

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AROMATİK ALDEHİTLERDEN TÜREYEN
TİYOSEMİKARBAZONLARIN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİLAL AYDINÖZ
HAZİRAN 2010**

**Aromatik Aldehitlerden Türeyen
Tiyosemikarbazonların Sentezi ve Karakterizasyonu**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

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

**Bilal AYDINÖZ
Haziran 2010**

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

Tezin Adı : Aromatik Aldehitlerden Türeyen
Tiyosemikarbazonların Sentezi ve Karakterizasyonu
Öğrencinin, Adı Soyadı : Bilal Aydınöz
Tez Savunma Tarihi : 16.06.2010

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Doç. Dr. Emine Elçin EMRE
Enstitü 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 oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

İmzası

Doç. Dr. Emine Elçin EMRE

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Yrd. Doç. Dr. Hasan AKGÜL

ÖZET

AROMATİK ALDEHİTLERDEN TÜREYEN TİYOSEMİKARBAZONLARIN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

AYDINÖZ, Bilal

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

Haziran 2010, 163 sayfa

Pek çok hastalığın oluşmasına neden olan mikroorganizma ve virüsler, tedavide kullanılan ilaçlara direnç göstermekte ve aynı zamanda bu ilaçların toksik yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle, günümüzde yeni ilaç etken maddesi sentezi çalışmaları hız kazanmıştır. *Mycobacterium tuberculosis*' e karşı aktivitelerinin ilk defa rapor edilmesinden beri tiyosemikarbazonların biyolojik özellikleri çalışılmaktadır. Günümüzde tiyosemikarbazon türevlerinin taşıdıkları süstitüentlere bağlı olarak, sitotoksik, antimikrobiyal, antiviral, antifungal, antiprotozoal, anti-HIV, antikonvulsan, ve antineoplastik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir.

Bu çalışmada, başlangıç maddesi olarak kullanılan *p*-siyanofenil izotiyosiyanat ve *p*-metiltiyofenil izotiyosiyanat, hidrazin monohidratla muamele edilerek *p*-siyanofenil tiyosemikarbazit ve *p*-metiltiyofenil tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen iki farklı *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevi metanollü ortamda *p*-süstitüebenzaldehit türevleri geri soğutucu altında reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen 2 tiyosemikarbazit türevi ve 14 tiyosemikarbazon türevinin tamamı orijinaldir.

Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenmiş ve ham ürünler uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılmıştır.. Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonları; UV, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR (APT), elementel analiz (C,H,N,S), ve kütle spektroskopisi tekniklerinden yararlanılarak yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tiyosemikarbazon, tiyosemikarbazit, biyolojik aktivite, *p*-süstitüebenzaldehit.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THIOSEMICARBAZONES OBTAINING FROM AROMATIC ALDEHYDES

AYDINÖZ, Bilal

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

June 2010, 163 pages

Microorganism and viruses cause many diseases gain resistance against drugs and also these drugs have toxic side effects. Therefore, today researchers on synthesis of new pharmaceutical active compounds is increasing. Biological properties of thiosemicarbazone derivatives have been studied since their activity against *Mycobacterium tuberculosis* was first reported. Nowadays many biological activities of thiosemicarbazone derivatives, according to their substituents, such as cytotoxic, antimicrobial, antiviral, antifungal, antiprotozoal, anti-HIV, anticonvulsant and antineoplastic activity have been described.

In this study, the starting materials, *p*-cyanophenyl isothiocyanate and *p*-methylthiophenyl isothiocyanate were treated with hydrazine monohydrate and then *p*-cyanophenyl thiosemicarbazide ve *p*-methylthiophenyl thiosemicarbazide derivatives were obtained. Thiosemicarbazone derivatives were synthesized from the refluxing of *p*-substitutedbenzaldehyde derivatives with two different *p*-substitutedphenyl thiosemicarbazides in methanol. Synthesized two thiosemicarbazides and fourteen thiosemicarbazones were original.

All reactions in this study, were monitored by Thin Layer Chromatography (TLC) and crude products were purified by crystallization from appropriate solvents. The structures of synthesized compounds were characterized by UV, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR (APT), elemental analysis (C,H,N,S), and mass spectroscopy.

Key Words: Thiosemicarbazone, thiosemicarbazide, biological activity and *p*-substitutedbenzaldehyde

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım süresince bana araştırma imkânı sunan, engin bilgisini ve yardımını her zaman gördüğüm, çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN' a sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Tez çalıőmalarım boyunca değerli bilgilerini esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Emine Elçin EMRE' ye teőekkürü bir borç bilirim.

Gaziantep Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı, çok değerli hoca ve asistanlarına, özellikle yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Arş. Gör. Dilek BÜYÜKBEŐE' ye sonsuz teşekkür ederim.

Laboratuvar çalıőmalarım süresince yardımlarını gördüğüm arkadaşlarım, Demet TAŐDEMİR, Yusuf SICAK ve Erdem ERGAN' a teşekkür ederim.

Sayın hocam Prof. Dr. Hasan KARAMAN' ı rahmetle anıyoruz.

Ayrıca finansal desteği nedeniyle Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi' ne (GÜBABYP) teşekkür ederim.

Tezimi, beni yetiőtiren çok değerli aileme ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ŞEMALAR LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiii

BÖLÜM 1: GİRİŞ	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiyosemikarbazitler Hakkında Genel Bilgiler.....	3
2.1.1. Genel Yapı	3
2.1.2. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemleri	4
2.1.3. Tiyosemikarbazitlerin Biyolojik Aktiviteleri.....	14
2.2. Tiyosemikarbazonlar Hakkında Genel Bilgiler	19
2.2.1. Genel Yapı	19
2.2.2. Tiyosemikarbazonların Sentez Yöntemleri.....	22
2.2.3. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri.....	41
BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEMLER	
3.1. Gereçler	50
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	50
3.1.2. Kromatografik Analizler.....	51
3.1.3. Erime Noktası Tayinleri	51
3.1.4. Elementel analizler (C,H,N,S tayini).....	52
3.1.5. Spektral Analizler.....	52
3.1.5.1. UV Spektrumları	52

3.1.5.2. FTIR Spektrumları.....	52
3.1.5.3. ¹ H NMR Spektrumları.....	52
3.1.5.4. ¹³ C NMR Spektrumları.....	52
3.1.5.1. Kütle Spektrumları.....	53
3.2. Yöntemler.....	53
3.2.1. 4-süstitüefenil Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi.....	53
3.2.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi.....	53
BÖLÜM 4: BULGULAR	
4.1. Sentezlenen maddeler.....	54
4.1.1. <i>N</i> -(4-siyanofenil)hidrazinkarbotiyoamit (1) Sentezi.....	54
4.1.1.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	55
4.1.2. <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2) Sentezi.....	58
4.1.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	58
4.1.3. <i>N</i> -(4-siyanofenil)hidrazinkarbotiyoamit (1)' ten Sentezlenen Tiyosemikarbazonlar.....	62
4.1.3.1. <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-hidroksibenziliden)hidrazin karbotiyoamit (1a) Sentezi.....	62
4.1.3.1.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	62
4.1.3.2. <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-nitrobenziliden)hidrazin karbotiyoamit (1b) Sentezi.....	66
4.1.3.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	66
4.1.3.3. <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-metoksibenziliden)hidrazin karbotiyoamit (1c) Sentezi.....	71
4.1.3.3.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	71
4.1.3.4. <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-florobenziliden)hidrazin karbotiyoamit (1d) Sentezi.....	75
4.1.3.4.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	75
4.1.3.5. <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-[4-(triflorometoksi)benziliden]hidrazin karbotiyoamit (1e) Sentezi.....	79
4.1.3.5.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	79
4.1.3.6. 2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benziliden}- <i>N</i> -(4-siyanofenil)hidrazin karbotiyoamit (1f) Sentezi.....	83
4.1.3.6.1. Spektroskopik analiz Verileri.....	83
4.1.3.7. 2-benziliden- <i>N</i> -(4-siyanofenil)hidrazinkarbotiyoamit (1e)	

Sentezi.....	87
4.1.3.7.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	87
4.1.4. <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2)' ten	
Sentezlenen Tiyosemikarbazonlar.....	91
4.1.4.1. 2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazin	
karbotiyoamit (2a) Sentezi	91
4.1.4.1.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	91
4.1.4.2. <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-2-(4-nitrobenziliden)hidrazin	
karbotiyoamit (2b) Sentezi.....	95
4.1.4.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	95
4.1.4.3. 2-(4-metoksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazin	
karbotiyoamit (2c) Sentezi	99
4.1.4.3.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	99
4.1.4.4. 2-(4-florobenziliden)- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazin	
karbotiyoamit (2d) Sentezi.....	104
4.1.4.4.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	104
4.1.4.5. <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-2-[4-(triflorometoksi)benziliden]hidrazin	
karbotiyoamit (2e) Sentezi	108
4.1.4.5.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	108
4.1.4.6. 2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benziliden}- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]	
hidrazinkarbotiyoamit (2f) Sentezi	112
4.1.4.6.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	112
4.1.4.7. 2-benziliden- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2e)	
Sentezi.....	117
4.1.4.7.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	117
BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ	121
5.1. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi	121
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi	128
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	129
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	133
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	150
5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	152
KAYNAKLAR.....	158

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	50
Tablo 2. Sentezlenen Bileşiklerin Molekül Yapısı, Kimyasal Adı ve Literatür yeri.....	123
Tablo 3. Sentezlenen Bileşiklerin Molekül Yapısı, Kimyasal Adı ve Literatür Yeri (devamı).....	124
Tablo 4. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri, Verimleri, Erime Noktaları ve Renkleri.....	125
Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri ve Elementel Analiz Sonuçları.....	126
Tablo 6. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Verileri	131
Tablo 7. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Verileri (devamı)	132
Tablo 8. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Verileri.....	135
Tablo 9. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Verileri (devamı).....	136
Tablo 10. Bazı Tiyosemikarbazonların ¹³ C NMR Verileri.....	150

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bileşik (1)' in FTIR Spektrumu.....	56
Şekil 2. Bileşik (1)' in ¹ H NMR Spektrumu	57
Şekil 3. Bileşik (2)' nin FTIR Spektrumu.....	60
Şekil 4. Bileşik (2)'nin ¹ H NMR Spektrumu	61
Şekil 5. Bileşik (1a)' nın FTIR Spektrumu.....	64
Şekil 6. Bileşik (1a)' nın ¹ H NMR Spektrumu	65
Şekil 7. Bileşik (1b)' nin FTIR Spektrumu.....	68
Şekil 8. Bileşik (1b)' nin ¹ H NMR Spektrumu	69
Şekil 9. Bileşik (1b)' nin ¹³ C NMR Spektrumu	70
Şekil 10. Bileşik (1c)' nin FTIR Spektrumu	73
Şekil 11. Bileşik (1c)' nin ¹ H NMR Spektrumu.....	74
Şekil 12. Bileşik (1d)' nin FTIR Spektrumu.....	77
Şekil 13. Bileşik (1d)' nin ¹ H NMR Spektrumu	78
Şekil 14. Bileşik (1e)' nin Negatif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu	80
Şekil 15. Bileşik (1e)' nin FTIR Spektrumu	81
Şekil 16. Bileşik (1e)' nin ¹ H NMR Spektrumu.....	82
Şekil 17. Bileşik (1f)' nin Negatif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu.....	84
Şekil 18. Bileşik (1f)' nin FTIR Spektrumu	85
Şekil 19. Bileşik (1f)' nın ¹ H NMR Spektrumu	86
Şekil 20. Bileşik (1g)' nin FTIR Spektrumu.....	89
Şekil 21. Bileşik (1g)' nin ¹ H NMR Spektrumu	90
Şekil 22. Bileşik (2a)' nın Negatif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu	92
Şekil 23. Bileşik (2a)' nın FTIR Spektrumu	93
Şekil 24. Bileşik (2a)' nın ¹ H NMR Spektrumu	94
Şekil 25. Bileşik (2b)' nin FTIR Spektrumu	97
Şekil 26. Bileşik (2b)' nin ¹ H NMR Spektrumu	98
Şekil 27. Bileşik (2c)' nin FTIR Spektrumu	101
Şekil 28. Bileşik (2c)' nin ¹ H NMR Spektrumu.....	102

Şekil 29. Bileşik (2c)' nin ^{13}C NMR Spektrumu.....	103
Şekil 30. Bileşik (2d)' nin Pozitif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu	105
Şekil 31. Bileşik (2d)' nin FTIR Spektrumu.....	106
Şekil 32. Bileşik (2d)' nin ^1H NMR Spektrumu	107
Şekil 33. Bileşik (2e)' nin FTIR Spektrumu	110
Şekil 34. Bileşik (2e)' nin ^1H NMR Spektrumu.....	111
Şekil 35. Bileşik (2f)' nin FTIR Spektrumu	114
Şekil 36. Bileşik (2f)' nin ^1H NMR Spektrumu	115
Şekil 37. Bileşik (2f)' nin ^{13}C NMR Spektrumu	116
Şekil 38. Bileşik (2g)' nin FTIR Spektrumu.....	119
Şekil 39. Bileşik (2g)' nin ^1H NMR Spektrumu	120
Şekil 40. Bileşik 1a molekülü	134
Şekil 41. Bileşik (1a)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu.....	134
Şekil 42. Bileşik 1b molekülü	137
Şekil 43. Bileşik (1b)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu	137
Şekil 44. Bileşik 1c molekülü	138
Şekil 45. Bileşik (1c)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu.....	138
Şekil 46. Bileşik 1d molekülü	139
Şekil 47. Bileşik (1d)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu	139
Şekil 48. Bileşik 1e molekülü	140
Şekil 49. Bileşik (1e)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu.....	140
Şekil 50. Bileşik 1f molekülü.....	141
Şekil 51. Bileşik (1f)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu	141
Şekil 52. Bileşik 1g molekülü	142
Şekil 53. Bileşik (1g)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu.....	142
Şekil 54. Bileşik 2a molekülü	143
Şekil 55. Bileşik (2a)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu.....	143
Şekil 56. Bileşik 2b molekülü	144
Şekil 57. Bileşik (2b)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu	144
Şekil 58. Bileşik 2c molekülü	145
Şekil 59. Bileşik (2c)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu.....	145
Şekil 60. Bileşik 2d molekülü	146
Şekil 61. Bileşik (2d)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu	146
Şekil 62. Bileşik 2e molekülü	147

Şekil 63. Bileşik (2e)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu	147
Şekil 64. Bileşik 2f molekülü	148
Şekil 65. Bileşik (2f)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu	148
Şekil 66. Bileşik 2g molekülü	149
Şekil 67. Bileşik (2g)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu.....	149
Şekil 68. Bileşik (2f)' nin APT Spektrumu.....	151
Şekil 69. Bileşik 2f molekülü	151

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 1. Tiyosemikarbazon Sentez Mekanizması.....	24
Şema 2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Genel Sentez Şeması	122
Şema 3. Bileşik 1e' nin kütle parçalanma yolları	154
Şema 4. Bileşik 1f' nin kütle parçalanma yolları.....	155
Şema 5. Bileşik 2a' nın kütle parçalanma yolları	156
Şema 6. Bileşik 2d' nin kütle parçalanma yolları.....	157

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

1.Simgeler

g	Gram
mmol	Milimol
mg	Miligram
mL	Mililitre
C	Santigrad
J	Etkileşme sabiti
δ	Kimyasal kayma
σ	Elektronik geçiş türü
π	Elektronik geçiş türü
λ_{\max}	Dalga boyu

2.Kısaltmalar

Ar	Aril
APT	Attached Proton Test
CHCl ₃	Kloroform
CH ₃ OH	Metanol
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
CS ₂	Karbon disülfür
Ç.S.	Çözücü sistem
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti (çift dublet)
DAB	Dimetilamino benzaldehit
DMF	Dimetilformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asid

e.b.	Eğilme bandı
EtOAc	Etilasetat
ES-MS	Elektron sprej-Kütle spektrometresi
FTIR	Fourier transform infrared
g.b.	Gerilme bandı
Hz	Hertz
¹ H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
IUPAC	International Union Pure and Applied Chemistry
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>In vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşul
İTK	İnce tabaka kromatografisi
m	Multiplet
M ⁺	Moleküler iyon piki
MHz	Megahertz
MS	Kütle spektrumu
Ph	Fenil
ppm	Parts per million (milyonda bir kısım)
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluen sülfonik asit
R	Alkil, radikal
RNA	Ribonükleik asit
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofüran
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole
y.s.	Yayvan singlet

1. GİRİŞ

Bugün tedaviye girmiş 5000' in üzerinde ilaç molekülü olmasına rağmen, yeni ilaç molekülleri geliştirmek üzere yapılan çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır. Tıp, biyoloji, organik kimya ve farmasötik kimya bilimlerdeki gelişmelere bağlı olarak, nedeni bilinmeyen bazı hastalıkların mekanizmalarının açıklanması, bu hastalıkları tedavi etmek üzere yeni ilaç moleküllerinin tasarlanmasını zorunlu hale getirmektedir. Bunun sonucu olarak, geçmişte yaygın olarak kullanılan birçok ilaç bugün güncelliğini kaybetmekte veya tedaviden kalkmaktadır. İlaç tasarımıdaki amaç, halihazırda tedavide kullanılan ilaçlardan daha etkili (daha geniş spektrumlu), daha seçici (radikal etkinlik gösteren), daha az toksik ve yan etkileri en düşük düzeye indirilmiş etken maddeleri içeren yeni ilaç molekülleri sentezlemektir.

Tiyosemikarbazonlar ilk defa antitüberküloz özellikleriyle dikkat çekmişlerdir (Domagk vd., 1946). Bugün hala tüberküloz tedavisinde kullanılan *p*-asetaminobenzaldehit tiyosemikarbazonun (Tiyasetazon) sentezi sonrası, çok sayıda araştırma grubu, bu yapıların sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bugüne kadar, tiyosemikarbazonlarla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, onların sadece antimikobakteriyel (antitüberküloz) özelliklerinin değil, aynı zamanda antikanser (Frederic vd., 1966, Finch vd., 1999, Hu vd., 2006), antibakteriyel (Li vd., 2008), antifungal (Costello vd., 2008), antiamebik (Abid vd., 2007), antiviral (Finkielsztejn vd., 2007), anti-HIV (Bal vd., 2007), antimalaryal (Oliveira vd., 2007), antikonvülsan (Yogeeswari vd., 2004) gibi diğer biyolojik aktivitelerinin de ön plana çıktığını görmekteyiz.

Bu çalışmada, biyolojik yönden olumlu aktivite gösterebileceği düşünülen tiyosemikarbazon türevleri iki basamaklı bir yöntem kullanarak sentezlenmiştir. Bu amaçla, öncelikle *p*-süstitüefenil izotiyosiyanatlardan yola çıkılarak tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazit türevleri, *p*-süstitübenzaldehyitlerle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevleri

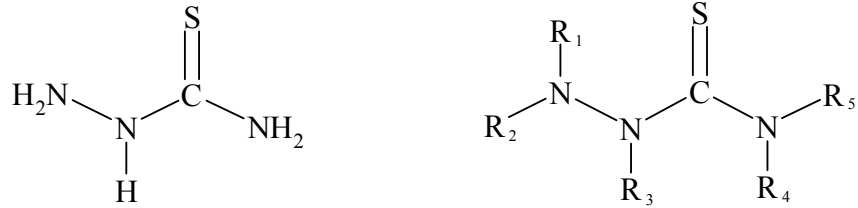
sentezlenmiştir. Sentezlenen tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevlerinin tamamı orijinal olup, her bileşimin karakterizasyonu UV, FTIR, ^1H NMR, elementel analiz gibi spektroskopik yöntemlerle yapılmıştır. Ayrıca sentezlenen bazı bileşiklerin ^{13}C NMR ve kütle spektrumları da alınmıştır. İleriki çalışmalar, bu bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteleri üzerine olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

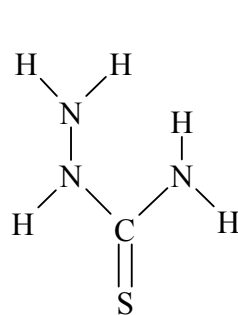
2.1. Tiyosemikarbazitler Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. Genel Yapı

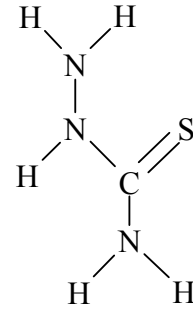
Tiyosemikarbazit, karbon, azot, kükürt ve hidrojen içeren, kapalı formülü $H_2NNHC(=S)NH_2$ olan, tiyoüre sınıfı organik bir bileşiktir. Semikarbazitten farkı, karbon atomuna oksijen atomu yerine kükürt atomunun bağlı olmasıdır. Tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin süstitüe yapıları $(R_1R_2)NN(R_3)C(=S)N(R_4R_5)$ şeklinde gösterilebilmektedir.



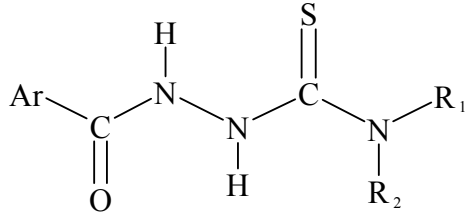
Tiyosemikarbazitler, cis ve trans izomer formlarına sahiptirler (Güney 2008). Ayrıca Plumitallo vd. (2004), aroiltiyosemikarbazitin, aroilizotiyosemikarbazit formunu rapor etmişlerdir.



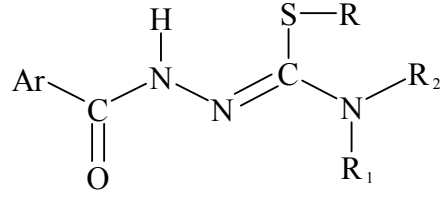
cis-tiyosemikarbazit



trans-tiyosemikarbazit

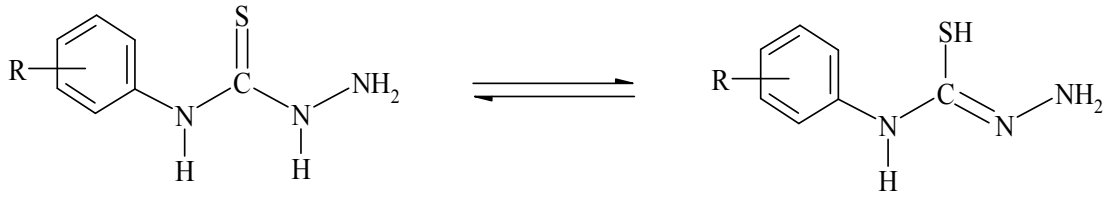


arointiyosemikarbazit



aroilizotiyosemikarbazit

Tiyosemikarbazitlerin, tiyon ve tiyol formları sulu çözeltilerinde denge halinde bulunmaktadır (Arendse vd., 1997).

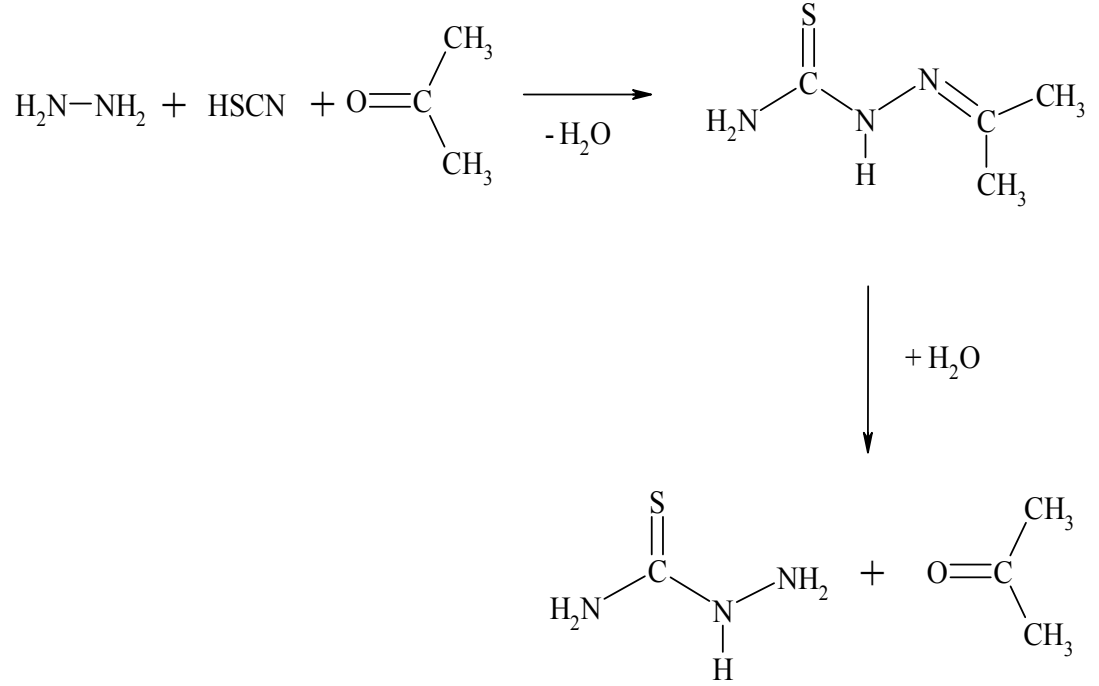


R; *p*-H, *p*-Me, *p*-Br, *p*-F, *p*-NO₂, *m*-NO₂

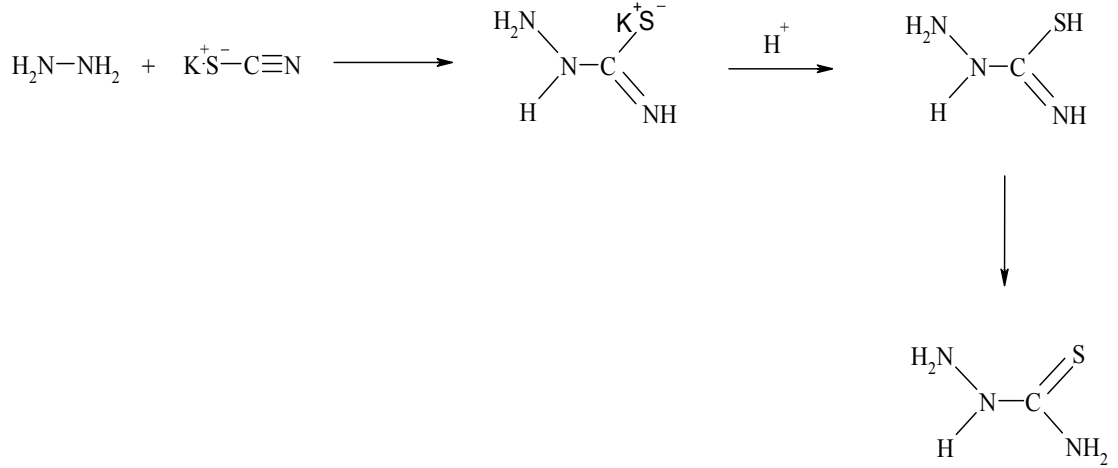
2.1.2. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemleri

Tiyosemikarbazitler, ilk defa 1896 yılında Martin Freund tarafından hidrazin rodanürün ısı etkisiyle parçalanması sonucu düşük bir verimle elde edilmiştir. Verimi arttırmak için yapılan diğer bir sentez yönteminde ise, hidrazin sülfat çözeltisinin önce potasyum karbonat ve karbondioksitle elde edildiği daha sonra da potasyum rodanürle reaksiyona sokularak yüksek bir verim sağlandığı bildirilmiştir. 1954 yılında, hidrazin hidratın potasyum rodanürle geri soğutucu altında ısıtılarak %56.6

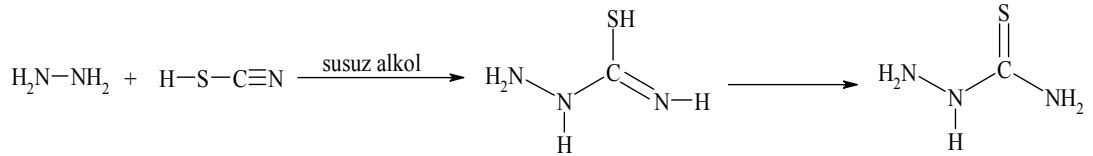
verimle tiyosemikarbazit elde edildiği bildirilmektedir. Aseton ve diğer ketonların da katalizör etkisinden faydalanılarak önce aseton tiyosemikarbazonun oluştuğu daha sonra da bu bileşiğin sulu ortamda hidrolizi ile tiyosemikarbazit elde edildiği rapor edilmiştir (Ülküseven 1986, Çobanoğlu 2005).



En genel ifadesi ile tiyosemikarbazitler; çeşitli izotiyosiyanatlar veya tiyosiyanatların (rodanürler), hidrazin türevleriyle değişik koşullarda reaksiyona girmeleriyle elde edilirler. Güveli (2007) tarafından belirtilen genel sentez mekanizması aşağıdaki gibidir.

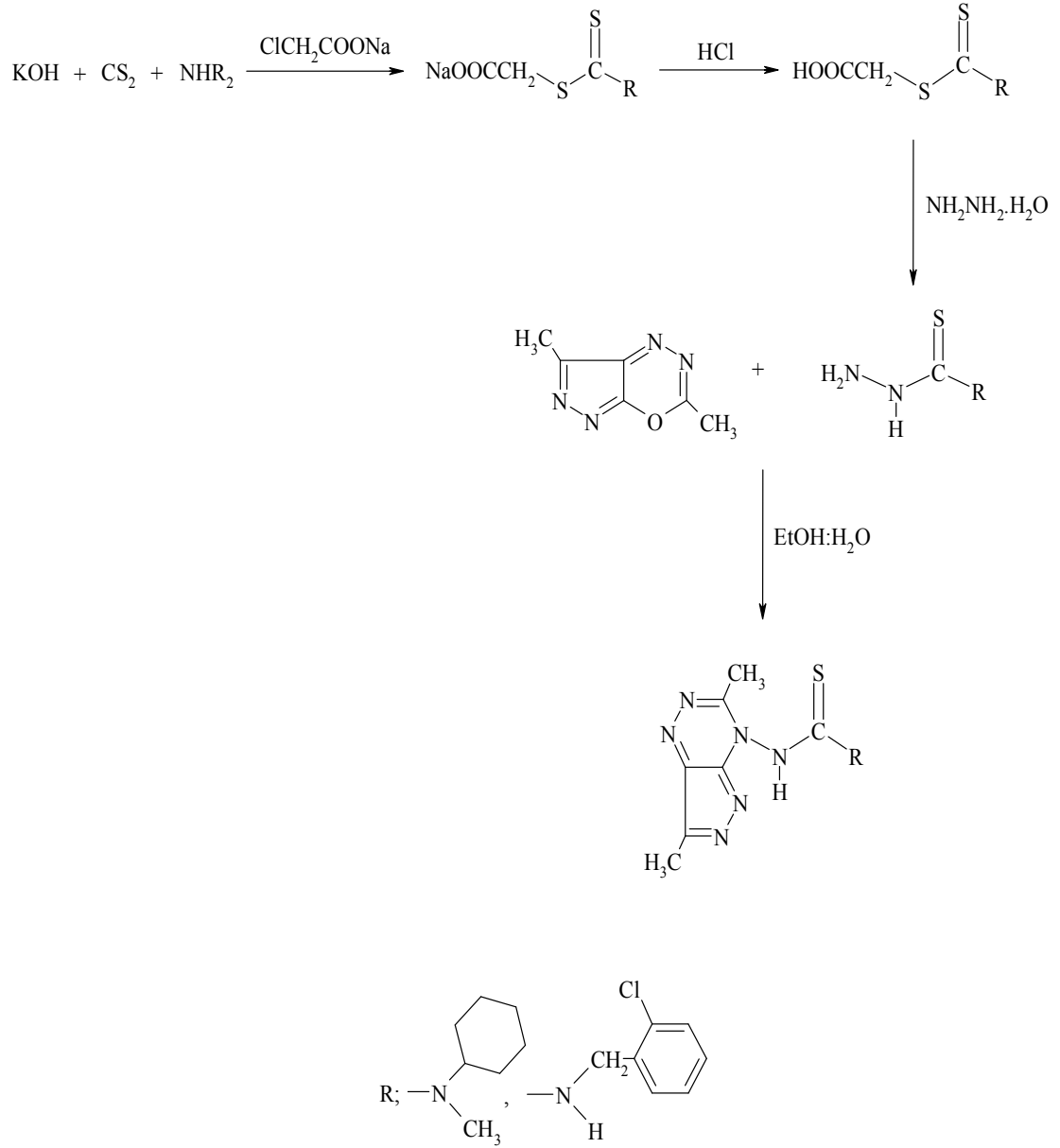


Peterson ve Westfield (1953)' in, hidrazinle potasyum tiosiyanatı susuz alkolde muamele ederek tiyosemikarbazit sentezledikleri bildirilmiştir.

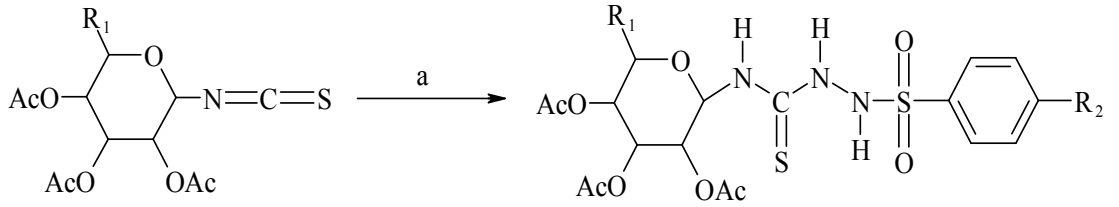


Süstitüe tiyosemikarbazitlerin sentezi ile ilgili çalışmalara bakıldığında Singh vd. (2005), süstitüe tiyosemikarbazitleri iki basamaklı bir yöntem kullanarak sentezlemişlerdir. Potasyum hidroksit içeren su-etanol (1:3) çözücü ortamında primer ya da sekonder 20 farklı amin türeviyle karbondisülfür 10°C' de muamele edilmiştir. Daha sonra bu ortama sodyum kloroasetat eklenmiş ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Konsantre hidroklorik asit eklenmesiyle süstitüe tiyoglikolik asit elde edilmiş ve böylece ilk basamağın tamamlandığı belirtilmiştir. İkinci basamakta, tiyoglikolik asitin sudaki çözeltisine sodyum hidroksit ve hidrazin hidrat eklenmiş, 2 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldığı bildirilmiştir. Bu şekilde elde ettikleri süstitüe tiyosemikarbazit bileşiklerini 3,7-dimetilpirazolo[3,4-e]oksadiazin araürünü ile muamele ederek triazin türevi tiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir. 3(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-N-metilsikloheksil

tiyosemikarbazit ve 3(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-siklobenzilamin tiyosemikarbaziti en yüksek verimle sentezledikleri bildirilmiştir.



Li vd. (2006), etilbromoasetatlı tiyosemikarbazit türevleri üzerinden yeni 2-fenilsülfonilhidrazono-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-asetil-β-D-glukopiranozil)tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişlerdir. Etanol ya da asetonitril gibi bir çözücü ortamında 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-β-D-glukopiranozil izotiyosiyanatla, sübtitüe fenilsülfonil hidrazinler 10-24 saat oda ısısında muamele edilerek ya da 4-8 saat geri soğutucu altında ısıtılarak reaksiyona sokulmuş, meydana gelen kondenzasyon reaksiyonu sonucu 1-aril-sülfonil-4-(*N*-2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-β-D-glukopiranozil) tiyosemikarbazitlerin sentezlendiği bildirilmiştir.

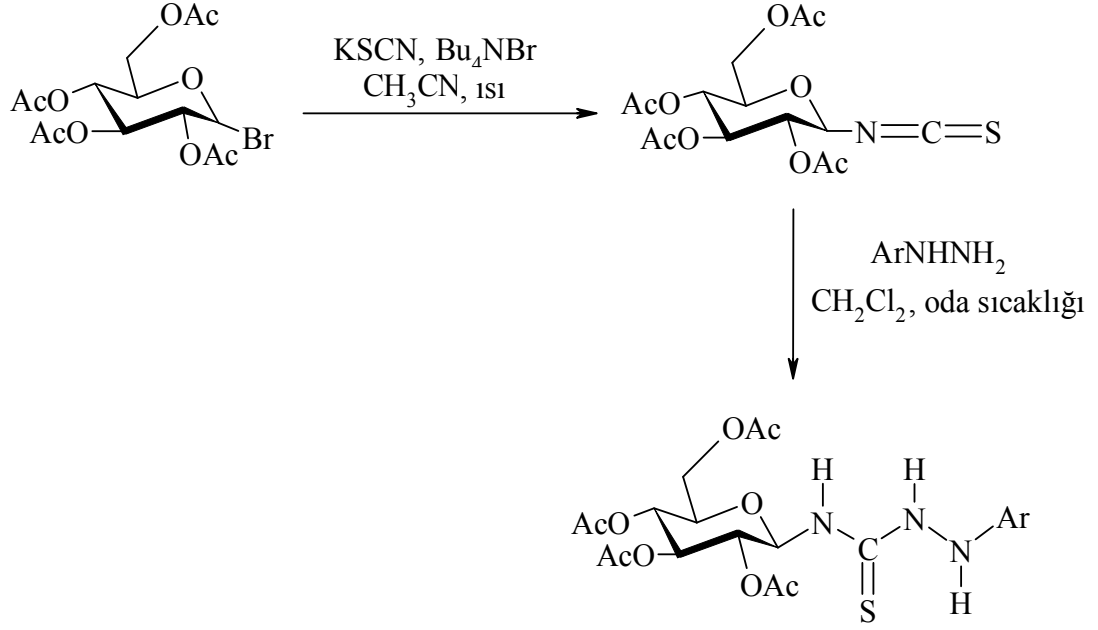


a; p-R₂-Ph-SO₂NHNH₂

R₂; -H, -CH₃, -Cl, -F, Br

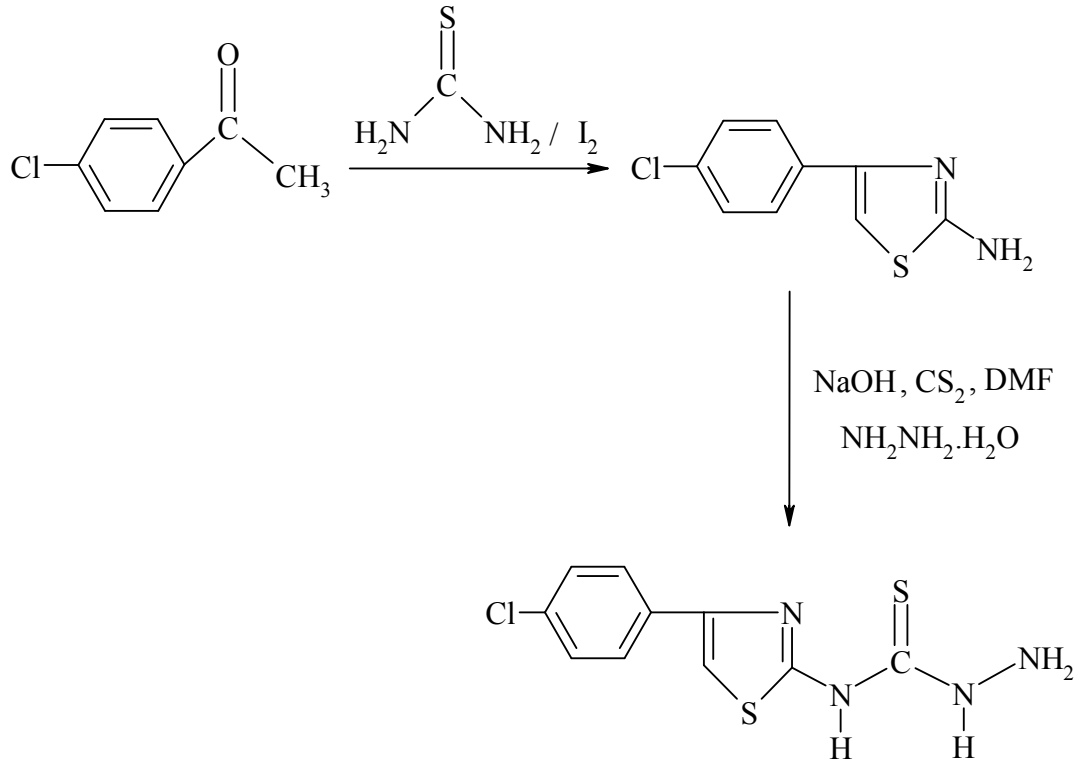
R₁; -CH₂OAc, -H

Ghosh vd. (2008), *N*-per-*O*-asetil-glukozil ariltiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişlerdir. Öncelikle yaygın ticari adı asetobromo-D-glukoz olan başlangıç maddesinin, KSCN ve Bu₄NBr ile birlikte 4 saat geri soğutucu altında ısıtılarak *N*-per-*O*-asetil-β-D-glukozil izotiyosiyanat türevinin sentezlendiği, oluşan bu maddenin de diklorometan çözücü ortamındaki hidrazin monohidratla oda sıcaklığında muamele edilerek % 92 verimle *N*-per-*O*-asetil-glukozil ariltiyosemikarbazit türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir.

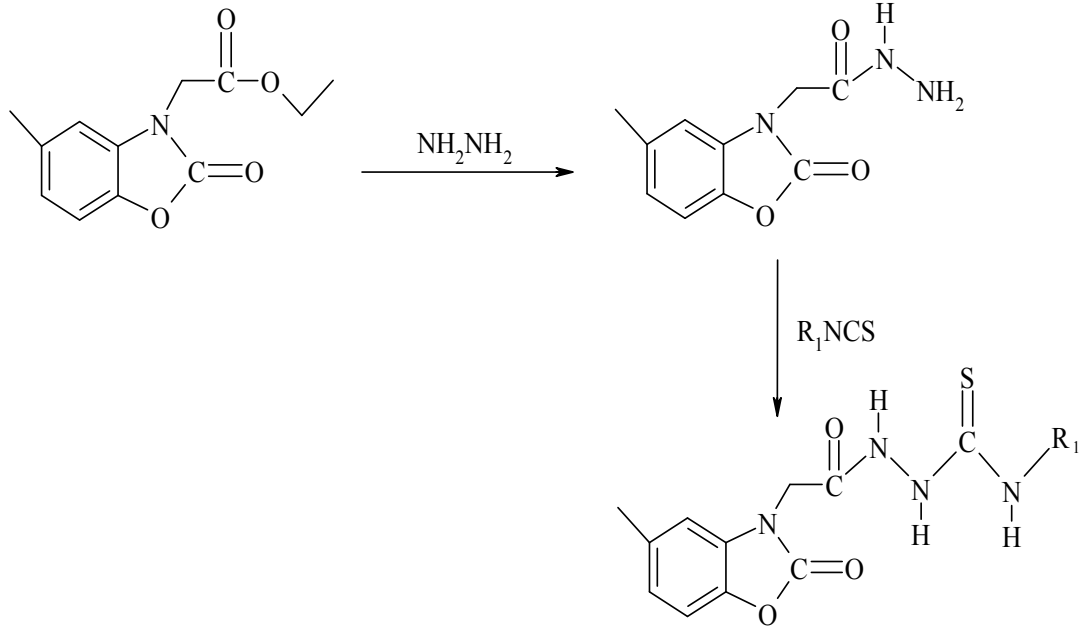


R; 2,4-diflorofenil, 4-florofenil, 4-metoksifenil, fenil,
2,4-dinitrofenil

Pandeya vd. (1999), *N*-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyosemikarbaziti, 5-kloro ve 5-bromo izatin türevleriyle reaksiyona sokarak yine izatin türevlerinin Schiff ve Mannich bazlarını elde etmişlerdir. Buradaki *N*-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyosemikarbazitin iki basamakta sentezlendiği belirtilmiştir. Öncelikle 4-kloroasetofenon, tiyoüre ve iyotun 4 saat su banyosunda ısıtılarak 2-amino-4-(4'-klorofenil)tiyazolün olduğu daha sonra oluşan 2-amino-4-(4'-klorofenil)tiyazole sodyum hidroksit ve karbondisülfür eklenerek 15-20 °C' de 1 saat karıştırıldığı ve son olarak da hidrazin hidrat ekleyerek 60 °C' de 1 saat karıştırılarak *N*-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyosemikarbazitin sentezlendiği rapor edilmiştir.

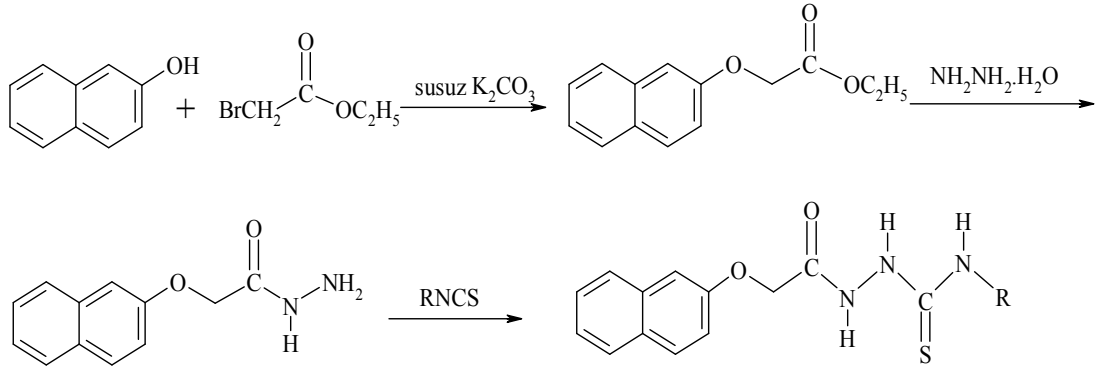


Salgın-Gökşen vd. (2007), 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetatın hidrazin hidratla etanol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonu sonucu 5-metil-2-benzoksazolinon asetik asit hidraziti % 89 verimle elde ettiklerini, 5-metil-2-benzoksazolinon asetik asit hidrazitinin de süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazit türevlerini sentezlediklerini belirtmişlerdir.



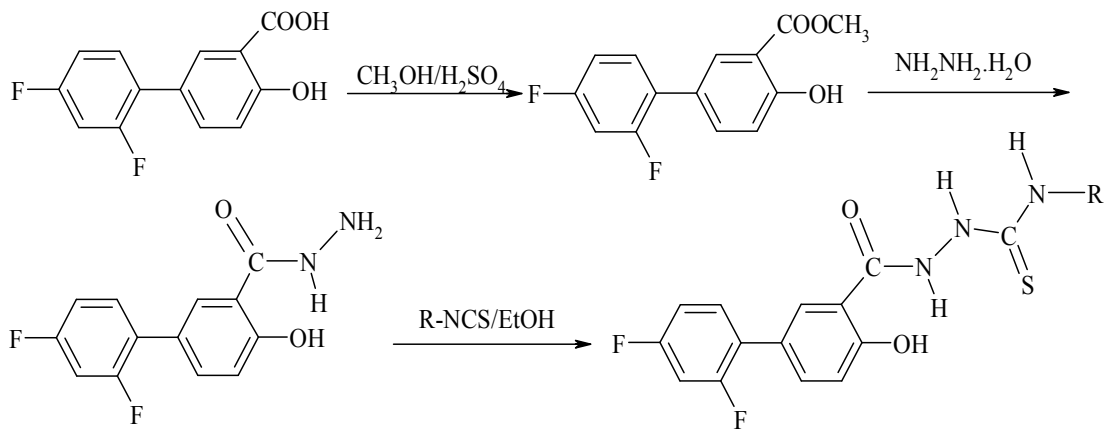
R; $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$

Palaska vd. (2001) tarafından, 1-(2-naftiloksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin sentezlendiği bildirilmiştir. Bunun için öncelikle susuz aseton ortamında 2-naftol, susuz potasyum karbonat ve etil bromoasetat yağ banyosunda 6 saat geri soğutucu altında ısıtılmış, reaksiyon karışımı saflaştırıldıktan sonra etanol ortamında hidrazin monohidratla muamele edilerek su banyosunda 1 saat geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Elde edilen 1-(2-naftiloksiasetil)hidrazin etanol ortamında sübstitüe izotiyosiyanat türevleriyle 4 saat geri soğutucu altında ısıtılarak 1-(2-naftiloksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin sentezlendiği rapor edilmiştir.



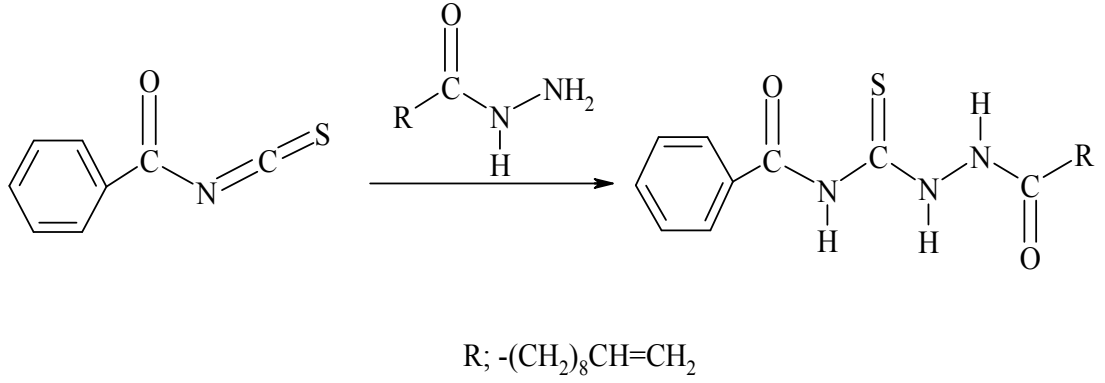
R; -CH₃, -C₂H₅, -CH₂CH=CH₂, -C₆H₅

Küçükgüzel vd. (2006) tarafından, 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asitin (diflunisal), metanol ve birkaç damla konsantre sülfürik asit ilavesiyle ısıtıldığı ve 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit metil esteri elde edildiği bildirilmiştir. Elde edilen bu metil esterin hidrazin hidratla metanol ortamında reaksiyona sokulduğu ve 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit elde edildiği bildirilmiştir. Bu bileşiğin de alkil/aril izotiyosiyanat türevleriyle etanol ortamında ısıtılması sonucu 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin sentezlendiği rapor edilmiştir.

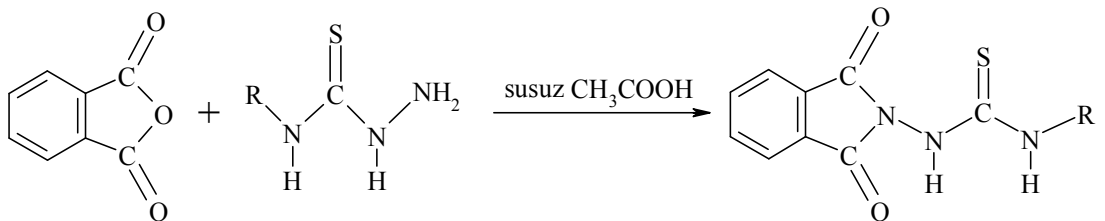


R; -CH₃, -C₂H₅, -C₆H₅, -C₆H₁₁, -CH₂CH=CH₂, -C₆H₄CH₃(4), -C₆H₄OCH₃(4)

Banday vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada ise, benzoilizotiyosiyanata undek-10-enoil-hidrazit (yağ asiti hidraziti) türevlerinin etilasetattaki çözeltilerinin eklendiği ve 3-4 saat karıştırılarak geri soğutucu altında ısıtıldığı belirtilmiştir. Elde edilen katının süzülüp benzen-kloroform karışımıyla kristallendirildiği ve 1-(undek-10-enoil)-4-benzoil-tiyosemikarbazitin % 86 verimle elde edildiği bildirilmiştir.

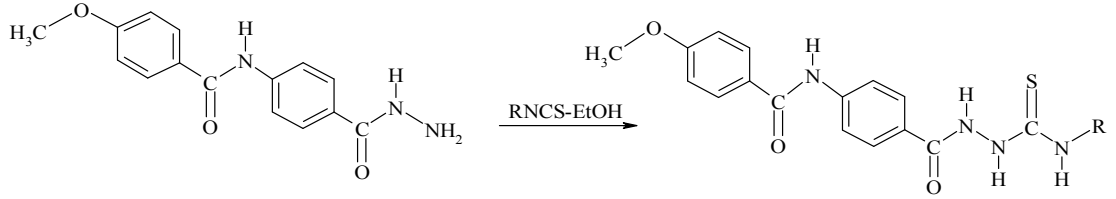


Yogeeswari vd. (2003), tiyosemikarbazitlerin sentezi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, susuz asetik asit ortamında ftalik anhidrit ve ariltiyosemikarbaziti karıştırarak 5 saat kadar geri soğutucu altında ısıtmışlardır. Ardından reaksiyon ortamına yapılan su ilavesiyle bileşiğin çöktürüldüğünü, süzülüğünü ve % 95' lik etanolde kristallendirilerek N^4 -ftalimido fenil tiyosemikarbazitlerin sentezlendiğini bildirmişlerdir.



R; 2-Cl, 4-Cl, 2-NO₂, 4-NO₂, 2-OCH₃, 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-OH, 4-COOH, 4-COOEt,
4-SO₂NH₂, 4-N=N-Ph

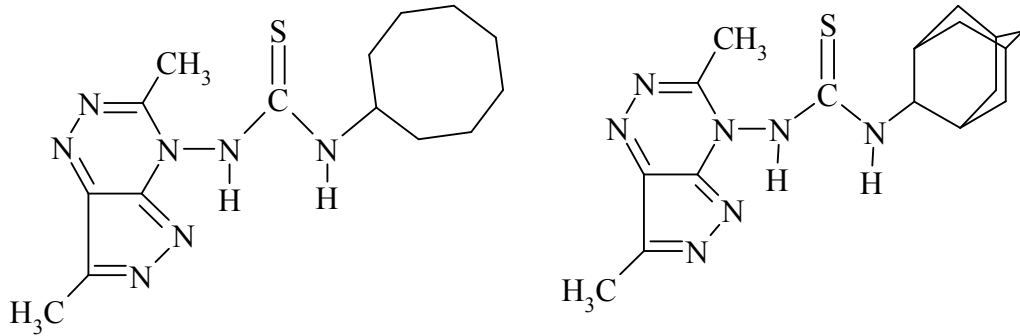
Küçükgül vd. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, 4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil hidrazin ve çeşitli izotiyosiyanat türevlerinin etanol ortamında 2 saat geri soğutucu altında ısıtılmasıyla 1-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]-4-süstitüe feniltiyosemikarbazitlerin sentezlendiği bildirilmiştir.



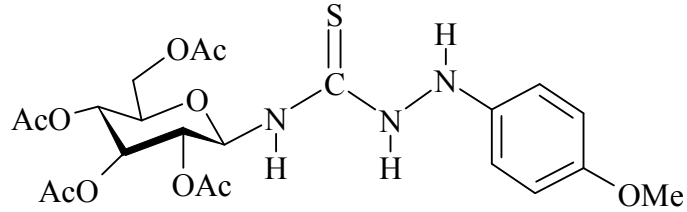
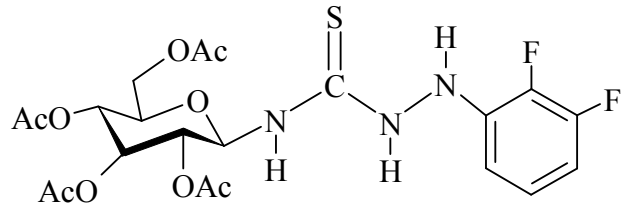
R; -CH₃, -C₂H₅, -CH₂CH=CH₂, -C₆H₅, -C₆H₄CH₃(4), -C₆H₄OCH₃(4)

2.1.3. Tiyosemikarbazitlerin Biyolojik Aktiviteleri

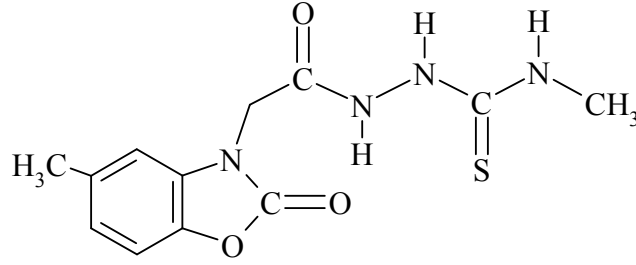
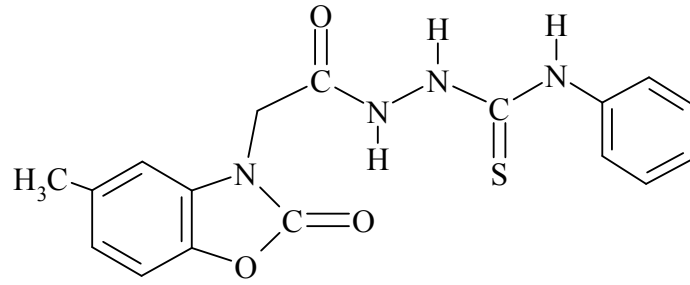
Singh vd. (2005), 3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il tiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri triazin tiyosemikarbazit türevlerinin Amoebiasis (ampli dizanteri) etkeni *E. histolytica* parazitine karşı *in vitro* antiamebik aktivitesini incelemişlerdir. Sonuçta, 3(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-siklooktil tiyosemikarbazit ve 3(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-adamentamin tiyosemikarbazitin en yüksek düzeyde antiamebik aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



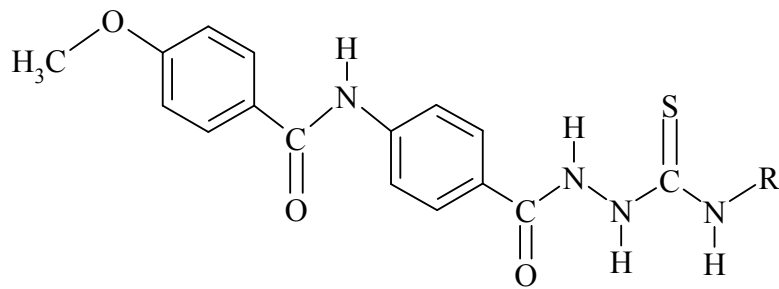
Ghosh vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada, *N*-per-*O*-asetil-glukozil ariltiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişler ve sentezlenen bu bileşiklerin sırasıyla *in vivo* ve *in vitro* olmak üzere antidişlipidemik (kan lipit düzeyi düzenleyicisi) ve antioksidant aktivite çalışmaları yapmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda; *N*-per-*O*-asetil-glukozil-2,4-diflorofeniltiyosemikarbazit bileşiğinin kandaki lipit düzeyini düşürücü yönde etki gösterdiği, *N*-per-*O*-asetil-glukozil-4-metoksifeniltiyosemikarbazit bileşiğinin de antioksidant yönde aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



Salgın-Gökşen vd. (2007), tiyosemikarbazitlerin *in vivo* ve *in vitro* antiinflatuvar ve antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili yaptıkları bir çalışmada; 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazitin yapıdaki fenil süstitüentiyle alakalı olarak en iyi antiinflatuvar aktiviteyi gösterdiğini, 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metiltiyosemikarbazitin de *Candida krusei*, *Candida ablicans* ve *Candida parapsilosis* mantar türlerine karşı antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



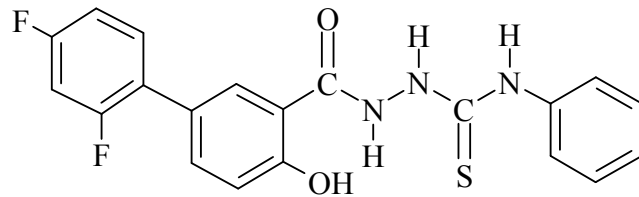
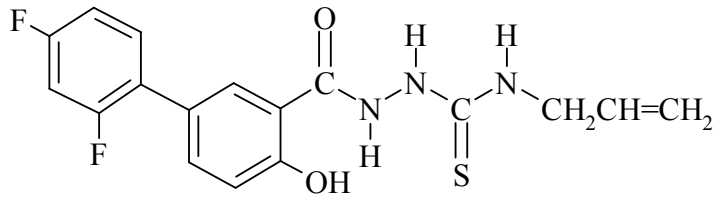
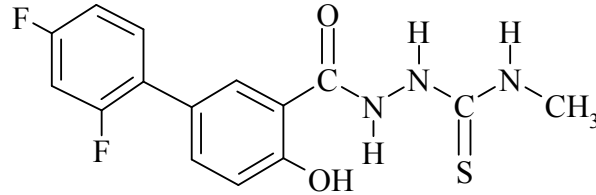
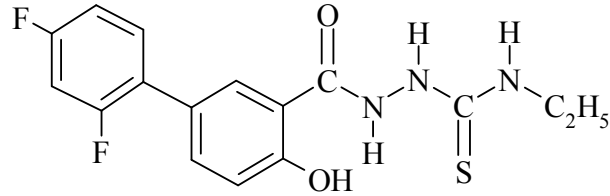
Küçükgüzel vd. (2001) yaptıkları bir çalışmada, 1-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoyl]-4-süstitüe feniltiyosemikarbazitleri sentezlemişler ve sentezledikleri bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden ikisinin *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Streptococcus pyogenes* ve *Xanthomonas campestris* bakteri türlerine karşı bakteriyostatik (üremelerini durdurucu) etki gösterdiklerini gözlemlemişlerdir.

