



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



## YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARKLI YAPIDAKİ KETONLARIN HİDRAZON ve  
SEMİKARBAZONLARININ SENTEZİ

Ebru ŞENTÜRK

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Nihal ONUL

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 11.04.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı,  
Organik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ



Prof. Dr. Nihal ONUL  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Fatma Serpil GÖKSEL  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Zuhall TURGUT  
Yıldız Teknik Üniversitesi  
Fen Edebiyat Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 20665 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmalarımın oluşumundan sonuna kadar bilgisini, ilgisini, özverisini ve tecrübelerini esirgemeyen, bilim insanı sıfatı ve kişiliğiyle hayatımın her alanında örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Ayşe SERGÜZEL YUSUFOĞLU' na teşekkürlerimi bir borç bilir, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca her türlü yardımlarıyla ve bilgisiyle destek olan değerli Prof. Dr. Nihal ONUL ve değerli Arş. Gör. Dr. Aysema SAYIK MEHAN hocalarıma en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi' ne, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı' ndaki tüm değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Antimikrobiyal çalışmalarını destekleyen İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Arş. Gör. Emel MATARACI KARA' ya teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca ve eğitimim süresince sonsuz desteğini ve güvenini esirgemeyen annem Gülsen ŞENTÜRK ve babam Fuat ŞENTÜRK' e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Nisan 2019

Ebru ŞENTÜRK

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xiii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ .....	xiv
ÖZET .....	xv
SUMMARY .....	xvi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR</b> .....	<b>3</b>
2.1. KARBONİL BİLEŞİK OLARAK KETONLAR.....	3
2.2. KETONLARIN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	3
2.3. KETONLARIN REAKSİYONLARI.....	4
2.3.1. Yükseltgenme ve İndirgenme Reaksiyonları.....	4
2.3.2. Katılma Reaksiyonları .....	5
2.3.3. Yanma Reaksiyonları .....	7
2.4. HİDRAZONLAR .....	7
2.4.1. Hidrazonların Genel Özellikleri ve Yapıları .....	7
2.4.2. Hidrazonların Kimyasal Reaksiyonları .....	9
2.4.2.1. Nükleofilik Reaktiflerle Reaksiyonları .....	9
2.4.2.2. İndirgenme Reaksiyonları.....	12
2.4.2.3. Elektrofilik Reaktiflerle Reaksiyonları .....	13
2.4.2.4. Molekül İçi Reaksiyonları.....	18
2.4.3. Hidrazonların Sentez Yöntemleri .....	19
2.4.3.1. Aldehit ve Ketonların Hidrazinler ile Kondenzasyonu .....	19
2.4.3.2. Aktif Metilen Bileşikleriyle Aromatik ve Heteroaromatik Diazonyum Tuzlarının Birleşmesi .....	22
2.4.4. Hidrazon Türevlerinin Geometrik Özellikleri .....	27
2.4.5. Hidrazonların Spektral Özellikleri .....	28
2.4.5.1. IR Spektrumu .....	28
2.4.5.2. NMR Spektrumu.....	29

2.4.5.3. UV-Vis Spektrumu .....	31
2.4.6. Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri .....	31
2.5. SEMİKARBAZONLAR .....	31
2.5.1. Semikarbazonların Genel Özellikleri ve Yapıları .....	31
2.5.2. Semikarbazonların Kimyasal Reaksiyonları .....	33
2.5.3. Semikarbazonların Sentez Yöntemleri .....	34
2.5.4. Semikarbazon Türevlerinin Geometrik Özellikleri .....	36
2.5.5. Semikarbazonların Spektral Özellikleri .....	38
2.5.5.1. IR Spektrumu .....	38
2.5.5.2. NMR Spektrumu.....	38
2.5.5.3. UV-Vis Spektrumu .....	39
2.5.6. Semikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri .....	39
2.6. ÇALIŞMADA UYGULANAN HİDRAZON VE SEMİKARBAZON SENTEZ YÖNTEMİ.....	40
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>42</b>
3.1.MALZEMELER .....	42
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR.....	43
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİN SENTEZİ .....	44
3.3.1. 1-Fenil-tridekan-1-on Friedel Crafts Açılma Reaksiyonu İle Sentezi.....	45
3.3.2. 1-p-Tolil-tridekan-1-on Friedel Crafts Açılma Reaksiyonu İle Sentezi.....	46
3.3.3. 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Friedel Crafts Açılma Reaksiyonu İle Sentezi.....	46
3.4. 2,4-DİNİTROFENİLHİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ .....	47
3.4.1. 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi .....	47
3.4.2. 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi .....	48
3.4.3. 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi.....	49
3.4.4. 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi .....	50
3.5. SEMİKARBAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ .....	51
3.5.1. 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon Sentezi.....	51
3.5.2. 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon Sentezi .....	52
3.5.3. 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon Sentezi.....	52
3.5.4. 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon Sentezi.....	53
3.6. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TAYİNİ .....	53
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>55</b>

4.1. SENTEZLENEN HİDRAZON VE SEMİKARBAZON BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ .....	55
4.1.1. 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a).....	55
4.1.2. 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) .....	60
4.1.3. 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) .....	65
4.1.4. 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) .....	70
4.1.5. 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a) .....	75
4.1.6. 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b) .....	80
1-p-Tolil-tridekan-1-on.....	80
4.1.7. 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) .....	85
1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on.....	85
4.1.8. 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d).....	90
1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on .....	90
4.2. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TAYİNİ SONUÇLARI .....	95
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>96</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>97</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>104</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>105</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Simetrik ve asimetric keton yapıları. ....	3
Şekil 2.2: Karboksilik asit yapılarının oluşumu. ....	4
Şekil 2.3: Keton siyanhidrin oluşumu. ....	5
Şekil 2.4: Keton bisülfid katılma bileşiği eldesi. ....	5
Şekil 2.5: Kararsız ketonhidratların oluşumu. ....	5
Şekil 2.6: Ketimin eldesi. ....	6
Şekil 2.7: Ketonun yanma reaksiyonu. ....	7
Şekil 2.8: Hidrazonun yapısı. ....	8
Şekil 2.9: Hidrazon molekülünün rezonans yapıları. ....	8
Şekil 2.10: Hidrazon anyonları ile azo bileşikleri anyonlarının denge durumu. ....	9
Şekil 2.11: Karbon nükleofillerle reaksiyonlar. ....	10
Şekil 2.12: Piridazinon halka oluşum reaksiyonları. ....	10
Şekil 2.13: Grignard reaktifleriyle reaksiyonları. ....	11
Şekil 2.14: Hidrazin türevleriyle reaksiyonları. ....	12
Şekil 2.15: İndirgenme reaksiyonları. ....	13
Şekil 2.16: Karbon elektrofillerle reaksiyonları. ....	13
Şekil 2.17: Vilsmeier reaksiyonu. ....	14
Şekil 2.18: Alkil halojenürlerle reaksiyonu. ....	14
Şekil 2.19: Asetilasyon reaksiyonları. ....	15
Şekil 2.20: Non-aromatik halkalanmalar. ....	16
Şekil 2.21: Azot elektrofillerle reaksiyonları. ....	17
Şekil 2.22: Halojen elektrofillerle reaksiyonları. ....	18
Şekil 2.23: Molekül içi reaksiyonlar. ....	19



Şekil 2.24: Aldehit ve ketonlardan hidrazon eldesi. ....	19
Şekil 2.25: 1,3 ve 1,4 diketonlardan pirazoller, dihidropridazinler ve pirollerin eldesi. ....	21
Şekil 2.26: $\alpha$ -, $\omega$ -diaroilalkenlerin hidrazin ile kondenzasyonu yoluyla geniş halkalı hidrazonların eldesi. ....	21
Şekil 2.27: $\beta$ -Haloketonların hidrazin ile reaksiyonundan beş üyeli halkalı hidrazonların eldesi.....	22
Şekil 2.28: Hidrazon bileşiğinden pürin türevinin eldesi.....	22
Şekil 2.29: 1,3-diketonlardan hidrazon oluşumu. ....	23
Şekil 2.30: Amit bileşiklerinden hidrazon oluşumu.....	23
Şekil 2.31: Karboksil grubu içeren bileşiklerden hidrazon oluşumu. ....	24
Şekil 2.32: Metilen yan gruplardan hidrazon oluşumu. ....	25
Şekil 2.33: Hidrazon ara ürünleri. ....	26
Şekil 2.34: Enaminlerden hidrazon oluşumu. ....	27
Şekil 2.35: Hidrazonlarda cis- trans- izomerisi.....	28
Şekil 2.36: Diastereoizomerik bileşiklerin ayrılması. ....	28
Şekil 2.37: $\omega$ -Aroilasetofenon N-(açıl veya benzoil) hidrazon türevi.....	29
Şekil 2.38: Piridin-2-karbaldehit-N-asetil hidrazon yapılarındaki izomerik durum. ....	30
Şekil 2.39: Bazı azometin bileşikleri. ....	32
Şekil 2.40: Semikarbazon yapılarının adlandırılması. ....	32
Şekil 2.41: Semikarbazon oluşum mekanizması.....	33
Şekil 2.42: 1-n-alkilnaftalin ürünlerinin semikarbazonların redüksüyon mekanizması ile eldesi.....	34
Şekil 2.43: Karbonil-amin reaksiyonu ile vanilin-semikarbazon sentezi.....	34
Şekil 2.44: Asetofenon-semikarbazon eldesi. ....	35
Şekil 2.45: Benzofenon-semikarbazon eldesi. ....	35
Şekil 2.46: p-kloroasetofenon-semikarbazon eldesi. ....	36
Şekil 2.47: Semikarbazon geometrik yapısı.....	36

<b>Şekil 2.48:</b> Semikarbazonların E- ve Z-izomerleri. ....	37
<b>Şekil 2.49:</b> İzomer yapısı oluşumu.....	37
<b>Şekil 2.50:</b> Hidrazonların sentez reaksiyonu için ön görülen mekanizma.....	41
<b>Şekil 2.51:</b> Semikarbazonların sentez reaksiyonu için ön görülen mekanizma.....	41
<b>Şekil 3.1:</b> Tridekanoik asit klorür eldesi.....	44
<b>Şekil 3.2:</b> 1-Fenil-tridekan-1-on (1a) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	45
<b>Şekil 3.3:</b> 1-p-Tolil-tridekan-1-on (1b) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	46
<b>Şekil 3.4:</b> 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on (1c) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	47
<b>Şekil 3.5:</b> 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a).....	48
<b>Şekil 3.6:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	49
<b>Şekil 3.7:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	50
<b>Şekil 3.8:</b> 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	51
<b>Şekil 3.9:</b> 1-Fenil-tridekan-1-on semikarbazon (3a) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	51
<b>Şekil 3.10:</b> 1-p-Tolil-tridekan-1-on semikarbazon (3b) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	52
<b>Şekil 3.11:</b> 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on semikarbazon (3c) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	52
<b>Şekil 3.12:</b> 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on semikarbazon (3d) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	53
<b>Şekil 4.1:</b> 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) IR spektrumu.....	56
<b>Şekil 4.2:</b> 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	57
<b>Şekil 4.3:</b> 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	58
<b>Şekil 4.4:</b> 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) GC-MS spektrumu.....	59
<b>Şekil 4.5:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) IR spektrumu.....	61
<b>Şekil 4.6:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	62

<b>Şekil 4.7:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	63
<b>Şekil 4.8:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) GC-MS spektrumu. ....	64
<b>Şekil 4.9:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) IR spektrumu. ....	66
<b>Şekil 4.10:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	67
<b>Şekil 4.11:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	68
<b>Şekil 4.12:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) GC-MS spektrumu. ....	69
<b>Şekil 4.13:</b> 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) IR spektrumu. ....	71
<b>Şekil 4.14:</b> 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	72
<b>Şekil 4.15:</b> 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	73
<b>Şekil 4.16:</b> 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) GC-MS spektrumu. ....	74
<b>Şekil 4.17:</b> 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a) IR spektrumu.....	76
<b>Şekil 4.18:</b> 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	77
<b>Şekil 4.19:</b> 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	78
<b>Şekil 4.20:</b> 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a) GC-MS spektrumu. ....	79
<b>Şekil 4.21:</b> 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b) IR spektrumu. ....	81
<b>Şekil 4.22:</b> 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	82
<b>Şekil 4.23:</b> 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	83
<b>Şekil 4.24:</b> 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b) GC-MS spektrumu.....	84
<b>Şekil 4.25:</b> 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) IR spektrumu.....	86
<b>Şekil 4.26:</b> 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	87
<b>Şekil 4.27:</b> 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	88

<b>Şekil 4.28:</b> 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) GC-MS spektrumu. ....	89
<b>Şekil 4.29:</b> 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d) IR spektrumu. ....	91
<b>Şekil 4.30:</b> 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. .....	92
<b>Şekil 4.31:</b> 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon(3d) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	93
<b>Şekil 4.32:</b> 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d) GC-MS spektrumu.....	94



## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 4.1:</b> 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) .....	55
<b>Tablo 4.2:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) .....	60
<b>Tablo 4.3:</b> 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c).....	65
<b>Tablo 4.4:</b> 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) .....	70
<b>Tablo 4.5:</b> 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a).....	75
<b>Tablo 4.6:</b> 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b).....	80
<b>Tablo 4.7:</b> 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) .....	85
<b>Tablo 4.8:</b> 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d) .....	90
<b>Tablo 4.9:</b> Antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları. ....	95

## SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

### Simgeler

### Açıklama

$\delta$	: $^1\text{H}$ -NMR Kimyasal Kayma Sembolü
$\delta$	: Karbonil Karbonunun Yanındaki Dördüncü Karbon
$\gamma$	: Karbonil Karbonunun Yanındaki Üçüncü Karbon

### Kısaltmalar

### Açıklama

DMF	: Dimetilformamid
TLC	: İnce tabaka kromatografisi

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### FARKLI YAPIDAKİ KETONLARIN HİDRAZON ve SEMİKARBAZONLARININ SENTEZİ

Ebru ŞENTÜRK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Nihal ONUL

Bu çalışmada 3 farklı yapıda keton sentezlenmiştir (1a, 1b, 1c). Bu ketonlar; 1-Fenil-tridekan-1-on (1a), 1-p-Tolil-tridekan-1-on (1b), 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on (1c) 'dur. Çalışmada 1d olan 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on (1d) [63] keton da kullanılmıştır. Sentezlenen bu ketonlardan 4 adet hidrazon türevi (2a, 2b, 2c, 2d) ve 4 adet semikarbazon türevi (3a, 3b, 3c, 3d) elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektroskopisi ve kromatografik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Hidrazon ve semikarbazonlardaki *E/Z* izomerleşme durumları da NMR yorumlarında belirtilmiştir. Elde edilen hidrazon ve semikarbazon türevlerinin antimikrobiyal etkileri yedi bakteri ve üç mantar türüne karşı Ciprofloxacın ve Flukonazol standartları üzerinde incelenmiştir. MIC değerleri belirlenmiştir. Bileşiklerin yapıları ve antimikrobiyal etkileri arasındaki ilişki ele alınmıştır. Genel anlamda antimikrobiyal etki bakımından hidrazonlar, semikarbazonlardan daha etkili olmuştur. Bu çalışmada elde edilen tüm bileşikler yeni bileşiklerdir.

Nisan 2019, 122 sayfa.

**Anahtar kelimeler:** Keton, hidrazon, semikarbazon, antimikrobiyal etki

## SUMMARY

### M.Sc. THESIS

#### SYNTHESIS OF HYDRAZONE AND SEMICARBAZONES DERIVATIVES OF KETONES IN DIFFERENT STRUCTURES

Ebru ŞENTÜRK

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Nihal ONUL

In this study, 3 different ketones were synthesized (1a, 1b, 1c). These ketones; 1-Phenyl-tridecan-1-one (1a), 1-p-Tolyl-tridecan-1-one (1b), 1- (4-Chloro-phenyl) -tridecan-1-one (1c). 1d: 1- (4-Bromo-phenyl) -tetradecane-1-one (1d) [63] ketone was also used in the study. Four hydrazone derivatives (2a, 2b, 2c, 2d) and four semicarbazone derivatives (3a, 3b, 3c, 3d) were obtained from these ketones synthesized. The structures of the compounds were characterized by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, mass spectroscopy and chromatographic methods. *E / Z* isomerization states in hydrazone and semicarbazone derivatives are also indicated in NMR interpretations. The antimicrobial effects of the obtained hydrazone and semicarbazone derivatives were investigated on Ciprofloxacin and Fluconazole standards against seven bacteria and three fungi species. MIC values were determined. The relationship between the structure and antimicrobial effects of the compounds is discussed. In terms of antimicrobial activity, hydrazones were more effective than semicarbazones. All compounds obtained in this study are novel compounds.



April 2019, 122 pages.

**Keywords:** Ketone, hydrazone, semicarbazone, antimicrobial effect



## 1. GİRİŞ

Karbonil bileşikler organik kimyada aldehit, keton, karboksilik asit ve türevlerinde bulunan en önemli fonksiyonel gruplardan biridir. Bu gruplar yardımı ile karbonil bileşiklerinin gerçekleştirdiği çeşitli kondenzasyon reaksiyonları ile imin, oksim, enamin, fenilhidrazon, hidrazon, semikarbazon gibi çeşitli yapılar elde edilmektedir.

Elde edilen bu ürünlerden, polimer, boya, endüstri, tarım vb. alanlarda çeşitli özellikleri ile birlikte yararlanılmaktadır. Ayrıca biyolojik sistemlerde antidepresan, antiinflamatuar, antibakteriyel, antikanser gibi birçok olumlu katkısı ile sıkça kullanılmaktadır.

Hidrazonlar ve semikarbazonlar, başlangıç maddesi olarak kullanıldıkları aldehit ve ketonların türevleri olarak bilinmektedir. Hidrazonlar, genel olarak hidrazin ile karbonil bileşiklerinin kondenzasyon tepkimesinden elde edilirler. Basit hidrazon türevleri, genellikle sıvıdır. Alifatik karbon zinciri küçük olan hidrazon bileşiği suda çözünür ve erime noktaları da düşüktür. Aromatik grup içeren fenil hidrazon bileşikleri ise genellikle katıdır. Karbamilhidrazonlar ise genel olarak semikarbazon olarak adlandırılırlar. Hidrazon oluşumu, çifte bağ oluşumunda rol oynayan azot atomunun bazikliğini azaltır. Bu nedenle fenilhidrazon ve semikarbazon bileşikleri, kendilerini meydana getiren hidrazin ve semikarbazitlerden daha asidik özellik göstermektedir.

Yapılan çalışmada 13 karbonlu farklı yapıdaki ketonlar kullanılarak 2,4-dinitrofenilhidrazon ve semikarbazon türevleri sentezlenmiştir. Ayrıca farklı yöntemler uygulanarak en ideal metot seçilmiştir. Elde edilen ürünlerin kimyasal yapısı, saflıkları ve stereokimyası çeşitli yöntemler ile karakterize edilmiştir.

Bu tez çalışmasında, başlangıç maddesi olarak seçilen üç farklı keton; 1-Fenil-tridekan-1-on (1a), 1-p-Tolil-tridekan-1-on (1b) ve 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on (1c)  $AlCl_3$  varlığında Friedel Crafts açılme reaksiyonuyla sentezlenmiş olup, kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır.

Elde edilen ketonların her biri 2,4-dinitrofenilhidrazin ve semikarbazit ile reaksiyona girerek toplam 4 adet 2,4-dinitrofenilhidrazon bileşiği ve 4 adet semikarbazon bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen 2,4-dinitrofenilhidrazon ve semikarbazon bileşikleri, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış olup her biri yeni bileşiklerdir.

Sentezlenen 2,4-dinitrofenilhidrazon ve semikarbazon bileşikleri aşağıdaki gibidir:

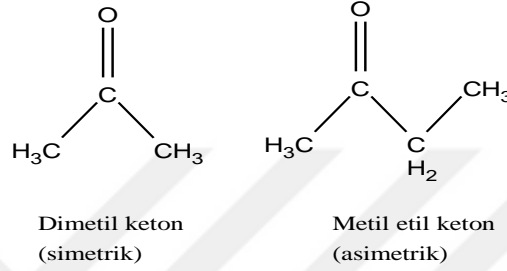
- 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a)
- 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b)
- 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c)
- 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d)
- 1-Fenil-tridekan-1-on semikarbazon (3a)
- 1-p-Tolil-tridekan-1-on semikarbazon (3b)
- 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on semikarbazon (3c)
- 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on semikarbazon (3d)

Sentezlenen 2,4-dinitrofenilhidrazon ve semikarbazon bileşiklerinin yapıları, elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve GC-MS spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1. KARBONİL BİLEŞİK OLARAK KETONLAR

Ketonlar yapılarında karbonil grubu taşırlar ve bu gruba iki tane aril veya alkil grubu bağlıdır. Bu gruplar aynı ya da farklı olabilirler. Aynı alkil grupları ile simetrik, farklı alkil grupları ile asimetric keton yapıları oluşmaktadır (Şekil 2.1) [1].



Şekil 2.1: Simetrik ve asimetric keton yapıları.

IUPAC sistemine göre ketonlar için “-on” son eki kullanılır. Karbonil grubunun en küçük numarayı almasını sağlayacak şekilde adlandırma yapılmaktadır. Yapıdaki alkil veya aril kısımları adlandırmada kullanılmaktadır. Bu kısımların isimlerinden sonra keton ismi getirilerek yapılar isimlendirilmektedir [2].

### 2.2. KETONLARIN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Ketonlar molekül yapıları polar olduğu için apolar organik bileşiklere göre daha yüksek kaynama noktalarına sahiptir. Fakat moleküller arasında hidrojen bağı oluşturabilen aynı karbon sayısına denk gelen bileşiklere göre (alkol veya organik asit) daha düşük kaynama noktalarına sahiptir. Çünkü yapılarında hidrojen bağı bulundurmazlar ve kendi aralarında moleküler assosiasyon yapamamaktadır. Fakat yapılarında karbonil grupları bulunmaktadır. Bu kısımlar sayesinde polarlaşma tepkimesi oluşmaktadır. Bu tepkimeden dolayı benzer karbon sayısına sahip alkanlara oranla kaynama noktaları daha yüksektir. Keton gruplarındaki karbon sayısı azaldıkça sulu ortamdaki çözünürlüğü artmaktadır. Yüksek karbonlu formları ise güçlü organik çözücülere ihtiyaç duyarlar [1].

Keton gruplarında çeşitli özelliklerdeki hidrofobik ve hidrofilik kısımlar bulunmaktadır. Bu durumdan dolayı molekül ağırlığı düşük olanların sulu ortamda çözünürlüğü fazla iken yüksek molekül ağırlıktaki yapıların çözünürlüğü azdır. Boyar maddelerin yapımında ayrıca ketonlar sıvı formda tüketilmektedir. Ayrıca bu yapılar aldehitlere oranla daha hoş kokuya sahiptir. Bu yüzden ketonlar sentetik parfüm sektöründe de önemli bir role sahiptir.

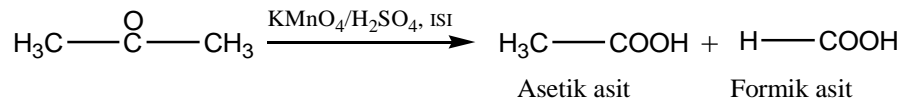
Ketonlar aldehitlere göre daha hızlı oksidasyona uğramazlar. Yapılarında karbonil gruba katılabilecek oksitlenebilir hidrojen bulundurmadıklarından dolayı oksidasyonda herhangi bir etkileri yoktur [3].

## 2.3. KETONLARIN REAKSİYONLARI

### 2.3.1. Yükseltgenme ve İndirgenme Reaksiyonları

Ketonlar çeşitli yollar ile sentezlenmektedir. İkincil alkollerin yükseltgenmesi veya Grignard katılma tepkimeleri vb. bunlardan bazılarıdır. Keton yapılarının tepkimeye katılma eğilimleri fazladır.

Ketonlarda karbonil gruplarına bağlı olarak hidrojen bulunmaz. Dolayısıyla güçlü yükseltgenlerle normal koşullarda reaksiyon vermezler. Ama çok etkin şartlarda C-CO bağları kopmaktadır. Ardından oluşan yapılar karbokatyonlardır. Bu formlara -OH kısımları bağlanır. Oluşan yapıların son hali karboksilik asitlerdir (Şekil 2.2).

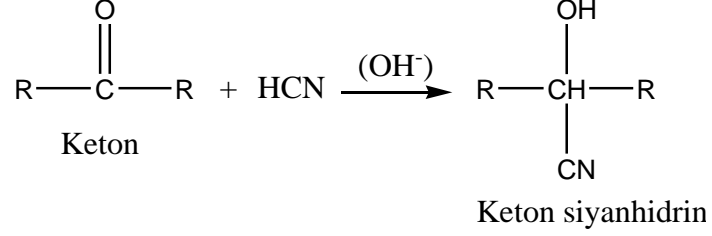


**Şekil 2.2:** Karboksilik asit yapılarının oluşumu.

Ketonlar, sırasıyla 1° ve 2° alkollere kolayca indirgenebilir. Bu reaksiyonlarda metal hidrürler sıkça kullanılmaktadır. Karbonil bileşiklerinin indirgenme tepkimesinde daha çok lityum alüminyum hidrür (LiAlH<sub>4</sub>), metal hidrürler ve sodyum bor hidrür (NaBH<sub>4</sub>) kullanılmaktadır. Katalitik hidrojenlenme tepkimesi sonucu ikincil alkoller meydana gelmektedir. Clemensen indirgenme reaksiyonu sonucu ise hidrokarbon yapılar elde edilmektedir.

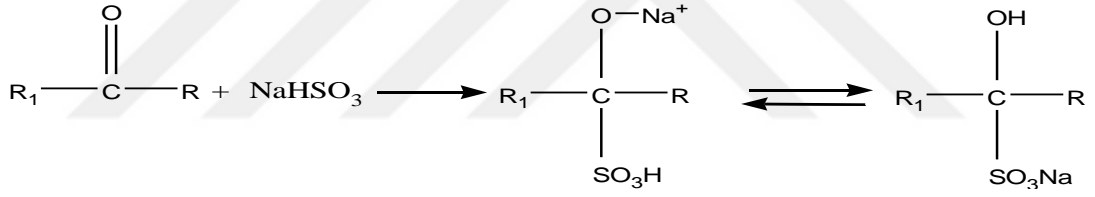
### 2.3.2. Katılma Reaksiyonları

Düşük molekül ağırlığına sahip ketonların hidrosiyanik asit ile tepkimesi sonucu keton siyanhidrin formları elde edilmektedir (Şekil 2.3).



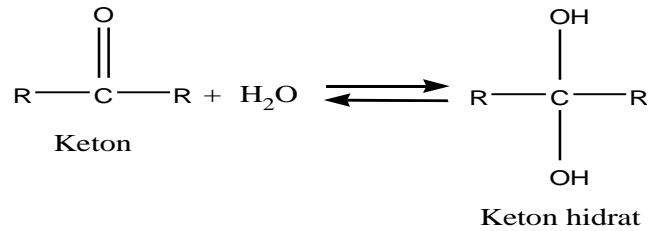
Şekil 2.3: Keton siyanhidrin oluşumu.

Ayrıca ketonlara sodyumbisülfite ( $\text{NaHSO}_3$ ) katılmasıyla keton bisülfite katılma bileşiği oluşturur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Keton bisülfite katılma bileşiği eldesi.

Katılma reaksiyonlarından biri olan su molekülünün ketonlara katılmasıyla kararsız keton hidratları (1,1-dioller) meydana getirirler (Şekil 2.5)



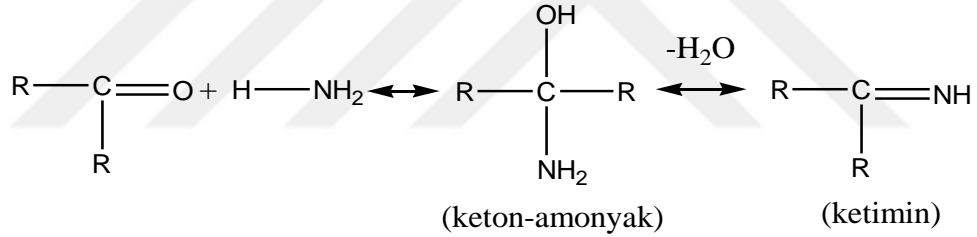
Şekil 2.5: Kararsız ketonhidratların oluşumu.

Reaksiyon sonunda alkol formları bu yapılara  $H^+$  ve  $-O-R$  türevleri ile katılmaktadır. Bu reaksiyon sonucunda kararsız yarı ketal formları elde edilmektedir. Oluşan bu yarı ketaller asit katalizör eşliğinde alkollerle tepkimeye girerler ve ketalleri oluşturabilirler.

Ketonlara tiyoller ( $R-SH$ ) ise alkollere oranla reaksiyona daha hızlı katılım gerçekleştirirler. Tepkime sonucunda tiyoyarı ketal formları meydana gelmektedir.

Ardından asit katalizörün olduğu tepkimelerden su molekülünün ayrılması sonucu tiyoketaller oluşur [4].

Amonyak molekülü keton yapılarına  $H^+$  ve  $NH_2$  formları ile katılmaktadır. Tepkime sonunda keton-amonyak ilk üründür. Ardından su molekülü ayrılarak ketimin oluşmaktadır (Şekil 2.6). Tepkime sonunda elde edilen ketimin ve keton-amonyak molekülleri denge halindedir. Fakat bu formlar kararsızdır ve yalıtılamazlar. Diğer yandan ketonların kondenzasyon reaksiyonlarında ise ürünler kararlı yapıdadırlar.

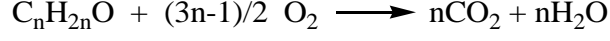


**Şekil 2.6:** Ketimin eldesi.

Önemli bir başka reaksiyon ise aldol reaksiyonudur. Meydana gelen aseton ürünü ( $CH_3-CO-CH_3$ ), organik moleküller için çözünürlüğü yüksek orandadır. Bundan dolayı çözücü olarak kullanımı tercih edilmektedir. Organik bileşikleri çözme gücü yüksektir. Dolayısıyla genellikle çözücü olarak kullanılır.

### 2.3.3. Yanma Reaksiyonları

Keton yapıları başka organik moleküllerde görüldüğü gibi yanma tepkimesi gerçekleştirdiklerinde CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O yapılarını meydana getirmektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Ketonun yanma reaksiyonu.

## 2.4. HİDRAZONLAR

### 2.4.1. Hidrazonların Genel Özellikleri ve Yapıları

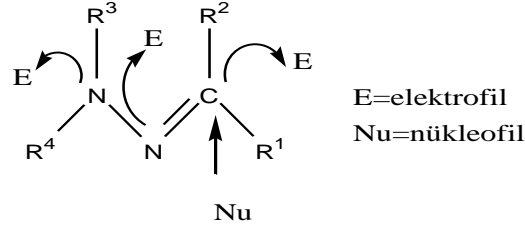
Kimyasal reaktiviteleri ve sentetik yaklaşımları ile hidrazonlar, 1894 yılından günümüze kadar modern teknikler ile üzerinde detaylı çalışmaları yapılan önemli bileşik gruplarıdır [5]. Organik sentez, tıbbi kimya ve supramoleküler kimya gibi analitik ve ayrıca antimikrobiyal, antitümoral gibi çeşitli biyolojik alanlarda da önemli aktivitelere sahiptir [6].

İmin yapıları, aldehit ve keton moleküllerinin 1<sup>o</sup> aminlerle tepkimesi sonucu elde edilmektedir. Ardından hidrazin yapıları ile girdikleri tepkime sonucunda hidrazonlar oluşmaktadır [7].

Hidrazinin iki mol karbonil bileşiği ile reaksiyonundan elde edilen hidrazonlar, azinler (aldazinler ve ketazinler) olarak bilinirler. Bu tip bileşikler karbonil bileşiğinin sonuna azin kelimesi getirilerek; asetonazin [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=N-N=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] asetaldehitazin (phCH=N-N=CHph) gibi aldazin ve ketazin son eklerini kullanılarak adlandırılabilir [8].

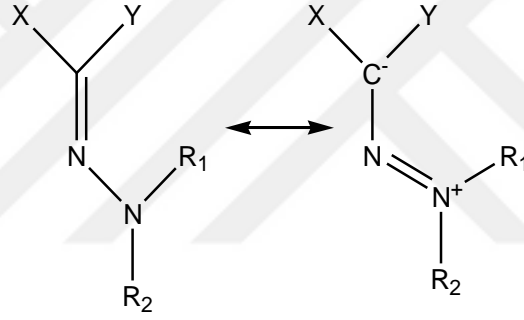
Hidrazonlar ve türevleri organik kimyada bileşiklerin çok yönlü bir sınıfını oluştururlar. Bu yapılar birbirine bağlı iki nitrojen atomu ve terminal nitrojen atomunun yalnız elektron çifti ile konjuge bir C-N çift bağı içerirler (Şekil 2.8) [9].





**Şekil 2.8:** Hidrazonun yapısı.

X ve Y karbonları ester ve siyanür gibi önemli fonksiyonel gruplar içeren hidrazonlar boya endüstrisinde oldukça önemli bileşiklerdir. Azot atomunun ortaklanmamış tek elektron çiftini rezonansla verdiği hidrazon karbonu elektronca zengindir ve nükleofilik özellik gösterir (Şekil 2.9) [10].



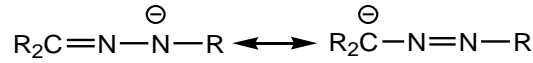
**Şekil 2.9:** Hidrazon molekülünün rezonans yapıları.

Basit alkil hidrazon türevleri genellikle sıvıdır. Ayrıca yapılarındaki karbon zinciri küçüldükçe suda çözünürlükleri artar. Örneğin, fenilhidrazonlar katıdır fakat alifatik olanların birçoğu oldukça düşük erime noktasına sahiptir. Azinler ise genellikle katıdır.

Hidrazon oluşumu çifte bağ oluşumunda rol oynayan azot atomunun bazikliğini azaltır. Aynı şekilde, imin oluşumu da aminlerin bazlık kuvvetini azaltır. Bu sebeple, fenilhidrazonlar ve semikarbazonlar, kendilerini meydana getiren hidrazin ve semikarbazitlerden önemli derecede zayıf baz bileşikleridir [8].

Bileşenin yapısında bulunan iki azotun çift bağ ile bağlandığı azinler genelde sulu asitlerde çözünmezler. Bununla beraber bir çalışmada aseton azinin pKb'si 9 olarak saptanmıştır [11].

Hidrazon türevlerinden p-Nitrofenilhidrozanlar ile 2,4-dinitrofenilhidrazonlar NaOH çözeltisinde çözünecek kadar asidik özellik taşırlar. Ek olarak, hidrazon anyonları ile tautomerik azo bileşiklerinin anyonları dengede bulunması dikkate alınmalıdır (Şekil 2.10) [8].



**Şekil 2.10:** Hidrazon anyonları ile azo bileşikleri anyonlarının denge durumu.

## 2.4.2. Hidrazonların Kimyasal Reaksiyonları

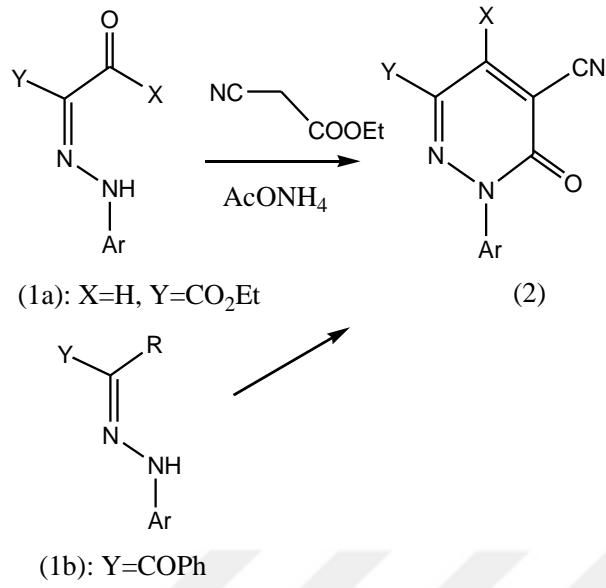
Hidrazon karbon atomları, nükleofilik olma özellikleri ile beraber bileşenlerin daha çok reaktif yapıda olmalarını sağlamıştır. Bu karbon ile birlikte Mannich, halojenasyon ve birleşme reaksiyonları kolaylıkla gerçekleşmektedir. Hidrazon azot atomu özellikle alkilendirme ve açillendirme reaktifleriyle saldırılarda yapısını korumaktadır. Çeşitli çalışmalarda azot atomlarına güçlü nükleofilik ataklar, karbon atomlarına ise zayıf nükleofilik ataklar olduğu görülmüştür [10].

