

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI HETEROSİKLİK VE AROMATİK
TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
ANTİBAKTERİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

**KİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ZELİHA MERCAN
NİSAN 2011**

**Bazı Heterosiklik ve Aromatik Tiyosemikarbazon
Türevlerinin
Sentezi, Karakterizasyonu ve Antibakteriyal
Aktivitelerinin İncelenmesi**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Tezi**

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

**Zeliha MERCAN
NİSAN 2011**


T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA BÖLÜMÜ

Tezin Adı : Bazı Heterosiklik ve Aromatik Tiyosemikarbazon
Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve
Antibakteriyal Aktivitelerinin İncelenmesi
Öğrencinin, Adı Soyadı : Zeliha MERCAN
Tez Savunma Tarihi : 20.04.2011


Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı


Prof. Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Kimya ABD Başkanı

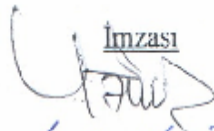


Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Tez Danışmanı

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

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ


İmzası



ÖZET

BAZI HETEROSİKLİK VE AROMATİK TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİBAKTERİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

MERCAN, Zeliha

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Yrd.Doç.Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Nisan 2011, 144 sayfa

Bu çalışmada tümü orijinal nitelikte olan 13 adet heterosiklik ve aromatik tiyosemikarbazon türevi ve 2 adet tiyosemikarbazit sentezlenmiştir. İzotiyosiyanat türevleri uygun çözücü ortamında hidrazin hidratla muamele edilerek tiyosemikarbazit türevi bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazitler heterosiklik yapıda olan aldehitler ve *p*-süstitüe benzaldehitlerle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevi bileşikler sentezlenmiştir.

Bu çalışma kapsamında yapılan tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile takip edilerek, oluşan ürünler uygun çözücünden kristallendirilmiş ve erime noktalarına bakılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elemental analiz (C,H,N,S), UV, IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmış ve çalışmanın devamında söz konusu bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri, Gram-pozitif: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve Gram-negatif: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* bakterilerine karşı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK)'ları belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiyosemikarbazon, tiyosemikarbazit, izotiyosiyanat, antibakteriyal aktivite

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY STUDIES OF SOME HETEROCYCLIC AND AROMATIC THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES

MERCAN, Zeliha

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assist.Prof.Dr. Aysegül IYIDOGAN

April 2011, 144 pages

In this study all synthesized compounds that thirteen heterocyclic and aromatic thiosemicarbazones and two thiosemicarbazide are original. Isothiocyanate derivatives were treated with hydrazine hydrate in appropriate solvent medium and thiosemicarbazide derivatives were obtained. Thiosemicarbazide derivatives reacted with heterocyclic aldehyde and *p*-substituted benzaldehyde and thiosemicarbazone derivatives were obtained.

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

Keywords: Thiosemicarbazone, thiosemicarbazide, isothiocyanate, antibacterial activity

TEŞEKKÜR

Gerek öğrenimim süresince gerekse çalışmalarım esnasında ilgi ve desteğiyle yanımda olan, sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmalarım süresince benden desteğini esirgemeyen ve çok yönlü düşünmemi sağlayan hocam sayın Doç. Dr. Emine Elçin EMRE'ye ve değerli vaktini bana ayıran ve deneyim kazanmamı sağlayan hocam Sayın Hidayet MAZI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bölümümüz araştırma görevlilerinden sayın Dilek BÜYÜKBEŞE ve sayın Hatice Gamze ÇELİKEL'e her türlü destek ve yardımları için ve çok değerli laboratuvar arkadaşlarım Yusuf SICAK, Erdem ERGAN, Mahmut GÜNER, Eyüp BAŞARAN, Demet TAŞDEMİR ve Seda KURŞUN'a yardım, paylaşım ve emeklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Ve noktaları birleştirdiğim zaman ismini mutlaka anacağım, bana farklı bir vizyon kazandıran ve üzerimde çok fazla emeği olan Onkoloji Hastanesi Kemoterapi İlaç Hazırlama Ünitesi sorumlusu değerli hocam Uzm. Ecz. Ahmet Sami BOŞNAK'a ve her fırsatta yardımcı olan ve destek veren çok değerli ekip arkadaşlarım Özgür İhsan TAHTACI, Erol ASLAN, Döne PAZARCI ve Canan DEMİR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma MERCAN Ailesine ithafen yazılmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ŞEMALAR LİSTESİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi

BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
----------------------------	----------

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sübstitüe Tiyosemikarbazitler.....	3
2.1.1. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemleri.....	4
2.1.2. Tiyosemikarbazitlerin Biyolojik Aktiviteleri.....	12
2.2. Tiyosemikarbazonlar.....	14
2.2.1. Tiyosemikarbazonların Sentez Yöntemleri.....	16
2.2.2. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri.....	26
2.2.2.1. Tiyosemikarbazonların Antimikrobiyal Aktiviteleri.....	26
2.2.2.2. Tiyosemikarbazonların Antimalaryal Aktiviteleri.....	28
2.2.2.3. Tiyosemikarbazonların Antitüberküloz Aktiviteleri.....	29
2.2.2.4. Tiyosemikarbazonların Antitümör Aktiviteleri.....	30
2.2.2.5. Tiyosemikarbazonların Antiviral Aktiviteleri.....	32
2.2.2.6. Diğer Aktiviteler.....	33

BÖLÜM 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	37
3.1. Gereçler.....	37
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	37

3.1.2. Numune Analizleri.....	38
3.1.2.1. Kromatografi Analizi.....	38
3.1.2.2. Elementel Analiz (C,H,N,S).....	38
3.1.2.3. IR Analizi.....	39
3.1.2.4. UV Analizi.....	39
3.1.2.5. ¹ H NMR Analizi.....	39
3.1.2.6. ¹³ C NMR Analizi.....	39
3.1.2.7. Erime Noktası Tayinleri.....	40
3.2. Yöntem.....	40
3.2.1. İzotiyosiyanat Sentezi.....	40
3.2.2. Tiyosemikarbazit Sentezi.....	40
3.2.3. Tiyosemikarbazon Sentezi.....	40
3.3. Antibakteriyal Aktivite Çalışmaları.....	41
BÖLÜM 4. BULGULAR.....	42
4.1. Sentezlenen Maddeler.....	42
4.1.1. 4-(4-izotiyosiyanatofenil)morfolin sentezi.....	42
4.1.2. <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	46
4.1.3. 2-(furan-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	49
4.1.4. 2-(tiyofen-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	53
4.1.5. 2-(1 <i>H</i> -pirol-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	58
4.1.6. 2-(4-florobenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	62
4.1.7. 2-(4-nitrobenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	66
4.1.8. 2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	70
4.1.9. 2-{4-[bis(2-kloroetil)amino]benziliden}- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit sentezi.....	74

4.1.10. 2-(4-metoksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid sentezi.....	78
4.1.11. 2-[5-(nitrotiyofen)metiliden]- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid sentezi.....	82
4.1.12. <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazinkarbotiyoamid sentezi.....	87
4.1.13. 2-(furan-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamid sentezi.....	91
4.1.14. 2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazinkarbotiyoamid sentezi.....	93
4.1.15. 2-(4-florobenziliden)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamid sentezi.....	97
4.1.16. <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]-2-(tiyofen-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamid sentezi.....	101
4.2. Antibakteriyal Aktivite Bulguları.....	105
BÖLÜM 5. TARTIŞMA ve SONUÇ	108
5.1. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi.....	108
5.1.1. Reaksiyon Mekanizması.....	116
5.1.1.1. 4-sübstitüefenil izotiyosiyanat sentez reaksiyonunun mekanizması.....	116
5.1.1.2. 4-sübstitüefenil tiyosemikarbazit sentez reaksiyonunun mekanizması.....	116
5.1.1.3. Tiyosemikarbazon sentez reaksiyonunun mekanizması.....	117
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	118
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	118
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	121
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	137
5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	138
KAYNAKLAR	139

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Katalog Numaraları.....	37
Tablo 2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Yapısı ve <i>in vitro</i> Antibakteriyal Aktivite Sonuçları.....	107
Tablo 3. Sentezlenen Tiyosemikarbazon Türevlerinin Fonksiyonel Grupları.....	110
Tablo 4. Sentezlenen Maddelerin Bazı Fiziksel Özellikleri.....	111
Tablo 5. Sentezlenen Maddelerin Kapalı Formülleri ve Elementel Analiz Sonuçları.....	112
Tablo 6. Sentezlenen Maddelerin Molekül Yapısı ve Kimyasal Adı.....	113
Tablo 7. Tiyosemikarbazonların FTIR verileri.....	120
Tablo 8. Tiyosemikarbazonların ¹ H NMR verileri.....	123

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bileşik 2'nin FTIR spektrumu.....	44
Şekil 2. Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu.....	45
Şekil 3. Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.....	47
Şekil 4. Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu.....	48
Şekil 5. Bileşik 3a'nın FTIR spektrumu.....	51
Şekil 6. Bileşik 3a'nın ¹ H NMR spektrumu.....	52
Şekil 7. Bileşik 3b'nin FTIR spektrumu.....	55
Şekil 8. Bileşik 3b'nin ¹ H NMR spektrumu.....	56
Şekil 9. Bileşik 3b'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	57
Şekil 10. Bileşik 3c'nin FTIR spektrumu.....	60
Şekil 11. Bileşik 3c'nin ¹ H NMR spektrumu.....	61
Şekil 12. Bileşik 3d'nin FTIR spektrumu.....	64
Şekil 13. Bileşik 3d'nin ¹ H NMR spektrumu.....	65
Şekil 14. Bileşik 3e'nin FTIR spektrumu.....	68
Şekil 15. Bileşik 3e'nin ¹ H NMR spektrumu.....	69
Şekil 16. Bileşik 3f'nin FTIR spektrumu.....	72
Şekil 17. Bileşik 3f'nin ¹ H NMR spektrumu.....	73
Şekil 18. Bileşik 3g'nin FTIR spektrumu.....	76
Şekil 19. Bileşik 3g'nin ¹ H NMR spektrumu.....	77
Şekil 20. Bileşik 3h'nin FTIR spektrumu.....	80
Şekil 21. Bileşik 3h'nin ¹ H NMR spektrumu.....	81
Şekil 22. Bileşik 3i'nin FTIR spektrumu.....	84
Şekil 23. Bileşik 3i'nin ¹ H NMR spektrumu.....	85
Şekil 24. Bileşik 3i'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	86
Şekil 25. Bileşik 4'ün FTIR spektrumu.....	89
Şekil 26. Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu.....	90
Şekil 27. Bileşik 4a'nın ¹ H NMR spektrumu.....	92
Şekil 28. Bileşik 4b'nin FTIR spektrumu.....	95

Şekil 29. Bileşik 4b'nin ¹ H NMR spektrumu.....	96
Şekil 30. Bileşik 4c'nin FTIR spektrumu.....	99
Şekil 31. Bileşik 4c'nin ¹ H NMR spektrumu.....	100
Şekil 32. Bileşik 4d'nin FTIR spektrumu.....	103
Şekil 33. Bileşik 4d'nin ¹ H NMR spektrumu.....	104
Şekil 34. Bileşik 3a molekülü.....	124
Şekil 35. Bileşik 3a'nın Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	124
Şekil 36. Bileşik 3b molekülü.....	125
Şekil 37. Bileşik 3b'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	125
Şekil 38. Bileşik 3c molekülü.....	126
Şekil 39. Bileşik 3c'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	126
Şekil 40. Bileşik 3d molekülü.....	127
Şekil 41. Bileşik 3d'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	127
Şekil 42. Bileşik 3e molekülü.....	128
Şekil 43. Bileşik 3e'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	128
Şekil 44. Bileşik 3f molekülü.....	129
Şekil 45. Bileşik 3f'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	129
Şekil 46. Bileşik 3g molekülü.....	130
Şekil 47. Bileşik 3g'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	130
Şekil 48. Bileşik 3h molekülü.....	131
Şekil 49. Bileşik 3h'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	131
Şekil 50. Bileşik 3i molekülü.....	132
Şekil 51. Bileşik 3i'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	132
Şekil 52. Bileşik 4a molekülü.....	133
Şekil 53. Bileşik 4a'nın Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	133
Şekil 54. Bileşik 4b molekülü.....	134
Şekil 55. Bileşik 4b'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	134
Şekil 56. Bileşik 4c molekülü.....	135
Şekil 57. Bileşik 4c'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	135
Şekil 58. Bileşik 4d molekülü.....	136
Şekil 59. Bileşik 4d'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	136
Şekil 60. Bileşik 4d'nin Aromatik Bölge ¹ H NMR spektrumu.....	137

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 1. Tiyosemikarbazonların Genel Sentez Şeması.....	109
---	-----

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

1. Simgeler

g	Gram
mmol	Milimol
mg	Miligram
mL	Mililitre
C	Santigrad
<i>J</i>	Etkileşme sabiti
δ	Kimyasal kayma

2. Kısaltmalar

Ar	Aril
Ç.S	Çözücü sistemi
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DMF	Dimetilformamit
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
FTIR	Fourier transform infrared
Gs	Geniş singlet
HCl	Hidroklorik asit
Hz	Hertz
¹ H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>In vitro</i>	Laboratuar ortamında, yapay koşul
İTK	İnce tabaka kromatografisi

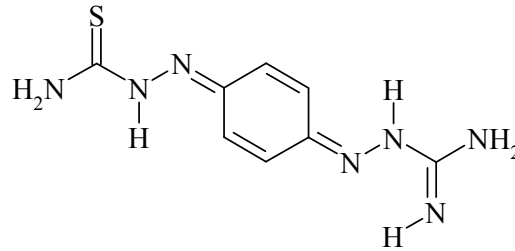
m	Multiplet
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyonu
Ph	Fenil
ppm	Parts per million (milyonda bir)
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidro furan
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole (morötesi)

BÖLÜM 1

GİRİŞ

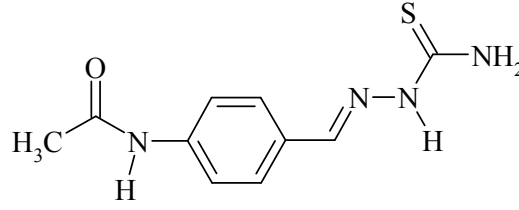
İlaçların toksik etkilerinin azaltılması, seçiciliği yüksek ilaç sentezi ve bu ilaçlara karşı oluşan dirençlerin negatif etkilerinin ortadan kaldırılmasını amaçlayan model molekül dizaynı çalışmaları günümüzde de devam etmektedir. Hastalıklarla mücadelede, tedavi yöntemlerinin başında ilaçla tedavi yöntemi gelmektedir. Birçok araştırma grubu tarafından, sentez çalışmaları yapılan tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin geniş spektrumlu biyolojik aktivitelere sahip olması sebebiyle, günümüzde ilaç sektöründe aktif olarak kullanılan bu fonksiyonel türev üzerine ilgiyi artırmaktadır. Bu bağlamda daha az toksik etkiye sahip ve daha yüksek aktivite göstermesi, sentez içerisinde yapılacak modifikasyonlar ile öncül bileşiklerin bulunması için yeni tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmektedir.

Günümüzde klinik olarak kullanılan çok sayıda tiyosemikarbazon türevi bulunmaktadır ve birçoğunun klinik çalışmaları devam etmektedir. Bunlardan biri de tedavide kullanılan ve antiseptik özellik gösteren ambazon'dur.



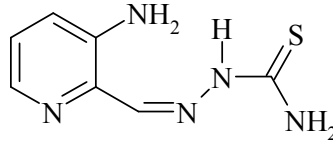
Ambazon

Diğer yandan antitüberkülotik (antimikobakteriyal) aktiviteye sahip olan ve halen klinik olarak kullanılan tiyosetazon, tiyosemikarbazon türevi bir bileşiktir.



Tiyosetazon

Supraventikular veya ventikular (kalp atışı düzensizliği) rahatsızlıklarda halen tedavide kullanılan ritim düzenleyiciler arasında tiyosemikarbazon türevi olan 3-amino-2-piridin karboksaldehit (triapin)'in üçüncü nesil anti-aritmik (ritim düzenleyici) olduğu bilinmektedir (Er, 2006).



Triapin

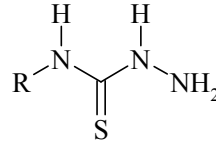
Bu çalışmada tiyosemikarbazonların biyolojik yönden aktif bileşikler olması göz önünde bulundurularak, olumlu aktivite göstermesi beklenen tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla sentezlenen ve ticari olarak temin edilen izotiyosiyanat bileşiklerinden çıkılarak tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve oluşan ürünler aromatik ve heterosiklik aldehitlerle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevlerinin tamamı orijinal olup, yapıları elementel analiz ve spektroskopik yöntemlerle (UV, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR) aydınlatılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin antibakteriyal aktivitesi bazı mikroorganizmalara karşı test edilmiş ve sonuçlar ilgili bölümde verilmiştir.

BÖLÜM 2

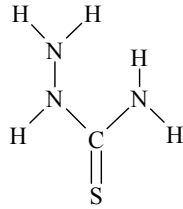
GENEL BİLGİLER

2.1. Sübstitüe Tiyosemikarbazitler

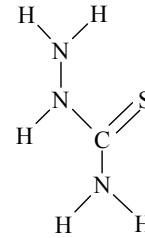
Tiyosemikarbazitler tiyoüre yapısına sahip olan ve organik sentezde sıkça kullanılan ara ürünlerdir.



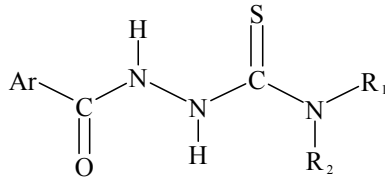
Cis- ve trans- yapısı bulunan tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin aynı zamanda aroiltiyosemikarbazit, aroilizotiyosemikarbazit formunun da bulunduğu rapor edilmiştir (Plumitallo vd. 2004).



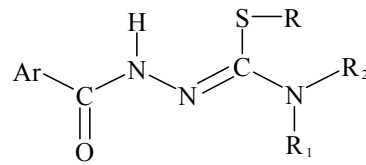
cis-tiyosemikarbazit



trans-tiyosemikarbazit



aroiltiyosemikarbazit

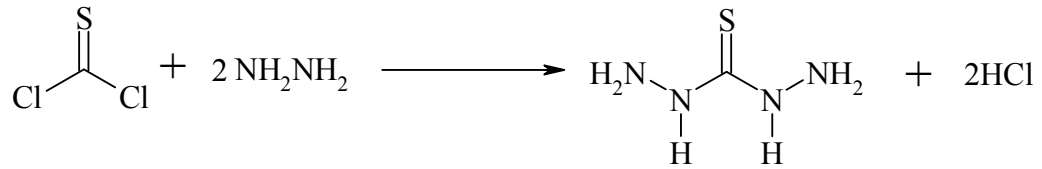


aroilizotiyosemikarbazit

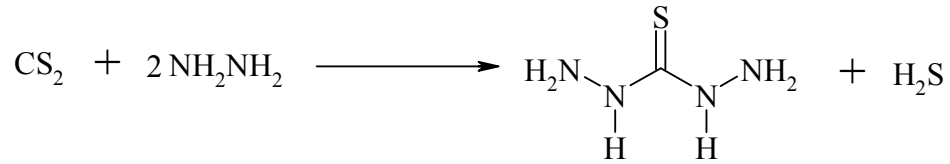
Tiyosemikarbazitler antifungal, antibakteriyal ve antiamebik aktiviteleri sebebiyle son zamanlarda ilgi çekmektedir (Li vd. 2006). Aynı zamanda metal katyonlara doğru kompleksleşme ajanı olarak da bilinmektedirler (Babashkina vd. 2009).

2.1.1. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemleri

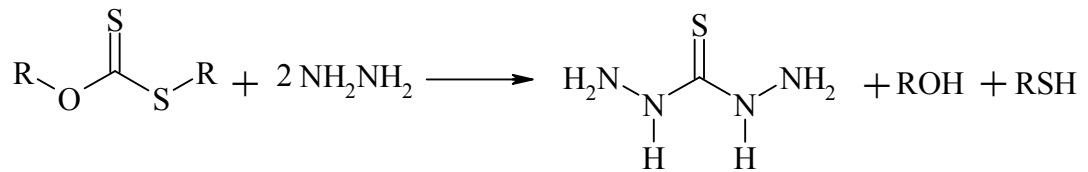
Aly vd. (2009) tarafından yapılan çalışmada tiyosemikarbazitlerin genel sentez yöntemleri verilmektedir. Bu sentez yöntemlerinden birincisinde tiyofosgenin hidrazinle doğrudan muamelesi sonucu tiyosemikarbazit türevi oluşturulmaktadır.



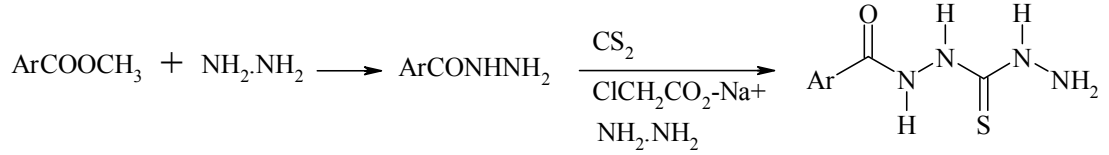
En ucuz ve kullanışlı olan ikinci yöntemde ise kantitatif miktarlarda tiyosemikarbazit sentezi için, karbon disülfür ve hidrazin reaksiyona sokulmuştur.



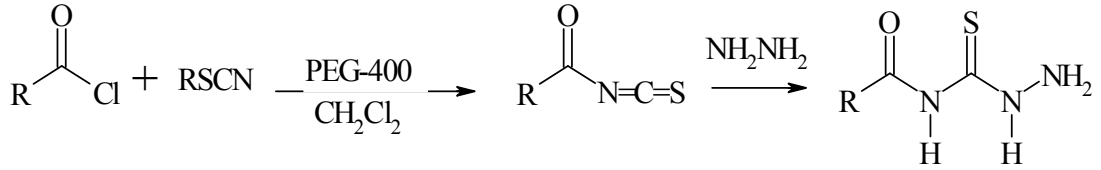
Tiyosemikarbazit sentezi için geliştirilen bir başka yöntemde dialkil zantat grupları çıkış bileşiği olarak kullanılmaktadır. Reaktantların ısıtılması yoluyla gerçekleştirilen reaksiyon sonucu yüksek verimlerde ürün elde edilmektedir.



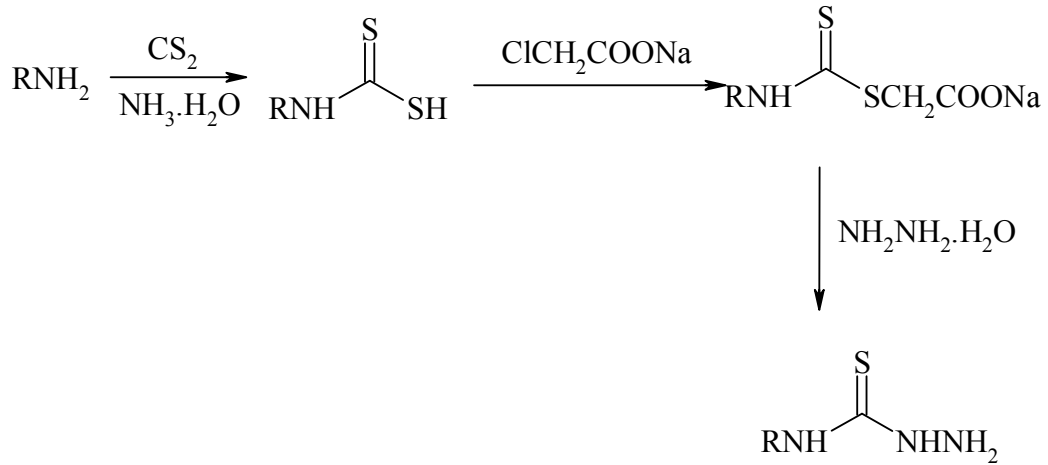
Başka bir yöntemde benzamidotiyosemikarbazitlerin (N-aroil tiyosemikarbazitler) sentezi hazırlanan asit hidrazinlerin karbon disülfür, sodyum monokloroasetat ve hidrazin hidrat varlığında asit metil esterin hidrazinolizi ile başarılı bir şekilde yapılmaktadır.



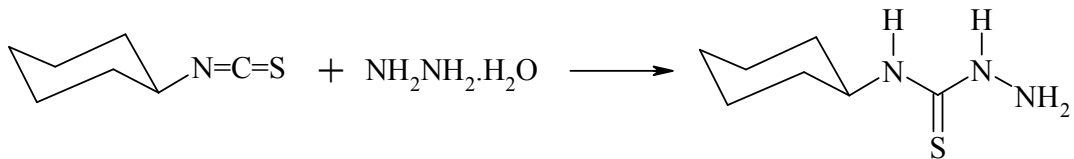
Tiyosemikarbazitlerin faz transfer katalizörleri eşliğinde sentezlendikleri de bilinen yöntemler arasındadır. Bu yöntemde PEG-400 polimeri katalizör olarak kullanılmakta ve yüksek verimde ürünler elde edilmektedir.



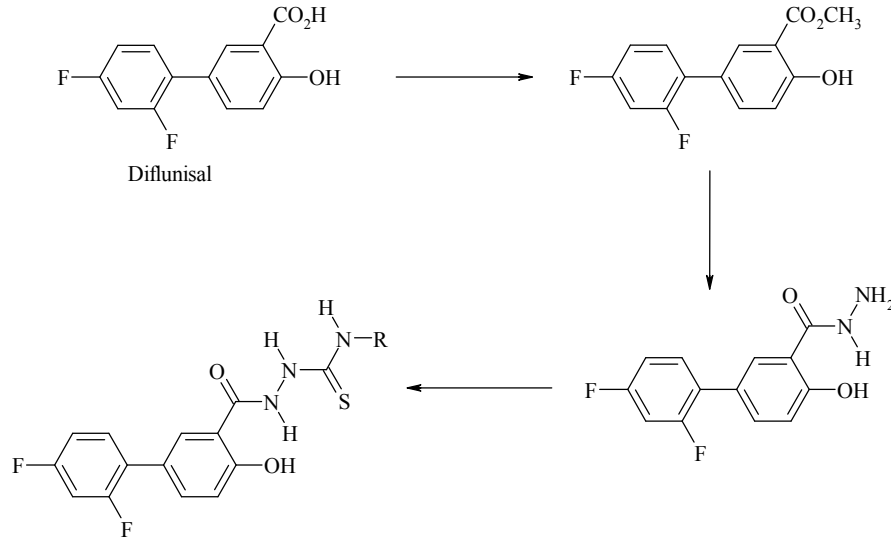
Liu vd. (2010) geliştirdiği yöntemde ise etanolde çözülen sübtitüe amin ve amonyak çözeltisine karbon disülfür eklenmiş ve katı oluşana kadar karıştırılmıştır. Bu karışıma sodyum kloroasetat ve daha sonra hidrazin monohidrat ekleyerek elde ettikleri ürünü etanolden kristallendirmişlerdir.



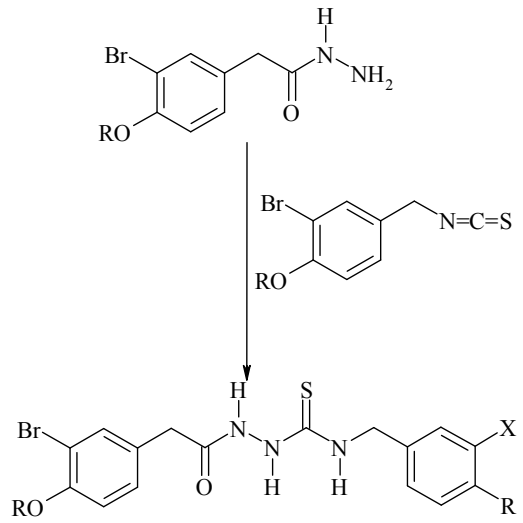
Bir başka çalışmada Joseph vd. (2004) *N*(4)-sikloheksil tiyosemikarbazit sentezini aynı mol miktarında sikloheksil izotiyosiyanat ve hidrazin monohidratı metanol ortamında etkileştirerek gerçekleştirmişlerdir.

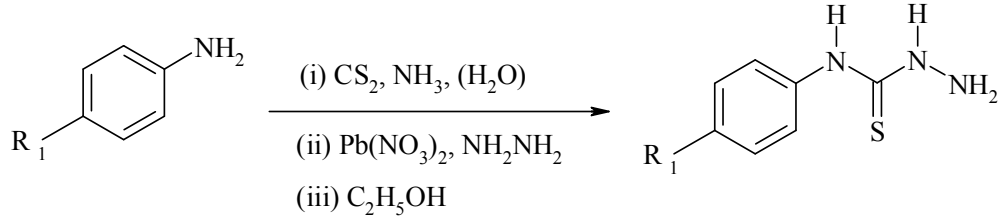


Başlangıç bileşiği olarak diflunisal kullanılan bir çalışmada tiyosemikarbazit türevi bileşik sentezi üç basamakta gerçekleştirilmiştir. Birinci basamakta diflunisalin metanol ortamında sülfürik asitle muamelesi sonucunda oluşan metil esteri hidrazin hidratla geri akışlı destilasyonla ısıtılmış ve hidrazit türevi elde edilmiştir. Bu bileşiğin izotiyosiyanat türevi bileşikle etanol ortamında geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/aril tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir (Küçükgül vd. 2006).

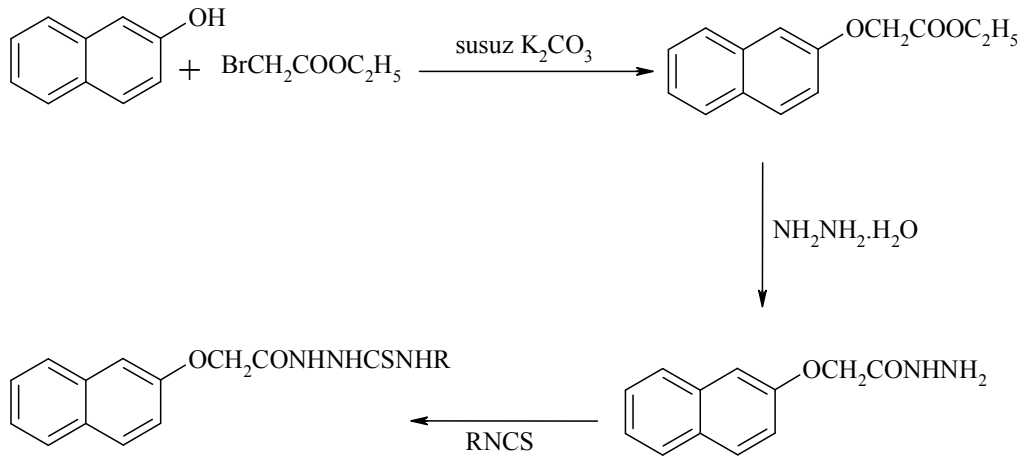


Dilanyan vd. (1999) 1:1 oranında 3-bromo-4-alkoksifenil asetik asit hidrazit ve benzilzotiyosiyanatı etanol ortamında karıştırarak 1,4-süstitüe tiyosemikarbazit türevi bileşik elde etmişlerdir.

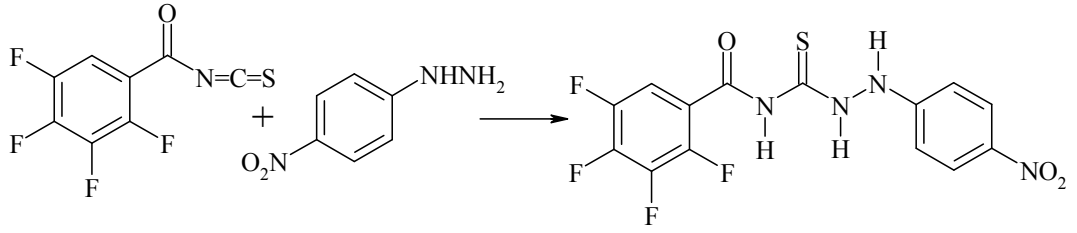




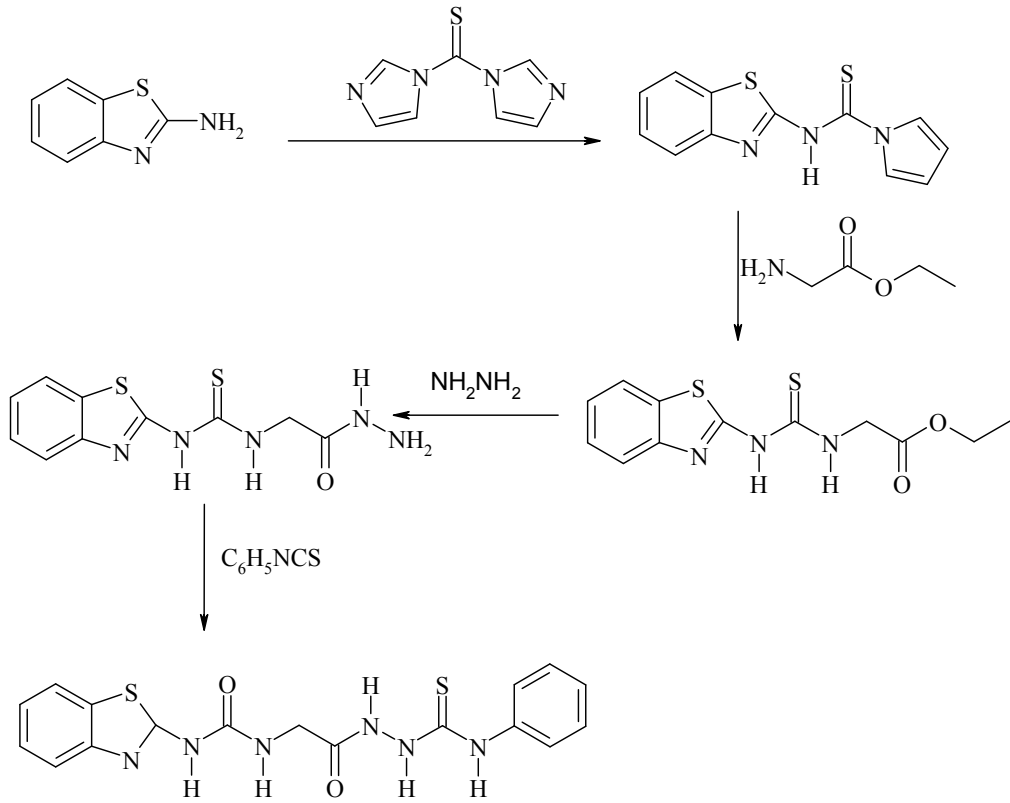
Palaska vd. (2002) yaptığı bir çalışmada, tiyosemikarbazit türevi bileşiği üç basamakta elde etmişlerdir. İlk basamakta 2-naftol, susuz potasyumkarbonat ve etil bromasetat susuz asetonunda çözülerek yağ banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Elde edilen ester türevi hidrazin monohidratla birlikte susuz etanolde çözülerek geri akışlı destilasyonla ısıtılmış ve 1-(2-naftiloksil)hidrazin türevi elde edilmiştir. Bu bileşiğin süstitüe izotiyosiyanatlarla etanollü ortamındaki reaksiyonundan 1-(2-naftiloksiasetil)-4-süstitüe tiyosemikarbazitler elde edilmiştir.



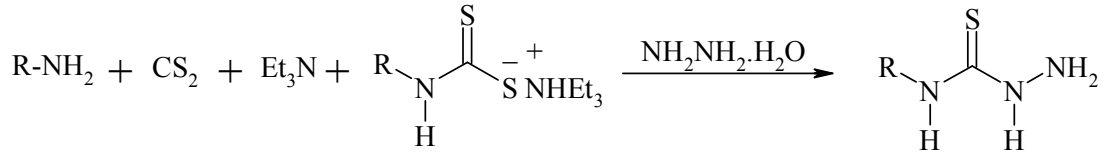
Bu konuda yapılan başka bir çalışmada, asetonitrilde çözülen amonyum tiyosiyanat çözeltisi, toluende çözülen tetraflorobenzoil klorür çözeltisine eklenmiştir. Oluşan amonyum klorür süzülerek alınıp süzüntü asetonitrilde çözülen *p*-nitrofenilhidrazin çözeltisine eklenmiştir. Karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 2,3,4,5-tetrafloro-*N*-[2-(4-nitrofenil)hidrazinkarbotiyoil]benzamid türevi bileşik elde edilmiştir (Nosova vd. 2005).



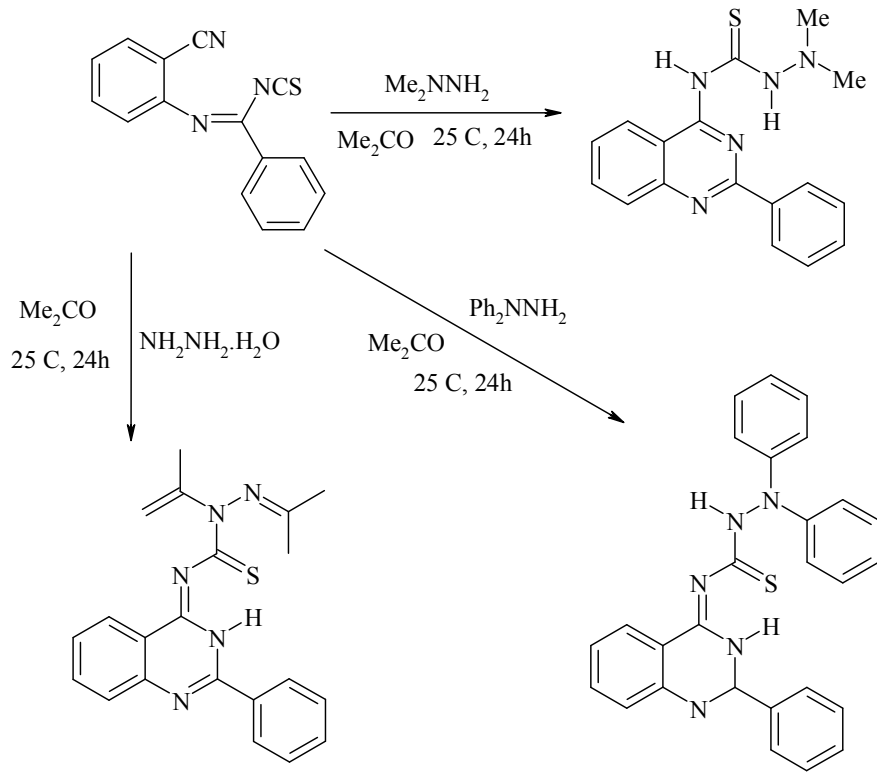
Hamdy vd. (2007) yaptıkları bir çalışmada dört basamakta tiyosemikarbazit sentezini gerçekleştirmişlerdir. Başlangıç maddesi olarak benzotiyazolamin bileşiğinden çıkılarak ({{(Benzotiyazol-2-il amino)karbonil}amino}asetil)-4-feniltiyosemikarbazit türevini sentezlemişlerdir. Reaksiyon basamakları aşağıda verilmiştir.



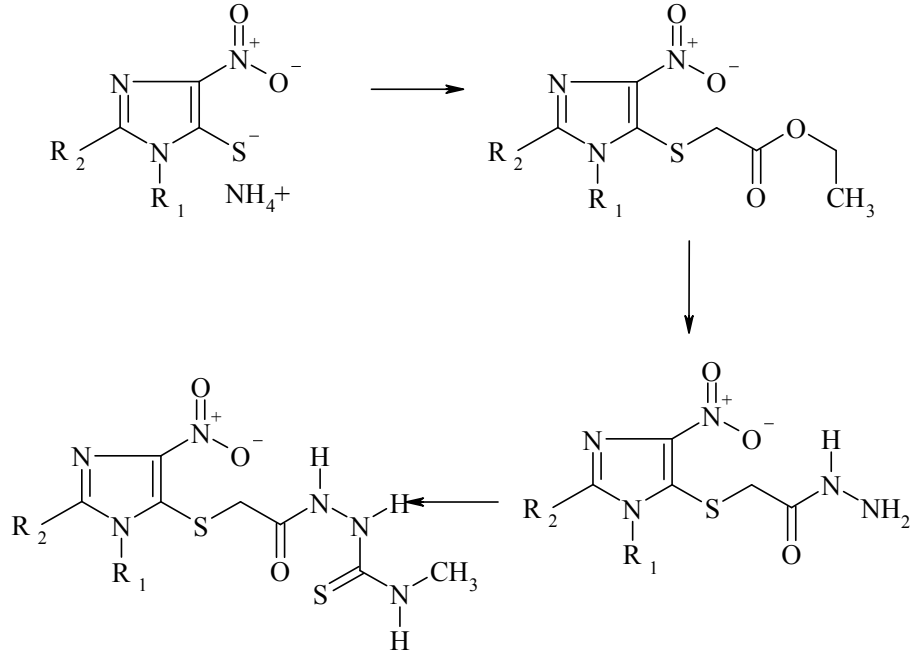
Hu vd. (2009) yaptıkları çalışmada, iki basamak üzerinden tiyosemikarbazit sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bunun için karbondisülfür ve trietilamin karışımına metilamin ekleyerek 20 °C'nin altında karıştırmışlardır. Daha sonra hidrazin hidrat ekleyerek elde ettikleri karışımı geri akışlı soğutucu altında ısıtarak hidrojen sülfürü uzaklaştırmışlar ve tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



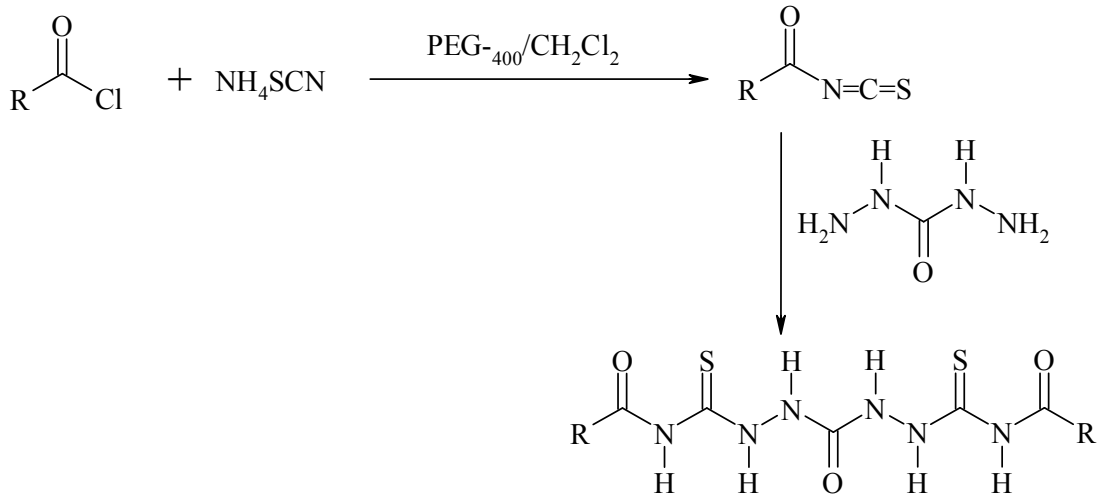
Fathalla vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada, hidrazin türevi bileşikleri asetonda çözülen imidoil izotiyosiyanat çözeltilisine ekleyerek oda sıcaklığında karıştırmışlardır. Çözücü uçurulup, oluşan 1-süstitüe 4-(2-fenilkuinazolin-4-il) ve 4-(2-fenilkuinazolin-4-iliden) tiyosemikarbazit türevleri etanolden kristallendirilmiştir.



Iradyan vd. (2003) tiyosemikarbazit sentezini üç basamakta gerçekleştirmişlerdir. Birinci basamakta amonyum tuzu, monokloroasetik asit ve susuz etanol kaynatılarak, etanol kısmen uçurulmuştur. Oluşan ürün süzülerek etanolden kristallendirilmiştir. Elde edilen ürünün etanol ve DMF'deki soğuk çözeltilisine hidrazin eklenmiş ve ürün süzülüp etanolden kristallendirilmiştir. Son basamakta ise hidrazit ve izotiyosiyanat türevi bileşikler metanolde kaynatılıp tiyosemikarbazit türevi bileşik elde edilmiştir.



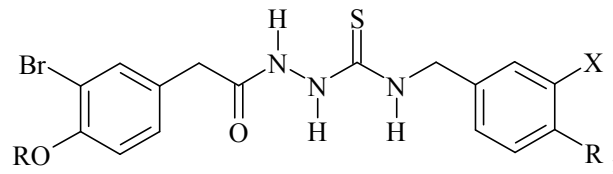
Li vd. (2006) yaptığı tiyosemikarbazit türevi bileşik sentezi iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta amonyum tiyosiyanat ve PEG-400, metilen klorürde çözülen açıl klorür çözeltisine eklenmiş ve oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra karbonik dihidrazit eklenmiş ve oluşan ürün süzülerek alınıp DMF-EtOH-H₂O (6:3:1)'dan kristallendirerek 2,2'-bis(açilamino) tiyosemikarbazit türevlerini elde etmişlerdir.



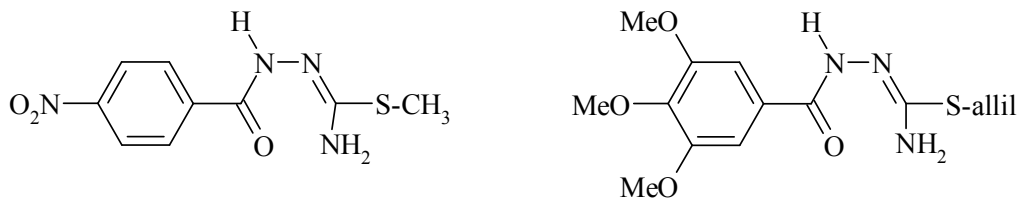
2.1.2. Tiyosemikarbazitlerin Biyolojik Aktiviteleri

Birçok biyolojik aktiviteye sahip olan tiyosemikarbazitlerin kontraseptif (gebe kalmayı önleyici madde ya da ilaç) bir etki sergiledikleri belirtilmektedir (Aitmambetov vd. 2001). Bunun yanında sahip oldukları biyolojik aktivite özellikleri; antitroid aktivite, antikonvülsan etki, pestisidal ve fungisidal etki, tüberkülostatik, bakterisidal ve CNS depresan aktivite vb. sayılabilmektedir (Gopalakrishnan vd. 2008)

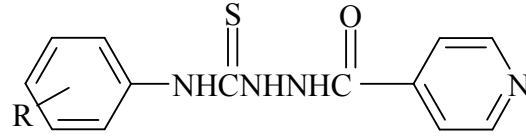
Dilanyan vd. (1999) 1,4-süstitüe tiyosemikarbazitlerin farmakolojik özelliklerini araştırmışlardır. Sentezledikleri bileşiklerin düşük antitümör aktivite sergilediğini ve bazı bileşiklerin aynı zamanda antihipoglisemik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.



Plumitallo vd. (2004) tarafından 1-benzoil-izotiyosemikarbazit türevi bileşiklerin sentezi yapıldıktan sonra bu bileşiklerin bakteri, mantar ve mikobakterilere karşı biyolojik aktivite incelemeleri yapılmıştır. Antifungal aktivite *C. albicans*'a karşı değerlendirilirken, antibakteriyal aktivite ölçümleri *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* ve *S. faecalis*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhi* bakterilerine karşı yapılmıştır. *Mycobacterium tuberculosis* H37RV ve *Mycobacterium avium* ATCC19421 türlerine karşı antimikobakteriyal ölçümler yapılmıştır. Çalışmada aktif bulunan 1-(4-nitrobenzoil)-S-metil-izotiyosemikarbazit ve 1-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-S-allil-izotiyosemikarbazit bileşiklerinin yapısı aşağıda verilmektedir:

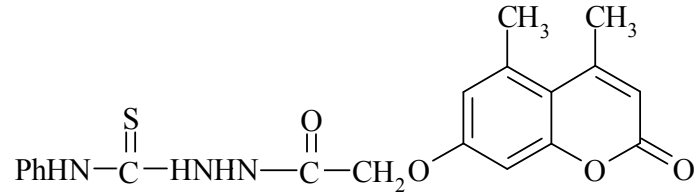


Benzer bir çalışma Sriram vd. (2009) tarafından yapılmıştır. Söz konusu çalışmada tiyosemikarbazitlerin antimikobakteriyal aktivitesi *in vitro* ve *in vivo* olarak *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı değerlendirilmiş ve 2-izonikotinoil-N-[2-(triflorometil)fenil]hidrazinkarbotiyoamid bileşiği aktif bulunmuştur. Bunun yanında *in vitro* yapılan sitotoksisite ölçümlerinden de olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

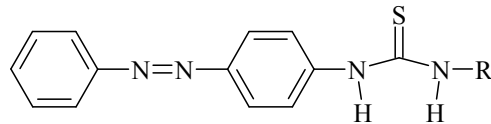


R= 2-triflorometil

Tiyosemikarbazitlerin antioksidan özelliklerinin incelendiği bir çalışmada kumarin türevi tiyosemikarbazit bileşiğinin aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Bu bileşiğin standart olarak kullanılan propil gallattan daha yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Khan vd. 2004).



