

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLORALOZ TÜREVİ SEMİKARBAZONLARIN VE
TİYOSEMİKARBAZONLARIN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Can Emre YETGİN

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Organik Kimya

MANİSA 2014

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLORALOZ TÜREVİ SEMİKARBAZONLARIN VE
TİYOSEMİKARBAZONLARIN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Can Emre YETGİN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 27.02.2014

Tezin Savunulduğu Tarih : 27.03.2014

Tez Danışmanı :Yrd. Doç. Dr. Kadir AY

Diğer Jüri Üyeleri :Doç. Dr. Mehmet Sabih ÖZER

Doç. Dr. Tamer KARAYILDIRIM

MANİSA 2014

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İÇİNDEKİLER.....	III
SEMBOL LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÇİZELGE LİSTESİ.....	XII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	XIII
TEŞEKKÜR.....	XV
GİRİŞ.....	1
1. KARBOHİDRATLAR, SEMİKARBAZONLAR VE TİYOSEMİKARBAZONLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kloralozlar ve türevleri.....	2
2.2. Semikarbazon türevi bileşikler ve biyolojik özellikleri.....	8
2.3. Tiyosemikarbazon türevi bileşikler ve biyolojik özellikleri.....	11
2.5. Monosakkarit türevi semikarbazon ve tiyosemikarbazon bileşikleri.....	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
3.1 Kullanılan cihazlar.....	23
3.2. Kloralin (2) Hazırlanması.....	23
3.3. Ticari 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (3) (α -kloraloz) Saflandırılması.....	24
3.4. Ticari 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (4) (β -kloraloz) Saflandırılması.....	24
3.4. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (7) (Galaktokloraloz) Sentezi.....	25
3.5. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D-mannofuranoz (8) (β -Mannokloraloz) Sentezi.....	25
3.6. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz (12) sentezi.....	26
3.7. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz (13) sentezi.....	26
3.8. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz (14) sentezi.....	27
3.9. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz (15) sentezi.....	27
3.10. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) sentezi.....	28
3.11. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (27) sentezi.....	29
3.12. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (28) sentezi.....	29
3.13. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (29) sentezi.....	30
3.14. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (30) sentezi.....	31

3.15. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (31) sentezi	32
3.16. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) sentezi.....	32
3.17. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D- <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (33) sentezi	33
3.18. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi.....	34
3.18.1. Test Mikroorganizmaları.....	34
3.18.2. Agar Çukur Difüzyon Yöntemi.....	34
3.18.3. Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MIC) ' ların Belirlenmesi.....	35
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	37
5. KAYNAKLAR	50
6. EKLER	65
1. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	65
2. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (27) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	68
3. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (28) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	71
4. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D- <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (29) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	79
5. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (30) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	82
6. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (31) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	84
7. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	86
8. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D- <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (33) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları.....	94
ÖZGEÇMİŞ	98

SEMBOL LİSTESİ

$[\alpha]_D^{22}$: 22 °C de ölçülmüş optik çevirme açısı

C_2H_5OH : Etanol

$(CH_3CO)_2O$: Asetik anhidrit

CH_2Cl_2 : Diklorometan

CH_3COOH : Asetik asit

H_2SO_4 : Sülfürik asit

KBr: Potasyum bromür

MHz: Megahertz

$NaHCO_3$: Sodyum bikarbonat

$NaIO_4$: Sodyum periyodat

δ : nmr spektrumunda kimyasal kayma (ppm)

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA

Şekil 1.1 a) Zanamivir (Relenza), b) Miglustat (Zavesca), c) Topiramate(Topamax) ve d) Voglibosenin (Glustat) molekül yapıları.....	1
Şekil 1.2 a) Methisazone b) Triapine ve c) Furacinin molekül yapıları.....	1
Şekil 1.3 B ₁ vitamininin açık yapısı.....	2
Şekil 2.1 i) trikloroasetaldehitin kloral hidrattan elde edilişi, ii) α -glukokloraloz ve β -glukokloralozun elde edilişi	3
Şekil 2.2 (5) ksilokloraloz (6) arabinokloraloz (7) galaktokloraloz (8) mannokloraloz ve (9) ribokloralozun molekül yapıları.....	3
Şekil 2.3 5,6-O-izopropiliden-galaktokloralozun (10) keten asetal türevine (11) dönüşme reaksiyonu	4
Şekil 2.4 α -kloralozdan (3), 1,2-O-(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -1,4-furanodialdoz (12) bileşiğinin sentezi	4
Şekil 2.5 β -Kloralozdan (4), 1,2-O-(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -1,4-furanodialdoz (13) bileşiğinin elde edilme reaksiyonu.....	5
Şekil 2.6 Galaktokloralozdan (7) 1,2-O-(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α -D- <i>arabino</i> -1,4-furanodialdoz (14) bileşiğinin elde edilme reaksiyonu.....	5
Şekil 2.7 Mannokloralozdan (8), (<i>R</i>)-1,2-O-(2,2,2-trikloroetiliden- β -D- <i>likso</i> -1,4-furanodialdoz (15) bileşiğinin sentezi.....	5
Şekil 2.8 Kloralozların dialdofuranoz türevi bileşiklerinin (Bileşik 12, 13, 15) üronik asitlerine (Bileşik 16, 17, 18) dönüşüm reaksiyonları	6
Şekil 2.9 1,2-O-(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -1,4-furanodialdoz (12) ve tiyosemikarbazit (19) bileşiklerinden 1,2-O-(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -1,4-furanodialdoz tiyosemikarbazon (20) elde edilme reaksiyonu	6
Şekil 2.10 Trisiklik 1,2,5-ortoesterlerinin (21, 22) sentezi.....	7
Şekil 2.11 Ribokloralozdan (9), 1,2,3-O-ortodikloroasetil- α -D-ribofuranozun (23) elde edilme reaksiyonu	7
Şekil 2.12 Semikarbazon analoglarının genel elde edilişi	8
Şekil 2.13 4-(4-florofenoksi)benzaldehit semikarbazon (24) bileşiğinin molekül yapısı	8
Şekil 2.14 <i>N</i> ⁴ -(4-nitrobenzaldehit) semikarbazon bileşiğinin yapısı.....	9
Şekil 2.15 <i>orto</i> -Naftakinon tiyosemikarbazon ve semikarbazonun bileşiğinin yapısı	9
Şekil 2.16 Kurkumin türevi semikarbazonların yapısı.....	9
Şekil 2.17 <i>N</i> ⁴ -(3-kloro-4-florofenil)- <i>N</i> ⁴ -süstitüe semikarbazonların yapısı	10
Şekil 2.18 <i>N</i> ¹ -(4asetamido fenil)- <i>N</i> ⁴ -(2-nitrobenziliden) semikarbazonların yapısı	10
Şekil 2.19 Aktivite gösteren 5-nitro-2-furaldehit türevi semikarbazonların yapısı	11
Şekil 2.20 Tiyosemikarbazon analoglarının genel elde edilişi.....	12

Şekil 2.21 Tiyosemikarbazonların tautomerik yapısı	12
Şekil 2.22 Propanal ve hekzanal tiyosemikarbazonların yapısı	13
Şekil 2.23 Antiepileptik aktivite gösteren sikloheksil-[4-sübstitüe benziliden/2-okso-1, 2-dihidro-indol-3-benziliden] serisi tiyosemikarbazonlar	13
Şekil 2.24 Antiepileptik aktivite gösteren menton türevi tiyosemikarbazonlar	13
Şekil 2.25 1-Tiyokarbamoil-3, 5-diaril-4, ve 5-dihidro-1H-pirazol türevi tiyosemikarbazonlar	14
Şekil 2.26 Sübstitüe aromatik aldehit tiyosemikarbazonlar ve asetil türevleri	14
Şekil 2.27 Antikanser özelliğine sahip tiyosemikarbazon bileşiklerin yapısı	15
Şekil 2.28 D-gliserol-D-gluk-heptoz, D-glukoz ve D-arabinoz bis(tiyosemikarbazon)lar.....	15
Şekil 2.29 3-deoksi-D- <i>eritro</i> -heksoz-2-uloz bis(tiyosemikarbazon)un komplekslerinin hazırlanması	16
Şekil 2.30 Glukoz, riboz ve galaktoz türevi bis(tiyosemikarbazon)lar	17
Şekil 2.31 Askorbik asit türevi bis(tiyosemikarbazon)lar	17
Şekil 2.32 Suzuki ve Sonogashira çapraz kenetlenme tepkimeleri için tiyosemikarbazon türevi ve Pd kompleksi eldesi.....	18
Şekil 2.33 D-glukoz ve D-galaktoz türevi tiyosemikarbazon	18
Şekil 2.34 Sübstitüe asetofenon 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- α -D-glukopiranozil tiyosemikarbazonların yapısı	19
Şekil 2.35 Üridin tiyosemikarbazon bileşiğinin eldesi	19
Şekil 2.36 1,2:4,5-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D- <i>eritro</i> -hekso-2,3-diulo-2,6-piranoz dan tiyosemikarbazon ve semikarbazon türevlerinin halkalanma tepkimeleri	20
Şekil 2.37 Karbohidrat türevi tiyadiazollerin sentezi	21
Şekil 2.38 D-Fruktoz tiyosemikarbazonun oksidatif olarak yükseltgenmesi.....	22
Şekil 4.1 Pentodialdofuranoz türevlerinin (12, 13, 14, 15) elde edilme reaksiyonları	37
Şekil 4.2 Semikarbazon (26, 27, 28, 29) ve tiyosemikarbazon (30, 31, 32, 33) bileşiklerinin elde edilme reaksiyonları	39
Şekil E1.1 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) maddesinin FT-IR spektrumu (KBr disk)	65
Şekil E1.2 2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) maddesinin DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu	66
Şekil E1.3 2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) maddesinin DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu.....	66
Şekil E1.4 2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) maddesinin DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu	67
Şekil E1.5 2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) maddesinin DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu	67

Şekil E2.1 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) KBr içindeki FTIR spektrumu	68
Şekil E2.2 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu	69
Şekil E2.3 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	69
Şekil E2.4 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu.....	70
Şekil E2.5 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu.....	70
Şekil E3.1 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) KBr içindeki FTIR spektrumu	71
Şekil E3.2 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu	71
Şekil E3.3 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	72
Şekil E3.4 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu.....	72
Şekil E3.5 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu.....	73
Şekil E3.6 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki NOESY NMR spektrumu	73
Şekil E3.7 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu	74
Şekil E3.8 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu	74
Şekil E3.9 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki HMQC NMR spektrumu.....	75
Şekil E3.10 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMQC NMR spektrumu.....	75
Şekil E3.11 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki COSY NMR spektrumu	76
Şekil E3.12 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş COSY NMR spektrumu	76
Şekil E3.13 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L- <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş COSY NMR spektrumu	77

Şekil E3.14 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki HMBC NMR spektrumu	77
Şekil E3.15 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu	78
Şekil E3.16 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu	78
Şekil E4.1 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) KBr içindeki FTIR spektrumu	79
Şekil E4.2 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu	79
Şekil E4.3 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	80
Şekil E4.4 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	80
Şekil E4.5 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu.....	81
Şekil E4.6 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu.....	81
Şekil E5.1 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) KBr içindeki FTIR spektrumu	82
Şekil E5.2 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu	82
Şekil E5.3 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	83
Şekil E5.4 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu.....	83
Şekil E6.1 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) KBr içindeki FTIR spektrumu	84
Şekil E6.2 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu	84
Şekil E6.3 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	85
Şekil E6.4 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu.....	85
Şekil E7.1 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (32) KBr içindeki FTIR spektrumu	86

Şekil E7.2 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu	86
Şekil E7.3 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	87
Şekil E7.4 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki D_2O yerdeğiştirme ^1H NMR spektrumu	87
Şekil E7.5 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş D_2O yerdeğiştirme ^1H NMR spektrumu.....	88
Şekil E7.6 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu.....	88
Şekil E7.7 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki NOESY NMR spektrumu	89
Şekil E7.8 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu	89
Şekil E7.9 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu	90
Şekil E7.10 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki HMQC NMR spektrumu	90
Şekil E7.11 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMQC NMR spektrumu.....	91
Şekil E7.12 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMQC NMR spektrumu.....	91
Şekil E7.13 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki HMBC NMR spektrumu.....	92
Şekil E7.14 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu	92
Şekil E7.15 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu	93
Şekil E7.16 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki COSY NMR spektrumu	93
Şekil E7.17 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>L</i> - <i>arabino</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş COSY NMR spektrumu	94
Şekil E8.1 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) KBr içindeki FTIR spektrumu	94
Şekil E8.2 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> - <i>likso</i> -pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu.....	95

Şekil E8.3 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> -likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	95
Şekil E8.4 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> -likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu	96
Şekil E8.5 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> -likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu.....	96
Şekil E8.6 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- β - <i>D</i> -likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu.....	97

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>SAYFA</u>
Tablo 1. Kloraloz türevi semikarbazonların bazı deneysel analiz sonuçları	39
Tablo 2. Kloraloz türevi tiyosemikarbazonların bazı deneysel analiz sonuçları	39
Tablo 3. Kloraloz türevi semikarbazonların DMSO-d ₆ içindeki ¹ H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarıлма sabitleri (JH,H; Hz)	40
Tablo 4. Kloraloz türevi semikarbazonların DMSO-d ₆ içindeki ¹³ C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³ C NMR ve HMQC spektrumlarından).....	40
Tablo 5. Kloraloz türevi tiyosemikarbazonların DMSO-d ₆ içindeki ¹ H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarıлма sabitleri (JH,H; Hz)	41
Tablo 6. Kloraloz türevi tiyosemikarbazonların DMSO-d ₆ içindeki ¹³ C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³ C NMR ve HMQC spektrumlarından).....	41
Tablo 7. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları	45
Tablo 8. Sentezlenen bileşiklerin ve standart antibiyotiklerin (µg/mL) MIC değerleri.....	46

KISALTMALAR LİSTESİ

^{13}C nmr: Karbon 13 nükleer manyetik rezonans

^1H nmr: Proton nükleer manyetik rezonans

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

COSY nmr: H-H korelasyon nükleer manyetik rezonans

D_2O yerdeğiştirme nmr: Döteryum oksit yerdeğiştirme nükleer manyetik rezonans

$\text{DMSO}-d_6$: Döteryumlanmış dimetilsülfoksit

FR: Fenol Red

FTIR spektrumu: Forrier Transform İnfrared spektrumu

HMBC nmr: Heteronükleer çoklu bağ korelasyon nükleer manyetik rezonans

HMQC nmr: Heteronükleer çoklu kuantum uyumu nükleer manyetik rezonans

İtk: İnce tabaka kromatografisi

Kob: Koloni oluşturan birim

MeOH: Metanol

MEY: Maksimal elektroşok yakalama

MHA: Mueller Hinton Agar

MHB: Mueller Hinton Broth

MIC: Minimum inhibisyon konsantrasyonu

NA: Nalidiksik asit

ND: Tespit edilemedi.

NMR: Nükleer manyetik rezonans

NOESY nmr: Nükleer overhauser etki spektroskopisi

NV: Novobiyosin

NYS: Nistatin

PTSA: *p*-Toluensülfonik asit

Tol: Toluen

TTC: 2,3-5 Triphenyl Tetrazolium Chloride

VA: Vankomisin

YPDA: Yeast Pepton Dekstroz Agar

YPDB: Yeast Pepton Dekstroz Broth

TEŞEKKÜR

Beni bugünlere getiren, hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteklerini bir an olsun esirgemeyen, sıkıntılarımı ve mutluluklarımı paylaşan, yüksek lisans çalışmalarım boyunca bana sabır gösteren ve beni motive eden, her zaman varlıklarından güç aldığım aileme tüm kalbimle sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca, değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, hoşgörüsü ve yapıcı yaklaşımıyla beni motive eden saygıdeğer danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Kadir AY'a sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Özgen ALANKUŐ'a, Doç. Dr. Tamer KARAYILDIRIM'a, Doç. Dr. Süleyman GÜLCEMAL'e, laboratuvar çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen Dr. Gökhan KÖK'e, Dr. Emriye AY'a, Dr. Derya GÜLCEMAL'e, Doktora Öğrencisi Özgür TAĞ'a ve Erkan HALAY'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi desteklerinden dolayı Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna (CBU 2011 011 no'lu proje) ve Ege Üniversitesi Kimya Bölümün verdiği laboratuvar desteğine teşekkürü borç bilirim.

Can Emre YETGİN

MANİSA 2014

ÖZET

Pentodialdo-1,4-furanozlar (**12-15**), semikarbazit ve tiyosemikarbazit ile ayrı ayrı tepkimeye sokularak, sırasıyla 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**26**), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**27**), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- β -L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**28**), 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- β -D-*likso*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**29**) ve 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**30**), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**31**), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- β -L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**32**), 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- β -D-*likso*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**33**) bileşikleri iyi verimle sentezlenmiştir. Söz konusu bileşiklerin yapıları, NMR, FTIR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca **26-33** bileşiklerinin antimikrobiyel özellikleri, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter aerogenes*, *Sarcina lutea*, *Salmonella typhimurium*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* mikroorganizmalarına karşı açar çukur dif zon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. İlgili bileşiklerin gram pozitif, gram negatif bakteriler ile *Candida albicans* fungusidi üzerine geniş aralıktaki bir antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları ve MIC değerlerinin 260-1510 µg/mL aralığında olduğu saptanmıştır. Sentezlenen semikarbazon ve tiyosemikarbazon türevlerinden en yüksek aktiviteye sahip olan bileşiklerin ikisinin de (**26** ve **30**) α stereokimyaya sahip ksilokloraloz'dan t revlendirilmiş bileşikler olduğu belirlenmiştir.

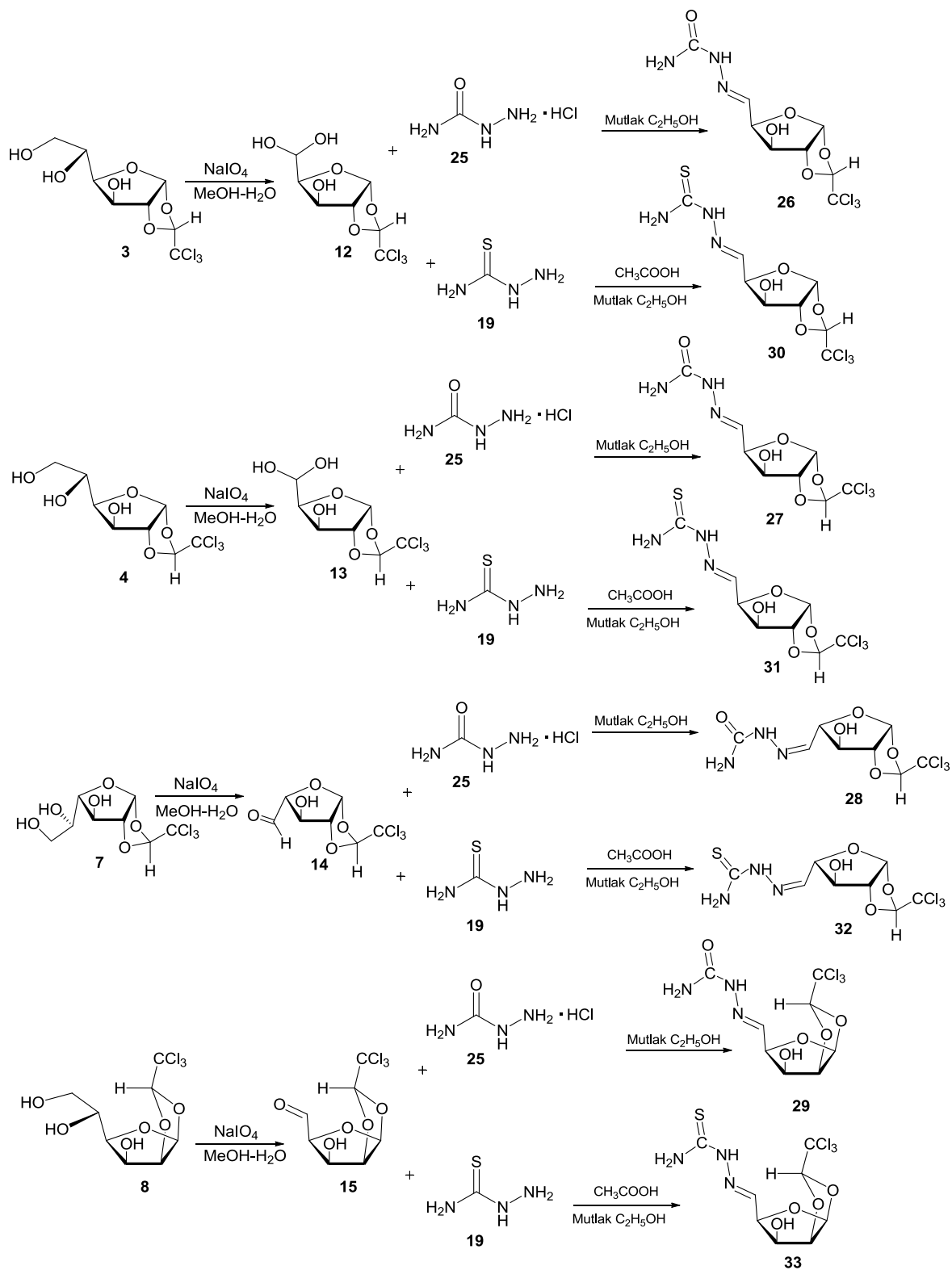
Anahtar Sözcük: Kloraloz, Semikarbazon, Tiyosemikarbazon, Antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

Pentodialdo-1,4-furanoses (**12-15**) separately reacted with semicarbazide and thiosemicarbazide compounds and such derivatives; 1,2-*O*-(*R*)-trichloroethylidene- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose semicarbazone (**26**), 1,2-*O*-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose semicarbazone (**27**), 1,2-*O*-(*S*)-trichloroethylidene- β -L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanose semicarbazone (**28**), 1,2-*O*-(*R*)-trichloroethylidene- β -D-*lyxo*-pentodialdo-1,4-furanose semicarbazone (**29**) and 1,2-*O*-(*R*)-trichloroethylidene- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose thiosemicarbazone (**30**), 1,2-*O*-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose thiosemicarbazone (**31**), 1,2-*O*-(*S*)-trichloroethylidene- β -L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanose thiosemicarbazone (**32**), 1,2-*O*-(*R*)-trichloroethylidene- β -D-*lyxo*-pentodialdo-1,4-furanose thiosemicarbazone (**33**) were synthesized in good yield. Their structures were elucidated on the basis of NMR, FTIR spectral analysis and elemental analysis. Furthermore, new compounds (**26-33**) were evaluated for their antimicrobial properties against some bacteria such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter aerogenes*, *Sarcina lutea*, *Salmonella typhimurium*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* using the well diffusion and microdilution method. Antibacterial potency of the new compounds was evaluated using an inhibition zone diameter and MIC test. The results show that these compounds have a broad-spectrum of activity against Gram-positive, Gram-negative bacteria and fungicide *Candida albicans*. The MIC values were determined to be between 260 and 1510. Among all semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives, it is determined that the compounds with the highest activity are compound **26** and **30** which are derivatized from xylochloalose with α stereochemistry.

Key words: Chloralose, Semicarbazone, Thiosemicarbazone, Antimicrobial activity

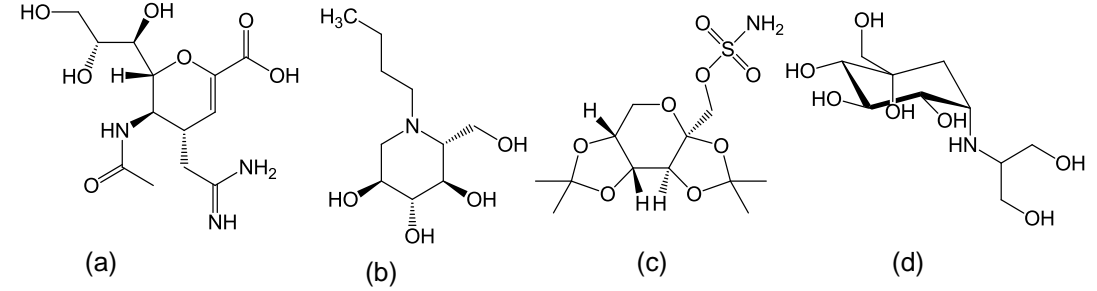
GRAFİKSEL ÖZET



GİRİŞ

1. KARBOHİDRATLAR, SEMİKARBAZONLAR VE TİYOSEMİKARBAZONLAR

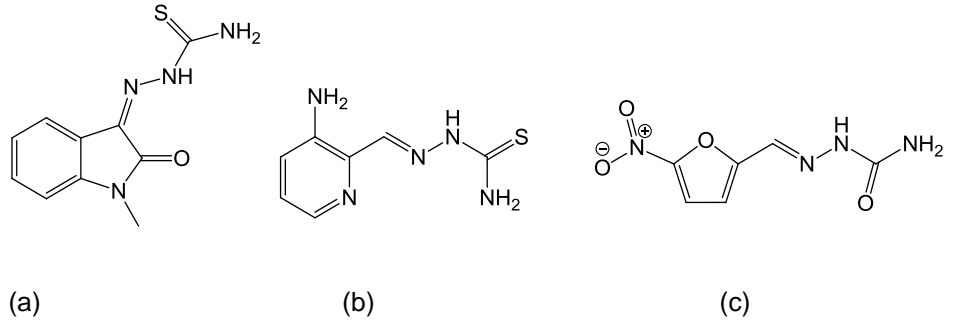
Karbohidratlar doğada en bol bulunan ve yenilenebilir doğal ürünlerdir. Bu bileşikler canlı metabolizması için önemi herkes tarafından bilinmektedir. Monosakkaritler hücre içerisinde enerji üretiminden, DNA ve RNA'nın ana yapıtaşlarına kadar pek çok yerde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin toksik özellikleri de yoktur. Bu bileşikler türevlendirilerek biyolojik aktivite gösteren çok sayıda bileşiğin sentezinde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerden ilaç olarak bugün tıpta kullanılanlardan bazıları; zanamivir (antiviral), miglustat (tip 1 Gaucher hastalığında), topiramate (antiepilepsi), voglibose (alfa-glukozidaz inhibitörü) dur.



Şekil 1.1 a) Zanamivir (Relenza), b) Miglustat (Zavesca), c) Topiramate (Topamax) ve d) Voglibosenin (Glustat) molekül yapıları

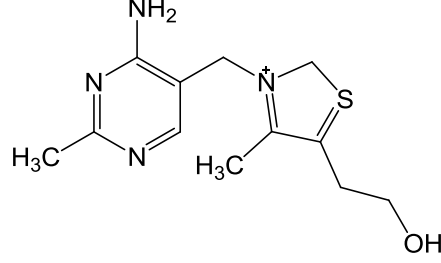
Bu şeker bileşiklerinin farmakofor grup içeren türevlerinin sentez çalışmaları tüm dünyada devam etmektedir. Monosakkaritler, çok sayıda OH ve aldehit, keton grupları içerdiğinden, toksik özelliği bulunmadığından ilaç üretimi için potansiyel bileşiklerdir.

Tiyosemikarbazonlar ve semikarbazonlar ilaç özelliği gösterebilecek olan potansiyel bileşiklerdir. Biyolojik aktivite açısından çok geniş spektruma sahip bu bileşiklerden bugün tedavide kullanılan bazıları; methisazone (antiviral ilaç), triapine (antikanser ilaç) ve furacin (antibiyotik)dir.



Şekil 1.2 a) Methisazone b) Triapine ve c) Furacinin molekül yapıları

Ayrıca bazı heterohalkalı bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak da kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlisi halka içinde kükürt içeren tiazolidinon türevleridir. B₁ vitaminine benzerliği sebebiyle biyolojik aktivite göstermektedir.



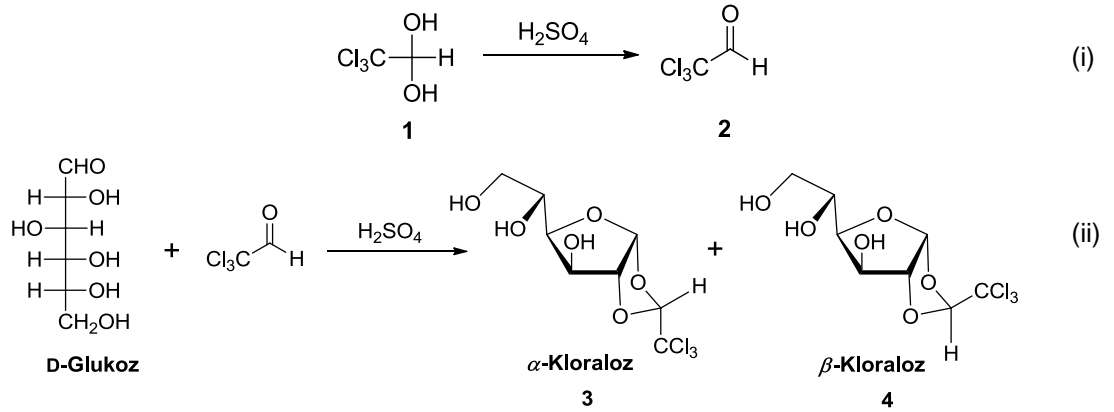
Şekil 1.3 B₁ vitamininin açık yapısı

Çalışmamızın ana amacı farmakofor özelliği olan tiyosemikarbazon ve semikarbazon gruplarının monosakkarit türevi kloralozlarla tepkimelerinden hidrazon bileşiklerini elde etmek ve elde edilen bileşiklerin, bazı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal özelliklerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

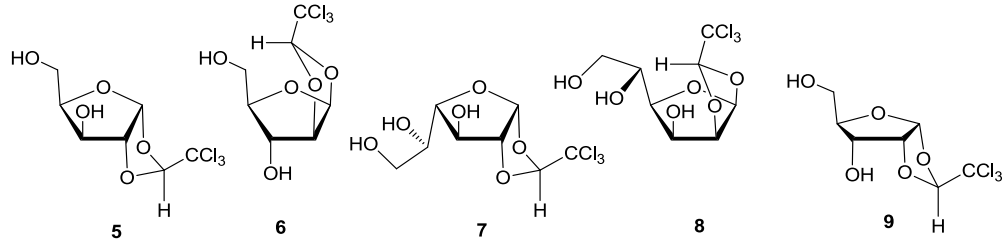
2.1. Kloralozlar ve türevleri

Kloralozlar pentozlar ve heksozların kloral (**2**) (trikloroasetaldehit kloral hidrattan(**1**) elde edilir) türevleri olarak bilinirler. İlk kez Arthur Heffter tarafından 1889 da susuz D-glukoz ve kloralin sülfürik asit katalizörlüğünde sentezlenmiştir ve iki ürün elde etmiştir (Heffter, 1889). Bu optik izomerlerden biri α -glukokloraloz (**3**) ve diğeri ise β -glukokloralozdur (**4**). Kloralozların tedavide ilk kullanımını ise Hanriot (1893) gerçekleştirmiştir (Hanriot et al, 1893; Hanriot, 1909). Kloralozların sedatif ve hipnotik etkileri olduğunu bulan Hanriot anestezide uygulama alanını bulmuştur (Hanriot et al, 1893; Hanriot, 1909). α -Glukokloralozun anestezik etkisi vardır, β -glukokloralozun ise yoktur. Bu durumun sudaki çözünürlük farkından kaynaklandığı Overton tarafından açıklanmıştır. α -glukokloraloz suda β - izomerinden çok daha fazla çözünmektedir (Krasowski, 2003). β -kloralozun bu yüzden narkotik etkileri yoktur.



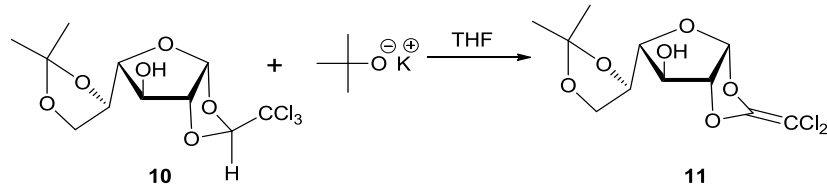
Şekil 2.1 i) trikloroasetaldehitin kloral hidrattan elde edilişi, ii) α -glukokloraloz ve β -glukokloralozun elde edilişi

Glukokloralozlara ek olarak D-ksilozdan ksilokloraloz (**5**) (Hanriot, 1909; Krasowski, 2003; Goodhue et al, 1930), arabinozdan arabinokloraloz (**6**) (Hanriot, 1909; Salman et al, 1994; Yenil et al, 2010; Bamhaoud et al, 2000), D-galaktozdan galaktokloraloz (**7**) (Hanriot, 1909; Anil et al, 1983), D-mannozdan mannokloraloz (**8**) (Hanriot, 1909; Salman et al, 2004) ve D-ribozdan ribokloraloz (**9**) (Ay & Halay, 2013) bileşiklerinin sentezleri, Heffter'in yaptığı benzer sentez yöntemi kullanılarak literatürde verilmiştir. Şimdiye kadar sentezlenmiş olan tüm kloralozlarda 1,2-O-trikloroetiliden grupları furanoz yapısındadır.



Şekil 2.2 (5) ksilokloraloz (6) arabinokloraloz (7) galaktokloraloz (8) mannokloraloz ve (9) ribokloralozun molekül yapıları

Pek çok asetalin aksine 1,2-O-trikloroetiliden grubu, asitlere karşı dayanıklıdır. 1,2-O-trikloroetiliden koruyucu grubunun triklorometilin indüktif etkisinden dolayı asitlere karşı dayanıklılığını artırmaktadır. Fakat potasyum tersiyer bütoksit gibi kuvvetli bazlara karşı dayanıksızdır. Bu tip kuvvetli bazlar, kloralozlar ile oldukça reaktif olan keten asetallerin oluşumuna sebep olur (Salman et al, 1994; Salman et al, 2004). Galaktokloralozdan elde edilen 5,6-O-izopropiliden-galaktokloraloz (**10**) bileşiğinin keten asetal türevine (**11**) dönüştürülmesi aşağıda gösterilmiştir.

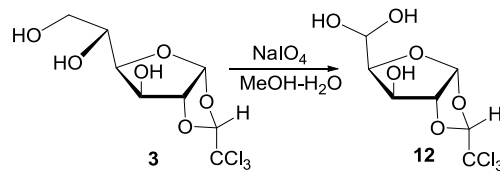


Şekil 2.3 5,6-O-izopropiliden-galaktokloralozun (**10**) keten asetal türevine (**11**) dönüşme reaksiyonu

Literatürde kloralozların trikloroetiliden grubunun çıkarılması ile ilgili tek örnek Raney nikel yöntemidir (Forsen et al, 1965). En tanınmış kloraloz bileşiği, (*R*)-1,2-*O*-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**3**) ya da α -kloraloz, ticari olarak elde edilebilir, anestezik ve hipnotik etkilere sahiptir (Balis and Monroe, 1964). Fare gibi kemirgenler (Kouraiichi et al, 2010) ve zararlı kuşların mücadelesinde ve veteriner ilacı (Balis and Monroe, 1964; Peoples and Weight, 1994; Garret and Gan, 1998) olarak oldukça fazla miktarda kullanılmaktadır. Ayrıca 20. yüzyılda insanlar için anestezik madde olarak kullanılmıştır (Balis and Monroe, 1964).

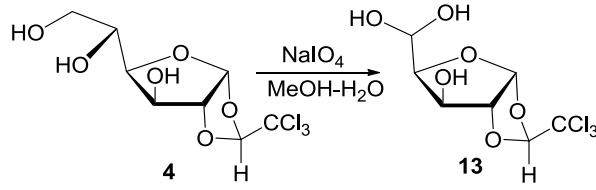
Kloralozlar potensiyel biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı, karbohidrat kimyasında yeni bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak da kullanılır. Kloraloz bileşiklerinin; amin (Yenil et al, 2010; Ay ve Halay, 2013), lakton (Aburto-Luna et al, 2008), ortoesterler (Salman et al, 1994; Bamhaoud et al, 2000; Salman et al, 2004), *O*-glikozitler (Bamhaoud et al, 2000), dialdofuranozlar (Salman et al, 2004; Kök et al, 2010), uronik asitler (Kök et al, 2010), Wittig ürünleri (Ay et al, 2007), oksim (Zosimo-Landolfo & Tronchet, 1999), spiro-endoperoksit (Oskay et al, 2008; Çetin et al, 2005), tiyosemikarbazon (Ay et al, 2010) ve oksetan (Telli et al, 2013) gibi çok sayıda türevleri literatürde bildirilmiştir.

5,6- konumunda visinal-diol içeren kloralozlar (α -, β -, galakto-, manno-kloraloz), NaIO_4 ile diol grubu parçalanır ve aldehite dönüşür, monosakkarit iskeleti bir karbon azalır. Çetin ve arkadaşları α -kloralozdan (**3**), 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz (**12**) bileşiği hidrat yapısında % 72 verimle sentezlemiştir (Çetin et al, 2005).



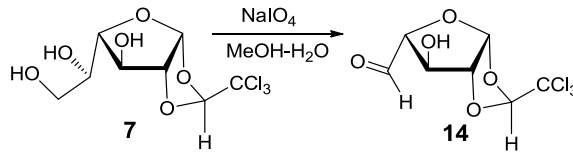
Şekil 2.4 α -kloralozdan (**3**), 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz (**12**) bileşiğinin sentezi

β -Kloralozun (**4**) periyodat yükseltgenmesi ile 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz (**13**) bileşiği de hidrat yapısında elde edilmiştir (Çetin et al, 2005).



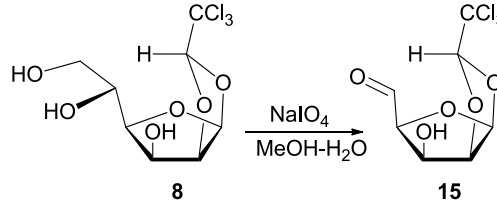
Şekil 2.5 β -Kloralozdan (**4**), 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz (**13**) bileşiğinin elde edilme reaksiyonu

Yenil ve Yüceer, (2003) galaktokloralozdan (**7**) 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-1,4-furanodialdoz (**14**) bileşiğini rapor etmiştir.



Şekil 2.6 Galaktokloralozdan (**7**) 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-1,4-furanodialdoz (**14**) bileşiğinin elde edilme reaksiyonu

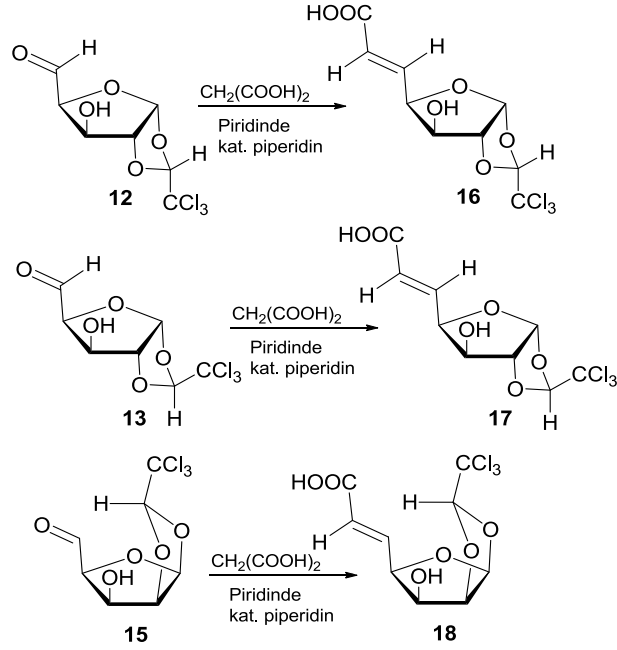
Kök ve arkadaşları (2010) tarafından mannokloralozun (**8**) 5,6- konumundaki OH gruplarının yükseltgenmeli kırılmasından da (*R*)-1,2-O-(2,2,2-trikloroetiliden- β -D-likso-1,4-furanodialdoz (**15**) bileşiği % 79 verimle sentezlenmiştir.



Şekil 2.7 Mannokloralozdan (**8**), (*R*)-1,2-O-(2,2,2-trikloroetiliden- β -D-likso-1,4-furanodialdoz (**15**) bileşiğinin sentezi

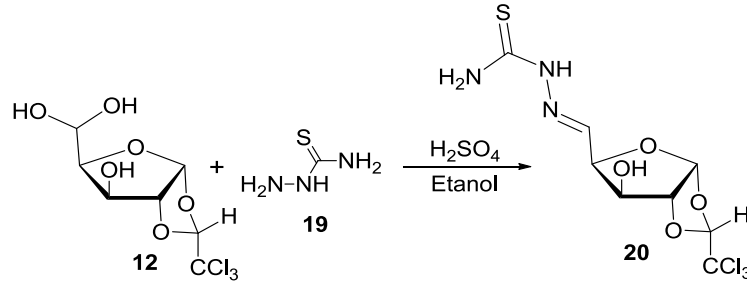
Serbest aldehit grubu içeren kloraloz türevi içeren dialdofuranozlar ise uronik asitler (Kök et al, 2010), tiyosemikarbazon (Ay et al, 2010) ve oksetan (Telli et al, 2013) gibi bileşiklerin sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır.

Kloralozların dialdofuranoz türevi bileşikleri (Bileşik **12**, **13**, **15**) malonik asit ile Knoevenagel-Doebner kondensasyonu ile üronik asitlerine (Bileşik **16**, **17**, **18**) dönüştürmek için ara bileşikler olarak kullanıldığı literatürde bildirilmiştir (Kök et al, 2010).



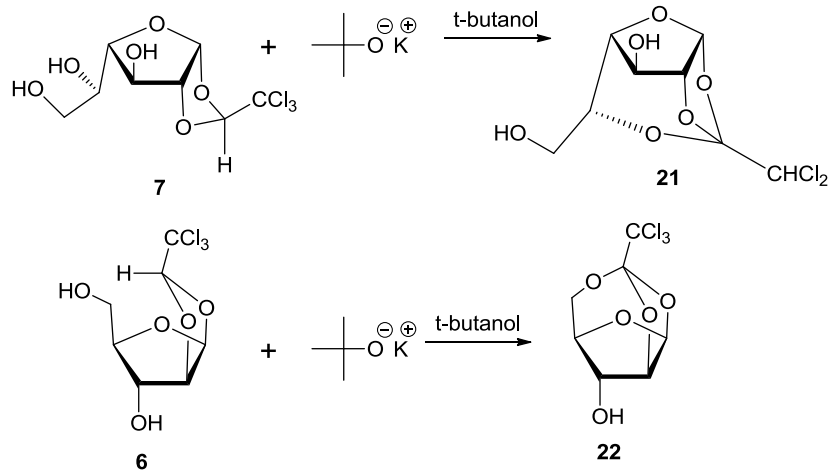
Şekil 2.8 Kloralozların dialdofuranoz türevi bileşiklerinin (Bileşik 12, 13, 15) üronik asitlerine (Bileşik 16, 17, 18) dönüşüm reaksiyonları

α -Kloralozdan (3) elde edilen 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz (12) hidrat bileşiği mutlak etanol içinde tiyosemikarbazit (19) ile sülfürik asit katalizörlüğünde % 72 verimle 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz tiyosemikarbazon (20) bileşiğine dönüştürülmüş ve bazı mikroorganizmalara karşı biyolojik aktivitesi incelenmiştir (Ay et al, 2010).



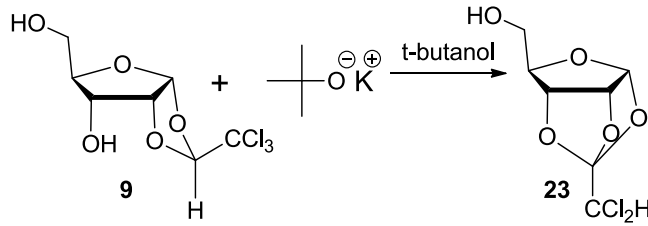
Şekil 2.9 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz (12) ve tiyosemikarbazit (19) bileşiklerinden 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-1,4-furanodialdoz tiyosemikarbazon (20) elde edilme reaksiyonu

Bu türevlerin en önemlisi ortoesterlerdir. Ortoesterler *O*-glikozitlerin sentezinde sık sık kullanılır. Kloraloz türevi ortoesterler ilk kez Salman ve arkadaşları, tarafından sentezlenmiştir. Salman ve arkadaşları, galakto-(Salman et al, 1994), arabino-(Salman et al, 1994) ve manno-(Salman et al, 2004) kloralozdan *t*-bütanol içinde intramoleküler katılma ile potasyum tersiyerbütoksit ile trisiklik 1,2,5-ortoesterlerinin (21, 22) sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Trisiklik 1,2,5-ortoesterlerinin (**21**, **22**) sentezi

Ay ve Halay (2013) benzer yöntemi kullanarak, biyolojik önemi herkez tarafından kabul edilen D-ribozdan elde ettikleri ribokloralozdan (**9**), 1,2,3-*O*-ortodikloroasetil- α -D-ribofuranozu (**23**) %77 verimle elde etmiştir.



Şekil 2.11 Ribokloralozdan (**9**), 1,2,3-*O*-ortodikloroasetil- α -D-ribofuranozun (**23**) elde edilme reaksiyonu

Gergin trisiklik ortoester halkaları asitlere karşı kararsızdır ve kolayca açılır (Lipták et al, 2007). Bamhaoud ve çalışma arkadaşları arabinokloraloz türevi ortoesteri kullanarak biyolojik önemi olan bileşiklerin sentezinde kullanmıştır ve 1,2,5-ortoesterlerin Lewis asitleri varlığında alkoller, selenofenol ve etantiyol ile nükleofilik halka açılmalarını yapmış ve glikozit sentezlerini gerçekleştirmiştir (Bamhaoud et al, 2000).

