

**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, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C 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 biologically 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, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR (APT), elemental analysis (C,H,N,S), and mass spectroscopy.

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

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım 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 teşekkürlerimi sunarım.

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

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

Laboratuar çalışmalarım süresince yardımlarını gördüğüm arkadaşlarım, Demet TAŞDEMİR, Yusuf SİCAK 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 yetiştiren 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. <sup>1</sup> H NMR Spektrumları.....                                                                         | 52 |
| 3.1.5.4. <sup>13</sup> 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 |
| <b>BÖLÜM 4: BULGULAR</b>                                                                                              |    |
| 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<br>Tiyosemikarbazonlar .....               | 62 |
| 4.1.3.1. <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-hidroksibenziliden)hidrazin<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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        |
| <b>BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>                                                  | <b>121</b> |
| 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 <sup>1</sup> H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....  | 133        |
| 5.5. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>13</sup> C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi..... | 150        |
| 5.6. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....               | 152        |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                                                                    | <b>158</b> |

## TABLÖLAR LİSTESİ

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

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 1. Bileşik (1)' in FTIR Spektrumu.....                                   | 56  |
| Şekil 2. Bileşik (1)' in $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                      | 57  |
| Şekil 3. Bileşik (2)' nin FTIR Spektrumu.....                                  | 60  |
| Şekil 4. Bileşik (2)'nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                      | 61  |
| Şekil 5. Bileşik (1a)' nın FTIR Spektrumu.....                                 | 64  |
| Şekil 6. Bileşik (1a)' nın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                    | 65  |
| Şekil 7. Bileşik (1b)' nin FTIR Spektrumu.....                                 | 68  |
| Şekil 8. Bileşik (1b)' nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                    | 69  |
| Şekil 9. Bileşik (1b)' nin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....                 | 70  |
| Şekil 10. Bileşik (1c)' nin FTIR Spektrumu .....                               | 73  |
| Şekil 11. Bileşik (1c)' nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....                    | 74  |
| Şekil 12. Bileşik (1d)' nin FTIR Spektrumu.....                                | 77  |
| Şekil 13. Bileşik (1d)' nin $^1\text{H}$ 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 $^1\text{H}$ 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 $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                   | 86  |
| Şekil 20. Bileşik (1g)' nin FTIR Spektrumu.....                                | 89  |
| Şekil 21. Bileşik (1g)' nin $^1\text{H}$ 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 $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                   | 94  |
| Şekil 25. Bileşik (2b)' nin FTIR Spektrumu .....                               | 97  |
| Şekil 26. Bileşik (2b)' nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                   | 98  |
| Şekil 27. Bileşik (2c)' nin FTIR Spektrumu .....                               | 101 |
| Şekil 28. Bileşik (2c)' nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....                    | 102 |

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

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 63.</b> Bileşik (2e)' nin Aromatik Bölge $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ..... | 147 |
| <b>Şekil 64.</b> Bileşik 2f molekülü .....                                         | 148 |
| <b>Şekil 65.</b> Bileşik (2f)' nin Aromatik Bölge $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ..... | 148 |
| <b>Şekil 66.</b> Bileşik 2g molekülü .....                                         | 149 |
| <b>Şekil 67.</b> Bileşik (2g)' nin Aromatik Bölge $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....  | 149 |
| <b>Şekil 68.</b> Bileşik (2f)' nin APT Spektrumu.....                              | 151 |
| <b>Şekil 69.</b> 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      |
| $\delta$         | Kimyasal kayma        |
| $\sigma$         | Elektronik geçiş türü |
| $\pi$            | Elektronik geçiş türü |
| $\lambda_{\max}$ | Dalga boyu            |

### 2.Kısaltmalar

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

|                    |                                                |
|--------------------|------------------------------------------------|
| e.b.               | Eğilme bandı                                   |
| EtOAc              | Etilasetat                                     |
| ES-MS              | Elektron sprey-Kütle spektrometresi            |
| FTIR               | Fourier transform infrared                     |
| g.b.               | Gerilme bandı                                  |
| Hz                 | Hertz                                          |
| <sup>1</sup> H NMR | Proton nükleer manyetik rezonans               |
| IUPAC              | International Union Pure and Applied Chemistry |
| <i>În vivo</i>     | Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda         |
| <i>În vitro</i>    | Laboratuvar ortamında, yapay koşul             |
| İTK                | İnce tabaka kromatografisi                     |
| m                  | Multiplet                                      |
| M <sup>+</sup>     | 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                | Tetrahidrofuran                                |
| 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 tasarımıındaki 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*-sübstitüefenil izotiyosiyanatlardan yola çıkılarak tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazit türevleri, *p*-sübstitüebenzaldehitlerle reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevleri

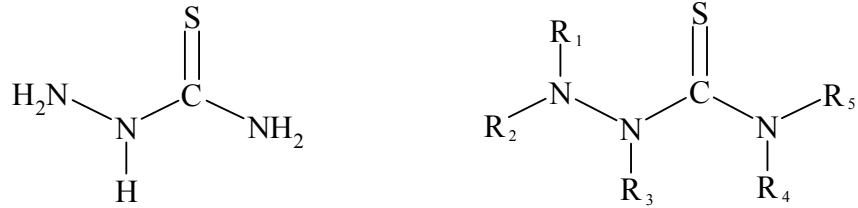
sentezlenmiştir. Sentezlenen tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevlerinin tamamı orijinal olup, her bileşiğin karakterizasyonu UV, FTIR,  $^1\text{H}$  NMR, elementel analiz gibi spektroskopik yöntemlerle yapılmıştır. Ayrıca sentezlenen bazı bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR ve kütle spektrumları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

## 2. GENEL BİLGİLER

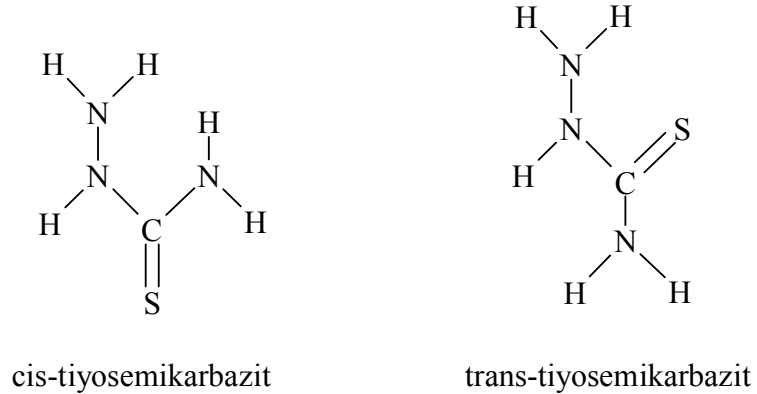
### 2.1. Tiyosemikarbazitler Hakkında Genel Bilgiler

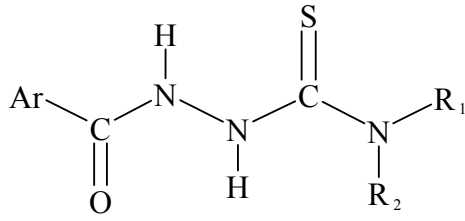
#### 2.1.1. Genel Yapı

Tiyosemikarbazit, karbon, azot, kükürt ve hidrojen içeren, kapalı formülü  $\text{H}_2\text{NNHC}(=\text{S})\text{NH}_2$  olan, tiyoüre sınıfı organik bir bileşiktir. Semikarbazitten farkı, karbon atomuna oksijen atomu yerine kükürt atomunun bağlı olmasıdır. Tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin süstitüe yapıları  $(\text{R}_1\text{R}_2)\text{NN}(\text{R}_3)\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_4\text{R}_5)$  şeklinde gösterilebilmektedir.

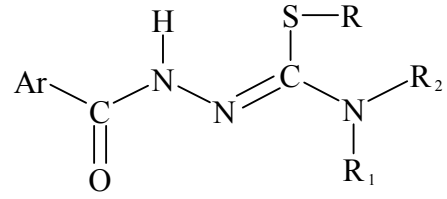


Tiyosemikarbazitler, cis ve trans izomer formlarına sahiptirler (Güney 2008). Ayrıca Plumitallo vd. (2004), aroiltiyosemikarbazitin, aroilizotiyosemikarbazit formunu rapor etmişlerdir.



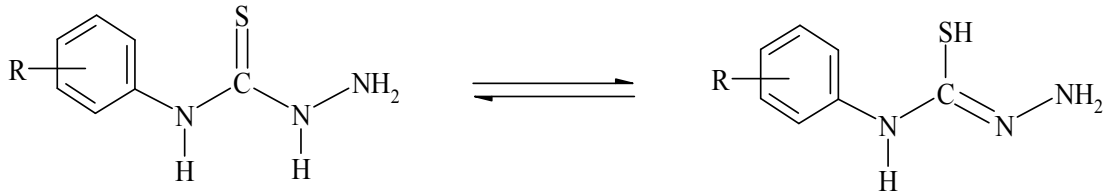


aroiltiyosemikarbazit



aroilizotiyosemikarbazit

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

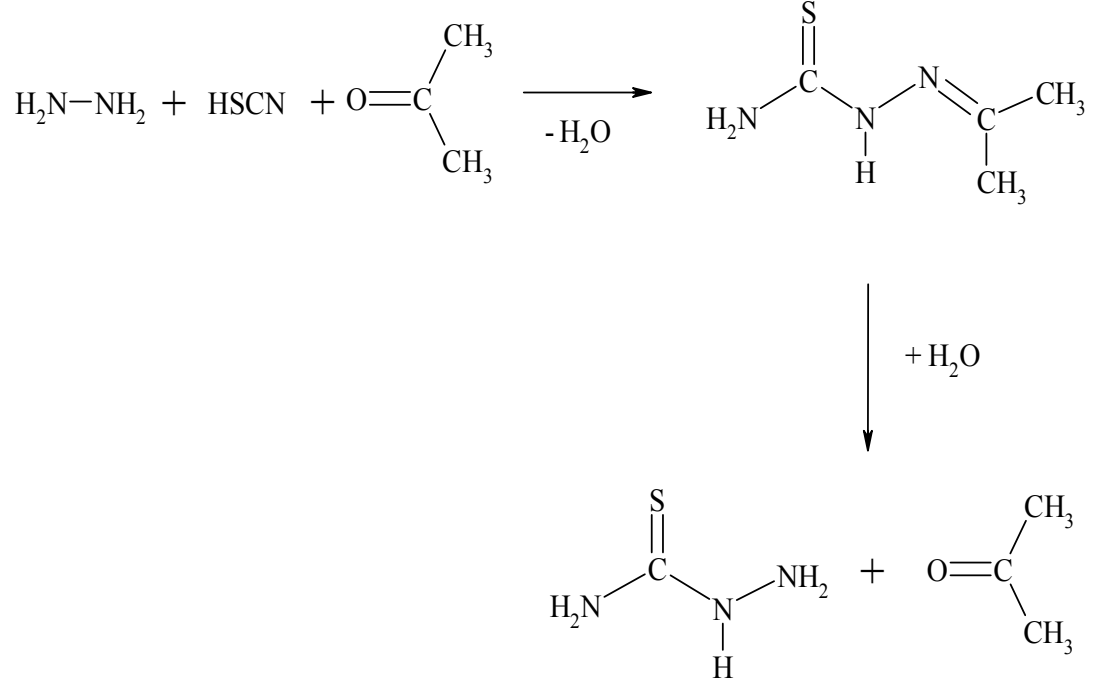


R; *p*-H, *p*-Me, *p*-Br, *p*-F, *p*-NO<sub>2</sub>, *m*-NO<sub>2</sub>

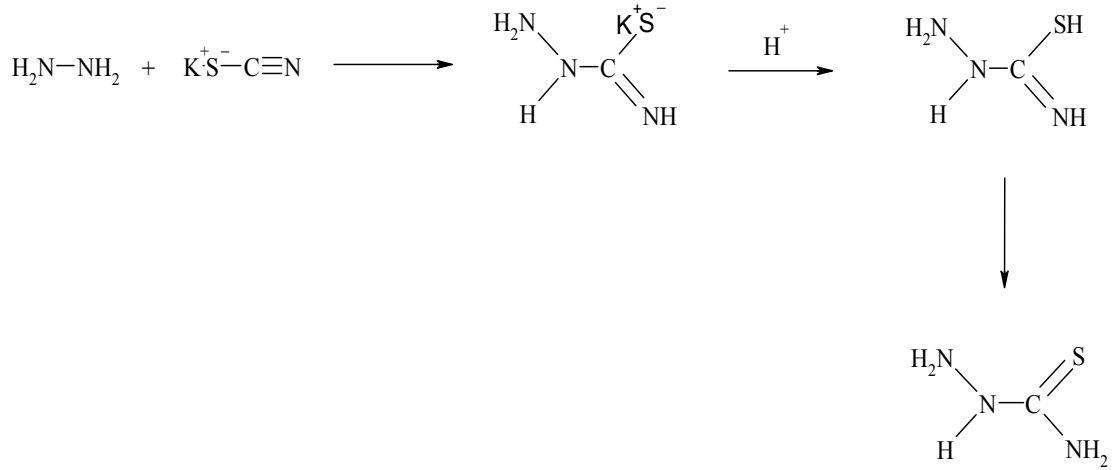
### 2.1.2. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemleri

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

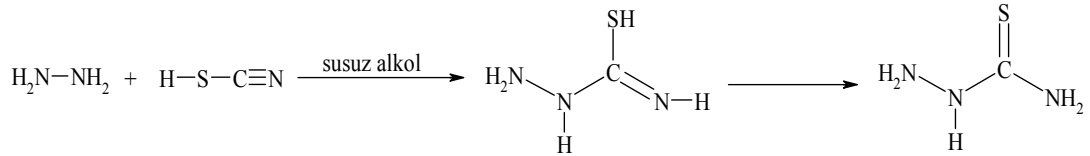
verimle tiyosemikarbazit elde edildiği bildirilmektedir. Aseton ve diğer ketonların da katalizör etkisinden faydalanılarak önce aseton tiyosemikarbazonun olduğu daha sonra da bu bileşiğin sulu ortamda hidrolizi ile tiyosemikarbazit elde edildiği rapor edilmiştir (Ülküseven 1986, Çobanoğlu 2005).



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.

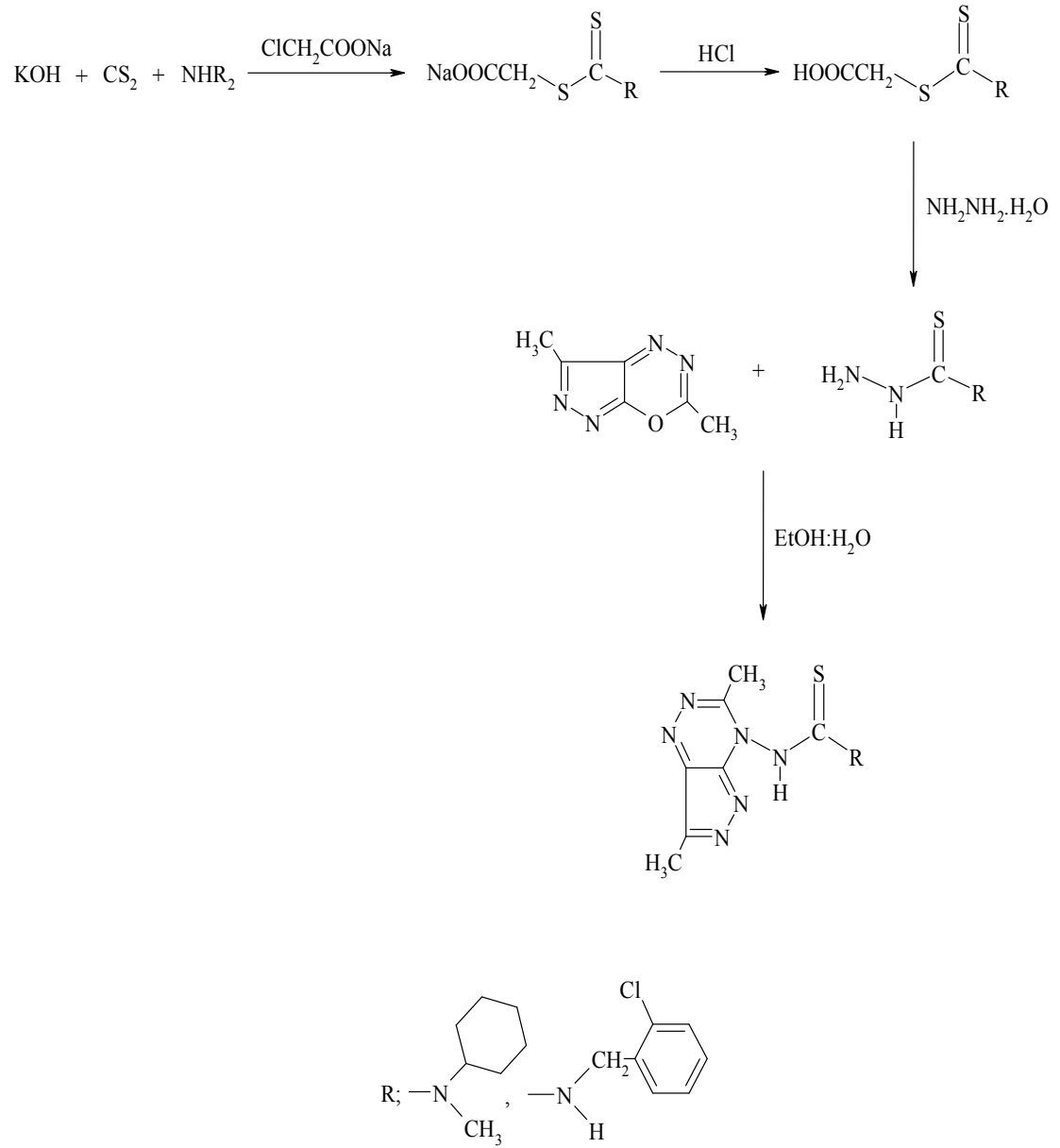


Peterson ve Westfield (1953)' in, hidrazinle potasyum tiyosiyanatı susuz alkolde muamele ederek tiyosemikarbazit sentezledikleri bildirilmiştir.

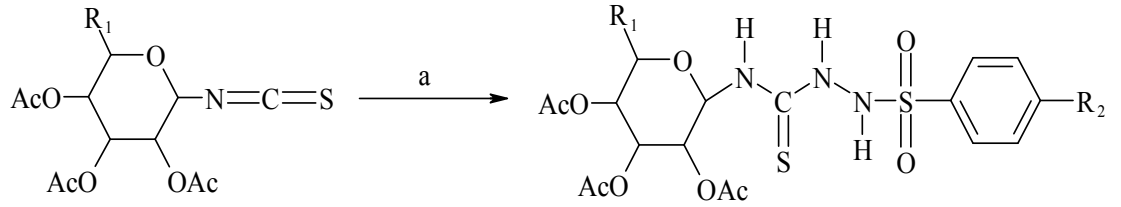


Süstitüe tiyosemikarbazitlerin sentezi ile ilgili çalışmalara bakıldığında Singh vd. (2005), süstitüe tiyosemikarbazitleri iki basamaklı bir yöntem kullanarak sentezlemişlerdir. Potasyum hidroksit içeren su-etanol (1:3) çözücü ortamında primer ya da sekonder 20 farklı amin türeviyle karbondisülfür 10°C' 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, süstitüe 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.

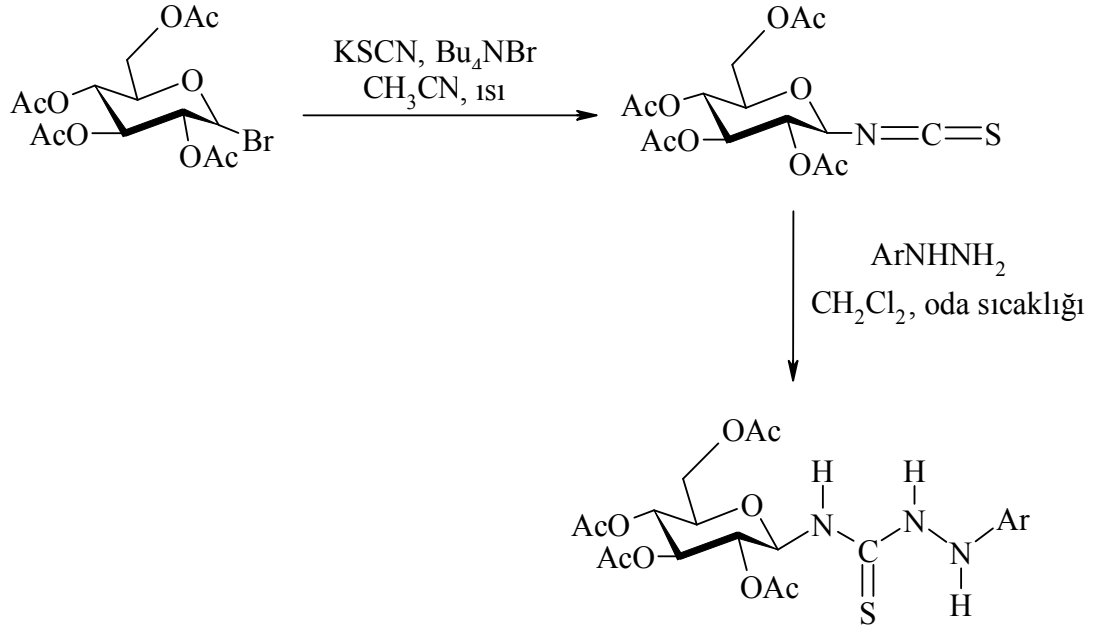


a; p-R<sub>2</sub>-Ph-SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>

R<sub>2</sub>; -H, -CH<sub>3</sub>, -Cl, -F, Br

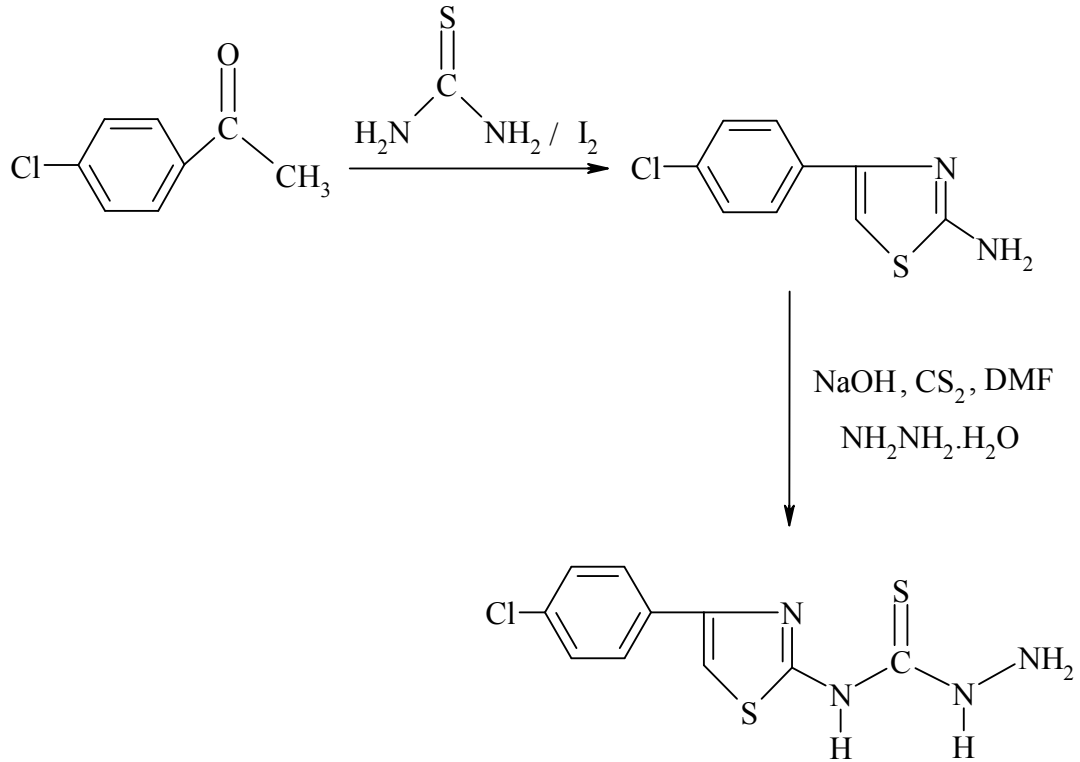
R<sub>1</sub>; -CH<sub>2</sub>OAc, -H

Ghosh vd. (2008), *N*-per-*O*-asetil-glukozil ariltiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişlerdir. Öncelikle yaygın ticari adı asetobromo-D-glukoz olan başlangıç maddesinin, KSCN ve Bu<sub>4</sub>NBr 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.

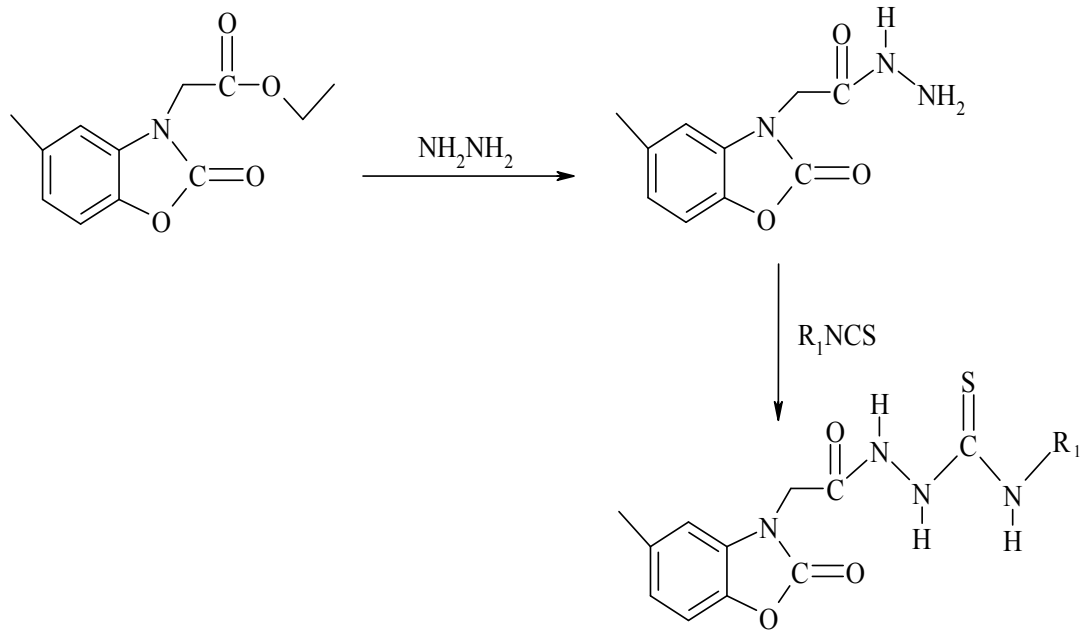


R; 2,4-diflorofenil, 4-florofenil, 4-metoksifenil, fenil,  
2,4-dinitrofenil

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  $15-20^\circ\text{C}$ ' de 1 saat karıştırıldığı ve son olarak da hidrazin hidrat ekleyerek  $60^\circ\text{C}$ ' de 1 saat karıştırılarak *N*-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyosemikarbazitin sentezlendiği rapor edilmiştir.

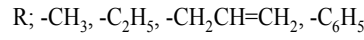
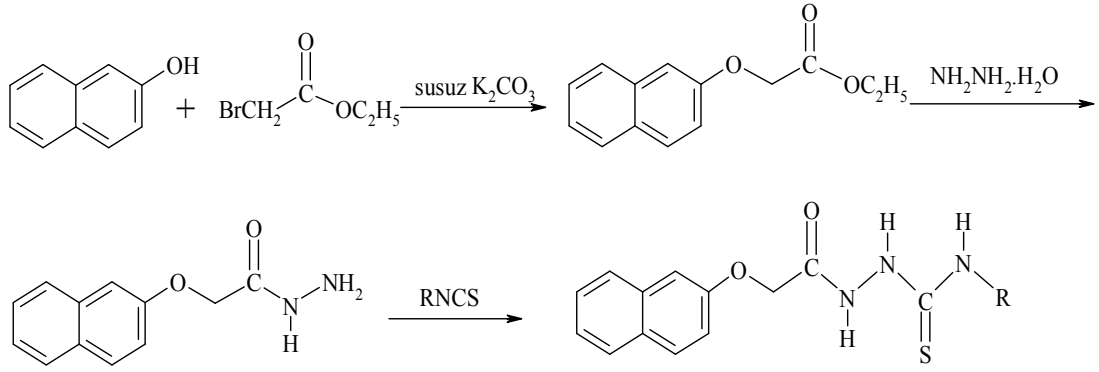


Salgın-Gökşen vd. (2007), 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetatın hidrazin hidratla etanol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonu sonucu 5-metil-2-benzoksazolinon asetik asit hidraziti % 89 verimle elde ettiklerini, 5-metil-2-benzoksazolinon asetik asit hidrazitinin de süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonu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

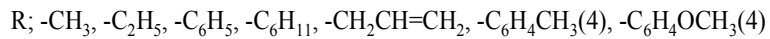
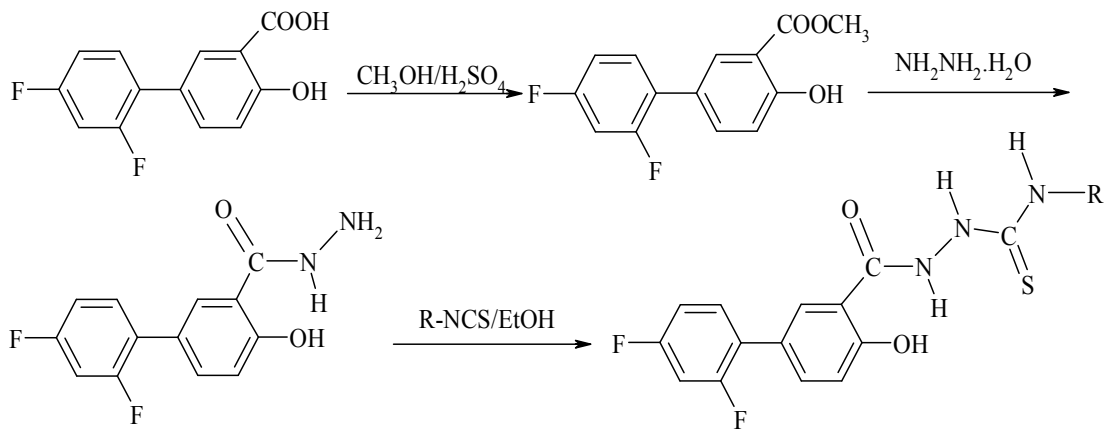


R;  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$

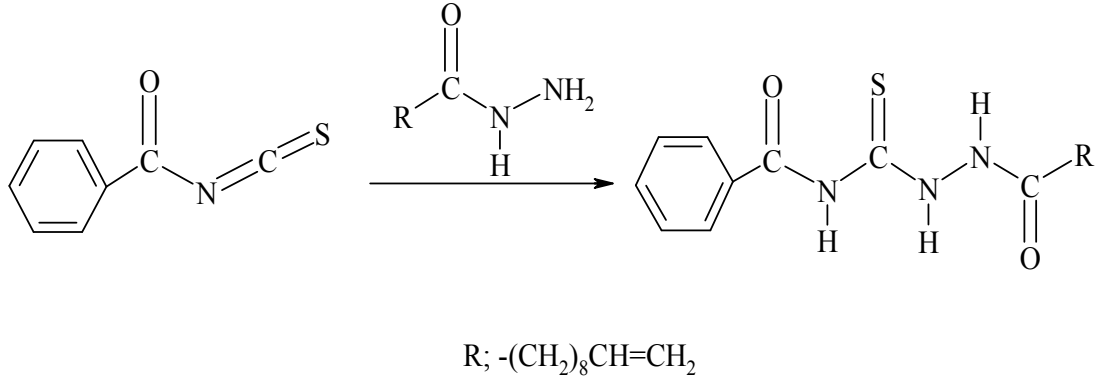
Palaska vd. (2001) tarafından, 1-(2-naftiloksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin sentezlendiği bildirilmiştir. Bunun için öncelikle susuz aseton ortamında 2-naftol, susuz potasyum karbonat ve etil bromoasetat yağ banyosunda 6 saat geri soğutucu altında ısıtılmış, reaksiyon karışımı saflaştırıldıktan 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.



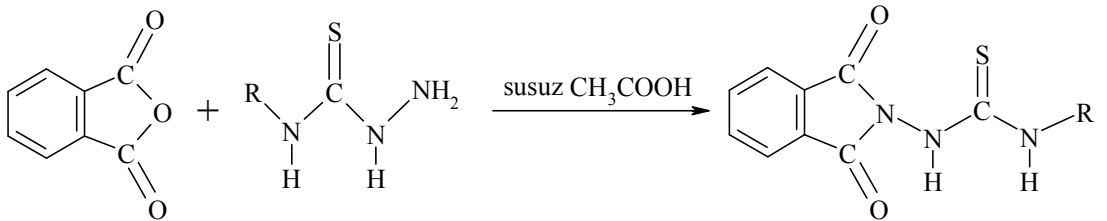
Küçükgül vd. (2006) tarafından, 2,4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asitin (diflunisal), metanol ve birkaç damla konsantre sülfürik asit ilavesiyle ısıtıldığı ve 2,4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit metil esterinde elde edildiği bildirilmiştir. Elde edilen bu metil esterin hidrazin 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.



Banday vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada ise, benzoilizotiyosiyana 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.

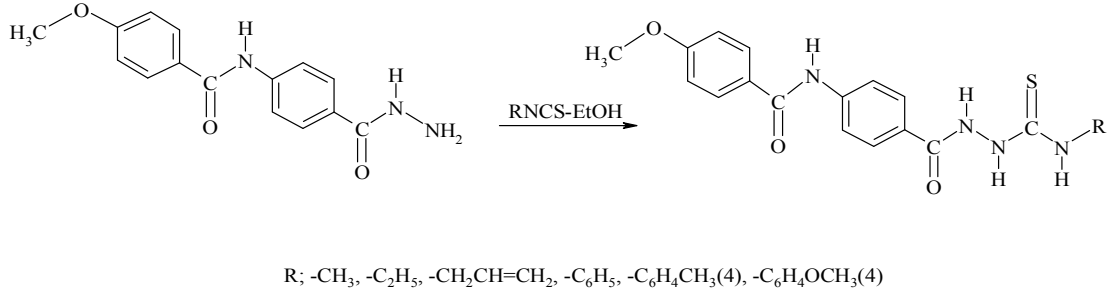


Yogeeswari vd. (2003), tiyosemikarbazitlerin sentezi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, susuz asetik asit ortamında ftalik anhidrit ve ariltiyosemikarbaziti karıştırarak 5 saat kadar geri soğutucu altında ısıtmışlardır. Ardından reaksiyon ortamına yapılan su ilavesiyle bileşiğin çöktürüldüğünü, süzüldüğünü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



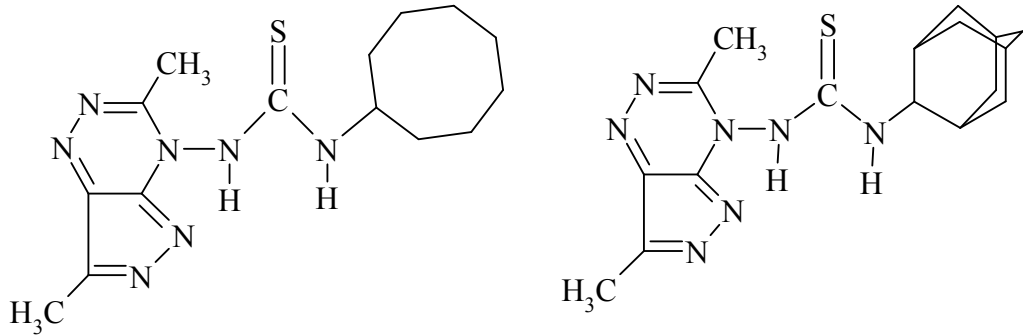
R; 2-Cl, 4-Cl, 2-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 4-OH, 4-COOH, 4-COOEt,  
4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 4-N=N-Ph

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.

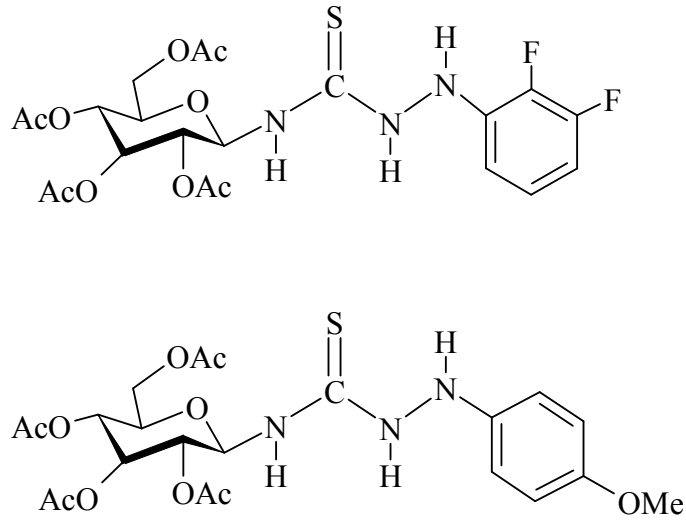


### 2.1.3. Tiyosemikarbazitlerin Biyolojik Aktiviteleri

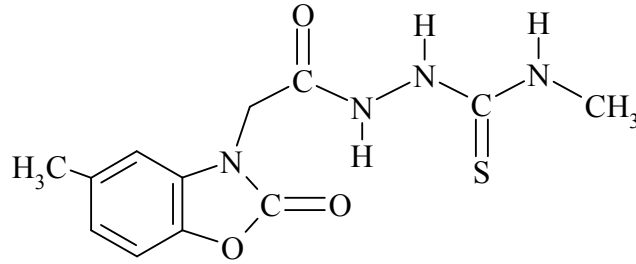
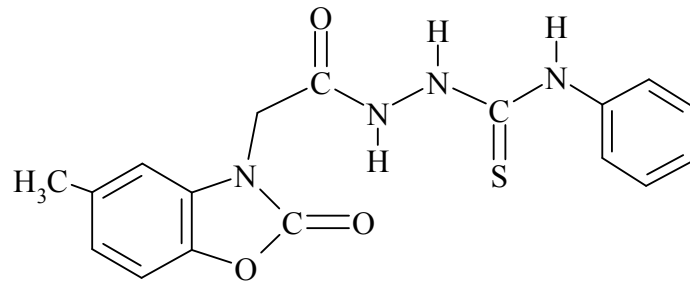
Singh vd. (2005), 3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il tiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri triazin tiyosemikarbazit türevlerinin Amoebiasis (ampli dizanteri) etkeni *E. histolytica* parazitine karşı *in vitro* antiamoebik aktivitesini incelemişlerdir. Sonuçta, 3(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-siklooktil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



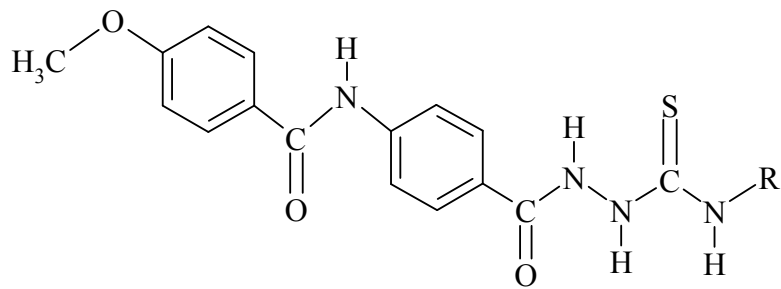
Ghosh vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada, *N*-per-*O*-asetil-glukozil ariltiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişler ve sentezlenen bu bileşiklerin sırasıyla *in vivo* ve *in vitro* olmak üzere antidişlipidemik (kan lipit düzeyi düzenleyicisi) ve antioksidant aktivite çalışmaları yapmışlardır. Bu çalışmalar 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 sübstitüentiyle 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.



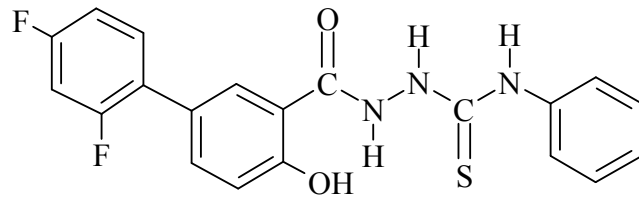
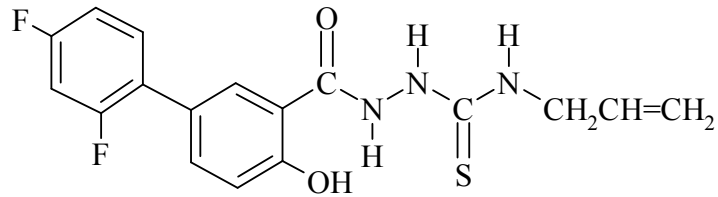
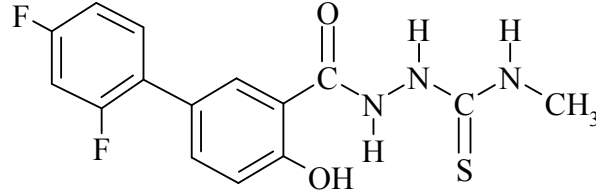
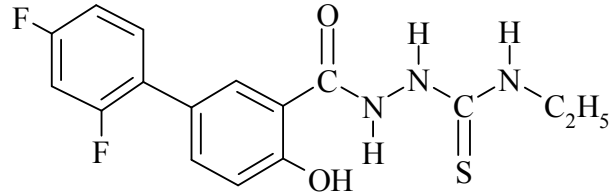
Küçükgül vd. (2001) yaptıkları bir çalışmada, 1-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]-4-süstitüe feniltiyosemikarbazitleri sentezlemişler ve sentezledikleri bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden ikisinin *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Streptococcus pyogenes*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

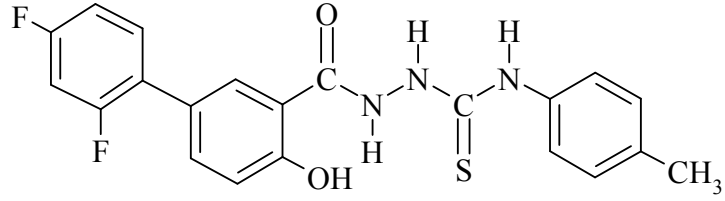


R; -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>(4), -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(4)

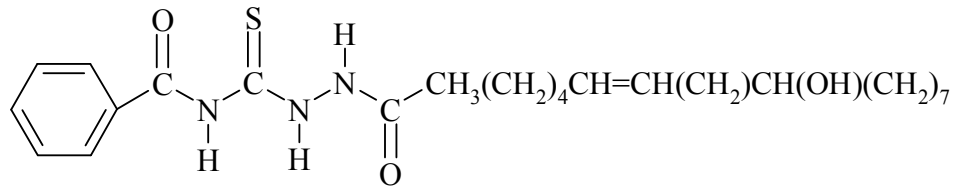
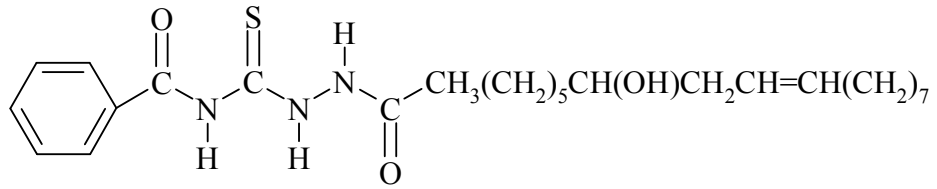
Küçükgül vd. (2005) tarafından yapılan başka bir çalışmada, 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazitler sentezlemiş ve bu

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.

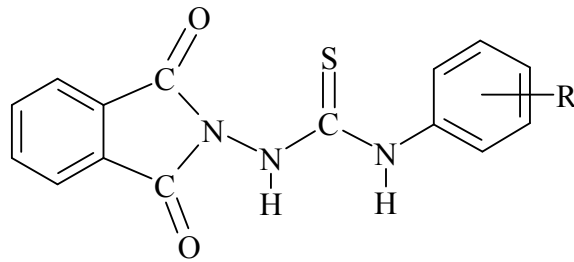




Banday vd. (2008), 1-(undek-10-enil)-4-benzoyltiyosemikarbazitleri sentezlemiş ve sentezledikleri bu bileşiklerden iki tanesinin *E. coli* bakterisine karşı iyi düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



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.

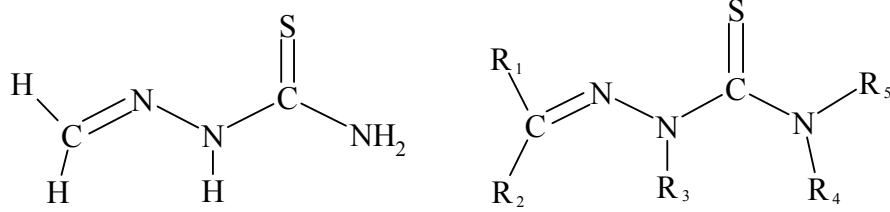


R; 4-Cl, 2-NO<sub>2</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-OH

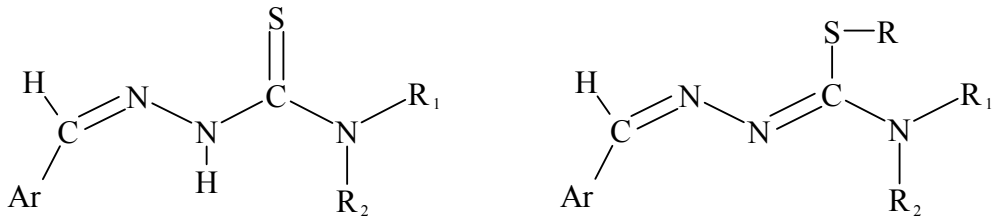
## 2.2. Tiyosemikarbazonlar Hakkında Genel Bilgiler

### 2.2.1. Genel Yapı

Tiyosemikarbazonlar, yapılarında karbon, azot, kükürt ve hidrojen içeren, kapalı formülleri  $\text{H}_2\text{C}=\text{NNHC}(=\text{S})\text{NH}_2$  şeklinde gösterilebilen organik bileşiklerdir. Semikarbazonlardan farkları, karbon atomuna oksijen atomu yerine kükürt atomunun bağlı olmasıdır.  $(\text{R}_1\text{R}_2)\text{C}=\text{NNR}_3\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_4\text{R}_5)$  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.

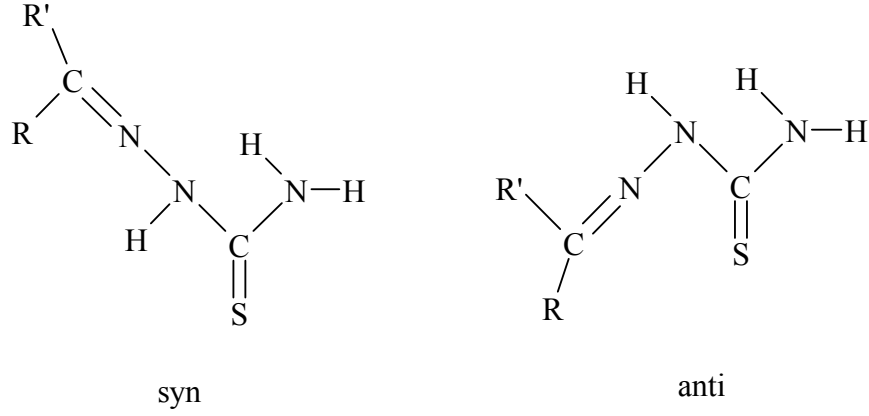


tiyosemikarbazon

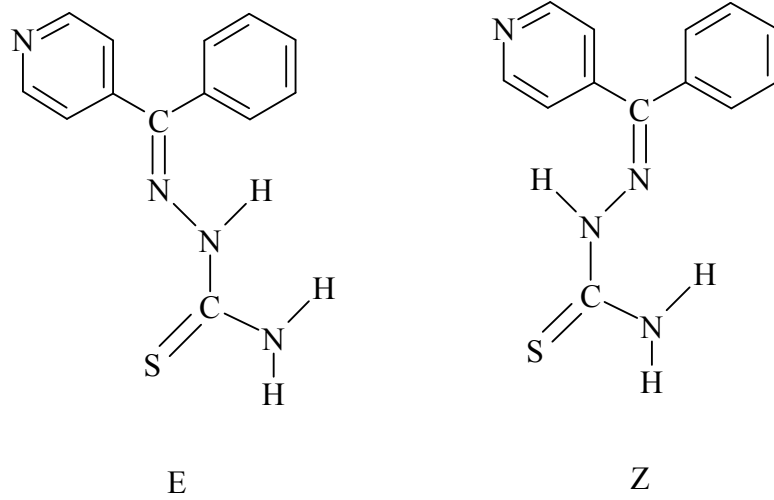
izotiyosemikarbazon

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

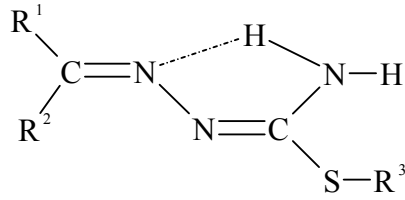
bağlarının, yapıdaki diğer tekli bağlardan daha kısa oluşu ve buna bağlı olarak çift bağ karakteri taşımaları geometrik izomerizmin nedeni olarak ileri sürülmektedir. Alifatik R ve R' sübstitüentlerini içeren tiyosemikarbazonların, çözelti ortamında syn ve anti izomerlerinin bir denge halinde bulunduğu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



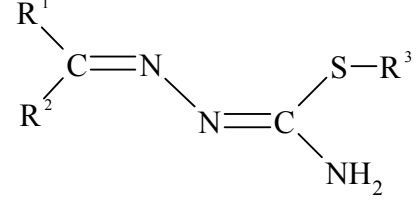
Tiyosemikarbazonların E/Z izomer formları ile ilgili yapılan bir çalışmada, 4-benzoilpiridin tiyosemikarbazonun E/Z formu gösterilerek; DMSO gibi polar bir çözücü içerisinde daha çok E izomerinin kararlı olduğu,  $\text{CHCl}_3$  gibi polaritesi daha düşük çözücülerde ise molekül içi hidrojen bağları 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).