### 2.4.2.1. Nükleofilik Reaktiflerle Reaksiyonları

Hidrazon yapılarındaki pek çok kondenzasyon reaksiyonları, karbonil grubunda gerçekleşmektedir. Bileşiklerdeki X ve Y fonksiyonel karbonları ile oluşan arilazoheterohalkalı yapılar özellikle endüstride sıkça kullanılmaktadır. Çift dişli reaktifler ile elektrofilik ve nükleofilik parçacıkların kondenzasyonu piridazin yapılarını oluşturmaktadır.

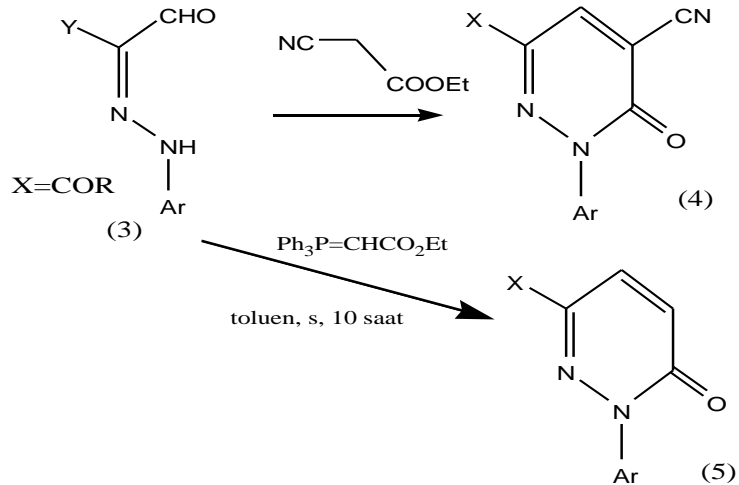
Substitüe piridazinon yapılarının oluşmasında karbon nükleofillerin kondenzasyon reaksiyonları önemli bir yöntemdir.

Etilsiyanoasetoasetat ve etil-2-fenilhidrazono-3-oksobütanoat (1a) kondenzasyonu kolaylıkla piridazinonları meydana getirmektedir. Örnek olarak (1a) ve (1b) bileşikleri (2) bileşiğini oluşturmaktadır. Ayrıca 1a bileşiği ile dietilmalonat kondenzasyonu dietil piridazin dikarboksilatı oluşturur. Reaksiyon mikrodalga koşuluyla gerçekleşirse aynı ürünler hem yüksek safılıkta hem de daha kısa sürede oluşabilmektedir (Şekil 2.11).



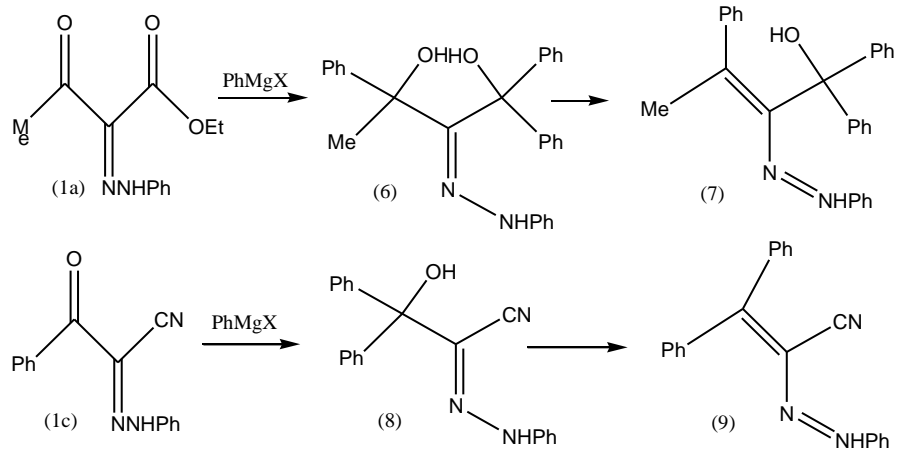
**Şekil 2.11:** Karbon nükleofillerle reaksiyonlar.

Arilhidrazonlar (3) ile etil siyanoasetatın reaksiyonundan ürün olarak piridazinonlar (4) oluşur. (3) Bileşiğinin Wittig reaktifleriyle kondenzasyonundan çok yüksek verimlerle (5) piridazinonlar da elde edilir (Şekil 2.12) [12].



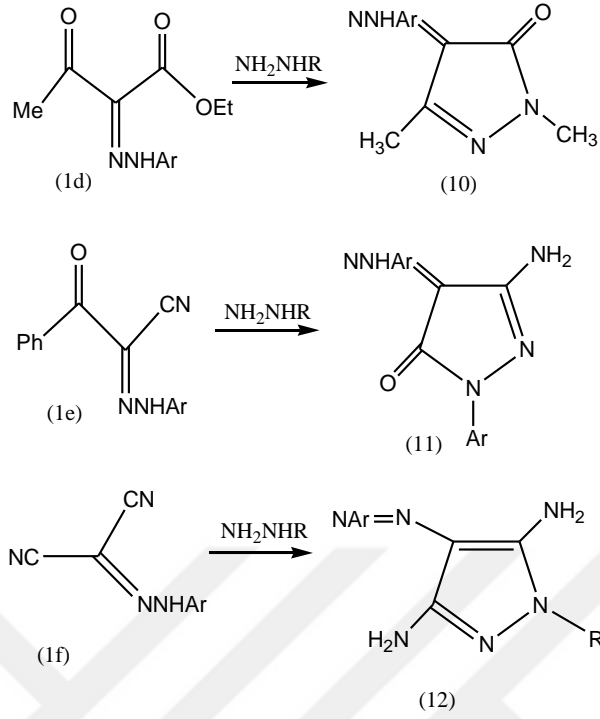
**Şekil 2.12:** Piridazinon halka oluşum reaksiyonları.

Grignard reaktifleriyle (1a) ve (1c) bileşiklerinin reaksiyonu sonucu (6) ve (7) ürünleri oluşur. Bu ürünlerin asetik asitle kaynatılması sonucunda (8) ve (9) yapıları kolaylıkla elde edilir (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13:** Grignard reaktifleriyle reaksiyonları.

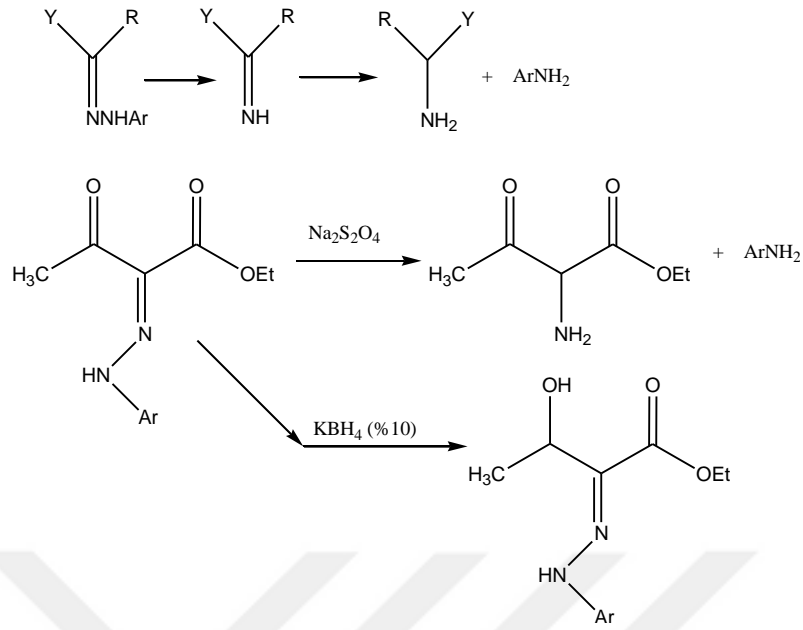
Azot nükleofillerle kondenzasyon reaksiyonlarında elde edilen ürünler boya endüstrisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Ticari olarak en çok bilinen bileşikler aminoarilazopirazoller ve arilazopirazolonlardır. Aşağıda gösterildiği gibi (1d), (1e), (1f) bileşikleri ile hidrazin türevlerinin reaksiyonu sonucunda pirazolon (10) ve arilazopirazoller (11, 12) elde edilmektedir (Şekil 2.14).



**Şekil 2.14:** Hidrazin türevleriyle reaksiyonları.

#### 2.4.2.2. İndirgenme Reaksiyonları

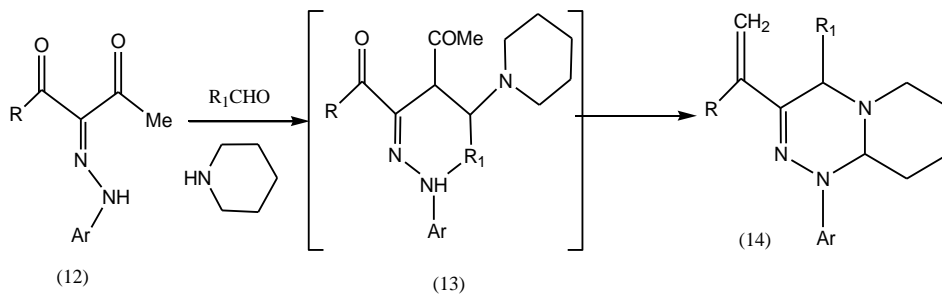
Arilhidrazonların sodyum ditiyanat ile indirgenme tepkimesi sonucu aromatik amin ve  $\alpha$ -amino ester oluşmaktadır. Potasyum borohidrid ile indirgendiğinde ise karbonil grubu indirgenir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15: İndirgenme reaksiyonları.

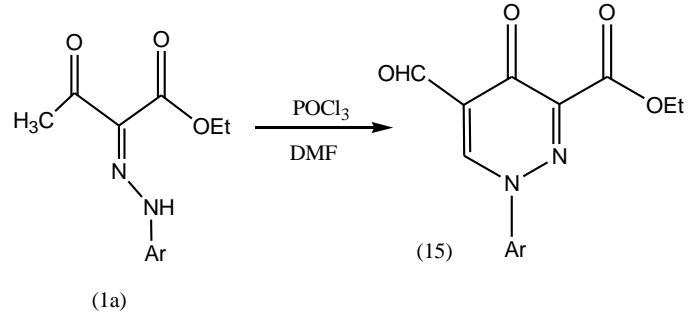
#### 2.4.2.3. Elektrofilik Reaktiflerle Reaksiyonları

Hidrazon bileşiklerinin karbon, azot ve halojen elektrofilleriyle reaksiyonları incelenmiştir. Son yıllarda  $\alpha$ -ketohidrazon bileşikleriyle Mannich reaktiflerinin reaksiyonları incelenmiştir. Örneğin bir çalışmada, (12) bileşiğinde hidrazonun karbon atomu üzerinden Mannich reaksiyonuyla (13) ara ürün üzerinden Japp Klingemann parçalanmasıyla (14) bileşiği kolaylıkla verdiğini görülmüştür (Şekil 2.16).



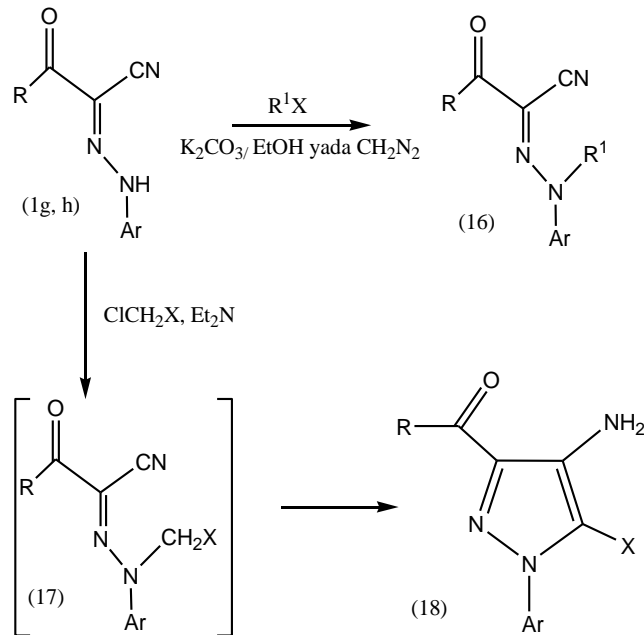
Şekil 2.16: Karbon elektrofillerle reaksiyonları.

2-Fenilhidrazono-3-oksobütanoat (1a) ile Vilsmeier reaktifi reaksiyonu sonucunda piridazin karboksilik esterleri (15) elde edilir (Şekil 2.17).



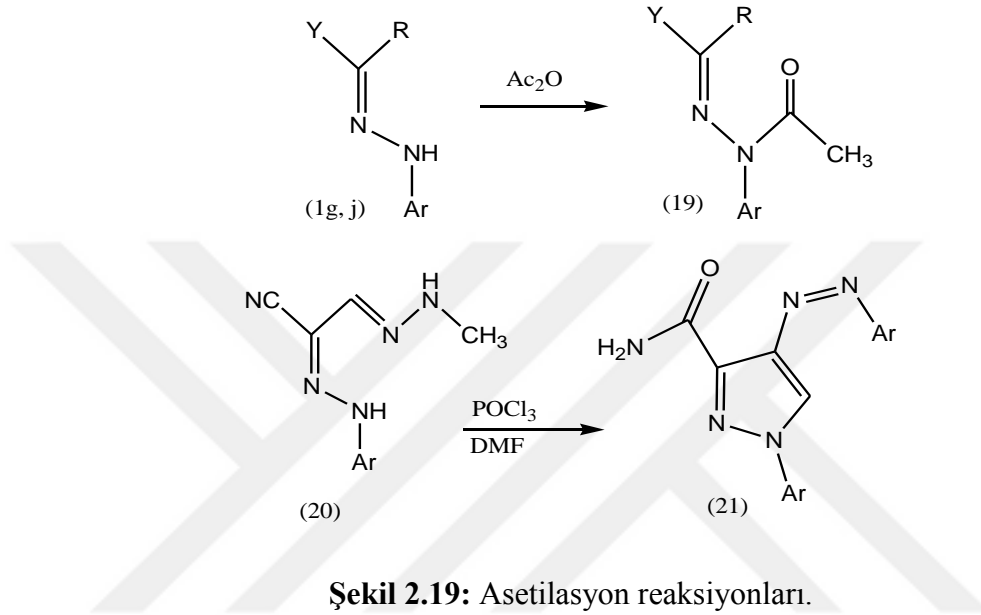
**Şekil 2.17:** Vilsmeier reaksiyonu.

Ek olarak bu reaksiyonlardaki karbon atomunun reaktivitesinin tersine, (1g) ve (1h) bileşikleriyle alkil halojenürlerin reaksiyonu sonucu N-alkil türevlerinin oluştuğu görülmüştür. (1g) ve (1h) yapıları ile kloroaseton, kloroasetonitril ya da etil kloroasetat ile reaksiyonu sonrasında izole edilemeyen asiklik (17) ara ürünü üzerinden aminopirazoller (18) vermektedir (Şekil 2.18) [13].



**Şekil 2.18:** Alkil halojenürlerle reaksiyonu.

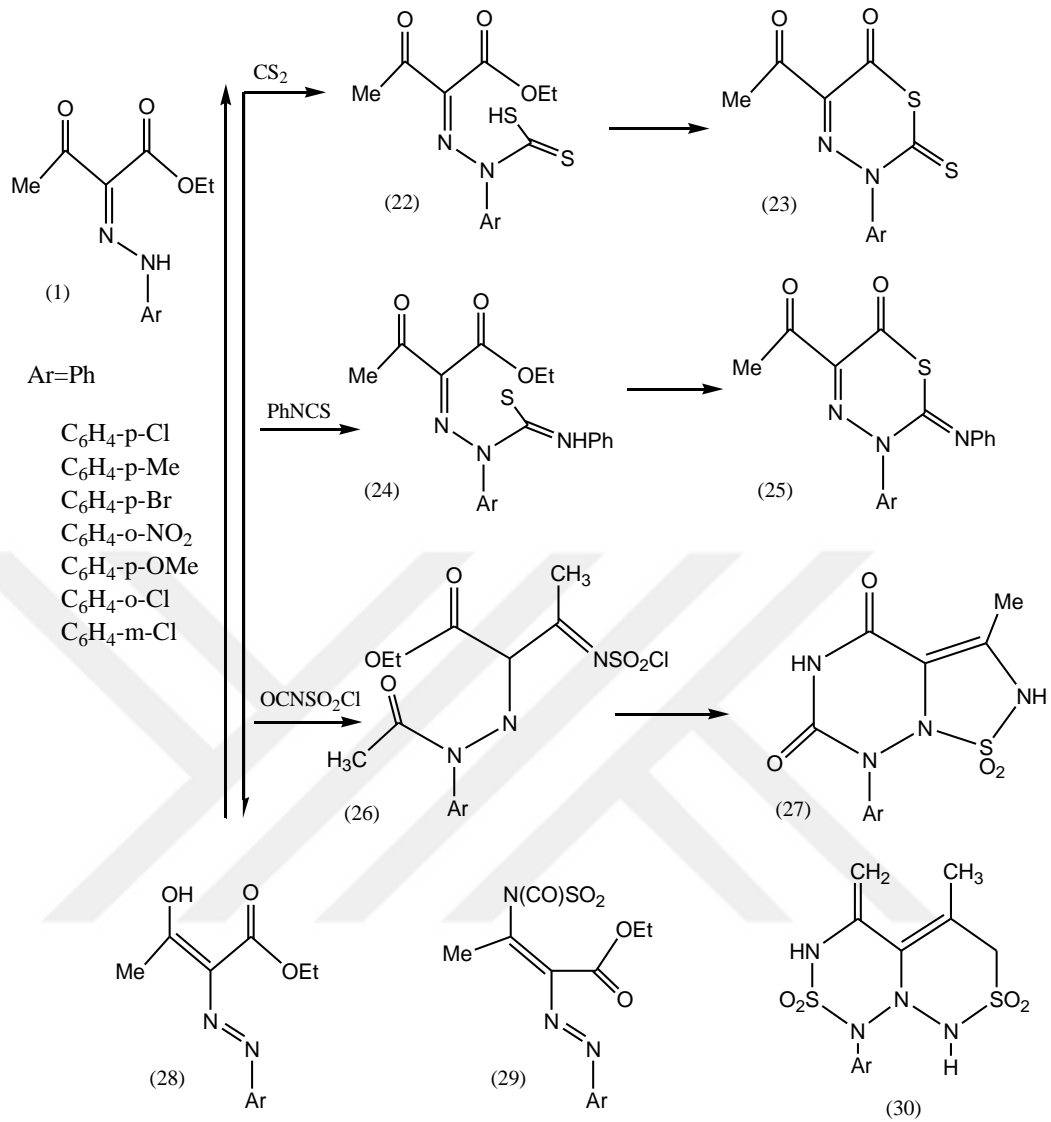
(1g) ve (1j) ( $R=CO_2Et$ ,  $Y=COPh$ ) bileşikleri asetilasyon sonucunda (19) bileşimini iyi verimle oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada hem azot hem de karbon asetilasyonu ve glioksal difenilhidrazonların benzoilasyonu gösterilmiştir (Elnagdi, 2005). (20) bileşimin başarılı Vilsmeier reaksiyonu sonucunda halkalanma ve hidrolizle yüksek verimle (21) bileşimini oluşturmuştur (Şekil 2.19).



Şekil 2.19: Asetilasyon reaksiyonları.

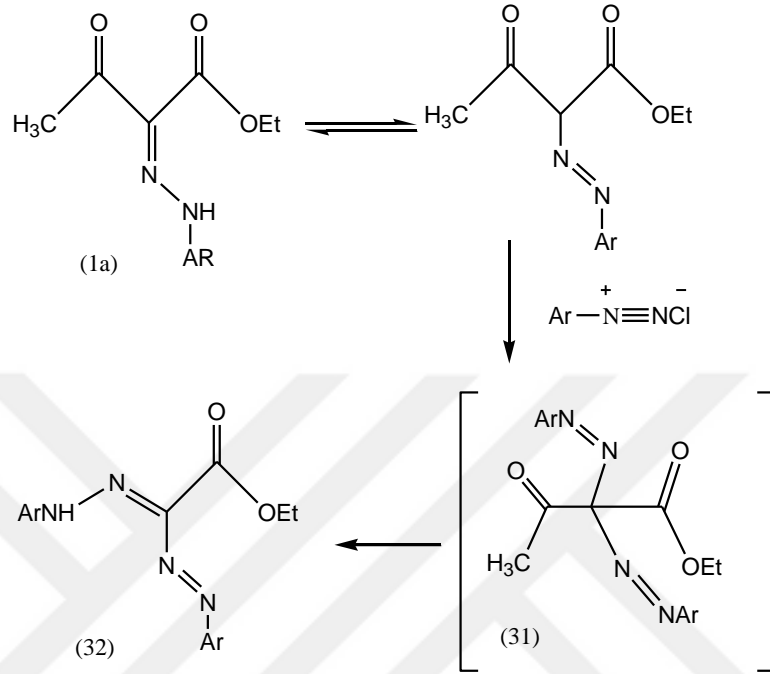
Hidrazonun azot atomu elektrofilik karbon atomunun olduğu bölgede reaksiyonu oluşmasını sağlar. Böylelikle şekilde görüldüğü gibi (1) bileşik ile karbon disülfürün reaksiyonu sonucunda (22) ara ürünü ardından (23) bileşimini, benzer olarak (1) ile fenilzotiyosiyanatın reaksiyonu büyük olasılıkla (24) ara ürünü ardından (25) bileşimini oluşturmaktadır. (1) numaralı bileşimin klorosülfonilzotiyosiyanat ile 0-5°C'deki reaksiyonu sonucunda klorosülfonil türevleri (26) oluşmaktadır. Bu yapılar sulu KOH çözeltisinde halkalandırılarak (27) bileşimine dönüştürülebilir. (28) bileşiği enol formunda olup 105-110°C sıcaklığında (29) ara ürünü üzerinden (30) bileşimini oluşturur [14]. Literatürde bu bileşiklere ait spektral bilgiler bulunmamaktadır. Örneğin; (25) bileşiği 1,2,4-triazin yapısında N-N bağı ya da N-S bağı halkalanmış dolayısıyla yüksek gerilimli bir non-aromatik halkalanma mevcuttur. Bu modern bilgiler ışığı altında çok olası değildir (Şekil 2.20).





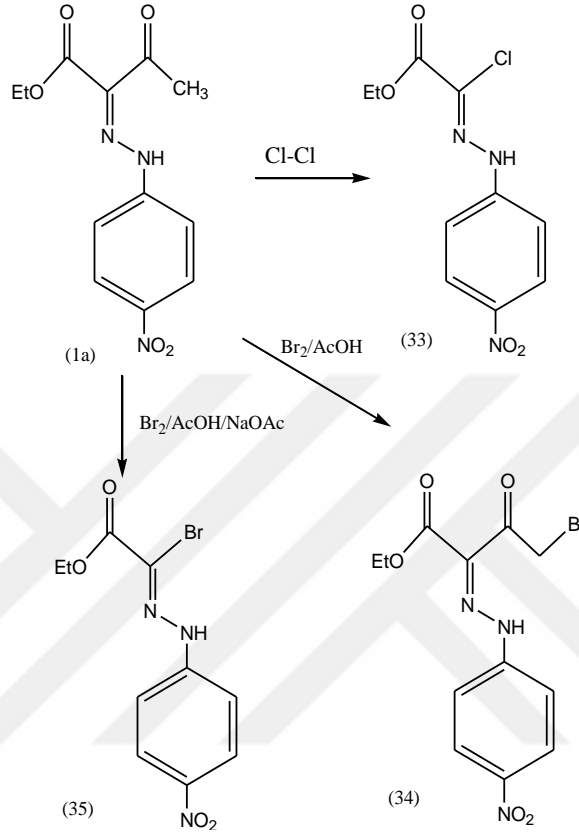
Şekil 2.20: Non-aromatik halkalanmalar.

Aromatik diazonyum tuzları, azot içeren elektrofiller ile hidrazonların reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrazon karbon atomu ve bisazo bileşikleri Japp-Klingemann reaksiyonuyla birleşme reaksiyonu verir. (1a) bileşiği aromatik diazonyum tuzlarıyla reaksiyonu sonucunda (31) ara ürününü doğrudan saflaştırılabilinen formazanlar yapılarına (32) dönüştürürler (Şekil 2.21).



Şekil 2.21: Azot elektrofillerle reaksiyonları.

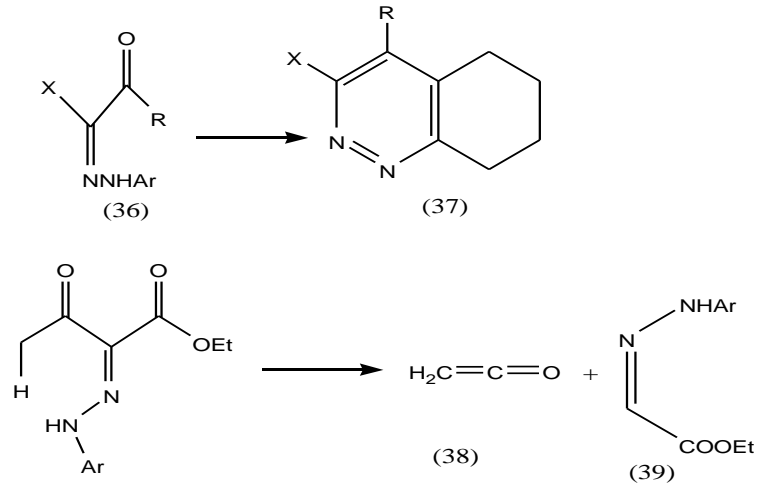
Hidrazon molekülü ve halojen elektrofiller reaksiyona girdiği zaman hidrazon karbon atomuna, alkil ya da aril kısmına bağlanma gerçekleşir. Normalde asetik asit içinde ve sodyum asetat halojenasyonu hidrazon karbon atomunda olmaktadır. Dolayısıyla hidrazon karbonuna bağlı fonksiyonel grubun Japp-Klingemann parçalanması gerçekleşmektedir. Eğer hidrazonda bulunan aril grubunda elektron çekici kabul edebilen olduğunda, moleküldeki alkil grubu üzerinde halojenlenme gerçekleşir. Örneğin; (1a) bileşiği klor gazı ile hidrazonil halojenürleri oluşturur (33) [15]. Asetik asit ile bromlandırma mono brominasyon ürünü (34) oluşur. Eğer reaksiyon brominasyon asetik asit içinde sodyum asetat bulunduğunda oluşuyorsa Japp-Klingemann parçalanması (35) ürününü verir. Reaksiyon bazik ortam koşullarında negatif yük delokalizasyonu sebebiyle hidrazon karbonu önemli derecede nükleofilik hale getirilir (Şekil 2.22).



**Şekil 2.22:** Halojen elektrofillerle reaksiyonları.

#### 2.4.2.4. Molekül İçi Reaksiyonları

Lewis asidi varlığında 2-Oksoarilhidrazon yapıları (36) kolaylıkla halkalanma (37) ürününü oluştururlar (Şekil 2.23). Gaz-faz piroliziyle (36) bileşiği altı üyeli geçiş konumu üzerinden (38) ve (39) ürünlerine dönüşür [16].

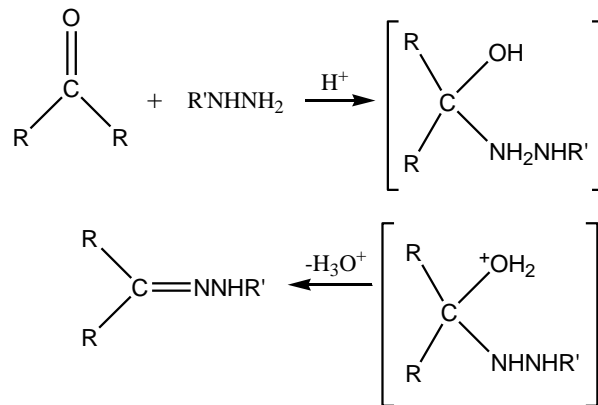


Şekil 2.23: Molekül içi reaksiyonlar.

## 2.4.3. Hidrazonların Sentez Yöntemleri

### 2.4.3.1. Aldehit ve Ketonların Hidrazinler ile Kondenzasyonu

Aldehit ve ketonların karbonil gruplarına katılan hidrazinler, bu kondenzasyon reaksiyonu için en az bir primer amin fonksiyonu içermektedir. İlk adımda uç azot atomu üzerindeki serbest elektron çifti polarize edilmiş karbonil grubuna atak yapar. Ardından suyun ayrılması basamağı ile reaksiyon devam eder (Şekil 2.24) [17].



Şekil 2.24: Aldehit ve ketonlardan hidrazon eldesi.

İmin oluşma reaksiyonu ilk kez 1911 yılında bir keton ve aldehitin bir hidrazin ( $H_2NNH_2$ ) ile KOH ortamında muamele edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Wolff ve Kishner tarafından yapılan

çalışmalardaki yöntem, bir keton ve aldehiti bir alkana dönüştürmede geçerliliğini göstermiştir [18, 19].

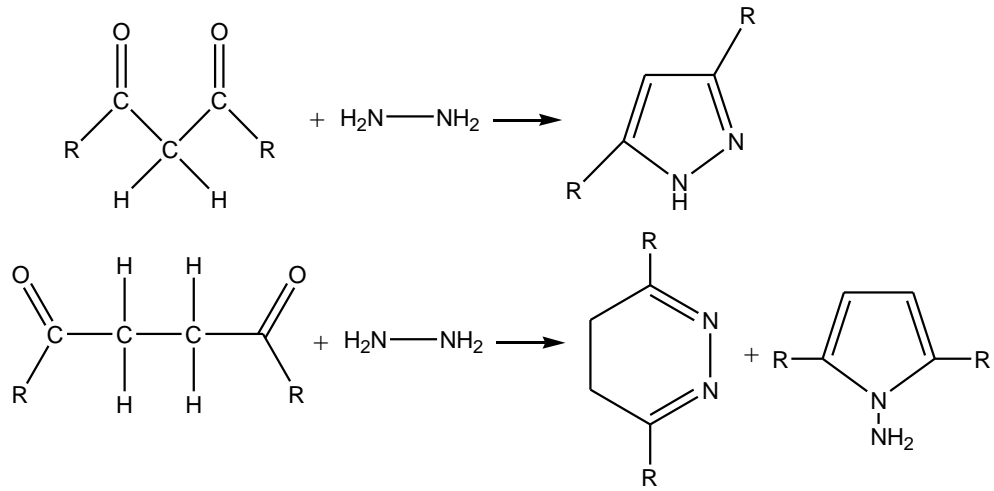
Wolff-Kishner reaksiyonu ( $R_2C = O \rightarrow R_2CH_2$ ) gerçek anlamda  $240^\circ C$  vb. yüksek sıcaklıkta gerçekleşmiştir. Dimetilsülfoksidin çözücü olarak kullanılmasıyla oda sıcaklığı civarında da reaksiyon gerçekleşebilir. Bu Wolff-Kishner reaksiyonu bir hidrazon ara ürünü oluşumuna neden olmaktadır ( $R_2C=NNH_2$ ). Baz katalizlenmesiyle çift bağ göçü oluşur ve alkan ürünü oluştuğunda  $N_2$  gazı reaksiyondan ayrılır. Baz, bir hidrazon anyonu oluştururken zayıf asidik NH protonlarından birini uzaklaştırdığından çift bağ göçü oluşur.

Hidrazon oluşumunda ketonun konjuge asidi oluşumunda kullanılan asit kataliz ilk basamağı kolaylaştırmaktadır. Bu kondenzasyon ile birçok sıvı formdaki aldehit ve ketonun katı hidrazonlara dönüştürülmesinde faydalı olduğu görülmüştür [17].

Fenilhidrazinler ile aldehit ve ketonların kondenzasyonu fenilhidrazonları verir. Bu yapılar genellikle keskin erime noktasına sahip kristal yapıya bileşiklerdir. Bu şekilde hidrazonların oluşumu aldehit ve ketonların açıklanmasında kullanılabilir. Bu bağlamda oksimler de kullanılmaktadır. Fakat hidrazonlar yüksek molekül ağırlıkları, düşük çözünürlükleri ve çözüldükten kolay izole edilip kristallenebilme özellikleri ile birlikte daha sık tercih edilmektedir. Düşük alifatik aldehit ve ketonların fenilhidrazonları genellikle düşük erime noktasına sahiptirler. Bu durum bazı amaçlara hitap etmemektedir. Bu zorlukların üstesinden gelmek için p-nitrofenilhidrazin ( $NO_2C_6H_4NHNH_2$ ), 2-4-dinitrofenilhidrazin ve p-bromfenilhidrazin gibi yan grup bağlı fenilhidrazinler kullanılır. Yan grup bağlı fenilhidrazonlar iyi kristallenirler ve düşük çözünürlük ile yüksek erime noktasına sahiptirler.

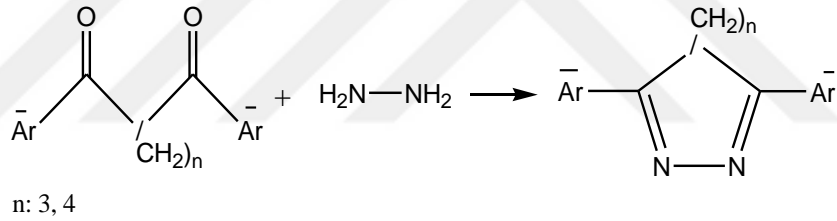
Hidrazon anyonu birleşik bir rezonans yapıya sahip olduğundan azot ve karbondaki negatif yükler arasında çift bağ oluşur. Bir sonraki adımda  $N_2$  molekülünün termodinamik düzenliliği ile birlikte azot kaybı ve alkil anyon formu oluşturulur.

Hidrazinlerle reaksiyona girmiş diketonlar halkalı azinler veya onların izomerik eşdeğerlerini meydana getirirler. Örneğin; 1,3 ve 1,4 diketonlar pirazoller, dihidropridazinleri ve pirollerin eldesi için kullanılmıştır (Şekil 2.25) [17, 20].



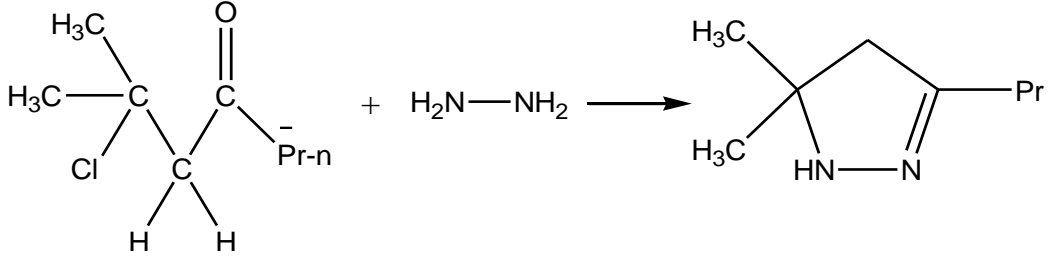
**Şekil 2.25:** 1,3 ve 1,4 diketonlardan pirazoller, dihidropiridazinler ve pirollerin eldesi.

Diğer yandan  $\alpha$ -,  $\omega$ -diaroilalkenlerin hidrazin ile kondenzasyonu yoluyla geniş halkalı hidrazonlar elde edilmiştir (Şekil 2.26) [17].



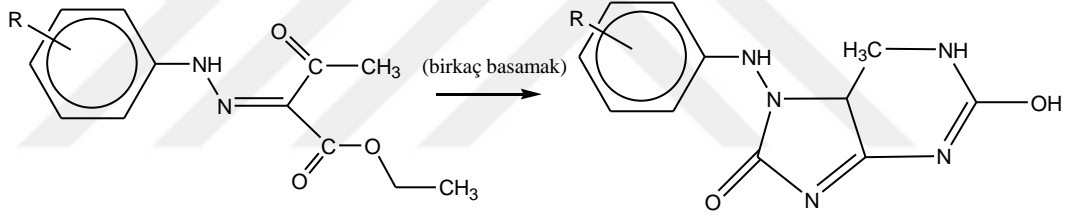
**Şekil 2.26:**  $\alpha$ -,  $\omega$ -diaroilalkenlerin hidrazin ile kondenzasyonu yoluyla geniş halkalı hidrazonların eldesi.

$\beta$ -Haloketonların hidrazin ile kondenzasyonu sonucunda beş üyeli halkalı hidrazonlar oluşmaktadır (Şekil 2.27) [17].



