösterimi.....	97
Şekil 4.1.3.6.1. Bileşik [V]'in FT IR spektrumu .....	99
Şekil 4.1.3.6.2. Bileşik [V]'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	100
Şekil 4.1.3.6.3. Bileşik [V]'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	101
Şekil 4.1.4.2.1. Bileşik [Ia]'nın FT IR spektrumu .....	103
Şekil 4.1.4.4.1. Bileşik [Ib]'nin FT IR spektrumu .....	105
Şekil 4.1.4.6.1. Bileşik [Ic]'nin FT IR spektrumu .....	107
Şekil 4.1.4.8.1. Bileşik [IIa]'nın FT IR spektrumu.....	109
Şekil 4.1.4.10.1. Bileşik [IIb]'nin FT IR spektrumu.....	111
Şekil 4.1.4.12.1. Bileşik [IIIa]'nın FT IR spektrumu .....	113
Şekil 4.1.4.14.1. Bileşik [IIIb]'nin FT IR spektrumu .....	115
Şekil 4.1.4.16.1. Bileşik [IVa]'nın FT IR spektrumu.....	117
Şekil 4.1.4.18.1. Bileşik [Va]'nın FT IR spektrumu .....	119
Şekil 4.1.4.20.1. Bileşik [Vb]'nin FT IR spektrumu.....	121
Şekil 5.1.1. Tek basamakta sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin sentez şeması .....	126
Şekil 5.1.2. İki basamakta sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin sentez şeması .....	126
Şekil 5.1.3. Tiyosemikarbazitin oluşum mekanizması .....	128
Şekil 5.1.4. Tiyosemikarbazon türevlerinin oluşum mekanizması .....	129
Şekil 5.5.1. Bileşik [I]'in iskelet yapısı üzerinde <sup>1</sup> H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri .....	137



<b>Şekil 5.5.2.</b> Bileşik [I]'in Aromatik bölge <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	137
<b>Şekil 5.5.3.</b> Bileşik [II]'nin iskelet yapısı üzerinde <sup>1</sup> H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri.....	138
<b>Şekil 5.5.4.</b> Bileşik [II]'nin Aromatik bölge <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	138
<b>Şekil 5.5.5.</b> Bileşik [III]'ün iskelet yapısı üzerinde <sup>1</sup> H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri.....	139
<b>Şekil 5.5.6.</b> Bileşik [III]'ün Aromatik bölge <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	139
<b>Şekil 5.5.7.</b> Bileşik [IV]'ün iskelet yapısı üzerinde <sup>1</sup> H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri.....	140
<b>Şekil 5.5.8.</b> Bileşik [IV]'ün Aromatik bölge <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	140
<b>Şekil 5.5.9.</b> Bileşik [V]'in iskelet yapısı üzerinde <sup>1</sup> H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri .....	141
<b>Şekil 5.5.10.</b> Bileşik [V]'in Aromatik bölge <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	141
<b>Şekil 5.6.1.</b> Bileşik [IV]'ün iskelet yapısı üzerinde <sup>13</sup> C NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri.....	142
<b>Şekil 5.7.1.</b> 2- {[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}-N-sikloheksil hidrazin karbotiyoamitin olası Kütle (MS) parçalanması.....	143

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

### 1.Simgeler

$\delta$	Kimyasal kayma
C	Santigrad
g	Gram
h $\nu$	Yüksek voltaj
J	Etkileşme sabiti
K	Kelvin
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol

### 2.Kısaltmalar

<sup>13</sup> C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
<sup>1</sup> H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
CDCl <sub>3</sub>	Döterokloroform
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diklorometan
CH <sub>3</sub> OH	Metanol
CS <sub>2</sub>	Karbon disülfür
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DMF	Dimetilformamit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Döterodimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asid
e.n.	Erime noktası
EtOAc	Etilasetat

FT IR	Fourier transform infrared
HCl	Hidroklorik asit
Hz	Hertz
<i>In vitro</i>	Laboratuar ortamında, yapay koşul
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
İTK	İnce tabaka kromatografisi
m	Multiplet
M <sup>+</sup>	Moleküler iyon piki
MS	Kütle spektrumu
MW	Mikrodalga ışını
Ph	Fenil
R	Alkil
RNA	Ribonükleik asit
s	Singlet
t	Triplet
UV-Vis	Ultraviyole (morötesi)-görünür bölge

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Tarih boyunca, insanlar ve mikroorganizmalar arasında süregelen bir savaş olmuştur. Önceleri veba, sıtma, tüberküloz ve son olarak da HIV virüsü milyonlarca insanın hastalanmasına ve ölmesine neden olmuştur.

Öncelikle, dirençli bakteriler arasında yer alan stafilocoklar, enterokoklar, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas* türleri hastanelerde yaygın enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteriye direnç, tedavi başarısızlıklarına da neden olmaktadır.

Basit (kaba) tedavi başarısızlıkları, özellikle dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *K.pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, koagülaz-negatif stafilocok ve enterokok gibi bakterilerin etken olduğu kan akımı enfeksiyonlarında mortalite artışına neden olmaktadır.

Dirençli bakterilerin yaygınlaşması hastanede olduğu gibi toplumda da enfeksiyon kontrol önlemlerinde sorunlara yol açmaktadır. Klinik önemi olan metisilin-dirençli *S.aureus* (MRSA) ve geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* gibi bakterilere toplum kökenli enfeksiyonlarda da sık rastlanmaya başlanmıştır.

Bakterilerin tedavilere direnç göstermeleri ve yaygın enfeksiyona neden olmaları yüzünden ilaç sanayinde bakterilere karşı birçok çalışma yapılmıştır ve farklı donör gruplara sahip tiyosemikarbazon türevlerinin geçiş metalleriyle oluşturdukları komplekslerin tıpta, ilaç sanayinde biyolojik aktivitelerinin keşfiyle çalışmalar hızlanmıştır.

Tiyosemikarbazonlar ilk olarak antitüberküloz aktiflikleri ile dikkat çekmişlerdir. Bu özelliğın fark edilmesinden sonra bu bileşiklerin farmokolojisi üzerine, antikanser (Refat vd. 2009), antimikrobiyal (Mendes vd. 2007), antitüberküloz

(Li vd. 2000), antitoksidan (Zhong vd. 2010), antibakteriyal (Li vd. 2010), antilösemi (Quirogu vd. 1998), antimalaryal (Chellan vd. 2010), antifungal (Pandeya vd. 1999) gibi çok sayıda makale yayınlanmıştır.

Kanser araştırmalarında ligantların ve bazı metal komplekslerin antitümör etkisinin keşfedilmesi bu tiyosemikarbazonlar ve geçiş metalleri ile vermiş oldukları kompleksler üzerine yapılan araştırmaların artmasına neden olmuştur.

Tiyosemikarbazitlerin ve tiyosemikarbazonların bazı türevlerinin antibakteriyel etkisi olduğu bilinmektedir. Örnek olarak Goswami vd. 1984'de sentezledikleri 1-(2,4-diklorobenzoil)-4-aril tiyosemikarbazit ve Cardia vd. 2000 yılında sentezledikleri izotiyosemikarbazonlar verilebilir (Keser, 2006).

Antitümör ilaç araştırması L. Brockman vd. (1956) 2-formilpiridin tiyosemikarbazonun farelerde lösemiye karşı aktif olduğunun bulunmasıyla başlamıştır.

HücreSEL mRNA veya protein sentezine etki etmeden memeli hücrelerinde heterosiklik tiyosemikarbazonların biyolojik aktivitelerinden yararlanıldığı bilinmektedir. Ribonükleotitlerinin deoksiribonükleotitlere dönüşümünü sağlayan ribonükleotitdifosfatredüktaz (RDR) anahtar enzimini inhibiye eden heterosiklik tiyosemikarbazonlar DNA başlatıcısını katalizler ve DNA biosentezinde hız kontrolü yapar (Chandra vd. 2007).

Tiyosemikarbazonun aromatik bileşikleri vereme karşı etkiliyken, alifatik türevlerinin vereme karşı etkinin olmadığı görölmüştür ( West vd.1990).

Teitz ve arkadaşları 1994' de yaptıkları bir çalışmada dialkilik grupları ile yan zinciri terminal azot atomlu sübtütetiyosemikarbazon türevlerinin RNA ve DNA virüslerinde dahil olduğu ve daha geniş bir antiviral aktivite sergilediğini ileri sürmüşlerdir. Tiyosemikarbazon türevlerinin fareler üzerinde yapılan çalışmasında antitiroid aktivite gösterdiği belirtilmektedir ( Kumamoto vd. 1990).

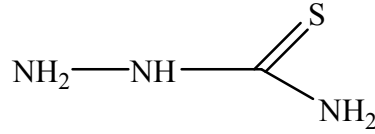
## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. Tiyosemikarbazitler

##### 2.1.1. Genel Yapı

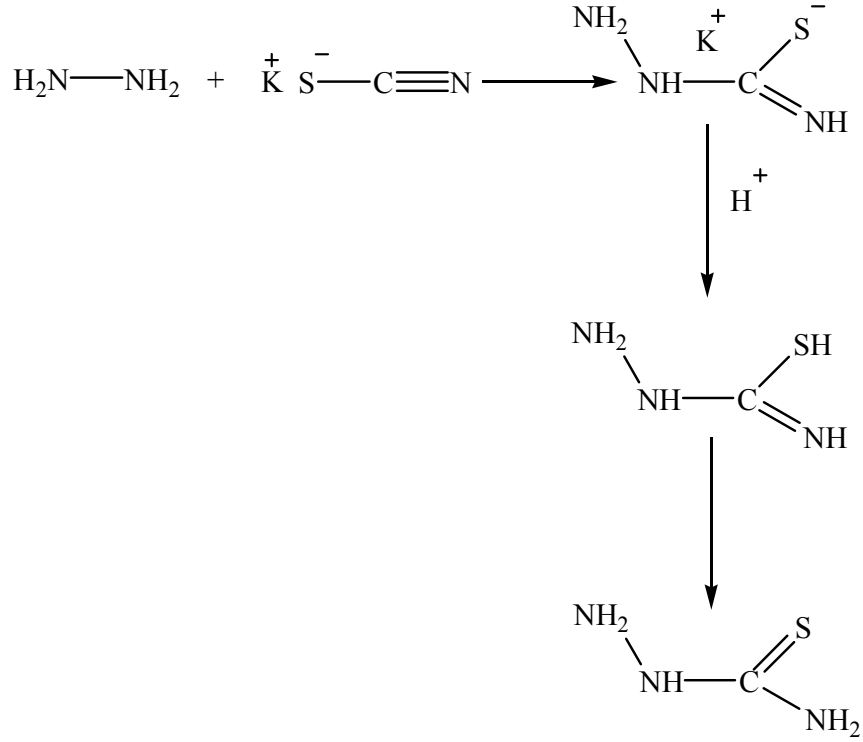
Hidrazin karboksiamin olarak da bilinen tiyosemikarbazitler karbonik asit ve tiyoüre türevi ihtiva ederler. Sübstitüentlerin konumunu görebilmek için hidrazin kısmına ait azot atomundan başlanarak numaralandırılır.



Şekil 2.1.1.1. Tiyosemikarbazitlerin genel yapısı

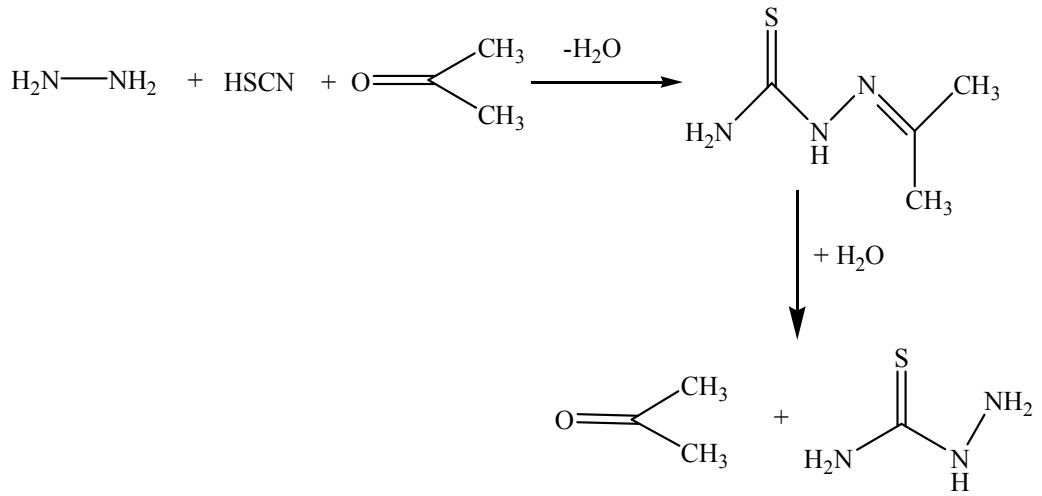
Primer bir hidrazit olan tiyosemikarbazit, sübstitüe olmamış serbest halde su ve etanolde çözülebilen renksiz, uzun, ince ya da plaklar halinde kristallerdir ve erime sıcaklığı 180-181 °C'dir.

Genel elde yönteminde tiyosemikarbazit, hidrazinsülfat ile potasyum rodanür bileşiğinin pH 5,5-6,6 arasında 104-110 °C'de susuz alkol ile geri soğutucu altında çevirilerek sentezi sağlanır (Kurt, 2003). Tiyosiyanat ve izotiyosiyanat kullanıldığında da aynı bileşik elde edilmektedir.



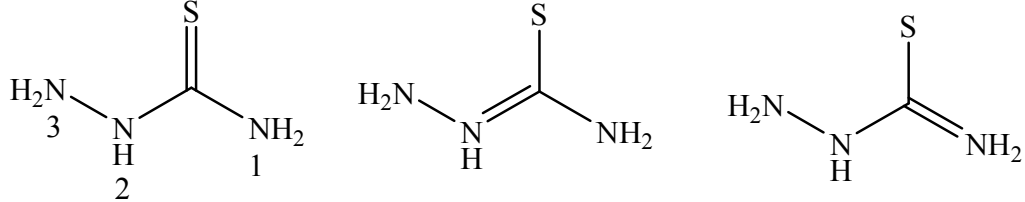
**Şekil 1.1.1.2.** Tiyosemikarbazitlerin genel sentez mekanizması

Tiyosemikarbazit senteziyle ilgili çalışmalar geliştirilirken ketonların ve asetonun katalizör etkisinden faydalanılmıştır. Ülküseven vd. (1986) tarafından yapılan çalışmada öncelikle aseton tiyosemikarbazonun oluştuğunu ve sulu ortamda bu bileşiğin hidrolizi ile tiyosemikarbazit elde edilmiştir.



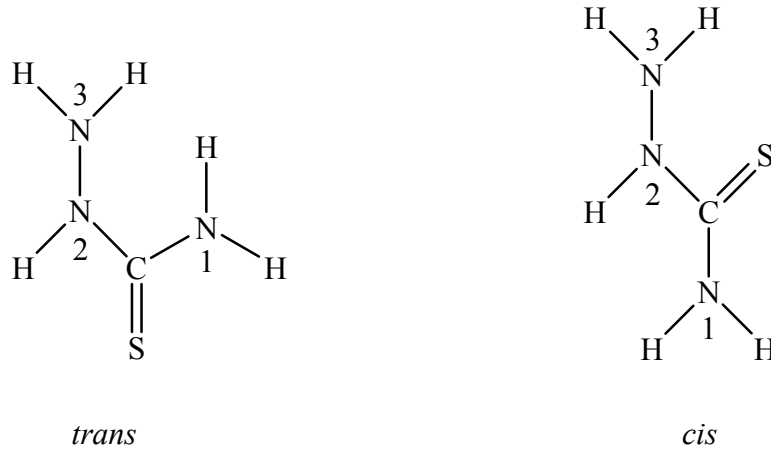
**Şekil 2.1.1.3.** Tiyosemikarbazitlerin sentez mekanizması

Tiyosemikarbazitler her biri üzerinde ortaklanmamış elektron çiftleri bulunan üç ayrı azot atomu içermektedir. Üç azot atomunda da ortaklanmamış elektron çifti bulunsada 1 ve 2 numaralı azot atomları karbonil grubu ile delokalize olduğundan nükleofilik özelliklerini kısmen kaybederken 3 numaralı azot atomu karbonil gruplarına saldırır (Çobanoğlu, 2005).



**Şekil 2.1.1.4.** Tiyosemikarbazitlerin azot atomlarına göre bağ yapısı

Tiyosemikarbazit molekülünün üç boyutlu tam kristal yapısının incelendiği bir çalışmada Mesut vd. (2002) tiyosemikarbazit hidrojen klorürün kristal yapısı incelemiş ve protonlanmış, protonlanmamış isomerik biçimler, sterik etkiler üzerinde yapısal değişiklikleri açıklamıştır. Serbest halde trans konfigürasyonunu tercih edilirken, iki dişli olarak davrandığı şelat bileşiklerde ve terminal hidrazin amino grubunun protanlandığı durumlarda molekül yapısının cis konfigürasyonunu tercih ettiği gözlenmiştir.



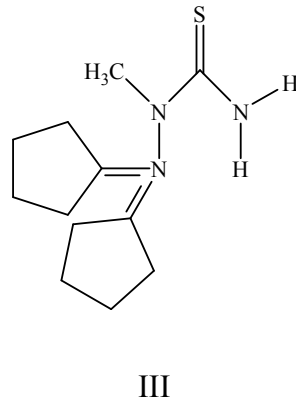
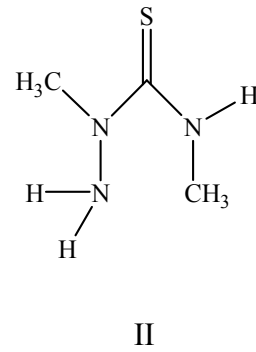
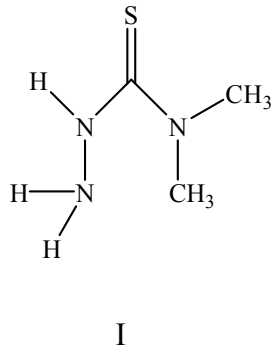
**Şekil 2.1.1.5.** Tiyosemikarbazitlerin *trans*, *cis* konfigürasyonları

Yapının terminal uç hidrazin grubunun protanlandığı durumlarda *cis* halini alması sterik etkilerin bir sonucu gibi düşünülebilir. Fakat sadece sterik etkiler olarak da açıklanamaz ve *trans* yapısında simetri merkezi ile bağlanmış iki molekülün  $-NH_2$



gruplarıyla oluşturulmuş hidrojen bağlarının varlığıyla doğrulanır. Şelatlaşma etkisiyle beraber muhtemelen anyonlar ile  $-NH_2$  grubuna komşu kükürt atomları arasındaki etkileşimlerin sonucu *cis* yapısı formülünü doğrular. Sterik etkilerin sonucu olarak ise protonlanmış ve protonlanmamış moleküllerin konformasyonu karşılaştırıldığında; protonlanma *cis* konformasyonunu vermek için C-N (imin) bağı etrafında bir dönüşü neden olurken, protonlanmamış tiyosemikarbazit kristallerinde kendine özgü moleküller arası-içi çatallanmış hidrojen bağı uç hidrazinik azotun protonlanmasını sağlar. Böylece artık  $-NH_3$  grubuna yer olmaz ve molekülün tüm hidrazin parçası N-C bağı etrafında  $180^\circ$  dönmektedir (Coghi vd. 1976).

Valente vd. (1998) yaptıkları bir çalışmada *anti*, *Z*-4, 4-dimetil-3-tiyosemikarbazit(I), *syn*, *E*,*Z*-2,4-dimetil-3-tiyosemikarbazit(II) ve *syn*, *E*-1-siklopentan-3-tiyosemikarbazonun(III) izomerik formlarını bildirmişlerdir.

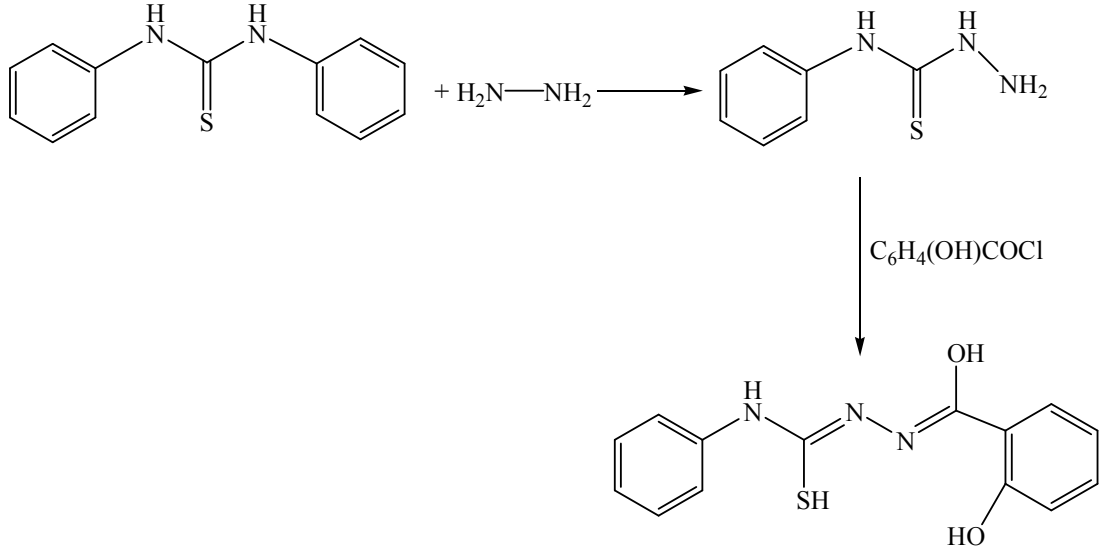


**Şekil 2.1.1.6.** Tiyosemikarbazitlerin *anti*, *syn* konfigürasyonları

Aynı makalede tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazitlerin *anti* formu tercih edebilmeleri için bir aromatik grup bulundurması gerektiği belirtilirken intramoleküler N-H---N hidrojen bağları *syn* formu destekler.

## 2.1.2. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Metotları ile İlgili Çalışmalar

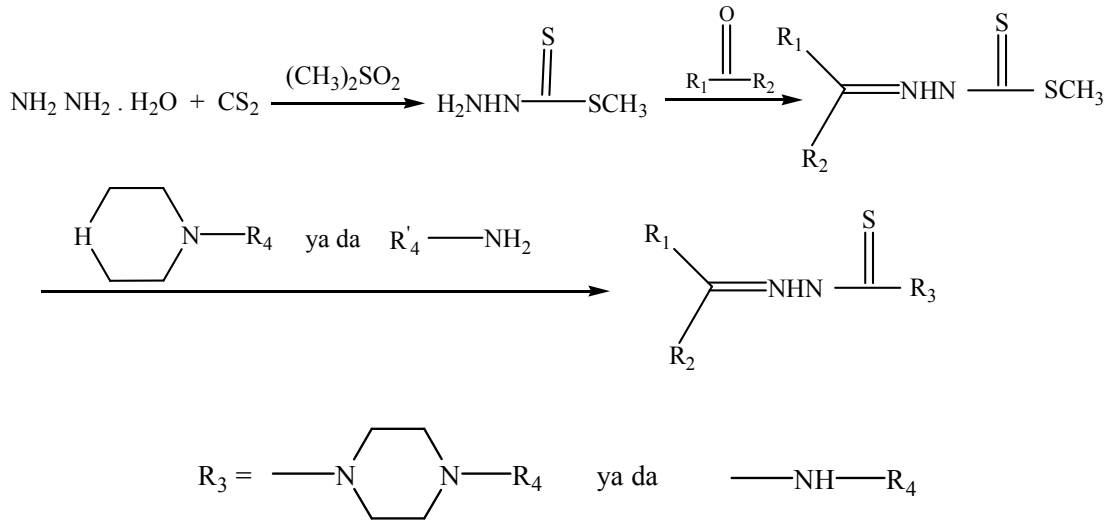
Kang-Kai Du vd. (2007) yaptıkları bir çalışmada difenil tiyoüreyi alkollü ortamda hidrazin hidratla muamele ederek geri soğutucu altında ısıtmışlar ve 4-fenil tiyosemikarbazit elde etmişlerdir. Bu bileşiğe salisil klorür ve trietilamin ekleyerek soğukta 2 saat muamele ederek *N*-salisil 4-fenil-tiyosemikarbazit bileşiğini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.1.2.1. *N*-salisil-4-fenil-tiyosemikarbazit bileşiği

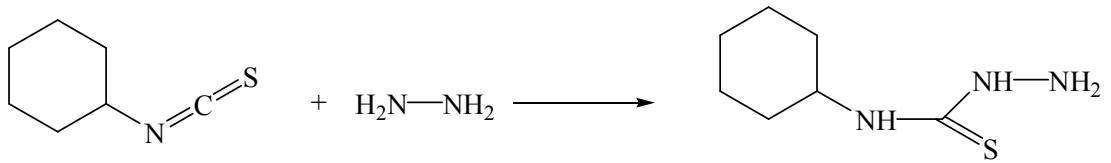
4-fenil tiyosemikarbazit ve türevleri geçiş metali iyonları için iyi ligantlardır. Çünkü merkez NH grubu asidiktir ve merkezi NH grubu terminal  $=\text{C}=\text{S}$  gruplarıyla delokalize olarak anyonik ligantlarda enomik formu oluşturur. Sonuç olarak kükürt atomunun anyonik olduğu *N*(4)-sübsstitüe tiyosemikarbazitler oluşur. Bu işlemde delokalize iyonik form için asidiklik kontrol faktörüdür (Kang-Kai Du vd. 2007).

Hu vd. (2006) ilk kez 1974'de Wilson'un sentezlediği ve literatürde "Wilson metodu" olarak bilinen metotla üç basamakta 26 tane tiyosemikarbazonu, antikanser aktivitelerini incelemek için sentezlemişlerdir. Hidrazin hidrat ve karbon disülfürden yola çıkarak metiltiyosemikarbaziti elde edip daha sonra uygun keton varlığında sübsstitüe tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir. Sonraki basamakta ise sübsstitüe fenil ve sübsstitüe anilin ya da piperizin yardımıyla tiyosemikarbazon türevlerini elde etmişlerdir.



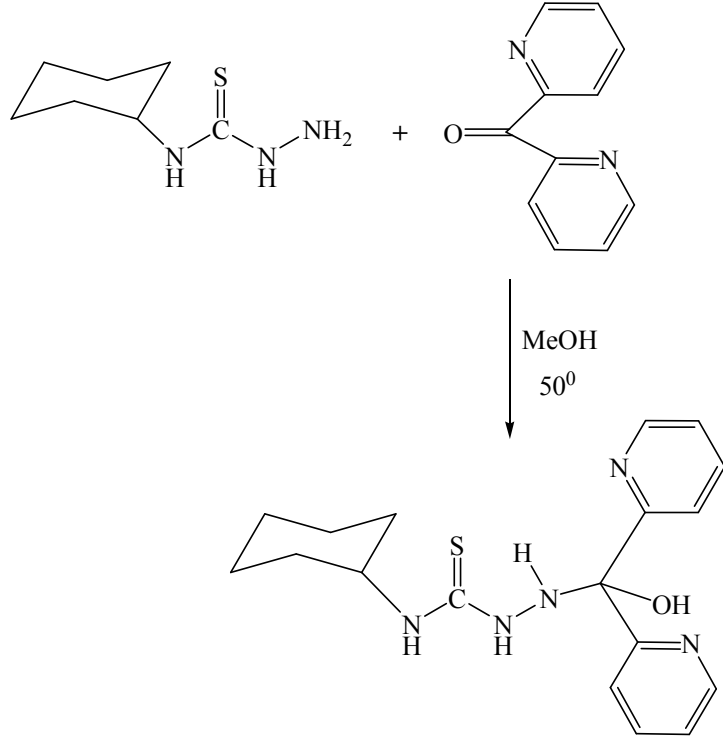
**Şekil 2.1.2.2.** Metiltiyosemikarbazitlerden tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi

Köksoy (2008) yaptığı bir çalışmada eş molar miktarda alkil izosiyanatları hidrazin hidrat ile muamele ederek sübtitüe tiyosemikarbazitleri sentezlemiştir.



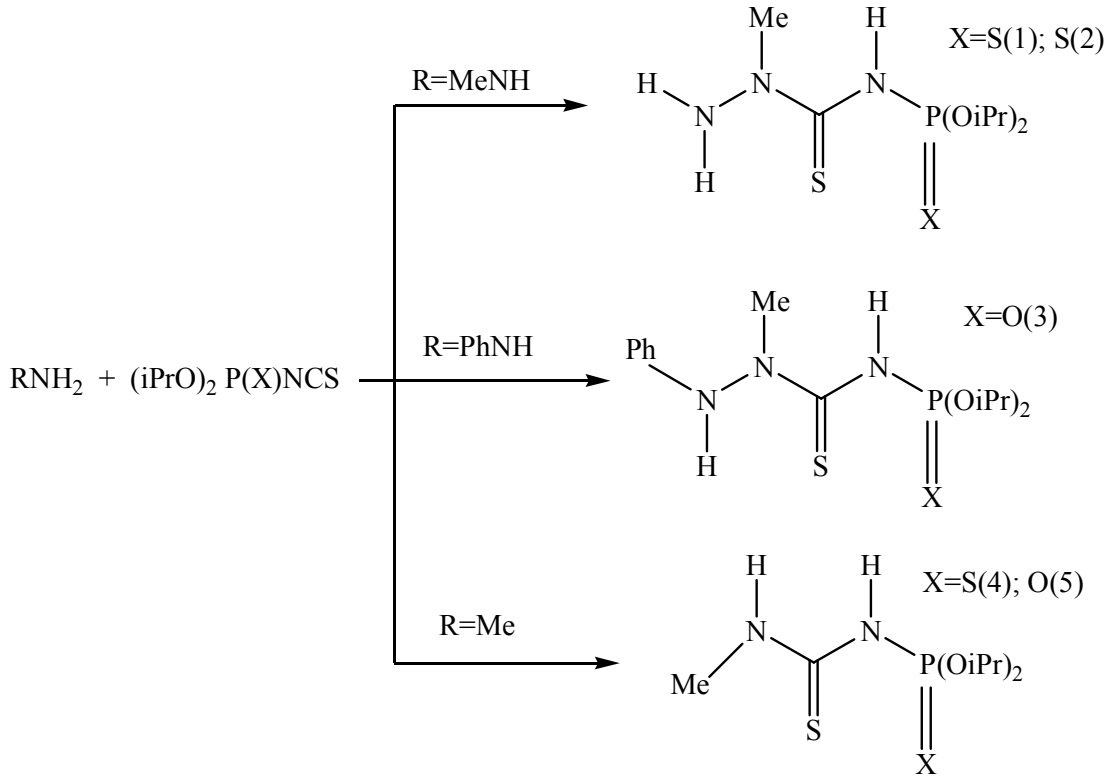
**Şekil 2.1.2.3.** Sübtitüe tiyosemikarbazit bileşiği

Suni vd. (2005) sikloheksil izotiyosiyanat ve hidrazin hidratın etanollü ortamda 1 saat karıştırılmasıyla *N*(4)-sikloheksil-3-tiyosemikarbaziti elde etmişler ve yine etanol varlığında *N*(4)-sikloheksil-3-tiyosemikarbazit ile di-2-piridil ketonun 4 saat ısıtılması sonucu sübtitüe tiyosemikarbazitler sentezlemiştir.



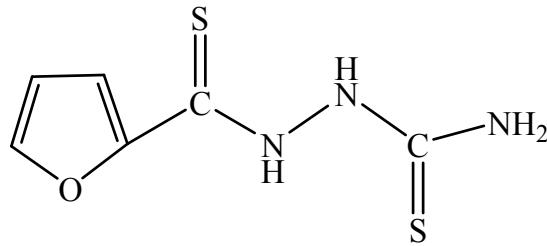
**Şekil 2.1.2.4.** *N*(4)-sikloheksil-3-tiyosemikarbazit bileşiği

Babashkina vd. (2009) tiyosemikarbazit türevlerinin metal iyonlarla kompleksleşme yeteneklerinin biyolojik aktivitelerde önemli rol oynamalarından yola çıkarak *N*-(tiyo)fosforil tiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir. Çünkü *N*-(tiyo)fosforil tiyosemikarbazitler  $N(R)N(R')C(S)NHP(X)(OiPr)_2$  ( $X=S, O$ ) metal iyonlarına karşı kompleks ajanı gibi davranırlar ve bu komplekslerin ilginç biyolojik aktiviteleri vardır.



**Şekil 2.1.2.5.** *N*-(tiyo)fosforil tiyosemikarbazit bileşiği

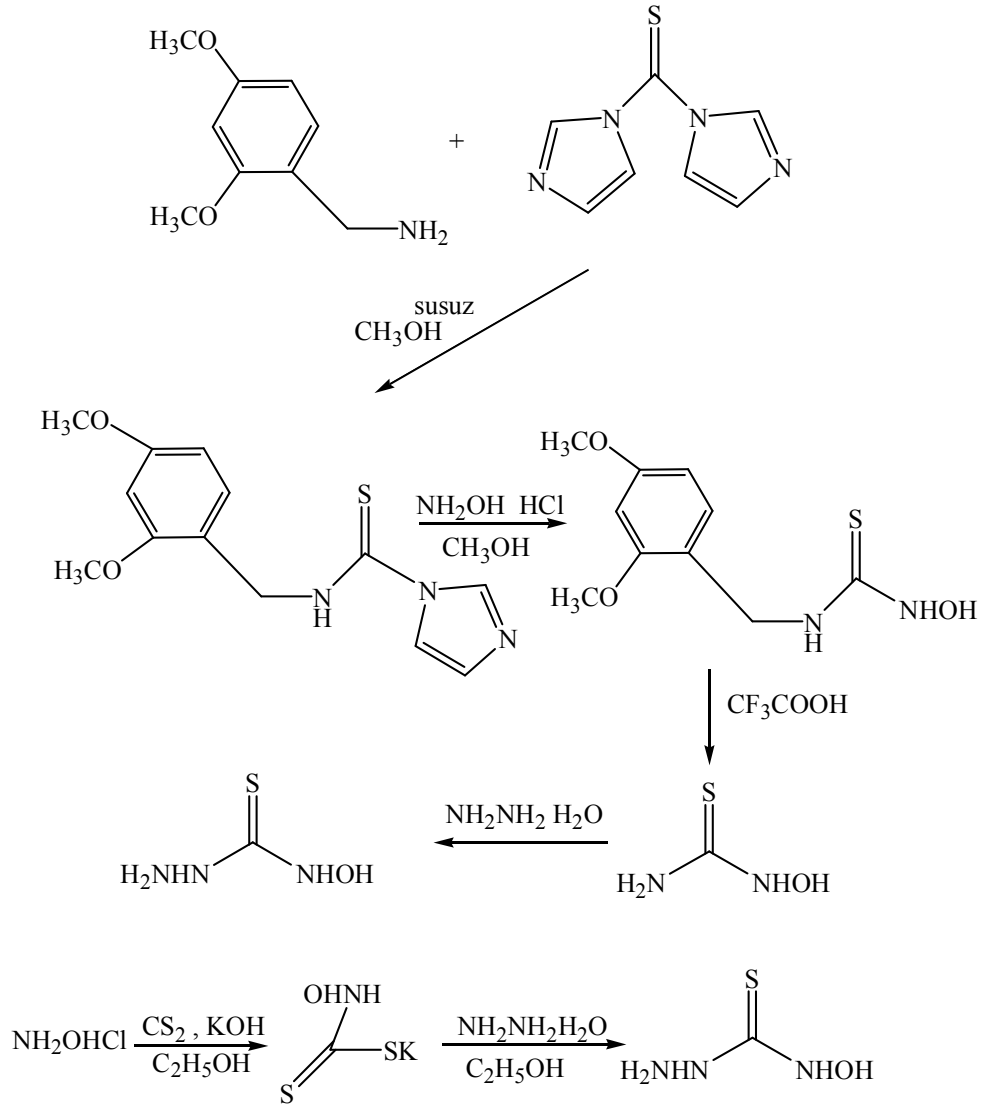
Singh vd. (2000) yeni bir ligant olan 1-(2-furanhidrokarbo)-3-tiyosemikarbaziti sentezlemek için eşmolar miktarda tiyosemikarbaziti ve NaOH da çözülmüş karboksimetil-2-furantiyolatı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıp karışıma damla damla  $\text{CHCl}_3$  ve glasiyal asetik asit ekleyerek asidik ortamda reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Soğuk su yardımıyla 2-3 kez yıkayarak ligandı sentezlemişlerdir.



**Şekil 2.1.2.6.** 1-(2-furanhidrokarbo)-3-tiyosemikarbazit bileşiği

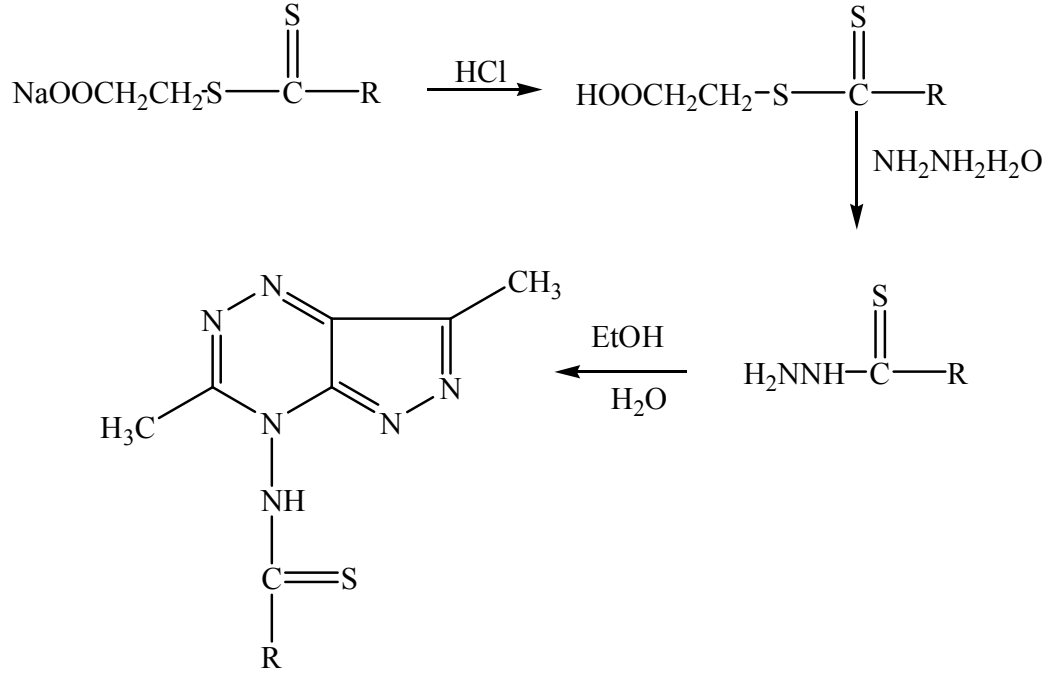
Sriram vd. (2007) *N*-hidroksitioemikarbaziti iki ayrı yöntem kullanarak sentezlemişlerdir. İlk metotta 2,4-dimetoksi benzil amin tiyokarbonil türevi vermek için kuru metanol içinde 1,1-tiyokarbonil dimidazol ile kondanse edilmiştir. Daha sonra hidroksiamin hidroklorür %75 i su olan metanollü ortamda 1 saat geri soğutucu

altında ısıtarak 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-hidroksitiyoüre oluşturulmuştur. Dimetoksi benzil grubu trifloroasetik asit ile yıkanarak hidroksi tiyoüre elde edilmiştir. Daha sonra hidrazin hidrat ile 1 saat geri soğutucu altında ısıtarak edilerek *N*-hidroksitiyosemikarbazit sentezlenmiştir. Sentezlenen ligandı hidroklorik asit ile muamele edilince %68 verimle *N*-hidroksitiyosemikarbazit ve hidroklorür tuzu vermektedir.



Şekil 2.1.2.7. *N*-hidroksitiyoemikarbazit bileşiği

Singh vd. (2005) tiyoglikolik asidin sodyum hidroksit içeren sudaki çözeltisini hidrazin hidratla reaksiyona sokarak tiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir. Bu bileşikleri etanol-su karışımı içerisinde ısıtarak 3,7-dimetil-pirazol[3,4-e][1,2,4] triazin-4-il tiyosemikarbaziti elde etmişlerdir.

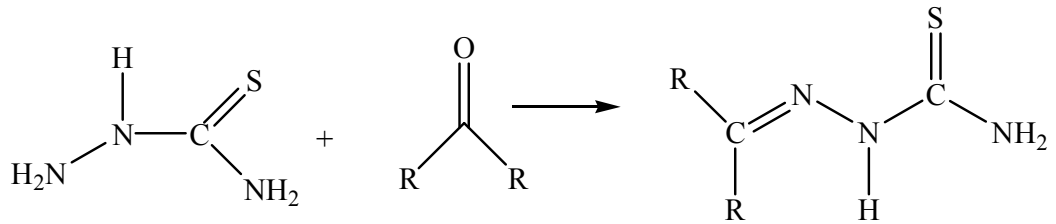


**Şekil 2.1.2.8.** 3,7-dimetil-pirazol[3,4-e][1,2,4] triazin-4-il tiyosemikarbazit bileşiği

## 2.2. Tiyosemikarbazonlar

### 2.2.1. Genel Bilgi

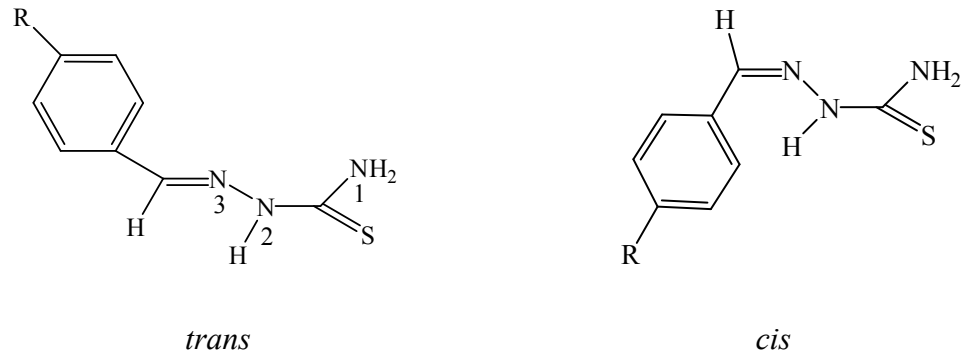
Tiyosemikarbazitlerin aldehit veya ketonlarla kondenzasyonundan elde edilen bileşikler tiyosemikarbozonlar sınıfını oluştururlar (Suni vd. 2005).



**Şekil 2.2.1.1.** Tiyosemikarbazonların kondenzasyon reaksiyonu

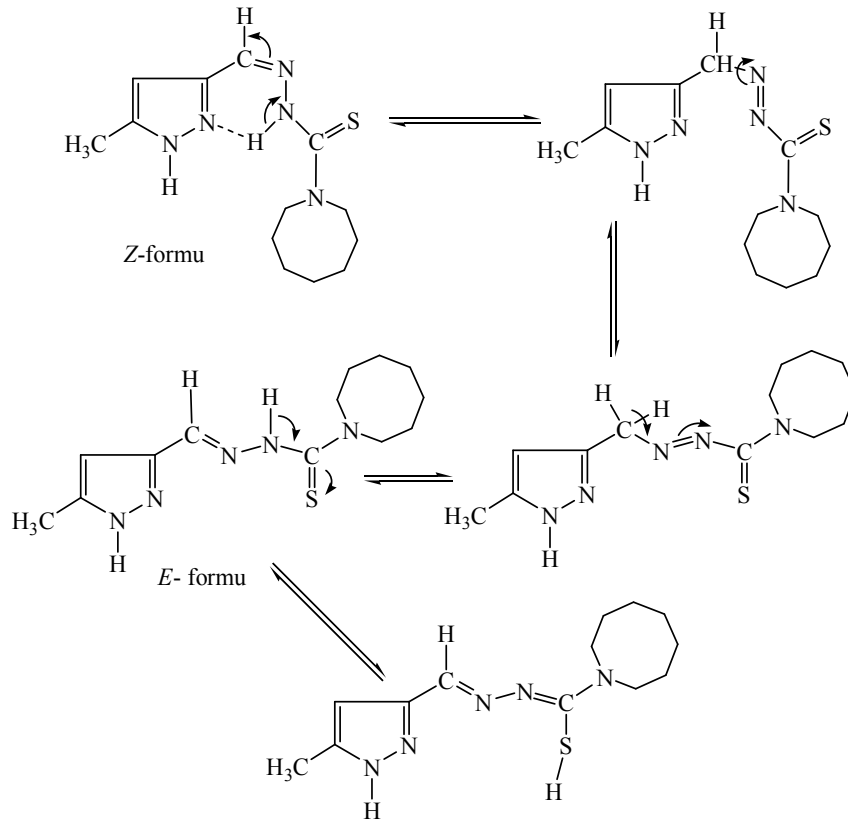
Tiyosemikarbazonlarında tiyosemikarbazitler gibi *cis* ve *trans* konfigürasyonlara sahip oldukları bilinmektedir. Dlovic vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada tiyosemikarbazonlarda N(3) atomuna göre S(1) atomunun *trans* konfigürasyonu mevcutken N(3) atomuna göre N(1) *cis* konumunda yapılandığını ve bu konfigürasyonların kompleksleşmede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Pal vd. (2002)

yaptıkları bir çalışmada benzaldehit tiyosemikarbazonunun *trans* ve *cis* formlarını bildirmişlerdir.



**Şekil 2.2.1.2.** Benzaldehit tiyosemikarbazonunun *trans* ve *cis* konfigürasyonu

Tiyosemikarbazonların *E/Z* izomer formları ile ilgili yapılan bir çalışmada; 5-metil-3-formil pirazol 3-hekzaemetileniminil tiyosemikarbazonunun katı halde molekül içi hidrojen bağları nedeniyle *Z* izomerik formda olduğunu ve DMSO gibi polar çözücü içinde ise *E* izomerinin daha kararlı olduğunu belirtilmektedir (Sau vd. 2004 ).

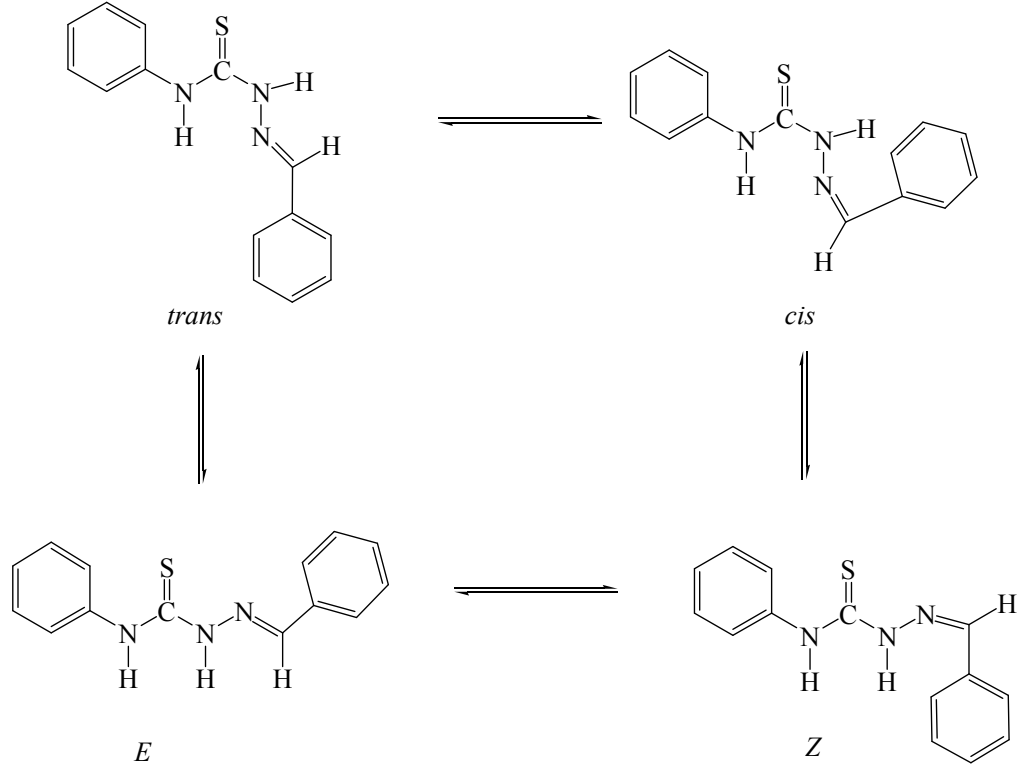


**Şekil 2.2.1.3.** 5-metil-3-formil pirazol 3-hekzaemetileniminil tiyosemikarbazonunun *E*, *Z* izomerik formları



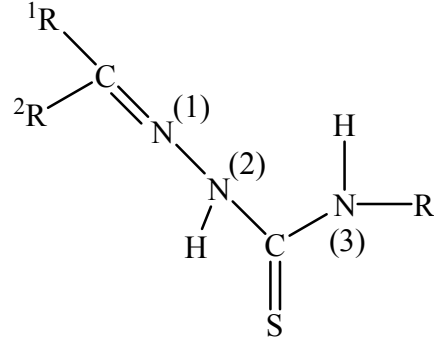
Süstitüe tiyosemikarbazonlarda *Z* izomerik formun *N*(4) pozisyonundaki hacimli gruptan kaynaklanmaktadır (Sau vd. 2004).

Mishrov vd. (2005), yaptıkları bir çalışmada benzaldehit tiyosemikarbazonun 4 farklı konformasyonda bulunabileceklerini bildirmişlerdir. Bu konfigürasyonlar aşağıda verilmiştir.



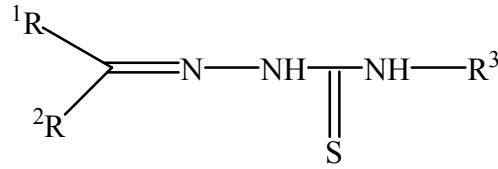
**Şekil 2.2.1.4.** Benzaldehit tiyosemikarbazonun 4 konformasyonu

Yapılan bir çalışmada bazı tiyosemikarbazonlarda  $C^3-N^2$  ve  $C^3-N^4$  bağlarının tek bağlardan kısa olduğu ve daha çok çift bağ karakterinde olduğunu kristal yapıları incelendiğinde görülmüştür (Güney, 2008).



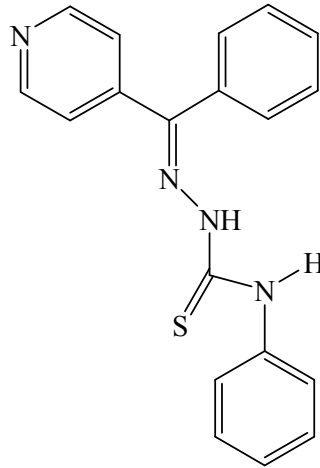
**Şekil 2.2.1.5.** Tiyosemikarbazonların bağ yapıları

Tiyosemikarbazonların IUPAC sistemine göre ise adlandırılırken numaralandırma molekülün hidrazinden türeyen tarafından başlar.

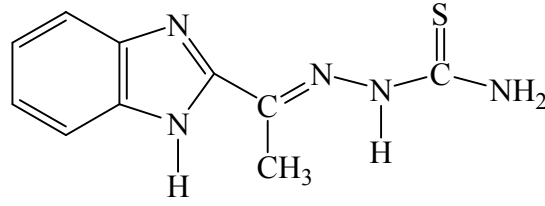


**Şekil 2.2.1.6.** Tiyosemikarbazonların IUPAC sistemine göre ise adlandırılırken numaralandırma sistemi

Tiyosemikarbazonlar adlandırılırken önemli olan aldehit veya ketonun adının önce söylenmesidir. Daha sonra buna tiyosemikarbazon eki getirilir.



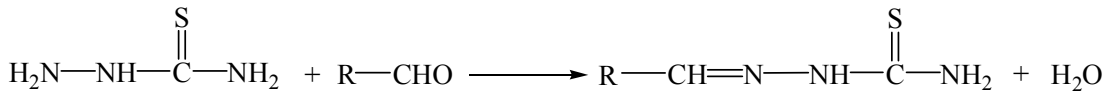
**Şekil 2.2.1.7.** *N*(4)-fenil-4-benzoilpiridin tiyosemikarbazon



**Şekil 2.2.1.8.** 1-1(*H*-benzoimidazol-2-il)-etanon tiyosemikarbazon

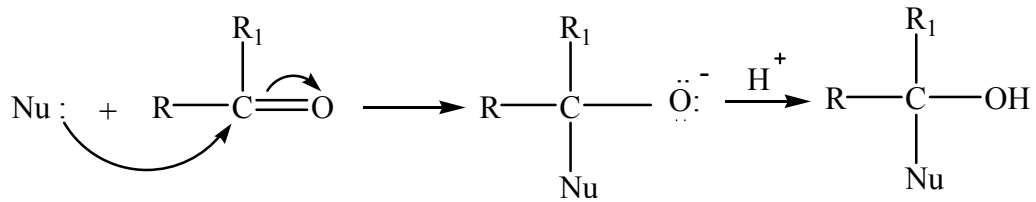
## 2.2.2. Tiyosemikarbozonların Eldesi ile İlgili Metotlar

Tiyosemikarbazonlar; genel olarak karbonil bileşiği ile tiyosemikarbazitin 1:1 mol oranında, su, etanol karşımında geri soğutucu altında kaynatılmasıyla oluşur (Padhye vd. 1985; Weinert vd. 1962).