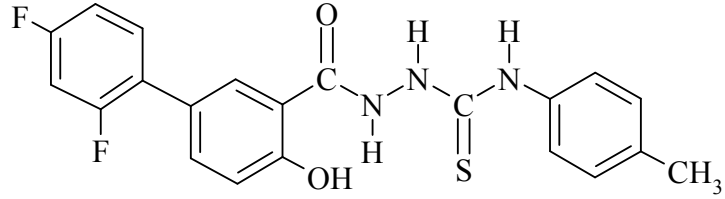


R; -C₆H₄CH₃(4), -C₆H₄OCH₃(4)

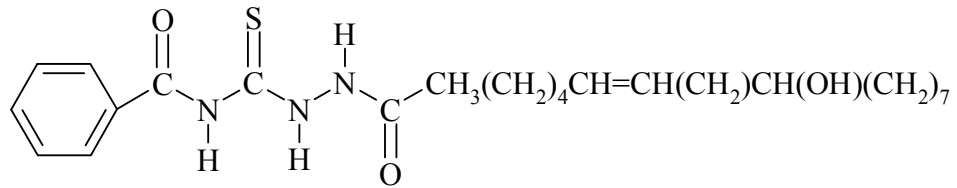
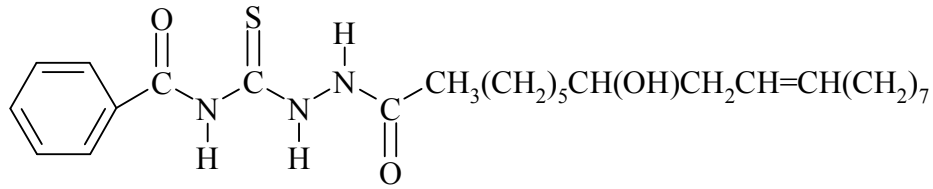
Küçükgüzel vd. (2005) tarafından yapılan başka bir çalışmada, 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazitler sentezlemiş ve bu

bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv türü için antimikobakteriyel, diğer bakteri türleri için antibakteriyel, çeşitli virüs ve mantar türleri için de antiviral ve antifungal aktiviteleri izlenmiştir. Bu araştırmalar sonucunda 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-etiltiyosemikarbazitin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv türüne karşı % 25 oranında antimikobakteriyel inhibisyon gösterdiği, 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-metiltiyosemikarbazit ve 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alliltiyosemikarbazitin *Vaccina* virüs ve *Herpes simplex* virüs-1-TK-KOS türlerine karşı antiviral inhibisyon gösterdiği gözlenmiştir. Yine 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-feniltiyosemikarbazit ve 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazitin *Herpes simplex* virüs-1-TK-KOS ve *Punto toro* virüslerine karşı antiviral inhibisyon gösterdikleri gözlemlenmiştir.

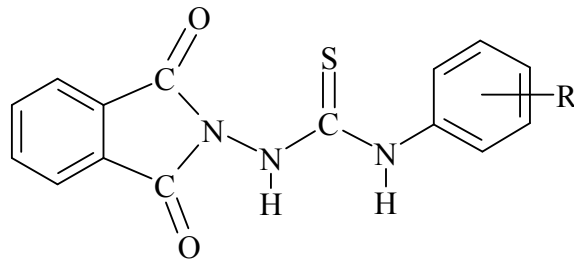




Banday vd. (2008), 1-(undek-10-enoil)-4-benzoiltiyosemikarbazitleri sentezlemiş ve sentezledikleri bu bileşiklerden iki tanesinin *E. coli* bakterisine karşı iyi düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



Yogeeswari vd. (2003), N^4 -ftalimido feniltiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerin MES (maksimal elektroşok) yöntemiyle *in vivo* antikonvülsan ve nörotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Bu inceleme sonucunda N^4 -ftalimido fenil tiyosemikarbazitlerin standart fenitoinle kıyaslanabilir düzeyde oral MES aktivitelerinin bulunduğunu gözlemlemişlerdir.

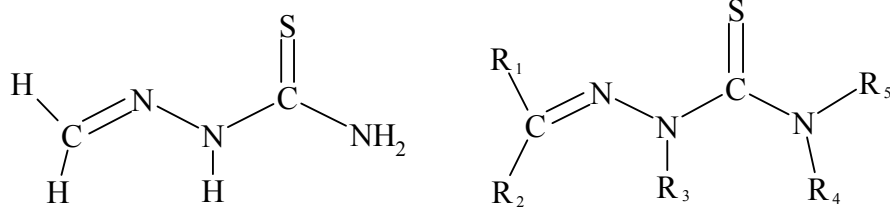


R; 4-Cl, 2-NO₂, 4-OCH₃, 4-OH

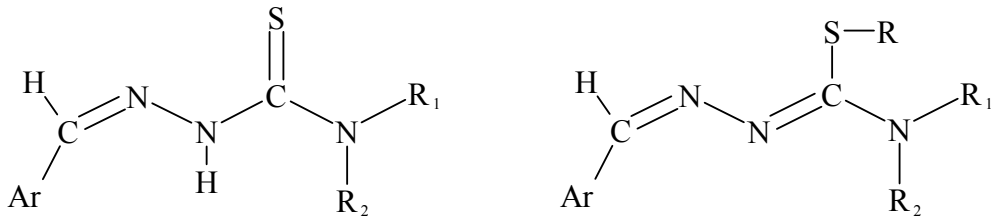
2.2. Tiyosemikarbazonlar Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Genel Yapı

Tiyosemikarbazonlar, yapılarında karbon, azot, kükürt ve hidrojen içeren, kapalı formülleri $H_2C=NNHC(=S)NH_2$ şeklinde gösterilebilen organik bileşiklerdir. Semikarbazonlardan farkları, karbon atomuna oksijen atomu yerine kükürt atomunun bağlı olmasıdır. $(R_1R_2)C=NNR_3C(=S)N(R_4R_5)$ şeklinde süstitüe yapılar da sentezlenmiştir.



Plumitallo vd. (2004), tiyosemikarbazonların, izotiyosemikarbazon formlarını göstererek, yapıdaki kükürt atomuna, karbon sayısı dörtten büyük olmamak kaydıyla bir alkil zincirinin bağlanmasının biyolojik aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığını belirtmişlerdir.

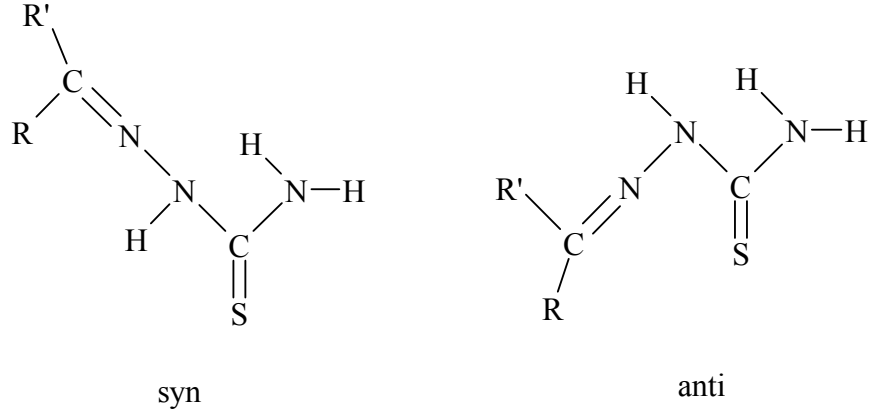


tiyosemikarbazon

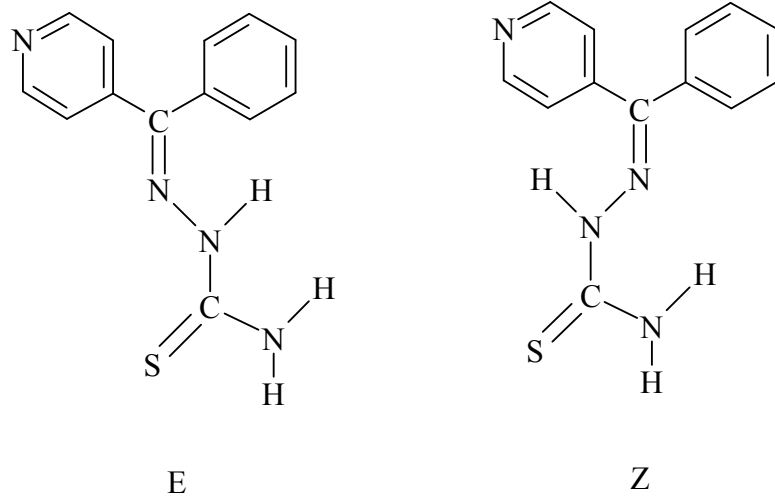
izotiyosemikarbazon

Tiyosemikarbazon türevleri için geometrik izomerizm söz konusudur. İzomerizm, genellikle syn-anti, E/Z, cis-trans şeklinde karşımıza çıkmaktadır. C-N tekli

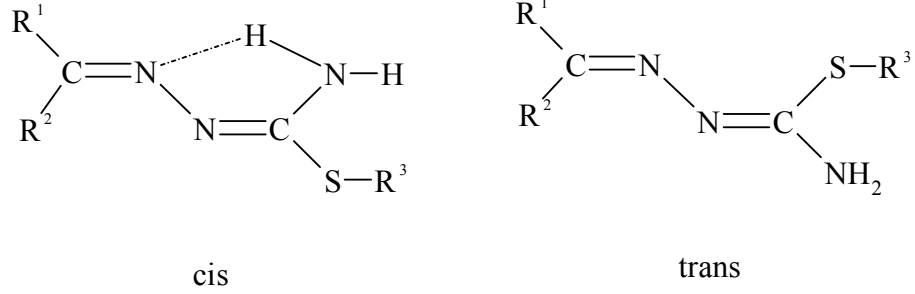
bağlarının, yapıdaki diğer tekli bağlardan daha kısa oluşu ve buna bağlı olarak çift bağ karakteri taşımaları geometrik izomerizmin nedeni olarak ileri sürülmektedir. Alifatik R ve R' süstitüentlerini içeren tiyosemikarbazonların, çözelti ortamında syn ve anti izomerlerinin bir denge halinde bulunduğu bildirilmiştir (Genel 1999, Bal ve Ülküseven 2004).



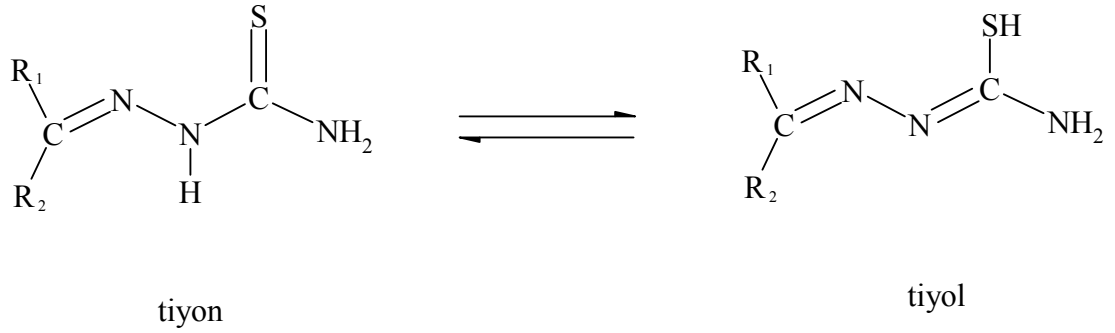
Tiyosemikarbazonların E/Z izomer formları ile ilgili yapılan bir çalışmada, 4-benzoilpiridin tiyosemikarbazonun E/Z formu gösterilerek; DMSO gibi polar bir çözücü içerisinde daha çok E izomerinin kararlı olduğu, CHCl₃ gibi polaritesi daha düşük çözücülerde ise molekül içi hidrojen bağları nedeniyle Z izomerinin daha kararlı olduğu belirtilmektedir (Bastos vd., 2005, Ota vd., 1998).



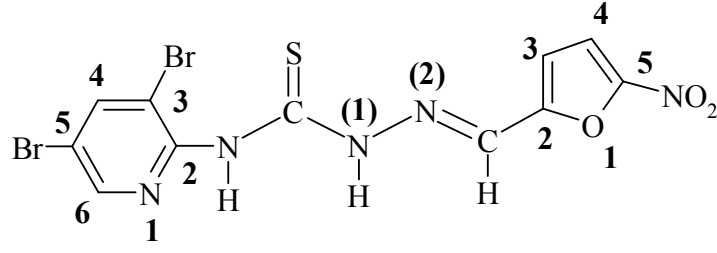
Yamazaki (1974) tarafından, izotiyosemikarbazonların cis-trans izomer formları gösterilmiştir. Cis-trans yapı oranlarının kullanılan çözücüye göre değişiklik gösterdiği belirtilmektedir (Kızılcıklı vd., 2007).



Pal vd. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada, çözelti içerisindeki tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol tautomer formlarının bir denge karışımı halinde bulunduğu bildirilmektedir.

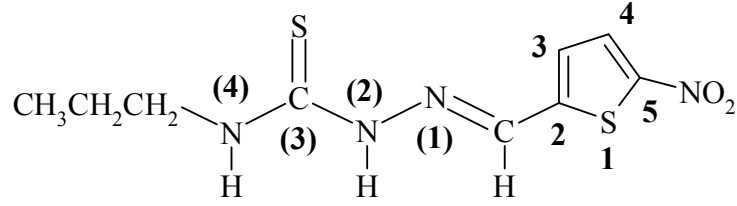


Tiyosemikarbazonlar için iki türlü adlandırma sistemi söz konusudur. IUPAC adlandırma sistemine göre yapı, süstitüe hidrazinkarbotiyoamit şeklinde adlandırılmaktadır. Karbotiyoamit azotuna bağlı süstitüent (*N*-süstitüent) ya da hidrazin grubuna bağlı süstitüent alfabetik sıraya göre belirtilerek hidrazinkarbotiyoamit ekiyle adlandırma tamamlanır.



N-(3,5-dibromopyridin-2-il)-2-[(5-nitrofuran-2-il)metiliden]hidrazin karbotiyomit

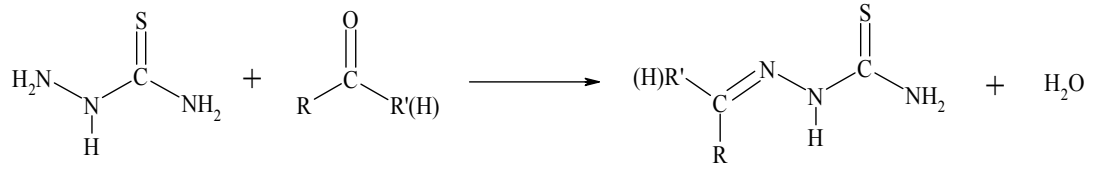
Literatürde yaygın olarak kullanılan bir diğer adlandırma biçimi ise süstitüe tiyosemikarbazon şeklindedir. Bu tip adlandırma sistemine göre, öncelikle yapıdaki hidrazin grubuna kondanse aldehit ya da keton belirtilir, daha sonra da karbotiyomit azotuna bağlı süstitüent (*N*-süstitüe) belirtilerek tiyosemikarbazon ekiyle adlandırma tamamlanır.



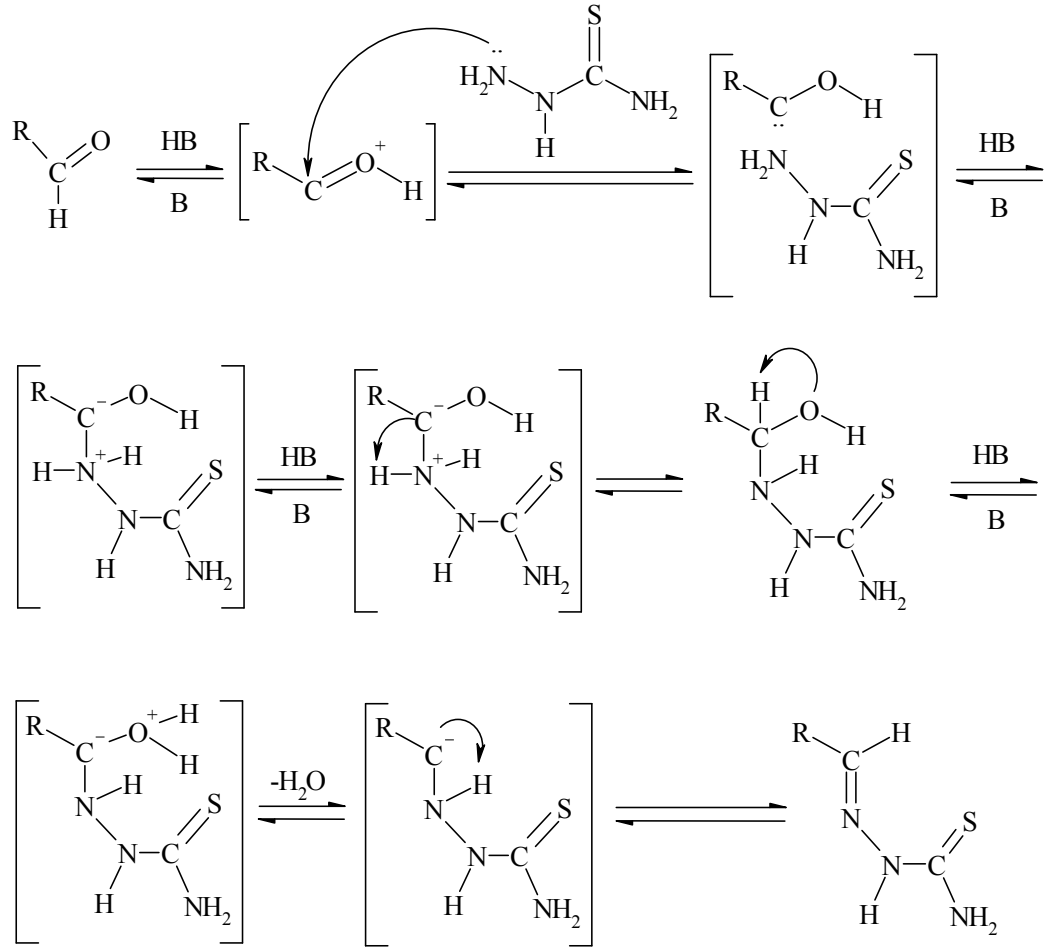
5-nitrotiyofen-2-karbaldehit-*N*(4)propil tiyosemikarbazon

2.2.2. Tiyosemikarbazonların Sentez Yöntemleri

Aguirre vd. (2006) tarafından, tiyosemikarbazon türevlerinin, aldehit veya keton türevleriyle, tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyonu sonucu elde edildiği bildirilmiştir. Tiyosemikarbazon türevlerinin oluşum reaksiyonlarının bir kondenzasyon reaksiyonu olduğu ve su çıkışının gerçekleştiği bildirilmektedir (Güney 2008).

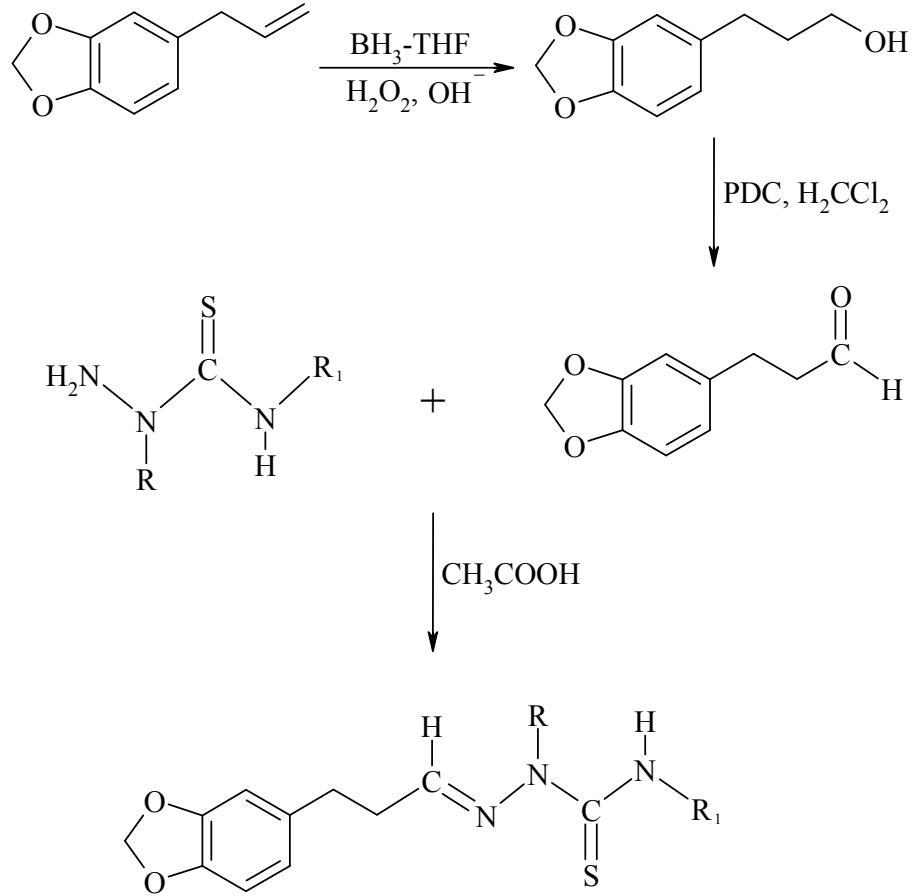


Reaksiyon mekanizması ile ilgili çalışmalarda; karbonil bileşiğinin bir kısmının tuz halinde bulunduğu ve buna bağlı olarak H^+ iyonu konsantrasyonunun yüksek düzeyde olduğu ortamda reaksiyonun daha kolay ilerlediği belirtilmektedir. Karbonil bileşiğindeki oksijen atomunun elektronegativitesi, karbon atomunun elektronegativitesinden daha yüksek olduğundan $\text{C}=\text{O}$ polardır. Bu polarlık elektronca zayıf bir merkez olan karbonil karbonunu nükleofilik saldırılara karşı açık bir elektropozitif merkez haline getirmektedir. Nükleofiller, düzlemsel yapıları nedeniyle karbon atomuna alttan ve üstten rahatlıkla saldırabilirler. Reaksiyonun başlangıcında trigonal yapıda olan bileşik, transisyon (geçiş) aşamasında tetragonal hale gelir ve oksijen atomu bu defa tam negatif olur. Transisyon halinin oluşmasına ve ürünün oluşumuna negatif oksijen atomu sebep olur. Ancak bu oluşumlarda indüktif ve mezomerik etkiler de rol oynar (Güveli 2007).



Şema 1. Tiyosemikarbazon Sentez Mekanizması (Güveli 2007)

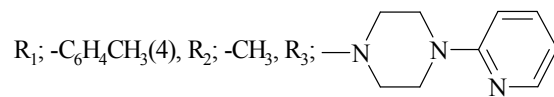
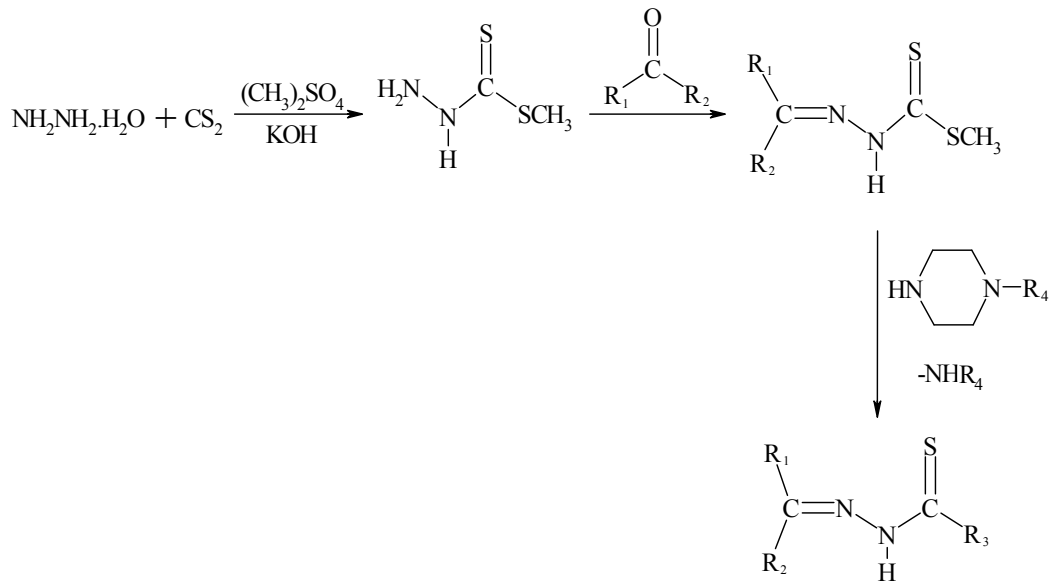
Silva vd. (1997), safrol bileşiğinden yola çıkarak *N*-süstitüe tiyosemikarbazonları sentezlemişlerdir. Safrol bileşiğindeki allilik kısım BH_3 -THF ve H_2O_2 kullanılarak alkole yükseltgenmiştir. Daha sonra piridinyumdikromat (PDC) kullanılarak alkol bu defa aldehite yükseltgenmiştir. Elde edilen aldehit, beş tiyosemikarbazit türeviyle etanol ortamında reaksiyona sokularak 3-(3,4-metilendioksi)fenilpropanal tiyosemikarbazonların sentezlendiği bildirilmiştir.



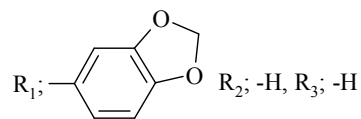
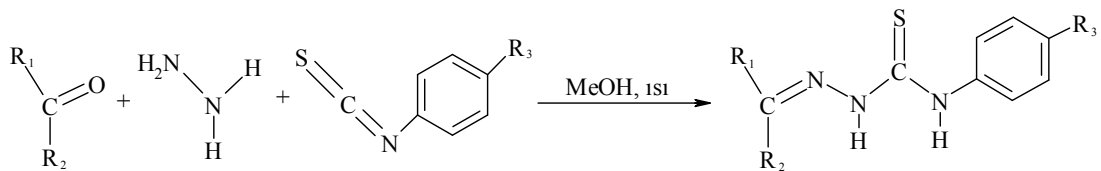
R; -H, -CH₃

R; -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -C₆H₅

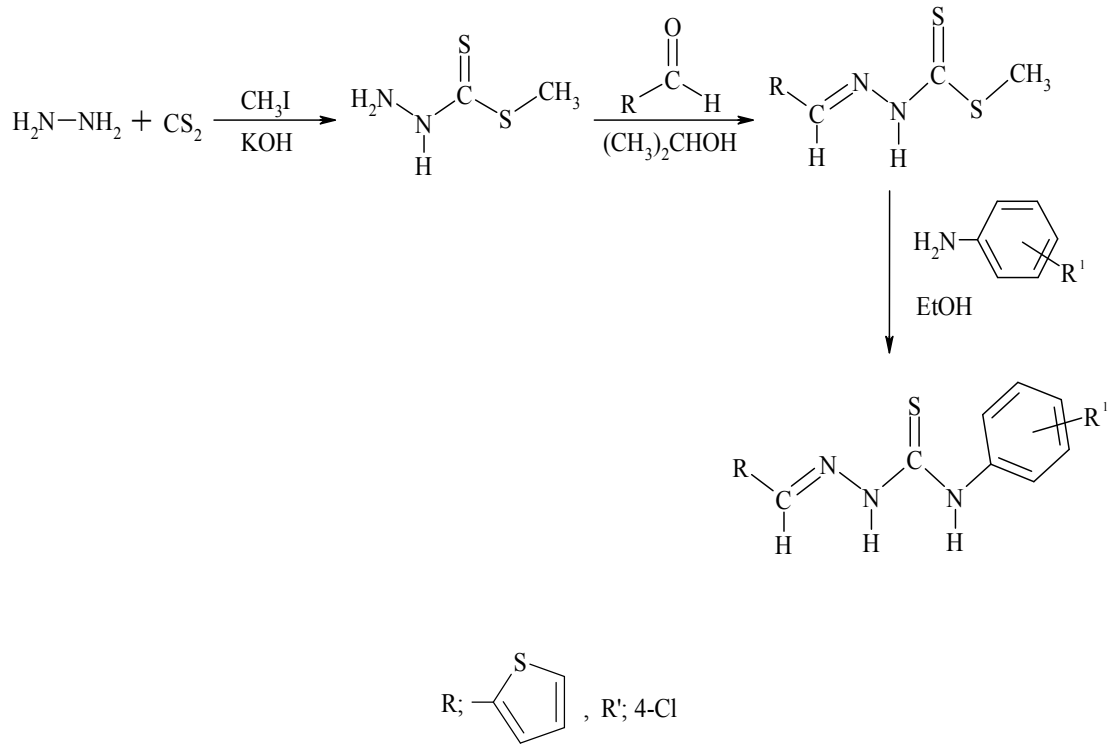
Hu vd. (2006), 26 tiyosemikarbazon türevini üç basamakta sentezlediklerini bildirmişlerdir. Distile su-izopropil alkol ortamındaki KOH, hidrazin hidratla muamele edilmiş, su banyosunda soğutulduktan sonra üzerine karbondisülfür ve dimetilsülfat ilave edilerek birinci basamak tamamlanmıştır. Elde edilen ürün izopropil alkol ortamında çözülmüş aldehit ya da keton türevleriyle muamele edilerek ikinci basamak tamamlanmıştır. Ürün etanolle saflaştırıldıktan sonra yine etanol ortamında piperazin türevleriyle 24 saat geri soğutucu altında ısıtılarak üçüncü basamak tamamlanmış ve en fazla % 85,7 verim elde edilmiştir.



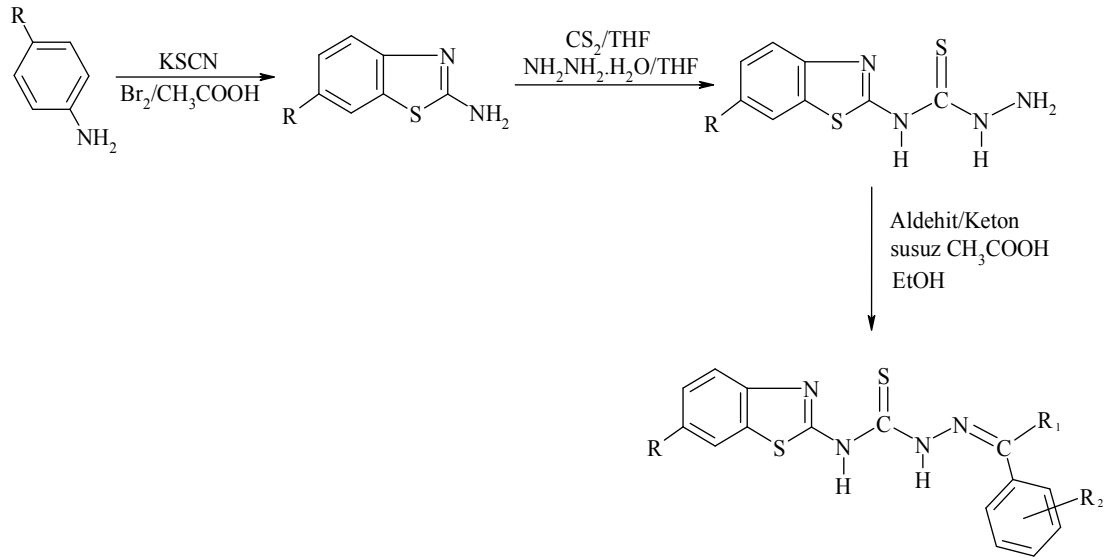
Cunha vd. (2009), tek basamaklı ve katalizörsüz olmak üzere 20 tiyosemikarbazon türevi sentezlemiştir. Hidrazin, fenil ya da *p*-klorofenilizotiyosiyanat ve karbonil (aldehit-keton) türevleri metanol ortamında reaksiyona sokulmuş ve geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Reaksiyon zamanının aldehit ya da keton türevlerine göre değişiklik gösterdiği ve en fazla % 98 verim elde edildiği bildirilmiştir.



Krishnan vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, yeni tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir. Hidrazin hidrat, karbon disülfür ve potasyum hidroksitten yola çıkarak metilhidrazin karboditiyoat elde edilmiş ve süstitüe benzaldehit türevleriyle ya da tiyofenil benzaldehit türevleriyle oda sıcaklığında reaksiyona sokularak metilhidrazin karboditiyoatın süstitüe benzaldehit hidrazonları elde edilir. Elde edilen ürünün etanol ortamında anilin türevleriyle 8-12 saat geri soğutucu altında ısıtılmasıyla tiyosemikarbazonların sentezlendiği ve en fazla % 85 verimin elde edildiği bildirilmiştir.



Yogeeswari vd. (2004), 4-nitro/metil/metoksi anilini, potasyum tiyosiyanatla muamele edilerek 6-nitro/metil/metoksi-2-benzotiyazolamin türevlerini sentezlemişlerdir. 6-nitro/metil/metoksi-2-benzotiyazolamin THF ortamında karbondisülfür ve hidrazin hidratla reaksiyona sokularak 6-süstitüe-2-benzotiyazolil tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiştir. 6-süstitüe-2-benzotiyazolil tiyosemikarbazit aril aldehit ya da keton türevleriyle karıştırılarak 24 saat geri soğutucu altında ısıtılmış ve 6-süstitüe benzotiyazolil-2-tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir.

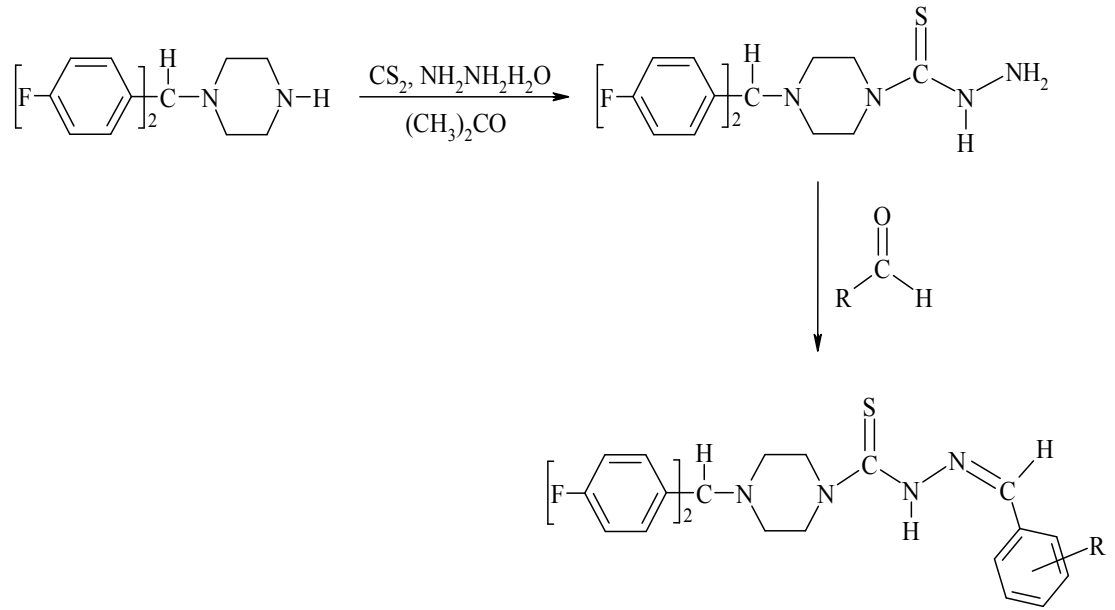


R; -NO₂, -CH₃, -OCH₃

R₁; -H, -CH₃, -C₆H₅

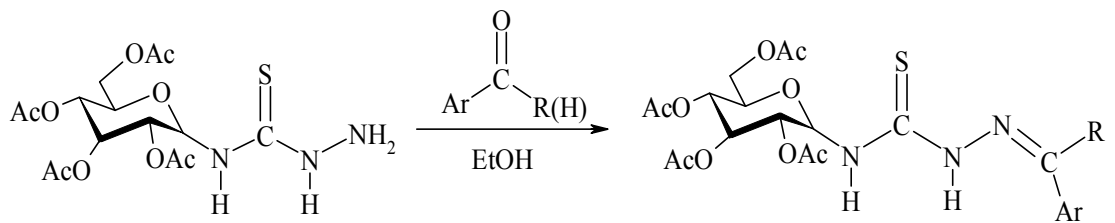
R₂; 2-Cl, 4-N(CH₃)₂, 2-OH, 4-NO₂, 4-NH₂, 4-OH, 4-Br

Li vd. (2008), *N*⁴-[bi-(4-florofenil)-metil]-piperazin tiyosemikarbazon türevlerini çözücüsüz ortamda, mikrodalga irradyasyon yöntemiyle sentezlemişlerdir. Öncelikle aseton ortamında karbondisülfür ve potasyum fosfat reaksiyona sokulmuş ve üzerine 2-kloroasetat eklenmiştir. Daha sonra ortama hidrazin hidrat eklenmiş ve tiyosemikarbazit elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazitler çeşitli aldehitlerle, çözücüsüz ortamda ve mikrodalga yöntemiyle reaksiyona sokulmuştur. İki-üç dakika gibi kısa sürelerde yüksek verimlerle tiyosemikarbazon türevlerini elde etmişlerdir.



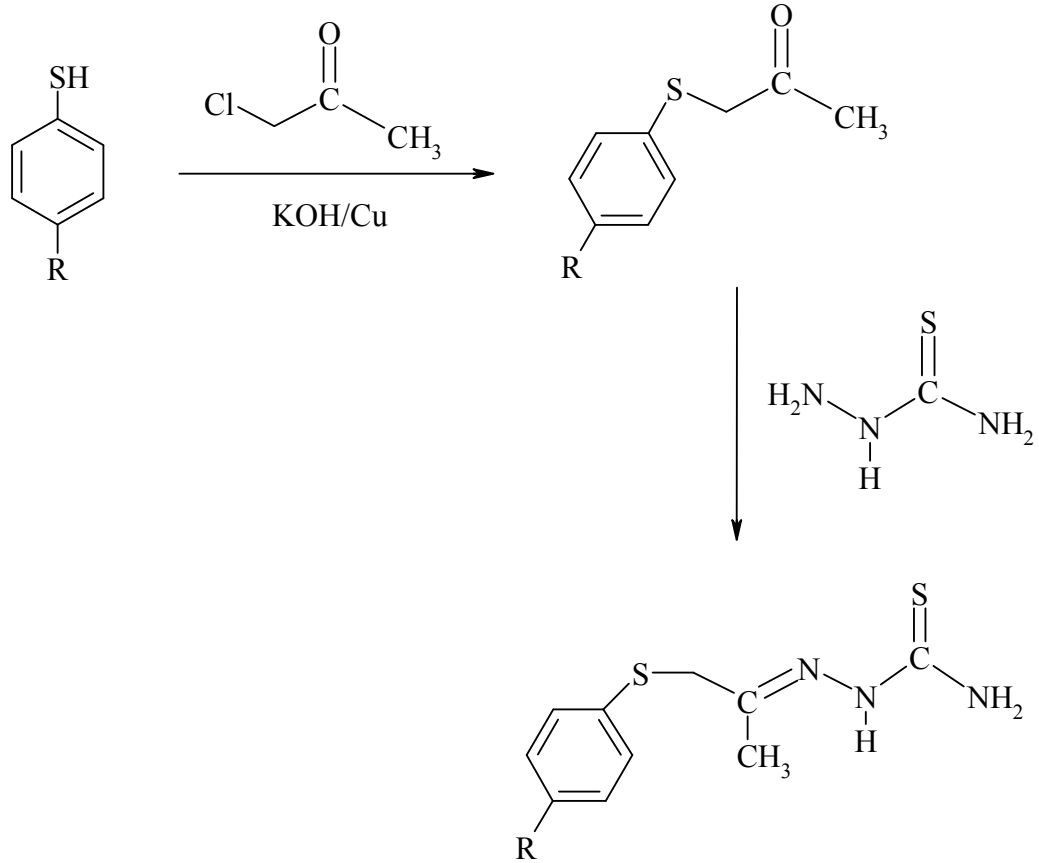
R; 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Br, 4-OCH₃, 4-Cl, 4-Cl

Tenchiu vd. (2009), çeşitli aldehit ya da keton türevleriyle 4-(2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-β-D-glukopiranozil) tiyosemikarbaziti etanol ortamında ve asetik asit katalizörlüğünde 4-48 saat karıştırarak geri soğutucu altında ısıtmışlar ve 4-(β-D-glukopiranozil) tiyosemikarbazon türevlerini elde etmişlerdir. Sentezledikleri 22 adet tiyosemikarbazon türevinden β-naftalenkarboksaldehit-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-β-D-glukopiranozil) tiyosemikarbazonu en yüksek verimle (% 94) elde etmişlerdir.



Ar; *B*-naftil, R; -H

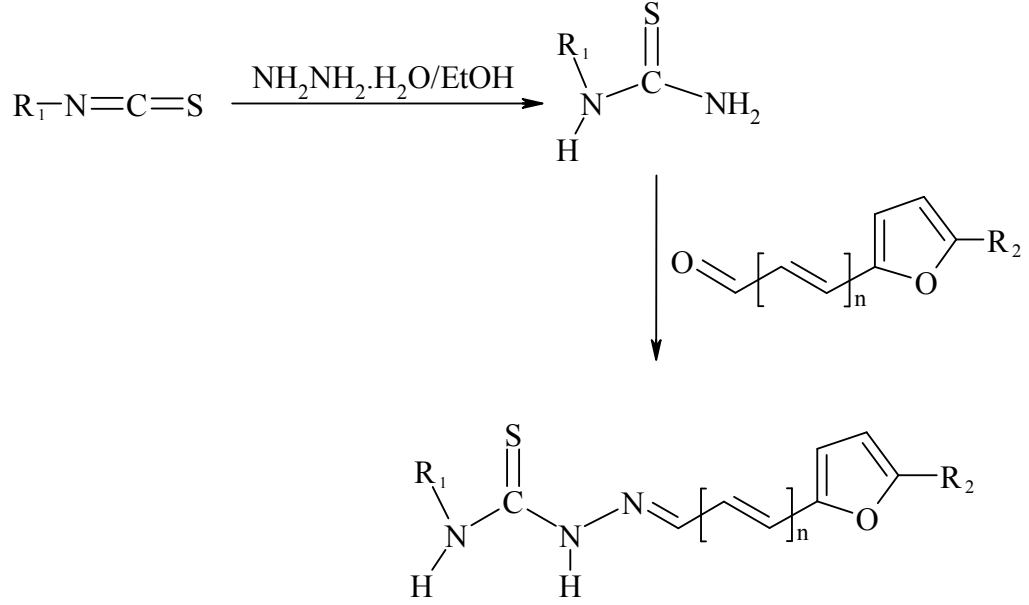
Leite vd. (2006), 4-tiyazolidon-2-ariltiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir. Tiyofenol türevleri, potasyum hidroksit ve bakır katalizörlüğünde kloro-2-propanonla reaksiyona girdiğinde keton elde edilmiş, elde edilen keton susuz asetik asit katalizörlüğünde 2-metil-3-tiyosemikarbazitle reaksiyona girerek tiyosemikarbazon türevleri oluşmuştur. Daha sonra halka kapatma reaksiyonları gerçekleştirilerek 4-tiyazolidon türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir.



R; -Cl, -H, -CH₃

Costello vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, sübstitüe izotiyosiyanat türevleri, hidrazin hidratla etanol ortamında geri soğutucu altında ısıtılarak tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazit türevleri

saflaştırıldıktan sonra yine etanol ortamında furiliden aldehit türevleriyle muamele edilerek tiyosemikarbazon türevlerinin elde edildiği rapor edilmiştir.

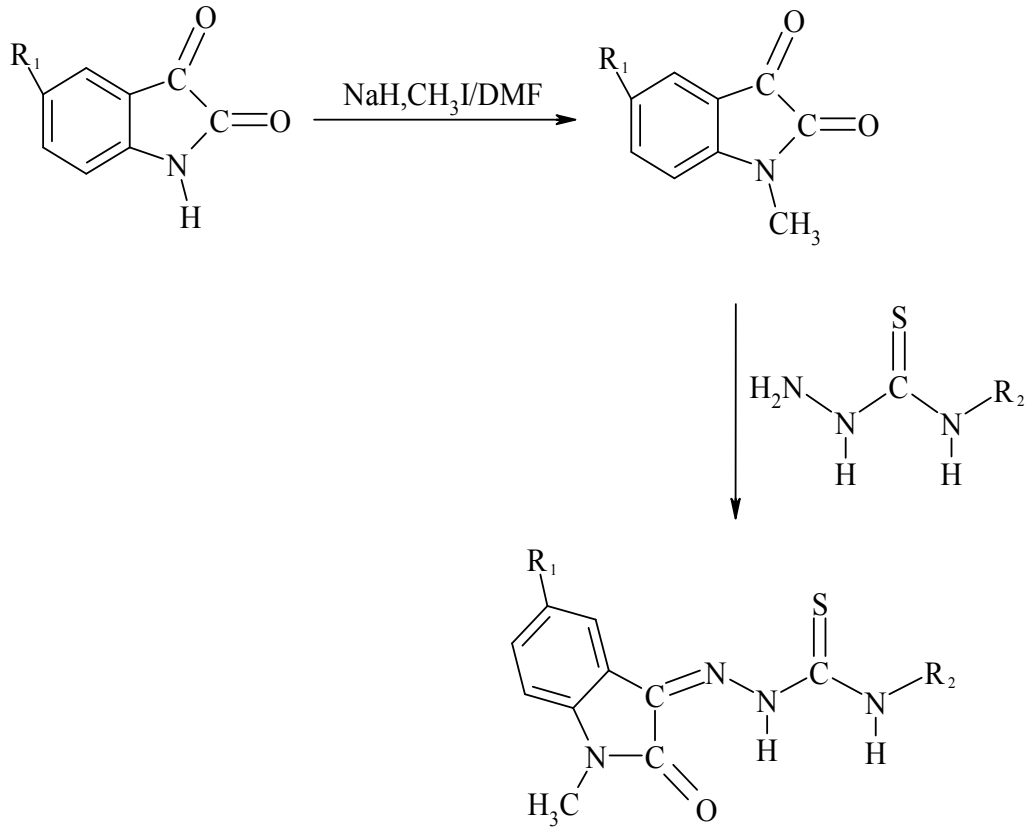


R₁; Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu

R₂; -NO₂, -H

n; 0, 1

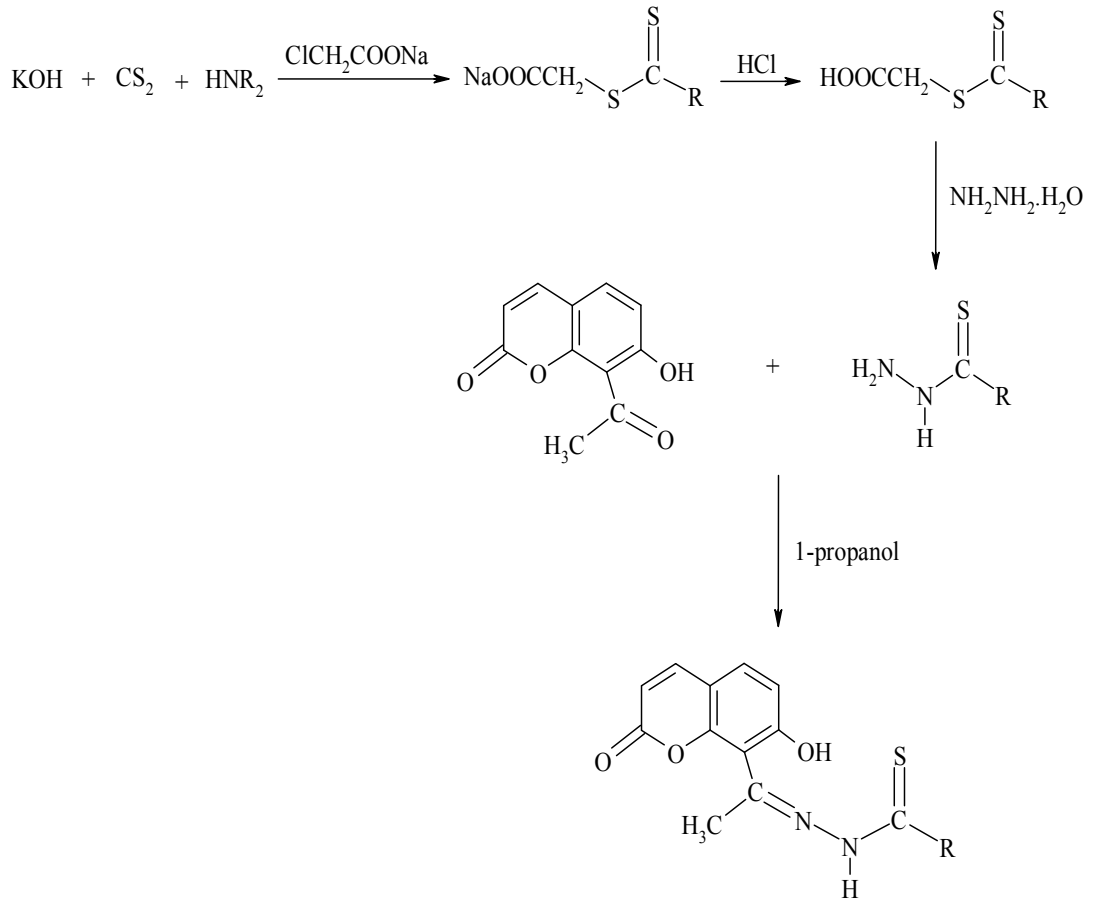
Güzel vd. (2008), 5-metil/triflorometoksi-1H-indol-2,3-dion ve NaH, DMF ortamında karıştırdıktan sonra metiliodür ile muamele etmişler ve oluşan ürünü, *N*-süstitüe tiyosemikarbazitlerle etanol ortamında reaksiyona sokarak 5-metil/triflorometoksi-1H-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon türevlerini elde etmişlerdir.



R_1 ; $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$

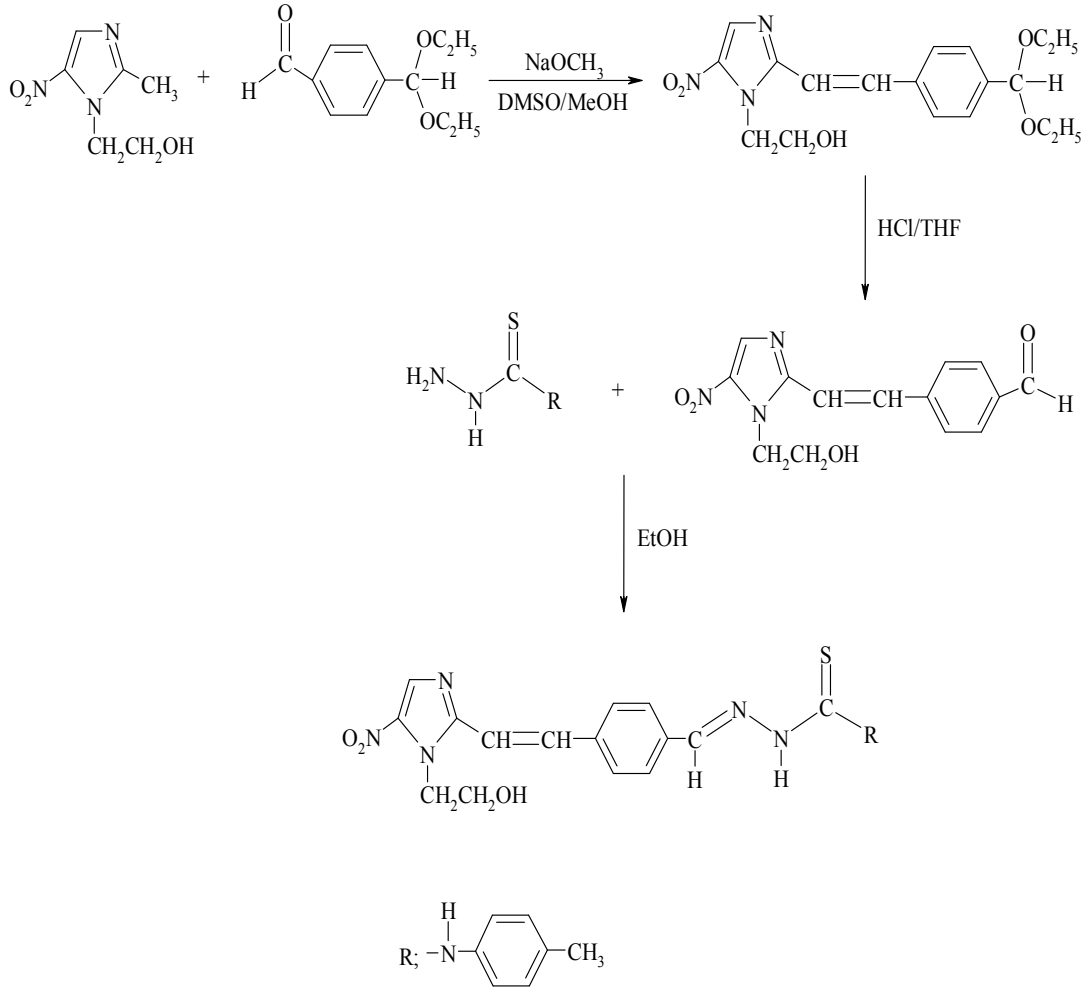
R_2 ; $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, siklo- C_6H_{11} , $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (4)
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ (4), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ (4), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (4), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ (2), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ (4)

İqbal vd.' nin (2008) yaptıkları bir çalışmada, tiyoglikolik asit üzerinden tiyosemikarbazit sentezlenmiş, sentezlenen tiyosemikarbazit türevleri de 7-hidroksi-8-asetilkumarinle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak kullanılan tiyoglikolik asit, karbondisülfür ve sekonder aminlerin bazik ortamda reaksiyonu sonucu oluşan ara ürünün sodyumkloroasetat ile asidik ortamda muamelesi sonucu elde edilmiştir.

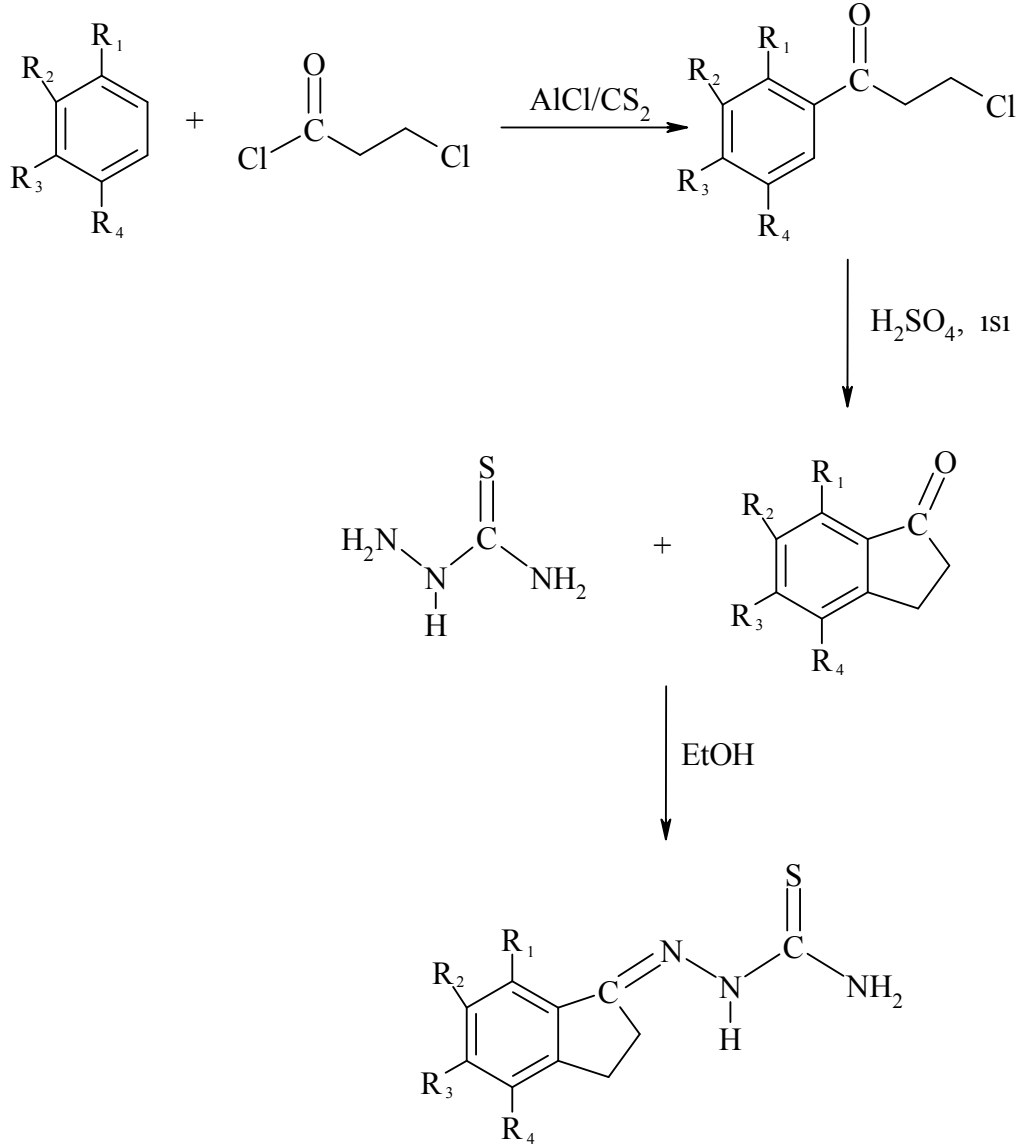


R; -NH₂, -N(4)-adamentamin, -N(4)4-benzilpiperidin, -N(4)p-toluidin, -N(4,4)-metilbenzil

Abid vd. (2007), DMSO ortamındaki metronidazol ve tereftaldialdehit-monodietilasetal karışımını, sodyum metoksit içeren metanol ortamına ilave etmişlerdir. Oluşan ürün, THF içerisinde çözülerek su ve konsantre HCl ilavesiyle karıştırıldığında 2-(4-karboksaldehit-stiril)-1-(β-hidroksietil)-5-nitro-imidazol bileşiği elde edilmiştir. 2-(4-karboksaldehit-stiril)-1-(β-hidroksietil)-5-nitro-imidazol, 11 tane N⁴-süstitüe tiyosemikarbazit türeviyle muamele edilerek metronidazol tiyosemikarbazonları sentezlediklerini bildirmişlerdir.

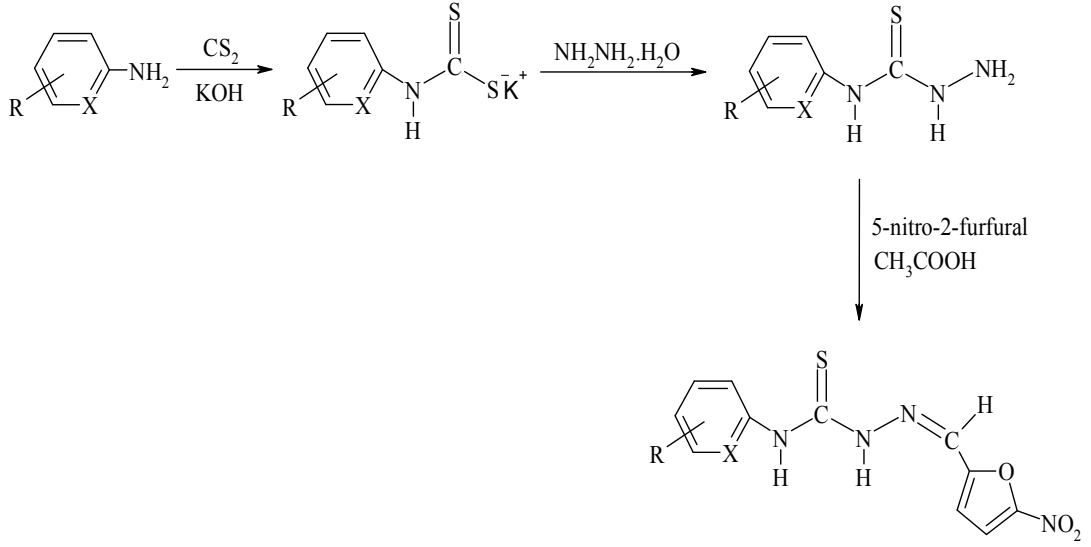


Finkielstein vd. (2008), tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada; karbondisülfür ortamındaki süstitüe benzen ve β -kloro-propiyonilchlorür karışımına alüminyum klorür ilave ederek oluşan ürünü konsantre sülfürik asitle muamele etmişler ve 1-indanon türevlerini sentezlemişlerdir. 1-indanon türevlerinin de tiyosemikarbazitle etanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 1-(5-bromo)indanon tiyosemikarbazon % 89 verimle elde edilmiştir.



