

**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AMİNOASİT HİDRAZİTLERİNDEN
TÜREYEN HİDRAZONLARIN SENTEZİ VE
YAPILARININ KARAKTERİZASYONU**

**KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ŞENEL TEKE
HAZİRAN 2011**

**Aminoasit Hidrazitlerinden Türeyen Hidrazonların
Sentezi ve Yapılarının Karakterizasyonu**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

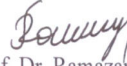
**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN**

**Şenel TEKE
Haziran 2011**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

Tezin Adı : Aminoasit Hidrazitlerinden Türeyen Hidrazonların
Sentezi ve Yapılarının Karakterizasyonu
Öğrencinin, Adı Soyadı : Şenel TEKE
Tez Savunma Tarihi : 21.06.2011

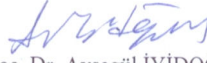
Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı


Prof. Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylıyorum.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ.....

Doç. Dr. Hayriye TÜTÜNCÜLER.....

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN.....

İmzası




ÖZET

AMİNOASİT HİDRAZİTLERİNDEN TÜREYEN HİDRAZONLARIN SENTEZİ VE YAPILARININ KARAKTERİZASYONU

TEKE, Şenel
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Haziran 2011, 132 sayfa

Son zamanlar antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli türlerin ortaya çıkmasıyla, araştırmacılar etkili yeni antimikrobiyal ilaçlar geliştirmeye yönelmişlerdir. Hidrazit-hidrazonların biyolojik aktivite spektrumlarına baktığımızda, bu bileşikler antimikrobiyal, antikanser, antitüberküloz, antibakteriyal, antimalaryal, antifungal vb., ilaç olarak 1953'lerden günümüze kullanılmaktadırlar. Hidrazit-hidrazonların biyolojik aktivitelerine ek olarak, incelenen makalelerin çoğu hidrazit-hidrazonların organik sentezler için başlangıç maddesi olarak ve metal kompleksleri için ligant olarak kullanıldıklarını göstermektedir.

Bu çalışmada, ilk olarak (S)-etil-2-(4-sübstitüe)benzamido-3-fenilpropanoat türevleri (**1**, **4**) başlangıç maddesi *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür ile uygun benzoil klorürlerin reaksiyonundan sentezlendi. İkinci basamakta, % 98'lik hidrazin monohidrat kullanılarak (S)-2-(4-sübstitüe)benzamido-3-fenilpropanhidrazit türevleri sentezlendi (**2**, **5**). Daha sonra orijinal (S)-2-(4-sübstitüe benzamido-*N'*-(4-sübstitüebenziliden)-3-fenilpropanhidrazitleri (**3a-d** ve **6a-d**) yüksek verimde elde etmek için hidrazitler farklı 4-sübstitüe benzaldehitlerle etanollü ortamda kondense edildi.

Bütün reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlendi ve elde edilen ürünler uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldı. Sentezlenen bileşiklerinin yapılarının aydınlatılması için IR, ¹H NMR, UV-vis ve elemental analiz (C,H,N,S) tekniklerinden yararlanıldı.

Anahtar kelimeler: Hidrazit, Hidrazon, *L*-fenilalanin etil esteri

ABSTRACT

SYNTHESIS OF HYDRAZONES DERIVED FROM AMİNOACİD HYDRAZİDES AND CHARACTERİZATIÖN OF THEIR STRUCTURE

TEKE, Şenel

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

June 2011, 132 pages

Recently, with emerging resistant strain against antimicrobial agents, researchers have headed towards developing new effective antimicrobial drugs. When we looked at the biological spectrum of biological activity spectrum of hydrazides-hydrazones, these compounds have been used as antimicrobial, anticancer, antitubercular, antibacterial, antimalarial, antifungal etc., drugs from 1950s to today. In addition to biological activity of hydrazides-hydrazones, investigated many of articles have shown that hydrazides-hydrazones used as starting material for organic synthesis and ligand for metal complexes.

In this study, firstly (S)-ethyl-2-(4-substituted)benzamido-3-phenylpropanoate derivatives (**1**, **4**) were prepared by reacting of the starting material *L*-phenylalanin ethyl ester hydrochloride with appropriate 4-substituted benzoyl chlorides. At second step, using % 98 hydrazine monohydrate, (S)-2-(4-substituted)benzamido-3-phenylpropanhydrazide derivatives (**2**, **5**) were synthesized. Then the hydrazides were condensed with different 4-substituted benzaldehydes in ethanol to give the novel (S)-2-(4-substituted)benzamido-N'-(4-substitutedbenzilidene)-3-phenylpropanhydrazides (**3a-d** and **6a-d**) in good yields.

All reactions were monitored by Thin Layer Chromatography (TLC) and obtained products purified by crystallization from appropriate. The structures of synthesized compounds were identified by IR, ¹H NMR, UV-vis, and elemental analysis (C, H, N, S).

Key Words: Hydrazides, Hydrazones, *L*-phenylalanin ethyl ester

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansıma başladığım ilk günlerde olumlu ve güzel enerjileriyle beni etkileyen, çalışma istek ve azmimi arttıran ve ilk günden itibaren bana laboratuvar da çalışma imkanı veren değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN'a ve Doç. Dr. Emine Elçin EMRE'ye teşekkür ederim.

Değerli hocam Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında bana destek veren sevgili Serhat TUNÇEL'e

Beni bugünlere getiren, maddi manevi yardımların esirgemeyen değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Çocukken hayal ettiğim şeyleri bugün gerçekleştirme istek ve kararlılığında ve öğrenmeye açık olduğum için, karşılaştığım zorluklarla baş edecek bir duruşum olduğu için kendime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ŞEMALAR LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xi

BÖLÜM 1: GİRİŞ	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hidrazitler ve Hidrazonlar Hakkında Genel Bilgi.....	2
2.1.1. Hidrazitlerin Genel Yapısı.....	2
2.1.2. Hidrazonların Genel Yapısı.....	3
2.1.3. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Sentez Yöntemleri.....	4
2.1.4. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri	12
2.1.5. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Reaksiyonları	31
2.1.6. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Spektroskopik Özellikleri	36
2.1.6.1. IR Spektrumu	36
2.1.6.2. ¹ H NMR Spektrumu	38
2.1.5.1. UV Spektrumu.....	39

BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler	41
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	41
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Maddelerin Saflıklarının Tayini	42

3.1.3. Erime Noktası Tayinleri	43
3.1.4. Elementel analizler (C, H, N, S tayini).....	43
3.1.5. Spektral Analizler.....	43
3.1.5.1. IR Spektrumları	43
3.1.5.2. UV Spektrumu.....	43
3.1.5.3. ¹ H NMR	43
3.2. Yöntemler	44
3.2.1. Amit Türevlerinin Sentezi	44
3.2.2. Hidrazit Türevlerinin Sentezi	44
3.2.3. Hidrazon Türevlerinin Sentezi	44
BÖLÜM 4: BULGULAR	45
4.1. Sentezlenen maddeler.....	45
4.1.1. (<i>S</i>)-etil-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanoat (1) Sentezi.....	45
4.1.1.1. Spektroskopik Veriler.....	46
4.1.2. (<i>S</i>)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (2) sentezi	49
4.1.2.1. Spektroskopik Veriler.....	49
4.1.3. (<i>S</i>)-2-(4-metoksi)benzamido- <i>N</i> '(4-süstitübenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (3) Türevlerinin Sentezi.....	53
4.1.3.1. (<i>S</i>)-2-(4-metoksi)benzamido- <i>N</i> '(4-hidroksibenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (3a) Sentezi.....	53
4.1.3.1.1. Spektroskopik Veriler.....	54
4.1.3.2. (<i>S</i>)-2-(4-metoksi)benzamido- <i>N</i> '(4-nitrobenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (3b) Sentezi	57
4.1.3.2.1. Spektroskopik Veriler.....	57
4.1.3.3. (<i>S</i>)-2-(4-metoksi)benzamido- <i>N</i> '(4-florobenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (3c) Sentezi.....	61
4.1.3.3.1. Spektroskopik Veriler.....	61
4.1.3.4. (<i>S</i>)-2-(4-metoksi)benzamido- <i>N</i> '(4-metoksibenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (3d) Sentezi	65
4.1.3.4.1. Spektroskopik Veriler.....	65
4.2.1. (<i>S</i>)-etil-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanoat (4) Sentezi.....	70
4.2.1.1. Spektroskopik Veriler.....	70
4.2.2. (<i>S</i>)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (5) Sentezi	74

4.2.2.1. Spektroskopik Veriler	74
4.3.3. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido- <i>N</i> '(4-sübstitübenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (6) Türevlerinin Sentezi.....	78
4.2.3.1. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido- <i>N</i> '(4-hidroksibenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (6a) Sentezi.....	78
4.2.3.1.1. Spektroskopik Veriler.....	79
4.2.3.2. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido- <i>N</i> '(4-nitrobenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (6b) Sentezi	82
4.1.3.2.1. Spektroskopik Veriler.....	82
4.2.3.3. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido- <i>N</i> '(4-florobenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (6c) Sentezi.....	86
4.2.3.3.1. Spektroskopik Veriler	86
4.2.3.4. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido- <i>N</i> '(4-metoksibenziliden)- 3-fenilpropanhidrazit (6d) Sentezi	90
4.2.3.4.1. Spektroskopik Veriler.....	90
BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ	95
5.1. Hidrazonların Sentezi	96
5.2. Reaksiyon İçin Genel Bir Mekanizma	97
5.3.. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu	104
5.3.1. UV Spektrumları	104
5.3.2. FTIR Spektrumları	104
5.3.3. ¹ H NMR Spektrumları.....	108
5.4. İzomerlerin Saptanması.....	124
KAYNAKLAR.....	126

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	41
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin açık formülü, adı ve literatür yeri	100
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülü, verimi, erime noktası ve rengi	102
Tablo 4. Sentezlenen bazı bileşiklerin kapalı formülü ve elementel analiz bulguları	103
Tablo 5. (S)-2-(4-metoksi)benzamido- <i>N'</i> -(4-süstitübenziliden) -3-fenilpropanhidrazit Türevlerinin IR verileri	106
Tablo 6. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido- <i>N'</i> -(4-süstitübenziliden) -3-fenilpropanhidrazit Türevlerinin IR verileri	107

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bileşik (1)' in IR spektrumu	47
Şekil 2. Bileşik (1)'in ¹ H NMR spektrumu	48
Şekil 3. Bileşik (2)'nin IR spektrumu	51
Şekil 4. Bileşik (2)'nin ¹ H NMR spektrumu.....	52
Şekil 5. Bileşik (3a)'nın IR spektrumu	55
Şekil 6. Bileşik (3a)'nın ¹ H NMR spektrumu	56
Şekil 7. Bileşik (3b)'nin IR spektrumu	59
Şekil 8. Bileşik (3b)'nin ¹ H NMR spektrumu.....	60
Şekil 9. Bileşik (3c)'nin IR spektrumu	63
Şekil 10. Bileşik (3c)'nin ¹ H NMR spektrumu	64
Şekil 11. Bileşik (3d)'nin IR spektrumu	67
Şekil 12. Bileşik (3d)'nin ¹ H NMR spektrumu.....	68
Şekil 13. Bileşik (4)'ün IR spektrumu	72
Şekil 14. Bileşik (4)'ün ¹ H NMR spektrumu	73
Şekil 15. Bileşik (5)'in IR spektrumu	76
Şekil 16. Bileşik (5)'in ¹ H NMR spektrumu.....	77
Şekil 17. Bileşik (6a)'nın IR spektrumu	80
Şekil 18. Bileşik (6a)'nın ¹ H NMR spektrumu	81
Şekil 19. Bileşik (6b)'nin IR spektrumu	84
Şekil 20. Bileşik (6b)'nin ¹ H NMR spektrumu.....	85
Şekil 21. Bileşik (6c)'nin IR spektrumu	88
Şekil 22. Bileşik (6c)'nin ¹ H NMR spektrumu	89
Şekil 23. Bileşik (6d)'nin IR spektrumu	92
Şekil 24. Bileşik (6d)'nin ¹ H NMR spektrumu.....	93
Şekil 25. Bileşik (1)'in ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri	110
Şekil 26. Bileşik (1)'in N-H ve aromatik bölgesine ait ¹ H NMR spektrumu	110
Şekil 27. Bileşik (4)'ün ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri	111

Şekil 28. Bileşik (4)'ün N-H ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	111
Şekil 29. Bileşik (2)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	112
Şekil 30. Bileşik (2)'nin N-H, NH_2 ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	112
Şekil 31. Bileşik (5)'in ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	113
Şekil 32. Bileşik (5)'in N-H, NH_2 ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	113
Şekil 33. Bileşik (3a)'nın ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	115
Şekil 34. Bileşik (3a)'nın N-H, $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	115
Şekil 35. Bileşik (6a)'nın ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	116
Şekil 36. Bileşik (6a)'nın $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	116
Şekil 37. Bileşik (3b)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	117
Şekil 38. Bileşik (3b)'nin $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	118
Şekil 39. Bileşik (6b)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	118
Şekil 40. Bileşik (6b)'nin $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	119
Şekil 41. Bileşik (3c)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	120
Şekil 42. Bileşik (3c)'nin $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	120
Şekil 43. Bileşik (6c)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	121
Şekil 44. Bileşik (6c)'nin NH , $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	121
Şekil 45. Bileşik (3d)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	122
Şekil 46. Bileşik (3d)'nin N-H, $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	123
Şekil 47. Bileşik (6d)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	123
Şekil 48. Bileşik (3d)'nin $\text{N}=\text{CH}$ ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu	124

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 1. (S)-2-(4-metoksi)benzamido- <i>N'</i> -(4-sübstitüebenziliden)-3-fenilpropanhidrazit türevlerinin sentezi.....	69
Şema 2. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido- <i>N'</i> -(4-sübstitüebenziliden)-3-fenilpropanhidrazit türevlerinin sentezi.....	94
Şema 3. Hidrazon türevlerinin genel sentez şeması.....	96
Şema 4. Amit türevlerinin reaksiyon mekanizması	97
Şema 5. Hidrazit türevlerinin reaksiyon mekanizması	98
Şema 6. Hidrazon türevlerinin reaksiyon mekanizması	99

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

1.Simgeler

g	Gram
mmol	Milimol
mg	Miligram
mL	Mililitre
μ L	Mikrolitre
C	Santigrad
J	Etkileşme sabiti
δ	Kimyasal kayma
)))	Mikrodalga
ν_{maks}	Maksimum dalga sayısı
λ_{maks}	Maksimum dalga boyu

2.Kısaltmalar

Ac ₂ O	Asetik anhidrit
Ar	Aril
CHCl ₃	Kloroform
CH ₃ OH	Metanol
C ₂ H ₅ OH	Etanol
CS ₂	Karbondisülfür
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DMAc	Dimetiasetamid
DMF	Dimetilformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
DAB	Dimetilamino benzaldehit
Et	Etil

FTIR	Fourier transform infrared
GABA	4-aminobütirik asit
Hz	Hertz
¹ H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
INH	İsoniyazid
iNOS	İndirgenebilir nitrik oksit sentez inhibasyonu
<i>İn vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>İn vitro</i>	Laboratuar ortamında, yapay koşul
ipPIC	Intraperitoneal pikrotoksin
İTK	İnce tabaka kromatografisi
LF	Öldürücü faktör
m	Multiplet
MES	Maksimal Elektroşok Modeli
Me	Metil
NSAIDs	non-steroidal antiinflatmatuar ilaçlar
PA	Ödem faktör
Ph	Fenil
Ppm	Parts per million (milyonda bir)
q	Kuartet
R	Alkil
s	Singlet
scMET	Subkütan metrazol
scPTZ	Subkütan pentilentetrazol
scSTY	Subkütan striknin
TFA	Trifloro asetik asit
TMS	Tetrametilsilan

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Son yıllarda multi-ilaç dirençli enfeksiyonların geniş ölçüde yaygınlaşması ciddi bir sağlık problemi olmuştur. Bazı bakteri türlerinin kullanılan ilaçlara karşı direnç geliştirmesi de bu sağlık probleminin önemini her geçen artırmıştır. Bu sebeple ilaç kimyasında orijinal antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi büyük önem kazanmıştır. Hidrazit-hidrazonların geniş biyolojik aktivite spektrumları incelendiğinde yaygın olarak antimikrobiyal aktivite taşıdıkları bilinmektedir.

Hidrazonlar hidrazon grubundan kaynaklanan zengin kimyalarından dolayı önemli bileşiklerdir ve uygulama alanlarının çok geniş olması araştırmacıları bu yönde çalışmaya sevketmektedir. Hidrazonlar yeni azopeptit bileşiklerin, sirratiyomisin, antrimisin, azinotrisin, sitropeptin ve megamisin gibi biyolojik olarak aktif antibiyotik ilaçların ve bunun yanı sıra güçlü antikanser ve antimalaryal ilaçların yapısında bulunmaktadır .

Bu bilgileri ışığında, bu çalışma kapsamında sentezlenen hidrazon türevlerinin ilerde incelenecek olan biyolojik aktivitelerinde antimikrobiyal ve antikanser aktivite göstermeleri beklenmektedir.

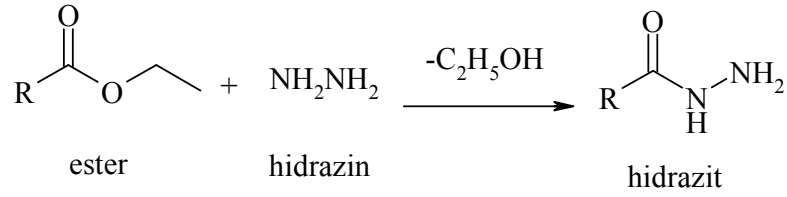
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

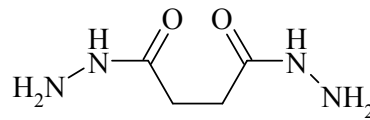
2.1. Hidrazitler ve Hidrazonlar Hakkında Genel Bilgi

2.1.1. Hidrazitlerin Genel Yapısı

Hidrazitler organik sentezlerde yaygın olarak kullanılan önemli bileşiklerdir. Asit hidrazitler ($RCON_2H_3$); asit klorürlerle veya esterlerle hidrazinin reaksiyonu sonucu elde edilen bileşiklerdir.

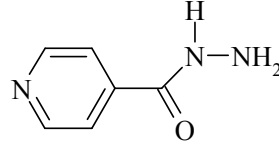


Hidrazitler organik kimyada sıklıkla sentezlenen bir ara basamak ürünüdür. Uç azot atomunun etkinliğinden dolayı reaksiyonların karbonil ya da tiyonil karbonuna nükleofilik saldırı sonucu gerçekleştiği görülmektedir. Hidrazitlerin ara basamak ürünü olarak kullanılmalarının dışında diğer kullanım alanlarını incelediğimizde maleik hidrazitler uzun yıllardır tarımda bitkilerin büyümeleri düzenlemek amacıyla kullanılmaktadır (Ito vd., 2001).



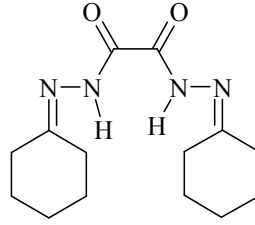
Maleik hidrazit

İzonikotinic asit hidrazit ya da başka bir deyişle izoniyazid ise tüberküloz tedavisinde kullanılan ilk ilaçlardandır (Arslan, 2005).



izonikotinic asit hidrazit

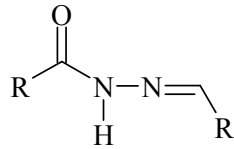
Hidrazitlerin ilaç olarak kullanılmalarının dışında 2004 yılında Gholivand ve Raheedayat tarafından yapılan çalışmada okzalik asit bis(sikloheksiliden hidrazit) (OABCH) bazlı bir PVC membran sensörü sentezlenmiştir.



bisheksiliden hidrazit

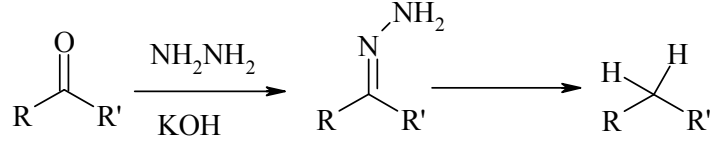
2.1.2. Hidrazonların Genel Yapısı

Hidrazonların elde edilmesi ise hidrazitlerin karbonil bileşikleriyle süstitüsyon reaksiyonu sonucu uç NH₂ grubu ile >C=O karbonu arasında Schiff bazı oluşması esasına dayanır. Hidrazonlar çok yönlü özelliklerinden dolayı organik sentezler ve ilaç kimyası için vazgeçilmez bileşiklerdir.



Hidrazon

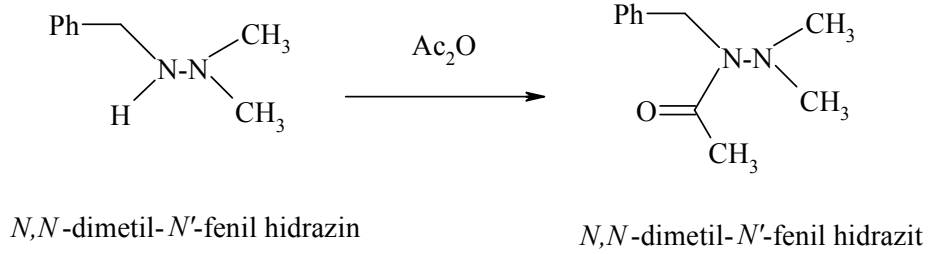
Hidrazonlar azota bağlı süstitüentin doğasına göre çeşitli reaksiyonlar verirler. Serbest hidrazonlar Wolf-Kishner indirgenmesi reaksiyonlarında kullanılırlar (Hutchins vd., 1991).



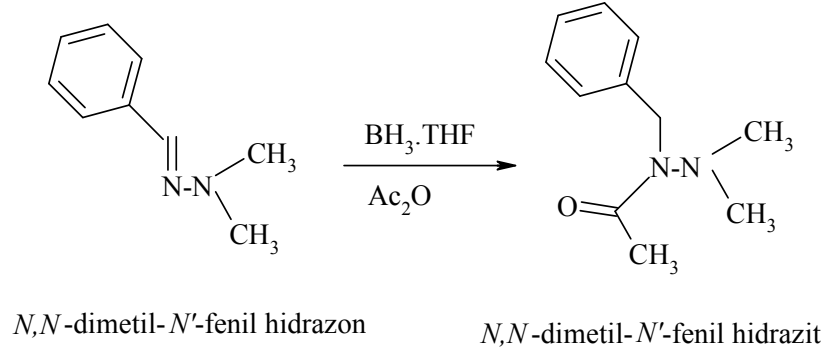
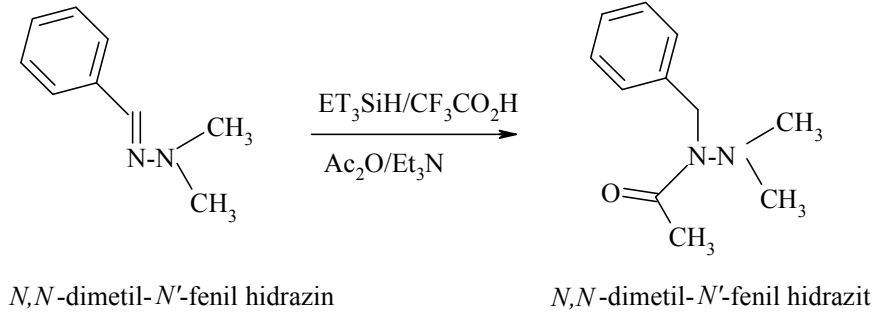
Arilhidrazonlar ise, metal kompleksleri için ligant olarak (Singh, 2008), heterosiklik halkaların hazırlanmasında (Ciesielski vd., 2005,) organik sentezlerde başlangıç maddesi olarak (Yamashita vd., 2005) ve ilaç kimyasında etken madde olarak kullanılan önemli bileşiklerdir.

2.1.3. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Sentez Yöntemleri

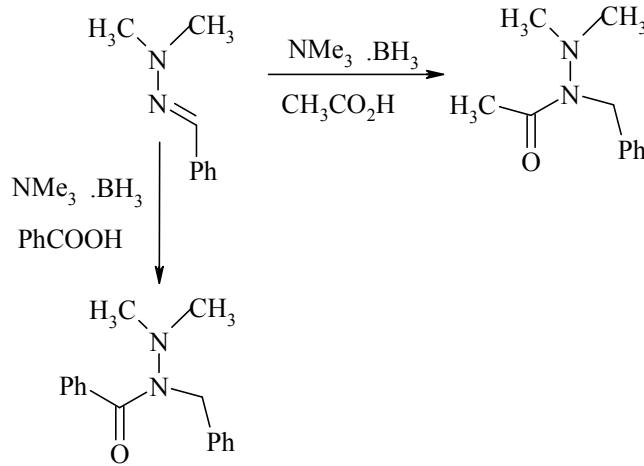
Hidrazit sentezi için yukarıda belirttiğimiz genel metot dışında bazı farklı metotlar da geliştirilmiştir. Bunlardan birinde Perdicchia vd. (2003), hidrazit sentezi için çok yönlü ve genel bir metot bulmak amacıyla yaptıkları çalışmada azot atmosferinde *N,N*-dimetil-*N'*-süstitüe hidrazin'den asetik anhidrit (Ac_2O) kullanarak hidrazitleri sentezlemişlerdir.



Aynı çalışmada hidrazonlar, indirgenmenin gerçekleşmesinde önemli bir rol oynayan $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$ gibi bir asit varlığında hidrazitlere dönüştürülmüşlerdir. Asit bu reaksiyonda nükleofilin $\text{C}=\text{N}$ bağına saldırması için hidrazonu aktifleştirir. Ayrıca $\text{BH}_3.\text{THF}$ kullanılarak hidrazondan hidrazit elde edilmiştir. Bu reaksiyonlarda hidrazon çiftlerinin kolayca yükseltgenmesini önlemek için hidrazit açılmiştir. Bu tür reaksiyonların kolay gerçekleşmesi önemli ölçüde hidrazonun sterik ve elektronik özelliklerine ve indirgenmenin nasıl meydana geldiğine bağlıdır.

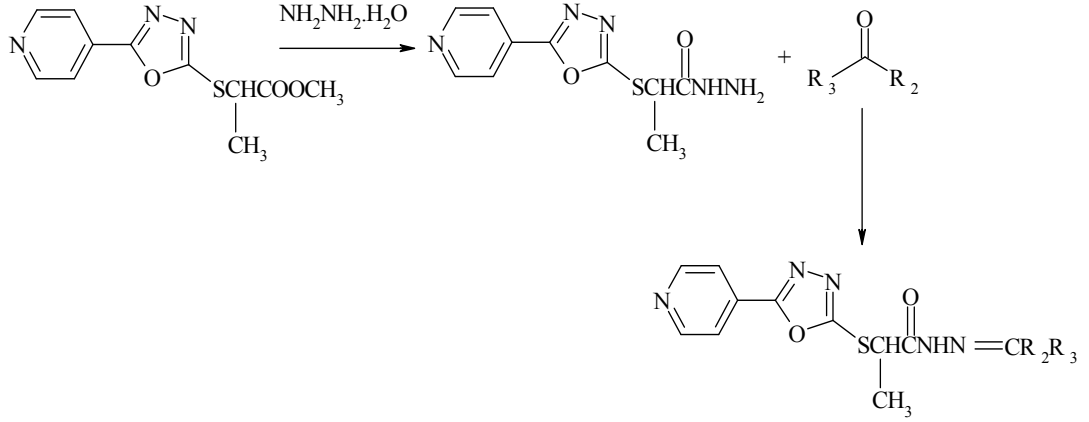


Aynı çalışmada karbonil grubuna bağlı alkil grubunu değiştirmek için farklı asitler kullanılarak hidrazonlardan hidrazitler elde edilmiştir.

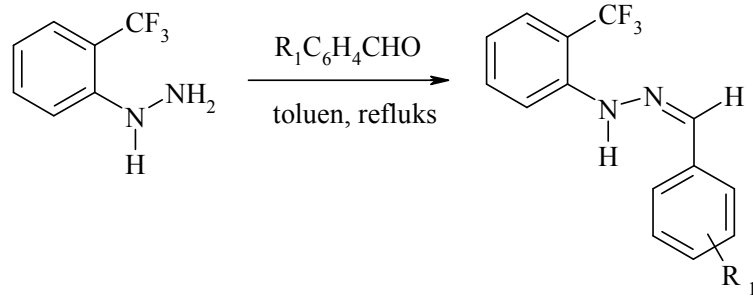


Esterlerle ya da benzoil klorürlerle hidrazin monohidratın reaksiyonundan elde edilen hidrazitlerin uygun bir çözücü varlığında aldehitlerle veya ketonlarla muamele edilmesi hidrazon sentezi için kullanılan en genel metottur. Rutavichyus vd., (2000) 5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-iyol ile haloesterlerin NaOH veya KOH gibi bir baz varlığında reaksiyonu sonucu elde ettikleri esterlerin metanollü ortamda 30 °C hidrazin monohidrat ile reaksiyonundan hidrazitleri elde etmişlerdir ve bu hidrazitleri

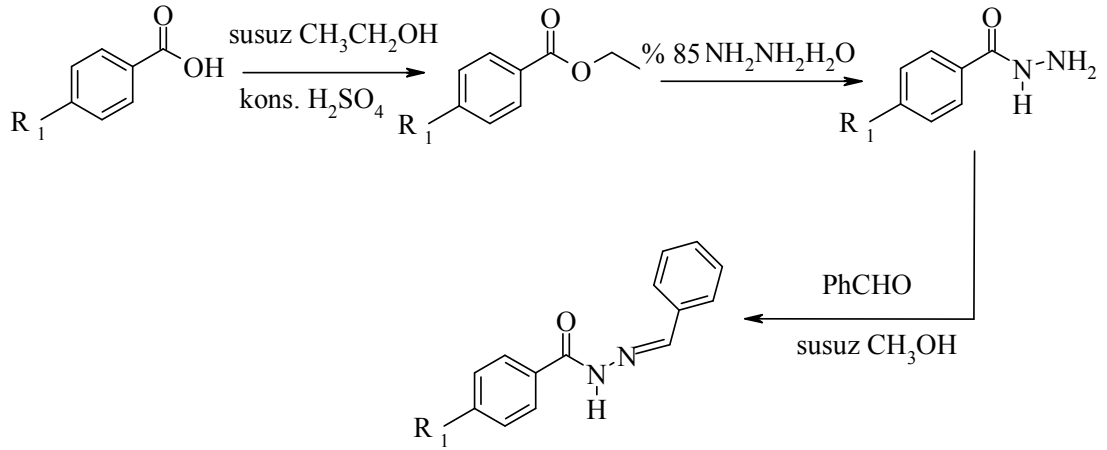
(5 mmol) ketonlarla (5 mmol) çözücü olarak dioksan ve su kullanarak 85 °C'de 2 saat ısıtarak hidrazonları elde etmişlerdir.



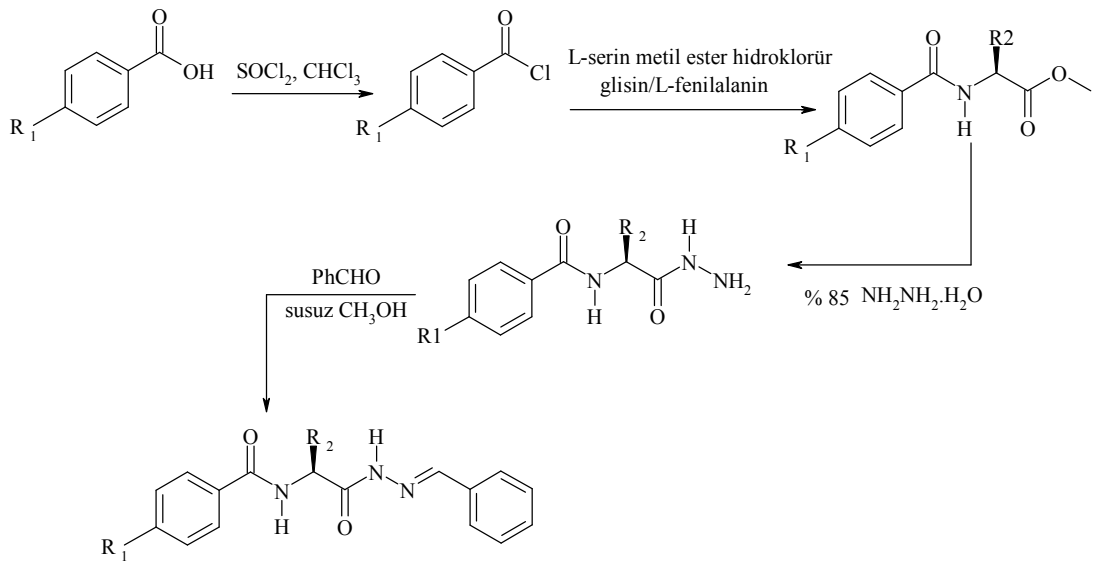
Yapılan çalışmalarda reaksiyon ortamında çözücü olarak etanol, metanol, toluen gibi diğer çözücüler de kullanılabildiği ifade edilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada süstitüe hidrazitlerin aldehitlerle kondenzasyonunda çözücü olarak toluen kullanılmış ve yüksek verimde ürün elde edilmiştir (Kiselyov vd., 1999).



Tian vd., (2009) benzoik asit türevlerinden yola çıkarak açıl hidrazonları sentezlemişlerdir. İlk aşamada süstitüe benzoik asit türevleri konsantre H₂SO₄ katalizörlüğünde etanollü ortamda 20 saat ısıtarak etil benzoat türevlerini elde etmişlerdir. Daha sonraki basamaklarda hidrazit-hidrazon sentezi için bilinen genel bir yöntem kullanarak hidrazitleri ve açıl hidrazonları sentezlemişlerdir.

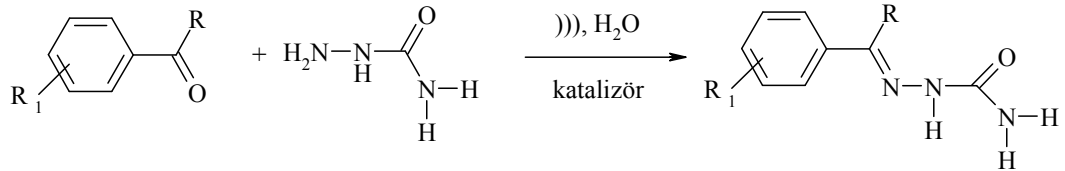


Çalışmanın diğer kısmında da bağışıklık sistemi eksikliği tip-1 olarak bilinen HIV-1'in yaşamsal döngüsünde önemli rol oynadıkları bilinen ve anti-HIV-1 oldukları ve HIV-1 capsid proteini özellikleri olduğu düşünülen farklı doğal aminoasitlerden yola çıkılmıştır. Amino asidin zincire girmesiyle hidrofilik ve lipofilik gruplar taşıyan açilhidrazonları sentezlemek için öncelikle süstitüe benzoik asit türevlerini kloroformlu ortamda tanyonil klorür ile 6 saat geri soğutucu altında ısıtarak benzoil klorürleri elde etmişlerdir. Daha sonra trietilamin varlığında diklorometanlı ortamda doğal aminoasitlerle elde edilen benzoil klorürü 0 °C ile oda sıcaklığında ısıtarak açilhidrazonları elde etmişlerdir.



Genelde aril-hidrazonlar katalizörsüz metanollü ortamda geri soğutucu altında ısıtılarak elde edilmektedir. Ancak imin sentezinde K-10 (Landge vd., 2007),

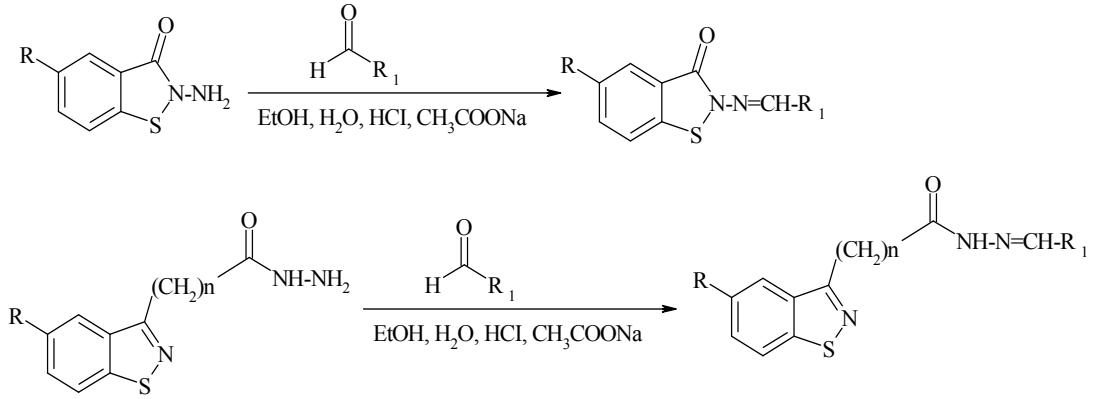
Mg(ClO₄)₂ (Chakraborti vd., 2004), Raney Ni-NaH₂PO₂ (Tóth vd., 2001), ZnCl₂, TiCl₂, MgSO₄-PPTL, ve SiO₄-NaHSO₄ (mikrodalga şartlarında) katalizör olarak yaygın olarak kullanılırlar. Eğer karbonil bileşikleri güçlü elektron çekici gruplar taşıyorsa etanol ve asit katalizörü (veya kuru toluende *p*-toluen sülfonik asit) gerekir. Son yıllarda çözücüsüz ortamda ya da etanollü ortamda katalizör olarak SiO₂ kullanılarak Schiff bazı oluşumunu sağlamak için ultrason banyosu kullanılmaktadır. Reaksiyon süresini kısaltmak ve verimi arttırmak için yapılan bir çalışmada hidrazitle (1 mmol) aromatik aldehit/keton (1 mmol) reaksiyonundan sulu ortamda ultrason banyosu altında (düşük yoğunlukta) oda sıcaklığında aril hidrazonları elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin çoğunun E/Z izomerlerinin karışımı halinde olduğu belirtilmiştir (Leite v.d., 2008).



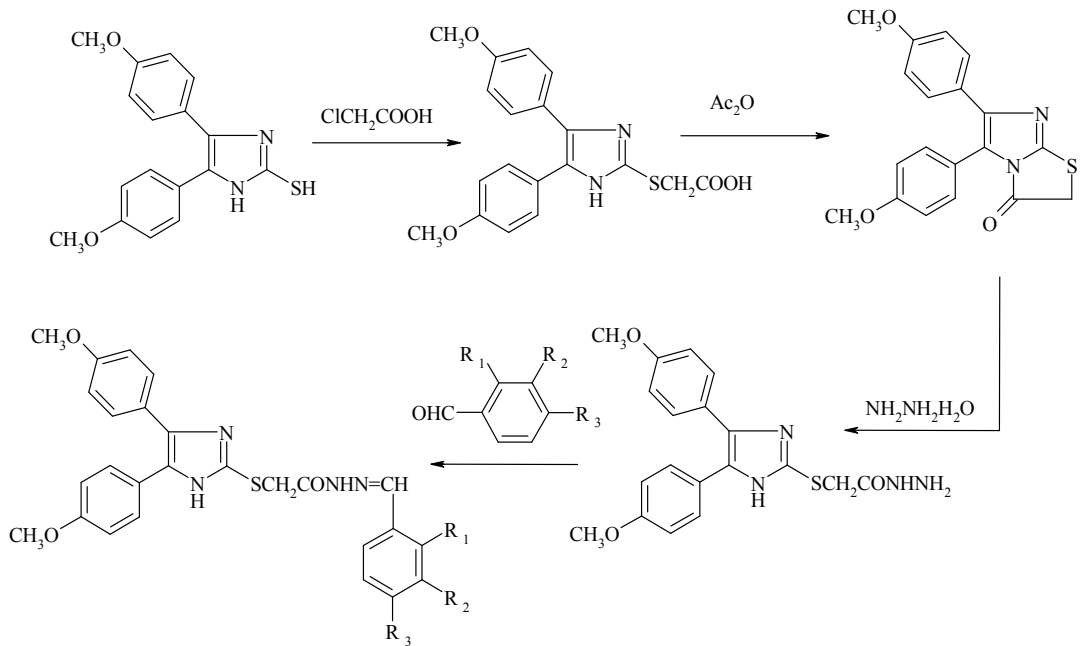
Pek çok katılma/kondenzasyon reaksiyonunda çözücü olarak su kullanılmaktadır. Ancak Schiff bazları ve analogları için ortamda su olması imin oluşumu için bir dezavantajdır. Aril-hidrazinle aldehit/keton reaksiyonunda mikrodalga fırın banyosunda (100 °C) sulu ortamda katalizör olarak polistiren sülfonik asit kullanıldığında verimin arttığı görülmüştür (Polshettiwar vd., 2007). Asitliğin büyük önem taşıdığı bu reaksiyonlarda imin oluşumunu sağlamak için ilk basamakta karbonil karbonu protonlanır. Bu sebeple asetik asit ve inorganik tuzlar denenmiş ve ortamda KHSO₄ ve NH₄Cl'nin katalizör olarak kullanılması verimi daha çok arttığı gözlenmiştir. Sulu veya etanollü ortamda aktiflenmiş SiO₂ katalizör olarak kullanıldığında ise ürünle birlikte çökmesi nedeniyle; SiO₂'nin arilhidrazondan ayrılması için etil asetat veya toluen gibi çözücüler kullanmak gerekmektedir (Guzen vd., 2007).

Vicini vd. (2002), 2-amino-1,2-benzizotiyazol-3-(2*H*)-on'ları (5 mmol) karıştırarak su içerisine alıp asidik pH'a kadar HCl eklemişlerdir ve sodyum asetat ile süspansiyonu tamponlamışlardır. Daha sonra antimikrobiyal aktivite taşıdıkları düşünülen NO₂ ve Cl gibi grupları içeren aldehitleri (5.7 mmol) etanolde çözerek

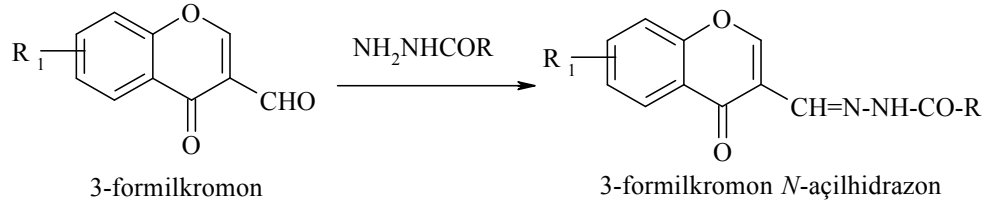
süspansiyonun üzerine eklemiştir. Sonuçta halkalı ve düz zincir 1,2 benzotiyazol hidrazitlerden tamponlu pH'da hidrazonlarını sentezlemiştir.



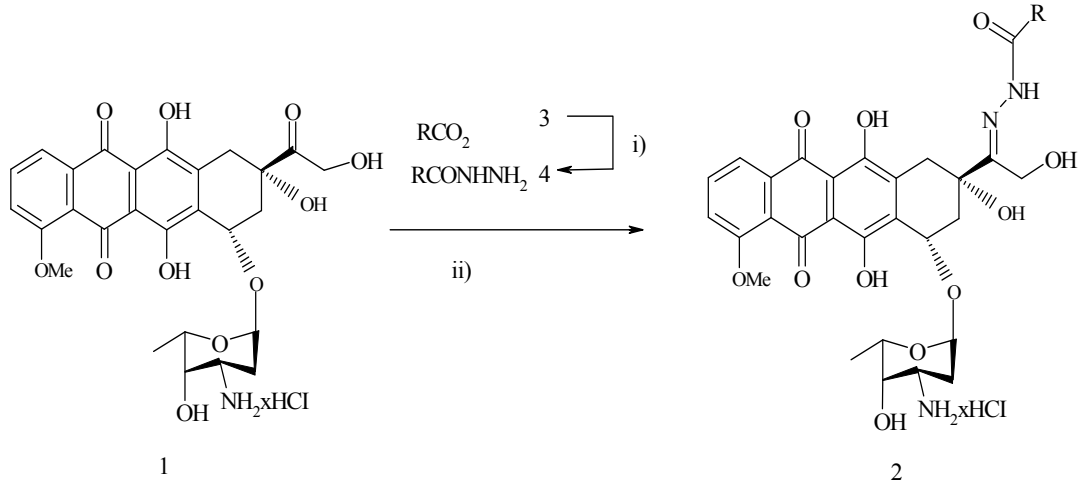
Başka bir çalışmada 4,5-bis(4-metoksifenil)-1*H*,3*H*-imidazol-2-tiyon ile kloroasetik asit bazik ortamda reaksiyona sokularak [4,5-bis(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-2-il]merkптоasetik asit elde edilmiş ve asetik anhidrit ile muamele edilerek 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1 -b] tiyazol-3-on elde edilmiştir. Oluşan halkanın hidrazin hidrat ile reaksiyonundan [4,5-bis(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-2-il] merkптоasetik asit hidrazitleri sentezlenmiştir. Merkптоasetik asit hidrazitin süstitüe-benzaldehitlerle kondenzasyon reaksiyonundan hidrazonlar sentezlenmiştir (Gürsoy vd., 1997).



El-Shaer vd., (1998) 3-formil kromonlarla çeşitli hidrazit türevlerinin etanollü ortamda tepkimesinden 60 °C’de katalizör olarak *p*-toluen sülfonik asit kullanarak % 80-82 verimle 3-formilkromon *N*-açil hidrazonları elde etmişlerdir. Kromon halkası 2-pozisyonda nükleofilik saldırıya açık olduğu halde bu reaksiyonda kromon halkasının 2-pozisyonuna katılma olmamıştır.

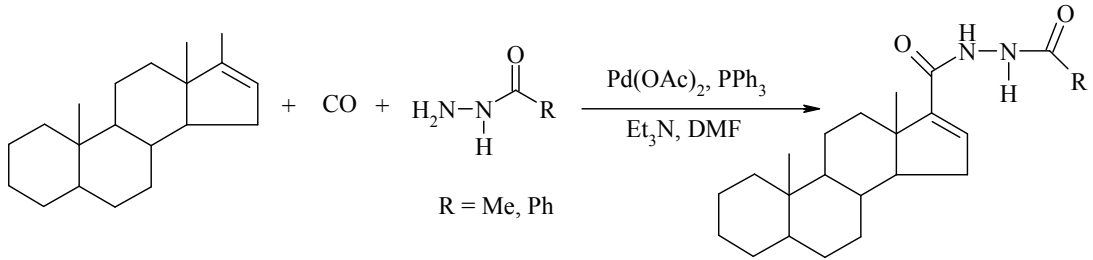


Effenberger vd., (2010) deoksorubisin hidroklorür (1) ile heptadekonik asit, oleik asit, α -linoleik asit ve α -linolenik asitlerin (3) reaksiyonundan *N*-açilhidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Çalışmanın devamında başka bir seri *N*-açilhidrazonları sentezlemek için; (metoksikarbonil)alkanoik asitleri ve (borniloksikarbonil)undekanoik asidi elde etmek amacıyla (-)-mentol ve (-)-borneol, malonik asit, heksan-1,6-dikarboksilik asit, nonan-1,9-dikarboksilik asit, dodekan-1,12-dikarboksilik asit kullanılarak mono esterleşmeyi gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra *N*-korunmuş hidrazitleri (RCONHNHBoc) elde etmek için (metoksikarbonil)alkanoik veya (borniloksikarbonil)undekanoik asitler, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarboimid hidroklorür (EDCI) ve kuru DMF varlığında BocNHNH₂ ile birleştirerek *N*-korunmuş hidrazitleri RCONHNHBoc sentezlemişlerdir. Elde edilen bu hidrazitleri metanollü ortamda TFA varlığında deoksiorubisin ile tepkimeye sokarak hidrazonları sentezlemişlerdir.

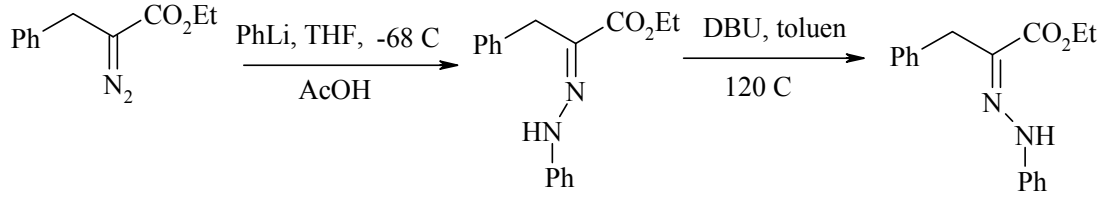


- i) a) BocNHNH₂, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarboimid (EDCI), dimetilformamid (DMF);
 b) trifloroasetik asit (TFA); ii) TFA, CH₃OH, oda sıcaklığı.

Szarka vd., (2002) steroidal hidrazitleri sentezlemek için steroidal alkenil iyodürü (1 mmol), asetik veya benzoik hidraziti (5 mmol) Pd(OAc)₂ (0.05 mmol), PPh₃'ü (0.1 mmol) septum, gaz ve reflüks girişi olan üç boyunlu bir balona eklemiştirler. Karbon monoksit altında balona Et₃N (0.5 mmol) ve DMF (10 mL) ekleyerek reaksiyon karışımını 60 °C'de ısıtmışlardır. Homojen katalitik açılasyon reaksiyonlarında steroidal alkenil iyodüre oksidatif katılmaya sağlayan palladyum metal komplekslerini bu reaksiyonlarda hızlı karbon monoksit girişiyle açılama ajanı olarak kullanmışlardır.



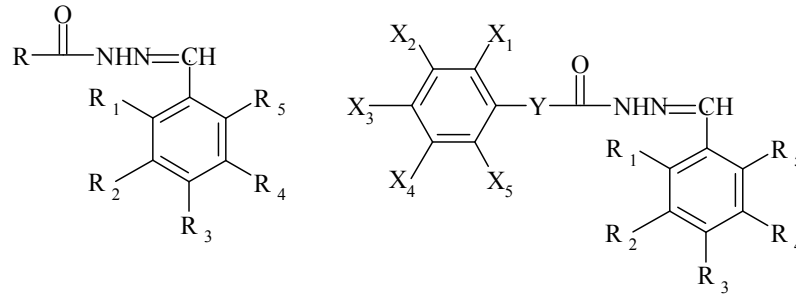
Hidrazon sentezi için geliştirilen orijinal bir metotta ise, fenilalanin etil ester türevi diazo ester bileşiği fenillyum ya da Grignard reaktifi ile THF içerisinde -68 °C'de reaksiyona sokulmuştur. Diazo esterin terminal azot atomuna nükleofilik saldırıyla aril lityum bileşikleri diazo grubuyla reaksiyona girerek aril hidrazon türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen hidrazonlarda *anti* izomerinin ana ürün olduğu saptanmıştır. İzomerlerin karışımı kolon kromatografisi ile ayrılmıştır (Yasui vd., 2009).