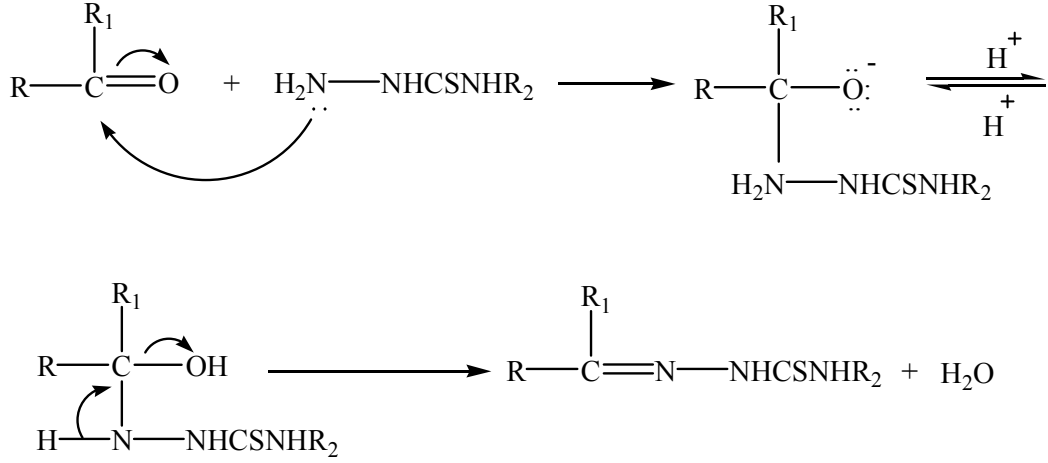
**Şekil 2.2.2.1.** Tiyosemikarbazonların oluşum reaksiyonu

Tiyosemikarbazonlar, nükleofilik bir grubun doymamış karbon atomuna katılmasıyla aldehit ve ketonların tiyosemikarbazitle reaksiyonu sonucu oluşur. Karbonil bileşiklerindeki oksijen atomunun elektronları çekmesiyle karbonil karbonunda elektron yoğunluğu azalır. Böylelikle nükleofil düzlemsel yapı sayesinde bu karbona üstten-alttan kolaylıkla yönelir ve C=O arasındaki çift bağ açılırken karbon ile nükleofil arasında bağ oluşur.



**Şekil 2.2.2.2.** Tiyosemikarbazonların oluşum mekanizması (1. Basamak)

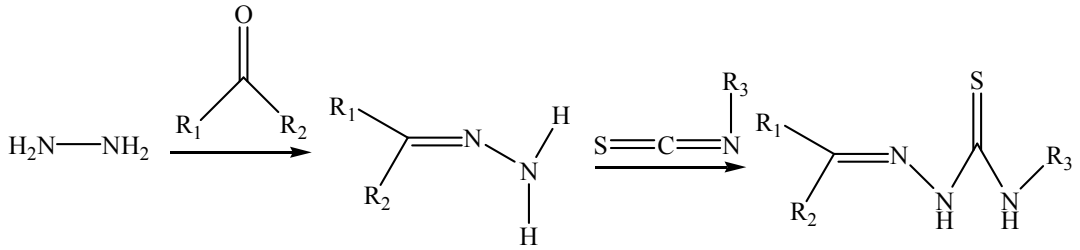
Nükleofil olan tiyosemikarbazitin N(1)'i keton/aldehite katılır ve oluşan üründen su çıkışı gerçekleşerek tiyosemikarbazon oluşur. Meydana gelen tiyosemikarbazonlar hidrazon grubundan kaynaklanan mezomeriden dolayı genellikle renklidir (Olgun, 1987).



**Şekil 2.2.2.3.** Tiyosemikarbazonların oluşum mekanizması (2. Basamak)

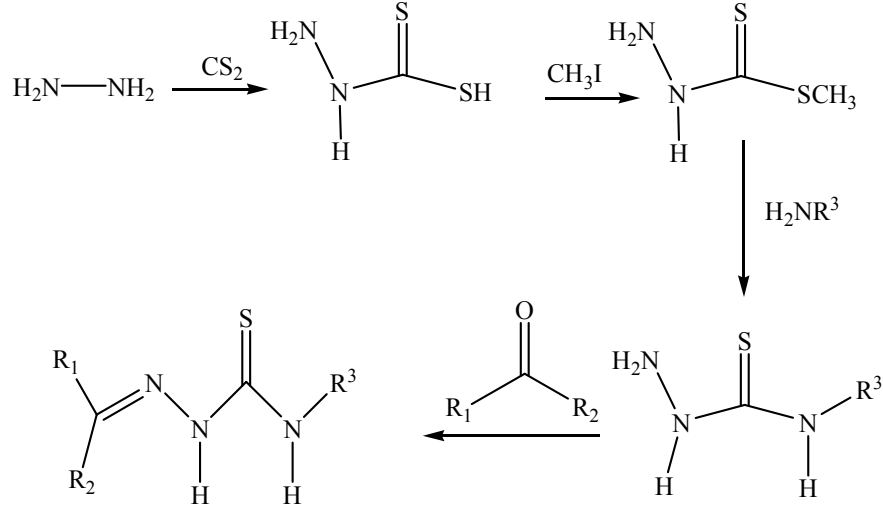
Tiyosemikarbazonların en yaygın sentez metotlarını Cunha vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada üç ayrı metotla özetlemişlerdir.

Birinci metotta reaktifler hedef tiyosemikarbazonları sentezlemek amacıyla iki ayrı basamakta reaksiyona sokulmuştur. Birinci basamakta önce aldehit ya da keton hidrazin hidratla hidrazon türüne dönüştürülmüş sonra sübtitüe izosiyanatlarla reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir.



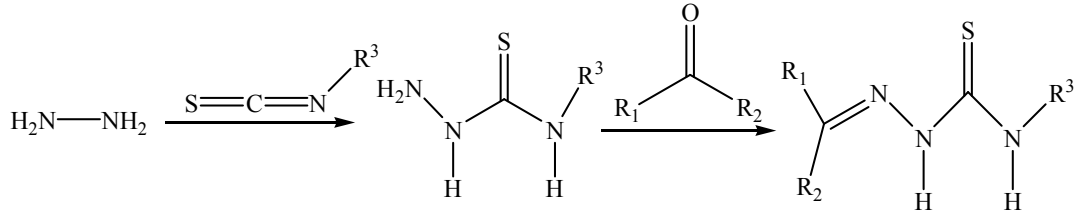
**Şekil 2.2.2.4.** Tiyosemikarbazonların oluşumu (1. Metot)

İkinci metotta reaksiyon dört basamakta yürümektedir. Önce hidrazinhidrat karbondisülfür ile reaksiyona sokulmuş, oluşan ara ürün metil iyodürle muamele edilerek metilhidrazinkarbotiyoat bileşiği elde edilmiştir. Üçüncü basamakta sübtitüe aminlerle yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve son basamakta karbonil bileşikleri tiyosemikarbazitlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazonlar sentezlenmiştir.



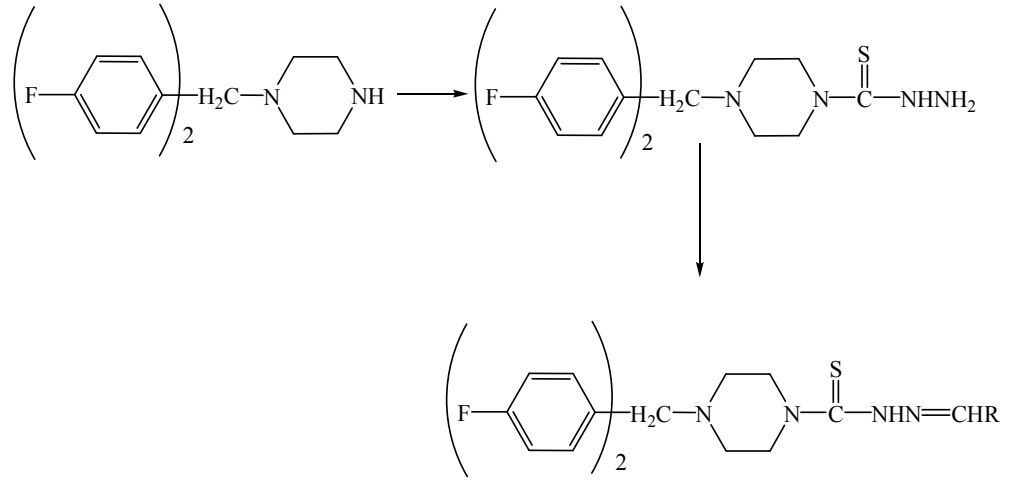
**Şekil 2.2.2.5.** Tiyosemikarbazonların oluşumu (2. Metot)

Üçüncü metotta ise hidrazin hidratın sübtitüe izotiyasiyanat türevleriyle reaksiyonu sonucu elde edilen tiyosemikarbazit aldehit ya da ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu vererek yine tiyosemikarbazonlar elde edilmiştir.



**Şekil 2.2.2.6.** Tiyosemikarbazonların oluşumu (3. Metot)

Li vd. (2008) yaptıkları çalışmada [bis-(4-florofenil)-metil]-piperazin türevlerinin geniş farmakolojik özellik sergilemeleri nedeniyle mikrodalga radyasyon yöntemini kullanarak yeni 6 tane  $N^4$ -[bi-(4-florofenil)-metil]-piperazin tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir. Öncelikle [bis-(4-florofenil)-metil]-piperazin bileşiğine aseton içinde çözülmüş  $CS_2$  ve  $K_3SO_4$  eklenerek oda sıcaklığında 10 dk tepkimeye sokulmuştur. Daha sonra karışıma sodyum 2-kloroasetat eklenerek yine oda sıcaklığında %85'lik hidrazinhidrat karıştırılarak %81 verimle [bi-(4-florofenil)-metil]-piperazin tiyosemikarbaziti elde edilmiştir. Son basamakta sentezlenen tiyosemikarbazite çeşitli aldehit grupları ekleyerek çözücüsü uçurulup mikro dalga radyasyon yöntemiyle %89-92 verimlerle elde edilmiştir.

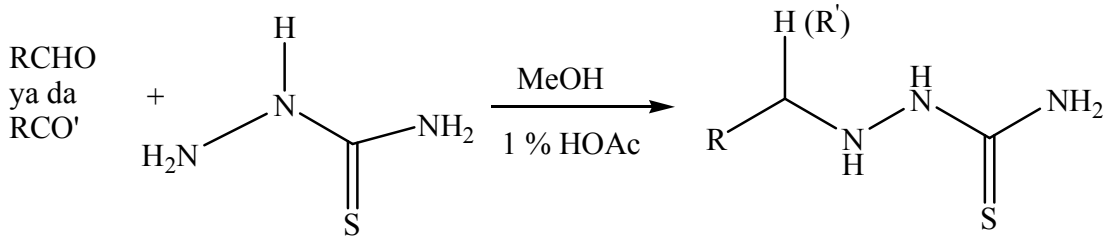


**R:** 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 3- O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Şekil 2.2.2.7.**  $N^4$ -[bi-(4-florofenil)-metil]-piperazin tiyosemikarbazon türevleri

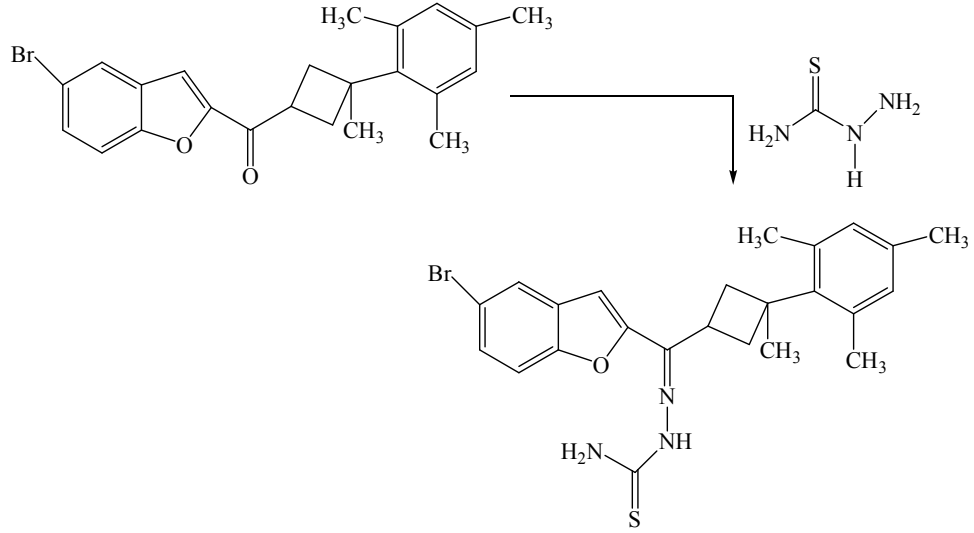
Elde ettikleri bu tiyosemikarbazon türevlerinin *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerine karşı iyi antibakteriyal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Olivera vd. (2008) tiyosemikarbazon ve semikarbazonların antimalaryal aktivitelerini incelemek için tiyosemikarbazit ve semikarbazitlerden yola çıkarak aldehit veya keton varlığında metanollü ortamda tek basamakta semi-, tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir.



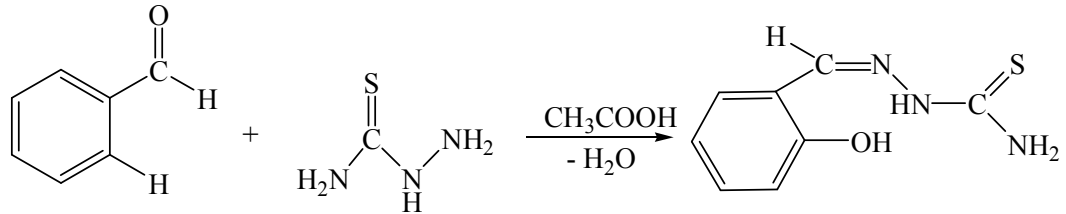
**Şekil 2.2.2.8.** Tek basamakta semi-, tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi

Karataş vd. (2006) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada; vitamin (A, E, C) düzeylerine (5-bromo-benzofuran-2-il)(3-mesitilsiklobütil)ketontiyosemikarbazonun sentetik etkisini incelemek için eşmolar miktarda (5-bromo-benzofuran-2-il)(3-mesitilsiklobütil)metanon ve tiyosemikarbaziti *p*-toluen sülfonik asit ve susuz etanol varlığında 8 saat geri soğutucu altında ısıtarak (5-bromo-benzofuran-2-il)(3-mesitilsiklobütil)ketontiyosemikarbazonu sentezlemişlerdir.



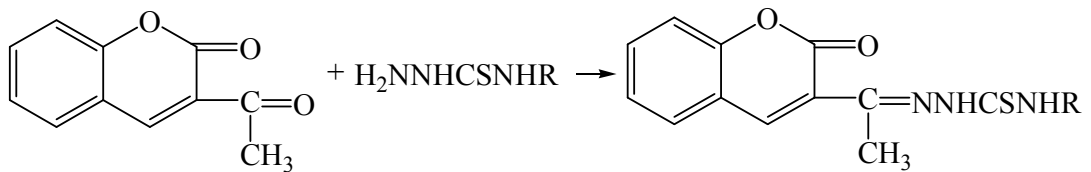
**Şekil 2.2.2.9.** (5-bromo-benzofuran-2-il)(3-mesitilsiklobütül)ketontiyosemikarbazon

Öztunar (2006) tiyosemikarbazonlarla ilgili yaptığı bir çalışmada manyetik karıştırıcı üzerinde, ısıtılarak etanol ve eser miktarda su ile çözülen tiyosemikarbazite salisilaldehit ilave edilmiş ve karıştırma işlemi devam ederken buzlu asetik asit ilave edilerek, geri soğutucu altında 5-6 saat kaynatılarak, pH 5-5,5 olan salisilaldehit (2-hidroksibenzaldehit) tiyosemikarbazonun beyaz kristallerini sentezlemişlerdir.



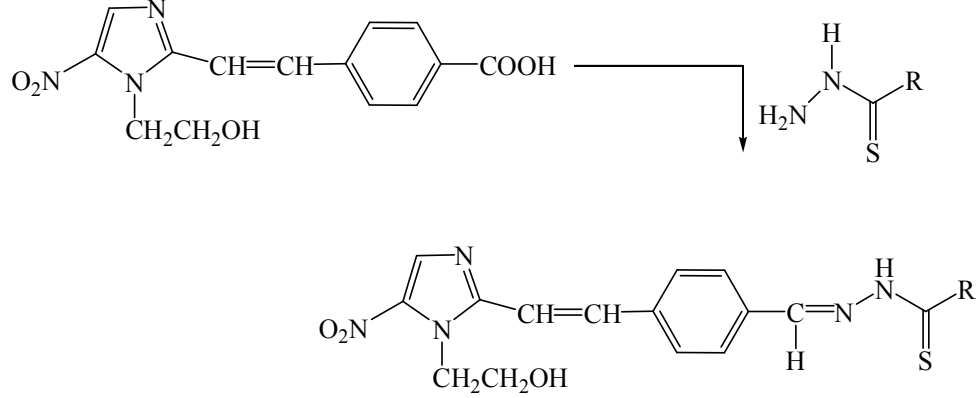
**Şekil 2.2.2.10.** Salisilaldehit(2-hidroksibenzaldehit)tiyosemikarbazon bileşiği

Olgun (1987) tiyosemikarbazonların sentezi ilgili yaptığı çalışmada, 3-asetilkumarin ile 4-süstitüe tiyosemikarbazitlerin (4-etil, 4-n-butil, 4-sikloheksil ya da 4-feniltiyosemikarbazitler) etanol varlığında geri soğutucu altında 1 saat ısıtarak reaksiyona sokmuş ve iyi verimlerle dört yeni tiyosemikarbazon sentezlemiştir.



**Şekil 2.2.2.11.** 3-asetilkumarin türevi tiyosemikarbazonlar

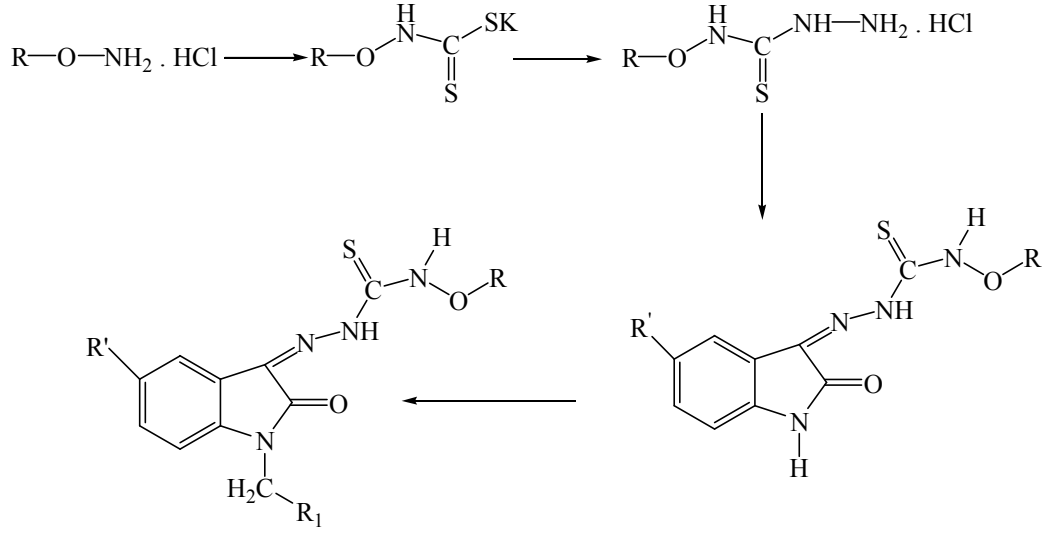
Abid vd. (2008) tiyosemikarbazonların toksisite etkisini incelemek için 2-(4-karboksialdehit-stiril)-1-( $\beta$ -hidroksi etil)-5-nitro-imidazol ve  $N^4$ -süstitüe tiyosemikarbazitlerin etanollü ortamda 12-13 saat geri soğutucu altında ısıttıktan sonra oda sıcaklığında bir gece karıştırılmasıyla tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir.



**Şekil 2.2.2.12.** Metronidazol tiyosemikarbazon analogları

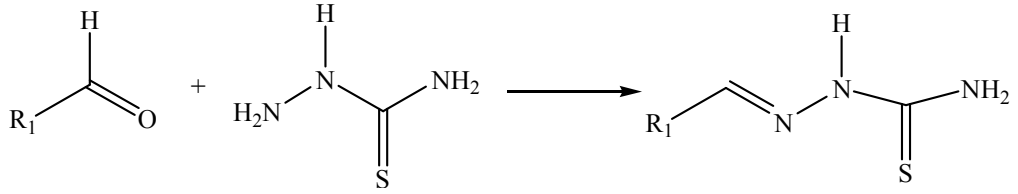
Banerje vd. (2011) anti-HIV ve anti-tüberküloz aktivitelerini incelemek için yeni 5-süstitüe-1-(arilmetil/alkilmetil)-1*H*-indole-2,3-dion-3-(*N*-hidroksi/metoksi tiyosemikarbazon) türevlerini sentezlemişlerdir. *N*-hidroksilamin/*N*-metoksilamini metanolde çözdükten sonra potasyum hidroksit ve karbon disülfür eklenerek 0-5°C'de 1 saat karıştırarak ditiyokarbamat tuzları elde edilmiştir. Ditiyokarbamat tuzlarına hidrazin hidrat eklenerek 80°C de 1 saat karıştırılmasıyla tiyosemikarbazit sentezlenmiştir. Sıcak etanolde çözülmüş tiyosemikarbazite eşmolar miktarda sodyum asetat eklenerek karıştırılmaya devam ederken eşmolar miktarda 5-süstitüent izatin eklenerek tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir.





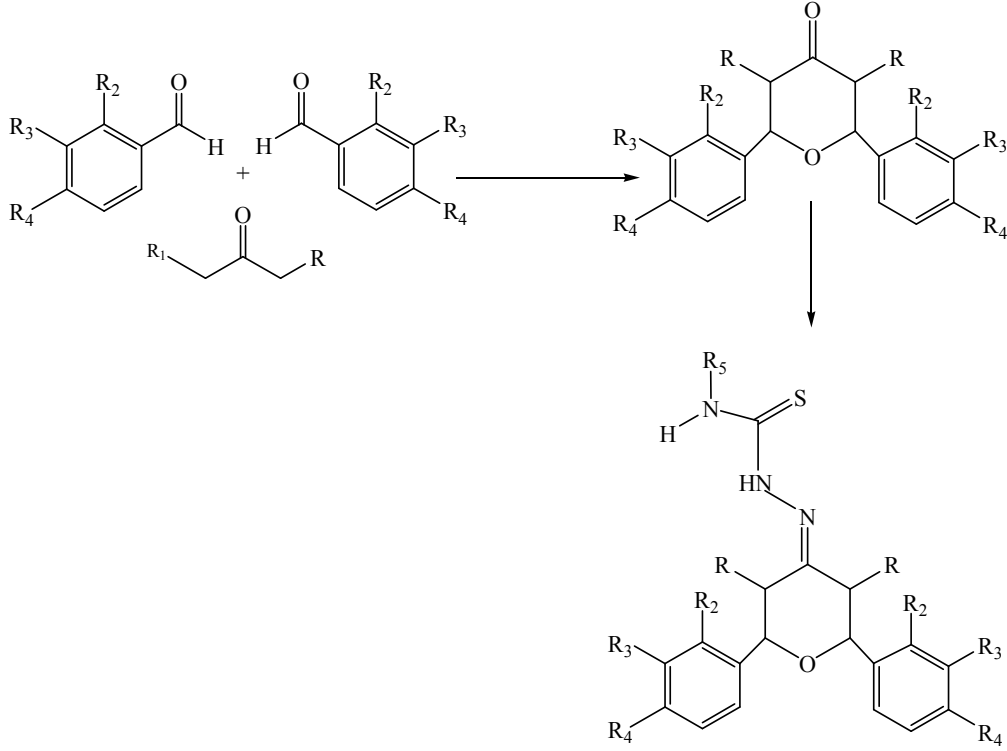
**Şekil 2.2.2.13.** 5-süstitüe-1-(arilmetil/alkilmetil)-1*H*-indol-2,3-dion-3-(*N*-hidroksi/metoksi tiyosemikarbazon bileşiği

Le vd. (2010) tiyosemikarbazonların inhibitör etkisini incelemek için aldehiti sıcak etanolde çözerek üzerine sıcak suda çözülmüş tiyosemikarbaziti ekleyip 40-50 °C de 10-15 dakika karıştırılmıştır. Karışım 5-15°C ye soğutulup benzaldehit tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir.



**Şekil 2.2.2.14.** Benzaldehit tiyosemikarbazon türevleri

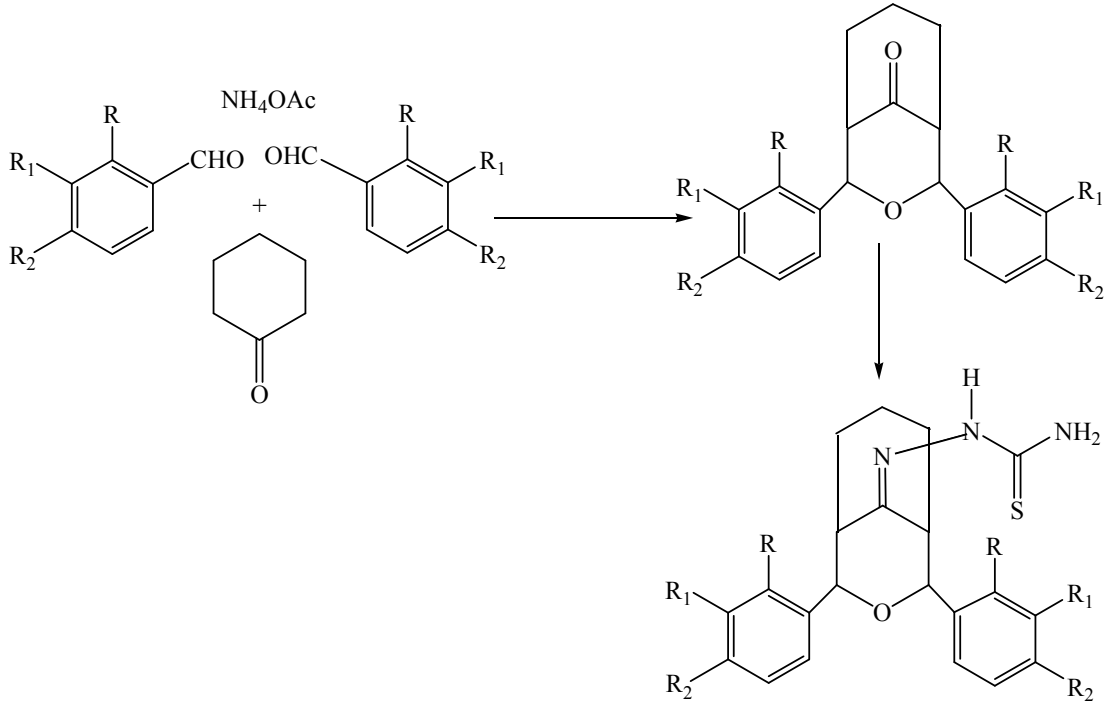
Umamatheswari vd. (2011) antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemek için 2,6-diariltetrahidropiran-4-on tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir.



**Şekil 2.2.2.15.** 2,6-diariltetrahidropiran-4-on tiyosemikarbazon türevleri

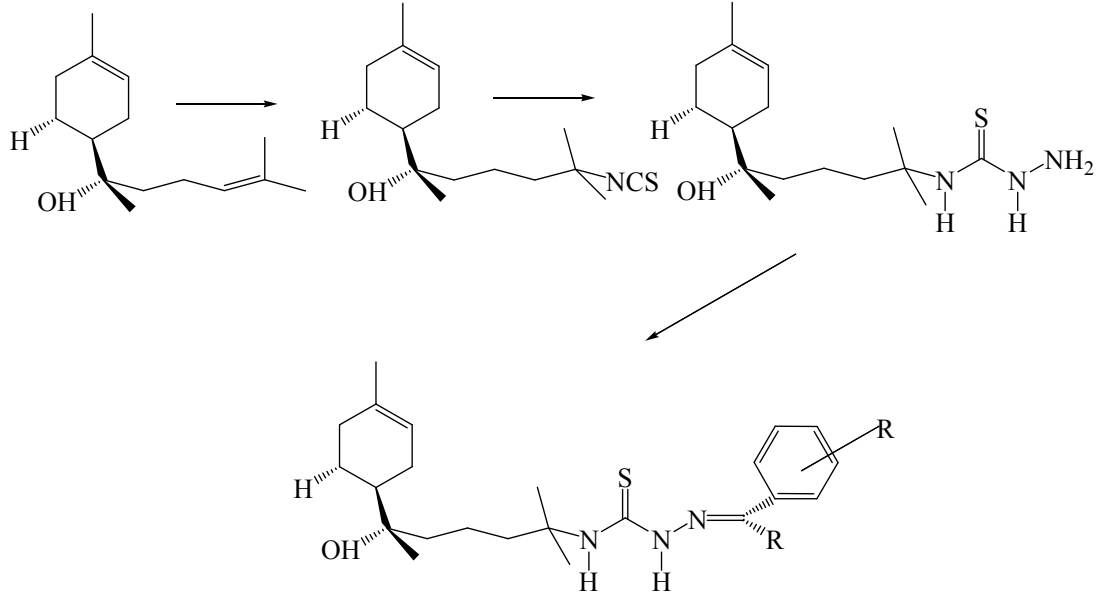
Reaksiyonu iki basamakta gerçekleştirmişlerdir. İlk önce etanol-su karışımında potasyum hidroksit ve keton grupları çözülüp 15 gün karıştırıldıktan sonra kondenzasyon reaksiyonu ile 3-alkil-2,6-difeniltetrahidropiran-4-on sentezlemişlerdir. Daha sonra elde edilen 3-alkil-2,6-difeniltetrahidropiran-4-on metanollü ortamda hidroklorik asit ve tiyosemikarbazit ya da 4'-feniltiyosemikarbazit ile 3 saat geri çevirilerek tiyosemikarbazonları sentezlemişlerdir.

Ramachandran vd. (2010) hidrzonların olası halka konformasyonlarını, kimyasal kayma ve etkileşme sabitlerini incelemek için 2,4-diaril-3-azobisiklo[3.3.1]nonan-9-on tiyosemikarbazonları sentezlemişlerdir. Etanolik kloroform çözeltilisinde eşmolar miktarda 2,4-diaril-3-azobisiklo[3.3.1]nonan-9-on ve tiyosemikarbazit 3 saat su banyosunda geri çevirildikten sonra kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.



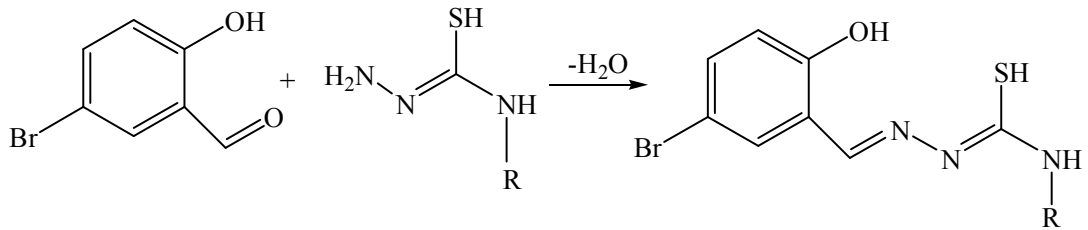
**Şekil 2.2.2.16.** 2,4-diaril-3-azobisiklo[3.3.1]nonan-9-on tiyosemikarbazon bileşiği

Silva vd. (2010) antitümör aktivitelerini incelemek için (-)-6-metil-2-[(S)-4-metilsiklohekza-3-enil]-6-izotiyosiyano-heptan-2-(S)-ol'dan hidrazin ve dihidroklorür suda çözülmüş sodyum dikarbamat ve etanol varlığında 90 °C da 2 saat karıştırılmasıyla sentezledikleri (-)-N(4-6)-{2-(S)-2-hidroksi-6-metil-2-[1(S)-4metilsiklohekza-3-enil]-heptanil}-tiyosemikarbazitten yola çıkarak aldehit, etanol ve sülfürik asit yardımıyla (-)-N(1)-benzalhid-N(4-6)-{2-(S)-2-hidroksi-6-metil-2-[1(S)-4-metilsiklohekza-3enil]-heptanil}-tiyosemikarbazon türevlerini elde etmişlerdir.



**Şekil 2.2.2.17.** (-)-*N*(1)-benzalhid-*N*(4-6)-{2-(*S*)-2-hidroksi-6-metil-2-[1(*S*)-4-metilsiklohekza-3enil]-heptanil}-tiyosemikarbazon bileşiği

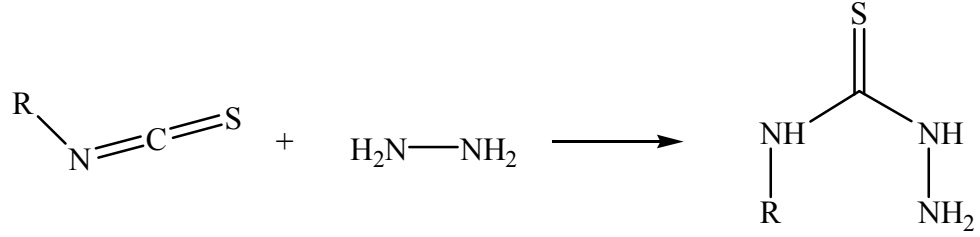
Güveli vd. (2007) tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada tiyosemikarbaziti etil alkolde ısıtarak kısmi çözünmesini sağladıktan sonra 5-bromosalisilaldehit ilave edip geri soğutucu altında ısıtıldıktan sonra oda sıcaklığına gelene kadar karıştırarak soğutulduğunu ve kondensasyon reaksiyonu sonucu oluşan beyaz renkli ürünün süzülerek etanolden tekrar kristallendirildiğini ve %96 verimle 5-bromosalisilaldehit tiyosemikarbazon elde edildiğini bildirmişlerdir.



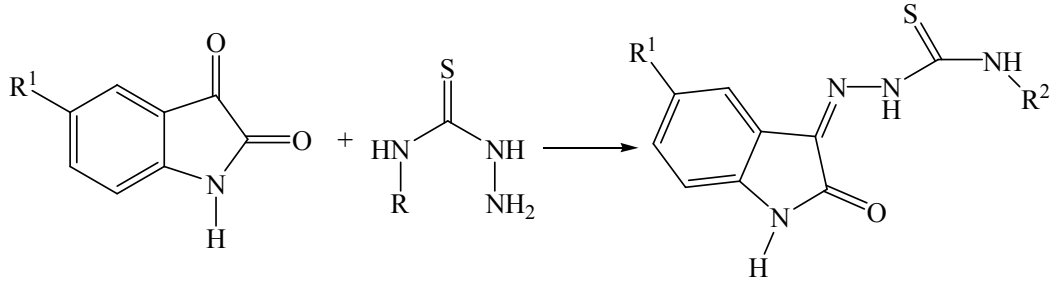
**Şekil 2.2.2.18.** 5-bromosalisilaldehit tiyosemikarbazon bileşiği

İzatin-3-tiyosemikarbazonlar yapılarında oksijen, kükürt, azot atomları bulunan bileşiklerdir ve yapılarında bulunan kükürt atomu sayesinde tiyosemikarbazon adını alırlar. İzatin-3-tiyosemikarbazonlar yapısını oluşturan izatin(1*H*-indol-2,3-dion) molekülünün bir amino asit olan triptofan bileşiğine benzerlik teşkil etmesinden dolayı son zamanlarda ilgi çeken yapılardan olmuşlardır. Çünkü bu benzerlik geniş bir alanda biyolojik aktiviteye sahip olmalarına neden olur.

Bu konuda yapılan bir çalışmada Karalı vd. (2007) etanolde çözülmüş hidrazin hidrat ve izosiyantattan yola çıkarak soğuk su banyosunda karıştırılmasıyla N-süstitüe tiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen süstitüe tiyosemikarbazitlerin etanollü çözeltisine 5-floro/nitro-1*H*-indol-2,3-dion ve sülfirik asit ekleyip 5 saat geri soğutucu altında ısıtılarak yüksek verimlerle 5-floro/nitro-1*H*-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir.

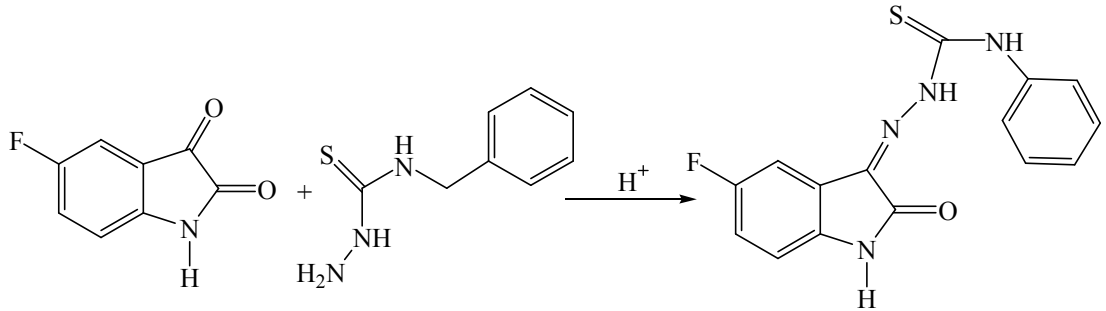


**Şekil 2.2.2.19.** N-süstitüe tiyosemikarbazit türevleri



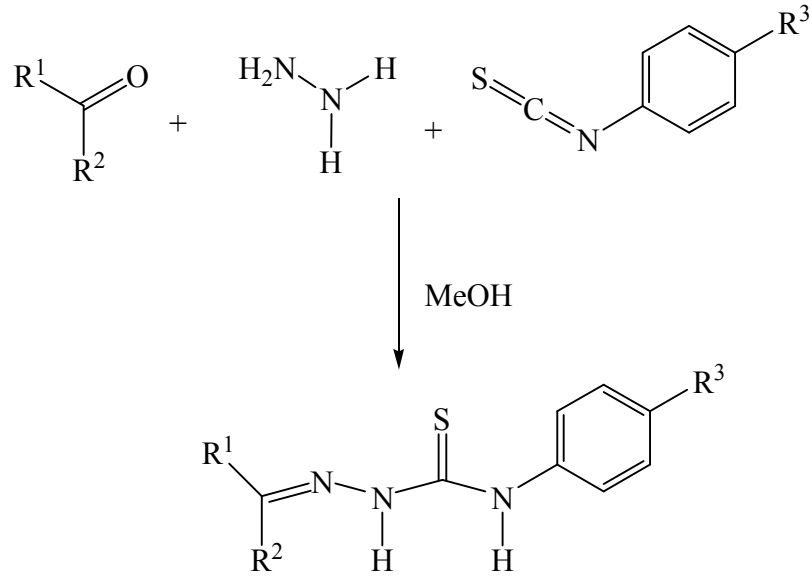
**Şekil 2.2.2.20.** 5-floro/nitro-1*H*-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon türevleri

Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise Köksoy (2008) isatin-3-tiyosemikarbazonların biyolojik aktifliklerinin ilgi çekmesi üzerine eşmolar miktarda 5-floroisatin ve 4-fenil-3-tiyosemikarbazitin etanollü çözeltisine 1-2 damla sülfirik asit eklendikten sonra 3-6 saat geri soğutucu altında karıştırılarak %79 verimle 5-floroisatin-3-(*N*-fenil)tiyosemikarbazonu sentezlemiştir.



**Şekil 2.2.2.21.** 5-floroisatin-3-(*N*-fenil)tiyosemikarbazon bileşiği

Organik kimya sentezlerinde yeni reaksiyon metotlarına ihtiyaç duyulmasının sebebi ekonomi, daha az atık ürün, dolayısıyla çevreye duyarlılık gibi sebeplerden kaynaklanmaktadır. Bu açıdan çok bileşenli reaksiyonlar hedef bileşikleri elde etmek için en fazla tercih edilen yöntemlerdir. Bu amaçla Cunha vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada reaksiyon ortamına aldehit/keton, hidrazin ve fenil izotiyosiyanatı aynı anda ekleyerek metanollü ortamda geri soğutucu altında ısıtarak N-süstitüe tiyosemikarbazonları yüksek verimlerle sentezlemişlerdir.



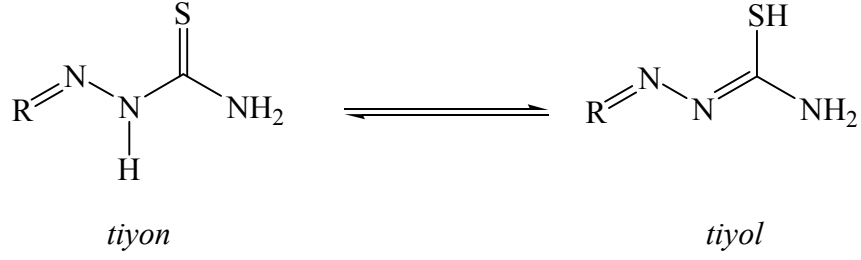
Şekil 2.2.2.22. N-süstitüe tiyosemikarbazon türevleri

### 2.3. Tiyosemikarbazon Komplekslerinde Bağlanma

Tiyosemikarbazitler ve tiyosemikarbazonlar genellikle yapılarındaki hidrazinik azot ve kükürt atomları üzerinden geçiş metalleri ile kompleks oluştururlar (Prathima vd. 2011). N(1) azot atomu koordinasyona katılırsa dört elemanlı şelatlar oluşurken N(2) koordinasyona katılırsa daha kararlı beş elemanlı şelatlar oluşur.

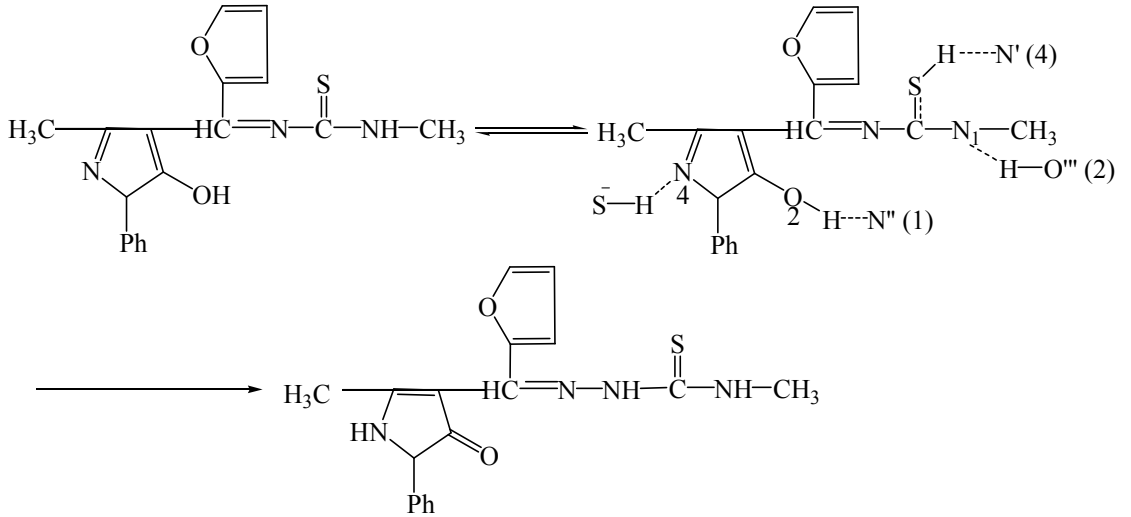
Tiyosemikarbazon ligantlarının metal komplekslerinin büyük çoğunluğunun yapısal karakterizasyonu yapıldığında katı halde protonlanmış ve deprotonlanmış formlarının beş elemanlı şelatlar olduğu tespit edilmiştir (Mishra vd. 2005). Yapıda bulunan hem fenol hem de tiyo amit gruplarının deprotonizasyon yeteneklerinin





**Şekil 2.3.3.** Tiyosemikarbazonların *tiyon-tiyol* tautomerik formları

Zhang vd. (2006) yaptıkları bir çalışmada kondenzasyon reaksiyonu ile % 85 verimle sentezledikleri 1-fenil-3-metil-4-furoil-5-pirazolan 4-metil tiyosemikarbazonun pirazol halkasının keto (*tiyon*) formda kararlı olduğunu bildirmişlerdir. Molekül içi proton transfer mekanizmasında pirazol halkasının fototautomerizasyonla O-H ve C=N bağlarının kırılarak enol (*tiyol*) formdan N-H ve C=O bağlarının oluşmasıyla keto (*tiyon*) forma geçtiğini göstermişlerdir.

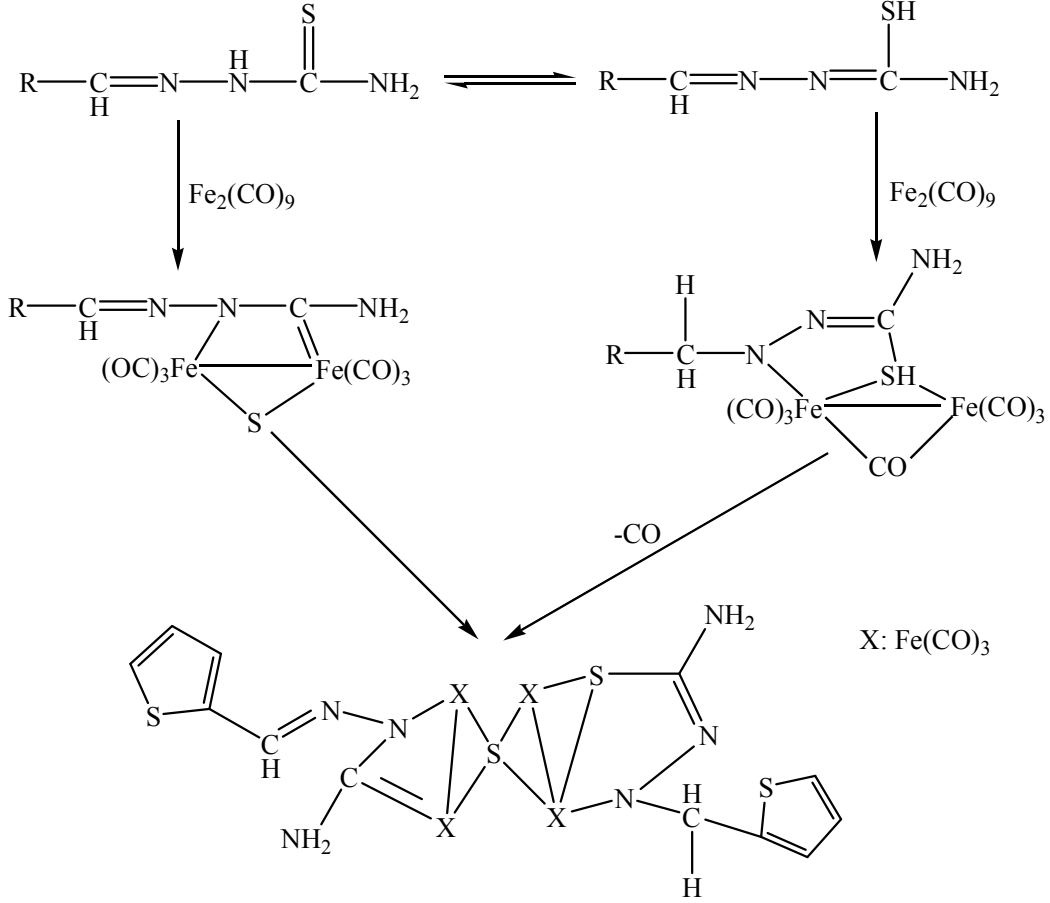


**Şekil 2.3.4.** 1-fenil-3-metil-4-furoil-5-pirazolan 4-metil tiyosemikarbazon bileşiği

Tiyosemikarbazonlar çok nadir kükürt atomu üzerinden koordinasyona katılıp tek dişli ligant gibi davranırlar. Fakat süstitüent N,N ya da N,S gibi donör bir grup içeriyorsa ligantların nötral *tiyon* veya anyonik *tiyol* haline, metal iyonlar ile iki dişli 4-5 elemanlı şelatlar halinde kompleks verdiği gözlemlenmiştir (Hong vd. 2003). İki dişli ligantların metal komplekslerinin en yaygın karşılaşılan stereo kimyaları oktahedral kare düzlemdir. Eğer süstitüent N,O gibi donör bir atom içeriyorsa üç dişli bir yapıda tiyosemikarbazon ligantlarının bir metale bağlanması mümkün olur (Chellan vd. 2010).



Bunun yanı sıra ligandın her iki tautomerik halini ihtiva eden kompleksleri izole etmek mümkündür. Hong vd. (2003) tiyofen-2-karboksialdehit tiyosemikarbazondan orijinal mono-, tri- ve tetra- demir karbonil komplekslerini sentezlemişlerdir.

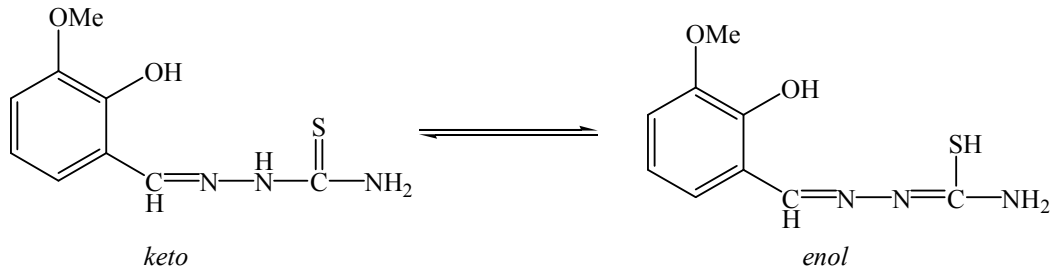


**Şekil 2.3.5.** Tiyofen-2-karboksialdehit tiyosemikarbazonun mono-, tri- ve tetra-demir karbonil kompleksleri

Komplekslerin yapısı aydınlatıldığında genellikle ligandın *tiyon* formunda olduğu tespit edilirken tiyosemikarbazona demir iyonlarının köprü oluşturması ile iki organik ligandın bağlı olduğu ekvatoryal beş elemanlı şelat olan tiyofen-2-karboksialdehit tiyosemikarbazonun demir karbonil komplekslerinde hem *tiyon* hemde *tiyol* formunda bulunduğu belirtilmiştir. Bu tip karışık ligand tautomerik komplekslerin oluşumu merkez metal iyonun yükseltgenmesiyle gerçekleşmektedir.

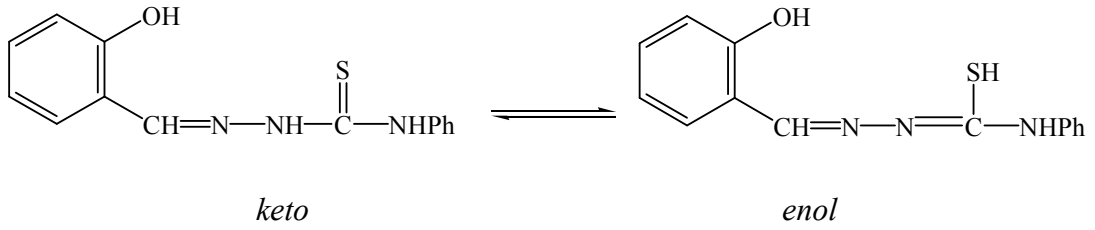
Cindric vd. (2005) yaptıkları bir çalışmada, bir protonunu kaybettikten sonra hidroksil grubunun oksijen atomu, imin grubunun N atomu ve tiyokarbonil grubunun S atomundan kaynaklanan keto (*tiyon*) yapısında üç dişli ligand sentezlerken,

merkapto grubu bir proton kaybederek yine üç dişli enol (*tiyol*) yapısında ligant sentezlenmişlerdir.



**Şekil 2.3.6.** Salisilaldehit tiyosemikarbazonun *keto*, *enol* formu

Bindu vd. (1999) piridin, piperidin,  $\beta/\gamma$ , 1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridin gibi heterosiklik halkalar taşıyan salisilaldehit *N*(4)-feniltiyosemikarbazonun sentezini gerçekleştirmişler ve tiyosemikarbazon türevlerinin keto-enol formunda bulunduğunu göstermişlerdir.



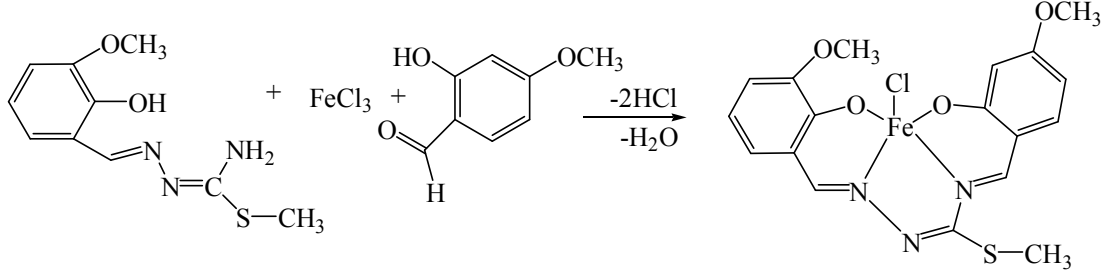
**Şekil 2.3.7.** Salisilaldehit *N*(4)-feniltiyosemikarbazonun *keto*, *enol* formu

*Tiyon-tiyol* dengesinin, sübstitüentlerin varlığının, bileşiklerin stereokimiyalarının ve ortamın pH'sının geçiş metalleri ile kompleks oluşum mekanizmasında önemli rol oynadıkları bilinmektedir (Suni vd. 2005).

Orta derecede asidik ortamdan, orta derecede bazik ortama uzanan aralıkta tiyosemikarbazonlar renkli metal kompleksleri meydana getirir ve aldehit grubuna orta durumunda OH grupları bulunduran tiyosemikarbazonların genellikle renkli bileşikler verdiği gözlenmiştir.