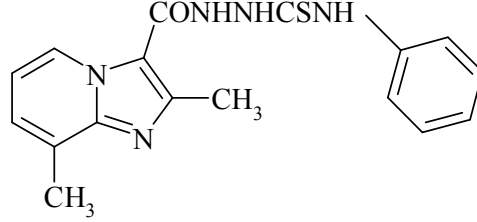
El-Adasy (2007) yaptığı çalışmada, tiyosemikarbazitlerin antimikrobiyal aktivitelerini incelenmiş ve aktif bileşikler bulunmuştur. Aktivite çalışmaları *in vitro* olarak, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia* bakteri türlerine karşı değerlendirilmiştir.



R= 2-Benzotiazolil,

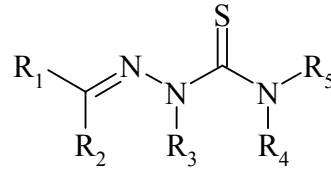
R= N-(4,5-Dimetil-oksazol-2-il)benzen sülfonamid

Tiyosemikarbazitlerin antimikobakteriyal aktivitelerinin incelendiği bir başka çalışmada *in vitro* ölçümler *Mycobacterium tuberculosis* H37RV'e karşı yapılmıştır ve 2-[(2,8-dimetilimidazo[1,2- α]piridin-3-il)karbonil]-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid bileşiğinin aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Cesur vd. 2010).

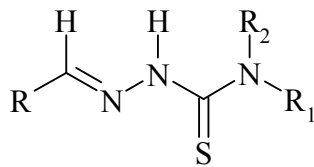


2.2. Tiyosemikarbazonlar

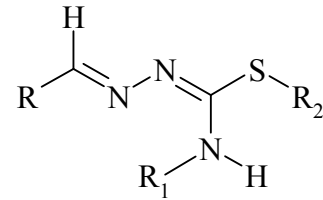
Tiyoüre türevlerinin geniş bir grubunu oluşturan tiyosemikarbazonlar, sahip oldukları çeşitli biyolojik aktivite sebebiyle farmasötik olarak ilgi çekmektedirler. Tiyosemikarbazonların biyolojik aktiviteleri yapılarındaki aldehit ve keton fonksiyonel grubundan kaynaklanmaktadır (Hu vd. 2010). Tiyosemikarbazonların genel yapıları aşağıda gösterilmektedir.



Tiyosemikarbazonların başlıca iki türevi söz konusudur. Bunlardan biri tiyosemikarbazon diğeri izotiyosemikarbazondur (Er, 2006).

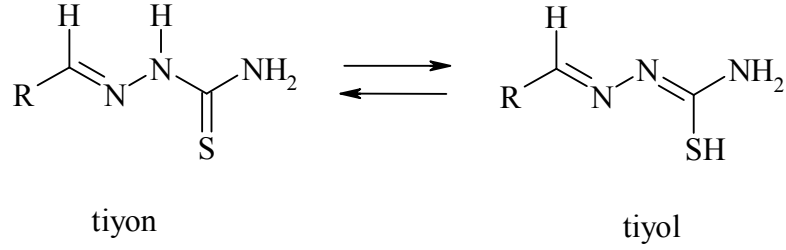


tiyosemikarbazon



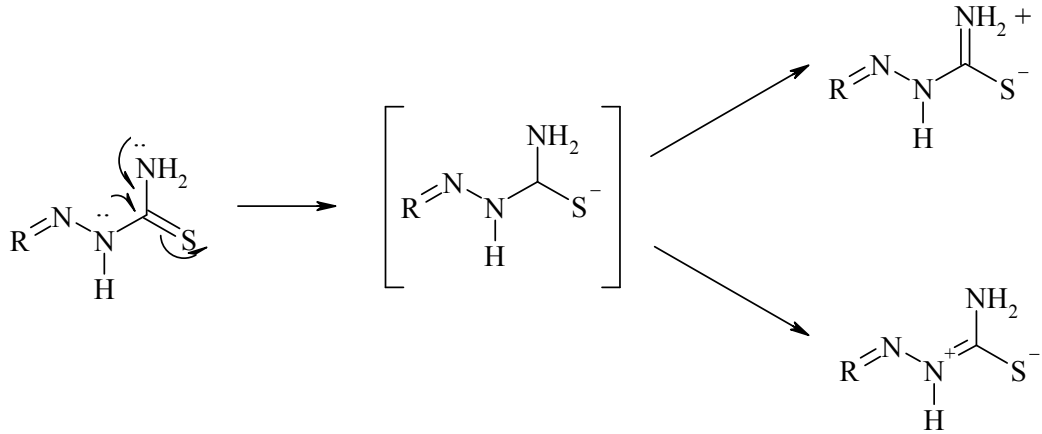
izotiyosemikarbazon

Tiyosemikarbazonlarda çözeltili içerisinde tautomerik bir denge gözlenmektedir. Bu denge tiyoketo-tiyoenol dengesi olup aşağıdaki şekildedir (Er, 2006).

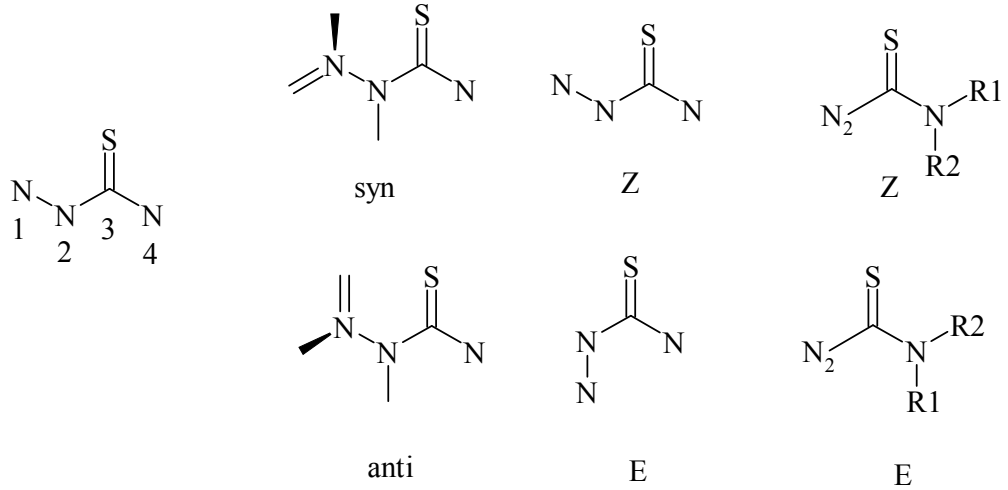


Tiyosemikarbazonlar katı halde tiyon formunu tercih ederken (kararlı), çözeltili halinde iken genellikle tiyol formunu tercih etmektedirler.

Tiyosemikarbazonlar yapılarındaki azot atomlarının sahip olduğu π -elektronlarının delokalizasyonu sebebiyle rezonans olma özelliğine sahiptirler (Sampath vd. 2010).



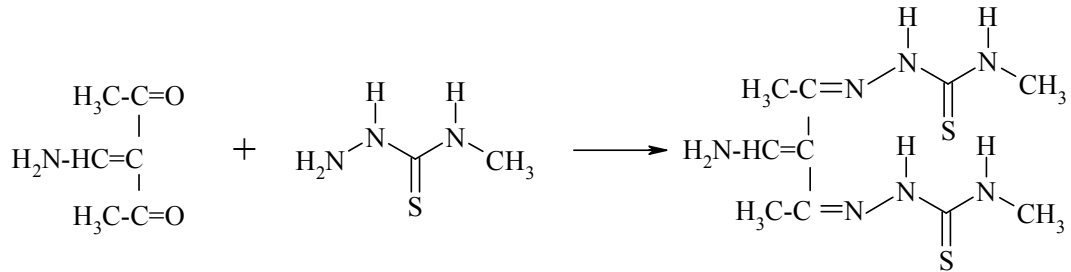
Tiyosemikarbazonlar farklı konfigürasyonlara sahip bileşiklerdir. Bu konfigürasyonlar aşağıda verilmektedir. (Venkatraman vd. 2009)



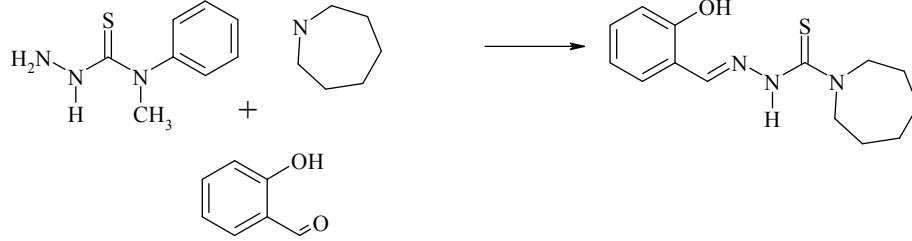
Tiyosemikarbazonların kullanım alanları oldukça geniştir, böcek öldürücü, inhibitör ve sahip oldukları antimikrobiyal, antiviral ve antitümör aktivite sayesinde ilaç sanayinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca üretim boyası, fotoğraf materyalleri, plastikler ve kumaşlarda da kullanımları söz konusudur. Bunun yanında Dikusar vd. (2006) mezojenik ester grupları içeren tiyosemikarbazonların sıvı kristal özellikleri sergilediklerini rapor etmişlerdir.

2.2.1. Tiyosemikarbazonların Sentez Yöntemleri

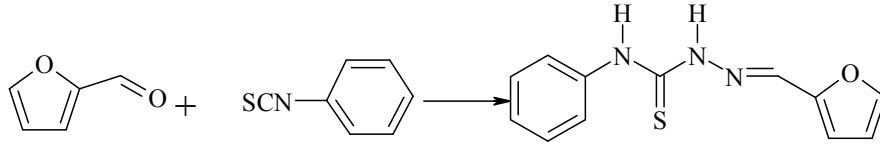
Kawanishi vd. (1986) tarafından yapılan bir patent çalışmasında 3-aminometilen-2,4-pentandion ve 4-metiltiyosemikarbaziti metanol içerisinde hidroklorik asit ile etkileştirerek 3-aminometilen-2,4-pentandion bis(N-metiltiyosemikarbazon) türevi bileşikleri elde etmişlerdir.



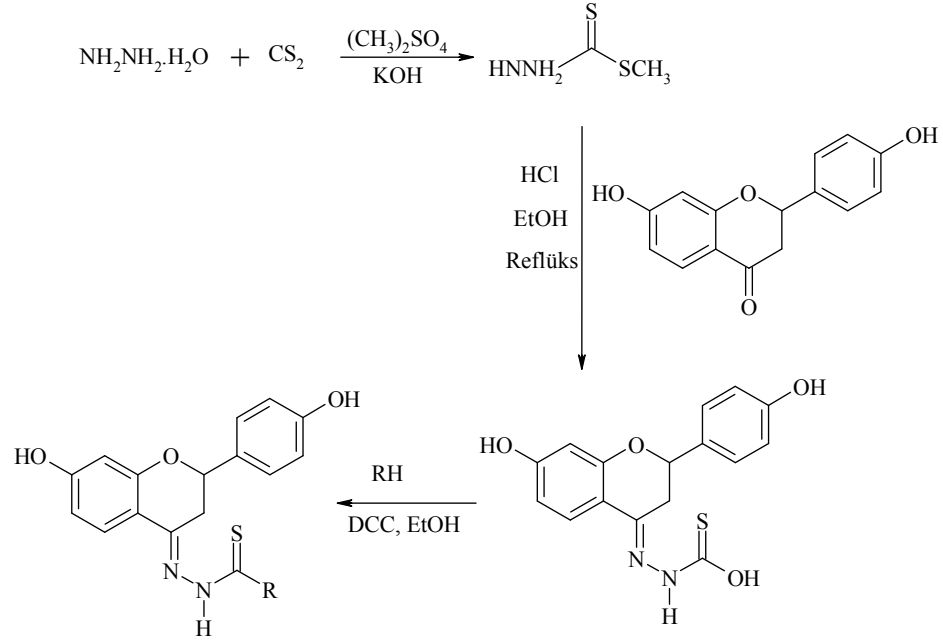
Latheef vd. (2005) asetonitrilde çözdükleri 4-metil-4-feniltiyosemikarbaziti salisilaldehit ve heksametileniminin ile muamele ederek geri soğutucu altında ısıtmışlar ve salisilaldehit 4,4'-(hekzan-1,6-di-il)-tiyosemikarbazon türevlerini elde etmişlerdir.



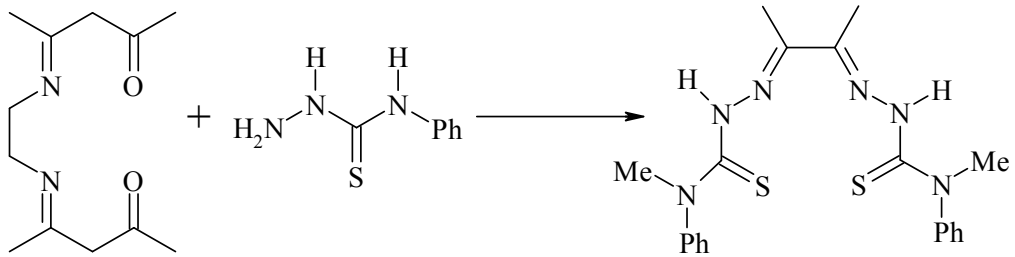
Sun vd. (2010) aldehit, izotiyosiyanat ve hidrazini etanol ortamında reaksiyona sokarak tiyosemikarbazon türevini elde etmişlerdir. Reaksiyon şeması aşağıda verilmiştir.



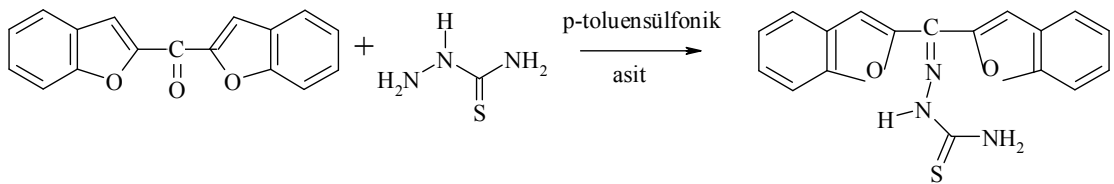
Hu vd. (2010) bazik ortamda sentezledikleri tiyosemikarbaziti, daha önceden elde ettikleri liquiritigenin ile geri soğutucu altında ısıtarak ara ürünü sentezlemişlerdir. Son basamakta ise oluşan ara ürünü disikloheksilkarbodiimid varlığında, etanol ortamında çeşitli aminlerle etkileştirerek liquiritigenin tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir.



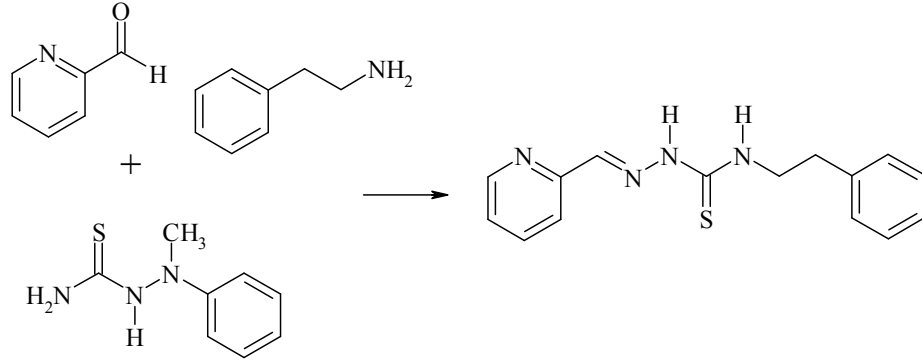
Christlieb vd. (2005) yaptıkları çalışmada 4-metil-4-fenil-3-tiyosemikarbaziti 2,3-bütandion ile muamele ederek 2,3-bütandion bis(4-metil-4-fenil-tiyosemikarbazon) türevi bileşiği elde etmişlerdir.



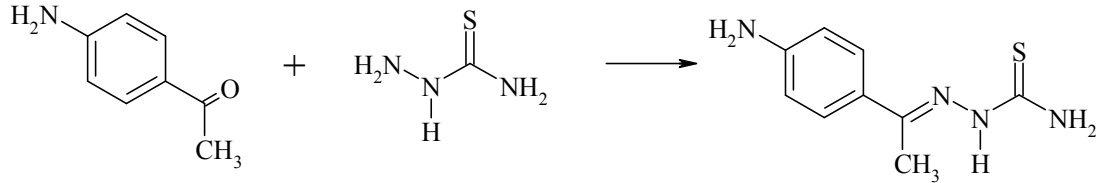
Kırılmış vd. (2005) bisbenzofuran-2-il-metanon, tiyosemikarbazit ve katalizör olarak kullandıkları *p*-toluensülfonik asiti etanolde çözüp geri soğutucu altında ısıtarak bisbenzofuran-2-il-metanon tiyosemikarbazon bileşiğini elde etmişlerdir.



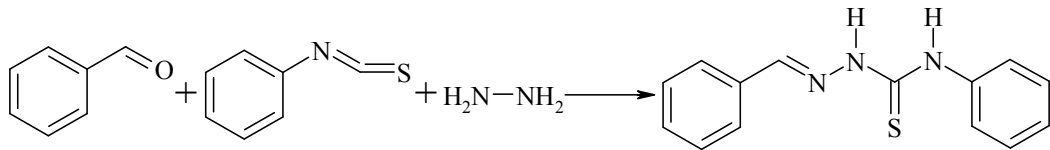
Fun vd. (2005) *N*-metil-*N*-fenil-3-tiyosemikarbazit, 2-feniletilamin ve piridin-2-karbaldehiti CH₃CN'de çözerek, geri akışlı soğutucu altında ısıtmışlardır. Oluşan kristaller süzülerek asetonitril ile iyice yıkanıp etanolden kristallendirilmiştir. Son olarak vakum altında P₄O₁₀ aşırısında kurutulup etanol solüsyonundan yavaşça evapore edilerek piridin-2-karbaldehit N(4)-feniletil tiyosemikarbazon elde edilmiştir.



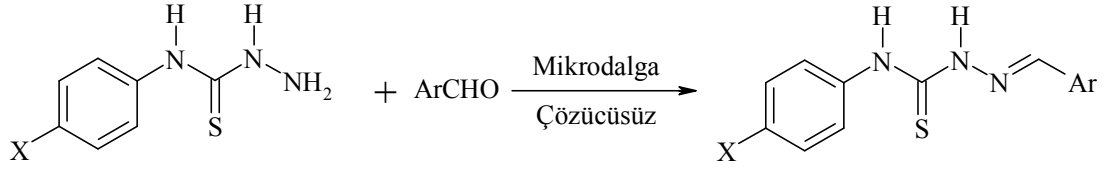
Liu vd. (2006) yaptıkları çalışmada sıcak etanolde çözdükleri tiyosemikarbaziti, sıcak suda çözmüş oldukları 4-aminoasetofenon karışımına ekleyip, asetik asit ekleyerek reaksiyon karışımını geri akışlı soğutucu altında ısıtmışlardır. Oluşan 4-aminoasetofenon tiyosemikarbazon etanolle yıkanarak saflaştırılmıştır.



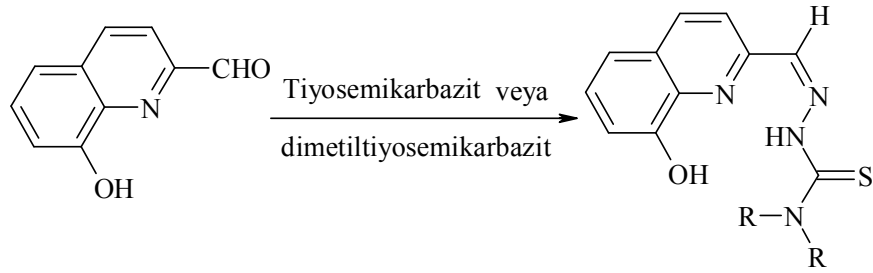
Cunha vd. (2009) benzaldehit, fenilizotiyosiyanat ve hidrazini geri akışlı soğutucu altında ısıtarak tiyosemikarbazon sentezini tek basamakta ve yüksek verimde gerçekleştirmişlerdir.



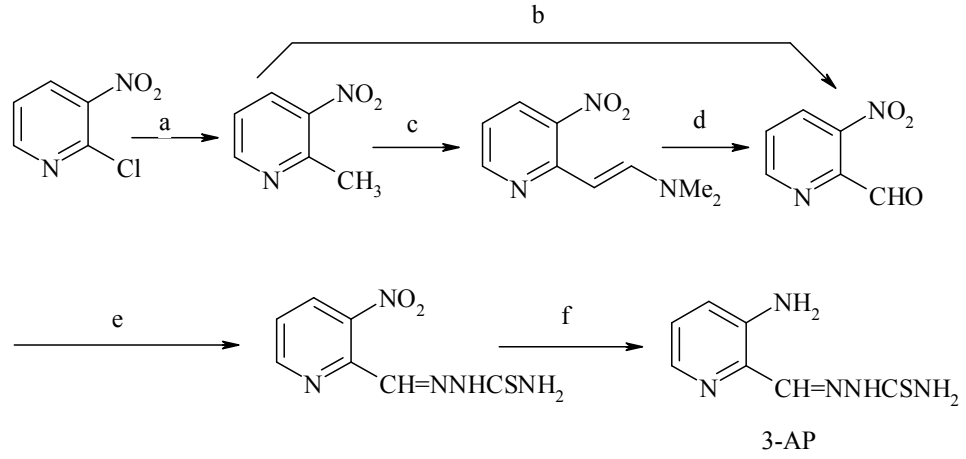
Jian-Ping vd. (2006) tiyosemikarbazon sentezini çözücü kullanmadan mikrodalga altında gerçekleştirmişlerdir. Bunun için *p*-süstitüfenil tiyosemikarbazit türevleri deney tüpüne alınarak üzerine sıvı olan aromatik aldehit türevleri eklenmiştir. Daha sonra bu ortam mikrodalga aydınlatmasında bekletilerek reaksiyon tamamlanmıştır.



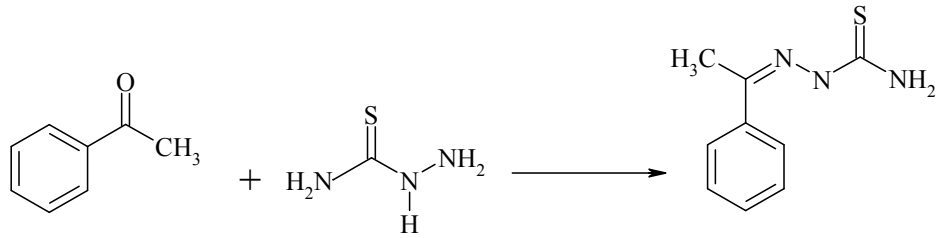
Zhang vd. (2007) etanolde çözdükleri tiyosemikarbaziti yine etanolde çözmüş oldukları 8-hidroksikinolin-2-karboksialdehit çözeltisine ekleyerek geri akışlı soğutucu altında ısıtmışlardır. Oluşan 8-hidroksikinolin-2-karboksialdehit tiyosemikarbazon katısı süzülüp eterle yıkanmıştır.



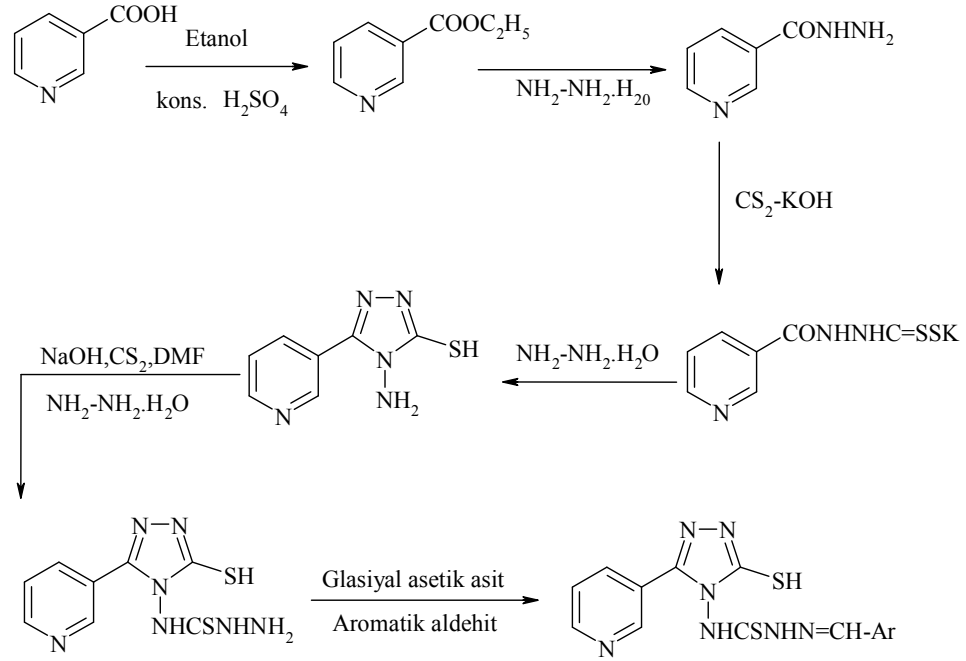
Günümüzde ilaç sektöründe aktif olarak kullanılan ve bir tiyosemikarbazon türevi olan triapin (3-AP) bileşiğinin sentezi Chuansheng vd. (1998) tarafından çalışılmıştır. Bu çalışma birkaç basamakta gerçekleştirilerek yüksek verimde bileşik elde edilmiştir.



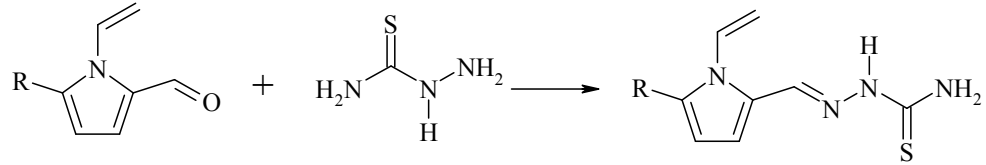
Santhakumari vd (2010) distile su içerisinde analitik miktarda asetofenon ve tiyosemikarbaziti 1:1 oranında reaksiyona sokarak asetofenon tiyosemikarbazon elde etmişlerdir. Bunun için asetofenon ve tiyosemikarbazit karışımına metanol/etanol ekleyerek hedeflenen ürünü sentezlemişlerdir.



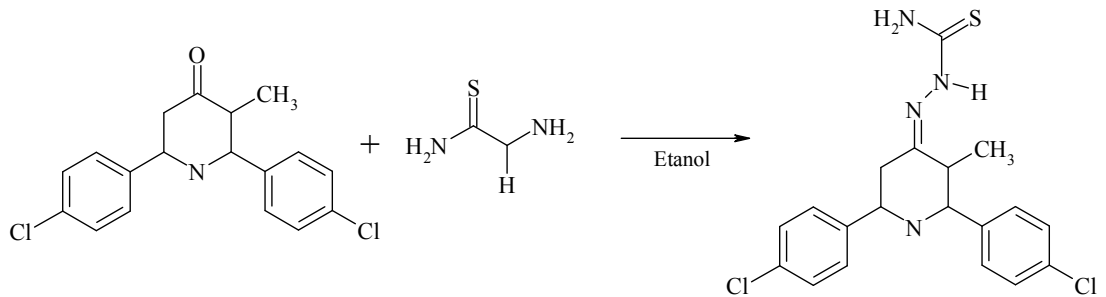
Aniket vd. (2009) altı basamakta tiyosemikarbazon sentezini gerçekleştirip elde ettikleri bileşiklerin biyolojik aktivitesini incelemişlerdir. Başlangıç maddesi olarak kullanılan nikotinic asitin çeşitli maddelerle muamelesi sonucu 5-merkapt-3-(3'pridil)-4H-1,2,4-triazol-4-il-tiyosemikarbazon bileşiğini elde etmişlerdir.



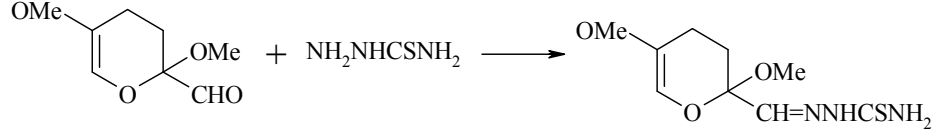
Mikhaleva vd. (2008) *N*-vinilpirolkarbaldehit tiyosemikarbazon sentezini oda sıcaklığında gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada tiyosemikarbazit ve trifloroasetik asiti etanolde çözülen *N*-vinilpirolkarbaldehit türevlerine ekleyip karıştırıcıda bekleterek ürünü elde etmişlerdir.



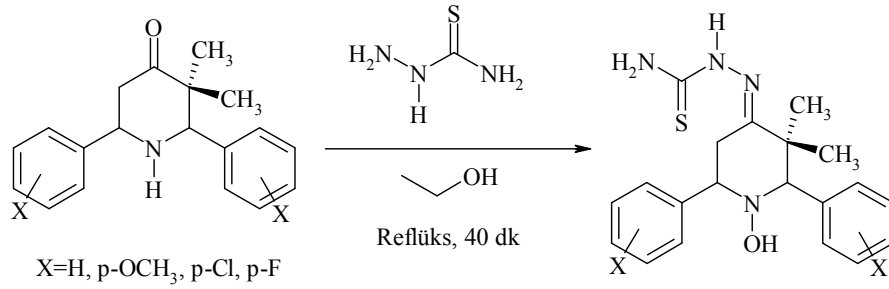
Sampath vd. (2010) piperidin-4-on türevi keton bileşimini ve tiyosemikarbaziti, birkaç damla konsantre HCl varlığında saf etanolde çözerak geri akışlı soğutucu altında ısıtmışlardır. Ham ürün süzöldükten sonra kurutulup asetonitrilde yavaşça evapore edilerek elde edilmiştir.



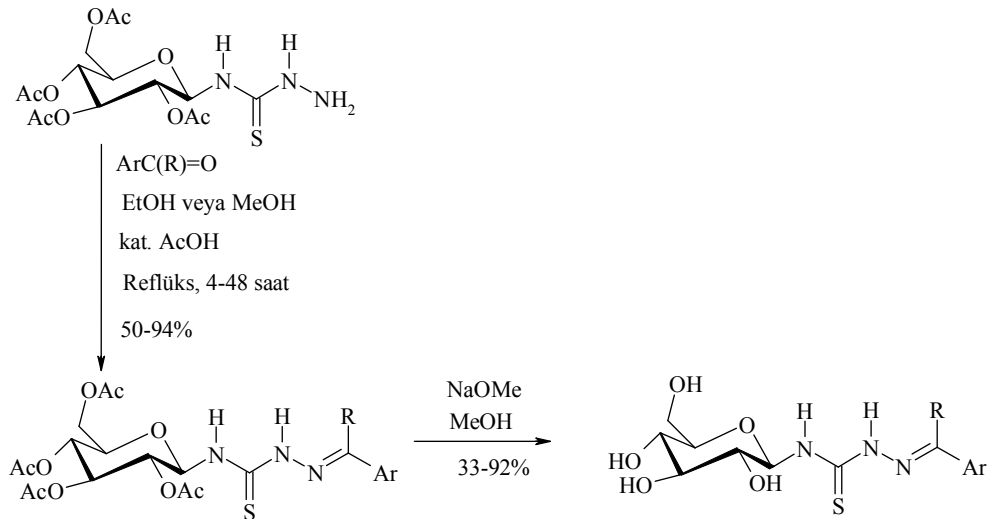
Keiko vd. (2002) su-etanol (7:3) karışımında çözdükleri tiyosemikarbazit üzerine baz ekleyerek pH değerini 9-10'a ayarlayıp ısıtmışlardır. Bunun üzerine 2-formil-2,5-dimetoksi-2,3-dihidrojen-4H-piran ekleyerek ürünü elde etmişlerdir.



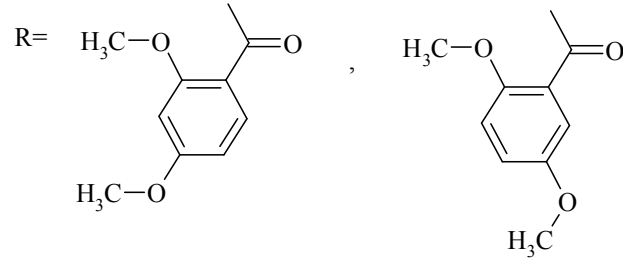
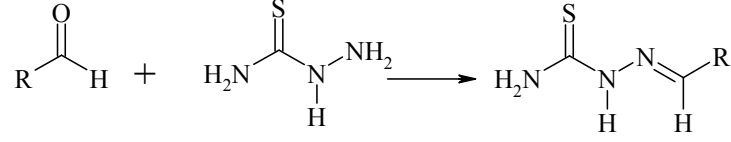
Gopalakrishnan vd. (2008) *N*-hidroksi-3,3-dimetil-2,6-diarilpiperidin-4-on tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentez süstitüe ketondan çıkılarak etanol ortamında gerçekleştirilmiştir.



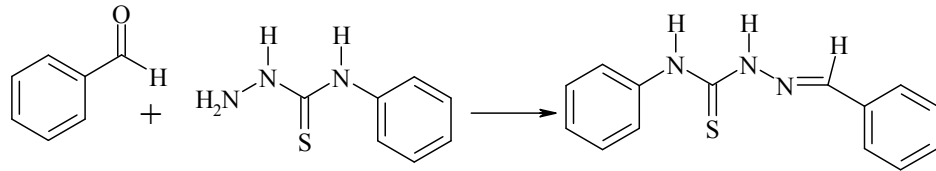
Tenchiu vd. (2009) yaptıkları çalışmada 4-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-β-D-glukopranozil)tiyosemikarbazit ve aldehit/keton kondenzasyonu ve daha sonra sonuç bileşiğinin deasetilazasyonu ile 4-(β-D-glukopranozil)tiyosemikarbazon türevi bileşiği sentezlemişlerdir.



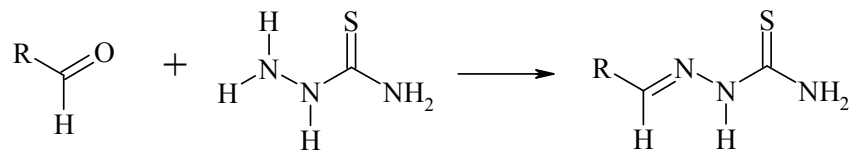
Khalaji vd. (2010) tiyosemikarbazit ile 2,4-dimetoksibenzaldehit veya 2,5-dimetoksibenzaldehiti etanol ortamında karıştırıp birkaç gün bekleterek elde ettikleri tiyosemikarbazon türevi kristalleri süzerek etanolle yıkamışlardır.



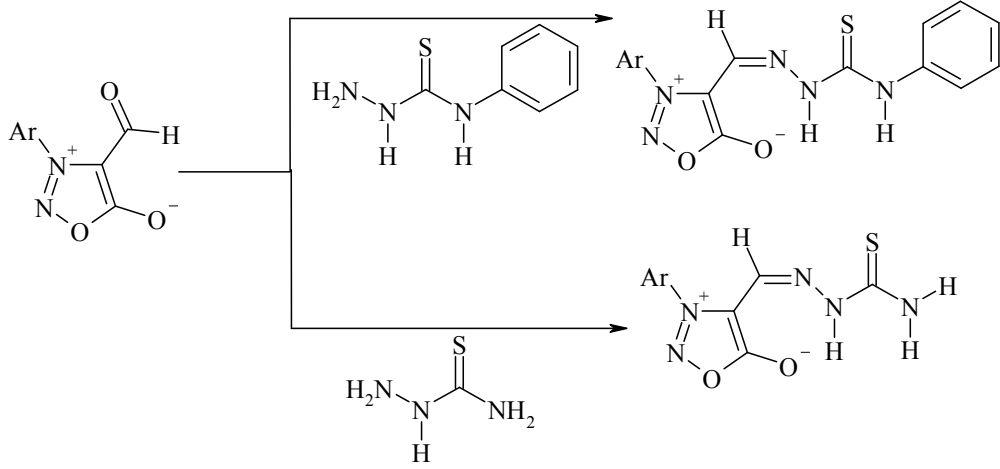
Benzer bir çalışma da Cunha vd. (2007) tarafından yapılmıştır. Benzaldehit ve *N*-fenil tiyosemikarbaziti etanol ortamında karıştırarak tiyosemikarbazon türevi bileşiği elde etmişlerdir.



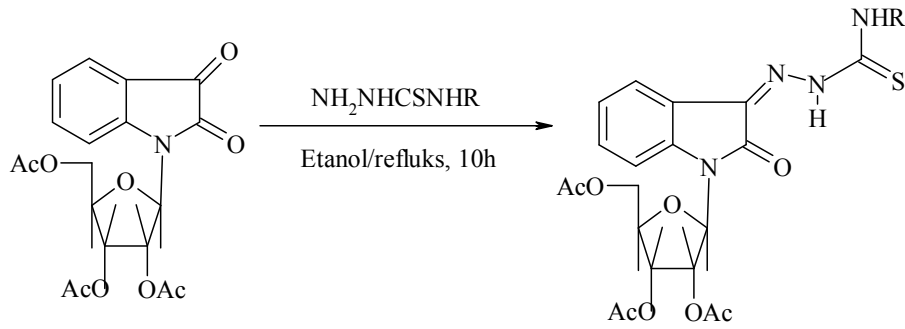
Yıldız vd. (2008) yaptıkları çalışmada 2,4-dihidroksibenzaldehit, indolin-3-karbaldehit ve tiyosemikarbazitten türeyen tiyosemikarbazon Schiff bazlarını sentezlemişlerdir. Bunun için tiyosemikarbazit ilgili aldehitin THF'deki çözeltisine eklenmiştir ve ısıtılarak karıştırılmıştır. Tiyosemikarbazonlar, THF'nin evaporasyonundan elde edilip, kloroform/n-heptan'dan kristallendirilmiştir.



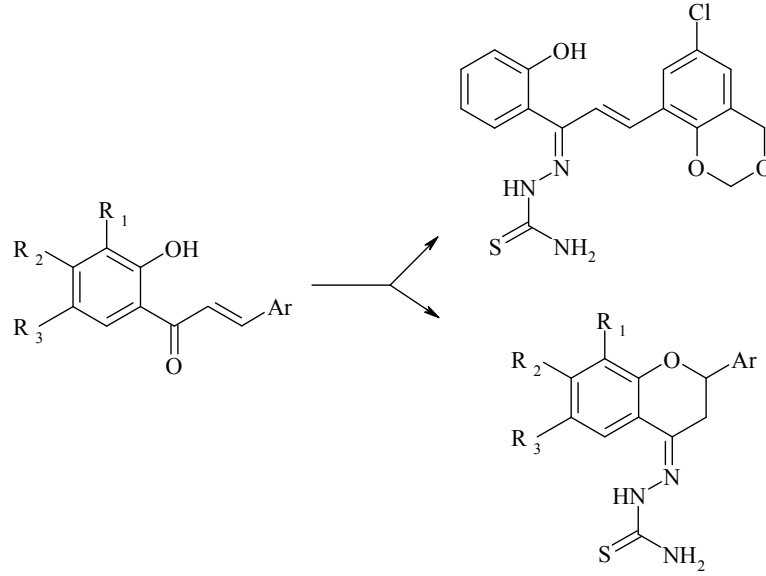
Shih vd. (2004) yaptıkları çalışmada 3-aril-4-heterosiklik sidnon ön maddesinden çıkarak tiyosemikarbazon türevi bileşikler sentezlemiştir.



Kassab vd. (2010) 1[2,3,5(tri-*O*-asetil- β -D-ribofuranosil)]-1H-indol-2,3-diondan çıkarak 1H-indol-2,3-dion tiyosemikarbazon türevi bileşiği elde etmişlerdir. Başlangıç bileşiği etanol ortamında tiyosemikarbazit ile geri soğutucu altında ısıtılarak tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir.



Aitmambetov vd. (2001) tiyosemikarbazitle şalkonları reaksiyona sokarak 1-(2'-hidroksifenil)-3-(6-kloro-1,3-benzodioksan-8-il)propen-1-on tiyosemikarbazon ve flavanon tiyosemikarbazonları elde edip NMR çalışmalarını yapmışlardır.

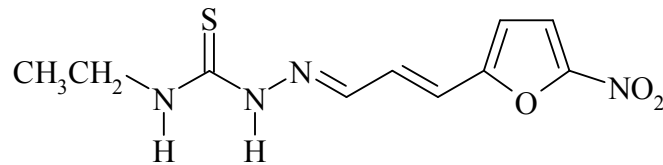


2.2.2. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri

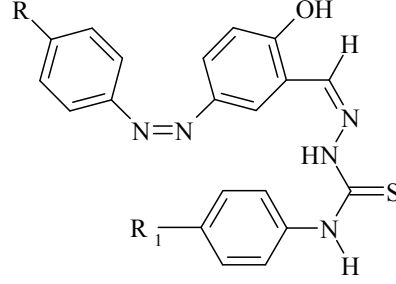
Tiyosemikarbazonlar 50 yılı aşkın süredir antiviral, antibakteriyal ve antikanser terapötikler olarak değerlendirilmektedirler. Tiyosemikarbazitin (NH₂-CS-NH-NH₂) konjuge N-N-S üç dişli ligand sistemi zaruri olarak antikanser aktivite sergiler. Bu bileşiklerin antitümör aktiviteleri, DNA sentezi için gerekli olan ribonükleotit redüktaz enzimini inhibe etme özelliğinden kaynaklanmaktadır.

2.2.2.1. Tiyosemikarbazonların Antimikrobiyal Aktiviteleri

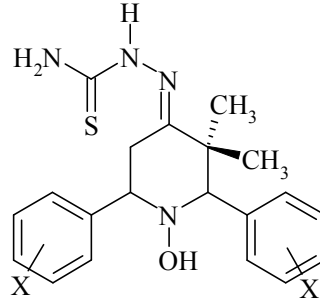
2008 yılında yapılan bir çalışma, sentezlenen tiyosemikarbazonların bazılarının *Clostridium difficile*’e karşı aktif olduklarını ortaya koymuştur. Sentezlenen furiliden tiyosemikarbazon türevleri Gram-pozitif bakterilerine karşı taranmış ve içlerinden 5-nitrofuril fonksiyonel grubuna sahip bileşiğin aktivite gösterdiği bulunmuştur (Costello vd. 2008).



Halve vd. (2008) tiyosemikarbazonların antimikrobiyal aktivitesini *in vitro* olarak çalışmışlardır. Sentezledikleri 3-[fenildiazenil]benzaldehit-*N*-fenil tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini farklı insan patojenleri üzerinde disk difüzyon yöntemini kullanarak değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin tümü bakteri ve mantarlara karşı uygun inhibisyon göstermiştir.

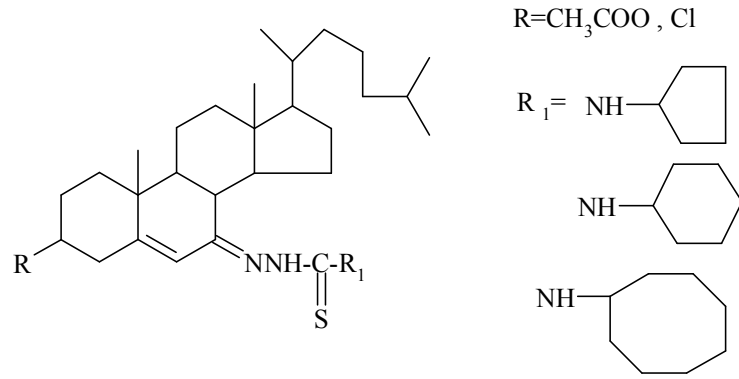


Gopalakrishnan vd. (2008) *N*-hidroksi-3,3-dimetil-2,6-diarilpiperidin-4-on tiyosemikarbazonlar üzerine yaptıkları *in vitro* antibakteriyal ve antifungal aktivite değerlendirmeleri sonucunda aktif bileşikler bulmuşlardır. Çalışmalar sonucunda sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin piyasada kullanılan standart ilaçlara (Ciprofloxacın) göre daha iyi farmakolojik profile sahip olduklarını ortaya koymuşlardır.

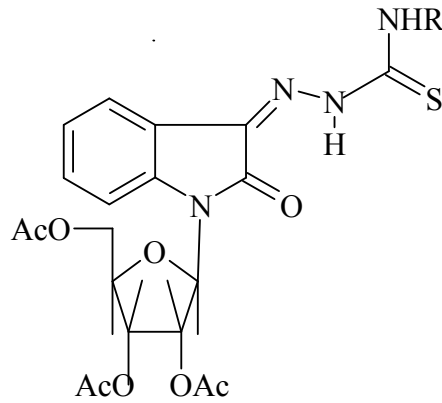


X=H, p-OCH₃, p-Cl, p-F

Khan vd. (2008) tiyosemikarbazonların *in vitro* antibakteriyal aktivitesi üzerine çalışmalar yapmışlardır. Sentezlemiş oldukları steroidal tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin antibakteriyal aktivitesini öncelikle disk difüzyon yöntemiyle iki Gram-pozitif iki Gram-negatif bakterilerine karşı *in vitro* olarak test edip daha sonra da bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) belirlemişlerdir. Çalışma sonucu aktivite gösteren bileşikler bulmuşlardır.

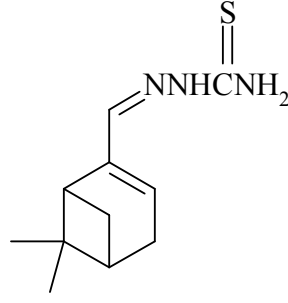


Kassab vd. (2010) yaptıkları aktivite çalışmalarında 1*H*-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon türevlerinin antibakteriyal aktivitelerini incelemişler ve bu bileşiklerin aktivite sergilediklerini rapor etmişlerdir.

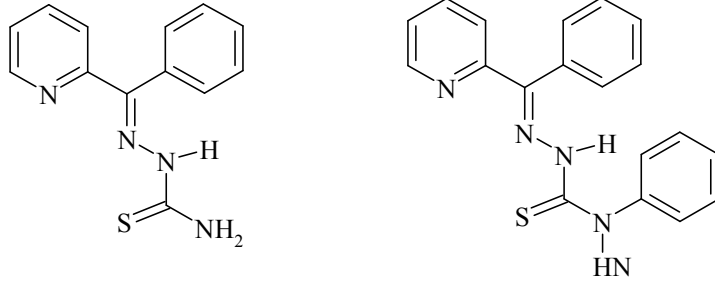


2.2.2.2. Tiyosemikarbazonların Antimalaryal Aktiviteleri

Oliveira vd. (2008) tiyosemikarbazonların antimalaryal aktivite çalışmalarını yapmışlardır. Çalışma sonucunda üç tiyosemikarbazon türevi bileşiğin sıtma (malarya) hastalığının etkeni olan *Plasmodium falciparum* ve *Plasmodium berghei* parazitlerine karşı aktivite gösterdiğini ve insan periferel kan hücreleri için toksik olmadığını bulmuşlardır. Bulunan aktif bileşikler arasında 6,6-dimetilnorpin-2-en-2-karboksialdehit tiyosemikarbazon bileşiğinin en düşük IC₅₀ değerine ve en az toksisiteye sahip olduğu için fareler üzerinde *in vivo* çalışmaları yapılmıştır. Bu bileşik *in vitro* ve *in vivo* çalışmaları sonucu aktivite göstermiştir.



Tiyosemikarbazonların sitotoksik ve antimalaryal aktivitesinin incelendiği başka bir çalışmada piridin içeren tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin aktivite sergiledikleri belirtilmiştir. Sitotoksik aktivite, HuCCA-1, HepG2, A549 and MOLT-3 insan kanser hücrelerine karşı test edilmiştir. Çalışma sonucunda *N*(4)-fenil-2-benzoilpiridin tiyosemikarbazon ve 2-benzoilpiridin tiyosemikarbazon türevi bileşikler *Plasmodium falciparum* 'a karşı aktif bulunmuştur (Pingaew vd. 2010).