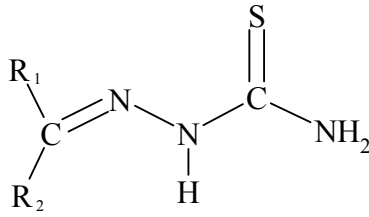


cis

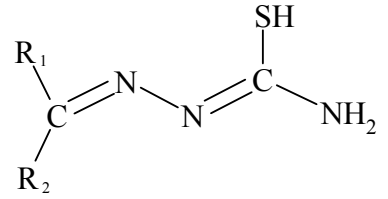
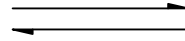


trans

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

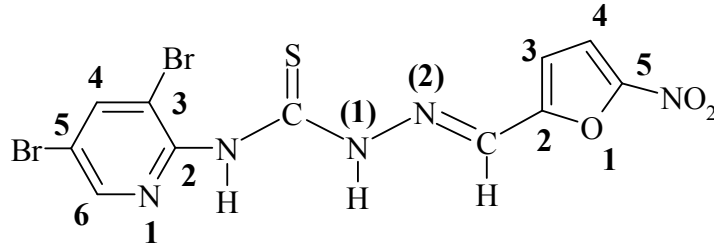


tiyon



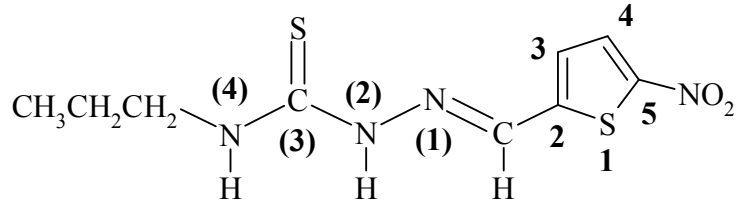
tiyol

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



*N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-[(5-nitrofuran-2-il)metiliden]hidrazinkarbotiyoamit

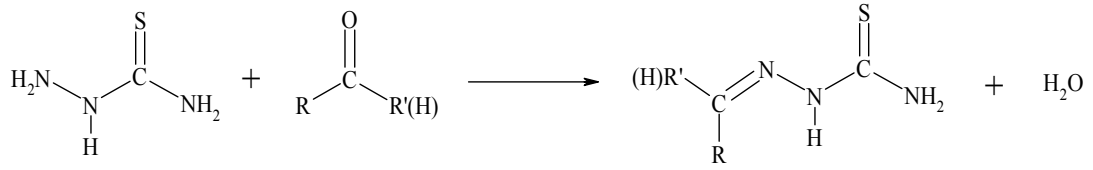
Literatürde yaygın olarak kullanılan bir diğer adlandırma biçimi ise süstitüe tiyosemikarbazon şeklindedir. Bu tip adlandırma sistemine göre, öncelikle yapıdaki hidrazin grubuna kondanse aldehit ya da keton belirtilir, daha sonra da karbotiyoamit azotuna bağlı süstitüent (*N*-süstitüe) belirtilerek tiyosemikarbazon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



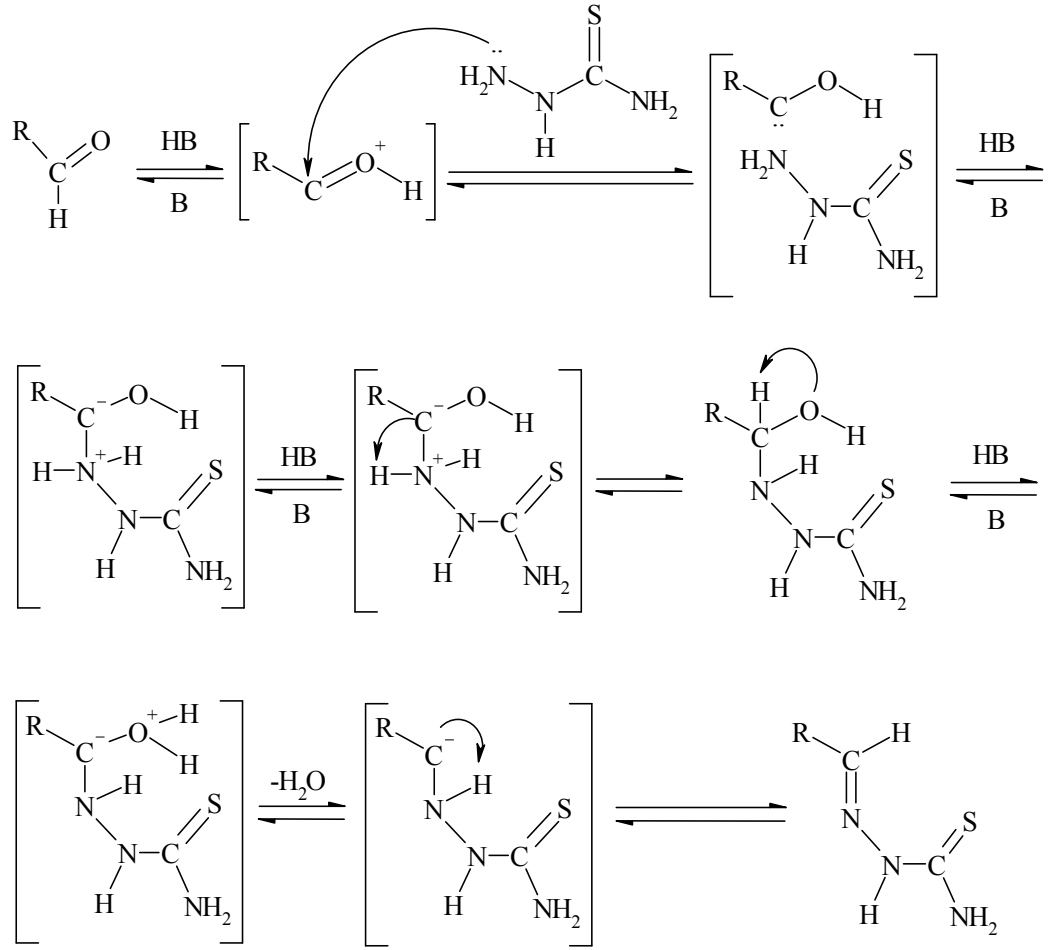
5-nitrotiyofen-2-karbaldehit-*N*(4)propil tiyosemikarbazon

### 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).

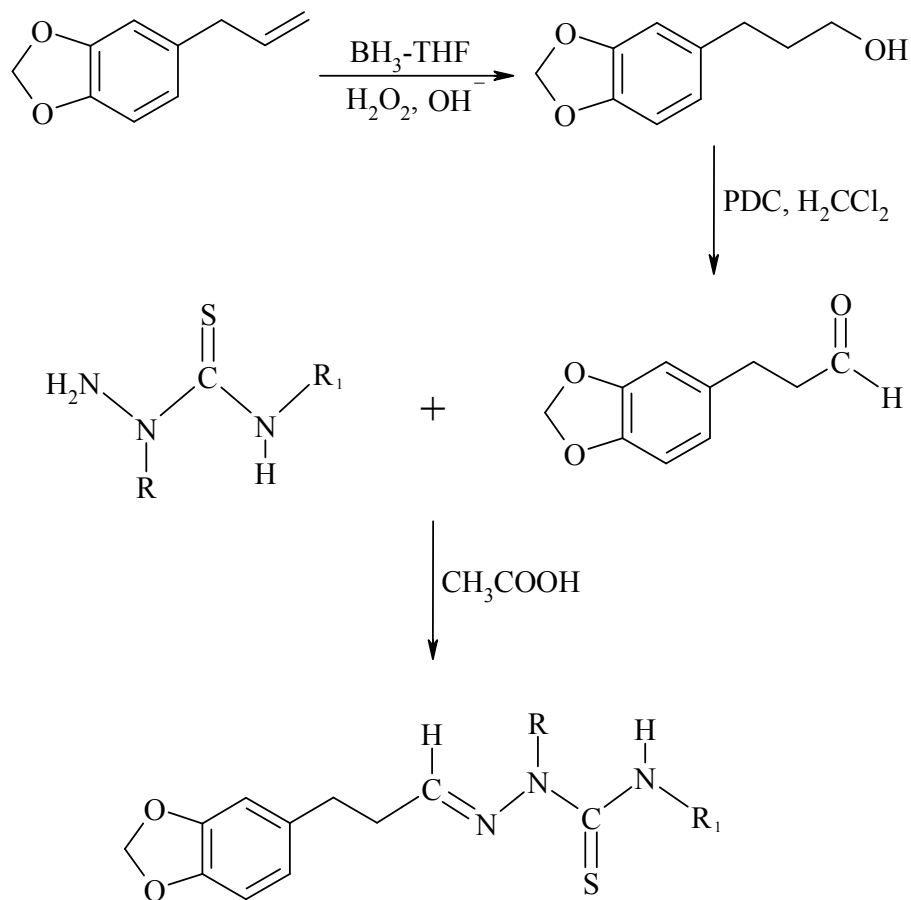


Reaksiyon mekanizması ile ilgili çalışmalarda; karbonil bileşiğinin bir kısmının tuz halinde bulunduğu ve buna bağlı olarak  $\text{H}^+$  iyonu konsantrasyonunun yüksek düzeyde olduğu ortamda reaksiyonun daha kolay ilerlediği belirtilmektedir. Karbonil bileşiğindeki oksijen atomunun elektronegativitesi, 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)

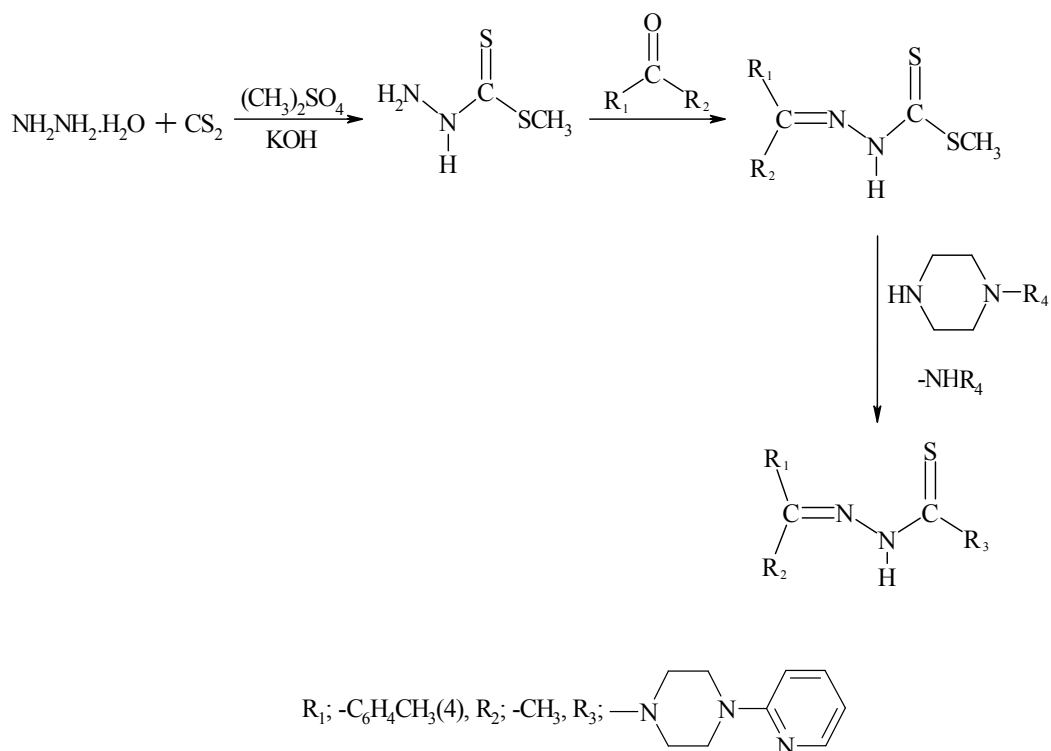
Silva vd. (1997), safrol bileşiğinden yola çıkarak *N*-süstitüe tiyosemikarbazonları sentezlemişlerdir. Safrol bileşiğindeki allilik kısım  $\text{BH}_3\text{-THF}$  ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  kullanılarak alkole yükseltgenmiştir. Daha sonra piridinyumdikromat (PDC) kullanılarak alkol bu defa aldehite yükseltgenmiştir. Elde edilen aldehit, beş tiyosemikarbazit türeviyle etanol ortamında reaksiyona sokularak 3-(3,4-metilendioksi)fenilpropanal tiyosemikarbazonların sentezlendiği bildirilmiştir.



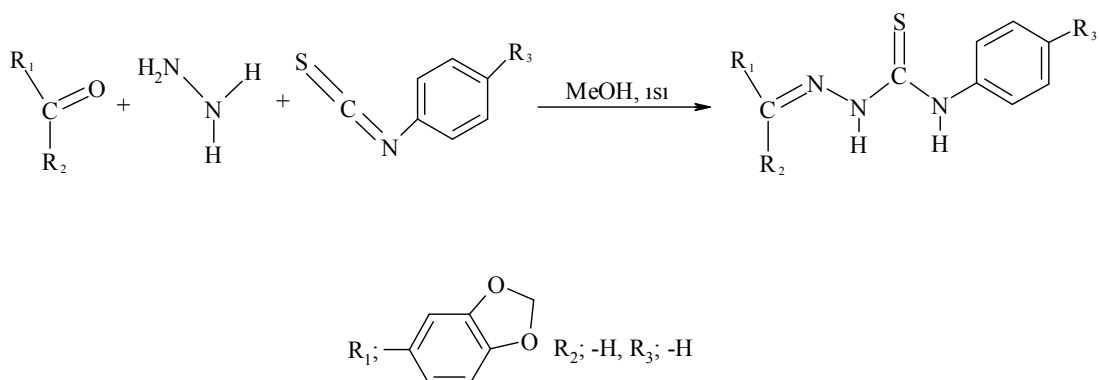
R; -H, -CH<sub>3</sub>

R; -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

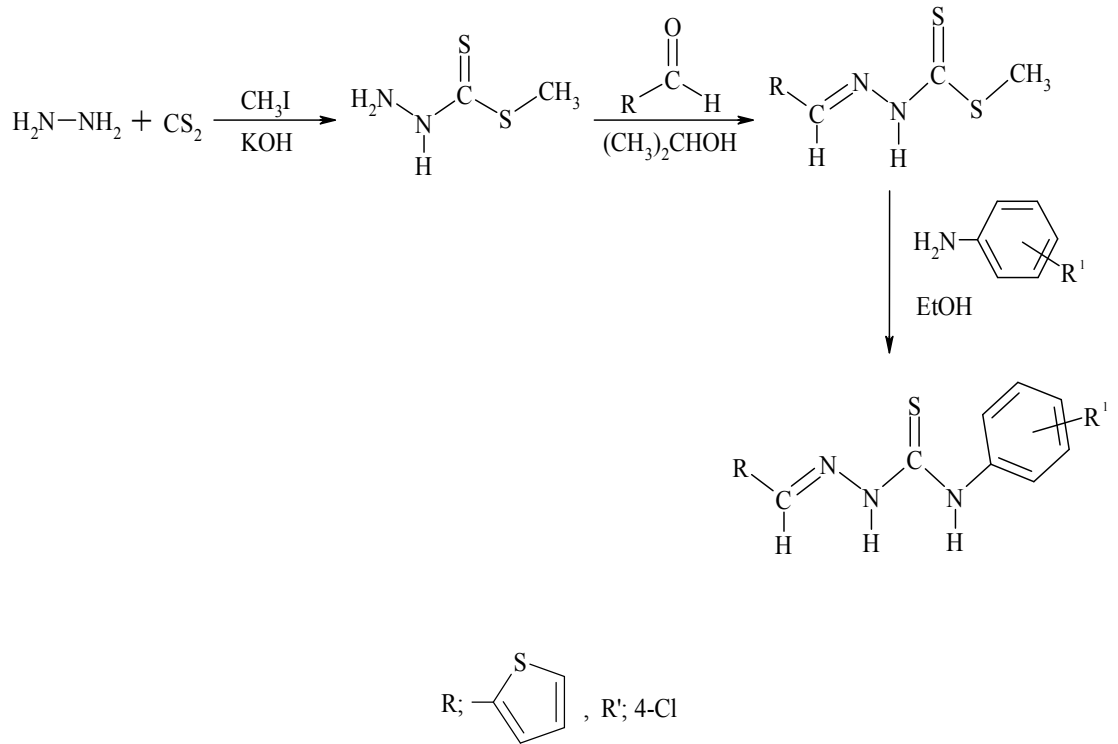
Hu vd. (2006), 26 tiyosemikarbazon türevini üç basamakta sentezlediklerini bildirmişlerdir. Distile su-izopropil alkol ortamındaki KOH, hidrazin hidratla muamele edilmiş, su banyosunda soğutulduktan sonra üzerine karbondisülfür ve dimetilsülfat ilave edilerek birinci basamak tamamlanmıştır. Elde edilen ürün izopropil alkol ortamında çözünmüş 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.



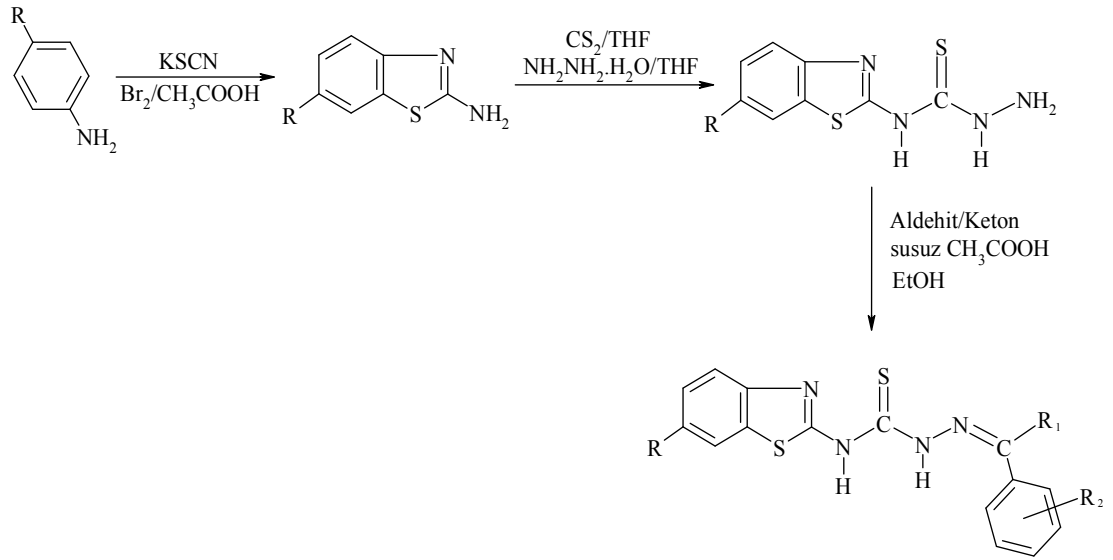
Cunha vd. (2009), tek basamaklı ve katalizörsüz olmak üzere 20 tiyosemikarbazon türevi sentezlemişlerdir. Hidrazin, fenil ya da *p*-klorofenilizotiyosiyanat ve karbonil (aldehit-keton) türevleri metanol ortamında reaksiyona sokulmuş ve geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Reaksiyon zamanının aldehit ya 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.

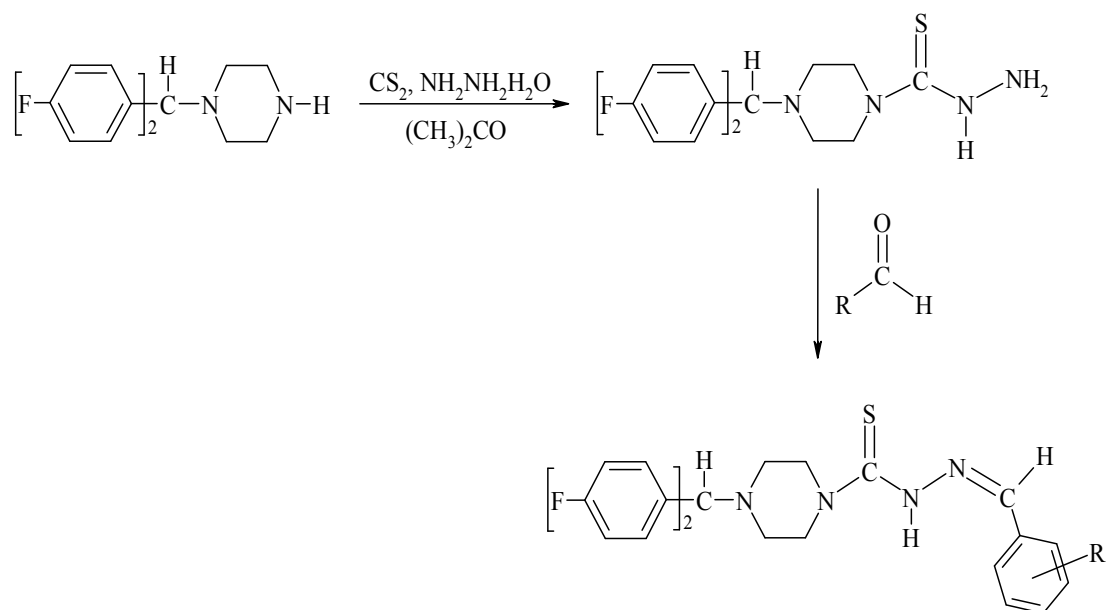


R; -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub>; -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

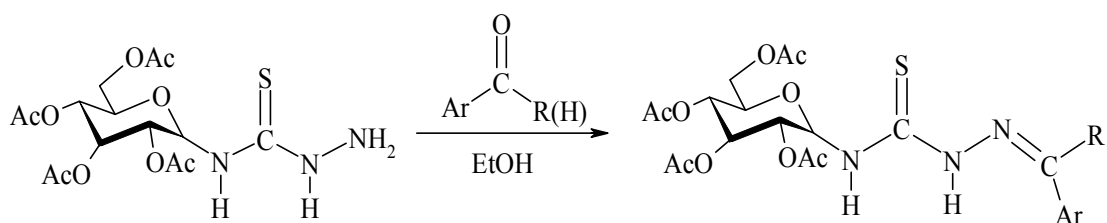
R<sub>2</sub>; 2-Cl, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2-OH, 4-NO<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>, 4-OH, 4-Br

Li vd. (2008), *N*<sup>4</sup>-[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.



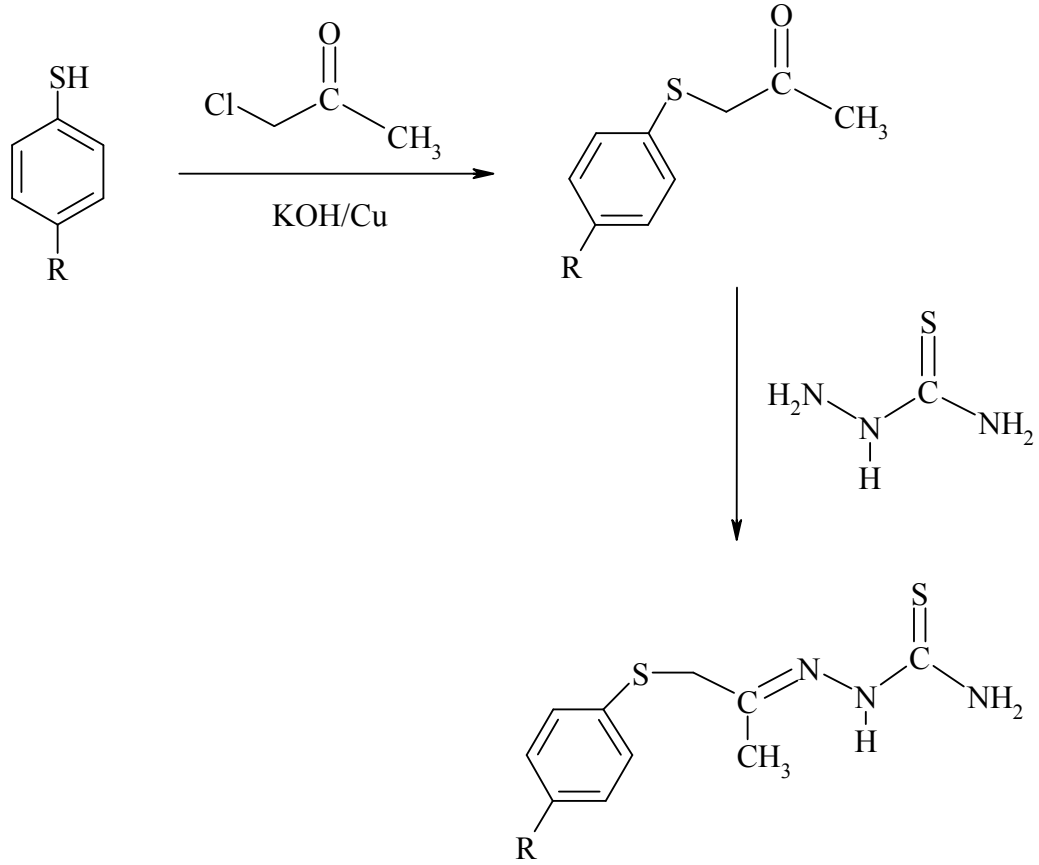
R; 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-Br, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-Cl, 4-Cl

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

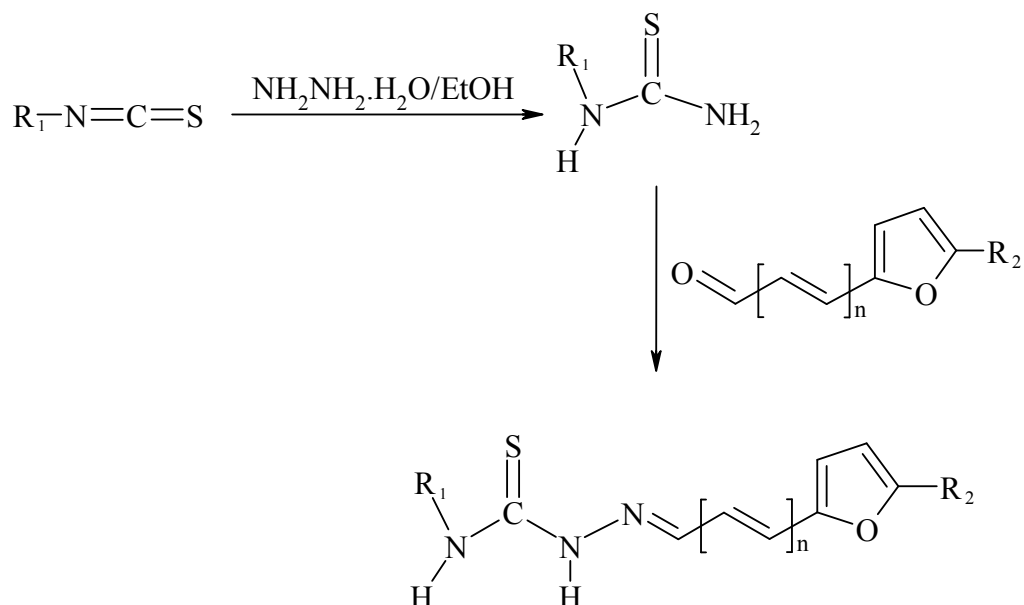
Leite vd. (2006), 4-tiyazolidon-2-ariltiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir. Tiyofenol türevleri, potasyum hidroksit ve bakır katalizörlüğünde kloro-2-propanonla reaksiyona girdiğinde keton elde edilmiş, elde edilen keton susuz asetik asit katalizörlüğünde 2-metil-3-tiyosemikarbazitle reaksiyona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



R; -Cl, -H, -CH<sub>3</sub>

Costello vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, süstitüe 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.

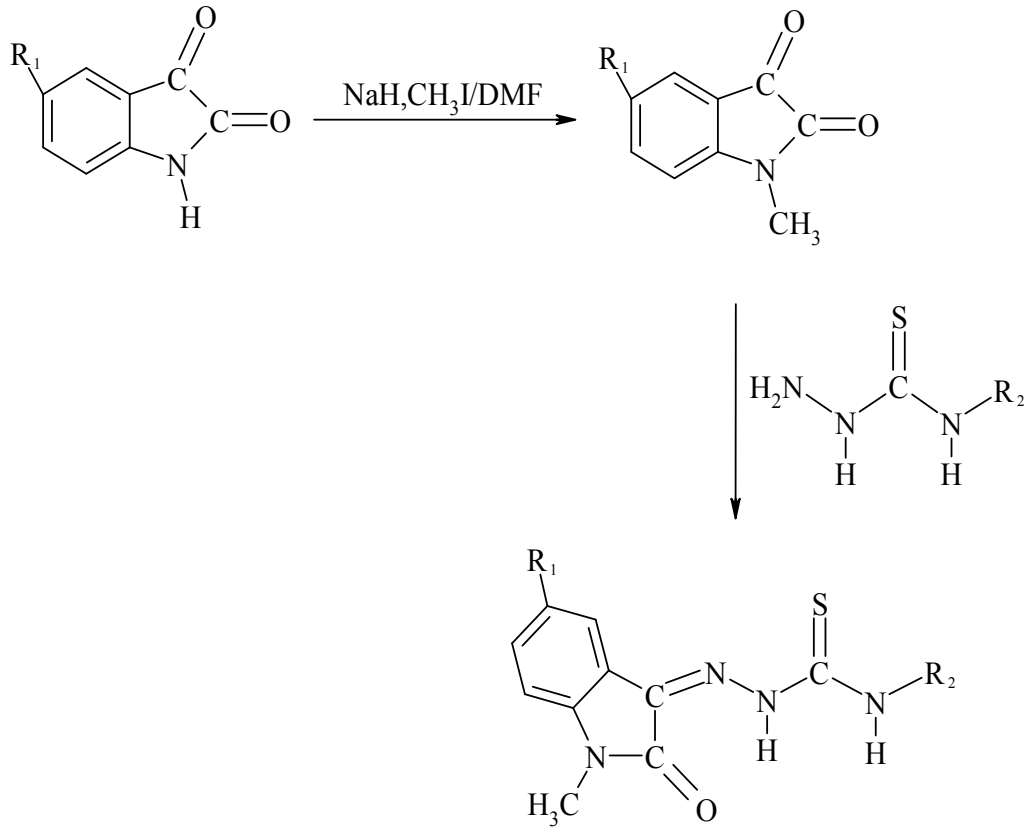


R<sub>1</sub>; Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu

R<sub>2</sub>; -NO<sub>2</sub>, -H

n; 0, 1

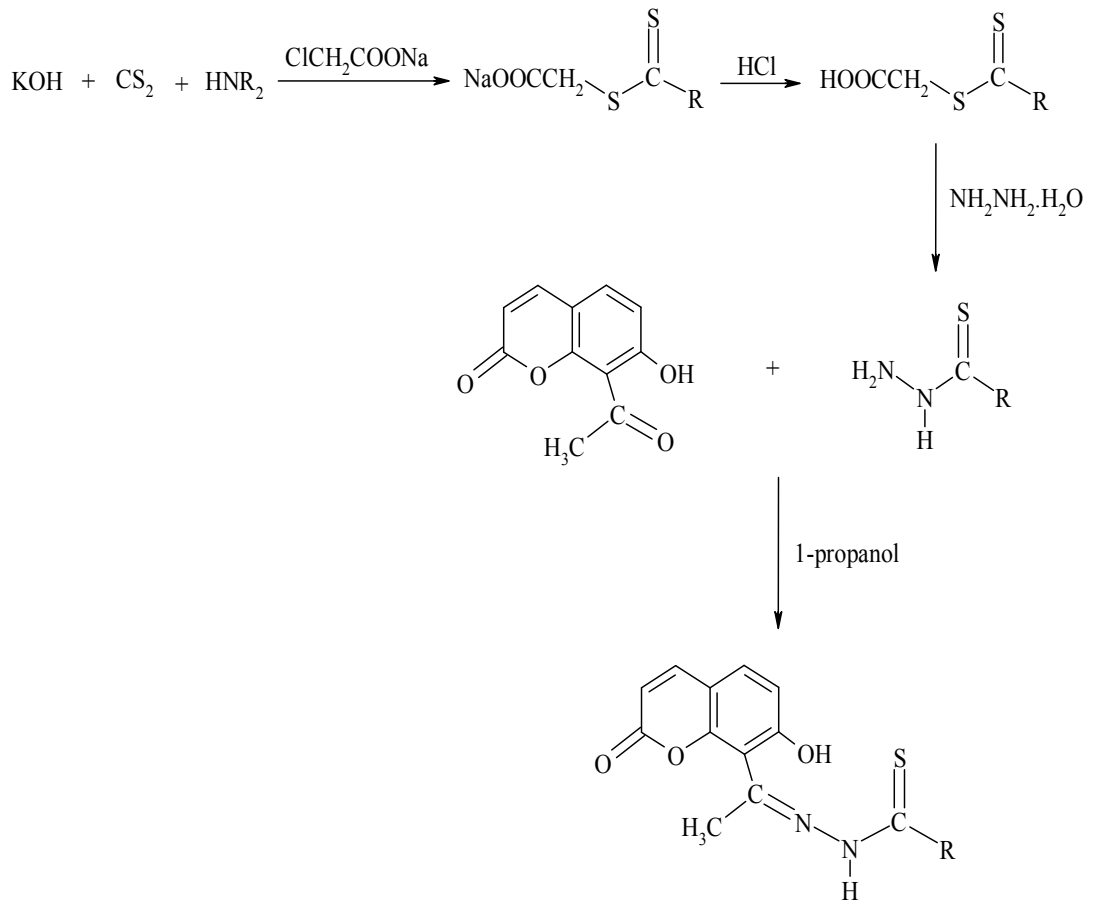
Güzel vd. (2008), 5-metil/triflorometoksi-1H-indol-2,3-dion ve NaH, DMF ortamında karıştırdıktan sonra metiliyodür ile muamele etmişler ve oluşan ürünü, *N*-süstitüe tiyosemikarbazitlerle etanol ortamında reaksiyona sokarak 5-metil/triflorometoksi-1H-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon türevlerini elde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



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

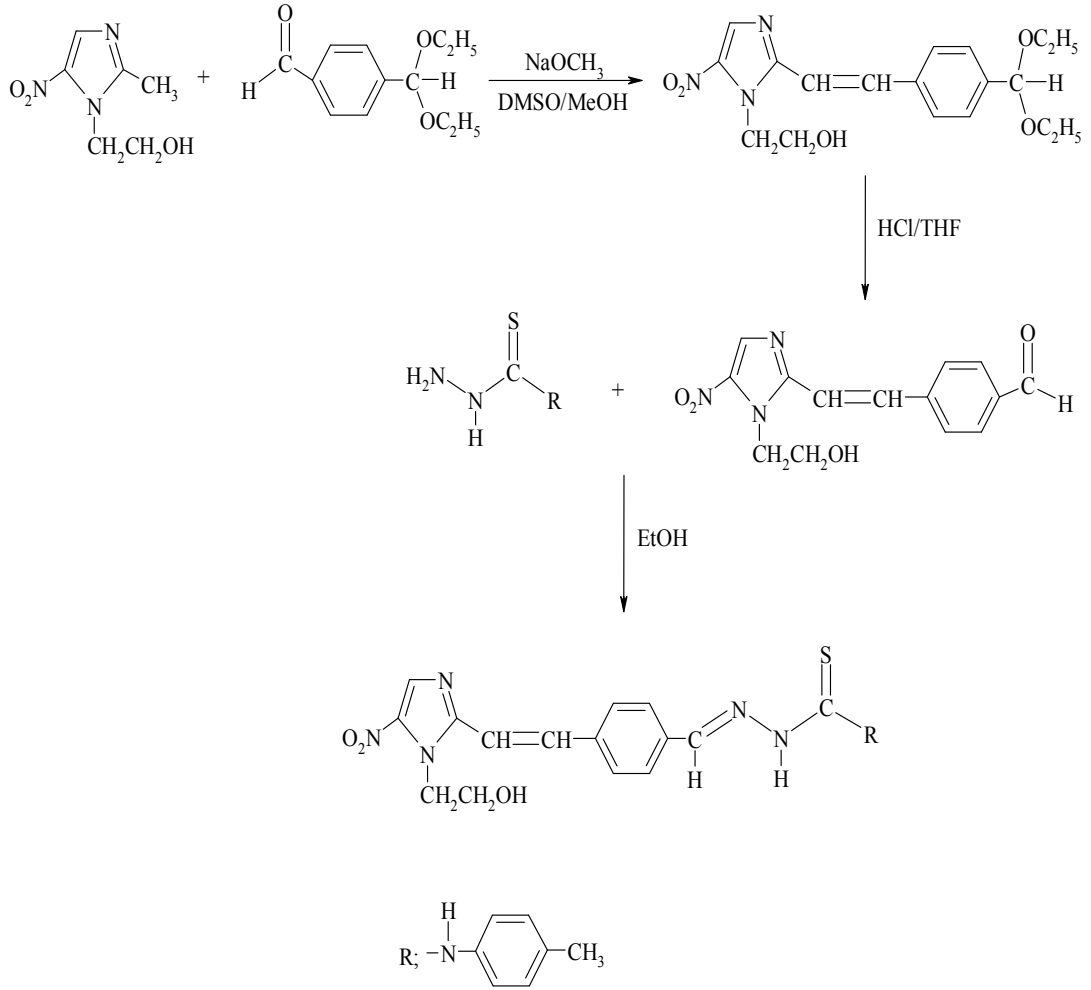
$R_2$ ;  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ , siklo- $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ (4)  
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ (4),  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ (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.

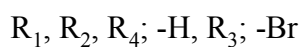
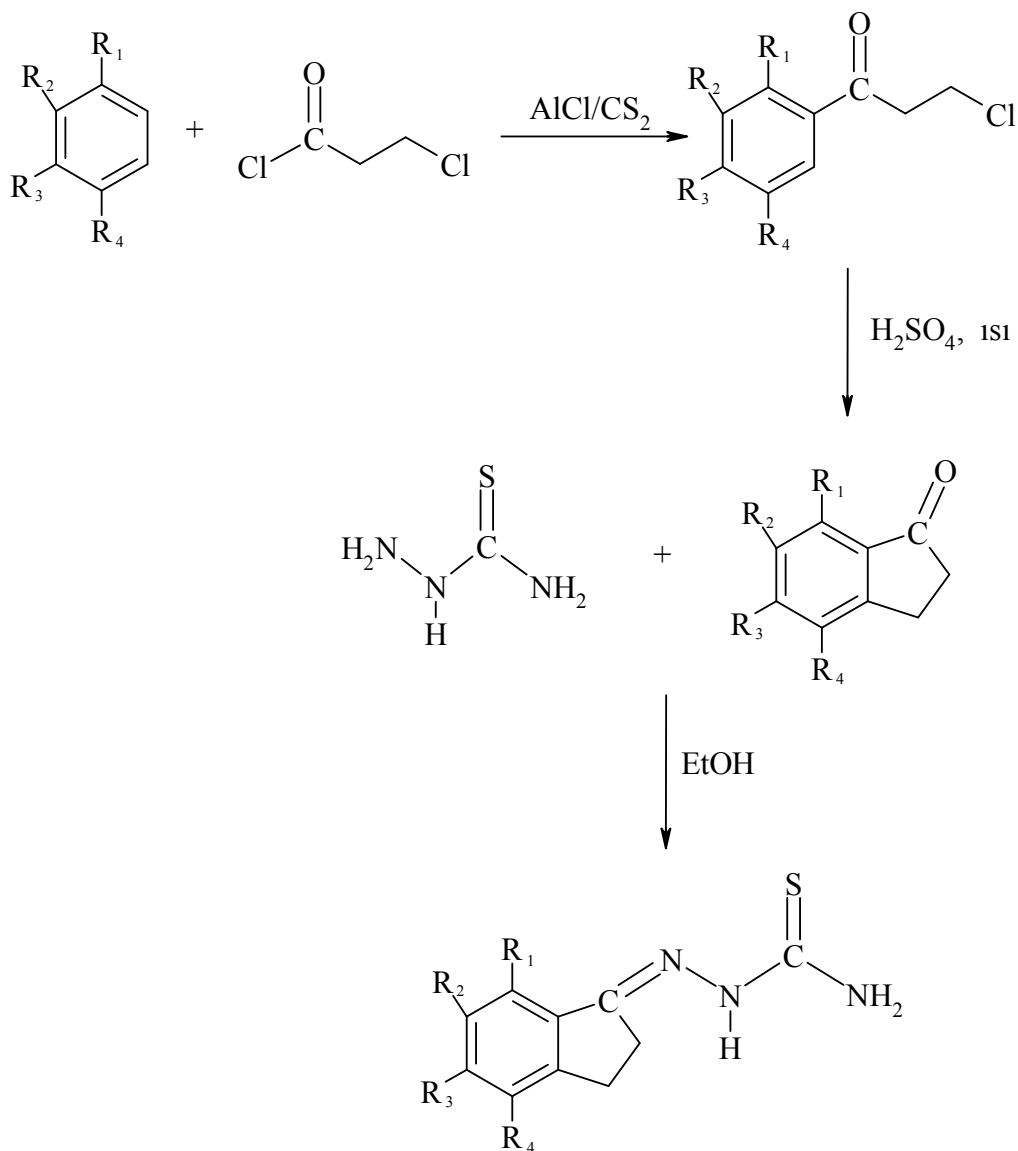


R; -NH<sub>2</sub>, -N(4)-adamentamin, -N(4)4-benzilpiperidin, -N(4)p-toluidin, -N(4,4)-metilbenzil

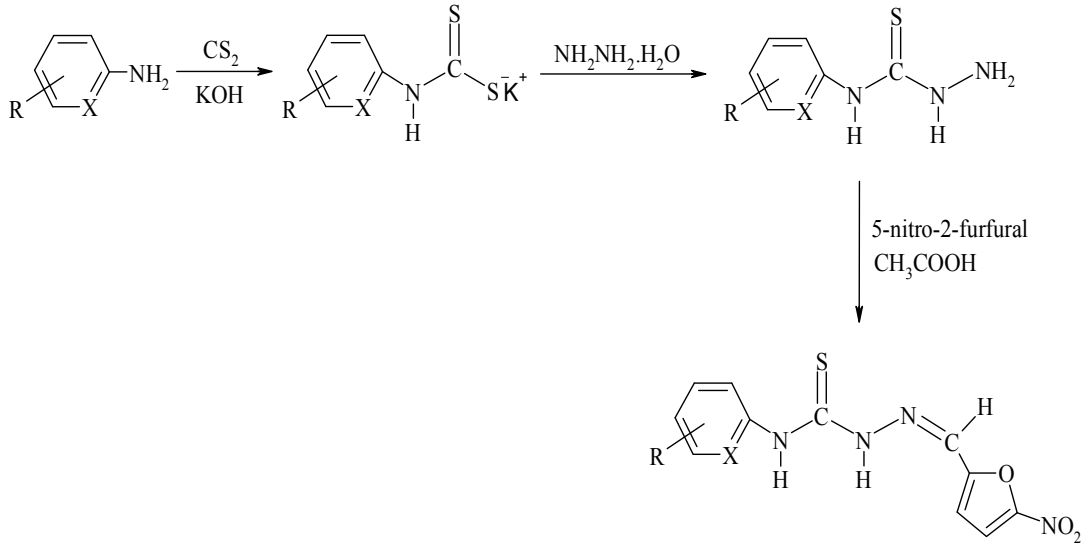
Abid vd. (2007), DMSO ortamındaki metronidazol ve tereftaldialdehit-monodietilasetal karışımını, sodyum metoksit içeren metanol ortamına ilave etmişlerdir. Oluşan ürün, THF içerisinde çözülerek su ve konsantre HCl ilavesiyle karıştırıldığında 2-(4-karboksaldehit-stiril)-1-(β-hidroksietil)-5-nitro-imidazol bileşiği elde edilmiştir. 2-(4-karboksaldehit-stiril)-1-(β-hidroksietil)-5-nitro-imidazol, 11 tane N<sup>4</sup>-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  $\beta$ -kloro-propiyonil klorür 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.