**Şekil 2.27:**  $\beta$ -Haloketonların hidrazin ile reaksiyonundan beş üyeli halkalı hidrazonların eldesi.

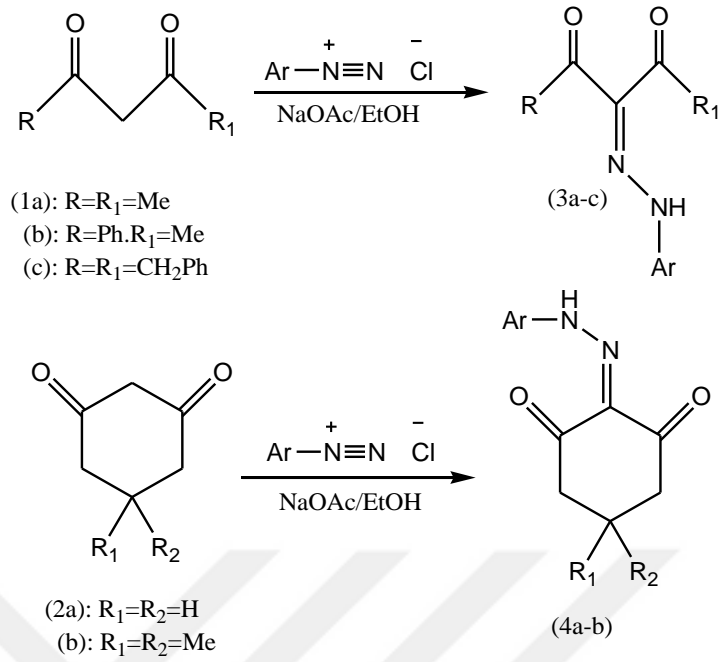
Her biri protein fonksiyonu ve sinyal oluşumunda önemli rola sahip olan kofaktörler, geniş biyolojik aktivitelere sahiptir. Ayrıca nükleik asitlerde yer alan pürinlerin de önemli biyolojik aktiviteleri olduğu belirtilmiştir. Pürin ve türevlerinin özellikleri antitümör, antimikrobiyal araştırmalara konu olmuştur. Antibiyotik yapımında kullanılan pürin türevinin hidrazon bileşiğinden elde edildiği çalışmada gösterilmiştir (Şekil 2.28) [21].



**Şekil 2.28:** Hidrazon bileşiğinden pürin türevinin eldesi.

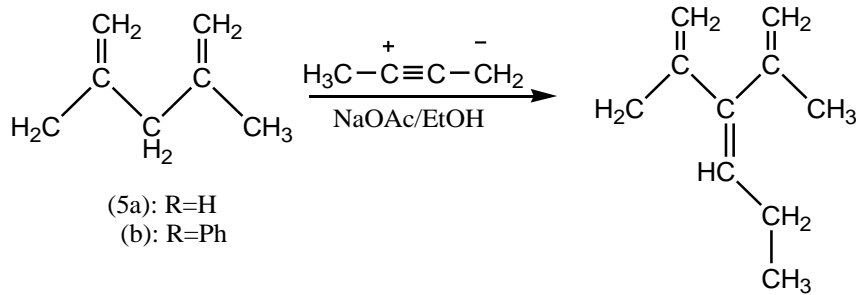
#### 2.4.3.2. Aktif Metilen Bileşikleri ile Aromatik ve Heteroaromatik Diazonyum Tuzlarının Birleşmesi

Aromatik ve heteroaromatik diazonyum tuzlarının aktif metilen bileşikleri ile reaksiyonu genellikle baz varlığında, protik organik çözücü içerisinde ve oda sıcaklığında gerçekleşmektedir. Sodyum asetat sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca sodyum hidroksit ya da piridin içeren çözeltiler de kullanılmaktadır. Asetilaseton (1a), benzoilaseton (1b), difenilpentadion (1c) ve diğer 1,3-diketon içeren siklik keton bileşikleri (2a-b) etanolik sodyum asetat çözeltisi içinde aromatik diazonyum tuzları ile birleşerek (3a-c) ve (4a-b) bileşiklerini oluştururlar (Şekil 2.29).



**Şekil 2.29:** 1,3-diketonlardan hidrazon oluşumu.

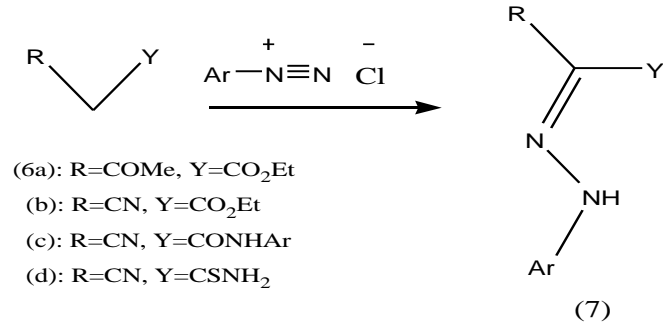
Bir başka örnek olarak aril hidrazonlar, diazonyum tuzlarıyla oksobütanamit (5a) ve oksofenilbütanamidin (5b) gerçekleşen birleşme reaksiyonları sonucunda elde edilirler. Bu yapılar ayrıca boya ve pigment olarak kullanımı yaygındır (Şekil 2.30) [22].



**Şekil 2.30:** Amit bileşiklerinden hidrazon oluşumu.

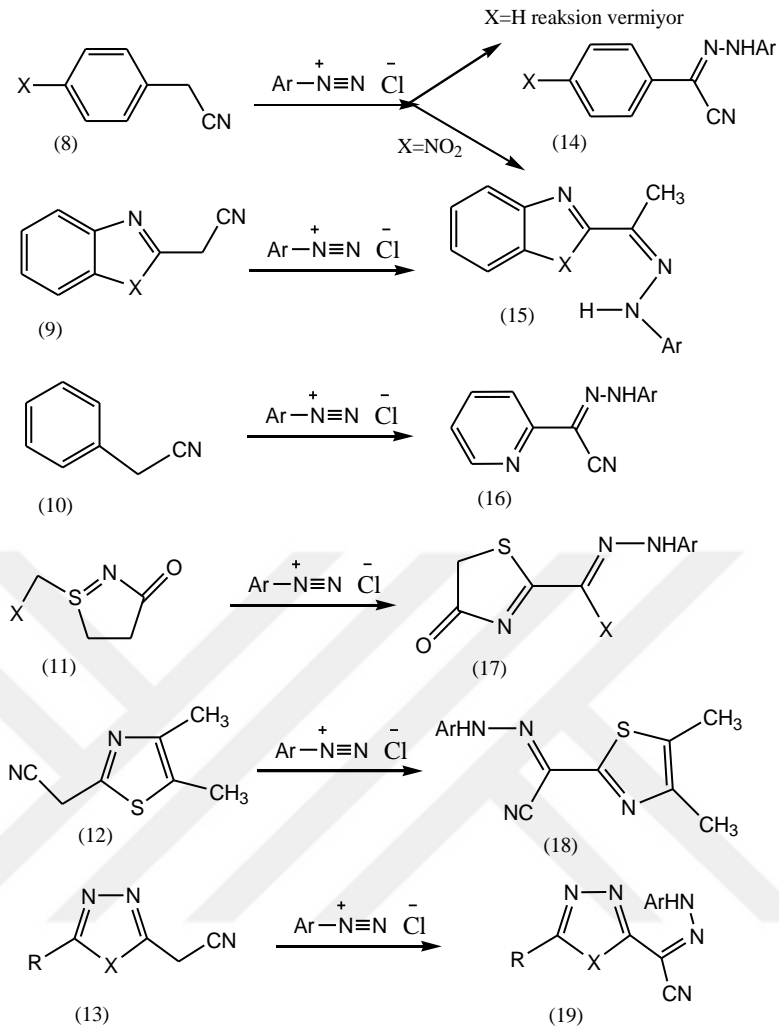
Siyanoasetik asit ile aromatik diazonyum tuzlarının birleşmesi formazan vermektedir [23]. Etil asetoasetat (6a), etil siyanoasetat (6b), siyanoanilid (6c), benzoilasetonitril (6d) ve siyanotiyooasetamid (6e) sodyum asetat çözeltisi içinde aromatik diazonyum tuzları ile birleşme reaksiyonu sonucunda geometrileri belirlenmiş olan aril hidrazonlar (7) oluşmaktadır (Şekil 2.31).





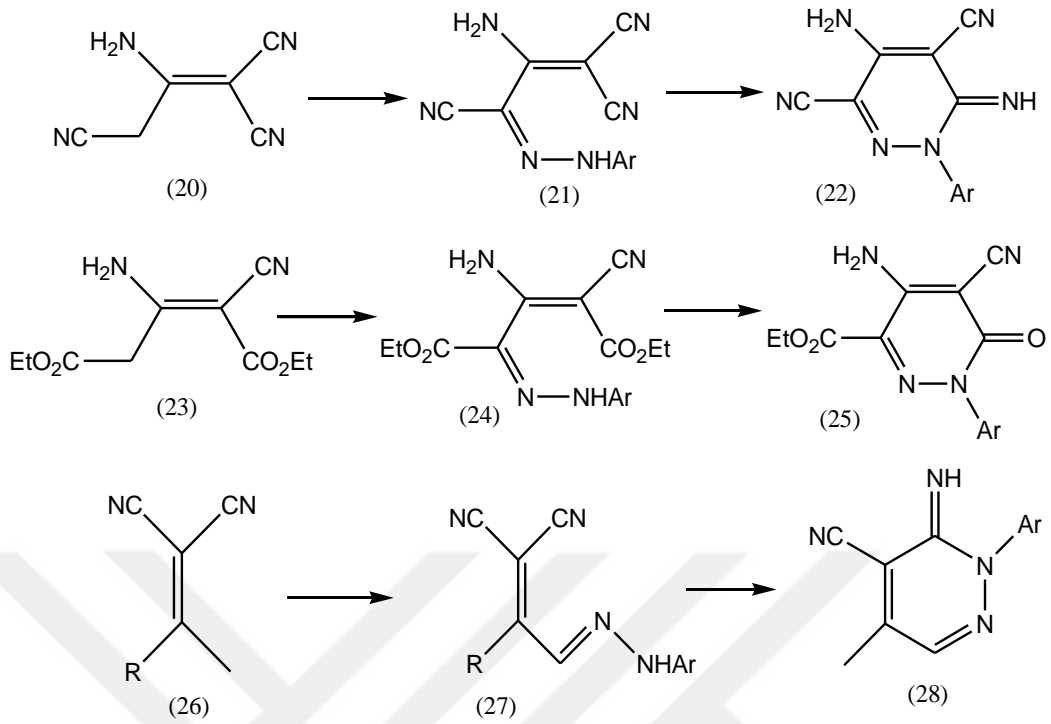
**Şekil 2.31:** Karboksil grubu içeren bileşiklerden hidrazon oluşumu.

Ayrıca asetonitril türevleri olan (8-13) bileşikleri kolaylıkla aromatik diazonyum tuzlarıyla reaksiyona girerek arilhidrazon ürünlerini oluşturmaktadır (14-19) [24]. Bu formların konfigürasyonları kesin olarak açıklanmamıştır. Fakat yapının aşağıdaki şekilde olduğu varsayılmıştır (Şekil 2.32).



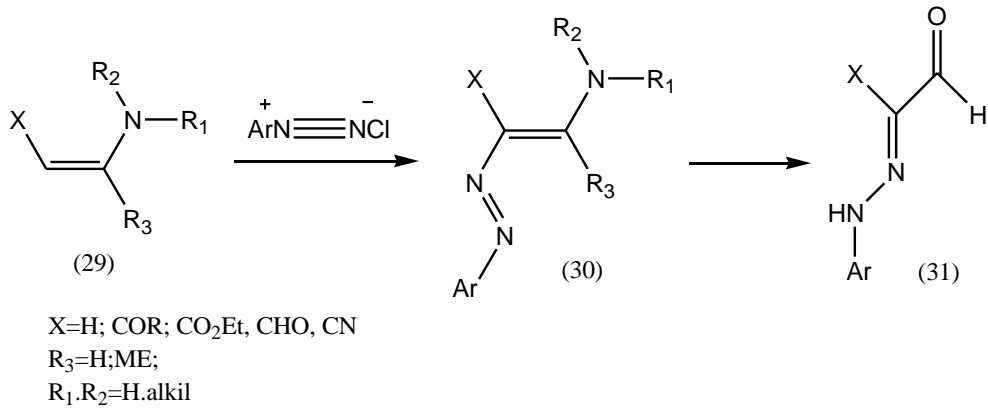
**Şekil 2.32:** Metilen yan gruplardan hidrazon oluşumu.

Metilen grubuna sahip olan (20), (23), (26) bileşiklerinin aromatik diazonium tuzları ile birleşme reaksiyonları (21), (24) ve (27) numaralı arilhidrazon ara ürünleri üzerinden devam ederek (22), (25), (28) siklik piridazin formlarını oluşturmaktadır (Şekil 2.33).



**Şekil 2.33:** Hidrazon ara ürünleri.

Enaminler (29) ile aromatik diazonyum tuzlarının birleşme reaksiyonu sonucunda 2-arilhidrazonaldehitler ve arilhidrazonketonlar (31) çok yüksek verimlerle oluşmaktadır. Her reaksiyonda (30) ara ürün formu olarak meydana gelir ve izole edilebilirler (Şekil 2.34).

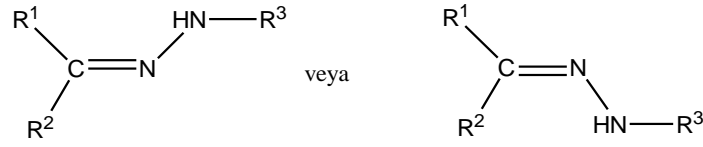


**Şekil 2.34:** Enaminlerden hidrazon oluşumu.

#### 2.4.4. Hidrazon Türevlerinin Geometrik Özellikleri

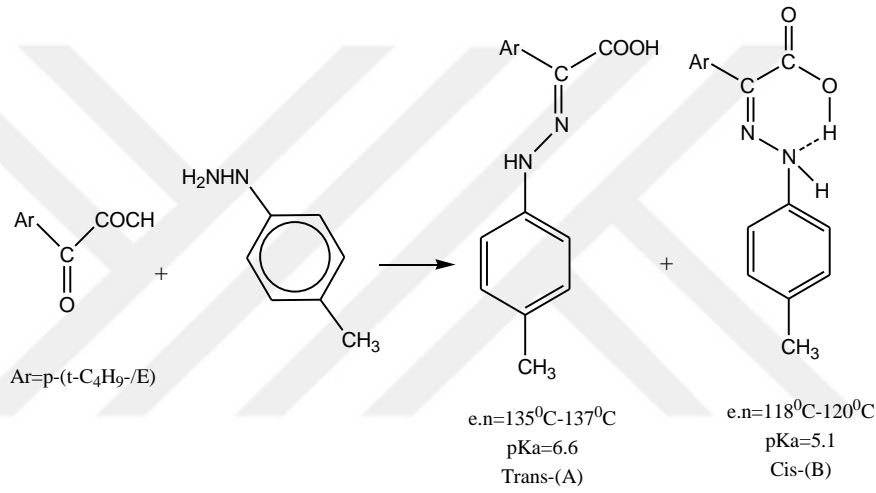
Hidrazonların yapılarında bulunan C=N çift bağları, formların geometrik izomere sahip olmalarını sağlamıştır. Bu izomer yapısı sadece aldehit ve simetrik olmayan keton hidrazonlarında görülebilir.

Geometrik izomerinin ilk örneği, sikloheksanon-4-karboksilik asidin fenilbenzoilhidrazonudur. Bu geometrik izomerler birbirlerinin ayna görüntüsüdür. Mills ve Bain araştırmacıları 1914 yılında yaptıkları çalışmada yapının optik izomerlerini ayırmayı başarmışlardır. Ek olarak, tautomeriye uygun olmayan benzofenondifenilhidrazonlarının izomerleri elde edilmiştir. Ayrıca, benzil ve benzoinin izomerik karboetoksihidrazonları ayrıştırılmıştır. P-nitroasetofenonazinin formunun üç izomeri (syn-syn, syn-anti ve anti-anti) izole edilmektedir. Karbon-azot çift bağı etrafında dönmenin engellenmesiyle cis-trans izomerisi ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.35) [17].



**Şekil 2.35:** Hidrazonlarda cis- trans- izomerisi.

Literatürde olası iki diastereoizomerik bileşiğin başarılı ayrılmasının örnekleri mevcuttur. Örneğin; p-butilfenilglioksilik asit ile p-tolulhidrazin yapılarının farklı erime noktaları, ultraviyole spektrumları ve asitlik sabitlerine sahip iki ürün oluşturmaktadır (Şekil 2.36) [17].



**Şekil 2.36:** Diastereoizomerik bileşiklerin ayrılması.

## 2.4.5. Hidrazonların Spektral Özellikleri

### 2.4.5.1. IR Spektrumu

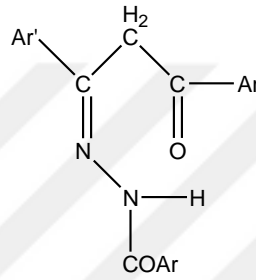
Steroid yapısında bulunan izonikotinil hidrazonlarda; NH grubunun absorpsiyon pikleri 3440-3400  $\text{cm}^{-1}$  civarında görülmektedir. Diğer yandan NHCO molekülüne ait COOH grubu pikleri genellikle 1700-1670  $\text{cm}^{-1}$  saptanmaktadır. Yapıdaki C=N grubu pikleri 1650-1630  $\text{cm}^{-1}$  arasında görülmektedir. Piridin halka yapılarında yer alan karbon atomunun karbon ve azot ile bağlarının pikleri genellikle 1550-1445  $\text{cm}^{-1}$  civarında saptanmıştır [25].

2,4-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilikasit hidrazit formlarındaki azometin ve karbonil gruplarının bantları sırasıyla 1625-1600  $\text{cm}^{-1}$  ve 1662-1639  $\text{cm}^{-1}$  olarak kaydedilmektedir [26].

İzonikotinil hidrazon molekülünde bulunan azometin formundaki karbonun azot atomu ile yaptığı çift bağı piki  $1640\text{ cm}^{-1}$ 'de saptanmıştır [28].

#### 2.4.5.2. NMR Spektrumu

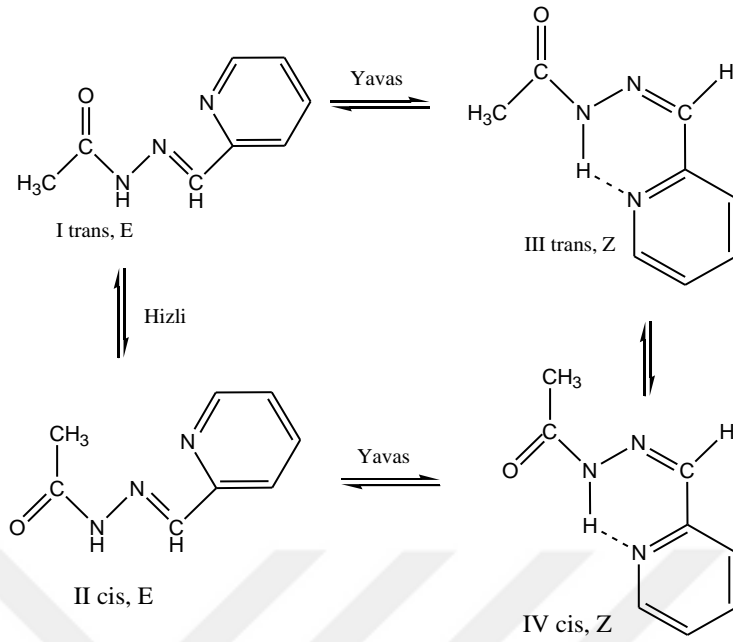
$\omega$ -aroilasetofenon, N-(benzoil / açil) çeşitlerinde genelde 5.45-5.00 ppm civarında kayma değerine sahip NH protonu gözlemlenmiştir (Şekil 2.37). C=N- bağ grubunun anizotropik yeteneği mevcuttur. Bundan dolayı azot iyonu ya da aril karbonil ile NH grubu arasında zayıf hidrojen bağı meydana gelmektedir.



Şekil 2.37:  $\omega$ -Aroilasetofenon N-(açil veya benzoil) hidrazon türevi.

Hidrazonların  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda döteryumlu dimetilsülfoksite yerleştirildiğinde NH grubundaki kuartet yapılar bir araya gelerek 3.55-3.40 ppm aralığındaki kayma sonuçlarında singlet meydana gelmektedir. Böylece polaritesi iyi olan çözücülerde azot-hidrojen ve karbon-oksijen gruplarında zayıf hidrojen bağı gözlemlenmektedir [32].

Piridin-2-karbaldehit-N-asetil türevlerin  $\text{CDCl}_3$  çözeltilisinde  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuna bakıldığında dört çeşit izomer ve geometrik Z formlarının intramoleküler hidrojen bağları gözlemlenmiştir. Bu durumda hidrojen bağları, Z izomerlerin E izomerlerden daha lipofilik olmalarını sağlamaktadır (Şekil 2.38) [29].



**Şekil 2.38:** Piridin-2-karbaldehit-N-asetil hidrazon yapılarındaki izomerik durum.

Çözücülerin polar özellikleri E/Z geometrik izomerlerinde oranı etkilemektedir.  $\text{CDCl}_3$  polar çözünlüğü düşüktür. Ayrıca bu çözücülerde kuvvetli intramoleküler hidrojen bağı varlığı sebebiyle NH protonunun düşük alana kaydığı ve engellenmiş Z formun daha fazla stabil olduğu gözlemlenmektedir. Diğer yandan aprotik çözücülerde bulunan intermoleküler hidrojen bağı E izomerine ait konformerlerin oluşumunda etkilidir [29].

Bir çalışmada metansülfonik asit hidrazit ve bundan türetilen hidrazon bileşikleri ile yeni sülfonil hidrazonların yapıları  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  ile karakterize edilmiştir. Bilindiği üzere protonun manyetik çevresindeki yoğunluğuna bağlı olan  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopi ölçümleri gibi  $^{13}\text{C-NMR}$ 'da görülen kimyasal kaymalar aynı şekilde karbon çekirdeği çevresindeki elektron yoğunluğuna bağlıdır. Çalışmada sentezlenen 5-metilsalisilaldehit metansülfonilhidrazon için  $^{13}\text{C-NMR}$  yöntemi ile analizinde çözücü olarak  $\text{DMSO-d}_6$  kullanılmış ve 39.3-40.6 ppm arasında saptanmıştır. Bileşikteki  $\text{C=N}$  karbonuna ait pik 154.81 ppm'de gözlenmiştir. Bir diğer formun 5-metil-2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon  $^{13}\text{C-NMR}$  analizinde ise bileşikteki  $\text{C=N}$  karbonuna ait pik 158.10'ppm de gözlenmiştir [30].

### 2.4.5.3. UV-Vis Spektrumu

Reaksiyonlar sonucu elde edilen hidrazonların UV ölçümlerinde spesifik absorpsiyon bantlarına sahip olduğu çeşitli çalışmalarda görülmektedir. Bir çalışmada sentezlenen asetoaseanilid türü pigmentlerin yedi değişik yapıdan hangisinde olduğu ve molekül içi hidrojen köprülerinin yerleri UV-Vis, IR ve NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. UV-Vis sonuçlarına göre sentez ürünü 385 ve 250 nm’de absorpsiyon verdiği ve yapının hidrazon formda olduğu tespit edilmiştir. Literatürde hidrazon grupları için absorpsiyon aralığı 370-395 nm olarak belirtilmiştir [31].

Bir başka çalışmada ise 2-kuinolinikarboksaldehid ve 6-bromo-2-piridinikarboksaldehid hidrazon türevleri sentezlenmiş ve E/Z izomerlerinin karakterizasyonu yapılmıştır. Bu durum UV-Vis ölçümündeki 362 nm maksimum absorpsiyonu ile saptanmıştır.

### 2.4.6. Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri

Günümüze kadar yapılan birçok çalışmalarda hidrazon ve çeşitli formlarının antibakteriyal [27, 33], antimikobakteriyal [34], antitümoral [35], antifungal [36], antiviral [26], antidepresan [37], analjezik ve anti-inflamatuvar [38] etkiye sahip oldukları görülmüştür.

Ek olarak bazı formların nörolojik veya bağışıklık sistemler ile ilgili olarak antikonvülzan [39], MAO inhibitör etki [40], antiplatelet [41], HIV virüsüne karşı [43], antimalaryal [27], vazodilatör [42], antiparazital [27], antinosiseptif [41], leismaniasis [44] etkiye sahip oldukları gözlemlenmiştir.

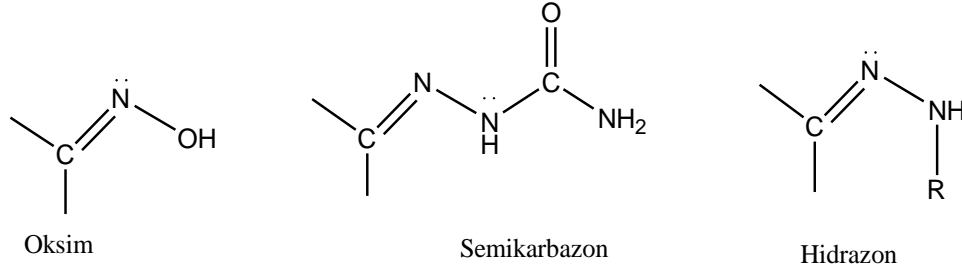
## 2.5. SEMİKARBAZONLAR

### 2.5.1. Semikarbazonların Genel Özellikleri ve Yapıları

İmin molekülleri, bazı durumlarda kararsız yapıdadır. Örneğin, molekülde karbon ve azot atomlarındaki alkil veya hidrojen varlıkları kararsız forma dönüşümüne sebep olmaktadır. Eğer bu atomlar üzerinde bir veya daha fazla aril grupları mevcut ise kararlı yapıda olurlar ve kolay izole edilebilir. Bundan dolayı yapıları Schiff bazı denilmektedir. 2<sup>o</sup> hidroksil ya da azot



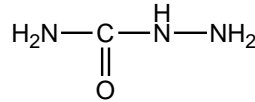
atomunun imin molekülüne bağlanması ile yapılar daha kararlı hale gelmektedir. Bu kararlı moleküllere semikarbazon, hidrazon ve oksim yapıları örnek verilebilir (Şekil 2.39) [45].



Şekil 2.39: Bazı azometin bileşikleri.

Bazı alkil ve aril semikarbazit yapıları, üre ve hidrazinlerde olduğu gibi yapılarındaki radikaller açıl türevleri ise isimlendirilirken açıl gruplarına semikarbazit sözcüğü eklenir. Ana yapıya göre isimlendirme yapıldığında ise semikarbazit grubuna süstitüent olarak semkarbazino gösterilir.

Semikarbazonlar, yapılarındaki divalan radikalın ismine semi-karbazit veya aldehit ya da ketonun ismine semikarbazon sözcüğü eklenerek adlandırılırlar. İsimlendirmede hidrazin kısmına ait azottan baslanarak numaralandırma yapılabilir (Şekil 2.40).



$\text{CH}_3\text{NHCONHNHCH}_3$   
1,4-Dimetilsemikarbazit

$\text{H}_2\text{NCONHN}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$

Benzildensemikarbazit  
Benzaldehitsemikarbazon

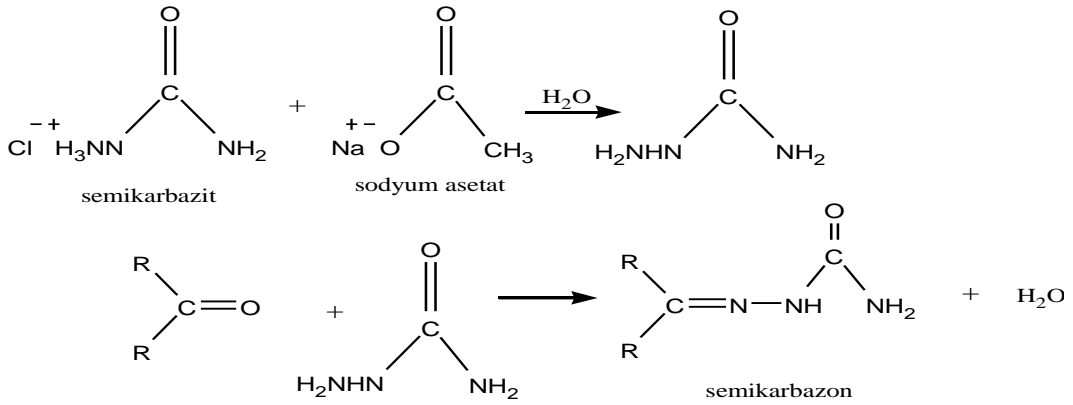
$\text{H}_2\text{NCONHNHCH}_3$   
Asetilsemikarbazit

$\text{H}_2\text{NCONHN}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$

Propildensemikarbazit  
Propionaldehitsemikarbazon  
Propanal semikarbazon

Şekil 2.40: Semikarbazon yapılarının adlandırılması.

Aldehit veya keton yapılarının kondenzasyon reaksiyonları ardından oluşan semikarbazitler, semikarbazon yapılarına dönüşebilmektedir. Semikarbazit yapıları laboratuvar koşullarında HCl tuzunda muhafaza edilir ve serbest halde karalı yapıda değildir. Birçok semikarbazon genellikle beyazımsı, yarı kristal, katı formdadır. Yapılar üzerindeki erime noktası analizine göre geldikleri aldehit veya keton formlarını saptayabilmek mümkündür (Şekil 2.41).

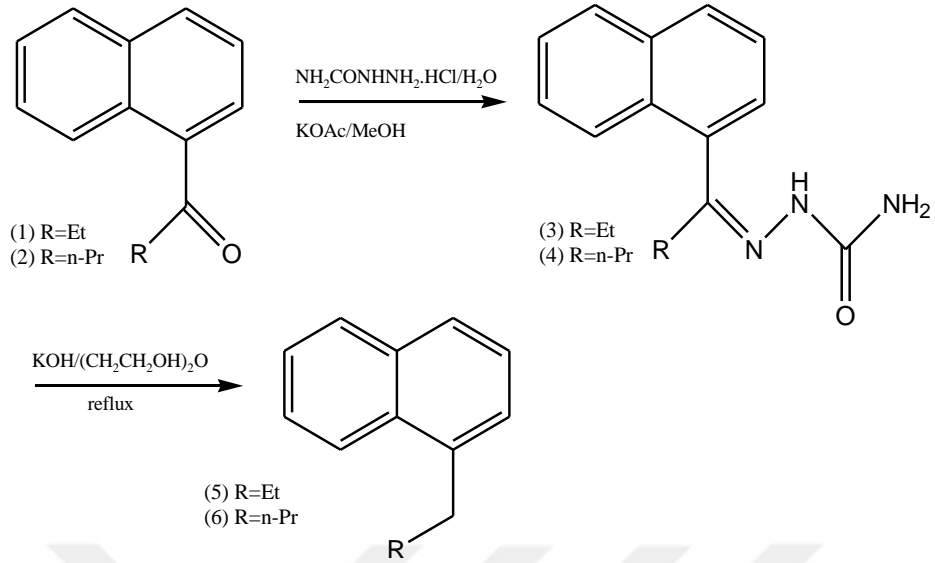


**Şekil 2.41:** Semikarbazon oluşum mekanizması.

Azot atomu yapısında elektronegatif bir yapı bulunmaktadır. Bu yapıdan dolayı azometin formun kararlılığı yüksektir. Mesela, semikarbazonlar Schiff bazı moleküllerine göre daha güçlü yapıdadır. Sebebi ise yapılarında bulunan alkil veya aril gruplarıdır [45].

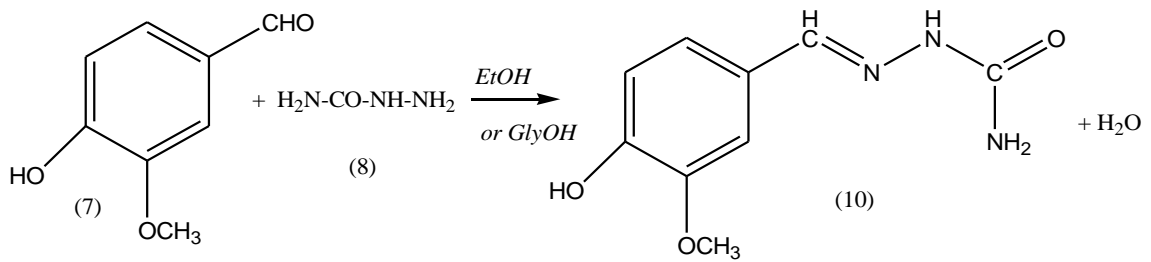
### 2.5.2. Semikarbazonların Kimyasal Reaksiyonları

Semikarbazon yapıları aldehit veya keton ile semikarbazit yapıları kondenzasyon reaksiyonları ardından elde edilmektedir. Shriner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Grignard reaktifi olarak kullanılan alkilmagnesium klorür ya da bromürün dietil eterde 1-naftonitril ile reaksiyonu sonucunda alkil 1-naftil keton formları elde edilmiştir [46]. Optimum koşullarda Grignard reaktifi: nitril oranı 4:1 tutulur. Yüksek miktar Grignard reaktifi ile reaksiyonların daha yüksek verimde gerçekleştiği gözlemlenmiştir [47]. Elde edilen ketonlar (1)-(2), semikarbazon yapılarına dönüşür (3)-(4) ve Wolff-Kishner modifikasyonu ile redüksiyon mekanizması ile viskoz yağ yapısında olan 1-n-alkilnaftalin ürünleri (5)-(6) elde edilir (Şekil 2.42).



**Şekil 2.42:** 1-n-alkilnaftalin ürünlerinin semikarbazonların redüksiyon mekanizması ile eldesi.

Çeşitli biyolojik aktivitelerinden yararlanabilme amacıyla farklı semikarbazon formlarının sentezleri üzerine birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada ise vanilin (7) ile semikarbazonun (8) ham gliseroldeki karbonil-amin kondenzasyon reaksiyonu ile vanilin-semikarbazon (10) yapısı elde edilmiştir (Şekil 2.43). Bu çalışmada standart çözücülere oranla gliserol çözücüsünde gerçekleşen reaksiyonun %17 daha kısa zamanda olduğu gözlemlenmiştir [48].

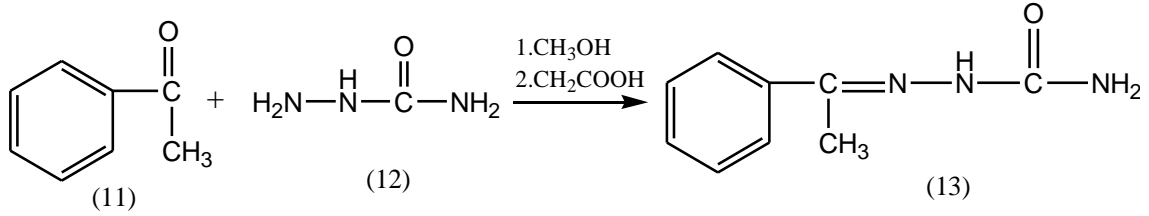


**Şekil 2.43:** Karbonil-amin reaksiyonu ile vanilin-semikarbazon sentezi.

### 2.5.3. Semikarbazonların Sentez Yöntemleri

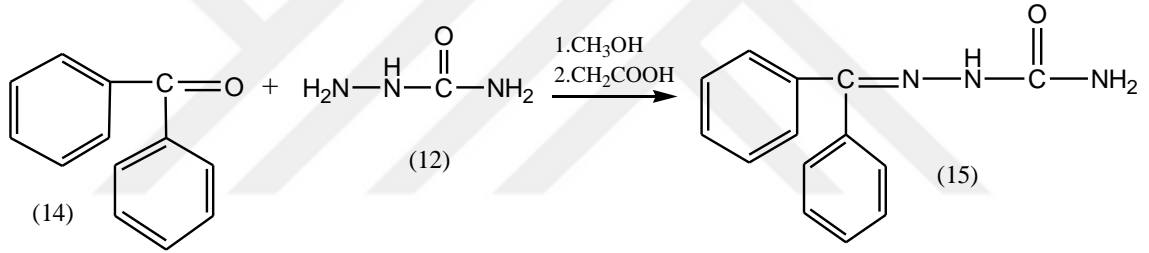
Terapatik bileşenler olarak hastalıkların tedavisinde kullanılabilmesi amacıyla çeşitli semikarbazonların sentezi için birçok çalışma yapılmaktadır. Karbonil grupların semikarbazit

yapıları ile kondenzasyonu sonucu çeşitli semikarbazonlar özellikle yaygın olarak antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bir çalışmada asetofenon (11) ile semikarbazitin (12) reaksiyonu sonucu asetofenon-semikarbazon türevi (13) elde edilmiştir (Şekil 2.44).