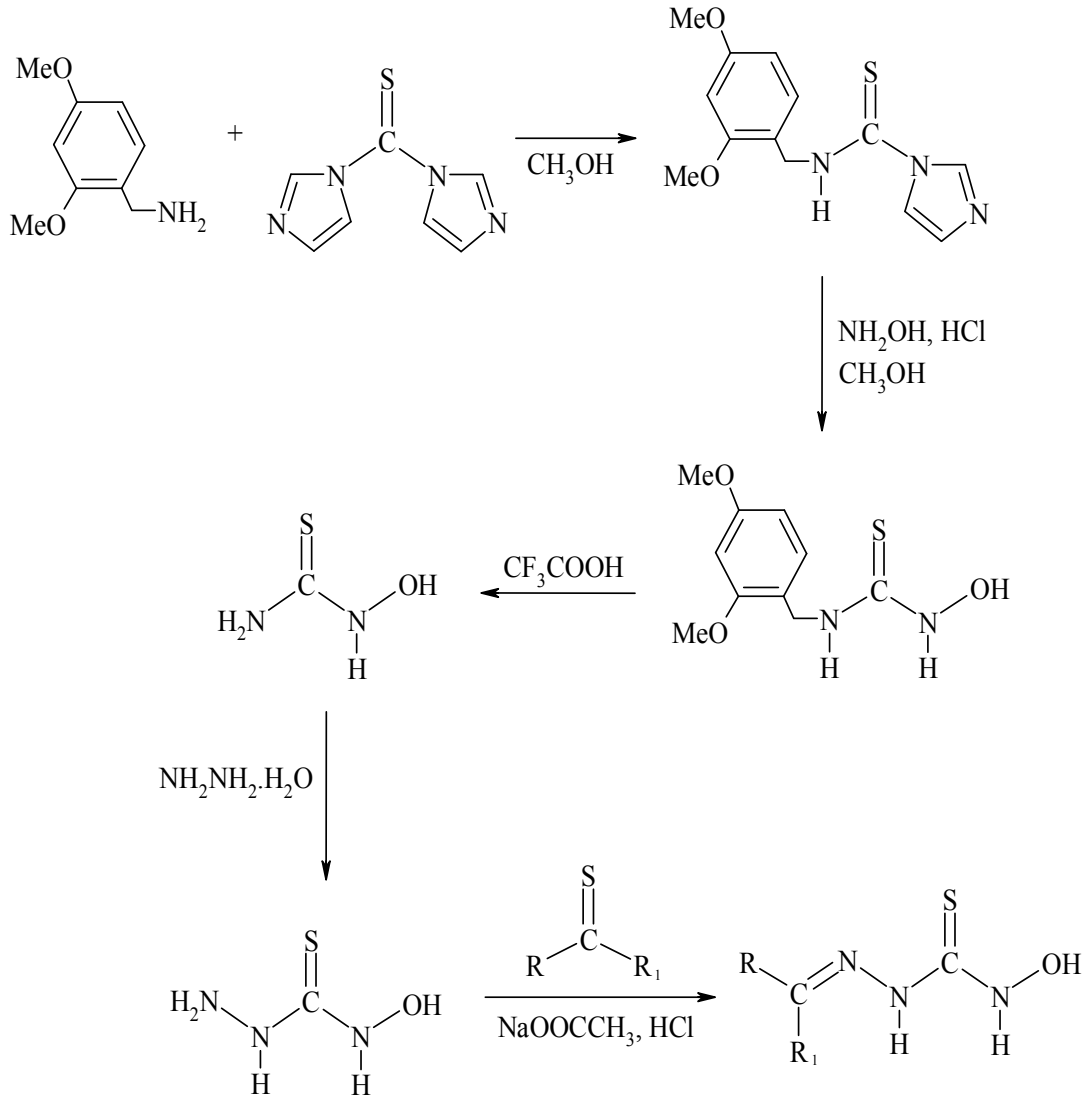
$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4$; -H, R_3 ; -Br

Diğer bir çalışmada ise (Sriram vd., 2008); etanol ortamındaki anilin/2-aminopiridin türevlerine, potasyum hidroksit ve karbondisülfür eklenmiş ve potasyum ditiyokarbamat tuzu elde edilmiştir. Oluşan bileşiğe hidrazin hidrat eklenmiş ve fenil/piridil tiyosemikarbazitlerin elde edildiği bildirilmiştir. Tiyosemikarbazit türevleri de susuz asetik asit katalizörlüğünde 5-nitro-2-furfural bileşiği ile reaksiyona girerek tiyosemikarbazon türevleri en fazla % 91,8 verimle elde edilmiştir.



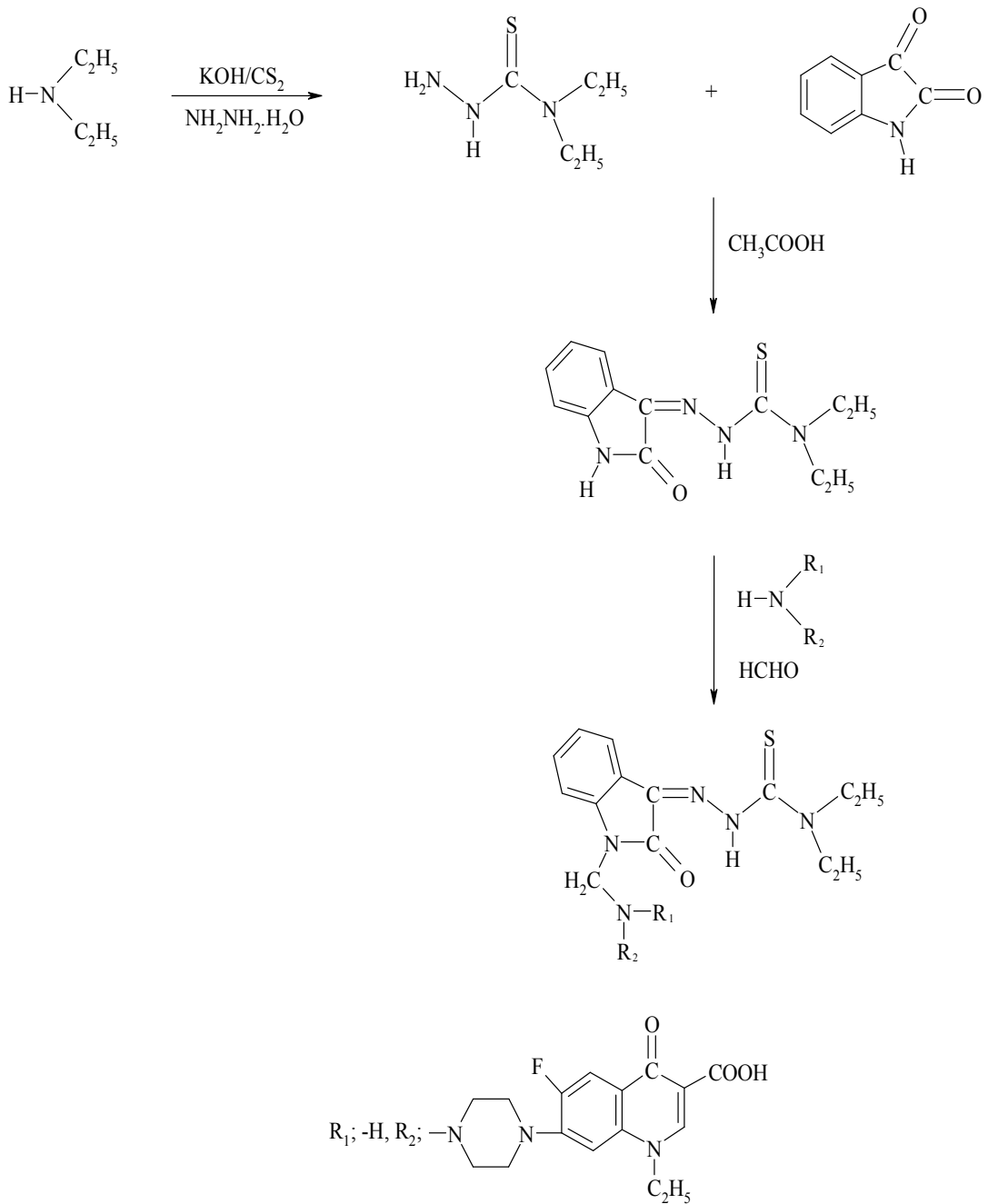
R; 4,6-(CH₃)₂, X; N

Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada (Sriram vd., 2007); 2,4-dimetoksibenzilaminin, 1,1-tiyokarbonildiimidazolle metanol ortamında muamele edilmesiyle tiyokarbonil türevi elde edilmiştir. Tiyokarbonil türevinin hidroksilamin hidroklorürle yine metanol ortamında reaksiyona girmesiyle 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-hidroksitiyoüre elde edilmiştir. Dimetoksibenzil grubunun trifloroasetik asit ile uzaklaştırılması sonucu hidroksil tiyoüre elde edilmiştir. Hidroksil tiyoürenin, hidrazin hidratla muamelesi sonucu *N*-hidroksitiyosemikarbazit elde edilmiştir. *N*-hidroksitiyosemikarbazitin, hidroklorik asitle muamelesi *N*-hidroksitiyosemikarbazit hidroklorür tuzunu vermiştir. Bu bileşiğin de süstitüe aldehit ve keton türevleriyle reaksiyona girmesi sonucu *N*-hidroksitiyosemikarbazon türevleri oldukça iyi verimlerle elde edilmiştir.

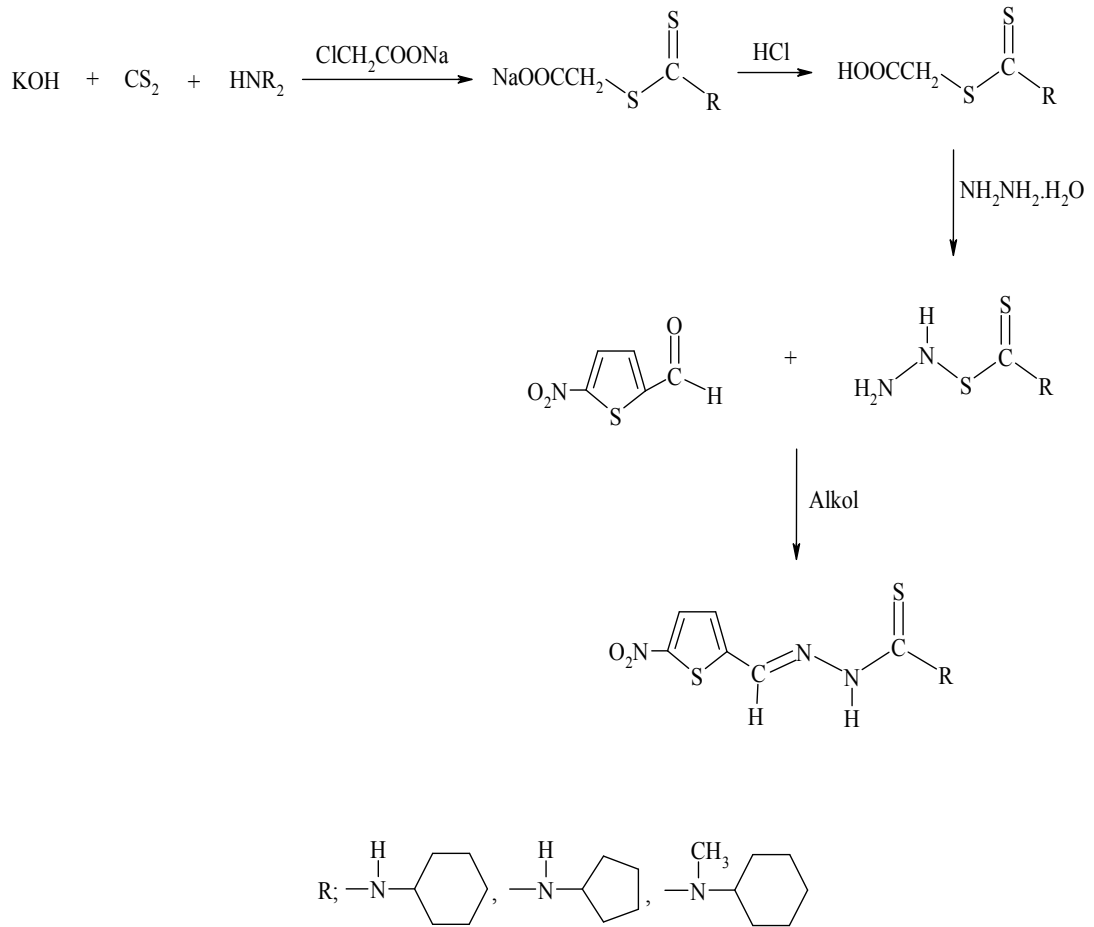


R; -H, R; 2-hidroksifenil

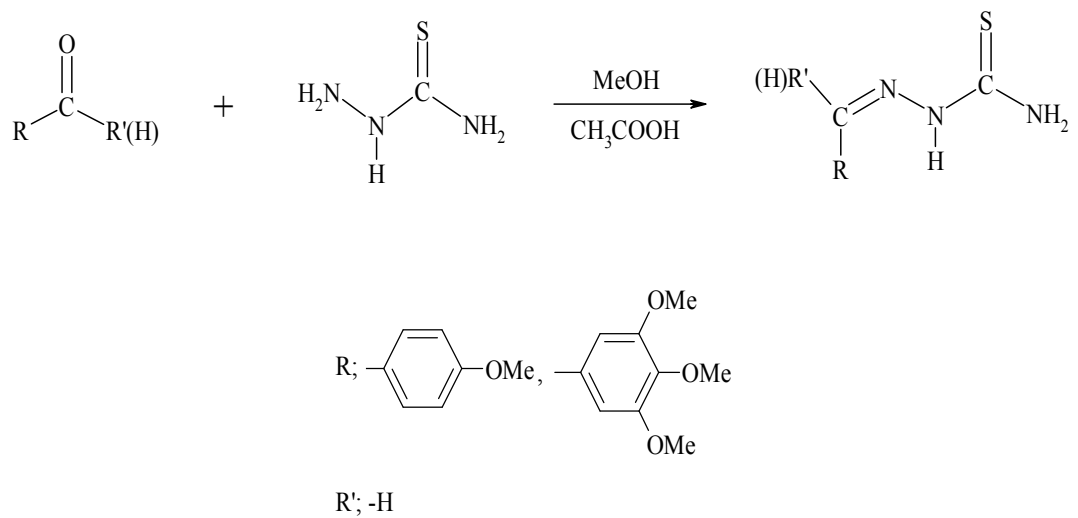
Bal vd. (2005), THF ortamındaki dietilamine, potasyum hidroksit ve karbondisülfür ekleyerek ditiyokarbamat potasyum tuzunu elde etmişlerdir. Bu bileşiğe hidrazin hidrat ilave edilerek *N,N*-dietil tiyosemikarbazit elde edilmiştir. *N,N*-dietil tiyosemikarbazit, susuz asetik asit katalizörlüğünde izatin ile reaksiyona sokularak 1*H*-indol-2,3-dion-3-(*N,N*-dietil tiyosemikarbazon)(Schiff bazı) elde edilmiştir. İzatin türevlerindeki asidik imino grubu, formaldehit ortamında sekonder aminlerle reaksiyona sokularak *N*-Mannich bazları iyi verimlerle sentezlenmiştir.



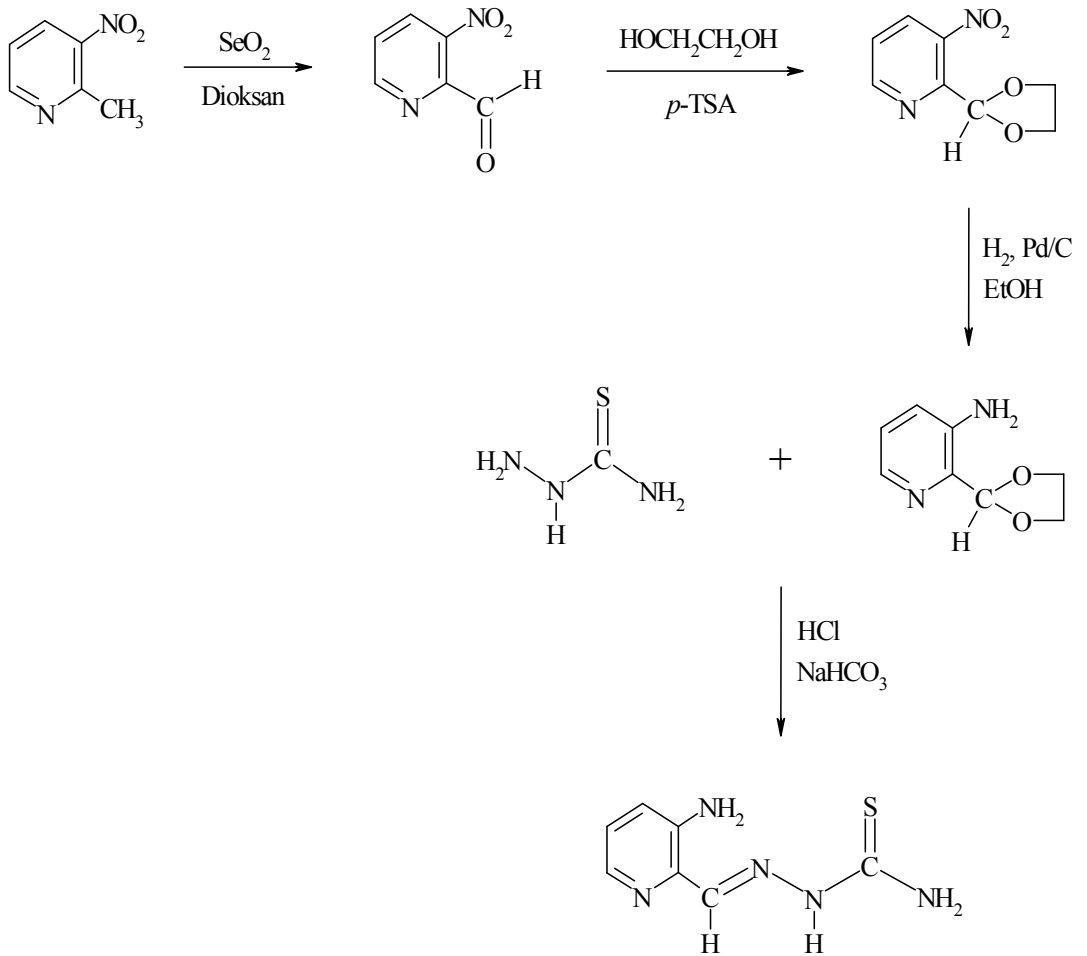
Bharti vd. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada; alifatik ya da siklik bir amin türeviyle, potasyum hidroksit ve karbondisülfür muamele edilerek tiyoglikolik asit türevleri sentezlenmiş ve hidrazin hidratla muamele edilerek aminotiyokarbonilhidrazinler elde edilmiştir. Aminotiyokarbonilhidrazinler ise 5-nitrotiyofen-2-karboksaldehitle alkol ortamında karıştırılarak tiyosemikarbazonlar sentezlenmiştir.



Oliveira vd. (2007), aldehit ya da keton türevlerini, tiyosemikarbazitlerle metanol ortamında ve asetik asit katalizörlüğünde reaksiyona sokarak süstitüe benzaldehit tiyosemikarbazon türevlerini elde etmişlerdir.



Finch vd. (1999), 3-nitro-2-pikolini, dioksan ortamında selenyum dioksitle yükseltgeyerek 3-nitropiridin-2-karboksaldehiti elde etmişlerdir. Etilen glikol ve *p*-TSA kullanılarak yapıdaki aldehit grubu siklik etilen asetale dönüştürülmüştür. Yapıdaki nitro grubu da Pd/C katalizörlüğündeki hidrojenasyonla amin grubuna dönüştürülerek aminoasetal elde edilmiştir. Aminoasetal bileşiği, etanol ortamında tiyosemikarbazitle reaksiyona sokularak 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazon sentezlenmiştir.

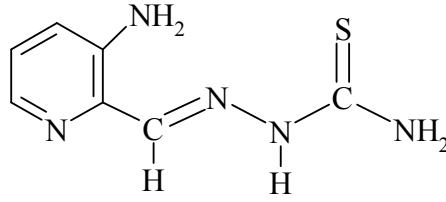


2.2.3. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri

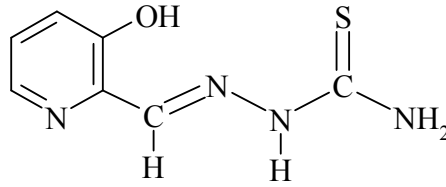
Kanser, hücredeki DNA hasarı sonucu, hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalmasıdır. Bir diğer ifadesi ile kanser, vücut hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde üreyerek komşu dokuları işgal etmesi (invazyon) veya kaynağını aldığı organdan daha uzak bir yere, kan veya lenf yoluyla yayılması (metastaz) ile oluşan bir hastalık grubudur. Hücreler DNA replikasyonları (eşleşmesi) esnasında meydana gelen bozulmalar nedeniyle yapı değiştirirler. Kanser potansiyeli olan hücrelerin en önemli özelliği onkogen içermesi yani bulunduğu dokudan tamamen farklı yeni bir hücre olacak şekilde bozulma potansiyeli olmasıdır. Normal vücut hücre ve dokuları orijinal büyüklük ve yapılarını korurken kanser hücreleri saldırgan bir tablo çizerler. Bir kanser hücresi oluştuğunda vücudun bağışıklık sistemi bu yabancı hücreyi tanır ve parçalar. Günde vücudumuzda yaklaşık 10000 mutasyon (dış etkiler sonucu genlerde meydana gelen kalıtsal değişimler) olmasına rağmen bağışıklık sistemimiz her milisaniye vücudumuzu tarar ve kanserli hücreleri yok eder. Bağışıklık sisteminin etkinliğini bozan durumlar ise kanser hazırlayıcı etmenler olarak bilinir. Bu etmenler başlıca; x-ışınları, kimyasallar, kalıtsal eğilim ve viral faktörlerdir. Ülkemizde 1970'li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında 4. sırada yer alan kanser, son yıllarda kalp-damar sistemi hastalıklarından sonra 2. sıraya yükselmiştir. Cerrahi uygulamalar, radyoterapi (ışın tedavisi), kemoterapi (ilaç tedavisi) ve immünoterapi (bağışıklık sistemini güçlendirici tedavi) günümüzde uygulanan başlıca kanser tedavi yöntemlerindedir. Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek için antikanser (antineoplastik, antitümör, sitotoksik) ilaçların kullanılmasıdır. Antikanser ilaç etken maddelerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar ise gün geçtikçe artmaktadır.

Bazı kanser türlerinde antineoplastik kemoterapiye yeterli yanıtın alınamaması ya da beklenenden daha fazla toksisite gözlenmesi, bugün pek çok araştırma grubunu, antineoplastik ajanların sentezi üzerine yoğunlaştırmıştır. Bu amaçla yola çıkan Finch vd. (1999), sentezledikleri 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (Triapin), *in vitro*, *in vivo* ve enzimatik yöntemlerle antineoplastik (antikanser) aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre,

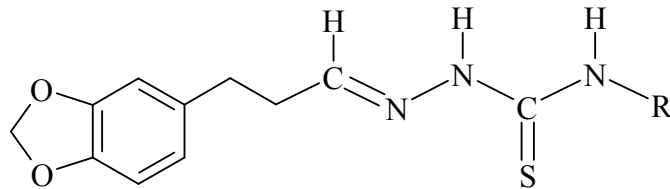
sentezlenen 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (Triapin), bir antineoplastik ajan olarak klinik potansiyelinin bulunduğu bildirilmiştir.



Frederic vd. (1966), 3-hidroksipiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun *in vivo* koşullarda antilösemik (beyaz kan hücresi kanseri) aktivitesini incelemişlerdir. Bu inceleme sonucunda, 3-hidroksipiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun L1210 lösemi parametresine karşı aktivitesinin olduğu ve tedavi amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir.



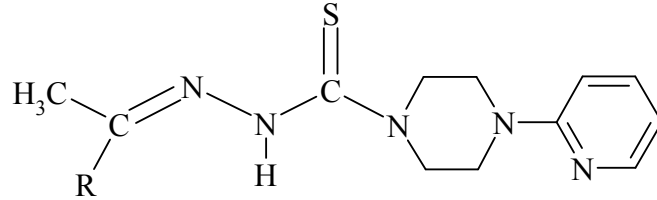
Silva vd. (1997), sentezledikleri *N*-süstitüe tiyosemikarbazonların *in vitro* sitotoksik (antikanser) aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen *N*-süstitüe tiyosemikarbazon bileşiklerinden ikisinin kanserli hücrelerin artışını % 50 oranında engellediği bildirilmiştir.



R; -CH₃, -C₂H₅

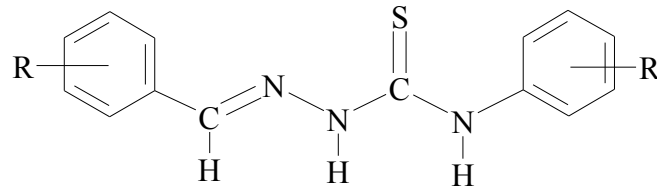
Antikanser ilaç etken maddelerinin sentezi üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise, Hu vd. (2006), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin antikanser aktivitelerini

çeşitli kanser markerleriyle test etmişlerdir. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden ikisinin P-388 ve SGC-7901 kanser parametrelerine karşı inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



R; 2-tiyazolil, 2-pirimidinil

Ribonükleotid redüktaz (RR), adından da anlaşılacağı üzere yaşayan bütün organizmalarda ribonükleotidlerin indirgenerek, DNA'nın yapı taşı olan deoksiribonükleotidlere dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Bu reaksiyon aynı zamanda DNA biyosentezinde hız belirleyici bir basamaktır. Bu enzim antineoplastik ajanlar tarafından inhibe (baskılama, önleme) edildiğinde hasarlı DNA biyosentezi engellenecek ve kanser hücrelerinin çoğalması durdurulacaktır. Bu amaçla yola çıkan Krishnan vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin ribonükleotid redüktaz (RR) inhibitör aktivitelerini test etmişlerdir. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden ikisinin, standartlarla karşılaştırıldığında, ribonükleotid redüktaz inhibitör aktivitelerinin bulunduğu rapor edilmiştir.



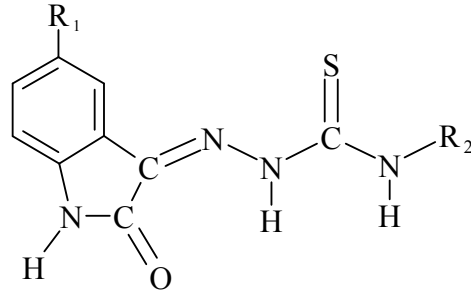
R; 4-OH, R'; -H, 4-Cl

Tüberküloz ya da halk arasında bilinen ismiyle verem; ana etkeni *Mycobacterium tuberculosis* bakterisi olan, asıl olarak akciğerlere yerleşen fakat kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılabilen bakteriyel, bulaşıcı ve süregelen bir hastalıktır. 1882 yılında Robert Koch tarafından izole edildiğinden, *Mycobacterium tuberculosis* bakterisine, bu bilim adamının adına atfen Koch basili de denmektedir. Tüberküloz, bilinen en eski hastalıklardan biridir. 1920' lerin sonuna doğru, bugün hala koruyucu olarak kullanılmakta olan BCG aşısı geliştirilmiştir. Hastalık sebebinin kesin olarak bilinmesine, 50 yıldır tedavinin mümkün olmasına ve üstelik korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen hala dünyada en yaygın ve ölümcül bulaşıcı hastalıklardan bir olmaya devam etmekte ve yılda üç milyonu aşkın kişi verem nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Yerküre üzerinde yaşayan her üç kişiden birisi tüberküloz bakterisi ile karşılaşmış ve onunla tanışmış durumdadır. Halen yılda 8 milyon yeni verem hastası teşhis edilmektedir.

HIV (insanda bağışıklık eksikliği virüsü) ile enfekte olmuş kişilerde tüberküloz gelişme riski belirgin düzeyde artmaktadır. ABD' de tüberküloz teşhisi konulan hastaların %20-29' unda HIV pozitifliği saptanmaktadır. Bu sonuç, HIV ile tüberküloz arasındaki ilişkinin ne kadar dikkate değer olduğunun bir göstergesidir.

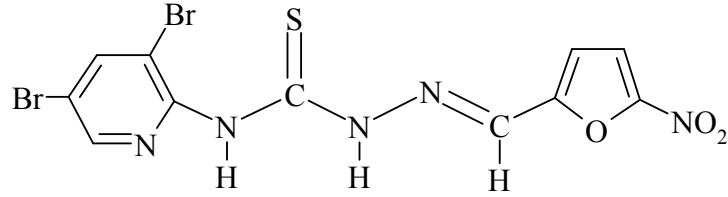
Etken bakterinin (*M. tuberculosis*), halihazırda kullanılan ilaçlara karşı sürekli direnç geliştirmesi, birden çok (kombine) ilaçla tedaviye başlanılmasını zorunlu hale getirmektedir. Buna bağlı olarak daha çok toksisite ile karşı karşıya kalınmakta ve maliyet artmaktadır. Bu nedenle daha etkili ve toksisitesi en düşük düzeye indirilmiş yeni antitüberküloz ajanların sentezi üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

Güzel vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin *M. tuberculosis* H37Rv türüne karşı *in vitro* antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden ikisinin standart rifampin ile karşılaştırıldığında en yüksek antitüberküler aktiviteyi gösterdiklerini bildirmişlerdir.

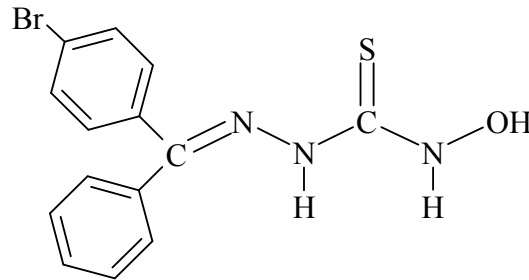


R₁; -CH₃, -OCF₃, R₂; -C₄H₉, -C₆H₄Cl(4)

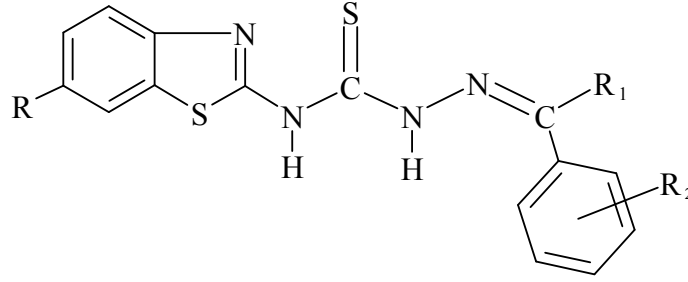
Sriram vd. (2008), sentezledikleri 5-nitrofuran-2-il tiyosemikarbazon türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv türüne karşı *in vitro* antitüberküler aktivitesini test etmişlerdir. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-((5-nitrofuran-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamitin, standart izoniyazitten üç kat daha fazla antimikobakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada ise (Sriram vd., 2007), sentezlenen *N*-hidroksitiyosemikarbazon türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv türüne karşı antimikobakteriyel aktiviteleri *in vitro* agar dilüsyon yöntemiyle incelenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre, sentezlenen (4-bromofenil)(fenil)metanon-*N*-hidroksitiyosemikarbazon bileşiğinin, standart izoniyazitten iki buçuk kat daha fazla antimikobakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmektedir.

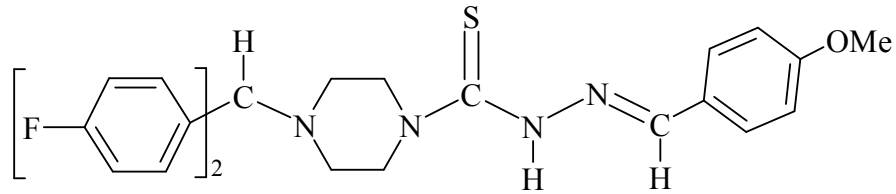


Yogeeswari vd. (2004), sentezledikleri benzotiyazolil tiyosemikarbazonların MES (maksimal elektroşok) ve scPTZ (subkutan pentilentetrazol) yöntemleriyle sırasıyla antikonvülsan ve nörotoksik aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen bileşiklerden bir tanesinin antikonvülsan aktivite gösterdiği ve standart fenitoiden daha düşük düzeyde bir toksisiteye sahip olduğu rapor edilmiştir.

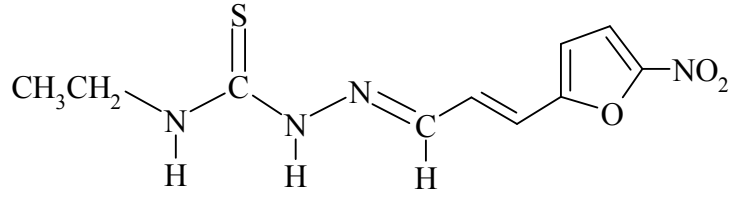


R; -NO₂, R₁; -H, R₂; 2-Cl

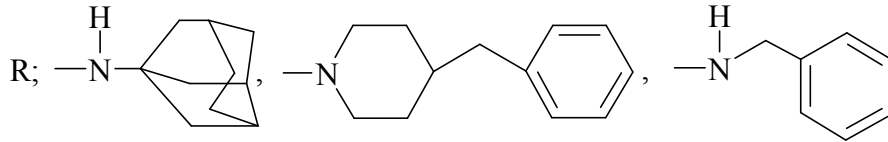
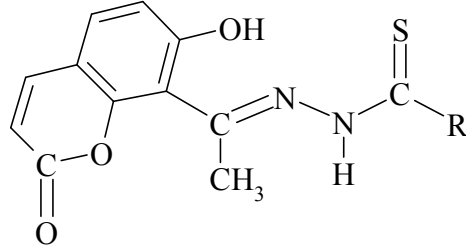
Li vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini *in vitro* agar mikrodilüsyon metodunu kullanarak incelemişlerdir. Sonuç olarak, sentezlenen bileşiklerden bir tanesinin *S. aureus* bakterisine karşı yüksek düzeyde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.



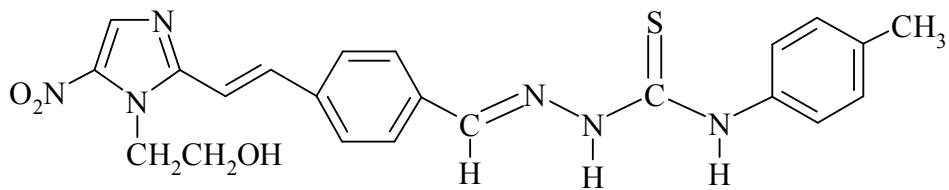
Costello vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden bir tanesinin *C. difficile* bakterisine karşı yüksek düzeyde inhibisyon gösterdiği bildirilmektedir.



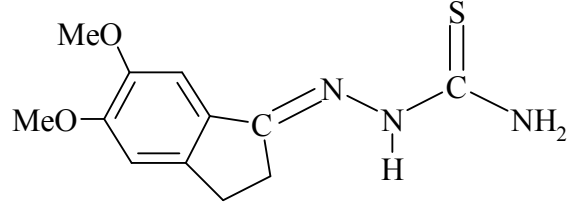
Iqbal vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* antiamebik aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, 7-hidroksi-8-asetilkumarin-*N*(4)adamentamin tiyosemikarbazon, 7-hidroksi-8-asetilkumarin-*N*(4)4-benzilpiperidin tiyosemikarbazon ve 7-hidroksi-8-asetilkumarin-*N*(4,4)metilbenzil tiyosemikarbazonun *E. histolytica* parazite karşı antiamebik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



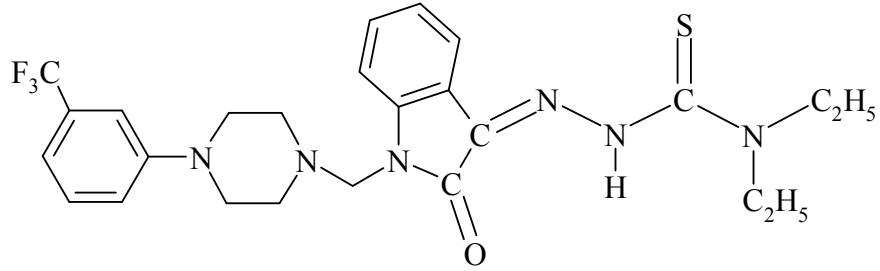
Abid vd. (2007), sentezledikleri metronidazol tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* mikrodilüsyon metoduyla antiamebik aktivitesini test etmişlerdir. Buna araştırma sonucuna göre, metronidazol-*p*-tolil-tiyosemikarbazonun *E. histolytica* parazite karşı yüksek düzeyde antiamebik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



Finkielsztejn vd. (2007), sentezledikleri 1-indanon tiyosemikarbazonların, HCV (Hepatit C virüsü) ile aynı familyadan olan *Bovine viral diarrhoea virus* (BVDV)' e karşı antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, sentezlenen 1-indanon tiyosemikarbazonlardan birinin, standart ribavirinden daha yüksek düzeyde *in vitro* antiviral aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



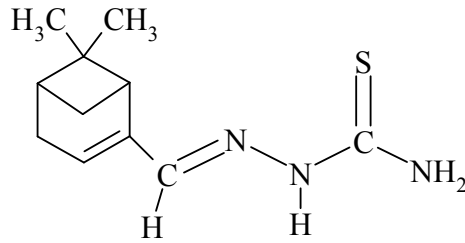
Bal vd. (2007), sentezledikleri izatin β -tiyosemikarbazon türevlerinin anti-HIV aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen dokuz bileşikten bir tanesinin iyi düzeyde anti-HIV aktivitesi gösterdiği ve sitotoksik olmadığı rapor edilmiştir.



Sıtma, hastalık yapıcı bir grup parazit olan plazmodiumların, arakonakları olan anofel cinsi dişi sivrisinekler aracılığıyla insanlara bulaşması sonucu meydana gelen ateşli bir hastalıktır. Malarya olarak da bilinen bu hastalığın en bariz belirtisi titremeyeyle birlikte yükselen ateştir. Plazmodium parazitlerinin cinsine göre klinik tablo değişebilir. Sıtma, çok eski zamanlardan beri bilinen ve bugün tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Hastalığın taşıyıcı ara konağı sivrisinekler olduğundan,

sivrisineklerle mücadele de hastalıkla savaşta büyük önem taşımaktadır. Eski çağlarda kitleler halinde ölüme sebep olan sıtma, bugün de tehlikesini muhafaza etmektedir. Son yıllarda parazit, kullanılan ilaçlara karşı ileri düzeyde direnç geliştirdiğinden, en güçlü türlerin bile ender olarak kontrol altına alındığı belirtilmektedir. Ayrıca hastalığı tedavi edici ilaçların yanı sıra koruyucu ilaçların da uzun dönem alınmasının zorunlu olması, gerek tedavi sırasında gerekse de tedavi sonrasında ağır yan etkiler ve toksisite gibi durumları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenlerden dolayı yeni antimalaryal ajanların sentezi üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

Oliveira R. ve arkadaşları (2007), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin, sıtma (malarya) hastalığının etkeni *Plasmodium falciparum* ve *Plasmodium berghei* türlerine karşı *in vitro* ve *in vivo* antimalaryal aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen bileşiklerden 6,6-dimetilnorpin-2-en-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun, hem *in vitro* hem de *in vivo* olmak üzere standart klorokine göre iyi düzeyde antimalaryal aktivite gösterdiği ve çok düşük toksisiteye sahip olduğu bildirilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmalarımızda kullanılan kimyasal maddeler Sigma-Aldrich ve Merck firmasından temin edilmiş olup, katalog numaraları ile birlikte **Tablo 1**' de verilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kimyasal Adı	Firma Adı	Katalog No
4-siyano fenilzotiyosiyanat	Aldrich	484660
4-(metiltiy)fenilzotiyosiyanat	Aldrich	468509
4-nitrobenzaldehit	Merck	5112666905
4-metoksibenzaldehit	Fluka	10440
4-hidroksibenzaldehit	Aldrich	144088
4-triflorometoksibenzaldehit	Aldrich	370606
4-florobenzaldehit	Aldrich	128376
4-[-Bis-(2-kloretil)amino]-benzaldehit	Aldrich	672238
Benzaldehit	Aldrich	B1334
Hidrazin monohidrat	Sigma-Aldrich	207942
Dietileter	Fluka	31700
Kloroform	Riedel-de Haen	24216
Metil alkol	Riedel-de Haen	24229
Etil alkol	Riedel-de Haen	32221
Etilasetat	Riedel-de Haen	27227
Hekzan	Riedel-de Haen	15671
Aseton	Riedel-de Haen	24201
THF	Riedel-de Haen	16212
DMSO	Aldrich	N81802

3.1.2. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların ilerleyişi hakkında bilgi edinmek ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini belirlemek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanıldı.

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

Çözücü sistemi olarak;

ÇS-1: Etilasetat: n-hekzan (3:1)

ÇS-2: Etilasetat: n-hekzan (1:1)

ÇS-3: Etilasetat: n-hekzan (1:3) kullanıldı.

Sürükleme işlemi, oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürükleme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklar üzerinde lekeleri görünür hale getirmek için;

-254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı.

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

-Erllich's reaktifi (DAB-dimetilamino benzaldehit) püskürtülerek reaksiyon ortamında hidrazin hidrat kalıntısının olup olmadığı belirlendi.

3.1.3. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen maddelerin erime derecesi tayini, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) Cihaz ile ISOLAB marka kapiller mikrotüpler içerisinde yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

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

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C,H,N,S) Ortadoğu Teknik Üniversitesi AR-GE Eğitim ve Ölçme Merkezi' nde, LECO CHNS-932 Analyzer model elementel analiz cihazıyla yapılmıştır.

3.1.5. Spektral Analizler

3.1.5.1. UV Spektrumları

UV spektrumları, Kilis Yedi Aralık Üniversitesi Kimya Araştırma Laboratuvarında, T80 UV/Vis. model spektrometresi ile 200-800 nm aralığında alınmıştır.

3.1.5.2. FTIR Spektrumları

Infrared (IR) analizleri, Perkin Elmer Spectrum One ATR model spektrometresinde (4000-400 cm^{-1}) doğrudan katı numune üzerinden alınmıştır ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.¹

3.1.5.3. ¹H NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, TÜBİTAK-ATAL' da Bruker (DPX-400 MHz) High Performance Digital FT-NMR spektrometre cihazıyla yaklaşık 10 mg maddenin DMSO-*d*₆ içindeki çözeltisinden alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşme sabitleri de Hz cinsinden verilmiştir.

¹Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Gaziantep G.E.C. Kimya firmasında alınmıştır. Spektrumların alınmasında emeği geçen GEC' ye ve Arş. Gör. Nurcan Karaman' a teşekkür ederim.

3.1.5.4. ¹³C NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları; yaklaşık 50 mg maddenin DMSO-*d*₆ çözücüsünde çözümlenerek Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi'nde (AÜBİBAM), Bruker High Performance Digital FT-NMR (500 MHz) spektrometresinde ¹³C-¹H eşleşmemiş (decoupled) olarak alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden verilmiştir.

3.1.5.5. Kütle Spektrumları

Kütle (Mass) spektrumları, Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi'nde (AÜBİBAM), Agilent HP 1100 Serisi MSD LC-MS-MS spektrometresinde, Elektrospray kütle spektroskopisi (ESI/MS) yöntemi kullanılarak kaydedilmiştir.

3.2. Yöntemler

3.2.1. 4-süstitüefenil Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi

0.01 mol 4-süstitüefenil izotiyosiyanat 20 mL dietileterde çözülür ve üzerine 0.01 mol hidrazin monohidrat ilave edilir. 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra elde edilen beyaz katı süzülerek etanolden kristallendirilir (Rineh vd., 2007).

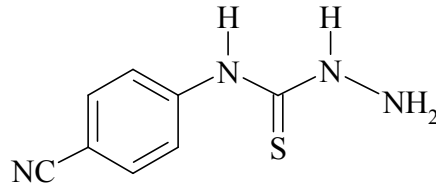
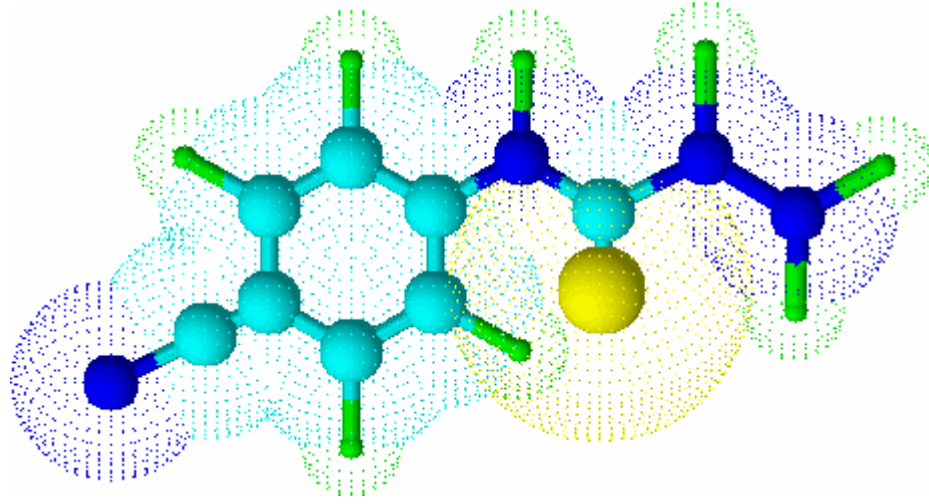
3.2.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi

160 mL metanol içerisinde çözülmüş 0.02 mol sıcak 4-süstitüefenil tiyosemikarbazit çözeltisine, 70 mL metanolde çözülmüş 0.02 mol 4-süstitüebenzaldehit türevleri damla damla ilave edilir ve geri soğutucu altında ısıtılır. İnce tabaka kromatografisi ile başlangıç maddesinin bittiğinin anlaşılması üzerine reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur ve oluşan kristaller süzülerek toplanır, soğuk etanolle yıkanır ve vakum altında kurutulur (Hernandez vd., 2008).

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddeler

4.1.1. *N*-(4-siyanofenil)hidrazinkarbotiyoamit (1) Sentezi



3.2.1.' deki yönteme göre 1.00 g (6.20 mmol) 4-siyanofenil izotiyosiyanat bir beher içerisinde 20 mL dietileterde çözüldü. Üzerine 0.38 g (7.50 mmol) hidrazin monohidratın yine 20 mL dietileterdeki çözeltisi damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile başlangıç maddesinin bittiğinin anlaşılması üzerine reaksiyon karışımı süzüldü, elde edilen açık sarı katı dietileterle yıkandıktan sonra oda sıcaklığında kurutuldu. 1.13 g, (% 95 verim), e.n. 184-186 °C. Dimetilsülfoksit, metanol ve asetonda çözünür, kloroform, etilasetat ve saf suda çözünmez.

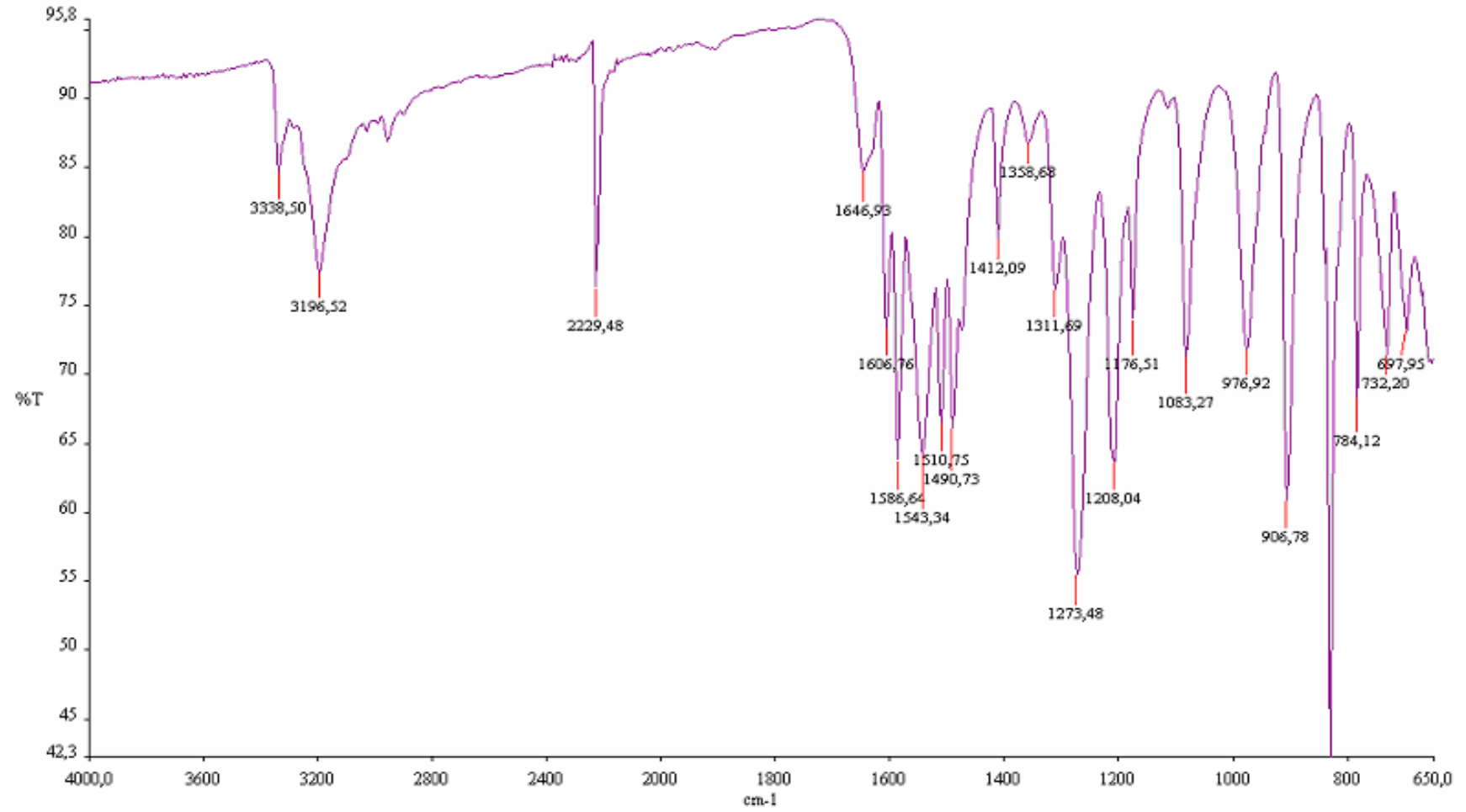
4.1.1.1. Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMSO, λ_{\max} , nm, Abs.): 325 (1.99), 293 (2.33), 236 (2.62) nm.

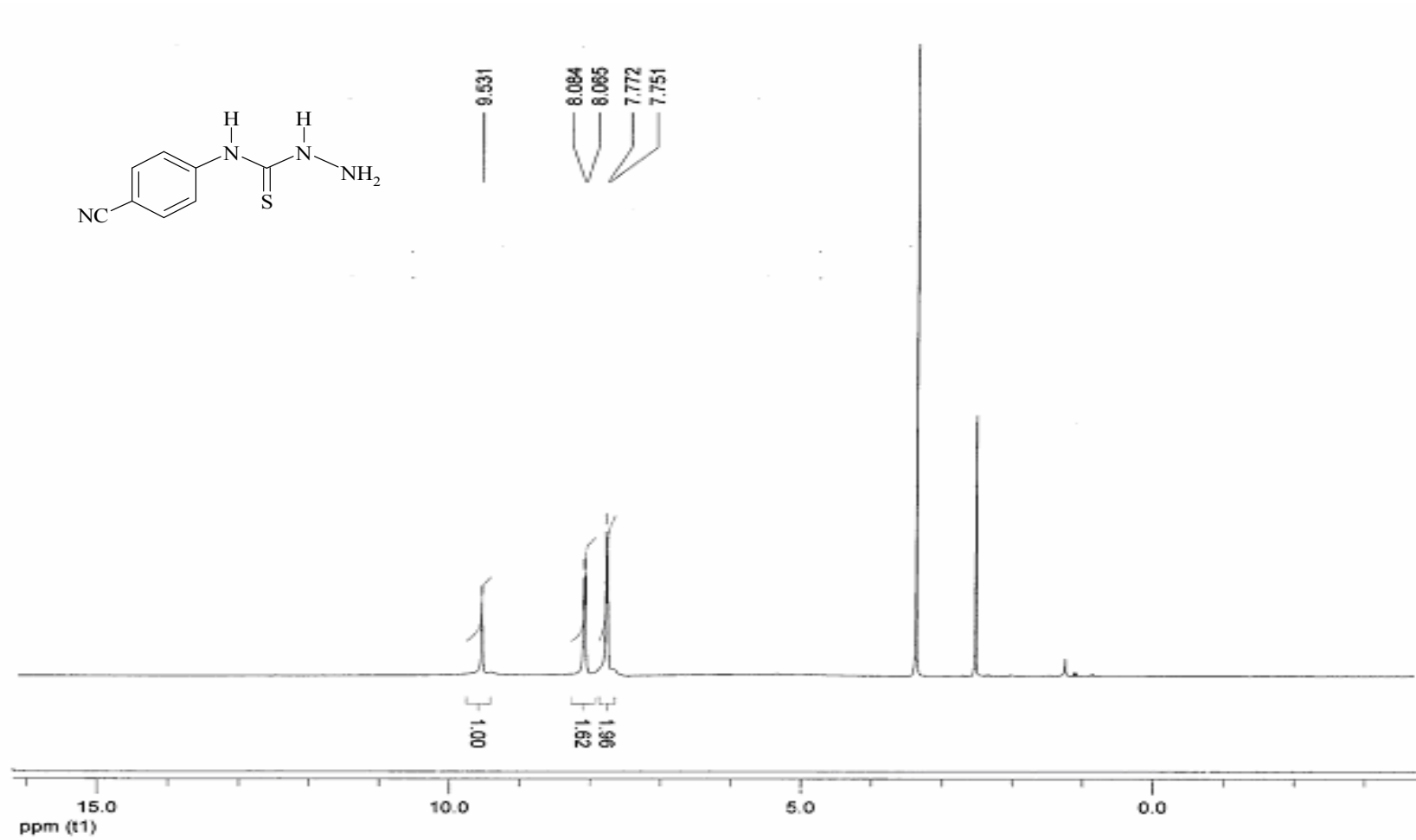
FTIR (cm^{-1}): 3338 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3196 (N-H gerilme bantları); 2950 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandı); 1647 (N-H düzlem içi eğilme bandı); 1607 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1587, 1543, 1511 ve 1491 (aromatik halka, C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1273 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1208 ve 1176 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1083 (PhNH, C-N gerilme bandı); 830 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 698 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.46 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 4.99 (ys, 2H, NNH₂ protonları); 7.76 (d, 2H, ArH, $J=8.26$ Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 8.10 (d, 2H, ArH, $J=7.93$ Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 9.40 (ys, 1H, NHH₂ protonu); 9.53 (s, 1H, PhNH protonu).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 49.98, H % 4.19, N % 29.14, S % 16.68. Bulunan: C % 50.56, H % 4.79, N % 29.16, S % 16.84.

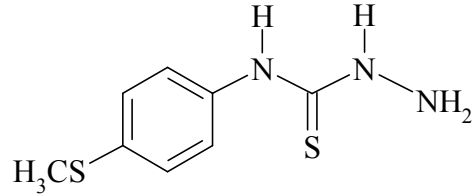
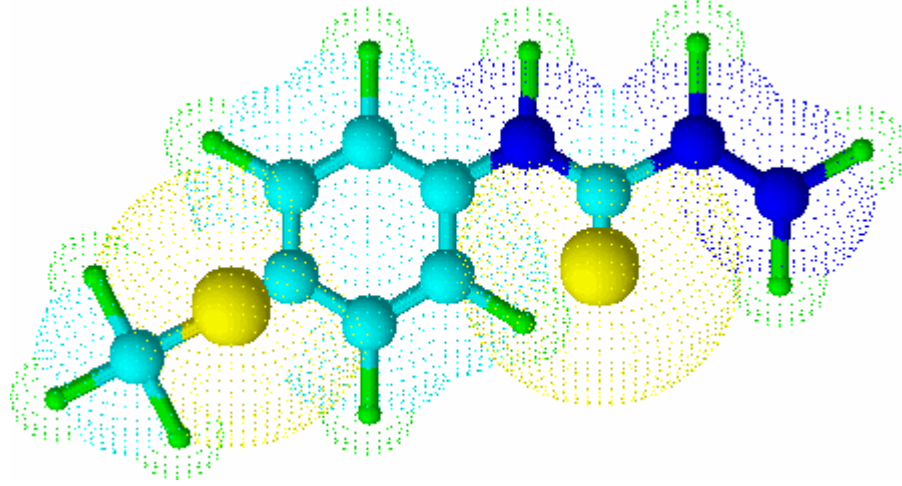


Şekil 1. Bileşik (1)' in FTIR Spektrumu



Şekil 2. Bileşik (1)' in ¹H NMR Spektrumu

4.1.2. N-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2) Sentezi



3.2.1.' deki yönteme göre 1.00 g (5.51 mmol) 4-(metiltiyo)fenil izotiyosiyanat bir beher içerisinde 20 mL dietileterde çözüldü. Üzerine 0.33 g (6.62 mmol) hidrazin monohidratın yine 20 mL dietileterdeki çözeltisi damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile başlangıç maddesinin bittiğinin anlaşılmasıyla reaksiyon karışımı süzüldü, elde edilen beyaz katı dietileterle yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu. 1.03 g (% 88 verim), e.n. 180-182 °C. Dimetilsülfoksit, metanol, aseton ve kloroformda çözünür, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri

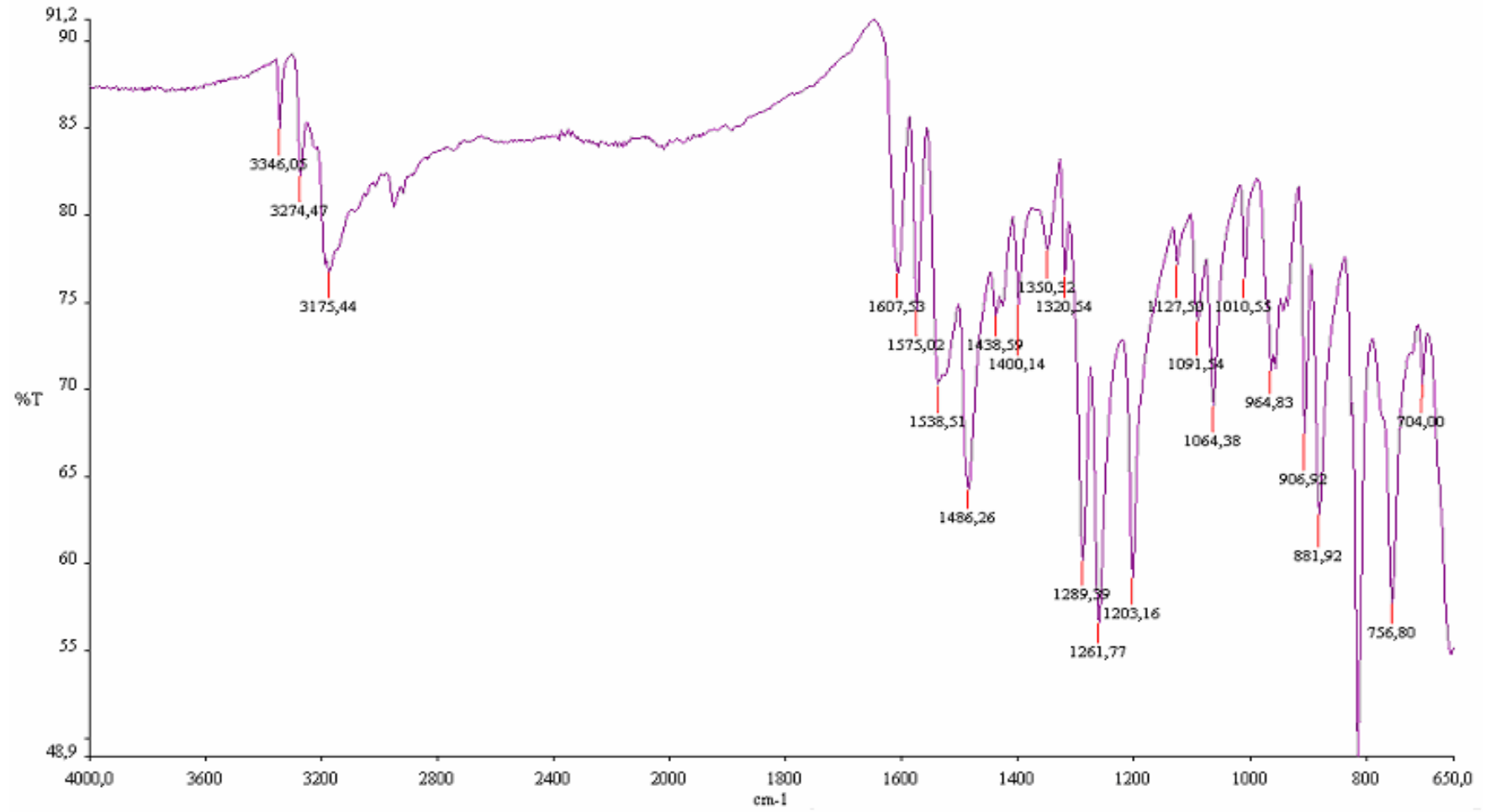
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 330 (1.98), 293 (2.35), 237 (2.61) nm.