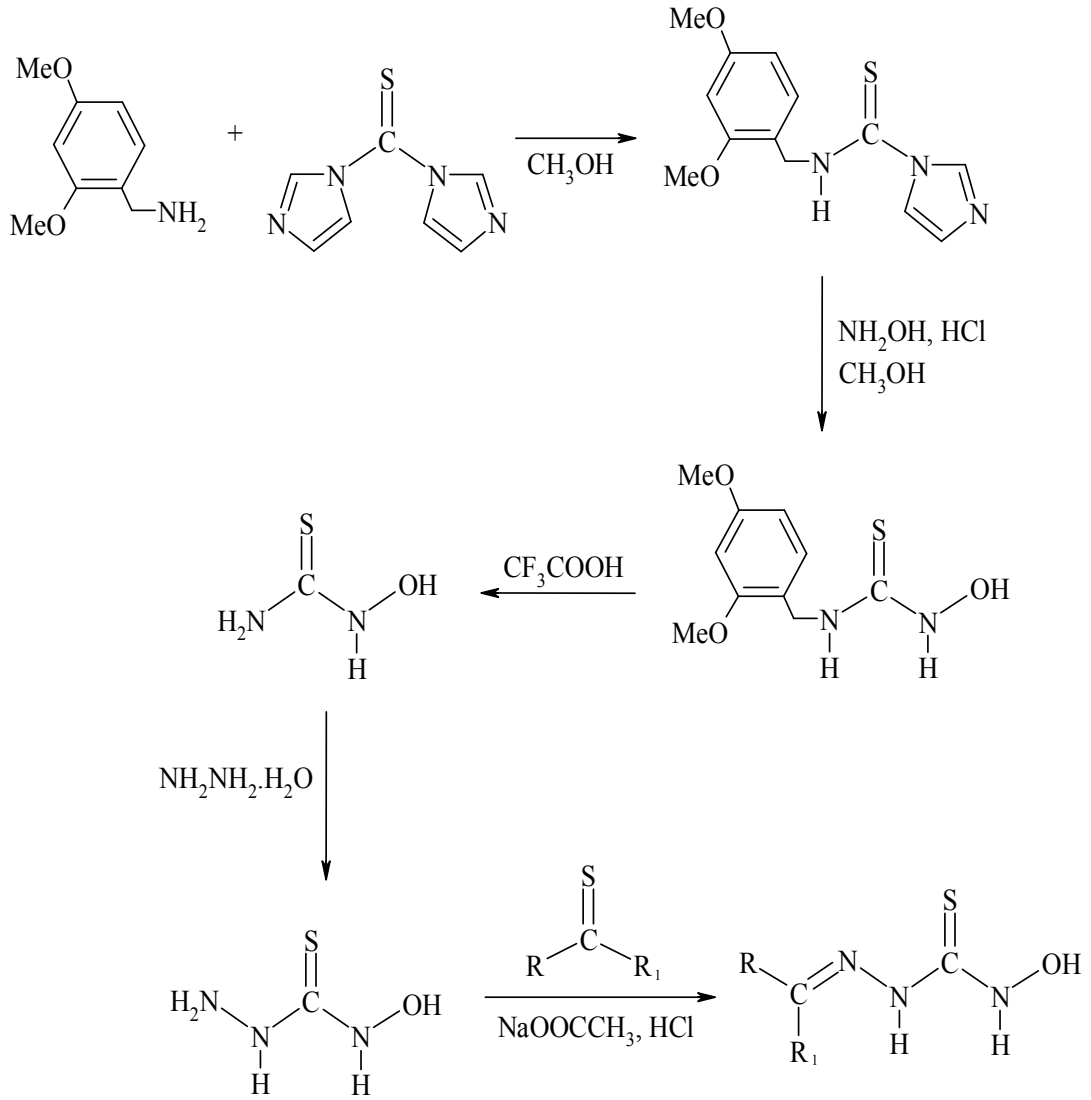


Diğer bir çalışmada ise (Sriram vd., 2008); etanol ortamındaki anilin/2-aminopiridin türevlerine, potasyum hidroksit ve karbondisülfür eklenmiş ve potasyum ditiyokarbamat tuzu elde edilmiştir. Oluşan bileşiğe hidrazin hidrat eklenmiş ve fenil/piridil tiyosemikarbazitlerin elde edildiği bildirilmiştir.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



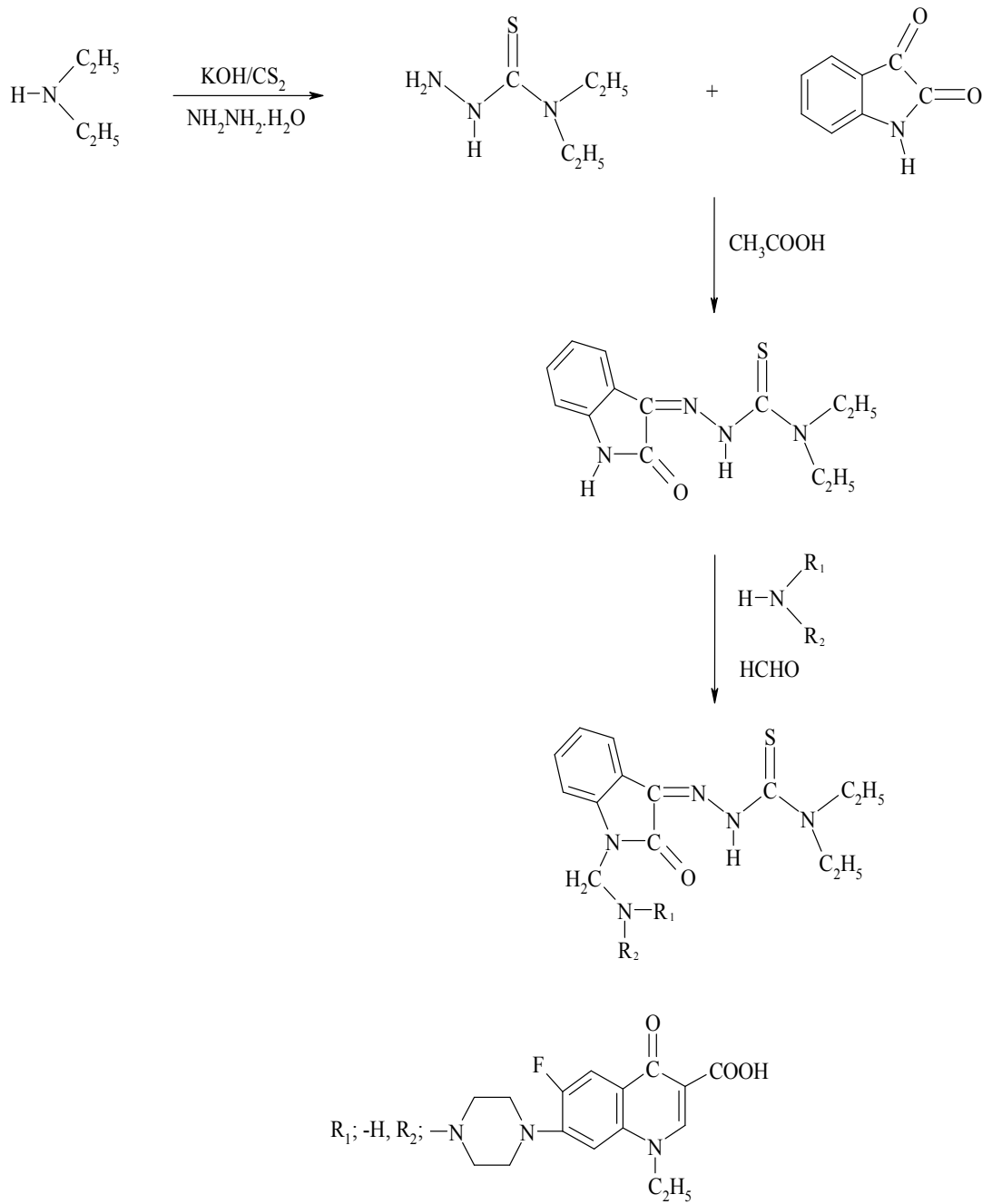
R; 4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, X; N

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.

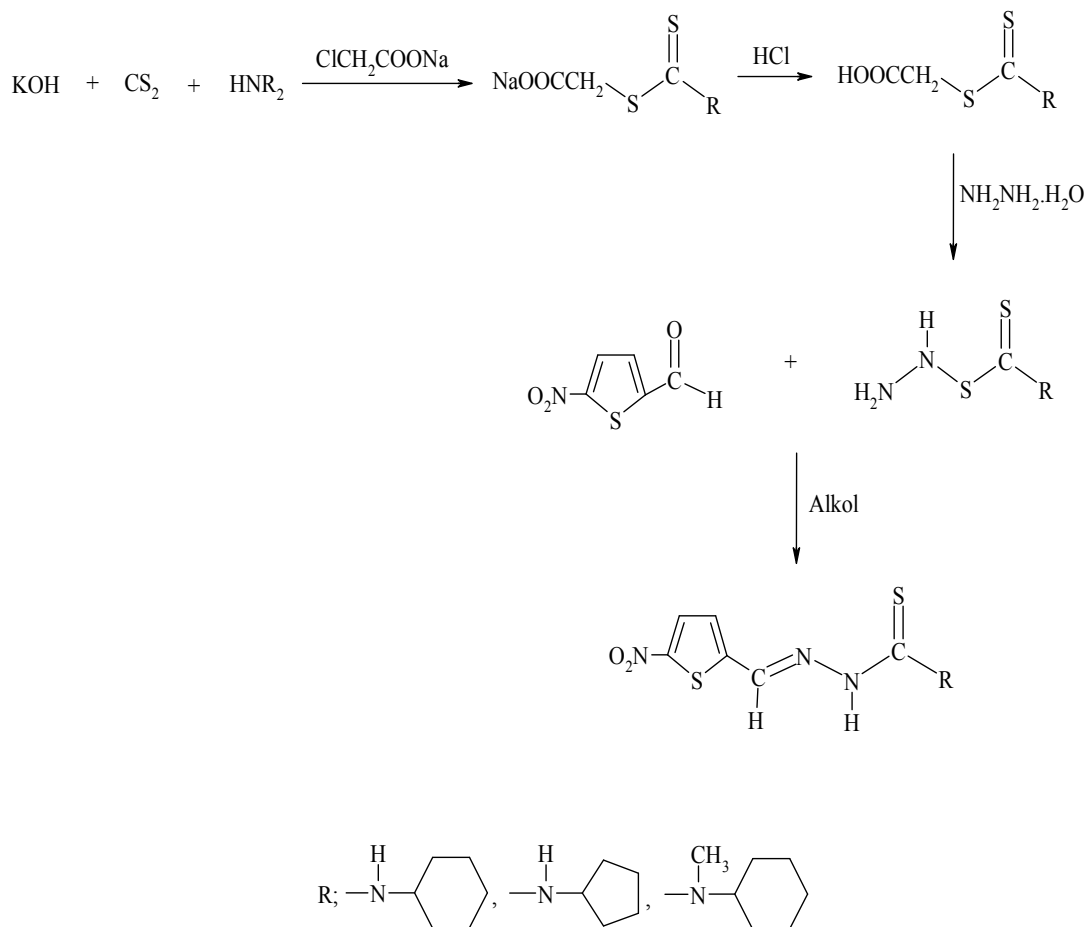


R; -H, R; 2-hidroksifenil

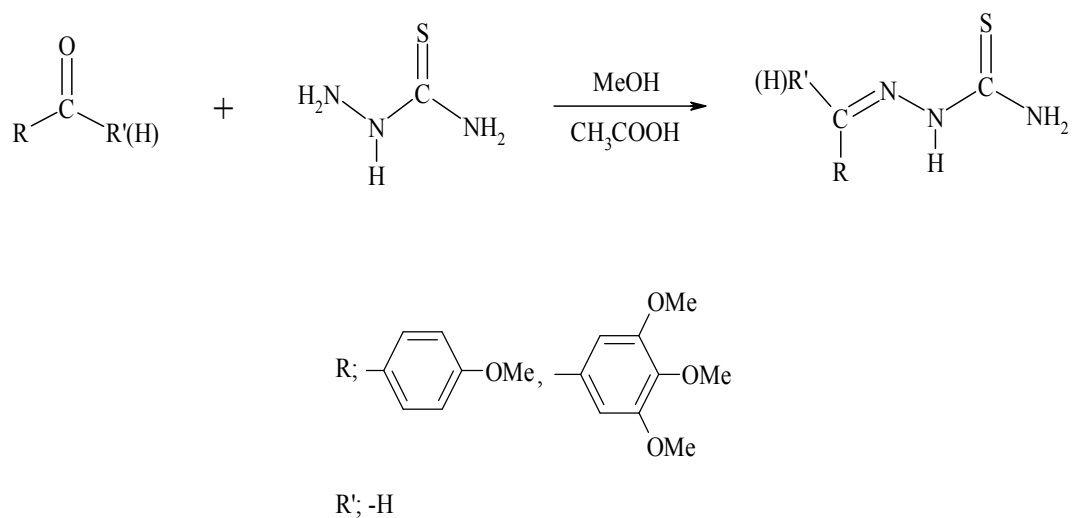
Bal vd. (2005), THF ortamındaki dietilamine, potasyum hidroksit ve karbondisülfür ekleyerek ditiyokarbamat potasyum tuzunu elde etmişlerdir. Bu bileşiğe hidrazin hidrat ilave edilerek *N,N*-dietil tiyosemikarbazit elde edilmiştir. *N,N*-dietil tiyosemikarbazit, susuz asetik asit katalizörlüğünde izatin ile reaksiyona sokularak 1H-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.



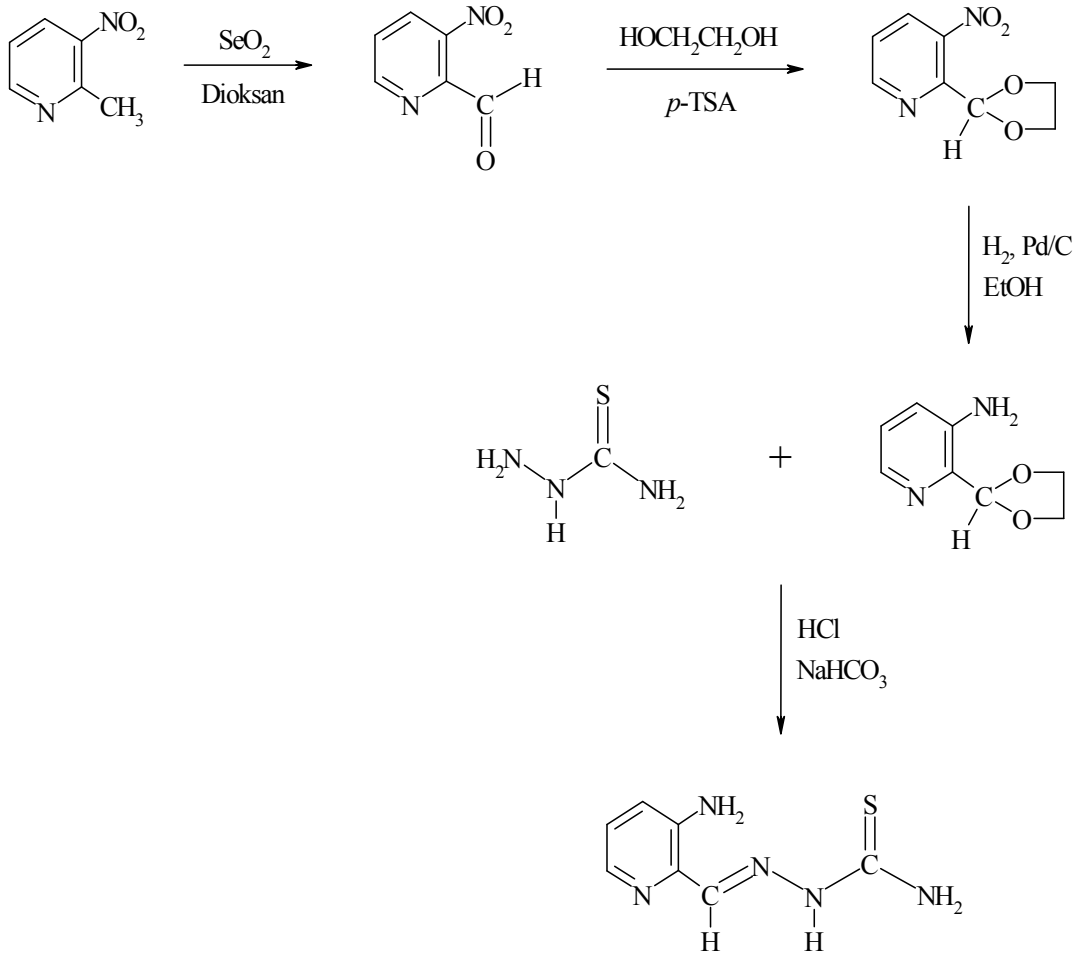
Bharti vd. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada; alifatik ya da siklik bir amin türeviyle, potasyum hidroksit ve karbondisülfür muamele edilerek tiyoglikolik asit türevleri sentezlenmiş ve hidrazin hidratla muamele edilerek aminotiyokarbonilhidrazinler elde edilmiştir. Aminotiyokarbonilhidrazinler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

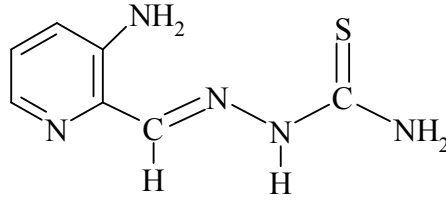


### 2.2.3. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri

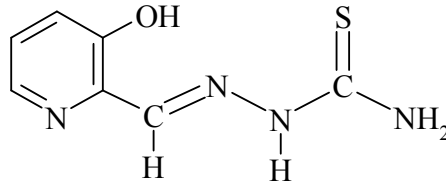
Kanser, hücredeki DNA hasarı sonucu, hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalmasdır. Bir diğér ifadesi ile kanser, vücut hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde üreyerek komşu dokuları işgal etmesi (invazyon) veya kaynağını aldığı organdan daha uzak bir yere, kan veya lenf yoluyla yayılması (metastaz) ile oluşan bir hastalık grubudur. Hücreler DNA replikasyonları (eşleşmesi) esnasında meydana gelen bozulmalar nedeniyle yapı değıştirirler. Kanser potansiyeli olan hücrelerin en önemli özelliğı 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 değışimler) 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 yöntemlerindendir. 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,

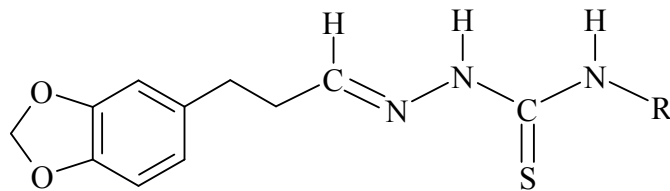
sentezlenen 3-aminopiridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (Triapin), bir antineoplastik ajan olarak klinik potansiyelinin bulunduğu bildirilmiştir.



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.



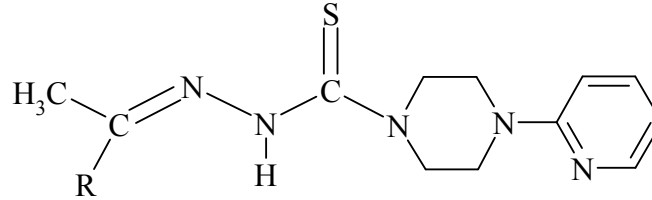
Silva vd. (1997), sentezledikleri *N*-süstitüe tiyosemikarbazonların *in vitro* sitotoksik (antikanser) aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen *N*-süstitüe tiyosemikarbazon bileşiklerinden ikisinin kanserli hücrelerin artışı % 50 oranında engellediği bildirilmiştir.



R; -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

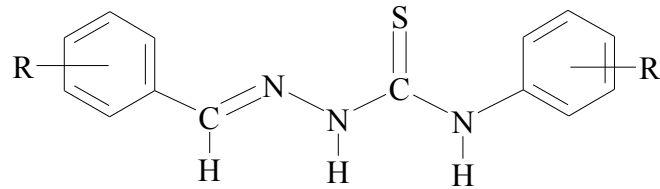
Antikanser ilaç etken maddelerinin sentezi üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise, Hu vd. (2006), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin antikanser aktivitelerini

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 ribonükleotit redüktaz (RR) inhibitör aktivitelerini test etmişlerdir. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden ikisinin, standartlarla karşılaştırıldığında, ribonükleotid redüktaz inhibitör aktivitelerinin bulunduğu rapor edilmiştir.



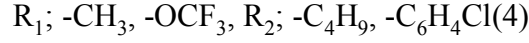
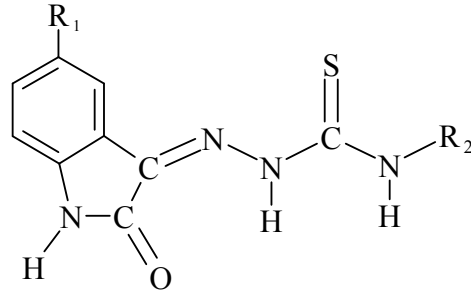
R; 4-OH, R'; -H, 4-Cl

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.

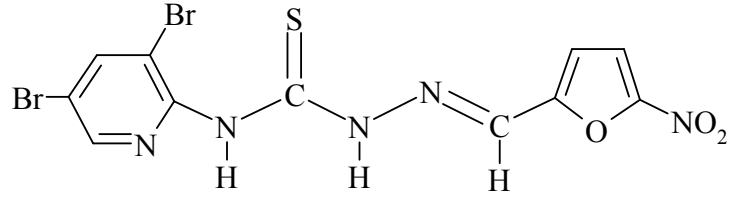
HIV (insanda bağışıklık eksikliği virüsü) ile enfekte olmuş kişilerde tüberküloz gelişme riski belirgin düzeyde artmaktadır. ABD' de tüberküloz teşhisi konulan hastaların %20-29' unda HIV pozitifliği saptanmaktadır. Bu sonuç, HIV ile tüberküloz arasındaki ilişkinin ne kadar dikkate değer olduğunun bir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

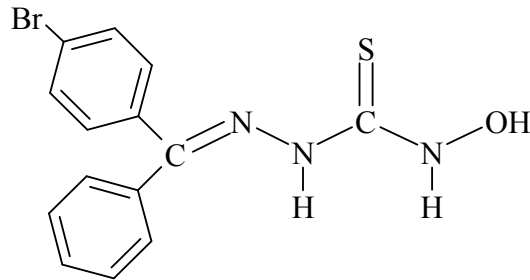
Güzel vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin *M. tuberculosis* H37Rv türüne karşı *in vitro* antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden ikisinin standart rifampin ile karşılaştırıldığında en yüksek antitüberküler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



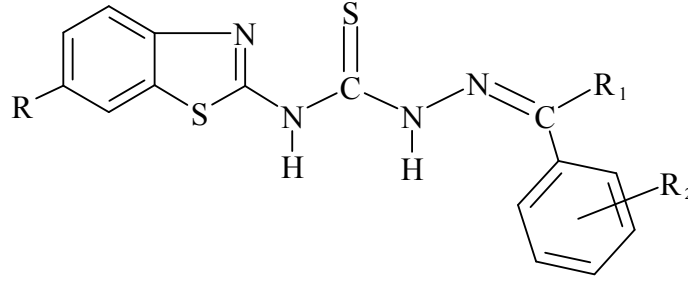
Sriram vd. (2008), sentezledikleri 5-nitrofuran-2-il tiyosemikarbazon türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv türüne karşı *in vitro* antitüberküler aktivitesini test etmişlerdir. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-((5-nitrofuran-2-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamitin, 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 metoduyla incelenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre, sentezlenen (4-bromofenil)(fenil)metanon-*N*-hidroksitiyosemikarbazon bileşiğinin, standart izoniyazitten iki buçuk kat daha fazla antimikobakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmektedir.

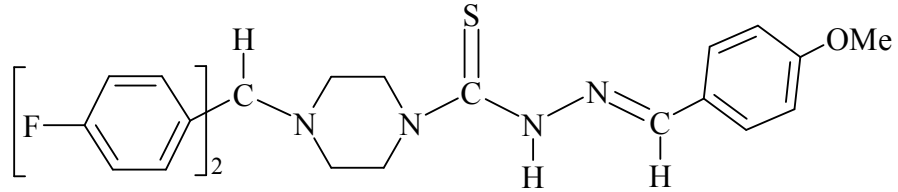


Yogeeswari vd. (2004), sentezledikleri benzotiyazolil tiyosemikarbazonların MES (maksimal elektroşok) ve scPTZ (subkutan pentilentetrazol) yöntemleriyle sırasıyla antikonvülsan ve nörotoksik aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen bileşiklerden bir tanesinin antikonvülsan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

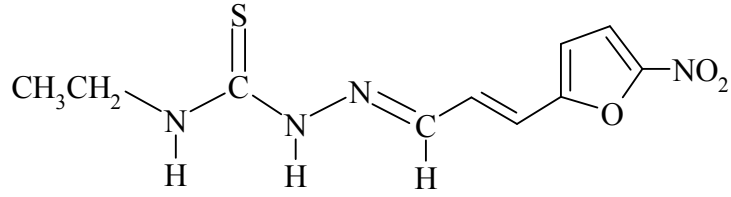


R; -NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>; -H, R<sub>2</sub>; 2-Cl

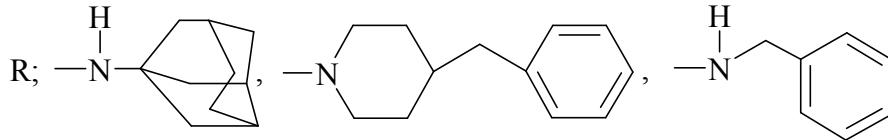
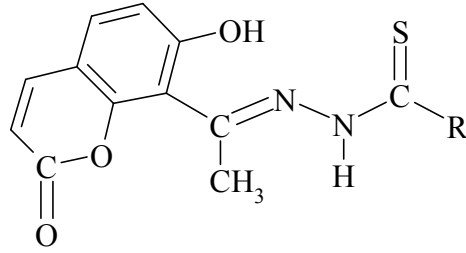
Li vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini *in vitro* agar mikrodilüsyon metodunu kullanarak incelemişlerdir. Sonuç olarak, sentezlenen bileşiklerden bir tanesinin *S. aureus* bakterisine karşı yüksek düzeyde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.



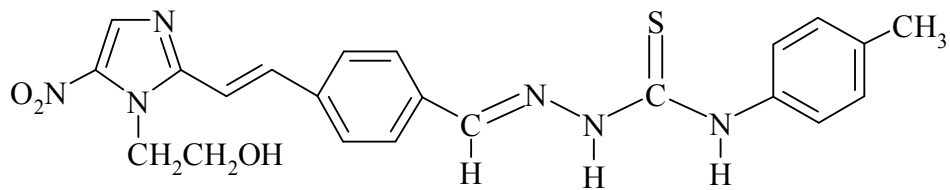
Costello vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinden bir tanesinin *C. difficile* bakterisine karşı yüksek düzeyde inhibisyon gösterdiği bildirilmektedir.



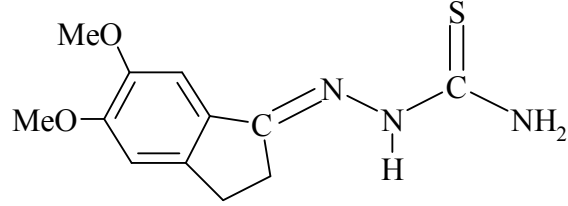
Iqbal vd. (2008), sentezledikleri tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* antiamebik aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, 7-hidroksi-8-asetilkumarin-*N*(4)adamentamin tiyosemikarbazon, 7-hidroksi-8-asetilkumarin-*N*(4)4-benzilpiperidin tiyosemikarbazon ve 7-hidroksi-8-asetilkumarin-*N*(4,4)metilbenzil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



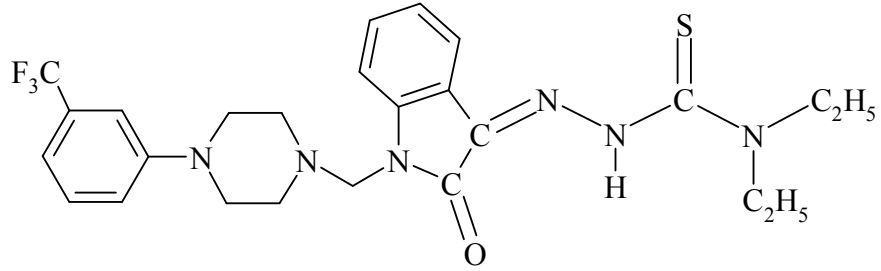
Abid vd. (2007), sentezledikleri metronidazol tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* mikrodilüsyon metoduyla antiamebik aktivitesini test etmişlerdir. Buna araştırma sonucuna göre, metronidazol-*p*-tolil-tiyosemikarbazonun *E. histolytica* parazitine karşı yüksek düzeyde antiamebik aktivite gösterdiği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



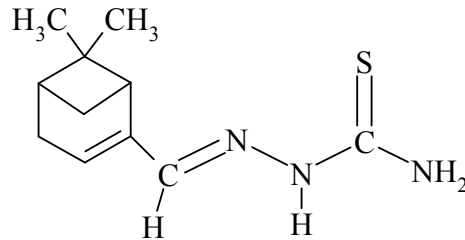
Bal vd. (2007), sentezledikleri izatin  $\beta$ -tiyosemikarbazon türevlerinin anti-HIV aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucuna göre, sentezlenen dokuz bileşikten bir tanesinin iyi düzeyde anti-HIV aktivitesi gösterdiği ve sitotoksik olmadığı rapor edilmiştir.



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-siyanofenilizotiyosiyanat            | Aldrich        | 484660     |
| 4-(metiltiyo)fenilizotiyosiyanat       | 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 F<sub>254</sub> (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 ( $4000-400\text{ cm}^{-1}$ ) doğrudan katı numune üzerinden alınmıştır ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden verilmiştir.<sup>1</sup>

#### 3.1.5.3. $^1\text{H}$ NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları, TÜBİTAK-ATAL' da Bruker (DPX-400 MHz) High Performance Digital FT-NMR spektrometre cihazıyla yaklaşık 10 mg maddenin  $\text{DMSO}-d_6$  içindeki çözeltisinden alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşme sabitleri de Hz cinsinden verilmiştir.

---

<sup>1</sup>Sentezlenen 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. $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları; yaklaşık 50 mg maddenin  $\text{DMSO-}d_6$  çözücüsünde çözülerek Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi'nde (AÜBİBAM), Bruker High Performance Digital FT-NMR (500 MHz) spektrometresinde  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  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).

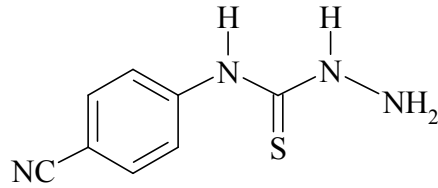
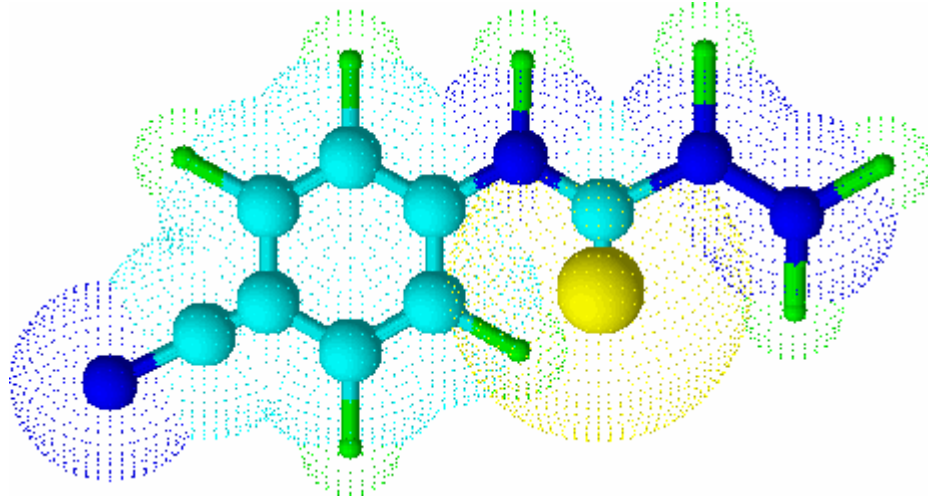
#### 3.2.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi

160 mL metanol içerisinde çözünmüş 0.02 mol sıcak 4-süstitüefenil tiyosemikarbazit çözeltisine, 70 mL metanolde çözünmüş 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. zerine 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 szld, 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.

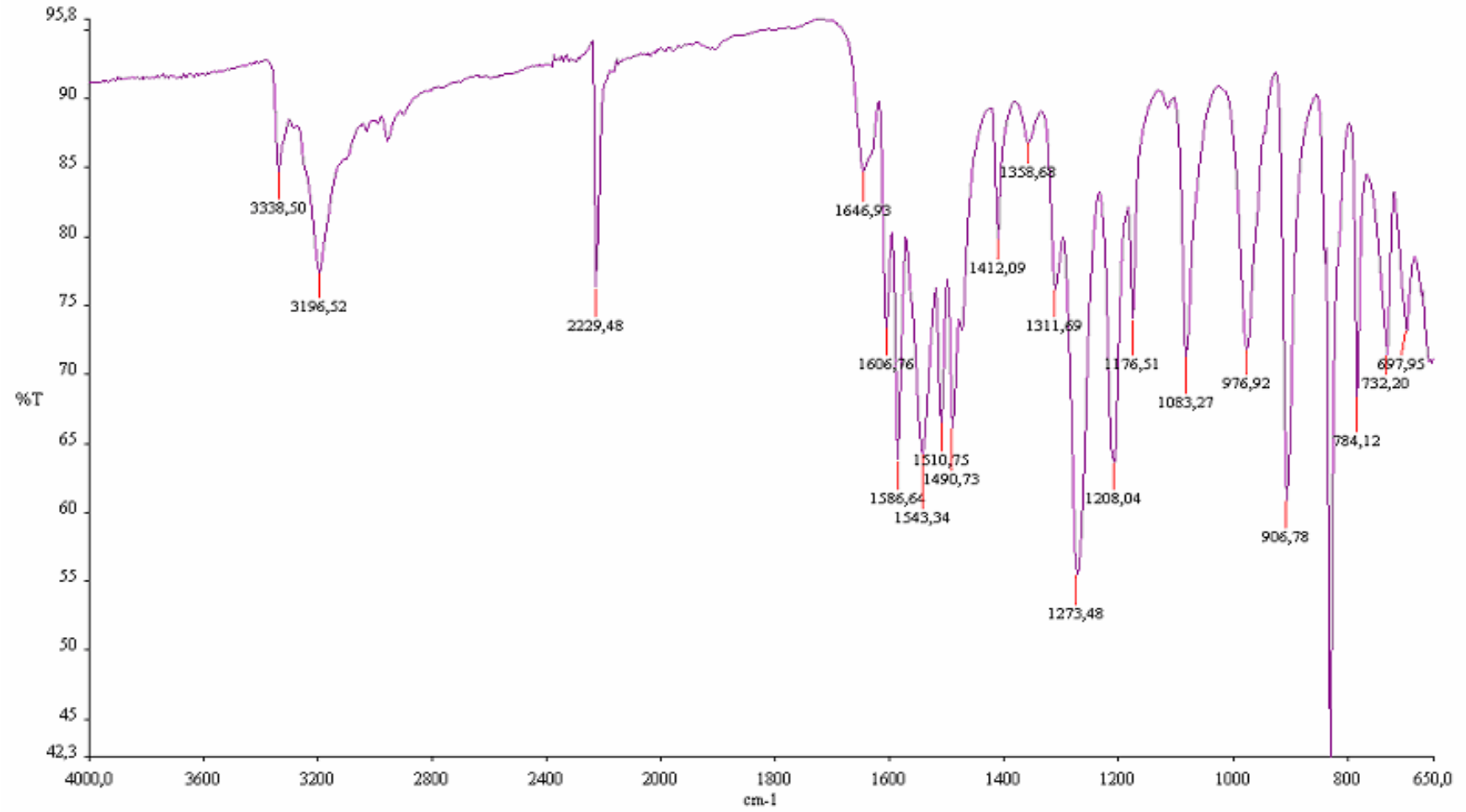
#### 4.1.1.1. Spektroskopik Analiz Verileri

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, Abs.):** 325 (1.99), 293 (2.33), 236 (2.62) nm.

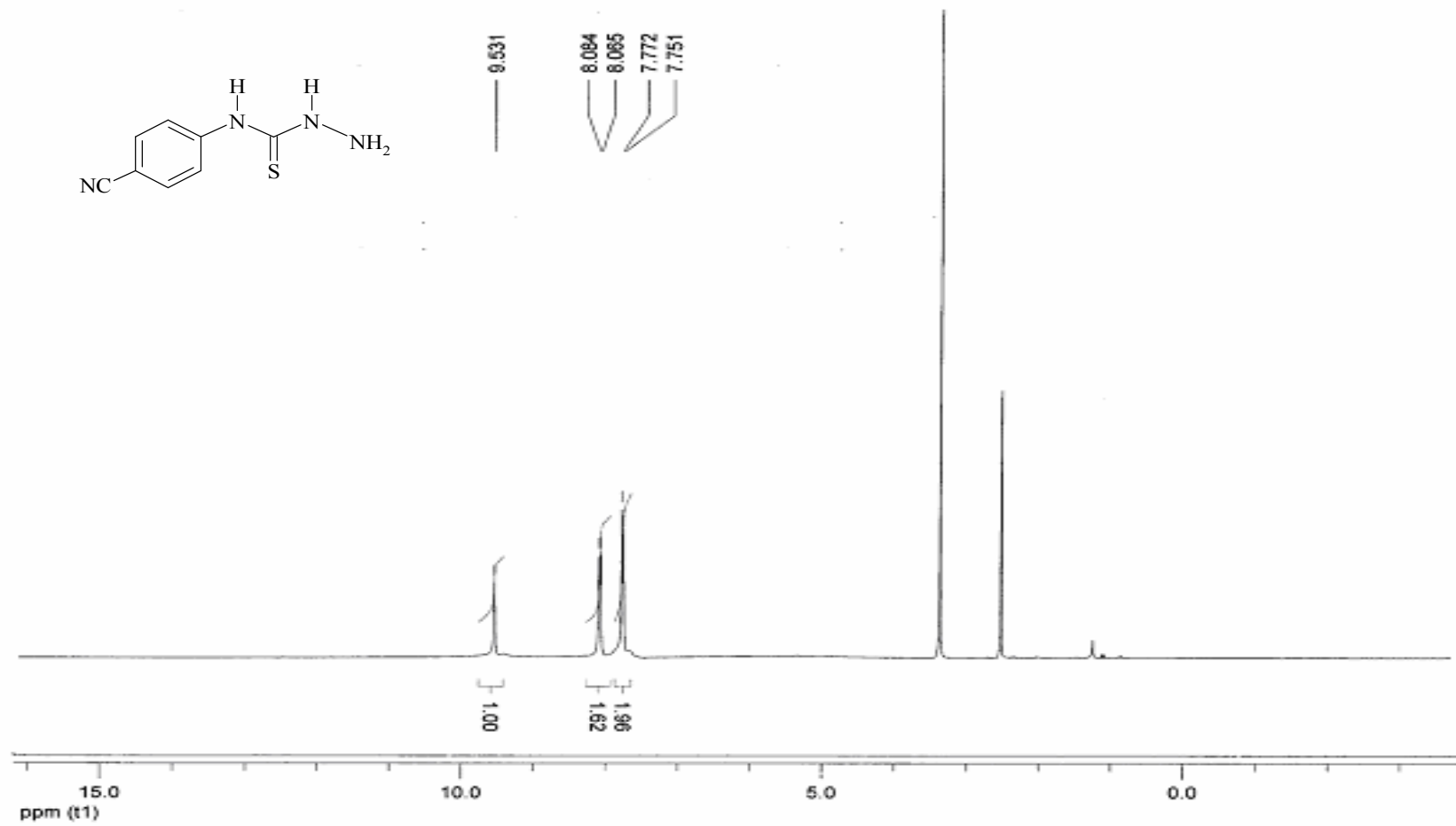
**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3338 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3196 (N-H gerilme bantları); 2950 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2229 ( $\text{C}\equiv\text{N}$  gerilme bandı); 1647 (N-H düzlem içi eğilme bandı); 1607 (tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1587, 1543, 1511 ve 1491 (aromatik halka, C=C 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).

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 2.46 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 4.99 (ys, 2H,  $\text{NNH}_2$  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,  $\text{NHNH}_2$  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.

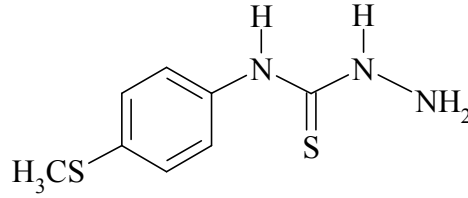
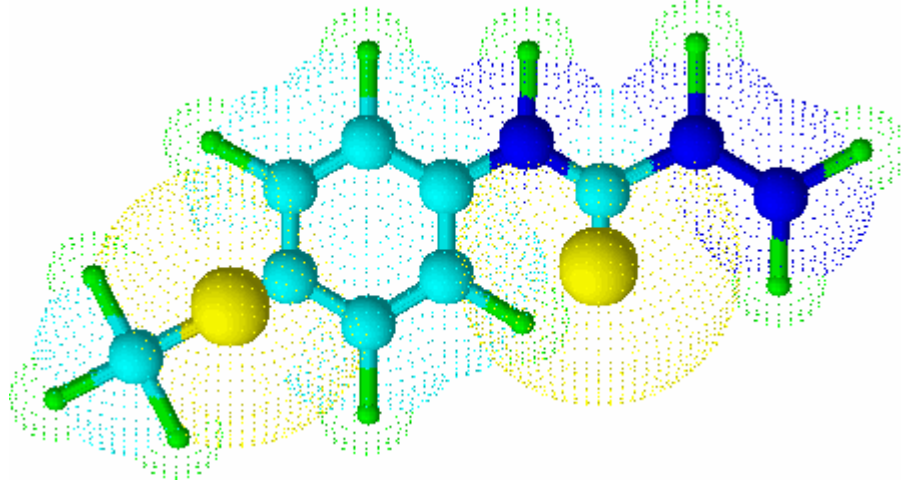


Şekil 1. Bileşik (1)' in FTIR Spektrumu



Şekil 2. Bileşik (1)' in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

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



3.2.1.' deki yöntemle 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 süzöldü, 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 çözüner, etilasetat ve saf suda çözüner.

##### 4.1.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri

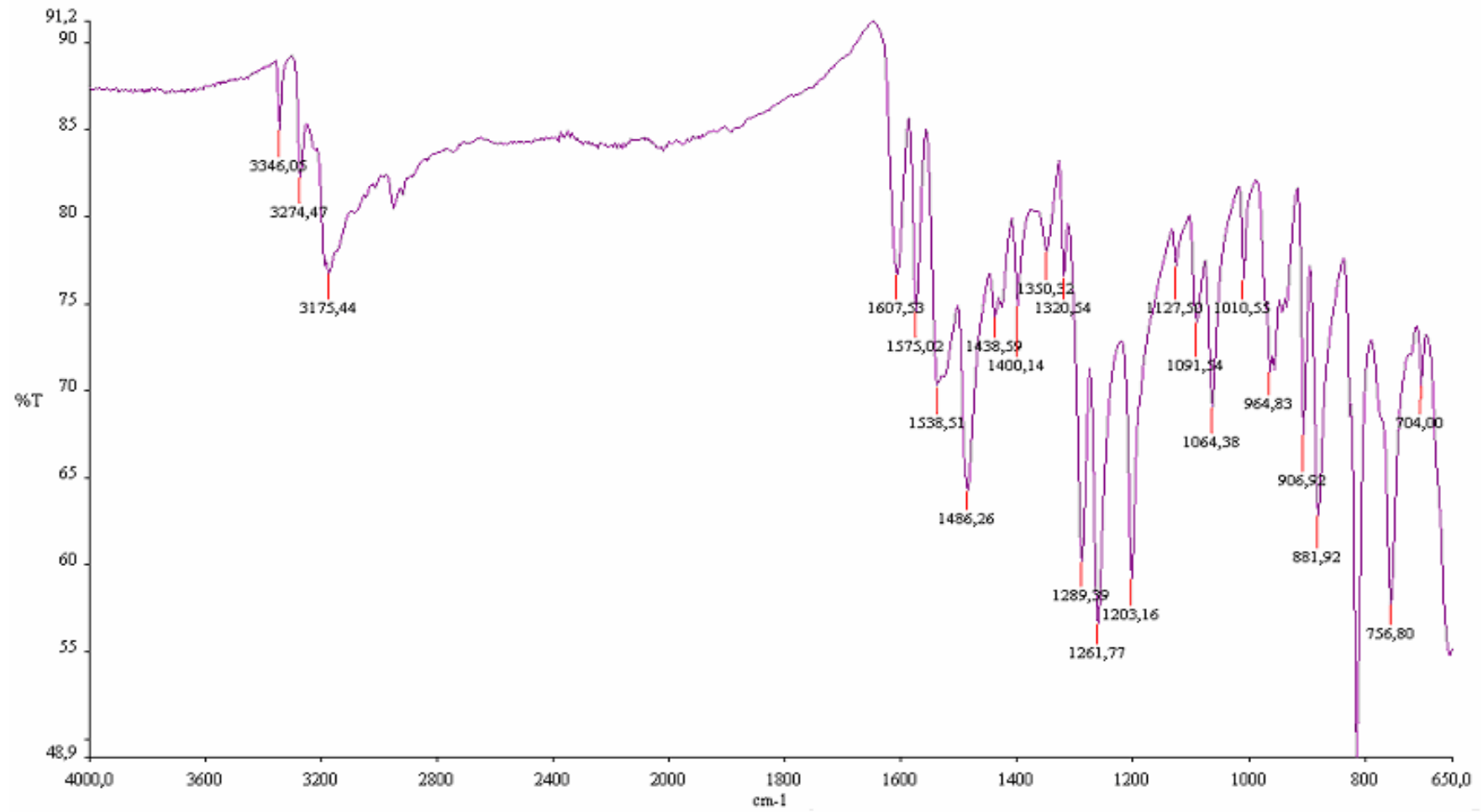
**UV (DMSO,  $\lambda_{max}$ , nm, Abs.):** 330 (1.98), 293 (2.35), 237 (2.61) nm.

**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

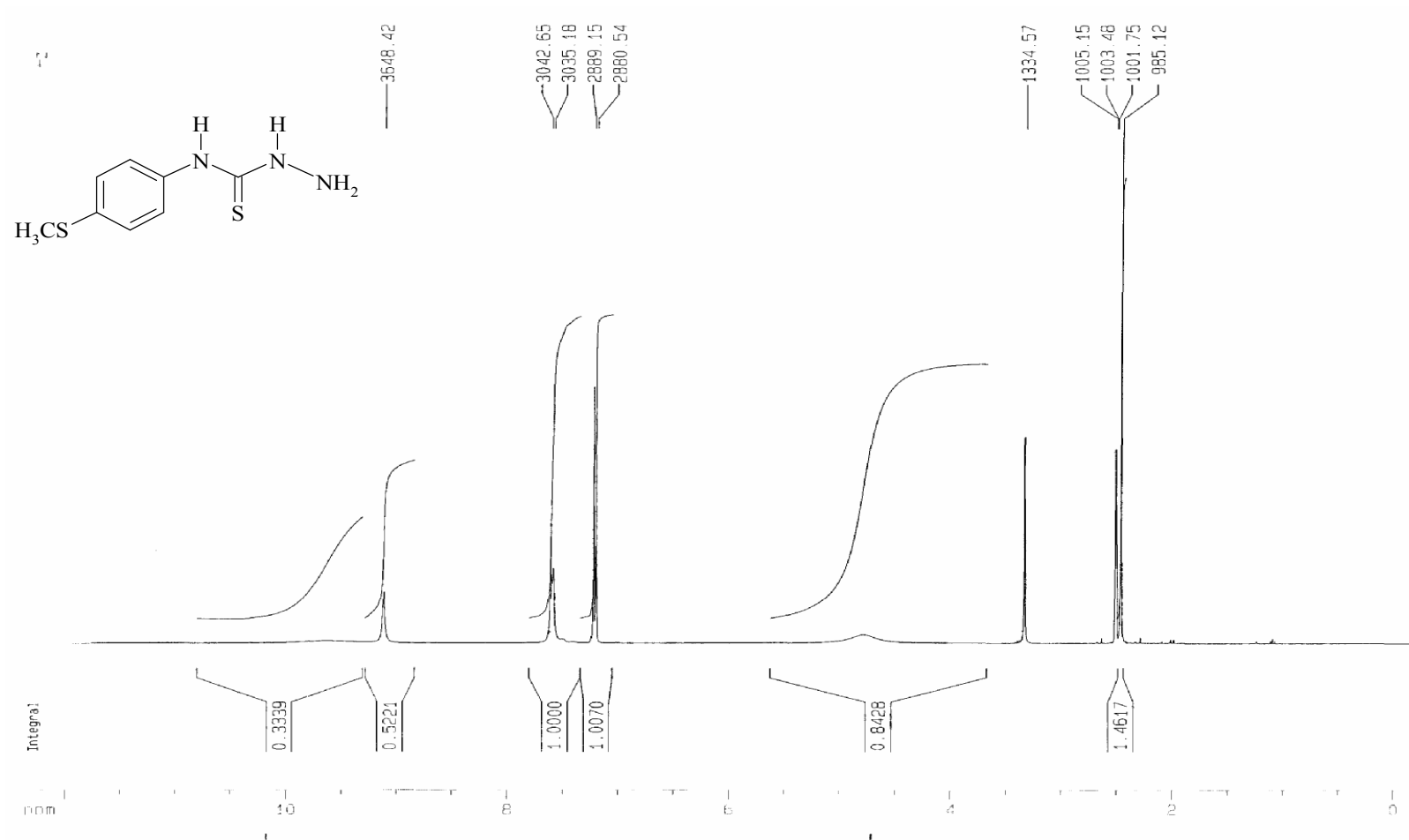
(tiyoamid, C-N gerilme bandı); 1575, 1538, 1486 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1400 (alifatik düzlem içi C-H eğilme bandı); 1289 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1261 ve 1203 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1091 (PhNH, C-N gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitüe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

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 2.46 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub> protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 4.80 (ys, 2H, NHNH<sub>2</sub> protonları); 7.21 (d, 2H, ArH, *J*=8.61 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 7.59 (d, 2H, ArH, *J*=7.47 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *meta* konumu); 9.12 (s, 1H, PhNH protonu); 9.60 (ys, 1H, NHNH<sub>2</sub> 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.



