

NİSAN 2025

Yüksek Lisans Tezi-Kimya

NEDİME YANÇ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NAFTALİN HALKASI TAŞIYAN YENİ SÜLFONİL
TİYOSEMİKARBAZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

KİMYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

NEDİME YANÇ
NİSAN 2025

**NAFTALİN HALKASI TAŞIYAN YENİ SÜLFONİL
TİYOSEMİKARBAZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Gaziantep Üniversitesi

Kimya

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Emine ELÇİN EMRE

Nedime YANÇ

Nisan 2025



©2025[Gaziantep Üniversitesi]

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilmek suretiyle tezde yer aldığını beyan ederim.

Nedime YANÇ

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW SULFONYL THIOCEMIOCARBAZIDE DERIVATIVES BEARING NAPHTHALENE RING AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

YANÇ, Nedime

M.Sc. in Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

April 2025

79 pages

DNA damage caused by uncontrolled and abnormal growth and proliferation of cells is called cancer. The most important cause of cancer formation is the differentiation of cells as a result of faulty DNA replication during cell division and the inability to repair it. In cancer treatment, in addition to methods such as chemotherapy and radiotherapy, it is of great importance to use drugs that include combined therapies and to develop drugs that target more than one mechanism. Thiosemicarbazides are known to have a wide range of pharmacological activities, especially anticancer, anti-Alzheimer, analgesic, anticonvulsant, antidepressant, anticholinesterase, antibacterial and antifungal properties. Sulfonyl thiosemicarbazides are the members containing sulfonyl group and are of interest in pharmacological researches due to their antitumour and enzyme inhibition properties. In this thesis, 12 compounds were synthesised by reacting 2-naphthalene sulfonyl hydrazide with various isothiocyanates. The pharmacokinetic properties of the molecules such as H-bond acceptors, H-bond donors, TPSA, Lipinski, iLogP and BBB permeability were also investigated SwissADME programme used in drug design and the structure of compounds were evaluated by spectroscopic methods such as FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and.

KeyWords: Anticancer, Sulfonyl thiosemicarbazide, ADME

ÖZET

NAFTALİN HALKASI TAŞIYAN YENİ SÜLFONİL TİYOSEMİKARBAZİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

YANÇ, Nedime

Yüksek Lisans Tezi, Kimya

Danışman: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Nisan 2025

79 sayfa

Hücrelerin kontrolsüz ve anormal şekilde büyümesi, çoğalması sonucu oluşan DNA hasarına kanser denir. Kanser oluşumunun en önemli nedeni hücre bölünmesi esnasında DNA replikasyonunun hatalı olması sonucu hücrelerin farklılaşması ve onarılamamasıdır. Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi gibi yöntemlerin yanı sıra kombine tedavileri içeren ilaçların kullanılması ve birden fazla mekanizmayı hedef alan ilaçların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Tiyosemikarbazidler ile ilgili geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalarda geniş farmakolojik aktiviteye sahip oldukları özellikle antikanser, anti-Alzheimer, analjenik, antikonvülsan, antidepresan, antikolinesteraz, antibakteriyel ve antifungal gibi özellikler gösterdikleri bilinmektedir. Sülfonil tiyosemikarbazidler ise sülfonil grubu içeren üyeleridir ve antitümör, enzim inhibisyonu özellikleri nedeniyle farmakolojik araştırmalarda ilgi görmektedir. Bu tez çalışmasında 2-Naftalin sülfonil hidrazidin çeşitli izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak 12 bileşik sentezlendi. Sentezlenen yapıların FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR gibi spektroskopik yöntemler ve ilaç tasarımında kullanılan SwissADME programı ile H-bağı alıcıları, H-bağı vericileri, TPSA, Lipinski, iLogP ve BBB geçirgenliği gibi moleküllerin farmokokinetik özellikleri de araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, Sülfonil tiyosemikarbazid, ADME



“Cann aileme”

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimin başladığı günden itibaren her konuda engin bilgisi ve değerli katkılarıyla yanımda olan, tezimde büyük emeği olan, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Emine ELÇİN EMRE'ye

Lisansüstü derslerinde çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşegül KARAKÜÇÜK İYİDOĞAN'a

Laboratuvar çalışmalarımda desteğini ve yardımını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. B. Seda KURŞUN AKTAR'a

Değerli zamanını ayırarak analizleri almam da yardımcı olan Sayın Arş. Gör. Zafer BULUT'a

Bu günlere gelmemi sağlayan hayattaki en büyük şansım canım ANNEME

Ve hayat arkadaşım, canım eşim MESUT EMRE YANÇ'a

Teşekkürlerimi sunarım.

İyi ki varsınız...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ABSTRACT	i
ÖZET	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER LİSTESİ.....	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
1.1.Çalışmanın Amacı	1
BÖLÜM 2 LİTERATÜR TARAMASI	3
2.1.Kanser	3
2.2.Tiyosemikarbazid	9
2.2.1.Genel Yapı ve Özellikleri	9
2.2.2.Sentez ve Aktivite Özellikleri	10
2.3 Sülfonil Tiyosemikarbazid.....	15
2.3.1 Genel Yapı ve Özellikleri	16
2.3.2 Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin Sentez ve Aktivite Özellikleri	16
BÖLÜM 3 MATERYAL VE METOTLAR	20
3.1 Materyal	20
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
3.1.2 Kromatografik Analizler	20
3.1.3 Erime Noktası Tayinleri	20
3.2 Spektral Analizler	21

3.2.1 FT IR Spektrumları.	21
3.2.2 NMR Spektrumları	21
3.3 Genel Sentez Yöntemleri	21
3.3.1 2-Naftalin Sülfonil Hidrazit [I] Sentezi	21
3.3.2 <i>N</i> -(4-sübstitüefenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid[-12] Sentezi.....	21
BÖLÜM 4 BULGULAR.....	22
4.1 SENTEZLENEN MADDELER.....	22
4.1.1 2- Naftalin Sülfonil Hidrazit [I]	22
4.1.2 <i>N</i> -Sikloheksil-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid	23
4.1.3 2-(Naftelen-2-il-sülfonil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid	24
4.1.4 2-(Naftelen-2-il-sülfonil)- <i>N</i> -benzilhidrazinkarbotiyoamid.....	25
4.1.5 2-(Naftelen-2-il-sülfonil)- <i>N</i> -fenetilhidrazinkarbotiyoamid	26
4.1.6 <i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid ...	27
4.1.7 <i>N</i> -(4-Klorofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid	28
4.1.8 <i>N</i> -(4-Forofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid.....	29
4.1.9 <i>N</i> -(4-İyodofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid	30
4.1.10 <i>N</i> -(4-Metoksifenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid31	
4.1.11 <i>N</i> -(<i>p</i> -Tolil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid	32
4.1.12 <i>N</i> -(4-Nitrofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid	33
4.1.13 <i>N</i> -(Naftelen-1-il)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid....	34
BÖLÜM 5 SONUÇLAR.....	35
5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi.	35
5.2 Sentezlenen Bileşiklerin FT IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	41
5.3 Sülfonil Tiyosemikarbazid Bileşiklerinin [1-12] ¹ H NMR Spektrumları.....	44
5.4 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	48
5.5 Sentezlenen Bileşiklerin SwissADME Bulgularının Değerlendirilmesi.	49

KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	59
Şekil A.1 [I] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	59
Şekil A.2 [1] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	59
Şekil A.3 [2] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	60
Şekil A.4 [3] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	60
Şekil A.5 [4] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	61
Şekil A.6 [5] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	61
Şekil A.7 [6] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	62
Şekil A.8 [7] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	62
Şekil A.9 [8] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	63
Şekil A.10 [9] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	63
Şekil A.11 [10] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	64
Şekil A.12 [11] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu.....	64
Şekil A.13 [12] nolu bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	65
Şekil A.14 [I] nolu bileşiğin FT IR spektrumu	65
Şekil A.15 [1] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	66
Şekil A.16 [2] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	66
Şekil A.17 [3] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	67
Şekil A.18 [4] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	67
Şekil A.19 [5] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	68
Şekil A.20 [6] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	68
Şekil A.21 [7] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	69
Şekil A.22 [8] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	69
Şekil A.23 [9] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	70

Şekil A.24 [10] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	70
Şekil A.25 [11] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	71
Şekil A.26 [12] nolu bileşiğin FT IR spektrumu.	71
Şekil A.27 [I] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	72
Şekil A.28 [1] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	72
Şekil A.29 [2] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	73
Şekil A.30 [3] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	73
Şekil A.31 [4] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	74
Şekil A.32 [5] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	74
Şekil A.33 [6] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu.....	75
Şekil A.34 [7] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrum	75
Şekil A.35 [8] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	76
Şekil A.36 [9] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	76
Şekil A.37 [10] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	77
Şekil A.38 [11] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu.....	77
Şekil A.39 [12] nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu	78
ÖZGEÇMİŞ.	79

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 5.1 Sentezlenen Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin [1-12] Açık Formülleri	37
Tablo 5.2 Sentezlenen Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin [1-12] Özellikleri.....	39
Tablo 5.3 Sentezlenen Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin [1-12] Elementel Analizleri	40
Tablo 5.4 Sentezlenen Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin [1-12] IR spektrumu.....	41
Tablo 5.5 Sentezlenen Bileşiklerin [1-12] ¹³ C NMR spektrum bulguları.	49
Tablo 5.6 Sentezlenen Bileşiklerin [1-12] ADME bulguları.	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Kanser oluşumu	3
Şekil 2.2 2022 yılındaki dünya çapındaki kanser verileri.....	5
Şekil 2.3 Kanserin rijs faktörleri.....	6
Şekil 2.4 2018 Türkiye Kanser Veritabanı.....	7
Şekil 2.5 2018 Türkiye Tüm Yaş Veritabanı	7
Şekil 2.6 2018 Türkiye Veritabanı	8
Şekil 2.7 2020 GLOBOCAN	8
Şekil 2.8 Tiyosemikarbazid yapısı ve heterosiklik halkalar.....	10
Şekil 2.9 Antikolinesteraz aktivite gösteren tiyosemikarbazidler	11
Şekil 2.10 Antibakteriyel sülfä ilaçları elde etmek için PABA'nın modifikasyonu....	11
Şekil 2.11 Aril tiyosemikarbazid ve aril ditiyokarbamatların genel yapıları.	12
Şekil 2.12 1-4-Disübstitüe tiyosemikarbazidler sentez şeması.	12
Şekil 2.13 1-fenil-4-(2-fenilasetil)tiyosemikarbazid kimyasal yapısı	13
Şekil 2.14 Hibrit tiyosemikarbazidler sentezi.	13
Şekil 2.15 Hibrit aril tiyosemikarbazid türevlerinin kimyasal yapısı.	14
Şekil 2.16 Antimikrobiyal aktivite potansiyeline sahip tiyosemikarbazidler	14
Şekil 2.17 Piridin halkası taşıyan yeni tiyosemikarbazid türevleri	15
Şekil 2.18 Naftelen tiyosemikarbazidler	15
Şekil 2.19 Sülfonil tiyosemikarbazid.....	16
Şekil 2.20 Khare ve arkadaşlarının sentezlediği tiyosemikarbazidler	16
Şekil 2.21 6-metil-3,4-metilendioksifenil sülfonil-N-feniltiyosemikarbazid	17
Şekil 2.22 Antidiyabetik aktivite gösteren sülfonil tiyosemikarbazid	17
Şekil 2.23 Sentezlenen tiyosemikarbazidlerden sitotoksik bileşikler.	18
Şekil 2.24 Yeni kinoksalin sülfonil tiyosemikarbazid	18
Şekil 2.25 N-sübstitüe 2-(benzonosülfonil)-1-karbotioamidler	19

Şekil 2.26 <i>N</i> -(3-klorofenil)-2-(kinolin-8-ilsülfonil)hidrazin-1-karbotiyoamid	19
Şekil 5.1 Sülfonil Tiyosemikarbazid Genel Sentezi	35
Şekil 5.2 2-naftelen sülfonil hidrazit [I] bileşiğinin FT IR spektrumunun değerleri..	43
Şekil 5.3 2-(naftelen-2-il-sülfonil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid [2]	43
Şekil 5.4 2-naftelen sülfonil hidrazitin [I] ¹ H NMR spektrumunun değerleri	44
Şekil 5.5 <i>N</i> -(4-florofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid [4].	46
Şekil 5.6 <i>N</i> -(4-klorofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid [6]	47
Şekil 5.7 Bileşiklerin SwissADME Bulguları.	50



SEMBOLLER LİSTESİ

H	Hertz
β	Beta
Ω	Ohm
π	Pi
ppm	Milyon da bir
μL	Mikrolitre
s	Singlet
mL	Mililitre
d	Dublet

KISALTMALAR LİSTESİ

TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FT IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EtOAc	Etilasetat
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
MeOH	Metanol
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph	Fenil

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Çalışmanın Amacı

Kanser hücreleri bölünme esnasında kontrolsüz ve hızlı bir şekilde büyüyerek DNA hasarına yol açmaktadır. Bağışıklık sistemi vücudu tarayarak kontrolsüz büyüyen hücreleri yok edebilir fakat yok edilemeyen bu hücreler kan ve lenf hücreleri tarafından vücudun farklı bölgelerine taşınarak geri dönülemez sonuçlara yol açabilmektedirler. Ülkemizde ve dünyada ölüm oranlarında kanser ikinci sırada yer almaktadır. Bu sebeplerden dolayı kanserle mücadelede erken teşhis ve etkin tedavi yöntemleri çok önemlidir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların kimyasal yapıları incelendiğinde çok farklı farmokofor grupların yer aldığı görülmektedir. Bu gruplardan biri de medisinal ve farmasötik kimya açısından öneme sahip olan tiyosemikarbazid yapısı taşıyan bileşiklerdir.

Tiyosemikarbazid türevleri, yeni aktif moleküllerin geliştirilmesindeki önemi kadar heterosiklik bileşiklerin sentezinde etkin ve öncül ara ürünler olarak kabul edilmektedir. Farmakolojik açıdan değerlendirildiğinde tiyosemikarbazid yapılarının antikonvulsan, antimikrobiyal, antiviral, antikanser, antidiyabetik ve antioksidan gibi birbirinden farklı aktivite özellikleri gösterdiği bilinmektedir.

Tiyosemikarbazidin yan zincirine bir sülfonil grubu bağlanarak oluşan bileşikler sülfonil tiyosemikarbazidler olarak tanımlanmaktadır.

Sülfonil tiyosemikarbazidler, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antidiyabetik, analjenik, antiinflamatuvar ve antitumor aktivitelere sahip oldukları literatürde kayıtlıdır.

Bu bağlamda, bu araştırmada farmakolojik aktivite profillerini değerlendirmek amacıyla naftalin sülfonil klorürden başlayarak *N*-sübstitüe edilmiş sülfonil tiyosemikarbazid türevlerini temel alan bir dizi yeni bileşik tasarlandı ve sentezlendi. Naftalin sülfonil klorür tetrahidrofuranlı ortamda soğukta hidrazin mono hidrat ile reaksiyonundan sülfonil hidrazit elde edildi. Sentezlenen sülfonil hidrazit çeşitli sübstitüe izotiyosiyanatlar ile reaksiyona sokularak sülfonil tiyosemikarbazid-

ler sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin elemental analiz ve spektroskopik yöntemler ile yapı aydınlatılması ve ilaç tasarımında kullanılan SwissADME program ile H-bağ alıcıları, H-bağ vericileri, TPSA, iLogP ve BBB geçirgenliği gibi moleküllerin farmokokinetik özellikleri araştırıldı.

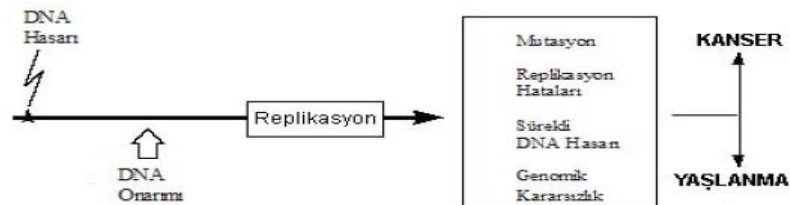


BÖLÜM 2

LİTERATÜR TARAMASI

2.1 Kanser

Hücrelerin kontrolsüz ve anormal şekilde büyümesi, çoğalması sonucu oluşan DNA hasarına kanser denir. DNA’da yaklaşık 10.000 fazla mutasyon olduğu bilinmesine rağmen bağışıklık sistemi vücudu tarar ve kanser hücrelerini yok edebilir. Fakat kanser hücreleri bağışıklık sistemi tarafından yok edilemeyen kontrolsüz biçimde büyüyerek çoğalan ve bulundukları dokuyu işgal eden aynı zamanda o dokuda da kalmayıp komşu dokularada yayılabilirler. Lenf ve kan dolaşımı yoluyla da vücudun diğer bölgelerine taşınırlar. Kanser oluşumunun en önemli nedeni hücre bölünmesi esnasında DNA replikasyonunun hatalı olması sonucu hücrelerin farklılaşması ve onarılamamasıdır. Hücre bölünmesi olayı doku tamiri ve dokunun yenilenmesi amacıyla meydana gelmektedir. Normal hücrelerin tamir edilemez olduğunda, apoptoz tarafından hasarlı bölge ortadan kaldırılır. Kanserli hücreler apoptozdan uzak durarak rastgele çoğalmalarına devam eder. Kanser vakaları çok az ölçüde ailesel faktörlerden etkilenmektedir. Bu az görülen grupta kanser hücrelerine duyarlı genler ailenin diğer üyelerine geçebilmektedir. Bu genler doğrudan kansere neden olmaz ama bu tür genleri taşıyan kişiler kanserin neden olduğu çevresel faktörlere daha duyarlıdır. Ülkemizde kanser hastalığı tedavisinde %25’den azı radyoterapi ve cerrahi ile tedavi edilmektedir. Geride kalan hastalara büyük çoğunlukla hastalığın herhangi bir aşamasında kemoterapi uygulanmaktadır (Debelec-Bütüner ve Kantarci, 2006.).



Şekil 2.1 Kanser oluşumu (Debelec-Bütüner ve Kantarci, 2006.)

Kanser oluşumu multifaktöryeldir, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlığına, virüslerden bakterilere, radyasyondan kalıtıma ve kimyasallara kadar birçok etken kanser oluşumunda rol oynamaktadır. Hücrede DNA'nın yapısındaki oluşan hataları düzeltebilecek mekanizma çalışmıyorsa hücre bölünmesi sonrası var olan hatalı mutasyonlara yenisi eklenecek ve metastaza yol açabilmektedir. Çevresel faktörlerden aldığımız birçok kimyasal kansere sebep olmaktadır. Yağlı yiyecekler, ilaçlar, küfler, iyottan yoksun diyet, yanmış yemekler kansere neden olan çevresel faktörlerdir. Alkol, sigara, kömür, zift, naftalin, madeni yağlar diğer kimyasal kanser yapıcı etkenlerdir. Kansere sebep olan diğer fiziksel etkenler de, güneş ışığı, ısı, radyasyon, iyonize radyasyon ışıınımları (x, gama, nükleer emisyonlar) dır. Son yıllarda evlerde kullanılan elektrikli ev aletleride yayılan yüksek ve düşük frekanslı manyetik alanlar DNA üzerinde hasara yol açtığı görülmektedir. Çevreden edindiğimiz beslenme alışkanlıklarının dengeli ve sağlıklı olması kanserden korunmada önemli bir yer almaktadır. Meyve ve sebze tüketimi gırtlak, pankreas, meme ve kalın bağırsak kanserini önlediğine dair çalışmalar vardır (Kanser Biyokimya, 2024).

Kanser metastaz, lokal doku invazyonu ile karakterize olmuş birden çok bozuklukları ifade etmektedir. Neoplazmalar immortal özelliklerde taşıyabilen dönüştürülmüş hücrelerdir ve benign ve malign huylu olabilirler. Metastaz neoplazmanın olduğu yerden koparak vücutta başka bir dokuya yayılmasıdır. Metastaz olabilmesi için malignitenin olduğu yerden kan dolaşımı geçmesi gerekmektedir yani 'intravazyon' gerekmektedir. Bu hareketten sonra kılcal damarın engellendiği yere göç gerçekleşir. Kanser hücrenin yaşam döngüsünde büyüme, çoğalma olay döngüsündeki bozulmadan meydana geldiği düşünülmektedir. Bu düşünce karsinogenez kavramını desteklemektedir. Ölümcül olmayan genetik hasarlar karsinogenez evresini başlatır ve buna karsinogen maddeler sebep olmaktadır. Karsinogen maddeler UV ışınlar, virüs ve fiziksel, biyolojik etkiler olabilmektedir. Karsinogenin son evresinde ise dokunun metastazı ve invazyonu gerçekleşmektedir (Mutluay ve Kozacı, 2021).

Kanser, dünya çapında her altı kişiden birinin ölüm nedenidir ve 2022 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme neden olmuştur. En sık görülen kanserler kolon, rektum meme ve akciğer ile prostat kanseridir. Kanserden kaynaklanan ölümlerin üçte biri aşırı tütün kullanılması, vücut kitle indeksinin yüksek olması, fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme, hava kirliliği, alkol kullanımı gelmektedir (Türk Kanser Derneği, 2024).

2022 yılında dünyada kanserden ölümün en yaygın olduğu kanser türleri; Akciğer kanseri (1.80 milyon ölüm), Kolon ve Rektum kanseri (916.000 ölüm), Karaciğer kanseri (830.000 ölüm), Mide kanseri (769.000 ölüm), Meme kanseri (685.000 ölüm) olarak tespit edilmiştir (Türk Kanser Derneği, 2024).

Rütbe	Kanser	Yeni vakalar (2022)	ASR				
	Melanom dışı cilt kanseri dahil tüm kanserler	19.976.499	196,9	18	Yumurtalık	324.603	6,7
	Melanom dışı cilt kanseri hariç tüm kanserler	18.741.966	186,5	19	Beyin, merkezi sinir sistemi	321.731	3,5
1	Trakea, bronş ve akciğer	2.480.675	23,6	20	Gırtlak	189.191	1,9
2	Göğüs	2.296.840	46,8	21	Multipl myeloma	187.952	1,8
3	Kolorektum	1.926.425	18,4	22	Safra kesesi	122.491	1,2
4	Prostat	1.467.854	29,4	23	Nazofarenks	120.434	1,3
5	Karın	968.784	9,2	24	Orofarenks	106.400	1,1
6	Karaciğer ve intrahepatik safra kanalları	866.136	8,6	25	Hipofarenks	86.257	0,89
7	Tiroid	821.214	9,1	26	Hodgkin lenfoma	82.489	0,95
8	Rahim ağzı rahim	662.301	14,1	27	Testis	72.040	1,7
9	Mesane	614.298	5,6	28	Tükürük bezleri	55.083	0,56
10	Hodgkin dışı lenfoma	553.389	5,6	29	Vulva	47.336	0,83
11	Yemek borusu	511.054	5,0	30	Penis	37.700	0,79
12	Pankreas	510.992	4,7	31	Kaposi sarkomu	35.813	0,41
13	Lösemi	487.294	5,3	32	Mezotelyoma	30.633	0,28
14	Böbrek	434.840	4,4	33	Vajina	18.819	0,36
15	Rahim gövdesi	420.368	8,4				
16	Dudak, ağız boşluğu	389.846	4,0				
17	Cilt melanomu	331.722	3,2				

Şekil 2.2 2022 yılındaki Dünya çapındaki kanser verileri

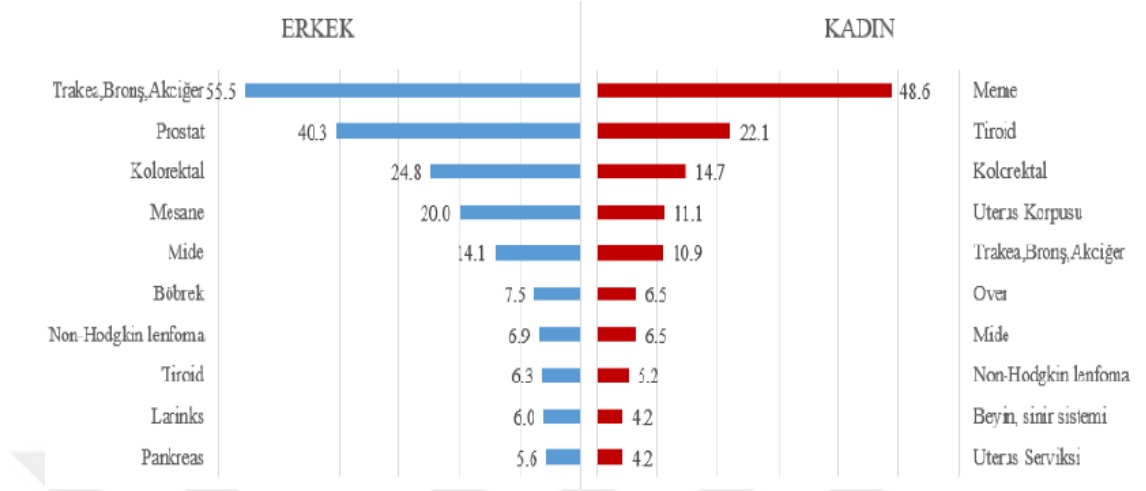
Türkiye’deki kanser olma sıklığı diğer ülkelere benzerlik göstermektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda 2030 yılında dünyada 27 milyon yeni görülen vaka, kanser hastalıklarına bağlı ölüm 17 milyon hasta sayısının 75 milyon olması beklenmektedir (Türk Kanser Derneği, 2024.).Kanserin risk faktörleri Şekil 2.3’de verilmiştir.

ÖNLENEBİLİR FAKTÖRLER		ÖNLENEMEZ FAKTÖRLER	
Davranışsal risk	Çevresel risk	Biyolojik risk	Genetik risk
SİGARA, KÖTÜ BESLENME, SPOR YAPMAMA, ALKOL KULLANIMI, AŞIRI KİLO, BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ YETERSİZLİĞİ, STRES	HAVA KİRLİLİĞİ, ASBEST,RADON, NİKEL GİBİ KİMYASALLAR, UV IŞINLARI, İYONLAŞTIRICI RADYASYON, BAZI VİRÜSLER ve BAKTERİLER,	YAŞ, CİNSİYET, İRK, HORMONLAR	AİLEDE KANSER HASTALIĞI HİKAYESİ

Şekil 2.3 Kanserin riks faktörleri (Türk Kanser Derneği, 2024).

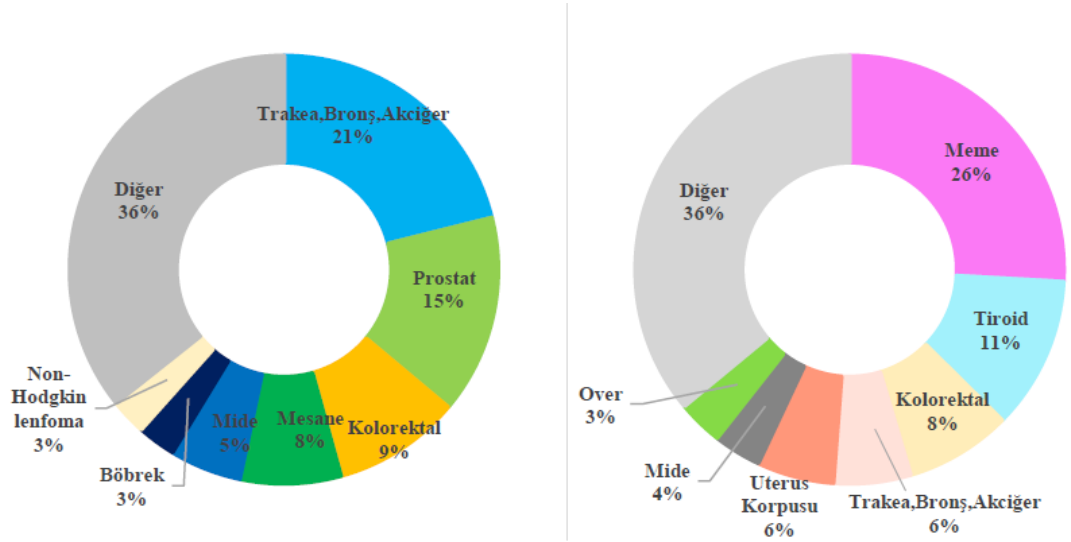
2022 yılında yayımlanan ‘Türkiye Kanseri İstatistikleri Raporu’na göre kanser hastalığının önemli bir halk sorunu olduğunu belirtmiştir ve bu rapora göre ülkemizde ve dünyada ölüm nedenlerinde ikinci sırada olduğu 2020 yılındada 10 milyon kişinin kanserden öldüğünü belirtmişlerdir. Bu rapora göre ülkemizde ölümlerin nedeni olan kanserli dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırada yer aldığı görülmektedir. Kanseri oluşumunda %90-95 çevrenin, %5-10 genlerin etkisi vardır. Çevrenin ve risk faktörlerinden kaçınarak kanserin en az üçte birinin önlenileceği varsayılmaktadır, diğer üçte birinde erken teşhis edilmesi ve etkin tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. 2018 yılında dünya genelinde kanserlerin yaklaşık olarak %13 ü karsinojenik enfeksiyonlara dayanmaktadır. Hepatit B ve C virüsü, Epstein-Bar virüsü, Human papilloma virüs (HPV) bu grup yer alırlar. Yaşlanma kanser gelişimi için önemli faktörlerden biridir, yaşla birlikte artan risklerin büyümesi, hücresel oranının yaş ile birlikte azalması kanser olma eğilimini artırmaktadır. Günümüz kanserlerinin %30-50 risk faktörlerinden kaçınma, erken tanı ve uygun şekilde tedavi ile önlenilme olasılığı oldukça yüksektir (Kanseri Rapor, 2018, 2022).

2018 yılı Türkiye’deki ilk 10 kanser (yaşa standardize hız /10.000 kişide) aşağıda verilmiştir.