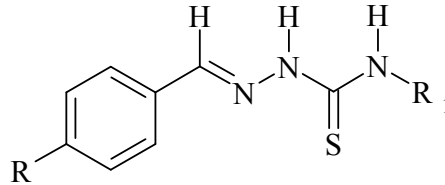
2.2.2.3. Tiyosemikarbazonların Antitüberküloz (Antimikobakteriyal) Aktiviteleri

Tüberküloz, başta akciğer olmak üzere, vücudun tüm organlarında *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu hastalığa verilen addır. Hastalığın tarihi insanlık kadar eski olmasına karşın, etken 1882 yılında Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. Epidemiyolojik*¹ verilerle yapılan tahminlere göre, 2006 yılında dünyada 9.2 milyon kişi tüberküloza yakalanmakta ve 1.7 milyon kişinin de bu hastalık nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. *M. tuberculosis* tedavi sorunu olan bir bakteridir. Uzun süreli tedavilerde genelde ilaç oral uygulanır. Tedavide en önemli sorun, ilaca karşı hızla direnç gelişmesidir. Bu nedenle tüberküloz tedavisinde tek ilaç değil, bakterinin

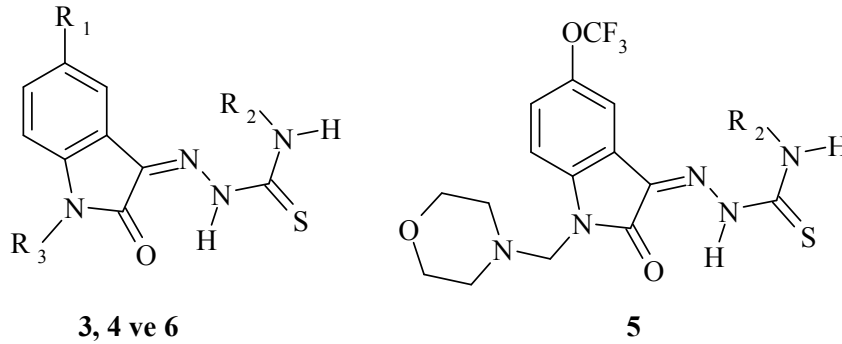
*¹Epidemiyoloji: Toplumdaki hastalık, kaza ve sağlıkla ilgili durumların dağılımını, görülme sıklıklarını ve bunları etkileyen belirteçleri inceleyen tıp bilimidir.

duyarlılığına göre ayarlanmış ikili, gerekirse üçlü veya dördü kombinasyonlar kullanılır.

Singh vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada aromatik tiyosemikarbazonların antitüberküloz aktivite sergilediklerini rapor edilmiştir.



Tiyosemikarbazonların antitüberküloz aktivitelerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, tiyosemikarbazon türevlerinin aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Söz konusu çalışmada tiyosemikarbazonların *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı değerlendirilmiştir (Güzel vd. 2008).

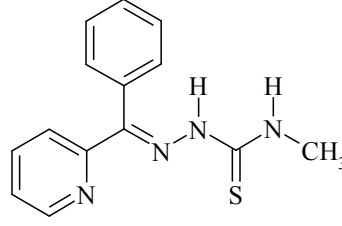


2.2.2.4. Tiyosemikarbazonların Antitümör Aktiviteleri

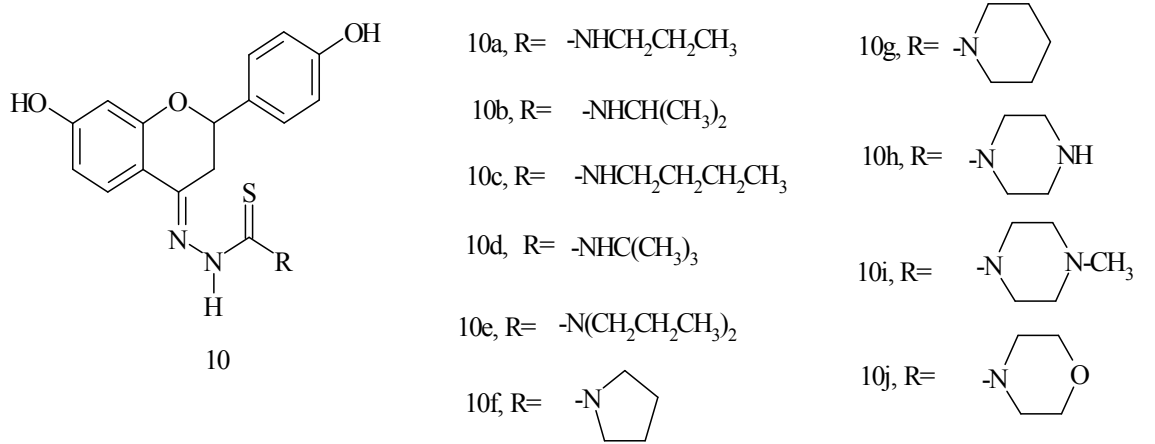
Kanser günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sık görülmesi ve öldürücülüğünün yüksek olması nedeniyle de bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde 1970'li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında 4. sırada yer alan kanser, son yıllarda kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra 2. sıraya yükselmiştir.

Li vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada, sentezlemiş oldukları dört α -N-heterosiklik tiyosemikarbazon türevi bileşiğin antitümör aktivitesini K562 lökosit ve BEL7402 akciğer kanser hücrelerine karşı test etmişlerdir. Tüm tiyosemikarbazonlar önemli

antitümör aktivite göstermişlerdir. Ligandlarda bulunan farklı süstitüentler farklı seviyelerde antitümör aktivite sergilemişlerdir. Sentezlenen ligandlar arasında en aktif bileşiğin yapısı aşağıda verilmektedir:

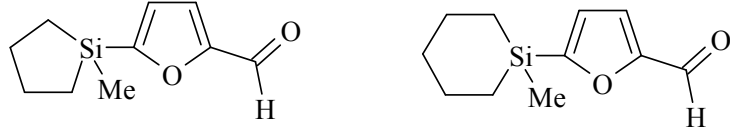


Liquiritigenin '*Radix Glycyrrhizae*'*² bitkisinde bulunan bir çeşit flavon türevidir ve beş çeşit insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sergilediği rapor edilmiştir. Hu vd. (2010) sentezledikleri liquiritigenin tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin antitümör aktivitelerini incelemiş ve bu bileşiklerin sitotoksisite K562, DU-145, SGC-7901, HCT-116 ve HeLa hücrelerine karşı *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Farmakolojik sonuçlar, sentezlenen bileşiklerin çoğunun K562 ve DU-145 hücrelerine karşı mükemmel seçicilikte sitotoksikite sergilediklerini ortaya koymuştur.



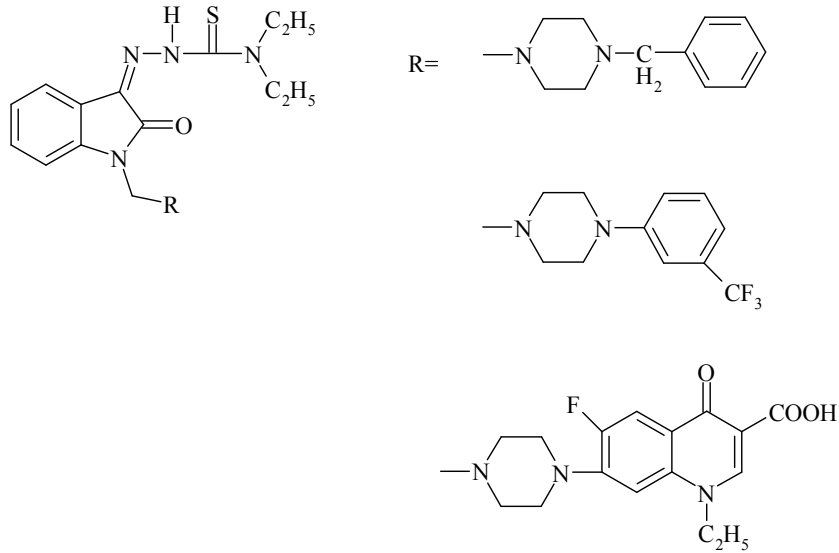
Daha düşük toksisiteye sahip bileşiklerin sentez çalışmaları günümüzde yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu bağlamda hem aktif hem de düşük veya makul toksisiteye sahip bileşikler sentezlemek amacıyla Lukevics vd. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen silaçoalkil-süstitüe heterosiklik aldehit tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* sitotoksisitesi incelenmiş ve olumlu sonuçlara ulaşılmıştır.

*² *Radix Glycyrrhizae*, geleneksel Çin tedavisinde kullanılan 50 temel bitkiden biridir.

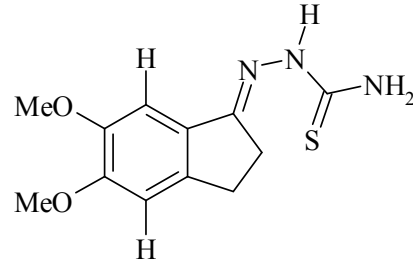


2.2.2.5. Tiyosemikarbazonların Antiviral Aktiviteleri

HIV (human immunodeficiency virus-insanda bağışıklık eksikliği virüsü) insan sağlığı için oldukça büyük bir tehdit unsurudur. 2004 yılında yaklaşık beş milyon çocuk ve yetişkin HIV'e yakalanmıştır ve aynı yıl sonuna kadar dünya çapında 39.4 milyon insan HIV/AIDS ile birlikte yaşamlarına devam etmek zorunda kalmıştır. İzatin- β -tiyosemikarbazon türevlerinin anti-HIV aktivitesi üzerine çalışmalar yapılmış ve aktivite gösteren bileşikler bulunmuştur (Bal vd. 2005).

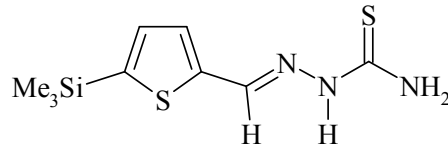
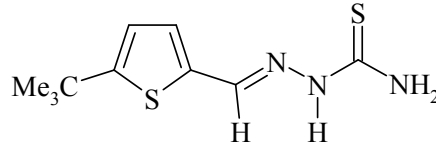


2007 yılında yapılan başka bir çalışmada 1-indanon tiyosemikarbazon türevlerinin BVDV (bovine viral diarrhoea virus)'ye karşı aktivitesi incelenmiş ve anti-BVDV aktivite gösteren tiyosemikarbazon türevi bileşik bulunmuştur. Ayrıca sentezlenen bu bileşiğin seçiciliğinin oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir (Finkielsztejn vd. 2007).

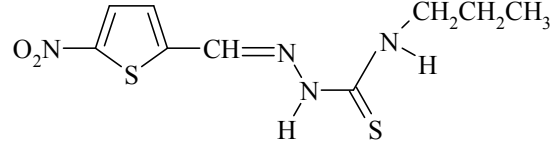
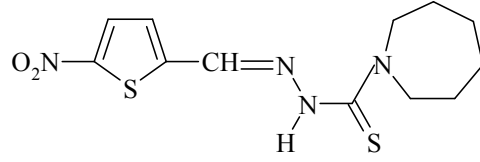


2.2.2.6. Diğer Aktiviteler

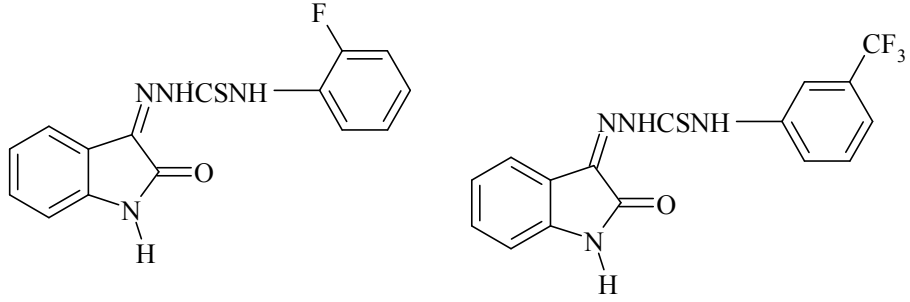
Tiyosemikarbazonların psikotropik (beyin (serebral) aktivitesi üzerine etkiyen) özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, 5-trimetilsilil ve 5-*ter*-butil-2-tiyofenaldehit tiyosemikarbazonların yüksek oranda nörotropik aktivite sergiledikleri belirtilmiştir (Khokhlova vd. 1995).



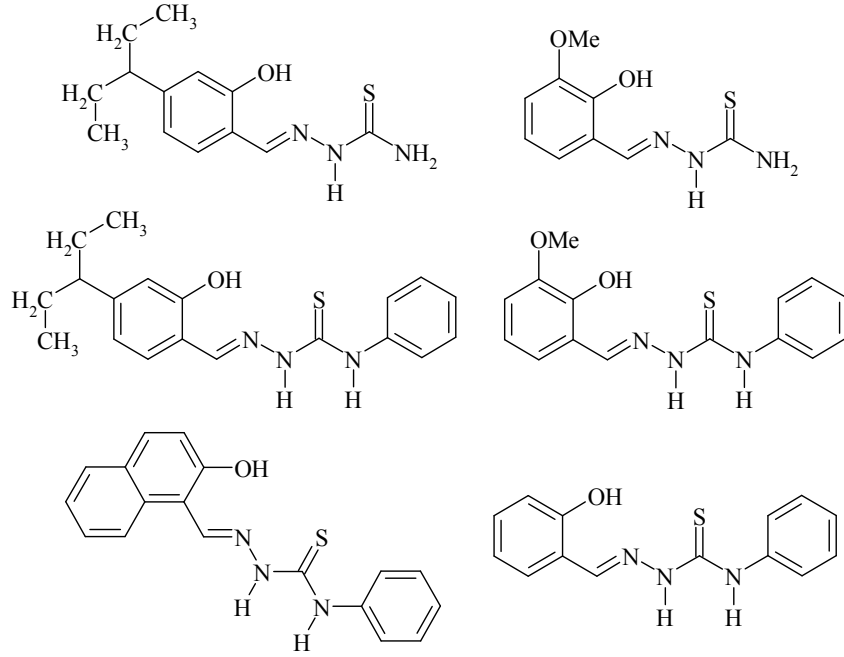
Başka bir çalışmada 5-nitrotiyofen-2-karboksialdehit tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* antiprotozoal aktivitesi incelenmiş ve sentezlenen bileşiklerden bazılarının antiamebik ve antitrikomonal aktivite sergiledikleri kaydedilmiştir (Bharti vd. 2002). Çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin *in vitro* aktivite taramaları *E. Histolytica*, *G. Lamblia* ve *T. Vaginalis*'e karşı yapılmıştır. Aktivite gösteren bileşiklerin yapıları aşağıda verilmektedir:



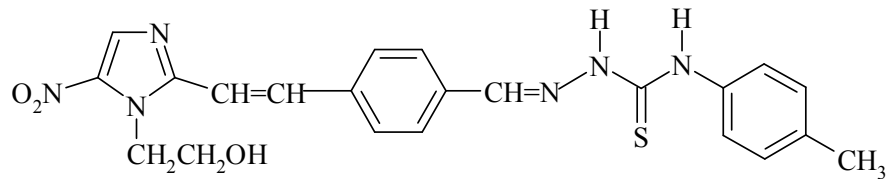
Pervez vd. (2008) N^4 -süstitüe izatin-3-tiyosemikarbazonların sitotoksik, fitotoksik ve üreaz inhibitör etkilerine yönelik bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler yapıları aydınlatıldıktan sonra *in vitro* olarak taranmıştır.



Tiyosemikarbazonların antiproliferatif aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada Đilović vd. (2008) beş tümör hücresine karşı sentzedikleri salisilaldehit tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin güçlü antiproliferatif aktivite sergilediklerini belirtmişlerdir.

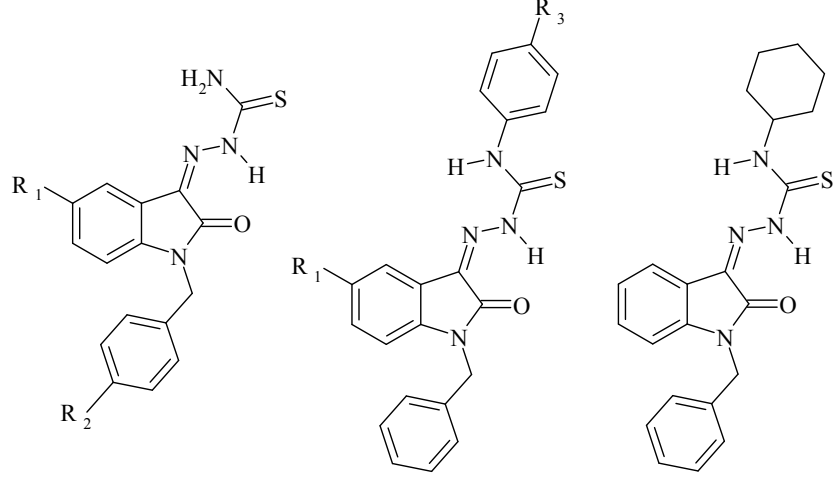


Tiyosemikarbazonlar çeşitli hastalıklara sebep olan *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei* ve *Trypanosoma cruzi* parazitlerine karşı değerlendirilen küçük molekül sınıfındaki bileşiklerdir. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan tiyosemikarbazon analoglarının aktiflikleri rodazin içeren sistein proteinaza karşı aktivite göstermeleri sebebiyledir. Ek olarak tiyosemikarbazon türevleri antikanser, antiproliferatif, antioksidant ve birçok biyolojik özellikler sergilerler. Bu bilgiler ışığında Abid vd. (2007) metronidazol tiyosemikarbazon analoglarının antiamebik aktivite çalışmalarını mikrodilüsyon yöntemini kullanarak *in vitro* gerçekleştirmişlerdir. Aktif bulunan bileşiğin yapısı aşağıda verilmektedir.



Karki vd. (2009) yaptığı aktivite çalışmaları 1-arilmetil-2,3-diokso-2,3-dihidroindol tiyosemikarbazonların antikonvülsan etkileri ve sitotoksitelerinin ölçümüne yöneliktir. Sentezledikleri bileşikleri *murin L1210 leukemia* hücrelerine ilaveten *human Molt 4/C8* ve *CEM T-lymphocytes*'e karşı değerlendirmişlerdir. Bu bileşiklerin yaklaşık %40'ı düşük mikromolar IC₅₀ değeri sergilemiş ve bazıları da

kemoterapide kullanılan melfalan bileşğinden ya daha iyi ya da aynı değerde potansiyel göstermiştir. Çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin farelerde antikonvülsan özellik sergilediğı ve iyi bir şekilde tolere edildiğı belirtilmiştir.



BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışma kapsamında kullanılan çözücüler ve tüm kimyasal maddeler yurtdışından aracı firmalar vasıtasıyla temin edilmiş olup hepsi sentez için uygun niteliktedir. Bu kimyasal maddeler ve katalog numaraları aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan kimyasal maddeler ve katalog numaraları

<u>Madde adı</u>	<u>Katalog no</u>
4(Triflorometoksi)fenilizotiyosiyanat	AL525359
Tiyofosgen	AL115150
4-Morfolinoanilin	AL197157
Sodyum hidroksit	RdH06203
2-furaldehit	AL185914
2-tiyofen karboksialdehit	ALT32409
4-bis-2-kloroetilamino benzaldehit	AL672238
4-florobenzaldehit	AL128376
4-hidroksibenzaldehit	AL144088
4-metoksibenzaldehit	F10440
4-nitrobenzaldehit	M5112666905
Pirol-2-karboksialdehit	ALP73404
5-nitro-2-tiyofenkarboksialdehit	AL302295
Petrol eteri	RdH24541
Dietileter	F31700
Asetonitril	SiAI 110086
Metanol	RdH24229
Kloroform	RdH24216
Hidrazin monohidrat	AL225819
Hekzan	RdH15671
Etilasetat	RdH27227
Etanol	RdH32221
Dimetilsülfoksit	AL M81802

3.1.2. Numune Analizleri

3.1.2.1. Kromatografi Analizleri

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların ilerleyişini takip edebilmek ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanıldı.

Bu amaçla ince tabaka kromatografisi analizlerinde adsorban olarak 0-25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki alüminyum plaklar kullanıldı.

Sürükleme işlemi, oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürükleme işlemi tamamlandıktan sonra plaklar açık havada kurutuldu.

Lekelerin görünür hale getirilmesi: Başlangıç maddeleri ve ürünlerin lekelerinin belirlenmesinde aşağıdaki teknikler uygulanmıştır.

-254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı.

-İyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesi ile lekeler görünür hale getirildi.

-DAB (dimetilamino benzaldehit) belirteci ile reaksiyon ortamında hidrazin hidrat kalıntısı olup olmadığı belirlendi.

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

Sentezlenen orijinal bileşiklerin elementel analizleri (C,H,N,S) Gaziantep Üniversitesi Kimya Araştırma Laboratuvarlarındaki Thermo Scientific Flash 2000 model elementel analiz cihazıyla yapılmıştır.

3.1.2.3. IR Analizi

Sentezlenen bileşiklerin Infrared (IR) analizleri, Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği Laboratuvarlarında, Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory Spektrometresinde (4000-400 cm^{-1}) doğrudan katı numune üzerinden alınıp dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

3.1.2.4. UV Analizi

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. ^1H NMR Analizi

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, TÜBİTAK-ATAL' da Bruker (DPX-400 MHz) High Performance Digital FT-NMR, Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Perkin Elmer Model 400 MHz ve TÜBİTAK-MAM'da Bruker AVANCE-500 MHz spektrometrelerinde yaklaşık 5 mg maddenin $\text{DMSO}-d_6$ içindeki çözeltisinden TMS'ye karşı alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşme sabitleri Hz cinsinden verilmiştir.

3.1.2.6. ^{13}C NMR Analizi

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Perkin Elmer 400 MHz spektrometresinde yaklaşık 20 mg maddenin CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ içindeki çözeltisinde TMS'ye karşı alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirilip etkileşme sabitleri Hz olarak verilmiştir.

3.1.2.7. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecelerinin tayini, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) Cihaz ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapılmış olup, sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. İzotiyosiyanat Sentezi :

5.61 mmol süstitüe amin 50 mL kloroformda çözülür. Karışmakta olan reaksiyon ortamına damla damla 6.17 mmol tiyofosgen ilave edilir. Minimum miktarda su içerisinde 16.83 mmol NaOH çözülür ve reaksiyon ortamına eklenir. Reaksiyon karışımı 0°C’de bir gece karıştırıldıktan sonra oluşan ürün saf su ile ekstrakte edilir. Tiyofosgenin fazlası ve çözücüsü evaporasyon ile uzaklaştırılır. Uygun çözücüden kristallendirilir (Vermeulen vd. 2003).

3.2.2. Tiyosemikarbazit Sentezi :

0.91 mmol 4-süstitüefenil izotiyosiyanat 10 mL uygun çözücüde çözülerek üzerine aynı çözücüde çözülmüş 1.09 mmol hidrazin monohidrat damla damla ilave edilir. İlave işlemi sırasında çökelek oluşmaya başlar. Reaksiyon karışımı minimum 4 saat kalacak şekilde oda sıcaklığında karışmaya bırakılır. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edilir ve çöken ham ürün süzülerek su ve dietil eter ile yıkanır. Uygun çözücüden kristallendirilir (Rineh vd., 2007).

3.2.3. Tiyosemikarbazon Sentezi :

0.59 mmol 4-süstitüefenil tiyosemikarbazit asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözülür. 0.54 mmol uygun aldehit asetonitrilde çözülerek damla damla, karıştırıcılı ısıtıcı üzerinde bulunan tiyosemikarbazit çözeltisine eklenir. Karışım geri soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edilir. Oluşan ürün süzülür ve uygun çözücüden kristallendirilir (Hernández vd., 2008).

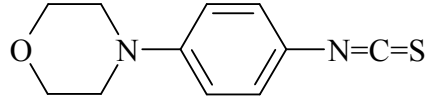
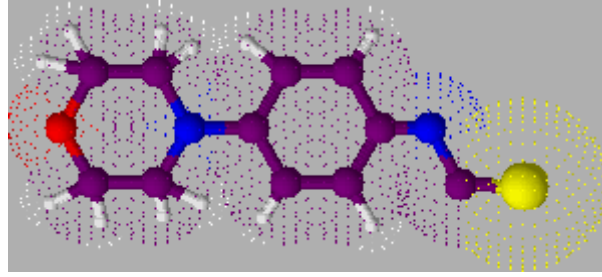
3.3. Antibakteriyal Aktivite Çalışmaları

Çalışmada, yeni sentezlenen bileşiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (MİK) NCCLS'nin önermiş olduğu standart yöntem kullanılarak belirlendi (1997). Çalışmada Gram (+) (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) ve Gram (-) (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25322) insan patojeni referans bakteri kullanıldı. Ayrıca, 1961'den beri bakteri enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan ve beta-laktam antibiyotik özelliği gösteren Ampicillin standart antibakteriyal ajan olarak kullanıldı. 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 $1280 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 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

4.1. Sentezlenen Maddeler :

4.1.1. 4-(4-izotiyosiyanatofenil)morfolin (2) sentezi:



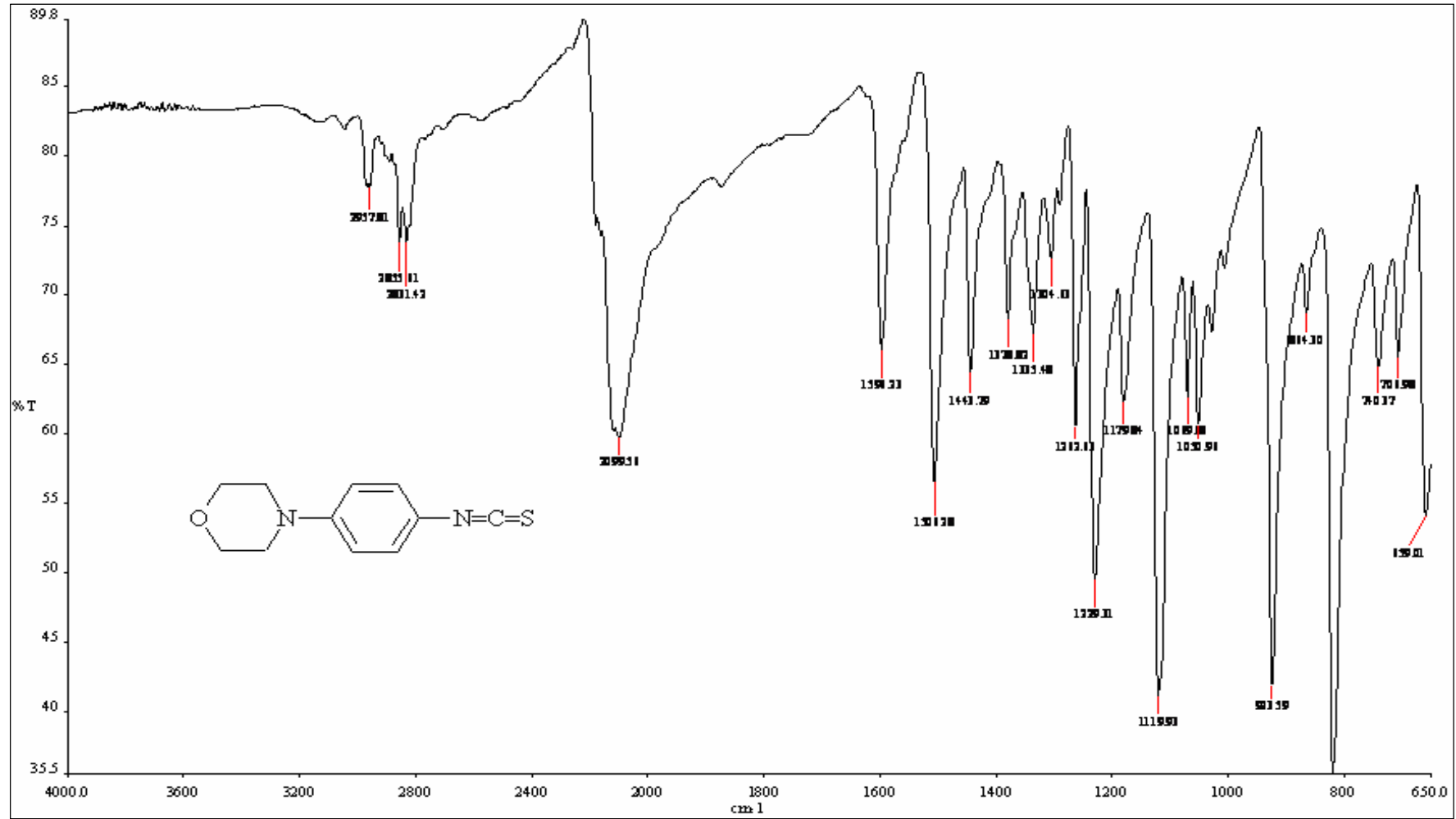
3.2.1.'deki yönteme göre 5.61 mmol (1 g) 4-morfolinoanilin'in kloroformdaki çözeltisi üzerine 16.83 mmol (0.67 g) NaOH çözeltisi eklendi ve 6.17 mmol (0.71 g) CSCl_2 damla damla ilave edildi. 0.54 g (Verim %44), e.n. 62-64 °C. Kloroform, dimetilsülfoksitte çözünür.

Spektroskopik Analiz Verileri

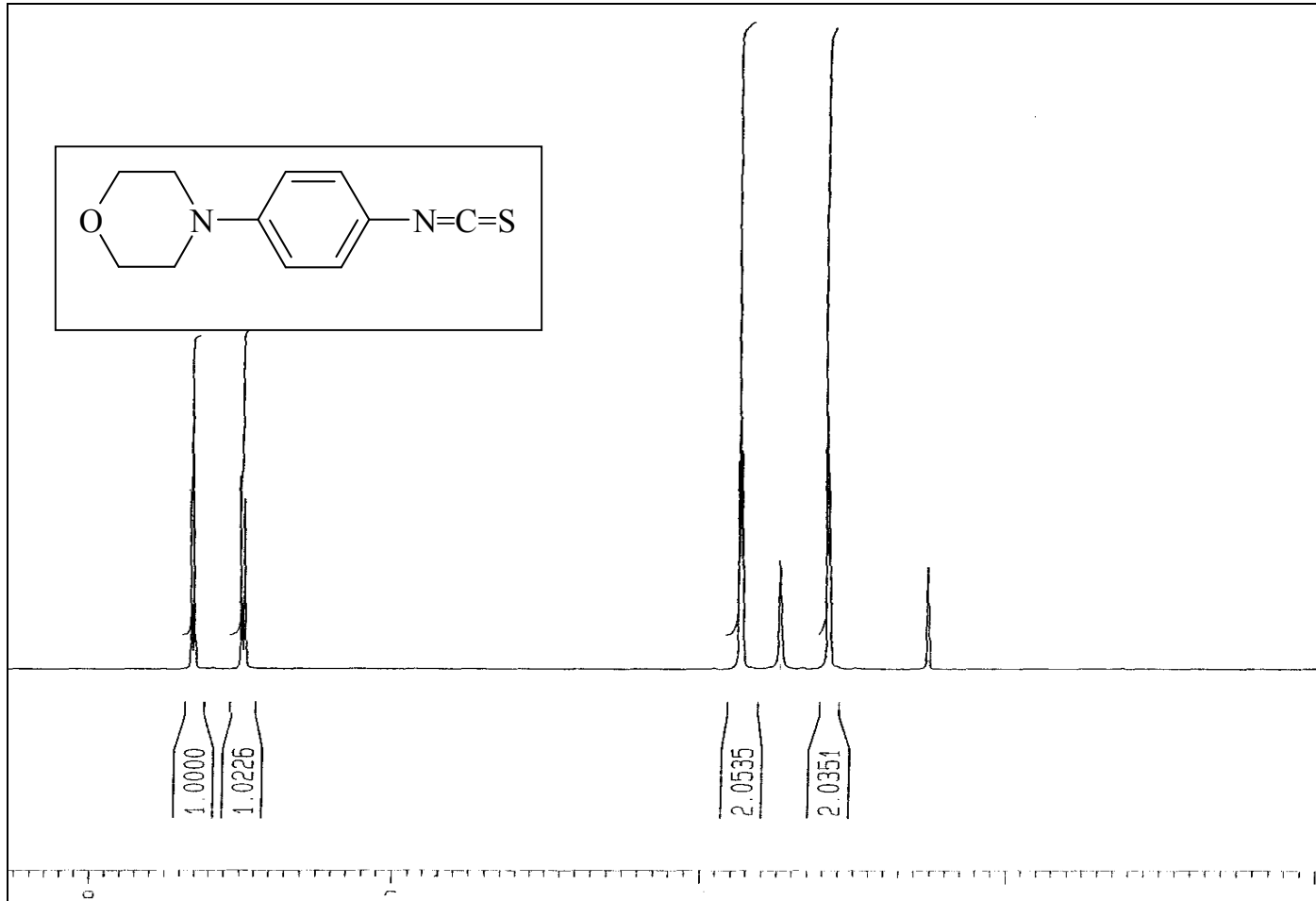
UV (DMF, λ_{maks} (nm) (Abs)): 306.8 (0.751); 269.7 (0.263).

FTIR (ν_{maks} (cm^{-1})): 2957 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2855 ve 2831 (alifatik C-H gerilme bandı); 2099 (C=N gerilme bandı); 1596, 1506 ve 1443 (aromatik halka, C=C gerilme bantları); 1119 (C-O gerilme bandı); 1050 (C-N gerilme bandı); 825 (C=S gerilme bandı); 740 (1,4-disüstitüe aromatik halka)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.17 (t, 4H, $J_1=4.94$ Hz, $J_2=4.77$ Hz, N'a bağlı CH₂ protonları); 3.50 (çözücüye ait su piki); 3.73 (t, 4H, $J_1= 4.70$ Hz, $J_2= 4.97$ Hz, O'e bağlı CH₂ protonları); 6.97 (d, 2H, $J=9.02$ Hz, ArH); 7.30 (d, 2H, $J=9.00$, ArH).

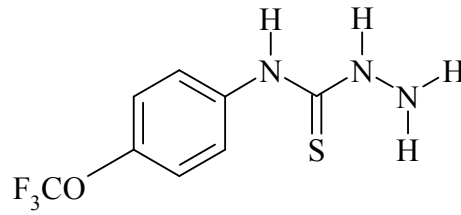
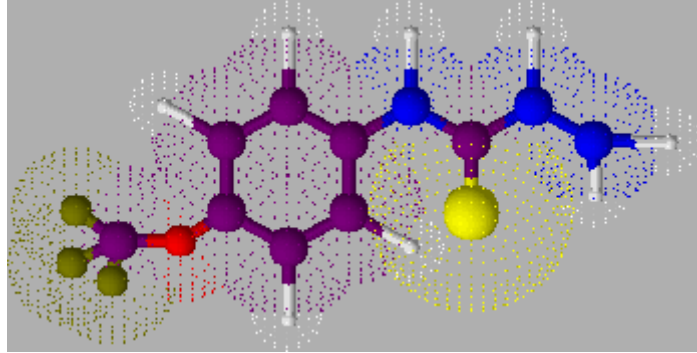


Şekil 1. Bileşik 2'nin FTIR spektrumu



Şekil 2. Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu

4.1.2. *N*-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3) sentezi:



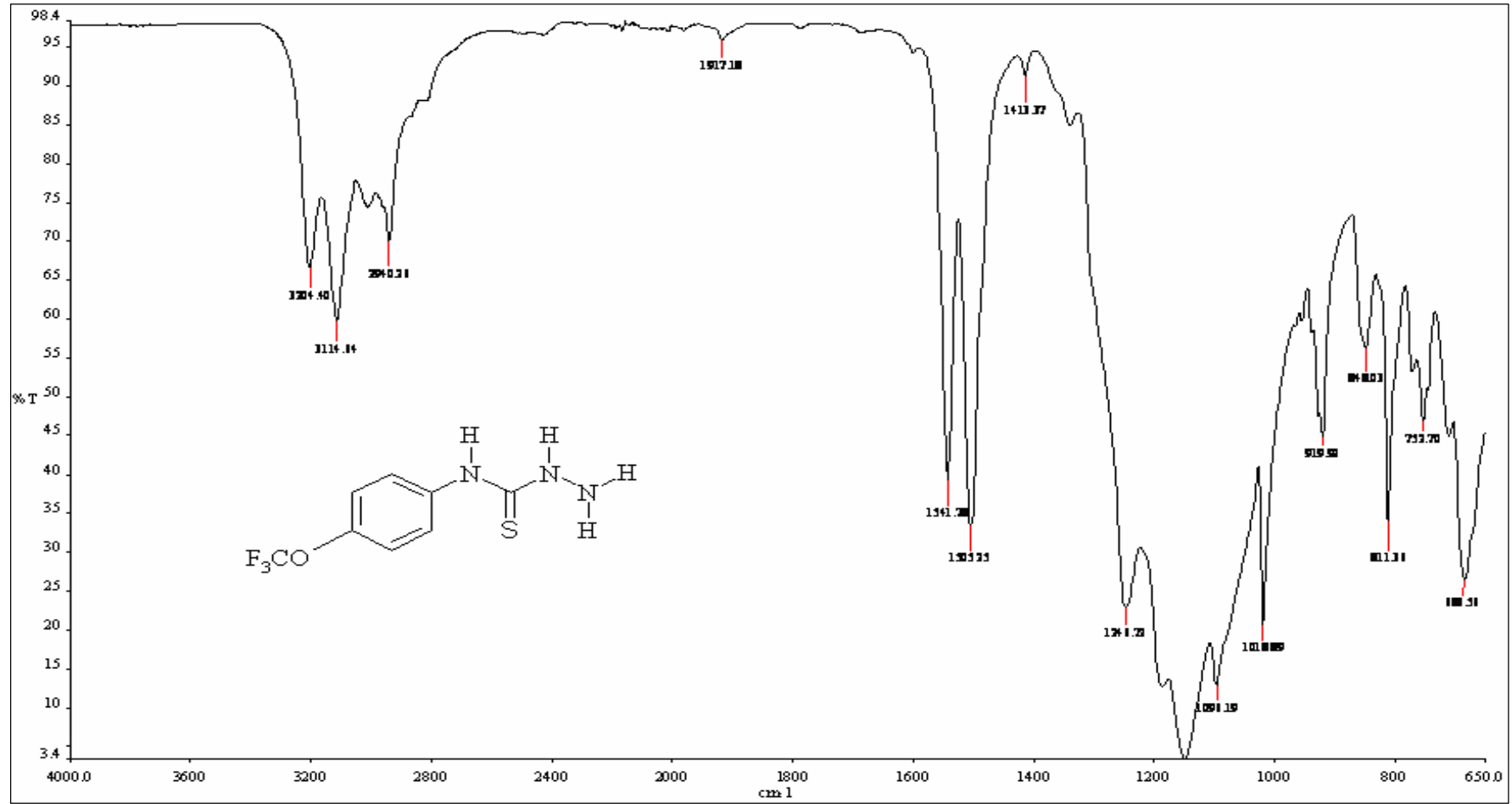
0.91 mmol (0.2 g) 4-Triflorometoksifenil izotiyosiyanat (**1**) 10 mL dietil eterde çözüldü. **3.2.2.**'de verilen yöntemle göre 1.1 mmol (0.06 g) hidrazin monohidrat 10 mL dietil eterde çözülerek, izotiyosiyanat çözeltisine eklendi. Oluşan katı süzülerek dietileterle yıkandı. 1.073 g (verim %93) e.n. 201 °C. Dimetilsülfoksit ve asetonitrilde (sıcakta) çözünür, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.

Spektroskopik Analiz Verileri

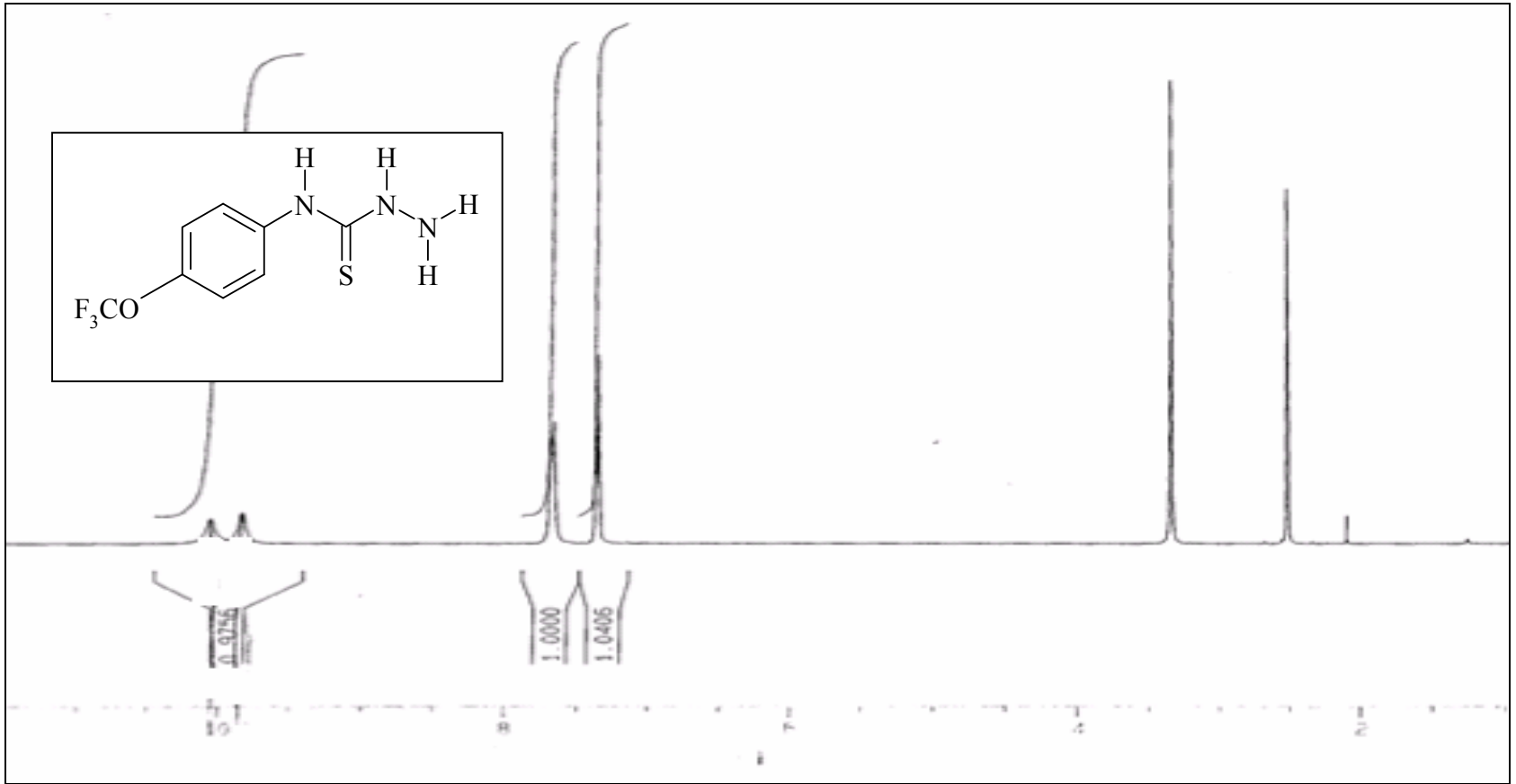
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 345.1 (0.617); 274.9 (0.951); 271.2 (0.896)

FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3240 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3114 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2940 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1246 (C-O gerilme bandı); 1160 (C-F gerilme bandı); 1096 (C-N gerilme bandı); 1018 (N-N gerilme bandı); 811 (C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.35 (d, 2H, *J*=8.56 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* konumu); 7.87 (d, 2H, *J*=8.23 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* konumu); 9.81 (s, 1H, PhNH); 10,10 (s, 1H, CSNH).

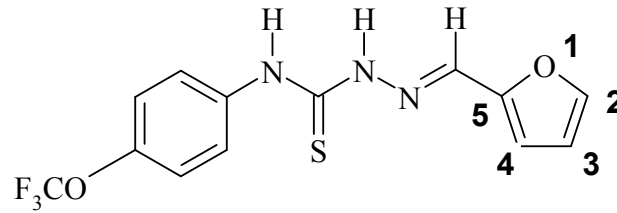
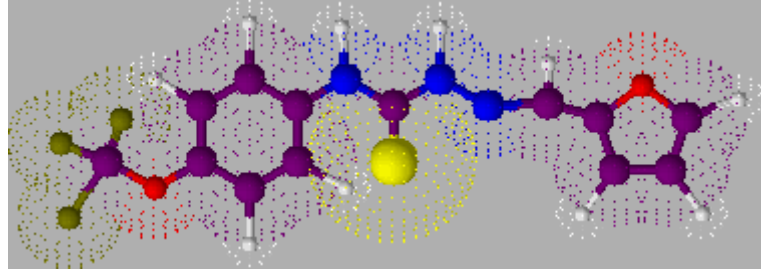


Şekil 3. Bileşik 3'ün FTIR spektrumu



Şekil 4. Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu

4.1.3. 2-(furan-2-ilmetiliden)-*N*-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3a) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik (3) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yönteme göre 0,54 mmol (0.05 g) 2-furaldehit asetonitrilde çözülerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzüldü. 0,2 g (verim %89), e.n. 138-140 °C. Dimetilformamit, dimetilsülfoksitte çözünür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözünmez.