Katyonun, kısmen oluşan ligantı sabit tutmaya çalışırken halkanın geri kalan kısmının sentezlenmesine 'template etki' denir. Template etki sonucu dört dişli ligantlar meydana gelir. Oluşum mekanizmasında S koordinasyona girmez. Template etkiye örnek olarak Bal vd. (2007) 2-hidroksi-4-metoksibezaldehit, 2-hidroksi-3-

metoksibenzaldehit ile 3- ve 4-metoksi süstitüe salisilaldehit S-metil tiyosemikarbazonların FeCl<sub>3</sub> ve NiCl<sub>2</sub> varlığındaki reaksiyonundan metoksi süstitüe N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-diarilidan-S-metil-tiyosemikarbazon şelatlarını sentezlemişlerdir.



**Şekil 2.3.8.** Metoksi süstitüe N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-diarilidan-S-metil-tiyosemikarbazon şelatları

Araştırmacıların sentezledikleri bu Fe(III), Ni(II) komplekslerinin sitotoksik özellikleri incelenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda sentezlenen komplekslerden özellikle Fe(III) içeren bileşiklerin lösemik ve kanserli hücreler üzerinde doza bağlı olarak daha etkili olduğu saptanmıştır.

#### 2.4. Tiyosemikarbazonların Geçiş Metali Kompleksleri

Yapılarında yer alan aldehit ve keton gruplarına bağlı olarak tiyosemikarbazon türevlerinin geçiş metalleri ve diğer metallerle verdiği bileşiklerde son derece değişken davranışlar sergilemeleri nedeniyle oldukça ilgi çekmelerine neden olmuşlardır (Kovala-Demertzi vd. 2004). Diğer taraftan metal komplekslerinin serbest ligantlara göre daha etkili biyolojik aktivite gösterdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Kasuga vd. 2003).

Tiyosemikarbazon türevlerinin metal iyonları ile değişimi için yapı aktivite ilişkisini açıklamak amacıyla yapılan çalışmalarda tiyosemikarbazonlardan çok metal kompleksinin *in vivo* aktivitesinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Cardia vd. (2000) yaptıkları bir çalışmada metal komplekslerin biyolojik aktivitelerini etkileyen faktörleri şu şekilde sıralamışlardır:

- Aromatik halkaya farklı süstitüentlerin girişi
- Sekonder amin ile primer amin grubunun süstitüsüonu
- Kükürt atomuna bağlanmış zincirin uzunluk ve doğası
- Bir alkil grubu ile arilden hidrojenin süstitüsüonu

Bu konuda yapılan birçok çalışmada metalin d kofigürasyonuna göre sınıflandırılarak metal tiyosemikarbazon kompleksleri incelenmiştir.

#### **2.4.1. Cr(III) kompleksleri**

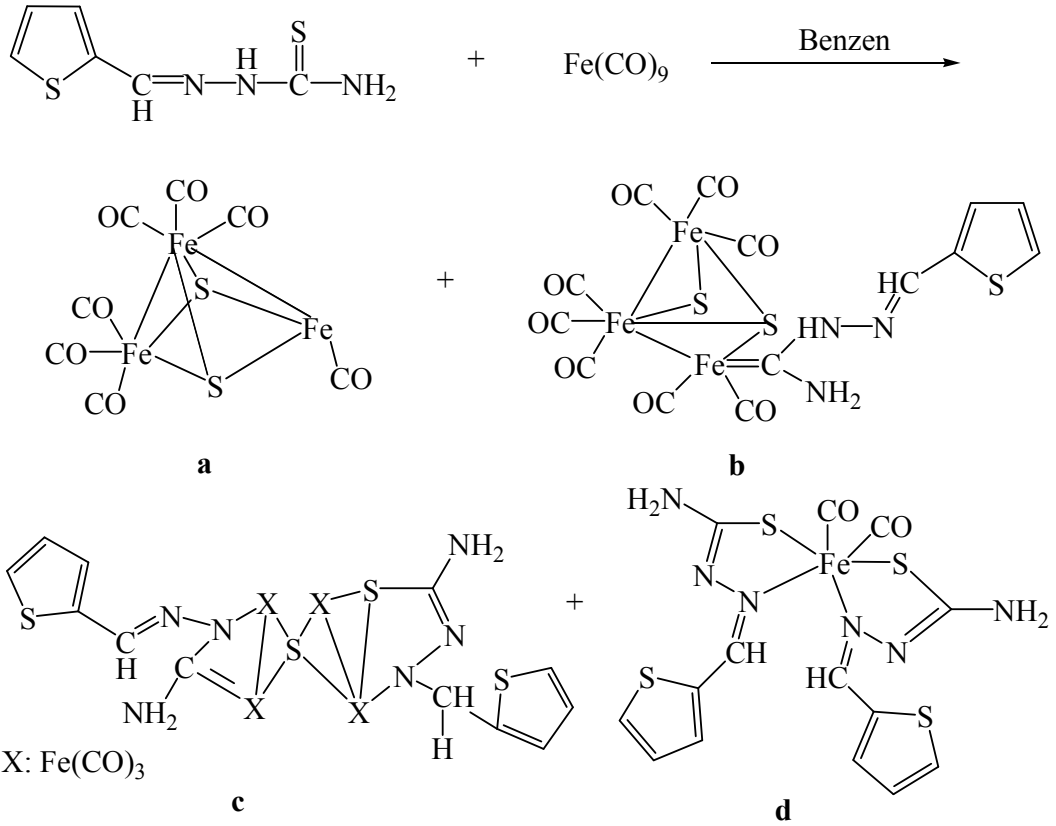
Krom(III) orta konsantrasyon da insan sağlığı için gereklidir çünkü besinlerle insülin düzeyi arasında bağlantı kurar. Az rastlanan komplekslerden biri üç değerlikli kromla, kükürt-azot ligandlarının yaptığı komplekstir. Sonowane vd. (1994) 2-ketobütrik asit tiyosemikarbazonun Cr(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Kompleksin yapısı aydınlatıldığında ligandın *tiyol-tiyon* tautomerik formda bulunduğunu ve üç dişli yapıda oktehdral geometriye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Mahmoud vd. (2008) izatin tiyosemikarbazonları sentezleyerek farklı pH'larda Cr(III) ve Cr(IV) metalleri ile ligandın yapısındaki oksijen, azot ve kükürt atomları üzerinden üç dişli şelatlar sentezlemişlerdir.

#### **2.4.2. Fe(III) kompleksleri**

Tiyosemikarbazon ligantlarının demir metalleri ile oluşturdukları komplekslerin geniş biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Tiyosemikarbazonların özellikle demir(III) komplekslerinin sitotoksitite ve antitümör aktivitelerinin olduğu ileri sürülmüştür (Tojal vd. 2002).

Hong v.d (2004) tiyofen-2-karboksialdehit tiyosemikarbazondan orijinal mono-, tri- ve tetra- demir karbonil komplekslerini sentezlemişlerdir.

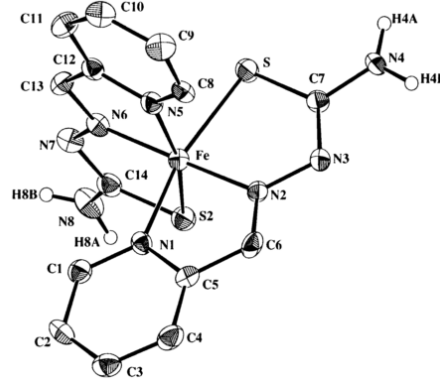


**Şekil 2.4.2.1.** Tiyofen-2-karboksialdehit tiyosemikarbazonun mono-, tri- ve tetrademir karbonil kompleksleri

Tiyosemikarbazon ligandı (a) N, S donör grupları ile iki dişli ligant gibi davranırken elde edilen demir kompleksleri farklı geometrik yapıya sahiptir. Fe-Fe demir iyonları köprüler oluşturarak kare piramidal yapıda kompleksler verirler (b). C=S çift bağı aktivasyona uğrar ve demir iyonları karbon ile köprü oluşturarak çift kelebek küme yapısında kompleksler sentezlenir (c). C=S çift bağı aktivasyona uğrar ve Fe-Fe demir iyonları N, = C atomları ile köprü oluştururlar (d). Oktahedral yapıda kompleksler elde edilir (Hong v.d, 2004).

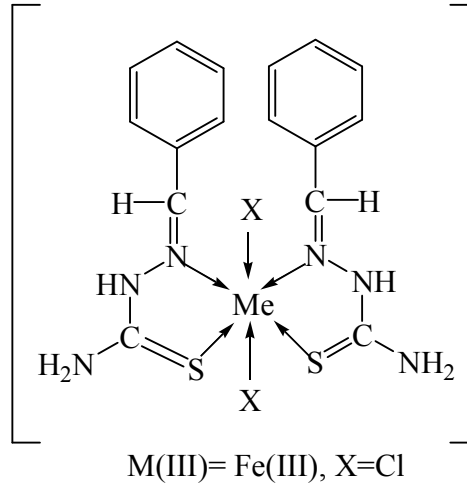
Tojal vd. (2002) piridin-2-karbaldehit ve tiyosemikarbazitten etanollü ortamda geri soğutucu eşliğinde karıştırılmasıyla piridin-2-karbaldehit tiyosemikarbazonu sentezlemişlerdir. Daha sonra bu liganta alkolde çözülmüş  $\text{FeCl}_3$  ekleyerek düşük ısıda karıştırılmasıyla %83 verimle piridin-2-karbaldehit tiyosemikarbazonunun demir kompleksini oluşturmuşlardır. Oluşan kompleksin yapısı aydınlatıldığında ise oktahedral yapıya sahip olduğu ispatlanmıştır. Demir iyonlarını azot ve liganta ait kükürt atomları çevrelediği ve trans konumunda N(2) ve N(6) ya yerleştiği

bildirilmiştir. Piridin-2-karbaldehit tiyosemikarbazonunun kompleks oluşumunda *E* konformasyonunda olduğu düşünülmektedir.



**Şekil 2.4.2.2.**  $[Fe(C_7H_7N_4S)_2]$  moleküler yapısının perspektif görünümü

Refat vd. (2009) 4-asetilpiridin tiyosemikarbazitlerden  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  komplekslerini sentezlemişlerdir.



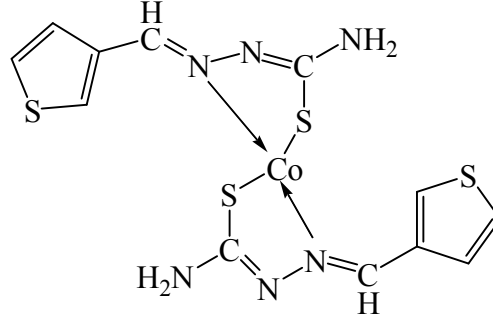
**Şekil 2.4.2.3.** 4-asetilpiridin tiyosemikarbazitlerin  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  kompleks yapısı

Kompleksleşme esnasında ligandın C=N azometin ve C=S gruplarının elektron çiftleri aracılığıyla metallerle nötral iki dişli koordine olmaktadır ve oluşan kompleksler oktahedral yapıdadır.

### 2.4.3. Co(II) ve Co(III) kompleksleri

Alomar vd. (2009) 3-tiyofenaldehit tiyosemikarbazonun etanollü ortamda tiyosemikarbazona  $Co_2Cl_2 \cdot 6H_2O$  ya da  $CoBr_2$  ekleyerek 24 saat geri soğutucu altında

ıstılmasıyla bozuk tetrahedral yapıda kobalt(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu kompleksleşmede ligandın azometin azot ve kükürt atomu aracılığıyla metallerle koordine olduğunu bildirmişlerdir.



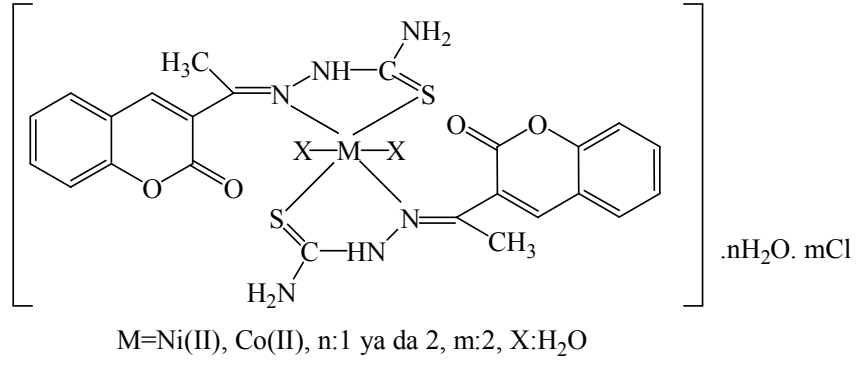
**Şekil 2.4.3.1.** 3-tiyofenaldehit tiyosemikarbazonun Co kompleks yapısı

Kompleksin yapısı aydınlatıldığında ligandın deprotonlanmış *tiyol* tautomerinde bulunduğu ve bozuk tetrahedral yapısının nerdeyse kare düzlemsel olduğu anlaşılmıştır.

Prathima vd. (2011) yaptıkları bir çalışmada sıcak etanolde çözünmüş benziloksilbenzaldehit-4-fenil-3-tiyosemikarbazonu  $\text{Co}_2\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ile reaksiyona sokarak oktahedral geometriye sahip kompleksler sentezlemişlerdir.

Sau vd. (2004) 5-metil-3-formil pirazol-3-hekzametileniminil tiyosemikarbazonun kobalt komplekslerini sentezlemişlerdir. Kompleksin yapısı aydınlatıldığında pirazol halkasında ki azot, azometin azot ve kükürt üzerinden N, N, S üç dişli negatif anyon olarak davranan ligandın Co(III) metal iyonu ile altı elemanlı oktahedral yapıda şelatlar oluşturduğu gözlemlenmiştir.

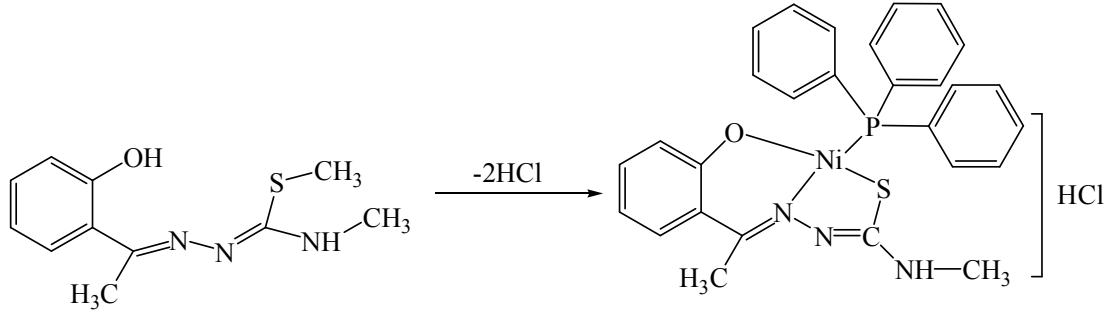
Refat vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada kumarin-3-il tiyosemikarbazonları  $\text{Co}_2\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ve  $\text{Ni}_2\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ile etonollü ortamda 1 saat geri soğutucu altında ısıtarak metal kompleksler sentezlemişlerdir. Kumarin-3-il tiyosemikarbazonların yapılarında bulunan *tiyol* kükürt ve azometin azot grupları nedeniyle metal komplekslerinde iki dişli ligand olarak koordine oldukları belirtilmiştir.



**Şekil 2.4.3.2.** Kumarin-3-il tiyosemikarbazonun kobalt ve nikel kompleks yapısı

#### 2.4.4. Ni(II) kompleksleri

Tiyosemikarbazon ligantları ile Ni(II) nikel tuzlarının etkileşimleri reaksiyona giren ligandın yapısına göre değişkenlik sergilemektedir. Güveli vd. (2011) yaptıkları bir çalışmada 2-hidroksiasetofenon tiyosemikarbazonun ONS ve ONN donör grupları ile nikel(II)-trifenilfosfinin komplekslerini sentezlemişlerdir.

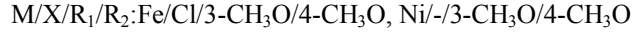
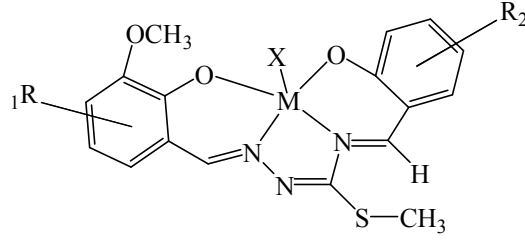


**Şekil 2.4.4.1.** 2-hidroksiasetofenon tiyosemikarbazonun nikel(II)-trifenilfosfinin kompleks yapısı

Kompleksleşmenin azometin azot, fenolat oksijen ve kükürt atomları üzerinden trifenilfosfinle ligant oluşturmasıyla gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Bal vd. (2007) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-diariliden-*S*-metil-tiyosemikarbazonun NiCl<sub>2</sub> komplekslerini sentezlemişlerdir. Metal komplekslerinde ONNS atomlarının varlığı ligandın çok dişli olarak koordine olduğu göstermektedirler.





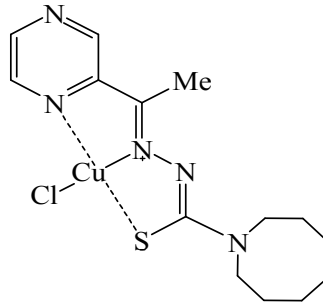
**Şekil 2.4.4.2.**  $N^1, N^4$ -diariliden-*S*-metil-tiyosemikarbazonun nikel kompleks yapısı

Wang vd. (2009) 6-hidroksi kromen-3-karbaldehit tiyosemikarbazonun nikel(II)nitrat ile komplekslerini sentezlemişlerdir. Tiyosemikarbazon ligandının metallerle üç dişli yapıda koordine olduğunu ve beş elemanlı şelatlar oluşturduğunu bildirmişlerdir.

#### 2.4.5. Cu(II) kompleksleri

Bakır komplekslerinin teknolojide ve çoğu önemli alanda son zamanlarda koordinasyon ve elektrokimyası büyük ilgi görmektedir. En çok da bakır kompleksleri teknolojik ve biyolojik olarak katalitik proseslerde kullanılmaktadır. Çünkü bakır kompleksleri düşük oksidasyon basamaklarına sahiptir. Nikel kompleksleriyle benzer faaliyetler gösterse de bakır komplekslerinin daha aktif olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Liberta vd. 1992).

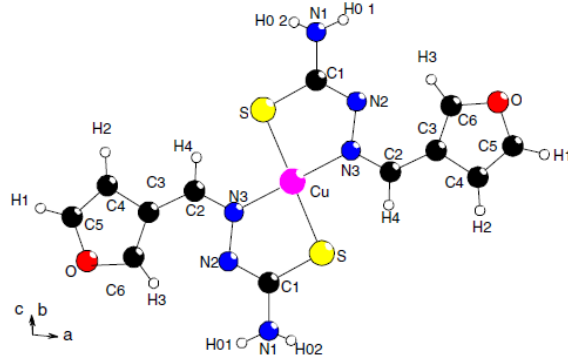
Liberta (1992) süsbitüe tiyosemikarbazonların metal komplekslerinin inhibitör etkisini incelemek için yaptıkları bir çalışmada heterosiklik tiyosemikarbazonların N,N,S üzerinden anyonik üç dişli ligant olarak bakır ve demir metalleriyle koordine olduğunu bildirmişlerdir.



**Şekil 2.4.5.1.** Heterosiklik tiyosemikarbazonların bakır komplekslerinin yapısı

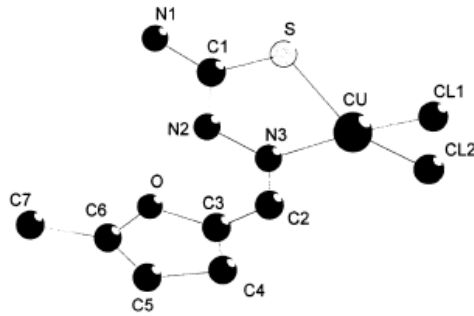
Joud vd. (2005) 3-furaldehit tiyosemikarbazonun  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  komplekslerini sentezlemişlerdir. Ligandın serbest halde *trans* konfigürasyonunda bulunduğunu

kompleks oluşumunda ise *cis* konfigürasyonunda olduğu ve kompleksleşmenin C<sub>1</sub>-N<sub>2</sub> bağı etrafında 180<sup>0</sup> dönüşü ile gerçekleştiği belirtilmiştir.



**Şekil 2.4.5.2.** 3-furaldehit tiyosemikarbazonun bakır kompleksinin perspektif görünümü

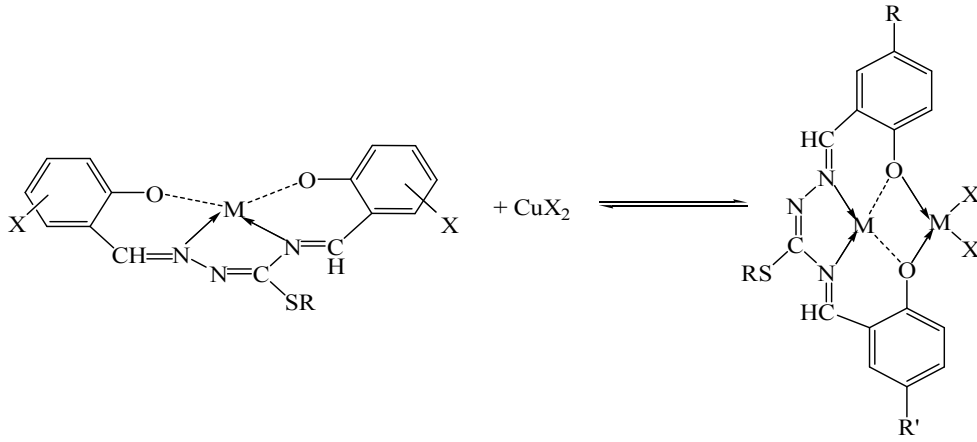
Aynı araştırmacılar 2001 yılında yaptıkları çalışmada, 5-metil-2-furaldehit tiyosemikarbazonun CuCl<sub>2</sub> komplekslerini sentezlemişlerdir. Buna göre kompleksleşme esnasında ligant iki dişli davranır. Metal iyonları azometin azot N(3) ve tiyolat kükürt atomuna saldırırken üçüncü ve dördüncü koordinasyon yerleri Cl(1) ve Cl(2) atomları tarafından işgal edilir. komplekslerin tetrahedral ve kare düzlemsel yapılarının beraber bulunduğu karmaşık bir konfigürasyona sahip oldukları bildirilmiştir.



**Şekil 2.4.5.3.** 5-metil-2-furaldehit tiyosemikarbazonun CuCl<sub>2</sub> kompleksinin molekül yapısı

Mercimek ve Özcan (1990) Cu(II) klorürün salisilaldehit-S-metil tiyosemikarbazonlar ile reaksiyonundan kükürt atomlarının koordinasyona katılmadığı, kare düzlem kompleksleri sentezlemişlerdir. Komplekslerin yapılarını aydınlattıklarında fenolik oksijen atomu, hidrazinik azot atomu ve terminal azot

atomu tarafından yapıda bulunan koordinasyon yerlerinden üçü işgal edilirken dördüncü yer karşı iyon tarafından tutulmuştur.

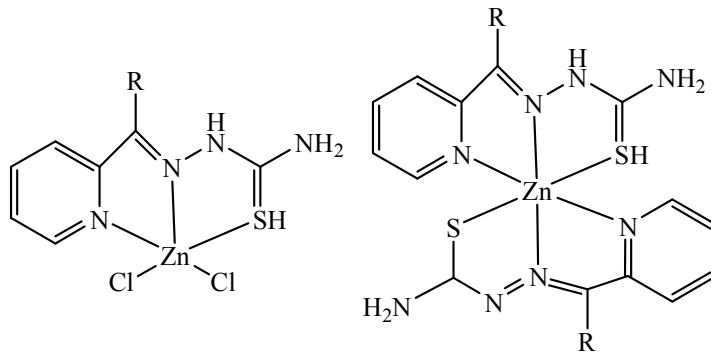


Şekil 2.4.5.4. Salisilaldehit-S-metil tiyosemikarbazonun bakır kompleks yapısı

#### 2.4.6. Zn(II) kompleksleri

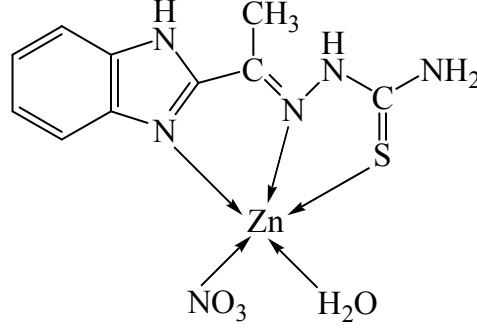
Çinko çeşitli biyolojik sistemlerde önemli rol oynar ve hayati bir bileşendir. Önemli bir kofaktördür ve hücre metabolizmasında düzenleyici iyon olabilir. Tiyosemikarbazonların Zn(II) ile yaptıkları kompleksler özellikle antimikrobiyal aktivite gösterirler. Metal komplekslerinde hidrojen bağı kurma yeteneği ligantların antimikrobiyal aktivitesini belirlemektedir (Kovala-Demertzi vd. 2006).

Demertzi vd. (2006) etanollü ortamında pridin-2-karbaldehit tiyosemikarbazon ve (1-*E*)-1-pridin-2-iletan-1-on tiyosemikarbazonu çinko klorür ile geri çeviren soğutucu altında ısıtarak kare piramidal ve oktahedral geometriye sahip metal kompleksleri sentezlemişlerdir.



Şekil 2.4.6.1. Tiyosemikarbazonun çinko klorür kompleks yapıları

Güney (2008) yaptığı bir çalışmada geri soğutucu altında ısıtarak [1-1(H-benzoimidazol-2-il)-etanone tiyosemikarbazon]'un Zn(II) kompleksini sentezlemiştir. Kompleksin çevresel koordinasyon geometrisi trigonal bipiramit ile kare piramit arasında bir geçiş geometrisinde olduğu tespit edilmiştir. IR spektumuna bakıldığında oluşan kompleksin kompleksleşme sırasında nötral ligant olarak koordine olduğu tespit edilmiştir.



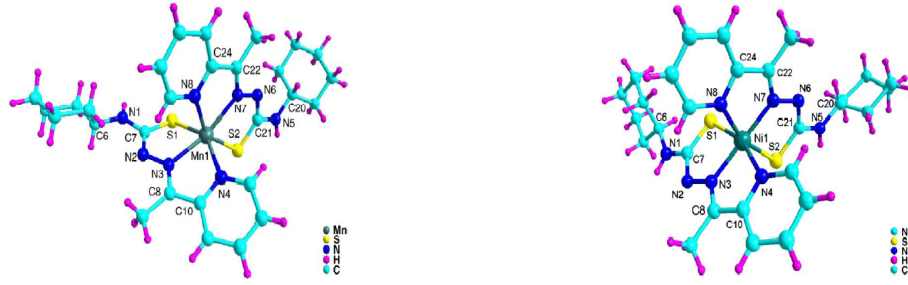
**Şekil 2.4.6.2.** [1-1(H-benzoimidazol-2-il)-etanone tiyosemikarbazon] çinko kompleks yapısı

## 2.5. Tiyosemikarbazonların Ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Aktiviteleri

Tiyosemikarbazonlar kanserli hücrelere karşı sitotoksik (hücre öldürücü) ve bakteriyostatik (bakteri oluşumunu durdurucu) etkileri keşfedildiğinden bu yana üzerinde en çok çalışılan bileşiklerdendir. Tiyosemikarbazonların biyolojik aktiviteleri (kanser, antimikrobiyal, antimataryal, antifungal, antitümoral, antitoksikan) çoğu zaman yapılarındaki süstitüentlere bağlıdır. Tiyosemikarbazonlarının yapısındaki küçük değişimler biyolojik aktivitede önemli değişikliğe yol açabilir. Sentezlenen *N*(4)-süstitüe tiyosemikarbazonlarda terminal azot atomunda hacimli bir grubun bulunması biyolojik aktiviteyi önemli ölçüde artırır. Ancak tiyosemikarbazonların biyolojik özellikleri, spesifik metal iyonları ile oluşan şelatların biyolojik aktiviteyi arttırmasından dolayı metal iyon koordinasyonu ile ilgilidir ve değişkenlik gösterir. Hücreye moleküllerin giriş oranını kontrol eden lipofiliklik koordinasyonla modifiye edilir. Bu yüzden metal kompleksleri liganttan daha aktif olabilir.

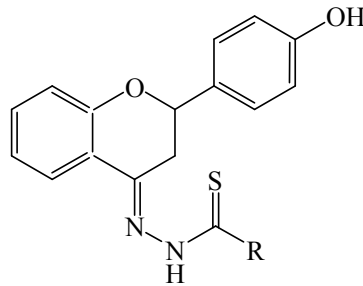
Li vd. (2010) yaptıkları bir çalışmada 2-asetilpiridin *N*(4)-sikloheksil tiyosemikarbazonlar ve bunların Mn(II) ve Ni(II) komplekslerini sentezlemişlerdir.

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyal ve antikanser lösemili hücre üzerinde test edilmiştir. Heterosiklik süstitüe tiyosemikarbazonların ve bunların metal komplekslerinin NNS üç dişli sisteminden dolayı özellikle tümörlü hücreler üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sentezlenen bileşiklerden bazılarının K562 lösemili hücrelerin büyümesini inhibe ettikleri görülmüştür. Ayrıca metallerle kompleks oluşumu sonucunda bu bileşiklerin antitümör aktivitesi üzerinde sinerjik bir etkisi olduğu açıkça gözlemlenmektedir. Bu komplekslerin antitümör aktivitesinin yüksek olması lipofilikle alakalı olabilir. Çünkü bu bileşikler hücreye kolayca girebilmektedir. Aynı zamanda bu veriler sitotoksik ajan olarak liganın aktivasyonu için metal kompleks oluşumunun bir araç olduğunu doğrulamaktadır.



**Şekil 2.5.1.** 2-asetilpiridin *N*(4)-sikloheksil tiyosemikarbazon liganının Mn(II) ve Ni(II) komplekslerinin atom numaralandırması ve bağ uzunlukları

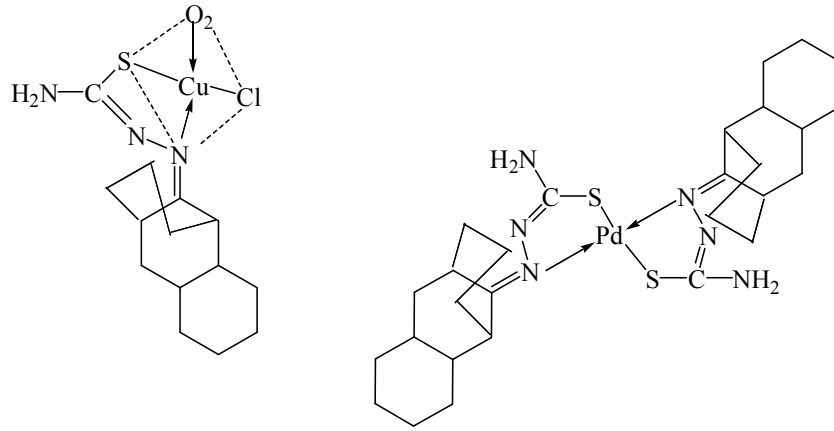
Hu vd. (2010), yaptıkları bir çalışmada standart bir metot kullanarak liquiritigenin tiyosemikarbazonlarının K562, DU-145, SGC-7901, HCT-116 tümörlü hücrelere karşı *in vitro* antitümör aktivitelerini incelemiştir. Farmakolojik sonuçlar bileşiklerden çoğunun K562 ve DU-145 hücreleri için seçici sitotoksik aktivite gösterdiklerini belirtmektedir. Liquiritigenin yapısındaki 4 pozisyonuna bir tiyosemikarbazon grubunun girmesiyle sitotoksik aktivite artmaktadır.



**Şekil 2.5.2.** Liquiritigenin tiyosemikarbazonun genel yapısı

Tiyosemikarbazonların Cu(II) komplekslerinin serbest liganlarla karşılaştırıldığında artan lipofiliklikten dolayı antikanser veya antimikrobiyal ajan olarak liganlardan daha etkili olduğu görülmüştür. N<sup>4</sup> susbtitüe tiyosemikarbazonların Cu(II) kompleksleri üzerine yapılan spektral ve yapısal çalışmalarda bileşiklerin liganta, sentezde kullanılan tuza ve sentez yöntemine bağlı olarak bileşiklerin çeşitli moleküler geometrilere sahip oldukları görülmektedir. Terminal azot atomunun süsbtitüsyonu da koordinasyonu ve biyolojik özellikleri etkileyebilmektedir. C<sup>2</sup> de farklı grupların bulunması hücrede absorpsiyonu artırmak için bileşiklerin lipofilik-hidrofilik karakterini değiştirebilmektedir (Rosu vd. 2010).

Bu konuda yapılan bir çalışmada Rosu vd. (2010) 2-hidroksi-8-R-trisiklo[7.3.1.0.<sup>2,7</sup>]tridekan-13-on tiyosemikarbazon ile Cu(II) ve Pd(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sonuç olarak Cu(II) komplekslerinin bazılarının yüksek konsantrasyonlarda antiproliferatif etkileri olduğunu saptamışlardır.

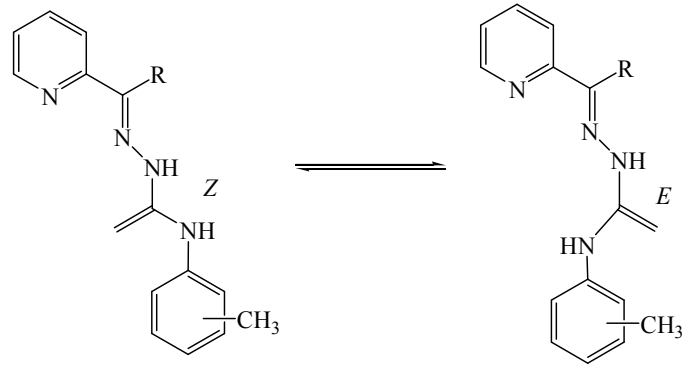


**Şekil 2.5.3.** 2-hidroksi-8-R-trisiklo[7.3.1.0.<sup>2,7</sup>]tridekan-13-on tiyosemikarbazonların Cu(II) ve Pd(II) kompleks yapıları

Tiyosemikarbazonların metal komplekslerinin antibakteriyal aktiviteleri serbest liganlarla karşılaştırıldığında önemli bir aktivite göstermezken komplekslerin uygun deneysel şartlarda bazı mikroorganizmalara karşı güçlü aktivite gösterdiğini belirtmektedirler. Bu, tüm şelat halkası üzerindeki elektron delokalizasyonu ve donör grup ile pozitif yükün paylaşılmasından dolayı şelatlaşmanın metal iyonunun polaritesini azaltmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca komplekslerde SO<sub>4</sub>, NO<sub>3</sub>, SCN, CH<sub>3</sub>CO gruplarının varlığı antibakteriyal aktiviteyi etkilemektedir. SCN

grubunun varlığı bileşiklerin bakteri türlerine karşı *in vitro* (*S. Aureus*, *E. Coli* ATCC 10536, *K. Pneumoniae* ATCC 100131, *C. Albicans* ATCC 10231) antibakteriyal aktivitelerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Rosu vd. 2010).

Mendes vd. (2007) 2-formil ve 2-asetilpiridin $N(4)$ -tolil tiyosemikarbazonlarla Cu (II) kompleksini litaretürde belirtilen genel bir metotla (eşmolar miktarda metal ve ligantın etanollü çözeltisi ile geri soğutucu altında ısıtarak) sentezlemişlerdir. Araştırmacılar aynı çalışmada tiyosemikarbazonların ve Cu(II) komplekslerinin *S. Typhimurium*'un büyümesine ve *C. Albicans* bakterisine karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Tiyosemikarbazonların ve komplekslerinin çeşitli konsantrasyonlarda bu türlere karşı aktif olduklarını saptamışlardır. Ancak serbest tiyosemikarbazonların daha aktif oldukları görülmüştür. Deneyler sırasında kompleksteki ligantın katı yapısının biyolojik hedefle etkileşimini kolaylaştırabildiği ve bundan dolayı metal komplekslerinin, ligantın aktivasyonu için bir araç olduğu görülmüştür. Cu(II) tuzlarının antimikrobiyal ajan olmalarının yanı sıra metal ve ligand arasında sinerjik etki meydana gelmesi de mümkündür. Elde edilen sonuçlar serbest  $N(4)$ -tolil tiyosemikarbazonların ve Cu(II) komplekslerinin ilaç olarak geliştirilebileceğini göstermektedir.

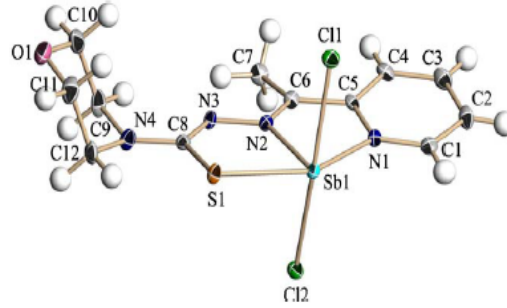


**Şekil 2.5.4.**  $N(4)$ -orto-,  $N(4)$ -meta-,  $N(4)$ -para-2-formil ve 2-asetilpiridin $N(4)$ -tolil tiyosemikarbazonlar,  $E$  ve  $Z$  konfigürasyonu

Geçiş metalleri ve geçiş metali olmayan komplekslerle çok dişli 2-asetilpiridin tiyosemikarbazonların antimikrobiyal yapıları incelendiğinde yapı faktörünün (merkezde bulunan metal iyonuna ligantın güçlü şekilde bağlanması) antimikrobiyal aktiviteyi önemli ölçüde etkilediği çeşitli çalışmalarda görülmüştür. Ni (II) komplekslerinin yapı aktivite ilişkisi incelendiğinde ligant-yer değiştirme yeteneği önemli ölçüde etkili olmaktadır. Çünkü bu kompleksler üç dişli bir ligant ve tek dişli

bir liganta sahip olan kararsız bir dört koordine yapı meydana gelirken çeşitli bakteri türlerine karşı seçici ve etkili aktivite göstermektedirler. Aksine Zn(II) komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerine merkezdeki metal iyonunun geometrisinden daha çok  $^4N$  iskeleti daha çok etkilemektedir. 15. gruptaki geçiş metali olmayan bizmut metalinin biyoaktivitesi saptandıktan sonra antimon üzerine çalışmalar yapılmıştır.

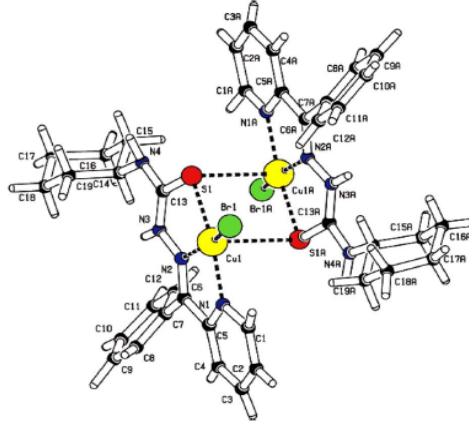
Bu konudaki çalışmalardan birinde Kasuga v.d (2006) orijinal tiyosemikarbazonların Sb(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen komplekslerden bazılarının Gram pozitif (*Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus*) ve Gram negatif (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) bakterilerine, bazı mayalara ve bazı küflere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri saptanmıştır.



**Şekil 2.5.5.** 2-asetilpiridin tiyosemikarbazonun antimon kompleks yapısı

Joseph vd. (2004) yılında aynı genel sentez metodunu kullanarak 2-benzoilpiridin N(4) sikloheksil tiyosemikarbazonunun Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen komplekslerin Gram-pozitif ve Gram-negatif olmak üzere bazı bakterilere karşı antibakteriyal aktivite gösterdiğini saptamışlardır.

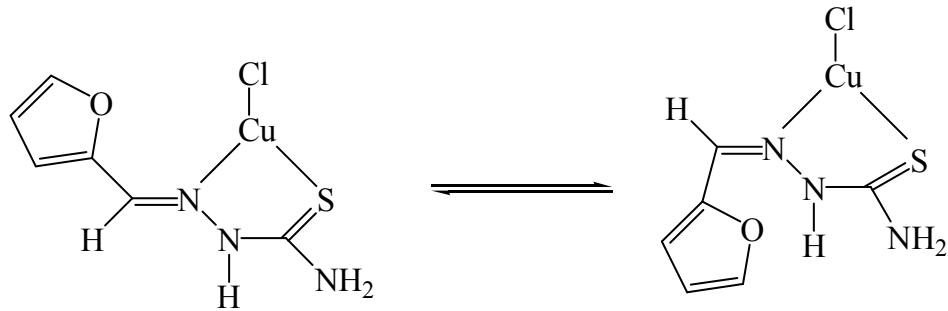




**Şekil 2.5.6.** Tiyosemikarbazonunun bakır kompleks yapısı

Rodriguez-Argüelles (2005) standart metotla sentezlenen imidazol-2-karbaldehit, pirol-2-karbaldehit ve indol-3-karbaldehit bileşiklerinin tiyosemikarbazonlarının Cu(II) komplekslerinin tipik küf, maya ve bakterilere (Gram (+) ve Gram (-)) karşı antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiştir.

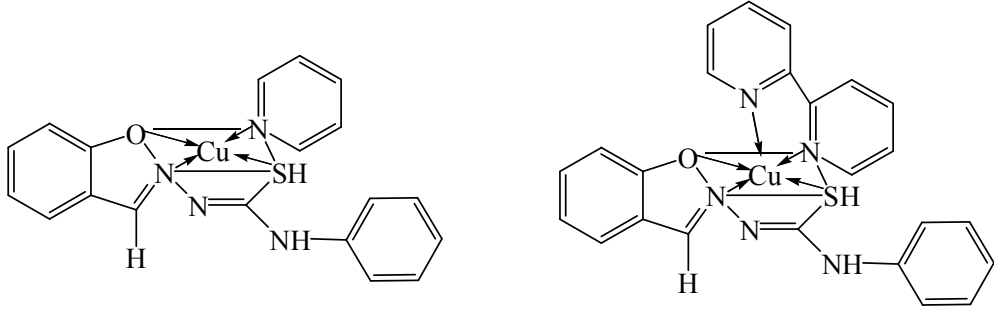
Bazı bakır şelatlarının benzer ligantlarından daha güçlü inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur. Özellikle pirol türevi komplekslerin  $[Cu(HL^2)_2]$  çeşitli konsantrasyonlarda mantarlar ve tüm bakteri türlerinin büyümesini inhibe eden geniş bir aktivite spektrumu sergilemektedir. Bunun aksine imidazol ve indol şelatları sırasıyla mantar ve Gram pozitif bakterilerine karşı seçici etki göstermişlerdir.



**Şekil 2.5.7.** Tiyosemikarbazonunun bakır kompleksinin izomerik geometrik yapıları

Bindu vd. (1999) piridin, piperidin,  $\beta/\gamma$ , 1,10-fenantrolin, 2,2'-bipiridin gibi heterosiklik halkalar taşıyan salisilaldehit *N*(4)-feniltiyosemikarbazon ile Cu(II)-asetatın reaksiyonundan heterosiklik bakır komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu komplekslerin insanlarda hastalık yapıcı bakterilere (*S.typhi*,

*S.dysentaria*, *Staphylococcus*, *Photobacterium*, ve *S.aureus*) ve bitkilerde bulunan mantarlara karşı aktiviteleri incelenmiştir.

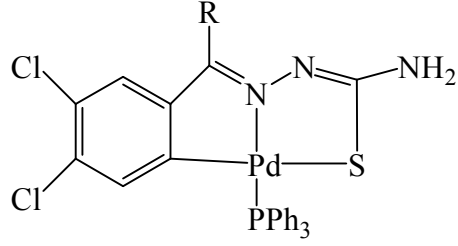


**Şekil 2.5.8.** Salisilaldehit *N*(4)-feniltiyosemikarbazon bakır kompleks yapıları

Tiyosemikarbazonların bu bakteri ve mantar türlerine karşı çok aktif oldukları ancak Cu(II) komplekslerinin koordinasyon sayısının dörtten beşe yükselmesi durumunda yağ çözünürlüğünün artmasıyla antimikrobiyal aktivitenin arttığı düşünülmüştür.

Hastalık yapıcı bir grup parazit olan, plazmodiumların, anofel sivrisineklerinin dişileri ile insanlara bulaşan, ateşli bir hastalık olan sıtmanın en bariz belirtisi olan, titremeye yükselen ateş plazmodiumun çeşidine göre değişik safhalarda olur. Teşhisi kolay, tedâvisi ve korunması mümkün olan sıtma hastalığı çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Tiyosemikarbazonların *Plasmodium falciparum* türlerine karşı antiplazmodial (antimalaryal) aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Ribonükleotit redüktaz gibi enzimlere bağlanan metaller vasıtasıyla sıtma parazitinin büyümesini inhibe edilebilmektedir. Aynı zamanda kompleksler protaz katalitik açıdan endojenöz (organizmada üretilen) metallerinin doğal inhibitör etkilerini arttırabilen sistein protazları inhibe edebilmektedirler. Bir diğer mümkün olabilecek mekanizma ise elektrofilik merkezlere (*tiyon* ya da imin karbonu) aktif sistein tiyolün (tiyolat formunda) nükleofilik saldırıyla olabilmektedir. Bütün bu mekanizmalar sayesinde parazitin ev sahibi hemoglobinler üzerindeki etkinliği azalmaktadır.

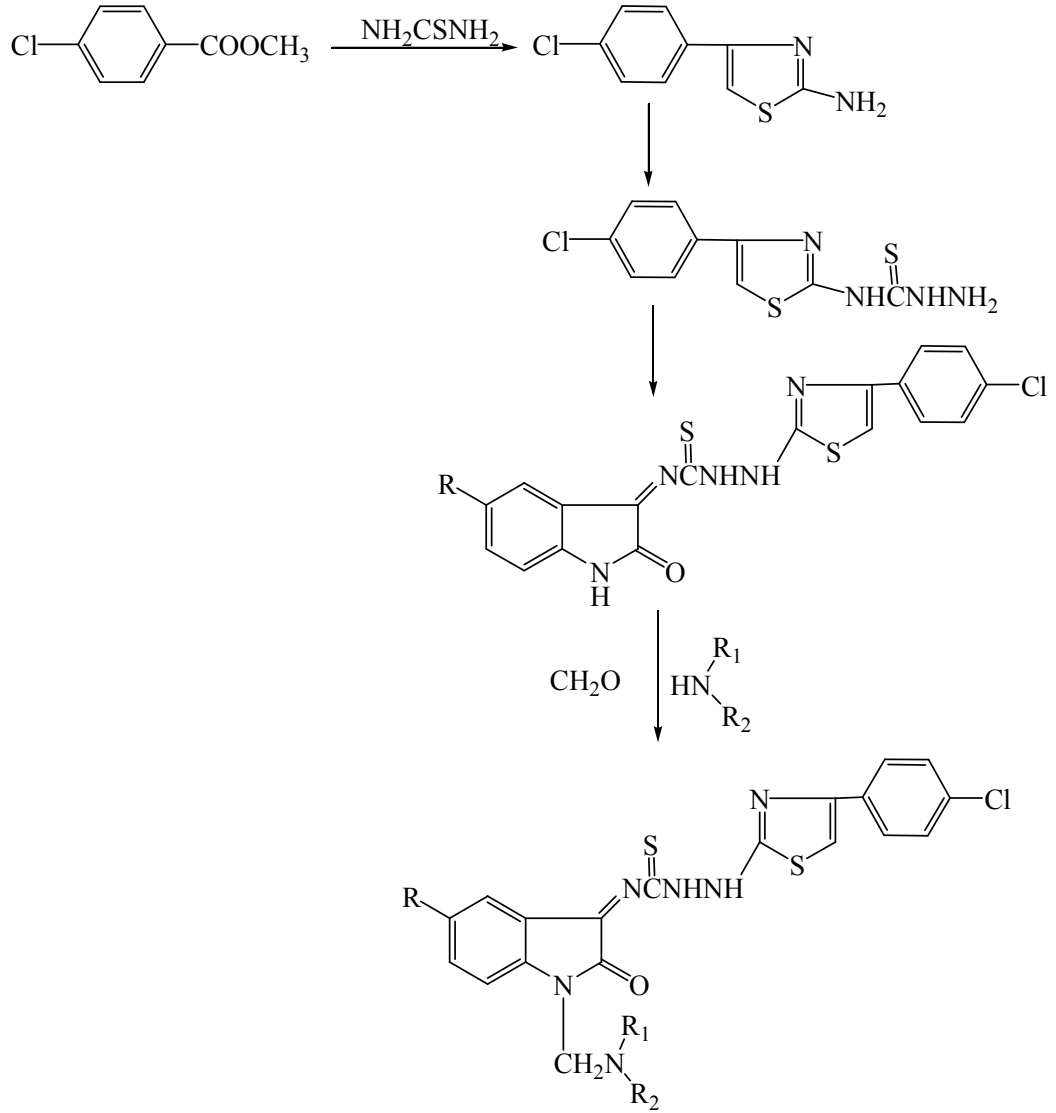
Antiplazmodial (antimalaryal) aktiviteye sahip bileşikler elde etmek amacıyla yapılan bir çalışmada Chellan v.d (2010) 3,4-dikloroasetofenon tiyosemikarbazon ve 3,4-dikloropropiyo fenol tiyosemikarbazon bileşiklerini bilinen bir metot kullanarak sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiklerin Pd(II) komplekslerini elde etmişlerdir.



**Şekil 2.5.9.** 3,4-dikloroasetofenon tiyosemikarbazon ve 3,4-dikloropropiyo fenol tiyosemikarbazon Pd(II) kompleks yapısı

Sentezlenen bu Pd(II) kompleksleri iki *Plasmodium falciparum* 3D7 (klorokin duyarlı, antimalaryal ilaç) ve K1(klorokin ve primetamin dirençli) türleri için biyoorganometalik antimalaryal ajan olarak değerlendirilmiştir. Araştırmacılar komplekslerinden bazılarının parazitin büyümesini inhibe ettiklerini ve serbest ligandan daha aktif olduklarını saptamışlardır.

Pandeya vd. (1999) yaptıkları bir çalışmada izatin-3-{1'-[4''-(p-klorofenil)tiyazol-2''-il]tiyosemikarbazon} sentezlemişlerdir.



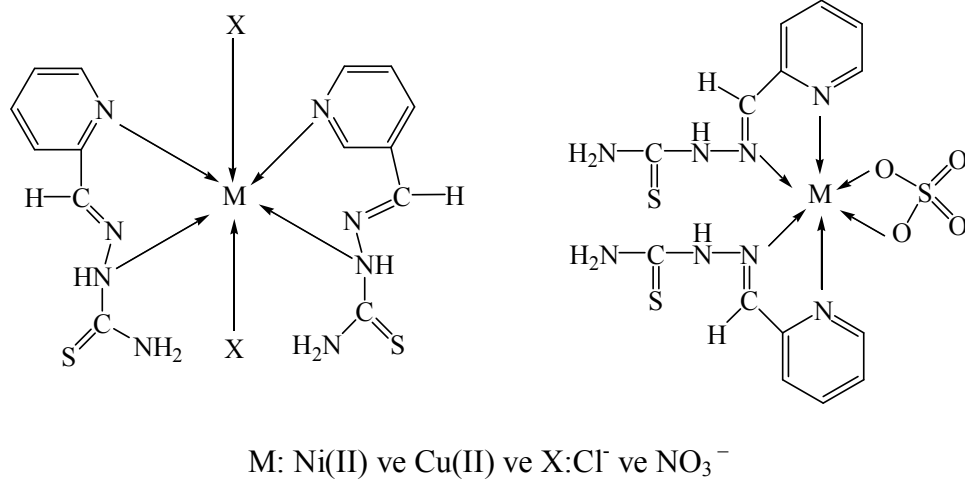
**Şekil 2.5.10.** izatin-3-{1'-[4''-(p-klorofenil)tiyazol-2''-il]tiyosemikarbazon sentez mekanizması

Sentezlenen tüm bileşikler antifungal aktivite göstermişlerdir. Ayrıca bu bileşiklerden bazıları oldukça güçlü antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Aynı zamanda bileşiklerin insanlardaki MT-4 hücrelerinde HIV-1 replikasyonu üzerindeki inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir. Ancak sentezlenen bileşiklerden hiç biri toksite eşik değerlerinin altındaki bir konsantrasyonda anti HIV aktivite göstermemişlerdir.

Nikel bitkilerde ve hayvanlarda çok düşük dozlarda bile toksisite gösteren çok toksik bir metaldir. Nikelin taşınması ATP gerektirir ve nikelin toksikliği Mg(II) konsantrasyonunun artmasıyla önlenir.

Bakır insanların sinir sisteminin ve kardiyovasküler sisteminin aynı zamanda deri, kemik, bağışıklık gibi sistemlerin büyümesinde ve gelişmesinde hayati bir rol oynar.

Bu metallerin kompleksleri üzerine yapılan bir çalışmada 2-piridinkarboksialdehit tiyosemikarbazon türevlerinin nikel ve bakır kompleksleri sentezlenmiştir.



