



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YENİ KUMARİN-TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ  
VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE KOLON KANSERİ  
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

**ESRA ÇELİK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
Kimya Anabilim Dalı  
Anorganik Kimya Programı

**DANIŞMAN**  
Prof. Dr. Bahattin YALÇIN

**EŞ-DANIŞMAN**  
Dr. Öğr. Üyesi Baybars KÖKSOY

**İSTANBUL, 2023**



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YENİ KUMARİN-TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ  
VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE KOLON KANSERİ  
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

**ESRA ÇELİK**  
520520001

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
Kimya Anabilim Dalı  
Anorganik Kimya Programı

**DANIŞMAN**  
Prof. Dr. Bahattin YALÇIN

**EŞ-DANIŞMAN**  
Dr. Öğr. Üyesi Baybars KÖKSOY

**İSTANBUL, 2023**



**MARMARA UNIVERSITY**  
**INSTITUTE FOR GRADUATE STUDIES**  
**IN PURE AND APPLIED SCIENCES**



**RESEARCH OF SYNTHESIS, CHARACTERIZATION  
AND COLON CANCER ACTIVITY OF NOVEL  
COUMARIN THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES  
AND METAL COMPLEXES**

---

**ESRA ÇELİK**  
520520001

**MASTER THESIS**

Department of Chemistry  
Inorganic Chemistry Programme

**Thesis Supervisor**

Prof. Dr. Bahattin YALÇIN

**Thesis CO-Supervisor**

Assoc. Öğr. Üyesi Baybars KÖKSOY

**İSTANBUL, 2023**

---

## **TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans başvuru dönemimden itibaren beni destekleyen, çalışmalarına başladığım ilk günden beri bilgisini esirgemeyen, bana her zaman yardımcı olan, yönlendiren saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Bahattin YALÇIN'a;

Uzaktan tezim her aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her zaman telefonun diğer ucunda ve yanımda olduğunu bildiğim, desteğini ve emeğini hissettiğim çok değerli eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Baybars KÖKSOY'a;

Yüksek lisansım boyunca desteğini, bilgisini benden eksik etmeyen, her zaman yanımda olan, kahrımı çeken Ar. Gör. Mücahit ÖZDEMİR'e;

Bileşiklerimin kolon kanseri aktivitesini araştırarak tezimin tamamlanmasında büyük yardımı dokunan çok değerli hocam Doç. Dr. Eray Metin GÜLER ve çok sevgili asistanı Beyza Nur ÖZKAN'a;

Fakülteadaki tüm saygıdeğer hocalarıma;

Laboratuvarda beraber çalışmalarımızı sürdürdüğüm, eğlendiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm laboratuvar arkadaşlarıma;

Tez çalışmamı FYL-2022-10402 numaralı projeye destek veren Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine;

Tezimin son dönemlerine tanıklık eden, bitirmem için elinden geleni yapan, beni yüreklendiren, desteğini hissettiğim ve her zaman yanımda olduğunu bildiğim nişanlım Erkin YETMİŞBİR'e;

Tüm hayatım boyunca bana inanan, beni destekleyen, ümidimi kaybettiğimde beni cesaretlendiren, her zaman yanımda olduklarını bildiğim AİLEM'e;

**Mayıs, 2023**

**Esra ÇELİK**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
SEMBOLLER.....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xiv
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR.....</b>	<b>3</b>
2.1. Kumarin .....	3
2.1.1. Kumarinlerin Genel Özellikleri ve Kullanım Alanları .....	3
2.1.2. Kumarinlerin Sınıflandırılması .....	4
2.1.3. Kumarin Bileşiklerinin Sentez Metodları .....	5
2.1.3.1. Knoevenagel Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi .....	5
2.1.3.2. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi .....	6
2.1.3.3. Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi .....	6
2.1.3.4. Reformatsky Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi .....	6
2.1.3.5. Wittig Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi .....	7
2.1.4. Kumarin Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri .....	7
2.2. Schiff Bazları .....	8
2.3. Tiyosemikarbazitler ve Genel Özellikleri .....	9
2.4. Tiyosemikarbazon.....	9
2.4.1. Tiyosemikarbazonların Genel Özellikleri.....	9
2.4.2. Tiyosemikarbazonların Sentez Yöntemleri .....	10
2.4.3. Tiyosemikarbazonların Geometrisi ve Geometrik İzomeri .....	10
2.4.4. Tiyosemikarbazonların Metal Atomları ile Yaptıkları Koordinasyon Yapıları .....	11
2.4.5. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri.....	12
2.5. Tiyosemikarbazonlar ve Kumarin-Tiyosemikarbazonların Metal Kompleksleri ile İlgili Literatürdeki Çalışmalar.....	13

<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>34</b>
3.1. Deneysel Çalışmalar .....	34
3.2. Bileşiklerin sentezi.....	35
3.2.1. 3-Benzoil-7-hidroksi-kumarin sentezi (1) .....	35
3.2.2. 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin sentezi (2) .....	38
3.2.3. 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) sentezi.....	40
3.2.4. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) sentezi (TSC1) .....	42
3.2.5. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) sentezi (TSC2) .....	48
3.2.6. Bis-3-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato çinko (II) (ZnTSC1) (6) sentezi .....	56
3.2.7. Bis-3-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato nikel (II) (NiTSC1) (7) sentezi.....	59
3.2.8. Bis-3-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato bakır (II) (CuTSC1) (8) sentezi .....	63
3.2.9. Bis-3-(4-metoksi)-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato çinko (II) (ZnTSC2) (9) sentezi .....	66
3.2.10. Bis-3-(4-metoksi)-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato nikel (II) (10) sentezi (NiTSC2) .....	69
3.2.11. Bis-3-(4-metoksi)-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato bakır (II) (11) (CuTSC2) sentezi .....	73
<b>4. BULGULAR VE SONUÇLAR.....</b>	<b>77</b>
4.1. Deneysel Sonuçlar .....	78
4.1.1. Sentezlenen kumarin-tiyosemikarbazon türevleri ve metal komplekslerinin kolon kanseri aktivitesinin incelenmesi.....	78
4.1.2. IR değerlerinin yorumlanması .....	79
4.1.4. <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarının yorumlanması.....	83
<b>5. SONUÇLAR.....</b>	<b>84</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>85</b>

## ÖZET

### YENİ KUMARİN-TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE KOLON KANSERİ AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Kumarinler, bitkilerin sekonder metabolitleridir. Bitkilerde doğal olarak bulunmalarının yanında kimyasal sentezi de gerçekleştirilen kumarinler, organik bileşiklerdir. Kumarinler gerek floresans özellik göstermeleri gerek suda çözünmemelerinden dolayı biyolojik aktivite çalışmalarında tercih edilmektedir. Aynı zamanda yüksek antioksidan, antikoagulan, antiviral, antimikrobiyal, antibakteriyel ve antikanser özellik göstermelerinden dolayı tıpta oldukça tercih edilmektedir.

Tiyosemikarbazonlar, çifte bağlı azot ve kükürt grupları içeren yapıya sahiptir ve yapısındaki amin grupları üzerinden kolayca türevlendirilebilir. Ayrıca tiyosemikarbazonlar iki veya çok dişli şelat halkaları oluşturarak koordine olup biyolojik aktivitelerini de arttırmaktadır. Tiyosemikarbazonlar biyolojik aktiviteyi arttırmanın yanı sıra toksisiteyi düşürmektedir ve antiviral, antifungal, antitümör, antibakteriyel, antikanser ve antioksidan gibi önemli biyolojik aktivitelere sahiptir.

Bu tez çalışmasında, (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid ve (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid sentezi gerçekleştirilmiş ve bunların çinko(II), bakır(II) ve nikel(II) metal kompleksleri elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşikler saflaştırılmış, yapı aydınlatılması sağlanmış ve kolon kanseri üzerine aktivitesi araştırılmıştır.

Mayıs, 2023

Esra ÇELİK

## **SUMMARY**

### **RESEARCH OF SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND COLON CANCER ACTIVITY OF NOVEL COUMARIN THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES AND METAL COMPLEXES**

Coumarins are secondary metabolites found naturally in plants, and they are also organic compounds that can be chemically synthesized. Coumarins are favored in studies of biological activity due to their fluorescence and insolubility in water. Additionally, they are highly preferred in medicine due to their notable properties, including high antioxidant, anticoagulant, antiviral, antimicrobial, antibacterial, and anticancer effects.

Thiosemicarbazones have a structure that contains double-bonded nitrogen and sulfur groups, making them easily derivatizable through the amine groups in their structure. Moreover, thiosemicarbazones exhibit coordination by forming bi- or polydentate chelate rings, which enhances their biological activities. Thiosemicarbazones not only increase biological activity but also reduce toxicity. They possess significant biological activities, including antiviral, antifungal, antitumor, antibacterial, anticancer, and antioxidant effects.

In this thesis study, (E)-2-((7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)(phenyl)methylene)-N-phenylhydrazine-1-carbothioamide and (E)-2-((7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)(4-methoxyphenyl)methylene)-N-phenylhydrazine-1-carbothioamide were synthesized, and their zinc(II), copper(II), and nickel(II) metal complexes were obtained.

The synthesized compounds were purified, their structures were elucidated, and their activity against colon cancer was investigated.

**May, 2023**

**Esra ÇELİK**

## SEMBOLLER

<b>v</b>	: Dalga sayısı
<b><math>\Delta</math></b>	: Delta
<b><math>^{\circ}\text{C}</math></b>	: Santigrat derece
<b><math>\mu\text{M}</math></b>	: Mikrometre
<b>A</b>	: Absorbans
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>d</b>	: Dublet
<b>dd</b>	: Dubletin dubleti
<b>g</b>	: Gram
<b>IC<sub>50</sub></b>	: Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon
<b>M</b>	: Metal
<b>m</b>	: multiplet
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>n</b>	: Bağ yapmamış moleküler orbitali
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>o-</b>	: Orto
<b>p-</b>	: Para
<b>pH</b>	: Asitlik bazlık derecesi
<b>ppm</b>	: Milyonda bir birim
<b>s</b>	: Singlet
<b>T</b>	: Geçirgenlik
<b>t</b>	: triplet
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b>B</b>	: Beta
<b><math>\gamma</math></b>	: Gama
<b><math>\delta</math></b>	: Kimyasal kayma
<b><math>\lambda</math></b>	: Lamda
<b><math>\pi</math></b>	: Pi bağı moleküler orbitali

## KISALTMALAR

<b>A549</b>	: Akciğer karsinomu
<b>AlCl<sub>3</sub></b>	: Alüminyum klorür
<b>BSA</b>	: Sığır serum albümini
<b>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></b>	: Etil
<b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>	: Benzil
<b>CH<sub>3</sub></b>	: Metil
<b>Co</b>	: Kobalt
<b>Cr</b>	: Krom
<b>CT-DNA</b>	: Buzağı timus DNA
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DIT</b>	: Dithranol
<b>DMF</b>	: Dimetilformamid
<b>DMSO</b>	: Dimetil sülfoksit
<b>EPR</b>	: Elektron paramanyetik rezonans
<b>ESR</b>	: Elektron Spin Rezonans Spektrometresi
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	: Trietilamin
<b>EtOH</b>	: Etil alkol
<b>FAB-MASS</b>	: Hızlı atom bombardımanı kütle spektroskopisi
<b>Gd</b>	: Gadolinyum
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	: Sülfürik asit
<b>HACAT</b>	: İnsan normal keratinosit
<b>HepG2</b>	: İnsan karaciğer karsinomu
<b>Hg</b>	: Civa
<b>HL-60</b>	: İnsan lösemisi
<b>HSA</b>	: İnsan serum albümini
<b>HT-29</b>	: İnsan kolon kanseri
<b>IARC</b>	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
<b>IM-9</b>	: Lenfoblastoid multipl miyelom

<b>Li</b>	: Lityum
<b>LMCT</b>	: İntraligand geçişi
<b>MCF-7</b>	: İnsan meme karsinomu
<b>MeOH /CH<sub>3</sub>OH</b>	: Metil alkol
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>MIC</b>	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
<b>MLCT</b>	: Yük aktarım geçişi
<b>MTT</b>	: 2,5-Difeniltetrazolyum bromür
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>Nd</b>	: Neodimyum
<b>Ni</b>	: Nikel
<b>Pd</b>	: Palladyum
<b>PI3K</b>	: Fosfoinositid 3kinaz
<b>PPh<sub>3</sub>/Ph<sub>3</sub>p</b>	: Trifenilfosfin
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>Ru</b>	: Rutenyum
<b>Sm</b>	: Samaryum
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>TSC1</b>	: (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid
<b>TSC2</b>	: (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid
<b>U937</b>	: İnsan lösemik monosit lenfom
<b>Zn</b>	: Çinko
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans

## ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 2.1.	Kumarin ve $\alpha$ -piron halkası..... 4
Şekil 2.2.	Bazı bilinen kumarin yapıları ..... 5
Şekil 2.3.	Knoevenagel ile kumarin sentezi reaksiyonu ..... 6
Şekil 2.4.	Perkin reaksiyon mekanizması..... 6
Şekil 2.5.	Pechmann reaksiyon mekanizması..... 6
Şekil 2.6.	Reformatsky reaksiyonu ile kumarin sentezi ..... 7
Şekil 2.7.	Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi..... 7
Şekil 2.8.	Tiyosemikarbazit bileşiklerinin sentez reaksiyonu [64]..... 9
Şekil 2.9.	Tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol formları ..... 10
Şekil 2.10.	Tiyosemikarbazonların genel sentezi ..... 10
Şekil 2.11.	Tiyosemikarbazonların cis ve trans rotamerleri [70]. ..... 11
Şekil 2.12.	T.A. Yousef ve arkadaşlarının yapmış oldukları tiyosemikarbazon ligandı ve Hg, Mn, Zn, Cr ve Ni metal kompleksleri..... 14
Şekil 2.13.	Ahmed Ezzat ve arkadaşlarının yapmış oldukları tiyosemikarbazon ligandı ve Zn ve Cu metal kompleksi..... 15
Şekil 2.14.	Jungang Deng ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu 5 farklı Cu kompleksi sentez reaksiyonu..... 16
Şekil 2.15.	Mauro Carcelli ve arkadaşlarının yapmış oldukları sentezledikleri ligand ve metal kompleksleri ..... 17
Şekil 2.16.	Aminah Hamed ve arkadaşlarının yapmış olduğu kumarin-tiyosemikarbazonlar ve onların metal kompleksleri ..... 18
Şekil 2.17.	Min Wang ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri Ni, Cu ve Co metal kompleksleri ..... 19
Şekil 2.18.	Moamen S. Refat ve arkadaşlarının sentezledikleri OCET, BOCET ve metal kompleksleri ..... 20
Şekil 2.19.	Sangamesh A. Patil ve arkadaşlarının sentezlediği kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri ..... 21
Şekil 2.20.	Sangamesh A. Patil ve arkadaşlarının yaptıkları kumarin-tiyosemikarbazon ligandları ve metal kompleksleri..... 22
Şekil 2.21.	K.N. Anees Rahman ve arkadaşlarının yaptıkları kumarin-tiyosemikarbazon (AcTsc) ve metal kompleksleri..... 24
Şekil 2.22.	Safaa S. Hassan tarafından sentezlenen OCET, BOCET, NOCET ve onların Rh kompleksi ..... 25

<b>Şekil 2.23.</b>	G. Kalaiarasi ve arkadaşlarının sentezlediği kumarin-tiyosemikarbazon ligandları ve metal kompleksleri .....	26
<b>Şekil 2.24.</b>	Iryna Stepanenko ve arkadaşlarının sentezledikleri bir dizi kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri .....	27
<b>Şekil 2.25.</b>	Safaa S. Hassan ve arkadaşlarının sentezlediği Pd(II) metal kompleksi...	28
<b>Şekil 2.26.</b>	Chita Ranjan Sahoo ve arkadaşlarının sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri .....	29
<b>Şekil 2.27.</b>	G. Kalaiarasi ve arkadaşlarının sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ve Pd (II) kompleksleri (1-4) .....	30
<b>Şekil 2.28.</b>	Sivadasan Dharani ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ve Pd (II) kompleksleri .....	31
<b>Şekil 2.29.</b>	G. Kalaiarasi ve arkadaşlarının sentezlediği Ru (II) metal komplekslerinin sentezi.....	32
<b>Şekil 2.30.</b>	Puja Kapoor ve arkadaşlarının sentezlediği kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri .....	33
<b>Şekil 3.1.</b>	3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiğinin sentezi.....	36
<b>Şekil 3.2.</b>	3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	36
<b>Şekil 3.3.</b>	3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	37
<b>Şekil 3.4.</b>	7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiğinin sentezi .....	38
<b>Şekil 3.5.</b>	7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiğinin 3D görüntüsü ..	38
<b>Şekil 3.6.</b>	7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	39
<b>Şekil 3.7.</b>	4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) bileşiğinin sentezi .....	40
<b>Şekil 3.8.</b>	4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	40
<b>Şekil 3.9.</b>	4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	41
<b>Şekil 3.10.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin sentezi.....	42
<b>Şekil 3.11.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	42
<b>Şekil 3.12.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	44
<b>Şekil 3.13.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin UV-Vis spektrumu .....	44
<b>Şekil 3.14.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	45

<b>Şekil 3.15.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin 8.05 ve 6.75 aralığındaki <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	45
<b>Şekil 3.16.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	46
<b>Şekil 3.17.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu .....	46
<b>Şekil 3.18.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin termal elipsoid yapısı. ....	47
<b>Şekil 3.19.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin kristal paketindeki Van der Waals etkileşimleri. ....	47
<b>Şekil 3.20.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin sentezi .....	49
<b>Şekil 3.21.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin 3D görüntüsü. ....	49
<b>Şekil 3.22.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) FT-IR Spektrumu. ....	51
<b>Şekil 3.23.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) UV-Vis Spektrumu.....	51
<b>Şekil 3.24.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	52
<b>Şekil 3.25.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin 8.00 ile 6.80 aralığındaki <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	52
<b>Şekil 3.26.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	53
<b>Şekil 3.27.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu. ....	53
<b>Şekil 3.28.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin termal elipsoid yapısı.....	54
<b>Şekil 3.29.</b>	(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin kristal paketindeki Van der Waals etkileşimleri. ....	54
<b>Şekil 3.30.</b>	ZnTSC1 (6) bileşiğinin sentezi .....	56

Şekil 3.31.	ZnTSC1 (6) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	56
Şekil 3.32.	ZnTSC1 (6) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	57
Şekil 3.33.	ZnTSC1 (6) bileşiğinin UV-Vis spektrumu .....	58
Şekil 3.34.	ZnTSC1 (6) bileşiğinin No-Matrix kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu. ....	58
Şekil 3.35.	ZnTSC1 (6) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi.....	59
Şekil 3.36.	NiTSC1 (7) bileşiğinin sentezi.....	60
Şekil 3.37.	NiTSC1 (7) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	60
Şekil 3.38.	NiTSC1 (7) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	61
Şekil 3.39.	NiTSC1 (7) bileşiğinin UV-Vis spektrumu .....	61
Şekil 3.40.	NiTSC1 (7) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu. ....	62
Şekil 3.41.	NiTSC1 (7) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi .....	62
Şekil 3.42.	CuTSC1 (8) bileşiğinin sentezi .....	63
Şekil 3.43.	CuTSC1 (8) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	63
Şekil 3.44.	CuTSC1 (8) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	64
Şekil 3.45.	CuTSC1 (8) bileşiğinin UV-Vis spektrumu.....	65
Şekil 3.46.	CuTSC1 (8) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu. ....	65
Şekil 3.47.	CuTSC1 (8) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi.....	66
Şekil 3.48.	(ZnTSC2) (9) bileşiğinin sentezi.....	66
Şekil 3.49.	(ZnTSC2) (9) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	67
Şekil 3.50.	(ZnTSC2) (9) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	68
Şekil 3.51.	(ZnTSC2) (9) bileşiğinin UV-Vis spektrumu .....	68
Şekil 3.52.	(ZnTSC2) (9) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu. ....	69
Şekil 3.53.	(ZnTSC2) (9) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi .....	69
Şekil 3.54.	(NiTSC2) (10) bileşiğinin sentezi .....	70
Şekil 3.55.	(NiTSC2) (10) bileşiğinin 3D görüntüsü .....	70
Şekil 3.56.	(NiTSC2) (10) bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	71
Şekil 3.57.	(NiTSC2) (10) bileşiğinin UV-Vis spektrumu.....	72
Şekil 3.58.	(NiTSC2) (10) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu. ....	72
Şekil 3.58.	NiTSC2 (10) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi .....	73
Şekil 3.59.	(CuTSC2) (11) bileşiğinin sentezi.....	73

<b>Şekil 3.61.</b>	(CuTSC2) (11) bileşiğinin 3D görüntüsü.....	74
<b>Şekil 3.62.</b>	(CuTSC2) (11) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	75
<b>Şekil 3.63.</b>	(CuTSC2) (11) bileşiğinin UV-Vis spektrumu .....	75
<b>Şekil 3.64.</b>	(CuTSC2) (11) bileşiğinin A-Cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.....	76
<b>Şekil 3.65.</b>	(CuTSC2) (11) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi.....	76
<b>Şekil 4.1.</b>	Kumarin-tiyosemikarbazon ve metal komplekslerinin hücre canlılığı .....	79
<b>Şekil 4.2.</b>	Kumarin-tiyosemikarbazon ve metal komplekslerinin Hücre içi ROS.....	79
<b>Şekil 4.3.</b>	TSC2 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış FT-IR spektrumu .....	81
<b>Şekil 4.4.</b>	TSC1 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış FT-IR spektrumu .....	81
<b>Şekil 4.5.</b>	TSC1 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış UV-Vis spektrumu.....	82
<b>Şekil 4.6.</b>	TSC2 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış UV-Vis spektrumu.....	82

## TABLO LİSTESİ

	SAYFA
<b>Tablo 3.1.</b> (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin Kristal Datası.....	48
<b>Tablo 3.2.</b> (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen) - N-fenil hidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin Kristal Datası.....	55
<b>Tablo 4.1.</b> Kolon kanseri çalışmasında kullanılan bileşiklerin numaralandırılması...	78



# 1. GİRİŞ

Kumarinler (2H kromen-2-on), oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bitkilerde doğal halde bulunan kumarinler bitkilerin ikincil metabolitleridir ve farmakofor özellikleri nedeniyle organik kimya, tıp ve farmakoloji için çok önemlidir. Kumarinlerin güçlü bir floresans özelliğinin olmasının yanı sıra fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri birçok farklı uygulamada faydalı olmasını sağlar [1]. Kumarinler antikanser [2], antibakteriyel [3], antioksidant [4], antifungal [5], antikoagulan [6], antiinflamatuvar [7], antiviral [8], antimikrobiyal [9] ve enzim inhibisyon [10-11] etki göstermektedir. Kumarinler, Pechmann, Perkin, Knoevenagel, Reformatsky ve Wittig reaksiyonları gibi yöntemlerle sentezlenmektedir, bu süreçte asidik ve bazik katalizörler kullanılmaktadır [12].

Tiyosemikarbazonlar tiyosemikarbazit türevlerinin alifatik veya aromatik, aldehit ya da ketonlarla kondenzasyonu ile oluşan yapılardır ve birbirine kolayca dönüşebilen geometrik izomer yapıları halinde bulunan azot ve kükürt donör içerirler [13]. Tiyosemikarbazonlar ve onların metal kompleksleri biyolojik aktivite gösterebilen yapılardır ve bu nedenle çoğu yapısal ve tıbbi çalışmaların konusu olmuşlardır. Tiyosemikarbazonlar ve metal komplekslerinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikanser, antimikrobiyal ve özellikleri bulunmaktadır [14].

Bu çalışmada 7-hidroksi ketokumarin türevleri (3-benzoil-7-hidroksi-2H-kromen-2-on ve 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-2H-kromen-2-on) Knoevenagel kondenzasyonu ile sentezlenecektir. 4-fenil-3-tiyosemikarbazit, fenilizotiyosiyonat ve hidrazin hidrat reaktifleri kullanılarak sentezlenecektir. Ardından 4-fenil-3-tiyosemikarbazit ve 7-hidroksi ketokumarin türevleri sülfürik asit varlığında etanol çözücüsü içerisinde reaksiyona sokulup (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotioamid ve (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotioamid elde edilecektir. Ardından bu ligandlar ile seçilen metal tuzları reaksiyona sokularak tez önerisi kapsamında tasarlanan kumarin grubu içeren tiyosemikarbazon metal kompleksleri sentezlenmiştir. Hedeflenen tüm ürünler elde edilip, karakterize edildikten sonra yapıları FT-IR, UV-Vis, Kütle, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Elde edilen gerek kumarin-tiyosemikarbazon ve gerekse bunların metal komplekslerinin kolon kanseri üzerine etkisi incelenmiştir ve kolon kanseri tedavisinde

kullanılabilirlikleri araştırılmıştır. Ayrıca yapılacak çalışmaların saygın dergilerde yayınlanması ve ileri çalışmalar için alt yapı oluşturması hedeflenmektedir.

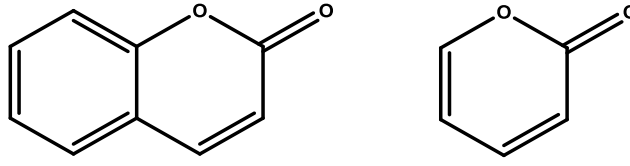


## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1. Kumarin

#### 2.1.1. Kumarinlerin Genel Özellikleri ve Kullanım Alanları

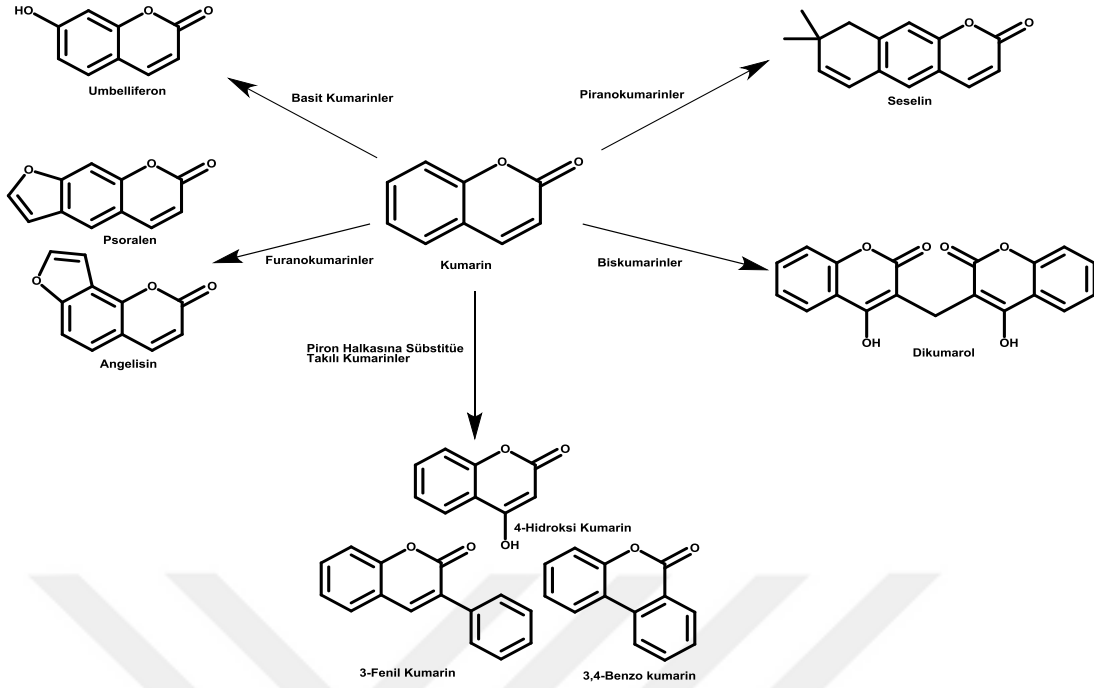
Kumarin bileşikleri (2H kromen-2-on), benzen ve  $\alpha$ -piron halkalarının bir araya gelmesiyle oluşan, lakton halkasına sahip organik bileşiklerdir ve benzopiron adıyla bilinen geniş bir molekül sınıfına dahildir [15]. 1820 yılında August Vogel tarafından tonka fasulyesinden ayrıştırılarak bulunan kumarin bileşiği bitkilerin ikincil metabolitleri olarak kabul edilir. Tonka fasulyesi başta olmak üzere akasya, tarçın, kiraz ve lavanta gibi birçok bitkinin farklı bölgelerinde, köklerinden yapraklarına, dallarından meyvelerine kadar doğal olarak bulunan kumarinler hoş kokulara sahiptir [16]. 'Renksiz kristal katı olan kumarinler, yüksek floresan verimliliği, büyük Stokes kayması, mükemmel ışık stabilitesi ve daha az toksisite gibi birçok avantaja sahiptir [17]. Kumarinlerin bu gibi değerli fizyolojik, biyolojik ve fotokimyasal özelliklere sahip olmasının sebebi, yapılarındaki yoğun  $\pi$ -konjuge bağ ve hetero halka sistemleridir. Hetero halka yapısına sahip olduklarından dolayı kumarinler, uygun reaksiyon veya polimerizasyonla kendi polimerlerine dönüşebilirler ve bu sayede reaktif fonksiyonel polimerler arasında değerli bir konuma gelirler. Hem bitkilerde doğal olarak bulunmalarının yanı sıra hem de sentetik olarak laboratuvarlarda üretilebilmeleri nedeniyle, bu bileşikler kimya, biyoloji, tıp, parfüm, kozmetik ve floresan boyalar alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kumarinler, benzopiran halkasına eklenebilen yan gruplara sahip olmaları sayesinde bu çok yönlü uygulama alanını elde ederler [18]. Ayrıca, antikanser, antibakteriyel, antimikrobiyal, antihiv ve antikoagülan gibi özelliklere sahip olan kumarinler, yüksek floresans veren bileşiklerdir. Kumarinler, metal iyonlarına bağlanarak açığa çıkan sinerjistik etkiyle beraber biyolojik aktiviteleri önemli ölçüde artırır [19]. Oldukça geniş bir kullanım yelpazesine sahip olan kumarin bileşikleri, uzun yıllardır bilimsel araştırmalarda kullanılmış ve her yıl literatüre kazandırılmaktadır.



Şekil 2.1. Kumarin ve  $\alpha$ -piron halkası

### 2.1.2. Kumarinlerin Sınıflandırılması

Kumarinler temelde 5 farklı sınıflandırmaya sahiptirler. Bu sınıflandırma benzopiran halkasına eklenen farklı kimyasal yapılar veya gruplar nedeniyle meydana gelmektedir. İlk sınıf, benzopiran halkasına eklenen -OH, alkol ve diğer süstitüe gruplarını içeren Basit kumarinler sınıfıdır. Basit kumarinlere en temel örnek Umbelliferondur. İkinci sınıf Furanokumarinlerdir. Bu kumarinler kumarin yapısındaki benzen halkasına beş üyeli furan halkasının eklenmesi ile elde edilir. Furan halkası benzen halkasına lineer ya da angular olmak üzere iki farklı şekilde bağlanabilir. Bu sınıfa en temel iki örnek, lineer furanokumarin olarak Psoralen ve açısıl furanokumarin olarak Angelisindir. Üçüncüsü,  $\alpha$ -Piron Halkasına Süstitüe Takılı Kumarinlerdir. Bu sınıfta piron halkasına metoksi, etoksi ve heterosiklik bileşikler gibi farklı gruplar bağlanmaktadır. Örnek olarak, 4-hidroksi kumarin, 3-fenil kumarin ve 3,4- benzokumarin verilebilir. Bir diğer sınıf ise Piranokumarinler sınıfıdır. Piranokumarinler benzen halkasına 6 üyeli bir piran halkası bağlanması ile oluşur. Bu piran halkası benzen halkasına iki farklı şekilde bağlanabilir, 6-7 (linear) veya 7-8 (angular) C'lar üzerinden benzen halkasına katılabilir. Bu sınıfa verilebilecek örnekler ise Seselin olabilir. Beşinci ve son sınıfımız Biskumarindir. Biskumarinler iki mol kumarinin kondenzasyonu ile oluşur ve en temel örneğimiz Dikumaroldür [20].



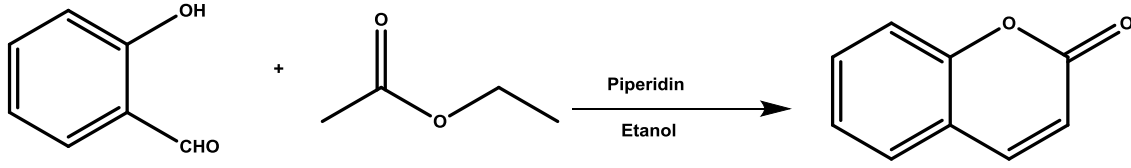
Şekil 2.2. Bazı bilinen kumarin yapıları

### 2.1.3. Kumarin Bileşiklerinin Sentez Metodları

Kumarin bileşikleri, Perkin reaksiyonu, Pechmann reaksiyonu, Knoevenagel reaksiyonu, Wittig reaksiyonu ve Reformatsky gibi çeşitli sentez reaksiyonları ile sentezlenebilmektedir. Bu sentez reaksiyonlarından en çok kullanılan reaksiyonlar Knoevenagel, Perkin ve Pechmann reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonların tercih edilmesindeki sebep basit reaksiyon koşullarına sahip olmaları ve elde edilen ürünlerin verimli olmasıdır [21].

#### 2.1.3.1. Knoevenagel Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

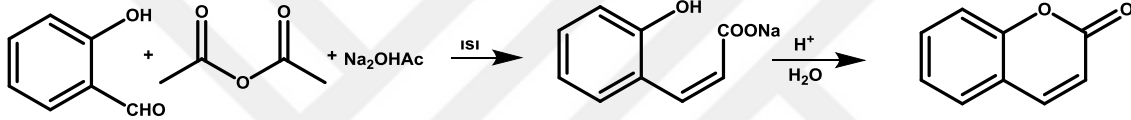
Knoevenagel yoğunlaşması, reaktif bir hidrojen bileşiği ve bir karbonil grubunun nükleofilik olarak reaksiyona girmesi sonucu su molekülünün elimine edildiği bir dehidrasyon yani bir yoğunlaşma reaksiyonudur. Knoevenagel metodu, salisil aldehit türevlerinin etilasetoasetat ve malononitril gibi bileşikler ile piperidin ve piridin gibi organik baz ortamında gerçekleşen bir reaksiyondur. Ortaya çıkan su arkasından ikinci bir yer değiştirme ile molekül düzenlenir. Bunun sonucundan halka kapanması meydana gelir ve piron halkası oluşur [22].



Şekil 2.3. Knoevenagel ile kumarin sentezi reaksiyonu

### 2.1.3.2. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

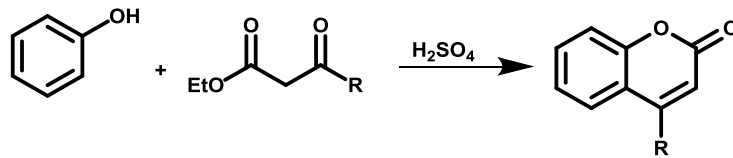
1868 yılında William Henry Perkin, kumarinin ilk sentezini gerçekleştirmiştir. Bu sentez, susuz sodyum asetat ile asetik salisil aldehit anhidritin ısıtılması sonucu meydana gelmiştir. Reaksiyonda sodyum tuzu ayrılır ve kendiliğinden lakton halkasına dönüşebilen bir ara ürün oluşur. Bu ara ürün o-hidroksisinnamikasit türevidir. Kısıtlamalara sahip olan ve düşük verimli ürün elde edilen bir reaksiyondur [23].



Şekil 2.4. Perkin reaksiyon mekanizması

### 2.1.3.3. Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Pechmann reaksiyonu, kumarin sentezi için önemli bir yere sahip olduğundan, kumarin sentezinde sıkça kullanılan bir reaksiyondur. Pechmann reaksiyonunda fenol veya substitüe fenol bileşikleri kuvvetli asit ortamında β-keto esterler ile reaksiyona girerek kumarinleri oluşturur. Reaksiyon için gerekli olan kuvvetli asitler genellikle konsantre sülfürik asit ve AlCl<sub>3</sub> gibi Lewis asitleridir. Bu reaksiyonda piron halkası Michael katılması meydana gelir [24].

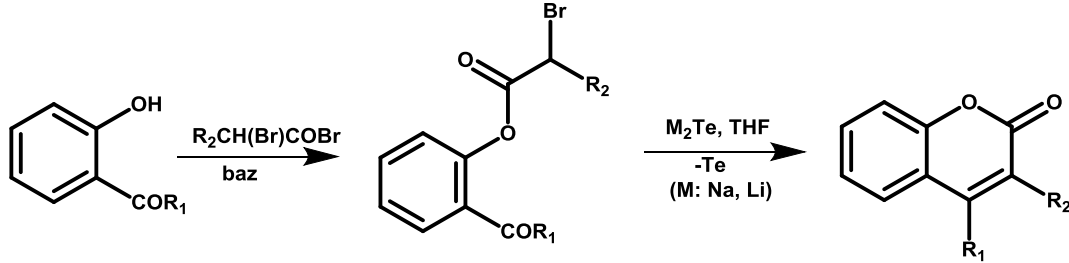


Şekil 2.5. Pechmann reaksiyon mekanizması

### 2.1.3.4. Reformatsky Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Reformatsky reaksiyonu, kumarinlerin 3. ve 4. pozisyonunda substitüe bulunduran türevlerinin sentezinde kullanılan bir organik reaksiyondur. Bu reaksiyonda THF

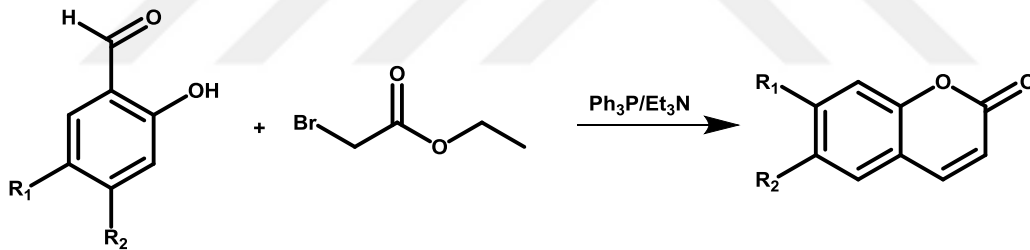
(tetrahidrofuran) veya dietil eter gibi eylemsiz çözücü, reaksiyon çözücüsü olarak kullanılır. Orto pozisyonlu bir keton ile dehidrasyon ve demetilasyon işlemleri sonucunda 3,4-disübstitüe kumarin elde edilir [25].



Şekil 2.6. Reformatsky reaksiyonu ile kumarin sentezi

### 2.1.3.5. Wittig Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

3. ve 4. pozisyonda sübstitüent içermeyen kumarinlerin sentezi için kullanılan bir reaksiyondur. Bu tür kumarinler için en uygun sentez reaksiyonu Wittig reaksiyonudur. o-hidroksibenzaldehyt ve Wittig bileşiklerinin birlikte reaksiyona katılması ile kumarin oluşur [26].



Şekil 2.7. Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi

### 2.1.4. Kumarin Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri

Doğal kumarinler ve sentetik kumarinler, bunların yapısal analogları, anti-inflamatuar, antibakteriyel ve analjezik aktiviteleri içeren biyolojik aktivitelere sahiptir. Orto pozisyonda birlikte iki hidroksil içeren basit doğal kumarinler (6,7-dihidroksikumarin, 7,8-dihidroksikumarin gibi), süperoksit radikali, alkil peroksit parçaları ve lipid peroksit oksidasyonunun inhibitörleridir [27-30]. Doğal ve sentetik kumarinlerin diğer biyolojik özellikleri, pıhtılaşma önleyici, anti-HIV, antitümör ve antitrombotik olmalarıdır [31-34]. Birçok kumarin türevinin serbest radikal süpürücüler olduğu yapılan literatür çalışmalarınca bilinmektedir. [35-36]. Kumarin ve benzopiran halkasına bağlanan yan

gruplarla beraber artan antioksidan, antimikrobiyal, antitümör ve antialerjik özellikleri sergilemektedir [37-41]. Özellikle benzen halkasına bağlanan hidroksi grubu örneğin 4-Hidroksikumarin türevleri düşük toksisiteye sahip güçlü antikoagülanlar olarak kullanılır (bromadiolen, brodifacoum, flocoumafen) [42-43]. Paul ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, sentezledikleri kumarin türevi bileşilerinin lösemi hücreleri, meme kanseri hücreleri, melanom kanser hücresi ve prostat kanser hücresi için %50'den fazla inhibe etme özelliği olduğunu ortaya çıkarmışlardır [44]. Kalp ve damar hastalıklarında pıhtılaşmaya karşı kullanılan bir ilaç olarak bilinen Varfarin, benzopiran halkasına bağlanan yan gruptan oluşan bir kumarindir [45]. Kanser geçmişten günümüze dünyanın her yerinde bulunan önemli bir sağlık tehdidi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya sağlık örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'na göre 2020'de yaklaşık 19,3 milyon kanser vakası tespit edilirken 10 milyon kanser ölümü gerçekleştiği tablo ile açığa çıkmıştır. Bu tablo günümüz için de kanser hastalığının ciddiyetini gözler önüne sermektedir [46]. Wang ve arkadaşları kumarin benzilsülfondan türetilen bileşikler sentezlemişler ve bu kumarin bileşiklerinin tümör hücre hatları Hela, HepG2 (karaciğer), H1299 (akciğer), HCT116 (kolon) ve MCF7 (meme) üzerinde in vitro anti-tümör aktivitesini MTS analizi ile incelemişler. Yaptıkları çalışmalar sonucunda sentezledikleri bileşiklerin kanser tedavisi için umut verici PI3K (fosfoinositid 3kinaz) inhibitörleri olabileceği gözlemlenmiştir [47]. Bir diğer çalışmalarda kumarinin bazı böceklerde larval büyümeyi ve Mycobacterium tuberculosis ve E.coli gibi bazı bakterilerde üremeyi engellediğini göstermiştir [48-49].