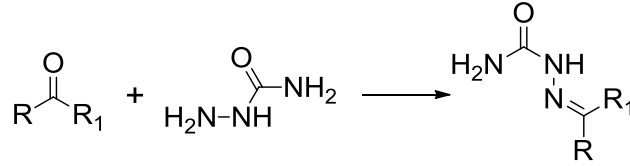
Kloralozlar potansiyel olarak merkezi sinir sistemi aktivitesine sahiptir ve insan ve tedavi özellikleri için hayvan modelleri geliştirilmiştir (Segev et al, 2006; Aburto-Luna et al, 2008). Anestezik olan bu moleküller minimal kardiyovasküler stress, düşük kan basıncı değişimi ve kalp aktivitelerinde hiçbir değişim gözlenmez ya da küçük bir azalma gözlenir, böylece hayvanlarda geniş miktarda kullanılır (Wang et al, 2008).

Kloralozların iyi bilinen etkilerine ek olarak, arabinokloraloz ilaç araştırmalarında yeni antitüberküloz ilaçların geliştirilmesinde ara ürün olarak kullanılmıştır. *Spiro*-endoperoksit türevi kloralozlar (Oskay et al, 2008; Çetin et al, 2005) ve aminokloralozların (Yenil et al, 2010) bazı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal özellikleri de araştırılmıştır.

2.2. Semikarbazon türevi bileşikler ve biyolojik özellikleri

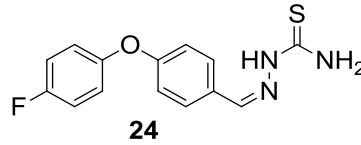
Schiff bazları biyolojik önemi iyi bilinen bileşiklerdir. Antikanser aktiviteleri oldukça fazla miktarda çalışılmıştır. Benzoin, salisilaldehit, aminofenol ile 2,4-dinitrofenilhidrazinden türeyen ve aseton semikarbazon Schiff bazlarının antikanser özelliklere sahip olduğu duyurulmuştur (Pandey et al, 2011; Venkatesh, 2011; Ali et al, 2009b; Kiranmai, 2010; Sathe et al, 2011; Chinnasamy et al, 2010). Sadece Schiff bazları değil bunların geçiş metali kompleksleri de antikanser aktivitelere karşı incelenmiştir (Ali et al, 2008; Ali et al, 2009a).

Semikarbazonlar aldehit ya da ketonların semikarbazit ile kondensasyonundan elde edilir (**Şekil 2.12**) (Ahsan et al, 2011).



Şekil 2.12 Semikarbazon analoglarının genel elde edilişi

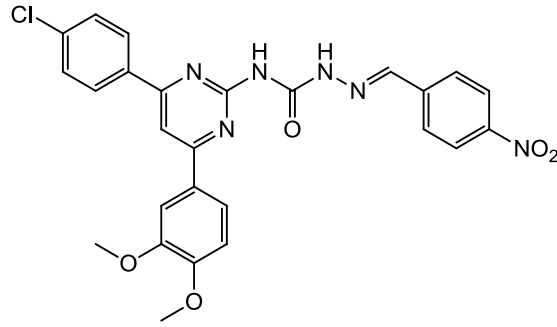
Dimmock ve arkadaşları semikarbazonların geniş serilerini rapor etmiştir. (Ariiloksi)aril semikarbazonlar başlangıç bileşiği arasında 4-(4-florofenoksi)benzaldehit semikarbazon (**24**) vardır. Önlinik çalışmalar tamamlanmış ve bu bileşiğin potansiyel sodyum kanal bloklayıcısıdır ve nöropatik ağrının tedavisinde geliştirilmesi planlanmıştır. Faz I klinik çalışmaları yakın gelecekte planlanmıştır (Dimmock et al, 1999).



Şekil 2.13 4-(4-florofenoksi)benzaldehit semikarbazon (**24**) bileşiğinin molekül yapısı

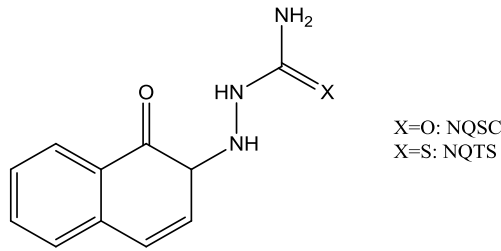
Semikarbazonlar biyolojik aktiviteleri sebebiyle kimyacıların ilgisini çekmektedir. Literatürde pek çok örneği vardır. Semikarbazon kısmı ve değişik türevleri önceki yıllarda oldukça fazla miktarda çalışılmıştır ve çok çeşitli potansiyel ilaç aktiviteleri bulunmuştur. Bu bileşikler özellikle antikonvulstant, antitüberkülar, antikanser ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Bunlardan bazıları aşağıda açıklanmıştır (Ahsan et al, 2011).

Ozair ve arkadaşları N-(4,6-sübstitüe difenilpirimidin-2-il) serisi semikarbazonları sentezlemiş ve bu bileşiklerin antikonvulstant özellikleri incelemiştir. Bileşiklerin çoğu iyi antikonvulstant aktivite ve çok düşük nörotoksiklik göstermiştir. Bu bileşik serisinde, en aktif bileşik *N*⁴-(4-nitrobenzaldehit) semikarbazon bileşiğidir (**Şekil 2.14**) ve herhangi bir nörotoksikliği de yoktur (Alam et al, 2010).



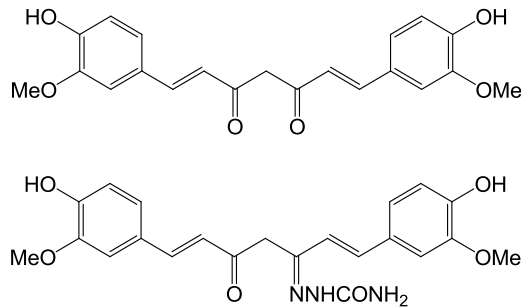
Şekil 2.14 N^4 -(4-nitrobenzaldehit) semikarbazon bileşiğinin yapısı

Afrasiabi ve arkadaşları tarafından *orto*-Naftakinon tiyosemikarbazon ve semikarbazonun (**Şekil 2.15**) Ni (II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapı tayinleri yapılmıştır. MCF-7 insan akciğer kanser hücrelerinde yapılan *in vitro* antikanser çalışmalarında semikarbazon türevi bileşikler ve nikel kompleksleri, hücre bölünmesini durdurması bakımından tiyosemikarbazon bileşiklerinden daha aktif olduğunu ortaya koymuştur (Afrasiabi et al, 2005).



Şekil 2.15 *orto*-Naftakinon tiyosemikarbazon ve semikarbazonun bileşiğinin yapısı

Kurkumin türevi yeni semikarbazonlar (CRSC) Dutta ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (**Şekil 2.16**) ve bu bileşiklerin antioksidan, antiproliferatif ve antiradikal özellikleri kurkumin ile karşılaştırmıştır (Dutta et al, 2005).

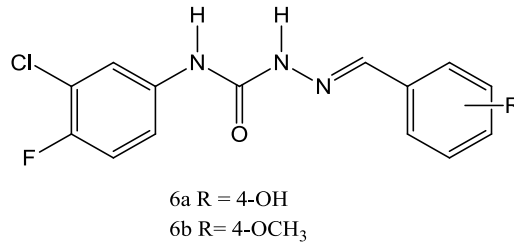


Şekil 2.16 Kurkumin türevi semikarbazonların yapısı

İlaç olarak ilgi çekici kısma sahip yeni dioksovanadyum semikarbazon kompleksleri geliştirilmiştir. Formülü *cis*-VO₂L. L grubu 5-bromosalisilaldehit semikarbazon ve 2-hidroksi-

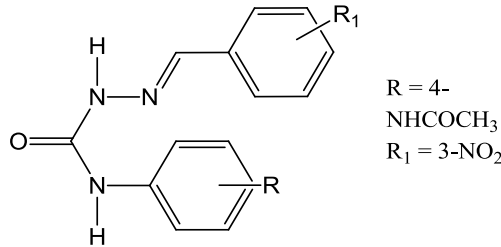
naftalin-1-karboksaldehit semikarbazondur, Noblia ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. 5 kompleks potansiyel antitümör ajan olarak 3 farklı insan tümör hücre hattına karşı test edilmiştir, TK-10 hücre hattına karşı seçimli sitotoksik aktivite görülmüştür. Sonuçlar vanadyum komplekslerinin antitümör aktivitesinde semikarbazon kısmının önemli etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (Noblia et al, 2005).

Ahsan ve arkadaşları N^4 -(3-kloro-4-florofenil)- N^4 -süstitüe semikarbazonun 16 türevinin sentezini rapor etmiştir ve moleküler özelliklerini tahmin etmek için bilgisayarlı farmokinetik çalışmaları yapmıştır. 2-(4-hidroksibenziliden)- N -(3-kloro-4-florofenil)hidrazinkarboksamit (**Şekil 2.17** de **6a**) iyi antibakteriyel inhibisyon gösteren en aktif bileşiktir. 2-(4-metoksibenziliden)- N -(3-kloro-4-florofenil)hidrazinkarboksamit (**Şekil 2.17** de **6b**) fungallara karşı kısmen aktiftir. Onlar fenil halkasının 4 konumunda OH ve NO₂ grubu iyi antibakteriyel aktivite, -OCH₃ grubu olduğunda ise kısmen antifungal aktivite gösterdiklerini ifade etmiştir (Ahsan et al, 2011b).



Şekil 2.17 N^4 -(3-kloro-4-florofenil)- N^4 -süstitüe semikarbazonların yapısı

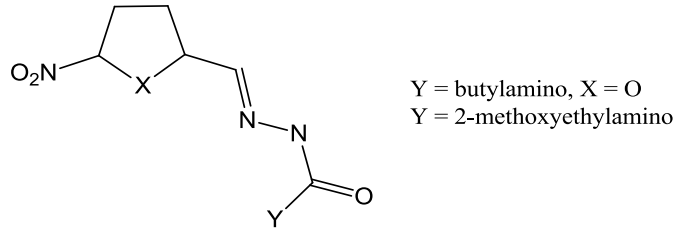
Sriram ve arkadaşları tüberküloza karşı yeni ilaç geliştirmek için yaptıkları sentez çalışmalarında, N^1 -(4asetamido fenil)- N^4 -(2-nitrobenziliden) semikarbazon bileşiğinin (**Şekil 2.18**) *M. Tuberculosis* H37 Rv ye *in vitro* ortamda 1,56 µ/mL derişimde %100 inhibisyon olduğunu belirlemişlerdir. Bu yayında ilk kez aril semikarbazonların sahip olduğu antimikobakterial potansiyelin *p*-aminosalisilik asit, etiyonamit, etambutol den daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Sriram et al, 2004).



Şekil 2.18 N^1 -(4asetamido fenil)- N^4 -(2-nitrobenziliden) semikarbazonların yapısı

5-Nitro-2-furaldehit ya da 5-nitrotiyofen-2-karboksaldehitden birkaç yeni semikarbazon türevleri Cerecetto ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve potansiyel antitripanosomal ajan olarak *in vitro* test edilmiştir. Bu bileşikler kolayca elde edilebilen başlangıç maddelerinden 2-3 basamakta yüksek verimde hazırlanmıştır. Bazı türevlerinin niturtimoksunun ki gibi benzer aktivite ile *T. Cruzi* ye karşı aktif olduğu bulunmuştur (Cerecetto et al, 2000).

5-nitro-2-furaldehit ya da 5-nitrotiyofen-2-karboksaldehitden birkaç yeni semikarbazon türevleri Cerecetto ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir, semikarbazitler spermidin mimetik kısmını oluşturur. Bu bileşiklerin tamamı potansiyel antitripanosomal ajan olarak *in vitro* test edilmiştir, ayrıca enfekte farelerde *in vivo* olarak da test edilmiştir. **Şekil 2.19** da yapısı gösterilen iki bileşik *in vivo* olarak yüksek aktivite göstermiştir (Cerecetto et al, 1998).



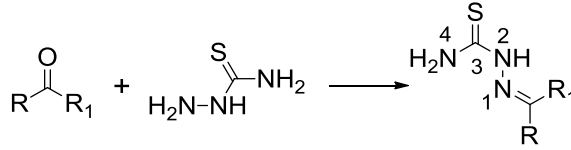
Şekil 2.19 Aktivite gösteren 5-nitro-2-furaldehit türevi semikarbazonların yapısı

2.3. Tiyosemikarbazon türevi bileşikler ve biyolojik özellikleri

Tiyosemikarbazonlar küçük moleküllerin bir sınıfıdır ve 50 yıldan daha fazla bir süredir antiviral, antikanser ilaçlar olarak geliştirilmektedir, ek olarak sıtmaya yol açan *Plasmodium falciparum* ve Chaga's hastalığına sebep olan *Trypanosoma cruzi* ye karşı parazital etkileri de vardır (Greenbaum et al, 2004). Basitçe tiyosemikarbazon heterosiklik bileşiklere bağlanırsa antifungal, antibakteriyel ajanlar (Ashalatha et al, 2006; Kumar et al, 2006), antikonvulstant etki (Kumar et al, 2010b; Chapleo et al, 1988) ve antikanser aktiviteler (Kumar et al, 2011; Chou et al, 2003) gibi önemli biyolojik aktiviteye sahip olur. Ayrıca tiyosemikarbazonların antitüberküloz (Desai et al, 1984), antimikrobiyal (Mamolo et al, 1996), antiinflamatuvar (Labanauskas et al, 2001), antihipertansiyon (Turner et al, 1988), lokal anestetik (Mazzone et al, 1993), hipoglisemik (Holla et al, 2003) ve sitotoksik aktiviteleri (Holla et al, 2003) de incelenmiştir.

Tiyosemikarbazonlar önemli kimyasal özellikleri ve potansiyel biyolojik aktivitelere sahip olmasından dolayı ilgi çekici olarak düşünülen bileşiklerdir. Bu bileşikler IUPAC adlandırmasına göre, genellikle tiyosemikarbazit ile aldehit ya da ketonun kondensasyonundan elde edilir (**Şekil 2.20**), aldehit ya da ketonun adının sonuna tiyosemikarbazon eklenmesiyle adlandırma yapılır. Aynı yolla bis(tiyosemikarbazonlar)

dikarbonil ve tiyosemikarbazit kısmı bileşiminden türer. Tiyosemikarbazon bileşiklerinin basit yapısı ve IUPAC numaralandırması şekil de gösterilmiştir (Raj et al, 2013).

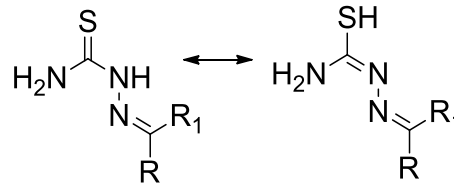


Şekil 2.20 Tiyosemikarbazon analoglarının genel elde edilişi

Tiyosemikarbazonlar sentetik olarak çok yönlü substratlardır, çok sayıda heterosiklik bileşiklerin sentezinde (Hassan et al, 2012) ve ilaç sentezinde (Kalinowski et al, 2009) hammadde olarak kullanılabilir. Tiyosemikarbazon potansiyel biyoaktif moleküllerin sentezi için çok yönlü öncü moleküldür ve türevleri geniş spektrumlu antikonvulstant, anksiyete aktivite ve diğer biyolojik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir. Sentezlenebilen çok sayıda tiyosemikarbazon türevleri potansiyel ilaç aktivitesi göstereceği beklenir.

Genelde, tiyosemikarbazon bileşiklerin sentezi düşük maliyetle gerçekleştirilir ve yüksek atom ekonomisi ile tüm reaktifler (kondensasyonda açığa çıkan su hariç) sonuç molekülde vardır (Raj et al, 2013). Tiyosemikarbazonlar verici atomlar açısından zengindir ve metal iyonları için iyi bilinen şelatörlerdir. Tiyosemikarbazonların koordinasyon kimyası hem metallerin oluşturduğu komplekslerin sayısı hem de metallerin değişik yükseltgenme basamaklarının kararlılığı bakış açısından çok ilginç görünmektedir. Üstelik tiyosemikarbazonların çok sayıdaki biyolojik aktivite endojen metaller ile şelasyon yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tiyosemikarbazonların metal kompleksleri tiyosemikarbazonlardan daha fazla biyolojik aktivite göstermektedir. Literatürde Pt, Ni(II), Cu(II), Zn(II), Co(III), Cd(II), Hg(II) gibi geçiş metali kompleksi içeren türevleri bulunmaktadır. Tiyosemikarbazon ligandlarda molekül içi proton transferiyle tiyon/tiyol tautomerik yapının oluşması kompleks oluşturmasını kolaylaştırır (**Şekil 2.21**) (Raj et al, 2013).

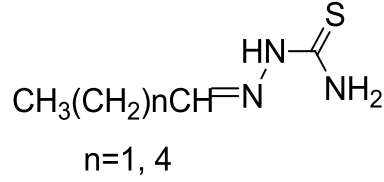


Şekil 2.21 Tiyosemikarbazonların tautomerik yapısı

Literatürde bulunan bazı tiyosemikarbazonlar ve aktiviteleri özetlenmiştir. Bu aktivite antikonvulstant, antidepresan, sedatif ve hipnotik özellikler, antikanser aktiviteledir.

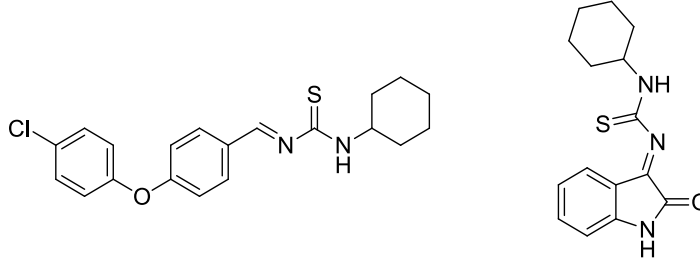
Carlsson ve çalışma arkadaşları tarafından, propanal tiyosemikarbazon sentezlenmiş ve farelerde anafaktik şoku önlemiştir. Ayrıca düz zincirli propanal

tiyosemikarbazon ve hekzanal tiyosemikarbazonunun (**Şekil 2.22**) *Botrytis allii* ye karşı aktivite tespit etmiştir (Carlsson et al, 1974).



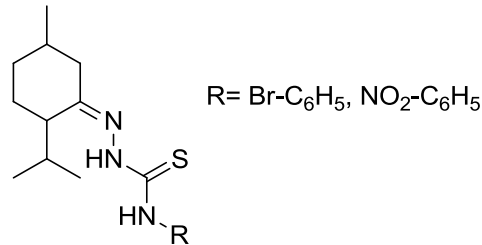
Şekil 2.22 Propanal ve hekzanal tiyosemikarbazonların yapısı

Antikonvulstant aktivite epilepsi tedavisinde oldukça büyük öneme sahiptir. Tripathi ve arkadaşları yeni sikloheksil-[4-sübstitüe benziliden/2-okso-1, 2-dihidro-indol-3-benziliden] tiyosemikarbazonların serisini sentezlemişler ve farelerde antikonvulstant aktivite için maksimal elektroşok yakalama (MEY) belirlemişlerdir. **Şekil 2.23** de gösterilen sikloheksil-[4-(4-klorofenoksi)-benziliden] tiyosemikarbazon ve sikloheksil-[2-okso-1,2-dihidro-indol-3-iliden] tiyosemikarbazon farelerde en yüksek anti-MEY aktivitesi göstermiştir (Tripathi and Singh, 2011).



Şekil 2.23 Antiepileptik aktivite gösteren sikloheksil-[4-sübstitüe benziliden/2-okso-1, 2-dihidro-indol-3-benziliden] serisi tiyosemikarbazonlar

Krishan Verma ve çalışma arkadaşları menton hidrazon ve sübstitüe arilizotiyosiyanatın kondensasyonundan tiyosemikarbazon türevlerini hazırlamışlardır. **Şekil 2.24**'de verilen iki bileşik için için fareler üzerinde 100 mg/kg vücut ağırlığında antikonvulstant aktivite belirlemişlerdir (Verma et al, 2009).

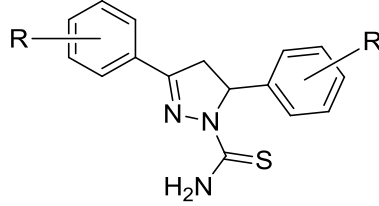


Şekil 2.24 Antiepileptik aktivite gösteren menton türevi tiyosemikarbazonlar

Bu bileşiklerin dışında pekçok antikonvulstant aktivite belirlenmiş tiyosemikarbazon bileşikleri de literatürde mevcuttur (Tripathi et al, 2012; Kumar et al, 2010c; Kshirsagar et al,

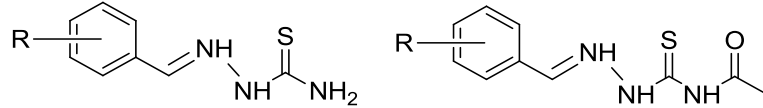
2009; Rastogi and Rastogi, 2010; Karali and Gursoy, 1994; Kumar et al, 2010a; Subhas Karki et al, 2009).

Chimenti ve çalışmaları, 1-tiyokarbamoil-3, 5-diaril-4, ve 5-dihidro-1H-pirazol türevlerinin yeni serisini sentezlerini yapmıştır (**Şekil 2.25**) ve monoamin oksidazın A ve B izoformlarını seçimli olarak inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bu durum bileşiklerin antidepresan özelliklerini ortaya çıkarmaktadır (Chimenti et al, 2005).



Şekil 2.25 1-Tiyokarbamoil-3, 5-diaril-4, ve 5-dihidro-1H-pirazol türevi tiyosemikarbazonlar

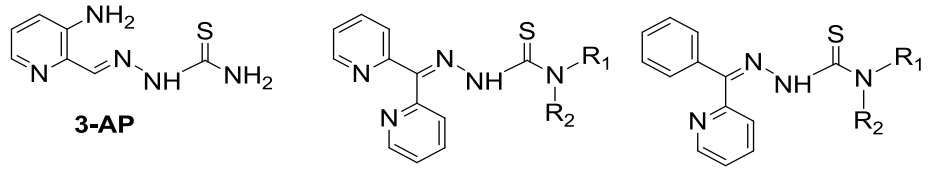
Mishra ve arkadaşları, farklı süstitüe aromatik aldehytler ile tiyosemikarbazit ile tepkimesinden tiyosemikarbazonların serilerini sentezlemiştir ve bu bileşikler ayrıca asetik anhidrit ile açılennmiş bileşikleri elde edilmiştir (**Şekil 2.26**). Bu bileşikler aktofotometre ile lokomotor aktivitesi için farelerde test yapılmıştır. Aktofotometre cihazı sedatif hipnotik aktivite testi için kullanılan bir cihazdır. Sentezlenen bu tiyosemikarbazonlar, referans olarak kullanılan maddeden daha aktif olduğu belirlenmiştir (Mishra et al, 2011).



Şekil 2.26 Süstitüe aromatik aldehyt tiyosemikarbazonlar ve asetil türevleri

Tiyosemikarbazonların antikanser etkileri DNA sentezinde gerekli enzim ribonükleotit redüktazın (RR) inhibisyonuyla gerçekleşir. Tiyosemikarbazonların metal iyonlarını şelatlama yeteneği, antiproliferatif etkilerde ana faktör olarak bugün düşünölmektedir (Kalinowski et al, 2009).

3-aminopiridin karboksaldehyt tiyosemikarbazon (3-AP) kanser tedavisi için potansiyel RR inhibitörü olarak sentezlenmiştir (Finch et al, 2000; Sartorelli et al, 1976) ve Faz I ve Faz II klinik testler yapılmıştır (Murren et al, 2003; Ma et al, 2008; Knox et al, 2007; Attia et al, 2008; Karp et al, 2008; Odenike et al, 2008). L1210 lösemi hücrelerine karşı hem *in vitro* (Finch et al, 1999) hem de *in vivo* (Finch et al, 2000) olarak inhibisyonunda sonuçlar gösterilmiştir. RR inhibisyonunda kullanılan hidroksiüreden daha büyük bir aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (**Şekil 2.27**) (Finch et al, 1999).



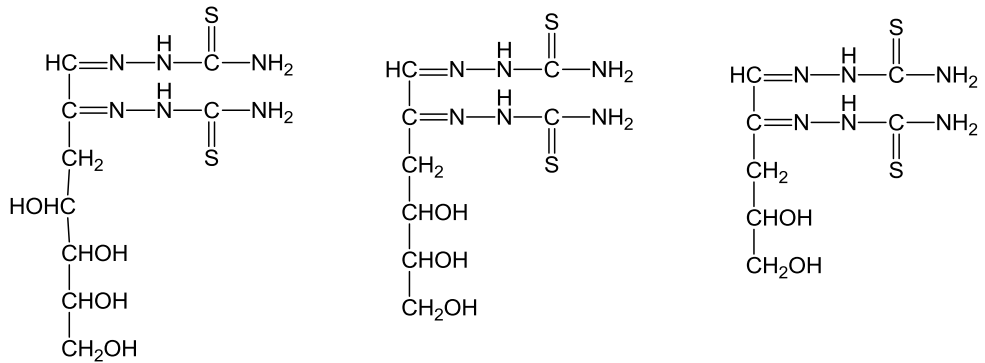
Şekil 2.27 Antikanser özelliğine sahip tiyosemikarbazon bileşiklerin yapısı

Di-2-piridilketon tiyosemikarbazon (Richardson wt al, 2006; Whitnall et al, 2006; Yuan et al, 2004) ve 2-benzoilpiridin tiyosemikarbazonunun (Kalinowski et al, 2007) da serileri sentezlenmiştir ve *in vitro* antikanser aktivite gösterdikleri duyurulmuştur (**Şekil 2.27**).

2.5. Monosakkarit türevi semikarbazon ve tiyosemikarbazon bileşikleri

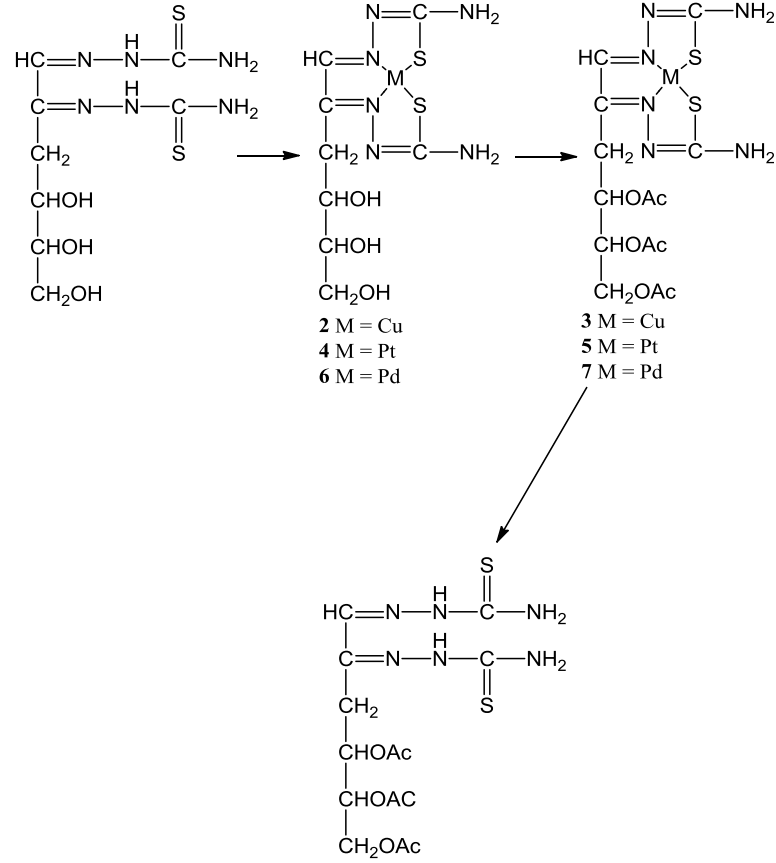
Tiyosemikarbazonlar ($R_1R_2C=N-NH-C(S)-NH_2$) endüstride, tıpta ve değişik metal iyonlarının analitik uygulaması gibi geniş uygulamaları yüzünden önemlidir. Bu bileşikler antitümör, bakterisit ve fungusit özellik gösterir. Monosakkaritler biyolojik moleküllerdir ve türevlerinin de minimum toksisite göstereceği düşünülür. Ayrıca karbohidrat kısmının tiyosemikarbazon molekülünü hücre içerisine taşımaya ve suda çözünürlüğü yardımcı olduğu da kabul edilmektedir. Literatürde tiyosemikarbazon ve bunların geçiş metalleriyle kompleksleriyle ilgili yayınlar bulunmaktadır. Ancak karbohidrat semikarbazon, tiyosemikarbazon bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine yönelik, bu bileşiklerin potansiyelini göz önüne alırsak çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Horton ve çalışma arkadaşları farklı aldozlardan başlayarak bis(tiyosemikarbazon) bileşiklerini sentezlemiştir.

D-glisero-D-gluk-heptoz, D-glukoz ve D-arabinozdan sırasıyla %45 verimle 3-deoksi-D-arabino-heptoz-2-uloz, %40 3-deoksi-D-eritro-heksoz-2-uloz ve %43 verimle 3-deoksi-D-glisero-pentoz-2-uloz elde etmiştir (**Şekil 2.28**). Ayrıca bu bileşiklerin Cu^{2+} iyonu ile komplekslerini de hazırlamıştır (Horton et al, 1987).



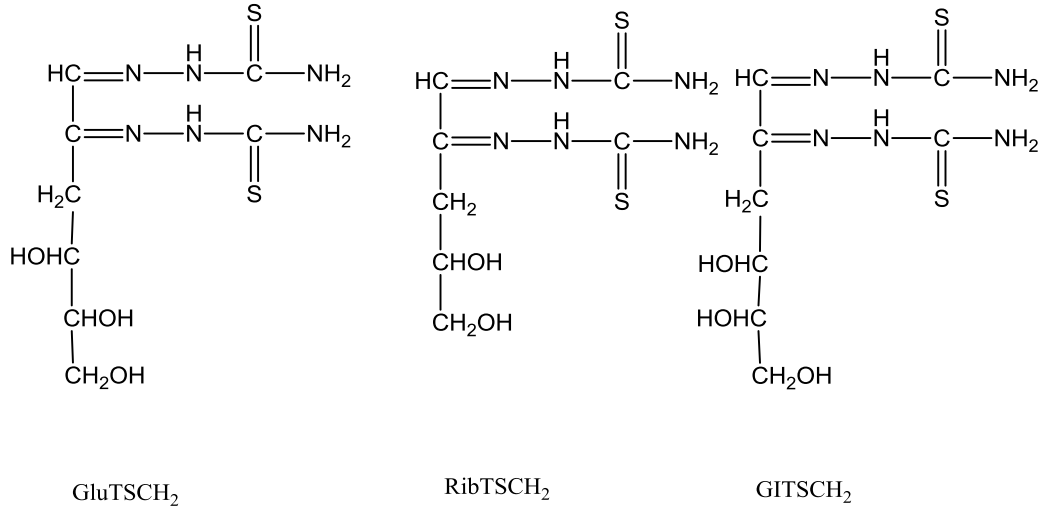
Şekil 2.28 D-glisero-D-gluk-heptoz, D-glukoz ve D-arabinoz bis(tiyosemikarbazon)lar

2000 yılında Horton ve Varela, 3-deoksi-D-*eritro*-heksoz-2-uloz bis(tiyosemikarbazon)un Cu(II), Pt(II) ve Pd(II) komplekslerini sentezlemiş (**Şekil 2.29**) ve yapılarını aydınlatmıştır (Horton & Varela, 2000).



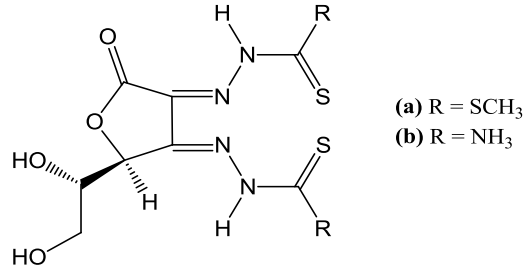
Şekil 2.29 3-deoksi-D-*eritro*-heksoz-2-uloz bis(tiyosemikarbazon)un komplekslerinin hazırlanması

Diaz ve arkadaşları da direkt serbest şekerler riboz, glukoz ve galaktozdan bis(tiyosemikarbazon) (**Şekil 2.30**) bileşiklerini sentezlemiş ve Ni(II) ve Cu(II) komplekslerini hazırlamıştır (Diaz et al, 1997).



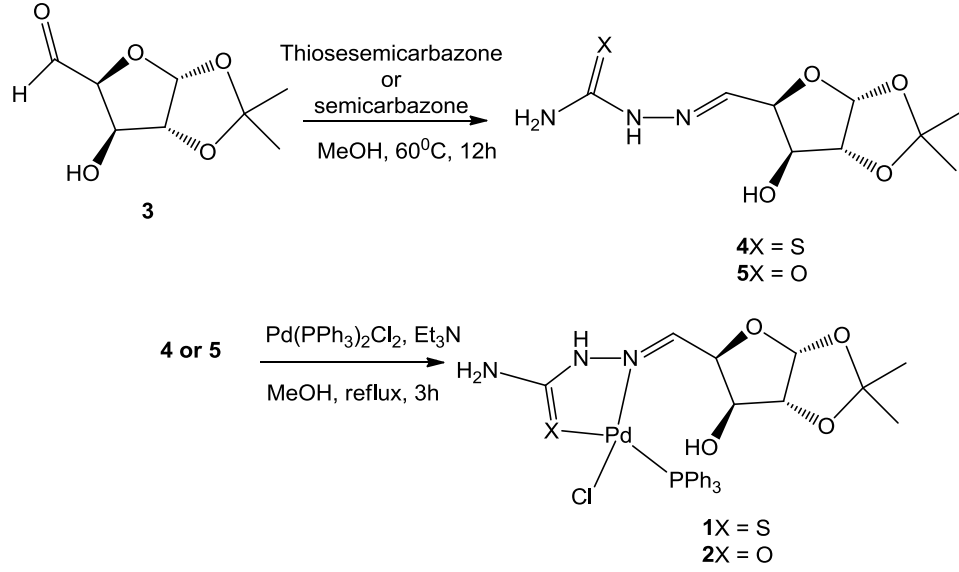
Şekil 2.30 Glukoz, riboz ve galaktoz türevi bis(tiyosemikarbazon)lar

Literatürde biyolojik önemi herkez tarafından bilinen askorbik asit türevi bistiyosemikarbazon bileşiği (**Şekil 2.31**) ve Cu(II), Ni(II), Zn(II) ve Pd(II) metal kompleksleri sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmıştır (Iskander et al, 2003).



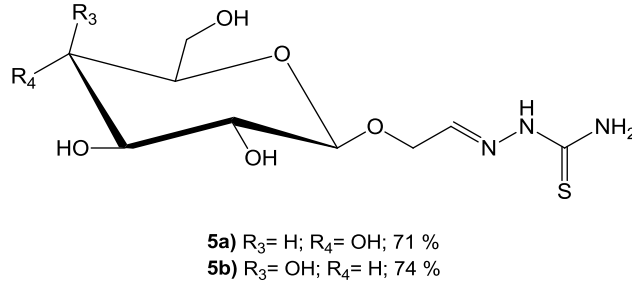
Şekil 2.31 Askorbik asit türevi bis(tiyosemikarbazon)lar

Karbohidrat türevi tiyosemikarbazon ve semikarbazonların palladyum kompleksleri oda sıcaklığında Suzuki ve Sonogashira çapraz kenetlenme tepkimeleri için katalizör olarak da kullanılmaktadır (**Şekil 2.32**) (Verma et al, 2013).



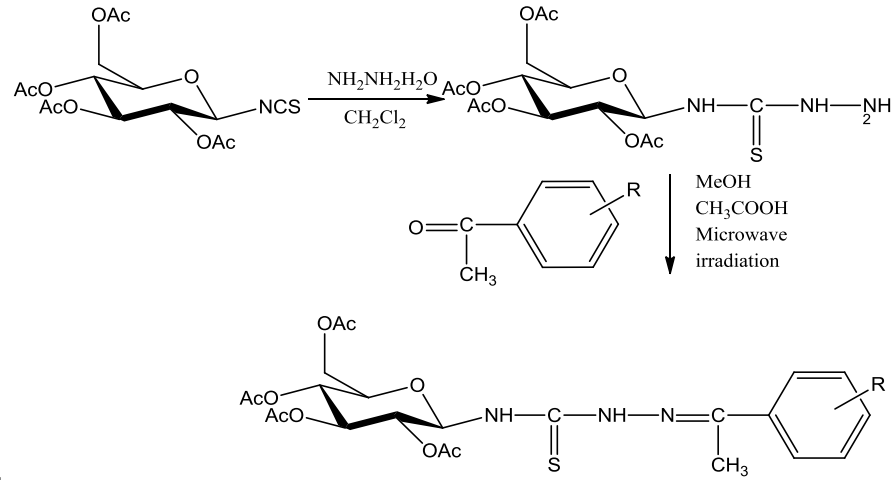
Şekil 2.32 Suzuki ve Sonogashira çapraz kenetlenme tepkimeleri için tiyosemikarbazon türevi ve Pd kompleksi eldesi

Anomerik merkeze bağlı O-glikozidik alil grubunun yükseltgenmesiyle elde edilen aldehit grubuyla tiyosemikarbazitin tepkimesinden elde edilen D-glukoz ve D-galaktoz türevi tiyosemikarbazonun (**Şekil 2.33**) süperoksit dismutaz aktivitesi rapor edilmiştir (Diaz et al, 1998).



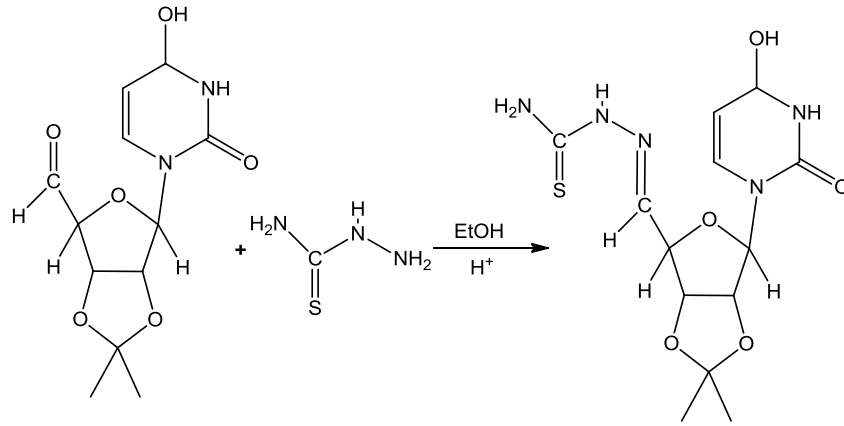
Şekil 2.33 D-glukoz ve D-galaktoz türevi tiyosemikarbazon

D-Glukopiranozun anomerik merkezine bağlı tiyosemikarbazitten (2,3,4,6-tetra-O-asetil- α -D-glukopiranozil tiyosemikarbazit) ve süstitüe asetofenon ile glasiyel asetik içinde mikrodalga yöntemiyle 13 yeni süstitüe asetofenon 2,3,4,6-tetra-O-asetil- α -D-glukopiranozil tiyosemikarbazon (**Şekil 2.34**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Candida albicans*'e karşı antibakteriyel ve antifungal özellikleri incelenmiştir (Thanh et al, 2010).



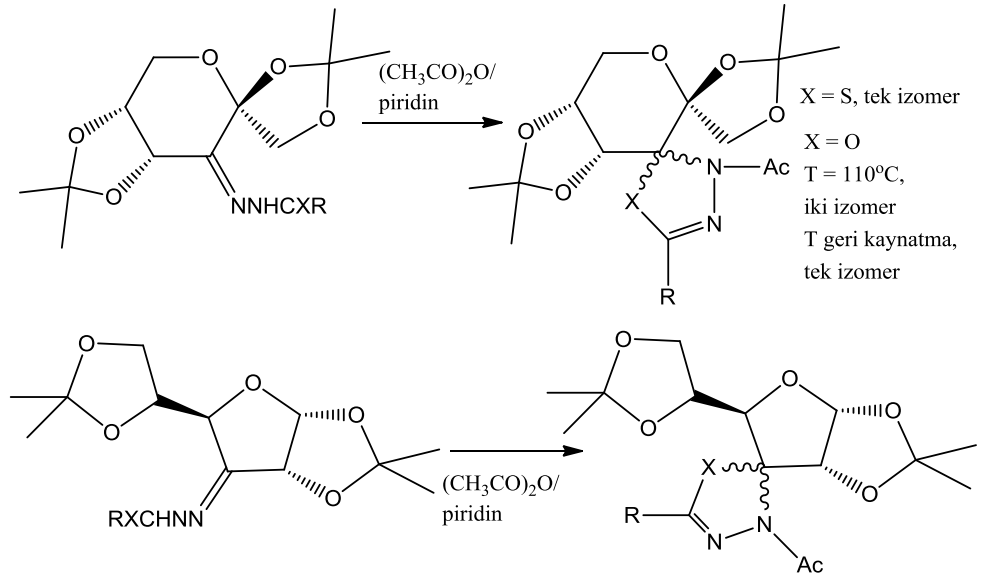
Şekil 2.34 Süstitüe asetofenon 2,3,4,6-tetra-O-asetil- α -D-glukopiranozil tiyosemikarbazonların yapısı

Modifiye edilmiş glikozitler ve nükleozitler neoplastik hastalıklar ve viral enfeksiyonlar için büyük dikkat çekmektedir. Üridin tiyosemikarbazon (**Şekil 2.35**) birkaç basamakta sentezlenmiş ve biyolojik özellikleri araştırılmıştır (Tarasconi et al, 2000).



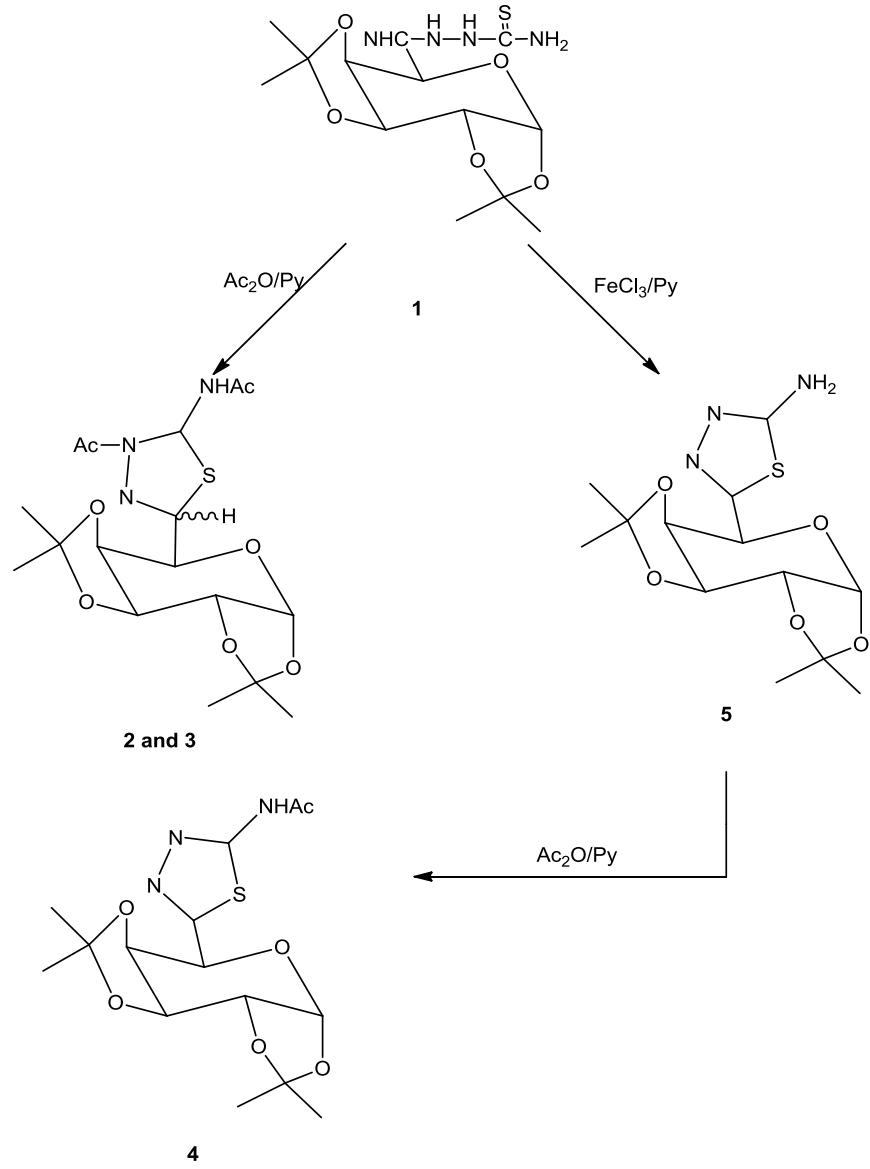
Şekil 2.35 Üridin tiyosemikarbazon bileşiğinin eldesi

Monosakarit grubu içeren tiyosemikarbazonlar ve semikarbazonlar, tiyosemikarbazon ya da semikarbazon grubu kısmından heterosiklik halkalanma ürünleri oluşturmak için başlangıç maddesi olarak da kullanılmaktadır. **Şekil 2.36** da gösterilen, ticari olarak elde edilebilen 1,2:4,5-di-O-izopropiliden- α -D-eritro-hekzo-2,3-diulo-2,6-piranoz dan tiyosemikarbazon ve semikarbazon türevleri sentezlenmiş ve piridin içinde asetik anhidrit ile halkalanma ürünleri sentezlenmiştir (Alho & D'Accorso, 2007).