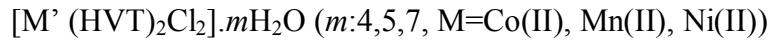
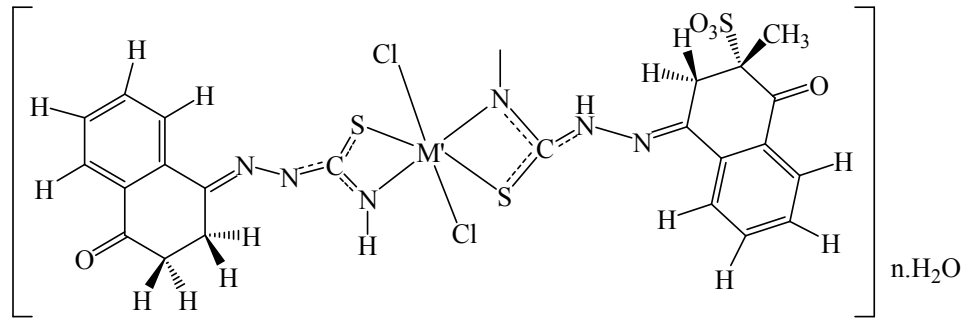
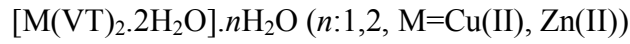
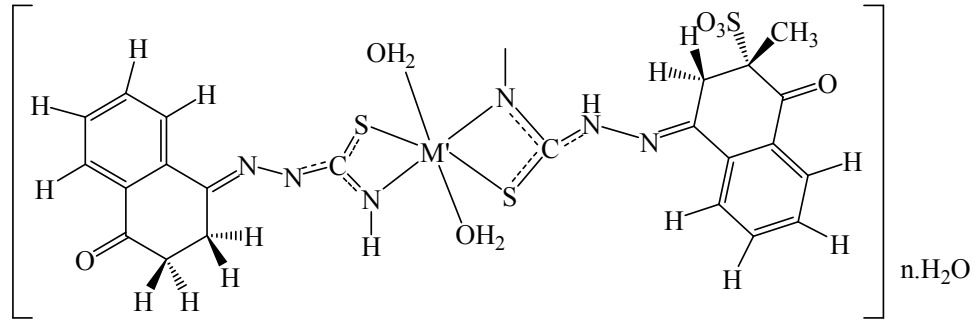
**Şekil 2.5.11.** 2-piridinkarboksialdehit tiyosemikarbazon türevlerinin nikel ve bakır kompleks yapıları

Çalışma kapsamında sentezlenen bu komplekslerin bakteri ve mantarlara karşı *in vitro* antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir. Sonuçlara bakıldığında ise ligantların mantarlara karşı komplekslerden daha yüksek fungitoksik aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Diğer taraftan antibakteriyal aktivitenin ise komplekslerin ligantlardan daha etkin oldukları ortaya konulmuştur. Metal şelatının lipofilik karakterinin artmasıyla ve bakteriyal membranların lipoit tabakasında kalıcılığın artmasıyla biyolojik aktivitenin arttığı düşünülmüştür. Bileşiklerin organizma içerisindeki konsantrasyonlarının artmasıyla inhibisyonun arttığı ve artan konsantrasyonun aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir.

Tiyosemikarbazonların antitüberkülostatik aktiviteleri ilk defa 1934'te Domagk vd. tarafından ortaya konulmuştur. Bundan sonra pek çok çalışmada bu bileşiklerin sıtma, protozoa, çiçek hastalığı ve çeşitli tümörler üzerine inhibitör aktiviteye sahip oldukları ve aynı zamanda pestisit ve fungusit olarak kullanılabildikleri yer almıştır.

Cu(II) iyonları p-asetoamidobenzaldehit tiyosemikarbazonların antitüberkülostatik aktivitelerini arttırdığının tespit edildiği bir çalışmada, Li vd. (2000) insan yaşamı

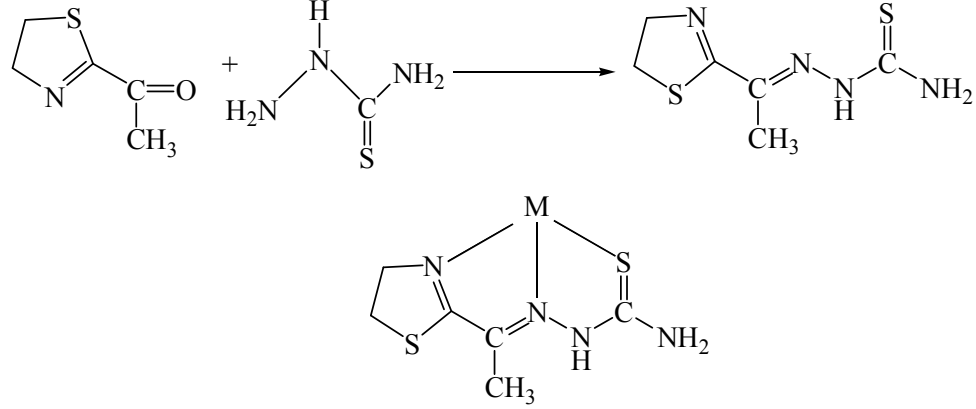
için önemli olan K<sub>3</sub> vitamini ve geçiş elementlerinin tiyosemikarbazon türevleri yeni bir ilaç sentezi için birlikte kullanılırsa yüksek biyolojik aktiviteye sahip bileşikler elde edebileceklerini düşünerek vitamin K<sub>3</sub>-tiyosemikarbazon (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O, kısaca VT) türevlerini sentezlemişlerdir. Bu amaçla VT'nin geçiş metalleriyle (Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) orijinal komplekslerini hazırlamışlardır.



**Şekil 2.5.12.** K<sub>3</sub>-tiyosemikarbazonun olası kompleks yapıları

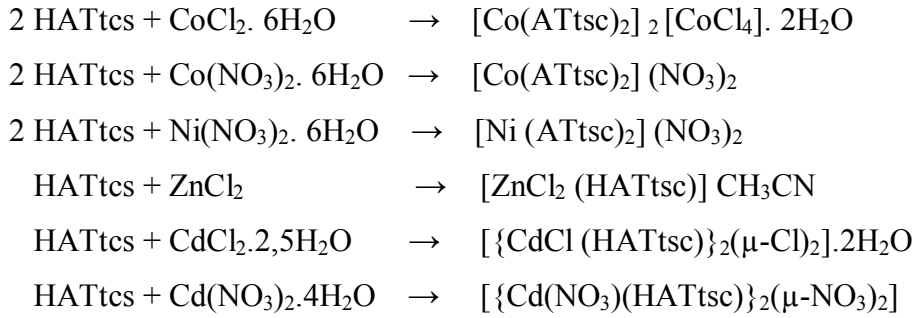
Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri referans ilaç olarak penisilin kullanılarak test edilmiştir. Penisilin gram (+) *S. aureus* bakterilerine ve *H. bacillus* bakterilerine karşı çok aktif olduğu görülmüştür. Ni(II) kompleksleri her iki gram (+) türü için aynı derecede aktifken diğer dört kompleksin penisilinden az olmakla beraber aynı derece de aktif oldukları görülmüştür. Tüm komplekslerin *E. coli* bakterilerine karşı oldukça güçlü antibakteriyal aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Sonuç olarak komplekslerin antibakteriyel aktivitelerinin ligantlardan daha yüksek olduğu ispatlanmıştır.

Vinuelas-Zahinos vd. (2011) yaptıkları bir çalışmada başlangıç maddesi olarak sentezledikleri 2-asetil-2tiyazolin (HATtsc) bileşiği ile tiyosemikarbazitlerin asetonitril ve glasiyal asetik asit varlığında reaksiyonundan tiyosemikarbazonları sentezlemişlerdir. Daha sonra bu tiyosemikarbazonlardan metal(II) tuzlarının (klorür veya nitrat) reaksiyonundan metal komplekslerini sentezlemişlerdir.



M: Ni, Zn, Cd, Co

**Şekil 2.5.13.** 2-asetil-2tiyazolin tiyosemikarbazonların metal komplekslerin yapıları



#### 2.5.14. Tiyosemikarbazon ve komplekslerinin sentez şeması

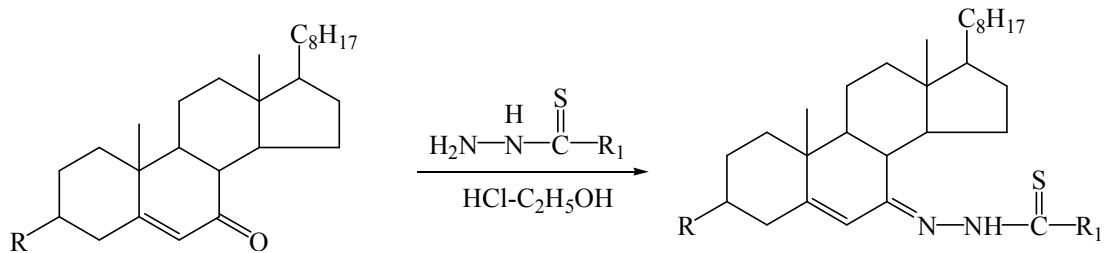
Sentezlenen tiyosemikarbazon metal komplekslerinin Gram- pozitif (*E. Faecalis*, *B. subtili*, *S. aureus*, *S. emidermidis*) ve Gram negatif (*E. coli*, *P. aeruginosa*) bakterilerine karşı biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen Ni(II) ve Co(II) kompleksleri herhangi bir biyolojik aktivite göstermezken Cd(II) komplekslerinin önemli ölçüde aktivite gösterdiği saptanmıştır.

*S. aureus*, *S. piyogenes*, *S. typhimiruim* ve *E. coli* gibi çeşitli parazitik bakteriler insanların mukozalarında oldukça önemli bir etkiye sahiptirler. Bu bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlar ev sahibi doku üzerinde yıkıcı hasarlara ve yaşamı

tehdit eden hastalıklara neden olabilmektedir. Bu bakteriyal parazitler özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayan milyonlarca bireyi etkileyen gıda zehirlenmelerine, ateşli romatizma ve ishale yol açabilmektedir.

Dünya çapında 50 milyondan daha fazla insan enfeksiyona yakalanmakta ve her yıl aşağı yukarı 110 bin insan bu sebeplerden dolayı hayatını kaybetmektedir. Amoksisilin, norfloksasin gibi ilaçlar yaygın olarak bakteriyal enfeksiyonlar için kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların pek çok yan etkileri bulunmaktadır. İlaçlara direnç ve toksisite tedavinin başarısız olmasında önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden ilgili enzim sistemine yönelen ve bunları inhibe eden yeni ilaçların geliştirilmesi hedeflenmektedir. Mevcut çalışmalar bakteriyal enfeksiyonların tedavisi için güçlü moleküllerin geliştirilmesini ve ilaçlara karşı olası bir direncin azaltılmasını hedeflemektedir. Bu konuda en çok ilgi gören bileşiklerden süstitüe tiyosemikarbazon türevleri geniş biyolojik aktivite spektrumlarından dolayı tercih edilmektedirler.

Khan vd. (2008) daha önce hiç çalışılmamış kolesterol tiyosemikarbazon türevleri üzerine yaptıkları çalışmada bileşiklerin *S. aureus*, *S. piyogenes*, *S. typhimiriim* ve *E. coli* bakterilerine karşı *in vitro* aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin tüm bakteri türlerinin büyümesini inhibe ettiklerini gözlemlemişlerdir. Yapı aktivite ilişkisine bakıldığında siklopentil ve sikloheksil amin tiyosemikarbazonların asetoksi ve kloro türevlerinin diğer türevlerden daha aktif olduğunu belirlemişlerdir.

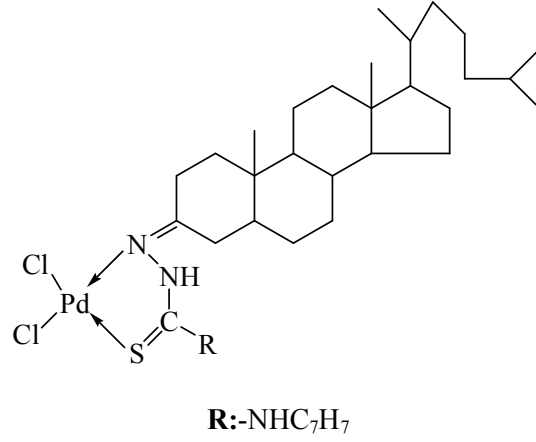


**Şekil 2.5.15.** Kolesterol tiyosemikarbazon türevleri sentez mekanizması

Khan vd. (2009) steroidlerden yola çıkarak sentezledikleri stereoidal ketonlarla süstitüe tiyosemikarbazitlerin metanollü ortamda 60 °C' de 5 saat karıştırılmasıyla yeni tiyosemikarbazonları sentezlemişler ve bunların Pd(II) komplekslerini



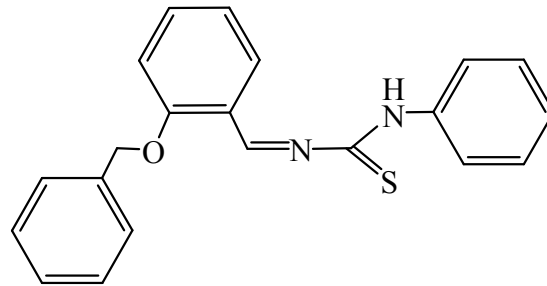
hazırlamışlardır. Komplekslerin kararlı olan *tiyon* formu üzerinden oluştuğu tahmin edilmektedir.



**Şekil 2.5.16.** Tiyosemikarbazonun Pd(II) kompleks yapısı

Sentezlenen steroidal tiyosemikarbazonlardan *o*-toluidin tiyosemikarbazon ve paladyum metal kompleksinin *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. typhimurium* ve *E.coli* bakterilerine karşı bilinen bütün tiyosemikarbazonlardan daha güçlü *in vitro* antibakteriyal aktivite gösterdiğini gözlemlemişlerdir.

Prathima vd. (2011) yaptıkları bir çalışmada 4-fenil-3-tiyosemikarbazit ile benziloksibenzaldehitin sıcak etanollü çözeltilerini çeviren soğutucu altında karıştırılarak benziloksibenzaldehit-4-fenil-3-tiyosemikarbazon bileşimini elde etmişlerdir. Daha sonra serbest ligant ile metalin (MnCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O/CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O) sıcak etanollü çözeltileri de geri soğutucu altında ısıtarak Mn ve Co komplekslerini elde etmişlerdir.

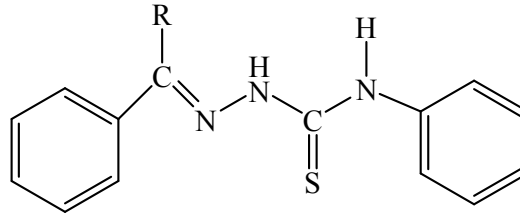


**Şekil 2.5.17.** Benziloksibenzaldehit-4-fenil-3-tiyosemikarbazon yapısı

Sentezlenen metal komplekslerinin antibakteriyal aktiviteleri farklı mikro organizmalara karşı incelendiğinde komplekslerin Gram-negatif (*E. coli* ve *K.*

*pneumoniae*) ve Gram-pozitif (*S. aureus* ve *B. subtilis*) bakterilere karşı güçlü aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

Silva vd. (2009) piridin türevli tiyosemikarbazonların galyum(III) komplekslerinin *P. aeruginosa* bakterisine karşı antibakteriyal aktivitesini incelemişlerdir. Organik ligantlarla galyumun koordinasyonu, galyumun artan lipofilikliği ve biyoyararlılığından dolayı antimikrobiyal aktivite artmaktadır. Bunun yanı sıra uygun ligantların kullanılmasıyla metal ligant sinerjisi meydana gelebilmektedir. Sonuçta sentezlenen galyum komplekslerinin *P. aeruginosa* bakterisine karşı antibakteriyal aktivite taşıdığını saptamışlardır.



**R:** H,CH<sub>3</sub> ya da fenil

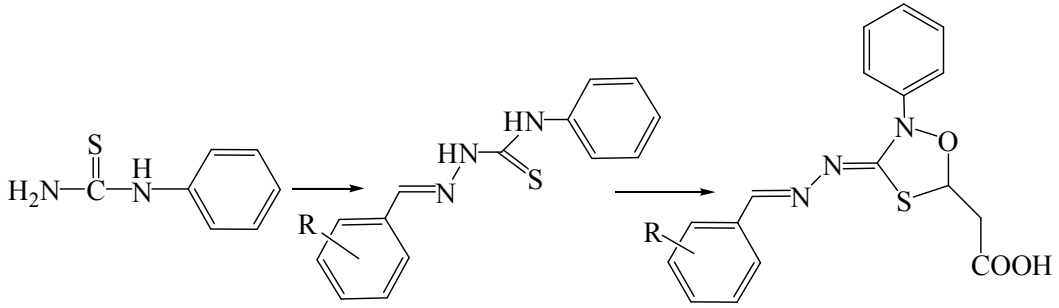
**Şekil 2.5.18.** *N*(4)-fenil-2-piridin'den türemiş tiyosemikarbazon yapısı

Parazitik hastalıklar milyonlarca insanı ve evcil hayvanı etkilemektedir. Dünya çapında özellikle gelişmiş ülkelerde Bu hastalıkların oranı ve sebep oldukları ölümler artmaktadır. Toksoplazmos, çok sayıda hayvan türünde beyin ve sindirim kanalında bozukluklara yol açan, toksoplazmalardan (*Toxoplasma gondii*) ileri gelen parazitler hastalıktır ve bazen ölümlerle sonuçlanan hastalığa neden olmaktadır.

Özellikle immun yetmezlikli kişilerde oldukça ağır belirtilerle seyreden bir hastalık tablosu oluşur. Enfeksiyon, parazit kisti bulaşık besinlerin yenmesiyle ya da doğrudan kedi pisliği bulaşmış toz ya da topraklarda bulunan oositlerin yutulmasıyla oluşabilmektedir ve hastalığa sebep olan parazit *Toxoplasma gondii* bazı hastalıklarla yakından ilişkilidir (zatürre, miyokardid, nörolojik düzensizlikler, zihinsel gerilik). Enfeksiyonun belirtileri, ateş, baş ağrısı, kas ağrısı şeklinde görülebilir. Ancak çeşitli durumlarda toksoplazmik ansefalit (beynin bir kısmının iltihapsiz inflamasyonu, yangısı) oluşması ölüme yol açabilmektedir.

Toksoplazmozun kesin tedavisi primer amin ve sülfodiazin kullanılarak kemoterapi ile yapılabilmektedir. Hastalar için yüksek toksik ve ciddi yan etkilerinden dolayı ve hücreler arası parazitleri elimine etme konusundaki başarısızlığından dolayı bu kullanım sınırlıdır. Bu yüzden daha az toksik ve etkili parazit-spesifik ilaçların keşfi *T. gondii* enfeksiyonunun ve toksooplazmozun tedavisi için gereklidir.

Bu amaçla yapılan bir çalışmada Aquino vd. (2008), fenil tiyosemikarbazit türevlerinin sübstitüe benzaldehitlerle reaksiyonundan asetik asit varlığında, etanollü ortamda tiyosemikarbazonları sentezlemişler ve *T.gondii*'ye karşı kullanılan referans ilaçtan (hidroksiüre) daha güçlü hücreler arası tokzoplazmoz *in vitro* aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır.



**Şekil 2.5.19.** Sübstitüe tiyosemikarbazon sentez mekanizması

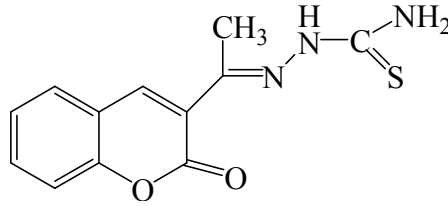
Kalp hastalıkları, kanser, bağışıklık sisteminde zayıflama, artrit, beyinin fonksiyonunu yitilmesi ve katarakt gibi yaşla artan hastalıklar hücrelerin serbest radikallerden zarar görmesinden dolayı meydana gelmektedir. Serbest radikaller oluşumunu minimize edebilen antioksidan savunma sistemleri etkili olmadığında organizma oksidatif tehlikeye maruz kalabilir. *In vivo* güçlü oksidatif tehlikeyi azaltmak amacıyla çeşitli antioksidanlar üzerinde çalışılmaktadır. Antioksidanlar hücresel oksitleme yeteneği olan substratların oksidasyonunu önleyen ya da geciktiren bileşiklerdir. Son yıllarda doğal antioksidanların insan vücudunu serbest radikallerden arındırmalarından ve pek çok kronik hastalığın ilerlemesini önlemelerinden dolayı antioksidan bileşiklerin keşfi üzerine yapılan çalışmalara ilgi artmaktadır (Zhong vd. 2010).

Çitosan ve türevlerinin antioksidan aktivitesi üzerinde toksik olmayan yapıları ve doğada bolca bulunmalarından dolayı sıkça durulmaktadır. Bu bileşiklerin serbest radikallerden kolayca H atomlarına ayrılma yeteneklerinden dolayı antioksidan

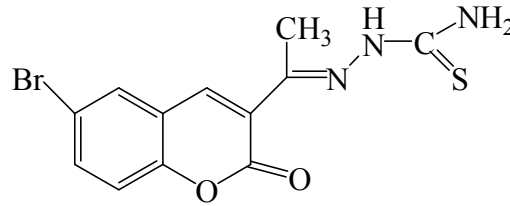


bis(tiyosemikarbazon) ligantlarının geçiş metal komplekslerinin antitümör aktiviteleri dikkate değerdir. Özellikle bis(tiyosemikarbazon) Cu(II) kompleksleri en çok bilinen antitümör ajanlardandır.

Bu konuda yapılan bir çalışmada Refat vd. (2009) 3-(Etiliden tiyosemikarbazit) kumarin ve 6-bromo-3-(etilidan tiyosemikarbazit) kumarinden yeni Cu(II), Co(III) ve Ni(II) komplekslerini sentezlemişlerdir.



şekil 2.5.21. (1E)-1-(1-(2-okso-2H-kumarin-3-il)etiliden)tiyosemikarbazit



şekil 2.5.22. (1E)-1-(1-(6-bromo-2-okso-2H-kumarin-3-il)etiliden)tiyosemikarbazit

Sentezlenen ligantlar ve metal komplekslerinin *E. coli*, *P. aeruginosa* Gram negatif ve *B. subtilis* ve *S. aureus* Gram pozitif bakterilerine karşı antibakteriyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Aktivite verileri metal komplekslerinin ligantlardan daha güçlü *in vitro* antibakteriyal aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir.

## 2.6. Tiyosemikarbazonların Spektroskopik Özellikleri

### 2.6.1. IR Spektrumları

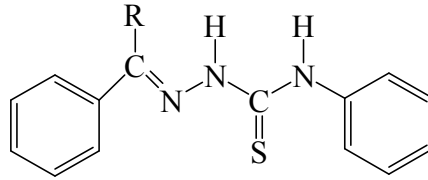
IR spektroskopisinde katı, sıvı, gaz ve çözelti halindeki örneklerin spektrumları alınabilir. Bileşiğin alınan IR spektrumu ile yapıdaki bağların durumu, bağlanma yerleri, yapının aromatik veya alifatik olduğuna dair bir bilgi edinebiliriz. Bu yöntem tek başına çok aydınlatıcı olmamaktadır. Diğer spektroskopik yöntemlerde destekleyici olarak kullanılmalıdır. IR spektrumunda 3600-1200  $\text{cm}^{-1}$  arasını

kapsayan bölge foksiyonel grup bölgesi, 1200-600 cm<sup>-1</sup> arasını kapsayan bölge ise küçük yapısal değişiklikleri veren parmak izi bölgesi olarak adlandırılır. IR atlası olarak adlandırılan ve saf bileşiklerin spektrumlarının yer aldığı bir atlas bulunmaktadır. Alınan spektrumlar bu atladaki spektrumlarla da karşılaştırılabilir.

Metal komplekslerini açıklamada ve karakterize etmede IR spektrumunun kullanılmasının en önemli sebebi kompleksleşmenin olacağı ligandın fonksiyonel grupları orta IR bölgesinde karakteristik pikler verirken oluşan metal bağları uzak IR bölgesinde yeni pikler vermektedir. Bu farkla yapı aydınlatılabilir

IR spektrumunda tiyosemikarbazonlarda 1112-1098 cm<sup>-1</sup> de C=S gerilme titreşimleri görülürken genelde 3400-3360 cm<sup>-1</sup>, 3250-3200 cm<sup>-1</sup> ve 3140-3040 cm<sup>-1</sup> de NH gerilmelerine ait bantlar ortaya çıkmaktadır. Çoğu zaman CH ve NH gerilme frekansları birbirine karışarak CH gerilmeleri kaybolur.

Silva vd. (2009) piridin türevli tiyosemikarbazonların galyum(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiğin yapısını aydınlatmak için IR spektrumundan yararlanmışlardır.



**R:** H, CH<sub>3</sub> ya da fenil

**Şekil 2.6.1.1.** *N*(4)-fenil-2-piridin' den türemiş tiyosemikarbazon yapısı

Ligantın C=N gerilme bandı 1600-1588 cm<sup>-1</sup> de gözlenirken azot ile koordinasyon sonucunda tiyosemikarbazonun metal kompleksinin C=N gerilme bandı 1608-1597 cm<sup>-1</sup> de dir. C=S gerilme bandı 774 cm<sup>-1</sup> de görülmektedir. *Tiyon* formunda ise bu gerilme bandı 760 cm<sup>-1</sup> de spektrum verdiği tespit edilmiştir.

Vinuelas-Zahinos vd. (2011) sentezledikleri 2-asetil-2-tiyazolin bileşiği ile tiyosemikarbazitlerin asetonitril ve glasiyal asetik asit varlığında reaksiyonundan tiyosemikarbazonları sentezlemişlerdir. Sentezlenen ligantların IR spektrumuna bakıldığında *tiyon-tiyol* tautomerizasyonundan dolayı S-H titreşim bandınının 2750 cm<sup>-1</sup> de görülememesi ve C=S titreşim bantlarınının 846 cm<sup>-1</sup> de görülmesi ve N-H

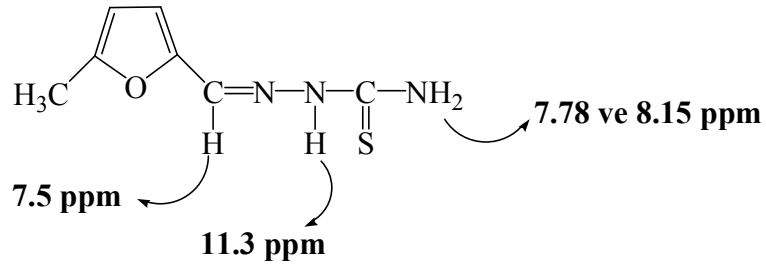
titreşimlerinin 3191 ve 3064  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülmesi katı haldeki tiyon formunun varlığını doğrulamaktadır.

Li vd. (2000) vitamin K<sub>3</sub>-tiyosemikarbazonu ve bu tiyosemikarbazonun metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Ligantlar ve komplekslerinin IR spektrumunda 3378-3490, 1633-1642 ve 1655-1660  $\text{cm}^{-1}$  aralığında OH, C(2)=N(3) ve C=O titreşimlerine ait üç güçlü absorpsiyon piki bulunmaktadır. Güçlü C=O titreşimi ligant ve kompleksleri arasında pek bir fark yoktur. Bunun sebebi O(4) atomunun koordinasyona katılmamasıdır. 1008-1010  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde orta şiddetteki titreşim bandı N(2)-N(3) grubuna aittir. Komplekslerde 830  $\text{cm}^{-1}$  deki bant C=S ye ait, 1310 $\text{cm}^{-1}$  C-S ye ait ve 1570  $\text{cm}^{-1}$  deki bantta C(1)-N(1) aittir. Düşük frekanstaki değişimler sırasıyla 16-25, 25-32 ve 19.23  $\text{cm}^{-1}$  aralığındadır. Bu metal iyonlarının N(1) ve S(1) atomlarına bağlandığının göstergesidir. Aynı zamanda kompleks yapılarında 450-451  $\text{cm}^{-1}$  ve 349-356  $\text{cm}^{-1}$  aralığında iki yeni titreşimin bulunabilmektedir. Bu azot N(1) ve kükürt S(1) atomlarının metal atomu ile koordinasyonunu gösterir.

### 2.6.2. <sup>1</sup>H NMR Spektrumları

Nükleer manyetik rezonans (NMR) atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerine bağlı bir fiziksel olgudur. NMR spektroskopisi bir molekül hakkında fiziksel, kimyasal ve yapısal bilgi edinmek için kullanılan başlıca tekniklerden biridir. Biyolojik moleküllerin çözelti içinde üç boyutlu yapıları hakkında ayrıntılı bilgi veren tek yöntemdir. Tiyosemikarbazonların konformasyon tautomerizmi üzerinde çözücülerin önemli etkileri vardır.

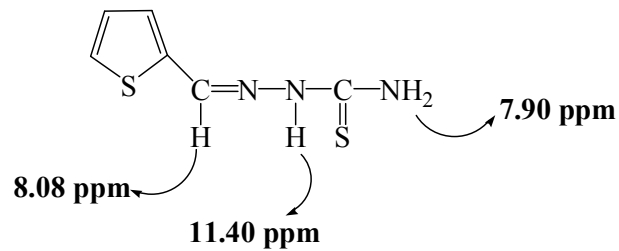
Tiyosemikarbazonların yapıları genel olarak <sup>1</sup>H NMR spektroskopisinde (C=S) ye komşu (N-H) protonları 10 ppm dolaylarında pik verirken, varsa NH<sub>2</sub> protonları ise 7-8 ppm civarında ortaya çıktığı bilinmektedir. Joud vd. (2001) sentezledikleri 5-metil-2-furaldehit tiyosemikarbazonun ve Co, Ni, Cu ve Cd metal komplekslerinin yapılarını <sup>1</sup>H NMR spektroskopisinden yararlanarak aydınlatmışlardır.



**Şekil 2.6.2.1.** 5-metil-2-furaldehit tiyosemikarbazonun  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik gösterimi

Ligantın  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi incelendiğinde, 7.5 ppm (s, 1H, CH=N); 11.3 ppm (s, 1H, CSNH) olarak bulunurken CS-NH<sub>2</sub> grubunun hidrojen protonlarının, çift bağın C-N bağı etrafında serbest dönmeyi engellemesiyle 7.78 ve 8.15 ppm de iki geniş pik verdiği bulunmuştur. Serbest ligandlarla metal komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi verileri karşılaştırıldığında metal komplekslerinde pik yoğunluğu azalsa da aynı yerlerde pik verdiği bilinmektedir. Bu sonuç NH<sub>2</sub> grubunun kompleks oluşumunda yer almamasından ve aynı zamanda tiyon özelliğinde C=S varlığını doğrulamaktadır.

Alomar vd. (2009) 3-tiyofen aldehit tiyosemikarbazon ve ligantın çinko(II), cadmiyum(II) metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Tiyosemikarbazonun  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi incelendiğinde 7.90 ppm (dd, 2H) -NH<sub>2</sub> grubunun protonları, 8.22 ppm (s, 1H) -CH=N protonu ve 11.40 ppm (s, 1H) -NH=CS grubunun protonu rezonans olmuştur.



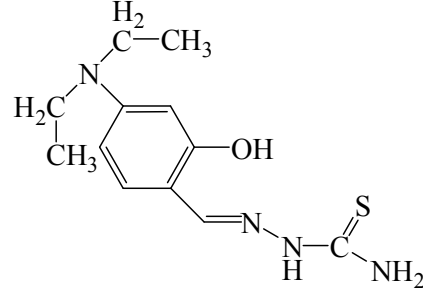
**Şekil 2.6.2.2.** 3-tiyofen aldehit tiyosemikarbazon  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik gösterimi

### 2.6.3. $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları

$^{13}\text{C}$  NMR ile çeşitli NMR teknikleri moleküldeki bazı fonksiyonel grupların varlığı ve stereokimyaları ile karbon atomlarının sayıları hakkında bilgi verir.

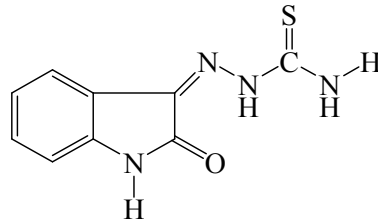


Dilovic vd. (2008) sentezledikleri 4-dietilamino-salisilaldehit tiyosemikarbazonun  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna bakıldığında ise;  $\text{HC}=\text{N}$  grubuna ait karbon atomunun  $\delta$  142.45 ppm de rezonans olduğu ve  $\text{C}=\text{S}$  grubuna ait karbon atomunun kimyasal kayma değerinin  $\delta$  176.5 ppm aralığında olduğu görülmektedir. Aromatik karbonların ise  $\delta$  158.26–128.5 ppm aralığında pik verdiği gözlenmiştir.



**Şekil 2.6.3.1.** 4-dietilamino-salisilaldehit tiyosemikarbazon yapısı

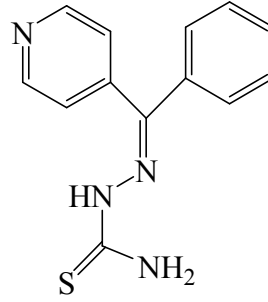
Akinchan vd. (2002) yaptıkları bir çalışmada izatin-3-tiyosemikarbazonu ve çinko(II), civa(II) metal komplekslerini sentezlemişlerdir.



**Şekil 2.6.3.2.** İzatin-3-tiyosemikarbazon yapısı

Ligantın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna bakıldığında ise;  $-\text{C}=\text{N}$  grubuna ait karbon atomunun  $\delta$  132.2 ppm de rezonans olduğu ve  $\text{C}=\text{S}$  grubuna ait karbon atomunun kimyasal kayma değerinin  $\delta$  178.7 ppm aralığında olduğu görülmektedir.  $-\text{C}=\text{O}$  grubuna ait karbon atomunun  $\delta$  162 ppm de rezonans olurken, aromatik karbonların ise  $\delta$  142.3-119.9 ppm aralığında pik verdiği gözlenmiştir.

Bastos vd. (2005) yaptıkları bir çalışmada 4-benzoil piridin tiyosemikarbazonu sentezlemişlerdir.



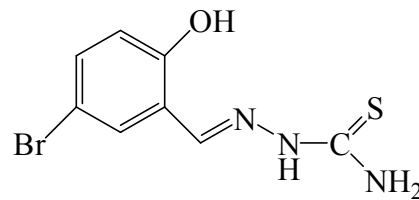
**Şekil 2.6.3.3.** 4-benzoil piridin tiyosemikarbazon yapısı

Ligantın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna bakıldığında ise;  $-\text{C}=\text{N}$  grubuna ait karbon atomunun  $\delta$  145.2 ppm de rezonans olduğu ve  $\text{C}=\text{S}$  grubuna ait karbon atomunun kimyasal kayma değerinin  $\delta$  178.86 ppm aralığında olduğu görülmektedir. Azot atomunun bulunduğu aromatik halka karbonlarının kimyasal kayma değerleri  $\delta$  124.90, 143.05 ve 148.38 ppm aralığında rezonans olur iken diğer aromatik halkanın karbonlarının ise  $\delta$  128.43, 129.90, 130.32 ve 135.36 ppm aralığında rezonans olduğu gözlenmiştir.

#### 2.6.4. UV-Vis Spektroskopisi

UV-Vis spektrumu, moleküldeki konjugasyonun türü ile derecesi belirtilir ve organik moleküldeki aromatiklik hakkında bilgi verir. Mor ötesi analizi ile konjuge dienler, izole dienlerden ayrılabilirdiği gibi çift bağların sayısı da bulunabilir.

Güveli 2007’de sentezlediği 5-bromosalisilaldehit-4-feniltiyosemikarbazon yapısını aydınlatmak için UV spektroskopisinden yararlanmıştır. 5-bromosalisilaldehit-4-feniltiyosemikarbazon ligandının UV-Vis spektrumunda, 243 nm, 315 nm ve 346 nm de üç kuvvetli absorpsiyon bandı görülmüştür.

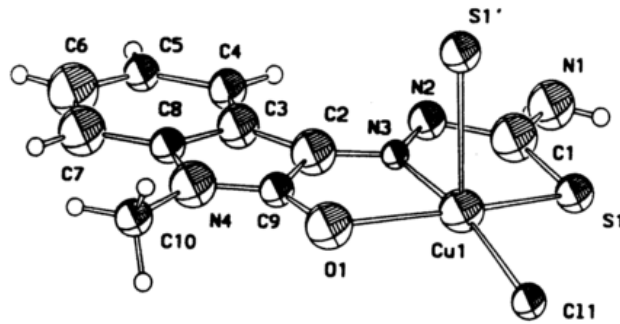


**Şekil 2.6.4.1.** 5-Bromosalisilaldehid-4-feniltiyosemikarbazon yapısı

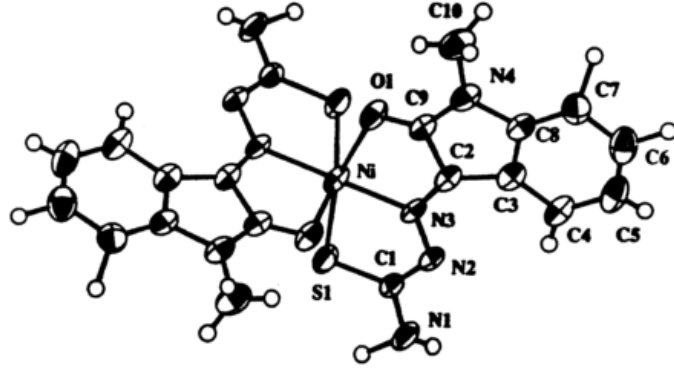
### 2.6.5. X-Işınları Spektroskopisi

Bu yöntem ile bir bileşiğin yapısı tam olarak belirlenir. Bunun yanı sıra atomlar arasındaki bağ açıları, bağ uzunlukları gibi parametreler de belirlenir. Fakat bu yöntemin dezavantajı her moleküle uygulanamamasıdır. Maddenin katı ve tek kristal olarak kristallendirilmiş olması şartı gerekir.

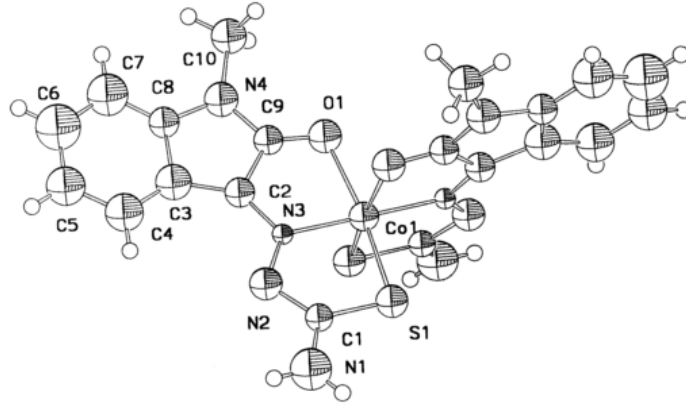
Ferrari vd. (2002) yaptıkları bir çalışmada *N*-metilizin ve tiyosemikarbazitlerin eşmolar miktarda etanol su karışımı içerisinde geri soğutucu altında ısıtılmasıyla tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen ligantlar Cu(II), Co(II) ve Ni(II) metallerinin klorürleri ya da nitratları halinde reaksiyona sokularak etanollü ortamda geri soğutucu altında ısıtılmasıyla metal kompleksleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin X-ray yapıları karakterize edilmiştir. Bütün bileşikler O,N,S tridentat olarak monodeprotonlanmış ligant olarak hareket etmektedir. Sentezlenen bakır komplekslerinde bakır atomu penta koordinasyon (kare primidal) yapıdadır. SNO terdentate ligand ve bir klorür atomu kare düzlem oluştururken aksiyal pozisyondaki köprü sülfür atomu polimerik zincirler oluşturur. Nikel kompleksleri çarpık bir oktohedral yapıdaki iki ligant iskeltinin 6 donör atomu tarafından çevrelenmiştir. Kobalt komplekslerinin moleküler yapısı ise oktohedral  $[\text{CoL}_2]^+$  kationları ve  $[\text{CoCl}_4]^{2-}$  anyonları ve alkolde çözünmüş moleküllerden oluşmaktadır.



Şekil 2.6.5.1. Ligandın bakır kompleksinin perspektif görünümü



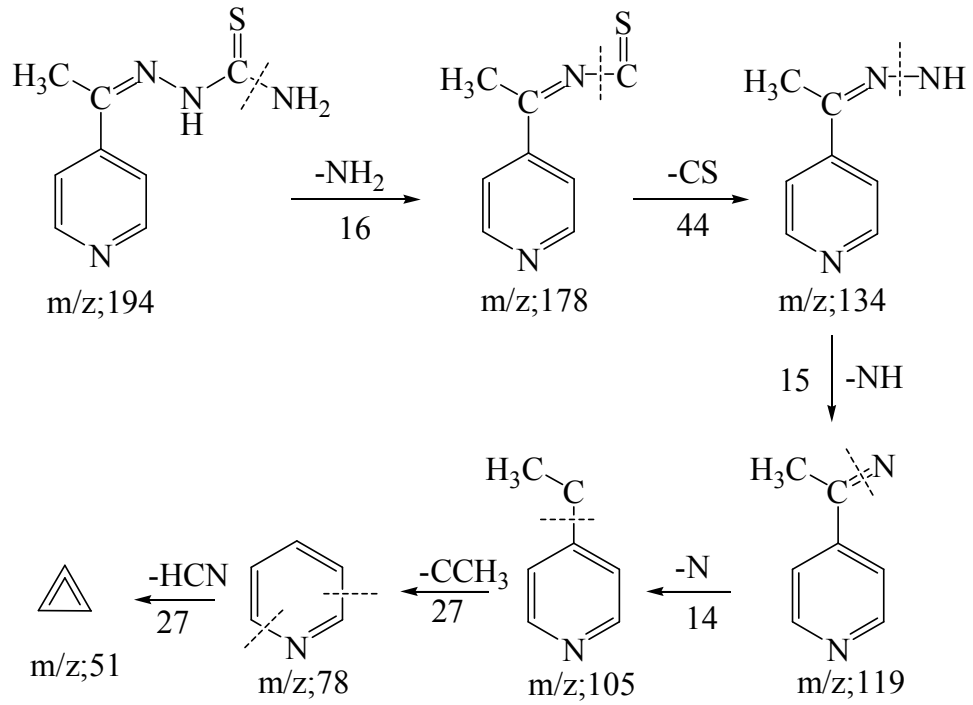
Şekil 2.6.5.2. Ligandın nikel kompleksinin moleküler yapısı



Şekil 2.6.5.3. Ligandın  $[\text{CoL}_2]^+$  kationunun ORTEP çizimi

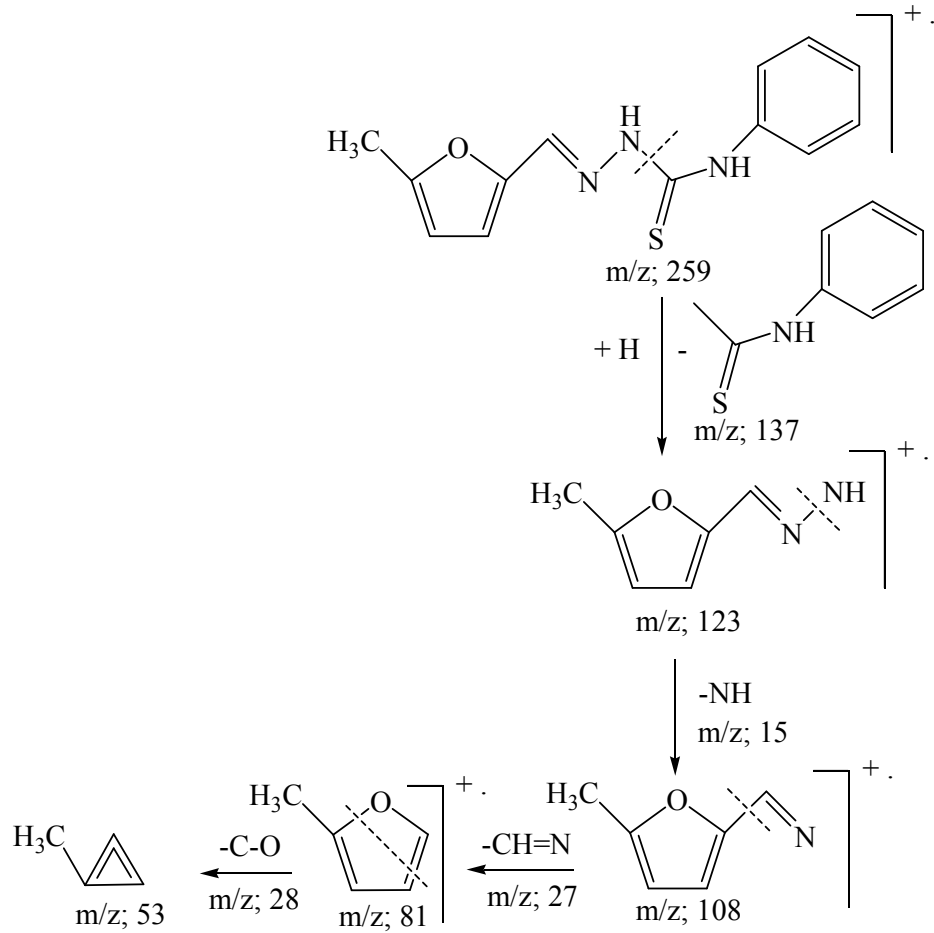
## 2.6.6. Kütle Spektrumu

Refat vd. (2009) sentezledikleri 4-asetilpiridin tiyosemikarbazonun kütle spektrumları açıklarken ligandın önerilen olası parçalanma yollarını bildirmişlerdir.



**Şekil 2.6.6.1.** 4-asetilpiridin tiyosemikarbazonun olası parçalanması

Çobanoğlu (2005) yaptığı bir çalışmada sentezledikleri 5-metil-furan-2-karboksialdehit 4-fenil-3-tiyosemikarbazonun kütle spektrumunu açıklarken olası parçalanma yolları aşağıdaki şekilde bildirmişlerdir.



**Şekil 2.6.6.2.** 5-metil-furan-2-karboksialdehit 4-fenil-3-tiyosemikarbazonun olası parçalanması

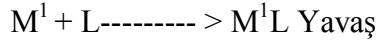
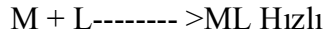
## 2.7. Tiyosemikarbazonların Uygulama Alanları

Metalin EDTA çözeltisine karşı direkt titrasyonunda tiyosemikarbazonların indikatör olarak kullanılması en çok bilinen metotlardan biridir. Örneğin aliminyum ve bakır bulunan bir numune EDTA ile titre edilir. Sonra ortama NaF ilave edilerek Al-EDTA kompleksi oluşur ve açığa çıkan EDTA Zn ile titre edilerek Al ve Cu birlikte tayin edilmiş olur (Öztunar,2006).

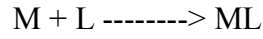
Metal iyonlarının gravimetrik tayininde tiyosemikarbazonların çok az bir kısmı kullanılabilir. Örneğin *p*-etil-sülfonil benzaldehit tiyosemikarbazonun %0,1'lik etanoldeki çözeltisi, 2.5 M'dan daha az asidik ortamda  $Hg^{2+}$ 'nın gravimetrik tayini için kullanılır, sarı çökelek oluşur. Oluşan bu sarı çökelek 1M'lık HCl asitte yıkanır ve 110-120 °C'de kurutulur, bu metot klorür, florür ve okzalat ihtiva eden çözeltilere uygulanmaz (Öztunar, 2006).

Kinetik metotlarla metal tayininde tiyosemikarbazonların kullanım alanları oldukça geniştir. 4 farklı kinetik metotla kullanım şekli vardır (Öztunar, 2006).

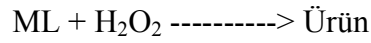
1-Aynı ligantla iki farklı metalin verdiği komplekslerin oluşum hızları farklıdır. Bu hız farkından yararlanarak aynı ortamda herhangi bir ayırma gerek kalmadan metal tayini yapılabilir.



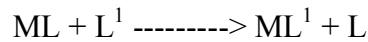
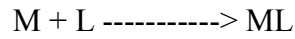
2-Metal ve ligant normal bir stokiometrik reaksiyon ile belirli oranlarda kompleks oluşturur. Bu oranlar yardımıyla metalin tayini yapılabilir.



3- Ligant hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yardımı ile yükseltgenir ve metal katalizlenir. Bu katalizlenme sonucu metal tayini yapılır.



4- Tiyosemikarbazon ligantlarından farklı iki ligant metalle kompleksleşirken yer değiştirir. Bu yer değiştirmeden yararlanılarak metal tayini yapılır.



Tiyosemikarbazonların sıvı/sıvı ara yüzeylerinde yük transferi reaksiyonlarının uygulama alanları çok geniştir ve elektro kimya alanında da önemli bir branş haline gelmiştir (Akgemci vd. 2007).

Ayrıca tiyosemikarbazonların tıpta, ilaç sanayinde, telekomünikasyon aletlerinde ve optik bilgi hesaplayıcılarda kullanımı mevcuttur.

## 2.8. Antibakteriyal Aktivite Testlerinde Kullanılan Mikroorganizmalar

### *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* mikroskopik olarak incelendiğinde çift, kısa zincirli ve üzüm gibi salkım halinde olduğu gözlenen, kök şeklinde Gram pozitif bir bakteridir. *Staphylococcus aureus* insanlarda birçok enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir. Ortam şartlarına dayanıklı olduklarından doğada çok yaygındırlar. İnsanlarda enfeksiyon yapan patojen stafilokokların kaynağı yine insanlardır. Doğal olarak en fazla burun ve boğaz boşluğunda, insan ve hayvan dışkılarında, ciltte apseli yaralarda ve sivilcelerde yoğun olarak bulunurlar. Gıdalarda ve gıda işletmelerinde, elle gıda hazırlayanlarda, hastane personeli ve hastane ortamlarında da yaygın olarak bulunurlar. Nazal stafilokoklar, taşıyıcılarla çevreye yayılarak tehlike oluştururlar. Taşıyıcı olan ve özellikle gıda sektöründe bizzat elleriyle gıda hazırlayanlar stafilokok besin zehirlenmelerinin önemli kaynağıdırlar (Gülbandılar, 2009).

### *Escherichia coli*

*E. coli*, normal bağırsak flokasına aittir, biyolojik sınıflandırmada da bağırsaklarda yaşayan bakterilerden oluşan enterik bakteriler ailesinde yer alır. Bakteri çubuk şeklinde olup, boyutları 1-2 µm uzunluğunda ve 0.1-0.5 µm çapındadır. Memeli hayvanların bağırsaklarında büyümeye adapte olmuş olduğu için en iyi vücut sıcaklığında çoğalır.

Genelde *E. coli* kısaltması ile veya koli basili olarak bilinen *Escherichia coli* memeli hayvanların kalın bağırsağında yaşayan faydalı gram negatif bakteri türlerinden biridir. Normalde bağırsakta yaşadığı için, *E. coli* 'nin çevresel sularda varlığı dışkı kirlenmesinin bir belirtisidir. *E. coli*, genel olarak bakteri biyolojisinin anlaşılması amacıyla üzerinde sıkça çalışılmış bir model organizma olmuştur. Canlılar arasında hakkında en fazla şey bilinen organizma olduğu söylenebilir. İnsanın bir günde dışkı yoluyla vücudundan geçen *E. coli* bakteri sayısı 100 milyar ila 10 trilyon arasındadır. Dışkıyı oluşturan bakteriler başlıca anerobik bakterilerdir, seçmeli anerobik *E. coli* hücrelerinin sayısı diğer bakteri türlerinin binde biri dolayındadır. Başka hayvanlarda etkisiz olan bazı *E. coli* tipleri insana bulaştıklarında hastalık yapabilirler.



### ***Klebsiella spp***

*E. coli* gibi Gram negatif bakterilerden olan *Klebsiella spp* bakterileri antibiyotiklere karşı direnç yaratırlar. *Klebsiella* cinsi bakteriler, hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü ve Enterobacteriaceae familyasının genel özelliklerini gösteren çomakçıklardır (Bilgehan, 2004). *Klebsiella spp* insan sağlığı açısından çok önemli olan nazokomiyal enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları oluşmasında rol alan fırsatçı patojenlerdir (Rasool vd. 2003). *Klebsiella spp* bakterileri, buldukları yerde uygun koşulların oluşması veya yerlerini değiştirerek diğer organ ve sistemlere yerleşmeleri halinde birçok hastalıklara neden olurlar (Khamaneh, 2001).

## BÖLÜM 3

### GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışma kapsamında kullanılan çözücüler ve tüm kimyasal maddeler katalog numaraları ve firmalarıyla beraber **Tablo 3.1.1'** de verilmiştir.

**Tablo 3.1.1.** Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde adı	Firma adı	Katalog no
2-furaldehit	Aldrich	185914
5-[3-(triflorometil)fenil]furfural	Aldrich	447757
5-(4-klorofenil)furfural	Aldrich	428493
5-kloro-2-furaldehit	Aldrich	531456
5-fenil -2-furaldehit	Aldrich	526673
Demir(III)klorür hegzahidrat	Aldrich	236489
Nikel(II)klorür hegzahidrat	Fluka	72247
Bakır(II)klorür hegzahidrat	Aldrich	255599
Sikloheksilizotiyosiyanat	Aldrich	C105406
Hidrazin monohidrat	Sigma-Aldrich	207942
Aseton	Riedel de Haen	24201
Hekzan	Riedel de Haen	15671
Etil alkol	Sigma-Aldrich	S240697
Metil alkol	Sigma-Aldrich	S280809
Kloroform	Riedel de Haen	24216
Etil asetat	Riedel de Haen	27227

### **3.1.2. Numune Analizleri**

#### **3.1.2.1. 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 F<sub>254</sub> (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki alüminyum plaklar kullanıldı. Sentezlenen bileşiklerin kromatografik kontrollerinde; hekzan: etil asetat (3:1 ve 1:1) karışımı kullanıldı. İTK kartları üzerindeki lekelerin görünür hale getirilmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakılarak veya iyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesiyle yapıldı.

#### **3.1.2.2. Erime Noktası Tayinleri**

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

#### **3.1.2.3. Elementel Analizler (C,H,N,S tayini)**

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N, S) Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elementar Analyzer marka cihaz ile yapılmıştır.

#### **3.1.2.4. UV Spektrumları**

UV spektrumları, Gaziantep Üniversitesi Kimya Araştırma Laboratuvarlarındaki PG Instruments T80+UV/Vis Spectrometer model spektrometresi ile 190-1100 nm aralığında alınmıştır.