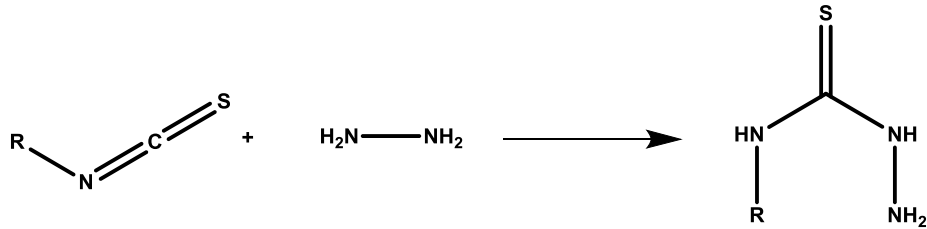
## 2.2. Schiff Bazları

Nobel ödüllü Alman kimyager Hugo Schiff tarafından 1864 yılında keşfi yapılan Schiff bazları, genel olarak primer aminlerin karbonil bileşikleriyle (aldehit veya keton) yaptıkları nükleofilik katılma tepkimesi sonucunda elde edilir ve oluşan bu bileşik karbon-azot ikili bağı (-CH=N-) içerir [50]. Primer aminler ile reaksiyona giren karbonil bileşiği aldehit ise elde edilen Schiff bazları aldimin ya da azometin olarak isimlendirilirken, keton ise imin veya ketimin olarak isimlendirilmektedir. Farklılık gösteren amin veya karbonil bileşiklerine ve mol oranlarına bağlı olarak birbirinden farklı çeşitli Schiff bazları sentezlenebilmektedir [51]. Schiff bazlarını elde etme reaksiyonu iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamakta primer amin ile karbonil

bileşiminin birleşmesiyle karbinolamin ara ürün meydana gelmektedir. Son basamakta ise karbinolamin bileşiminin dehidratasyonu ile Schiff bazı elde edilir [52]. Uygun asidik pH değerinde kolay ve kararlı bir şekilde sentezlenebiliyor olmalarından dolayı bilim insanları tarafından tercih edilen bir bileşik haline gelmiştir [53-54]. Schiff bazları biyolojik sistem, kimyasal analiz, korozyon önleyici, boya sanayisi, tıp ve eczacılık gibi pek çok yerde kullanılmaktadır. Ayrıca Schiff bazlarının metallerle yaptıkları bileşikler biyolojik aktivite açısından önemlidir. Metalli imin bileşikler, antikanser [55], antifungal [56-57], antiviral [58] ve antibakteriyel [59] çalışmalarda kullanılmaktadır.

### 2.3. Tiyosemikarbazitler ve Genel Özellikleri

İlk olarak 1882 yılında Fisher ve Besthorn tarafından sentezlenen tiyosemikarbazitler, yapısında kükürt ve azot atomları bulunan organik bileşiklerdir. Serbest halde su ve etanolde çözünen tiyosemikarbazitlerin kristali genelde renksizdir. Ara basamak olarak kullanılan tiyosemikarbazit türevleri, temelde pirazol, tiyazol ve tiyosemikarbazon gibi bileşiklerin elde edilmesinde alifatik, aromatik veya heterosiklik aldehit veya keton bileşikler ile kondenzasyon reaksiyonunu gerçekleştirir. Genel olarak izotiyosiyanat ile hidrazin hidratın nükleofilik katılma reaksiyonu ile elde edilir. Tiyosemikarbazitlerin biyolojik olarak aktif oldukları yapılan çalışmalarda görülmektedir [60-63].



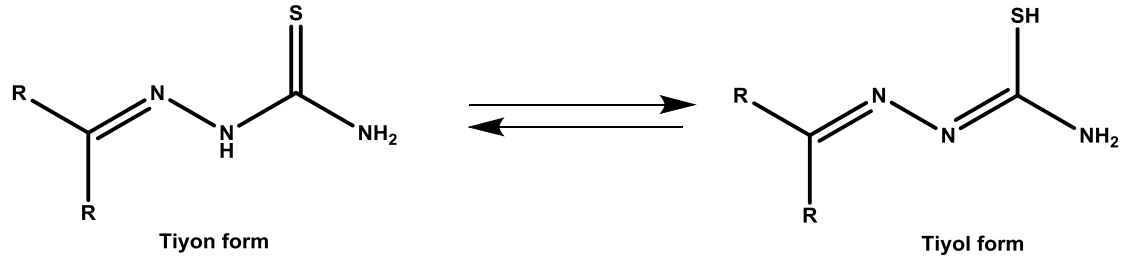
Şekil 2.8. Tiyosemikarbazit bileşiklerinin sentez reaksiyonu [64].

### 2.4. Tiyosemikarbazon

#### 2.4.1. Tiyosemikarbazonların Genel Özellikleri

Önceden de bahsettiğimiz gibi tiyosemikarbazitlerin alifatik, heterosiklik veya aromatik aldehit veya ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan tiyosemikarbazonlar çözündükleri çözücü içerisinde tautomerik yapıda bulunurlar. Tiyosemikarbazonlar, tiyoüre türevleri olarak bilinir ve yapılarına bağlı olarak keton veya aldehit ile farklı biyolojik özellikler gösterir. Tiyosemikarbazonların yapısında bulunan tiyoamin

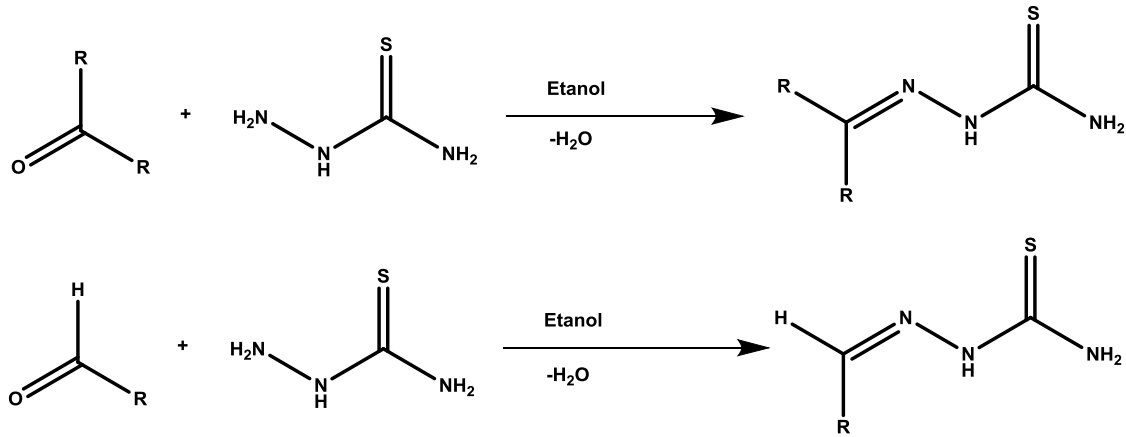
grubundan dolayı çözeltilerde tiyon-tiyol tautomerlerinin denge karışımı halinde bulunurlarken katı halde tiyon formunda bulunurlar [65].



**Şekil 2.9.** Tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol formları

#### 2.4.2. Tiyosemikarbazonların Sentez Yöntemleri

Tiyosemikarbazitlerin uygun aldehit veya ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilen tiyosemikarbazonlar,  $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}_2$  genel yapısına sahip organik bileşiklerdir. Kondenzasyon reaksiyonu 1:1 mol oranında geri soğutucu kullanılarak gerçekleştirilir ve reaksiyon sonucundan su ayrılması gözlenmektedir. Bu reaksiyon, karbonil bileşiğinin bir kısmının tuz formunda olması ve asidik ortamda gerçekleşmesi durumunda daha kolay sentezlenmektedir. Terminal azot atomları veya kükürt atomunun süstitüsüyonu ile farklı tiyosemikarbazon türevleri elde edilmektedir [66].

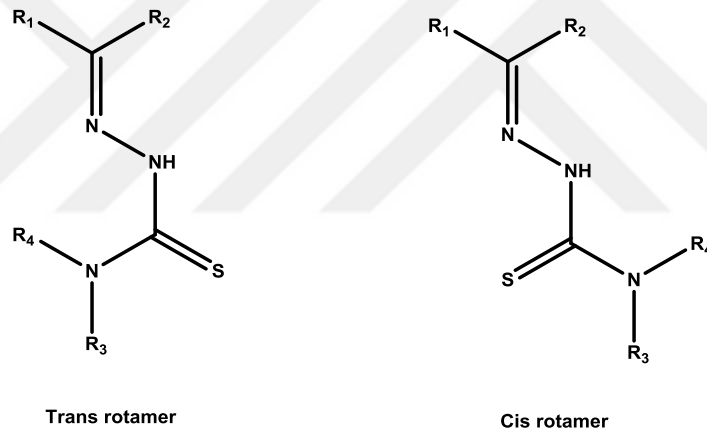


**Şekil 2.10.** Tiyosemikarbazonların genel sentezi

#### 2.4.3. Tiyosemikarbazonların Geometrisi ve Geometrik İzomeri

Tiyosemikarbazonlar birbirine kolayca dönüşebilen geometrik izomer yapılarına sahiptir. Genellikle C=N çift bağlardan kaynaklanan syn-anti, E/Z, cis-trans izomerlerine sahiptir. Bu izomerler halkalı yapılarda kısıtlanmış dönüş sonucu meydana

gelen izomerlerdir. Tiyosemikarbazonlar katı fazda ve polar çözücülerde genellikle E konfigürasyonunu tercih etmektedir. Ayrıca daha az polar olan bir çözültide molekül içi hidrojen bağı nedeniyle daha kararlı olan Z konfigürasyonu halinde bulunur [67]. Çözültide, alifatik iki farklı R grubu içeren tiyosemikarbazonlar syn ve anti izomer formları arasında denge halindedir. İzomerik düzenleme elektrik ve sterik etkinin yanı sıra trans düzenlenmenin molekül içi hidrojen bağları ile bağlantılıdır. Trans izomer konumunda yapıdaki amin ve azometin azot atomları molekül içi hidrojen bağları ile yakın pozisyonlarda bulunurlar [68]. Yapıdaki oksijen, azot ve kükürt atomları donör atom olduklarından tiyosemikarbazonlar metal yapısı bu üç atomla farklı koordinasyon sayılarında katılabilirler. Tiyosemikarbazonların koordinasyon sayısı yedi (pentagonal bipiramit), altı (oktahedral), beş(üçgen bipiramit, kare piramit), dört (tetrahedral, kare düzlem) olabilir. Ancak en çok karşımıza çıkan geometrilerden ikisi oktahedral ve karedüzlem geometrileridir [69].



**Şekil 2.11.** Tiyosemikarbazonların cis ve trans rotamerleri [70].

#### **2.4.4. Tiyosemikarbazonların Metal Atomları ile Yaptıkları Koordinasyon Yapıları**

Tiyosemikarbazonların yapılarında amid, imin ve tiyon gruplarının olması veya yapılarına uygun donör aldehit veya keton eklenmesi onlara çok dişli ligand olma özelliği kazandırmaktadır. Bu da iki veya daha fazla elektron verici atomla metale bağlanması anlamına gelmektedir [71]. Tiyosemikarbazonların metallerle yaptıkları komplekslerde genellikle monodentat, bidentat veya tridentat özellik gösterirler. Tiyosemikarbazonlar üç elektron verici atoma sahip olan organik bileşiklerdir. Monodentat ya da tek dişli olarak davranarak S atomu aracılığıyla metal atomuna

bağlanabilirler. Bu durum tiyosemikarbazon trans halde ise gerçekleşir. Tiyosemikarbazon cis halde iken kompleksleşme kükürt ve hidrazin veya terminal azot atomu üzerinden gerçekleşir ve bidentat olarak metal atomuna koordine olurlar. Azot ve kükürt atomlarından sonra bileşikte heterosiklik veya aromatik yapılarının olmasından dolayı yapıdaki üçüncü verici grup karbonil karbonuna ait oksijen atomu olmaktadır. Kükürt, azot ile kompleksleşmeye katılan oksijen atomunun metal ile koordine olması sonucunda açığa çıkan yapı tridentat özellik göstermektedir. Bunlara ek olarak iki azot ve bir oksijen atomu bağlanıp tridentat yapının olduğu yapılan literatür çalışmasında ortaya konmaktadır. Bunun yanı sıra metaller ile ONNS ve N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> donör tiyosemikarbazon kompleksleri oluşup tetradentat yapı oluşmuştur. Son olarak Krishnan ve çalışma arkadaşları bis tiyosemikarbazon sentezlediler, bu ligand ile Mn (II) metalini kompleksleşmeye soktular ve bu kompleksleşmenin sonunda ortaya pentadentat yapıyı çıkardılar [72]. Ayrıca çözeltilerde tiyon ve tiyol form dengesinde bulunan tiyosemikarbazon ligandlar, metal kompleks oluştururken ya katı haldeki tiyon formu gibi nötral olarak davranıp nötral bidentat ligand olarak hareket eder ya da tiyol formda bir proton kaybederek anyonik özellik kazanıp negatif yüklü bidentat ligand olarak hareket eder. Yani tiyosemikarbazonlar anyonik, katyonik veya nötral formda olabilir. Bu durum hazırlama koşullarına ve pH değerine bağlıdır [73].

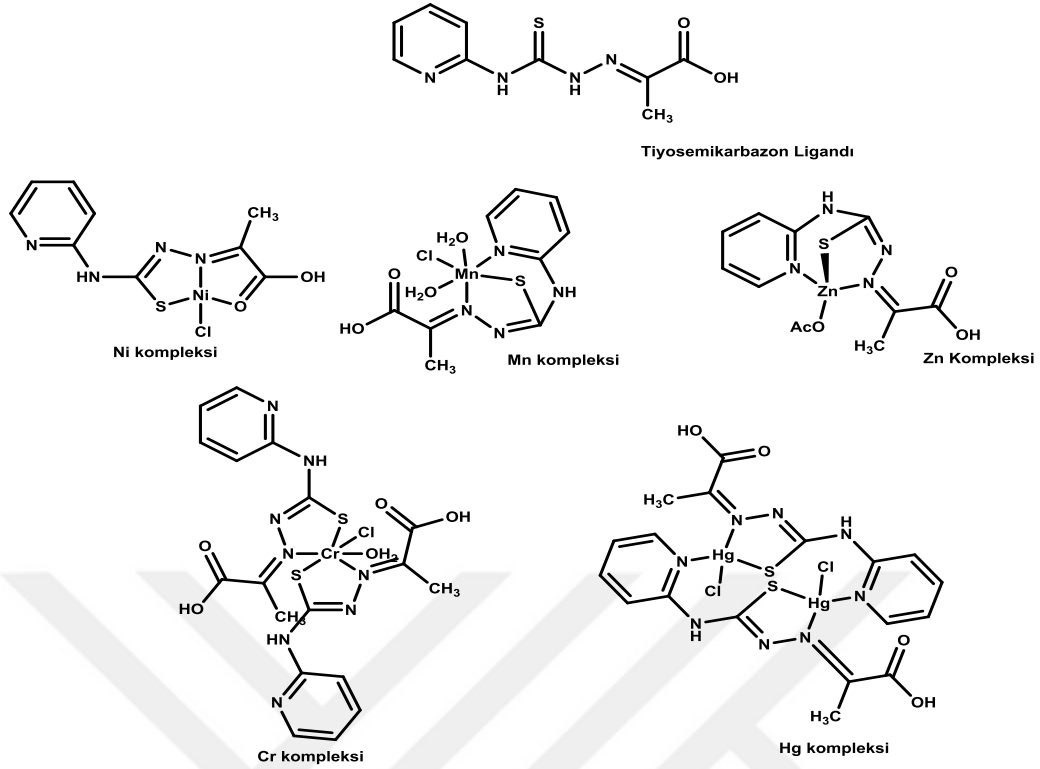
#### **2.4.5. Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri**

Tiyosemikarbazonlar antiviral, antimikrobiyal, antitümör, antikanser, antioksidant, antifungal ve antibakteriyel gibi sahip oldukları önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı özel bir ilgi çekmektedirler. Tiyosemikarbazonların ilgi çekmesinin bir diğer sebebi ise metallerle yaptıkları bileşiklerde oldukça değişken davranışlar sergilemesi sonucu bu bileşiklerin serbest ligandlara göre biyolojik aktivitelerinin daha fazla olmasıdır. Biyolojik aktiviteleri sübstitüent ve konumuna, metal merkezine ve metal iyonunun oksidasyon durumuna bağlı olarak değişmektedir. Buna ek olarak tiyosemikarbazonlar eser miktardaki metallerle ve ağır metallerle kompleks oluşturmalarından dolayı biyolojik aktivitelerinin de değiştiği düşünülmektedir. Tiyosemikarbazonlar ve onların metal kompleksleri serbest radikal üretimini azaltma yeteneklerinden dolayı antioksidan çalışmalarda ve buna bağlı olarak antikanser çalışmalarda kullanılmaktadır [74-75]. Kuruca ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada tiyosemikarbazonların ve

metal bileşiklerinin sahip oldukları sitotoksik etkilerinden dolayı potansiyel antikanser ilacı olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Tiyosemikarbazon bileşiklerinin antikanser özellikleri metallerle yaptıkları komplekslerden ileri gelmektedir. Bağlanan metal kompleksleri biyolojik aktiviteyi arttırmaktadır. Aromatik tiyosemikarbazon bileşiklerinin vereme karşı etkili olduğu ancak alifatiklerin bu etkiyi göstermediği yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur [76]. Bazı çalışmalarda demir, çinko, nikel, bakır ve palladyum gibi metallerle oluşturulan belirli tümör hücre serilerinde sitotoksik etkileri ortaya konmuştur. Ayrıca heterosiklik tiyosemikarbazonlar ve metal kompleksleri yapılarında bulunan halka nedeniyle antitümör, antibakteriyel ve antiviral gibi uygun tedavi edici kullanımlarından dolayı çeşitli çalışmalarda artmaktadır. Sonuç olarak tiyosemikarbazonların ve metal komplekslerinin geniş bir biyoaktiviteye sahip olmaları nedeniyle bilim adamlarının ilgi odağı olup literatüre kazandırdıkları çalışmalar günden güne artmaktadır [77].

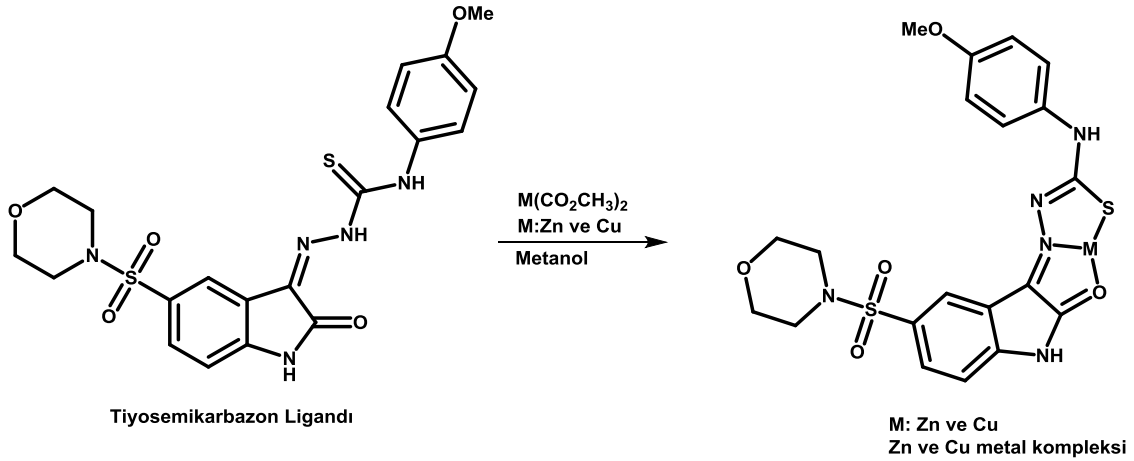
## **2.5. Tiyosemikarbazonlar ve Kumarin-Tiyosemikarbazonların Metal Kompleksleri ile İlgili Literatürdeki Çalışmalar**

T.A. Yousef ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 4- (2-piridil) -3-tiyosemikarbazid ve piruvik asitten tiyosemikarbazon sentezlenmiş ve Cr (III), Mn (II), Ni (II), Zn (II) ve Hg (II) kompleksleri elde edilmiş. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılması elementel analiz, FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR gibi bilinen karakterizasyon yöntemleri ile aydınlatılmış. Sentezlenen bileşikleri FT-IR değerlerine baktığımızda ligandlara özgü azometin (C=N) piki 1681 cm<sup>-1</sup>'de, piridin (C=N) piki 1533 cm<sup>-1</sup>'de ve yeni (C=N) piki ise 1642 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. Yapıda bulunan (C=O) piki 1757 cm<sup>-1</sup>'de ve (C-S) piki 620 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. Metal komplekslerinde ise azometin (C=N) pikinde 77-67 cm<sup>-1</sup> aralığında kaymalar gözlenmiştir. (C=O) pikinde de yine aynı şekilde kaymalar gözlenmiş. (C-S) pikinde ise 11-25 cm<sup>-1</sup> aralığında kaymalar gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *Bacillus thuringiensis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitesi araştırılmış. Sonuç olarak ise metal kompleksleri liganda göre bir veya daha fazla bakteri türüne karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir [78].



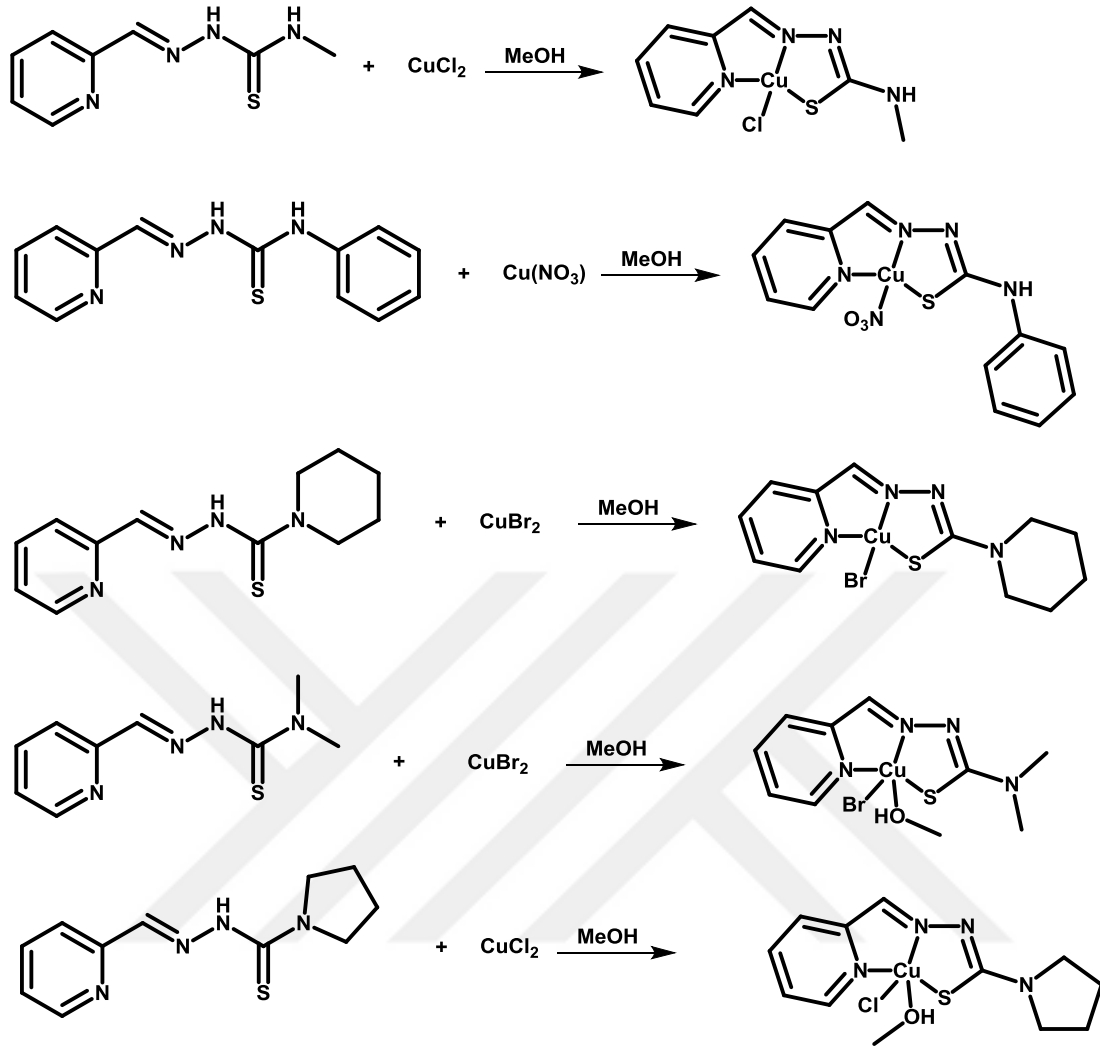
**Şekil 2.12.** T.A. Yousef ve arkadaşlarının yapmış oldukları tiyosemikarbazon ligandı ve Hg, Mn, Zn, Cr ve Ni metal kompleksleri

Ahmed Ezzat ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada tiyosemikarbazon sentezi gerçekleştirmiş. Ardından sentezlenen tiyosemikarbazon türevinin bakır ve çinko kompleksleri elde edilmiş. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C NMR, kütle spektrumları alınmış. Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektruma baktığımızda ligand için NH-isatin bandı 3445 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. C=N piki 1617 cm<sup>-1</sup>'de ve C=S piki 1484, 1344, 1161 ve 842 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. Sentezlenen bileşikler antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış ve moleküler yerleştirme çalışması yapılmış. Antimikrobiyal aktivite iki gram pozitif ve iki gram negatif bakteri ve bir mantar suşuna göre değerlendirilmiş. Sonuç olarak bakır ve çinko kompleksleri iyi bir antimikrobiyal sonuç göstermiştir [79].



**Şekil 2.13.** Ahmed Ezzat ve arkadaşlarının yapmış oldukları tiyosemikarbazon ligandı ve Zn ve Cu metal kompleksi

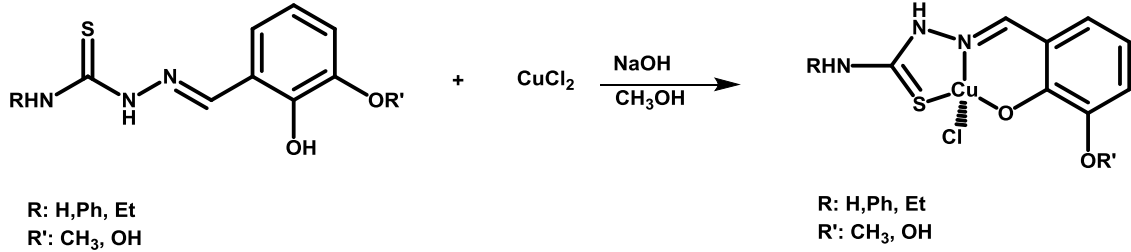
Jungang Deng ve arkadaşları da beş farklı bakır kompleksli tiyosemikarbazon sentezlemiş. Sentezlenen ligandlar FT-IR,  $^1H$ -NMR, elementel analiz ve kütle gibi bilinen karakterizasyon yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen bakır kompleksleri FT-IR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi ile yapı aydınlatması sağlanmıştır. Ligandların  $^1H$ -NMR spektrumuna baktığımızda 11.25-12.03 aralığında imin azotuyla tiyo grubu arasında kalan NH piki gözlenmiştir. Sentezlenen bileşikler yapı-aktivite ilişkisi ve antikanser aktivitesi araştırılmış. Sonuç olarak bakır komplekslerinin iyi bir antikanser aktivite göstermesinin yanında telomeraz enzimini inhibe etmiştir [80].



**Şekil 2.14.** Jungang Deng ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu 5 farklı Cu kompleksi sentez reaksiyonu

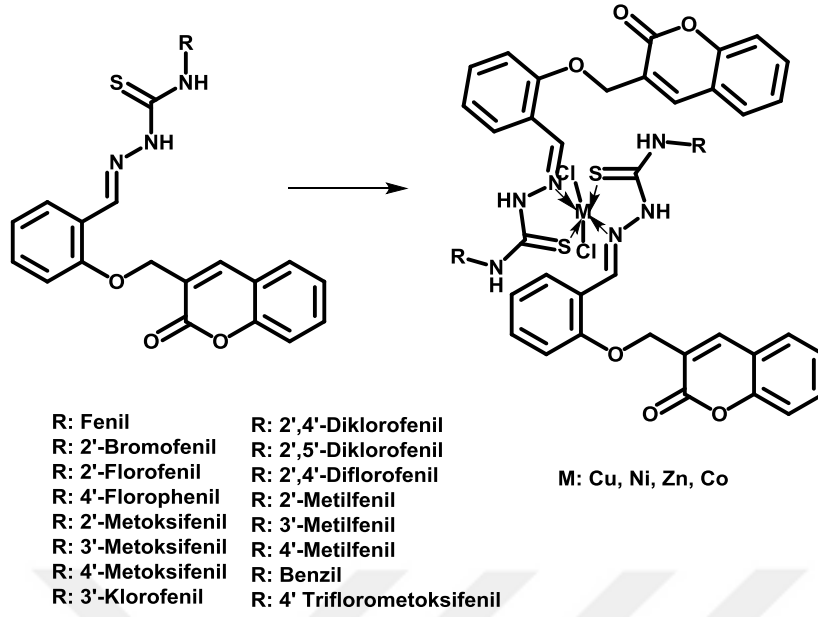
Mauro Carcelli ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada literatüre göre sentezlenen 6 adet tiyosemikarbazon ligandından bakır kompleksleri elde edilmiş. Sentezlenen ligandlar  $^1\text{H-NMR}$ , FT-IR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi ile karakterizasyonu sağlanmıştır. Sentezlenen komplekslerin elementel analiz, FT-IR ve kütle spektroskopisi kullanılarak yapının aydınlatılması yapılmıştır. Ligandların  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuna incelediğimizde 11.4-11.8 aralığında NH piki gözlenmiş ve 8.39-8.51 aralığında CH=N piki gözlenmiştir. Ligandlara özgü IR piklerine baktığımızda 3300-2900  $\text{cm}^{-1}$  aralığında NH piki, 1522-1594  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=N piki ve 1050-1201 ve 727-784  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=S piki gözlenmiştir. Metal komplekslerinde NH piki 3300-3200  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında ve CS piki 1200  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin insan kolon kanseri ve pankreas kanseri üzerine aktivitesi

incelenmiş ve sonuç olarak baz alınan cis platinden yaklaşık 466, 1510 ve 3480 kat daha etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca C57BL farelerine yaptıkları uygulama sonucu elde edilen iyi ön sonuçlar, kansere karşı umut verici bir ajan olabileceğini ortaya koymuştur [81].



**Şekil 2.15.** Mauro Carcelli ve arkadaşlarının yapmış oldukları sentezledikleri ligand ve metal kompleksleri

Aminah Hamed ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kumarin-tiyosemikarbazonlar ve onların metal kompleksleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin üreazlara karşı *in vitro* gücü değerlendirilmiştir. 2-[(2-oksokromen-3-il) Metoksi] Benzaldehit ile N-ikame edilmiş tiyosemikarbazidler p-toluen sülfürik asit katalizörlüğünde etanol solventi ile çözülerek reaksiyona sokulmuş. Ardından nikel, bakır, kobalt ve çinko metal kompleksleri sentezlenmiş. Sentezlenen ligandların karakteristik FT-IR değerleri N-H bandı için 3354– 3200 ve 3196–3055 cm<sup>-1</sup> aralığındadır. Azometin (C=N) ve tiyoamid (C=S) bandlarının değerleri ise 1629–1564 ve 1182–1143 cm<sup>-1</sup> aralığında değişmektedir. Sentezlenen ligandlardan biri standart olarak kullanılan tiyüüre ile karşılaştırıldığında en güçlü inhibitör (2.23 ± 0.14 µM IC<sub>50</sub> değeri) olarak ona çok yakın değeri (IC<sub>50</sub> değeri 21.25 ± 0.15 µM) kumarin-tiyosemikarbazon ligandlarından biri vermiş. Ve sentezlenen bazı ligandlar da 4.15 ± 0.17 ila 16.95 ± 0.12 µM arasında değişen IC<sub>50</sub> değerleri ile mükemmel üreaz inhibisyon aktivitesi göstermiştir. Onların metal kompleksleri ile üreaza karşı düşük aktivite ilişkilendirilmiştir. Aşağıdaki tablolarda ligandların ve metal komplekslerinin IC<sub>50</sub> değerleri verilmiştir. Elde edilen sonuçlara baktığımızda ligandlar mükemmel, çok iyi ve orta antiüreaz potansiyeli gösterdiği açığa çıkmıştır ve metal komplekslerinin çoğu inaktif bulunmuştur [82].

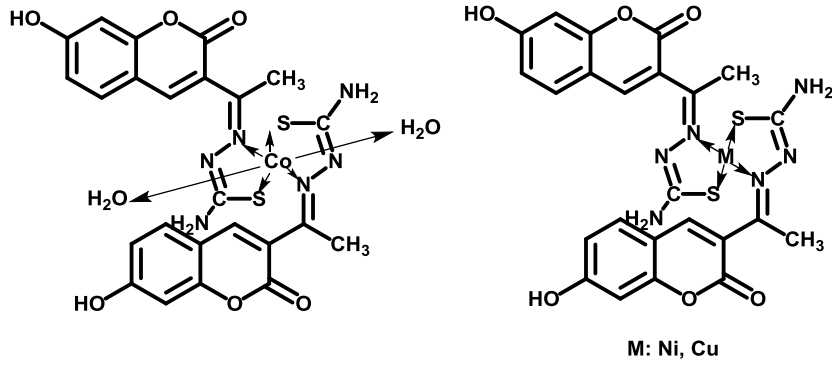


**Şekil 2.16.** Aminah Hamed ve arkadaşlarının yapmış olduğu kumarin-tiyosemikarbazonlar ve onların metal kompleksleri

Min Wang ve çalışma arkadaşları yeni bir kumarin tiyosemikarbazon sentezlemek için 3-asetilumelliferon ve tiyosemikarbazit etanolde çözerek geri soğutucu altında ısıtmış. Sentezlenen yeni kumarin tiyosemikarbazon (HL) ile nikel, kobalt, bakır ve çinko metal kompleksleri hazırlanmış ve karakterize edilmiş. Bu ligandın FT-IR değerlerine bakarsak, ligandlara özgü karakteristik bandların (C=N) ve tiyoamid (C=S) değerleri sırasıyla  $1615\text{ cm}^{-1}$  ve  $841\text{ cm}^{-1}$ 'dir. Ve metallerde kompleksleşme sonucu koordinasyona katılmalarından dolayı bu değerleri  $30-35\text{ cm}^{-1}$  ve  $60-65\text{ cm}^{-1}$  aralığında aşağılara kaymıştır. Ayrıca karbonil değerlerinde değişiklik olmamasından dolayı kompleksleşmeye dahil olmadığı sonucu çıkarılmıştır.

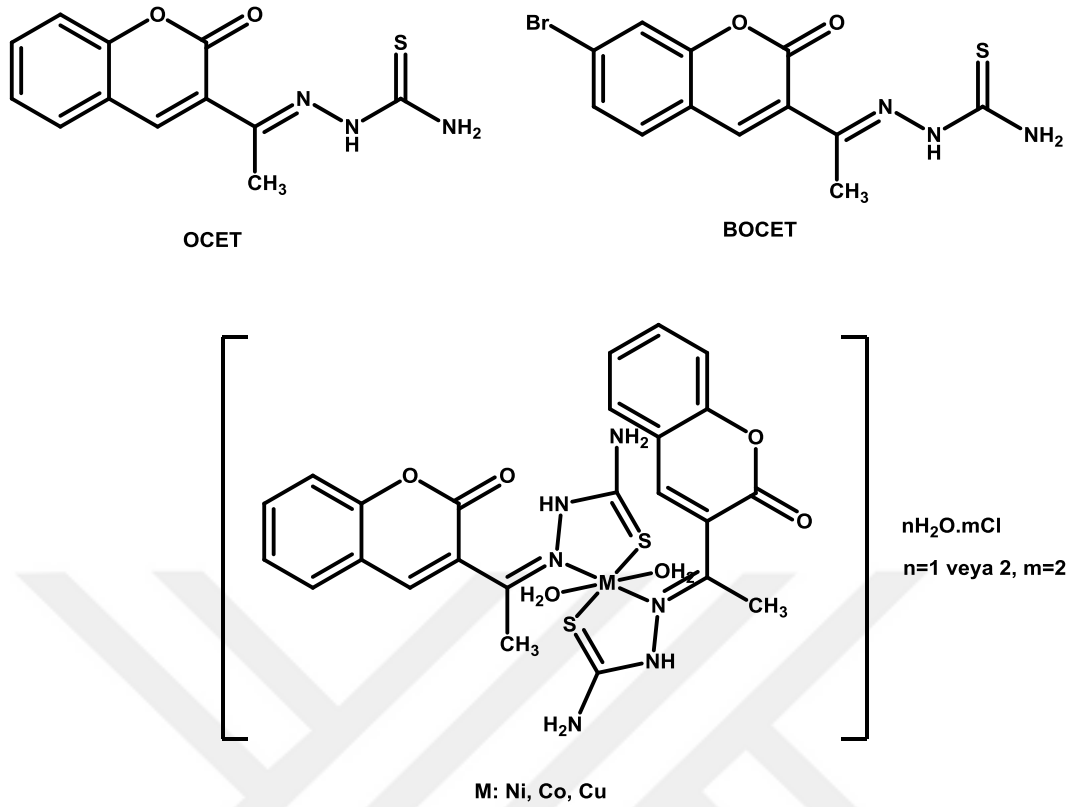
Metal komplekslerinin FT-IR değerlerine baktığımızda N ve S ile bağlandığını  $278-295\text{ cm}^{-1}$  ve  $390-410\text{ cm}^{-1}$  aralığında verdiği değerler ve (C=O) piklerinin değişmemiş. Kobalt ise diğer metallerden farklı olarak oksijen ile de bir koordinasyon bağı yaptığını  $435\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ile göstermiş.

Ligand ve kobalt, nikel, çinko ve bakır metal kompleksleri, insan lösemisi HL-60'a karşı in vitro antitümör aktiviteleri araştırılmıştır ve elde edilen değerlere göre kobalt ve bakır komplekslerinde serbest liganda kıyasla daha fazla inhibitör etki ürettiği sonucu elde edilmiştir [83].



**Şekil 2.17.** Min Wang ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri Ni, Cu ve Co metal kompleksleri

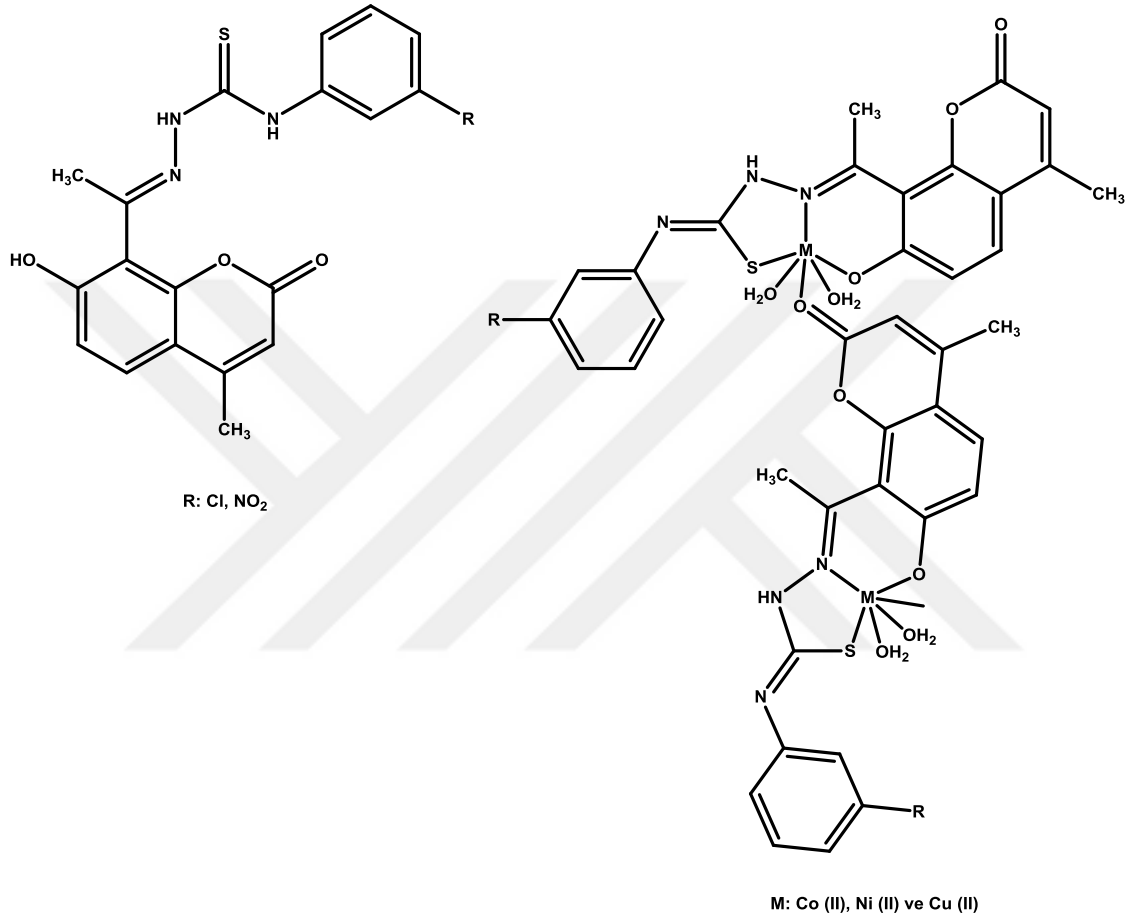
Moamen S. Refat ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada (1E) -1- (1- (2-okso-2H-krom-3-il) etiliden) tiyosemikarbazid (OCET) ve (1E) -1- (1- (6-bromo-2- okso-2H-krom-krom -3-il) etilenden) tiyosemikarbazid (BOCET) olmak üzere iki kumarin 3-il-tiyosemikarbazon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazonlara Ni (II), Co (II) ve Cu (II) metallerini koordinasyona katmışlardır. Ardından bu bileşikler FT-IR, UV-Vis, elementel analiz, kütle gibi karakterizasyon yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Elde edilen FT-IR değerlerini incelediğimizde ligandlara özgü karakteristik bandların (C=N) ve tiyoamid (C=S) değerleri OCET için sırasıyla  $1602\text{ cm}^{-1}$  ve  $762\text{ cm}^{-1}$  ve BOCET için ise  $1590\text{ cm}^{-1}$  ve  $829\text{ cm}^{-1}$ 'dir. Metal komplekslerinde ise bu değerler  $25\text{-}31\text{ cm}^{-1}$  ve  $10\text{-}13\text{ cm}^{-1}$  aralığında kompleksleşmeye katıldıkları için aşağılara kaymış. (M-N) ve (M-S) IR değerleri  $458\text{ cm}^{-1}$  ile  $380\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiş. Daha sonra kumarin-3-il tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi, bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı değerlendirilmiş. Kullanılan bakteriler gram negatif olarak E. Coli ve P. Aeruginosa, gram pozitif olarak B. subtilis ve S. Aureus bakterileridir. Aktivite verileri, metal komplekslerinin bir veya daha fazla bakteriyel türe karşı ana Schiff baz ligandlarından daha güçlü antibakteriyel olduğunu göstermiştir [84].



