

**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

***L*-SİSTEİN ETİL ESTERİNDEN TÜREYEN
YENİ HİDRAZİT-HİDRAZON
TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

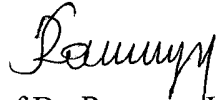
**KİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**YUSUF SICAK
OCAK 2011**


T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA BÖLÜMÜ

Tezin Adı : L-Sistein Etil Esterinden Türeyen Yeni Hidrazit-
Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu
Öğrencinin, Adı Soyadı : Yusuf SICAK
Tez Savunma Tarihi : 13/01/2011

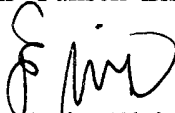
Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı


Prof. Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı


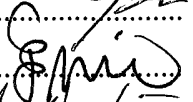

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Emine Elçin EMRE
Tez Danışmanı

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

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Metin Bedir
Doç. Dr. Emine Elçin EMRE.....
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

***L*-Sistein Etil Esterinden Türeyen Yeni Hidrazit-
Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman
Doç.Dr. Emine Elçin EMRE**

**Yusuf SICAK
OCAK 2011**

ÖZET

L-Sistein Etil Esterinden Türeyen Yeni Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

SICAK, Yusuf

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç.Dr. Emine Elçin EMRE

2011, 145 sayfa

Son yıllarda, artış gösteren tüberküloz hastalığına neden olan *Mycobacterium tuberculosis*'in, tedavide kullanılan antitüberküloz ilaçlarına karşı rezistans geliştirmesi, araştırmacıları yeni bir etken madde geliştirmeye yönlendirmiştir. Yapılan literatür çalışmaları, hidrazit-hidrazon türevi bileşiklerin çok geniş biyolojik etkiye sahip olduklarını göstermiştir. Bu bağlamda daha az toksik ve aktivitesi açısından daha yüksek verimli olan bir biyolojik aktiveye sahip ajan bulabilmek amacı ile yapmış olduğumuz bu çalışma üç aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada sübsititüe benzoil klorür türevleri ile L-sistein etil ester hidroklorürü etkileştirilerek amit türevleri [I-III] kazanılmıştır. Elde edilen oluşturulan amit türevleri, hidrazin monohidrat ile muamele edilerek 4-sübsititüe-N-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid türevleri [IV-VI] elde edilmiştir. Bu aşamaları müteakiben bu hidrazit türevlerinin, asetonitril/dioksan ortamında çeşitli sübsititüe aromatik aldehitler ile kondenzasyonu sonucu sübsititüe hidrazit-hidrazon türevleri [VII-XV] sentezlenmiştir.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonların takibi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile belirlendi ve hedeflenen ürünler uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldı. Sentezlenen bileşiklerinin yapıları fiziksel ve kimyasal yöntemlerin yanı sıra UV, IR, ¹H-NMR gibi spektroskopik yöntemler ve elementel analiz (C, H, N) tekniği yardımı ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Sistein, Amid, Hidrazon

ABSTRACT

The synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones derivated from *L*-cystein ethyl ester

SICAK, Yusuf

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

2011, 145 pages

In recent years, showing an increase of the *Mycrobacterium tuberculosis* being causes to the tuberculosis and the development resistance against to antituberculosis drugs in the treatment, have led us to develop a new agent substance. In the literature studies, the hydrazide-hydrazone derivatives have shown that they have a very wide range of biological effects. This study to be composed of three parts, with the aim of finding new agent having less toxic and the more efficient activity. In the first part, the amide derivatives [I-III] have been gained the interaction of *L*-cysteine ethyl ester hydrochloride with substituted benzoyl chlorides. Immediately afterwards, 4-substituted-*N*-(1-oxo-3-1-hydrazyl sulfanylpropan-2-yl)benzamide [IV-VI] have been obtained a result of treatment by hydrazine monohydrate to the amide derivatives. In last part, the substituted hydrazide-hydrazone derivatives [VII-XV] have synthesized by the condensation of hydrazides [IV-VI] with various aromatic aldehydes in acetonitrile/dioxane medium.