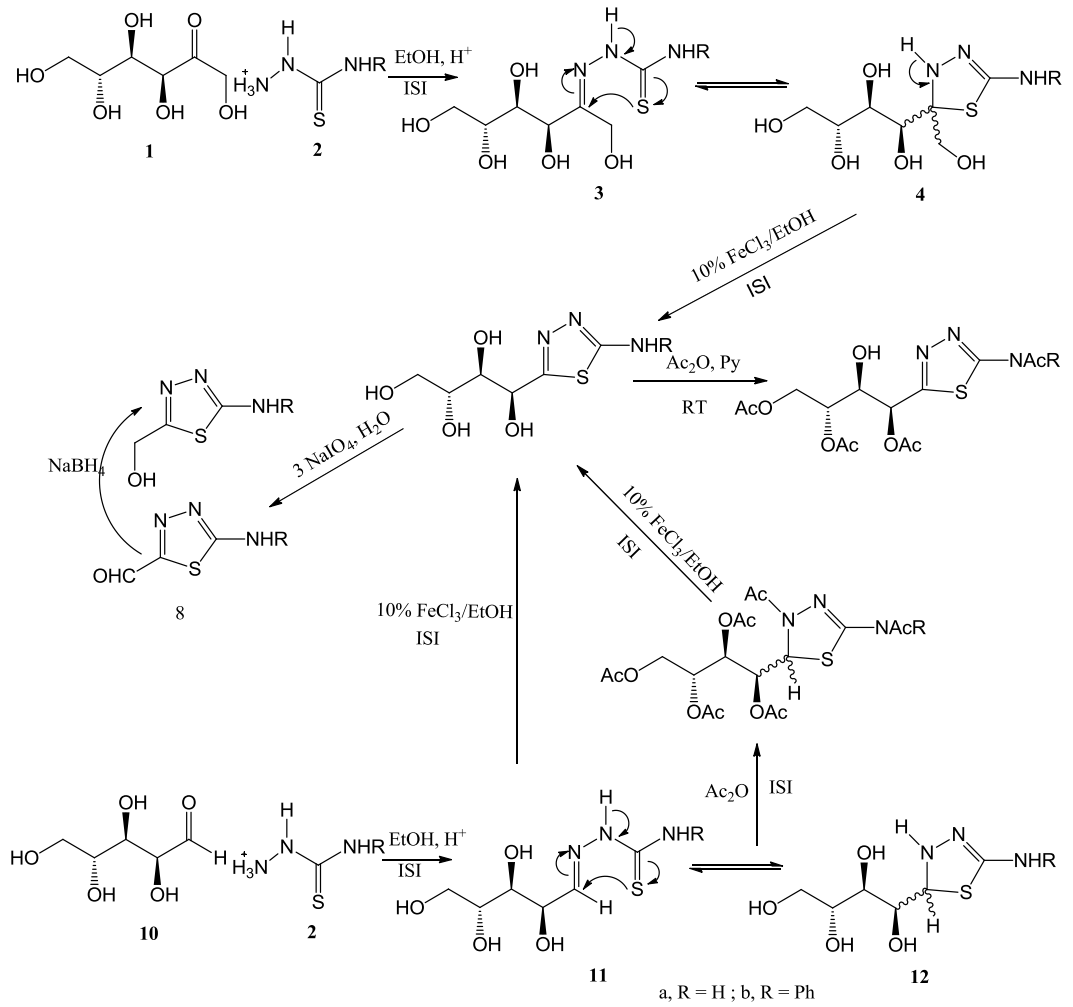
Şekil 2.36 1,2:4,5-di-O-izopropiliden- α -D-eritro-hekzo-2,3-diulo-2,6-piranoz dan tiyosemikarbazon ve semikarbazon türevlerinin halkalanma tepkimeleri

Heterohalkalı 2,3-dihidro-1,3,4-tiyadiazoller ve 1,3,4-tiyadiazollerin sentezi için karbohidrat tiyosemikarbazonları başlangıç maddesi olarak da kullanılmaktadır (**Şekil 2.37**) (Alho & D'Accorso, 1997; Alho & D'Accorso 2000; Alho & D'Accorso 2002). Halkalı ve halka içinde azot, kükürt gibi atomlar içeren bileşikler biyolojik aktivite gösterme potansiyeline sahiptir.



Şekil 2.37 Karbohidrat türevi tiyadiazollerin sentezi

1,3,4-Tiyadiazollerin sentezi için D-fruktoz semikarbazon başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır (Shaban et al, 2003). D-Fruktoz tiyosemikarbazon etanolik FeCl_3 ile oksidatif olarak yükseltgenmesiyle azot ve kükürt içeren heterohalkalı ürünler sentezlenmiştir (**Şekil 2.38**).



Şekil 2.38 D-Fruktöz tiyosemikarbazonun oksidatif olarak yükseltgenmesi

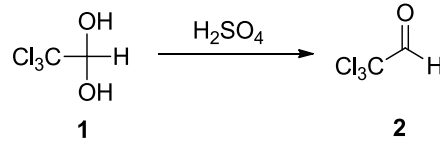
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan cihazlar

Yeni sentezlenen moleküllerin erime noktaları, Gallenkamp Electrothermal erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüp kullanılarak belirlenmiştir ve düzeltilmemiştir. IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi ile alınmıştır. ¹H NMR (400 MHz), D₂O yerdeğiştirme, ¹³C NMR (100 MHz), HMQC, HMBC ve COSY spektrumları Varian AS 400 NMR spektrometresi ile alınmıştır. Optik çevirme açıları Rudolph Research Analytical Autopol II otomatik polarimetre ile 0,5 dm tüpte verilen sıcaklıklarda ölçülmüştür. Elementel analiz LECO CHNS 932 analizör ile yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (itk) ve kolon kromatografisi sırasıyla alüminyum üzerine silika jel kaplanmış tabakalar G-60 F254 (Merck 5554) ve 70-230 mesh silika jel (Merck 7734) ile yapılmıştır; noktalar sülfürik asitin etanollü çözeltisi (% 5 lik) kullanılarak ve 100 °C de ısıtılarak görülür. Çözücüler ve reaktifler Merck, Sigma-Aldrich ve Alfa Aesar firmalarından satın alınmıştır. Tüm çözücüler düşük basınçta uzaklaştırılmıştır.

Bileşiklerin sentezinde verilen deneysel prosedürlerin hemen sonunda FTIR spektrumundan elde edilen bilgiler ile ¹H, ¹³C ve iki boyutlu nmr spektrumlarından elde edilen bilgiler, hedeflenen bileşiğin molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamak için kullanılır. Bu spektrumlardan elde edilen bilgiler, sentezlenen her yeni bileşik için deneysel kısımların sonunda verilmiştir.

3.2. Kloralin (2) Hazırlanması



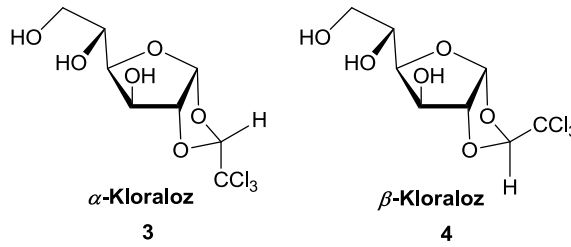
320 g Kloral hidratın (1) üzerine 180 mL derişik sülfürik asit (d=1,84 g/mL) eklenir. Karışım kalsiyum klorür kurutma tüpü bağlanmış basit damıtma düzeneği yardımıyla damıtılır. Isı yalıtımı için damıtma balonu ve termometre adaptörü cam yünüyle güzelce sarılır. 96-98 °C de gelen destilat toplanır. Yaklaşık 170 mL berrak sıvı kloral (2) elde edilir.

3.3. Ticari 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (3) (α -kloraloz) Saflandırılması

Kimyasal madde üreten tüm firmalarda α -kloraloz (3) içerisinde yaklaşık %15-20 oranında diğer anomer yani β -kloraloz (4) safsızlık olarak bulunmaktadır. Aynı şekilde ticari β -kloralozda (4) da yaklaşık %15-20 oranında α -kloraloz (3) safsızlığı bulunmaktadır. Bu safsızlıkların uzaklaştırılması gerekir. Aksi durumda sentez reaksiyonlarında farklı ürün karışımları elde edilir.

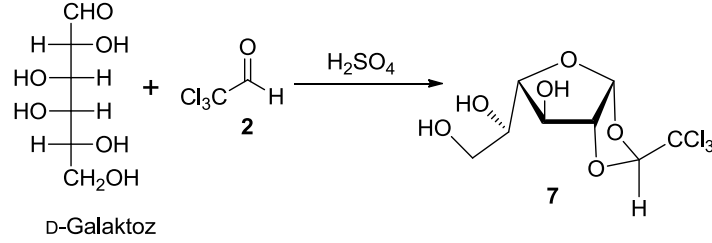
25 g ticari α -kloraloza (3) 600 mL soğuk metanol eklenir. Çözünmeyen safsızlıklar süzülerek ayrılır. Süzüntü evaporatörde kuruluğa kadar uçurulur. Katı kalıntı 500 mL suda kaynatılır. Çözünmeyen safsızlıklar varsa süzülür. Sulu çözelti önce oda sıcaklığına kadar soğutulur, sonra da buzdolabında bir gece bırakılır, oluşan kristaller süzülür, soğuk suyla yıkanır, oda sıcaklığında kurutulur. 21 g iğne şeklinde beyaz kristaller elde edilir. Saflık kontrolü için ince tabaka kromatografisi (itk) (Toluen:MeOH, 8:2) yapılır. Erime noktası (e.n.) 182-184 °C.

3.4. Ticari 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (4) (β -kloraloz) Saflandırılması



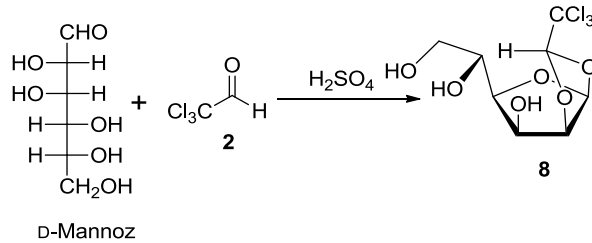
25 g ticari β -kloraloz (4) 1600 mL kaynar metanolde çözülür, çözünmeyen safsızlıklar var ise, çözelti sıcak olarak süzülür. Süzüntü soğutulur, oluşan kristaller süzülür, soğuk metanol ile yıkanır. Oda sıcaklığında kurutulur. Süzüntü deriştirilerek soğutulduğunda kristaller oluşur. Aynı şekilde toplanan kristaller birleştirilir. Toplam 17 g yaprak şeklinde beyaz kristaller elde edilir. Saflık kontrolü için itk (Tol:MeOH, 8:2) yapılır, e.n. 235 °C.

3.4. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (7) (Galaktokloraloz) Sentezi



Anıl ve Yüceer (1983) tarafından rapor edilen yöntemle göre sentezlenmiştir. Bu yöntemle göre; 50 g (0,278 mol) Kuru D-galaktoz üzerine 154 mL (1,58 mol, 5,6 eşdeğer, $d=1,51$ g/mL) susuz kloral (2) ilave edilir, manyetik karıştırıcıda iyice karıştırılır ve 100 °C 5-6 dk ısıtılır. Sonra üzerine katalizör olarak 1 mL derişik H_2SO_4 ($d=1,84$ g/mL) eklenerek karıştırılarak ısıtılır. 1,5 saat geri soğutma sonunda reaksiyona son verilir. Oluşan siyah macun içindeki reaksiyona girmeyen fazla kloral, düşük basınçta döner buharlaştırıcıda buharlaştırılır. Siyah macun kalıntıya 500 mL metanol eklenerek kaynatılır. Çözelti kaynar haldeyken üzerine 3 g aktif karbon eklenir ve 30 dk karıştırılarak geri soğutucu altında kaynatılır. Sonra çift kat kırmalı süzgeç kağıdının içine 2 g silika jel, üzerine 8-10 g kadar selit konur ve çözelti bu süzgeç kağıdından sıcak olarak süzülür. Rengi açılan çözeltinin süzüntüsünde galaktokloralozun kristallendiği görülür. Oluşan bu kristaller süzülür, soğuk metanol ile yıkanır, açık havada kurutulur. Sonra tekrar metanolden kristallendirilir ve daha temiz beyaz galaktokloraloz (7) kristalleri elde edilir. Verim 35 g (% 41), e.n. 205-207 °C.

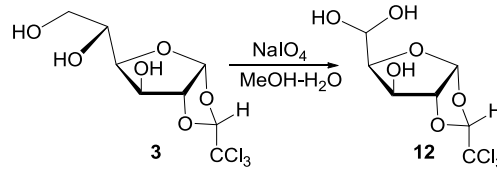
3.5. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D-mannofuranoz (8) (β -Mannokloraloz) Sentezi



Kök ve arkadaşları (2004) tarafından rapor edilen yöntemle göre sentezlenmiştir. Bu yöntemle göre; kuru D-mannoz (35 g. 194 mmol) üzerine susuz kloral (2) (92 mL, 944 mmol) eklenip 100 °C de ısıtılarak, karıştırılır. Sonra üzerine derişik sülfürik asit (0,75 mL, $d=1,84$

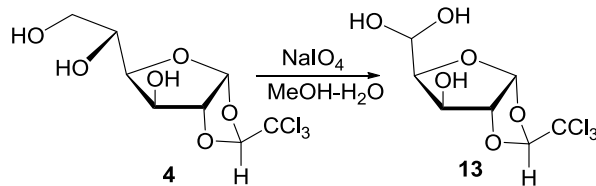
g/mL) eklenir. Asit eklenmesinden sonra 1 saat karıştırılarak ısıtılır. Sonra aşırı kloral vakum altında evapore edilir. Kalıntı 500 mL metanolde çözülür ve üzerine 1,5 g aktif karbon eklenerek 15 dakika karıştırılarak ısıtılır. Çözelti silika jel üzerine selit konulmuş kırmalı süzgeç kağıdından sıcak olarak süzülür. Süzgeç kağıdı 100 mL sıcak metanol ile yıkanır. Çözeltinin rengi açık sarı oluncaya kadar bu işleme devam edilir. Çözeltinin rengi açıldığında yaklaşık 300 mL ye kadar deriştirilip, buzdolabında soğutulur. Katı kalıntı süzülür, az miktarda soğuk metanol ile yıkanır. Katı kalıntı sonra sıcak metanolde çözülür ve yeniden kristallendirilir. 10,5 g (verim % 18) Beyaz parlak kristaller (**8**) elde edilir, e.n. 205-206 °C, $[\alpha]_D^{27} -13$ (c 0,4, CH₃OH. C₈H₁₁Cl₃O₆ analizi için hesaplanan: C, % 31,04; H, % 3,58, Bulunan: C, % 31,04; H, % 3,54.

3.6. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz (**12**) sentezi



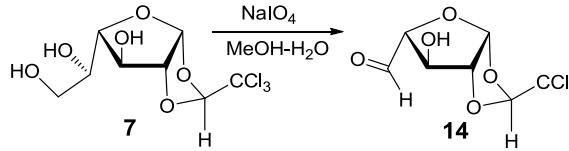
Çetin ve arkadaşları (2005) tarafından rapor edilen yöntemle göre sentezlenmiştir. Bu yöntemden farkı özütleme işlemi Soxhlet cihazıyla yapılmıştır. Bu yöntemle göre; 10 g (0,0323 mol) α -kloralozun (**3**) 150 mL metanoldeki çözeltisine 200 mL sudaki 8,29 g (1,2 eşdeğeri; 0,0338 mol) NaIO₄ çözeltisi eklenir. Hafif ısıtılarak karıştırılır. 3 saat sonunda reaksiyonun bittiği itk (Tol:MeOH, 8:2) ile anlaşılır. Oluşan beyaz katı süzülerek ayrılır. Metanolla yıkanır. Çözelti düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uçurulur. Kalıntı bir Soxhlet özütleme cihazı haznesi kağıt kartuşuna yerleştirilir. 12 saat CH₂Cl₂ ile özütlenir, CH₂Cl₂ uçurulur. Beyaz renkli katı (**12**) elde edilir. 6,80 g (% 76 verim).

3.7. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz (**13**) sentezi



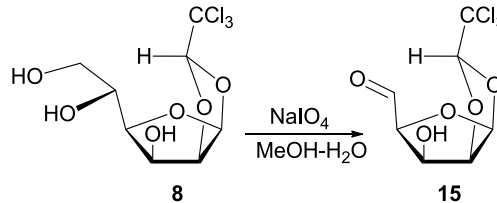
Çetin ve arkadaşları (2005) tarafından rapor edilen yöntemle sentezlenmiştir. Bu yöntemden farkı özütleme işlemi Soxhlet cihazıyla yapılmıştır. Bu yöntemle göre; 10 g (0,0323 mol) β -kloralozun (**4**) 150 mL metanoldeki çözeltisine 200 mL sudaki 8,29 g (1,2 eşdeğeri; 0,0338 mol) NaIO_4 çözeltisi eklenir. Hafif ısıtılarak karıştırılır. 3 saat sonunda reaksiyonun bittiği itk (Tol:MeOH, 8:2) ile anlaşılır. Oluşan beyaz katı süzülerek ayrılır. Metanolla yıkanır. Çözelti düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uçurulur. Kalıntı bir Soxhlet özütleme cihazı haznesi kağıt kartuşuna yerleştirilir. 12 saat CH_2Cl_2 ile özütlenir, CH_2Cl_2 uçurulur. Beyaz renkli katı (**13**) elde edilir. 6,60 g (% 74 verim).

3.8. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz (**14**) sentezi



Yenil ve Yüceer (2003) tarafından rapor edilen yöntemle göre sentezlenmiştir. Bu yöntemden farkı özütleme işlemi Soxhlet cihazıyla yapılmıştır. Bu yöntemle göre; 7 g (0,0226 mol) galaktokloralozun (**7**) 100 mL metanoldeki çözeltisine 150 mL sudaki 5,8 g (1,2 eşdeğeri; 0,0271 mol) NaIO_4 çözeltisi eklenir. Hafif ısıtılarak karıştırılır. 3 saat sonunda reaksiyonun bittiği itk (Tol:MeOH, 8:2) ile anlaşılır. Oluşan beyaz katı süzülerek ayrılır. Metanolla yıkanır. Çözelti düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uçurulur. Kalıntı bir Soxhlet özütleme cihazı haznesi kağıt kartuşuna yerleştirilir. 12 saat CH_2Cl_2 ile özütlenir, CH_2Cl_2 uçurulur. Beyaz renkli katı (**14**) elde edilir. 4,45 g (% 71 verim).

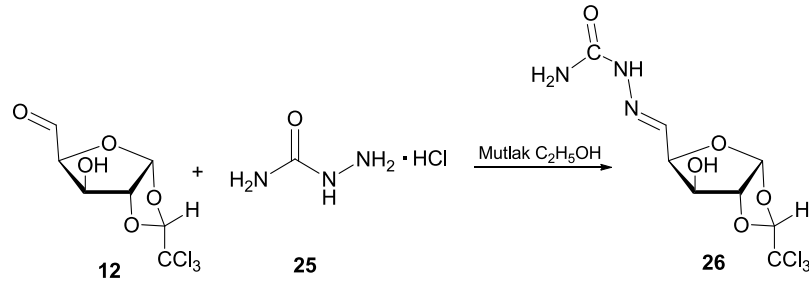
3.9. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz (**15**) sentezi



Kök ve arkadaşları (2010) tarafından rapor edilen yöntemle göre sentezlenmiştir. Bu yöntemden farkı özütleme işlemi Soxhlet cihazıyla yapılmıştır. Bu yöntemle göre; 10 g

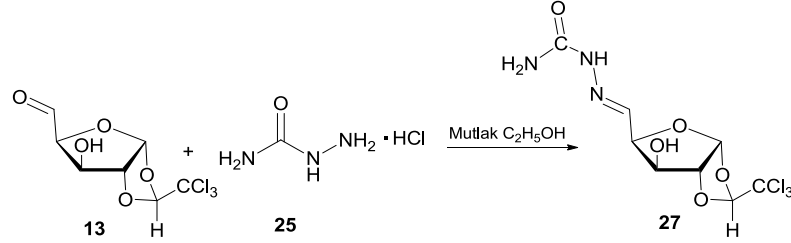
(0,0323 mol) mannokloralozun (**8**) 150 mL metanoldeki çözeltisine 200 mL sudaki 8,29 g (1,2 eşdeğeri; 0,0338 mol) NaIO₄ çözeltisi eklenir. Hafif ısıtılarak karıştırılır. 3 saat sonunda reaksiyonun bittiği itk (Tol:MeOH, 8:2) ile anlaşılır. Oluşan beyaz katı süzülerek ayrılır. Metanolla yıkanır. Çözelti düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uçurulur. Kalıntı bir Soxhlet özütleme cihazı haznesi kağıt kartuşuna yerleştirilir. 12 saat CH₂Cl₂ ile özütlenir, CH₂Cl₂ uçurulur. Beyaz renkli katı (**15**) elde edilir. 5,90 g (% 66 verim).

3.10. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilofentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**26**) sentezi



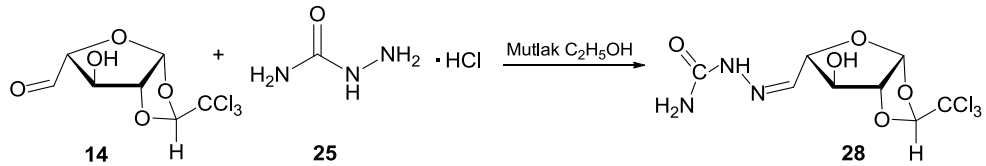
1,8 g (1,5 eşdeğeri; 0,0162 mol) semikarbazit hidroklorür (**25**) 40 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 1,36 g NaHCO₃ (1,5 eşdeğeri; 0,0162 mol) eklenir. Çözeltinin pH ı 4-5 arasında ise, bileşik **12** (3 g; 0,0108 mol) eklenerek 60 °C su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda uçurulur ve çözelti 100 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 3,14 g beyaz toz (**26**), verim % 87; e.n. 189 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{22}$ -10 (c 0,2, CH₃OH). FTIR (cm⁻¹, KBr içinde, Şekil E1.1.): 3567, 3461, 3300, 3285, 3167 (NH, NH₂ ve OH), 1703 (C=O), 1595 (C=N), 1509 (NH-CO-NH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (Şekil E1.2-3): δ 10,14 (s, 1H, NH), 7,11 (d, 1H, $J_{4,5}$ =7,2 Hz, -CH=N-, H-5), 6,26 (s, 2H, NH₂), 6,09 (d, 1H, $J_{1,2}$ =4,0 Hz, H-1), 5,71 (d, 1H, $J_{3,OH}$ =4,8 Hz, OH), 5,43 (s, 1H, HCCl₃), 4,79 (dd, 1H, $J_{3,4}$ =3,2 Hz, H-4), 4,70 (d, 1H, H-2), 4,19 (dd, 1H, $J_{2,3}$ =0,0 Hz, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (Şekil E1.4-5): δ 157,2 (C=O), 138,2 (C=N), 106,7, 106,2 (CHCCl₃ ve C-1), 97,8 (CCl₃), 88,1, 82,7 ve 75,5 (C-2,C-3 ve C-4); C₈H₁₀Cl₃N₃O₅ analizi için hesaplanan: C, % 28,72; H, % 3,01; N, % 12,56, Bulunan: C, % 28,56; H, % 3,09; N, % 12,44.

3.11. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (27) sentezi



0,653 g (1,5 eşdeğeri; 0,00541 mol) semikarbazit hidroklorür (**25**) 20 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 0,454 g NaHCO₃ (1,5 eşdeğeri; 0,00541 mol) eklenir. Çözeltinin pH'ı 4-5 arasında ise, bileşik **13** (1 g; 0,0036 mol) eklenerek 60 °C su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda uçurulur ve çözelti 50 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 1,02 g beyaz toz (**27**), verim % 85; e.n. 175 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{22}$ -60 (c 0,2, CH₃OH). FTIR (cm⁻¹, KBr içinde) (**Şekil E2.1**): 3488, 3467, 3405, 3303, 3173 (NH, NH₂ ve OH), 1745 (C=O), 1683 (C=N), 1579 (NH-CO-NH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E2.2-3**): δ 10,20 (s, 1H, NH), 7,13 (d, 1H, $J_{4,5}=7,2$ Hz, -CH=N-, H-5), 6,27 (d, 1H, $J_{1,2}=4,0$ Hz, H-1), 6,24 (s, 2H, NH₂), 5,85 (s, 1H, HCCCl₃), 5,73 (d, 1H, $J_{3,OH}=4,8$ Hz, OH), 4,78 (d, 1H, H-2), 4,52 (dd, 1H, $J_{3,4}=2,8$ Hz, H-4), 4,17 (bt, 1H, $J_{2,3}=0,0$ Hz, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E2.4-5**): δ 157,2 (C=O), 138,1 (C=N), 108,7, 106,7 (CHCCl₃ ve C-1), 100,4 (CCl₃), 88,2, 81,8 ve 75,8 (C-2,C-3 ve C-4); C₈H₁₀Cl₃N₃O₅ analizi için hesaplanan: C, % 28,72; H, % 3,01; N, % 12,56, Bulunan: C, % 28,42; H, % 3,16; N, % 12,34.

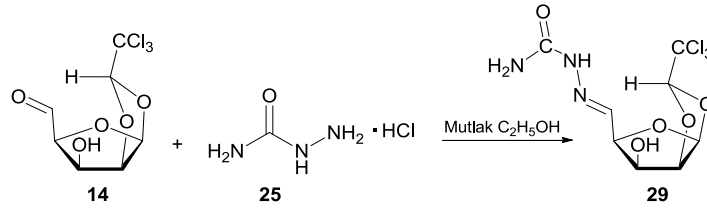
3.12. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (28) sentezi



1,8 g (1,5 eşdeğeri; 0,0162 mol) semikarbazit hidroklorür (**25**) 40 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 1,36 g NaHCO₃ (1,5 eşdeğeri; 0,0162mol) eklenir. Çözeltinin pH'ı 4-5 arasında ise, bileşik **14** (3 g; 0,0108mol) eklenerek 60 °C su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile

gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda uçurulur ve çözelti 100 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 3,05 g beyaz toz (**28**), verim % 84; e.n. 163 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{22}$ -50 (c 0,2, CH₃OH). FTIR (cm⁻¹ in KBr) (**Şekil E3.1**): 3473, 3404, 3300, (NH, NH₂ ve OH), 1675 (C=O), 1608 (C=N), 1503 (NH-CO-NH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E3.2-4**): δ 9,87 (s, 1H, NH), 7,19 (d, 1H, *J*_{4,5}=6,4 Hz, -CH=N-, H-5), 6,33 (d, 1H, *J*_{1,2}=3,6 Hz, H-1), 6,26 (s, 2H, NH₂), 5,78 (d, 1H, *J*_{3,OH}=4,0 Hz, OH), 5,64 (s, 1H, HCCCl₃), 4,79 (d, 1H, H-2), 4,53 (d, 1H, *J*_{3,4}=0,0 Hz, H-4), 4,33 (d, 1H, *J*_{2,3}=0,0 Hz, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E3.4-5**): δ 157,1 (C=O), 140,2 (C=N), 108,8 (CHCCl₃), 108,0 (C-1), 100,2 (CCl₃), 88,8 (C-2), 87,6 (C-4), 77,2 (C-3); Ayrıca, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumunda yerlerini tam belirleyebilmek için H ve C etkileşimlerini incelemek için NOESY (**Şekil E3.6-8**), HMQC (**Şekil E3.9-10**), COSY (**Şekil E3.11-13**) ve HMBC (**Şekil E3.14-16**) spektrumları alınıp yorumlanmıştır. C₈H₁₀Cl₃N₃O₅ analizi için hesaplanan: C, % 28,72; H, % 3,01; N, % 12,56, Bulunan: C, % 27,19; H, % 3,27; N, % 11,85.

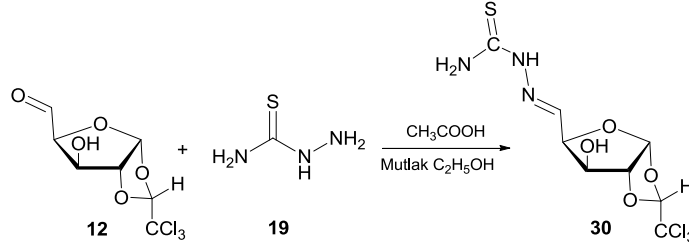
3.13. 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden-β-D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**29**) sentezi



1,8 g (1,5 eşdeğeri; 0,0162 mol) semikarbazit hidroklorür (**25**) 40 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 1,36 g NaHCO₃ (1,5 eşdeğeri; 0,0162mol) eklenir. Çözeltinin pH ı 4-5 arasında ise, bileşik **14** (3 g; 0,0108mol) eklenerek 60 °C su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda uçurulur ve çözelti 100 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 2,98 g beyaz toz (**29**), verim % 82; e.n. 164 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{24}$ +50 (c 0,2, CH₃OH). m.p. 164 °C (dec.); $[\alpha]_D^{24}$ +50 (c 0,2, CH₃OH). FTIR (cm⁻¹ in KBr) (**Şekil E4.1**): 3483, 3352, 3229, (NH, NH₂ and OH), 1701 (C=O), 1590 (C=N), 1491 (NH-CO-NH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E4.2-4**): δ 9,92 (s, 1H, NH), 7,31 (d, 1H, *J*_{4,5}=6,4 Hz, -CH=N-, H-5), 6,22 (s, 2H, NH₂), 6,10 (d, 1H, *J*_{1,2}=4,0 Hz, H-1), 5,81 (s, 1H, HCCCl₃), 5,73 (d, 1H, *J*_{3,OH}=4,8 Hz, OH), 4,90 (t, 1H, *J*_{2,3}=4,0 Hz, H-2), 4,44 (t, 1H, *J*_{3,4}=8,8 Hz, *J*_{4,5}=8,8 Hz, H-4), 4,29 (ddd, 1H, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E4.5-6**): δ 157,1 (C=O), 140,5 (C=N), 109,5 ve 106,7 (C-1 ve CHCCl₃), 100,5 (CCl₃),

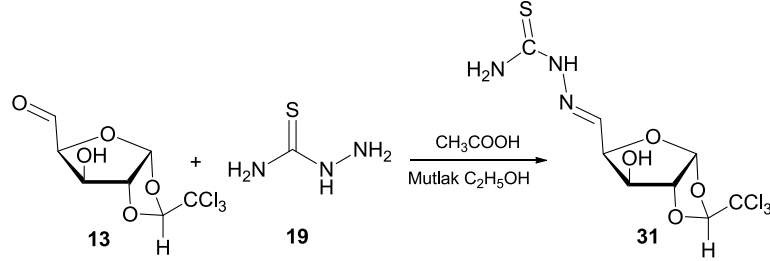
82,7, 81,2, 71,9 (C-2, C-3 ve C-4), $C_8H_{10}Cl_3N_3O_5$ analizi için hesaplanan: C, % 28,72; H, % 3,01; N, % 12,56, Bulunan: C, % 27,59; H, % 2,87; N, % 12,15.

3.14. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (30) sentezi



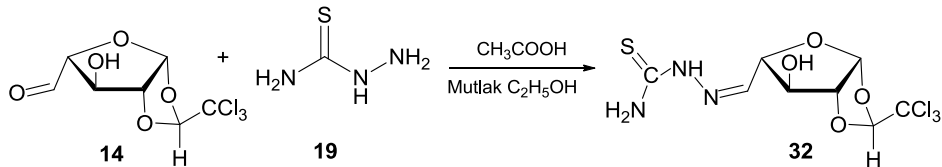
Ay ve arkadaşları tarafından rapor edilen yöntemde küçük bir değişiklik yapılarak sentezlenmiştir, bu yöntemde asit katalizörü olarak buzlu asetik asit kullanılmıştır. Bu yöntemde göre; 3 g (0,0108 mol) Bileşik **12** nin 40 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 1,18 g (1,2 eşdeğeri., 0,0129 mol) tiyosemikarbazit (**19**) ve 1 damla buzlu asetik asit eklenir. Oluşan çözelti su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda uçurulur ve çözelti 100 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 3,10 g beyaz toz (**30**), verim % 82; e.n. 161 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{25}$ -30 (c 0,2, CH_3OH). FTIR (cm^{-1} in KBr) (**Şekil E5.1**): 3461, 3408, 3289, 3178 (NH, NH_2 ve OH), 1607 (C=N), 1523 ve 1508 (NH-CS-NH); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (**Şekil E5.2-3**): δ 11,32 (s, 1H, NH), 8,10 ve 7,70 (s, 2H, NH_2), 7,32 (d, 1H, $J_{4,5}=6,8$ Hz, -CH=N-, H-5), 6,20 (d, 1H, $J_{1,2}=4,0$ Hz, H-1), 5,75 (d, 1H, $J_{3,OH}=4,8$ Hz, OH), 5,44 (s, 1H, HCCl₃), 4,82 (dd, 1H, $J_{3,4}=2,8$ Hz, H-4), 4,71 (d, 1H, H-2), 4,38 (bt, 1H, $J_{2,3}=0,0$ Hz, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) (**Şekil E5.4**): δ 179,1 (C=S), 141,9 (C=N), 106,8 ve 106,4 ($\underline{C}HCCl_3$ ve C-1), 97,8 (CCl_3), 88,1, 82,6, 75,7 (C-2, C-3 ve C-4); $C_8H_{10}Cl_3N_3O_4S$ analizi için hesaplanan: C, % 27,41; H, % 2,87; N, % 11,98; S, % 9,15, Bulunan: C, % 27,71; H, % 3,06; N, % 11,77; S, % 9,05.

3.15. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (31) sentezi



1 g (0,0036 mol) Bileşik **13** un 20 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 0,39 g (1,2 eşdeğeri; 0,00432 mol) tiyosemikarbazit (**19**) ve 1 damla buzlu asetik asit eklenir. Oluşan çözelti su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda uçurulur ve çözelti 50 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 1,08 g beyaz toz (**31**), verim % 85; e.n. 180 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{22}$ -50 (c 0,2, CH₃OH). FTIR (cm⁻¹ in KBr) (**Şekil E6.1**): 3459, 3399, 3323, 3165 (NH, NH₂ ve OH), 1601 (C=N), 1525 ve 1510 (NH-CS-NH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E6.2-3**): δ 11,38 (s, 1H, NH), 8,13 ve 7,60 (s, 2H, NH₂), 7,50 (d, 1H, $J_{4,5}$ =6,4 Hz, -CH=N-, H-5), 6,30 (d, 1H, $J_{1,2}$ =3,6 Hz, H-1), 5,85 (s, 1H, HCCCl₃), 5,75 (d, 1H, $J_{3,OH}$ =5,2 Hz, OH), 4,78 (d, 1H, H-2), 4,54 (dd, 1H, $J_{3,4}$ =2,8 Hz, H-4), 4,21 (dd, 1H, $J_{2,3}$ =0,0 Hz, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E6.4**): δ 179,1 (C=S), 141,8 (C=N), 108,7 ve 108,1 (CHCCl₃ ve C-1), 100,3 (CCl₃), 88,2, 81,7, 77,5 (C-2, C-3 ve C-4); C₈H₁₀Cl₃N₃O₄S analizi için hesaplanan: C, % 27,41; H, % 2,87; N, % 11,98; S, % 9,15, Bulunan: C, % 27,62; H, % 2,99; N, % 11,94; S, % 8,88.

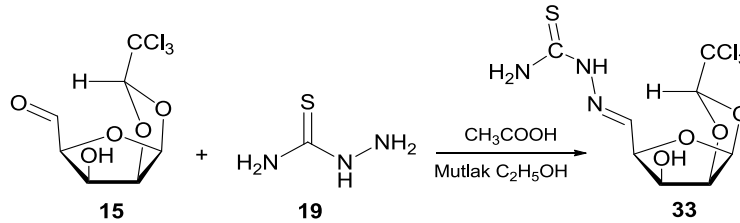
3.16. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) sentezi



2,5 g (0,009 mol) Bileşik **14** in 40 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 0,98 g (1,2 eşdeğeri., 0,0108 mol) tiyosemikarbazit (**19**) ve 1 damla buzlu asetik asit eklenir. Oluşan çözelti su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda

uçurular ve çözelti 100 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 2,42 g beyaz toz (**32**), verim % 77; e.n. 158 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{22}$ -80 (c 0,2, CH₃OH). FTIR (cm⁻¹ in KBr) (**Şekil E7.1**): 3410, 3311, 3258, 3157 (NH, NH₂ ve OH), 1587 (C=N), 1513 ve 1504 (NH-CS-NH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E7.2-5**): δ 11,06 (s, 1H, değişebilir, NH), 8,18 ve 7,67 (s, 2H, değişebilir, NH₂), 7,42 (d, 1H, *J*_{4,5}=6,4 Hz, -CH=N-, H-5), 6,37 (d, 1H, *J*_{1,2}=4,0 Hz, H-1), 5,85 (d, 1H, *J*_{3,OH}=4,0 Hz, değişebilir, OH), 5,72 (s, 1H, HCCCl₃), 4,82 (d, 1H, H-2), 4,57 (d, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, *J*_{3,4}=0,0 Hz ve *J*_{2,3}=0,0 Hz, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E7.6**): δ 179,0 (C=S), 143,7 (C=N), 108,9 (CHCCl₃), 108,1 (C-1), 100,3 (CCl₃), 88,7 (C-2), 87,3 (C-4), 77,5 (C-3); Ayrıca, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumunda yerlerini tam belirleyebilmek için H ve C etkileşimlerini incelemek için NOESY (**Şekil E7.7-9**), HMQC (**Şekil E7.10-12**), HMBC (**Şekil E7.13-15**) ve COSY (**Şekil E7.16-17**) ve spektrumları alınıp yorumlanmıştır. C₈H₁₀Cl₃N₃O₄S analizi için hesaplanan: C, % 27,41; H, % 2,87; N, % 11,98; S, % 9,15, Bulunan: C, % 27,73; H, % 2,95; N, % 11,87; S, % 8,75.

3.17. 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden-β-D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**33**) sentezi



1,8 g (0,0065 mol) Bileşik **15** nin 30 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 0,708 g (1,2 eşdeğeri., 0,00778 mol) tiyosemikarbazit (**19**) ve 1 damla buzlu asetik asit eklenir. Oluşan çözelti su banyosunda geri soğutucu altında karıştırılarak 2 saat ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması itk (Tol:MeOH; 8:2) ile gözlenir. Çözelti yarıya kadar döner buharlaştırıcıda uçurular ve çözelti 70 mL suya dökülür. Oluşan çökelek süzülerek ayrılır, açık havada kurutulur. 1,96 g beyaz toz (**33**), verim % 86; e.n. 187 °C (bozunma); $[\alpha]_D^{22}$ +60 (c 0,2, CH₃OH). FTIR (**Şekil E8.1**) (cm⁻¹ in KBr): 3412, 3334, 3251, 3162 (NH, NH₂ ve OH), 1594 (C=N), 1514 ve 1512 (NH-CS-NH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E8.2-4**): δ 11,09 (s, 1H, NH), 8,12 ve 7,59 (s, 2H, NH₂), 7,51 (d, 1H, *J*_{4,5}=8,0 Hz, -CH=N-, H-5), 6,12 (d, 1H, *J*_{1,2}=3,6 Hz, H-1), 5,87 (s, 1H, HCCCl₃), 5,77 (d, 1H, *J*_{3,OH}=6,4 Hz, OH), 4,90 (bt, 1H, *J*_{2,3}=4,8 Hz, H-2), 4,45 (t, 1H, *J*_{3,4}=8,0 Hz, H-4), 4,29-4,33 (m, 1H, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (**Şekil E8.5-6**): δ 178,9 (C=S), 143,9 (C=N), 109,6, 106,9 (CHCCl₃ ve C-1), 100,5 (CCl₃), 82,6, 80,8, 72,2 (C-2, C-3, C-4); C₈H₁₀Cl₃N₃O₄S analizi için hesaplanan: C, % 27,41; H, % 2,87; N, % 11,98; S, % 9,15, Bulunan: C, % 27,19; H, % 3,15; N, % 11,69; S, % 8,73.

3.18. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi

3.18.1. Test Mikroorganizmaları

Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi çalışmalarında aşağıdaki test mikroorganizmaları kullanılmıştır.

1. *Escherichia coli* ATCC 25922
2. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
3. *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228
4. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
5. *Bacillus cereus* ATCC 7064
6. *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048
7. *Sarcina lutea* ATCC 9341NA
8. *Salmonella typhimurium* CCM 5445
9. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
10. *Candida albicans* ATCC 10239

Bu test mikroorganizmalarından dokuz tanesi bakteri ve bir tanesi de (*Candida albicans*) mikrofungustur. Test mikroorganizmaları Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kültür koleksiyonundan temin edilmiştir.

3.18.2. Agar Çukur Difüzyon Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite taramaları agar çukur difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Bu yöntemde besiyeri olarak bakteriler için Mueller Hinton Agar (MHA), mikrofungus için ise Yeast Pepton Dekstroz Agar (YPDA) kullanılmıştır. Test mikroorganizmalarından bakteriler Mueller Hinton Broth, maya ise Yeast Pepton Dekstroz Broth (YPDB) içine aşıl原因arak uygun sıcaklık derecesinde 18-24 h (mikrofungus 36-48 h) bekletilerek aktive edilmişlerdir. Uzun süredir soğuk koşullarda bekletilen mikroorganizmalar bu şekilde aktif hale getirilmiş ve sayıca artış sağlanmıştır. Daha sonra test mikroorganizmalarının yoğunluğu McFarland yoğunluk çizelgesi No: 0.5 yardımıyla 1.0×10^6 koloni oluşturan birim (kob)/mL'ye (*C. albicans* ise 1.0×10^4 kob/mL) ayarlanmış ve 45 °C ye kadar soğutulmuş 25 mL uygun steril besiyeri bulunan Petri kaplarına 50 µL aktararak homojen karıştırılmıştır. 15 dakika beklenerek aseptik koşullarda agar yüzeyinde 6 mm çapında 5'er adet kuyucuk açılmıştır. Bu kuyucuklara her bir maddenin etanolde çözülmüş ekstraktlarından 60 µL (0.6 mg) aseptik koşullarda aktarılmıştır. Ayrıca aynı miktarda çözücü (etanol) de negatif kontrol amacıyla kuyucuklara aktarılmıştır. Bunların yanı sıra karşılaştırma yapabilmek amacı ile bazı standart ticari antibiyotiklere [Nalidiksik asit (30µg/disk); Novobiosin (30µg/disk); Penisilin G (10 i.u./disk); Nistatin (10µg/disk) gibi] ait

diskler de ayrıca hazırlanan ve ekimi yapılan uygun besiyerleri üzerine yerleştirilmişlerdir (pozitif kontrol) (Oskay & Sari, 2007). Daha sonra Petri kapları uygun sıcaklık derecelerinde 24-48 saat süre ile inkübasyona alınmıştır. İnkübasyon sonunda kuyucukların etrafında görülen inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülerek kaydedilmiştir. Tüm antimikrobiyal aktivite tespiti çalışmaları üç tekrarlı olarak yapılarak ortalama değerleri kaydedilmiştir.

3.18.3. Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MIC)' ların Belirlenmesi

Test bakterileri için çift kuvvetli Mueller Hinton Broth (MHB, Oxoid), *Candida albicans* için yine çift kuvvetli YPDB hazırlanmıştır. Bu besiyerlerinin sterilizasyon öncesi ve sonrası pH'ları kontrol edilerek doğrulanmıştır. Kullanılan indikatör 2,3-5 Trifenil Tetrazolium Klorittir (2,3-5 Triphenyl Tetrazolium Chloride; TTC, Merck K35881980). TTC, 0.018 g/L olacak biçimde steril distile su ile hazırlanarak filtrasyon ile sterilize edilmiştir. Pozitif kontrol için kullanılan antibiyotikler Ampisilin, Gentamisin, Neomisin ve Nistatindir. Bütün besiyerleri ve kimyasallar taze hazırlandıktan sonra kullanılıncaya kadar +4°C' de muhafaza edilmiştir (CLSI, 2002; CLSI, 2003).

Sentezlenen bileşikler 20 mg/mL olacak şekilde %95'lik etanol ile, antibiyotikler ise steril distile su ile 150 µg/mL konsantrasyonda hazırlanarak filtrasyon ile sterilize edilerek stok sıvıları oluşturulmuştur. Nistatinin suda çözünürlüğünü artırmak için az miktarda etanolde hazırlandıktan sonra uygun konsantrasyonu yakalamak için steril distile su ilave edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin denenen konsantrasyonları 10000-195 µg/mL; antibiyotiklerin ise 150-0.293 µg/mL aralığındadır. Stok sıvılar kullanılıncaya kadar +4°C' de saklanmıştır.

İlk denemelerin doğrultusunda, sentezlenen bileşiklerin etkili olduğu mikroorganizmalardan; *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. lutea*, *S. typhimurium*, *E. aerogenes* ve *C. albicans* MIC belirlenmesi için seçilmişlerdir. Bakteriler MHB'da 37°C' de 18-24 saat; maya ise PYDB'da 30°C' de 48 saat büyütülerek aktifleştirilmiştir. Test organizmalarının uygun yoğunluğa ayarlanabilmesi için CLSI (2003, 2006) standartları göz önünde bulundurularak 0.5 ya da 1.0 McFarland yoğunluk çizelgesi hazırlanmıştır. Ancak bu mikroorganizmaların optik yoğunlukları değişkenlik gösterdiğinden uygun besiyerlerinde kültürleri yapılarak yoğunlukları doğrulanmıştır. Uygun seyreltmeleri aseptik şartlar altında canlılık değerleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır; MIC değerlerinin tespitinde son yoğunluk bakteriler için 5.0×10^6 koloni oluşturan birim (cfu)/mL, maya için ise 5.0×10^5 cfu/mL dir (CLSI, 2002; CLSI, 2006).