**Şekil 2.18.** Moamen S. Refat ve arkadaşlarının sentezledikleri OCET, BOCET ve metal kompleksleri

Sangamesh A. Patil ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, m ikameli tiyosemikarbazidlerden ve 8-asetil-7-hidroksi-4-metilkumarin'den iki yeni Schiff bazları türetilmiş. Türetilen kumarin-tiyosemikarbazonlardan Co (II), Ni (II) ve Cu (II) kompleksleri serisi sentezlenmiş. Sentezlenen bu bileşikler FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR, Fab-kütle spektrumları, ESR ve floresan gibi karakterizasyon yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin FT-IR değerlerini incelediğimizde ligandlara özgü karakteristik bandların (C=N) ve tiyoamid (C=S) değerleri sırasıyla 1600 cm<sup>-1</sup>'lerde ve 1150 cm<sup>-1</sup>'lerdedir. Sentezlenen metal komplekslerinde (C=S) değerleri kaybolurken, (C=N) değerleri 1-20 cm<sup>-1</sup> aralığında kaymalar gözlenmiş. Bununla beraber metaller ile kompleksleşmeye katılan kükürt ve azot pikleri de sırasıyla 350 cm<sup>-1</sup> ve 450 cm<sup>-1</sup> civarlarında gözlenmiş. Sentezi yapılan ligand ve metal komplekslerine in vitro ortamda antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiş. Antibakteriyel çalışmalarda her iki Schiff bazının da E. Coli ve S. typhi'ye karşı potansiyel olarak aktif olduğu gözlenmiştir. Tüm Co(II), Ni(II) ve Cu(II) metal kompleksleri S.typhi'ye karşı çok geliştirilmiş aktivite göstermiş. Hem Schiff bazları hem de Co (II), Ni (II) ve Cu (II)

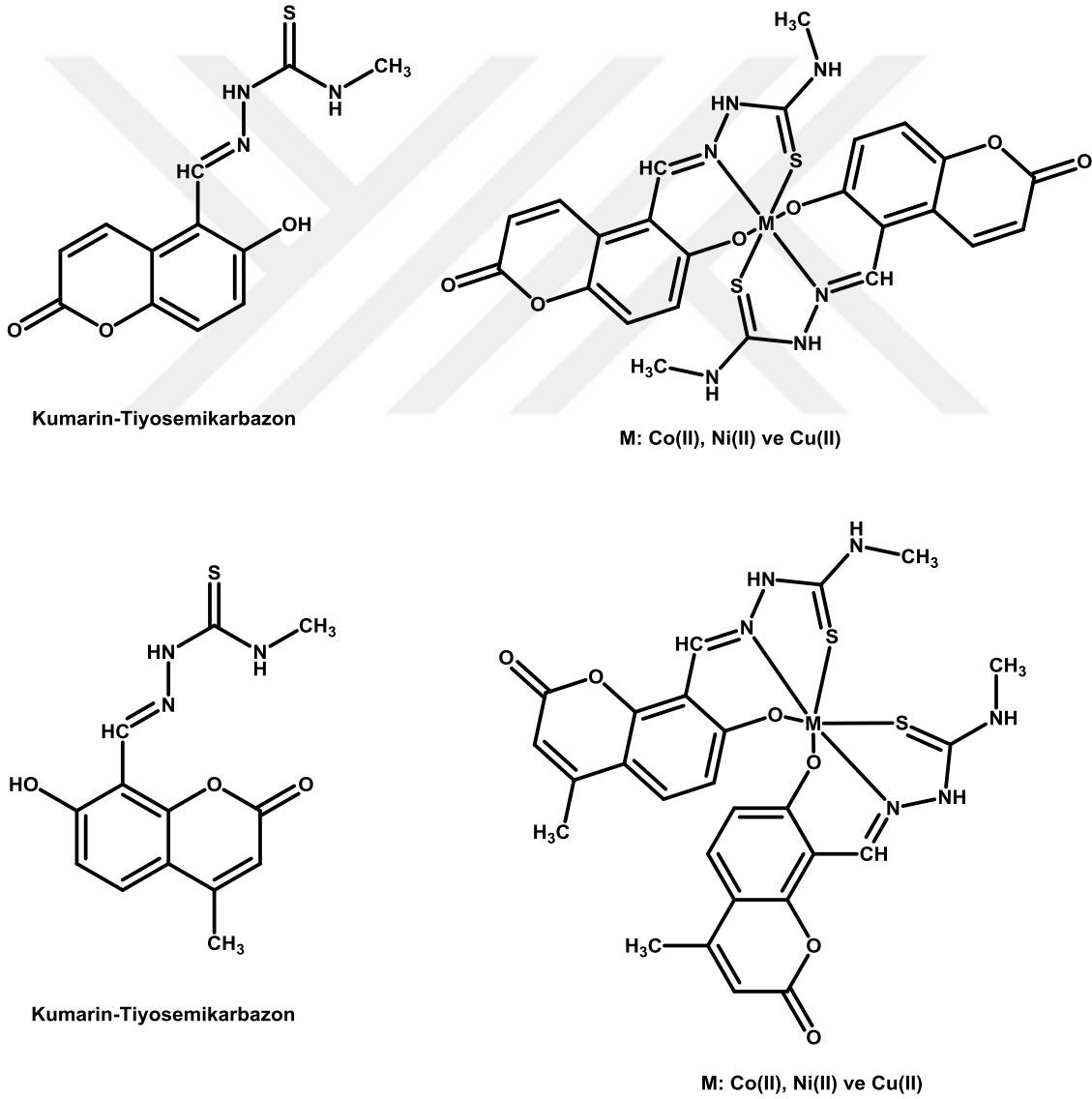
komplekslerinin, antibakteriyel aktiviteden daha belirgin antifungal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bakteriyel ve mantar türlerine karşı önemli aktivite gösteren bazı seçilen bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) de belirlenmiş ve buna göre sonuçlar bu bileşiklerin 10 mg/ml'lik bir konsantrasyonda test edilen organizmaların büyümesini inhibe etmede en aktif olduğunu göstermiştir [85].



**Şekil 2.19.** Sangamesh A. Patil ve arkadaşlarının sentezlediği kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri

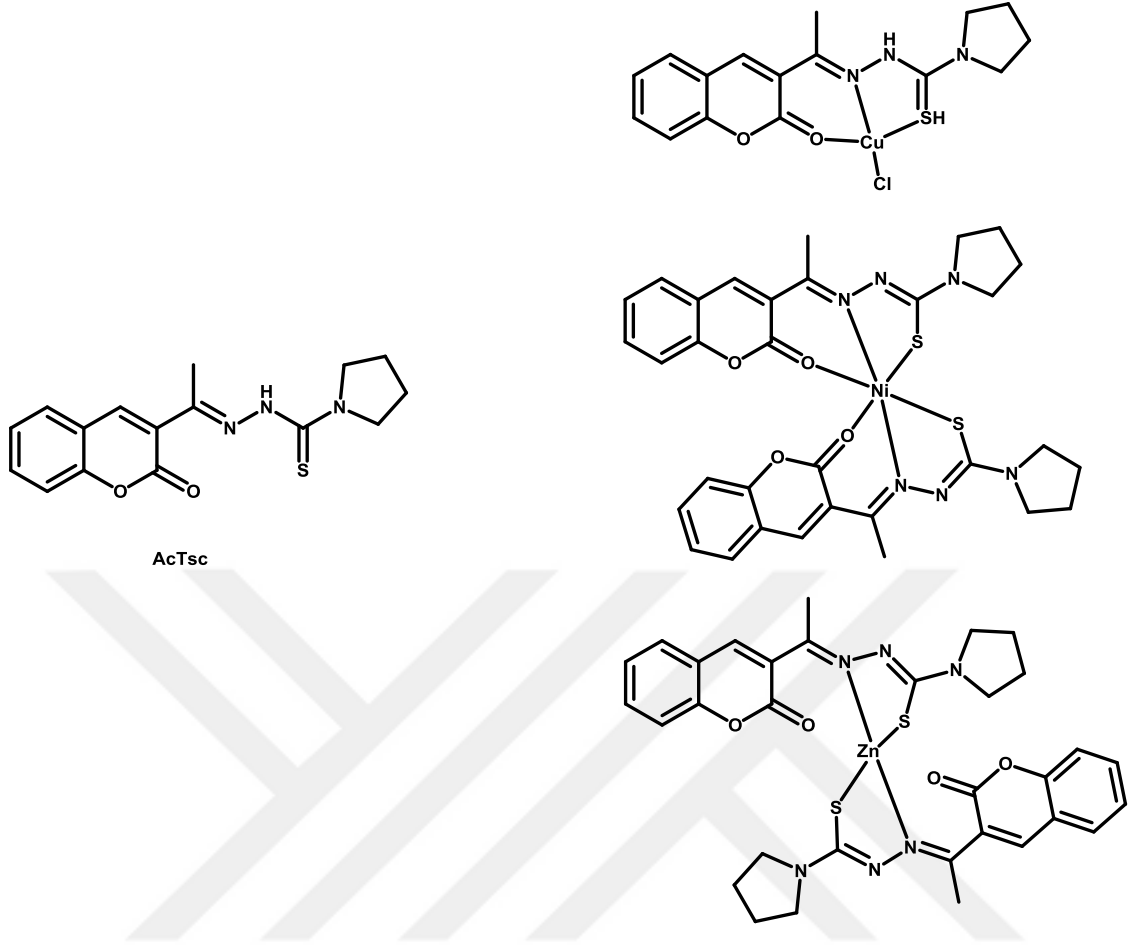
Sangamesh A. Patil ve arkadaşlarının bir diğer çalışmada metiltiyosemikarbazon ve 5 formil-6-hidroksi kumarin/8-formil-7-hidroksi 4-metil kumarin reaksiyonu ile sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ligandlarından Co (II), Ni (II) ve Cu (II) kompleksleri sentezlenmiş. Sentezlenen bu bileşikler FT-IR, UV-Vis, ESR, floresan ve Fab-mass gibi spektral teknikler ile aydınlatılmış. Ligandlar için karakteristik (C=N) piki 1616-1607 cm<sup>-1</sup> bölgesinde, (C=S) piki 1065-1040 cm<sup>-1</sup> civarında ve (C=O) piki ise 1732-1729 cm<sup>-1</sup> civarında görülmüş. Metallerde ise (C=N) piki 1593-1579 cm<sup>-1</sup> bölgesinde, (C=S) piki 1039-1018 cm<sup>-1</sup>'de görülmüş. Metallere özgü yeni bantlar,

komplekslerin spektrumlarında 472-460 ve 348-336  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde ortaya çıktı (M-N) ve (M-S) bağlarına ait piklerdir. Sentezlenmiş Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri ve bu Schiff bazlarının Co (II), Ni (II) ve Cu (II) kompleksleri, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiş. Elde edilen sonuçlara baktığımızda, tüm metal kompleksleri Schiff bazlarından daha yüksek antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüş. Seçilmiş bakteriyel ve mantar türlerine karşı önemli aktivite gösteren bazı seçilen bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) belirlenmiş. Sonuçlar, bu bileşiklerin 10 g/ml'lik bir konsantrasyonda test edilen organizmaların büyümesini inhibe etmede en aktif olduğunu göstermiştir [86].



**Şekil 2.20.** Sangamesh A. Patil ve arkadaşlarının yaptıkları kumarin-tiyosemikarbazon ligandları ve metal kompleksleri

K.N. Anees Rahman ve arkadaşları yeni bir 3-asetilkoumarin tiyosemikarbazon (ACTSC) sentezlemiş ve bu liganddan bakır(II) (1), nikel(II) (2) ve çinko(II) (3) kompleksleri sentezlenmiş. Sentezlenen bileşikler element analiz, UV-vis, FT-IR ile karakterize edilmiş,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR/ EPR ve kütle spektrometrisi gibi teknikler ile aydınlatılmış. ACTSC'nin moleküler yapısı ve kompleks 1 ve 3, tek kristal X-ışını kristalografisi ile doğrulanmış. Bileşikleri FT-IR spektrumuna baktığımızda ligand için karakteristik olan (C=S), (C=N) ve (C=O) pikleri sırasıyla  $1280\text{ cm}^{-1}$ ,  $1602\text{ cm}^{-1}$  ve  $1700\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Kompleks 1 için bu pikler sırasıyla  $1215\text{ cm}^{-1}$ ,  $1598\text{ cm}^{-1}$  ve  $1647\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Komplekse özel (Cu-N<sub>azo</sub>) piki  $384\text{ cm}^{-1}$ 'de ve (Cu-S) piki  $348\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Kompleks 2 için (C=S) piki  $1236\text{ cm}^{-1}$ , (C=N) piki  $1605\text{ cm}^{-1}$  ve (C=O) piki  $1726\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Komplekse özel (Ni-N<sub>azo</sub>) piki  $468\text{ cm}^{-1}$ 'de, (Ni-S) piki  $350\text{ cm}^{-1}$ 'de ve (Ni-O) piki  $449\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmüş. Kompleks 3 için ise (C=S) piki  $1236\text{ cm}^{-1}$ , C=N piki  $1605\text{ cm}^{-1}$  ve (C=O) piki  $1693\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Komplekse özel (Zn-N<sub>azo</sub>) piki  $478\text{ cm}^{-1}$ 'de ve (Zn-S) piki  $334\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Metal kompleksleri buzağı timus DNA (CT-DNA) ve sığır serum albümini (BSA) ile etkileşimi araştırılmış ve sonuçlar interkalatif bağlanma modu ile CT-DNA ile etkileşime girdiğini açıkça göstermiş. Ek olarak, tüm kompleksler insan karaciğer karsinomu (HepG-2), akciğer karsinomu (A549), insan lösemik monosit lenfom (U937) ve lenfoblastoid multipl miyelom hücrelerine (IM-9) karşı in vitro sitotoksik çalışmalara tabi tutulmuştur. İn vitro sitotoksosite sonuçları, komplekslerin test edilen tüm kanser hücre hatlarına karşı sitotoksosite gösterdiğini ortaya koymuş. Kompleks 3, kalan komplekslerden daha yüksek aktivite göstermiş ve HepG-2 ve IM-9 hücre hatlarına karşı daha verimli çıkmıştır [87].

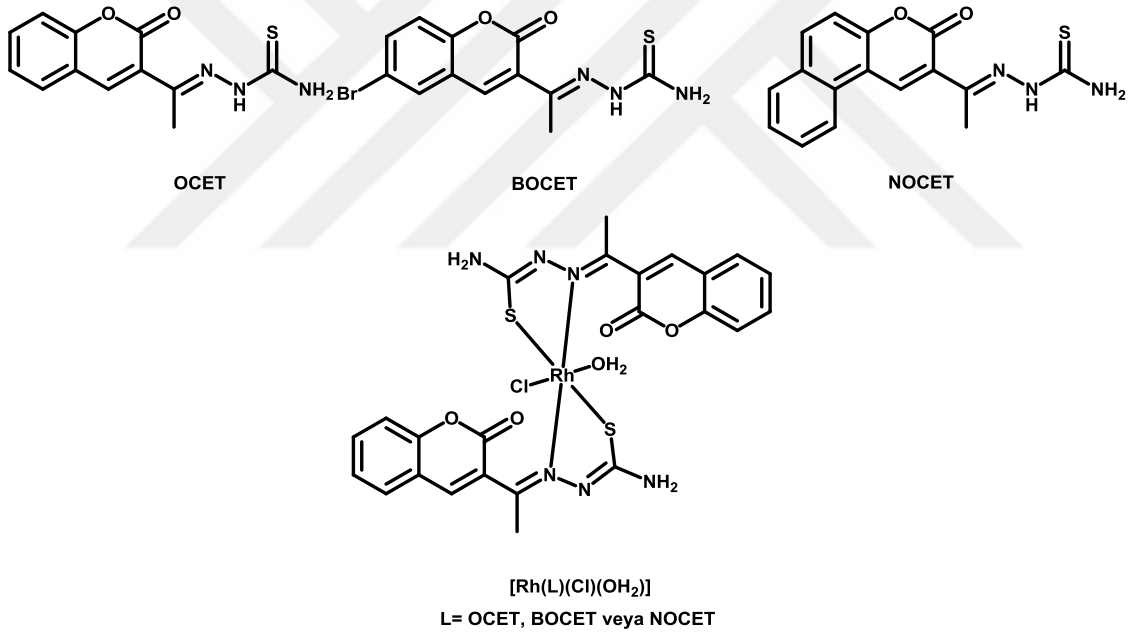


**Şekil 2.21.** K.N. Anees Rahman ve arkadaşlarının yaptıkları kumarin-tiyosemikarbazon (AcTsc) ve metal kompleksleri

Safaa S. Hassan yapmış olduğu bir çalışmada, (1E)- 1- (1- (2-okso-2H-kromen-3-il)etiliden) tiyosemikarbazid (OCET), (1E)- 1- (1- (6-bromo-2- Oxo-2H-kromen-3-il)etiliden) tiyosemikarbazid (BOCET) ve 1- (1- (3-okso-3H-benzo[f]kromen-2-il)etiliden) tiyosemicarbazid (NOCET) olmak üzere 3 farklı kumarin-tiyosemikarbazon Schiff baz ligandları ve ligandlardan Rh (III) kompleksleri sentezlemiş. Karakterizasyonları element analiz, IR, UV -görünür, kütle, manyetik ölçüm ve molar yapım teknikleri ile gerçekleştirilmiş. Sentezlenen bileşiklerin ölçülen FT-IR değerlerinde ligandlara özgü olan piklere baktığımızda OCET için (C=N) piki  $1603\text{ cm}^{-1}$  ve (C=O) piki  $1719\text{ cm}^{-1}$ 'de, BOCET için (C=N) piki  $1590\text{ cm}^{-1}$  ve (C=O) piki  $1723\text{ cm}^{-1}$ 'de, NOCET için (C=N) piki  $1593\text{ cm}^{-1}$  ve (C=O) piki  $1714\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Rh (III) kompleksine özel (Rh-O) piki OCET'de  $458\text{ cm}^{-1}$ , BOCET'de  $552\text{ cm}^{-1}$  ve NOCET'de  $458\text{ cm}^{-1}$ 'dir. (Rh-N) piki OCET, BOCET ve NOCET için sırayla  $589\text{ cm}^{-1}$ ,  $583\text{ cm}^{-1}$ ,  $560\text{ cm}^{-1}$ 'dir. (Rh-S) piki OCET, BOCET ve NOCET için sıralarsak  $329\text{ cm}^{-1}$ ,

389  $\text{cm}^{-1}$ , 375  $\text{cm}^{-1}$ 'dir. Ayrıca komplekslerin UV-Vis spektrumlarına baktığımızda II-II\* geçişleri OCET, BOCET ve NOCET için sırasıyla 258 nm, 267 nm ve 265 nm'dir. n-II\* geçişleri OCET, BOCET ve NOCET için sırasıyla 349 nm, 357 nm ve 378 nm'dir. Komplekslerin UV-Vis spektrumlarına baktığımızda (Rh-OCET) için 29,069 ve 38,167  $\text{cm}^{-1}$ , 13,661  $\text{cm}^{-1}$ , 47,393  $\text{cm}^{-1}$ 'dir. (Rh-BOCET) için 28,571 ve 39,525  $\text{cm}^{-1}$ , 13,642  $\text{cm}^{-1}$ , 47,619  $\text{cm}^{-1}$ 'dir. (Rh-NOCET) için 26,455 ve 39,370  $\text{cm}^{-1}$ , 13,642  $\text{cm}^{-1}$ , 43,103 ve 48,780  $\text{cm}^{-1}$ 'dir. Hazırlanan bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi, belirli gram pozitif ve negatif bakterilerle test edilmiştir.

Sentezi yapılan ligandların in vitro olarak antibakteriyel aktivitelerinin tüm Rh (III) kompleksleri ile sonuçları elde edilmiş ve bunun sonucundan sentezlenen ligandlar ve Rh (III) kompleksleri, bakteriyel türlere karşı antibakteriyel aktiviteleri için tatmin edici bir spektrum elde edilmiştir [88].

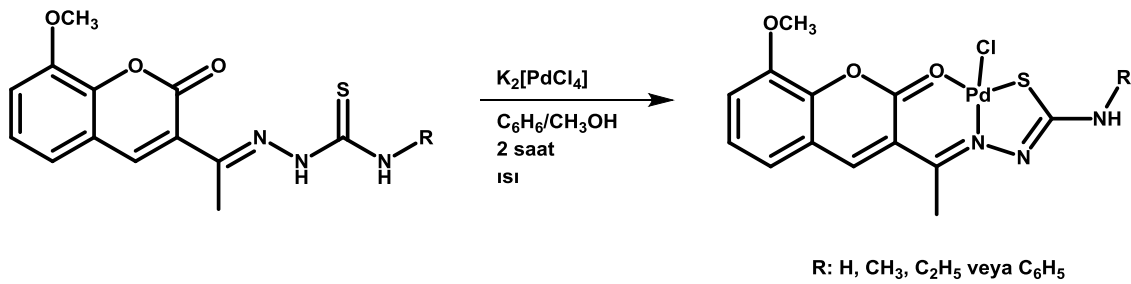


**Şekil 2.22.** Safaa S. Hassan tarafından sentezlenen OCET, BOCET, NOCET ve onların Rh kompleksi

G. Kalaiarasi ve arkadaşları da 3-asetil-8-metoksikoumarin'e 4 farklı yan grup bağlayarak 4 adet kumarin-tiyosemikarbazon sentezini literatüre göre gerçekleştirmiş ve bu ligandlarla palladyum (II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler FT-IR, UV-Vis, kütle spektroskopisi ve X-Ray kristalografi gibi yöntemlerle yapı aydınlatması yapılmıştır. Sentezlenen palladyum (II) komplekslerinin FT-IR spektrumuna baktığımızda (C=O lactone) piki 1635-1638  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve (C=N) 1594-1597  $\text{cm}^{-1}$ 'dedir. UV-Vis

spektrumuna baktığımızda ise d-d geçişleri 408 ile 425 nm arasında çıkmıştır. Metal komplekslerinin Buzağı timus DNA ve protein (sığır serum albümini ve insan serum albumin) ile etkileşimli yetenekleri, emilim ve emisyon yöntemleri ile araştırılmış. Yeni sentezlenmiş palladyum (II) komplekslerinin antibakteriyel aktiviteleri, inhibisyon bölgeleri ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC), *Salmo Nella Paratyphi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *streptococcus pneumumoni* ve *Streptococcus pneumsiyum* yöntemi kullanılarak incelenerek incelenmiştir. Bileşiklerin in vitro antifungal aktivitesi, *Aspergillus Nijer*, *Aspergillus Fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida Tropicalis* ve *Trichophophton rubrum* gibi farklı mantarlarla incelenmiş. Sonuç olarak komplekslerin test edilen bakteriyel ve mantar patojenlerine karşı iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca bu bileşikler, insan akciğer kanseri hücrelerine (A549), insan meme kanseri hücrelerine (MCF-7) ve insan normal keratinosit hücre çizgilerine (HACAT) karşı in vitro ortamda sitotoksitate çalışması yapılmış. 48 saat sonra bileşikler hücre canlılığında daha iyi bir azalma sergilemiştir. Sonuç olarak Pd(II) kompleksleri, seçilen standartlardan daha güçlü antitümör aktivite göstermiştir. Böylece ligandların metal iyonu ile şelasyonu, komplekslerin ligandlar üzerindeki yüksek sitotoksitesinden sorumlu olduğu sonucu çıkarılmış. Ayrıca bu bileşiklerin insan normal keratinosit hücreleri (HACAT) üzerindeki aktivitelerine bakılmış ve HACAT ile bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri, bileşiklerin normal hücreler için toksik olmadığını çıkarmıştır [89].



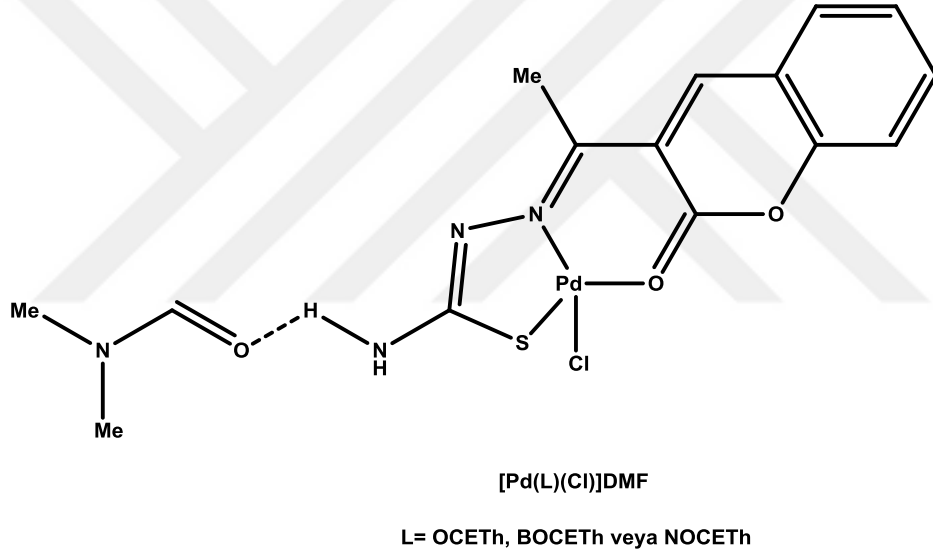
**Şekil 2.23.** G. Kalaiarasi ve arkadaşlarının sentezlediği kumarin-tiyosemikarbazon ligandları ve metal kompleksleri

Iryna Stepanenko ve arkadaşları bir dizi kumarin-tiyosemikarbazon sentezlemiş ve bakır(II) kompleksleri elde edilmiş. Sentezlenen bileşiklerin NMR, FT-IR, UV-Vis, kütle spektroskopisi ve elementel analiz gibi spektroskopik tekniklerle aydınlatılmıştır. Ligandlar ve metal kompleksleri üçlü negatif meme kanseri hücreleri MDA-MB-231,



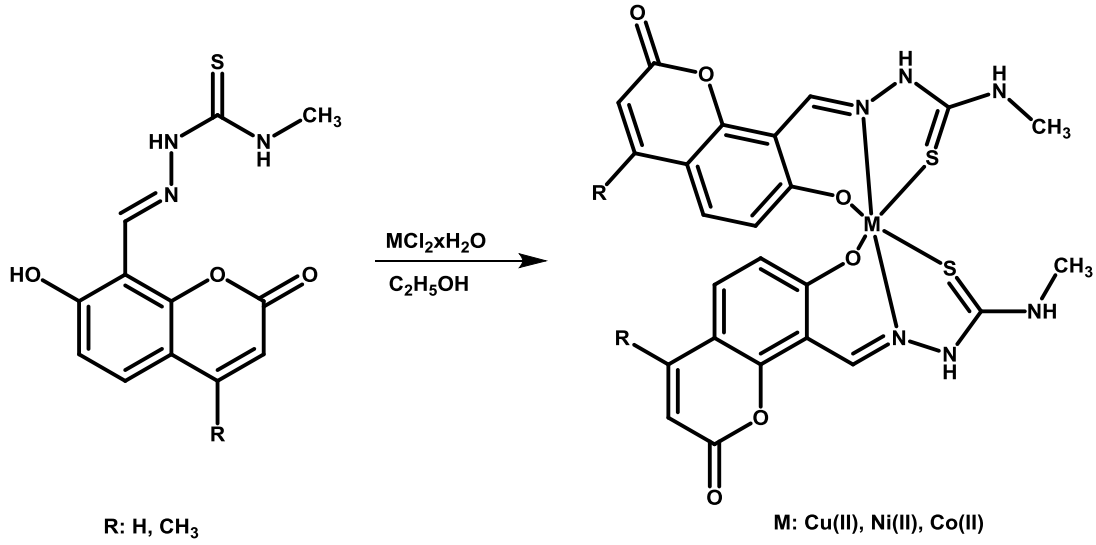
için sırasıyla 349 nm, 357 nm ve 265 nm'de görülmüştür. Metal kompleksleri için d-d geçişleri ise Pd-OCETH için 242 nm, 255 nm ve 731 nm'de görülmüştür. Pd-BOCETH için 253 nm, 347 nm ve 733 nm'de görülmüş. Pd-OCETH için ise bu pikler 245 nm, 412 nm ve 732 nm'de görülmüştür. Bu bileşiklerin kolon kanseri üzerine aktiviteleri ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış. Antibakteriyel aktivite bazı gram pozitif ve negatif bakterilere karşı test edilmiş. Sonuç olarak, Pd (II) kompleksinin daha yüksek antibakteriyel etkilere sahip olduğu ortaya çıkmıştır.

Pd (II) kompleksleri HCT116 insan kolon kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksiklikleri açısından test edilmiş. Sonuç olarak tüm komplekslerde kanser hücrelerinin büyümesini %50 azaltmak için gereken konsantrasyon gözlenmiştir ve yüksek sitotoksitite göstermiştir [91].



**Şekil 2.25.** Safaa S. Hassan ve arkadaşlarının sentezlediği Pd(II) metal kompleksi

Chita Ranjan Sahoo ve arkadaşları da iki adet kumarin tiyosemikarbazon sentezlemiş. Ni (II), Co (II) ve Cu (II) kompleksleri, iki kumarin-tiyosemikarbazon türevlerinden sentezlenmiş. Elde edilen bileşikler antibakteriyel aktivite için değerlendirilmiştir. Oluşan komplekslerdeki metaller O, N ve S ile koordinasyon bağı yapmış. Bakteri olarak E. coli, P. aeruginosa ve S. Typhi seçilmiş. Co (II) ve Ni (II) kompleksleri, her mikrofonda 10 mg/ml'ye karşı E. coli, P. aeruginosa ve S. typhi'ye karşı dikkate değer aktiviteler bulunmuştur [92].

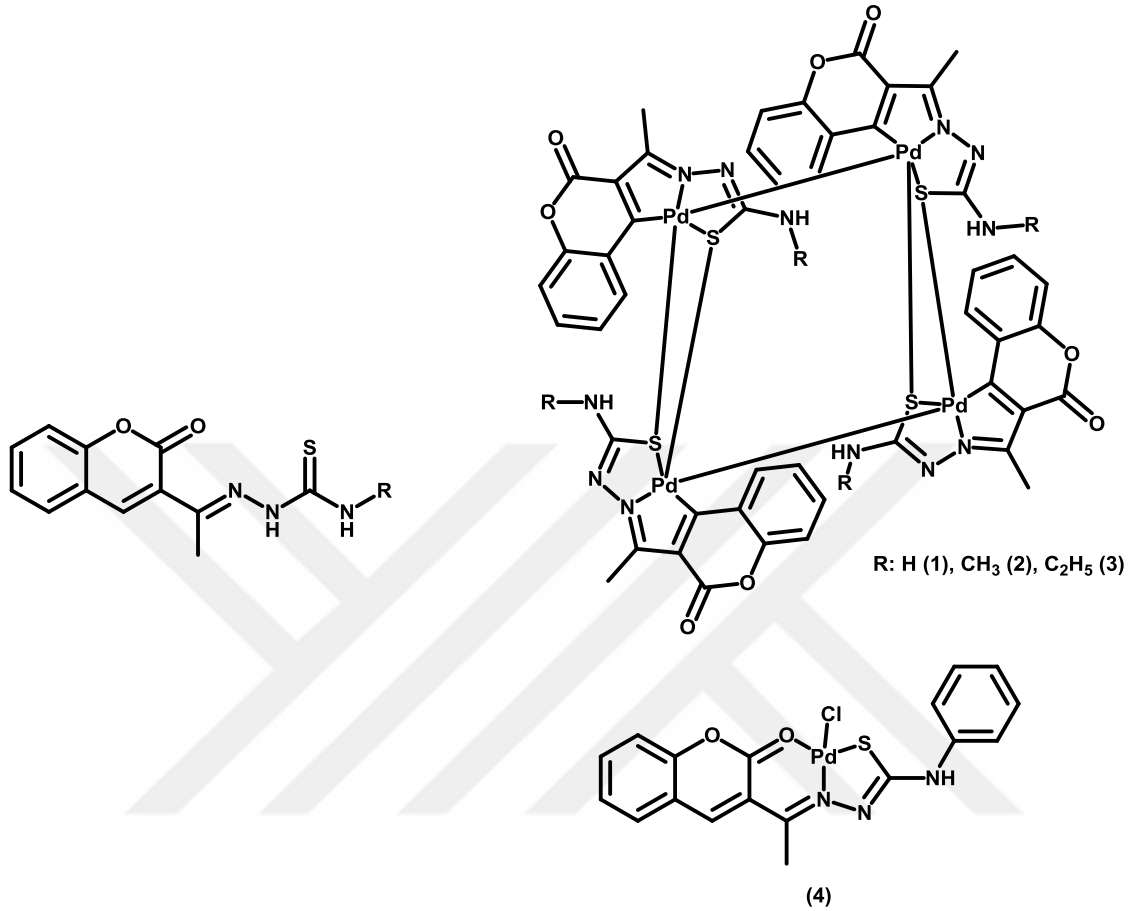


**Şekil 2.26.** Chita Ranjan Sahoo ve arkadaşlarının sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri

G. Kalaiarasi ve arkadaşları Dalton Transactions’da yayınladıkları bilimsel makalede 4 farklı kumarin-tiyosemikarbazon ligandı ve palladyum (II) kompleksleri (1-4) sentezlemiş. Sentezlenen ligandlar, UV-vis, FT-IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR, X-Ray ve kütle spektrometrisi teknikleri ile aydınlatılmış. Sentezlenen kompleksler ise elementel analiz, UV-vis, FT-IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR, X-Ray ve kütle spektrometrisi teknikleri ile karakterizasyonu sağlanmış. Ligandlarda spesifik olan (C=N) pikine baktığımızda 1606-1617 cm<sup>-1</sup>’de güçlü bir band göstermiş. 761-770 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenen pikler (C=S) pikidir. Bir diğer (C=O) karakteristik piki 1711 cm<sup>-1</sup> civarında görülmüştür. Metal komplekslerinde bu (C=N), (C-S) ve (C=O) pikleri sırasıyla 1560 cm<sup>-1</sup>, 700 cm<sup>-1</sup> ve 1640 cm<sup>-1</sup> civarında görülmüştür. UV-Vis değerlerine baktığımızda 294-302 nm aralığında intraligand geçişi gözlenmiştir. (LMCT s→d) geçişleri 388-393 aralığında, (MLCT) geçiş pikleri ise 415-427 aralığında gözlenmiştir.

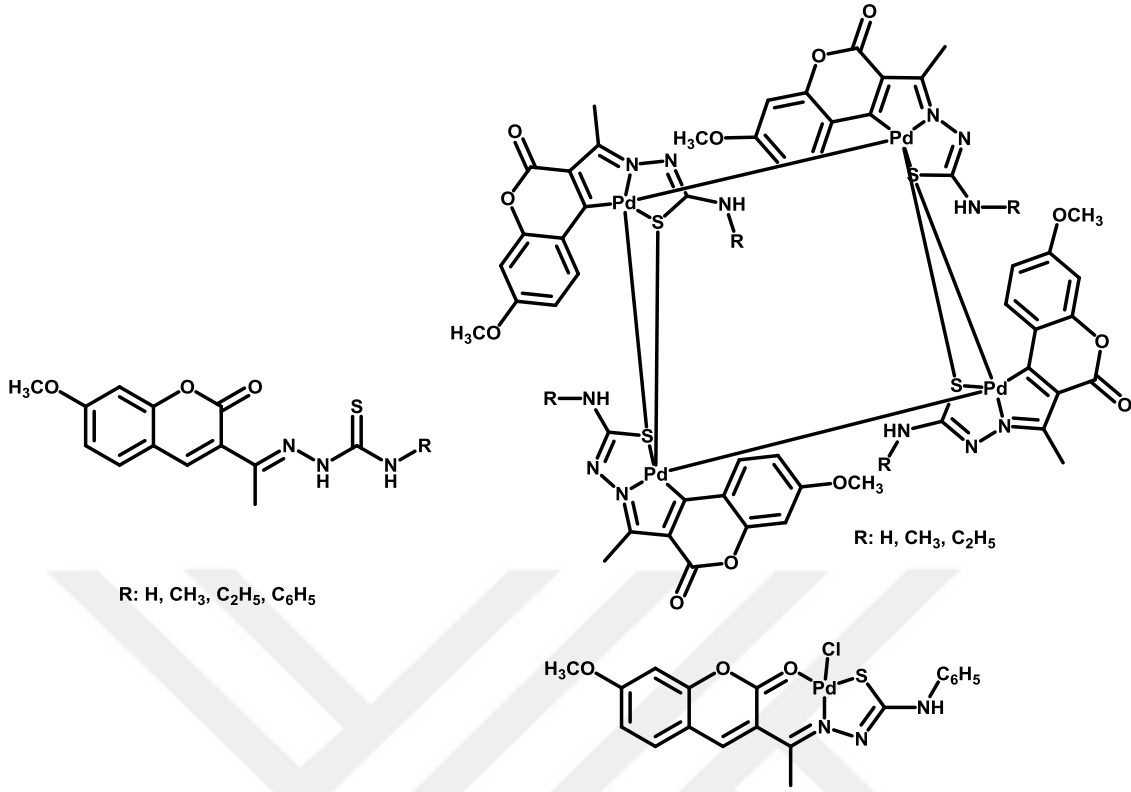
Sentezlenen bileşiklerin DNA ve albümin ile bağlanma yetenekleri, emilim ve emisyon titrasyonları kullanılarak analiz edilmiş. HepG2 (insan karaciğer kanseri) ve HT-29 (insan kolon kanseri) hücrelerine karşı aktivitesi araştırılmış. Ek olarak, insan normal keratinosit hücrelerine (HACAT) karşı test edilmiş ve bileşikler daha az toksikmiş. Aktiviteler MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] deneyi ile gerçekleştirilmiş. Ligandlar ve kompleksler, standart ilaç sisplatininden daha düşük IC<sub>50</sub> değerleri ile daha iyi sitotoksosite göstermiş. Sonuçlar kompleks 3 daha iyi

sitotoksisiteyi göstermiş ve apoptotik hücre ölümüne neden olduğunu düşündürmüştür [93].



**Şekil 2.27.** G. Kalaiarasi ve arkadaşlarının sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ve Pd (II) kompleksleri (1-4)

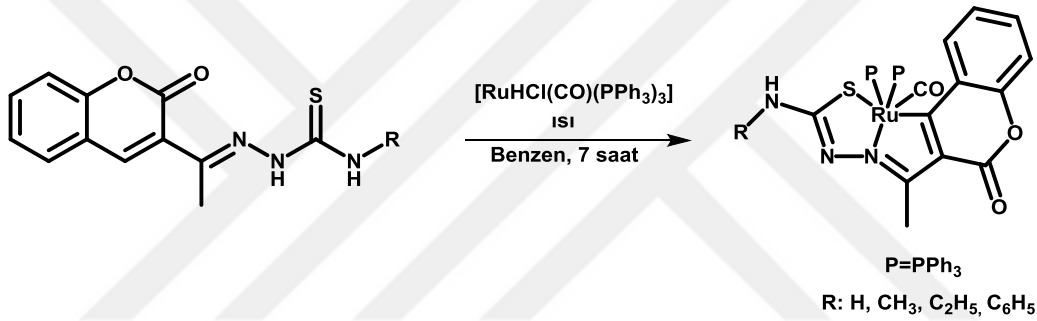
Sivadasan Dharani ve çalışma arkadaşları da sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ile tetranükleer ve mononükleer Pd (II) kompleksleri elde edilmiş. Sentezlenen bileşiklerin FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR, X-Ray ve kütle gibi spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiş. Metal komplekslerinin FT-IR değerlerine baktığımızda (C=O<sub>laktone</sub>) piki 1641-1644 cm<sup>-1</sup> aralığında, (C=N) piki 1577-1593 cm<sup>-1</sup> aralığında ve (C-S) piki 755-760 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenmiştir. UV-Vis spektrumuna baktığımızda 260 ve 320 nm civarlarında intraligand geçişi gözlenmiştir. (MLCT) geçiş pikleri 419-432 aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklere yoğunluk fonksiyonel teorisi hesaplama çalışması yapılmıştır [94].



**Şekil 2.28.** Sivadasan Dharani ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon ve Pd (II) kompleksleri

G. Kalaiarasi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 3-asetilkumarin-4 (N)-substitüe edilmiş kumarin-tiyosemikarbazonlarla dahil edilen dört yeni iki değerlikli rutenyum kompleksi sentezlenmiş. Elementel analiz, FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR gibi kapsamlı spektral ve analitik teknikler komplekslerin oluşumunun kanıtını sağlamıştır. Sentezlenen bileşiklerin spesifik piklerine bakacak olursak ligandlar için (C=O<sub>laktan</sub>) piki 1710-1722 cm<sup>-1</sup> aralığında, (C=N) piki 1606-1617 cm<sup>-1</sup> aralığında ve (C=S) piki 760-770 cm<sup>-1</sup> aralığında görülmüş. Metaller için (C=O<sub>laktan</sub>) ve (C=N) pikleri sırasıyla 1671-1687 cm<sup>-1</sup> ve 1590-1594 cm<sup>-1</sup> aralığında görülmüş. UV-Vis spektroskopi değerlerine baktığımızda ligandlar 270 nm ve 340 nm civarlarında maksimum dalga boylu pikler gözlenmiştir. Metal komplekslerinde intraligand geçişleri 265-279 nm aralığında gözlenmiş. (LMCT s→d) geçişleri ise 327-333 nm aralığındaki değerlere sahiptir. Sentezlenen bileşiklerin BSA ve HSA gibi serum albüminler kullanılarak protein bağlanması incelenmiş. Sonuçlar, ligandların ve yeni komplekslerin BSA ve HSA proteinleri ile kesin bir etkileşimini ortaya çıkarmıştır. Gözlenen değişiklikler, ligandlar ve kompleksler tarafından BSA ve HSA gibi serum albüminlerin statik bir

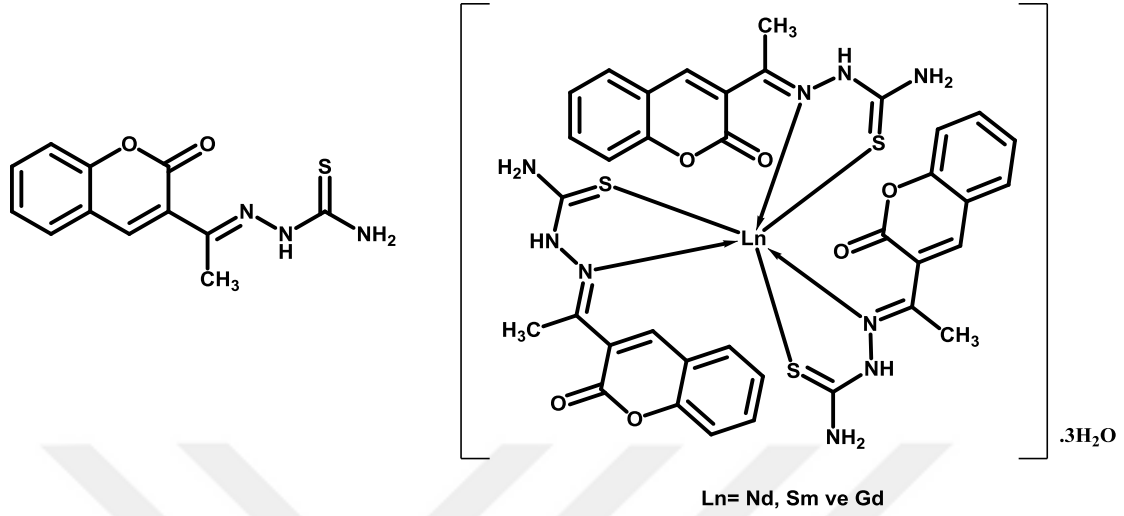
söndürme mekanizmasını göstermiş. Antioksidan ve antimikrobiyal çalışmaları yapılmış. Antioksidan çalışmalar, bileşiklerin radikal temizleme yeterliliğini ortaya çıkarmıştır. Sonuçlar, asetil kumarin Schiff baz ligandlarının tüm organizmalara karşı orta derecede aktivite gösterdiğini, yeni organometalik Ru (II) komplekslerinin, araştırma için alınan tüm patojenlere karşı daha toksik olduğu bulunmuştur. Bileşiklerin in vitro sitotoksik yetenekleri, MCF-7 (insan meme kanseri) ve A549 (insan akciğer karsinomu) hücre çizgileri üzerinde MTT deneyi kullanılarak analiz edilmiş ve standart cisplatin ile karşılaştırılmış. Ligandlar ve kompleksler için cisplatinden daha büyük aktiviteler gözlenmiştir. İnsan normal keratinosit hücre çizgisi Hacat üzerindeki deneyler, bileşiklerin bu hücrelere toksik olmadığını göstermiş. Yapılan tüm biyolojik çalışmalarda, kompleksler ligandlardan daha iyi aktivite sergilemiş [95].