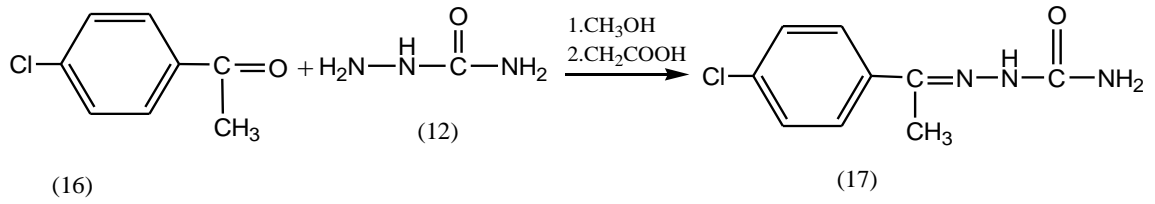
Şekil 2.44: Asetofenon-semikarbazon eldesi.

Benzer olarak semikarbazitin (12) benzofenon (14) ile hidrazin hidrat içerisindeki reaksiyonu sonucunda benzofenon-semikarbazon (15) yapısı elde edilmiştir (Şekil 2.45).



Şekil 2.45: Benzofenon-semikarbazon eldesi.

Diğer yandan p-kloroasetofenon-semikarbazon (17) yapısı eldesi semikarbazit (12) ile p-kloroasetofenon (16) yapılarının hidrazin hidrat solüsyonundaki reaksiyonu içerisinde gerçekleşmiştir (Şekil 2.46).

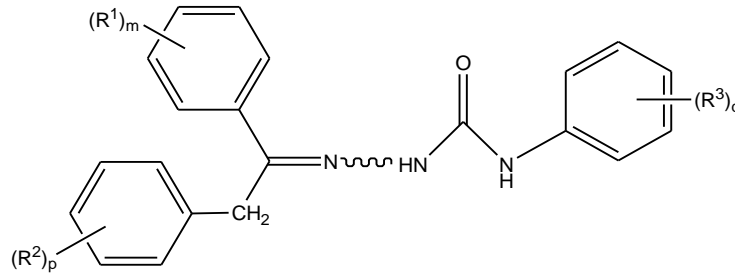


**Şekil 2.46:** p-kloroasetofenon-semikarbazon eldesi.

Bir çok çalışmalarda görüldüğü gibi m-nitroasetofenon, benzoin, sikloheksanon, karvon, menton veya kafur gibi bileşenler ile semikarbazitlerin kondenzasyon reaksiyonları sonucunda çeşitli semikarbazon türevleri elde edilmektedir [48].

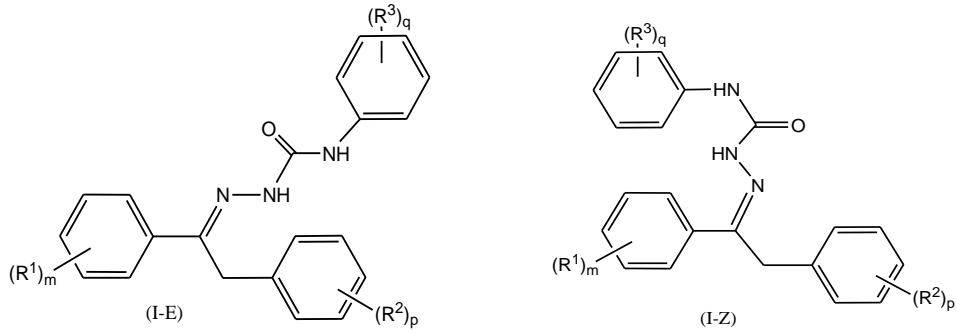
#### 2.5.4. Semikarbazon Türevlerinin Geometrik Özellikleri

Yapılan çalışmalara göre semikarbazonların Z- ve E- geometrik izomer yapıları bulunmaktadır. Şekildeki yapıda görülen m, p ve q kısımları birbirinden bağımsız  $R^1$ ,  $R^2$  ve  $R^3$  halojen gruplarıdır. Bu gruplar OH, CN,  $NO_2$ ; CrCe-alkil, C<sub>4</sub>-alkoksi, C<sub>4</sub>-haloalkoksi ya da C<sub>3</sub> C<sub>6</sub>-sikloalkil gibi yan gruplar ile birlikte bulunabilirler (Şekil 2.47)



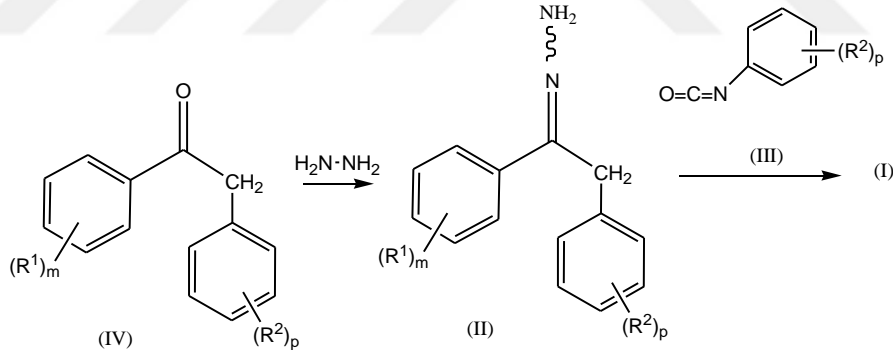
**Şekil 2.47:** Semikarbazon geometrik yapısı.

Semikarbazonların 2 çeşit geometrik izomer yapıları bulunmaktadır. Yapılarındaki C=N çift bağ grubuyla ilişkili olarak E-form ve Z-formu mevcuttur (Şekil 2.48).



Şekil 2.48: Semikarbazonların E- ve Z-izomerleri.

E/Z-izomerizasyon reaksiyonu ile oluşan izomerler genellikle oda koşullarında kararlı yapıdadırlar. Pestisidal aktivitelere bağlı olarak E-izomer formu genellikle Z-formundan daha aktif özelliktedir. Bu yüzden, tarım ve ticari olarak kabul edilmiş ve sıkça kullanılan semikarbazonlarda E/Z izomer oranı en az 9:1 veya 10:1 olarak koşullandırılmıştır. Semikarbazon izomer yapısı oluşumu aşağıdaki gibidir (Şekil 2.49).



Şekil 2.49: İzomer yapısı oluşumu.

Semikarbazonlardaki istenilen E/Z-izomer oranını yüksek oranda başarabilmek güçtür. İlk olarak hidrazon başlangıç bileşeninde yüksek E/Z-izomer oranını oluşturmak için uzun reaksiyon süreci gerekmektedir. İkincisi, Z-izomeri varlığında E-izomerinin kristalizasyonu zor bir reaksiyondur. Yüksek oranda E-izomeri elde edebilmek için reaksiyon karışımında Z-izomerinin kristalize olması gerekmektedir. Benzer olarak kristalin ürününde istenen E/Z-izomer oranına ulaşabilmek için kritik E-izomeri miktarı varlığında Z-izomeri reaksiyon karışımında tamamen çözülmüş yapıda olmalıdır. Üçüncü adımda, izole edilebilen (1)

numaralı ürünün yeniden kristalleşmesinde istenmeyen miktarda Z-izomeri varlığı ile birlikte E/Z-izomerini ayarlamak güç ve zor bir durumdur. Reaksiyon karışımındaki kristalizasyonda, düşük kristalleşme ya da üründe yüksek miktarda Z-izomer varlığı gözlemlenebilir. Bu durum düşük verimde ürünün izolasyonunda ya da istenen E/Z izomer oranını ulaşamamakta risk taşımaktadır. Sonuç olarak Z-izomerinden E-izomerine dönüşümlerde daha kolay bir izomerizasyon metodu üzerine çalışılmalıdır [49].

## 2.5.5. Semikarbazonların Spektral Özellikleri

### 2.5.5.1. IR Spektrumu

Birçok çalışmada sentezlenen semikarbazon türevlerinin karakteristik absorpsiyon sonuçlarına ile kimyasal yapıları incelenmiştir. Semikarbazonlar sıvı ketonlara göre IR spektrum ölçümleri için daha kararlı bir yapıya sahiptir. Günümüze kadar literatürde 24 çeşit semikarbazonun IR karakterizasyon sonucu bulunmaktadır. Yapıda bulunan NH grubu titreşimleri 3460, 3370-2800 ve 767  $\text{cm}^{-1}$  dalgalı boylarında absorpsiyon pikleri oluşturmaktadır. 1695 ve 1585  $\text{cm}^{-1}$  dalgalı boylarında görülen güçlü absorpsiyon pikleri ise yapıdaki amid I ve amid II bölgelerini temsil etmektedir. Ayrıca 1665  $\text{cm}^{-1}$ 'deki zayıf pik C=N gerilmesini göstermektedir [50].

Bir çalışmada akrilonitril başlangıç maddesi kullanılarak sikloheksan-1,3-dion türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon süresince oluşan ara ürünlerin IR spektrofotometrik yöntemle yapıları belirlenmiştir. Yapıdaki  $\text{NH}_2$  ve NH grupları sebebiyle 3420-3350  $\text{cm}^{-1}$  absorpsiyon bantları görülmüş ve ara ürünlerdeki semikarbazon yapılarının varlığı saptanmıştır [51].

### 2.5.5.2. NMR Spektrumu

Yapıdaki tüm proton ve karbonların durumu NMR ölçümleri ile karakterize edilmektedir. Semikarbazonlardan türetilen 2 çeşit vic-dioksim semikarbazon yapılarının (anti-semikarbazit glioksim ve anti-4-metilasetofenonsemikarbazon glioksim) NMR ile incelendiği bir çalışmada ilk türev için  $^1\text{H}$ -NMR ile OH, NH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{NOH}$  grupları için kayma değerleri ( $\delta$ ) sırasıyla 10.30, 7.41, 5.82 ve 7.60 ppm olarak bulunmuştur.  $^{13}\text{C}$ -NMR değerleri ise C=O,  $\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ , -NH-C=N-OH grupları için 160.11, 142.20, 149.71 ppm olarak saptanmıştır. Diğer semikarbazon türevi için  $^1\text{H}$ -NMR değerleri OH, NH, Ar-H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $\text{CH}_3$  için 10.92,

8.08, 7.64, 6.40, 7.54, 2.16 olarak kayma değerleri kaydedilmiştir.  $^{13}\text{C}$ -NMR değerleri ise  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $\text{MeC}=\text{NNH}$  grupları için kayma değerleri sırasıyla 158.11, 143.40, 144.89, 147.66 ppm olarak bulunmuştur [52]. NMR sonuçlarına göre çalışmalarda elde edilen yapılarının karakteristik gruplarının kayma değerleri saptanarak semikarbazon formlarda oldukları gösterilmiştir.

### 2.5.5.3. UV-Vis Spektrumu

Aldehit ve ketonlar ile bu yapılardan elde edilen semikarbazon yapılarının karakteristik absorpsiyon pikleri mevcuttur. Aldehit veya keton yapılarından semikarbazon formlarına geçmeleri durumunda UV absorpsiyonları 30-40 nm kadar batokromik bir kayma yapmaktadır [2].

Semikarbazit ve tiyosemikarbazit yapılarından elde edilen semikarbazon ve tiyosemikarbazon formlarının kloroform solusyonunda UV absorpsiyon pikleri saptanmıştır. 309-388 nm aralıktaki belirgin görülen pik naftil tiyosemikarbazon yapısını göstermektedir. Çalışmada ayrıca 371 nm'de görülen belirgin pik fenil tiyosemikarbazon formunu göstermektedir. Bulunan tüm absorpsiyon değerleri karakteristik tiyosemikarbazon yapısı ile uyumludur [53].

Antikonvlsif ajan olarak kullanılabilcek çeşitli 4-(4-aril) semikarbazonların sentezlendiği bir başka çalışmada UV-Vis lmleri ile karakteristik absorpsiyon pikleri saptanmıştır. Örneğin; 1-(difenilmetilen)-4-(4-nitrofenil) semikarbazon yapısındaki EtOH grubuna ait olabilecek 230, 337 ve 376 nm pikleri görülmüştür. UV-Vis sonuçlarına göre 4-aril/alkil semikarbazon yapılarındaki kromoforların varlığı belirlenmiştir. 200-205 nm arasında K bandına ait absorpsiyon pikleri ile benzen halkası varlığı saptanmıştır. P-nitroanilin grubuna ait K bandının 375-380 nm'deki güçlü absorpsiyon piki ve 265 nm'deki pik ile halo yan gruplarının varlığı göstermektedir [21].

### 2.5.6. Semikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri

Semikarbazonların metal kompleks yapıları, tarım, ilaç ve endüstri kimyası gibi alanlarda önemli bir role sahiptir. Polimerler ve boyalarda enzimatik veya antiverimli bileşenlerin yerine kullanılmaktadır. Ayrıca yaygın olarak biyolojik sistemlerde katalizör görevi görmektedir. Metal iyonu kompleksi ve lipofiliklik özelliği ile hücre içerisine kontrollü geçiş yapabilmektedir [54]. Sitotoksik ajan olarak ligandların aktivasyonunu sağlamaktadır. Son



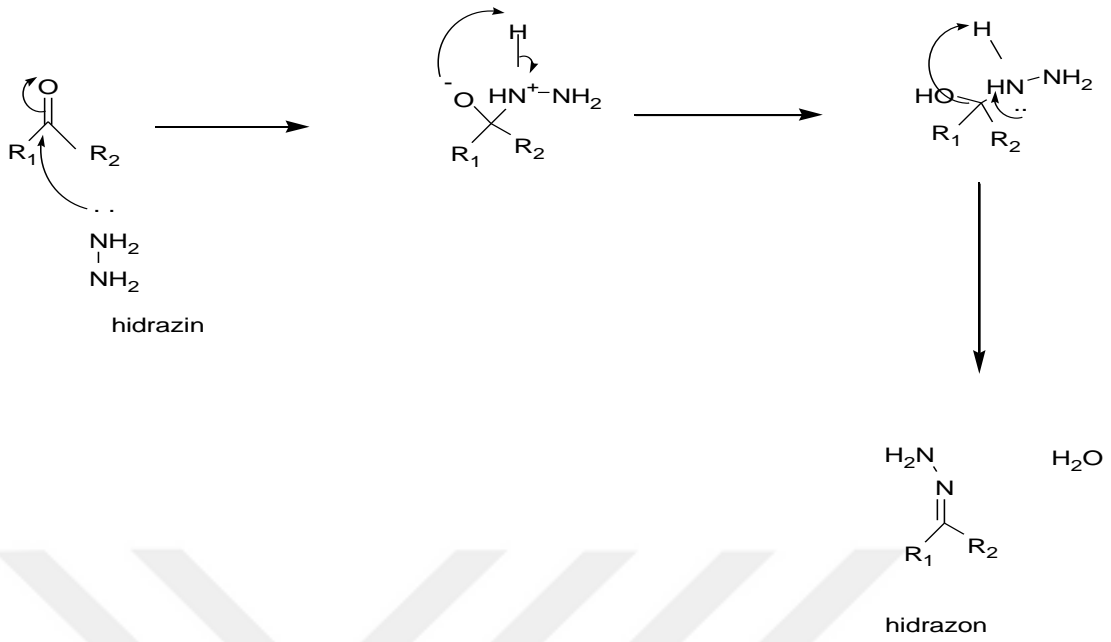
yıllarda aromatik ve doymamış karbonil grupların semikarbazon yapıları antikonvülsif aktivitesi olduğu bulunmuştur.

Semikarbazonlar ilk antitüberküloz aktifliklerinin anlaşılması ile farmakolojileri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu özelliğin aktifliğinin, biyolojik sistemlerde metal iyonları ile şelat oluşturmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitrofurazon ve tiyosemikarbazonlar gibi birçok semikarbazonlar antikanser aktivitesine sahiptir. Semikarbazon ve tiyosemikarbazon yapıları ayrıca antiprotozoal ve antibakteriyel özellikleri ile hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [55]. Ayrıca antikonvülsant, antitüberküloz, analjezik ve anti-inflamatuvar aktivite göstermektedir [28, 48, 56].

## **2.6. ÇALIŞMADA UYGULANAN HİDRAZON VE SEMİKARBAZON SENTEZ YÖNTEMİ**

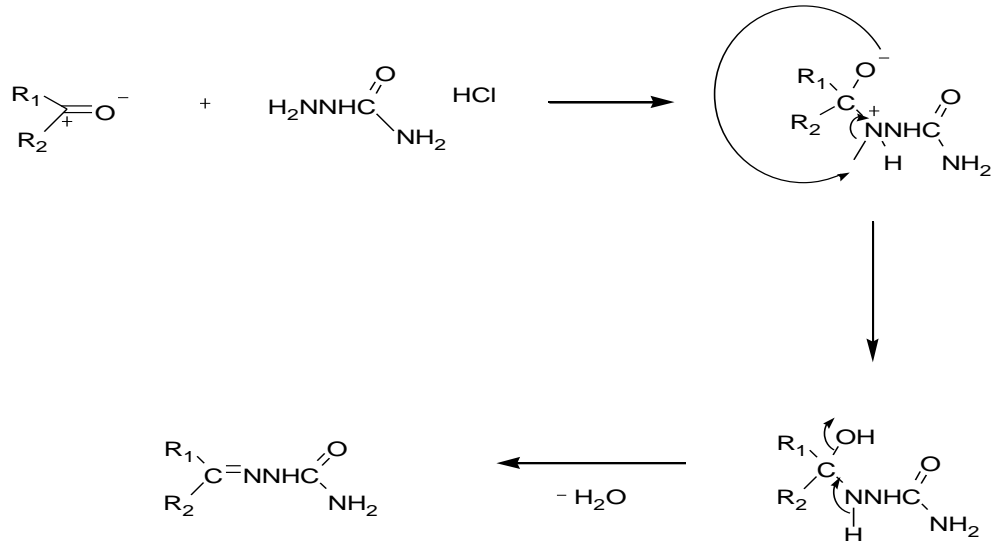
Çalışma boyunca hidrazon ve semikarbazon bileşiklerinin en iyi verimle elde edilmesi için birçok yöntem denenmiştir. Hidrazon ve semikarbazon bileşiklerinin yüksek verimle eldesi için çalışma şartları değiştirilerek yapılan birçok deneme sonucunda en iyi sonucun alındığı reaksiyon koşulları tespit edilerek ürünler sentezlenmiştir.

Hidrazon bileşiklerinin sentez reaksiyonu için ön görülen mekanizma şekil 2.50'de verilmektedir.



**Şekil 2.50:** Hidrazonların sentez reaksiyonu için ön görülen mekanizma.

Semikarbazon bileşiklerinin sentez reaksiyonu için ön görülen mekanizma şekil 2.51'de verilmektedir.



**Şekil 2.51:** Semikarbazonların sentez reaksiyonu için ön görülen mekanizma.

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1.MALZEMELER

---

MADDE ADI	FİRMA ADI
Hidroklorik Asit	Merck
Sodyum Hidroksit	Merck
Sodyum Bikarbonat	Merck
Sodyum Sülfat	Merck
Sodyum klorür	Merck
Kalsiyum Klorür	Merck
Tiyonil Klorür	Merck
Alüminyum Klorür	Merck
Benzen	Merck
Klor Benzen	Merck
Metanol	Merck
Diklormetan	Teknik
Hekzan	Teknik
Etanol	Merck
Silika Jel 60 (0.040-0.063 mm)	Merck
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck
TLC Silika Jel 60 F <sub>254</sub> (20x20)	Merck

---

### 3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale gelmesinde UV Lambadan yararlanıldı.

Kristallendirme işleminde ve ürünlerin eldesinde çözücülerin geri kazanılması “BUCHI Rotavapor R-200” marka döner buharlaştırıcı sisteminde yapıldı.

Saf ürün elde etmek için ince tabaka kromatografisinde (TLC) Merck, 60 F254 silika jel tabaka kullanıldı.

Tüm elde edilen maddelerin erime noktalarına İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı’nda bulunan Buchi Melting Point B-540 marka erime noktası cihazında bakıldı.

Sentezlenen bileşiklerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, Bruker Vertex 70 FT-IR spektrofotometresinden alındı.

Nükleer magnetik rezonans ( $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$ ) spektrumları, maddelerin çözünme kapasitesine göre kloroform-D ( $\text{CDCl}_3$ ) tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak  $^1\text{H-NMR}$  için “Bruker 500 MHz Gemini” ve  $^{13}\text{C-NMR}$  için “Varian 125 MHz Gemini” cihazından alındı. Bu analizler İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı’nda yaptırıldı.

Sentezlenen maddelerin kütle spektrumları (MS) İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı’nda bulunan Shimadzu/QP2010 Plus cihazında yapıldı.

Sentezlenen bileşiklerin GC-MS analizleri İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı’nda yaptırıldı.

Antimikrobiyal çalışmaları İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde yaptırıldı.

### 3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİN SENTEZİ

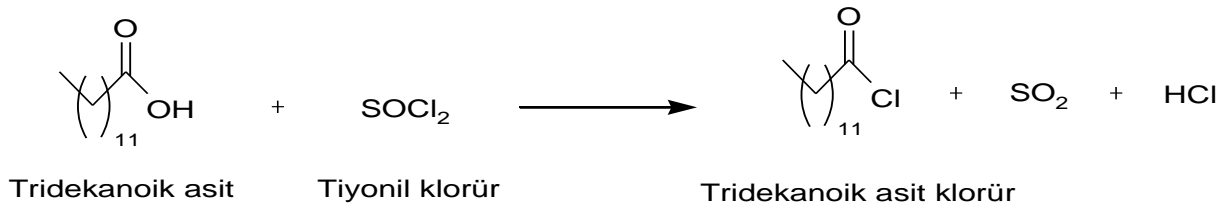
13 karbon zincir uzunluğundaki aromatik hidrazon ve semikarbazon bileşiklerinin sentezinde kullanılan tridekanoik asit klorür ve ketonlar Friedel Crafts açılme yöntemine göre sentezlenmişlerdir.

13 karbon zincirli hidrazon ve semikarbazon bileşiklerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 13 karbon zincirli aromatik ketonlar ilk olarak tridekanoik asitin  $\text{SOCl}_2$  ile klorlanmasını içermektedir. İkinci aşama olarak ise klorlanan tridekanoik asit klorür  $\text{AlCl}_3$  varlığında aromatik bileşikler ile Friedel Crafts açılme reaksiyonuna tabi tutulmuştur.

#### Tridekanoik Asit Klorürün Tiyonil Klorür Varlığında Hazırlanması [57]

Üzerinde  $\text{CaCl}_2$  tüpü takılı geri soğutucu yerleştirilen Claisen balonuna 0.14 mol Tridekanoik asit konulur. Daha sonra balona damla damla 0.21 mol Tiyonil klorür eklenir. Reaksiyon balonu kaynatılmış sıcak su dolu bir kapsüle oturtulur. 24 saat beklenir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra geri soğutucu çıkarılır ve tiyonil klorür fazlası su trombunda uzaklaştırılır.

Bu yöntemle elde edilen Tridekanoik asit klorür % 90-95 verimle elde edilmiştir.

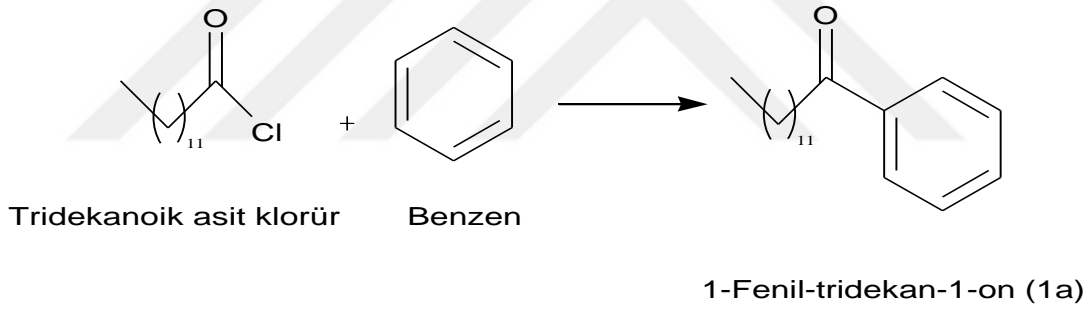


**Şekil 3.1:** Tridekanoik asit klorür eldesi.

### 3.3.1. 1-Fenil-tridekan-1-on Friedel Crafts Açılleme Reaksiyonu İle Sentezi

Damlatma hunisi ve geri soğutucu takılı 250 ml'lik 2 boyunlu yuvarlak dipli balona 0.034 mol  $AlCl_3$  ve  $CH_2Cl_2$  konulur. Mekanik karıştırıcı ile karıştırılır. Karışım  $0^\circ C$ 'de bir buz banyosunda soğutulur. 0.034 mol Tridekanoik asit klorür damlatma hunisine  $CH_2Cl_2$  içinde yerleştirilerek 10 dakika içinde karışıma damlatılır.  $0^\circ C$ 'de damlatma hunisine daha sonra  $CH_2Cl_2$  içindeki 0.034 mol benzen yerleştirilir ve 10 dakika içinde damlatılır. Damlatma ve karıştırma işlemi bittikten sonra karışım yaklaşık 1 saat gaz çıkışı olmayana kadar ısıtılır. Sıcak karışım 250 ml bir erlende 30 ml buz ve 20 ml derişik HCl içine konulur. Organik faz ayrılır [58].

Organik faz önce 50 ml 6 M HCl ile yıkanır. Sonra 3 kez 15 ml 6 M NaOH ile yıkanır. En son 20 ml doymuş NaCl ile nötral olana kadar yıkanır. Çözücü  $CH_2Cl_2$  evaporatörde uzaklaştırılır.

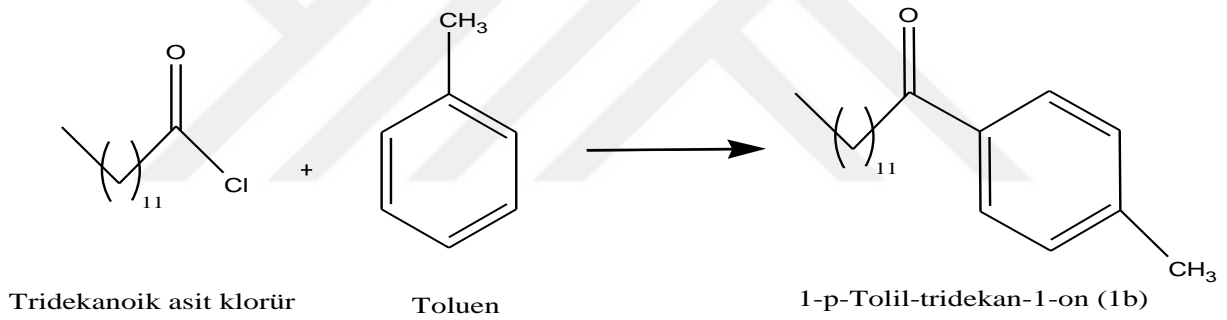


**Şekil 3.2:** 1-Fenil-tridekan-1-on (1a) bileşğinin sentez reaksiyonu.

### 3.3.2. 1-p-Tolil-tridekan-1-on Friedel Crafts Açılleme Reaksiyonu İle Sentezi

250 ml'lik balona geri soğutucu, gaz çıkış borusu ve damlatma hunisi yerleştirilir. Balona 0.124 mol  $\text{AlCl}_3$  ve 0.124 mol toluen konur. Karışım buz banyosunda  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutulur. Soğutma işlemi sonrası damlatma hunisine 0.124 mol Tridekanoik asit klorür konur ve 10 dakika içinde damlatılır. Damlatmanın tamamlanmasıyla balon su banyosunda gaz çıkışı olmayana kadar (1 saat) reflüks edilir. Sıcak karışım 250 ml bir erlende 30 ml buz ve 20 ml derişik HCl içine konulur. Organik faz ayrılır.

Organik faz önce 50 ml 6 M HCl ile yıkanır. Sonra 3 kez 15 ml 6 M NaOH ile yıkanır. En son 20 ml doymuş NaCl ile nötral olana kadar yıkanır.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılır [58].

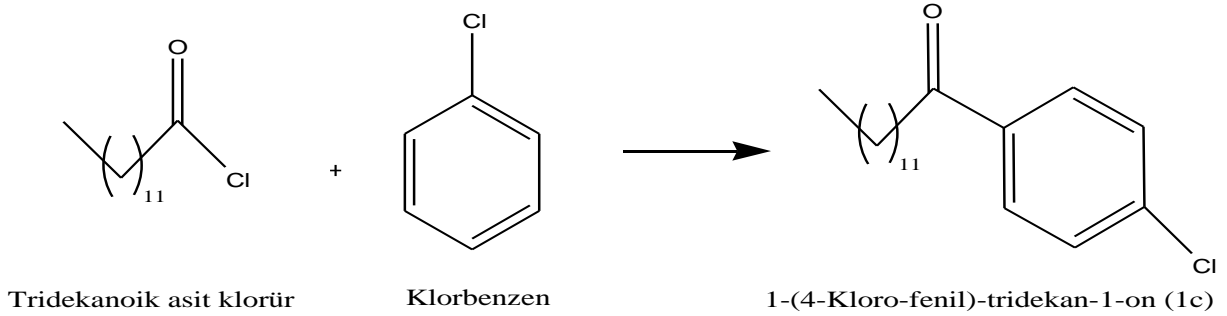


**Şekil 3.3:** 1-p-Tolil-tridekan-1-on (1b) bileşğinin sentez reaksiyonu.

### 3.3.3. 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Friedel Crafts Açılleme Reaksiyonu İle Sentezi

Damlatma hunisi ve geri soğutucu takılı 250 ml'lik 2 boyunlu yuvarlak dipli balona 0.034 mol  $\text{AlCl}_3$  ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  konulur. Mekanik karıştırıcı ile karıştırılır. Karışım  $0^\circ\text{C}$ 'de bir buz banyosunda soğutulur. 0.034 mol Tridekanoik asit klorür damlatma hunisine  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içinde yerleştirilerek 10 dakika içinde karışıma damlatılır.  $0^\circ\text{C}$ 'de damlatma hunisine daha sonra  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içindeki 0.034 mol klorbenzen yerleştirilir ve 10 dakika içinde damlatılır. Damlatma ve karıştırma işlemi bittikten sonra karışım yaklaşık 1 saat gaz çıkışı olmayana kadar ısıtılır. Sıcak karışım 250 ml bir erlende 30 ml buz ve 20 ml derişik HCl içine konulur. Organik faz ayrılır.

Organik faz önce 50 ml 6 M HCl ile yıkanır. Sonra 3 kez 15 ml 6 M NaOH ile yıkanır. En son 20 ml doymuş NaCl ile nötral olana kadar yıkanır. Çözücü CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> evaporatörde uzaklaştırılır [58].



**Şekil 3.4:** 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on (1c) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

### 3.4. 2,4-DİNİTROFENİLHİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

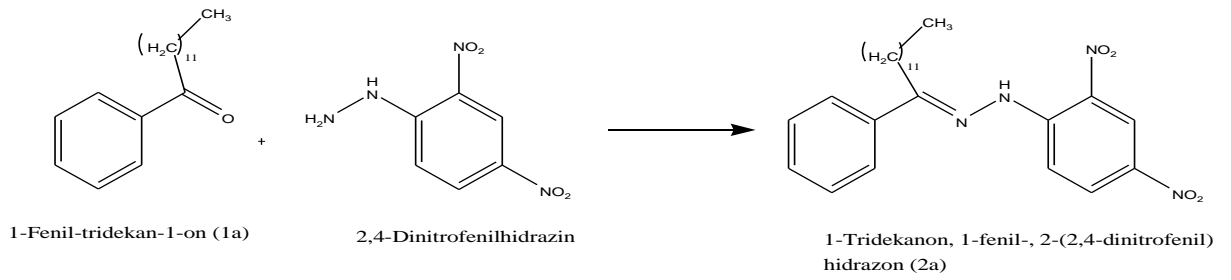
Sentezlenen 13 karbonlu keton bileşikleri ve diğer ketonlar ile 2,4-dinitrofenil hidrazinin DMF ortamında reaksiyonu sonucu 13 karbonlu 2,4-Dinitrofenil hidrazon bileşikleri sentezlenmiştir.

#### 3.4.1. 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi

100 ml'lik reaksiyon balonu içerisine 1 mmol 1-Fenil-tridekan-1-on (1a) eklenir. Üzerine 50 ml DMF'de çözünen 1 mmol 2,4-Dinitrofenilhidrazin eklenir. Oda sıcaklığında 3x24 saat reflux düzeneği olmadan karıştırılır. Reaksiyon karışımı bittikten sonra karışıma Etil asetat ve su eklenerek ayırma hunisine alınır. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz 2 kere su ve tuzlu su ile yıkanır. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılır [62].

Bu yöntemle elde edilen 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) bileşiği dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,040 mm) ve yürütücü faz olarak 1:1 oranında Hegzan-Etil asetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Az miktarda kalan keton başlangıç maddesini tamamen uzaklaştırmak için 6:1 oranında Hegzan-Etil asetat yürütücü faz kullanılarak preparatif TLC yapılmıştır. Ürün % 42 verimle elde edilmiştir.



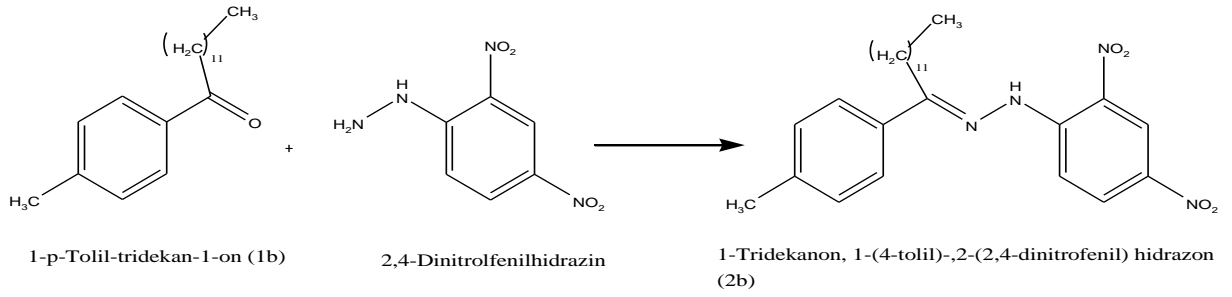


**Şekil 3.5:** 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) bileşiminin sentez reaksiyonu.

### 3.4.2. 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi

100 ml'lik reaksiyon balonuna 1 mmol 1-p-Tolil-tridekan-1-on (1b) ve 25 ml DMF'de çözülmüş 1 mmol 2,4-Dinitrofenilhidrazin eklenir. 4x24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz su ve tuzlu su ile yıkanır. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılır [62].

Bu yöntemle elde edilen 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) bileşiği dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,040 mm) ve yürütücü faz olarak 5:1 oranında Hegzan-Etil asetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Az miktarda kalan keton başlangıç maddesini tamamen uzaklaştırmak için 6:1 oranında Hegzan-Etil asetat yürütücü faz kullanılarak preparatif TLC yapılmıştır. Ürün % 54 verimle elde edilmiştir.

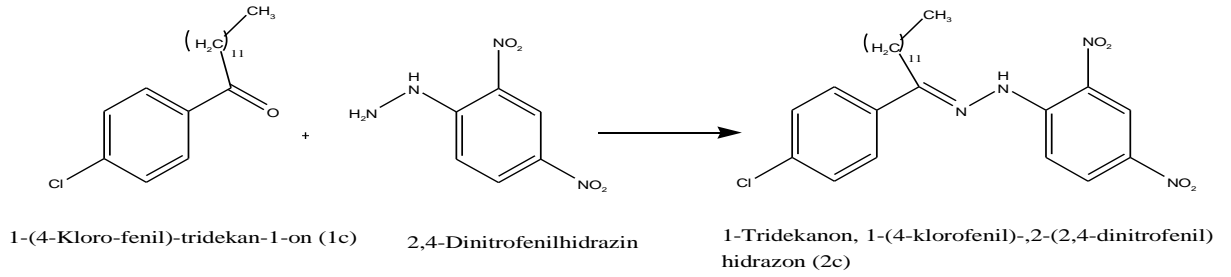


**Şekil 3.6:** 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

### 3.4.3. 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi

Reaksiyon balonuna 50 ml DMF’de çözülmüş 1 mmol 2,4-Dinitrofenilhidrazin ve 1 mmol 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on (1c) alınır. Oda sıcaklığında 3x24 saat karıştırılır. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz su ve tuzlu su ile yıkanır. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılır [62].