FTIR (cm^{-1}): 3346 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3274 (N-H gerilme bantları); 3175 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2920 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1607

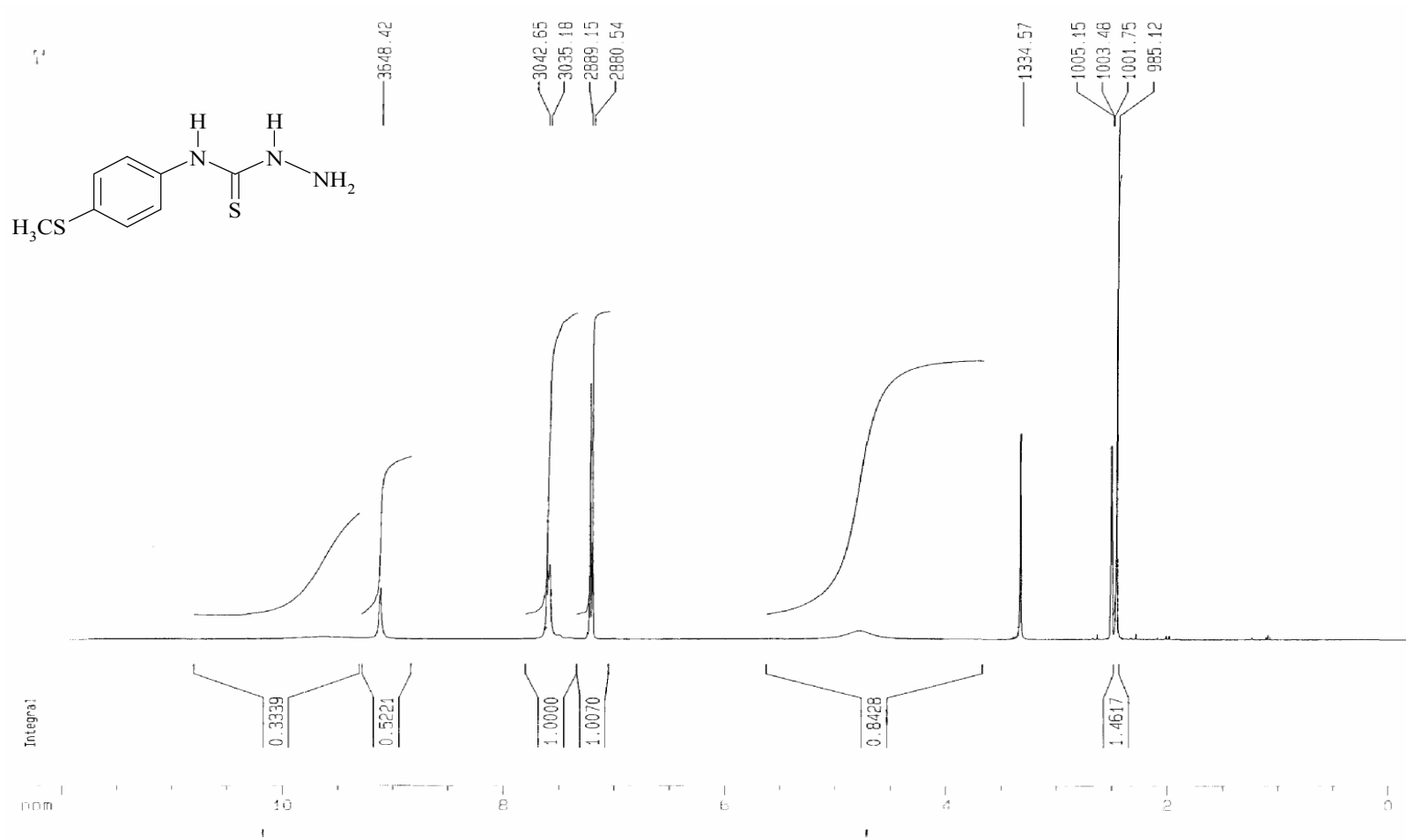
(tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1575, 1538, 1486 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1400 (alifatik düzlem içi C-H eğilme bandı); 1289 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1261 ve 1203 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1091 (PhNH, C-N gerilme bandı); 830 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 756 (C-S-C gerilme bandı); 652 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.46 (s, 3H, -SCH₃ protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 4.80 (ys, 2H, NHNH₂ protonları); 7.21 (d, 2H, ArH, *J*=8.61 Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.59 (d, 2H, ArH, *J*=7.47 Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 9.12 (s, 1H, PhNH protonu); 9.60 (ys, 1H, NHNH₂ protonu).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 45.04, H % 5.20, N % 19.70, S % 30.06. Bulunan: C % 45.84, H % 5.73, N % 19.63, S % 29.87.



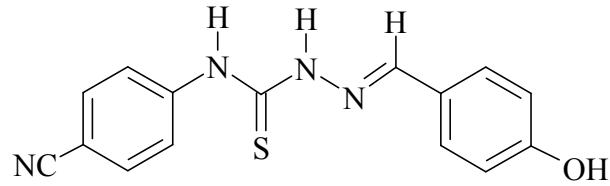
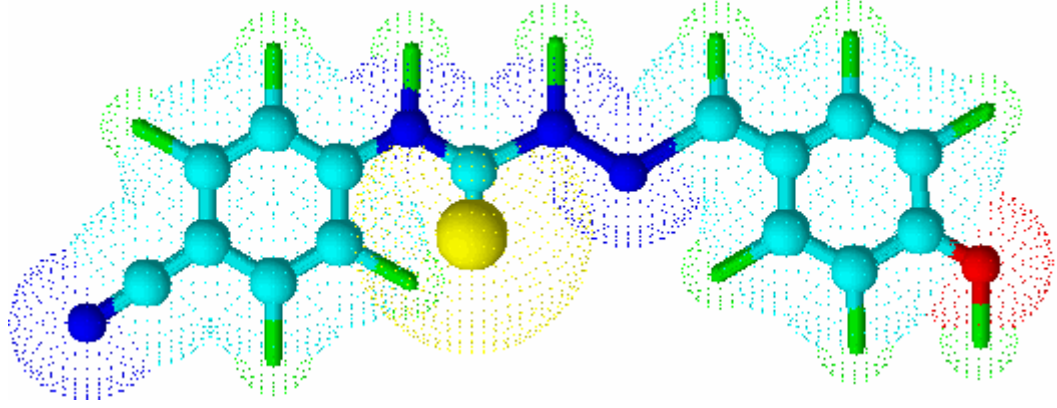
Şekil 3. Bileşik (2)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 4. Bileşik (2)' nin ¹H NMR Spektrumu

4.1.3. *N*-(4-siyanofenil)hidrazinkarbotiyoamitten (1) Sentezlenen Tiyosemikarbazonlar

4.1.3.1. *N*-(4-siyanofenil)-2-(4-hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1a) Sentezi



3.2.2.' deki yöntemle göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileşiğin (1), 12 mL metanoldeki sıcak çözeltisine 0.06 g (0.52 mmol) 4-hidroksibenzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzülde ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.07 g (% 56 verim), e.n. 222-225 °C. Dimetilsülfoksit ve asetonda çözünür, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.3.1.1. Spektroskopik Analiz Verileri

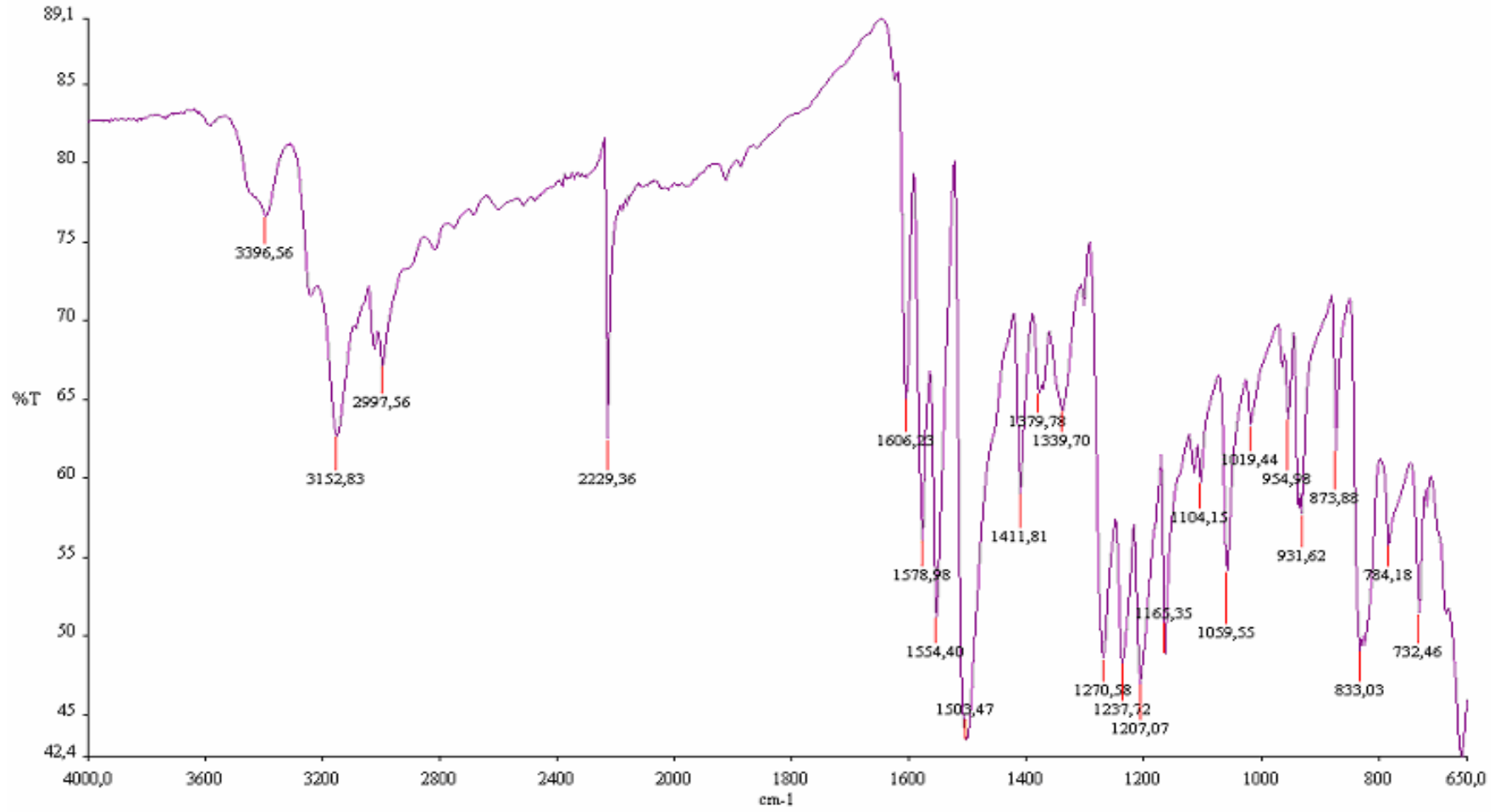
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 375 (1.97), 295 (2.35), 239 (2.64) nm.

FTIR (cm^{-1}): 3396 (O-H ve N-H gerilme bantları); 3153 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2998 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2229 (-C≡N gerilme bandı);

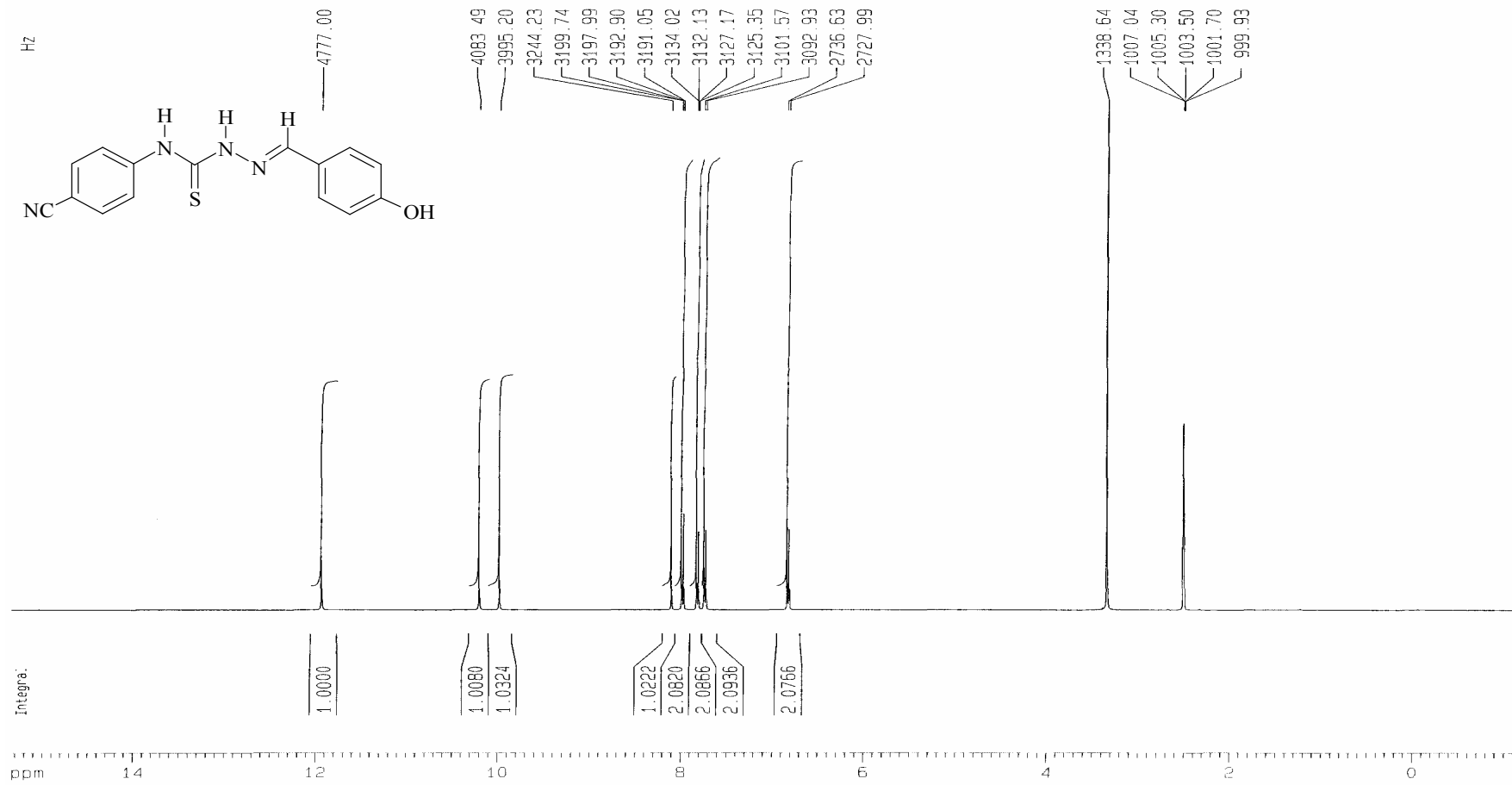
1606 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1579 (imin, C=N gerilme bandı); 1554 ve 1503 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1339 (O-H eğilme bandı); 1271 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1237, 1207 ve 1165 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1060 (PhNH, C-N gerilme bandı); 833 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 652 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.82 (d, 2H, ArH, $J=8.64$ Hz, -OH grubuna göre *orto* konumu); 7.74 (d, 2H, ArH, $J=8.64$ Hz, -OH grubuna göre *meta* konumu); 7.82 (d, 2H, ArH, $J=8.67$ Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 7.98 (d, 2H, ArH, $J=8.69$ Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 8.10 (s, 1H, HC=N imin protonu); 9.98 (s, 1H, -OH protonu); 10.20 (s, 1H, CSNHN protonu); 11.93 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 60.79, H % 4.08, N % 18.91, S % 10.82. Bulunan: C % 59.45, H % 4.90, N % 18.15, S % 10.41.

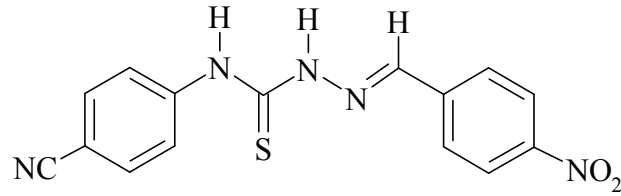
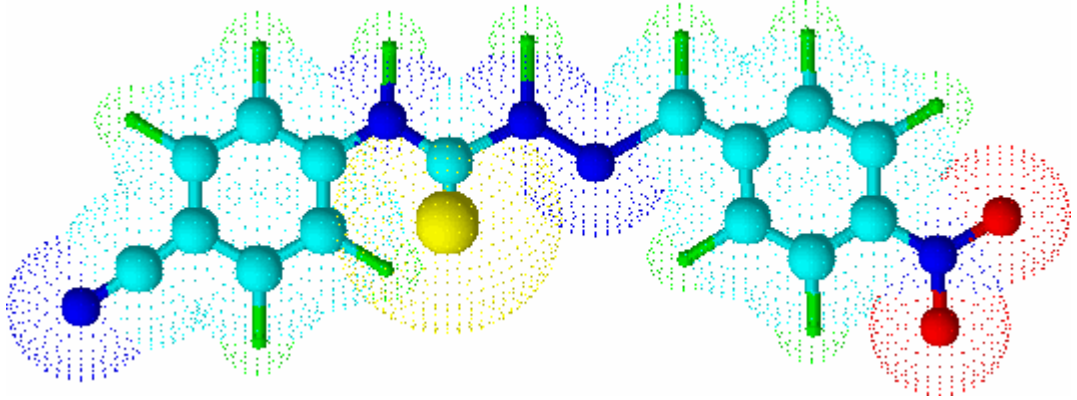


Şekil 5. Bileşik (1a)'nın FTIR Spektrumu



Şekil 6. Bileşik (1a)'nın ¹H NMR Spektrumu

4.1.3.2. *N*-(4-siyanofenil)-2-(4-nitrobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1b)
Sentezi



3.2.2.' deki yöntemle göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileşiğin (1), 12 mL metanoldeki sıcak çözeltisine, 0.08 g (0.52 mmol) 4-nitrobenzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan sarı katı süzülde ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.14 g (% 81 verim), e.n. 255-257 °C. Dimetilsülfoksit, etanol-THF (sıcak) karışımında çözünür, kloroform, metanol, aseton, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.3.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMSO, λ_{max} nm, Abs.): 425 (2.38), 294 (2.35), 239 (2.64).

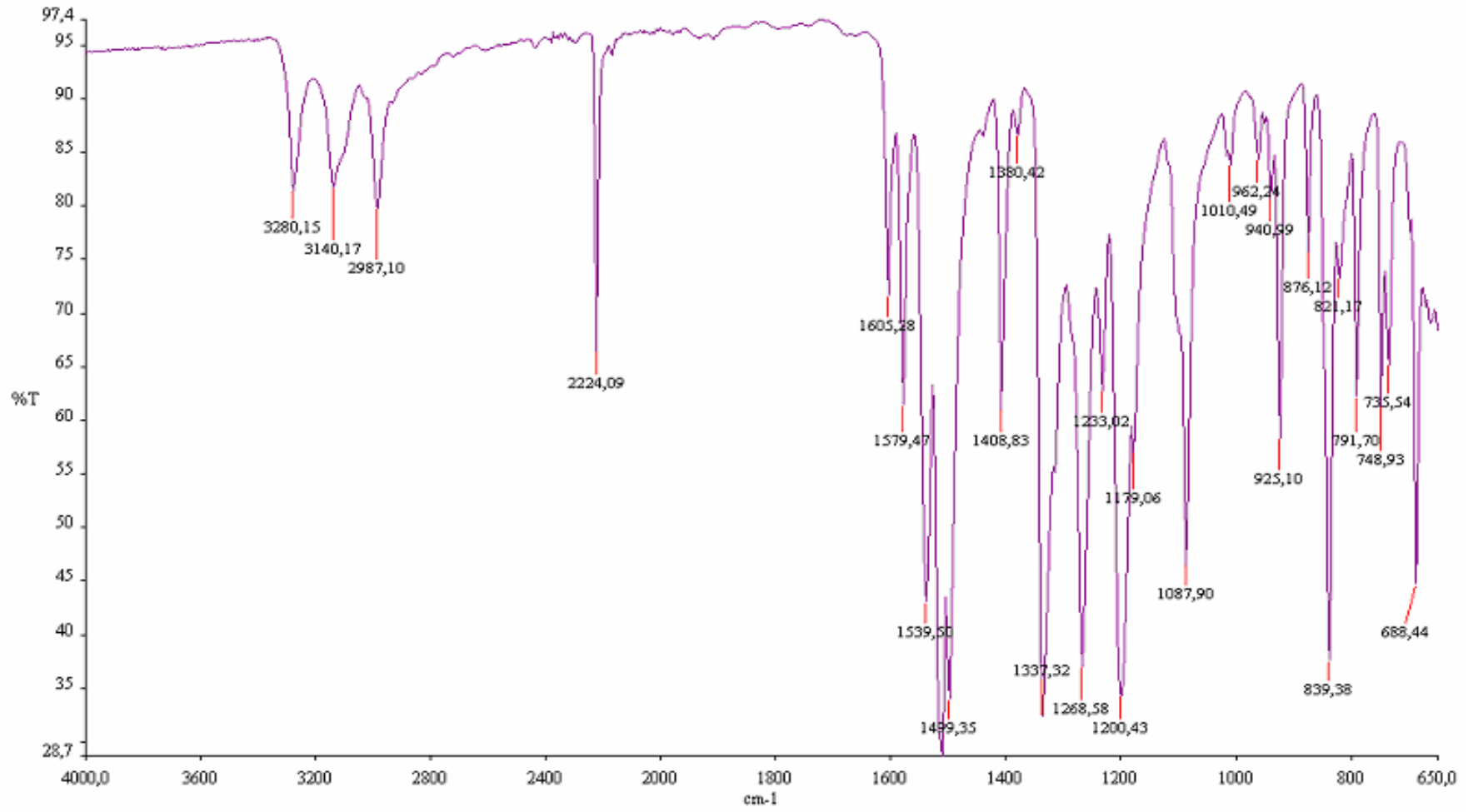
FTIR (cm^{-1}): 3280 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3140 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2987 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2224 (-C≡N gerilme bandı); 1605 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1579 (imin, C=N gerilme bandı); 1539 ve 1499 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1408 (NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1337 (NO₂ simetrik gerilme bandı); 1269 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1200 ve 1179 (aromatik halka düzlem içi C-H eğilme bantları); 1088 (PhNH,

C-N gerilme bandı); 839 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı C-H eğilme bandı); 688 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

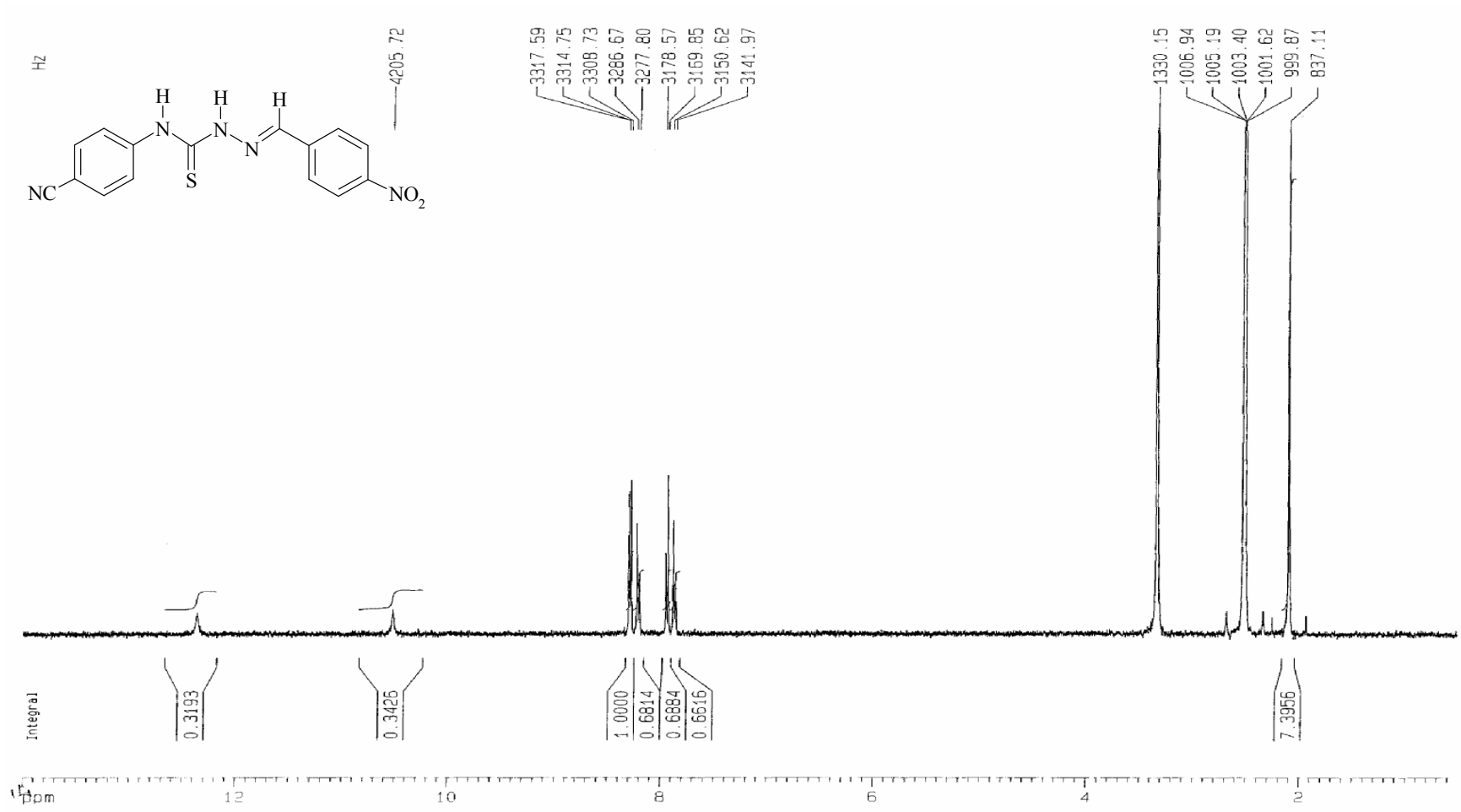
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.82 (d, 2H, ArH, *J*=8.65 Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu, AB sisteminin B kısmı); 7.95 (d, 2H, ArH, *J*=8.72 Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu, AB sisteminin A kısmı); 8.21 (d, 2H, ArH, *J*=8.87 Hz, -NO₂ grubuna göre *meta* konumu, AB sisteminin B kısmı); 8.28 (s, 1H, HC=N imin protonu); 8.31 (d, 2H, ArH, *J*=8.86 Hz, -NO₂ grubuna göre *orto* konumu, AB sisteminin A kısmı); 10.51 (s, 1H, CSNHN protonu); 12.35 (s, 1H, PhNH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 40.00 (çözücüye ait karbon atomları); 107.53 (C≡N); 119.27 (ArC, C≡N grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 124.17 (ArCH, C≡N grubuna göre *meta* konumu); 125.88 (ArCH, NO₂ grubuna göre *orto* konumu); 128.97 (ArCH, NO₂ grubuna göre *meta* konumu); 132.71 (ArCH, C≡N grubuna göre *orto* konumu); 140.55 (ArC, HC=N grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 141.62 (ArC, -NH grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 143.64 (HC=N, imin); 148.23 (ArC, NO₂ grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 176.39 (C=S, tiyoamit).

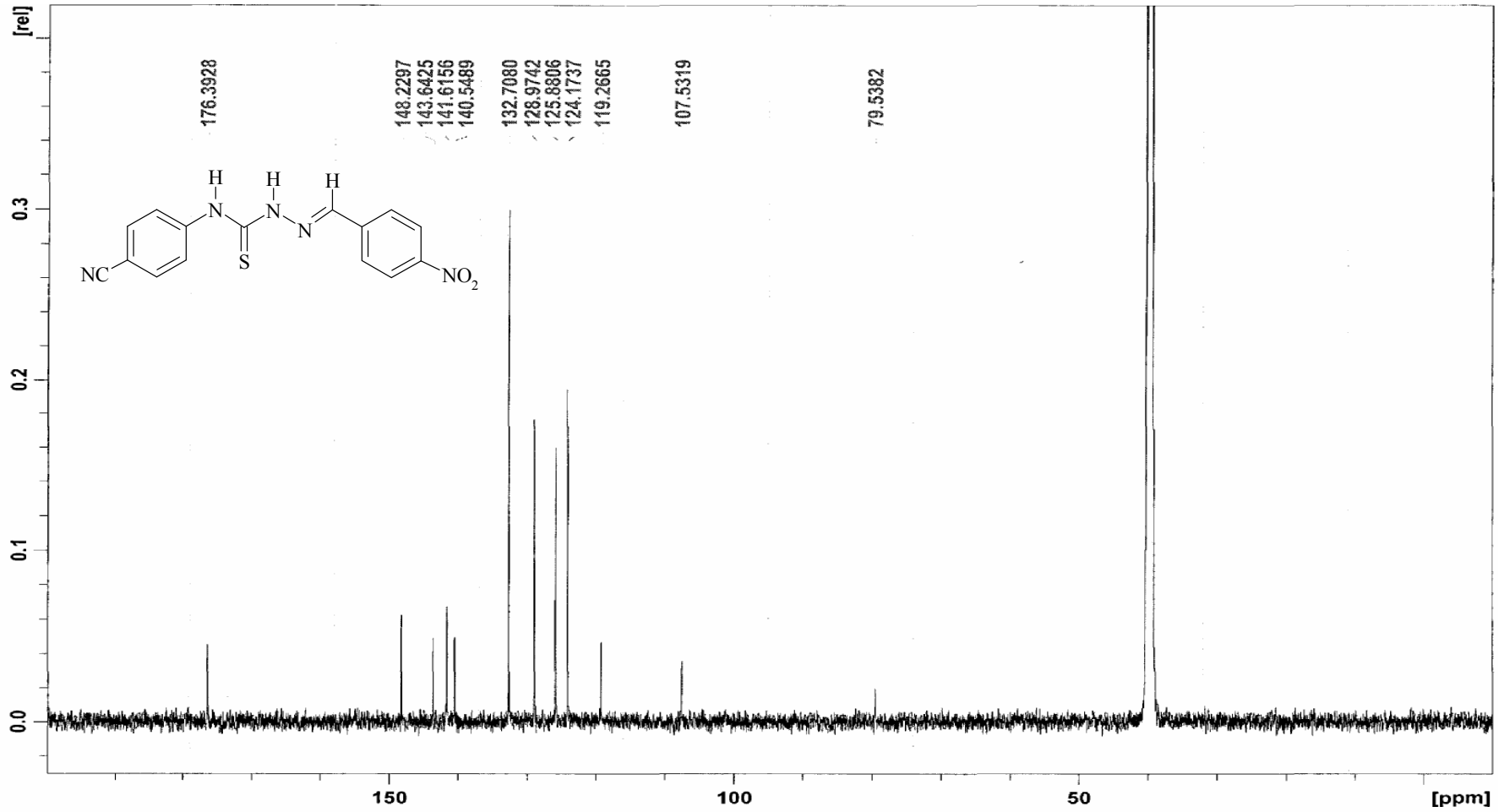
Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 55.38, H % 3.41, N % 21.53, S % 9.86. Bulunan: C % 56.23, H % 3.92, N % 21.85, S % 10.07.



Şekil 7. Bileşik (1b)' nin FTIR Spektrumu

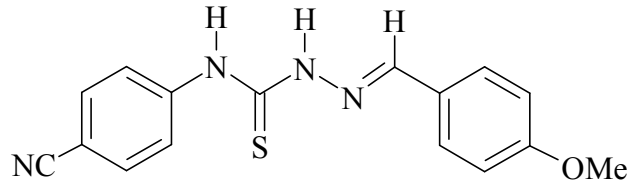
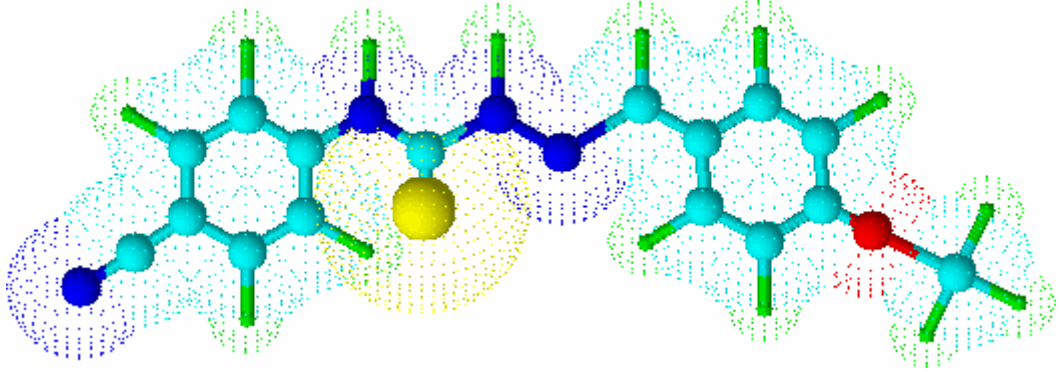


Şekil 8. Bileşik (1b)' nin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 9. Bileşik (1b)' nin ¹³C NMR Spektrumu

4.1.3.3. *N*-(4-siyanofenil)-2-(4-metoksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1c) Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileŖiĖin (1), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.07 g (0.52 mmol) anisaldehitin (4-metoksibenzaldehit) 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkandı. 0.16 g (% 97 verim), e.n. 216-218 °C. Dimetilsülfoksit, etanol-kloroform (sıcak) karıŖımında çözünür, kloroform, metanol, aseton, etilasetat ve saf suda znmez.

4.1.3.3.1. Spektroskopik Analiz Verileri

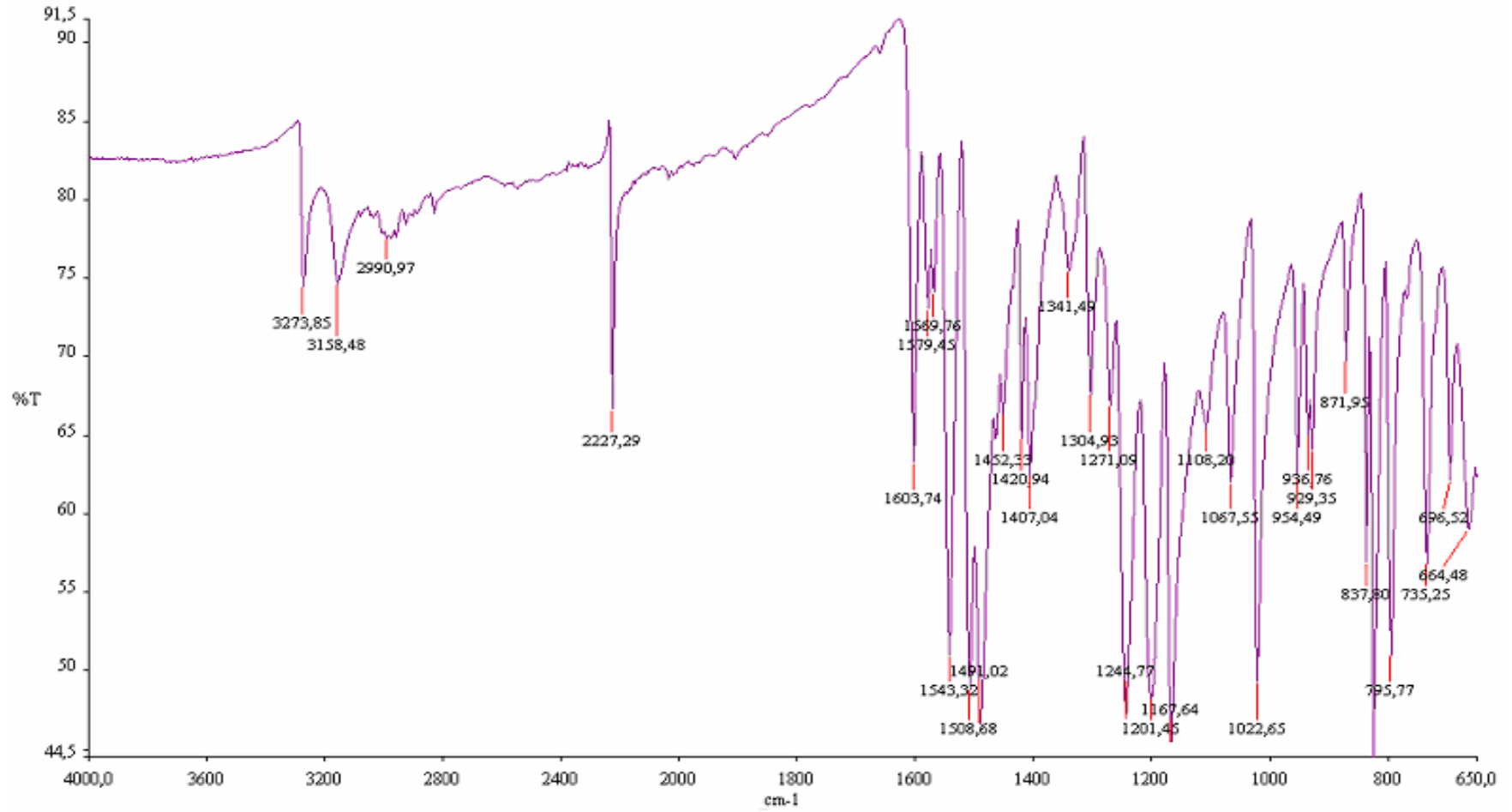
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 380 (1.96), 293 (2.34), 240 (2.63) nm.

FTIR (cm^{-1}): 3273 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3158 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2990 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik, C-H gerilme bandı); 2227 (-C≡N gerilme bandı); 1603 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1543 (imin, C=N gerilme bandı); 1508 ve 1491 (aromatik halka, C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1341 (alifatik, C-H eğilme bandı); 1271 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1244 (C-O-C asimetrik gerilme bandı); 1201 ve 1167 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme

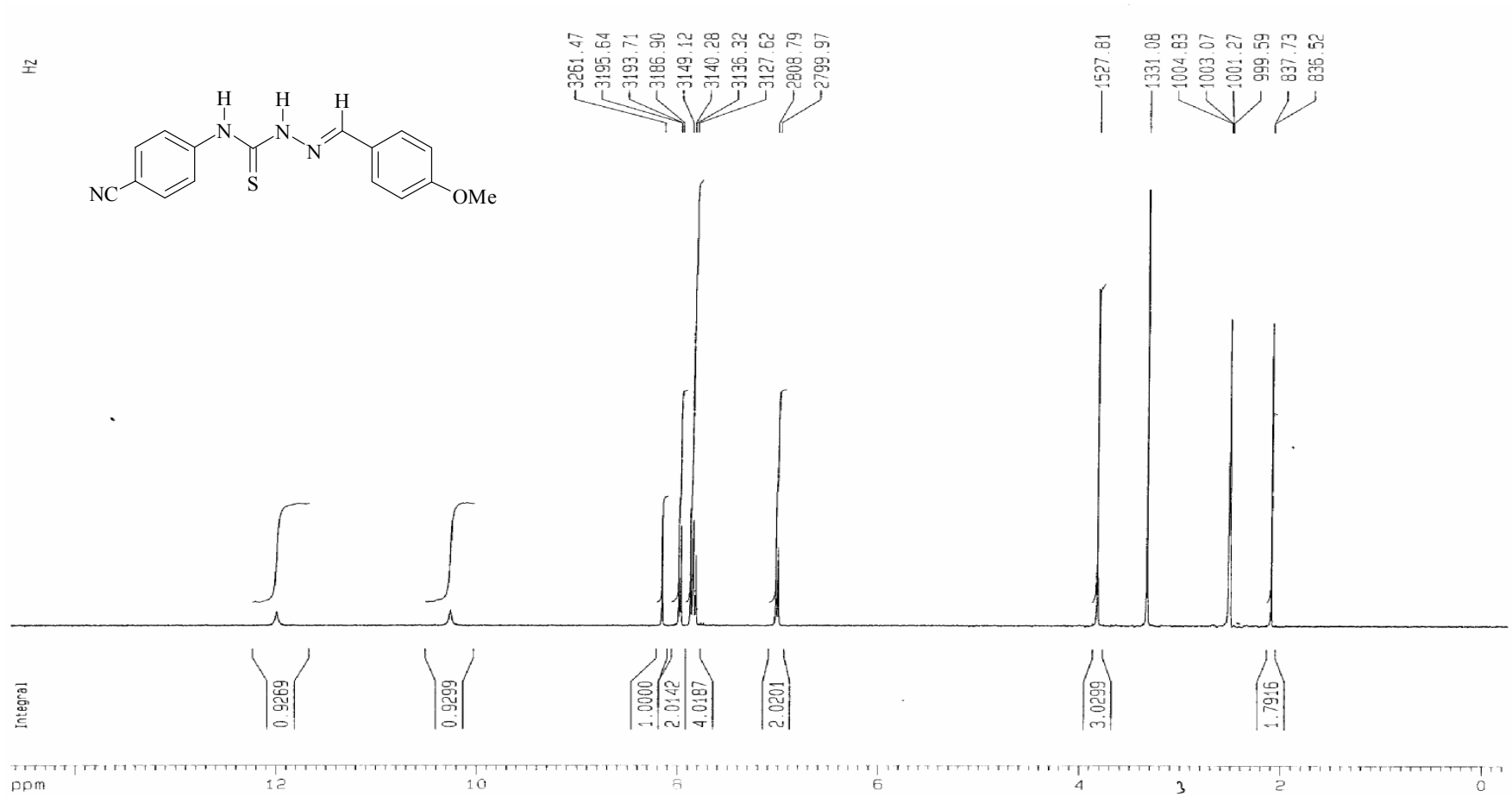
bantları); 1067 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1022 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 664 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.81 (s, 3H, OCH₃ protonları); 7.01 (d, 2H, ArH, *J*=8.81 Hz, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.82 (d, 2H, ArH, *J*=8.70 Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 7.85 (d, 2H, ArH, *J*=8.83 Hz, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 7.97 (d, 2H, ArH, *J*=8.73 Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 8.15 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.25 (s, 1H, CSNHN protonu); 12.03 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 61.92, H % 4.55, N % 18.05, S % 10.33. Bulunan: C % 62.01, H % 4.98, N % 18.55, S % 10.14.

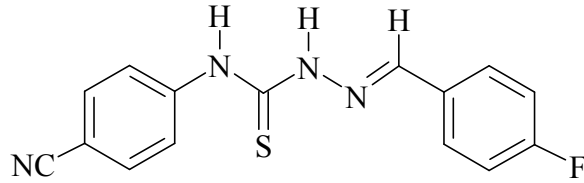
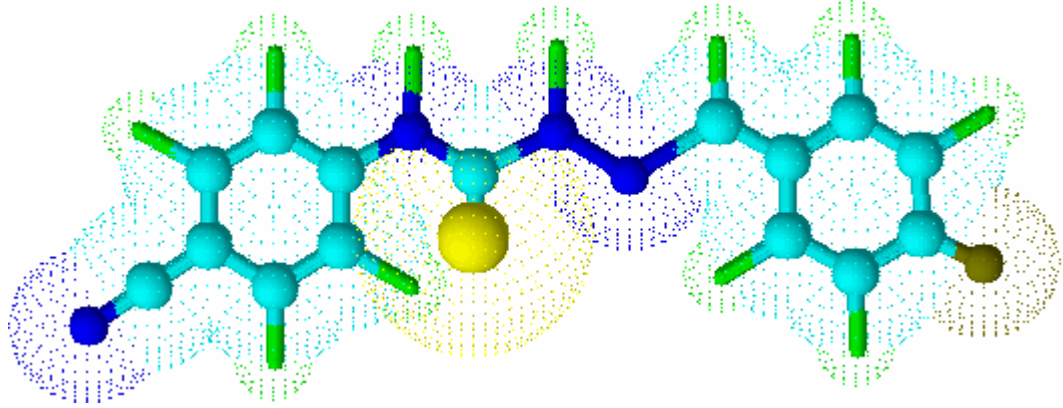


Şekil 10. Bileşik (1c)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 11. Bileşik (1c)' nin ¹H NMR Spektrumu

4.1.3.4. *N*-(4-siyanofenil)-2-(4-florobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (1d)
Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileşiğin (1), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.07 g (0.52 mmol) 4-florobenzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan beyaz katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.11 g (% 67 verim), e.n. 204-207 °C. Dimetilsülfoksit, aseton ve etilasetatta çözünür, kloroform, metanol ve saf suda çözünmez.

4.1.3.4.1. Spektroskopik Analiz Verileri

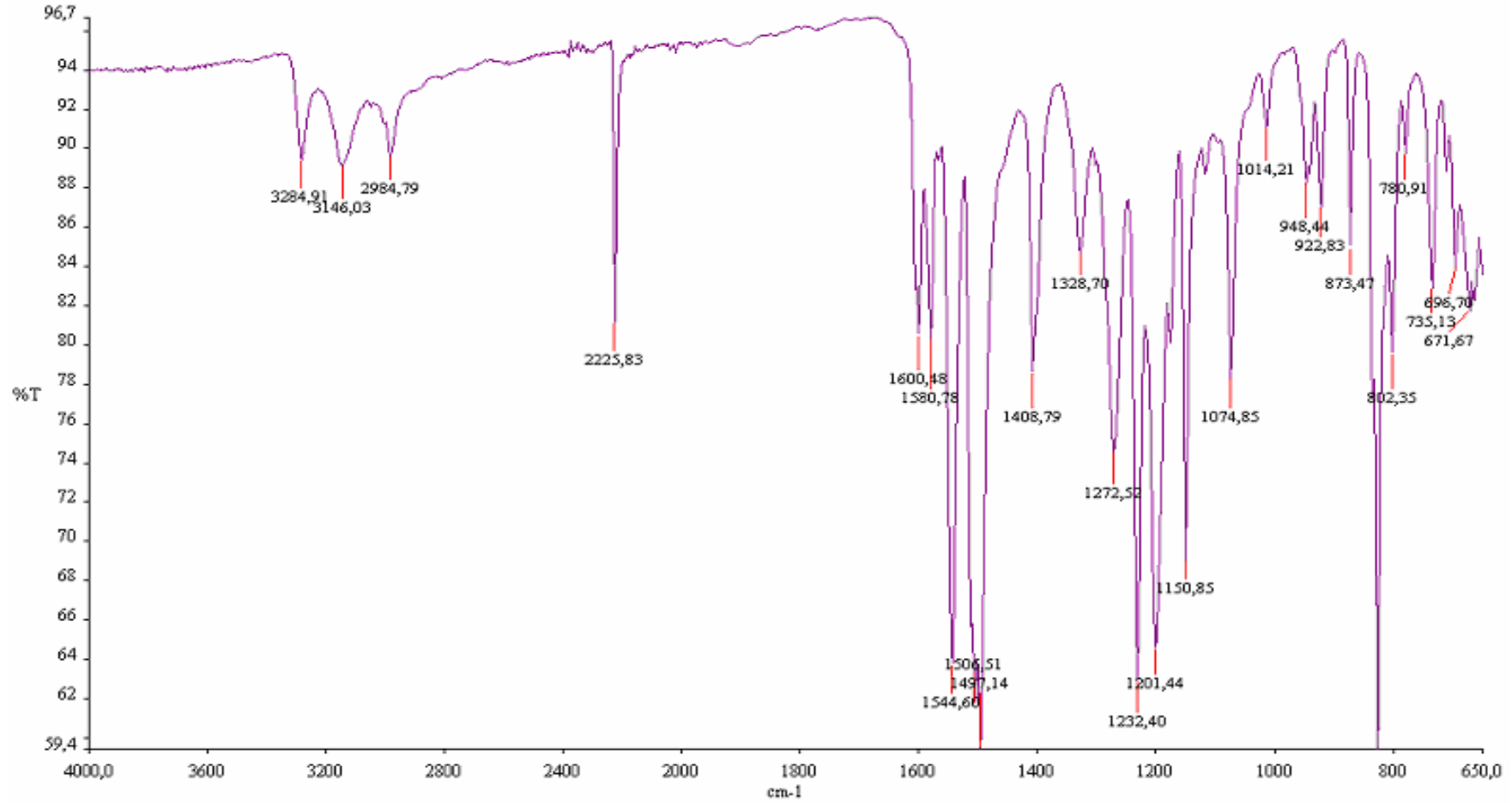
UV (DMSO, λ_{\max} , nm, Abs.): 362 (1.85), 293 (2.34), 237 (2.63) nm.

FTIR (cm^{-1}): 3284 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3146 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2984 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2225 (-C≡N gerilme bandı); 1600 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1580 (imin, C=N gerilme bandı); 1544, 1506 ve 1497 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1272 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1232 (=C-F gerilme bandı); 1201 ve 1150 (aromatik halka düzlem içi

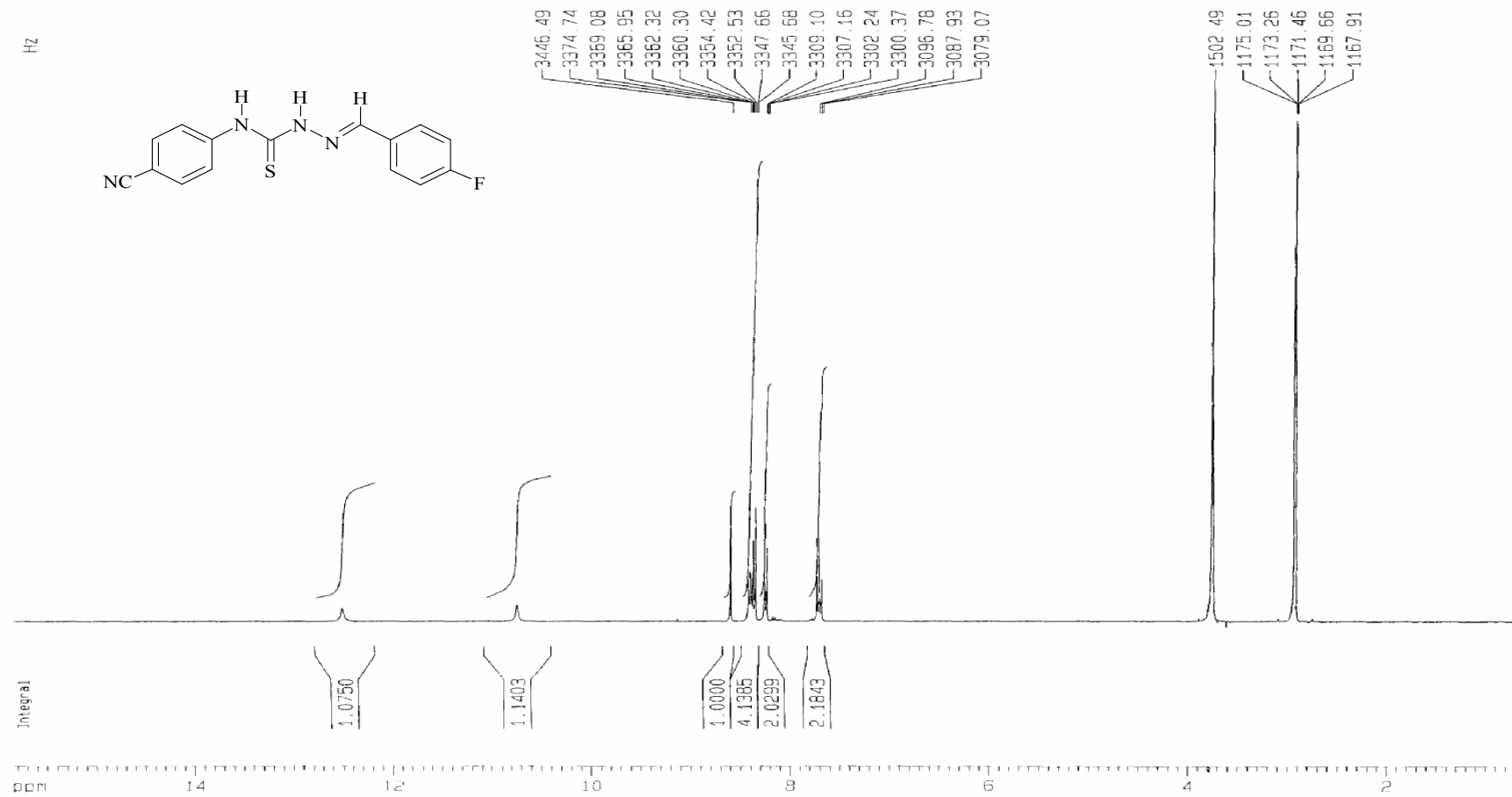
=C-H eğilme bandı); 1074 (PhNH, C-N gerilme bandı); 832 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 696 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.90 (çözücü piki); 3.80 (çözücüye ait su piki); 7.72 (t, 2H, ArH, -F' a göre *orto* konumu); 8.26 (d, 2H, ArH, *J*=8.73 Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 8.37 (d, 2H, ArH, *J*=8.74 Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 8.42 (dd, 2H, ArH, -F' a göre *meta* konumu); 8.61 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.73 (s, 1H, CSNHN); 12.51 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 60.39, H % 3.72, N % 18.78, S % 10.75. Bulunan: C % 61.04, H % 4.42, N % 19.33, S % 10.92.

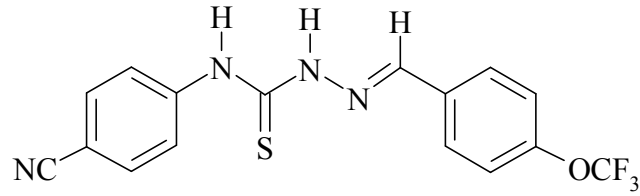
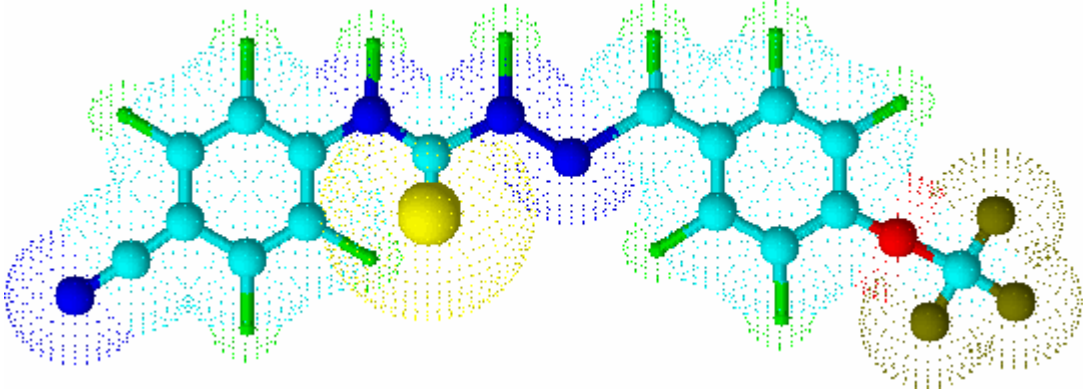


Şekil 12. Bileşik (1d)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 13. Bileşik (1d)' nin ¹H NMR Spektrumu

4.1.3.5. *N*-(4-siyanofenil)-2-[4-(triflorometoksi)benziliden]hidrazinkarbotiyoamit (**1e**) Sentezi



3.2.2.' deki yöntemle göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileşiğin (**1**), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.10 g (0.52 mmol) 4-triflorometoksibenzaldehydin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan beyaz katı süzülde ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.10 g (% 57 verim), e.n. 219-220 °C. Dimetilsülfoksit ve asetonda çözünür, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.3.5.1. Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 365 (1.66), 295 (2.34), 236 (2.63) nm.

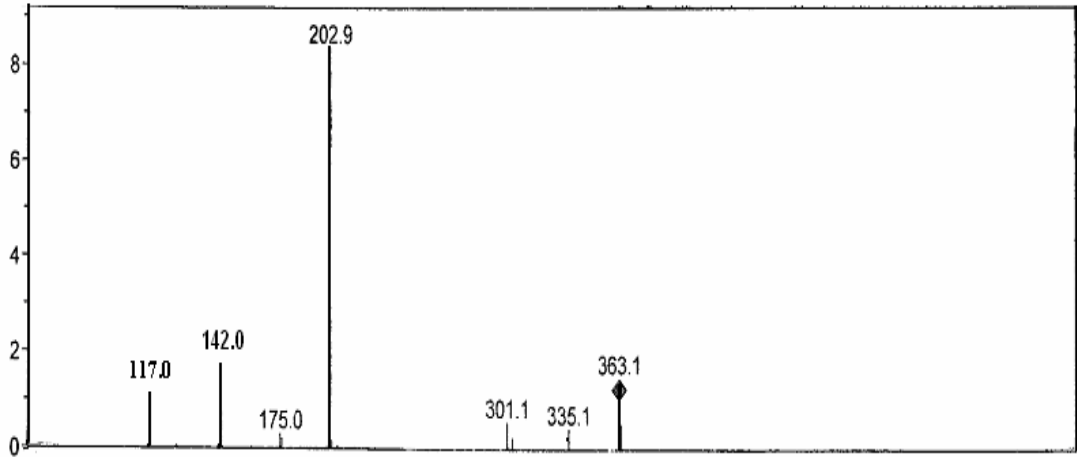
FTIR (cm^{-1}): 3291 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3149 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2990 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2223 (-C≡N gerilme bandı); 1603 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1549 (imin, C=N gerilme bandı); 1511 ve 1493 (aromatik halka, C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1270 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1201 (C-O-C asimetrik gerilmesi); 1160 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bandı ve C-F gerilme bandı); 1078 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1017

(C-O-C simetrik gerilmesi); 839 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 674 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

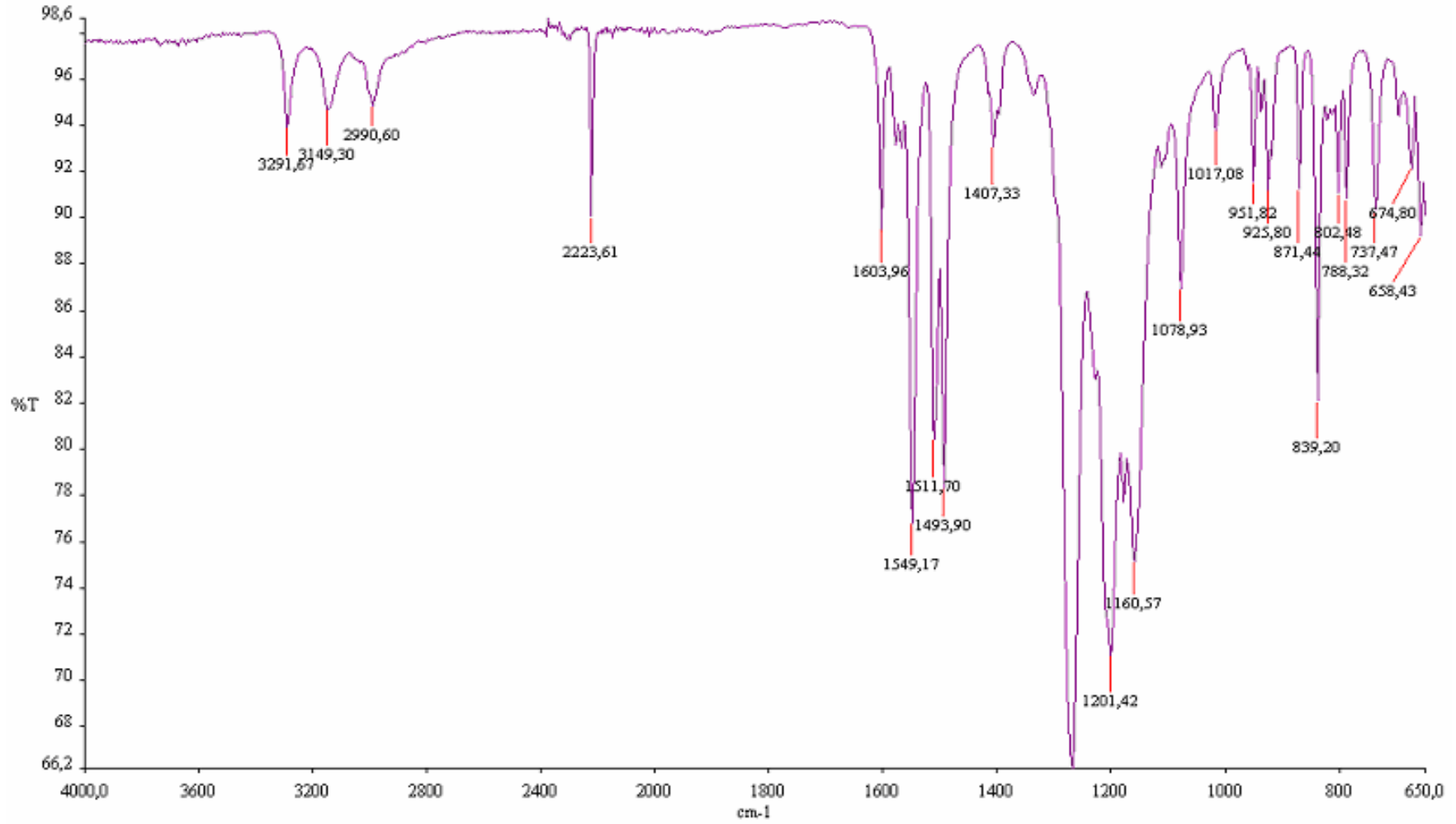
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.86 (d, 2H, ArH, *J*=8.21 Hz, -OCF₃ grubuna göre *orto* konumu); 8.27 (d, 2H, ArH, *J*=8.65 Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 8.37 (d, 2H, ArH, *J*=8.65 Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 8.48 (d, 2H, ArH, *J*=8.76 Hz, -OCF₃ grubuna göre *meta* konumu); 8.63 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.80 (s, 1H, CSNHN); 12.60 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 52.74, H % 3.04, N % 15.38, S % 8.80. Bulunan: C % 53.74, H % 3.41, N % 15.78, S % 7.95.