**Şekil 2.29.** G. Kalaiarasi ve arkadaşlarının sentezlediği Ru (II) metal komplekslerinin sentezi

Puja Kapoor ve arkadaşları da sentezledikleri kumarin-tiyosemikarbazon bileşiği ile lantanid (III) kompleksleri elde etmiş. Ligandların ve metal komplekslerinin karakterizasyonu element analiz, eritme noktası belirlemeleri, moleküler ağırlık belirlemeleri, magnetik moment, molar iletkenlik, IR,  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR, elektronik, EPR, X-ışını tozu ile gerçekleştirilmiştir. Metallerle özgü olan (M-O), (M-S) ve (M-N) piklerini incelediğimizde sırasıyla  $369-418\text{ cm}^{-1}$ ,  $580-617\text{ cm}^{-1}$  ve  $510-548\text{ cm}^{-1}$  aralıklarında görülmüştür. Bunun yanı sıra, serbest ligandlar ve metal kompleksleri, antimikrobiyal ve DNA klevaj aktivitesi araştırılmış. Tüm bileşikler E. coli, P. aeruginosa, F. Oxys Porum ve A. niger'a karşı test edilmiş. Metal komplekslerinin biyolojik aktivitesi, tüm test bakteriyel/mantar suşlarına karşı ligandlardan belirgin şekilde çok umut verici sonuçlar sergilemiştir. DNA klevaj (cleavage) aktivitesine bakılan bileşiklerin metalin önemli rolünü açığa çıkarmış, Komplekslerinin bölünme verimliliği, kıyas edilen kontrole göre etkili DNA bağlama yeteneklerinden

kaynaklanmış. Metal kompleksleri, süper sarmal DNA'yı açık dairesel DNA'ya dönüştürebilmiş [96].



**Şekil 2.30.** Puja Kapoor ve arkadaşlarının sentezlediği kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri

Bu bilgiler ışığında tez çalışmasında, kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri sentezlenmiş ve FT-IR, UV-Vis, Kütle,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektroskopisi yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Araştırma, kumarin-tiyosemikarbazon ve bu bileşiklerin metal komplekslerinin kolon kanseri üzerindeki etkisini incelemeyi ve bu bileşiklerin kolon kanseri tedavisinde potansiyel kullanımını araştırmayı amaçlamıştır. Ayrıca, yapılan çalışmaların saygın dergilerde yayınlanması ve ileri çalışmalar için altyapı oluşturulması hedeflenmiştir. Bu şekilde, bu bileşiklerin kolon kanseri tedavisindeki etkinliği ve potansiyel kullanımı hakkında daha fazla bilgi sağlanması ve ileride yapılacak çalışmalara temel teşkil etmesi hedeflenmektedir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin, erime noktalarının tayini, Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan BUCHI M-565 ERİME/KAYNAMA NOKTASI CİHAZI ile tespit edilmiştir.

UV-Görünür spektrumları, Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde mevcut olan SHIMADZU UV-2450 UV-VISIBLE SPEKTROFOTOMETRE cihazı ile alınmıştır.

FT-IR spektrumları, Bursa Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü'nde yer alan PERKIN ELMER SPECTRUM 100 FT-IR SPEKTROMETRE cihazı kullanılmıştır.

<sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, Fırat Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümü laboratuvarlarında olan BRUKER DPX 400 Mhz NMR SPEKTROMETRE cihazı ile ölçülmüştür.

Kütle spektrumları, Gebze Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan BRUKER MICROFLEX LT MALDI-TOF SPEKTROMETRE cihazı ile alınmıştır.

X ışınları tek kristal analizi, Gebze Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan BRUKER SMART APEX II QUAZAR cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Ek olarak kumarin ve tiyosemikarbazit sentezi için gerekli olan fenilisotiyosiyonat, hidrazin hidrat, 2,4-dihidroksibenzaldehit, etil benzoilasetat ve etil-4-metoksi benzoilasetat bileşikleri SigmaAldrich'den, Merck ve Tekkim'den çözücüler temin edilmiştir.

#### 3.1. Deneysel Çalışmalar

Bu çalışmada elde edilen kumarin ve 4-fenil-3-tiyosemikarbazit bileşiklerinin sentezi literatüre uyularak Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde yer alan Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir ve ardından gerekli saflaştırmalar yapılmıştır.

Knoevenagel reaksiyonu ile sentezlenen 2 kumarin bileşiğinin birincisinde 2,4-dihidroksi benzaldehit ile etil benzoilasetat reaksiyona sokulup 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin, ikincisinde 2,4-dihidroksi benzaldehit ile etil-4-metoksibenzoilasetat reaksiyon sonucunda ise 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin sentezlenmiştir. Oluşan bu bileşikler kristallendirme yöntemi saflaştırılmıştır.

Bir diğer reaktif olarak kullanılan 4-fenil-3-tiyosemikarbazit sentezi literatür kurallarına uygun bir şekilde sentezi gerçekleştirilmiştir ve gerekli saflaştırmaları yapılmıştır. Fenilisotiyosiyonat ile hidrazin hidrat reaksiyona sokulmuş ve 4-fenil-3-tiyosemikarbazit sentezlenmiştir. Oluşan bileşikler kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Ardından bu sentezlenen bileşikler reaksiyona sokulmuştur. 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin ile 4-fenil-3-tiyosemikarbazit reaksiyona sokularak, (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il) (fenil) metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyamid bileşiği sentezlenmiştir ve sentezlenen diğer 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin ile 4-fenil-3-tiyosemikarbazit reaksiyona sokularak, (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il) (4-metoksifenil) metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyamid sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin gerekli saflaştırmaları yapıldıktan sonra yapısı FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MALDI-TOF kütle ve X-Ray analizleri ile aydınlatılmıştır.

Kumarin-tiyosemikarbazon bileşikler Zn(CH<sub>3</sub>COOH)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, Cu(CH<sub>3</sub>COOH)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O ve NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, metal tuzları ile, geri soğutucu altında ısıtma ile, çinko, bakır ve nikel metal kompleksleri edilmiştir. Elde edilen bu bileşikler saf hale getirildikten sonra FT-IR, UV-Vis ve MALDI-TOF kütle teknikleriyle aydınlatılmıştır.

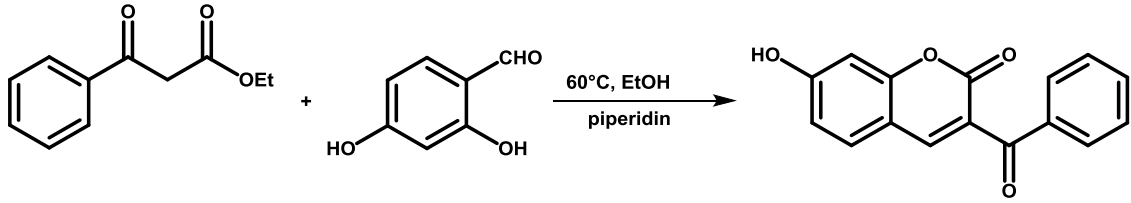
Kumarin-tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri kolon kanseri aktivitesi incelenmiştir.

## **3.2. Bileşiklerin sentezi**

### **3.2.1. 3-Benzoil-7-hidroksi-kumarin sentezi (1)**

3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiğinin sentezinde Knoevenagel reaksiyonu kullanılmıştır. 3.0 g 2,4-dihidroksi benzaldehit (138.12 g/mol) ve 4.17 g etil benzoilasetat 100 ml'lik bir cam balona alındı ve 20 ml kuru etanolde çözüldü. Üzerine

10 damla piperidin ilave edilerek 60°C’de reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyonun sonlandığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol ederek anlaşıldı. Reaksiyon sonlandıktan sonra oluşan ürün buzlu suya çöktürüldü. Çöken kısım bol su ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Oluşan ürün etilasetat-hekzan karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.



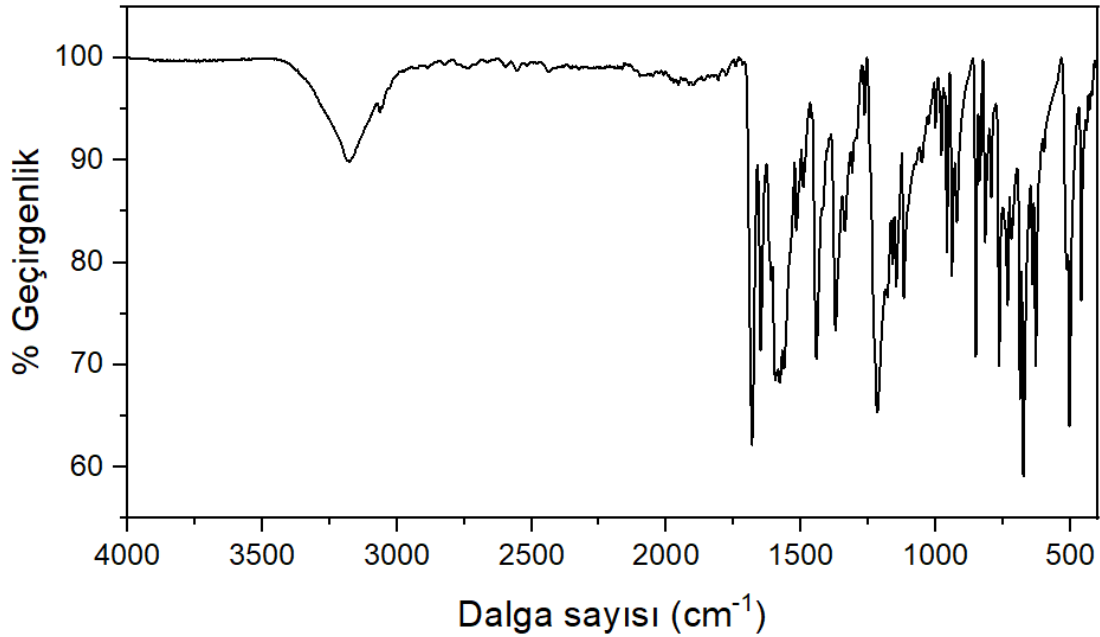
Şekil 3.1. 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.2. 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>
Molekül ağırlığı	266.25 g/mol
Erime noktası	220-221°C
Oluşan ürünün verimi	4.35 g (%75,1)
Renk	Saman sarısı
Çözünürlük	Etanol, etil asetat, kloroform, aseton, THF, DMF, DMSO,
FT-IR (v <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> )	3182 (Ar-OH), 3065 (-CH), 2819-2743 (AlkCH), 1685 (-C=O), 1581 (-C=C-)

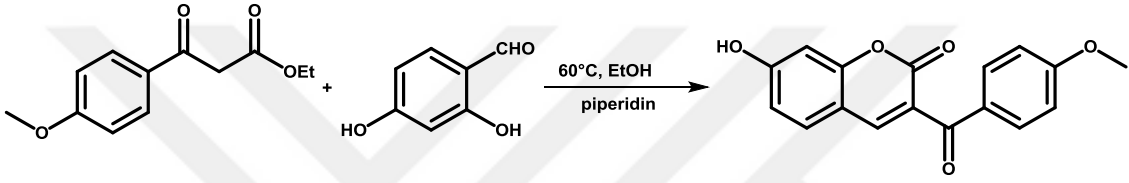


**Şekil 3.3.** 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiminin FT-IR spektrumu

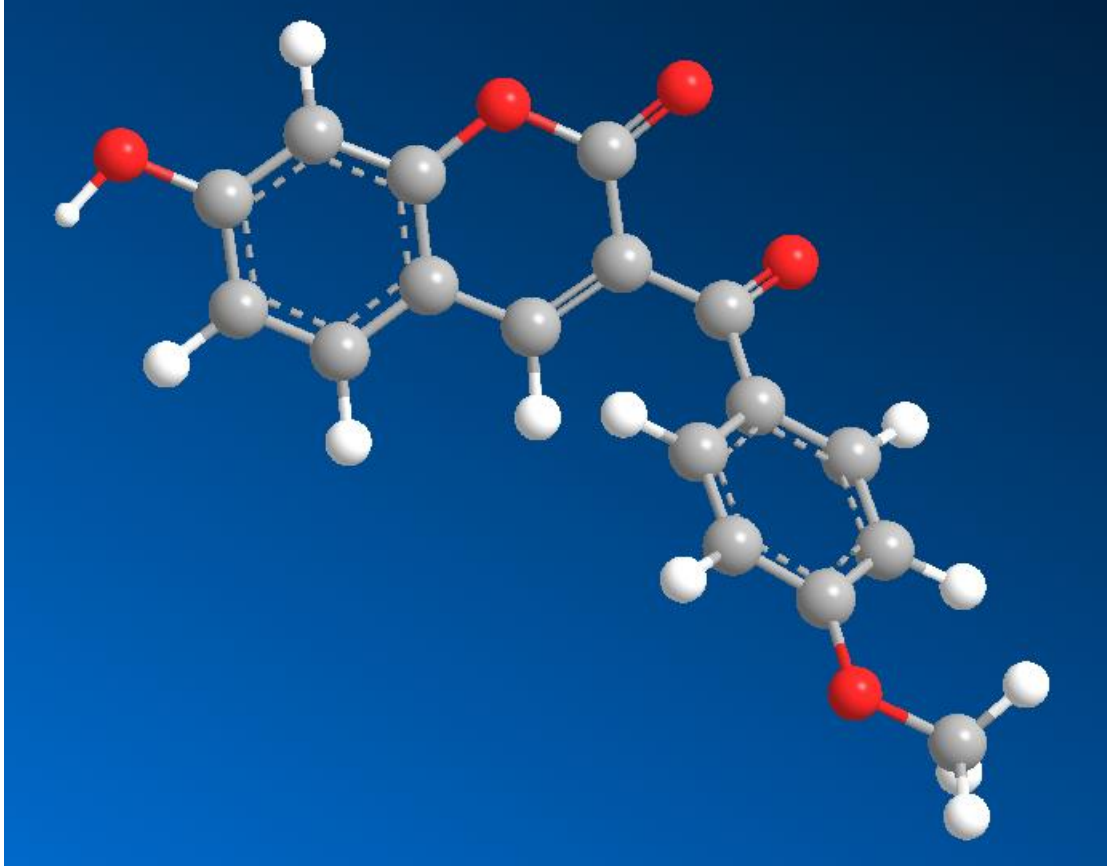
Sentezi yapılan 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiminin FT-IR spektrumuna bakıldığında belirleyici pikler, 3182 cm<sup>-1</sup>'de aromatik hidroksil (-OH) piki görülmektedir. Bir diğer pik 1685 cm<sup>-1</sup>'de (C=O) lakton karbonilidir. Bu piklerin varlığı 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiminin sentezlendiğinin kanıtlarından biridir.

### 3.2.2. 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin sentezi (2)

7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin bileşiği, Knoevenagel kondenzasyonu yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. 3.0 g 2,4-dihidroksi benzaldehit (138.12 g/mol) ve 4.82 g etil-4-metoksibenzoilasetat (222.24 g/mol) 100 ml'lik cam balona alındı ve 20 ml kuru etanol içerisinde çözüldü. Daha sonra 10 damla piperidin ilave edildi. 60°C'de reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyonun sonlandığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol ederek anlaşıldı. Reaksiyon sonlandıktan sonra oluşan ürün buzlu suya çöktürüldü. Çöken kısım bol su ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Etil asetat-hekzan karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.



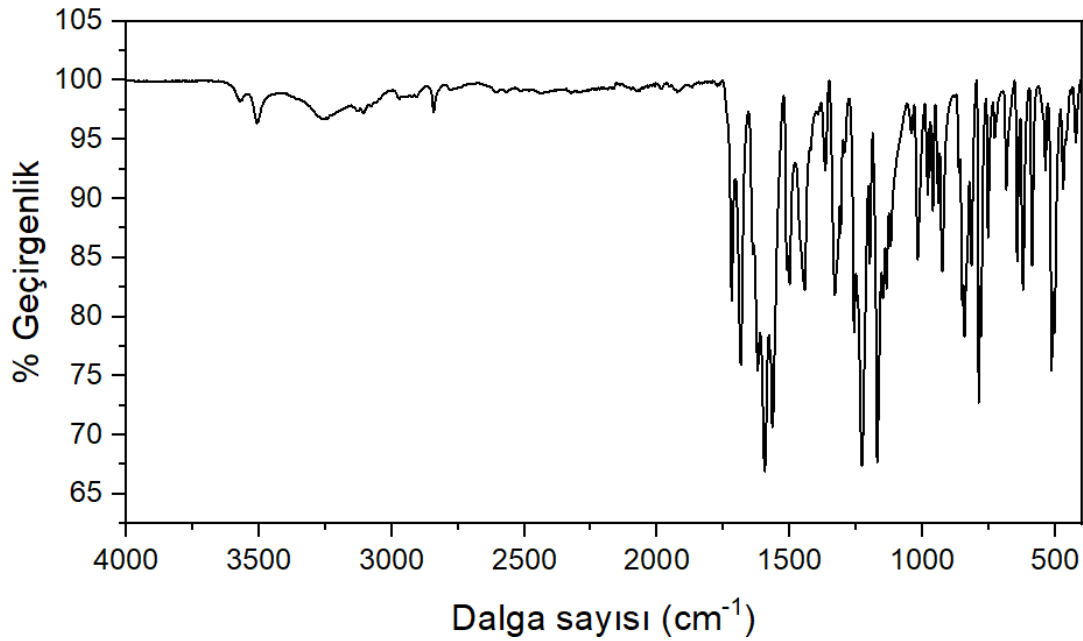
Şekil 3.4. 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.5. 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>
Molekül ağırlığı	296.28 g/mol
Erime noktası	220°C-225°C
Oluşan ürünün verimi	5.87 g (%91)
Renk	Buğday sarısı
Çözünürlük	Etanol, etil asetat, kloroform, aseton, THF, DMF, DMSO
FT-IR (v <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> )	3251 (Ar-OH), 3105 (-CH), 2973-2842 (AlkCH), 1718 (C-O), 1684 (-C=O), 1594 (-C=C-)

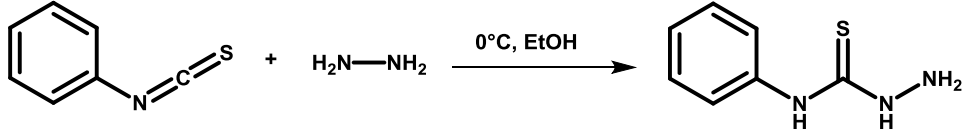


**Şekil 3.6.** 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiminin FT-IR spektrumu

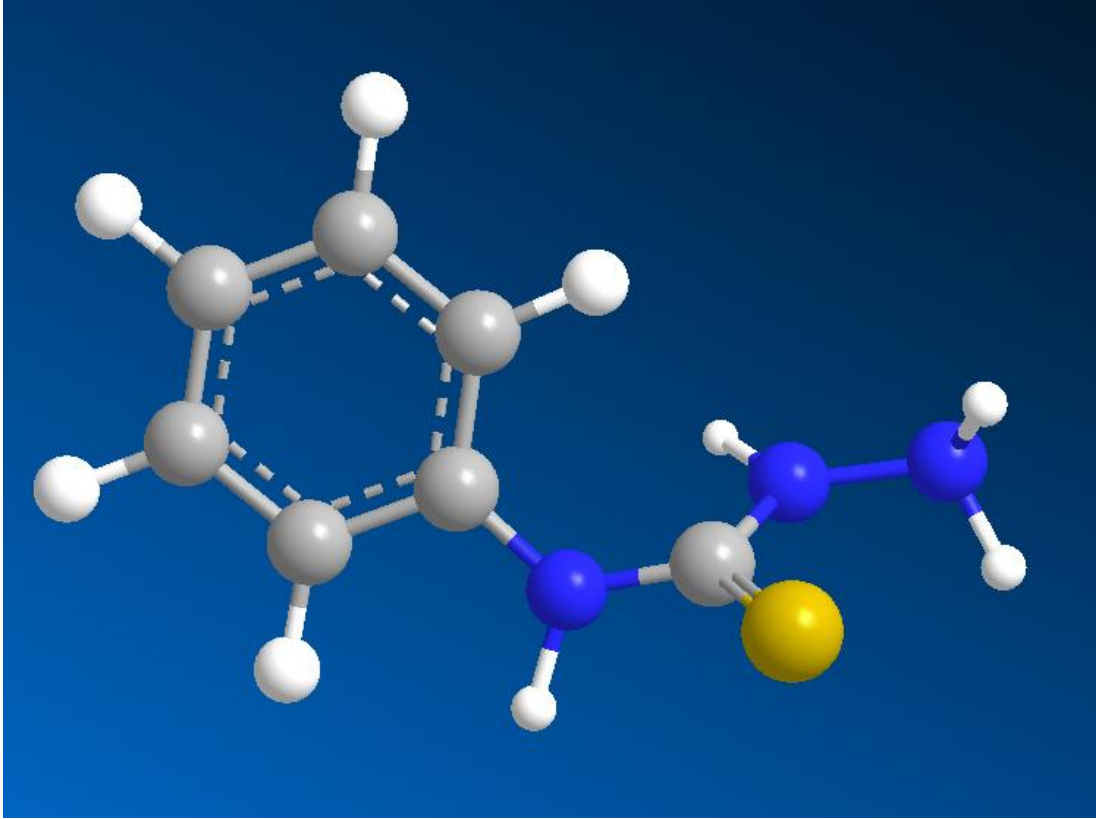
Sentezi yapılan 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiminin IR spektrumuna bakıldığında belirleyici pikler, 3251 cm<sup>-1</sup>'deki aromatik hidroksil (-OH) piki, 1718 cm<sup>-1</sup>'deki (C-O) ve (C=O) lakton karbonili 1684 cm<sup>-1</sup>'deki piktir. Bu piklerin varlığı 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiminin sentezlendiğinin kanıtlarından biridir.

### 3.2.3. 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) sentezi

5 mmol (0.675 g) fenilisotiyosiyonat 40 ml etanolde çözüldü ardından buz banyosuna alınıp üzerine damla damla 5 mmol (0.25 g) hidrazin hidrat eklendi. 2 saat karıştırıldı. Beyaz kristaller gözlemlendi. Oluşan ürün 1 gece buzdolabında bekletildikten sonra etanolde yıkanıp süzüldü. Ardından etanolde yeniden kristallendirilerek saflaştırıldı.



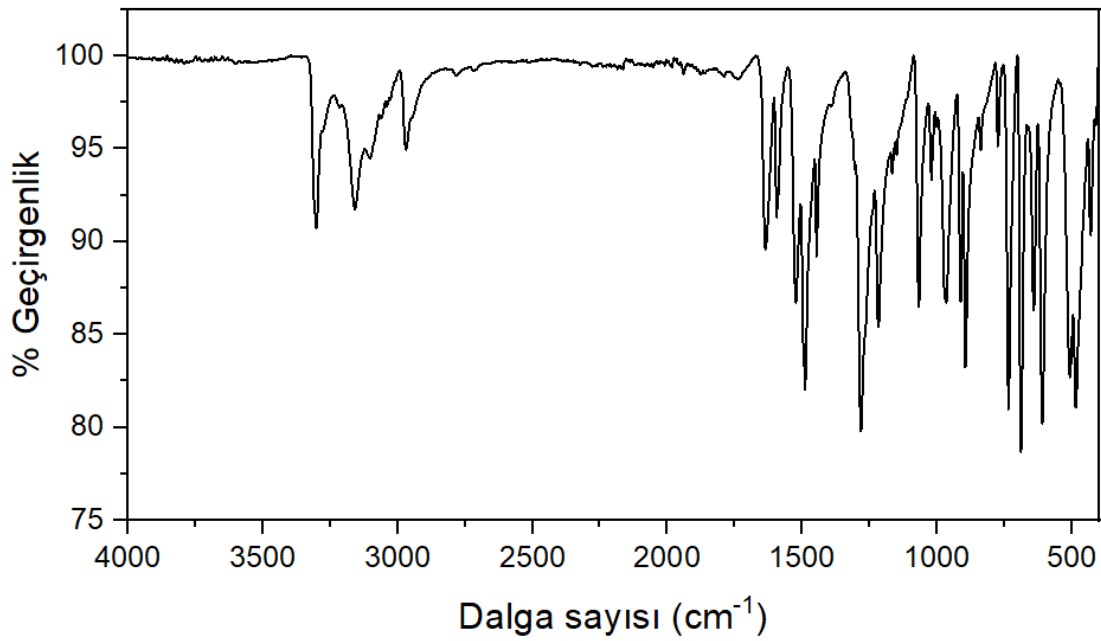
Şekil 3.7. 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.8. 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S
Molekül ağırlığı	296.28 g/mol
Erime noktası	140-150°C
Oluşan ürünün verimi	0.65 g (%81.25)
Renk	Beyaz
Çözünürlük	Etanol
FT-IR (v <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> )	3300-2970 (NH <sub>2</sub> ), 890 (C=S)

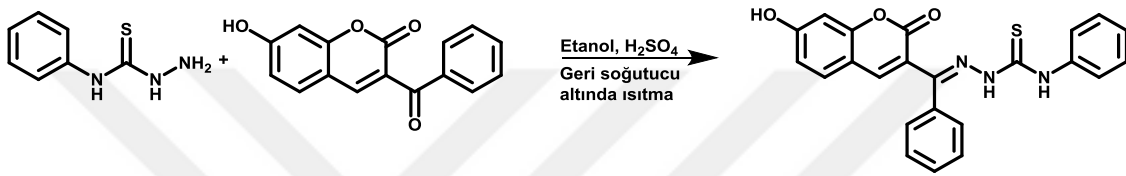


**Şekil 3.9.** 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) bileşiminin FT-IR spektrumu

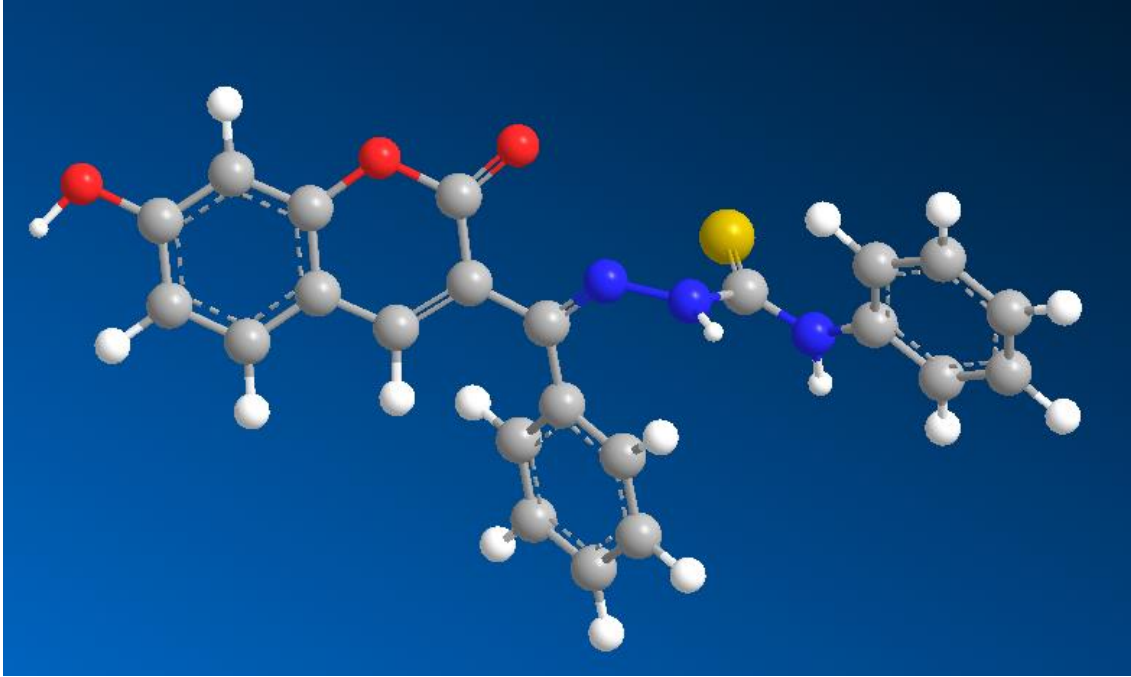
Sentezi yapılan 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) bileşiminin FT-IR spektrumuna baktığımızda belirleyici piklerden biri 3303 cm<sup>-1</sup>'deki NH piki, 1286 cm<sup>-1</sup>'deki pik C=S ve 1488 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise HNC pikidir.

### 3.2.4. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) sentezi (TSC1)

1.5 g (5.63 mmol) 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) ve 1.13 g (6.76 mmol) 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) 100 ml'lik reaksiyon balonuna alındı. Reaktifler 30 ml etanol ile çözüldü. Üzerine 4 damla  $H_2SO_4$  ilave edildi ve geri soğutucu ile 1 gün süresince karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisinde bakılarak sonlandırıldı. Çöken sarı ürün süzüldü ve etanol ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Oluşan ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırılması sağlandı.



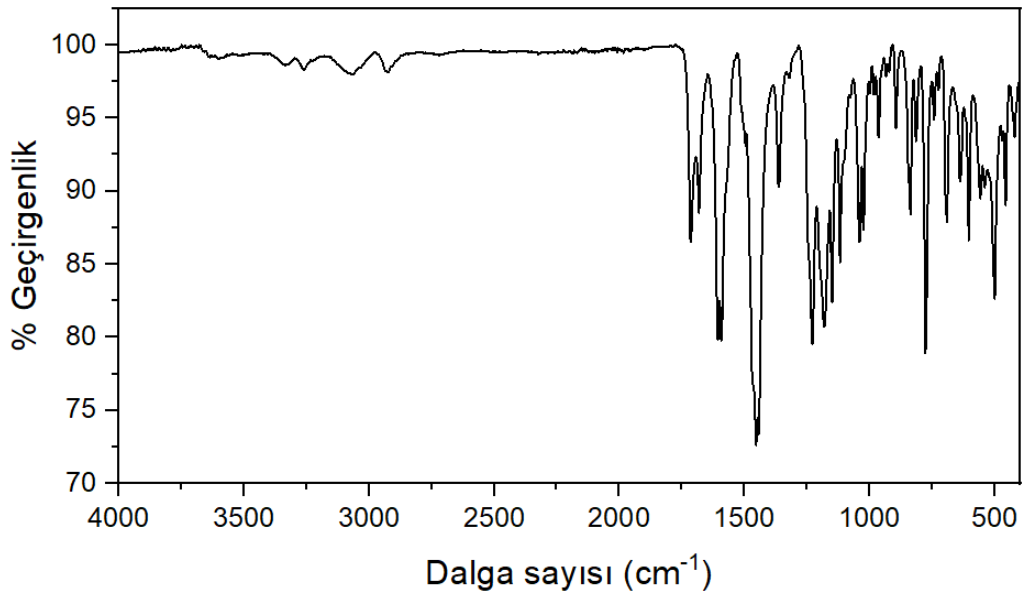
Şekil 3.10. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin sentezi



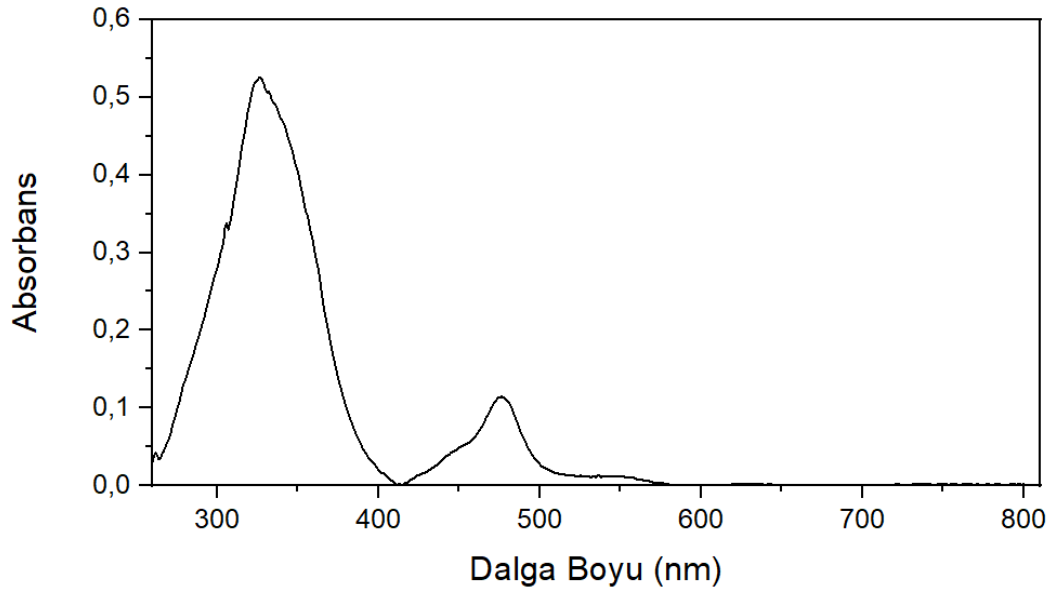
Şekil 3.11. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
Molekül ağırlığı	415.47 g/mol
Erime noktası	180°C-186°C
Oluşan ürünün verimi	1.5 g (%67.5)
Renk	Sarı
Çözünürlük	THF, Aseton, DMF, DCM, DMSO, Etanol
UV-Vis ( $\lambda_{\max}$ )	324 nm, 475 nm
FT-IR ( $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> )	1683(-C=O), 1620 (-C=N), 850 (-C=S), 3272-3320 (-N-H)
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)	$\delta$ : 11.27 (s, -NH), 10.72 (s, -OH), 10.23 (s, -NH), 8.02 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.14, 1.90 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.37 Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.24 (t, J=7.34, 7.40 Hz, 1H), 6.87(dd, J=8.44, 2.32 Hz, 1H) ve 6.83 (d, J=2.21 Hz, 1H)
<sup>13</sup> C-NMR (101 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)	$\delta$ : 177.58, 162.42, 159.15, 159.05, 156.69, 145.53, 143.79, 139.62, 136.63, 136.52, 130.76, 130.07, 128.85, 128.57, 127.87, 127.63, 126.63, 125.94, 117.47, 113.59, 113.39, 112.33, 102.58.
MALDI-TOF	415.352 [M] <sup>+</sup>

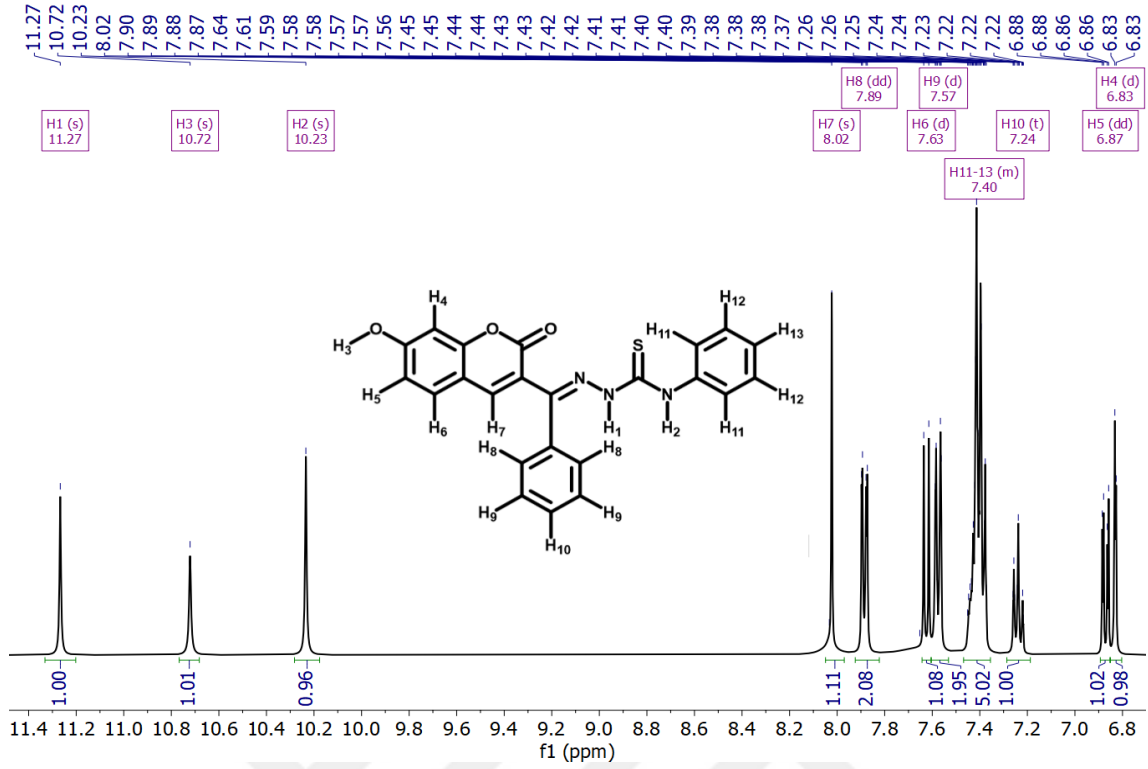


**Şekil 3.12.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin FT-IR spektrumu

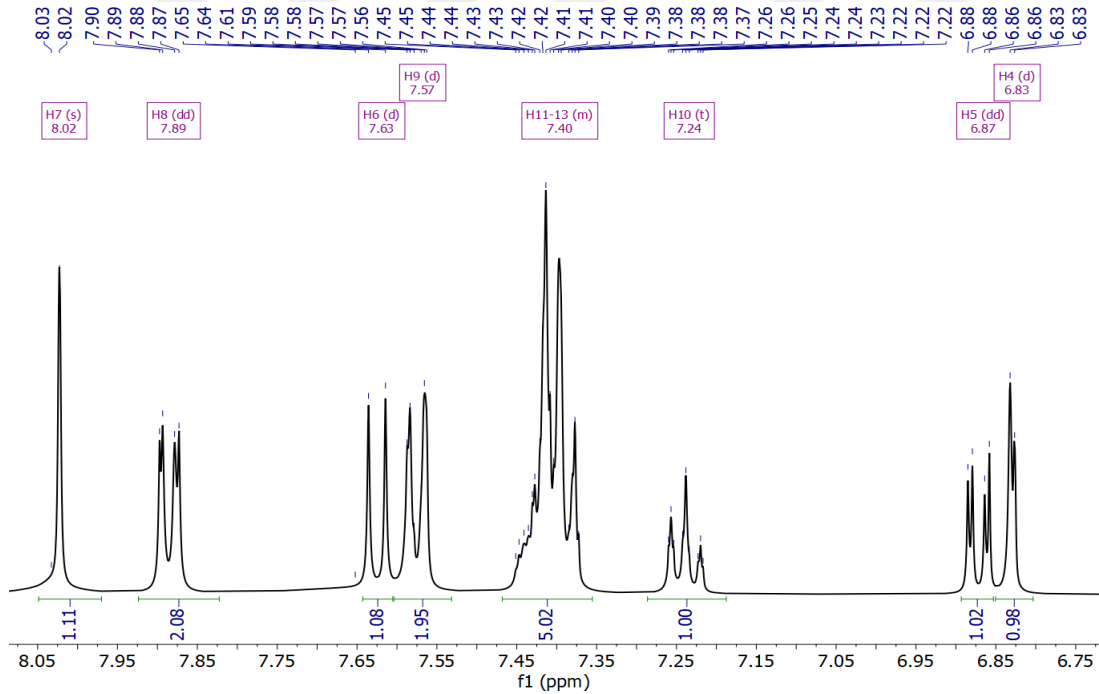


**Şekil 3.13.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin UV-Vis spektrumu

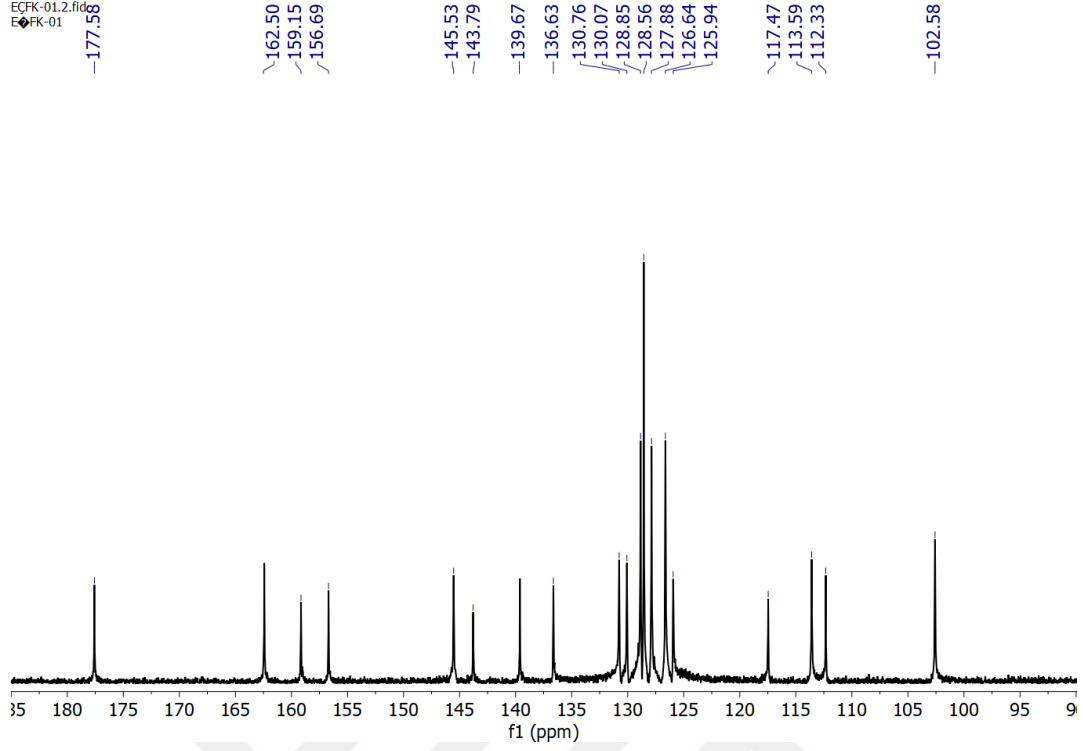
(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il) (fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) bileşiğinin DMSO'daki UV-Vis spektrumu baktığımızda 324 nm ve 475 nm'de maksimum absorpsiyon pikleri gösterdiği görülmüştür. Bu piklerin mevcudiyeti (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin sentezlendiğinin kanıtlarından biridir.