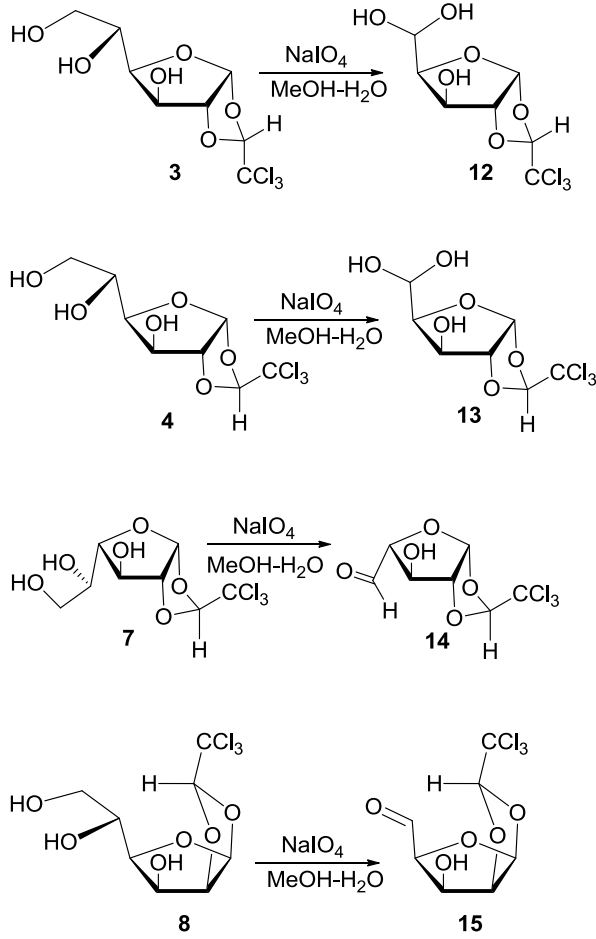
Mikroseyreltme yönteminde 96'lı çukur içeren steril mikroseyreltme plakaları aseptik koşullarda hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşikler veya kontrol antibiyotiklerinin her birinden 100 µL alınarak 12'li yatay çukur sıralarının soldan birincisine aktarılmıştır. Diğer çukurlara ise öncelikle seyreltme sıvısı olarak 50'şer µL, bakteriler için MHB maya için ise PYDB (çift kuvvetli) aktarılmıştır. Daha sonra, test materyalinin (sentezlenen bileşik veya antibiyotik)

aktarıldığı ilk çukurdan 50 µL alınarak yanındaki 2. çukura ilave edilmiştir. Homojen karışım sağlandıktan sonra 2. çukurdan yine 50 µL alınarak yanındaki 3. çukura aktarılmış ve bu işlem onuncu yatay çukura kadar gerçekleştirilerek test materyallerinin azalan konsantrasyonlarda seri seyreltmeleri hazırlanmıştır. En son olarak mikropipette kalan 50 µL test materyali atılmıştır. Bu işlemlerin ardından, daha önceden yoğunluğu ayarlanmış mikroorganizma kültürlerinden 50'şer µL alınarak yatay çukur sırasında 1'den 11'e kadar sırasıyla aktarılmış, 12. çukurcuğa ise sadece 100 µL steril sıvı besiyerinden ilave edilmiştir. Bu şekilde çalışılan her bir mikroseyreltme plakasında azalan miktarlarda sentezlenen bileşikler içeren 10 adet çukur (1-10. çukurlar), büyüme kontrolü için sadece mikroorganizma aşılama çukur (11. çukur) ve besiyeri sterilite kontrolü için ayrılan bir adet çukur (12. çukur) bulunmaktadır. Paralel denemelerle pozitif kontrol için seçilen antibiyotiklerde aynı işlemlere tabi tutulmuştur. Bu şekilde hazırlanan plakalar aseptik koşullarda dehidratasyonu engellemek için ince naylon filmlerle dikkatlice sarılarak, bakteriler için 37 °C' de 18-24 saat, maya için ise 30 °C'de 24-36 saat inkübasyona alınmıştır. Teste tabi maddeler ve pozitif kontrol antibiyotikleri için tüm denemeler 3 tekrarlı yürütülmüş ve ortalama değerleri hesaplanmıştır.

TTC ile mikroseyreltme plakalarında sonuçlar şu şekilde değerlendirilmiştir. İnkübasyon sonrasında her bir çukura daha önceden hazırlanan TTC' den 15 µL aktararak 37°C' de 1 saat reaksiyona bırakılmıştır. Süre sonunda renk değişiminin görülmediği ilk çukurdaki en düşük bileşik ya da antibiyotik konsantrasyonu MIC olarak değerlendirilmiştir. Renklenme (menekşe-pembe ya da bazı durumlarda tuğla kırmızısı) mikrobiyal büyümeyle beraber gerçekleşmektedir. Çünkü metabolik olarak aktif mikroorganizmalar dehidrogenaz enzimiyle TTC'yi formazan (pembe-kırmızı) adı verilen intraselüler maddeye indirger. Yukarıda açıklandığı üzere büyüme kontrolü ve sterilite kontrolü için ayrılan çukurculardaki reaksiyonlarla beraber değerlendirmelerin yapılması daha yararlı olmaktadır. Aynı zamanda plakalar kuvvetli ışık altında büyümenin göstergesi olan bulanıklık açısından da değerlendirilmiştir.

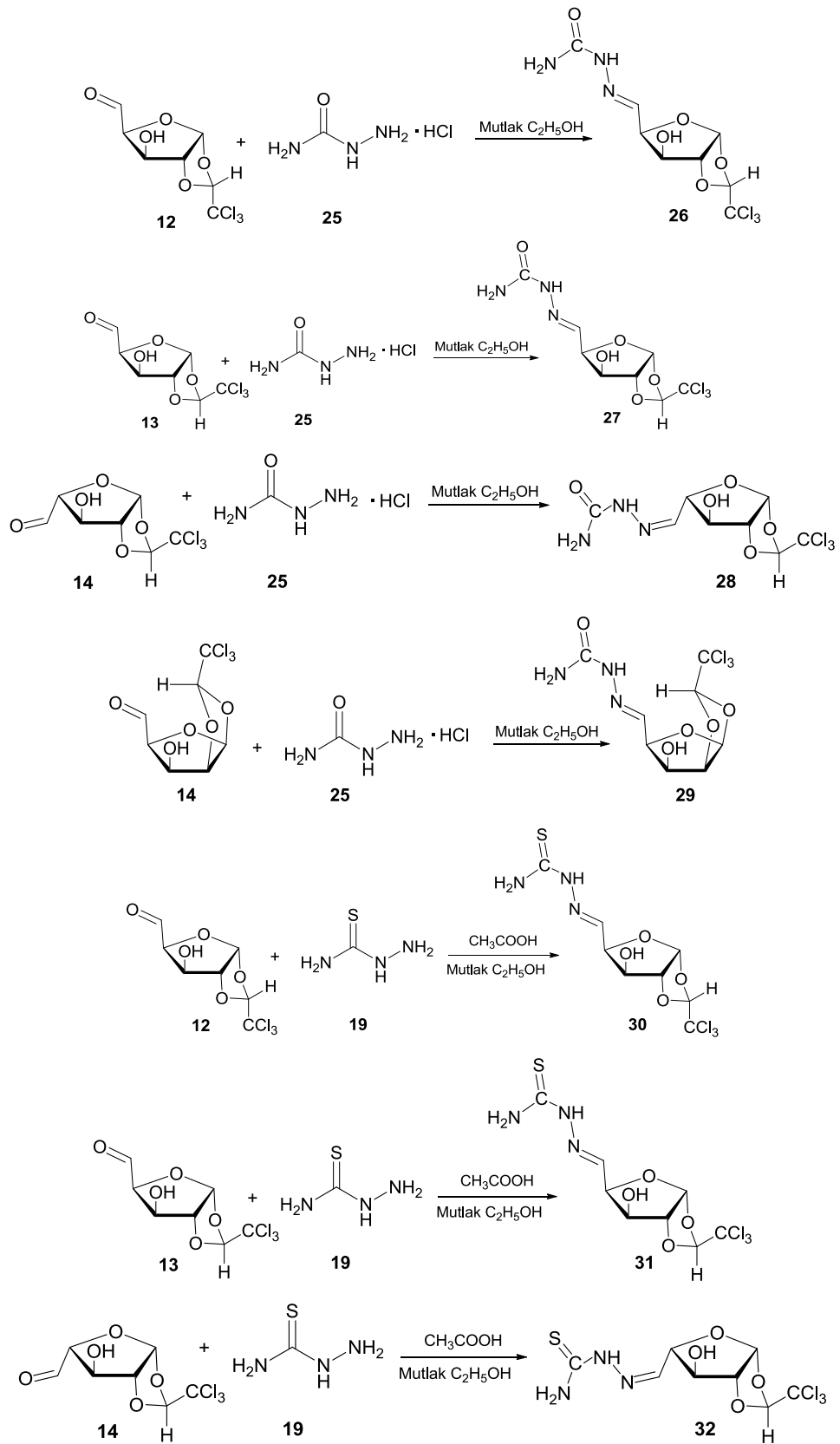
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

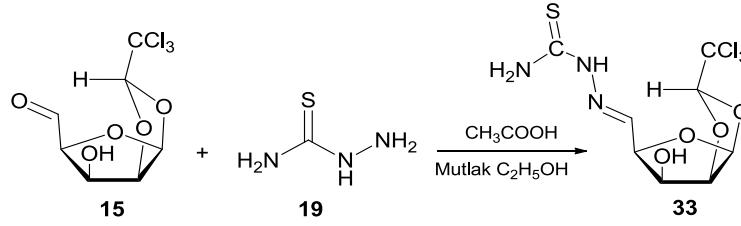
α -kloraloz (**3**), β -kloraloz (**4**), galaktokloraloz (**7**) ve mannokloraloz (**8**) bileşikleri 5,6-konumlarında bulunan serbest *visinal*-diol grupları periyodat yöntemi ile parçalanarak, geleneksel yöntemle ve literatüre (Kök et al, 2010; Çetin et al, 2005; Yenil and Yüceer, 2003) uygun bir şekilde pentadialdofuranoz türevleri (**12**, **13**, **14**, **15**) elde edilmiştir.



Şekil 4.1 Pentadialdofuranoz türevlerinin (**12**, **13**, **14**, **15**) elde edilme reaksiyonları

Elde edilen pentadialdofuranoz bileşikleri (**12**, **13**, **14**, **15**) semikarbazit hidroklorür (**25**) ve tiyosemikarbazit (**19**) ile tepkime sokularak hedeflenen kloraloz türevi semikarbazon (**26**, **27**, **28**, **29**) ve tiyosemikarbazon (**30**, **31**, **32**, **33**) bileşikleri yüksek verimle sentezlenmiştir.





Şekil 4.2 Semikarbazon (**26, 27, 28, 29**) ve tiyosemikarbazon (**30, 31, 32, 33**) bileşiklerinin elde edilme reaksiyonları

Bu bileşiklere ait bazı deneysel veriler **tablo 2** ve **tablo 3** te verilmiştir. Deneysel kısım bölümünde sentezi gerçekleştirilmiş tüm bileşiklerin yapı tayinlerde önemli olan optik çevirme açıları ve elementel analiz sonuçları da verilmiştir. Semikarbazon ve tiyosemikarbazon bileşiklerinin tamamı, erime noktaları bakılırken bozunduğu gözlenmiştir (**Tablo 2** ve **Tablo 3**).

Tablo 1. Kloraloz türevi semikarbazonların bazı deneysel analiz sonuçları

Bileşik no	FTIR spektrumlarından (cm ⁻¹)				% Verim	E.N. (°C)
	NH-CO-NH	C=N	C=O	NH, NH ₂ ve OH		
26	1509	1595	1703	3567, 3461, 3285, 3167	87	189 (boz.)
27	1579	1683	1745	3488, 3467, 3405, 3173	85	175 (boz.)
28	1503	1608	1675	3473, 3404, 3300	84	163 (boz.)
29	1491	1590	1701	3483, 3352, 3229	82	164 (boz.)

Tablo 2. Kloraloz türevi tiyosemikarbazonların bazı deneysel analiz sonuçları

Bileşik no	FTIR spektrumlarından (cm ⁻¹)			% Verim	E.N. (°C)
	NH-CS-NH	C=N	NH, NH ₂ ve OH		
30	1523, 1508	1607	3461, 3408, 3289, 3178	82	161 (boz.)
31	1525, 1510	1601	3459, 3399, 3323, 3165	85	180 (boz.)
32	1513, 1504	1587	3410, 3311, 3258, 3157	77	158 (boz.)
33	1514, 1512	1594	3412, 3334, 3251, 3162	86	187 (boz.)

Tiyosemikarbazon ve semikarbazon bileşiklerinin yapı tayini için ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar deneysel kısımda verilmiştir. Bu spektrumlardan elde edilen veriler **Tablo 3-6**'da detaylı olarak verilmiştir. Tablolardaki bazı verileri tam olarak doğrulamak için HMBC, HMQC, COSY, NOESY ve exchange spektrumları da alınmıştır. Bu spektrumlar, deneysel bölümde her bileşik için ayrı ayrı verilmiştir.

Tablo 3. Kloraloz türevi semikarbazonların DMSO-d₆ içindeki ¹H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarıllama sabitleri (J_{H,H}; Hz)

Bileşik no	H-1	J _{1,2}	H-2	J _{2,3}	H-3	J _{3,4}	H-4	J _{4,5}	H-5 (CH=N)	HA (CHCl ₃)	NH ₂	NH	OH	J _{3,OH}
26	6,09 d	4,0	4,70 d	0,0	4,19 dd	3,2	4,79 dd	7,2	7,20 d	5,43 s	6,26 s	10,14 s	5,71 d	4,8
27	6,27 d	4,0	4,78 d	0,0	4,17 bt	2,8	4,52 dd	7,2	7,13 d	5,85 s	6,24 s	10,20 s	5,73 d	4,8
28	6,33 s	3,6	4,79 d	0,0	4,33 d	0,0	4,53 d	6,4	7,19 d	5,64 s	6,26 s	9,87 s	5,78 d	4,8
29	6,10 s	4,0	4,90 t	4,0	4,29 ddd	8,8	4,44 t	8,8	7,31 d	5,81 s	6,22 s	9,92 s	5,73 d	4,8

Tablo 4. Kloraloz türevi semikarbazonların DMSO-d₆ içindeki ¹³C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³C NMR ve HMQC spektrumlarından)

Bileşik no	C=O	C=N	CHCl ₃ , C-1	CCl ₃	C-2, C-3, C-4
26	157,2	138,2	106,7, 106,2	97,8	88,1, 82,7, 75,5
27	157,2	138,1	108,7, 106,7	100,4	88,2, 81,8, 75,8
28	157,1	140,2	108,8 (CHCl ₃), 108,0 (C-1)	100,2	88,8 (C-2), 77,2 (C-3), 87,6 (C-4)
29	157,1	140,5	109,5, 106,7	100,5	82,7, 81,2, 71,9

Tablo 5. Kloraloz türevi tiyosemikarbazonların DMSO-d₆ içindeki ¹H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarımlama sabitleri (J_{H,H}; Hz)

Bileşik no	H-1	J _{1,2}	H-2	J _{2,3}	H-3	J _{3,4}	H-4	J _{4,5}	H-5 (CH=N)	HA (CHCl ₃)	NH ₂	NH	OH	J _{3,OH}
30	6,20 d	4,0	4,71 d	0,0	4,32 bt	2,8	4,82 dd	6,8	7,32 d	5,44 s	8,10 s ve 7,70 s	11,32 s	5,75 d	4,8
31	6,30 d	3,6	4,78 d	0,0	4,21 dd	2,8	4,54 dd	6,4	7,50 d	5,85 s	8,13 s ve 7,60 s	11,38 s	5,75 d	5,2
32	6,37 s	4,0	4,82 d	0,0	4,38 d	0,0	4,57 d	6,4	7,42 d	5,72 s	8,18 s ve 7,67 s	11,06 s	5,85 d	4,0
33	6,12 s	3,6	4,90 t	4,0	4,29-4,33 m	8,0	4,45 t	8,0	7,51 d	5,87 s	8,12 s ve 7,59 s	11,09 s	5,77 d	6,4

Tablo 6. Kloraloz türevi tiyosemikarbazonların DMSO-d₆ içindeki ¹³C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³C NMR ve HMQC spektrumlarından)

Bileşik no	C=S	C=N	CHCl ₃ , C-1	CCl ₃	C-2, C-3, C-4
30	179,1	141,9	106,8, 106,4	97,8	88,1, 82,6, 75,7
31	179,1	141,8	108,7, 106,8	100,3	88,2, 81,7 76,1
32	179,0	143,7	108,9 (CHCl ₃), 108,1 (C-1)	100,3	88,7 (C-2), 77,5(C-3), 87,3 (C-4)
33	178,9	143,9	109,6, 106,9	100,5	82,6, 80,8, 72,2

Kloraloz türevi pentadialdofuranoz bileşiklerinden elde edilen semikarbazon (**26, 27, 28, 29**) ve tiyosemikarbazon (**30, 31, 32, 33**) bileşiklerinin bazı mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin etanol ile elde edilen çözeltilerinin ve standart antibiyotiklerin inhibisyon zon çapı değerleri **Tablo 8**'de verilmiştir. İnhibisyon zon çapının değeri standart antibiyotiklerin zon çapı değerleri ile kıyaslanarak aynı mikroorganizma üzerinde standart antibiyotiğe göre daha etkin, aynı etkinlikte ve daha az etkili sonuçlarına ulaşılmaktadır. Böylece standart antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalara karşı etkili bileşiklerin olup olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamız neticesinde test edilen 10 bileşiğin geniş spektrumda Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile mikrofungus *Candida albicans* üzerine antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Çukur difüzyon yöntemine göre bu aktivite değerleri 10-26 mm arasında değişmekle beraber bileşiklerin çoğunluğunun orta derecede etkili oldukları gözlenmiştir. Yüksek derecede etkili bulunan bileşikler sırasıyla **25, 26, 27, 29, 30** ve **33**' dir. En yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşik **25** olup mikroorganizmalar üzerinde 12-28 mm arasında değişen inhibisyon zonu oluşturmuştur. Bu bileşik referans olarak kullanılan semikarbazit hidroklorür (**25**) bileşiğidir. Aynı bileşik 28 mm inhibisyon zonu ile Gr(+) bakterilerden *S. lutea*' a karşı en yüksek aktivite göstermiştir. Bileşiklerden **25** ve **30** (α -kloraloz türevi tiyosemikarbazon) denenen tüm mikroorganizmalar üzerine az ya da çok etkili bulunmuş, diğer aktif bileşiklerin *B. cereus* ile *P. aeruginosa*' ya karşı etkili olmadıkları ve bu iki organizmanın en dirençli oldukları ortaya çıkmıştır. **25** ve **30** maddelerinin test edilen bütün mikroorganizmalara karşı aktivitesi pozitif kontrol grubu antibiyotiklerle karşılaştırıldığında oldukça iyidir. Yani sentezlenen bu maddeler geniş spektrumlu olup ileriki denemeler için ümit vaat etmektedir. Denenen bileşiklere karşı en hassas organizmanın ise *S. lutea* olduğu açıkça görülmektedir. Sentezlenen bileşiklerden **25**' in antimikrobiyal aktivitesi hemen hemen 30 nolu bileşiğin antimikrobiyal aktivitesine yakındır. Çukur difüzyon yöntemine göre yapılan antimikrobiyal ön denemelerde elde edilen sonuçlardan sentezlenen bileşiklerin denenen standart bazı antibiyotiklerden daha etkili olabilecekleri görülmektedir.

Ön denemelerle elde ettiğimiz bilgiler ışığında, sentezlenen bileşiklerin ve farklı standart antibiyotiklerin 7 farklı mikroorganizmaya karşı MIC değerleri mikroseveltme yöntemiyle tespit edilmiştir (**Tablo 8**). Bu yöntem hızlı ve hassas olması ve az miktarda materyalin kullanılmasına olanak sağlamasıyla makrobroth seyreltme ve agar difüzyon yöntemlerine göre oldukça avantajlı ve hassastır. Diğer taraftan mikrobiyal büyümeyle beraber metabolizmaya dayalı olarak reaksiyon verebilen indikatör boyaların ya da reaktiflerin belli oranlarda testlere ilave edilmesiyle sonuçlar daha doğru ve kolay okunabilir olmaktadır (Ermüt et al, 2013). Bu yöntemin günümüzde farklı organizmalara, doğal ürünlere, bitki ya da fungus ekstraktlarının farklılığına ve izole edilen aktif

metabolitin saflık derecesi ve tipine göre değişik modifikasyonları yapılmaktadır. Ancak metodun temel prensibi aynı olmakla beraber mikroorganizmaların bu tür maddelere karşı hassasiyetlerinin belirlenmesinde uluslararası standartlara (CLSI) uyma mecburiyeti vardır. Günümüzde bu metotla beraber kullanılabilen bazı indikatörler Fenol Red (FR), Rezazurin, Tetrazolium Klorit (TTC), Bromcresol Purple gibi maddelerdir.

Test edilen 10 bileşikten orta veya yüksek aktiviteye sahip olan 7 bileşğin MIC değerleri, aktif oldukları mikroorganizmalar seçilerek Mikroseyretme yöntemiyle tespit edilmiştir. Denenen bileşiklerin MIC değerleri 260-1510 µg/mL, antibiyotiklerin ise 0.68-19.5 µg/mL arasında kullanılan test mikroorganizmasına göre değişmekle beraber en iyi MIC değeri *S. lutea* üzerinedir (260 µg/mL). MIC sonuçlarına göre bileşiklere karşı en dirençli organizmanın *E. coli* olduğu görülmektedir (**25** ve **28** nolu bileşğin MIC değeri: 1510 µg/mL). Bu organizmaya karşı en etkili bileşik 1302 µg/mL ile 30' dur. *C. albicans* üzerine en etkili bileşik ise **25'** dir (MIC=416 µg/mL).

Son yıllarda yapılan güncel araştırmalarla tiyosemikarbazon ve semikarbazon türevlerinin özellikle ligandlarından ziyade komplekslerinin (özellikle de metal) antibakteriyal, antifungal, antiviral, antimalarial ve antitümoral aktivitelerinin olduğu vurgulanmaktadır (Islam et al, 2013; Kumar, 2013a; Da Silva et al, 2013). Kumar ve Kumar' ın inhibisyon zonlarına göre yapmış oldukları çalışmada asetilaseton tiyosemikarbazon ve metal komplekslerinin G(+) bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve G(-) bakterilerden *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*' ya karşı etkili oldukları saptanmıştır (Da Silva et al, 2013). Ancak araştırmacıların saptadığı sonuçlar aynı mikroorganizmalar açısından karşılaştırıldığında bizim sonuçlarımızdan daha düşük olduğu görülmektedir. Yapılan diğer bir çalışmada, kalkon-türevli tiyosemikarbazonların antibakteriyal ve antifungal etkilerinin varlığı belirlenmiştir (Pahontu et al, 2013). Çinko (II) komplekslerinin *S. aureus*, gallium (III) komplekslerinin ise *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *C.albicans* üzerine aktif olduğu ve MIC değerlerinin çalışmamızdaki değerlerden daha düşük olduğu açıktır. Tiyosemikarbazonların bakır komplekslerinin de oldukça yüksek antimikrobiyal aktiviteye özellikle tonsilite neden olan A grubu Streptokoklara karşı etkili oldukları Pahontu ve ark. (2013) tarafından belirlenmiştir (Pahontu et al, 2013). 5-kloro-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşikleri DNA ve RNA virüsleri ile *S. aureus* ve *C. albicans* üzerine aktif olabilmektedir. Ayrıca bu tür moleküllerin insan kanser hücrelerine karşı da etkili oldukları literatürde geçmektedir (Ermüt et al, 2013).

Diğer taraftan halojenlenmiş tiyosemikarbazon bileşiklerinin de antimikrobiyal etkilerinin bulunduğu rapor edilmektedir (Jagadeesh et al, 2013). Tiyosemikarbazon ve semikarbazon lapakol türevlerinin enfeksiyöz hastalıklara neden olan bakteriler ve bazı yüzeysel deri enfeksiyonlarına neden olan mikrofunguslar üzerinde aktivite gösterdikleri, bu tür mikroorganizmaların neden olduğu

hastalıkların tedavisinde sulfonamid grubu antibiyotiklerden daha etkili olabilecekleri yapılan bir çalışma tarafından doğrulanmaktadır (Azevêdo Souza et al, 2013).

Tablo 8' den kullandığımız test mikroorganizmalarının tedavide kullanılan çoğu antibiyotiğe dirençli olduklarını görmekteyiz. Hatta bu organizmalardan bazıları çoğul direnç göstermektedir. Diğer taraftan MIC değerlerinin düşük olması da göz önünde bulundurulursa antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerimizin bazı hastalıkların özellikle yüzeysel bakteriyel deri enfeksiyonları ile mantar hastalıklarının (mikozların) tedavisinde kullanılabilme ihtimali bulunmaktadır. Ayrıca bu bileşiklerin özellikle yüzey dezenfeksiyonunda hastanelerde, toplu yaşanan yerlerde ve patojenlerle çalışılan araştırma laboratuvarlarında kullanımının daha uygun olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu tür tedavi ve korunma yöntemlerini uygulamadan önce antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin insan vücuduna toksik etkisinin bulunup bulunmadığını en azından uygulanabilecek dozunun hayvan denemeleriyle belirlenmesi, ilave çalışmalarla antioksidan ve sitotoksik etkilerinin tespit edilerek bizim bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca antimikrobiyal etkinin düşük gözleendiği sentezlenen diğer maddelerde de antitümöral, sitotoksik, antioksidan v.b. aktivitelerinin görülebileceği ihtimalini unutmamak yerinde olacaktır.

Tablo 7. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları

<i>Bileşik</i>	<i>Test Mikroorganizmaları^a (İnhibisyon zonu, mm)^b</i>									
	<i>S.a</i>	<i>E.c</i>	<i>S.l</i>	<i>B.c</i>	<i>P.a</i>	<i>S.t</i>	<i>S.e</i>	<i>E.a</i>	<i>E.f</i>	<i>C.a</i>
25	22	20 [±]	28	12	12	16	24	18	20	18
26	16	10	22	0	0	14	18	12	12	10
27	16	10	18	0	0	14	20	14	12	12
28	12	10	14	0	0	0	14	12	16	10
29	16	0	20	0	0	10	18	12	14	10
19	0	18 [±]	0	0	0	12	0	14	10	12
30	24	10	26	14	10	12	26	16	16	18
31	10	0	12	0	0	0	10	0	0	14
32	14 [±]	0	0	0	0	0	0	0	0	16 [±]
33	12	10	14	0	0	0	14	12	12	10
<i>AMP^c</i>	15 ^R	0	26	0	0	0	0	6 ^R	16	ND
<i>P</i>	24	0	20 ^R	10 ^R	0	0	0	6 ^R	24	ND
<i>VA</i>	12	0	15	15	10	28	0	6 ^R	16	ND
<i>NV</i>	32	0	28	25	13 ^R	40	20	17 ^R	28	ND
<i>NA</i>	20	26	10	28	32	0 ^R	30	26	30	ND
<i>NYS</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	22
<i>ETOH^d</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

^a*S.a* - *Staphylococcus aureus*; *E.c* - *Escherichia coli*; *S.l* - *Sarcina lutea*; *B.c* - *Bacillus cereus*; *P.a* - *Pseudomonas aeruginosa*; *S.t* - *Salmonella typhimurium*; *S.e* - *Staphylococcus epidermidis*; *E.a* - *Enterobacter aerogenes*; *E.f* - *Enterococcus faecalis*; *C.a* - *Candida albicans*. ^binhibisyon zon çapı mm cinsinden olup, çukur çaplarını (6 mm) kapsamamaktadır; ortalama değer hesaplaması için, n = 3; 0 – inhibisyon yok, [±] - kısmi inhibisyon. ^cAMP - Ampisillin (10 µg/disk); P - Penisilin G (10 i.u./disk); VA - Vankomisin (30 µg/disk); NV - Novobiyosin (30 µg/disk); NA - Nalidiksik asit (30 µg/disk); NYS - Nistatin (10 µg/disk). ^dnegatif kontrol, ETOH: etanol, R: dirençli, ND: belirlenmedi, Bakteriler MHA, maya PYDA ortamında test edilmiştir.

Tablo 8. Sentezlenen bileşiklerin ve standart antibiyotiklerin ($\mu\text{g/mL}$) MIC değerleri

	<i>Mikroorganizmalar^a</i>						
	<i>S.a</i>	<i>S.e</i>	<i>E.c</i>	<i>S.t</i>	<i>S.l</i>	<i>E.a</i>	<i>C.a</i>
25	416 \pm 90	364 \pm 45	1094 \pm 156	677 \pm 90	338 \pm 45	468 \pm 0	416 \pm 90
26	520 \pm 90	468 \pm 0	1333 \pm 144	885 \pm 90	416 \pm 90	833 \pm 90	885 \pm 90
27	677 \pm 90	520 \pm 90	1406 \pm 156	885 \pm 90	833 \pm 90	677 \pm 90	1094 \pm 0
28	885 \pm 90	833 \pm 90	1510 \pm 90	NA	1199 \pm 90	1094 \pm 156	1406 \pm 0
29	625 \pm 0	599 \pm 119	NA	1302 \pm 90	520 \pm 90	885 \pm 90	1250 \pm 0
30	364 \pm 45	338 \pm 45	1302 \pm 90	1146 \pm 90	260 \pm 90	520 \pm 90	573 \pm 90
32	937 \pm 0	781 \pm 0	1510 \pm 90	NA	833 \pm 90	937 \pm 0	1302 \pm 90
<i>Ampisilin</i>	19.5 \pm 1.35	7.82 \pm 1.35	ND	6.25 \pm 1.35	8.60 \pm 1.35	10.1 \pm 1.35	ND
<i>Gentamisin</i>	3.91 \pm 0.68	1.95 \pm 0.68	5.47 \pm 1.35	1.56 \pm 0.68	2.74 \pm 0.68	3.91 \pm 0	ND
<i>Neomisin</i>	10.1 \pm 1.35	7.82 \pm 1.35	6.25 \pm 1.35	7.03 \pm 0	3.91 \pm 0.68	8.60 \pm 1.35	ND
<i>Nistatin</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.68 \pm 0.17

^a*S.a* - *Staphylococcus aureus*; *S.e* - *Staphylococcus epidermidis*; *E.c* - *Escherichia coli*; *S.t.* - *Salmonella typhimurium*; *S.l.* - *Sarcina lutea*; *E.a.* - *Enterobacter aerogenes*; *C.a* - *Candida albicans*. ND – belirlenmedi; NA – uygulanabilir değil. Bakteriler için test ortamı: MHB; Maya için test ortamı: PYDB. Veriler 3 farklı denemenin ortalaması ve standart sapmasıyla beraber verilmiştir.

Pentadialdofuranozlar (**12**, **13**, **14**, **15**), literatürde verilen yöntemlerden daha yüksek verim elde etmek için deneysel kısımda verildiği gibi Soxhlet cihazı yardımıyla iyileştirilmiştir. Bu yöntemle, ekstraksiyon verimi artmıştır ve çözücü sarfiyatı azaltılmıştır.

Tablo 1 de semikarbazon bileşikleri için verilerde, verimler oldukça iyi sayılabilecek durumdadır. FTIR spektrum incelendiğinde (Deneysel kısımda verilen, sırasıyla **Şekil E1.1**, **Şekil E2.1**, **Şekil E3.1** ve **Şekil E4.1**) semikarbazon bileşiklerinin (26-29) NH-CO-NH grubuna ait titreşim 1491 cm^{-1} ile 1579 cm^{-1} arasında, C=N için 1590 cm^{-1} ile 1683 cm^{-1} arasında, C=O için 1675 cm^{-1} ile 1745 cm^{-1} arasında ve ayrıca 3100 cm^{-1} ve 3600 cm^{-1} arasında NH, NH_2 ve OH grubuna ait pikler de gözlenmiştir. Bu pikler hedeflenen semikarbazon bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir (Tablo 1).

Kloraloz türevi semikarbazonlarda tablo 3 te verilen DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumlarından (deneysel kısımda verilen, **Şekil E1.2-3**, **Şekil E2.2-3**, **Şekil E3.2-3**, **Şekil E4.2-4** den) elde edilen verilerde, şeker gruplarına ait H-1, H-2, H-3 ve CHCCl_3 gruplarına pikler ve yarıma sabitleri beklendiği gibi gözlenmiştir. CH=N ait pikler 7,13-7,31 ppm arasında dublet olarak gözlenmiştir. H-4 protonu ile etkileşmesi ile yarıma sabiti 6,4-8,8 Hz arasında gözlenmiştir. 6,22-6,66 ppm arasında iki protonluk singlet NH_2 grubuna ait pikler görülmüştür. Asidik özellikteki NH protonu ise spektrumda 9,87-10,14 ppm arasında singlet vermiştir. Ayrıca tüm semikarbazonların 3-OH grubu ile H-3 protonu arasında 4,8 Hz lik bir etkileşim görülmüştür. Bileşik 28 için ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarından tam bir yorumlama elde edilememiştir. Bunun için HMBC (**Şekil E3.14-16**), NOESY (**Şekil E3.6-8**), HMQC (**Şekil E3.9-10**), COSY (**Şekil E3.11-13**), D_2O exchange spektrumları alınarak, proton ve karbon atomlarının spektrumdaki yerleri belirlenmiştir.

Semikarbazonların Tablo 4 te verilen DMSO- d_6 içerisindeki ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen veriler (deneysel kısımda verilen, **Şekil E1.4-5**, **Şekil E2.4-5**, **Şekil E3.4-5**, **Şekil E4.5-6** den) incelendiğinde; 157 ppm civarında C=O pikleri, 138-140 ppm arasında C=N pikleri ve literatürde verildiği gibi kloraloz grubuna ait pikler gözlenmiştir. Ayrıca deneysel kısımda verilen elementel analiz sonuçları da kloraloz grubu içeren semikarbazon bileşiklerinin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Pentadialdofuranoz bileşikleri tiyosemikarbazit ile glasiyel asetik asit katalizörlüğünde susuz etanol içerisinde ısıtılarak tepkimeye sokularak elde edilmiştir. Daha önce sentezlediğimiz α -kloraloz türevi tiyosemikarbazon (**30**) bileşiği sülfürik asit katalizörlüğünde yapılmıştır, ancak verimi % 72 olarak bulunmuştu. Katalizör olarak glasiyel asetik asit kullandığımızda verimin % 82 ye çıktığı görülmüştür. Tablo 2 teki veriler incelendiğinde tiyosemikarbazon bileşiklerinin (30, 31, 32, 33) FTIR spektrumlarından (deneysel kısımda verilen, sırasıyla **Şekil E5.1**, **Şekil E6.1**, **Şekil E7.1** ve **Şekil E8.1**); NH-CS-NH a ait ikişer pik 1504 cm^{-1} ile 1523 cm^{-1} arasında, C=N e ait pikler 1594 ile 1607 cm^{-1} arasında, NH, NH_2 ve OH gruplarına ait pikler $3100\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmiştir. Bu

bilgiler beklenen tiyosemikarbazon bileşiğinin sentezinin olduğunu doğrulamaktadır. Ancak, daha ileri düzeyde yapı tayinleri için NMR spektroskopisi yöntemi kullanılmıştır.

Kloraloz türevi tiyosemikarbazonlarda **Tablo 5** da verilen DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumlarından elde edilen verilerde (Deneyisel kısımda verilen, **Şekil E5.2-3**, **Şekil E6.2-3**, **Şekil E7.2-5**, **Şekil E8.2-4** den), şeker gruplarına ait H-1, H-2, H-3 ve CHCl_3 gruplarına pikler ve yarımlama sabitleri beklediği gibi gözlenmiştir. $\text{CH}=\text{N}$ ait pikler 7,32-7,51 ppm arasında dublet olarak gözlenmiştir. H-4 protonu ile etkileşmesi ile yarımlama sabiti 6,4-8,0 Hz arasında gözlenmiştir. 7,59-7,70 ppm arasında singlet ve 8,10-8,18 arasında singlet olmak üzere iki protonluk NH_2 grubuna ait pikler görülmüştür. Asidik özellikteki NH protonu ise spektrumda 11,09-11,32 ppm arasında singlet vermiştir. Ayrıca tüm tiyosemikarbazonların 3-OH grubu ile H-3 protonu arasında 4,0-6,4 Hz arasında değişen bir etkileşim görülmüştür. Bileşik 32 için ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarından tam bir yorumlama elde edilememiştir. Bunun için HMBC (**Şekil E7.13-15**), NOESY (**Şekil E7.7-9**), HMQC (**Şekil E7.10-12**), COSY (**Şekil E7.16-17**), D_2O exchange spektrumları alınarak, proton ve karbon atomlarının spektrumdaki yerleri belirlenmiştir.

Tiyosemikarbazonların Tablo 62'da verilen DMSO- d_6 içerisindeki ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde (deneyisel kısımda verilen, **Şekil E5.4**, **Şekil E6.4**, **Şekil E7.6**, **Şekil E8.5-6** dan); 179 ppm civarında $\text{C}=\text{S}$ pikleri, 141-144 ppm arasında $\text{C}=\text{N}$ pikleri ve literatürdekilere benzer kloraloz grubuna ait pikler gözlenmiştir. Ayrıca deneyisel kısımda verilen elementel analiz sonuçları da kloraloz grubu içeren tiyosemikarbazon bileşiklerinin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Kloralozlardan periyodat yükseltgenmesiyle elde edilen pentodialdofuranoz bileşiklerinin semikarbazit ve tiyosemikarbazit ile tepkimeleri sonucunda, yüksek verimle kloraloz türevi olan sırasıyla 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -*D*-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**26**, %87), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**27**, %85), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- β -*L*-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**28**, %84), 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- β -*D*-*likso*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**29**, %82), 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -*D*-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**30**, %82), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**31**, %85), 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- β -*L*-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**32**, %77), 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- β -*D*-*likso*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**33**, %86) bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapı tayinleri için elementel analiz, FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, NOESY, COSY, HMBC, HMQC spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca bu yeni bileşiklerin erime noktaları ve optik çevirme açıları da ölçülmüştür.

Ayrıca bu bileşiklerin *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus cereus* ATCC 7064, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Sarcina lutea* ATCC 9341NA, *Salmonella typhimurium* CCM 5445, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Candida albicans* ATCC 10239 mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

26, 27, 29, 30 ve **33** nolu bileşiklerin en aktif olduğu bulunmuştur. Semikarbazon bileşikler (**26, 27, 29**) ve tiyosemikarbazon bileşikleri (**30** ve **33**) arasından semikarbazon türevlerinin daha aktif olduğu bulunmuştur. En büyük aktiviteyi bileşik **30** vermiştir. α -kloraloz türevi bileşiklerinin hem semi- (**26**) hem de tiyosemi-karbazon (**30**) türevlerinin aktif olduğu gözlenmiştir. Bu tip bileşiklerin literatürde verildiği gibi metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinde büyük artış gösterdikleri göz önüne alınırsa, benzer şekilde metal kompleksleri hazırlanarak daha aktif bileşikler elde edilebilir.

Test edilen 10 bileşikten orta veya yüksek aktiviteye sahip olan 7 bileşiğin MIC değerleri, aktif oldukları mikroorganizmalar seçilerek Mikroseyreltme yöntemiyle tespit edilmiştir. Denenen bileşiklerin MIC değerleri 260-1510 $\mu\text{g/mL}$, antibiyotiklerin ise 0.68-19.5 $\mu\text{g/mL}$ arasında kullanılan test mikroorganizmasına göre değişmekle beraber en iyi MIC değeri *S. lutea* üzerinedir (260 $\mu\text{g/mL}$). MIC sonuçlarına göre bileşiklere karşı en dirençli organizmanın *E. coli* olduğu görülmektedir (**25** ve **28** nolu bileşiğin MIC değeri: 1510 $\mu\text{g/mL}$). Bu organizmaya karşı en etkili bileşik 1302 $\mu\text{g/mL}$ ile **30'** dur. *C. albicans* üzerine en etkili bileşik ise **25'** dir (MIC=416 $\mu\text{g/mL}$).

5. KAYNAKLAR

- Aburto-Luna, V., Meza-Leo'n, R.-L., Berne's, S., (*R*)-3,4,5-Trideoxy-5,6-didehydro-1,2-O-(2,2,2-trichloroethylidene)- α -D-glucofuranose-6,3-carbolactone: a new derivative of α -chloralose. *Acta Cryst.* E64, o1784, 2008.
- Afrasiabi, Z., Sinn, E.K.K., Lin, W., Ma, Y., Campana, C., Padhye, S., Nickel (II) complexes of naphthaquinone thiosemicarbazone and semicarbazone: Synthesis, structure, spectroscopy, and biological activity. *J. Inorg. Biochem.* 99, 1526-1531, 2005.
- Ahsan, M.J., Amir, M., Baklit, M.A., Hassan, M.Z., Nomani, M.S., Synthesis and antimicrobial activity of N¹-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N⁴-substituted semicarbazones derivatives. *Arab. J. Chem.* 30, 1-6, 2011a.
- Ahsan, M.J., Samy, J.G., Khalilullah, H., Nomani, Md.S., Semicarbazone analogues: A mini review. *Der Pharmacia Sinica*, 2(6), 107-113, 2011b.
- Alam, O., Mullick, P., Verma, S.P., Gilani, S.J., Khan, S.A., Siddiqui, N., Ahsan, W., Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of newer pyrimidine semicarbazone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2467-2472, 2010.
- Alho, M.A.M., D'Accorso, N.B., Synthesis and characterization of some heterocyclic derivatives by cyclization of carbohydrate thiosemicarbazones. Part I. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 34(5), 1415-1419, 1997.
- Alho, M.A.M., D'Accorso, N.B., Synthesis and characterization of some heterocyclic derivatives by cyclization of carbohydrate thiosemicarbazones. Part I. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 37(4), 811-814, 2000.
- Alho, M.A.M., D'Accorso, N.B., Synthesis and characterization of some heterocyclic derivatives by cyclization of carbohydrate thiosemicarbazones. Part III. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 39(1), 137-140, 2002.

- Alho, M.A.M., D'Accorso, N.B., Synthesis and NMR Analysis of Spiranic Heterocycles from Carbohydrate Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 44(4), 901-907, 2007.
- Ali, M.M., Jesmin, M., Sarker, M.K., Salahuddin, M.S., Habib, M.R., Khanam, J.A., Antineoplastic activity of N-salicylidene-glycinato-di-aquanickel (II) complex against Ehrlich ascites carcinoma (EAC) cells in mice. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 2, 292-298, 2008.
- Ali, M.M., Jesmin, M., Islam, M.N., Shahriar, S.M.S., Habib, M.R., Islam, M.F., et al. Anticancer activities of some transition metal complexes of a schiff base derived from salicylaldehyde and glycine. *Asian Coord Group Chem Chem Res Commun* 23, 13-22, 2009a.
- Ali, M.M., Jesmin, M., Salam, S.M.A., Khanam, J.A., Islam, M.F., Islam, M.N., Pesticidal activities of some schiff bases derived from benzoin, salicylaldehyde, aminophenol and 2, 4-dinitrophenyl hydrazine. *J. Sci. Res.* 1(3), 641-646, 2009b.
- Anil, H., Yüceer, L., Yüceer, T., 1,2-O-Trichloroethylidene- α -D-galactofuranose. *Carbohydr. Res.* 123, 1, 153-156, 1983.
- Ashalatha, B.V., Narayana, B., Raj, K.V., Kumari, N.S., Synthesis of some new 5-fluoro/ chloro/ bromo-N`-(4-aryl-1, 3-thiazol-2-yl)- 1H-indole-2-carbohydrazide derivatives as possible antifungal and antibacterial agents. *J. Pharmacol. Toxicol.* 1, 552-558, 2006.
- Attia, S., Kolesar, J., Mahoney, M.R., Pitot, H.C., Laheru, D., Heun, J., Huang, W., Eickhoff, J., Erlichman, C., Holen, K.D., A phase 2 consortium (P2C) trial of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Invest. New Drugs.* 26(4), 369-379, 2008.
- Ay, E., Ay, K., Oskay, M., Yenil, N., Kuzu, S., Synthesis, characterization and antimicrobial properties of thiosemicarbazone derived from α -chloralose. *14th International Electronic Conference on Organic Synthetic Chemistry (ECSOC-14)*, Switzerland, 2010.
- Ay, K., Çetin, F., Yüceer, L., The Wittig-cyclization procedure: acid promoted intramolecular formation of 3-C-branched-chain 3,6-anhydro furano sugars via 2'-oxopropylene derivatives. *Carbohydr. Res.* 342, 1091-1095, 2007.