Bu yöntemle elde edilen 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) bileşiği dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,040 mm) ve yürütücü faz olarak 6:1 oranında Hegzan-Etil asetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Az miktarda kalan keton başlangıç maddesini tamamen uzaklaştırmak için 6:1 oranında Hegzan-Etil asetat yürütücü faz kullanılarak preparatif TLC yapılmıştır. Ürün % 61 verimle elde edilmiştir.

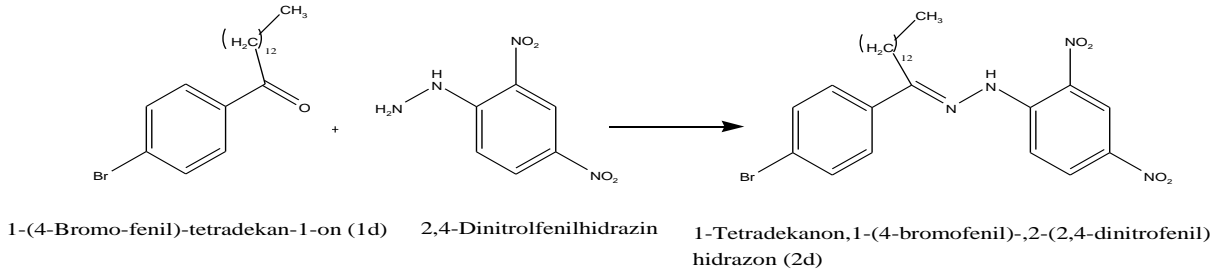


**Şekil 3.7:** 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

#### 3.4.4. 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon Sentezi

100 ml'lik reaksiyon balonuna 1 mmol 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on (1d) [63] ve 50 ml DMF'de çözülmüş 1 mmol 2,4-Dinitrofenilhidrazin eklenir. 4x24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz su ve tuzlu su ile yıkanır. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılır [62].

Bu yöntemle elde edilen 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) bileşiği dolgu maddesi olarak silika jel (0,063-0,040 mm) ve yürütücü faz olarak 6:1 oranında Hegzan-Etil asetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Az miktarda kalan keton başlangıç maddesini tamamen uzaklaştırmak için 6:1 oranında Hegzan-Etil asetat yürütücü faz kullanılarak preparatif TLC yapılmıştır. Ürün % 64 verimle elde edilmiştir.



**Şekil 3.8:** 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

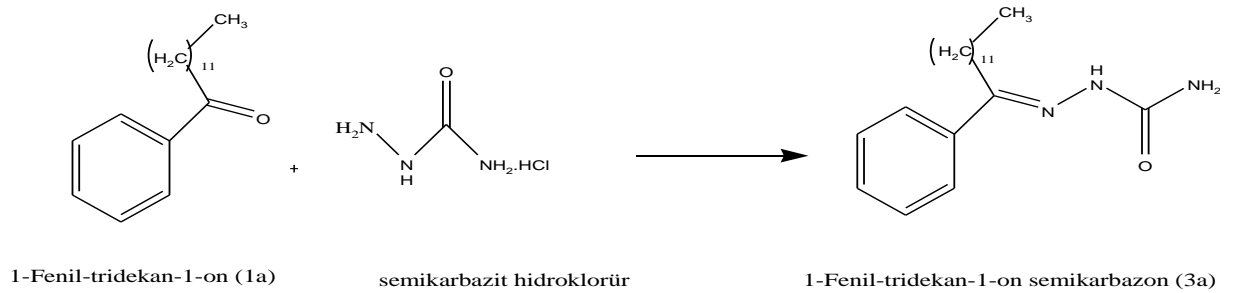
### 3.5. SEMİKARBAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Sentezlenen 13 karbonlu keton bileşikleri ve diğer ketonlar ile semikarbazit hidroklorürün reaksiyonu sonucu 13 karbonlu semikarbazon bileşikleri sentezlenmiştir.

#### 3.5.1. 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon Sentezi

5 ml su içeren tüpte 0.5 g semikarbazit hidroklorür ve 0.8 g sodyum asetat çözülür. Üzerine 0.5 ml etanol içinde çözüldürülmüş 0.5 g 1-Fenil-tridekan-1-on (1a) eklenir. Tüp iyice çalkalanır. Daha sonra tüp kaynamış su kabına daldırılır. Isıtıcı kapatılarak tüpün oda sıcaklığına soğuması beklenir. Karışım hegzan çözücüsüyle kristallendirme işlemi yapılarak saflaştırılır.

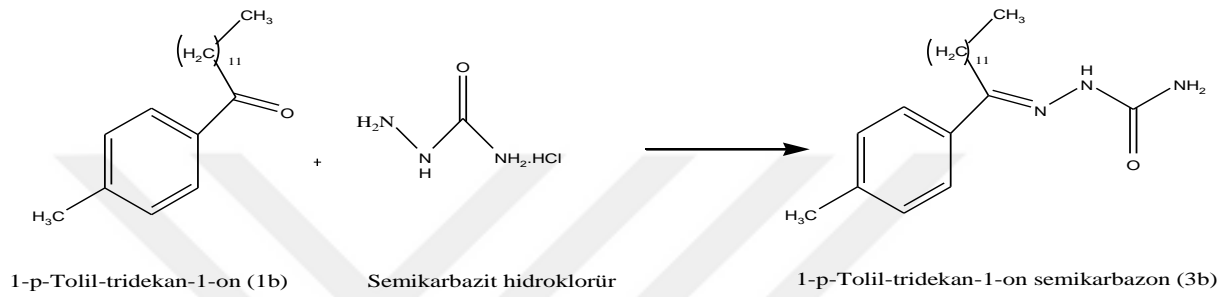
Bu yöntemle fenil dodesil semikarbazon ürünü % 68 verimle elde edilmiştir.



**Şekil 3.9:** 1-Fenil-tridekan-1-on semikarbazon (3a) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

### 3.5.2. 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon Sentezi

0.5 g Semikarbazit hidroklorür ve 0.8 g sodyum asetat suda çözülür. Üzerine etanol içinde çözüldürülmüş 0.5 g 1-p-Tolil-tridekan-1-on (1b) eklenir. Tüp kuvvetlice çalkalanır. Daha sonra tüp kaynamış su kabına daldırılır. Isıtıcı kapatılarak tüpün oda sıcaklığına soğuması beklenir. Karışım hegzan çözücüsüyle kristallendirme işlemi yapılarak saflaştırılır. Bu yöntemle tolil dodesil semikarbazon ürünü % 63 verimle elde edilmiştir.

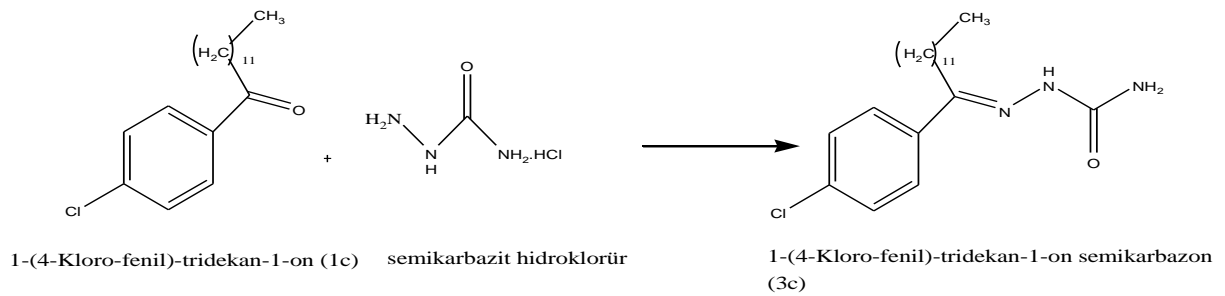


Şekil 3.10: 1-p-Tolil-tridekan-1-on semikarbazon (3b) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

### 3.5.3. 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon Sentezi

5 ml su içeren tüpte 0.5 g semikarbazit hidroklorür ve 0.8 g sodyum asetat çözülür. Üzerine 0.5 ml etanol içinde çözüldürülmüş 0.5 g 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on (1c) eklenir. Tüp iyice çalkalanır. Daha sonra tüp kaynamış su kabına daldırılır. Isıtıcı kapatılarak tüpün oda sıcaklığına soğuması beklenir. Karışım hegzan çözücüsüyle kristallendirme işlemi yapılarak saflaştırılır.

Bu yöntemle klorofenil dodesil semikarbazon ürünü % 71 verimle elde edilmiştir.

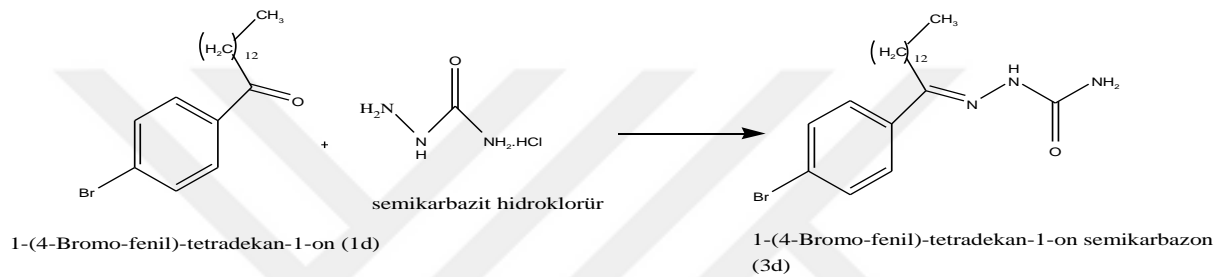


Şekil 3.11: 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on semikarbazon (3c) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

### 3.5.4. 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon Sentezi

5 ml su içeren tüpte 0.5 g semikarbazit hidroklorür ve 0.8 g sodyum asetat çözülür. Üzerine 0.5 ml etanol içinde çözündürülmüş 0.5 g 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on (1d) [63] eklenir. Tüp iyice çalkalanır. Daha sonra tüp kaynamış su kabına daldırılır. Isıtıcı kapatılarak tüpün oda sıcaklığına soğuması beklenir. Karışım hegzan çözücüsüyle kristallendirme işlemi yapılarak saflaştırılır.

Bu yöntemle semikarbazon ürünü % 44 verimle elde edilmiştir.



**Şekil 3.12:** 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on semikarbazon (3d) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

### 3.6. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TAYİNİ

Antimikrobiyal aktiviteleri *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ölçütleri doğrultusunda microdilüsyon metoduyla saptanmıştır [59], [60]. Çalışmada kullanılan bakterilerin inokulumu Mueller-Hinton buyyon (Difco, Detroit, USA) besiyerindeki 4-6 saatlik kültürlerinden  $5 \times 10^5$  kob/ml (koloni oluşturan birim); *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24 saatlik kültüründen  $0.5-2.5 \times 10^3$  kob/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Ekim yapılmış mikrop plaklar bakteriler için  $35^\circ\text{C}$ 'de 18-24 saat, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida albicans* ATCC 10231 için ise  $35^\circ\text{C}$ 'de 48h inkübe edilmiştir. Amikasin ve flukonazol deney boyunca

kontrol amacıyla referans antibiyotik olarak bakteri ve mantarlar için ayrı çalışılmış ve bunlara ait değerler CLSI'in kabul aralığında bulunmuştur [61]. Gözle görünür üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak değerlendirilmiştir.

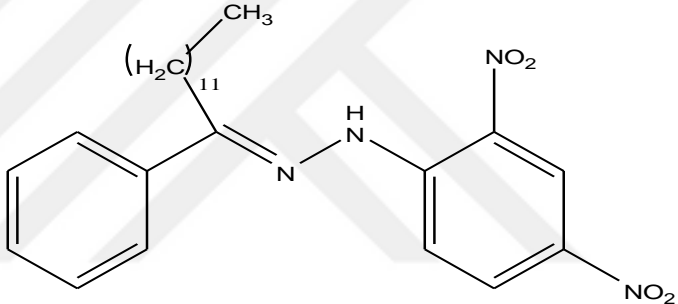


## 4. BULGULAR

### 4.1. SENTEZLENEN HİDRAZON VE SEMİKARBAZON BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

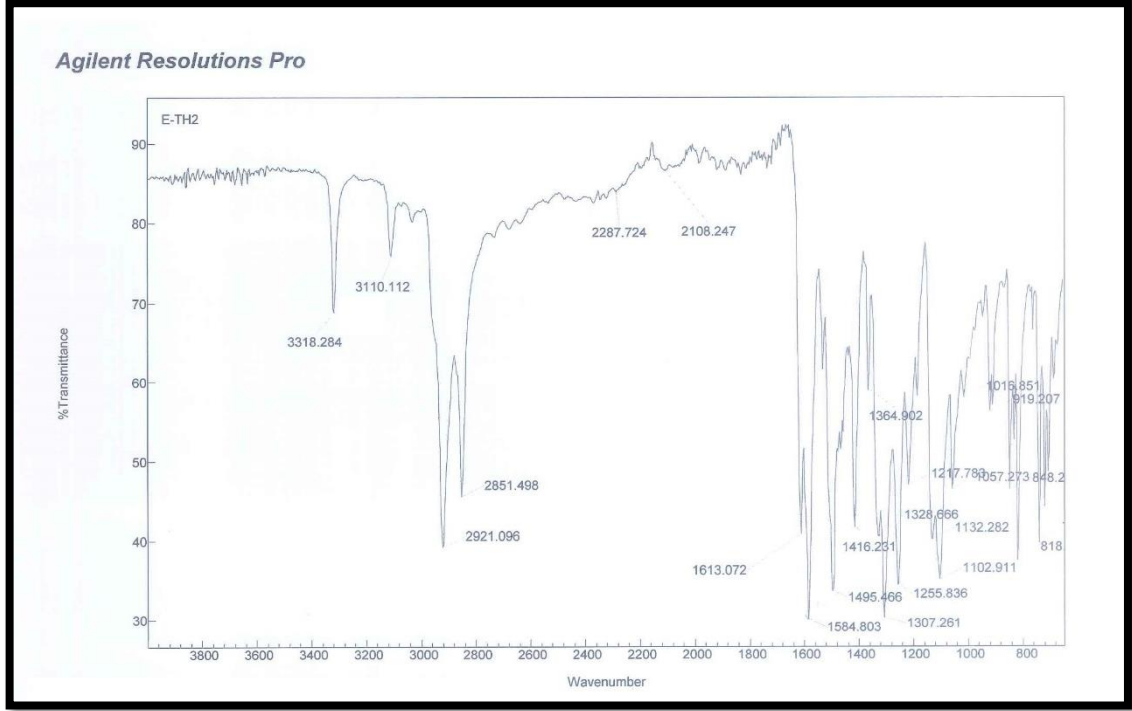
#### 4.1.1. 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a)

**Tablo 4.1:** 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a)

<b>Bileşğin Adı</b>	1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	$C_{25}H_{34}N_4O_4$
<b>Mol Tartısı (<math>g\text{mol}^{-1}</math>)</b>	454
<b>Erime Noktası (<math>^{\circ}C</math>)</b>	101.5-101.9
<b>Fiziksel Hali</b>	Turuncu katı
<b>Verim (%)</b>	42
<b>Yürütücü Faz</b>	Hekzan-Etil Asetat (6:1)
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 65.16, H: 7.69, N: 12.67

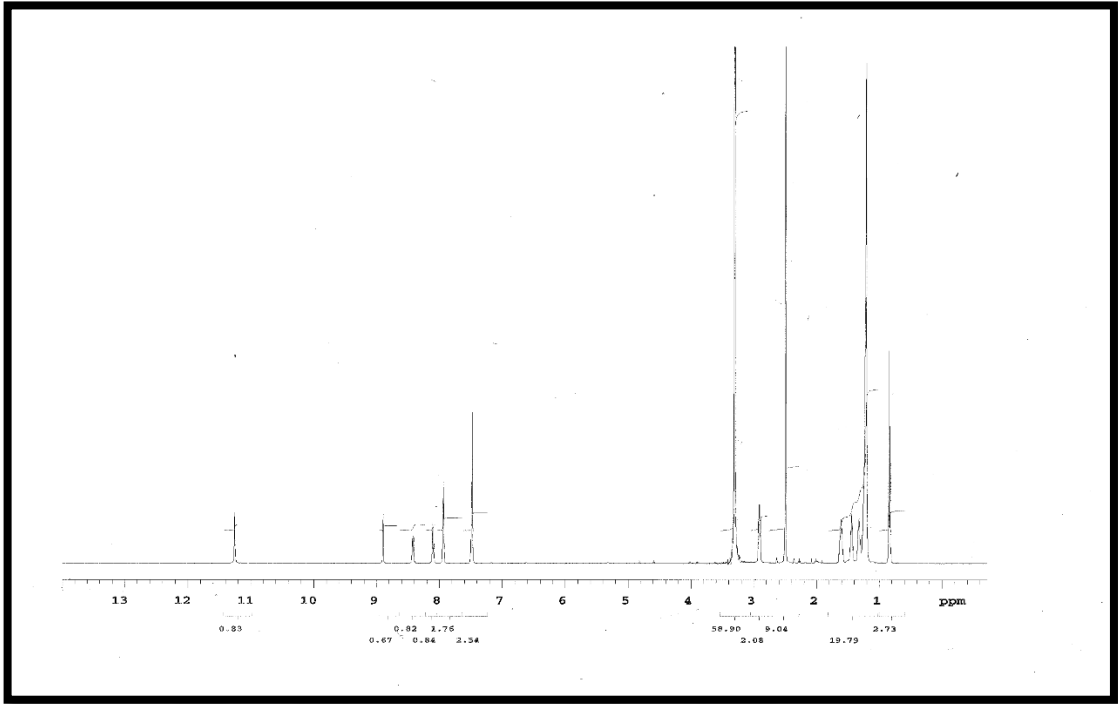


<b>Bulunan</b>	C: 65.21, H: 7.61, N: 12.63
----------------	-----------------------------



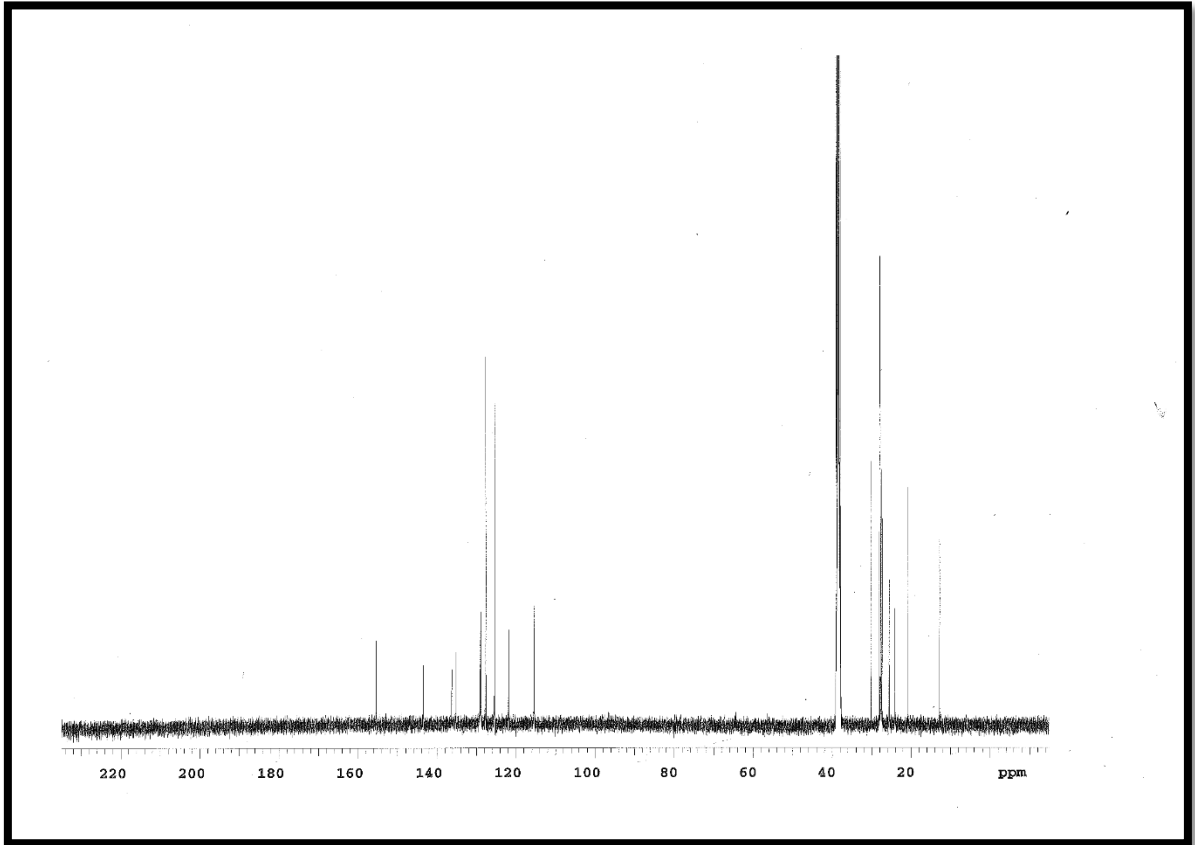
**Şekil 4.1:** 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) IR spektrumu.

IR (atr):  $\bar{\nu}$ =3318, 3110, 2921, 2851, 2287, 2108, 1613, 1584, 1495, 1416, 1255, 1102, 1057, 1016, 919, 848, 818  $\text{cm}^{-1}$



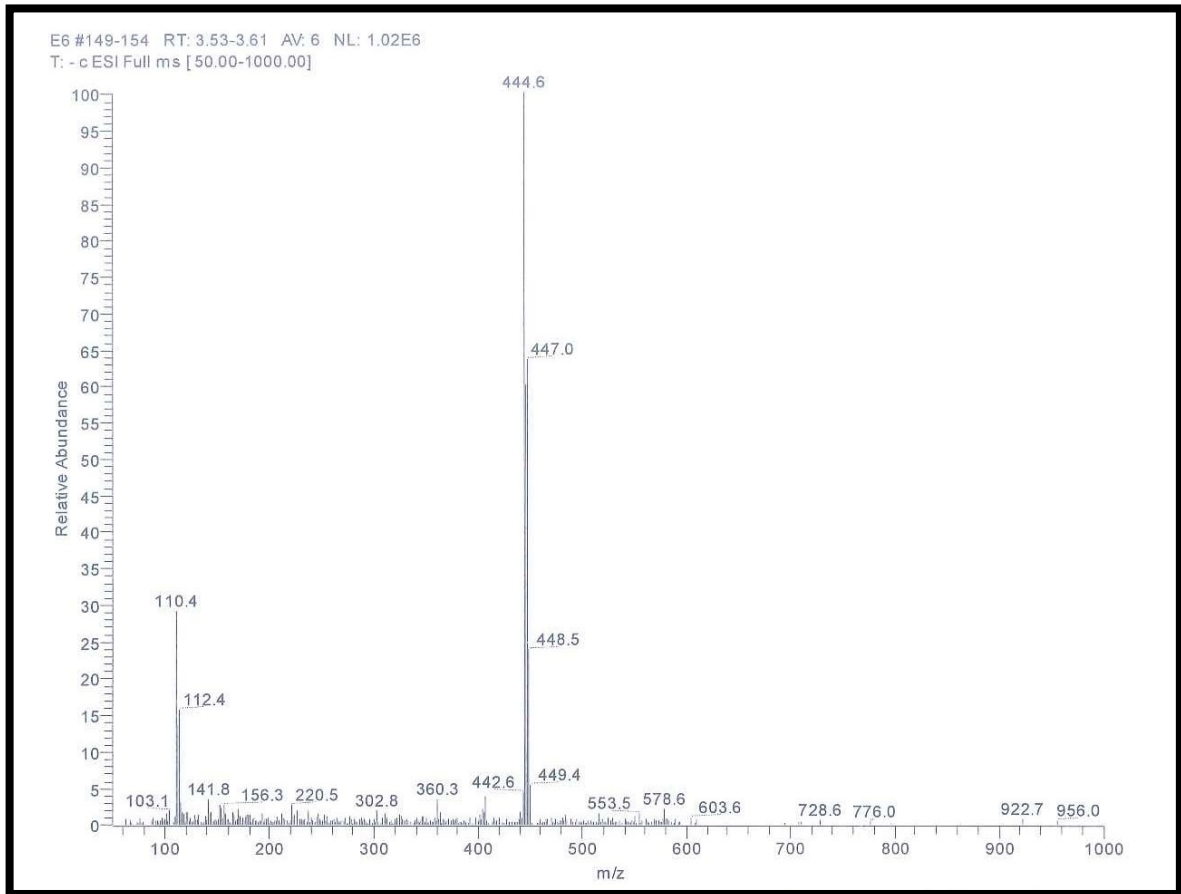
**Şekil 4.2:** 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=0.82$  ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>),  $\delta=1.21$  -1.62 ppm (m, 16H, (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>),  $\delta=1.31$  ppm (p, 2H, (E)  $\beta$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=1.41$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=1.58$  ppm (p, 2H, (Z)  $\beta$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=2.89$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=6,97$ -7.47 ppm (m, benzen protonları),  $\delta=9.09$  ppm (d, d, NO<sub>2</sub> substitue benzen protonları),  $\delta=8.89$  ppm (s, (E), NH), ( $\delta=11.25$  ppm (s, (Z), NH)



**Şekil 4.3:** 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=12.81$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=20.96\text{-}28.05$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=20.16$  ppm ( $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=115.36\text{-}143.45$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=155.41$  -ppm ( $\text{C}=\text{N}$ )



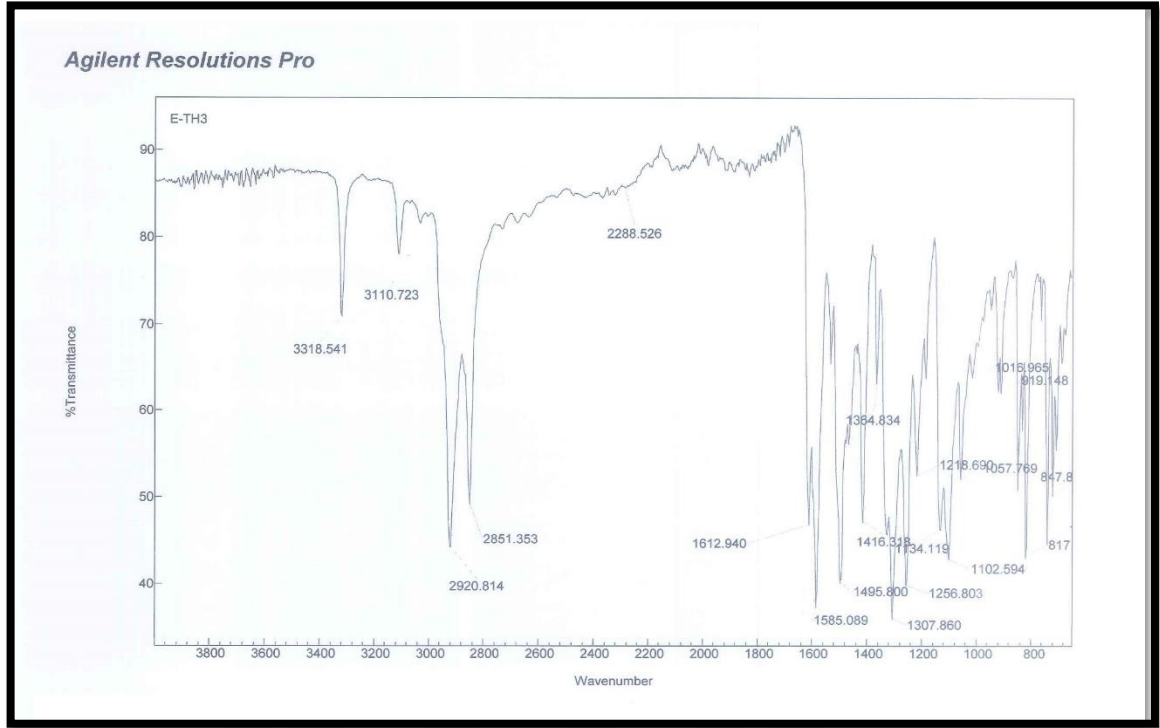
**Şekil 4.4:** 1-Tridekanon, 1-fenil-, 2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2a) GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 110, 112, 444, 447, 448, 449 (M<sup>+</sup>)

## 4.1.2. 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b)

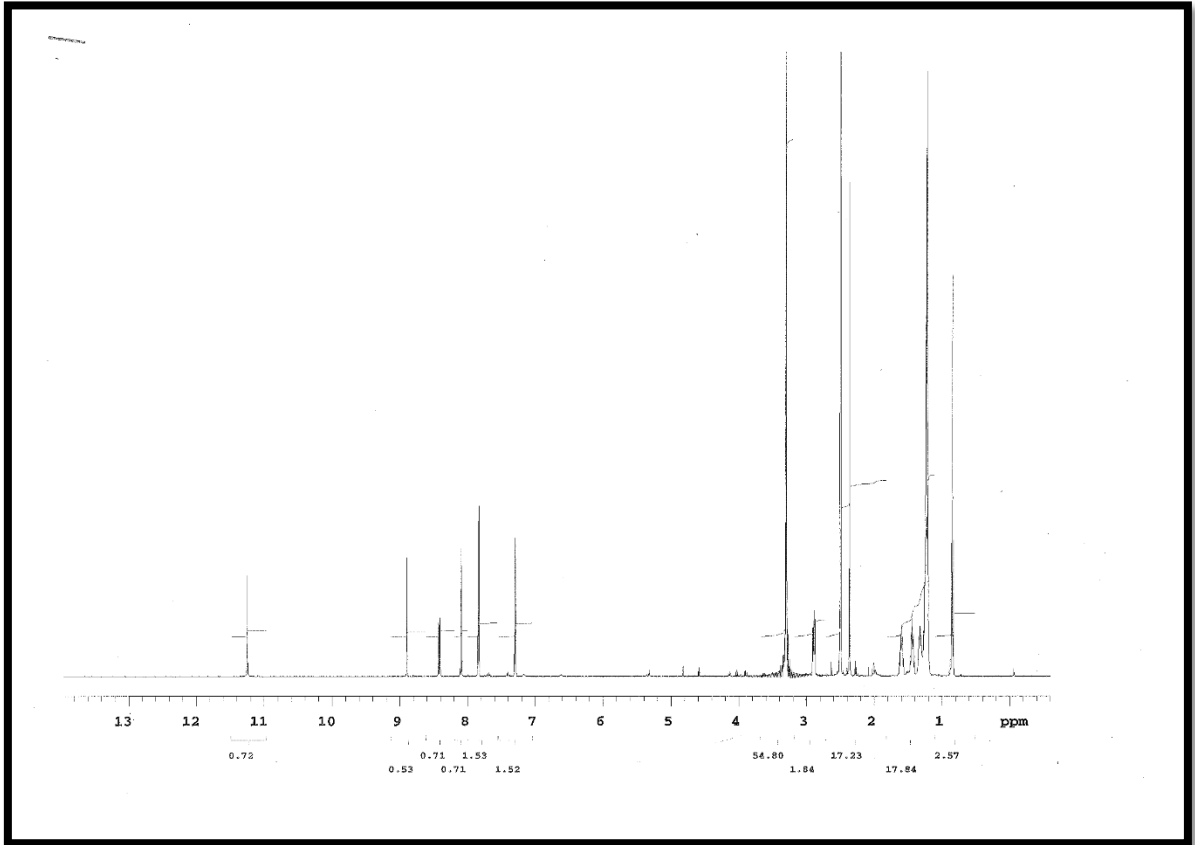
Tablo 4.2: 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b)

<b>Bileşğin Adı</b>	1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	$C_{26}H_{36}N_4O_4$
<b>Mol Tartısı (gmol<sup>-1</sup>)</b>	468
<b>Erime Noktası (°C)</b>	122-123
<b>Fiziksel Hali</b>	Parlak nar çiçeği katı
<b>Verim (%)</b>	54
<b>Yürütücü Faz</b>	Hekzan-Etil Asetat (6:1)
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 66.08; H: 7.49; N: 12.33
<b>Bulunan</b>	C: 66.04; H: 7.46; N: 12.37



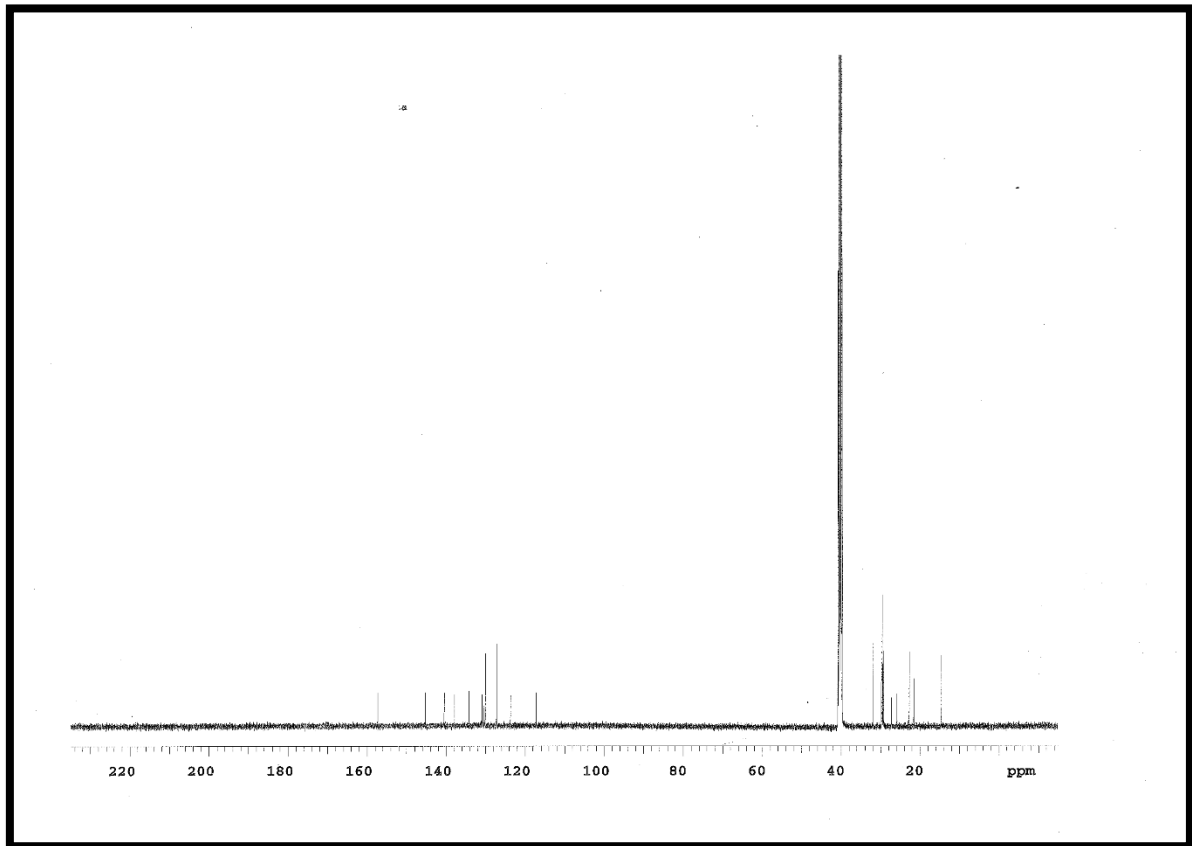
Şekil 4.5: 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) IR spektrumu.