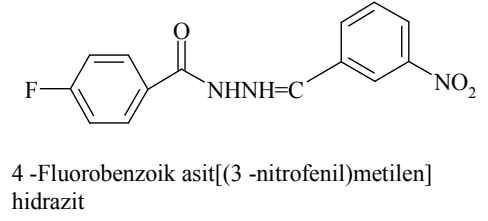
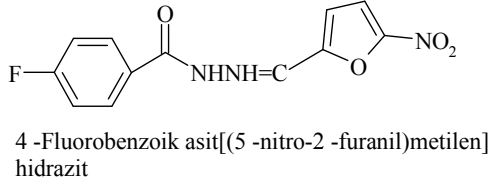
2.1.4. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri

Bulaşıcı hastalıkların yaygınlaşmasıyla birlikte dirençli türlere karşı aktif antibakteriyal ajanların geliştirilmesi büyük önem kazanmıştır. Özellikle metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermis*, vankomisin-dirençli *Enterococcus* gibi Gram pozitif türlerin ortaya çıkması her geçen gün artan ciddi bir problem teşkil etmektedir. Bu direnci engellemenin yollarından biri mevcut antibiyotiklerin kontrollü kullanılması, diğeri ise orijinal antimikrobiyal ajanların geliştirilmesidir.

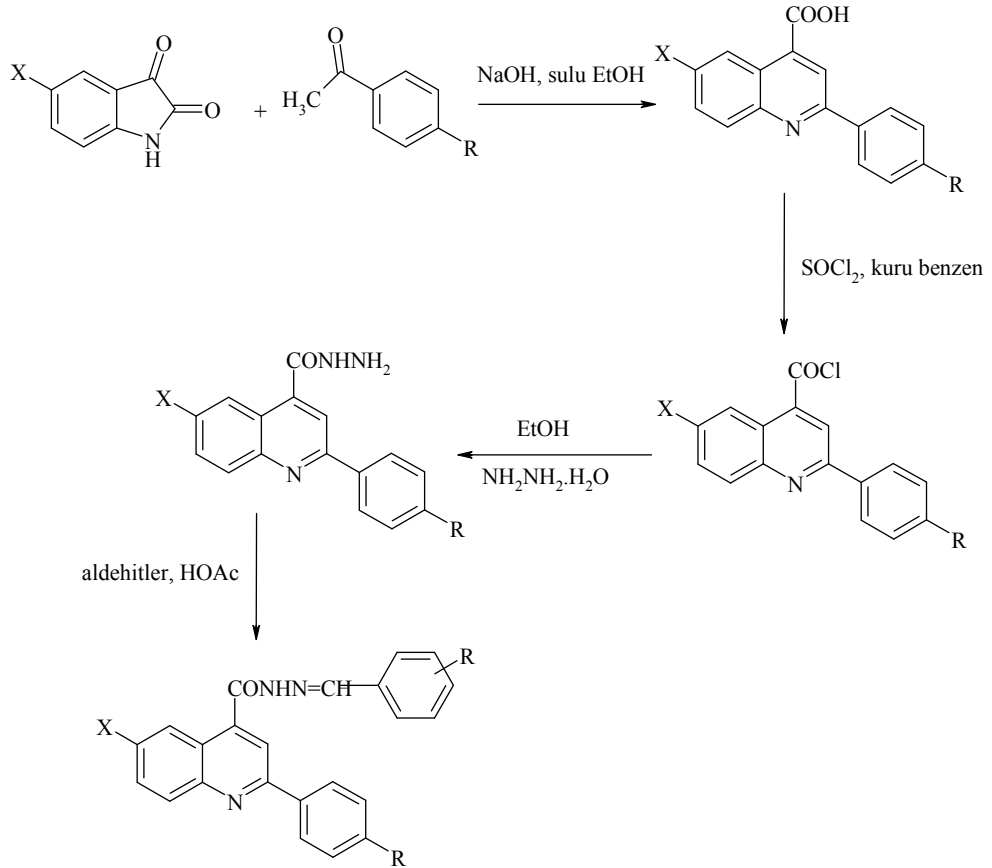
Antimikrobiyal, antimikobakteriyal, antitümör, antiinflammatuvar, tripanosidal, antimalaryal ve anti-HIV aktivitesi olduğu bilinen hidrazit türevlerini sentezleyen Kumar vd., (2010) sentezledikleri benziliden hidrazitlerin Gram-pozitif *S. aureus*, *B. subtilis*, Gram-negatif *E. coli* bakterilerine karşı *in vitro* antibakteriyal aktivitelerini ve *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* mantarlarına karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden kloro ve nitro grubu taşıyanların en aktif bileşikler olduğunu gözlemlemişlerdir.



Rollas vd. (2002), 4-florobenzoik asit[(süstitüe-fenil/furanil)metilen] hidrazilerin antimikrobiyal aktivitelerini inceledikleri çalışmalarında fenil/furanil-nitro grubu taşıyan bileşiklerin *S. aureus*'a karşı en aktif bileşikler olduğunu gözlemlemişlerdir.

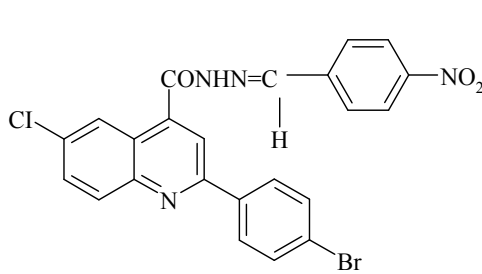


Metwally vd. (2006), Pfizinger reaksiyonu ile sulu etanollü ortamda izatin türevleriyle ve α -metilketonların tepkimesinden 2-arilkinolin-4-karboksilik asitleri ve bu bileşikleri susuz benzende SOCl_2 varlığında muamele ederek asit klorürleri elde etmişlerdir. Elde ettikleri asit klorürlerin etanollü ortamda $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ muamele ederek hidrazit türevlerine dönüştürdükten sonra katalizör olarak glasiyal asetik asit kullanarak süstitüe benzaldehit türevleriyle reaksiyonundan 2-arilkinolin hidrazit-hidrazonları sentezlemişlerdir.

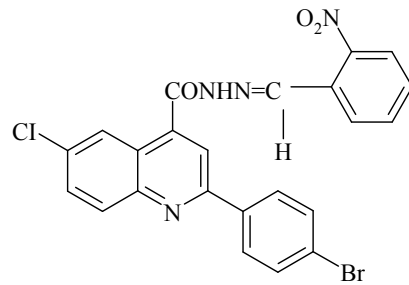


Molekülün yapısındaki kinolin halkasının antibakteriyal, antifungal, antiameobik, antileişmanyal, antimalaryal ve antitümör aktivite içeren çeşitli kemotöropatik

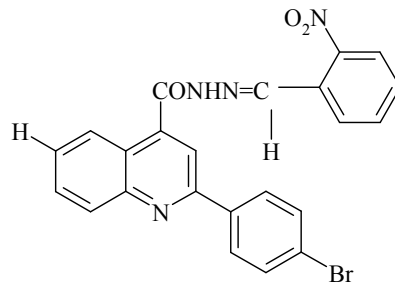
aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir, aynı zamanda hidrazit-hidrazonların da dikkate değer antimikrobiyal aktiviteleri bilinmektedir. Bu amaçla sentezlenen 2-arilkinolin hidrazit-hidrazonların *Staphylococcus aureus* (Gram-pozitif bakteri), *Escherichia coli* (Gram negatif bakteri) ve *Candida albicans* (tipik bir mantar)'a karşı *in vitro* antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, kinolin halkasındaki sübtitüentlerin hidrazonların antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini önemli ölçüde etkilediklerini ortaya koymuştur. Özellikle arilidendeği nitro grubunun *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyal ve antifungal aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir. Bu bağlamda *orto* konumu ile karşılaştırıldığında *para* konumunun aktivite için daha yararlı olduğu görülmüştür. Ariliden yapısında nitro grubu bağlyken kinolin halkasını C-6 konumuna bir Cl bağlanması *E. coli* bakterilerine karşı biyolojik aktiviteyi önemli ölçüde etkiler. Buradan hareketle arilidendeği sübtitüentlerin doğasının antimikrobiyal aktiviteyi etkilediği görülmüştür. Bu çalışmada aşağıdaki hidrazonların güçlü antibakteriyal ve antifungal aktivite taşıdıkları belirlenmiştir. İlginç olan ise elde edilen bütün bileşiklerin *S. aureus* bakterisine karşı antibakteriyal aktivite göstermemeleridir.



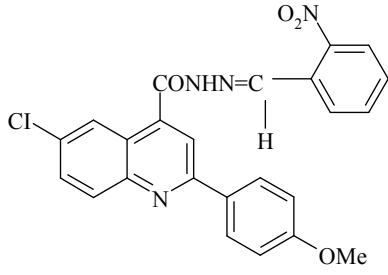
6-kloro-2-(4-bromofenil)kinolin-4-karboksilik asit
(4-nitrobenziliden)-hidrazon



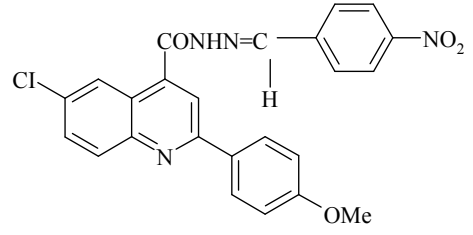
6-kloro-2-(4-bromofenil)kinolin-4-karboksilik asit
(2-nitrobenziliden)-hidrazon



2-(4-bromofenil)kinolin-4-karboksilik asit
(2-nitrobenziliden)-hidrazon

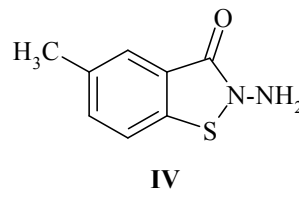
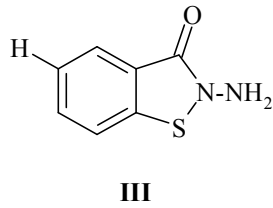
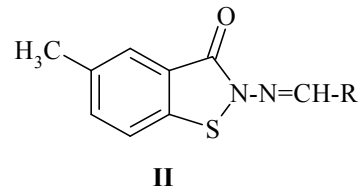
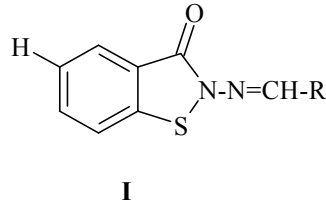


6-kloro-2-(4-metoksifenil)kinolin-4-karboksilik asit
(2-nitrobenziliden)-hidrazon



6-kloro-2-(4-metoksifenil)kinolin-4-karboksilik asit
(4-nitrobenziliden)-hidrazon

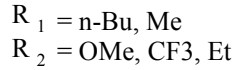
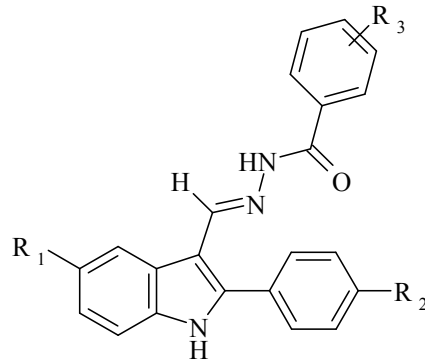
Hidrazon grubunun antimikrobiyal aktivite açısından önemli bir rol oynadığı ve 1,2-benzoizotiyazol türevlerinin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. 1,2-benzoizotiyazol hidrazon türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, 1,2-benzoizotiyazol-3-on hidrazitlerin ve 1,2-benzoizotiyazol-3-on hidrazonların tümünün Gram pozitif, Gram negatif bakterilere karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivite ve maya ve küflere karşı *in vitro* antifungal aktivite taşıdıkları görülmüştür. Bileşiklerin *Bacillus subtilis*'a *Staphylococcus aureus*'dan daha duyarlı oldukları bulunmuştur (Vicini vd., 2002).



Vogel vd., (2008) göğüs kanseri için antiproliferatif aktivitesi olan bileşiklerin sentezinde kullanılan 2-fenilindol yapısını kullanarak hidrazonları sentezlemişlerdir. Sentezlenen hidrazonlar tüm molekülün yapısını değiştirmiştir. 2-fenilindol'e bağlanan süstitüentlerin yapısına ve tipine bağlı olarak sentezlenen bileşikler farklı mekanizmalarla, kanserli hücrelerin büyümesini inhibe etmektedirler. 2-fenilindol-3-karbaldehit benzoilhidrazonların MDA-MB 231 göğüs kanseri hücreleri için

antimitotik ajan oldukları saptanmıştır. Buna karşılık hidrazonların östrojene duyarlı MCF-7 göğüs kanseri hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite açısından daha az etkin olduklarını saptamışlardır. Farelerin kanserli meme hücrelerinde yapılan *in vivo* deneylerde bileşiklerin MXT tümörlerinin büyümesini inhibe ettikleri görülmüştür. Hidrazonlardan bazılarının güçlü aktiviteleri beyin gibi diğer dokulardaki kötü huylu tümörlerin tedavisi için onları önemli birer aday bileşik yapmaktadır. Hareketsiz tümürlü hücrelerin sitostatik ajanların çoğuna cevap vermemeleri kanser tedavisinde önemli bir problemdir. Ancak diğer sitostatik ajanların aksine bu çalışmadaki hidrazonların U-373 MG glioblastoma hücrelerinde yapılan deneylerde hareketsiz tümör hücrelerine karşı çok aktif oldukları görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında bu bileşiklerin diğer sitotoksik bileşiklerden farklı oldukları görülmektedir.

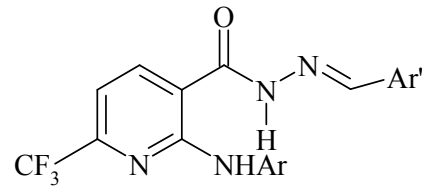
Yapılan çalışmada sentezlenen hidrazonların yapı-aktivite ilişkilerine bakıldığında 2-fenilindol iskeletindeki fenil grubuna bağlanan metoksi sübstitüentlerin doğası ve pozisyonu antiproliferatif aktiviteyi etkilemediği açıkça görülmüştür. Ancak benzoil kısmında bir nitro grubu ve 2-fenil halkasında bir triflorometil grubu olan bileşiğin en aktif bileşik olduğu saptanmıştır. Elde edilen hidrazonların C=N bağından dolayı E/Z izomeri oluşumuna neden olduğu görülmüştür. Ancak baskın izomer E-konfigürasyonundadır ve çoğu kez tek başına izole edilmiştir.



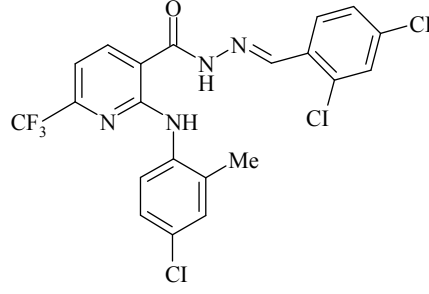
2-fenilindol-3-karbaldehit benzoilhidrazon

Onnis vd. 2008 yılındaki çalışmalarında, 2-amilamino-6-triflorometilnikotinamid türevlerinin kanser hücreleri üzerindeki aktivitelerini incelemişler ve bu bileşiklerin kanser hücrelerini inhibe ettiklerini gözlemlemişlerdir. Diğer taraftan aroilhidrazon

türevlerinin antiproliferatif aktivitelerinin incelendiği pek çok çalışma mevcuttur. Örneğin benzoksazol hidrazonların kolon, yumurtalık, renal kanser hücrelerine karşı *in vitro* aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Salisilik asit hidrazonları A549 akciğer kanseri hücrelerini inhibe ederken (Xia vd., 2008) bazı hidrazonlar apopleksiye (bilinç ve istemli hareket etme yeteneğinin ani kaybı ile, beyin işlevlerindeki kısmi ya da tam durma) neden olmaktadır. Örneğin Vogel vd. (2008), tarafından yapılan yukarıdaki çalışmada 2-fenilindol-3-karbaldehitleri aroil hidrazonları hücrelerin döngüsünü durdurma yetenekleri nedeniyle göğüs kanserli MDA-MB 231 ve MCF-7 hücrelerde apopleksiye yol açabilmektedirler. Bu çalışmaların ışığında Onnis vd., 2009 yılındaki araştırmalarında 2-arilamino-6-triflorometilpiridin yapısı üzerinde bulunan bir hidrazon grubunun biyolojik aktivitesinin olabileceğini düşünerek yeni hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri C-3'te hidrazon grubu taşıyan orijinal 6-triflorometilpiridinlerin dokuz farklı kanser tipinden (lösemi, akciğer, kolon, merkezi sinir sistemi-CNS, melanosit, yumurtalık, renal, prostat, göğüs) elde edilen 60 kanserli hücre üzerindeki *in vitro* aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin önce 10^{-5} M konsantrasyondaki primer antikanser deneylerindeki aktivitelerini değerlendirmişler ve sentezlenen bütün bileşiklerin primer deneylerde antiproliferatif aktivite gösterdiklerini saptamışlardır. Daha sonra bileşikler 10-kat arttırılmış beş farklı konsantrasyonda test edilmiştir. Deneyler sonucunda bileşiklerin çoğunun antiproliferatif aktivite taşıdığını ve kanserli hücreleri inhibe ettiklerini saptamışlardır. Özellikle 2,6-diklorobenzaldehit hidrazonlarının çok aktif olduklarını saptamışlardır.



Sentezlenen bileşiklerden (*E*)-*N'*-(2,6-diklorobenziliden)-2-(4-kloro-2-metilfenilamino)-6-(triflorometil) nikotinohidrazit bileşiği en aktif bileşiktir ve SF-295 ve CAKI-1 hücrelerine karşı yüksek seçiliğin yanı sıra nanomolar konsantrasyonlarda sitostatik aktivite göstermiştir. Aynı zamanda bu bileşik renal, prostat ve göğüs kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe etmektedir.



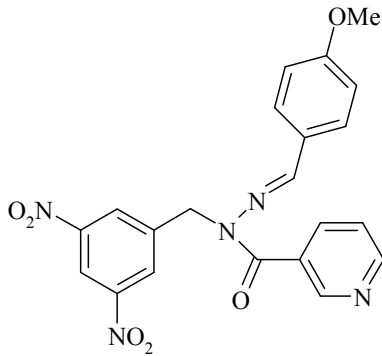
(E)-N'-(2,6-Diklorobenziliden)-2-(4-kloro-2-metilfenilamino)-6-(triflorometil)nikotinohidrazit

Günümüzde hala halk sağlığını tehdit etmeye devam eden halk arasında verem hastalığı olarak bilinen tüberküloz (TB) dünya nüfusunun üçte birinde özellikle gençler ve yetişkinler arasında yayılan bulaşıcı hastalıkların başında gelmektedir. Bütün sosyal problemler gibi artan göç ve yoksulluk sebebiyle özellikle sanayisi gelişmiş ülkelerde ciddi bir sağlık problemidir. Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre 2006 yılında 2.9 milyon yeni vaka varken bu hastalıktan ölenlerin sayısı 1.7 milyonu bulmaktadır. 1882 yılında Robert Koch tarafından izole edilen, Tüberküloza'a sebep olan ve dirençli bir tür olan *Mycobacterium tuberculosis* akciğerlere yerleşip kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılmaktadır. WHO verilerine göre tedavisi mümkün olmayan solunum hastalıklarına yol açan XDR TB 45 ülkede hızla yayılmaktadır.

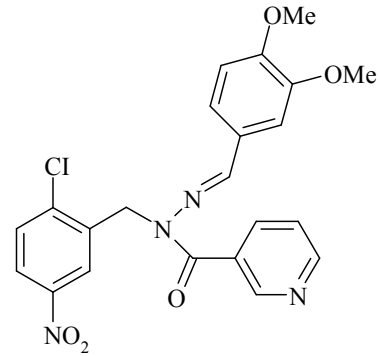
Son yıllarda AIDS salgını ve *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarının hızla yayılması *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonları için acil olarak yeni kemotöropatiklerin araştırılmasını gerektirmektedir. Tüberküloz'un ortaya çıkmasında iki önemli sebep vardır. Bunlardan birincisi HIV ile patojenik sinerji (*Mycobacterium tuberculosis* taşıyan hastaların bir çoğunun HIV virüsü de taşıması gibi) ve diğeri ilaç-dirençli ve multi ilaç dirençli tüberküloz türünün (MDR TB) ortaya çıkmasıdır. Tüberküloz tedavisinde streptomisin, izoniyazit, etambutol, piraziamit ve rifanpisin kullanılmaktadır. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilk ilaçlar olan izoniyazit ve rifanpisin ileride durumun kötüleşmesine neden olmaktadır. Bunun yanı sıra mevcut antitüberküloz tedavileri zor ve uzun bir dönemi kapsamaktadır. İki veya daha fazla antitüberküloz ilaç 6-12 ay kullanılarak hastalığın nüksetmesi önlenmeye çalışılmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemi bağışıklık sistemi eksikliği olan hastalarda etkili olmamaktadır.

Bütün bu sebepler göz önüne alındığında ve özellikle son kırk yıldır tüberküloz tedavisinde yeni ilaçlar sentezlenememesi sebebiyle araştırmacılar antitüberküloz ajanlar geliştirmeye yönelmiştir.

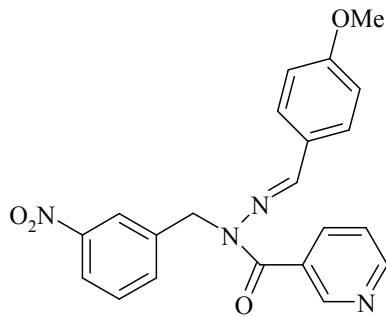
Antitüberküloz ajanlar geliştirmek amacıyla Kumar vd., (2010) çalışmalarında ilaç kimyası için önemli bileşikler olan sübstitüe benzoik hidrazonları sentezlemiştir. Bileşiklerin *in vitro* antitüberkülostatik aktiviteleri Middlebrook 7H11 agar ortamında test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerde aromatik halkada elektron çekici grubun antitüberkülostatik aktiviteyi arttırdığını ve CH₃ ve NH₂ gibi elektron verici grupların aktiviteyi azalttığını gözlemlemiştir. Aynı zamanda elektron çekici halo grup (Br) bulunduran bileşiğin NO₂ grubu bulunduran bileşikten daha aktif olduğu ancak para pozisyonunda halojen grubu bulunduran bileşiklerin tüberküloz tedavisi için uygun olmadıkları görülmüştür. Aynı çalışmada benziliden yapısının yerini heterosiklik bir furan halkası aldığında heterosiklik grubunun aktiviteye herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.



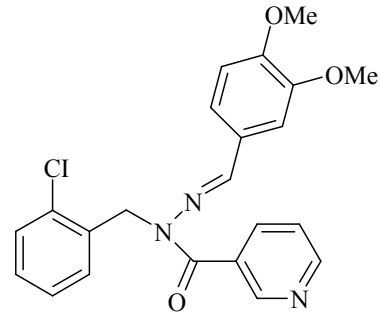
Nikotinik asit *N*-(3,5-dinitro-benzoil)-*N'*-(4-metoksi-benziliden)-hidrazit



Nikotinik asit *N*-(2-kloro-5-nitro-benzoil)-*N'*-(3,4-dimetoksi-benziliden)-hidrazit

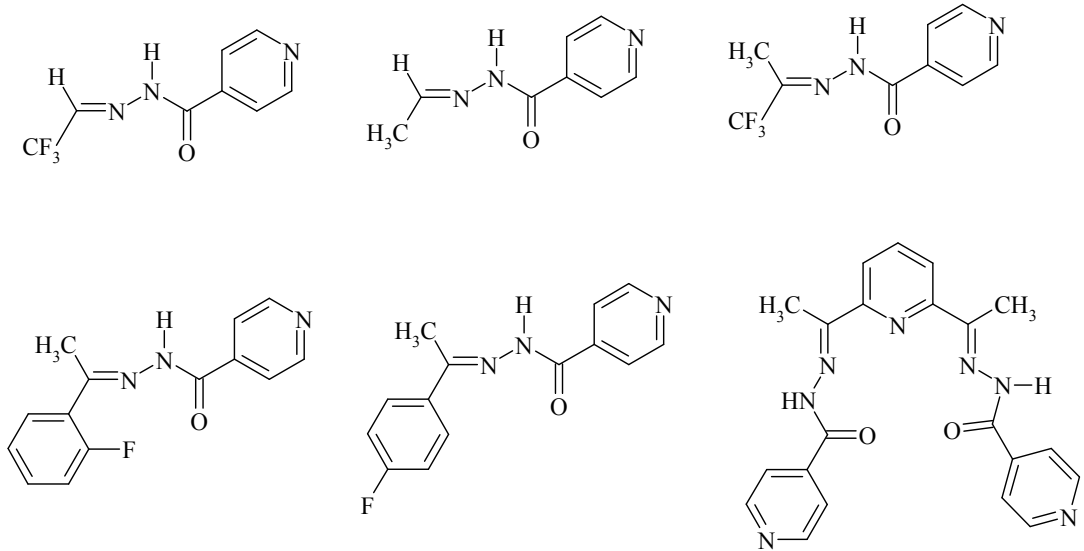


Nikotinik asit *N*-(2-dinitro-benzoil)-*N'*-(4-metoksi-benziliden)-hidrazit

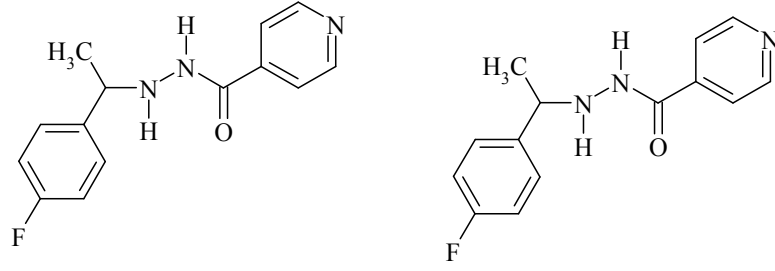


Nikotinik asit *N*-(2-kloro-benzoil)-*N'*-(3,4-dimetoksi-benziliden)-hidrazit

Tüberkülostatik etkileri bilinen izoniyazit (izonikotinoilhidrazit, INH) günümüzde hala tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır (Terzioğlu, 1992). İzoniyazit ilk defa 1912 yılında Meyer vd., tarafından sentezlenmiştir ve sentezlendikten yıllar sonra tüberkülostatik etkileri saptanabilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda lipofilik INH analoglarının antimikobakteriyal özellikleri olduğu görülmüştür. Bu noktada lipofilikliğin antimikrobiyal aktiviteyi olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (Tute, 1983). Artan lipofiliklik biyomembranlar arası difüzyonu kolaylaştırmakta ve non-tüberkülor mikobakteriya (NTM) spektrumunu genişletmektedir. İzoniyazit'in aldehit ve ketonlarla etkileşmesinden elde edilen hidrazit-hidrazonlarının *in vitro* *M. Tuberculosis H37Rv*'a karşı INH türevlerinden daha aktif oldukları görülmüştür. *M. Tuberculosis* hücrelerde yaşayan ve makrofazlarda çoğalan bir parazittir ve mikobakteriyal tedavinin amacı hücre içi ve hücreler arası ortamda bu paraziti yok etmektir. Farelerin kemik iliğinde yapılan deneylerde ajanların makrofazlara girdiği ve hücre içi *M. Tuberculosis* Erdman (ATCC 35801) basilini etkili bir şekilde yok ettikleri saptanmıştır. Özellikle florlanmış izonikotinoil hidrazonların (ISNEs) ve 2'-monosüstitüe izonikotinohidrazitlerin daha aktif oldukları görülmüştür. (Maccari vd., 2005).

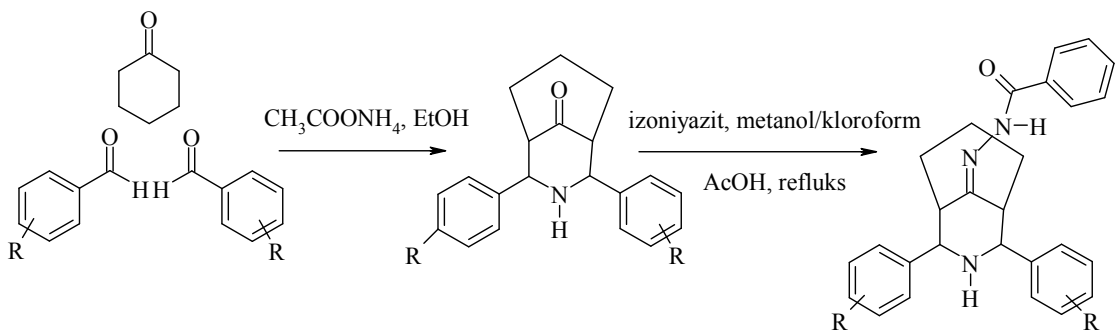


İzonikotinoilhidrazonlar



izonikotinoilhidrazitler

Sankar vd. (2010), TB tedavisinde yeni ilaçlar sentezlemek amacıyla INH türevlerini modifiye ederek piridin ve hidrazin iskeleti taşıyan antitüberküloz aktivite gösteren ajanlar sentezlemişlerdir. Bu amaçla 2r,4c-diaril-3-azabisiklo[3.3.1]nonan-9-on *N*-izonikotinoilhidrazon türevleri aşağıdaki sentez şemasına göre sentezlenmiştir. Araştırmacılar tarafından aldehit, sikloheksanon ve amonyumasetatın tek basamakta reaksiyonundan 2r,4c-diaril-3-azabisiklo[3.3.1]nonan-9-on türevleri hazırlanıp, bu bileşiklerin asetik asit varlığında izoniyazit ile reaksiyonlarından izonikotinoilhidrazonlar elde edilmiştir. Sentezlenen izonikotinoilhidrazonların *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) ve INH-TB duyarlı türlere karşı *in vitro* aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapı aktivite ilişkisine bakıldığında aromatik halkada süstitüent taşımayan ve aromatik halkada *m*-OCH₃ grubu taşıyan bileşiklerin diğerlerine göre daha aktif oldukları görülmüştür.

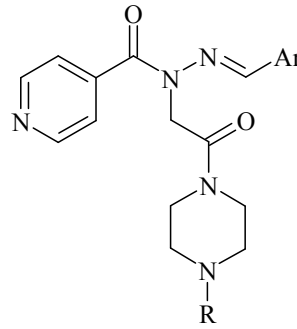


Aromatik halkadaki süstitüentlerin antimikrobiyal aktiviteyi önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir, ancak aril halkasındaki süstitüentler antitüberkülostatik aktiviteyi çok az etkilemektedir. Sentezlenen izonikotinoilhidrazonların tümünün *M. tuberculosis* H37Rv ve INH-TB'ye karşı çok aktif oldukları görülmüştür. Bileşiklerin çoğu aril halkasındaki süstitüentin doğasına bağlı olarak önemli ölçüde

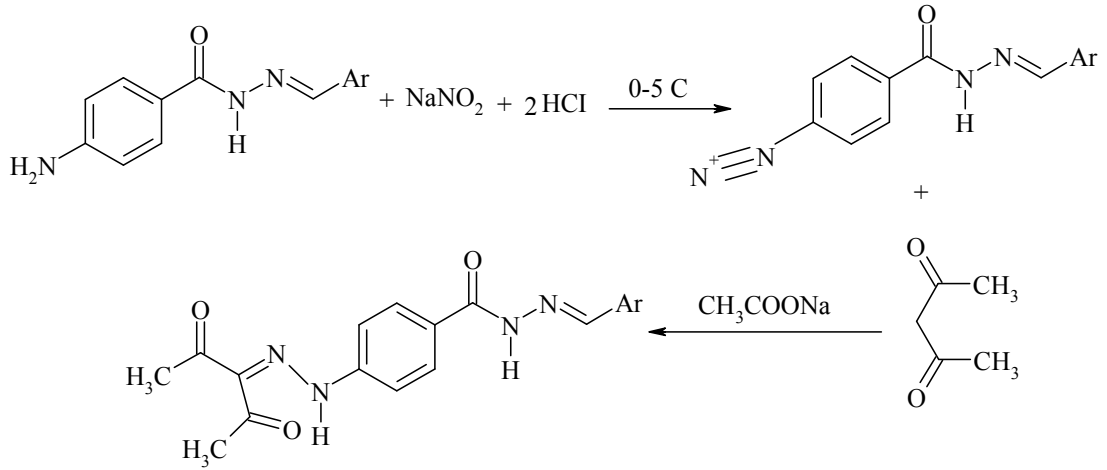
antibakteriyal ve antifungal aktivite göstermişlerdir. *In vitro* antimikrobiyal aktivitelerine bakıldığında *S. Aureus*'a karşı aktivitenin azalış sırası $p\text{-Cl} > p\text{-F} > m\text{-Cl} > p\text{-OCH}_3 > m\text{-OCH}_3 > p\text{-CH}_3$ şeklindedir. Ancak aynı eğilim *Bacillus subtilis* NCIM-2439] ve Gram negatif [*Escherichia coli* NCIM-2345, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* NCIM-2035] bakterileri için geçerli değildir.

Eğer antimikrobiyal ve antimikobakteriyal aktivite hidrolizle INH'nin ortaya çıkmasından kaynaklanıyorsa aromatik halkadaki sübstitüentler aktiviteye belirli bir etki yapmayabilirler. Aril halkasındaki sübstitüent hidrolizin oranını önemsenecek ölçüde etkilemez. Ancak molekülde *o*-F, Cl gibi güçlü hidrojen bağları yapan sübstitüentlerin bulunması ilacın doğasını önemli ölçüde etkilemektedir.

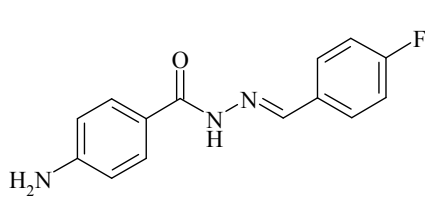
İzonikotonik asit hidrazonlarının antitüberkülostatik aktiviteleriyle ilgili yapılan bir başka çalışmada; *N*'-arilidene-*N*-[2-okso-2-(4-aryil-piperazin-1-il)-etil]-hidrazitlerin *M. Tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 mikobakterium türü için farklı konsantrasyonlarda *in vitro* aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar bütün bileşiklerin mikobakteriyal türleri inhibe ettiğini göstermiştir (Sinha vd., 2005).



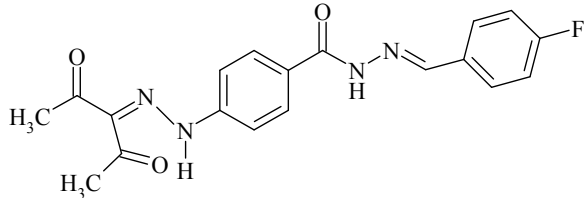
Küçükgüzel vd. (1999), etil-4-amino-benzoat ile hidrazin hidratın reaksiyonundan hidrazitleri elde etmişlerdir. Sonraki basamakta hidrazitlerin uygun aldehitlerle kondenzasyon reaksiyonundan hidrazonları etanolde ısıtarak sentezlemişlerdir. Hidrazonun açık olan amino ucunun 0-5 °C'de NO₂ ve HCl ile reaksiyonundan diazonyum tuzları elde etmişlerdir. Elde edilen diazonyum tuzlarının asetil aseton ile reaksiyonundan hidrazit-hidrazon çiftlerini elde etmişlerdir.



Bu çalışmada sentezlenen hidrazonları BACTEC 460 radiometrik sistemi kullanılarak *M. tuberculosis* H37Rv'e karşı test etmişlerdir. 4-florofenil süstitüe hidrazit-hidrazon çiftinin tobramisin kadar *in vitro* antimikobakteriyal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerden bazıları aktivite göstermezken bazılarının çeşitli dozlarda aktif oldukları saptanmıştır. Bunun yanı sıra hidrazonların *M. tuberculosis* H37Rv'e karşı hidrazitlerden daha aktif oldukları görülmüştür.



4-amino-[[[(4-fluorofenil)-metilen]]fenil]hidrazon



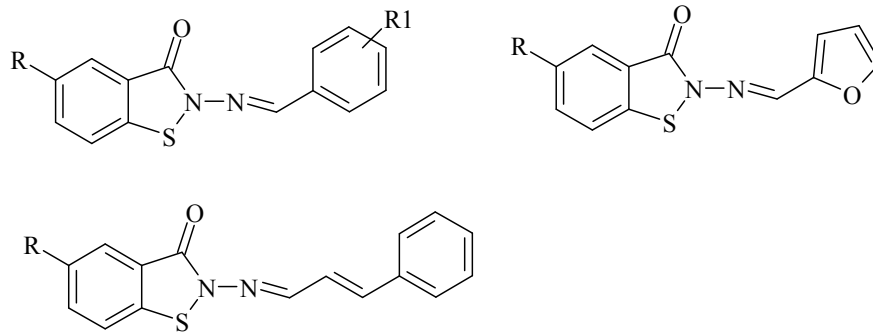
2,3,4-pentantrione-3-[4-[[[(4-fluorofenil)-metilen]]hidrazinokarbonil]fenil]hidrazon

Bağışıklık sistemi eksikliği olarak bilinen AIDS 1981'den bu yana dünya çapında yaygın bir hastalıktır. 1990-2008 yılları arasında 20 milyon kişi bu hastalıktan hayatını kaybetmiştir. Bağışıklık sistemi eksikliği tip-1 HIV-1 AIDS sendromunun oluşmasında etkili bir ajandır. AIDS etkeni olan HIV bulaştıktan sonra belirtilerinin ortaya çıkması birkaç yıl hatta kişinin yaşam koşullarına ve vücut direncine göre daha uzun sürebilir. HIV bulaştığı vücutta çeşitli hücrelere, özellikle CD4T kan hücrelerine yerleşerek çoğalır. Zarar gören CD4T hücreleri giderek azalır ve bunun sonucu olarak vücudun bağışıklık sistemi yıkıma uğrar. Vücut direnci zayıflayan hastada, normalde zararsız olan, hafif geçen ya da ender rastlanan bazı hastalıklar belirir. Ayrıca lenf bezlerinde büyümeler, ağız ve deride tekrarlayan uçuk, yara ve

lekeler, nedeni bilinmeyen uzun süreli ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, ishal, öksürük görülür. Tüberküloz, pamukçuk, diğer bakteri, mantar ve protozoan hastalıkları gibi fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkar. Kişide bu belirtilerin ancak birkaç tanesinin bir arada bulunması durumunda AIDS düşünülebilir. Kaposi sarkomu ve bazı lenfomalar da HIV enfeksiyonu olduğunu düşündürebilir.

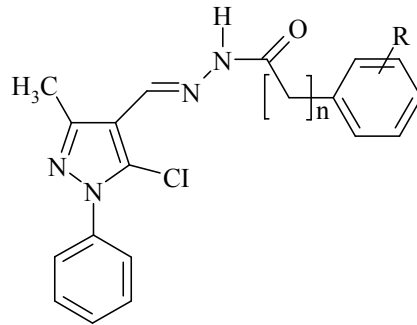
AIDS tedavisinde kullanılan ilaç grupları: nükleozit/nükleotit ters transkriptaz inhibitörleri (NRTIs), non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs), protaz inhibitörleridir (PIs). AIDS tedavisinde etkili anti-HIV ajanların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak son zamanlarda virüslü hücreye giren, eriten ve integre eden üç yeni ilaç hedeflenmektedir. NRTIs, NNRTIs, PIs'nin üçlü veya dördü ilaç kombinasyonlarına dayalı aktif antiretroviral tedavi (HAART) HIV üzerinde etkili olmakla beraber enfeksiyonun yok edilmesinde başarılı olamamaktadır. Bu nedenle mutasyona uğramış dirençli türlerin ortaya çıkmasını önlemek için yeni ilaçların sentezlenmesi gerekmektedir.

Hidrazonların biyolojik aktivite spektrumlarına bakıldığında anti-HIV özellikleri taşıyan bileşiklere de rastlanmaktadır. Hidrazonların ve benzotiyazollerin geniş biyolojik aktivite spektrumlarını inceleyen Vicini vd. (2009), sentezledikleri benzo[*d*]izotiyazol-3(2*H*)-on türevi hidrazonların HIV-1 ve NNRTIs dirençli türlere karşı *in vitro* aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen hidrazonların non-sitotoksik konsantrasyonlarda HIV-1 'nin sitopatik etkisini inhibe ettiklerini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda bu bileşiklerden bazıları EFR-R mutanta karşı güçlü aktivite göstermişlerdir.



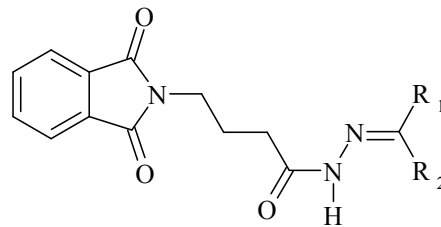
Epilepsi, beyinde kesik kesik, kendiliğinden ve anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan nöbetlere yol açan bir nörolojik rahatsızlıktır. Bu hastalık dünyada 45-100 milyon insanı etkilemektedir. Mevcut antiepileptik ilaçlara dirençli hastaların olması sebebiyle nöbet düzensizliklerinin tedavisi için etkili ajanlar bulmak gerekmektedir. Geçmiş yıllarda yeni ilaçlar sentezlenmiştir ancak buna rağmen geliştirilen antiepileptik ilaçlar toksik ve idyosenkratik (ilacın normale uymayan etkisi) etkiler taşımaktadırlar. Bu nedenle ilaç kimyasında antikonvülsan ilaçların sentez çalışmaları devam etmektedir.

Şimdiye kadar antikonvülsan olarak kullanılan aril heteroaril semikarbazon ve tiyosemikarbazonlar dışında aril asit hidrazit-hidrazonların da antikonvülsan aktiviteleriyle ilgili Kaushik vd. (2010), fareler üzerinde yaptıkları çalışmada N'-[(5-kloro-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen] 2/4-süstitüte hidrazitlerin kısa süreli anti-MES scPTZ aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır. Asit hidrazit iskeletine bağlanan hidrojen ve lipofilik aril halkasının farmokoforik elementler oldukları düşünülmektedir. Daha önce sentezlenmiş antikonvülsan ilaçların yapısına bakıldığında moleküllerin iki aromatik halkadan oluştukları görülmektedir (proksimal aril halkası ve Van der Waal's bağlarını ve aktiviteyi arttıran distal halka). Bu çalışmada aril halkasının para pozisyonunda elektron çekici gruplar bulunduran bileşiklerin hem MES (maksimal elektroşok) hem de scPTZ (subkütan pentilentetrazol) aktiviteye sahip oldukları ve çeşitli dozlarda nörotoksik oldukları görülmüştür. *p*-metoksi grubu içeren bileşiklerin zayıf MES aktiviteye sahip oldukları ancak scPTZ aktivitelerinin olmadığı görülmüştür. Artan elektronegatifliğin aktiviteyi olumlu etkilediğini saptamışlardır.



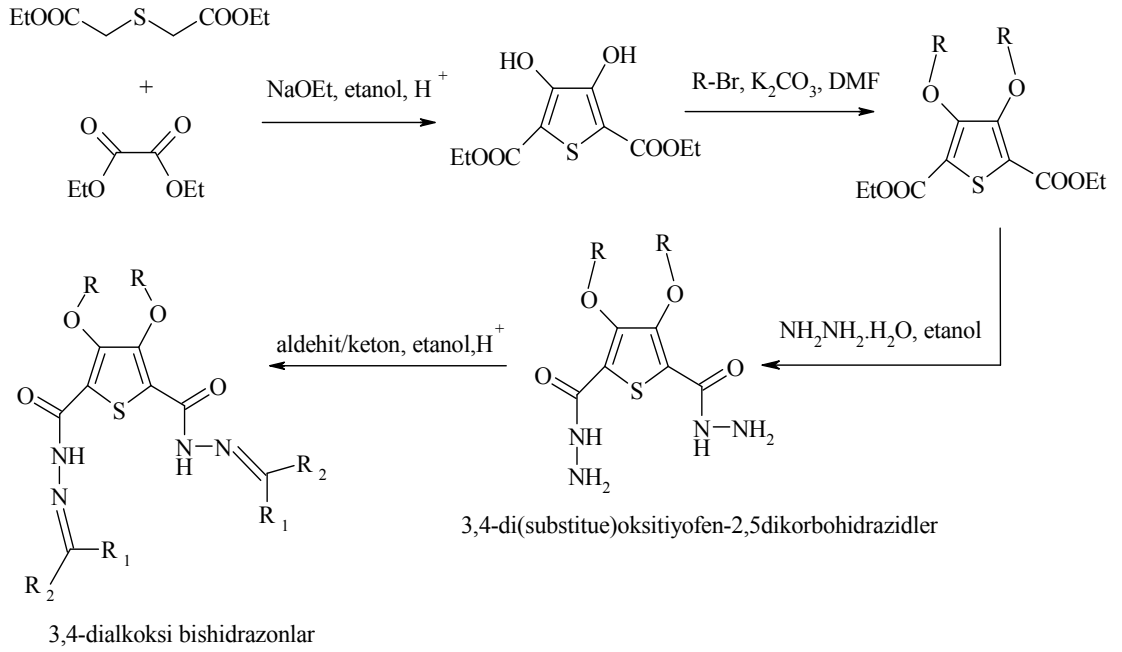
N'-[(5-kloro-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen] 2/4-substituted hidrazitler

4-Aminobütirik asit (GABA) memelilerin beyinde temel inhibitör nörotransmitter maddedir (nöronlar arasında, veya bir nöron ile başka bir (tür) hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallar). Merkezi sinir sistemindeki (CNS) sinapsların yaklaşık % 40'ı GABAerjiktir. Aynı zamanda anksiyete, acı, epilepsi gibi CNS düzensizliklerinin patolojisinde gereken GABAerjik nörotransmisyonun azaltılmasını sağlar. GABA'nın kan-beyin difüzyon engelini aşması için aşırı dozlarda uygulanması bazı yan etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle son yıllarda merkezi sinir sistemine GABA'nın iletilmesi için yapılan çalışmalarda biyolojik aktivitesi olan çeşitli GABA analogları keşfedilmiştir. Özellikle çeşitli süstitüe *N*-fenil ftalimit türevleriyle umut verici antikonvülsan aktivite gösteren ftalimit farmakolojisi, lipofilikliğini arttıran GABA'nın yapısını da kapsamaktadır. *N,N*-ftaloil GABA'nın MES ve scPTZ aktivitesinin kanıtlandığı pek çok çalışma mevcuttur. Bu sebeple *N,N*-ftaloil GABA'nın toksitesini azalmak ve antikonvülsan aktivitesini geliştirmek amacıyla imin sentezi yapılan araştırmaların birinde *N,N*-ftaloil GABA ile hidrazin hidrat eşdeğer miktarlarda alınarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen *N,N*-ftaloil GABA hidrazitin aldehitlerler ya da ketonlarla kondenzasyon reaksiyonundan güçlü antikonvülsan oldukları bilinen hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin dört hayvan türünün nöbetlerindeki etkileri MES (maksimal elektroşok modeli), scPTZ (subkütan pentilentetrazol), scSTY (subkütan striknin) ve ipPIC (intraperitoneal pikrotoksin)'e karşı aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler MES aktivite göstermezken bazılarının standart ilaç olarak kullanılan fenitoin ve etosüksimidden daha güçlü scPTZ aktivite gösterdikleri, bazılarının da scSTY ve ipPIC aktivite gösterdikleri saptanmıştır. (Ragavendran vd., 2007).

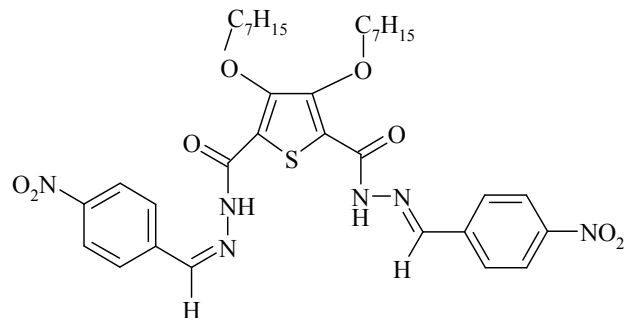


Kulandasamy vd. (2009), antiinflammatuvar, antidepresan, antikonvülsan, antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bilinen tiyofen türevlerinden elde ettikleri 3,4-dialkoksitiyofen bishidrazonları genel bir metotla sentezlemişlerdir. İlk

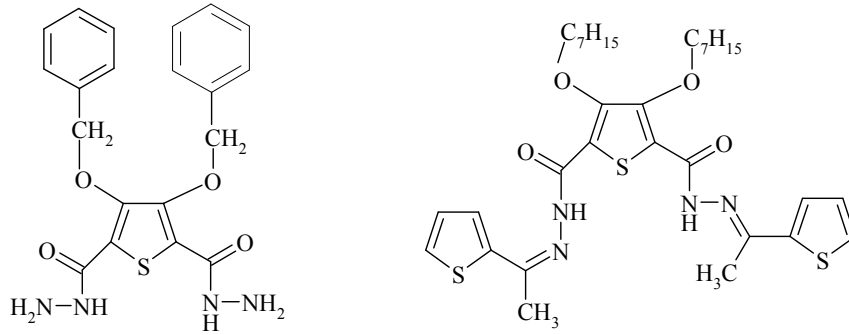
basamakta alkolik sodyum etoksit içerisinde etil tiyoglikolat ile dietil oksalatın kondenzasyonundan elde edilen dihidroksiyofen diester, 3,4-disüstitüe esterleri elde etmek için susuz potasyum karbonat varlığında farklı alkil halojenürlerle tepkimeye sokulmuştur. Sonraki basamaklarda hidrazin monohidrat ile muamele edilmiş ve elde edilen hidrazitlerin konsantre HCl katalizörlüğünde aldehitlerle ya da ketonlarla reaksiyonundan bishidrazonları sentezlemiştir.