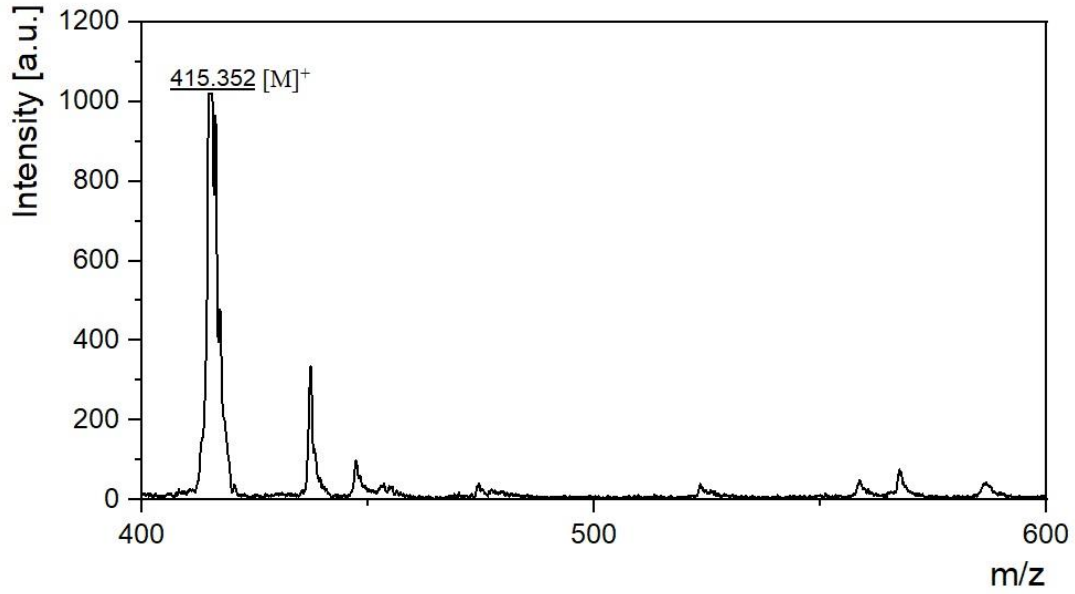
Şekil 3.14. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 3.15. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiminin 8.05 ve 6.75 aralığındaki <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



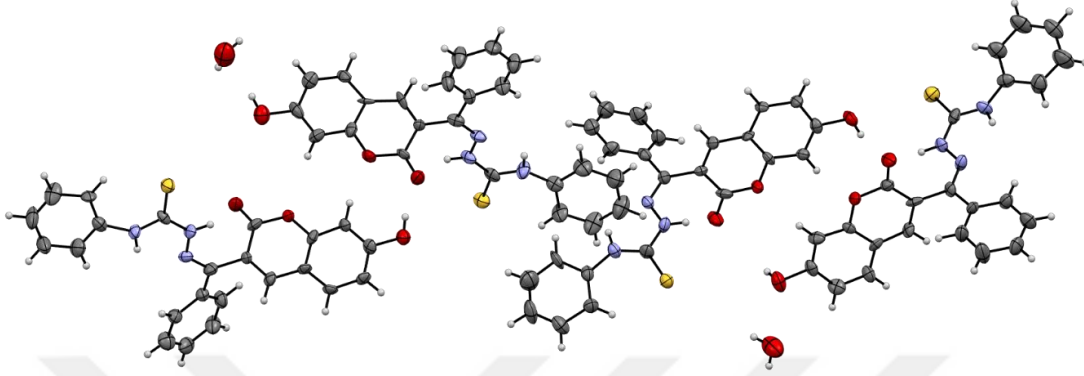
**Şekil 3.16.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



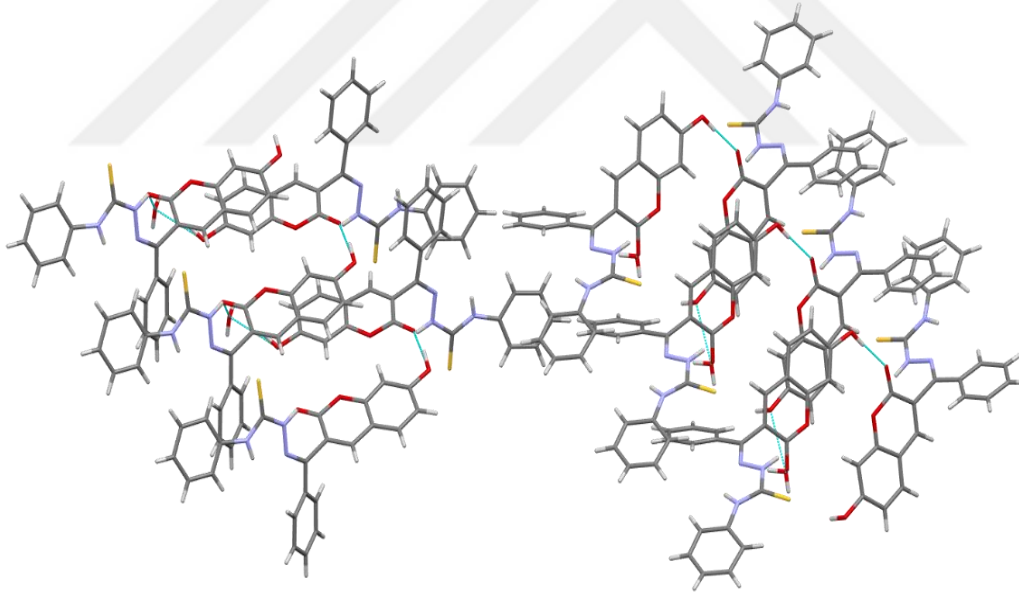
**Şekil 3.17.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu

(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il) (fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) bileşiğinin için kütle spektroskopisinde gözlenen pik sonucu maddenin 415.47

g/mol molekül ağırlığı ile benzeşmektedir. Bu nedenle (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin sentezi kütle spektrumuyla doğrulanmaktadır.



**Şekil 3.18.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin termal elipsoid yapısı.



**Şekil 3.19.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin kristal paketindeki Van der Waals etkileşimleri.

**Tablo 3.1.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) (TSC1) bileşiğinin Kristal Datası.

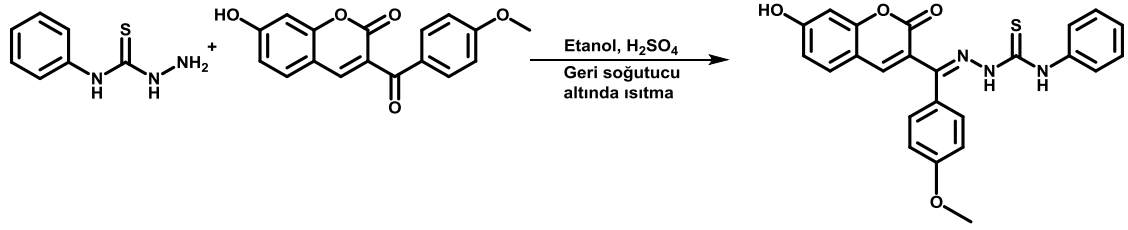
Kristal Data	
Kimyasal Formül	2(C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S)·H <sub>2</sub> O
<i>M<sub>r</sub></i>	848.97
Kristal sistem, Space grup	Triklinik, <i>P1</i>
Sıcaklık (K)	273
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	5.977 (6), 24.52 (2), 28.03 (3)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ (°)	90.40 (2), 96.074 (12), 96.951 (11)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	4054 (7)
<i>Z</i>	4
Radyasyon tip	Mo <i>K</i> $\alpha$
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.19
Kristal boyut (mm)	0.28 × 0.20 × 0.18
Data Toplama	
Difraktometre	Bruker <i>APEX II QUAZAR</i> three-circle diffractometer
Absorpsiyon düzeltmesi	-
Ölçülen, bağımsız ve gözlemlenen [ <i>I</i> ≥ 2 <i>u</i> ( <i>I</i> )] yansıma sayısı	61939, 13745, 2863
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.493
( <i>sin</i> $\theta$ / $\lambda$ ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0.595
İncelik, Saflık	
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2 $\sigma$ ( <i>F</i> <sup>2</sup> )], <i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> ), <i>S</i>	0.109, 0.242, 1.02
Yansıma sayısı	13745
Parametre sayısı	1110
( $\Delta$ / $\sigma$ ) <sub>max</sub>	2.535
$\Delta\rho$ <sub>max</sub> , $\Delta\rho$ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	1.39, -1.38

Şekil 3.19'da ve Tablo 3.1'de görüldüğü üzere X ışını spektroskopisi ile bileşiğin yapı aydınlatması tamamlanmıştır.

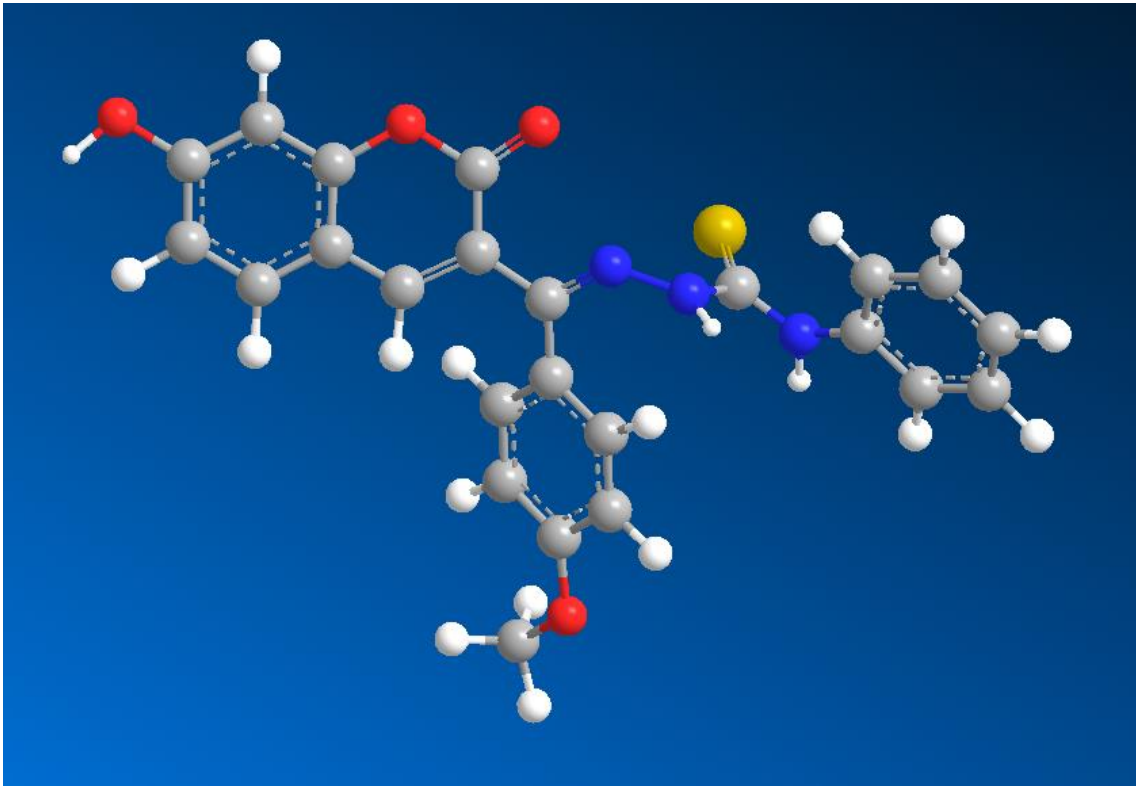
### 3.2.5. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) sentezi (TSC2)

2 g (6.75 mmol) 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin ve 1.35 g (8.10 mmol) 4-fenil-3-tiyosemikarbazit 100 ml'lik reaksiyona balonuna alındı. 50 ml etanol eklenerek çözüldü. Üzerine 4 damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenerek geri soğutucu altında ısıtılarak 1 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilip

sonlandırıldı. Çöken sarı ürün süzüldü ve etanol ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Yeniden etanolde kristallendirildi.



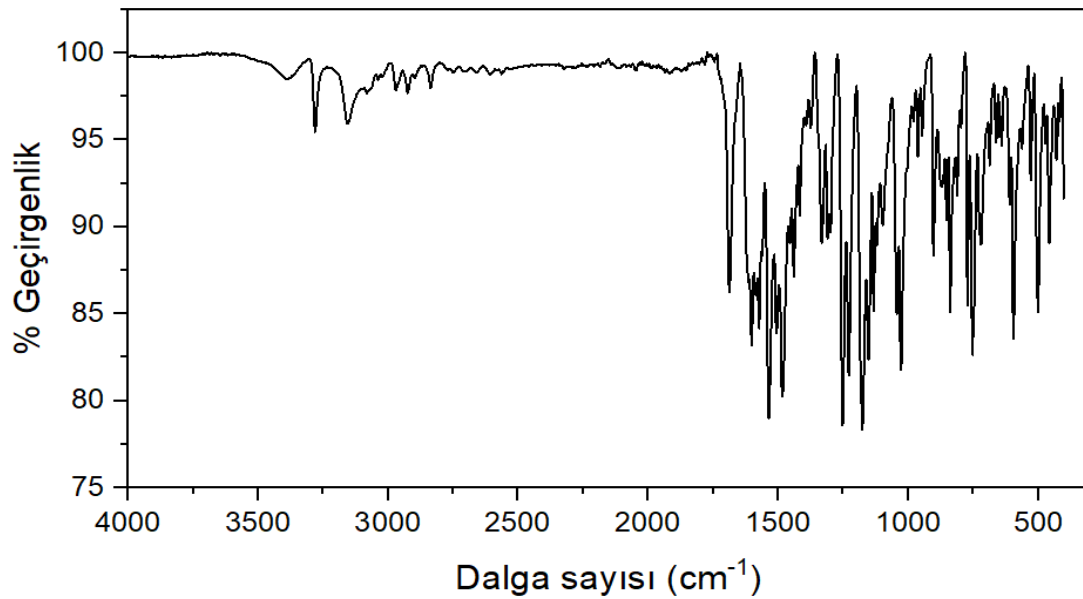
Şekil 3.20. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin sentezi.



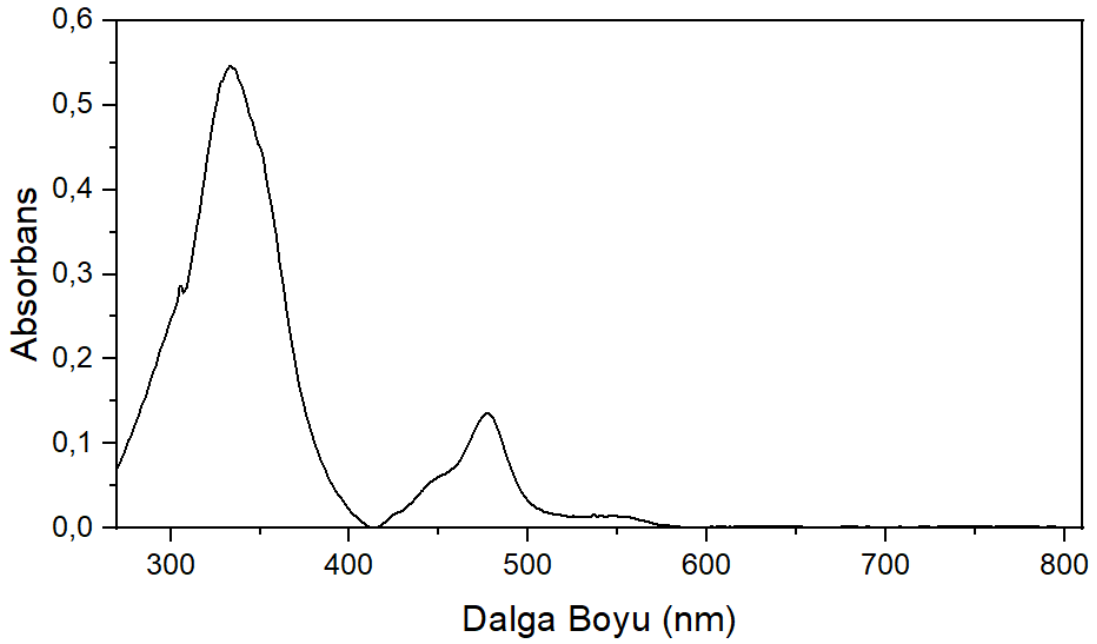
Şekil 3.21. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin 3D görüntüsü.

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Molekül ağırlığı	445.49 g/mol
Erime noktası	192°C-202°C
Oluşan ürünün verimi	2.3 g (%76.6)
Renk	Sarı
Çözünürlük	THF, Aseton, DMF, DCM, DMSO, Etanol, Etil asetat
UV-Vis ( $\lambda_{\max}$ )	328nm, 476nm
FT-IR ( $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> )	1687(-C=O), 1603 (-C=N), 840 (-C=S), 3280 – 3284 (-N-H)
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)	$\delta$ : 11.15 (s, -NH), 10.83 (s, -OH), 10.18 (s, -NH), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.91 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.43 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.15 Hz, 2H), 7.39 (t, J= 7.91, 7.91 Hz, 2H), 7.23 (t, J=7.40, 7.40 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.03 Hz, 2H), 6.89 (dd, J=8.41, 2.26 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.26 Hz, 1H) ve 3.79 (s, 3H)
<sup>13</sup> C-NMR (101 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)	$\delta$ : 177.22, 162.50, 161.08, 159.13, 156.67, 145.40, 143.86, 141.74, 139.67, 130.69, 129.54, 129.39, 129.21, 128.54, 126.49, 125.82, 121.42, 117.55, 117.28, 114.28, 113.60, 112.27, 102.59, 55.78.
MALDI-TOF	468.451 [M+Na] <sup>+</sup>

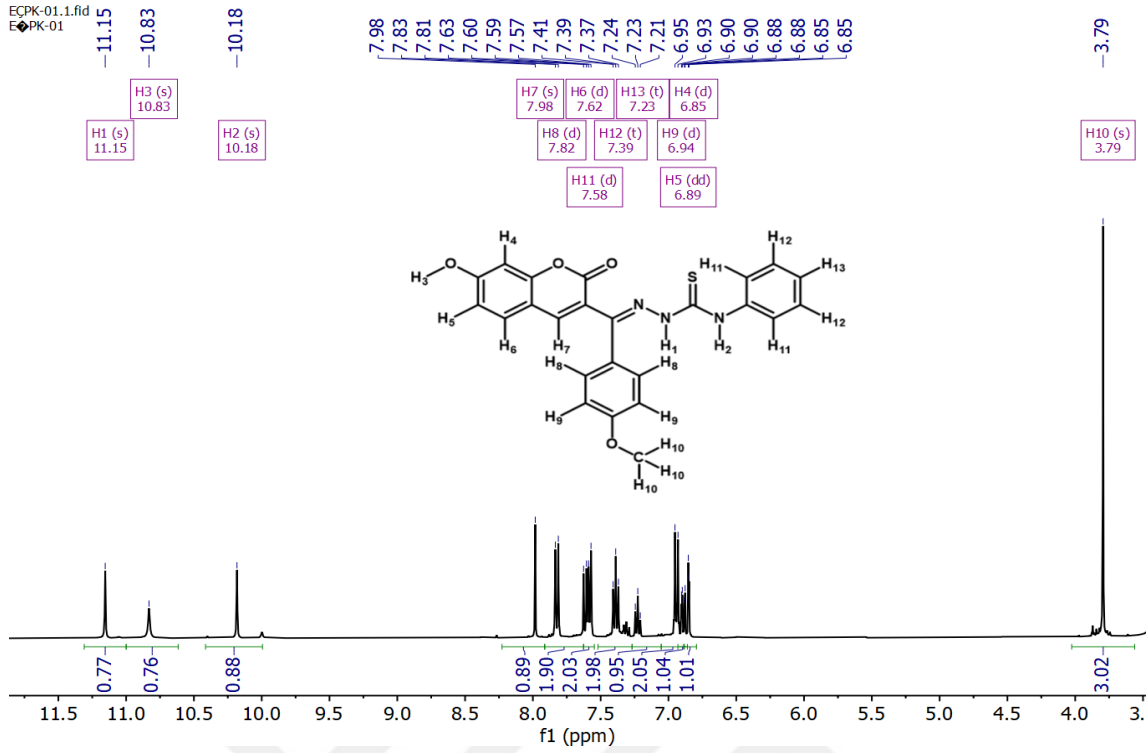


**Şekil 3.22.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) FT-IR Spektrumu.

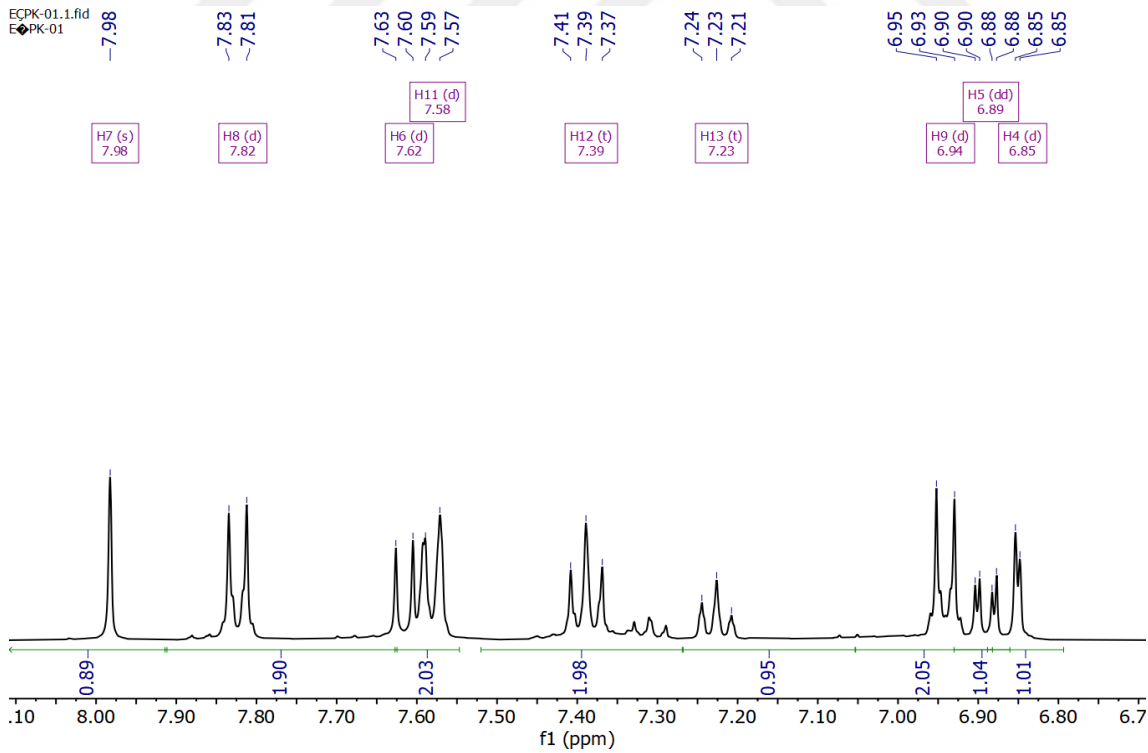


**Şekil 3.23.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) UV-Vis Spektrumu.

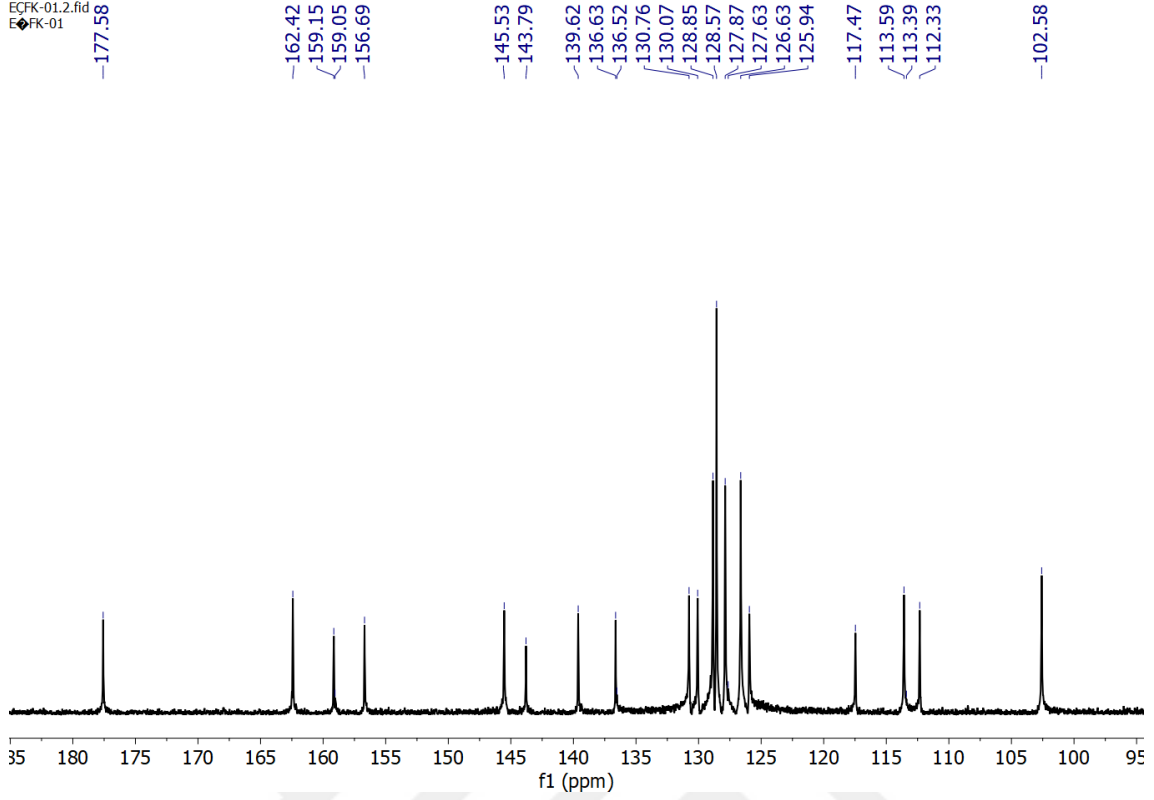
7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin bileşiğine 4-fenil-3-tiyosemikarbazit bileşiği eklenerek sentezi yapılan (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) bileşiğinin DMSO'daki UV-Vis Spektrumu incelendiğinde 328 nm ve 476 nm'de maksimum absorpsiyon pikleri gözlenmiştir. Bu piklerin varlığı (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) bileşiğinin sentezlendiğinin kanıtlarından biridir.



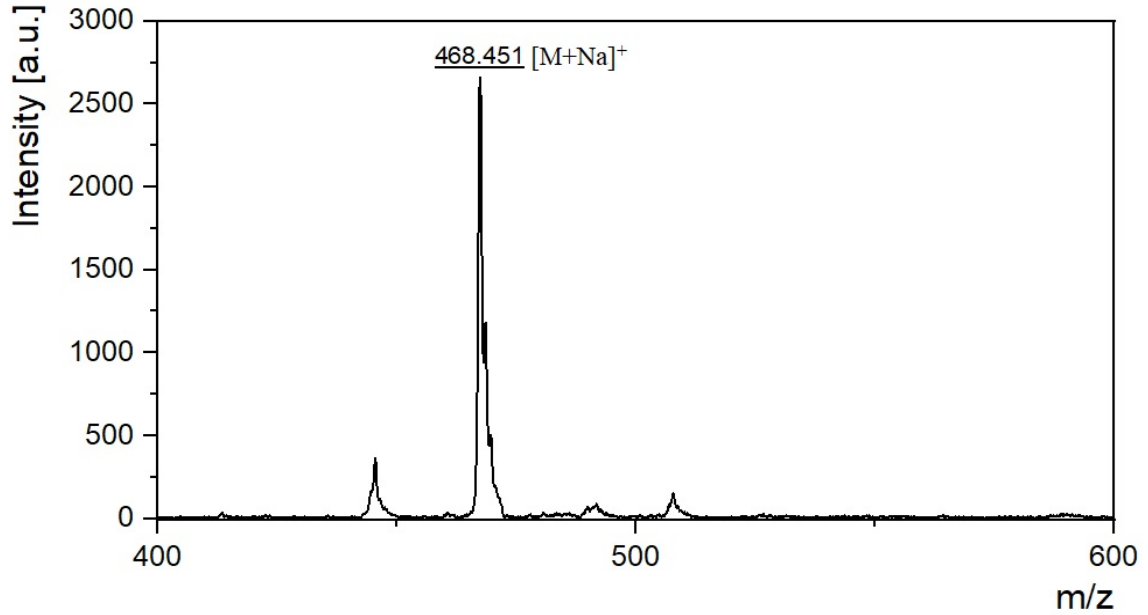
Şekil 3.24. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 3.25. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin 8.00 ile 6.80 aralığındaki <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

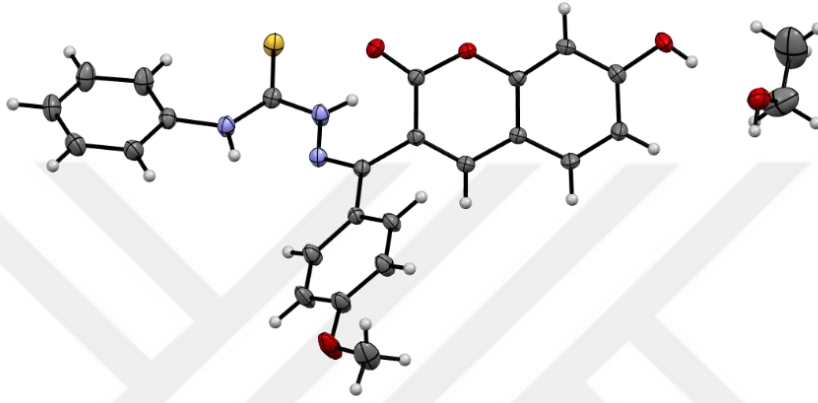


**Şekil 3.26.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

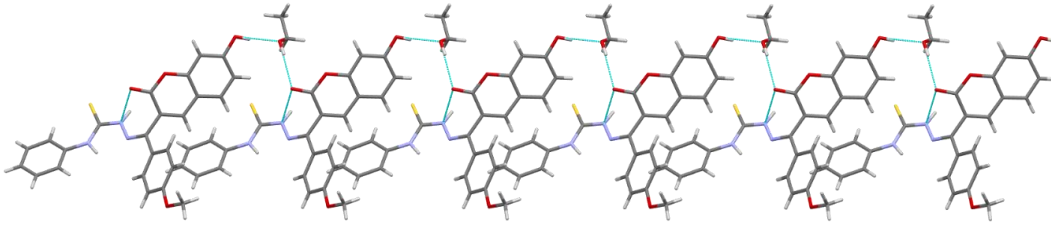


**Şekil 3.27.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin DIT (Dithranol) matrisi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.

(E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) bileşiminin için kütle spektroskopisinde verilen pik ile maddenin 445.49 g/mol olan molekül ağırlığı bir mol sodyum tutarak 468.451 [M+Na<sup>+</sup>] şeklinde olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiminin sentezi kütle spektrumuyla doğrulanmaktadır.



**Şekil 3.28.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiminin termal elipsoid yapısı.



**Şekil 3.29.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiminin kristal paketindeki Van der Waals etkileşimleri.

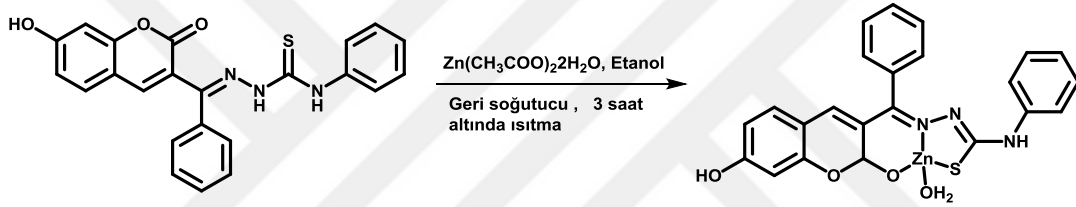
**Tablo 3.2.** (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenil hidrazine-1-karbotiyoamid (5) (TSC2) bileşiğinin Kristal Datası.

Kristal Data	
Kimyasal Formül	$C_{24}H_{19}N_3O_4S \cdot C_2H_6O$
$M_r$	491.55
Kristal sistem, Space grup	Monoklinik, $P2_1/c$
Sıcaklık (K)	273
$a, b, c$ (Å)	10.7047 (11), 9.4817 (17), 24.230 (4)
$\beta$ (°)	92.818 (13)
$V$ (Å <sup>3</sup> )	2456.3 (6)
$Z$	4
Radyasyon tip	Mo $K\alpha$
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.17
Kristal boyut (mm)	0.28 × 0.20 × 0.18
Data toplama	
Difraktometre	Bruker APEX II QUAZAR three-circle diffractometer
Absorpsiyon düzeltmesi	–
Ölçülen, bağımsız ve gözlemlenen [ $I > 2\sigma(I)$ ] yansıma sayısı	28846, 4312, 3522
$R_{int}$	0.033
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å <sup>-1</sup> )	0.595
İncelik, saflık	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ , $wR(F^2)$ , $S$	0.045, 0.125, 1.05
Yansıma sayısı	4312
Parametre sayısı	320
H-atom davranış	H-atom parametreleri kısıtlı
$\Delta\rho_{max}$ , $\Delta\rho_{min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.40, -0.24

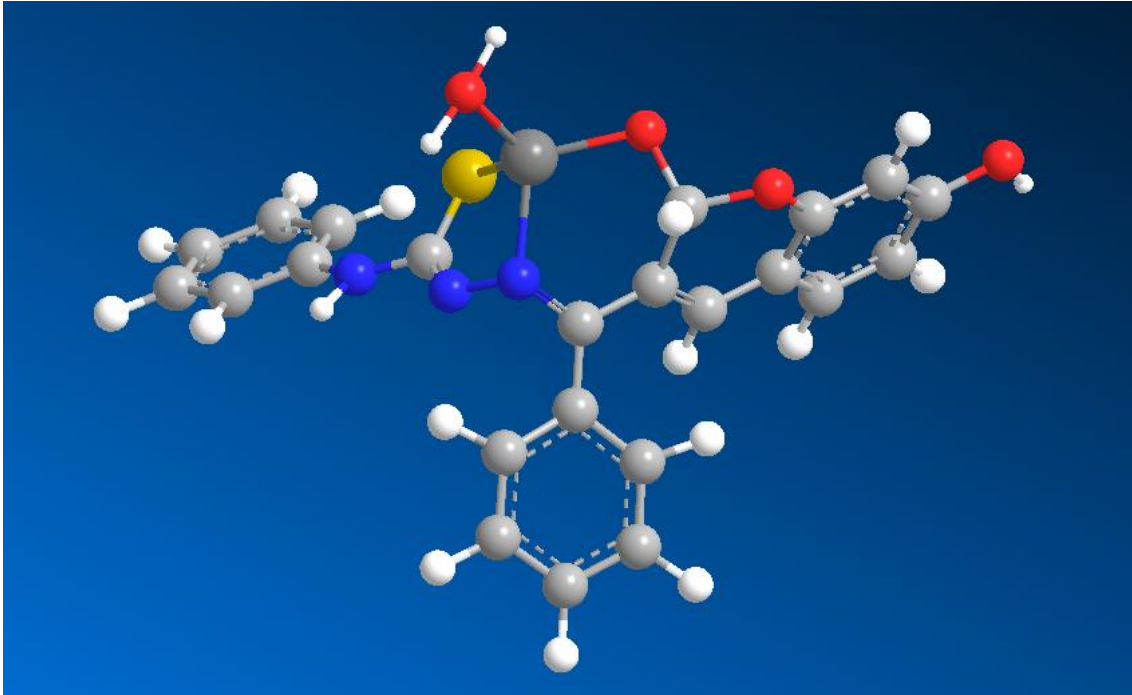
Şekil 3.29’da ve Tablo 3.2’de görüldüğü üzere X ışını spektroskopisi ile bileşiğin yapı aydınlatması tamamlanmıştır.

### 3.2.6. Bis-3-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato çinko(II) (ZnTSC1) (6) sentezi

Çinko metalli (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyamid (ZnTSC1) (6) bileşiğinin sentezini gerçekleştirmek için 0.2 gram (0.48 mmol) (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyamid (4) etanolde ısıtılarak çözüldü. Ardından 0.05 gram (0.23 mmol)  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  etanolde çözülerek damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve 1 damla trietilamin bazı ilave edilerek geri soğutucu kullanılarak 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon ince tabakada bakılarak sonlandırıldı. Bir gün boyunca çökeltinin dibine çökmesi beklendi. Oluşan çökelti etanol ile yıkanarak süzülürdü. Asetonda yıkanarak saflaştırıldı ve daha sonra dietil eter ile yıkanarak kurumaya bırakıldı.