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

Hesaplanan (%): C 47,42; H 3,06; N 12,76; S 9,74

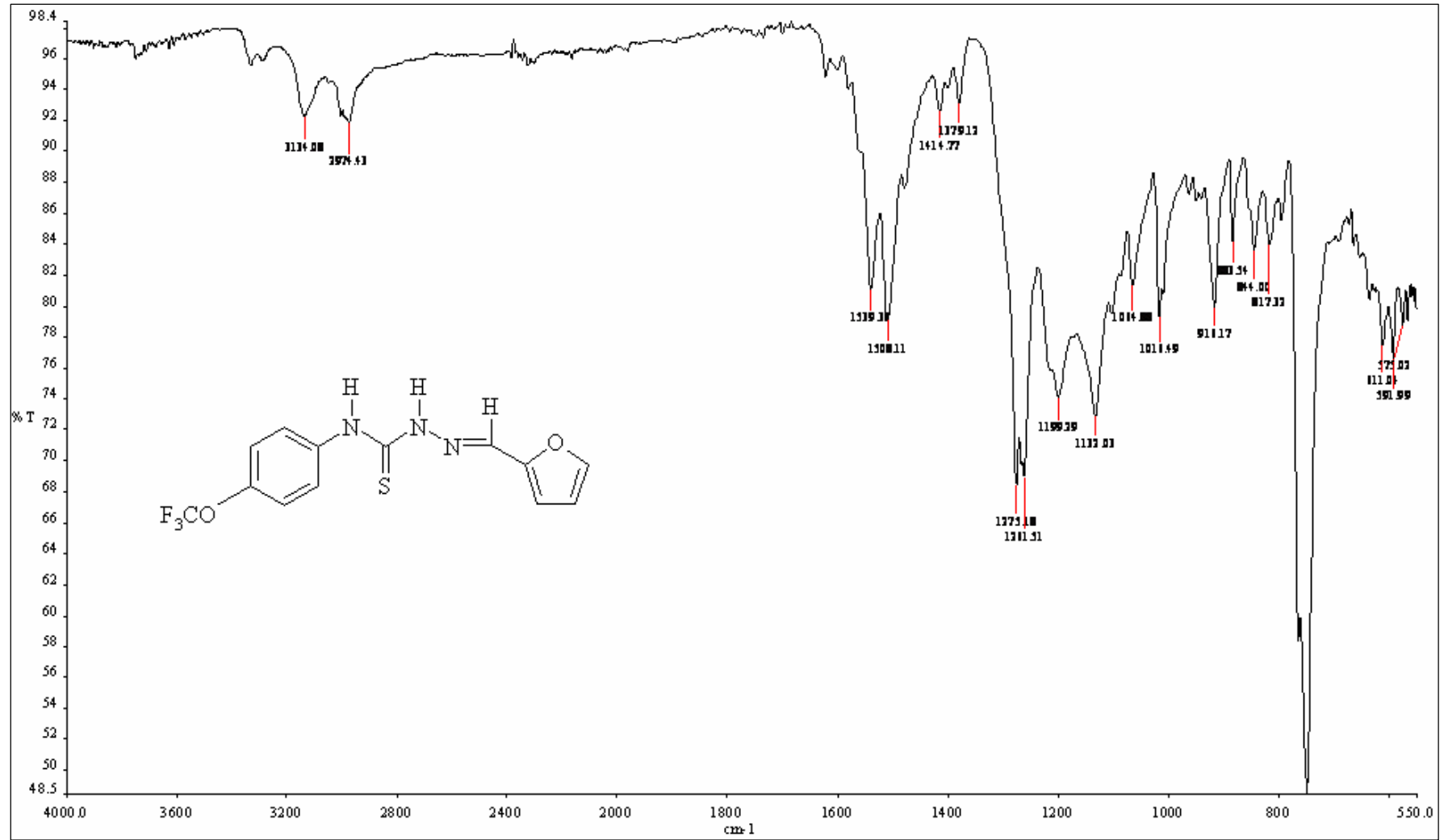
Bulunan (%) : C 46,88; H 3,40; N 12,21; S 9,67

Spektroskopik Analiz Verileri

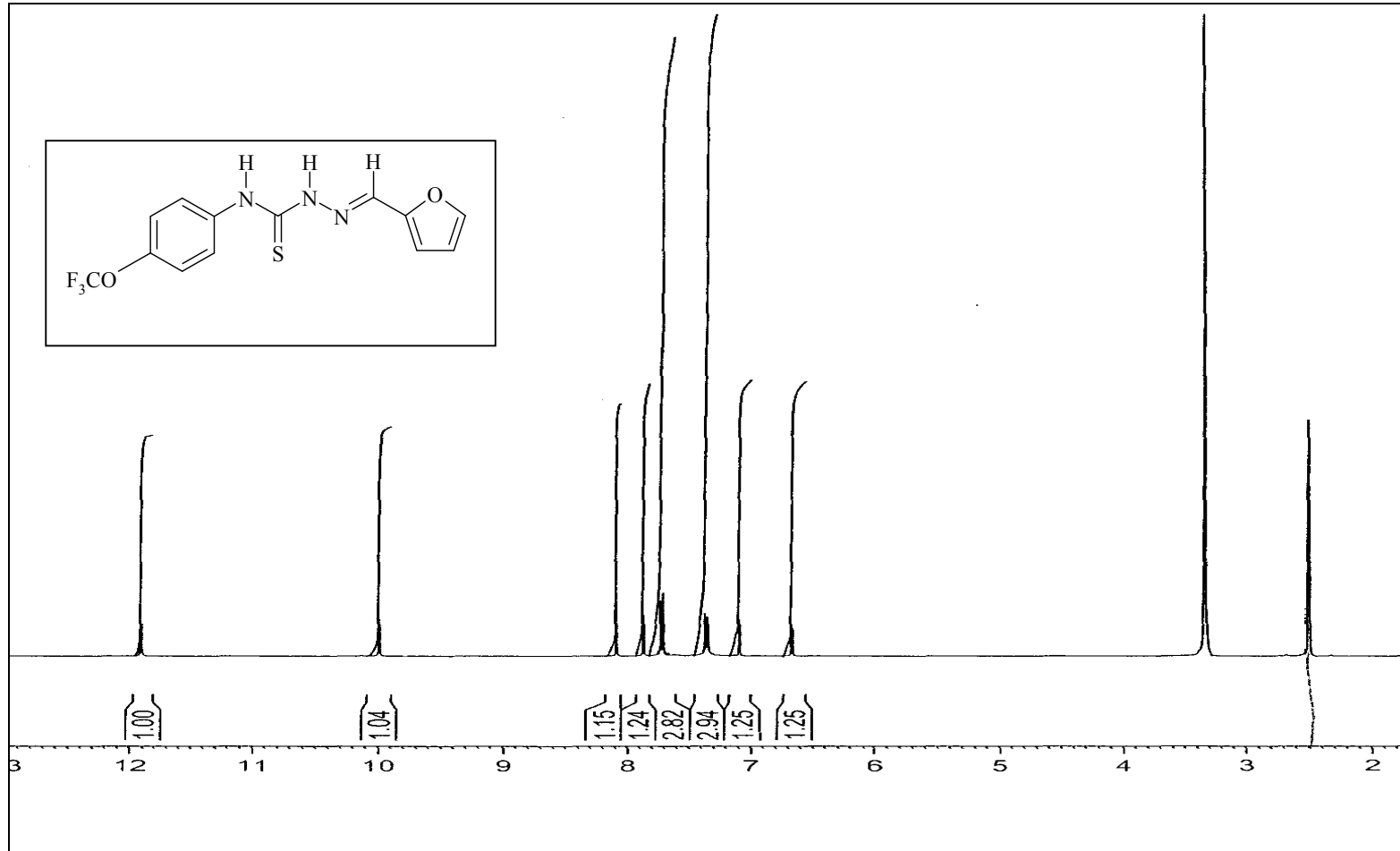
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 332.2 (2.719); 269.4 (0.705)

FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3295 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3134 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2974 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1539 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1508 (imin, C=N gerilme bandı); 1414 ve 1379 (aromatik halka, C=C gerilme ve N-H eğilme bantları); 1261 (C-O gerilme bandı); 1199 (C-F gerilme bandı); 1132 (C-N gerilme bandı); 1016 (N-N gerilme bandı); 916 (aromatik halka, C-H eğilme bandı); 750 (tiyoamit, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.67 (dd, 1H, $J_1=3.42$ Hz, $J_2=1.76$ Hz, furan halkasının C₃ protonu); 7.09 (d, 1H, $J=3.41$ Hz, furan halkasının C₄ protonu); 7.35 (d, 2H, $J=8.46$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* konumu); 7.72 (d, 2H, $J=8.97$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* konumu); 7.87 (d, 1H, $J=1.59$ Hz, furan halkasının C₂ protonu); 8.09 (s, 1H, CH=N); 9.99 (s, 1H, PhNH); 11.91 (s, 1H, CSNH).

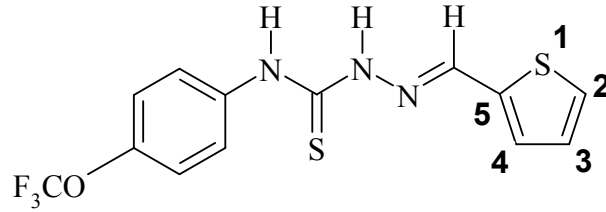
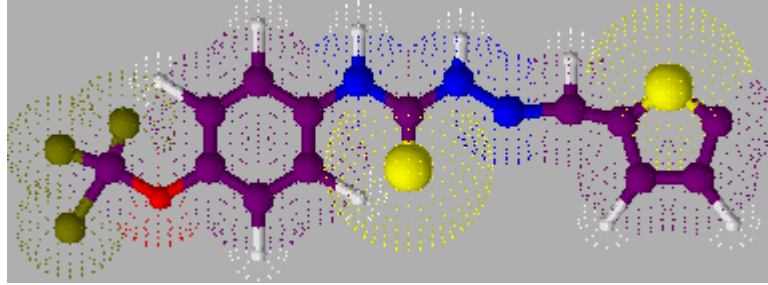


Şekil 5. Bileşik 3a'nın FTIR spektrumu



Şekil 6. Bileşik 3a'nın ¹H NMR spektrumu

4.1.4. 2-(tiyofen-2-ilmetiliden)-N-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3b) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik (3) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yonteme göre 0,54 mmol (0.05 g) 2-tiyofen karboksialdehit asetonitrilde çözümlerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzöldü. 0,17 g (verim %86), e.n. 180-182 °C. Dimetilformamit, dimetilsölfoksitte çözümler, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözümlermez.

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

Hesaplanan (%): C 45,21; H 2,92; N 12,17; S 18,57

Bulunan (%) : C 45,25; H 2,73; N 11,59; S 18,81

Spektroskopik Analiz Verileri

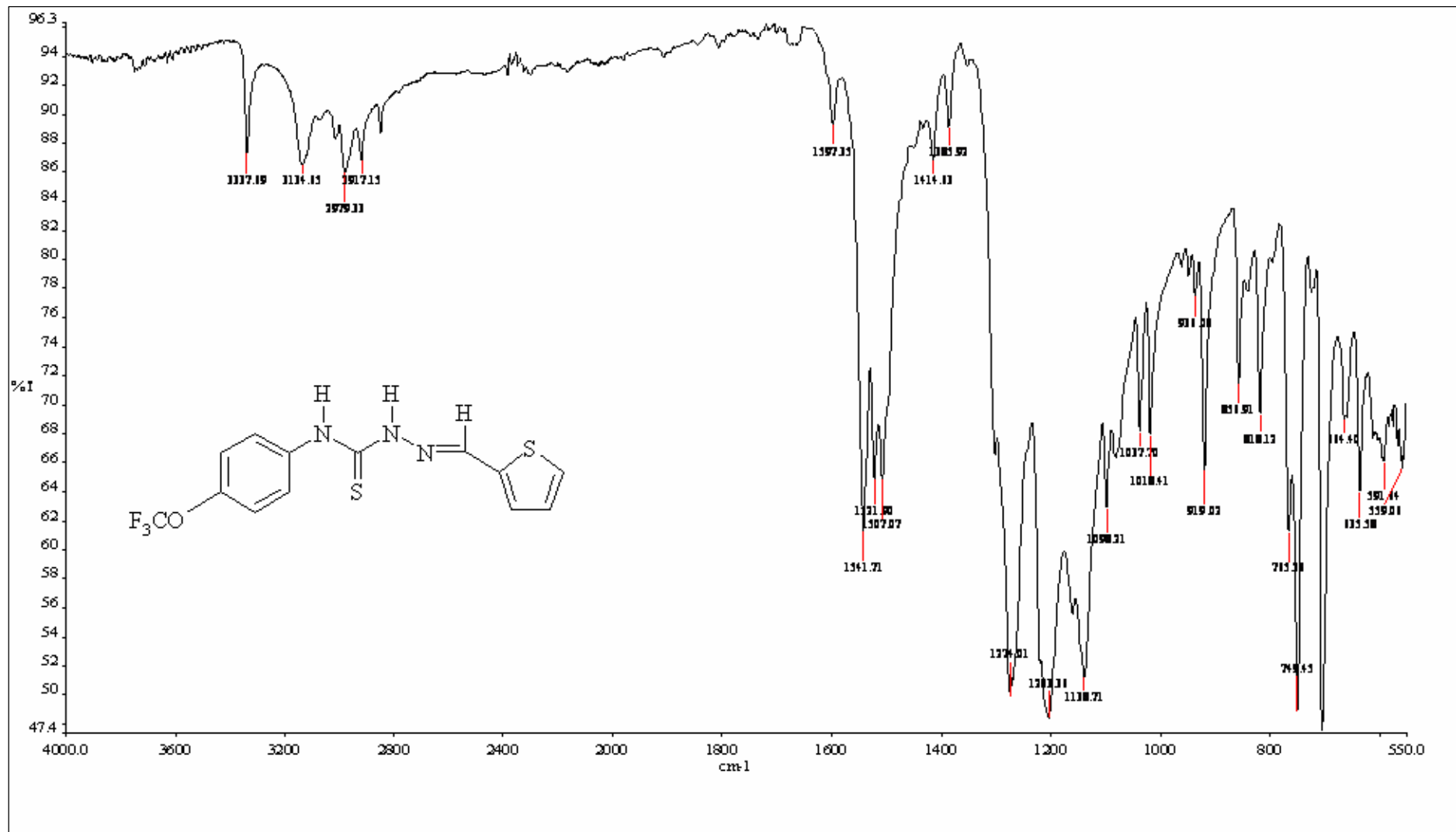
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 349.2 (1.366); 268.9 (0.814).

FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3379 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3134 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2979 ve 2917 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1541 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1521 (imin, C=N gerilme bandı) 1507 ve 1414 (aromatik halka, C=C gerilme bandı); 1274 (C-O gerilme bandı); 1203 (C-F gerilme bandı); 1138 (C-N

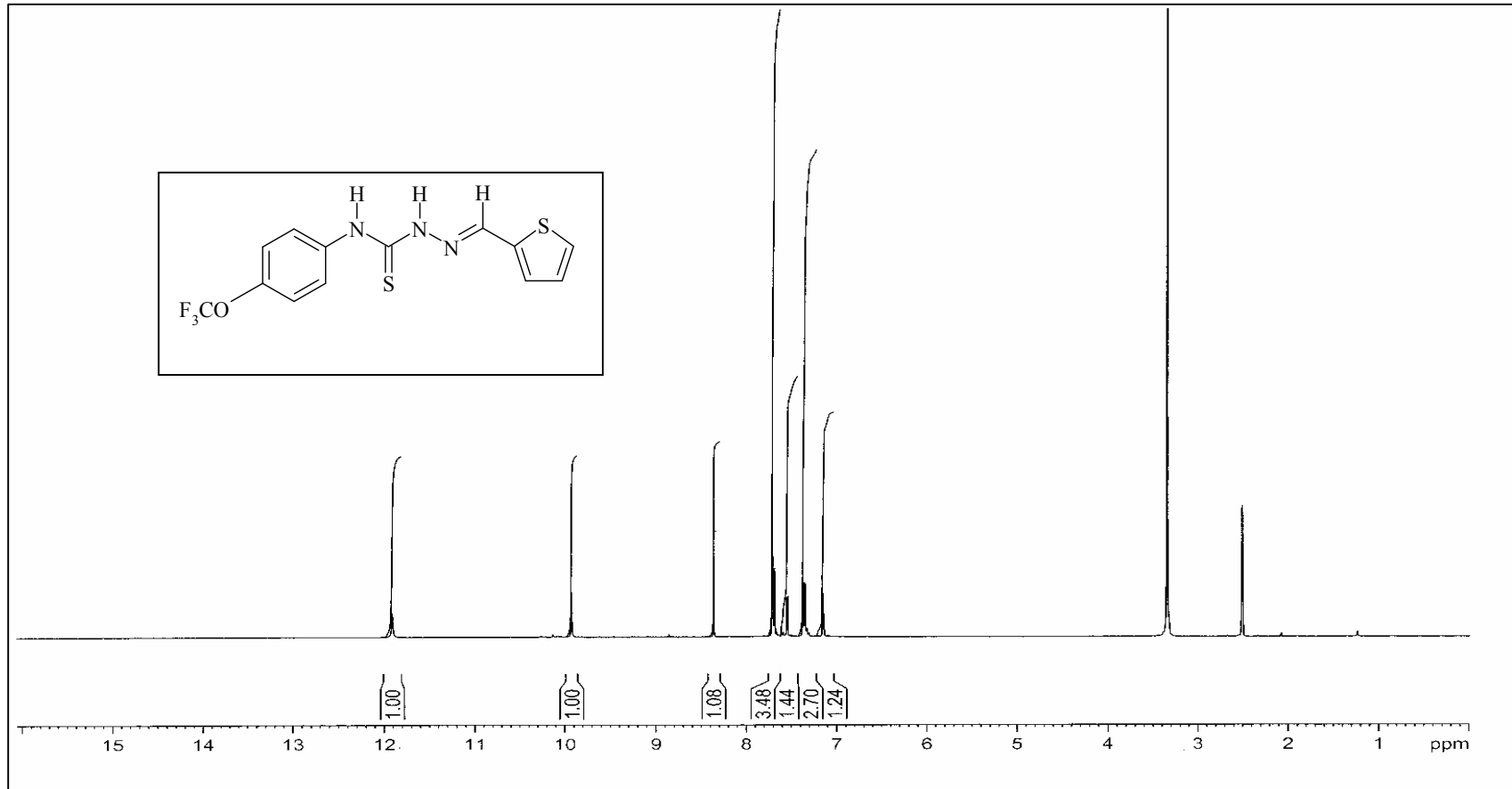
gerilme bandı); 1018 (N-N gerilme bandı); 919 (aromatik halka düzlem içi C-H eğilme bandı); 749 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 690 (C-S-C gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 7.15 (t, 1H, $J_1=3.75$ Hz, $J_2=3.71$ Hz, tiyofen halkasının C₃ protonu); 7.36 (d, 2H, $J=8.71$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonu); 7.54 (d, 1H, $J=8.50$ Hz, tiyofen halkasının C₄ protonu); 7.67 (d, 2H, $J=9.14$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonu); 7.71 (d, 1H, $J=3.91$ Hz, tiyofen halkasının C₂ protonu); 8.37 (s, 1H, CH=N); 9.93 (s, 1H, PhNH); 11.91 (s, 1H, CSNH).

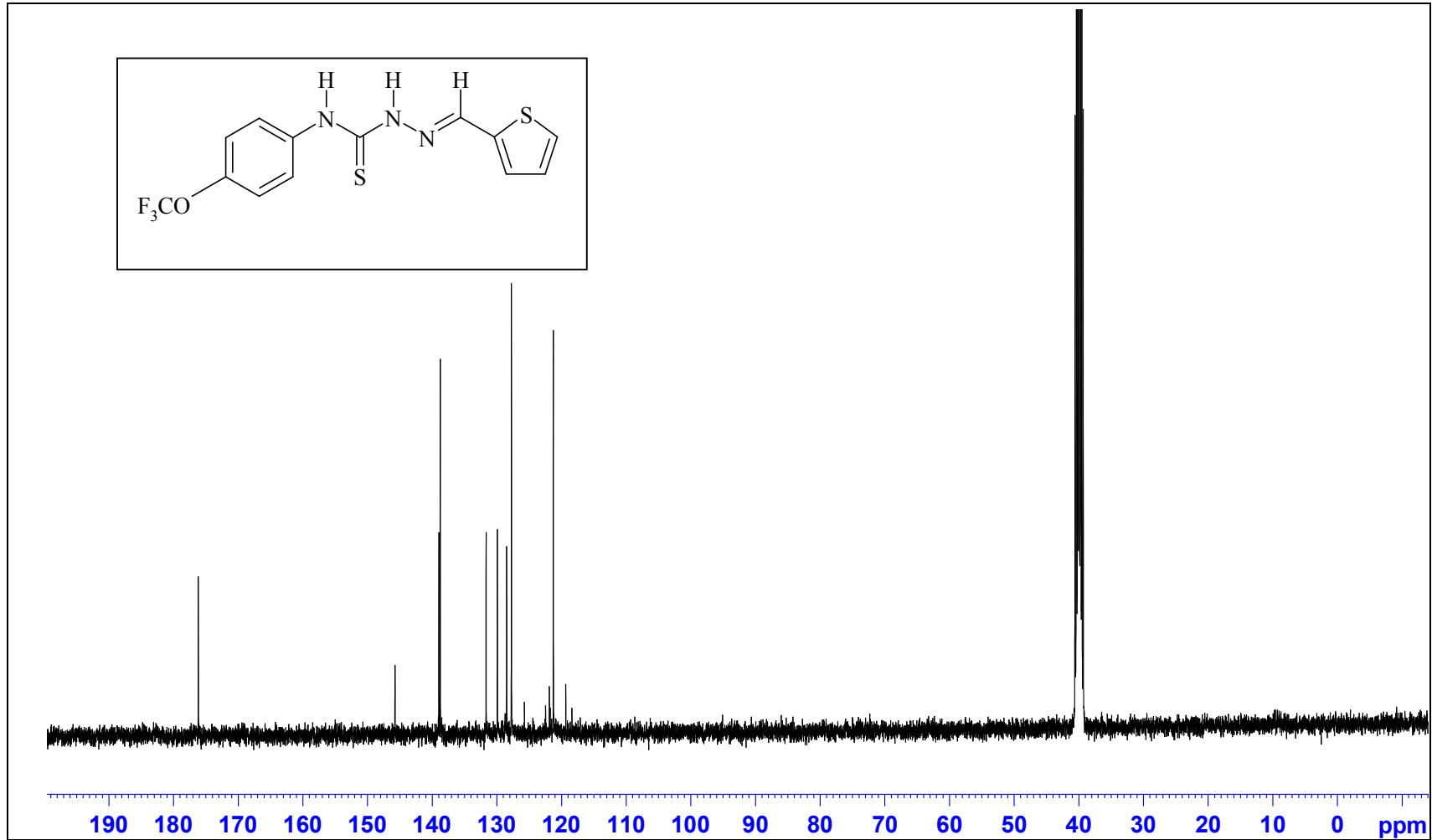
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 176.15 (C=S, tiyoamit); 145.71 (OCF₃ grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 138.94 (HC=N, imin); 138.72, 131.64, 129.90, 128.45, 127.72, 121.86, 121.24, 119.31 (ArC).



Şekil 7. Bileşik 3b'nin FTIR spektrumu

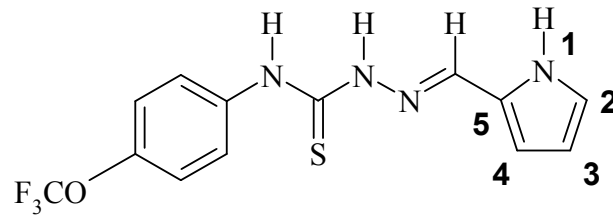
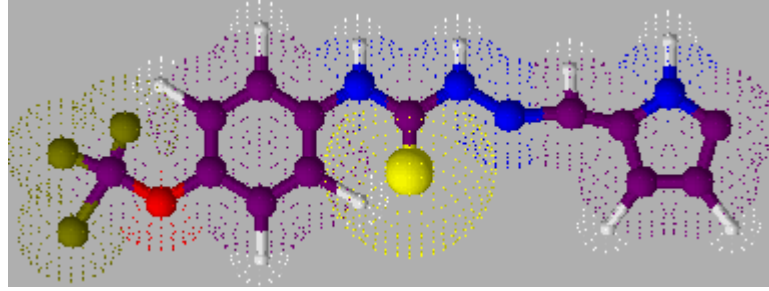


Şekil 8. Bileşik **3b**'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 9. Bileşik 3b'nin ¹³C NMR spektrumu

4.1.5. 2-(1*H*-pirol-2-ilmetiliden)-*N*-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3c) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik (3) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yonteme göre 0,54 mmol (0.05 g) 2-pirol karboksialdehit asetonitrilde çözümlerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzöldü. 0,08 g (verim %42), e.n. 165-166 °C. Dimetilformamit, dimetilsölfoksitte çözümlür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözümlmez.

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

Hesaplanan (%): C 47,56; H 3,38; N 17,07; S 9,77

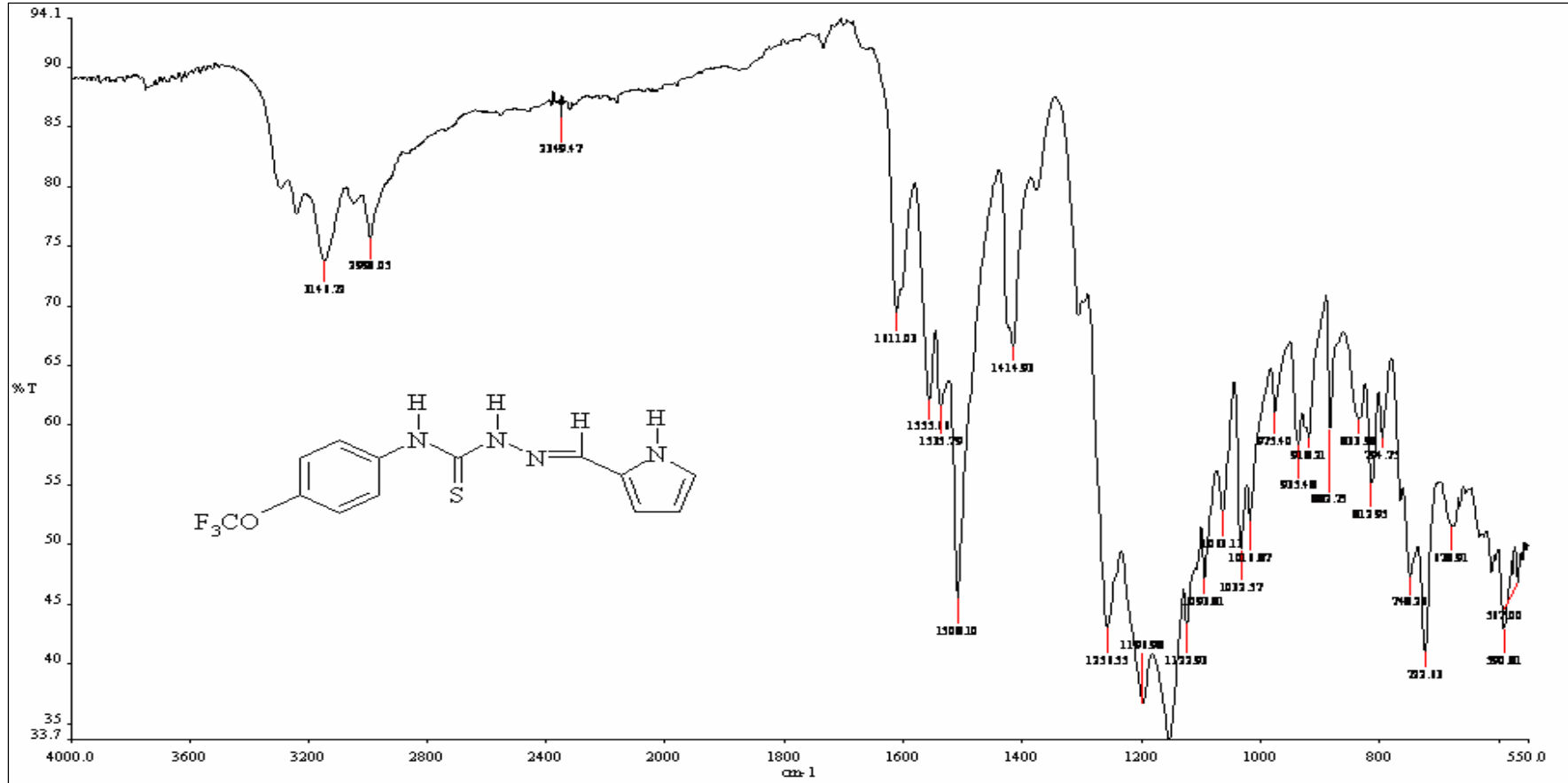
Bulunan (%) : C 46,77; H 3,20; N 17,21; S 9,97

Spektroskopik Analiz Verileri

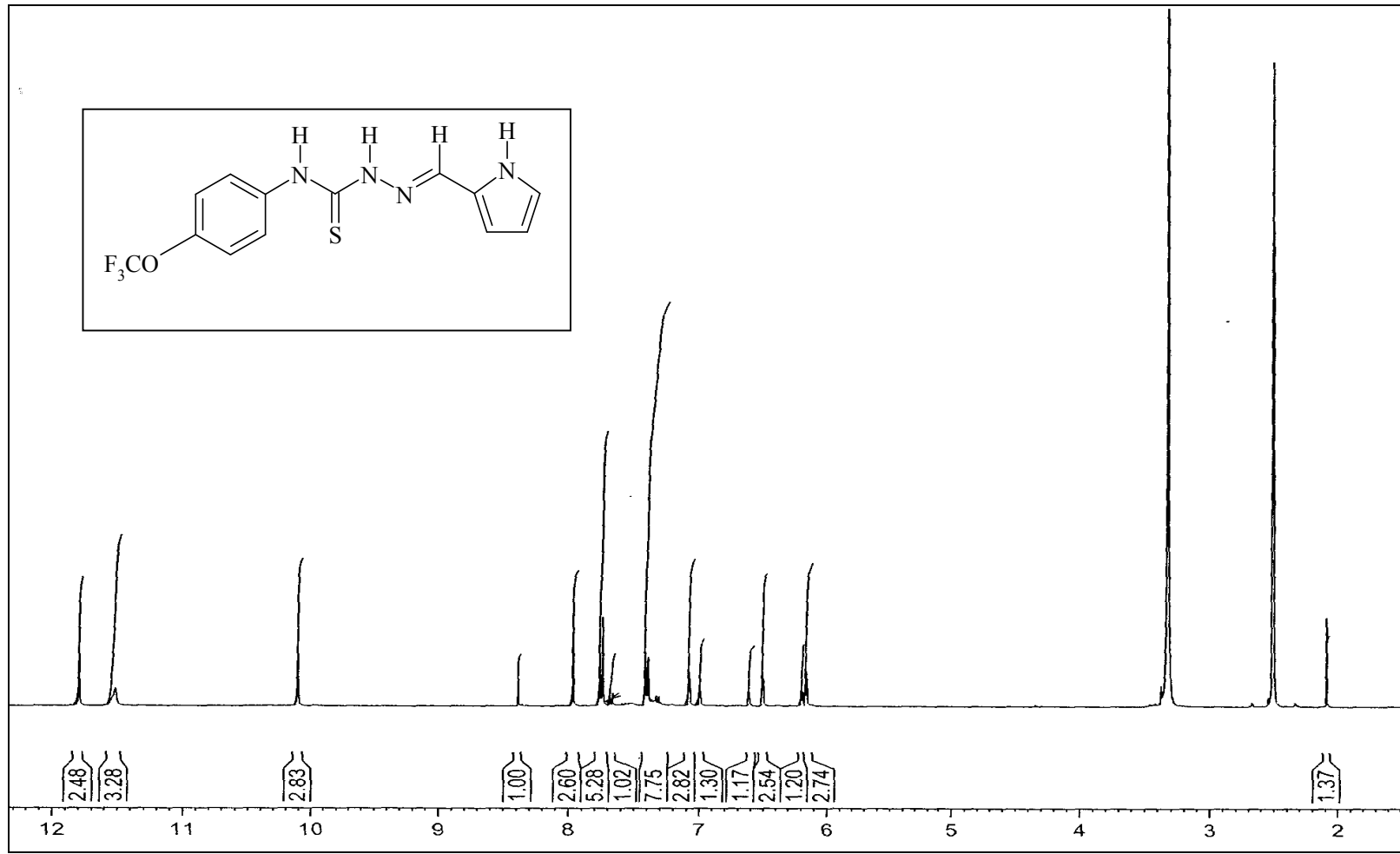
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 349.8 (1.079); 270.2 (0.497).

FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3299 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3248 (pirol, N-H gerilme bandı); 3146 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2993 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1611 (tiyoamit C-N gerilme bandı); 1555 (imin, C=N gerilme bandı); 1535, 1508 ve 1414 (aromatik halka, C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1256 (C-O gerilme bandı); 1196 (aromatik halka düzlemiçi C-H eğilme bandı); 1167 (C-F gerilme bandı); 1016 (N-N gerilme bandı); 722 (tiyoamit, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 6.15 (m, 1H, pirol halkasının C₃ protonu); 6.50 (m, 1H, pirol halkasının C₄ protonu); 7.08 (m, 1H, pirol halkasının C₂ protonu); 7.40 (d, 2H, *J*=8.28 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonu); 7.75 (d, 2H, *J*=8.97 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonu); 7.96 (s, 1H, CH=N); 10.10 (s, 1H, PhNH); 11.51 (s, 1H, pirol NH); 11.79 (s, 1H, CSNH).

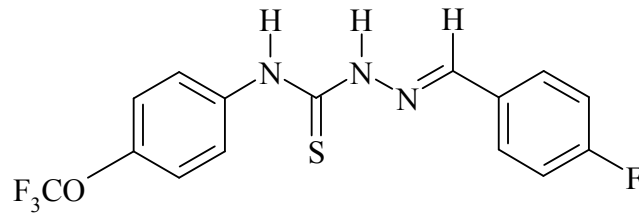
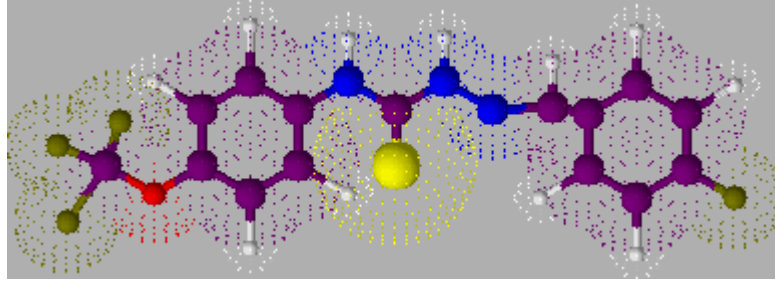


Şekil 10. Bileşik 3c'nin FTIR spektrumu



Şekil 11. Bileşik 3c'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.6. 2-(4-florobenziliden)-N-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3d) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik (3) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yonteme göre 0,54 mmol (0.05 g) 4-florobenzaldehit asetonitrilde çözümlenerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzöldü. 0,18 g (verim %85), e.n. 172-173 °C. Dimetilformamit, dimetilsölfoksitte çözümlenir, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözümlenmez.

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

Hesaplanan (%): C 50,42; H 3,10; N 11,76; S 8,97

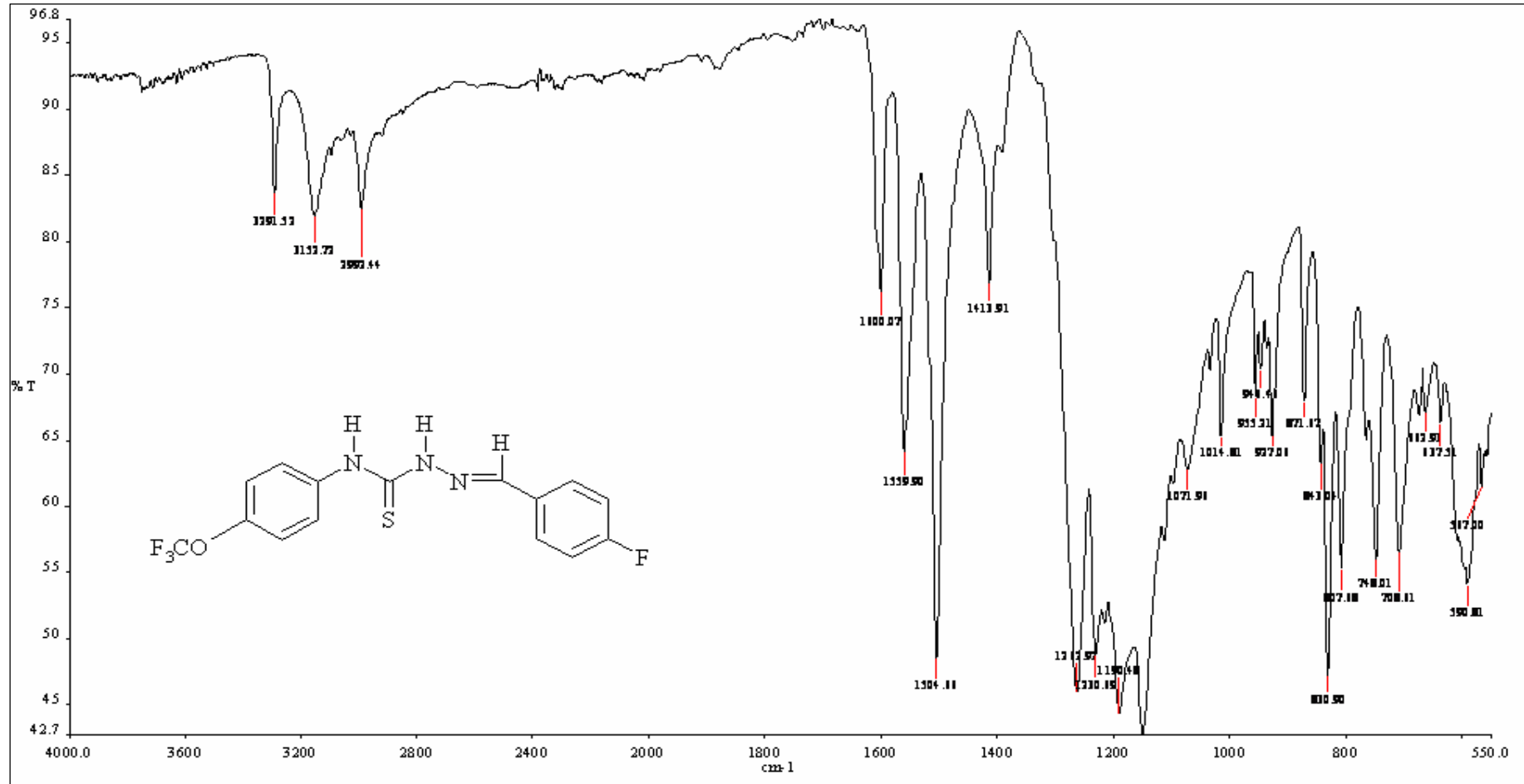
Bulunan (%) : C 49,93; H 3,82; N 11,37; S 9,13

Spektroskopik Analiz Verileri

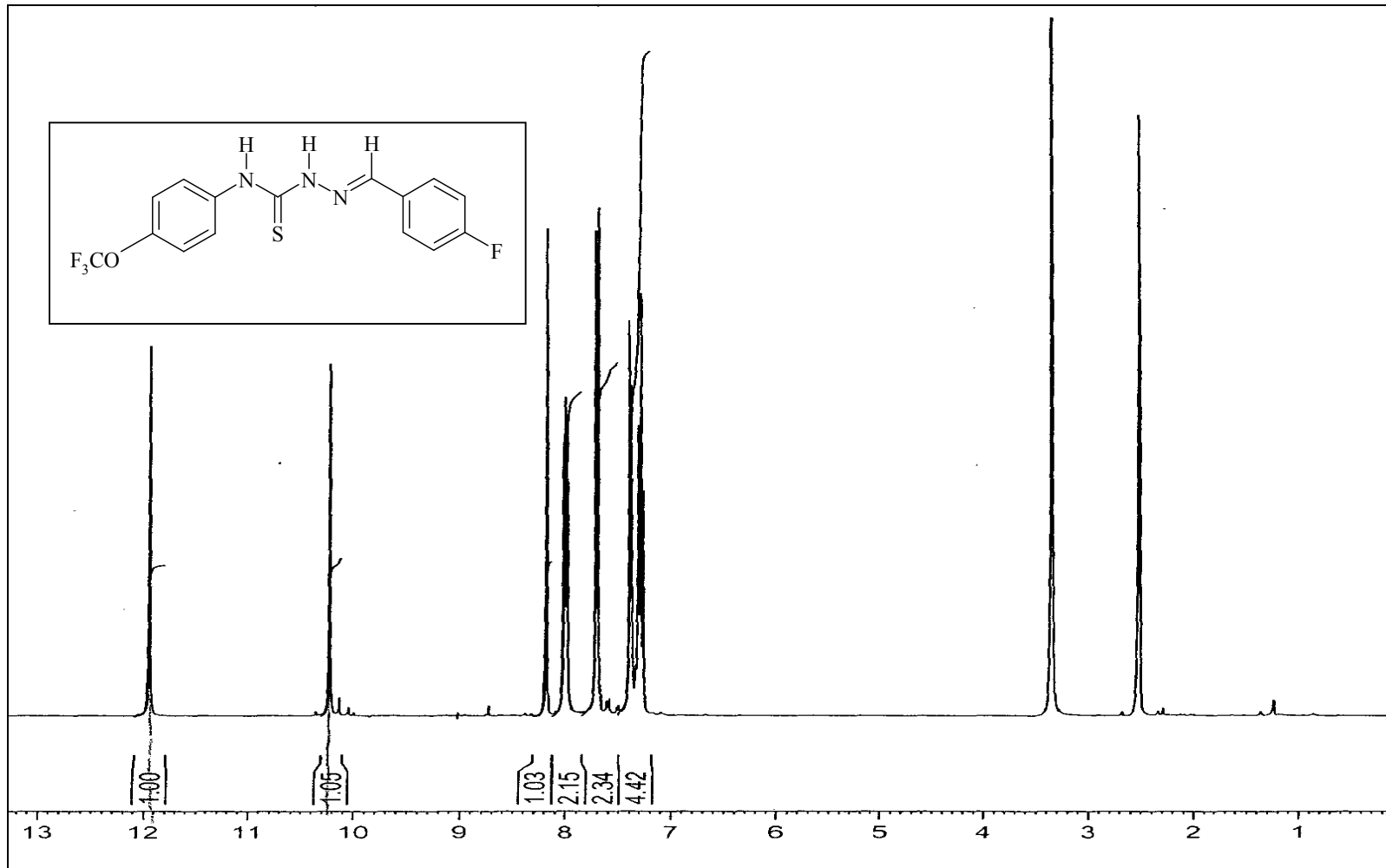
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 332.2 (0.863); 270.3 (0.874).

FTIR (ν_{maks} , (cm⁻¹)): 3291 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3152 (CSNH, N-H gerilme bandı); 1600 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1559 (imin, C=N gerilme bandı); 1504 ve 1413 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1262 (C-O gerilme bandı); 1190 (aromatik halka düzlemiçi C-H eğilme bandı); 1150 (C-F gerilme bandı); 1014 (N-N gerilme bandı); 830 (tiyoamit, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 7.29 (t, 2H, $J=8.81$ Hz, fenil halkasının F'a göre *meta* protonu); 7.39 (d, 2H, $J=8.60$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonu); 7.71 (d, 2H, $J=9.04$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonu); 8.00 (dd, 2H, $J=8.52$ Hz, fenil halkasının F'a göre *orto* protonu); 8.17 (s, 1H, CH=N); 10.20 (s, 1H, PhNH); 11.90 (s, 1H, CSNH).

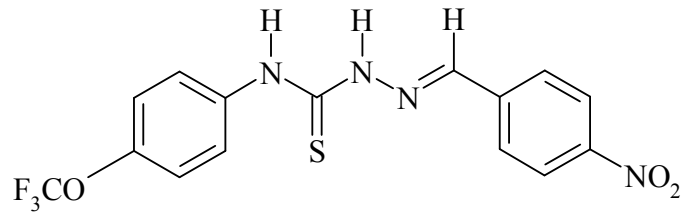
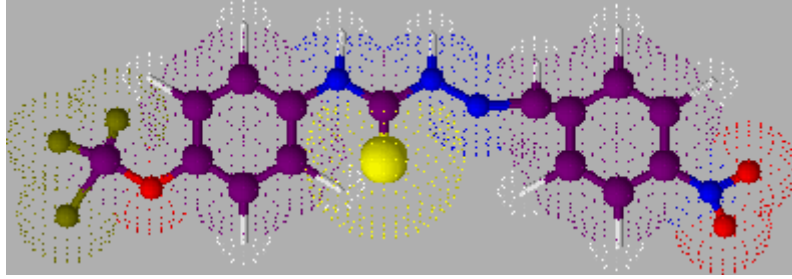


Şekil 12. Bileşik 3d'nin FTIR spektrumu



Şekil 13. Bileşik **3d**'nin ^1H NMR spektrumu

4.1.7. 2-(4-nitrobenziliden)- N-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3e) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik (3) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yöntemle göre 0,54 mmol (0.05 g) 4-nitrobenzaldehit asetonitrilde çözümlenerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzüldü. 0,07 g (verim %42), e.n. 227-228 °C. Dimetilformamit, dimetilsülfoksitte çözünür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözünmez.

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

Hesaplanan (%): C 46,88; H 2,88; N 14,58; S 8,34

Bulunan (%) : C 46,65; H 3,33; N 14,18; S 8,15

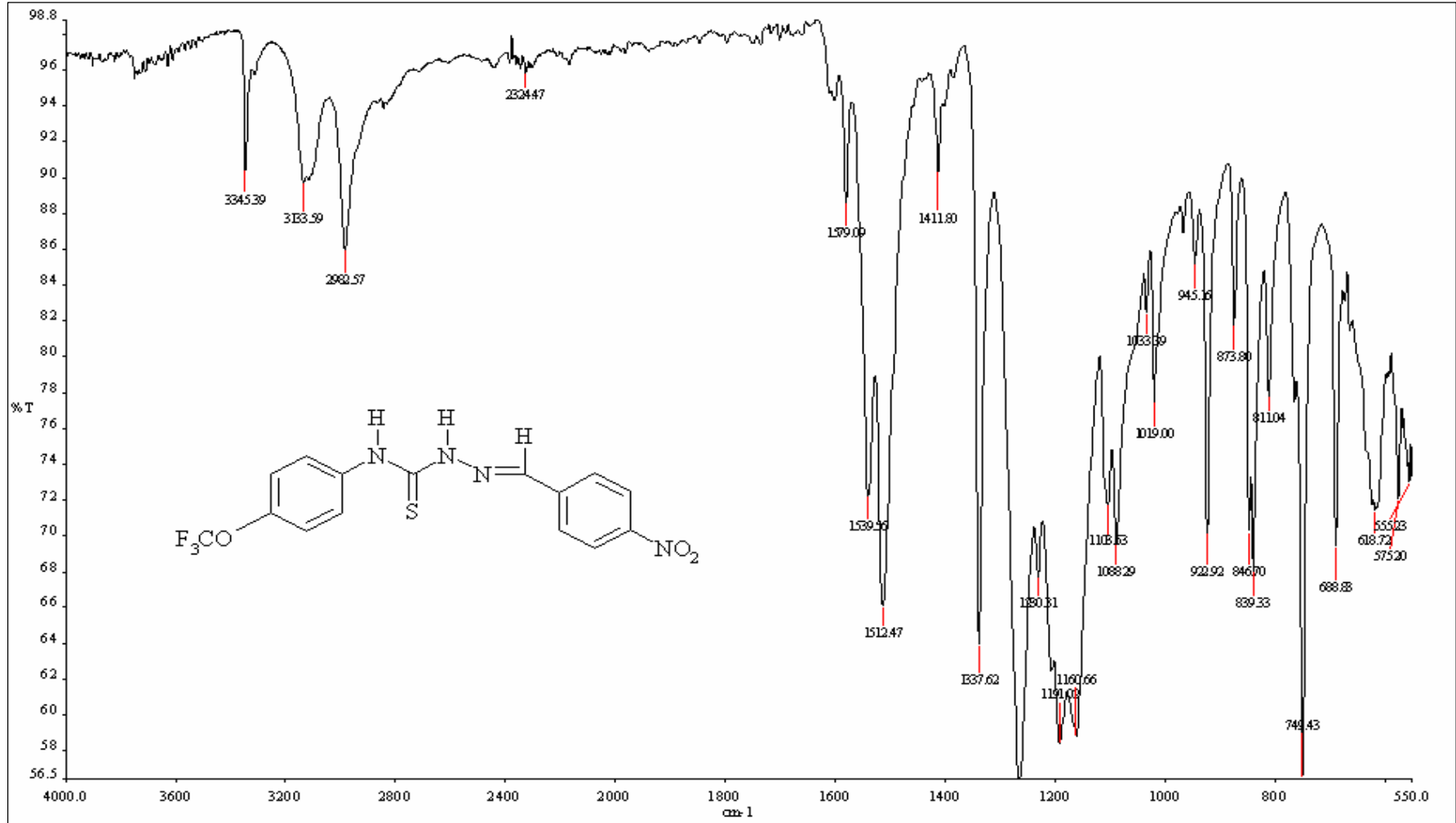
Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 383.1 (2.09); 275.2 (1.301); 270.4 (1.306).