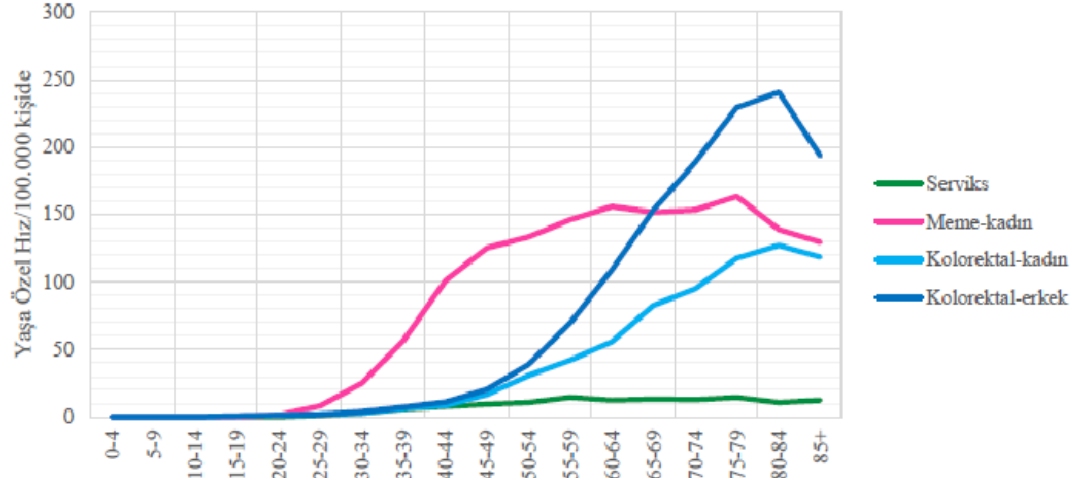
Şekil 2.4 2018 Türkiye Kanser Veritabanı (Kanser Rapor, 2018, 2022)

Türkiye’deki tüm yaş grupları cinsiyete göre en sık görülen bazı kanserlerin grup içindeki yüzde dağılımları aşağıda verilmiştir.



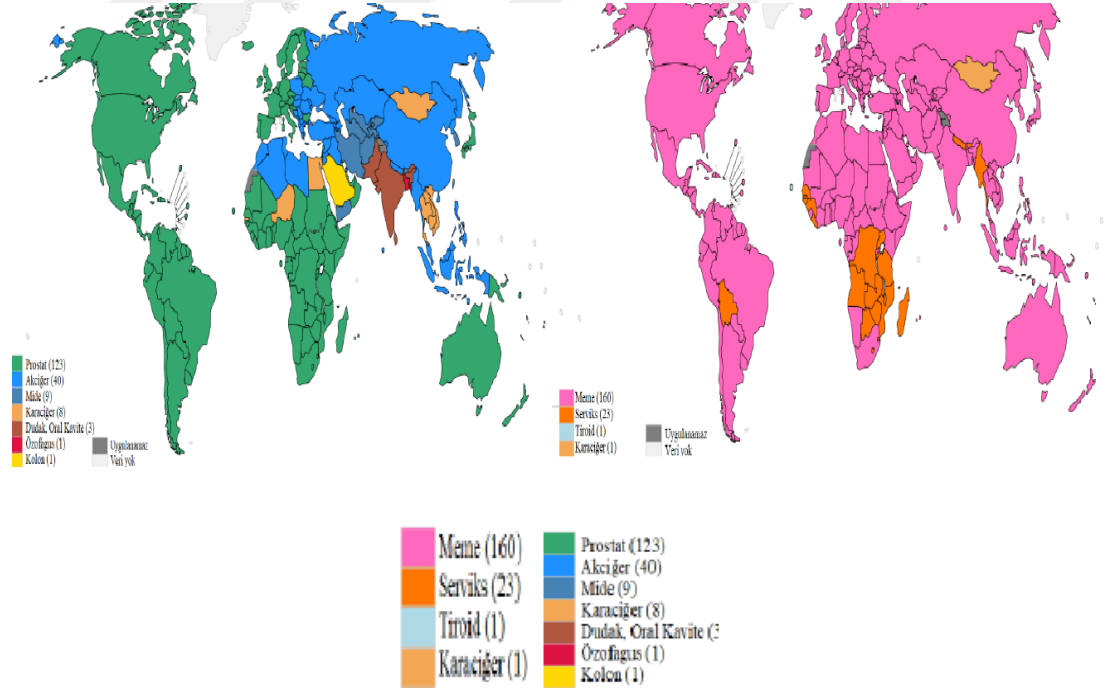
Şekil 2.5 2018 Türkiye Tüm Yaş Veritabanı (Kanser Rapor, 2018, 2022)

Bazı kanser türlerinin yaşa göre gelişim hızı farklılık göstermektedir. Aşağıda cinsiyete ve yaşa göre kanser türlerinin hızları yer almaktadır.



Şekil 2.6 2018 Türkiye Veritabanı (Kanser Rapor, 2018, 2022)

Dünya kanser istatistiklerine göre erkeklerde ve kadınlarda sık görülen kanser türlerinin coğrafi dağılımı 2020 yılında yayımlanan rapora göre aşağıda yer almaktadır.



Şekil 2.7 2020 Globocan Raporu (Kanser Rapor, 2018, 2022)

Türkiye’de 2018 yılında görülen kanser vakaları erkeklerde yüz binde 262.4 kadınlarda yüz binde 188.0’dır. Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser türüdür.

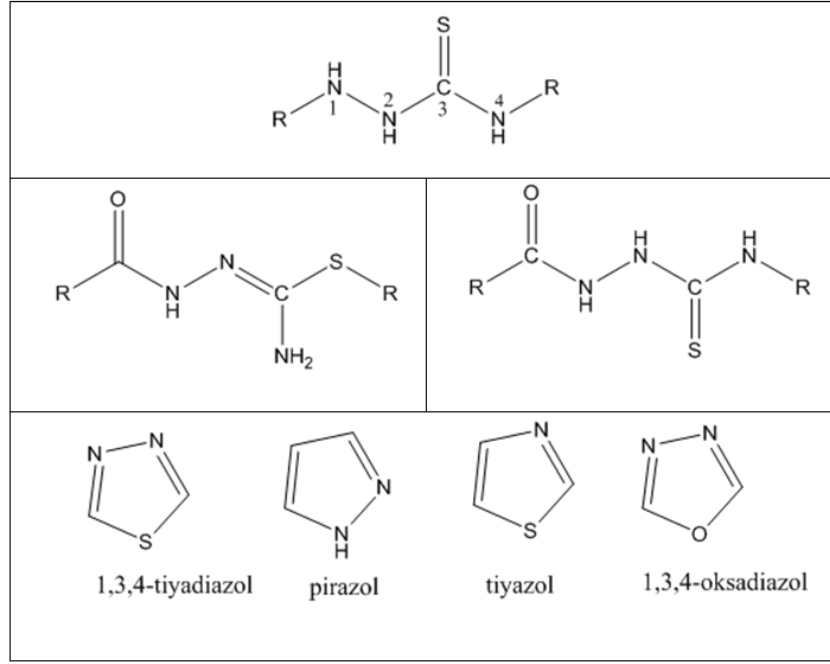
Kanser tedavisinde kullanılan geleneksel yaklaşımlar kemoterapi, radyoterapi ve kanserli dokunun küçük boyutlu olması durumunda cerrahi müdahaledir. Ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda kanser terapisi sayesinde hastaların yaşam kalitesini arttırmaya ve yaşam süresini uzatması amaçlanmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan yöntemleri lokal ve sistematik olarak ayırmak mümkündür. Lokal tedaviler radyoterapi, ablatif işlemler olurken sistematik tedaviler kemoterapi, immünoterapi ve hormonal tedavilerden oluşmaktadır. Lokal bir yöntem olan radyasyon tedavisinin yanında sistemik kemoterapi, yaygın malign hastalıklar için ana tedaviler olarak kabul edilmektedir. Kemoterapi oral veya intravenöz olarak sitotoksik ajanların kombinasyon şeklinde verilerek kanserli hücrelere sitotoksikite göstermesi ile sonuçlanan bir uygulamadır (Roy ve Saikia, 2016).

Kanser tedavilerinde farklı yapıları hedef alan kombine tedavileri içeren ilaçların kullanılması ve birden fazla mekanizmayı hedef alan ilaçların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.2 Tiyosemikarbazid

2.2.1 Genel Yapı ve Özellikleri

Tiyosemikarbazid türevleri, 1-aminotiyüre yapısında olup tiyokarbamik asidin hidrazin türevidir. Bu bileşikler isimlendirilirken hidrazid kısmına bağlı azot atomundan başlanarak isimlendirilir. Uçtaki azot atomlarının süstitüsüonu ile 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazidler elde edilmektedir. Tiyosemikarbazidin yapısında bulunan amin gruplarından dolayı nükleofilik özellik göstermektedir. Bu farklı nükleofilik durumlarından dolayı tiyadiazol, oksadiazol, pirazol, triazol gibi farklı heterosiklik halkalar sentezlenmektedir (Mustafa vd., 2005). Bu bileşikler aroilizotiyosemikarbazit ve aroiltiyosemikarbazit yapılarının olduğu, bunun yanında ayrıca cis ve trans yapılarında olduğu bilinmektedir (Plumitallo vd., 2004).



Şekil 2.8 Tiyosemikarbazid yapısı ve heterosiklik halkalar

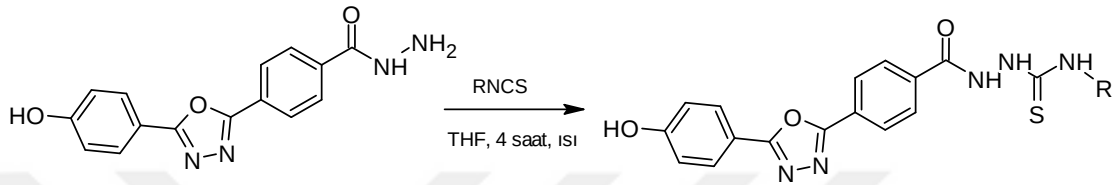
2.2.2 Sentez ve Aktivite Özellikleri

1882 yılında ilk olarak Fischer tarafından difenilsülfokarbazonun oksidasyonu ile 1-feniltiyosemikarbazid elde edilmiştir (Fischer, 1924). Bu bağlamda birçok farklı yöntem ile tiyosemikarbazid sentezlemek mümkündür. Tiyosemikarbazidler, hidrazid bileşiklerin farklı çözücülü ortamlarında izotiyosiyanatlar ile ısıtılmasıyla elde edilmektedir.

Literatür araştırmaları sonucunda tiyosemikarbazid yapılarının, antiviral (Küçükgüzel vd., 2006), antimikrobiyal (Patel vd.2020), antikanser (Başaran vd. 2016, Sıcak vd., 2021) antioksidan ve antikolinesteraz (Ullah vd., 2022), gibi birbirinden farklı farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir (Acharya vd., 2021). Tiyosemikarbazitlerin sentez ve aktivite özellikleri ile ilgili bazı çalışmalar aşağıda incelenmiştir.

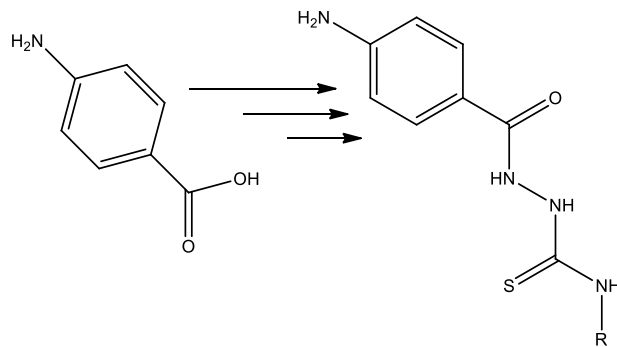
Ullah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metil 4-hidroksibenzoattan başlayarak bir seri reaksiyon sonucu elde ettikleri 4-[5-(4-hidroksifenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il]benzohidrazidi THF'lı ortamda farklı izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan *N*-(süstitüefenil)-2-(4-(5-(4-hidroksifenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il)benzoil)hidrazin-1-

karbotiyoamid türevlerini elde etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibisyon aktivitelerini test etmişlerdir. Aktivite sonuçlarına göre, 4-nitrofenil halkası taşıyan tiyosemikarbazid, asetilkolinesteraz enzimine karşı IC_{50} değeri $2.12 \pm 0.23 \mu M$ olarak bulunurken butirilkolinesteraza karşı en aktif bileşik 2-konumunda metoksi taşıyan tiyosemikarbazid IC_{50} değerleri $1.13 \pm 0.11 \mu M$ olarak tespit edilmiştir (Ullah vd., 2022).



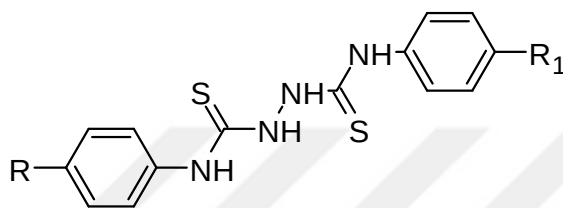
Şekil 2.9 Antikolinesteraz aktivite gösteren tiyosemikarbazidler

Han ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, başlangıç maddesi olarak *p*-amino-benzoik asit (PABA) kullanılarak yeni tiyosemikarbazid/semikarbazid türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde edilen bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* antimikrobiyal aktiviteleri açısından test edilmiştir. Fenil halkası üzerindeki 3,5 konumlarında triflorometil taşıyan tiyosemikarbazid türevi en iyi antimikrobiyal aktivite göstermiştir (İhsan Han vd., 2022).



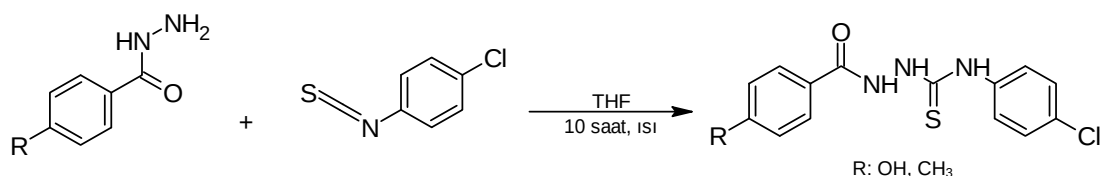
Şekil 2.10 Antibakteriyel sulfa ilaçları elde etmek için PABA'nın modifikasyonu

Narkhede ve arkadaşları tiyosemikarbazid ve ditiyokarbamatlar yapılarını birleştirerek antioksidan ve antikanser aktivitelerini incelemek için yeni hibrit moleküller sentezlemeye çalışmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldıktan sonra *in vitro* antioksidan aktivite için 1,1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) serbest radikal giderim kapasitesi deneyi ve nitrik oksit testi yapılmıştır. NCI 60 insan tumor hücre hatlarına karşı antikanser aktivite taraması yapılan bileşiklerde en etkin olan bileşik 4-nitrofenil halkası taşıyan türev olduğu bulunmuştur (Narkhede vd., 2022).



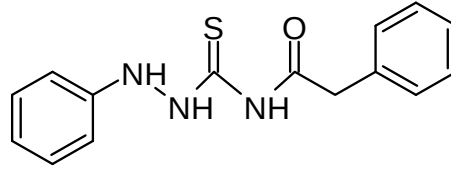
Şekil 2.11 Aril tiyosemikarbazid ve arilditiyokarbamatların hibrit molekülleri

Mermer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, yeni tiyosemikarbazidler ve bunların Cu(II) komplekslerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vitro* antioksidan kapasitelerini DPPH (Serbest Radikal Giderim Kapasitesi) ve FRAP (Demir(III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Güç Yönetimi) yöntemleri ile araştırılmıştır. Araştırmacılar, 4-metil-benzohidrazit/4-hidroksibenzohidrazid, (10 mmol) ve 4-kloro fenilizotiyosiyanat (10 mmol) 20 mL tetrahidrafuran içinde çözüldükten sonra 10 saat boyunca ısıtılarak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazidler elde etmişlerdir. En iyi antioksidan etkiye sahip olan *N*-{[(4-klorofenil)karbamotioil]amino}-4-hidroksibenzamidin Cu(II) kompleksi DPPH yöntemi ile ($SC_{50} = 5.20 \pm 0.05 \mu M$) ve FRAP yöntemi ile ($785069 \pm 16.75 \text{ mmol ITE/g}$) olarak tespit edilmiştir (Mermer ve Alyar, 2022).



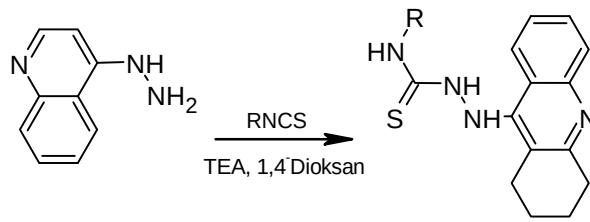
Şekil 2.12 1,4-Disüstitüe tiyosemikarbazidlerinin sentez şeması

Altalhi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tiyosemikarbazid bileşiklerini fenil asetil izotiyosiyanat ile fenil hidrazinin reaksiyona sokarak gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini referans ilaç olarak kullanılan siprofloksasin ve kolitramazol ile karşılaştırmışlar ve yüksek etki gözlemlendiği bildirmişlerdir (Altalhi vd., 2021).



Şekil 2.13 1-Fenil-4-(2-fenilasetil) tiyosemikarbazidin kimyasal yapısı

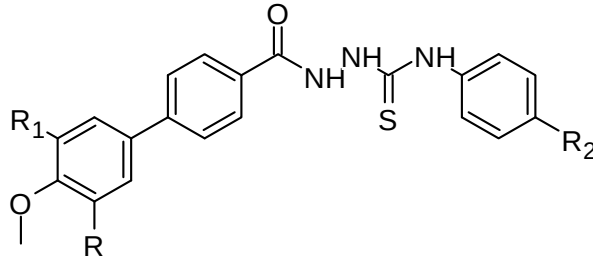
Alfadly ve çalışma arkadaşları Alzheimer hastalığının tedavisinde, yeni ve etkili tedavi stratejileri geliştirerek çoklu hedefe yönelik ligand geliştirmek için iki yeni hibrit serinin tasarımını gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, tasarladıkları tiyosemikarbazit hibrit moleküllerinin kolinesterazlar, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 15-lipoksijenaz (15-LOX) enzimlerinin inhibisyonunu hedefleyerek, bu bileşiklerin anti-inflamatuvar ve antikolinesteraz aktivitelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, tiyosemikarbazitler 1,4-dioksanlı ortamda trietilamin (TEA) katalizörlüğünde farklı izotiyosiyanatlar ile 8-10 saat ısıtılması suretiyle sentezlenmiştir. Özellikle R grubu olarak fenetil halkası taşıyan türevin anti-iflamatuvar ve antikolinesteraz aktivelere enzimlerin referans inhibitörlerinden daha etkili olduğu saptanmıştır (AlFadly vd., 2019).



Şekil 2.14 Hibrit tiyosemikarbazidlerin sentezi

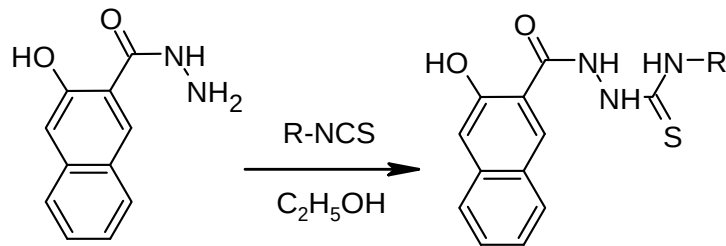
Eldahna ve çalışma arkadaşları, anti-leishmanial aktiviteye sahip olacak yeni aril tiyosemikarbazit bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin Leishmania majör pteridin redüktaz 1 (Lm-PTR1) enzimini hedefleyerek anti-folat mekanizması aracılığıyla anti-leishmanial aktivite gösterecek şekilde tasarlamışlardır. Bu hibrit

bileşiklerden özellikle 2-(2-metil-6-(3,4,5-trimetoksifenil)nikotinoil)-*N*-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid ve *N*-(4-klorofenil)-2-(2-metil-6-(3,4,5-trimetoksifenil)nikotinil) hidrazin-1-karbotiyoamid, referans ilaç olan miltefosinile karşılaştırıldığında sırasıyla 4,2 ve 3,3 μM 'lik IC_{50} değerleriyle enaktif bileşikler olarak tespit edilmiştir (Eldehna vd., 2019).



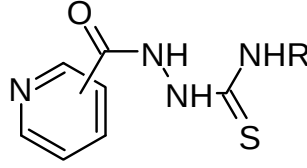
Şekil 2.15 Hibrit aril tiyosemikarbazid türevlerinin genel kimyasal yapısı

Popiolek ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazid ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini, 3-hidroksi-2-naftoik hidrazid bileşiğinden yola çıkarak sentezlemişlerdir. Tiyosemikarbazidler, 3-hidroksi-2-naftoik hidrazidin uygun izotiyosiyanatlarla etanolü ortamda reaksiyona sokulması sonucunda sentezlenmiş ve elde edilen tüm bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları değerlendirilmiştir. Elde edilen tüm bileşikler *Gram-pozitif* bakteriler, *Gram-negatif* bakteriler ve *Candidaspp.* mayalarına ait mantarlar dahil olmak üzere bir grup mikroorganizmaya karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal tarama sonuçlarına göre, etil ve allil grupları taşıyan türevlerin *Bacilluscereus* ATCC 10876'ya karşı sefuroksimden iki kat, ampisilinden dört kat daha yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır (Popiolek vd., 2016).



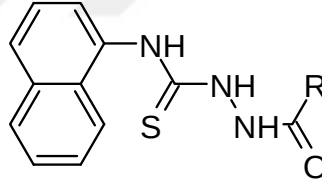
Şekil 2.16 Antimikrobiyal aktivite potansiyeline sahip tiyosemikarbazidler

Bir grup araştırmacı piridin halkasına sahip yeni tiyosemikarbazidler sentezlemiş ve bu bileşiklerin antibakteriyal ve sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişler. Elde edilen bu bileşikler, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis*'e karşı iyi antibakteriyel özellik göstermişlerdir. Ayrıca, 2-klorofenil ve 2,4-diklorofenil halkası taşıyan bileşiklerin insan meme adenokarsinomu ve insan hepatosellüler karsinom hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu bildirilmiştir (Pitucha vd., 2016).



Şekil 2.17 Piridin halkası taşıyan yeni tiyosemikarbazid türevleri

Zamani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1-naftil izotiyosiyanatları çeşitli hidrazitler ile reaksiyondan yeni bir seri tiyosemikarbazid sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktivitesini test etmişlerdir (Zamani vd., 2004).

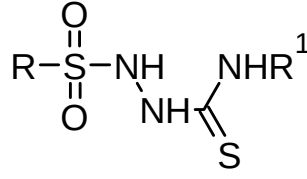


Şekil 2.18 Naftelen tiyosemikarbazidler

2.3 Sülfonil Tiyosemikarbazit

2.3.1 Genel Yapı ve Özellikleri

Sülfonil tiyosemikarbazid bileşikler, sülfonil (SO₂) ile tiyosemikarbazid fonksiyonel gruplarını içeren ve sülfonil grubunun tiyosemikarbazid iskeletine bağlanarak oluşan organo-sülfür grubu bileşiklerdir. Genel formülleri şekil 2.19'da gösterilmektedir (Ovung& Bhattacharyya, 2021).



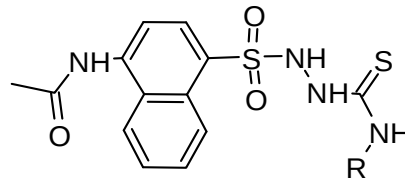
Şekil 2.19 Sülfonil tiyosemikarbazid

Sülfonil grubu polar yapıda olduğu için sülfonil tiyosemikarbazidler genellikle su yada polar çözücülerde iyi çözünürlüğe sahip oldukları bilinmektedir. Tiyosemikarbazid grubundaki azot ve kükürt atomları, metal iyonlarıyla kompleksleşerek iyi bir ligand olarak koordinasyon yeteneği kazandırır. Sülfonil tiyosemikarbazid bileşikleri elektrofilik ve nükleofilik özelliklere sahip oldukları için reaksiyona girme kapasiteleri oldukça geniş bileşiklerdir. Bu nedenle bu bileşikler organik sentezde, ilaç tasarımı, metal komplekslerde sensor olarak önemli rol oynamaktadırlar. Sülfonil tiyosemikarbazidler farmakolojik açıdan değerlendirildiğinde, antibakteriyel, antifungal, antitrombotik, antidiyabetik ve antitümör aktivitelere sahiptirler.

2.3.2 Sülfonil Tiyosemikarbazitlerin Sentez ve Aktivite Özellikleri

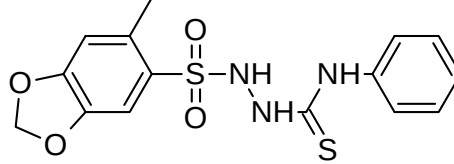
Sülfonil tiyosemikarbazidlerinin geçmişten günümüze yapılan literatür çalışmaları incelenmiş olup çok az çalışmanın yapıldığı görülmektedir ve bu çalışmalara kısaca yer verilmiştir.

Khare ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmada 4-asetamido naftalen sülfonil tiyosemikarbazidlerini elde etmek için 4-asetamido naftalen sülfonil hidrazit ve aril izotiyosiyanatları reaksiyona sokarak bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, bu bileşiklerin *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus*'a karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (Khare vd., 1990).



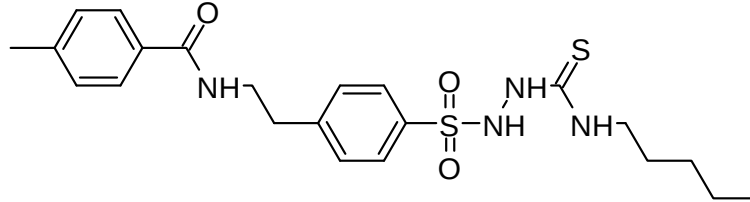
Şekil 2.20 Khare ve arkadaşlarının sentezledikleri sülfonil tiyosemikarbazitler

Lima ve arkadaşları, başlangıç maddesi olarak seçilen safran yağının bir seri reaksiyondan sonra elde edilen 6-metil-3,4-metilendioksi fenil sülfonil hidrazid ile fenil izotiyosiyanat tetrahidrofuranlı ortamda 12 saat oda sıcaklığında karıştırarak 6-metil-3,4-metilendioksifenilsülfonil-*N*-feniltiyosemikarbazit sentezlemiş ve antitrombotik aktiviteye sahip yeni bir öncü bileşik olarak değerlendirilmiştir (Lima vd., 1999).



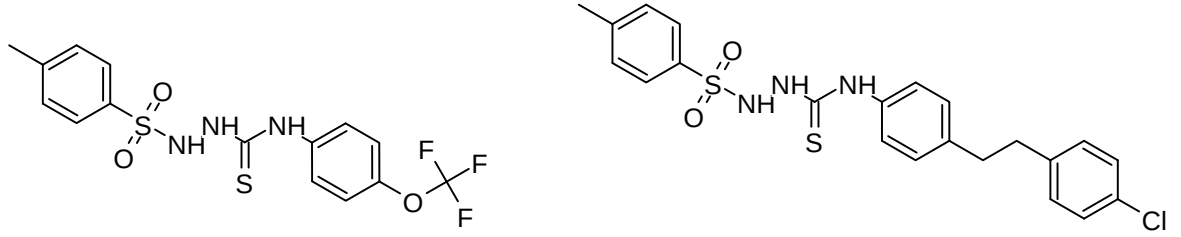
Şekil 2.21 6-Metil-3,4-metilendioksifenil sülfonil-*N*-feniltiyosemikarbazit yapısı

Glibenklamidin kimyasal yapısı temel alınarak bir dizi 3-süstitüe sülfon amino tiyoüre ve sülfon amino siyanoguanidin tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin hipoglisemik aktiviteleri, alloksanile oluşturulmuş hiperglisemik fare modeli kullanılarak değerlendirilmiş ve sentezlenen bileşiklerin çoğunun, anti-diyabetik etkilerini değerlendirildiğinde kanglikoz seviyesini düzenlediği, özellikle bu bileşiklerden pentil zinciri taşıyan türevin glibenklamide benzer en güçlü aktiviteyi gösterdiği bulunmuştur (Lu vd., 2008).



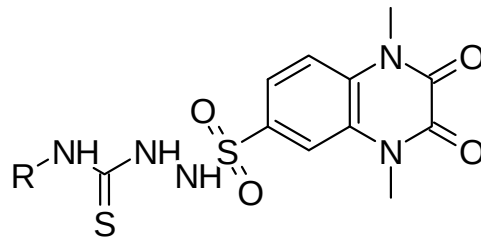
Şekil 2.22 Antidiabetik aktivite gösteren sülfonil tiyosemikarbazit

Şenkardeş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir dizi sülfonil tiyosemikarbazid sentezlenmişler ve bu bileşiklerin insan meme kanseri hücre hattına (MCF7), prostat kanseri hücre hattına (PC3) ve malign olmayan fibroblast hücre hattına (L929) karşı sitotoksiteleri açısından değerlendirmişlerdir. Bu bileşikler *N*-[2-(4-klorofenil) etil]-2-[(4-metilfenil)sülfonil]hidrazin karbonamid ve 2-[(4-metilfenil) sülfonil]-*N*-[4(triflorometoksi)fenil]hidrazin karbotiyoamit, sırasıyla 13,87 μ M (PC3 hücre hattına karşı) ve 1,47 μ M (MCF7 hücre hattına karşı) IC_{50} değerleri ile önemli sitotoksik aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Şenkardeş vd., 2019).