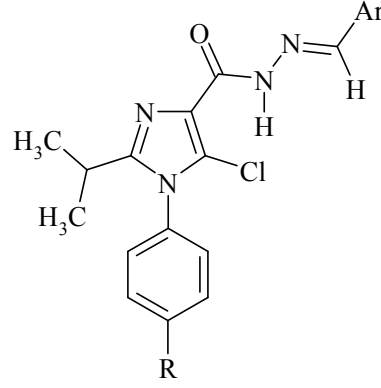
Sentezlenen bileşiklerden bazılarının MES ve scMET aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu bileşiklerden aktif olanların 3,4 disüstitüe tiyofen sistemine bağlanan tiyofen, izatin ve hidroksi, diasetil, trimetoksi süstitüe fenil halkası içerdikleri görülmüştür. Araştırmacılar 4-fenil süstitüe heptiloksitiyofen taşıyan bileşiğin %100 antikonvülsan aktivite taşıdığını saptamışlardır.



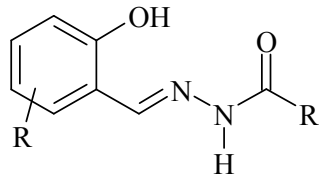
Sentezlenen bishidrazonların toksitesine bakıldığında diklorotiyofen, izatin, nitro ve trimetoksi sübstitüe fenil halkası taşıyan bileşiklerin düşük toksisite açısından güvenilir olduğu ancak fenil halkasında nitro, *N,N*-dimetil, karboksil ve metoksi sübstitüentlerini taşıyan bileşiklerin yüksek seviyede nörotoksisiteye yol açtığı belirtilmiştir. Diğer bileşikler ise maksimum dozlarda bile nörotoksisite göstermemiştir. Bu verilerin ışığında toksisitenin temel iskelet olan 3,4-di(sübstitüe)oksitiyofen iskeletiyle bir ilişkisi olmadığını öngörmüşlerdir.



Yeni biyoaktif *N*-açilhidrazonların (NAH) sentezi ve farmakolojik özellikleri üzerine devam eden çalışmalar kapsamında Cunha vd., (2002) analjezik aktiviteleri olduğu bilinen pirazolon halkasını göz önüne alarak 2-metil-imidazolil-3-açilhidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin analjezik aktivitelerini laboratuvar ortamında farelerin karın boşluğuna asetik asit enjekte ederek sentezledikleri bileşikleri farelere oral yoldan vermişlerdir. Standart ilaç olarak dipiron kullandıkları deneylerde ilaçlar 100 µM dozda kullanılarak test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden Ar = 2-furil ve R = CH₃ olan bileşiğin standart olarak kullanılan dipirona göre daha aktif olduğunu gözlemlemişlerdir. Sentezlenen diğer NAH türevleri de ağrıyı değişik oranlarda inhibe etmiştir. NAH türevlerinin antiinflammatuar aktivitelerini ise farelerin ödemli pençlerinde incelemişlerdir. Ar = 4-*N,N*-dimetil fenil ve R = H olan bileşiğin ödemleri inhibe eden en etkili bileşik olduğunu saptamışlardır. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının gastrik mukaza üzerindeki etkilerini de incelemişlerdir. Bu bileşiklerin ülseratif etkilerinin olmadığını saptamışlardır.

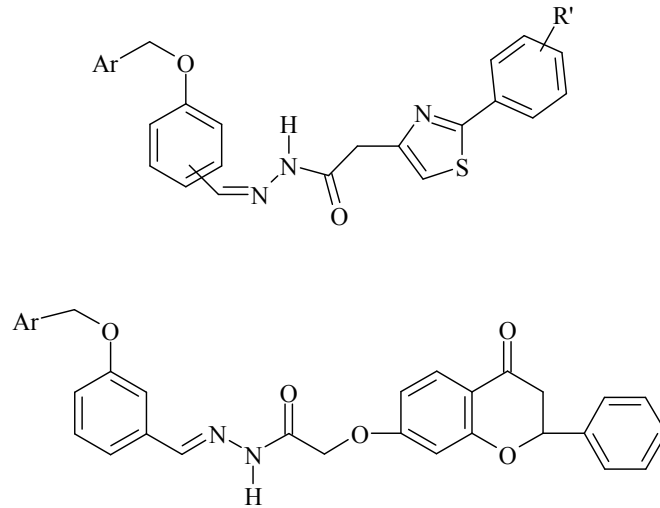


Her yıl aşağı yukarı 2 milyon insanın ölümüne yol açan sıtma hastalığına dünya nüfusunun büyük bir kısmı maruz kalmaktadır. Sıtma, hastalık yapıcı bir grup parazit olan plazmodiumların, dişi anofel sivrisinekleriyle insanlara bulaşmasıyla yayılır. Yaygın dirençli bir tür olan *Plasmodium falciparum* özellikle gelişmiş ülkelerde çok yaygındır. Parazitin gelişmesi için gerekli olan temel besin demirdir. Hidroksimate sideroforöz (Demir taşıyan, demir pigmentleri içeren bazı hücrelere verilen ad) DFO gibi bazı şelatlar *in vitro* eritrositlerde *P. Falciparum*'un gelişiminin durdurmaktadır. Ancak bu bileşiklerin toksik olması da problem teşkil etmektedir. Gözle görülür bir antimalaryal aktiviteye sahip olan ve demir tedavilerinde kullanılan DFO'nun kısa plazma yarı-ömründen ve oral aktivitesinin yetersizliğinden dolayı klinik sıtma tedavilerinde herhangi bir rolü olmadığı görülmüştür. Bu sebeple Melnyk vd. (2006), sentezledikleri açıl hidrazonların *in vitro* *P. Falciparum* karşı yüksek antimalaryal aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır.



Avrupada romatizmal hastalıklar, hareket eksikliğinin en yaygın nedenidir ve hastalığın tedavisinde hala non-steroidal antiinflatmmatuvar ilaçlar (NSAIDs) yaygın olarak kullanılmaktadır. Kronik kullanımlar gastrik yaralar ve renal komplikasyonlar gibi çeşitli yan etkilere yol açmaktadır. Özellikle gastrointestinal yaralar gibi NSAID'nin klasik toksisitelerini taşımayan yeni non-steroidal antiinflammatuvar ilaçlar sentezlemek için pek çok yol denenmektedir. Bunlardan bazıları selektif

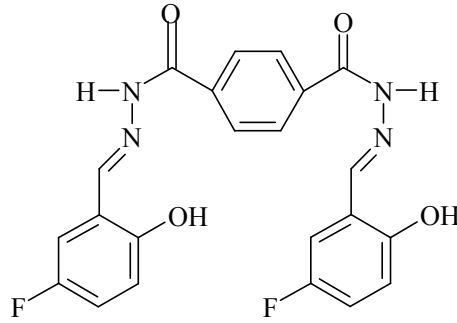
COX-2 inhibisyonu ve indirgenbilir nitrik oksit sentez (iNOS) inhibisyonudur. iNOS sitotoksik bir inflamatuvar ajan olarak nitrik asit üretimiyle akut ve kronik inflamasyona yol açar. NSAID'lerin teröpatik ve güvenilir özelliklerini geliştirmek için pek çok çalışma yapılmaktadır. Tiyazol, oksadiazol, triazol, tiyadiazol gibi inflamatuvar aktiviteyi arttıran ve gastrik etkileri azaltan asiditesi az azollerle, NSAID'nin karboksilat fonksiyonunun türevlendirildiği pek çok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmaların birinde Fentiazak (2-fenil-tiyazol), Meloksikam (2-metil-tiyazol), Fanetizol (2-amino-tiyazol) göz önüne alınarak 2-aril-tiyazol yapısı içeren hidrazonlar sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrazonların akut faz kemik iliği, NO sentezi ve fagositin aktivitesi üzerine etkileri incelenmiştir. Akut faz kemik iliği üzerindeki etkilere bakıldığında bazı bileşiklerin lökositleri azaltıkları, bazılarının da önemli ölçüde fagosit'in aktivitesini etkiledikleri saptanmıştır. Sentezlenen bazı bileşikler de NO metabolitlerinin azalmasını sağlamaktadır (Moldovan vd., 2011).



Şarbon büyükbaş ve küçük baş hayvanlarda görülen öldürücü bir hastalıktır. Bu hastalığa sebep olan *Bacillus anthracis* sporları nefes yoluyla alınır ve zamanında tedavi edilmezse ölüme yol açar. Akciğer alveollerine nefesle alınan sporlar alveolar makrofazlarca fagositoz edilir ve sporların üreyip çoğaldığı lenf düğümlerine nakledilir. Bakteri ev sahibi makrofazları öldüren ve hayvanın bağışıklık sistemini çökerten bir zehir salar. Böylece bakteri lenf damarlarını geçer ve kana ulaşır ve hayvanı hızla öldürür. Antibiyotik tedavisi etkili olabilmekle beraber bakteri antibiyotik ajanları öldürebilmekte ve hayvana zarar vermeye devam etmektedir. Bu nedenle zehirin etkisini yok edebilmek için etkili bir tedavi uygulanması

gerekmektedir. Öldürücü zehir üç proteinden oluşur: koruyucu antijen (PA), ödem faktör (EF) ve öldürücü faktör (LF). PA hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır ve 20kDa ve 63 kDa parçalarını ayırır. Ayrılmanın devamında reseptörler vasıtasıyla endositoz yoluyla LF ya da EP'nin biri hücreye nakledilir. Ana hatlarıyla özetlenecek olursa LF'nin aktivitesinin inhibisyonu *B. Anthraci* sporlarının tedavisi için umut verici bir metottur ve aynı zamanda inhibitörler de öldürücü zehiri tanıma deneylerinde moleküler tanıma ajanı olarak davranabilmektedir.

Şarbon tedavisinde kullanılan hidrazon türevlerinin *in vitro* LF inhibitör aktivitelerinin ve mekanizmalarının incelendiği bir çalışmada, daha önce çalışılan LF inhibitörü hidrazonlarının mekanizmasının incelendiği çalışmalarla karşılaştırılmış ve sentezlenen bileşiklerin diğerleriyle aralarında herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır. Sentezlenen hidrazonlardan sadece 2-hidroksi-5-nitro benzaldehit'ten türeyen hidrazonun önemli bir inhibitör etkisinin olmadığını diğerlerinin LF inhibitörü oldukları saptanmıştır (Hanna vd., 2007).

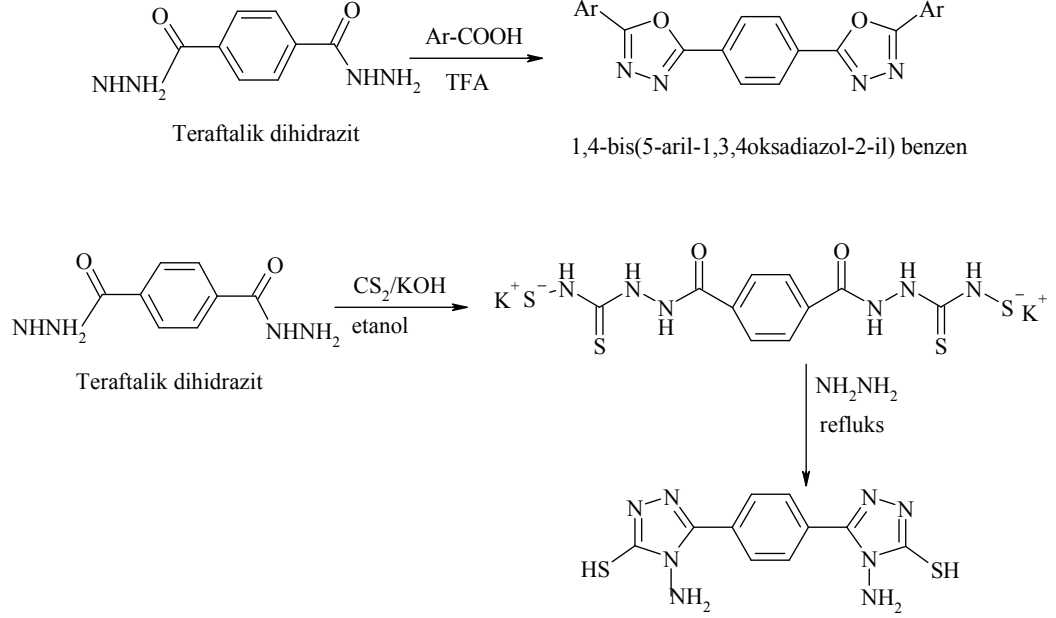


2.1.5. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Reaksiyonları

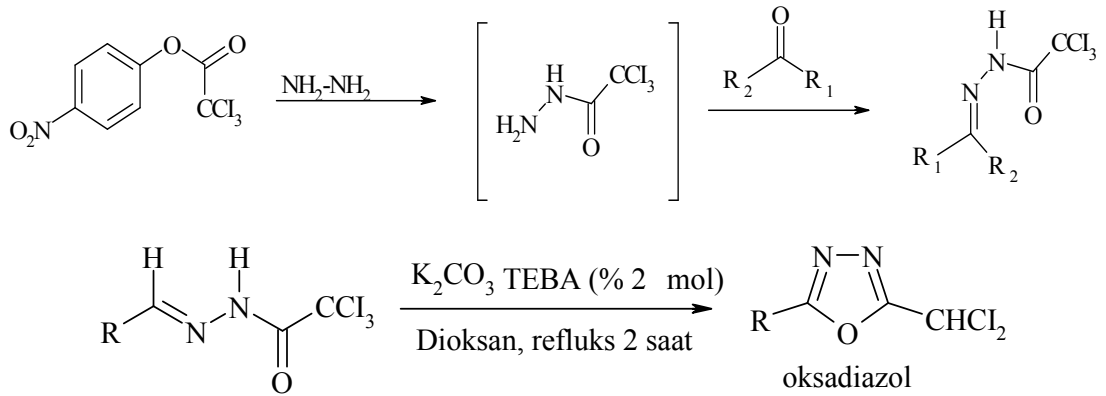
Hidrazitler ve hidrazonlar çoğu zaman organik sentezlerde ara basamak ürünü olarak kullanılırlar. Hidrazitler ve hidrazonların farklı reaktiflerle muamele edilmesiyle çeşitli bileşikler elde edilir.

Palekar vd., (2009) tereftalik dihidrazit bileşiğinden yola çıkarak trifloroasetik asit varlığında aromatik asitlerle reaksiyonundan oksadiazol halkasını sentezlemişlerdir. Tereftalik dihidrazitin etanollü ortamda karbondisülfür ve potasyum hidroksit ile

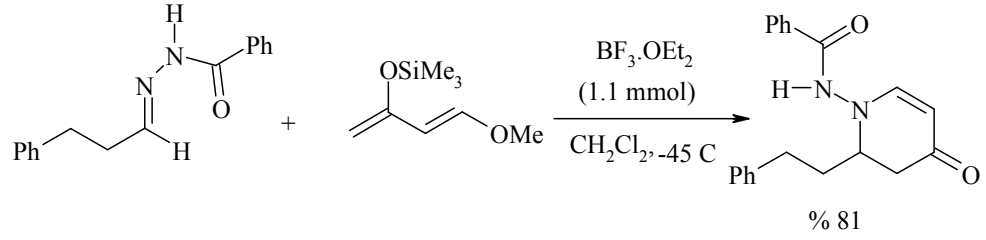
tepkimesinden sentezledikleri bistiyokarbazinat tuzunun hidrazin hidrat ile reaksiyonundan ise triazol halkasını sentezlemişlerdir.



El Kaim vd., (1998) trikloroasetik asitin hidrazinle reaksiyonundan trikloroasetik asit hidrazitleri elde etmiştir ve bu hidrazitlerin aldehit veya ketonla reaksiyonundan trikloroasetik asit hidrazonları elde etmiştir. Reaksiyon sırasında trikloroasetik asit hidrazit oluşurken azotun çok hızlı eliminasyona uğradığı görülmüştür. Daha sonra sentezledikleri hidrazonları faz transfer şartlarında potasyum karbonat varlığında tek basamakta oksadiazol halkasını elde etmişlerdir. Bu olağanüstü dönüşümde aldehit grubunun bir asite yükseltgenmesi ve triklorometil grubunun diklorometil grubuna indirgenmesi gerekir.

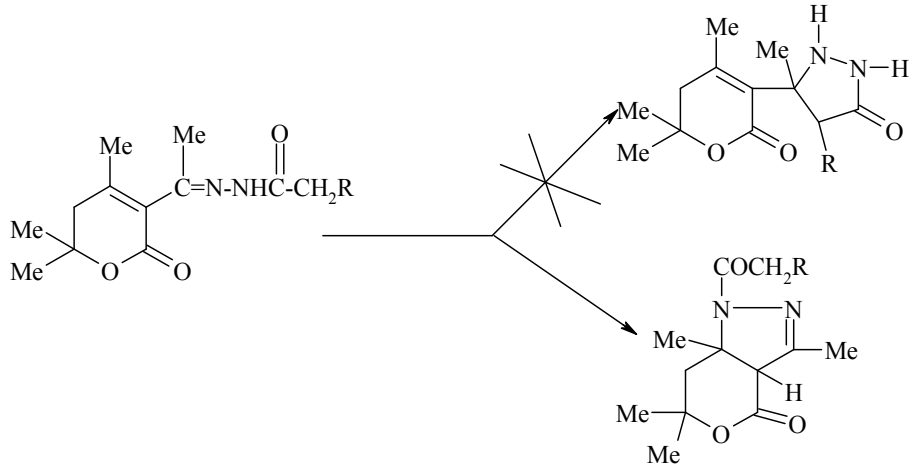


Yamashita vd. (2005), bir Lewis asidi kullanarak Danishefsky's dien ile hidrazonların asimetrik Diels-Alder reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. *N'*-(3-fenilpropiliden) benzohidrazit bileşiği (1 mmol) ile 1-metoksi-3-trimetilsililoksi-1,3-bütadien bileşiğinin (1,5 mmol) bir Lewis asidi varlığında reaksiyona sokarak pridinon halkasını elde etmişlerdir.



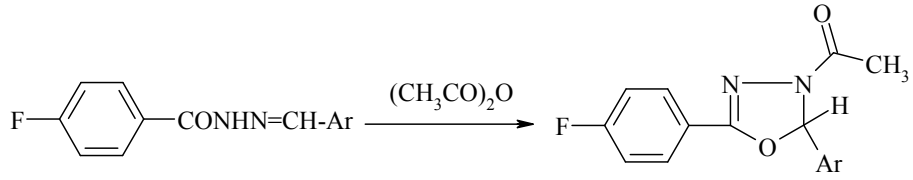
N-(4-okso-2-fenetyl-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)benzamid

Avestissian vd. (2005), 3-asetil-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2-piron ile hidrazitlerin reaksiyonundan elde ettikleri hidrazonların molekül içi halkalaşmasıyla pirono-sübstitüe 1,2-diazolidin-3-on halkası oluşmazken, pirono-pirazol halkasını elde etmişlerdir.



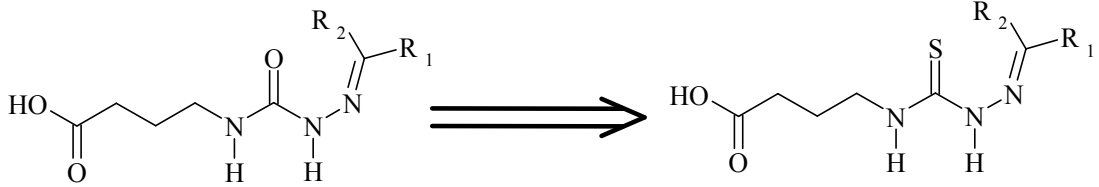
1-asetil-3,6,6,7-tetrametil-7,7a-dihidropirano(4,3-c)pirazol-4(1H,3aH,6H)-on

Rollas vd., (2002) etanollü ortamda aldehitlerle 4-florobenzoik asit hidrazitlerin reaksiyonundan elde ettikleri hidrazonları asetik anhidrit ile 140-200 °C'de 45 dakika kaynatarak oksadiazol halkasını elde etmişlerdir.

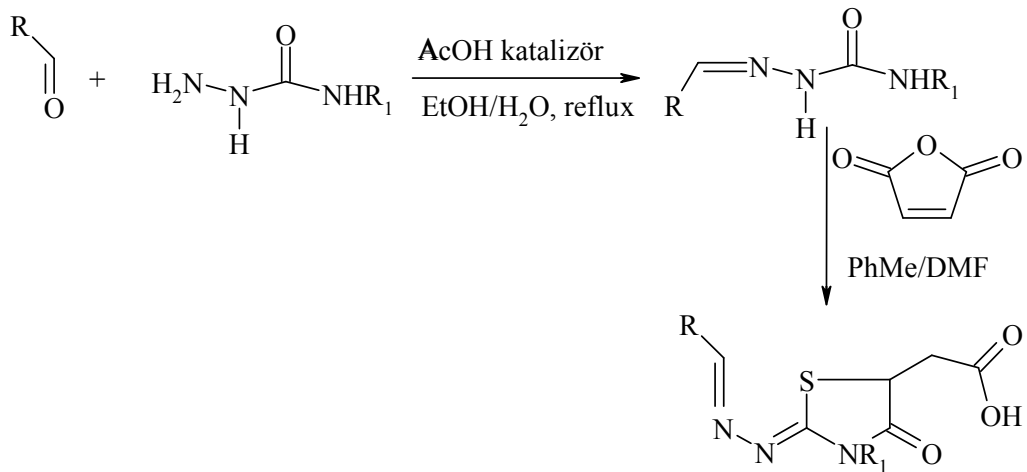


3-asetil-5-(4-florofenil)-2-substitue-2,3-dihidro-1,3,4 oksadiazol

Son yıllarda, çeşitli *N,N*-ftaloil GABA amitler ve asid hidrazonların antikonvülsan özellikleri üzerine yapılan çalışmalarda analog temel ilaç keşfi için yaklaşımlardan biri biyoizosterik yer değiştirme kavramıdır. Bu dönüşüm gelişmiş farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri olan yeni tıropatik ajanların sentezlenmesi açısından biyoorganik ve ilaç kimyası için önemlidir (Ragavendran vd., 2008).

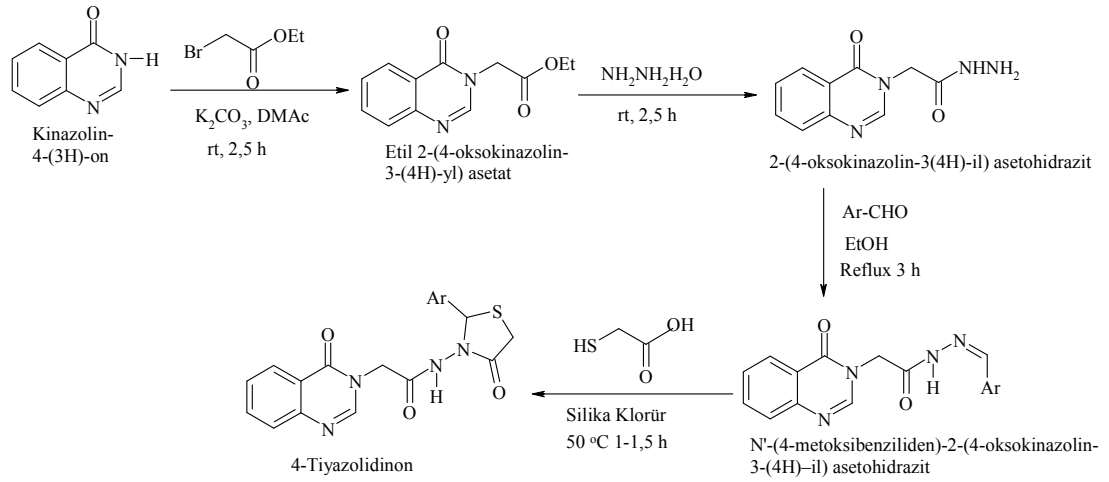


Saiz vd. (2009), 3-bileşenli tandem bir reaksiyonla mikrodalga banyosu ile çeşitli aldehitleri, tiyosemikarbazitleri ve maleik anhidriti kullanarak 2-hidrazolil-5,5 difenil-4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir.

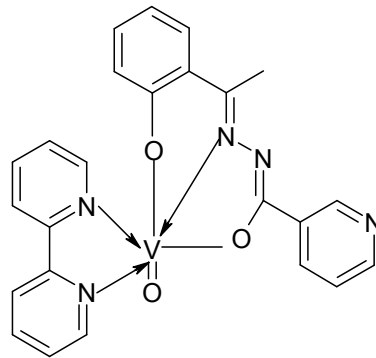


Mali vd. (2009), hidrazonların halkalaşmasını hızlandırmak için yeni bir metot geliştirmişlerdir. 1 mmol merkapt o astetik asit ile 1,5 mmol *N'*-(4-

metoksibenziliden)-2-(4-oksokinazolin-3-(4H)-il) asetohidrazit reaksiyon karışımına yaygın olarak katalizör olarak kullanılan silika klorür ekleyip ortama organik çözücü eklemeksizin 50 °C’de 3 saatte gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon hızının merkaptoasetik asitin nükleofilik karakterinin artmasına yardım eden silika klorürün elektrofilik davranışından kaynaklandığı sanılmaktadır. Silika klorür aynı zamanda reaksiyonda oluşan suyu uzaklaştırmak amacıyla da kullanılmıştır ve hidrazonlardan yüksek verimde siklokondenzasyon ürünü olarak kinazolil-4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir.



Hidrazonların metaller için uygun ligantlar olmasından yola çıkılarak yapılan bir çalışmada hidrazonların oksovanadyum kompleksleri sentezlenmiştir. Hidrazonlar azot ya da oksijen atomlarından ya da her ikisinden birden metale bağlanırlar (Sengupte vd., 2006). Ancak bu çalışmada ana moleküledeki 2,2'-bipiridin de yardımcı ligant olarak kullanılmıştır (Sreeja vd., 2005).



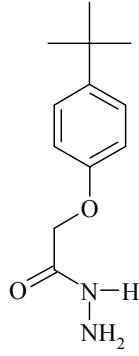
2.1.6. Hidrazitlerin ve Hidrazonların Spektroskopik Özellikleri

Hidrazit-hidrazonların yapılarının aydınlatılmasıyla ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında yapıları ultraviyole (UV), infrared (IR), nükleer magnetik rezonans (NMR), kütle (MS) spektroskopisi gibi spektroskopik yöntemlerin yanı sıra X ışınları kristalografisi ve elementel analiz verilerinden de yararlanıldığı görülmektedir.

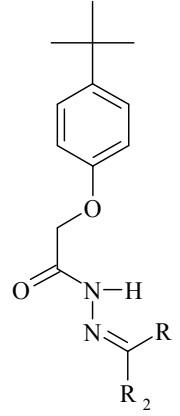
2.1.6.1. IR Spektrumu

Podyachev vd. (2006), arilaldehitlerin 4-*tert*-bütilenoksiasetilhidrazonlarının –NH, –NH₂ ve –C=O gruplarının IR spektrumunda molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarının absorpsiyon bantlarını aydınlatmışlardır. Bu etkileşimleri çalışmak için sentezledikleri hidrazit ve hidrazonların IR spektrumunu katı (polikristalin) fazda ve CCl₄ çözeltisinde kaydetmişlerdir. Katı haldeki hidrazitin NH₂ bandı 3340 cm⁻¹'de güçlü bir pik göstermiştir. C=O 1660 cm⁻¹ absorpsiyon bandında görülürken, 3322 cm⁻¹'de güçlü bir NH bandı gözlemlenmiştir. Kristalin fazda hidrazitin bu absorpsiyon bantlarının frekansları önemli ölçüde azaltılmıştır. Bu da bunların hidrojen bağıyla ilgili olan parçalarına ait olduğunu göstermektedir.

Sentezlenen hidrazonların IR absorpsiyon bantlarına bakıldığında NH'a ait pik görülürken NH₂'ye ait absorpsiyon bandı bulunmamaktadır. Bu durum literatür verilerinde, XC(O)NHNH₂ grubunun 3500-3400 cm⁻¹ absorpsiyon bölgesinde NH ve NH₂ serbest titreşim için sadece iki bant verebilmesiyle açıklanmaktadır (182-14,15). Bu bileşiklerin 1692 cm⁻¹'deki karbonil absorpsiyonları, C=N (1646 cm⁻¹) bağındaki titreşimden dolayı karışıktır. NH absorpsiyon bandı çifttir ve 3245-3222 cm⁻¹'de maksimuma sahiptir.

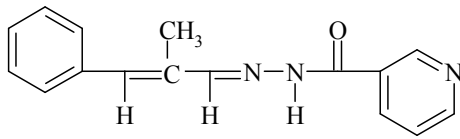


2-(4-*tert*-bütilfenoksi)asetohidrazit

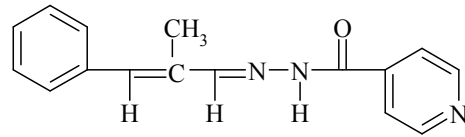


2-(4-*tert*-bütilfenoksi)-*N*-(propan-2-iliden)asetohidrazit

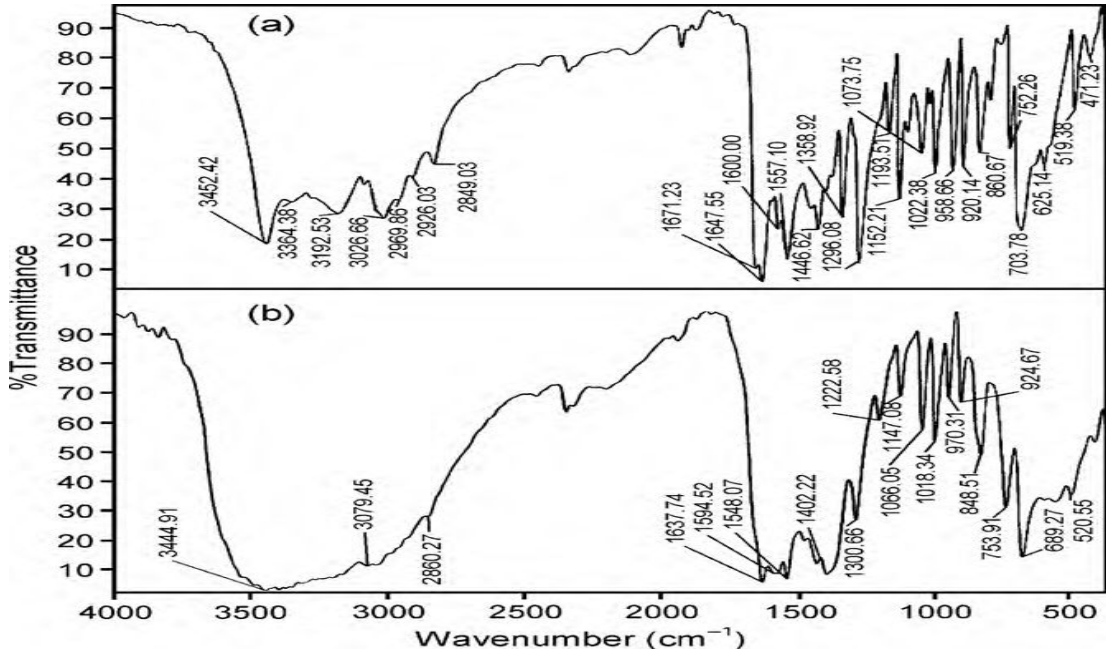
Manimekali vd. (2010), nikotinohidrazit/izonikotino hidrazit ile *trans*- α -metilsinnamaldehytin kondenzasyon reaksiyonundan elde ettikleri hidrazonların spektroskopik özelliklerini incelemiştir. Sentezledikleri bileşiklerin FT-IR spektrumunda ν_{N-H} , $\nu_{C=O}$ ve $\nu_{C=N}$ gruplarına ait bilenen pikler sırasıyla 3300, 1640, 1600 cm^{-1} 'de görülmektedir. Piridin halkasına yakın olan C=O grubunun artan konjugasyondan dolayı $\nu_{C=O}$ piki 1640 cm^{-1} civarındadır. Aromatik halkanın C=C titreşimleri ise 1500 cm^{-1} civarında görülmektedir. 1000 ve 750 cm^{-1} civarındaki pikler bükülme titreşimlerinin dışında ν_{N-N} ve aromatik C-H'dan kaynaklanan piklerdir. Metil gruplarının bükülme ve eğilme titreşimleri 1400, 1150, 1050 cm^{-1} civarında görülmektedir.



N'-(2-metil-3-fenilaliliden)nikotinohidrazit



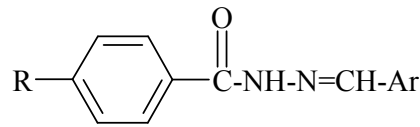
N'-(2-metil-3-fenilaliliden)isonikotinohidrazit



N'(2-metil-3-fenilaliliden)nikotino hidrazit (a) ve N'(2-metil-3-fenilaliliden)isonikotino hidrazit (b) bileşiklerine ait FT-IR spektrumu

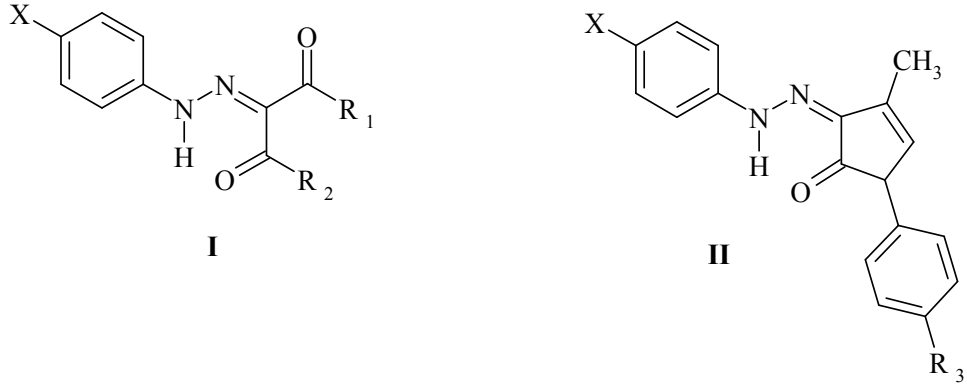
2.1.6.2. ¹H NMR Spektrumu

Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. (2006), *M. tuberculosis* H37Rv'e karşı *in vitro* tüberkülostatik aktivitelerini inceledikleri orijinal 4-süstitüe benzoik asit(süstitüemetilen) hidrazit türevlerinin ¹H NMR spektrumunda -CH= ve -NH- protonları 8.16–8.67 ve 10.45–12.25 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

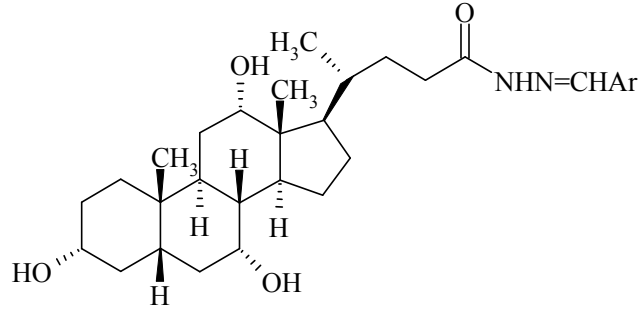


Küçüküz el ve Rollas 2002 yılında *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'e karşı sentezledikleri hidrazon türevi bileşik çiftlerinin antimikrobiyal aktivitelerini inceledikleri çalışmada bileşiklerin DMSO-*d*₆ içerisindeki ¹H NMR spektrumunda hidrazon NH protonları 11.92–13.56 ppm'de görülmektedir. Bunun yanı sıra 3.00-4.00 ppm'de CH-N=NH yapısından kaynaklanan sinyaller görülmektedir. UV ve ¹H NMR verileri bu bileşiklerin oluştuğunu doğrulamaktadır. I bileşiğinin azometin (CH=N) ve NH (CONHN=CH) protonları 8.37–8.44 ppm'de singlet olarak

görülmüştür. **II** bileşiğinin ^1H NMR sonuçları düşük çözünürlükten dolayı ısıtılarak alınmış ve sonuçların değişkenlik gösterdiği görülmüştür.

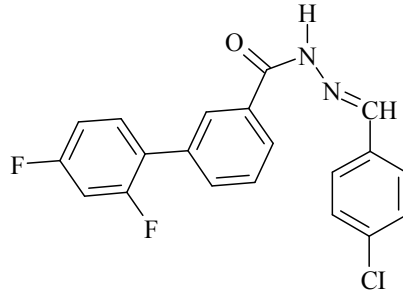


Rasras vd. (2010), sentezledikleri kolik asit hidrazonlarının ^1H NMR spektrumlarını incelediklerinde, C=N çift bağından dolayı iki farklı izomerin oluştuğunu saptamışlardır. N=CH protonlarının çift bağdan dolayı δ 7.8 ppm and 8.45 ppm arasında iki ayrı sinyal olarak gördüklerini belirlemişlerdir. N=C çift bağı, δ 10.8 ppm ve 11.6 ppm arasındaki bölgede iki sinyal olarak görünen –CONH- protonunu da etkilemektedir. *Trans* izomerine ait N=CH ve –CONH- protonlarını *cis* izomerle karşılaştırıldığında daha yukarı alanda olduğunu saptamışlardır.

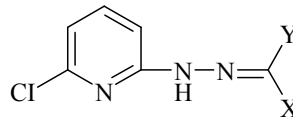


2.1.6.3. UV Spektrumu

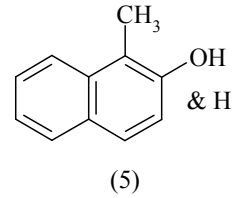
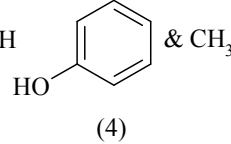
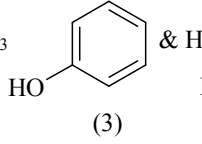
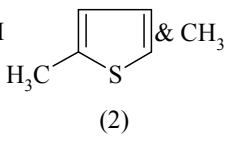
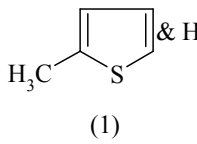
Küçüküz el vd. (2003), sentezledikleri 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit hidrazit'in aldehitlerle reaksiyonundan 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil/sübstitüe fenil) metilen]hidrazitleri sentezlemişlerdir. Hidrazonların UV spektrumu 319-395 nm'de kromoforik C=N grubundan kaynaklanan karakteristik K bandları gösterdiklerini saptamışlardır.



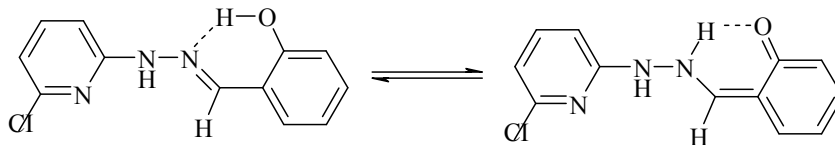
Başka bir çalışmada Issa vd. (2006), sentezledikleri 2-kloro,6-piridinil hidrazonların yapılarını UV spektrumlarını incelemiştir.



X&Y



3, 4, 5 bileşiklerinin UV-vis spektrumunda dört farklı bant görülmektedir. 224-258 ve 272-316 nm civarındaki A ve B bantları $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. C bandı (300-330) C=N ve C=O gruplarının $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanırken D bandı (332-368) molekül içi yük transferinden kaynaklanmaktadır. 3, 4, 5 bileşiklerinin C ve D bantları molekülün olası bir tautomerik değişiminin varlığından dolayı bir bant ve bir omuz olarak ya da dublet görünürler. Bantlar ketonik formdan dolayı uzun dalga boyundayken enolik formdan dolayı kısa dalga boyunda görülürler



BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan çözücüler ve kimyasal maddeler ticari olarak temin edilmiş olup hepsi sentez için uygun niteliktedir. Bu kimyasal maddeler ve katalog numaraları aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
<i>L</i> -fenilalanineter hidroklorür	Aldrich	220701
4-metoksibenzoil klorür	Fluka	100072
4-metiltiyobenzoil klorür	Aldrich	6348245G
Hidrazin monohidrat	Sigma-Aldrich	207942
4-metoksibenzaldehit	Aldrich	A88107
4-hidroksibenzaldehit	Aldrich	144088
4-florobenzaldehit	Aldrich	128376
4-nitrobenzaldehit	Merck	S511266905
Ninhidrin	Fluka	33437
Trietilamin	Fluka	90342
Etil alkol	Sigma-Aldrich	S240697
Metil alkol	Sigma-Aldrich	S280809
Kloroform	Riedel de Haen	24216
Dietil eter	Fluka	31700
Etil asetat	Riedel de Haen	27227

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri

Bu çalışmada reaksiyonları takip etmek ve elde edilen maddelerin saflıklarını saptamak amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) kullanıldı. İnce tabaka kromatografisi analizlerinde; adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki alüminyum plaklar kesildikten sonra Hekzan/Etilasetat (1:3 ve 1:1) çözücü karışımları kullanılarak reaksiyonlar takip edildi. İTK yöntemi ile reaksiyon takibi yapılırken: Oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konuldu ve tanklar çözücü buharı ile doyuruldu. Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra İTK kartları açık havada kurutuldu. Reaksiyon sonunda oluşan ürünlerin saflıklarını belirlemek ve lekeleri görünür hale getirmek amacıyla İTK kartlarına :

- 1) 254 nm dalga boyunda UV ışık altında bakıldı.
- 2) İyot buharı ile doyurulmuş kapalı bir tanka İTK kartları yerleştirilerek görünür hale getirildi.
- 3) DAB (dimetilamino benzaldehit) belirteci ile reaksiyon ortamında hidrazin hidrat kalıntısı olup olmadığı belirlendi.
- 4) Ninhidrin yöntemi ile aminoasit varlığının saptanması: Bir deney tüpüne birkaç mg alınan analiz örneği distile suda çözülüp üzerine ninhidrinin suda % 0,1'lik çözeltisinde ilave edilip ısıtıldığında mor renk oluşumu reaksiyon ortamında aminoasit varlığını gösterir.
- 5) Gümüş aynası deneyi : Bir miktar analiz örneği bir tüp içerisine alınarak etanolde çözülür ve üzerine 1 mL tollens belirteci eklenip birkaç dakika bekletilir. Herhangi bir değişme olmadığı takdirde su banyosunda ısıtılır tüp içerisinde gümüş ayna oluşması ortamda hidrazit varlığını gösterir. (Tollens belirtecinin hazırlanması: 0.5 mL %5'lik sodyum hidroksit çözeltisi 2 mL %5'lik gümüş nitrat çözeltisine eklenerek karıştırılır. Tüpte oluşan siyah çökelti çözünene kadar ortama yeteri kadar NH₃ ilave edilir).

3.1.3. Erime noktası tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) cihaz ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

3.1.4 Elementel Analizler (C, H, N, S tayini)

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N, S) Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elementar Analyzer marka cihaz ile yapılmıştır.

3.1.5. Spektral Analizler

3.1.5.1. IR spektrumları

IR spektrumları Perkin Elmer IR spektrometresinde ($4000-550\text{ cm}^{-1}$) doğrudan katı numune kullanılarak alınmıştır ve dalga sayısı cm^{-1} cinsinden verilmiştir.

3.1.5.2. UV Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumları, PG Instruments marka T80+ UV/VIS Spectrometer Spektrometresi ile 190-1100 nm dalga boyunda alınmıştır.

3.1.5.3. ^1H NMR spektrumları

Elde edilen tüm bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, TÜBİTAK-ATAL' da Bruker (DPX-400 MHz) High Performance Digital FT-NMR spektrometresinde yaklaşık 10 mg maddenin $\text{DMSO}-d_6$ içindeki çözeltisinde TMS'e karşı alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden ve etkileşme sabitleri Hz olarak verilmiştir.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Amit Türevlerinin Sentezi

1 mmol *L*-fenilalanin etilester hidroklorür 100 mL kloroformda çözüldü. Üzerine 2.21 mmol Et₃N 0 C'de ilave edildi ve beş dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 1.1 mmol 100 mL kloroformda çözülen sübtitüe benzoil klorür türevleri damla damla ilave edildi ve İTK ile izlendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırıldıktan sonra fazla çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Oluşan ürün önce su ile daha sonra dietil eterle yıkandı ve kurutuldu. Etanolden kristallendirildi (Prein vd., 1997).

3.2.2. Hidrazit Türevlerinin Sentezi

1 mmol sübtitüe amit türevi üzerine 4 mmol hidrazin hidrat ve 10 mL etanol eklenerek reaksiyon karışımı 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda fazla çözücü uçuruldu ve buzla çöktürme yapıldı. Daha sonra oluşan ürün suyla yıkandı (Küçükgüzel vd., 2002).

3.2.3. Hidrazon Türevlerinin Sentezi

5 mL metanolde çözülen 0.15 mmol hidrazit türevinin üzerine yine 5 mL metanolde çözülen 0.15 mmol sübtitüe benzaldehit türevleri ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün süzüldü, suyla yıkandı ve etanolden kristallendirildi (Küçükgüzel vd., 2002).

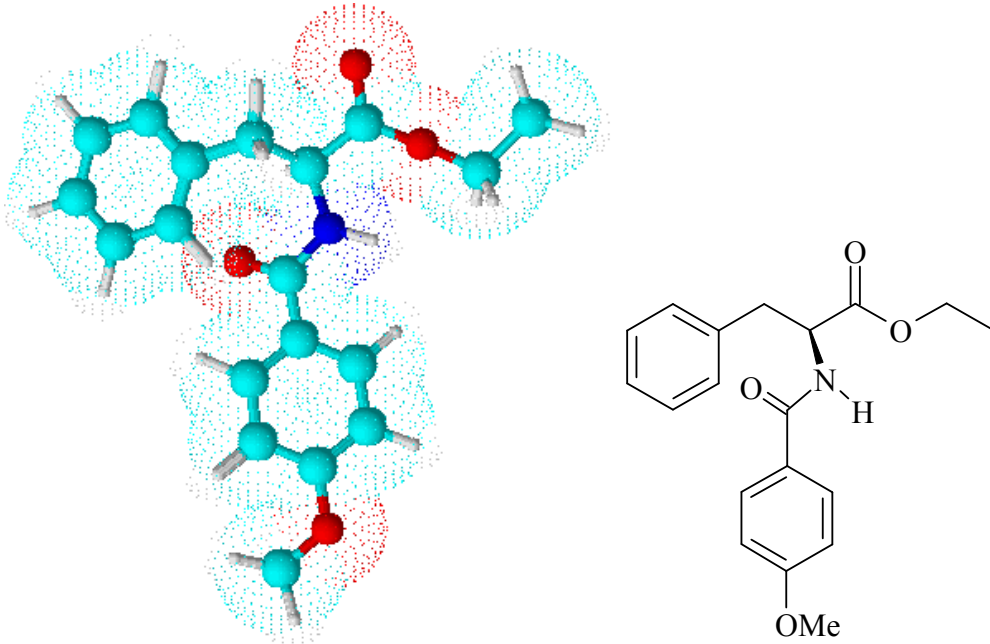
BÖLÜM 4

BULGULAR

Günümüzde mikrobiyal hastalıkların yaygınlaşması ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı dirençli türlerin ortaya çıkması sebebiyle araştıracılar dirençli türlere karşı etkili ilaçlar bulmaya yönelmiştir. Hidrazit-hidrazon türevi bileşiklerin biyolojik aktivite spektrumlarının çok geniş olması, başka bileşiklere kolayca dönüşebilmeleri, heterosiklik halka sentezinde ve daha bir çok alanda kullanılması sebebiyle çalışmamızda kiral bir merkez taşıyan *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür tuzunu iki farklı benzoil klorürle (4-metoksi/4-metiltiyo benzoil klorür) türevlendirerek genel bir sentez metoduyla hidrazit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrazitlerin 4-süstitüe benzaldehitlerle kondenzasyon reaksiyonundan hidrazon türevleri elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen maddeler ve spektroskopik sonuçlar aşağıda verilmiştir.

4.1. Sentezlenen Maddeler

4.1.1. (*S*)-etil-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanoat (1) sentezi



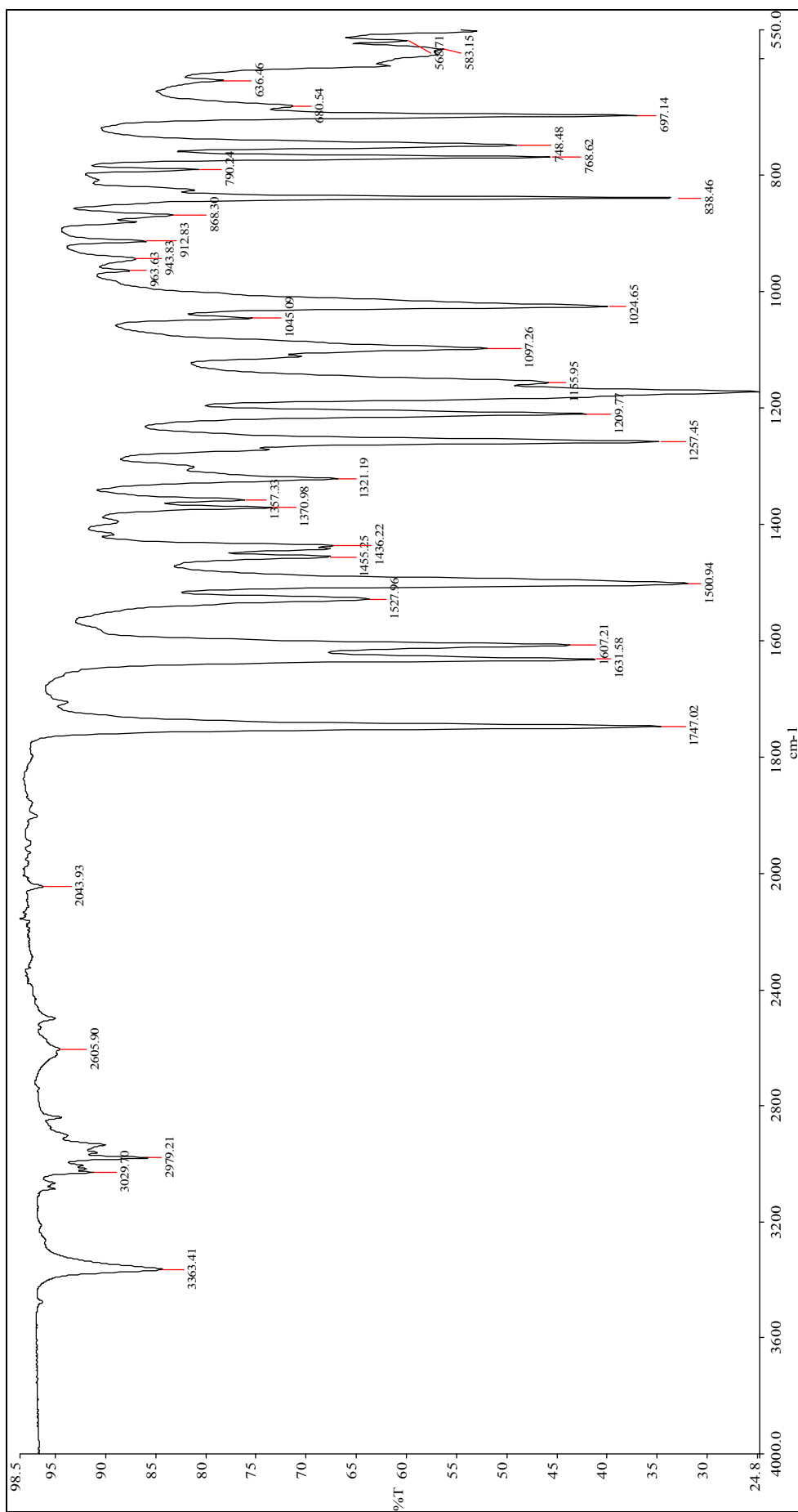
0.75 g (3.26 mmol) *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür 15 mL kloroformda çözüldü ve üzerine 0 °C'de 1 mL Et₃N (7.20 mmol) ilave edilerek 5 dakika karıştırıldıktan sonra 15 mL kloroformda çözülmüş 0.61 g (3.59 mmol) 4-metoksibenzoil klorür ilave edilip 3.2.1'deki yöntemle göre reaksiyona sokuldu ve (S)-etil-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanoat elde edildi. Elde edilen beyaz katı dietil eterle yıkandı ve etanolde kristallendirildi. 1 g (% 93 verim), e.n. 104-106 °C.