- Ay, K., Halay, E., The Newest Member of the Family of Chloralose: Synthesis of β -Ribochloralose and Some Derivatives. *J. Chem.* 2013.
- Azevêdo Souza, M., Johann, S., Rodrigues dos Santos Lima, L.M., Campos, F.F., Castro Mendes, I., Beraldo, H., de Souza-Fagundes, E.M., Silva Cisalpino, P., Rosa, C.A., de Almeida Alves, T.M., Pereira de Sá, N., Leomar Zani, C., The antimicrobial activity of lapachol and its thiosemicarbazone and semicarbazone derivatives. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 108(3), doi:10.1590/S0074-02762013000300013, 2013.
- Balis, G.U., Monroe, R.R., The pharmacology of chloralose. *Psychopharmacologia.* 6, 1-30, 1964.
- Bamhaoud, T., Sanchez, S., Prandi, J., 1,2,5-ortho esters of D-arabinose as versatile arabinofuranosidic building blocks. Concise synthesis of the tetrasaccharidic cap of the lipoarabinomannan of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Chem. Commun.* 8, 659-660, 2000.
- Carlsson, H.H.F., Charlson, A.J., Watton, E.C., The biological activity of some guanylhydrazones and thiosemicarbazones of aliphatic carbonyl compounds. *Carbohydrate Research.* 36, 359-368, 1974.
- Cerecetto, H., Maio, R.D., Ibarriuri, G., Seoane, G., Denicola, A., Peluffo, A., Quijano, C., Paulino, M., Synthesis and anti-trypanosomal activity of novel 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. *Il Farmaco.* 53(2), 89-94, 1998.
- Cerecetto, H., Maio, R.D., Gonzalez, M., Risso, M., Sagrera, G., Seoane, G., Denicola, A., Peluffo, G., Quijano, C., Stoppani, A.O.M., Paulino, M., Olea-Azar, C., Basombrio, M.A., Synthesis and antitrypanosomal evaluation of E-isomers of 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. Structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.* 35(3), 343-350, 2000.
- Chapleo, C. B., Myers, P.L., Smith, A.C., Stilling, M.R., Tulloch, I.F. and Walter, D.S., Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. 4. Amidines. *J. Med. Chem.* 31, 7-11, 1988.

- Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Synthesis, molecular modeling studies, and selective inhibitory activity against monoamine oxidase of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)- pyrazole derivatives. *J. Med. Chem.* 48, 7113-7122, 2005.
- Chinnasamy, R.P., Sundararagan, R., Govindaraj, S., Synthesis, characterization and analgesic activity of novel schiff base isatin derivatives. *India J. Pharm. Sci.* 1(3), 342-347, 2010.
- Chou, J.Y., Lai, S.H., Pan, S.L., Jow, G.M., Chern, J.W., Guh, J.H., Investigation of anticancer mechanism of thiadiazole-based compound in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Biochem Pharmacol.* 66, 115-124, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A2. Second edition. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2002.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; approved standard M7-A6, 6th edn. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 16th informational supplement M100-S16. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2006.
- Çetin, F., Yenil, N., Yüceer, L., Stable spiro-endoperoxides by sunlight-mediated photooxygenation of 1,2-O-alkylidene-5(*E*)-eno-5,6,8-trideoxy- α -D-xylo-oct-1,4-furano-7-uloses. *Carbohydr. Res.* 340, 17, 2583-2589, 2005.
- Da Silva, J.G., Perdigão, C.C.H., Speziali, N.L., Beraldo, H., Chalcone-derived thiosemicarbazones and their zinc(II) and gallium(III) complexes: spectral studies and antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry.* 66(3), 385-401, 2013.
- Darehkordi, A., Saidi, K., Islami, M.R., Preparation of heterocyclic compounds by reaction of dimethyl and diethyl acetylene dicarboxylate (DMAD, DEAD) with thiosemicarbazone derivatives. *Arkivoc.* (i) 180-188, 2007.

- Darehkordi, A., Saidi, K., Ghazi, S., Facile one-pot synthesis of sugar-thiazolidinone Derivatives. *Can. J. Chem.* 89, 1382-1386, 2011.
- Darehkordi, A., Ramezani, M., Ranjbar-Karimi, R., Synthesis of New Gluco-, Galacto-, and Mannopyranosylthiazoles, Thiazolidinones, and Pyranosylthiazlidin-4-ones from Sugar Thiosemicarbazone Derivatives. *Heteroatom Chemistry.* 24(3), 200-207, 2013.
- Desai, N.C., Shucla, H.K., Parekh, B.R., Thaker, K.A.J., *Indian Chem Soc.* 61, 455, 1984.
- Diaz, A., Garcia, I., Cao, R., Beraldo, H., Salberg, M.M., West, D.X., Gonzalez, L., Ochoad, E., Ribose, galactose and glucose bis(thiosemicarbazone) complexes of copper(II) and nickel(II). *Polyhedron.* 16(20), 3549-3555, 1997.
- Diaz, A., Fragoso, A., Cao, R., Verez, V., Synthesis and SOD-like activity of monosaccharide derived thiosemicarbazone. *J. Carbohydrate Chemistry.* 17(2), 293-303, 1998.
- Dimmock, J.R., Puthucode, R.N., Tucheck, J., Baker, G.B., Hinko, C.N., Steinmiller, C.L., Stables, J.P., Anticonvulsant activities of 4-(4'-fluorophenoxy) benzaldehyde semicarbazone. *Drug Dev. Res.* 46, 112-125, 1999.
- Dutta, S., Padhye, S., Priyadarsini, K.I., Newton, C., Antioxidant and antiproliferative activity of curcumin semicarbazone. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 2738-2744, 2005.
- Ermüt, G., Karalı, N., Çetin, İ., Topçu, M., Birteksöz, S., Synthesis and chemotherapeutic activities of 5-chloro-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones. *Marmara Pharmaceutical Journal.* 17, 147-154, 2013.
- Fabian, B., Kudar, V., Csampai, A., Nagy, T.Z., Sohar, P., Synthesis, IR-, NMR-, DFT and X-ray study of ferrocenyl heterocycles from thiosemicarbazones. Part 21: Study on ferrocenes. *Journal of Organometallic Chemistry,* 692, 5621-5632, 2007.

- Finch, R.A., Liu, M.C., Cory, A.H., Cory, J.G., Sartorelli, A.C., Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone; 3-AP): an inhibitor of ribonucleotide reductase with antineoplastic activity. *Adv. Enzyme Regul.* 39, 3-12, 1999.
- Finch, R.A., Liu, M., Grill, S.P., Rose, W.C., Loomis, R., Vasquez, K.M., Cheng, Y., Sartorelli, A.C., Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone: A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. *Biochem. Pharmacol.* 59(8), 983-991, 2000.
- Forsen, S., Lindberg, B., Silvander, B.G., Trichloroethylidene derivatives of D-glucose. *Acta Chem. Scand.* 19, 359-369, 1965.
- Garret, K.M., Gan, J., Enhancement of γ -aminobutyric acid_A receptor activity by α -chloralose. *JPET* 285, 2, 680-686, 1998.
- Goodhue, L.D., White, A., Hixon, R.M., Structure of the chloraloses. Beta-xylochloralose. *J. Am. Chem. Soc.* 52, 8, 3191-3195, 1930.
- Greenbaum, D.C., Mackey, Z., Hansell, E., Synthesis and structure-activity relationships of parasitocidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.* 47, 3212-3219, 2004.
- Hanriot, M., Richet, C., D'une substance dérivée du chloral ou chloralose, et de ses effets physiologiques et thérapeutiques. *C. R. Hebd. Sean. Acad. Sci.*, 116, 63-65, 1893.
- Hanriot, M., Sur les chloraloses. *Ann. Chim. Phys.* 18, 466-502, 1909.
- Hassan, A.A., Shawky, A.M., Shehatta, H.S., Chemistry and Heterocyclization of Thiosemicarbazones. *J. Heterocyclic Chem.* 49, 21-37, 2012.
- Heffter, A., Ueber die Einwirkung von Chloral auf Glucose. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 22(1), 1050-1051.1889.

- Heravia, M.M., Namib, N., Heravic, M.M., Ramezani, N.A., Novel Synthesis for New Substituted Imidazoles. *J. Iran. Chem. Soc.* 5, S21-S25, 2008.
- Hirsch, J., Baynes, J.W., Blackledge, J.A., Feather, M.S., The reaction of 3-deoxy-D-glycero-pentos-2-ulose ("3-deoxyxylosone") with aminoguanidine. *Carbohydr Res.* 220, c5-7, 1991.
- Hirsch, J., Petrakova, E., Feather, M.S., Barnes, C.L., The reaction of D-glucose with aminoguanidine, *Carbohydr. Res.* 267(1), 17-25, 1995.
- Holla, B.S., Malini, K.V., Rao, B.S., Sarojini, B.K., Kumari, N.S., Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med Chem.* 38, 313-318, 2003.
- Horton, D., Nickol, R.G., Varela, O., Facile synthesis of 3-deoxyaldos-2-ulose bis(thiosemicarbazones). *Carbohydrate Research.* 168, 295-300, 1987.
- Horton, D., Varela, O., Cu, Pt, and Pd complexes of the 3-deoxy-1,2-bis(thiosemicarbazone) derived from D-glucose. *Carbohydrate Research.* 328, 425-429, 2000.
- Iskander, M.F., Shaban, M.A.E., El-Badry, S.M., Sugar hydrazone-metal complexes: transition- and non-transition metal complexes of monosaccharide Salkylhydrazonocarbodithioates and dehydro-L-ascorbic acid bis(Salkylhydrazonocarbodithioates). *Carbohydr. Res.* 338, 2341-2347, 2003.
- Islam, F., Mohsin, Ali. S.M., Khanam, J.A., Hepatoprotective effect of acetone semicarbazone on Ehrlich ascites carcinoma induced carcinogenesis in experimental mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 3(2),105-110, 2013.
- Jagadeesh, M., Asha Kumara, V., Ramachandraiah, C., Varada Reddy, A., New Halogenated Thiosemicarbazones as Potential Antimicrobial Agents: synthesis and spectral characterization. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 3(7), 111-115, 2013.
- Kalantari, M., One pot synthesis of thiazolidinones in molten $(Et_3NH)HSO_4$. *Heterocyclic Letters.* 3(3), 325-329, 2013.

- Kalinowski, D.S., Yu, Y., Sharpe, P.C., Islam, M., Liao, Y.T., Lovejoy, D.B., Kumar, N., Bernhardt, P.V., Richardson, D.R., Design, synthesis, and characterization of novel iron chelators: structure-activity relationships of the 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone series and their 3-nitrobenzoyl analogues as potent antitumor agents. *J. Med. Chem.* 50(15), 3716-3729, 2007.
- Kalinowski, D.S., Quach, P., Richardson, D.R., Thiosemicarbazones: the new wave in cancer treatment. *Future Med. Chem.* 1(6), 1143-1151, 2009.
- Karali, N., Gursoy, A., Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidine derivatives bearing an isatin moiety. *Farmaco.* 49, 819-822, 1994.
- Karp, J.E., Giles, F.J., Gojo, I., Morris, L., Greer, J., Johnson, B., Thein, M., Sznol, M., Low, J., A phase I study of the novel ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine) in combination with the nucleoside analog fludarabine for patients with refractory acute leukemias and aggressive myeloproliferative disorders. *Leuk. Res.* 32(1), 71-77, 2008.
- Kiranmai, K., Prashathi, Y., Subhashini, N.J.P., Shivaraj., Synthesis, characterization and biological activity of metal complexes of 3-amino-5-methyl isoxazole schiff bases. *J. Chem. Pharm. Res.* 2(1), 375-384, 2010.
- Knox, J.J., Hotte, S.J., Kollmannsberger, C., Winqvist, E., Fisher, B., Eisenhauer, E.A., Phase II study of Triapine in patients with metastatic renal cell carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC IND.161). *Invest. New Drugs.* 25(5), 471-477, 2007.
- Kouraichi, N., Brahmi, N., Elghord, H., Béji, O., Thabet, H., Amamou, M., Intoxication par le chloralose: facteurs pronostiques et prise en charge. *Réanimation*, 19, 581-586, 2010.
- Kök, G., Karayıldırım, T., Ay, K., Ay, E., The Knoevenagel-Doebner reaction on 1,2-O-(2,2,2-Trichloroethylidene) derivatives of *D-gluco-*, *D-galacto-* and *D-manno-furanose*. *Molecules*, 15, 7724-7731, 2010.

- Krasowski, M.D., Contradicting a unitary theory of general anesthetic action: a history of three compounds from 1901 to 2001. *Bulletin of Anesthesia History*, 21(3), 1-8, 2003.
- Kshirsagar, A., Toraskar, M.P., Vithal Kulkarni, M., Dhanashire, S., Kadam, V., Microwave assisted synthesis of potential anti infective and anticonvulsant thiosemicarbazones. *Int. J. Chem. Tech. Res.* 1(3), 696-701, 2009.
- Kumar, R.S., Idhayadhulla, A., Abdul Nasser, A.J., and Selvin, J., Synthesis and antimicrobial activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. *J. Serb. Chem. Soc.* 76, 1-11, 2006.
- Kumar, R.S., Idhayadhulla, A., Abdul Nasser, A.J., Kavimani, S., Indumathy, S.. Synthesis and anticonvulsant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Indian J Pharm. Sci.* 72, 719-725, 2010a.
- Kumar, R.S., Idhayadhulla, A., Nasser, A.J., Kavimani, S., and Indumathy S: Synthesis and anticonvulsant activity of a new series of 1, 4- dihydropyridine derivatives. *Ind. J. Pharm. Sci.* 72, 719-725, 2010b.
- Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., Kumar, R., Machawal, L., Synthesis and *in vivo* anticonvulsant evaluation of 2-chloroquinolinylyl hydrazone derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research.* 67(5), 567-573, 2010c.
- Kumar, S.R., Idhayadhulla, A., Jamal Abdul Nasser, A. and Murali, K.: Synthesis and anticancer activity of some new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Ind. J. Chem.* 50B, 1140-1144, 2011.
- Kumar, S., Kumar, N., Synthesis and biological activity of acetylacetone thiosemicarbazone and their metallic complexes. *International Current Pharmaceutical Journal.* 2(4), 88-91, 2013a.
- Kumar, S., Kumar, N., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies on Some Transition Metal Complexes of Thiosemicarbazone. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* 4(1), 305-311, 2013b.

- Labanauskas, L., Kalcas, V., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukstus, A. and Dauksas, A., Synthesis of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol and 2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Pharmazie*. 56(8), 617-619, 2001.
- Liberta, A.E., West, D.X., Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes: current status. *BioMetals* 5, 121-126, 1992.
- Lipták, A., Borbás, A., Bajza, I., The protecting group manipulations in carbohydrate synthesis. *Comprehensive glycoscience from chemistry to systems biology*, 1st ed.; Kamerling JP, Boons GJ, Lee YC, Suzuki A, Taniguchi N, Voragen AGJ. Elsevier Science, Oxford, U.K., vol. 1, 204-250, 2007.
- Ma, B., Goh, B.C., Tan, E.H., Lam, K.C., Soo, R., Leong, S.S., Wang, L.Z., Mo, F., Chan, A.T., Zee, B., Mok, T., A multicenter phase II trial of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine) and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer with pharmacokinetic evaluation using peripheral blood mononuclear cells. *Invest. New Drugs*. 26(2), 169-173, 2008.
- Mamolo, M.G., Vio, L., Banfi, E., Synthesis and antimicrobial activity of some 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *IL Farmaco*. 51(1), 71-74, 1996.
- Masoudi, M., Darehkordi, A., Moshrefi, A., An Efficient and Expedient Method for the Synthesis of Alkyl Oxo-1,3-Thiazolan-5-Yliden Acetate Derivatives. *World Appl. Sci. J.* 10(11), 1313-1320, 2010.
- Mazzone, G., Pignatello, R., Mazzone, S., Panico, A., Penisi, G., Castana, R. and Mazzone, P., Synthesis and local anesthetic activity of alkylaminoacyl derivatives of 2-amino-1,3,4-thiadiazole. *IL Farmaco*. 48(9), 1207-1224, 1993.
- Mishra, R., Singh, R., Mishra, P.S., Synthesis and evaluation of biological Activities of thiosemicarbazones derivatives. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 3(3), 1625-1629, 2011.

- Murren, J., Modiano, M., Clairmont, C., Lambert, P., Savaraj, N., Doyle, T., Sznol, M., Phase I and pharmacokinetic study of triapine, a potent ribonucleotide reductase inhibitor, administered daily for five days in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 9(11), 4092-4100, 2003.
- Nagase, H., Studies on Fungicides XXII. Reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with dithiocarbamates, thiolcarbamates, thiosemicarbazides, and thiosemicarbazones. *Chem. Pharm. Bull.* 21(2), 279-286, 1973.
- Noblia, P., Vieites, M., Costa, B.S.P., Baran, E.J., Cerecetto, H., Draper, P., Gonzalez, M., Piro, E.E., Castellano, E.E., Azueta, A., Cerain, A.L.D., Monge-vega, A., Gambino, D., Vanadium(V) complexes with salicylaldehyde semicarbazone derivatives bearing in vitro anti-tumor activity toward kidney tumor cells (TK-10): crystal structure of $[V^VO_2(5\text{-bromosalicylaldehyde semicarbazone})]$. *J. Inorg. Bio.* 99, 443-451, 2005.
- Odenike, O.M., Larson, R.A., Gajria, D., Dolan, M.E., Delaney, S.M., Karrison, T.G., Ratain, M.J., Stock, W., Phase I study of the ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone (3-AP) in combination with high dose cytarabine in patients with advanced myeloid leukemia. *Invest New Drugs.* 26(3), 233-239, 2008.
- Oskay, M., Sari, D., Antimicrobial Screening of Some Turkish Medicinal Plants. *Pharmaceutical Biology.* 45(3), 176-181, 2007.
- Oskay, M., Yenil, N., Ay, K., Antimicrobial activity of stable spiro-endoperoxides by sunlight-mediated photooxygenation of 1,2-O-alkylidene-5(e)-eno-5,6,8-trideoxy- α -d-xylo-oct-1,4-furano-7-uloses. *W. Appl. Sci. J.* 4, 5, 720-723, 2008.
- Pahontu, E., Fala, V., Gulea, A., Poirier, D., Tapcov, V., Rosu, T., Synthesis and Characterization of Some New Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes with Salicylidene Thiosemicarbazones: Antibacterial, Antifungal and *in Vitro* Antileukemia Activity. *Molecules* 18, 8812-8836, 2013.

- Pal, I., Basuli, F., Bhattacharya, S., Thiosemicarbazone complexes of the platinum metals. A story of variable coordination modes. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*. 114(4), 255-268, 2002.
- Pandey, A., Dewangan, D., Verma, S., Mishra, A., Dubey, R.D., Synthesis of schiff bases of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole and its analgesic, anti-inflammatory, antibacterial and antitubercular activity. *Int Chem Tech Res* 3(1), 178-184, 2011.
- Pelosi, G., Bisceglie, F., Bignami, F., Ronzi, P., Schiavone, P., Carla, R.M., Casoli, C., Pilotti, E., Antiretroviral Activity of Thiosemicarbazone Metal Complexes. *J. Med. Chem.* 53, 8765-8769, 2010.
- Peoples, W.R., Weight, F.F., Trichloroethanol potentiation of γ -aminobutyric acid-activated chloride current in mouse hippocampal neurones. *Br. J. Pharmacol.* 113, 555-563, 1994.
- Perez, C., Pauli, M., Bazerque, P., An antibiotic assay by the agar-well diffusion method. *Acta Biol Med Exp.* 15, 113-115, 1990.
- Raj, V., Kumar, V., Kumar, S., Review on CNS activity of thiosemicarbazone derivatives. *International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences.* 1(4), 30-45, 2013.
- Rastogi, S., Rastogi, H., An efficient synthesis of some substituted piperidin-4-one thiosemicarbazone derivatives as potential anticonvulsant under microwave irradiation. *Indian Journal of Chemistry.* 49B, 547-553, 2010.
- Richardson, D.R., Sharpe, P.C., Lovejoy, D.B., Senaratne, D., Kalinowski, D.S., Islam, M., Bernhardt, P.V., Dipyriddy thiosemicarbazone chelators with potent and selective antitumor activity form iron complexes with redox activity. *J. Med. Chem.* 49(22), 6510-6521, 2006.
- Salman, Y.G., Makinabakan, Ö., Yüceer, L., Tricyclic ortho ester formation from trichloro-ethylidene acetals of sugars via ketene acetals. *Tetrahedron Lett.* 35, 9233-9236, 1994.
- Salman, Y.G., Kök, G., Yüceer, L., Tricyclic furanoid dichloroacetyl orthoesters of D-mannose from 1,2-O-trichloroethylidene- β -D-mannofuranose. *Carbohydr. Res.* 339, 1739-1745, 2004.

- Sartorelli, A.C., Agrawal, K.C., Tsiftoglou, A.S., Moore, E.C., Characterization of the biochemical mechanism of action of alpha-(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones. *Adv. Enzyme Regul.* 15, 117-139, 1976.
- Sathe, B.S., Jaychandran, E., Jagtap, V.A., Sreenivasa, G.M., Synthesis characterization and anti-inflammatory evaluation of new fluorobenzothiazole schiff bases. *Int. J. Pharm. Res. Dev.* 3(3), 164-169, 2011.
- Segev, G., Yas-Natan, E., Shlosberg, A., Aroch, I., Alpha-chloralose poisoning in dogs and cats: A retrospective study of 33 canine and 13 feline confirmed cases. *Vet. J.* 172, 109-113, 2006.
- Shaban, M.A., Mostafa, M.A., Nasr, A.Z., Oxidative cyclization of D-fructose thiosemicarbazones to 2-amino-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahydroxybut-1-yl)-1,3,4-thiadiazoles through carbon-carbon bond cleavage of the sugar chain. *Pharmazie.* 58(6), 367-71, 2003.
- Sriram, D., Yogeewari, P., Thirumurugan, R., Antituberculous activity of some aryl semicarbazone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 3923-3924, 2004.
- Subhas Karki, S., Bahaduria, V.S., Rana, V., Kumar, S., Subbaro, P.G., Umashankar, D., Balzarini, J., De Clercq, E., Dimmock, R.J., 1-Arylmethyl-2, 3-Dioxo-2, 3-Dihydroindole Thiosemicarbazones As Leads For Developing Cytotoxins And Anticonvulsants. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 24(2), 537-544, 2009.
- Szilagyi, L., Aldose-aminoguanidine condensation products: Syntheses and N.M.R. studies. *Carbohydr. Res.* 158, 67-79, 1986.
- Tarasconi, P., Capacchi, S., Pelosi, G., Cornia, M., Albertini, R., Bonati, A., Dall'Aglio, P.P., Lunghi, P., Pinelli, S., Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. *Bioorg Med. Chem.* 8(1), 157-162, 2000.
- Telli Çetin, F., Ay, K., Murat, G., Kök, G., Salman, Y., Acid promoted intramolecular formation of 3,5-anhydro-1,4-furano-7-ulose derivatives via the Wittig-cyclization procedure and their antimicrobial properties, *Med. Chem. Res.* 22, 5, 2253-2259, 2013.

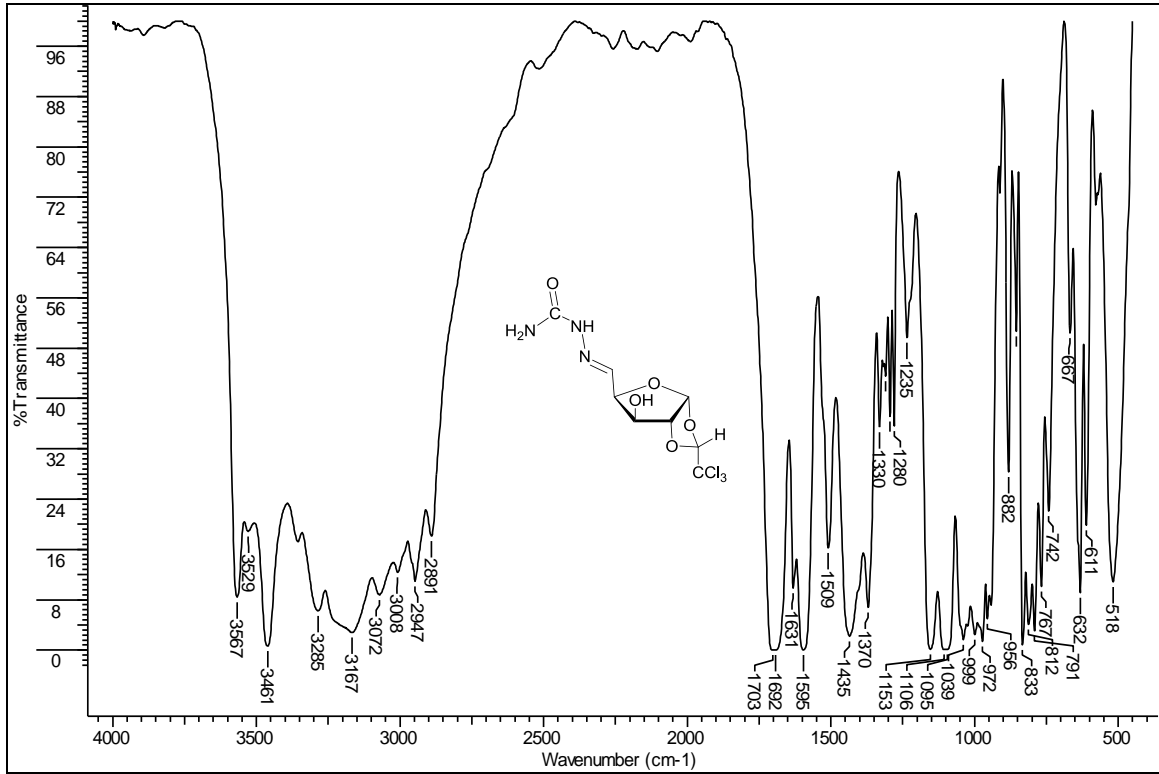
- Thanh, N.D., Giang, N.T.K., Hoai, L.T., Microwave-Assisted Synthesis of Acetophenone (per-O-acetylated- β -D-glucopyranosyl)-Thiosemicarbazones. *E-Journal of Chemistry*. 7(3), 899-907, 2010.
- Tripathi, L., Singh, R.,: Anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of some novel cyclohexyl-[4-substituted benzylidene/2-oxo-1, 2-dihydro-indol-3-ylidene] thiosemicarbazides. *Asian Journal of Chemistry*. 23(1), 447-450, 2011.
- Tripathi, L., Kumar, P., Singh, R., Stables, J.P., Design, synthesis and anticonvulsant evaluation of novel N-(4-substituted phenyl)-2-[4-(substituted) benzylidene]-hydrazinecarbothio amides. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 47, 153-166, 2012.
- Turner, S., Myers, M., Gadie, B., Hale, S.A., Horsley, A., Nelson, A.J., Pape, R., Saville, J.F., Doxey, J.C., Berridge, T.L., Antihypertensive thiadiazoles. 2. Vasodilator activity of some 2-aryl-5-guanidino-1,3,4-thiadiazoles. *J. Med. Chem.* 31, 906-913, 1988.
- Venkatesh, P., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of various schiff bases complexes of Zn(II) and Cu(II) ions. *Asian J. Pharm. Hea. Sci.* 1(1), 8-11, 2011.
- Verma, K., Pandeya, S.N., Singh, U.K., Gupta, S., Prashant, P., Anurag Gautam Bhardwaj. Synthesis and Pharmacological Activity of Some Substituted Menthone Semicarbazone and Thiosemicarbazone Derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 1(4), 357-362, 2009.
- Verma, P.R., Mandal, S., Gupta, P., Mukhopadhyay, B., Carbohydrate derived thiosemicarbazone and semicarbazone palladium complexes: homogeneous catalyst for C-C cross coupling reactions. *Tetrahedron Letters*. 54, 4914-4917, 2013.
- Vijesh, A.M., Isloor, A.M., Telkar, S., Peethambar, S.K., Rai, S., Isloor, N., Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some new pyrazole incorporated imidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46, 3531-3536, 2011.

- Wang, K., Zheng, C., Wu, C., Gao, M., Liu, Q., Yang, K., Ellsworth, K., Xu, L., Wu, J., α -Chloralose diminishes oscillations in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* 441, 66-71, 2008.
- Whitnall, M., Howard, J., Ponka, P., Richardson, D.R., A class of iron chelators with a wide spectrum of potent antitumor activity that overcomes resistance to chemotherapeutics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 103(40), 14901-14906, 2006.
- Yenil, N., Yüceer, L., 1,2-O-Trichloroethylidene acetal group protected 3,5-dieno-1,4-furanose derivatives. *Carbohydr. Res.* 338, 2013-2016, 2003.
- Yenil, N., Ay, E., Ay, K., Oskay, M., Maddaluno, J., Synthesis and antimicrobial activities of two novel amino sugars derived from chloraloses. *Carbohydr. Res.* 345, 11, 1617-1621, 2010.
- Yuan, J., Lovejoy, D.B., Richardson, D.R., Novel di-2-pyridyl-derived iron chelators with marked and selective antitumor activity: in vitro and in vivo assessment. *Blood.* 1, 104(5), 1450-1458, 2004.
- Zosimo-Landolfo, G., Tronchet, J.M.J., New α -chloralose derivatives. *Il Farmaco*, 54, 11-12, 852-853, 1999.

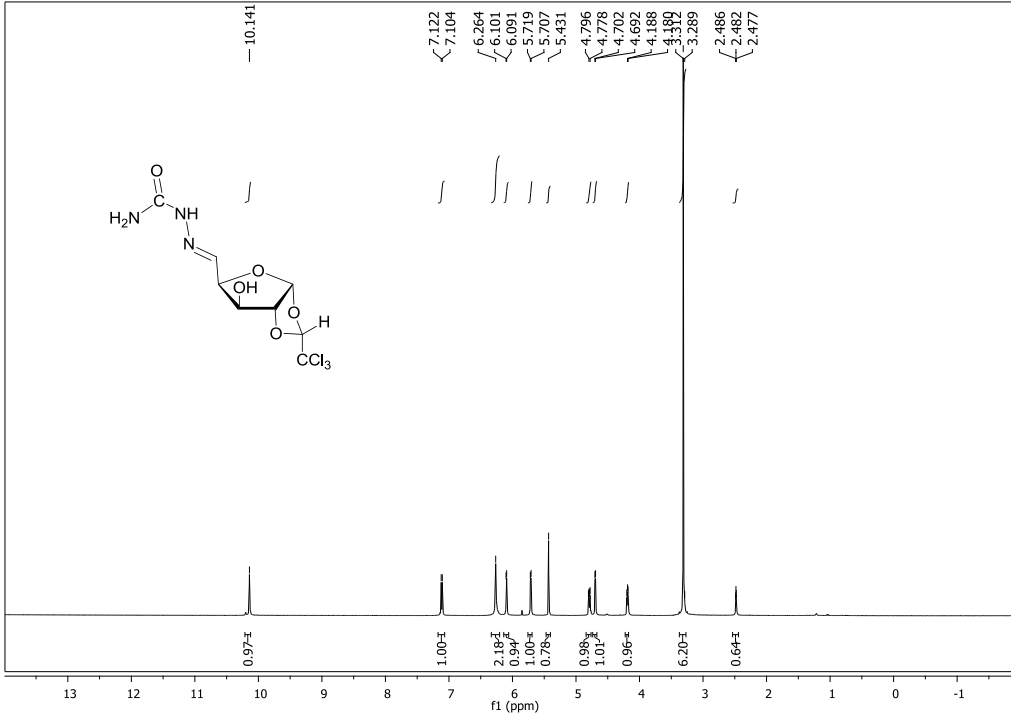
6. EKLER

SENTEZLENEN MADDELERİN YAPISAL ANALİZ SPEKTRUMLARI

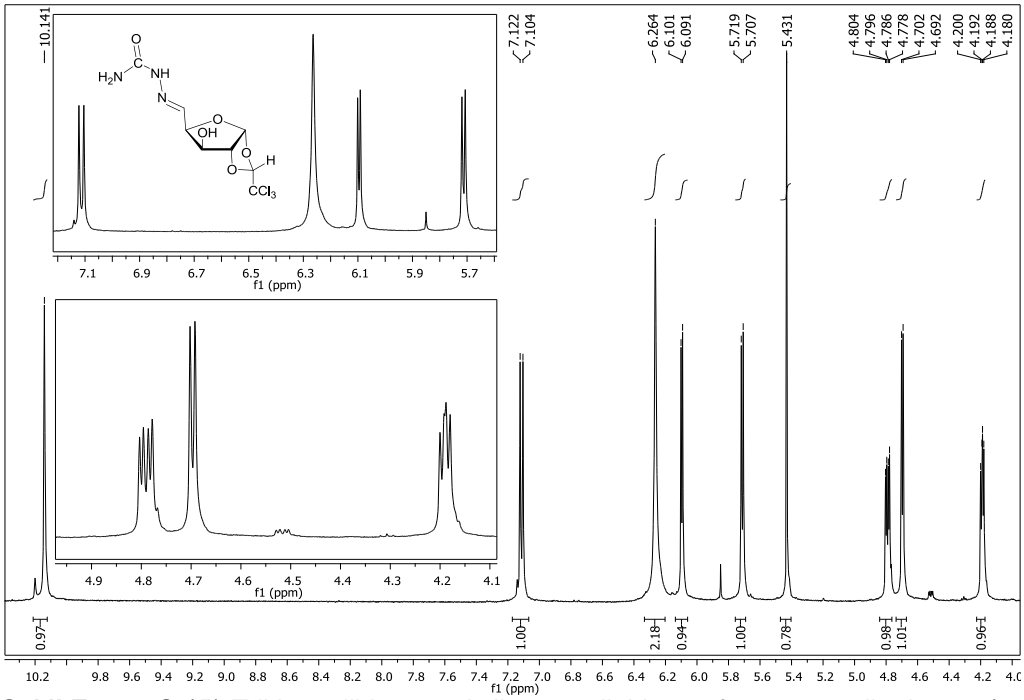
1. 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26)
 Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları



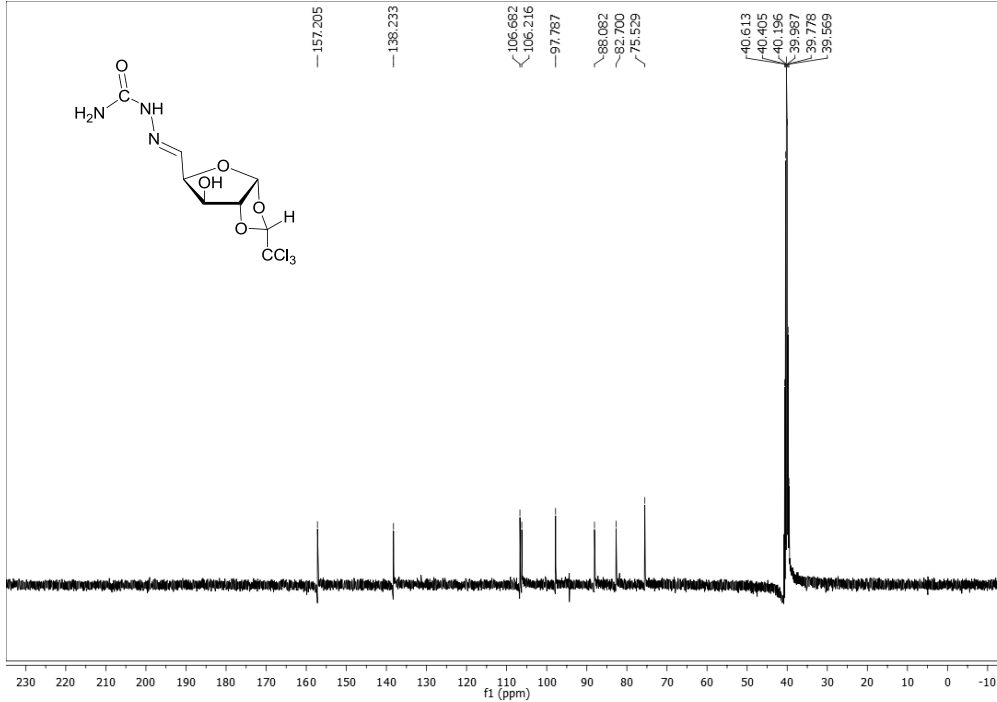
Şekil E1.1 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (26) maddesinin FT-IR spektrumu (KBr disk)



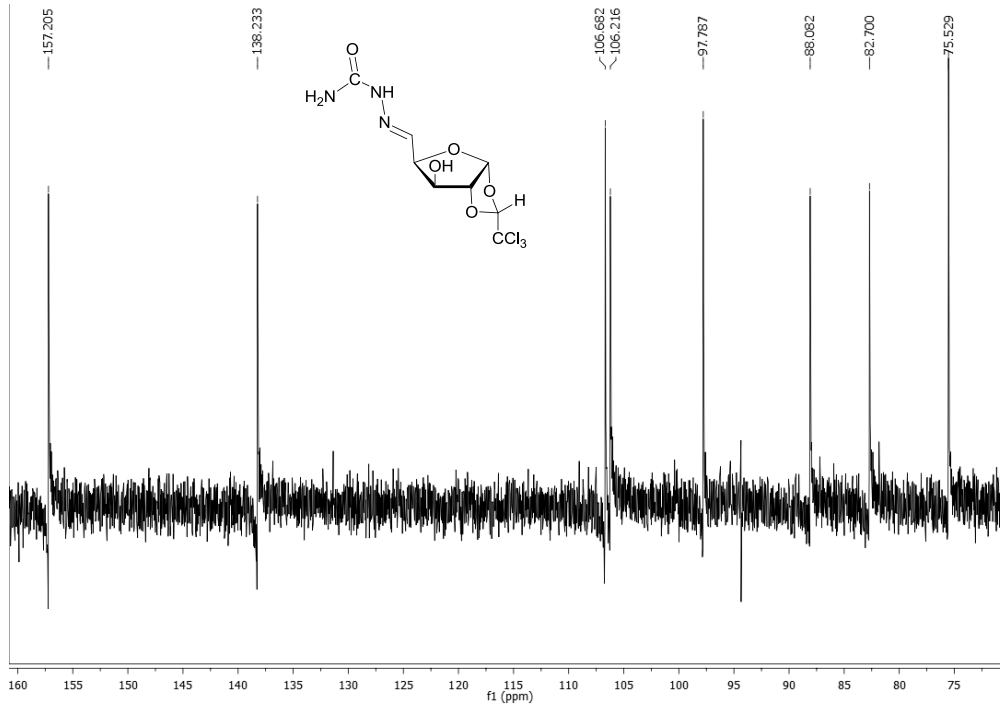
Şekil E1.2 2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**26**) maddesinin DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu



Şekil E1.3 2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**26**) maddesinin DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu



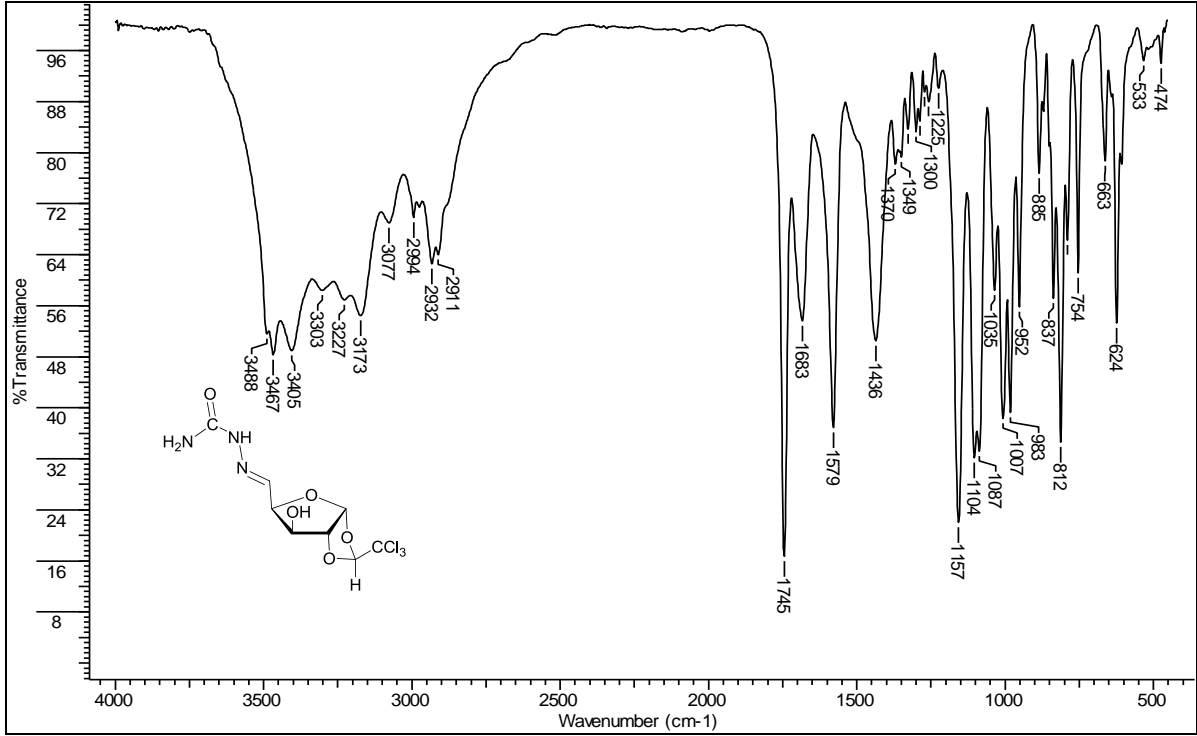
Şekil E1.4 2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**26**) maddesinin DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu



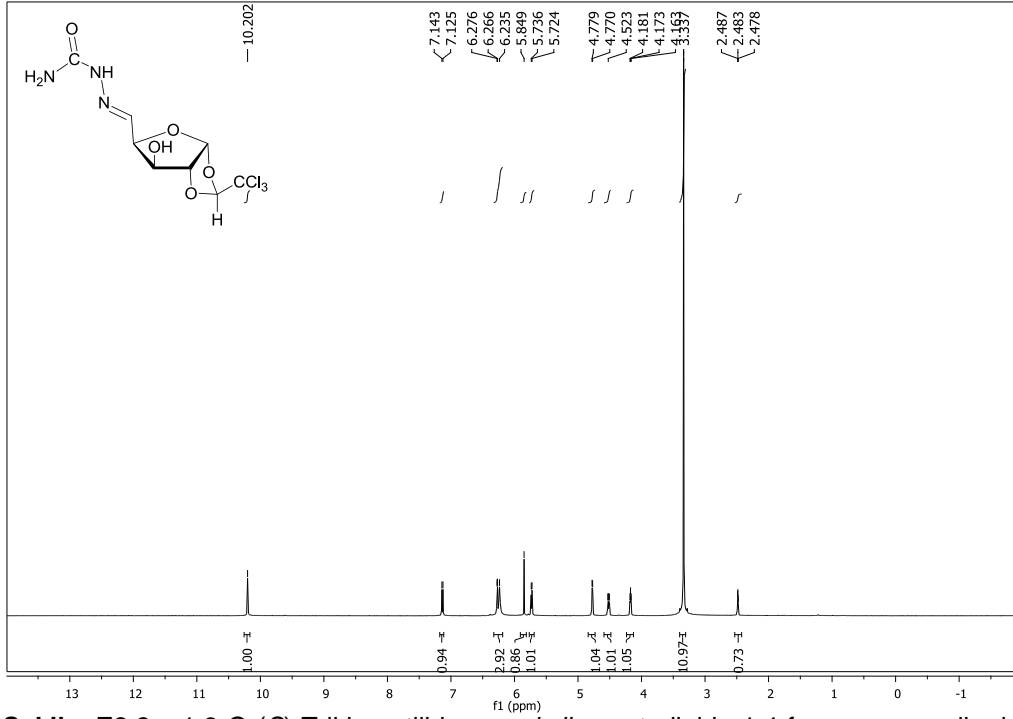
Şekil E1.5 2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (**26**) maddesinin DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu

2. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilofentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (27)

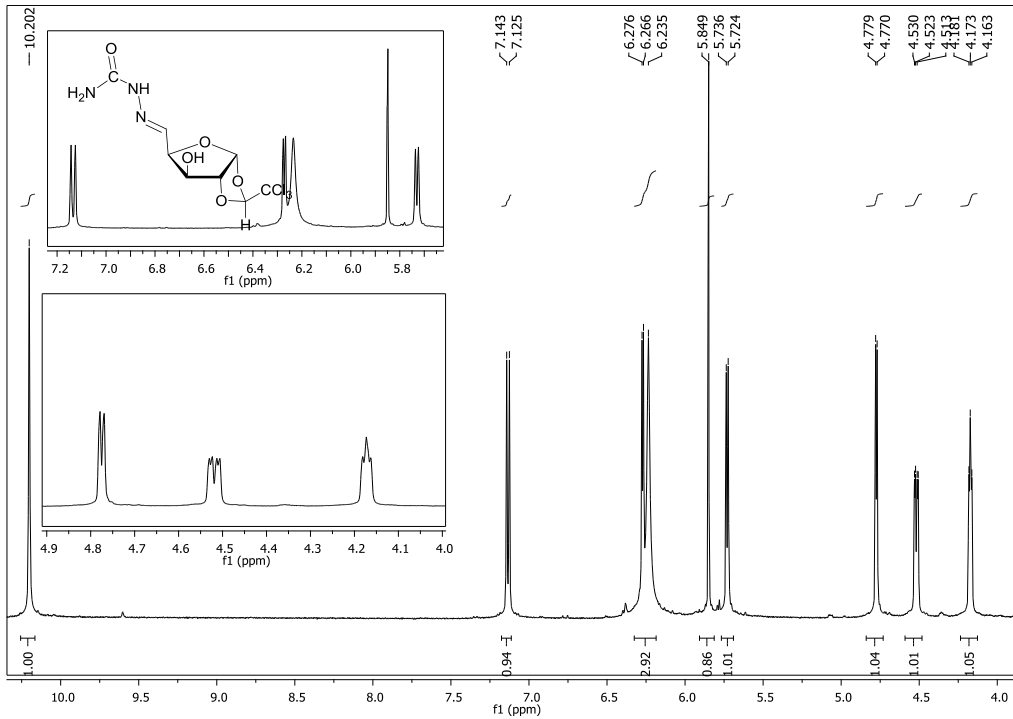
Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları