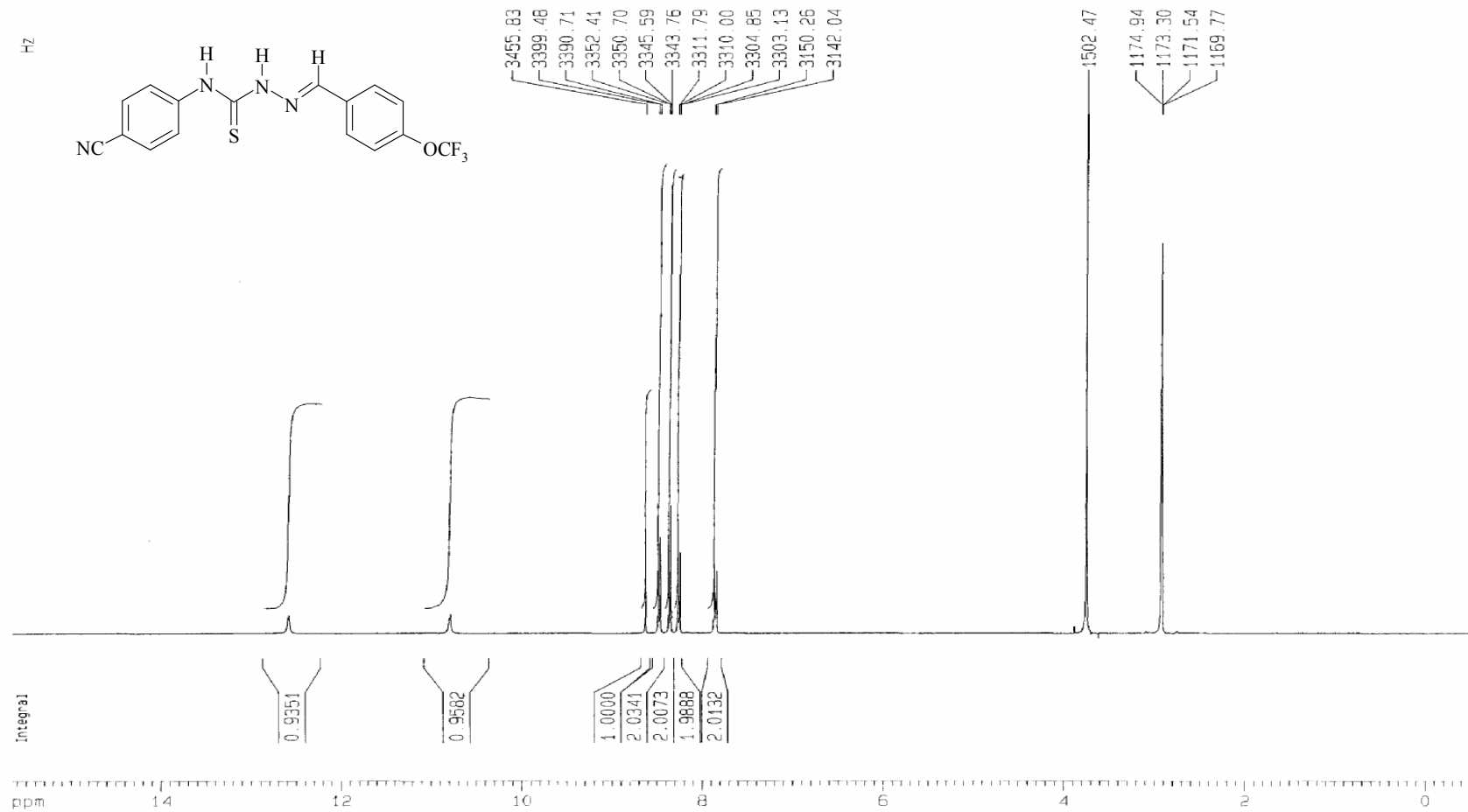
MS, *m/z*: 363.1 [M-H]⁻, 335.1, 301.1, 202.9, 175.0, 142.0, 117.0.



Şekil 14. Bileşik (1e)' nin Negatif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu

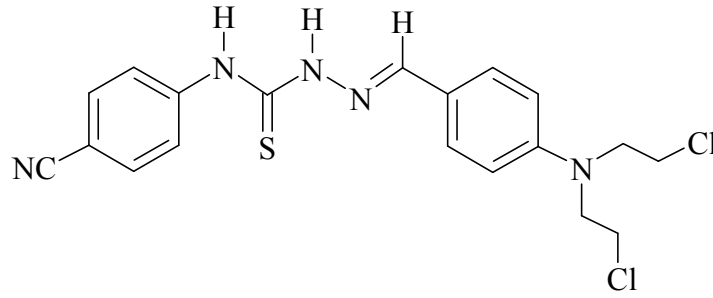
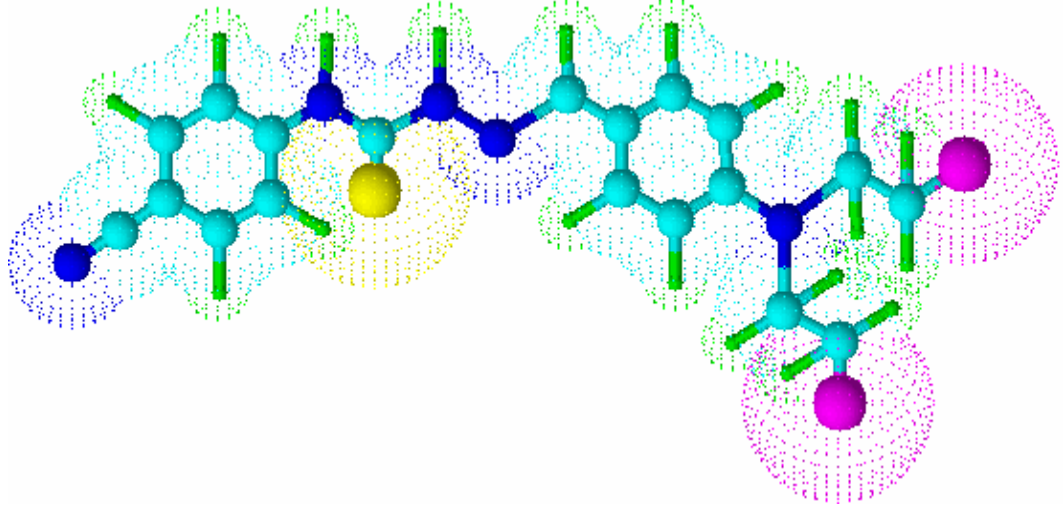


Şekil 15. Bileşik (1e)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 16. Bileşik (1e)' nin ^1H NMR Spektrumu

4.1.3.6. 2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benziliden}-N-(4-siyanofenil)hidrazinkarbotiyoamit (1f) Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileŖiŖin (1), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine, 0.13 g (0.52 mmol) 4-[-Bis-(2-kloretil)amino]-benzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan katı süzüldü ve soŖuk dietileterle yikanarak kurutuldu. 0.17 g (% 76 verim), e.n. 173-175°C. Dimetilsülfoksit ve asetonda çözünür, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda znmez.

4.1.3.6.1. Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 412 (2.20), 293 (2.34), 239 (2.63) nm.

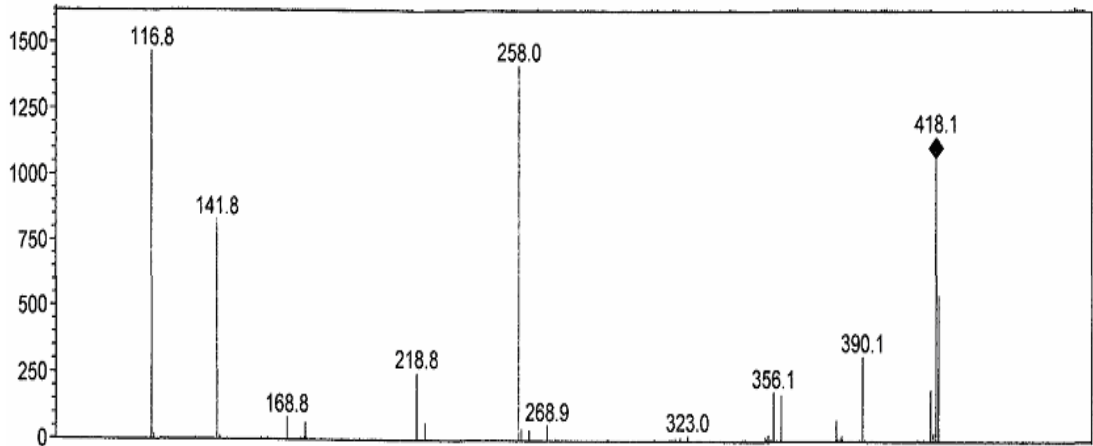
FTIR (cm^{-1}): 3290 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3148 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2974 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2910 (alifatik, C-H gerilme bandı); 2228

(-C≡N gerilme bandı); 1602 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1581 (imin, C=N gerilme bandı); 1543 ve 1509 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1392 ve 1343 (alifatik, C-H eğilme bantları); 1270 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1199 ve 1175 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 829 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 719 (C-Cl gerilme bandı); 660 (tiyoamid, C=S gerilme bandı).

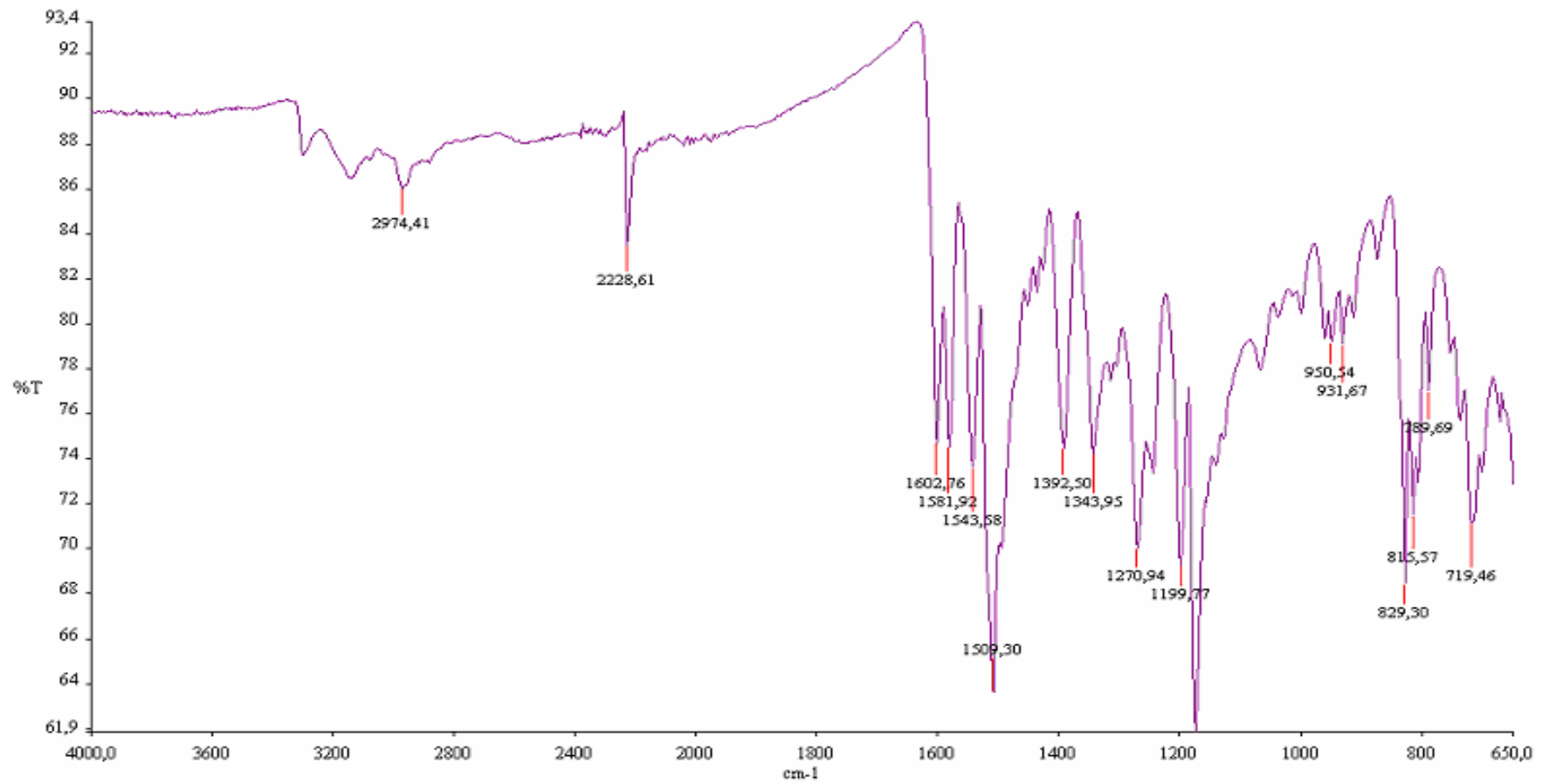
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.76-3.81 (m, 8H, -N(CH₂CH₂Cl)₂ protonları); 6.81 (d, 2H, ArH, *J*=8.79 Hz, -N(CH₂CH₂Cl)₂ grubuna göre *orto* konumu); 7.73 (d, 2H, ArH, *J*=8.70 Hz, -N(CH₂CH₂Cl)₂ grubuna göre *meta* konumu); 7.81 (d, 2H, ArH, *J*=8.53 Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 7.99 (d, 2H, ArH, *J*=8.49 Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 8.08 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.18 (s, 1H, CSNHN); 11.90 (s, 1H, PhNH).

Elemental Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 54.29, H % 4.56, N % 16.66, S % 7.63. Bulunan: C % 55.24, H % 5.06, N % 17.86, S % 7.34.

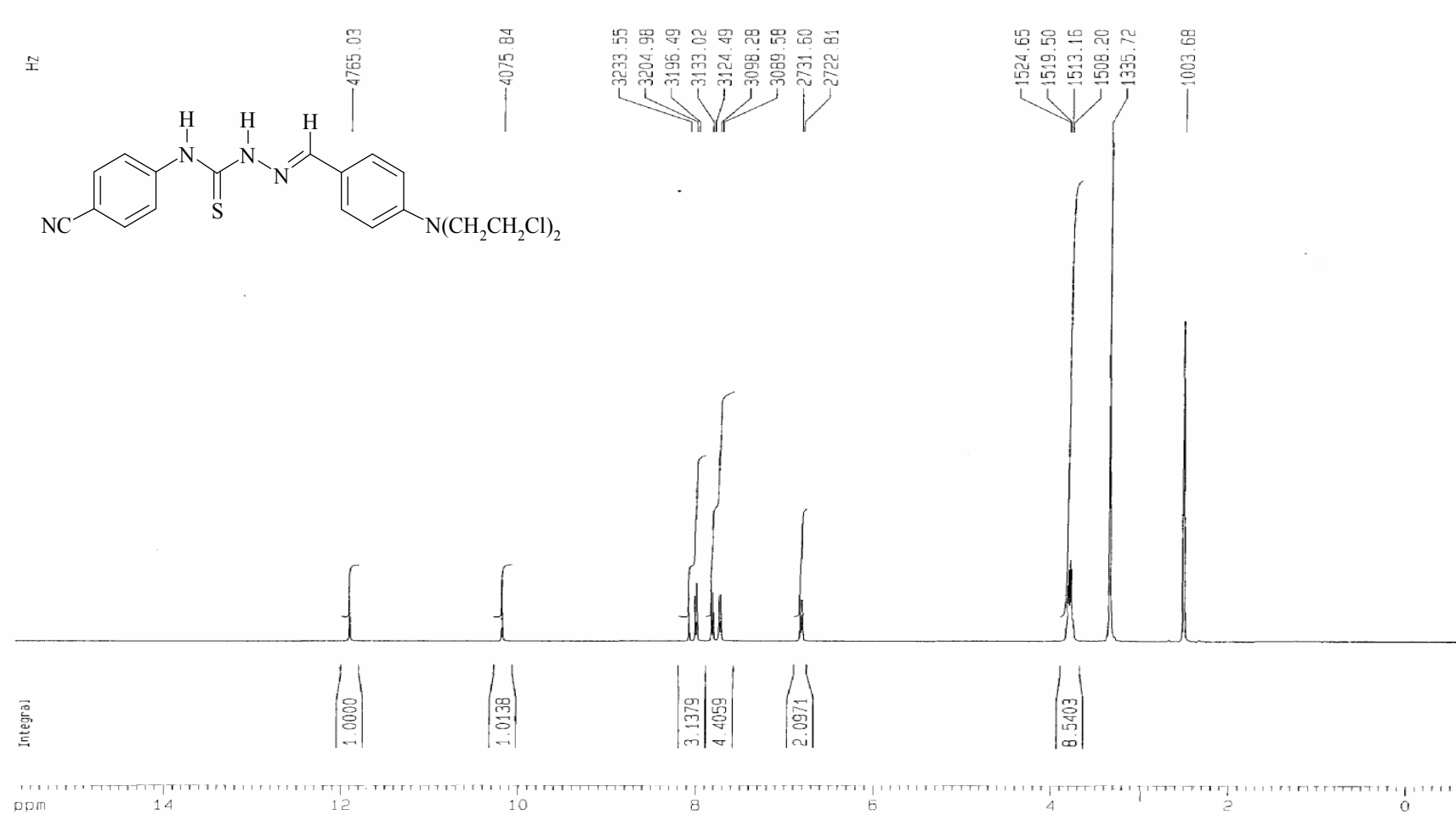
MS, *m/z*: 418.1 [M-2H]⁻, 390.1, 356.1, 323.0, 268.9, 258.0, 218.8, 168.8, 141.8, 116.8.



Şekil 17. Bileşik (1f)' nin Negatif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu

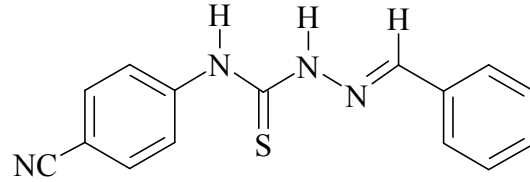
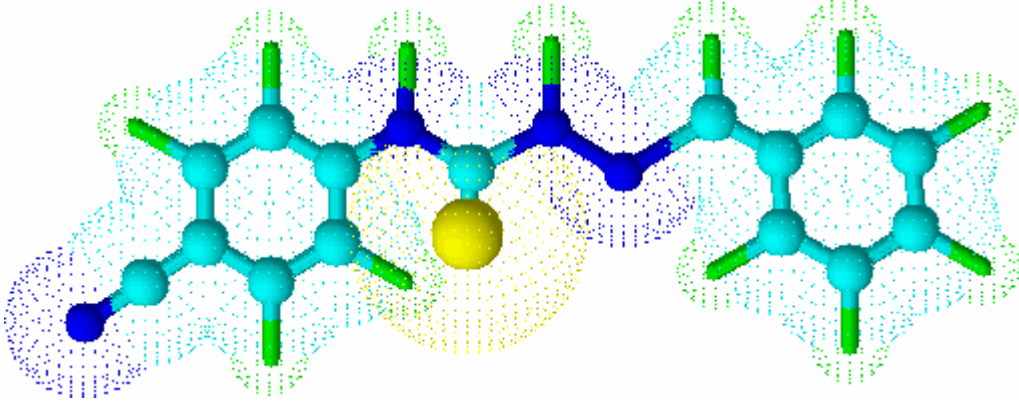


Şekil 18. Bileşik (1f)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 19. Bileşik (1f)' nin ¹H NMR Spektrumu

4.1.3.7. 2-benziliden-*N*-(4-siyanofenil)hidrazinkarbotiyoamit (1g) Sentezi



3.2.2.' deki yöntemle göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileşiğin (1), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.06 g (0.52 mmol) benzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzülde ve soğuk dietilelerle yıkanarak kurutuldu. 0.13 g (% 90 verim), e.n. 191-194 °C. Dimetilsülfoksit ve asetonde çözünür, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.3.7.1. Spektroskopik Analiz Verileri

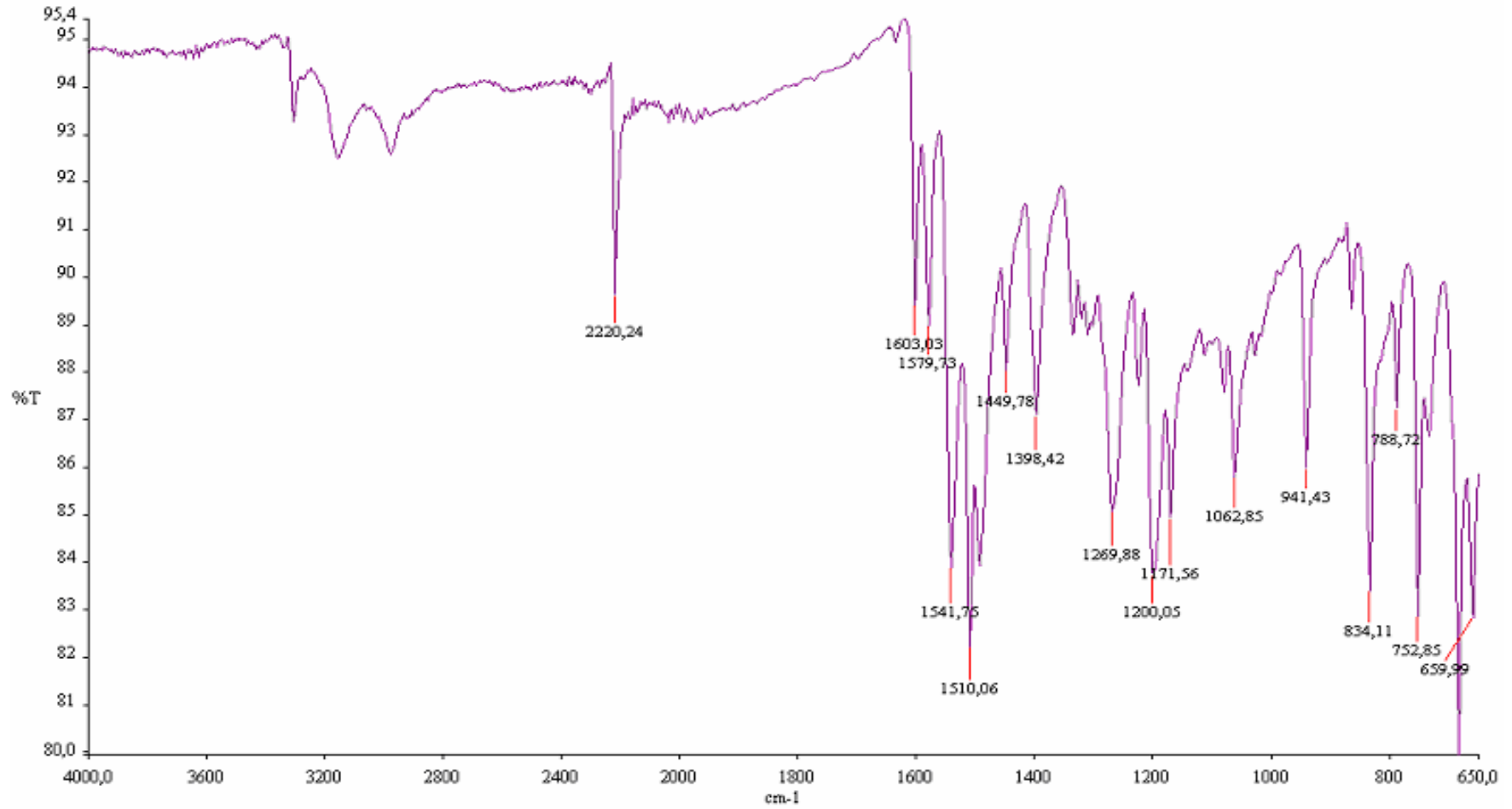
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 382 (1.38), 293 (2.35), 237 (2.62) nm.

FTIR (cm^{-1}): 3275 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3140 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2975 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2220 (-C≡N gerilme bandı); 1603 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1579 (imin, C=N gerilme bandı); 1541 ve 1510 (aromatik halka C=C gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1269 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1200 ve 1171 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1085 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1062 (monosüstitüe aromatik halka düzlem içi

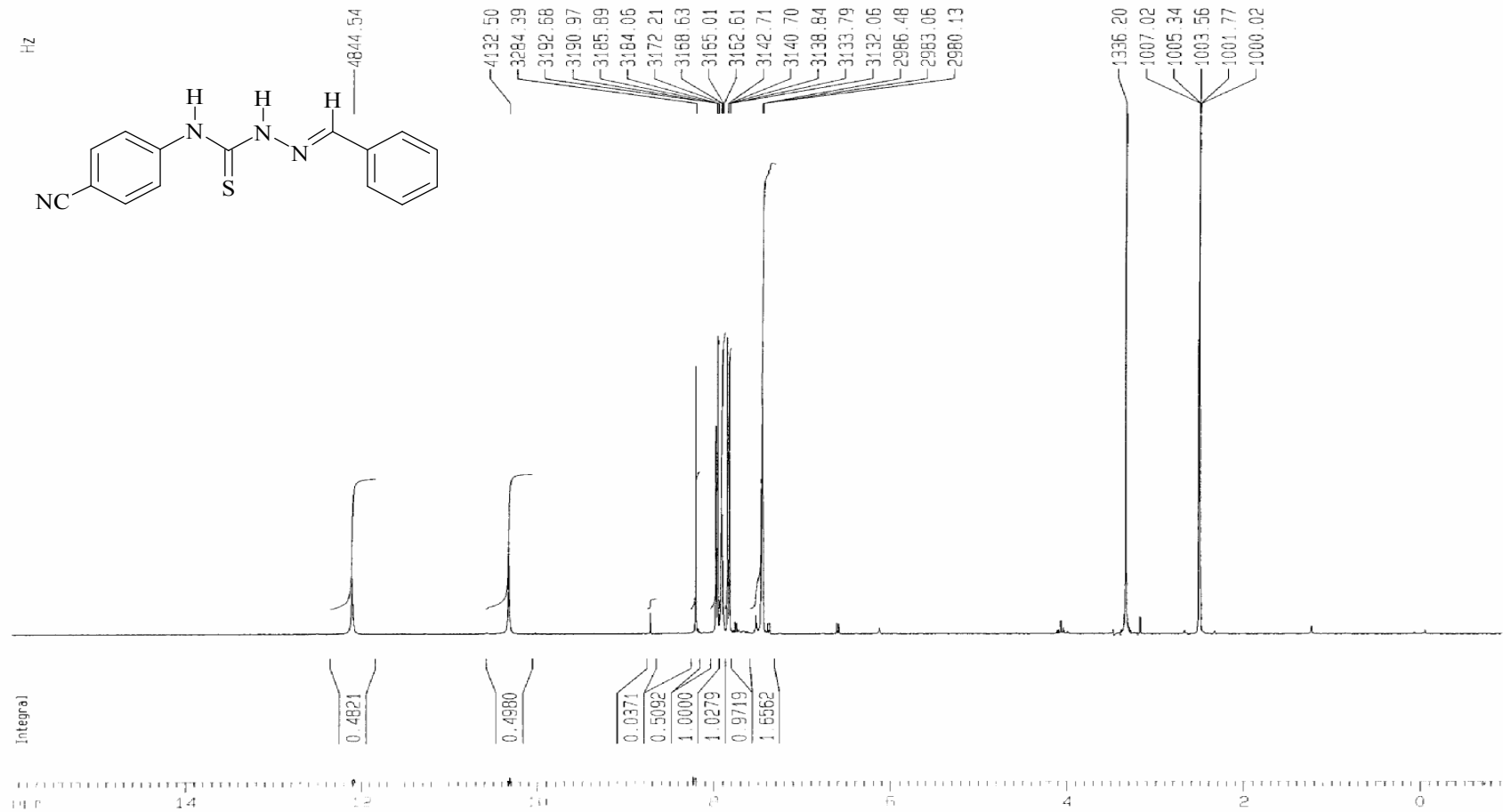
=C-H eğilme bandı); 834 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 752 (monosüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 688 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.46 (t, 3H, ArH, $J_1=3.42$ Hz, $J_2=2.93$ Hz, monosüstitüe aromatik halka *para* ve *meta* konumları); 7.83 (d, 2H, ArH, $J=8.92$ Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 7.91 (dd, 2H, ArH, $J_1=3.58$ Hz, $J_2=2.40$ Hz, monosüstitüe aromatik halka *orto* konumu); 7.97 (d, 2H, ArH, $J=8.62$ Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 8.22 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.33 (s, 1H, CSNHN); 12.10 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 64.26, H % 4.31, N % 19.98, S % 11.44. Bulunan: C % 64.77, H % 4.68, N % 20.36, S % 11.39.



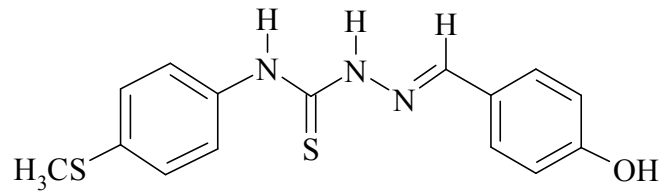
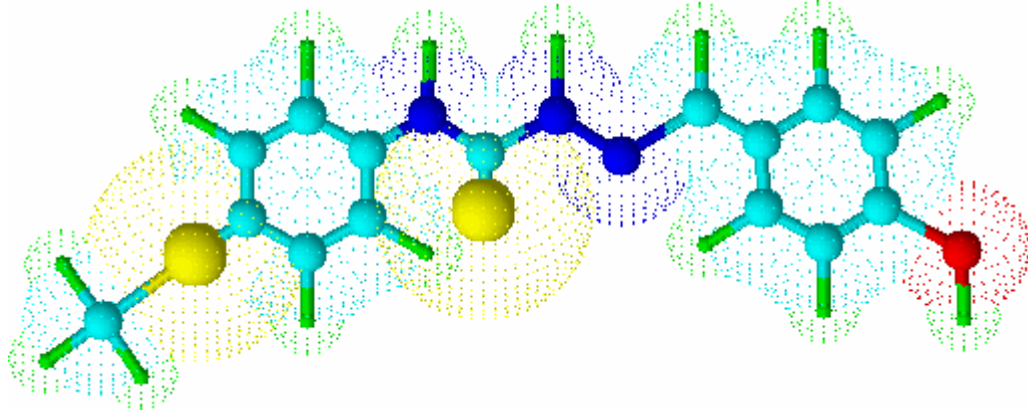
Şekil 20. Bileşik (1g)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 21. Bileşik (**1g**)' nin ¹H NMR Spektrumu

4.1.4. *N*-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamitten (2) Sentezlenen Tiyosemikarbazonlar

4.1.4.1. 2-(4-hidroksibenziliden)-*N*-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2a) Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileşiğin (2), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltilisine 0.12 g (0.94 mmol) 4-hidroksibenzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.20 g (% 68 verim), e.n. 199-203 °C. Dimetilsülfoksit, aseton ve metanolde çözünür, kloroform, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.4.1.1. Spektroskopik Analiz Verileri

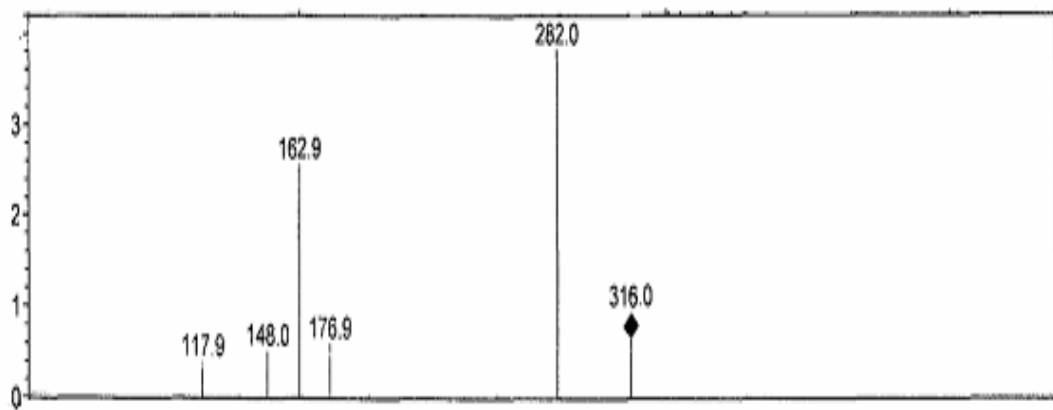
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 377 (1.90), 300 (2.67), 236 (2.61) nm.

FTIR (cm⁻¹): 3580 (O-H gerilme bandı); 3266 (N-H gerilme bantları); 2975 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2899 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1605 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1583 (imin, C=N gerilme bandı); 1531 ve 1499 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1398 (alifatik, C-H eğilme bandı); 1300 (O-H eğilme bandı); 1260 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1243 (=C-O gerilme bandı); 1194 ve 1164 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1069 (PhNH, C-N gerilme bandı); 818 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 764 (C-S-C gerilme bandı); 655 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

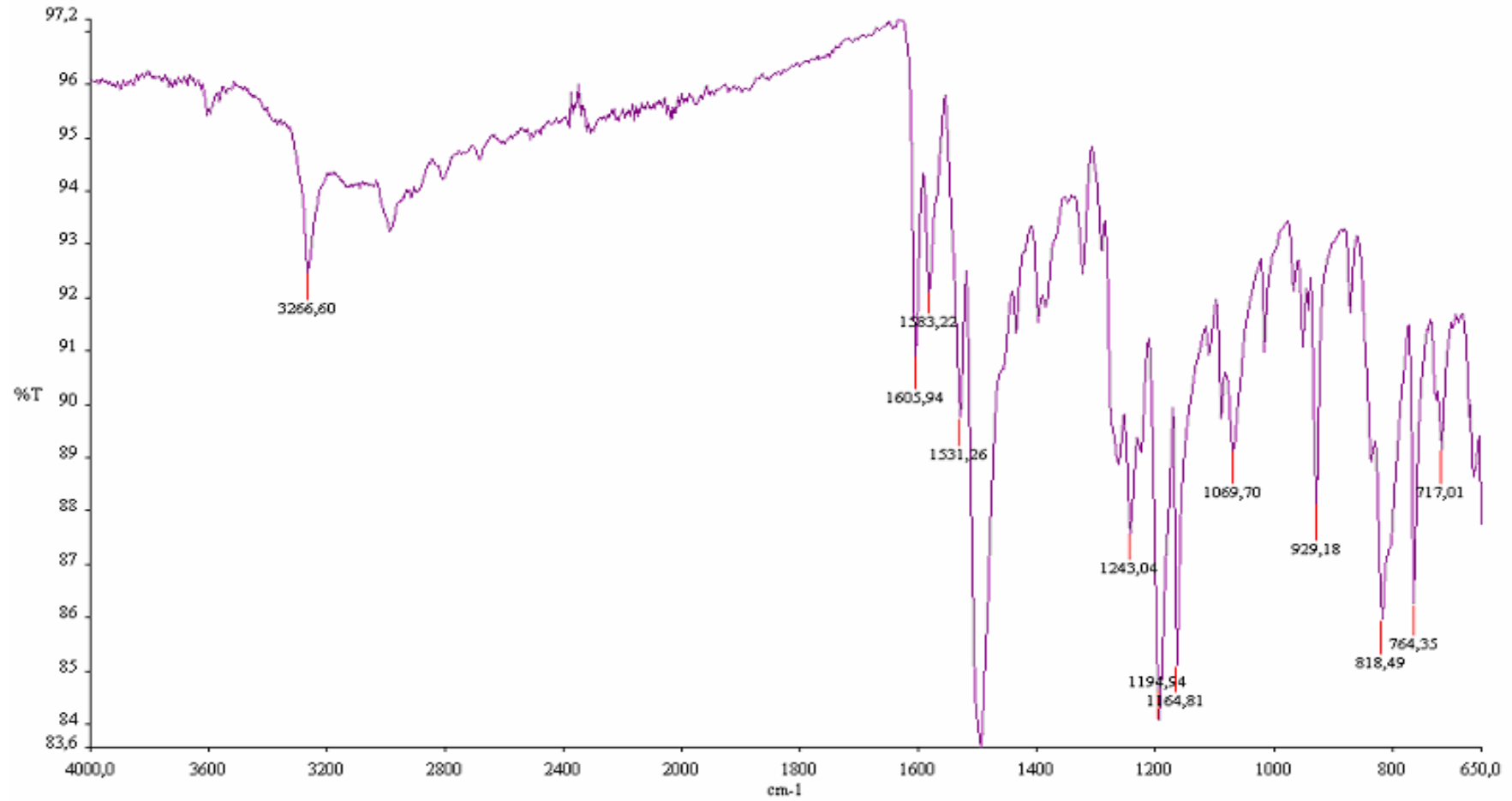
¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.47 (çözücü piki); 2.49 (s, 3H, -SCH₃ protonları); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.81 (d, 2H, ArH, J=8.57 Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.26 (d, 2H, ArH, J=8.59 Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 7.54 (d, 2H, ArH, J=8.57 Hz, -OH grubuna göre *orto* konumu); 7.73 (d, 2H, ArH, J=8.58 Hz, -OH grubuna göre *meta* konumu); 8.07 (s, 1H, HC=N imin protonu); 9.92 (s, 1H, -OH protonu); 9.94 (s, 1H, CSNHN protonu); 11.65 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 56.76, H % 4.76, N % 13.24, S % 20.20. Bulunan: C % 57.90, H % 4.98, N % 13.52, S % 19.44.

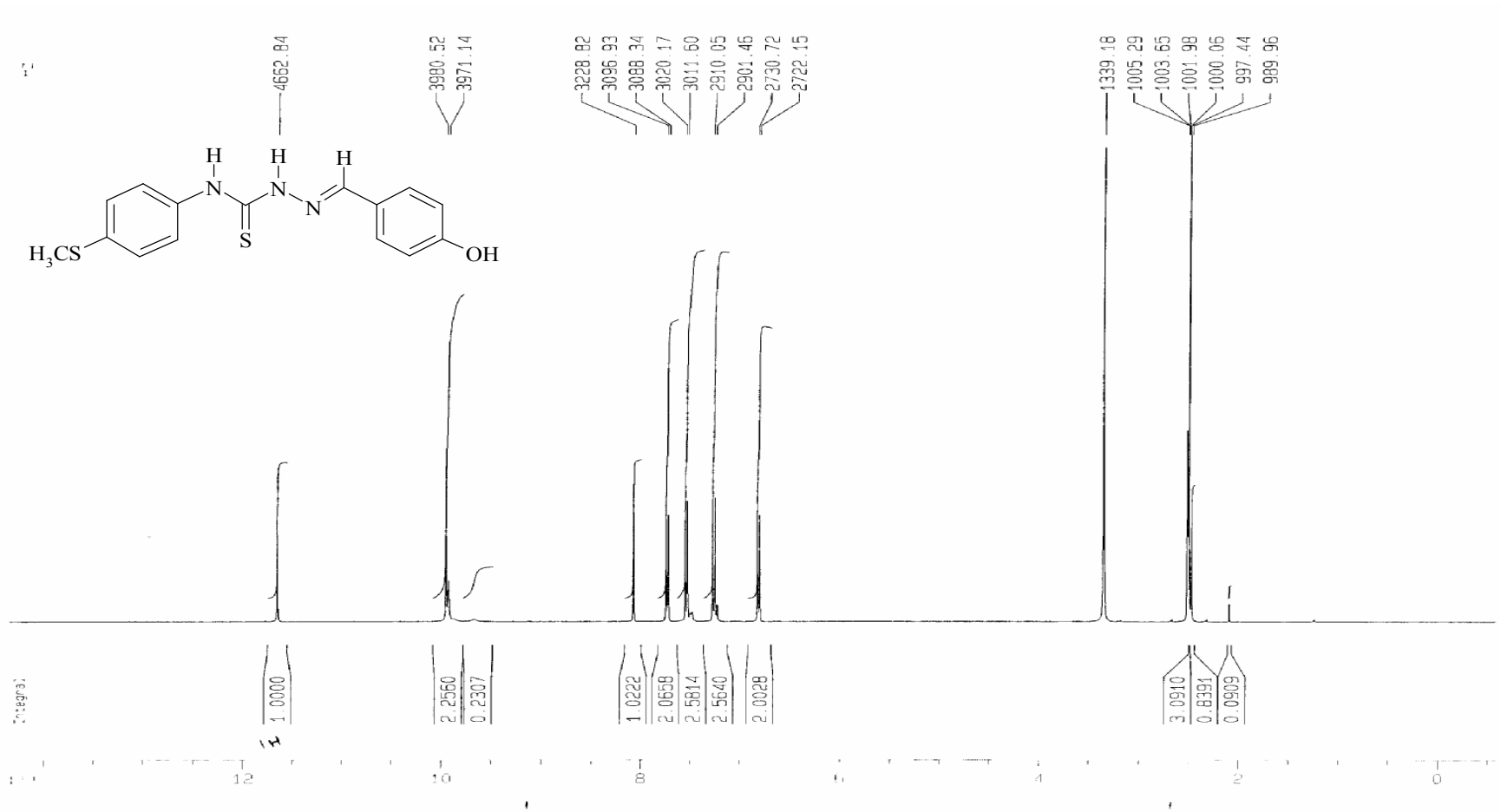
MS, m/z: 316.0 [M-H]⁻, 282.0, 176.9, 162.9, 148.0, 117.9.



Şekil 22. Bileşik (2a)' nın Negatif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu

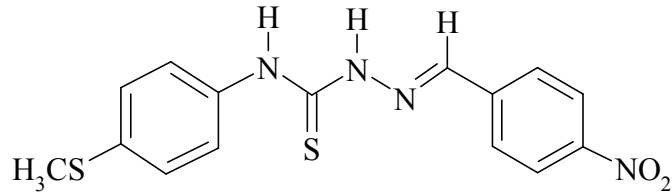
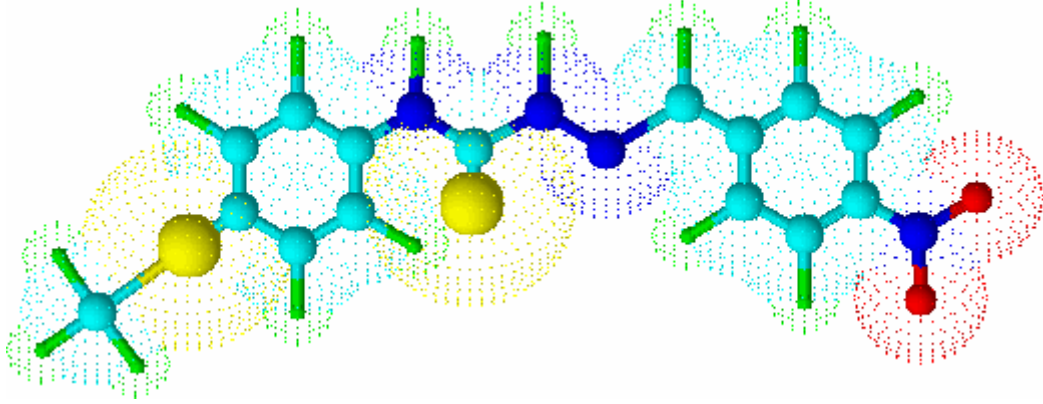


Şekil 23. Bileşik (2a)'nın FTIR Spektrumu



Şekil 24. Bileşik (2a)'nın ¹H NMR Spektrumu

4.1.4.2. *N*-[4-(metilsülfanil)fenil]-2-(4-nitrobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit (2b) Sentezi



3.2.2.' deki yöntemle göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileşiğin (2), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.14 g (0.94 mmol) 4-nitrobenzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzülde ve soğuk dietilelerle yıkanarak kurutuldu. 0.27 g (% 82 verim), e.n. 224-226 °C. Dimetilsülfoksit ve asetonda çözünür, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.4.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri

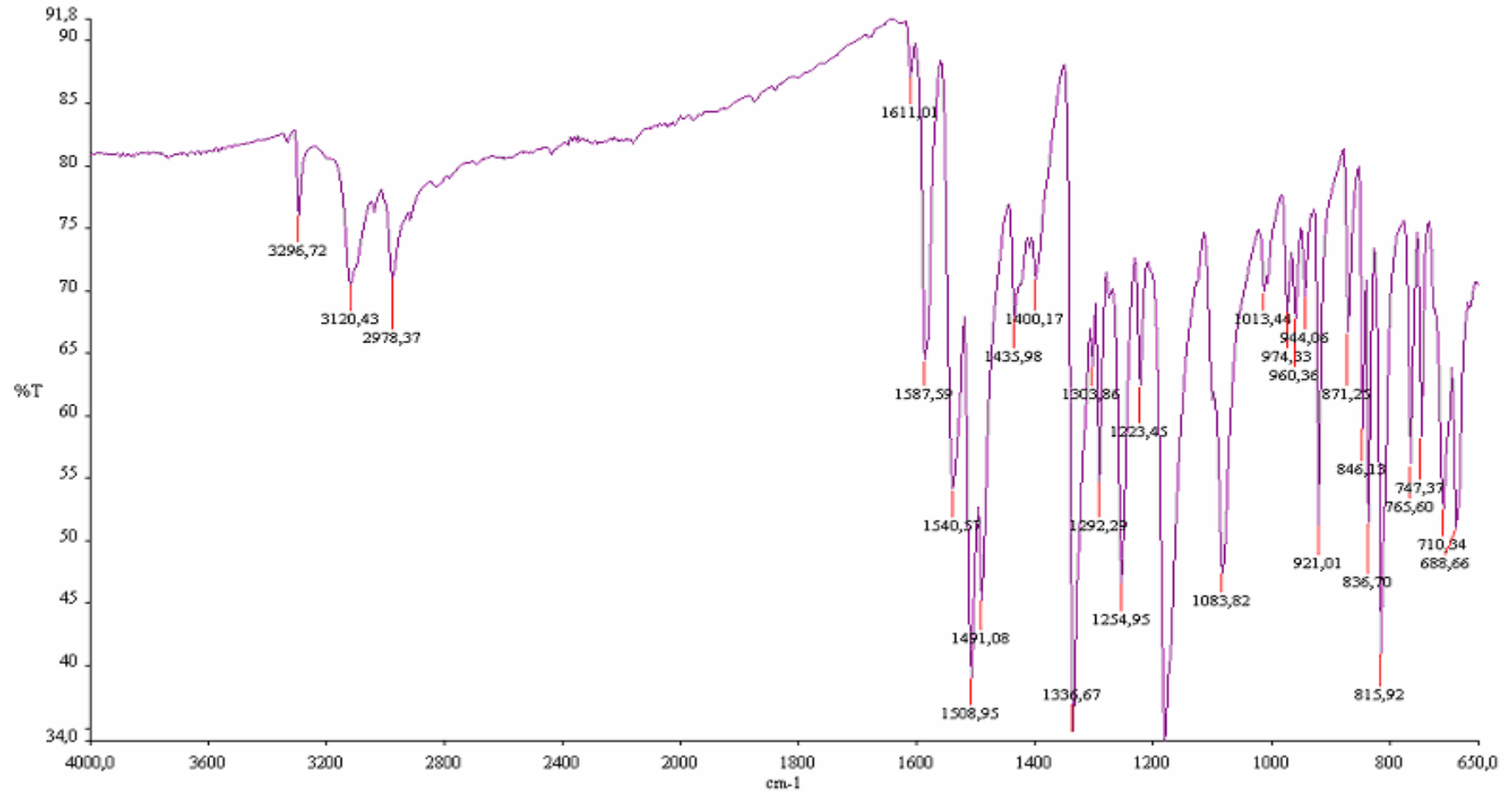
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 422 (2.31), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 236 (2.63) nm.

FTIR (cm⁻¹): 3296 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3120 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2978 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1611 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1587 (imin, C=N gerilme bandı); 1540, 1508 ve 1491 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1435 (-NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1400 (alifatik, C-H eğilme bandı); 1336 (-NO₂ simetrik gerilme

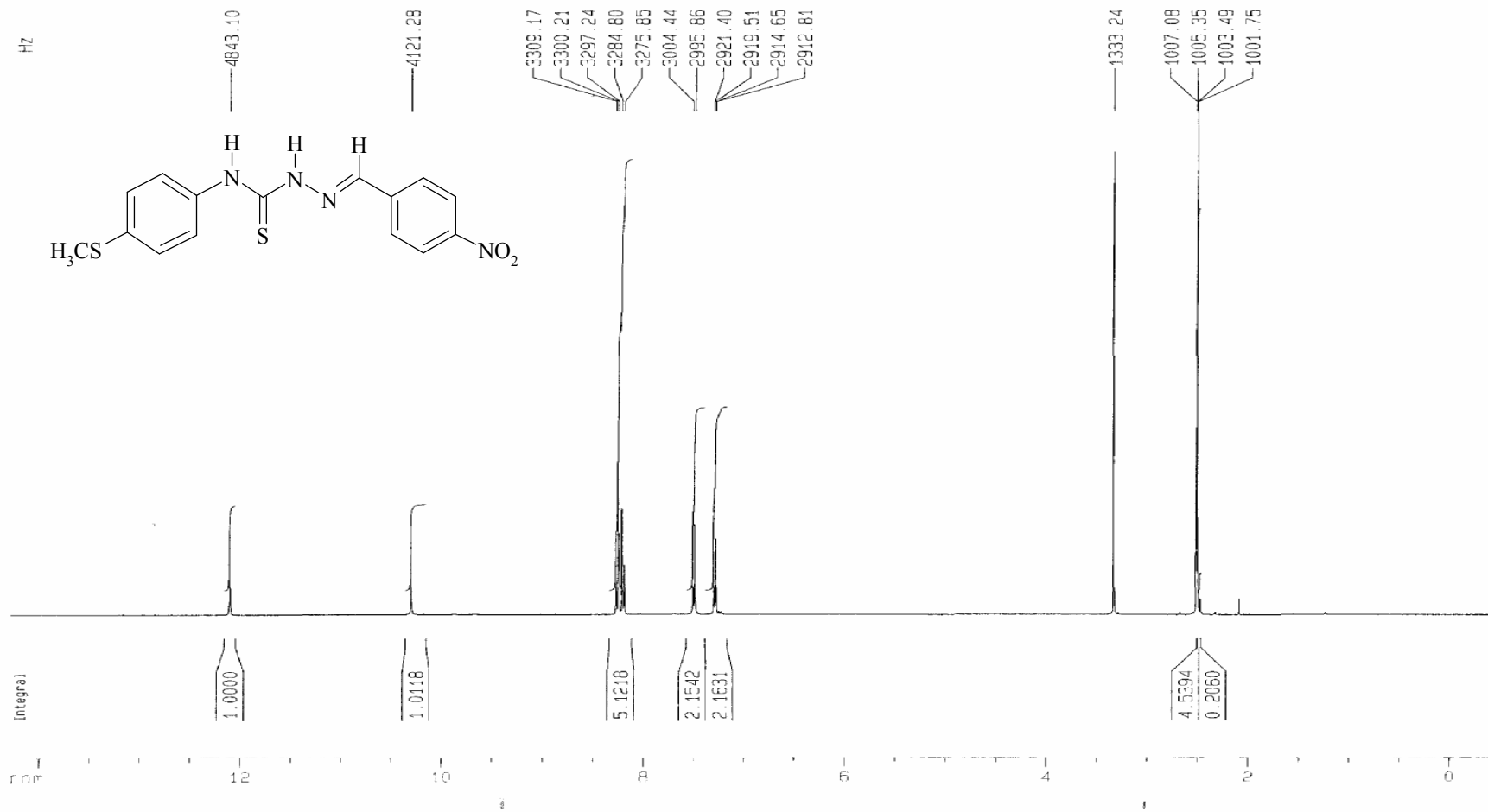
bandı); 1254 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1223, 1185 ve 1083 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1083 (PhNH, C-N gerilme bandı); 836 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 765 (C-S-C gerilme bandı); 688 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (s, 3H, -SCH₃ protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.29 (d, 2H, ArH, *J*=8.59 Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.50 (d, 2H, ArH, *J*=8.58 Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 8.24 (s, 1H, HC=N imin protonu); 8.21 (d, 2H, ArH, *J*=8.95 Hz, NO₂ grubuna göre *meta* konumu, AB sisteminin B kısmı); 8.27 (d, 2H, ArH, *J*=8.96 Hz, NO₂ grubuna göre *orto* konumu, AB sisteminin A kısmı); 10.30 (s, 1H, CSNHN); 12.10 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 52.01, H % 4.07, N % 16.17, S % 18.51. Bulunan: C % 52.68, H % 4.49, N % 16.72, S % 18.93.

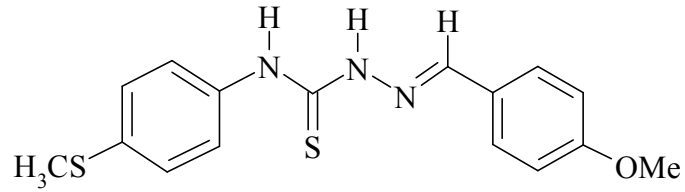
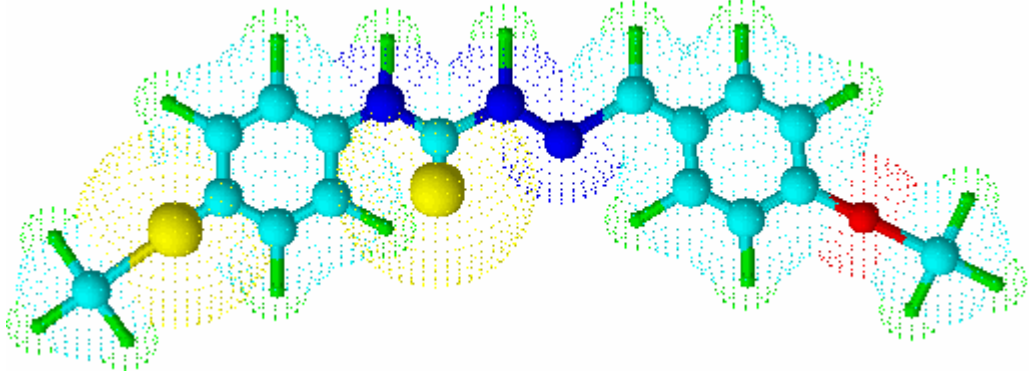


Şekil 25. Bileşik (2b)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 26. Bileşik (2b)' nin ¹H NMR Spektrumu

4.1.4.3. 2-(4-metoksibenziliden)-N-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2c) Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileŖiĖin (2), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.13 g (0.94 mmol) 4-metoksibenzaldehitin (anisaldehyt) 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.23 g (% 73 verim), e.n. 192-195 °C. Dimetilslfoksitte znr, kloroform, aseton, metanol, etilasetat ve saf suda znmez.

4.1.4.3.1. Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 378 (1.91), 298 (2.22), 236 (2.61) nm.

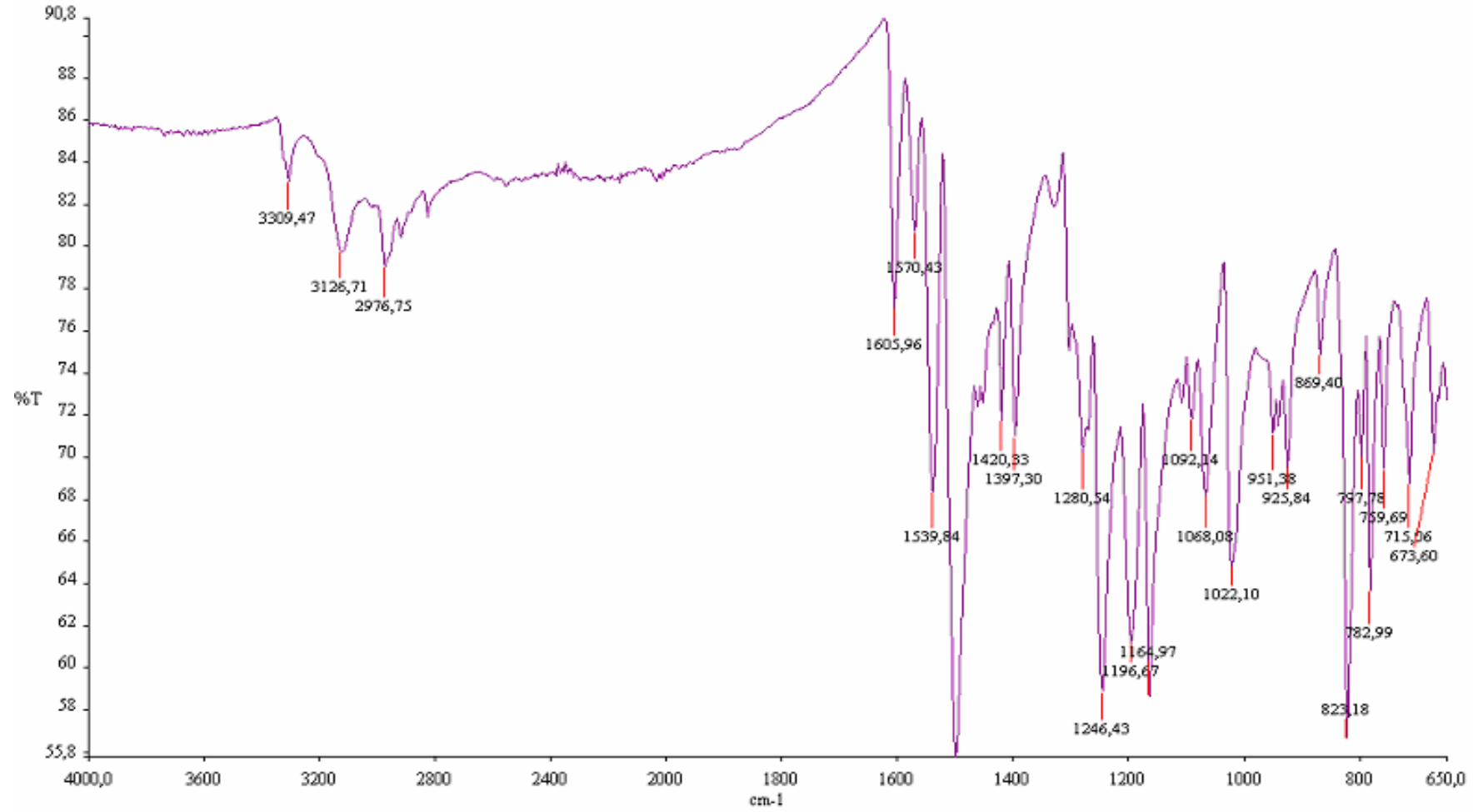
FTIR (cm^{-1}): 3309 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3126 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2976 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1605 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1570 (imin, C=N gerilme bandı); 1539 ve 1501 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1397 (alifatik, C-H eğilme bandı); 1280 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1246 (C-O-C asimetrik gerilme bandı); 1196 ve 1164 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1068 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1022 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 823 (1,4-

disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 759 (C-S-C gerilme bandı); 673 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.49 (s, 3H, -SCH₃ protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.81 (s, 3H, -OCH₃ protonları); 6.99 (d, 2H, ArH, *J*=8.75 Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.27 (d, 2H, ArH, *J*=8.57 Hz, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.53 (d, 2H, ArH, *J*=8.57 Hz, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 7.85 (d, 2H, ArH, *J*=8.74 Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 8.11 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.01 (s, 1H, CSNHN); 11.72 (s, 1H, PhNH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 15.44 (SCH₃); 55.70 (OCH₃); 114.51 (ArCH, OCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 126.10 (ArCH, -NH' a göre *orto* konumu); 126.73 (ArCH, OCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 126.83 (ArCH, -NH' a göre *meta* konumu); 129.66 (ArC, SCH₃ grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 134.83 (ArC, HC=N grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 136.67 (ArC, -NH grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 143.36 (HC=N, imin); 161.25 (ArC, OCH₃ grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 175.93 (C=S, tiyoamit).

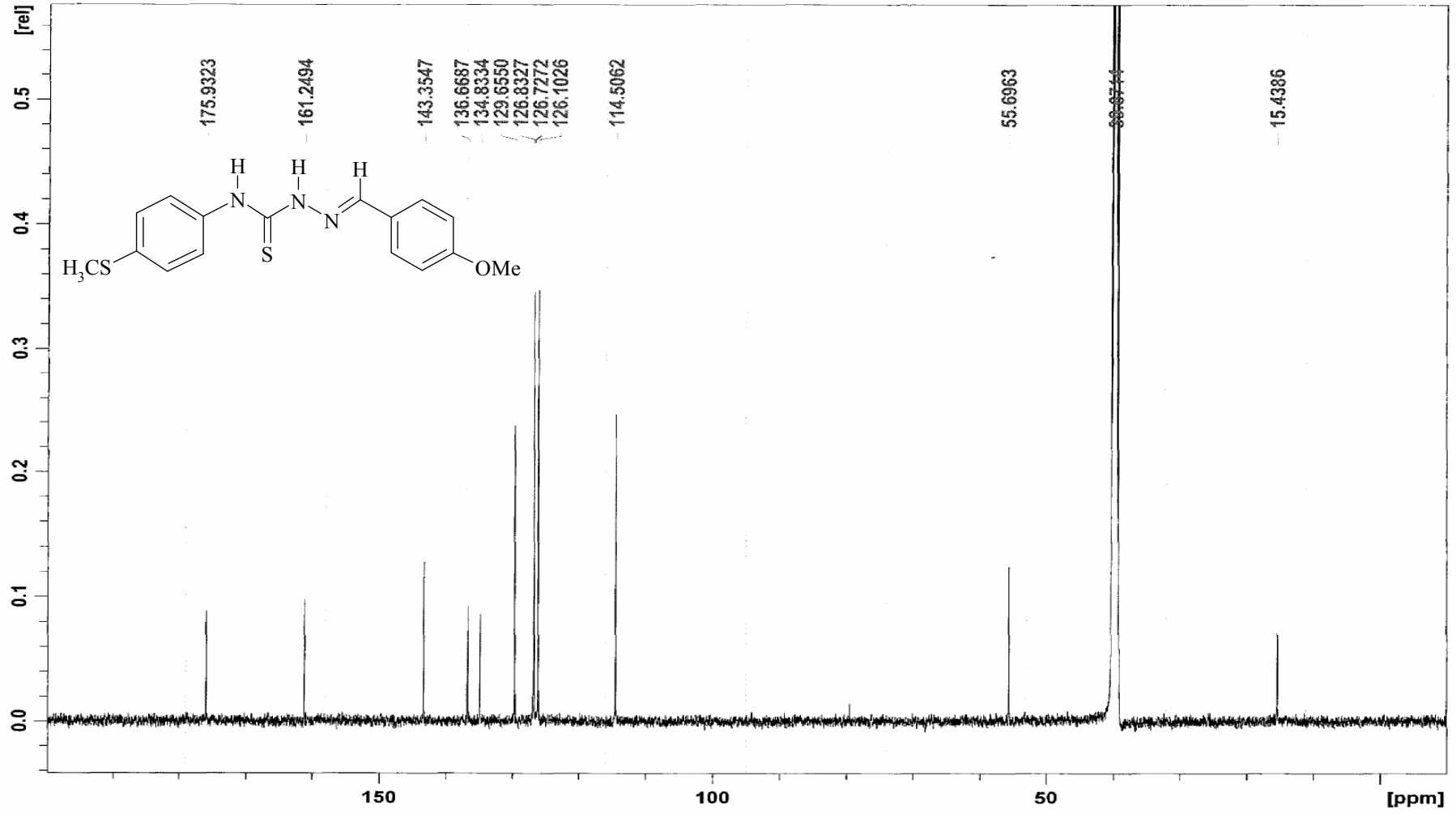
Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 57.98, H % 5.17, N % 12.68, S % 19.35. Bulunan: C % 58.52, H % 5.74, N % 13.10, S % 19.26.