IR (atr):  $\bar{\nu}=3318, 3110, 2921, 2851, 2287, 2108, 1613, 1584, 1495, 1416, 1255, 1102, 1057, 1016, 919, 848, 818 \text{ cm}^{-1}$



Şekil 4.6: 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

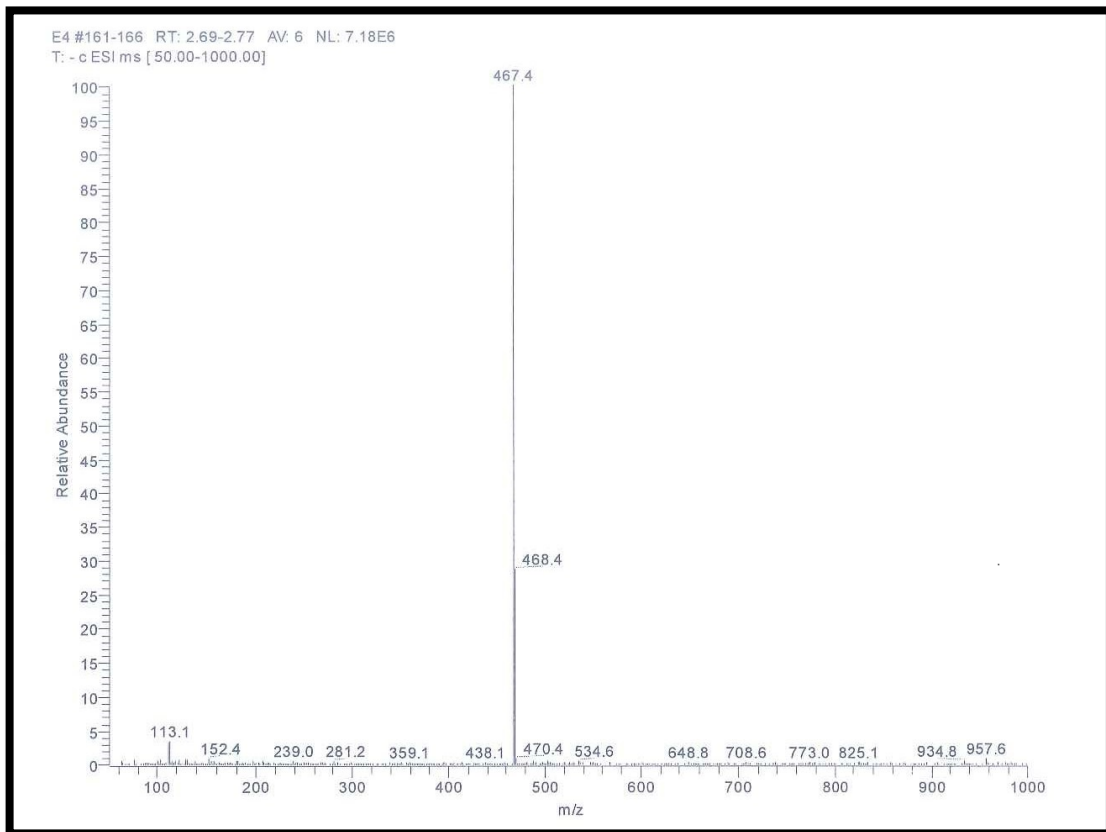
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=0.82$  ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>),  $\delta=1.21$  -1.63 ppm (m, 16H, (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>),  $\delta=1.31$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=1.40$  ppm (p, 2H, (E)  $\beta$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=1.56$  ppm (p, 2H, (Z)  $\beta$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=2.87$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=7.28$ -7.84 ppm (d,d, 4H, CH<sub>3</sub> substitue aromatik protonlar),  $\delta=8.08$  ppm (d, NH yakınındaki protonlar),  $\delta=8.40$  ppm (dd, NO<sub>2</sub> yakınındaki protonlar),  $\delta=8.89$  ppm (sd, NO<sub>2</sub> arasındaki proton),  $\delta=11.25$  ppm (s, 1H, NH)



**Şekil 4.7:** 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=14.62$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=21.60\text{-}29.84$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=31.97$  ppm ( $\alpha \text{CH}_2$ ),  $\delta=117.14\text{-}145.25$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=157.32$  -ppm (C=N)



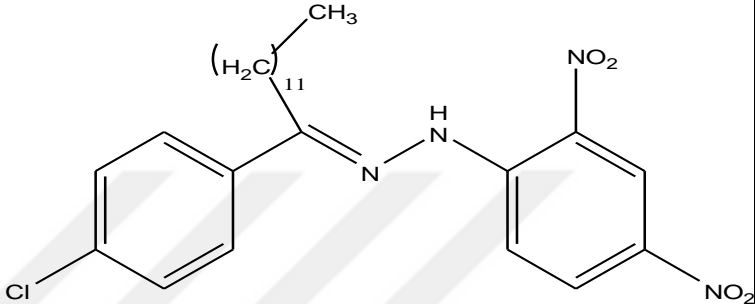


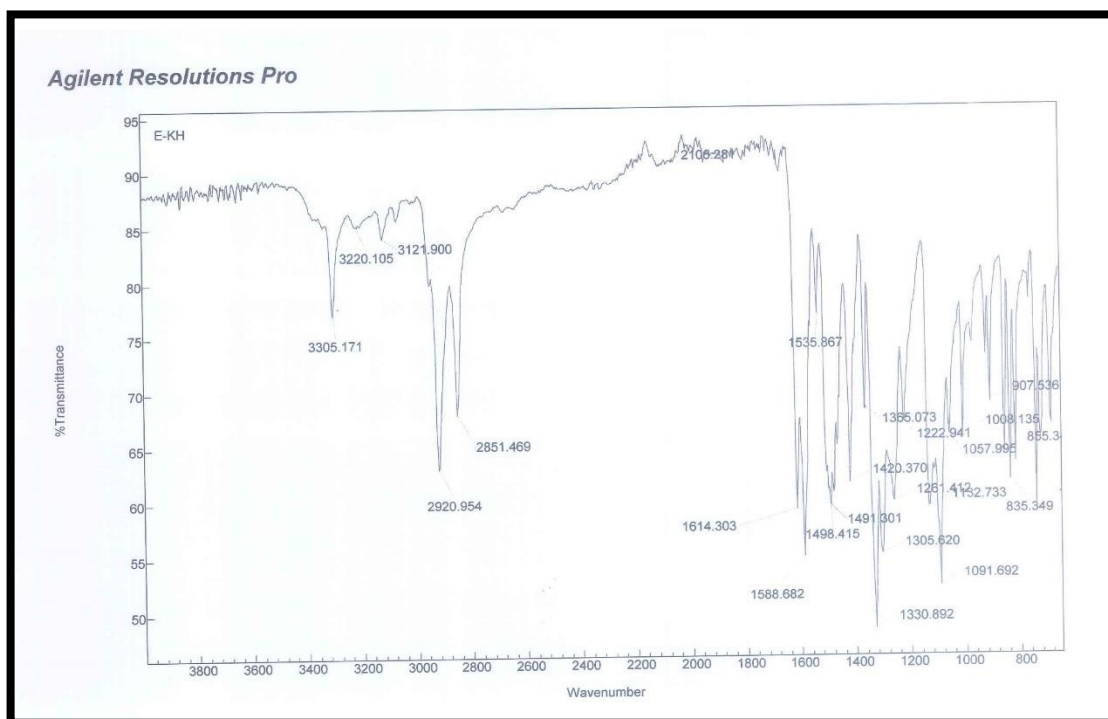
Şekil 4.8: 1-Tridekanon, 1-(4-tolil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2b) GC-MS spektrumu.

MS (m/z):113, 467, 468 ( $M^+$ )

## 4.1.3. 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c)

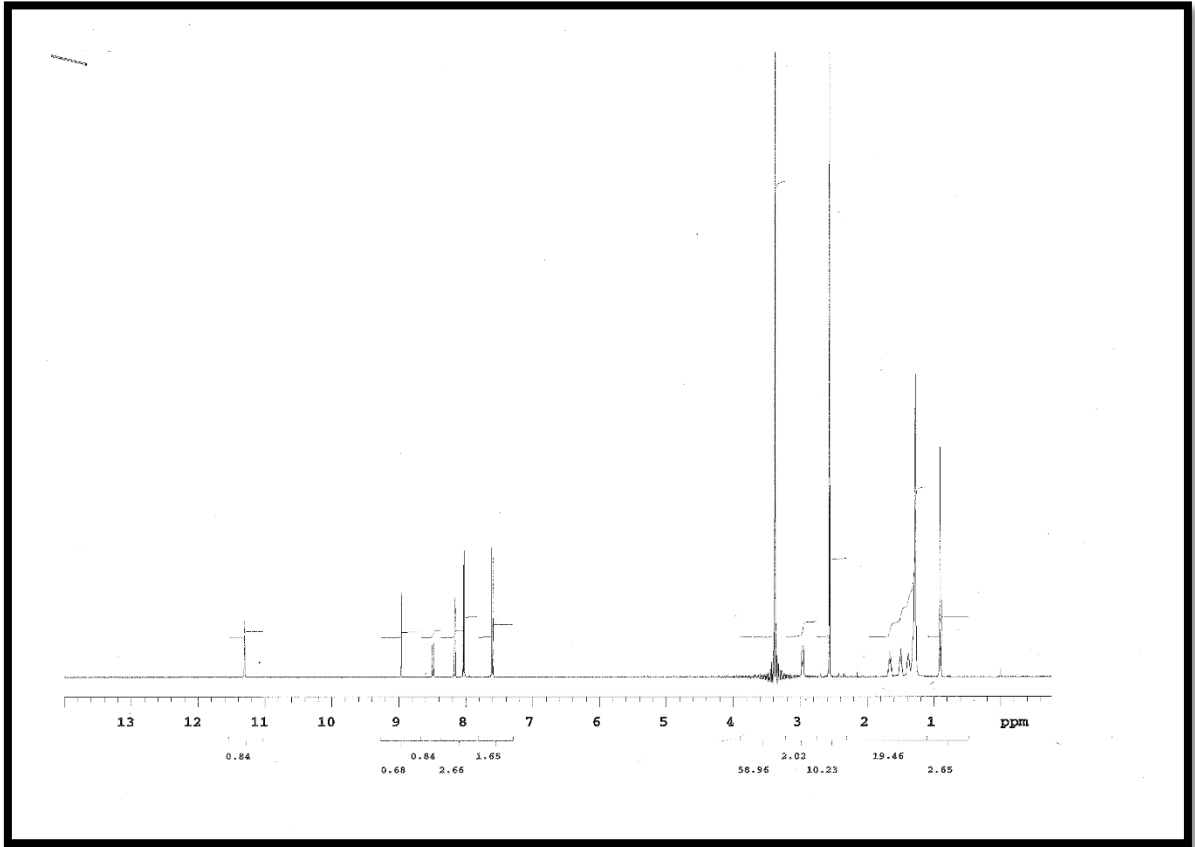
Tablo 4.3: 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c)

<b>Bileşğin Adı</b>	1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	$C_{25}H_{33}ClN_4O_4$
<b>Mol Tartısı (g<math>mol^{-1}</math>)</b>	488,5
<b>Erime Noktası (°C)</b>	106-107
<b>Fiziksel Hali</b>	Turuncu katı
<b>Verim (%)</b>	61
<b>Yürütücü Faz</b>	Hekzan-Etil Asetat (6:1)
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 60.63; H: 6.53; N: 11.79
<b>Bulunan</b>	C: 60.59; H: 6.51; N: 11.82



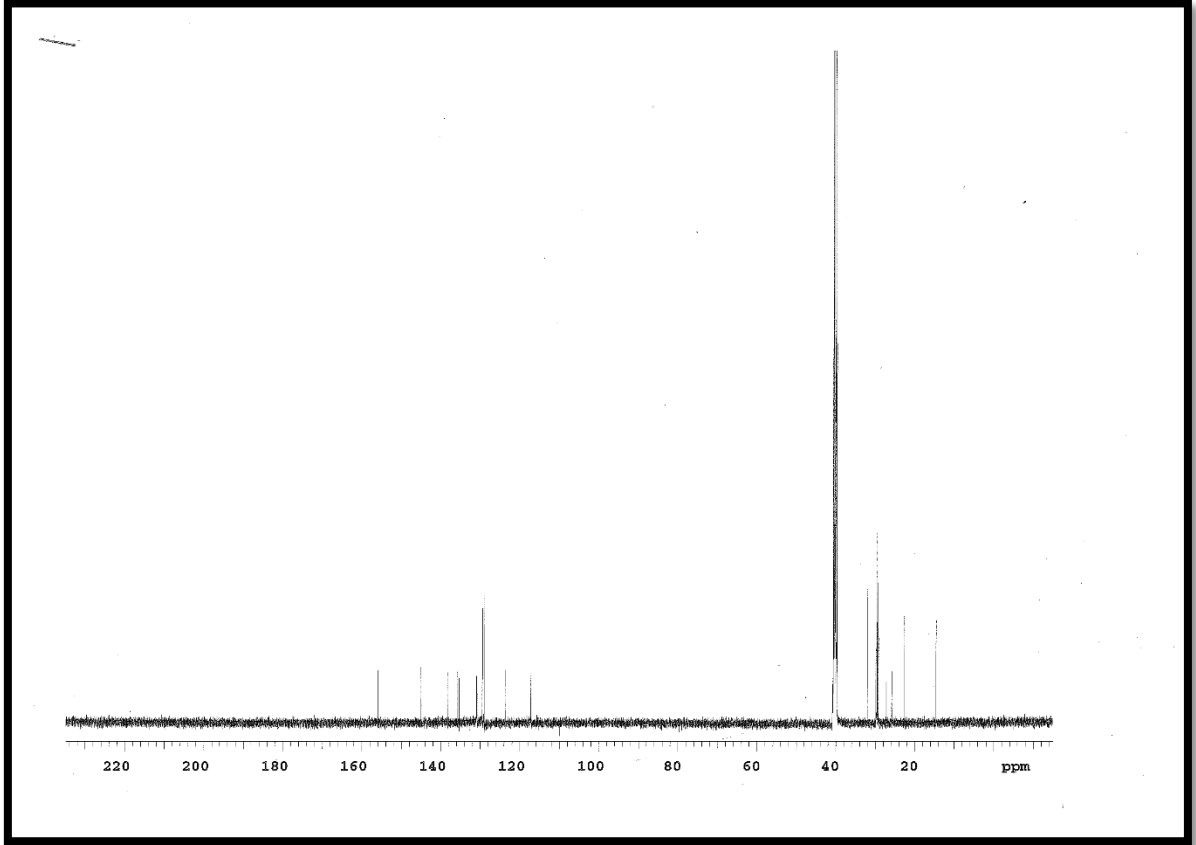
Şekil 4.9: 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) IR spektrumu.

IR (atr):  $\bar{\nu}$  = 3305, 3220, 3121, 2920, 2851, 2106, 1614, 1588, 1498, 1491, 1420, 1330, 1305, 1261, 1132, 1091, 1057, 855, 835  $\text{cm}^{-1}$



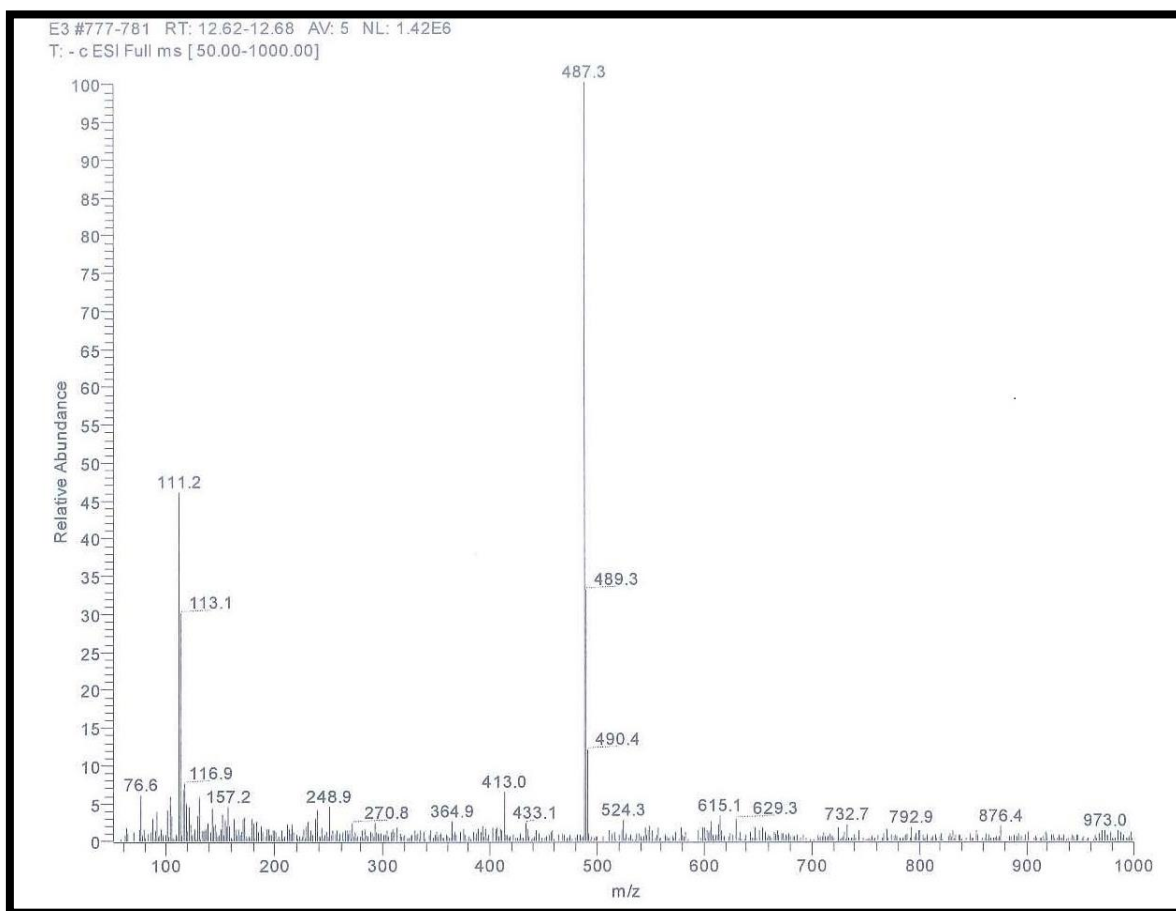
**Şekil 4.10:** 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=0.89$  ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>),  $\delta=1.27$  -1.33 ppm (m, 16H, (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>),  $\delta=1.38$  ppm (p, 2H, (E)  $\beta$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=1.48$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=1.63$  ppm (p, 2H, (Z)  $\beta$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=2.94$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$  CH<sub>2</sub>),  $\delta=7.59$ -7.61 ppm (dd,dd, 4H, (2H, 2H) aromatik protonları),  $\delta=8.02$  ppm (d, NH yakınındaki proton),  $\delta=8.40$  ppm (d, NO<sub>2</sub> yakınındaki proton),  $\delta=9.01$  ppm (s, iki NO<sub>2</sub> arasındaki proton),  $\delta=11.25$  ppm (s, 1H, NH)



Şekil 4.11: 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=14.62$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=22.76$ - $29.81$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=31.979$  ppm ( $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=110.00$ - $145.13$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=155.97$  ppm ( $\text{C}=\text{N}$ )

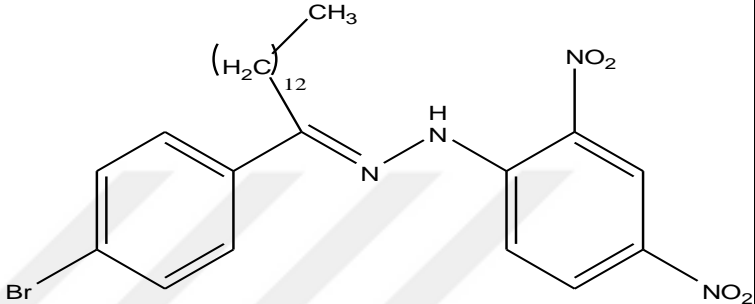


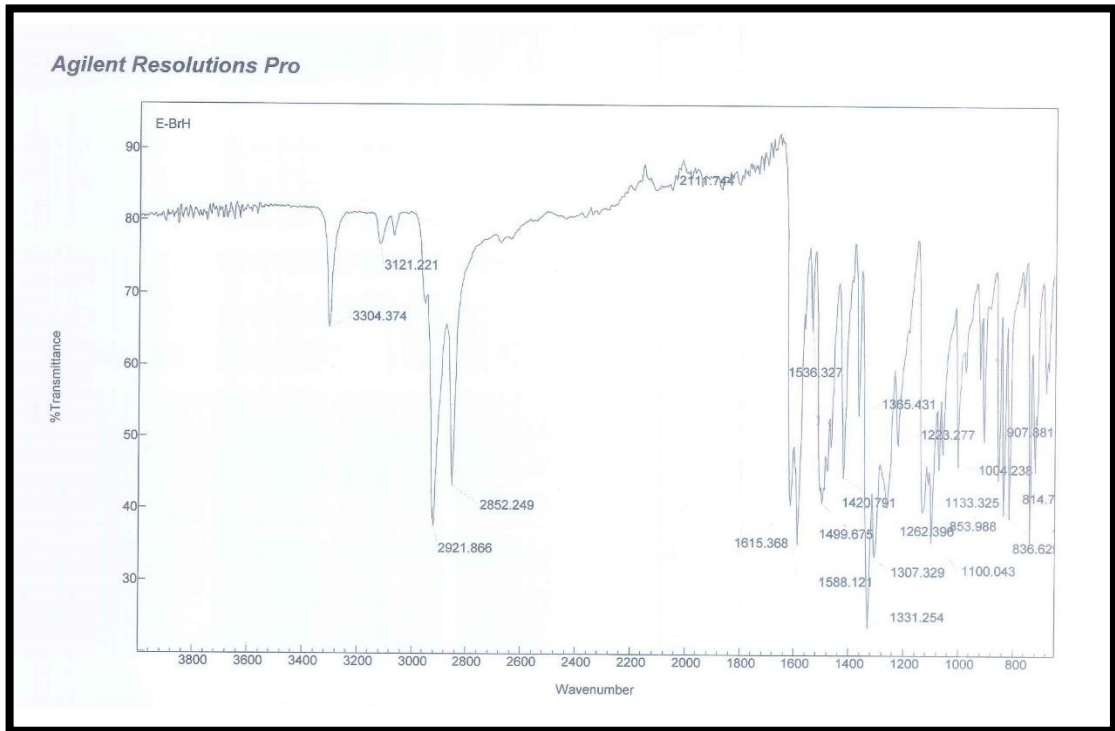
**Şekil 4.12:** 1-Tridekanon, 1-(4-klorofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2c) GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 111, 113, 487, 489 ( $M^+$ )

## 4.1.4. 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d)

Tablo 4.4: 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d)

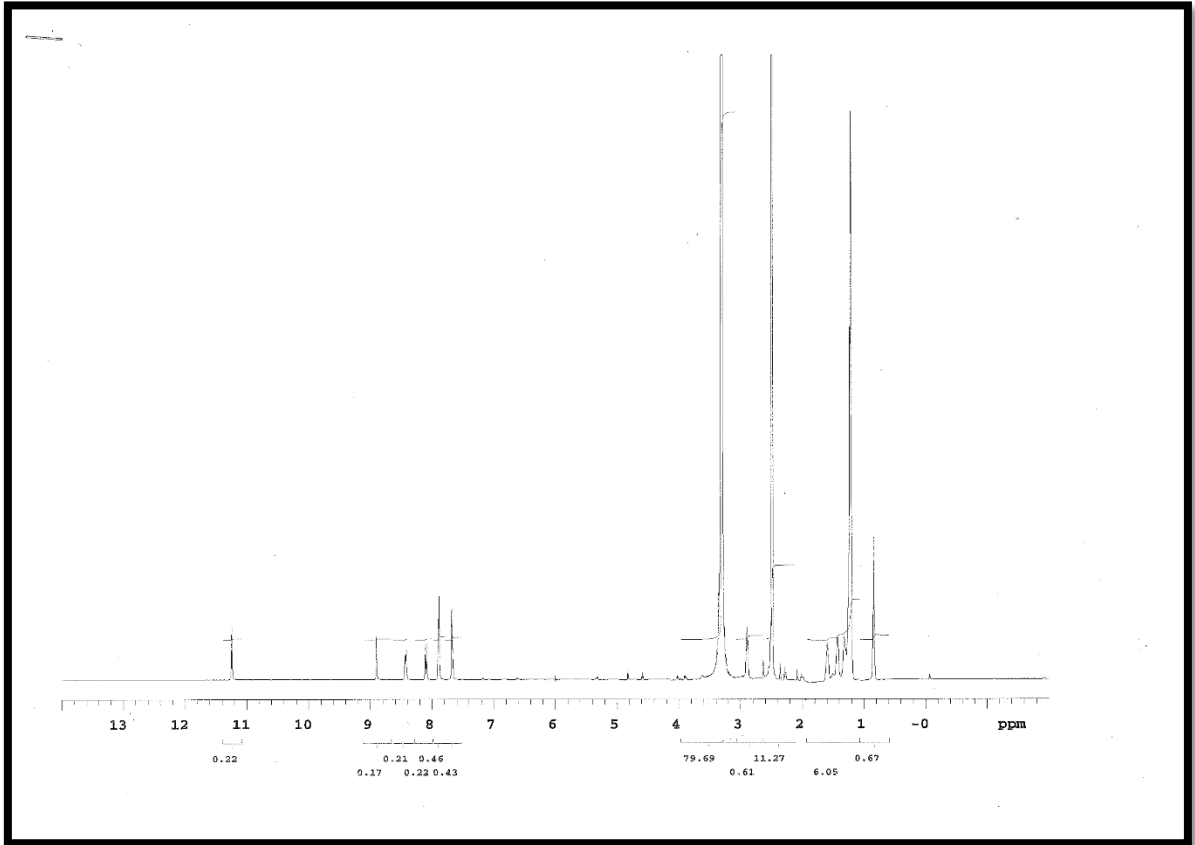
<b>Bileşğin Adı</b>	1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	$C_{26}H_{35}BrN_4O_4$
<b>Mol Tartısı (g<math>mol^{-1}</math>)</b>	547
<b>Erime Noktası (°C)</b>	119-120
<b>Fiziksel Hali</b>	Parlak turuncu katı
<b>Verim (%)</b>	64
<b>Yürütücü Faz</b>	Hekzan-Etil Asetat (6:1)
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 55.49; H: 5.97; N: 10.79
<b>Bulunan</b>	C: 55.53; H: 5.92; N: 10.77



Şekil 4.13: 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) IR spektrumu.

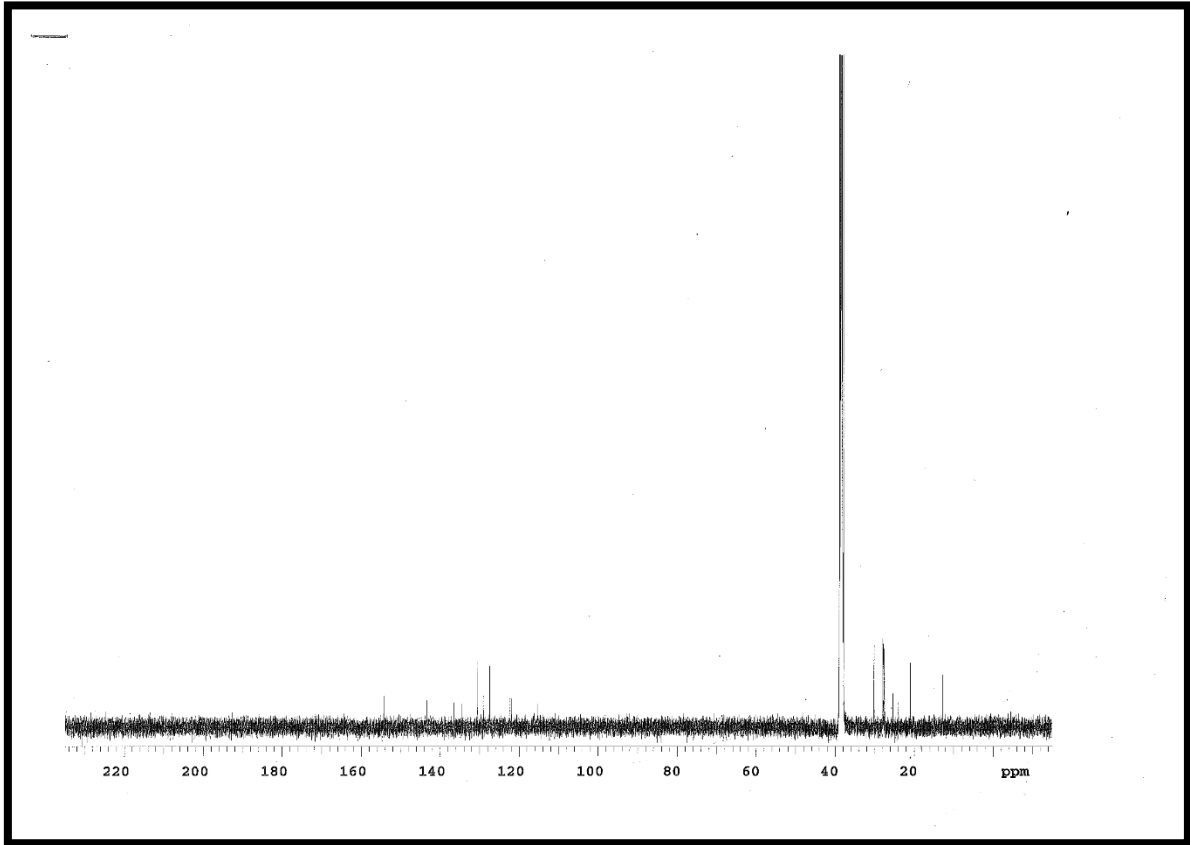
IR (atr):  $\bar{\nu}$ =3304(NH), 2921, 2852, 1588, 1536, 1499, 1262, 1331, 1004, 907, 836  $\text{cm}^{-1}$





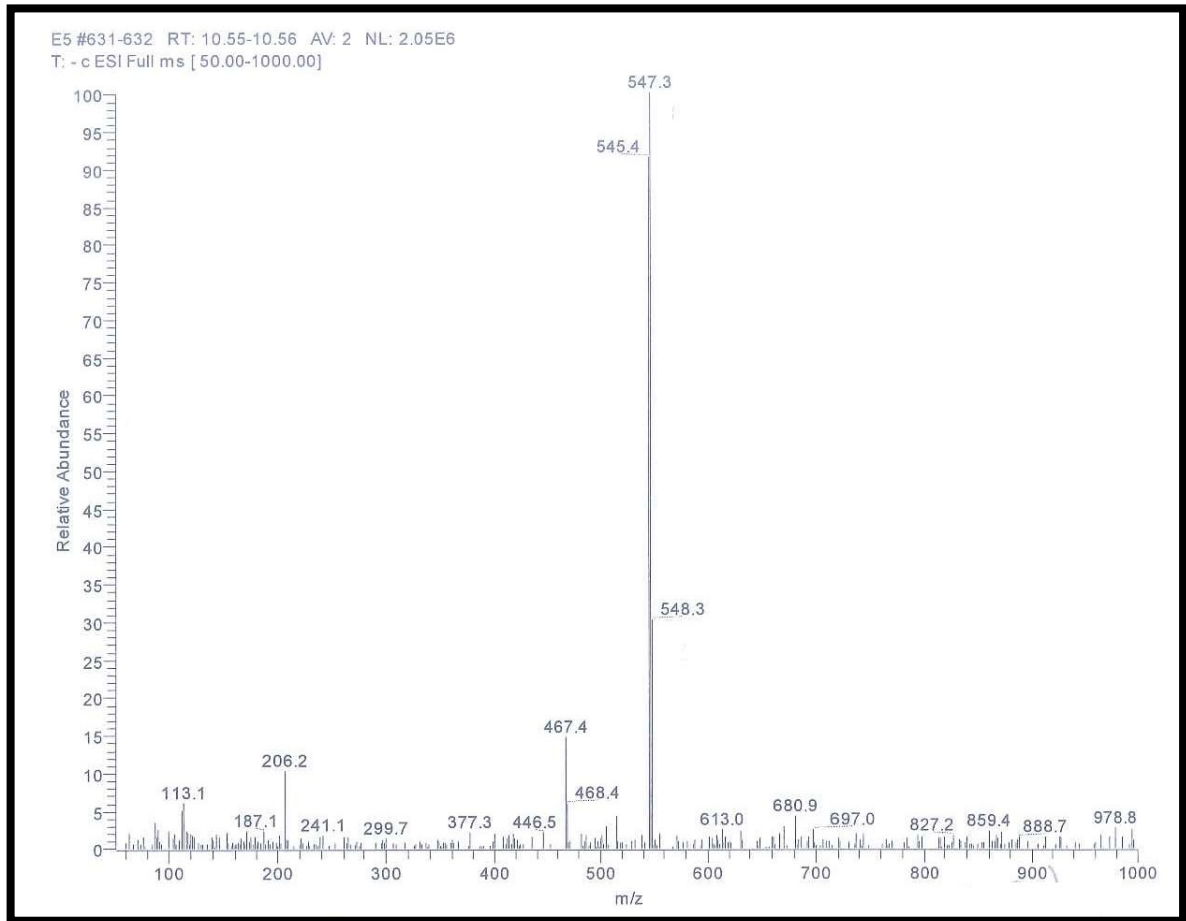
**Şekil 4.14:** 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta=0.83$  ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta=1.21 - 1.23$  ppm (m, 16H,  $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=1.31$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=1.41$  ppm (p, 2H, (E)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=1.58$  ppm (p, 2H, (Z)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=2.88$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=7.67-7.88$  ppm (d,d, 4H, (2H, 2H) aromatik protonlar),  $\delta=8.09$  ppm (d, 1H, NH yakınındaki),  $\delta=8.41$  ppm (d, 1H,  $\text{NO}_2$  yakınındaki),  $\delta=8.90$  ppm (s, iki  $\text{NO}_2$  arasındaki proton),  $\delta=11.24$  ppm (s, 1H, NH)



Şekil 4.15: 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=14.82$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=20.96-27.99$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=30.16$  ppm ( $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=115.39-143.32$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=154.28$  -ppm ( $\text{C}=\text{N}$ )

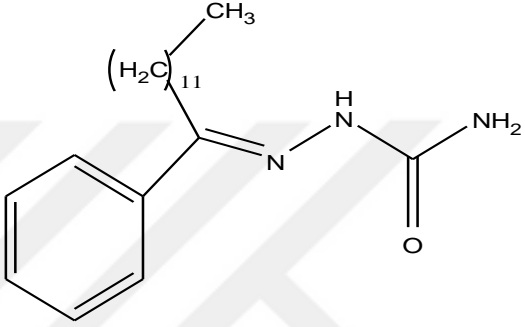


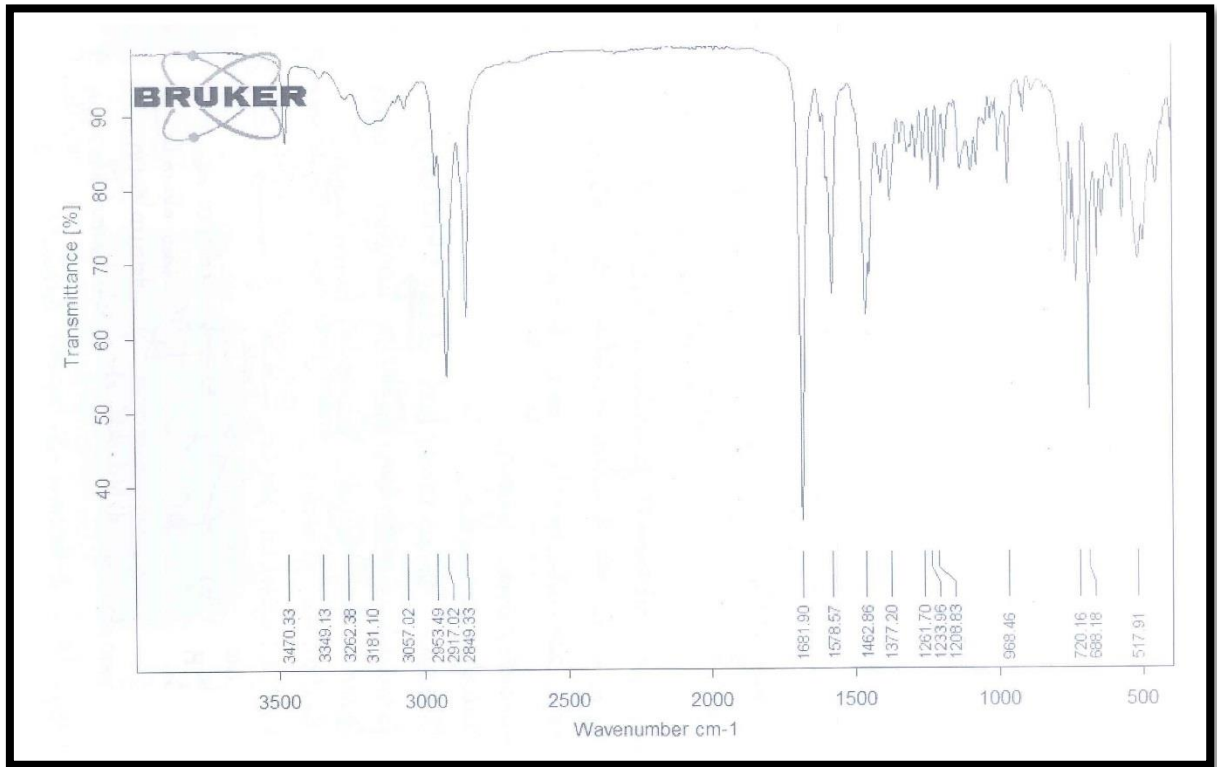
**Şekil 4.16:** 1-Tetradekanon,1-(4-bromofenil)-,2-(2,4-dinitrofenil) hidrazon (2d) GC-MS spektrumu.