Şekil 2.23 Sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazitlerden sitotoksik etkiyeli bileşikler

Syam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada potansiyel DPP-4 (dipeptidilpeptinaz-4) inhibitor aktivitesine sahip yeni aday bileşikler elde etmek için 1,4-dimetil-2,3-dioksi-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalin halka sistemi tercih etmişlerdir. Araştırmacılar, güçlü antidiyabetik etki göstermesi muhtemel bileşiklerin tasarımında 1,4-dimetil-2,3-dioksi-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalin halkası ile sinerjik etki gösterebilecek sülfonamid, sülfonohidrazit ve/veya sülfonil hidrazin-karboksi(tiy)amid farmakofor gruplarını heterosiklik veya aromatik halkalarla birleştirerek yeni hibrit moleküller elde etmişlerdir. Bu sülfonil tiyosemikarbazidler (sülfonilhidrazin-karboksitiyoamid), DMF’li ortamda trietilamin katalizörlüğünde çeşitli izotiyosiyanatlar ile 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerden özellikle fenil ve sikloheksil halkaları taşıyan türevlerin umut vadeden seçici DPP-4 inhibitörleri olabileceği bildirilmiştir (Syam vd., 2021).

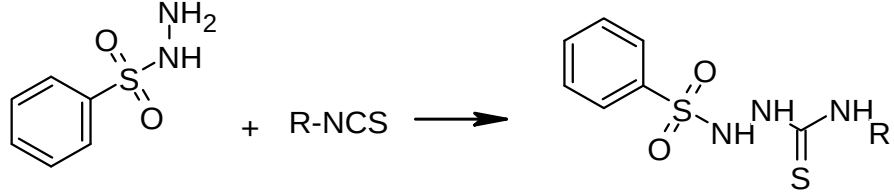


R: C₂H₅, C₆H₁₁, C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄-

Şekil 2.24 Yeni kinoksalin-sülfonil tiyosemikarbazid bileşikleri

Nowicka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir dizi *N*-sübstitüe-2-(benzonosülfonil)-1-karbotioamid sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapılarını spektral ve yöntemlerle aydınlatmışlar. Bu türevlerin antikanser aktivitelerini değerlendirmek için MTT testi kullanılarak prostat kanseri hücre dizilerine (Du145 ve PC3), hepatosellülerkarsinom hücre dizisine (HepG2), mide kanseri (AGS) ve renal

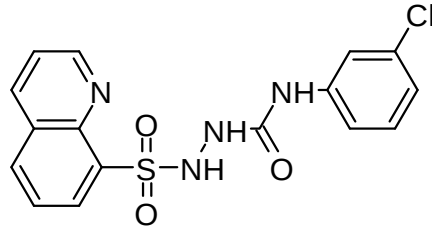
adenokarsinom (769-P) hücre dizilerine karşı test edilmiştir. Aynı zamanda antibakteriyal aktivite çalışmaları yapılmış ve gram pozitif mikroorganizmalar arasında, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis* ve *Bacillus cereus*'un referans suşları karşı özellikle metal grubu taşıyan türevin en etkili olduğu bildirilmiştir (Walczak-Nowicka vd., 2023).



R: sikloheksil, butil, hekzil, metil

Şekil 2.25 N-süstitue 2-(benzonosülfonil)-1-karbotioamidler

İlaça direnç geliştiren bakterilerin tedavisi için yeni antimikrobiyal ajanların keşfi son derece önemlidir. Bu bağlamda, Özcan ve arkadaşlarının yaptığı bu araştırma, sülfonil tiyosemikarbazid fonksiyonel grubu içeren yeni kinolin türevlerinin sentezi ve antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesini içermektedir. N-(3-Klorofenil)-2-(kinolin-8-ilsülfonil)hidrazin-1-karbotiyoamid, *My cobacterium tuberculosis* H37Rv' ye karşı en etkili bileşik olarak tespit edilmiştir (Özcan vd., 2023).



Şekil 2.26 Antimikrobakteriyal etkili N-(3-Klorofenil)-2-(kinolin-8-ilsülfonil)hidrazin-1-karbotiyoamidin yapısı

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOTLAR

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu tez çalışması kapsamında kullanılan tüm çözücüler ve kimyasallar, analitik saflıkta olup Sigma Aldrich, Acros ve Merck gibi firmalardan tedarik edildi.

3.1.2 Kromatografik Analizler

Çalışmalar esnasında sentez reaksiyonlarının takibi ve elde edilen bileşiklerin saflığının belirlenmesi için İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) kullanıldı. Bu analizlerde, 0.25 mm kalınlığında silikajel 60 F254 (Merck) ile kaplanmış ve 20x20 cm boyutunda plakalar tercih edildi. Çözücü sistemi olarak hekzan:etil asetat (2:1) karışımı kullanılmıştır. Sürüklemeye işlemi, çözücü sistemleri kromatografi tanklarına yerleştirildikten ve buharlarıyla doyurulduktan sonra, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Sürüklemeye işleminin ardından kurutulan plakalar, lekelerin görünürlüğünü artırmak için 254 nm dalga boyundaki UV (Ultraviyole) ışığı altında incelendi.

3.1.3 Erime noktası tayinleri

Sentezlenen maddelerin erime noktaları, EZ-MELT Automated Melting Point Apparatus (SRS) cihazı kullanılarak belirlenmiş olup, sonuçlar herhangi bir düzeltme yapılmadan sunulmuştur.

3.2 Spektral Analizler

3.2.1 FT IR Spektrumları

Sentezlenen maddelerin Infrared (IR) analizleri, Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresi kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler, Universal ATR Sampling Accessory ile katı numune üzerinden alınmış sonuçlar 4000-400 cm^{-1} aralığında dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden sunuldu.

3.2.2 NMR Spektrumları

Sentezlenen maddelerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları, Bruker AVANCE III 400 MHz spektrometre kullanılarak ölçüldü. Spektrumlar, 20 mg örneğin $\text{DMSO}-d_6$ içindeki çözeltisinden elde edildi. Kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşim sabitleri ise Hz cinsinden sunuldu.

3.3 Genel Sentez Yöntemleri

3.3.1 2-Naftalin Sülfonil Hidrazit [I] Sentezi

2-Naftalin sülfonil klorür (1.0 mmol) ile hidrazin monohidrat (3.0 mmol) tetrahidrofuranlı ortamda buz banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra oluşan katı su ile yıkanıp kurutuldu ve oluşan katı petrol eteriyle yıkanarak saflaştırıldı (Backes vd., 2015; Murtaza vd., 2016).

3.3.2 N-(4-Sübstitüefenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid[1-12]

Sentezi

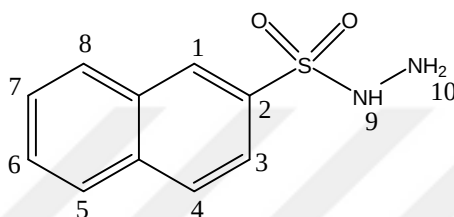
2-Naftalin sülfonil hidrazit [I] (0.40 mmol) ile sübstitüe izotiyosiyanatlar (0.42 mmol) tetrahidrofuranlı (20 mL) ortamda reaksiyona sokuldu. Oluşan katı petrol eteriyle yıkandı (Schenone vd., 2001).

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1 Sentezlenen Maddeler

4.1.1 2-Naftalin Sülfonil Hidrazit [I]



2-Naftalin sülfonil klorür (0.150 g) ve hidrazin monohidrat kullanılarak 3.3.1’de verilen genel sentez yöntemine göre, 2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. . Metanol ve THF’de çözünür. E.N: 142-144 °C. Verim %84

Kapalı Formülü: C₁₀H₁₀N₂O₂S (MA: 222.26 g/mol)

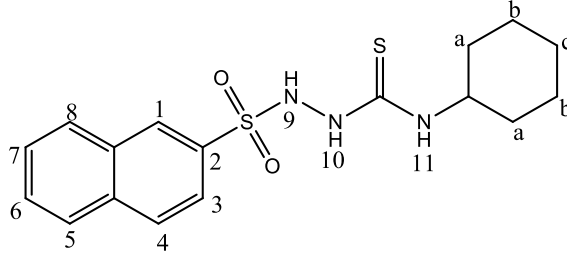
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 54.04 (53.93) %H 4.53 (4.89) %N 12.60 (11.99) %S 14.43 (13.18)

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3378 (N-H gerilme bandı), 3243 (aromatik C-H gerilme bandı), 1589, 1503 (C=C gerilme bandı), 1299 (SO₂ asimetrik gerilme bandı) 1160 (SO₂ simetrik gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δppm: 8.48 (1H, s, H₉), 8.45 (1H, s, H₁), 8.18-8.12 (2H, m, H₃, H₄), 8.05 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈), 7.82 (1H, dd, *J*₁=1.2 Hz, *J*₂=1.6 Hz, H₅), 7.73-7.65 (2H, m, H₆, H₇), 4.15 (2H, s, H₁₀).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 135.27, 134.36, 131.72 129.17, 129.01, 128.91, 128.68, 127.78, 127.43, 123.0 (Ar-C).

4.1.2 N-Sikloheksil-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [1]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[II]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve sikloheksil izotiyosiyanat alınarak (0.068 mL, 0.47 mmol) eklenerek genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-sikloheksil-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[1]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 203°C. Verim: %75.

Kapalı Formülü: C₁₇H₂₁N₃O₂S₂ (MA: 363.50 g/mol).

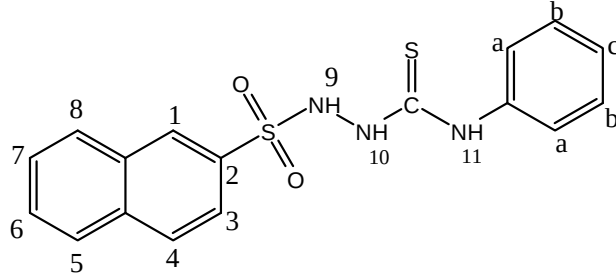
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 56.17 (55.58) %H 5.82 (5.31) %N 11.56 (12.00) %S 17.64 (18.11).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3366, (N-H gerilme bandı), 3164 (aromatik C-H gerilme bandı) 2928, 2999 (alifatik C-H gerilme bandı), 1543, 1520, 1448 (C=C gerilme bandı), 1346 (SO₂ ait asimetric gerilme bandı), 1171 (SO₂ ait simetric gerilme bandı), 1270 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δppm: 9.95 (1H, s, H₉), 9.41 (1H, s, H₁₀), 8.49 (1H, s, H₁), 8.20 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄), 8.15 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₃), 8.08 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈), 7.82 (1H, dd, *J*=1.6 Hz, *J*₂=1.2 Hz, H₅), 7.76-7.67 (2H, m, H₆, H₇), 7.44 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₁₁), 3.95 (1H, s, sikloheksil CH), 1.58-1.49 (6H, m, H_a, H_c), 1.17-1.06 (4H, m, H_b).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 180.33 (C=S), 134.83, 131.75, 129.39, 129.26, 129.06, 127.77, 127.50, 123.06 (Ar-C), 52.30, 31.36, 24.99, 24.47 (Alifatik C).

4.1.3 2-(Naftelen-2-il-sülfonil)-N-fenilhidrazin karbotiyoamid [2]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve fenil izotiyosiyanat (0.072 mL 0.47 mmol), kullanılarak genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre 2-(naftelen-2-il-sülfonil)-N-fenil hidrazin karbotiyoamid **[2]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 202°C. Verim: %80.

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₅N₃O₂S₂ (MA: 357.45 g/mol)

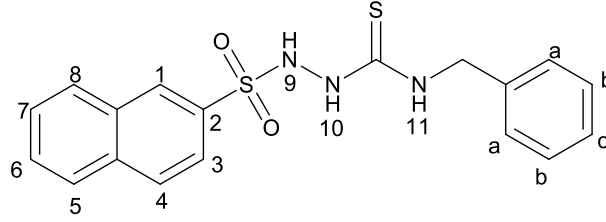
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 57.12 (56.91) %H 4.23 (4.56) %N 11.76 (12.01) %S 17.94 (18.43).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δppm: 10.15 (1H, s, H₉), 9.82 (1H, s, H₁₀), 9.75 (1H, s, H₁₁), 8.53 (1H, s, H₁), 8.21 (1H, d, J=8.0 Hz, H₄), 8.15 (1H, d, J=8.4 Hz, H₃), 8.07 (1H, d, J=8.0 Hz, H₈), 7.87 (1H, dd, J=1.6 Hz, J₂=2.0 Hz, H₅), 7.76-7.67 (2H, m, H₆, H₇), 7.33 (2H, d, J=7.6 Hz, H_a), 7.26 (2H, t, J₁=7.2 Hz, J₂=8.4 Hz, H_b), 7.13 (1H, t, J_{1,2}=7.2 Hz, H_c).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3323 (N-H gerilme bandı), 3160 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2994, 2827 (Alifatik C-H gerilme bandı) 1593, 1543, 1514, 1450 (C=C gerilme bandı), 1344 (SO₂ ait simetrik gerilme bandı), 1133 (SO₂ asimetrik gerilme bandı), 1265 (C=S gerilme bandı).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ(ppm): 181.03 (C=S), 138.80, 134.80, 131.72, 129.60, 129.42, 129.20, 129.07, 127.91, 127.80, 127.51, 125.16, 125.11, 123.21 (Ar-C).

4.1.4 2-(Naftelen-2-il-sülfonil)-N-benzilhidrazin karbotiyoamid [3]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve benzil izotiyosiyanat (0.071 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek 2-(naftelen-2-il-sülfonil)-N-benzil hidrazin karbotiyoamid **[3]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 218°C. Verim: %75.

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₇N₃O₂S₂ (MA: 371.48 g/mol)

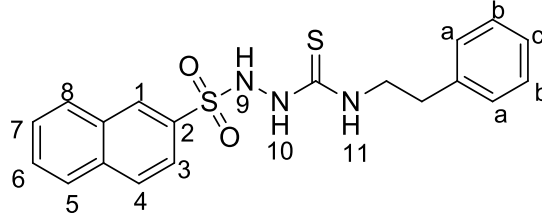
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 58.20 (57.91) %H 4.61 (4.00) %N 11.31 (12.01) %S 17.26 (18.00).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3340, 3163 (N-H gerilme bandı), 3038 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2997 (Alifatik C-H gerilme bandı) 1519, 1550, 1453 (C=C gerilme bandı), 1353 (SO₂ ait asimetrik gerilme bandı), 1173 (SO₂ ait simetrik gerilme bandı), 1220 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δppm: 10.06 (1H, s, H₉), 9.55 (1H, s, H₁₀), 8.78 (1H, t, J₁=3.6 Hz, J₂=4.0 Hz, H₁₁), 8.51 (1H, s, H₁), 8.22 (1H, d, J=8.4 Hz, H₄), 8.14 (1H, d, J=9.0 Hz, H₃), 8.09 (1H, d, J=8.4, H₈), 7.85 (1H, d, J=8.4 Hz, H₅), 7.75 (1H, t, J₁=6.6 Hz, J₂=8.4 Hz, H₆), 7.70 (1H, t, J₁=7.2 Hz, J₂=7.8 Hz, H₇), 7.26-7.20 (5H, m, H_a, H_b, H_c), 4.70 (2H, d, J=4.0 Hz, CH₂).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ(ppm): 182.74 (C=S), 139.61, 135.21, 129.48, 128.30, 127.45, 126.96, 123.66 (Ar-C), 47.12 (Alifatik C).

4.1.5 2-(Naftelen-2-il-sülfonil)-N-fenetilhidrazin karbotiyoamid [4]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[II]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve fenetil izotiyosiyanat (0.083 mL, 0.47 mmol), fenetilizotiyosiyanat genel sentez yöntemi 3.3.2' ye göre muamele edilerek 2-(naftelen-2-il-sülfonil)-N-fenetilhidrazin karbotiyoamid **[4]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 196°C Verim: %78.

Kapalı Formülü: C₁₉H₁₉N₃O₂S₂ (MA: 385.50 g/mol)

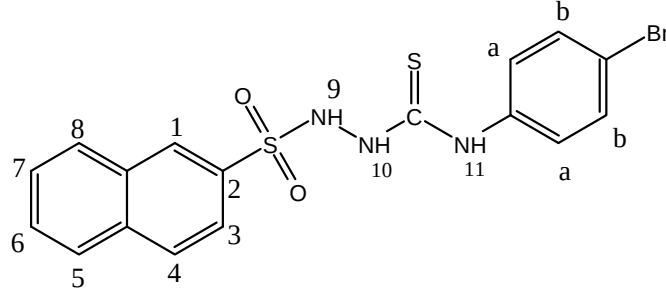
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 59.20 (59.03) %H 4.97 (5.25) %N 10.90 (11.53) %S 16.64 (17.00).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δppm: 9.98 (1H, s, H₉), 9.44 (1H, s, H₁₀), 8.48 (1H, s, H₁), 8.21 (1H, d, *J*=5.6 Hz, H₁₁), 8.22 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄), 8.15 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H₃), 8.08 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈), 7.83-7.81 (1H, dd, *J*₁=2.0, *J*₂=1.6, H₅), 7.76-7.67 (2H, m, H₆, H₇), 7.29 (2H, t, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=6.8 Hz, H_a), 7.22-7.17 (3H, m, H_b, H_c), 3.62 (2H, q, -NHCH₂), 2.68 (2H, t, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=8.0 Hz, CH₂).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3357, 3293 (N-H gerilme bandı), 3024 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1553 (C=C gerilme bandı), 1337, 1164 (SO₂ ait asimetrik ve simetrik gerilme bandı), 1246 (C=S gerilme bandı).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ(ppm): 181.66 (C=S), 139.18, 134.89, 134.76, 131.72, 129.43, 129.16, 129.01, 128.52, 128.38, 127.79, 127.47, 126.11, 123.16 (Ar-C), 45.10, 34.57 (Alifatik C).

4.1.6 *N*-(4-Bromofenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [5]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve 4-bromofenil izotiyosiyanat (0.100 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-(4-bromofenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[5]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 214°C. Verim: %90.

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₄BrN₃O₂S₂ (MA: 436.35 g/mol)

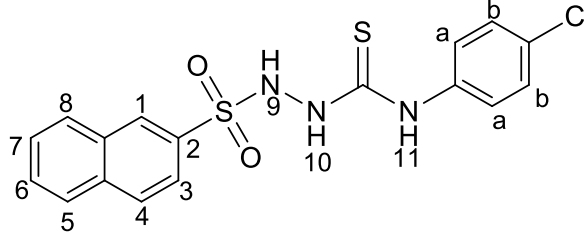
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 46.79 (47.11) %H 3.23 (3.58) %N 9.63 (10.09) %S 14.70 (15.28).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3314, 3235 (N-H gerilme bandı), 3129 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2989 (Alifatik C-H gerilme bandı) 1584, 1542, 1513, 1485 (C=C gerilme bandı), 1334 (SO₂ ait simetrik gerilme bandı), 1155 (SO₂ asimetrik gerilme bandı), 1211 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δppm: 10.17 (1H, s, H₉), 9.92 (1H, s, H₁₀), 9.87 (1H, s, H₁₁), 8.52 (1H, s, H₁), 8.20 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄), 8.14 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₃), 8.06 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈), 7.86 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₅), 7.77-7.67 (2H, m, H₆, H₇), 7.44 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H_a), 7.31 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H_b).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ(ppm): 180.97 (C=S), 138.30, 134.79, 131.70, 130.69, 129.60, 129.41, 129.60, 129.06, 127.79, 127.51, 127.22, 123.19, 117.30 (Ar-C).

4.1.7 *N*-(4-Klorofenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [6]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve 4-klorofenil izotiyosiyanat (0.079 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-(4-klorofenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[6]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 217°C. Verim: %73.

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₄ClN₃O₂S₂ (MA: 391.02 g/mol)

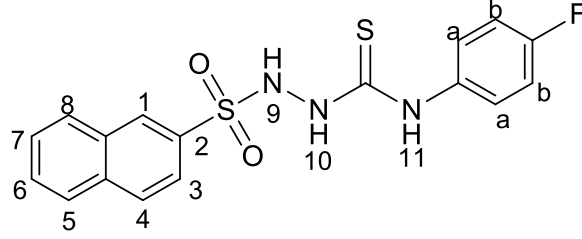
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 52.10 (51.88) %H 3.60 (3.11) %N 10.72 (11.55) %S 16.36 (17.04).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3315, 3236 (N-H gerilme bandı), 3132 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2985 (Alifatik C-H gerilme bandı), 1587, 1540, 1513, 1489 (C=C gerilme bandı), 1334 (SO₂ ait asimetrik gerilme bandı), 1155 (SO₂ simetrik gerilme bandı), 1263 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 10.17 (1H, s, H₉), 9.92 (1H, s, H₁₀), 9.89 (1H, s, H₁₁), 8.53 (1H, s, H₁), 8.20 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄), 8.14 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H₃), 8.07 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈), 7.87 (1H, dd, *J*₁=1.6 Hz, *J*₂=1.6 Hz, H₅), 7.76-7.68 (2H, m, H₆, H₇), 7.37 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H_a), 7.31 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H_b).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 181.11 (C=S), 137.87, 134.80, 134.77, 131.71, 129.61, 129.41, 129.20, 129.07, 127.79, 127.76, 127.51, 126.90 (Ar-C).

4.1.8 *N*-(4-Florofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [7]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve 4-florofenil izotiyosiyanat (0.071 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-(4-florofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[7]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 206°C. Verim: %74.

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₄FN₃O₂S₂ (MA: 375.44 g/mol)

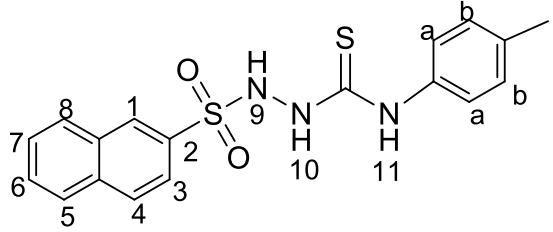
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 54.38 (53.89) %H 3.76 (3.10) %N 11.19 (11.73) %S 17.08 (17.09).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3344, 3161 (N-H gerilme bandı), 2989 (Alifatik C-H gerilme bandı), 1538, 1504 (C=C gerilme bandı), 1334 (SO₂ ait asimetrik gerilme bandı), 1206 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 10.16 (1H, s, H₉), 9.85 (1H, s, H₁₀), 9.82 (1H, s, H₁₁), 8.53 (1H, s, H₁), 8.21 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄), 8.15 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₃), 8.07 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈), 7.87 (1H, dd, *J*=1.6 Hz, *J*₂=1.6 Hz, H₅), 7.76-7.67 (2H, m, H₆, H₇) 7.32-7.28 (2H, m, H_a), 7.09 (2H, t, *J*_{1,2}=8.8 Hz, H_b).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ (ppm): 181.37 (C=S), 160.63 (C-F), 158.27, 135.21, 134.80, 131.74, 131.71, 129.60, 129.41, 129.19, 129.06, 127.79, 127.51, 127.44, 123.22, 114.62, 114.40 (Ar-C).

4.1.9 N-(4-İyodofenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [8]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve 4-iyodofenil izotiyosiyanat (0.122 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek N-(4-iyodofenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[8]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 208°C. Verim: %78.

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₄IN₃O₂S₂ (MA: 483.35 g/mol)

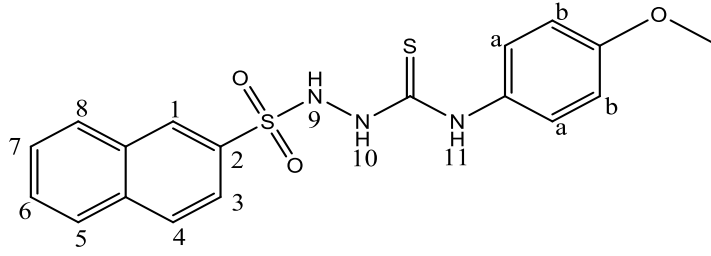
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 42.24 (42.91) %H 2.92 (3.33) %N 8.69 (9.15) %S 13.27 (13.91).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3314, 3237 (N-H gerilme bandı), 3128, (Aromatik C-H gerilme bandı), 2987 (Alifatik C-H gerilme bandı), 1581, 1512, 1542, 1482 (C=C gerilme bandı), 1335 (SO₂ ait asimetrik gerilme bandı), 1161 (SO₂ ait simetrik gerilme bandı), 1260 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δppm: 10.17 (1H, s, H₉), 9.91 (1H, s, H₁₀), 9.84 (1H, s, H₁₁), 8.52 (1H, d, J=8.0 Hz, H₁), 8.20 (1H, d, J=8.0 Hz, H₄), 8.14 (1H, d, J=8.0 Hz, H₃), 8.07 (1H, d, J=8.0 Hz, H₈), 7.86 (1H, dd, J₁=1.6 Hz, J₂=2.0 Hz, H₅), 7.76-7.63 (2H, m, H₆, H₇), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz, H_a), 7.18 (2H, d, J=8.8 Hz, H_b).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ(ppm): 180.34 (C=S), 138.80, 136.58, 134.79, 131.71, 129.41, 127.79, 127.34, 123.19 (Ar-C), 89.61 (C-I).

4.1.10 *N*-(4-Metoksifenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [9]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve 4-metoksifenil izotiyosiyanat (0.077 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-(4-metoksifenil)-2-(naftalen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[9]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 194°C. Verim: %75.

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₇N₃O₃S₂ (MA: 387.48 g/mol)

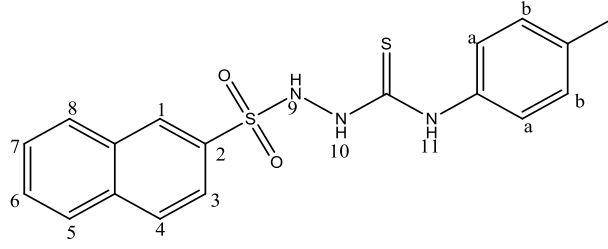
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 55.80 (56.28) %H 4.42 (4.01) %N 10.84 (11.23) %S 16.55 (17.11).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3316, 3248 (N-H gerilme bandı), 3137 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2983 (Alifatik C-H gerilme bandı), 1593, 1543, 1510 (C=C gerilme bandı), 1335 (SO₂ ait asimetrik gerilme bandı), 1156 (SO₂ ait simetrik gerilme bandı), 1266 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δppm: 10.12 (1H, s, H₉), 9.73 (1H, s, H₁₀), 9.64 (1H, s, H₁₁), 8.54 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₁), 8.22-8.07 (3H, m, H₃, H₄, H₈), 7.88 (1H, m, H₅), 7.76-7.67 (2H, m, H₆, H₇), 7.16 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H_a), 6.83 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H_b), 3.73 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (100MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ(ppm): 181.30 (C=S), 156.81, 134.84, 134.79, 131.72, 129.57, 129.41, 129.18, 127.80, 126.90, 123.25, 115.14, 113.16 (Ar C), 55.57 (Alifatik C).

4.1.11 *N*-(*p*-Tolil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [10]



2-Naftalin sülfonil hidrazit (0.100 g, 0.45 mmol) ve *p*-tolil izotiyosiyanat (0.070 mL 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-(*p*-tolil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [10] elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 189°C. Verim: %78.

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₇N₃O₂S₂ (MA: 371.48 g/mol)

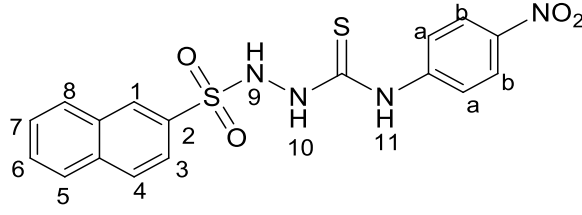
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 58.20 (58.81) %H 4.61 (4.00) %N 11.31 (10.98) %S 17.26 (17.59).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3339, 3156 (N-H gerilme bandı), 3040 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2990 (Alifatik C-H gerilme bandı), 1589, 1506, 1538, (C=C gerilme bandı), 1344 (SO₂ ait simetrik gerilme bandı), 1264 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δppm: 10.14 (1H, s, H₉), 9.76 (1H, s, H₁₀), 9.66 (1H, s, H₁₁), 8.34 (1H, s, H₁), 8.21 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₄), 8.15 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H₃), 8.07 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₈), 7.87 (1H, dd, *J*=1.6 Hz, *J*₂=1.6 Hz, H₅), 7.67-7.77 (2H, m, H₆, H₇), 7.17 (2H, d, *J*=8.4 Hz, H_a), 7.06 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H_b), 2.26 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS), δ(ppm): 181.15 (C=S), 136.23, 134.82, 131.72, 129.05, 128.39, 127.17, 125.18, 127.69, 123.06, 120.90 (Ar-C), 20.51 (Alifatik C).

4.1.12 *N*-(4-Nitrofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [11]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[I]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve 4-nitrofenil izotiyosiyanat (0.077 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-(4-nitrofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[11]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 213°C. Verim: %76.

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₄N₄O₄S₂ (MA: 402.45 g/mol)

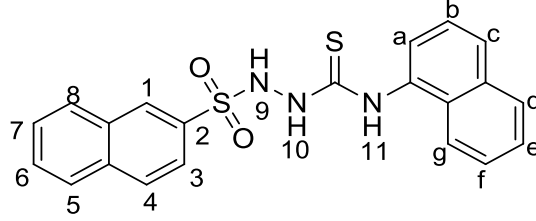
Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 50.74 (51.44) %H 3.51 (3.99) %N 13.92 (13.33) %S 15.93 (16.50).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3306, 3240 (N-H gerilme bandı), 3138 (Aromatik C-H gerilme bandı), 2989 (Alifatik C-H gerilme bandı), 1597, 1549, 1509, (C=C gerilme bandı), 1330 (SO₂ ait asimetrik gerilme bandı), 1160 (SO₂ simetrik gerilme bandı), 1265 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δppm: 10.25 (3H, s, H₉, H₁₀, H₁₁), 8.53 (1H, s, H₁), 8.19 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄), 8.14-8.10 (3H, m, H_b, H₃), 8.05 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H₈), 7.86 (1H, dd, *J*=1.6 Hz, *J*₂=1.6 Hz, H₅), 7.79 (2H, d, *J*=9.2 Hz, H_a), 7.74-7.66 (2H, m, H₆, H₇).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ(ppm): 180.79 (C=S), 155.68, 145.26, 143.27, 134.79, 134.69, 131.70, 129.62, 127.77, 126.36, 124.69, 123.13, 112.40 (Ar-C).