All of reactions was monitored by Thin Layer Chromatography (TLC) and crude product purified by crystallization from appropriate solvents. The structures of synthesized compounds were elucidated by spectroscopy methods as UV, IR, ¹H NMR and elemental analysis (C, H, N) as well as of physical and chemical methods.

Key Words: Cysteine, Amide, Hydrazone

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgisi ve yardımlarını esirgemeyen, araştırmacı kişiliğime ışık tutan, bilgi ve deneyim bakımından bir beden büyümemi sağlayan danışmanım Sayın Doç. Dr. E.mine Elçin EMRE'ye,

Bilgi birikimlerinden yararlandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ, Doç. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN ve Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZİ'ya,

Paylaşımımızdan inanılmaz zevk aldığım, iyi bir akademisyen olma konusunda samimi düşünceleri ve bu hususta beni tetikleyen destek konuşmaları ile ev arkadaşım İbrahim GÖK'e,

Uzman Hüseyin AKŞİT, Arş. Grv. Dilek BÜYÜKBEŞE ve Arş. Grv. Nurcan KARAMAN'a,

Master boyunca desteklerini bir an olsun üzerimden çekmeyen, her daim yardımına koşan, pozitif davranışlarıyla hayatımın merkezinde yer alan dostlarım M. Soner KAYA, Erdem ERGAN, Mahmut GÜNER, Eyüp BAŞARAN, Fırat BAŞARAN, N. İnci DAĞDEVİREN, B. Seda KURŞUN, Fatih GÜL, Zeliha MERCAN, Demet TAŞDEMİR, A. Oral SARIOĞLU, M. Yusuf ÖZDEMİR, Feyza ÖZTEMEL, Ahmet ŞAŞTIM, B. Nadir Güneş, Bilal AYDINÖZ, Özgür YÜCEL, A.Rıza CAN, Salih DİLBER ve Vedat BERK'e,

Yüklenmiş olduğum sorumlulukların altından kalkacağıma beni inandıran ve bana sürekli destek verdikleri için SICAK, KUTLUBAY, ALIÇ, ATSAL ve BABANINOĞLU ailelerine,

Yeğenlerim H. Sevilay, Hüseyin ve Muhammet Mustafa'ya, Teşekkürlerim sonsuz...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ŞEMALAR LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xi
BÖLÜM 1: GİRİŞ	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hidrazitlerin Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri	3
2.2. Hidrazonların Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri.....	7
2.3. Hidrazit- Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri	13
2.3.1. Analjesik, Antiinflamatuvar ve Antiplatelet Aktivite.....	14
2.3.2. Antikonvülsan Aktivite.....	17
2.3.3. Antimikrobiyal Aktivite.....	19
2.3.4. Antimikobakteriyel Aktivite	25
2.3.5. Antitümör Aktivite	40
2.3.6. Diğer Aktiviteler	46
2.4. Hidrazit-Hidrazon Yapısından Türeyen Heterosiklik Yapılı Bileşiklerin Sentezi ...	49
BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEMLER	57
3.1. Gereçler	57
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	57
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri	58
3.1.3. Erime Noktası Tayinleri	59
3.1.4. Elementel analizler (C, H, N tayini).....	59