#### **3.1.2.5. IR spektrumları**

Sentezlenen tiyosemikarbazonların ve metal komplekslerinin Infrared (IR) analizleri, Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği Laboratuvarlarında, Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory

Spektrometresinde (400-550  $\text{cm}^{-1}$ ) doğrudan katı numune üzerinden alınıp dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden verilmiştir.

### **3.1.2.6. $^1\text{H}$ NMR spektrumları**

Elde edilen orijinal bileşiklerin ve komplekslerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları, TÜBİTAK-ATAL' da Bruker (DPX-400 MHz) High Performance Digital FT-NMR spektrometresinde yaklaşık 10 mg maddenin  $\text{CDCl}_3$  ve  $\text{DMSO-}d_6$  içindeki çözeltisinde TMS'e karşı alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirildi ve etkileşme sabitleri Hz olarak verildi.

### **3.1.2.7. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları**

Sentezlenen dört orijinal bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları TÜBİTAK-ATAL' da Bruker (DPX-400 MHz) High Performance Digital FT-NMR spektrometresinde yaklaşık 50 mg madde  $\text{DMSO-}d_6$  içerisinde çözülerek  $^{13}\text{C-}^1\text{H}$  eşleşmemiş olarak alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirildi.

### **3.1.2.8. Kütle spektrumları**

Sentezlenen bileşiklerden seçilen bir tanesinin kütle (Mass) spektrumu, Agilent 1100 MSD LC-MS spektrometresinde TÜBİTAK-ATAL' da alındı.

## **3.2. Yöntemler**

### **3.2.1. Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi**

3.54 mmol süstitüe izotiyosiyanat türevi dietileterde çözülerek üzerine aynı çözücüde çözünmüş 7.08 mmol hidrazin monohidrat damla damla ilave edilir. İlave işlemi sırasında beyaz çökelek oluşurken reaksiyonun tamamlanması için karışım bir gece oda sıcaklığında karışmaya bırakılır.

Reaksiyon İ.T.K ile takip edilerek bitirilir. Çöken beyaz ham ürün süzülerek su ile yıkanır ve desikatör yardımıyla kurutulur (Rineh vd. 2007).

### 3.2.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi

Tiyosemikarbazon türevleri sentezlenirken iki ayrı metottan yararlanılmıştır.

#### Tek Basamak (one pot) Tiyosemikarbazonların Sentezi

Tek basamak (one pot) denilen bu yöntemde sübtitüe izotiyosiyanat (1 mmol) ve hidrazin hidrat (1 mmol) alkollü ortamda aromatik aldehit (1 mmol) ile birlikte reaksiyon kabına konulup 24-48 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan çökelek süzülüp kurutulur ve uygun çözücüden yeniden kristallandırılır (Cunha vd. 2009).

#### Sübtitüe Tiyosemikarbazitlerden Tiyosemikarbazonların Sentezi

Sıcak 20 mL metanol içerisinde çözülen eşmolar miktarda tiyosemikarbazit (1 mmol) türevleri üzerine aynı çözücü içerisinde çözülmüş olan aromatik aldehit (1 mmol) türevleri ilave edilir ve geri soğutucu altında yaklaşık 24-62 saat ısıtıldı, reaksiyon İ.T.K ile takip ile takip edilerek bitirilir ve oda sıcaklığında soğutulduktan sonra oluşan katı süzülerek uygun çözücüde kristallendirilir (McCall vd.1994).

### 3.2.3. Tiyosemikarbazonların Fe (III), Ni(II) ve Co(II) Komplekslerinin Sentezi

Eşmolar miktarda tiyosemikarbazon ligantları 10 mL sıcak etanolde çözüldükten sonra üzerine 10 mL uygun çözücülerde çözülen  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  ve  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  ilave edilir ve 12-48 saat süre ile geri soğutucu altında ısıtılır. Oluşan renkli ürünün oda sıcaklığında çözücüsü uçurulur ve soğuk metanol ile yıkanıp buz yardımıyla çöktürülüp, süzgeç kağıdı yardımıyla süzülür (Joud vd. 2001).

### 3.3. Antibakteriyal Aktivite Araştırması

Çalışmada, sentezlenen tiyosemikarbazonların ve metal komplekslerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (MİK) NCCLS'nin önermiş olduğu standart yöntem kullanılarak belirlendi (1997). Çalışmada Gram (+) (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) ve Gram (-) (*Klepsiella spp* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 25322) insan patojeni referans bakteri kullanıldı. Standart antibakteriyal ajan olarak kullanılan Amoksisilin Ampisilinin analogudur ve Gram-pozitif, Gram-negatif mikroorganizmalara karşı etkili bir penisilindir ayrıca bakterisid etkiye sahip geniş

spekturumlu bir antibiyotiktir. Antibakteriyal aktivite tayini için her bakteri uygun besi yerlerine (Müller Hinton Broth, LB Broth ve NYSM Broth) ekildi ve bir gece 37°C'de geliştirildi. Sonra bir gecelik kültürlerden her bakteri için uygun besi yerlerine (Müller Hinton Agar, LB Agar ve NYSM Agar) çizgi ekimler yapıldı ve 24 saat 37°C'de geliştirildi. Gelişen kültürler öze ile steril serum fizyolojik solüsyonu içerisinde toplandı ve plaka sayım yöntemi kullanılarak mililitredeki hücre sayısı  $(1-2) \times 10^3$  olan stok solüsyonlar hazırlandı. Sonra test edilecek her maddeden başlangıç konsantrasyonu  $1280 \mu\text{g.ml}^{-1}$  olacak şekilde uygun besi yerinde mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak seri dilüsyonlar hazırlandı. Daha sonra her bakteri için hazırlanmış dilüsyon serilerine stok bakteri kültürlerinden 100 µl aşılama yapıldı ve seriler 37°C'de 24 saat geliştirildikten sonra üremenin olmadığı MİK konsantrasyonları belirlendi.

## BÖLÜM 4

### BULGULAR

Tiyosemikarbazonlar ve metal kompleksleri geniş biyolojik aktifliklerinden dolayı ilaç kimyasında büyük ilgi çekmişlerdir. Tiyöüre türevi (aldehit ya da keton) olan fonksiyonel grupları tiyosemikarbazonların biyolojik aktivitelerini etkilemektedir.

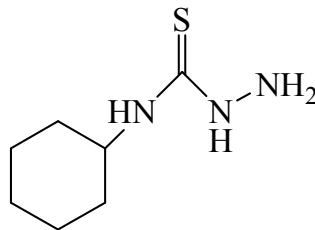
Tiyosemikarbazonlar ve metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin dikkat çekmesi sebebiyle bu çalışmada 5-süstitüe-2-furaldehit türevlerinden çıkılarak 5-süstitüe-2-furaldehit-*N*(4) sikloheksil tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir.

Daha sonra bu tiyosemikarbazonların Fe(III), Ni(II) ve Co(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm ligantların yapı karakterizasyonları UV-Vis, IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz (CHNS) yapılmıştır.

Komplekslerin ise UV-Vis, IR ve elementel analiz (CHNS) sonuçlarının kombinasyonu ile kimyasal yapıları tahmin edilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen maddeler ve spektroskopik sonuçlar aşağıda verilmiştir.

#### 4.1. Sentezlenen Maddeler

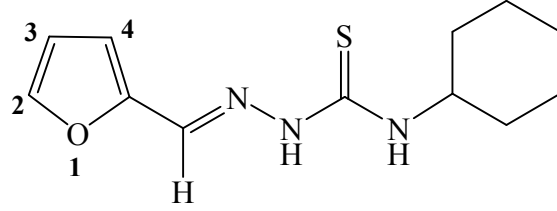
##### 4.1.1. *N*-sikloheksilhidrazinkarbotiyoamit (I) sentezi



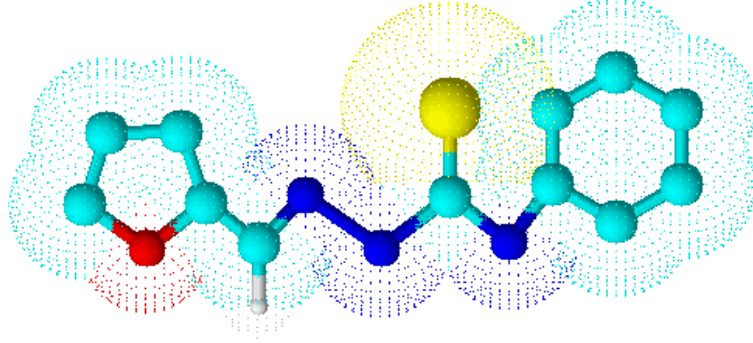
0.50 g (3.54 mmol) sikloheksilizotiyosiyanat (**1**) 3.2.1 yöntemine göre 0.36 g (7.08 mmol) hidrazin monohidrat ile muamele edildi. Elde edilen beyaz katı su ile yıkanarak beyaz renkli toz madde elde edildi. 0.52 g (%85 verim), e.n. 144°C.

#### 4.1.2. Tek Basamakta Sentezlenen Tiyosemikarbazonların Sentezi

##### 4.1.2.1. N-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazinkarbotiyoamit (**I**)



50 mL metanol içinde çözülmüş olan 1.00 g (10.4 mmol) 2-furaldehit üzerine 0.52 g (10.4 mmol) hidrazin monohidrat ve 1.42 g (10.4 mmol) sikloheksilizotiyosiyanat eklenerek 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve açık sütlü kahve çökelek metanolla yıkanıp süzüldü, oda sıcaklığında kurutuldu. 2.28 g (%73 verim), e.n:175°C.



Şekil 4.1.2.1.1. Bileşik [I]'in moleküler model gösterimi

##### 4.1.2.2. Spektroskopik Analiz Verileri

###### Elementel Analiz (C, H, N, S):

Hesaplanan (%): C; 57.34 H; 6.82 N; 16.72 S;13.56

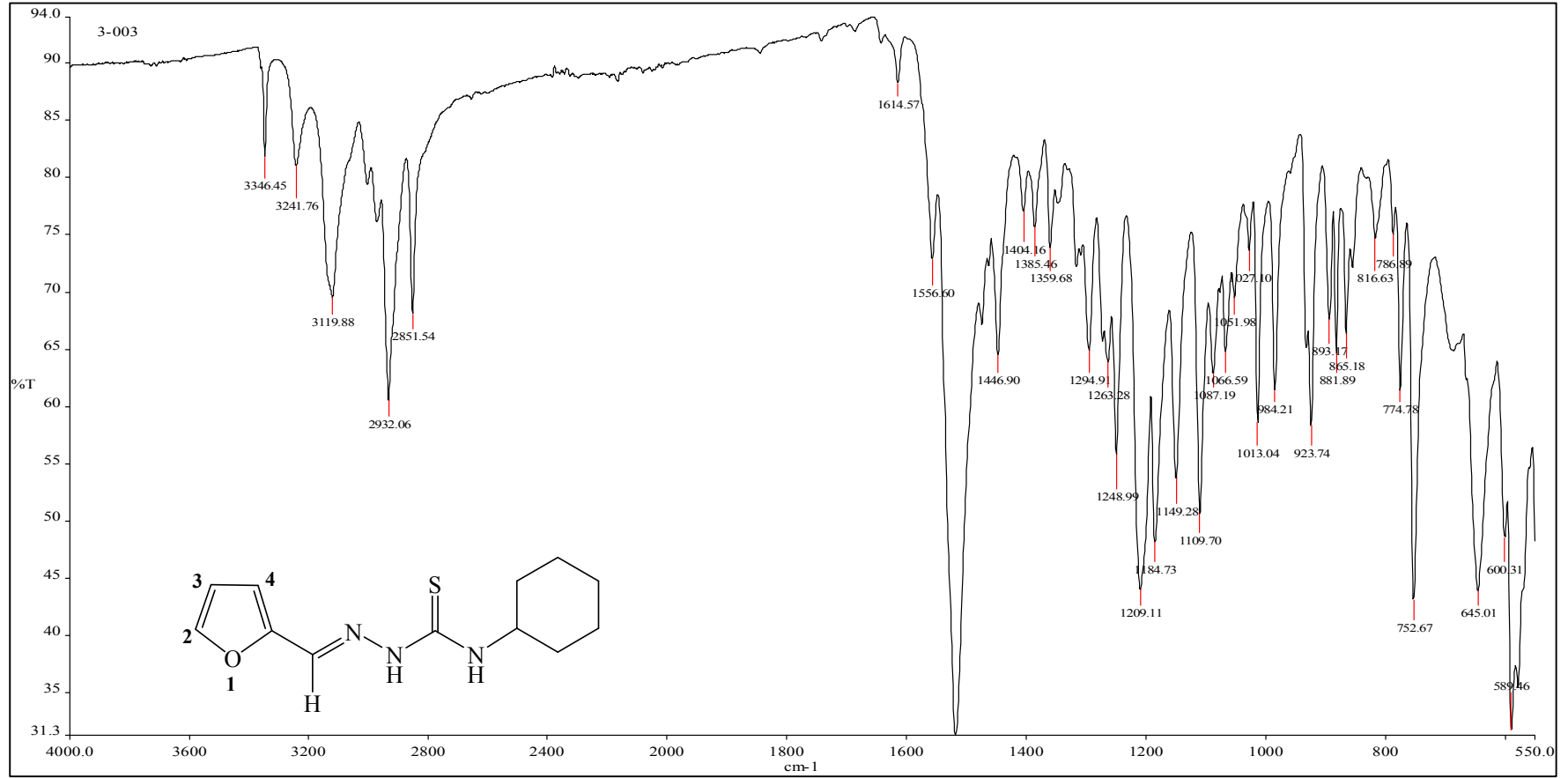
Bulunan (%) : C; 58.05 H; 7.04 N; 17.47 S;13.56

UV (DMF,  $\lambda_{maks}$ , (nm) (Abs)): 325.6 (0.592); 278.39 (0.260).

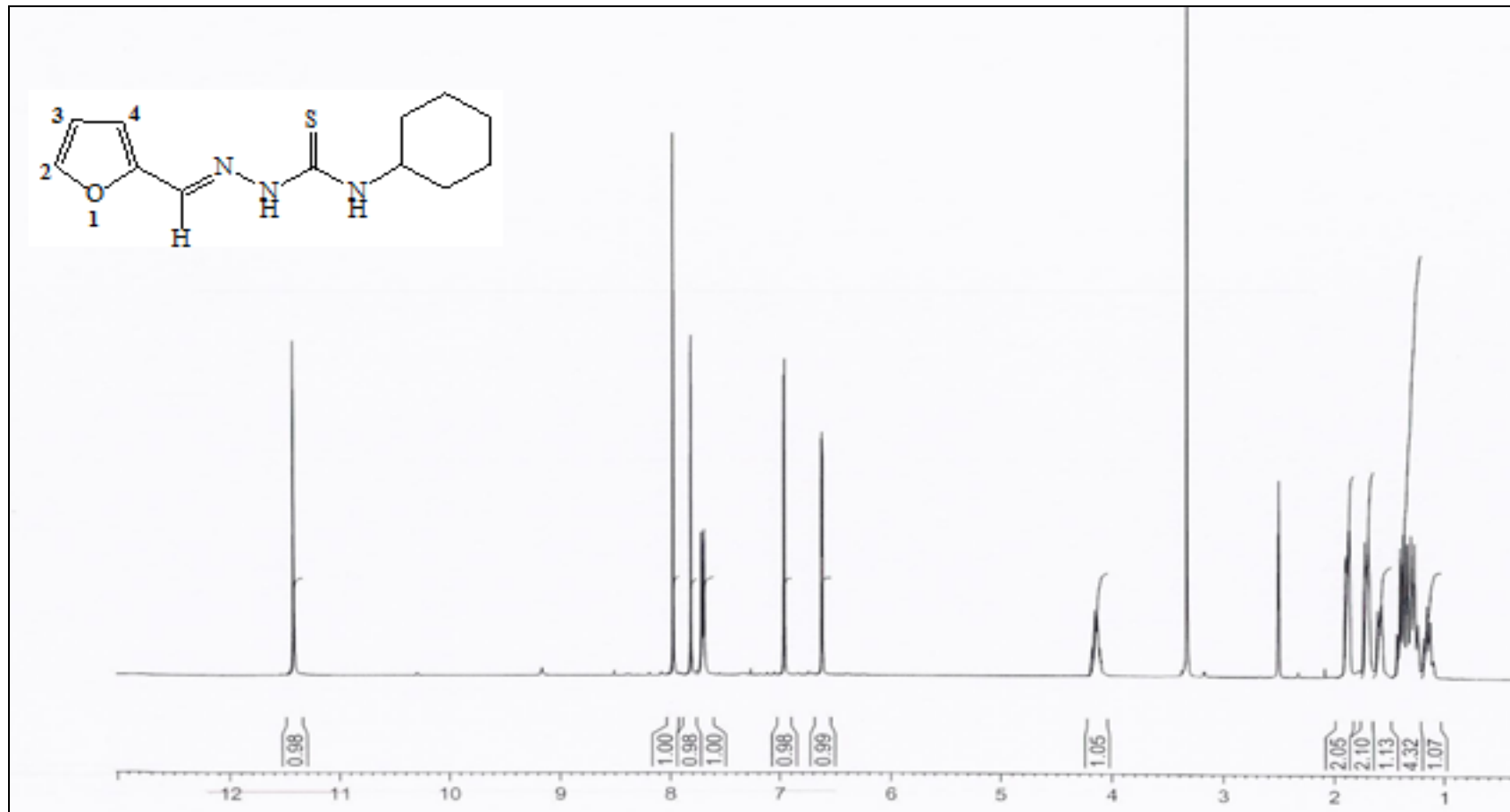


**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3347 (N-H gerilme bandı); 3242 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 3120 ve 2932 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2852 (alifatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 1615 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1557 (imin, C=N gerilme bandı); 1510, 1447 ve 1404 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1386 ve 1360 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1295 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1209, 1185, 1150 ve 1109 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1087 (NH, C-N gerilme bandı); 1067 ve 1052 (N-N gerilme bandı); 893, 882 ve 865 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 752 (tiyoamid, C=S gerilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 11.42 (s, 1H, CSNHN); 7.98 (s, 1H, sikloheksile bağlı NH); 7.82 (s, 1H, HC=N imin protonu); 7.70 (d, 1H, *J*=8.52 Hz ArH C<sub>2</sub> protonu); 6.96 (d, 1H, *J*=3.40 Hz, ArH C<sub>4</sub> protonu); 6.62 (dd, 1H, *J*=3.39 Hz, ArH C<sub>3</sub> protonu); 4.15 (m, 1H, -H<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>- C1 protonu); 1.879-1.10 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-).

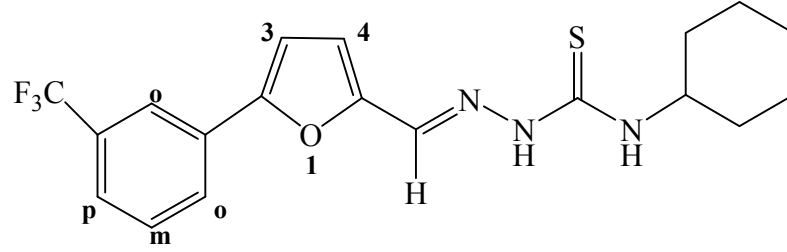


Şekil 4.1.2.2.1. Bileşik [I]'in FT IR spektrumu

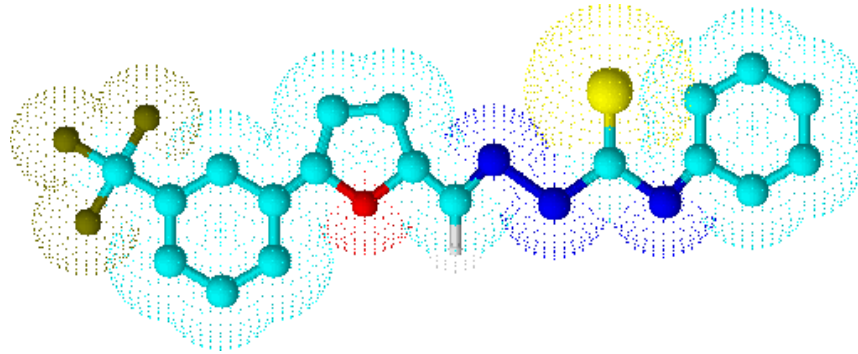


Şekil 4.1.2.2.2. Bileşik [I]'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

#### 4.1.2.3. N-sikloheksil-2-({5-[3-(triflurometil)fenil]furan-2-il}metiliden)hidrazin karbotiyoamit (II) sentezi



50 mL metanol içinde çözülmüş olan 0.50 g (2.08 mmol) 5-[3-(triflorometil)fenil]furfural üzerine 0.10 g (2.08 mmol) hidrazinmonohidrat ve 0.44 g (3,11 mmol) sikloheksilizotiyosiyanat eklenerek 35 saat geri soğutucu altında kaynatıldı, açık sarı çökelek metanolla yıkanıp süzldü ve oda sıcaklığında kurutuldu. 0.78 g (%96 verim), e.n:187-190 °C.



Şekil 4.1.2.3.1. Bileşik [III]'nin moleküler model gösterimi

#### 4.1.2.4. Spektroskopik Analiz Verileri

##### Elementel Analiz (C, H, N, S):

Hesaplanan (%): C; 57.71 H; 5.10 N; 10.63 S; 8.11

Bulunan (%) : C; 58.05 H; 7.04 N; 11.49 S; 8.61

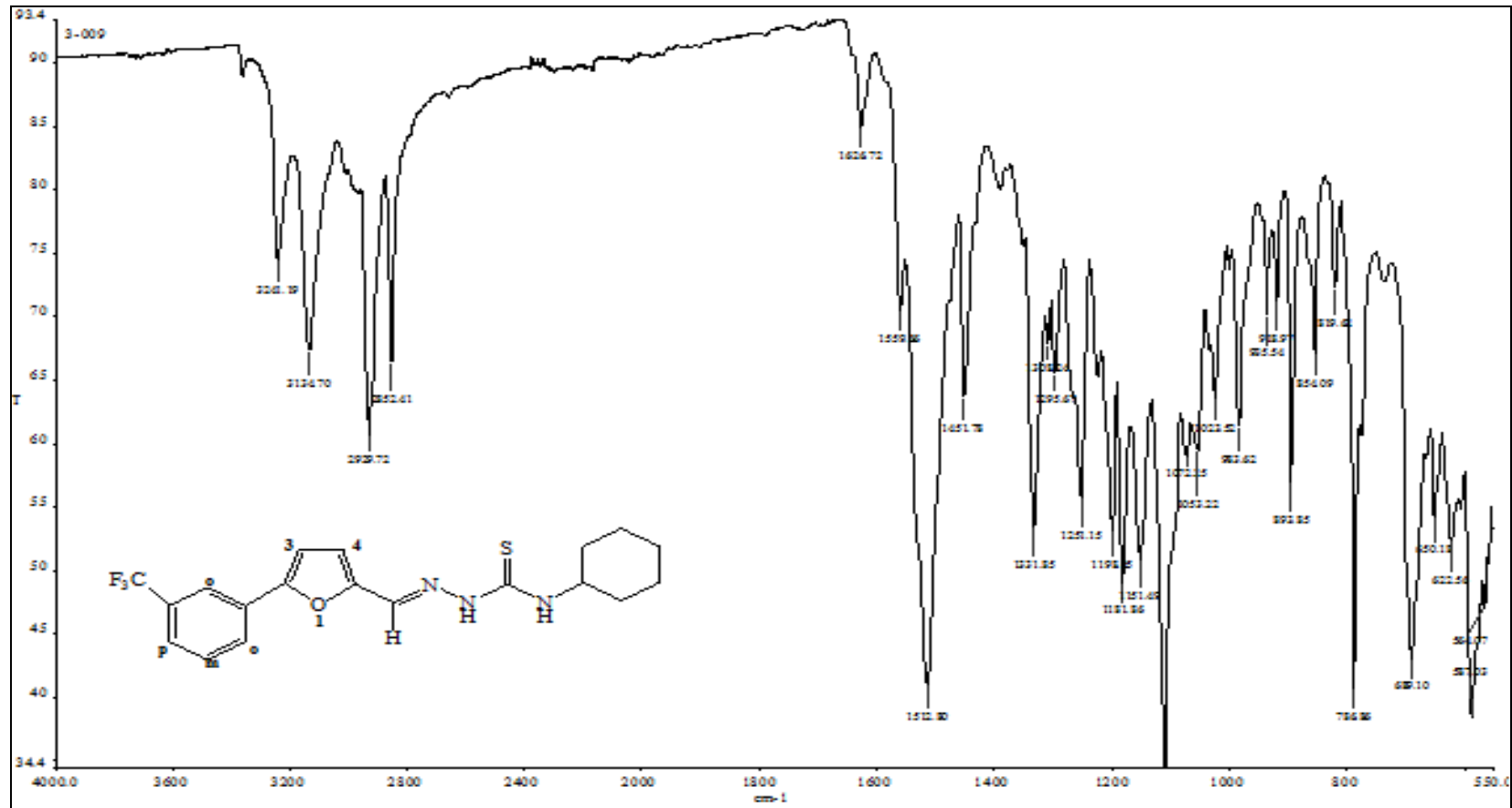
UV (DMF,  $\lambda_{maks}$  (nm) (Abs)): 384.69 (0.528); 269.72 (0.255).

FT IR (cm<sup>-1</sup>): 3241 (NH, N-H gerilme bandı); 3135 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2930 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2852 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1627 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1560 (imin, C=N gerilme

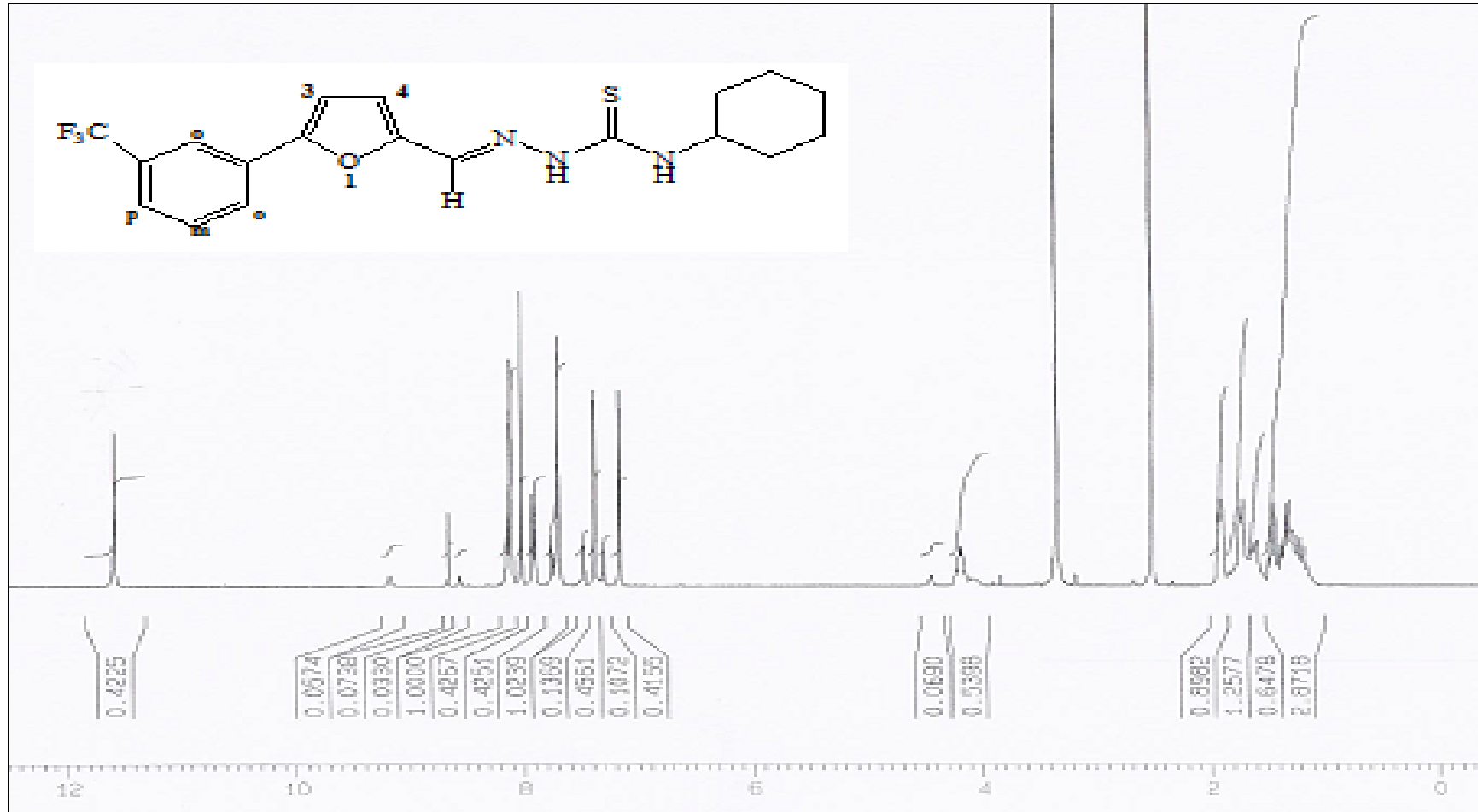
bandı); 1513 ve 1452 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1380, 1332 ve 1308 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1295 ve 1251 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1199, 1182 ve 1252 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1072 (NH, C-N gerilme bandı); 1053 ve 1023 (N-N gerilme bandı); 984, 935 ve 919 (C-Cl gerilme bandı); 894, 854 ve 820 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 787 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 11.58 (s, 1H, CSNHN); 8.13 (s, 1H, ArH NH); 8.06 (s, 1H, HC=N imin protonu); 8.02 (s, 1H, CF<sub>3</sub> *orto* protonu); 7.90 (d, 1H, *J*= Hz, CF<sub>3</sub> diğ<sup>er</sup> *orto* protonu); 7.71-7.63 (m, 2H, CF<sub>3</sub> *meta* ve *para* protonları); 7.38 (d, 1H, *J*=3.63 Hz, ArH C<sub>4</sub> protonu); 7.16 (d, 1H, *J*=3.62 Hz, ArH C<sub>3</sub> protonu); 4.18 (m, 1H, -H<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>- C<sub>1</sub> protonu); 1.92-1.17 (m, 10 H, -CH<sub>2</sub>-)

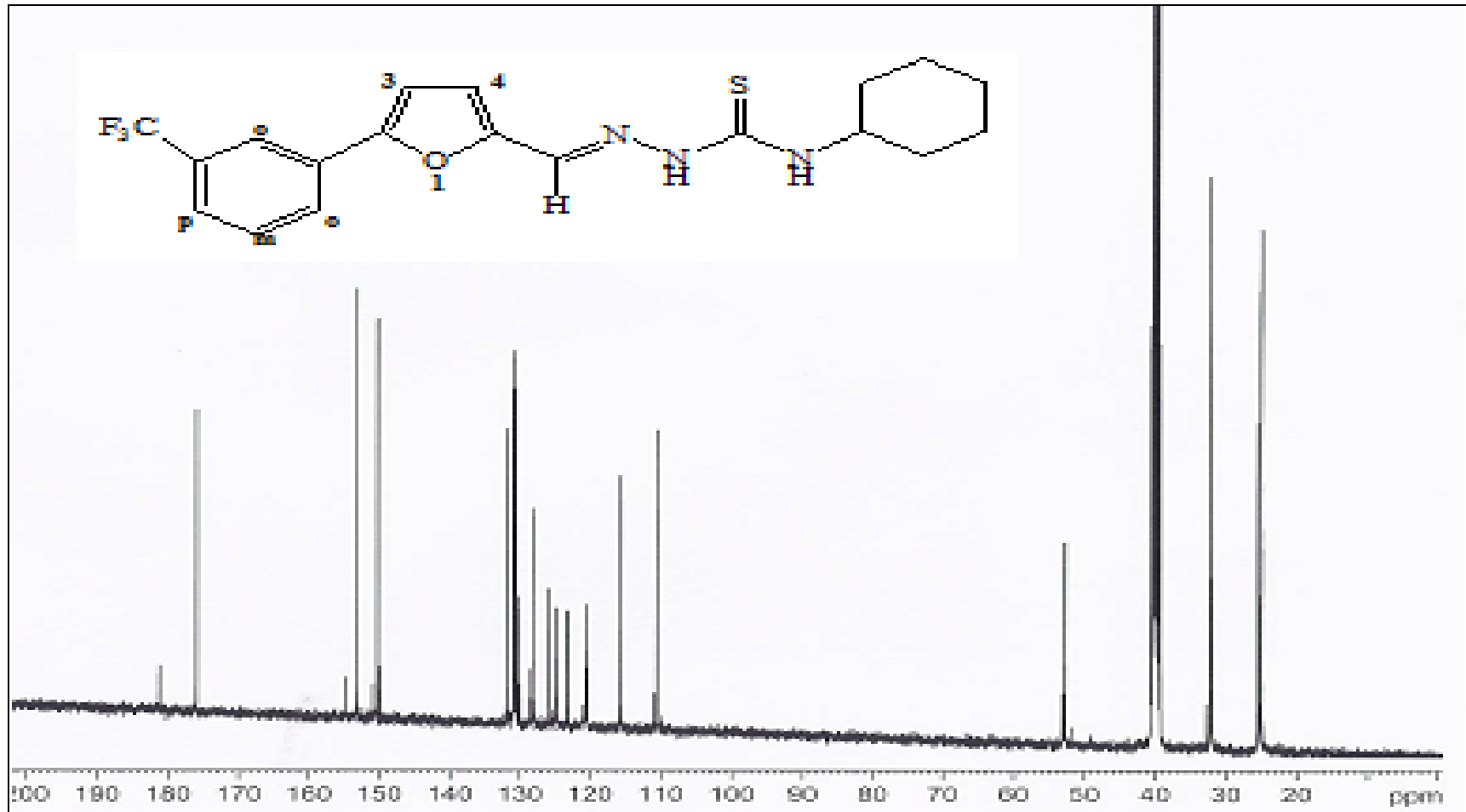
**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 181.1 (benzen halkasında ki CF<sub>3</sub> grubunun bağılı olduğu *ipso* karbon atomu); 176 (C=S, tiyoamit); 154.9 ve 153 (furaldehit halkası ArC); 132 (HC=N, imin); 131.6, 130.7, 129.3, 126.6, 116.2, 111.2, 53.4, 32.4, 25.7 ve 26.6 (ArC).



Şekil 4.1.2.4.1. Bileşik [II]'nin FT IR spektrumu



Şekil: 4.1.2.4.2. Bileşik **III**'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

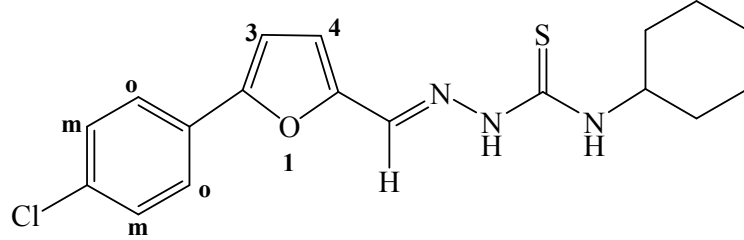


Şekil 4.1.2.4.3. Bileşik [III]'nin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

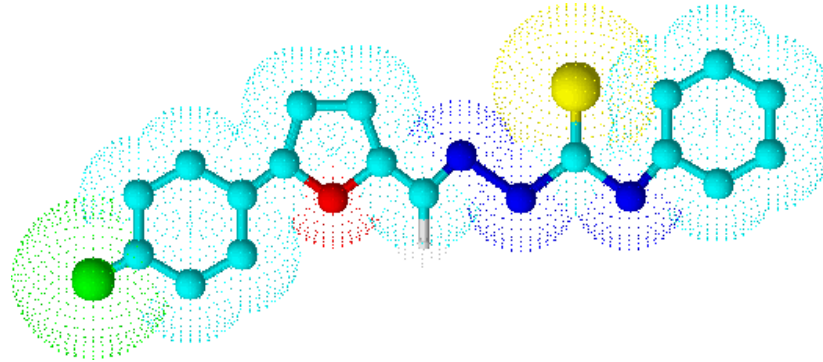


### 4.1.3. Sübstütie Tiyosemikarbazitlerden Tiyosemikarbazon Sentezi

#### 4.1.3.1. 2-{{5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}-N-sikloheksil hidrazin karbotiyoamit (III) sentezi



20 mL metanol içinde çözülmüş olan 0.40 g (1.93mmol) 5-(4-klorofenil)furfural üzerine 10 mL metanolde çözülmüş olan 0.35 g (1.93 mmol) sikloheksil tiyosemikarbazit eklenerek 45 saat süre geri soğutucu altında kaynatıldı ve açık kahverengi çökelek metanolle yıkanıp süzülüp oda sıcaklığında kurutuldu. 0.65 g (%76 verim), e.n:197-200 °C.



Şekil 4.1.3.1.1. Bileşik [III]'ün moleküler model görünümü

#### 4.1.3.2. Spektroskopik Analiz Verileri

##### Elementel Analiz (C, H, N, S):

Hesaplanan (%): C; 59,74 H; 5,57 N; 11,61 S; 8,86

Bulunan (%) : C; 60,86 H; 5,61 N; 12,05 S; 9,06

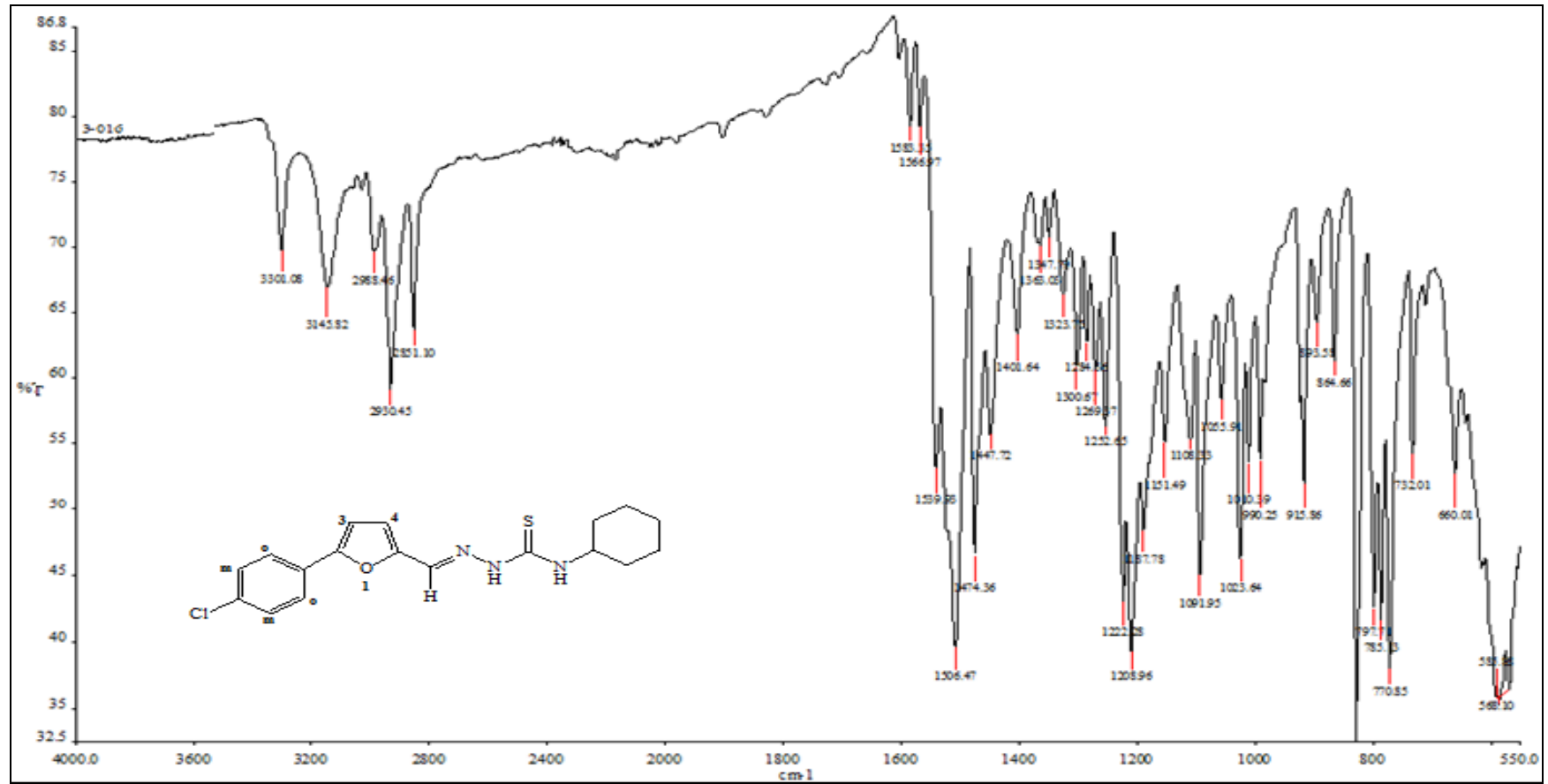
UV (DMF,  $\lambda_{maks}$ , (nm) (Abs)): 394.96 (1.115); 279.65 (0.592).

**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3301 (NH, N-H gerilme bandı); 3146 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2989 ve 2931(aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2851 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1583 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1556 ve 1540 (imin, C=N gerilme bandı); 1506, 1474, 1448 ve 1402 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1363, 1348 ve 1323 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1301 ve 1284 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1209, 1188, 1151 ve 1108 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1092 (NH, C-N gerilme bandı); 1056 (N-N gerilme bandı); 990 (C-Cl gerilme bandı) 894, 865 ve 820 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 771 (tiyoamid, C=S gerilme bandı).

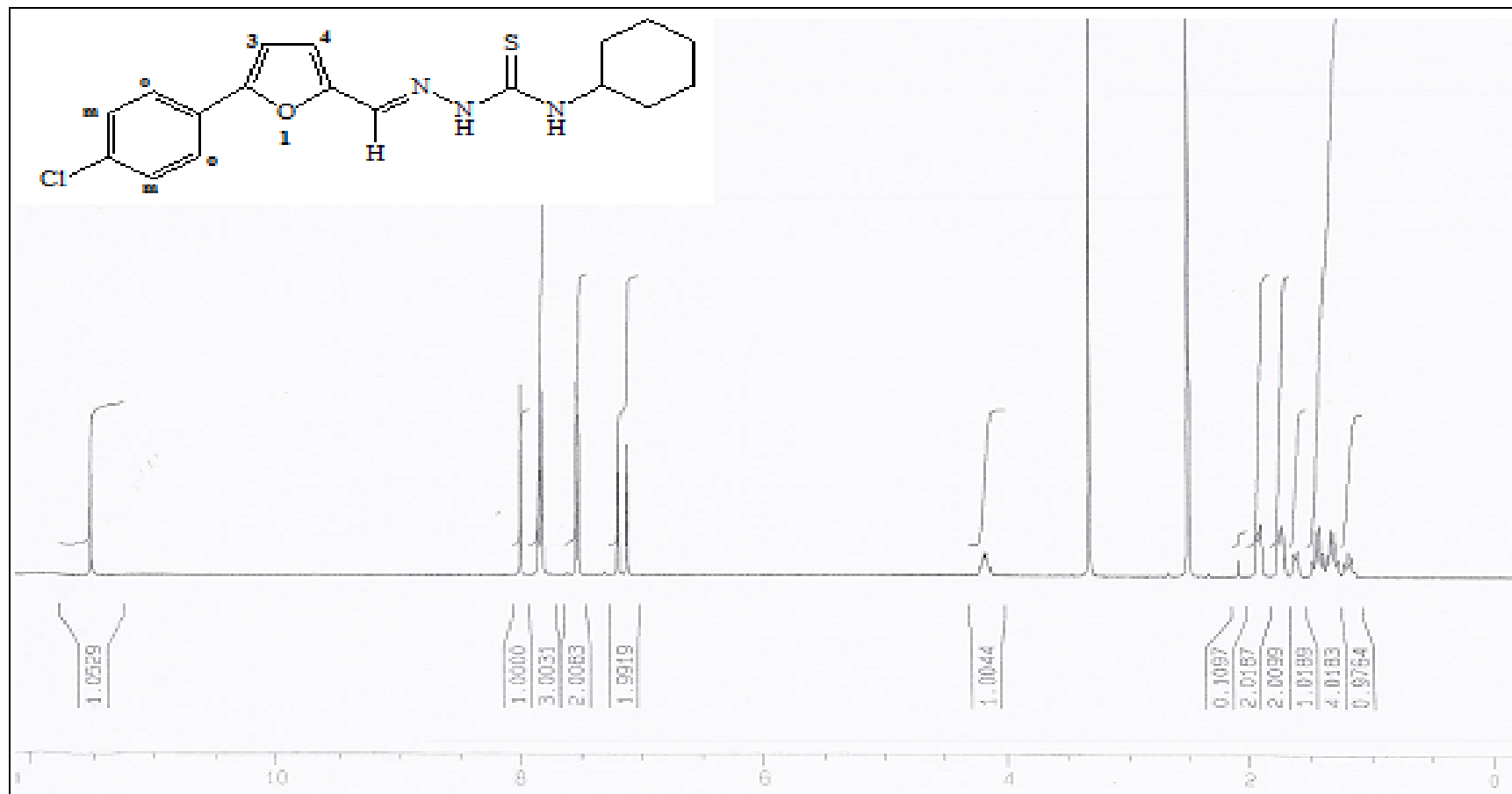
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 11.52 (s,1H, CSNHN); 8.00 (s. 1H, ArH NH); 7.85 (s, 1H, HC=N imin protonu); 7.82 (d, 2H, *J*=8.57 Hz ArH *orto* protonları); 7.52 (d, 2H, *J*=8.62 Hz, ArH *meta* protonları); 7.19 (d, 1H, *J*=3.63 Hz, ArH C<sub>4</sub> protonu); 7.12 (d, 1H, *J*=3.62 Hz, ArH C<sub>3</sub> protonu); 4.25 (m, 1H, -H<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>- C<sub>1</sub> protonu); 1.91-1.16 (m, 10 H,-CH<sub>2</sub>-).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 176 (C=S, tiyoamid); 154.8 ve 151 (furaldehit halkası ArC); 133.89 (HC=N, imin); 132.9 (benzen halkasının Cl atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu);130.2 (benzen halkası C<sub>4</sub> atomu); 129.6 ve 126.9 (benzen halkasının *orto*, *meta* konumundaki karbon atomları); 116.5, 110.2, 53.3, 32.5, 25.7 ve 25.4 (ArC).

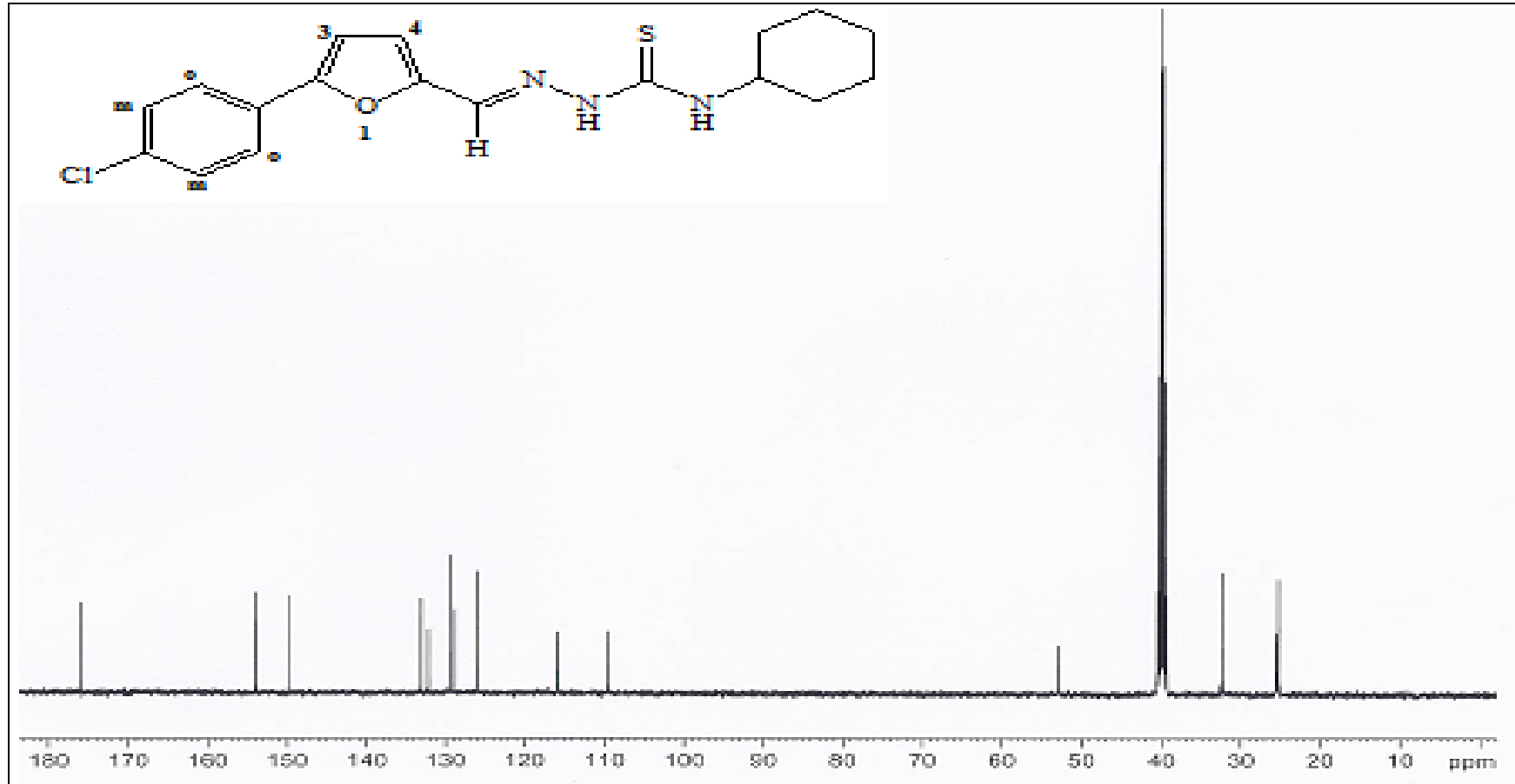
**MS. m/z:** 362.1 [M-H]<sup>-</sup> , 330.1, 314.3, 302.1, 286.3, 258.3, 221.0, 184.1, 160.2, 142.0, 119.9, 102.1.



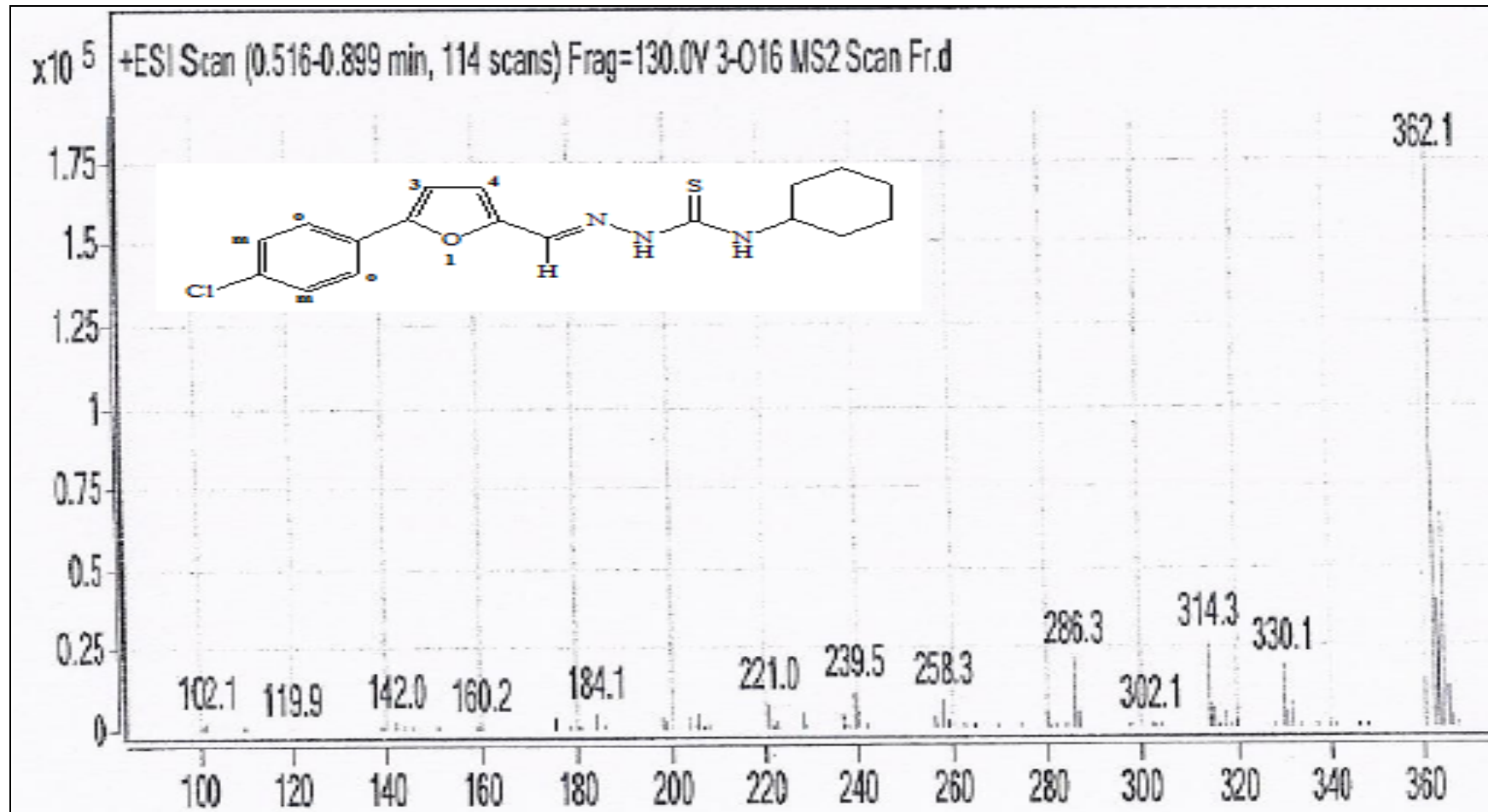
Şekil 4.1.3.2.1. Bileşik [III]'ün FT IR spektrumu



Şekil 4.1.3.2.2. Bileşik [III]'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu

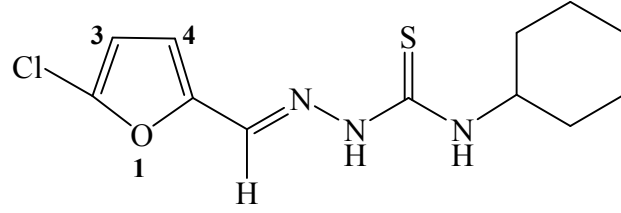


Şekil 4.1.3.2.3. Bileşik [III]'ün <sup>13</sup>C NMR spektrumu

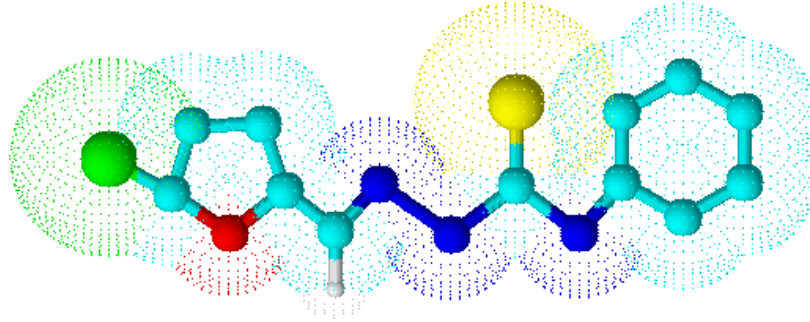


Şekil 4.1.3.2.4. Bileşik [III]'ün MS spekturmu

#### 4.1.3.3. 2-[(5-klorofuran-2-il)metiliden]-*N*-sikloheksilhidrazinkarbotiyoamid (IV) sentezi



20 mL metanol içinde çözülmüş olan 0.50 g (3.8 mmol) 5-kloro-2-furaldehit üzerine 10 mL metanolde çözülmüş olan 0.70 g (3.8 mmol) süstitüe tiyosemikarbazit eklenerek 45 saat geri soğtucu altında kaynatıldı, sarı çökelek metanolle yıkanıp süzöldü ve oda sıcaklığında kurutuldu. 0.73 g (% 68 verim), e.n:158 °C.