4.1.13 *N*-(Naftelen-1-il)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid [12]



2-Naftalin sülfonil hidrazit **[II]** (0.100 g, 0.45 mmol) ve 1-naftelen izotiyosiyanat (0.087 mL, 0.47 mmol), genel sentez yöntemi 3.3.2'ye göre muamele edilerek *N*-(naftelen-1-il)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid **[12]** elde edildi. Sentezlenen beyaz renkli toz madde, petrol eteri ile saflaştırıldı. Metanolde çözünür. E.N: 210°C. Verim: %80.

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₇N₃O₂S₂ (MA: 407.51 g/mol)

Elementel Analiz: Hesaplanan (Bulunan)= %C 61.89 (61.18) %H 4.20 (3.91) %N 7.85 (8.15) %S 15.74 (15.30).

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)): 3329, 3161 (N-H gerilme bandı), 3034 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1540, 1513, 1498 (C=C gerilme bandı), 1348 (SO₂ ait asimetric gerilme bandı), 1168 (SO₂ ait simetrik gerilme bandı), 1270 (C=S gerilme bandı).

¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δppm: 10.31 (1H, s, H₉), 10.07 (1H, s, H₁₀), 9.93 (1H, s, H₁₁), 8.62 (1H, s, H₁), 8.26 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₄), 8.18 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H₃), 8.10 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H₈), 7.96-7.91 (2H, m, H_c, H_d), 7.84 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H₆), 7.79-7.70 (3H, m, H_f, H₅, H₇), 7.50-7.45 (2H, m, H_b, H_g), 7.35-7.26 (2H, m, H_a, H_e).

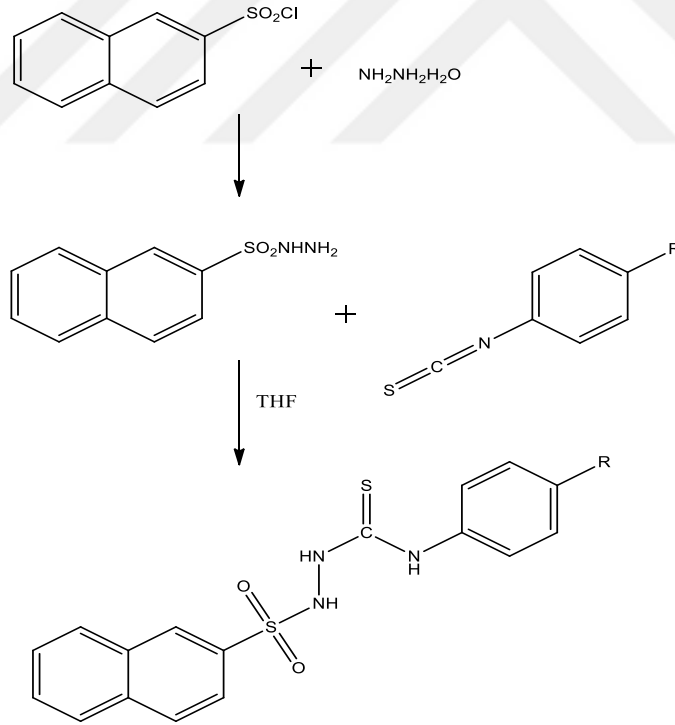
¹³C NMR (100MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ(ppm): 182.83 (C=S), 135.49, 134.97, 134.86, 134.66, 131.77, 130.47, 129.62, 127.86, 126.81, 125.89, 125.75, 126.26, 123.36 (Ar-C).

BÖLÜM 5

SONUÇLAR

5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında 12 adet sülfonil tiyosemikarbazid türevi sentezlenmiştir. İlk aşama olarak 2-naftalin sülfonil klorürün THF'lı ortamda hidrazin monohidrat ile 3.3.1'deki genel sentez yöntemine göre muamele edilerek 2-naftalin sülfonil hidrazit **[I]** elde edildi. Daha sonra sentezlenen bu bileşiğe 12 farklı izotiyosiyanat 3.3.2 deki yöntemine göre ilave edilerek sülfonil tiyosemikarbazidler **[1-12]** sentezlendi. Sentezlenen bu sülfonil tiyosemikarbazid bileşiklerinin **[1-12]** genel sentez şeması **Şekil 5.1**'de gösterilmiştir.



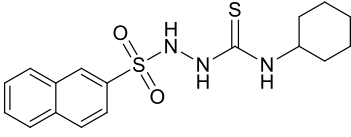
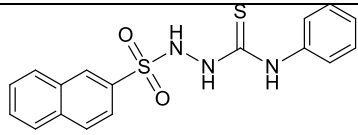
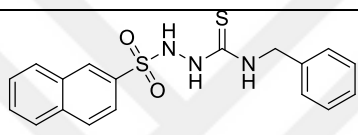
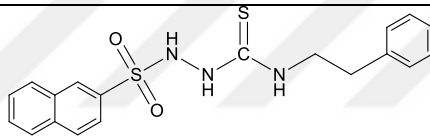
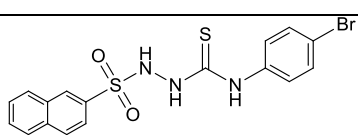
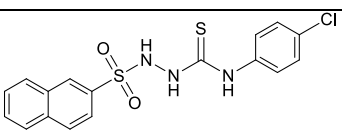
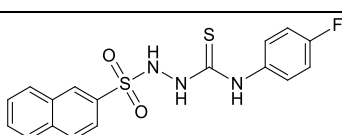
Şekil 5.1 Sülfonil tiyosemikarbazid türevlerinin şeması

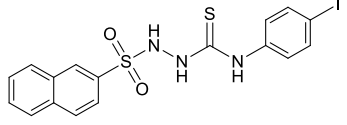
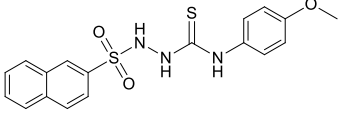
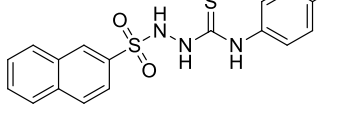
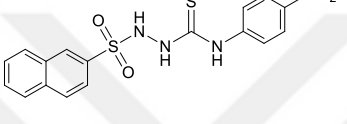
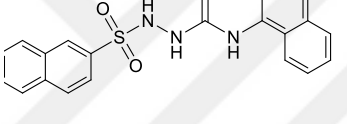
Hidrazidlerin sentezinde genellikle esterler, asit anhidritler ve asit klorürler kullanılmaktadır. Reaksiyon mekanizması amid oluşum mekanizmasına benzemekle birlikte özellikle asit anhidrit ve asit klorürlerin kullanımında diaçilhidrazin türevlerini oluşması mümkün olduğundan reaksiyon eter, benzen, diklorometan veya tetrahidrofuran gibi çözücüler kullanılarak soğukta yapılmaktadır. Kuvvetli bazik özelliğinden dolayı hidrazin hidrat güçlü bir nükleofildir ve bu bileşiğin oluşumu bir nükleofilik katılma-ayrılma reaksiyonudur.

Sülfonil tiyosemikarbazid reaksiyonu 2-naftalin sülfonil hidrazidin, kükürt ve azot atomlarının elektron çekme özelliği ile elektron yoğunluğu azalmış substitüte izotiyosiyanatların karbon atomuna katılma reaksiyonudur. Hidrazidin uçtaki azot atomu, izotiyosiyanatların karbon azot arasındaki çift bağın elektronlarını çekerek çift bağın π elektronları azot atomuna doğru açılarak bağ oluşturur. Hidrazidin azot atomuna bağlı proton elektron çifti fazla olan azot atomuna bağlanarak reaksiyon tamamlanır.

Sentezlenen bileşiklerin elemental analiz, fiziksel özellikleri, açık, kapalı formülleri, molekül ağırlıkları ve verimleri Tablo 5.1, Tablo 5.2 ve Tablo 5.3’de verildi. Ayrıca bileşiklerin kimyasal yapıları, FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı.

Tablo 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin [1-12] AçıkFormülleri, İsimleri ve Renkleri

KOD	Bileşiğin Açık Formülü	Bileşiğin Adı	Renği
[1]		<i>N</i> -Sikloheksil-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[2]		2-(Naftelen-2-il-sülfonil)- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[3]		2-(Naftelen-2-il-sülfonil)- <i>N</i> -benzilhidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[4]		2-(Naftelen-2-il-sülfonil)- <i>N</i> -fenetilhidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[5]		<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[6]		<i>N</i> -(4-Klorofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[7]		<i>N</i> -(4-Florofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz

[8]		<i>N</i> -(4-İyodofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[9]		<i>N</i> -(4-Metoksifenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[10]		<i>N</i> -(<i>P</i> -tolyl)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[11]		<i>N</i> -(4-Nitrofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz
[12]		<i>N</i> -(Naftelen-1-il)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazin karbotiyoamid	Beyaz

Tablo 5.2 Sentezlenen Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin [1-12] Özellikleri

KOD	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
[1]	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	363.50	203	75
[2]	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	357.45	202	80
[3]	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	371.48	218	75
[4]	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂	385.50	196	78
[5]	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ S ₂	436.35	214	90
[6]	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S ₂	391.02	217	73
[7]	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ₂	375.44	206	74
[8]	C ₁₇ H ₁₄ IN ₃ O ₂ S ₂	483.35	208	78
[9]	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	387.48	194	75
[10]	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	371.48	189	78
[11]	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₂	402.45	213	76
[12]	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	407.51	210	80

Tablo 5.3 Sentezlenen Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin **[1-12]** Elementel Sonuçları

Elementel Analiz % Hesaplanan (Bulunan)				
Bileşik	C	H	N	S
[1]	56.17 (55.58)	5.82 (5.31)	11.56 (12.00)	17.64 (18.11)
[2]	57.12 (56.91)	4.23 (4.56)	11.76 (12.01)	17.94 (18.43)
[3]	58.20 (57.91)	4.61 (4.00)	11.31 (12.01)	17.26 (18.00)
[4]	59.20 (59.03)	4.97 (5.25)	10.90 (11.53)	16.64 (17.00)
[5]	46.79 (47.11)	3.23 (3.58)	9.63 (10.09)	14.70 (15.28)
[6]	52.10 (51.88)	3.60 (3.11)	10.72 (11.55)	16.36 (17.04)
[7]	54.38 (53.89)	3.76 (3.10)	11.19 (11.73)	17.08 (17.89)
[8]	42.24 (42.91)	2.92 (3.33)	8.69 (9.15)	13.27 (13.91)
[9]	55.80 (56.28)	4.42 (4.01)	10.84 (11.23)	16.55 (17.11)
[10]	58.20 (58.91)	4.61 (4.00)	11.31 (10.98)	17.26 (17.59)
[11]	50.74 (11.44)	3.51 (3.99)	13.92 (13.33)	15.93 (16.50)
[12]	61.89 (61.18)	4.20 (3.91)	7.85 (8.15)	15.74 (15.80)

5.2 Sentezlenen Bileşiklerin FT IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazid bileşiklerinin [1-12] FT IR Spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında taranarak fonksiyonel gruplar tespit edildi. Sülfonil tiyosemikarbazidlerin FT IR bantları **Tablo 5.4**'de verilmiştir.

Tablo 5.4 Sentezlenen Sülfonil Tiyosemikarbazidlerin [1-12] IR spektrum bulguları

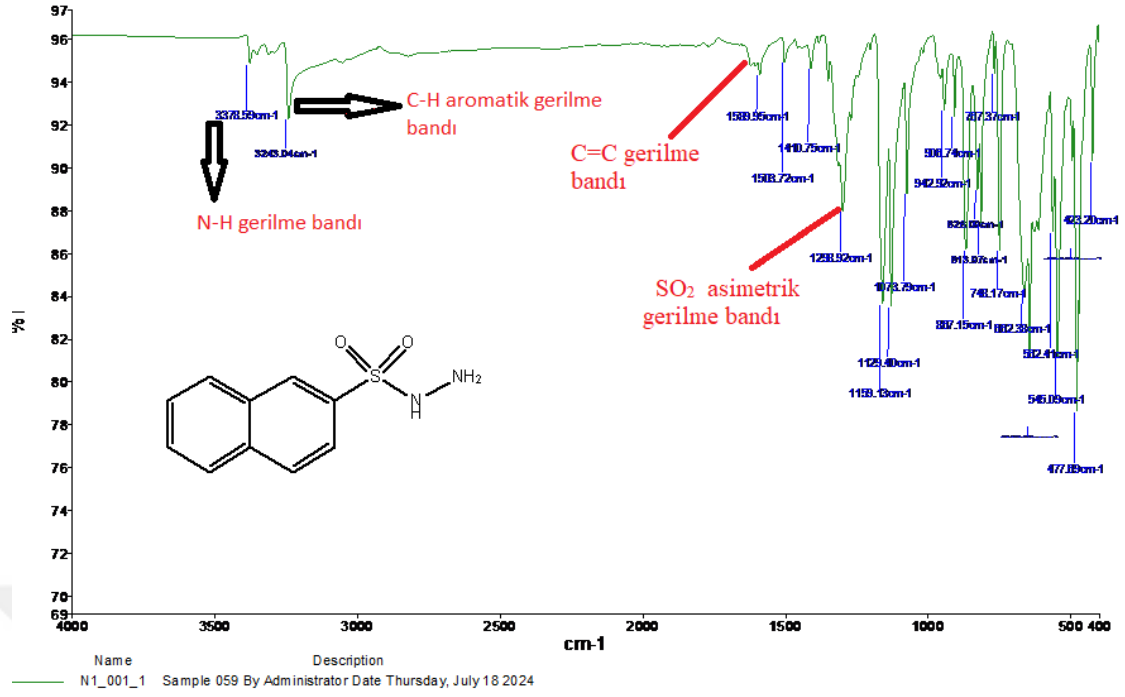
Bileşik	N-H gerilme bandı	Aromatik C-H gerilme bandı	C=S gerilme bandı	SO ₂ asimetric ve simetric gerilme bandı
[1]	3366	3164	1270	1346, 1171
[2]	3323	2994	1265	1344, 1171
[3]	3163	3038	1220	1353, 1174
[4]	3293	3024	1246	1348, 1164
[5]	3235	3129	1211	1334, 1155
[6]	3236	3132	1263	1334, 1155
[7]	3161	2989	1206	1334, 1170
[8]	3237	3128	1260	1335, 1161
[9]	3248	3137	1266	1335, 1156
[10]	3156	3040	1264	1344, 1132
[11]	3240	3138	1265	1330, 1160
[12]	3161	3034	1270	1348, 1168

Nowicka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sentezledikleri 2-(benzensülfonil)-*N*-sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamid bileşiğinin IR değerleri incelendiğinde NH gerilme bandı 3370 cm⁻¹ ve C=S gerilme bandı 1171 cm⁻¹ olarak bulunmuş ve bu çalışmada sentezlenen bileşiklerde bulunan değerler ile paralellik göstermektedir (Walczak-Nowicka vd., 2023).

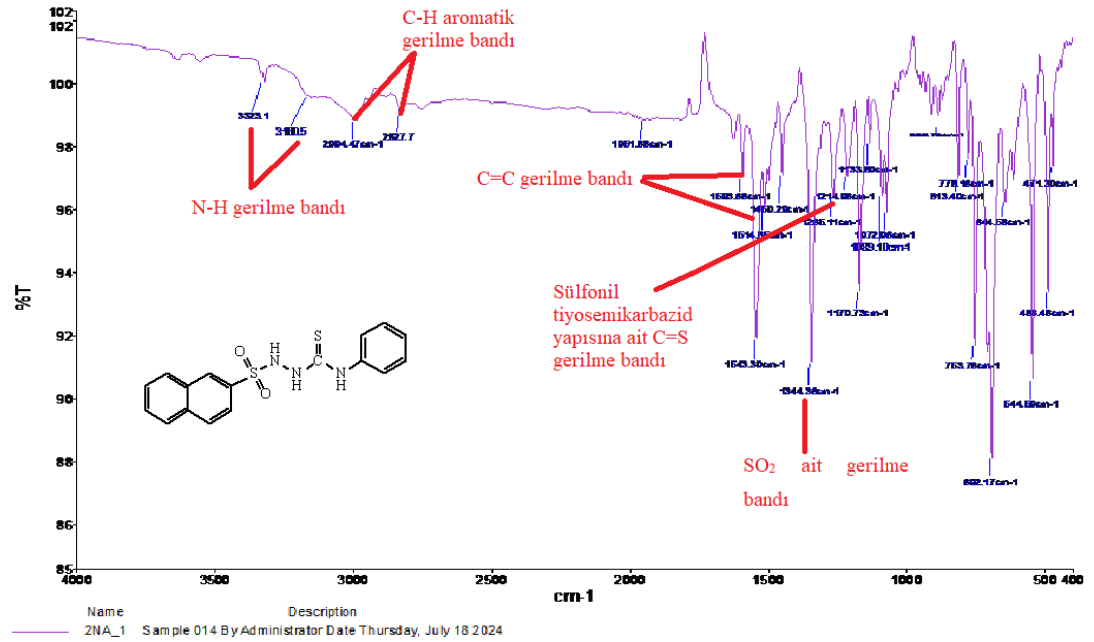
Lima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada literatüre kayıtlı sülfonil tiyosemikarbazid türevlerinin IR spektrum değerleri 3332-3289 cm⁻¹ aralığında –NH gerilme bandı, 1665 cm⁻¹ aralığında –C=S gerilme bandı, değerleri bulunduğu görülmektedir ve bizim çalışmamızdaki değerlerimizle eşdeğerdir (Lima vd., 1999).

Sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazidlerin başlangıç madde olan 2-naftalin sülfonilhidrazidin **[I]** IR spektrumu incelendiğinde –NH gerilme bandı 3378 cm⁻¹'de, SO₂ asimetrik ve simetrik gerilme bandları sırasıyla 1299 cm⁻¹ ve 1160 cm⁻¹'de tespit edildi. Sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazidlerin **[1-12]** IR spektrumunda, –C=S gerilme bantlarının varlığı bileşiklerin oluşumu açısından önemli gerilme bantlarıdır ve **Şekil 5.2** ile **Şekil 5.3**'de gösterilmektedir.

Sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazidlerin **[1-12]** IR spektrum sonuçları incelendiğinde, 3366-3156 cm⁻¹ aralığında –NH gerilme bandı, 1270-1206 cm⁻¹ aralığında –C=S gerilme bandı, 2999-2827 cm⁻¹ aralığında alifatik -CH gerilme bandları, 1593-1448 cm⁻¹ aralığında –C=C gerilme bandı değerleri bulunarak literatürle paralellik göstermektedir. Ayrıca 1353-1330 cm⁻¹ aralığında SO₂ asimetrik 1174-1132 cm⁻¹ aralığında simetrik gerilme bandları saptandı. Bu veriler doğrultusunda sülfonil tiyosemikarbazid bileşiklerinin sentezlendiği düşünülmektedir.



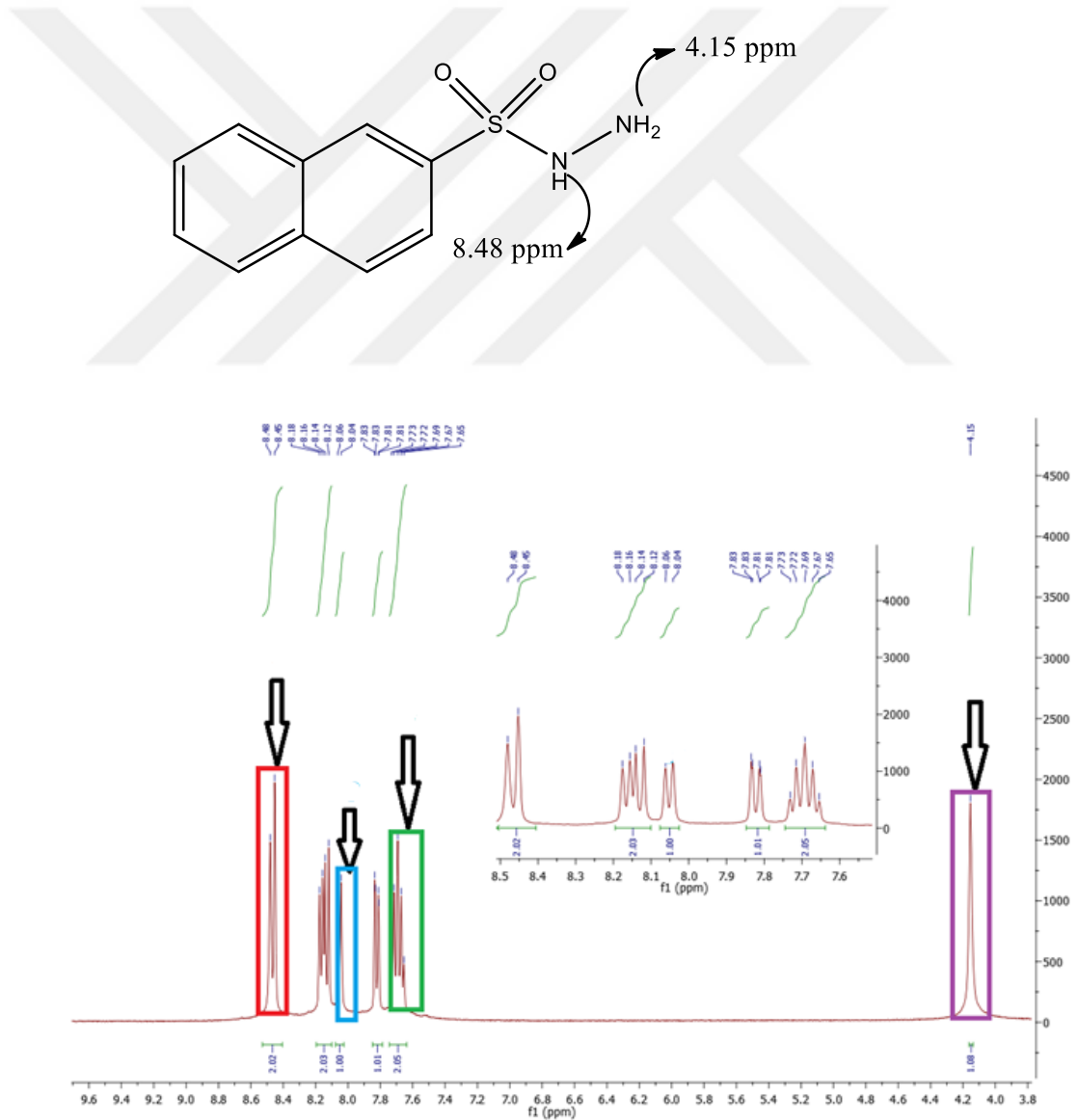
Şekil 5.2 2-Naftelen sülfonilhidrazit [I] bileşiğinin FT IR spektrumu



Şekil 5.3 2-(Naftelen-2-il-sülfonil)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid [2]

5.3 Sentezlenen Bileşiklerinin [1-12] ^1H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

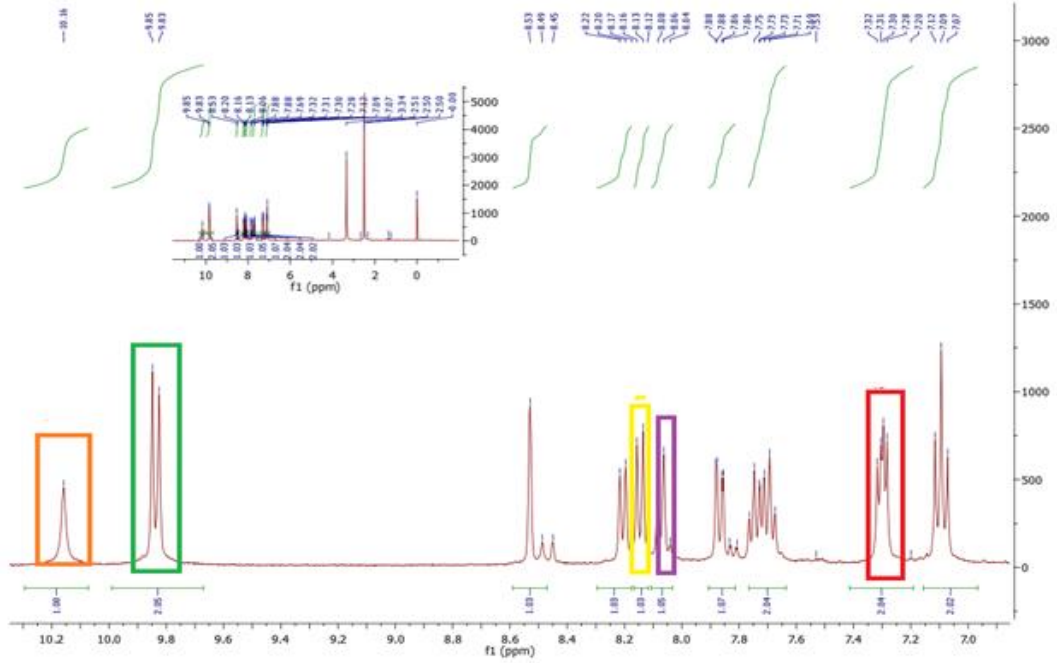
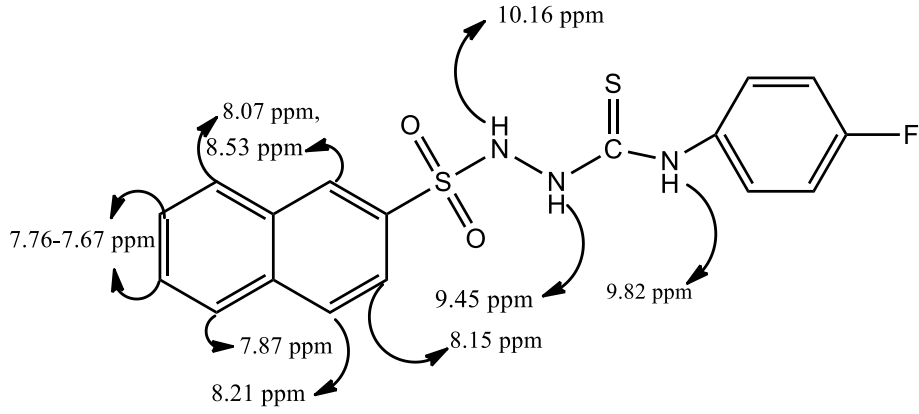
Bu tez çalışmasında sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazitlerin [1-12] ^1H NMR spektrumları 400 MHz gücüne sahip NMR cihazı ile ve $\text{DMSO-}d_6$ kullanılarak belirlenmiştir. Literatür verilerine göre 2-naftalin sülfonil hidrazidinin [I] ^1H NMR spektrum incelendiğinde NH_2 grubuna ait protonlar 4.15 ppm'de, NH grubuna ait proton 8.48 ppm'de, naftalin halkasına ait protonlar ise 7.67-8.47 ppm aralığında tespit edilmiştir (Backes vd., 2015). Bu tez çalışmasında sentezlenen 2-naftalen sülfonil hidrazidinin [I]'de NH_2 grubuna ait protonlar 4.15 ppm'de, NH protonu 8.48 ppm'de, naftalen halkasına protonlar ise 7.69-8.48 ppm aralığında saptandı (Şekil 5.4).