Şekil 27. Bileşik (2c)' nin FTIR Spektrumu

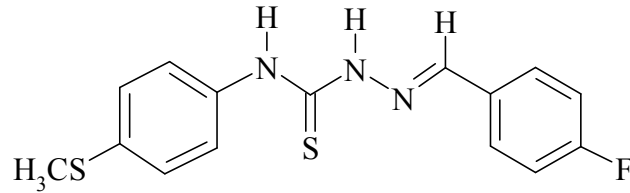
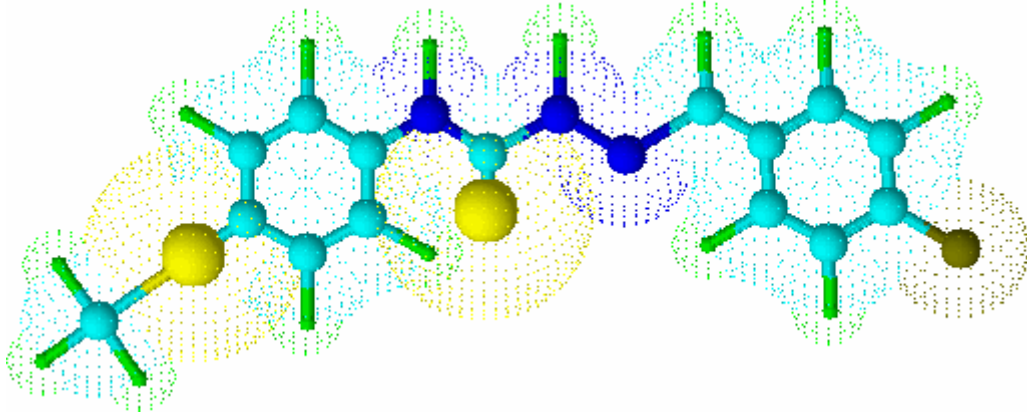


Şekil 28. Bileşik (2c)' nin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 29. Bileşik (2c)' nin ¹³C NMR Spektrumu

4.1.4.4. 2-(4-florobenziliden)-N-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2d) Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileşiğin (2), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.12 g (0.94 mmol) 4-florobenzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kutuldu. 0.19 g (% 67 verim), e.n. 175-176 °C. Dimetilsülfoksit, aseton ve kloroformda çözünür, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.4.4.1. Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 382 (1.96), 293 (2.34), 235 (2.62) nm.

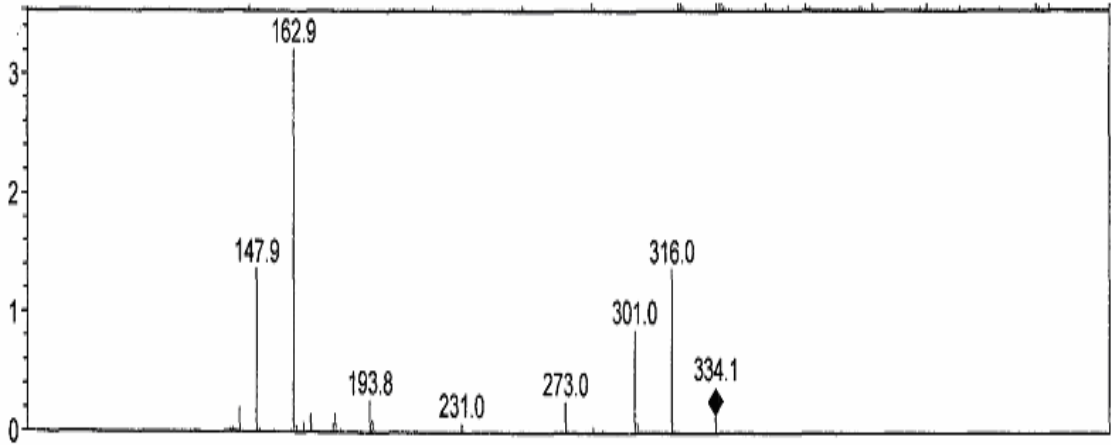
FTIR (cm^{-1}): 3323 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3133 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2982 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1600 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1581 (imin, C=N gerilme bandı); 1542 ve 1501 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1398 (alifatik, C-H eğilme bandı); 1262 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1228 (=C-F gerilme bandı); 1190

ve 1150 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1069 (PhNH, C-N gerilme bandı); 826 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 764 (C-S-C gerilme bandı); 681 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

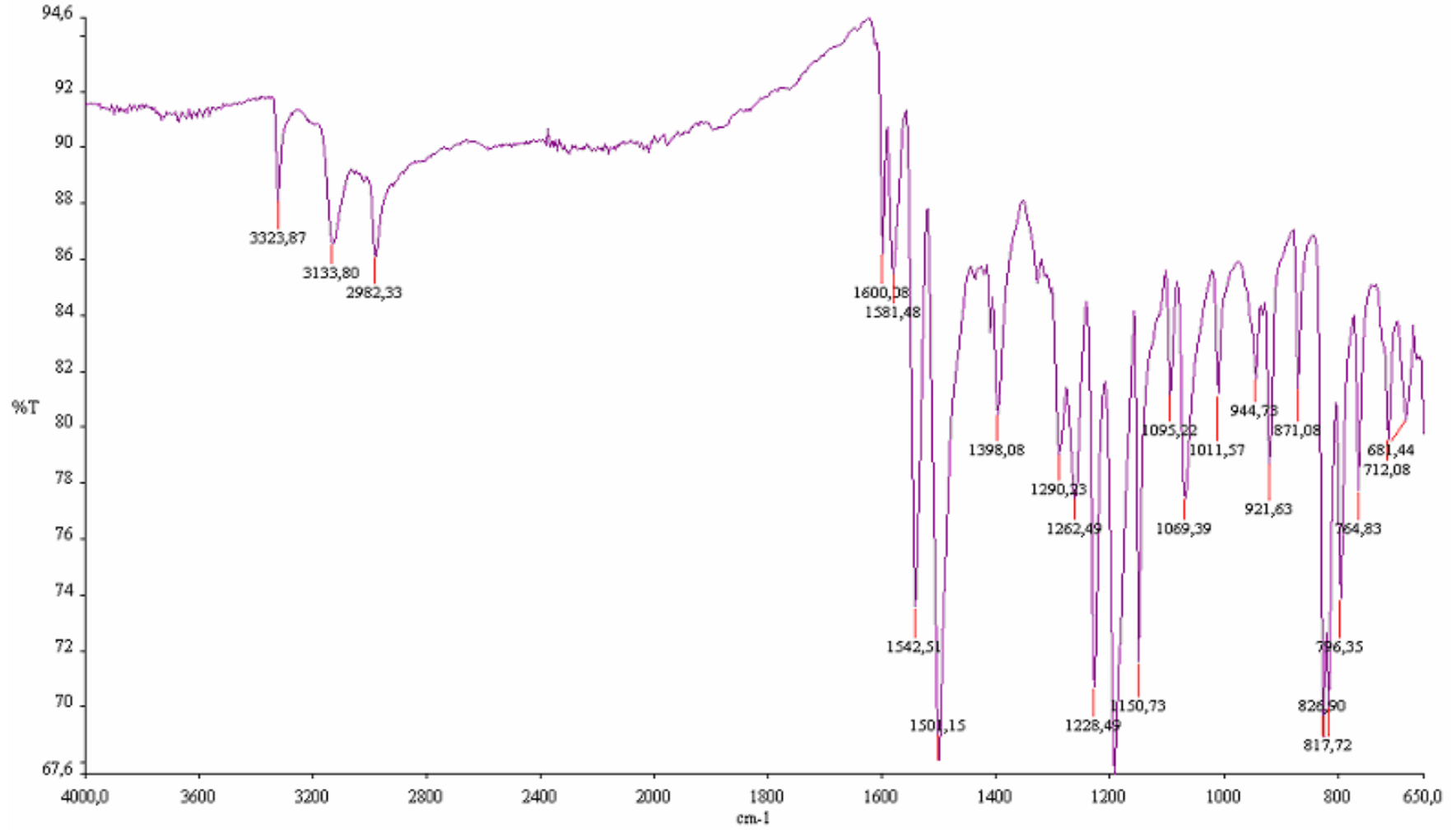
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.49 (s, 3H, -SCH₃ protonları); 2.51 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.27 (d, 2H, ArH, *J*=8.55 Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.28 (t, 2H, ArH, F' a göre *orto* konumu); 7.51 (d, 2H, ArH, *J*=8.57 Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 7.99 (dd, 2H, ArH, F' a göre *meta* konumu); 8.15 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.11 (s, 1H, CSNHN protonu); 11.83 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 56.40, H % 4.42, N % 13.16, S % 20.08. Bulunan: C % 57.02, H % 4.71, N % 13.98, S % 19.37.

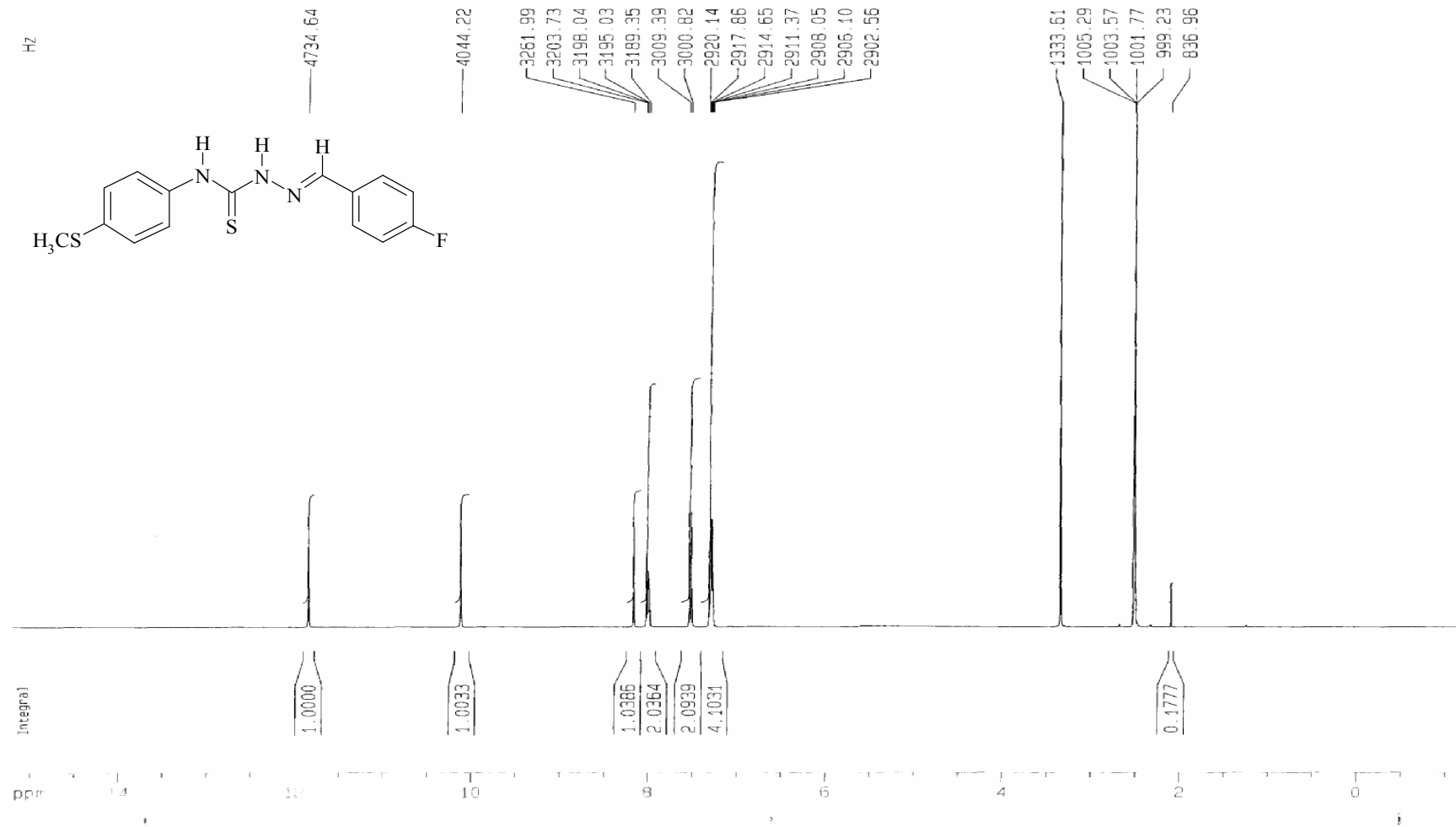
MS, *m/z*: 334.1 [M⁺], 316.0, 301.0, 273.0, 231.0, 193.8, 162.9, 147.9.



Şekil 30. Bileşik (2d)' nin Pozitif İyon Modunda Alınmış Kütle Spektrumu

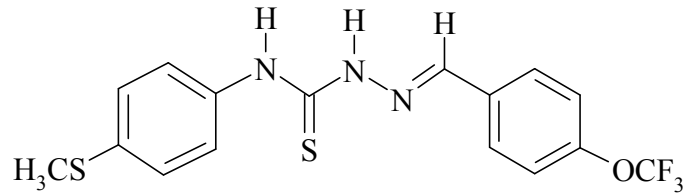
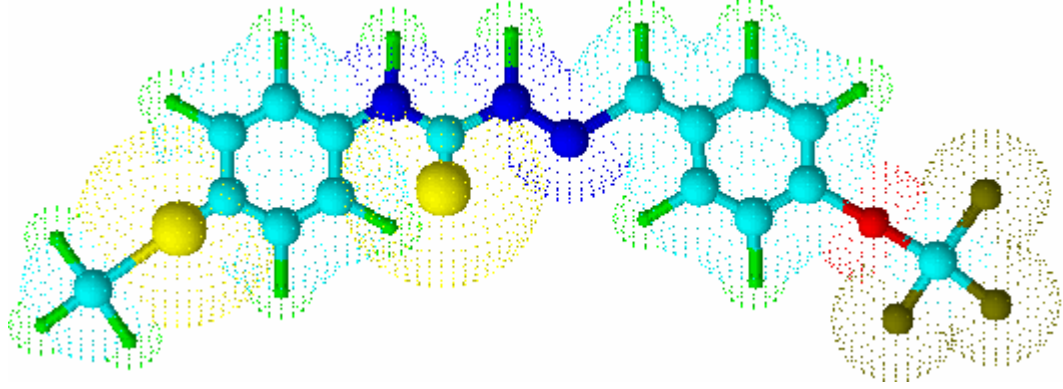


Şekil 31. Bileşik (2d)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 32. Bileşik (2d)' nin ^1H NMR Spektrumu

4.1.4.5. *N*-[4-(metilsülfanil)fenil]-2-[4-(triflorometoksi)benziliden]hidrazinkarbotiyoamit (**2e**) Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileşiğin (**2**), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.18 g (0.94 mmol) 4-triflorometoksibenzaldehytin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.23 g (% 63 verim), e.n. 197-199 °C. Dimetilsülfoksit, kloroform ve asetonda çözünür, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.4.5.1. Spektroskopik Analiz Verileri

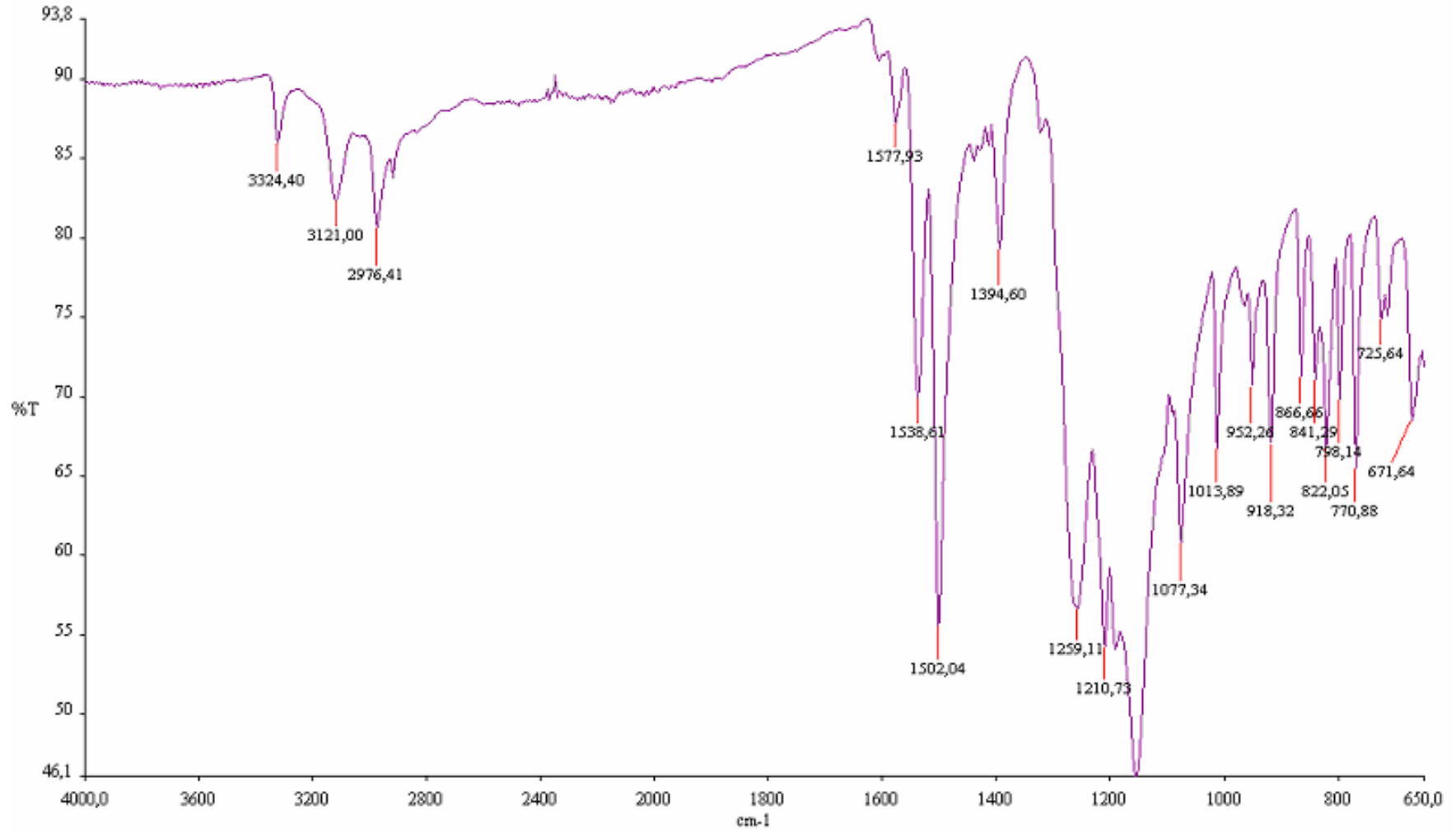
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 385 (1.89), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 236 (2.60) nm.

FTIR (cm^{-1}): 3324 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3121 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2976 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2915 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1600 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1577 (imin, C=N gerilme bandı); 1538 ve 1502 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1394 (alifatik, C-H

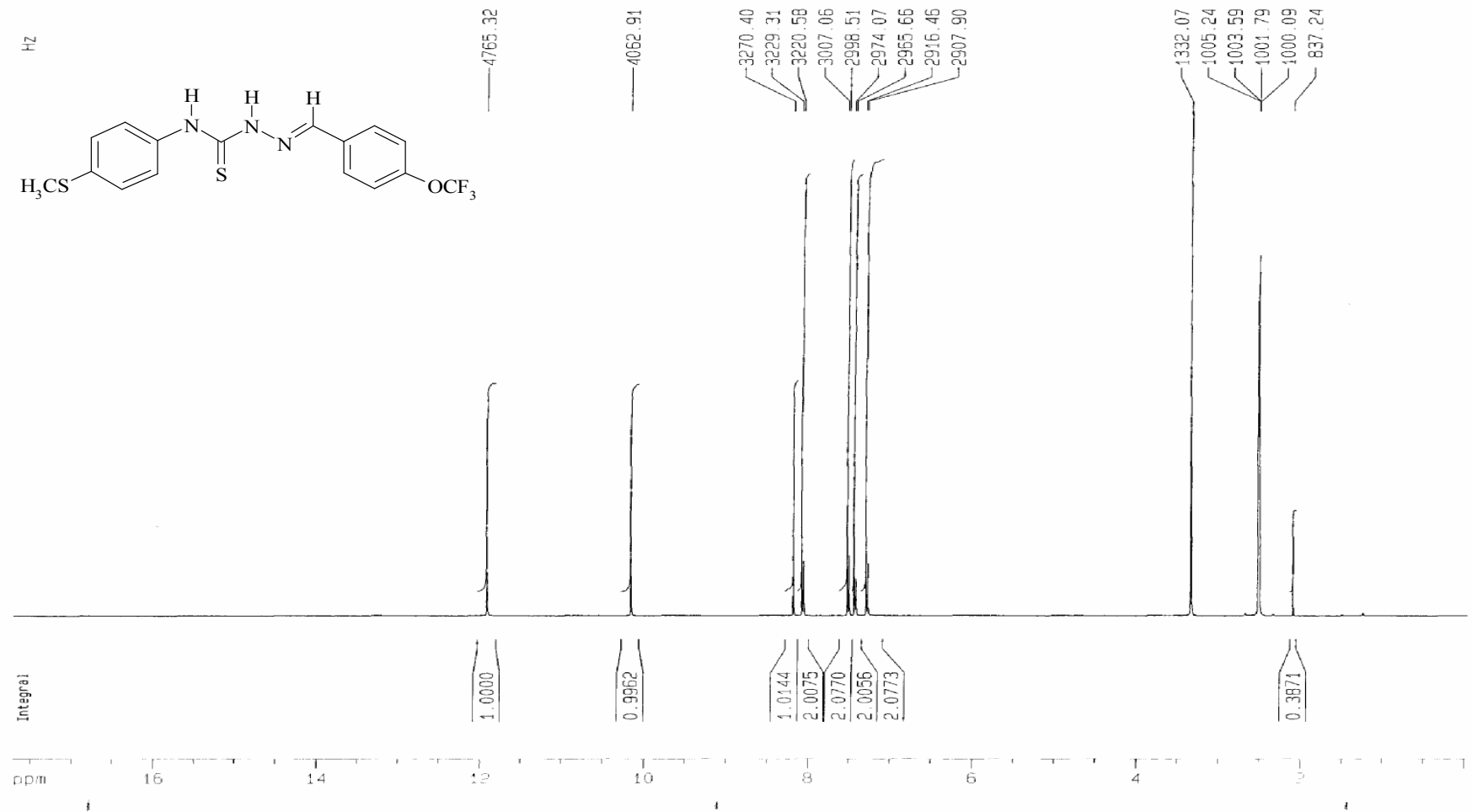
eğilme bandı); 1259 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1250 (C-O-C asimetric gerilme bandı); 1210 (C-F gerilme bandı); 1190 ve 1160 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bandı); 1077 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1014 (C-O-C simetric gerilme bandı); 822 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 770 (C-S-C gerilme bandı); 671 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.49 (s, 3H, -SCH₃ protonları); 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.28 (d, 2H, ArH, *J*=8.56 Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.42 (d, 2H, ArH, *J*=8.41 Hz, -OCF₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.51 (d, 2H, ArH, *J*=8.55 Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 8.06 (d, 2H, ArH, *J*=8.74 Hz, -OCF₃ grubuna göre *meta* konumu); 8.17 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.15 (s, 1H, CSNHN protonu); 11.91 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 49.86, H % 3.66, N % 10.90, S % 16.64. Bulunan: C % 50.86, H % 3.97, N % 11.14, S % 16.64.

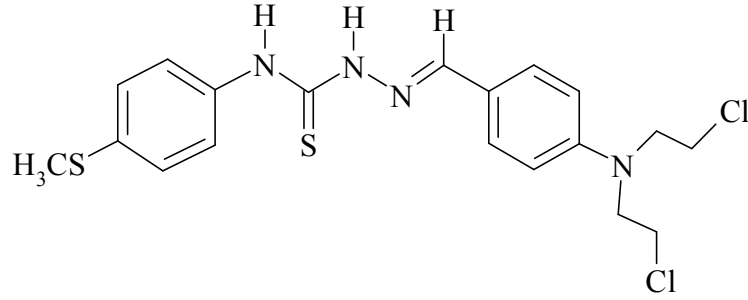
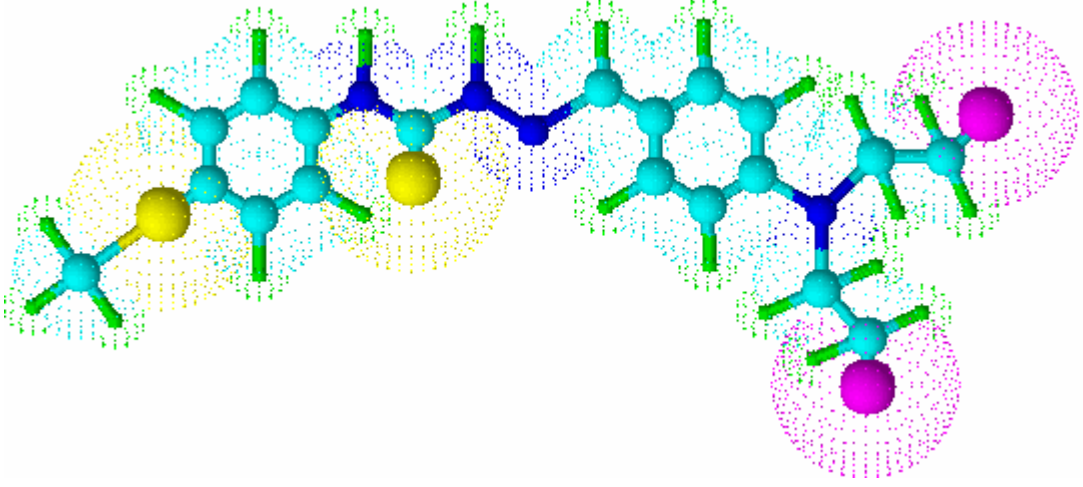


Şekil 33. Bileşik (2e)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 34. Bileşik (2e)' nin ¹H NMR Spektrumu

4.1.4.6. 2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benziliden}-N-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2f) Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileşiğin (2), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.23 g (0.94 mmol) 4-[Bis-(2-kloretil)amino]benzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.36 g (% 88 verim), e.n. 190-193 °C. Dimetilsülfoksit, aseton ve kloroformda çözünür, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.4.6.1. Spektroskopik Analiz Verileri

UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 400 (2.17), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 239 (2.61) nm.

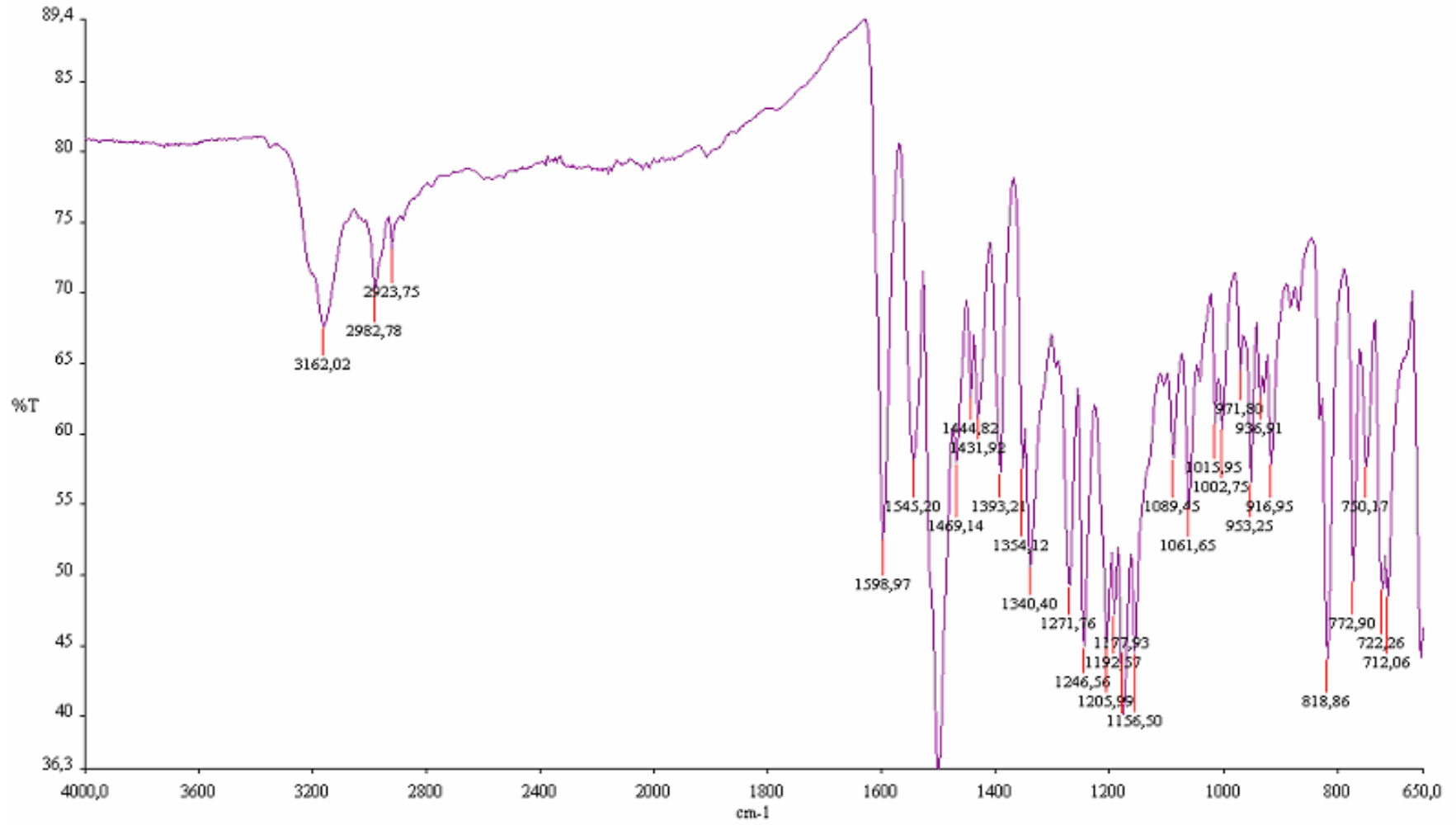
FTIR (cm^{-1}): 3299 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3162 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2982 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2923 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1598 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1545 (imin, C=N gerilme bandı); 1500 ve 1469

(aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1393, 1354 ve 1340 (alifatik, C-H eğilme bantları); 1271 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1177 ve 1156 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1061 (PhNH, C-N gerilme bandı); 818 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 772 (C-S-C gerilme bandı); 712 (C-Cl gerilme bandı); 651 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

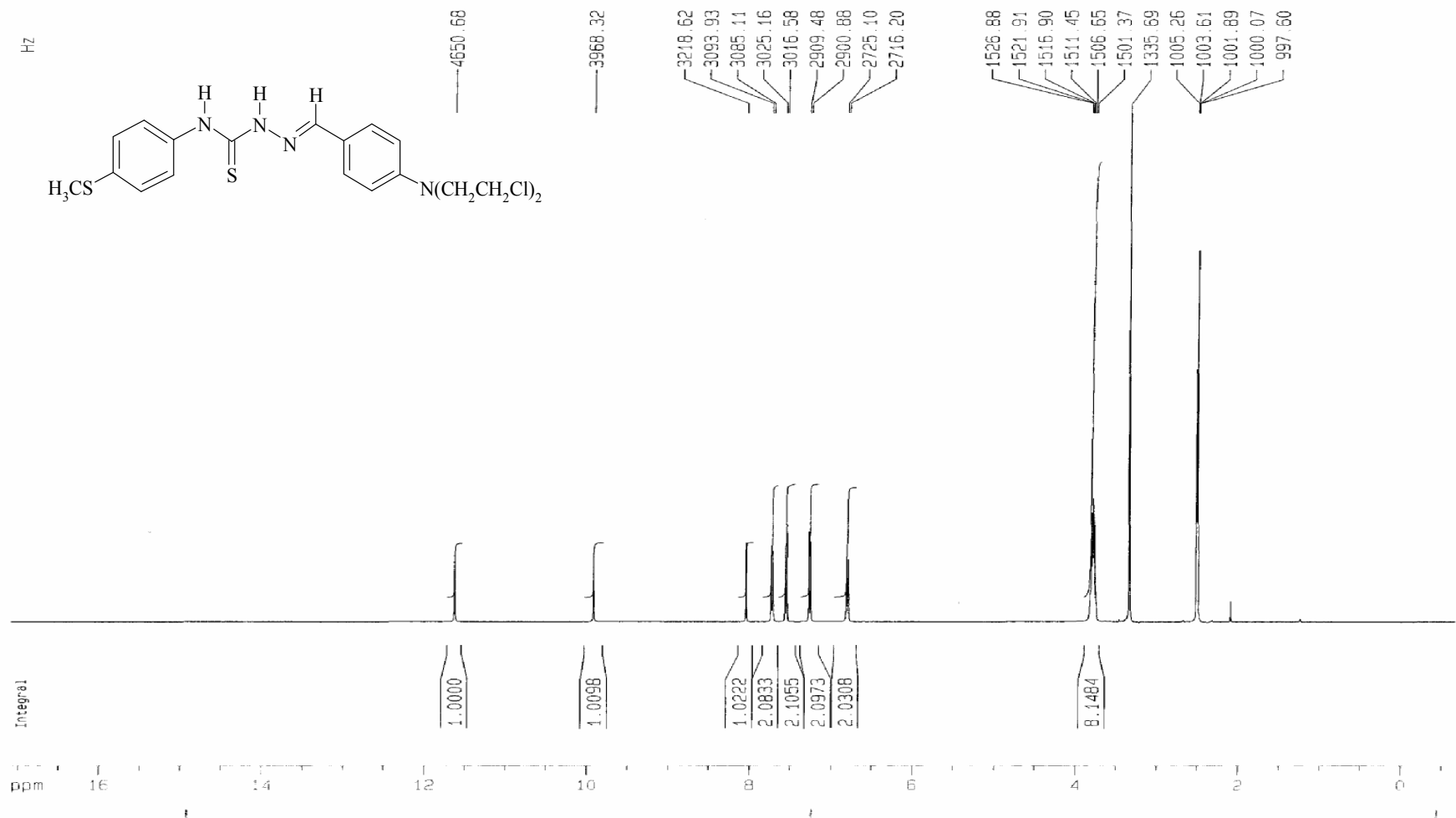
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (s, 3H, -SCH₃ protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.75-3.82 (m, 8H, -N(CH₂CH₂Cl)₂ protonları); 6.80 (d, 2H, ArH, *J*=8.90 Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.26 (d, 2H, ArH, *J*=8.60 Hz, -N(CH₂CH₂Cl)₂ grubuna göre *orto* konumu); 7.55 (d, 2H, ArH, *J*=8.58 Hz, -N(CH₂CH₂Cl)₂ grubuna göre *meta* konumu); 7.72 (d, 2H, ArH, *J*=8.82 Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 8.04 (s, 1H, HC=N imin protonu); 9.92 (s, 1H, CSNHN); 11.62 (s, 1H, PhNH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 15.57 (SCH₃); 41.89 (-NCH₂CH₂Cl); 52.34 (-NCH₂CH₂Cl); 112.04 (ArCH, N(CH₂CH₂Cl)₂ grubuna göre *orto* konumu); 122.61 (ArC, SCH₃ grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 126.14 (ArCH, N(CH₂CH₂Cl)₂ grubuna göre *meta* konumu); 126.43 (ArCH, -NH' a göre *orto* konumu); 129.71 (ArCH, -NH' a göre *meta* konumu); 134.58 (ArC, HC=N grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 136.69 (ArC, -NH grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 143.88 (HC=N, imin); 148.39 (ArC, N(CH₂CH₂Cl)₂ grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 175.93 (C=S, tiyoamid).

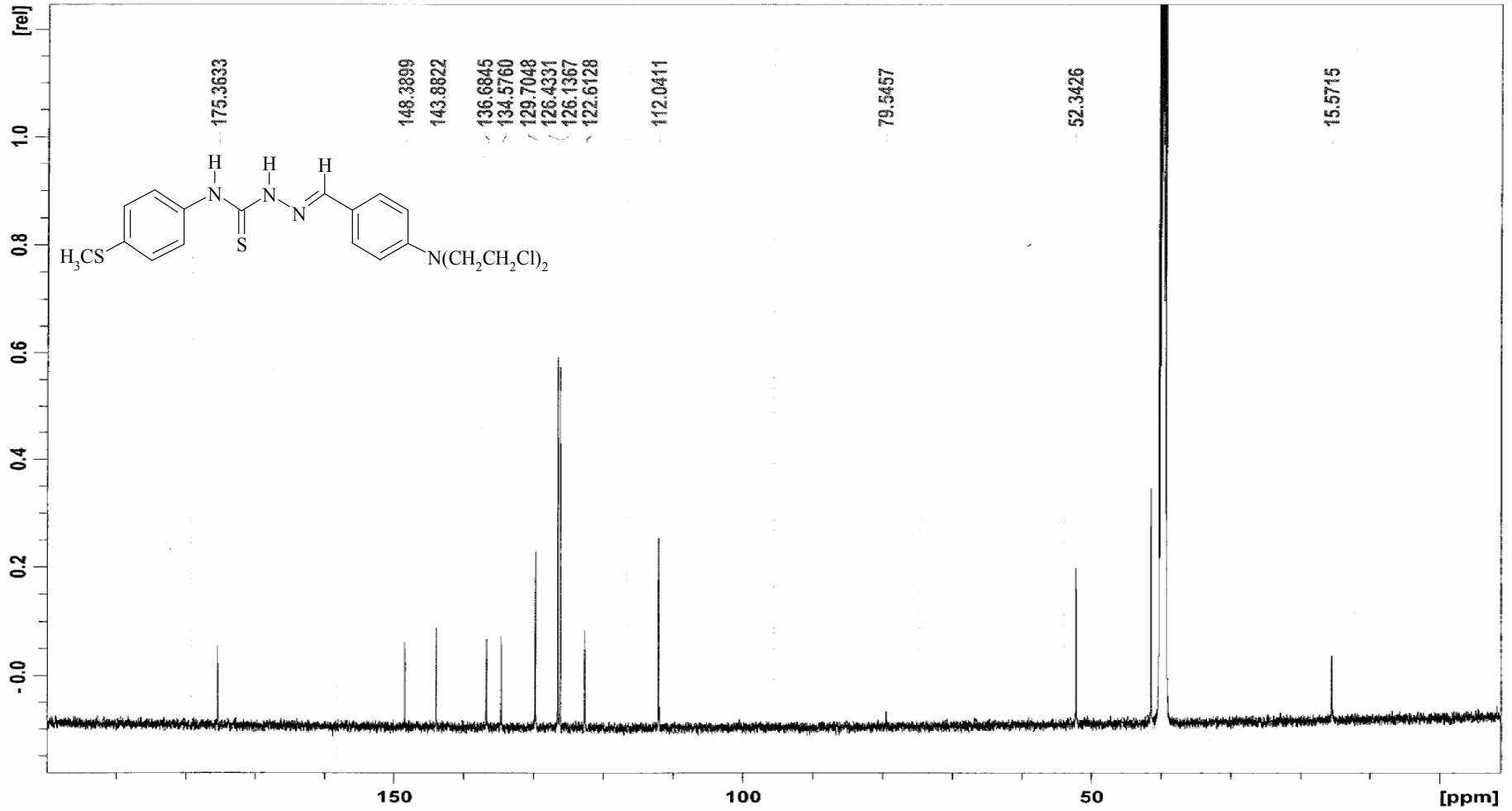
Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 51.70, H % 5.02, N % 12.69, S % 14.53. Bulunan: C % 52.69, H % 5.48, N % 13.19, S % 15.07.



Şekil 35. Bileşik (2f)' nin FTIR Spektrumu



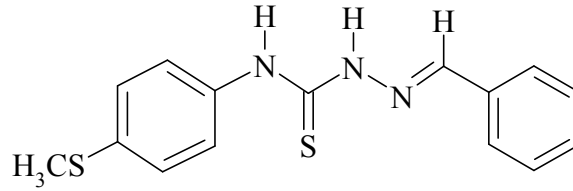
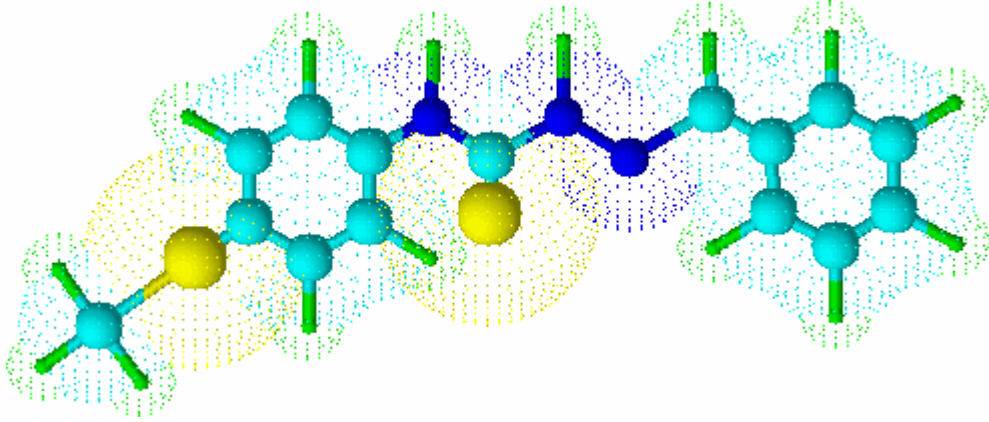
Şekil 36. Bileşik (2f)' nin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 37. Bileşik (2f)' nin ¹³C NMR Spektrumu

4.1.4.7. 2-benziliden-*N*-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit (2g)

Sentezi



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileşiğin (2), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.09 g (0.94 mmol) benzaldehitin 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.24 g (% 85 verim), e.n. 209-212 °C. Dimetilsülfoksit ve asetonda çözünür, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

4.1.4.6.2. Spektroskopik Analiz Verileri

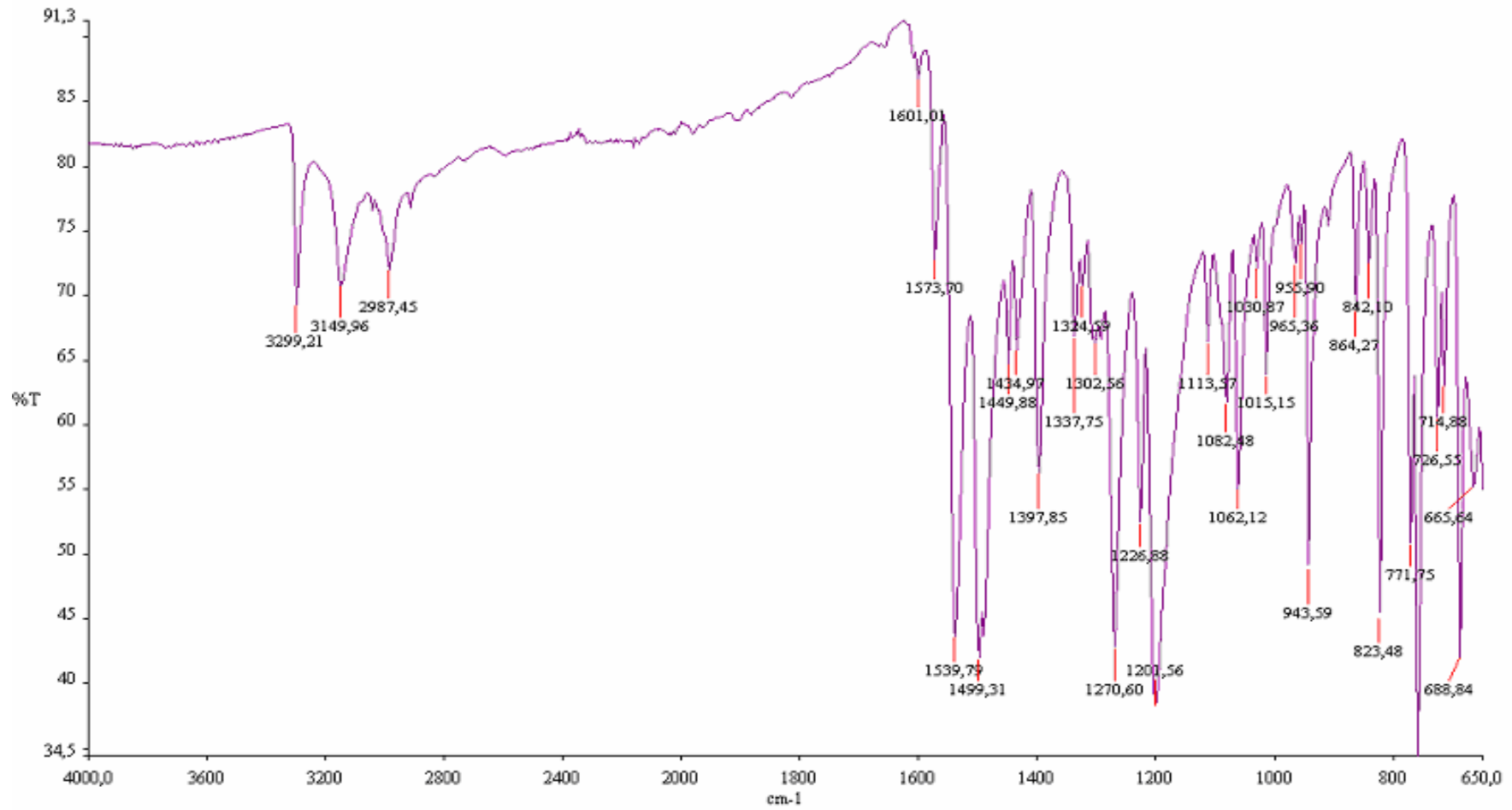
UV (DMSO, λ_{max} , nm, Abs.): 375 (1.98), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 236 (2.60) nm.

FTIR (cm^{-1}): 3299 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3149 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2987 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1601 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1573 (imin, C=N gerilme bandı); 1539 ve 1499 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1397 (alifatik, C-H eğilme bandı); 1270 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1226 ve 1201 (1,4-disüstitüe

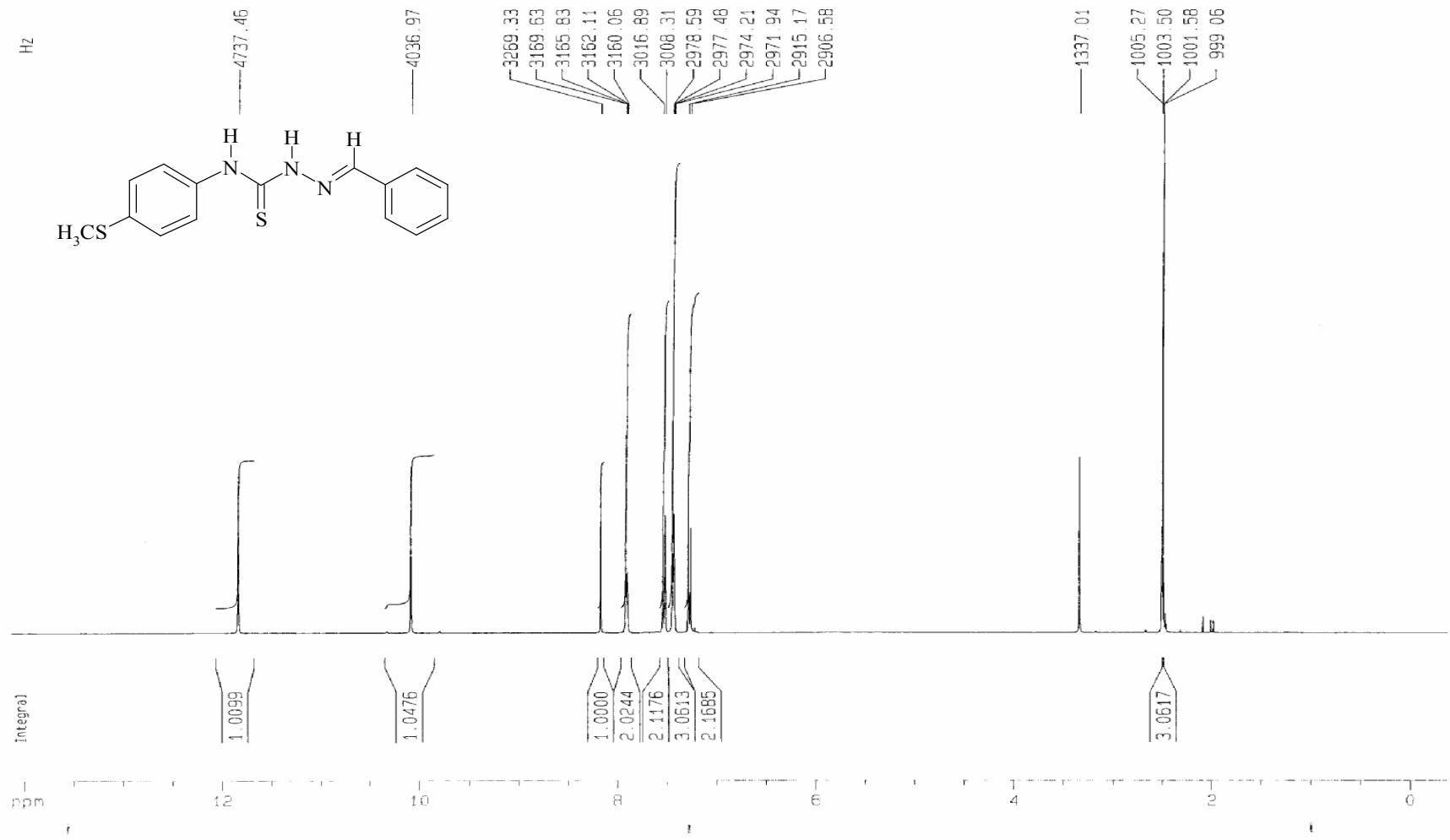
aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1082 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1062 (monosüstitüe aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bandı); 823 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 771 (C-S-C gerilme bandı); 752 (monosüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 688 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (s, 3H, -SCH₃ protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.28 (d, 2H, ArH, $J=8.59$ Hz, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumu); 7.44 (t, 3H, ArH, $J_1=3.27$ Hz, $J_2=2.27$ Hz, monosüstitüe aromatik halka *para* ve *meta* konumu protonları); 7.53 (d, 2H, ArH, $J=8.58$ Hz, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumu); 7.91 (dd, 2H, ArH, $J_1=3.80$ Hz, $J_2=2.05$ Hz, monosüstitüe aromatik halka *orto* konumu); 8.17 (s, 1H, HC=N imin protonu); 10.09 (s, 1H, CSNHN); 11.84 (s, 1H, PhNH).

Elementel Analiz (CHNS): Hesaplanan: C % 59.77, H % 5.02, N % 13.94, S % 21.28. Bulunan: C % 60.65, H % 5.57, N % 14.53, S % 21.23.



Şekil 38. Bileşik (2g)' nin FTIR Spektrumu



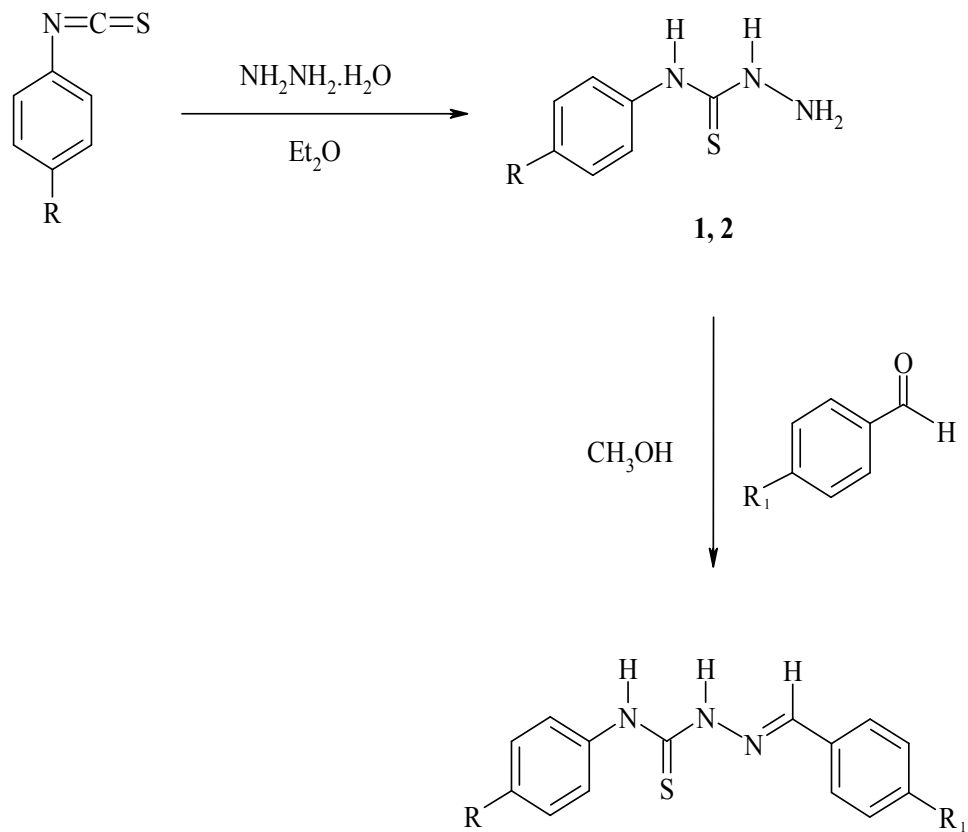
Şekil 39. Bileşik (2g)' nin ¹H NMR Spektrumu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Farmasötik ve organik kimya araştırmalarının temel konularından bir tanesi de yeni ve daha etkili antikanser ajanlar sentezlemek, onların antineoplastik aktivitelerini araştırmak ve tedavide kullanmaktır. Tiyosemikarbazonlar ilk defa antitüberküloz aktiviteleriyle dikkat çekmişlerdir. Ancak daha sonraları yapılan araştırmalarda, bu bileşiklerin sahip oldukları süstitüent türevlerinin özelliklerine göre, onların başta antikanser olmak üzere daha bir çok biyolojik aktiviteleriyle ön plana çıktıkları gözlemlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı, bugün hala, bu bileşiklerin sentezi, biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

5.1. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi

Bu çalışmada, bahsedilen tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevleri, **3.2.**' de verilen yöntemlere göre sentezlenmiştir ve sentez şeması **Şema 2**' de verilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında; iki farklı *p*-süstitüefenil izotiyosiyanat türevi, hidrazin monohidratla muamele edilerek iki farklı *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevi elde edilmiştir. Bu iki farklı *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevi de yedi farklı *p*-süstitüebenzaldehit türeviyle reaksiyona sokularak toplam 14 farklı tiyosemikarbazon türevi elde edilmiştir. Sentezlenen iki tiyosemikarbazit türevi ve 14 tiyosemikarbazon türevi olmak üzere toplam 16 bileşiğin tamamı orijinal olup, moleküler yapıları ve kimyasal isimleri **Tablo 2** ve **Tablo 3**' te verilmiştir.