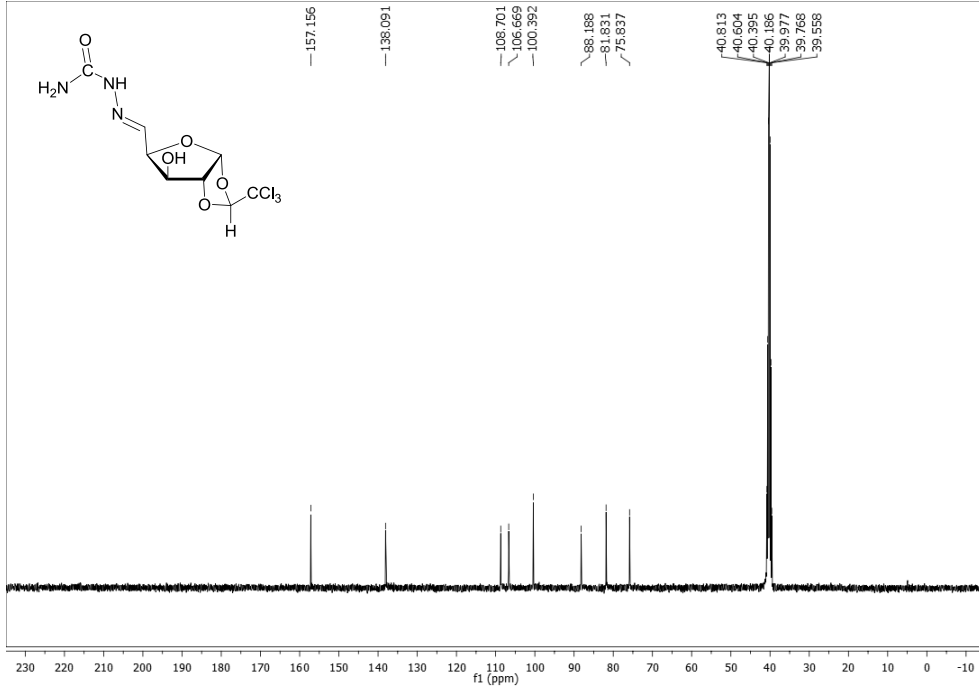
Şekil E2.1 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilofentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) KBr içindeki FTIR spektrumu



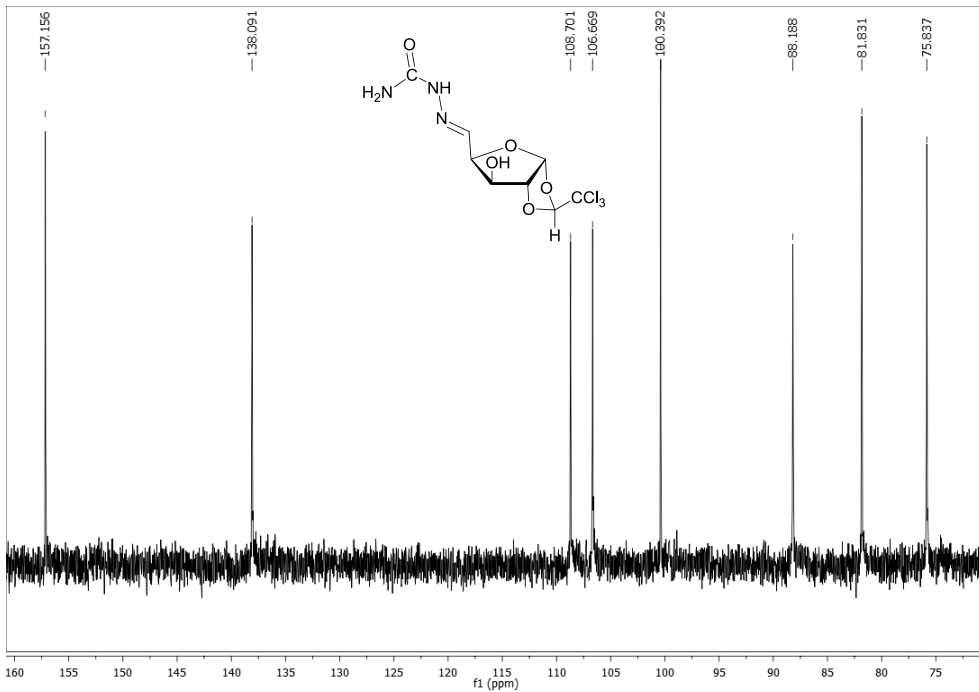
Şekil E2.2 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu



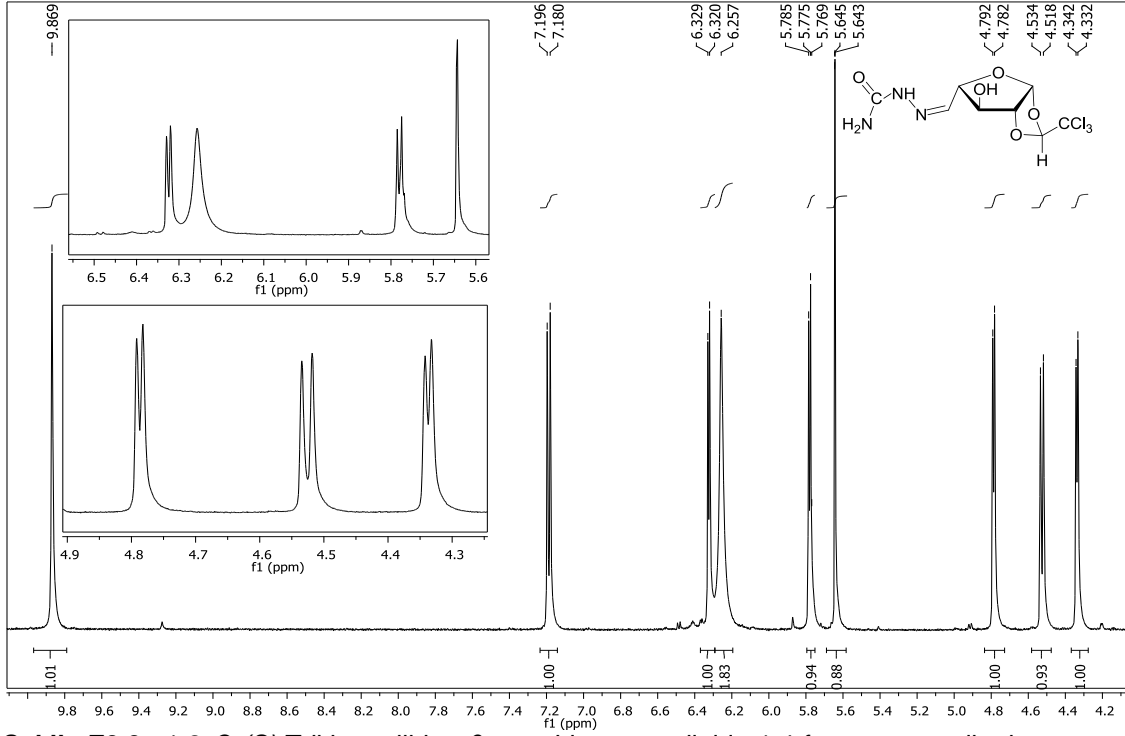
Şekil E2.3 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (27) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu



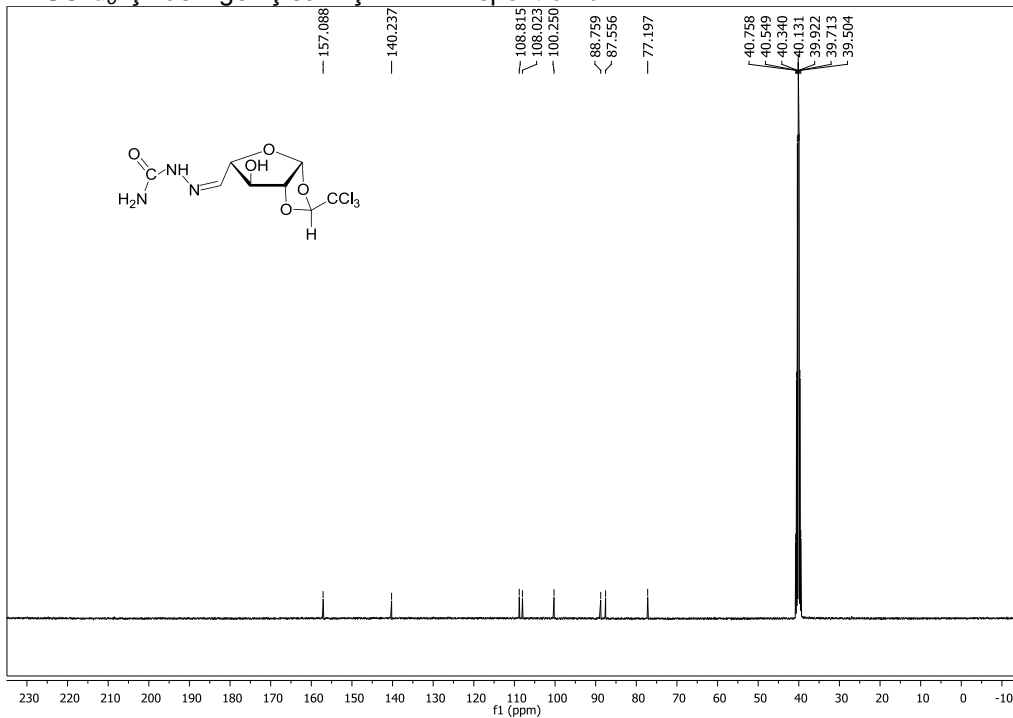
Şekil E2.4 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilopentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonunun (27) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu



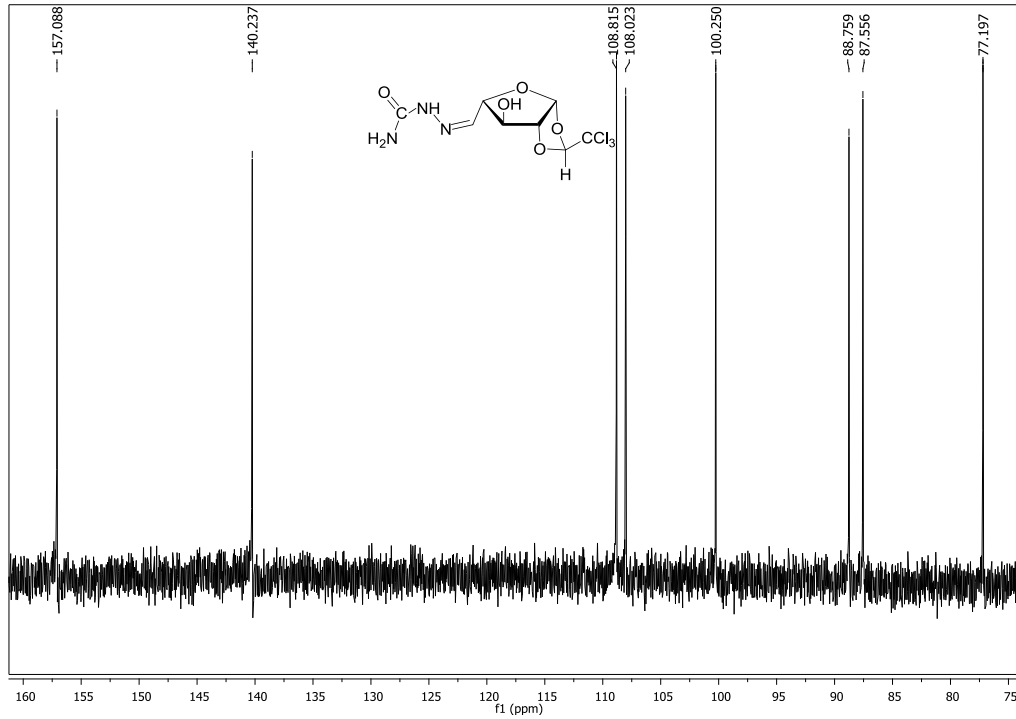
Şekil E2.5 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilopentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonunun (27) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu



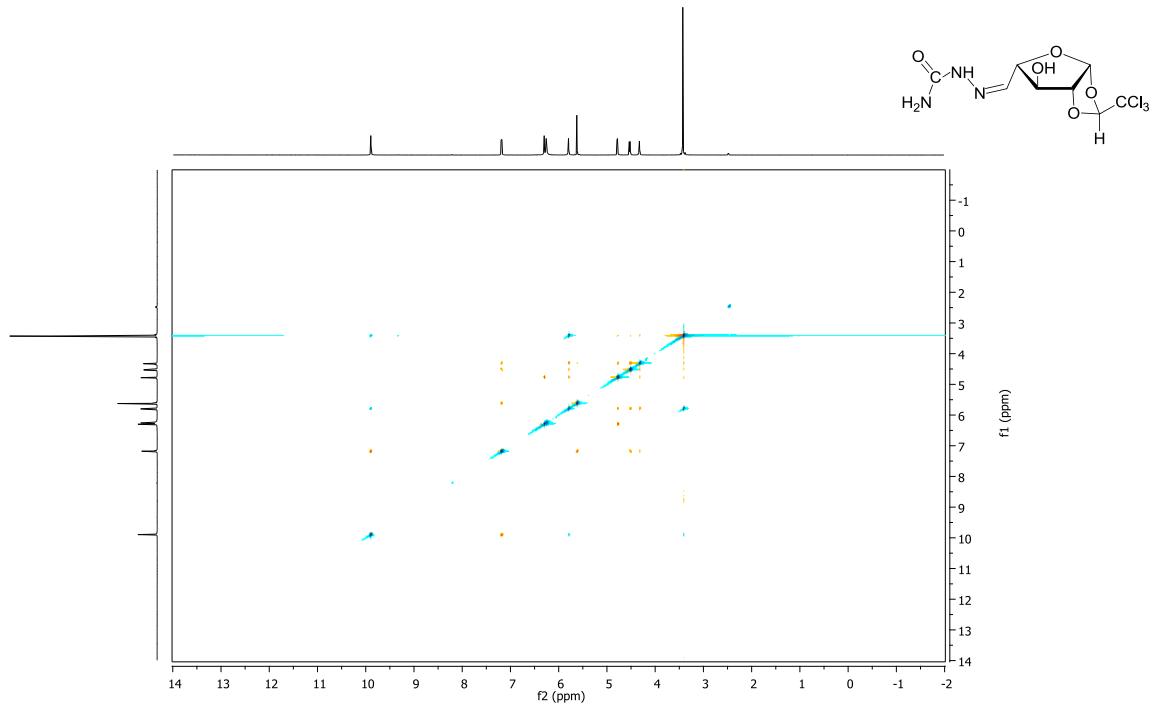
Şekil E3.3 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu



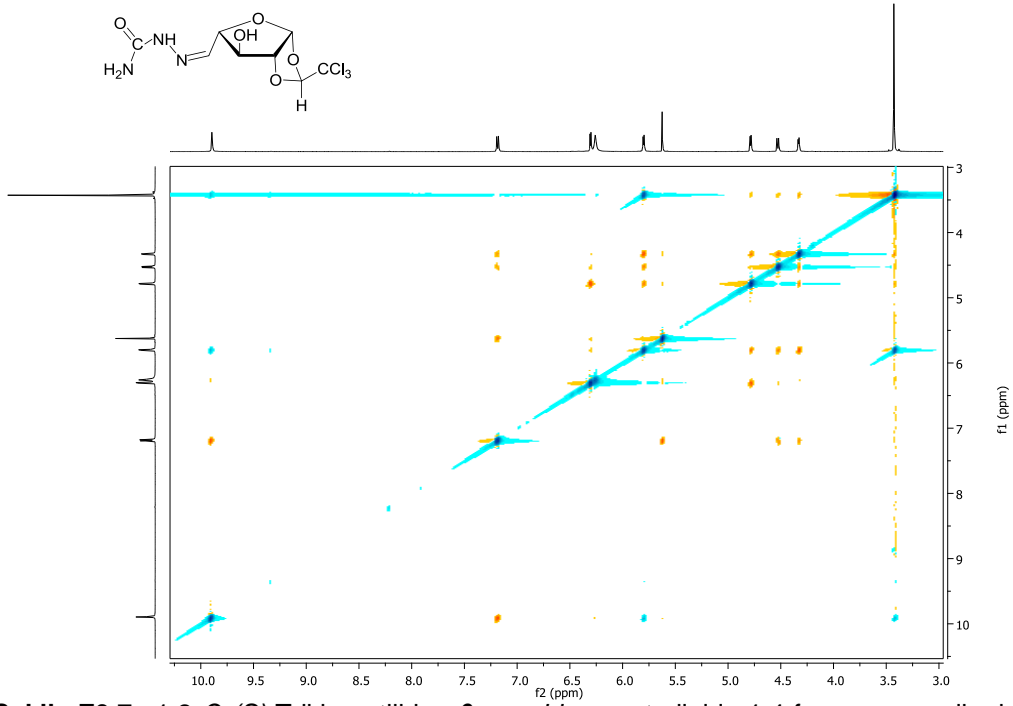
Şekil E3.4 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu



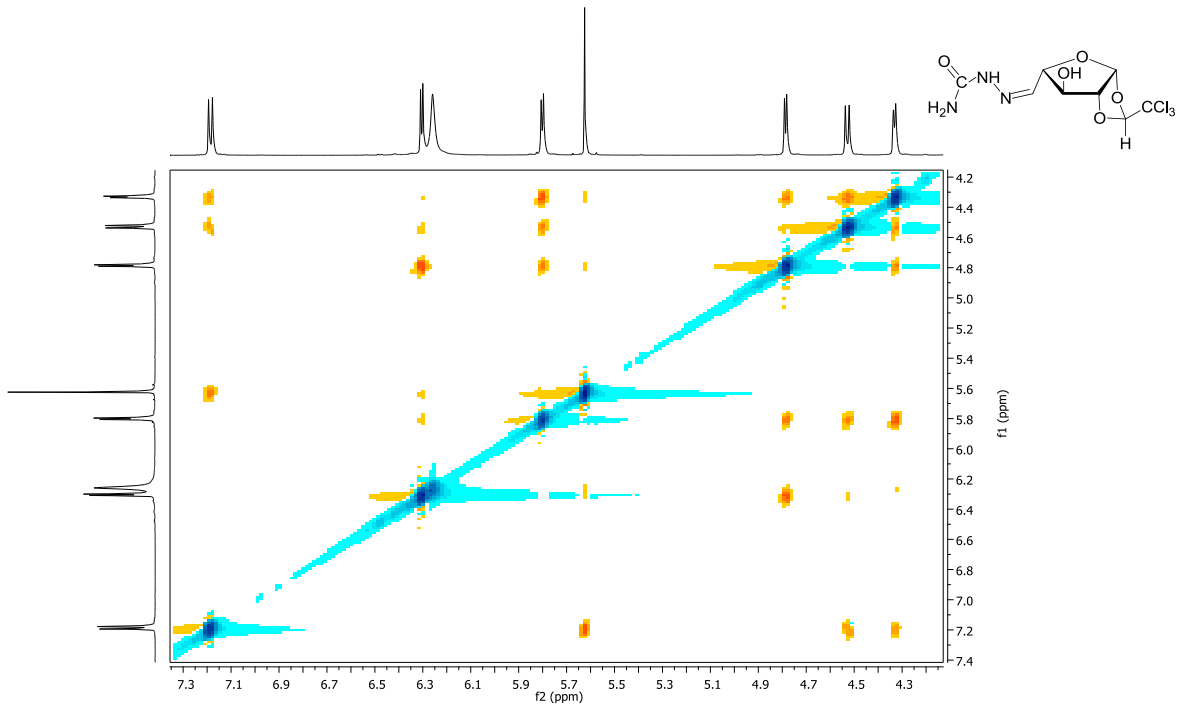
Şekil E3.5 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (**28**) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu



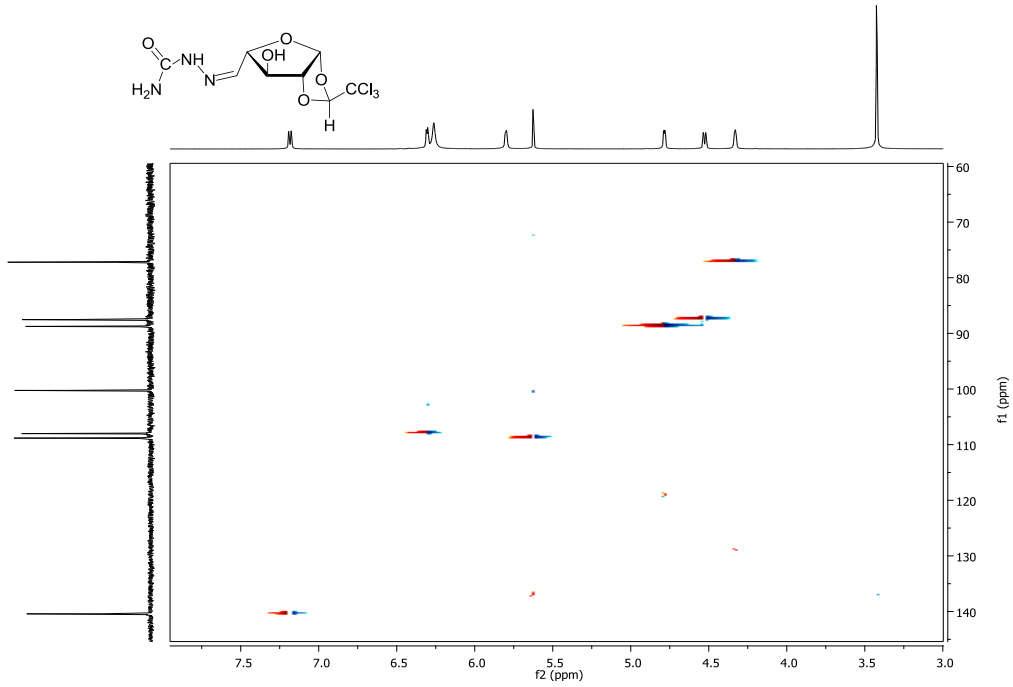
Şekil E3.6 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (**28**) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki NOESY NMR spektrumu



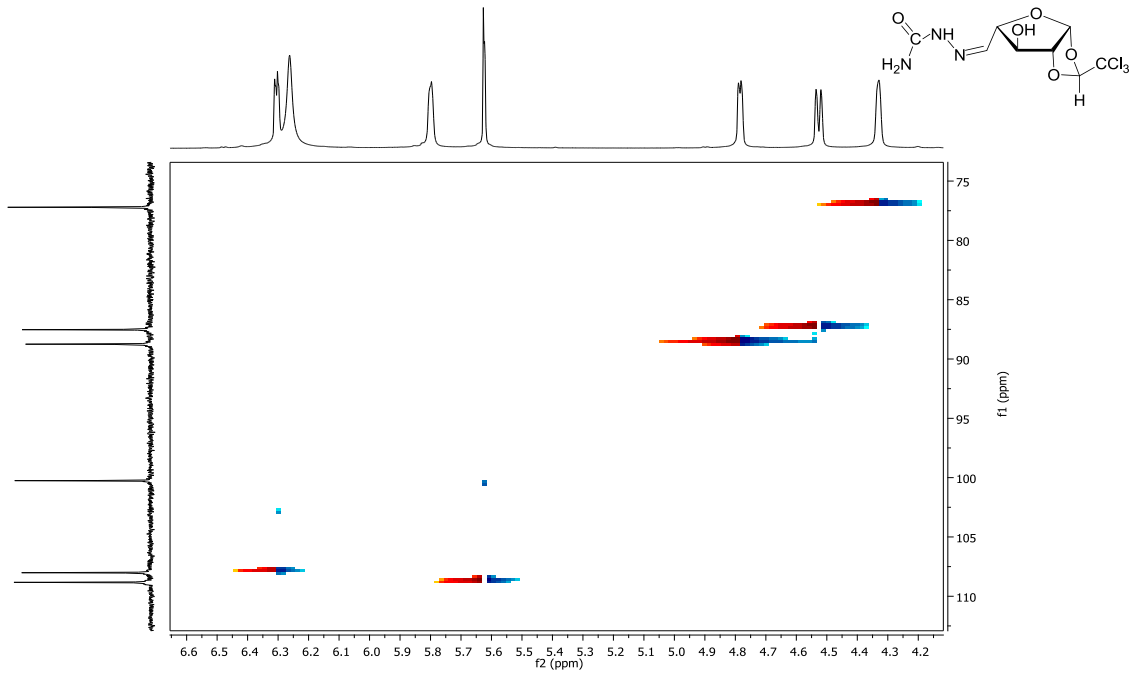
Şekil E3.7 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (**28**) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu



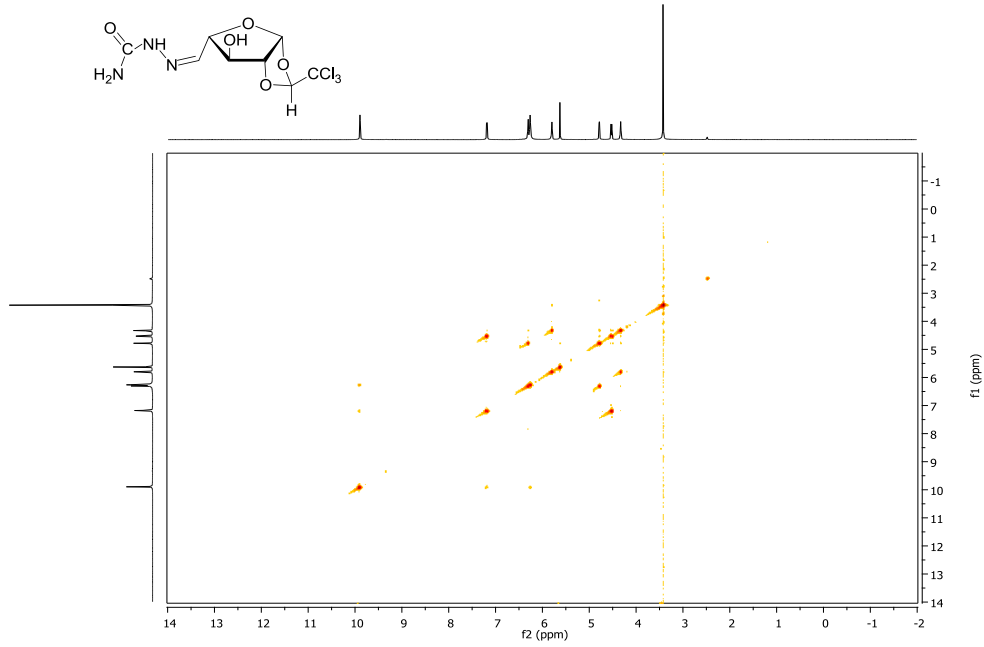
Şekil E3.8 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (**28**) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu



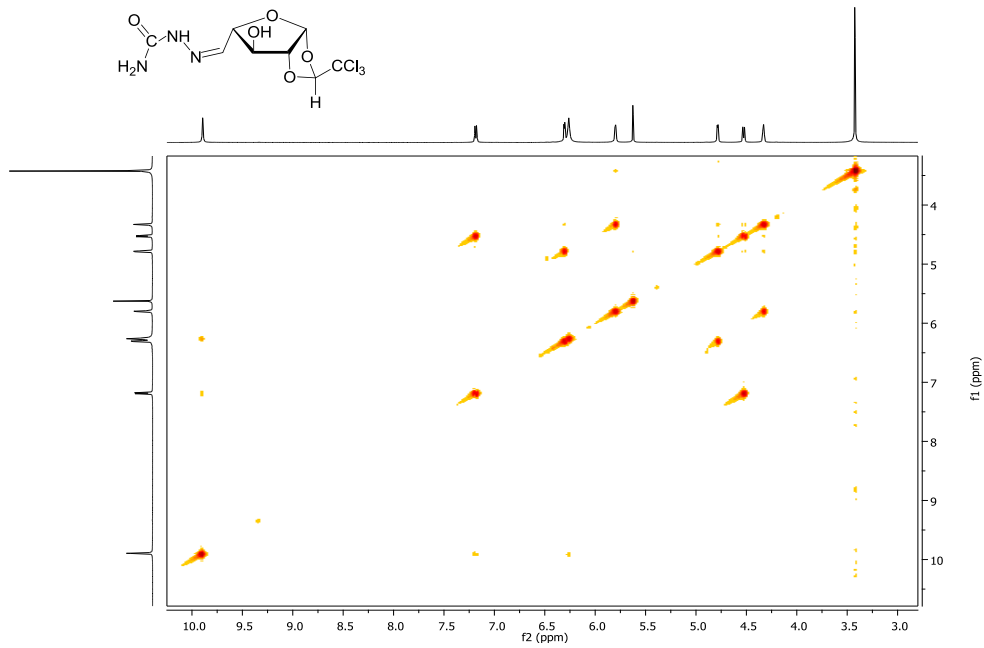
Şekil E3.9 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (**28**) DMSO- d_6 içindeki HMQC NMR spektrumu



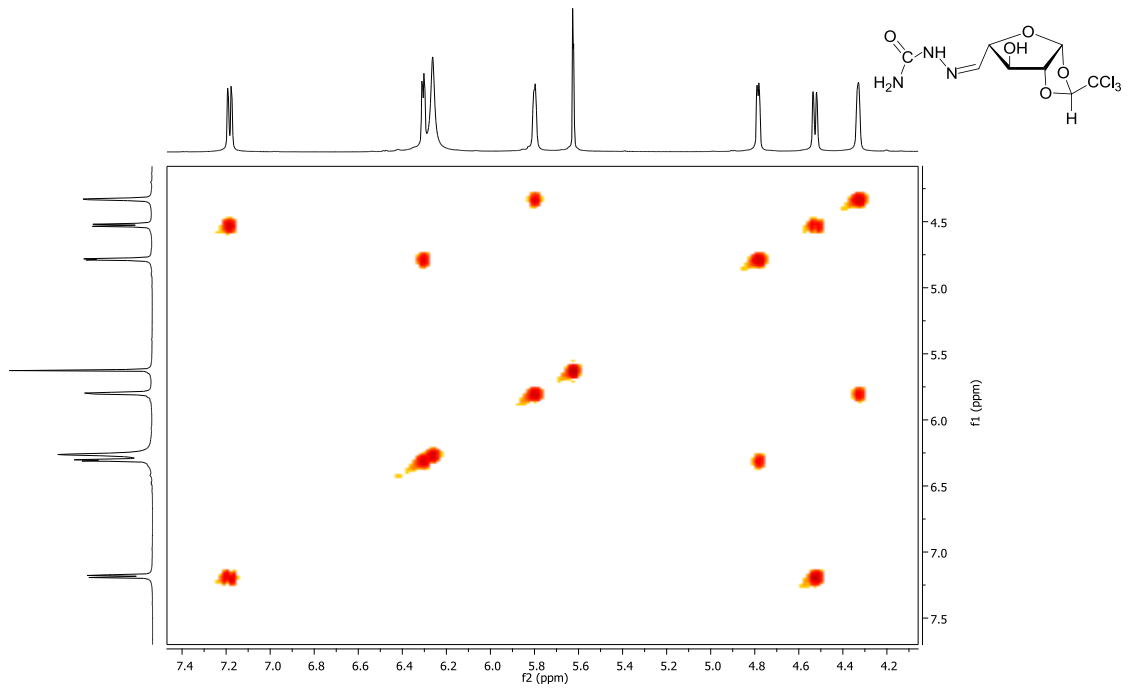
Şekil E3.10 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (**28**) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMQC NMR spektrumu



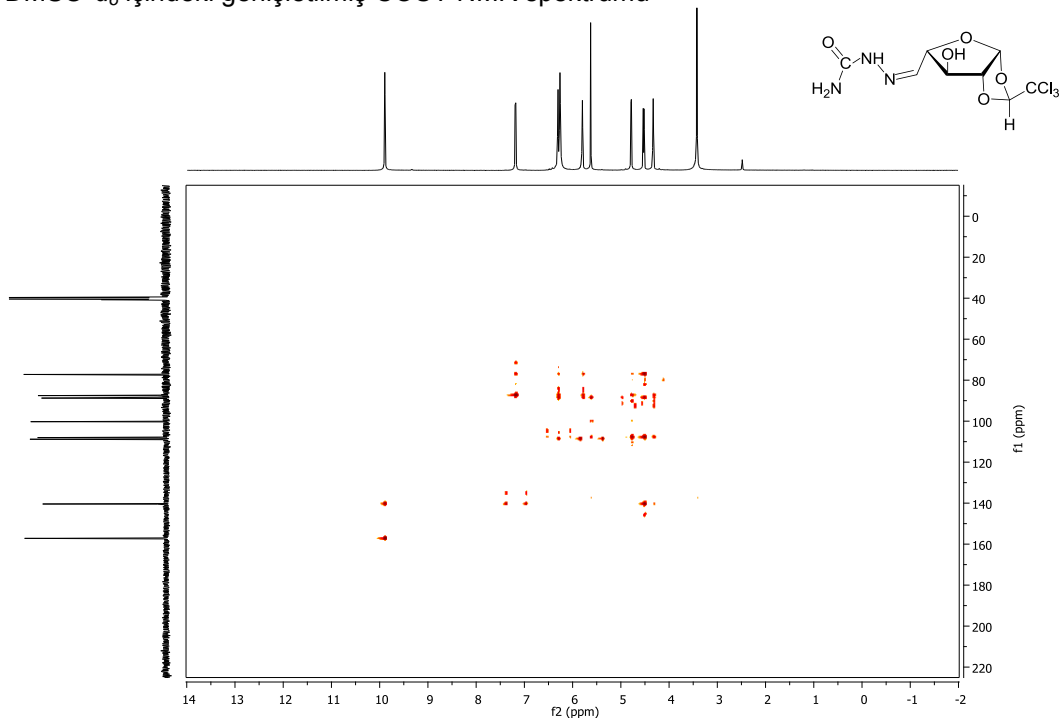
Şekil E3.11 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki COSY NMR spektrumu



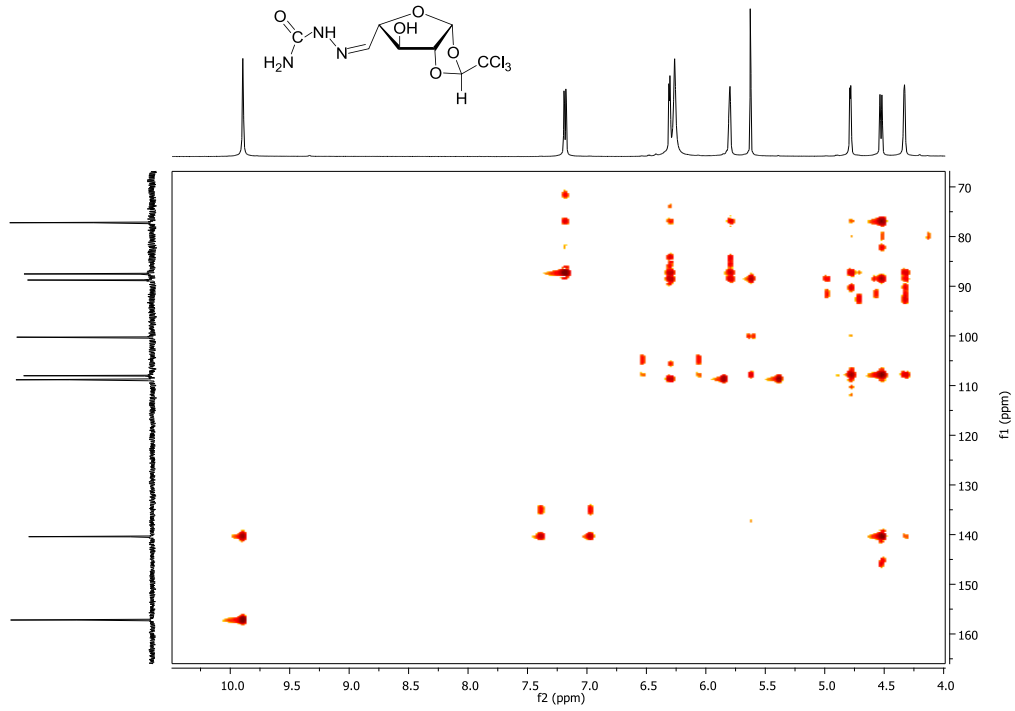
Şekil E3.12 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-*arabino*-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş COSY NMR spektrumu



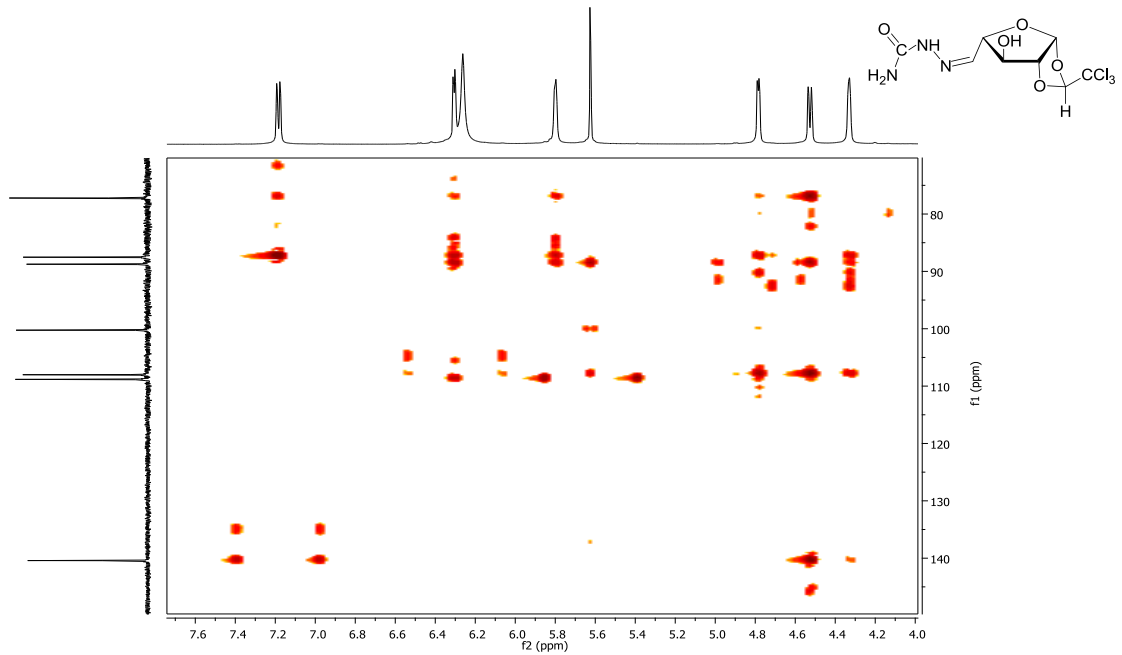
Şekil E3.13 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş COSY NMR spektrumu



Şekil E3.14 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO- d_6 içindeki HMBC NMR spektrumu

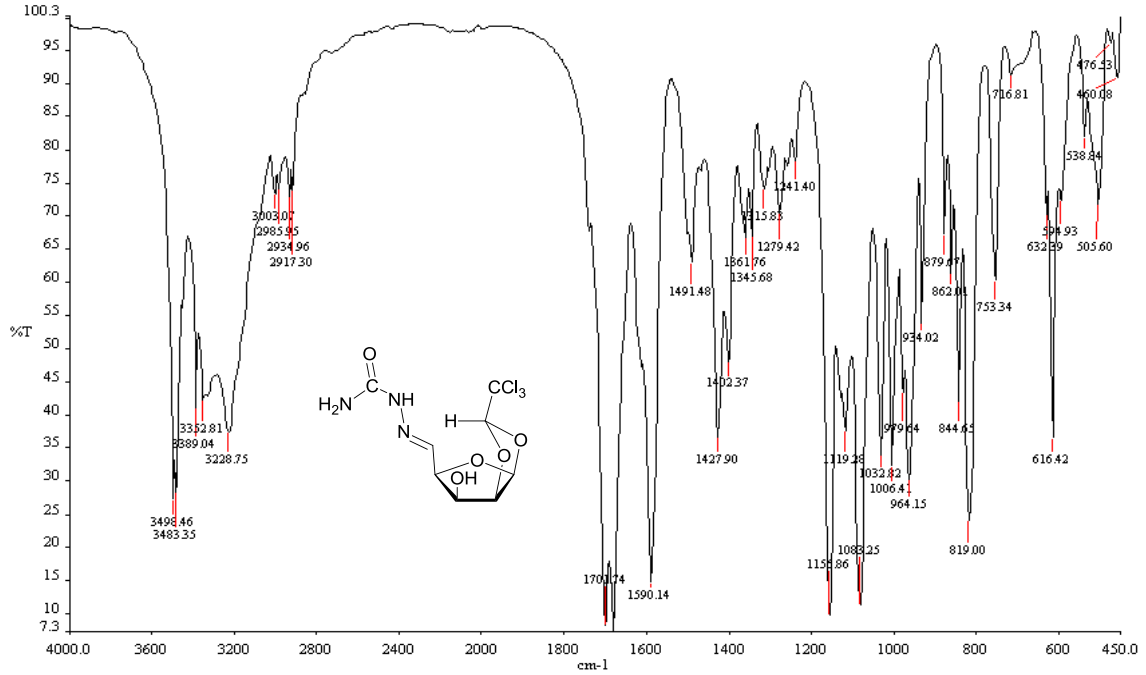


Şekil E3.15 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden-β-L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO-*d*₆ içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu

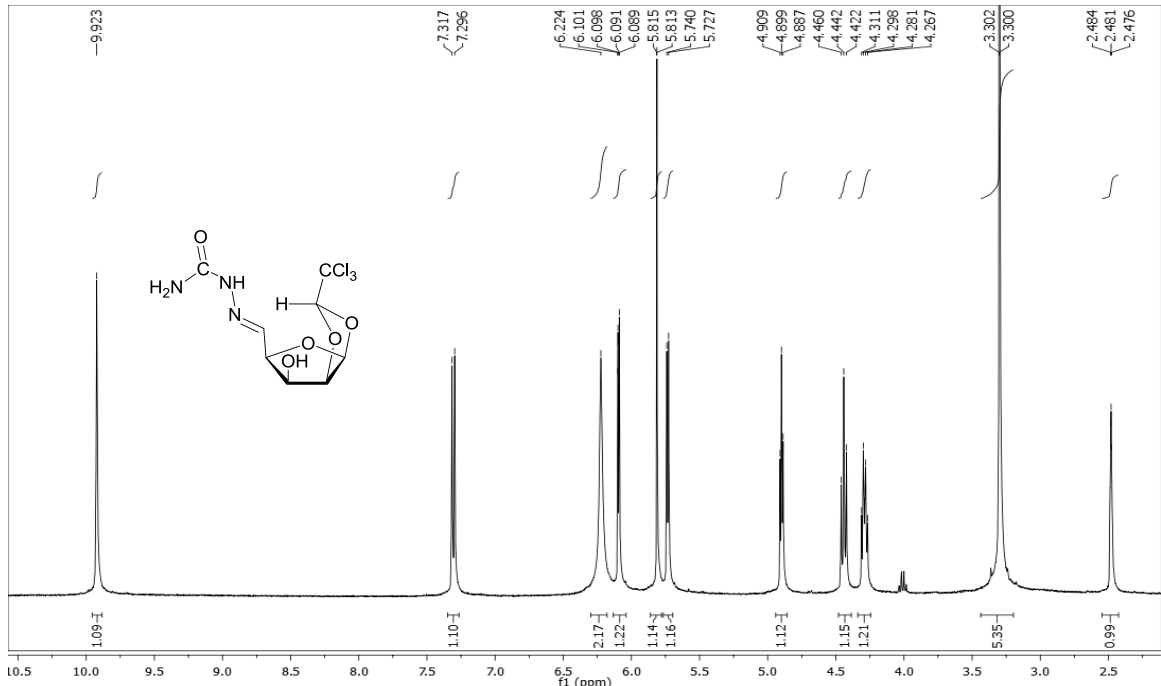


Şekil E3.16 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden-β-L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (28) DMSO-*d*₆ içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu

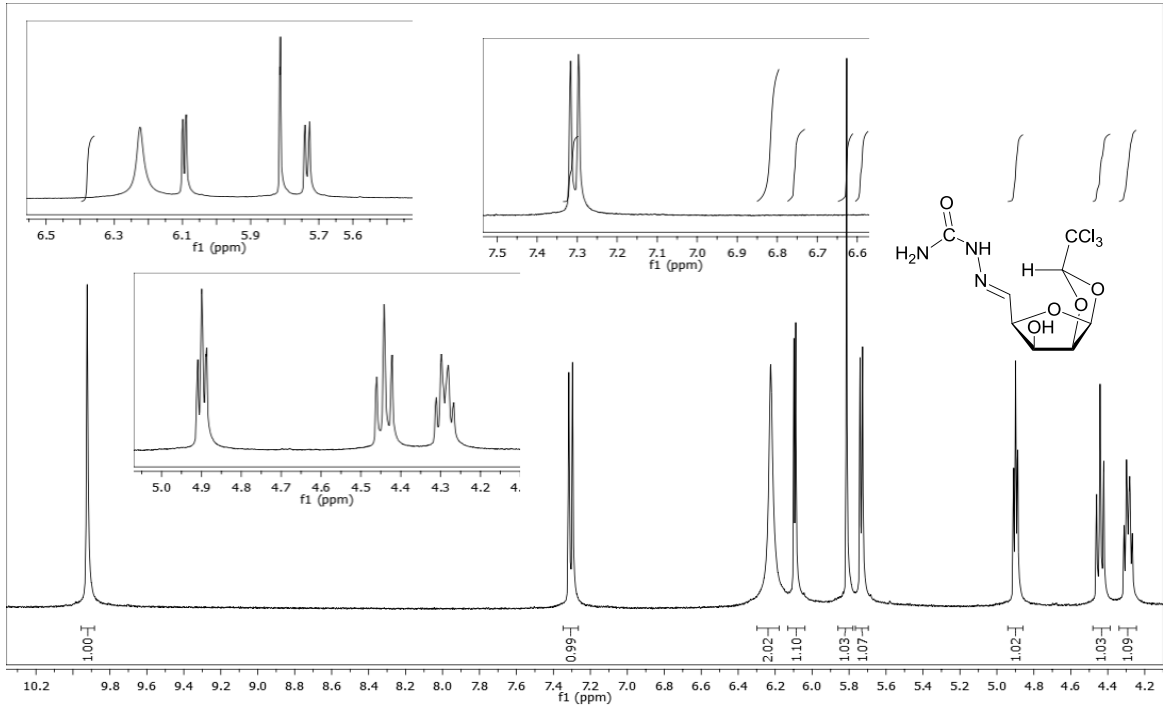
4. 1,2-*O*-(*R*)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazon (29)
Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları