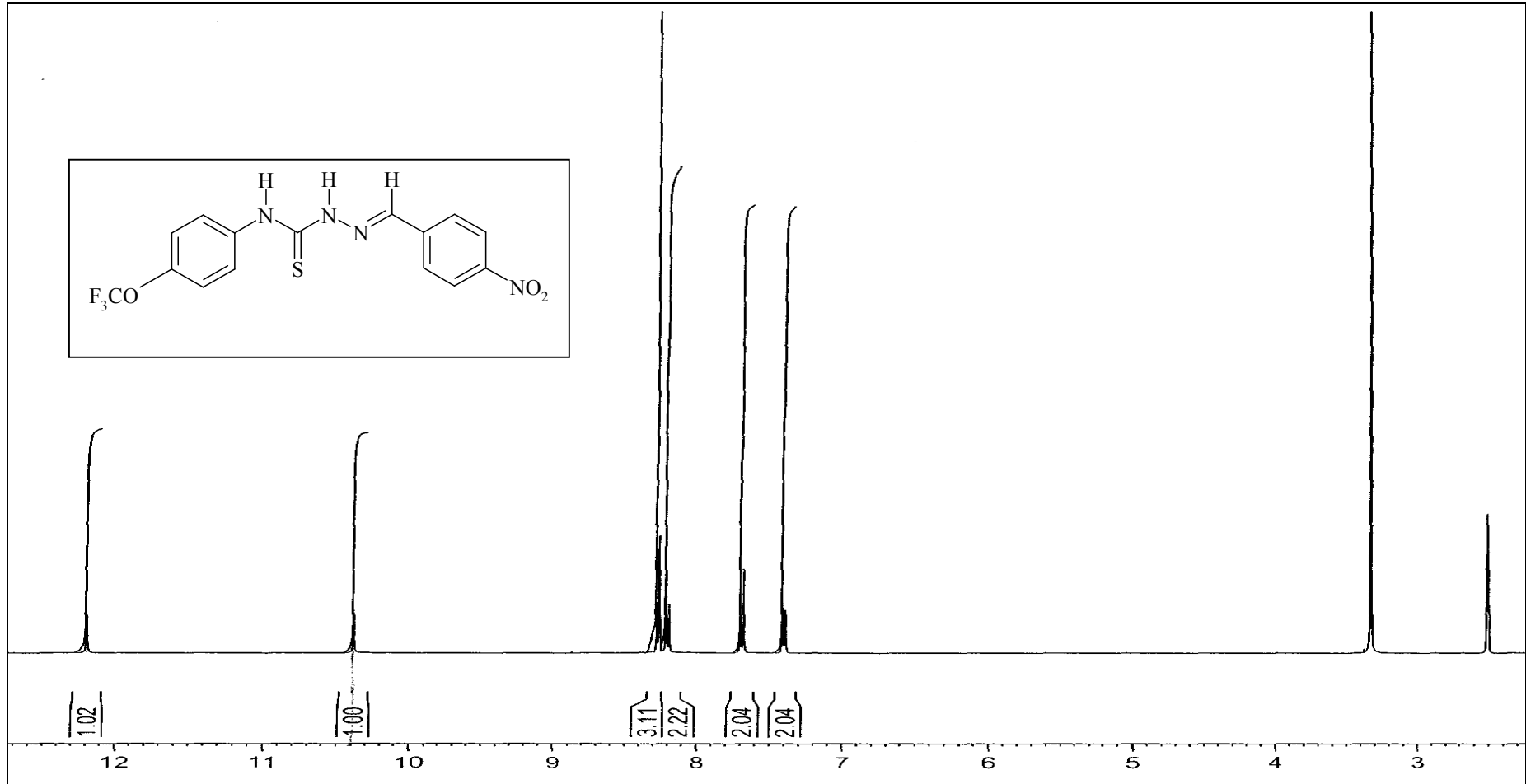
FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3345 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3133 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2982 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1579 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1539 (imin, C=N gerilme bandı); 1512 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1411 (NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1337 (NO₂ simetrik gerilme bandı); 1257 (C-O gerilme bandı); 1191 (aromatik halka düzlemiçi C-H eğilme

bandı); 1160 (C-F gerilme bandı); 1019 (N-N gerilme bandı); 749 (tiyoamid C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 7.41 (d, 2H, $J = 8.25$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonu); 7.69 (d, 2H, $J = 8.95$ Hz, fenil halkasının NO₂'ye göre *meta* protonu); 8.20 (d, 2H, $J = 8.45$ Hz, fenil halkasının NO₂'ye göre *orto* protonu); 8.25 (d, 2H, $J = 8.96$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonu); 8.27 (s, 1H, CH=N); 10.40 (s, 1H, PhNH); 12.20 (s, 1H, CSNH).

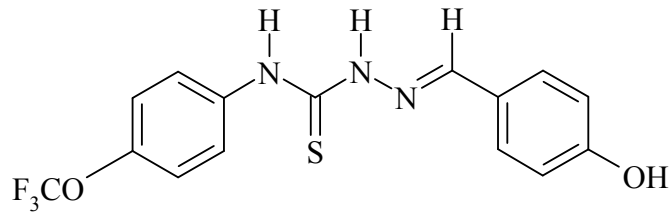
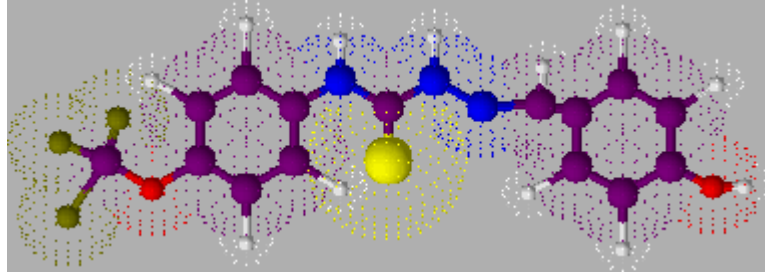


Şekil 14. Bileşik 3e'nin FTIR spektrumu



Şekil 15. Bileşik **3e**'nin ^1H NMR spektrumu

4.1.8. 2-(4-hidroksibenziliden)- N-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3f) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik (3) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yonteme göre 0,54 mmol (0.05 g) 4-hidroksibenzaldehit asetonitrilde çözümlerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzöldü. 0,19 g (verim %89), e.n. 192-194 °C. Dimetilformamit, dimetilsölfoksitte çözümlür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözümlmez.

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

Hesaplanan (%): C 50,70; H 3,40; N 11,83; S 9,02

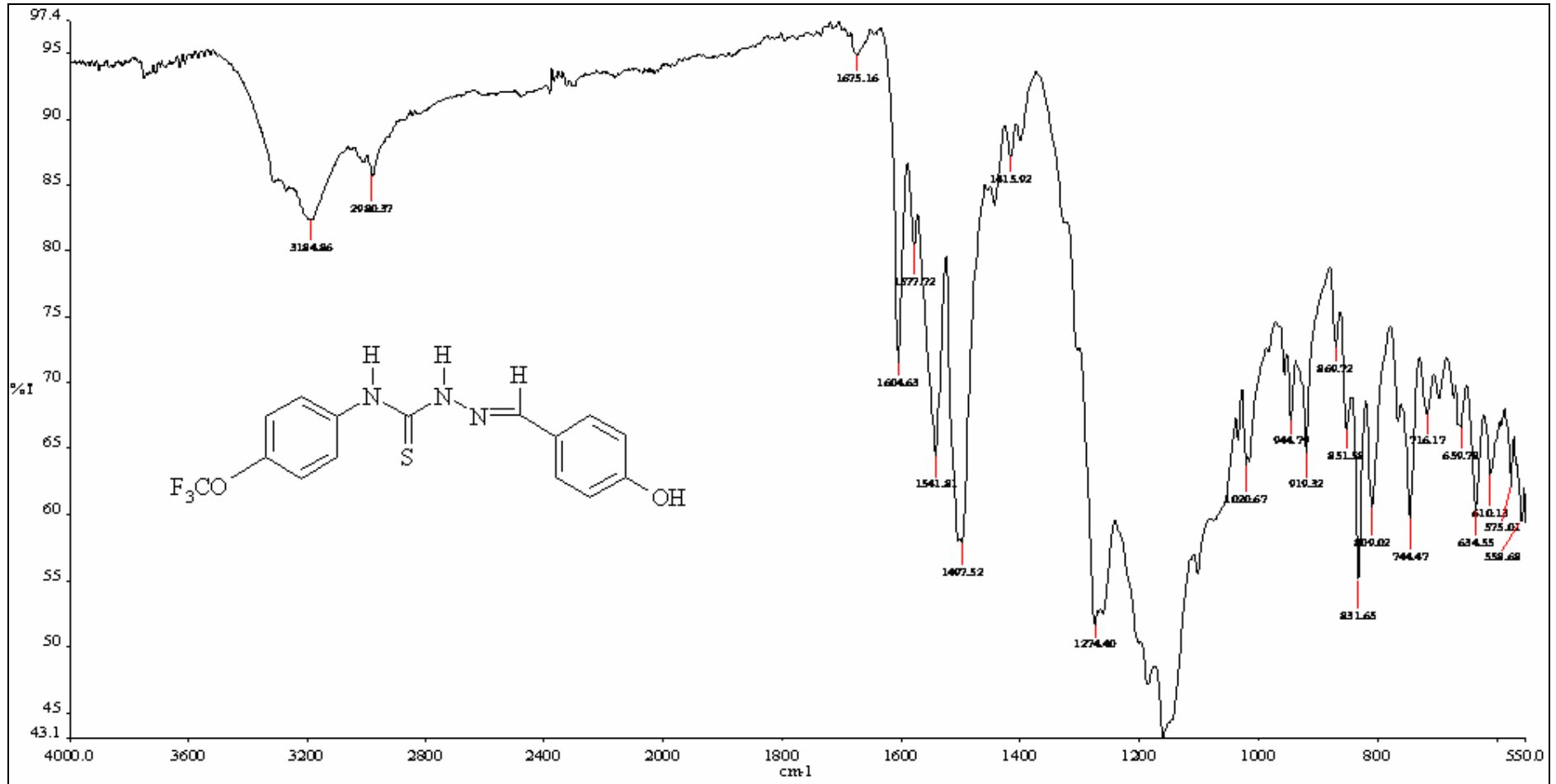
Bulunan (%) : C 50,07; H 3,85; N 11,03; S 8,74

Spektroskopik Analiz Verileri

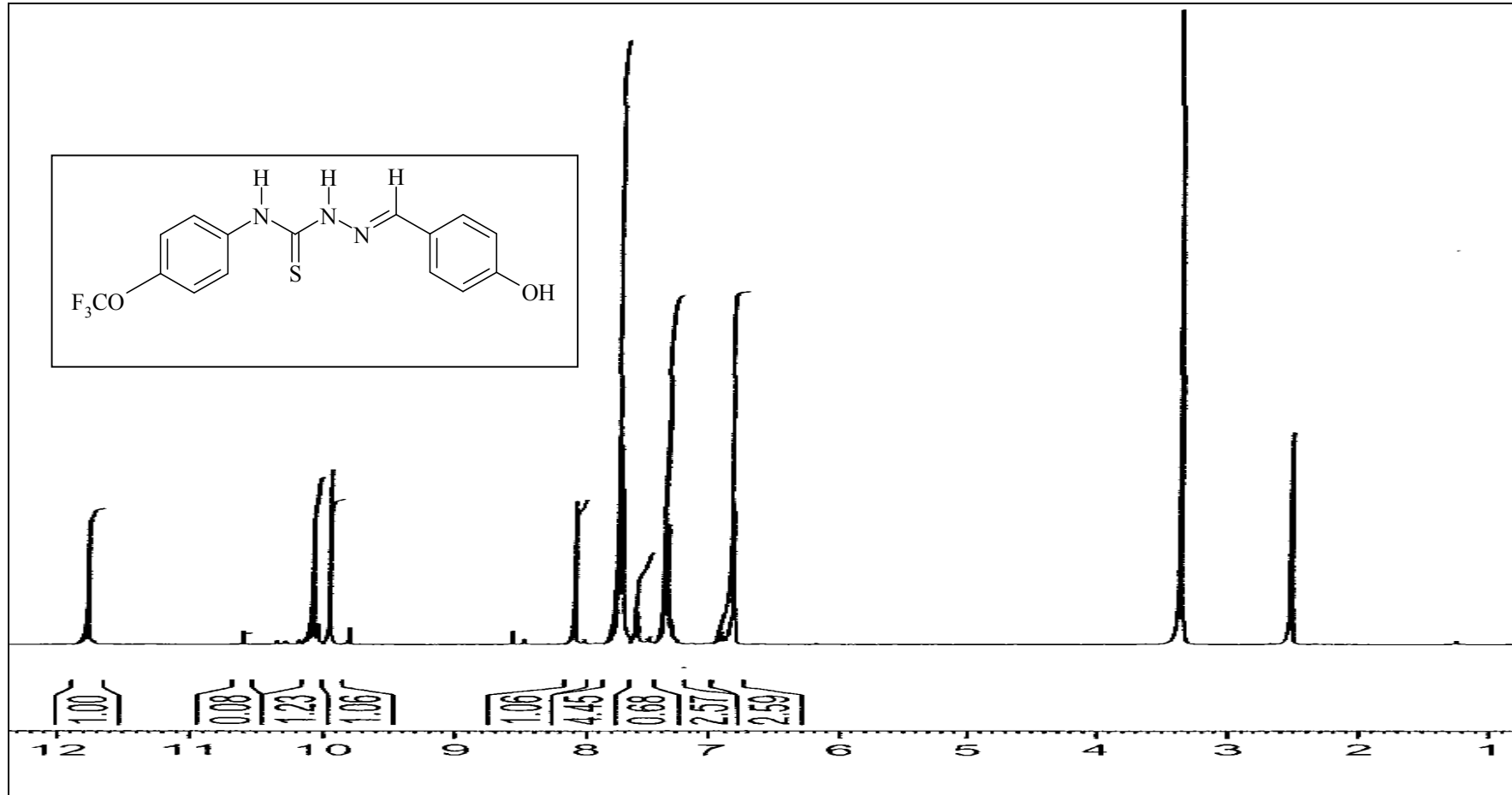
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 335.6 (2.186); 269.8 (1.071).

FTIR (ν_{maks} , (cm⁻¹)): 3305 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3290 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2980 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1604 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1541 (imin, C=N gerilme bandı); 1497 ve 1415 (aromatik halka, C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1274 (C-O gerilme bandı); 1191 (aromatik halka düzlemiçi C-H eğilme bandı); 1160 (C-F gerilme bandı); 1020 (N-N gerilme bandı); 831 (tiyoamit, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 6.83 (d, 2H, $J = 8.51$ Hz, fenil halkasının OH'a göre *meta* protonu); 7.38 (d, 2H, $J = 8.63$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonu); 7.70 (d, 2H, $J = 8.38$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonu); 7.75 (d, 2H, $J = 8.77$ Hz, fenil halkasının OH'a göre *orto* protonu); 8.10 (s, 1H, CH=N); 9.94 (s, 1H, OH); 10.10 (s, 1H, PhNH); 11.75 (s, 1H, CSNH).

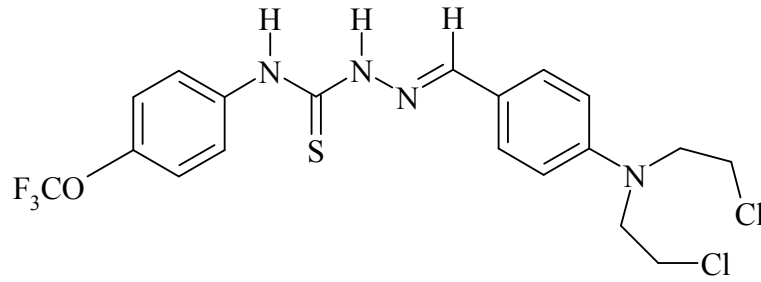
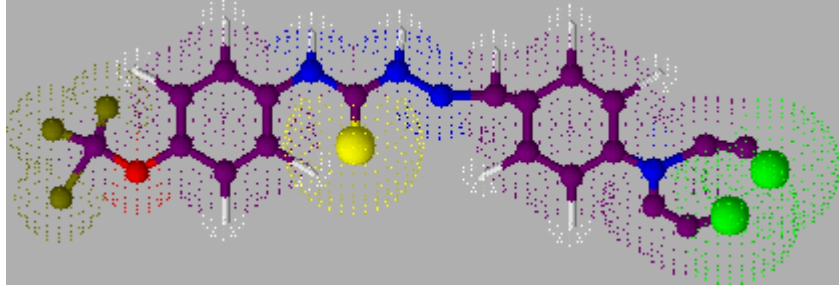


Şekil 16. Bileşik 3f'nin FTIR spektrumu



Şekil 17. Bileşik 3f'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.9. {4-[bis(2-kloroetil)amino]benziliden}-N-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3g) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik **(3)** asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. **3.3.3.**'teki yonteme göre 0,54 mmol (0.13 g) 4-[bis-(2-kloretil)amino]benzaldehit asetonitrilde çözümlerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzöldü. 0,2 g (verim %69), e.n. 91-92 °C. Dimetilformamit, dimetilsölfoksitte çözümlür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözümlmez.

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

Hesaplanan (%): C 47,61; H 4,00; N 11,69; S 6,69

Bulunan (%) : C 47,38; H 4,37; N 10,64; S 7,04

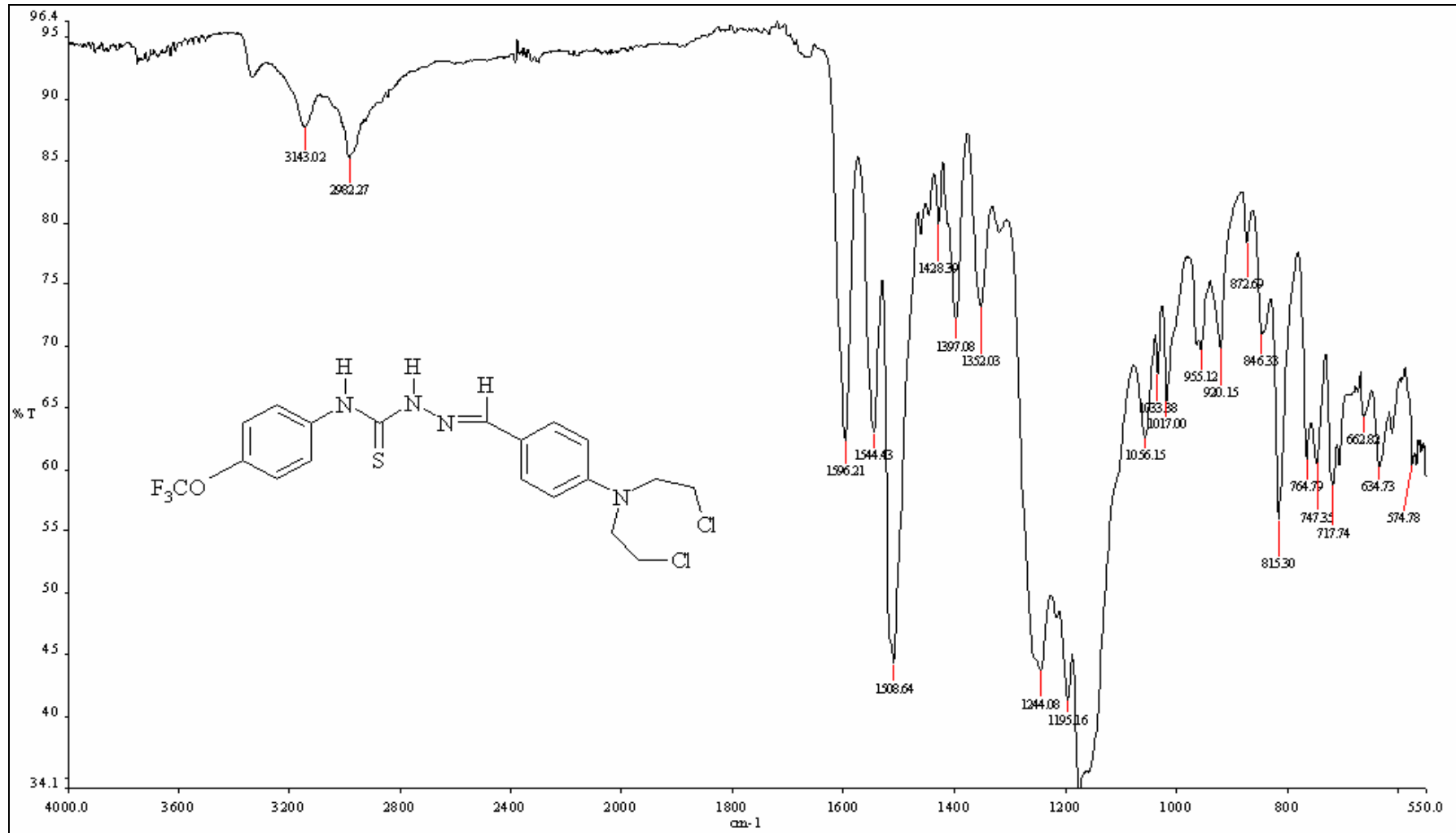
Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMF, λ_{max} , (nm) (Abs)): 371.2 (1.134); 269.9 (1.06).

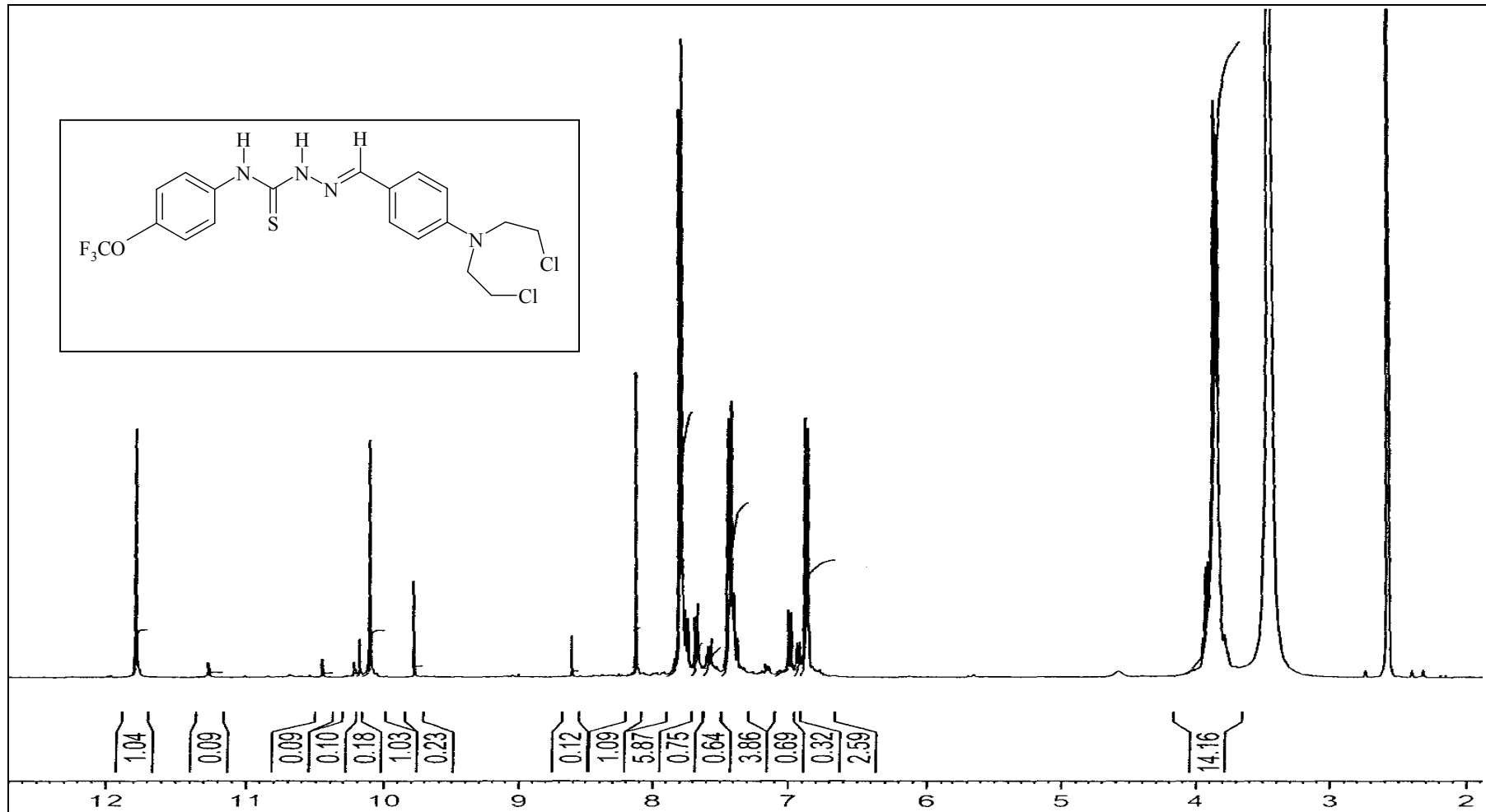
FTIR (ν_{maks} , (cm⁻¹)): 3310 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3143 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2982 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1596 (C-N gerilme bandı); 1544 (imin, C=N gerilme bandı); 1508, 1428 ve 1397 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1244 (C-O gerilme bandı); 1195 (aromatik halka düzlemlü C-H

eğilme bandı); 1189 (C-F gerilme bandı); 1056 (aromatik halka, C-H eğilme bandı); 1017 (N-N gerilme bandı); 815 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 717 (C-Cl gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 3.85 (m, 8H, biskloretil CH₂ protonları); 6.86 (d, 2H, *J*=8.91 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonu); 7.42 (d, 2H, *J*=8.50 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonu); 7.79 (d, 4H, *J*=8.86 Hz, fenil halkasının biskloretille göre *orto* ve *meta* protonları); 8.12 (s, 1H, CH=N); 10.10 (s, 1H, PhNH); 11.80 (s, 1H, CSNH).

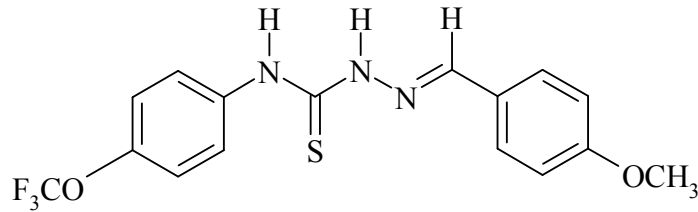
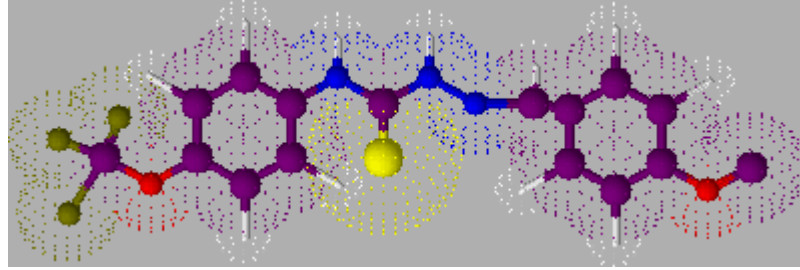


Şekil 18. Bileşik 3g'nin FTIR spektrumu



Şekil 19. Bileşik **3g**'nin ^1H NMR spektrumu

4.1.10. 2-(4-metoksibenziliden)- N-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3h) sentezi:



0,60 mmol (0.15 g) bileşik (3) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yönteme göre 0,54 mmol (0.07 g) 4-metoksibenzaldehit asetonitrilde çözülerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzüldü. 0,11 g (verim %49), e.n. 165-166 °C. Dimetilformamit, dimetilsülfoksitte çözünür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözünmez.

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

Hesaplanan (%): C 52,03; H 3,82; N 11,38; S 8,68

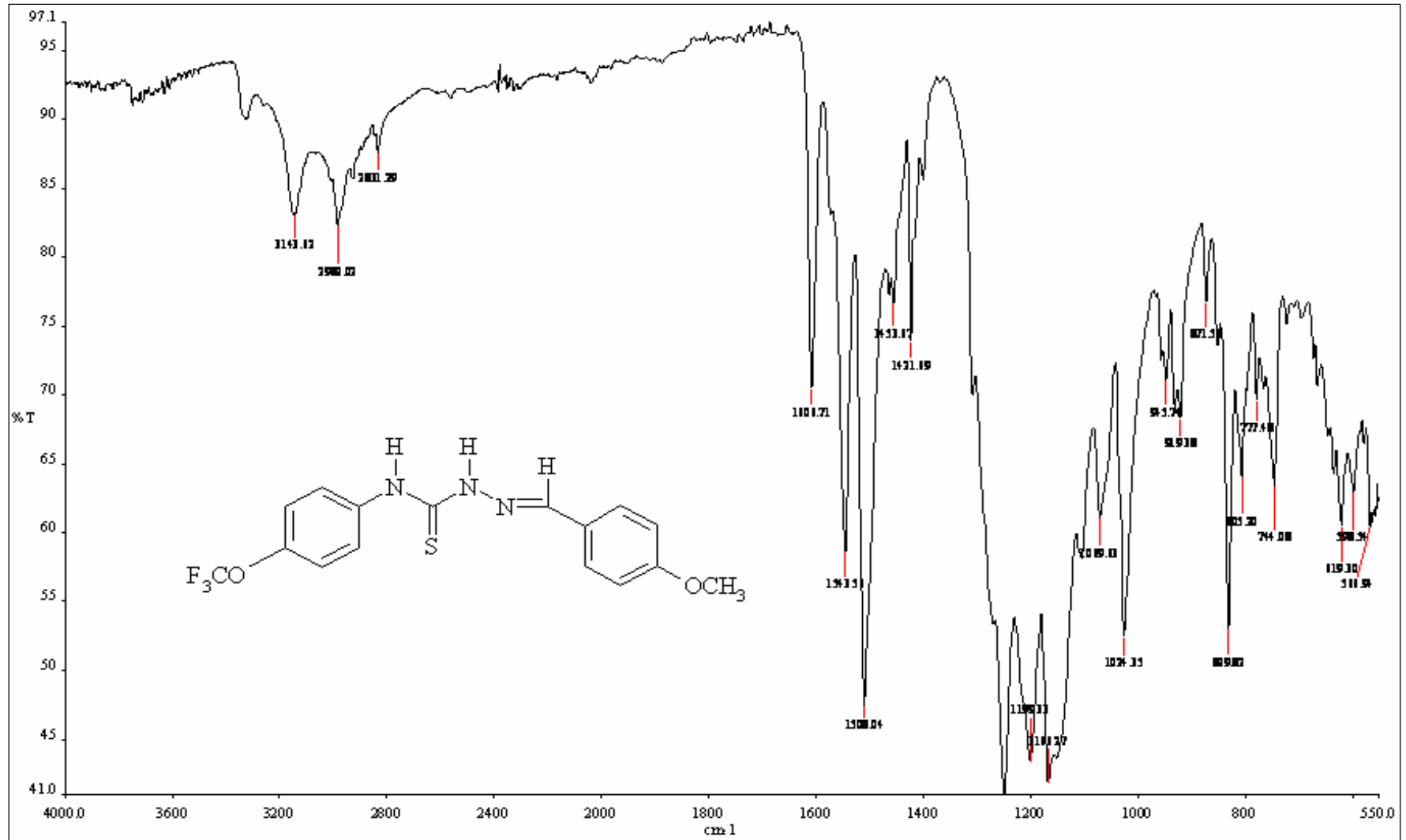
Bulunan (%) : C 52,06; H 4,25; N 11,74; S 9,80

Spektroskopik Analiz Verileri

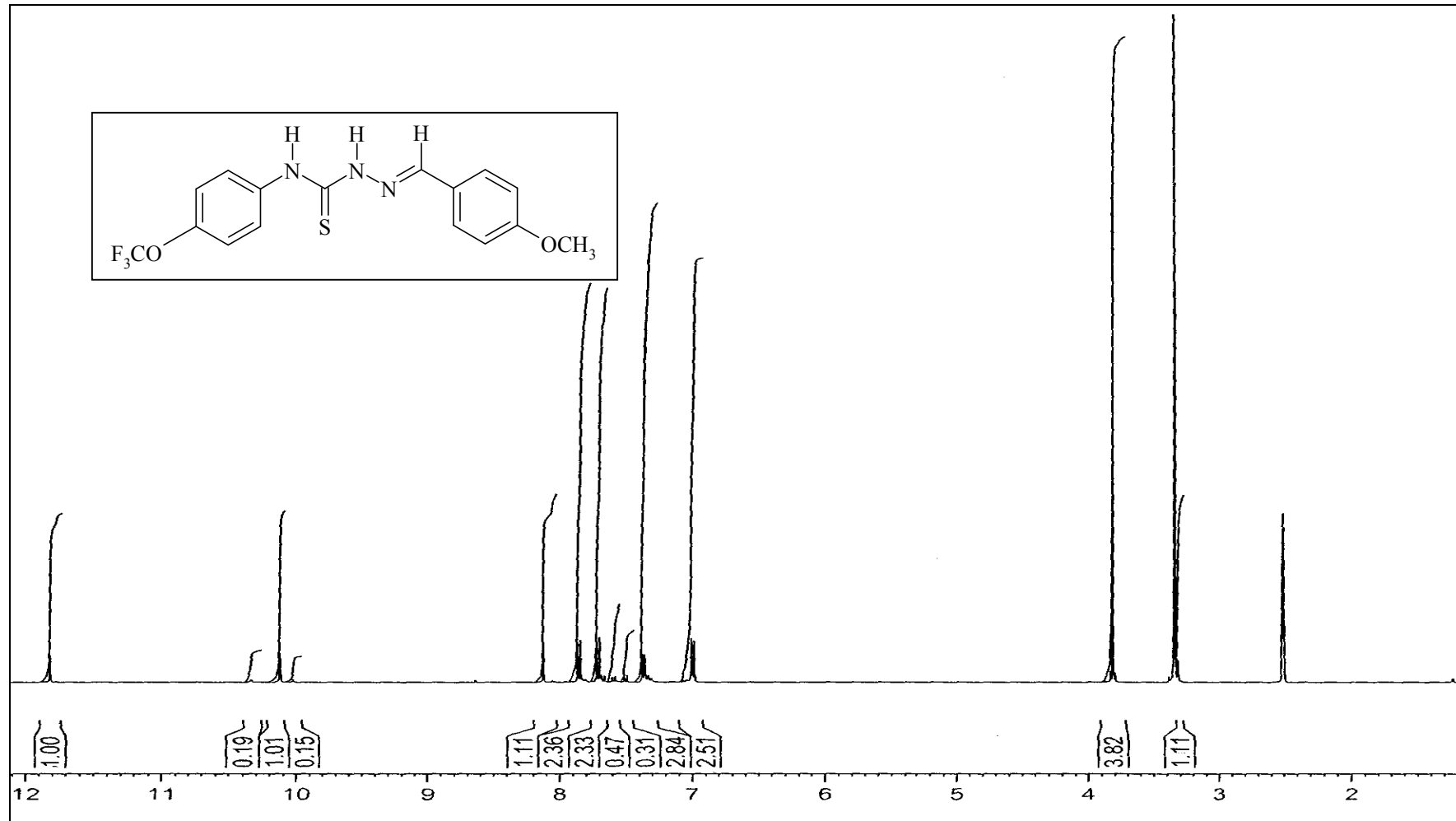
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 345.6 (4.057); 270.1 (1.639).

FTIR (ν_{maks} , (cm⁻¹)): 3343 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3143 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2982, 2831 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1606 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1543 (imin, C=N gerilme bandı); 1508, 1453 ve 1421 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1256 (C-O gerilme bandı); 1195 (aromatik halka düzlemiçi C-H eğilme bandı); 1166 (C-F gerilme bandı); 1024 (N-N gerilme bandı); 829 (tiyoamit, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 3.82 (t, 3H, $J_1 = 7.90$ Hz, $J_2 = 6.90$ Hz, OCH₃ protonları); 6.90 (d, 2H, $J = 8.87$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonu); 7.37 (d, 2H, $J = 8.89$ Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonu); 7.71 (d, 2H, $J = 8.97$ Hz, fenil halkasının OCH₃'e göre *meta* protonu); 7.86 (d, 2H, $J = 8.85$ Hz, fenil halkasının OCH₃'e göre *orto* protonu); 8.13 (s, 1H, CH=N); 10.11 (s, 1H, PhNH); 11.81 (s, 1H, CSNH).

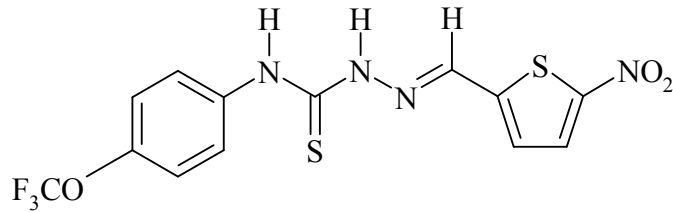
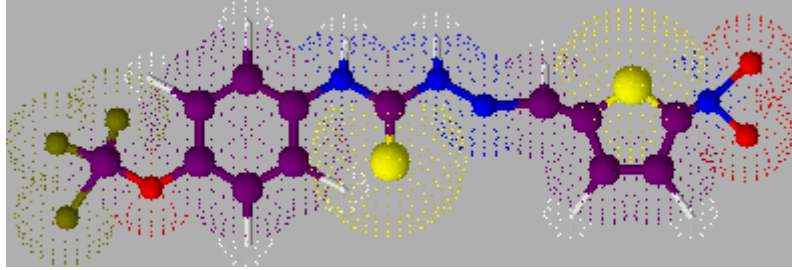


Şekil 20. Bileşik 3h'nin FTIR spektrumu



Şekil 21. Bileşik 3h'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.11. 2-[5-(nitrotiyofen)metiliden]-N-[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit (3i) sentezi:



0.60 mmol (0.15 g) bileşik **(3)** asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. **3.3.3.**'teki yönteme göre 0.54 mmol (0.08 g) 5-nitro-2-tiyofenaldehit asetonitrilde çözülerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzüldü. 0.1 g (verim %43), e.n. 224 °C. Dimetilformamit, dimetilsülfoksitte çözünür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözünmez.

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

Hesaplanan (%): C 40,00; H 2,32; N 14,35; S 16,43

Bulunan (%) : C 40,16; H 2,83; N 13,65; S 17,48

Spektroskopik Analiz Verileri

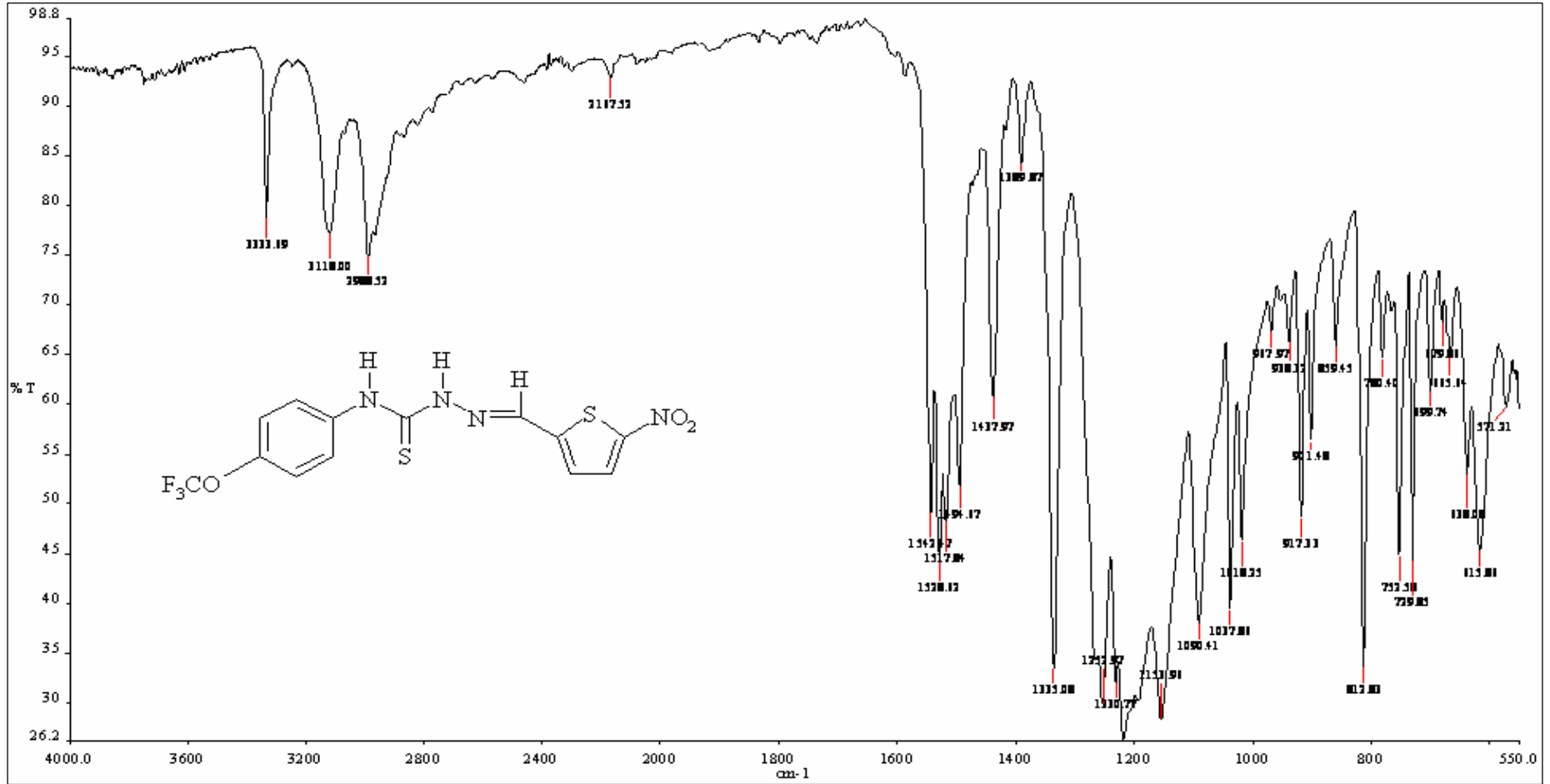
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 399.9 (0.667); 295.9 (0.885); 270.1 (1.475).

FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3333 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3118 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2988 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 1542 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1528 (imin, C=N gerilme bandı); 1517, 1494 ve 1437 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1389 (NO₂ simetrik gerilme bandı); 1335 (NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1252 (C-O gerilme bandı); 1227 (C-F gerilme bandı); 1153

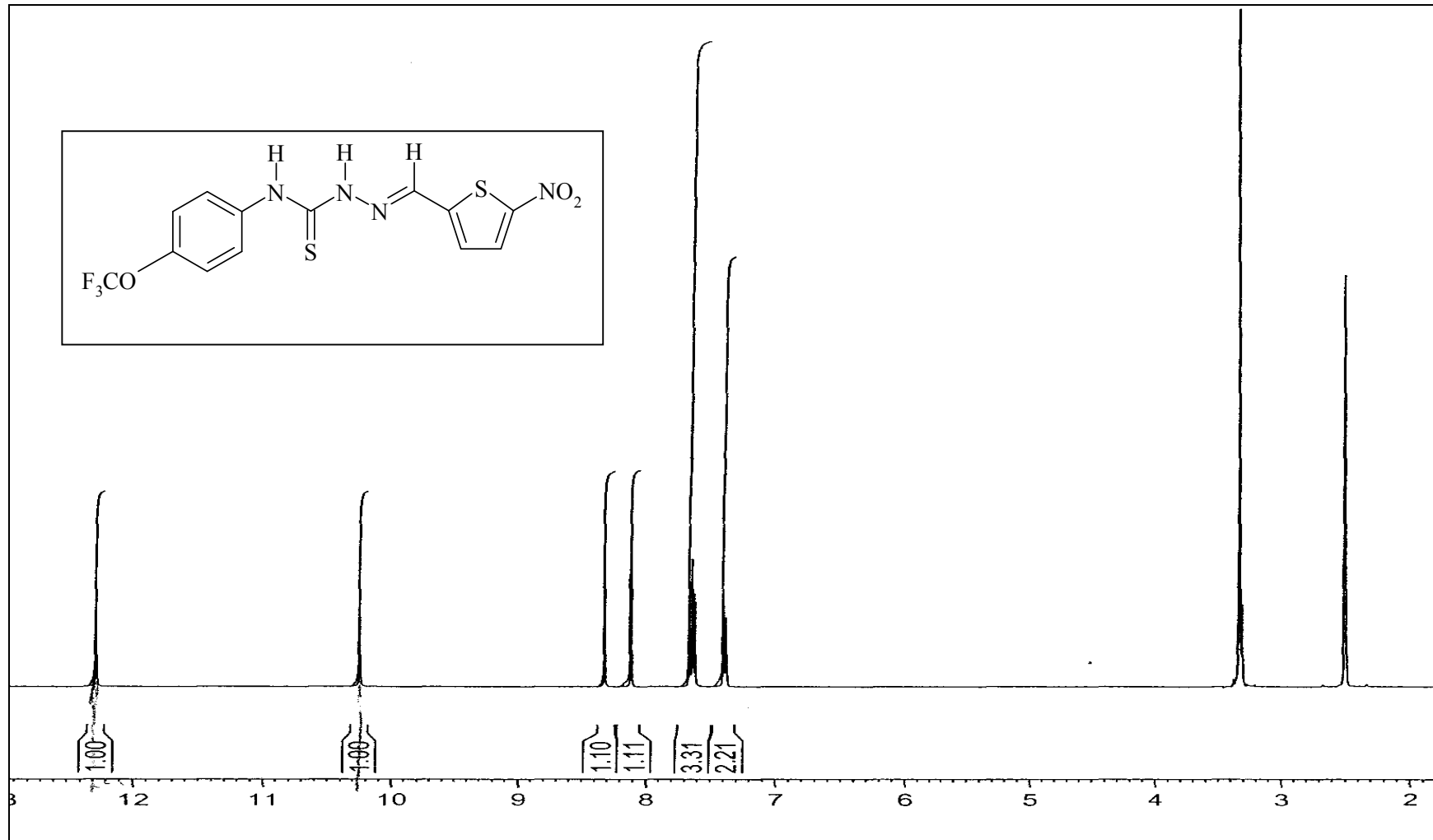
(aromatik halka düzlemiçi C-H eğilme bandı); 812 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 752 (C-S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 7.39 (d, 2H, *J*=8.27 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *orto* protonları); 7.62 (d, 1H, *J*=4.39 Hz, tiyofen halkasının C₄ protonu); 7.65 (d, 2H, *J*= 8.95 Hz, fenil halkasının OCF₃'e göre *meta* protonları); 8.12 (d, 1H, *J*= 4.35 Hz, tiyofen halkasının C₃ protonu); 8.32 (s, 1H, CH=N); 10.25 (s, 1H, CSNH); 12.30 (s, 1H, PhNH).

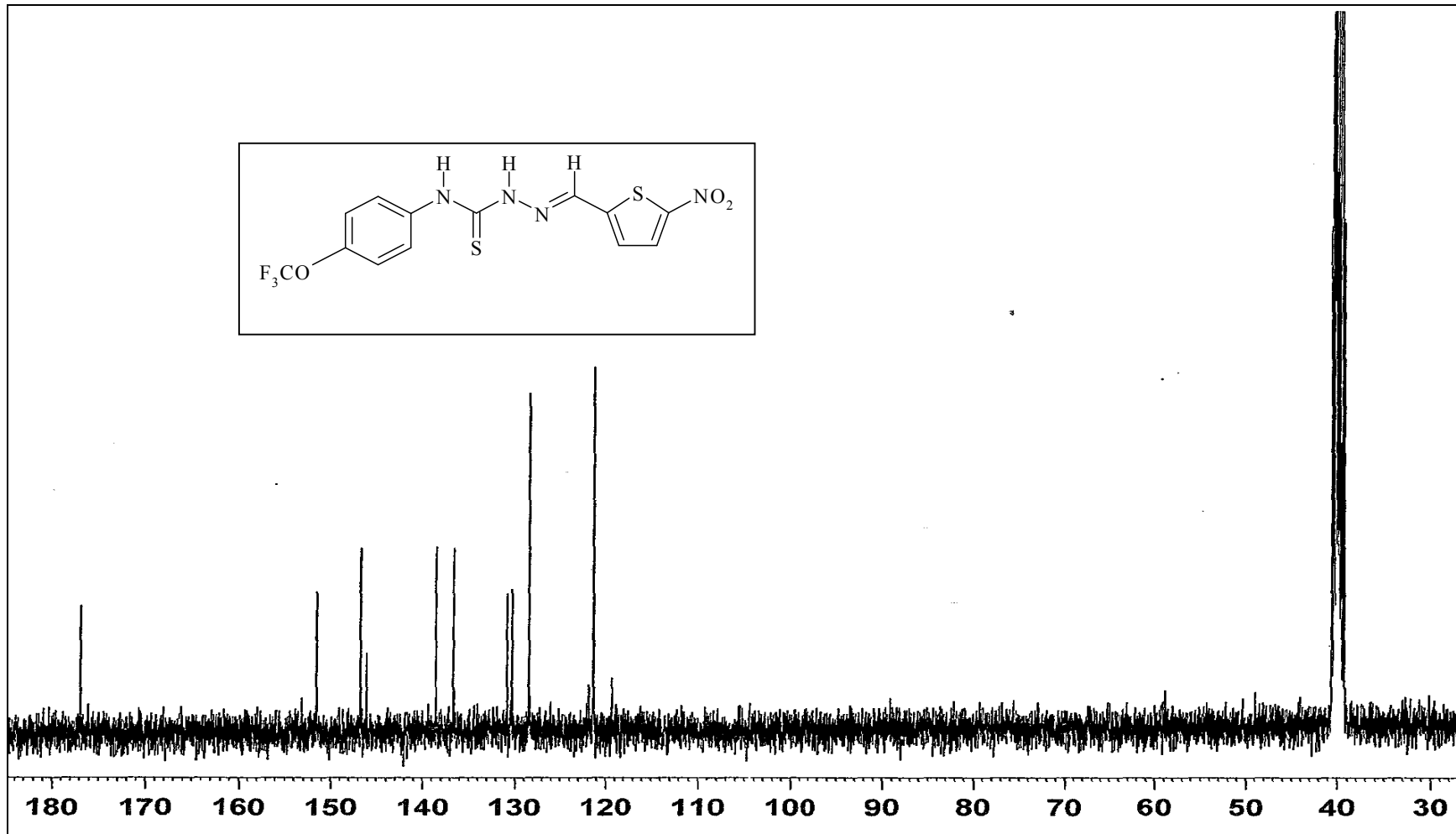
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 176.91 (C=S tiyoamid); 151.55 (OCF₃ grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 146.71 (NO₂ grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 146.09 (ArC, -NH grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu) 138.54 (HC=N imin); 136.64, 130.81, 130.29, 128.42, 121.31, 119.30 (ArC).