Şekil 5.4 2-Naftalen sülfonilhidrazitin [I] ^1H NMR spektrumunun değerlendirilmesi

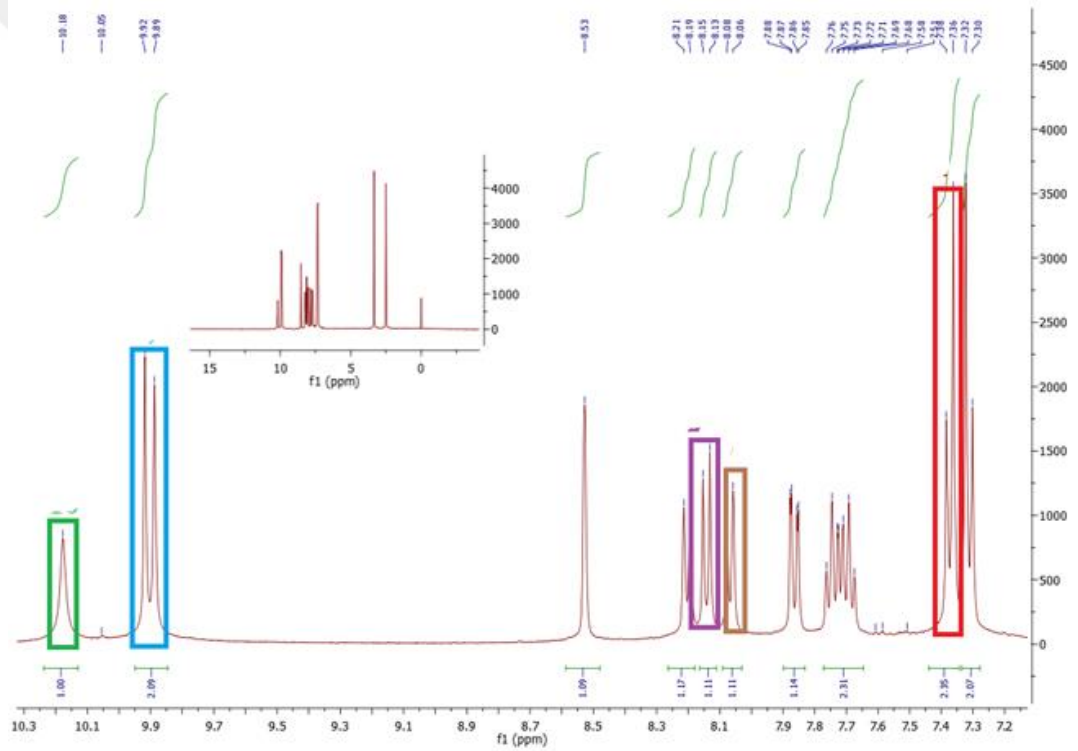
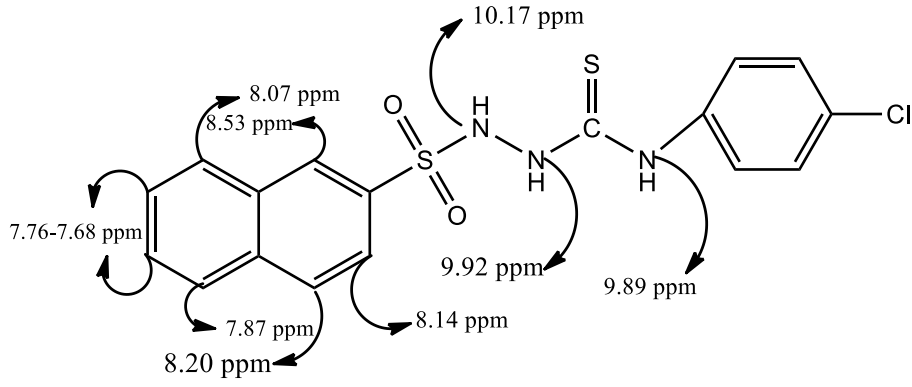
Spektrum sonuçlarına bakıldığında başlangıç bileşiği olarak elde edilen 2-naftelin sülfonil hidrazit **[I]** ve izotiyosiyanatlarla muamelesi sonucu elde edilen sülfonil tiyosemikarbazidlerden **[4]** ve **[6]**'ün ^1H NMR spektrumları örnek olarak Şekil 5.5 ve Şekil 5.6'da verilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında elde edilen sülfonil tiyosemikarbazid bileşiklerinin **[1-12]** ^1H NMR spektrum sonuçları incelendiğinde sentezlenen bileşiklerde sülfonil grubuna komşu olan NH protonları (H_9) 10.31-9.95 ppm değerlerinde, NH_{10} protonları 10.07-9.41 ppm değerlerinde ve NH_{11} protonları 9.93-7.44 ppm değerlerinde rezonans gösterdi. Literatüre bakıldığında Nowicka ve arkadaşlarının NH protonlarını 9.37-9.87 ppm aralığında (Walczak-Nowicka vd., 2023), Schenone ve arkadaşları NH protonlarını 9.48-9.95 ppm aralığında (Schenone vd., 2001), Şenkardeş ve arkadaşları ise 9.25-9.78 ppm aralıklarında bulmuşlardır (Şenkardeş vd., 2019). NH_9 protonu sülfonil grubunun elektron çekici özelliğinden dolayı düşük enerjili alanda, bu azota komşu olan azotun protonları NH_{10} daha yüksek enerjili alanda rezonans oldu. NH_{11} protonları ise bağlı oldukları gruplara göre farklı değerlerde yüksek enerjili alanda gözlemlendi. NH_{11} protonlarının en fazla gölgelenmesinin nedenlerinden biri de diğer iki komşu azotun molekül içi hidrojen bağı yapabilme kapasitesidir. Bu bağlamda, literatürdeki bu değerler bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin proton değerleriyle eşdeğerlik göstermekte ve bileşiklerin oluşumu kanıtlamaktadır.



Şekil 5.5 *N*-(4-Florofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid [4]

Halojenlerin fenil halkasının 4-konumundan bağlı olduğu bileşiklerde [5, 6, 7, 8] halojenlerin rezonans etkileri sebebiyle elektron verici, indüktif etkileri sebebiyle elektron çekici olarak davranarak halojenlere göre orto konumundaki protonlar meta konumundaki protonlara göre daha fazla gölgelenirler.

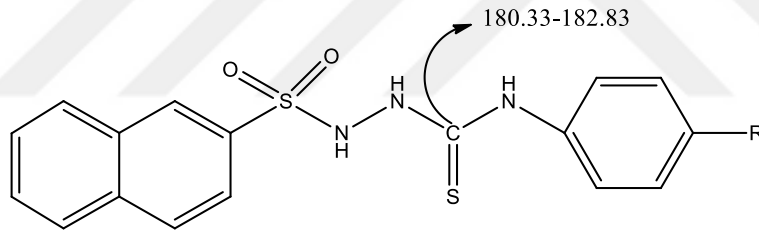


Şekil 5.6 *N*-(4-Klorofenil)-2-(naftelen-2-il-sülfonil)hidrazinkarbotiyoamid [6]

Yapısında metal grubu içeren bileşik 9 ve 10'nun NMR spektrumunda, metal grubuna ait protonlar sırasıyla 3.73 ppm ve 2.26 ppm'de rezonans oldu. Bileşik 9'daki metal grubunun oksijen atomuna bağlı olması metoksi grubu olması nedeniyle oksijenin elektron yoğunluğunu azaltmasından dolayı bu değer daha düşük enerjili alanda saptandı.

5.4 Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında sentezlenen maddelerin ^{13}C NMR spektrumları 100 MHz gücüne sahip cihaz kullanıldı ve çözücü olarak $\text{DMSO-}d_6$ kullanıldı. Sülfonil tiyosemikarbazid türevlerinin [1-12] ^{13}C NMR spektrumları Tablo 5.5’de verilmiştir ve tablo incelendiğinde $\text{C}=\text{S}$ bağının oluşması sülfonil tiyosemikarbazid oluşumunun kanıtıdır. Sentezlenen tüm sülfonil tiyosemikarbazid bileşiklerine bakıldığında bu değerlerin 180.97-182.83 ppm arasında çıktığı görülmektedir. Aromatik halkalara ait karbon atomlarında 134.79-138.80 ppm aralığında rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca bileşik [9]’da yer alan ($-\text{OCH}_3$) grubuna ait karbon atomu 55.57 ppm’de , bileşik [8]’de yer alan ($-\text{C-I}$) grubuna ait karbon atomu 89.61 ppm’de ve bileşik [10]’daki ($-\text{CH}_3$) grubuna ait karbon atomu 20.51 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Literatüre verileri sentezlenen bileşiklerin verileri birbirine uygun olduğu bileşiklerin sentezlendiğinin göstergesidir.

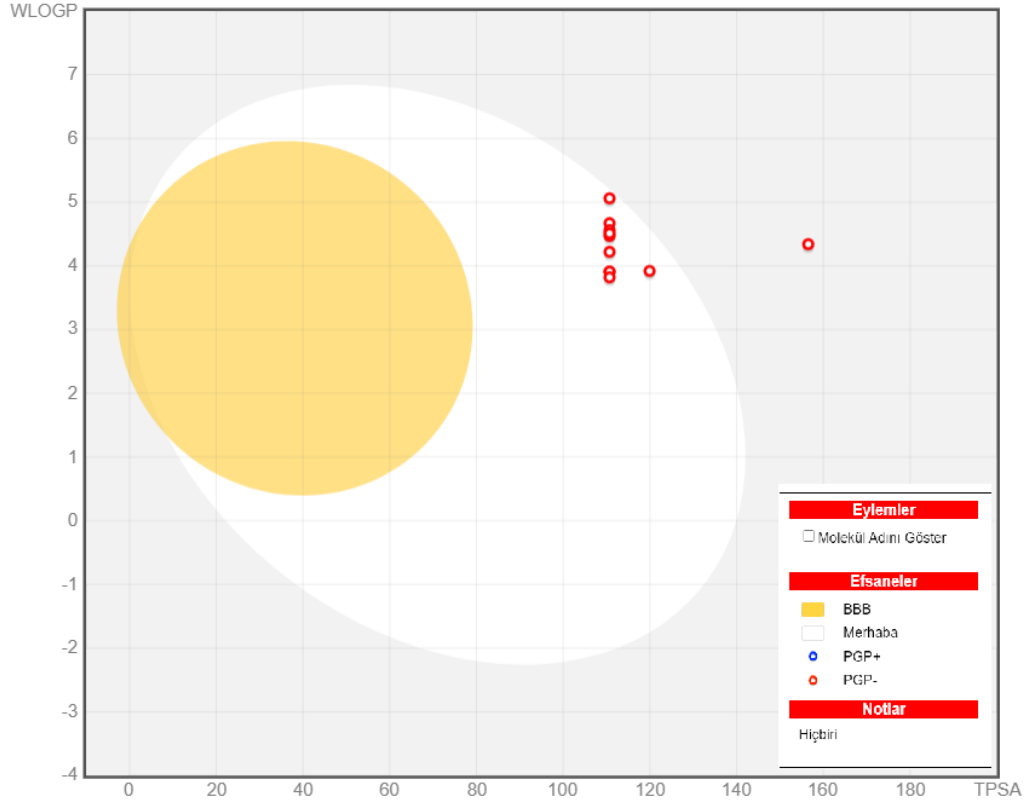


Tablo 5.5 Sentezlenen Bileşiklerin [1-12] ¹³C NMR Spektrum bulguları

Bileşik	C=S	Aromatik C	Alifatik C
[1]	180.33	134.83-123.06	52.30
[2]	181.03	138.80-123.21	-
[3]	182.03	139.61-123.66	47.12
[4]	181.66	139.18-123.16	45.10
[5]	180.97	139.18-123.16	-
[6]	181.11	138.30-123.19	-
[7]	181.37	137.87-126.90	-
[8]	180.34	160.63-123.22	-
[9]	181.30	138.80-123.19	55.57
[10]	181.15	156.81-123.25	-
[11]	180.79	136.23-120.90	-
[12]	182.83	155.68-123.13	-

5.5 Sentezlenen Bileşiklerin SwissADME Bulgularının Değerlendirilmesi

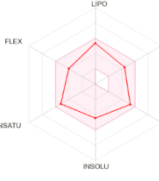
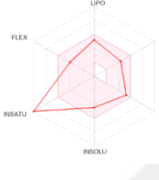
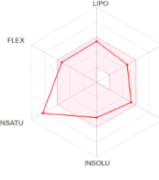
Sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazid bileşiklerin [1-12] fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri SwissADME programında incelendi. Ayrıca kaynayan yumurta modeli sentezlenen sülfonil tiyosemikarbazid bileşiklerinin insan gastrointestinal (HIA) ve Kan-Beyin bariyeri (BBB) tahminlerini vermektedir. Beyaz alanda görülen maddelerin gastrointestinal membrandan geçişi yüksek çıkarken [11] nolu bu maddenin değeri düşük çıkmaktadır ayrıca hesaplaması yapılan tüm bileşiklerin Kan-Beyin bariyerini geçemeyeceği anlaşılmaktadır.

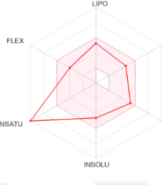
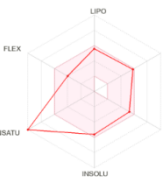
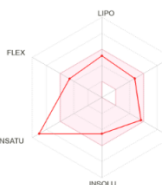
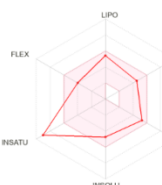


Şekil 5.7 Bileşiklerin SwissADME Bulguları

Fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikler arasındaki ilişkileri tanımlamak için Lipinski beş kuralı uygulanmaktadır. Bu teoriye göre bir molekülün iyi bir oral biyoayarlanımı için Log P (partisyon katsayısı) (<5), MW (moleküler ağırlık) (<500), HBA (hidrojen bağı alıcıları) (≤ 10) ve HBD (hidrojen bağı vericileri) (<5) gibi değerlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Buna göre bileşiklerin molekül ağırlıkları 357.45-482.35 g/mol olarak hesaplandı. Partisyon katsayıları (Log P) 2.01-2.56 arasında 5'ten küçük olarak bulundu ve Tablo 5.6'da verildi.

Tablo 5.6 Sentezlenen Bileşiklerin [1-12] ADME Bulguları

KOD	MW	TPSA	Lipinski	iLogP	GI Emilim	H-bağı Alıcıları	H-bağı Vericileri	BBB geçirgenlik
[1] 	363.50	110	Evet	2.51	Yüksek	3	3	Hayır
[2] 	357.45	110	Evet	2.56	Yüksek	3	3	Hayır
[3] 	371.48	110	Evet	2.27	Yüksek	3	3	Hayır
[4] 	385.50	110	Evet	2.52	Yüksek	3	3	Hayır
[5] 	436.35	110	Evet	2.07	Yüksek	3	3	Hayır

[6] 	391.89	110	Evet	2.12	Yüksek	3	3	Hayır
[7] 	375.44	110	Evet	2.01	Yüksek	4	3	Hayır
[8] 	483.35	110	Evet	2.08	Yüksek	3	3	Hayır
[9] 	387.48	119	Evet	2.48	Yüksek	4	3	Hayır
[10] 	371.48	110	Evet	2.56	Yüksek	3	3	Hayır

[11] 	402.45	156	Evet	1.93	Düşük	5	3	Hayır
[12] 	407.51	110	Evet	2.02	Yüksek	3	3	Hayır

Sonuç olarak, tez çalışması kapsamında sentezlenen 12 adet sülfonil tiyosemikarbazidin yapıları elemental analiz ve spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı. Çok geniş farmakolojik aktiviteye sahip olan bu türevlerin bir sonra ki araştırma basamağı olarak antikanser aktivite çalışmalarının yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Acharya, P. T., Bhavsar, Z. A., Jethava, D. J., Patel, D. B., & Patel, H. D. (2021). A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances. *Journal of Molecular Structure*, 1226, 129268. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129268>
- AlFadly, E. D., Elzahhar, P. A., Tramarin, A., Elkazaz, S., Shaltout, H., Abu-Serie, M. M., Janockova, J., Soukup, O., Ghareeb, D. A., El-Yazbi, A. F., Rafeh, R. W., Bakkar, N.-M. Z., Kobeissy, F., Iriepa, I., Moraleda, I., Saudi, M. N. S., Bartolini, M., & Belal, A. S. F. (2019). Tackling neuroinflammation and cholinergic deficit in Alzheimer's disease: Multi-target inhibitors of cholinesterases, cyclooxygenase-2 and 15-lipoxygenase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 167, 161-186. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.012>
- Altalhi, A. A., Hashem, H. E., Negm, N. A., Mohamed, E. A., & Azmy, E. M. (2021). Synthesis, characterization, computational study, and screening of novel 1-phenyl-4-(2-phenylacetyl)-thiosemicarbazide derivatives for their antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of Molecular Liquids*, 333, 115977. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115977>
- Backes, G. L., Jursic, B. S., & Neumann, D. M. (2015). Potent antimicrobial agents against azole-resistant fungi based on pyridinohydrazide and hydrazomethylpyridine structural motifs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(13), 3397-3407.
- Debeleç-Bütüner, B., & Kantarci, G. (2006). Mutation, DNA Damage, Repair Mechanisms and The Relation Of Cancer. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 35 (2) 149 -170.
- Eldehna, W. M., Almahli, H., Ibrahim, T. M., Fares, M., Al-Warhi, T., Boeckler, F. M., Bekhit, A. A., & Abdel-Aziz, H. A. (2019). Synthesis, in vitro biological evaluation and in silico studies of certain arylnicotinic acids conjugated with

- aryl (thio)semicarbazides as a novel class of anti-leishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 179, 335-346. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.051>
- Fischer, E. (1924). Ueber die Hydrazinverbindungen. İçinde E. Fischer & M. Bergmann (Ed.), *Untersuchungen über Triphenylmethanfarbstoffe Hydrazine und Indole* (ss. 286-321). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-51979-6_29
- Icharam Narkhede, H., Shridhar Dhake, A., & Rikhabchand Surana, A. (2022). Synthesis and screening of thiosemicarbazide-dithiocarbamate conjugates for antioxidant and anticancer activities. *Bioorganic Chemistry*, 124, 105832. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105832>
- İhsan Han, M., İnce, U., Gündüz, M. G., Coşkun, G. P., Birgül, K., Doğan, Ş. D., & Küçükgül, Ş. G. (2022). Synthesis, antimicrobial evaluation and molecular modeling studies of novel thiosemicarbazides/semicarbazides derived from p-aminobenzoic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1261, 132907. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132907>
- Kanser. (2024). Dünya Sağlık Örgütü <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Khare, R. K., Srivastava, V. K., Giri, S.(1990). Synthesis of some 4-acetamidonaphthalene sulfonyl hydrazones and thiosemicarbazides as potential antifungal agents. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(2), 118-21.
- Lima, L. M., Ormelli, C. B., Fraga, C. A., Miranda, A. L., & Barreiro, E. J. (1999). New antithrombotic aryl-sulfonylthiosemicarbazide derivatives synthesized from natural safrole. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 10, 421-428. <https://doi.org/10.1590/S0103-50531999000500013>
- Lu, C., Zhang, H., Huang, W., Huang, Y., Li, Yunman (2008). Synthesis and hypoglycemic activity of sulfonaminothioureas and sulfonamino cyanoguanidines. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, 39(1), 7-11.
- Mermer, A., & Alyar, S. (2022). Synthesis, characterization, DFT calculation, antioxidant activity, ADMET and molecular docking of thiosemicarbazide derivatives and their Cu (II) complexes. *Chemico-Biological Interactions*, 351, 109742. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109742>

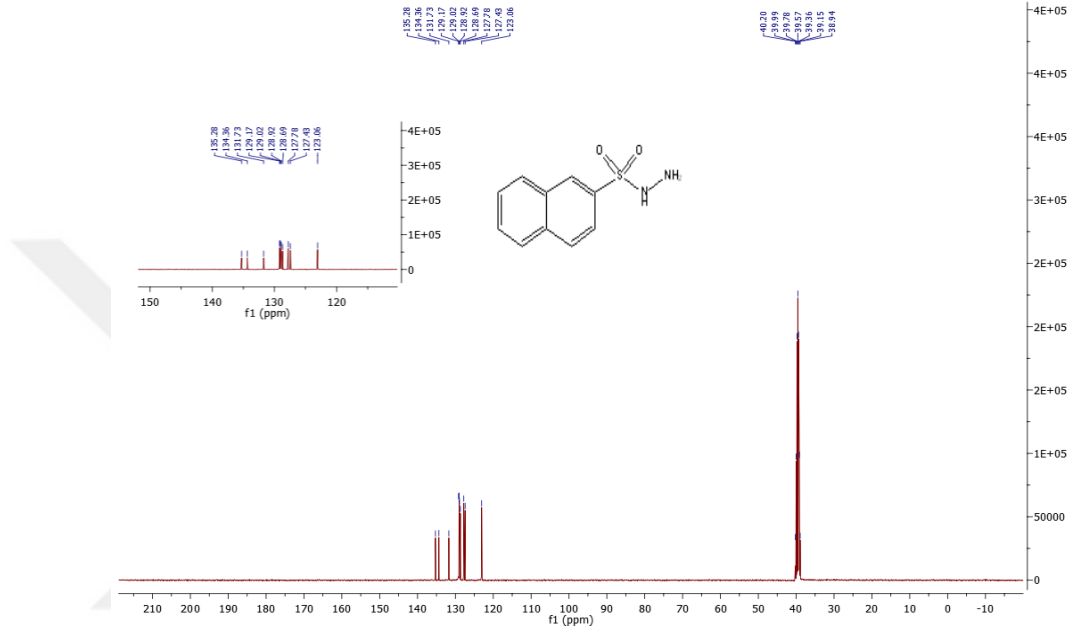
- Metwally, M. A., Bondock, S., El-Azap, H., & Kandeel, E.-E. M. (2011). Thiosemicarbazides: Synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*, 32(5), 489-519. <https://doi.org/10.1080/17415993.2011.601869>
- Murtaza, S., Shamim, S., Kousar, N., Tahir, M. N., Sirajuddin, M., & Rana, U. A. (2016). Synthesis, biological investigation, calf thymus DNA binding and docking studies of the sulfonyl hydrazides and their derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1107, 99-108.
- Mustafa, S. M., Nair, V. A., Chittoor, J. P., & Krishnapillai, S. (2005). Synthesis of 1,2,4-Triazoles and Thiazoles from Thiosemicarbazide and Its Derivatives. *ChemInform*, 36(26), chin.200526191. <https://doi.org/10.1002/chin.200526191>
- Mutluay, S. U., & Kozaci, L. D. (2021). Hücre İçi Sinyal Yolaklarını Hedefleyen Kemoterapötik Ajanlar. *Black Sea Journal of Health Science*, 4(2), 175-184. <https://doi.org/10.19127/bshealthscience.825971>
- Nalavde, Y. M., & Joshi, V. (2000). *Synthesis of new substituted sulfonylhydrazinecarboxamides and sulfonylhydrazine carbothioamides having antifungal and antibacterial activities.* <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/22469>
- Ovung, A., & Bhattacharyya, J. (2021). Sulfonamide drugs: Structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical Reviews*, 13(2), 259-272. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>
- Özcan, E., Vagolu, S. K., Gündüz, M. G., Stevanovic, M., Kökbudak, Z., Tönjum, T., & Doğan, S. D. (2023). Novel quinoline-based thiosemicarbazide derivatives: synthesis, DFT calculations, and investigation of antitubercular, antibacterial, and antifungal activities. *ACS omega*, 8(43), 40140-40152.
- Pitucha, M., Woś, M., Miazga-Karska, M., Klimek, K., Mirosław, B., Pachuta-Stec, A., Gładysz, A., & Ginalska, G. (2016). Synthesis, antibacterial and antiproliferative potential of some new 1-pyridinecarbonyl-4-substituted thiosemicarbazide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 25(8), 1666-1677. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1599-6>
- Plumitallo, A., Cardia, M. C., Distinto, S., DeLogu, A., & Maccioni, E. (2004). Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some new 1-benzoyl-isothiosemicarbazides. *Il Farmaco*, 59(12), 945-952. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.07.012>

- Popiołek, Ł., Paruch, K., Patrejko, P., Biernasiuk, A., & Wujec, M. (2016). New 3-hydroxy-2-naphthoic hydrazide derivatives: Thiosemicarbazides and 1,2,4-triazole-3-thiones, their synthesis and in vitro antimicrobial evaluation. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 13(10), 1945-1951. <https://doi.org/10.1007/s13738-016-0911-1>
- Roy, P., & Saikia, B. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*, 53(3), 441. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- Schenone, S., Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Falcone, G., Giordano, L., & Vitelli, M. R. (2001). 3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9(8), 2149-2153. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00121-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00121-3)
- Syam, Y. M., Anwar, M. M., Abd El-Karim, S. S., Elseginy, S. A., Essa, B. M., & Sakr, T. M. (2021). New quinoxaline compounds as DPP-4 inhibitors and hypoglycemics: Design, synthesis, computational and bio-distribution studies. *RSC Advances*, 11(58), 36989-37010. <https://doi.org/10.1039/D1RA06799K>
- Şenkardeş, S., Han, İ., Hançer, H., Abbak, M., Çevik, Ö., & Güniz Küçükgülzel, Ş. (2019). Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel sulfonylthiosemicarbazides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 194(12), 1164-1170. <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1633320>
- Ullah, H., Fayyaz, F., Hussain, A., Rahim, F., Hayat, S., Uddin, I., Khan, F., Zada, H., Rehman, A. U., Wadood, A., & Khan, K. M. (2022). New oxadiazole bearing thiosemicarbazide analogues: Synthesis, anti-alzheimer inhibitory potential and their molecular docking study. *Chemical Data Collections*, 41, 100915. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2022.100915>
- Walczak-Nowicka, L., Biernasiuk, A., Ziemichód, W., Karczmarzyk, Z., Kwaśnik, M., Kozyra, P., Wysocki, W., Stenzel-Bembenek, A., Kowalczyk, D., Herbet, M., & Pitucha, M. (2023). N-Substituted 2-(Benzenesulfonyl)-1-Carbotioamide Derivatives Exert Antimicrobial and Cytotoxic Effects via Aldehyde Dehydrogenase Pathway: Synthesis, In Silico and In Vitro Studies. *Pharmaceuticals*, 16(12), 1706. <https://doi.org/10.3390/ph16121706>

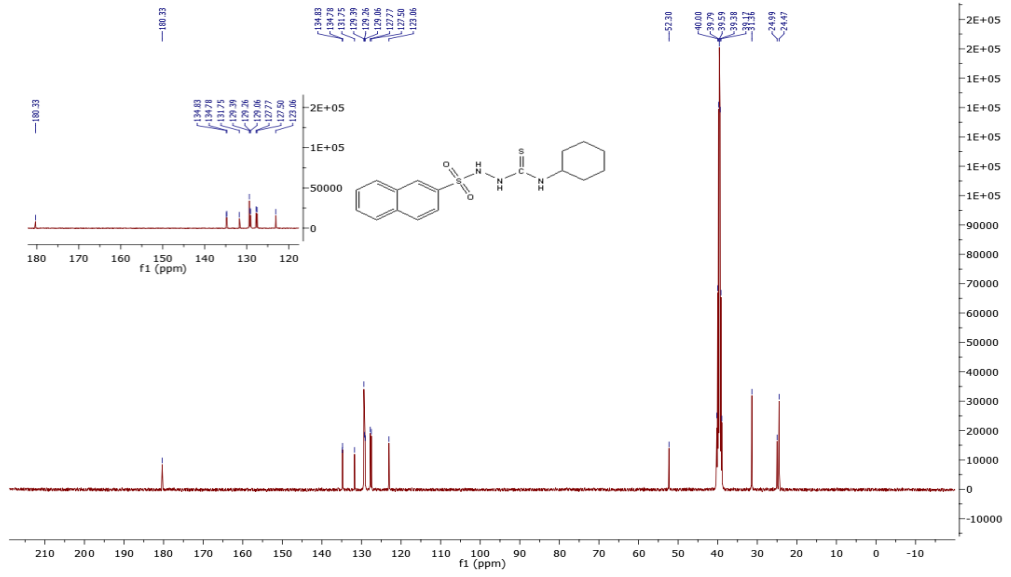
- Wisterowicz, K., Gobis, K., Foks, H., & Augustynowicz-Kopeć, E. (2012). The synthesis and tuberculostatic activity of benzenesulfonohydrazide derivatives. *Heteroatom Chemistry*, 23(1), 99-104. <https://doi.org/10.1002/hc.20743>
- Yokuş B., Çakır D. Ü (2012) *Kanser Biyokimyası*, Dicle Üniv Vet Fak Derg 1(2), 7-18.
- Zamani, K., Faghihi, K., Bagheri, S., Kalhor, M. (2004). *Microwave-assisted rapid synthesis of thiosemicarbazide derivatives. Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry*, 43(12), 2716-2718.