3.1.5. Spektral Analizler	59
3.1.5.1. UV Spektrumları.....	59
3.1.5.2. IR Spektrumları	59
3.1.5.3. ¹ H NMR Spektrumları.....	60
3.2. Yöntemler	60
3.2.1. Etil 2- {[4-süstitüefenil]karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoat Türevlerinin Sentezi	60
3.2.2. 4-süstitüe- <i>N</i> -(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid Türevlerinin Sentezi	60
3.2.3. 4-(süstitüe)- <i>N</i> -[1-(2-(4-süstitüebenziliden)hidrazinil)-1-okso-3- sülfanilpropan-2-il]benzamid Türevlerinin Sentezi	61
BÖLÜM 4: BULGULAR.....	62
4.1. Sentezlenen maddeler.....	62
4.1.1. Etil 2- {[4-florofenil]karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoat [I] Sentezi	62
4.1.2. Etil 2-({[4-(triflorometil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat [II] Sentezi	65
4.1.3. Etil 2-({[4-(metilsülfanil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat [III] Sentezi	68
4.1.4. 4-floro- <i>N</i> -(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV] Sentezi	70
4.1.5. 4-(triflorometil)- <i>N</i> -(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [V] Sentezi	72
4.1.6. 4-(metilsülfanil)- <i>N</i> -(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [VI] Sentezi.....	75
4.1.7. 4-(triflorometil)- <i>N</i> -{1-[2-(4-nitrobenziliden)hidrazinil]-1-okso-sülfanil- propan-2-il} benzamid [VII] Sentezi.....	78
4.1.8. 4-(metilsülfanil)- <i>N</i> -{1-[2-benzilidenhidrazinil]-1-okso-3-sülfanil-2-il} benzamid [VIII] Sentezi.....	81

4.1.9.	4-floro- <i>N</i> -{1-[2-benzilidenhidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il} benzamit [IX] Sentezi	84
4.1.10.	4-floro- <i>N</i> -{1-[2-(4triflorometoksibenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il} benzamit sentezi [X] Sentezi	87
4.1.11.	4-floro- <i>N</i> -{1-[2-(4-dimetilaminobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il} benzamit sentezi [XI] Sentezi	90
4.1.12.	4-floro- <i>N</i> -{1-[2-(4-(1-pirolidino)benziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il} benzamit sentezi [XII] Sentezi	93
4.1.13.	4-floro- <i>N</i> -{1-[2-(4-(1-piperidinil)benziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il} benzamit sentezi [XIII] Sentezi	96
4.1.14.	4-floro- <i>N</i> -{1-[2-(4-(1-morfolinil)benziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il} benzamit sentezi [XIV] Sentezi	99
4.1.15.	4-floro- <i>N</i> -{1-[2-(2,4-diklorobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il} benzamit sentezi [XV] Sentezi	102
BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ		106
5.1.	Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi.....	118
5.2.	Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	120
5.3.	Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	121
5.4.	Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	126
KAYNAKLAR.....		137

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Bazı hidrazit bileşiklerinin kimyasal formülü ve ismi	3
Tablo 2. Bazı hidrazon bileşiklerinin kimyasal formülü ve ismi.....	8
Tablo 3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	56
Tablo 4. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri ve Rengi.....	111
Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü, Molekül Ağırlığı, Erime Noktası ve Verimi	114
Tablo 6. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü ve Elementel Analiz Verileri.....	116
Tablo 7. Sentezlenen Hidrazit-Hidrazon Bileşiklerinin IR Verileri	124

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bileşik [I]'in IR spektrumu	64
Şekil 2. Bileşik [I]'in ¹ H NMR spektrumu	65
Şekil 3. Bileşik [II]'nin IR spektrumu	67
Şekil 4. Bileşik [II]'nin ¹ H NMR spektrumu	68
Şekil 5. Bileşik [III]'ün ¹ H NMR spektrumu	70
Şekil 6. Bileşik [IV]'ün ¹ H NMR spektrumu	72
Şekil 7. Bileşik [V]'in IR spektrumu	74
Şekil 8. Bileşik [V]'in ¹ H NMR spektrumu	75
Şekil 9. Bileşik [VI]'nin IR spektrumu	77
Şekil 10. Bileşik [VI]'nin ¹ H NMR spektrumu	78
Şekil 11. Bileşik [VII]'nin IR spektrumu	80
Şekil 12. Bileşik [VII]'nin ¹ H NMR spektrumu	81
Şekil 13. Bileşik [VIII]'in IR spektrumu	83
Şekil 14. Bileşik [VIII]'in ¹ H NMR spektrum	84
Şekil 15. Bileşik [IX]'un IR spektrumu	86
Şekil 16. Bileşik [IX]'un ¹ H NMR spektrumu	87
Şekil 17. Bileşik [X]'nün IR spektrumu	89
Şekil 18. Bileşik [X]'nün ¹ H NMR spektrumu	90
Şekil 19. Bileşik [XI]'in IR spektrumu	92
Şekil 20. Bileşik [XI]'in ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 21. Bileşik [XII]'nin IR spektrumu	95
Şekil 22. Bileşik [XII]'nin ¹ H NMR spektrumu	96
Şekil 23. Bileşik [XIII]'ün IR spektrumu	98
Şekil 24. Bileşik [XIII]'ün ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil 25. Bileşik [XIV]'ün IR spektrumu	101
Şekil 26. Bileşik [XIV]'ün ¹ H NMR spektrumu	102
Şekil 27. Bileşik [XV]'in IR spektrumu	104
Şekil 28. Bileşik [XV]'in ¹ H NMR spektrumu	105