4.1.1. Spektroskopik Veriler

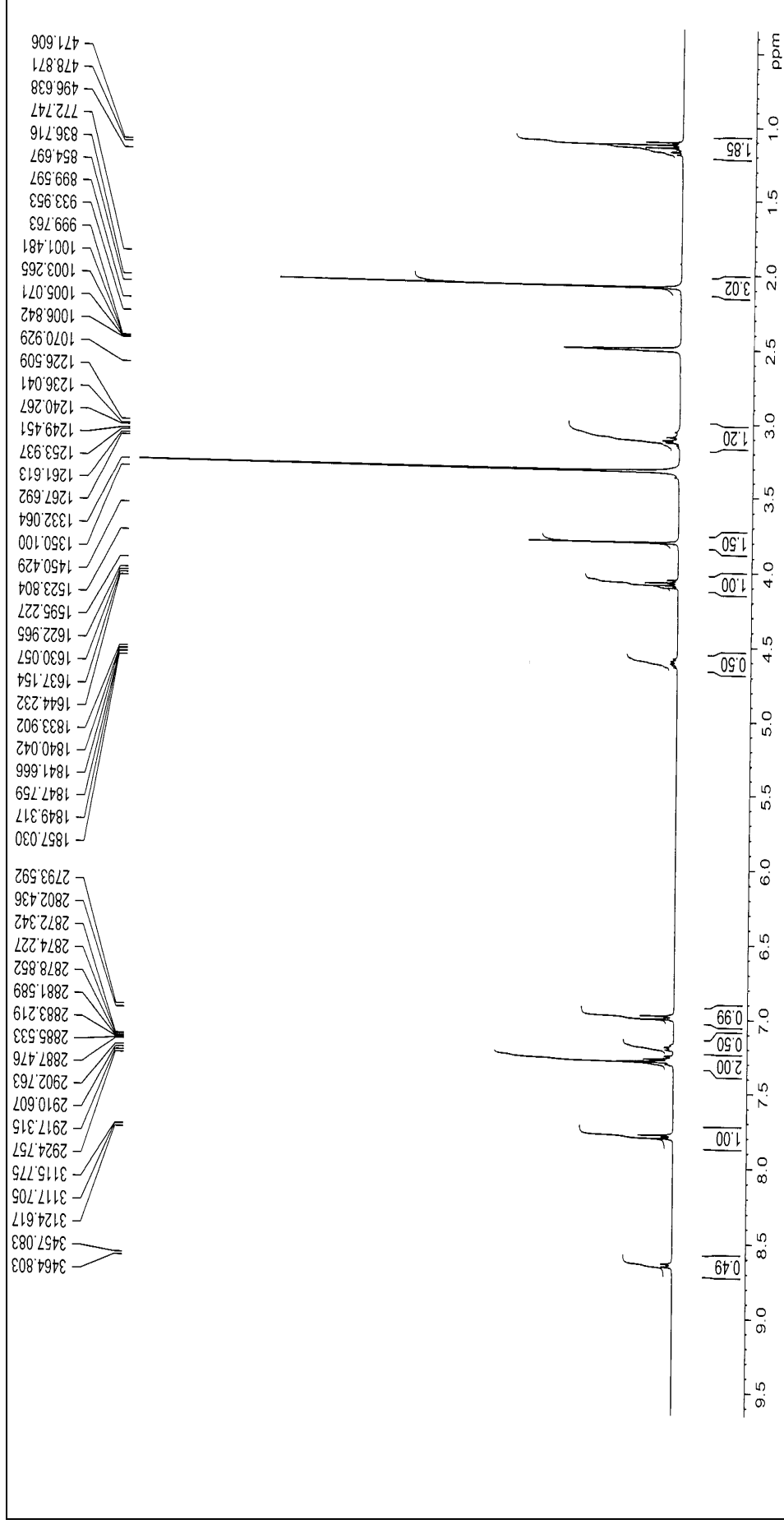
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 270 (10 mL DMF'de 1 mg madde).

IR spektrumu: ν_{maks} (cm⁻¹): 3363 (N-H gerilme bandı); 3029 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2979 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2606, 2043 (estere -OCH₂); 1747 (estere ait C=O gerilme bandı); 1631 (amide ait C=O gerilme bandı); 1527 (amit II bandı); 1607, 1500, 1455, 1436 (aromatik C=C gerilme bandı), 1370, 1357, 1321 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1257 (C-N amit III gerilme bandı); 1210 (C-O-C asimetric gerilme bandı); 1156 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1097 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1045,1025 (Ar-OCH₃'e ait C-O-C simetric gerilme bandı); 964 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 868, 838 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 768, 748 ,697 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.65 (d, 1H, $J=7.72$ Hz, -NH-), 7.80 (d, 2H, $J=8.84$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumu), 7.26-7.31 (m, 4H monosüstitüe ArH *orto* ve *meta* konumlarına ait protonlar), 7.21 (t, 1H ArH *para* konumuna ait proton), 6.99 (d, 2H, $J=8.84$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumlarına ait protonlar), 4.61 (q, 1H, -CH-), 4.08 (q, 2H, -O-CH₂ grubuna ait protonlar), 3.81 (s, 3H, -OCH₃) 3.13 (d, 2H, $J=4.49$ Hz, -PhCH₂ protonları), 1.15 (t, 3H, -OCH₂CH₃ protonları).

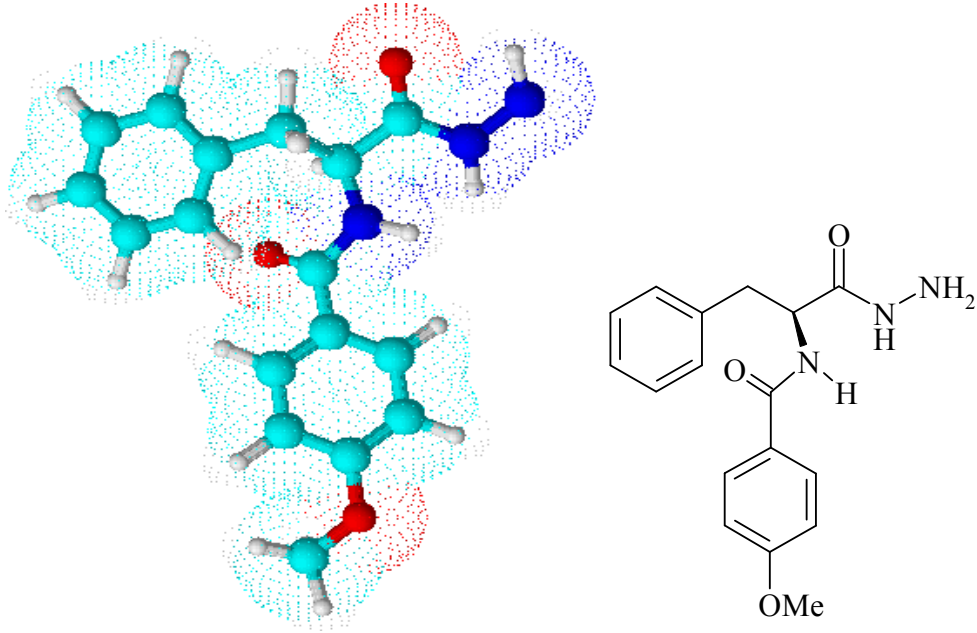


Şekil 1. Bileşik (1)'in IR spektrumu



Şekil 2. Bileşik (1)'in ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

4.1.2. (S)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (2) sentezi



1.10 g (3.36 mmol) (S)-etil-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanoat (**1**) ve 0.67 g (13.44 mmol) hidrazin monohidrat 10 mL etanol eklenerek 3.2.2'deki yönteme göre tepkimeye sokuldu ve (S)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit elde edildi. Elde edilen beyaz katı saf su ile yıkandı ve kurutuldu. 0.94 g (%89), e.n. 194-196 °C.

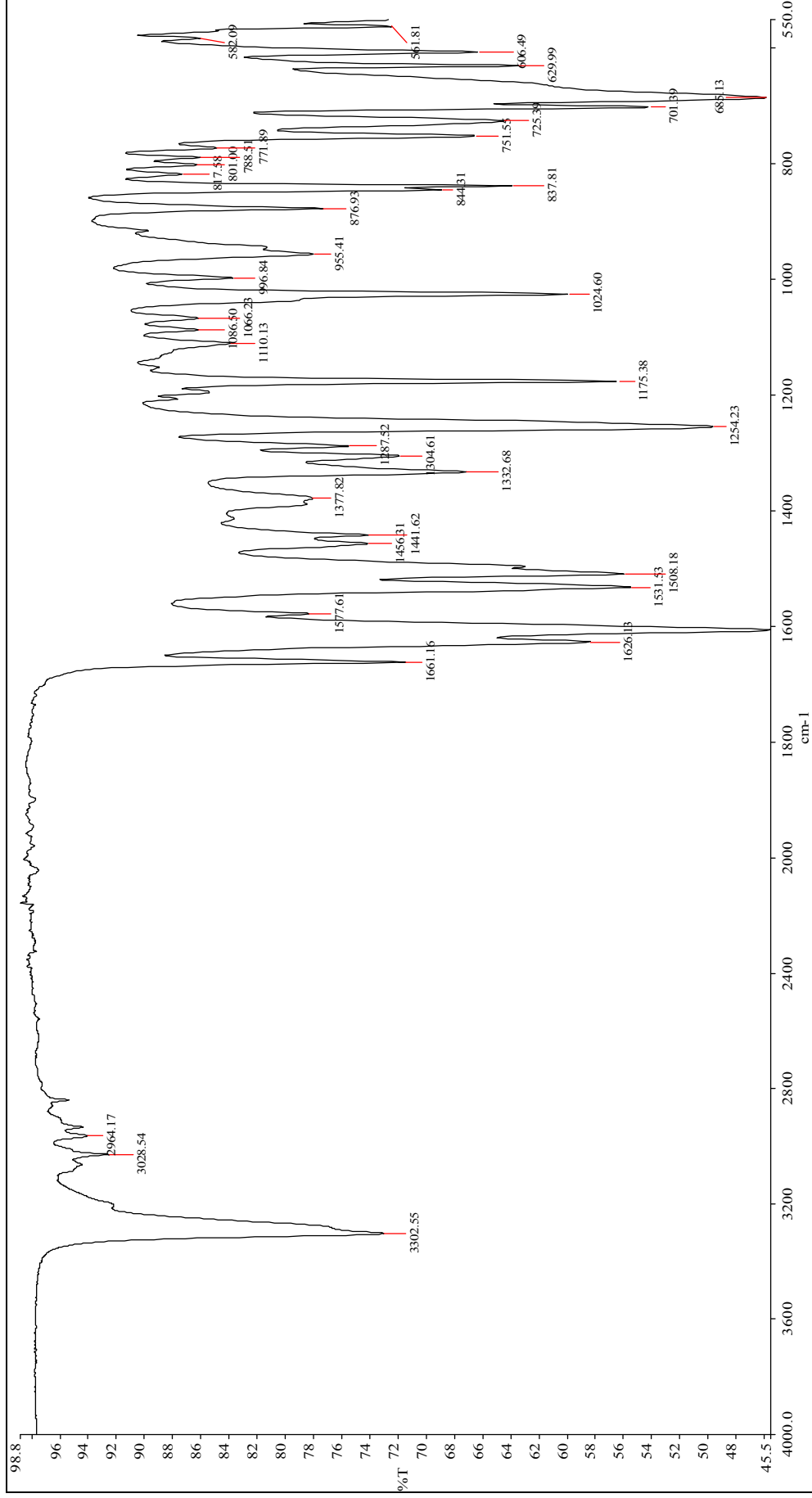
4.1.2.1. Spektroskopik Veriler

UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 270 (10 mL DMF'de 1 mg madde).

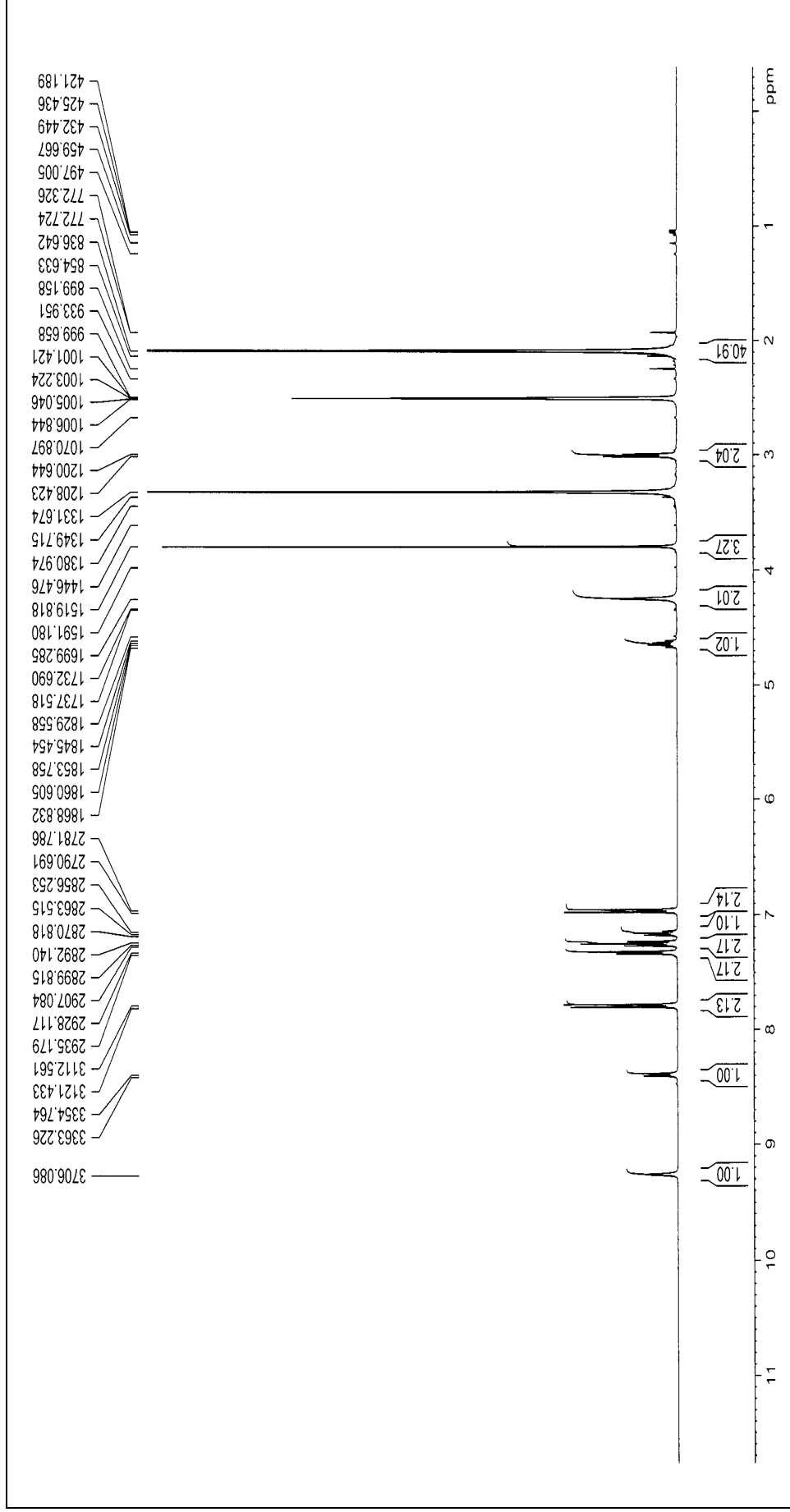
IR: ν_{maks} (cm^{-1}) 3303 (N-H gerilme bandı); 3029 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2964 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1661 (hidrazite ait C=O gerilme bandı); 1626 (amide ait C=O gerilme bandı); 1577, 1531 (amit II bandı); 1508 (C=C iskelet gerilmesi); 1456, 1441 (aromatik C=C gerilme bandı); 1378, 1332, 1304 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1288 (C-N amid III gerilme bandı); 1254 (Ar-OCH₃ C-O-C asimetric gerilme bandı); 1175 (1,4 disübstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1010, 1086 (monosübstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1066, 1025 (Ar-OCH₃ C-O-C simetric gerilme bandı); 955 (alifatik C-H düzlem dığı eğilme bandı); 877, 844, 838 (1,4-disübstitüe benzene ait C-H

düzlem dışı eğilmesi); 752, 725, 701, 685 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.26 (d, 1H, -NHNH₂-), 8.39 (s, 1H, *J*= 8.46 Hz, -NH-), 7.79 (d, 2H, *J*=8.87 Hz ArH, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar), 7.33 (d, 2H, *J*=7.06 Hz, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.25 (t, 2H, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.16 (t, 1H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 6.96 (d, 2H, *J*=8.91 Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumlarına ait protonlar), 4.64 (q, 1H, -CH-), 4.25 (-NH-NH₂) 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.01 (d, 2H, *J*=7.78 Hz, -PhCH₂-).



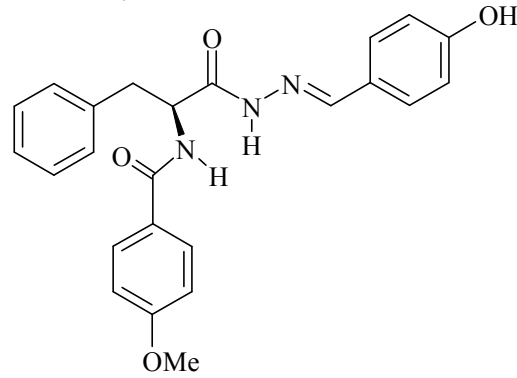
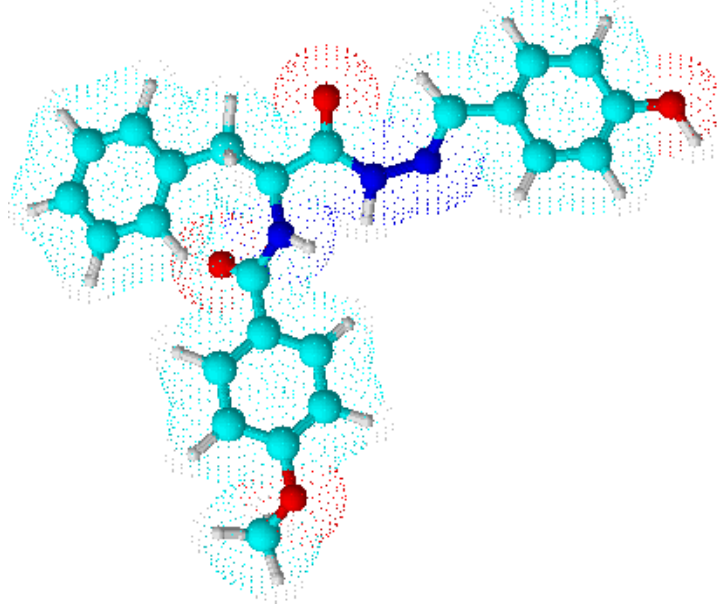
Şekil 3. Bileşik (2)'nin IR spektrumu



Şekil 4. Bileşik (2)' nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

4.1.3. (*S*)-2-(4-metoksi)benzamido-*N'*-(4-sübstitüebenziliden)-3-fenilpropanhidrazitler (3) Türevlerinin Sentezi

4.1.3.1. (*S*)-2-(4-metoksi)benzamido-*N'*-(4-hidroksibenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (3a) Sentezi



5 mL metanolde çözülmüş 0.200 g (0.64 mmol) (*S*)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**2**)' nin üzerine yine 5 mL metanolde 4-hidroksi benzaldehit 0.078 g (0.64 mmol) ilave edilip 3.2.3'deki yönteme göre tepkimeye sokuldu. Oluşan sarı renkteki katı süzüldü, etanolden kristallendirildi ve kurutuldu. 0.26 g (% 97.7) e.n. 128-130 °C.

4.3.1.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: C₂₄H₂₃N₃O₄

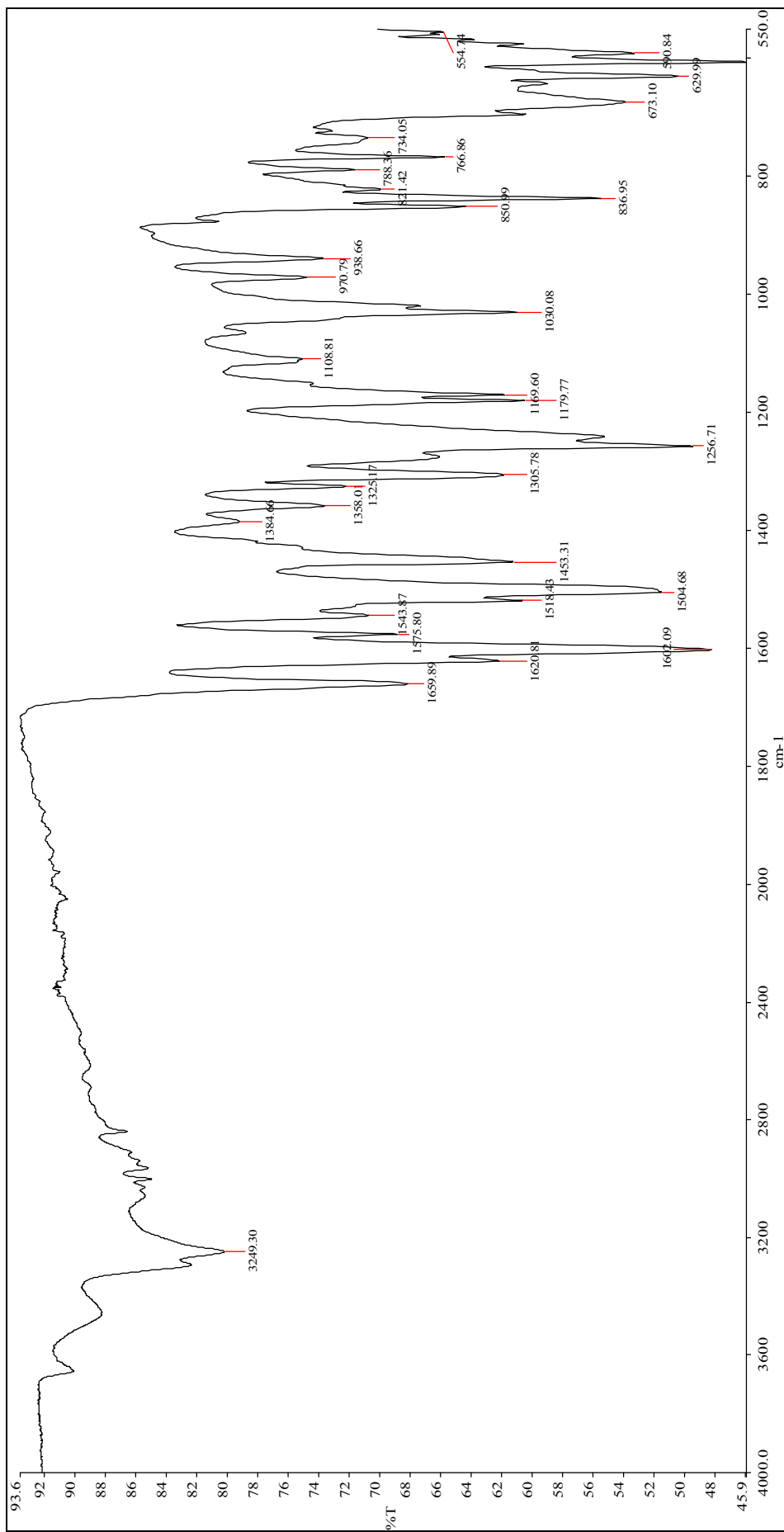
Bulunan % ; C: 65.55; H: 5.75; N: 9.42

Teorik % : C: 65.05; H: 5.55; N: 10.07

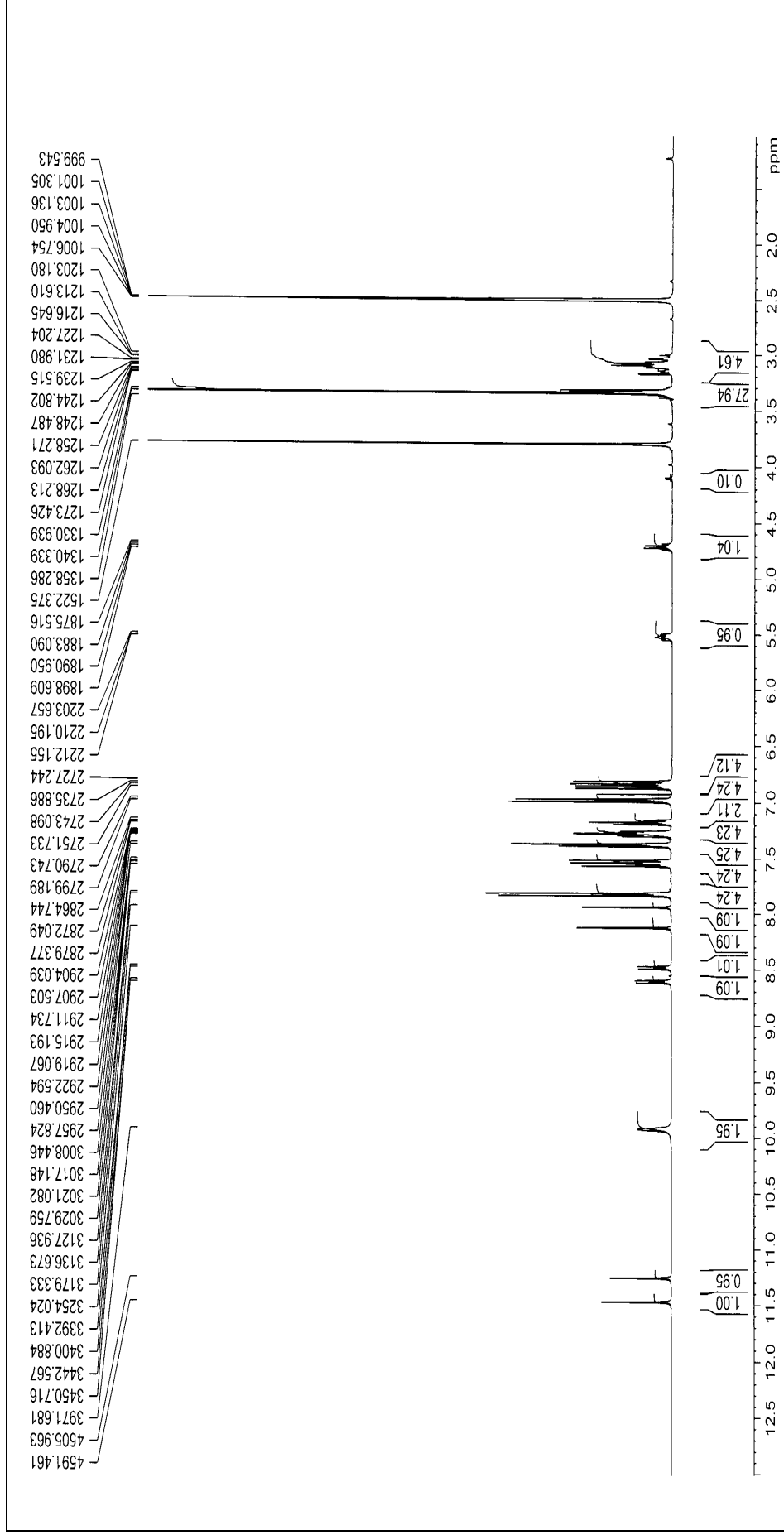
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 295 (10 mL DMF'de 1 mg madde).

IR : ν_{maks} (cm⁻¹): 3400 (-OH gerilme bandı); 3249 (N-H gerilme bandı); 3000 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2970 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1660 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1621 (amide ait C=O gerilme bandı); 1602 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1576 (amid II bandı); 1518, 1504, 1453 (aromatik C=C gerilme bandı); 1385, 1358, 1325 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1306 (C-N amid III gerilme bandı); 1257 (aromatik C-O-C asimetric gerilme bandı); 1180 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1169, 1108 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1030 (Ar-OCH₃ C-O-C simetric gerilme bandı); 971, 939 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 850, 837, (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 766, 673 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 11.49-11.26 (s, 1H, **Z-E**, -NH-N=C-), 9.93 (s, 2H, **Z-E**, -OH), 8.61-8.48 (d, 1H, $J_1=8.15$ Hz, $J_2=8.47$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.13-7.95 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 7.82 (d, 4H, $J=8.74$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar), 7.55 (dd, 4H, $J=8.70$ Hz, ArH, -OH grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar), 7.38 (d, 4H, $J=7.36$ Hz, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.28 (t, 4H, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.18 (t, 1H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 6.99 (d, 4H, $J=8.45$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumu), 6.84 (dd, 4H, $J=7.21$ Hz, ArH, -OH grubuna göre *orto* konumlarına ait protonlar), 5.53-4.71 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.81 (s, 6H, -OCH₃), 3.08-3.18 (m, 4H, -PhCH₂-).

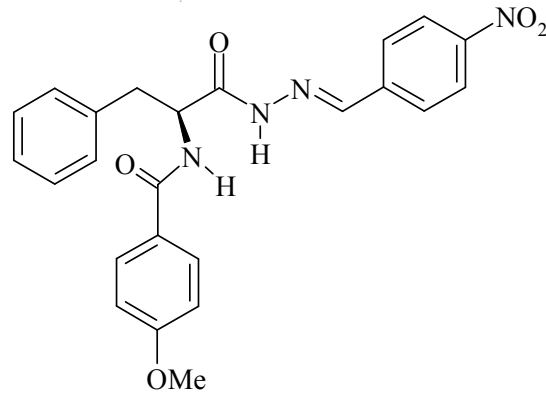
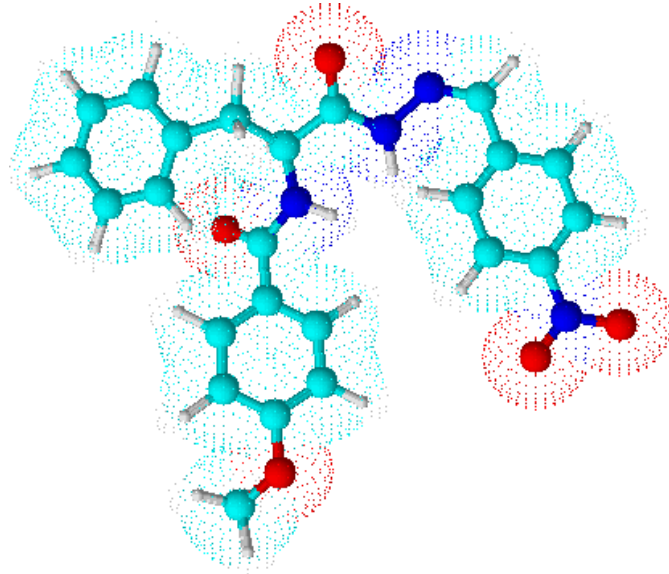


Şekil 5. Bileşik (3a)'nın IR spektrumu



Şekil 6. Bileşik (3a) 'nın ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

4.1.3.2. (S)-2-(4-metoksi)benzamido-*N'*-(4-nitrobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (3b) Sentezi



5 mL metanolde çözülmüş 0.210 g (0.67 mmol) (S)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**2**)'nin üzerine yine 5 mL metanolde çözülmüş 4-nitrobenzaldehit 0.100 g (0.67 mmol) ilave edilip 3.2.3'deki yöntemle tepkimeye sokuldu. Oluşan sarı renkteki katı süzüldü, etanolden kristallendirildi ve kurutuldu. 0.26 g (% 87) e.n. 223-225 °C.

4.1.3.2.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: C₂₄H₂₂N₄O₅

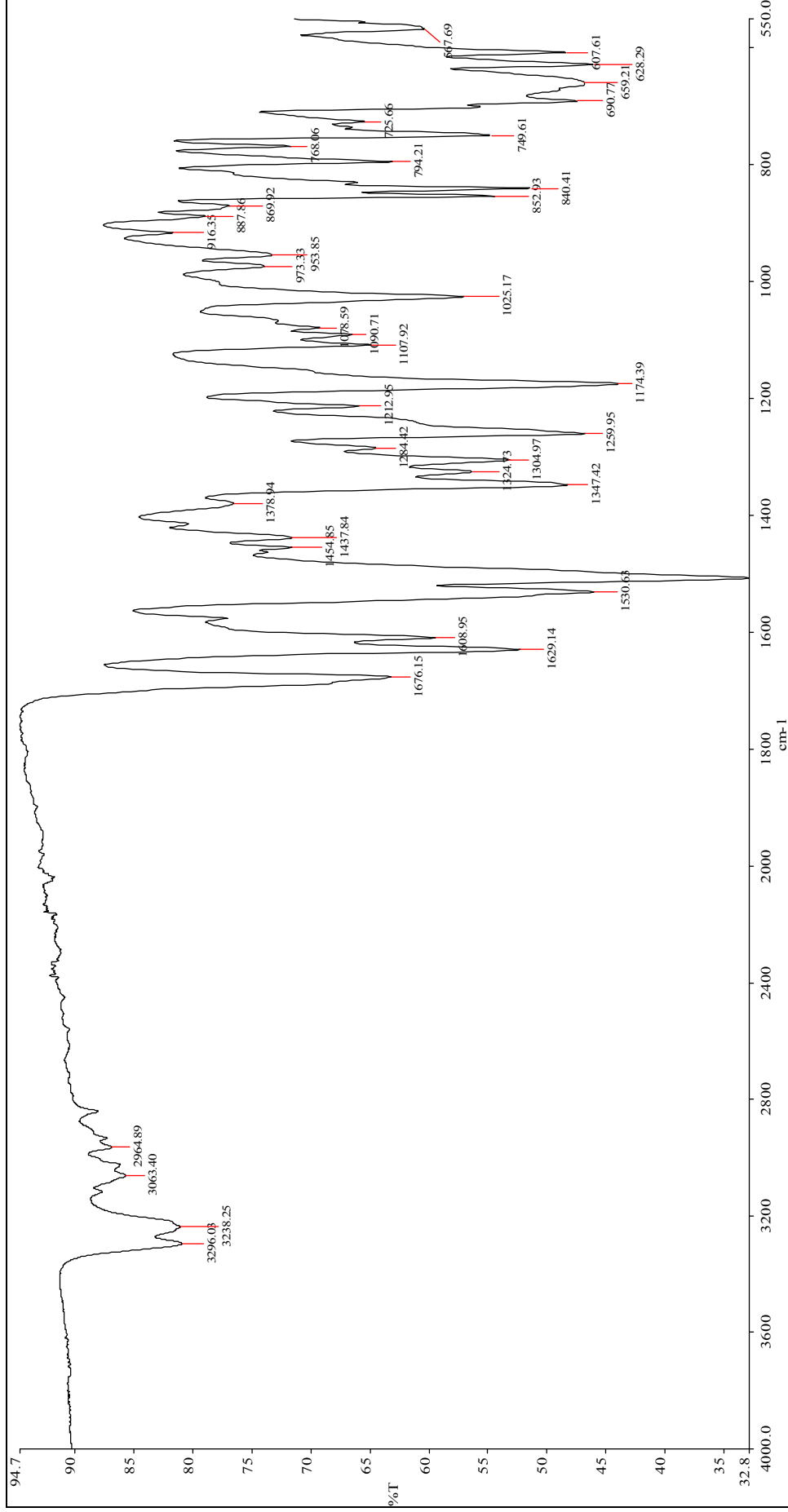
Bulunan % ; C: 64.16; H: 4.98; N: 12.31

Teorik % : C: 64.57; H: 4.97; N: 12.55

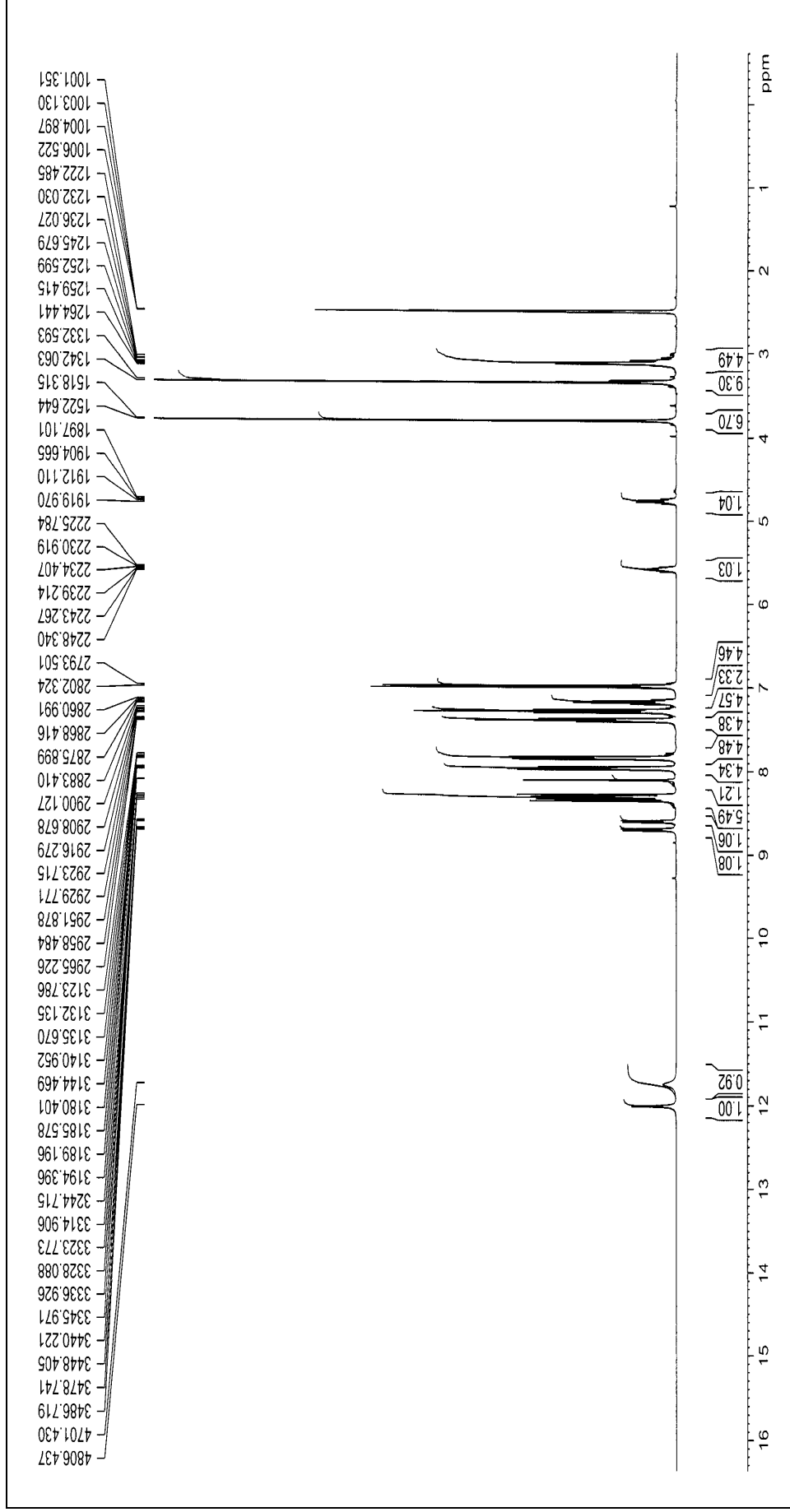
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 330; 285 (10 mL DMF’de 1 mg madde).

IR : ν_{maks} (cm^{-1}): 3296-3238 (N-H gerilme bandı); 3063 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2965 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1676 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1629 (amide ait C=O gerilme bandı); 1608 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1530 (amid II bandı); 1520 (Ar-NO₂ asimetric gerilme bandı); 1455, 1438 (aromatik C=C gerilme bandı); 1379, 1347 (Ar-NO₂ simetric gerilme bandı); 1325 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1305, 1284 (C-N amid III gerilme bandı); 1260 (aromatik C-O-C asimetric gerilme bandı); 1213 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1174, 1108 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1025 (Ar-OCH₃ C-O-C simetric gerilme bandı); 973, 954 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 852, 840 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 794, 750 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12.01-11.75 (s, 1H, **Z-E**, -NH-N=C-), 8.70-8.61 (d, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.18$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.32-8.11 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 8.31 (dd, 4H, $J=9.01$ Hz, ArH, -NO₂ grubuna göre *orto* konumlarına ait protonlar), 7.97 (dd, 4H, $J=8.82$ Hz, ArH, -NO₂ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar), 7.83 (dd, 1H, $J=8.82$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar); 7.39 (t, 4H, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.28 (t, 4H, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.19 (t, 2H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 6.99 (d, 4H, $J=8.82$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumu), 5.59-4.75 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.81 (s, 6H, -OCH₃), 3.06-3.11 (m, 4H, -PhCH₂-).

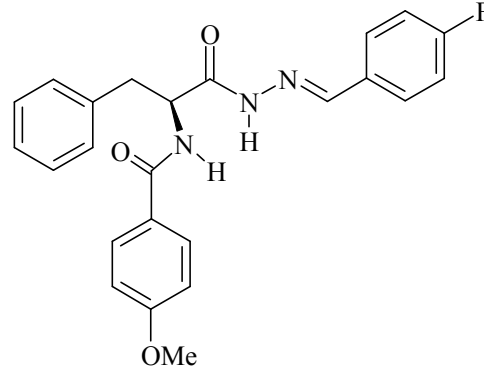
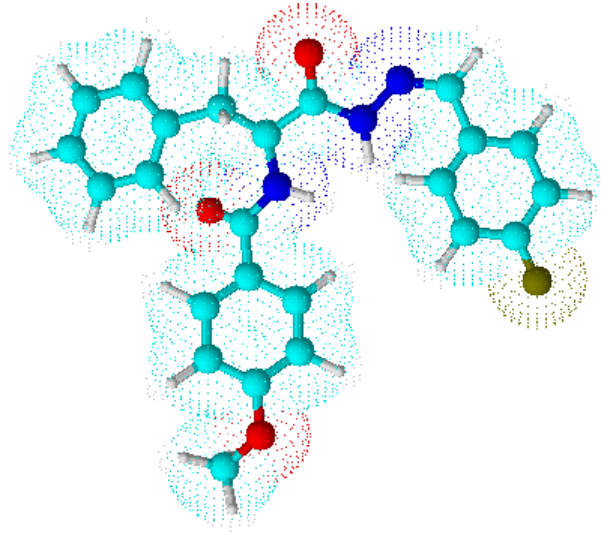


Şekil 7. Bileşik (3b)'nin IR spektrumu



Şekil 8. Bileşik (3b) 'nın ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

4.1.3.3. (S)-2-(4-metoksi)benzamido-*N*'-(4-florobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (3c) Sentezi



5 mL metanolde 0.270 g (0.87 mmol) (S)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**2**)'nin üzerine yine 5 mL metanolde çözülmüş 0.110 g (0.87 mmol, 94 µL) 4-florobenzaldehyt ilave edilip 3.2.3'deki yöntemle göre tepkimeye sokuldu. Oluşan beyaz renkteki katı süzöldü, etanolden kristallendirildi ve kurutuldu. 0.29 g (% 80). e.n. 200-202.

4.1.3.3.1 Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: C₂₄H₂₂FN₃O₃

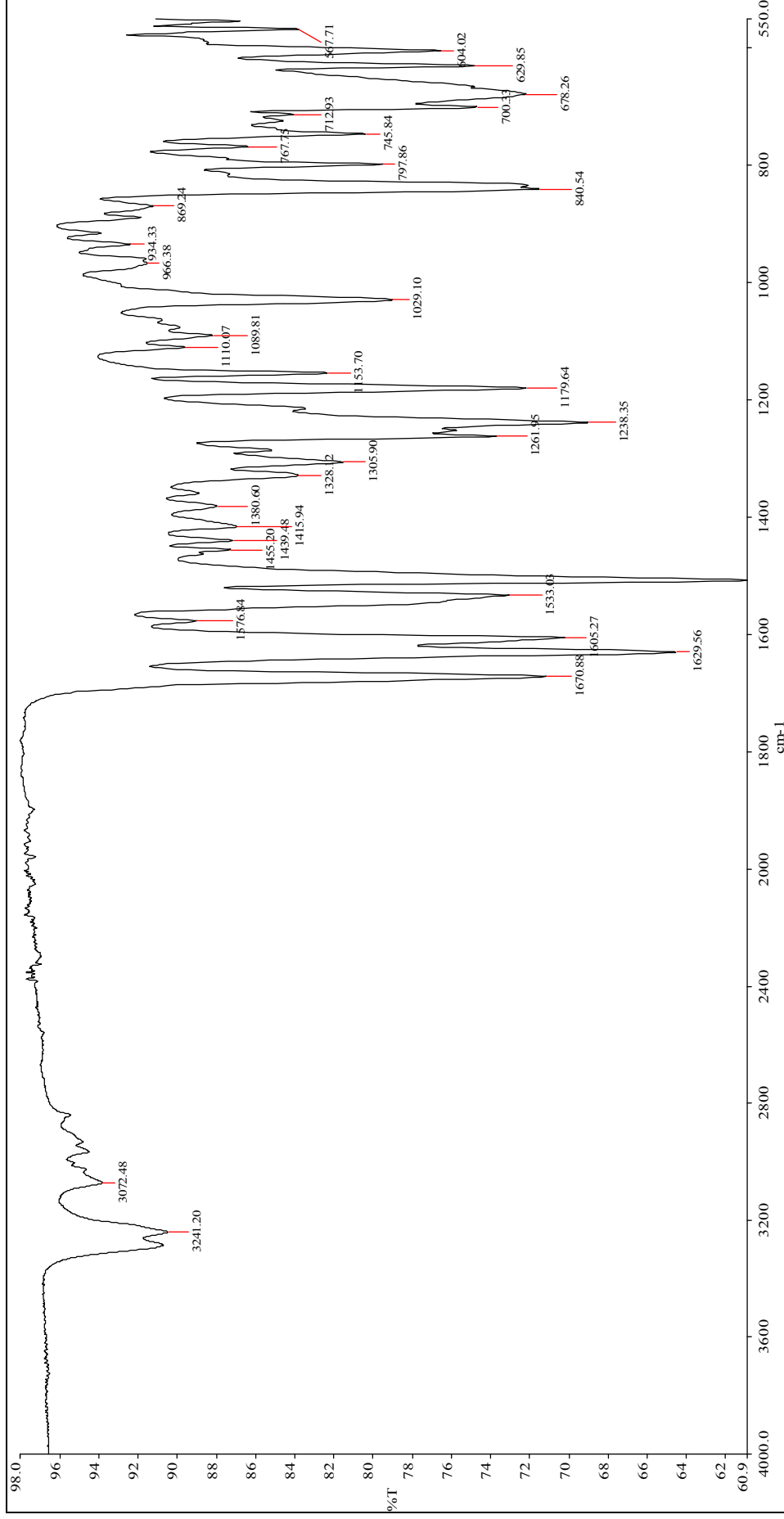
Bulunan % ; C: 67.94; H: 5.26; N: 9.84

Teorik % : C: 68.72; H: 5.29; N: 10.02

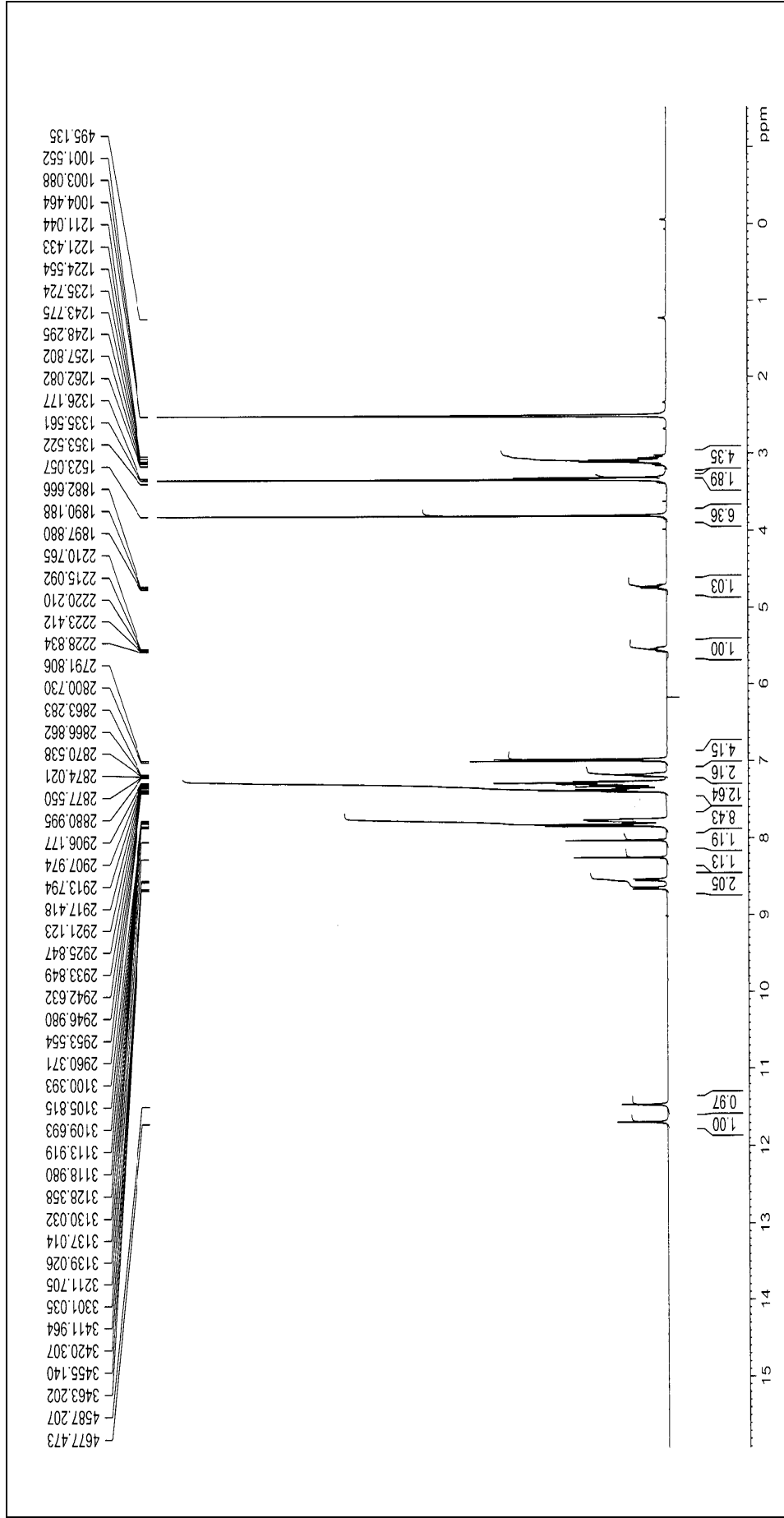
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 335; 285 (10 mL DMF’de 1 mg madde).