Şekil 4.1.3.3.1. Bileşik [IV]'ün moleküler model gösterimi

#### 4.1.3.4. Spektroskopik Analiz Verileri

##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C; 50,04 H; 5,64 N; 14,70 S; 11,22

Bulunan (%) : C; 51,08 H; 5,90 N; 15,36 S; 10,85

**UV (DMF,  $\lambda_{maks}$  (nm) (Abs)):** 360.06 (0.984); 294.70 (0.134).

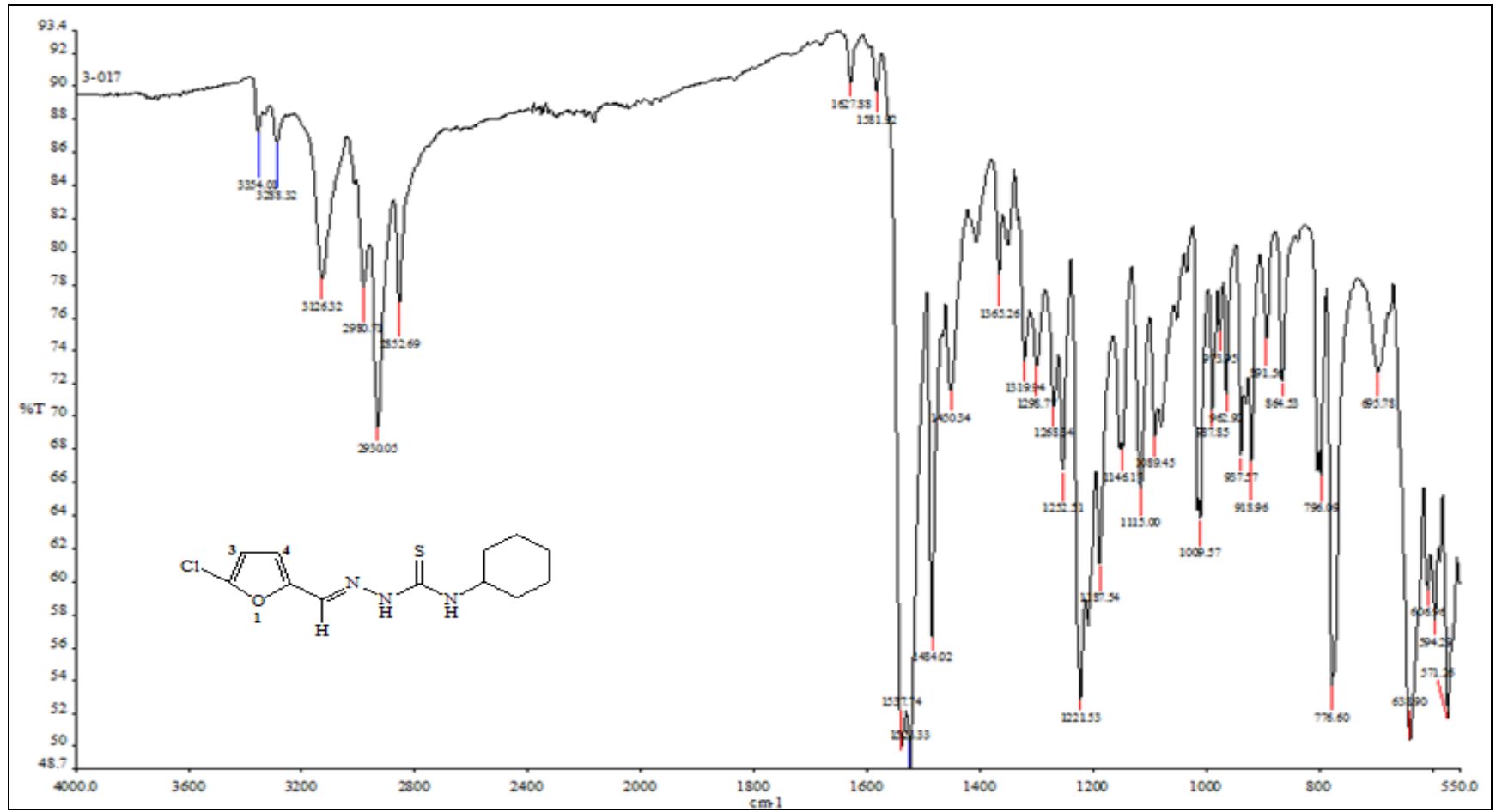
**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3126 (NH, N-H gerilme bandı); 2981 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2930 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2853 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1628 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1582, 1538 ve 1523 (imin, C=N gerilme bandı); 1484 ve 1450 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1365 ve 1319 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1299 (C-O-C simetrik gerilme bandı);

1188, 1146 ve 1115 (aromatik halka disübstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1089 (NH, C-N gerilme bandı); 1055 (N-N gerilme bandı); 1010, 988 ve 963 (C-Cl gerilme bandı) 891 ve 864 (disübstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 777 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 11.46 (s, 1H, CSNHN); 7.89 (s, 1H, ArH NH); 7.74 (s, 1H, HC=N imin protonu); 7.05 (d, 1H, *J*=3.54 Hz, ArH C<sub>3</sub> protonu); 6.65 (dd, 1H, *J*=3.63 Hz, ArH C<sub>4</sub> protonu); 4.85 (m, 1H, -H<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>- C<sub>1</sub> protonu); 1.92-1.18 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 176 (C=S, tiyoamit); 150.5 (furaldehit halkası ArC); 138.3 (HC=N, imin); 132.2, 116.4, 110.6, 53.3, 32.5, 25.7 ve 25.5 (ArC).

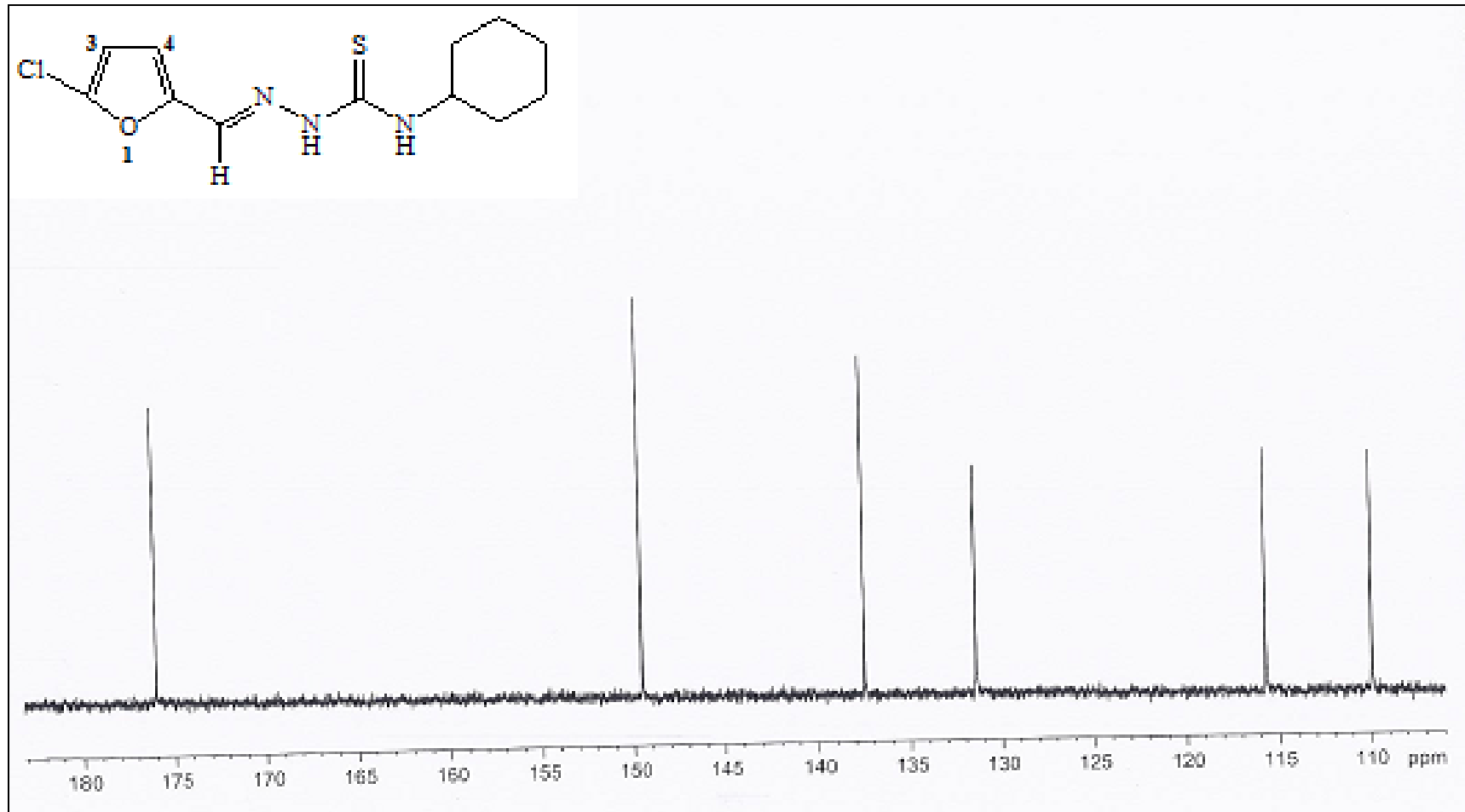




Şekil 4.1.3.4.1. Bileşik [IV]'ün FT IR spektrumu

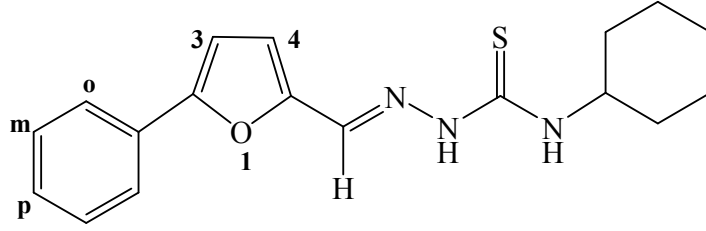


Şekil 4.1.3.4.2. Bileşik [IV]'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu

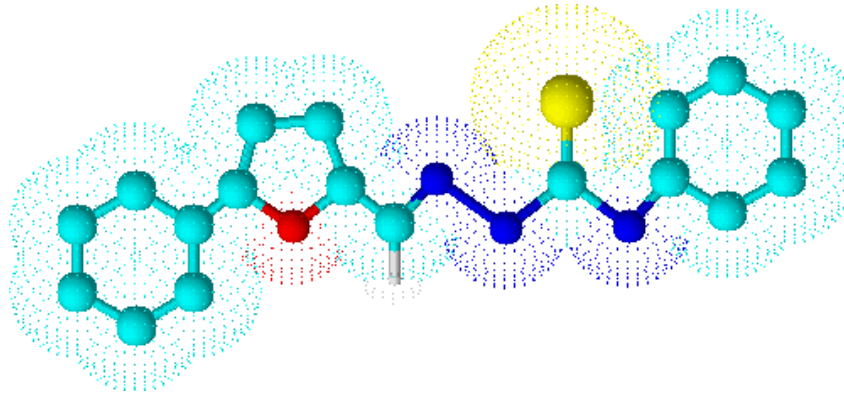


Şekil 4.1.3.4.3. Bileşik [IV]'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.1.3.5. *N*-sikloheksil-2-[(5-fenilfuran-2-il)metiliden]hidrazinkarbotiyomit (V) sentezi



20 mL metanol içinde çözülmüş olan 0.5 g (3 mmol) 5-fenil -2-furaldehit üzerine 10 mL metanolde çözülmüş olan 0.55 g (3 mmol) süstitüe tiyosemikarbazit eklenerek 45 saat süre ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak edilir ve koyu sarı çökelek metanolla yıkanıp süzülür ve oda sıcaklığında kurutulur. 0.62 g (% 83 verim), e.n:164-167 °C.



Şekil 4.1.3.5.1. Bileşik [V]'in moleküler model gösterimi

#### 4.1.3.6. Spektroskopik Analiz Verileri

##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C; 66,02 H; 6,46 N; 12,83 S; 9,76

Bulunan (%) : C; 65,85 H; 6,42 N; 13,53 S; 9,13

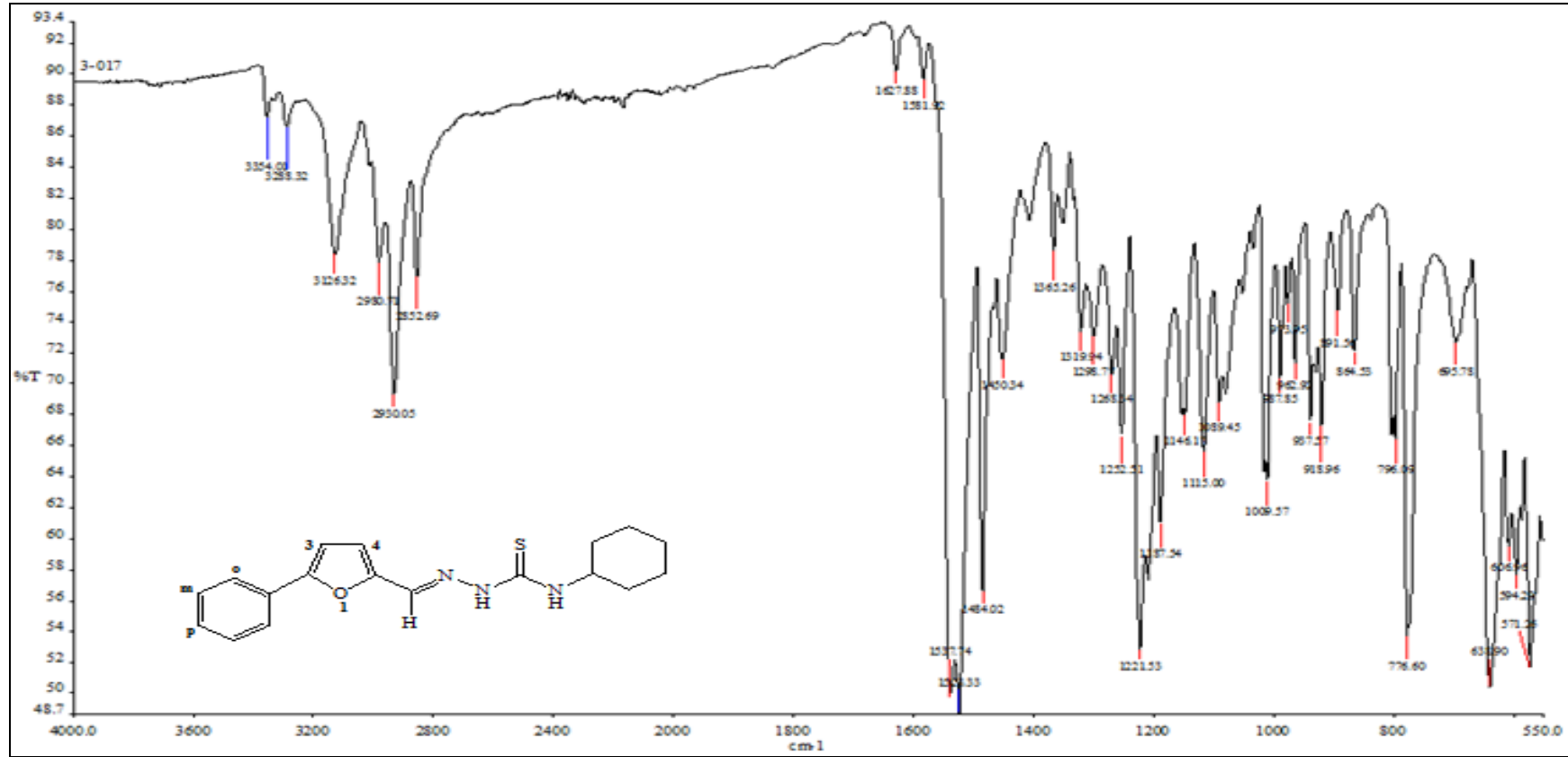
**UV (DMF,  $\lambda_{maks}$ , (nm) (Abs)):** 390.51 (1.160); 294.70 (0.407).

**FT IR ( $cm^{-1}$ ):** 3305 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3148 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2993 ve 2929 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2852 (alifatik

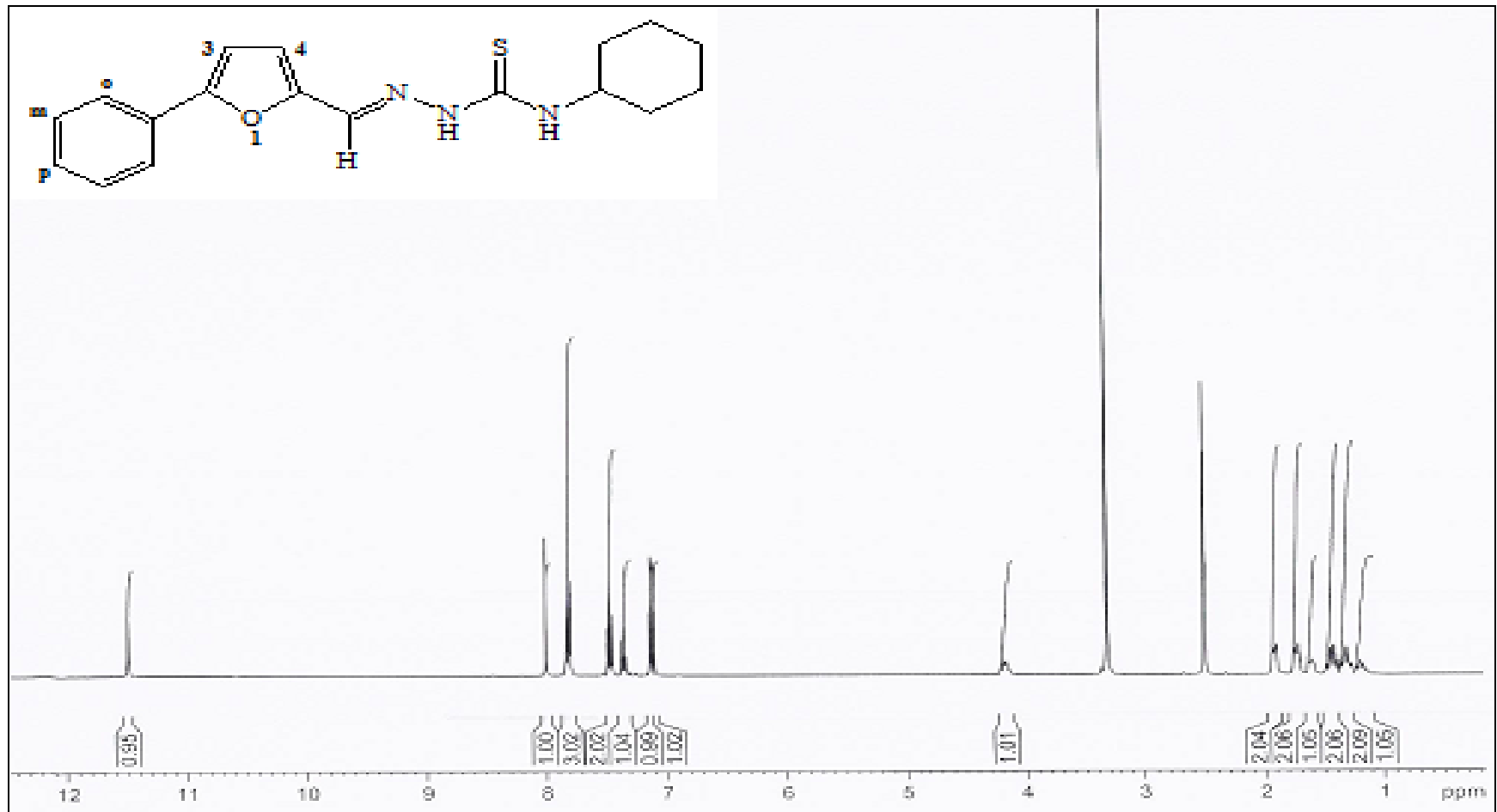
halka C-H simetrik gerilme bandı); 1594 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1575, 1542 ve 1527 (imin, C=N gerilme bandı); 1509, 1475, 1450 ve 1407 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1364 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1300 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1210, 1188, 1153 ve 1116 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1090 (NH, C-N gerilme bandı); 1059 (N-N gerilme bandı); 895 ve 866 (süstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 788 (tiyoamid, C=S gerilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 11.49 (s, 1H, CSNHN); 8.00 (s, 1H, ArH NH); 7.82 (s, 1H, HC=N imin protonu); 7.80 (d, 2H, *J*=7.14 Hz, ArH *orto* protonları); 7.47 (d, 2H, *J*=8.62 Hz, ArH *meta* protonları); 7.30 (t, 2H, ArH *para* protonu); 7.14 (d, 1H, *J*=3.603 Hz, ArH C<sub>4</sub> protonu); 7.10 (d, 1H, *J*=3.620 Hz, ArH C<sub>3</sub> protonu); 4.21 (m, 1H, -H<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>- C<sub>1</sub> protonu); 1.91-1.21 (m, 10 H, -CH<sub>2</sub>-).

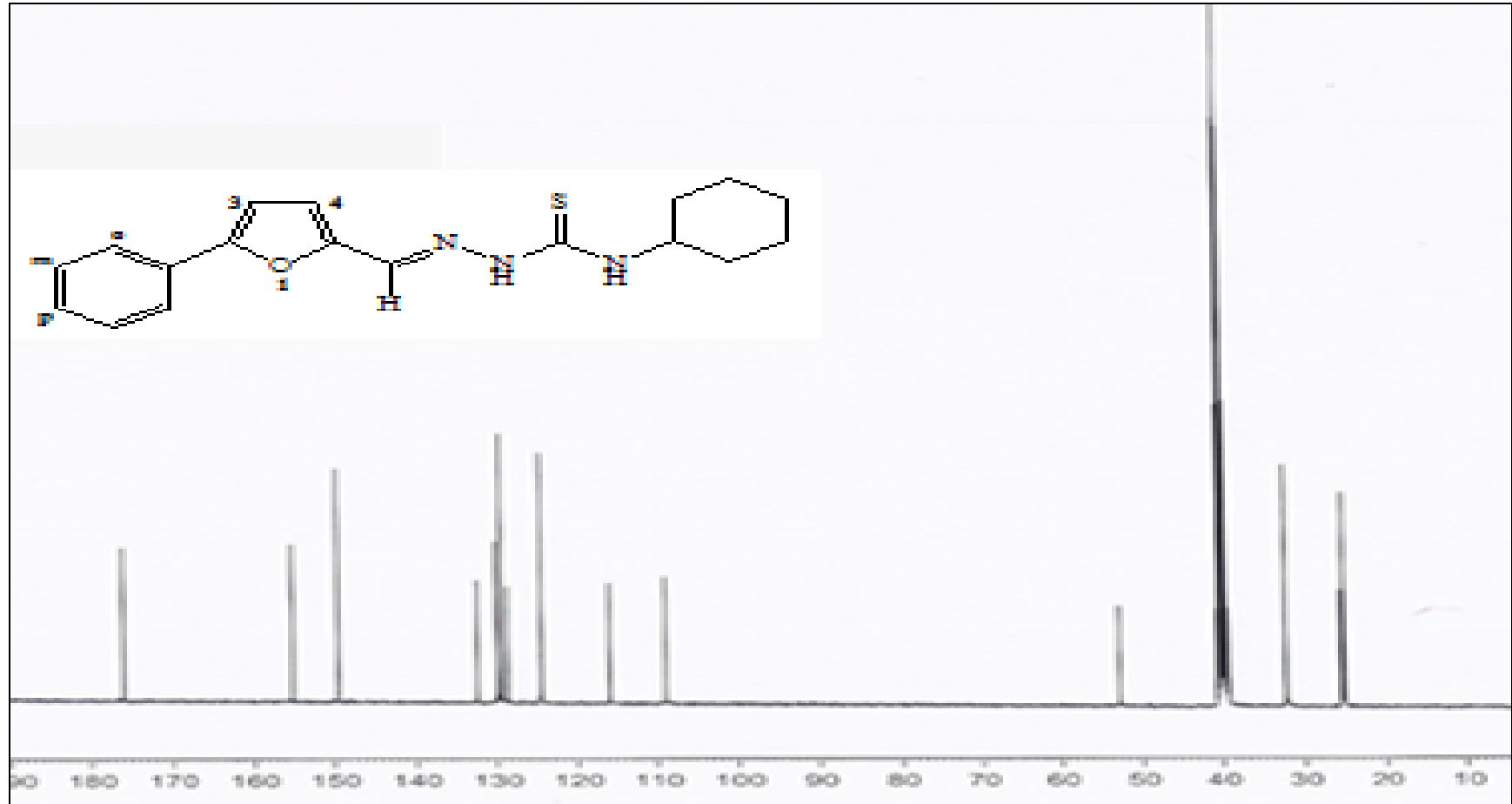
**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):** 176.9 (C=S, tiyoamid); 156 ve 150.3 (furaldehit halkası ArC); 133.1 (HC=N, imin); 130.7, 130.2, 129.5 ve 125.2 (benzen halkası ArC); 116.6, 109.5, 53.2, 32.5, 25.7 ve 25.3 (ArC).



Şekil 4.1.3.6.1. Bileşik [V]'in FT IR spektrumu



Şekil 4.1.3.6.2. Bileşik [V]'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu

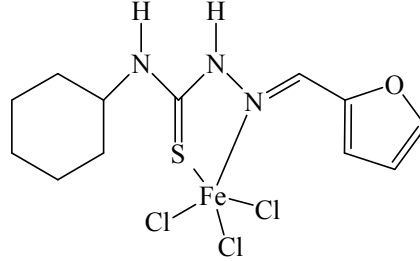


Şekil 4.1.3.6.3. Bileşik [V]'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu



#### 4.1.4. Tiyosemikarbazon Türevlerinden Sentezlenen Metal Kompleksleri

##### 4.1.4.1. N-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit Fe(III) kompleksi sentezi (Ia)



0.50 g (1.99 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.27 g (0.99 mmol)  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  40 mL asetonda çözülür ve oda sıcaklığında 22 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra koyu kahverengi çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolle çözülüp NaOH ile çöktürülerek kahverengi 0,28 g madde elde edildi. Verim % 33, e.n: 250 °C.

##### 4.1.4.2. Spektroskopik Analiz Verileri

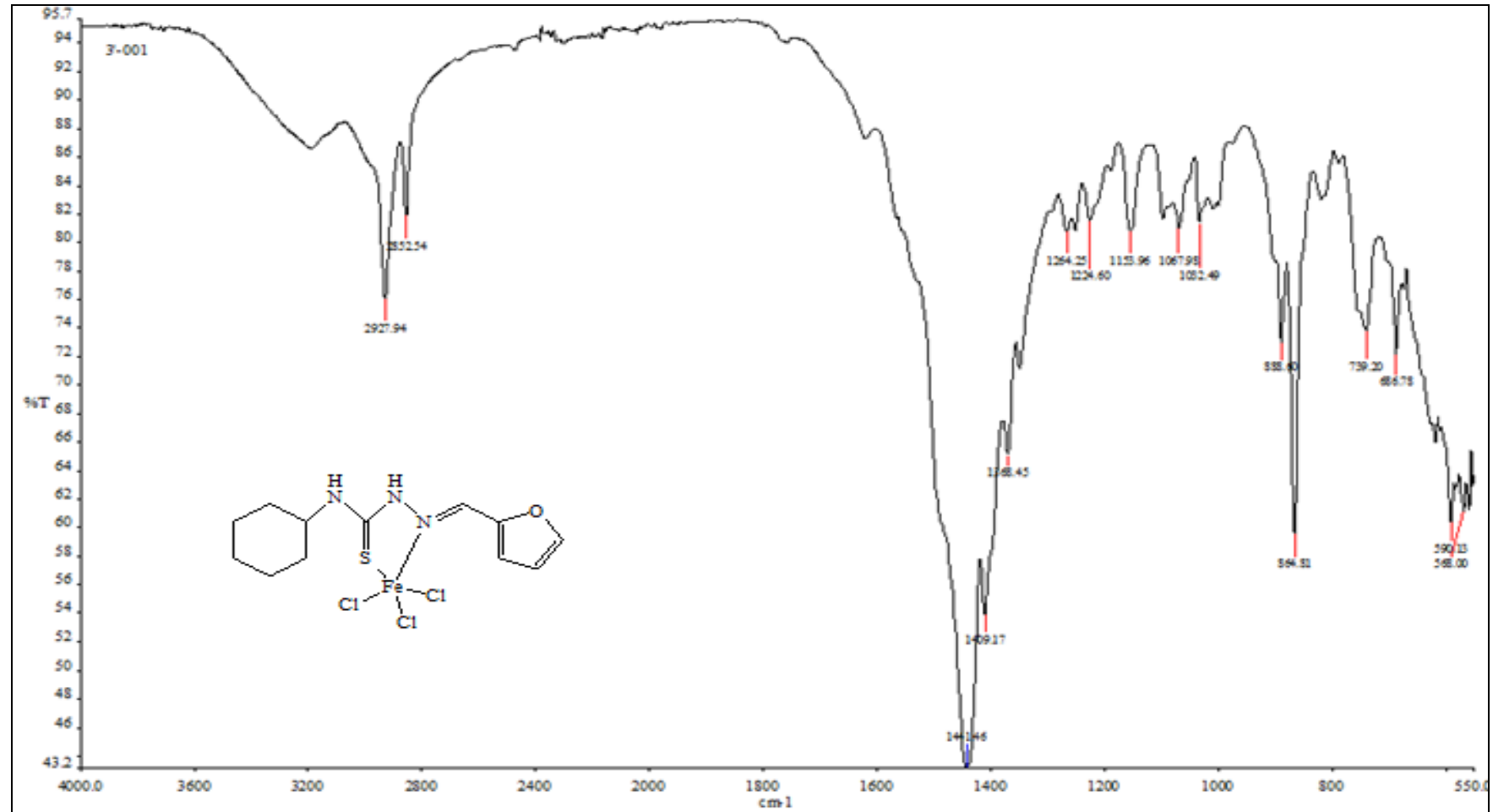
###### Elementel Analiz (C, H, N, S):

Hesaplanan (%): C 36,58; H 5,04; N 9,14; S 6,98

Bulunan (%) : C 37,53; H 4,84; N 10,74; S 5,81

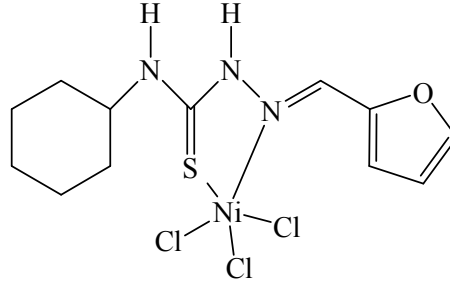
UV (DMF,  $\lambda_{\text{maks}}$  (nm) (Abs)): 385.86 (0.065); 322.58 (0.433); 268.34 (0.242).

FT IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3541 (N-H gerilme bandı); 3200 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2927 (aromatik C-H simetrik gerilme bandı); 2853 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1680 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1576 (imin, C=N gerilme bandı); 1441 ve 1409 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1368 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1295 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1153 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1067 (NH, C-N gerilme bandı); 1032 (N-N gerilme bandı); 889 ve 865 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 739 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.2.1. Bileşik [Ia]'nın FT IR spektrumu

#### 4.1.4.3. *N*-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit Ni(II) kompleksi (Ib) sentezi



0.50 g (1.99 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.23 g (0.99 mmol) NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 40 mL asetonda çözülür ve oda sıcaklığında 25 saat karıştırılır. İTK ile reaksiyon takibinde kompleks oluşumu gerçekleşmediği için 0.12 g daha NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O eklenip 10 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, mat yeşil çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolle yıkanıp çöktürüldü, mat yeşil 0.54 g madde elde edildi. Verim % 64, e.n: 256 °C.

#### 4.1.4.4. Spektroskopik Analiz Verileri

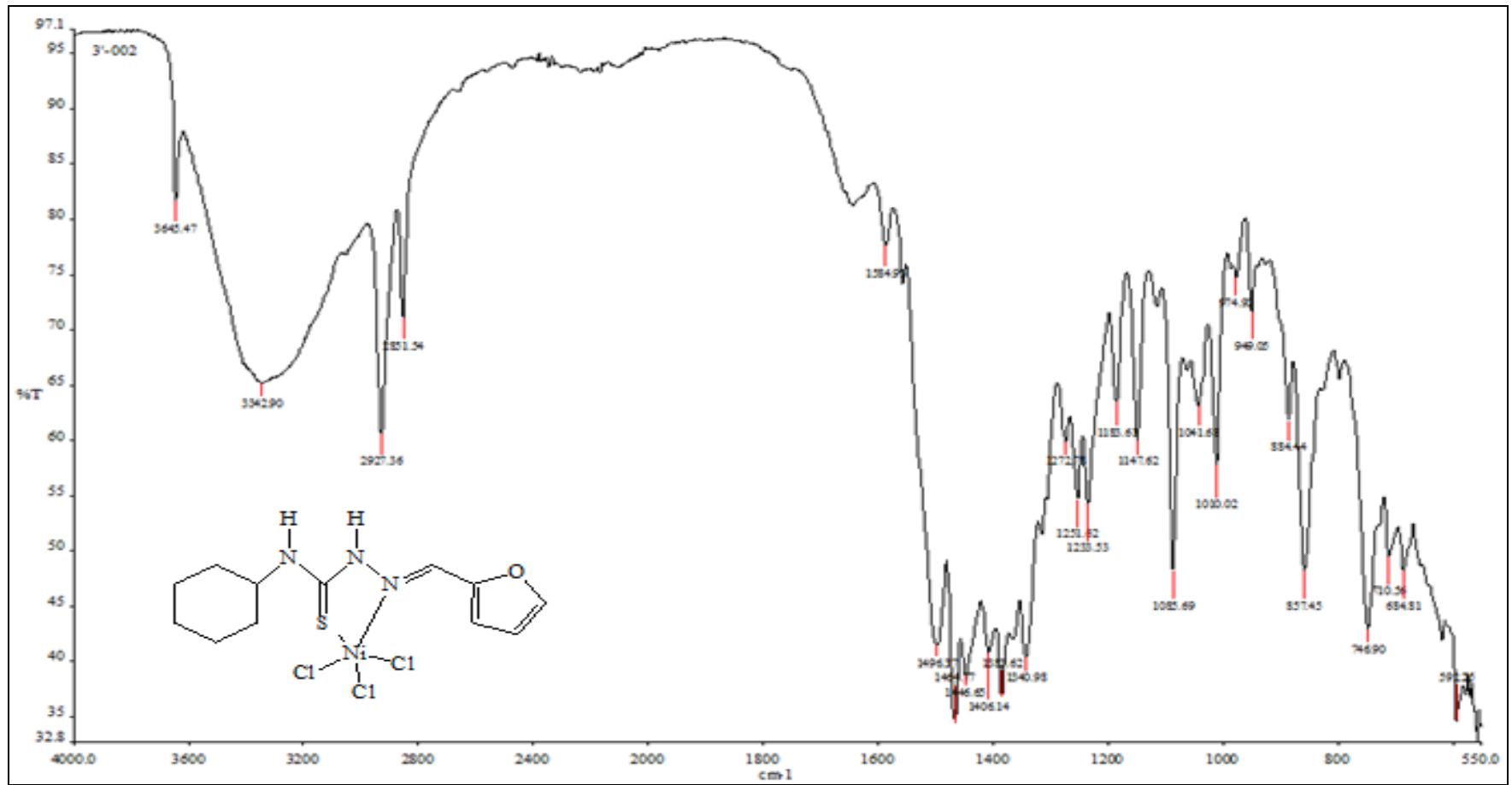
##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C 34,57; H 5,08; N 10,08; S 7,69

Bulunan (%) : C 34,48; H 4,73; N 8,92; S 6,89

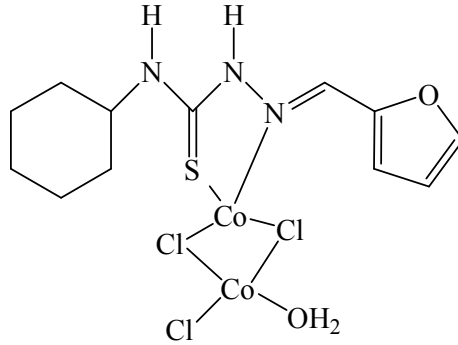
**UV (DMF, λ<sub>maks</sub>, (nm) (Abs)):** 379.5 (0.770); 339.53 (1.044); 269.72 (0.825).

**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3645 (N-H gerilme bandı); 3342 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2927 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2852 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1600 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1585 (imin, C=N gerilme bandı); 1496, 1464 ve 1446 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1384 ve 1340 (alifatik halka, düzlem içi =C-H eğilme bandı); 1273 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1252 ve 1233 1183 ve 1148 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1086 (NH, C-N gerilme bandı); 1041 ve 1010 (N-N gerilme bandı); 975 ve 949 (C-Cl gerilme bandı); 893, 882 ve 865 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 747(tiyoaamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.4.1. Bileşik [Ib]'nin FT IR spektrumu

#### 4.1.4.5. *N*-sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (Ic) sentezi



0.20 g (0.79 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.18 g (0.79 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  20 mL etanolde çözülür 13 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, petrol yeşili çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolle çözülüp buz ile çöktürülerek koyu bordo 0.21 g madde elde edildi. Verim % 51, e.n: 274 °C.

#### 4.1.4.6. Spektroskopik Analiz Verileri

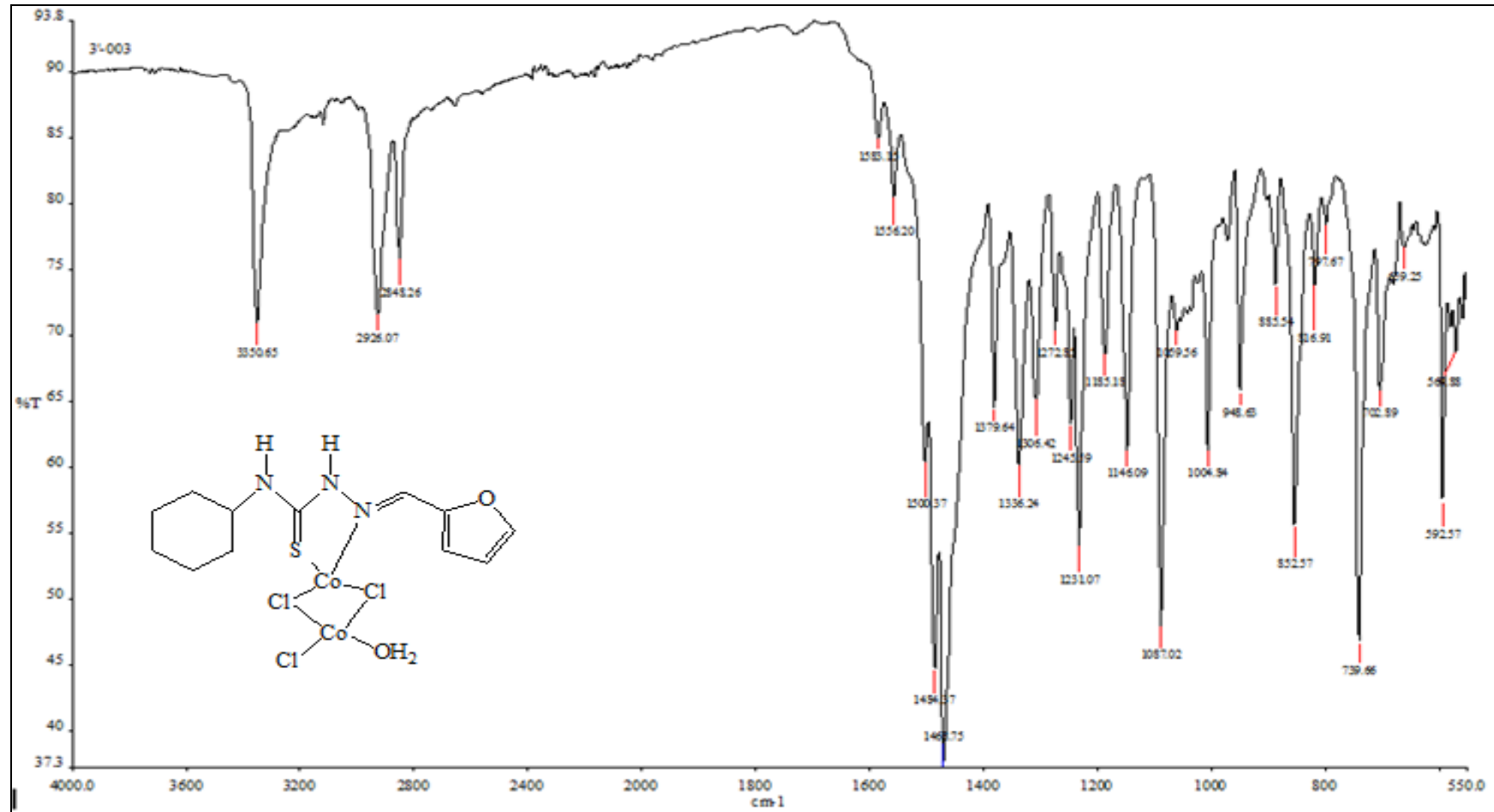
##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C 27,21; H 4,48; N 7,93; S 6,05

Bulunan (%) : C 28,57; H 5,48; N 7,95; S 5,32

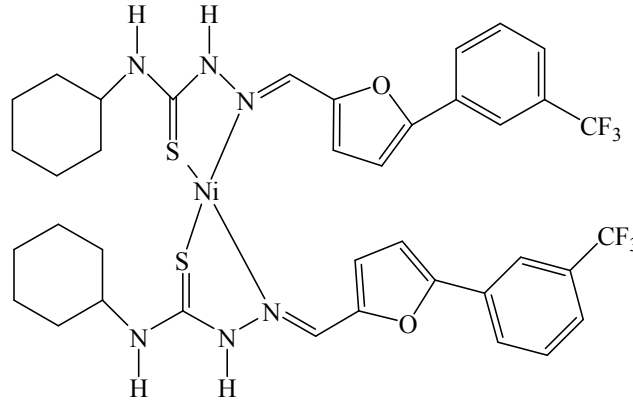
**UV (DMF,  $\lambda_{\text{maks}}$  (nm) (Abs)):** 384.01(0.604); 338.84 (0.921); 260.38 (0.740).

**FT IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3351 (N-H gerilme bandı); 3080 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2925 (aromatik C-H simetrik gerilme bandı); 2848 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1618 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1583 (imin, C=N gerilme bandı); 1500, 1484 ve 1471 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1379,1336 ve 1305 (alifatik halka, düzlem içi =C-H eğilme bandı); 1273 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1185 ve 1146 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1087 (NH, C-N gerilme bandı); 1004 (N-N gerilme bandı); 969 ve 949 (C-Cl gerilme bandı); 885, 852 ve 817 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 740 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.6.1. Bileşik [Ic]'nin FT IR spektrumu

#### 4.1.4.7. *N*-sikloheksil-2-({5-[3-(triflurometil)fenil]furan-2-il}metiliden) hidrazin karbotiyoamit Ni(II) kompleksi (IIa) sentezi



0.20 g (0.5 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.12 g (0.5 mmol) NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 20 mL etanolde çözülür 34 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, koyu bordo çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolla çözülüp buz ile çöktürülerek koyu bordo 0.23 g madde elde edildi. Verim % 55, e.n: 264 °C.

#### 4.1.4.8. Spektroskopik Analiz Verileri

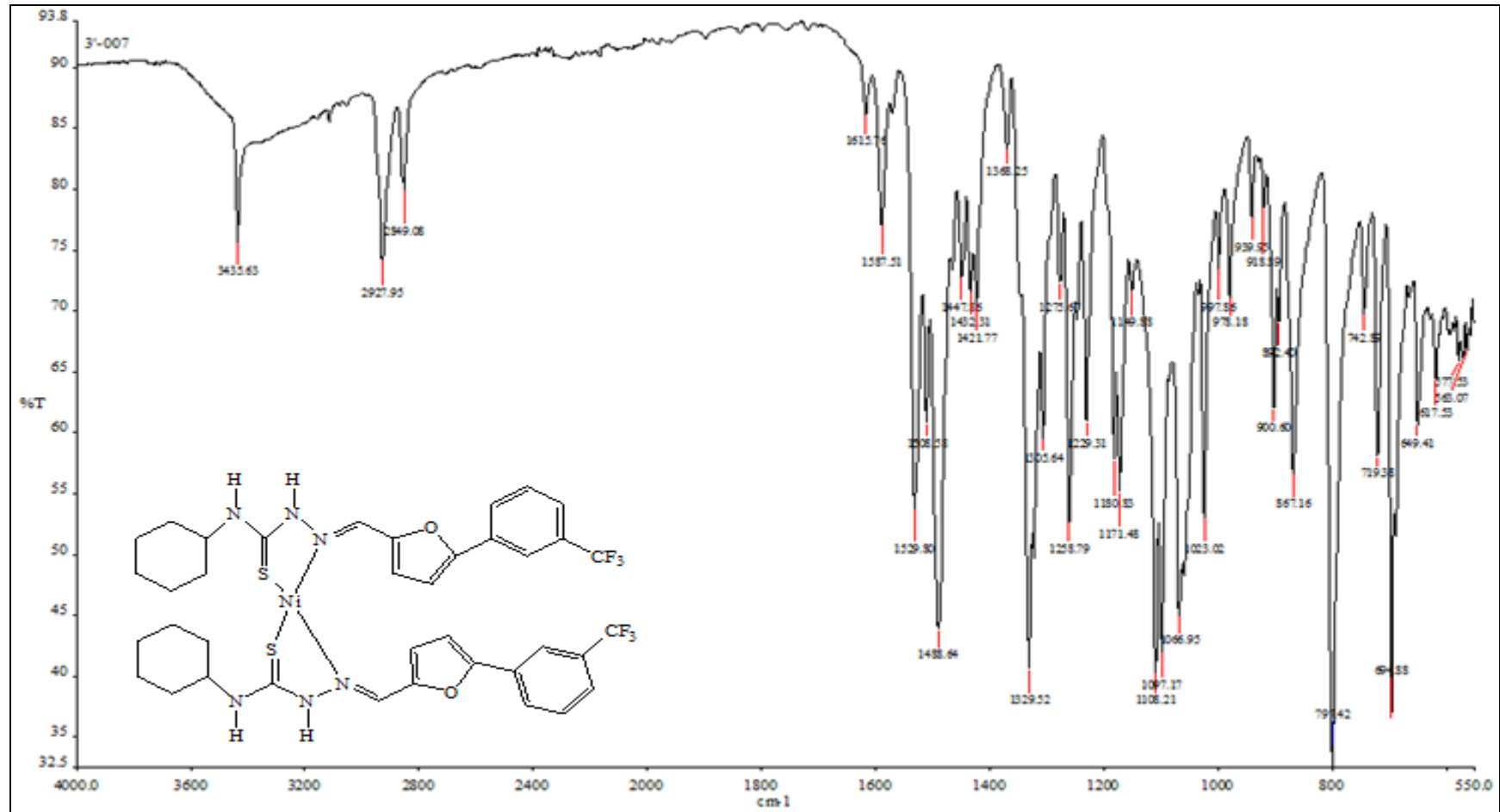
##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C 53,72; H 4,75; N 9,89; S 7,55

Bulunan (%) : C 54,97; H 5,64; N 10,80; S 8,68

**UV (DMF, λ<sub>maks</sub>, (nm) (Abs)):** 391.19 (1.339); 354.92 (1.066); 269.72 (0.754).

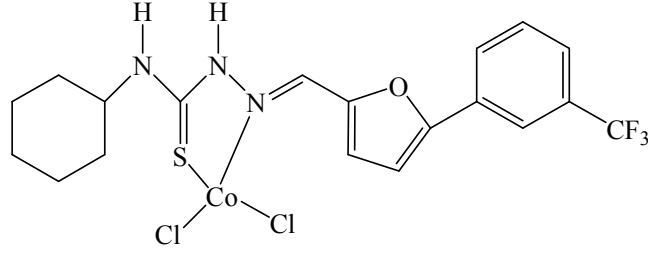
**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3436 (NH, N-H gerilme bandı); 3068 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2928 (aromatik C-H simetrik gerilme bandı); 2849 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1615 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1588 (imin, C=N gerilme bandı); 1530, 1508, 1447 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1368, 1330 ve 1306 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1276 ve 1259 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1229, 1181 ve 1172 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1097 (NH, C-N gerilme bandı); 1066 ve 1023 (N-N gerilme bandı); 998, 978 ve 940 (C-Cl gerilme bandı); 900, 892 ve 867 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 800 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.8.1. Bileşik [IIa]'nın FT IR spektrumu



#### 4.1.4.9. *N*-sikloheksil-2-({5-[3-(triflurometil)fenil]furan-2-il}metiliden)hidrazin karbotiyomit Co(II) kompleksi (IIb) sentezi



0.20 g (0.5 mmol) tiyosemikarbazon ligandı ve 0.12 g (0.5 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  20 mL etanolde çözülür 63 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, koyu bordo çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolla çözülüp buz ile çöktürülerek koyu bordo 0.21 g madde elde edildi. Verim % 78, e.n: 230 °C.

#### 4.1.4.10. Spektroskopik Analiz Verileri

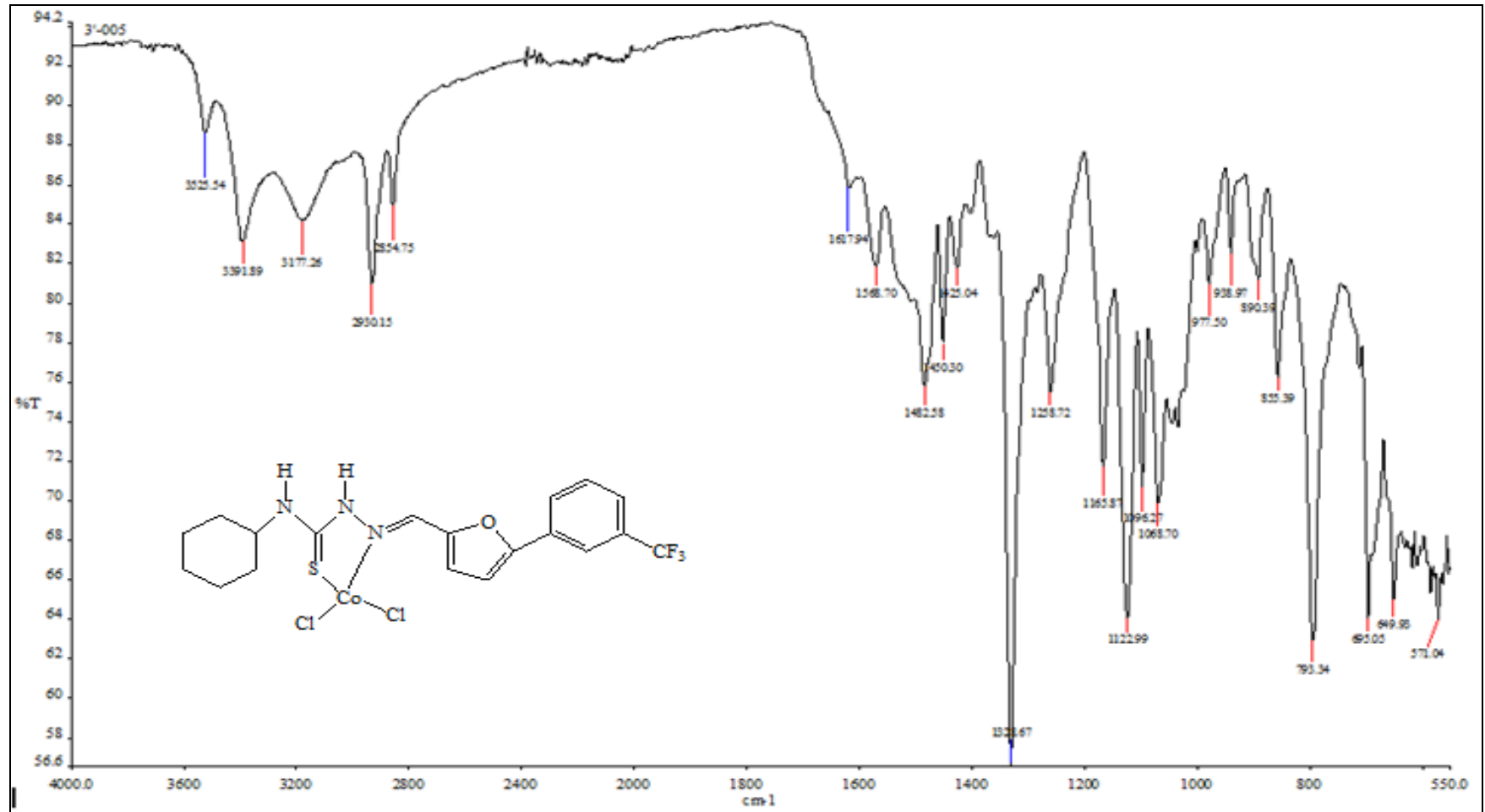
##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C 40,66; H 4,31; N 7,49; S 5,71

Bulunan (%) : C 40,03; H 4,82; N 7,45; S 6,01

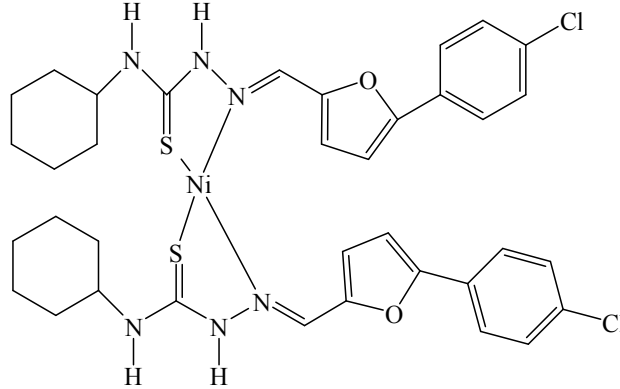
**UV (DMF,  $\lambda_{\text{maks}}$ , (nm) (Abs)):** 383.66 (1.355); 355.26 (1.186); 269.72 (0.863).