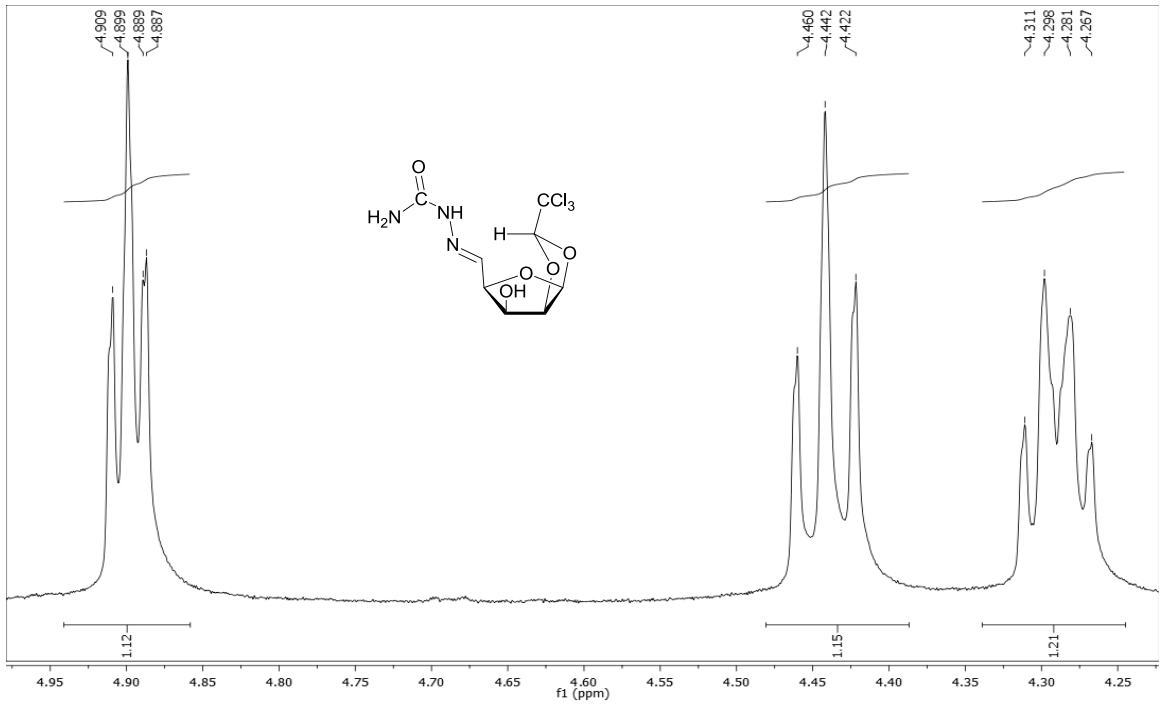
Şekil E4.1 1,2-*O*-(*R*)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) KBr içindeki FTIR spektrumu



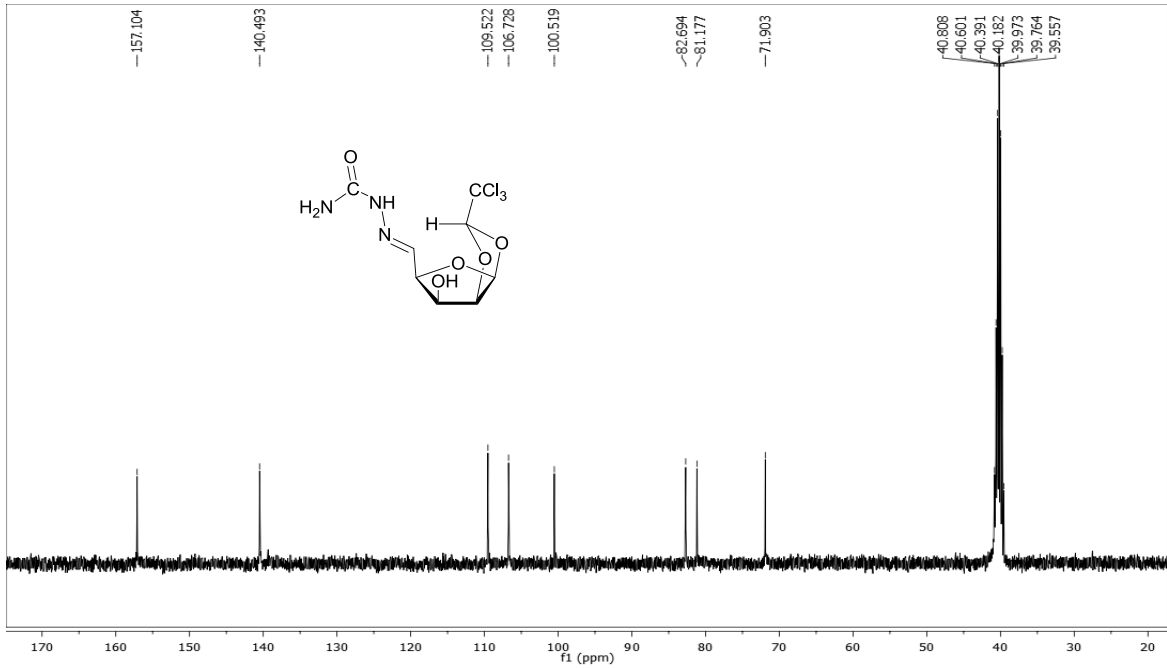
Şekil E4.2 1,2-*O*-(*R*)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki ^1H NMR spektrumu



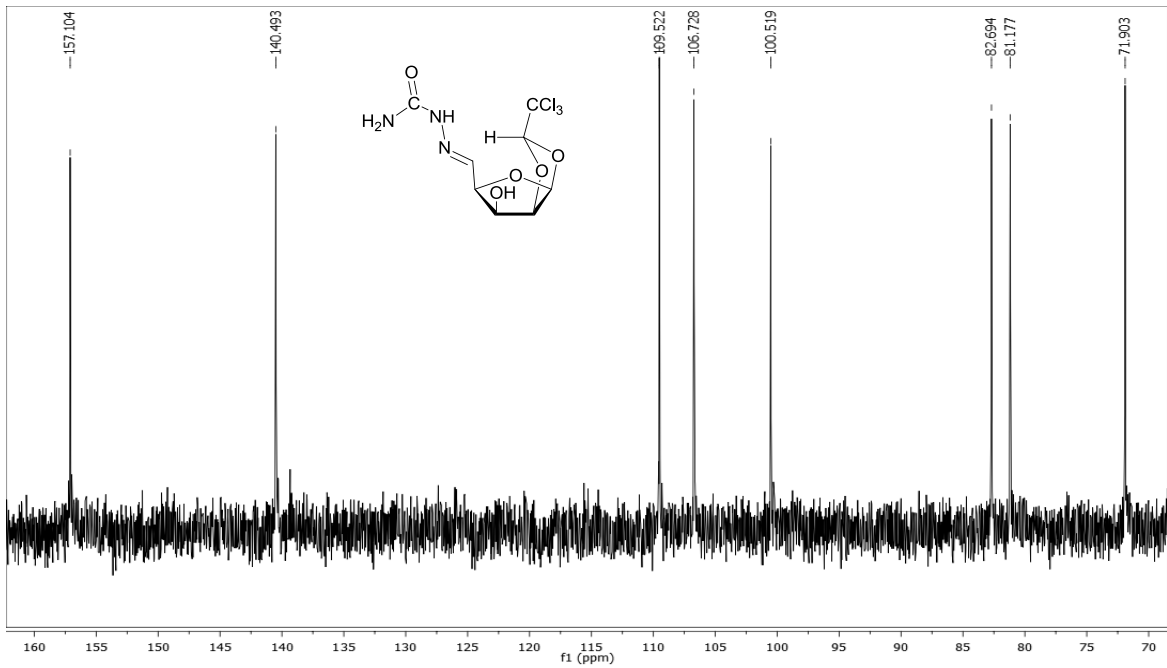
Şekil E4.3 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- β -*D*-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu



Şekil E4.4 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- β -*D*-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu

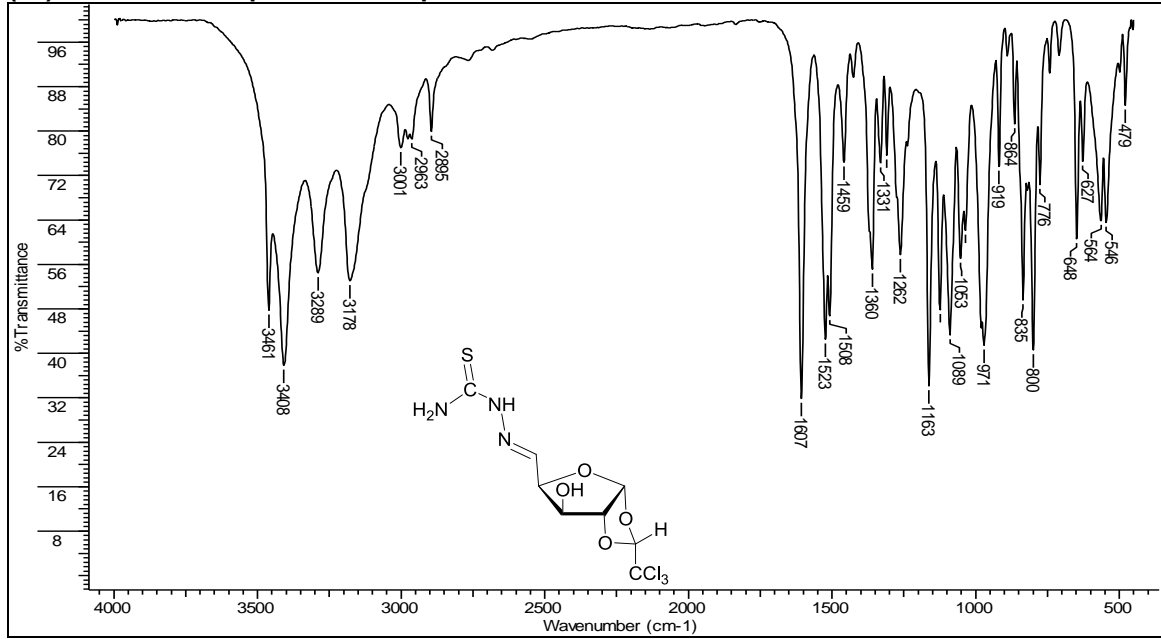


Şekil E4.5 1,2-*O*-(*R*)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu

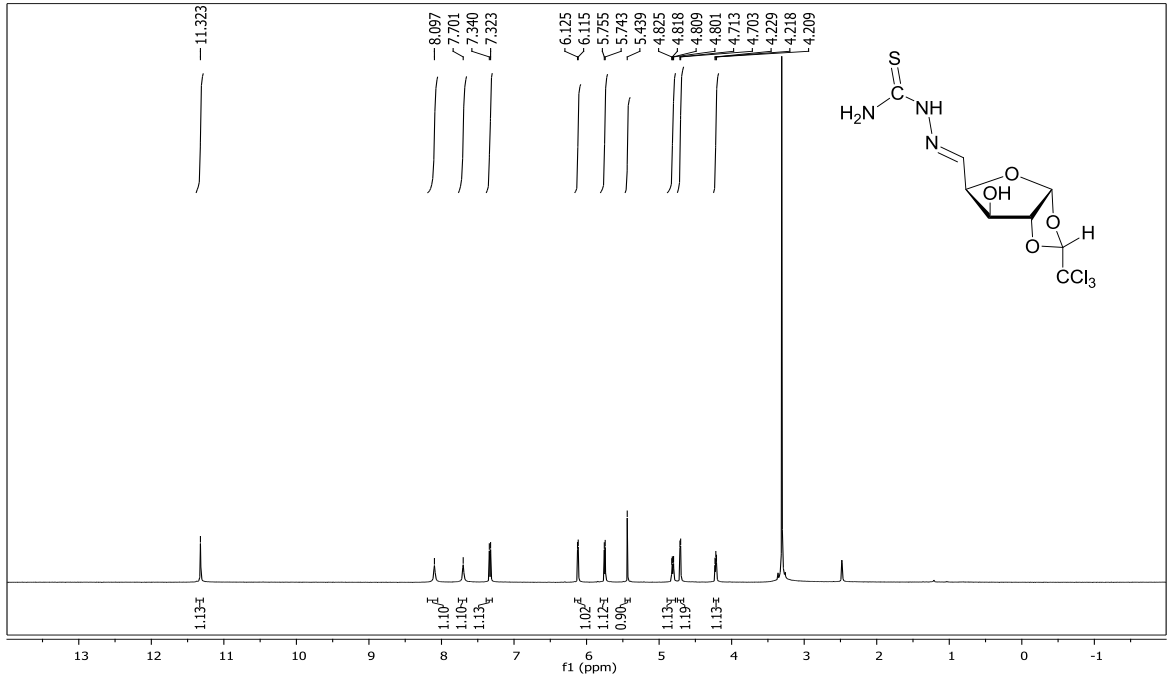


Şekil E4.6 1,2-*O*-(*R*)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz semikarbazonun (29) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu

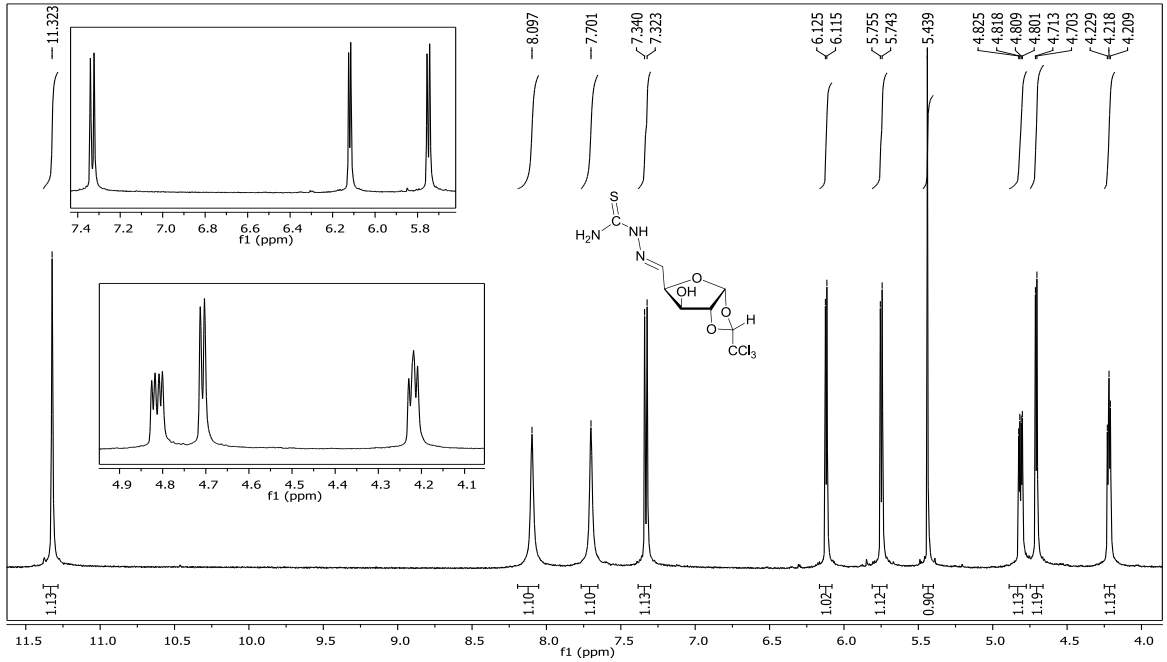
5. 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları



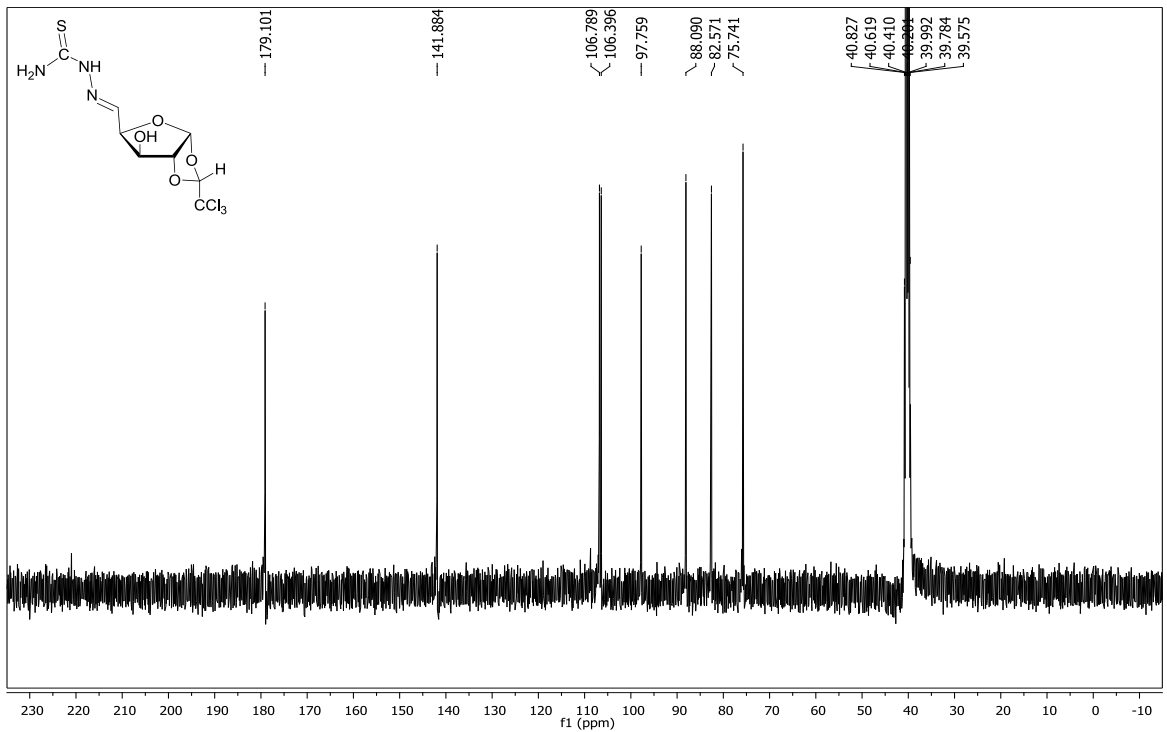
Şekil E5.1 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) KBr içindeki FTIR spektrumu



Şekil E5.2 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) DMSO-*d*₆ içindeki ¹H NMR spektrumu

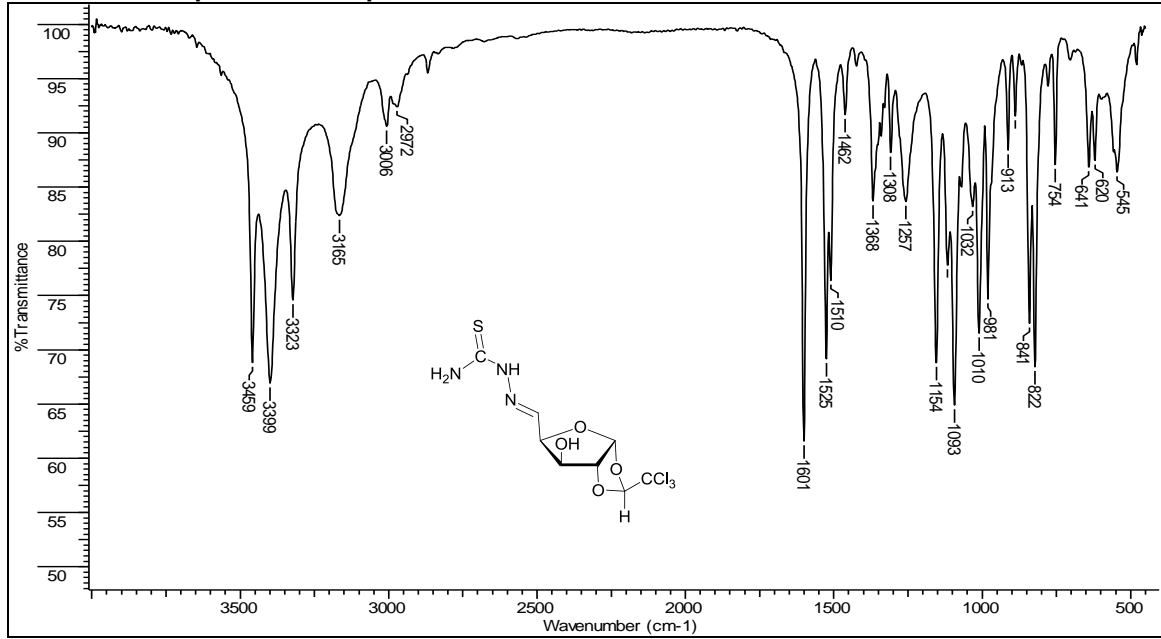


Şekil E5.3 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu

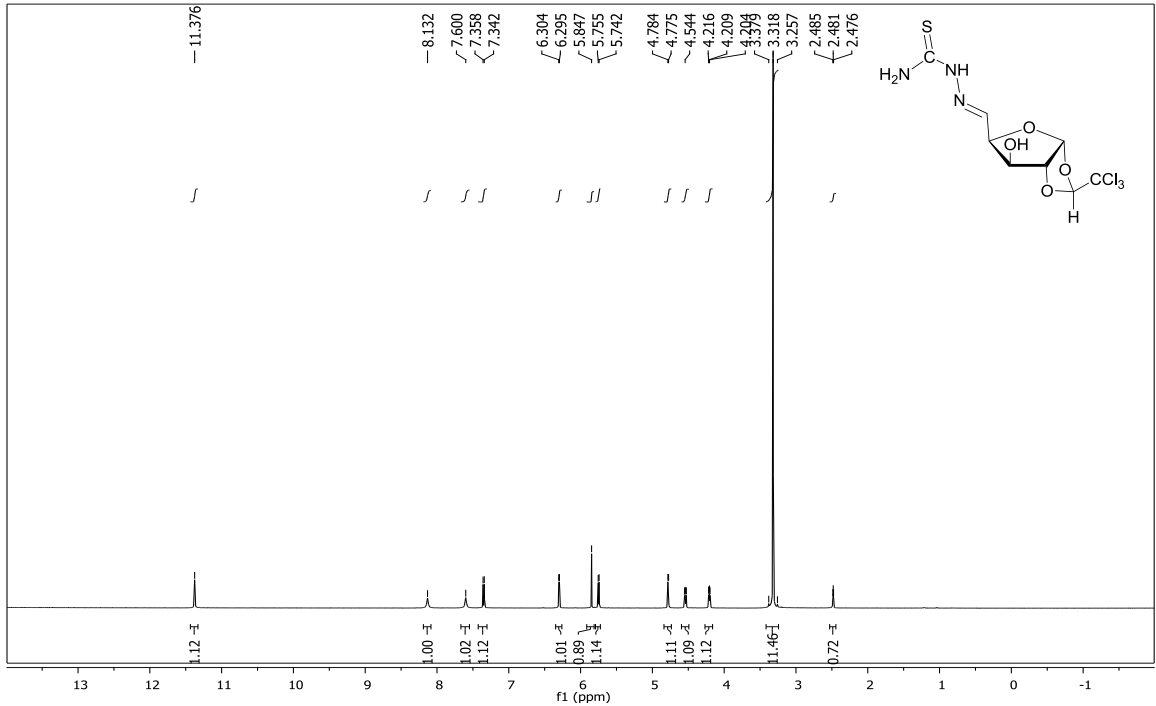


Şekil E5.4 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (30) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu

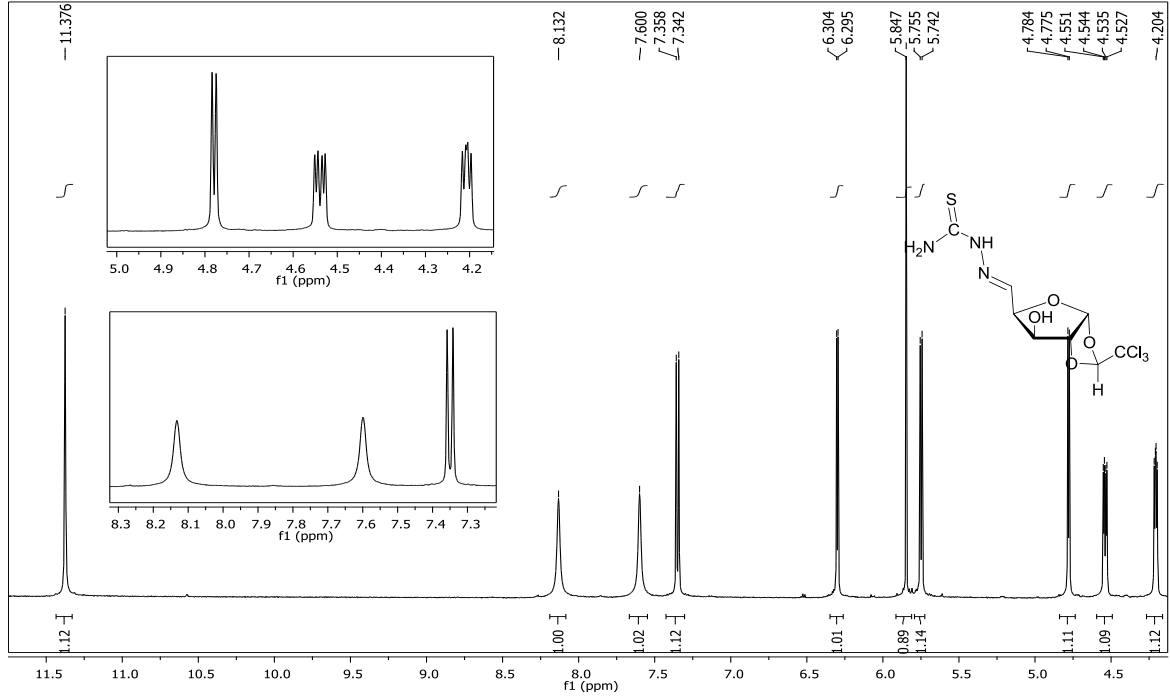
6. 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (31)
Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları



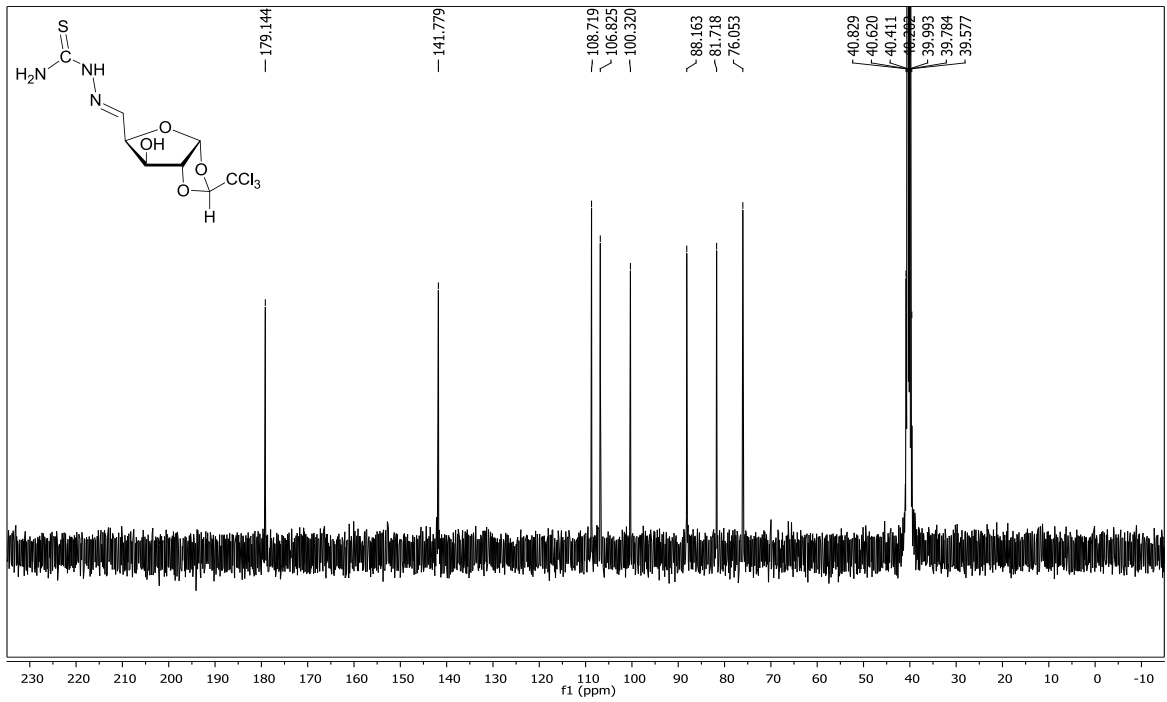
Şekil E6.1 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) KBr içindeki FTIR spektrumu



Şekil E6.2 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden- α -D-*ksilo*-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) DMSO- d_6 içindeki ^1H NMR spektrumu

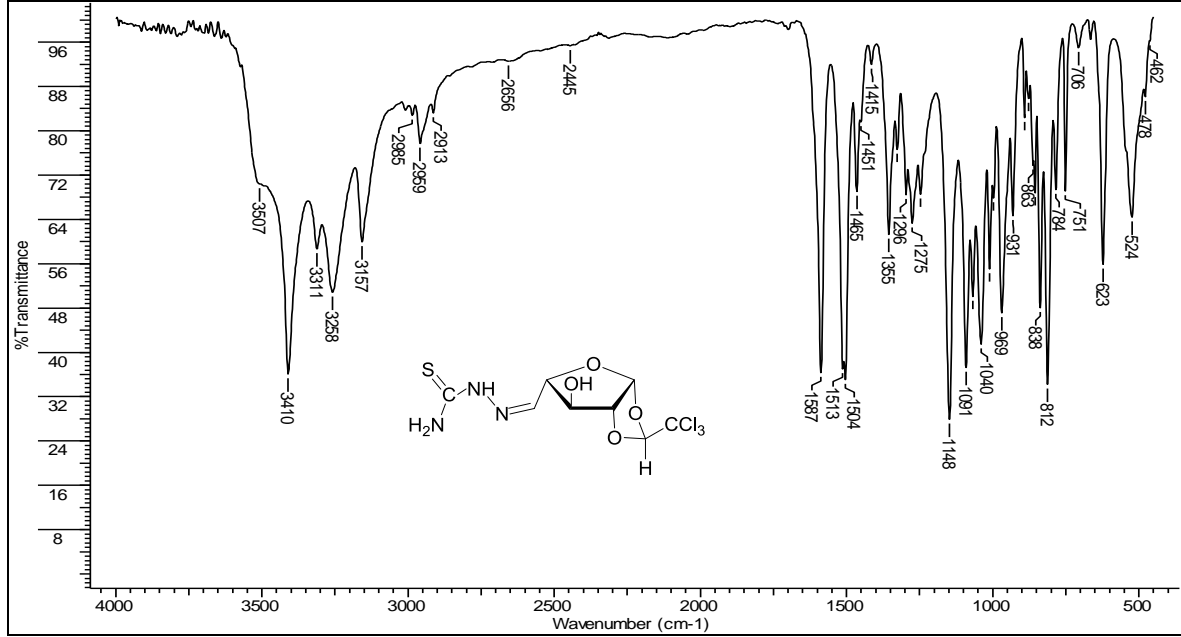


Şekil E6.3 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu

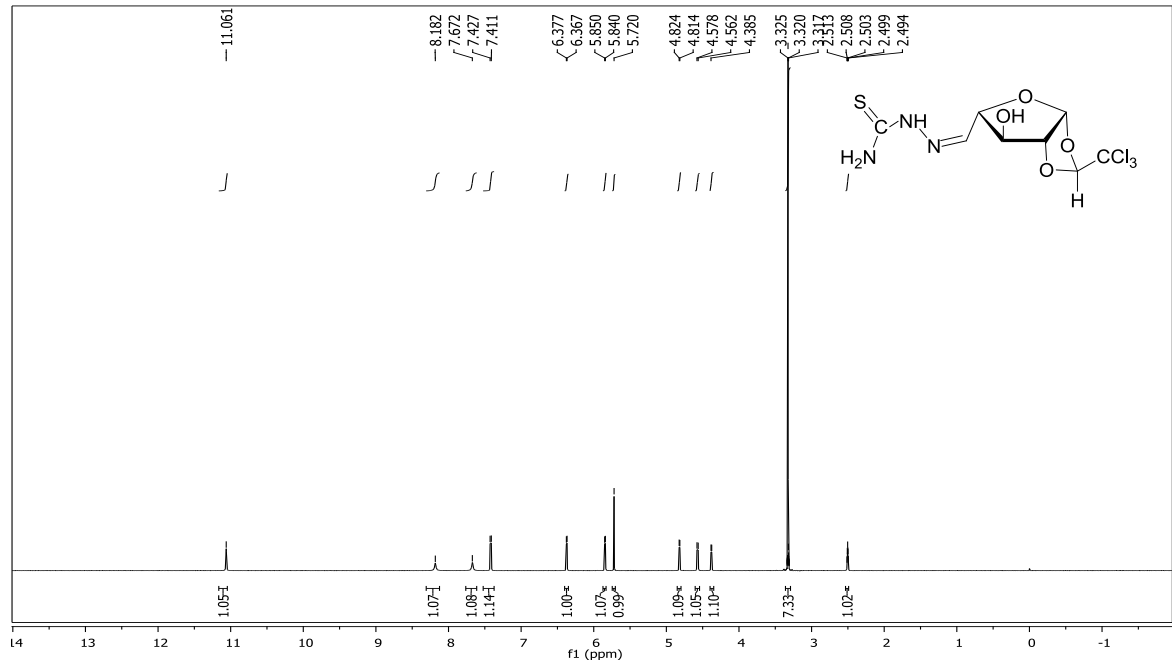


Şekil E6.4 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (31) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki ^{13}C NMR spektrumu

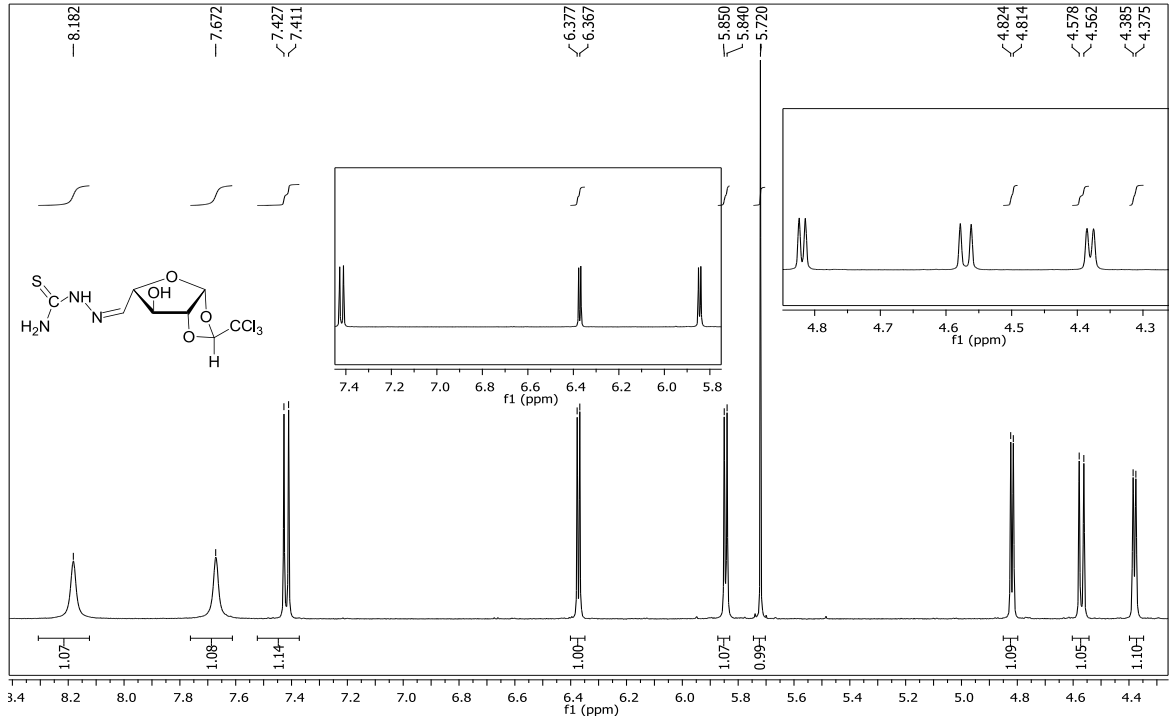
7. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32)
Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları



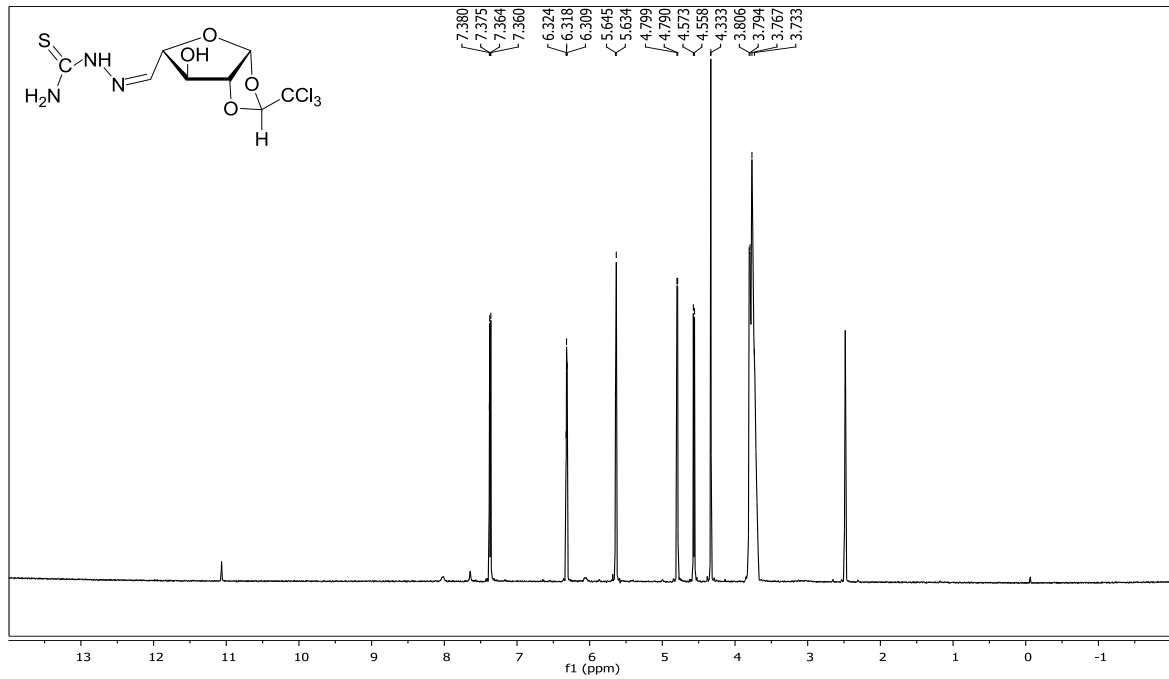
Şekil E7.1 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (32) KBr içindeki FTIR spektrumu



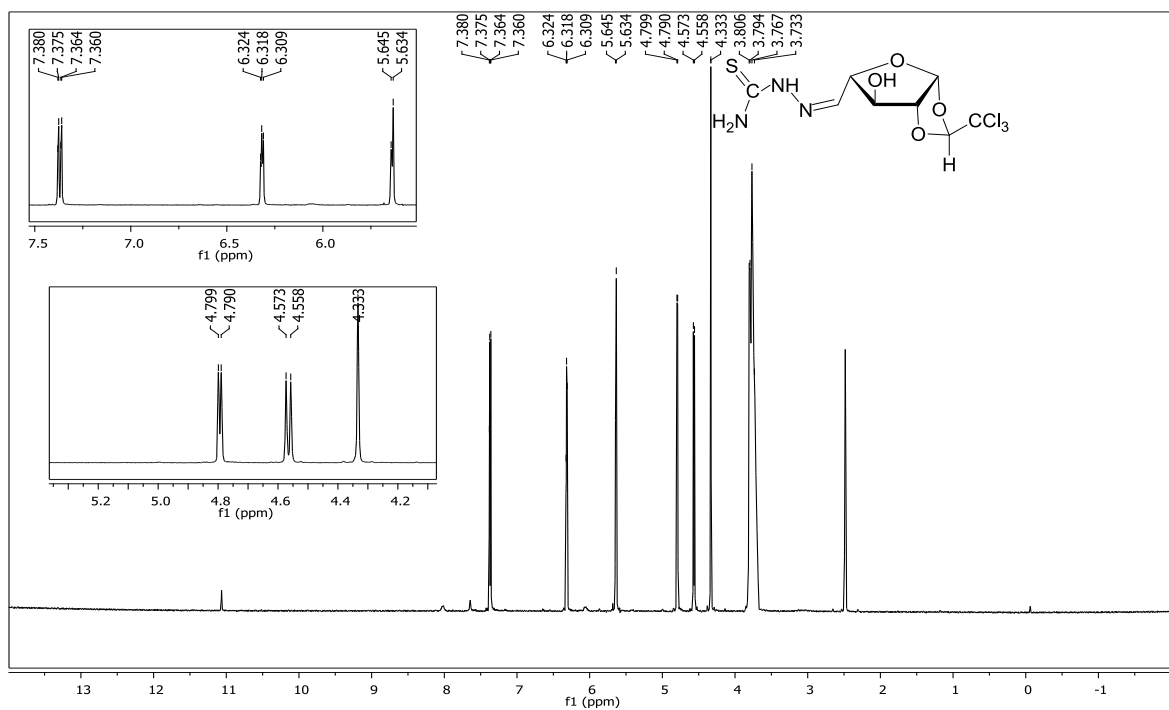
Şekil E7.2 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO-*d*₆ içindeki ¹H NMR spektrumu



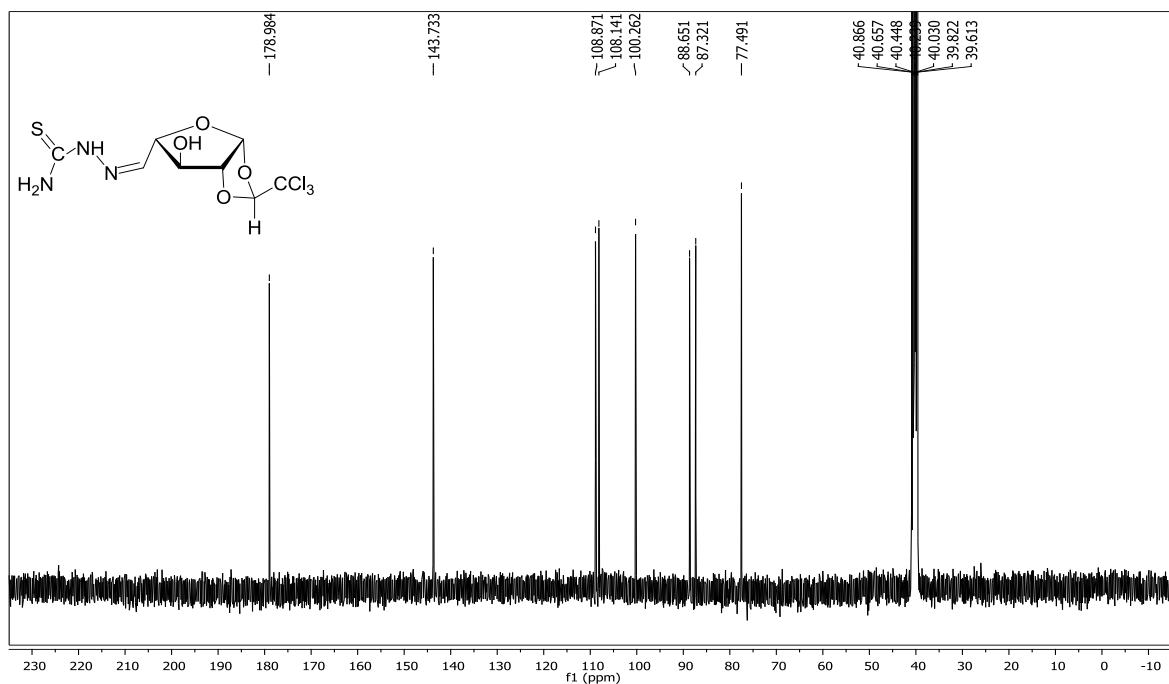
Şekil E7.3 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden-β-L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO-*d*₆ içindeki genişletilmiş ¹H NMR spektrumu