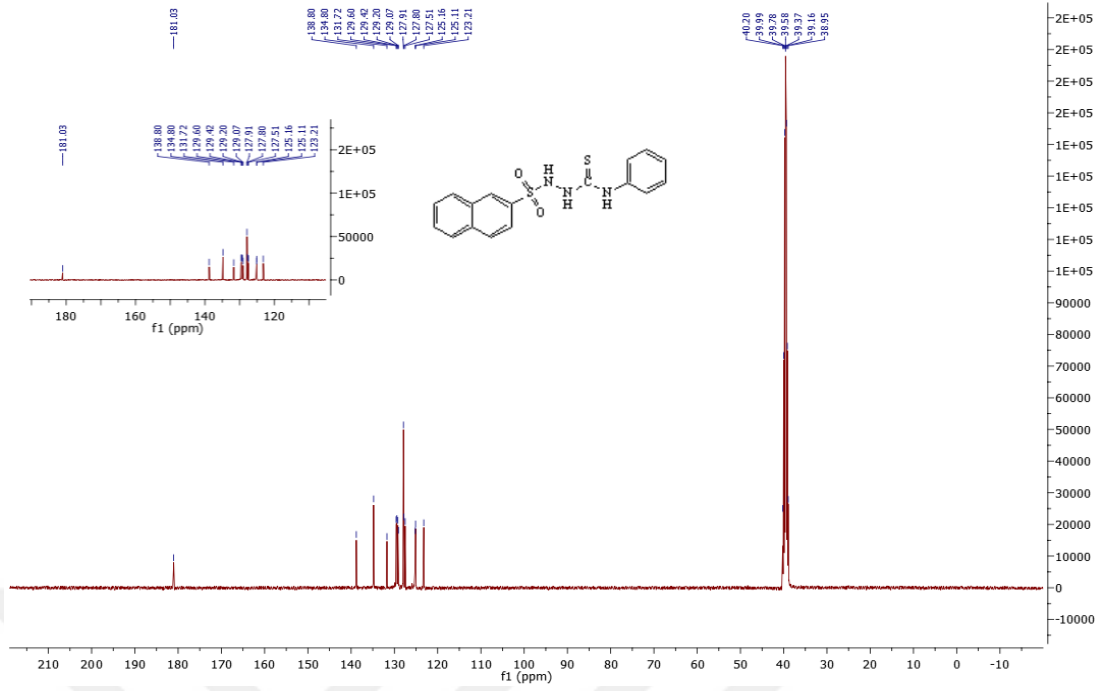
EKLER



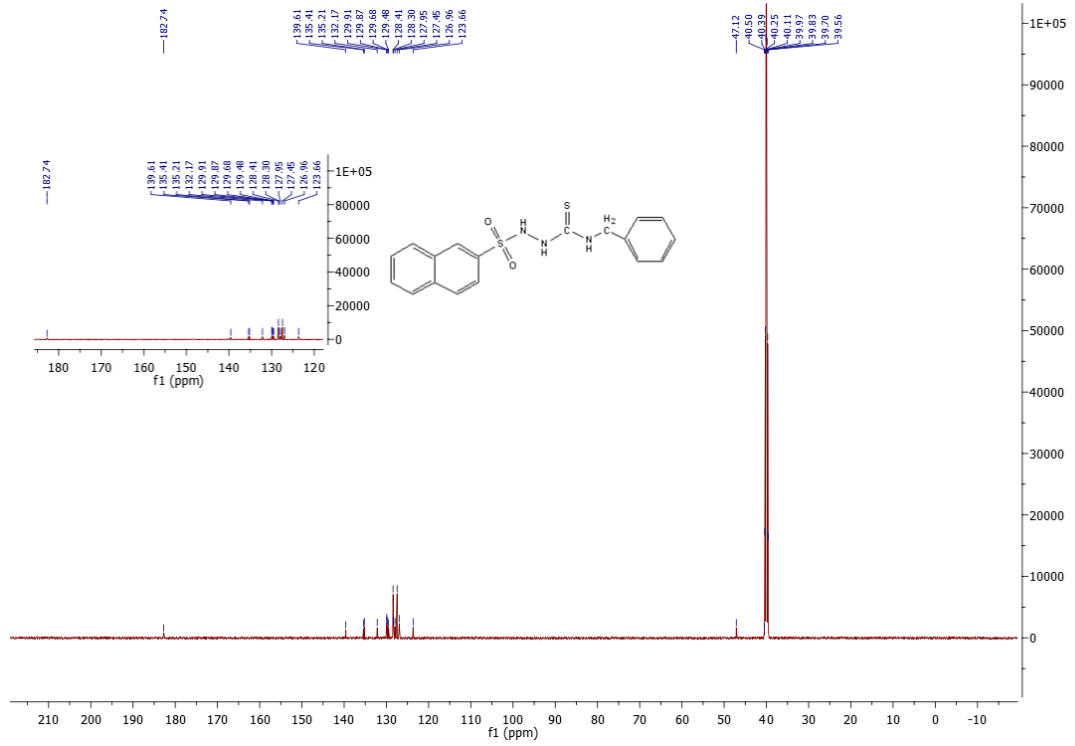
Şekil A.1 [I] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



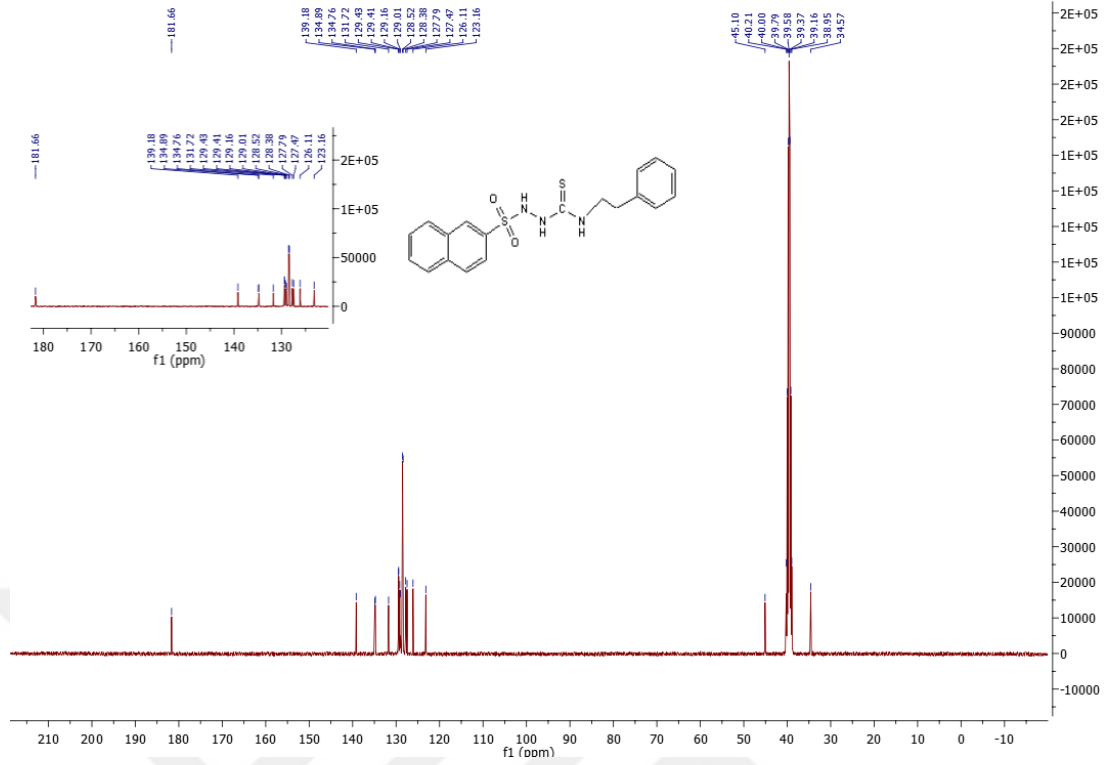
Şekil A.2 [1] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



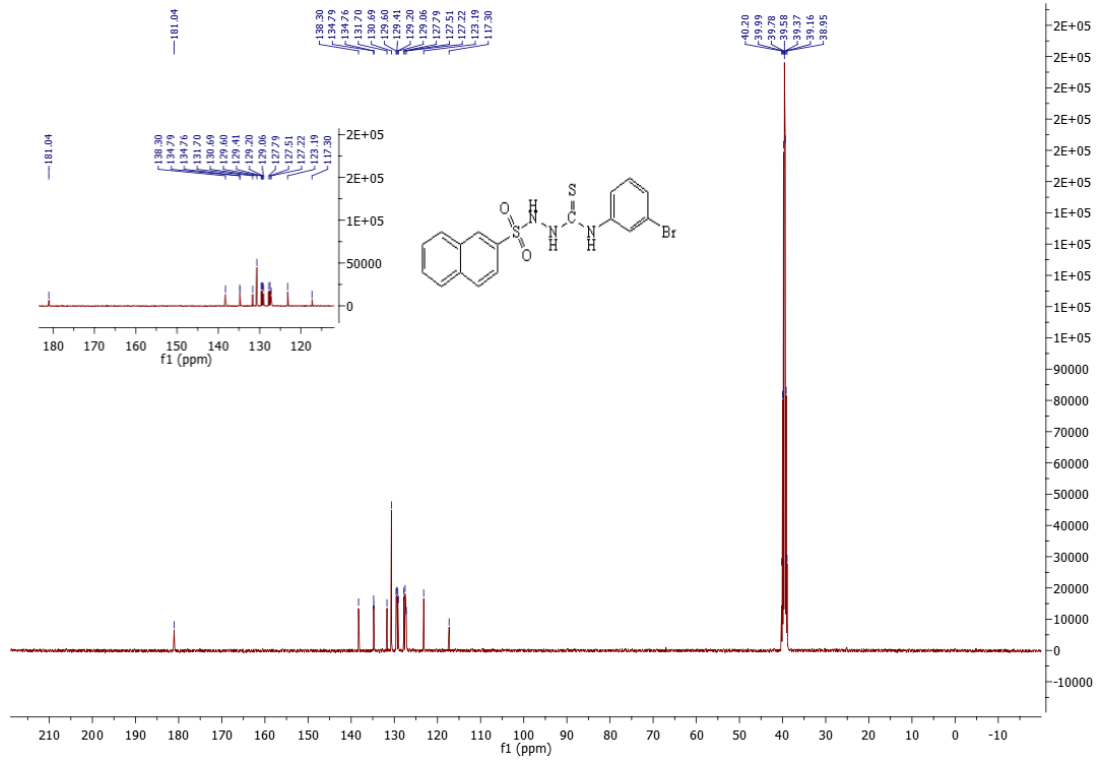
Şekil A.3 [2] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



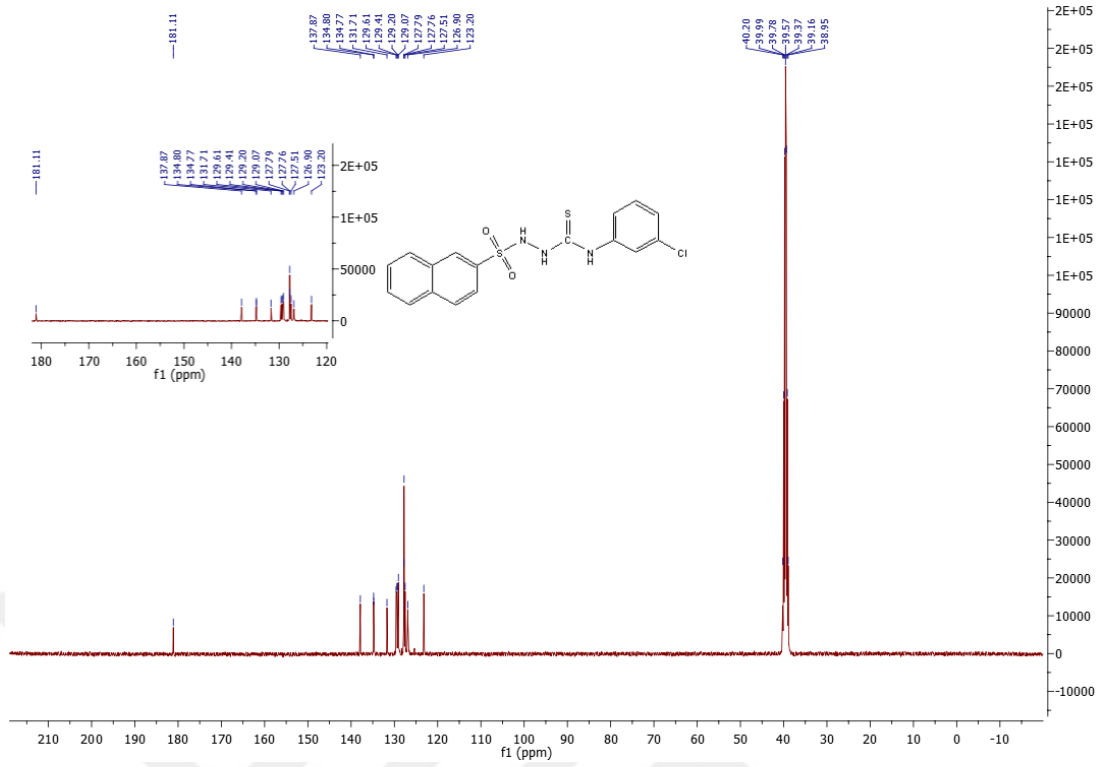
Şekil A.4 [3] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



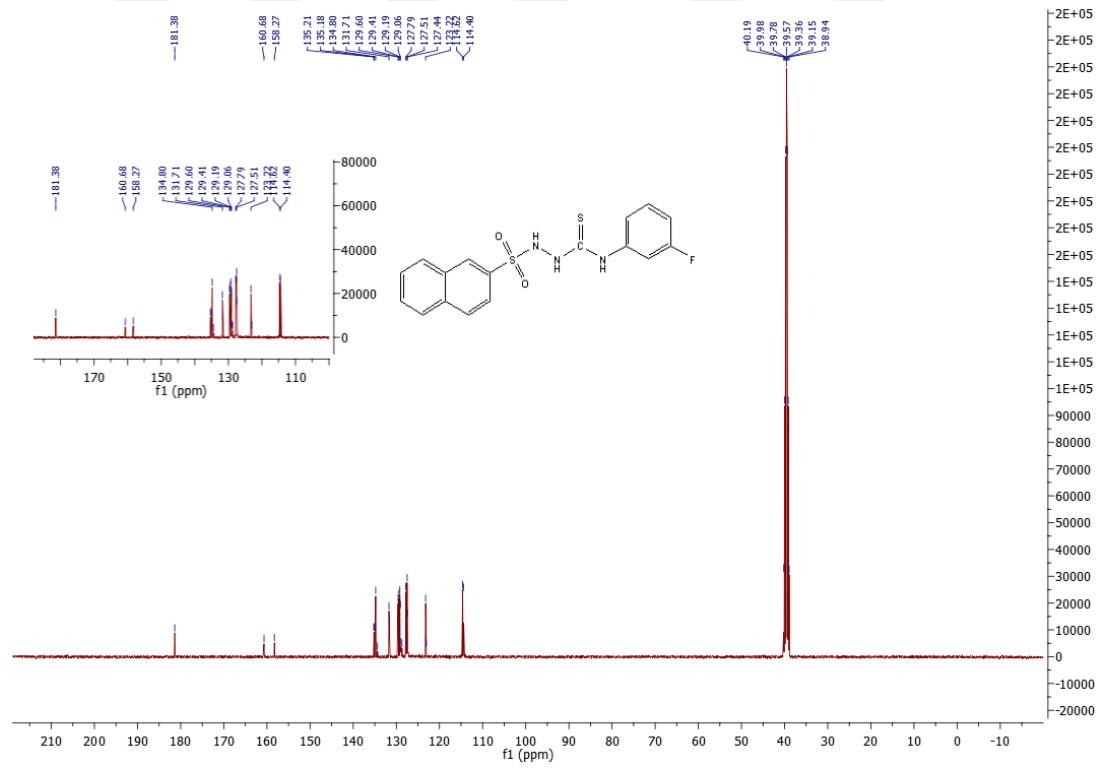
Şekil A.5 [4] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



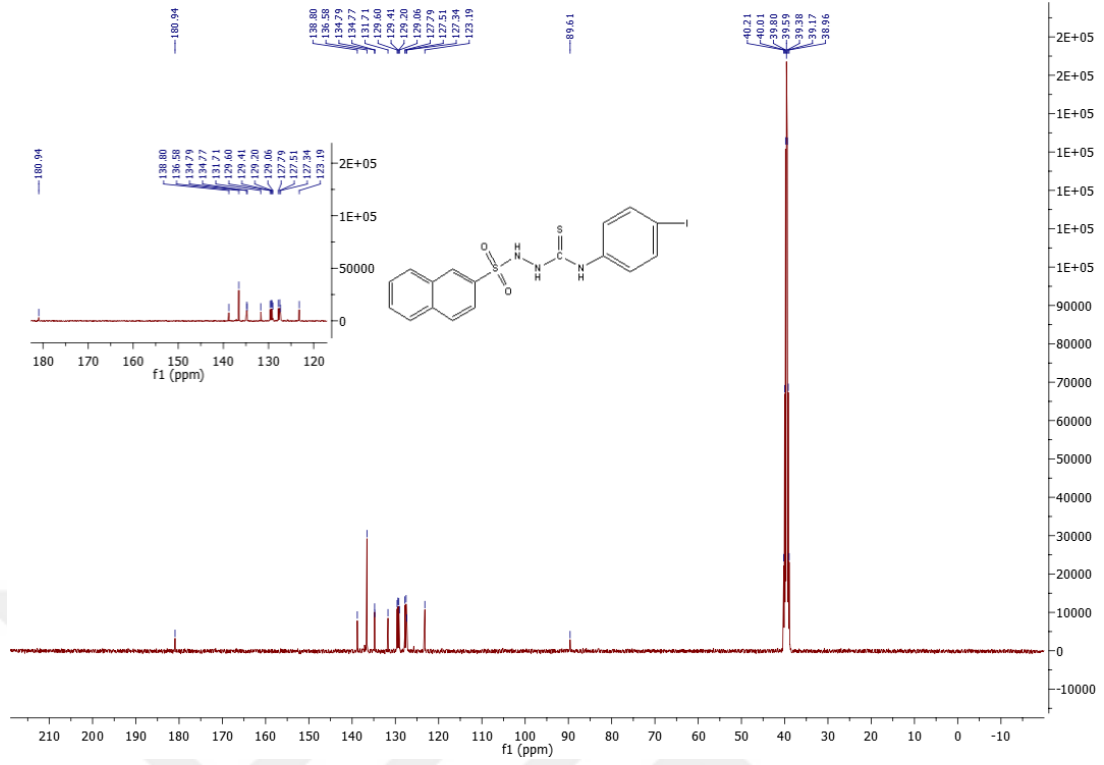
Şekil A.6 [5] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



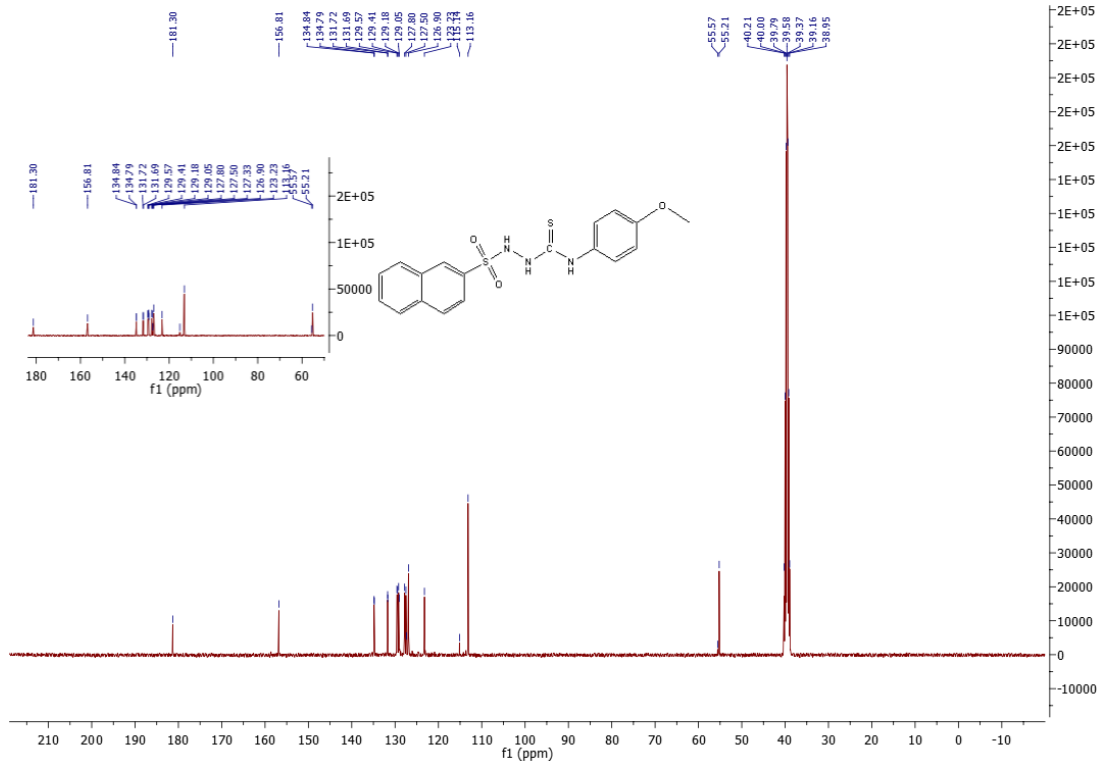
Şekil A.7 [6] nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



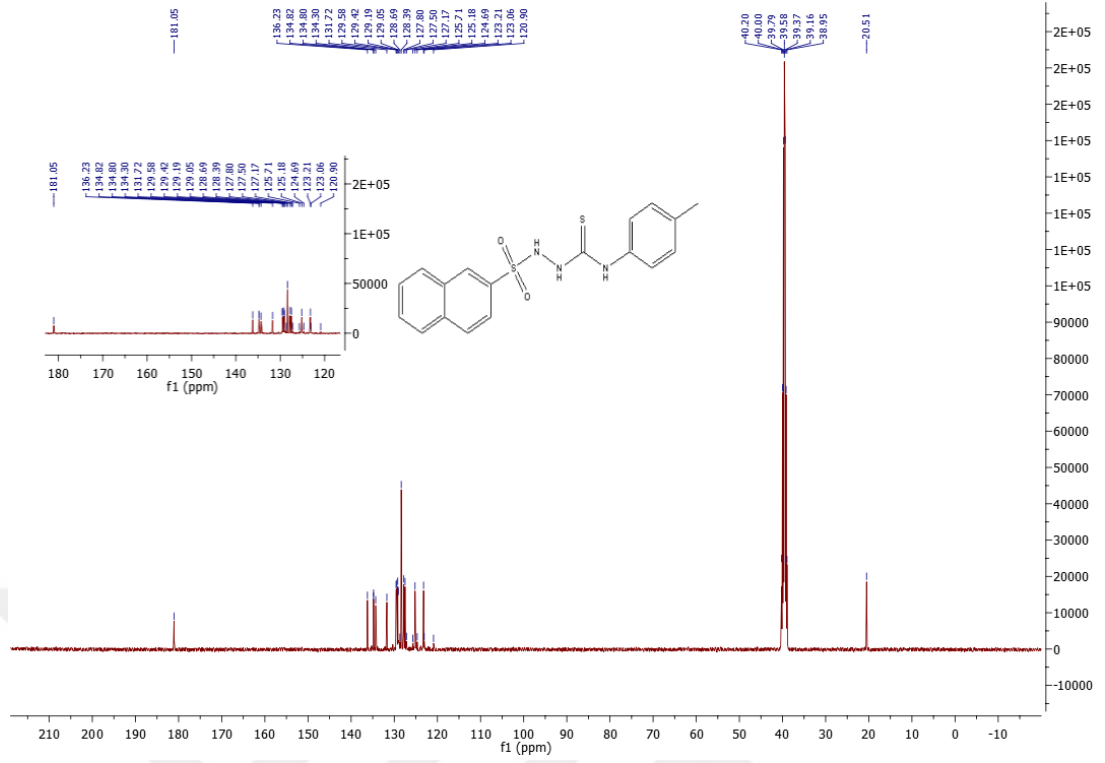
Şekil A.8 [7] nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



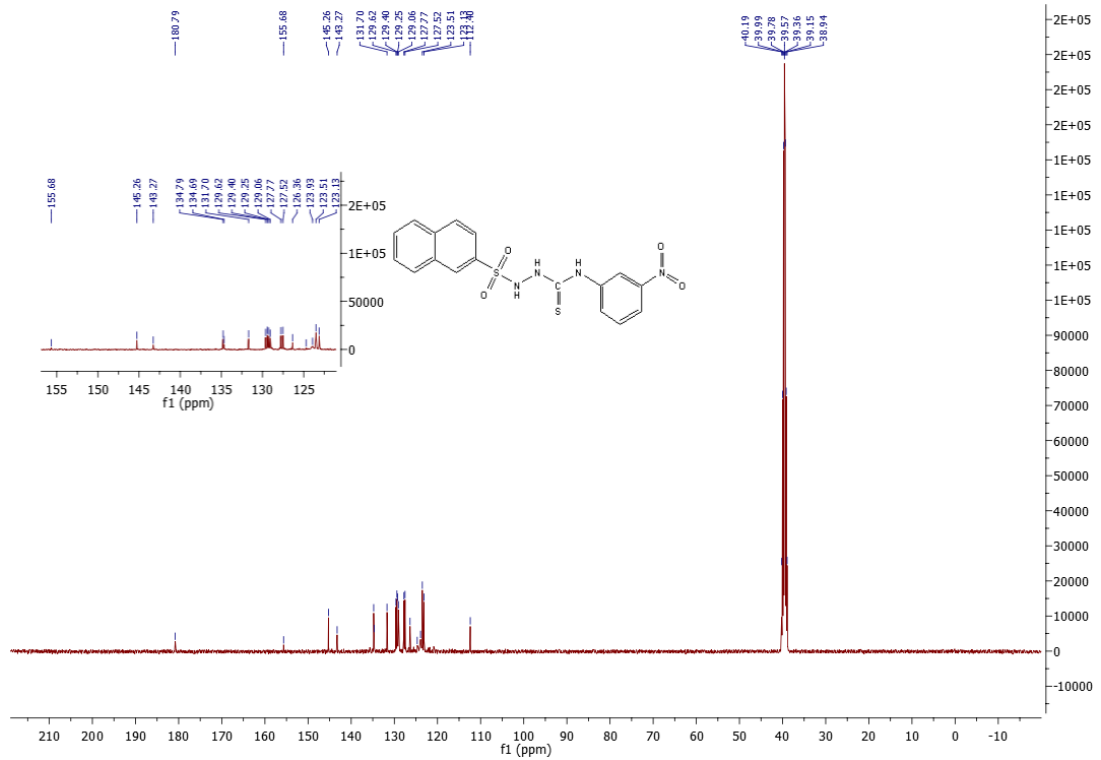
Şekil A.9 [8] nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



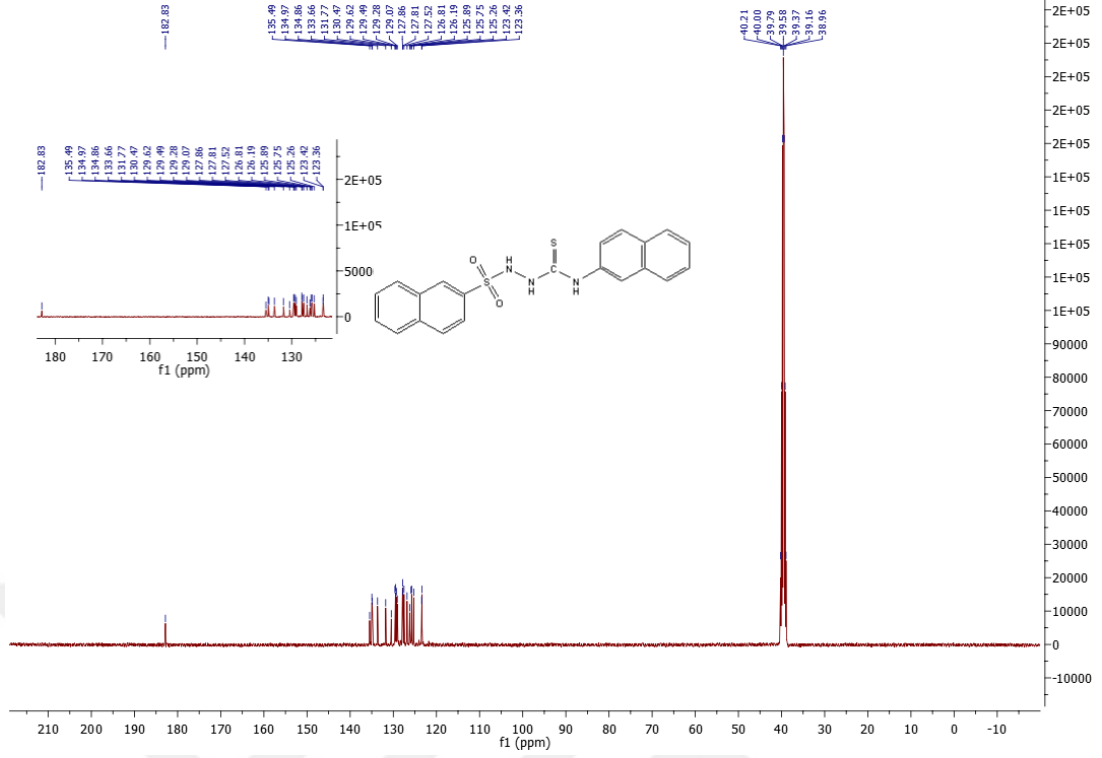
Şekil A.10 [9] nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



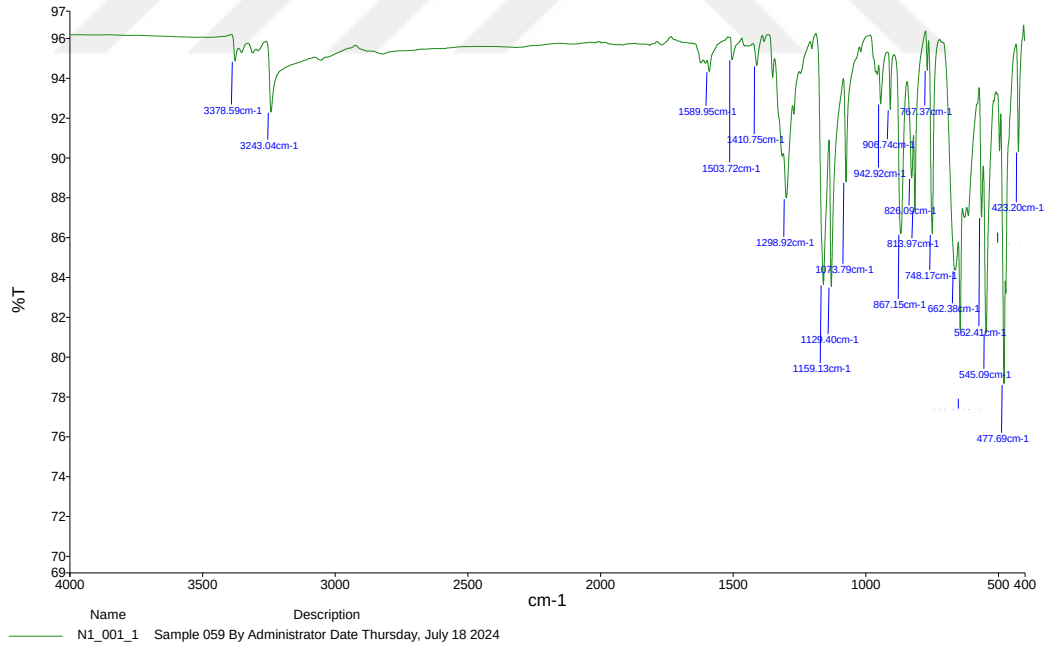
Şekil A.11 [10] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