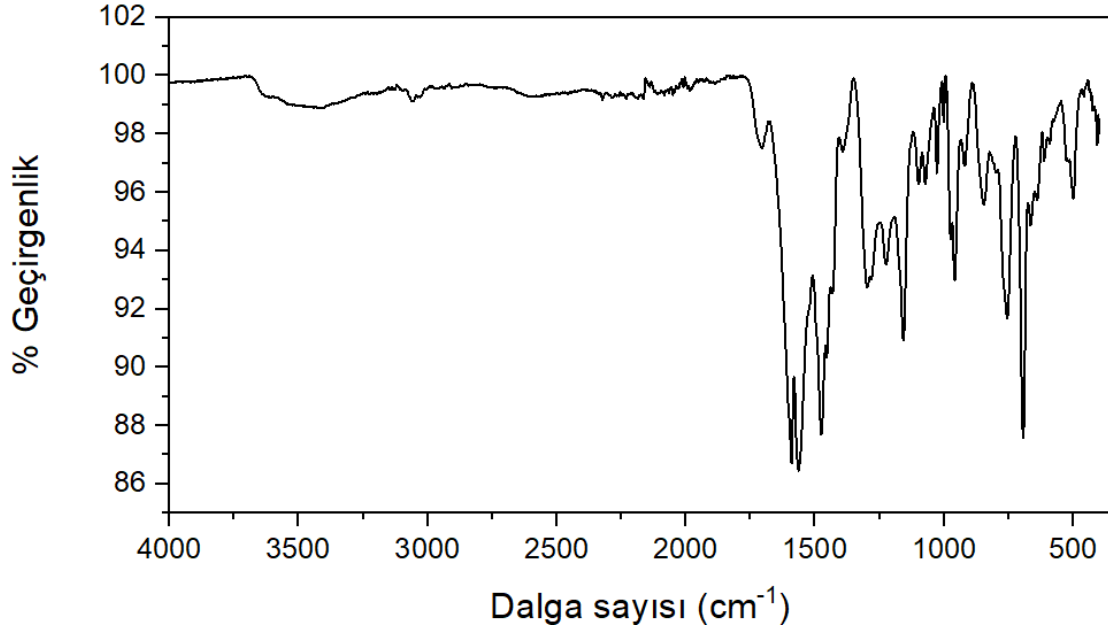
Şekil 3.30. ZnTSC1 (6) bileşiğinin sentezi



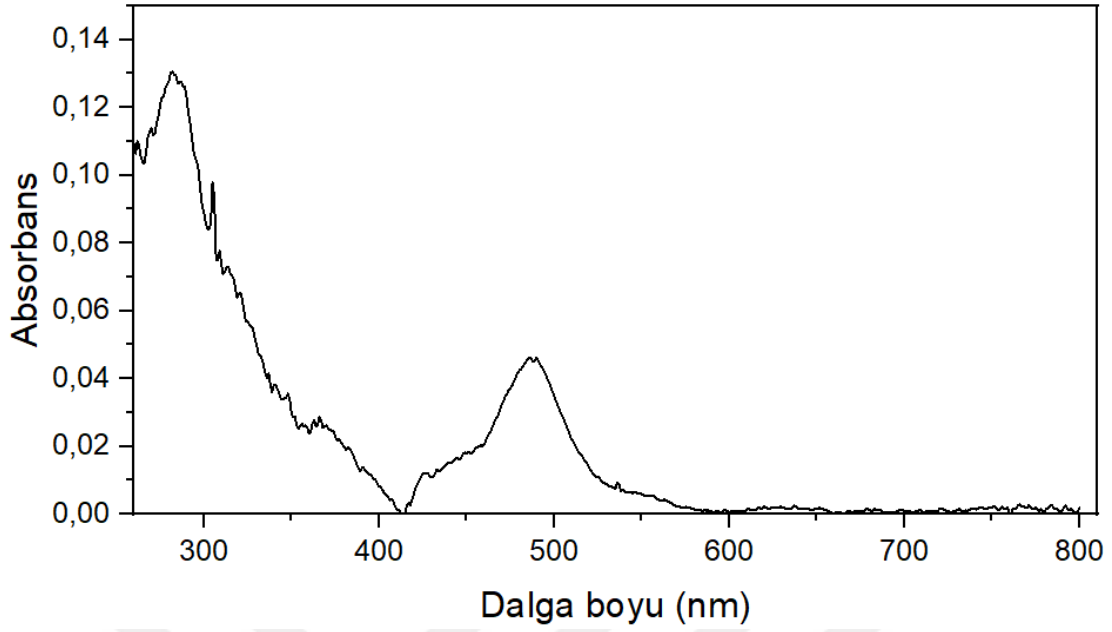
Şekil 3.31. ZnTS1 (6) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	$C_{23}H_{18}N_3O_4SZn$
Molekül ağırlığı	498,86 g/mol
Bozunma noktası	265- 270°C
Oluşan ürünün verimi	0.08 g (%66)
Renk	Turuncu
Çözünürlük	DMF, DMSO
UV-Vis ( $\lambda_{max}$ )	282nm, 479 nm
FT-IR ( $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ )	1590 (-C=N), 1226 (-C-S), 500(M-N), 407 (M-O)
MALDI-TOF	521.471 ve 550.089

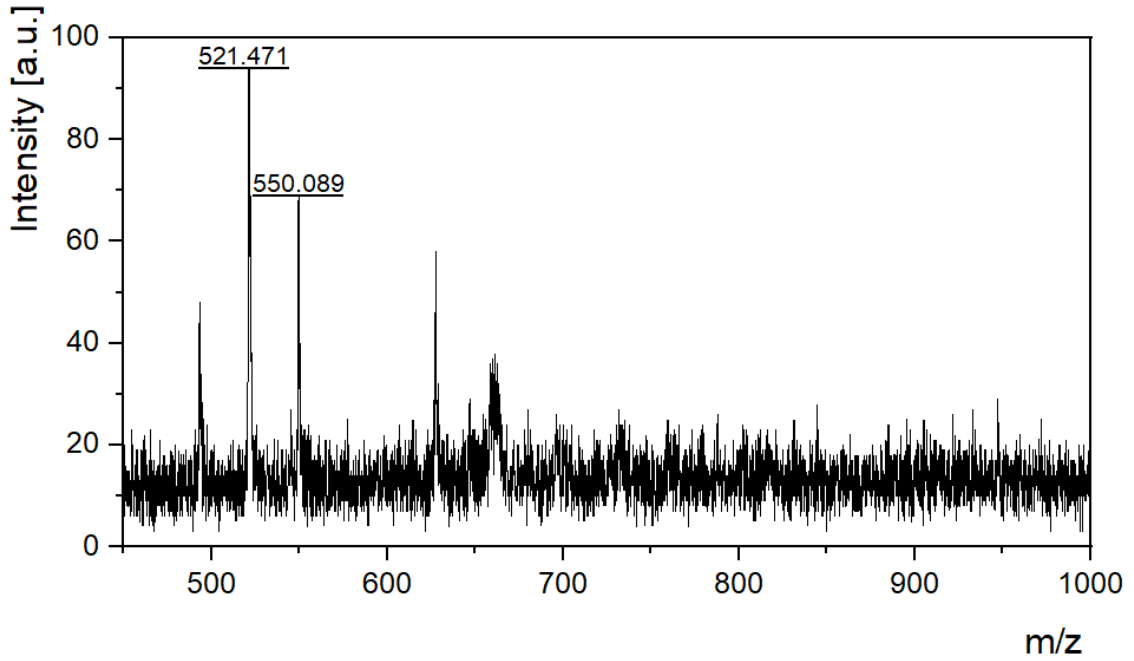


Şekil 3.32. ZnTSC1 (6) bileşiminin FT-IR spektrumu

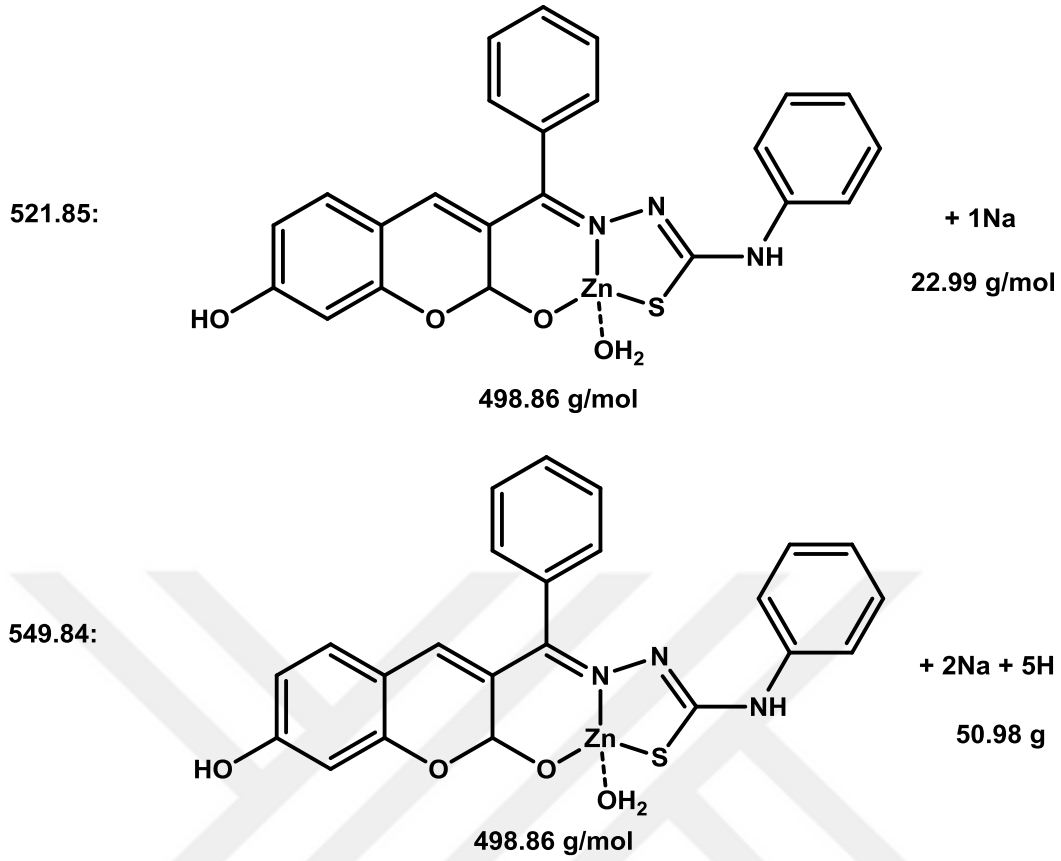


Şekil 3.33. ZnTSC1 (6) bileşiğinin UV-Vis spektrumu

ZnTSC1 (6) bileşiğinin DMSO'daki UV-Vis spektrumu baktığımızda 282 nm ve 479 nm'de maksimum absorpsiyon pikleri gösterdiği görülmüştür.



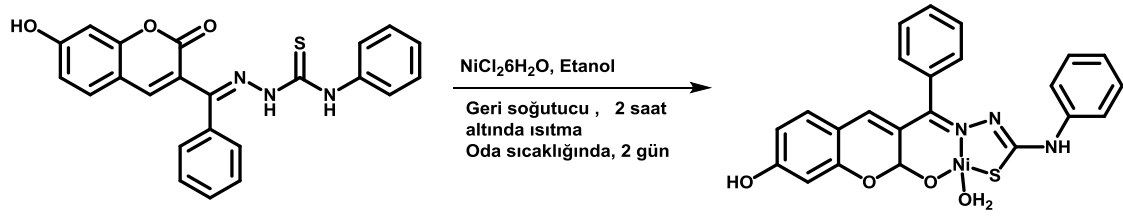
Şekil 3.34. ZnTSC1 (6) bileşiğinin No-Matrix kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.



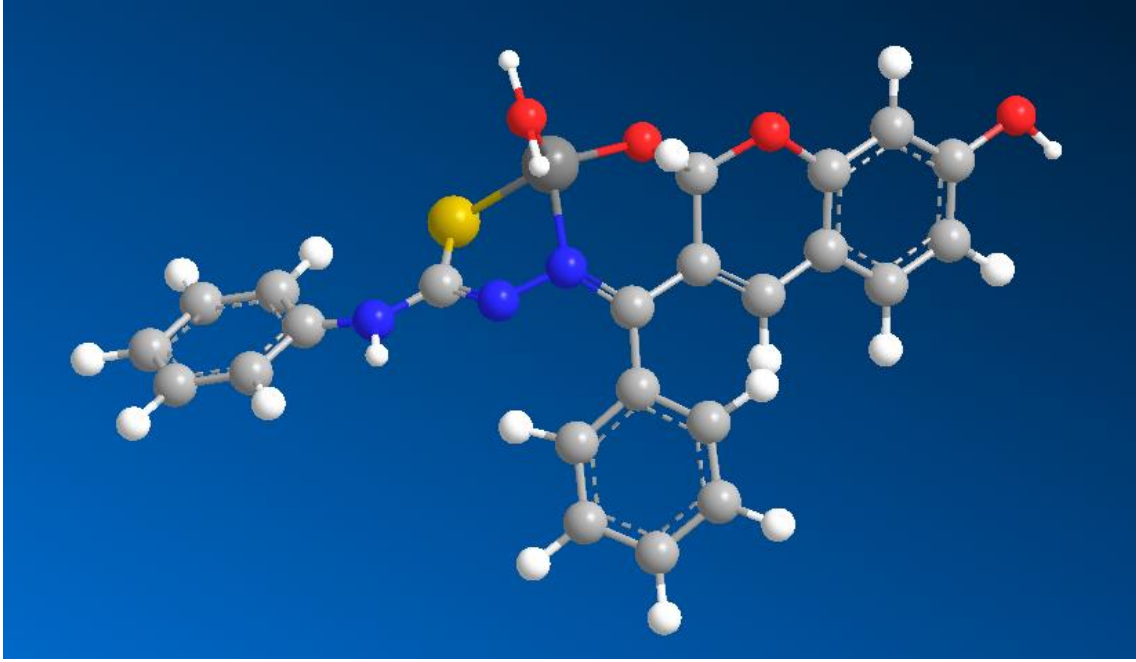
Şekil 3.35. ZnTSC1 (6) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi

### 3.2.7. Bis-3-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato nikel(II) (NiTSC1) (7) sentezi

Nikel metalli (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (NiTSC1) (7) bileşiğinin sentezini gerçekleştirmek için 0.2 gram (0.48 mmol) (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) etanolde ısıtılarak çözüldü. Sonra 0.05 (0.21 mmol) gram  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  etanolde çözümlenerek damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve 1 damla trietilamin bazı ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat karıştırıldı. Ardından geri soğutuculu sistemden alındı ve iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ince tabakada bakılarak sonlandırıldı. Bir gün boyunca çökeltinin dibe çökmesi beklendi. Oluşan çökelti etanol ile yıkanarak süzülürdü. Asetonda yıkanarak saflaştırıldı ve daha sonra dietil eter ile yıkanarak kurumaya bırakıldı.



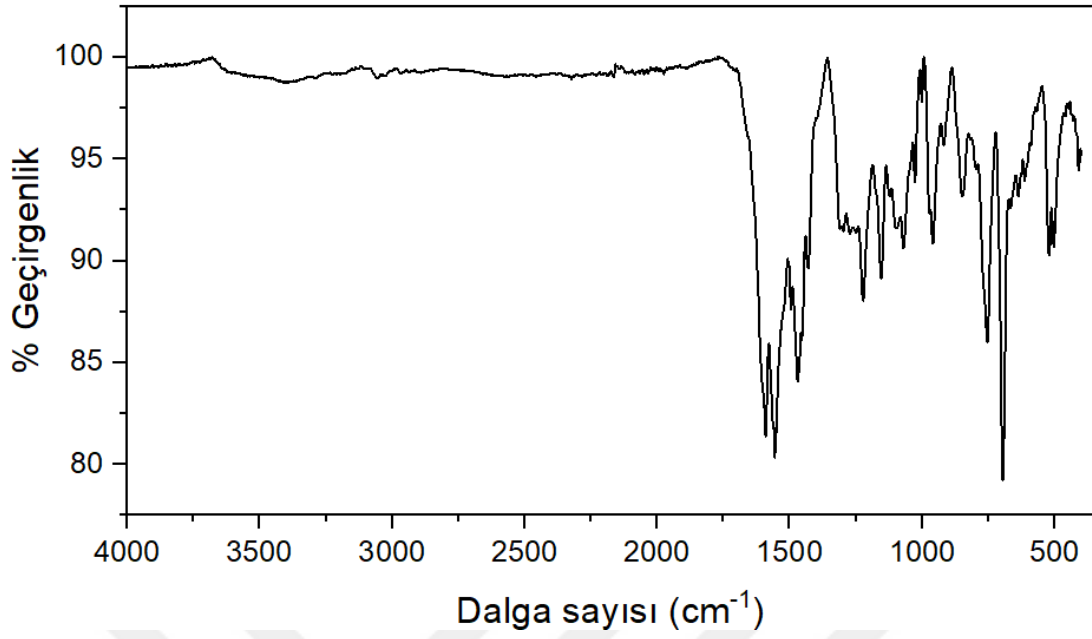
Şekil 3.36. NiTSC1 (7) bileşiğinin sentezi



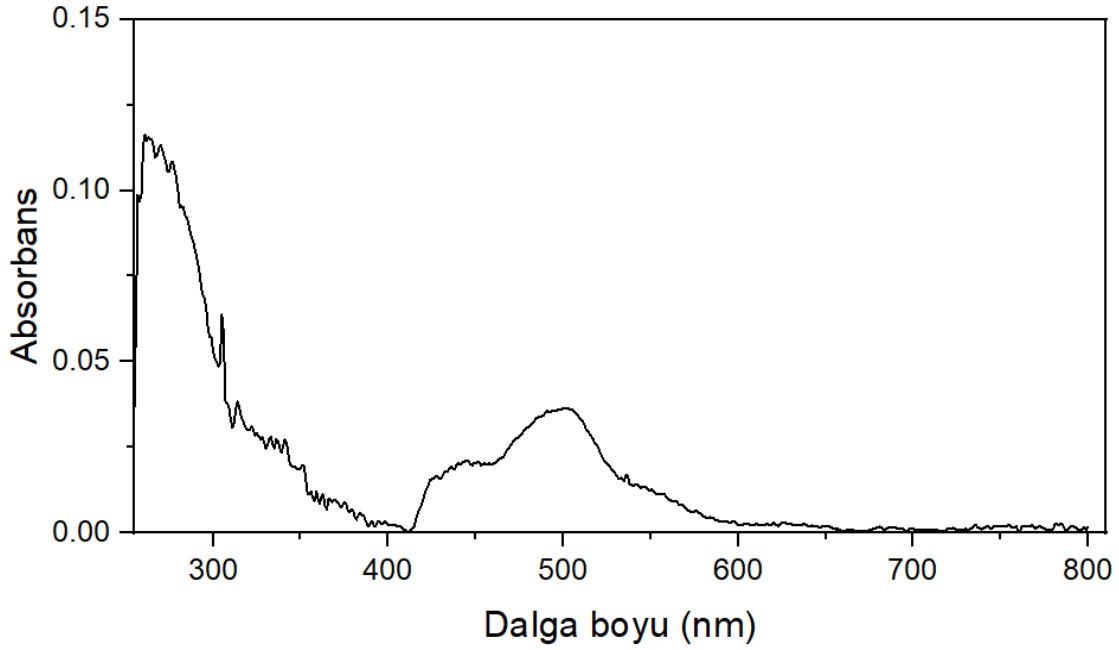
Şekil 3.37. NiTSC1 (7) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşiğin;

Kapalı formülü	$C_{23}H_{18}N_3NiO_4S$
Molekül ağırlığı	492,18 g/mol
Bozunma noktası	240- 253°C
Oluşan ürünün verimi	0.065 g (%54)
Renk	Kiremit
Çözünürlük	DMF, DMSO
UV-Vis ( $\lambda_{max}$ )	275nm, 477 nm
FT-IR ( $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ )	1591 (-C=N), 1224 (-C-S), 505(M-N), 410 (M-O)
MALDI-TOF	520.468 ve 549.475

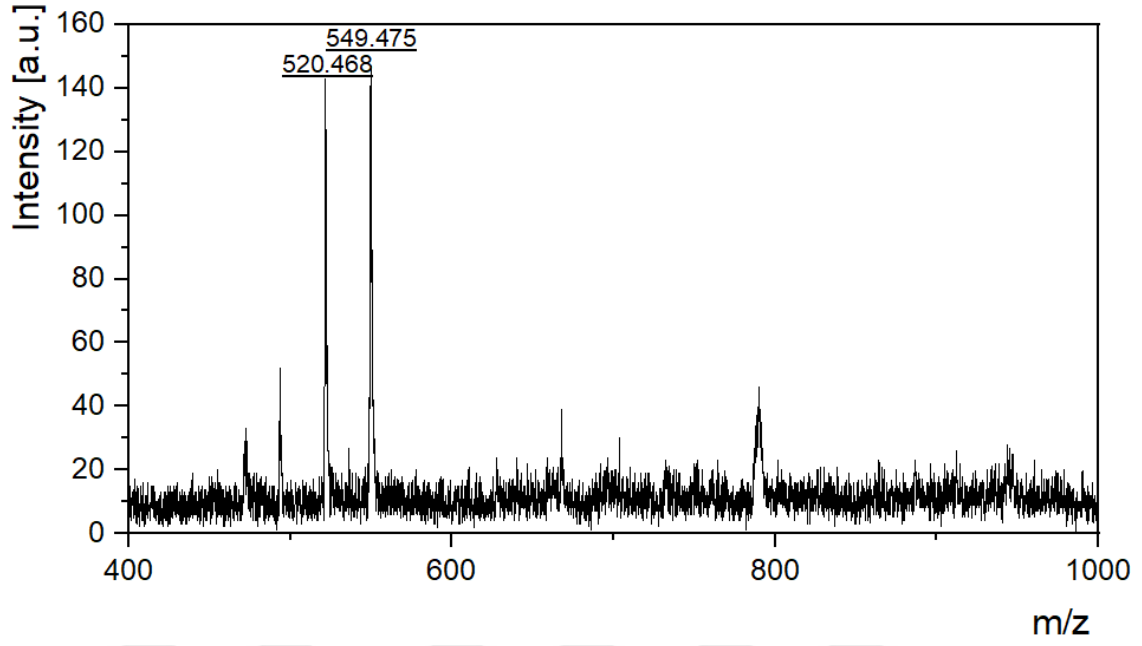


Şekil 3.38. NiTSC1 (7) bileşiğinin FT-IR spektrumu

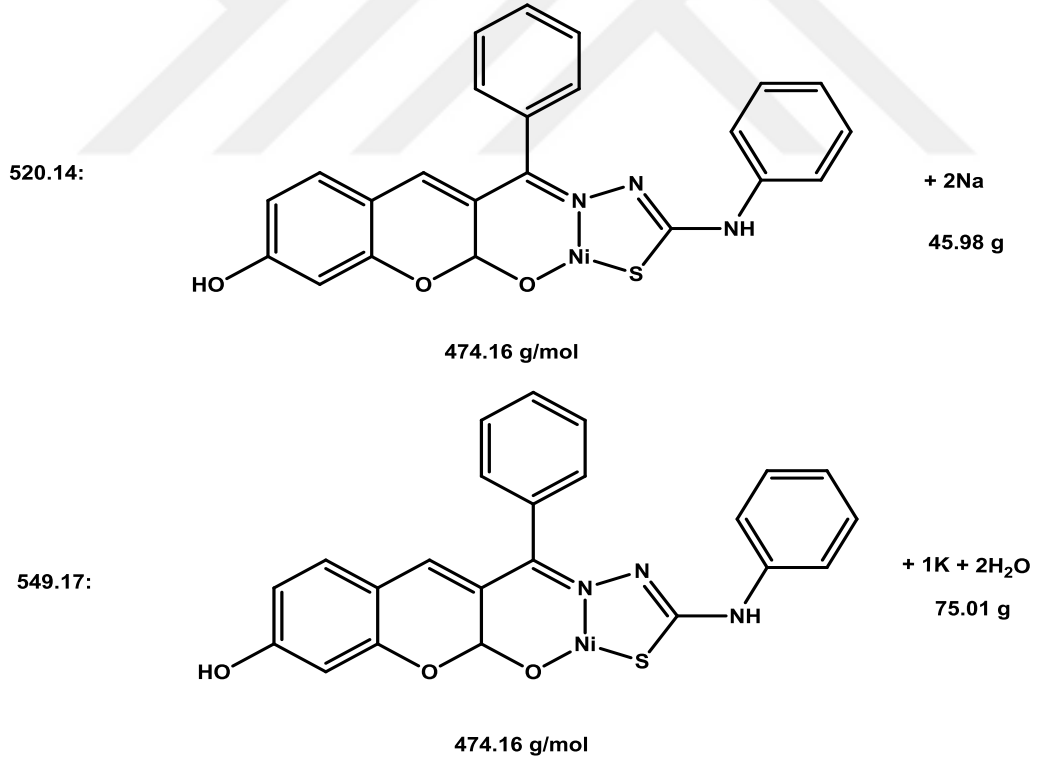


Şekil 3.39. NiTSC1 (7) bileşiğinin UV-Vis spektrumu

NiTSC1 (7) bileşiğinin DMSO'daki UV-Vis spektrumu baktığımızda 275 nm ve 477 nm'de maksimum absorpsiyon pikleri gösterdiği görülmüştür.



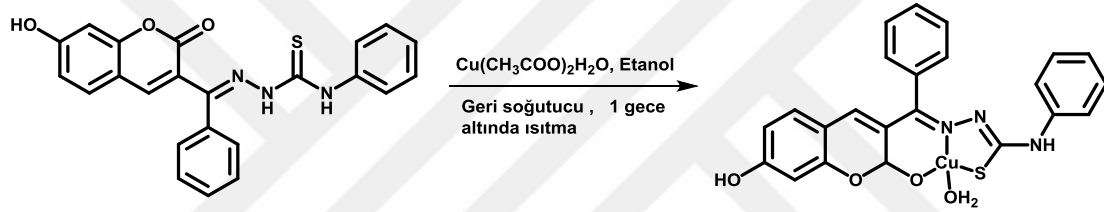
Şekil 3.40. NiTSC1 (7) bileşğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.



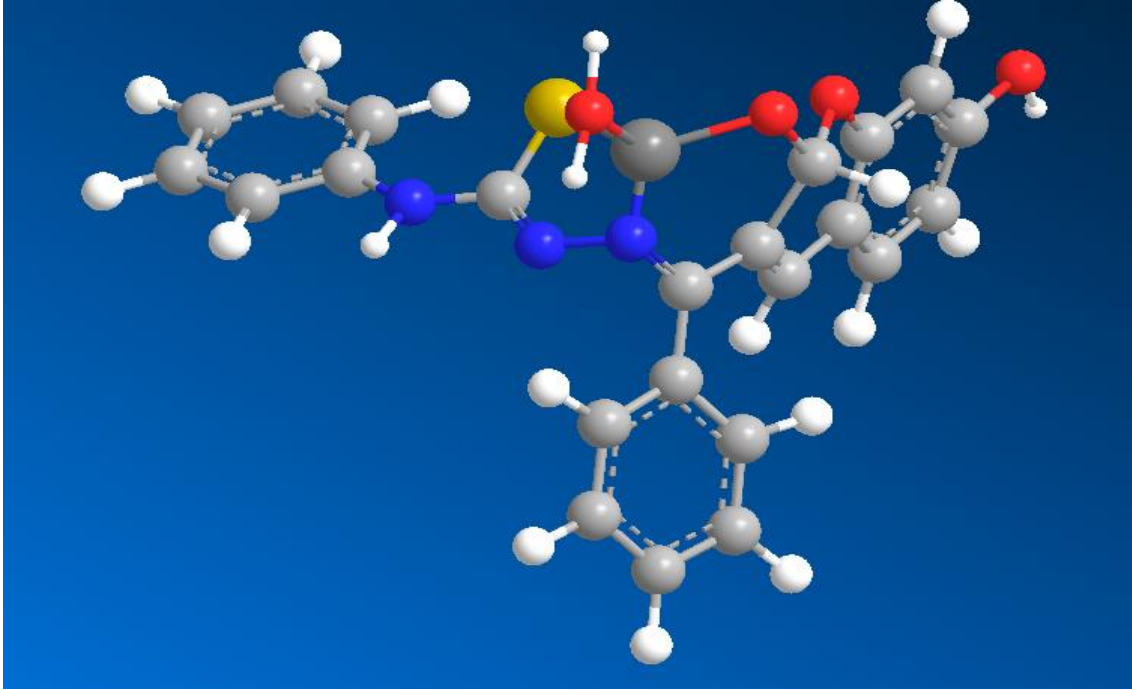
Şekil 3.41. NiTSC1 (7) bileşğinin MALDI-TOF Analizi

### 3.2.8. Bis-3-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato bakır(II) (CuTSC1) (8) sentezi

Bakır metalli (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (CuTSC1) (8) bileşiğinin sentezini gerçekleştirmek için 0.2 gram (0.48 mmol) (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) etanolde ısıtılarak çözüldü. Sonra 0.04 gram (0.20 mmol)  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  etanolde çözülerek damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve 1 damla trietilamin bazı ilave edilerek geri soğutucuda bir gece karıştırıldı. Reaksiyon ince tabakada bakılarak sonlandırıldı. Bir gün boyunca çökeltinin dibe çökmesi beklendi. Oluşan çökelti etanol ile yıkanarak süzüldü. Asetonda yıkanarak saflaştırıldı ve daha sonra dietil eter ile yıkanarak kurumaya bırakıldı.



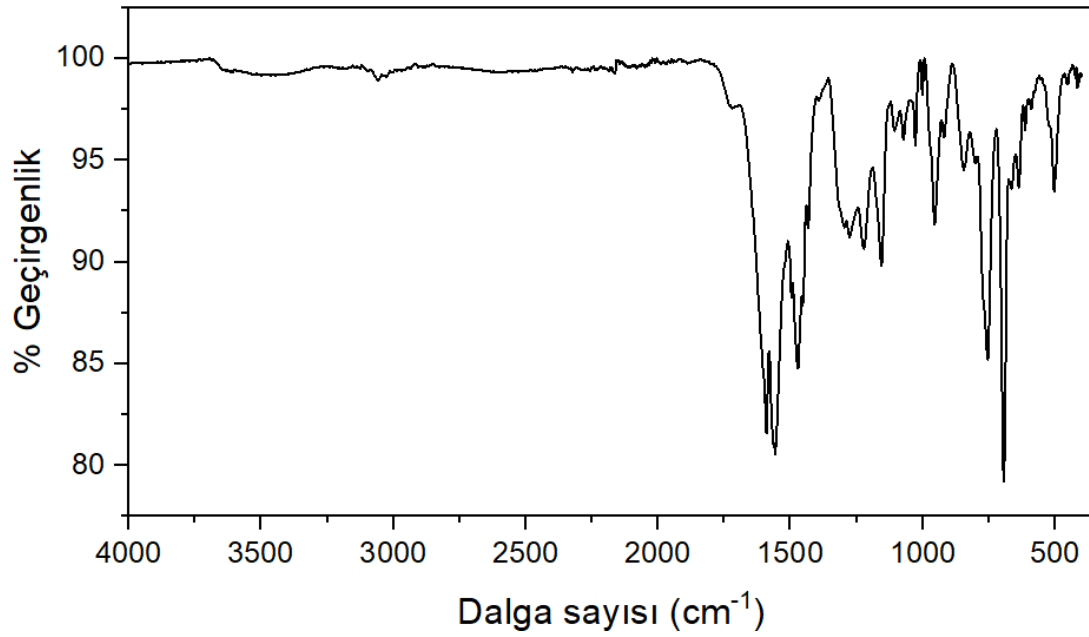
Şekil 3.42. CuTSC1 (8) bileşiğinin sentezi



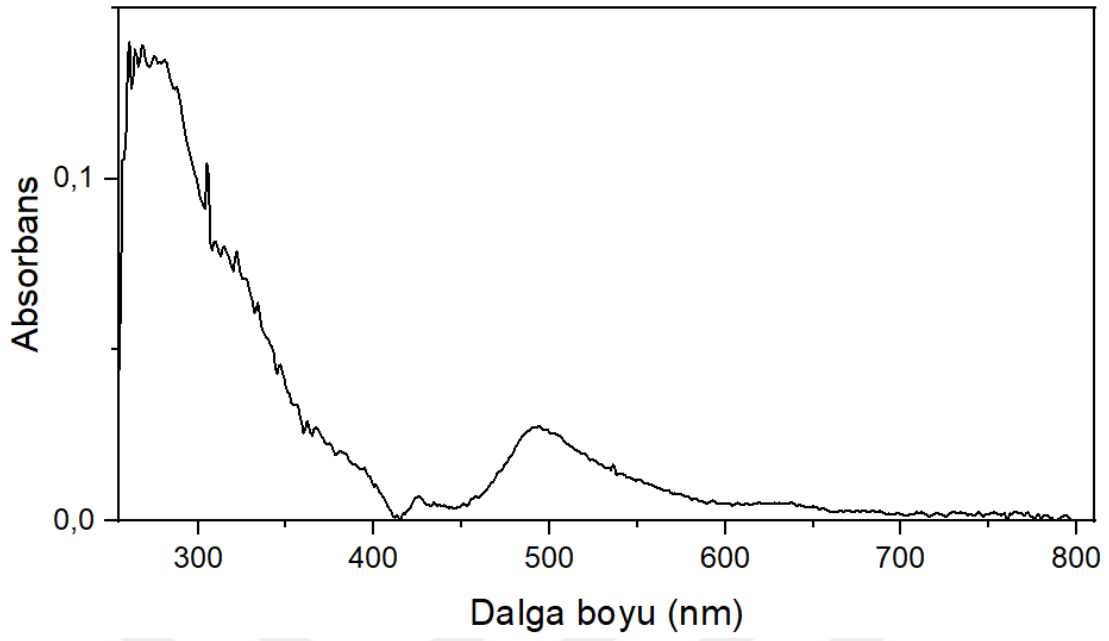
Şekil 3.43. CuTSC1 (8) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	$C_{23}H_{18}CuN_3O_4S$
Molekül ağırlığı	497.03 g/mol
Bozunma noktası	265.5- 275.5°C
Oluşan ürünün verimi	0.09 g (%79)
Renk	Kahverengi
Çözünürlük	DMF, DMSO
UV-Vis ( $\lambda_{max}$ )	280nm, 453 nm
FT-IR ( $\nu_{max}$ $cm^{-1}$ )	1590 (-C=N), 1224 (-C-S), 503 (M-N), 406 (M-O)
MALDI-TOF	451.768 $[M+2Na]^+$

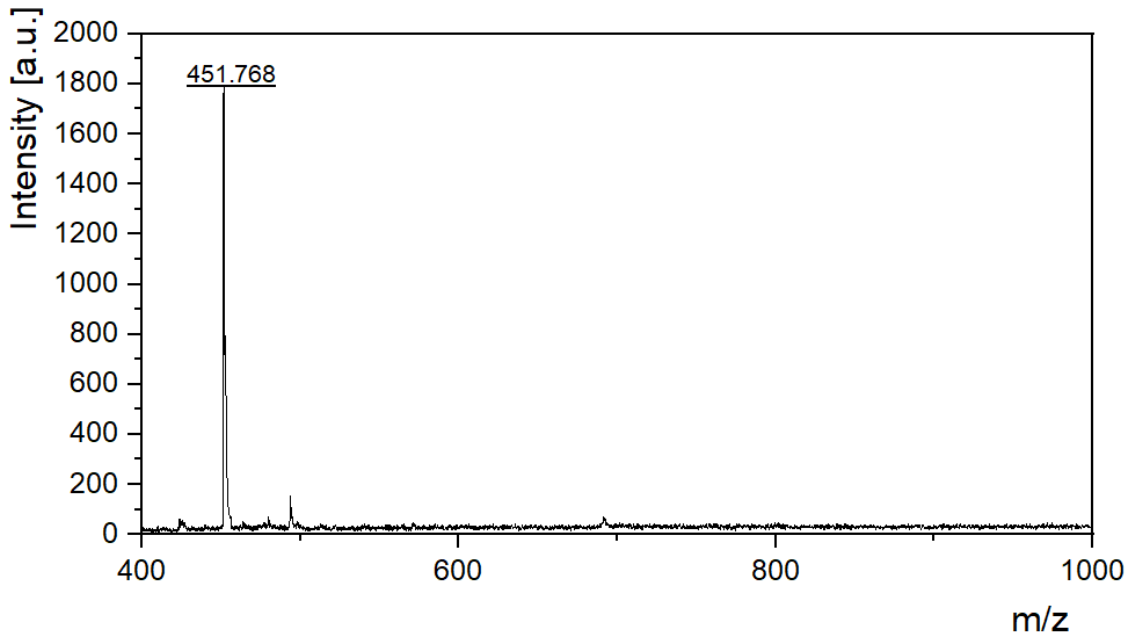


Şekil 3.44. CuTSC1 (8) bileşiminin FT-IR spektrumu

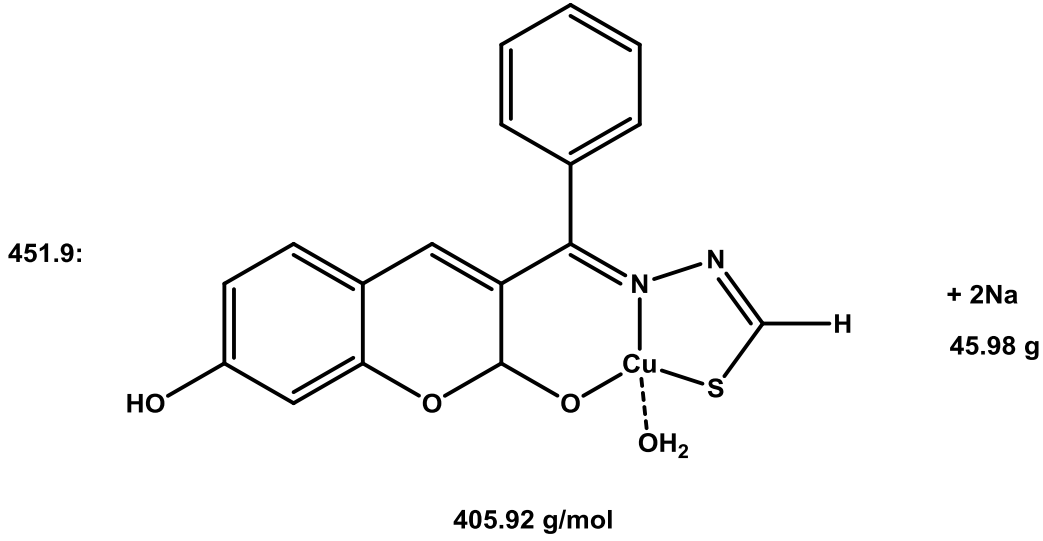


Şekil 3.45. CuTSC1 (8) bileşiğinin UV-Vis spektrumu

CuTSC1 (8) bileşiğinin UV-Vis spektrumuna baktığımızda 280nm ve 453 nm'de maksimum absorpsiyon pikleri gösterdiği görülmüştür.



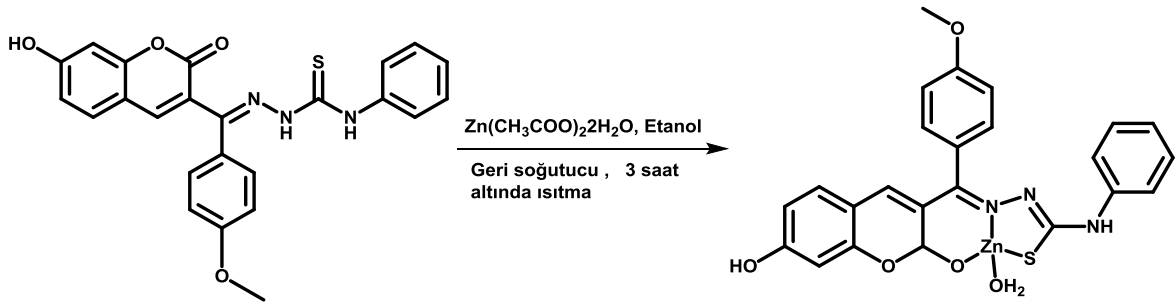
Şekil 3.46. CuTSC1 (8) bileşiğinin DIT (Dithranol) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.



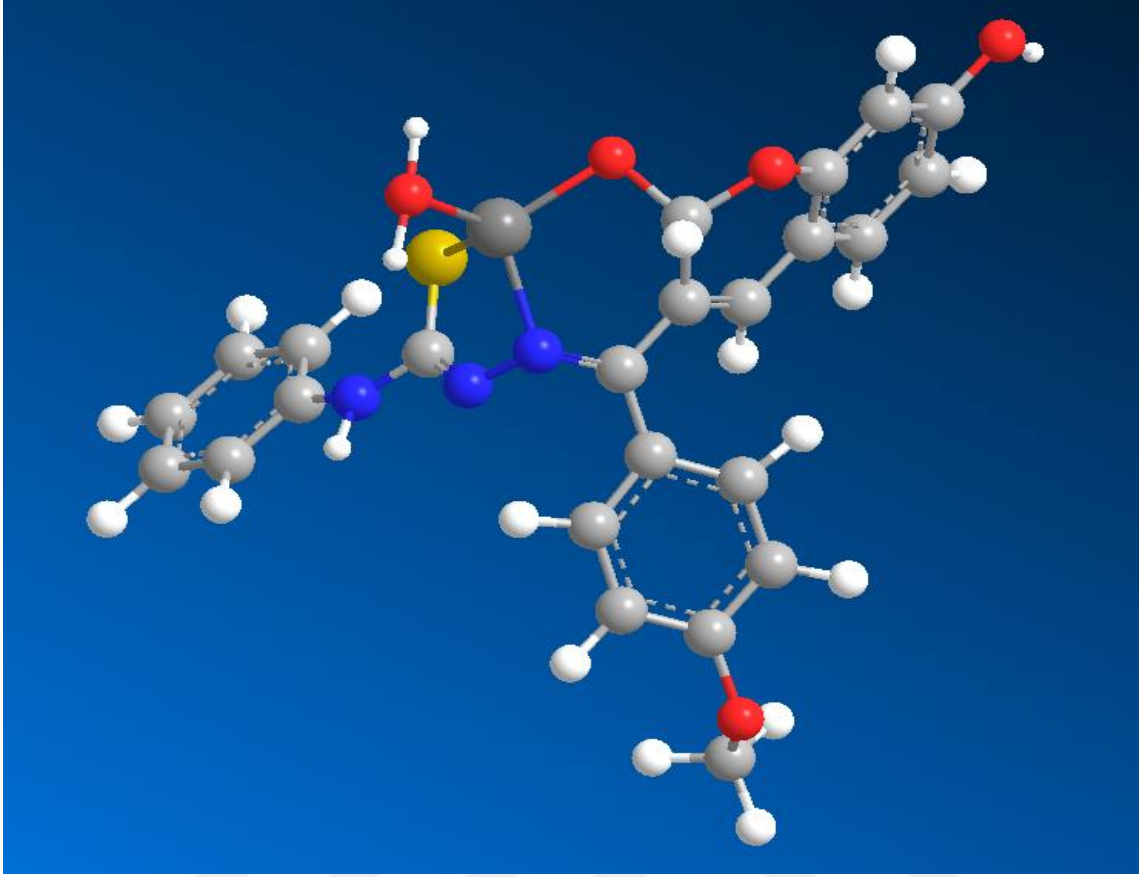
Şekil 3.47. CuTSC1 (8) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi

### 3.2.9. Bis-3-(4-metoksi)-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato çinko(II) (ZnTSC2) (9) sentezi

Çinko metalli (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (ZnTSC2) (9) bileşiğinin sentezini gerçekleştirmek için 0.2 gram (0.45 mmol) (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) etanolde ısıtılarak çözüldü. Ardından 0.05 gram (0.23 mmol)  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  etanolde çözülerek damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve 1 damla trietilamin bazı ilave edilerek geri soğutucu altında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Bir gün boyunca çökeltinin dibe çökmesi beklendi. Oluşan çökelti etanol ile yıkanarak süzüldü. Sentezlenen ürünün safsızlıklarını uzaklaştırmak için aseton ve dietil eterle yıkandı.