Şekil 22. Bileşik 3i'nin FTIR spektrumu

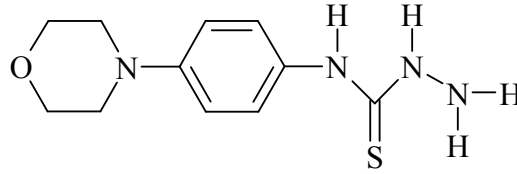
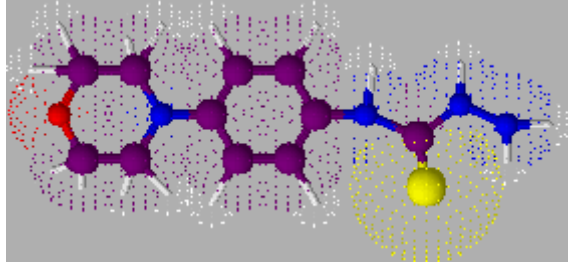


Şekil 23. Bileşik 3i'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 24. Bileşik 3i'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.1.12. *N*-[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (**4**) sentezi:



2,45 mmol (0.54 g) bileşik (**2**) 10 mL kloroformda çözüldü. **3.2.2.**'de verilen yöntemle göre 2,94 mmol (0.15 g) hidrazin monohidrat 10 mL kloroformda çözülerek, izotiyosiyanat çözeltisine eklendi. Oluşan katı süzülerek dietileterle yıkandı. 0,53 g (verim %86) e.n. 210-211 °C. Dimetilsülfoksit ve asetonitrilde (sıcakta) çözünür, etanol, metanol ve kloroformda çözünmez.

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

Hesaplanan (%): C 52,36; H 6,39; N 22,20; S 12,71

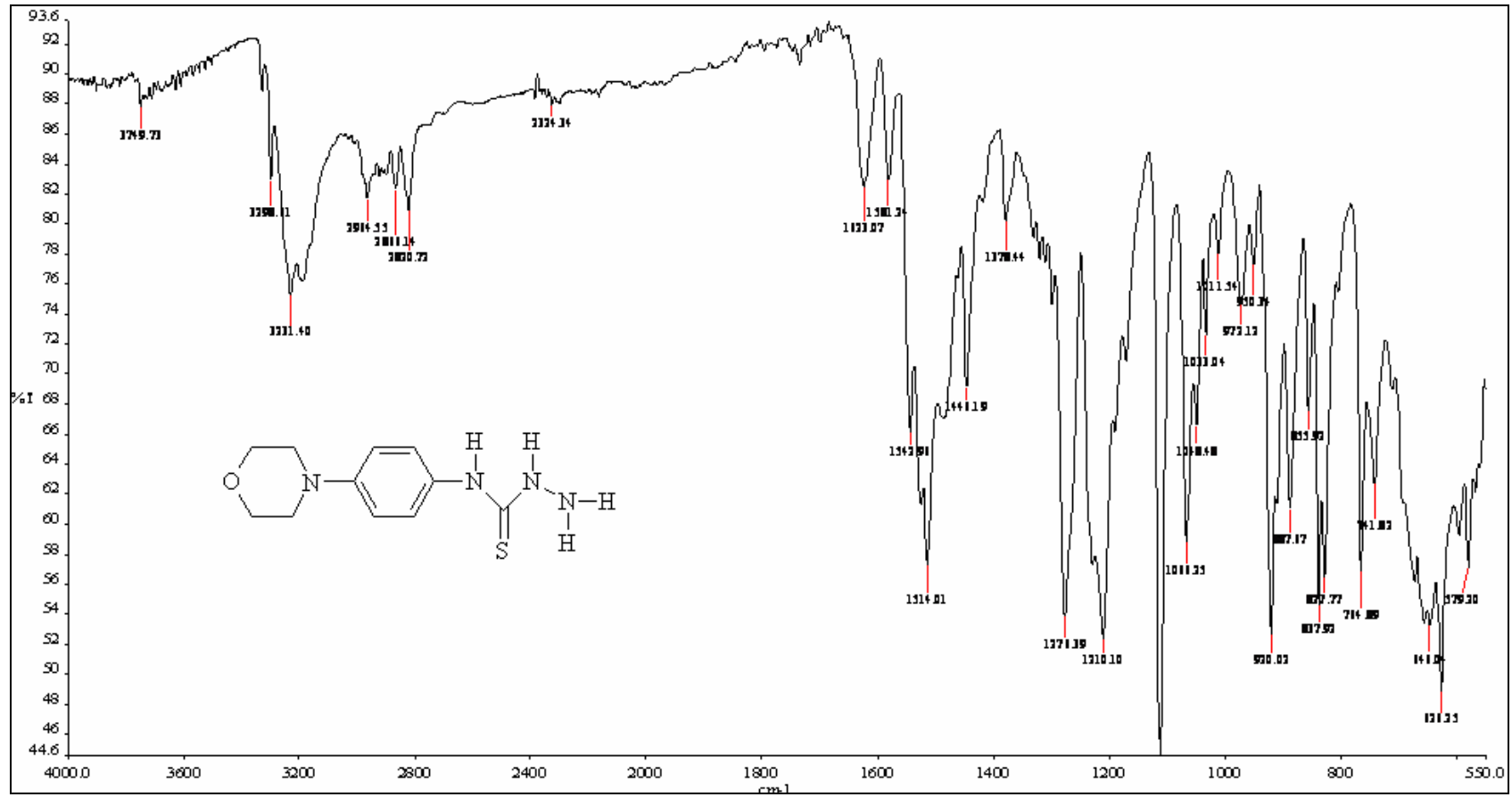
Bulunan (%) : C 51,48; H 6,18; N 20,58; S 12,54

Spektroskopik Analiz Verileri

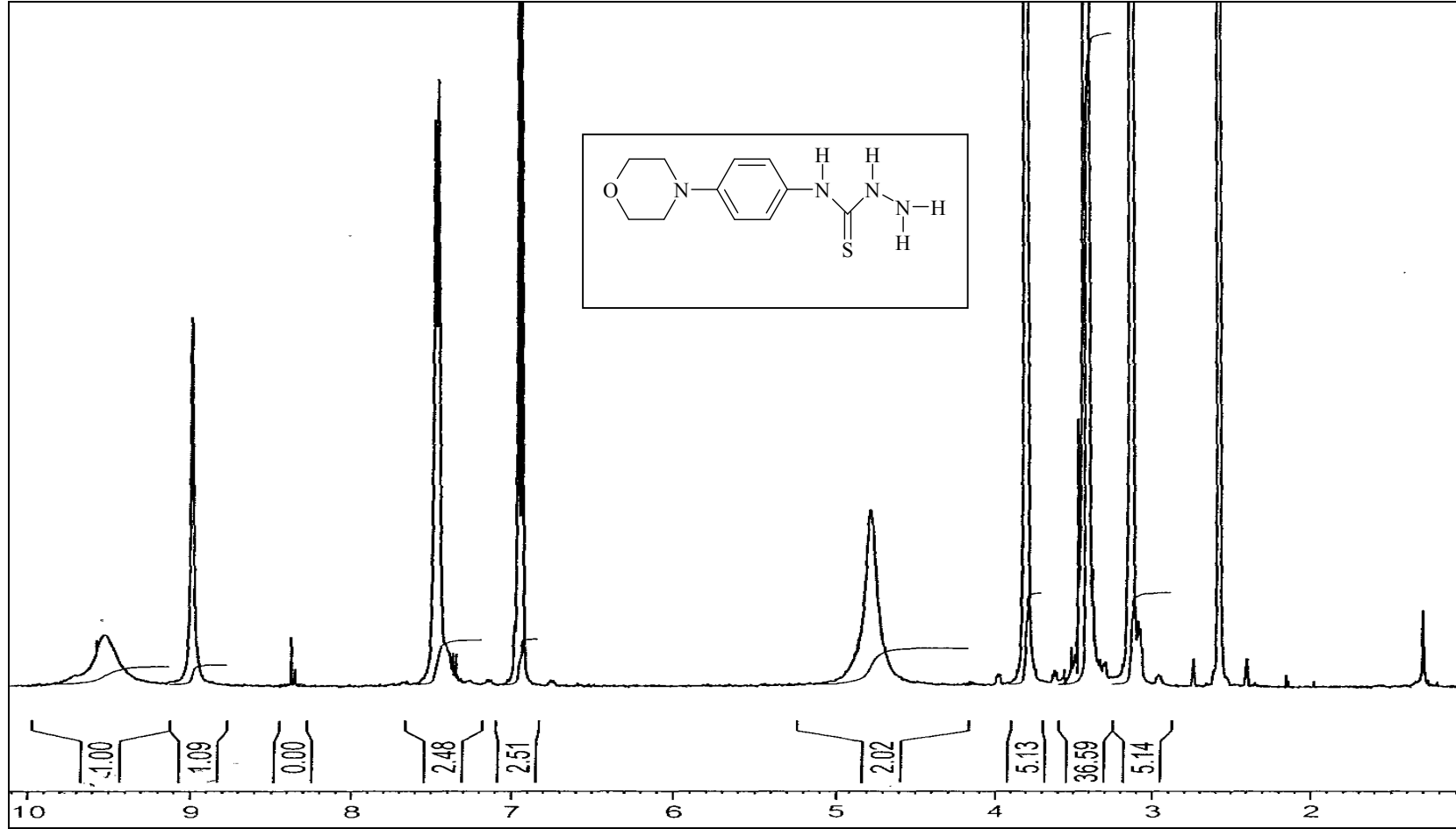
UV (DMF, λ_{maks} (nm) (Abs)): 283.5 (0.863); 269.1 (0.772).

FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3298 (N-H gerilme bandı); 3231 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3198 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2964 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 2964 ve 2820 (alifatik C-H gerilme bandı); 1581 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1514, 1446 ve 1378 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1210 (C-O gerilme bandı); 1066 (C-N gerilme bandı); 837 (tiyoamit, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.55 (çözücü piki); 3.12 (t, 4H, $J_1=4.81$ Hz, $J_2=4.82$ Hz, N'a bağlı CH₂ protonları); 3.40 (çözücüye ait su piki); 3.80 (t, 4H, $J_1=4.66$ Hz, $J_2=4.92$ Hz, O'e bağlı CH₂ protonları); 4.77 (s, 2H, NH₂ protonları); 6.95 (d, 2H, $J=9.03$ Hz, ArH); 7.46 (d, 2H, $J=8.40$ Hz, ArH); 8.99 (s, 1H, PhNH); 9.52 (gs, 1H, CSNH).

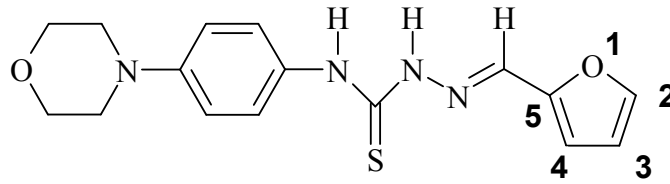
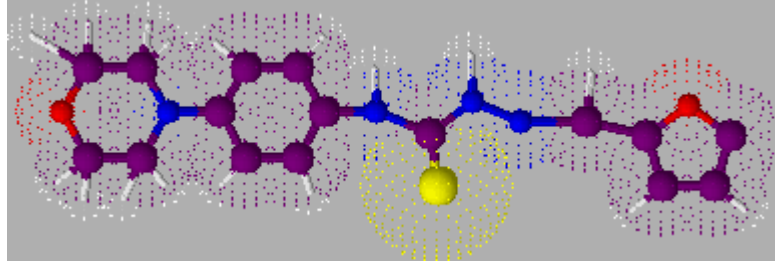


Şekil 25. Bileşik 4'ün FTIR spektrumu



Şekil 26. Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu

4.1.13. 2-(furan-2-ilmetiliden)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamit (4a) sentezi:



0.48 mmol (0.12 g) bileşik (4) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yonteme göre 0.43 mmol (0.04 g) 2-furaldehit asetonitrilde çözümlerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzöldü. 0.02 g (verim %12), e.n. 218-220 °C. Dimetilformamit, dimetilsölfoksitte çözümlür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözümlmez.

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

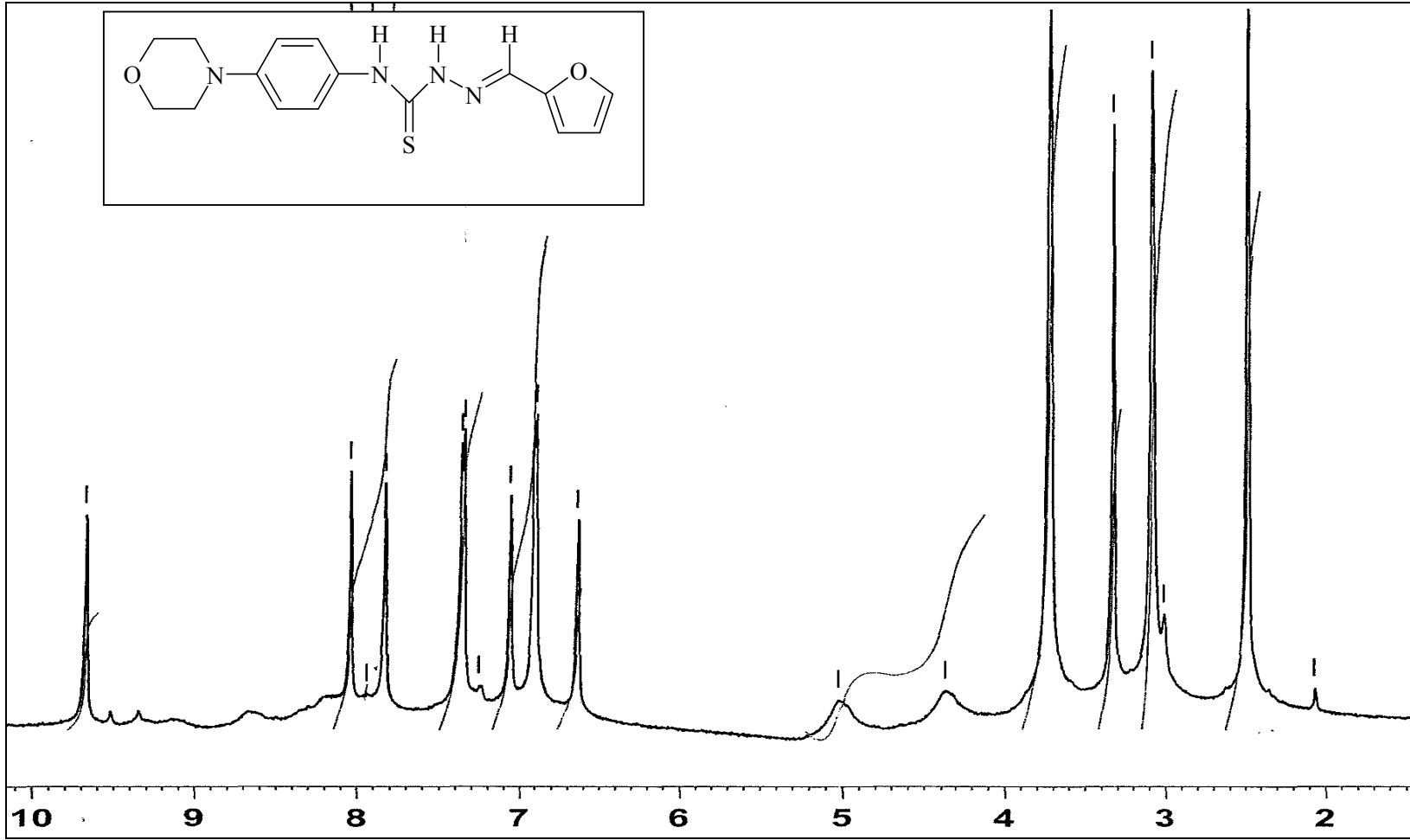
Hesaplanan (%): C 58,16; H 5,49; N 16,96; S 9,70

Bulunan (%) : C 57,79; H 5,47; N 16,31; S 9,58

Spektroskopik Analiz Verileri

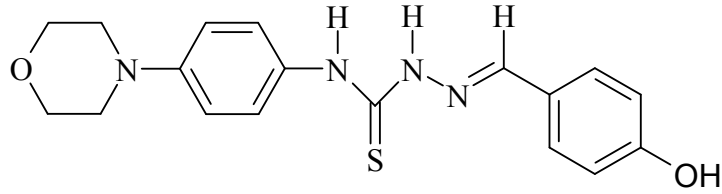
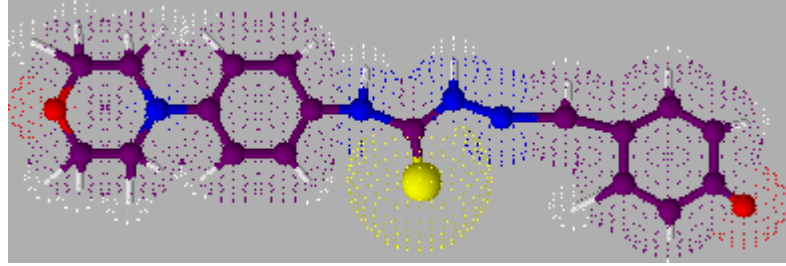
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 331.5 (1.441); 270.5 (0.389).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözümlü piki); 3.10 (gs, 4H, N'a bağılı CH₂ protonları); 3.35 (çözümlüye ait su piki); 3.74 (gs, 4H, O'e bağılı CH₂ protonları); 6.65 (s, 1H, furan halkasının C₃ protonu) 6.91 (d, 2H, *J*=10.0 Hz, ArH); 7.07 (s, 1H, furan halkasının C₄ protonu); 7.37 (d, 2H, *J*=10.0 Hz, ArH); 7.95 (s, 1H, furan halkasının C₂ protonu); 8.05 (s, 1H, CH=N); 9.69 (s, 1H, PhNH); 10.99 (s, 1H, CSNH)



Şekil 27. Bileşik 4a'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.14. 2-(4-hidroksibenziliden)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazinkarbotiyoamid (4b) sentezi:



0.48 mmol (0.12 g) bileşik (4) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yonteme göre 0.43 mmol (0.05 g) 4-hidroksibenzaldehit asetonitrilde çözümlenerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzöldü. 0.08 g (verim %46), e.n. 230-231 °C. Dimetilformamit, dimetilsölfoksitte çözümlenir, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözümlenmez.

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

Hesaplanan (%): C 60,65; H 5,66; N 15,72; S 9,00

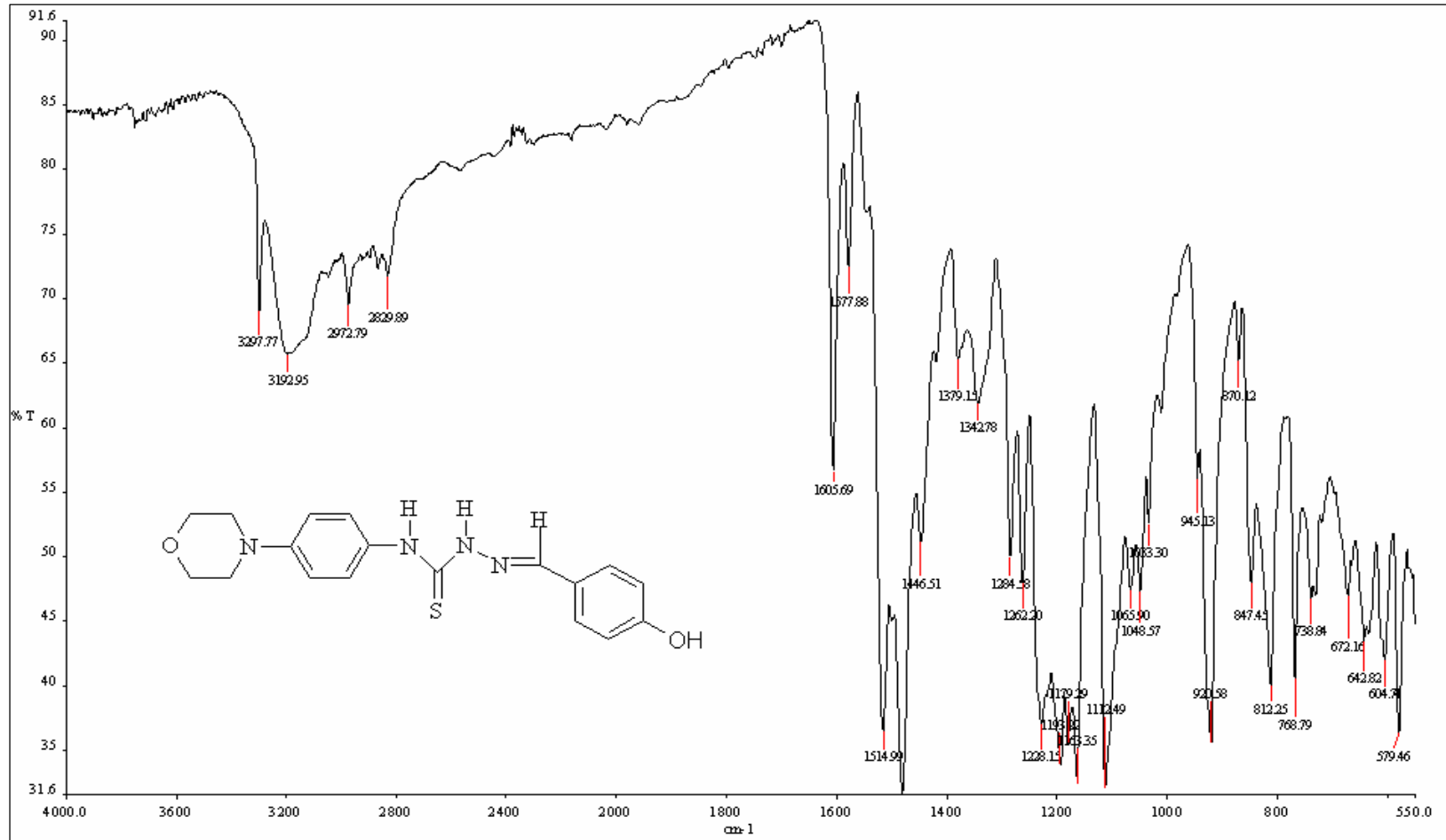
Bulunan (%) : C 59,55; H 5,56; N 15,20; S 9,16

Spektroskopik Analiz Verileri

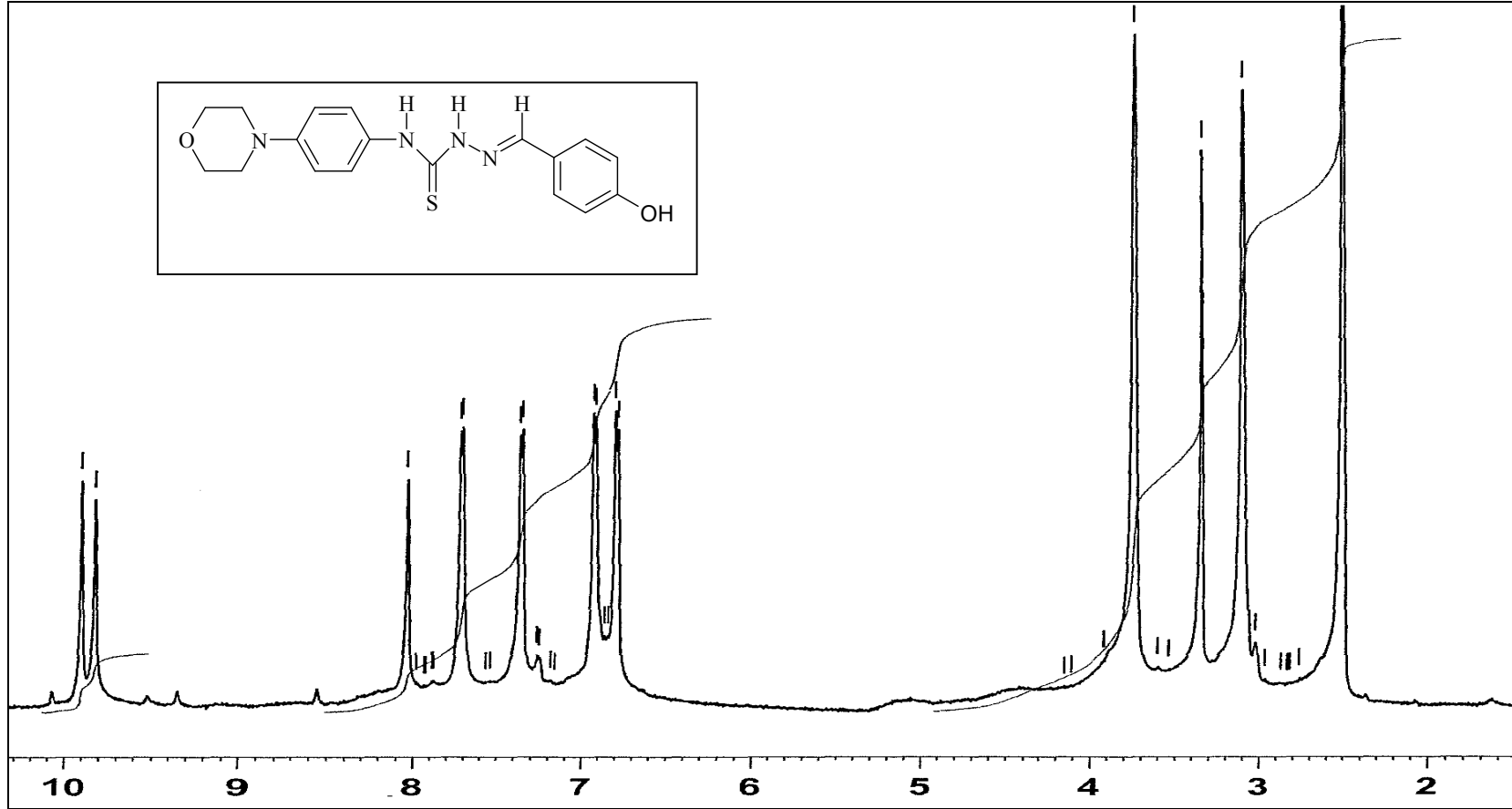
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 328.8 (1.284); 269.8 (0.355).

FTIR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3297 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3192 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2972 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 2829 (alifatik C-H gerilme bandı); 1605 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1577 (imin, C=N gerilme bandı); 1514, 1489 ve 1446 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1112 (C-O gerilme bandı); 1065 (C-N gerilme bandı); 812 (tiyoamid, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.10 (s, 4H, N'a bağlı CH₂ protonları); 3.35 (çözücüye ait su piki); 3.74 (s, 4H, O'e bağlı CH₂ protonları); 6.85 (d, *J*=10.0 2H, fenil halkasının OH'a göre *orto* protonu); 6.92 (d, *J*=10.0 2H, fenil halkasının OH'a göre *meta* protonu); 7.36 (d, *J*=10.0 2H, ArH); 7.71 (d, *J*=10.0 2H, ArH); 8.04 (s, 1H, CH=N); 9.83 (s, 1H, OH); 9.91 (s, 1H, PhNH); 11.54 (s, 1H, CSNH).

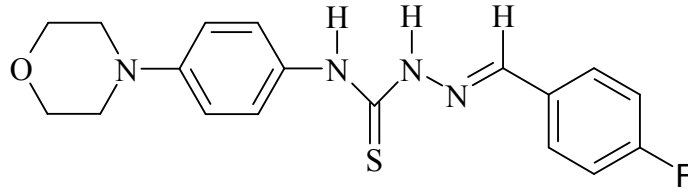
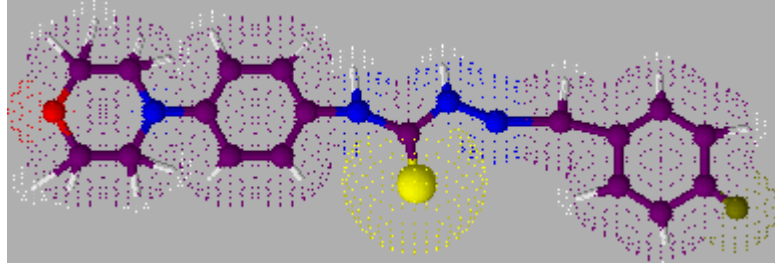


Şekil 28. Bileşik 4b'nin FTIR spektrumu



Şekil 29. Bileşik 4b'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.15. 2-(4-florobenziliden)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamit (4c) sentezi:



0.48 mmol (0.12 g) bileşik (4) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yöntemle göre 0.43 mmol (0.05 g) 4-florobenzaldehit asetonitrilde çözümlenerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzüldü. 0.15 g (verim %88), e.n. 217-219 °C. Dimetilformamit, dimetilsülfoksitte çözünür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözünmez.

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

Hesaplanan (%): C 60,32; H 5,34; N 15,63; S 8,95

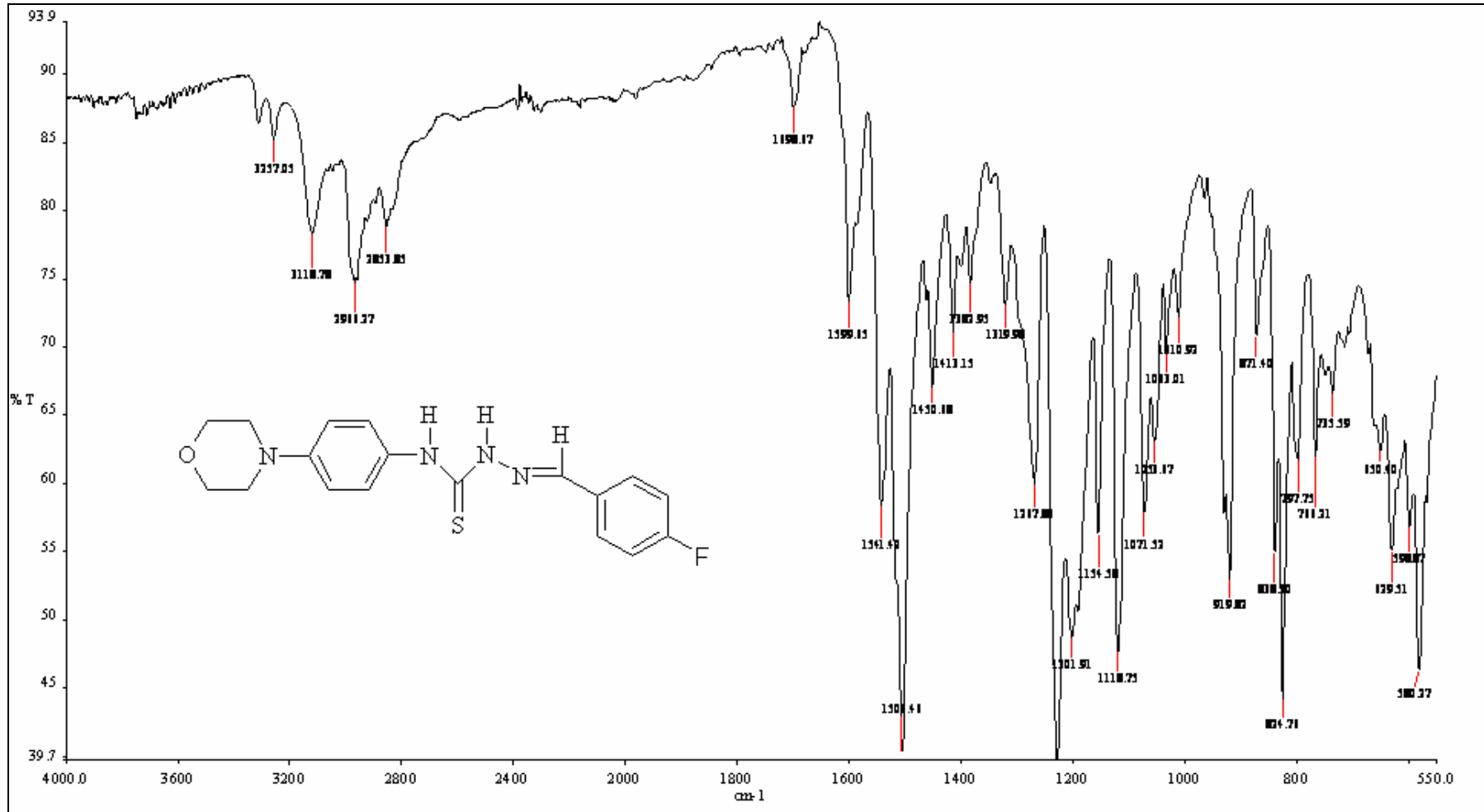
Bulunan (%) : C 59,74; H 0,59; N 14,31; S 9,03

Spektroskopik Analiz Verileri

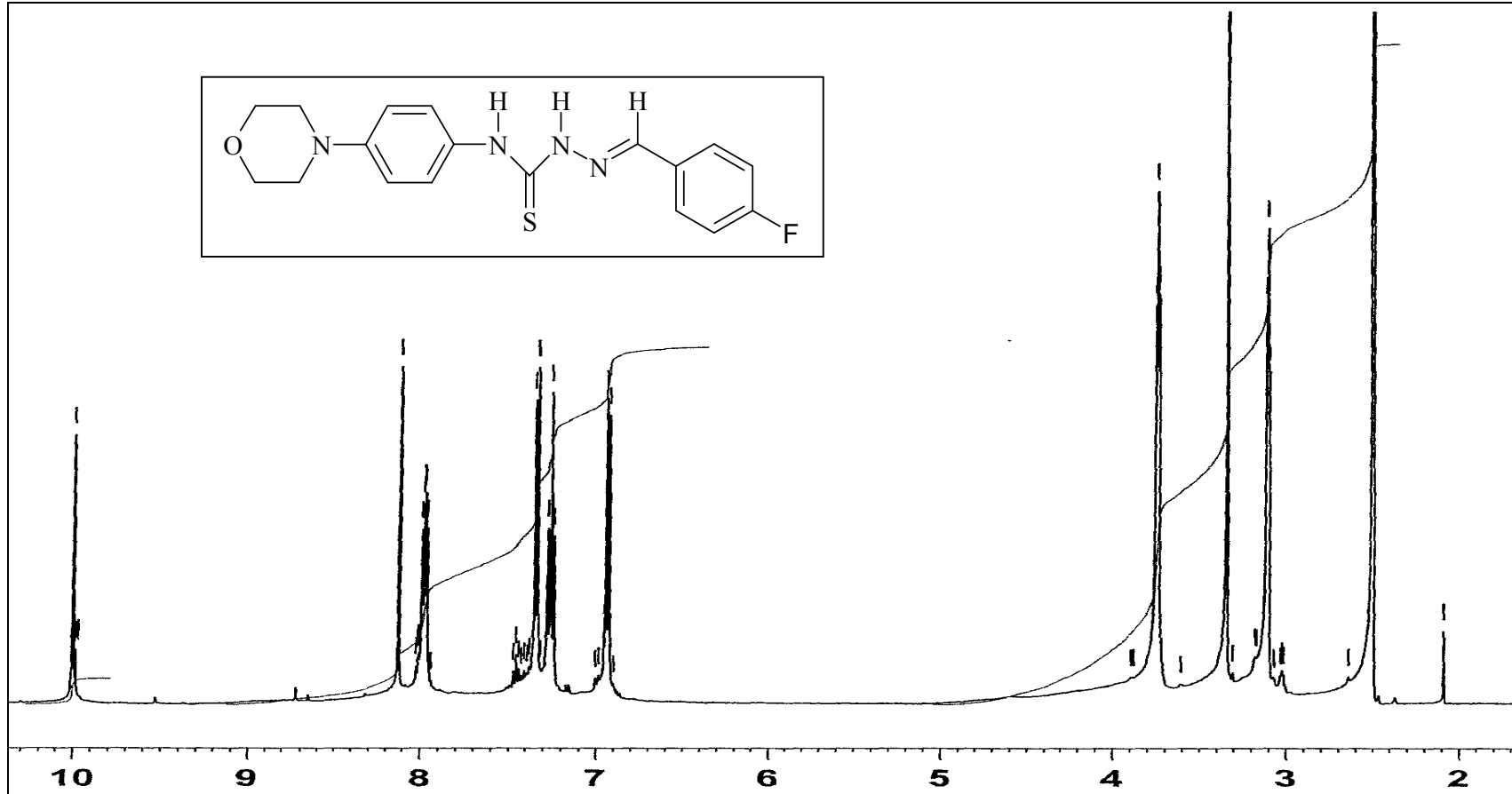
UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 332.5 (0.318); 268.9 (1.113).

FTIR (ν_{maks} , (cm⁻¹)): 3257 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3118 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2966 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 2853 (alifatik C-H gerilme bandı); 1599 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1541 (imin, C=N gerilme bandı); 1504, 1450 ve 1413 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1267 (C-O gerilme bandı); 1230 (C-F gerilme bandı); 1201 (C-N gerilme bandı); 1118 (N-N gerilme bandı); 824 (tiyoamit, C=S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.10 (t, $J=5.0$, 4H, N'a bağlı CH₂ protonları); 3.35 (çözücüye ait su piki); 3.74 (t, $J=5.0$, 4H, O'e bağlı CH₂ protonları); 6.94 (d, $J=10.0$ 2H, ArH); 7.27 (t, $J_1=5.0$, $J_2=10.0$ 2H, fenil halkasının F'a göre *meta* protonu); 7.35 (d, $J=10.0$ 2H, ArH); 7.99 (dd, $J=10.0$ 2H, fenil halkasının F'a göre *orto* protonu); 8.13 (s, 1H, CH=N); 10.01 (s, 1H, PhNH); 11.52 (s, 1H, CSNH).

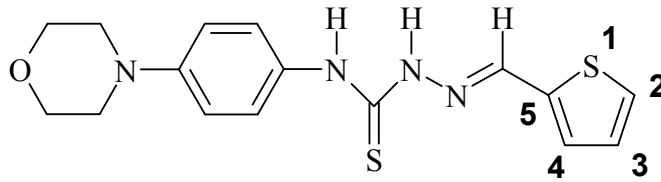
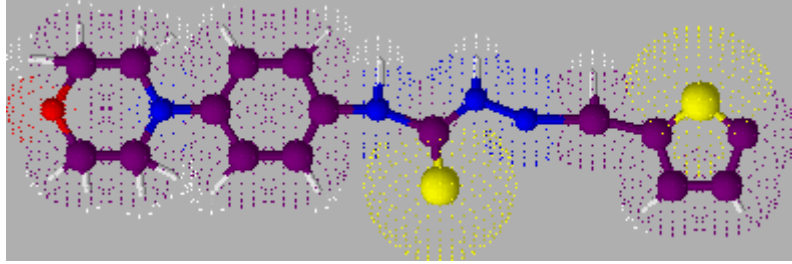


Şekil 30. Bileşik 4c'nin FTIR spektrumu



Şekil 31. Bileşik 4c'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.16. N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-2-(tiyofen-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamit (4d) sentezi:



0.48 mmol (0.12 g) bileşik (4) asetonitril içerisinde ısıtılarak tamamen çözüldü. 3.3.3.'teki yönteme göre 0.43 mmol (0.04 g) 2-tiyofen karboksialdehit asetonitrilde çözümlenerek ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı, oluşan katı süzüldü. 0.11 g (verim %72), e.n. 195-196 °C. Dimetilformamit, dimetilsülfoksitte çözünür, etanol, metanol, etil asetat ve kloroformda çözünmez.

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

Hesaplanan (%): C 55,47; H 5,24; N 16,17; S 18,51

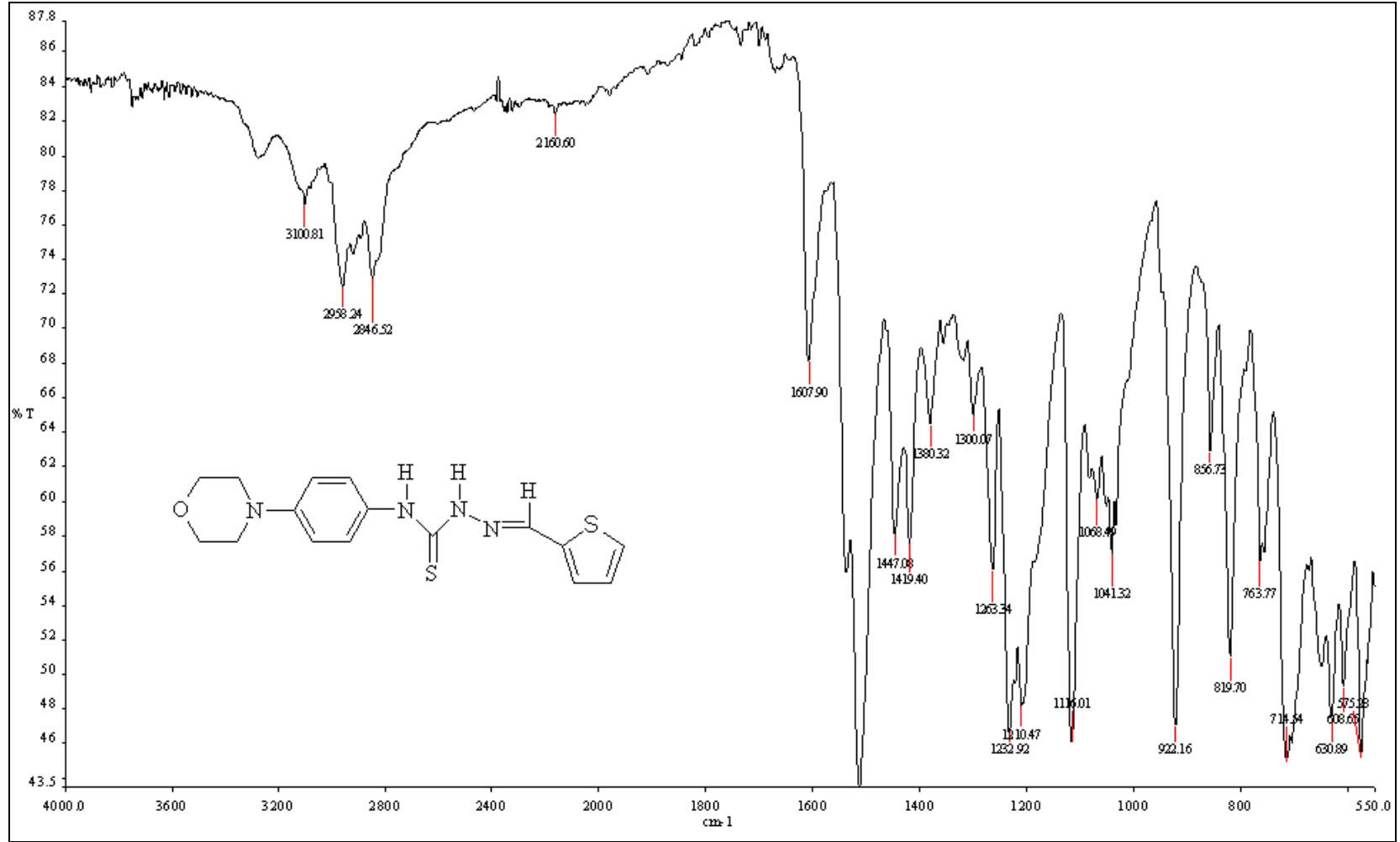
Bulunan (%) : C 55,17; H 4,91; N 16,09; S 18,72

Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMF, λ_{maks} , (nm) (Abs)): 354.8 (0.078); 268.4 (2.104)

FTIR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3220 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3100 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2958 (aromatik halka, C-H gerilme bandı); 2846 (alifatik C-H gerilme bandı); 1607 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1542 (imin, C=N gerilme bandı); 1520, 1447 ve 1419 (aromatik halka C=C gerilme ve N-H eğilme bandı); 1116 (C-O gerilme bandı); 819 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 714 (C-S gerilme bandı)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.35 (çözücüye ait su piki); 3.11 (t, 4H, N'a bağlı CH₂ protonları); 3.75 (t, 4H, O'e bağlı CH₂ protonları); 6.93 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, ArH); 7.14 (dd, 1H, *J*₁=3.6 Hz, *J*₂=3.6 Hz, tiyofen halkasının C₃ protonu); 7.36 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, ArH); 7.52 (d, 1H, *J*=3.2 Hz tiyofen halkasının C₄ protonu); 7.69 (d, 1H, *J*=4.8 Hz tiyofen halkasının C₂ protonu); 8.32 (s, 1H, CH=N); 9.70 (s, 1H PhNH); 11.75 (s, 1H, CSNH).



Şekil 32. Bileşik 4d'nin FTIR spektrumu

4.2. Antibakteriyal Aktivite Bulguları

Bakteriler taksonomik olarak sınıflandırılırken "Prokaryot" sınıfına dâhil edilirler. Prokaryot sınıfındaki canlıların vücutları yalnızca bir hücreden oluşur ve vücutlarını oluşturan hücrede organel (mitokondri, ribozom, endoplazmik retikulum vs.) bulunmaz ve ayrıca sahip oldukları DNA'nın muhafaza edildiği bir çekirdekleri de yoktur.

Gram boyası ile mor renkte boyanan, hücre duvarı kalın bakterilere gram-pozitif bakteri ismi verilir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarının kalın olmasının nedeni hücre duvarının %50 ila %99'unun peptidoglikan maddesinden oluşmasıdır. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteri grubu arasındaki fark hücre duvarı yapısındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Bu farklılık sonucunda bakteri hücreleri, gram boyama tekniği adı verilen bir teknikle boyandıklarında pembe (gram-negatif) ya da mor (gram-pozitif) renkte gözlenirler ve buna göre gram-negatif veya gram-pozitif olarak adlandırılırlar. Hücrelerin farklı olma nedenleri ise, gram-pozitif olarak adlandırılan bakterilerin hücre duvarı gram-negatiflere göre çok daha kalındır ve bol miktarda peptidoglikan maddesi içerir. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı ise daha ince ve komplekstir. Farklı katmanlardan oluşur ve çok az peptidoglikan içerir. En dışta lipopolisakkarit ve proteinden oluşan bir dış zar vardır.

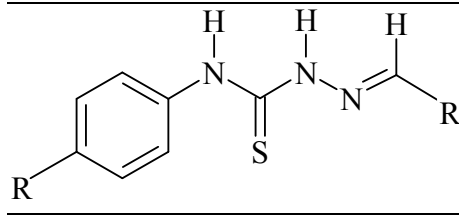
Bakteriler çok geniş bir yaşama alanına sahiptirler. Antartikada 0°C'deki buzulların içerisinde yaşadıkları gibi, Gayzer adı verilen ve 100 °C sıcaklıktaki kaynar su püskürten kuyularda bile yaşarlar. Bu kadar düşük soğuklukta ve bu kadar yüksek sıcaklıkta yaşamlarını devam ettirebilmeleri, vücutlarındaki koruyucu kalkan enzimleri ile başarılır.

Bir bakteri antibiyotiği algıladığında direnç genlerini hareke geçirerek bir tür protein üretir. Bu protein antibiyotiğe karşı bakteriyi korur. Bakteri bununla da kalmaz ve antibiyotiğe direnç geninin bir kopyasını çıkarıp ortama bırakır. Ortamda serbest dolanan ve direnç genini taşımayan diğer bir bakteri ise kopyalanan bu geni kendi bünyesine alarak kendisini dirençli hale getirmiş olur. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında antibakteriyal ilaç geliştirme çabaları daha da önem kazanmaktadır. Bu

bağlamda yaptığımız çalışmada tiyosemikarbazon türevlerinin antibakteriyal aktivite testleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktivite testlerinde kullanılan çözeltiler, besiyerleri ve mikroorganizma kültürleri **3.3.**'te verilen yönteme göre hazırlanmıştır.