IR: ν_{maks} (cm^{-1}): 3241 (N-H gerilme bandı); 3072 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2970 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1671 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1630 (amide ait C=O gerilme bandı); 1605 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1577, 1533 (amid II bandı); 1455, 1440, 1415 (aromatik C=C gerilme bandı); 1381, 1328 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1306 (C-N amid III gerilme bandı); 1262 (aromatik C-O-C asimetric gerilme bandı); 1238 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1180 (C-F gerilme bandı), 1153, 1090 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1029 (Ar-OCH₃ C-O-C simetric gerilme bandı); 966, 934 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 869, 840 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 798, 746 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.69-11.46 (s, 1H, **Z-E**, -NH-N=C-), 8.65-8.53 (d, 1H, $J_1=8.06$ Hz, $J_2=8.34$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.23-8.03 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 7.83 (d, 4H, $J=8.66$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumuna ait protonlar), 7.76 (t, 4H Hz, ArH, -F’e göre *meta* protonlar); 7.35 (t, 4H, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.28 (d, 4H, $J=9.44$ Hz, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.26 (t, 4H, ArH F’e göre *orto* konumuna ait protonlar), 7.16 (t, 2H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 6.98 (d, 4H, $J=8.92$ Hz, ArH, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumuna ait protonlar), 5.50-4.73 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.81 (s, 6H, -OCH₃), 3.06-3.09 (m, 4H, -PhCH₂-).

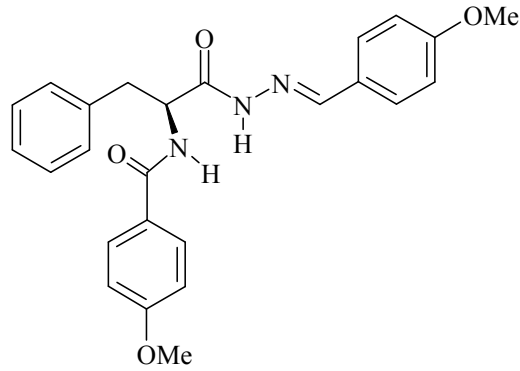
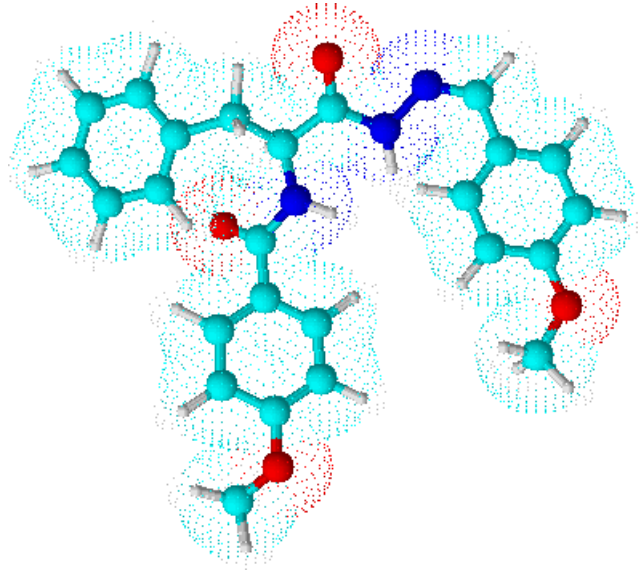


Şekil 9. Bileşik (3c)'nin IR spektrumu



Şekil 10. Bileşik (3c) 'nin ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆)

4.1.3.4. (S)-2-(4-metoksi)benzamido-*N*'-(4-metoksibenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (3d) Sentezi



5 mL metanolde çözülmüş 0.213 g (0.68 mmol) (S)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**2**)'nin üzerine yine 5 mL metanolde çözülmüş 0.093 g (0.68 mmol) 4-metoksi benzaldehit ilave edildi ve 10 mL etanol eklenip 3.2.3'deki prosedüre göre tepkimeye sokuldu. Oluşan beyaz renkteki katı süzüldü, etanolden kristallendirildi ve kurutuldu. 0.25 g (% 86). e.n. 190-192 °C.

4.1.3.4.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: C₂₅H₂₅N₃O₄

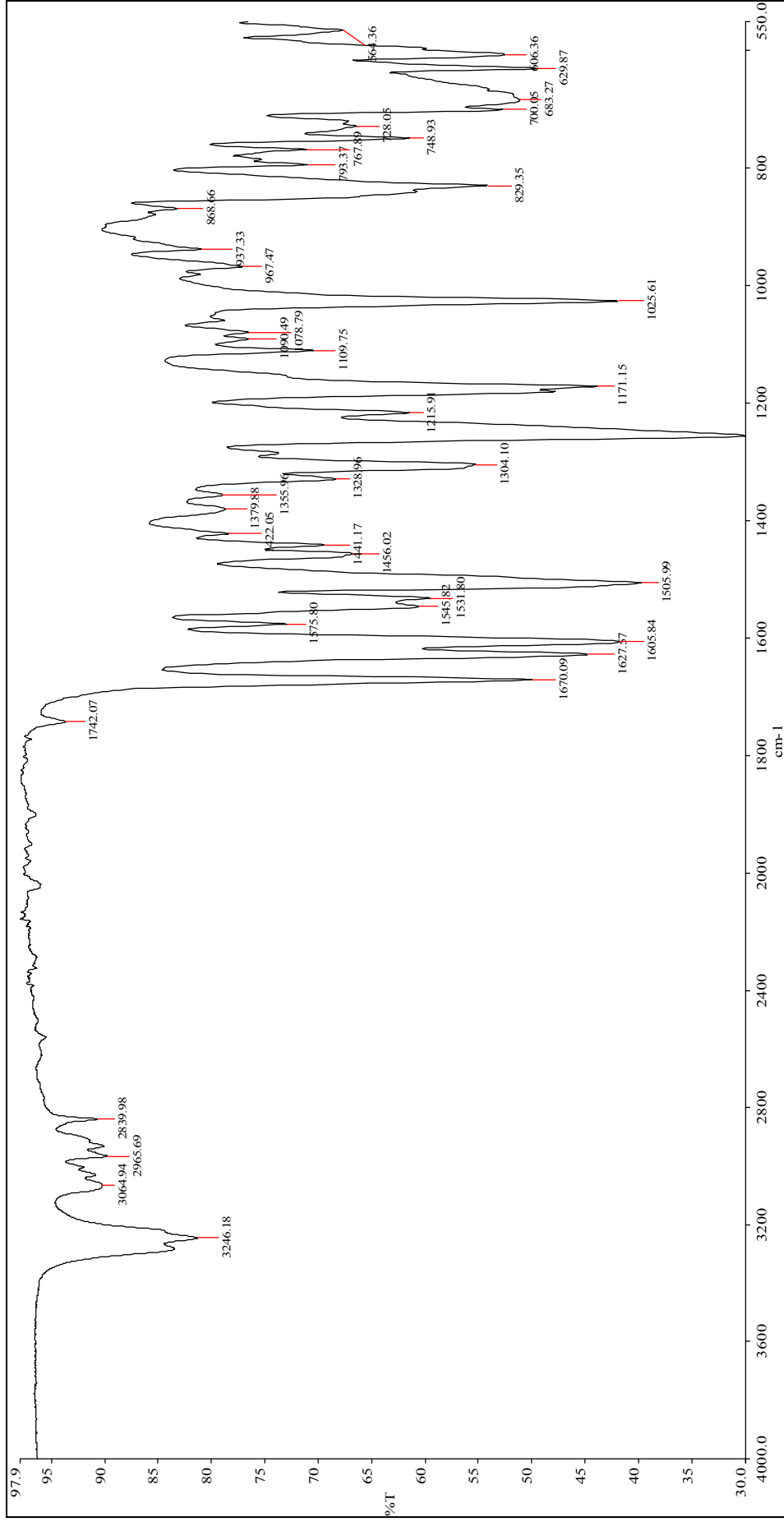
Bulunan % ; C: 69.22; H: 5.58; N: 9.52

Teorik % : C: 69.59; H: 5.84; N: 9.74

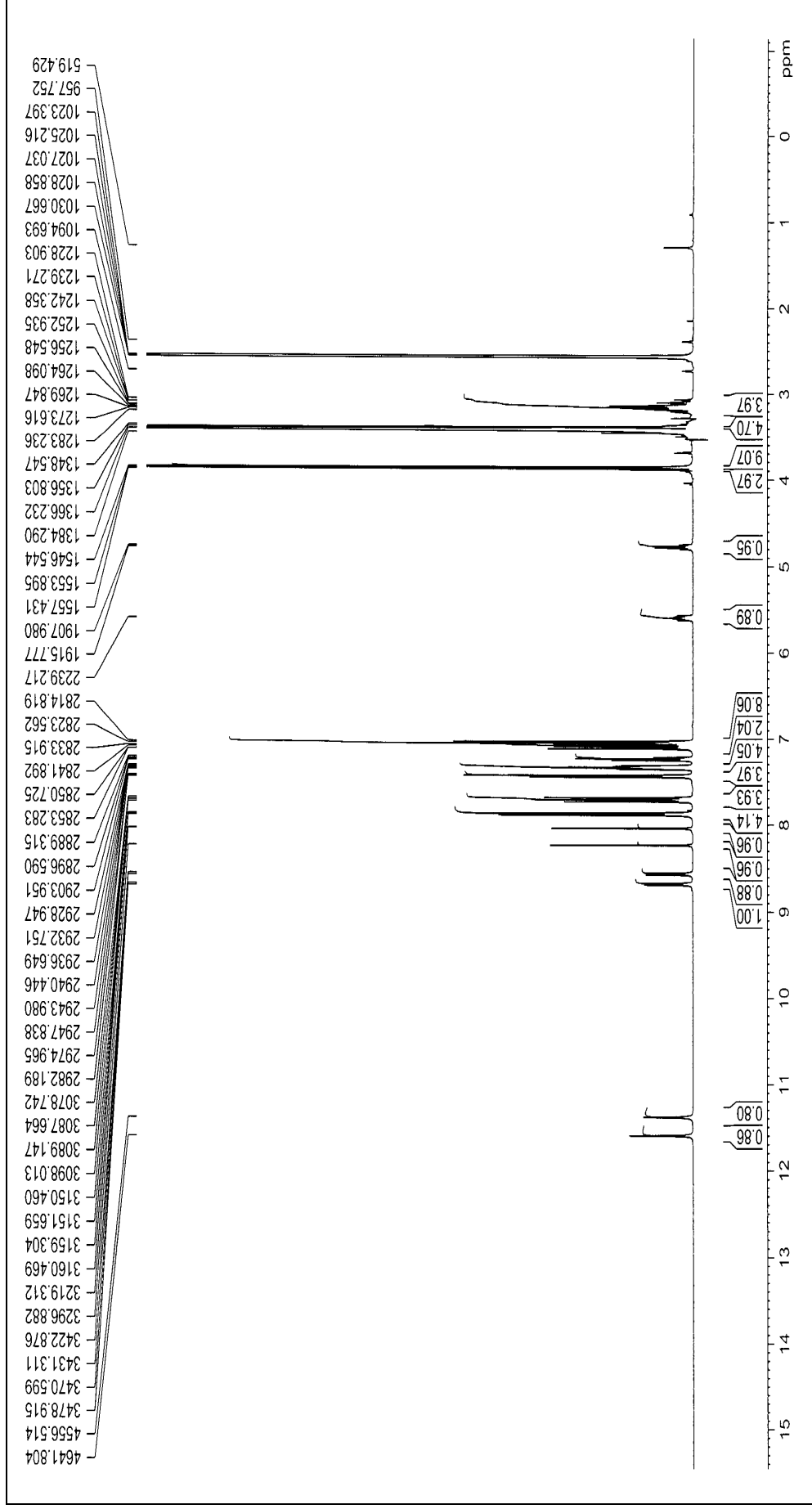
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 295 (10 mL DMF’de 1 mg madde).

IR : ν_{maks} (cm^{-1}): 3246 (N-H gerilme bandı); 3065 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2966 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2840 (alifatik C-H simetric gerilme bandı ve -OCH₃ C-H gerilme bandı); 2840 (-OCH₃ C-H simetric gerilme bandı, aynı bölgede alifatik C-H simetric gerilme bandıyla çakışır); 1742, 1670 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1628 (amide ait C=O gerilme bandı); 1606, (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1576 (amid II bandı); 1546, 1532, 1506, 1456, 1441 (aromatik C=C gerilme bandı); 1380, 1356, 1330 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1304 (C-N amid III gerilme bandı); 1210 (aromatik C-O-C asimetric gerilme bandı); 1171 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1110 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1090, 1079, 1026 (-OCH₃ C-O-C simetric gerilme bandı); 967, 937 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 869, 829 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 748, 700 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı).

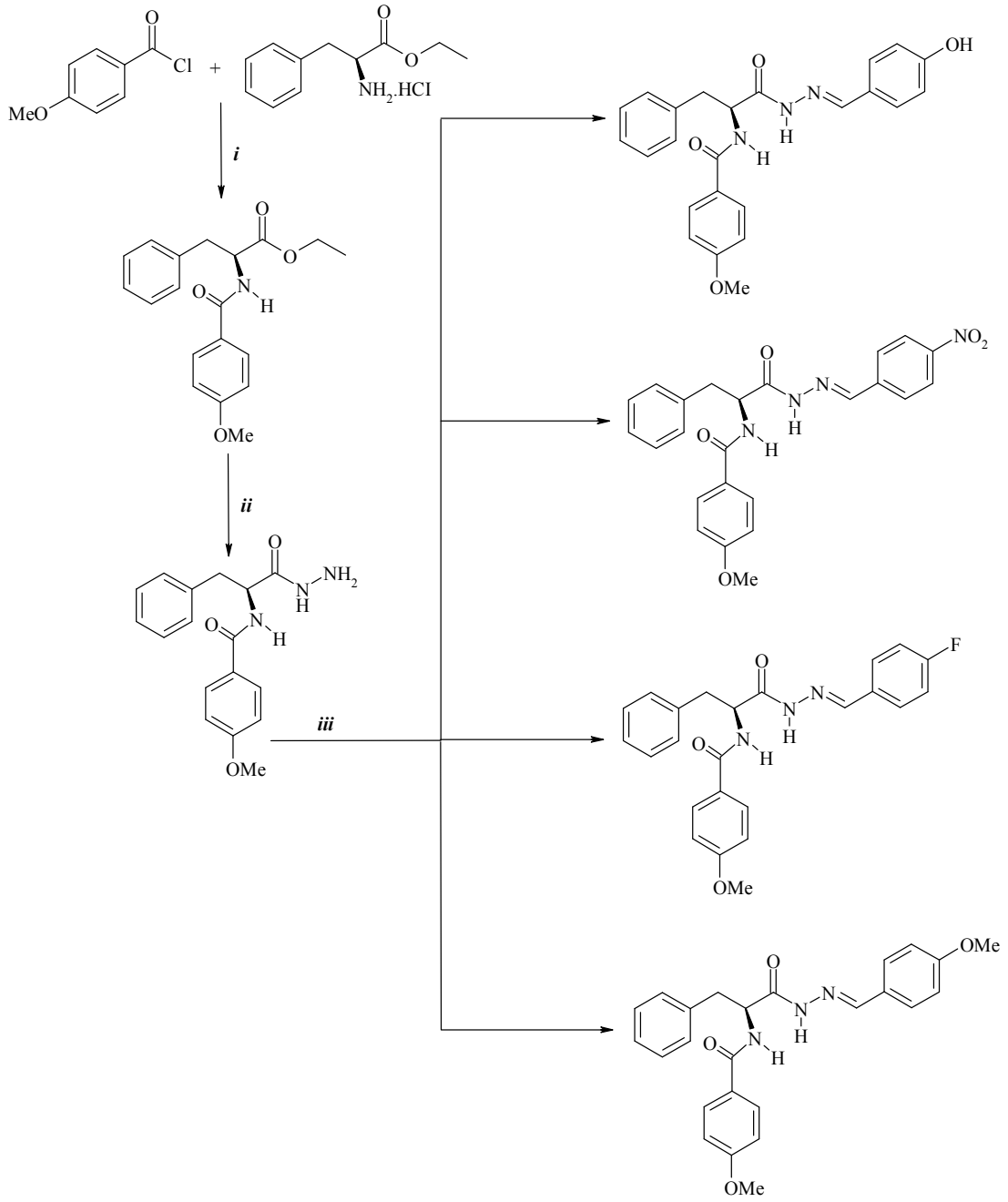
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.65-11.42 (s, 1H, **Z-E**, -NH-N=C-), 8.69-8.60 (d, 1H, $J_1=8.37$ Hz, $J_2=8.44$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.25-8.06 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 7.88 (d, 4H, $J=7.65$ Hz, amide bağı ArH, -OCH₃ grubuna göre *meta* konumuna ait protonlar), 7.74 (dd, 4H, $J=8.34$ Hz, -N=C- grubuna bağı ArH, -OCH₃ grubuna göre *meta* protonlar), 7.44 (d, 4H, $J=7.22$ Hz, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.34 (t, 4H, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.24 (t, 2H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 7.05 (d, 4H, $J=8.74$ Hz, amide bağı ArH, -OCH₃ grubuna göre *orto* konumu), 7.11 (d, 4H, $J=8.33$ Hz, -N=C- grubuna bağı ArH, OCH₃ grubuna göre *orto* konumuna ait protonlar), 5.59-4.77 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.81 (m, 12H, -OCH₃ gruplarına ait *Z-E* izomerlerine ait protonlar) 3.06-3.16 (m, 4H, -PhCH₂-).



Şekil 11. Bileşik (3d)'nin IR spektrumu



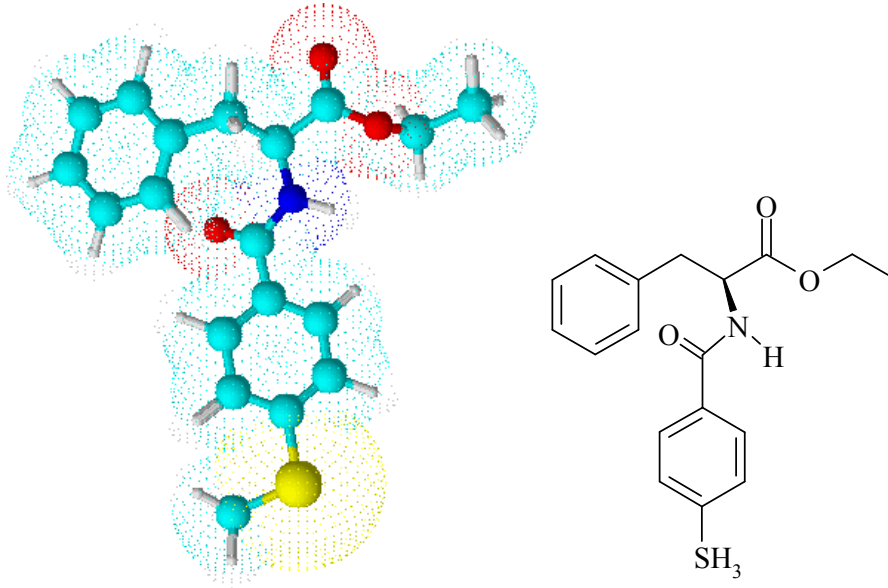
Şekil 12. Bileşik (3d) 'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



i) CHCl_3 , Et_3N ; *ii)* $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$; *iii)* $\text{CH}_3\text{OH}/4$ -süstitüe benzaldehit

Şema 1. (S)-2-(4-metoksi)benzamido-N'-(4-süstitüe-benziliden)-3-fenilpropanhidrazit türevlerinin sentezi

4.2.1. (S)-etil-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanoat (4) Sentezi



0.100 g (4.40 mmol) *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür 15 mL kloroformda çözüldü ve üzerine 0 °C'de 1.35 mL Et₃N (9.70 mmol) ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı ve 15 mL kloroformda çözülmüş 0.900 g (4.80 mmol) 4-metiltiyobenzoil klorür ilave edilip 3.2.1'deki yönteme göre reaksiyona sokuldu ve (S)-etil-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanoat elde edildi. Elde edilen beyaz katı dietil eterle yıkandı ve etanolden kristallendirildi. 1.41 g (% 91 verim), e.n. 120-122 °C.

4.2.1.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: C₁₉H₂₁NO₃S

Bulunan % ; C: 65.89; H: 6.17; N: 4.45; S: 9.18

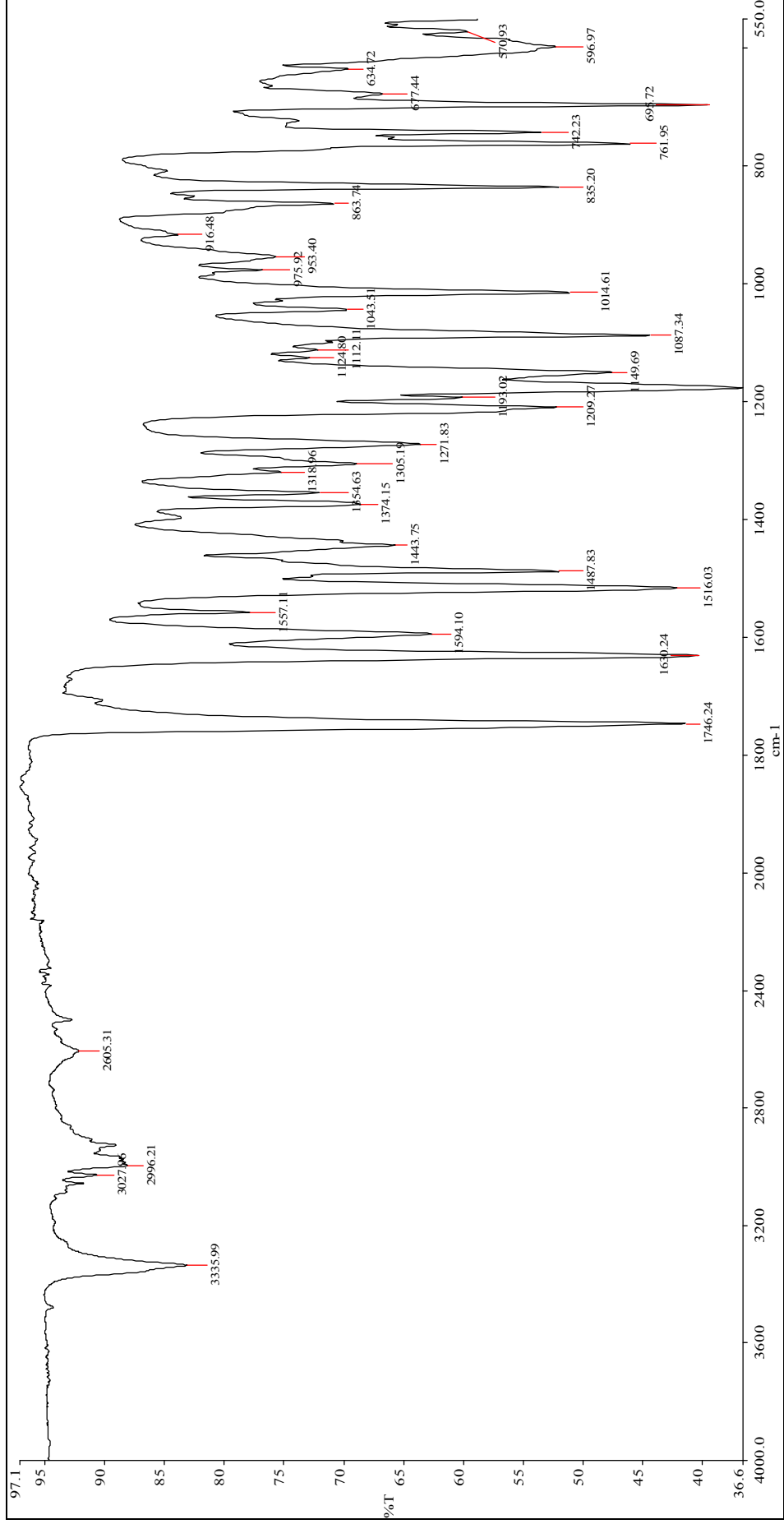
Teorik % : C: 66.45; H: 6.16; N: 4.08; S: 9.34

UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 285 (10 mL DMF'de 1 mg madde).

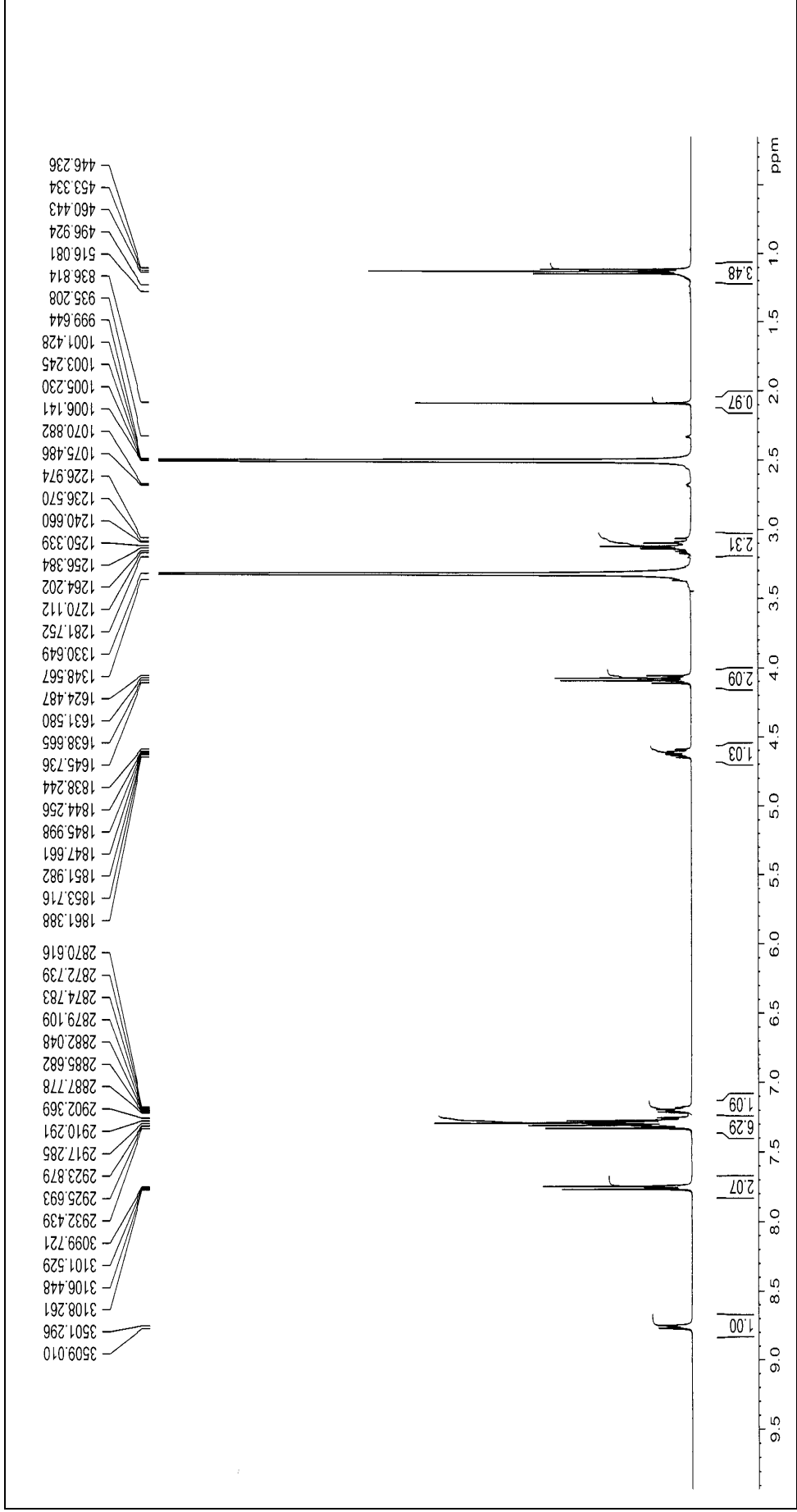
IR: ν_{maks} (cm⁻¹) 3336 (N-H gerilme bandı); 3028 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2996 (alifatik C-H gerilme bandı, 4-metoksi benzene ait aromatik eter de aynı bölgede band verir); 1746 (estere ait C=O gerilme bandı); 1630 (amide ait C=O gerilme bandı); 1594 (4-metiltiyo süstitüe benzene ait C=C gerilme bandı, elektron çifti ile konjuge); 1557 (amid II bandı); 1516, 1488, 1444 (aromatik C=C gerilme

bandı); 1374, (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1354, 1310 (C-O-C asimetrik gerilme bandı); 1305, 1270 (C-N amid III gerilme bandı); 1209, 1193 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1149, 1125 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 976, 953, 916 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 863, 835 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 761, 742 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 696 (CH₃-S-, C-S-C gerilme bandı), 599 (Ar-S-, C-S gerilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.76 (d, 1H, *J*=7.17 Hz, -NH-), 7.76 (d, 2H, *J*=8.54 Hz, ArH, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumuna ait protonlar), 7.32-7.25 (m 6H monosüstitüe ArH'a ait orto ve *meta* protonlar ile disüstitüe ArH'a ait -SCH₃ grubuna göre orto protonlar), 7.21 (t, 1H monosüstitüe ArH *para* konumu), 4.62 (q, 1H, -CH-), 4.08 (q, 2H, -OCH₂CH₃), 3.12 (d, 2H, *J*=6.05 Hz, -PhCH₂-), 2.01 (s, 3H, -SCH₃), 1.13 (t, 3H, -OCH₂CH₃).

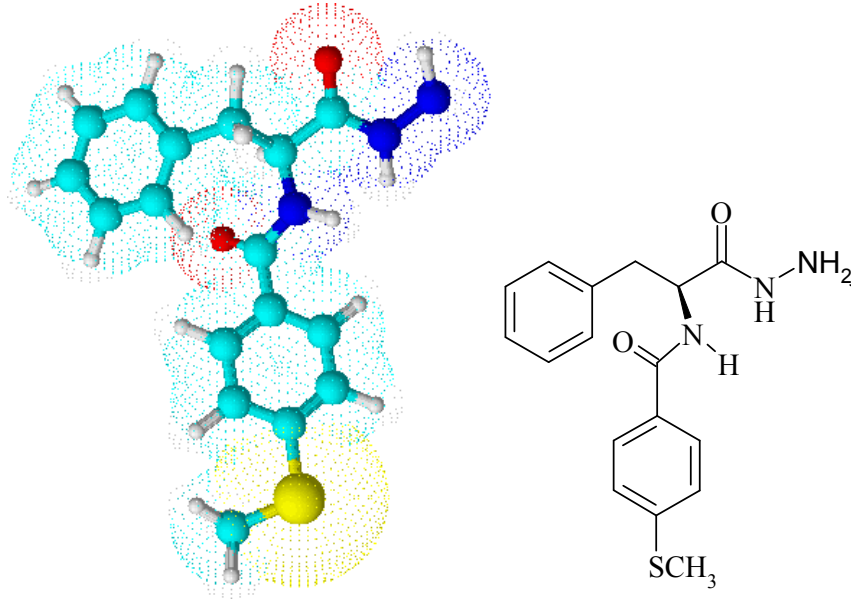


Şekil 13. Bileşik (4)'ün IR spektrumu



Şekil 14. Bileşik (4)'ün ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

4.2.2. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (5) Sentezi



1.410 g (4.1 mmol) (S)-etil-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanoat (**4**) üzerine 0.820 g (1.6 mmol, 0.8 mL) hidrazin monohidrat 10 mL etanol eklenerek 3.2.2'deki yönteme göre tepkimeye sokuldu ve (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit elde edildi. Elde edilen beyaz katı saf su ile yıkandı, kurutuldu. 1.05 g (% 78), e.n. 215-217 °C.

4.2.2.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: : C₁₇H₁₉N₃O₂S

Bulunan % ; C: 61.47; H: 5.73; N: 12.43; S: 9.72

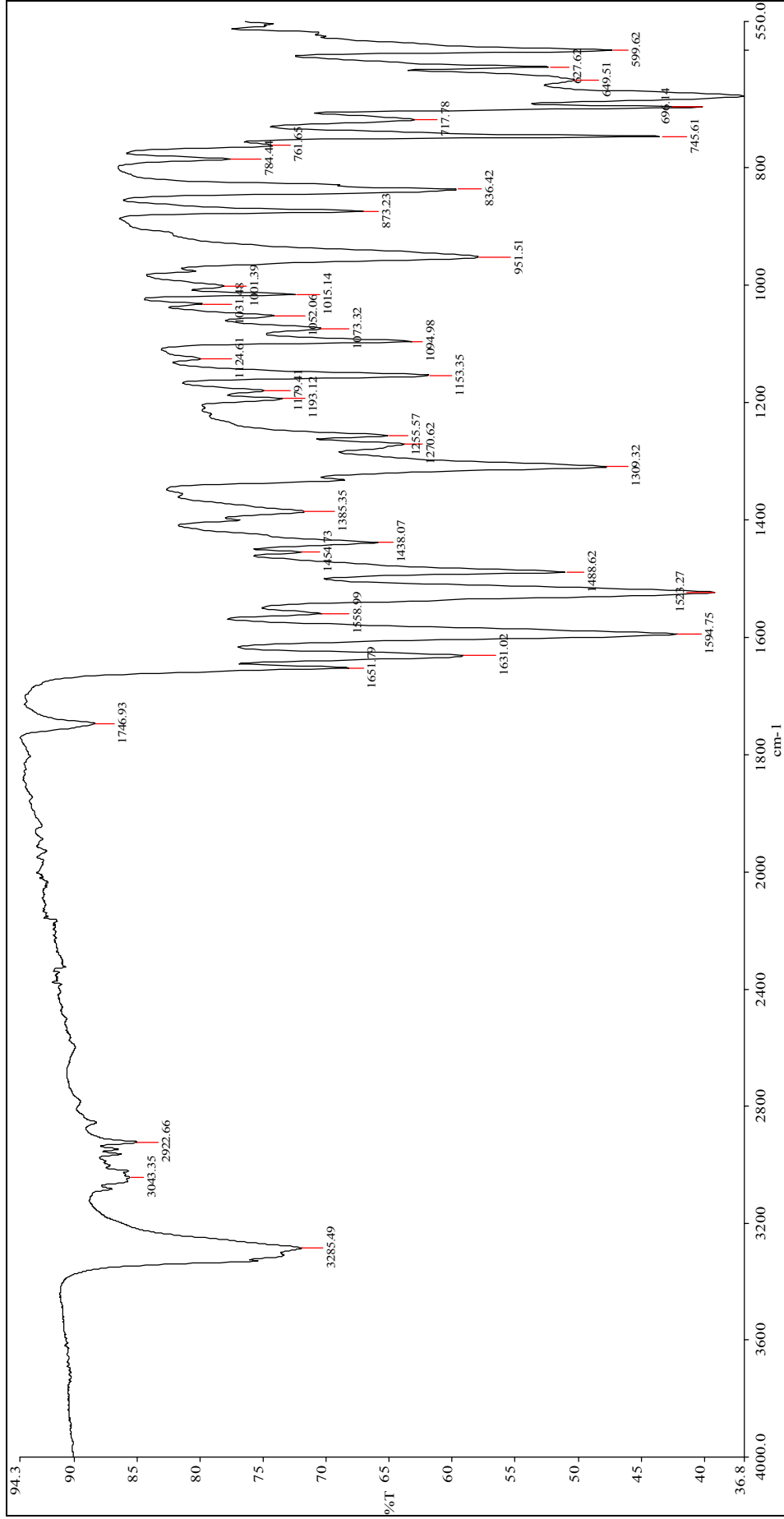
Teorik % : C: 61.98; H: 5.81; N: 12.76; S: 9.73

UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 270 (10 mL DMF'de 1 mg madde).

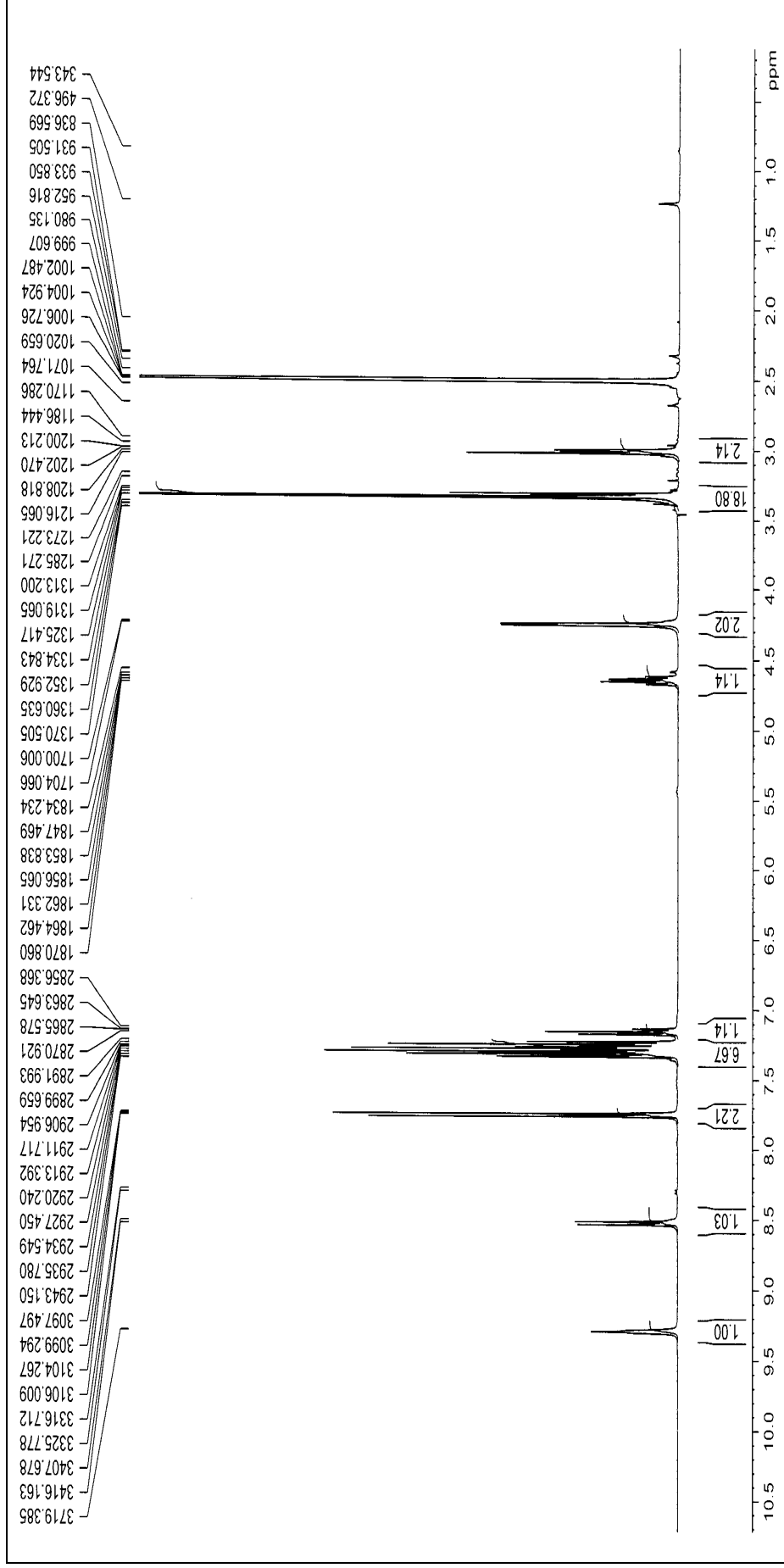
IR: ν_{maks} (cm⁻¹) 3285 (N-H gerilme bandı); 3043 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2923 (alifatik C-H gerilme bandı, 4-metoksi benzene ait aromatik eter de aynı bölgede band verir); bandı); 1747, 1652, 1631 (C=O gerilme bandı); 1594 (4-metiltiyo süstitüe benzene ait C=C gerilme bandı, elektron çifti ile konjuge); 1559 (amid II bandı); 1523, 1454, 1438 (aromatik C=C gerilme bandı); 1385, 1310 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1270, 1255 (C-N amid III gerilme bandı);

1153 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1094, 1073, 1015 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 952 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 873, 836 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 784, 762, 746 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 696 (CH₃-S-, C-S-C gerilme bandı), 599 (Ar-S-, C-S gerilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.3 (s 1H, -NH-NH₂), 8.53 (d, 1H *J*=8.49 Hz, -NH-), 7.75 (d, 2H *J*=8.51 Hz, ArH -SCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar) 7.33-7.23 (m, 6H, 7.35 (d, 2H, *J*=7.37 Hz, monosüstitüe ArH'a ait *orto* konumlarına ait protonlar); 7.29 (d, 2H, *J*=6.85 Hz, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar); 7.25 (t, 2H disüstitüe ArH'a ait -SCH₃ grubuna göre *orto* konumlarına ait protonlar), 7.17 (t, 1H monosüstitüe ArH *para* konumuna ait protonlar), 4.64 (q, 1H, -CH-), 4.25 (d, 2H, *J*=4.06 Hz, -NHNH₂), 3.34 (s, 3H, -SCH₃), 3.00 (d, 2H, *J*=8.61 Hz, -PhCH₂-).



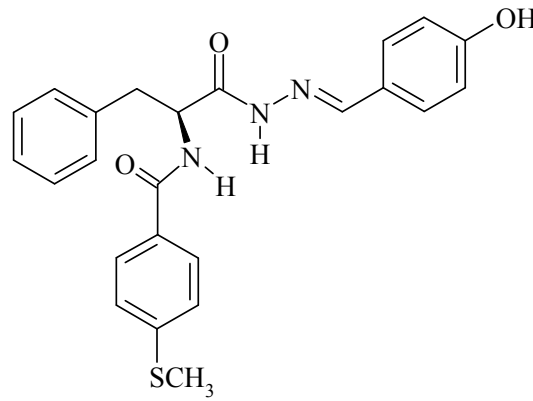
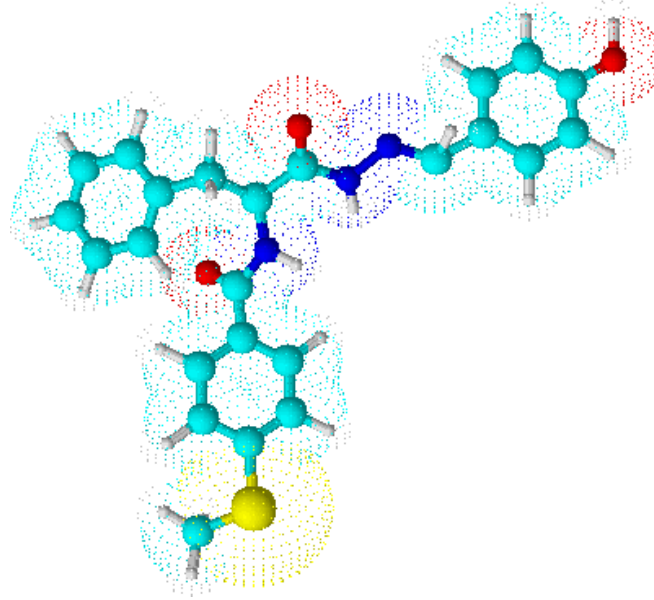
Şekil 15. Bileşik (5)' in FTIR spektrumu



Şekil 16. Bileşik (5)'in ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

4.2.3.(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-*N*'-(4-sübstitüebenziliden)-3-fenilpropanhidrazitler (6) Türevlerinin Sentezi

4.2.3.1.(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-*N*'-(4-hidroksibenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (6a) Sentezi



5 mL metanolde çözülmüş 0.270 g (0.82 mmol) (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**5**)'nin üzerine 5 mL metanolde çözülmüş 4-hidroksibenzaldehit 0.100 g (0.82 mmol) ilave edilip 3.2.3'deki yönteme göre tepkimeye sokuldu. Oluşan sarı renkteki katı süzüldü, etanolden kristallendirildi ve kurutuldu. 0.35 g (% 100) e.n. 132-134 °C.