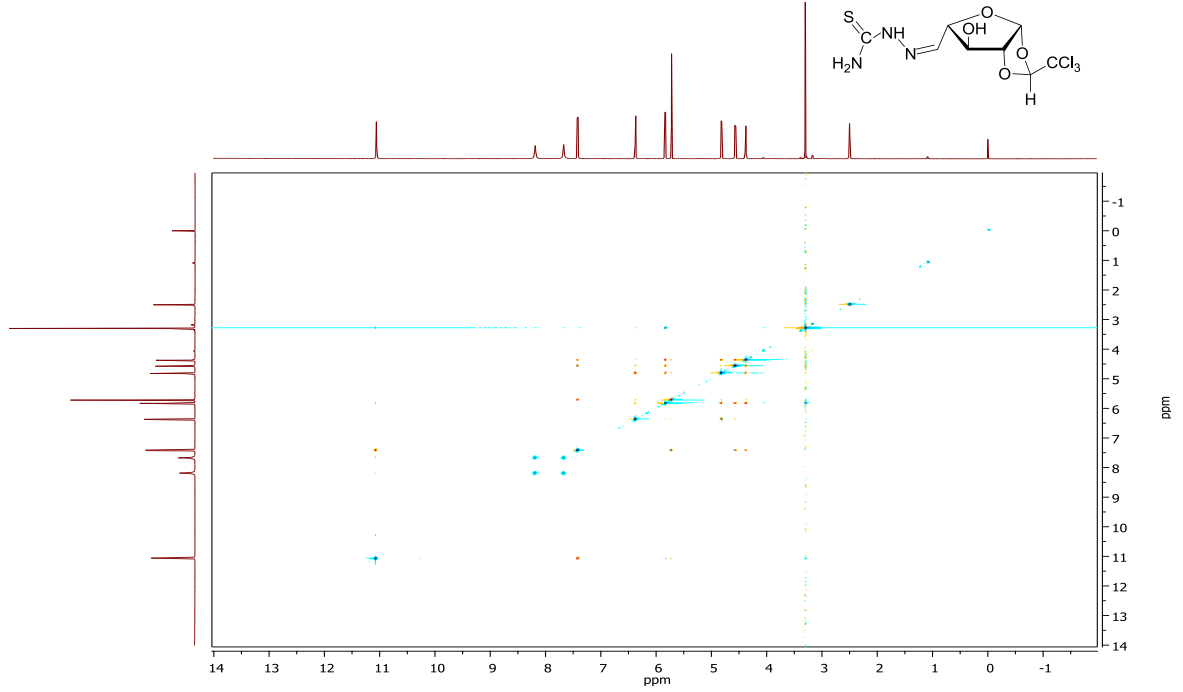
Şekil E7.4 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden-β-L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO-*d*₆ içindeki D₂O yerdeğiştirme ¹H NMR spektrumu



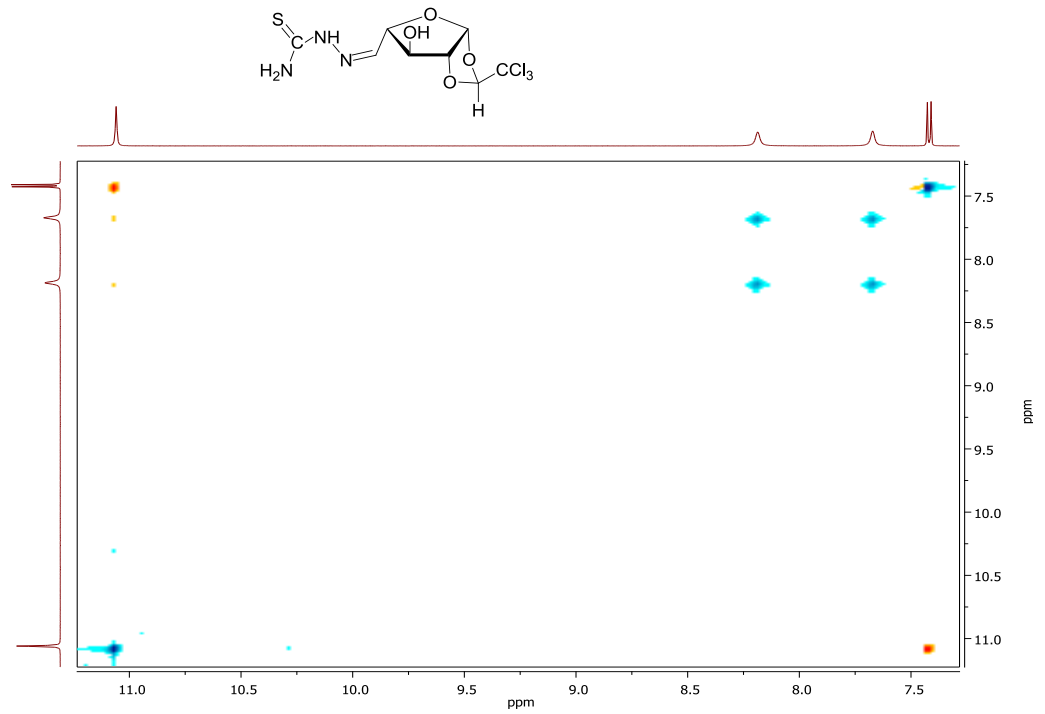
Şekil E7.5 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş D_2O yerdeğiştirme ^1H NMR spektrumu



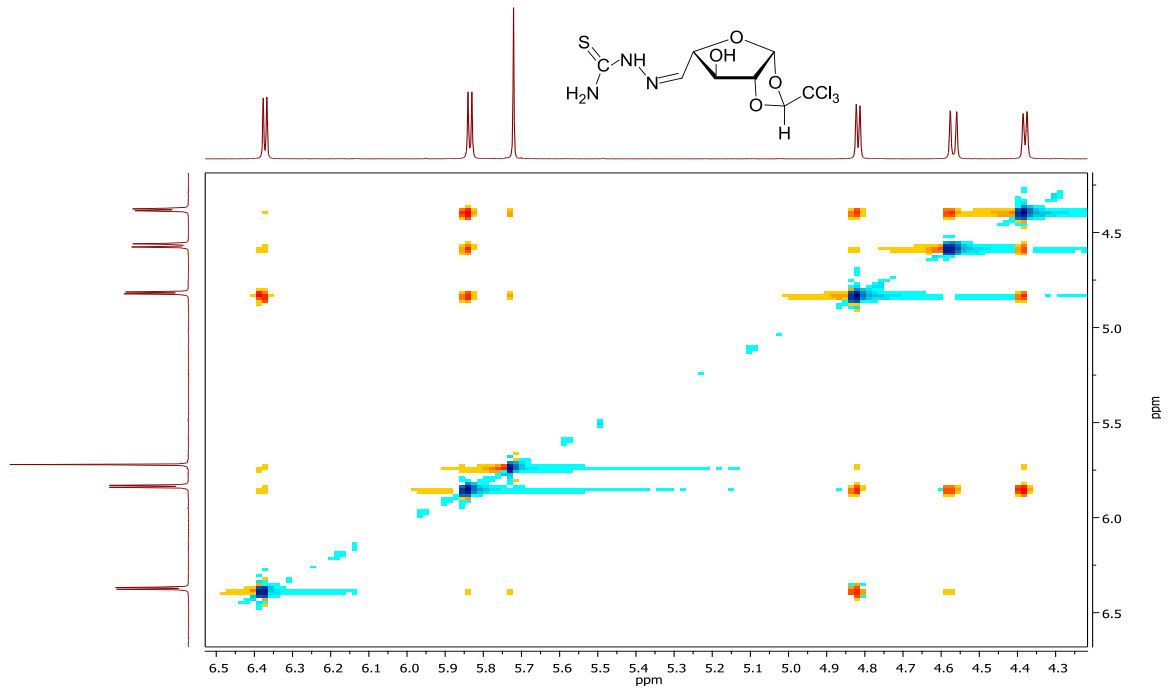
Şekil E7.6 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu



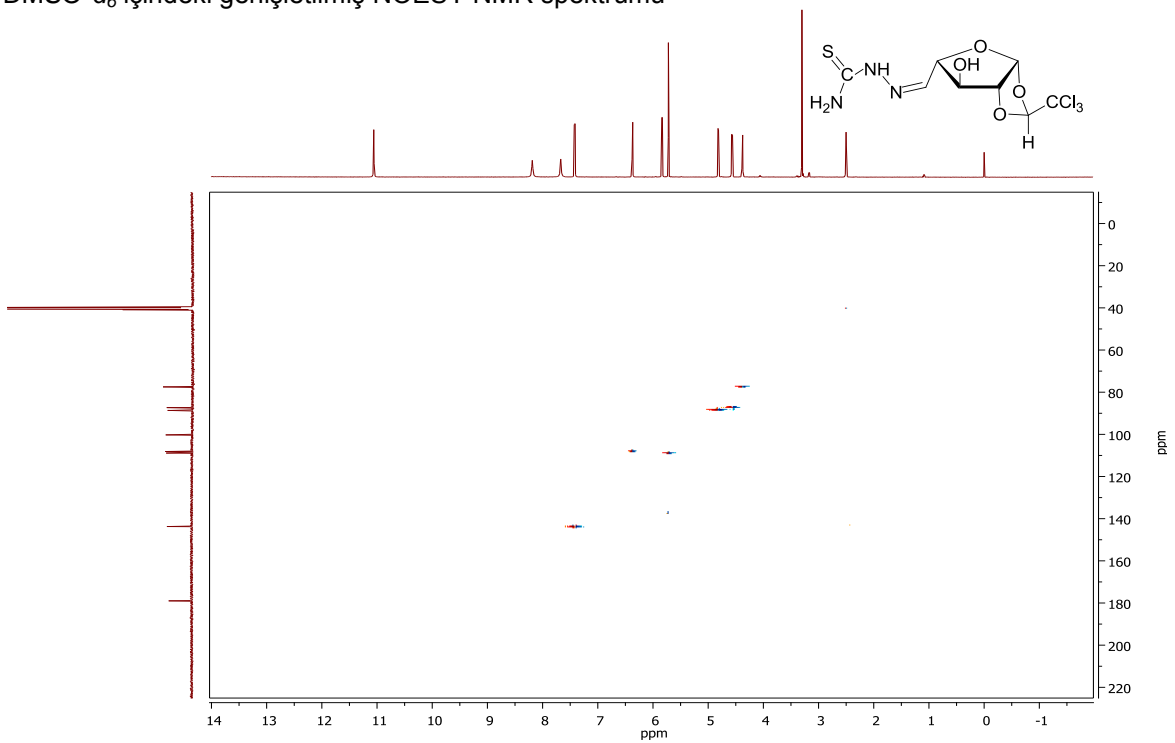
Şekil E7.7 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden- β -*L*-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**32**) DMSO- d_6 içindeki NOESY NMR spektrumu



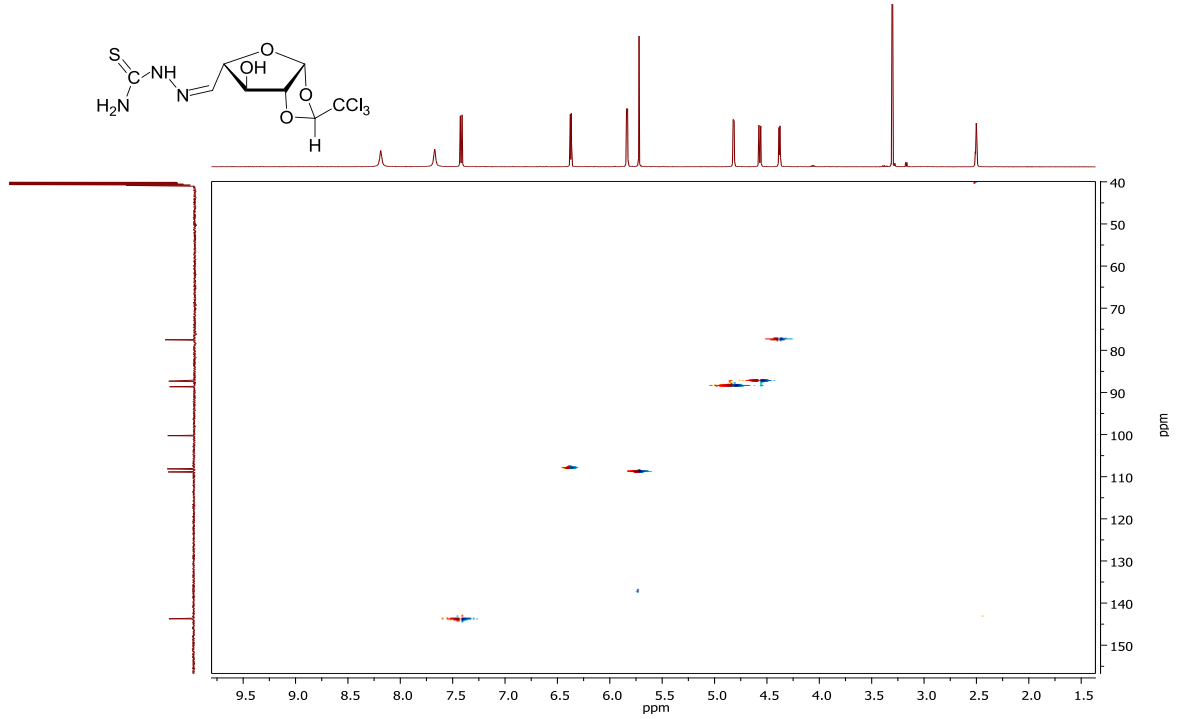
Şekil E7.8 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden- β -*L*-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**32**) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu



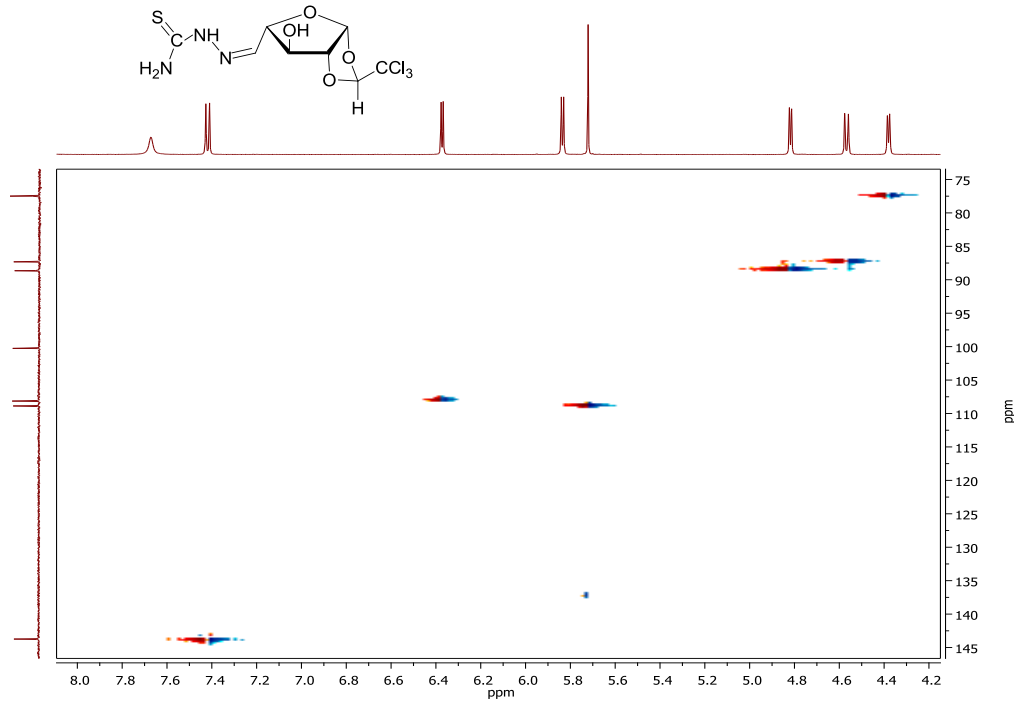
Şekil E7.9 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş NOESY NMR spektrumu



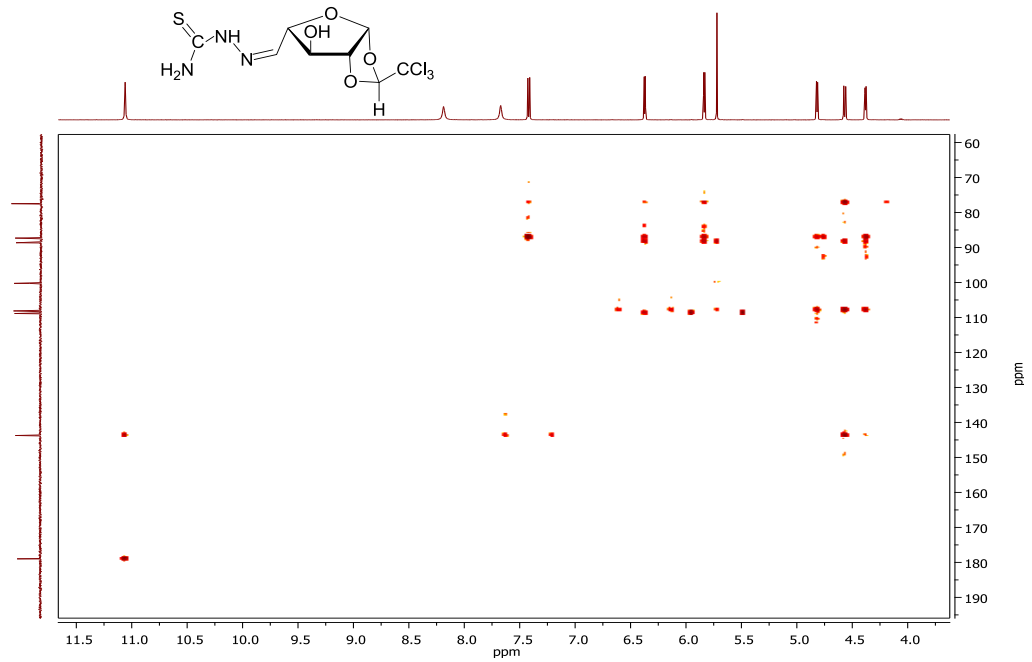
Şekil E7.10 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki HMQC NMR spektrumu



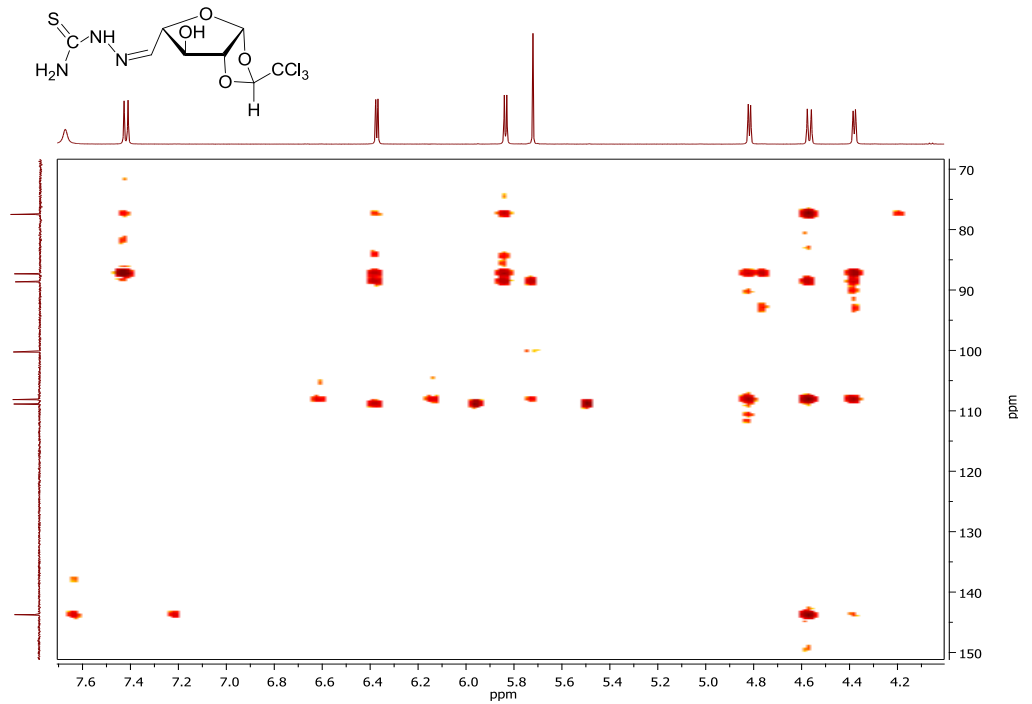
Şekil E7.11 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**32**) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMQC NMR spektrumu



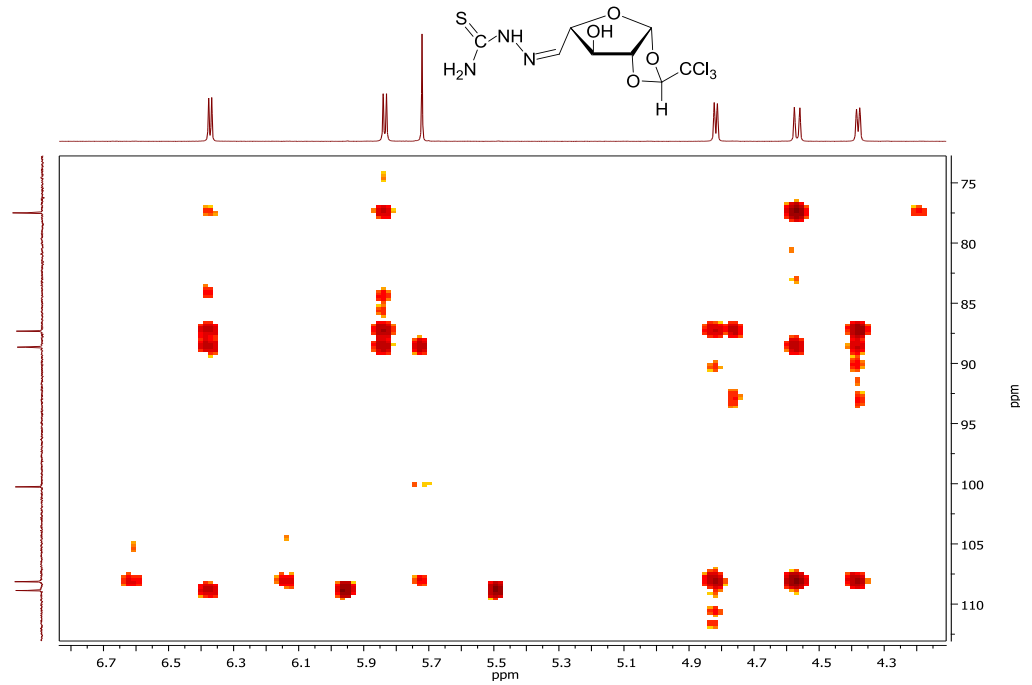
Şekil E7.12 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (**32**) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMQC NMR spektrumu



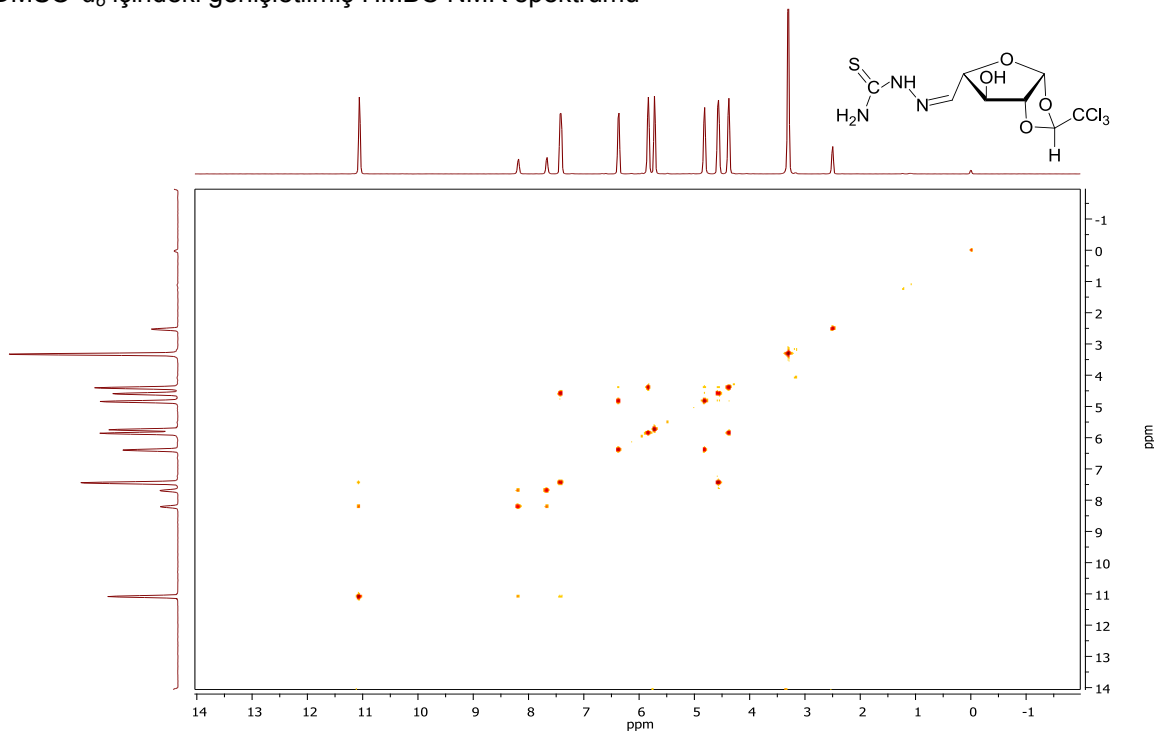
Şekil E7.13 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden-β-L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO-*d*₆ içindeki HMBC NMR spektrumu



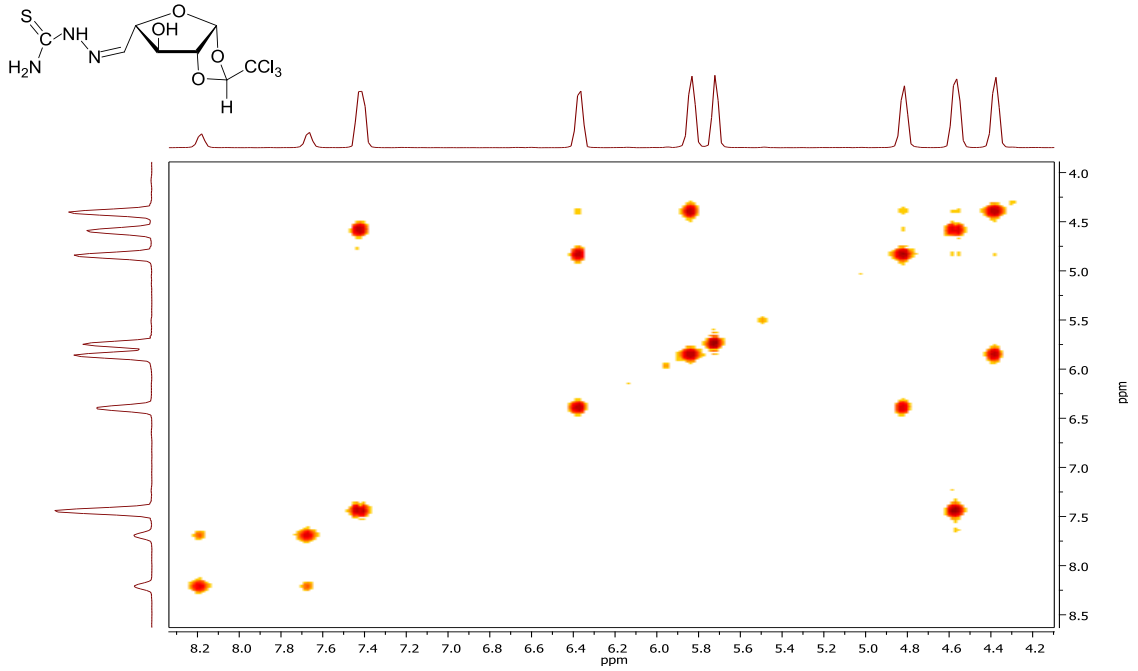
Şekil E7.14 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden-β-L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO-*d*₆ içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu



Şekil E7.15 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş HMBC NMR spektrumu

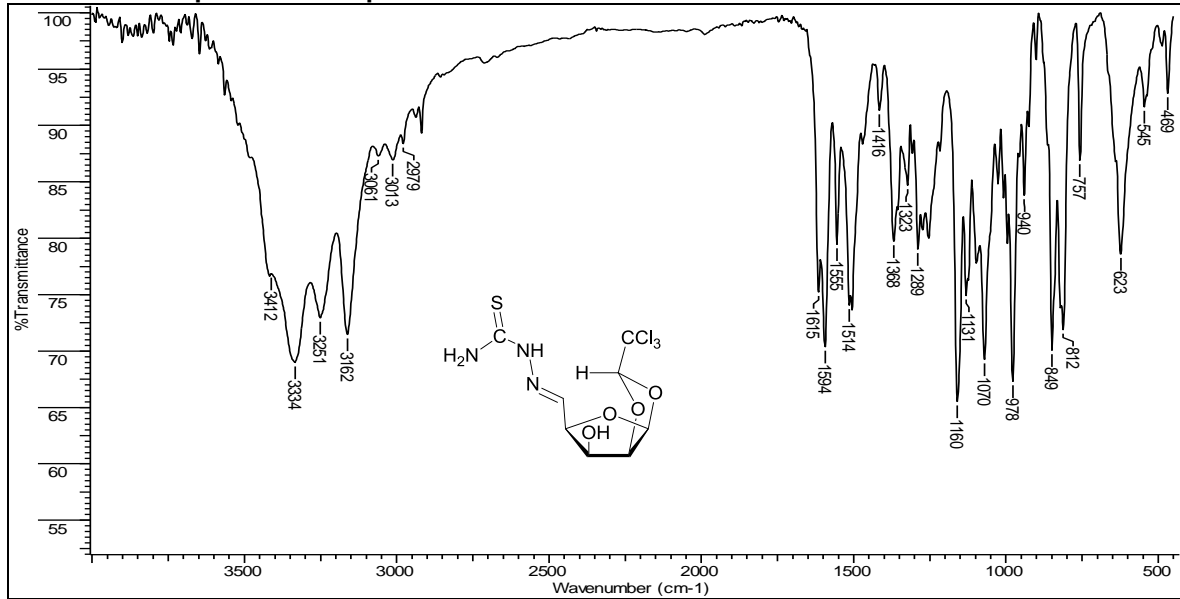


Şekil E7.16 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki COSY NMR spektrumu

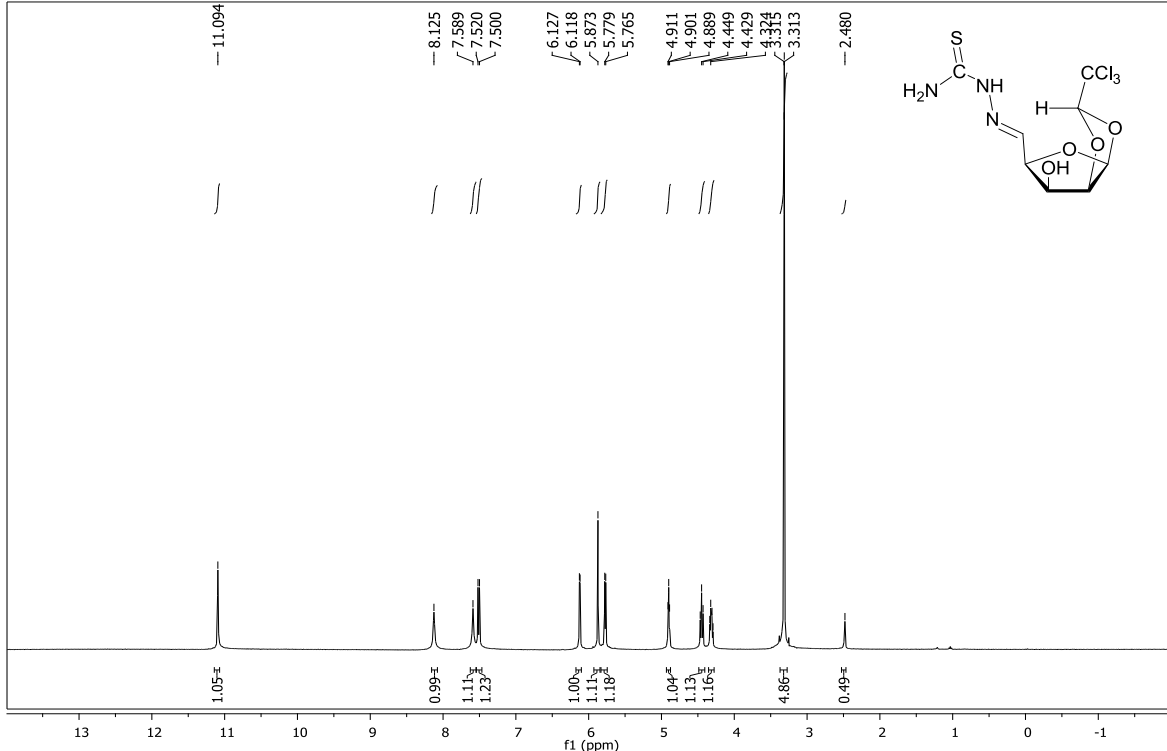


Şekil E7.17 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden-β-L-arabino-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (32) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş COSY NMR spektrumu

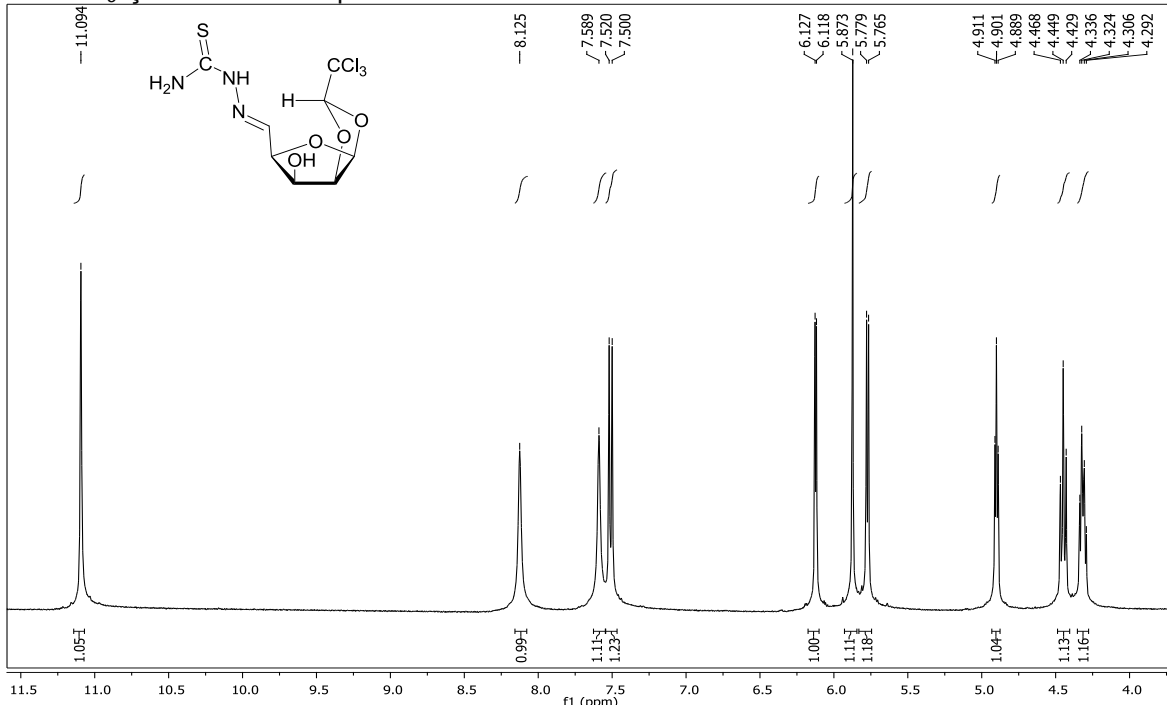
8. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden-β-D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazon (33)
Maddesinin Yapısal Analiz Spektrumları



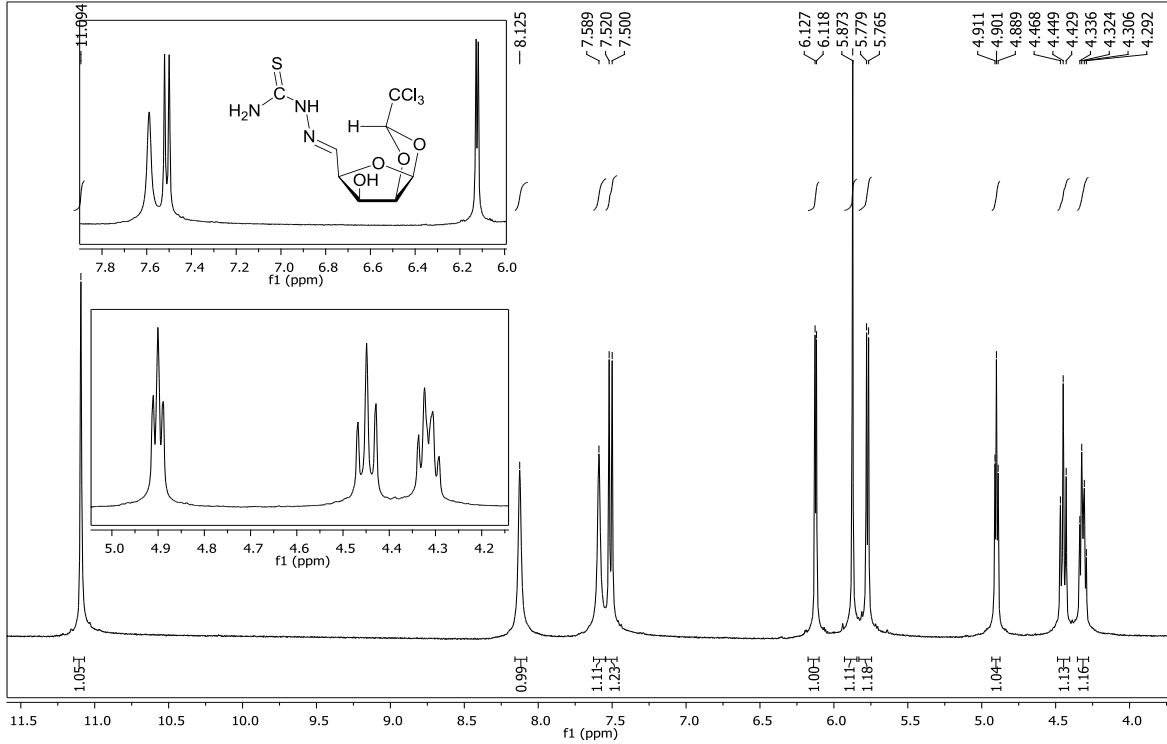
Şekil E8.1 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden-β-D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) KBr içindeki FTIR spektrumu



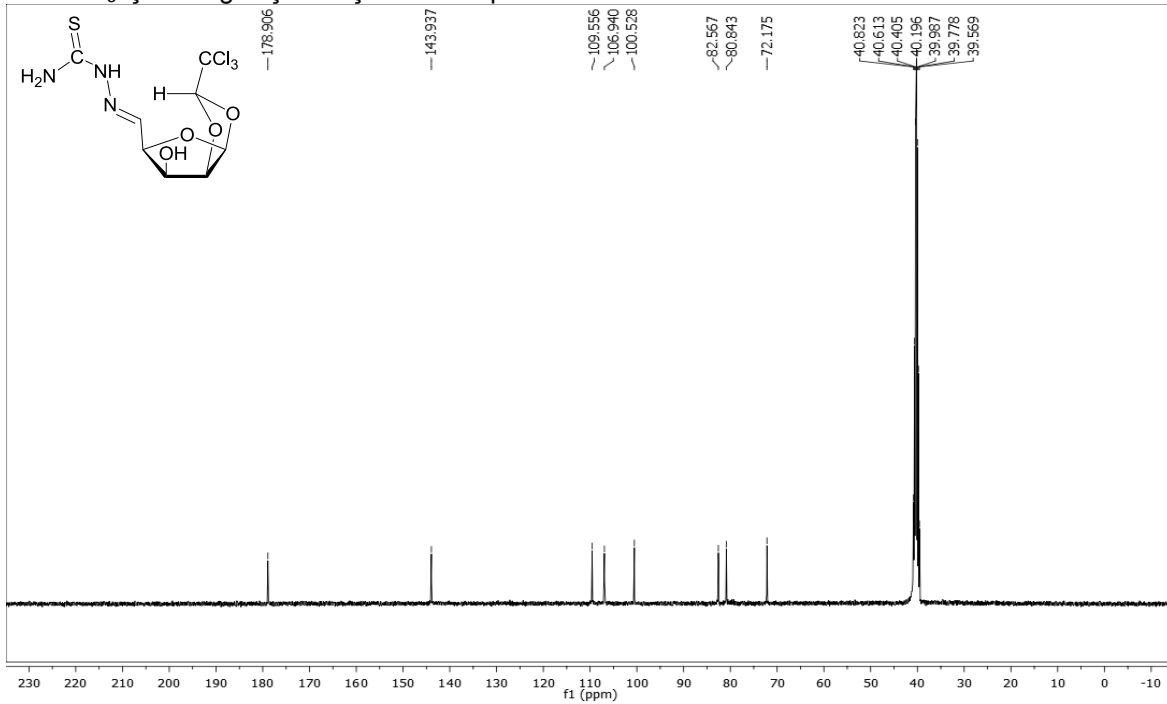
Şekil E8.2 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden-β-D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO-d₆ içindeki ¹H NMR spektrumu



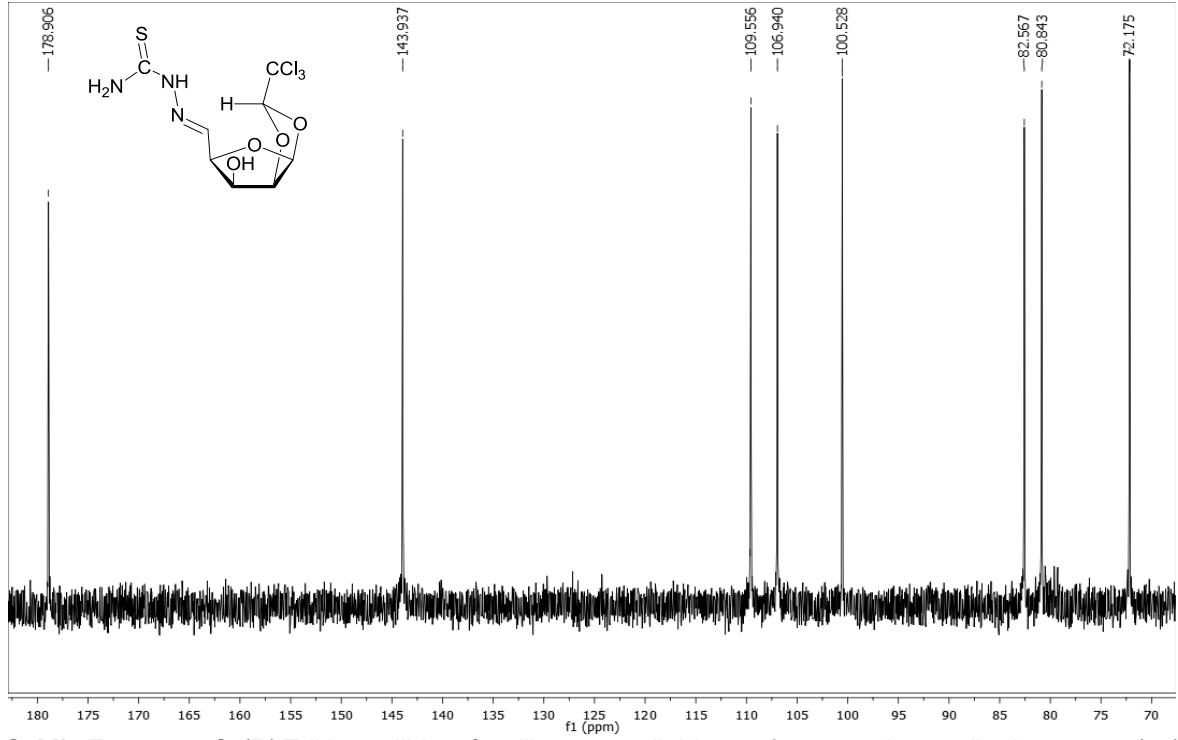
Şekil E8.3 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden-β-D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO-d₆ içindeki genişletilmiş ¹H NMR spektrumu



Şekil E8.4 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO- d_6 içindeki genişletilmiş ^1H NMR spektrumu



Şekil E8.5 1,2-O-(*R*)-Trikloroetiliden- β -D-likso-pentodialdo-1,4-furanoz tiyosemikarbazonun (33) DMSO- d_6 içindeki ^{13}C NMR spektrumu



Şekil E8.6 1,2-*O*-(*R*)-Trikloroetiliden- β -*D*-likso-pentodialdo-1,4-furanosyltiyosemikarbazonun (33) $\text{DMSO-}d_6$ içindeki genişletilmiş ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Can Emre YETGİN

Akademik Ünvanı : Kimyager

Doğum Tarihi/ yeri : 24-09-1987/Bakırköy

Uyruğu : TC



Adres : Nusratiye Mah. Yengeç Sok. Işıl kent A/24 Çorlu /TEKİRDAĞ

Telefon Numarası : 0(554) 827 75 79

E-mail : can_emre87@hotmail.com

AKADEMİK GEÇMİŞİ:

Yüksek Lisans, Celal Bayar Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı (2010-2014)

Lisans, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü (2005-2010)

TEZ KONUSU:

Yüksek Lisans, Kloraloz Türevi Semikarbazonların ve Tiyosemikarbazonların Sentezi, Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2014, Danışman: Yrd. Doç. Dr. Kadir AY

AKADEMİK PROJELER

1. *Bazı kloralozların tiyosemikarbazon, semikarbazon ve guanil hidrazon türevlerinin dimetil asetilendikarboksilat ile halkalanma reaksiyonları*, Celal Bayar Üniversitesi, Araştırma Komisyonu, 2011-011, *Proje Araştırmacısı*, Can Emre YETGİN.

Yabancı Dil: İngilizce