MS (m/z):113, 206, 545, 547 (M<sup>+</sup>)

## 4.1.5. 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a)

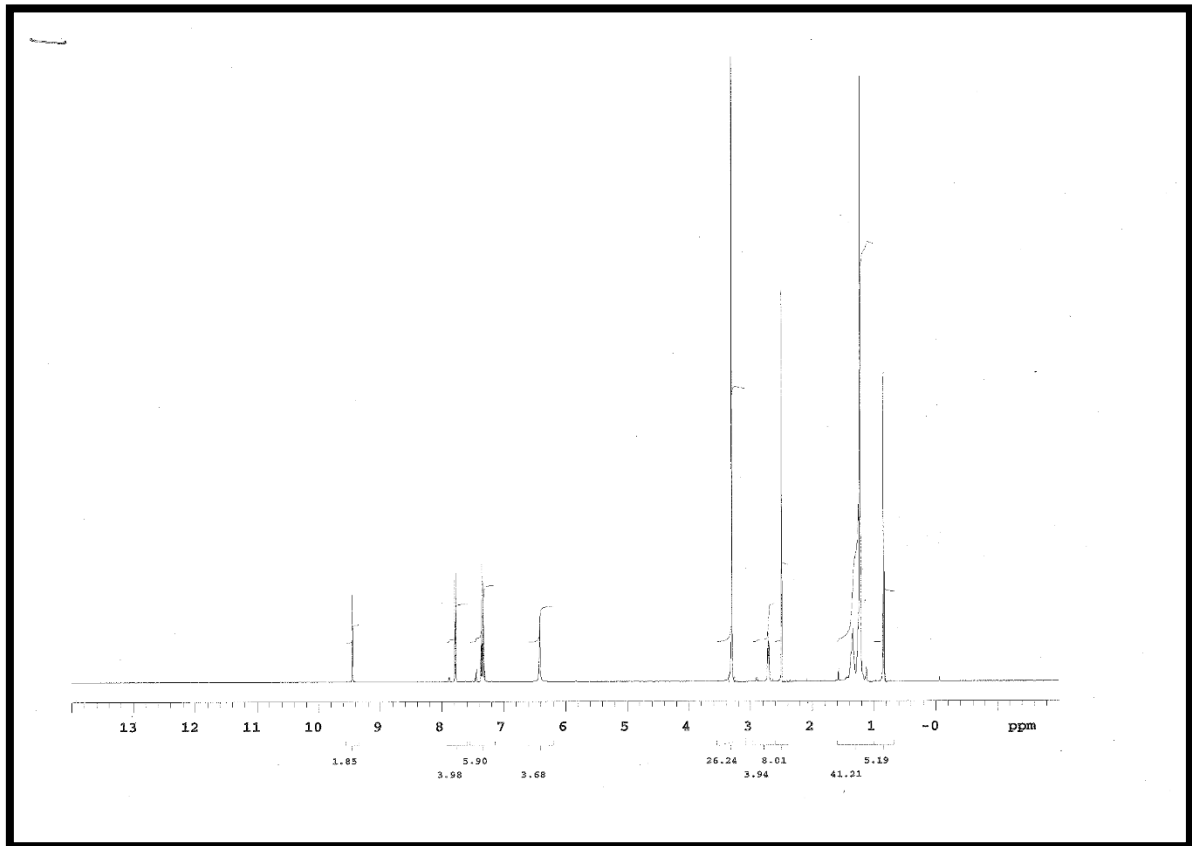
Tablo 4.5: 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a)

<b>Bileşğin Adı</b>	1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O
<b>Mol Tartısı (g mol<sup>-1</sup>)</b>	331
<b>Erime Noktası (°C)</b>	94-95
<b>Fiziksel Hali</b>	Krem beyaz katı
<b>Verim (%)</b>	68
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 65.16; H: 7.69; N: 12.67
<b>Bulunan</b>	C: 65.21; H: 7.61; N: 12.63



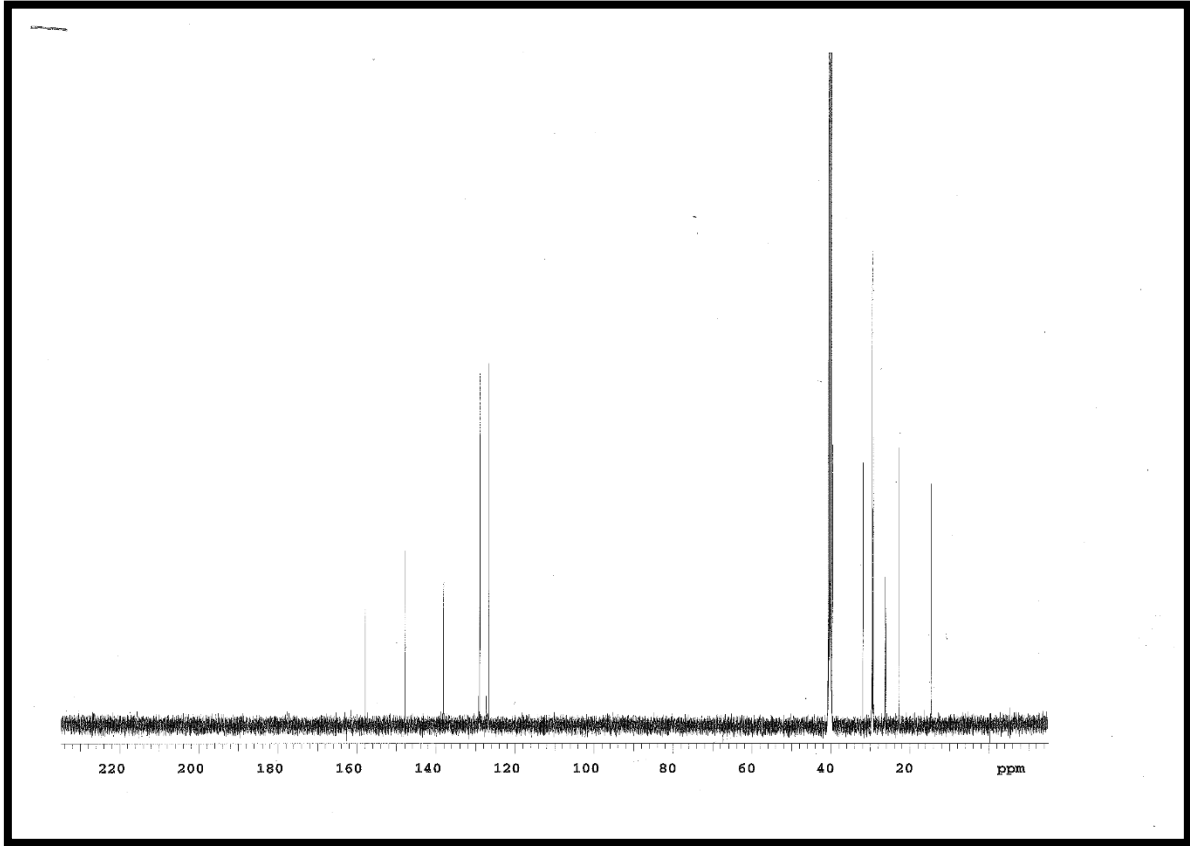
**Şekil 4.17:** 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a) IR spektrumu.

IR (atr):  $\bar{\nu}$  = 3470, 3349, 3262, 3057, 2953, 2849, 1681, 1578, 1462, 1377, 1361, 1233, 1208, 968, 720, 688, 517 cm<sup>-1</sup>



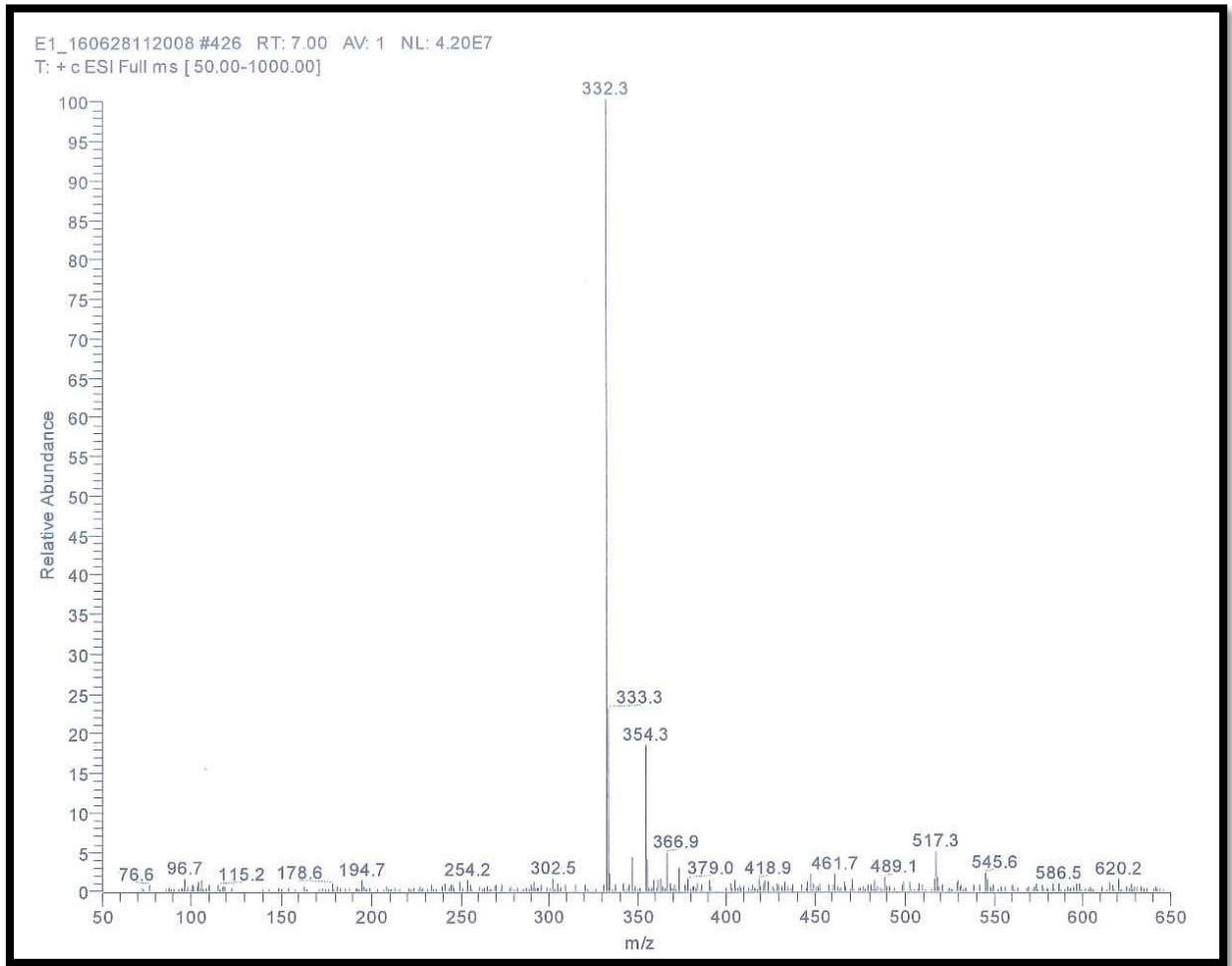
**Şekil 4.18:** 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta=0.83$  ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta=1.12$  -1.35 ppm (m, 16H,  $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=1.37$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=2.69$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=6.42$  ppm (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ),  $\delta=7.30$ -7.79 ppm (m, m benzen halkası protonları),  $\delta=9.45$  ppm (s, 1H, NH)



**Şekil 4.19:** 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=12.63$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=22.77\text{-}29.70$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=31.98$  ppm ( $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=126.70\text{-}138.19$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=147.94$  ppm ( $\text{C}=\text{N}$ ),  $\delta=157.96$  ppm ( $\text{C}=\text{O}$ )



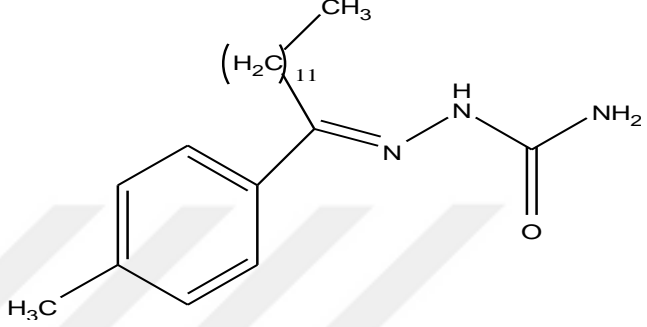
**Şekil 4.20:** 1-Fenil-tridekan-1-on Semikarbazon (3a) GC-MS spektrumu.

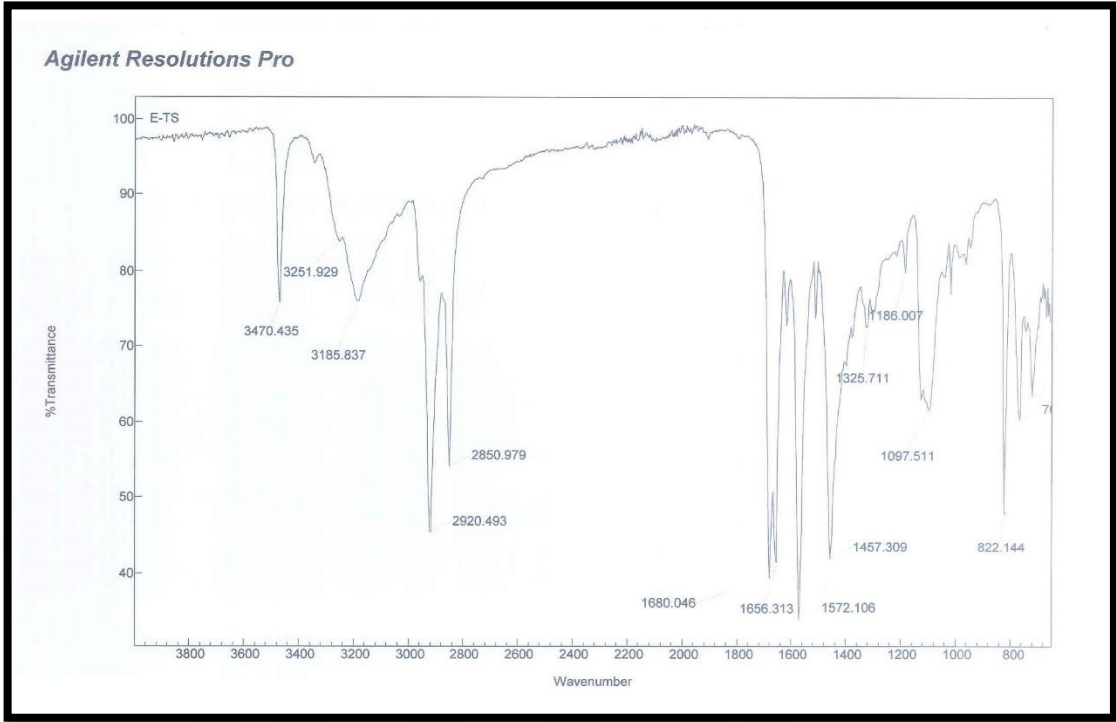
MS (m/z): 180, 239, 287, 317, 332 ( $M^+$ )



## 4.1.6. 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b)

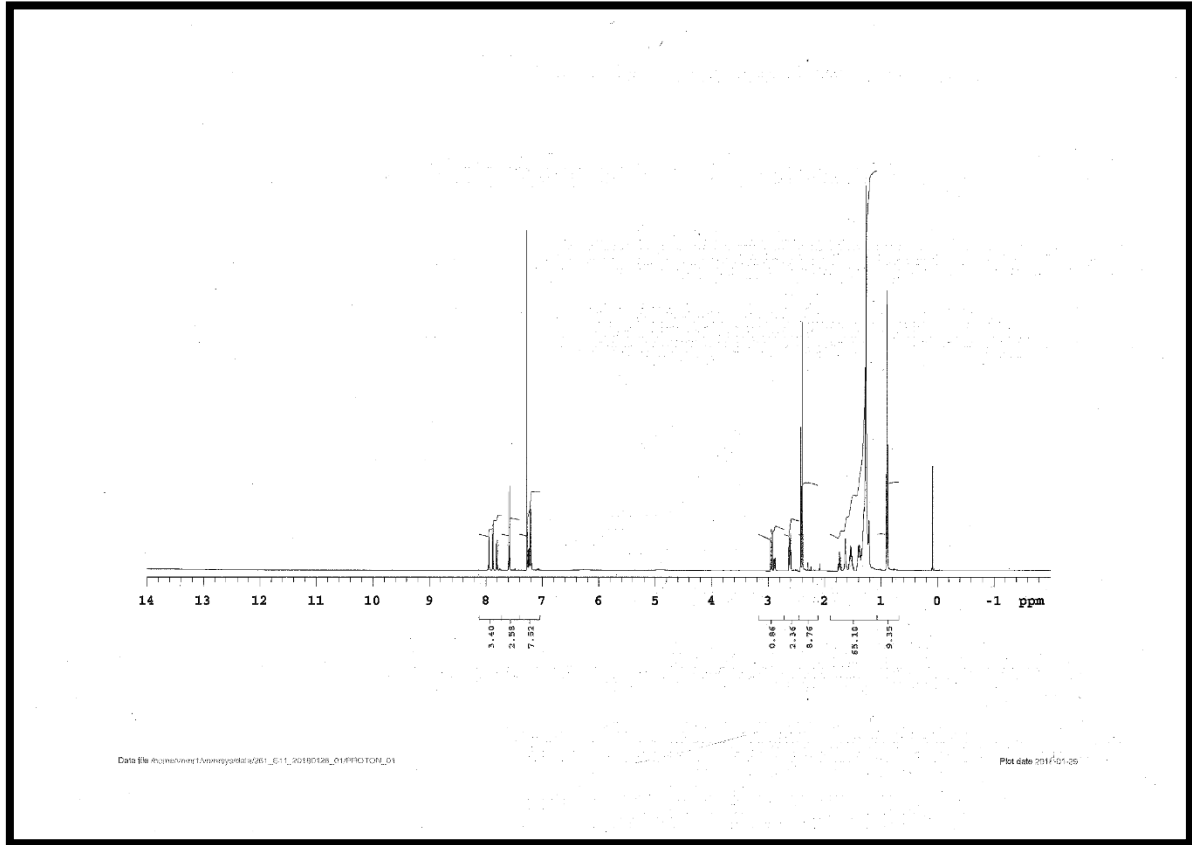
Tablo 4.6: 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b)

<b>Bileşğin Adı</b>	1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	$C_{21}H_{35}N_3O$
<b>Mol Tartısı (<math>g\text{mol}^{-1}</math>)</b>	345
<b>Erime Noktası (<math>^{\circ}C</math>)</b>	101-103
<b>Fiziksel Hali</b>	Limon sarısı katı
<b>Verim (%)</b>	63
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 76.36; H: 10.30; N: 8.48
<b>Bulunan</b>	C: 76.35; H: 10.34; N: 8.43



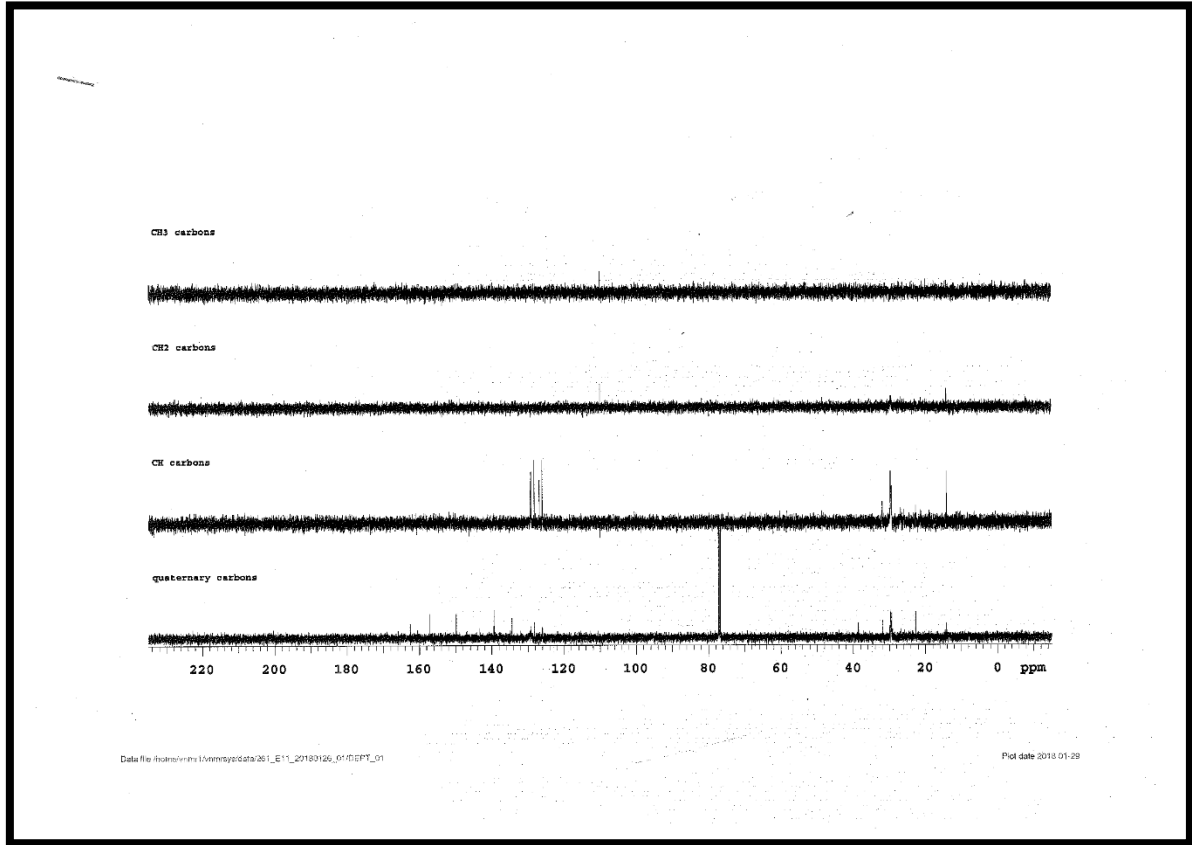
Şekil 4.21: 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b) IR spektrumu.

IR (atr):  $\bar{\nu}$  = 3470, 3185, 2920, 2850, 1680, 1656, 1572, 1457, 1325, 1186, 1097 cm<sup>-1</sup>



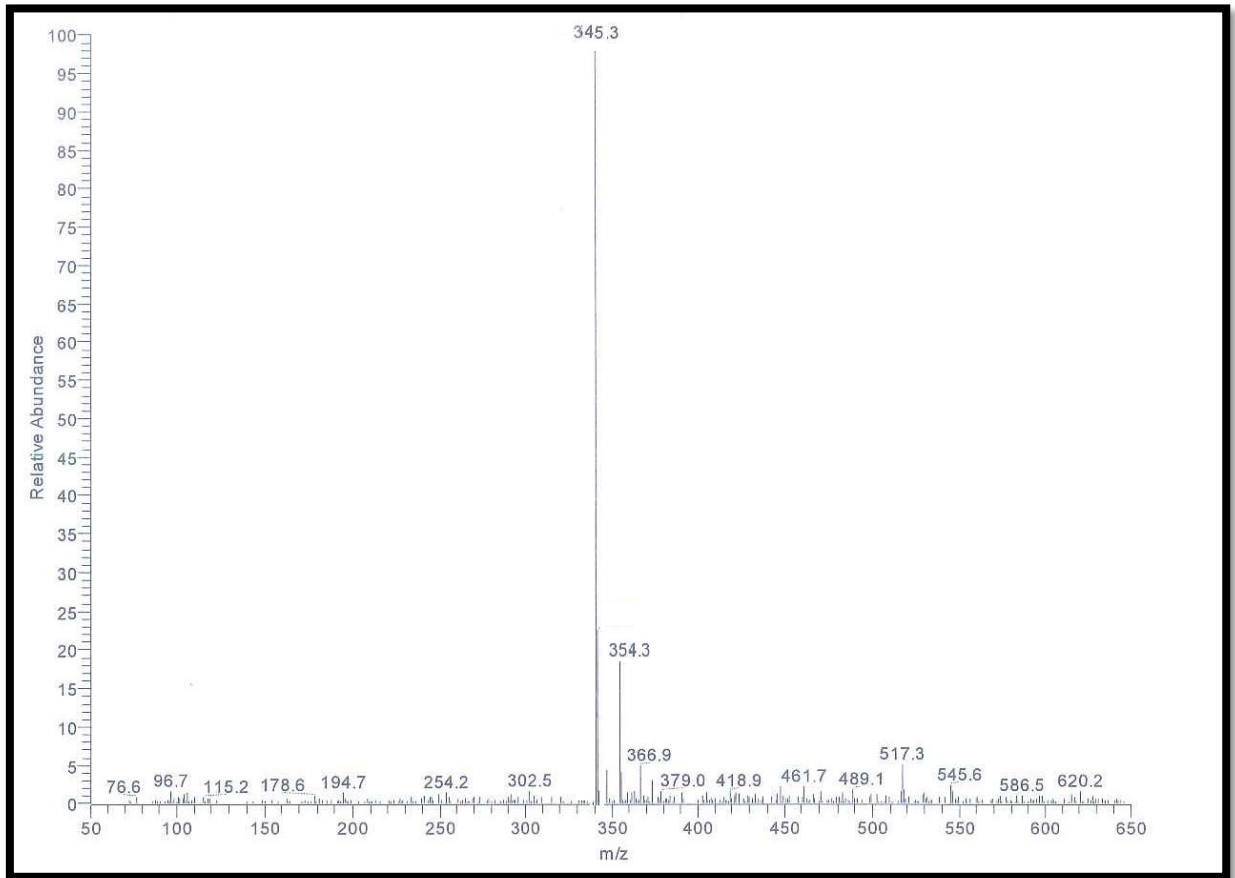
**Şekil 4.22:** 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b)  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.92$  ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta=1.21 - 1.32$  ppm (m, 16H,  $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=1.38$  ppm (p, 2H, (E)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=1.55$  ppm (p, 2H, (Z)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=1.63$  ppm (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ),  $\delta=2.39$  ppm (s, 3H, toluen  $\text{CH}_3$ ),  $\delta=2.59$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=2.93$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=7.57$  ppm (d, 2H aromatik protonlar),  $\delta=7.81$  ppm (d, 1H aromatik proton),  $\delta=7.87$  ppm (d, 1H aromatik proton),  $\delta=7.94$  ppm (s, 1H, NH)



**Şekil 4.23:** 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=12.13$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=22.67$ - $29.91$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=31.92$  ppm ( $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=38.55$  ppm (tolil  $\text{CH}_3$ ),  $\delta=126.04$ - $199.93$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=200.36$  ppm ( $\text{C}=\text{N}$ ),  $\delta=222.77$  ppm ( $\text{C}=\text{O}$ )

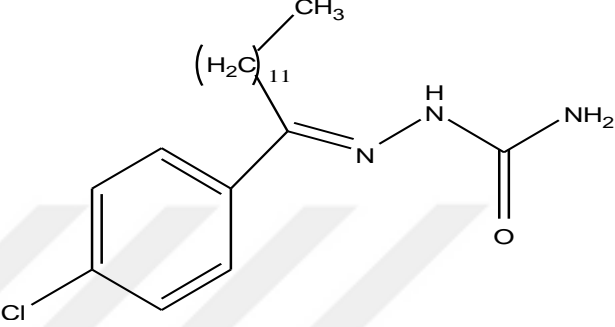


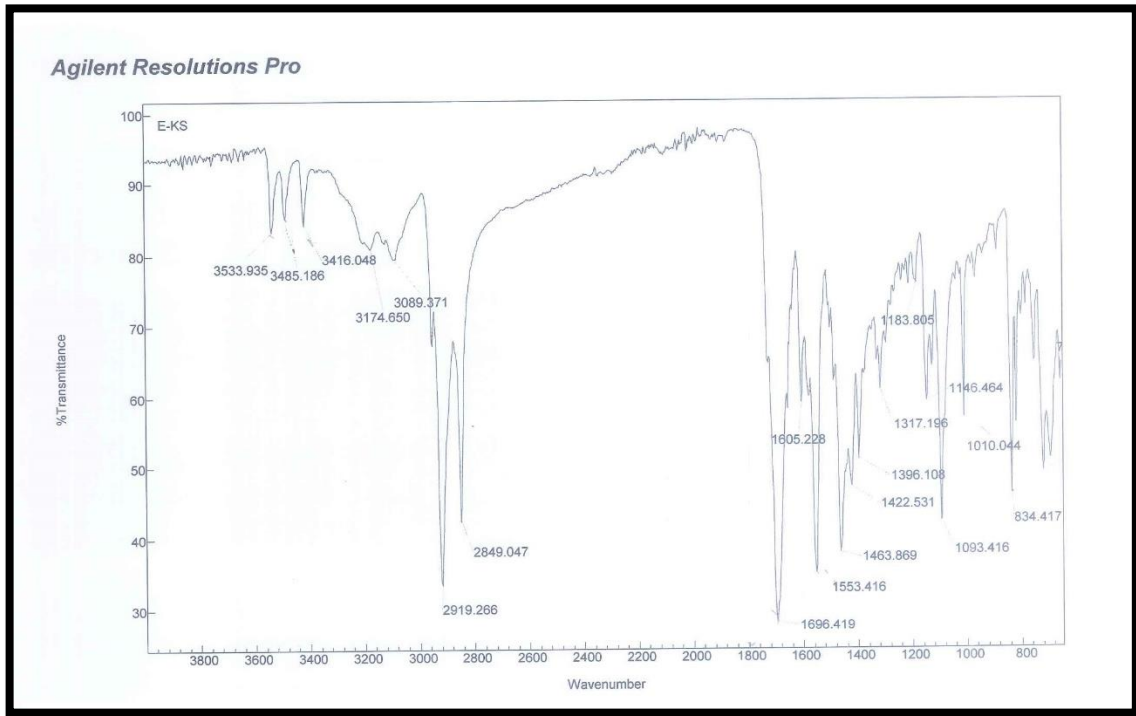
Şekil 4.24: 1-p-Tolil-tridekan-1-on Semikarbazon (3b) GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 96, 115, 178, 194, 254, 302, 345 ( $M^+$ )

## 4.1.7. 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c)

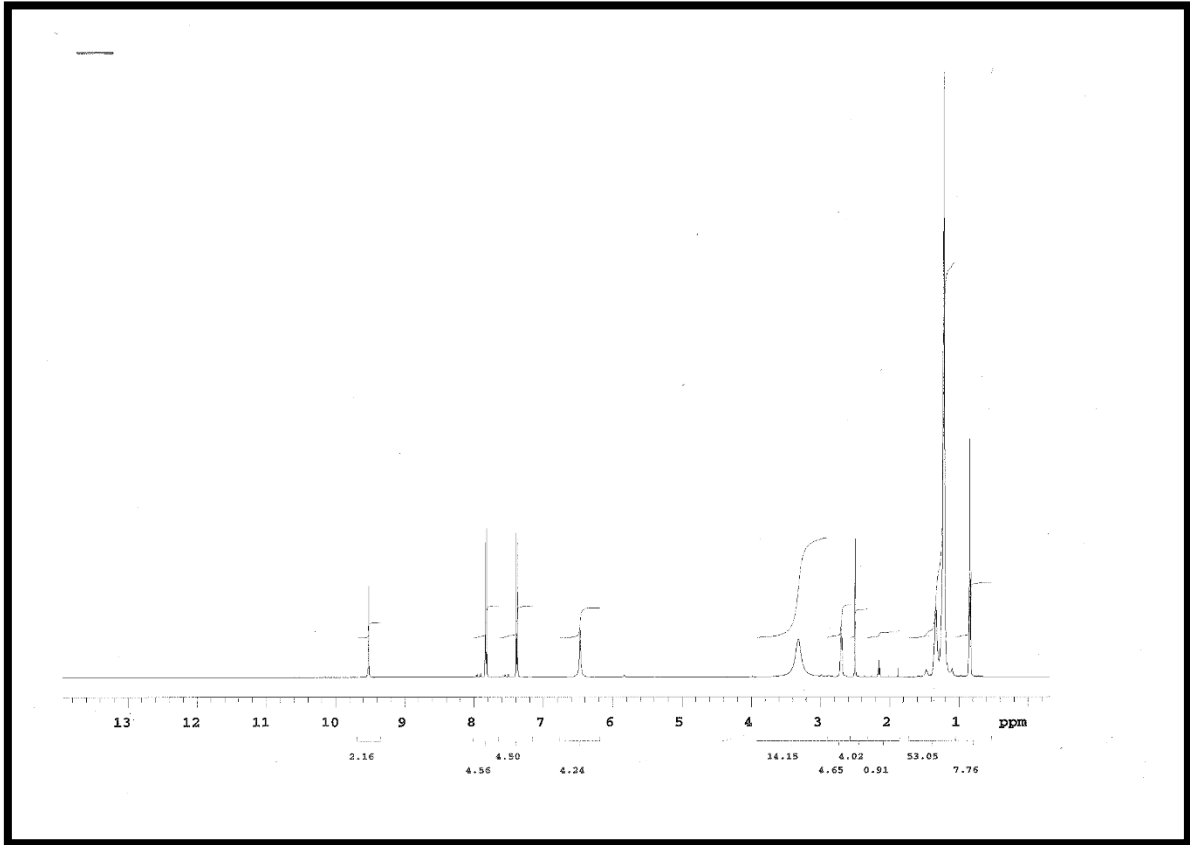
Tablo 4.7: 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c)

<b>Bileşğin Adı</b>	1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	$C_{20}H_{32}ClN_3O$
<b>Mol Tartısı (<math>g\text{mol}^{-1}</math>)</b>	365,5
<b>Erime Noktası (<math>^{\circ}C</math>)</b>	92-93
<b>Fiziksel Hali</b>	Krem beyaz katı
<b>Verim (%)</b>	71
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 68.38; H: 8.83; N: 7.98
<b>Bulunan</b>	C: 68.42; H: 8.85; N: 7.91



Şekil 4.25: 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) IR spektrumu.