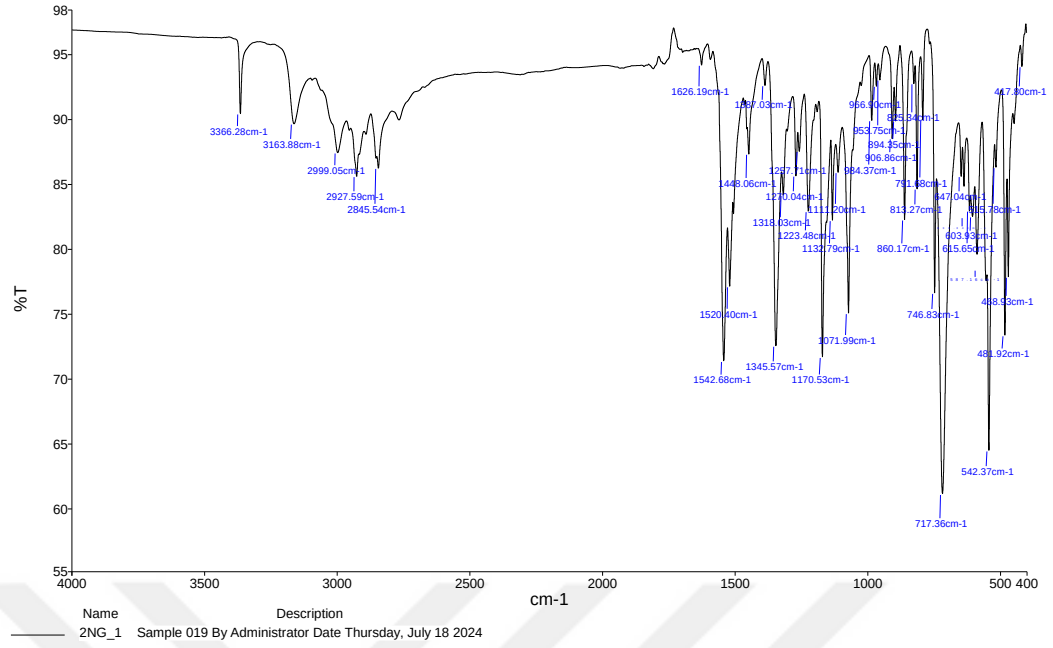
Şekil A.12 [11] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



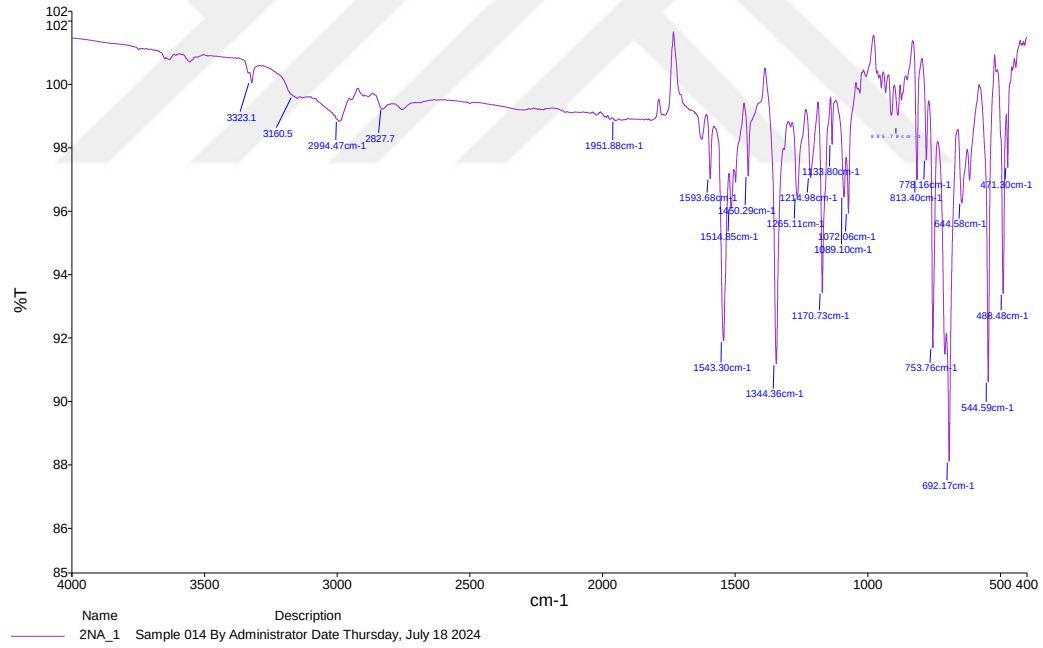
Şekil A.13 [12] nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu



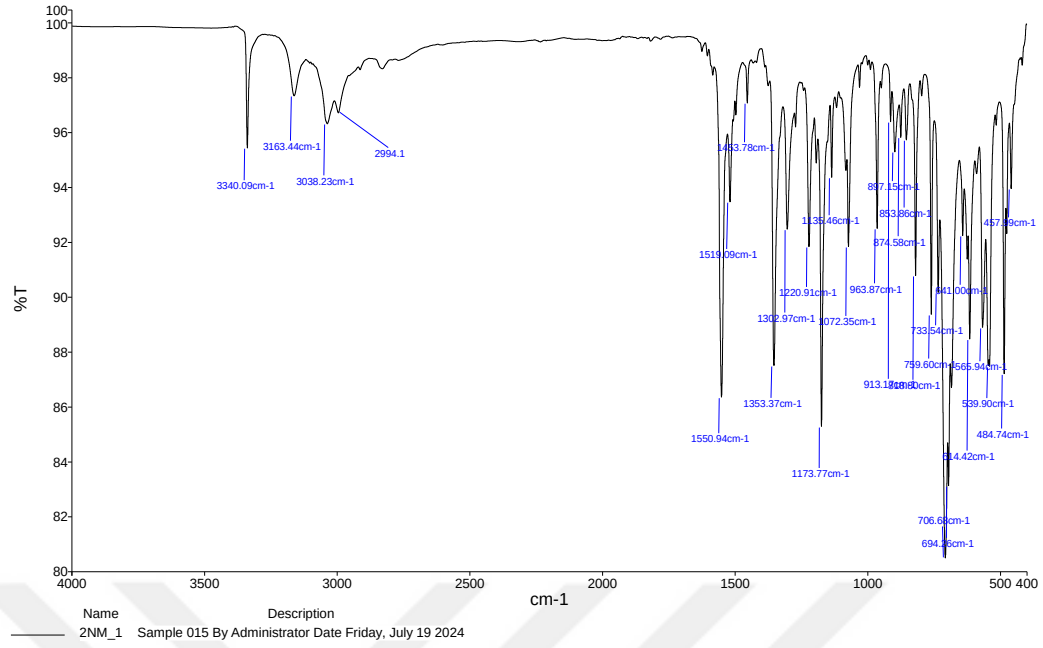
Şekil A.14 [I] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



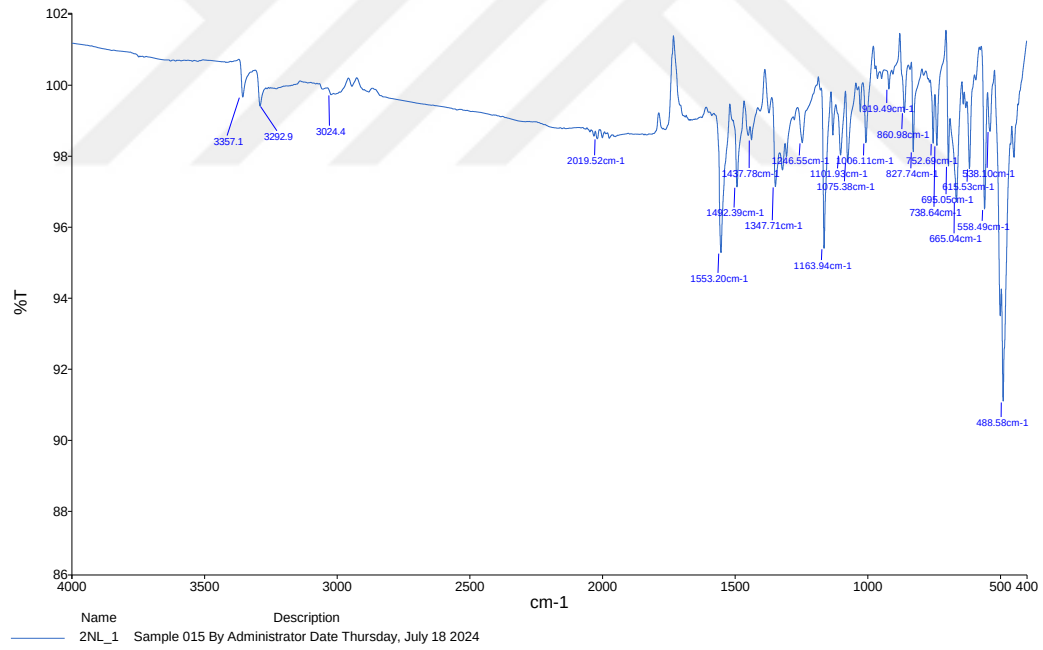
Şekil A.15 [1] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



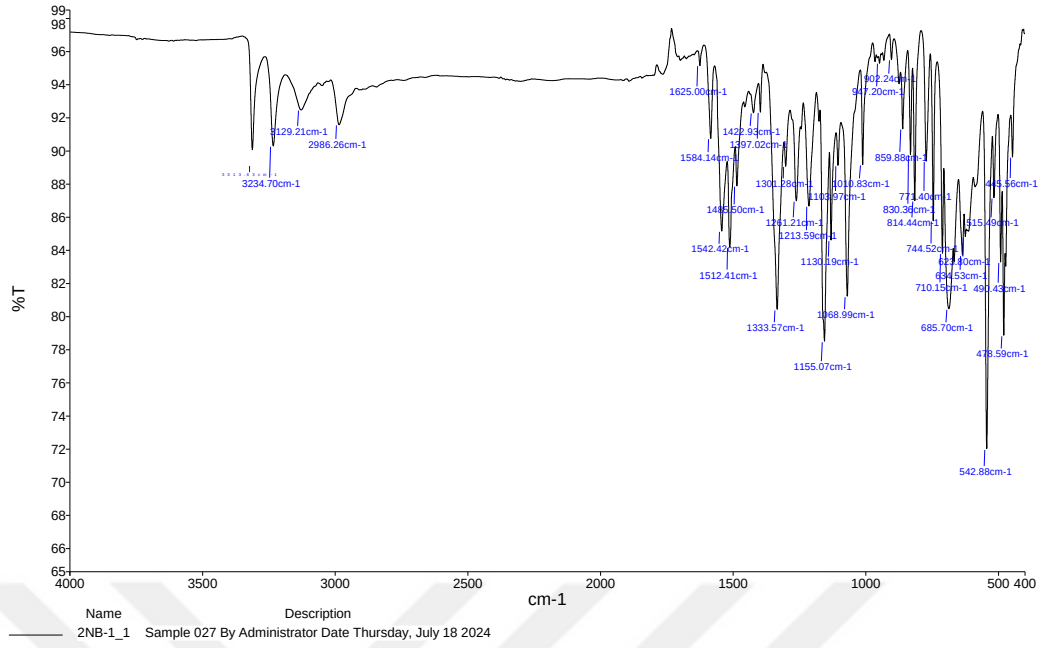
Şekil A.16 [2] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



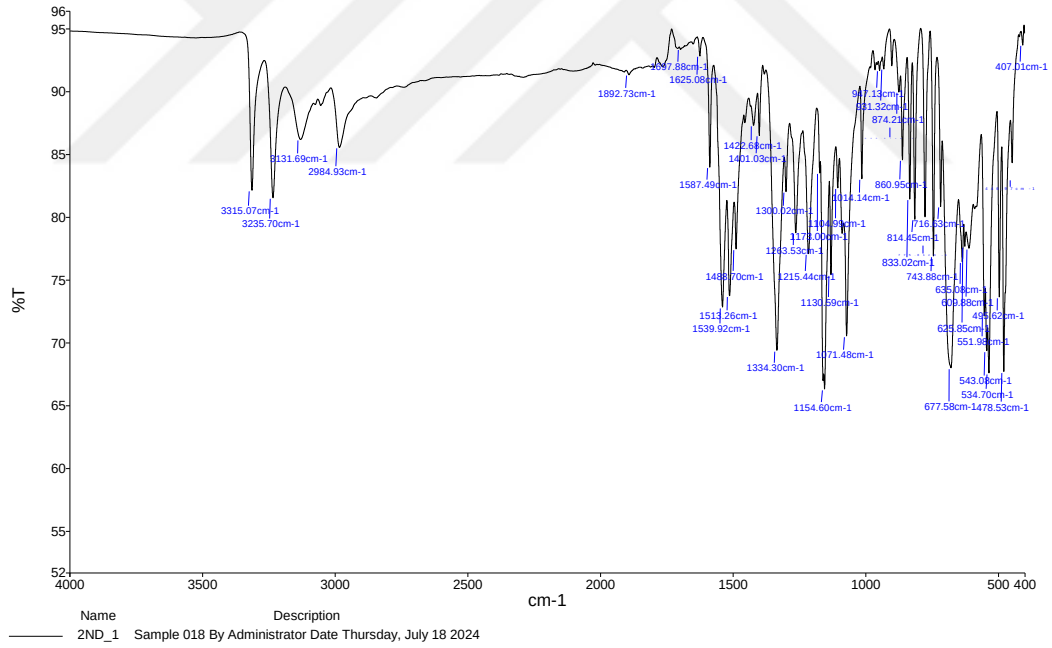
Şekil A.17 [3] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



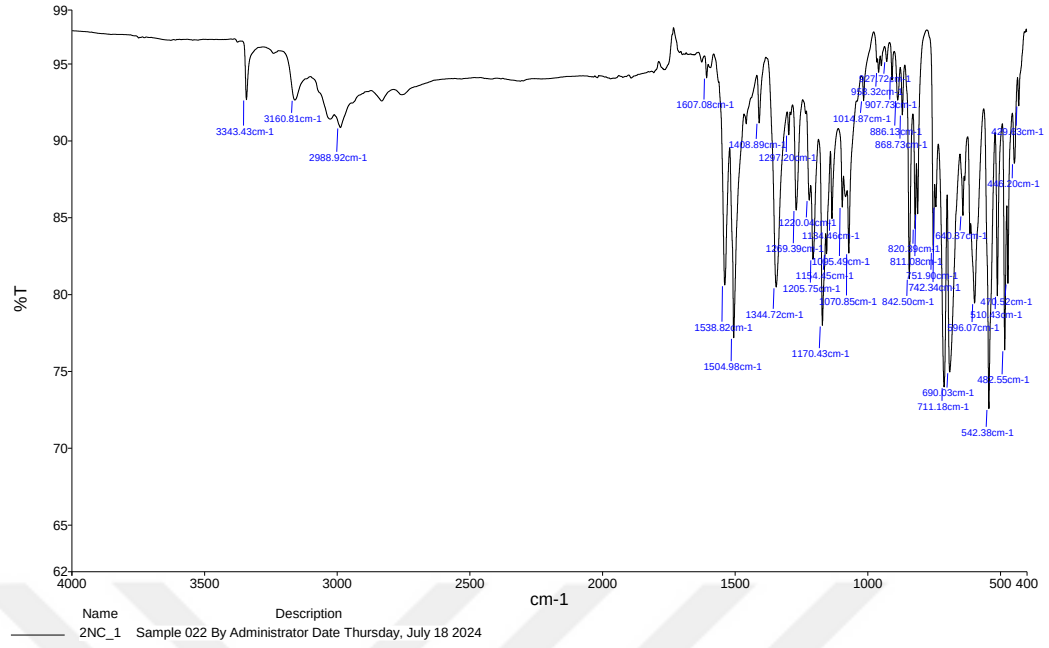
Şekil A.18 [4] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



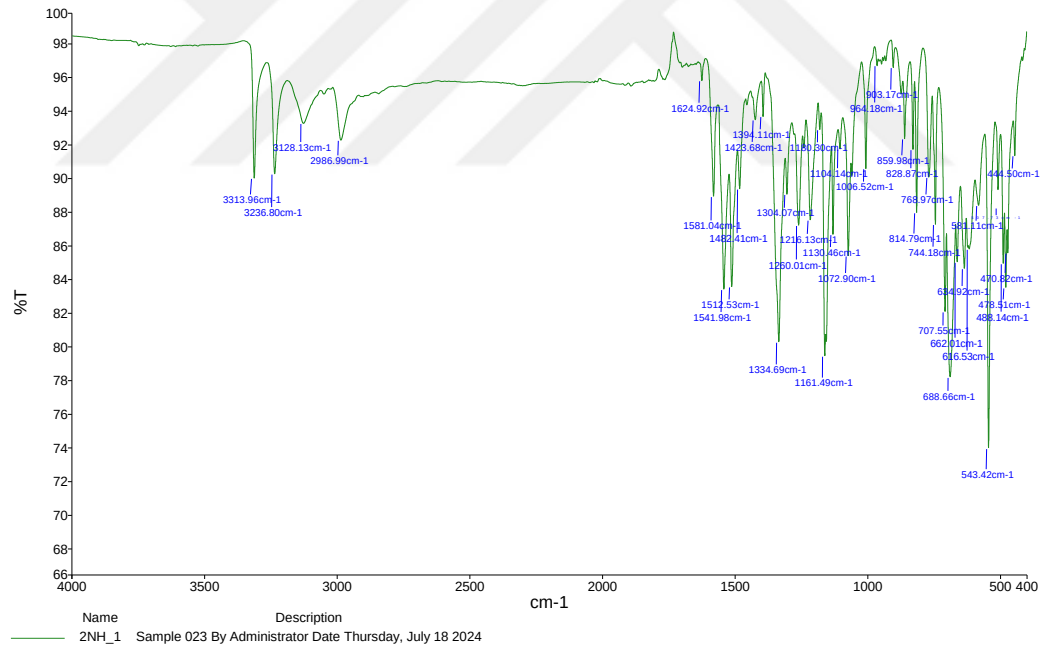
Şekil A.19 [5] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



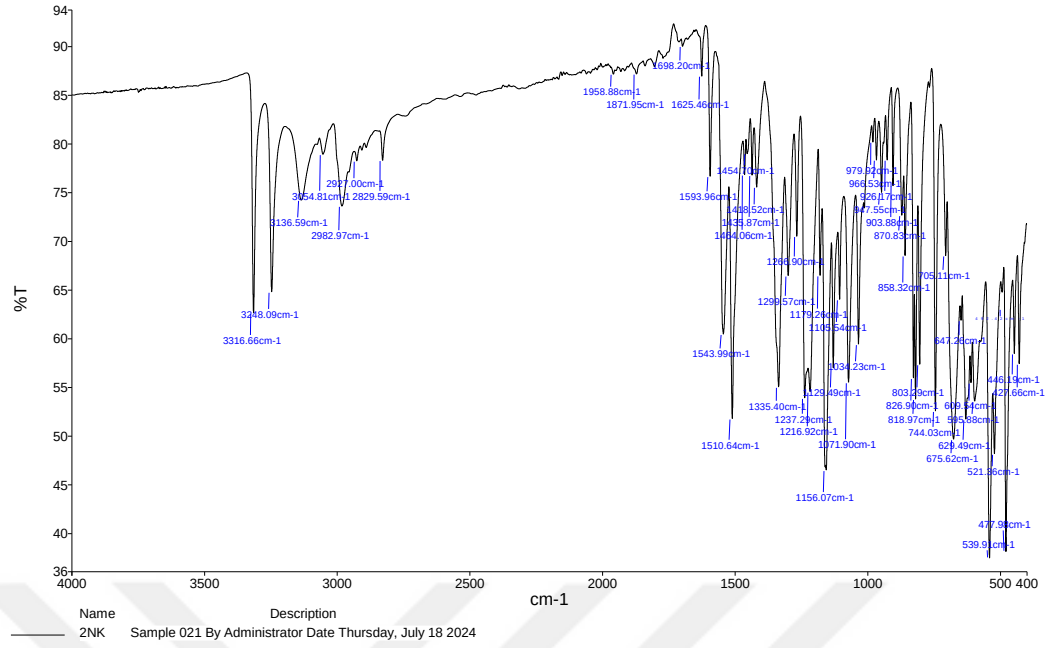
Şekil A.20 [6] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



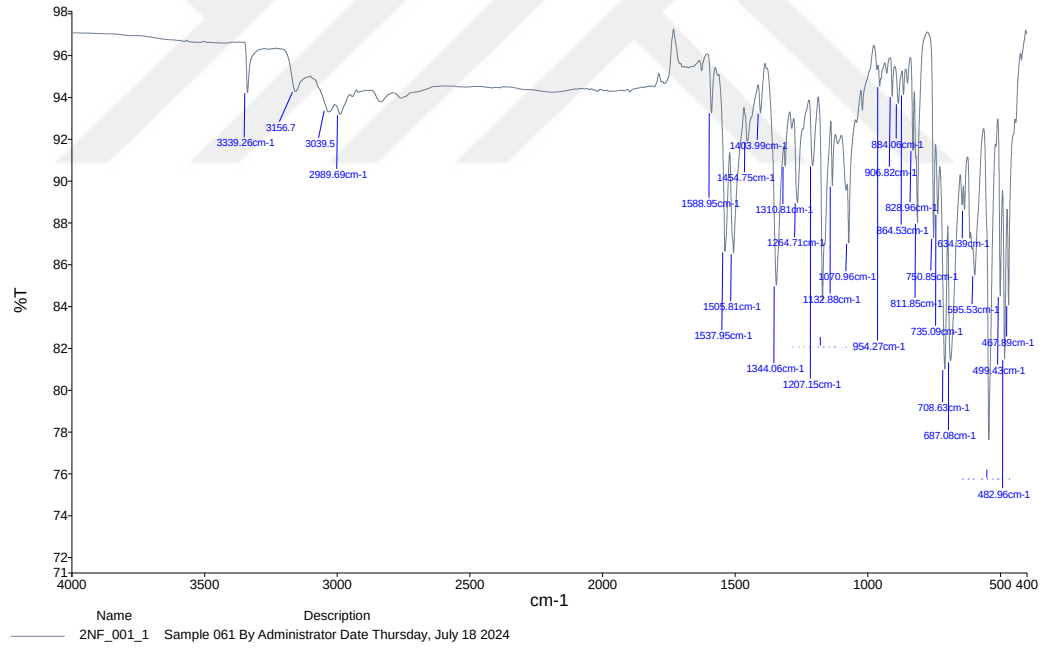
Şekil A.21 [7] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



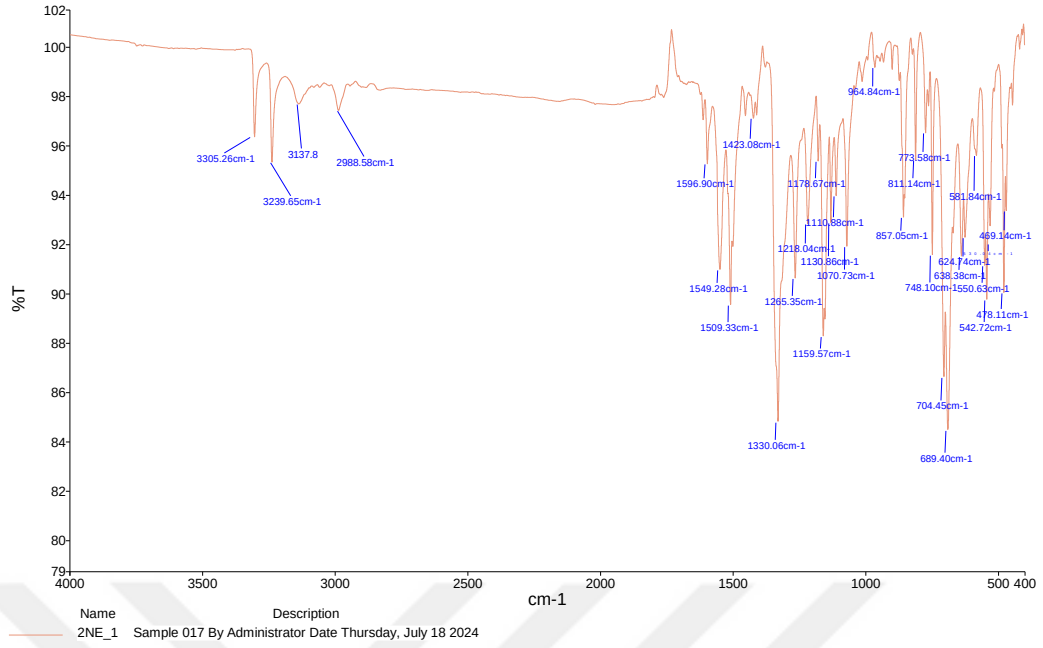
Şekil A.22 [8] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



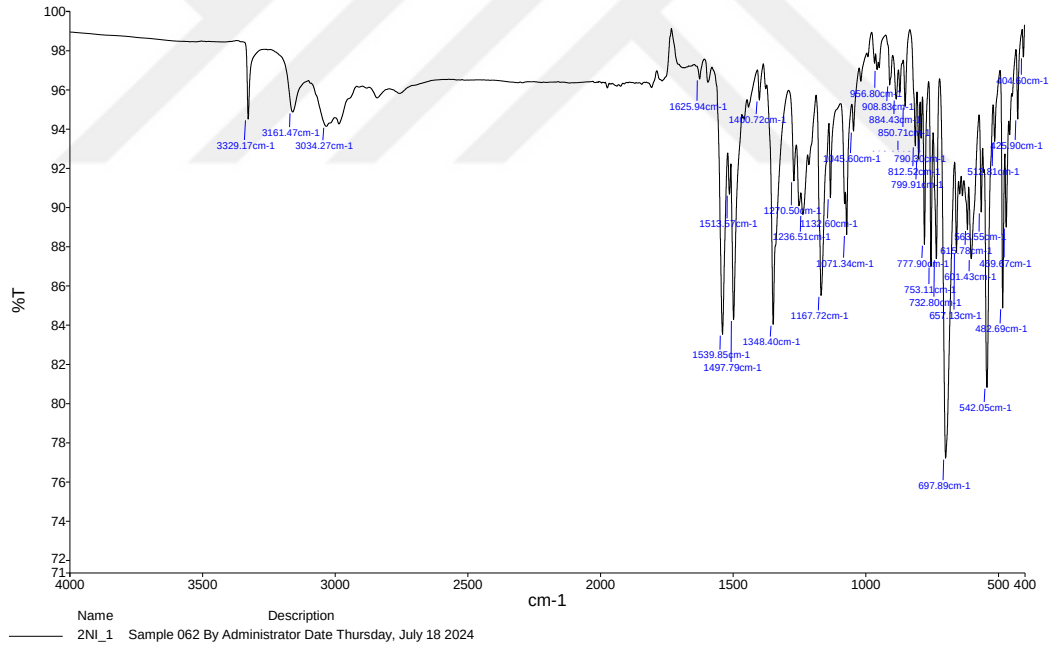
Şekil A.23 [9] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



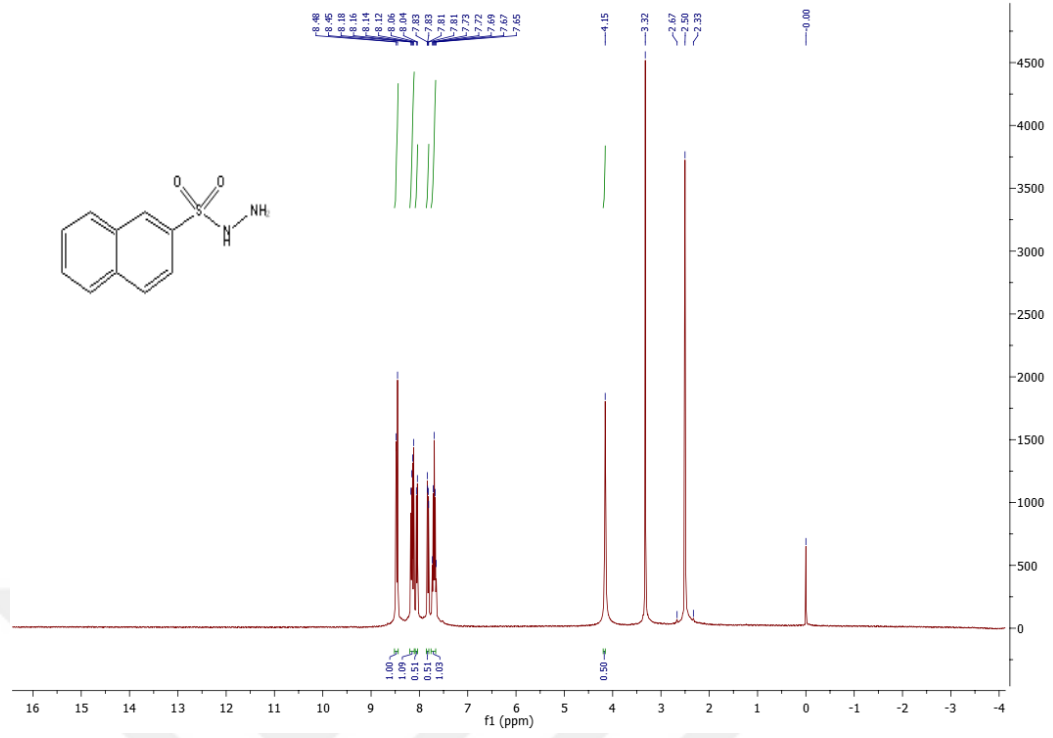
Şekil A.24 [10] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