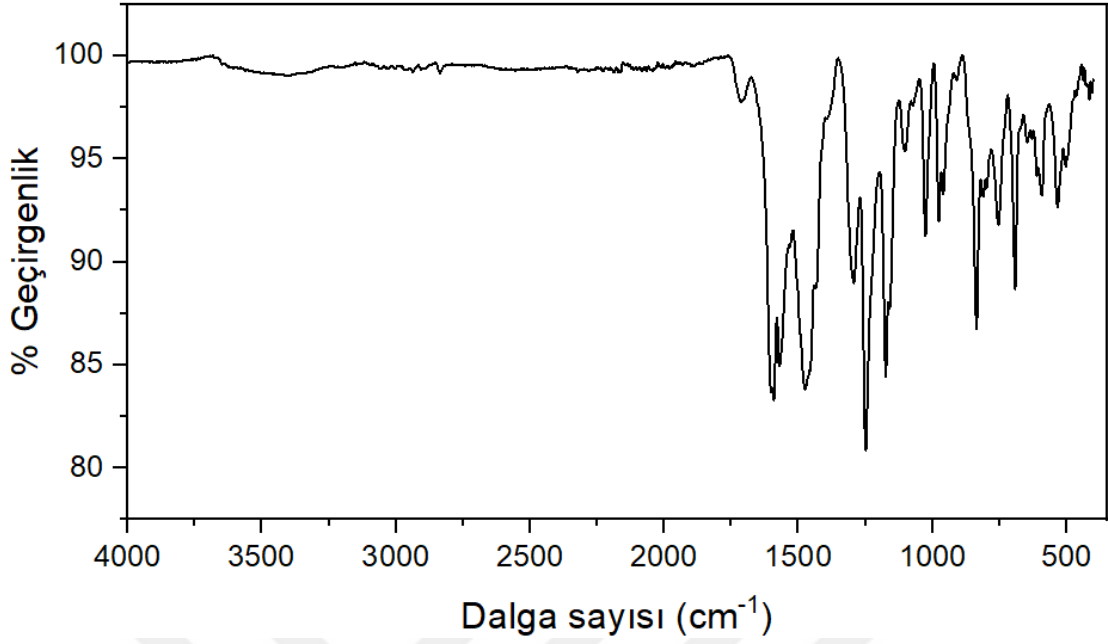
Şekil 3.48. (ZnTSC2) (9) bileşiğinin sentezi



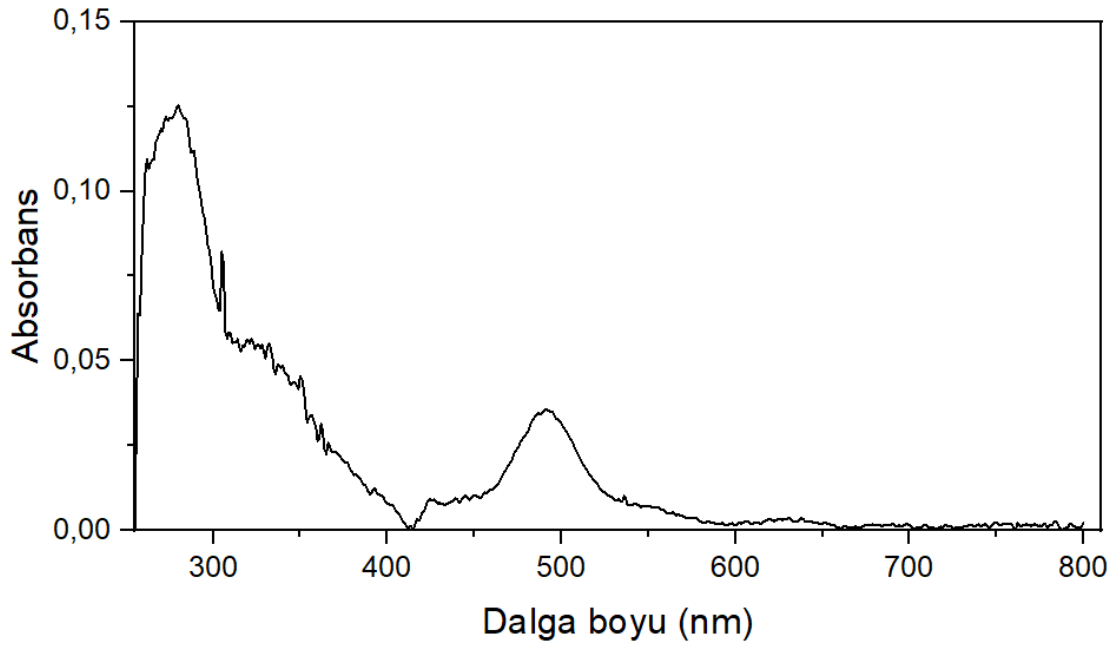
Şekil 3.49. (ZnTSC2) (9) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşiğin;

Kapalı formülü	$C_{24}H_{20}N_3O_5SZn$
Molekül ağırlığı	528.89 g/mol
Bozunma noktası	232-242°C
Oluşan ürünün verimi	0.063 g (%52.5)
Renk	Turuncu
Çözünürlük	DMF, DMSO
UV-Vis ( $\lambda_{max}$ )	286nm, 485 nm
FT-IR ( $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$ )	1592 (-C=N), 1249 (-C-S), 503 (M-N), 405 (M-O)
MALDI-TOF	437.78

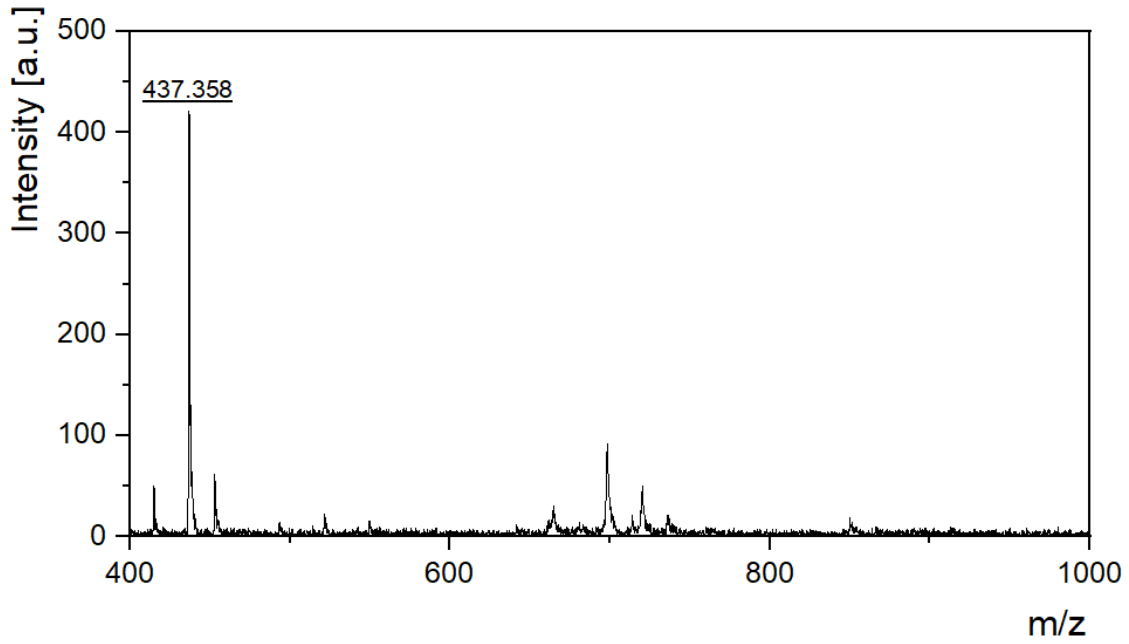


Şekil 3.50. (ZnTSC2) (9) bileşiğinin FT-IR spektrumu

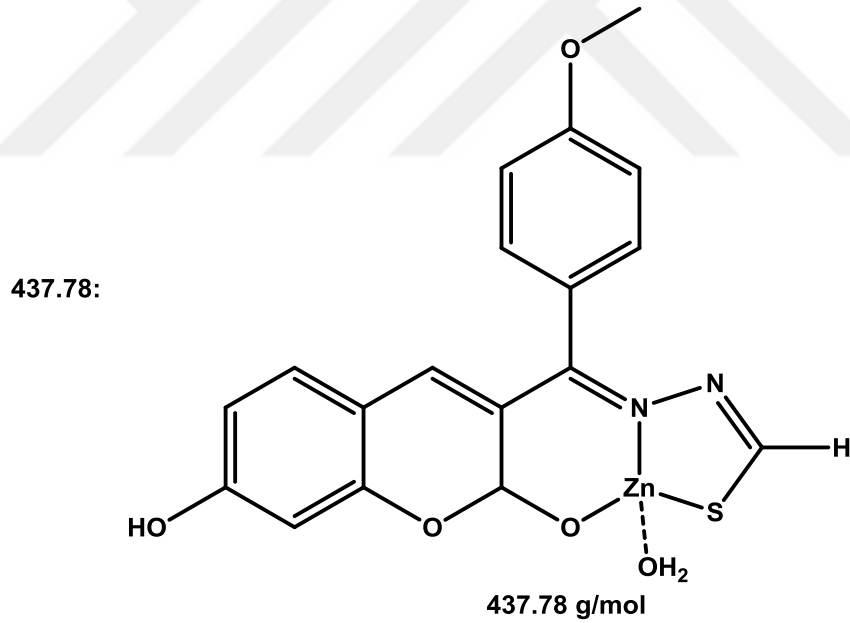


Şekil 3.51. (ZnTSC2) (9) bileşiğinin UV-Vis spektrumu

(ZnTSC2) (9) bileşiğinin UV-Vis spektrumuna baktığımızda 286 nm ve 485 nm'de maksimum absorpsiyon pikleri gösterdiği görülmüştür.



Şekil 3.52. (ZnTSC2) (9) bileşiğinin DIT (Dithranol) matrisi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.

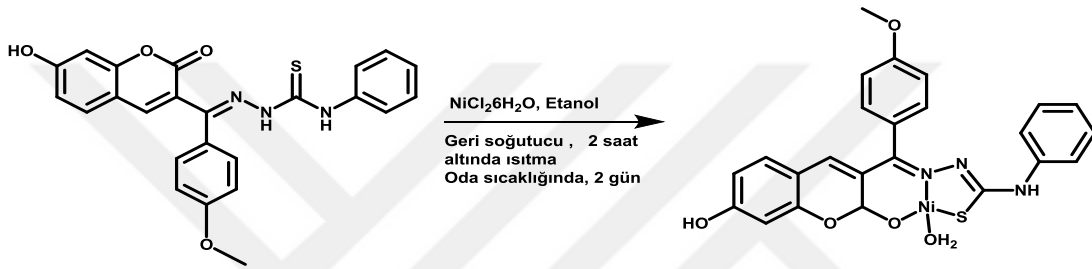


Şekil 3.53. (ZnTSC2) (9) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi

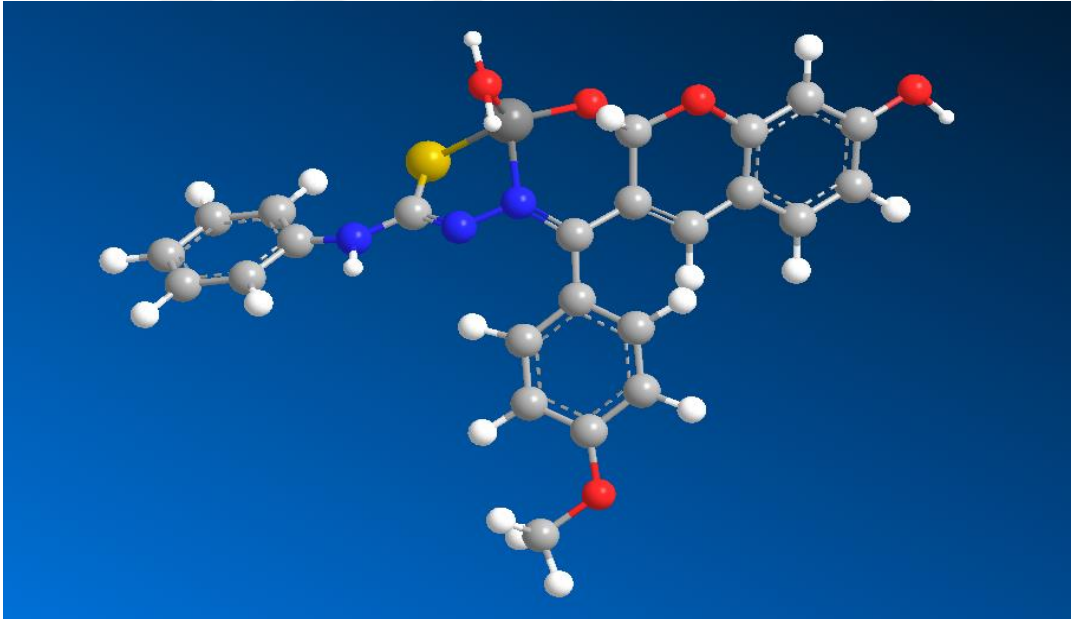
### 3.2.10. Bis-3-(4-metoksi)-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato nikel(II) (10) sentezi (NiTSC2)

Nikel metali (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyamid (NiTSC2) (10) bileşiğinin sentezini gerçekleştirmek için

0.2 gram (0.45 mmol) (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) etanolde ısıtılarak çözüldü. Ardından 0.05 gram (0.21 mmol)  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  etanolde çözülerek damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve 1 damla trietilamin bazı ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat karıştırıldı. Sonrasında geri soğutuculu sistemden alınıp iki gün oda sıcaklığında döndürüldükten sonra reaksiyon ince tabaka ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Bir gün boyunca çökeltinin dibe çökmesi beklendi. Oluşan çökelti etanol ile yıkanarak süzüldü. Sentezlenen ürünün safsızlıklarını uzaklaştırmak için aseton ve dietil eterle yıkandı.



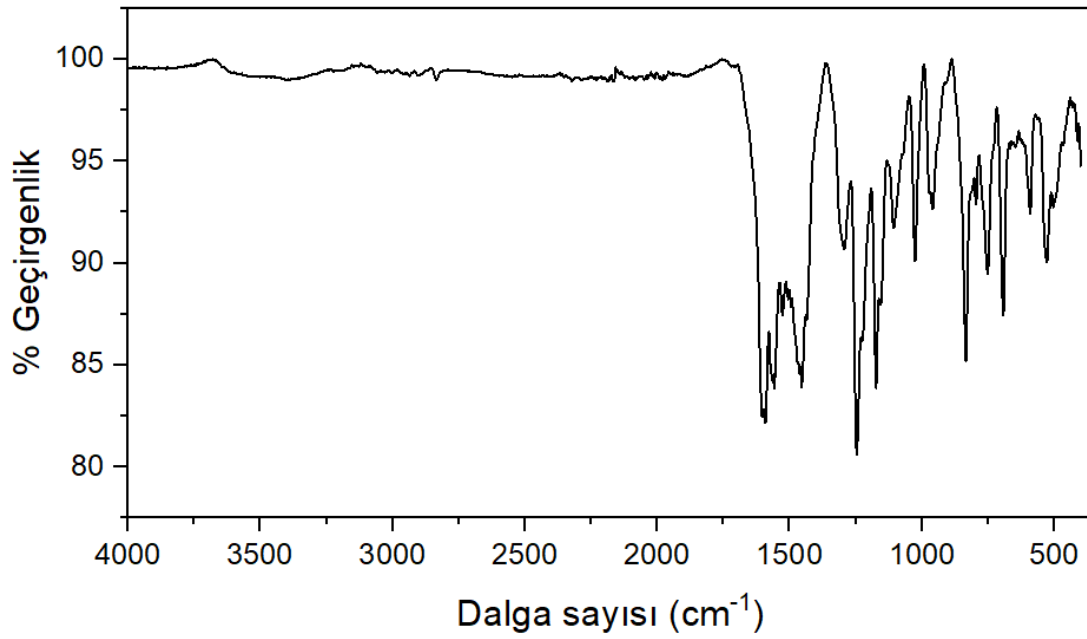
Şekil 3.54. (NiTSC2) (10) bileşiğinin sentezi



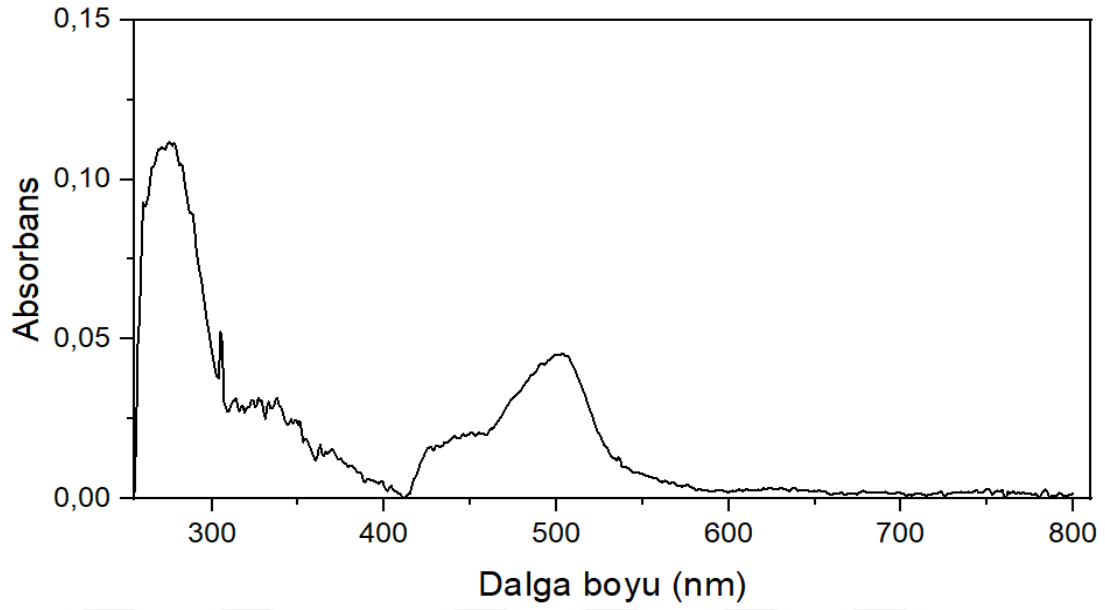
Şekil 3.55. (NiTSC2) (10) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşimin;

Kapalı formülü	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> NiO <sub>5</sub> S
Molekül ağırlığı	522.20 g/mol
Bozunma noktası	220-230°C
Oluşan ürünün verimi	0.07 g (%70)
Renk	Kiremit
Çözünürlük	DMF, DMSO
UV-Vis ( $\lambda_{\max}$ )	279nm, 482 nm
FT-IR ( $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> )	1591 (-C=N), 1247 (-C-S), 527 (M-N), 400 (M-O)
MALDI-TOF	504.19

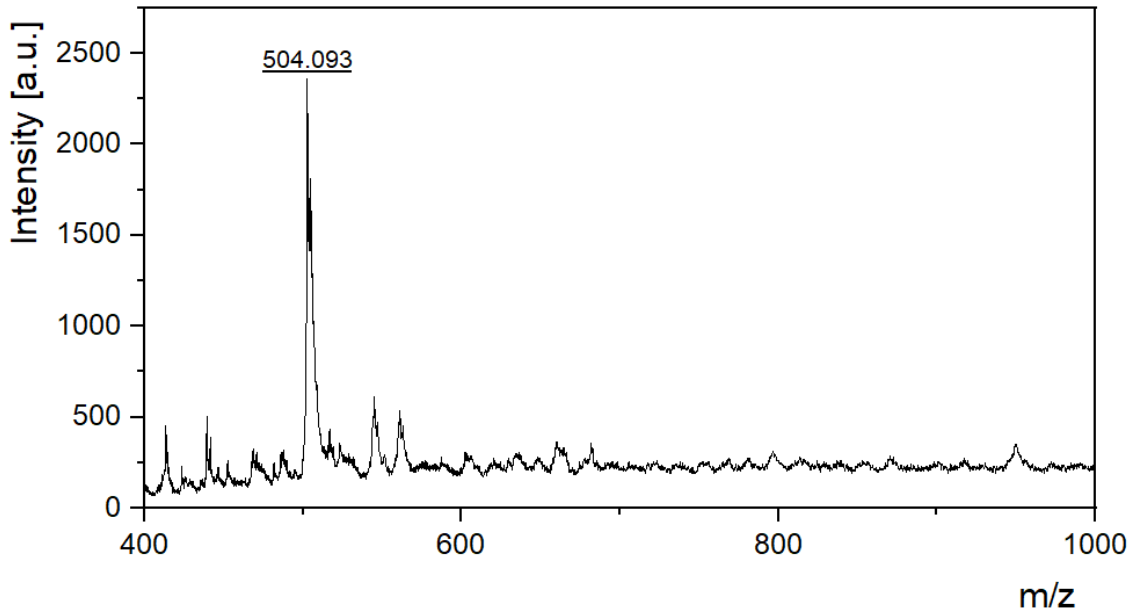


Şekil 3.56. (NiTSC2) (10) bileşiminin FT-IR spektrumu



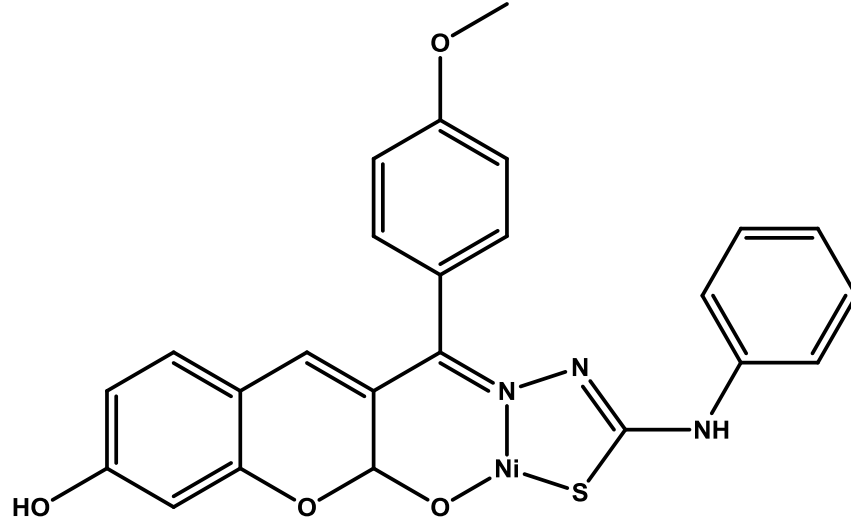
**Şekil 3.57.** (NiTSC2) (10) bileşiğinin UV-Vis spektrumu

(NiTSC2) (10) bileşiğinin UV-Vis spektrumuna baktığımızda 279 nm ve 482 nm'de maksimum absorpsiyon pikleri gösterdiği görülmüştür.



**Şekil 3.58.** (NiTSC2) (10) bileşiğinin DIT (Dithranol) matrisi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.

504.19:

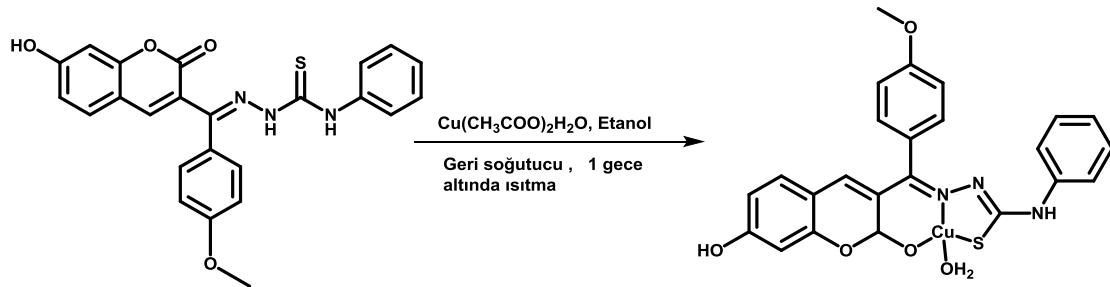


504.19 g/mol

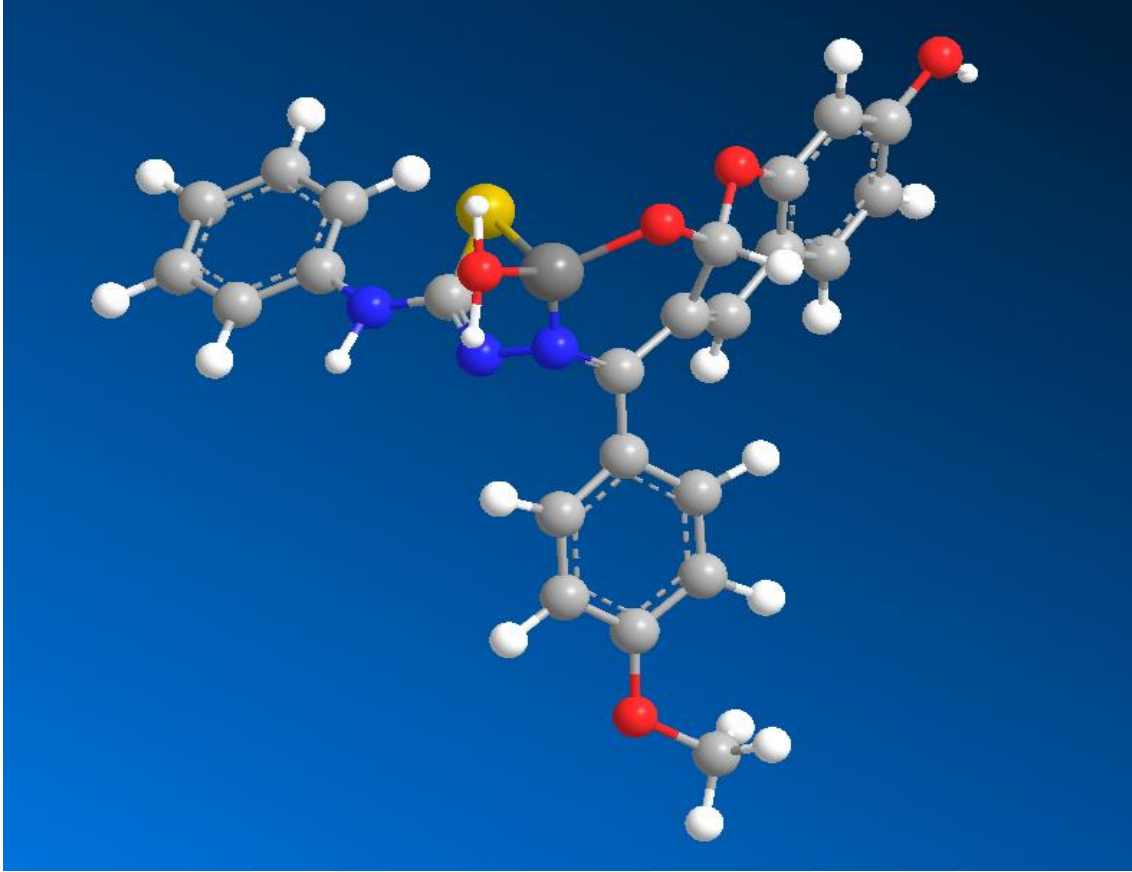
Şekil 3.59. NiTSC2 (10) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi

### 3.2.11. Bis-3-(4-metoksi)-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato bakır(II) (11) (CuTSC2) sentezi

Bakır metalli (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (CuTSC2) (11) bileşiğinin sentezini gerçekleştirmek için 0.2 gram (0.45 mmol) (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazine-1-karbotiyoamid (5) etanolde ısıtılarak çözüldü. Çözüldükten sonra üzerine 0.04 gram (0.20 mmol)  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  etanolde çözümlenerek damla damla reaksiyon ortamına eklendi ve 1 damla trietilamin bazı ilave edilerek geri soğutucu altında bir gece karıştırıldı. Çökelti gözlemlendi. Reaksiyon ince tabaka ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Bir gün boyunca çökeltinin dibine çökmesi beklenildi. Oluşan çökelti etanol ile yıkanarak süzülürdü. Sentezlenen ürünün safsızlıklarını uzaklaştırmak için aseton ve dietil eterle yıkandı.



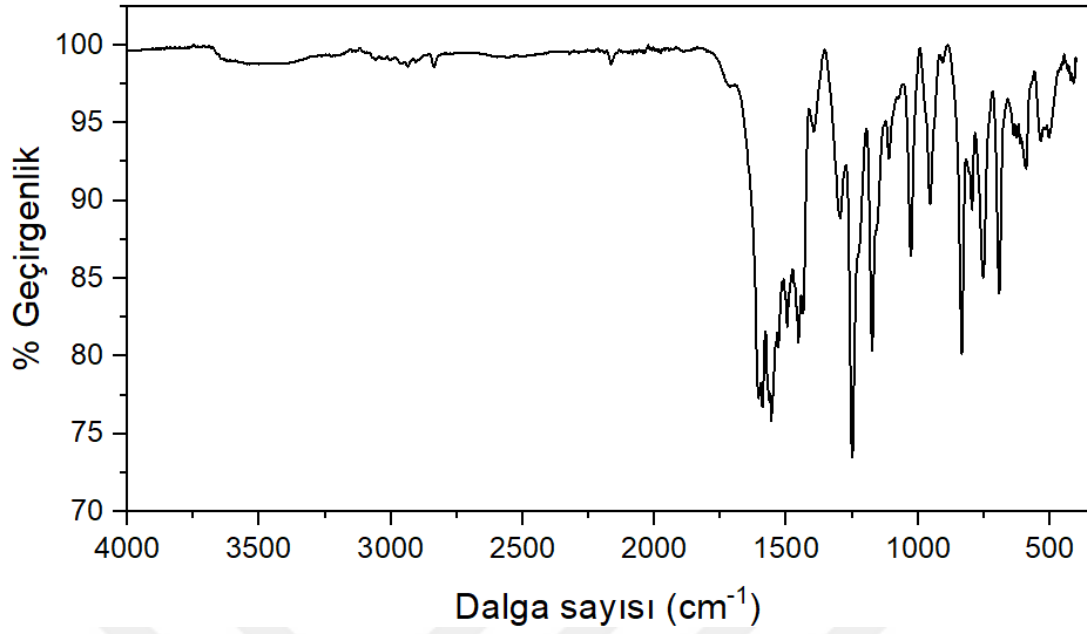
Şekil 3.60. (CuTSC2) (11) bileşiğinin sentezi



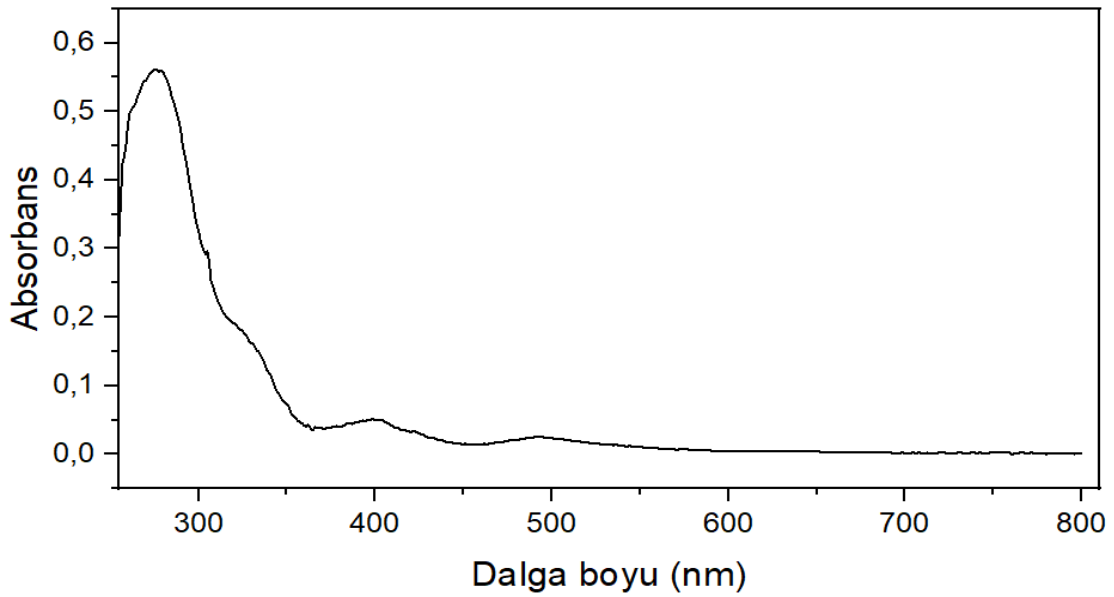
Şekil 3.61. (CuTSC2) (11) bileşiğinin 3D görüntüsü

Sentezlenen bileşiğin;

Kapalı formülü	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> CuN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S
Molekül ağırlığı	527.05 g/mol
Bozunma noktası	226-236°C
Oluşan ürünün verimi	0.07 g (%70)
Renk	Kahverengi
Çözünürlük	DMF, DMSO
UV-Vis ( $\lambda_{\max}$ )	277nm, 487 nm
FT-IR ( $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> )	1590 (-C=N), 1250 (-C-S), 533 (M-N), 411 (M-O)
MALDI-TOF	454.167 ve 518.328

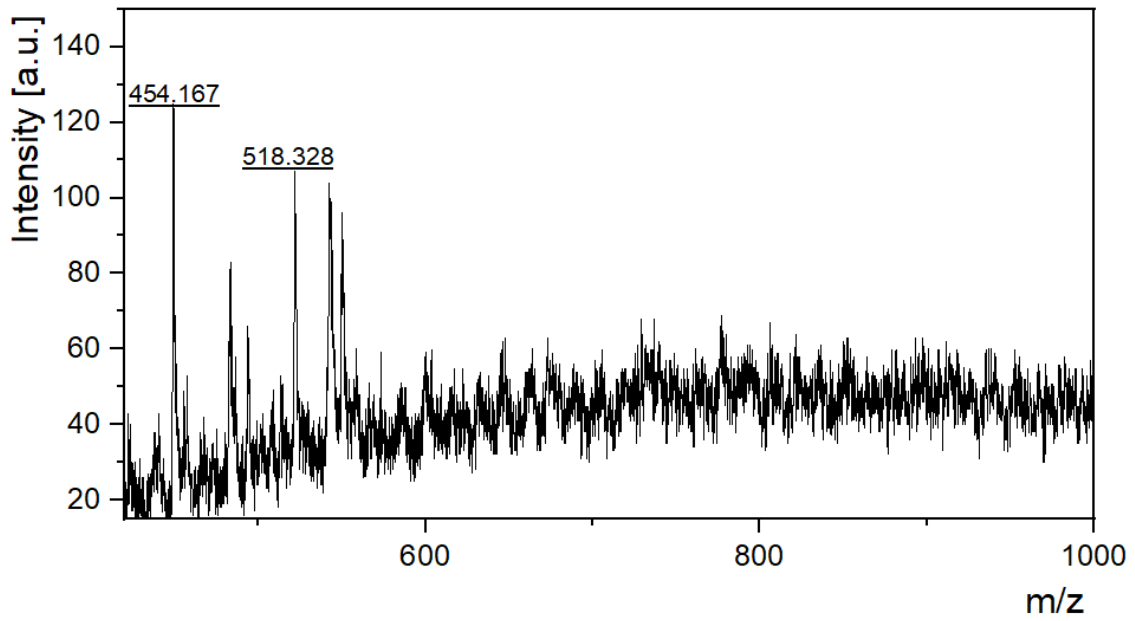


Şekil 3.62. (CuTSC2) (11) bileşiğinin FT-IR spektrumu

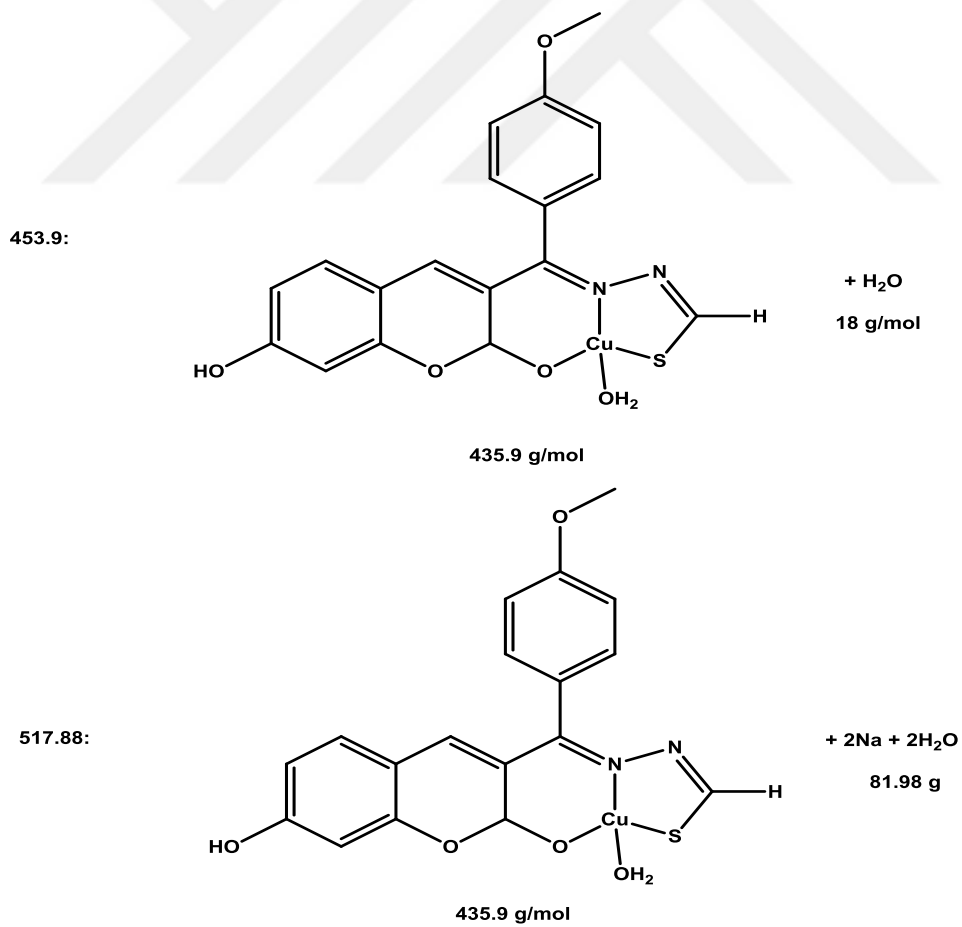


Şekil 3.63. (CuTSC2) (11) bileşiğinin UV-Vis spektrumu

Sentezi yapılan (CuTSC2) (11) bileşiğinin UV-Vis spektrumuna baktığımızda 277 nm, 402 nm ve 487 nm’de maksimum absorpsiyon pikleri gösterdiği görülmüştür.



Şekil 3.64. (CuTSC2) (11) bileşiğinin A-Cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA) matriksi kullanılarak alınan MALDI-TOF kütle spektrumu.



Şekil 3.65. (CuTSC2) (11) bileşiğinin MALDI-TOF Analizi

#### 4. BULGULAR VE SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, iki adet kumarin-tiyosemikarbazon bileşiklerinin oluşumu için kullanılacak iki ayrı reaktif 7-hidroksi ketokumarin türevleri Knoevenagel kondenzasyonu ile sentezlenmiştir. 2,4-dihidroksi benzaldehit ile etil benzoilasetat reaksiyona girmesiyle 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) bileşiği ve 2,4-dihidroksi benzaldehit ile etil-4-metoksibenzoilasetat reaksiyona girmesiyle 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) bileşiği sentezlenmiştir. Diğer bir reaktif olan 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3), fenilisotiyosiyonat ile hidrazin hidrat reaksiyona girmesi ile sentezlenmiştir.

Ardından sentezlenen 3-benzoil-7-hidroksi-kumarin (1) ile 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) reaksiyona katılmış ve (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) elde edilmiştir. Sentezlenen 7-hidroksi-3-(4-metoksibenzoil)-kumarin (2) ve 4-fenil-3-tiyosemikarbazit (3) reaksiyonuna katılarak, (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (5) sentezi gerçekleştirilmiştir. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(fenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4) bileşiğinden Bis-3-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato çinko(II) (6), nikel(II) (7) ve bakır(II) (8) metal kompleksleri elde edilmiştir. (E)-2-((7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)(4-metoksifenil)metilen)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (5) bileşiğinden Bis-3-(4-metoksi)-benzil-7-hidroksikumarin-tiyosemikarbazonato çinko(II) (9), nikel(II) (10) ve bakır(II) (11) metal kompleksleri elde edilmiştir. Sentezlenen özgün kumarin-tiyosemikarbazon bileşiklerinin yapısı FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MALDI-TOF kütle ve X-Ray analizleri ile aydınlatılmıştır. Elde edilen çinko, bakır ve nikel metalli kumarin-tiyosemikarbazon bileşikler FT-IR, UV-Vis ve MALDI-TOF spektroskopisi cihazlarıyla aydınlatılmıştır.

Sentezlenen yeni kumarin-tiyosemikarbazon türevleri (4-5) ve metal komplekslerinin (6-11) kolon kanseri üzerine aktivitesi araştırılmıştır.

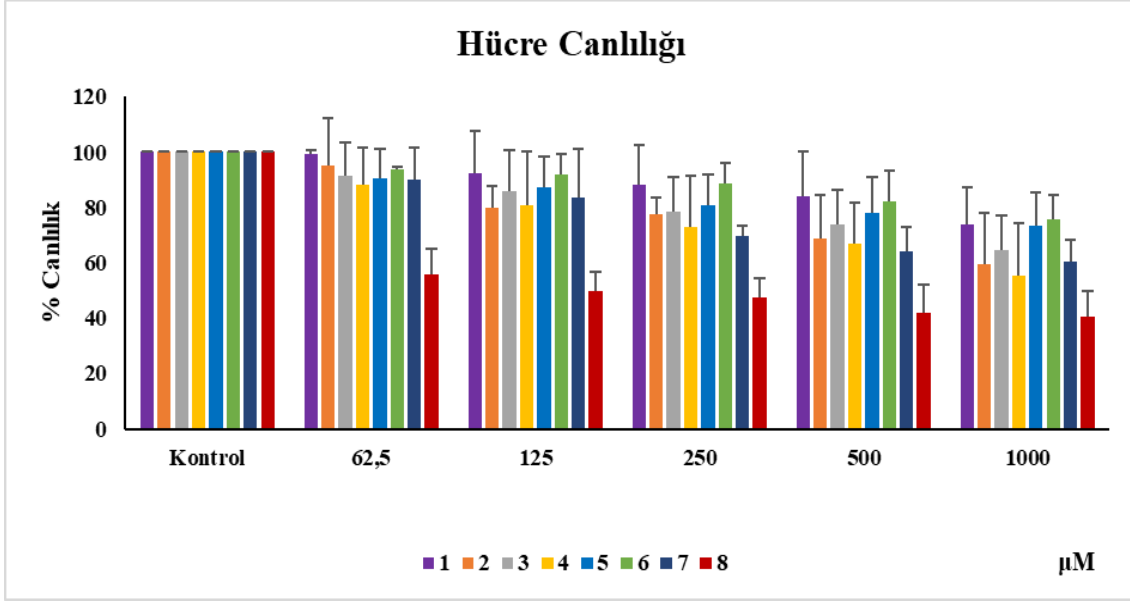
## 4.1. Deneysel Sonuçlar

### 4.1.1. Sentezlenen kumarin-tiyosemikarbazon türevleri ve metal komplekslerinin kolon kanseri aktivitesinin incelenmesi

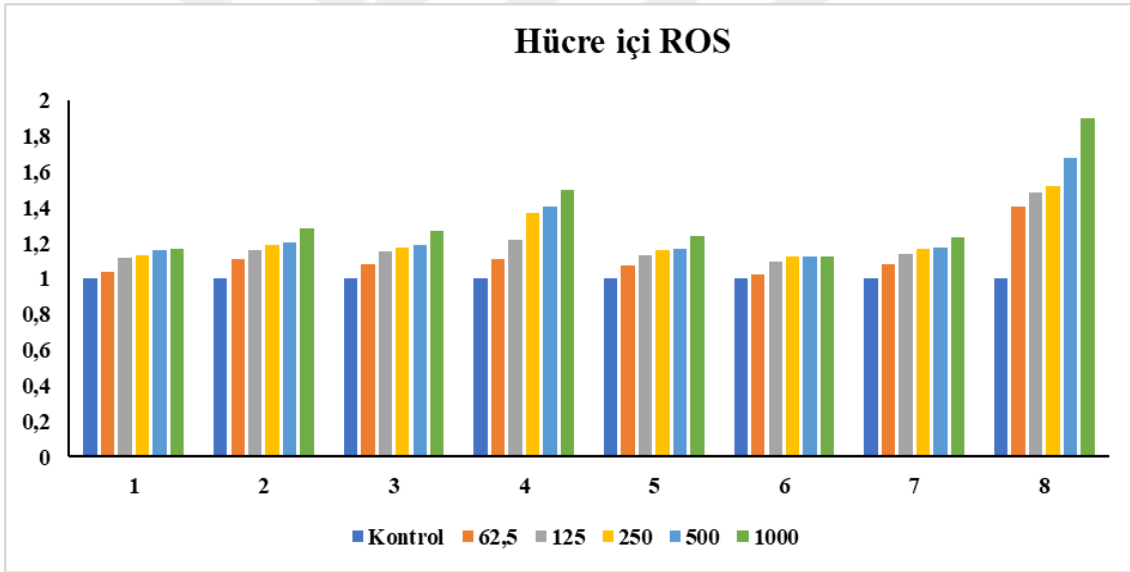
Araştırmanın sonuçlarına göre, hücreler 24 saat boyunca 62,5-1000 µM dozları arasında inkübe edilmiş ve bu doz artışına bağlı olarak canlılığın azaldığı ve sitotoksitenin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, artan dozlar hücre içi reaktif oksijen türlerinin artmasını tetiklemiştir. Bu çalışmada, sentezlenen 8 numaralı bileşik, diğerlerine göre en yüksek sitotoksosite ve hücre içi reaktif oksijen türlerini indükleyen madde olarak belirlenmiştir. Veriler, hücre içi reaktif oksijen türlerinin düzeyi ile canlılık arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. En sitotoksik maddelerin sıralaması 8>4>2>7>3>5>1>6 olarak belirlenmiştir ve aynı sıralama hücre içi reaktif düzeylerinin indüklenmesinde de görülmüştür. Bu sonuçlar, sentezlenen bu kumarin-tiyosemikarbazon türevi bileşiklerin hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükleyerek sitotoksositeye neden olabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 4.1. Kolon kanseri çalışmasında kullanılan bileşiklerin numaralandırılması**

	Kod:
1	ZnTSC1
2	CuTSC1
3	NiTSC1
4	CuTSC2
5	ZnTSC2
6	NiTSC2
7	TSC1
8	TSC2



Şekil 4.1. Kumarin-tyosemikarbazon ve metal komplekslerinin hücre canlılığı



Şekil 4.2. Kumarin-tyosemikarbazon ve metal komplekslerinin Hücre içi ROS

#### 4.1.2. IR değerlerinin yorumlanması

Kumarin-tyosemikarbazon ligandların ve metal komplekslerinin 3 temel koordinasyon grubu üzerinden metal atomuna koordine olduğu grupların (C=O),(C=N) ve (C=S) olduğu gözlemlenmiştir[12,14]. Bu 3 koordinasyon grubunun IR verileri;(C=O) için 1678-1700  $\text{cm}^{-1}$ , (C=N) için 1625-1575  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ve (C=S) grubu için ise 868-792  $\text{cm}^{-1}$  aralığındadır[97, 98].