Şekil 29. Sisteinin IR Spektrumu	122
Şekil 30. Sistenin ¹ H NMR Spektrumu	126
Şekil 31. Bileşik [III]'nin Aromatik bölge ¹ H NMR Spektrumu	127
Şekil 32. Bileşik [III]'nin Alifatik bölge ¹ H NMR Spektrumu	128
Şekil 33. Amit-ester bileşiklerinin iskelet yapısı üzerinde ¹ H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri	129
Şekil 34. Bileşik [VI]'nin Aromatik bölge ¹ H NMR Spektrumu	130
Şekil 35. Bileşik [VI]'nin Alifatik bölge ¹ H NMR Spektrumu	131
Şekil 36. Hidrazit bileşiklerinin iskelet yapısı üzerinde ¹ H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri	132
Şekil 37. Bileşik [XV]'nin Aromatik bölge ¹ H NMR Spektrumu	133
Şekil 38. Hidrazon bileşiklerinin iskelet yapısı üzerinde ¹ H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri	134
Şekil 39. Bileşik [III]'nin Alifatik bölge ¹ H NMR Spektrumu	134
Şekil 40. Bileşik [I]'nin Aromatik bölge ¹ H NMR Spektrumu	135

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 1. Hidrazit-hidrazon yapısından türeyen heterosiklik yapılı bileşikler	50
Şema 2. Hidrazit-hidrazon bileşiklerinin sentez şeması	107

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar	Aril
C	Santigrad
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
Ç.S.	Çözücü sistemi
d	Dublet
dak	Dakika
dd	Duble dublet (çift dublet)
DAB	Dimetilamino benzaldehit
DMF	Dimetilformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
Et	Etil
FTIR	Fourier transform infrared
g	Gram
GABA	4-aminobütirik asit
Hz	Hertz
¹ H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
INH	İzoniyazid
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
<i>In vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşul
ipPIC	İntraperitoneal pikrotoksin
İTK	İnce tabaka kromatografisi
J	Etkileşme sabiti
m	Multiplet
MES	Maksimal Elektroşok Modeli
Me	Metil
mg	Miligram
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
mmol	Milimol
mL	Mililitre

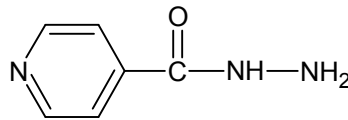
PAF	Trombosit etkinleştirici faktör
Ph	Fenil
R	Alkil
s	Singlet
scMET	Subkütan metrazol
scPTZ	Subkütan pentilentetrazol
scSTY	Subkütan striknin
t	Triplet
THF	Tetrahidro furan
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole Visible
δ	Kimyasal kayma
$\bar{\nu}_{\text{maks}}$	Maksimum Dalga sayısı
λ_{maks}	Maksimum Dalga boyu

BÖLÜM 1

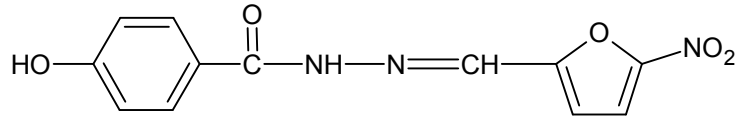
GİRİŞ

Son yıllarda tüberküloz, diğer enfeksiyon hastalıklarından daha fazla ölüme neden olduğu bilinmektedir. Hastalığın yayılmasının kontrol altına alınması toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Bu durum tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişiminin artması, ilaçların yan etkilerinin fazla olması, yeni tüberküloz suşlarının ortaya çıkması, daha aktif yeni bileşiklerin sentezlenmesi gerçeğini ortaya koymaktadır. Literatür araştırmalarımızın sonucunda hidrazit-hidrazon türevi bileşikler üzerinde antitüberküloz aktivite çalışmalarının yapıldığı ve kayda değer sonuçların alındığı tespit edilmiştir.