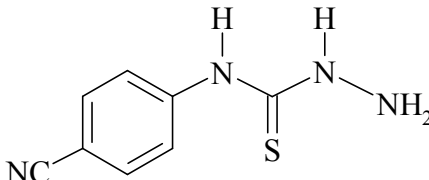
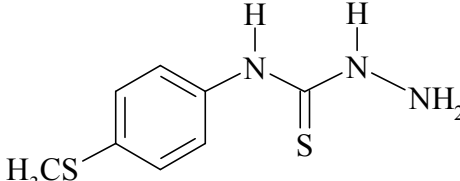
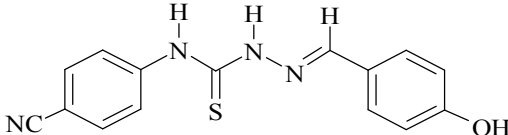
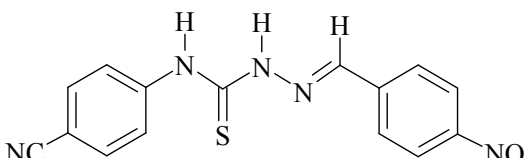
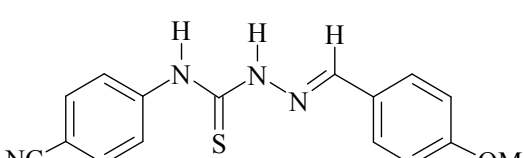
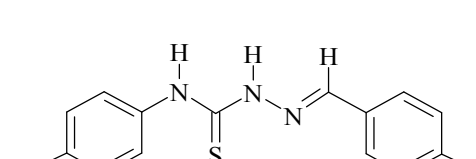
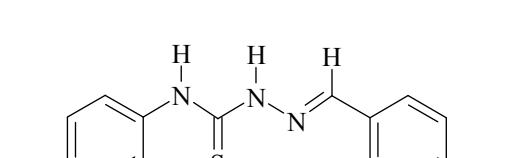
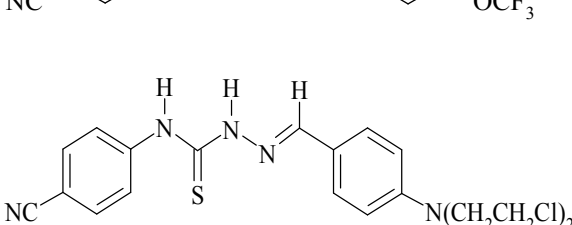


1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g
2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g

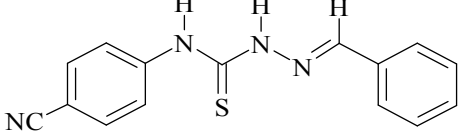
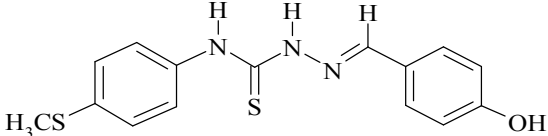
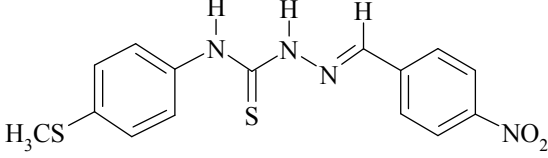
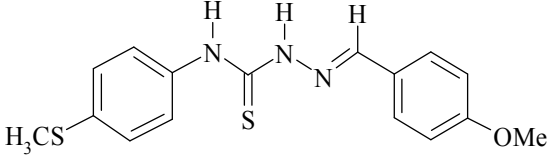
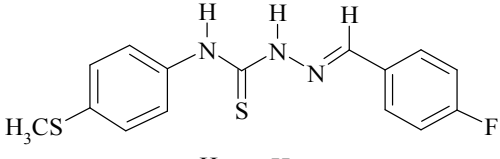
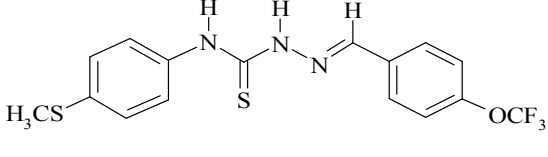
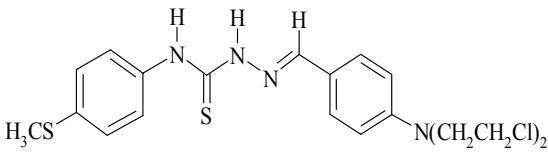
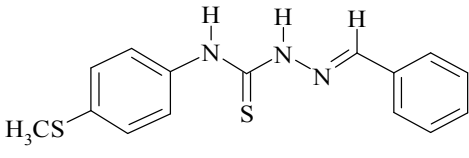
- | | |
|--|---|
| 1a R=CN, R ₁ =OH | 2a R=SCH ₃ , R ₁ =OH |
| 1b R=CN, R ₁ =NO ₂ | 2b R=SCH ₃ , R ₁ =NO ₂ |
| 1c R=CN, R ₁ =OCH ₃ | 2c R=SCH ₃ , R ₁ =OCH ₃ |
| 1d R=CN, R ₁ =F | 2d R=SCH ₃ , R ₁ =F |
| 1e R=CN, R ₁ =OCF ₃ | 2e R=SCH ₃ , R ₁ =OCF ₃ |
| 1f R=CN, R ₁ =N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂ | 2f R=SCH ₃ , R ₁ =N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂ |
| 1g R=CN, R ₁ =H | 2g R=SCH ₃ , R ₁ =H |

Şema 2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Genel Sentez Şeması

Tablo 2. Sentezlenen Bileşiklerin Molekül Yapısı, Kimyasal Adı ve Literatür Yeri

Kod Adı	Molekül Yapısı	Kimyasal Adı	Literatür
(1)		<i>N</i> -(4-siyanofenil)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(2)		<i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(1a)		<i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-hidroksibenziliden)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(1b)		<i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-nitrobenziliden)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(1c)		<i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-metoksibenziliden)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(1d)		<i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-florobenziliden)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(1e)		<i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-[4-(triflorometoksi)benziliden]-hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(1f)		2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benziliden}- <i>N</i> -(4-siyanofenil)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal

Tablo 3. Sentezlenen Bileşiklerin Molekül Yapısı, Kimyasal Adı ve Literatür Yeri
(devamı)

Kod Adı	Molekül Yapısı	Kimyasal Adı	Literatür
(1g)		2-benziliden- <i>N</i> -(4-sianofenil)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(2a)		2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(2b)		<i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-2-(4-nitrobenziliden)hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(2c)		2-(4-metoksibenziliden)- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(2d)		2-(4-florobenziliden)- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(2e)		<i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-2-[4-(triflorometoksi)benzili den]hidrazin-karbotiyo-amit	Orijinal
(2f)		2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benzili den}- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal
(2g)		2-benziliden- <i>N</i> -[4-(metilsülfanil)fenil]-hidrazin-karbotiyoamit	Orijinal

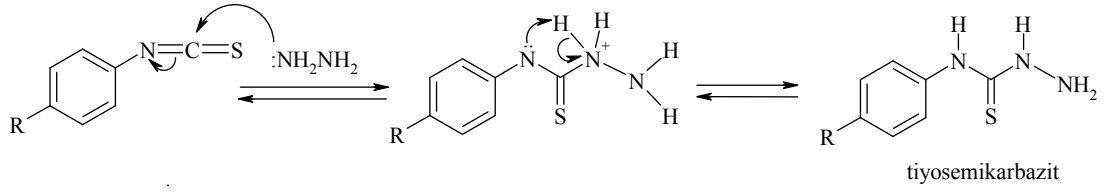
Tablo 4. Sentezlenen Bileşiklerin; Kapalı Formülleri, Verimleri, Erime Noktaları ve Renkleri

Kod	Kapalı Formül	Verim %	Erime Noktası	Renk
(1)	C ₈ H ₈ N ₄ S	95	184-186	Açık sarı
(2)	C ₈ H ₁₁ N ₃ S ₂	88	180-182	Beyaz
(1a)	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ OS	56	222-225	Sarı
(1b)	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	81	255-257	Koyu sarı
(1c)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ OS	97	216-218	Bej
(1d)	C ₁₅ H ₁₁ FN ₄ S	67	204-207	Beyaz
(1e)	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS	57	219-220	Beyaz
(1f)	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ S	76	173-175	Açık kahverengi
(1g)	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ S	90	191-194	Sarı
(2a)	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OS ₂	68	199-203	Beyaz
(2b)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₂	82	224-226	Turuncu
(2c)	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS ₂	73	192-195	Beyaz
(2d)	C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ S ₂	67	175-176	Beyaz
(2e)	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ OS ₂	63	197-199	Beyaz
(2f)	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ S ₂	88	190-193	Limon sarısı
(2g)	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ S ₂	85	209-212	Beyaz

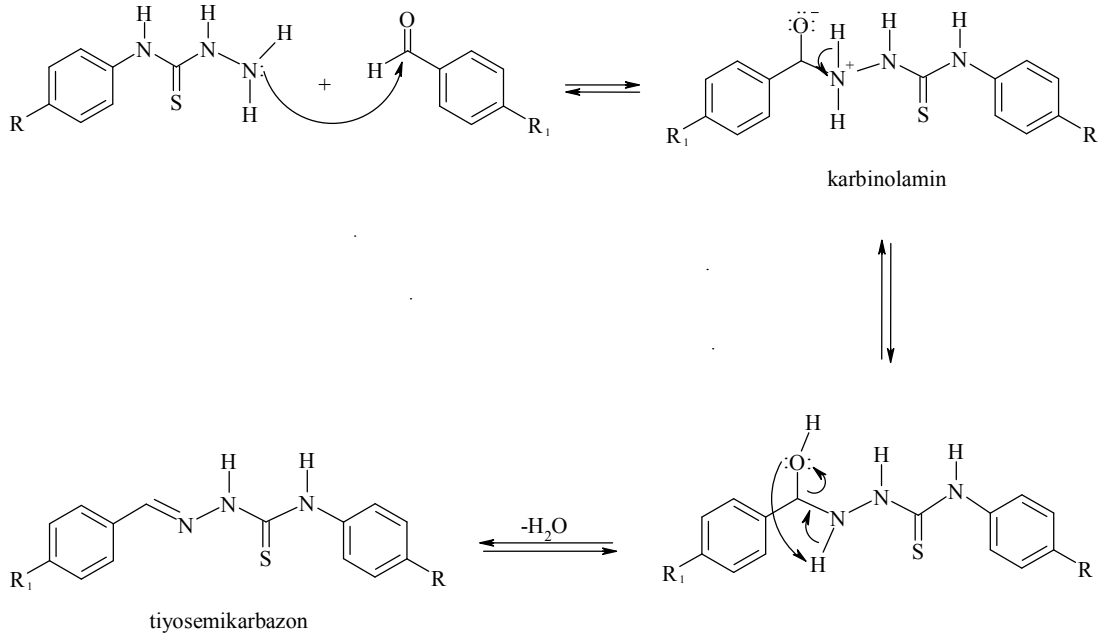
Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri ve Elementel Analiz Sonuçları

Kod	Kapalı Formül	Elementel Analiz % Bulunan (% Teorik)			
		C	H	N	S
(1)	C ₈ H ₈ N ₄ S	50.56 (49.98)	4.79 (4.19)	29.16 (29.14)	16.84 (16.68)
(2)	C ₈ H ₁₁ N ₃ S ₂	45.84 (45.04)	5.73 (5.20)	19.63 (19.70)	29.87 (30.06)
(1a)	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ OS	59.45 (60.79)	4.90 (4.08)	18.15 (18.91)	10.41 (10.82)
(1b)	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	56.23 (56.38)	3.92 (3.41)	21.85 (21.53)	10.07 (9.86)
(1c)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ OS	62.01 (61.92)	4.98 (4.55)	18.55 (18.05)	10.14 (10.33)
(1d)	C ₁₅ H ₁₁ FN ₄ S	61.04 (60.39)	4.42 (3.72)	19.33 (18.78)	10.92 (10.75)
(1e)	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS	53.74 (52.74)	3.41 (3.04)	15.78 (15.38)	7.95 (8.80)
(1f)	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ S	55.24 (54.29)	5.06 (4.56)	17.86 (16.66)	7.34 (7.63)
(1g)	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ S	64.77 (64.26)	4.68 (4.31)	20.36 (19.98)	19.44 (20.20)
(2a)	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OS ₂	57.90 (56.76)	4.98 (4.76)	13.52 (13.24)	18.93 (18.51)
(2b)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₂	52.68 (52.01)	4.49 (4.07)	16.72 (16.17)	18.93 (18.51)
(2c)	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS ₂	58.52 (57.98)	5.74 (5.17)	13.10 (12.68)	19.26 (19.35)
(2d)	C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ S ₂	57.02 (56.40)	4.71 (4.42)	13.98 (13.16)	19.37 (20.08)
(2e)	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ OS ₂	50.86 (49.86)	3.97 (3.66)	11.14 (10.90)	16.64 (16.64)
(2f)	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ S ₂	52.69 (51.70)	5.48 (5.02)	13.19 (12.69)	15.07 (14.53)
(2g)	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ S ₂	60.65 (59.77)	5.57 (5.02)	14.53 (13.94)	21.23 (21.28)

Bu çalışmanın ilk basamağında, *p*-süstitüefenil izotiyosiyanat türevleri, dietiler içerisinde hidrazin monohidratla muamele edilerek *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Hidrazin nükleofilinin, izotiyosiyanat bünyesindeki karbon atomuna saldırısı sonucu π elektronları, kükürt atomuna göre daha elektronegatif olan azot atomu üzerine açılır. Molekülün kendi içerisinde bulunan bir protonun kayması sonucu yeniden düzenlenmesiyle tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir.



İkinci basamakta ise; *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevleri, *p*-süstitüefenilbenzaldehytlerle reaksiyona sokularak *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir. Tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin sentezi ile ilgili literatür taramasında, reaksiyonların genellikle asidik ortamda gerçekleştiği görülmektedir. Fakat reaksiyonun asitsiz ortamda da yürüdüğü bilinmektedir. *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazon türevlerinin sentezini içeren bu çalışmada, asidik ortam kullanılmamıştır ve reaksiyon verimlerinin % 56-95 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 karbinolamin oluşmakta ve yapının kendi içerisindeki proton transferi sonucu düzenlenerek su açığa çıkmasıyla *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazon türevleri elde edilmektedir.



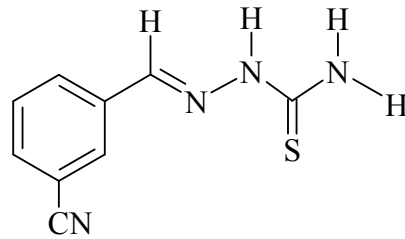
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin UV bölgedeki elektronik spektrumları DMSO içerisinde çözülerek 200-800 nm aralığında tarama yapılması sonucu kaydedildi. UV spektrumları incelendiğinde genel olarak tüm tiyosemikarbazonlarda 362-425, 292-298 ve 235-239 nm' de üç absorpsiyon bandı gözlenmiştir. Bu bantlar sırasıyla $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \sigma^*$ geçişlerine aittir. 362-425 nm aralığında görülen band tiyokarboksamid grubunun (C=S) tiyon kısmını içeren $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan karakteristik R bantlarıdır. 292-298 nm ve 235-239 nm aralığında görülen diğer iki absorpsiyon bandı sırasıyla, fenil halkasının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan B bantları ve azometin azotunun $n \rightarrow \sigma^*$ geçişi ve $\pi \rightarrow \pi^*$ kaynaklanan K bantlarıdır.

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerine ait karakteristik FTIR bantları **Tablo 6** ve **Tablo 7'** de verilmiştir. Finkielsztejn vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada, 1-indanondan türeyen tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir. Tiyosemikarbazon yapısında bulunan N-H bağına ait gerilme bandının 3118-3158 cm^{-1} 'de bulunması ve 2500-2600 cm^{-1} aralığında S-H gerilme bandının olmamasının sentezlenen bileşiklerin tiyon formunda olduğunu kanıtı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin FTIR spektrumları incelendiğinde literatüre uygun olarak S-H gerilme bandına ait 2570 cm^{-1} civarında herhangi bir bandın gözlenmemesi tüm tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevlerinin katı halde tiyon formunda olduğunu göstermektedir. Sentezlenen maddelerin fenil grubuna bağlı N-H gerilme bantları 3266-3396 cm^{-1} aralığında değişmektedir. Tiyoamit grubuna bağlı N-H gerilme bantları ise 3120-3162 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Bu değerlerin literatürde verilen N-H gerilme bantlarıyla uyum içerisinde olduğu görülmektedir (Hussain vd. 2007, Hernandez vd. 2008, Li vd. 2008).

Sentezlenen bileşiklerden 4-siyanofenil tiyosemikarbazitten çıkılarak sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin (**1a-g**) $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bantları 2220-2229 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Bu band, Hernandez vd. (2008) tarafından sentezlenen ve m-siyanofenil grubu taşıyan tiyosemikarbazon bileşiği için verilen değerle uyum içerisinde dir.



Literatür bulgularına uygun olarak, tiyosemikarbazon yapısında bulunan azometin ($\text{C}=\text{N}$) grubuna ait gerilme bandının sentezlenen bileşiklerde 1543-1587 cm^{-1} aralığında değiştiği görülmektedir (Abid vd. 2005, Bal vd. 2005, Zitouni vd. 2007, El-Asmy vd. 2009).

Sentezlenen tüm maddelerin FTIR spektrumlarında 1254-1272 cm^{-1} ' de bulunan karakteristik bandın C=S gerilme bandı olduğu literatürlerde belirtilmiştir. Bu bantlar, tiyosemikarbazon yapısında bulunan tiyoamit grubunun varlığının kanıtıdır. Sentezlenen tüm bileşiklerde bulunan aromatik halkalara ait C=C gerilme bandı ve N-H eğilme bantları 1469-1554 cm^{-1} arasındaki bölgede gözlenmektedir (Gülerman vd. 2001, Zitouni vd. 2007, Iqbal vd. 2009).

Aromatik halkaya doğrudan F bağlı olan bileşiklerde (**1d**, **2d**) 1228-1232 cm^{-1} ' de saptanmıştır. Ayrıca aromatik halkaya doğrudan F bağlı olmayan bileşiklerde (**1e**, **2e**) C-F bandı 1160-1210 cm^{-1} ' de gözlenmektedir. 4-[-Bis-(2-kloretil)amino]benzaldehyitten türeyen tiyosemikarbazon bileşiklerinin (**1f**, **2f**) C-Cl gerilme bandı 712-719 cm^{-1} ' de gözlenmiştir (Küçükgül vd. 2004, Karalı vd. 2007).

NO_2 grubu taşıyan tiyosemikarbazon türevlerinin (**1b**, **2b**) FTIR spektrumlarına bakıldığında, NO_2 asimetrik gerilme bandı 1408-1435 cm^{-1} aralığında görülürken, NO_2 simetrik gerilme bandı ise 1336-1337 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir (Küçükgül vd. 2004).

Sentezlenen bileşiklerden hidroksi grubu taşıyan tiyosemikarbazon türevleri (**1a**, **2a**) O-H gerilme bandı N-H gerilme bantlarına ait bölgede 3396-3580 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. 1,4-disüstitüe benzen halkası içeren bileşiklere ait bantlar 818-839 cm^{-1} aralığında tespit edilirken, monosüstitüe benzen halkası taşıyan bileşiklerin bantları 752 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

SCH_3 grubu içeren tiyosemikarbazon türevlerinde C-S-C gerilme bantları 759-771 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir.

Tablo 6. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Verileri

Bileşik	N-H, (g.b.)	C≡N, (g.b.)	C=N, imin (g.b.)	Arom. halka C=C (g.b.), N-H (e.b.)	C=S, tiyoamid (g.b.)
(1a)	3396, 3153	2229	1579	1554, 1503	1271
(1b)	3280, 3140	2224	1579	1539, 1499	1269
(1c)	3273, 3158	2227	1543	1508, 1491	1271
(1d)	3284, 3146	2225	1580	1544, 1506, 1497	1272
(1e)	3291, 3149	2223	1549	1511, 1493	1270
(1f)	3290, 3148	2228	1581	1543, 1509	1270
(1g)	3275, 3140	2220	1579	1541, 1510	1269

Tablo 7. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Verileri (Devamı)

Bileşik	N-H (g.b.)	C=N, imin (g.b.)	Arom. halka, C=C (g.b.), N-H (e.b.)	C=S, tiyoamid (g.b.)	C-S-C (g.b.)
(2a)	3266	1583	1531, 1499	1260	764
(2b)	3296, 3120	1587	1540, 1508, 1491	1254	765
(2c)	3309, 3126	1570	1539, 1501	1280	759
(2d)	3323, 3133	1581	1542, 1501	1262	764
(2e)	3324, 3121	1577	1538, 1502	1259	770
(2f)	3299, 3162	1545	1500, 1469	1271	772
(2g)	3299, 3149	1573	1539, 1499	1270	771

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

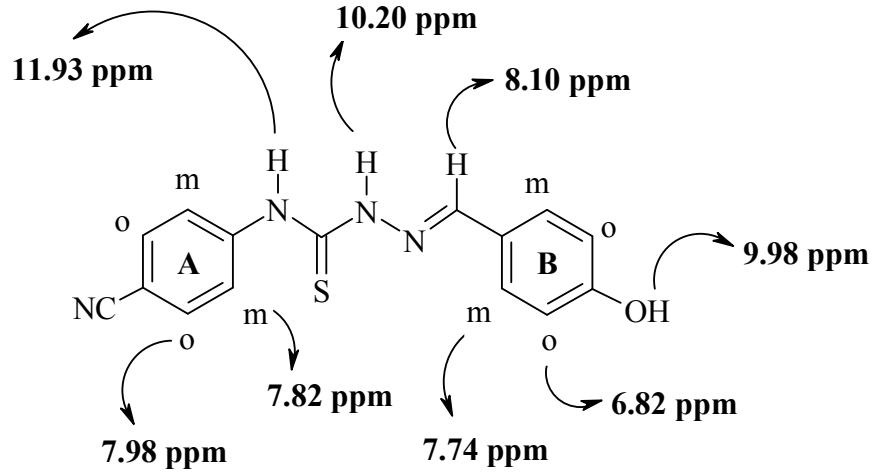
Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin ¹H NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip cihazla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak kaydedilmiş ve elde edilen sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir. Tiyosemikarbazon türevlerinin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılan 4-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevleri de orijinal olduğundan ¹H NMR spektrumları alınmıştır.

Elde edilen ¹H NMR spektrumu verileri **Tablo 8** ve **Tablo 9**' da gösterilmiştir. Buna göre, 4-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevlerinde bulunan ve geniş singlet olarak görülen 4.80-4.99 ppm' deki -NH₂ protonlarına ait pikin sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinde gözlenmemesi reaksiyonun gerçekleştiğinin kanıtıdır. Ayrıca 8.04-8.63 ppm aralığında singlet olarak rezonans olan azometin (HC=N) karbonuna bağlı protonun varlığı da tiyosemikarbazon türevlerinin oluşumunun bir göstergesidir.

Buna ilaveten yine literatür bilgilerine uygun olarak tiyosemikarbazon yapısında bulunan fenil grubuna bağlı N-H protonu 11.62-12.60 ppm aralığında singlet olarak rezonans olurken, tiyoamit grubuna bağlı N-H protonu 9.92-10.80 ppm aralığında yine singlet olarak rezonans olmaktadır (Karalı vd. 2007, Aquino vd. 2008). Tiyosemikarbazonlar katı halde tiyon formunda iken çözelti halinde genellikle tiyol formunda bulunmaktadır. Ancak ¹H NMR spektrumları DMSO-*d*₆ gibi polar bir çözücü içerisinde alındığından ve S-H protonuna ait bir pik gözlenmediğinden tüm tiyosemikarbazon türevlerinin tiyon formunda olduğu belirlenmiştir.

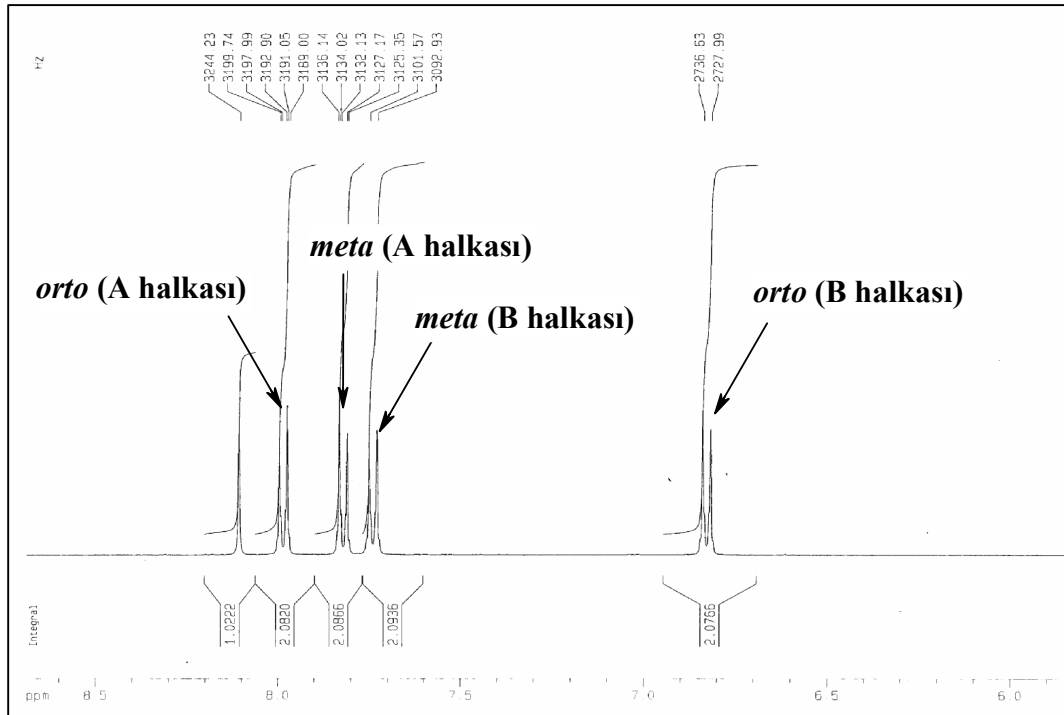
1a-g bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarının aromatik bölgesi incelendiği zaman dört adet dublet gözlenmektedir. Bu bileşiklerin, 4-siyanofenil grubunun bağlı olduğu (A halkası) *orto* pozisyonunda bulunan protonların aromatik halkanın antiperdeleme bölgesinde olması ve siyano (C≡N) grubunun elektron çekici özelliğinden dolayı elektron yoğunluğunun azalmasıyla aşağı alanda 7.95-8.37 ppm aralığında dublet (*J*=8.62 Hz) olarak rezonans oldukları, *meta* pozisyonunda bulunan protonların ise üzerlerindeki elektron yoğunluğunun *orto* pozisyonuna göre biraz daha fazla olması

sebebiyle daha yukarı alanda 7.81-8.27 ppm aralığında dublet ($J=8.69$ Hz) olarak rezonans oldukları gözlenmektedir.



Şekil 40. Bileşik 1a molekülü

1a bileşiğinin B halkasına bağlı OH grubunun mezomerik olarak halkaya elektron sağlamasından dolayı *orto* pozisyonunun elektron yoğunluğunun artmasıyla bu pozisyondaki protonlar yukarı alanda 6.82 ppm' de dublet ($J=8.64$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* pozisyonuna bağlı protonlar aşağı alanda 7.74 ppm' de dublet ($J=8.64$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.



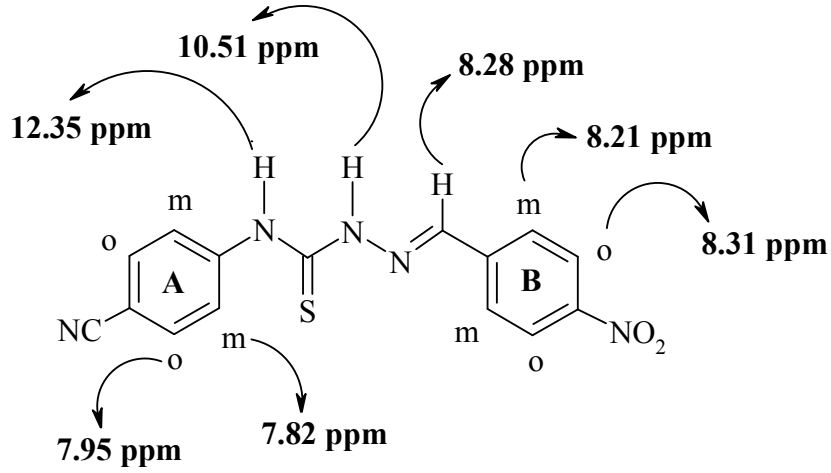
Şekil 41. Bileşik (1a)' nın Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

Tablo 8. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Verileri

Bileşik	R	PhNH (ppm)	CSNH (ppm)	HC=N (imin) (ppm)	A Halkası	B Halkası
1a	OH	11.93	10.20	8.10	7.82 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.67 Hz 7.98 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.69 Hz	6.82 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.64 Hz 7.74 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.64 Hz
1b	NO ₂	12.35	10.51	8.28	7.82 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.65 Hz 7.95 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.72 Hz	8.21 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.87 Hz 8.31 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.86 Hz
1c	OCH ₃	12.03	10.25	8.15	7.82 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.70 Hz 7.97 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.73 Hz	7.01 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.81 Hz 7.85 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.83 Hz
1d	F	12.51	10.73	8.61	8.26 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.73 Hz 8.37 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.74 Hz	7.72 (<i>o</i>), t, 2H 8.42 (<i>m</i>), dd, 2H
1e	OCF ₃	12.60	10.80	8.63	8.27 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.65 Hz 8.37 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.65 Hz	7.86 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.21 Hz 8.48 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.76 Hz
1f	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	11.90	10.18	8.08	7.81 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.53 Hz 7.99 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.49 Hz	6.81 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.79 Hz 7.73 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.70 Hz
1g	H	12.10	10.33	8.22	7.83 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.92 Hz 7.97 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.62 Hz	7.46 (<i>m</i> , <i>p</i>), t, 3H, <i>J</i> ₁ =3.42 Hz, <i>J</i> ₂ =2.93 Hz 7.91 (<i>o</i>), dd, 2H, <i>J</i> ₁ =3.58 Hz, <i>J</i> ₂ =2.40 Hz

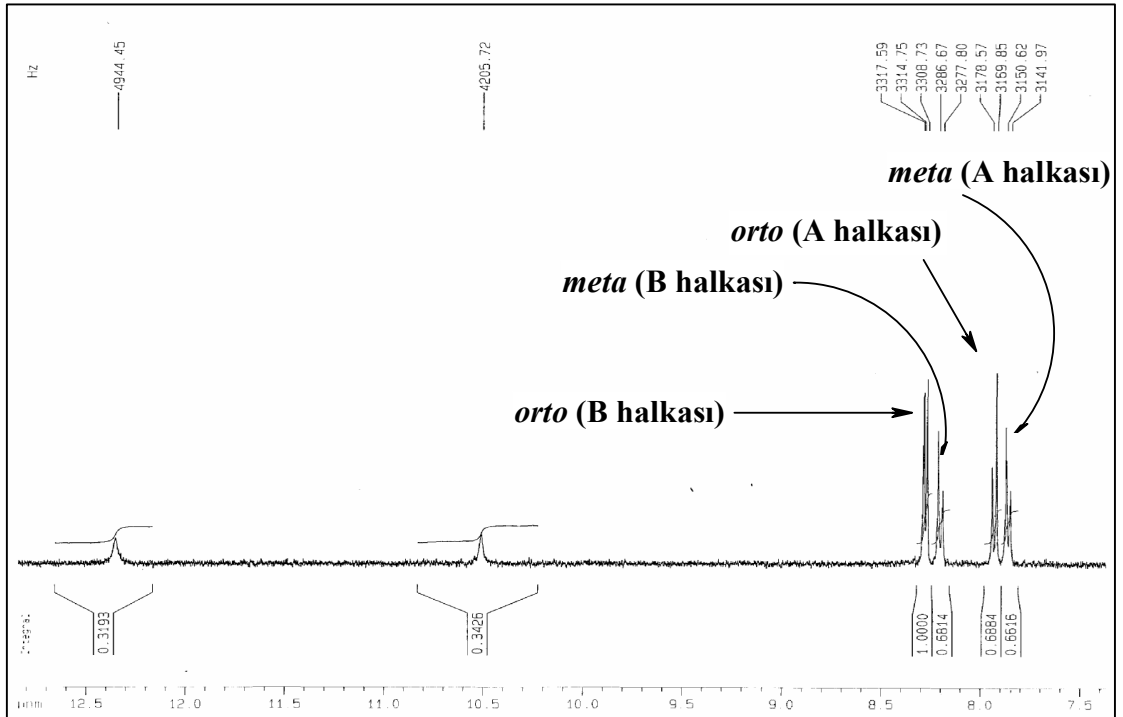
Tablo 9. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Verileri (Devamı)

Bileşik	R	PhNH (ppm)	CSNH (ppm)	HC=N (imin) (ppm)	A Halkası	B Halkası
2a	OH	11.65	9.94	8.07	6.81 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.57 Hz 7.26 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.59 Hz	7.54 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.57 Hz 7.73 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.58 Hz
2b	NO ₂	12.10	10.30	8.24	7.29 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.59 Hz 7.50 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.58 Hz	8.21 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.95 Hz 8.27 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.96 Hz
2c	OCH ₃	11.72	10.01	8.11	6.99 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.75 Hz 7.85 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.74 Hz	7.27 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.57 Hz 7.53 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.57 Hz
2d	F	11.83	10.11	8.15	7.27 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.55 Hz 7.51 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.57 Hz	7.28 (<i>o</i>), t, 2H 7.99 (<i>m</i>), dd, 2H
2e	OCF ₃	11.91	10.15	8.17	7.28 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.56 Hz 7.51 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.55 Hz	7.42 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.41 Hz 8.06 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.74 Hz
2f	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	11.62	9.92	8.04	6.80 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.90 Hz 7.72 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.82 Hz	7.26 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.60 Hz 7.55 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.58 Hz
2g	H	11.84	10.09	8.17	7.28 (<i>o</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.59 Hz 7.53 (<i>m</i>), d, 2H, <i>J</i> =8.58 Hz	7.44 (<i>m, p</i>), t, 3H, <i>J</i> ₁ =3.27 Hz, <i>J</i> ₂ =2.27 Hz 7.91 (<i>o</i>), dd, 2H, <i>J</i> ₁ =3.80 Hz, <i>J</i> ₂ =2.05 Hz

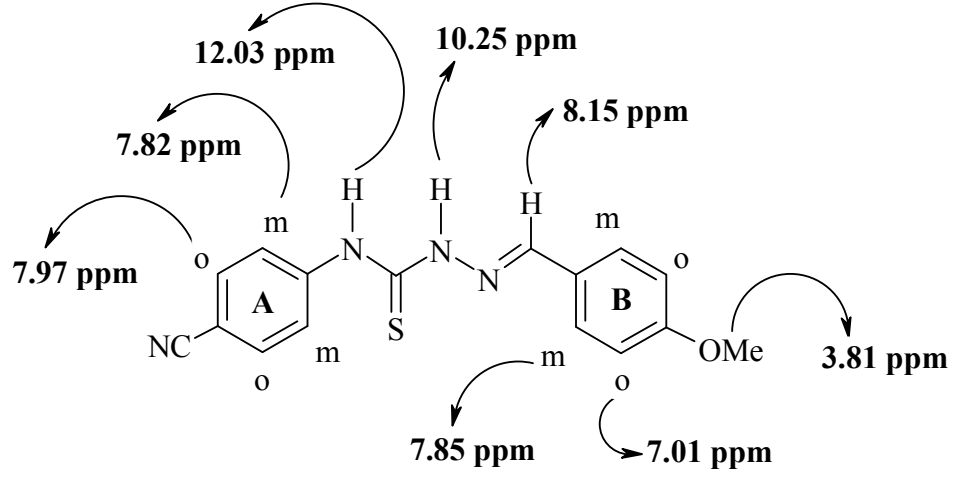


Şekil 42. Bileşik **1b** molekülü

1b bileşiğinin B halkasına bağlı NO₂ grubunun hem mezomerik hem de indüktif olarak halkadan elektron çekmesi sonucu *orto* pozisyonundaki elektron yoğunluğu azalır ve buradaki protonlar aşağı alana kayarak 8.31 ppm' de dublet ($J=8.86$ Hz) olarak rezonans olurlar. *meta* pozisyonundaki protonlar ise daha yukarı alanda 8.21 ppm' de dublet ($J=8.87$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

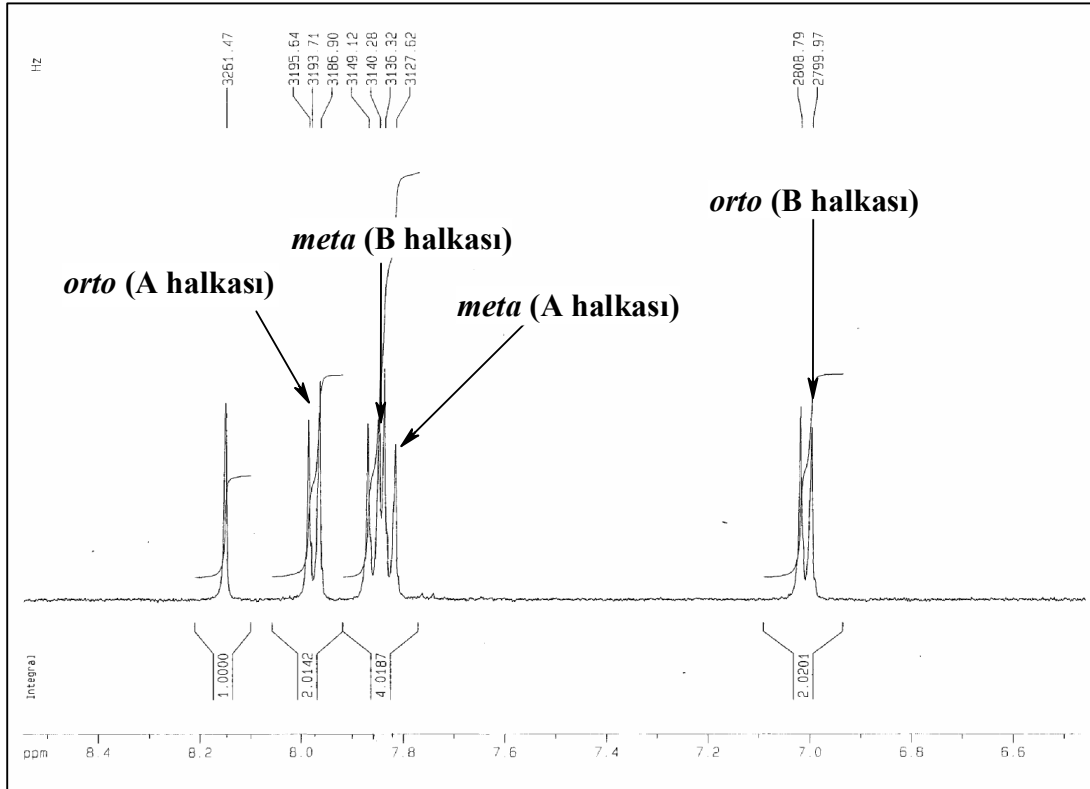


Şekil 43. Bileşik (**1b**)' nin Aromatik Bölge ¹H NMR Spektrumu

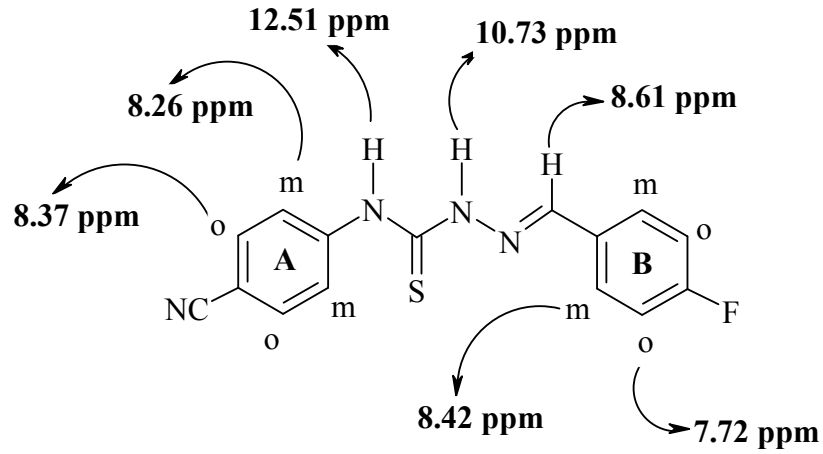


Şekil 44. Bileşik 1c molekülü

1c bileşiğinin B halkasına bağlı metoksi (-OCH₃) grubu mezomerik olarak halkayı elektronca zenginleştirdiğinden *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alana kayarak 7.01 ppm' de dublet ($J=8.81$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* pozisyonundaki protonlar daha aşağı alanda 7.85 ppm' de dublet ($J=8.83$ Hz) olarak rezonans olurlar.

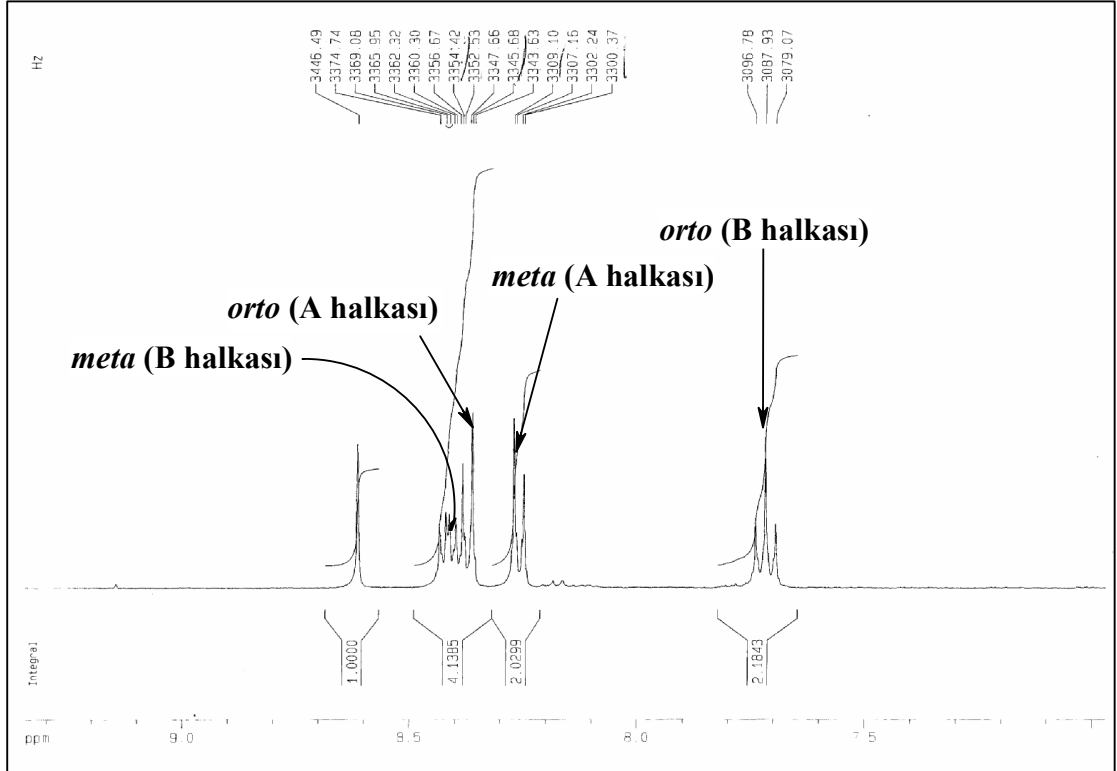


Şekil 45. Bileşik (1c)' nin Aromatik Bölge ¹H NMR Spektrumu

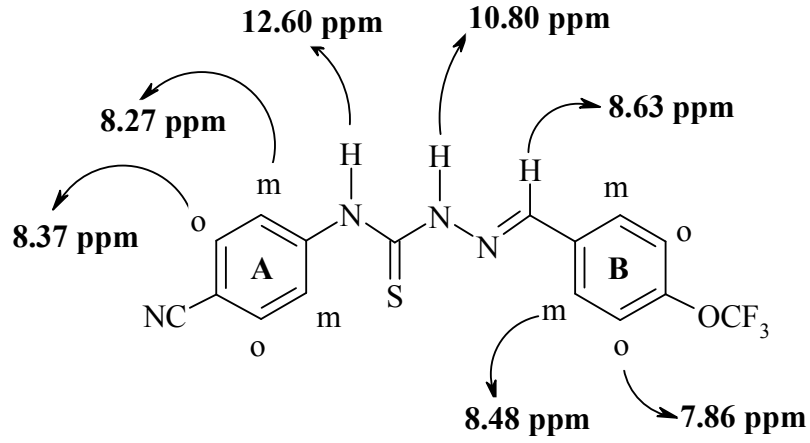


Şekil 46. Bileşik 1d molekülü

1d bileşiğinin B halkasına bağlı F atomunun mezomerik olarak halkayı elektronca zenginleştirmesi, ayrıca ^{19}F izotopunun ^1H NMR’ da aktif oluşu nedeniyle komşu karbon protonlarıyla spin-spin etkileşmesi oluşturması sonucu; *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.72 ppm’ de triplet olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar aşağı alanda 8.42 ppm’ de dubletin dubleti şeklinde rezonans olmaktadır.

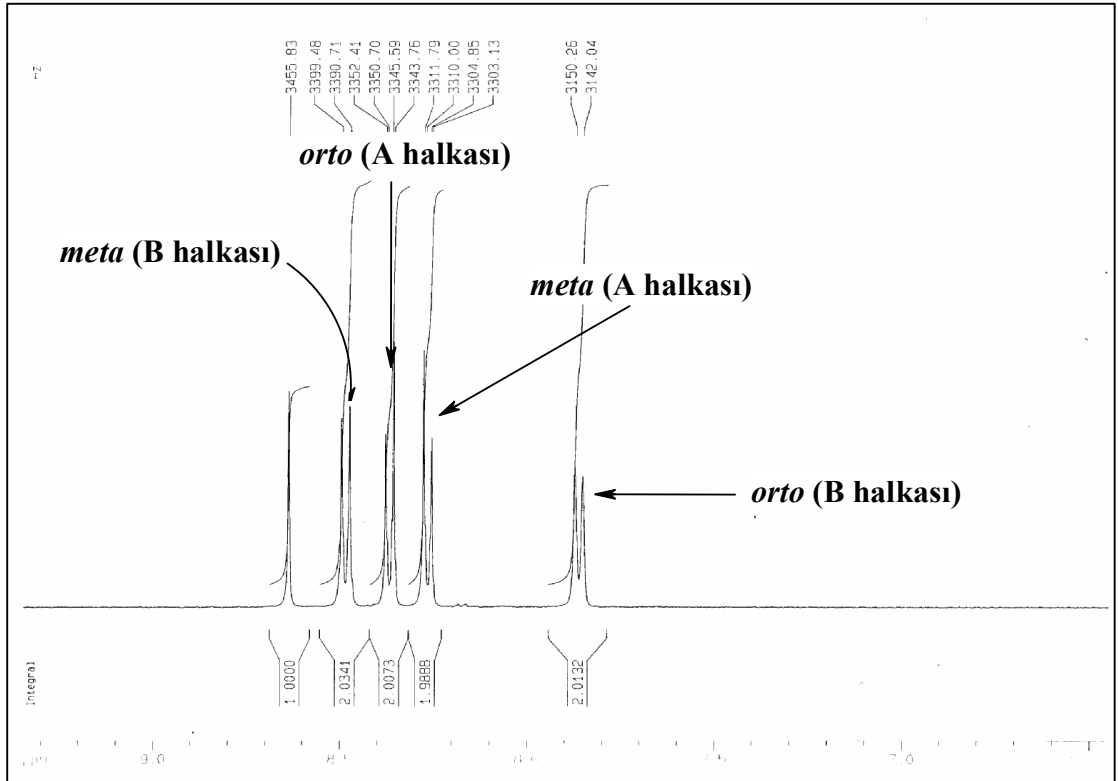


Şekil 47. Bileşik (1d)’ nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

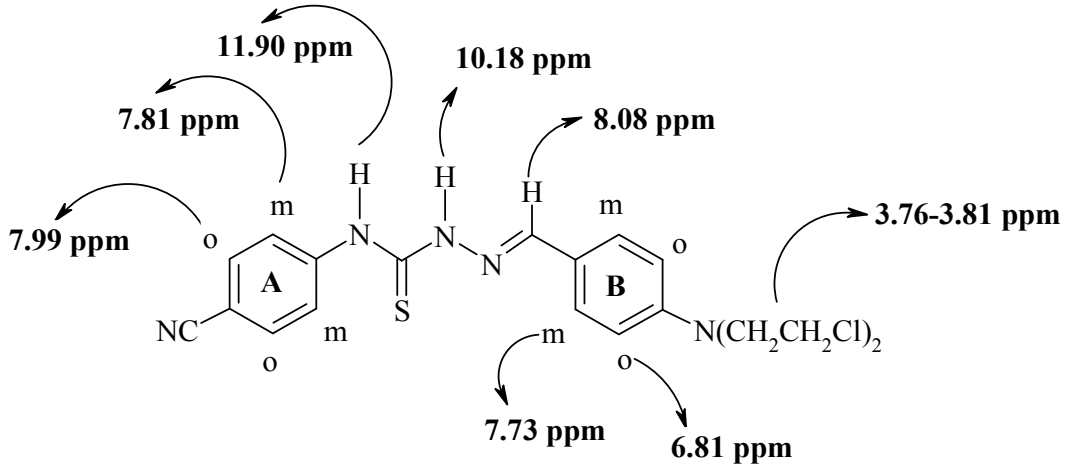


Şekil 48. Bileşik **1e** molekülü

1e bileşiğinin B halkasına bağlı metoksi ($-\text{OCF}_3$) grubu halkayı mezomerik olarak elektron bakımından zenginleştirdiğinden *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.86 ppm' de dublet ($J=8.21$ Hz) olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar aşağı alanda 8.48 ppm' de dublet ($J=8.76$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

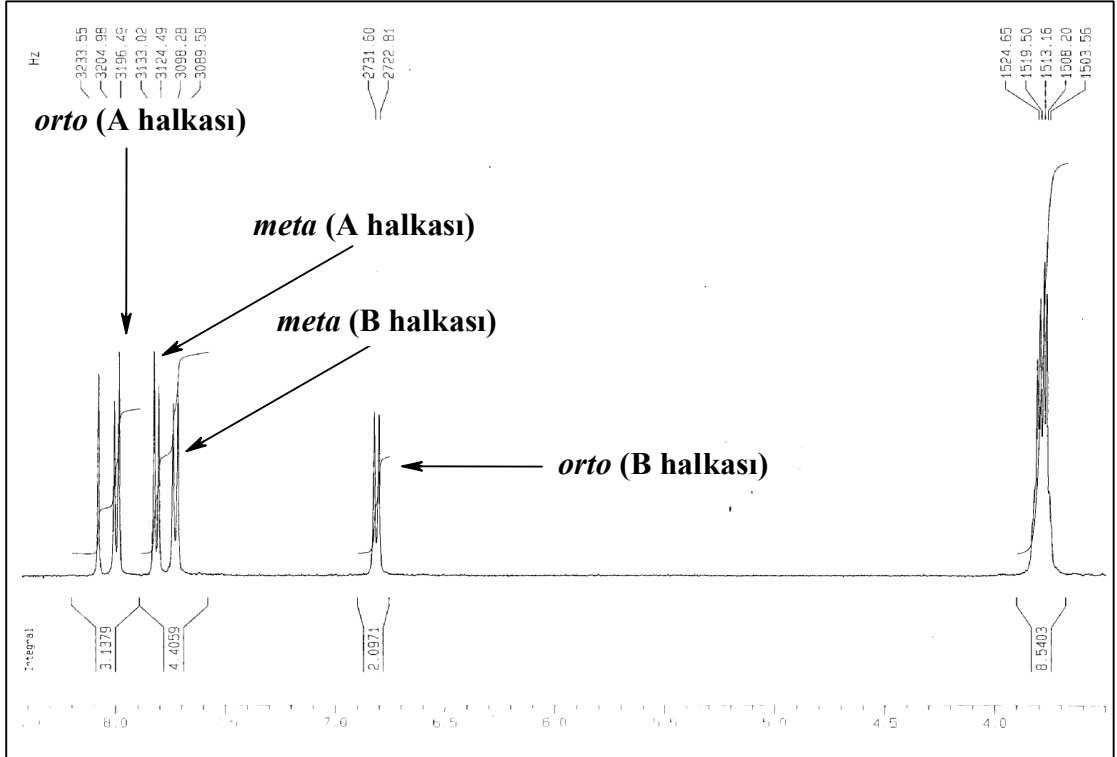


Şekil 49. Bileşik (**1e**)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

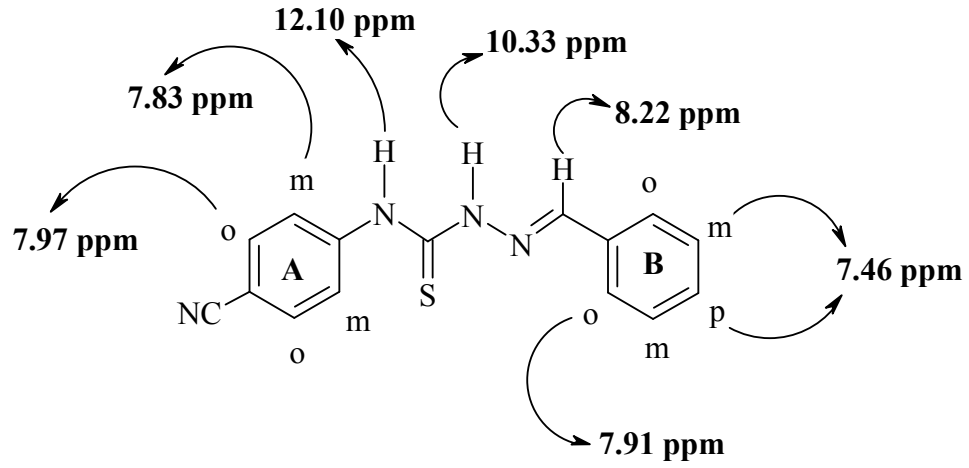


Şekil 50. Bileşik 1f molekülü

1f bileşiğinin B halkasına bağlı $-N(CH_2CH_2Cl)_2$ grubu mezomerik olarak halkayı elektronca zenginleştirdiğinden *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alana kayarak 6.81 ppm' de dublet ($J=8.79$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* pozisyonundaki protonlar daha aşağı alanda 7.73 ppm' de dublet ($J=8.70$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

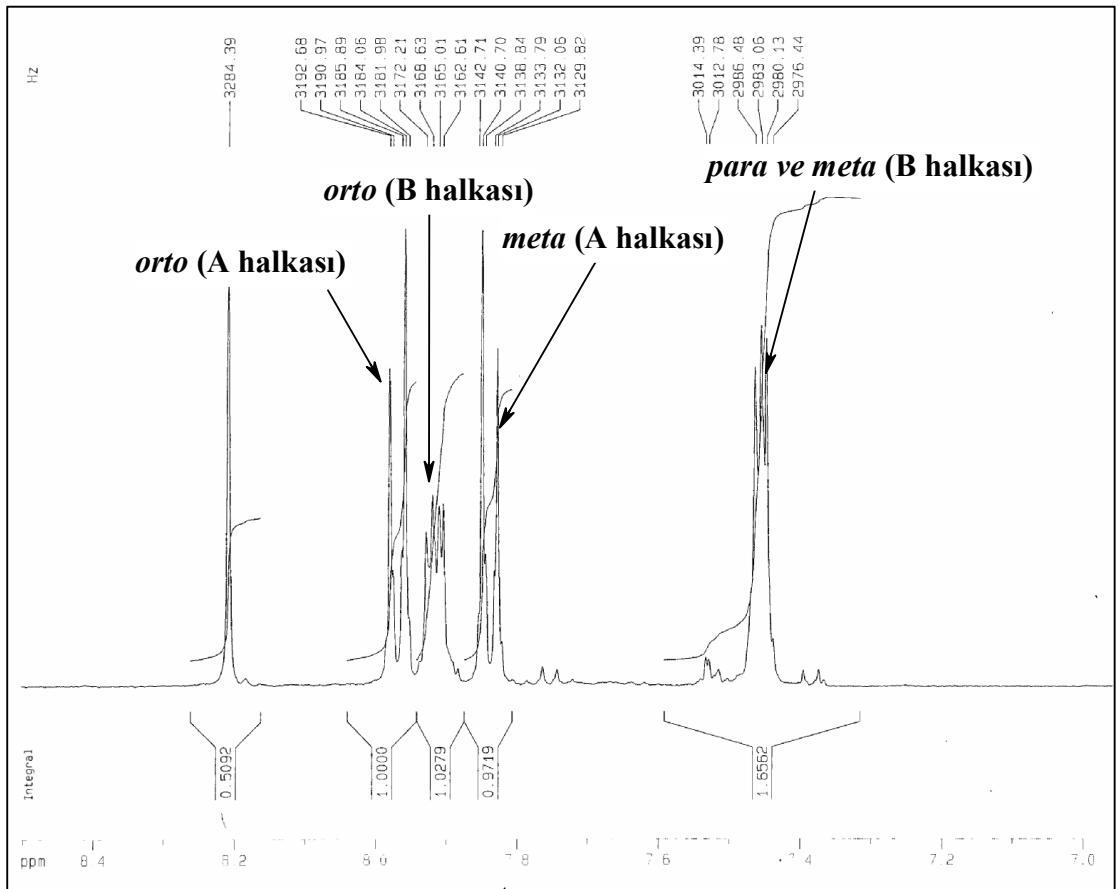


Şekil 51. Bileşik (1f)' nin Aromatik Bölge 1H NMR Spektrumu



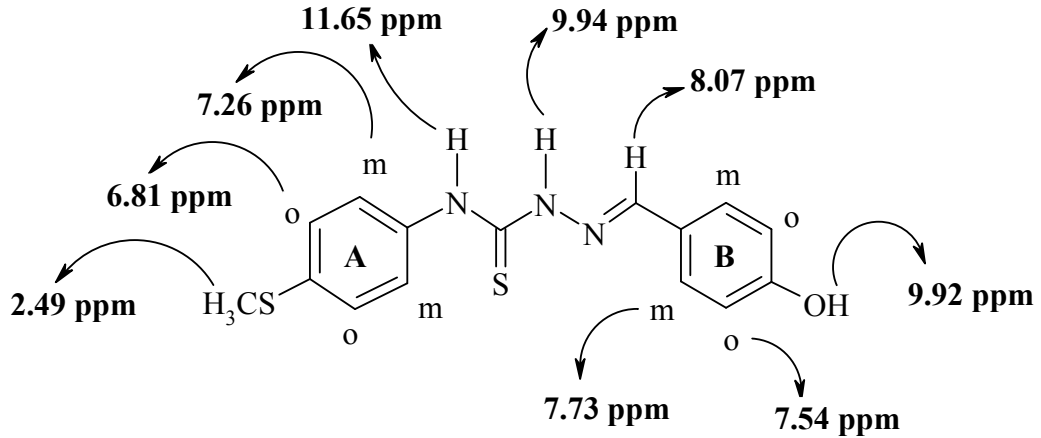
Şekil 52. Bileşik 1g molekülü

1g bileşiğinin monosüstitüe B halkasındaki *orto* protonları spin-spin etkileşmesi sonucu aşağı alanda 7.91 ppm’ de dubletin dubleti ($J_1=3.58$ Hz, $J_2=2.40$ Hz) şeklinde rezonans olurlarken, *meta* ve *para* konumlarındaki protonlar daha yukarı alanda 7.46 ppm’ de triplet ($J_1=3.42$ Hz, $J_2=2.93$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.



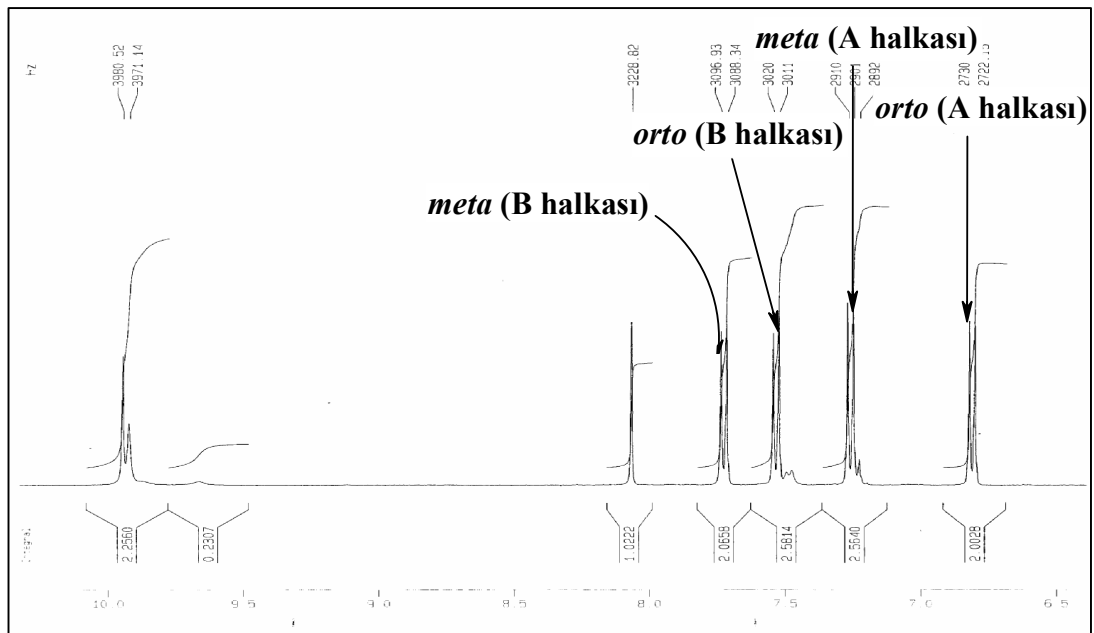
Şekil 53. Bileşik (1g)’ nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

2a-g bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarının aromatik bölgesi incelendiğinde, dört adet dublet gözlenmektedir. Bu bileşiklerin, 4-metiltiyo grubunun bağlı olduğu (A halkası) *orto* pozisyonuna bağlı protonların, metiltiyo ($-\text{SCH}_3$) grubunun mezomerik etkisiyle halkayı elektron bakımından zenginleştirmesi sonucu yukarı alanda 6.80-7.85 ppm aralığında dublet ($J=8.64$ Hz) olarak rezonans oldukları, *meta* pozisyonuna bağlı protonların ise aşağı alanda 7.26-7.85 ppm aralığında dublet ($J=8.63$ Hz) olarak rezonans oldukları gözlenmektedir.

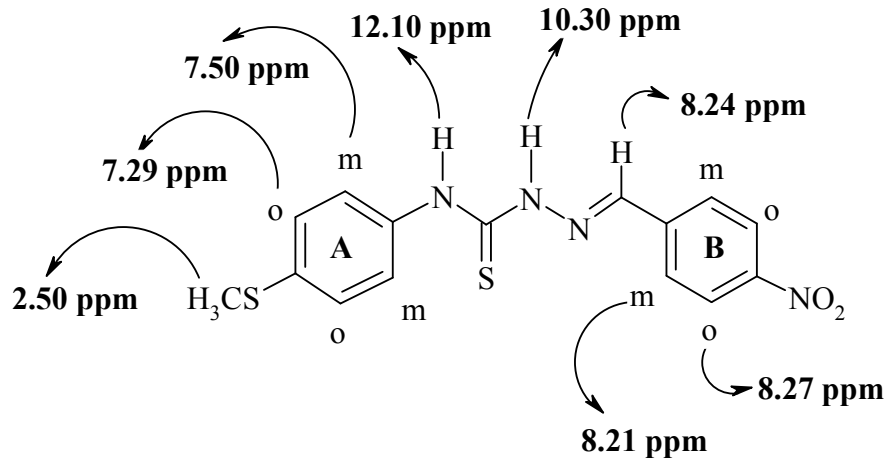


Şekil 54. Bileşik **2a** molekülü

2a bileşiğinin B halkasına bağlı OH grubunun mezomerik olarak halkayı elektronca zenginleştirmesi sonucu *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.54 ppm' de dublet ($J=8.57$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* pozisyonundaki protonlar daha aşağı alanda 7.73 ppm' de yine dublet ($J=8.58$ Hz) olarak rezonans olurlar.