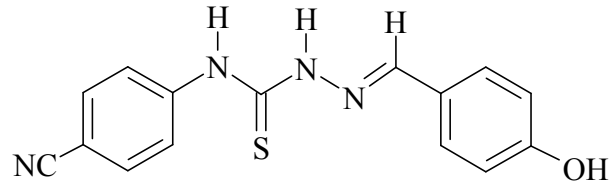
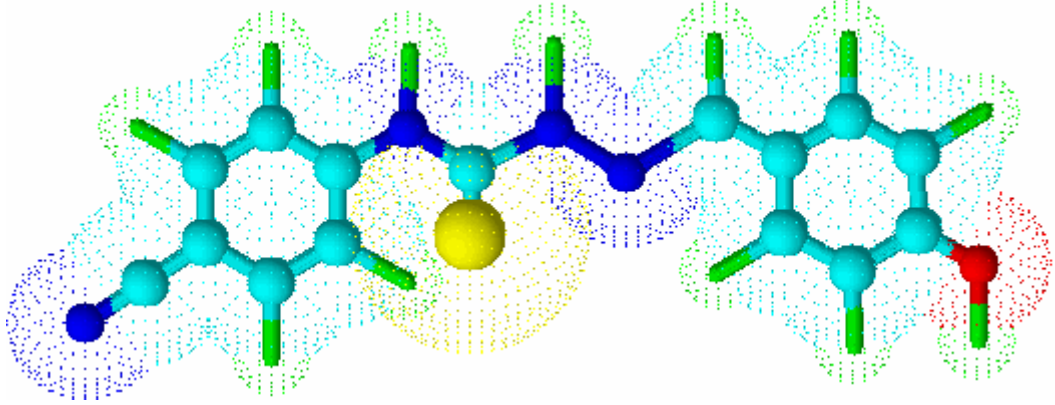
Şekil 3. Bileşik (2)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 4. Bileşik (2)' nin <sup>1</sup>H 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 süzüldü 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

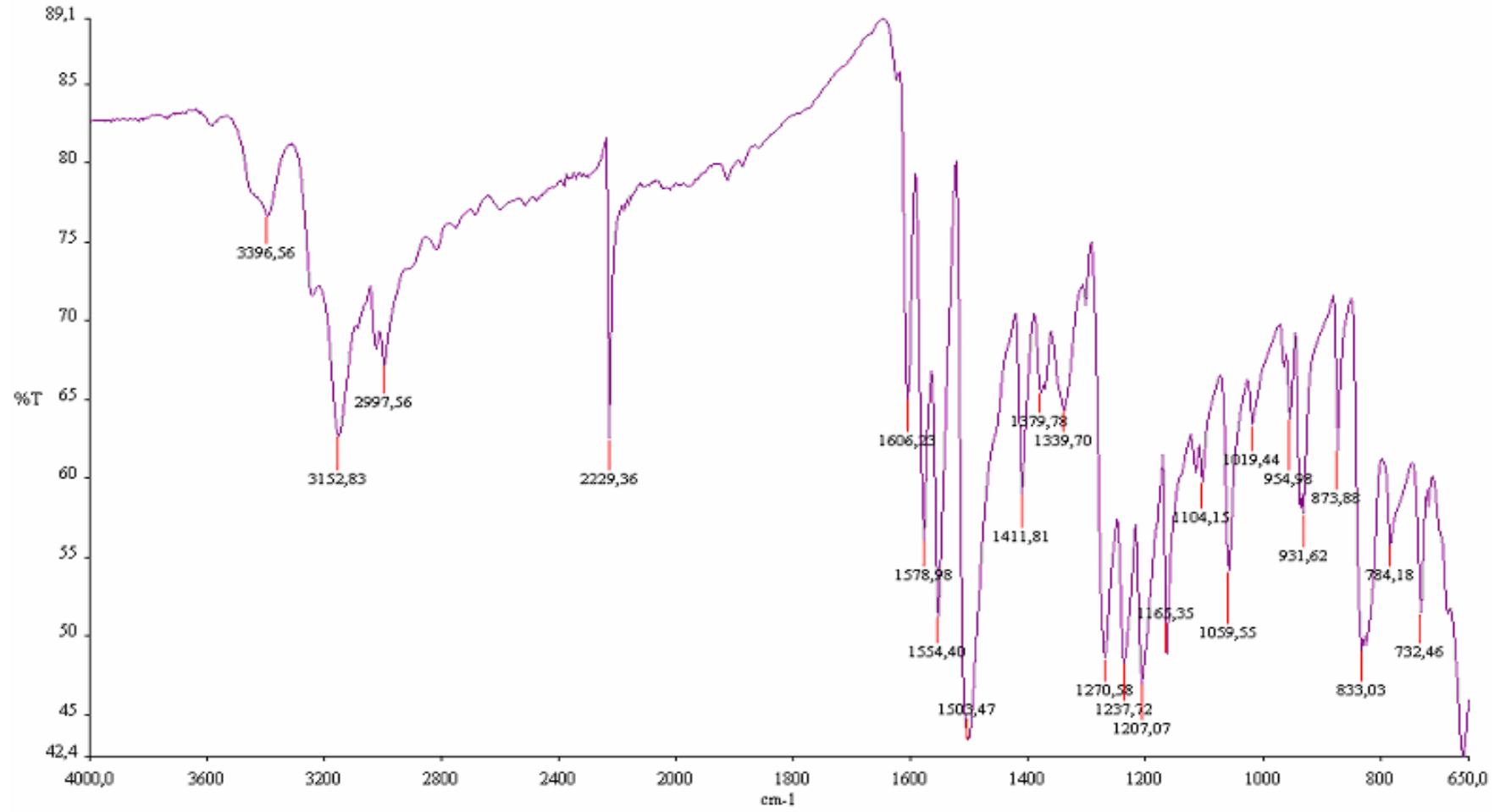
**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, Abs.):** 375 (1.97), 295 (2.35), 239 (2.64) nm.

**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 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 (tiyoamit, 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 (tiyoamit, 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-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 652 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  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.

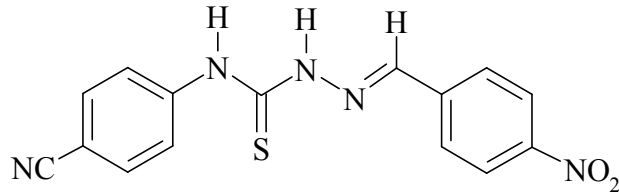
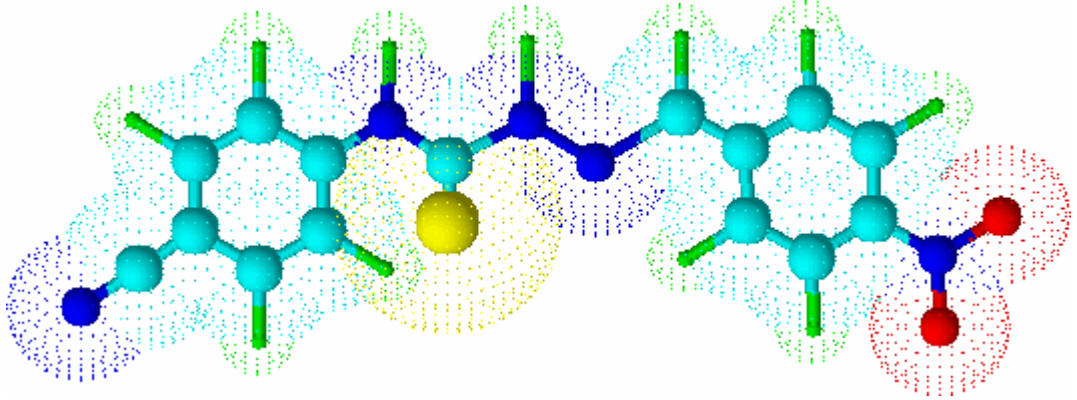


Şekil 5. Bileşik (1a)'nın FTIR Spektrumu



#### 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,  $\lambda_{\text{max}}$  nm, Abs.):** 425 (2.38), 294 (2.35), 239 (2.64).

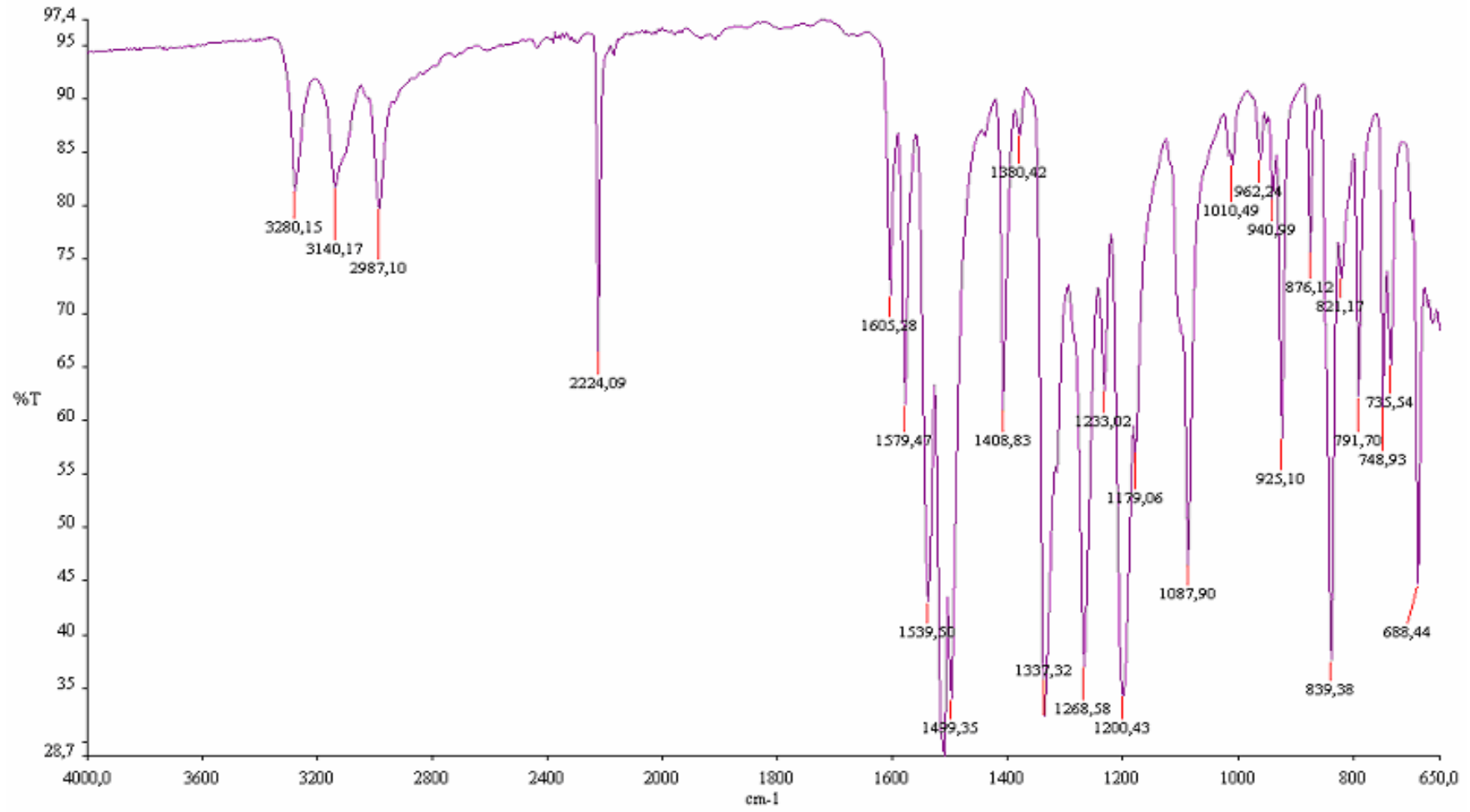
**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3280 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3140 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2987 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2224 (-C $\equiv$ N gerilme bandı); 1605 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1579 (imin, C=N gerilme bandı); 1539 ve 1499 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı); 1408 (NO<sub>2</sub> asimetrik gerilme bandı); 1337 (NO<sub>2</sub> 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).

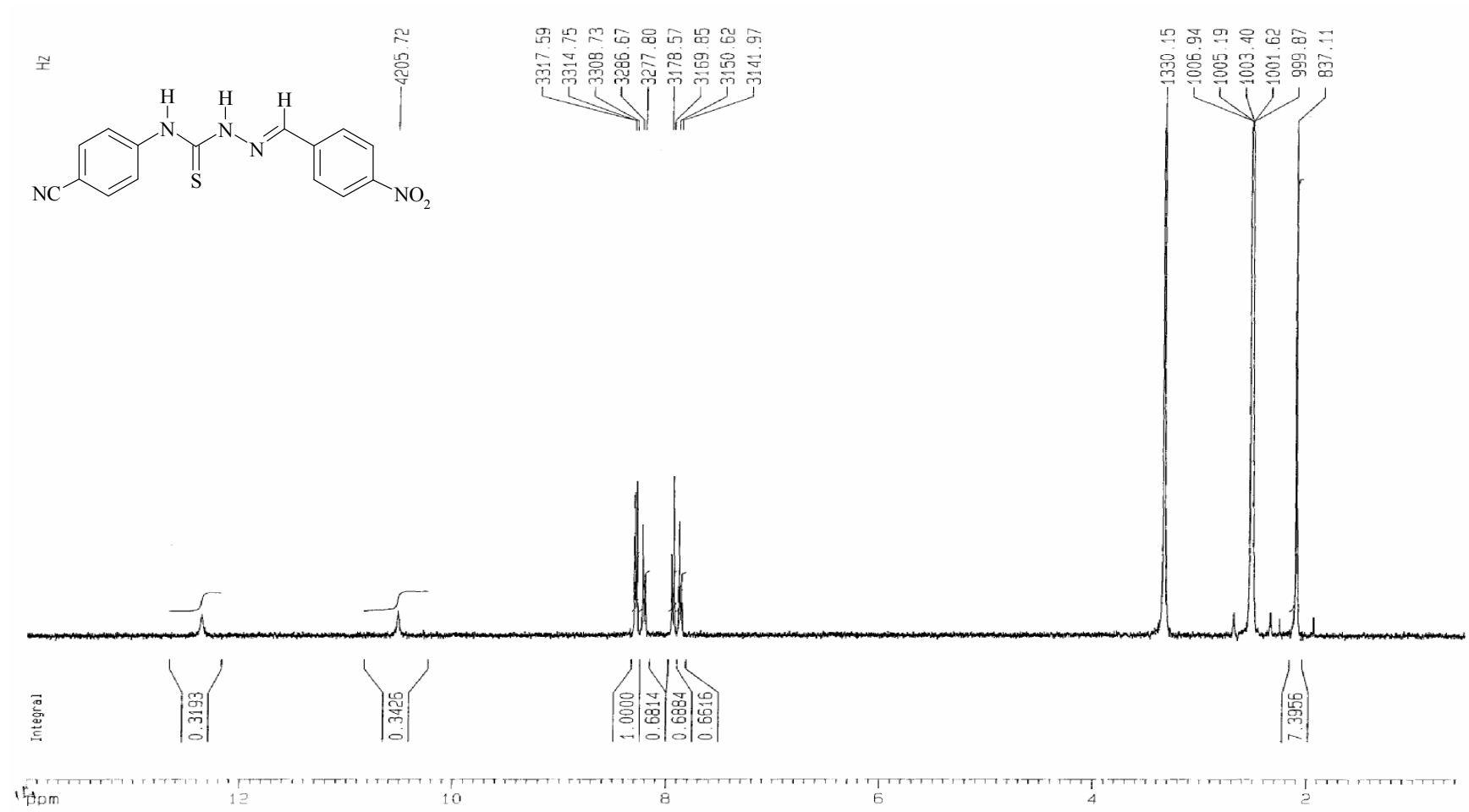
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.82 (d, 2H, ArH, *J*=8.65 Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu, AB sisteminin B kısmı); 7.95 (d, 2H, ArH, *J*=8.72 Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu, AB sisteminin A kısmı); 8.21 (d, 2H, ArH, *J*=8.87 Hz, -NO<sub>2</sub> 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, -NO<sub>2</sub> grubuna göre *orto* konumu, AB sisteminin A kısmı); 10.51 (s, 1H, CSNHN protonu); 12.35 (s, 1H, PhNH).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 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, NO<sub>2</sub> grubuna göre *orto* konumu); 128.97 (ArCH, NO<sub>2</sub> 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, NO<sub>2</sub> grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 176.39 (C=S, tiyoamit).

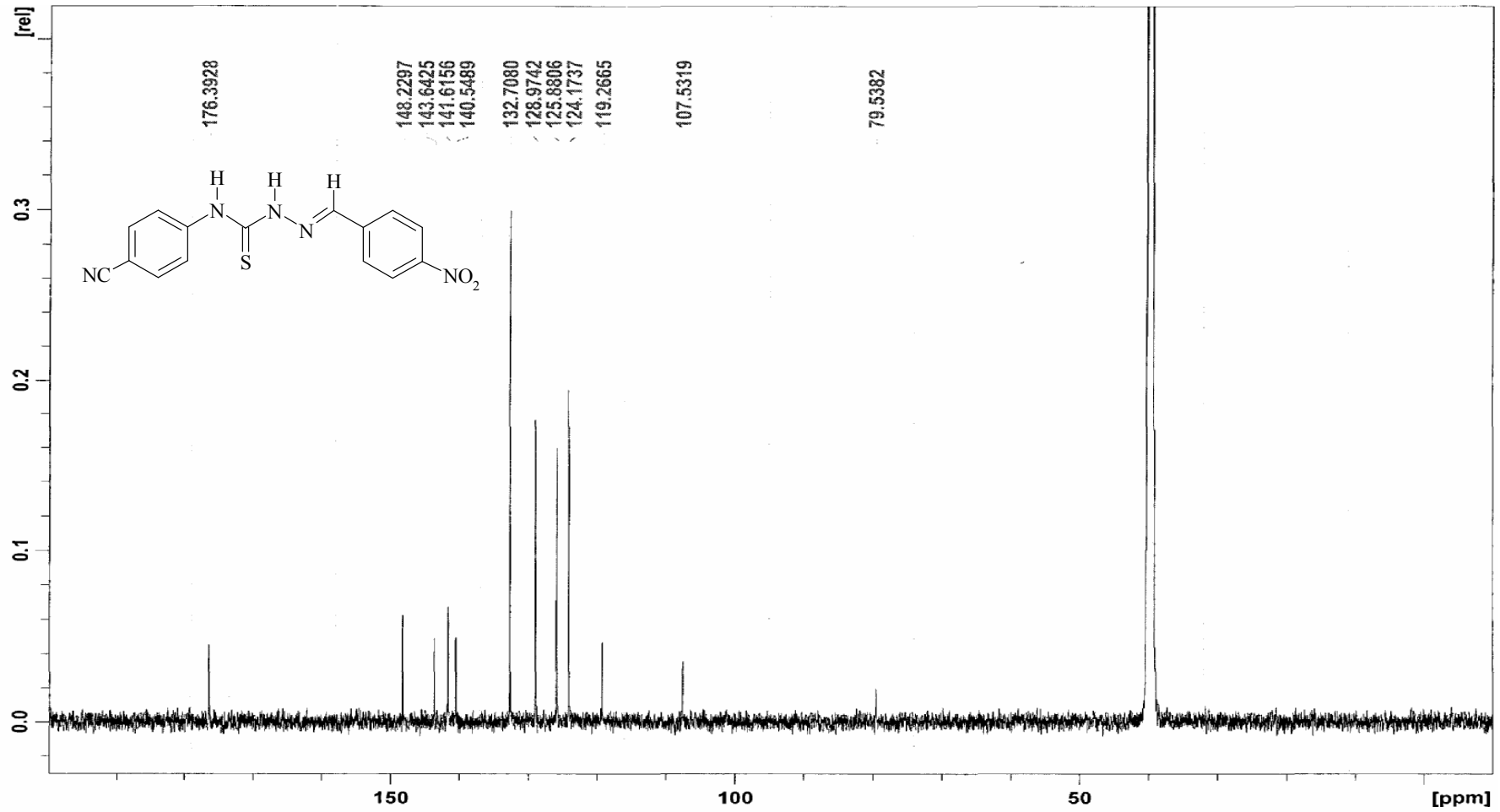
**Elementel Analiz (CHNS):** Hesaplanan: C % 55.38, H % 3.41, N % 21.53, S % 9.86. Bulunan: C % 56.23, H % 3.92, N % 21.85, S % 10.07.



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



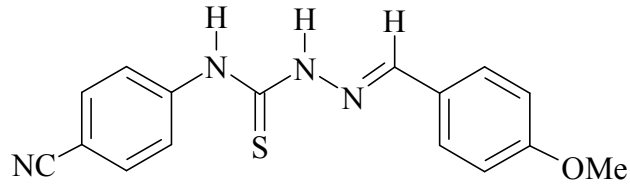
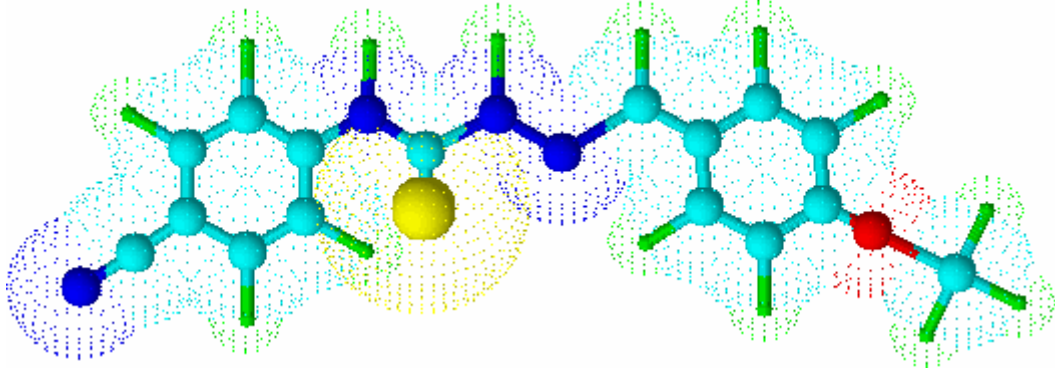
Şekil 8. Bileşik (**1b**)' nin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Şekil 9. Bileşik (1b)' nin  $^{13}\text{C}$  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) anisaldehytin (4-metoksibenzaldehit) 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan katı s z ld  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

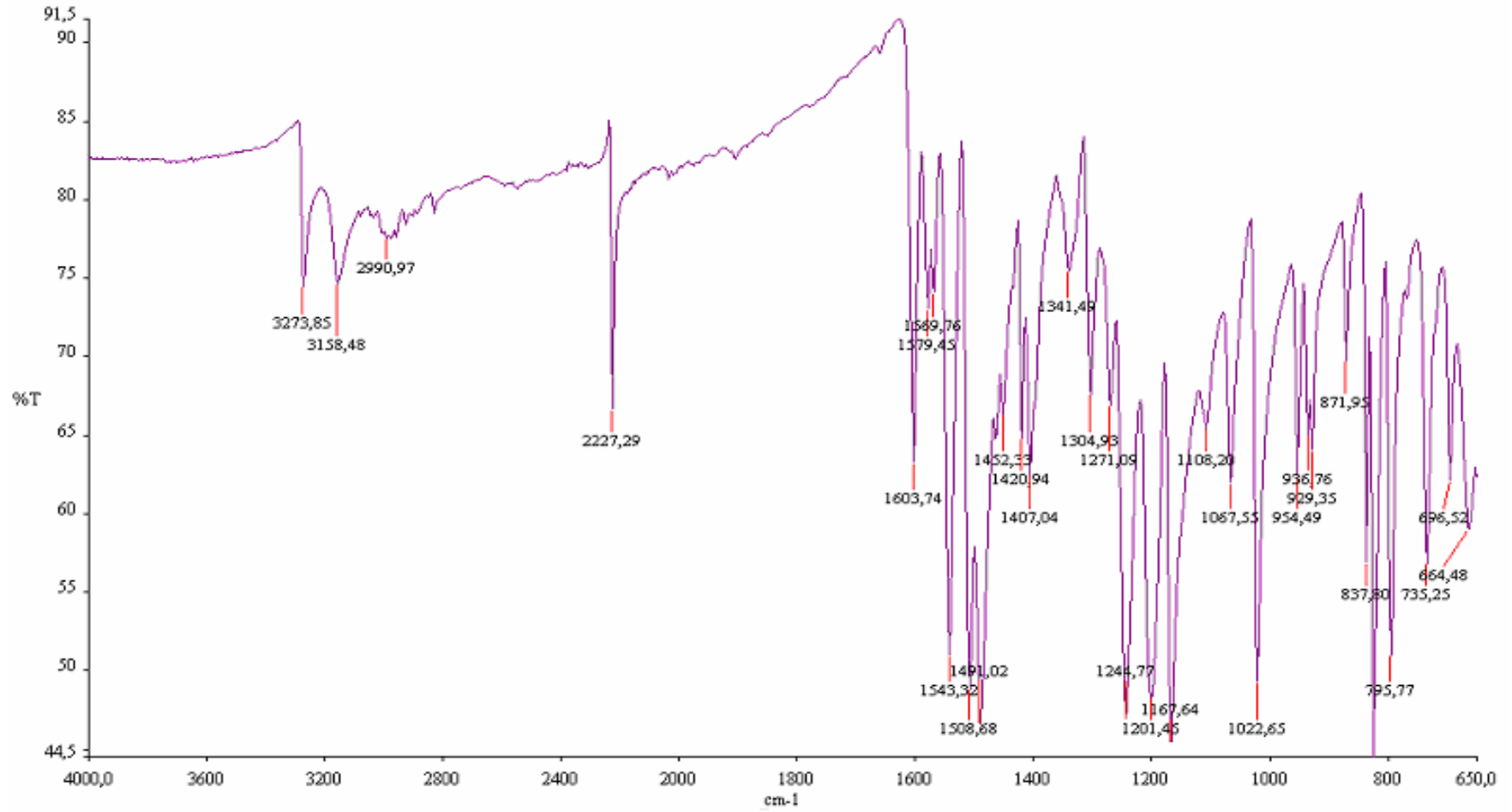
**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$  nm, Abs.):** 380 (1.96), 293 (2.34), 240 (2.63) nm.

**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 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

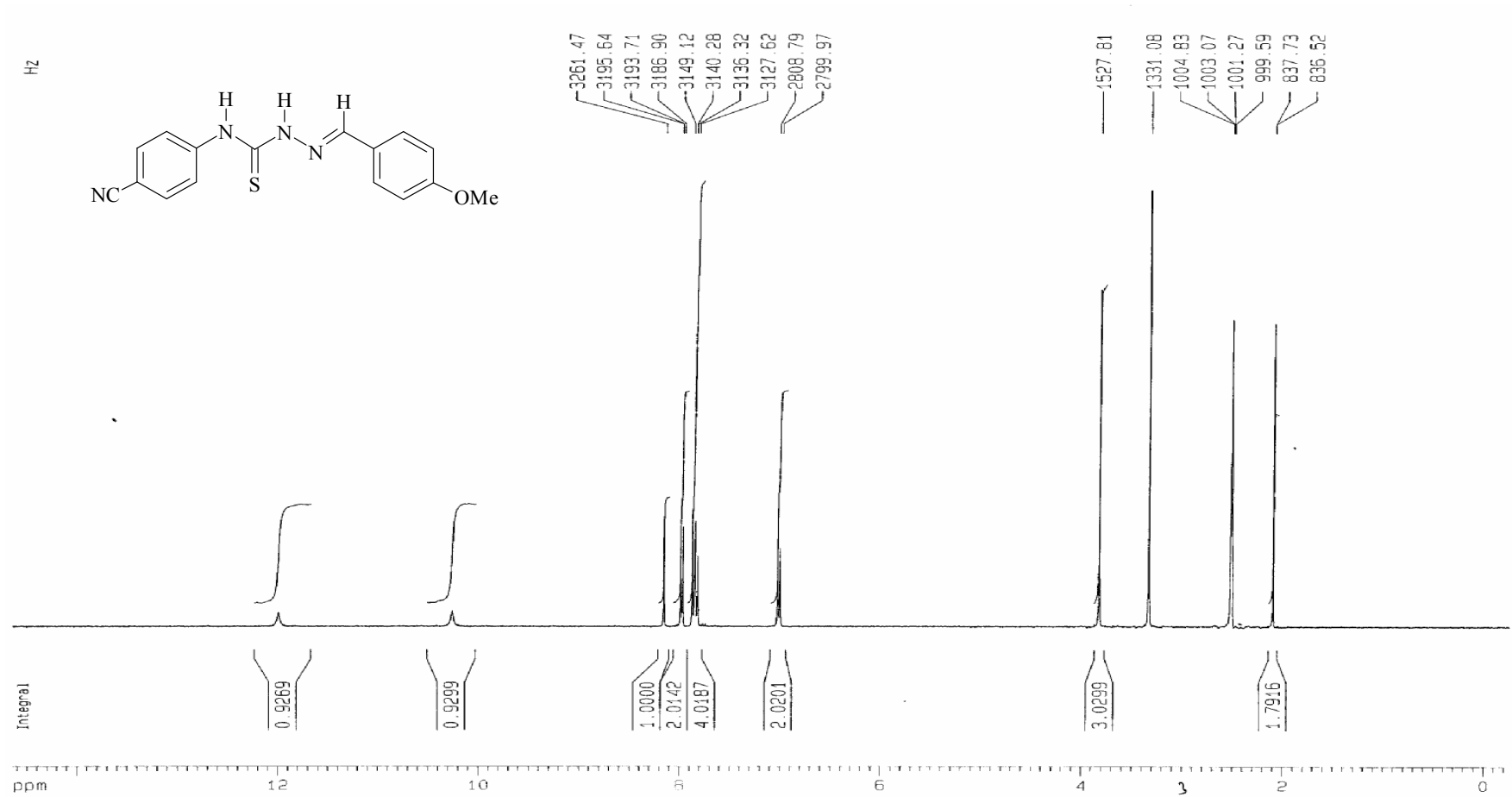
bantları); 1067 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1022 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 664 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> protonları); 7.01 (d, 2H, ArH, *J*=8.81 Hz, -OCH<sub>3</sub> 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, -OCH<sub>3</sub> 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.



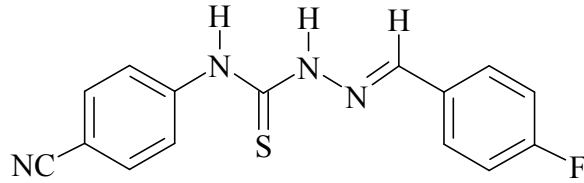
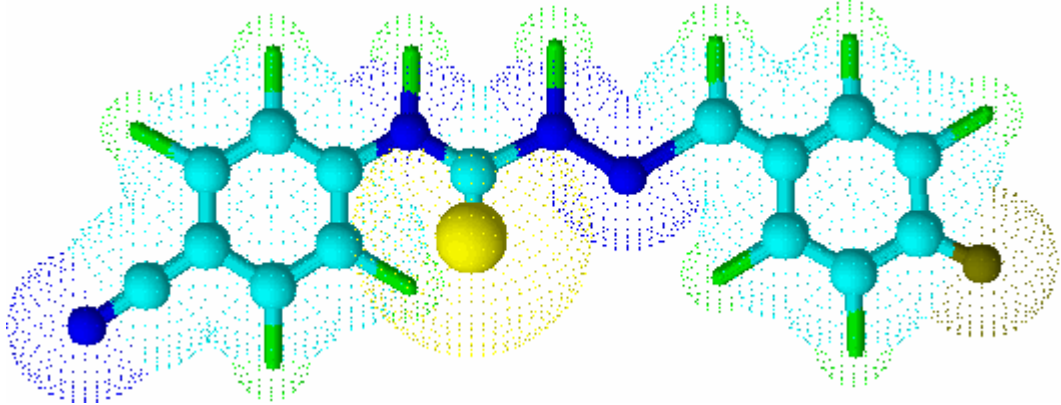
Şekil 10. Bileşik (1c)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 11. Bileşik (1c)' nin  $^1\text{H}$  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

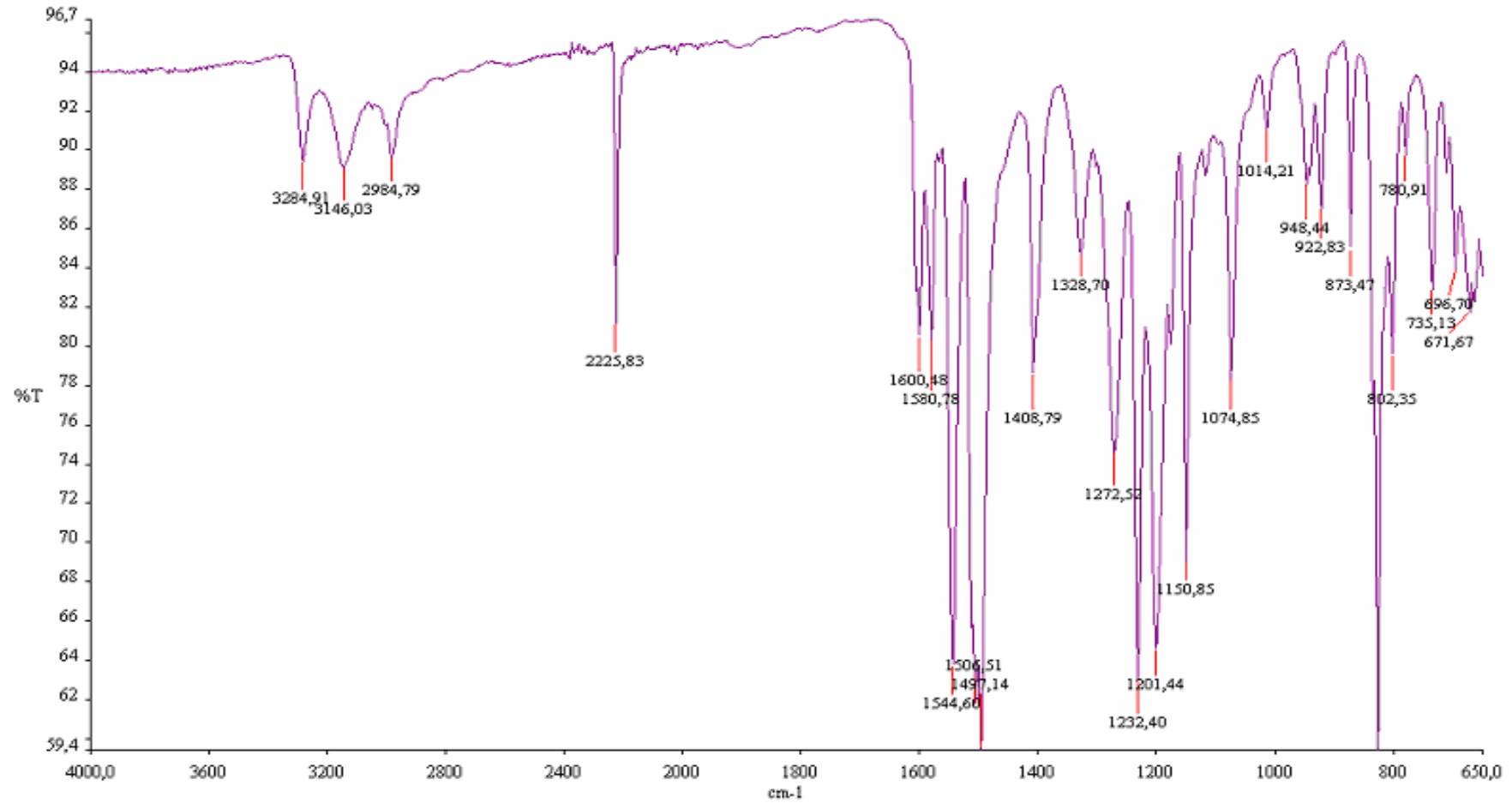
**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, Abs.):** 362 (1.85), 293 (2.34), 237 (2.63) nm.

**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3284 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3146 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2984 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2225 (-C $\equiv$ 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

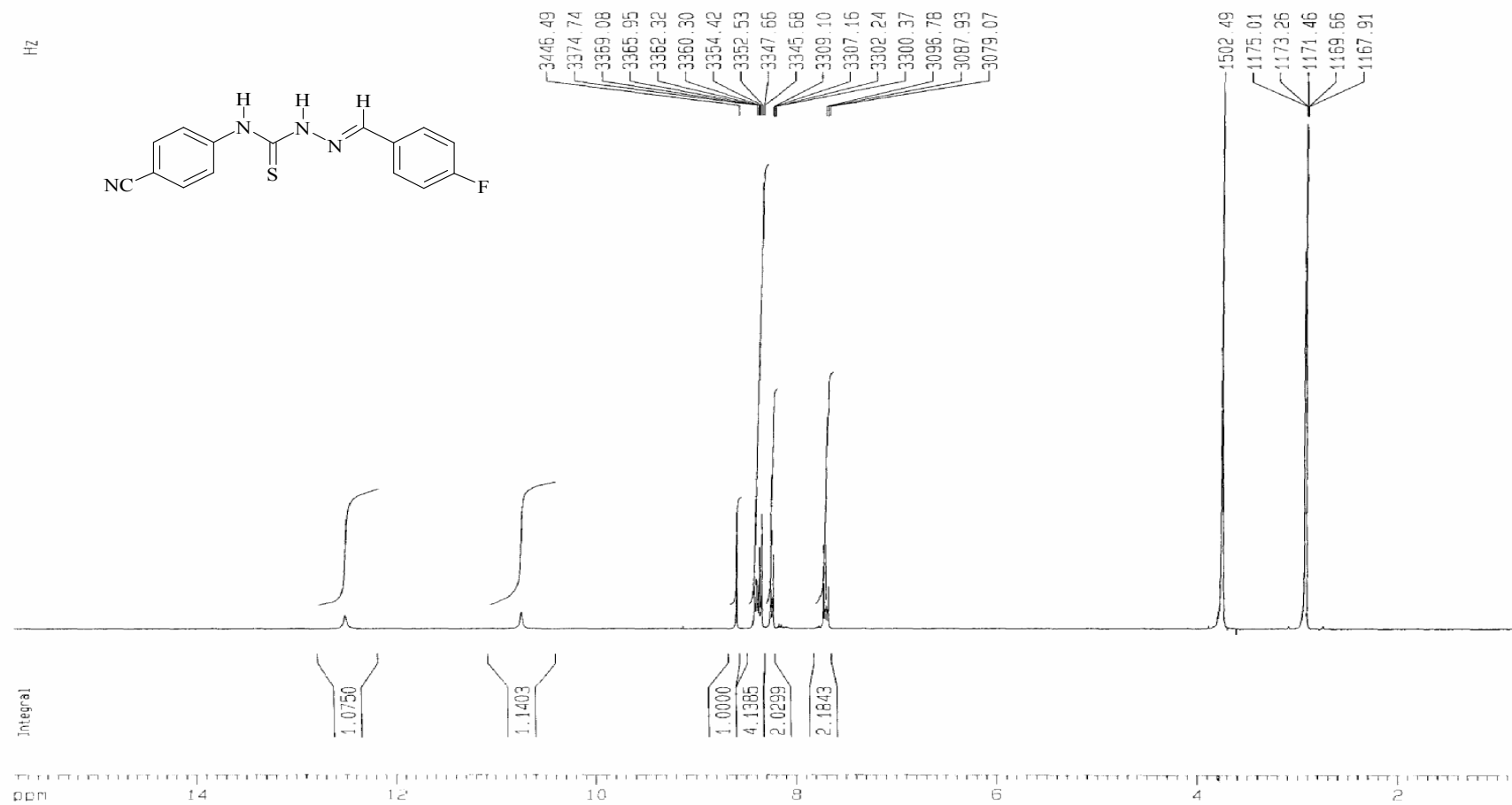
=C-H eğilme bandı); 1074 (PhNH, C-N gerilme bandı); 832 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 696 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 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.

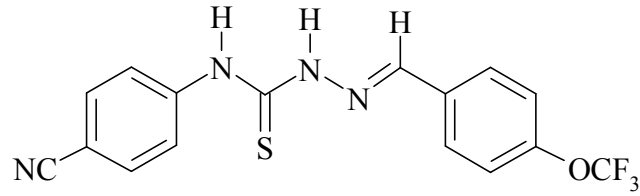
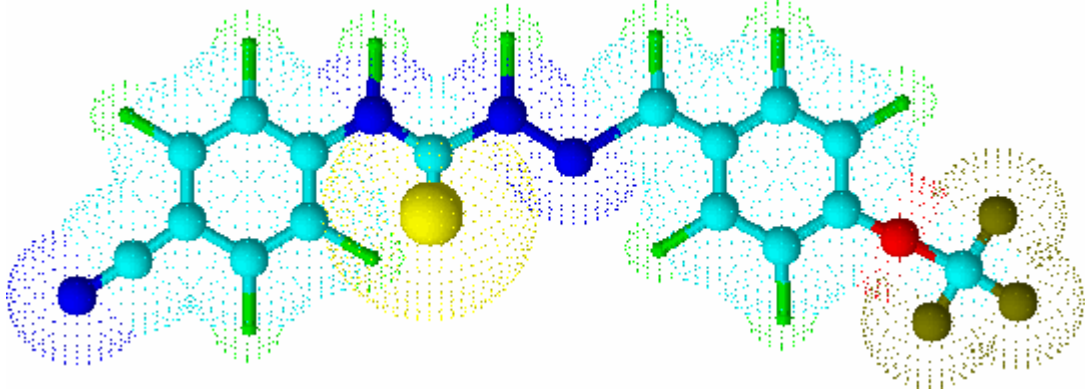


Şekil 12. Bileşik (1d)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 13. Bileşik (**1d**)' nin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

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



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileŖiŖin (1), 12 mL sıcak metanoldeki c zeltisine 0.10 g (0.52 mmol) 4-triflorometoksibenzaldehitin 5 mL metanoldeki c zeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan beyaz katı s z ld  ve soŖuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.10 g (% 57 verim), e.n. 219-220  C. Dimetilsülfoksit ve asetonda c z n r, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda c z nmez.

**4.1.3.5.1. Spektroskopik Analiz Verileri**

**UV (DMSO,  $\lambda_{max}$  nm, Abs.):** 365 (1.66), 295 (2.34), 236 (2.63) nm.

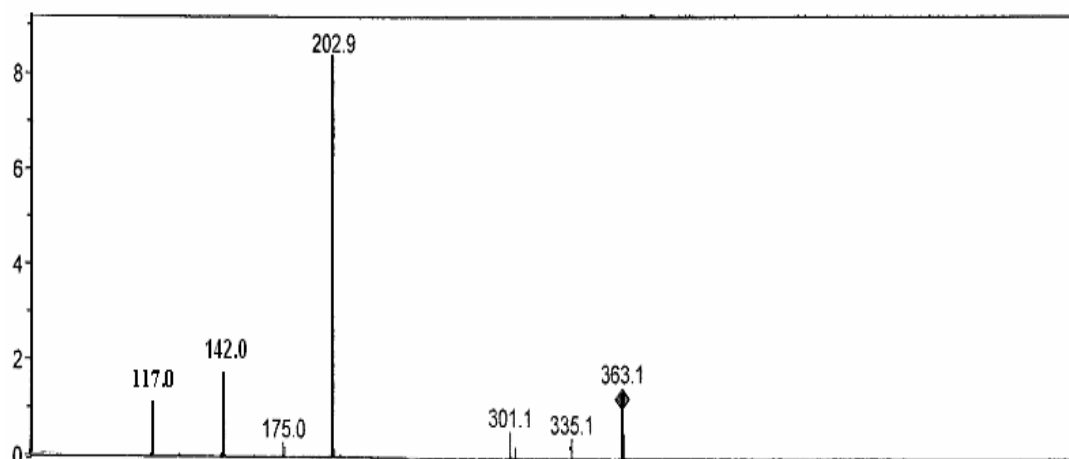
**FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3291 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3149 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2990 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2223 (-C≡N gerilme bandı); 1603 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1549 (imin, C=N gerilme bandı); 1511 ve 1493 (aromatik halka, C=C gerilme bantları ve N-H eŖilme bandı);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

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

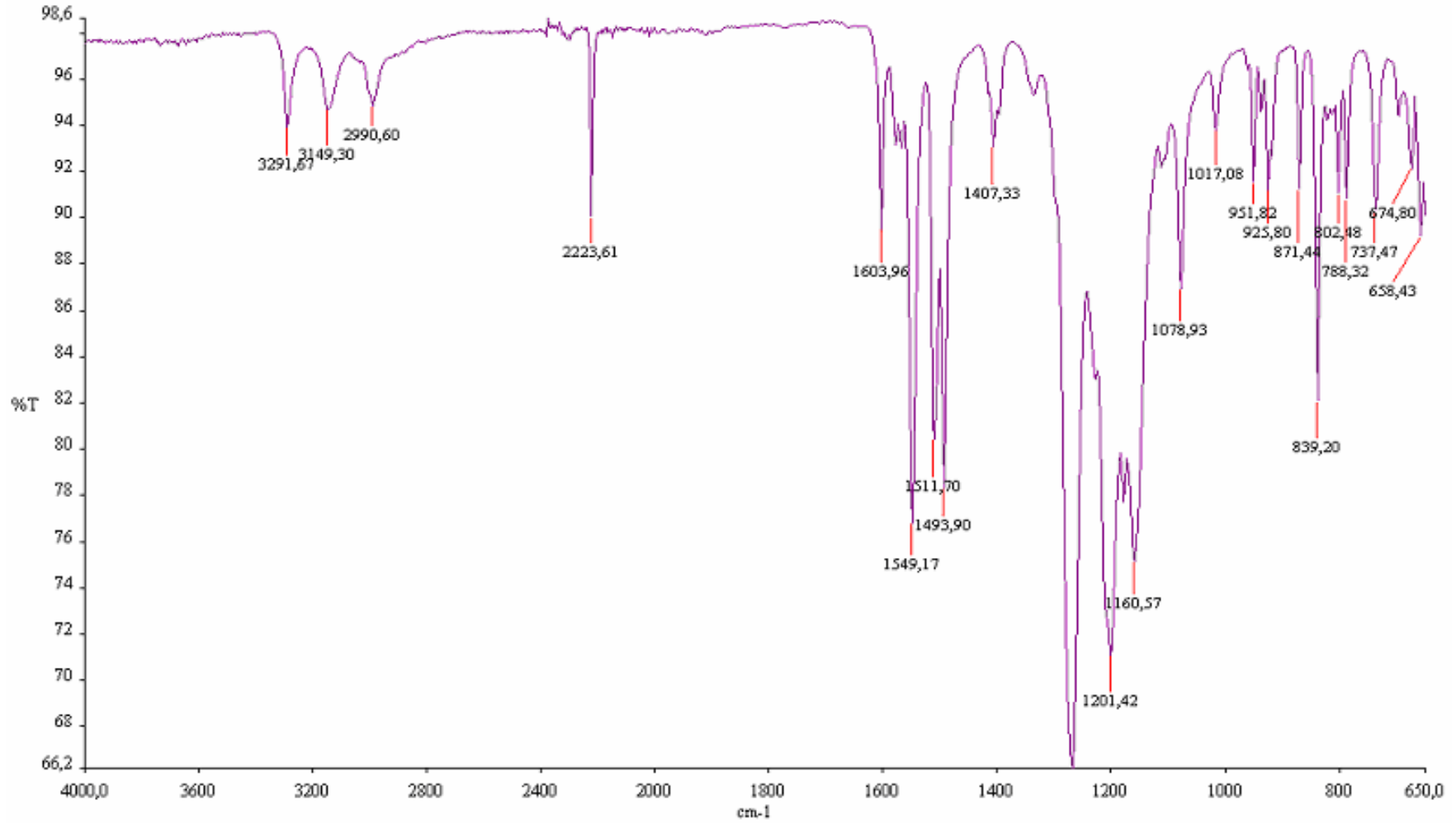
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.86 (d, 2H, ArH, *J*=8.21 Hz, -OCF<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 8.27 (d, 2H, ArH, *J*=8.65 Hz, -CN grubuna göre *meta* konumu); 8.37 (d, 2H, ArH, *J*=8.65 Hz, -CN grubuna göre *orto* konumu); 8.48 (d, 2H, ArH, *J*=8.76 Hz, -OCF<sub>3</sub> 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.