4.2.3.1.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: : C₂₄H₂₃N₃O₃S

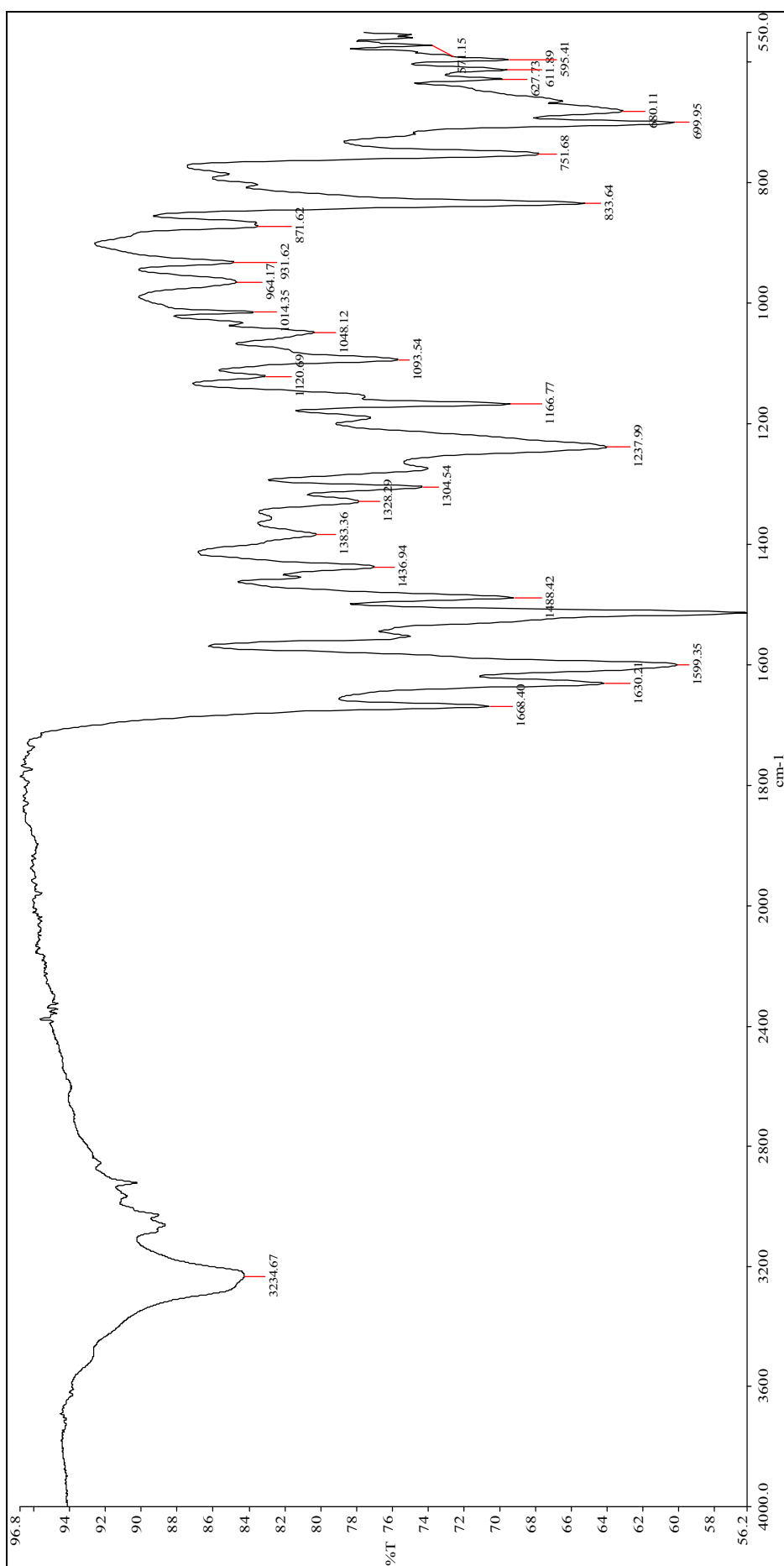
Bulunan % ; C: 64.24; H: 5.35; N: 9.23; S: 7.02

Teorik % : C: 65.49; H: 5.35; N: 9.69; S: 7.40

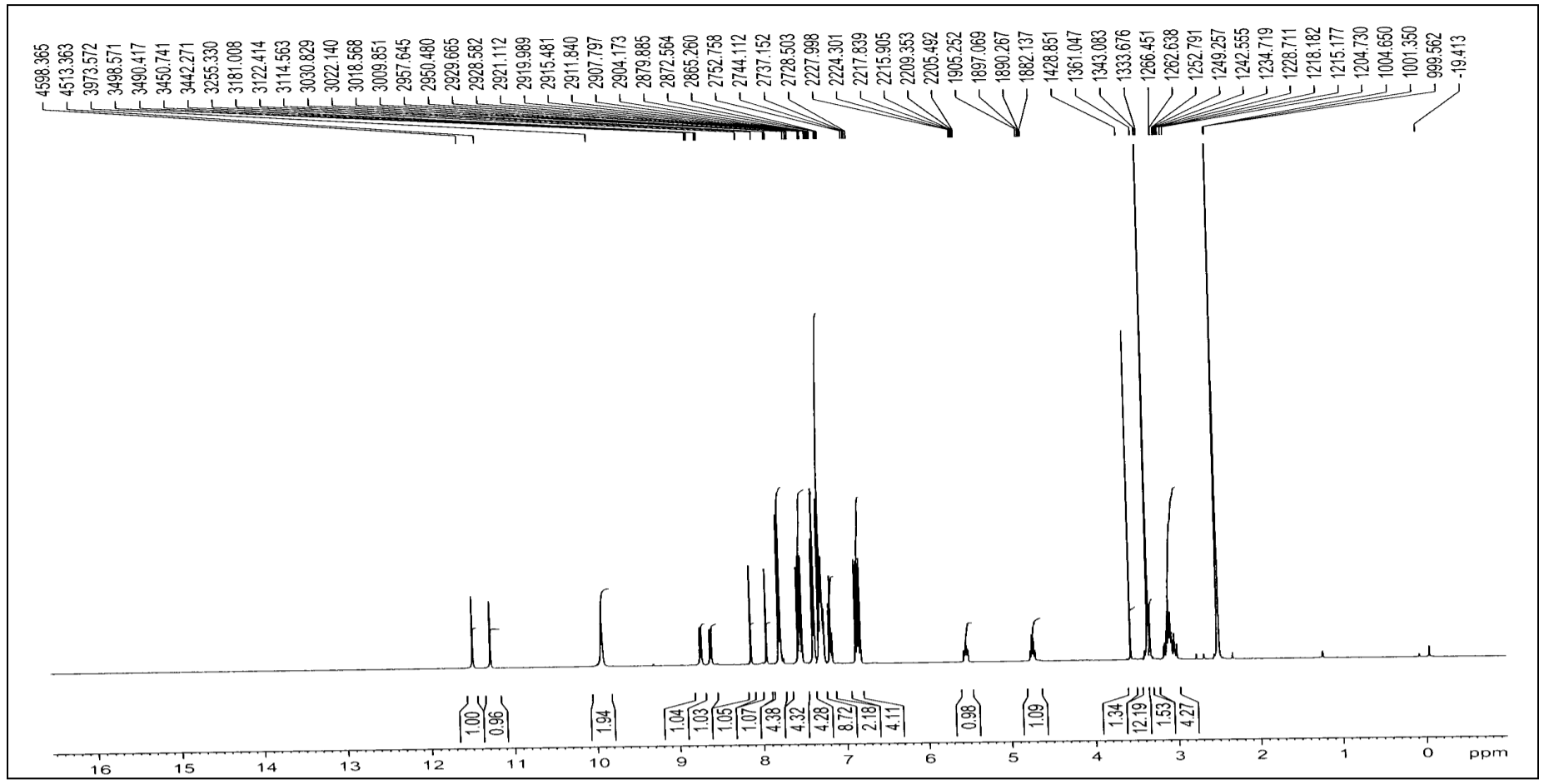
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 290 (10 mL DMF'de 1 mg madde),

IR : ν_{maks} (cm⁻¹) 3235 (-OH gerilme bandı); 3200 (N-H gerilme bandı); 3000 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2970 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2940 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1668 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1630 (amide ait C=O gerilme bandı); 1600 (hidrazon yapısına ait imin C=N gerilme bandı); 1500 (amid II bandı); 1488, 1436 (aromatik C=C gerilme bandı); 1383, 1328 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1305, 1257 (C-N amid III gerilme bandı); 1167 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1121, 1093, 1048 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 964, 932 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 872, 834 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 752 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 700 (-SCH₃ C-S gerilme bandı); 595 (Ar-S-, C-S gerilme bandı).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 11.49-11.28 (s, 1H, **Z-E**, -NH-N=C-), 9.93 (s, 2H, -OH), 8.73-8.57 (d, 1H, $J_1=8.15$ Hz, $J_2=8.47$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.13-7.94 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 7.79 (d, 4H, $J=7.85$ Hz ArH, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumuna ait protonlar), 7.55 (dd, 4H, $J=8.72$ Hz, ArH, -OH grubuna göre *meta* konumu) 7.38 (d, 4H, $J=7.36$ Hz, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.30 (dd, 4H, $J=8.15$ Hz, monosüstitüe ArH *meta* konumuna ait protonlar), 7.28 (d, 4H, $J=7.70$ Hz, disustitue ArH, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumuna ait protonlar), 7.19 (t, 2H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 6.84 (dd, 4H, ArH, $J=6.96$ Hz, -OH grubuna göre *orto* konumu), 5.55-4.68 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.35 (s, 6H, -SCH₃, çözücü piki ile çakışmış), 3.08-3.16 (m, 4H, -PhCH₂-).

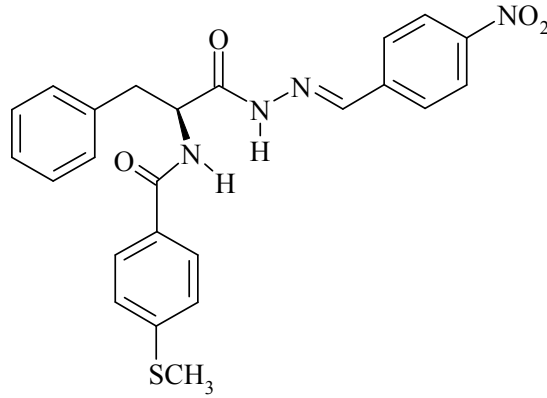
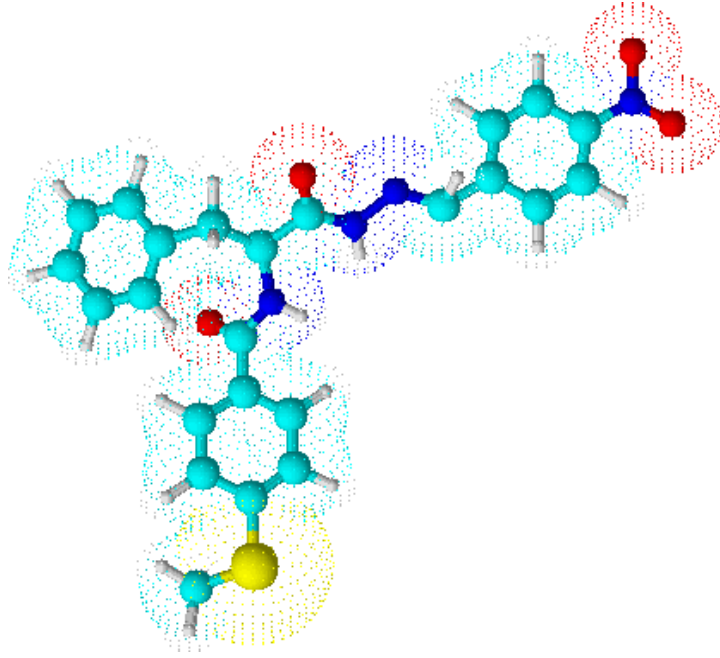


Şekil 17. Bileşik (6a) 'nın IR spektrumu



Şekil 18. Bileşik (6a) 'nın ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

4.2.3.2. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-*N*'-(4-nitrobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (6b) Sentezi



5 mL metanolde çözülmüş 0.250 g (0.77 mmol) (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**5**)'nin üzerine yine 5 mL metanolde çözülmüş 4-nitrobenzaldehit 0.120 g (0.77 mmol) ilave edilip 3.2.3'deki yöntemle tepkimeye sokuldu. Oluşan sarı renkteki katı süzüldü, etanolden kristallendirildi ve kurutuldu. 0.30 g (% 84) e.n. 228-230 °C.

Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz : C₂₄H₂₂N₄O₄S

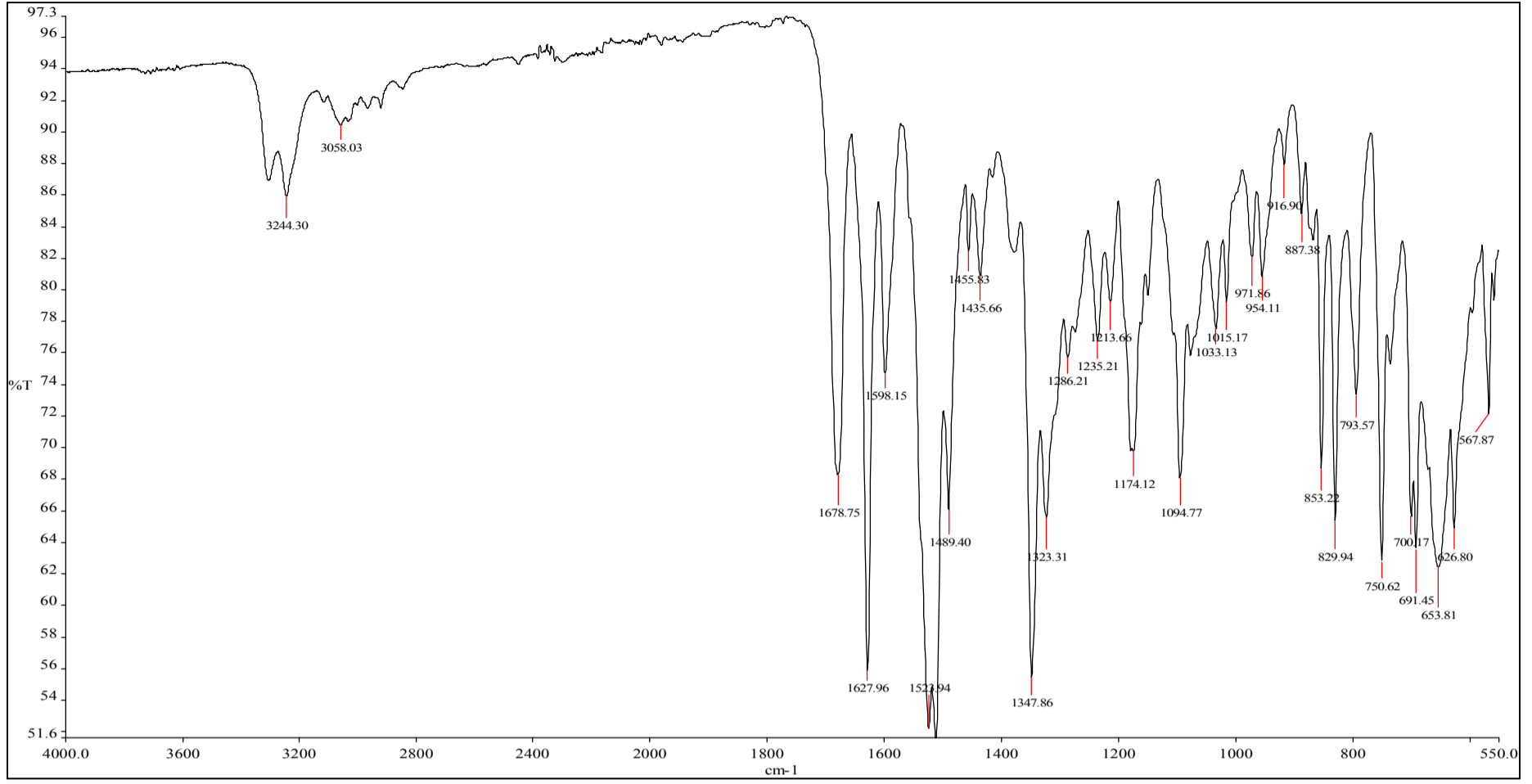
Bulunan % ; C: 60.84; H: 4.88; N: 11.60; S: 6.84

Teorik % : C: 61.32; H: 4.79; N: 12.11; S: 6.93

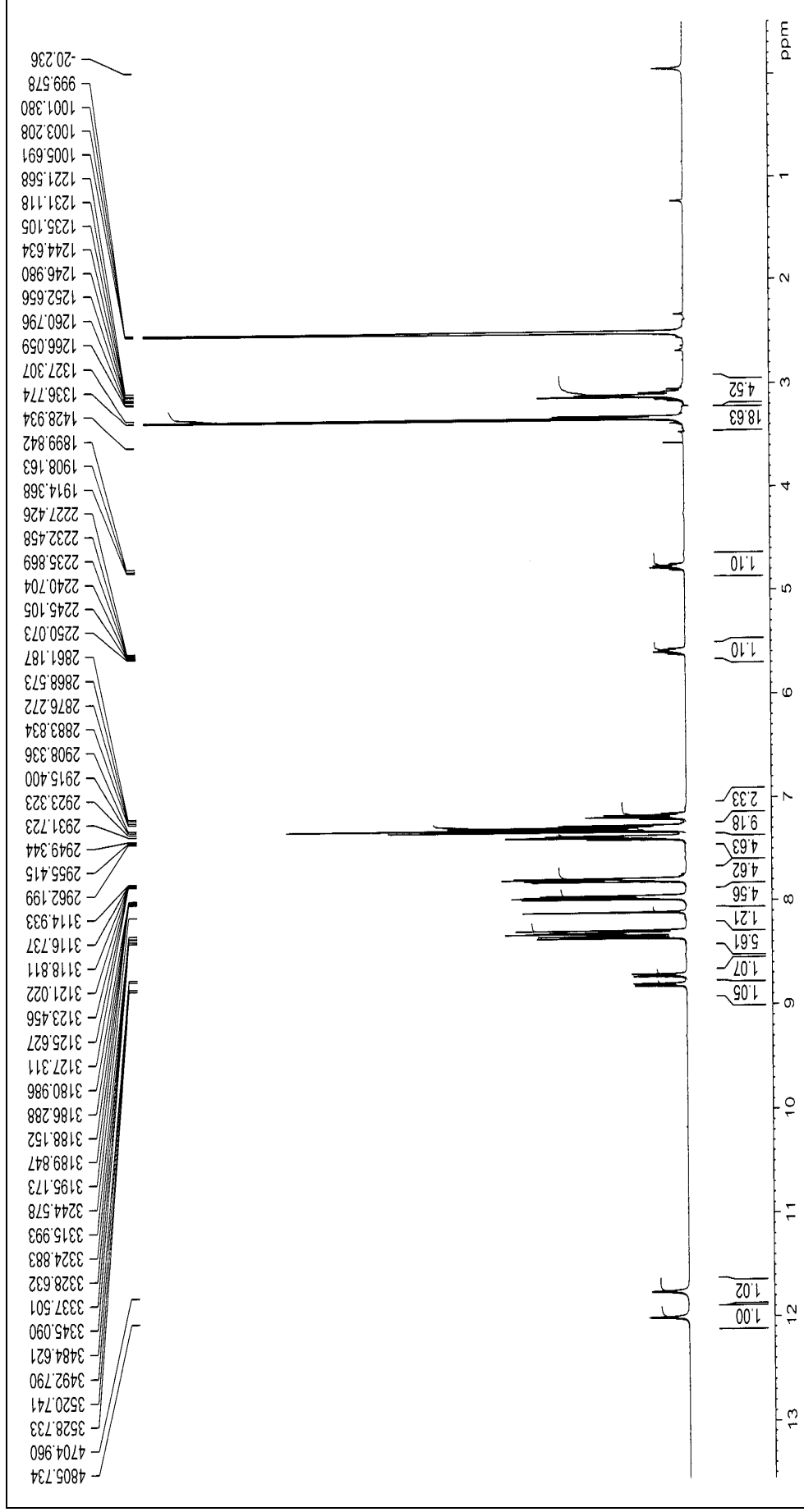
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 335; 310; 285 (10 mL DMF’de 1 mg madde).

IR : ν_{maks} (cm^{-1}): 3244 (N-H gerilme bandı); 3058 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2900 (alifatik C-H asimetrik gerilme bandı); 1679 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1628 (amide ait C=O gerilme bandı); 1598, (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1524 (amid II bandı); 1520 (Ar-NO₂ asimetrik gerilme bandı); 1489, 1456, 1436 (aromatik C=C gerilme bandı); 1348 (Ar-NO₂ simetrik gerilme bendi); 1323 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1286 (C-N amid III gerilme bandı); 1235, 1214 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1174, 1095, 1033 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 972, 954 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 887, 852, 829 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 794, 751 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 700 (-SCH₃ C-S gerilme bandı); 568 (Ar-S-, C-S gerilme bandı).

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 12.01-11.76 (s, 1H, **Z-E** -NH-N=C-), 8.81-8.72 (d, 1H, $J_1=8.00$ Hz, $J_2=8.17$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.32-8.16 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 8.31 (dd, 4H, $J=8.9$ Hz, ArH, -NO₂ grubuna göre *orto* konumuna ait protonlar), 7.98 (dd, 4H, $J=7.02$ Hz, ArH, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait prtonlar), 7.79 (dd, 1H, $J=6.09$ Hz, ArH, -NO₂ grubuna göre *meta* protonlar); 7.39 (t, 4H, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.32 (d, 4H, $J=8.40$ Hz, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.28 (d, 4H, $J=7.06$ Hz, ArH, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumuna ait protonlar) 7.16 (t, 2H, monosüstitüe ArH *para* konumlarına ait proton), 5.60-4.77 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.32 (s, 6H, -OCH₃), 3.08-3.16 (m, 4H, -PhCH₂-).

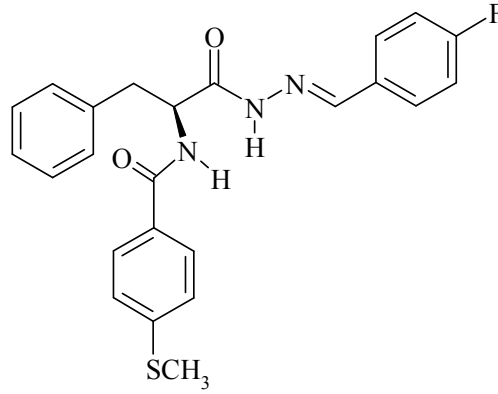
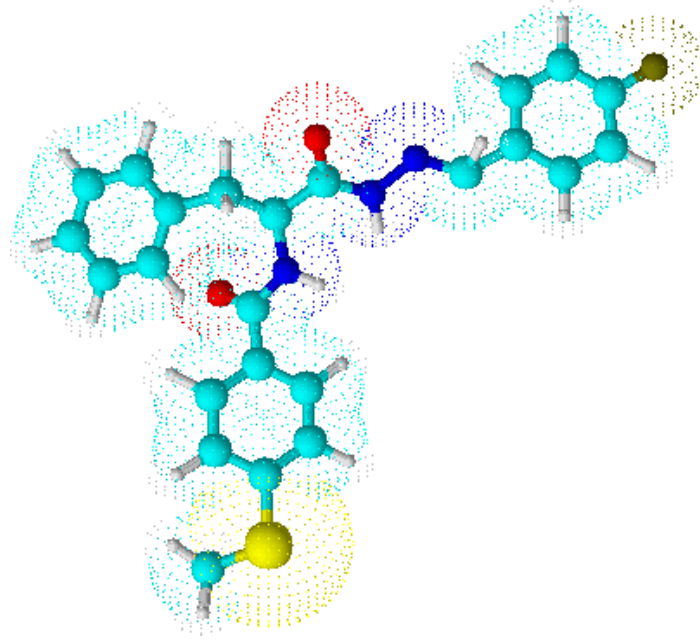


Şekil 19. Bileşik (6b)'nin IR spektrumu



Şekil 20. Bileşik (6b) 'nın ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

4.2.3.3. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-N²-(4-florobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (6c) Sentezi



5 mL metanolde çözülmüş 0.270 g (0.82 mmol) (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**5**)'nin üzerine yine 5mL metanolde çözülmüş 4-floro benzaldehit 0.100 g (0.82 mmol) ilave edildi ve 10 mL etanol eklenip 3.2.3'deki yöntemle göre tepkimeye sokuldu. Oluşan beyaz katı süzöldü ve kurutuldu. 0.32 g (% 91) e.n. 218-220 °C.

4.2.3.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: : C₂₄H₂₂FN₃O₃S

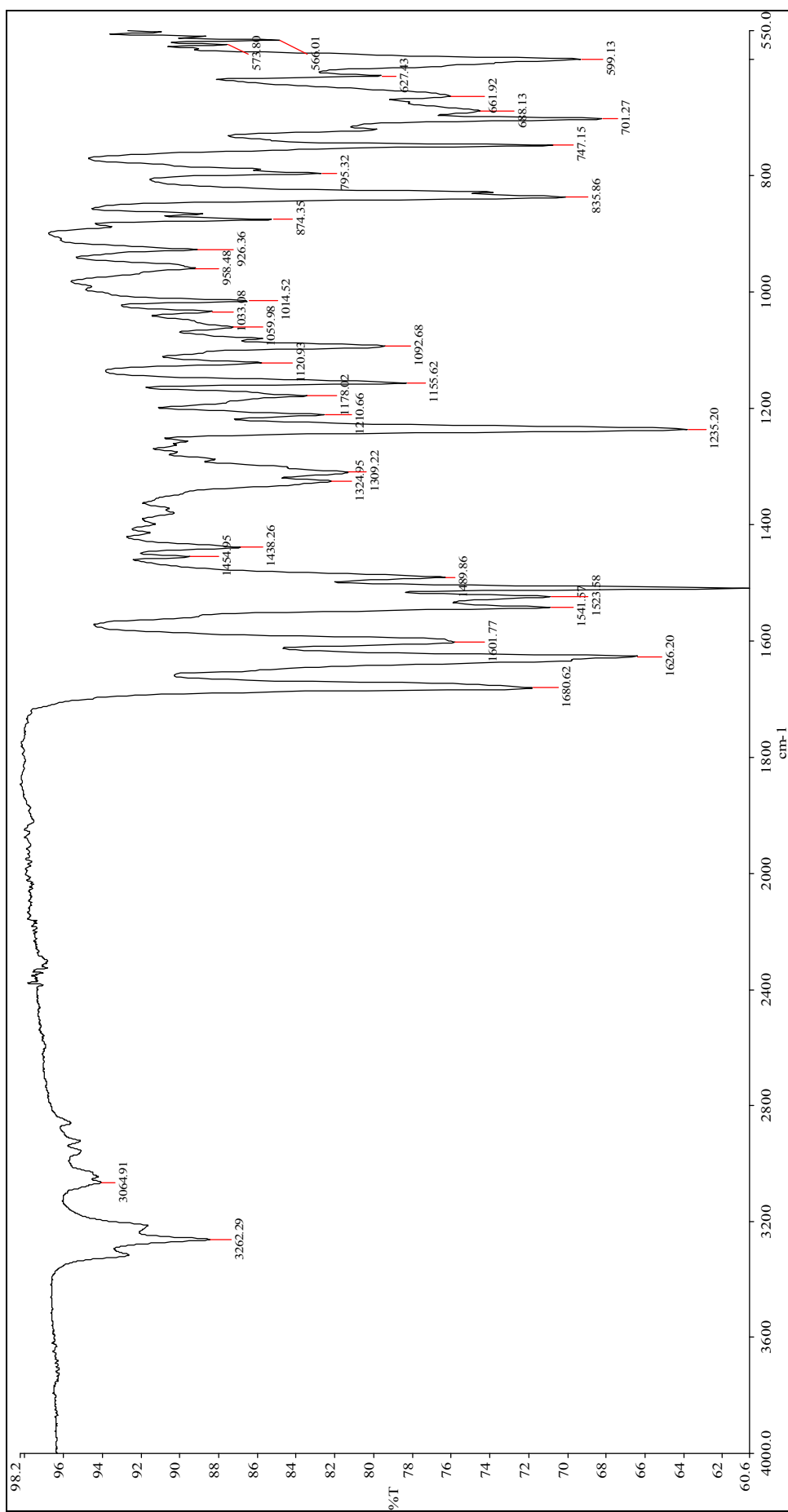
Bulunan % ; C: 64.72; H: 5.41; N: 8.94; S: 6.66

Teorik % : C: 66.19; H: 5.09; N: 9.65; S: 7.36

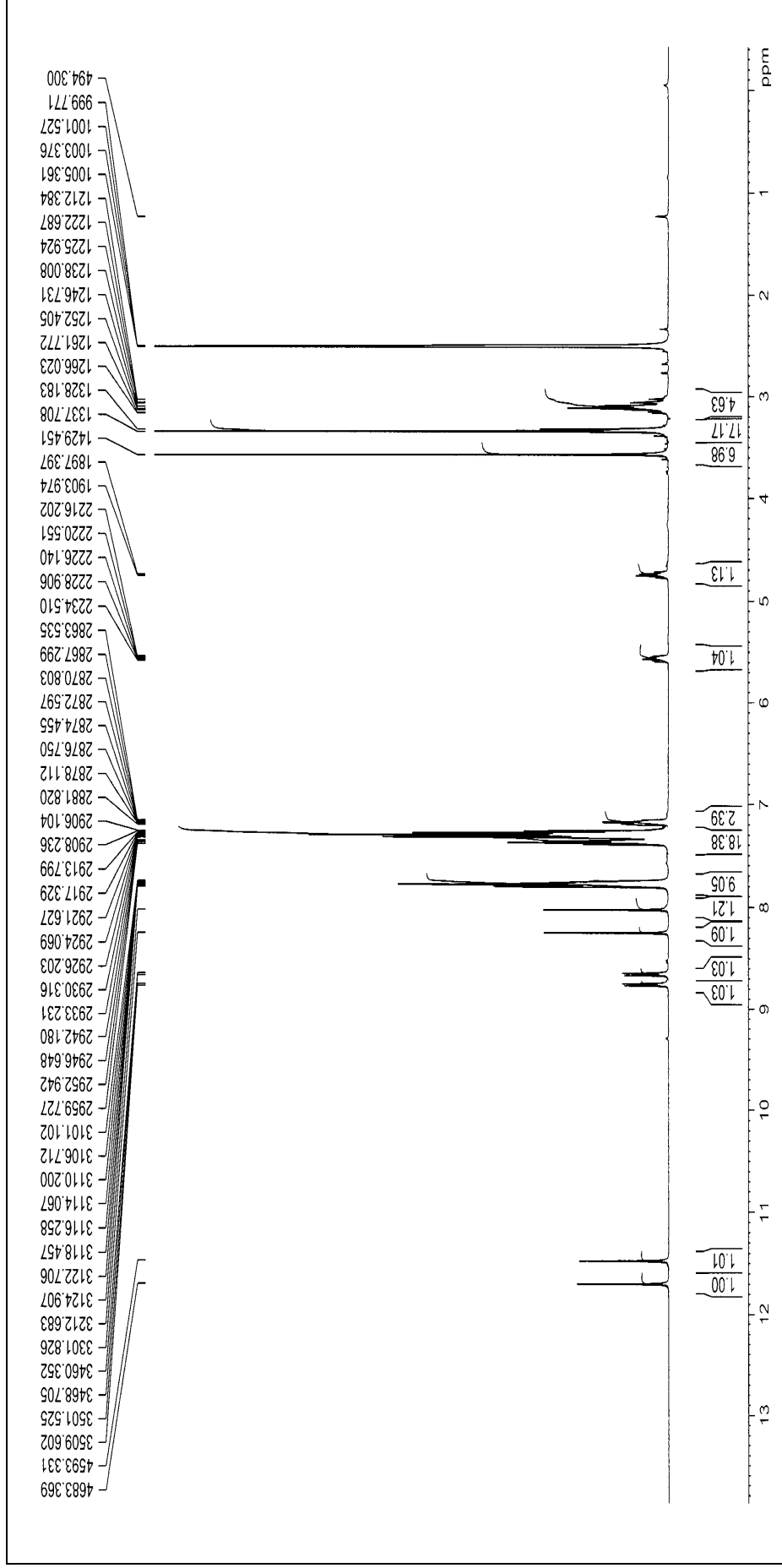
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 285 (10 mL DMF’de 1 mg madde).

IR : ν_{maks} (cm^{-1}): 3262 (N-H gerilme bandı); 3065 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2900 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1681 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1626 (amide ait C=O gerilme bandı); 1602 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1541 (amid II bandı); 1489, 1455, 1438 (aromatik C=C gerilme bandı); 1325 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1309 (C-N amid III gerilme bandı); 1235 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1210, 1178 (C-F gerilme bandı); 1156, 1093, 1060, 1033 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 958, 926 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 874, 836 (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 795, 747 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 701, 688 (-SCH₃ C-S gerilme bandı); 599 (Ar-S-, C-S gerilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.70-11.48 (s, 1H, **Z-E** -NH-N=C-), 8.76-8.65(d, 1H, $J_1=8.01$ Hz, $J_2=8.35$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.25-8.03 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 7.80 (dd, 4H, $J=8.63$ Hz, ArH, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar), 7.76 (d, 4H, $J=8.48$ Hz, ArH F’e göre *meta* konumlarına ait protonlar); 7.36 (t, 4H, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.32 (d, 4H, $J=8.69$ Hz, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.29 (d, 4H, $J=7.83$ Hz, ArH, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumuna ait protonlar); 7.27 (d, 4H, $J=7.69$ Hz, ArH, F’e göre *orto* konumuna ait protonlar) 7.17 (t, 2H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 5.58-4.73 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.57 (s, 6H, -SCH₃), 3.06-3.15 (m, 4H, -PhCH₂-).

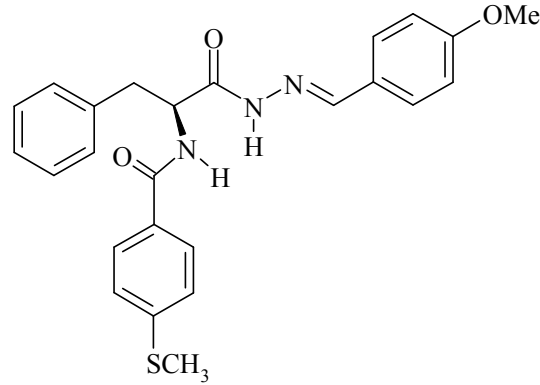
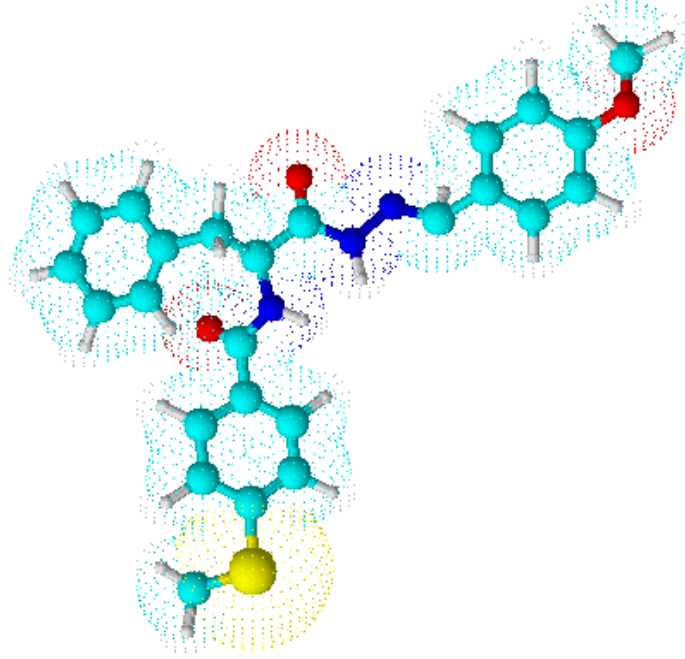


Şekil 21. Bileşik (6c) 'nin IR spektrumu



Şekil 22. Bileşik (6c) ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

4.2.3.4.(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-*N*'-(4-metoksibenziliden)-3-fenilpropanhidrazit (6d) Sentezi



5 mL metanolde çözülmüş 0.270 g (0.82 mmol) (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit (**5**)'in üzerine yine 5 mL metanolde çözülmüş 4-metoksi benzaldehit 0.100 g (0.82 mmol) ilave edilip 3.2.3'deki yöntemle tepkimeye sokuldu. Oluşan beyaz katı süzüldü, etanolden kristallendirildi ve kurutuldu. 0.29 g (% 79); e.n. 189-191 °C.

4.2.3.4.1. Spektroskopik Veriler

Elementel Analiz: : C₂₅H₂₅N₃O₃S

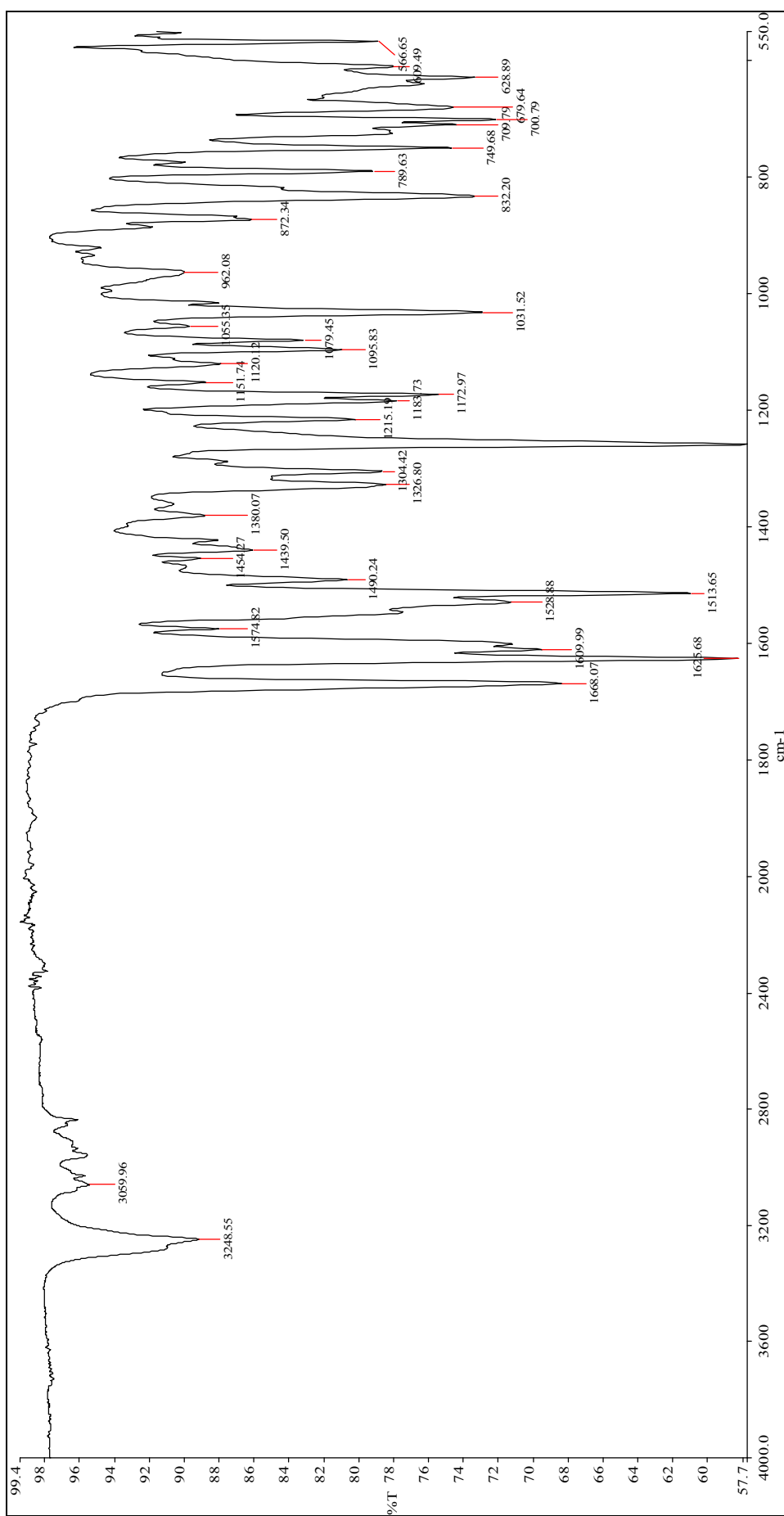
Bulunan % ; C: 66.10; H: 5.70; N: 8.85; S: 6.55

Teorik % : C: 67.09; H: 5.63; N: 9.39; S: 7.16

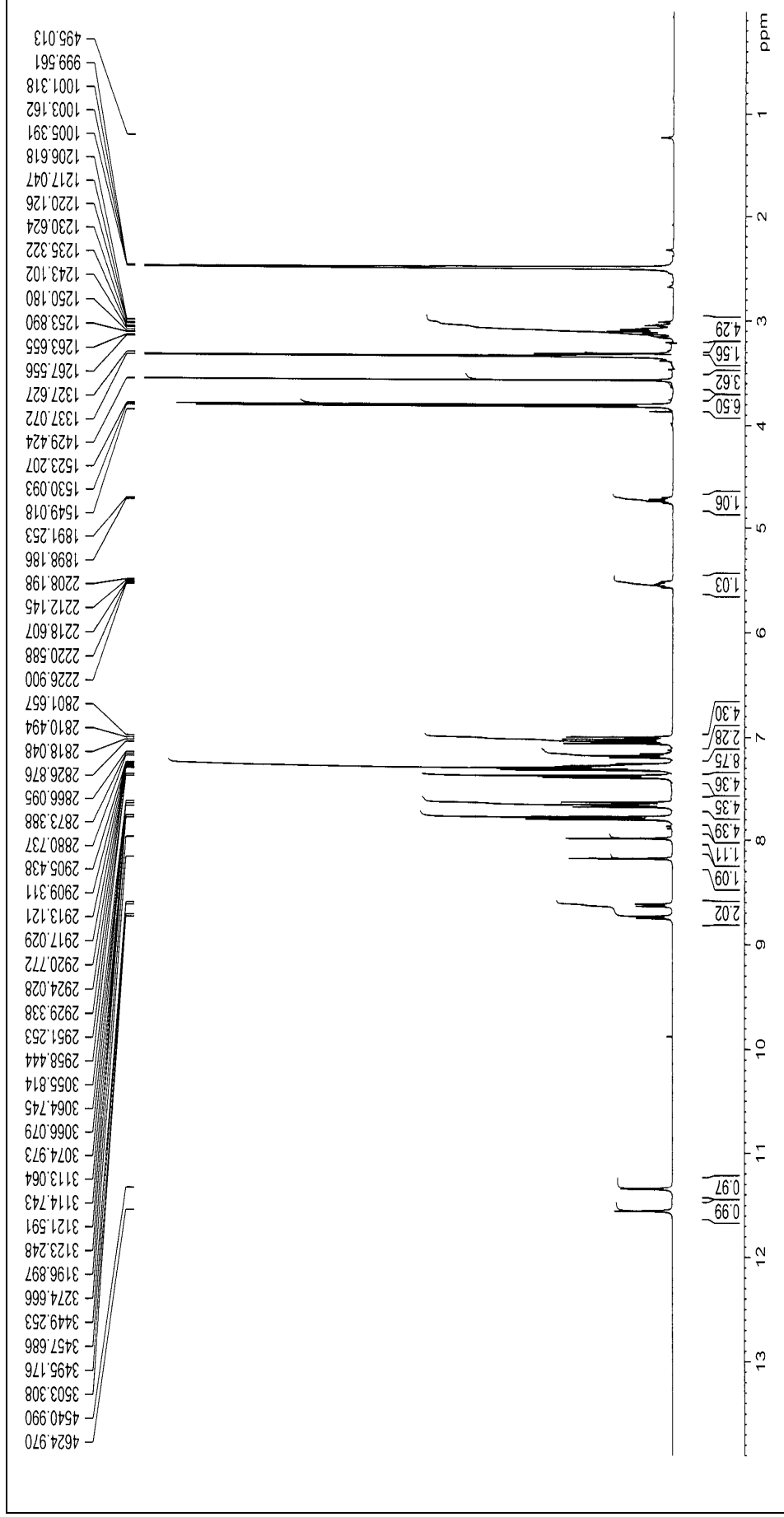
UV spektrumu: λ_{maks} (nm): 285 (10 mL DMF’de 1mg madde).

IR: ν_{maks} (cm^{-1}) 3249 (N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2970 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 1668 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1626 (amide ait C=O gerilme bandı); 1610, (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1575, 1529 (amid II bandı); 1514, 1490, 1454, 1440 (aromatik C=C gerilme bandı); 1380, 1326 (alifatik C-H düzlem içi eğilme bandı); 1304 (C-N amid III gerilme bandı); 1215 (C-O-C simetrik gerilme bandı); 1184 (1,4 disüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 1151, 1120, 1096, 1031 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem içi eğilme bandı); 962 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme bandı); 872, 832, (1,4-disüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilmesi); 790, 750 (monosüstitüe benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 701 (-SCH₃ C-S gerilme bandı); 567 (Ar-S-, C-S gerilme bandı).

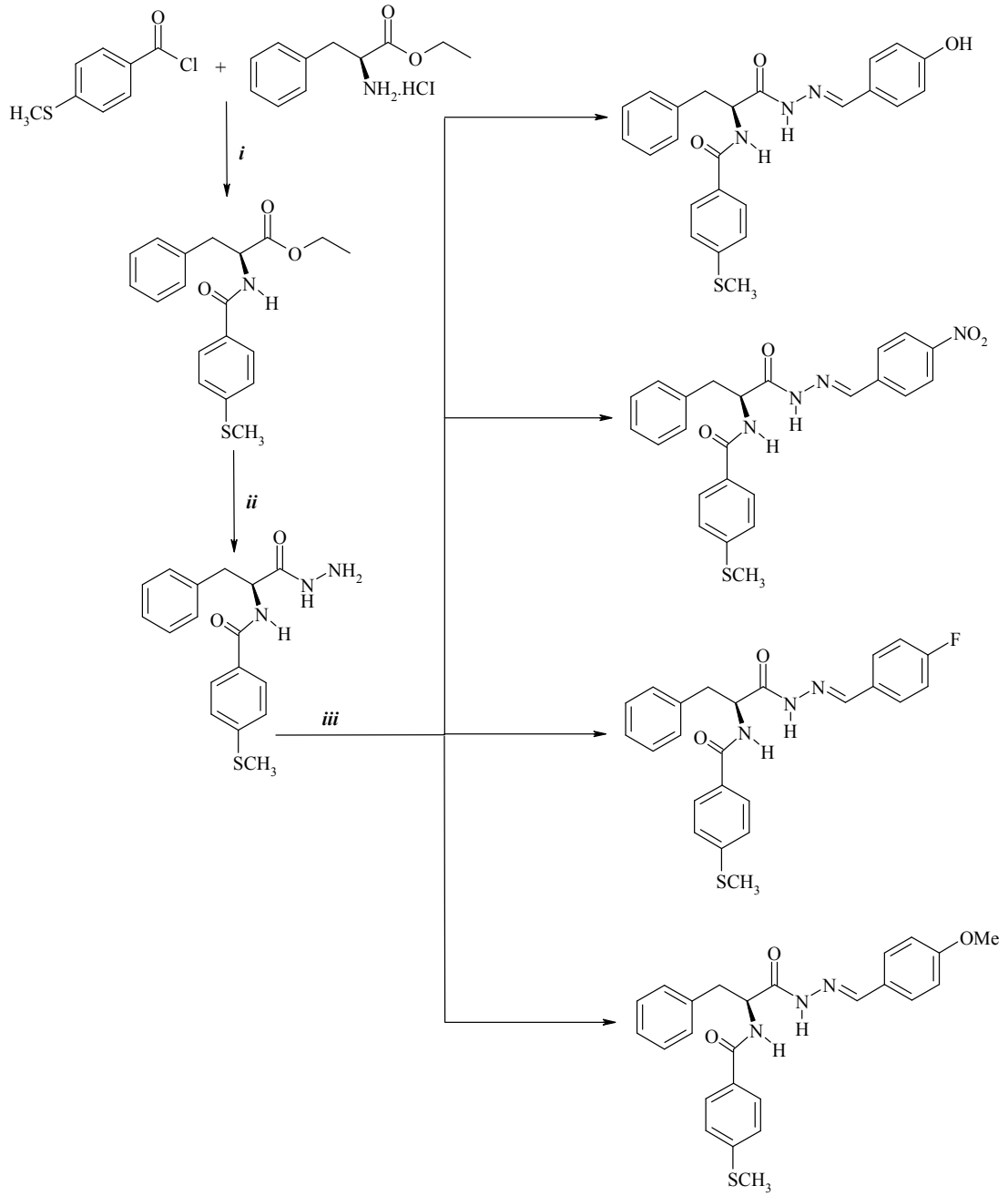
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.64-11.35 (s, 1H, **Z-E**, -NH-N=C-), 8.75-8.63 (d, 1H, $J_1=8.13$ Hz, $J_2=8.43$ Hz, **Z-E**, -NH-), 8.15-7.99 (s, 1H, **Z-E**, -N=CH-), 7.80 (dd, 4H, $J=8.51$ Hz, ArH, -SCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar), 7.65 (d, 4H, $J=8.93$ Hz, ArH OCH₃ grubuna göre *meta* konumlarına ait protonlar); 7.38 (d, 4H, $J=7.19$ Hz, monosüstitüe ArH *orto* konumlarına ait protonlar), 7.30 (d, 4H, $J=8.69$ Hz, monosüstitüe ArH *meta* konumlarına ait protonlar), 7.27 (d, 4H, $J=7.83$, ArH, -SCH₃ grubuna göre *orto* konumlarına ait protonlar); 7.16 (t, 2H, monosüstitüe ArH *para* konumuna ait proton), 7.05 (dd, 4H, $J=8.83$ Hz, ArH OCH₃ grubuna göre *orto* konumlarına ait protonlar); 5.55-4.74 (q, 1H, **Z-E**, -CH-), 3.81 (s, 6H, -OCH₃); 3.57 (s, 3H, -SCH₃), 3.08-3.15 (m, 4H, -PhCH₂-).



Şekil 23. Bileşik (6d)'nin IR spektrumu



Şekil 24. Bileşik (6d)'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



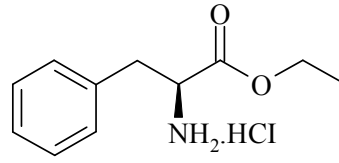
i) CHCl₃, Et₃N; *ii)* NH₂NH₂·H₂O/CH₃OH; *iii)* EtOH/4-süstitübenzaldehyt

Şema 2. (S)-2-(4-metilyo)benzamido-N'-(4-süstitü benziliden)-3-fenilpropanhidrazit türevlerinin sentezi

BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sentez çalışmasında kullanılan doğal bir aminoasit olan *L*-fenilalanin aminoasidinin etil ester hidro klorür tuzu kullanılmıştır.

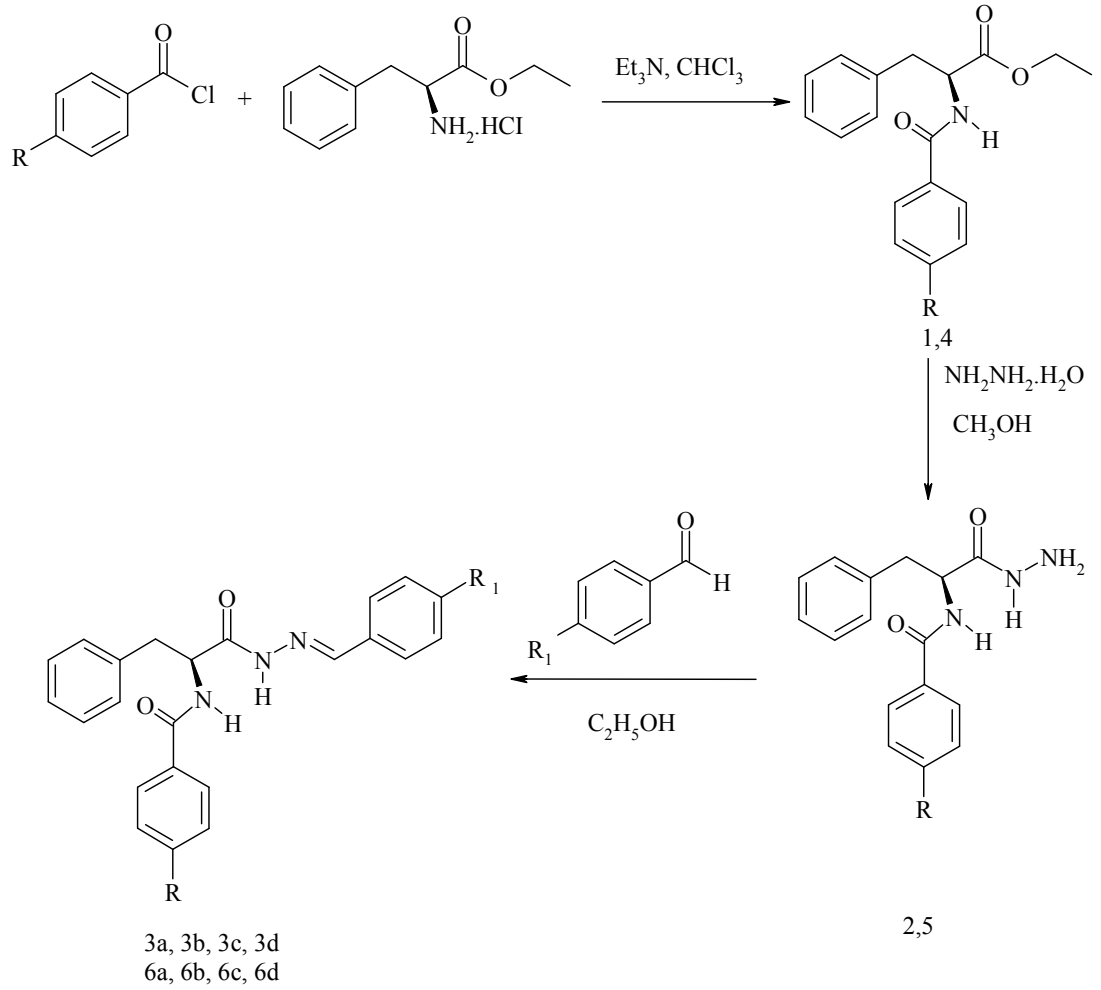


Aminoasit ester hidroklorürlerin (**fenilalanin**, triptofan, alanin, glisin, valin, lösin etil ester hidroklorürleri) biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan bir çalışmada bu bileşiklerin çeşitli maya ve küfler üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Aminoasit ester hidroklorürlerin *F. oxysporum f.sp. albedinis* gibi türlerin büyümelerini çok düşük konsantrasyonlarda bile inhibe ettikleri gözlemlenmiştir. Özellikle fenilalanin esterinin diğer aminoasit esterlerine göre 2.5 kat daha aktif olduğu belirtilmiştir. Bileşiklerin aktivitesi üzerinde asimetric karbon atomunun varlığının doğrudan etkili olduğu bulunmuştur (Boussalah, vd., 2011). Aminoasit türevleri difüzyon yoluyla hücre zarına transfer edilir ve lizozomda hidroliz ve protonasyon meydana gelir. Bu bileşikler hücre lizozomik proteazı yardımıyla aktifleşmiş önilaç olarak davranırlar (Chauvire-Ramazeilles, 1990).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada hidrazonların ve aminoasitlerin birlikte olduğu bileşiklerde aktivitenin artacağı düşüncesiyle çalışmamızda doğal aminoasit esterinin hidrazit hidrazonlarını sentezledik.