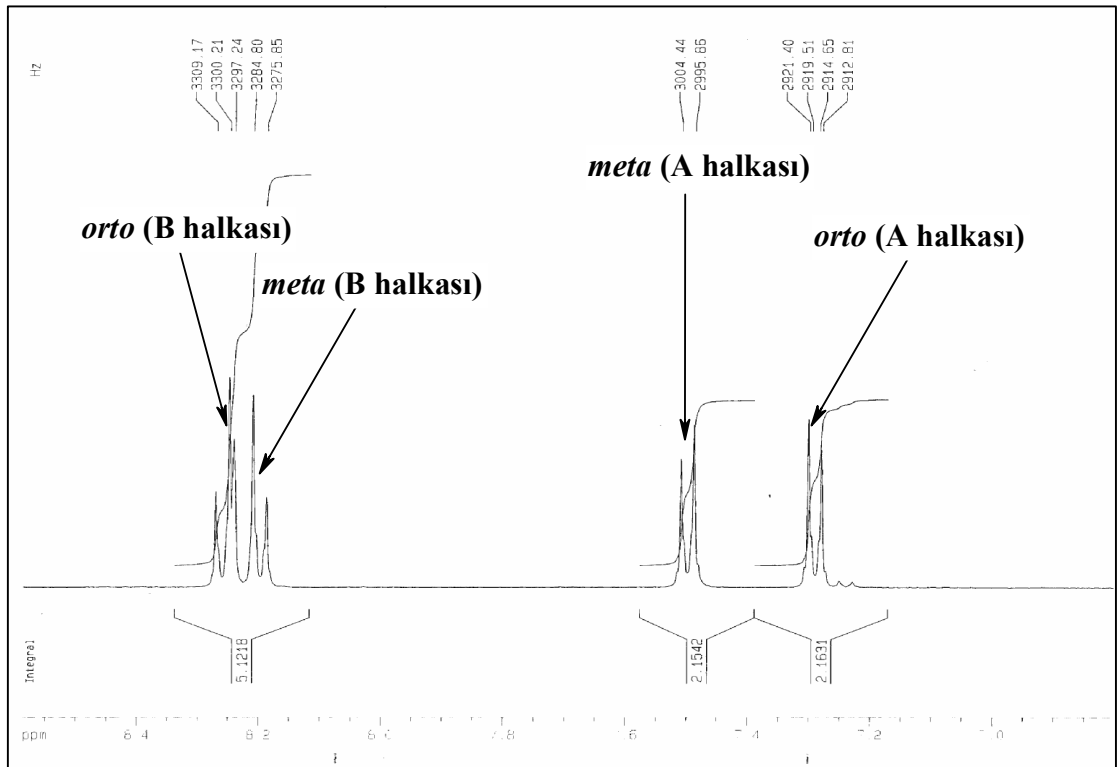


Şekil 55. Bileşik (**2a**)' nın Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

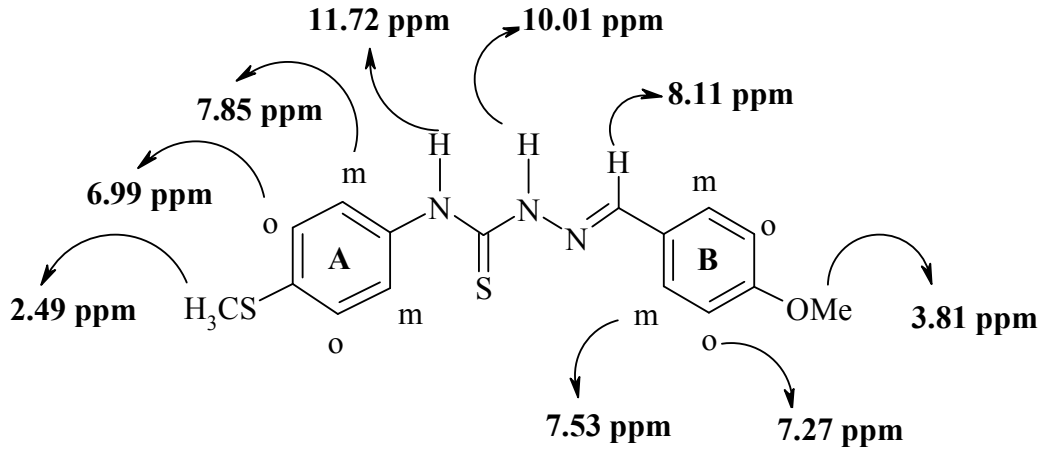


Şekil 56. Bileşik 2b molekülü

2b bileşiğinin B halkasına bağlı NO₂ grubunun hem mezomerik hem de indüktif olarak halkadan elektron çekmesi sonucu *orto* pozisyonundaki protonlar aşağı alanda 8.27 ppm' de dublet ($J=8.96$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* pozisyonundaki protonlar daha yukarı alanda 8.21 ppm' de yine dublet ($J=8.95$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

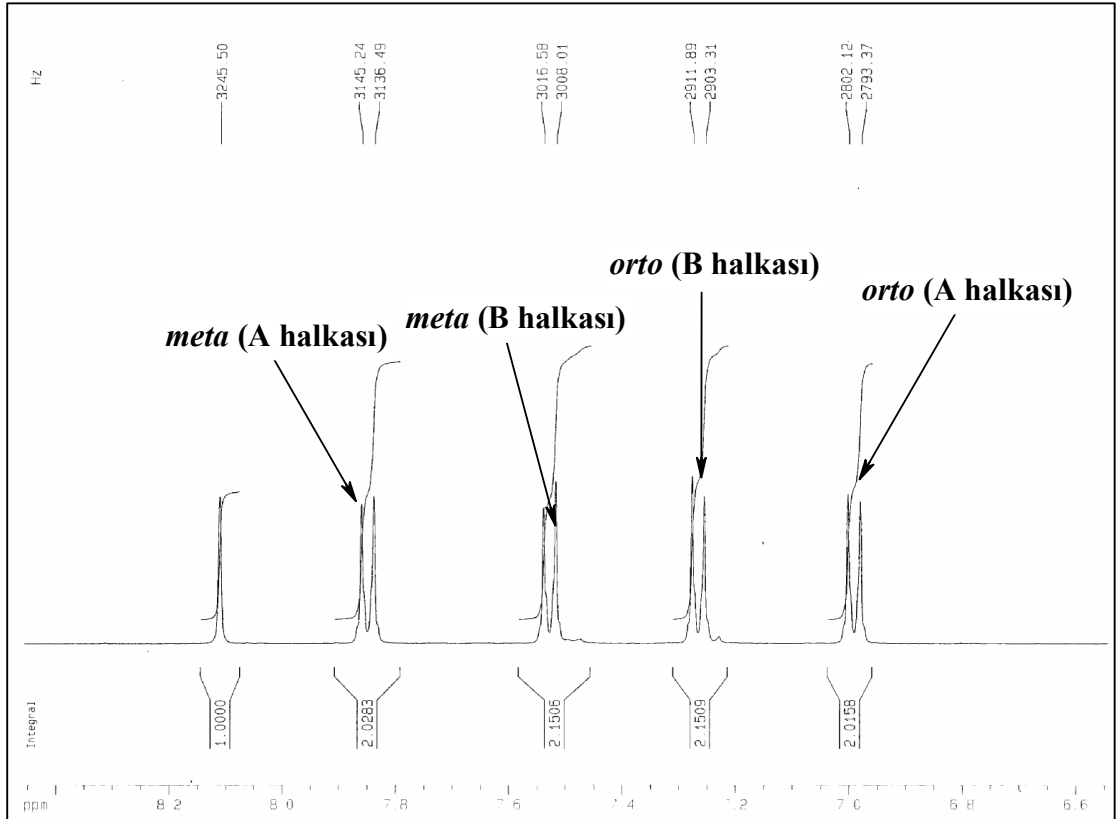


Şekil 57. Bileşik (2b)' nin Aromatik Bölge ¹H NMR Spektrumu

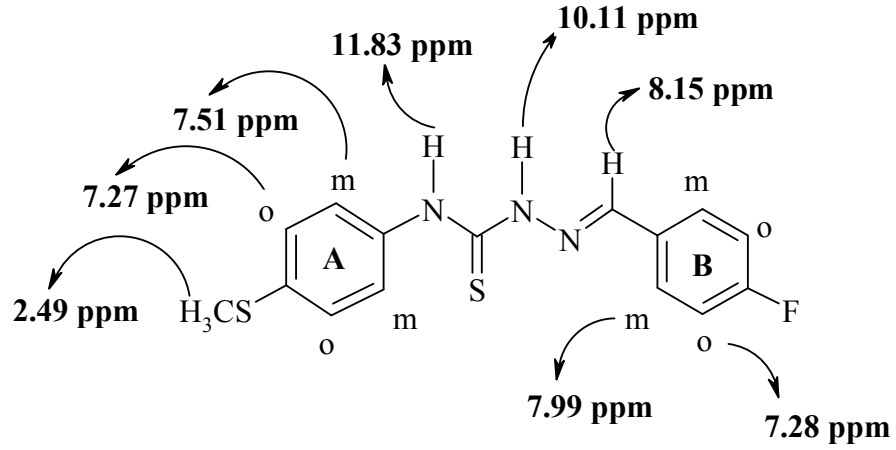


Şekil 58. Bileşik 2c molekülü

2c bileşiğinin B halkasına bağlı metoksi (-OCH₃) grubu mezomerik olarak halkaya elektron sağladığından *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.27 ppm' de dublet ($J=8.57$ Hz) olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar daha aşağı alanda 7.53 ppm' de yine dublet ($J=8.57$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

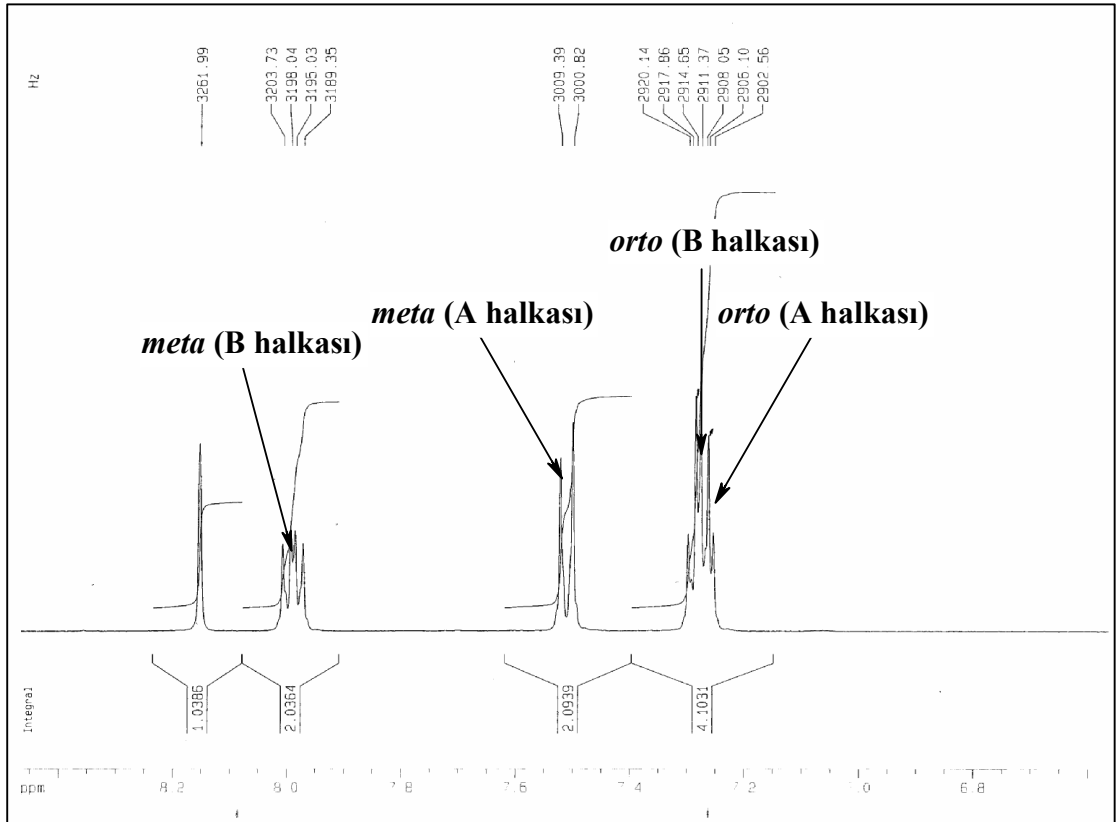


Şekil 59. Bileşik (2c)' nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

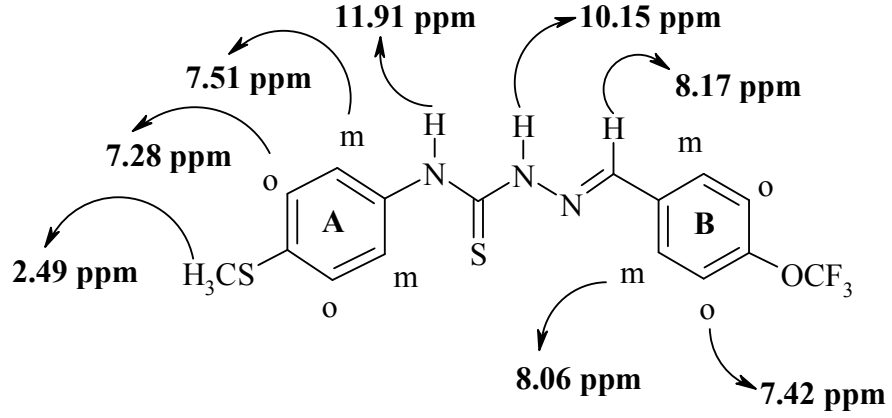


Şekil 60. Bileşik 2d molekülü

2d bileşiğinin B halkasına bağlı F atomunun hem mezomerik olarak halkaya elektron sağlaması hem de ^{19}F izotopunun ^1H NMR’ da aktif olup spin-spin etkileşmesi oluşturması sonucu; *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.28 ppm’ de triplet olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar daha aşağı alanda 7.99 ppm’ de dubletin dubleti şeklinde rezonans olmaktadır.

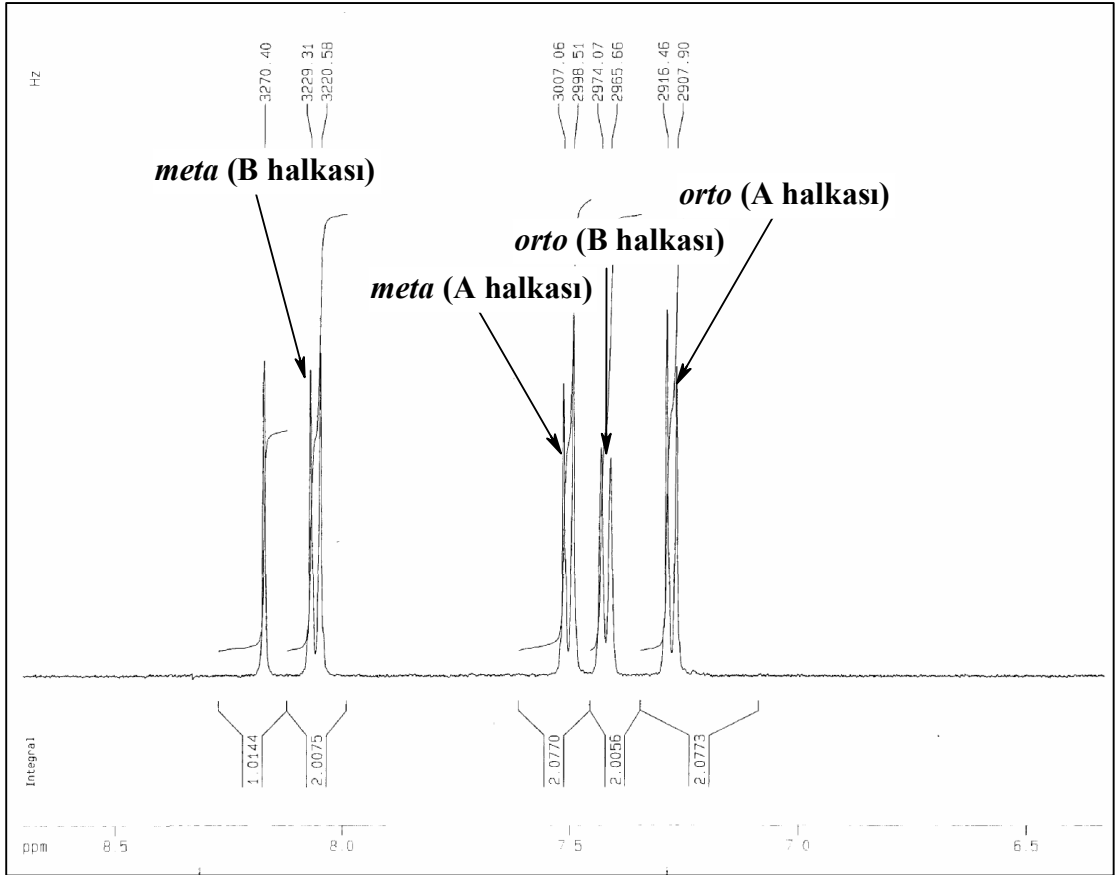


Şekil 61. Bileşik (2d)’ nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

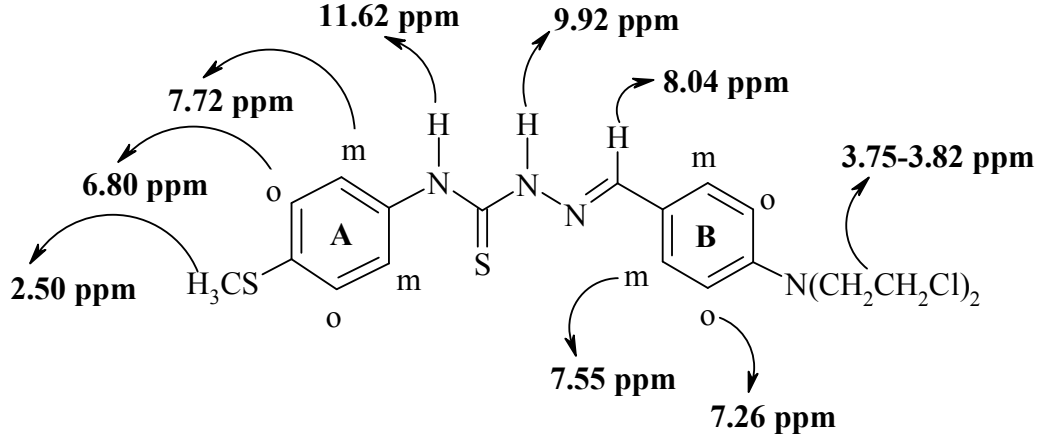


Şekil 62. Bileşik 2e molekülü

2e bileşiğinin B halkasına bağlı triflorometoksi (-OCF₃) grubunun mezomerik olarak halkayı elektron yönünden zenginleştirmesi sonucu *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.42 ppm' de dublet ($J=8.41$ Hz) olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar daha aşağı alanda 8.06 ppm' de yine dublet ($J=8.74$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

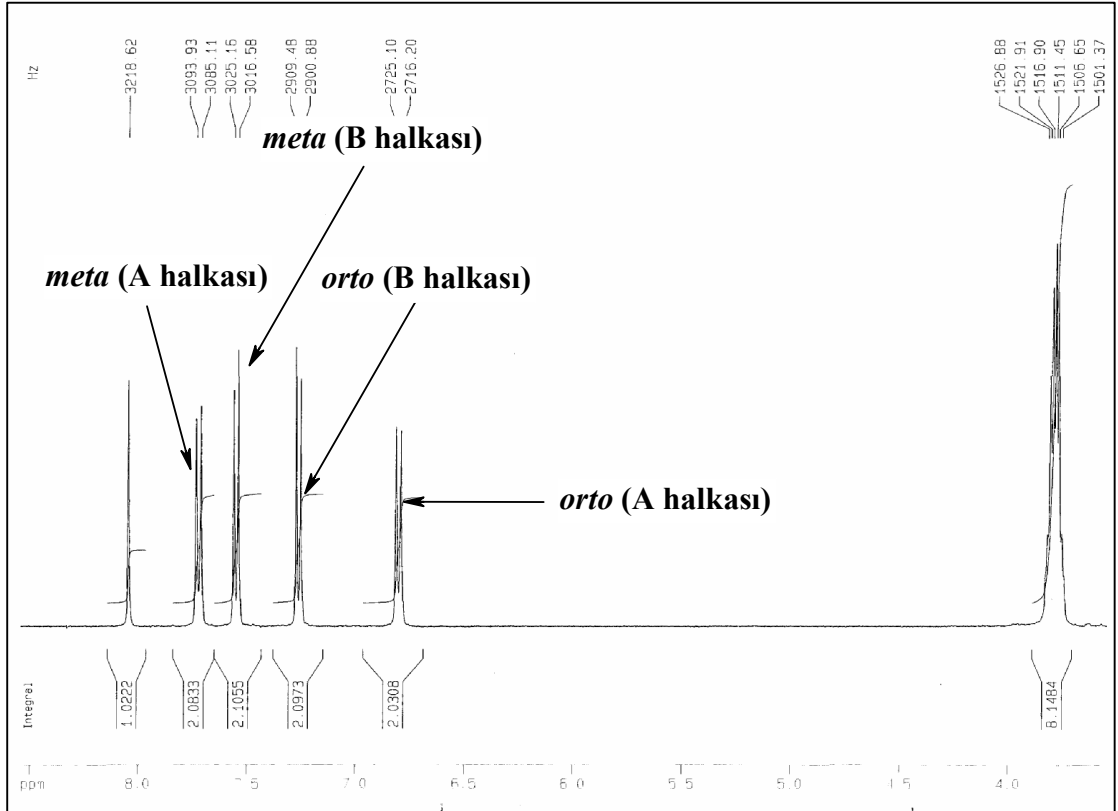


Şekil 63. Bileşik (2e)' nin Aromatik Bölge ¹H NMR Spektrumu

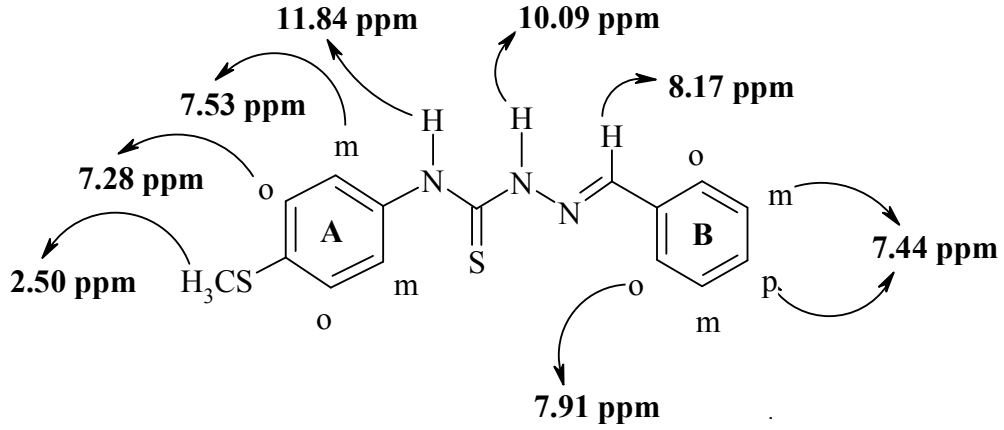


Şekil 64. Bileşik 2f molekülü

2f bileşiğinin B halkasına bağlı $-N(CH_2CH_2Cl)_2$ grubunun mezomerik etkiyle halkayı elektron bakımından zenginleştirmesi sonucu *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.26 ppm' de dublet ($J=8.60$ Hz) olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonuna bağlı protonlar daha aşağı alanda 7.55 ppm' de yine dublet ($J=8.58$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.

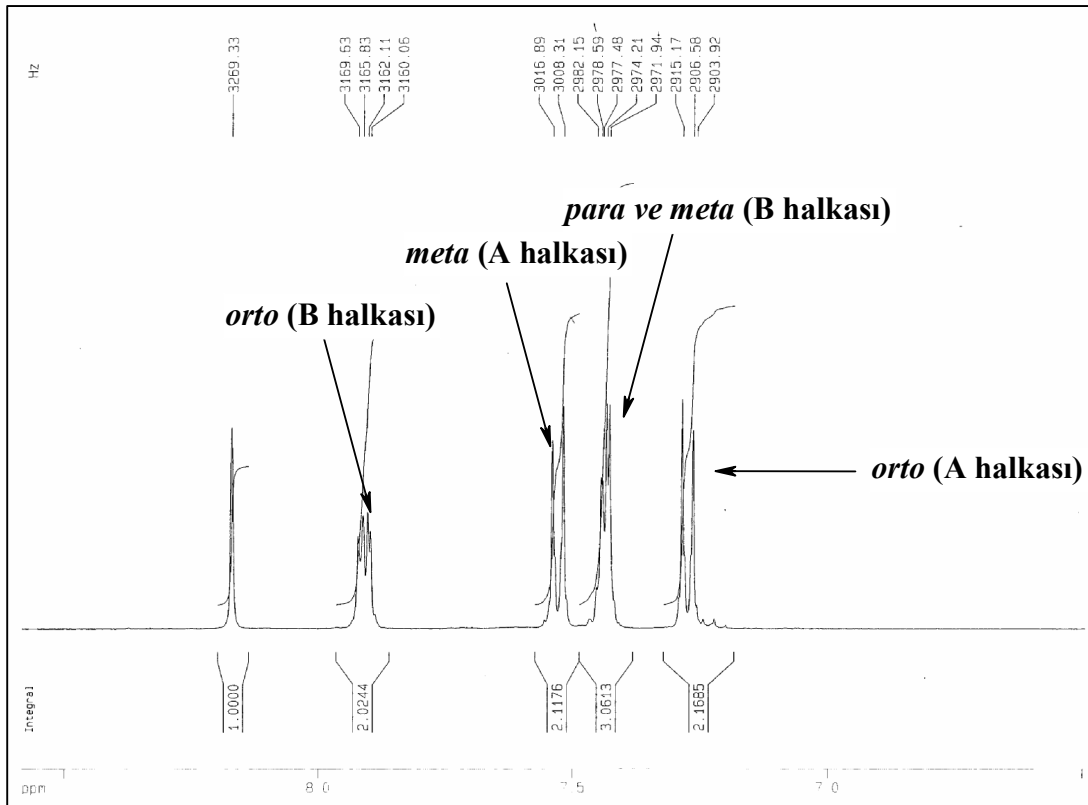


Şekil 65. Bileşik (2f)' nin Aromatik Bölge 1H NMR Spektrumu



Şekil 66. Bileşik 2g molekülü

2g bileşiminin monosüstitüe B halkasındaki *orto* protonları spin-spin etkileşmesi sonucu aşağı alanda 7.91 ppm’ de dubletin dubleti ($J_1=3.80$ Hz, $J_2=2.05$ Hz) olarak rezonans olurken, *meta* ve *para* konumlarındaki protonlar daha yukarı alanda 7.44 ppm’ de triplet ($J_1=3.27$ Hz, $J_2=2.27$ Hz) olarak rezonans olmaktadır.



Şekil 67. Bileşik (2g)’ nin Aromatik Bölge ^1H NMR Spektrumu

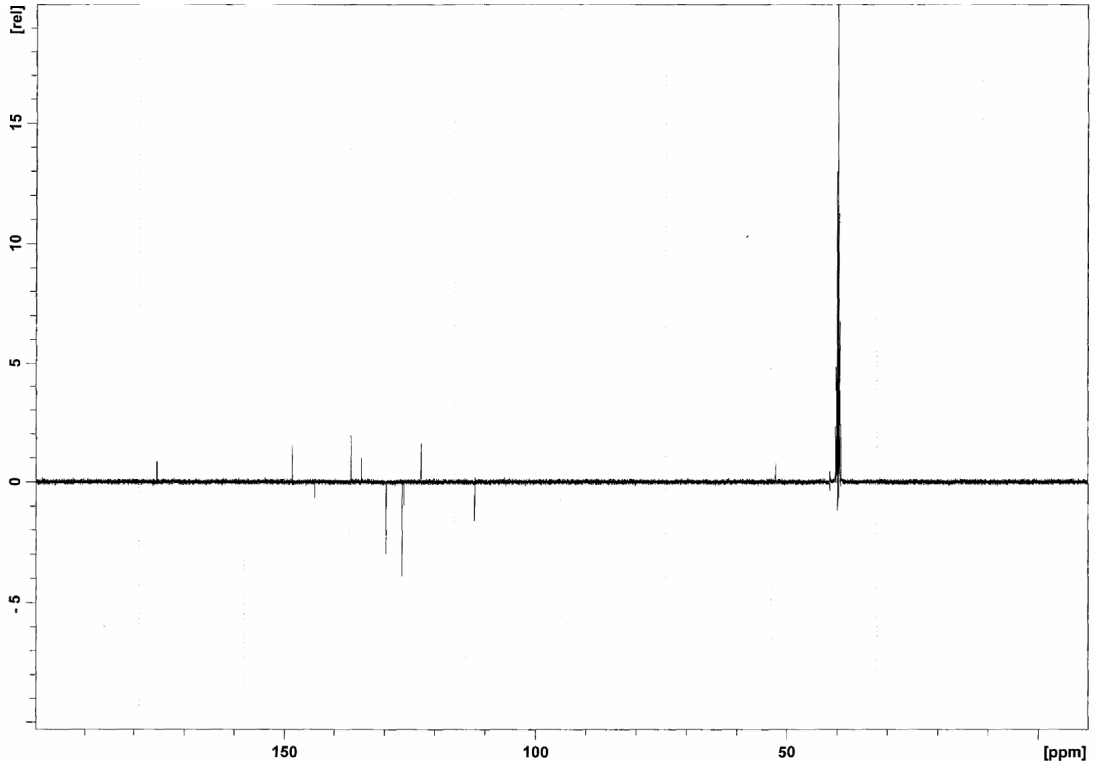
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin hepsi orijinal olup, imkanlar ölçüsünde üç tanesinin (**1b**, **2c**, **2f**) ¹³C NMR spektrumları 500 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak alınmış ve elde edilen sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir. Bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi ile ilgili literatürlerde verilen değerlerle uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir. Buna göre tiyosemikarbazon oluşumunu karakterize eden azometin (C=N) karbonunun rezonansı δ 143.36-143.88 ppm aralığında görülmüştür. Tiyokarboksamit karbonu (C=S) δ 175.36-176.39 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Aromatik karbonlara ait pikler ise sübstitüentlere bağlı olarak δ 112.04-161.25 ppm aralığında değişmektedir.

Tablo 10. Bazı Tiyosemikarbazonların ¹³C NMR Verileri

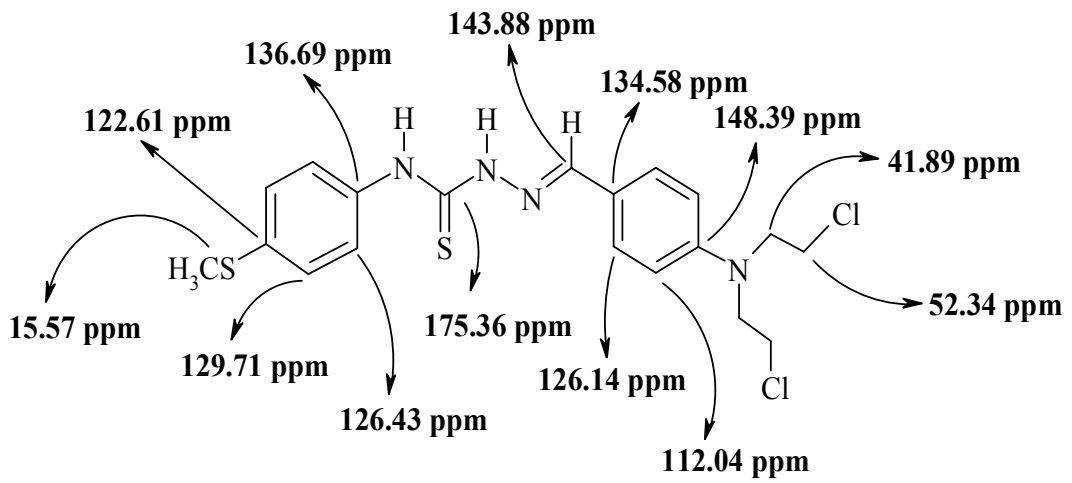
Bileşik	C=N	ArC	C=S
1b	143.64	119.27-148.23	176.39
2c	143.36	114.51-161.25	175.93
2f	143.88	112.04-148.39	175.93

Bu çalışmada elde edilen tiyosemikarbazonların yapısını tam olarak belirleyebilmek için **2f** bileşiğinin (2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benziliden}-*N*-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit) ¹³C NMR spektrumunun yanısıra çoklu puls deneylerinden APT spektrumu da alınarak primer, sekonder, tersiyer ve kuarterner C atomları tespit edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 68. Bileşik (2f)' nin APT Spektrumu

2f bileşiğinin APT spektrumu incelendiğinde 41.89, 52.34, 122.61, 134.58, 136.69, 148.39, 175.36 ppm' de sekonder ve kuarterner karbon atomlarından kaynaklanan pozitif pikler görülürken, 112.04, 126.14, 126.43, 129.71, 143.88 ppm' de tersiyer karbon atomlarından ileri gelen negatif pikler gözlenmiştir. SCH₃ grubuna ait 15.57 ppm' de görülen pik, çok küçük olduğundan APT spektrumunda tespit edilememiştir.



Şekil 69. Bileşik 2f molekülü

5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezi yapılan tiyosemikarbazon türevlerinden **1e**, **1f**, **2a**, **2d** bileşiklerinin LC-MS kullanılarak ESI (Elektronsprey iyonizasyonu) tekniğiyle alınan kütle spektrumları incelenmiş ve literatürlerde verilen (Husain vd., 2007) tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin karakteristik parçalanma yolları ile uyumlu olarak fragmanlarına ayrıldığı gözlenmiştir. Bu bileşiklerin kütle parçalanma yolları **Şema 3**, **Şema 4**, **Şema 5** ve **Şema 6** da gösterilmiştir.

1e, **1f** ve **2a** bileşiklerinin kütle spektrumları negatif iyon polarizasyonu ile alınmış olup, elde edilen m/z değerleri $[M-H]^-$ şeklinde verilmiştir. **2d** bileşiğinin kütle spektrumu ise pozitif iyon polarizasyonu ile alınmış olup m/z değerleri $[M]^+$ şeklinde verilmiştir.

1e bileşiğinin kütle spektrumuna bakıldığında (**Şekil 14**); **a**, **b**, **c**, **d** (**Şema 3**) şeklinde dört parçalanma yolunun olabileceği tahmin edilmektedir. **a** parçalanma yolunda, tiyosemikarbazitten gelen $-CN$ grubu ve kükürt atomunun sırasıyla atılmasıyla m/z 335.1 ve 301.1 parçaları oluşmakta ve buna müteakip proton ilavesi ve $Ph-N=CH$ grubunun ayrılmasıyla m/z 202.9 parçası elde edilmektedir. **b** parçalanma yolunda, ana yapı izotiyosiyanat kısmından ikiye ayrılarak m/z 117.0 parçası elde edilmektedir. **c** parçalanma yolunda, yapıya bağlanan aldehit ve azometin azotunun beraber ayrılmasıyla m/z 175.0 parçası elde edilmekte ve bunu takiben kükürt atomunun yapıdan ayrılmasıyla m/z 142.0 parçası elde edilmektedir. **d** parçalanma yolunda ise, *p*-siyanofenil izotiyosiyanat yapıdan ayrılarak m/z 202.9 parçası elde edilmektedir.

1f bileşiğinin kütle spektrumuna bakıldığında (**Şekil 17**); **a**, **b**, **c**, **d**, **e** (**Şema 4**) şeklinde beş parçalanma yolunun olabileceği tahmin edilmektedir. **a** parçalanma yolunda HCN parçasının yapıdan atılmasıyla m/z 390.1 parçası tespit edilmiştir. **b** parçalanma yolunda *p*-siyanofenil izotiyosiyanat kısmının atılmasıyla m/z 258.0 parçası elde edilmiş buna müteakip $-N(CH_2CH_2Cl)_2$ grubunun ayrılmasıyla m/z 116.8 parçasının elde edildiği gözlenmiştir. **c** parçalanma yolunda, $-CH_2CH_2Cl$ grubu ve kükürt atomunun sırasıyla atılmasıyla m/z 356.1 ve 323.0 fragmanları elde edilmiştir. m/z 323.0 olan parçada bu aşamadan sonra **c**₁ ve **c**₂ olmak üzere iki farklı

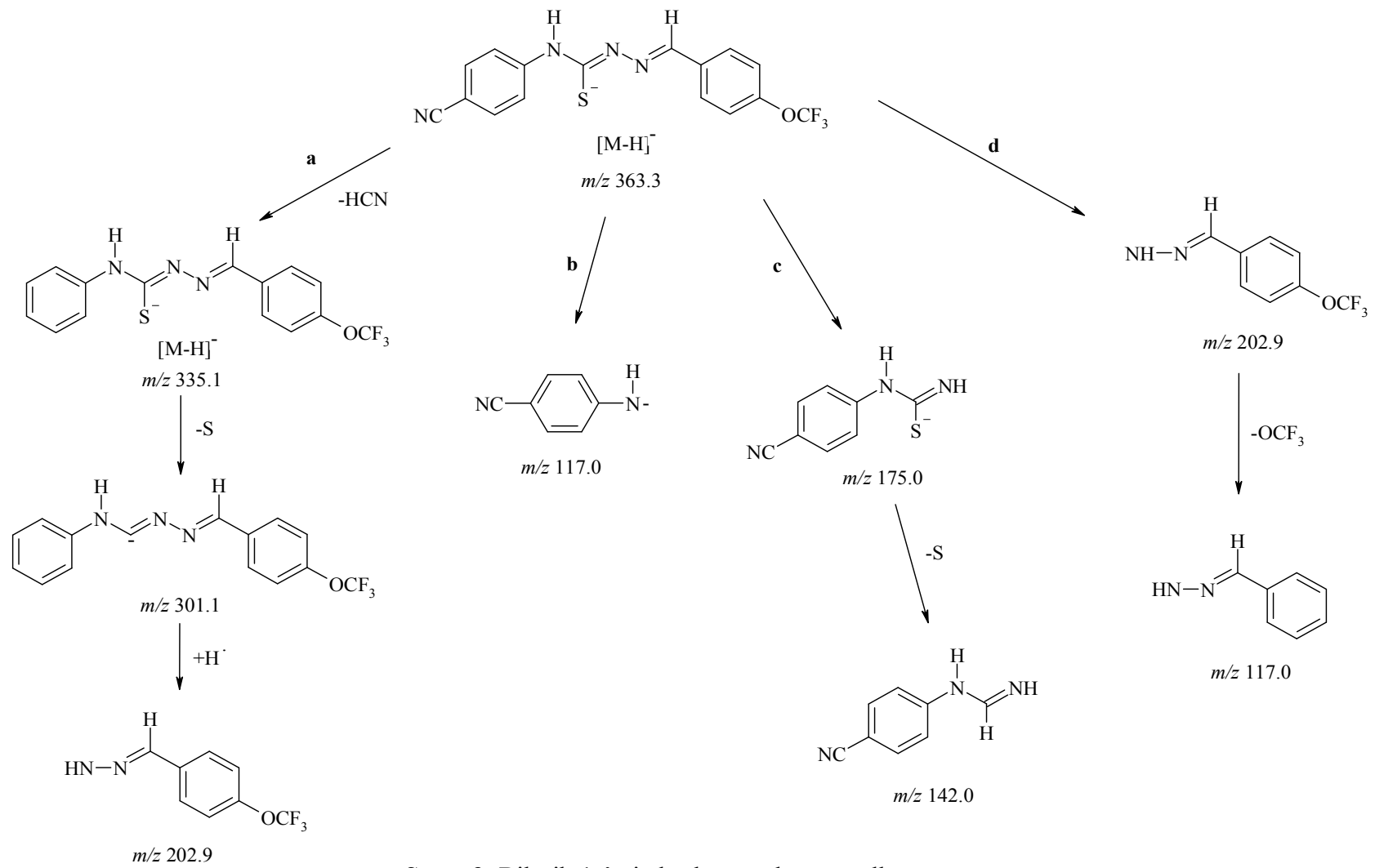
parçalanma yolu gözlenmiştir. **c**₁ parçalanma yolunda yapıdan HCN ve –NCH₂CH₂Cl grupları beraber ayrılarak *m/z* 218.8 parçası elde edilmiş, bu parçadan da fenil radikalinin atılmasıyla *m/z* 141.8 olan parça elde edilmiştir. **c**₂ parçalanma yolunda ise, Ph-NCH₂CH₂Cl grubu yapıdan ayrılarak *m/z* 168.8 parçası elde edilmiş, bu parçadan da HCN grubunun ayrılmasıyla *m/z* 141.8 olan fragman gözlemlenmiştir. **d** parçalanma yolunda, *m/z* 218.8 olan Ph-N(CH₂CH₂Cl)₂ grubu atılmıştır. **e** parçalanma yolunda ise, *m/z* 141.8 olan HN(CH₂CH₂Cl)₂ grubu atıldığı tespit edilmiştir.

2a bileşiğinin kütle spektrumu incelendiğinde (**Şekil 22**); **a** ve **b** (**Şema 5**) şeklinde iki ana parçalanma yolunun olduğu tahmin edilmektedir. **a** parçalanma yolunda, –SCH₃ ve –OH gruplarının beraber atılmasıyla *m/z* 253.9 parçası elde edilmektedir. Bu aşamadan sonra yapıda **a**₁ ve **a**₂ şeklinde iki farklı parçalanma yolu gözlenmiştir. **a**₁ parçalanma yolunda yapıdan sırasıyla fenil radikali ve izotiyosiyanat parçası atılarak *m/z* 253.9 ve 117.9 parçaları elde edilmiştir. **b** parçalanma yolunda ise, öncelikle kükürt atomunun atılmasıyla *m/z* 282.0 fragmanı elde edilmiş, daha sonra HO-Ph-CH=N-N- kısmı yapıdan atılarak *m/z* 148.0 parçası tespit edilmiştir.

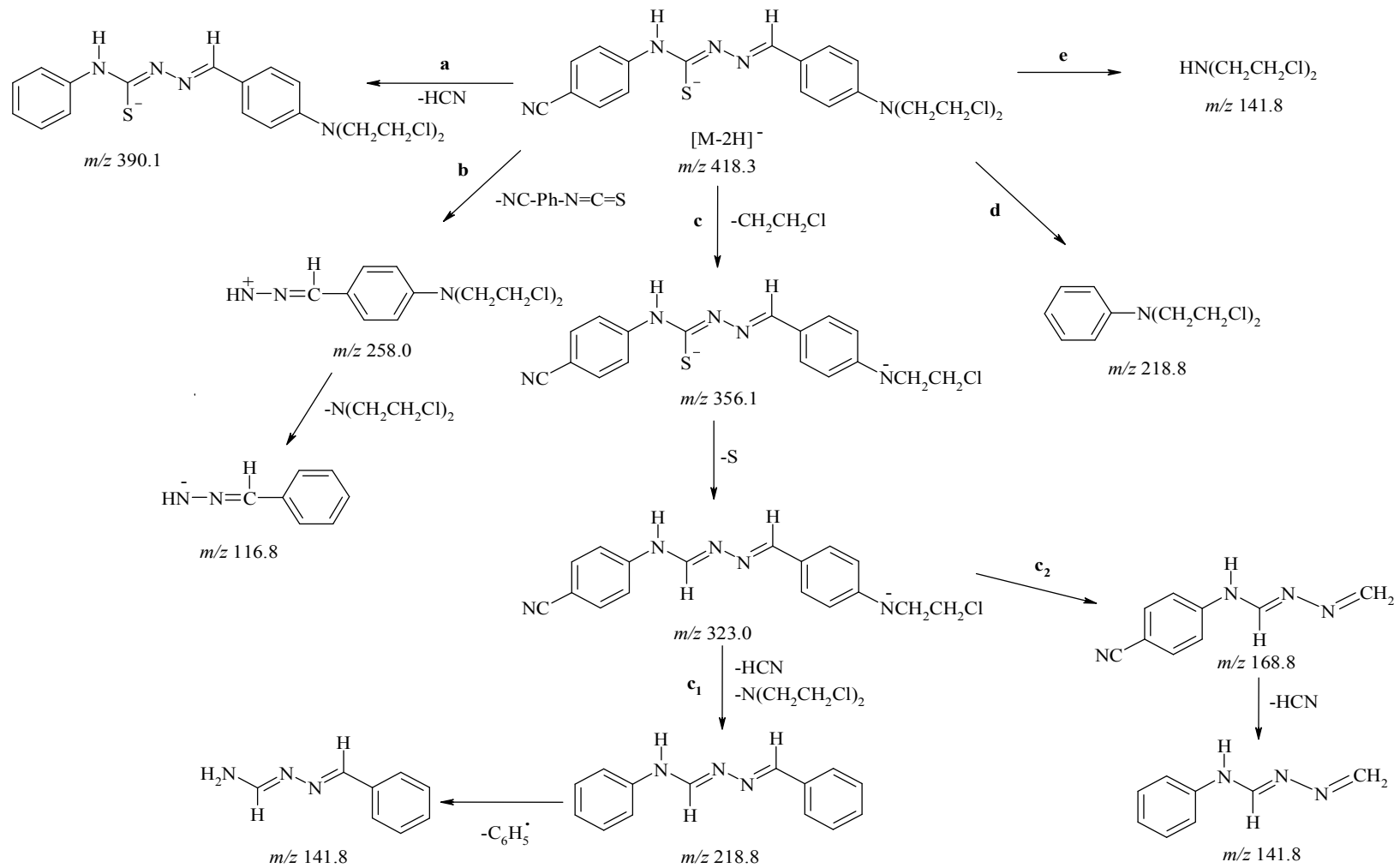
2d bileşiğinin kütle spektrumuna bakıldığında (**Şekil 30**); **a**, **b**, **c** (**Şema 6**) şeklinde üç ana parçalanmanın olduğu tahmin edilmektedir. **a** parçalanma yolunda, –SCH₃ süstitüentinin atılmasıyla *m/z* 273.0 olan fragman elde edilmektedir. Bu aşamadan sonra parçalanma yolu **a**₁ ve **a**₂ şeklinde ikiye ayrılmaktadır. **a**₁ parçalanma yolunda sırasıyla flor ve kükürt atomlarının atılmasıyla *m/z* 255.5 ve 219.3 fragmanları elde edilirken, **a**₂ parçalanma yolunda ise fenil radikalinin, kükürt ve flor atomunun sırasıyla atılmasıyla *m/z* 193.8, 162.9 ve 147.8 parçalarının olduğu gözlenmektedir. **b** parçalanma yolunda ise, ana yapıdan kükürt atomunun atılmasıyla **b**₁ ve **b**₂ şeklinde iki parçalanma yolu gözlenmiştir. **b**₁ parçalanma yolunda, –SCH₃ grubu ve flor atomu beraber atılarak *m/z* 219.3 fragmanı elde edilmiştir. **b**₂ parçalanma yolunda ise, yapıdan H₃CS-Ph-N=CH kısmı ayrılarak *m/z* 132.9 parçası elde edilmiştir. **c** parçalanma yolunda, flor atomu ve –SCH₃ grubu sırasıyla atılarak *m/z* 301.0 ve 255.5 fragmanları tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin pek çok biyolojik

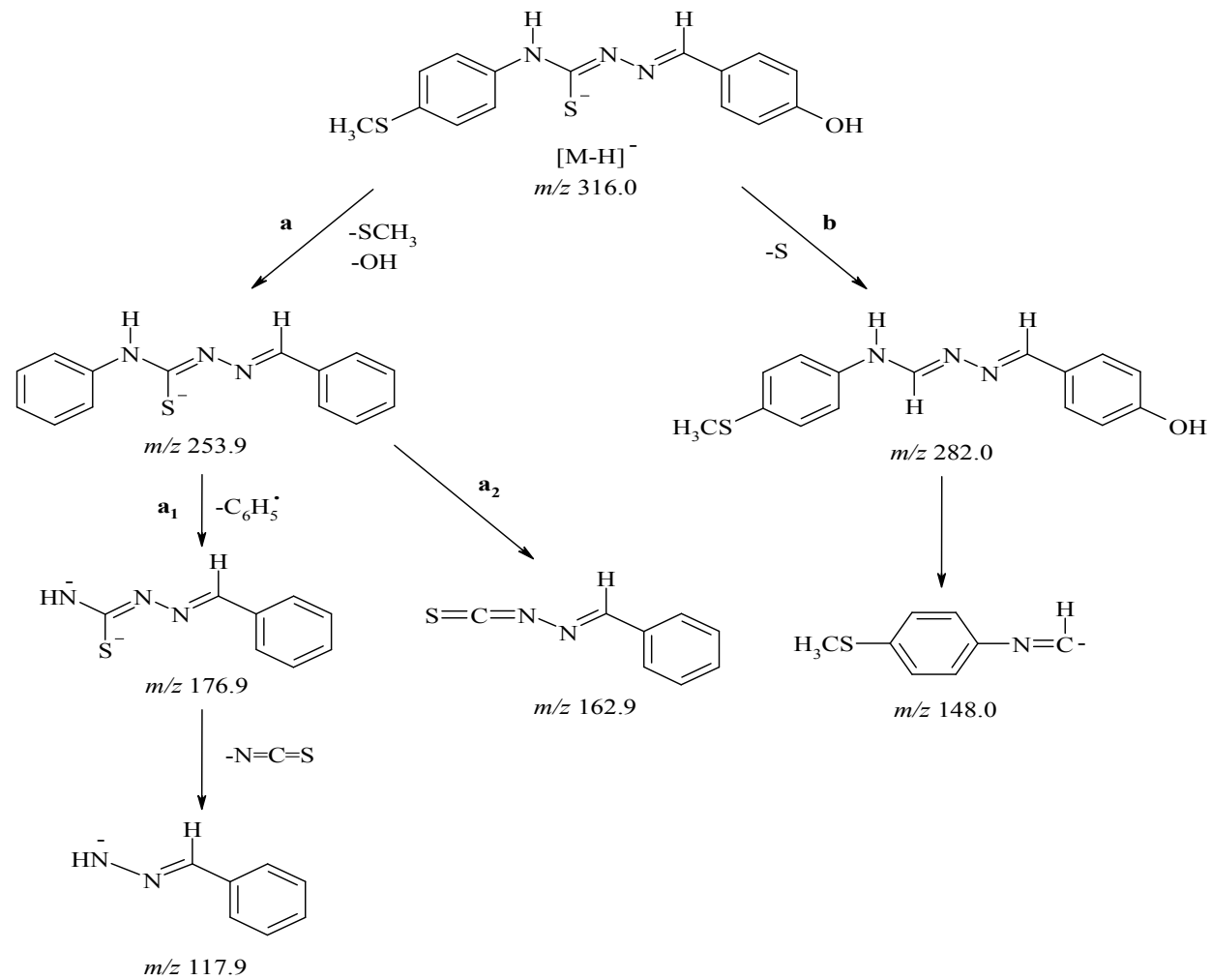
aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle ileriki çalışmalar, bu bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelerinin incelenmesi üzerine olacaktır.



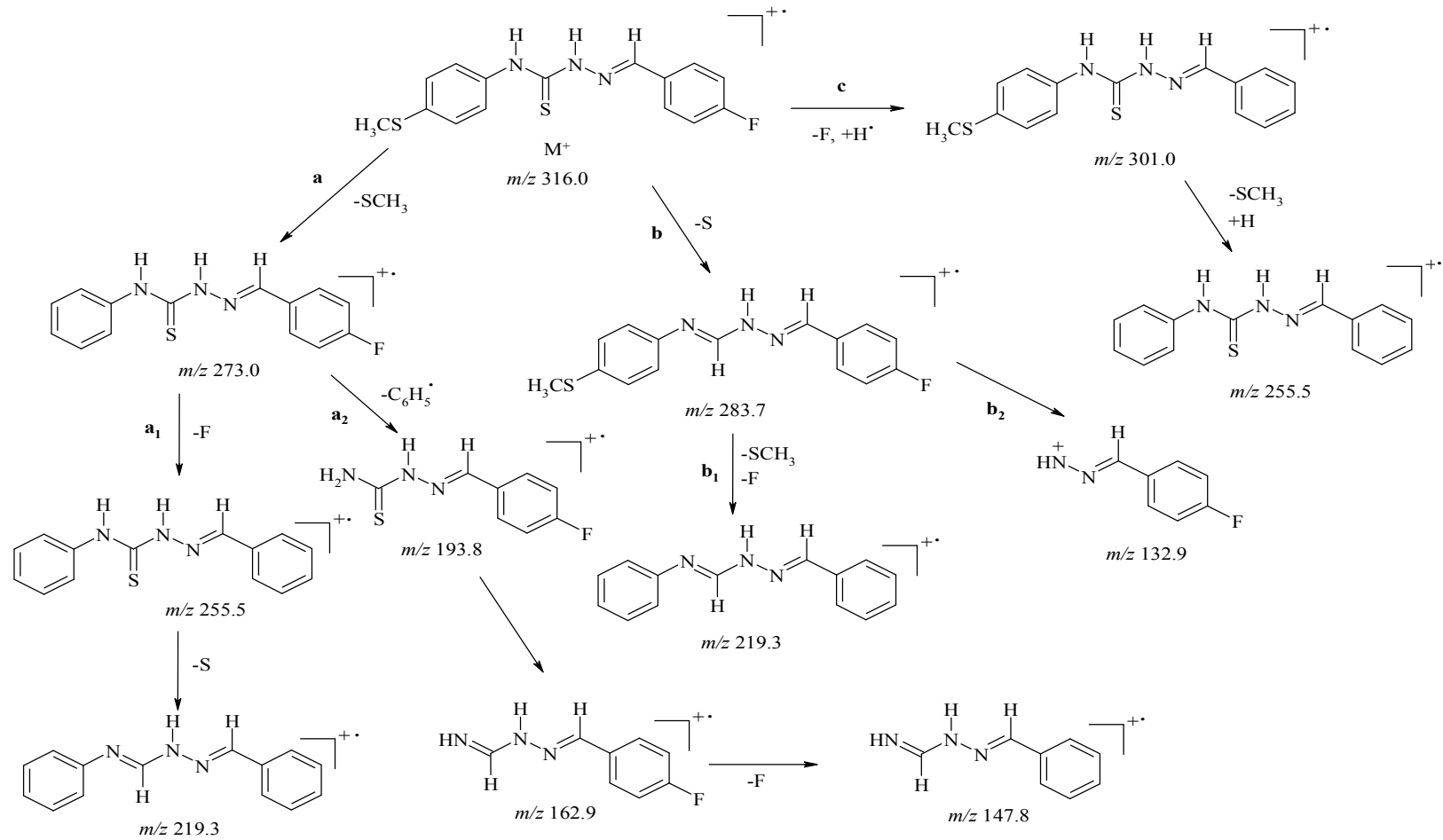
Şema 3. Bileşik 1e' nin kütle parçalanma yolları



Şema 4. Bileşik **1f'** nin kütle parçalanma yolları



Şema 5. Bileşik **2a**' nın kütle parçalanma yolları



Şema 6. Bileşik 2d' nin kütle parçalanma yolları

5. KAYNAKLAR

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

Abid, M., Azam, A., (2005). 1-*N*-Substituted Thiocarbamoyl-3-Phenyl-2-Pyrazolines: Synthesis and In Vitro Antiamoebic Activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 935-942.

Aguirre, M.C., Borrás, J., Castineiras, A., Monteagudo, J.M.G., Santos, I.G., Niclos, J., West, D.X., (2006). Synthesis, Characterization and Properties of Some Copper(II) Complexes of 2-Pyridineformamide Thiosemicarbazone (Ham4DH). *Eur. J. Inorg. Chem.*, **6**, 1231-1244.

Aquino, T.M., Liesen, A., Silva, R.E.A., Lima, V.T., Carvalho, C.S., Faria, A.R., Araujo, J.M., Lima, J.G., Alves, A., Melo, E., Goes, A., (2008). Synthesis, anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-[(phenylmethylene)hydrazono]-4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 446-456.

Arendse, M.J., Green, I.R., Koch, K.R., (1997). Synthesis and spectral studies of platinum complexes of para-substituted 4-phenylthiosemicarbazides. *Spectrochimica Acta Part A*, **53**, 1537-1545.

Bal, T., Ülküseven, B., (2004). Hydroxy and methoxy substituted N¹,N⁴-diarylidene-S-methylthiosemicarbazone iron(III) and nickel(II) complexes. *Transition Metal Chemistry*, **29**, 880-884.

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

Banday, M.R., Rauf, A., (2008). Synthesis and evaluation of *in vitro* antibacterial activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles from fatty acids. *Chinese Chemical Letters*, **19**, 1427-1430.

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

Bharti, N., Husain, K., Garza, M.T.G., Cruz-Vega, D.E., Castro-Garza, J., Mata-Cardenas, B.D., Naqvi, F., Azam, A., (2002). Synthesis and In Vitro Antiprotozoal Activity of 5-Nitrothiophene-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **12**, 3475-3478.

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

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

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

Domagk, G., Behnisch, R., Mietzch, F., Schmidt, H., (1946). On a new class of compounds effective in vitro against tubercule bacilli. *Naturwissenschaften*, **10**, 315.

El-Asmy, A.A., Al-Gammal, O.A., Saad, D.A., Ghazy, S.E., (2009). Synthesis, Characterization, Molecular modeling and eukaryotic DNA degradation of 1-(3,4-dihydroxybenzylidene)thiosemicarbazide complexes. *Journal of Molecular Structure*, **934**, 9-22.

Finch, R.A., Liu M.C., Cory, A.H., Cory, J.G., Sartorelli, A.C., (1999). Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehydethiosemicarbazone; 3-AP): An Inhibitor of Ribonucleotide Reductase with Antineoplastic Activity. *Advan. Enzyme Regul.*, **39**, 3-12.

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

Frederic, A., French and Erwin J.B., 1966. The Carcinostatic Activity of α -(N)-Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones. *Cancer Research*, **26**(1), 1638-1640.

Genel, A.Y., 1999. Bazı S-Alkil ve S-Aril İzotiyosemikarbazonların d^{5-10} Metal İyonları ile Verdiği Komplekslerin Spektroskopik Yöntemle İncelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Ghosh, S., Misra, A.K., Bhatia, G., Khan, M.M., Khanna, A.K., (2009). Synthesis and evaluation of glucosyl aryl thiosemicarbazide and glucosyl thiosemicarbazone derivatives as antioxidant and anti-dyslipidemic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 386-389.

Gülerman, N.N., Doğan, H.N., Rollas, S., Johansson, C., Çelik, C., (2001). Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *II Farmaco*, **56**, 953-958.

Güney, A., (2008). (1-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethanonetiyosemikarbazon) Ligantının ve Co, Zn Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu ve

Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon.

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

Güzel, Ö., Karalı, N., Salman, A., (2008). Synthesis and antituberculosis activity of 5-methyl/trifluoromethoxy-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 8976-8987.

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, W., Zhou, W., Xia, C., Wen, X., (2006). Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 2213-2218.

Husain, K., Abid, M., Azam, A., (2007). Synthesis, characterization and antiamoebic activity of new indole-3-carboxaldehyde thiosemicarbazones and their Pd(II) complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 1300-1308.

Iqbal, P.F., Bhat, A.R., Azam, A., (2009). Antiamoebic coumarins from the root bark of *Adina cordifolia* and their new thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 2252-2259.

Karalı, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F.B., Özbey, S., Kovalishyn, V., Dimoglo, A., (2007). Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 5888-5904.

Kızılcıklı, İ., Kurt, Y.D., Akkurt, B., Genel, A.Y., Birteksöz, S., Ülküseven, B., (2007). Antimicrobial Activity of a Series of Thiosemicarbazones and Their Zn(II) and Pd(II) Complexes. *Folia Microbial*, **52**, 15-25.

Krishnan, K., Prathiba, K., Jayaprakash, V., Basu, A., Mishra, N., Zhou, B., Hu, S., Yen, Y., (2008). Synthesis and Ribonucleotide reductase inhibitory activity of thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18**, 6248-6250.

Küçükgül, Ş.G., Oruç, E.E., Rollas, S., Şahin, F., Özbek, A., (2002). Synthesis, Characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones-1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 197-206.

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

Leite, A.C.L., Lima, R.S., Moreira, D.R., Cardoso, M.V., Brito, A.C.G., Santos, L.M.F., Hernandez, M.Z., Kiperstok, A.C., Lima, R.S., Soares, M.B.P., (2006). Synthesis, docking, and in vitro activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemicarbazides and acyl-thiazolidones against *Trypanosoma cruzi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 3749-3757.

Li, Q.H., Zhao, Z.G., (2008). Microwave-assisted synthesis of new N^4 -[bi-(4-fluorophenyl)-methyl]-piperazine thiosemicarbazones under solvent-free conditions. *Chinese Chemical Letters*, **19**, 1035-1038.

Li, Y.X., Wang, S.H., Li, Z.M., Su, N., Zhao, W.G., (2006). Synthesis of novel 2-phenylsulfonylhydrazono-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiazolidine-4-ones from thiosemicarbazide precursors. *Carbohydrate Research*, **341**, 2867-2870.

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

Ota, A., Temperinic, M.L.A., Areas, E.P.G., Loosa, M., (1998). Modeling of the interconversion between *Z* and *E* isomeric forms of pyridine-2-formyl thiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, **451**, 269-275.

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

Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T., Altinok, G., (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *II Farmaco*, **57**, 101-107.

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

Peterson, J.C., Westfield, N.J., (1953). Preparation of Thiosemicarbazide, United States Patent Office, 2646447.

Plumitallo, A., Cardia, M.C., Distinto, S., DeLogu, A., 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.

Salgın-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Göktaş, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş., Aktay, G., Özalp, M., (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 5738-5751.

Silva, M.J., Alves, A.J., Nascimento, S.C.D., (1998). Synthesis and cytotoxic activity of *N*-substituted thiosemicarbazones of 3-(3,4-methylenedioxy)phenylpropanal. *IL Farmaco*, **53**, 241-243.

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

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

Sriram, D., Yogeeswari, P., Dhakla, P., Senthilkumar, P., Banerjee, D., Manjashetty, T.H., (2009). 5-Nitrofuranyl derivatives: Synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 1152-1154.

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

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

Yamazaki, C., (1974). The Structure of Isothiosemicarbazones, *Can. J. Chem.*, **53**, 610.

Yogeeswari, P., Sriram, D., Saraswat, V., Ragavendran, J.V., Kumar, M.M., Murugesan, S., Thirumurugan, R., Stables, J.P., (2003). Synthesis and anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of *N*⁴-phthalimido phenyl (thio) semicarbazides. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **20**, 341-346.

Yogeeswari, P., Sriram, D., Mehta, S., Nigam, D., Kumar, M.M., Murugesan, S., Stables, J.P., (2005). Anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of some 6-substituted benzothiazolyl-2-thiosemicarbazones. *IL Farmaco*, **60**, 1-5.

Zitouni, G.T., Özdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Benkli, K., Chevallet, P., Akalin, G., (2007). Synthesis and antituberculosis activity of new thiazolylhydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**, 981-985.