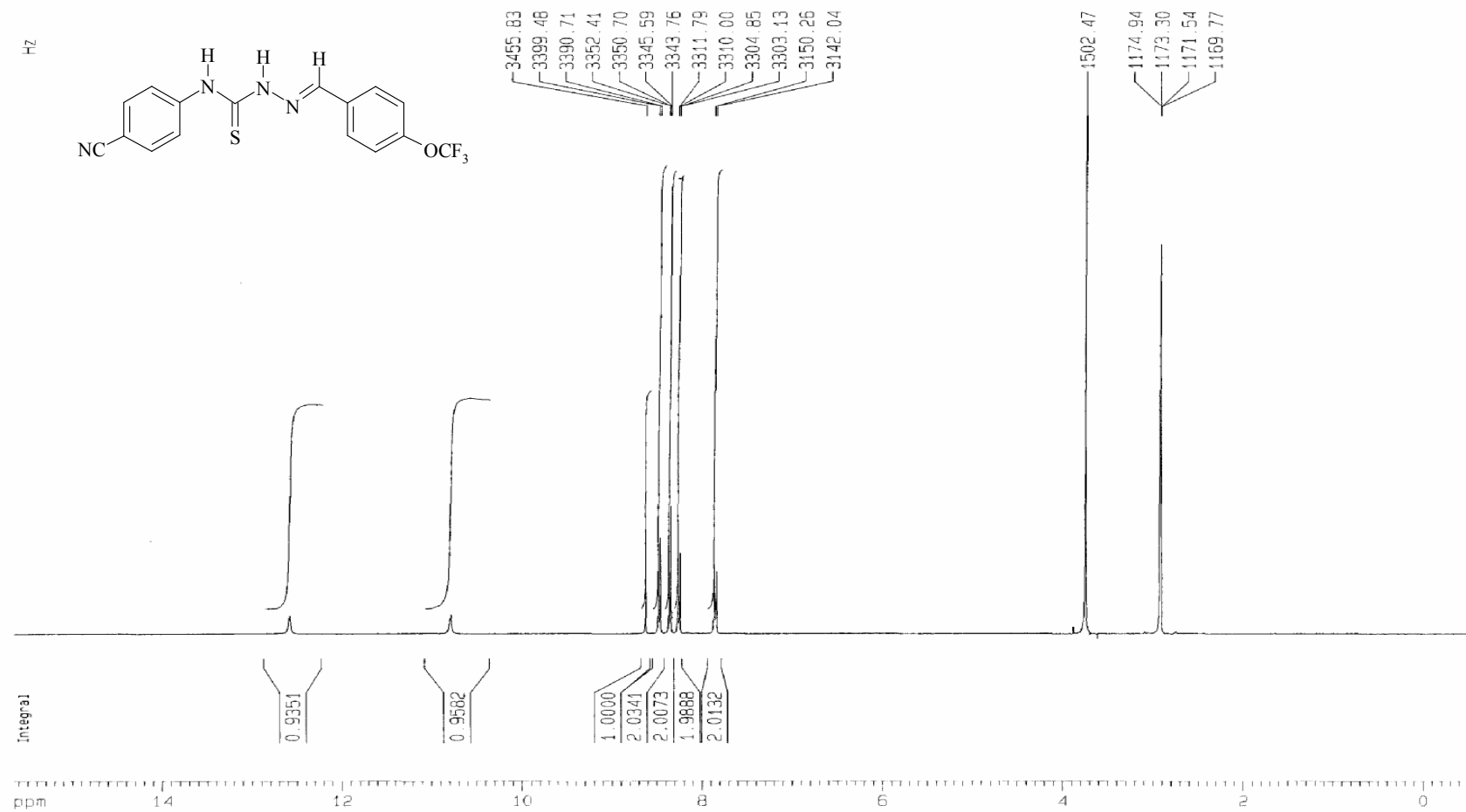
**MS, *m/z*:** 363.1 [M-H]<sup>-</sup>, 335.1, 301.1, 202.9, 175.0, 142.0, 117.0.



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

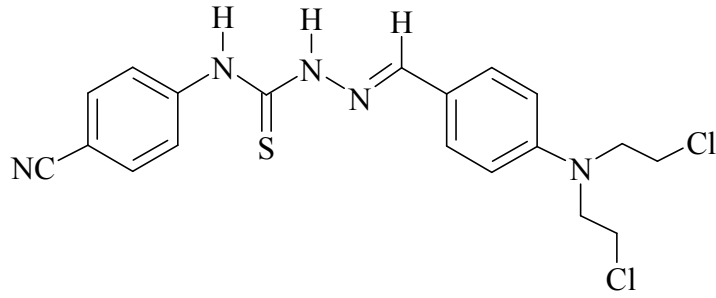
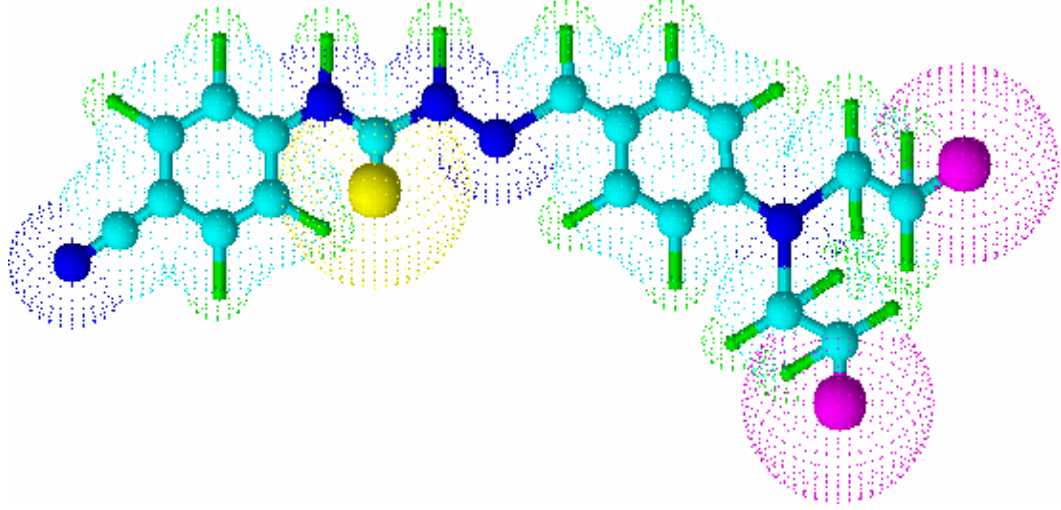


Şekil 15. Bileşik (1e)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 16. Bileşik (1e)' nin <sup>1</sup>H 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 c zeltisine, 0.13 g (0.52 mmol) 4-[-Bis(2-kloretil)amino]-benzaldehitin 5 mL metanoldeki c zeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan katı s z ld  ve soŖuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.17 g (% 76 verim), e.n. 173-175 C. Dimetilsülfoksit ve asetonda c z n r, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda c z nmez.

**4.1.3.6.1. Spektroskopik Analiz Verileri**

**UV (DMSO,  $\lambda_{max}$  nm, Abs.):** 412 (2.20), 293 (2.34), 239 (2.63) nm.

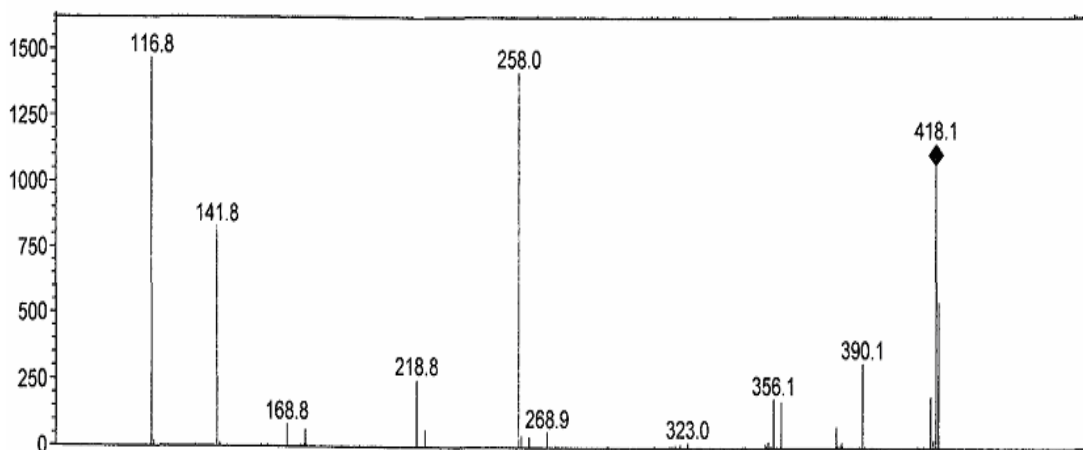
**FTIR ( $cm^{-1}$ ):** 3290 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3148 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2974 (aromatik halka, =C-H gerilme bandı); 2910 (alifatik, C-H gerilme bandı); 2228

(-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).

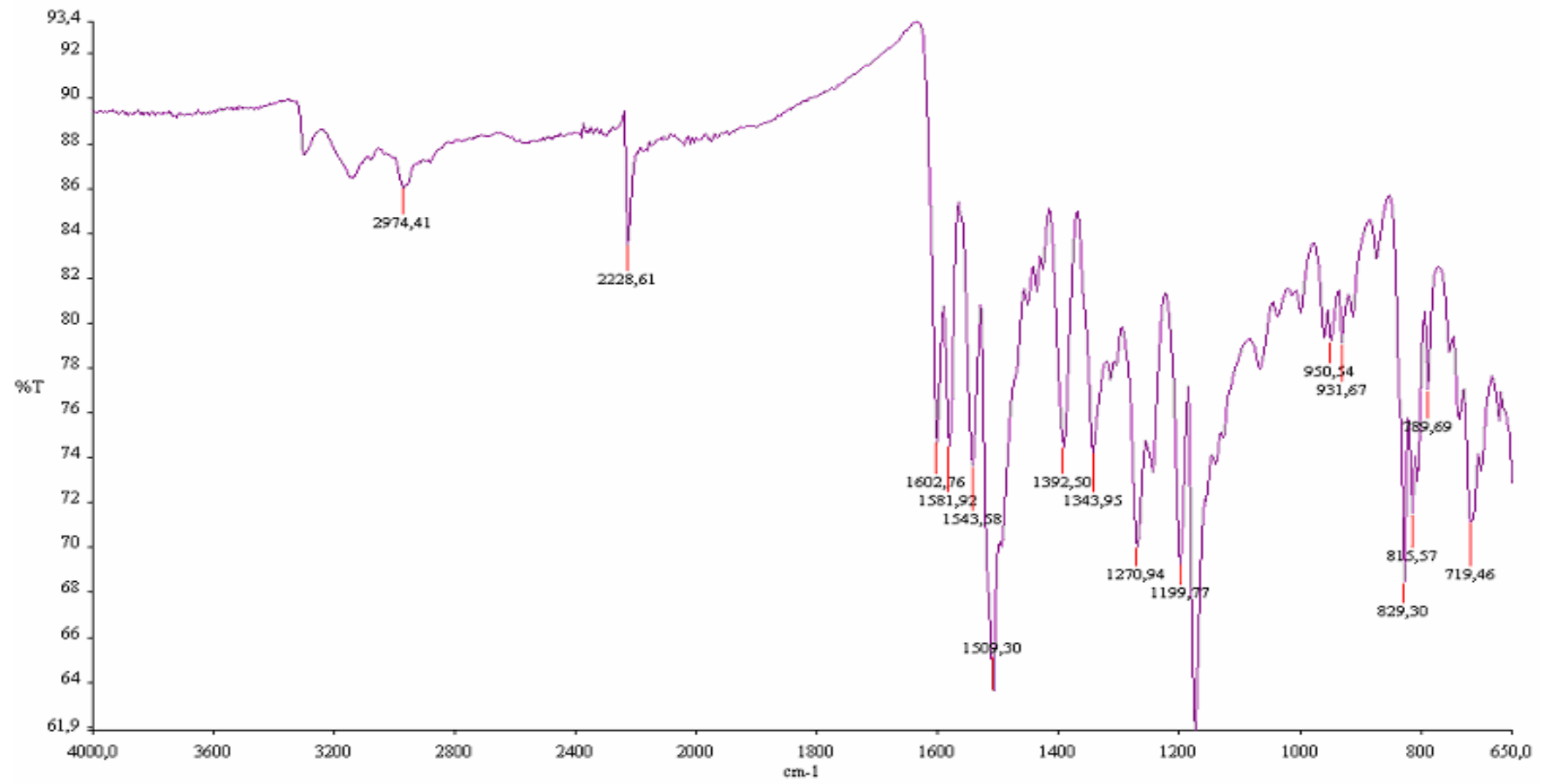
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.76-3.81 (m, 8H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> protonları); 6.81 (d, 2H, ArH, *J*=8.79 Hz, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> grubuna göre *orto* konumu); 7.73 (d, 2H, ArH, *J*=8.70 Hz, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> 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.

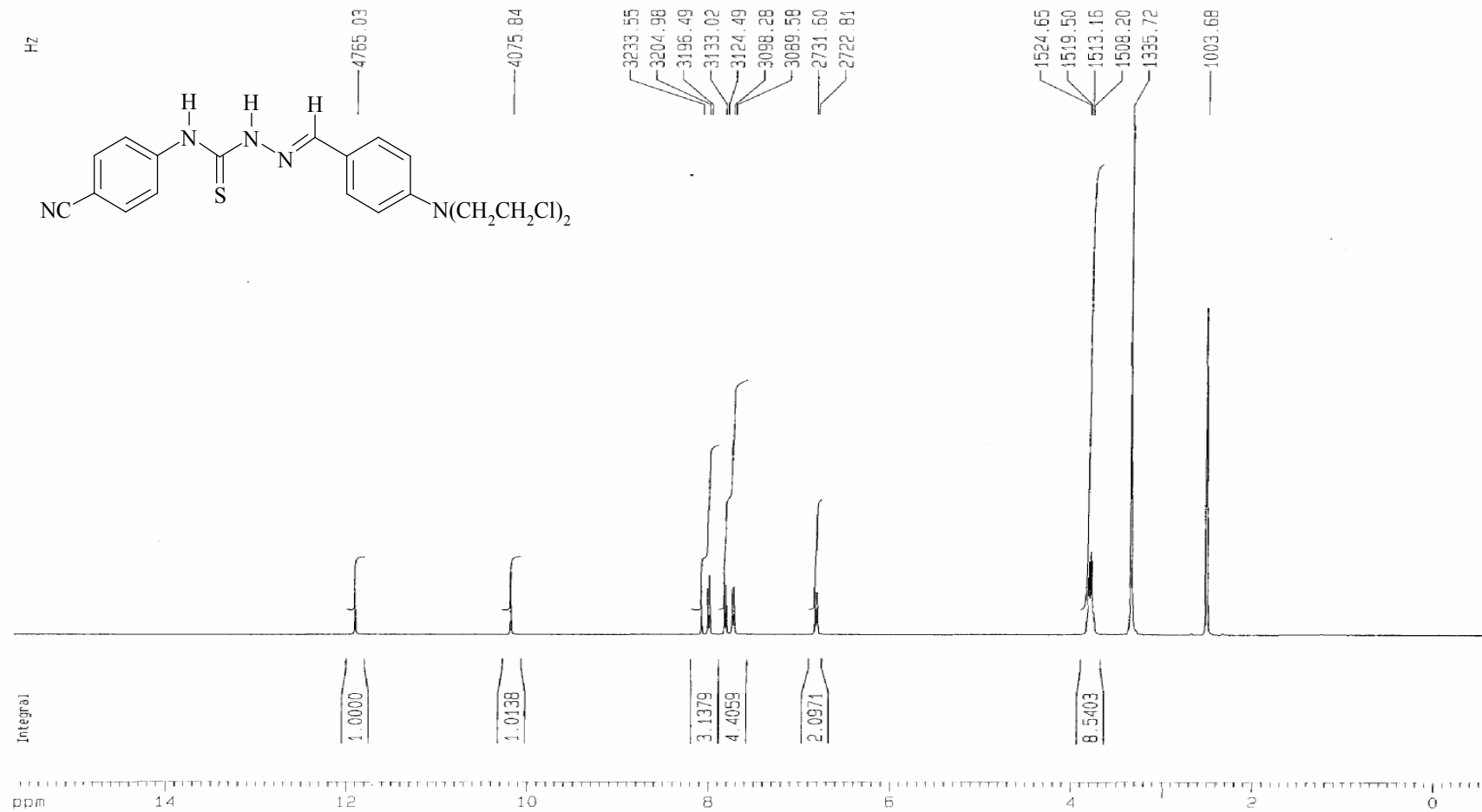
**MS, *m/z*:** 418.1 [M-2H]<sup>-</sup>, 390.1, 356.1, 323.0, 268.9, 258.0, 218.8, 168.8, 141.8, 116.8.



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

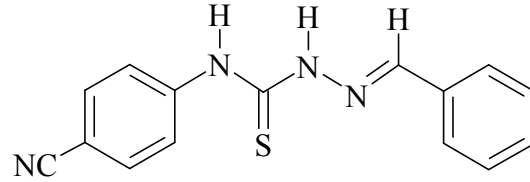
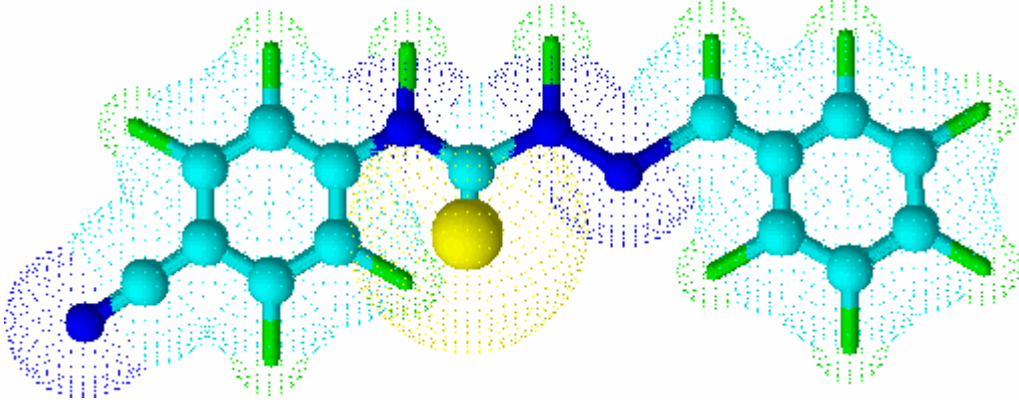


Şekil 18. Bileşik (1f)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 19. Bileşik (1f)' nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

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



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.10 g (0.52 mmol) bileŖiĐin (1), 12 mL sıcak metanoldeki c zeltisine 0.06 g (0.52 mmol) benzaldehitin 5 mL metanoldeki c zeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan katı s z ld  ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.13 g (% 90 verim), e.n. 191-194  C. Dimetilsülfoksit ve asetonu c z n r, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda c z nmez.

##### 4.1.3.7.1. Spektroskopik Analiz Verileri

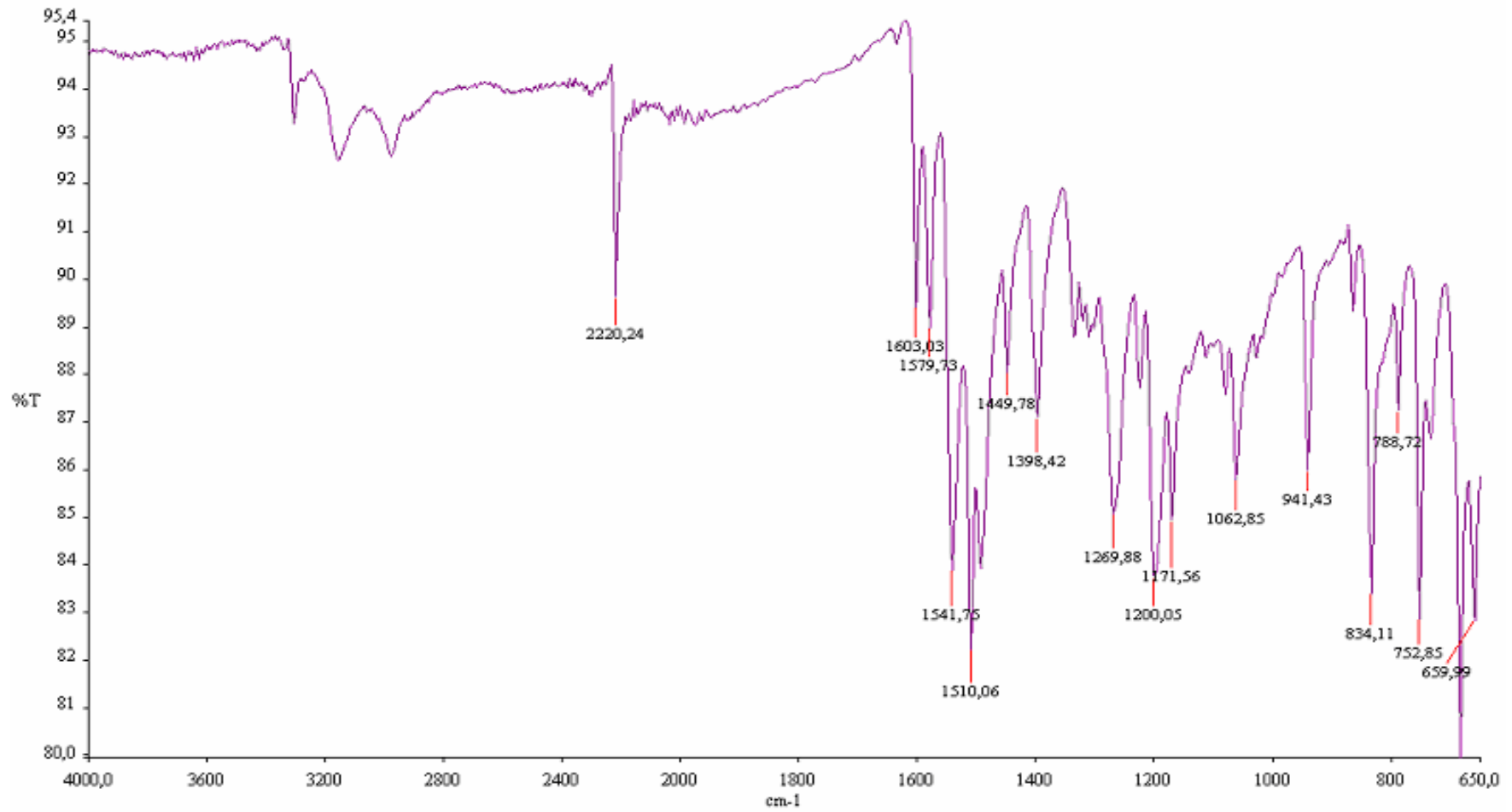
**UV (DMSO,  $\lambda_{max}$  nm, Abs.):** 382 (1.38), 293 (2.35), 237 (2.62) nm.

**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 (monos bstit e aromatik halka düzlem içi

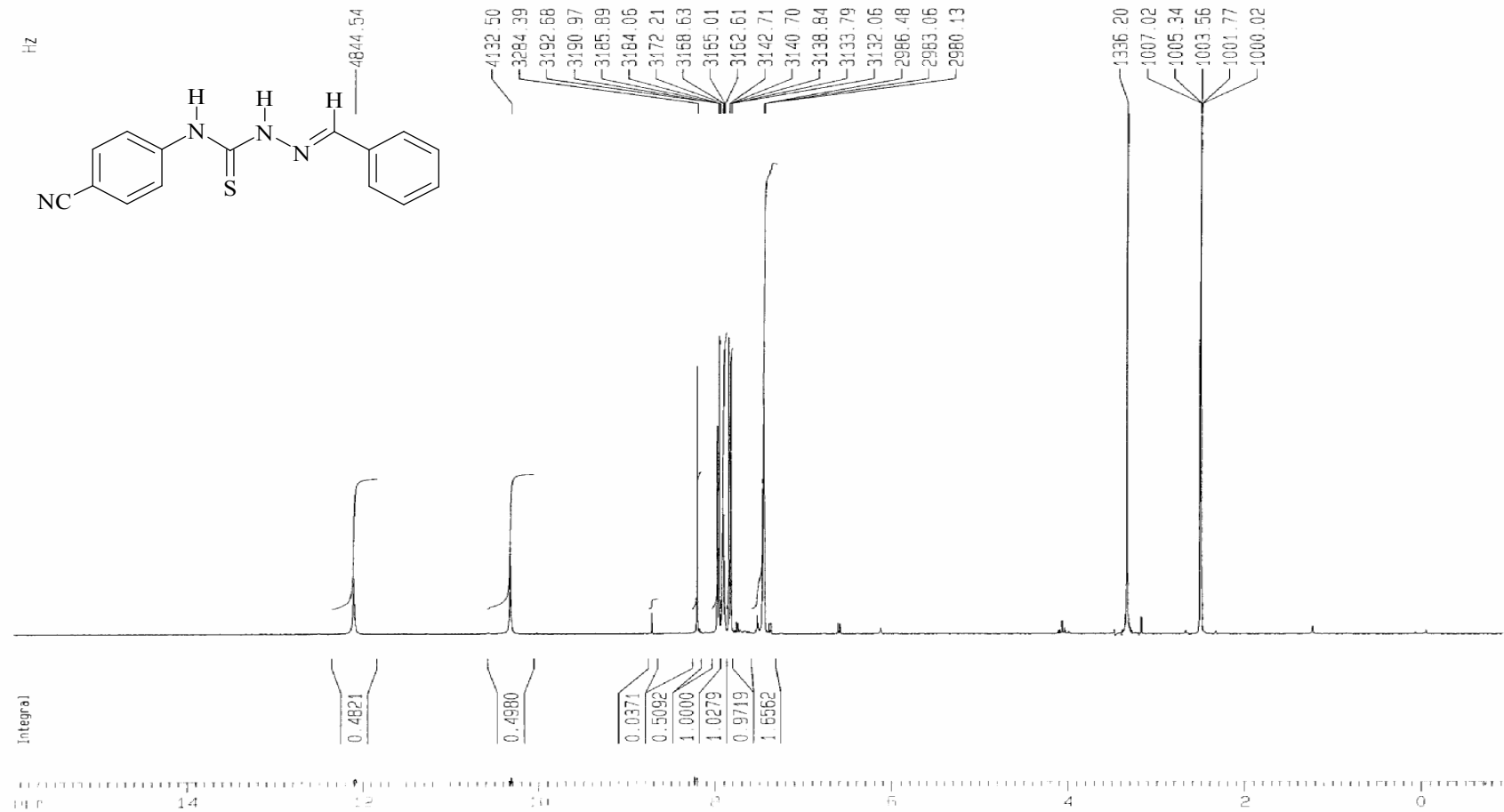
=C-H eğilme bandı); 834 (1,4-disübstütie aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 752 (monosübstütie aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 688 (tiyoamit, C=S eğilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  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, monosübstütie 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, monosübstütie 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.



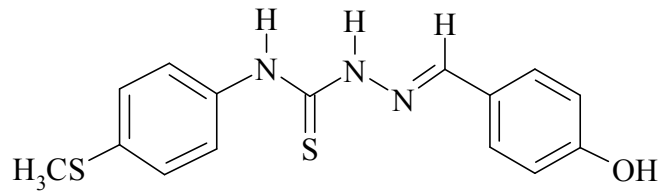
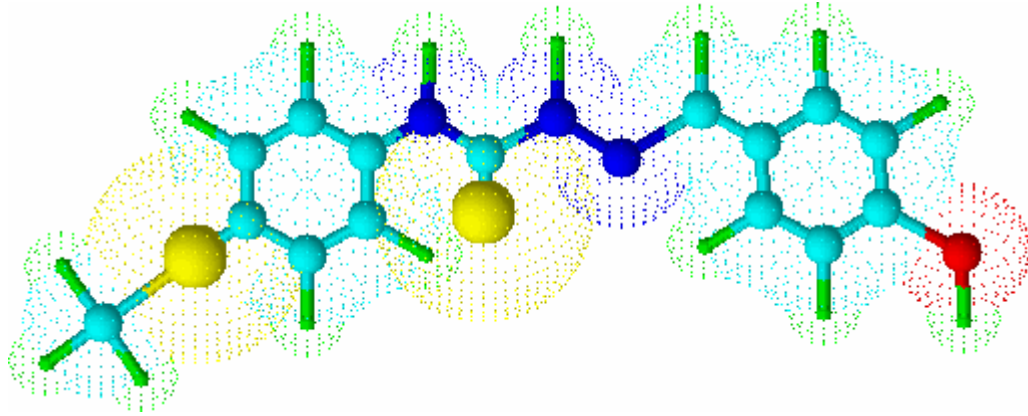
Şekil 20. Bileşik (1g)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 21. Bileşik (**1g**)' nin <sup>1</sup>H 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 çözeltisine 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

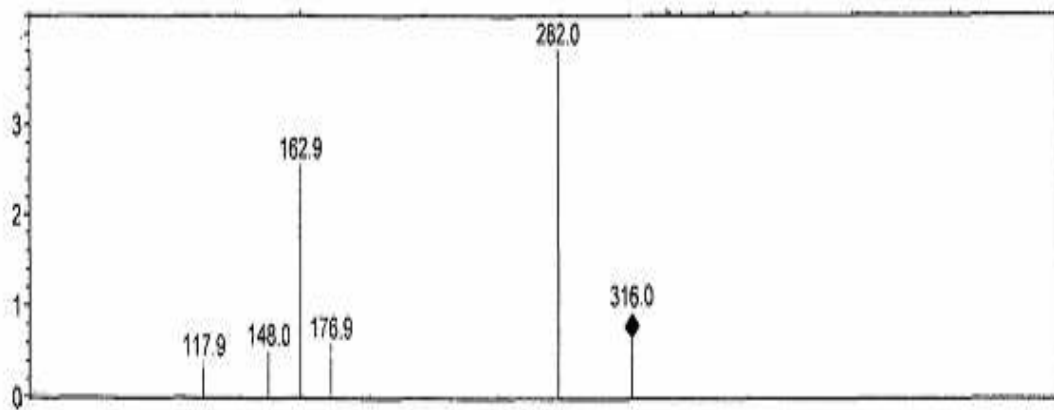
**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, Abs.):** 377 (1.90), 300 (2.67), 236 (2.61) nm.

**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 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-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 764 (C-S-C gerilme bandı); 655 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

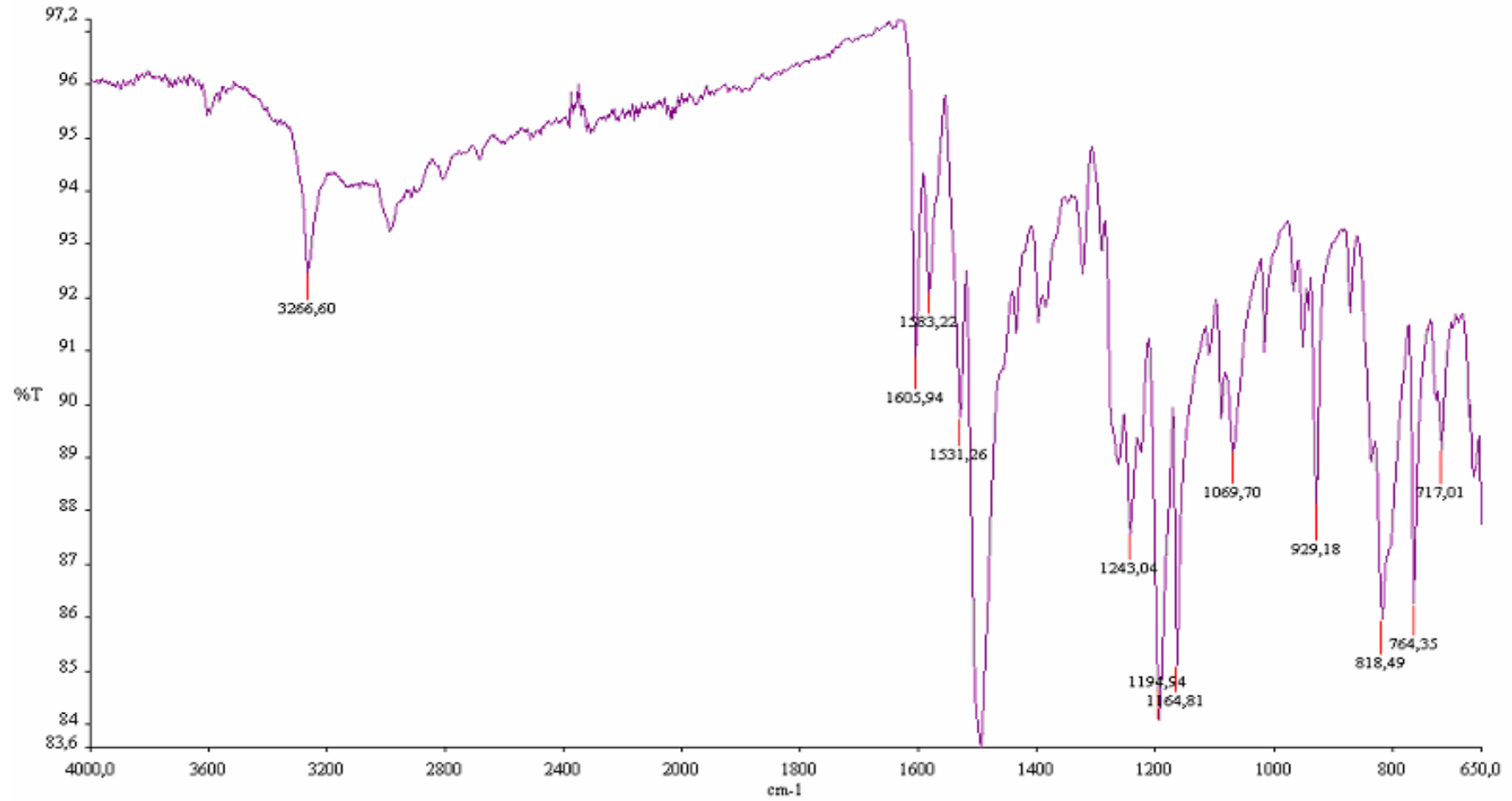
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 2.47 (çözücü piki); 2.49 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub> protonları); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.81 (d, 2H, ArH,  $J=8.57$  Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 7.26 (d, 2H, ArH,  $J=8.59$  Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *meta* 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.

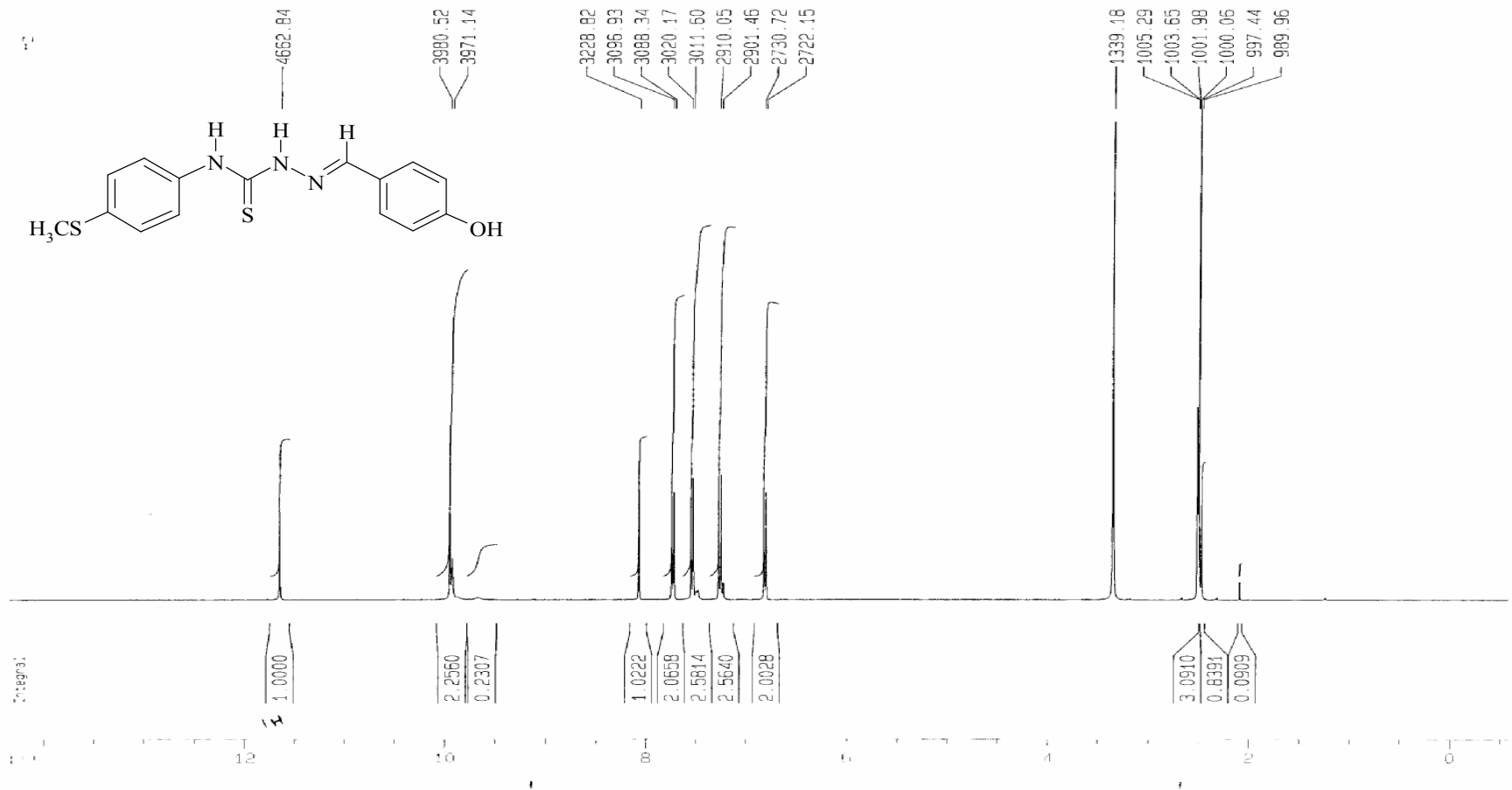
**MS,  $m/z$ :** 316.0 [M-H]<sup>-</sup>, 282.0, 176.9, 162.9, 148.0, 117.9.



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

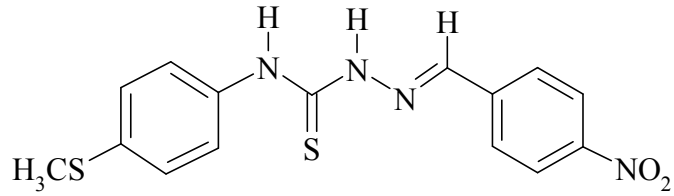
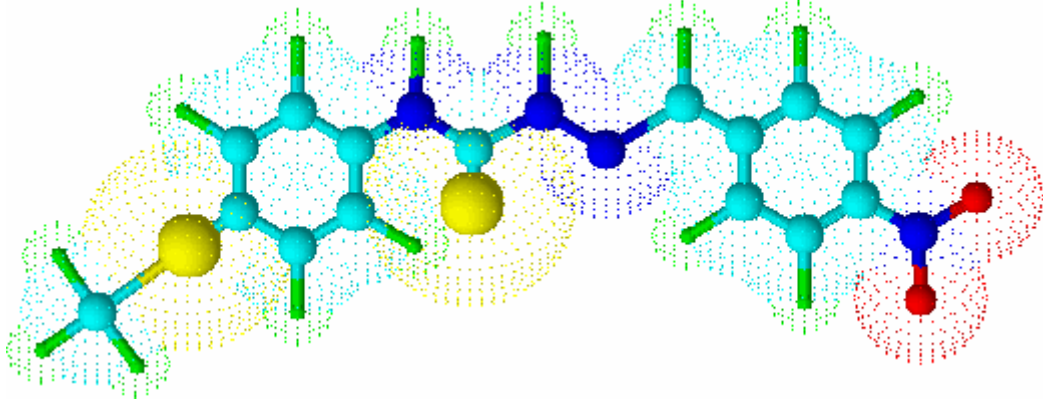


Şekil 23. Bileşik (2a)'nın FTIR Spektrumu



**Şekil 24.** Bileşik (2a)'nın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

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



3.2.2.' deki yönteme göre, 0.20 g (0.94 mmol) bileŖiĐin (2), 12 mL sıcak metanoldeki c zeltisine 0.14 g (0.94 mmol) 4-nitrobenzaldehitin 5 mL metanoldeki c zeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. OluŖan katı s z ld  ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.27 g (% 82 verim), e.n. 224-226  C. Dimetilsülfoksit ve asetonda c z n r, kloroform, metanol, etilasetat ve saf suda c z nmez.

**4.1.4.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri**

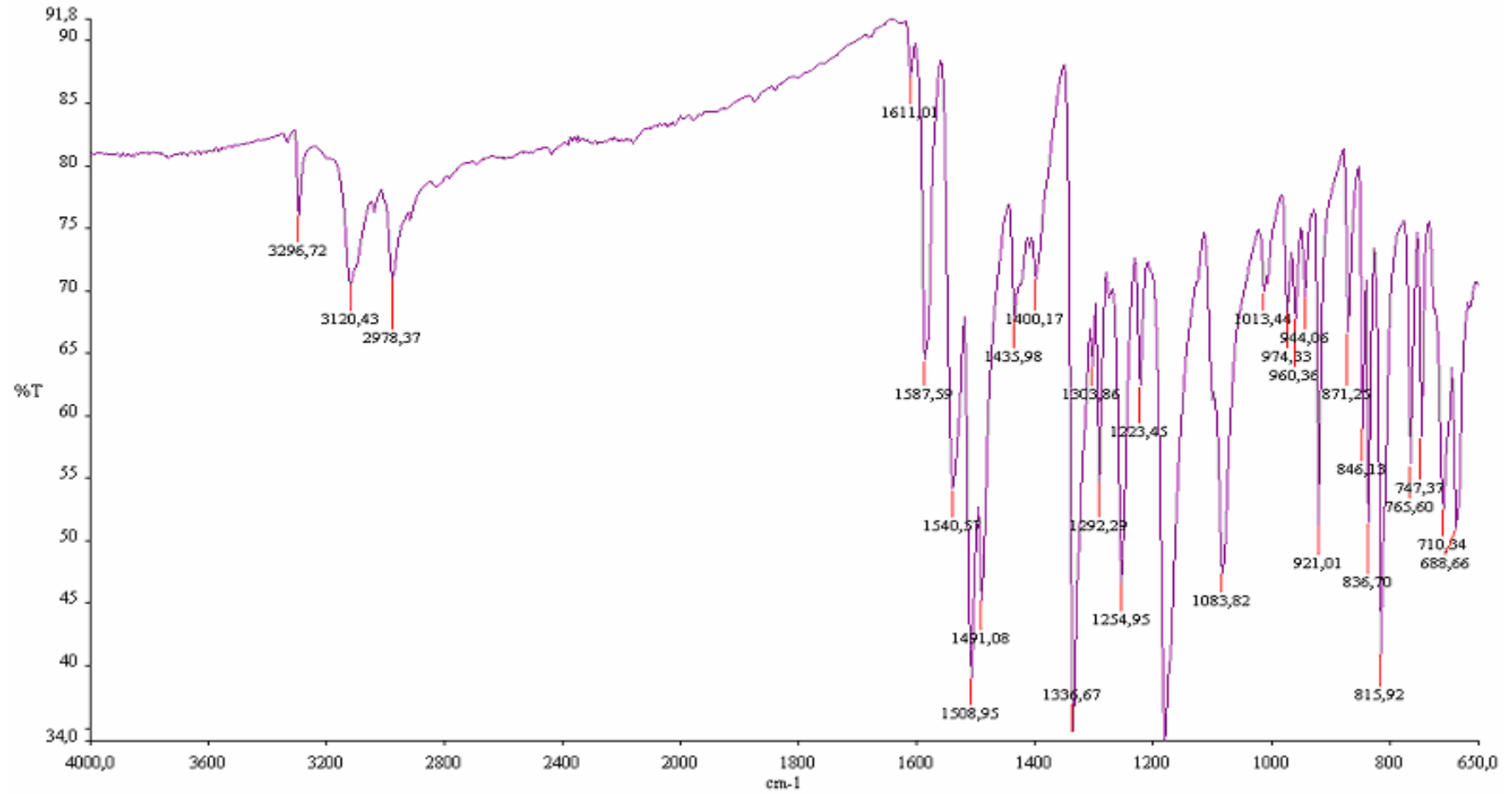
**UV (DMSO,  $\lambda_{max}$ , nm, Abs.):** 422 (2.31), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 236 (2.63) nm.

**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 (-NO<sub>2</sub> asimetrik gerilme bandı); 1400 (alifatik, C-H eğilme bandı); 1336 (-NO<sub>2</sub> simetrik gerilme

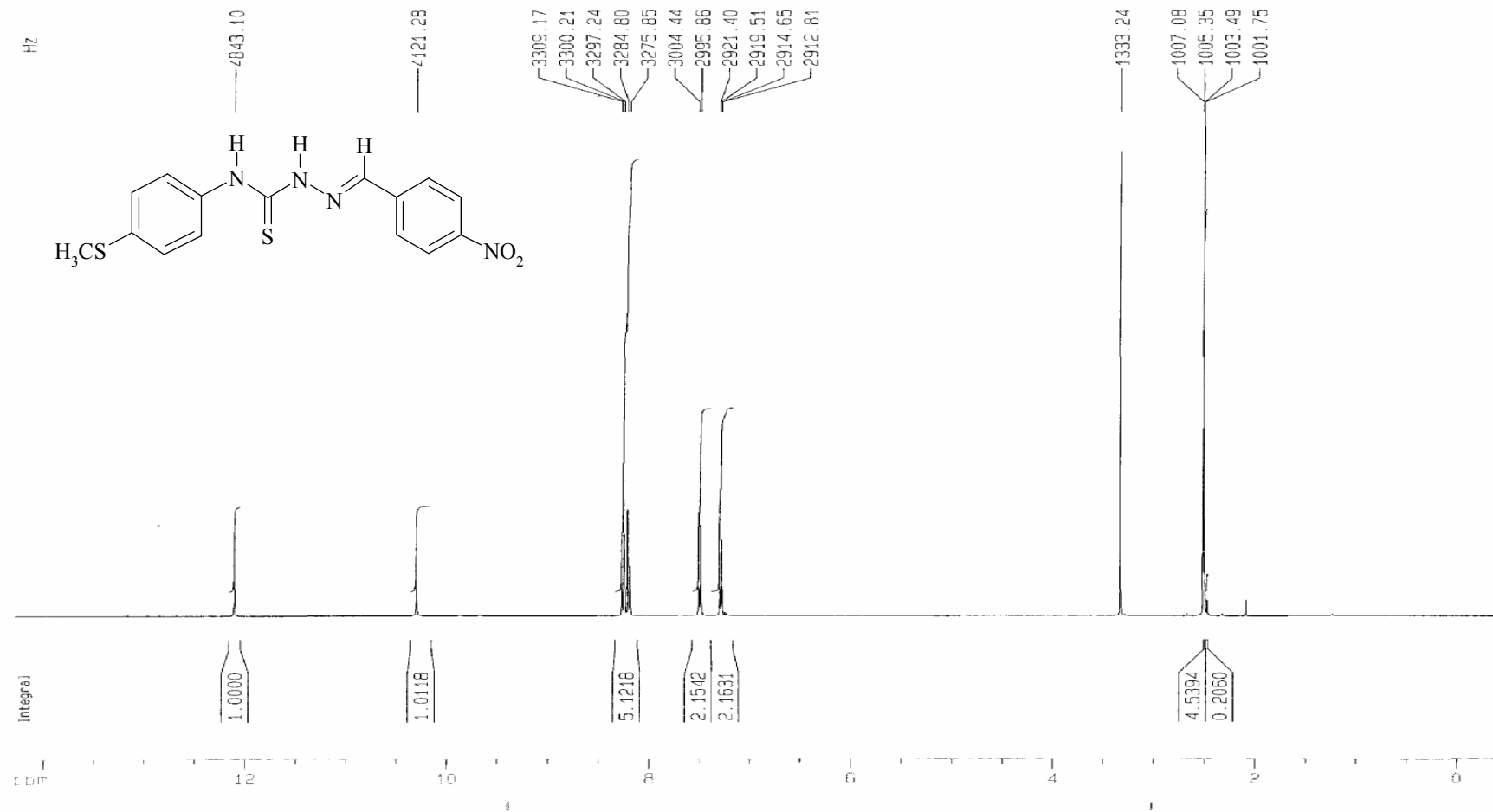
bandı); 1254 (tiyoamid, C=S gerilme bandı); 1223, 1185 ve 1083 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bantları); 1083 (PhNH, C-N gerilme bandı); 836 (1,4-disübstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme bandı); 765 (C-S-C gerilme bandı); 688 (tiyoamid, C=S eğilme bandı).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 2.50 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub> protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.29 (d, 2H, ArH, *J*=8.59 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 7.50 (d, 2H, ArH, *J*=8.58 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *meta* konumu); 8.24 (s, 1H, HC=N imin protonu); 8.21 (d, 2H, ArH, *J*=8.95 Hz, NO<sub>2</sub> grubuna göre *meta* konumu, AB sisteminin B kısmı); 8.27 (d, 2H, ArH, *J*=8.96 Hz, NO<sub>2</sub> 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.