5.1. Hidrazonların Sentezi

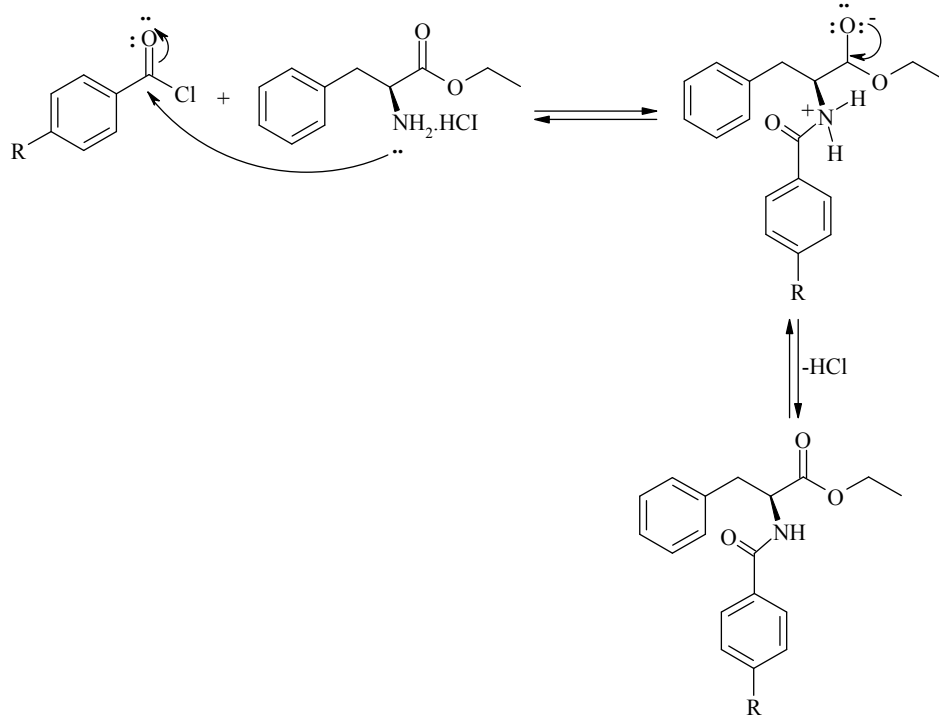
Hidrazon türevi bileşikler 3.2.3'deki yöntemle göre sentezlenmiştir ve sentez şeması **Şema 3**'de gösterilmiştir. Hedef bileşikler sentezlemek ve hidrazit sentezi sırasında iki uçtan reaksiyon oluşumunu önlemek amacıyla ilk basamakta *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür bileşiği NH_2 ucunu kapatmak amacıyla 4-süstitübenzoilklorür türevleriyle reaksiyona sokulmuş ve (*S*)-etil-2-(4-süstitü)benzamido-3-fenilpropanoat türevleri sentezlenmiştir. İkinci basamakta (*S*)-etil-2-(4-süstitü)benzamido-3-fenilpropanoat türevleri hidrazin monohidrat ile muamele edilerek hidrazit türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen hidrazit türevlerinin 4-süstitübenzaldehit türevleriyle kondenzasyon reaksiyonundan hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrazonların tümü orijinal nitelikte olup yapıları ve isimleri **Tablo 2**'de verilmiştir.



Şema 3. Hidrazon türevlerinin genel sentez şeması

5.2. Reaksiyon İçin Genel Bir Mekanizma

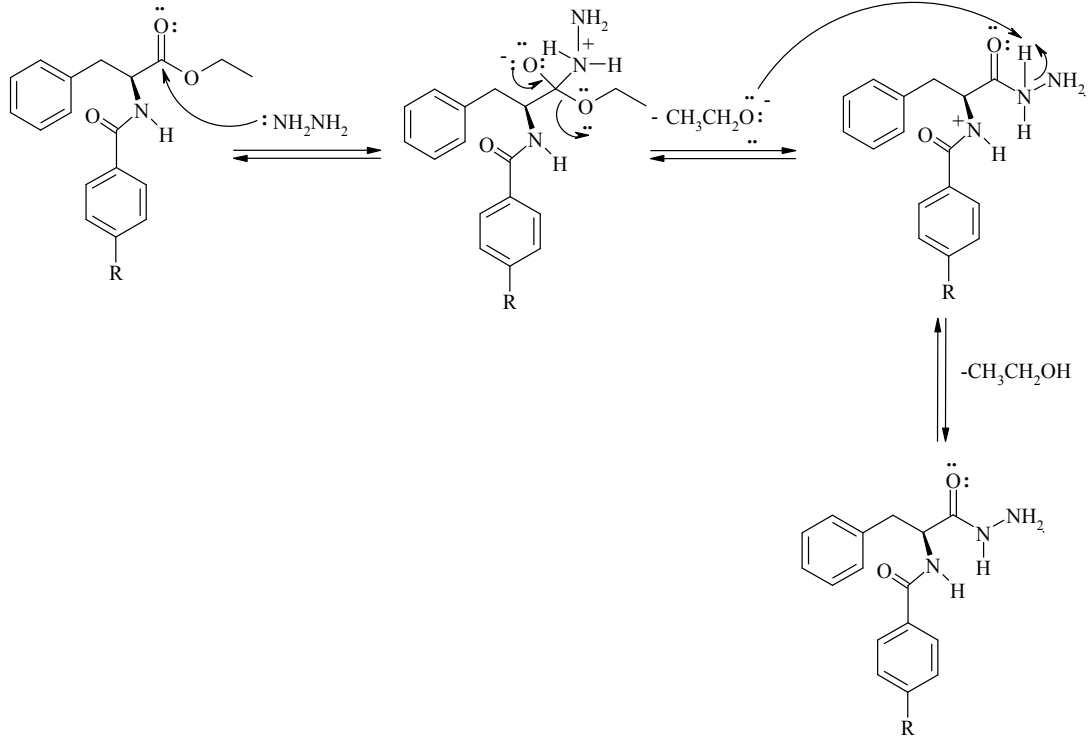
Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür tuzunun NH₂ ucunu kapatmak amacıyla 4-süstitüe benzoil klorürlerle reaksiyon sokulmuştur. Reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir. Mekanizmaya bakıldığında bazik ortamda *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür tuzunun azot atomuna ait ortaklanmamış elektronlar 4-süstitüe benzoil klorürün kısmi pozitif yüklü olan karbonil karbonuna saldırılmaktadır. Azot atomunun bu saldırısıyla C=O bağı açılmaktadır. Geçiş halinde klor atomunun azota bağlı hidrojenlerden birini koparmasıyla 2 mol HCl gazı çıkışı olmakta ve amit türevi oluşmaktadır.



Şema 4. Amit türevlerinin reaksiyon mekanizması

Reaksiyonun ikinci basamağında ilk basamakta sentezlenen (*S*)-etil-2-(4-süstitüe)benzamido-3-fenilpropanoat türevlerine hidrazin monohidrat ile muamele edilerek (*S*)-2-(4-süstitüe)benzamido-3-fenilpropanhidrazit türevleri aşağıdaki mekanizmaya göre sentezlenmiştir. Hidrazin'in azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların (*S*)-etil-2-(4-süstitüe)benzamido-3-fenilpropanoat türevlerinin ester ucundaki karbonil karbonuna saldırısıyla C=O bağına π bağı elektronları oksijen üzerine açılır ve molekül kararsız bir geçiş halinde bulunur.

Daha sonra molekülden etoksi iyonu ayrılır ve C=O bağı oluşur. Sonraki basamakta bazın (etoksi) azottan bir hidrojen koparmasıyla hidrazit türevleri oluşmakta ve 1 mol etil alkol açığa çıkmaktadır

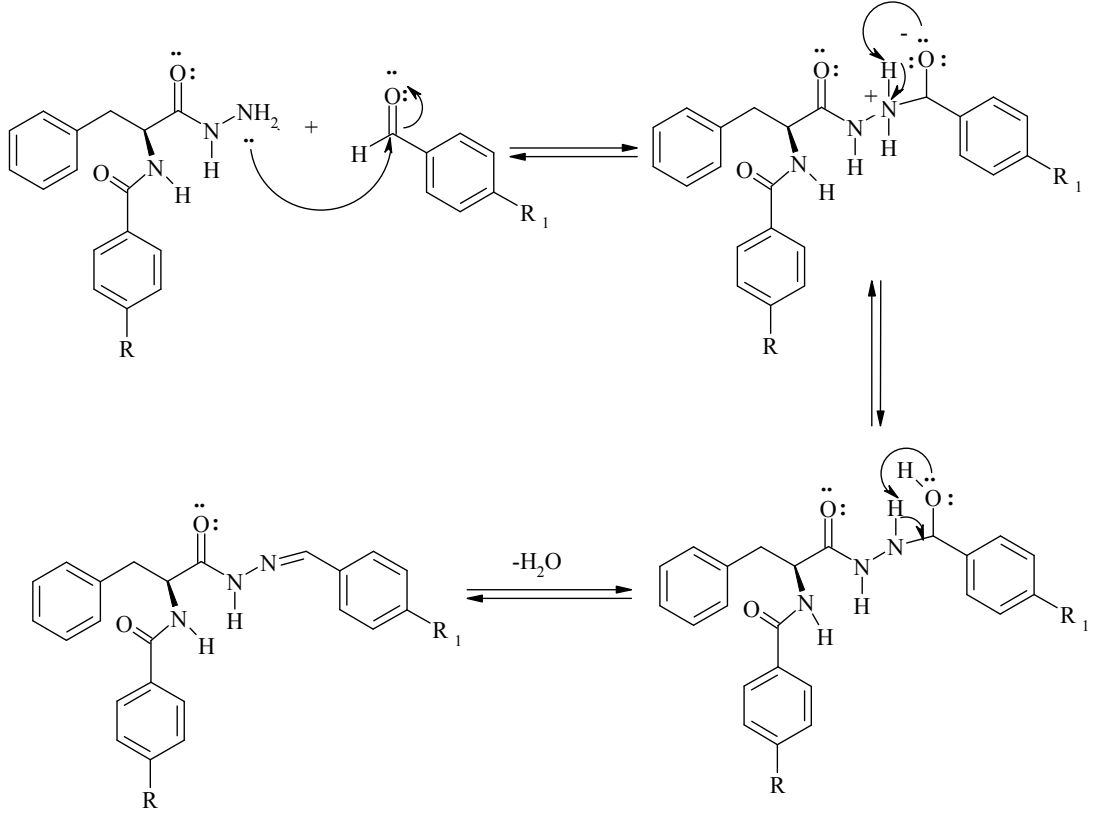


Şema 5. Hidrazit türevlerinin reaksiyon mekanizması

Üçüncü basamakta; iki farklı (*S*)-2-(4-sübstitüe)benzamido-3-fenilpropanhidrazit türevinin 4-OH, 4-F, 4-OMe, 4-NO₂ sübstitüe benzaldehitlerle kondenzasyon reaksiyonundan (*S*)-2-(4-sübstitüe)benzamido-*N'*-(4-sübstitüebenziliden)-3-fenilpropanhidrazit türevleri sentezlenmiştir. Bu reaksiyonun glasiyal asetik asit, hidroklorük asit gibi asitlerin katalizörlüğünde gerçekleştiği çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada hidrazon sentezi asit katalizörü kullanılmadan gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon verimleri % 70-100 arasında değişmektedir

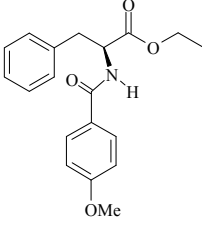
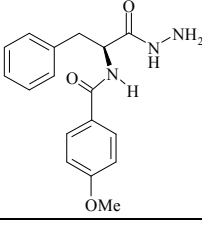
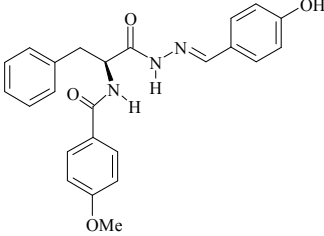
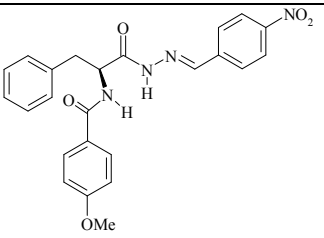
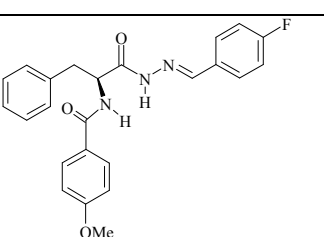
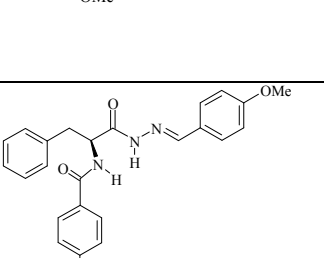
Reaksiyon mekanizmasına bakıldığında uçtaki hidrazitin azot atomunun diğer azot atomlarına göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için, bu azot atomunun ortaklanmamış elektronları 4-sübstitüe benzaldehidin karbonil karbonuna saldırırken C=O bağının π elektronları oksijen üzerine açılır ve molekül kararsız ara ürün olan

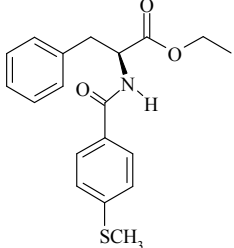
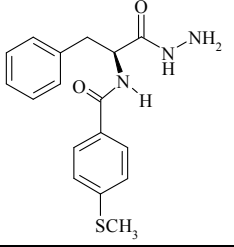
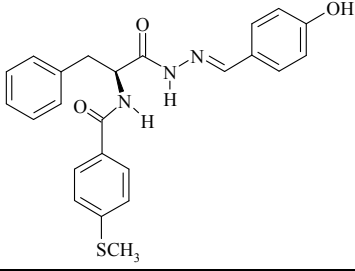
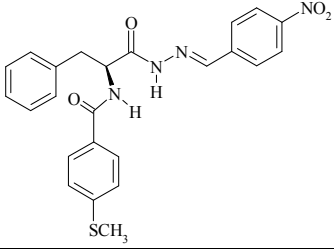
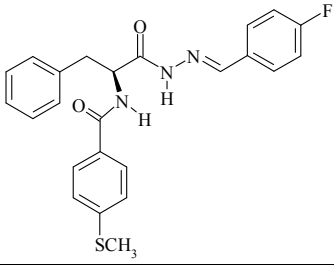
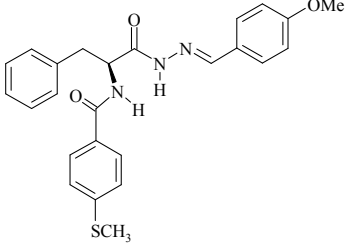
karbinol amit halindeyken oksijenin azota ait hidrojenleri koparmasıyla molekülden su çıkışı olur ve C=N bağı oluşur.



Şema 6. Hidrazon türevlerinin reaksiyon mekanizması

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin açık formülü, adı ve literatür yeri

Kod	Molekül Yapısı	Kimyasal Adı	Literatür
1		(S)-etil-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanoat	Tian vd., (2009)
2		(S)-2-(4-metoksi)benzamido-3-fenilpropanhidrazit	Tian vd., (2009)
3a		(S)-2-(4-metoksi)benzamido-N'-(4-hidroksibenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal
3b		(S)-2-(4-metoksi)benzamido-N'-(4-nitrobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal
3c		(S)-2-(4-metoksi)benzamido-N'-(4-florobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal
3d		(S)-2-(4-metoksi)benzamido-N'-(4-florobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal

4		(S)-etil-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanoat	Orjinal
5		(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal
6a		(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-N'-(4-hidroksibenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal
6b		(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-N'-(4-nitrobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal
6c		(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-N'-(4-florobenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal
6d		(S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-N'-(4-metoksibenziliden)-3-fenilpropanhidrazit	Orjinal

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülü, verimi, erime noktası ve rengi

Kod	Kapalı Formül	% Verim	Erime Noktası	Renk
1	$C_{20}H_{24}NO_4$	93	104-106	Beyaz
2	$C_{19}H_{25}N_3O_3$	89	194-196	Beyaz
3a	$C_{26}H_{29}N_3O_4$	97.7	128-130	Sarı
3b	$C_{26}H_{28}N_4O_5$	87	223-225	Sarı
3c	$C_{26}H_{28}FN_3O_3$	70	200-202	Beyaz
3d	$C_{27}H_{31}N_3O_4$	86	190-192	Beyaz
4	$C_{20}H_{24}NO_3S$	91	120-122	Beyaz
5	$C_{19}H_{25}N_3O_2S$	78	215-217	Beyaz
6a	$C_{26}H_{29}N_3O_3S$	100	132-134	Sarı
6b	$C_{26}H_{28}N_4O_4S$	84	228-230	Sarı
6c	$C_{26}H_{28}FN_3O_2S$	91	218-220	Beyaz
6d	$C_{27}H_{31}N_3O_3S$	79	189-191	Beyaz

Tablo 4. Sentezlenen tüm bileşiklerin kapalı formülü ve elementel analiz bulguları

Kod	Kapalı Formül	Elementel Analiz Bulunan %-(Teorik %)			
		C	H	N	S
3a	$C_{24}H_{23}N_3O_4$	65.55 (66.05)	5.75 (5.55)	9.42 (10.07)	-
3b	$C_{24}H_{22}N_4O_5$	64.16 (64.57)	4.98 (4.97)	12.31 (12.55)	-
3c	$C_{24}H_{22}FN_3O_3$	67.94 (68.72)	5.26 (5.29)	9.84 (10.02)	-
3d	$C_{25}H_{25}N_3O_4$	69.22 (69.59)	5.58 (5.84)	9.52 (9.74)	-
4	$C_{19}H_{21}NO_3S$	65.89 (66.45)	6.17 (6.16)	4.45 (4.08)	9.18 (9.34)
5	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	61.47 (61.98)	5.73 (5.81)	12.43 (12.76)	9.72 (9.73)
6a	$C_{24}H_{23}N_3O_3S$	64.24 (65.49)	5.35 (5.35)	9.23 (9.69)	7.02 (7.40)
6b	$C_{24}H_{22}N_4O_4S$	60.84 (61.32)	4.88 (4.79)	11.60 (12.11)	6.84 (6.93)
6c	$C_{24}H_{22}FN_3O_2S$	64.72 (65.19)	5.41 (5.09)	8.94 (9.65)	6.66 (7.36)
6d	$C_{25}H_{25}N_3O_3S$	66.10 (67.09)	5.70 (5.63)	8.85 (9.39)	6.55 (7.16)

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

5.3.1. UV Spektrumları

Sentezlenen tüm bileşiklerin UV spektrumları 190-500 nm dalga boyunda incelenmiştir. İmin türevlerinin UV spektrumlarıyla ilgili kaynaklar incelendiğinde yakın ultraviyolede absorpsiyon göstermedikleri saptanmıştır. Yapıda konjugasyon olduğu takdirde $\pi \rightarrow \pi^*$ transisyonunun (K-bandı) 220-230 nm arasında gözlemlendiği bildirilmiştir. Azometinlerin asitlendirilmesiyle azot üzerinde pozitif bir yük meydana geldiği ve absorpsiyonun 270-290 nm bölgesine kaydığı ifade edilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde de hidrazon türevlerinin karakteristik K bandı verdiği bildirilmiştir. Sentezlenen hidrazonlar (**3a-d** ve **6a-d**) 285-335 nm dalga boyunda absorpsiyon göstermişlerdir. Bu bölgede absorpsiyon göstermelerinin nedeni $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. İmin kromoforundan kaynaklanan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin konjugasyondan dolayı kırmızıya kaydıkları saptanmıştır. $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri molekülde heteroatom (azot atomu) bulunmasından kaynaklanmaktadır. $\pi \rightarrow \pi^*$ konjugasyonu, $n \rightarrow \pi^*$ kırmızıya kaymaya neden olduğu halde soğurmanın şiddetini pek değiştirmemektedir. $n \rightarrow \pi^*$ soğurmaları kullanılan çözücünün türüne göre değişiklik göstermektedir. Bu geçişlerde çözücünün molekülle hidrojen bağı yapması sebebiyle soğurmaların görülmediği bildirilmektedir. Bu sebeple çözücü olarak polar aprotik çözücü kullanılmıştır. Karakteristik K bandı ise çözücüden etkilenmemektedir (Erdik, 2008).

5.3.2. IR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumları **Tablo 5 ve 6**'da verilmiştir. Simetri özelliklerinin çözücü halinden daha farklı olduğu bilindiğinden ve katı halde yeni soğurma bölgesi ortaya çıkabileceğinden bütün bileşiklerin IR spektrumları katı halde alınmıştır. 3000-3072 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı indüktif ve mezomerik gerilme bandlarının etkisi altında olduğundan alifatik C-H gerilme bandından daha şiddetlidir (Erdik, 2008). Karakteristik N-H titreşimleri bütün bileşiklerin IR spektrumunda görülmektedir. Bu titreşimlerin hidrazon türevlerinde omuz şeklinde olduğu görülmektedir. NH titreşimleri 3296- 3200 cm^{-1} 'de görülmektedir. Bu değer literatür verileriyle uyumludur. Hidrazon türevlerinin NH_2 grubuna ait titreşimlerin 50

cm^{-1} kadar değişmesi beklenir ancak literatür verilerinden de anlaşılacağı gibi bu titreşimler çok zayıftır. Hidrazon grubuna ait C=O gerilme bandı 1670 cm^{-1} civarında görölmektedir. $1598\text{-}1610 \text{ cm}^{-1}$ 'de C=N imin gerilme bandının varlığı hidrazonların oluştuğunu gösterir. Literatürde bu değer konjugasyonun olması halinde 1620 cm^{-1} 'de görölmektedir. Elde edilen sonuçlar da bu verilerle uyumludur (Raj vd., 2008).

Madde	N-H gerilme bandı (Amit I)	Aromatik C-H gerilme bandı	Alifatik C-H (simetrik/asimetrik gerilme) bandı	Hidrozonanın C=O gerilme bandı	Amide C=O gerilme bandı	İmin C=N gerilme	Amit II bandı	Aromatik C=C gerilme bandı	Alifatik C-H içi eğilme/dış bandı	C-N amit III gerilme bandı	Ar-CH ₃ , C-O-C gerilme bandı	Monosubstitüe halka C-H düzlem dışı eğilme bandı	1,4 disubstitüe halka düzlem içi/dış eğilme bandı
3a	3249	3000	2970	1660	1621	1602	1576	1518 1504 1453	1385 1358 1325 971 939	1306	1257	1169 1108 766 673	1180 850 837
3b	3296 3328	3063	2965	1676	1629	1608	1530	1455 1438	1325	1305, 1284	1260	1174 1108 794 750	1213 852 840
3c	3241	3072	2970	1671	1630	1605	1577 1533	1455 1440 1415	1381 1328 966 934	1306	1262	1153 1090 798 746	1238 869 840
3d	3246	3065	2966	1742 1670	1628	1606	1576	1546 1532 1506 1456 1441	1380 1356 1330 967 937	1304	1210	1110 748 700	1171 869 829

Tablo 5. (S)-2-(4-metoksi)benzamido-N²-(4-sübstitübenziliden)-3-fenilpropanhidrazit Türevlerinin IR Verileri

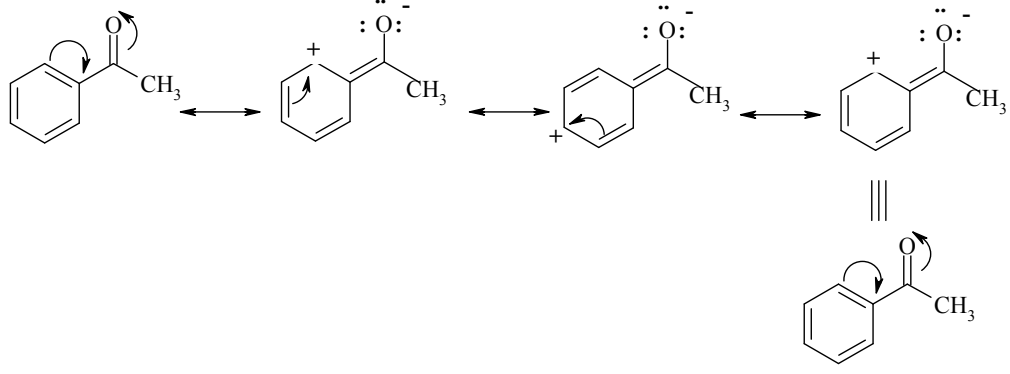
Madde	N-H gerilme bandı (Amit I)	Aromatik C-H gerilme bandı	Alifatik C-H (simetrik-asimetrik gerilme) bandı	Hidrozononun C=O gerilme bandı	Amide C=O gerilme bandı	İmin C=N gerilme	Amit II bandı	Aromatik C=C gerilme bandı	Alifatik C-H içi eğilme-düzlem dışı bandı	C-N amit III gerilme bandı	Monosubstitüe halka C-H düzlem içi-dışı eğilme bandı	1,4 disüstitüe halka düzlem içi-dışı eğilme bandı	-SCH ₃ -Ar-S C-S gerilme bandı
6a	3200	3000	2970 2940	1668	1630	1600	1500	1488 1436	1383 1328 964 932	1305 1257	1121 1093 1048 752	1167 872 834	700 595
6b	3244	3058	2900	1679	1628	1598	1524	1489 1456 1436	1323 972 954	1286	1174 1095 1033 794 751	1235 1214 887 852 829	700 568
6c	3262	3065	2900	1681	1626	1602	1541	1489 1455 1438	1325 958 926	1309	1156 1093 1060 1033 795 747	1235 874 836	701 688 599
6d	3249	3060	2970	1668	1626	1610	1575 1529	1514 1490 1454 1440	1380 1326 962	1304	1151 1120 1096 790 750	1184 872 832	701 567

Tablo 6. (S)-2-(4-metiltiyo)benzamido-N'-(4-süstitübenziliden)-3-fenilpropanhidrazit Türevlerinin IR Verileri

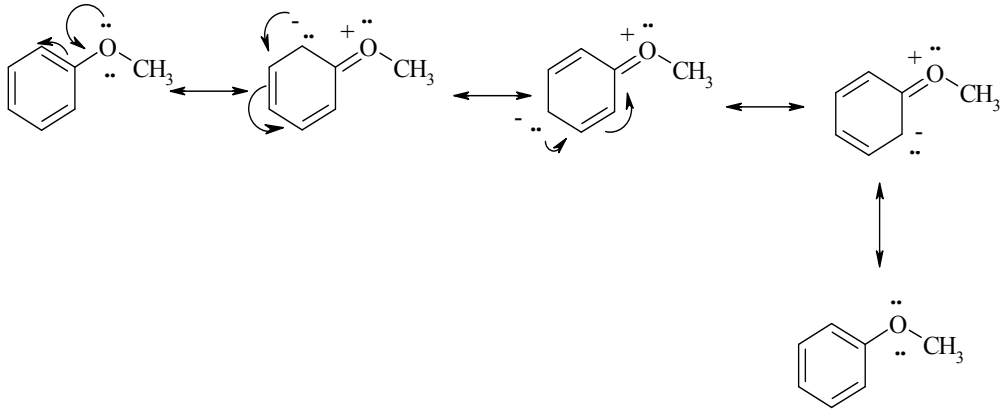
5.3.3. ¹H NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarını kaydetmek için 400 MHz'lik cihaz kullanılmıştır. ¹H NMR spektrumlarını almak için çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılmıştır. İlk basamakta sentezlenen -OCH₃ ve -SCH₃ süstitüe amit türevlerinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, hedeflenen -NH- protonu CH protonu ile etkileşerek sırasıyla δ 8.65 ve 8.76 ppm'de dublet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Elde edilen moleküllerdeki diğer protonları incelediğimizde -CH- grubu zayıf elektron verici grup olduğu için monosüstitüe benzen halkasına ait protonlar normal değerinden (7.27 ppm) birkaç ppm kaydığı tahmin edilmektedir. Ancak her iki yapıda da monosüstitüe benzen halkalarında *o*- ve *m*- protonlar birbirleriyle örtüşerek multitipler verdikleri için bunu tam olarak tahmin etmek mümkün olmamıştır. Her iki yapıda da para konumuna ait protonlar 7.21 ppm'de triplet olarak sinyal vermiştir. -OCH₃ ve -SCH₃ disüstitüe benzen halkalarının *o*- ve *m*- pozisyonlarındaki protonlar aromatik halkadaki süstitüente bağlı olarak farklı bölgelerde rezonans olmaktadır.

Benzen halkasına bağlı süstitüentlerin protonların kimyasal kayma değerleri üzerine etkisini inceleyecek olursak; benzen halkasındaki bütün protonlar 7.27 ppm'de rezonans olurlar. Ancak halkaya bağlanan süstitüenler protonların kimyasal kayma değerlerini etkilerler. Halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalcağından halka prtonlarının perdelenmesi de azalır. Sonuçta, tüm protonların kimyasal kayma değerleri aşağı alana kayar. Ancak halka üzerinde elektron yoğunluğunda gözlenen değişiklik eşit bir şekilde tüm protonlar üzerine dağılmaz. Asetofenon bileşiğinde ise, asetil grubu elektron çekici bir grup olduğundan halka üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltır. Molekülün rezonans strüklerine göre, elektron yoğunluğu *para* ve *orto* pozisyonlarında *meta* pozisyonuna göre daha azdır. Karbonil grubunun anizotropik etkisinden dolayı *orto* ve *para* konumundaki protonlara daha aşağı alana kayar.

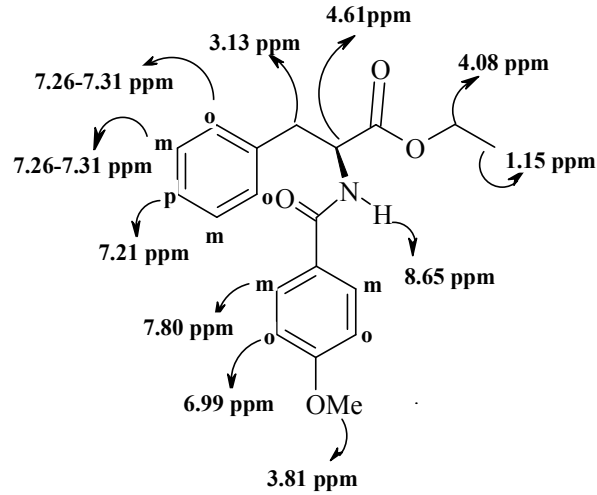


Elektron verici gruplar ise, halkada elektron yoğunluğunu arttırdığından halka protonları daha kuvvetli perdelenir ve sonuçta kimyasal kayma değerleri yukarı alanda gözlenir. Benzene $-OCH_3$ gibi elektron verici gruplar bağlandığında, metoksi grubu, indüktif etki ile elektronları çekerken, mezomerik etki ile elektronlarını halkaya verir. Mezomerik etki, indüktif etkiden daha baskın olduğundan, metoksi grubu elektron verici bir gruptur. Molekülün rezonans strüktürü, elektron yoğunluğunun *orto* ve *para* pozisyonlarda daha fazla arttığını göstermektedir. Bu durum, elektronların meta konumunda azalmış olduğu anlamına gelmez. *Meta* konumlarındaki elektron artışı diğer konumlara göre daha azdır. Böylece *orto* ve *meta* konumlarındaki protonların kimyasal kayma değerleri daha yukarı alana kayar (Balcı, 2004).

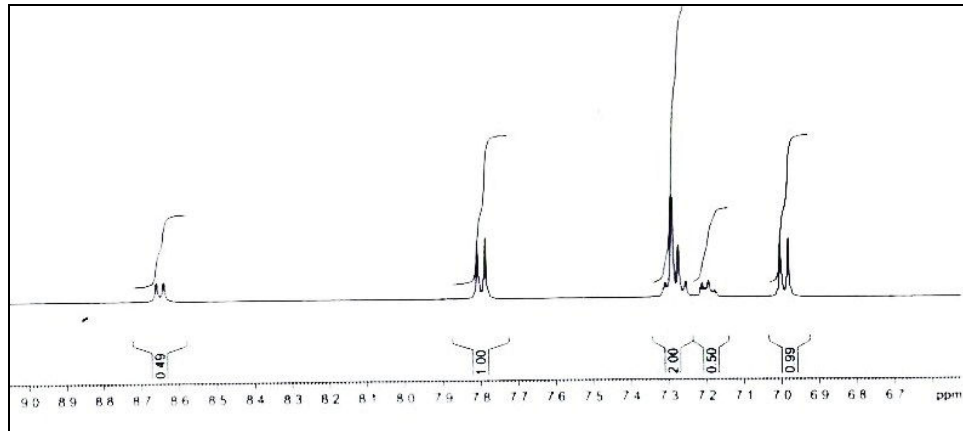


(1) bileşiğinde $-OCH_3$ grubunu elektron verici ancak karbonil grubu halkadan elektron çekici bir gruptur. $-OCH_3$ grubuna göre *orto* konumunda bulunan protonların hesaplanan değerlere göre daha yukarı alanda rezonans olması beklenir (Hesaplanan $\delta H_{orto} = 7.27 - 0.49 + 0.19 = 6.97$) ve tahmin edildiği gibi bu proton 6.99

ppm’de dublet ($J=8.84$ Hz) görülmektedir. $-OCH_3$ grubuna göre *meta* konumunda bulunan protonlar ise süstitüentlerin etkilerinde dolayı hesaplanan $\delta H_{meta}=7.27+0.55-0.12=7.70$ değerinden biraz daha aşağı alanda *orto* konumundaki protonlarla etkileşerek 7.80 ppm’de dublet olarak ($J=8.84$ Hz) rezonans olmuşlardır.

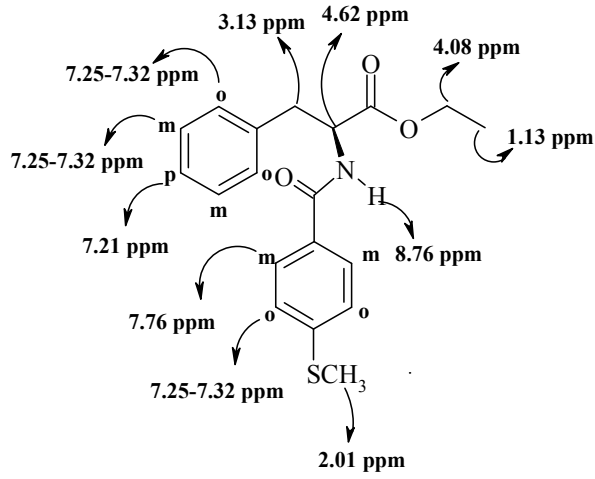


Şekil 25. Bileşik (1)’in 1H NMR kimyasal kayma değerleri

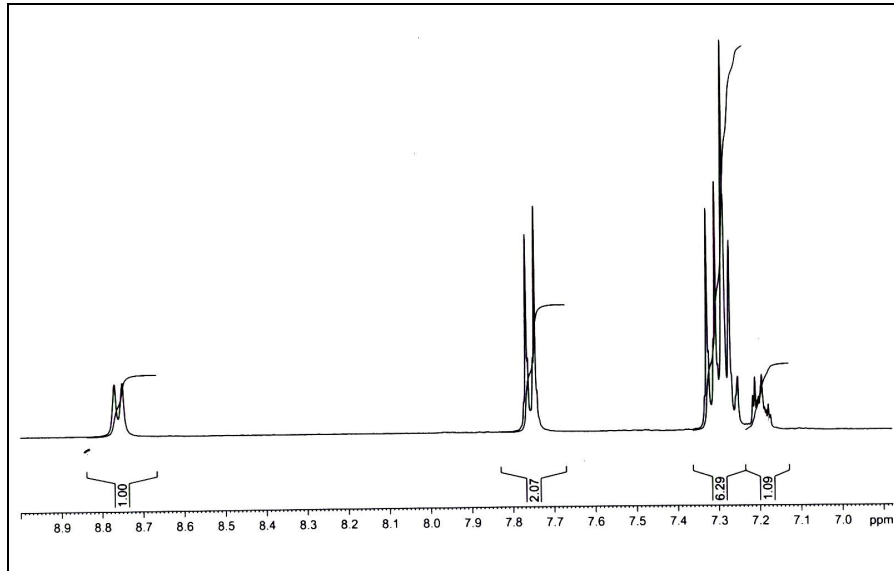


Şekil 26. Bileşik (1)’in N-H ve aromatik bölgesine ait 1H NMR spektrumu

(4) bileşiğinde ise 1,4-disüstitüe aromatik halkaya bağlı olan protonlar $-SCH_3$ gibi elektron verici ve karbonil grubu gibi elektron çekici iki ayrı grubun etkisi altındadır. Bu da *orto* ve *meta* konumlarındaki protonların rezonans bölgelerini doğrudan etkilemektedir. *Meta* konumundaki protonların aşağı alanda 7.76 ppm’de dublet olarak ($J=8.54$ Hz), *orto* konumundaki protonların ise diğer aromatik halkanın protonları ile çakışarak 7.25-7.32 ppm’de multiyet olarak rezonans olduğu görülmektedir.



Şekil 27. Bileşik (4)'ün ^1H NMR kimyasal kayma değerleri

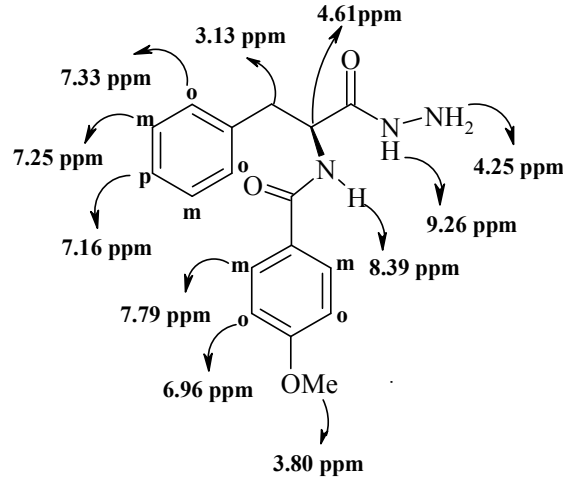


Şekil 28. Bileşik (4)'ün N-H ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

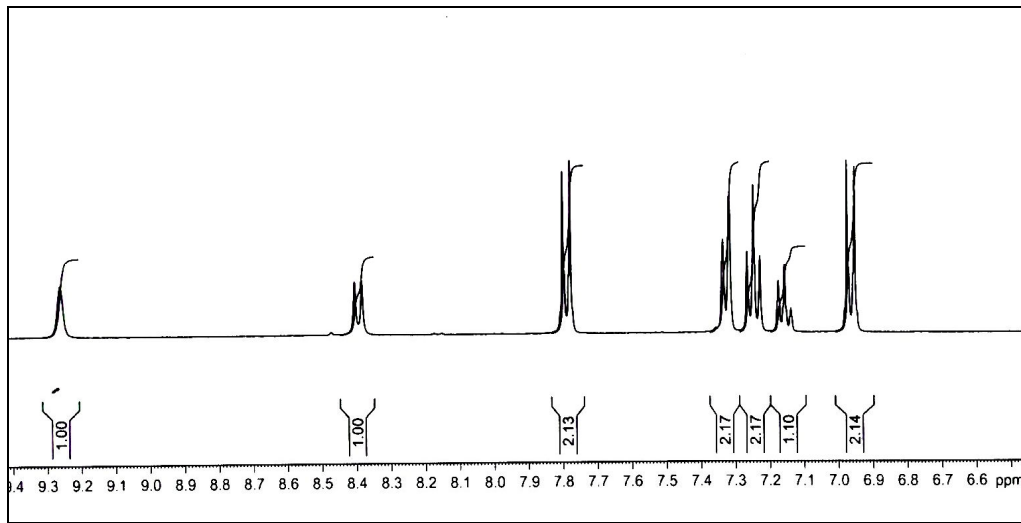
İkinci basamakta elde edilen hidrazit türevlerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, diğer bölgelerde önemli bir değişiklik olmadığı halde $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ grubuna ait 4.08 ppm'de kuartet olarak rezonans olan $-\text{CH}_2-$ protonlarının ve 3.15-3.13 ppm'de triplet olarak rezonans olan $-\text{CH}_3$ protonlarının görülmemesi hedeflenen hidrazit türevlerini sentezlendiğini kanıtlar. **2** ve **5** bileşiklerine ait hidrazit iskeletine ait $-\text{NH}-$ sinyalleri sırasıyla 9.26 ve 9.30 ppm'de singlet olarak görülmektedir. $-\text{NH}_2$ sinyalleri ise 4.25 ppm'de singlet olarak görülür bu da moleküle $-\text{NHNH}_2$ grubunun bağlandığını gösterir. **1** ve **4** bileşiklerine ait spektrumlarında multipl olarak görülen sinyallerin ikinci bileşiklerde daha net olduğu görülmektedir. **2** ve **5** bileşiklerinin

monosübstitüe halkalarındaki -CH- grubunu etkisi altındaki *orto* protonlar -CH- grubunun elektron yoğunluğunu azaltmasından dolayı 7.27 ppm'den daha aşağı alanda sırasıyla 7.33 ppm ($J=7.06$ Hz) ve 7.35 ppm ($J=7.37$ Hz)'de dublet olarak rezonans olmuşlardır.

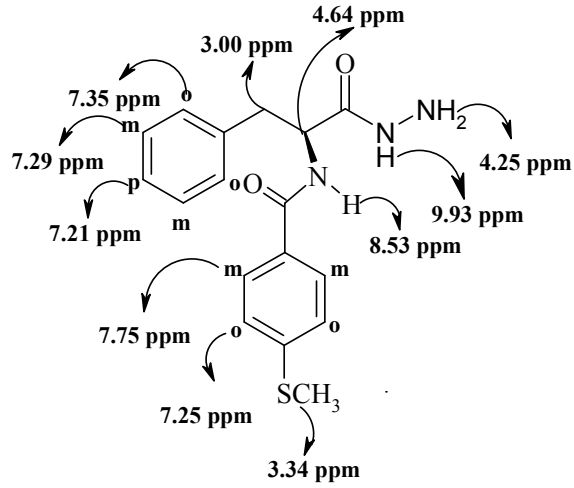
Bunu yanı sıra 4 bileşiğinde diğer aromatik halka protonları ile kimyasal kayma değerleri çakışan -SCH₃'e göre *orto* konumundaki protonlar 5 bileşiğinde 7.25 ppm'de triplet olarak rezonans olmuştur.



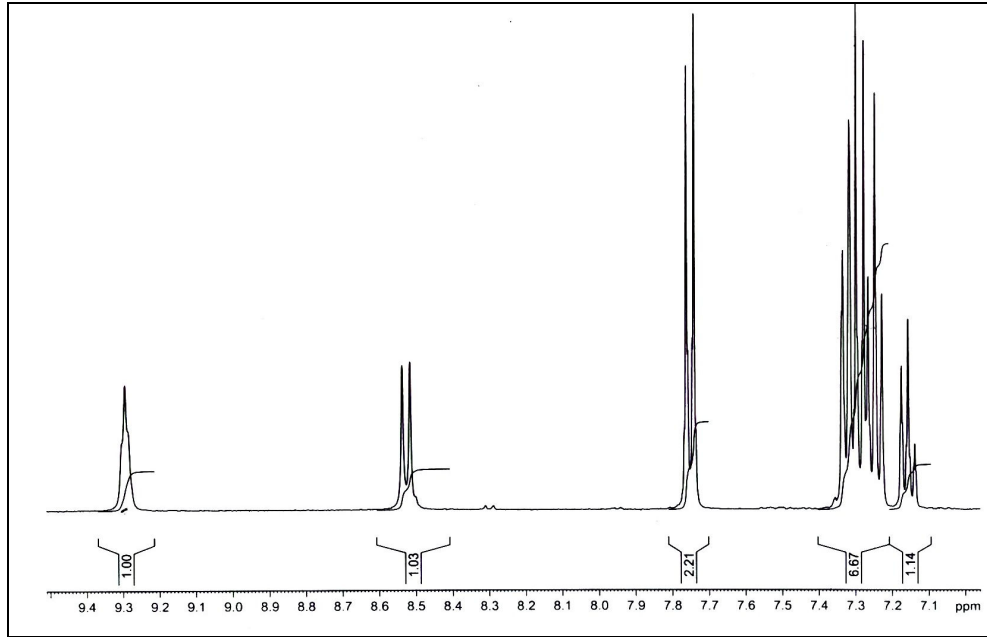
Şekil 29. Bileşik (2)'nin ¹H NMR kimyasal kayma değerleri



Şekil 30. Bileşik (2)'in N-H, NH₂ ve aromatik bölgesine ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 31. Bileşik (5)'in ^1H NMR kimyasal kayma değerleri



Şekil 32. Bileşik (5)'in N-H, NH_2 ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

Üçüncü basamakta substitüe aldehitlerle hidrazitlerin reaksiyonu sonucu $\text{C}=\text{N}$ imin bağı oluşması sebebiyle bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında önemli değişiklikler olduğu görülmektedir. 4.25 ppm'de rezonans olan NH_2 protonlarını görülmemesi ve $\text{N}=\text{CH}$ - protonlarının beklenildiği gibi ~8.00 ppm civarında çıkması hidrazon grubun varlığını kanıtlar. $-\text{NH}-\text{N}-$ protonlarının elektron yoğunluğunun zayıflamasından dolayı bu protonlara ait sinyallerin hidrazit türevlerinden daha aşağı alanda sinyal verdikleri görülmektedir.

3a ve **6a** bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarını incelediğimizde -OH protonlarının *E/Z* izomerinin karışımından dolayı 9.93 ppm'de hafif yayvan bir pik şeklinde singlet ve iki hidrojen olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Aromatik bölgeye ait protonların rezonans oldukları alan çok fazla değişmediği halde protonlar çift görülür. Örneğin **3a** ve **6a** bileşiklerine ait monosüstitüe halkalara ait protonların sırasıyla; *orto* konumundaki protonların 7.38 ppm (*J*=7.36 Hz), 7.38 ppm (*J*=7.17 Hz) dublet ve dört hidrojen olarak, *meta* konumuna ait protonların 7.28 ppm triplet ve dört hidrojen, 7.29 ppm (*J*=8.15 Hz) dublet ve dört hidrojen, *para* konumuna ait protonların ise 7.19 ppm ve 7.18 ppm'de triplet ve ikişer hidrojen olarak rezonans oldukları görülmektedir. Disüstitüe halkalarda ise daha önce belirtilen değerlerin dışında çok fazla bir değişiklik olmamakla birlikte bu bölgelerde de protonların sayısının iki kat olduğu görülmektedir. -CH₂- protonları sırasıyla 3.08-3.18 ppm ve 3.08-3.16 ppm'de multipler ve dört hidrojen olarak görülmektedir. -CH- protonlarının ise çevresindeki protonlarla etkileşerek sırasıyla 4.71-5.53 ppm ve 4.68-5.55 ppm'de kuartet ve dört hidrojen olarak rezonans oldukları görülmektedir. Hidrazon iskeletine ait -NH-N protonları sırasıyla 11.49-11.26 ppm ve 11.49-11.28 ppm'de singlet olarak rezonans olmuşlardır. N=CH- protonlarının ise sırasıyla 8.13-11.26 ppm ve 11.49-11.28 ppm'de singlet olarak rezonans olmuşlardır. Bu sonuçlar da *E/Z* izomerlerinin birlikte oluştuğunu kanıtlar.

Her iki moleküle 4-hidroksibenzaldehit ile kondenzasyon sonucu yeni bir aromatik grup bağlanmıştır. -OH grubu elektron verici bir grup olduğu için halkanın elektron yoğunluğunu artırarak kuvvetli manyetik alan oluşturur ve protonların yukarı alanda rezonans olmalarına sebep olur. Senztezlenen **3a** ve **6a** bileşiklerinin *orto* ve *meta* protonlarının olası rezonans bölgeleri aşağıda hesaplanmıştır.

$$\text{Hesaplanan } \delta H_{orto} = 7.27 + C=N_{(meta)} + OH_{(orto)}$$

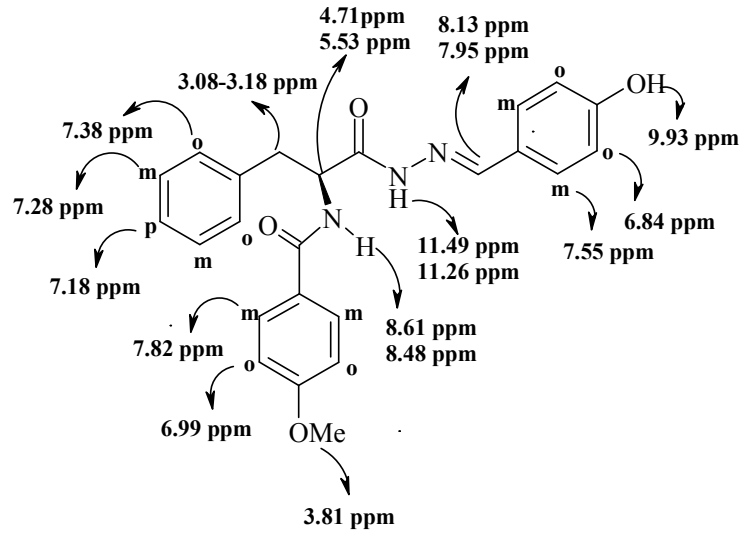
$$\delta H_{orto} = 7.27 + 0.19 - 0.48 = 6.98 \text{ ppm}$$

$$\text{Hesaplanan } \delta H_{meta} = 7.27 + C=N_{(orto)} + OH_{(meta)}$$

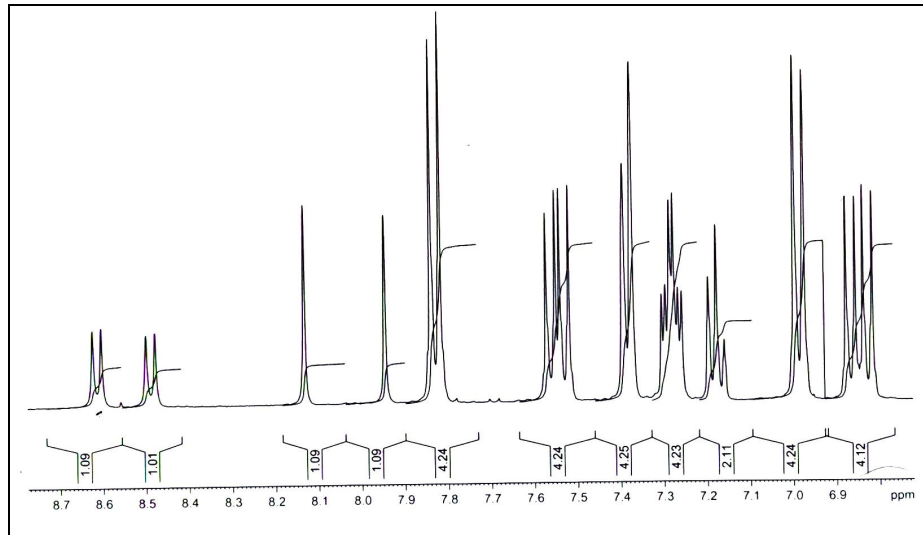
$$\delta H_{meta} = 7.27 + 0.25 - 0.12 = 7.40 \text{ ppm}$$

3a bileşiğinde -OH grubunun protonlar üzerine -OCH₃ grubuyla aynı etkiyi yapması beklenir. Ancak OH grubu -OCH₃ grubundan daha kuvvetli elektron verici bir grup olduğu için halkanın elektron yoğunluğunu artırır ve *orto* ve *meta* konumlarına ait

protonların -OCH₃'ten daha yukarı alanda rezonans olmalarını sağlar. ¹H NMR spektrumu incelendiğinde -OH'a göre *orto* konumuna ait protonların 6.84 ppm'de ($J=7.21$ Hz) ve *meta* konumuna ait protonları 7.55 ppm ($J=8.70$ Hz) duble dublet ve dört hidrojen olarak rezonans oldukları görülmektedir.