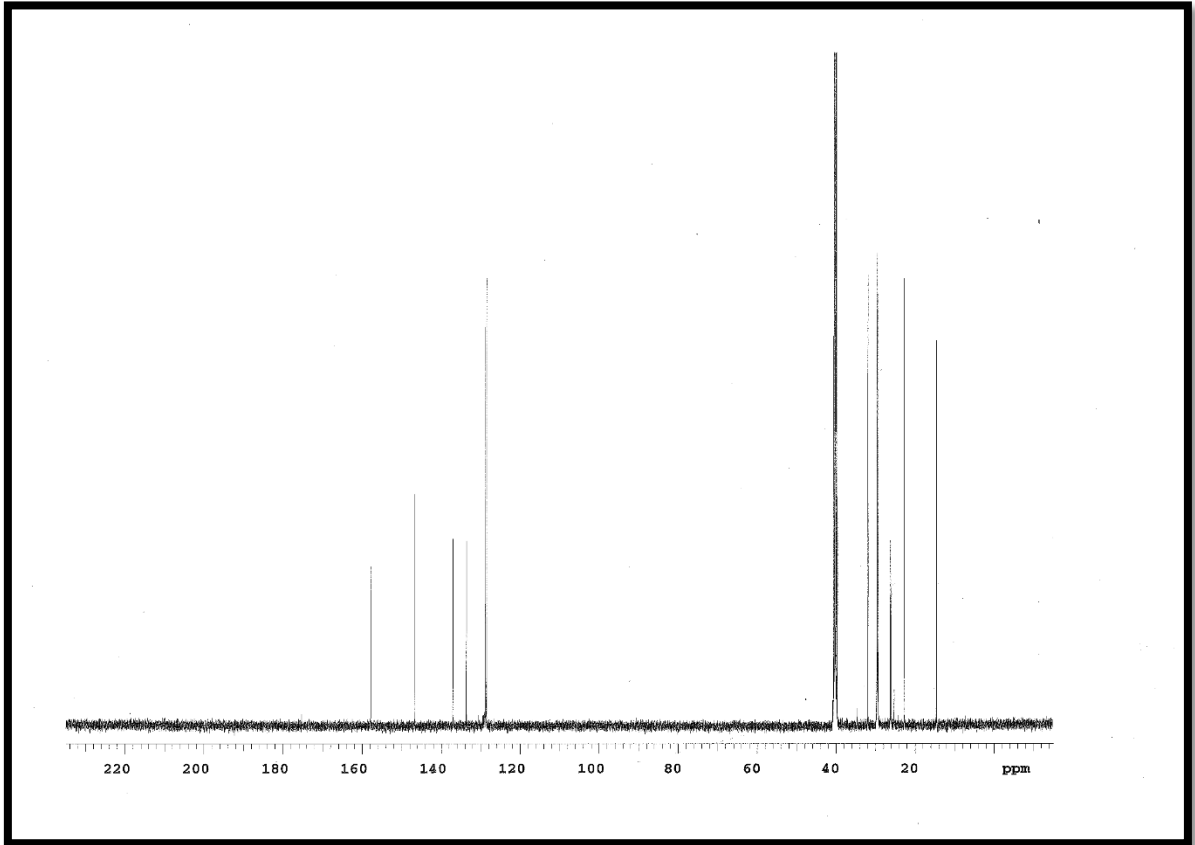
IR (atr):  $\bar{\nu} = 3533, 3485, 3416, 3174, 3089, 2919, 2849, 1696, 1605, 1553, 1463, 1422, 1317, 1093, 1146, 1010, 834 \text{ cm}^{-1}$



Şekil 4.26: 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

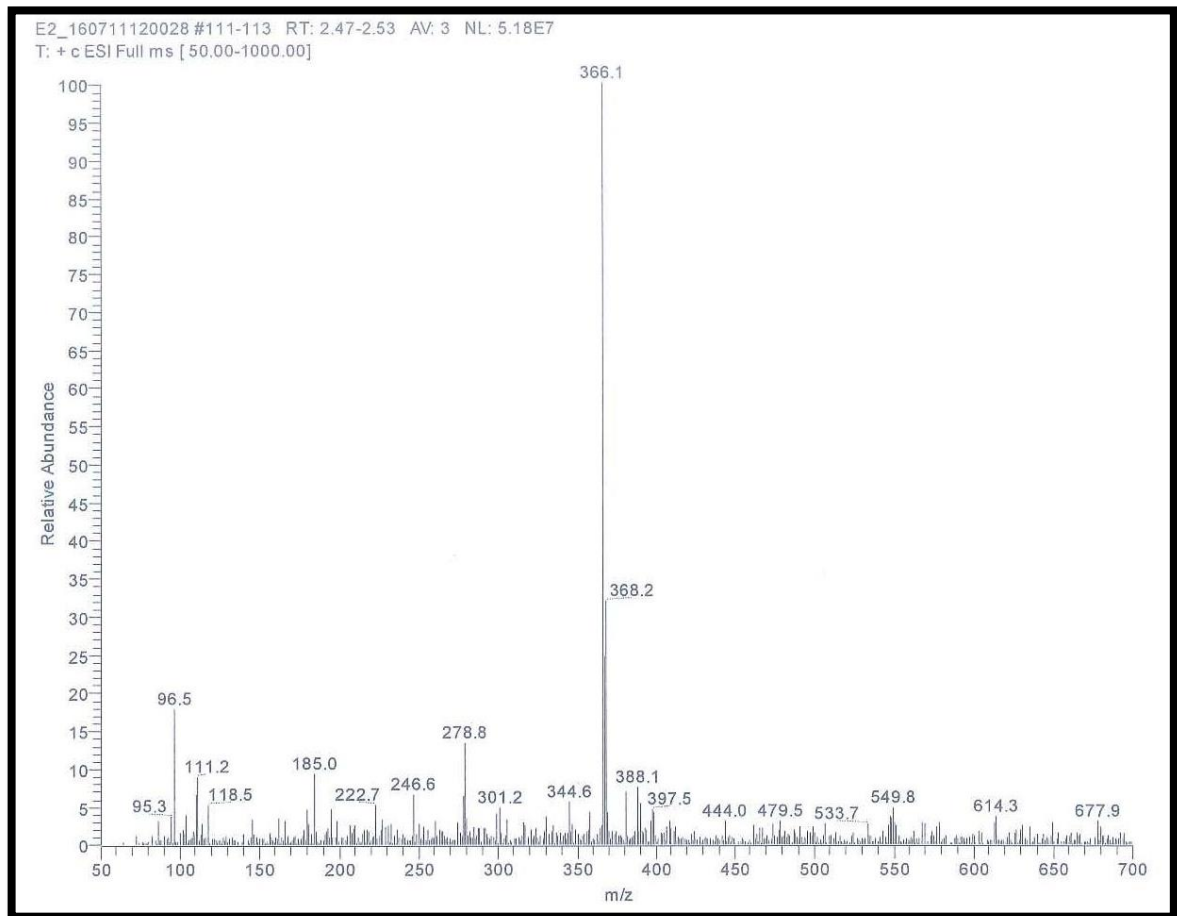
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta=0.82$  ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta=1.21-1.33$  ppm (m, 16H,  $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=1.25$  ppm (p, 2H, (E)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=1.33$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=2.70$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=2.15$  ppm (p, 2H, (Z)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=6.47$  ppm (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ),  $\delta=7.37-7.83$  ppm (dd, dd aromatik protonlar, 4H),  $\delta=9.526$  ppm (s, 1H, NH)





Şekil 4.27: 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta=14.62$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=22.78$ - $29.71$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=31.98$  ppm ( $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=128.52$ - $137.03$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=146.70$  ppm ( $\text{C}=\text{N}$ ),  $\delta=157.89$  ppm ( $\text{C}=\text{O}$ )



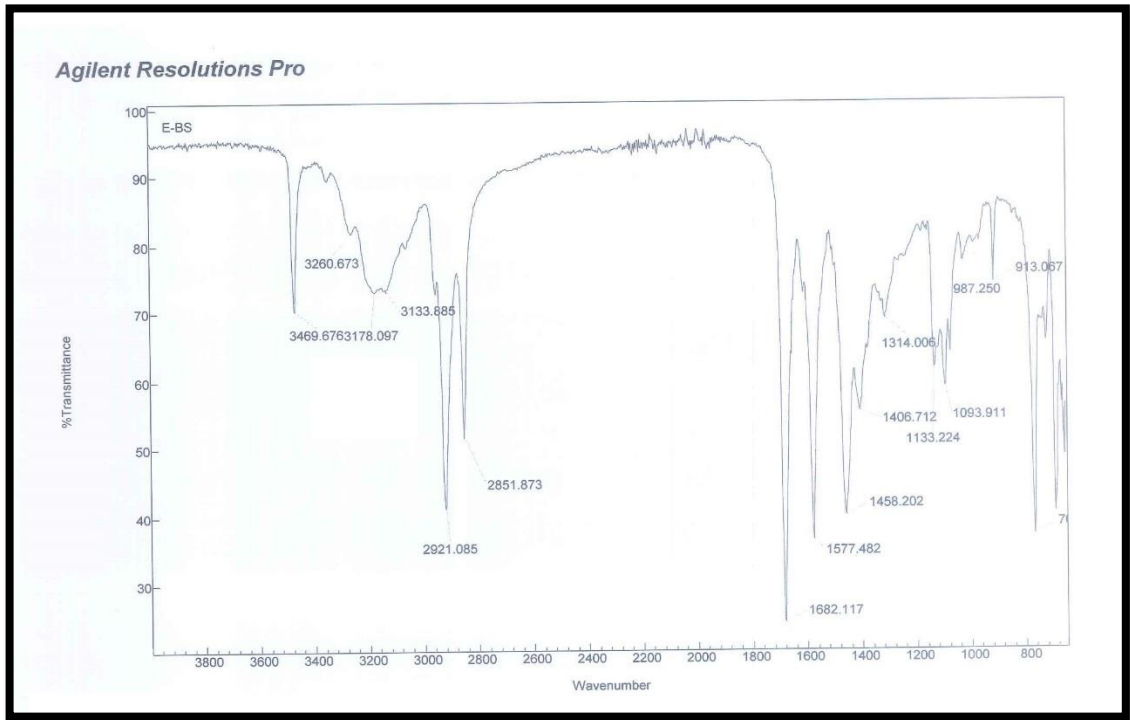
**Şekil 4.28:** 1-(4-Kloro-fenil)-tridekan-1-on Semikarbazon (3c) GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 96, 185, 278, 366 ( $M^+$ )

## 4.1.8. 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d)

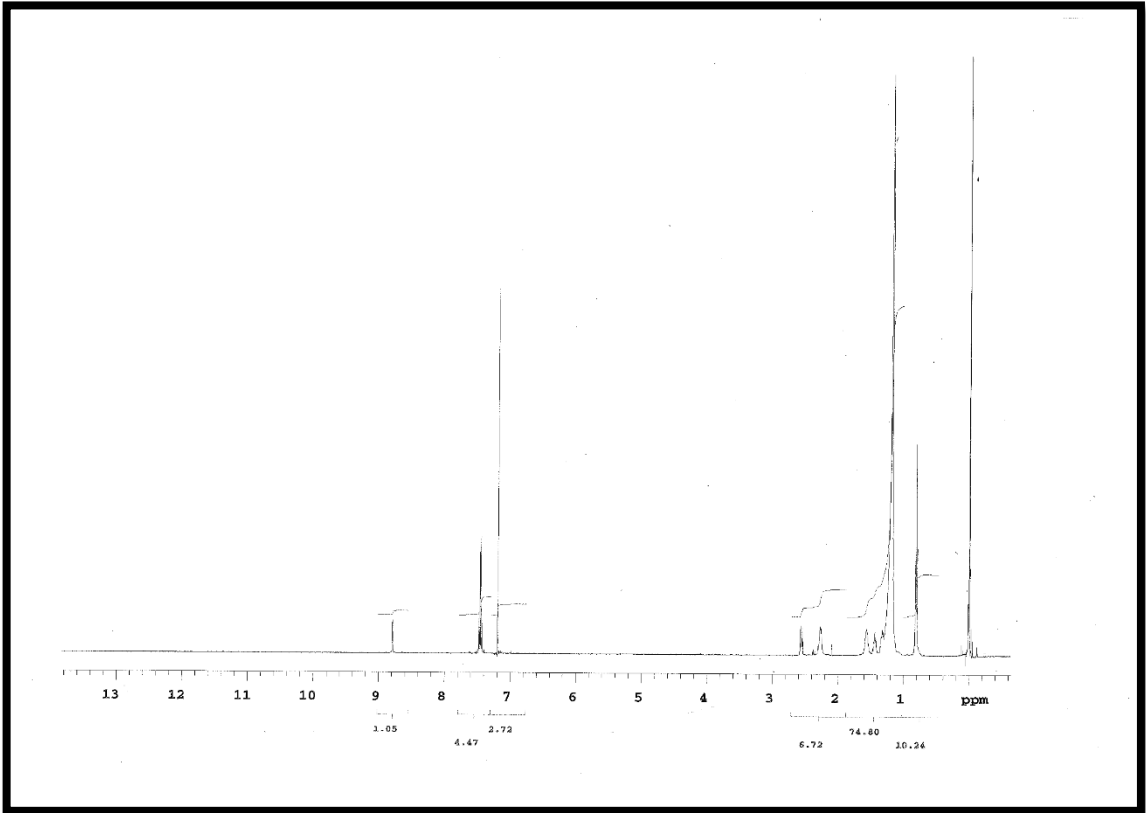
Tablo 4.8: 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d)

<b>Bileşğin Adı</b>	1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d)
<b>Açık Formülü</b>	
<b>Kapalı Formülü</b>	$C_{21}H_{34}BrN_3O$
<b>Mol Tartısı (<math>g\text{mol}^{-1}</math>)</b>	424
<b>Erime Noktası (<math>^{\circ}C</math>)</b>	120-121
<b>Fiziksel Hali</b>	Beyaz katı
<b>Verim (%)</b>	44
<b>Elementel Analiz (%)</b>	
<b>Hesaplanan</b>	C: 60.76; H: 7.85; N: 7.09
<b>Bulunan</b>	C: 60.71; H: 7.88; N: 7.03



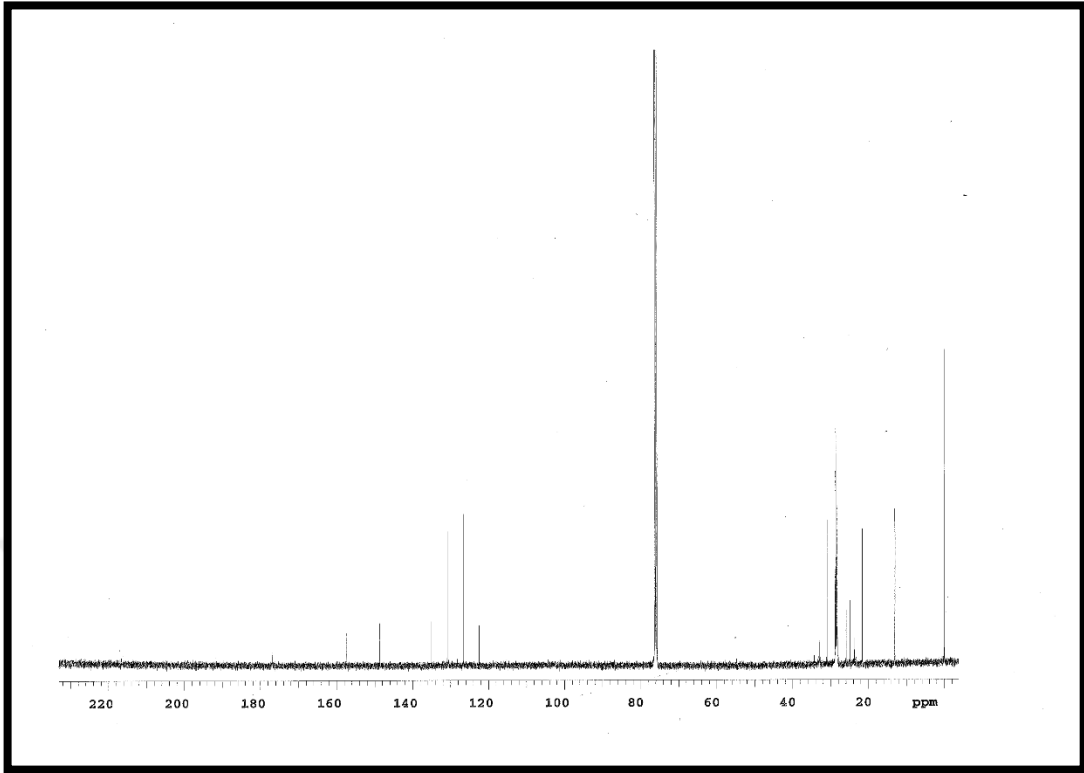
Şekil 4.29: 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d) IR spektrumu.

IR (atr):  $\bar{\nu}$  = 3469, 3260, 3133, 2921, 2851, 1682, 1577, 1458, 1406, 1314, 1093, 987, 913 cm<sup>-1</sup>



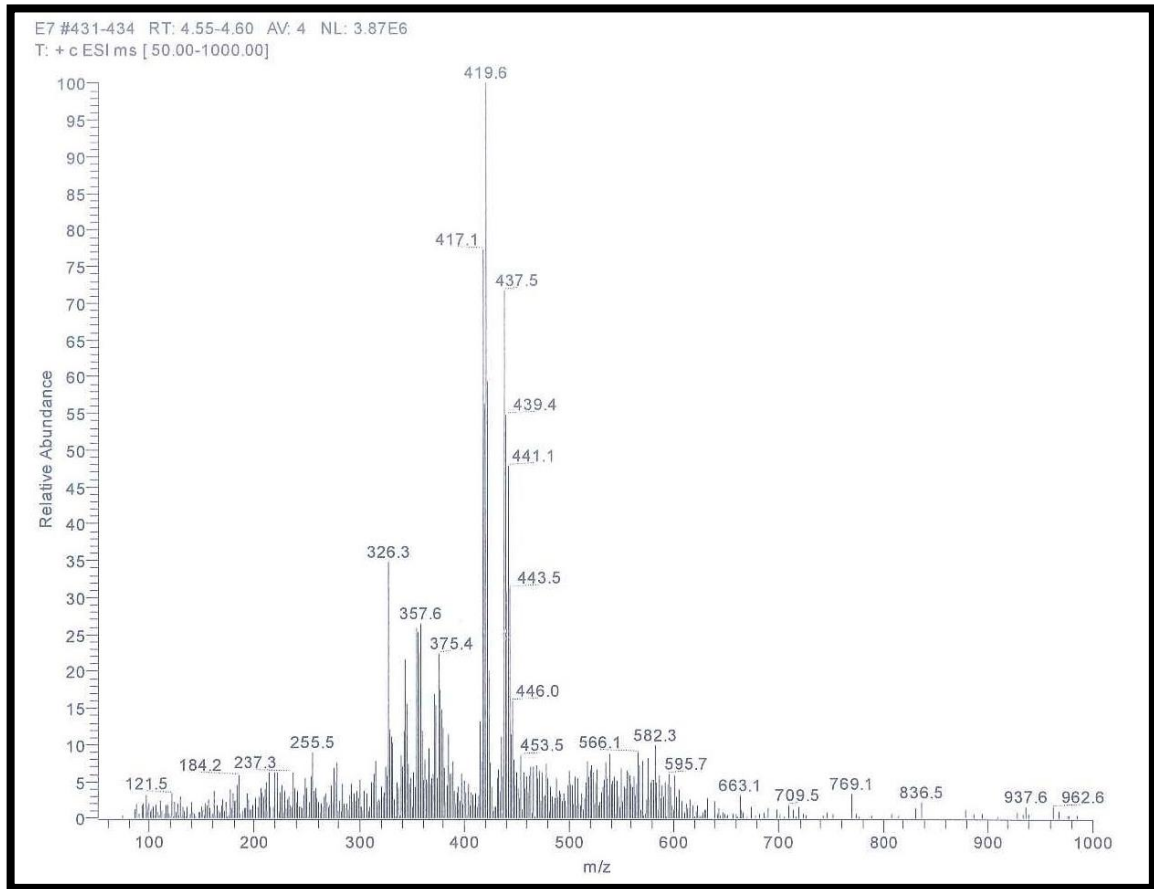
**Şekil 4.30:** 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.79$  ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta=0.79 - 1.18$  ppm (m, 16H,  $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=1.29$  ppm (p, 2H, (E)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=1.42$  ppm (t, 2H, (E)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ )  $\delta=1.56$  ppm (p, 2H, (Z)  $\beta$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=2.26$  ppm (t, 2H, (Z)  $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=2.54$  ppm (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ),  $\delta =7.40$  ppm (dd, dd aromatik protonlar, 4H),  $\delta=8.79$  ppm (s, 1H, NH)



**Şekil 4.31:** 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon(3d)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

$^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=13.08$  ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta=21.67\text{-}28.74$  ppm ( $(\text{CH}_2)_8$ ),  $\delta=30.91$  ppm ( $\alpha$   $\text{CH}_2$ ),  $\delta=122.48\text{-}148.72$  ppm (aromatik benzen karbonları),  $\delta=157.30$  ppm ( $\text{C}=\text{N}$ ),  $\delta=176.95$  ppm ( $\text{C}=\text{O}$ )



Şekil 4.32: 1-(4-Bromo-fenil)-tetradekan-1-on Semikarbazon (3d) GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 255, 326, 357, 375, 417, 419, 437, 439, 441, 443, 446 ( $M^+$ )

#### 4.2. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TAYİNİ SONUÇLARI

	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 4352	<i>P. mirabilis</i> ATCC 14153	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	<i>C. tropicalis</i> ATCC 750
2a	312.5	625	-	-	1250	1250	625	-	-	-
2b	-	312.5	625	625	-	1250	-	-	-	-
2c	-	312.5	-	625	-	-	-	-	-	-
2d	-	625	-	-	-	-	625	-	-	-
3a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3b	-	312.5	-	625	-	-	-	-	-	-
3c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3d	-	-	625	625	-	-	625	78.12	-	-

**Tablo 4.9:** Antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları.

*Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 suşlarına karşı antibakteriyal aktivite tayini yapılmıştır. Aynı ekstrede *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida albicans* ATCC 10231 suşlarına karşı ise antifungal aktivite tayini yapılmış ve gözle görünür üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak tespit edilmiştir.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Farklı yapıdaki uzun zincirli alkil, fenil ve halojen içeren ketonların semikarbazon ve 2,4-dinitrofenil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyel etkileri incelenmiştir. Kullanılan ketonlar Friedel Crafts yöntemine göre elde edilmiştir. Semikarbazon ve hidrazonların yapıları spektroskopik yöntemlerle kontrol edilmiştir. NMR spektrumlarındaki sonuçlara göre E/Z izomerleşme oranları 1:1 olmuştur. Sentezlenen semikarbazon ve hidrazonların C=N grupları IR spektrumlarında  $1550\text{ cm}^{-1}$  civarlarında pik vermiştir.

Nitro grupları antimikrobiyal etki bakımından önemlidir. Aromatik halkayı deaktive eden nitro grupları antimikrobiyal etkiyi arttırmıştır. Negatif oksijen atomlu nitro yapıları 2a yapısında olduğu gibi 5 farklı bakteri türüne karşı antimikrobiyal etki göstermiştir.

Metil grupları da hiper konjuge edici etkisi ile bakterilerde hidrojen köprüsü yapmış ve antimikrobiyal etkili olmuştur. Metil ve nükleofilik brom grupları bakteri ve mantar popülasyonunu engellemiştir. Tablo 4.9'da gösterilen sonuçlara göre hidrazonlar (2a, 2b, 2c, 2d) semikarbazonlardan (3a, 3b, 3c, 3d) daha etkili olmuştur.

Bu çalışmada yapılan hidrazonlar semikarbazonlardan daha fazla fenil halkası içermektedir. Bu nedenle birbirinin eşleniği gibi olan 2a ve 3a yapılarının antimikrobiyal etkileri ele alındığında  $3a < 2a$  olmuştur. 2,4-Dinitro grubu CO-NH<sub>2</sub> gruplarından daha kuvvetli antimikrobiyal etki göstermiştir. Burada deaktive edici iki oksijenli nitro grubu önemli rol oynamıştır. Alkil ve substitüye olmayan fenil halkası 3a örneğinde olduğu gibi etki göstermemiştir. Semikarbazonların antimikrobiyal etki sıralaması şöyle olmuştur;  $3d > 3b > 3a = 3c$ .

Elektron verici CH<sub>3</sub> içeren fenil halkası bulunan semikarbazon ve hidrazonların antimikrobiyal etkileri de artmıştır ( $3b > 3a$ ). Yine elektron salıcı brom ve klor içeren gruplarda da aktivite artmıştır ( $3d > 2c > 3a$ ).

**KAYNAKLAR**

- [1] MEGEP, 2008, Aldehit ve Ketonlar/Kimya Teknolojisi, Meslekî Eğitim Ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi, Milli Eğitim Bakanlığı.
- [2] Özden, S., Ertan, R., Akı, E., Yalçın, İ., Nebioğlu, D., Büyükbingöl, E., Göker, H., Yıldız, İ., Altuntaş, T.G., Tunçbilek, M., Ayhan, G., Ölgen, S., Süzen, S., Temiz, Ö., Kuş, C., Bozdağ, O., Tekiner, B., Ateş, Z., 2014, Farmasötik Kimya Pratikleri, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi, 1-175.
- [3] Kim, Y.J., Kim, S.M., Yu, C., Yoo, Y., Cho, E.J., Yang, J.W., Kim, S.W., 2017, C hemoselective Hydrodehalogenation of Organic Halides Utilizing 2D Anionic Electrons of Inorganic Electride, *Langmuir*, 33(4), 954-958.
- [4] Altınışik, M., 2017, Organik Kimya Ders Notları, [mustafaaltinisik.org.uk](http://mustafaaltinisik.org.uk)
- [5] Reliquent, A., Besbes, R., Reliquent, F., Meslin, J. C., 1991, *Synthesis*, 7, 543.
- [6] Tatum, L.A., Su, X., Aprahamian, I., 2014, Simple Hydrazone Building Blocks for Complicated Functional Materials, *Acc. Chem. Res.*, 47(7), 2141-2149.
- [7] Knipe, A.C., Watts, W.E., 1997, *Organic Reaction Mechanisms*, United States of America: John Wiley Sons, Chapter 1, 1-10.
- [8] Çakıcı, H.T., 2009, Hidrazon Taşıyan Oksim Türevlerinin Metal Komplekslerinde Yapı Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı, Adnan Menderes Üniversitesi, 1-143.
- [9] Çamur, E., Amid ve Tiyoamid Fonksiyonlarını İçeren Hidrazonların Sentezi ve Özellikleri, Eczacılık Fakültesi Mezuniyet Projesi, Hacettepe Üniversitesi, 1-23.
- [10] Gül, M., 2009, Yeni Trisiklik Bileşiklerinin Sentezlenmesi, Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı, Yıldız Teknik Üniversitesi, 1-291.
- [11] Smith, P. A. S., 1966, The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, W.A. Benjamin, 2, 29-68, New York.

- [12] Patel, H.V., Vyas, K.A., Pandey, S.P., Tavares, F., Fernandes, P.S., 1991, Reaction of Triethyl Phosphonoacetate Anion With Phenylhydrazones: A New Method For the Preparation of 3(2H)-Pyridazinones, *An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 8-9 (S), 7-236.
- [13] Salah, A.M., 2006, A Novel Route to 4-Aminopyrazoles and Aminopyrazolo[4,3 b]pyridines, *H.M.Z. Naturorsch*, 61B, 1158-1161.
- [14] Jafar, N.A., SadiqMajeed, 2016, Microwave assisted synthesis of amide derivatives of the drug ciprofloxacin and screening the biological properties, *International Journal of ChemTech Research*, 9(7), 387-395.
- [15] Chattaway, F.D., 1933, The Condensation of Chloral with Tollyl- and Nitrophenyl-Ureas *Journal of Chemical Society*, 30b: 1143-1145.
- [16] Al-Awadi, N.A., Elnagdi, M.H., Kumar, A., 2001, Efficient Synthesis of 3-arylcinnolines from Arylmethyl Ketones, *Tetrahedron*, 57(8), 1609-1614.
- [17] Overberger, C.G., Anselme, J.T., Lonbardino, J.G., 1966, Organic Compounds with Nitrogen-Nitrogen Double Bonds, *Ronald Press Company*, New York.
- [18] Kishner, N., 1911, Wolff–Kishner reduction; Huang–Minlon modification, *Russian Journal of Physical Chemistry*, 43, 582–595.
- [19] Wolff, L., 1912, Chemischen Institut der Universität Jena: Methode zum Ersatz des Sauerstoffatoms der Ketone und Aldehyde durch Wasserstoff. [Erste Abhandlung.], *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 394, 86–108. doi:10.1002/jlac.19123940107.
- [20] Refat, H.M., Fadda, A.A., 2013, Synthesis and antimicrobial activity of some novel hydrazide, benzochromenone, dihydropyridine, pyrrole, thiazole and thiophene derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 419-426.
- [21] Ali, S.M.M., Jesmin, M., Azad, A.K., Islam, M.K., Zahan, R., 2012, Anti-inflammatory and analgesic activities of acetophenone semicarbazone and benzophenone semicarbazone, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1036-1039.

- [22] Buelow, C., 1899, Beitrag zur Kenntniss des [b. Anilin-azo]- acetessigesters (Acetylglyoxylsäureester- -phenylhydrazons, Benzolazoacetessigesters) und seiner Derivate, *Chemische Berichte*, 32, 197-210.
- [23] Perkin, W.H., 1883, Diazoderivate des Nitrobenzylcyanids, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16, 340-341.
- [24] Hashikawa, Y., Murata, M., Wakamiya, A., Murata, Y., 2016, Synthesis and Properties of Endohedral Aza[60]fullerenes, *Journal of the American Chemical Society*, 138(12), 4096-4104.
- [25] Paronikyan, E.G., Dashyan, S., Noravyan, A.S., Dzhagatspanyan, I.A., Paronikyan, R.G., Nazaryan, I.M., Akopyan, A.G., 2015, Synthesis and Neurotropic Activity of 2,4-pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,3-b]thieno[3,2-d] Pyrimidines, *Bioorganicheskaia Khimiia*, 41(6), 737-43.
- [26] Küçükgülzel, S.G., Mazi A., Şahin, F., Öztürk, S., Stables, J., 2003, Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 1005-1013.
- [27] Rollas, S., Küçükgülzel, Ş.G., 2007, Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12, 1910-1939.
- [28] Singh, S.B., Kumar, A., Zaiad, G.M., Chattree, A., 2013, Synthesis and Antibacterial Studies of Some Semicarbazones of Some Carbonyl Compounds, *International Journal of Science and Research*, 2319-7064.
- [29] Patorski, P., Wyrzykiewicz, E., Bartkowiak, G., 2013, Synthesis and Conformational Assignment of N-(E)-Stilbenyloxymethylenecarbonyl-Substituted Hydrazones of Acetone and o-(m- and p-) Chloro- (nitro-) benzaldehydes, *Journal of Spectroscopy*, 1-12.
- [30] Güvenç, P., 2007, Metan Sülfonilhidrazon Türevleri ile Ni(II) ve Co(II) Komplekslerinin Senttezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi, 1-81.

- [31] Alabada, R.Y., 2017, Spectral Studies of Azo Pyrazolone Derivatives Complexes with Some Transition Metals, *American Journal of Applied Chemistry*, 5(2), 24-27.
- [32] Al-Farkh, Y.A., Al-Hajjar, F.H., HAamoud, H.S., 1978, Synthesis and spectral properties of o-aroylacetophenone, benzaldehyde, and acetophenone hydrazone derivatives. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 23(4), 345-349.
- [33] Shirinzadeh, H., Altanlar, N., Yucel, N., Ozden, S., Suzen, S., 2011, Antimicrobial evaluation of indole-containing hydrazone derivatives, *Journal of Biosciences*, 66 C (7-8), 340-344.
- [34] Yale, H.L., Losee, K., Martins, J., Bernstein, J., 1953, Chemotherapy of Experimental Tuberculosis. VIII. The Synthesis of Acid Hydrazides, their Derivatives and Related Compounds 1,2, *Journal of the American Chemical Society*, 75(8).
- [35] Casanova, B.B., Muniz M.N., Oliveira, T., Oliveira, L., Machado, M.M., Fuentesfria, A.M., Gosmann, G., Loncle, C. B., 2015, Synthesis and Biological Evaluation of Hydrazone Derivatives as Antifungal Agents, *Molecules*, 20, 9229-9241.
- [36] Zoubi, W.A., 2013, Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works, *Scientific Research An Academic Publisher*, 3.
- [37] Siddiqui, N., Andalip, Bawa, S., Ali, R., Afzal, O., Akhtar, M.J., Azad, B., Kumar, R., 2011, Antidepressant potential of nitrogen-containing heterocyclic moieties: An updated review, *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 3(2), 194-212.
- [38] Sondhi, S.M., Dinodia, A.M., Kumar, A., 2006, Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 4657-4663.
- [39] Agrawal, S., Kumar, A., Jain, J., Garg, V., 2014, Synthesis molecular modeling and anticonvulsant activity of some hydrazone, semicarbazone, and thiosemicarbazone derivatives of benzylidene, *Research and Reports in Medicinal Chemistry*, 4, 47-58.
- [40] Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Yáñez, M., Orallo, F., 2010, Synthesis and selective inhibition of

human monoamine oxidases of a large scaffold of (4,5-substituted-thiazol-2-yl)hydrazones, *MedChemComm*, 1(1), 61-72.

- [41] Silva, G.A., Costa, L.M.M., Brito, F.C.F., Miranda, A.L.P., Barreiro, E.J., Fraga, C.A.M., 2004, New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10H-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 3149–3158.
- [42] Silva, A.G., Zapata-sudo, G., Kummerle, A.E., Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J., Sudo, R.T., 2013, Impairment of locomotor activity induced by the novel N-acylhydrazone derivatives LASSBio-785 and LASSBio-786 in mice, 46(3).
- [43] Hour, M., Kuo, S., Liu, W., Lee, K., 2000, 6-Alkylamino- and 2,3-Dihydro-3'-methoxy-2-phenyl-4-quinazolinones and Related Compounds: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(23).
- [44] Arango, V., Dominguez, J.J., Cardona, W., Robledo, S.M., Muñoz, D.L., Figadere, B., Sáez, J., 2012, Synthesis and leishmanicidal activity of quinoline–triclosan and quinoline–eugenol hybrids, *Medicinal Chemistry Research*, 21(11), 3445-3454.
- [45] Özkaner, T., 2010, Siklikketonlar ile Çeşitli Aminlerin Aynı Reaksiyon Kabındaki İndirgen Aminasyon Reaksiyonlarının  $\text{NABH}_4$  /Aktifleştirici Sistemi ile İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi, 1-124.
- [46] Shriner, R.L., Turner, T.A., 1930, *Journal of the American Chemical Society*, 52, 1267-69.
- [47] Baerts, F., 1922, *Bulletin of The Chemical Society of Belgium*, 31, 184.
- [48] Sridhar, S.K., Pandeya, S.N., Stables, J.P., Ramesh, A., 2002, Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16, 129-32.
- [49] Liu, W., Harrington, P., 2005, Cis-trans isomerisation of semicarbazone compounds, *Patentscope*, WO 2005047235 A1.

- [50] Davison, W.H.T., Christie, P.E., 1955, Infrared spectra of semicarbazones, *Journal of Chemical Society*, 3389-3390.
- [51] Hossan, A., 2013, Novel Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Cyclic Ketones, *American Journal of Organic Chemistry*, 3(1), 9-15.
- [52] Canpolat, E., Kaya, M., 2005, Synthesis and formation of a new vic-dioxime complexes, *J. Coord. Chem.*, 58(14), 1217.
- [53] Venkatachalam, T.K., Pierens, G.K., Reutens, D.C., 2014, Synthesis, NMR structural characterization and molecular modeling of substituted thiosemicarbazones and semicarbazones using DFT calculations to prove the syn/anti isomer formation, *Source Magnetic Resonance in Chemistry*, 52(3), 98-105.
- [54] Kumar, D.R., Ayesha, M., 2011, *Research Journal of Chemical & Environmental*, 15, (5).
- [55] Henry, D.W., Hoff, D.R., 1970, Semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives of 5-nitroimidazoles, USPTO, US3515728 A.
- [56] Murti, Y., Pathak, D., Agrawal, T., 2010, Synthesis and anticonvulsant activity of substituted benzaldehyde- 4- aryl-3- thiosemicarbazone, *Indian Drugs*, 47(10), 19-27.
- [57] Vogel, A. I., 1961, *Prac. Org. Chem*, Ballantyne and Co. Ltd., Great Britain.
- [58] Breusch, F.L., Oğuzer, M., 1954, Synthese der homologen Reihen der Alkyl-phenyl-ketoe und der d, 1-Alkyl-phenyl-carbinole, *Chem. Berichte.*, 87,1225-1228.
- [59] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*, 7th ed.; Approved Standard M7-A7; CLSI: Wayne, PA, USA, 2006.
- [60] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard—Second Edition*; M27-A2; CLSI:Wayne, PA, USA, 1997.

[61] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 7th Informational Supplement*; M100-S20; CLSI: Wayne, PA, USA, 2010.

[62] Magnus, R., Modhu Sudan, M., Başpınar Küçük, H., Iuliana, A., 2012, Asymmetric Brønsted Acid Catalyzed Cycloadditions – Efficient Enantioselective Synthesis of Pyrazolidines, Pyrazolines and 1,3-Diamines from N-Acyl Hydrazones and Alkenes, *Angewandte Chemie International Edition*, 51(51), 12864-12868.

[63] Karagöz, P., 2016, *Değişik Yapıdaki Oksimlerin Sentezi ve Stereokimyası*, Yüksek Lisans, Fen Bilimleri Enstitüsü

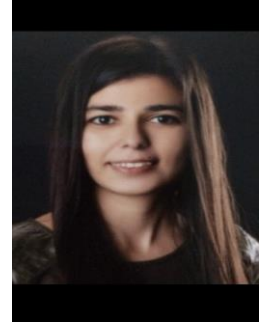


**EKLER**



## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	EBRU ŞENTÜRK
Doğum Yeri	İSTANBUL
Doğum Tarihi	02.03.1991
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	05347101888
E-Posta Adresi	ebru_senturk_91@hotmail.com
Web Adresi	-



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
Fakülte	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ
Bölümü	KİMYA
Mezuniyet Yılı	Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz.

Yüksek Lisans	
Üniversite	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
Enstitü Adı	LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
Anabilim Dalı	KİMYA
Programı	ORGANİK KİMYA