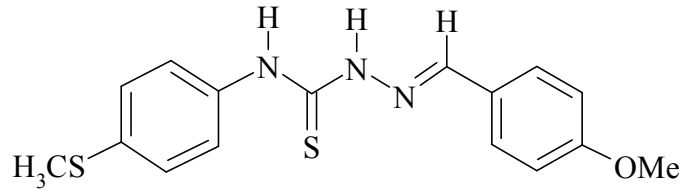
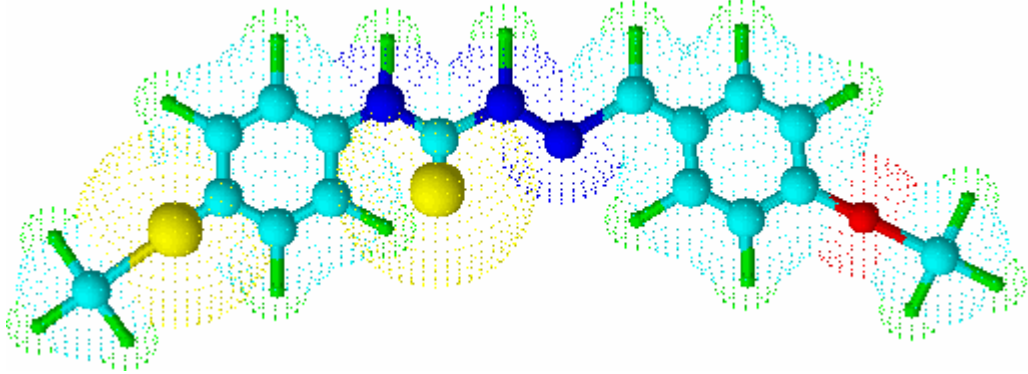


Şekil 25. Bileşik (2b)'nin FTIR Spektrumu



Şekil 26. Bileşik (2b)' nin <sup>1</sup>H 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) bileşiğin (2), 12 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.13 g (0.94 mmol) 4-metoksibenzaldehitin (anisaldehit) 5 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek elde edildi. Oluşan katı süzüldü ve soğuk dietileterle yıkanarak kurutuldu. 0.23 g (% 73 verim), e.n. 192-195 °C. Dimetilsülfoksitte çözünür, kloroform, aseton, metanol, etilasetat ve saf suda çözünmez.

##### 4.1.4.3.1. Spektroskopik Analiz Verileri

**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, Abs.):** 378 (1.91), 298 (2.22), 236 (2.61) nm.

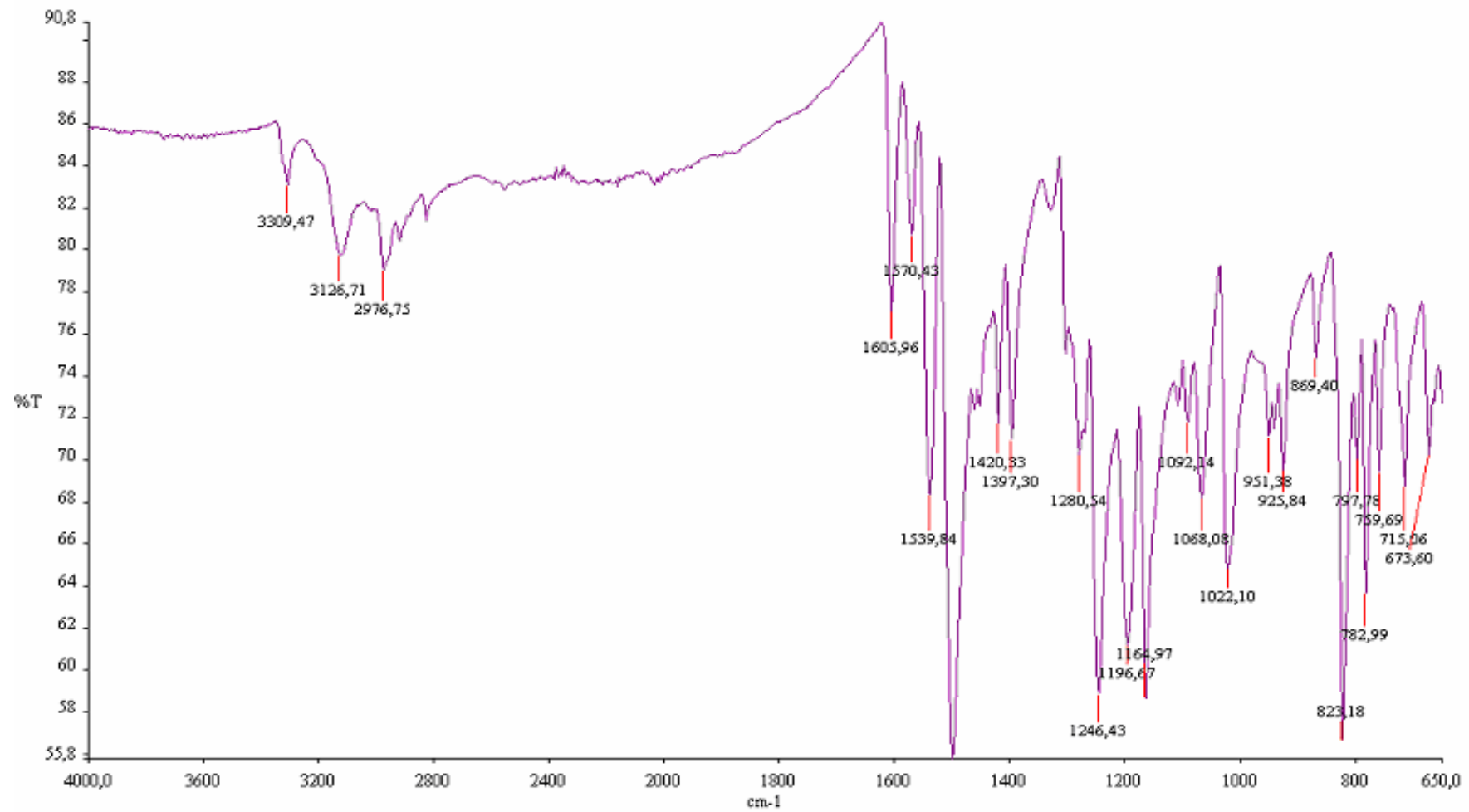
**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3309 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3126 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2976 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1605 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1570 (imin, C=N gerilme bandı); 1539 ve 1501 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme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

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

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

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 15.44 (SCH<sub>3</sub>); 55.70 (OCH<sub>3</sub>); 114.51 (ArCH, OCH<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 126.10 (ArCH, -NH' a göre *orto* konumu); 126.73 (ArCH, OCH<sub>3</sub> grubuna göre *meta* konumu); 126.83 (ArCH, -NH' a göre *meta* konumu); 129.66 (ArC, SCH<sub>3</sub> 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, OCH<sub>3</sub> grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 175.93 (C=S, tiyoamit).

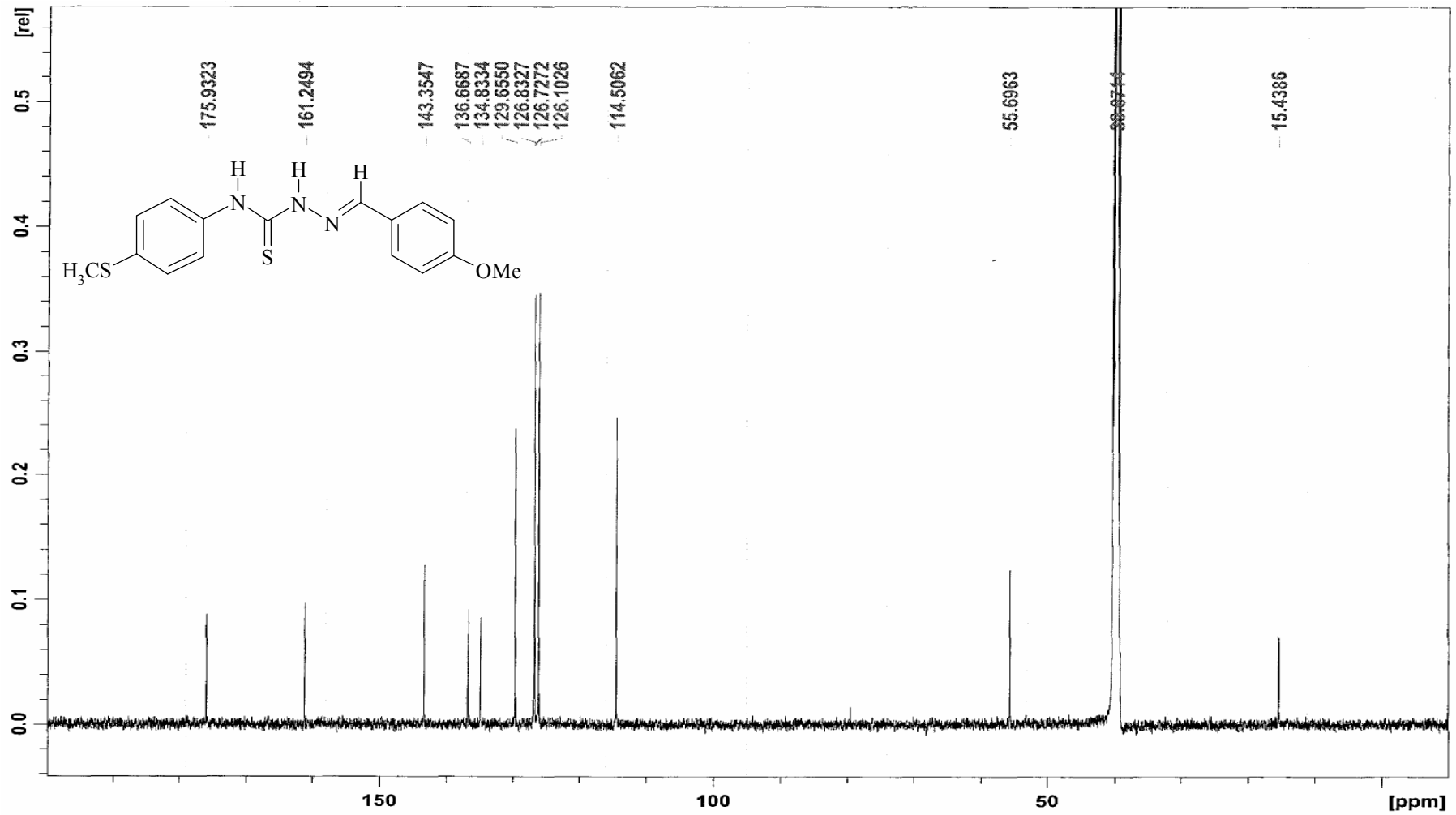
**Elementel Analiz (CHNS):** Hesaplanan: C % 57.98, H % 5.17, N % 12.68, S % 19.35. Bulunan: C % 58.52, H % 5.74, N % 13.10, S % 19.26.



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

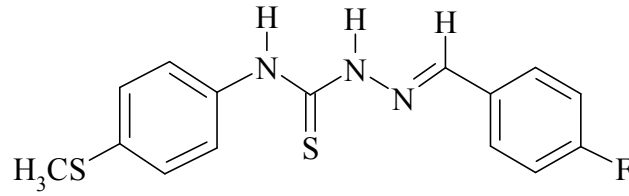
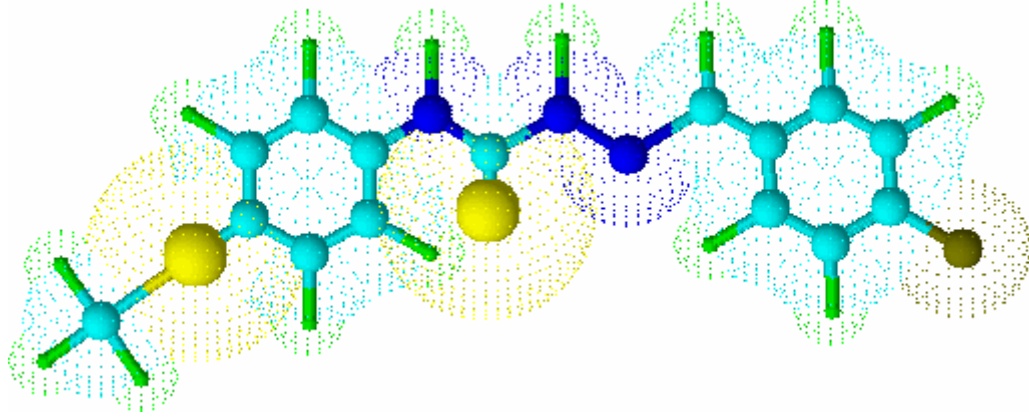


Şekil 28. Bileşik (2c)' nin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Şekil 29. Bileşik (2c)' nin  $^{13}\text{C}$  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,  $\lambda_{max}$ , nm, Abs.):** 382 (1.96), 293 (2.34), 235 (2.62) nm.

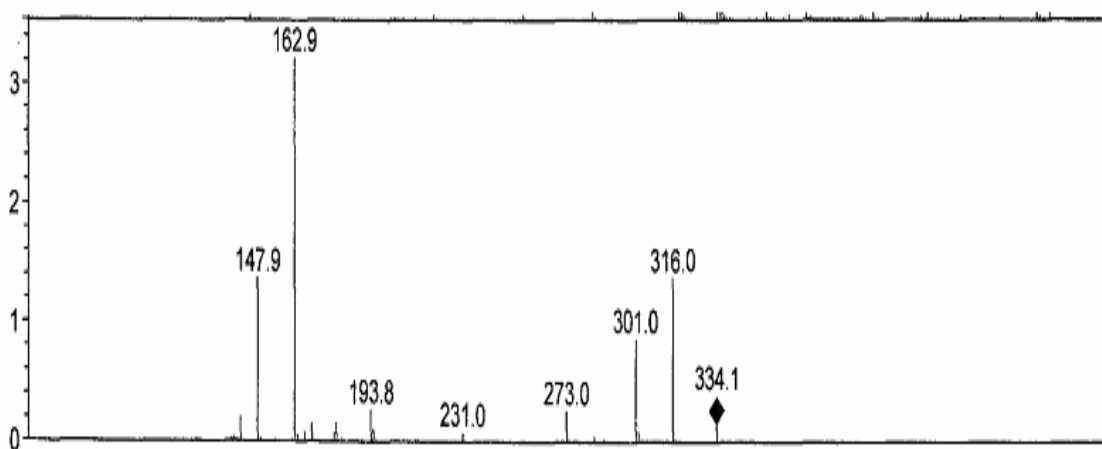
**FTIR ( $cm^{-1}$ ):** 3323 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3133 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2982 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1600 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1581 (imin, C=N gerilme bandı); 1542 ve 1501 (aromatik halka C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bandı);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

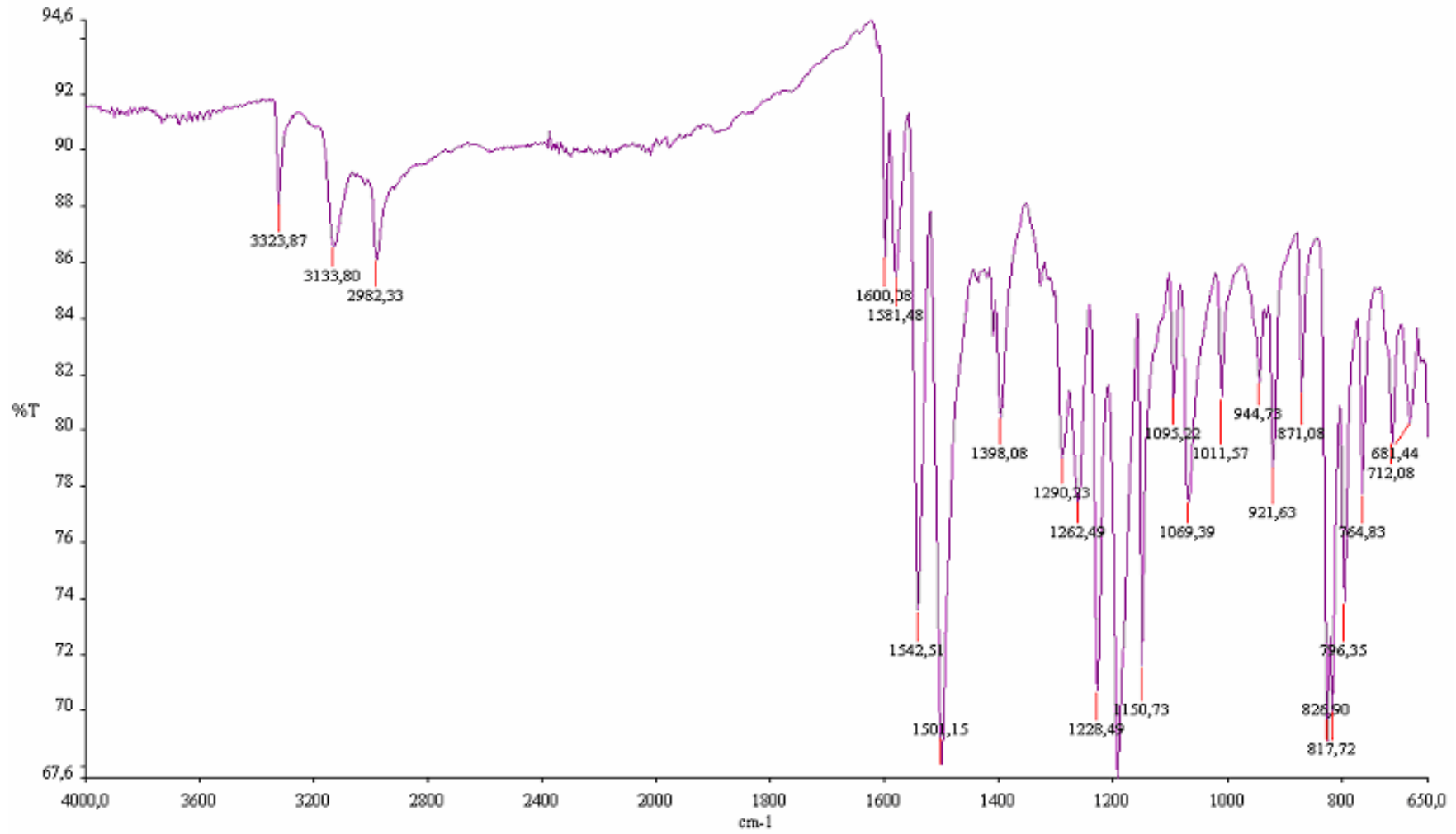
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 2.49 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub> protonları); 2.51 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.27 (d, 2H, ArH, *J*=8.55 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 7.28 (t, 2H, ArH, F' a göre *orto* konumu); 7.51 (d, 2H, ArH, *J*=8.57 Hz, -SCH<sub>3</sub> 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.

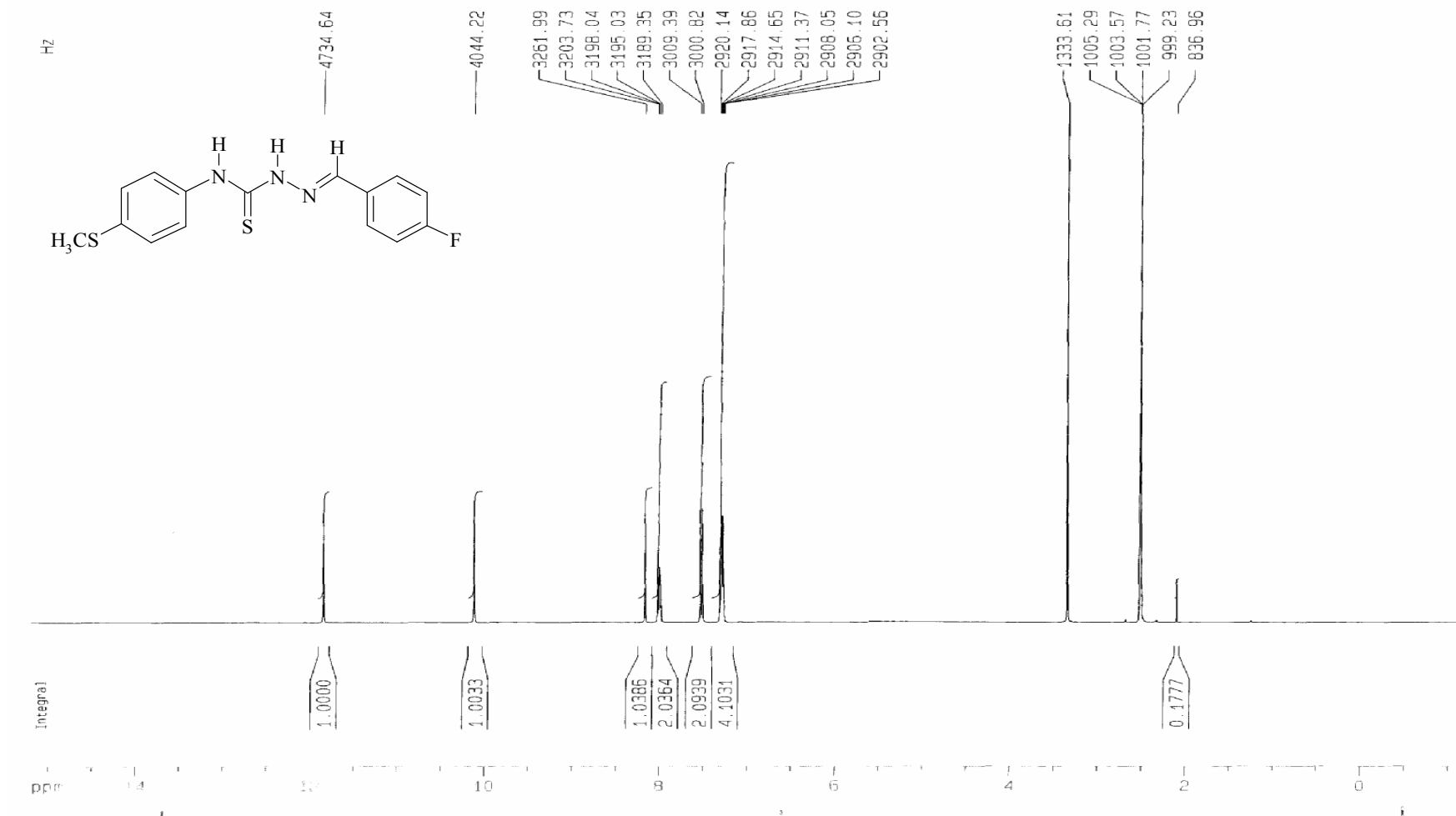
**MS, *m/z*:** 334.1 [*M*<sup>+</sup>], 316.0, 301.0, 273.0, 231.0, 193.8, 162.9, 147.9.



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

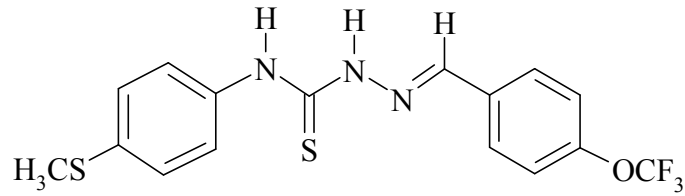
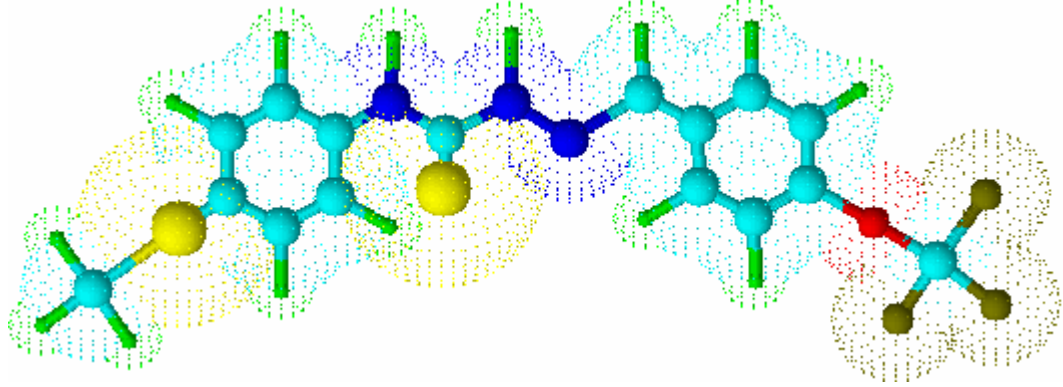


Şekil 31. Bileşik (2d)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 32. Bileşik (2d)' nin <sup>1</sup>H 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-triflorometoksibenzaldehitin 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**

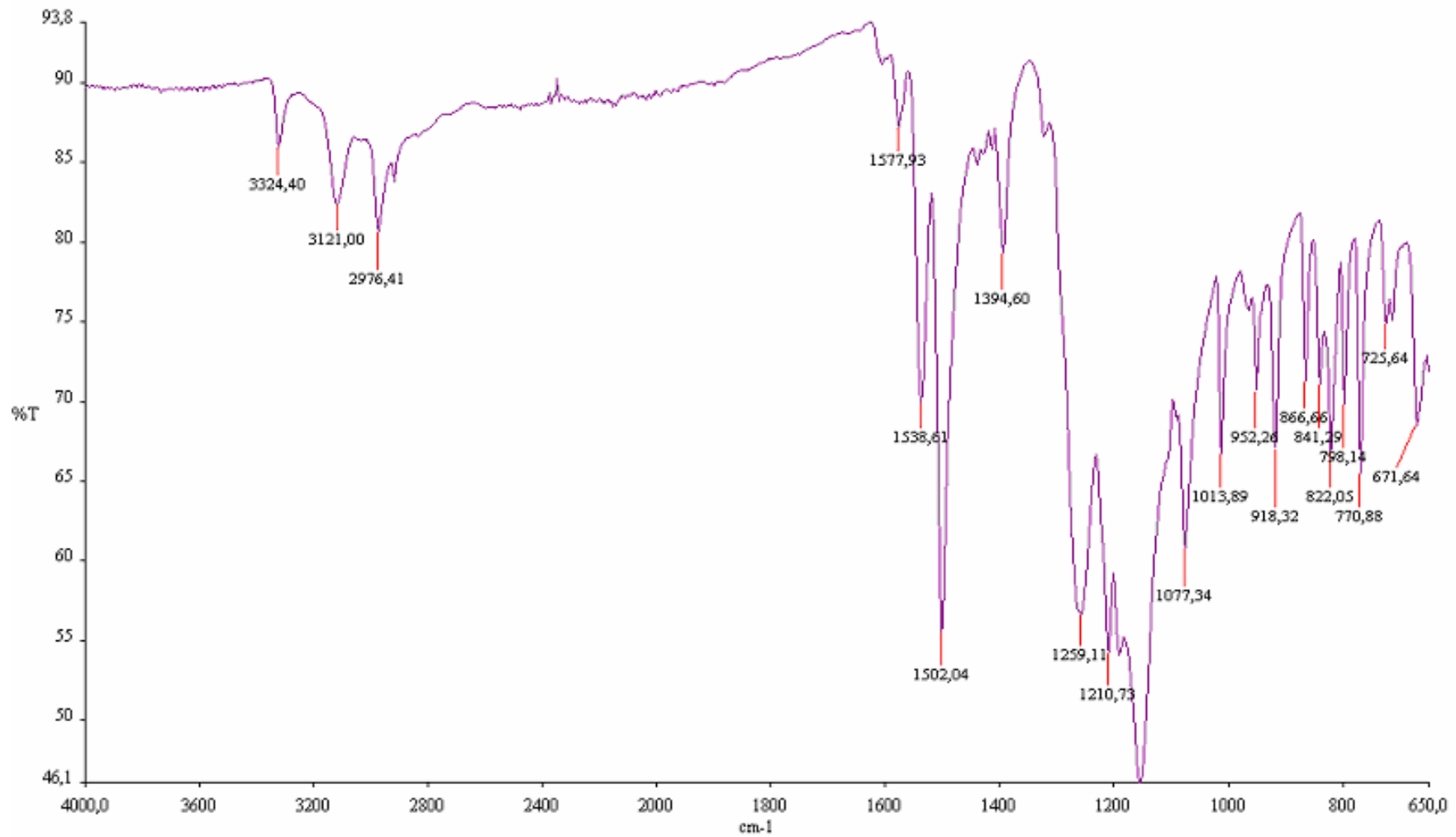
**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, Abs.):** 385 (1.89), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 236 (2.60) nm.

**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 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

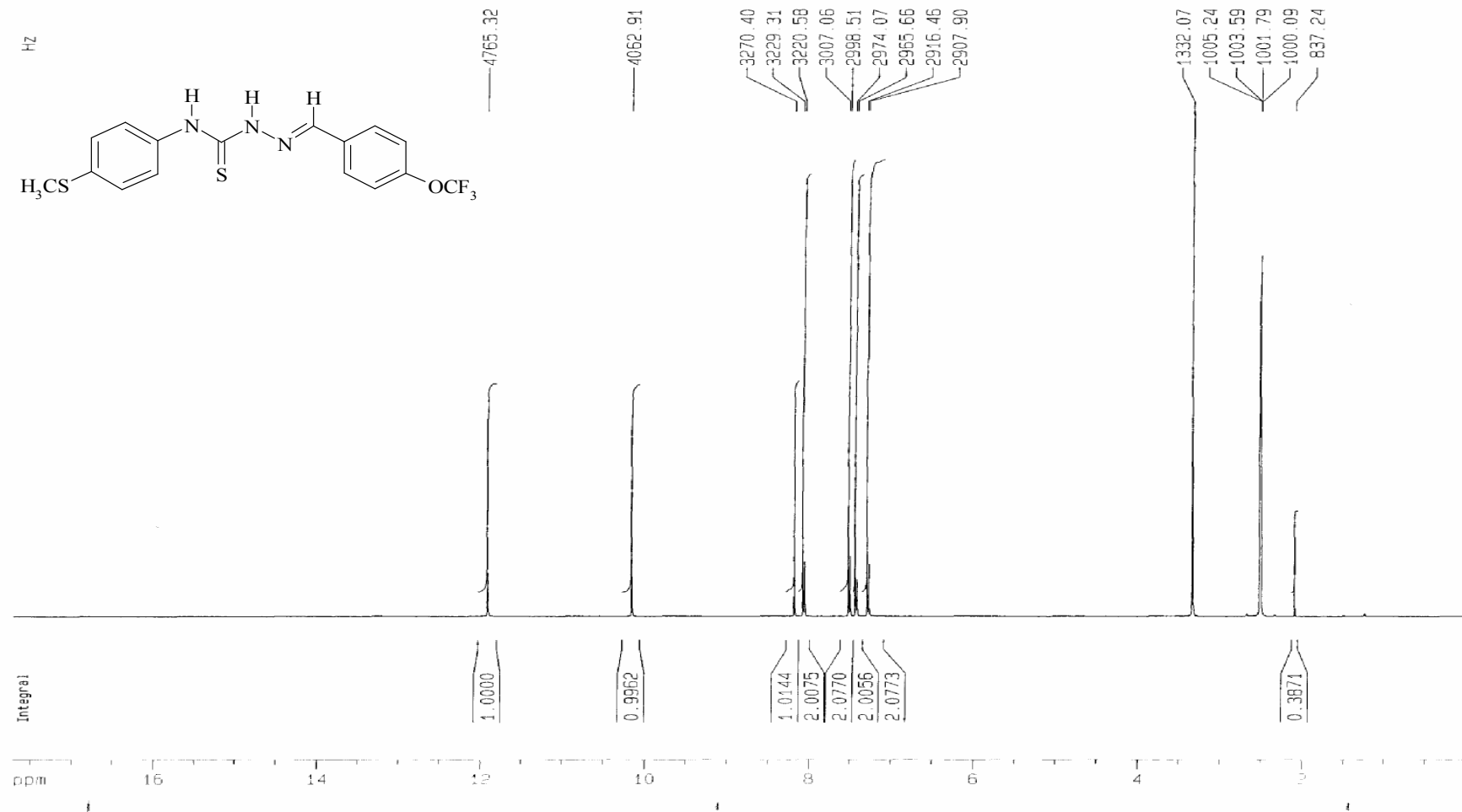
eğilme bandı); 1259 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 1250 (C-O-C asimetrik gerilme bandı); 1210 (C-F gerilme bandı); 1190 ve 1160 (aromatik halka düzlem içi =C-H eğilme bandı); 1077 (PhNH, C-N gerilme bandı); 1014 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 822 (1,4-disüstitüe aromatik halka düzlem dışı =C-H eğilme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

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 2.49 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub> protonları); 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.28 (d, 2H, ArH, *J*=8.56 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 7.42 (d, 2H, ArH, *J*=8.41 Hz, -OCF<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu); 7.51 (d, 2H, ArH, *J*=8.55 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *meta* konumu); 8.06 (d, 2H, ArH, *J*=8.74 Hz, -OCF<sub>3</sub> 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.

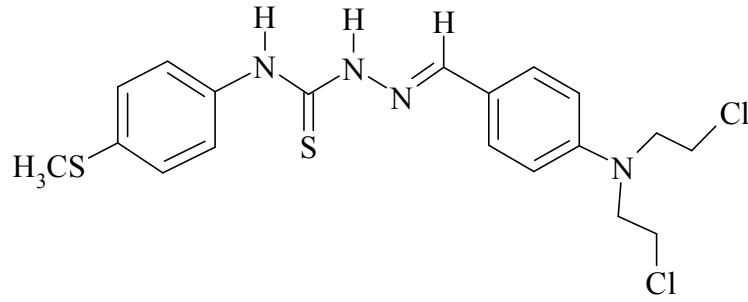
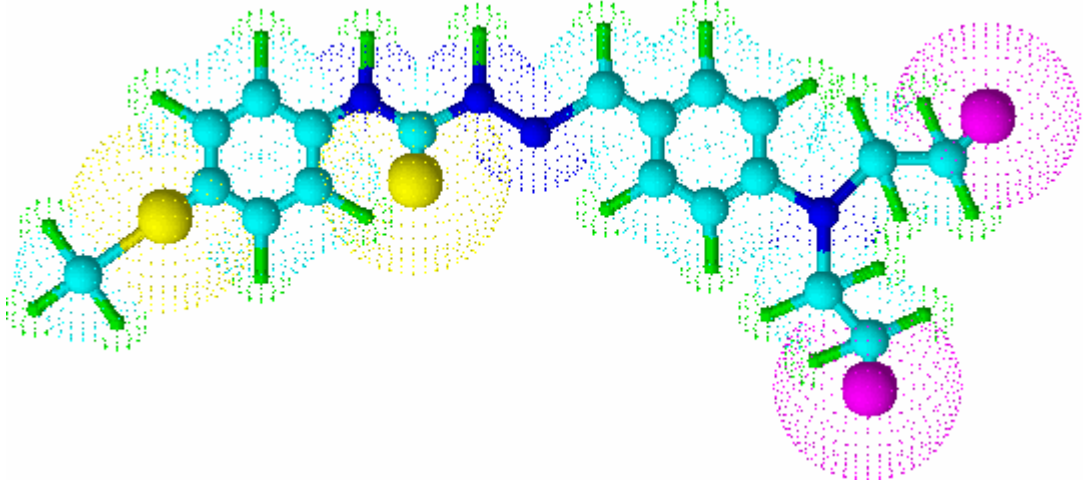


Şekil 33. Bileşik (2e)' nin FTIR Spektrumu



Şekil 34. Bileşik (2e)' nin <sup>1</sup>H 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,  $\lambda_{max}$ , nm, Abs.):** 400 (2.17), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 239 (2.61) nm.

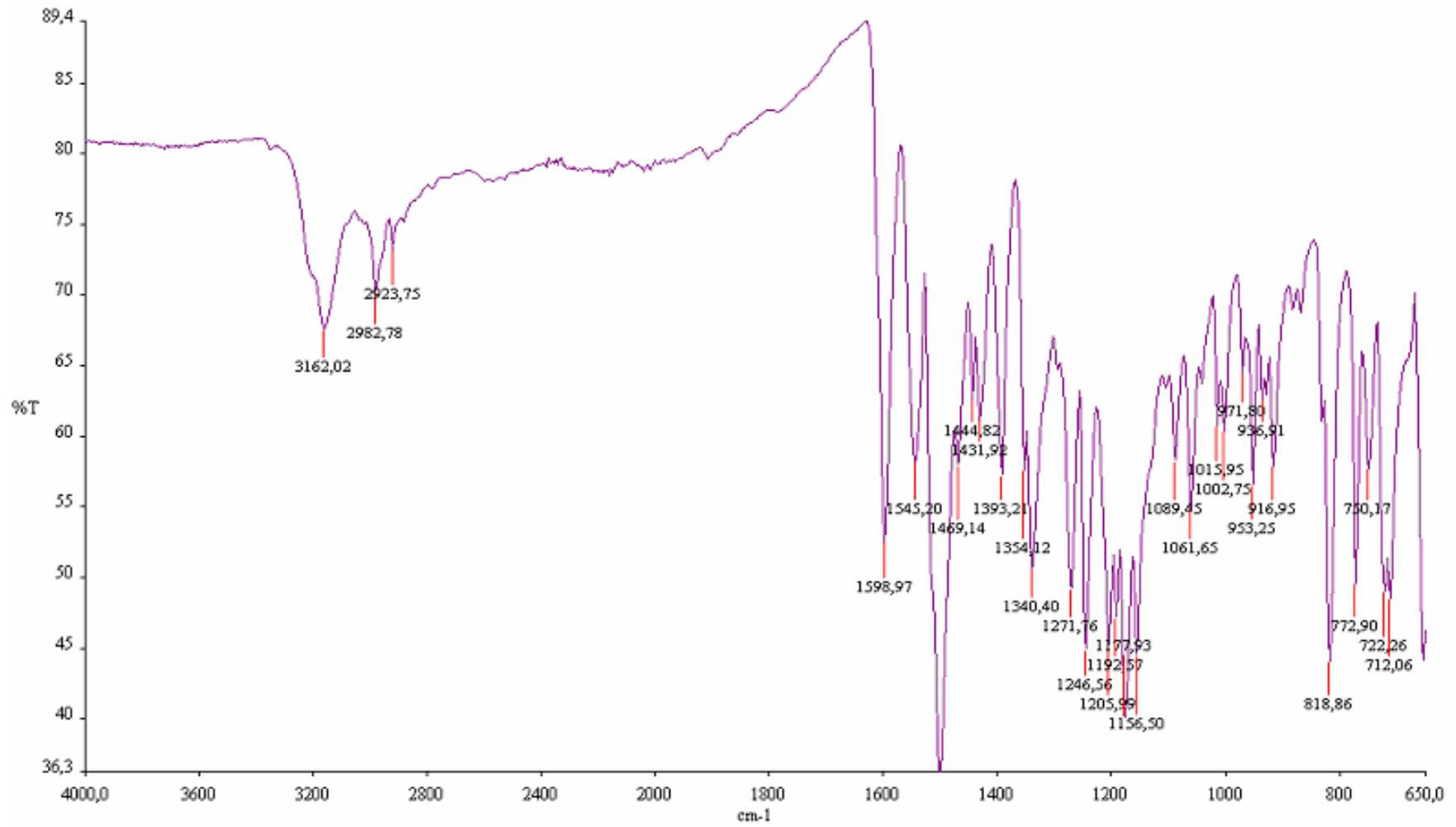
**FTIR ( $cm^{-1}$ ):** 3299 (PhNH, N-H gerilme bandı); 3162 (CSNH, N-H gerilme bandı); 2982 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2923 (alifatik, C-H gerilme bandı); 1598 (tiyoamit, C-N gerilme bandı); 1545 (imin, C=N gerilme bandı); 1500 ve 1469

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

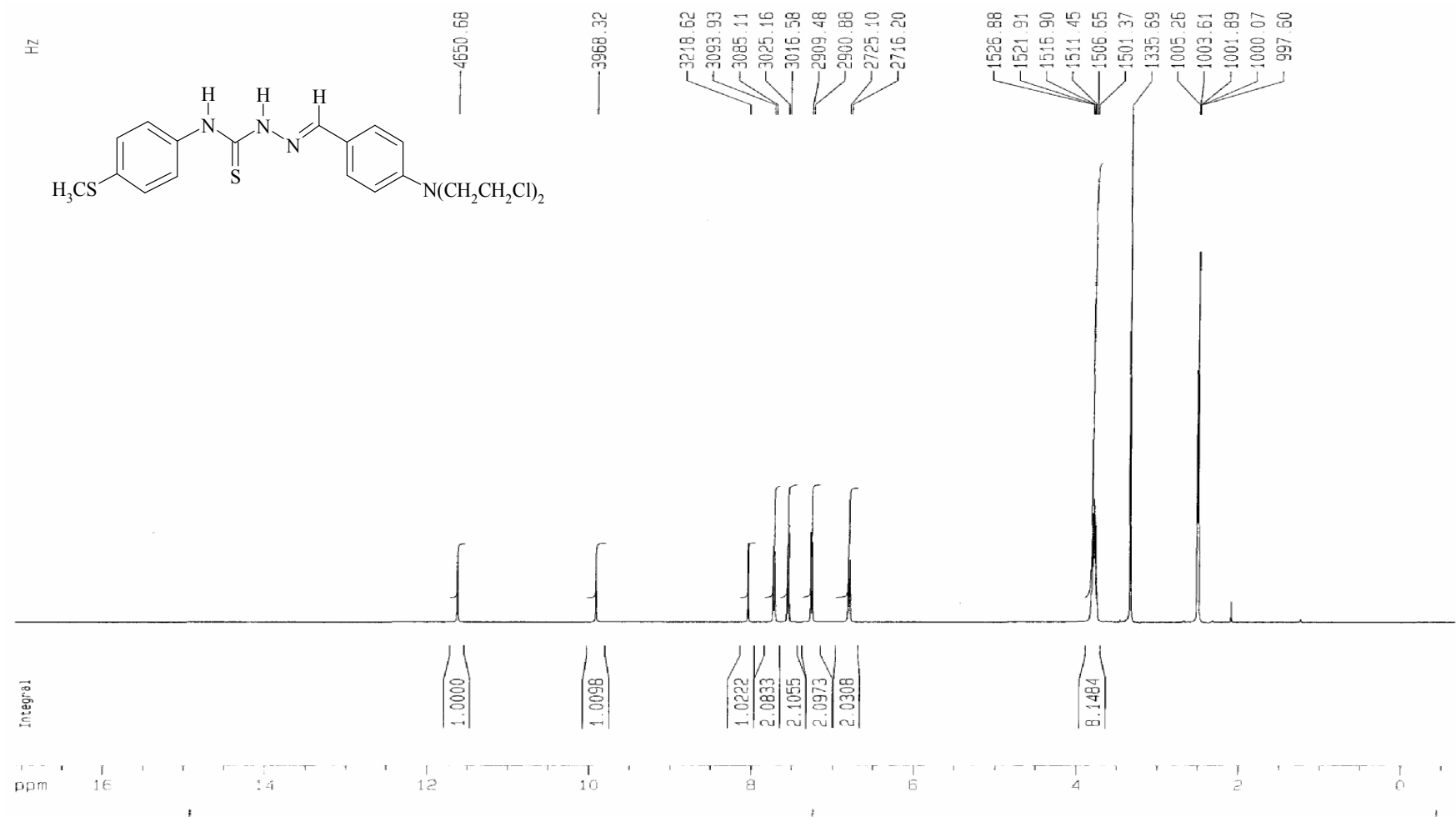
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 2.50 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub> protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.75-3.82 (m, 8H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> protonları); 6.80 (d, 2H, ArH, *J*=8.90 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre *orto* konumu);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

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 15.57 (SCH<sub>3</sub>); 41.89 (-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl); 52.34 (-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl); 112.04 (ArCH, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> grubuna göre *orto* konumu); 122.61 (ArC, SCH<sub>3</sub> grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 126.14 (ArCH, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> 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(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> grubunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 175.93 (C=S, tiyoamit).

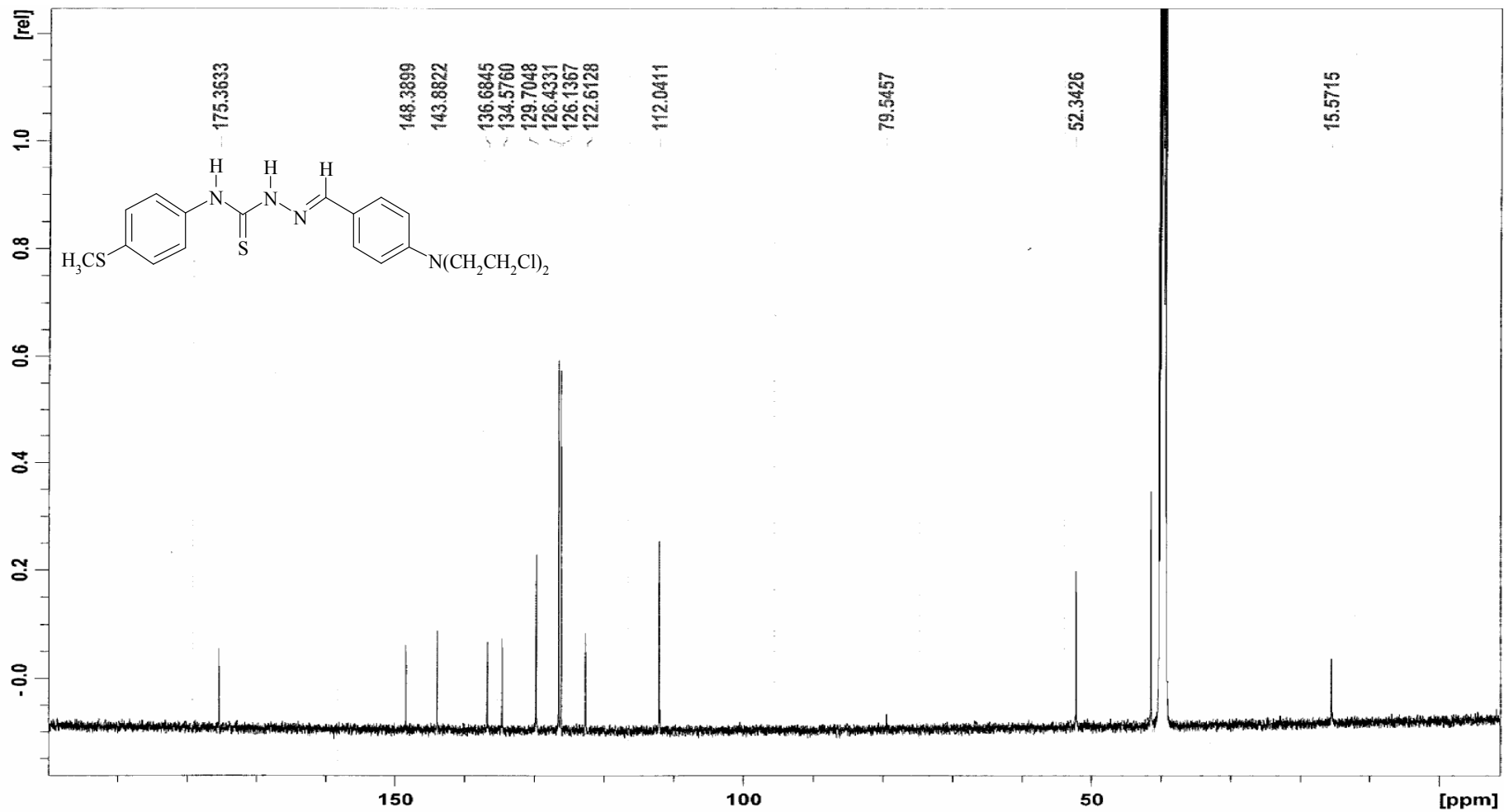
**Elementel Analiz (CHNS):** Hesaplanan: C % 51.70, H % 5.02, N % 12.69, S % 14.53. Bulunan: C % 52.69, H % 5.48, N % 13.19, S % 15.07.