Hidrazon yapısı taşıyan birçok ilaç günümüzde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bunlara örnek olarak tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniyazid (izonikotinic asit hidrazid, INH), antibakteriyel bir ilaç olan nifuroksazid (p-hidroksi benzoik asit (5-nitrofurfuriliden)hidrazit) verilebilir.



İzoniyazid



Nifuroksazid

Hidrazon türevi bileşiklerin farmakolojik etkileri incelendiğinde antimikobakteriyel aktivitenin yanı sıra analjezik, antihipertansif, antiinflamatuvar, antiplateletler, antikonvülsan, antidepresan, antikanser, antimalaryal, antimikrobiyal, antiviral ve antiparkinson gibi aktiviteler ön plana çıkmaktadır.

Bu bağlamda sentezlerini gerçekleştirmeyi planladığımız bileşikler içerisinde yeni aktif bileşiklerin veya modifikasyonlar yapılabilecek önder bileşiklerin bulunması beklenmektedir.

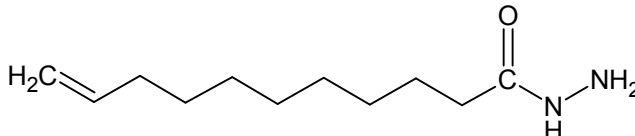
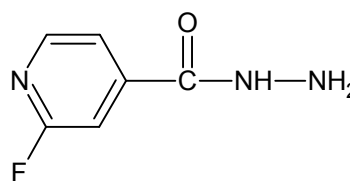
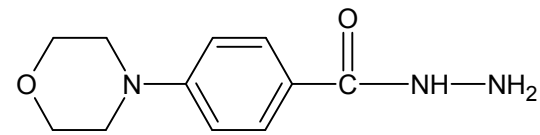
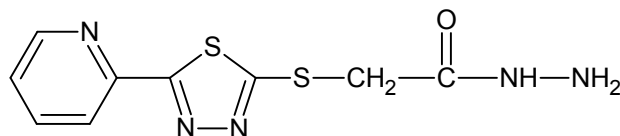
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

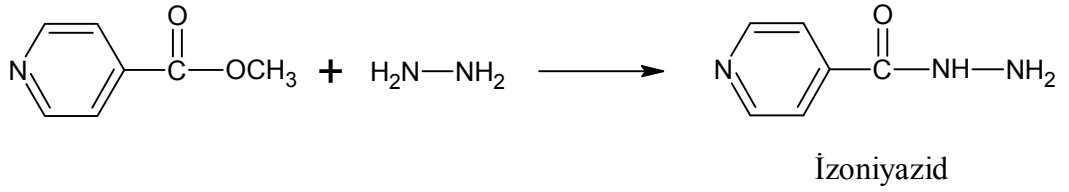
2.1. Hidrazitlerin Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri

Bir çok alifatik, aromatik ve heterosiklik bileşiklerde $-\text{CONHNH}_2$ yapısı ile karakterize edilebilen bileşikler hidrazit olarak bilinmektedir. Hidrazitler tıbbi ilaçların, kimyasal tarım ürünlerinin, polimerlerin, boya maddelerinin sentezi için önemli öncül bileşik sınıflarıdır. **Tablo 1**'de birkaç hidrazit bileşiklerinin kimyasal formülü ve UIPAC'a göre isimlendirilmesi verilmiştir.