Antibakteriyal aktivite sonuçları **Tablo 2**'de gösterilmektedir. Çalışmada kullanılan 12 farklı tiyosemikarbazon türevleri arasında *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus* bakteri türleri üzerine en fazla antibakteriyal etkiyi **3f** ve **3h** kodlu bileşiklerin göstermiş olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2. Tiyosemikarbazon türevlerinin yapısı ve *in vitro* antibakteriyal aktivite sonuçları*



Kod	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Gram (-)	Gram (-)	Gram (+)	Gram (+)
	ATCC:25322	ATCC:27853	ATCC:29212	ATCC:25923
4	250	250	250	31.25
3a	250	250	-	31.25
3b	1000	500	-	-
3c	500	500	1000	1000
3d	250	500	0.5	125
3e	125	125	250	31.25
3f	250	31.25	0.5	0.5
3g	500	-	0.5	500
3h	250	31.25	0.5	31.25
3i	125	500	0.5	250
4b	250	500	0.5	125
4c	250	31.25	250	31.25
4d	250	250	0.5	0.5
Ampisilin	0.5	250	0.5	0.5

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

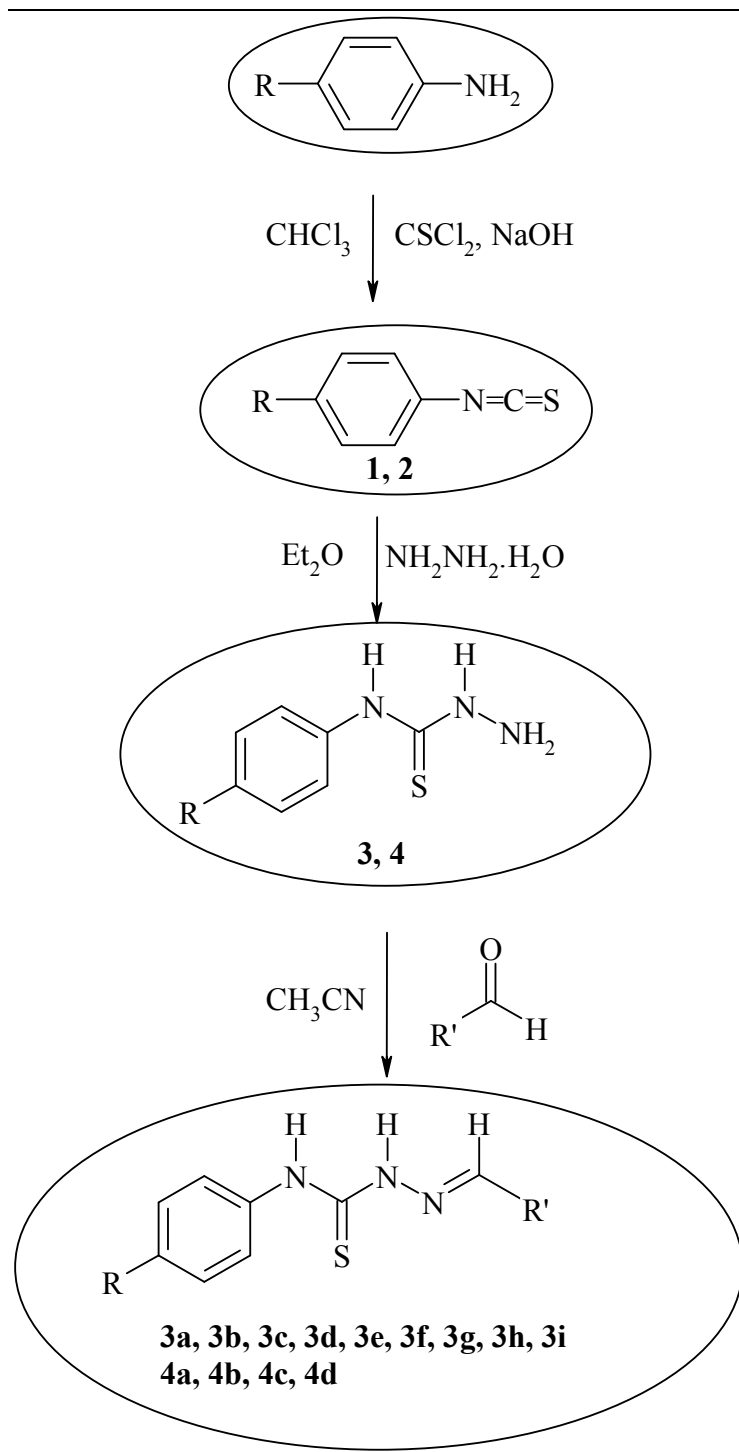
BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde medikal alanda kullanılmakta olan tiyosemikarbazon türevi bileşikler başta antikanser olmak üzere sahip oldukları çeşitli biyolojik aktiviteler sebebiyle pek çok araştırmacı tarafından yoğun olarak çalışılmaktadır. Çalışma kapsamında sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin antibakteriyal aktiviteleri üzerinde durulmuştur.

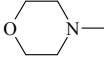
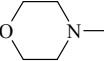






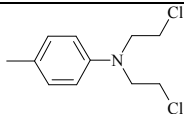


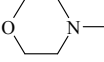

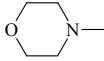

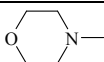

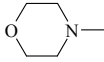

5.1. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi

Bu çalışmada sentezlenen tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevleri, **3.2.**'de verilen yöntemlere göre elde edilmiştir ve sentez şeması **Şema 1**'de verilmiştir. Çalışma iki farklı çıkış maddesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk çıkış maddesi olan 4-morfoanilin tiyofosgenle muamele edilerek 4-(4-izotiyosiyanatofenil)morfoline (**2**) dönüştürüldü ve bu bileşik hidrazin monohidratla muamele edilerek tiyosemikarbazit türevine (**4**) dönüştürüldü. Elde edilen süstitüe tiyosemikarbazit, aromatik ve heterosiklik aldehitlerle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevi bileşikler (**4a-4d**) elde edilmiştir. İkinci çıkış maddesi olarak, ticari yoldan temin edilen 4-triflorometoksifenil izotiyosiyanat türevi (**1**) kullanılmış olup, aynı şekilde hidrazin monohidratla muamele edilerek tiyosemikarbazit türevine (**3**) dönüştürüldü ve yine heterosiklik ve aromatik aldehitlerle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevleri (**3a-3i**) sentezlenmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen 2 adet tiyosemikarbazit ve 13 adet tiyosemikarbazon türevlerinin tamamı orijinal olup moleküler yapıları ve kimyasal isimleri ile birlikte kimyasal ve fiziksel özellikleri **Tablo 4**, **Tablo 5** ve **Tablo 6**'da verilmiştir.



Şema 1. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Genel Sentez Şeması

Tablo 3. Sentezlenen Tiyosemikarbazon Türevlerinin Fonksiyonel Grupları

Bileşik	R	R ¹
1	OCF ₃	-
2		-
3	OCF ₃	-
4		-
3a	OCF ₃	
3b	OCF ₃	
3c	OCF ₃	
3d	OCF ₃	
3e	OCF ₃	
3f	OCF ₃	
3g	OCF ₃	
3h	OCF ₃	
3i	OCF ₃	
4a		
4b		
4c		
4d		

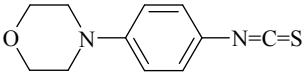
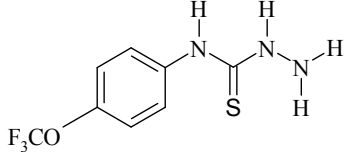
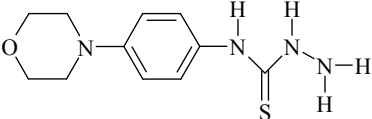
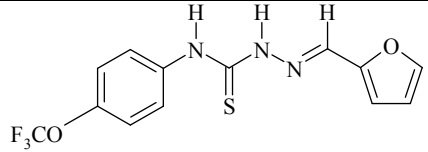
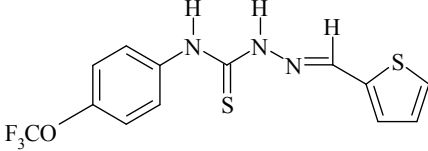
Tablo 4. Sentezlenen Maddelerin Bazı Fiziksel Özellikleri

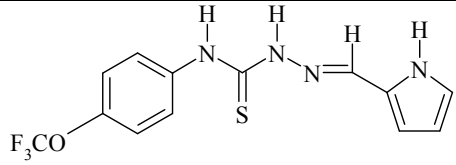
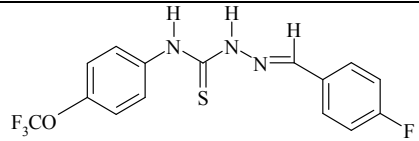
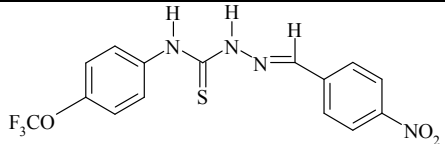
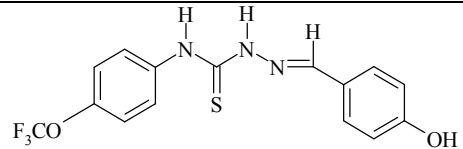
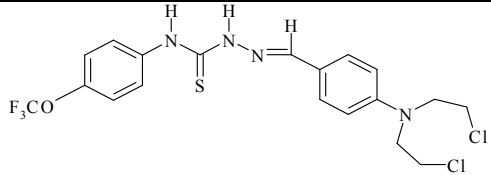
Kod	Erime noktası (°C)	Verim	Renk
2	62-64	%44	Gri
3	201	%93	Beyaz
4	210-211	%86	Bej rengi
3a	138-140	%89	Kahverengi
3b	180-182	%86	Kahverengi
3c	165-166	%42	Siyah
3d	172-173	%85	Kahverengi
3e	227-228	%42	Sarı
3f	192-194	%89	Sarı
3g	91-92	%69	Kahverengi
3h	165-166	%49	Bej rengi
3i	224	%43	Sarı
4a	218-220	%12	Kahverengi
4b	230-231	%46	Kahverengi
4c	217-219	%88	Gri
4d	195-196	%72	Koyu yeşil

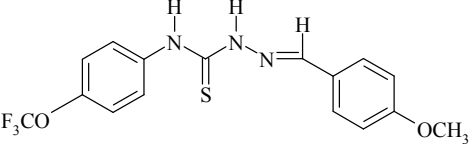
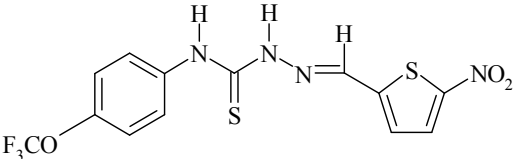
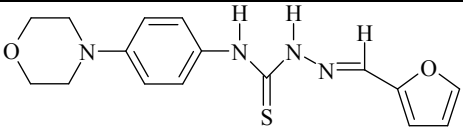
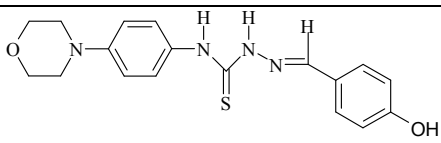
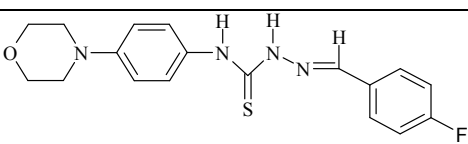
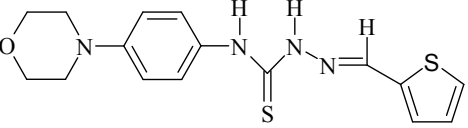
Tablo 5. Sentezlenen Maddelerin Kapalı Formülleri ve Elemental Analiz Sonuçları

Kod	Kapalı formül	Elemental Analiz % Bulunan (% Hesaplanan)			
		C	H	N	S
4	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ OS	51,48 (52,36)	6,18 (6,39)	20,58 (22,20)	12,54 (12,71)
3a	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂ S	46,88 (47,42)	3,40 (3,06)	12,21 (12,76)	9,67 (9,74)
3b	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS ₂	45,25 (45,21)	2,79 (2,92)	11,59 (12,17)	18,81 (18,57)
3c	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS	46,77 (47,56)	3,20 (3,38)	17,21 (17,07)	9,97 (9,77)
3d	C ₁₅ H ₁₁ F ₄ N ₃ OS	49,93 (50,42)	3,82 (3,10)	11,37 (11,76)	9,13 (8,97)
3e	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₃ S	46,65 (46,88)	3,33 (2,88)	14,18 (14,58)	8,15 (8,34)
3f	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂ S	50,07 (50,70)	3,85 (3,40)	11,03 (11,83)	8,74 (9,02)
3g	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ F ₃ N ₄ OS	47,38 (47,61)	4,37 (4,00)	10,64 (11,69)	7,04 (6,69)
3h	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	52,06 (52,03)	4,25 (3,82)	11,74 (11,38)	9,80 (8,68)
3i	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂	40,16 (40,00)	2,83 (2,32)	13,65 (14,35)	17,48 (16,43)
4a	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	57,79 (58,16)	5,47 (5,49)	16,31 (16,96)	9,58 (9,70)
4b	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	59,55 (60,65)	5,56 (5,66)	15,20 (15,72)	9,16 (9,00)
4c	C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ OS	59,74 (60,32)	5,32 (5,34)	14,31 (15,63)	9,03 (8,95)
4d	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS ₂	55,17 (55,47)	4,91 (5,24)	16,09 (16,17)	18,72 (18,51)

Tablo 6. Sentezlenen Maddelerin Molekül Yapısı, Kimyasal Adı ve Literatür Bilgileri

Kod	Molekül Yapısı	Kimyasal Adı	Literatür
2		4-(4-izotiyosiyanatofenil)morfolin	Katalog no: 114-13609
3		<i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit	Orjinal
4		<i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamit	Orjinal
3a		2-(furan-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit	Orjinal
3b		2-(tiyofen-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit	Orjinal

3c		2-(1 <i>H</i> -pirol-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
3d		2-(4-florobenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
3e		2-(4-nitrobenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
3f		2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
3g		2-{4-[bis(2-kloroetil)amino]benziliden}- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal

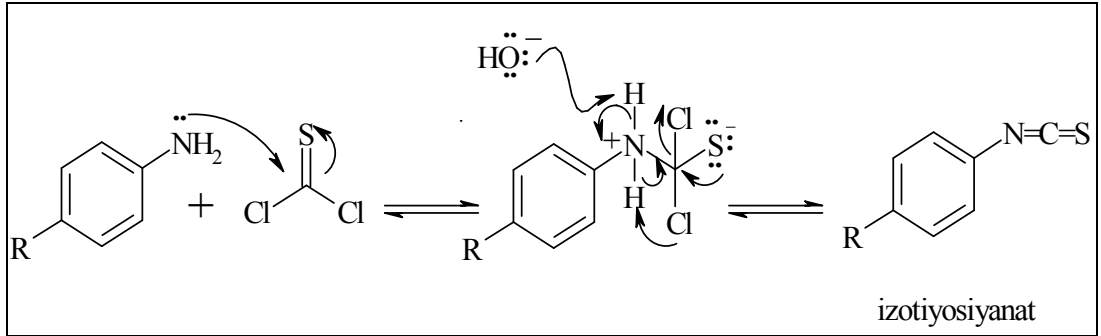
3h		2-(4-metoksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
3i		2-[5-(nitrotiyo fen)metiliden]- <i>N</i> -[4-(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
4a		2-(furan-2-ilmetiliden)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
4b		2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
4c		2-(4-florobenziliden)- <i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]hidrazin karbotiyoamid	Orijinal
4d		<i>N</i> -[4-(morfolin-4-il)fenil]-2-(tiyo fen-2-ilmetiliden)hidrazin karbotiyoamid	Orijinal

5.1.1. Reaksiyon Mekanizması

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak kullanılan iki anahtar bileşikten 4-triflorometoksifenil izotiyosiyanat doğrudan satın alma ile temin edilmiş, 4-morfolinofenil izotiyosiyanat ise literatüre göre sentezlenmiştir (Vermeulen vd. 2003).

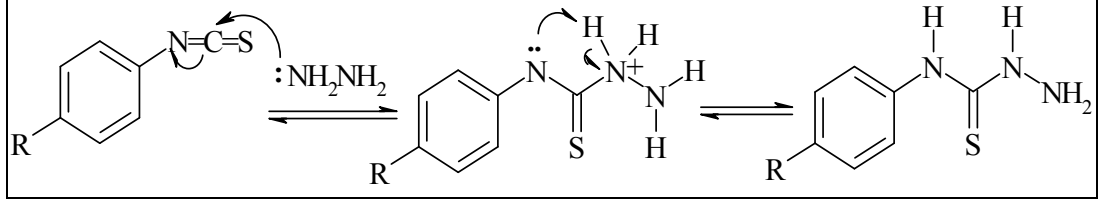
5.1.1.1. 4-sübstitüefenil izotiyosiyanat sentezi için reaksiyon mekanizması

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-morfolinofenil izotiyosiyanat (2), 4-morfolinoanilinden çıkılarak sentezlenmiştir. Reaksiyonun oluşum mekanizması incelendiğinde; bazik ortamda anilin bileşiğinde bulunan azotun üzerindeki ortaklanmamış elektronların tiyofosgendeki tiyokarbonil grubuna saldırısı sonucu, oluşan ara ürünün yapısında bulunan klorlardan birinin amine bağlı hidrojeni koparmasıyla HCl gazı çıkmakta ve izotiyosiyanat türevi oluşmaktadır.



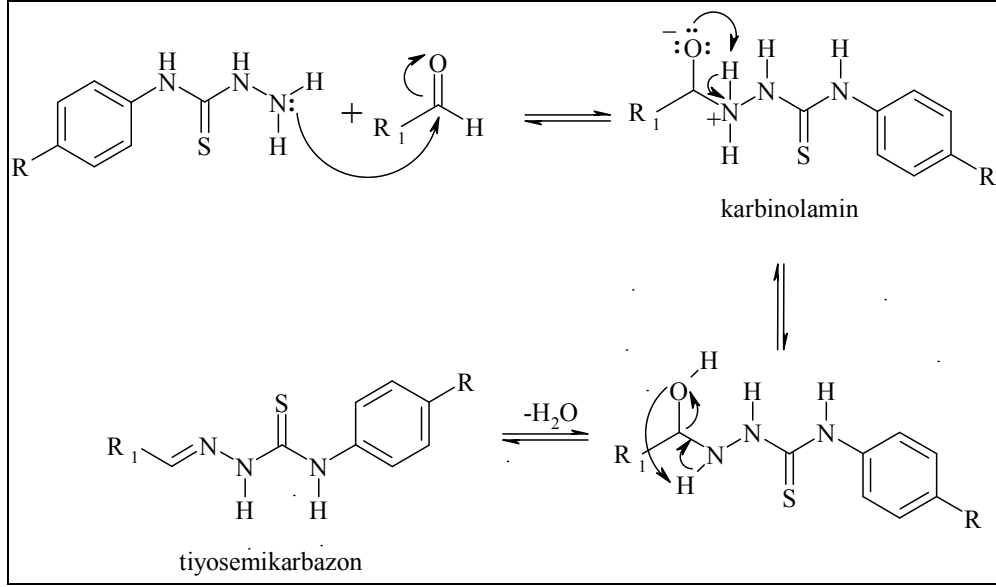
5.1.1.2. 4-sübstitüefenil tiyosemikarbazitlerin sentezi için reaksiyon mekanizması

Sentezlenen ve ticari olarak temin edilen 4-sübstitüefenil izotiyosiyanat türevleri uygun çözücüde çözülerek hidrazin monohidratla muamele edilip tiyosemikarbazit türevi bileşikler elde edilmiştir. Hidrazin nükleofilinin, izotiyosiyanat bünyesindeki karbon atomuna saldırısı sonucu π bağı elektronları kükürt atomuna göre daha elektronegatif olan azot atomu üzerine açılır. Molekülün kendi içerisinde bulunan bir protonunun kayması sonucu yeniden düzenlenmesiyle tiyosemikarbazit türevleri elde edilir.



5.1.1.3. Tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi için reaksiyon mekanizması

Tiyosemikarbazonlara ilişkin reaksiyon yürüyüşü nükleofilik katılma ve eliminasyon reaksiyonu olup, reaksiyon tiyosemikarbazitin hidrazin ucundan nükleofilik saldırı olarak karbonil karbonuna doğru gerçekleşir. Sübstitüe tiyosemikarbazit türevleri, heterosiklik ve aromatik aldehitlerle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevi bileşikler elde edilmiştir. Literatür taramaları referans alındığında; tiyosemikarbazon türevlerinin sentezinin genellikle asidik ortamda gerçekleştiği görülmektedir. Fakat reaksiyonun asitsiz ortamda da yürüdüğü bilinmektedir. Bu çalışmada tiyosemikarbazon türevlerinin sentez reaksiyonları asit ortamı kullanılmadan gerçekleştirilmiş ve reaksiyon verimlerinin %12-89 arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Aşağıda verilen reaksiyon mekanizmasına bakıldığında; tiyosemikarbazitin amino ucundaki azot atomunun, aldehitin karbonil karbonuna saldırdığı görülmektedir. Bunun nedeni; amino ucundaki azot atomunun, tiyoamit grubundaki azot atomundan daha nükleofilik karakterde olmasıdır. Nükleofilik saldırı sonrası, reaksiyon ortamında kararsız ara ürün olan karbinolamin oluşmakta ve yapının kendi içerisindeki proton transferi sonucu düzenlenerek su açığa çıkmasıyla tiyosemikarbazon türevleri oluşmaktadır.



5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin UV bölgedeki elektronik spektrumları, DMF içerisinde çözülerek 190-1100 nm aralığında tarama yapılması sonucu kaydedildi. UV spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazon türevlerinin 331.5-399.9 ve 268.4-270.5 nm'de iki adsorbsiyon bandı gözlenmiştir. Bu bantlardan 268.4-270.5 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 $\pi-\pi^*$ geçişinden ve azometin grubundaki azot atomunun ortaklanmamış elektronlarından kaynaklanan $n-\pi^*$ geçişlerinin üst üste binmesi sonucu görülen banttir.

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin IR spektrumları doğrudan katı numune üzerinden alınmış ve elde edilen değerler **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tiyosemikarbazon türevlerinin IR spektrumları incelendiğinde 3000-3300 cm^{-1} bölgesinde bulunan bantlar yapıda bulunan PhNH ve CSNH'dan kaynaklanmaktadır.

2500-2600 cm^{-1} civarında herhangi bir bant görülmemesi S-H grubunun yokluğuna dolayısıyla yapının tiyon formunda olduğuna işaret etmektedir. Tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin literatürlerde genellikle 730-910 cm^{-1} civarında şiddetli bir tiyon grubu bandı gösterdiği belirtilmektedir. Bu değerler sentezlediğimiz maddelerin 837-722 cm^{-1} civarında görülen IR ($\nu\text{C}=\text{S}$) değerleriyle uyum göstermektedir (Zhang vd. 2008; Venkatraman vd. 2009; Joseph vd. 2004; Tenchiu vd. 2009; Keiko vd. 2002).

Tiyosemikarbazon yapısının olduğuğuna diğer bir kanıt IR spektrumlarında bulunan 1508-1577 cm^{-1} civarında görülen azometin ($\text{C}=\text{N}$) grubuna ait gerilme bantlarıdır (Jian-Ping vd. 2006; Bharti vd. 2002; Kshirsagar vd. 2009). Ayrıca sentezlenen maddelerin IR spektrumlarında aldehitlerin $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait olan bantların görülmemesi yapının oluşumunu desteklemektedir.

Tablo 7. Tiyosemikarbazonların FTIR verileri

Bileşik	PhNH, N-H gerilme bandı	CSNH, N-H gerilme bandı	Aromatik halka, C-H gerilme bandı	Tiyoamit, C-N gerilme bandı	İmin, C=N gerilme bandı	Aromatik halka, C=C gerilme ve N-H eğilme bandı	Tiyoamit, C=S gerilme bandı
3a	3295	3134	2974	1539	1508	1414, 1379	750
3b	3379	3134	2979, 2917	1541	1521	1507,1414	749
3c	3299	3146	2993	1611	1555	1535, 1508, 1414	722
3d	3291	3152	2992	1600	1559	1504, 1413	830
3e	3345	3133	2982	1579	1539	1512	749
3f	3305	3290	2980	1604	1541	1497, 1415	831
3g	3310	3143	2982	1596	1544	1508, 1428, 1397	815
3h	3343	3143	2982, 2831	1606	1543	1508, 1453, 1421	829
3i	3333	3118	2988	1542	1528	1517, 1494, 1437	812
4b	3297	3192	2972	1605	1577	1514, 1489, 1446	812
4c	3257	3118	2966	1599	1541	1504, 1450, 1413	824
4d	3220	3100	2958	1607	1542	1520, 1447, 1419	819

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin ¹H NMR spektrumları 400 MHz ve 500 MHz ayırma gücüne sahip cihazlarla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak kaydedilmiş ve elde edilen veriler bulgular bölümünde verilmiştir. Tiyosemikarbazon sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan tiyosemikarbazit türevleri de orijinal olduklarından ¹H NMR spektrumları alınmıştır. Elde edilen ¹H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi **Tablo 8**'de verilmiştir

Hedeflenen tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin oluşumu ¹H NMR spektrumları ile desteklenmiştir. Analiz sonuçlarına göre ve literatür verileri ışığında; tiyosemikarbazit türevlerinde bulunan ve geniş singlet olarak görülen yaklaşık 4.77 ppm'deki -NH₂ protonlarına ait pikin sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinde gözlenmemesi reaksiyonun gerçekleştiğinin kanıtıdır. Ayrıca 7.96-8.37 ppm aralığında singlet olarak rezonans olan azometin (HC=N) karbonuna bağlı protonun varlığı da hedeflenen tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin oluşumunu desteklemektedir.

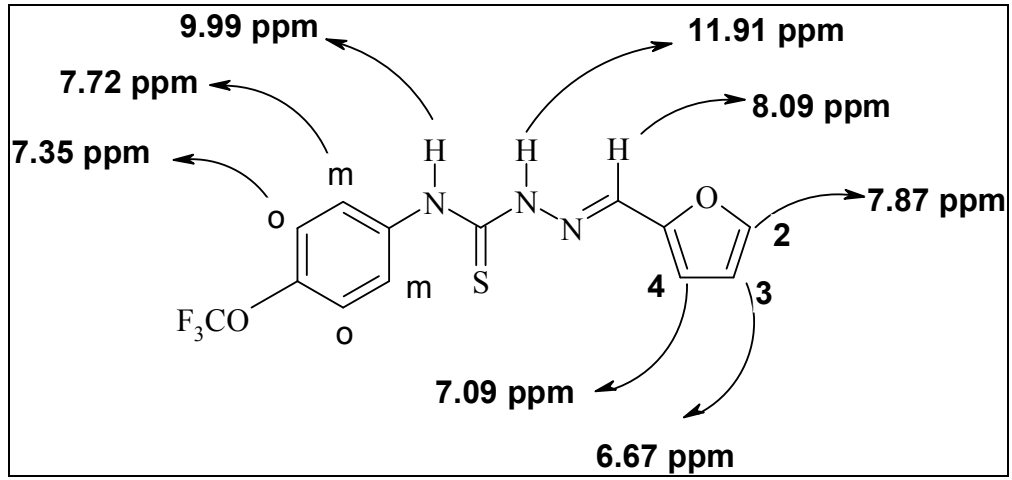
Buna ek olarak 9.67-10.40 ppm aralığında rezonans olan, fenil halkasına bağlı N-H protonuna ait singletlerin varlığı ve tiyoamit grubuna bağlı N-H protonun 10.01-12.30 ppm aralığındaki singlet sinyalleri de tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlenmiş olduklarının göstergesidir. Tiyosemikarbazonlar katı halde tiyon (C=S) formunda bulunurken; çözücü halinde genellikle tiyol (C-S-H) formunda bulunmaktadır. Spektrumlar DMSO-*d*₆ gibi polar bir çözücü içerisinde alındığından ve spektrumlarda S-H protonuna ait bir pik gözlenmediğinden tüm tiyosemikarbazon türevlerinin tiyon formunda olduğu sonucuna varılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerden **3a-3i** kodlu bileşiklerin aromatik bölge ¹H NMR spektrumları incelendiğinde triflorometoksi (-OCF₃) grubunun bağlı olduğu fenil halkasındaki *orto* ve *meta* protonları arasında kimyasal kayma farklılıkları gözlenmektedir. Bunun nedeni -OCF₃ grubunun halkayı mezomerik olarak elektron bakımından zenginleştirmesidir. Dolayısıyla -OCF₃ grubunun mezomerik etkisi sebebiyle söz konusu fenil halkasındaki *orto* protonları yukarı alanda 6.83-7.41 ppm

aralığında dublet olarak rezonans olurlarken, *meta* protonları daha aşağı alanda 7.37-7.75 ppm aralığında dublet olarak rezonans olmaktadır.

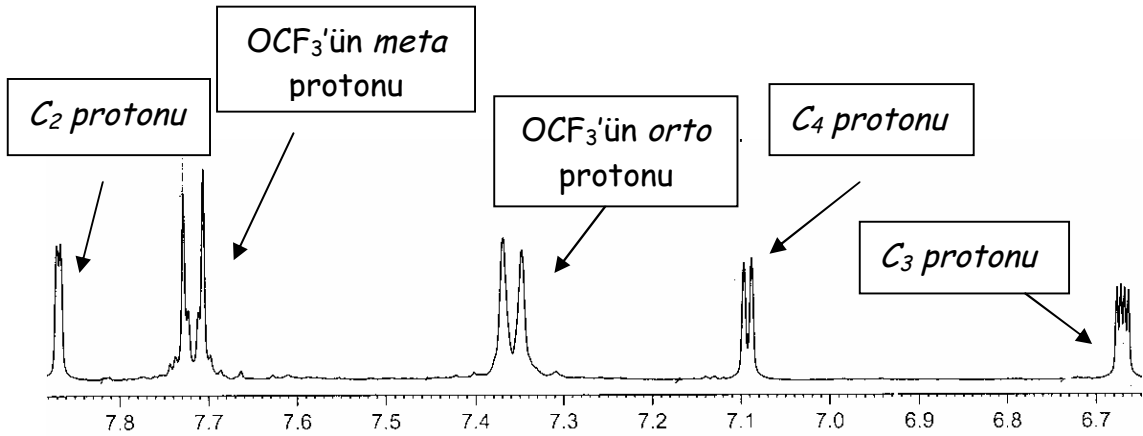
Tablo 8. Tiyosemikarbazonların ¹H NMR verileri

Bileşik	CSNH	PhNH	CH=N	ArH
3a	11.91	9.99	8.09	7.72-7.35
3b	11.91	9.93	8.37	7.67-7.36
3c	11.79	10.10	7.96	7.75-7.40
3d	11.90	10.20	8.17	7.39-7.29
3e	12.20	10.40	8.27	7.69-7.41
3f	11.75	10.10	8.10	7.75-6.83
3g	11.80	10.10	8.12	7.79-6.86
3h	11.81	10.11	8.13	7.86-6.90
3i	12.30	10.25	8.32	7.65-7.39
4a	10.99	9.69	8.05	7.37-6.91
4b	11.54	9.91	8.04	7.71-6.86
4c	10.01	9.99	8.13	7.99-6.94
4d	11.74	9.67	8.33	7.36-6.93

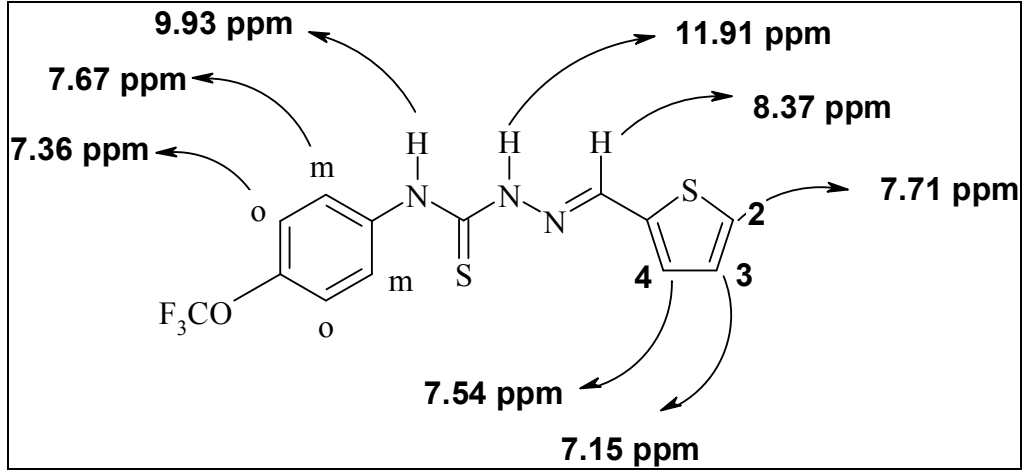


Şekil 34. Bileşik 3a molekülü

3a bileşiğinin aromatik bölge ^1H NMR spektrumuna bakıldığında furan halkasının C_2 karbonuna bağlı proton hem aromatik halkanın antiperdeleme bölgesinde bulunmasından hem de halkadaki oksijene çok yakın olmasından dolayı C_3 ve C_4 karbonlarına bağlı bulunan protonlara göre daha aşağı alanda 7.87 ppm'de dublet ($J=1.59$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Diğer yandan 4 numaralı karbona bağlı bulunan proton 7.09 ppm'de dublet ($J=3.41$ Hz) sinyal verirken; 3 numaralı karbona bağlı bulunan proton 6.67 ppm'de çift dublet ($J_1=3.42$ Hz, $J_2=1.76$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

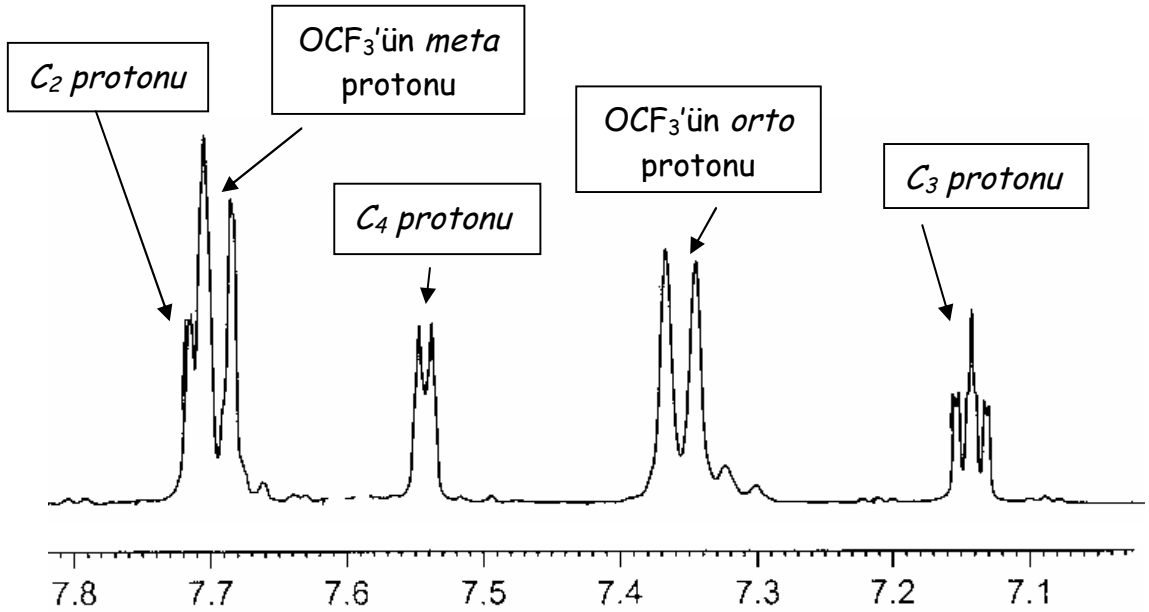


Şekil 35. Bileşik 3a'nın Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

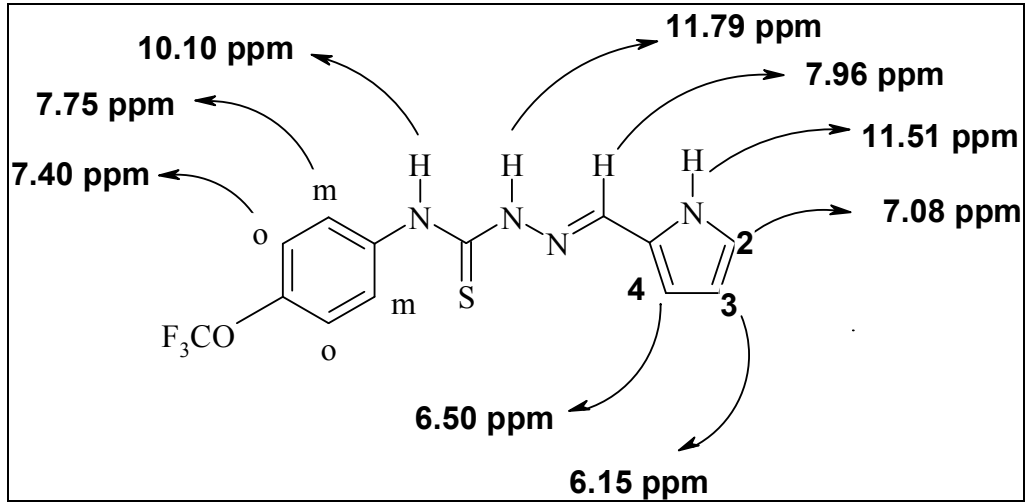


Şekil 36. Bileşik 3b molekülü

3b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunun aromatik bölgesi açıldığında tiyofen halkasının C_2 karbonuna bağlı proton hem aromatik halkanın antiperdeleme bölgesinde bulunmasından hem de halkadaki kükürt atomuna çok yakın olmasından dolayı aşağı alanda 7.71 ppm'de dublet ($J = 3.91$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. C_4 karbonuna bağlı bulunan proton 7.54 ppm'de dublet ($J = 8.50$ Hz) sinyal verirken; C_3 karbonuna bağlı bulunan proton 7.15 ppm'de triplet ($J_1 = 3.75$, $J_2 = 3.71$) olarak rezonans olmaktadır.

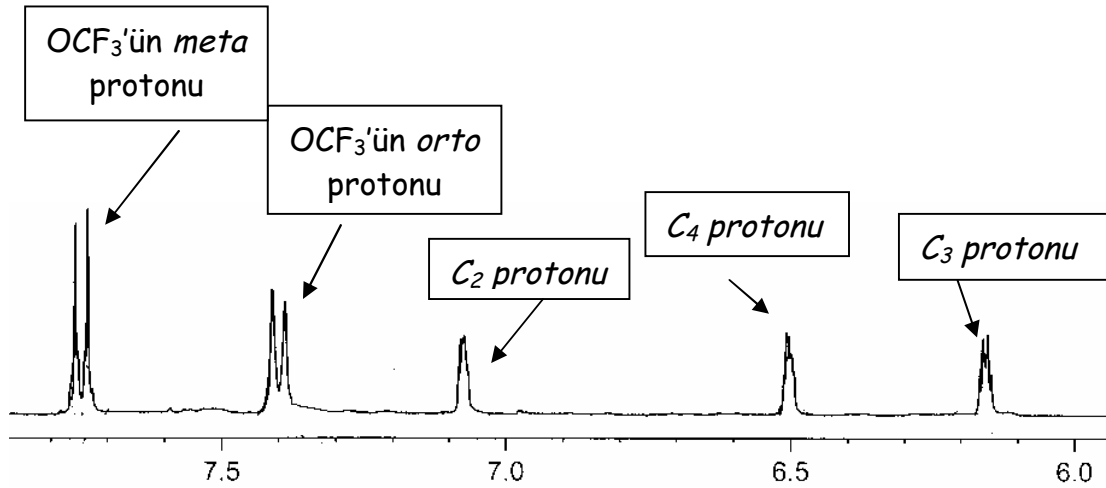


Şekil 37. Bileşik 3b'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

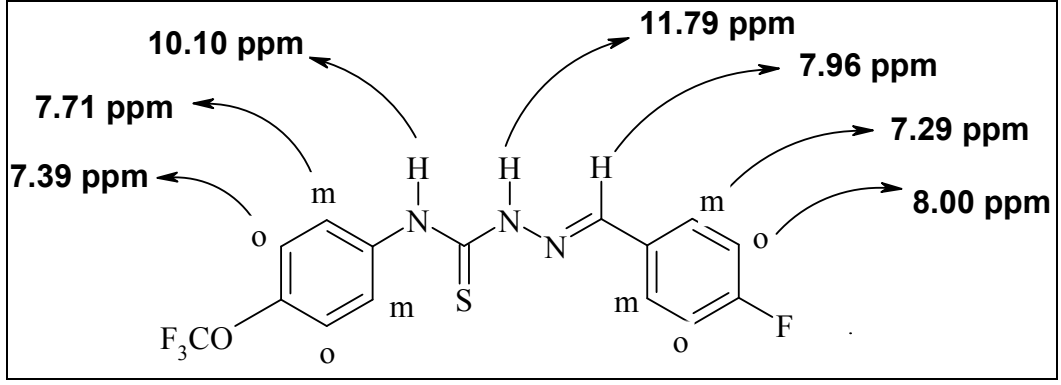


Şekil 38. Bileşik 3c molekülü

3c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunun aromatik bölgesi açıldığında pirol halkasının C_2 karbonuna bağlı proton hem aromatik halkanın antiperdeleme bölgesinde bulunmasından hem de halkadaki azot atomuna çok yakın olmasından dolayı aşağı alanda 7.08 ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır. C_4 karbonuna bağlı bulunan proton 6.50 ppm'de multipler sinyal verirken; C_3 karbonuna bağlı bulunan proton 6.15 ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır

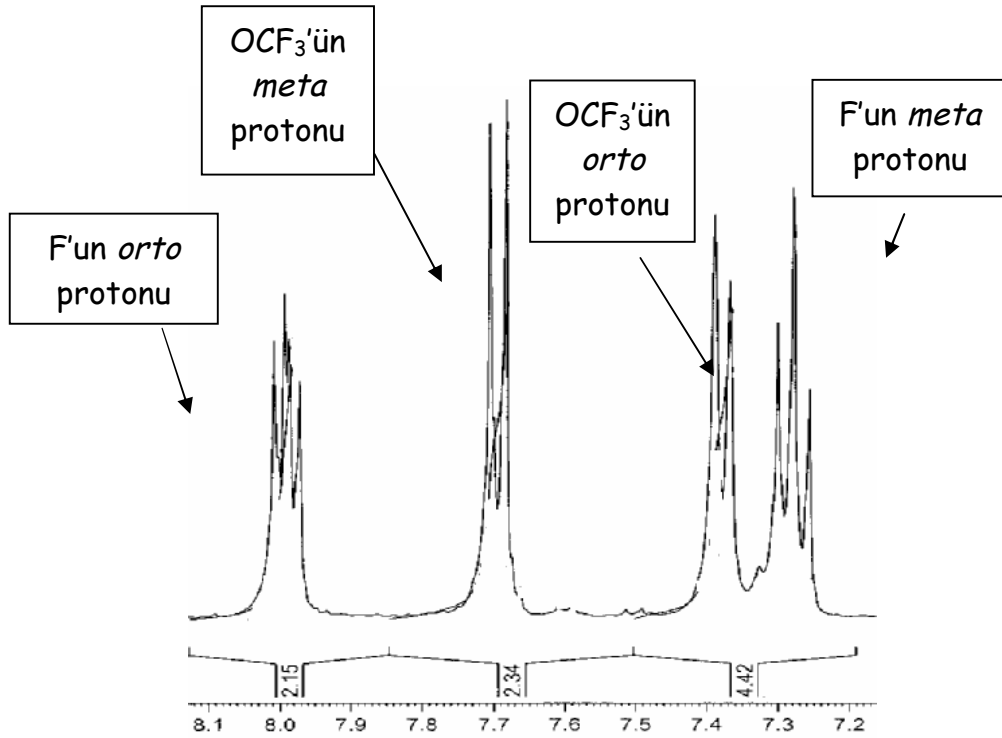


Şekil 39. Bileşik 3c'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

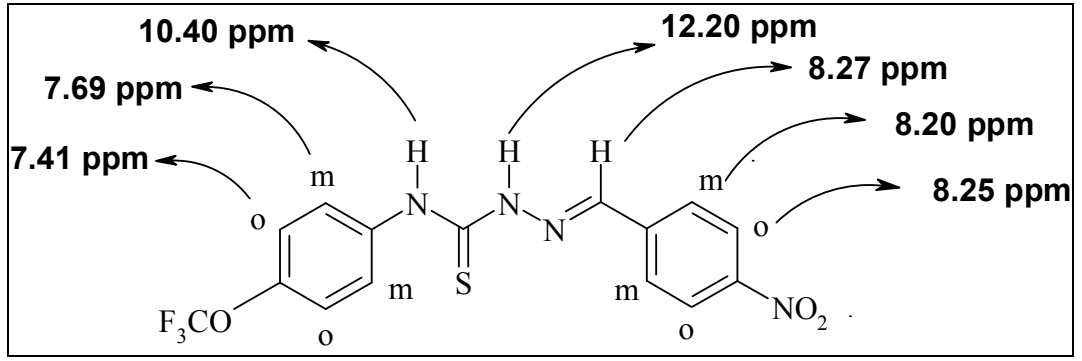


Şekil 40. Bileşik 3d molekülü

3d kodlu bileşiğin aromatik bölge ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, F atomunun bağlı bulunduğu fenil halkasını mezomerik olarak elektronca zenginleştirmesi ve buna ek olarak ^{19}F izotopunun ^1H NMR’da aktif oluşu nedeniyle komşu karbon protonlarıyla spin-spin etkileşmesi oluşturması sonucu *orto* konumundaki protonlar yukarı alanda 8.0 ppm’de dubletin dubleti ($J = 8.52$ Hz) olarak rezonans olurlarken, *meta* konumundaki protonlar aşağı alanda 7.29 ppm’de triplet ($J = 8.81$ Hz) şeklinde rezonans oldukları gözlenmektedir.

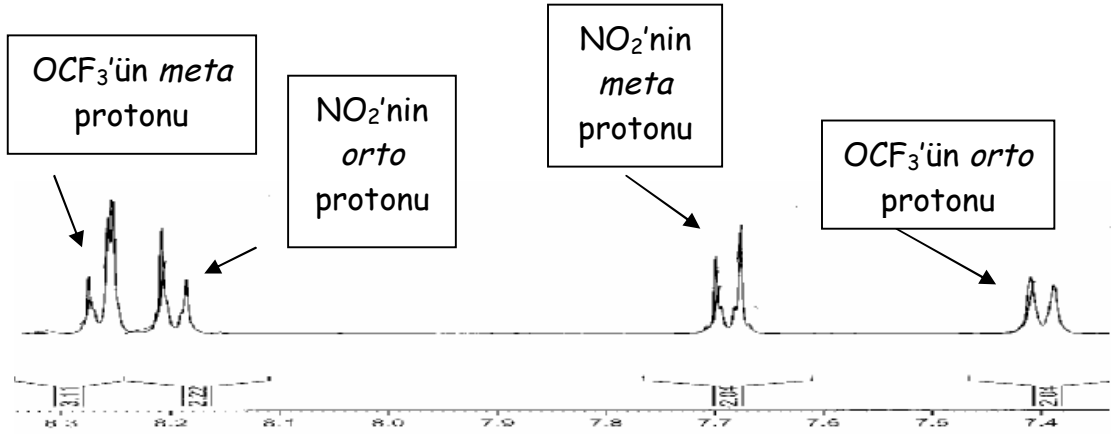


Şekil 41. Bileşik 3d’nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

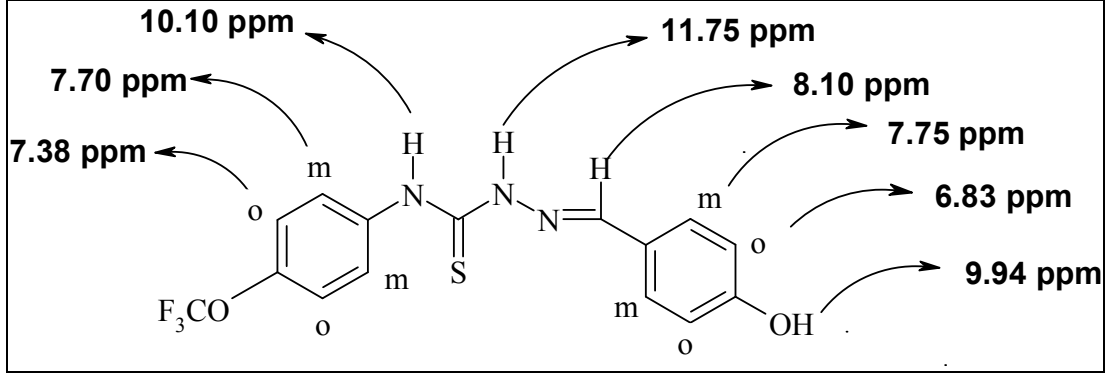


Şekil 42. Bileşik 3e molekülü

3e kodlu bileşikte $-\text{NO}_2$ grubunun bağlı olduğu fenil halkasından hem mezomerik hem de indüktif olarak elektron çekmesi sonucu *meta* konumundaki elektron yoğunluğu azalır ve bu pozisyondaki protonlar aşağı alana kayarak 7.69 ppm'de dublet ($J = 8.95$ Hz) olarak rezonans olurlar, *orto* konumundaki protonlar ise daha yukarı alanda 8.20 ppm'de dublet ($J = 8.45$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

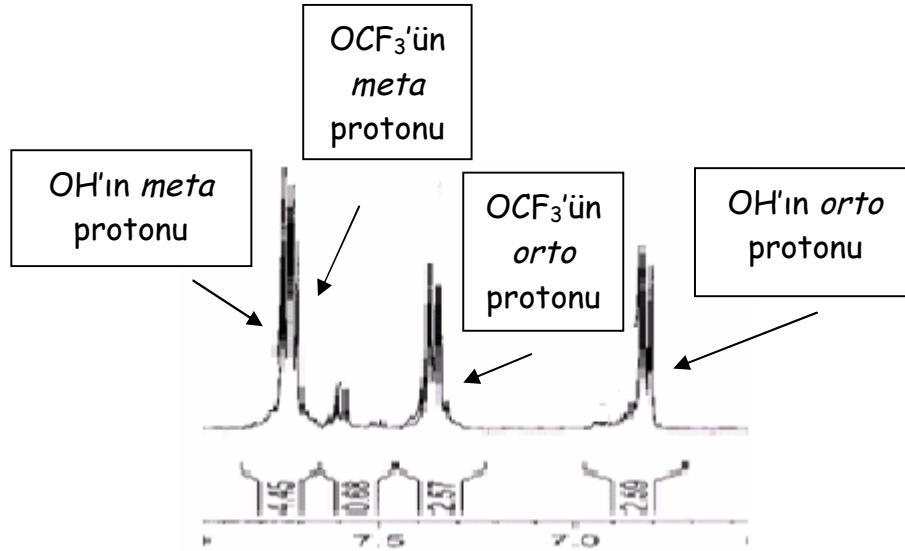


Şekil 43. Bileşik 3e'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

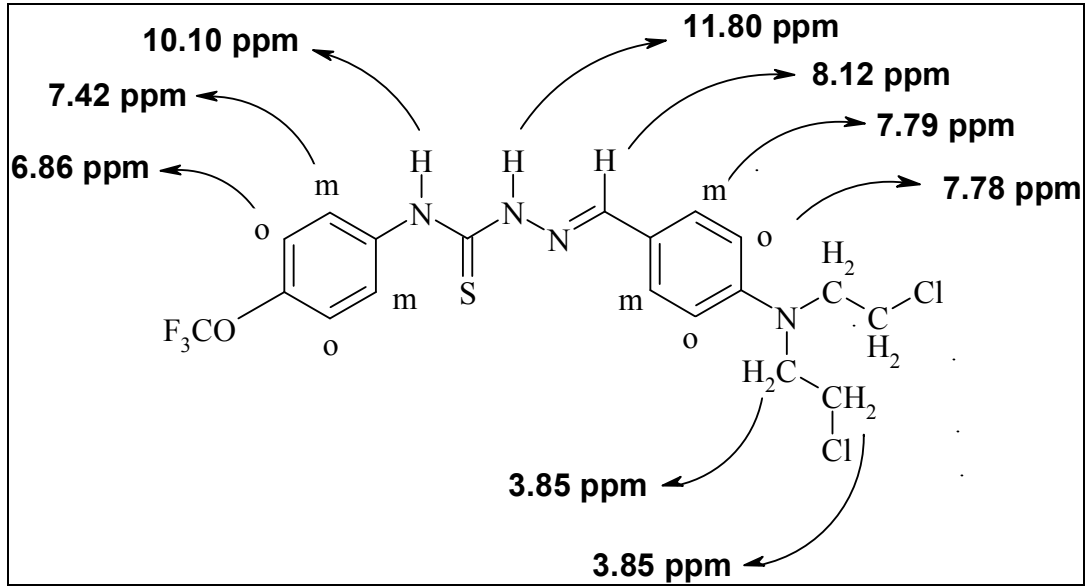


Şekil 44. Bileşik 3f molekülü

3f bileşiğinde bulunan hidroksi (-OH) grubunun bağlı olduğu fenil halkasını mezomerik olarak elektronca zenginleştirmesi sonucu *orto* konumundaki protonlar yukarı alanda 6.83 ppm'de dublet olarak rezonans olurken, *meta* konumundaki protonlar aşağı alanda 7.75 ppm'de yine dublet olarak rezonans olurlar.