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



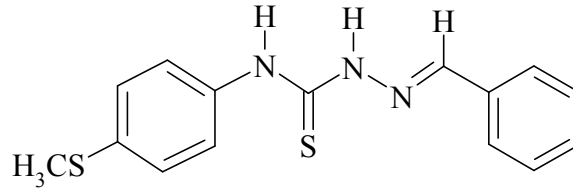
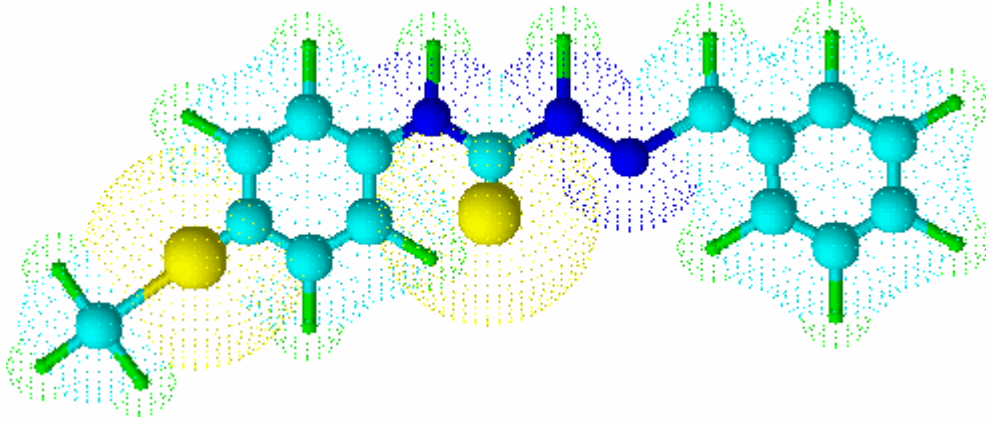
Şekil 36. Bileşik (2f)' nin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Şekil 37. Bileşik (2f)' nin <sup>13</sup>C 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

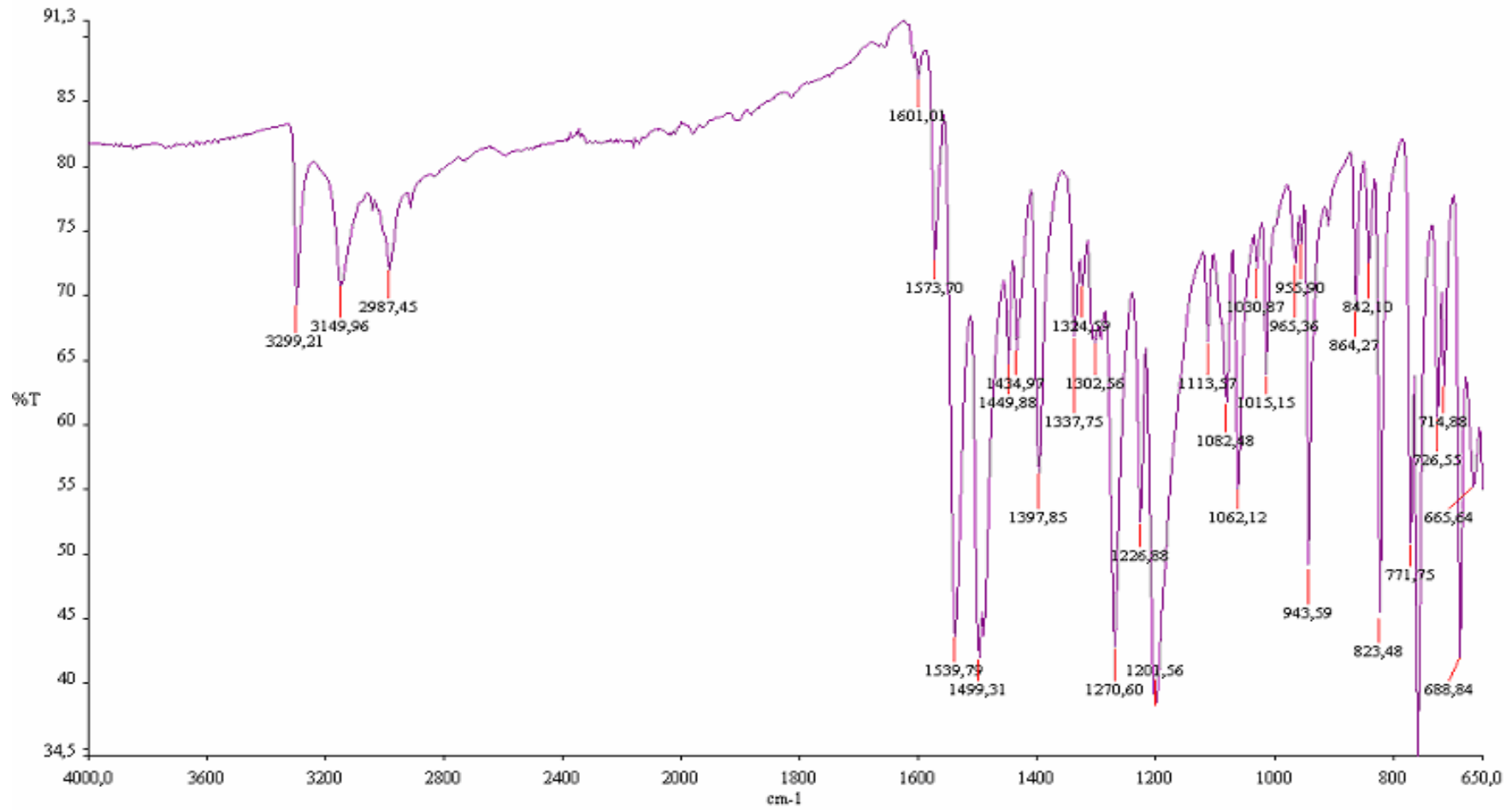
**UV (DMSO,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm, Abs.):** 375 (1.98), 292 (kuvvetli absorpsiyon), 236 (2.60) nm.

**FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 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).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 2.50 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub> protonları ve çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.28 (d, 2H, ArH,  $J=8.59$  Hz, -SCH<sub>3</sub> 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, -SCH<sub>3</sub> 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

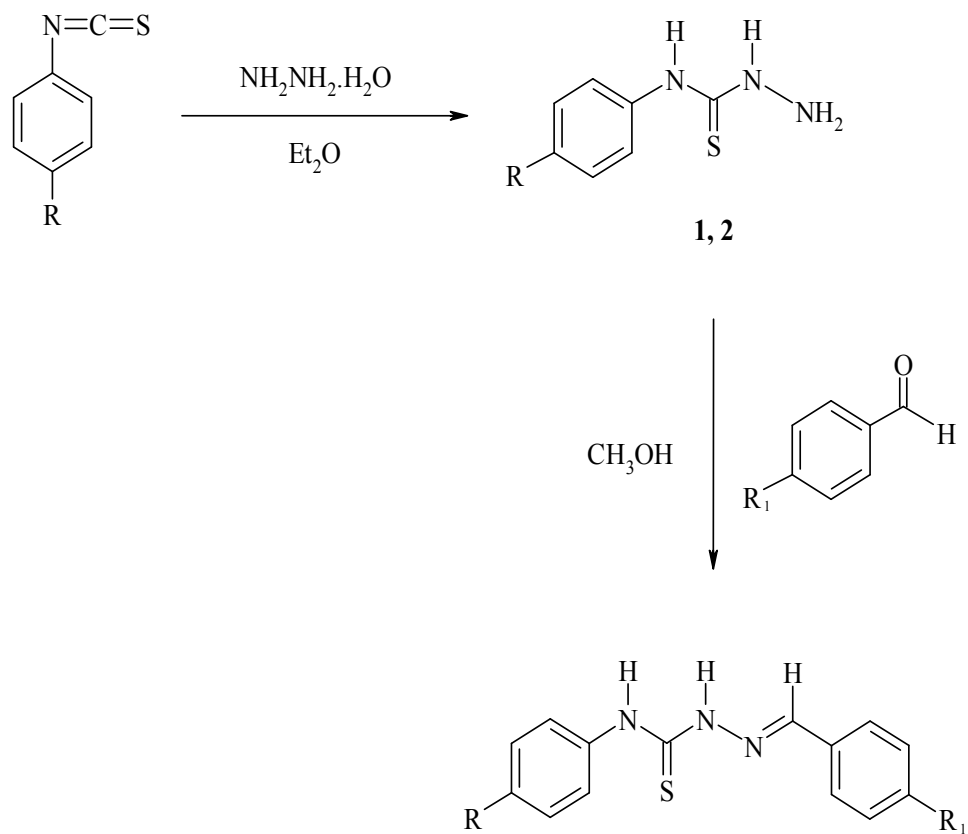


## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

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.

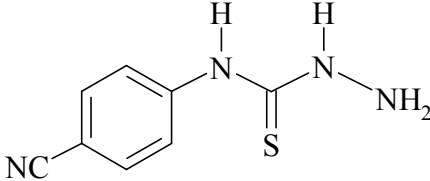
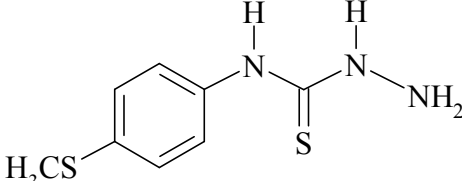
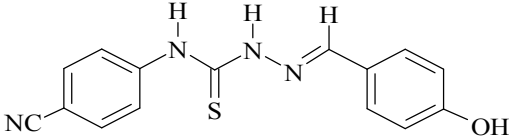
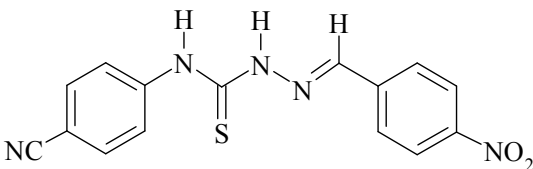
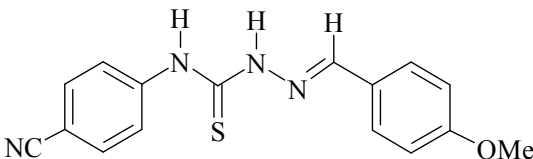
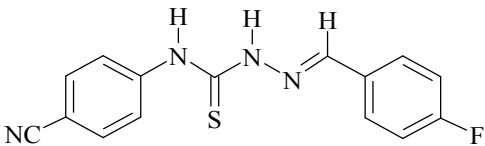
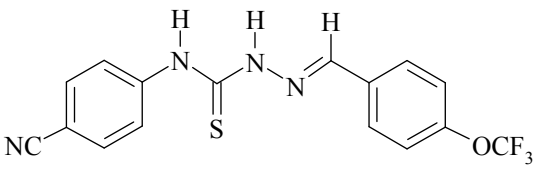
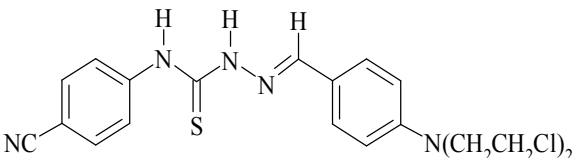


**1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g**  
**2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g**

- |                                                                                    |                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1a</b> R=CN, R <sub>1</sub> =OH                                                 | <b>2a</b> R=SCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =OH                                                 |
| <b>1b</b> R=CN, R <sub>1</sub> =NO <sub>2</sub>                                    | <b>2b</b> R=SCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =NO <sub>2</sub>                                    |
| <b>1c</b> R=CN, R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub>                                   | <b>2c</b> R=SCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub>                                   |
| <b>1d</b> R=CN, R <sub>1</sub> =F                                                  | <b>2d</b> R=SCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =F                                                  |
| <b>1e</b> R=CN, R <sub>1</sub> =OCF <sub>3</sub>                                   | <b>2e</b> R=SCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =OCF <sub>3</sub>                                   |
| <b>1f</b> R=CN, R <sub>1</sub> =N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> | <b>2f</b> R=SCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> |
| <b>1g</b> R=CN, R <sub>1</sub> =H                                                  | <b>2g</b> R=SCH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =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-(metilsülfenil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit                                  | Orijinal  |
| (1a)    |    | <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-hidroksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamit                  | Orijinal  |
| (1b)    |   | <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-nitrobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit                     | Orijinal  |
| (1c)    |  | <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-metoksibenziliden)hidrazinkarbotiyoamit                   | Orijinal  |
| (1d)    |  | <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-(4-florobenziliden)hidrazinkarbotiyoamit                     | Orijinal  |
| (1e)    |  | <i>N</i> -(4-siyanofenil)-2-[4-(triflorometoksi)benzili-den]-hidrazinkarbotiyoamit       | Orijinal  |
| (1f)    |  | 2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benzili-den}- <i>N</i> -(4-siyanofenil)hidrazin-karbotiyoamit | Orijinal  |

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

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

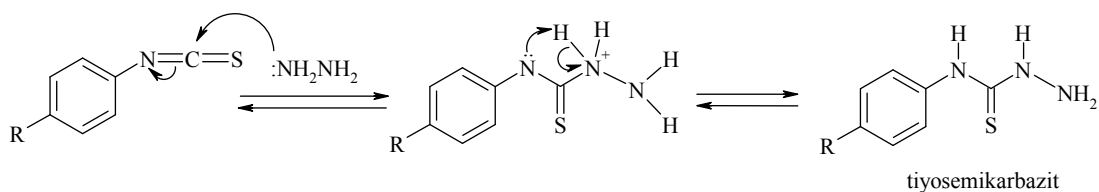
**Tablo 4.** Sentezlenen Bileşiklerin; Kapalı Formülleri, Verimleri, Erime Noktaları ve Renkleri

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

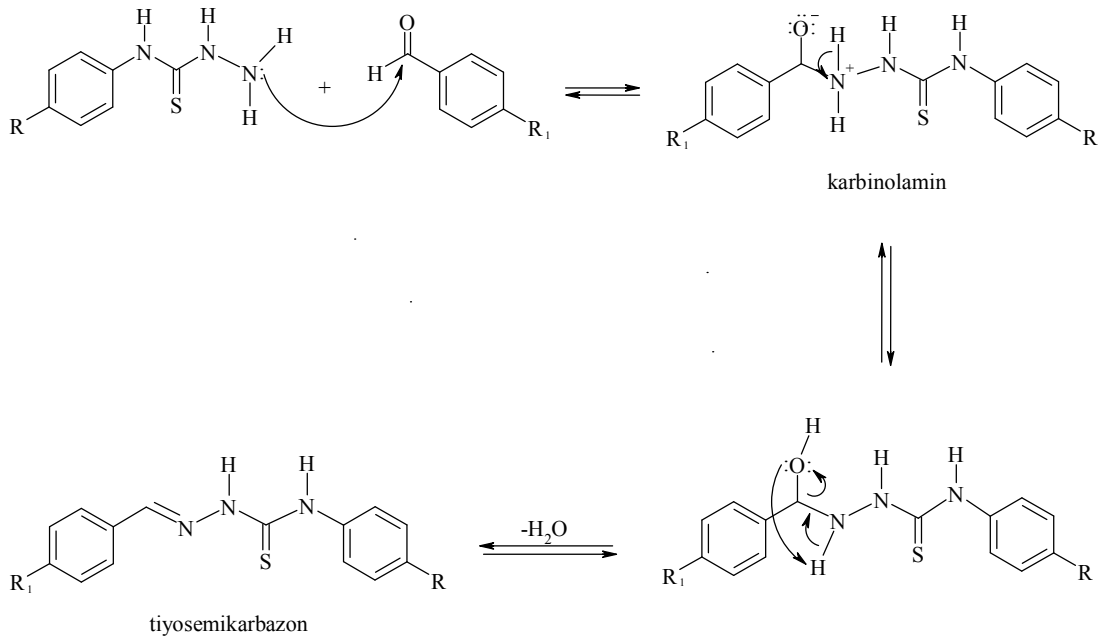
**Tablo 5.** Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri ve Elementel Analiz Sonuçları

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

Bu çalışmanın ilk basamağında, *p*-süstitüefenil izotiyosiyanat türevleri, dietileter içerisinde hidrazin monohidratla muamele edilerek *p*-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Hidrazin nükleofilinin, izotiyosiyanat bünyesindeki karbon atomuna saldırısı sonucu  $\pi$  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*-süstitüefenilbenzaldehitlerle 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.



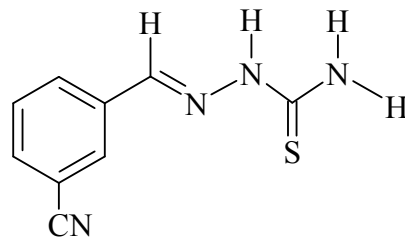
## 5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

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 tiyokarboksamit 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  $\text{cm}^{-1}$  de bulunması ve 2500-2600  $\text{cm}^{-1}$  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  $\text{cm}^{-1}$  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  $\text{cm}^{-1}$  aralığında değişmektedir. Tiyoamit grubuna bağlı N-H gerilme bantları ise 3120-3162  $\text{cm}^{-1}$  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  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. Bu band, Hernandez vd. (2008) tarafından sentezlenen ve m-siyanofenil grubu taşıyan tiyosemikarbazon bileşiği için verilen değerle uyum içerisinde.



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

Sentezlenen tüm maddelerin FTIR spektrumlarında  $1254\text{-}1272\text{ cm}^{-1}$  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  $1469\text{-}1554\text{ cm}^{-1}$  arasındaki bölgede gözlenmektedir (Gülerman vd. 2001, Zitouni vd. 2007, Iqbal vd. 2009).

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

NO<sub>2</sub> grubu taşıyan tiyosemikarbazon türevlerinin (**1b**, **2b**) FTIR spektrumlarına bakıldığında, NO<sub>2</sub> asimetrik gerilme bandı  $1408\text{-}1435\text{ cm}^{-1}$  aralığında görülürken, NO<sub>2</sub> simetrik gerilme bandı ise  $1336\text{-}1337\text{ cm}^{-1}$  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  $3396\text{-}3580\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. 1,4-disüstitüe benzen halkası içeren bileşiklere ait bantlar  $818\text{-}839\text{ cm}^{-1}$  aralığında tespit edilirken, monosüstitüe benzen halkası taşıyan bileşiklerin bantları  $752\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir.

SCH<sub>3</sub> grubu içeren tiyosemikarbazon türevlerinde C-S-C gerilme bantları  $759\text{-}771\text{ cm}^{-1}$  aralığında tespit edilmiştir.

**Tablo 6.** Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Verileri

| Bileşik | N-H, (g.b.) | C≡N,<br>(g.b.) | C=N,<br>imin<br>(g.b.) | Arom. halka C=C<br>(g.b.), N-H (e.b.) | C=S,<br>tiyoamit<br>(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)

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

#### 5.4. Sentezlenen Bileşiklerin $^1\text{H}$ NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

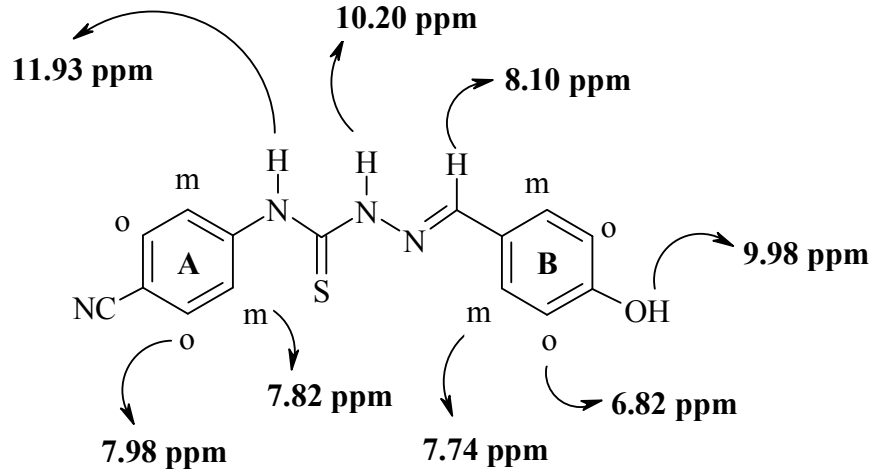
Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm tiyosemikarbazon türevlerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip cihazla, çözücü olarak  $\text{DMSO}-d_6$  kullanılarak kaydedilmiş ve elde edilen sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir. Tiyosemikarbazon türevlerinin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılan 4-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevleri de orijinal olduğundan  $^1\text{H}$  NMR spektrumları alınmıştır.

Elde edilen  $^1\text{H}$  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  $-\text{NH}_2$  protonlarına ait pikin sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinde gözlenmemesi reaksiyonun gerçekleştiğinin kanıtıdır. Ayrıca 8.04-8.63 ppm aralığında singlet olarak rezonans olan azometin ( $\text{HC}=\text{N}$ ) 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  $^1\text{H}$  NMR spektrumları  $\text{DMSO}-d_6$  gibi polar bir çözücü içerisinde alındığından ve S-H protonuna ait bir pik gözlenmediğinden tüm tiyosemikarbazon türevlerinin tiyon formunda olduğu belirlenmiştir.

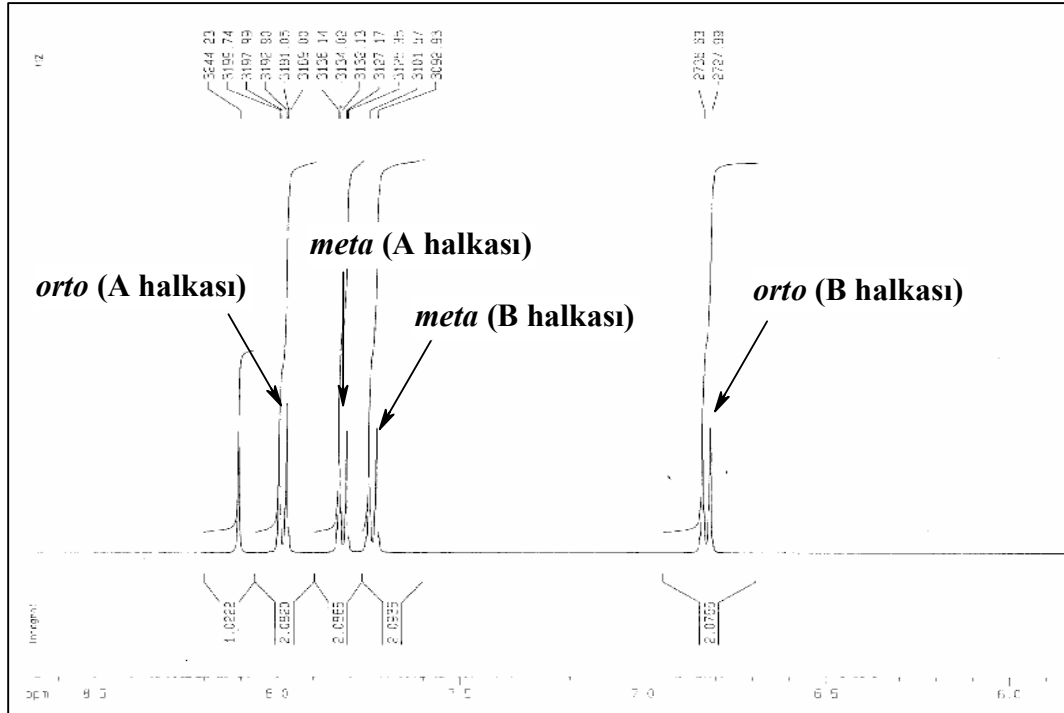
**1a-g** bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının aromatik bölgesi incelendiği zaman dört adet dublet gözlenmektedir. Bu bileşiklerin, 4-siyanofenil grubunun bağlı olduğu (A halkası) *orto* pozisyonunda bulunan protonların aromatik halkanın antiperdeleme bölgesinde olması ve siyano ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) 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.



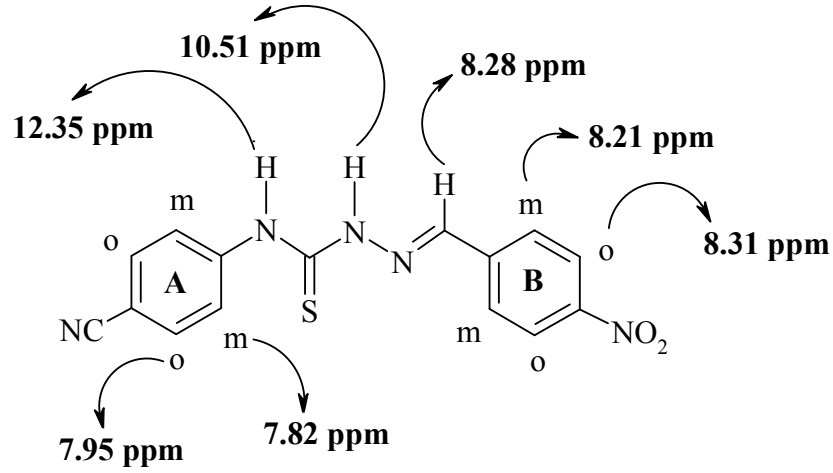
Şekil 41. Bileşik (1a)’nın Aromatik Bölge  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

**Tablo 8.** Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR Verileri

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

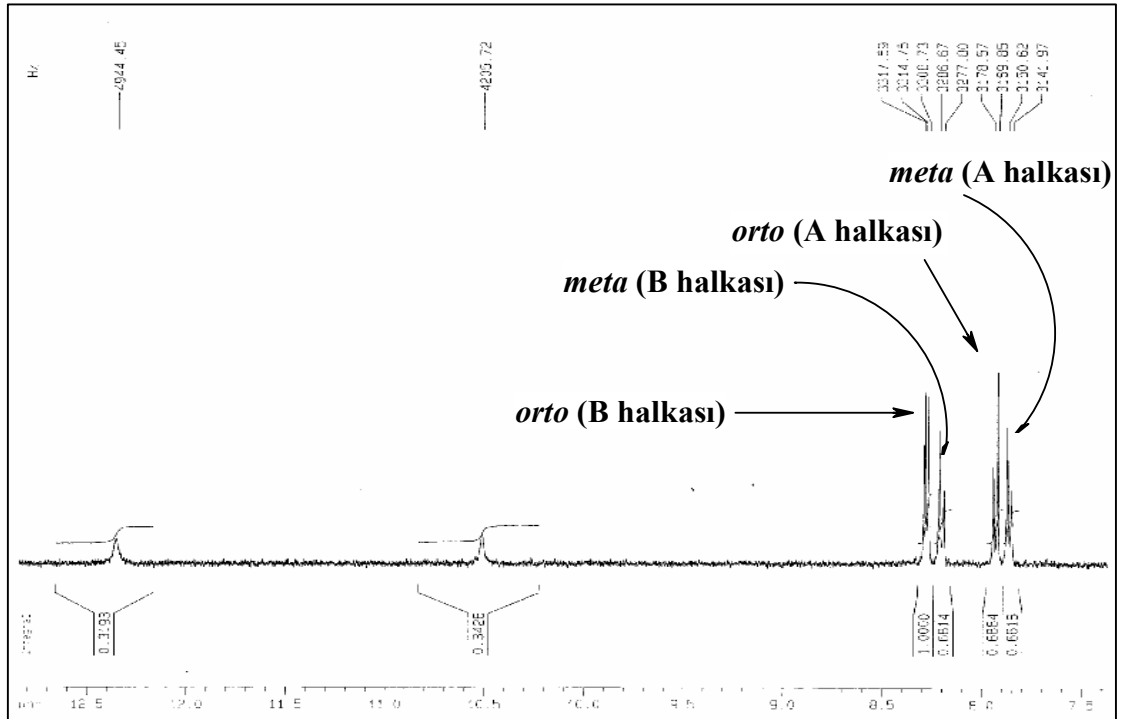
**Tablo 9.** Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR Verileri (Devamı)

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

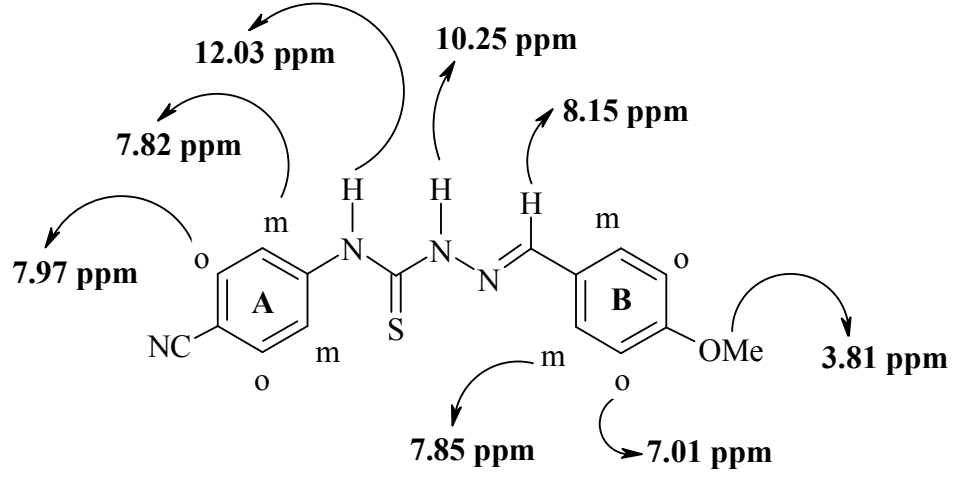


Şekil 42. Bileşik 1b molekülü

**1b** bileşiğinin B halkasına bağlı NO<sub>2</sub> 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.

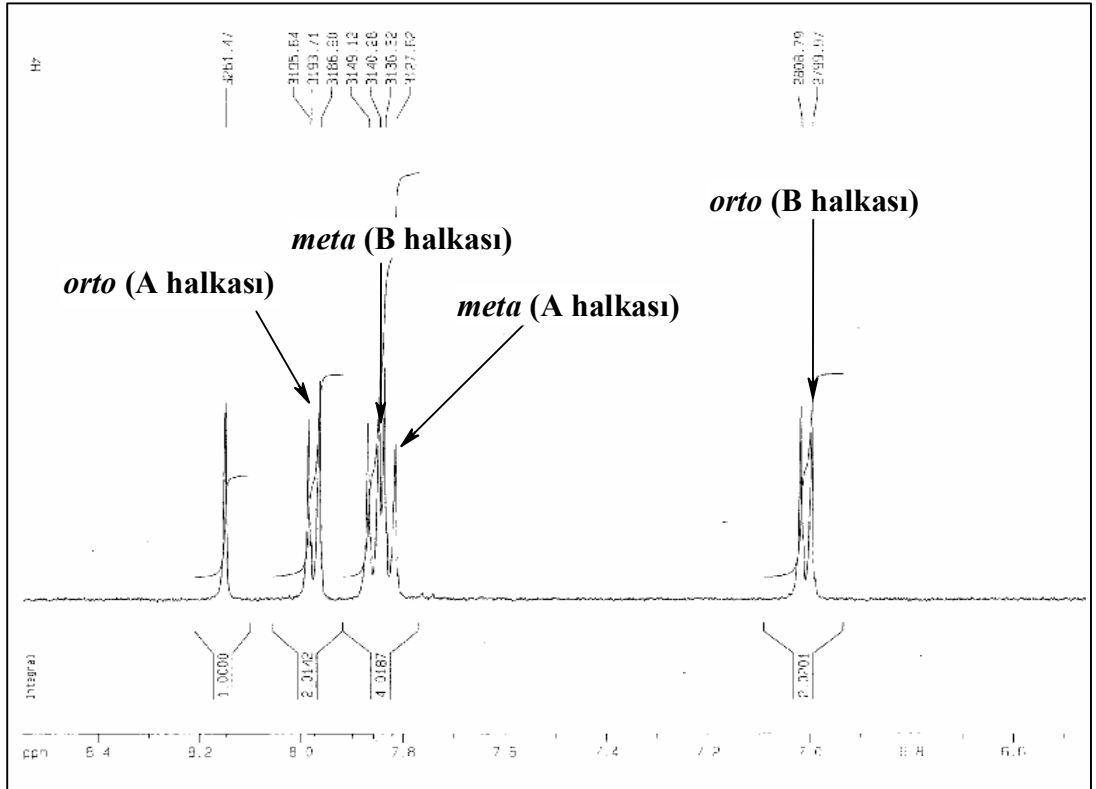


Şekil 43. Bileşik (1b)’ nin Aromatik Bölge <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



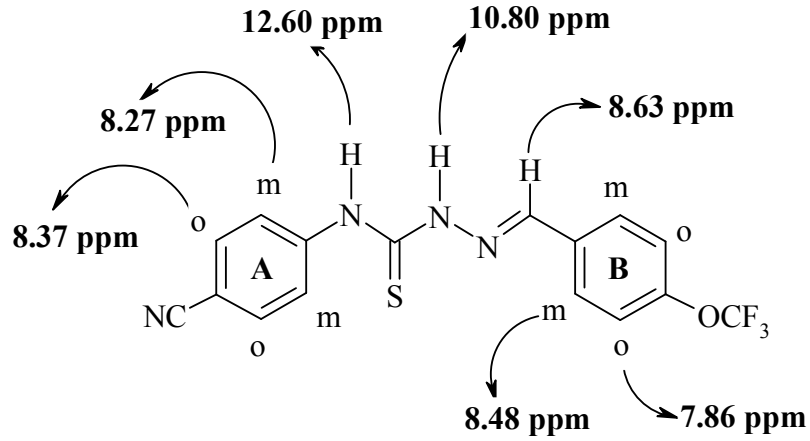
Şekil 44. Bileşik 1c molekülü

1c bileşiğinin B halkasına bağlı metoksi (-OCH<sub>3</sub>) 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.



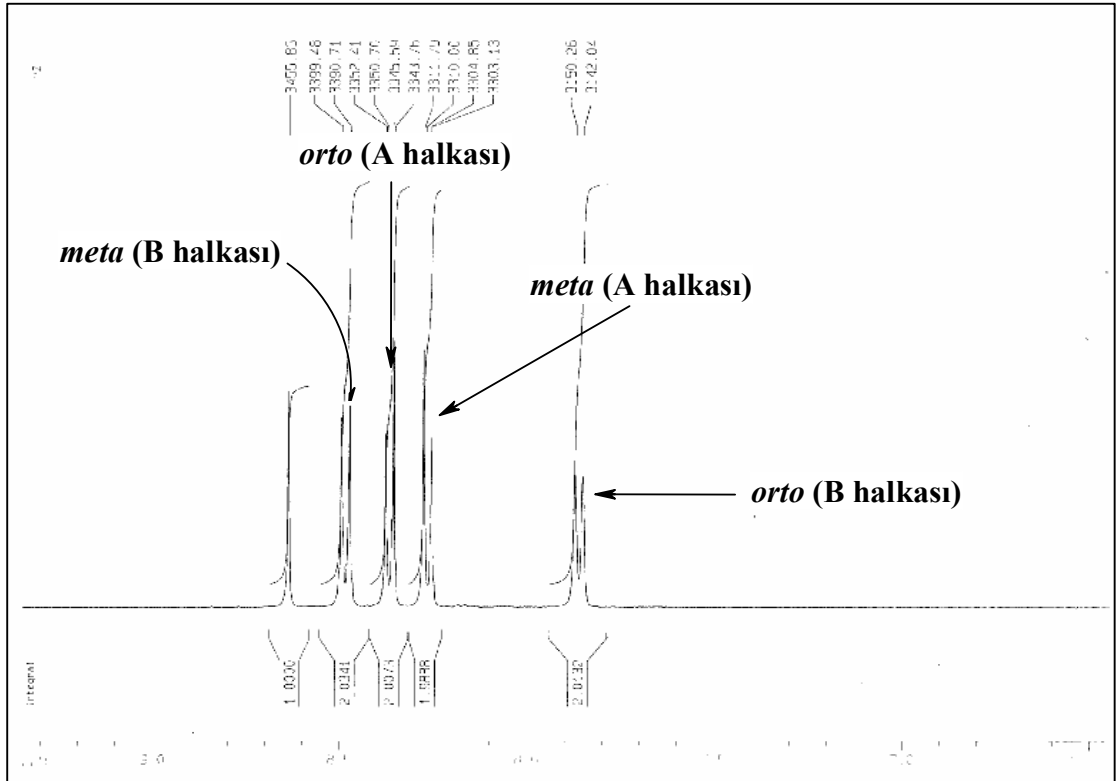
Şekil 45. Bileşik (1c)’ nin Aromatik Bölge <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



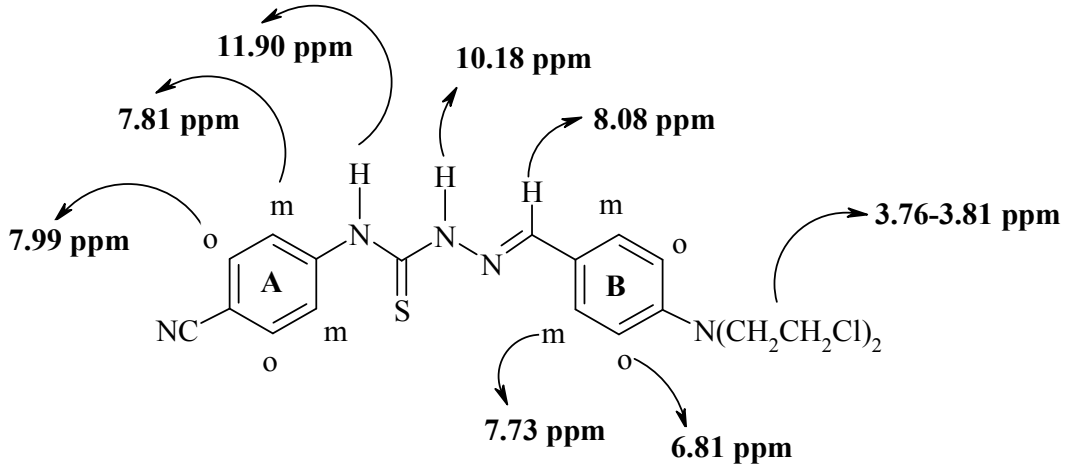


Şekil 48. Bileşik 1e molekülü

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.

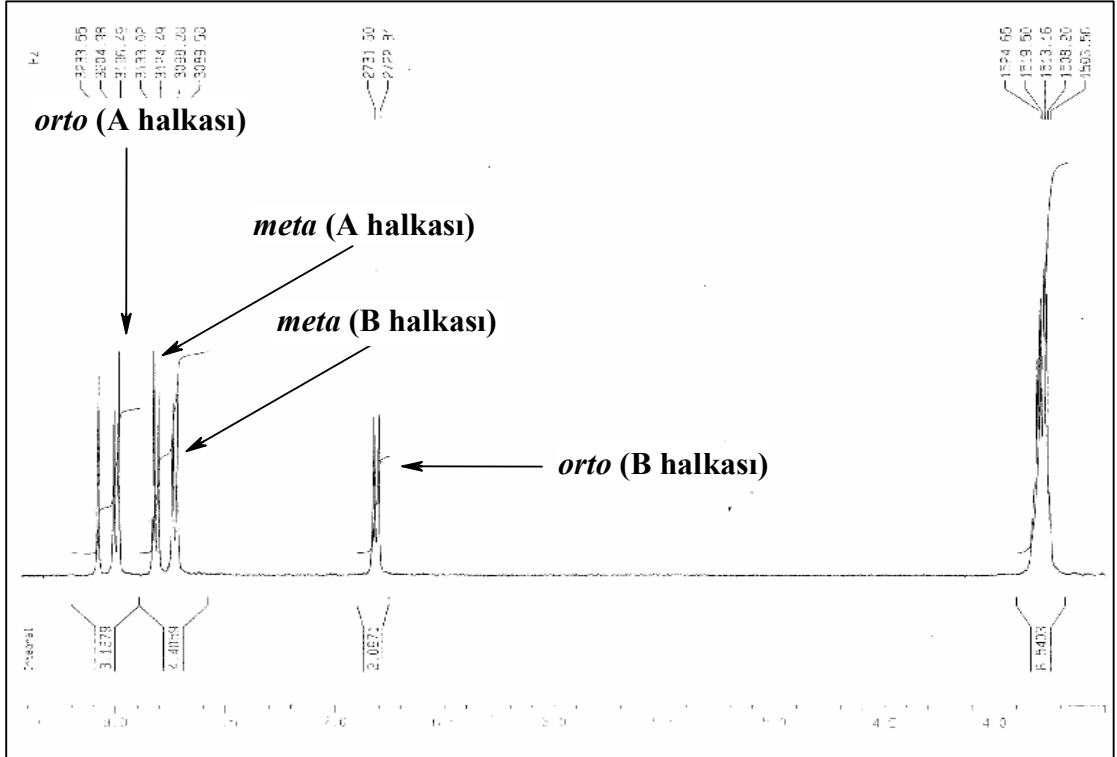


Şekil 49. Bileşik (1e)’ nin Aromatik Bölge  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

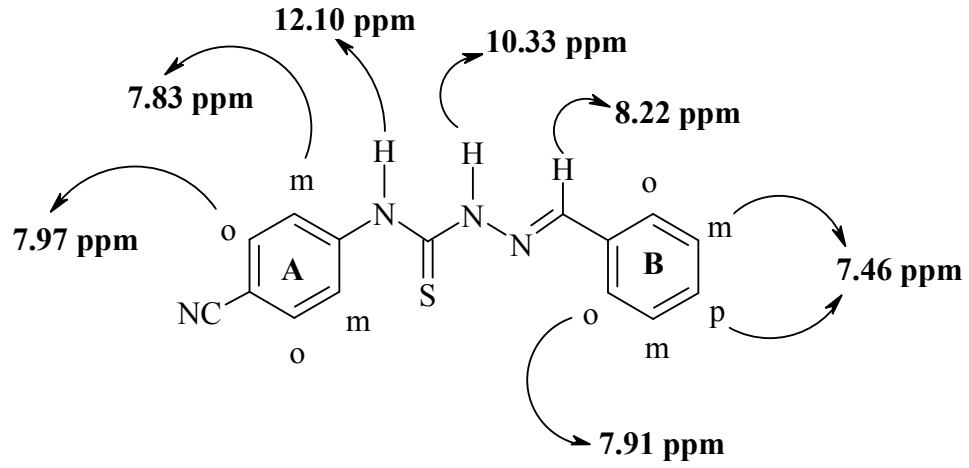


Şekil 50. Bileşik 1f molekülü

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.

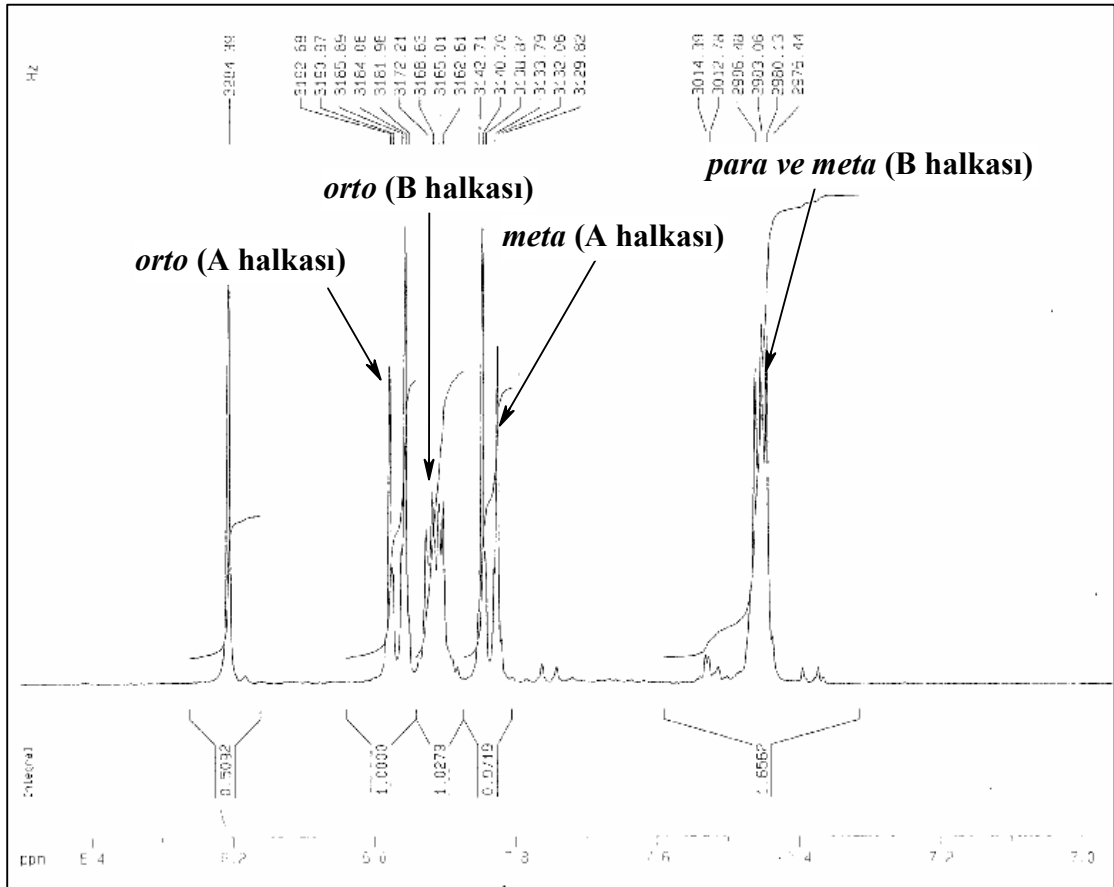


Şekil 51. Bileşik (1f)’ nin Aromatik Bölge  $^1H$  NMR Spektrumu



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.