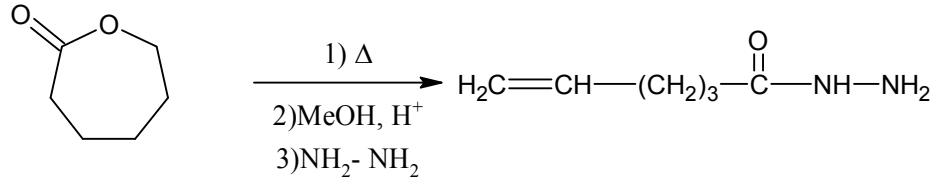
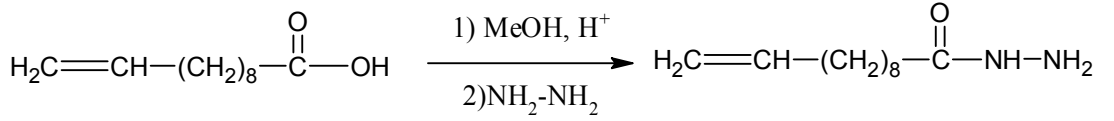
Tablo 1. Bazı hidrazit bileşiklerinin kimyasal formülü ve ismi

Kimyasal formülü	Bileşiğin ismi
	Undeka-10-en-hidrazit
	2-floropiridin-4- karbohidrazit
	4-(morfolin-4- il)benzohidrazit
	2-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4- tiyadiazol-2-il] sülfanil} asetohidrazit

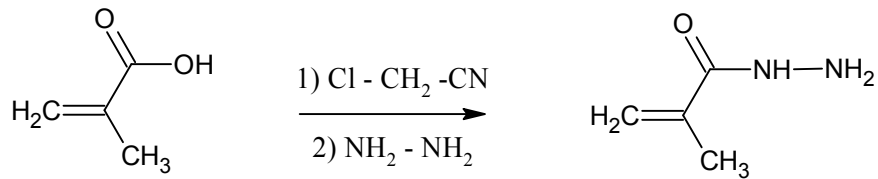
Karboksilli asit hidrazitleri; karboksilik asitler, esterler, asit klorürler, anhidritler, laktonlar, amitler ya da nitrillerin, hidrazin veya süstitüe hidrazinler ile reaksiyonu sonucu sentezlendikleri gibi hidrazonların redüksiyonu ile de elde edilmektedirler. İlaç olarak kullanılan ve bir hidrazit türevi olan izonikotinik asit hidrazit ya da diğer adıyla izoniyazid 1912 yılında Meyer ve Mally tarafından sentezlenmiştir. Antitüberküler aktivitesi ise ancak 1951 yılında fark edilmiştir (Scior ve Garcés-Eisele, 2006).



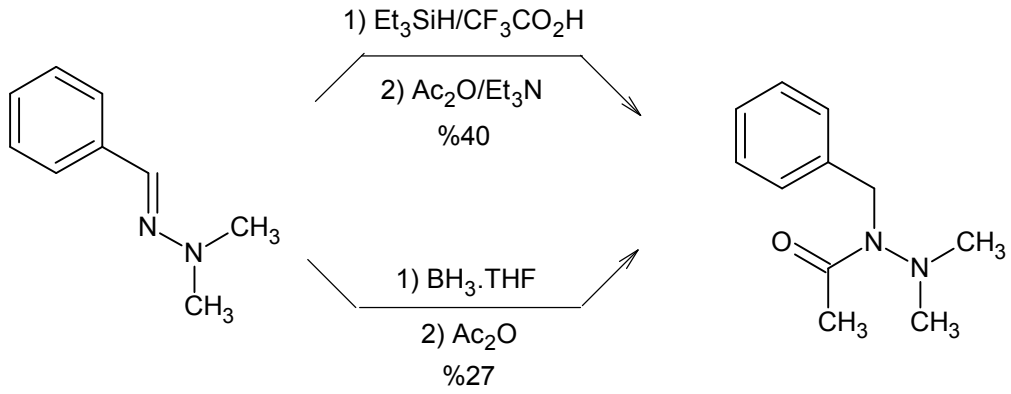
ω -Doymamış karboksilik asitlerin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan hidrazit oluşumu ile sonuçlanırken, laktonların hidrazin hidrat ile metanollü ortamda ısıtılmasıyla halka açılarak hidrazit türevi bileşiklere dönüştüğü de tespit edilmiştir.