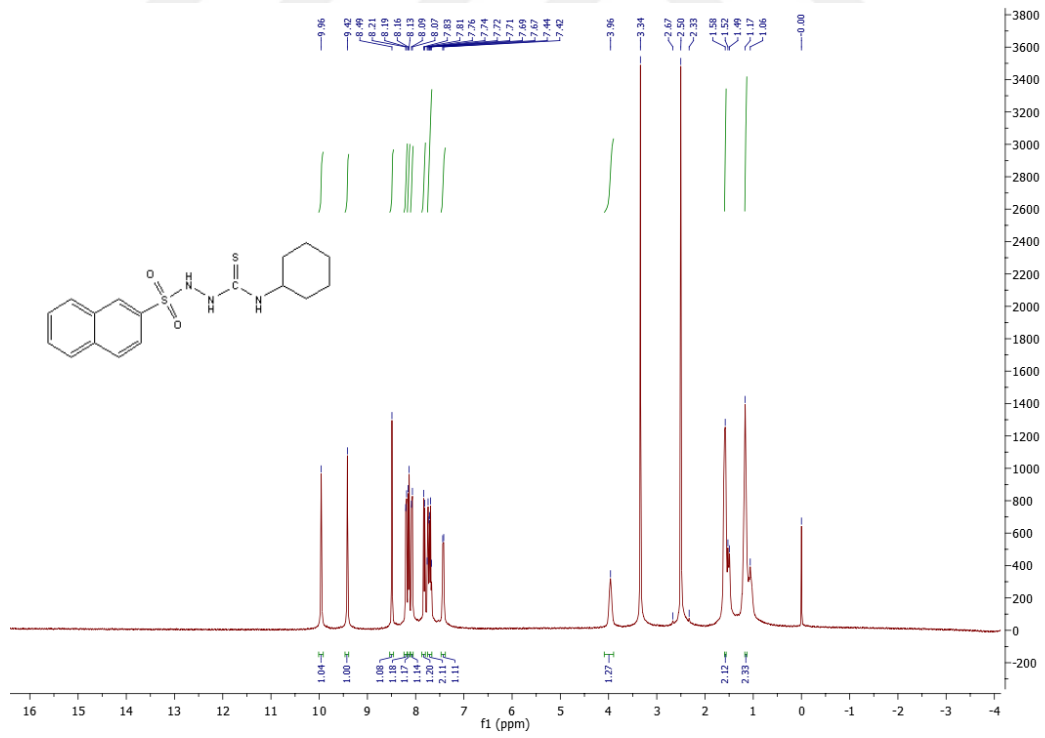
Şekil A.25 [11] nolu bileşiğin FT IR spektrumu



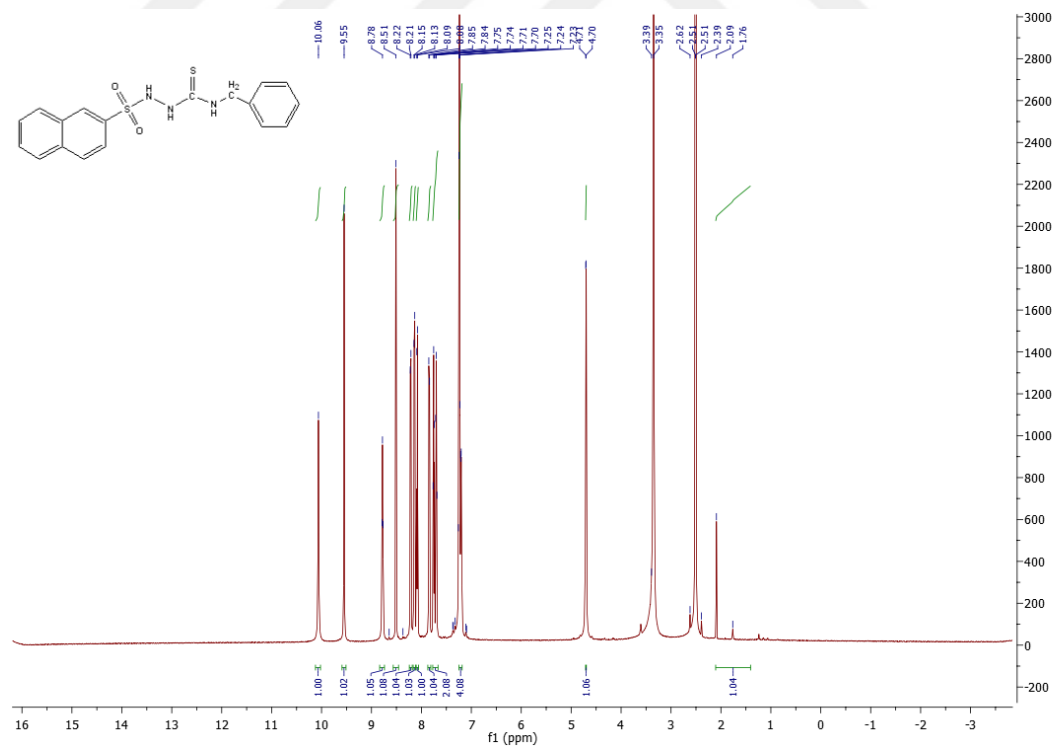
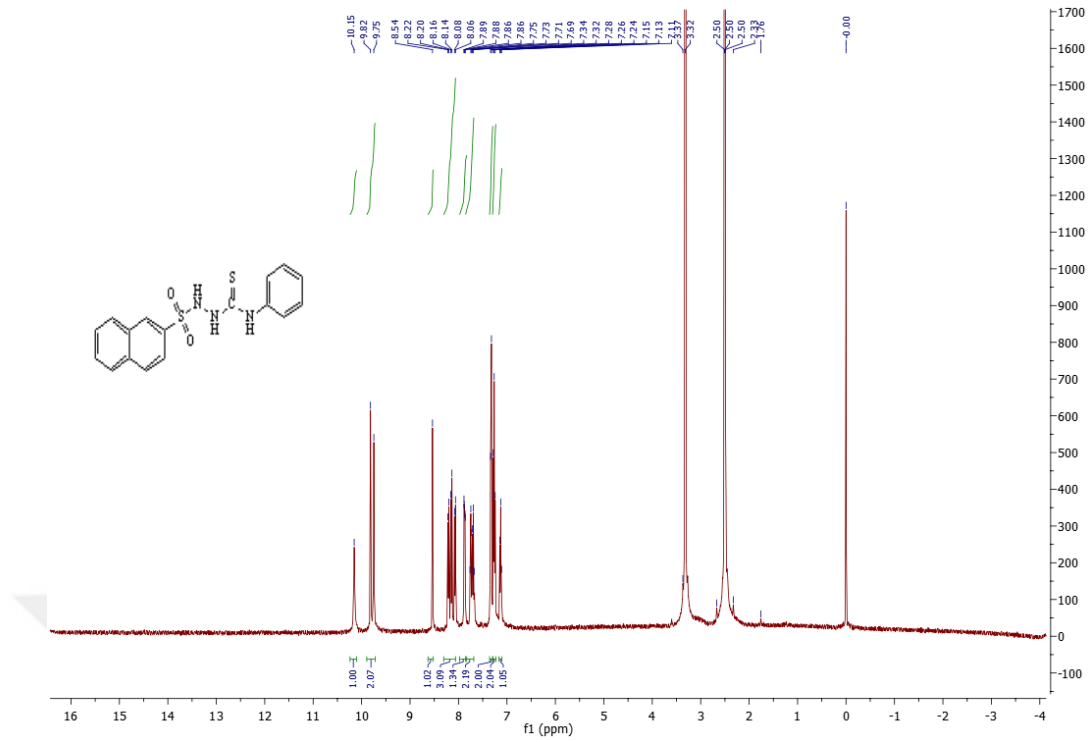
Şekil A.26 [12] nolu bileşiğin FT IR spektrumu

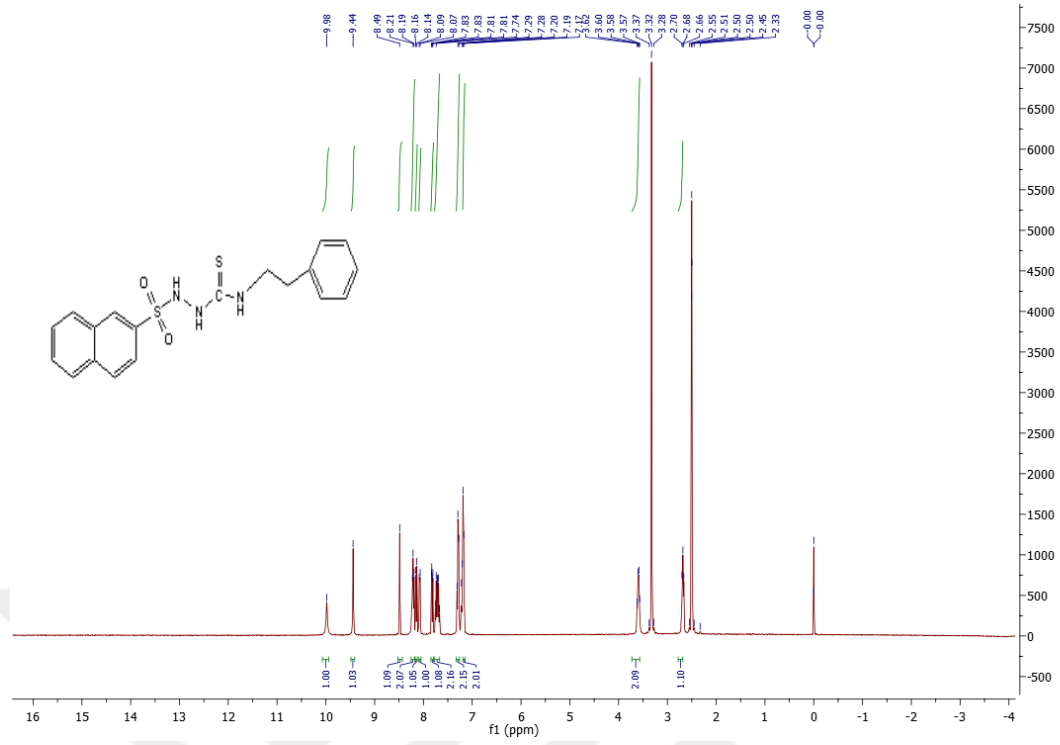


Şekil A.27 [I] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

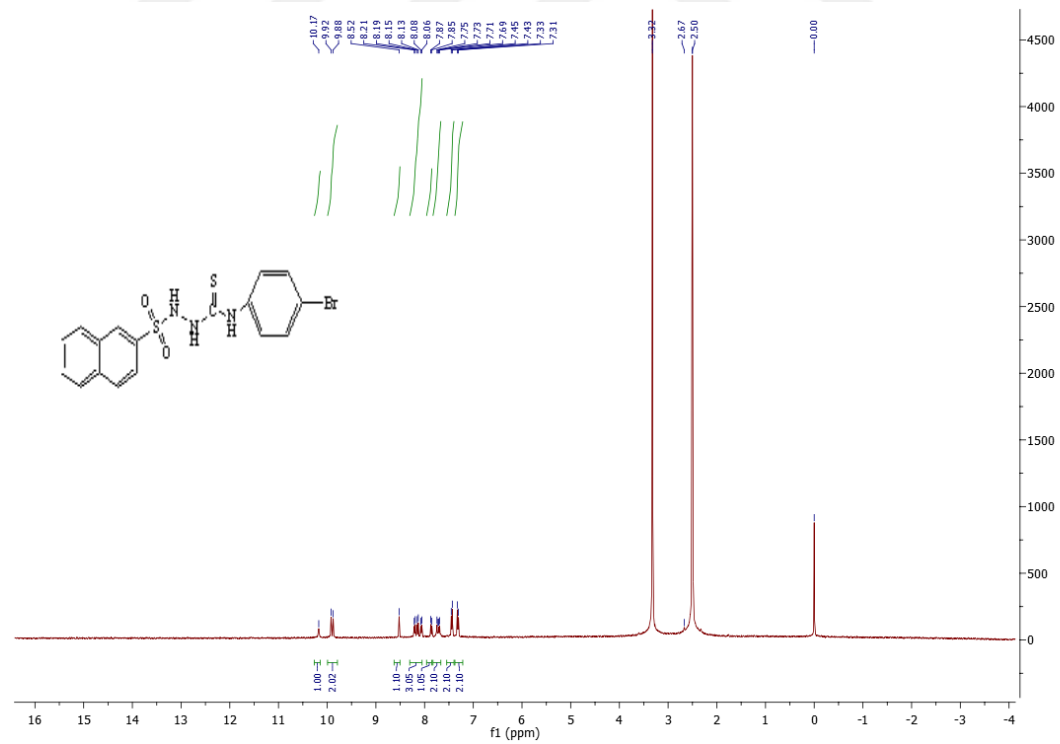


Şekil A.28 [1] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

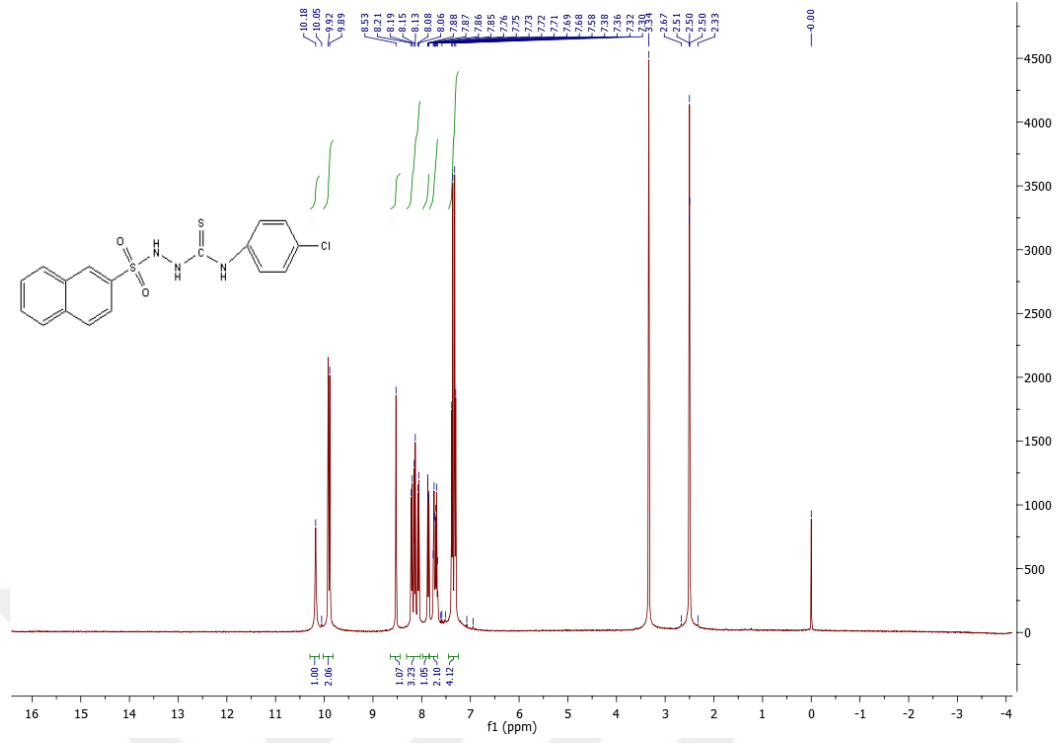




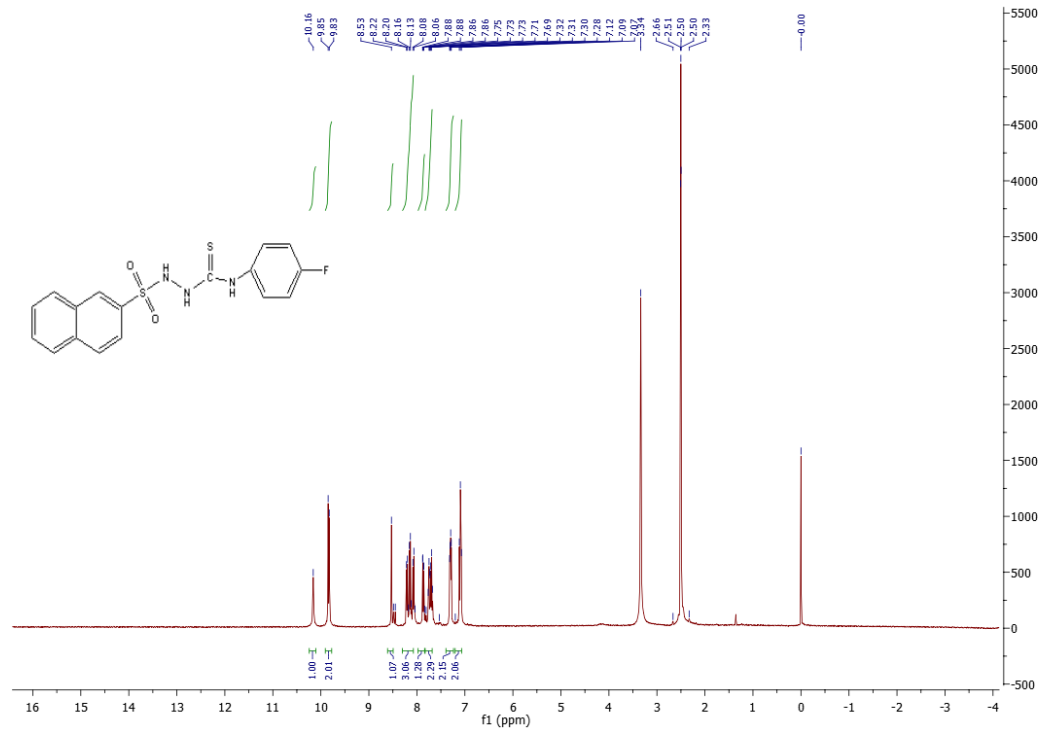
Şekil A.31 [4] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



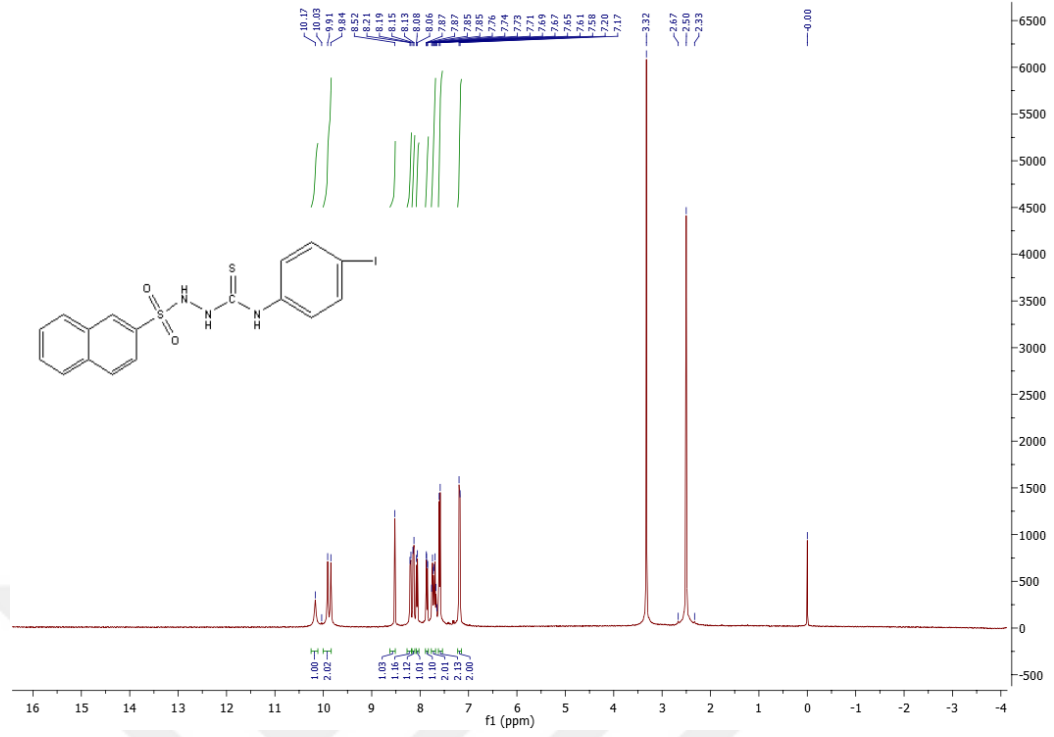
Şekil A.32 [5] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



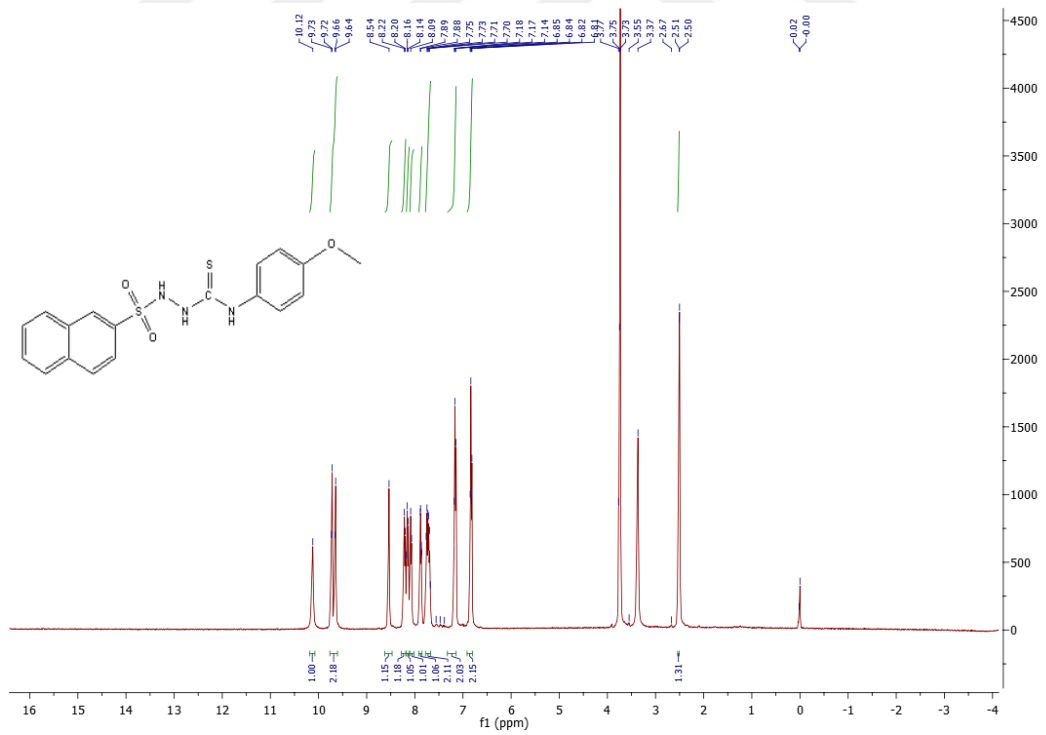
Şekil A.33 [6] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



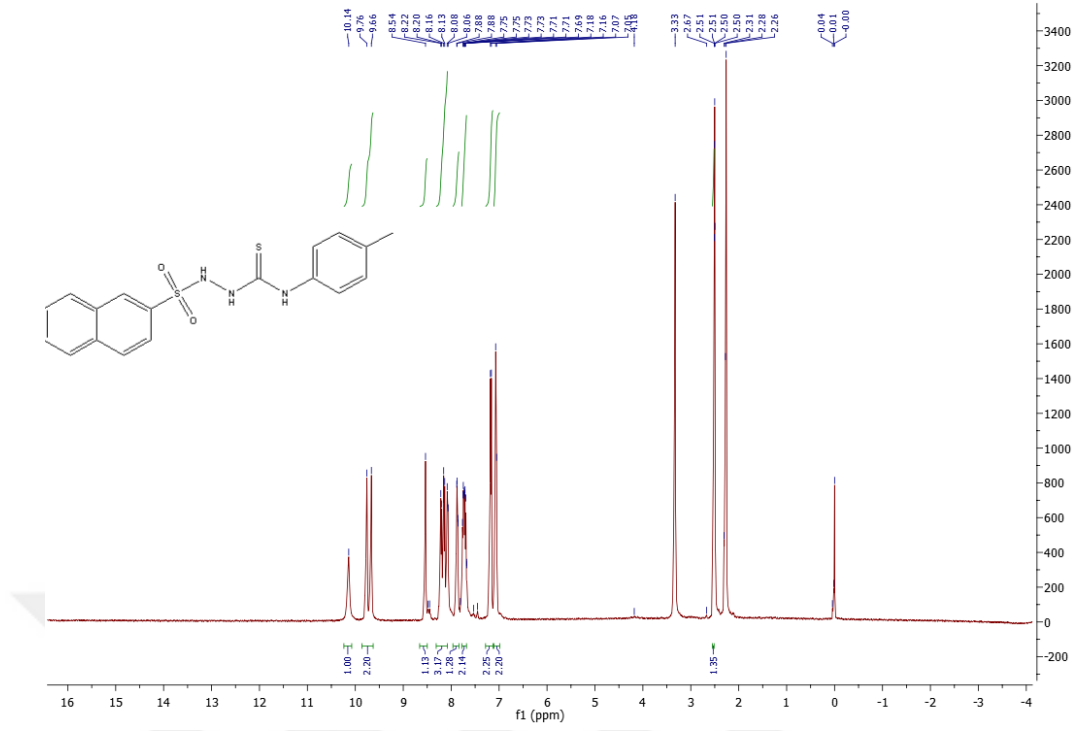
Şekil A.34 [7] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrum



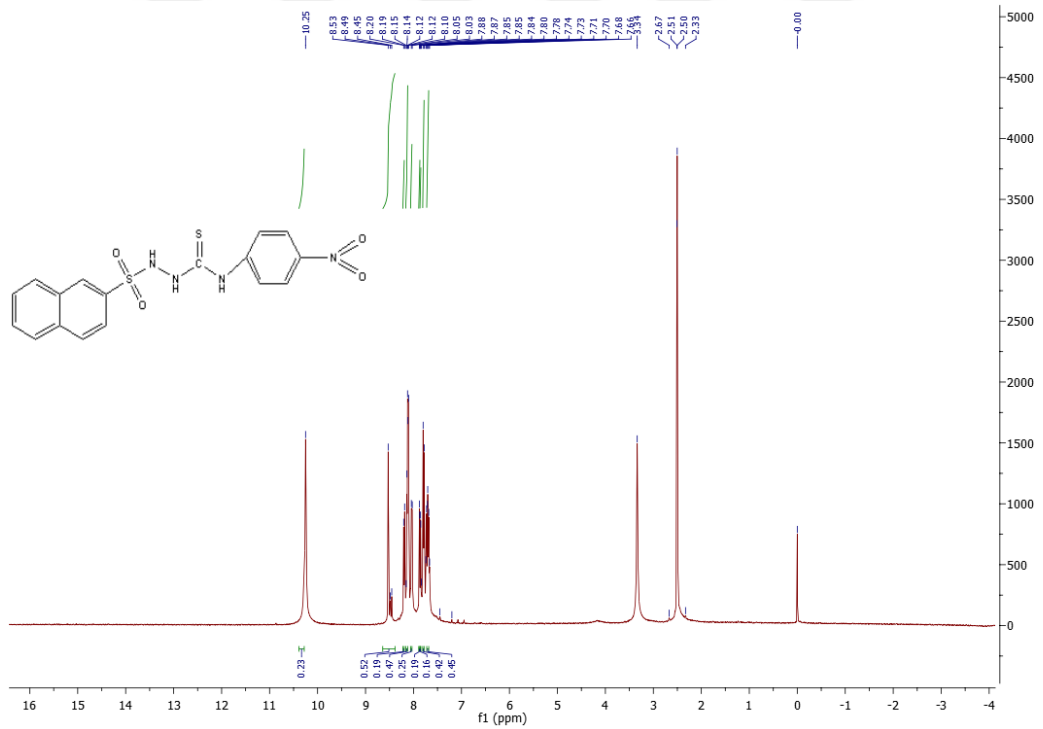
Şekil A.35 [8] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

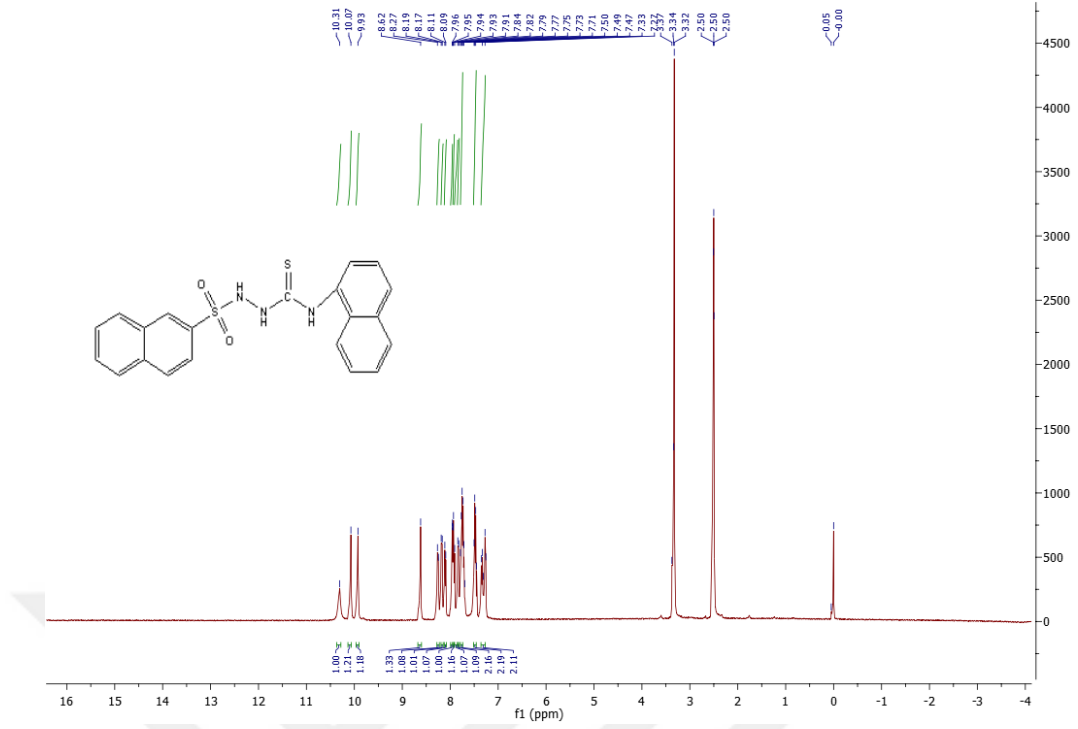


Şekil A.36 [9] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



Şekil A.37 [10] nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu





ÖZGEÇMİŞ

NEDİME YANÇ

ÖĞRENİM BİLGİSİ

YÜKSEK LİSANS: GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

2025 FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ/KİMYA(TEZLİ)

LİSANS: SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

2018 EĞİTİM FAKÜLTESİ/FEN BİLİMLERİ ÖĞR.

DENEYİM

MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI 2019-halen