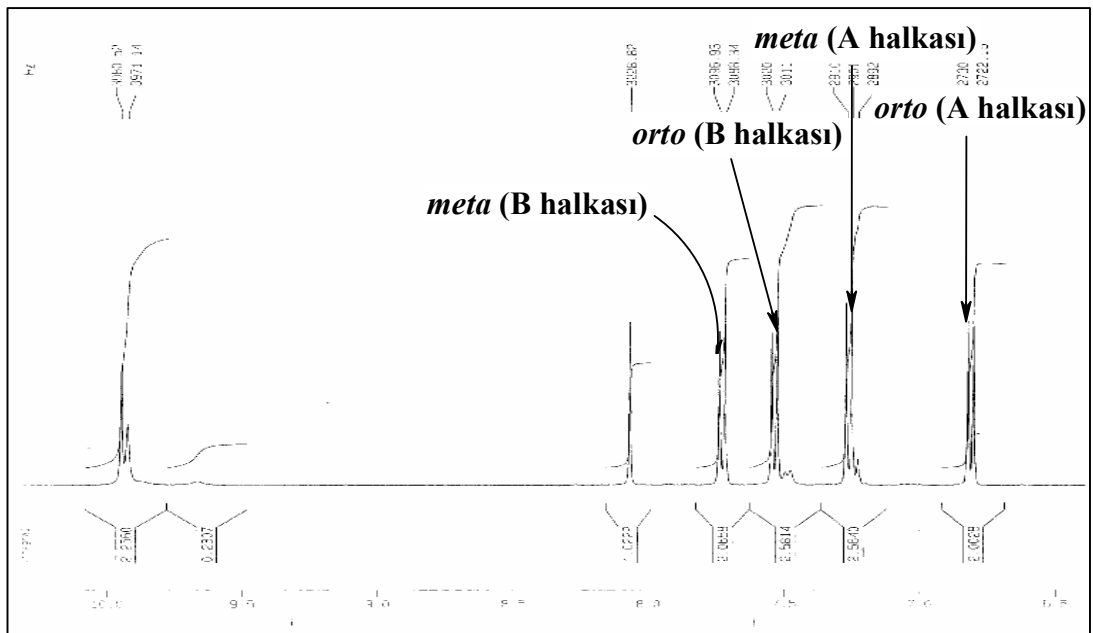


Şekil 53. Bileşik (1g)’ nin Aromatik Bölge  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

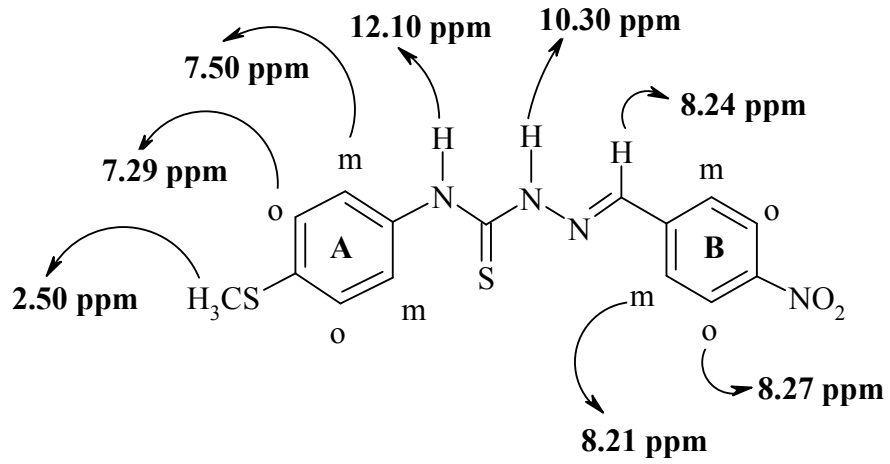
Chemical structure of 2-methyl-4-(2-hydroxyphenyl)-5-thiohydrazide with assigned  $^1\text{H}$  NMR peaks:

- 2.49 ppm: Methyl protons ( $\text{H}_3\text{CS}$ )
- 6.81 ppm: Aromatic protons (ortho to methyl)
- 7.26 ppm: Aromatic protons (ortho to NH)
- 7.73 ppm: Aromatic protons (meta)
- 7.73 ppm: Aromatic protons (meta)
- 7.54 ppm: Aromatic protons (ortho to OH)
- 8.07 ppm: Iminic proton ( $\text{H}=\text{N}$ )
- 9.92 ppm: Aromatic protons (ortho to OH)
- 9.94 ppm: Hydrazide NH proton
- 11.65 ppm: Aromatic NH proton

**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.

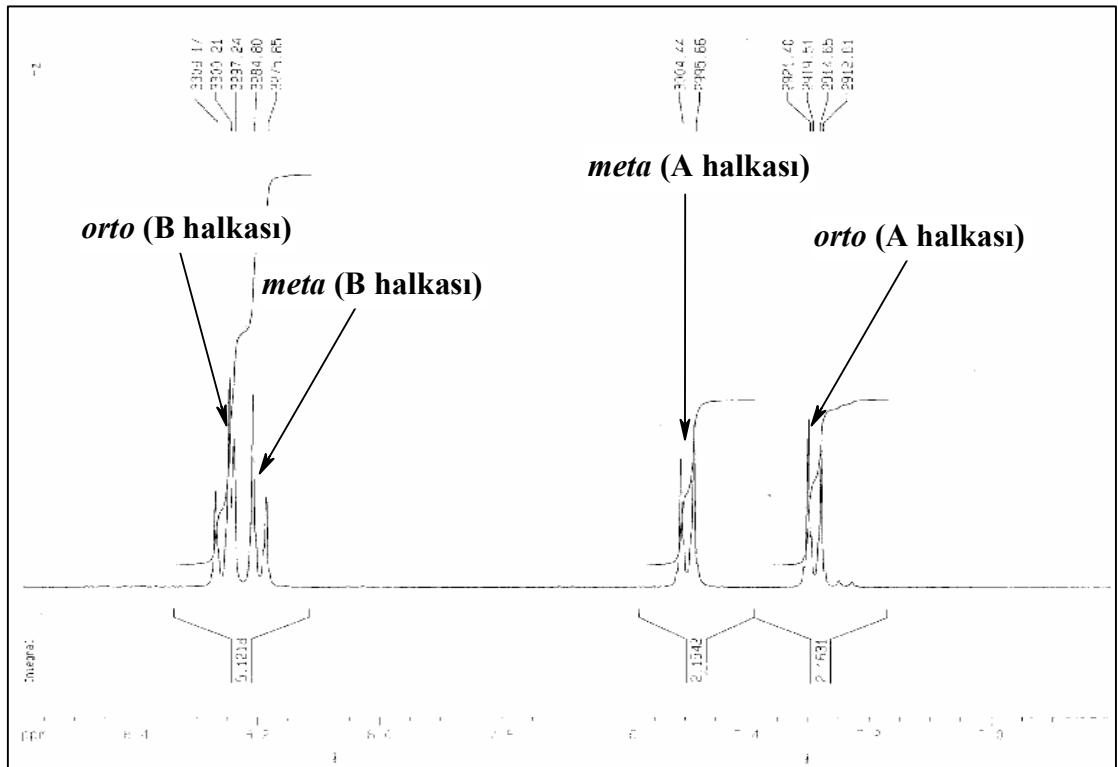


143

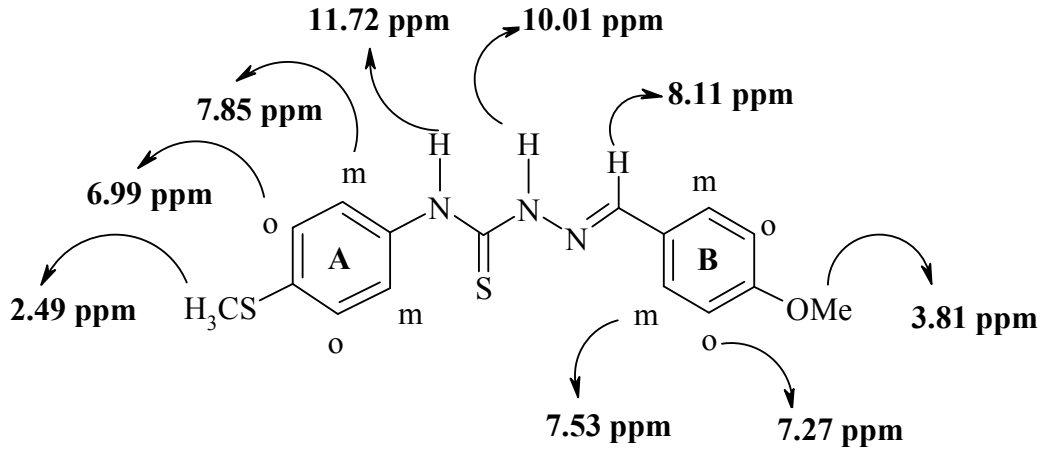


Şekil 56. Bileşik **2b** molekülü

**2b** bileşiğinin B halkasına bağlı NO<sub>2</sub> 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.

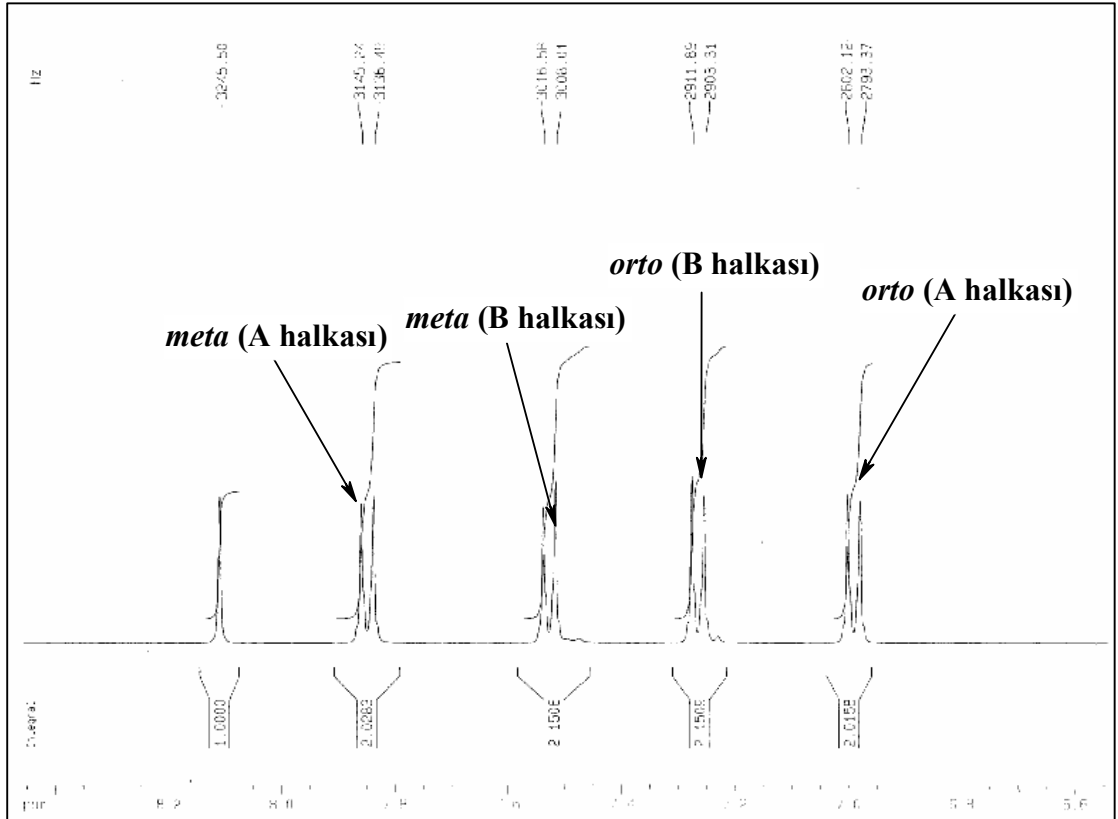


Şekil 57. Bileşik (**2b**)’ nin Aromatik Bölge <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

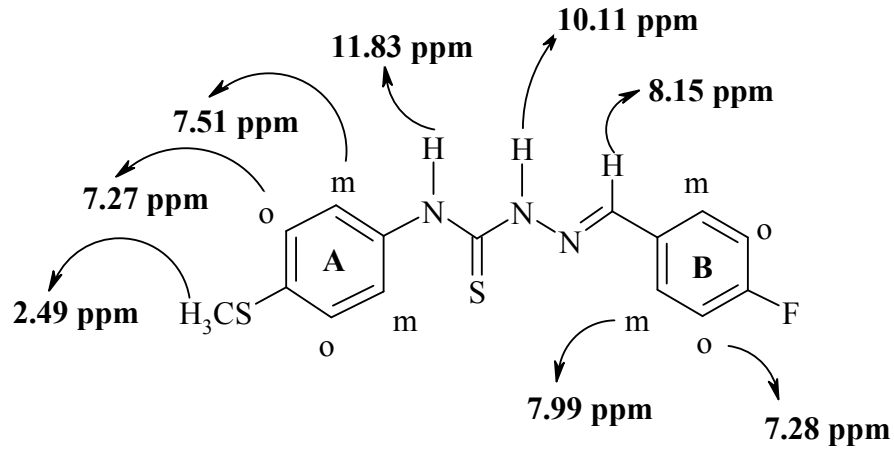


Şekil 58. Bileşik 2c molekülü

2c bileşiğinin B halkasına bağlı metoksi (-OCH<sub>3</sub>) 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.

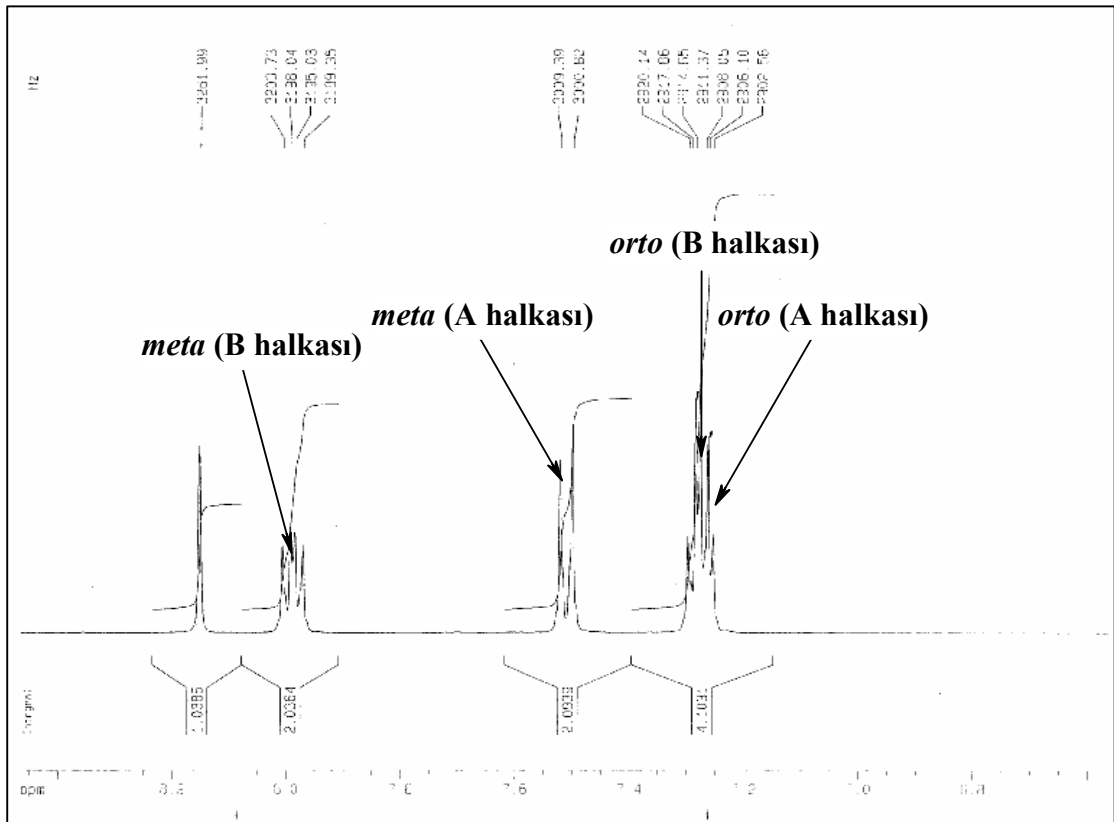


Şekil 59. Bileşik (2c)’ nin Aromatik Bölge <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

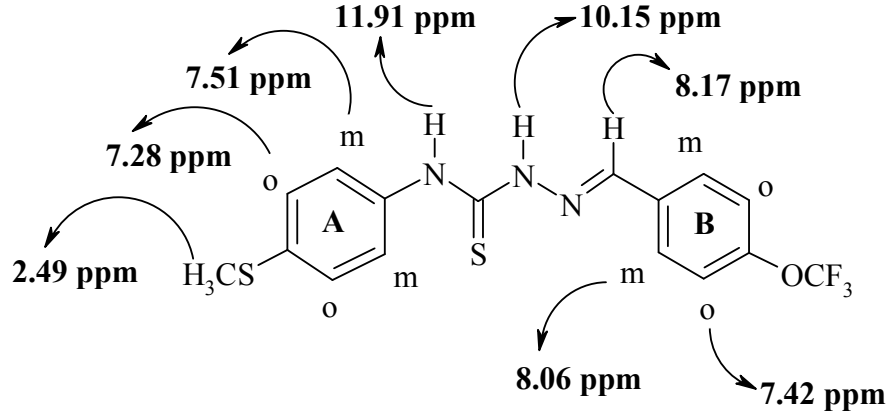


Şekil 60. Bileşik 2d molekülü

2d bileşiğinin B halkasına bağlı F atomunun hem mezomerik olarak halkaya elektron sağlaması hem de  $^{19}\text{F}$  izotopunun  $^1\text{H}$  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.

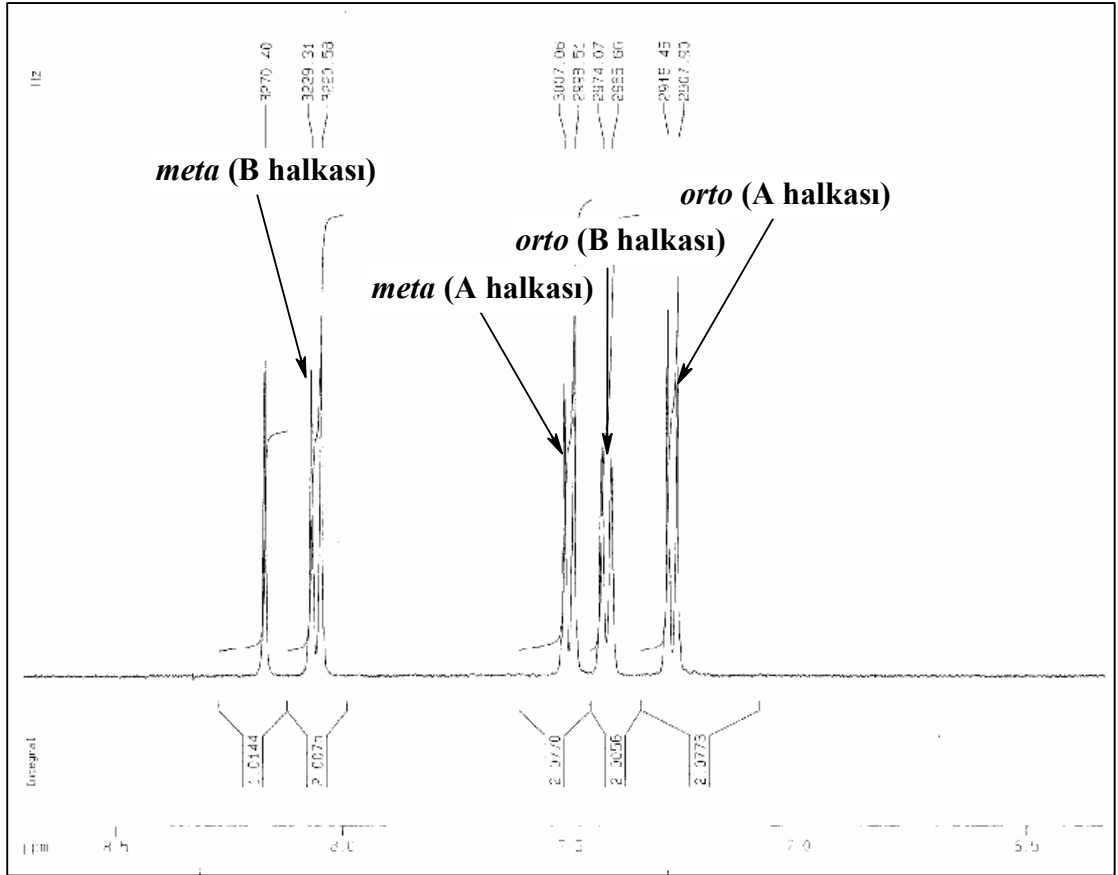


Şekil 61. Bileşik (2d)’ nin Aromatik Bölge  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

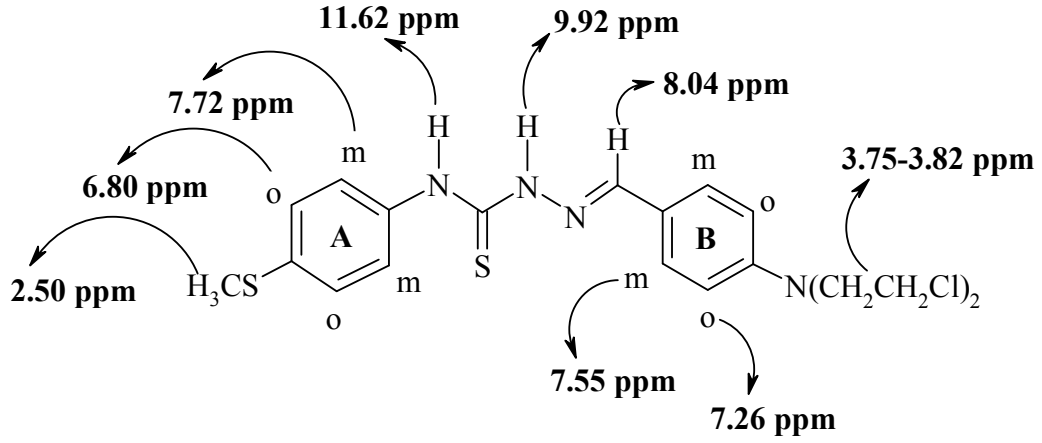


Şekil 62. Bileşik 2e molekülü

2e bileşiğinin B halkasına bağlı triflorometoksi (-OCF<sub>3</sub>) 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.

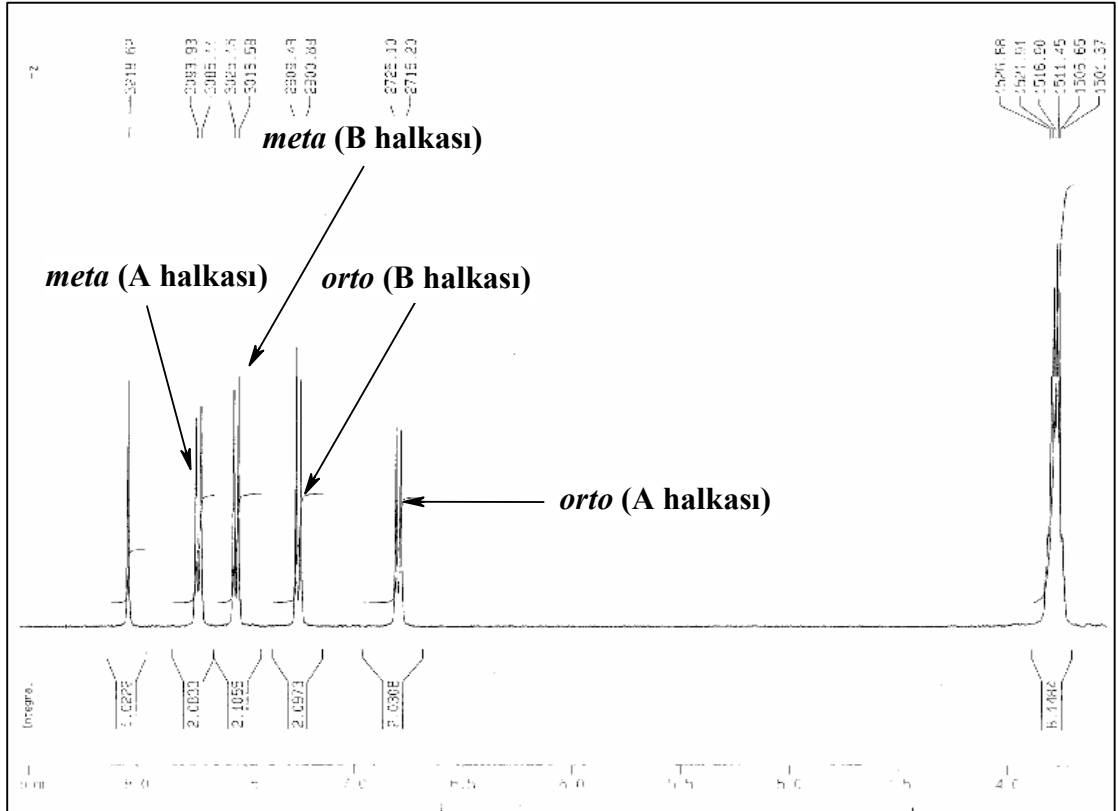


Şekil 63. Bileşik (2e)’ nin Aromatik Bölge <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

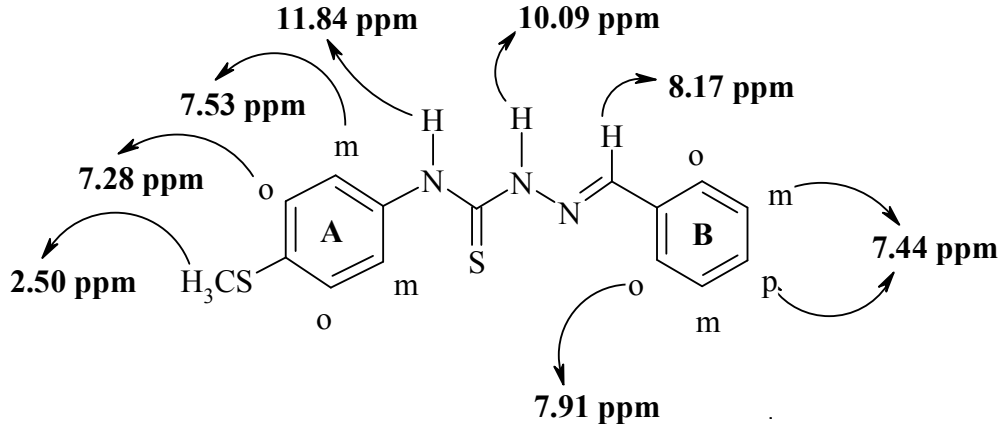


Şekil 64. Bileşik 2f molekülü

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.

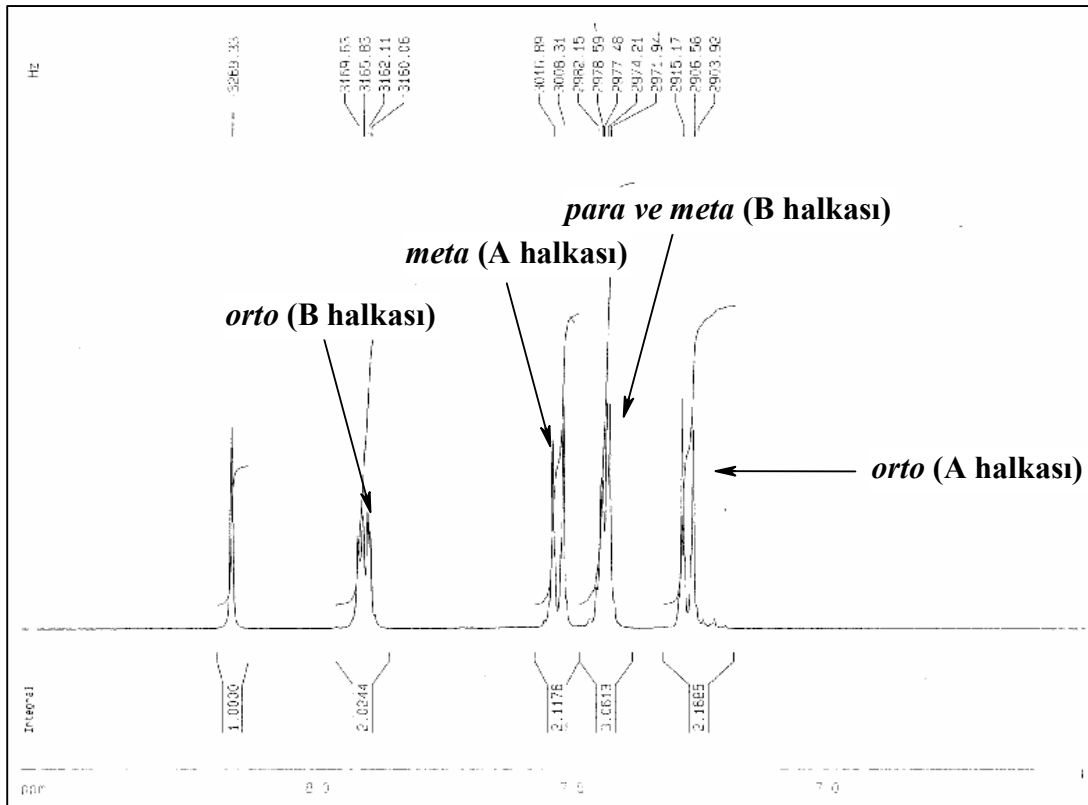


Şekil 65. Bileşik (2f)’ nin Aromatik Bölge  $^1H$  NMR Spektrumu



Şekil 66. Bileşik 2g molekülü

2g bileşiğinin 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  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

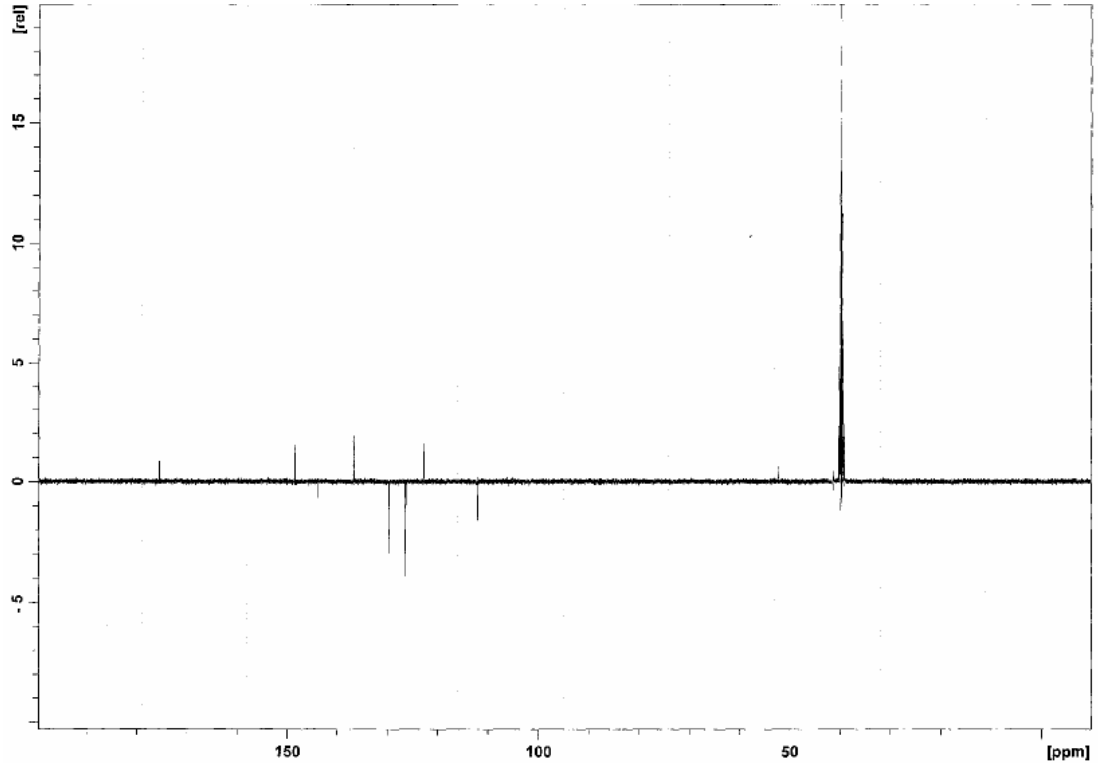
### 5.5. Sentezlenen Bileşiklerin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin hepsi orijinal olup, imkanlar ölçüsünde üç tanesinin (**1b**, **2c**, **2f**)  $^{13}\text{C}$  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  $^{13}\text{C}$  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  $\delta$  143.36-143.88 ppm aralığında görülmüştür. Tiyokarboksamit karbonu (C=S)  $\delta$  175.36-176.39 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Aromatik karbonlara ait pikler ise sübstitüentlere bağlı olarak  $\delta$  112.04-161.25 ppm aralığında değişmektedir.

**Tablo 10.** Bazı Tiyosemikarbazonların  $^{13}\text{C}$  NMR Verileri

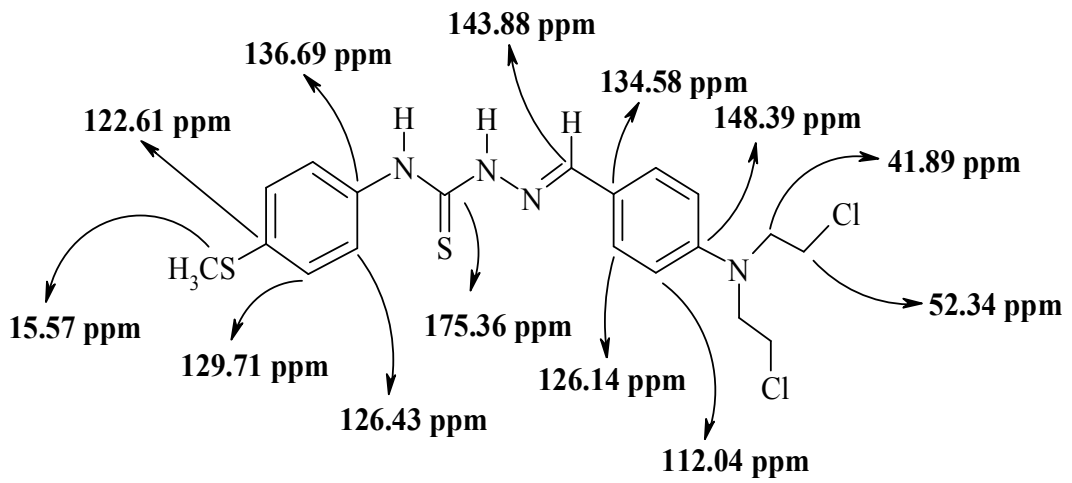
| Bileşik   | C=N    | ArC           | C=S    |
|-----------|--------|---------------|--------|
| <b>1b</b> | 143.64 | 119.27-148.23 | 176.39 |
| <b>2c</b> | 143.36 | 114.51-161.25 | 175.93 |
| <b>2f</b> | 143.88 | 112.04-148.39 | 175.93 |

Bu çalışmada elde edilen tiyosemikarbazonların yapısını tam olarak belirleyebilmek için **2f** bileşiğinin (2-{4-[bis(2-kloretil)amino]benziliden}-N-[4-(metilsülfanil)fenil]hidrazinkarbotiyoamit)  $^{13}\text{C}$  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. SCH<sub>3</sub> 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**<sub>1</sub> ve **c**<sub>2</sub> olmak üzere iki farklı

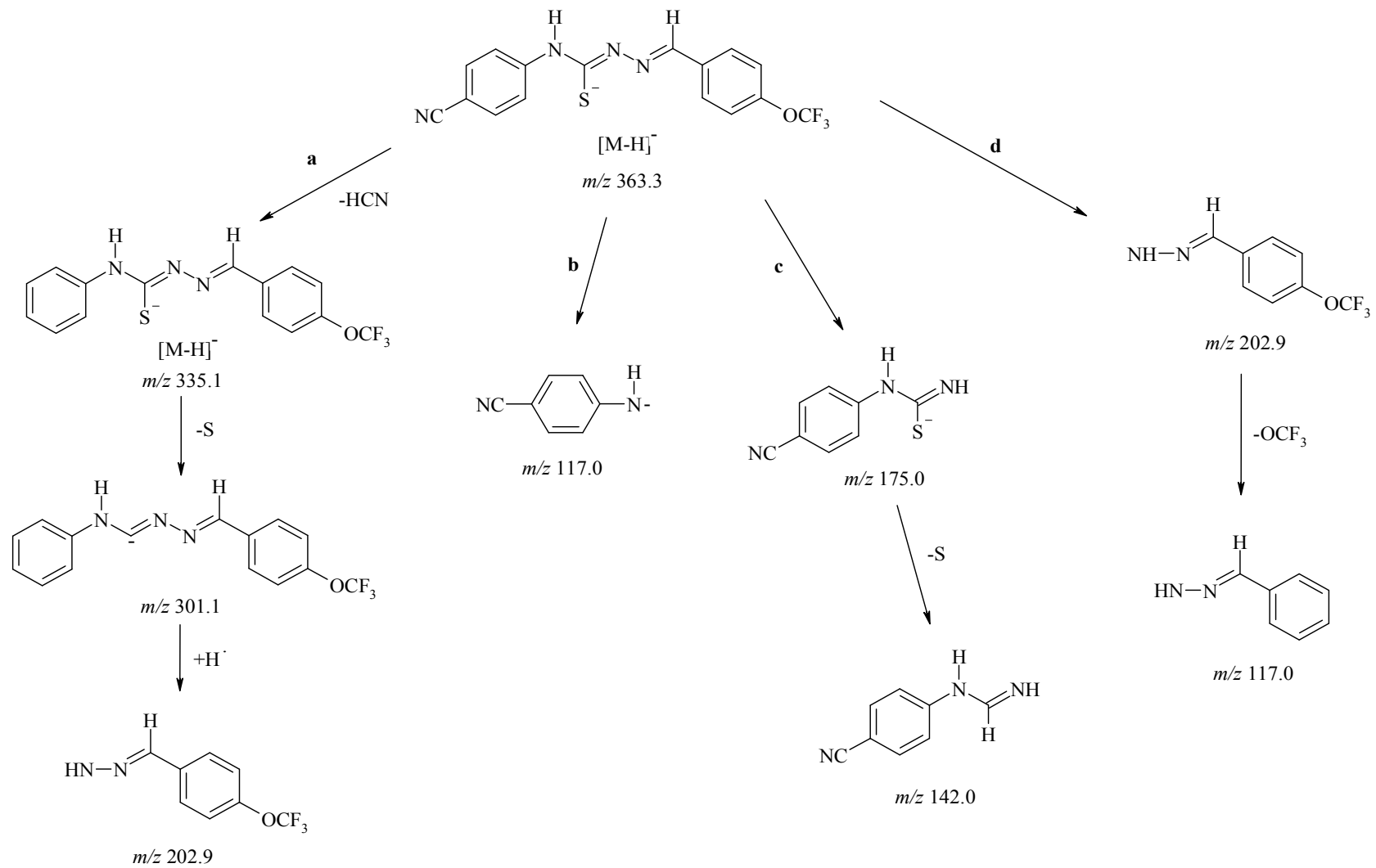
parçalanma yolu gözlenmiştir. **c**<sub>1</sub> parçalanma yolunda yapıdan HCN ve –NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl grupları beraber ayrılarak *m/z* 218.8 parçası elde edilmiş, bu parçadan da fenil radikalinin atılmasıyla *m/z* 141.8 olan parça elde edilmiştir. **c**<sub>2</sub> parçalanma yolunda ise, Ph-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 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(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> grubu atılmıştır. **e** parçalanma yolunda ise, *m/z* 141.8 olan HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> 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, –SCH<sub>3</sub> ve –OH gruplarının beraber atılmasıyla *m/z* 253.9 parçası elde edilmektedir. Bu aşamadan sonra yapıda **a**<sub>1</sub> ve **a**<sub>2</sub> şeklinde iki farklı parçalanma yolu gözlenmiştir. **a**<sub>1</sub> 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.

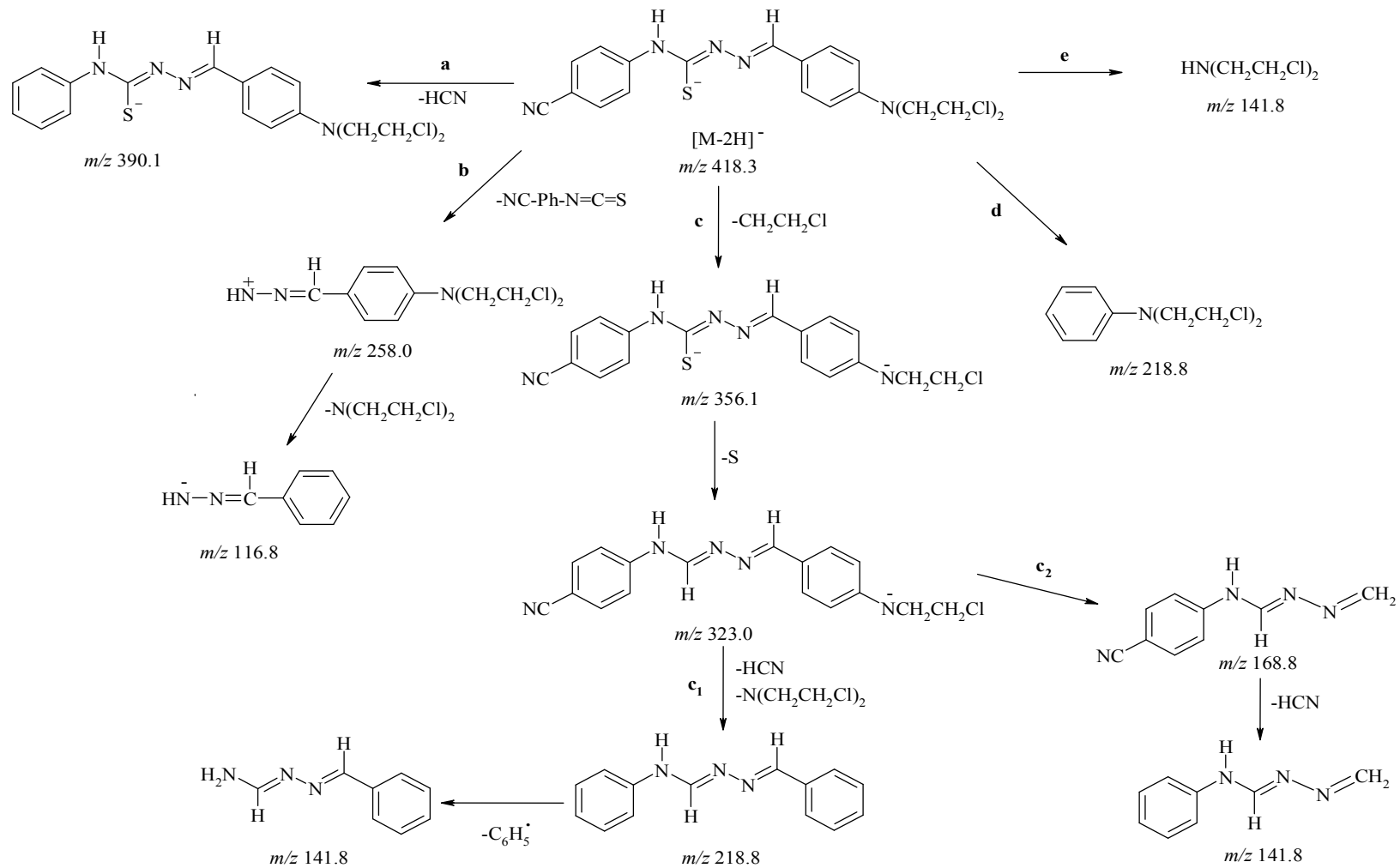
**2d** bileşiğinin kütle spektrumuna bakıldığında (**Şekil 30**); **a**, **b**, **c** (**Şema 6**) şeklinde üç ana parçalanmanın olduğu tahmin edilmektedir. **a** parçalanma yolunda, –SCH<sub>3</sub> süstitüentinin atılmasıyla *m/z* 273.0 olan fragman elde edilmektedir. Bu aşamadan sonra parçalanma yolu **a**<sub>1</sub> ve **a**<sub>2</sub> şeklinde ikiye ayrılmaktadır. **a**<sub>1</sub> parçalanma yolunda sırasıyla flor ve kükürt atomlarının atılmasıyla *m/z* 255.5 ve 219.3 fragmanları elde edilirken, **a**<sub>2</sub> 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**<sub>1</sub> ve **b**<sub>2</sub> şeklinde iki parçalanma yolu gözlenmiştir. **b**<sub>1</sub> parçalanma yolunda, –SCH<sub>3</sub> grubu ve flor atomu beraber atılarak *m/z* 219.3 fragmanı elde edilmiştir. **b**<sub>2</sub> parçalanma yolunda ise, yapıdan H<sub>3</sub>CS-Ph-N=CH kısmı ayrılarak *m/z* 132.9 parçası elde edilmiştir. **c** parçalanma yolunda, flor atomu ve –SCH<sub>3</sub> 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

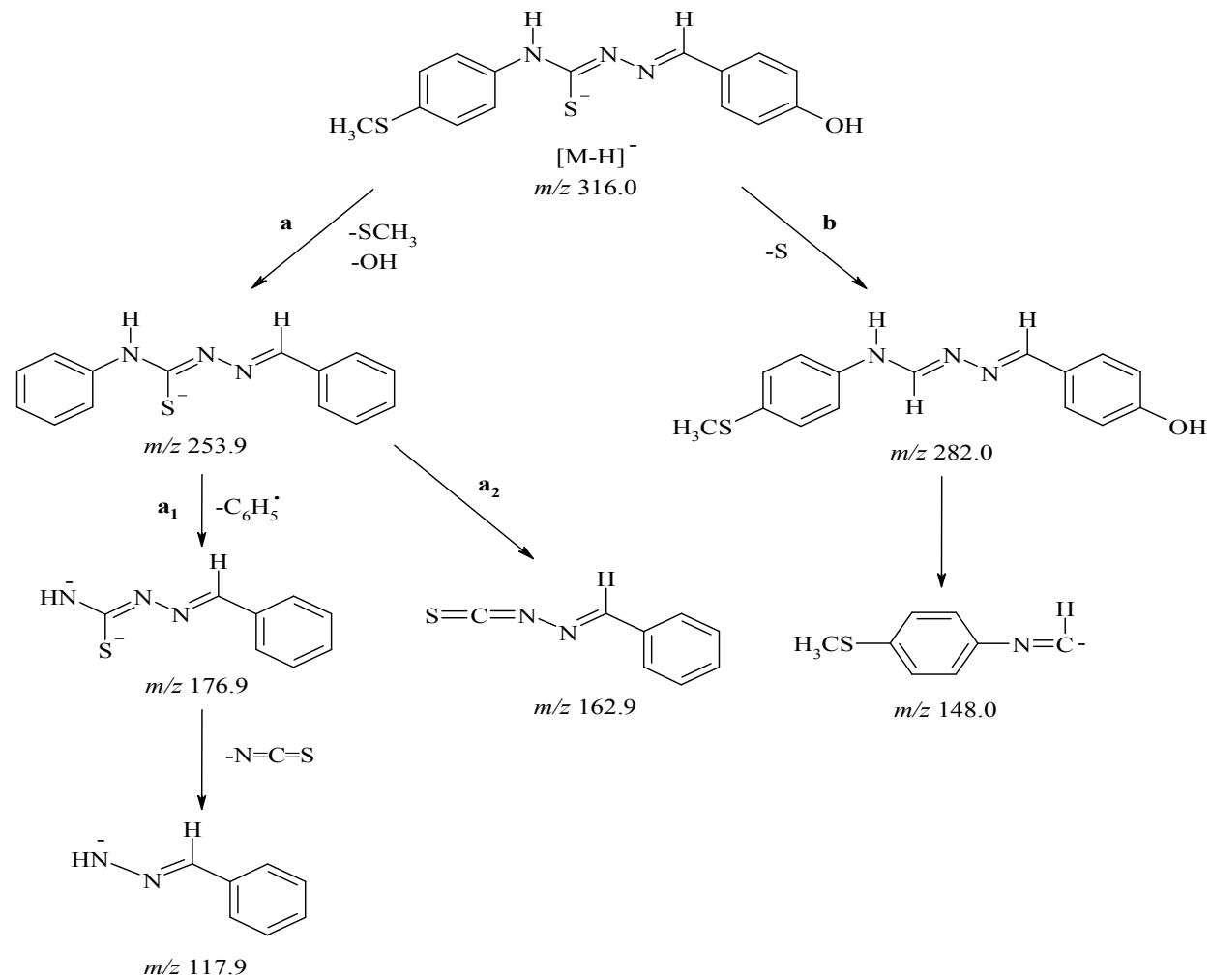
aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle ileriki çalışmalar, bu bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelerinin incelenmesi üzerine olacaktır.



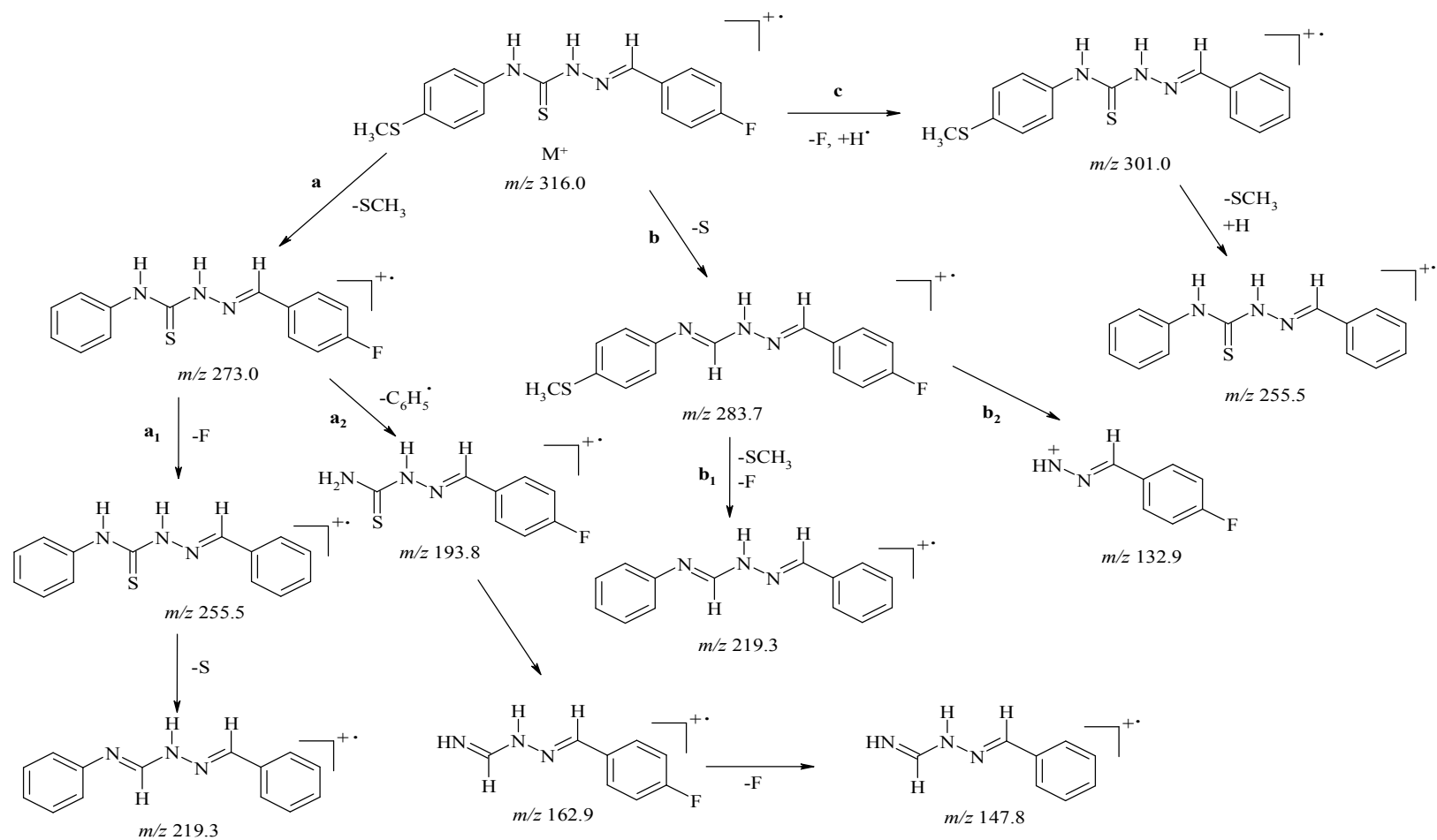
**Şema 3.** Bileşik **1e**<sup>-</sup> nin kütle parçalanma yolları



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 N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-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  $\beta$ -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., Mietzsch, 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 İnhibitor of Ribonucleotide Reductase with Antineoplastic Activity. *Advan. Enzyme Regul.*, **39**, 3-12.

Finkielsztejn, 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  $\alpha$ -(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.

Küçükgülzel, 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.

Küçükgülzel, 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- $\beta$ -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., Sharfiee, 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 antiamoebic activity of 3,7-dimethyl-pyrazolo[3,4-*e*][1,2,4]triazin-4-yl thiosemicarbazide derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **25**, 255-262.

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-( $\beta$ -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*<sup>4</sup>-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.