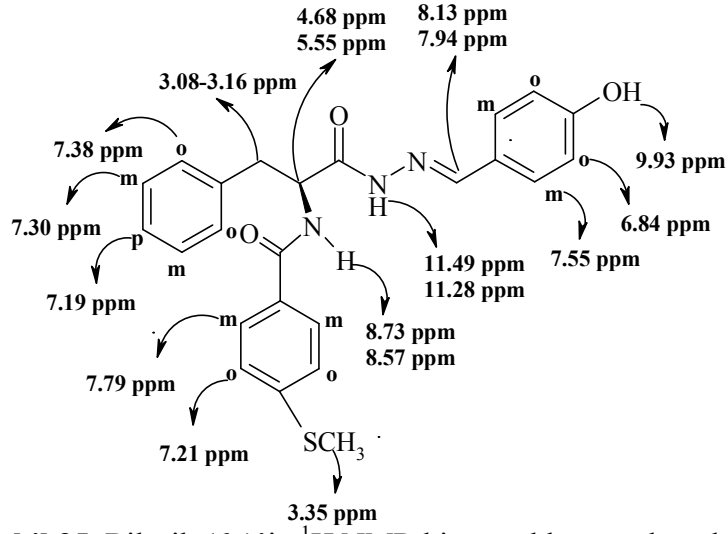
Şekil 33. Bileşik (3a)'in ¹H NMR kimyasal kayma değerleri



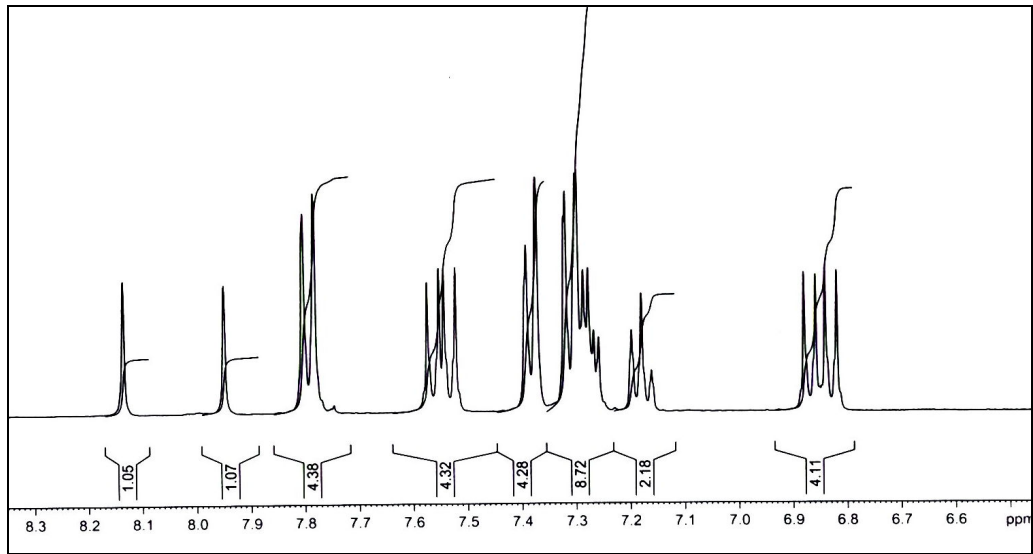
Şekil 34. Bileşik (3a)'in N-H, N=CH ve aromatik bölgesine ait ¹H NMR spektrumu

6a bileşiğinde de -OH grubuna göre *orto* ve *meta* konumunda bulunan hidrojenlerin rezonans oldukları bölgeler aşağı yukarı aynı olmakla beraber -SCH₃ grubuyla

karşılaştırıldığında elektron yoğunluğundan dolayı daha daha yukarı alanda rezonans oldukları görülmektedir.



Şekil 35. Bileşik (6a)'in ^1H NMR kimyasal kayma değerleri



Şekil 36. Bileşik (6a)'in N=CH ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

3b ve **6b** bileşiklerinin de aromatik ve diğer dölgelelerinde önemli bir değişiklik olmamakla birlikte -NH-, -NH-N-, -N=CH- sinyallerinin çift ve iki ayrı bölgede çıkması ve aromatik ve diğer bölgelerdeki protonların iki katı çıkması *E/Z* izomerlerinin birlikte oluştuğunu kanıtlar. 4-nitrobenzaldehit ile hidrazitin kondenzasyonu sonucu yeni bir aromatik bölge oluşmaktadır. Nitro grubu elektron çekici grup olduğu için halkadan elektron çekerek halkanın elektron yoğunluğunu

azaltır ve protonların daha aşağı alanda rezonans olmasına sebep olur. Bu halkaya ait protonların olası rezonans bölgeleri ve gerçek rezonans bölgeleri aşağıda verilmiştir.

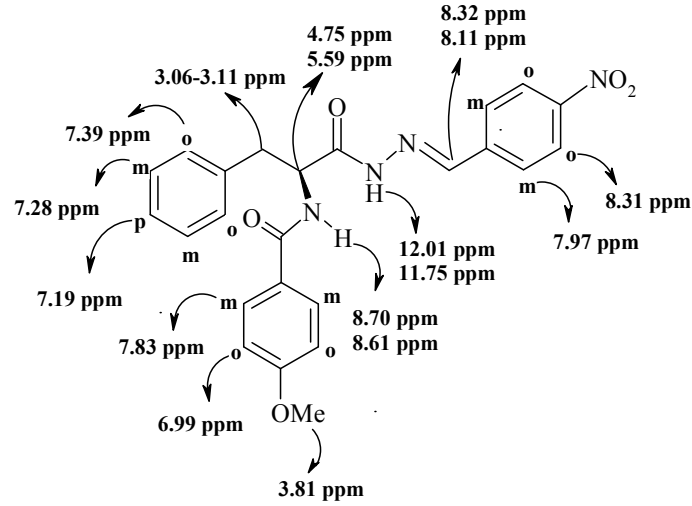
$$\text{H}_{orto} = 7.27 + \text{C}=\text{N}_{(meta)} + \text{NO}_2(orto)$$

$$\text{H}_{orto} = 7.27 + 0.18 + 0.93 = 8.38 \text{ ppm}$$

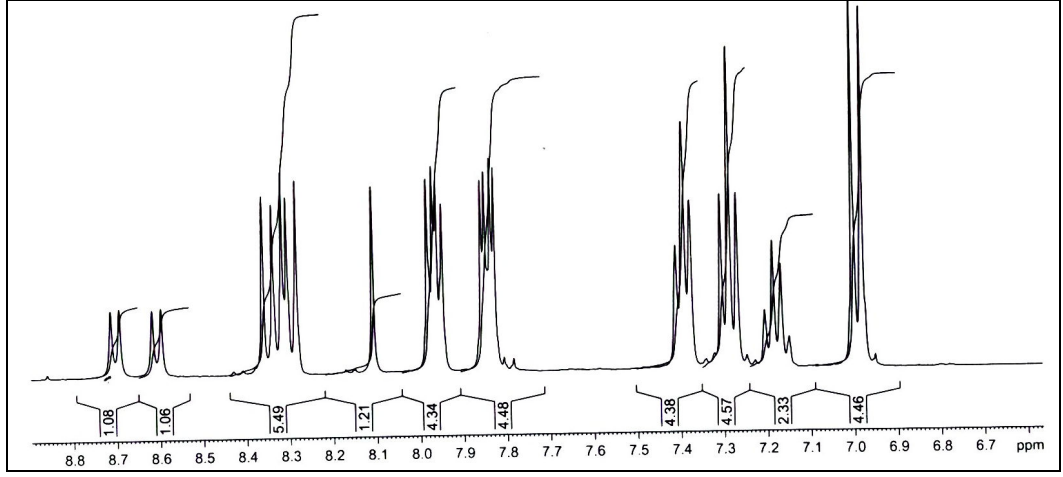
$$\text{H}_{meta} = 7.27 + \text{C}=\text{N}_{(orto)} + \text{NO}_2(meta)$$

$$\text{H}_{meta} = 7.27 + 0.25 + 0.26 = 7.78 \text{ ppm}$$

3b bileşiğinde NO_2 grubuna göre *orto* konumuna ait 8.31 ppm 'de ($J=9.01$ Hz) duble dublet ve dört hidrojen olarak, *meta* konumuna ait protonlar ise 7.97 ppm 'de ($J=8.82$ Hz) duble dublet ve dört hidrojen olarak görülmektedir. $-\text{OCH}_3$ grubu ile karşılaştırıldığında $-\text{OCH}_3$ grubuna göre *orto* konumundaki protonların çok yukarı alanda 6.99 ppm 'de ($J=8.82$ Hz) dublet ve dört hidrojen olarak, *meta* konumundaki protonların ise 7.83 ppm 'de ($J=8.82$ Hz) duble dublet ve dört hidrojen olarak rezonans oldukları görülmektedir. Bu veriler de *orto* ve *meta* konumlarındaki protonlar üzerinde elektron çekici ve elektron salıcı grupların etkisini açıkça ortaya koymaktadır.

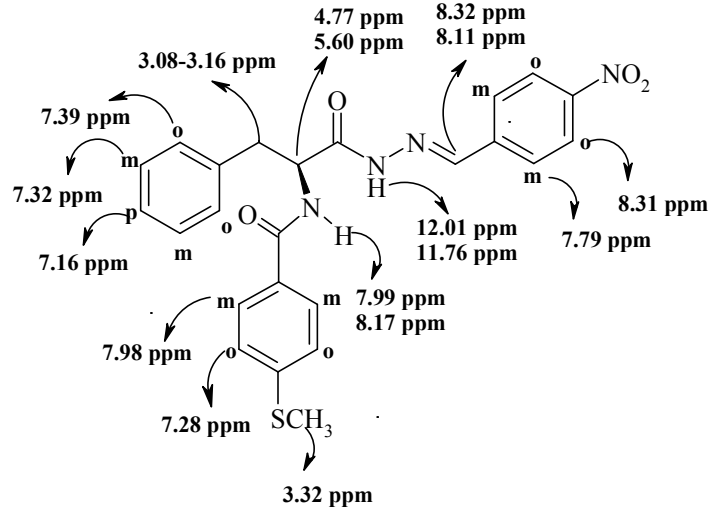


Şekil 37. Bileşik (**3b**)'nin ^1H NMR kimyasal kayma değerleri

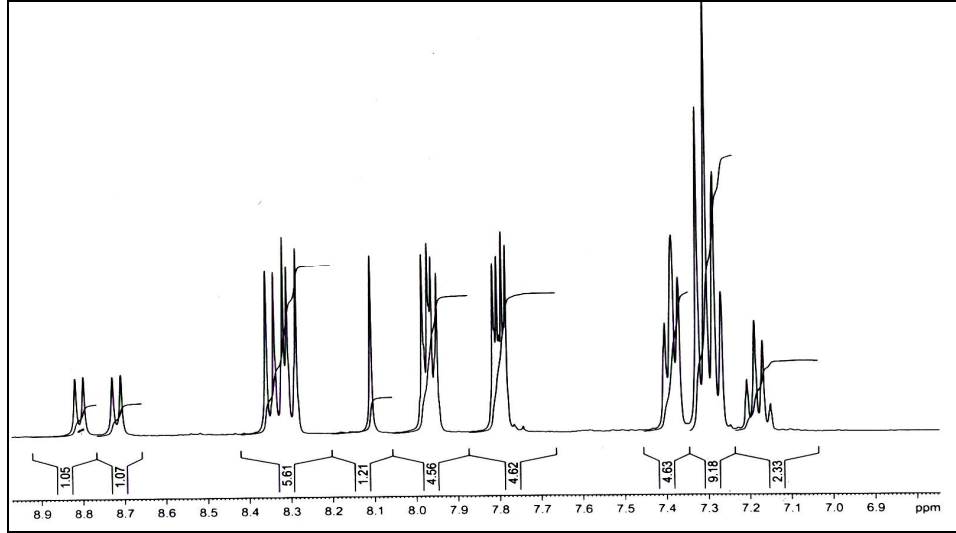


Şekil 38. Bileşik (3b)'nin N=CH ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

6b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde NO_2 grubuna göre *orto* konumunda bulunan protonları 8.31 ppm'de ($J=8.9$ Hz) ve *meta* konumuna ait protonların 7.79 ppm'de ($J=6.09$ Hz) duble dublet ve dört hidrojen olarak rezonans oldukları görülür. Elde edilen sonuçlar hesaplanan değerlerle uyumludur.



Şekil 39. Bileşik (6b)'in ^1H NMR kimyasal kayma değerleri



Şekil 40. Bileşik (6b)'in N=CH ve aromatik bölgesine ait ¹H NMR spektrumu

Hidrazit türevlerinin 4-florobenzaldehit ile reaksiyonu sonucu elde edilen **3c** ve **6c** bileşiklerinin ¹H NMR spektrumu üzerine flor grubunun etkilerini incelediğimizde, mono ve disüstitüe aromatik halkaların protonlarının rezonans bölgelerinde önemli bir değişiklik olmadığı görürüz.

Flor grubunun bağlı olduğu aromatik halkayı incelediğimiz zaman F grubunun halkadan elektron çekerek halka yoğunluğunu azaltması ve protonların daha aşağı alanda rezonans olması beklenir.

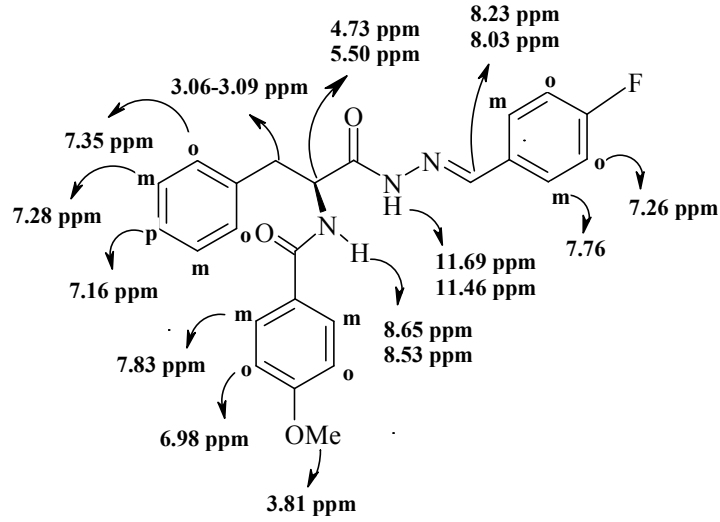
$$\text{Hesaplanan } H_{orto} = 7.27 + C = N_{(meta)} + F_{(orto)}$$

$$H_{orto} = 7.27 + 0.18 - 0.29 = 7.16 \text{ ppm}$$

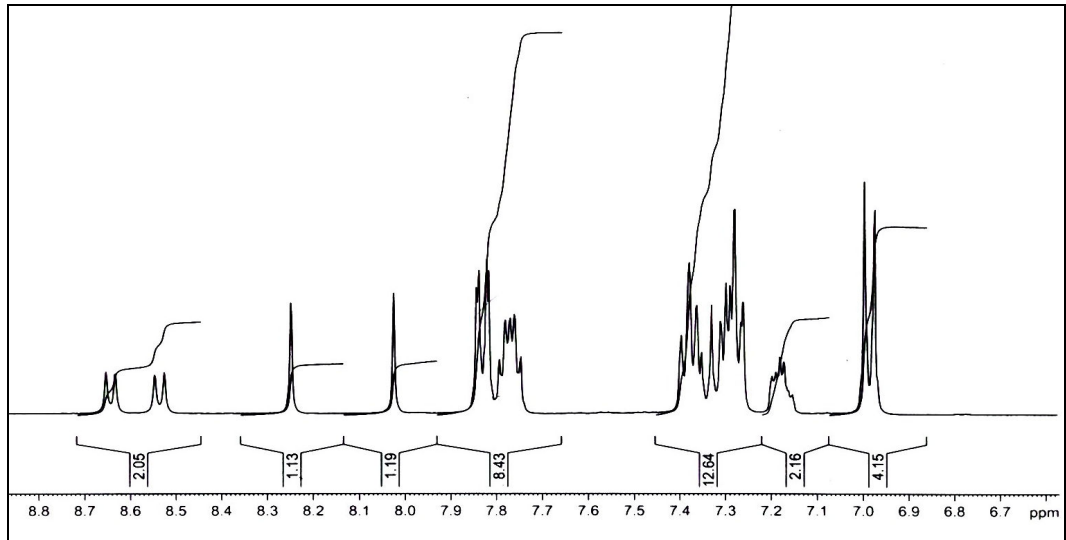
$$H_{meta} = 7.27 + C = N_{(orto)} + F_{(meta)}$$

$$H_{meta} = 7.27 + 0.25 - 0.02 = 7.50 \text{ ppm}$$

3c bileşiğinin arotik bölgesine baktığımızda monüsüstitüe fenil halkasının *orto* ve *meta* pozisyonlarındaki protonlarla F'e göre *orto* konumundaki protonların rezonans bölgeleri birbirine çok yakın olduğu için bu protonlar ~7.3 ppm civarında oniki hidrojen olarak görülmektedir. F atomunun bağlı olduğu halkaya ait protonların rezonans bölgelerini incelediğimizde *orto* konumuna ait protonla 7.76 ppm ve *meta* konumuna ait protonlar 7.26 ppm'de triplet olarak rezonans olmuşlardır. Yarımaların triplet olmasının sebebi ¹⁹F atomunun NMR'da aktif bir çekirdek olmasıyla açıklanabilir.

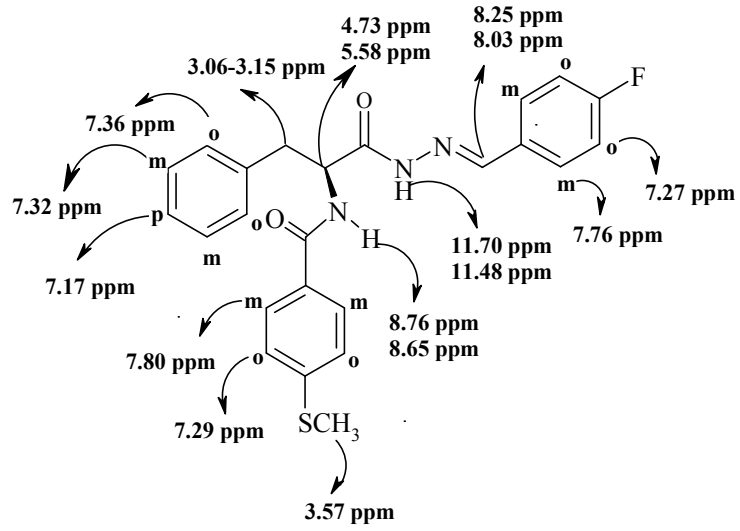


Şekil 41. Bileşik (3c)'in ^1H NMR kimyasal kayma değerleri

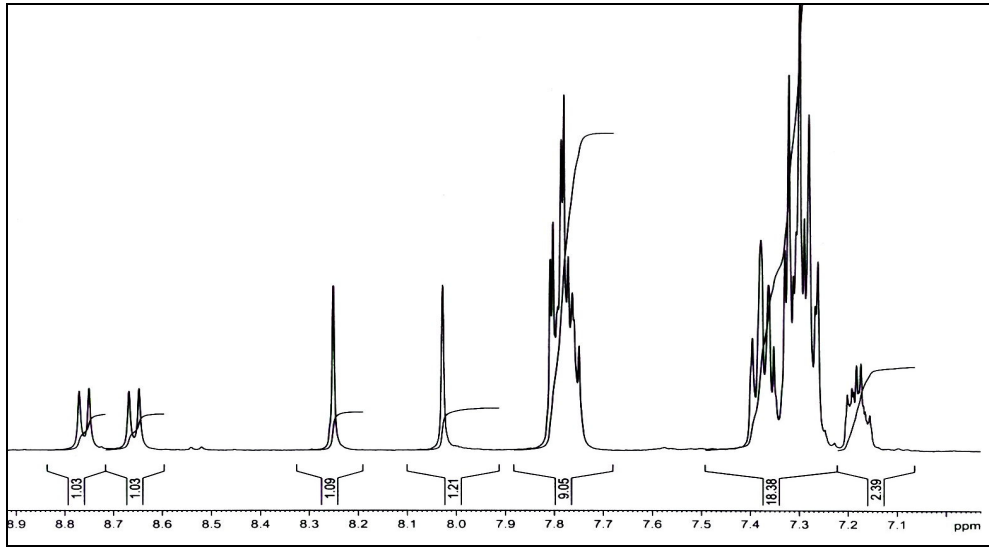


Şekil 42. Bileşik (3c)'in N=CH ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

6c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bölgesi detaylı incelendiğinde $-\text{SCH}_3$ grubuna göre *orto* konumuna ve F'e göre *meta* konumuna ait protonların rezonans bölgelerinin birbirine çok yakın olması sebebiyle bu bölgede 8 hidrojen görülmektedir. Dikkatli incelendiğinde -F atomu, $-\text{SCH}_3$ grubuna göre daha zayıf elektron verici grup olduğu için bu protonların daha yukarı alanda rezonans olduğu görülmektedir. F' göre *orto* konumundaki protonlar 7.27 ppm'de ($J=7.70$ Hz) ve *meta* konumundaki protonların 7.76 ppm'de ($J=8.48$ Hz) dublet olarak rezonans oldukları görülür.



Şekil 43. Bileşik (6c)'in ^1H NMR kimyasal kayma değerleri



Şekil 44. Bileşik (6c)'in NH, N=CH ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

4-metoksibenzaldehit ile hidrazit türevlerinin kondenzasyonundan elde edilen **3d** ve **6d** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarını incelediğimizde, daha önce belirttiğimiz gibi metoksi grubu kuvvetli elektron verici gruptur ve halkanın elektron yoğunluğunu artırarak kuvvetli manyetik alan oluşmasına sebep olur. Bu nedenle protonlar yukarı alanda rezonans olurlar.

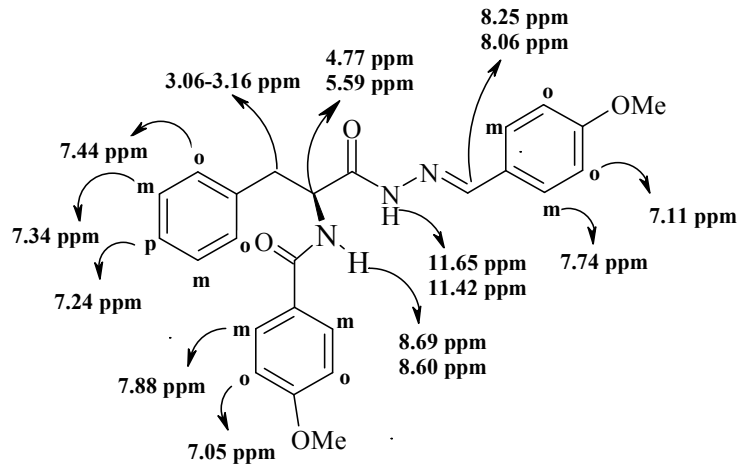
$$\text{Hesaplanan } H_{orto} = 7.27 + C=N_{(meta)} + OCH_3(orto)$$

$$\text{Hesaplanan } H_{orto} = 7.27 + 0.18 - 0.48 = 6.97 \text{ ppm}$$

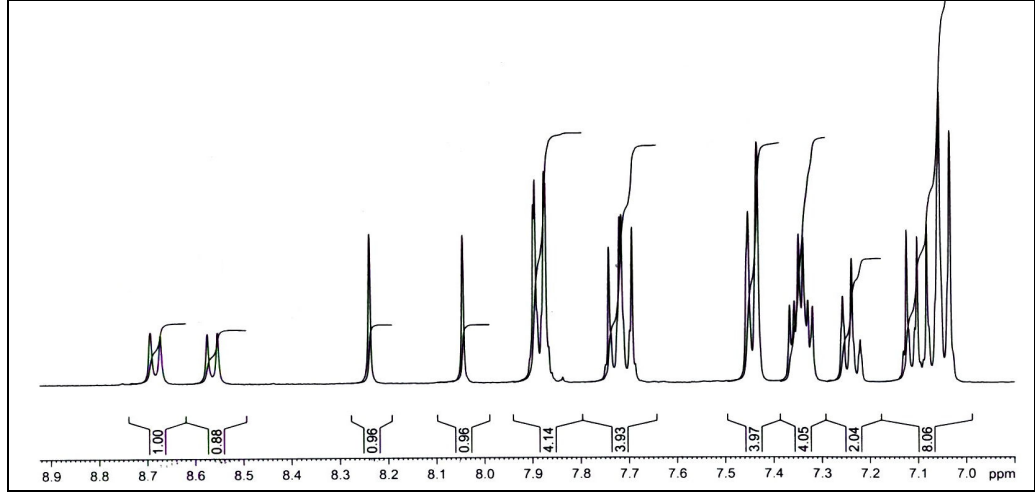
$$\text{Hesaplanan } H_{meta} = 7.27 + C=N_{(orto)} + OCH_3(meta)$$

Hesaplanan $H_{meta} = 7.27 + 0.25 - 0.12 = 7.40$ ppm

3d bileşiğine baktığımızda 1,4 disüstitüe halkaların ikisinde de iki metil grubunun varlığı protonların kimyasal kayma değerlerini önemli ölçüde etkilememiştir. Metoksi grupları *orto-para* yönlendirici olduklarından dolayı *orto* konumlarının elektron yoğunlu fazla olduğundan ve dolayısıyla kuvvetli perdelendiklerinden *orto* konumlarına ait protonlar daha yukarı alanda rezonans olmuşlardır. Hidrazona bağlı metoksi süstitüe halkanın *orto* konumundaki protonlar 7.11 ppm'de ve duble dublet olarak ($J=8.34$ Hz) rezonans olurken amide bağlı metoksi süstitüe halkanın *orto* konumundaki prototonlar 7.05 ppm'de dublet olarak ($J=8.74$ Hz) rezonans olmuşlardır. Birkaç ppm' lik kaymanın karbonil (C=O) grubu ile imin (C=N) grubunun elektron çekme kuvvetlerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. *Meta* konumlarına ait protonlar ise yukarıda belirttiğimiz gibi zayıf perdelendiklerinden ve zayıf manyetik alan etkisinden dolayı daha aşağı alanda rezonans olmuşlardır. Hidrazona ait *meta* protonlar 7.74 ppm'de duble dublet olarak ($J=8.33$ Hz) ve amide ait meta protonlar 7.88 ppm'de ve dublet olarak ($J=7.65$ Hz) rezonans olmuşlardır.

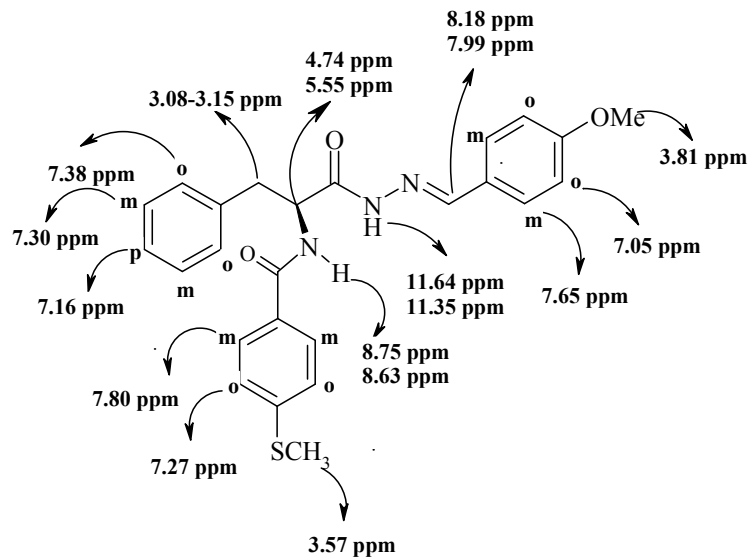


Şekil 45. Bileşik (**3d**)'in 1H NMR kimyasal kayma değerleri

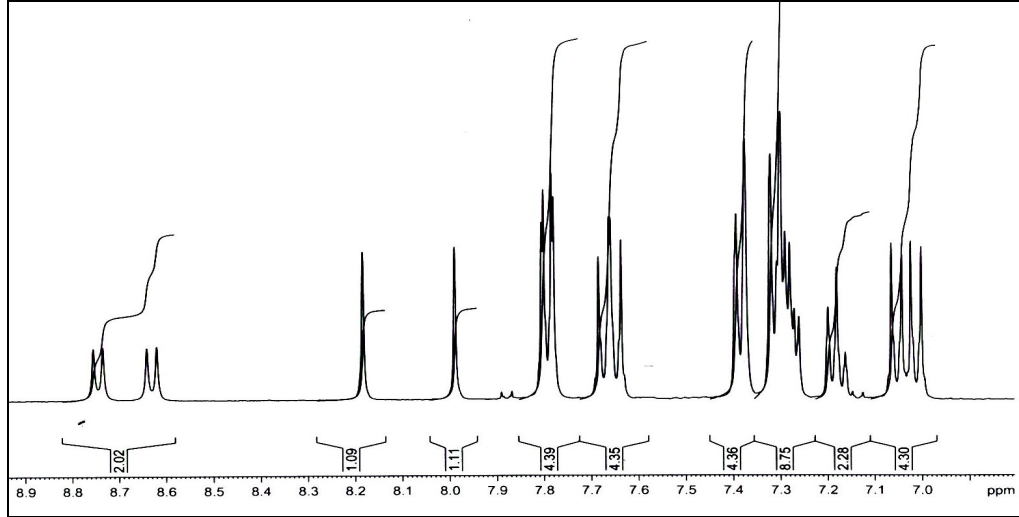


Şekil 46. Bileşik (3d)'in NH, N=CH ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

6d bileşiğinde de metoksi süstitüe halka için yukarıda belirttiğimiz nedenler geçerlidir. $-\text{OCH}_3$ grubuna göre *orto* konumundaki protonlar 7.05 ppm'de duble dublet olarak ($J=8.83$ Hz) ve *meta* konumundaki protonlar 7.65 ppm'de duble dublet olarak ($J=8.93$ Hz) rezonans olmuşlardır. $-\text{SCH}_3$ süstitüe halka ile karşılaştırdığımızda $-\text{SCH}_3$ grubunun da $-\text{OCH}_3$ grubu gibi *orto* yönlendirici olması sebebiyle *orto* konumundaki kuvvetli perdelenirler ve *orto* konumundaki protonlar daha yukarı alanda rezonans olurlar. $-\text{SCH}_3$ ' göre *orto* konumundaki protonlar 7.27 ppm'de dublet olarak ($J=7.68$ Hz) ve *meta* konumundaki protonlar zayıf perdelenen için 7.80 ppm'de dublet olarak ($J=8.51$ Hz) rezonans olmuşlardır.



Şekil 47. Bileşik (6d)'in ^1H NMR kimyasal kayma değerleri



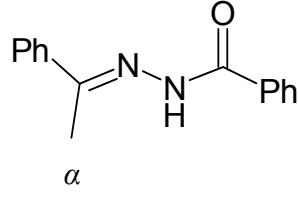
Şekil 48. Bileşik (6d)'in N=CH ve aromatik bölgesine ait ^1H NMR spektrumu

5.4. İzomerlerin Saptanması

Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde bileşiklere ait protonların her birinin ayrı ayrı birbirine yakın iki ayrı alanda sinyal verdiği görülmektedir. Aromatik bölgeye ait protonların iki kat olduğu ve -NH-, -N=CH- ve -NH-N- protonlarının her birinin ayrı ayrı birbirine yakın iki ayrı alanda sinyal verdiği görülmektedir. Bu da C=N bağından dolayı *E/Z* izomerlerinin birlikte olduğu görülmektedir. Piklerin integrasyonu incelendiğinde izomerlerden birinin miktarının diğerinden fazla olduğu görülmektedir.

Literatürde bununla ilgili çalışmalar incelendiğinde; Breuil-Desvergnès vd. (2001), saf olarak elde ettikleri hidrazonların C=N bağından kaynaklanan *E/Z* izomerinden sadece *E* konformasyonu tercih ettiklerini ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu verilerinden saptamışlardır.

Qin vd. (2003), sentezledikleri kiral N-açilhidrazonların *E* ve *Z* izomerlerinin α -karbon atomunun ^{13}C NMR kimyasal değişimlerinin karşılaştırılmasıyla C=N bağının geometrisini tayin etmişlerdir. Asetofenon *N*-benzoil bileşiğinin ^{13}C NMR kimyasal değişimlerine bakıldığında *E* ve *Z* izomerlerine ait metil grupları sırasıyla 25.01 ve 26.54 ppm'de görülmüştür. Bu örnekte *N*-süstitüente *cis* pozisyonda bağlanan α -karbon, *N*-süstitüente *trans* pozisyonda bağlanan α -karbondan birkaç ppm daha yukarı alanda çıktığı görülmektedir.



Gürsoy vd. (2007), [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkptoasetik asit hidrazonların ^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6 'da) SCH_2 , $\text{N}=\text{CH}$, CONH ve imidazol NH protonları iki singlet olarak görülmüştür. Buradan hidrazonların *E/Z* izomerlerinin karışım halinde elde edildiği görülmektedir. İzomerlerin oranları pik çiftlerinin integral değerleri karşılaştırılarak hesaplanmıştır. Baskın izomer *E* izomeridir ve izomerlerin oranları % 69-51 ila % 49-31 arasında değişmektedir.

Sonuç olarak ^1H NMR sonuçları göz önüne alındığında, elde edilen hidrazonların $\text{C}=\text{N}$ çift bağındaki rotasyondan dolayı *Z-E* izomerinin birlikte oluştuğu açıkça görülmektedir. Piklerin şiddeti incelendiğinde daha yukarı alandaki piklerin integrasyonu daha fazladır. Literatür verileri incelendiğinde baskın izomerin *E* izomeri olduğu izomerlerin oranlarının yaklaşık % 48-52 arasında değiştiği tahmin edilmektedir.

KAYNAKLAR

Arslan, Z., (2005). Tüberküloz hastası ile temaslı çocuklarda, INH profilaksisinin elispot yöntemi ile değerlendirilmesi. Heybeliada Sanatoryum Göğüs Hastalıkları Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi.

Avetissian, A.A., Tokmajian, G.G., Karapetian, L.V., (2005). Reaction of 3-acetyl-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-2-pyrone with carboxylic acid hydrazides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **41**, No. 7.

Balcı, M., (2008). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. (2. Baskı). Odtü Yayıncılık

Boussalah, N., Touzani, R., Souna, F., Himri, I., Bouakka, M., Hakkou, A., Ghalem, S., El Kadiri S., (2011). Antifungal activities of amino acid ester functional pyrazolyl compounds against *Fusarium oxysporum* f.sp. *albedinis* and *Saccharomyces cerevisiae* yeast. *Journal of Saudi Chemical Society*, **xxx**, xxx–xxx.

Breuil-Desvergnès, V., Goré, J., (2001). Reaction of the lithio-derivative of methoxyallene with hydrazones. Part 1: Synthesis and transformation of α -allenyl hydrazines. *Tetrahedron*, **57**, 1939-1950.

Ciesielski, M., Pufky, D., Döring, M., (2005). A convenient new synthesis of fused 1,2,4-triazoles: the oxidation of heterocyclic hydrazones using copper dichloride. *Tetrahedron*, **61**, 5942–5947.

Chakraborti, A.K., Bhagat, S., Rudrawar, S., (2004). Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron Letters*, **45**, 7641–7644.

Chauviere-Ramazeilles, C., Mécanismes d'action leishmanicide des esters d'acides aminés et de peptides dans le modèle d'infection cutanée murine par *Leishmania amazonensis*= Leishmanicidal activity of amino acid and dipeptide esters on the murine cutaneous leishmaniasis by *Leishmania amazonensis*. Thèse d'Université de Paris 06, Paris, France. 1990.

Cunha, A.C., Tributino, J.L.M., Miranda, A.L.P., Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J., (2002). Synthesis and pharmacological evaluation of novel antinociceptive N-substituted-phenylimidazolyl-4-acylhydrazone derivatives. *Il Farmaco*, **57**, 999-1007.

Effenberger, K., Breyer, S., Schobert R., (2010). Modulation of doxorubicin activity in cancer cells by conjugation with fatty acyl and terpenyl hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**, 1947–1954.

El Kaim, L., Le Menestrel, I., Morgentin, R., (1998). Trichloroacetic acid hyrazones I: New formation of 1,3,4-oxadiazoles from aldehydes. *Tetrahedron Letters*, **39**, 6885-6888.

El-Shaer, H.M., Foltínová P., Lácová, M., Chovancová, J., Stankovičová, H., (1998). Synthesis, antimicrobial activity and bleaching effect of some reaction products of 4-oxo-4H-benzopyran-3-carboxyaldehydes with aminobenzothiazoles and hydrazides. *II Farmaco*, **53**, 224-232.

Erdik, E. (2008). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. (5. Baskı) Ankara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Gazi Kitabevi.

Ergenç N., 1989. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. (IV Baskı), İstanbul.

Gholivand, M.B., Raheedayat, F., (2004). Chromium(III) Ion-Selective Electrode Based on Oxalic Acid Bis(Cyclohexylidene Hydrazide). *Electroanalysis*, **16**, 1330-1335.

Guzen, K.P., Guarezemini, A.S., Órfão, A.T.G., Cella, R., Pereiraa, C.M.P., Stefani, H.A., (2007). Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Letters*, **48**, 1845–1848.

Gürsoy, A., Terzioğlu, N., Ötük, G., (1997). Synthesis of some new hydrazide-hyrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **32**, 753-757.

Hanna, M.L., Tarasow, T.M., Perkins, J., (2007). Mechanistic differences between in vitro assays for hydrazone-based small molecule inhibitors of anthrax lethal factor. *Bioorganic Chemistry*, **35**, 50–58.

Hutchins, R.O., Hutchins. M.K., (1991). *Comprehensive Organic Synthesis*. B.M. Trost, Permagon Pres, **8**, 3227-362.

Issa, R.M., Hassanein, A.A., El-Mehasseb, I.M., El-Wadoud R.I.A., (2006). UV–vis, IR and ¹H NMR spectroscopic studies of some 6-chloro,2-pyridyl hydrazones. *Spectrochimica Acta Part, A* **65**, 206–214.

Ito, A., Hayama, H., Kashimura, Y., Yoshioka, H., (2001). Effect of maleic hydrazide on endogenous cytokinin contents in lateral buds, and its possible role in over bud formation on the Japanese Pear shoot. *Scientia Horticulturae*, **87**, 199-205

Kaushik, D., Khan, S.A., Chawla, G., Kumar, S., (2010). N'-[(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene] 2/4-substituted hydrazides: Synthesis and anticonvulsant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 3943-3949.

Kiselyov, A.S., Dominguez, C., (1999). A novel synthesis of 3,4-disubstituted cinnolines from *o*-trifluorophenyl hydrazones. *Tetrahedron Letters*, **40**, 5111-5114.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Oruç, E., Unsalan, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Rollas, S., Anatholy, D., (2006). Synthesis and characterization of novel hydrazide–

hydrazones and the study of their structure–antituberculosis activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 1253–1261.

Kulandasamy, R., Adhikari, A.V., Stables, J.P., (2009). A new class of anticonvulsants possessing 6 Hz activity: 3,4-Dialkyloxy thiophene bishydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4376–4384.

Kumar, D., Judge, V., Narang, R., Sangwan, S., De Clercq, E., Balzarini, J., Narasimhan, B., (2010). Benzylidene/2-chlorobenzylidene hydrazides: Synthesis, antimicrobial activity, QSAR studies and antiviral evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**, 2806-2816.

Kumar, P., Narasimhan, B., Yogeewari, P., Sriram, D., (2010). Synthesis and antitubercular activities of substituted benzoic acid N'-(substituted benzylidene/furan-2-ylmethylene)-N-(pyridine-3-carbonyl)-hydrazides. *European Journal of Medicinal Chemistry* **xxx**, 1-5.

Küçükgül, Ş.G., Oruç, E.E., Rollas, S., Şahin, F., Özbek, A., (2002). Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 197-206.

Küçükgül, Ş.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.

Küçükgül, Ş.G., Rollas, S., (2002). Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents. *Il Farmaco*, **57**, 583–587.

Küçükgül, Ş.G., Rollas, S., Küçükgül, İ., Kiraz, M., (1999). Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **34**, 1093–1100.

Landge, S.M., Atanassova, V., Thimmaiah, M., Török, B., (2007). Microwave-assisted oxidative coupling of amines to imines on solid acid catalysts. *Tetrahedron Letters*, **48**, 5161–5164.

Leite, A.C.L., Moreira, D.R.M., Coelho, L.C.D., Menezes, F.D.M., Brondani, D.J., (2008). Synthesis of aryl-hydrazones via ultrasound irradiation in aqueous medium. *Tetrahedron Letters* **49**, 1538–1541.

Maccari, R., Ottana, R., Vigorita, M.G., (2005). In vitro advanced antimycobacterial screening of izoniazid-related hydrazones, hydrazides and cyanoboranes: Part 14. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 2509–2513.

Mali, J.R., Pratap, U.R., Netankar, P.D., Mane, R.A., (2009). An efficient synthetic route for quinazolinyl 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, **50**, 5025–5027.

Manimekalai, A., Saradhadevi, N., Thiruvalluvar, A., (2010). Molecular structures, spectral and computational studies on nicotinohydrazides. *Spectrochimica Acta Part A*, **77**, 687–695.

Melnyk, P., Leroux, V., Sergheraert, C., Grellier, P., (2006). Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 31–35.

Metwally, K.A., Abdel-Aziz, L.M., Lashine, M.E.S., Husseinyb, M.I., Badawya, R.H., (2006). Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **14**, 8675–8682.

Meyer, H., Mally, J., (1912). Über hydrazin derivate der pyridin-carbonsäuren. *Monatsh.*, **33**, 393.

Moldovan, C.M., Oniga, O., Pârvu, A., Tipericiu, B., Philippe Verite, P., Pîrnău, A., Crișan, O., Bojiță, M., Pop, R., (2011). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 526–534.

Onnis, V., Cocco, M.T., Lilliu, V., Congiu, C., (2008). Synthesis and evaluation of antitumoral activity of ester and amide derivatives of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-pyridinecarboxylic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 2367–2378.

Onnis, V., Cocco, M.T., Fadda, R., Congiu, C., (2009). Synthesis and evaluation of anticancer activity of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-(hydrazonocarbonyl)pyridines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 6158–6165.

Palekar, V.S., DamLe, A.J., Shukla, S.R., (2009). Synthesis and antibacterial activity of some novel bis-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and bis-4-thiazolidinone derivatives from terephthalic dihydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 5112–5116.

Perdicchia, D., Licandro, E., Maiorana, S., Baldoli, C., Giannini, C., (2003). A new ‘one-pot’ synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones. *Tetrahedron*, **59**, 7733–7742.

Polshettiwar, V., Varma, R.S., (2007). Polystyrene sulfonic acid catalyzed greener synthesis of hydrazones in aqueous medium using microwaves. *Tetrahedron Letters*, **48**, 5649–5652.

Podyachev, S.N., Litvinov, I.A., Shagidullin, R.R., Buzykin, B.I., Bauer I., Osyana, D.V., L.V. Avvakumova, L.V., Sudakova, S.N., Habicher, W.D., Kononov, A.I., (2007). Structure and spectroscopic characteristics of 4-tert-butylphenoxyacetylhydrazones of arylaldehydes. *Spectrochimica Acta Part A*, **66**, 250–261.

Prein, M., Manley P.J., Padwa, A., (1997). Site selectivity in the Rhodium(II)-catalyzed reaction of α -diazoimides. Ligand and substituent effects. *Tetrahedron*, **53**, 7777-7794.

Qin, J., Friestad, G.K., (2003). Stereocontrol in hydride addition to ketone-derived chiral N-acylhydrazones. *Tetrahedron*, **59**, 6393–6402.

Ragavendran, J.V., Sriram, D., Kotapati, S., Stables, J., Yogeeswari, P., (2008). Newer GABA derivatives for the treatment of epilepsy including febrile seizures: A bioisosteric approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2650-2655.

Ragavendran, J.V., Sriram, D., Patel, S.K., Reddy, I.V., Bharathwajan, N., Stables, J., Yogeeswari, P., (2007). Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 146-151.

Raj, B.N.B., Kurup M.R.P., Suresh, E., (2008). Synthesis, spectral characterization and crystal structure of *N*-2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde-*N'*-4-nitrobenzoyl hydrazone and its square planar Cu(II) complex. *Spectrochimica Acta Part A*, **71**, 1253–1260.

Rasras, A.J.M., Al-Tel, T.H., Al-Aboudi, A.F., Al-Qawasmeh, R.A., (2010). Synthesis and antimicrobial activity of cholic acid hydrazone analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 2307–2313.

Rollas, S., Gulerman, N., Erdeniz, H., (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Il Farmaco*, **57**, 171–174.

Rutavichyus, A., Valiulene, Z., Kuodis, Z., (2000). Synthesis and structure of hydrazones of [5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]acetic or 2-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]propionic acids. *Chemistry of heterocyclic compounds*, **36**, No. 7.

Sankar, C., Pandiarajan, K., (2010). Synthesis and anti-tubercular and antimicrobial activities of some 2*r*,4*c*-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one *N*-isonicotinoylhydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **xxx**, 1-6.

Saiz, C., Pizzo, C., Manta, E., Wipf, P., Mahler G., (2009). Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, **50**, 901–904.

Sengupta, S.K., Pandey, O.P., Rai, A., Sinha, A., (2006). Synthesis, spectroscopic, thermal and antifungal studies on lanthanum(III) and praseodymium(III) derivatives of 1,1-diacetylferrocenyl hydrazones. *Spectrochimica Acta Part A*, **65**, 139–142.

Singh, V.P., (2008). Synthesis, electronic and ESR spectral studies on copper(II) nitrate complexes with some acylhydrazines and hydrazones. *Spectrochimica Acta Part A*, **71**, 17–22.

Sinha, N., Jain, S., Tilekar, A., Upadhyaya, R.S., Kishore, N., Jana, G.H., Arora, S.K., (2005). N²-arylidene-N-[2-oxo-2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-hydrazides as antituberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 1573–1576.

Sreeja, P.B., Kurup, M.R.P., (2005). Synthesis and spectral characterization of ternary complexes of oxovanadium(IV) containing some acidhydrazones and 2,2'-bipyridine. *Spectrochimica Acta Part A*, **61**, 331–336.

Szarka, Z., Skoda-Földes, R., Horváth, J., Tuba, Z., Kollár, L., (2002). Synthesis of steroidal diacyl hydrazines and their 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Steroids*, **67**, 581–586.

Terzioğlu, N., (1992). 4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il merkptoasetik asit hidrazit ve hidrazit-hidrazonların sentezi ve spektral verileri. İstanbul Üniversitesi. Sağlık BilimLeri Ens. Eczacılık Fakültesi. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.

Tian, B., He, M., Tang, S., Hewlett, I., Tan, Z., Li, J., Jin, Y., Yang M., (2009). Synthesis and antiviral activities of novel acylhydrazone derivatives targeting HIV-1 capsid protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 2162–2167.

Tóth, M., Somsák L., (2001). One-pot transformation of nitriles into aldehyde tosylhydrazones. *Tetrahedron Letters*, **42**, 2723–2725.

Tute, M.S., (1983) in: J.G. Topliss (Ed.), Quantitative Structure–Activity Relationships of Drugs, Academic Press, New York, sayfa 23.

Vicini, P., Incerti, M., La Colla, P., Loddo, R., (2009). Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 1801-1807.

Vicini, P., Zani, F., Cozzini, P., Doytchinova, İ., (2002). Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 553–564.

Vogel, S., Kaufmann, D., Pojarová, M., Müller, C., Pfaller, T., Kühne, S., Bednarski P.J., von Angerer, E., (2008). Aroyl hydrazones of 2-phenylindole-3-carbaldehydes as novel antimitotic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**, 6436–6447.

Xia, Y., Fan, C.-D., Bao-Xiang Zhao, -X., Zhao, J., Shin, D.-S., Miao, J.-Y., (2008). Synthesis and structureactivity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2347-2353.

Yamashita, Y., Mizuki, Y., Kobayashi, S., (2005). Catalytic asymmetric aza Diels–Alder reactions of hydrazones using a chiral zirconium catalyst. *Tetrahedron Letters*, **46**, 1803–1806.

Yasui, E., Wada, M., Takamura, N., (2009). Novel method for synthesis of aryl hydrazones from α -diazo esters: scope and limitations of nucleophiles. *Tetrahedron* **65**, 461–468.