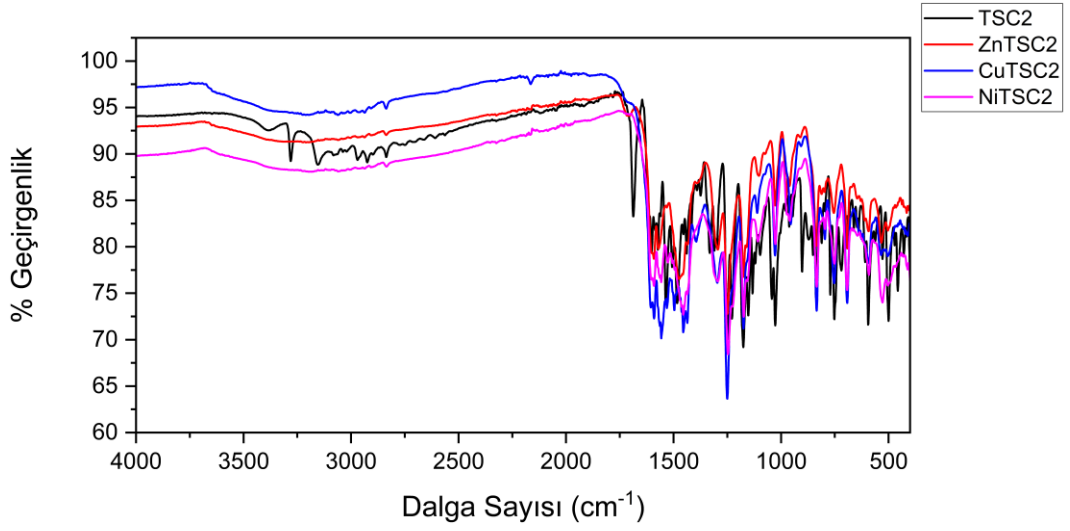
Metal komplekslerinde koordinasyonun 4'lü olduğu yani metal atomuna ligantın imin azotu, tiyo kükürtü ve karbonil karbonu üzerinden koordine olduğunu metal komplekslerinin IR değerleri incelenerek yorumlanabilir.

TSC1 bileşiğinin IR spektrumunda 1683, 1620 ve 1323  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler sırasıyla (C=O), (C=N) ve (C=S) titreşim bantlarının değerleridir. TSC2 bileşiğinin IR spektrumunda bu bandlar sırasıyla 1687  $\text{cm}^{-1}$ , 1603  $\text{cm}^{-1}$  ve 1323  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Bu ligandların IR spektrumunda TSC1 ve TSC2 için sırasıyla 1683  $\text{cm}^{-1}$  ve 1687  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen (C=O) titreşim bandının metal komplekslerinde gözlenmemesi kompleksleşmeye karbonil karbonunun katıldığını göstermektedir. Metal atomu ile koordinasyona girdiğinde, metal atomu bağı üzerindeki elektronları kendi üzerine çekeceğinden çift bağı fonksiyonel grupların pi bağı dediğimiz bağında değişim olacaktır, bu değişim o bandın kaybolmasına neden olacaktır. Bu değişim, pi bağının zayıflaması anlamına gelir ve bu durum, metal komplekslerinde çift bağı fonksiyonel grupların karakteristik bağ yapısının metal koordinasyonu ile değiştiği anlamına gelir. [99].

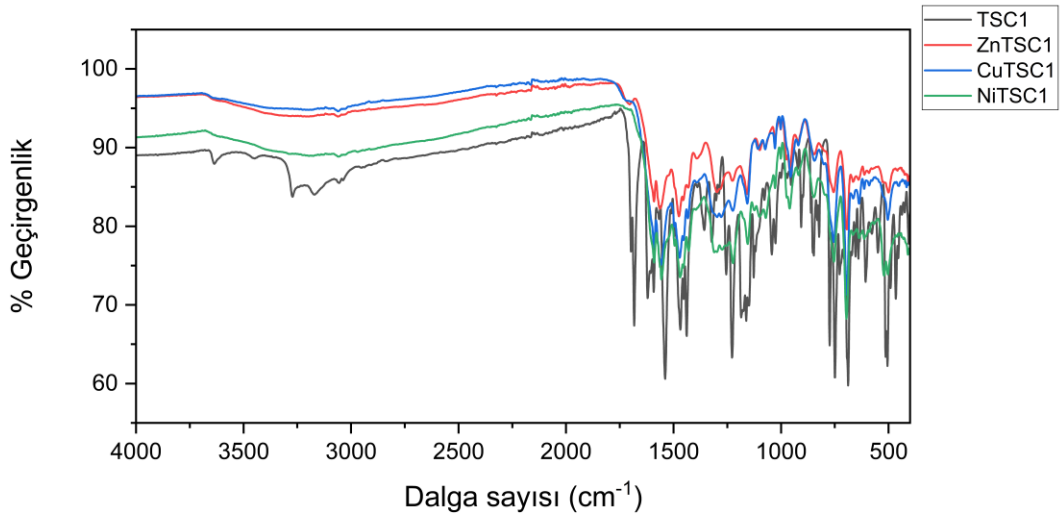
Ligandların koordinasyona katıldığı bir diğer grup olan (C=N) titreşim bandı TSC1 ve TSC2 için sırasıyla 1620  $\text{cm}^{-1}$  ve 1603  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Ligandların metal kompleksleri için bu titreşim bandı 1590  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde görüldüğü gibi yaklaşık 30  $\text{cm}^{-1}$  ve 13  $\text{cm}^{-1}$  lik negatif düşüş değerlerine sahiptir.

Benzer şekilde TSC1 850  $\text{cm}^{-1}$  de (C=S) bandı gözlenmiştir. (-C-S) bandı ZnTSC1 kompleksinde 1226  $\text{cm}^{-1}$ , NiTSC1 kompleksinde 1224 ve CuTSC1 metal kompleksinde 1224  $\text{cm}^{-1}$  de görülmüştür. TSC2 ligandında (C=S) piki 840  $\text{cm}^{-1}$  görülmüştür. ZnTSC2, NiTSC2 ve CuTSC2 komplekslerinde (-C-S) piki sırasıyla 1249  $\text{cm}^{-1}$ , 1248  $\text{cm}^{-1}$  ve 1250  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Bu durum metal atomlarının imin azotu ve tiyo kükürtü üzerinden koordine olduğunu göstermektedir [100].

Karakteristik bir diğer pik, TSC1 ve TSC2 için sırasıyla, 3280-3284  $\text{cm}^{-1}$  ve 3272-3320  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen (N-H) pikidir. Bu piklerin metal komplekslerinde gözlenmemesi kompleksleşmenin gerçekleştiğinin kanıtıdır[82].



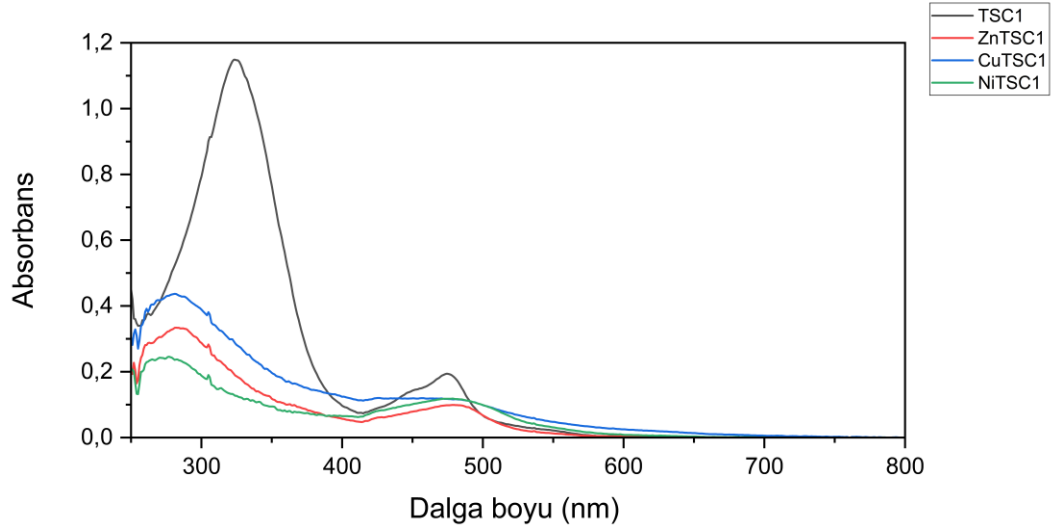
**Şekil 4.3.** TSC2 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış FT-IR spektrumu



**Şekil 4.4.** TSC1 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış FT-IR spektrumu

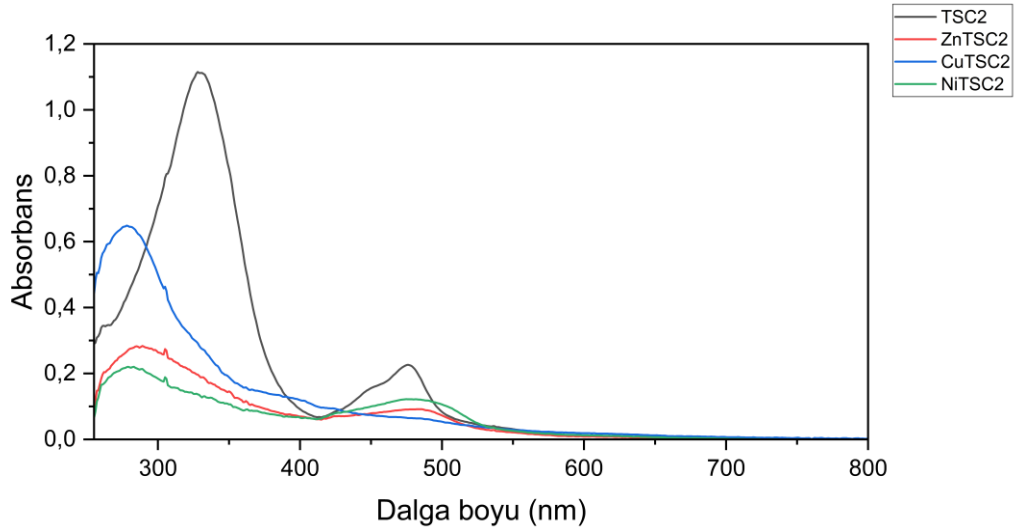
#### 4.1.3. UV Sonuçlarının değerlendirilmesi

Koordinasyon esnasında bazı d-d geçişleri olabileceğinden komplekslerin UV-visible spektrumları önem kazanmaktadır.



**Şekil 4.5.** TSC1 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış UV-Vis spektrumu

Şekil 4.5'e baktığımızda TSC1 ve metal komplekslerinin tümünde ligant datalar benzer datalar görülmektedir. Ligantta bulunan 324 nm 'de pik maviye kayma gözlenmekte ve çinko, nikel ve bakır kompleksleri için sırasıyla 282 nm, 275 nm ve 280 nm' de pikler gelmektedir. Bu pik kaymaları, ligant ile metal atomu arasındaki elektron transfer geçişlerinin bir sonucudur.



**Şekil 4.6.** TSC2 ve metal komplekslerinin karşılaştırılmış UV-Vis spektrumu

Şekil 4.6'ya baktığımızda TSC2 ve metal komplekslerinin hepsinde liganttaki datalara benzer datalar görülmektedir. Ligantta bulunan 328 nm 'deki pik maviye kayma gözlenmekte ve çinko, nikel ve bakır kompleksleri için sırasıyla 284 nm, 279 nm ve 277

nm' de pikler gelmektedir. Bunun nedeni metal atomuyla ligant arasındaki yük aktarım geçişlerindedir.

#### 4.1.4. <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının yorumlanması

Ligantların <sup>1</sup>H-NMR spektrumu alınmış ve karakterizasyonu yapılmıştır.

TSC1 bileşiği için <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna baktığımızda, 6.83 ile 8.02 ppm aralığında gelen pikler aromatik hidrojenin sahip olduğu piklerdir. 10.23 ve 11.27 ppm'de gelen pikler (C=S) grubuyla tiyosemikarbazit grubunun R kısmı arasındaki N-H grubunu ve 10.72 ppm'de gelen pik ise kumarin bileşiğinin 7'nci pozisyonundaki -OH grubuna ait piki ifade eder.

TSC2 bileşiği için <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna baktığımızda, 3.79 ppm civarında gelen pik fenil grubunun para pozisyonundaki metoksi grubunun sahip olduğu hidrojenlere ait olan piktir. 6.85 ile 7.98 ppm aralığında aromatik hidrojen piklerinin geldiği bunun yanı sıra 10.18 ve 11.15 ppm'de (C=S) grubuyla tiyosemikarbazit grubunun R kısmı arasındaki N-H, 10.83 ppm'de gelen pik ise kumarin bileşiğinin 7'nci pozisyonundaki -OH grubuna ait piki ifade eder.

## 5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, 2 adet keto-kumarin türevi ve 2 adet yeni kumarin-tiyosemikarbazon türevi sentezlendi ve ardından bu bileşiklerin çinko(II), nikel(II) ve bakır(II) metal kompleksleri oluşturuldu. Elde edilen ligandların karakterizasyonu, FT-IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MALDI-TOF kütle ve X-Ray analizleri kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen metal komplekslerinin karakterizasyonu FT-IR, UV-Vis ve MALDI-TOF kütle analizleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Sentezlenen kumarin-tiyosemikarbazon türevi bileşikler, organik çözücülerde iyi çözünürlük sergiledi. Ayrıca, kumarin-tiyosemikarbazon metal kompleksleri, DMF ve DMSO çözücülerinde de iyi çözünürlük gösterdi.

Bu çalışmada ayrıca, kumarin-tiyosemikarbazon ve metal komplekslerinin kolon kanseri aktivitesi incelendi. Detaylı analizler ve deneyler kullanılarak, bu bileşiklerin potansiyel antikanser aktiviteleri hakkında bilgi elde edilmeye çalışıldı.

Bu tez çalışmasında, 2 adet yeni kumarin-tiyosemikarbazon elde edilmiş ve bunların metal kompleksleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Elde edilen bileşiklerin kolon kanseri üzerindeki etkinlikleri incelenmiş ve sonuçlar, TSC2 ligandının en iyi sonucu verdiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, metal komplekslerinin ligandlara kıyasla antikanser aktivitesinin daha düşük olduğunu ve daha derinlemesine çalışmaların yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu araştırmanın, bu alanda çalışacak bilim insanları için bir atılım noktası olarak kullanılması hedeflenmektedir. Ayrıca, bu çalışmadaki verilerin kolon kanseri sürecine genel anlamda katkı sağlayacağı ve daha olumlu perspektifler sunacağı düşünülmektedir. Kumarin-tiyosemikarbazon ligandlarının türevlendirilmesi ve metal komplekslerinin çeşitlendirilmesi, yapı-aktivite ilişkisi açısından bu tez çalışmasının daha ileri aşamalarda daha iyi sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İleri düzey testler sonucunda daha etkili sonuçlara ulaşmak mümkün olabilir.

## KAYNAKÇA

- [1] Özdemir, M., Köksoy, B., Yalçın, B., Taşkın, T., Selçuki, N. A., Salan, Ü., Durmuş, M., Bulut, M. (2020). Novel Lutetium(III) Phthalocyanine-coumarin dyads; Synthesis, characterization, photochemical, theoretical and antioxidant properties. *Inorganica Chimica Acta*, 120145.
- [2] Lingaraju, G. S., Balaji, K. S., Jayarama, S., Anil, S. M., Kiran, K. R., & Sadashiva, M. P. (2018). Synthesis of New Coumarin Tethered Isoxazolines as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*.
- [3] Singh, L. R., Avula, S. R., Raj, S., Srivastava, A., Palnati, G. R., Tripathi, C. K. M., Pasupuleti, M., Sashidhara, K. V. (2017). Coumarin–benzimidazole hybrids as a potent antimicrobial agent: synthesis and biological elevation. *The Journal of Antibiotics*, 70(9), 954–961.
- [4] Basile, A., Sorbo, S., Spadaro, V., Bruno, M., Maggio, A., Faraone, N., & Rosselli, S. (2009). Antimicrobial and Antioxidant Activities of Coumarins from the Roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae). *Molecules*, 14(3), 939–952.
- [5] Sardari, S., Mori, Y., Horita, K., Micetich, R. G., Nishibe, S., & Daneshtalab, M. (1999). Synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 7(9), 1933-1940.
- [6] Golfakhrabadi, F., Abdollahi, M., Ardakani, M. R. S., Saeidnia, S., Akbarzadeh, T., Ahmadabadi, A. N., Ebrahimi, A., Yousefbeyk, F., Hassanzadeh, A., Khanavi, M. (2014). Anticoagulant activity of isolated coumarins (suberosin and suberenol) and toxicity evaluation of *Ferulago carduchorum* in rats. *Pharmaceutical Biology*, 52(10), 1335–1340.
- [7] Fylaktakidou, K. C., Hadjipavlou-Litina, D. J., Litinas, K. E., & Nicolaides, D. N. (2004). Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities. *Current pharmaceutical design*, 10(30), 3813-3833.
- [8] Shen, Y.-F., Liu, L., Feng, C.-Z., Hu, Y., Chen, C., Wang, G.-X., & Zhu, B. (2018). Synthesis and antiviral activity of a new coumarin derivative against spring viraemia of carp virus. *Fish & Shellfish Immunology*, 81, 57–66.

- [9] Singh, L. R., Avula, S. R., Raj, S., Srivastava, A., Palnati, G. R., Tripathi, C. K. M., Pasupuleti, M., Sashidhara, K. V. (2017). Coumarin–benzimidazole hybrids as a potent antimicrobial agent: synthesis and biological elevation. *The Journal of Antibiotics*, 70(9), 954–961.
- [10] Koyiparambath, V. P., Prayaga Rajappan, K., Rangarajan, T. M., Al- Sehemi, A. G., Pannipara, M., Bhaskar, V., ... & Mathew, B. (2021). Deciphering the detailed structure–activity relationship of coumarins as Monoamine oxidase enzyme inhibitors—An updated review. *Chemical Biology & Drug Design*, 98(4), 655-673.
- [11] Ali, M. Y., Seong, S. H., Jung, H. A., & Choi, J. S. (2019). Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity of coumarins from *Angelica decursiva*. *Molecules*, 24(21), 3937.
- [12] Çalık, A. E., Köksoy, B., Orman, E. B., Durmuş, M., Özkaya, A. R., & Bulut, M. (2013). 4-Carboxymethyl-8-methyl-7-oxycoumarin substituted zinc, cobalt and indium phthalocyanines: electrochemical and photochemical properties. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 17(10), 1046–1054.
- [13] Özkütük, M., Öğretir, C., Arslan, T., Kandemirli, F., & Köksoy, B. (2010). Acid Dissociation Constants of Some Novel Isatin Thiosemicarbazone Derivatives. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 55(8), 2714–2718.
- [14] Sagdinc, S., Köksoy, B., Kandemirli, F., Haman Bayari, S. (2008). Theoretical and spectroscopic studies of 5-fluoro-isatin-3-(N-benzylthiosemicarbazone) and its zinc(II) complex. *Journal of Molecular Structure*, 63–70.
- [15] Özdemir, M., Köksoy, B., Ceyhan, D., Bulut, M., & YALCIN, B. (2020). In silico, 6LU7 protein inhibition using dihydroxy-3-phenyl coumarin derivatives for SARS-CoV-2. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 7(3), 691-712.
- [16] Natural coumarins as potential anti-SARS-CoV-2 agents supported by docking analysis.
- [17] Li, H., Cai, L., & Chen, Z. (2012). Coumarin-derived fluorescent chemosensors. *Advances in chemical sensors*, 1, 121-150.

- [18] Özdemir, M., Abliatipova, A., Benian, S., Yalçın, B., Salan, Ü., Durmuş, M., & Bulut, M. (2020). 1, 2, 3-Triazole incorporated coumarin carrying metal-free, Zn (II), Mg (II) phthalocyanines: Synthesis, characterization, theoretical studies, photophysical and photochemical properties. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 403, 112845.
- [19] Guerra, F. Q., Araújo, R. S., Sousa, J. P., Silva, V. A., Pereira, F. O., Mendonça-Junior, F. J., ... & Lima, E. O. (2018). A new coumarin derivative, 4-acetatecoumarin, with antifungal activity and association study against *Aspergillus spp.* *Brazilian Journal of Microbiology*, 49, 407-413.
- [20] Vekariya, R. H., Patel, H. D. 2014. "Recent Advances in the Synthesis of Coumarin Derivatives via Knoevenagel Condensation: A Review", *Synthetic Communications*, 44, 2756–2788
- [21] Kalita, P., & Kumar, R. (2012). "Solvent-free coumarin synthesis via Pechmann reaction using solid catalysts" *Microporous and Mesoporous Materials*, 149(1), 1–9.
- [22] Khan, D., Mukhtar, S., Alsharif, M. A., Alahmdi, M. I., Ahmed, N. 2017. "PhI(OAc)<sub>2</sub> mediated an efficient Knoevenagel reaction and their synthetic application for coumarin derivatives.", *Tetrahedron Letters*, 58(32), 3183–3187.
- [23] 7-Hidroksi-3-(piridin-3-il)-2H-kromen-2-on Türevi Yeni Ftalosiyenin Bileşikleri Sentezi ve Karakterizasyonu, Ayşegül Çiğdem Karaerkek, İstanbul, 2009.
- [24] Borges F, Roleira F, Milhazes N, Santana L, Uriarte E. (2005). "Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity", *Curr Med Chem.*, 12(8), 887-916.
- [25] Dutta, L. N., Bhattacharyya, M., Sarkar, A. K. 1995. "A study of the Reformatsky reaction on formylcoumarins", *Canadian Journal of Chemistry*, 73: 1556-1562.
- [26] Belavagi, N. S., Deshapande, N., Sunagar, M. G., Khazi, M. A. I. 2014. "A practical one-pot synthesis of coumarins in aqueous sodium bicarbonate via intramolecular Wittig reaction at room temperature", *RSC Advances*, 4, 39667.

- [27] Wafi, A., Szabó-Bárdos, E., Horváth, O., Makó, É., Jakab, M., & Zsirka, B. (2021). Coumarin-based quantification of hydroxyl radicals and other reactive species generated on excited nitrogen-doped TiO<sub>2</sub>. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 404, 112913.
- [28] Borges Bubols, G., da Rocha Vianna, D., Medina-Rejon, A., von Poser, G., Maria Lamuela-Raventos, R., Lucia Eifler-Lima, V., & Cristina Garcia, S. (2013). The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 13(3), 318-334.
- [29] Kaneko, T., Baba, N., & Matsuo, M. (2001). Structure-activity relationship of antioxidants for inhibitors of linoleic acid hydroperoxide-induced toxicity in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Cytotechnology*, 35(1), 43-55.
- [30] Symeonidis, T., Chamilos, M., Hadjipavlou-Litina, D. J., Kallitsakis, M., & Litinas, K. E. (2009). Synthesis of hydroxycoumarins and hydroxybenzo [f]-or [h] coumarins as lipid peroxidation inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(4), 1139-1142.
- [31] Verhoef, T. I., Redekop, W. K., Daly, A. K., Van Schie, R. M., De Boer, A., & Maitland- van der Zee, A. H. (2014). Pharmacogenetic- guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *British journal of clinical pharmacology*, 77(4), 626-641.
- [32] Yu, D., Suzuki, M., Xie, L., Morris- Natschke, S. L., & Lee, K. H. (2003). Recent progress in the development of coumarin derivatives as potent anti- HIV agents. *Medicinal research reviews*, 23(3), 322-345.
- [33] Roskopf, F., Kraus, J., & Franz, G. (1992). Immunological and antitumor effects of coumarin and some derivatives. *Die Pharmazie*, 47(2), 139-142.
- [34] Jain, M., Surin, W. R., Misra, A., Prakash, P., Singh, V., Khanna, V., ... & Dikshit, M. (2013). Antithrombotic Activity of a Newly Synthesized Coumarin Derivative 3- (5- Hydroxy- 2, 2- dimethyl- chroman- 6- yl)- N- {2- [3- (5- hydroxy- 2, 2- dimethyl- chroman- 6- yl)- propionylamino]- ethyl}- propionamide. *Chemical biology & drug design*, 81(4), 499-508.

- [35] Lin, H. C., Tsai, S. H., Chen, C. S., Chang, Y. C., Lee, C. M., Lai, Z. Y., & Lin, C. M. (2008). Structure–activity relationship of coumarin derivatives on xanthine oxidase-inhibiting and free radical-scavenging activities. *Biochemical pharmacology*, 75(6), 1416-1425.
- [36] Patel Rajesh, M., & Patel Natvar, J. (2011). In vitro antioxidant activity of coumarin compounds by DPPH, Super oxide and nitric oxide free radical scavenging methods. *Journal of advanced pharmacy education & research*, 1, 52-68.
- [37] Xi, G. L., & Liu, Z. Q. (2015). Coumarin-fused coumarin: antioxidant story from N, N-dimethylamino and hydroxyl groups. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(13), 3516-3523.
- [38] Sandhu, S., Bansal, Y., Silakari, O., & Bansal, G. (2014). Coumarin hybrids as novel therapeutic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(15), 3806-3814.
- [39] Chen, H., Li, S., Yao, Y., Zhou, L., Zhao, J., Gu, Y., ... & Li, X. (2013). Design, synthesis, and anti-tumor activities of novel triphenylethylene–coumarin hybrids, and their interactions with Ct-DNA. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(17), 4785-4789.
- [40] Li, D., & Wu, L. (2017). Coumarins from the roots of *Angelica dahurica* cause anti-allergic inflammation. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(1), 874-880.
- [41] Besenfelder, E., Neubert, P., Roesch, A., Schaumann, W., & Wilhelms, O. H. (1989). Metabolism of picumast after administration of picumast dihydrochloride and antiallergic activity of the main metabolites. *Arzneimittel-forschung*, 39(10A), 1317-1320.
- [42] Jung, J. C., & Park, O. S. (2009). Synthetic approaches and biological activities of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Molecules*, 14(11), 4790-4803.
- [43] Jung, J. C., Lee, J. H., Oh, S., Lee, J. G., & Park, O. S. (2004). Synthesis and antitumor activity of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(22), 5527-5531.

- [44] Paul, K., Bindal, S., & Luxami, V. (2013). Synthesis of new conjugated coumarin–benzimidazole hybrids and their anticancer activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(12), 3667-3672.
- [45] Najmanova, I., Dosedel, M., Hrdina, R., Anzenbacher, P., Filipicky, T., Riha, M., & Mladenka, P. (2015). Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Current topics in medicinal chemistry*, 15(9), 830-849.
- [46] World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. (2020). Latest Global Cancer Data: Cancer Burden Rises to 19.3 Million New Cases and 10.0 Million Cancer Deaths in 2020. Retrieved from [<https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/#:~:text=The%20global%20cancer%20burden%20is,women%20die%20from%20the%20disease.>]
- [47] Wang, T., Peng, T., Wen, X., Wang, G., Sun, Y., Liu, S., ... & Wang, L. (2019). Design, synthesis and preliminary biological evaluation of benzylsulfone coumarin derivatives as anti-cancer agents. *Molecules*, 24(22), 4034.
- [48] Ramadwa, T. E., McGaw, L. J., Adamu, M., Madikizela, B., & Eloff, J. N. (2021). Anthelmintic, antimycobacterial, antifungal, larvicidal and cytotoxic activities of acetone leaf extracts, fractions and isolated compounds from *Ptaeroxylon obliquum* (Rutaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 280, 114365.
- [49] Kontogiorgis, C., Detsi, A., & Hadjipavlou-Litina, D. (2012). Coumarin-based drugs: a patent review (2008–present). *Expert opinion on therapeutic patents*, 22(4), 437-454.
- [50] Kasuga, K., Kuramitsu, H., Kadowaki, M., Nagahara, T., & Yamamoto, Y. (1986). Nucleophilic ring-substitution reactions of unsymmetrical quadridentate schiff base and its complex of nickel (II) or copper (II) with ethyl mercaptoacetate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 59(5), 1467-1470.
- [51] Sztanke, K., Maziarka, A., Osinka, A., & Sztanke, M. (2013). An insight into synthetic Schiff bases revealing antiproliferative activities in vitro. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(13), 3648-3666.

- [52] Gupta, K. C., Sutar, A. K., & Lin, C. C. (2009). Polymer-supported Schiff base complexes in oxidation reactions. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(13-14), 1926-1946.
- [53] Halder, S., Bhattacharjee, A., Roy, A., Chatterjee, S., & Roy, P. (2016). Chromogenic and fluorescence sensing of pH with a Schiff-base molecule. *RSC advances*, 6(45), 39118-39124.
- [54] Bai, L., Xu, Y., Li, L., Tao, F., Wang, S., Wang, L., & Li, G. (2020). An efficient water-soluble fluorescent chemosensor based on furan Schiff base functionalized PEG for the sensitive detection of Al<sup>3+</sup> in pure aqueous solution. *New Journal of Chemistry*, 44(26), 11148-11154.
- [55] Abdel-Rahman, L. H., Abu-Dief, A. M., El-Khatib, R. M., & Abdel-Fatah, S. M. (2016). Sonochemical synthesis, DNA binding, antimicrobial evaluation and in vitro anticancer activity of three new nano-sized Cu (II), Co (II) and Ni (II) chelates based on tri-dentate NOO imine ligands as precursors for metal oxides. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 162, 298-308.
- [56] Sadeek, S. A., El-Attar, M. S., & Abd El-Hamid, S. M. (2015). Synthesis and characterization and antibacterial activity of some new transition metal complexes with ciprofloxacin-imine. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 29(2), 259-274.
- [57] Patil, S. A., Kandathil, V., Sobha, A., Somappa, S. B., Feldman, M. R., Bugarin, A., & Patil, S. A. (2022). Comprehensive Review on Medicinal Applications of Coumarin-Derived Imine–Metal Complexes. *Molecules*, 27(16), 5220.
- [58] Abdel-Rahman, L. H., Abu-Dief, A. M., Ismael, M., Mohamed, M. A., & Hashem, N. A. (2016). Synthesis, structure elucidation, biological screening, molecular modeling and DNA binding of some Cu (II) chelates incorporating imines derived from amino acids. *Journal of Molecular Structure*, 1103, 232-244.
- [59] Al Zoubi, W., Mohamed, S. G., Al-Hamdani, A. A. S., Mahendradhany, A. P., & Ko, Y. G. (2018). Acyclic and cyclic imines and their metal complexes: recent progress in biomaterials and corrosion applications. *RSC advances*, 8(41), 23294-23318.

- [60] Horvath, T., Şerban, G. E. O. R. G. E. T. A., & Cuc, S. T. E. L. A. (2013). Synthesis of some 1, 4-disubstituted thiosemicarbazides as intermediates for the synthesis of 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *SYNTHESIS*, 61, 6.
- [61] El-Badawy, A. A., Elgubbi, A. S., & El-Helw, E. A. (2021). Acryloyl isothiocyanate skeleton as a precursor for synthesis of some novel pyrimidine, triazole, triazepine, thiadiazolopyrimidine and acylthiourea derivatives as antioxidant agents. *Journal of Sulfur Chemistry*, 42(3), 295-307.
- [62] da S. Maia, P. I., Nguyen, H. H., Ponader, D., Hagenbach, A., Bergemann, S., Gust, R., ... & Abram, U. (2012). Neutral gold complexes with tridentate SNS thiosemicarbazide ligands. *Inorganic Chemistry*, 51(3), 1604-1613.
- [63] Pishawikar, S. A., & More, H. N. (2017). Synthesis, docking and in-vitro screening of mannich bases of thiosemicarbazide for anti-fungal activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S2714-S2722.
- [64] Karali, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., 'Synthesis and structure-anti tuberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives', *Bioorg. Med. Chem.*, 1-17, (2007)
- [65] Çakmakçı, E. S., Subaşı, E., Öztürk, E., Şahiner, A., & Yüksel, B. Ş. (2023). Cobalt (II), nickel (II), palladium (II) and zinc (II) metallothiosemicarbazones: Synthesis, characterization, X-ray structures and biological activity. *Inorganica Chimica Acta*, 551, 121462.
- [66] EL-mahdy, K. M., El-Kazak, A. M., Abdel-Megid, M., Seada, M., & Farouk, O. (2013). Synthesis, characterization and biological evaluation of some new thieno [2, 3-d] Pyrimidine derivatives. *Journal: Journal of Advances in Chemistry*, 5(1).
- [67] Bisceglie, F., Pinelli, S., Alinovi, R., Goldoni, M., Mutti, A., Camerini, A., ... & Pelosi, G. (2014). Cinnamaldehyde and cuminaldehyde thiosemicarbazones and their copper (II) and nickel (II) complexes: A study to understand their biological activity. *Journal of inorganic biochemistry*, 140, 111-125.
- [68] Ghanghas, P., Choudhary, A., Kumar, D., & Poonia, K. (2021). Coordination metal complexes with Schiff bases: Useful pharmacophores with comprehensive biological applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 130, 108710.

- [69] Muleta, F., Alansi, T., & Eswaramoorthy, R. (2019). A review on synthesis characterization methods and biological activities of semicarbazone thiosemicarbazone and their transition metal complexes. *J Nat Sci Res*, 9(17).
- [70] Kumar, L. V., & Nath, G. R. (2019). Synthesis, characterization and biological studies of cobalt (II), nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes of vanillin-4-methyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazone. *Journal of Chemical Sciences*, 131, 1-13.
- [71] Devi, J., Kumar, B., & Taxak, B. (2022). Recent advancements of organotin (IV) complexes derived from hydrazone and thiosemicarbazone ligands as potential anticancer agents. *Inorganic Chemistry Communications*, 109208.
- [72] Prajapati, N. P., & Patel, H. D. (2019). Novel thiosemicarbazone derivatives and their metal complexes: Recent development. *Synthetic Communications*, 49(21), 2767-2804.
- [73] Bonaccorso, C., Marzo, T., & La Mendola, D. (2019). Biological applications of thiocarbohydrazones and their metal complexes: A perspective review. *Pharmaceuticals*, 13(1), 4.
- [74] Andres, S. A., Bajaj, K., Vishnosky, N. S., Peterson, M. A., Mashuta, M. S., Buchanan, R. M., ... & Grapperhaus, C. A. (2020). Synthesis, characterization, and biological activity of hybrid thiosemicarbazone–alkylthiocarbamate metal complexes. *Inorganic Chemistry*, 59(7), 4924-4935.
- [75] Bajaj, K., Buchanan, R. M., & Grapperhaus, C. A. (2021). Antifungal activity of thiosemicarbazones, bis (thiosemicarbazones), and their metal complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 225, 111620.
- [76] Pelosi, G. (2010). Thiosemicarbazone metal complexes: from structure to activity. *The Open Crystallography Journal*, 3(1).
- [77] Muleta, F., Desalegn, T., Eswaramoorthy, R., & Garg, A. (2022). Synthesis, characterization, in-silico, and in-vitro biological studies of Cu (II), Zn (II) complexes of semicarbazone, thiosemicarbazone derivatives of dehydrozingerone. *Journal of Molecular Structure*, 1268, 133632.

- [78] Yousef, T. A., El-Reash, G. A., El-Gammal, O. A., & Bedier, R. A. (2013). Synthesis, characterization, optical band gap, in vitro antimicrobial activity and DNA cleavage studies of some metal complexes of pyridyl thiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure*, 1035, 307-317.
- [79] Ezzat, A., Mohamed, M. B. I., Mahmoud, A. M., Farag, R. S., El-Tabl, A. S., & Ragab, A. (2022). Synthesis, spectral characterization, antimicrobial evaluation and molecular docking studies of new Cu (II), Zn (II) thiosemicarbazone based on sulfonyl isatin. *Journal of Molecular Structure*, 1251, 132004.
- [80] Deng, J., Yu, P., Zhang, Z., Wang, J., Cai, J., Wu, N., ... & Yang, F. (2018). Designing anticancer copper (II) complexes by optimizing 2-pyridine-thiosemicarbazone ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 158, 442-452.
- [81] Carcelli, M., Tegoni, M., Bartoli, J., Marzano, C., Pelosi, G., Salvalaio, M., ... & Gandin, V. (2020). In vitro and in vivo anticancer activity of tridentate thiosemicarbazone copper complexes: Unravelling an unexplored pharmacological target. *European journal of medicinal chemistry*, 194, 112266.
- [82] Hameed, A., Yaqub, M., Hussain, M., Hameed, A., Ashraf, M., Asghar, H., ... & Shafiq, Z. (2016). Coumarin-based thiosemicarbazones as potent urease inhibitors: synthesis, solid state self-assembly and molecular docking. *RSC advances*, 6(68), 63886-63894.
- [83] Wang, M., Wang, L. F., Li, Y. Z., Li, Q. X., Xu, Z. D., & Qu, D. M. (2001). Antitumour activity of transition metal complexes with the thiosemicarbazone derived from 3-acetyllumbelliferone. *Transition Metal Chemistry*, 26, 307-310.
- [84] Refat, M. S., El-Deen, I. M., Anwer, Z. M., & El-Ghol, S. (2009). Bivalent transition metal complexes of coumarin-3-yl thiosemicarbazone derivatives: Spectroscopic, antibacterial activity and thermogravimetric studies. *Journal of Molecular structure*, 920(1-3), 149-162.
- [85] Patil, S. A., Unki, S. N., Kulkarni, A. D., Naik, V. H., & Badami, P. S. (2011). Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes with coumarin-8-yl Schiff-bases: spectroscopic, in vitro antimicrobial, DNA cleavage and fluorescence studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79(5), 1128-1136.

- [86] Patil, S. A., Naik, V. H., Kulkarni, A. D., & Badami, P. S. (2010). DNA cleavage, antimicrobial, spectroscopic and fluorescence studies of Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes with SNO donor coumarin Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75(1), 347-354.
- [87] Rahman, K. A., Haribabu, J., Balachandran, C., Bhuvanesh, N. S., Karvembu, R., & Sreekanth, A. (2017). Copper, nickel and zinc complexes of 3-acetyl coumarin thiosemicarbazone: Synthesis, characterization and in vitro evaluation of cytotoxicity and DNA/protein binding properties. *Polyhedron*, 135, 26-35.
- [88] Hassan, S. S. (2018). Antibacterial, DFT and molecular docking studies of Rh (III) complexes of Coumarinyl- Thiosemicarbazone nuclei based ligands. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(3), e4170.
- [89] Kalaiarasi, G., Aswini, G., Rex Jeya Rajkumar, S., Dharani, S., Lynch, V. M., & Prabhakaran, R. (2018). Synthesis, spectral, structural characterization and biological activity of new palladium (II) complexes containing 3- acetyl- 8- methoxy- 2H- chromen- 2- one derived Schiff bases. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(9), e4466.
- [90] Stepanenko, I., Babak, M. V., Spengler, G., Hammerstad, M., Popovic-Bijelic, A., Shova, S., ... & Arion, V. B. (2021). Coumarin-Based Triapine Derivatives and Their Copper (II) Complexes: Synthesis, Cytotoxicity and mR2 RNR Inhibition Activity. *Biomolecules*, 11(6), 862.
- [91] Hassan, S. S., & Gomha, S. M. (2019). Novel functionalized thiosemicarbazone ligands and their Pd (II) complexes: synthesis, characterization, antibacterial and cytotoxic activities. *Chemical Papers*, 73, 331-344.
- [92] Sahoo, C. R., Sahoo, J., Mahapatra, M., Lenka, D., Sahu, P. K., Dehury, B., ... & Paidesetty, S. K. (2021). Coumarin derivatives as promising antibacterial agent (s). *Arabian Journal of Chemistry*, 14(2), 102922.
- [93] Kalaiarasi, G., Dharani, S., Lynch, V. M., & Prabhakaran, R. (2019). para metallation of 3-acetyl-chromen-2-one Schiff bases in tetranuclear palladacycles: focus on their biomolecular interaction and in vitro cytotoxicity. *Dalton Transactions*, 48(33), 12496-12511.

- [94] Dharani, S., Kalaiarasi, G., Sindhuja, D., Lynch, V. M., Shankar, R., Karvembu, R., & Prabhakaran, R. (2019). Tetranuclear palladacycles of 3-acetyl-7-methoxy-2-H-chromen-2-one derived Schiff bases: Efficient catalysts for Suzuki–Miyaura coupling in an aqueous medium. *Inorganic Chemistry*, 58(12), 8045-8055.
- [95] Kalaiarasi, G., Rajkumar, S. R. J., Dharani, S., Fronczek, F. R., Nadar, M. M., & Prabhakaran, R. (2018). Cyclometallated ruthenium (II) complexes with 3-acetyl-2-[H]-chromene-2-one derived CNS chelating ligand systems: Synthesis, X-ray characterization and biological evaluation. *New Journal of Chemistry*, 42(1), 336-354.
- [96] Kapoor, P., Fahmi, N., & Singh, R. V. (2011). Microwave assisted synthesis, spectroscopic, electrochemical and DNA cleavage studies of lanthanide (III) complexes with coumarin based imines. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 83(1), 74-81.
- [97] Labisbal, E., Sousa, A., Castiñeiras, A., García-Vázquez, J. A., Romero, J., & West, D. X. (2000). Spectral and structural studies of metal complexes of isatin 3-hexamethyleneiminylthiosemicarbazone prepared electrochemically. *Polyhedron*, 19(10), 1255-1262.
- [98] West, D. X., El-Sawaf, A. K., & Bain, G. A. (1998). Metal complexes of N (4)-substituted analogues of the antiviral drug methisazone {1-methylisatin thiosemicarbazone}. *TRANSITION METAL CHEMISTRY-WEINHEIM-*, 23, 1-6.
- [99] Ferreira, G. R., & de Oliveira, L. F. C. (2017). Synthesis, spectroscopic and structural studies of new azo dyes metal chelates derivated from 1-phenil-azo-2-naphthol. *Journal of Molecular Structure*, 1146, 50-56.
- [100] Köksoy, B. (2008). *Bazı isatin-3-tiyosemikarbazon metal komplekslerinin sentezi ve kuantum kimyasal hesaplanması* (Master's thesis, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).