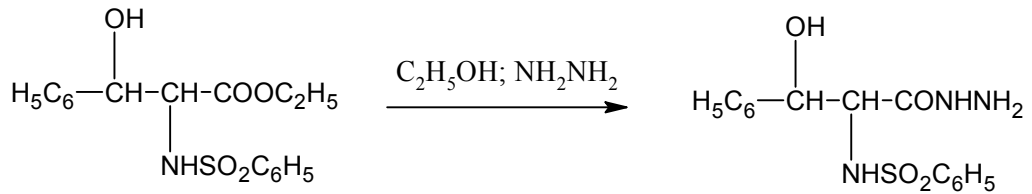
Ayrıca karboksilli asitlerin, kloro asetonitril ile muamelesi sonucu yine hidrazit türevi bileşikler sentezlenmiştir (Purgett vd. 1988; Breitinger, 2002).



Perdicchia vd. (2003), hidrazit türevi bileşikler için trifloroasetik asitli ortamda $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ve Et_3SiH ile hidrazonları redüksiyona uğratarak hidrazit türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Aynı çalışmada hidrazonun redüksiyonu için toluenli ortamda $\text{NMe}_3 \cdot \text{BH}_3/\text{HCl}$ kullanarak da hidrazit elde etmişlerdir. Trimetilamin boran ve hidrazon toluenli ortamda hidroklorik asit ile doyurulduktan sonra 30 dak. reaksiyona tutularak hidrazit elde edilebilmektedir. Tetrahidrofuranlı ortamda $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ kompleksinin azot gazı altında hidrazon yapısındaki bileşiğin üzerine eklenmesinden sonra ortama glasiyal asetik asit ve asetik anhidrit ilave edilerek 30 dak. geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla redüksiyon ürünü olarak hidrazit türevi elde etmişlerdir. Ayrıca hidrazonların CF_3COOH 'lı ortamda Et_3SiH ilave edilerek 4 saat ısıtılmasıyla da redüksiyonun ürünlerinin oluşabileceğini bildirmişlerdir.

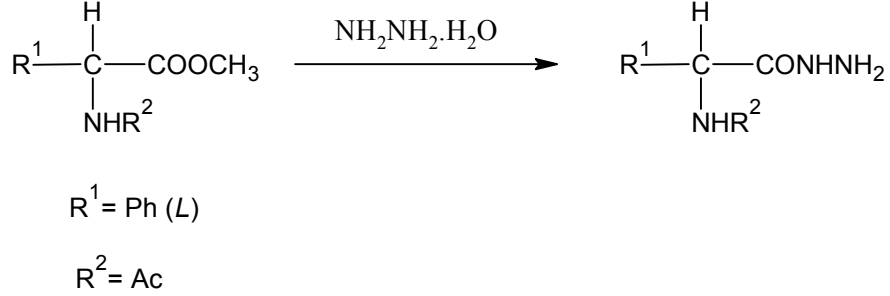


Straukas vd. (2002), *N*-benzenesülfonil-*threo*-DL-fenilserin etil esterini metanollü ortamda hidrazin hidrat ile 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak hidrazit türevi bileşikler elde etmişlerdir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı soğutulup kristallerin oluşumu sağlanmış ve elde edilen kristalleri süzüp su ile yıkadıktan sonra etanolla kristallendirmişlerdir.