**FT IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3526 (NH, N-H gerilme bandı); 3392 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 3177 ve 2930 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2854 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1618 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1569 (imin, C=N gerilme bandı); 1482, 1450 ve 1425 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1330 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1259 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1165 ve 1122 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1096 (NH, C-N gerilme bandı); 1067 (N-N gerilme bandı); 977 ve 938 (C-Cl gerilme bandı); 890 ve 855 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 793 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.10.1. Bileşik [IIb]'nin FT IR spektrumu

#### 4.1.4.11. 2-{{5-(4-klorofenil)furan-2-il}metiliden}-N-sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Ni(II) kompleksi (IIIa) sentezi



0.20 g (0.55 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.13 g (0.55 mmol) NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 20 mL etanolde çözülür 22 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, kahverengi çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağmsı katı metanolle çözülüp buz ile çöktürülerek kahverengi 0.20 g madde elde edildi. Verim: % 46, e.n: 238 °C.

#### 4.1.4.12. Spektroskopik Analiz Verileri

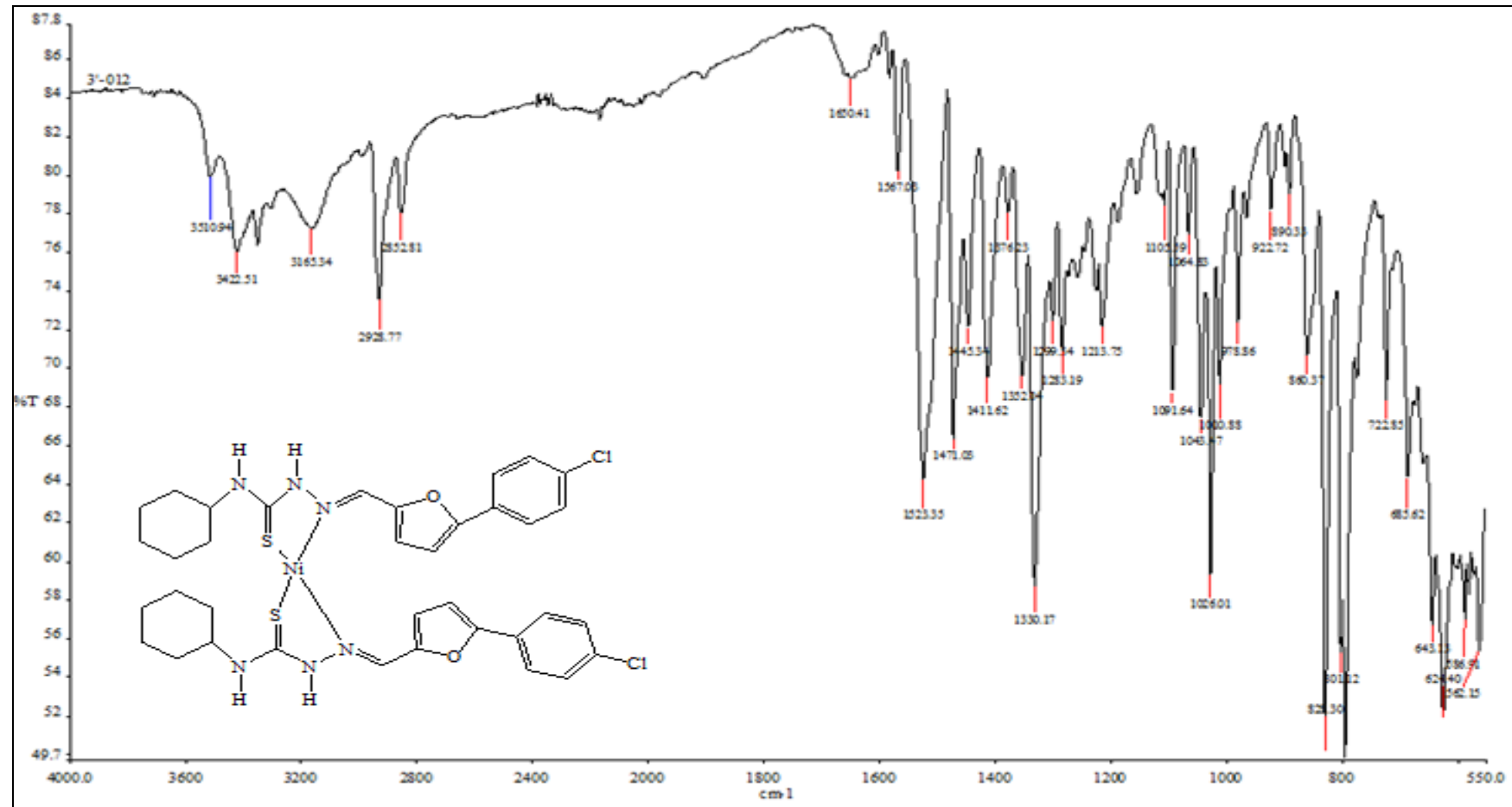
##### Elementel Analiz (C, H, N, S):

Hesaplanan (%): C 55,26; H 5,15; N 10,74; S 8,20

Bulunan (%) : C57,02; H 5,46; N 10,09; S 8,05

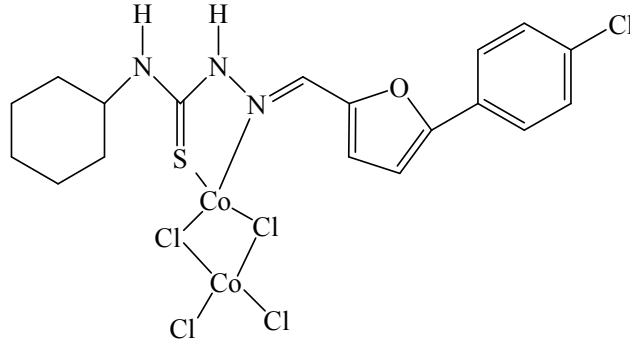
UV (DMF, λ<sub>maks.</sub> (nm) (Abs)): 399.40 (0.848); 345.0 (0.561).

FT IR (cm<sup>-1</sup>): 3423 (NH, N-H gerilme bandı); 3165 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2929 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2853 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1650 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1567 (imin, C=N gerilme bandı); 1523, 1471, 1445 ve 1412 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1376 ve 1352 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1300 ve 1284 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1214 ve 1106 (aromatik halka disübstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1092 (NH, C-N gerilme bandı); 1065 ve 1043 (N-N gerilme bandı); 1010, 979 ve 922 (C-Cl gerilme bandı) 890, 860, 828 ve 801 (1,4 disübstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 794 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.12.1. Bileşik [IIIa]'nın FT IR spektrumu

#### 4.1.4.13. 2-{{5-(4-klorofenil)furan-2-il}metiliden}-N-sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (IIIb) sentezi



0.20 g (0.5 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.15 g (0.5 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  20 mL etanolde çözülür 21 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, koyu bordo çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolle çözülüp buz ile çöktürülerek koyu bordo 0.22 g madde elde edildi. Verim % 61, e.n: 243 °C.

#### 4.1.4.14. Spektroskopik Analiz Verileri

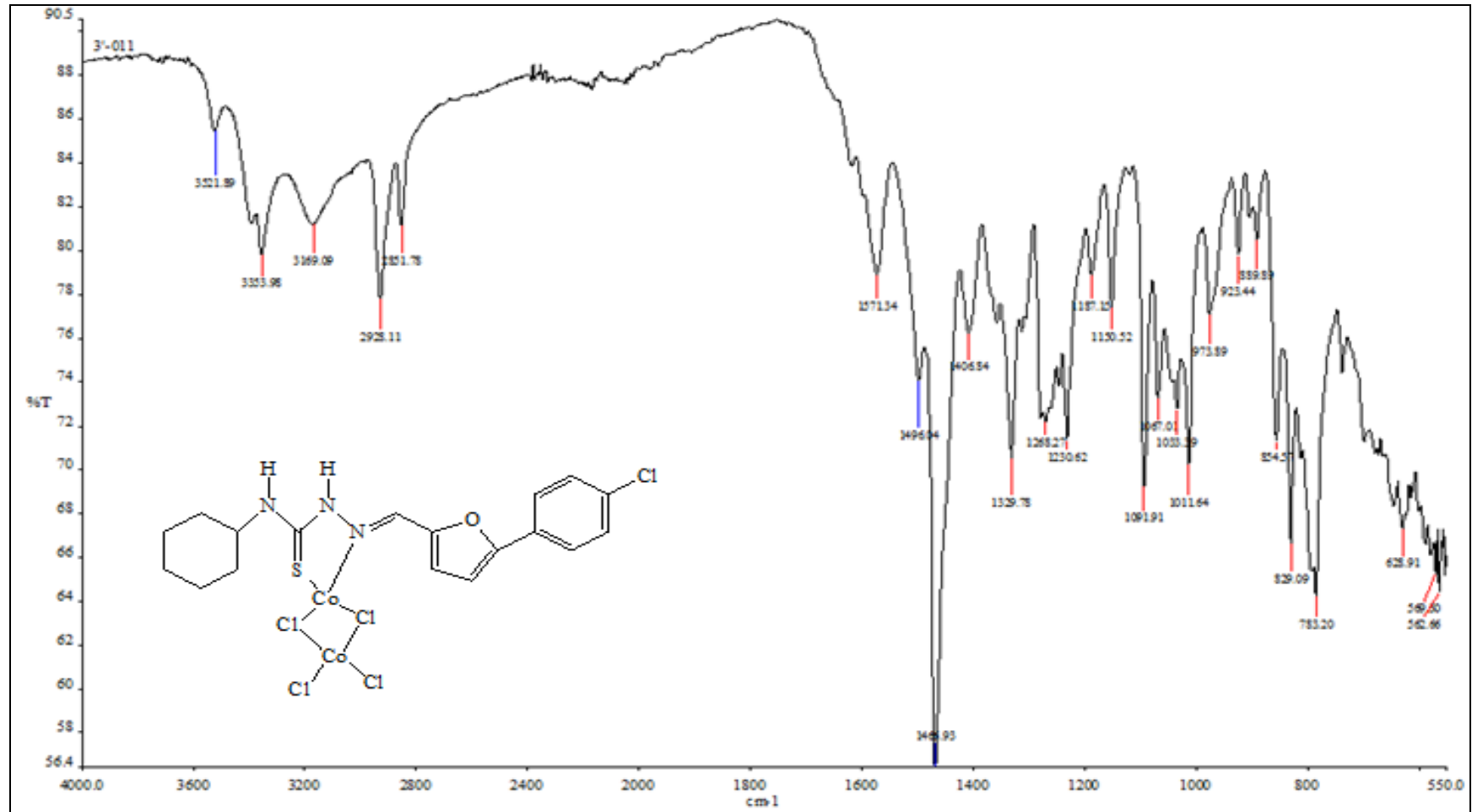
##### Elementel Analiz (C, H, N, S):

Hesaplanan (%): C 33,26; H 5,02; N 5,82; S 4,44

Bulunan (%) : C 33,58; H 4,79; N 6,03; S 3,73

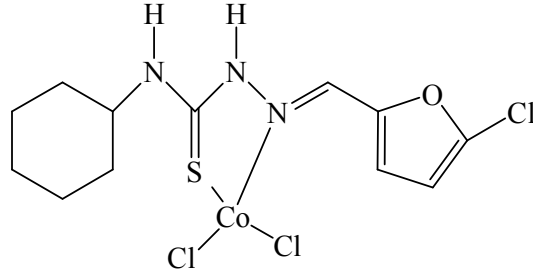
UV (DMF,  $\lambda_{\text{maks}}$ , (nm) (Abs)): 384.69 (1.257); 352.53 (1.120); 269.72 (1.348).

FT IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3522 (NH, N-H gerilme bandı); 3354 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 3169 ve 2928 (aromatik halka C-H simetrik gerilme bandı); 2852 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1571 (imin, C=N gerilme bandı); 1467 ve 1407 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1330 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1268 ve 1231 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1187 ve 1151 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1092 (NH, C-N gerilme bandı); 1067 (N-N gerilme bandı); 1011, 973 ve 923 (C-Cl gerilme bandı) 890, 855 ve 829 (1,4 disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 783 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.14.1. Bileşik [IIIb]'nin FT IR spektrumu

#### 4.1.4.15. 2-[(5-klorofuran-2-il)metiliden]-*N*-sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (IVa) sentezi



0.20 g (0.69 mmol) tiyosemikarbazon ligandı ve 0.17 g (0.75 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  20 mL etanolde çözülür 25 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, kahverengi çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolle çözülüp buz ile çöktürülerek kahverengi 0.27 g madde elde edildi. Verim % 84, e.n: 262 °C.

#### 4.1.4.16. Spektroskopik Analiz Verileri

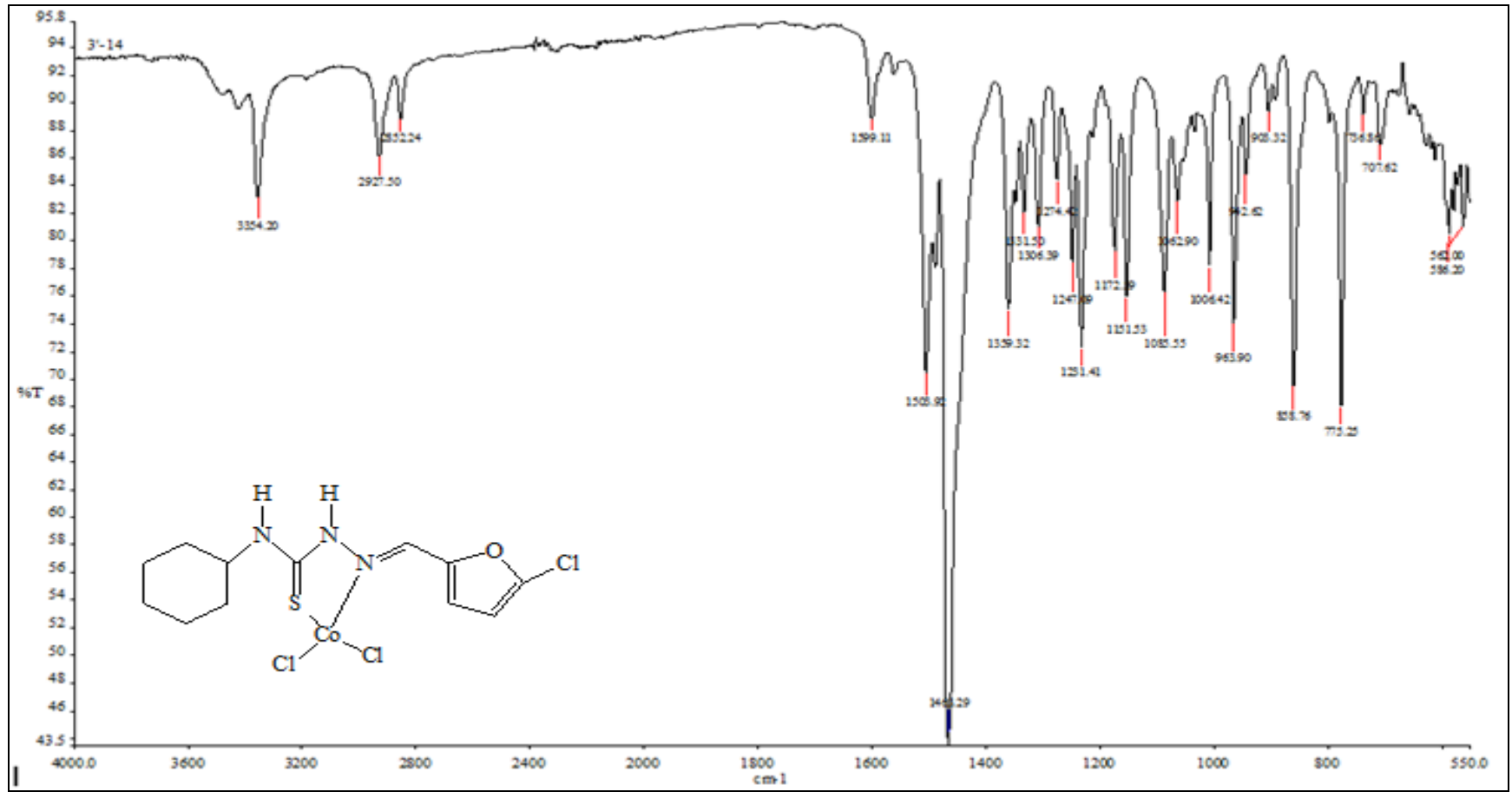
##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C 33,53; H 4,76; N 9,02; S 6,89

Bulunan (%) : C 33,77; H 4,35; N 9,02; S 5,92

**UV (DMF,  $\lambda_{\text{maks}}$ , (nm) (Abs)):** 368.27 (1.317); 300.52 (0.896); 289.91 (0.945).

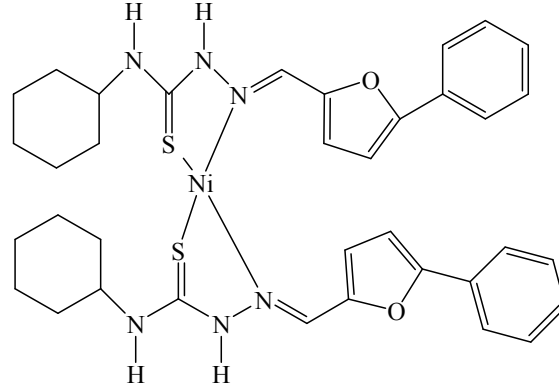
**FT IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3400 (NH, N-H gerilme bandı); 3354 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2927 (aromatik C-H simetrik gerilme bandı); 2852 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1624 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1504 (imin, C=N gerilme bandı); 1463 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1359, 1331 ve 1307 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1274, 1247 ve 1231 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1173 ve 1152 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1085 (NH, C-N gerilme bandı); 1063 (N-N gerilme bandı); 1006, 963 ve 943 (C-Cl gerilme bandı) 903 ve 858 (disüstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 775 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.16.1. Bileşik [IVa]'nın FT IR spektrumu



**4.1.4.17. N-sikloheksil-2-[(5-fenilfuran-2-il)metilien]hidrazin karbotiyoamit Ni(II) kompleksi (Va) sentezi**



0.20 g (0.61 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.13 g (0.61 mmol) NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 20 mL etanolde çözülür 23 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, koyu kahverengi çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolle çözülüp buz ile çöktürülerek koyu kahverengi 0.23 g madde elde edildi. Verim: %46, e.n: 241 °C.

**4.1.4.18. Spektroskopik Analiz Verileri**

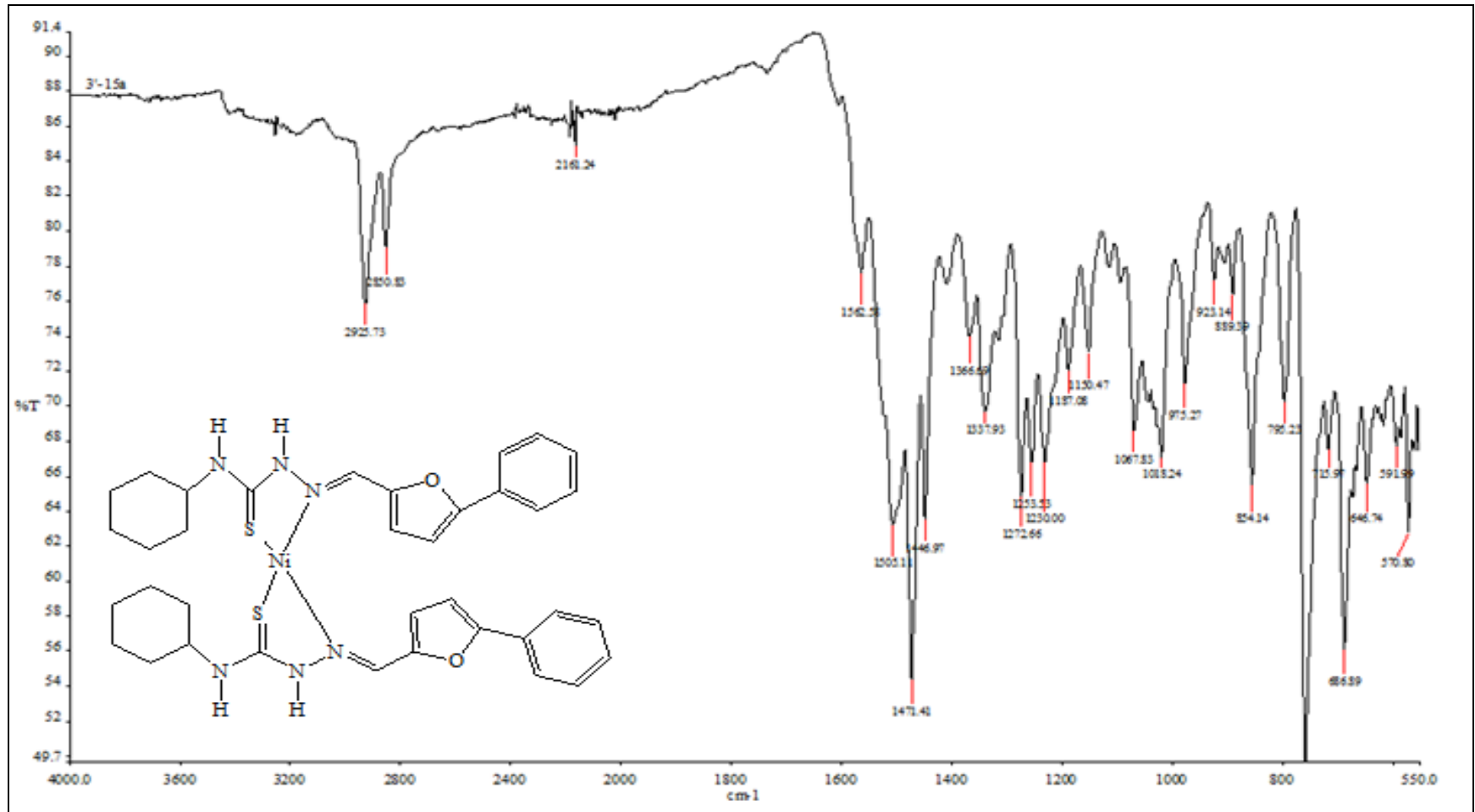
**Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C 60,08; H 6,37; N 11,06; S 8,44

Bulunan (%) : C 60,87; H 5,78; N 10,43; S 7,45

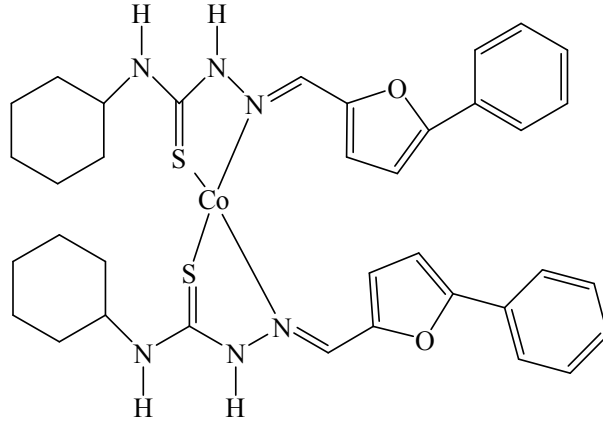
**UV (DMF, λ<sub>maks.</sub> (nm) (Abs)):** 410.35(1.333); 390.51 (1.295); 294.36 (0.754).

**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3392 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3128 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 2926 (aromatik C-H simetrik gerilme bandı); 2851 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1600 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1563 (imin, C=N gerilme bandı); 1505, 1471 ve 1447 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1367 ve 1337 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1273,1254 ve 1230 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1187 ve 1151 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1068 (NH, C-N gerilme bandı); 1018 (N-N gerilme bandı); 975 ve 923 (C-Cl gerilme bandı); 889, 854 ve 795 (sübstiüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 758 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.18.1. Bileşik [Va]'nın FT IR spektrumu

#### 4.1.4.19. *N*-sikloheksil-2-[(5-fenilfuran-2-il)metiliden]hidrazin karbotiyoamit Co(II) kompleksi (Vb) sentezi



0.20 g (0.61 mmol) tiyosemikarbazon ligantı ve 0.15 g (0.61 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  20 mL etanolde çözülür 23 saat geri soğutucu altında ısıtıldı, bordo çözeltinin çözücü uçuruldu ve kalan yağimsı katı metanolle çözülüp buz ile çöktürülerek bordo 0.17 g madde elde edildi. Verim % 36, e.n: 229 °C.

#### 4.1.4.20. Spektroskopik Analiz Verileri

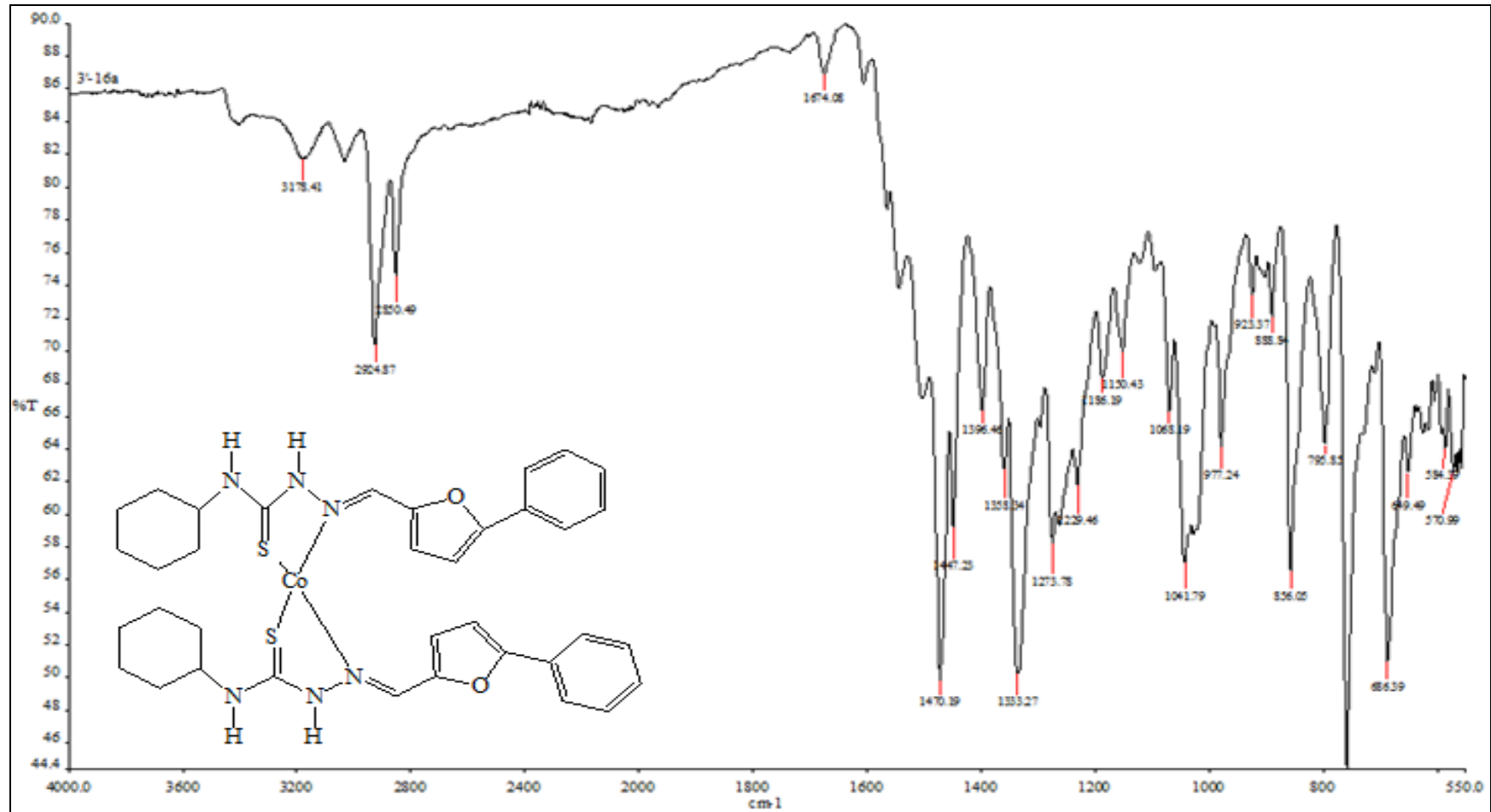
##### **Elementel Analiz (C, H, N, S):**

Hesaplanan (%): C 58,67; H 6,48; N 11,06; S 8,24

Bulunan (%) : C 59,67; H 5,66; N 10,23; S 7,31

**UV (DMF,  $\lambda_{\text{maks}}$ , (nm) (Abs)):** 400.09(1.017); 325.15 (0.556); 294.70 (0.484).

**FT IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3368 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3178 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 3000 ve 2924 (aromatik C-H simetrik gerilme bandı); 2851 (alifatik C-H simetrik gerilme bandı); 1674 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1576 (imin, C=N gerilme bandı); 1532, 1470 ve 1447 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1397, 1358 ve 1333 (alifatik halka, düzlemiçi =C-H eğilme bandı); 1274 ve 1230 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1186 ve 1151 (aromatik halka disüstitüe düzlem içi eğilme bandı); 1068 (NH, C-N gerilme bandı); 1041 (N-N gerilme bandı); 977 ve 923 (C-Cl gerilme bandı); 889, 856 ve 795 (süstitüe aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 758 (tiyoamit, C=S gerilme bandı).



Şekil 4.1.4.20.1. Bileşik [Vb]'nin FT IR spektrumu

## 4.2. Antibakteriyal Aktivite Bulguları

Artık prokaryot olarak sınıflandırılan bakteriler, ökaryotlardan farklı olarak hücre çekirdeği içermezler ve tipik olarak birkaç mikrometre uzunluğunda, küresel, spiral ve çubuksu şekillerde bulunabilen tek hücreli mikroorganizmalar grubudur.

Yeryüzünde her ortamda mevcut olan bakteriler, toprakta, deniz suyunda, yer kabuğunda, deride, hayvanların bağırsaklarında, asitli sıcak su kaynaklarında ve radyoaktif atıklarda büyüebilmektedirler.

İnsan vücudunda özellikle deride ve sindirim yolu içinde çok sayıda bakteri bulunur. İnsan vücudunda bulunan bakterilerin büyük çoğunluğu bağışıklık sisteminin koruyucu etkisiyle zararsız kılınmış durumda olsalar da bazıları patojen bakterilerdir ve kolera, frengi, şarbon, cüzzam ve veba gibi enfeksiyöz hastalıklara neden olurlar. En yaygın ölümcül bakteriyel hastalıklar solunum yolu enfeksiyonlarıdır.

Çoğu bakterinin varlığını sürdürebilmesi için gerekli olan iki tip hücre duvarı olduğu söylenebilir. Bunlar Gram-pozitif ve Gram-negatif adlandırılırlar ve bu adlar hücrenin Gram boyasıyla tepkimesinden kaynaklanmaktadır. Gram-pozitif bakteriler Gram boyama prosedüründen geçtikten sonra mikroskop altında mavi-siyah, mor renk alan bakterilerdir. Gram-negatif bakteriler ise Gram boyama prosedüründen sonra viyole boyasını tutmayan bakterilerdir ve Gram boyama testinde kristal viyolede sonra bir karşı boya eklenir ve bu boya Gram-negatif bakterileri kırmızı, pembe renge boyar.

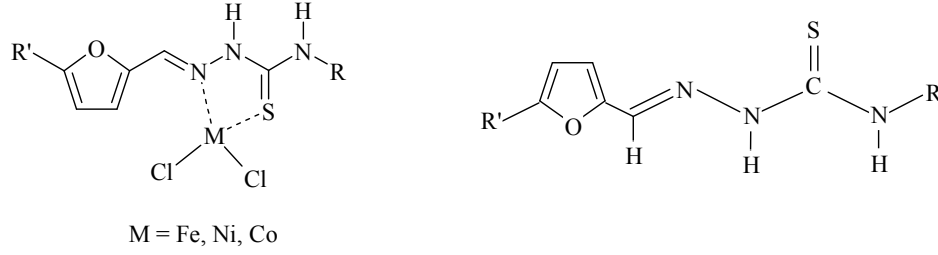
Gram-pozitif bakteriler, pek çok peptidoglikan ve teikoik asit tabakasından oluşan kalın hücre duvarına sahiptirler. Gram-negatif bakteriler ise birkaç peptidoglikan tabakası bulunan ve bunun etrafını ikinci bir hücre zarının sardığı, lipopolisakkaritler ve lipoproteinler içeren hücre duvarına sahiptirler. Gram-negatif olan bakterilerin çoğu hastalık yapma yetisine sahip olan patojenlerdir.

Bir bakteri antibiyotiği algıladığında kendini korumak için direnç genlerini harekete geçirerek bir tür protein üretir ve direnç geninin bir kopyasının çıkarıp orada bırakarak direnç geni taşımayan başka bir bakterinin direnç genini bünyesine almasıyla antibiyotiğe karşı direnç göstermesini sağlar.

Kalkınmış ÷lkelerde bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde, çeşitli hayvancılık faaliyetlerinde antibiyotikler kullanılması ve bilinçsizce antibiyotik tüketimi bakterilerin antibiyotik direncini yaygınlaştırmaktadır. Bu sebeple antibakteriyal ilaç geliştirme çalışmaları hızla artmaktadır. Bu amaçla yaptığımız çalışmada tiyosemikarbazon türevlerinin ve bazı metal komplekslerinin antibakteriyal aktivite testleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktivite testlerinde kullanılan çözeltiler, besiyerleri ve mikroorganizma kültürleri **3.3.**'te verilen yöntemeye göre hazırlanmıştır.

Antibakteriyal aktivite sonuçları **Tablo 4.2.1** 'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.2.1.** Tiyosemikarbazon türevlerinin yapısı ve *in vitro* antibakteriyal aktivite sonuçları



Kod	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Gram (-) ATCC: 25322	Gram (-) ATCC: 27853	Gram (+) ATCC:25923
I	250	250	125
II	250	250	125
III	-	250	-
IV	500	500	32.05
V	-	-	-
Ia	250	250	250
Ib	250	250	125
Ic	250	500	250
IIa	250	250	500
IIb	250	250	250
IIIa	250	62,5	125
IIIb	125	125	125
IVa	250	250	250
Va	250	250	250
Vb	-	-	-
<b>Amoksisilin</b>	8.25	16.25	16.25

\*Tablodaki sayısal değerler, sentezlenen bileşiklerin µg/mL cinsinden Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleridir.

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiyosemikarbazonların yapılarındaki süstitüente bağı olarak biyolojik aktivite göstermeleri sebebiyle uzun yıllardır üzerinde çok çalışılan bileşiklerden olmuşlardır. Yapılan çalışmalarda *N*(4) süstitüe tiyosemikarbazonlarda terminal azot atomunda hacimli bir grubun bulunmasının biyolojik aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığı vurgulanırken spesifik metal iyonları ile oluşan şelatların biyolojik aktiviteyi arttırmamasından dolayı metal iyon koordinasyonu ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Mendes vd. 2007; Kasuga vd. 2007).

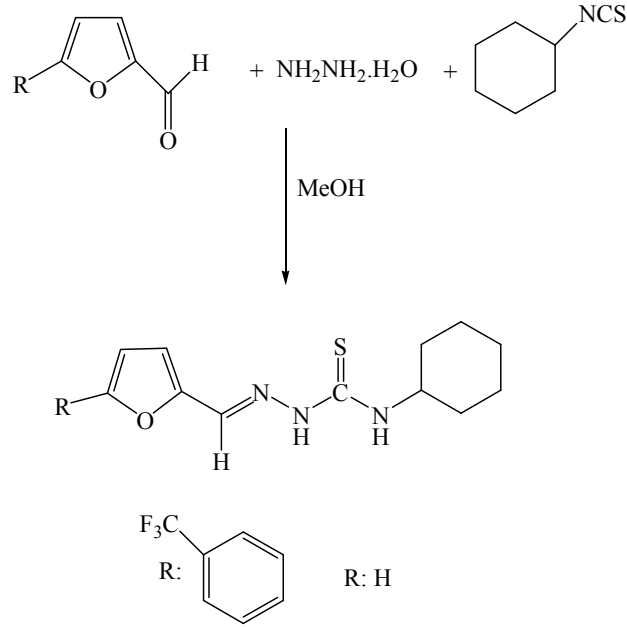
Günümüzde mikroorganizmaların antibakteriyal aktivite gösteren ilaçlara karşı direnç kazanması nedeniyle yeni aktif bileşikler sentezleme çalışmaları artmaktadır. Bu gereksinimden yola çıkarak öncelikle 5-süstitüe-2-furaldehit-*N*(4)-sikloheksil tiyosemikarbazon türevlerini daha sonra da bunların demir(III), nikel(II) ve kobalt(III) kompleksleri sentezlenmiştir. Ligantların ve metal komplekslerinin antibakteriyal aktivitesi incelenmiştir.

#### 5.1.Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi

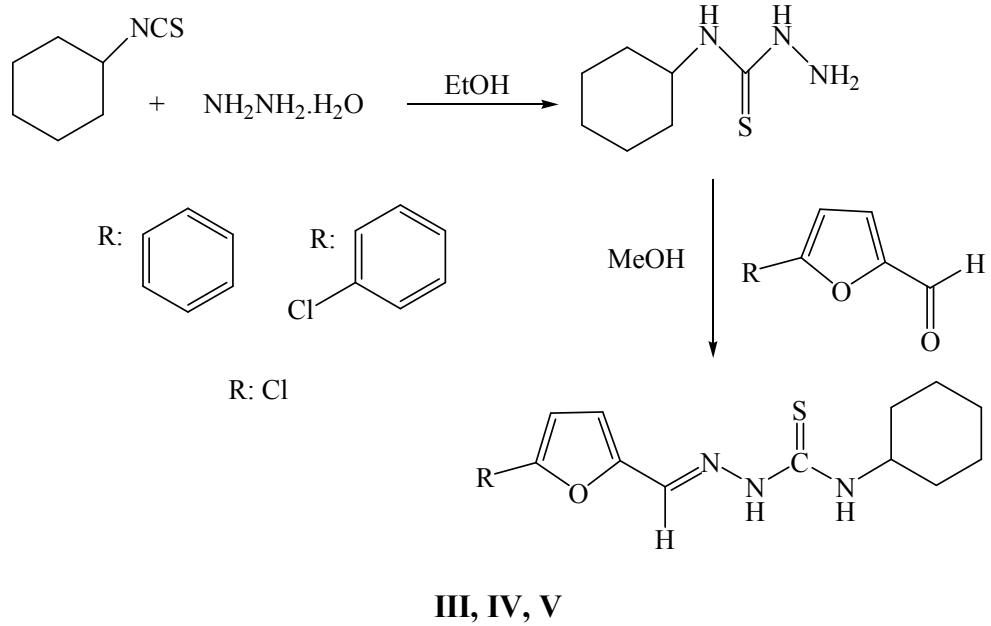
Bu çalışmada kullanılan ligantlar bölüm 3.3.1’de verilen genel sentez metoduna göre iki ayrı metot kullanılarak sentezlenmiş ve sentez şemaları **Şekil 5.1.1** ve **Şekil 5.1.2**’de verilmiştir. Ligantların sentezinde ilk metot olarak sikloheksilizotiyosiyanat, hidrazinhidrat ve 5-süstitüe-2-furaldehit kullanılarak tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir. İkinci metot da ise, sikloheksilizotiyosiyanat hidrazin hidrat ile muamele edilerek tiyosemikarbazit türevleri sentezlendi ve bu tiyosemikarbazitler süstitüe-2-furaldehit ile reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir.



Bu iki metod kullanılarak sentezlenen 5 adet tiyosemikarbazon bileşiminin 4 tanesi orijinal olup bileşiklerin kimyasal yapısı, literatürdeki yerleri, isimleri, karakteristik verileri ile birlikte kimyasal ve fiziksel özellikleri **Tablo 5.1.1** ve **Tablo 5.1.2'** de verilmiştir.

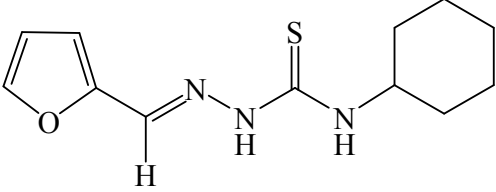
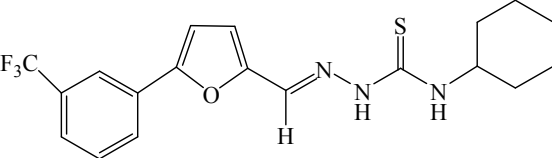
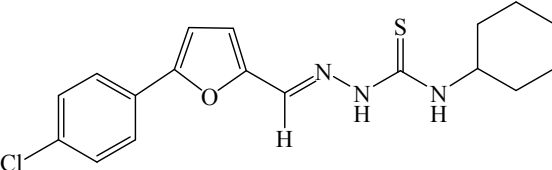
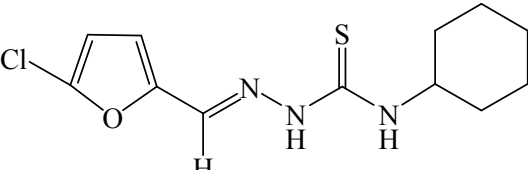
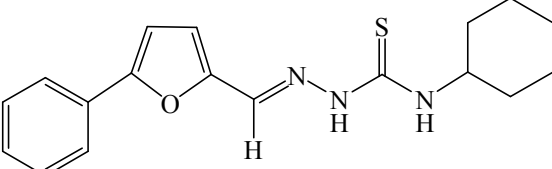


Şekil 5.1.1. Tek basamakta sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin sentez şeması



Şekil 5.1.2. İki basamakta sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin sentez şeması

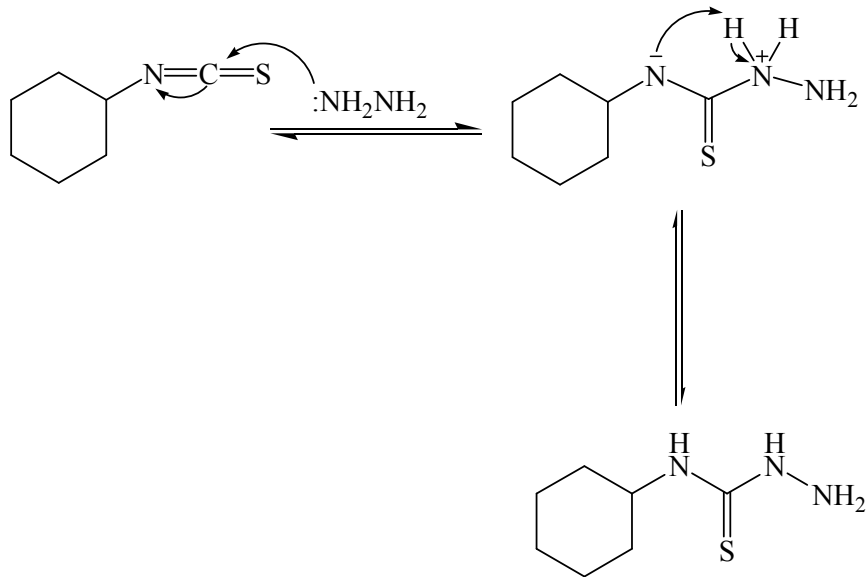
**Tablo 5.1.1.** Sentezlenen bileşiklerin molekül yapısı, kimyasal adı ve literatürdeki yeri

Kod adı	Molekül yapısı	Kimyasal adı	Literatür
I		<i>N</i> -sikloheksil-2-(furan-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit	Ticari Aldrich R936189
II		<i>N</i> -sikloheksil-2-({5-[3-(trifluorometil)fenil]furan-2-il} metiliden)hidrazin karbotiyoamit	Orijinal
III		2-{{5-(4-klorofenil)furan-2-il} metiliden}- <i>N</i> -sikloheksil hidrazin karbotiyoamit	Orijinal
IV		2-[(5-klorofuran-2-il)metiliden]- <i>N</i> -sikloheksil hidrazin karbotiyoamit	Orijinal
V		<i>N</i> -sikloheksil-2-[(5-fenilfuran-2-il)metiliden]hidrazin karbotiyoamit	Orijinal

**Tablo 5.1.2.** Sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin özellikleri

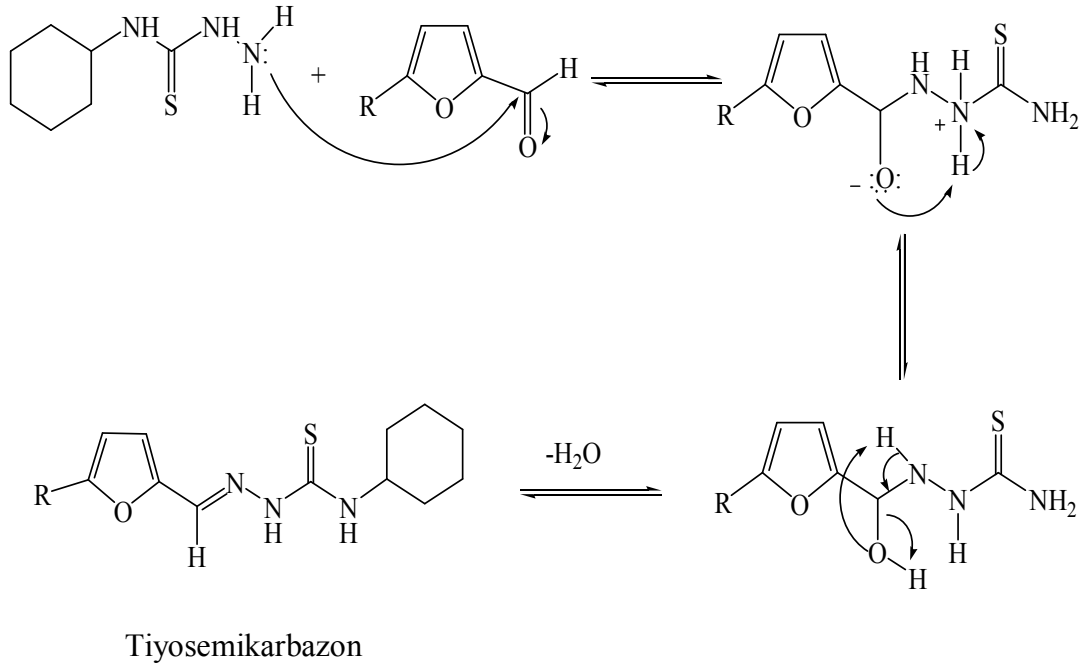
KOD	Kapalı Formül	Verim %	Erime Noktası °C	Renk
(I)	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	73	175	Açık sarı
(II)	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S	96	187-190	Açık sarı
(III)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> ClS	76	197-200	Sütlü kahverengi
(IV)	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> ClS	81	158	Kahverengi
(V)	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> S	83	164-167	Sarı

Başlangıç maddesi olarak kullanılan tiyosemikarbazit türevleri, sikloheksilizosiyanat ile hidrazin monohidratın reaksiyona sokulmasıyla sentezlenmiştir. Hidrazinin izotiyosiyanatta bulunan karbon atomuna saldırısı sonucu  $\pi$  bağı elektronlarının kükürt atomuna göre daha elektronegatif olan azot atomu üzerine açılır ve molekülde bulunan protonlardan birinin kaymasıyla tiyosemikarbazit türevleri elde edilir.



**Şekil 5.1.3.** Tiyosemikarbazitin oluşum mekanizması

İkinci basamakta ise; *N*-sikloheksil tiyosemikarbazit türevleri 5-sübstitüe-2-furaldehitlerle reaksiyona sokularak 5-sübstitüe-2-furaldehit-*N*(4)-sikloheksil tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde ise; tiyosemikarbazit yapısındaki azot atomunun diğer atomlara göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için aldehitin karbonil karbonuna saldırı bu uçtan gerçekleşmektedir. Reaksiyon ortamında kararsız karbinol aminin kendi içerisinde proton transferi gerçekleşir ve su çıkışıyla *N*(4)-sikloheksil tiyosemikarbazon türevleri oluşmaktadır.



**Şekil 5.1.4.** Tiyosemikarbazon türevlerinin oluşum mekanizması

## 5.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Metal Komplekslerinin Sentezi

Sentezlenen tiyosemikarbazon ligantları Bölüm 3.2.3' deki metotla Fe(III), Ni(II) ve Co(III) metallerinin tuzları ile reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevlerinin metal kompleksleri elde edilmiştir.

Sentezlenen tiyosemikarbazon ligantlarının komplekslerinin yapıları aydınlatıldığında kompleksleşmenin literatür verilerine uygun olarak (Refat vd. 2004) ligantın, C=N azometin ve C=S gruplarının elektron çiftleri aracılığıyla metallerle iki dişli koordine oldukları belirlenmiştir.

Elde edilen 10 tane metal komplekslerin tamamı orijinal olup karakteristik verileri ile birlikte fiziksel ve kimyasal özellikleri **Tablo 5.2.1'** de verilmiştir.

### **5.3. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi**

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal komplekslerinin UV bölgedeki elektronik spektrumları, DMF içerisinde çözülerek 190-1100 nm aralığında tarama yapılması sonucu kaydedildi. Tiyosemikarbazon türevlerinin UV spektrumları incelendiğinde 325.60-394.96 ve 269.72-294.70 nm'de iki adsorbsiyon bandı gözlenmiştir. Bu bantlardan 269.72-294.70 nm aralığında görülen bant tiyokarbonil (C=S) grubunda bulunan kükürt atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronlardan kaynaklanan  $n-\pi^*$  geçişlerine ait karakteristik bantlardır. Diğer bant ise fenil halkasının  $\pi-\pi^*$  geçişinin ve azometin grubundaki azot atomundan kaynaklanan  $n-\pi^*$  geçişinin üstte binmesi sonucu görülen banttır.

Komplekslerin UV spektrumları incelendiğinde üç adet elektronik geçiş bandı görünmektedir. Bunlardan ilki 383.66-410.35 nm arasındaki geçişler azometin grubuna ait  $n-\pi^*$  geçişine karşılık gelmektedir. 300.52-355.26 nm aralığındaki geçişler ise fenil halkasının  $\pi-\pi^*$  geçişinden kaynaklanmakta olup diğer geçiş 260.38-294.70 nm'de tiyokarbonil grubunun karakteristik  $n-\pi^*$  geçişi olarak tahmin edilmektedir.

Ligand ve komplekslerin UV spektrumları kıyaslandığında ise komplekslerin liganda göre dalga boylarının sola doğru yani daha düşük dalga boyuna kayması  $n-\pi^*$  geçişlerindeki  $n-\pi^*$  arasındaki enerji seviyesinin arttığının bir kanıtı, dolayısıyla kompleks oluşumunun bir göstergesidir.