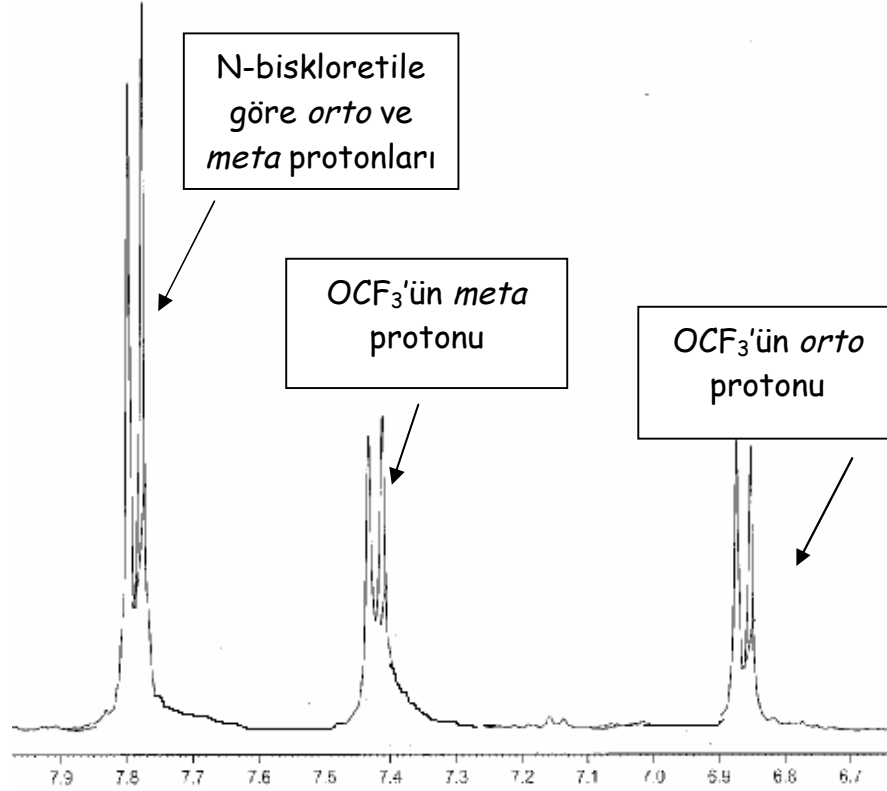


Şekil 45. Bileşik 3f'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

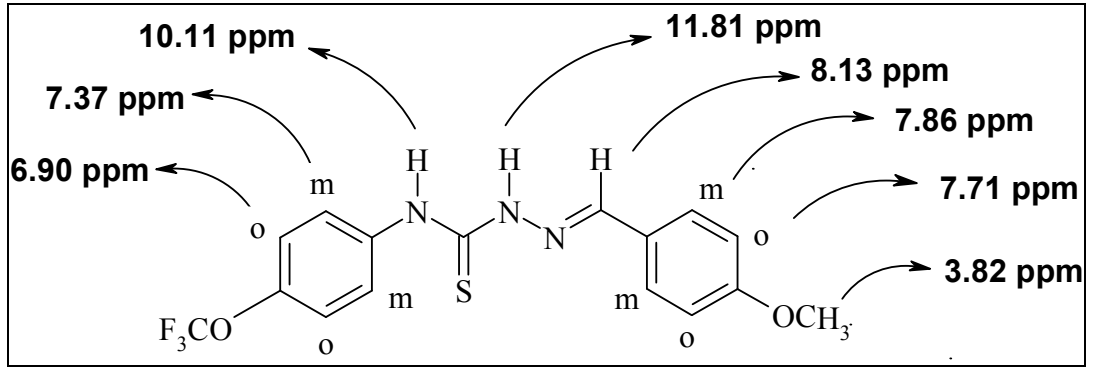


Şekil 46. Bileşik 3g molekülü

3g bileşiğindeki *N*-[bis(2-kloroetil)] [-N(CH₂CH₂Cl)₂] grubunun bağlı bulunduğu fenil halkasını mezomerik olarak elektronca zenginleştirmesi sonucu *orto* ve *meta* konumundaki protonlar 7.78 ve 7.79 ppm'de dublet olarak sinyal vermektedirler.

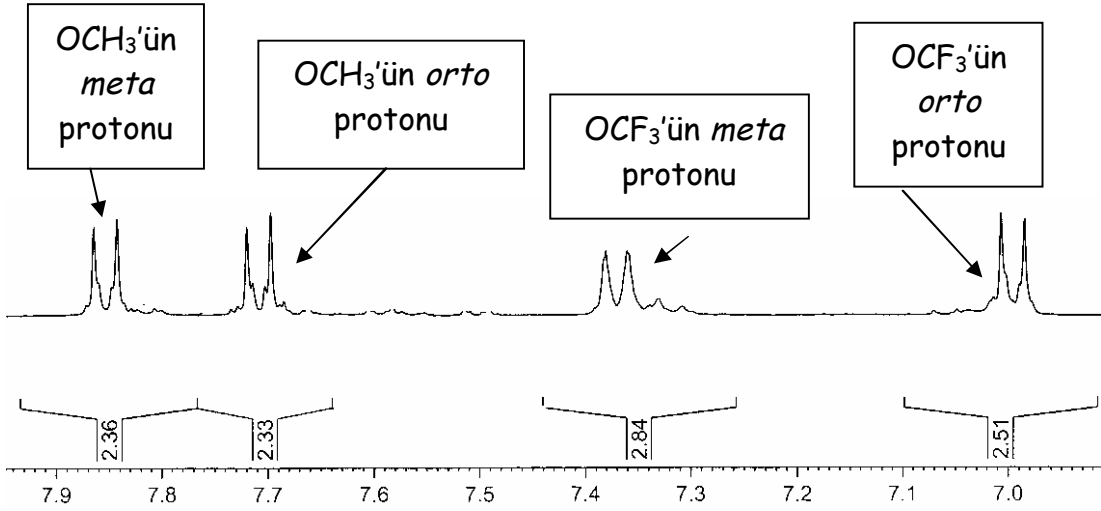


Şekil 47. Bileşik 3g'nin Aromatik Bölge ¹H NMR spektrumu

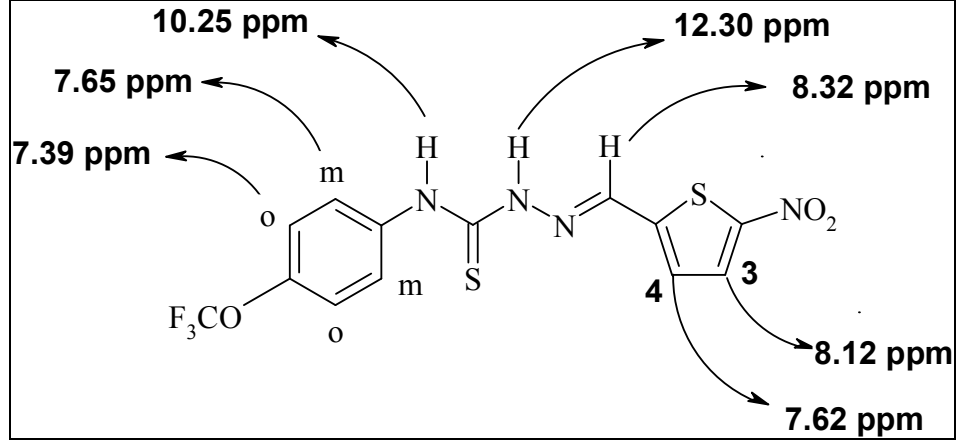


Şekil 48. Bileşik 3h molekülü

3h bileşiğindeki metoksi (-OCH₃) grubunu bağlı bulunduğu fenil halkasına mezomerik olarak elektron sağladığından *orto* konumundaki protonlar yukarı alanda 7.71 ppm'de dublet ($J = 8.97$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* konumundaki protonlar aşağı alanda 7.86 ppm'de yine dublet ($J = 8.85$ Hz) olarak rezonans olurlar.

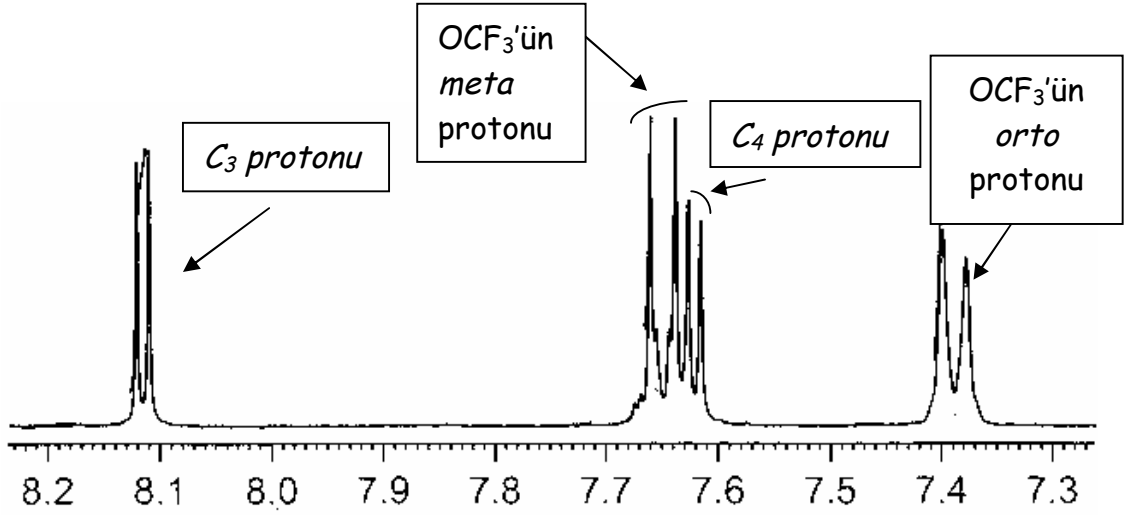


Şekil 49. Bileşik 3h'nin Aromatik Bölge ¹H NMR spektrumu

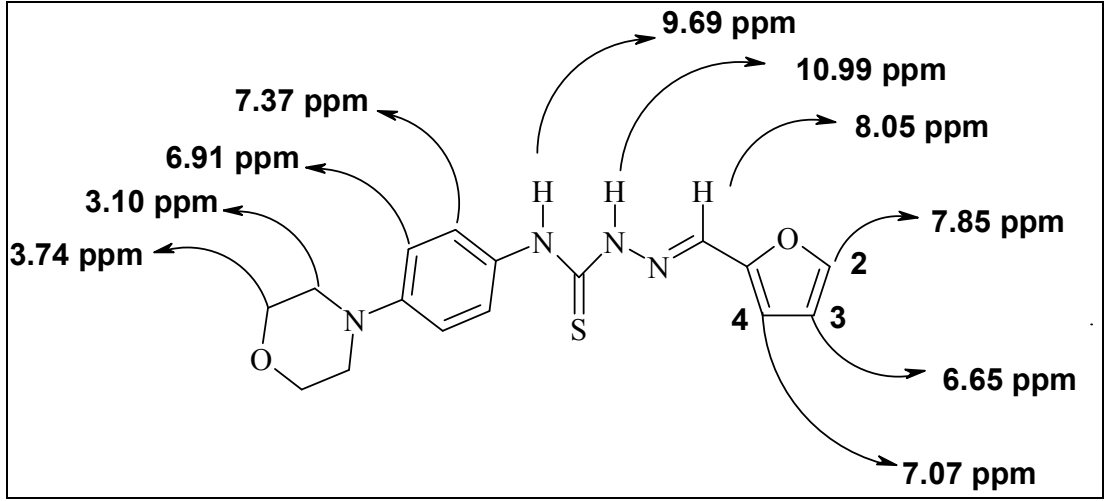


Şekil 50. Bileşik 3i molekülü

3b ve **3i** kodlu bileşikler mukayese edildiği zaman C_3 karbonuna bağlı olan protonların farklı kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Bunun nedeni **3i** bileşiğinde bulunan $-NO_2$ grubunun tiyofen halkasına mezomerik olarak elektron sağlamasıdır. Bu etki sebebiyle C_3 protonu aşağı alanda 8.12 ppm'de dublet ($J = 4.35$ Hz) olarak sinyal verirken C_4 protonu yukarı alanda 7.62 ppm'de dublet ($J = 4.39$ Hz) olarak sinyal vermektedir.

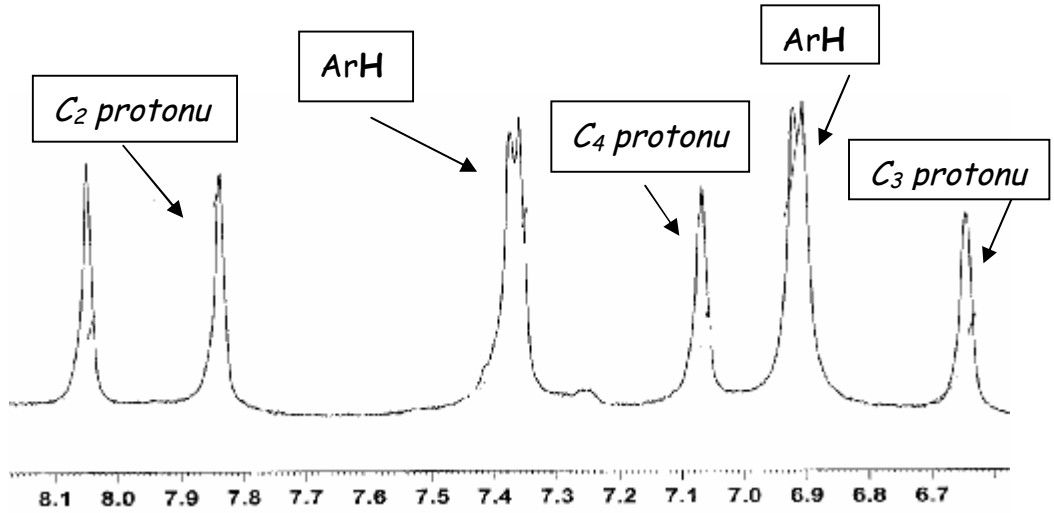


Şekil 51. Bileşik 3i'nin Aromatik Bölge 1H NMR spektrumu

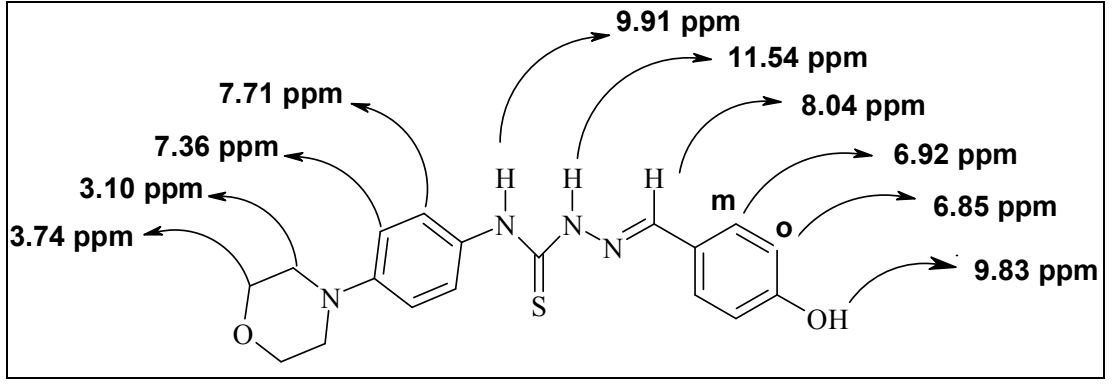


Şekil 52. Bileşik 4a molekülü

4a bileşiğinin aromatik bölge ^1H NMR spektrumu incelendiğinde furan halkasının C_2 karbonuna bağlı proton hem aromatik halkanın antiperdeleme bölgesinde bulunmasından hem de halkadaki oksijen atomuna çok yakın olmasından dolayı aşağı alanda 7.85 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. C_4 karbonuna bağlı bulunan proton 7.07 ppm'de singlet sinyal verirken; C_3 karbonuna bağlı bulunan proton 6.65 ppm'de singlet şeklinde rezonans olmaktadır.

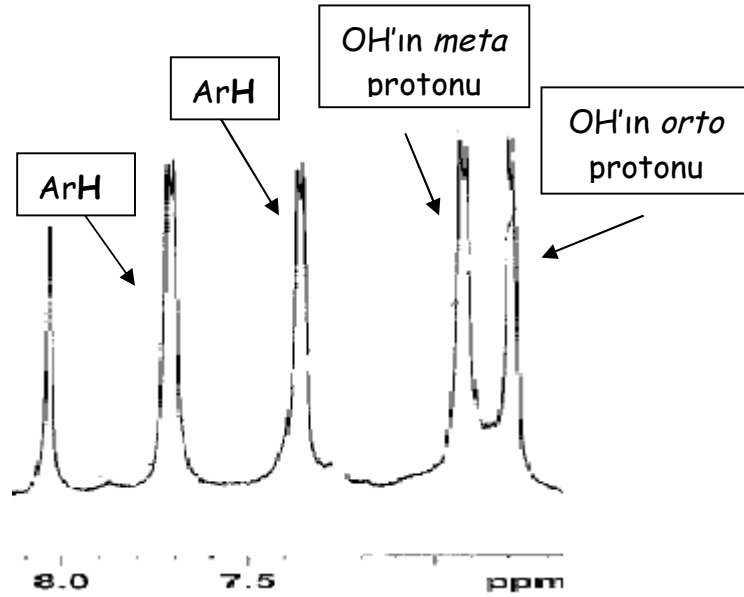


Şekil 53. Bileşik 4a'nın Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

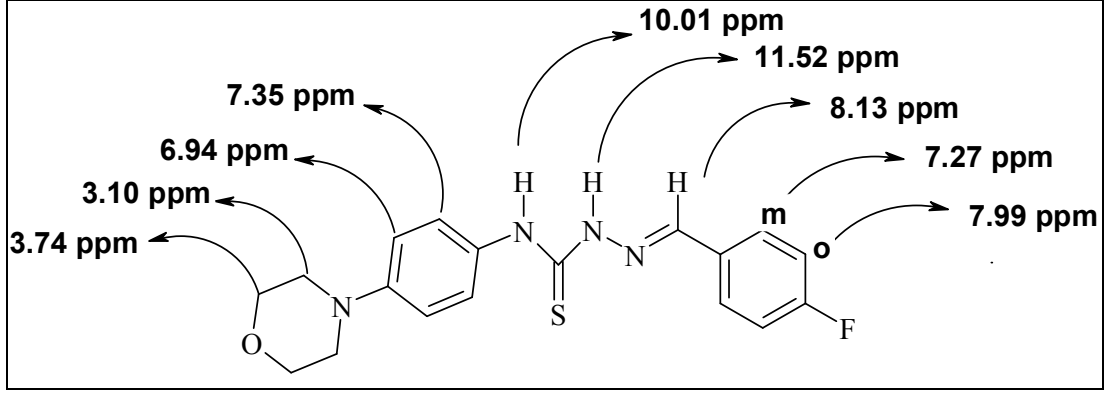


Şekil 54. Bileşik **4b** molekülü

4b bileşiğinde bulunan hidroksi (-OH) grubunun bağlı olduğu fenil halkasını mezomerik olarak elektronca zenginleştirmesi sonucu *orto* konumundaki protonlar yukarı alanda 6.85 ppm'de dublet ($J=10.00$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* konumundaki protonlar aşağı alanda 6.92 ppm'de yine dublet ($J=10.00$ Hz) olarak rezonans olurlar.

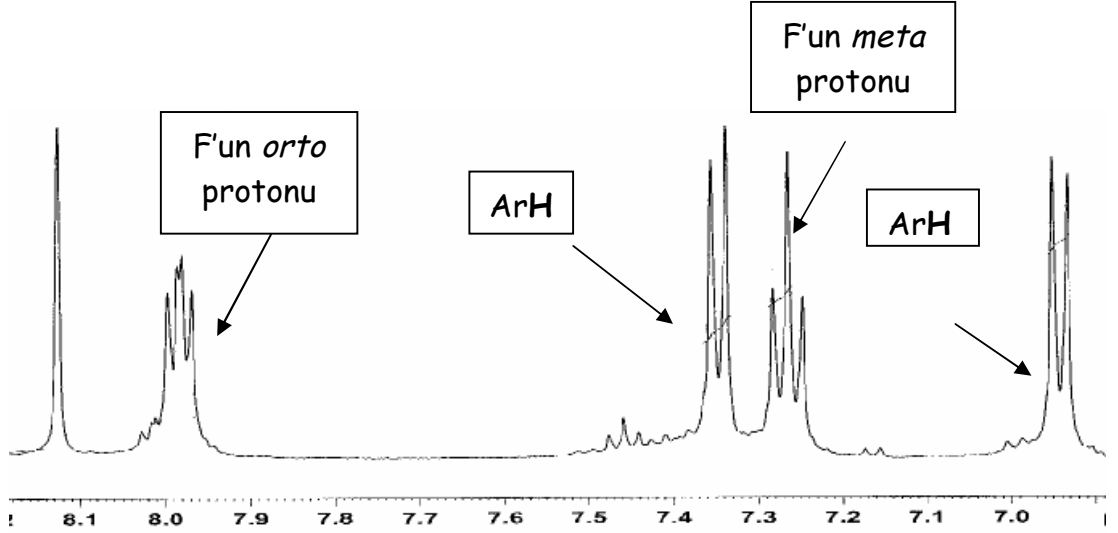


Şekil 55. Bileşik **4b**'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

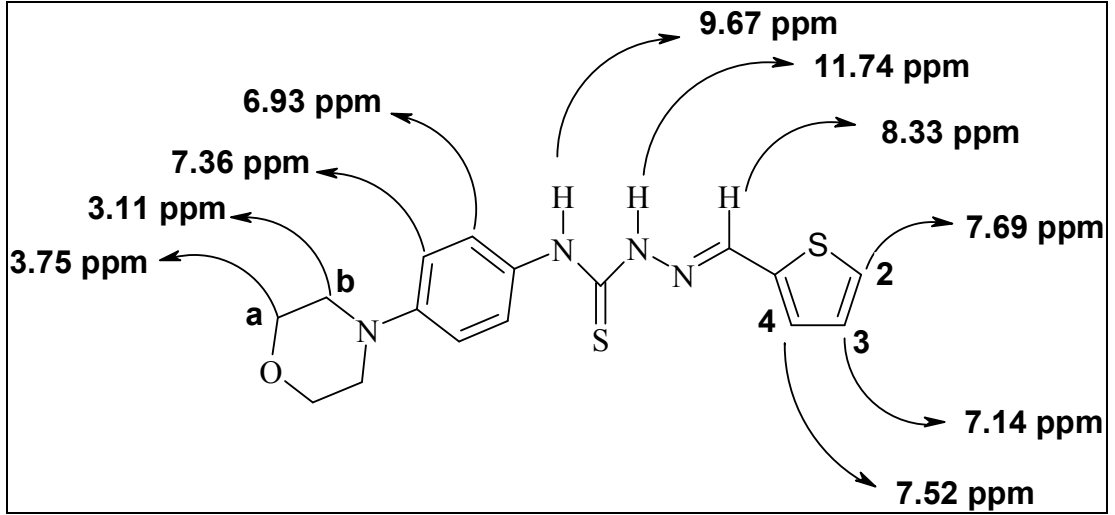


Şekil 56. Bileşik 4c molekülü

4c kodlu bileşiğin aromatik bölge ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, F atomunun bağlı bulunduğu fenil halkasını mezomerik olarak elektronca zenginleştirmesi ve buna ek olarak ^{19}F izotopunun ^1H NMR'da aktif oluşu nedeniyle komşu karbon protonlarıyla spin-spin etkileşmesi oluşturması sonucu *orto* konumundaki protonlar yukarı alanda 7.99 ppm'de dubletin dubleti ($J=10.00$ Hz) olarak rezonans olurlarken, *meta* konumundaki protonlar aşağı alanda 7.27 ppm'de triplet ($J=10.00$ Hz) şeklinde rezonans oldukları gözlenmektedir.

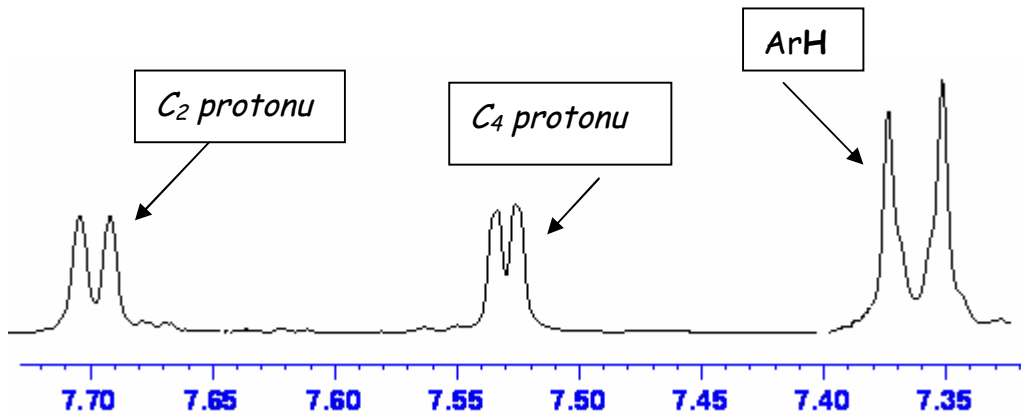


Şekil 57. Bileşik 4c'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

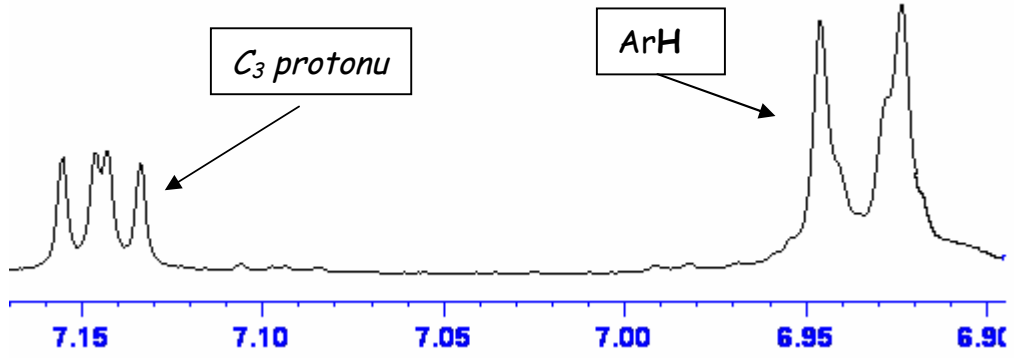


Şekil 58. Bileşik 4d molekülü

4d bileşiğinin aromatik bölge ^1H NMR spektrumu incelendiğinde tiyofen halkasının C_2 karbonuna bağlı proton hem aromatik halkanın antiperdeleme bölgesinde bulunmasından hem de halkadaki kükürt atomuna çok yakın olmasından dolayı aşağı alanda 7.69 ppm'de dublet ($J=4.8$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. C_4 karbonuna bağlı bulunan proton 7.52 ppm'de dublet ($J=3.2$ Hz) sinyal verirken; C_3 karbonuna bağlı bulunan proton 7.14 ppm'de dubletin dubleti ($J_1=1.2$ Hz, $J_2=3.6$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır.



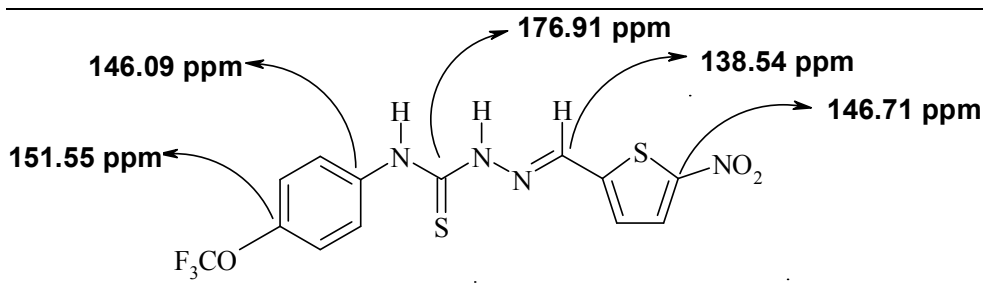
Şekil 59. Bileşik 4d'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

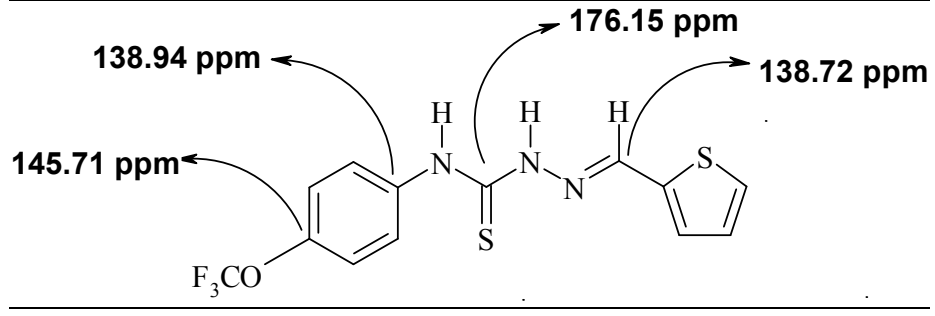


Şekil 60. Bileşik 4d'nin Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu

5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada tamamı orijinal olarak elde edilen tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin imkanlar dahilinde iki tanesinin ^{13}C NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ kullanılarak TMS'ye karşı alınmış ve sonuçlar bulgular bölümünde verilmiştir. Söz konusu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde tiyosemikarbazonlar için karakteristik olan azometin ($\text{C}=\text{N}$) karbonunun rezonansı δ 138.95-138.54 ppm aralığında görülmektedir. Bunun yanında tiyokarboksamit karbonu ($\text{C}=\text{S}$) δ 176.15-176.91 ppm aralığında sinyal vermektedir. Aromatik karbonlara ait pikler ise yapılarında bulunan süstitüe grupların etkisine bağlı olarak δ 136.64-119.30 ppm aralığında gözlenmektedir.





5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Yapılan antibakteriyal aktivite çalışmaları sonucunda birçok aktivite sergileyen tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin beklenenden daha olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında özellikle **3f**, **3h** ve **4c** kodlu bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa* bakteri türüne karşı standarttan daha aktif bulunması tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin yoğun bir şekilde çalışılmasını haklı çıkarmaktadır. Ayrıca **3f** ve **3h** kodlu bileşikler en geniş spektrumlu antibakteriyal aktiviteye sahipken; sentezlenen bileşiklerin neredeyse tamamı çalışılan bakteri türlerine karşı aktivite sergilemiştir.

Çalışma sonucunda varılan nokta; çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olan tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin olumlu antibakteriyal aktivite sergiledikleri ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılan bu türevlerin daha sonraki çalışmalarda farklı biyolojik aktivite incelemelerinin yapılması gerekliliğidir. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antioksidan çalışmaları yapılmakta olup, daha sonraki çalışmaların söz konusu bileşiklerin *in vivo* antioksidan ve antikanser taramalarına yönelik olması planlanmaktadır.

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.

Aitmambetov, A. ve Kubzheterova, A. (2002). The synthesis of chalcone and flavanone semicarbazones from 1,3- and 1,4-benzodioxane and 1,5- benzodioxepane analogues of chalcones. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **28**, (2), 162-164.

Aly, A.A., Brown, A.B., El-Emary, T.I., Ewas, A.M.M. ve Ramadan, M. (2009). Hydrazinecarbothioamide group in the synthesis of heterocycles. (i), 150-197.

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. R., Anand, B., Yogeewari, P. ve Sriram, D. (2005). Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin β -thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 4451-4455.

Bharti, N., Husain, K., Garza, M. T. G., Vega, D. E. C., Garza, J. C., Cardenas, B. D. M., Naqvi, F. ve Azam, A. (2002). Synthesis and *in vitro* antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **12**, 3475-3478.

Cesur, Z., Cesur, N., Birteksöz, S. ve Ötük, G. (2010). Synthesis and biological evaluation of some new imidazo[1,2- α]pyridines. *Acta Chimica Slovenica*, **57**, 355-362

Christlieb, M., Cloughton, H. J., Cowley, A. R., Heslop, J. M. ve Dilworth, J. R. (2006). Isolation and crystal structure of novel by-products observed during the formation of bis(thiosemicarbazone). *Transition Metal Chemistry*, **31**, 88-92.

Costello, C., Karpanen, T., Lambert, P. A., Mistry, P., Parker K. J., Rathbone, D. L., Ren, J., Wheeldon, L. ve Worthington, T. (2008). Thiosemicarbazones active against *Clostridium difficile*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18**, 1708-1711.

Cunha, S., Macedo, F. C., Costa, G. A. N., Rodrigues, M. T., Verde, R. B. V., Neta, L. C. S., Vencato, I., Lariucci, C. ve Sa, F. P. (2007). *Monatshefte fuer Chemie*, **138**, 511-516.

Cunha, S. ve Silva, T. L. (2009). *Tetrahedron Letters*, **50**, 18, 2090-2093.

Dikusar, E. A., Potkin, V. I., Kozlov, N. G. ve Ogorodnikova, M. M. (2006). Thiosemicarbazones derived from vanillin and vanillal esters. *Russian Journal of General Chemistry*, **76**, 9, 1423-1424.

Dilanyan, É. R., Ovsepyan, T. R., Arsenyan, F. G. ve Agaronyan, A. A. (1999). Synthesis and pharmacological activity of new 1,4-substituted thiosemicarbazides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **33**, 10, 531-532.

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.

El-Adasy, A. A. M. (2007). Some nucleophilic reactions with isothiocyanatoazobenzene. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **182**, 2625-2635.

Er, M. 2006. (Tiyo)semikarbazonların Sentezi ve Reaksiyonlarının İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Fathalla, W. ve Pazdera, P. (2008). Synthesis of new 1-substituted 4-(2-phenylquinazolin-4-yl)- and 4-(2-phenylquinazolin-4-ylidene) thiosemicarbazides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **44**, (11), 1374-1378.

Finkielsztejn, L. M., Castro, E. F., Fabián, L. E., Moltrasio, G. Y., Campos, R. H., Cavallaro, L. V. ve Moglioni, A. G. (2008). New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 1767-1773.

Fun, H. K., Chantrapromma, S., Rapheal, P. F., Suni, V. ve Kurup, M. R. P. (2006). Pyridine-2-carbaldehyde *N*^t-phenethylthiosemicarbazone. *Acta Crystallographia*, **E62**, 0125-0127.

Gopalakrishnan, M., Sureshkumar, P., Thanusu, J. ve Kanagarajan, V. (2008). Unusual formation of N-hydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its thiosemicarbazide derivative – Synthesis and antimicrobial activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **42**, (5), 271-276.

Halve, A. K., Bhashkar, B., Sharma, V., Bhadauria, R., Kankoriya, A., Soni, A. ve Tiwari, K. (2008). Synthesis and *in vitro* antimicrobial studies of some new 3-[phenyldiazenyl] benzaldehyde *N*-phenyl thiosemicarbazones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **23**, (1), 77-81

Hamdy, M., Rahman, A. ve Morsy, M. A. (2007). Novel benzothiazolyl urea and thiourea derivatives with potential cytotoxic and antimicrobial activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **22**, (1), 57-64.

Hernández, W., Paz, J., Vaisberg, A., Spodine, E., Richter, R., Beyer, L., (2008). Synthesis, Characterization, and In Vitro Cytotoxic Activities of Benzaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives and Their Palladium (II) and Platinum (II) Complexes against Various Human Tumor Cell Lines. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **690952**.

Hu, K., Yang, Z. H., Pan, S. S., Xu, H. J. ve Ren, J. (2010). Synthesis and antitumor activity of liquiritigenin thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 3453-3458.

Jian-Ping, L., Peng-Zhi, Z., Jun-Ge, Z., Rui-Jie, L. ve Gui-Rong, Q. (2006). An expedient method for the synthesis of thiosemicarbazones under microwave irradiation in solvent-free medium. *Chinese Journal of Chemistry*, **24**, 1773-1776.

Joseph, M., Suni, V., Nayar, C. R., Kurup, M. R. P. ve Fun, H. K. (2004). Synthesis, spectral characterization and crystal structure of 2-benzoylpyridine *N*(4)-cyclohexylthiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, **705**, 63-70.

Karkı, S. S., Bahaduria, V. S., Rana, V., Kumar, S., Subbaro, P. G., Das, U., Balzarini, J., De Clercq, E. ve Dimmock, J. R. (2009). 1-arylmethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydroindole thiosemicarbazones as leads for developing cytotoxins and anticonvulsants. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **24(2)**, 537-544.

Kassab, S. E., Hegazy, G. H., Eid, N. M., Amin, K. M. ve El-Gendy, A. A. (2010). Synthesis of 1*H*-indole-2,3-dione-3-thiosemicarbazone ribonucleosides as antibacterial agents. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **29**, 72-80.

Kawanishi, N. U., Kondo, S., Hazue, both of Hyogo ve all of Japan (1986). 3-Aminomethylene-2,4-pentanedione bis(thiosemicarbazone) derivatives, and their production and use. *United States Patent Office*, **4**, 564, 472.

Keiko, N. A., Stepanova, L. G., Voronkov, M. G., Potapova, G. I., Gudratov, N. O. ve Treschalina, E. M. (2002). Synthesis, DNA-inhibiting activity, and antitumor activity of 2-formyl-2,5-dimethoxy-2,3-dihydro-4*H*-pyran thiosemicarbazone, a related ethyl analog, and a copper complex. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **36**, (8), 407-409.

Khalaji, A. D., Grivani, G., Akerdi, S. J., Gotoh, K., Ishida, H. ve Mighani, H. (2010). Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structures, and theoretical studies of (*E*)-2-(2,4-dimethoxybenzylidene) thiosemicarbazone and (*E*)-2-(2,5-dimethoxybenzylidene) thiosemicarbazone. *Structural Chemistry*, **21**, 995-1003.

Khan, K. M., Saify, Z. S., Khan, M. Z., Ullah, Z., Choudhary, M. I., Rahman, A. U., Perveen, S., Chohan, Z. H. ve Supuran, C. T. (2004). Synthesis of coumarin derivatives with cytotoxic, antibacterial and antifungal activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **19**, (4), 373-379.

Khan, S. A., Kumar, P., Joshi, R., Iqbal, P. F. ve Saleem, K. (2008). Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2029-2034.

Khokhlova, L. N., Germane, S., Erchak, N. P. ve Lukevits, É. (1995). Synthesis and psychotropic properties of azomethine derivatives of thiophene. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **31**, (5), 553-556.

Kirilmis, C., Koca, M., Çukurovalı, A., Ahmedzade, M. ve Kazaz, C. (2005). Synthesis, reactivity and biological activity of novel bisbenzofuran-2-yl-methanone derivatives. *Molecules*, **10**, 1399-1408.

Kshirsagar, A., Toraskar, M. P., Kulkarni, V. M., Dhanashire, S. ve Kadam, V. (2009). Microwave assisted synthesis of potential anti infective and anticonvulsant thiosemicarbazones. *International Journal of ChemTech Research*, **1**, (3), 696-701.

Küçükgülzel, 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.

Li, M. X., Chen, C. L., Ling, C. S., Zhou, J., Ji, B. S., Wu, Y. J. ve Niu, J. Y. (2009). Cytotoxicity and structure-activity relationships of four α -N-heterocyclic thiosemicarbazone derivatives crystal structure of 2-acetylpyrazine thiosemicarbazone. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 2704-2706.

Li, Z., Yang, J. ve Wang, X. (2006). Efficient synthesis of 1-(5'-Acylamino-1',3',4'-thiadiazol-2'-yl)-4-acyl-thiosemicarbazides. *Synthetic Communications*[®], **36**, 2355-2362.

Liu, L., Yang, J., Zhao, Z., Shi, P. ve Liu, X. (2010). Solvent-free synthesis of indole based thiosemicarbazones under microwave irradiation. *Journal of Chemical Research*, **57**, 57-60.

Liu, Y. Y., Ma, J. F. ve Ma, J. C. (2006). 4-(2-hydroxybenzylideneamino) acetophenone thiosemicarbazone. *Acta Crystallographia*, **E62**, 03788-03789.

Lukevics, E., Ignatovich, L., Sleiksha, I., Shestakova, I., Domrachova, I. ve Popelis, J. (2005). Synthesis and cytotoxic activity of silacycloalkyl-substituted heterocyclic aldehydes and their thiosemicarbazones. *Applied Organometallic Chemistry*, **19**, 1109-1113.

- Mikhaleva, A. I., Ivanov, A. V., Vasil'tsov, A. M., Ushakov, I. A., Ma, J. S. ve Yang, G. (2008). Directed synthesis of semicarbazones, thiosemicarbazones, and guanylhydrazones of 1-vinyl-pyrrole-2-carbaldehydes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **44**, (9), 1117-1122.
- Niu, C., Li, J., Doyel, T. W. ve Chen, S. H. (1998). Synthesis of 3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP). *Tetrahedron*, **54**, 6311-6318.
- Nosova, E. V., Lipunova, G. N., Laeva, A. A., Sidorova, L. P. ve Charushin, V. N. (2007). Fluorine-containing heterocycles: XVI. Reactions of tetrafluorobenzoyl isothiocyanate with hydrazines and their derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **43**, (1), 68-76.
- 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.
- Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T. ve Altinok, G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-aclthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, **57**, 101-107.
- Pervez, H., Chohan, Z. H., Ramzan, M., Nasim, F. H. ve Khan, K. M. (2009). Synthesis and biological evaluation of some new N^4 -substituted isatin-3-thiosemicarbazones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **24**, (2), 437-446.
- Pingaew, R., Prachayasittikul, S. ve Ruchirawat, S. (2010). Synthesis, cytotoxic and antimalarial activities of benzoyl thiosemicarbazone analogs of isoquinoline and related compounds. *Molecules*, **15**, 988-996.
- Plumitallo, A., Cardia, M. C., Distinto, S., DeLogu, A. ve Maccioni, E. (2004). Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some new 1-benzoyl-isothiosemicarbazides. *Il Farmaco*, **59**, 945-952.
- Rineh, A., Mahmood, N., Abdollahi, M., Foroumad, A., Sorkhi, M., Sharfieh, A. (2007). Synthesis, Analgesic and Anti-Inflammatory Activity of 4-(2-Phenoxyphenyl)semicarbazones. *Archiv der Pharmazie-Chemistry in Life Sciences*, **340**, 409-415.
- Sampath, N., Mathews, R. ve Ponnuswamy, M. N. (2010). Crystal structure and conformation study of 3-methyl-2,6-bis(4chlorophenyl) piperidin-4-one thiosemicarbazone derivative. *Journal of Chemical Crystallography*, **40**, 1099-1104.
- Santhakumari, R., Ramamurthi, K., Vasuki, G., Yamin, B. M. ve Bhagavannarayana, G. (2010). Synthesis and spectral characterization of acetophenone thiosemicarbazone-A nonlinear optical material. *Spectrochimica Acta Part A* **76**, 369-375.

Shih, M. H. ve Ke, F. Y. (2004). Synthesis and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 4633-4643.

Singh, S., Mandal, P. K., Singh, N., Misra, A. K., Singh, S., Chaturvedi, V., Sinha, S. ve Saxena, A.K. (2010). Substituted hydrazinecarbothioamide as potent antitubercular agents: Synthesis and quantitative structure-activity relationship (QSAR). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 2597-2600.

Sriram, D., Yogeewari, P. ve Priya, D. Y. (2009). Antimycobacterial activity of novel *N*-(substituted)-2-isonicotinoylhydrazinecarbothioamide endowed with high activity towards isoniazid resistant tuberculosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **63**, 36-39.

Sun, P. P., Jian, F. F. ve Wang, X. (2010). *Journal of Chemical Crystallography*, **40**, (1), 4-9.

Tenchiu, A. C., Kostas, I. D., Demertzi, D. K. ve Terzis, A. (2009). Synthesis and characterization of new aromatic aldehyde/ketone 4-(β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazones. *Carbohydrate Research*, **344**, 1352-1364.

Venkatraman, R., Ameera, H., Sitole, L., Ellis, E., Fronczek, F. R. ve Valente, E. J. (2009). Structures of eight thio(semi)carbazones derived from 2-acetylpyrazine, 2-acetylthiazole and acetophenone. *Journal of Chemical Crystallography*, **39**, 711-718.

Vermeulen, M., Zwanenburg, B., Chittenden, G., Verhagen, H. (2003). Synthesis of isothiocyanate-derived mercapturic acids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 729-737.

Yıldız, M., Ünver, H., Erdener, D., Kiraz, A. ve İskeleli, N. O. (2009). Synthesis, spectroscopic studies and crystal structure of (*E*)-2-(2,4-dihydroxybenzylidene)thiosemicarbazone and (*E*)-2-[(1*H*-indol-3-yl)methylene]thiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, **919**, 227-234.

Zhang, H., Thomas, R., Qupicky, D. ve Peng, F. (2008). Synthesis and characterization of new copper thiosemicarbazone 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.