**Tablo 5.3.1.** Komplekslerin elementel analiz sonuçları, fiziksel ve kimyasal özellikleri

Madde	Kapalı formül	Verim (%)	Renk	Bozunma sıcaklığı (°C)	Elementel analiz % Bulunan [% Hesaplanan ]			
					C	H	N	S
<b>I a</b>	$C_{12}H_{16}FeN_3OS$	33	Kahverengi	250	37,53 36,58	4,84 5,04	10,74 9,14	5,81 6,98
<b>I b</b>	$C_{12}H_{16}Cl_2NiN_3OS$	64	Mat yeşil	256	34,48 34,57	4,73 5,08	8,92 10,08	6,89 7,69
<b>I c</b>	$C_{12}H_{23}Cl_3Co_2N_3O_2S$	51	Koyu bordo	274	28,57 27,21	5,48 4,38	7,95 7,93	5,32 6,05
<b>II a</b>	$C_{38}H_{40}F_6N_6NiO_2S_2$	55	Koyu bordo	264	54,97 53,72	5,64 4,75	10,80 9,89	8,68 7,55
<b>II b</b>	$C_{19}H_{20}F_3N_3CoOS$	78	Koyu bordo	230	40,03 40,66	4,82 4,31	7,45 7,49	6,01 5,71
<b>III a</b>	$C_{36}H_{40}N_6Cl_2NiO_2S_2$	46	Kahverengi	238	57,02 55,26	5,46 5,15	10,09 10,74	8,05 8,20
<b>III b</b>	$C_{36}H_{40}N_6Cl_2CoO_2S_2$	61	Koyu bordo	243	33,58 33,26	4,49 5,02	6,03 5,82	3,73 4,44
<b>IV a</b>	$C_{12}H_{16}N_3Cl_3CoOS$	84	Kahverengi	262	33,74 33,53	4,35 4,76	9,02 9,02	5,92 6,89
<b>V a</b>	$C_{36}H_{40}N_6NiO_2S_2$	46	Koyu kahverengi	241	60,87 60,08	5,78 6,37	10,43 11,06	7,45 8,44
<b>V b</b>	$C_{36}H_{40}N_6CoO_2S_2$	36	Bordo	229	59,67 58,67	5,66 6,48	10,23 10,80	7,31 8,24

#### 5.4. Sentezlenen Ligantların ve Metal Komplekslerinin IR Spektrumlarının İncelenmesi

Sentezlenen tüm ligantlara ve metal komplekslere ait IR spektrumları **Tablo 5.4.1** ve **Tablo 5.4.2**'de verilmiştir. Ligantların yapısında NH-C=S fonksiyonel grubu moleküllerin *tiyon-tiyol* tautomerizasyonu halinde bulunmasını sağlar. Sentezlenen bileşiklerin spektrumları incelendiğinde  $2570\text{ cm}^{-1}$  S-H bandına ait herhangi bir gerilme bandının görülmemesi ve N-H gerilme bandının  $3305\text{-}3347\text{ cm}^{-1}$  civarında görülmesi literatürlerle karşılaştırıldığında ligantların katı halde *tiyon* formunda tautomerize olduğunu kanıtlanmaktadır. Bunun yanı sıra bileşiklerin  $1523\text{-}1582\text{ cm}^{-1}$  bir bant görülmesi C=N gerilme bandının varlığını doğrulamaktadır.

Tiyoamit fonksiyonel gruba ait C-N gerilme bandı  $1583\text{-}1628\text{ cm}^{-1}$  ' de ve C=S gerilme bandının ise  $787\text{-}796\text{ cm}^{-1}$ ' de gözlemlenmesi tiyosemikarbazon türevlerinin yapısında bulunan imin ve tiyoamit grubunun varlığını işaret etmektedir.

Ligantlarla, sentezlenen komplekslerinin IR spektrumları karşılaştırıldığında moleküle metalin girmesiyle halka titreşimlerinde küçük değişiklikler gözlemlenmektedir. Ligantlarda  $3126\text{-}3347\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülen geniş N-H gerilme bandlarının komplekslerde yukarı alana kayması, NH-CS grubunun deprotonasyona uğradığının göstergesidir. Ayrıca *tiyon* formunda bulunan tiyosemikarbazon türevlerinde şiddetli bir pik olarak görülen  $780\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenen C=S gerilme bandının kaybolmayıp yaklaşık  $10\text{ cm}^{-1}$  aşağı alan kayması komplekslerin *tiyon* formunda oluştuğunu ve kükürt atomundan koordine olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar metal iyonunun aynı zamanda imin azotundan koordine olduğunu ve çift dişli şelat oluştuğunu göstermektedir.

**Tablo 5.4.1** Tiyosemikarbazon ligantlarının IR verileri

<b>Bileşik</b>	<b>PhNH, N-H gerilme bandı</b>	<b>CSNH, N-H gerilme bandı</b>	<b>Aromatik halka, C-H gerilme bandı</b>	<b>Tiyoamit, C-N gerilme bandı</b>	<b>İmin, C=N gerilme bandı</b>	<b>Aromatik halka, C=C gerilme bandı</b>	<b>NH, C-N gerilme bandı</b>	<b>Tiyoamit, C=S gerilme bandı</b>
<b>I</b>	3347	3242	3120, 2932	1615	1557	1510, 1447, 1404	1087	752
<b>II</b>	3241	3135	2930	1627	1560	1513, 1452	1072	787
<b>III</b>	3301	3146	2989, 2931	1583	1556, 1540	1506, 1474, 1448, 1402	1056	771
<b>IV</b>	3126	2981	2930	1628	1582, 1538, 1523	1484, 1450	1089	777
<b>V</b>	3305	3148	2993, 2929	1594	1575, 1542, 1527	1509, 1475, 1450, 1407	1059	788



**Tablo 5.4.2.** Tiyosemikarbazon komplekslerinin IR verileri

<b>Bileşik</b>	<b>PhNH, N-H gerilme bandı</b>	<b>CSNH, N-H gerilme bandı</b>	<b>Aromatik halka, C-H gerilme bandı</b>	<b>Tiyoamit, C-N gerilme bandı</b>	<b>İmin, C=N gerilme bandı</b>	<b>Aromatik halka, C=C gerilme bandı</b>	<b>NH, C-N gerilme bandı</b>	<b>Tiyoamit, C=S gerilme bandı</b>
<b>Ia</b>	3541	3200	2928	1680	1576	1441, 1409	1068	739
<b>Ib</b>	3645	3343	2927	1600	1585	1496, 1464, 1446	1086	747
<b>Ic</b>	3351	3080	2926	1618	1583	1500, 1484, 1471	1087	740
<b>IIa</b>	3436	3068	2928	1615	1588	1530, 1508, 1447, 1421	1097	800
<b>IIb</b>	3529	3392	3177, 2930	1618	1569	1482, 1450, 1425	1096	793
<b>IIIa</b>	3423	3165	2929	1650	1567	1523, 1471, 1445, 1412	1092	794
<b>IIIb</b>	3522	3354	3169, 2928	1624	1571	1467, 1407	1092	783
<b>IVa</b>	3400	3354	2927	1599	1504	1463	1085	775
<b>Va</b>	3392	3128	2926	1600	1563	1505, 1471, 1447	1068	758
<b>Vb</b>	3368	3178	3000, 2925	1674	1576	1532, 1470, 1447	1068	758

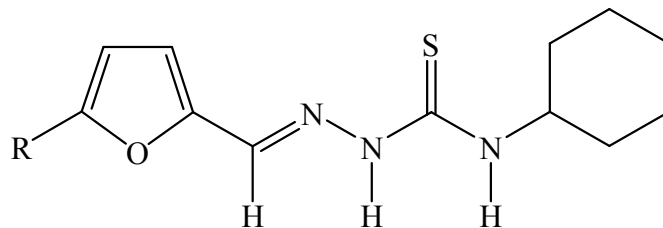
## 5.5. Sentezlenen Ligantların <sup>1</sup>H NMR Spektrumlarının İncelenmesi

Bu çalışmada sentezleri yapılan tüm ligantların <sup>1</sup>H NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak DMSO-*d*<sub>6</sub> kullanılarak kaydedilmiş ve bulgular kısmında verilmiştir. Tek basamakta sentezlenen tiyosemikarbazon türevleri [I, II] ve süstitüe *N*-sikloheksil tiyosemikarbazitten çıkılarak sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin [III, IV, V] yapılarını aydınlatılmak için bu maddelerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları alınmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin tiyosemikarbazon türevlerinin literatürlere uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir.

Sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spekturumu sonuçları **Tablo 5.5.1**' de verilmiştir; *N*-sikloheksil tiyosemikarbazitte bulunan ve geniş multipl olarak görülen yaklaşık δ 4.6 ppm deki -NH<sub>2</sub> protonlarına ait pik ile süstitüe-2-furaldehitin yapısında bulunan aldehit protonuna ait piklerin gözlenmemesi reaksiyonun gerçekleştiğinin kanıtıdır. Ayrıca δ 7.74-8.02 ppm arasında azometin (HC=N) protonuna ait sigletlerin gözlenmesi bileşiklerin yapısını tam olarak belirlemektedir.

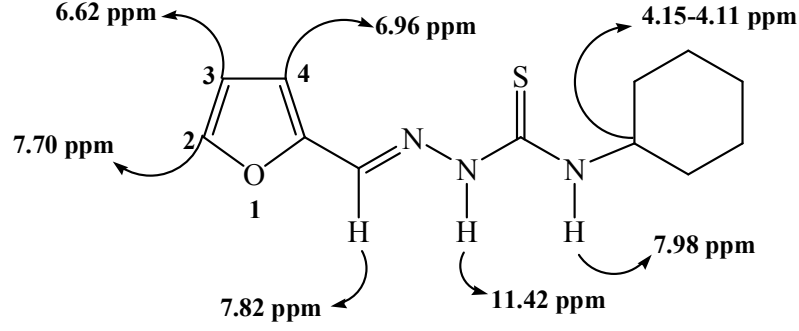
Sentezlenen tiyosemikarbazon ligantlarının yapısında bulunan -CSNH grubunun N-H protonun δ 11.42-11.56 ppm arasında, azometin (HC=N) protonun δ 7.74-8.02 ppm arasında ve sikloheksil halkasına bağlı -NH protonunun δ 7.82-8.65 ppm arasındaki singletlerinin görülmesi literatür verileriyle karşılaştırıldığında tiyosemikarbazon iskeletinin oluştuğunu doğrulamaktadır.

Ayrıca literatürler incelendiğinde sikloheksil halkasının protonları 1.5 ppm de rezonans oldukları bilinmektedir. Ancak sentezlenen moleküllerin bir ucunda tiyoamit (-C=SNH) gibi elektron çekici bir grubun varlığı protonları beklenenden daha aşağı alana kaydırmıştır.



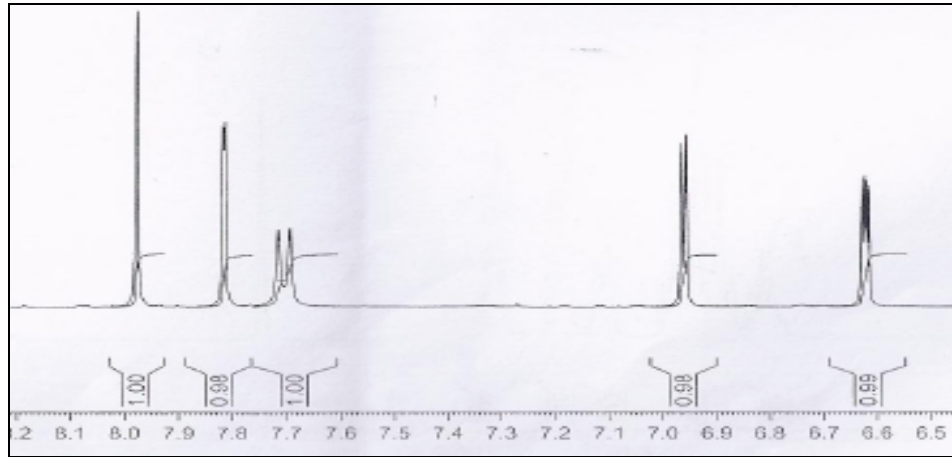
**Tablo 5.5.1.** Tiyosemikarbazon komplekslerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrum verileri

<b>Bileşik</b>	<b>CSNH (ppm)</b>	<b>PhNH (ppm)</b>	<b>CH=N (ppm)</b>	<b>A Halkası (ppm)</b>	<b>B Halkası (ppm)</b>
<b>I</b>	11.42	7.98	7.82	7.70-6.62	4.15-1.10
<b>II</b>	11.58	8.13	8.06	7.38-7.16	4.18-1.17
<b>III</b>	11.52	8.00	7.85	7.19-7.12	4.20-1.16
<b>IV</b>	11.46	7.89	7.74	7.05-6.65	4.85-1.18
<b>V</b>	11.49	8.00	7.82	7.14-7.10	4.21-1.21

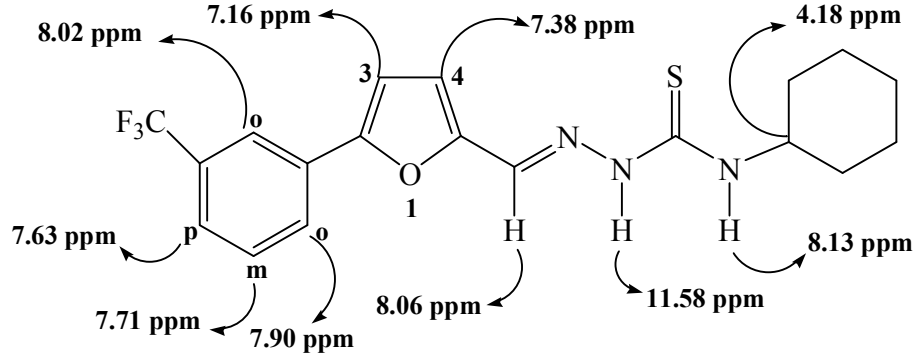


**Şekil 5.5.1.** Bileşik [II]'in iskelet yapısı üzerinde  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

I bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spekturumun aromatik bölgesi açıldığı zaman şekildeki yarılmalar gözlenmektedir. N-H grubunun bağlı olduğu proton yaklaşık 4.19 ppm de rezonans olmuştur. Aromatik halka incelendiğinde furan halkasına ait protonlarının normalde 6.30-7.40 ppm de rezonans oldukları bilinmektedir. Yapının bir ucunda  $\text{C}=\text{N}$  gibi elektron çekici bir grubun varlığı protonları daha aşağı alana kaydırmıştır.  $\text{C}_4$  karbon atomuna ait protonun diğer uçtaki süstitüentün özelliklerinden etkilenerek daha aşağı alanda (6.96 ppm) rezonans olduğu gözlemlenmektedir.  $\text{C}_2$  ve  $\text{C}_4$  karbon atomlarının protonları da süstitüentten etkilenerek zayıf perdelemeden dolayı daha aşağı alana kaymıştır. Fakat  $\text{C}_2$  karbon atomuna ait protonlar elektron çekici gruba daha yakın olduğu için  $\text{C}_4$  karbon atomuna ait protonlardan daha aşağı alanda rezonans olduğu görülmektedir.



**Şekil 5.5.2.** Bileşik [II]'in Aromatik bölge  $^1\text{H}$  NMR spekturumu

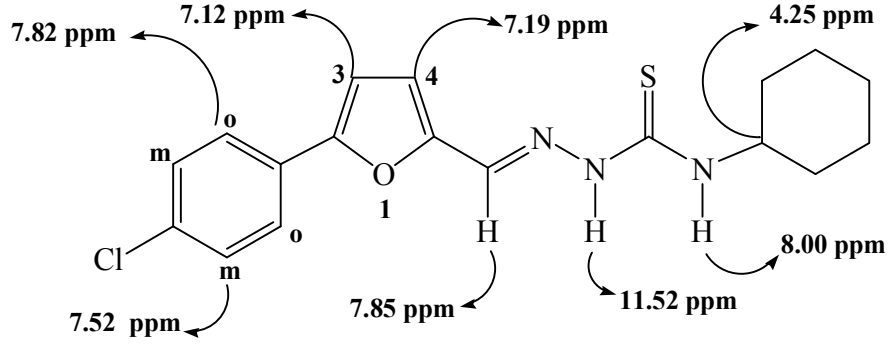


Şekil 5.5.3. Bileşik [III]'nin iskelet yapısı üzerinde  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

II bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spekturumun aromatik bölgesi açıldığı zaman şekildeki yarılmalar gözlenmektedir.  $-\text{CF}_3$  grubunun *meta* yönlendirici olması sebebiyle benzen halkasına ait  $-\text{CF}_3$  grubuna göre *meta* konumundaki protonlar *orto* konumundakilere göre daha kuvvetli perdelenirler ve daha yukarı alanda rezonans olurlar. Furan halkasında ise  $\text{C}=\text{N}$  grubunun elektron çekici özelliği  $\text{C}=\text{C}$  grubundan fazla olduğu için  $\text{C}_3$  karbon atomuna ait proton daha aşağı alanda rezonans olmuştur.

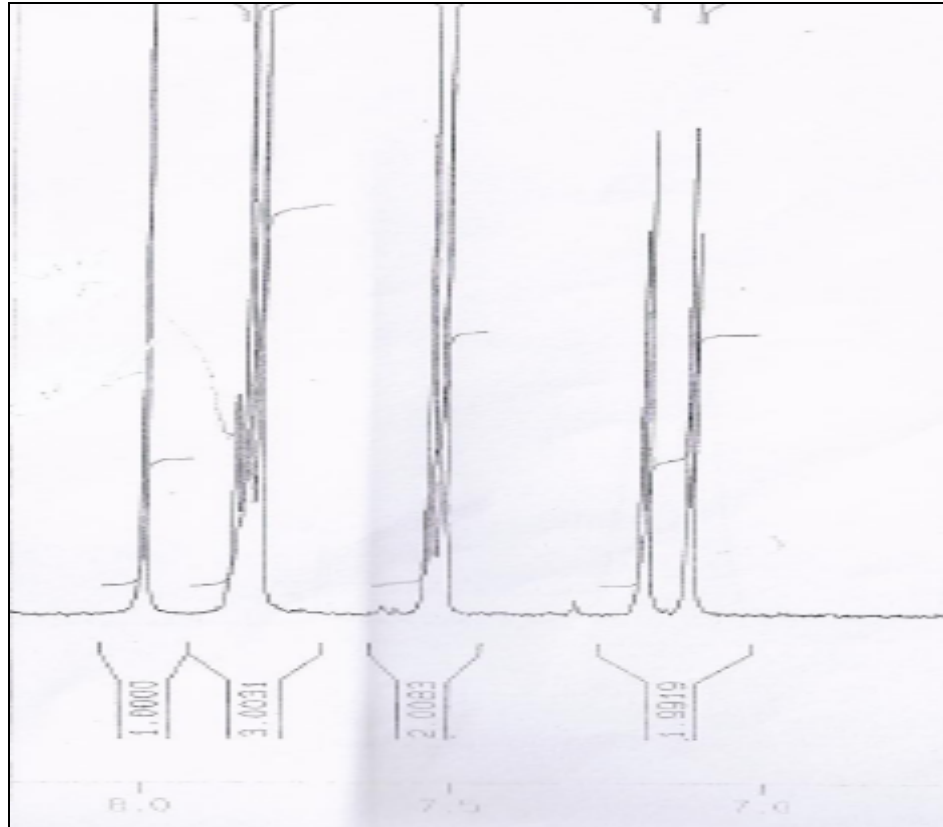


Şekil 5.5.4. Bileşik [III]'nin Aromatik bölge  $^1\text{H}$  NMR spekturumu

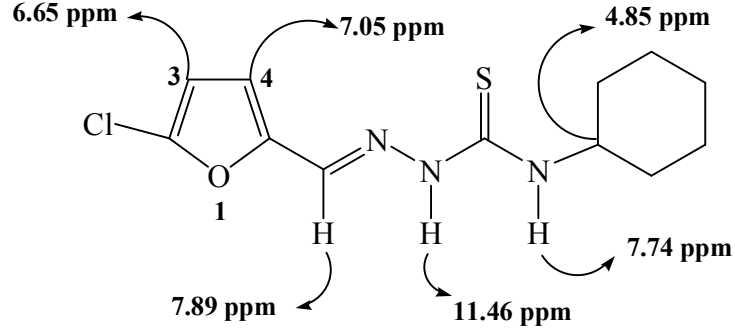


**Şekil 5.5.5.** Bileşik [III]'ün iskelet yapısı üzerinde  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

**III** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spekturumun aromatik bölgesi açıldığı zaman şekildeki yarılmalar gözlenmektedir. Benzene ait *orto* protonlar Cl atomundan dolayı daha kuvvetli perdelenedikleri için *meta* konumundaki protonlara göre daha yukarı alanda rezonans olmuşlardır. Furan halkasına bağlı elektron verici grupların varlığı nedeniyle  $\text{C}_3\text{-C}_4$  atomlarına ait protonlar daha yukarı alanda rezonans olmuştur.

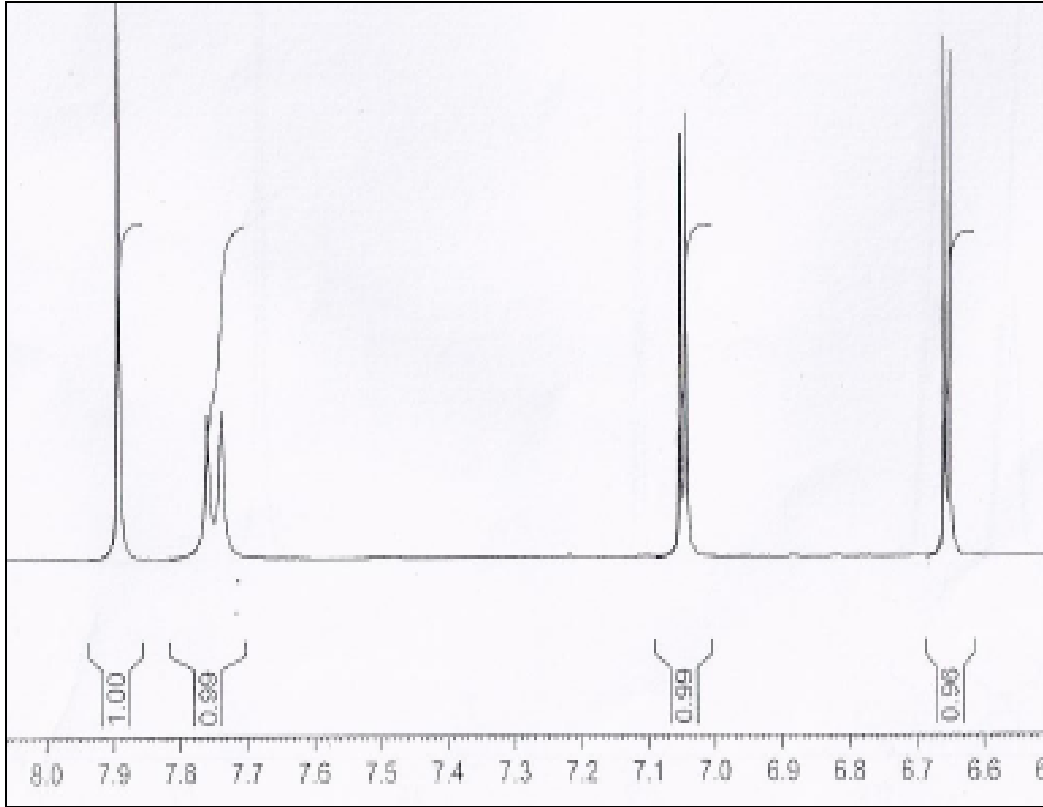


**Şekil 5.5.6.** Bileşik [III]'ün Aromatik bölge  $^1\text{H}$  NMR spekturumu

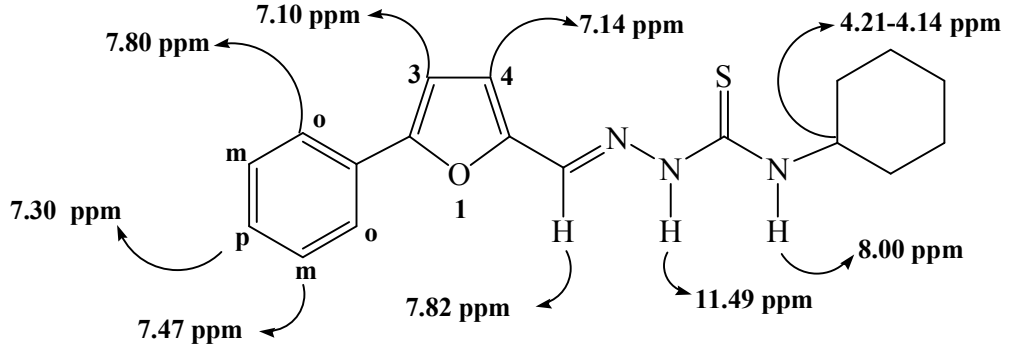


**Şekil 5.5.7.** Bileşik [IV]'ün iskelet yapısı üzerinde  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

IV bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spekturumun aromatik bölgesi açıldığı zaman şekildeki yarılmalar gözlenmektedir. Aromatik halkanın protonlarının rezonans bölgesini incelediğimizde klorun elektron verici özelliğinden dolayı protonların daha yukarı alana kayarak rezonans olduğu görülmektedir.

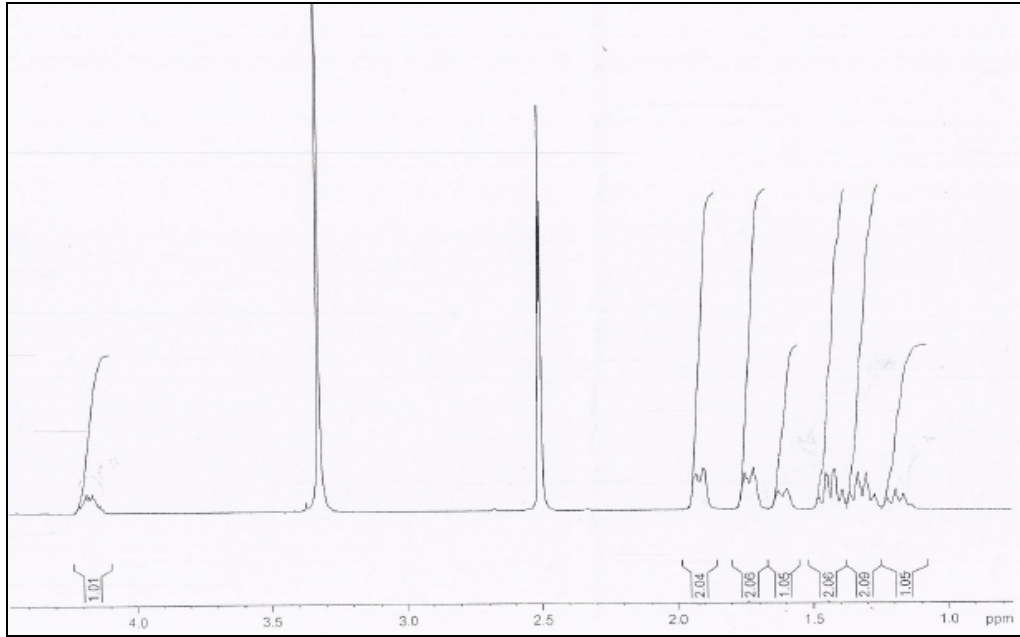


**Şekil 5.5.8.** Bileşik [IV]'ün Aromatik bölge  $^1\text{H}$  NMR spekturumu



**Şekil 5.5.9.** Bileşik [V]'in iskelet yapısı üzerinde  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

V bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spekturumun aromatik bölgesi açıldığı zaman şekildeki yarılmalar gözlenmektedir. Benzen halkasındaki *orto* protonlar C=C ve C-O-C gruplarının etkisi altında olduklarından elektron yoğunluğu azalarak aşağı alana kayarak rezonans oldukları görülmektedir. C=C grubu *meta* yönlendirici olduğu için meta konumundaki protonlar daha fazla perdelenmekte ve halkanın *meta* konumunda elektron yoğunluğu *orto* konumuna göre daha fazla olduğu için *meta* konumundaki protonlar daha yukarı alanda rezonans olmuşlardır. Alifatik bölgenin  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna bakıldığında sentezlediğimiz diğer bileşiklerle benzerlik göstermektedir.

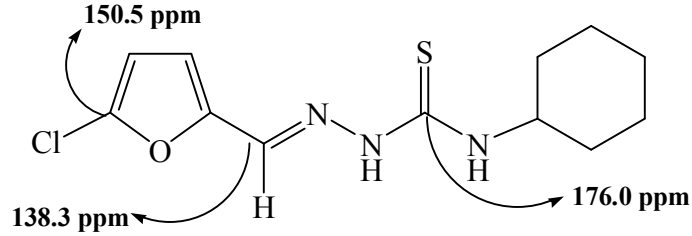


**Şekil 5.5.10.** Bileşik [V]'in Alifatik bölge  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



## 5.6. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada 4 tanesi (II, III, IV, V) orijinal olarak elde edilen tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-*d*<sub>6</sub> kullanılarak TMS'ye karşı alınmış ve sonuçlar bulgular bölümünde verilmiştir. Bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazonlar için karakteristik olan azometin (C=N) karbonunun rezonansı δ 132.0-138.3 ppm aralığında görülmektedir. Bunun yanında tiyokarboksamit karbonu (C=S) δ 176.0-181.1 ppm aralığında sinyal vermektedir. Aromatik karbonlara ait pikler yapılarında bulunan süstitüe grupların etkisine bağlı olarak δ 150.3-156.0 ppm aralığında gözlenmektedir. Sikloheksil grubuna ait alifatik karbon atomları ise δ 25.3-132.0 ppm aralığında sinyal vermektedir.



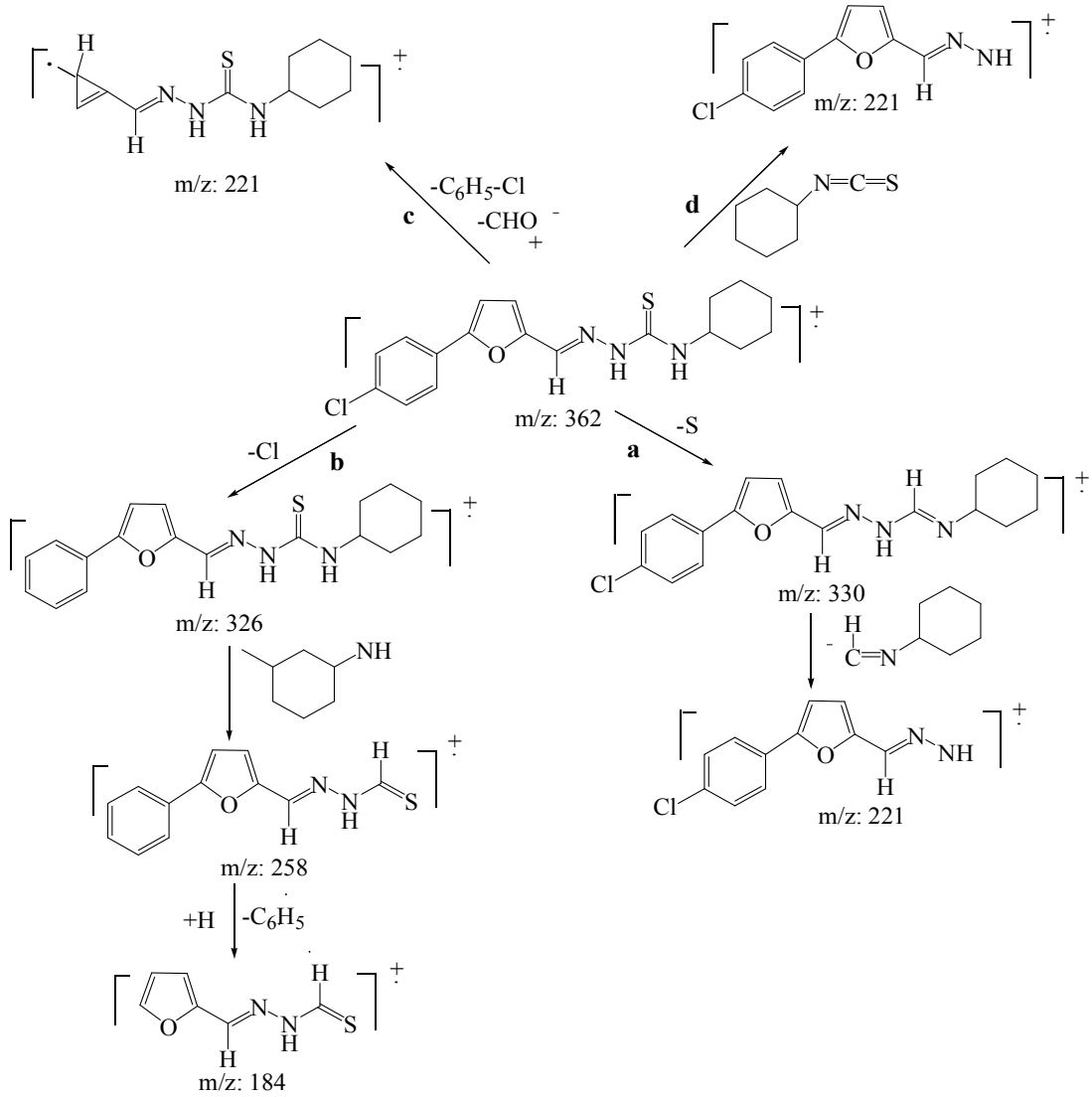
Şekil 5.6.1. Bileşik [IV]'ün iskelet yapısı üzerinde <sup>13</sup>C NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

## 5.7. Sentezlenen 2-[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}-N-sikloheksil hidrazin karbotiyoamit Ligandının Kütle (MS) Spektrumlarının İncelenmesi

Literatür incelemesi yapıldığında tiyosemikarbazon türevlerinin spesifik gruplardan parçalandığı görülmektedir (Çobanoğlu 2005).

Bileşiğin kütle spektrumuna bakıldığında (Şekil 5.7.1) a, b, c ve d şeklinde spesifik parçalanmalar olabileceği tahmin edilmiştir. a parçalanma yolunda öncelikle tiyosemikarbazonun kükürt atomunun ayrılmasıyla *m/z* 330 parçası elde edilmektedir. Daha sonra yapıdan -C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N parçasının ayrılmasıyla *m/z* 221 parçası elde edilmektedir. b parçalanma yolunda ana yapıdan öncelikle klor atomu ayrılarak *m/z* 326 parçası, daha sonrada -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> parçası ayrılarak *m/z* 258 parçası ve

son olarak  $-C_6H_5$  parçası ayrılıp yapıya bir hidrojen atomunun katılmasıyla  $m/z$  184 parçası elde edilmektedir. **c** parçalanma yolunda,  $-C_6H_5-Cl$  ve  $-CHO$  parçasının ayrılmasıyla  $m/z$  221 parçası elde edilmektedir. **d** parçalanma yolunda ise, yapıdan tiyosemikarbazitten gelen sikloheksilizotiyosiyanatın ayrılmasıyla  $m/z$  221 parçası elde edilmektedir.



**Şekil 5.7.1.** 2-[[5-(4-klorofenil)furan-2-il]metiliden}-*N*-sikloheksil hidrazin karbotiyoamitin olası Kütle (MS) parçalanması

### 5.8. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Yapılan antibakteriyal aktivite çalışmaları sonucunda **IIIb**'nin Gram (+) *Staphylococcus aureus* ve Gram (-) *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* bakterilerine karşı diğer maddelerden daha aktif olduğu görülürken **IIIa**'nın Gram (-) *Klebsiella spp* bakterisine karşı ve **IV**'ün Gram (+) *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı en fazla aktivite gösteren maddelerdir. Sentezlenen maddelerimizin hiç biri standart antibakteriyal ajan olarak kullanılan Amoksisilin'den daha fazla aktivite göstermemektedir.

Daha sonraki yapılacak olan çalışmalarda sentezlenen tiyosemikarbazon türevleri ve bunların metal komplekslerinin farklı bakteri türlerine karşı aktivitesi araştırılacaktır.

## KAYNAKLAR

Abid, M., Agarwal, S.M. ve Azam, A. (2008). Synthesis and antiamoebic activity of metronidazole thiosemicarbazone analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2035-2039.

Akinchan, N.T., Drozdowski, P.M. ve Holzer, W. (2002). Synthesis and spectroscopic studies on zinc(II) and mercury(II) complexes of isatin-3-thiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, **641**, 17-22.

Alomar, K., Khan, M.A., Allain, M. ve Bouet, G. (2009). Synthesis, crystal structure and characterization of 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone and its complexes with cobalt(II), nickel(II) and copper(II). *Polyhedron*, **28**, 1273-1280.

Banarjee, D., Yogeewari, P., Bath, P., Thomas, A., Srividya M. ve Sriram D. (2011). Novel isatinyl thiosemicarbazone derivatives as potential molecule to combat HIV-TB co-infection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 106-121.

Babashkina, M.G., Safin, D.A., Bolte, M. ve Klein, A. (2009). Synthesis of *N*-(thio)phosphorylated thiosemicarbazides  $RC(S)NHP(X)(OiPr)_2$  ( $X=S$ ,  $R=NH_2N(Me)-$ ;  $X=O$ ,  $R=NH_2N(Me)-$ ,  $PhNHNH-$ ): Reaction of  $NH_2N(Me)C(S)NHP(S)(OiPr)_2$  with acetone. *Polyhedron* **28**, 2693-2697.

Bal, T., Atasever, B., Solakoğlu, Z., Erdem-Kuruca, S. ve Ülküseven, B. (2007). Synthesis, characterisation and cytotoxic properties of the  $N^1, N^4$ -diarylidene-*S*-methyl-thiosemicarbazone chelates with Fe(III) and Ni(II). *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 161-167.

Bastos, A.M.B., Alcantara, A.F.C. ve Beraldo, H. (2005). Structural analyses of 4-benzoylpyridine thiosemicarbazone using NMR techniques and theoretical calculations. *Tetrahedron*, **61**, 7045-7053.

Bindu, P., Kurup, M.R.P. ve Satyakeerty, T.R. (1999). EPR, cyclic voltammetric and biological activities of copper(II) complexes of salicylaldehyde *N*(4)-substituted thiosemicarbazone and heterocyclic bases. *Polyhedron* **18**, 321-331.

Bon, V.V., Orysyk, S.I., Pekhnyo, V.I. ve Volkov, S.V. (2010). Square-planer 1:2 Ni(II) and Pd(II) complexes with different coordination mode of salicylaldehyd (4)-phenylthiosemicarbazone: Synthesis, structure and spectral properties. *Journal of Molecular Structure*, **984**, 15-22.

Chellan, P., Nasser, S., Vivas, L., Chibale, K. ve Smith, G.S. (2010). Cyclopalladated complexes tridentate thiosemicarbazone ligands of biological significance: Synthesis, structure and antimalarial activity. *Journal of Organometallic Chemistry*, **695**, 2225-2332.

Cindric, M., Vrdoljak, V., Strukan, N. ve Kamenar, B. (2005). Synthesis and characterization of some mono- and dinuclear molybdenum(VI) thiosemikarbazonato complexes. *Polyhedron*, **24**, 369-376.

Cunha, S. ve Silva, T.G. (2009). One-pot and catalyst-free synthesis of thiosemicarbazones via multicomponent coupling reactions. *Tetrahedron Letters*, **50**, 2090-2093.

Çobanoğlu, S. , (2005). Süstitüe Tiyosemikarbazonlar ve Tiyadiazollerin Sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Đilović, I., Rubčić, M., Vrdoljak, V., Pavelić, S.K., Kralj, M., Piantanida, I. ve Cindrić, M. (2008). Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 5189-5198.

Güney, A. (2008). (1-(1H-benzodiamidazol-2-il)-etaton tiyosemikarbazon) Ligantının ve Co, Zn Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon.

Güveli, Ş. (2007). Bazı Hidroksibanzaldehit N-feniltiyosemikarbazonların Nikel(II) Komplekslerinin Sentezi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Güveli, Ş. ve Ülküseven, B. (2011). Nickel(II)-triphenylphosphine complexes of ONS and ONNN chelating 2-hydroxyacetophenone thiosemicarbazones. *Polyhedron*, **30**, 1385-1388.

Ferrari, M., Bisceglie, F., Pelosi, G., Pinelli, S. ve Tarasconi, P. (2007). Synthesis, characterization, crystal structure and antiproliferative *in vitro* activity of long-chain aliphatic thiosemicarbazones and their Ni(II) complexes. *Polyhedron*, **26**, 5150-5161.

Hong, W., Wu, C., Lee, C., Hwang, W. ve Chiang, M. (2004). Novel iron carbonyl from thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone. *Journal of Organometallic Chemistry*, **689**, 277-285.

- Hu, W., Zhou, W., Xia, C. ve Wen, X. (2006). Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 2213-2218.
- Hu, K., Yang, Z., Pan, S., Xu, H. ve Ren, J. (2010). Synthesis and antitumor activity of liquiritigenin thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 3453-3458.
- Joseph, M., Suni, V., Kurup, M. R.P., Nethaji, M., Kishore, A. ve Bhat, S.G. (2004). Structural, spectral and antimicrobial studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine *N*(4)-cyclohexyl thiosemicarbazone. *Polyhedron*, **23**, 3069-3080.
- Joud, E.M., Riou, A., Allain, M., Khan, M.A. ve Bouet, G.M. (2001). Synthesis, structural and spectral studies of 5-methyl 2-furaldehyde thiosemicarbazone and its Co, Ni, Cu and Cd complexes. *Polyhedron*, **20**, 67-74.
- Joud, E.M., Allain, M., Khan, M.A. ve Bouet. (2005). Structural and spectral studies of nickel(II), copper(II) and cadmium(II) complexes of 3-furaldehyde thiosemicarbazone. *Polyhedron*, **24**, 327-332.
- Khan S.A., Kumar, P., Joshi, R., Iqbal, J.F. ve Saleem, K. (2008). Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2029-2034.
- Khan S. A. ve Yusuf M. (2009). Synthesis, spectral studies and *in vitro* antibacterial activity of steroidal thiosemicarbazone and their palladium (Pd (II)) complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 2270-2274.
- Karalı, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F.B., Özbey, S., Kovalishyn, V. ve Dimoglo, A., (2007). Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1*H*-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 5888-5904.
- Karataş, F., Koca, M., Kara, H. ve Servi, S. (2006). Synthesis and oxidant properties of novel (5-bromobenzofuran-2-yl)(3-methyl-3-mesitylcyclobutyl) ketone thiosemicarbazone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 664-669.
- Kasuga, N.C., Sekino, K., Ishikawa, M., Honda, A., Yokoyama, M., Nakano, S., Shimada N., Koumo, C. ve Nomiya, K. (2003). Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 12 zinc(II) complexes with four thiosemicarbazone and two semicarbazone ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **96**, 298-310.

Kasuga, N.C., Onodera, K., Nakano, S., Hayashi, K. ve Nomiya, K. (2006). Synthesis, crystal structures and antimicrobial activities of 6-coordinate antimony(III) complexes with tridentate 2-acetylpyridine thiosemicarbazone, bis(thiosemicarbazone) and semicarbazone ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **100**, 1176-1186.

Kovala-Demertzi, D., Miller J.R., Kourkoumelis, N., Hadjidakou, S.K., ve Demertzis, M.A. (1999). Palladium(II) and platinum(II) complexes of pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone with potential biological activity. Synthesis, structure and spectral properties. Extended network via hydrogen bond linkages of [Pd(PyTsc)Cl]. *Polyhedron*, **18**, 1005-1013.

Kovala-Demertzi, D., Demertzis M., Miller J.R., Papadopoulou C., Dodorou C., ve Filousis, G. (2001). Platinum(II) complexes with 2-acetyl pyridine thiosemicarbazone synthesis, crystal structure, spectral properties, antimicrobial and antitumor activity. *Journal of Inorganic Biological Chemistry*, **86**, 555-563.

Kovala-Demertzi, D., Yadav, P.N., Demertzis, M. A., Jasiski, J.P., Andreadaki, F.J. ve Kostas, I.D. (2004). First use of a palladium complex with a thiosemicarbazone ligand as catalyst precursor for the Heck reaction. *Tetrahedron*, **45**, 2923-2926.

Kovala-Demertzi, D., Yadav, P.N., Wiecek, J., Skoulika, S., Varadinova, T. ve Demertzis, M.A. (2006). Zinc(II) complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone and (1E)-1-pyridin-2-ylethan-1-one thiosemicarbazone. Synthesis, crystal structures and antiproliferative activity of zinc(II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **100**, 1558-1567.

Kovala-Demertzi, D., Papageorgiou, A., Papathanasis, L., Alexandratos, A., Dalezis, P., Miller, C. ve Demertzis, M.A. (2009). In vitro and in vivo antitumor activity of platinum(II) complexes with thiosemicarbazones derived from 2-formyl and 2-acetyl pyridine and containing ring incorporated at N(4)-position: Synthesis, spectroscopic study and crystal structure of platinum(II) complexes with thiosemicarbazones, potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 1296–1302.

Köksoy, K.B. (2008). Bazı İsatın-3-Tiyosemikarbazon ve Türevlerinin Metal Komplekslerinin Sentezi ve Kuantum Kimyasal Hesaplanması, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.

Küçükgül, G., Kocatepe, A., De Clercq, E., Şahin, F. ve Güllüce, M. (2006). Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 353-359.

- Latheef, L., Manoj, E. ve Kurup, M.R.P. (2006). Salicylaldehyde 4,4'-(hexane-1,6-diyl)-thiosemicarbazone. *Acta Crystallographia*, **C62**, 016-018.
- Latheef, L., Manoj, E. ve Kurup, M.R.P. (2007). Synthesis and spectral characterization of zinc(II) complexes of N(4)-substituted thiosemicarbazone derived from salicylaldehyde: Structural study of a novel –OH free Zn(II) complex. *Polyhedron*, **26**, 4107-4113.
- Lee, K., Thanigamali, P., Sharma, V.K., Kim, V., Roh E., Hwang, B. ve Jung, S. (2010). Structural characteristics of thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**, 6794-6796.
- Li, Q., Tang, H., Li, Y., Wang, M., Wang, L. ve Xia, C. (2000). Synthesis, characterization and antibacterial activity of novel Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with vitamin K<sub>3</sub>-thiosemicarbazone. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **78**, 167-174.
- Li, Q. ve Zhao, Z.G., (2008). Microwave-assisted synthesis of new N<sup>4</sup>-[bi-(4-fluorophenyl)-methyl]-piperazine thiosemicarbazones under solvent-free conditions. *Chinese Chemical Letters*, **19**, 1035-1038.
- Li, M., Zhang, D., Zhang, L., Niu, J. ve Ji, B. (2010). Synthesis, crystal structures and biological activities of 2-acetylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its manganese(II) and nickel(II) complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, **13**, 1572-1575.
- Mahmoud, M. E., Yakout, A. A., Ahmed, S. B., Osman, M. M. (2008). Speciation, selective extraction and preconcentration of chromium ions via alumina-functionalized-isatin-thiosemicarbazone. *Journal of Hazardous Materials*, **158**, 541-548.
- Mendes, I.C., Moreira, J.P., Mangrich, A.S., Balena, S.P., Rodrigues, B.L. ve Beraldo, H. (2007). Coordination to copper(II) strongly enhances the *in vitro* antimicrobial activity of pyridine-derived N(4)-tolyl thiosemicarbazones. *Polyhedron*, **26**, 3263-3270.
- Mesut, Y. (2002). 2-Hidroksi-1-naftaldehit Tiyosemikarbazon ve Bazı S-Alkil Esterlerinin Geçiş Metal Komplekslerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.



Mishra, D., Naskar, S., Drew, M. G. ve Chattopadhyay, B. (2005). Monocuclear and binuclear ruthenium(II) complexes with 4-(penhyl) thiosemicarbazone of benzaldehyde: A discussion on the relative stabilities of the four-membered and five-membered chelate rings formed by the ligand. *Polyhedron*, **24**, 1861-1868.

Olgun, N., (1987). Kumarinil Keton Tiyosemikarbazonlar ve Kumarinil Tiyazolon Hidrazonlar Üzerinde Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Oliveira, R. B., Fagundes, E.M., Soares, R.P.P., Andrade, A.A., Krettli, A.U. ve Zani, C.L. (2008). Synthesis and antimalarial activity of semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 1983-1988.

Öztunar, N. (2006). Tiyosemikarbazonların oksim türevlerinin ve komplekslerinin sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Pal, I., Basuli, F. ve Bhattacharya, S. (2002). Thiosemicarbazone complexes of the platinum metals. A story of variable coordination modes. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, **114**, 255-268.

Pandeya, S.N., Sriram, D., Nath, G. ve DeClercq, E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and *N*-[4-[4'-chlorophenyl]thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **9**, 25-31.

Prathima, B., Rao, Y.S., Ramesh, G.N., Jagadeesh, M., Reddy, Y.P., Chalapathi, P. V., ve Reddy, A.V. (2011). Synthesis, spectral characterization and biological activities of Mn(II) and Co(II) complexes with benzyloxybenzaldehyde-4-phenyl-3-thiosemicarbazone. *Spectrochimica Acta*, **79**, 39-44.

Ramachandran, R., Rani, M. ve Kabilan, S. (2010). Synthesis, structure and conformational analysis of 2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one thiosemicarbazones and semicarbazones. *Journal of Molecular Structure*, **970**, 42-50.

Refat, M. S., El-Deen, I. M., Anwer, Z. M. ve El-Ghol, S. (2009). Bivalent transition metal complexes of coumarin-3-yl thiosemicarbazone derivatives: Spectroscopic, antibacterial activity and thermogravimetric studies. *Journal of Molecular Structure*, **920**, 149-162.

Rodriguez-Argüelles, M. C., Lopez-Silva, E. C., Sanmartin, J., Pelagatti, P. ve Zani, F. (2005). Copper complexes of imidazole-2-, pyrrolle-2- and indol-3-carbaldehyde thiosemicarbazones: Inhibitory activity against fungi and bacteria. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **99**, 2231-2239.

Rosu, T., Pahontu, E., Pasculescu, S., Georgescu, R., Stanica, N., Curaj, A., Popescu, A. ve Leabu, M. (2010). Synthesis, characterization antibacterial and antiproliferative activity of novel Cu(II) and Pd(II) complexes with 2-hydroxy-8-R-tricyclo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]tridecane-13-one thiosemicarbazone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 1627-1634.

Sau, D. K., Butcher, R. J., Chaudhuri, S. ve Saha, N. (2004). Synthesis and spectroscopic characterization of new cobalt(III) complexes with 5-methyl-3-formyl pyrazole 3-hexamethyleniminyl thiosemicarbazone (HMPz3Hex): X-ray crystallographic identification of HMPz3Hex and [Co(HMPz3Hex)<sub>2</sub>]Br·H<sub>2</sub>O with evidence for unusual rotation about the azomethine double bond of the ligand on complexation with cobalt(III). *Polyhedron*, **23**, 5-14.

Silva, J. G., Azzolini, L. S., Wardell, S.M.S.S., Wardel, J. L. ve Berallo, H. (2009). Increasing the antibacterial activity of gallium(III) against *Pseudomonas aeruginosa* upon coordination to pyridine-derived thiosemicarbazone. *Polyhedron*, **28**, 2301-2305.

Silva, A., Martini, M., Olivera, M.A., Carvalho, J., Ruiz, A. ve Silva, C. (2010). Antitumor activity of (-)- $\alpha$ -bisabolol-based thiosemikarbazones against human tumor cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 2987-2993.

Singh, S., Husain, K., Athar, F., Azam, A. (2005). Synthesis and antiamoebic activity of 3,7-dimethyl-pyrazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-yl thiosemicarbazide derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **25**, 255-262.

Singh, N. K. ve Srivastava, A. (2010). *In vitro* and *in vivo* antitumour studies of a new thiosemicarbazide derivative and its complexes with 3d-metal ions. *Transition Metal Chemistry*, **25**, 133-140.

Sriram, D., Yogeewari, P., Dhakla, P., Senthilkumar, P. ve Banerjee, D. (2007). *N*-Hydroxythiosemikarbazones: Synthesis and *in vitro* antitubercular activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 1888-1891.

Suni, V., Kurup, M. R. P. ve Nethaji, M. (2005). Unusual isolation of a hemiaminal product from 4-cyclohexyl-3-thiosemicarbazide and di-2-pyridyl ketone: Structural and spectral investigations. *Journal of Chemical Crystallography*, **749**, 177-182.

Suni, V., Kurup, M.R.P. ve Nethaji, M. (2006). Structural and spectral perspectives of a novel thiosemikarbazone synthesized from di-2-pyridyl ketone and 4-phenyl-3-thiosemikarbazide. *Spectrochimica Acta*, **63**, 174-181.

Tojal, J., Donnadiu, B., Costes, J., Serra, J. L., Lezama, L., Rojo, T. (2002). Spectroscopic properties of iron-thiosemikarbazone compounds. Structure of  $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4\text{S})_2] \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ . *Inorganica Chimica Acta*, **333**, 132-137.

Valente E.J., Zubkowski, J.D., Jabalameli, A., Mazhar, S., Venkatraman, R. ve Sullivan, R.H. (1998). Structures of *anti,Z*-4,4-dimethyl-3-thiosemikarbazone and *syn,E*-1-cyclopentano-3-thiosemikarbazone. *Journal of Chemical Crystallography*, **28**, 1.

Vinuelas-Zahinos, E., Luna-Giles, F., Torres-Garcia, P. ve Fernandez-Calderon (2011). Co(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with 2-acetyl-2-thiazoline thiosemikarbazone: Synthesis, characterization, X-ray structures and antibacterial activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **46**, 150-159.

Umamatheswari, S., Balaji, B., Ramanathani M. ve Kabilan, S. (2011). Synthesis, stereochemistry, antimicrobial evaluation and QSAR studies of 2,6-dairyltetrahydropyran-4-on thiosemikarbazones. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **46**, 1415-1424.

Ülküseven, B., ve Özcan, E., (1986). The synthesis and Structural Analysis of- 2-amino-1,3,4-thiadiazole's Cu(II) Coplex. *Chimica Acta Tutcica*, **14**, 13-21.

Zhang, T., Liu, G., Liu, L., Jia, D. ve Zhang, L. (2006). Solid-state proton transfer studies on phototautomerization of 1-phenyl-3-methyl-4-furoyl-5-pyrazolone e-methyl thiosemikarbazone. *Chemical Physics*, **427**, 443-448.

Zhang, H., Thomas, R., Qupicky, D. ve Peng, F. (2008). Synthesis and characterization of new copper thiosemikarbazone with an ONNS quadridentate system: cell growth inhibition, S-phase cell cycle arrest and proapoptotic activities on cisplatin-resistant neuroblastoma cells. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **13**, 47-55.

Zhong, Z., Zhong, Z., Xing, R., Li, P. ve Mo, G. (2010). The preparation and antioxidant activity of 2-[phenylhydrazine (or hydrazine)-thiosemikarbazone]-chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*, **47**, 93-97.