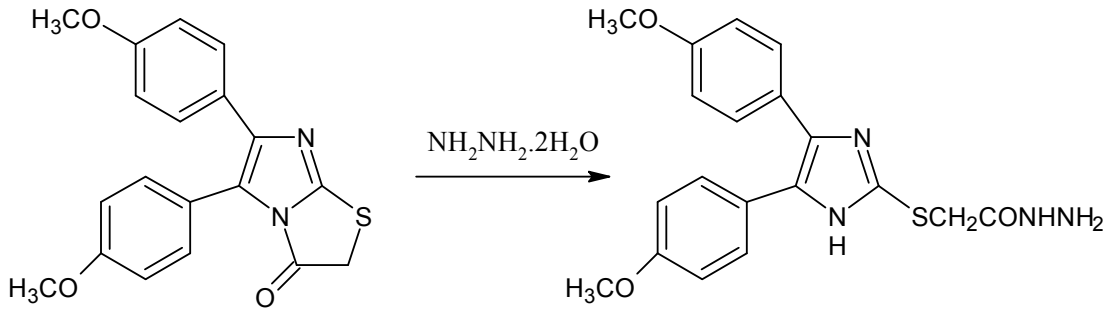


Esterlerden hidrazit eldesi ısı varlığında gerçekleşebilmesinin yanı sıra oda sıcaklığında da gerçekleşebileceği gibi Kudelko vd. (2009) göstermişlerdir. Buna

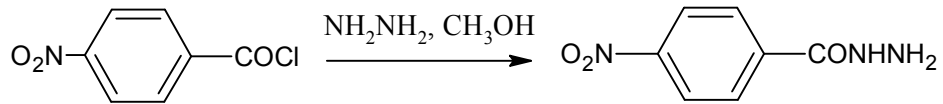
göre süstitüe fenilglisin metil esterini metanolde çözüldükten sonra % 98'lik hidrazin hidratı damla damla ortama ilave ederek manyetik karıştırıcı üzerinde 24 saat oda sıcaklığında karıştırarak da reaksiyonu tamamlamışlardır.



Gürsoy vd. (1997), 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-3(2*H*)-on'u etanolü ortamda hidrazin dihidrat ile muamele ederek 20 dak. geri çeviren soğutucu altında ısıtmış ve hidrazit türevini elde etmişlerdir.

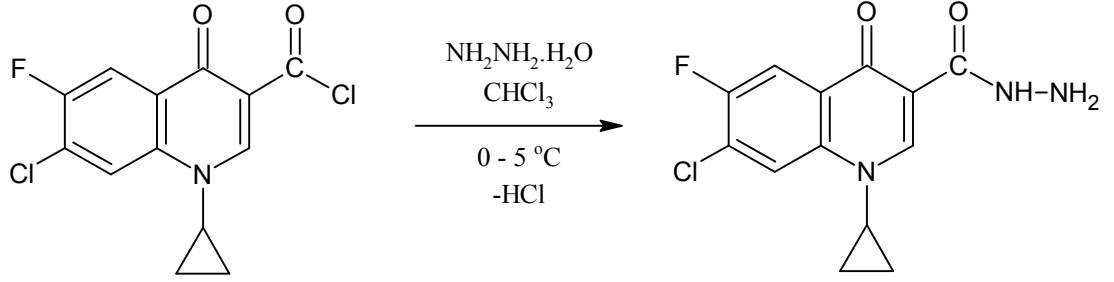


Hidrazitin asitklorürlerden sentezlenmesi ile ilgili bir çalışmada ise Oruç vd. (2004), 4-nitrobenzoilklorürü metanolde çözüp üzerine %99'luk hidrazin hidrat ilavesi yaptıktan sonra reaksiyon karışımını geri çeviren soğutucu altında 6 saat su banyosunda ısıtarak reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir.



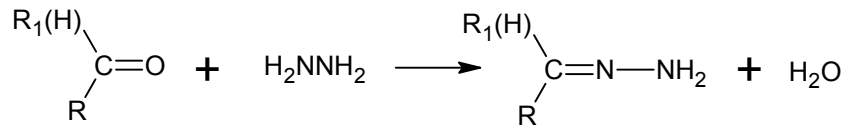
Hidrazit türevi bileşiklerin sentezinde etanol, metanol, asetonitril gibi polar çözücülerin yanı sıra kloroform gibi non-polar çözücülerde kullanılmaktadır. Patel

vd. (2009), trietilamin varlığında hidrazin monohidratı kloroformda seyreltip 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-kinolin karbonilchlorüre, 0-5°C' de 45 dak. içerisinde damla damla ilave etmişlerdir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırdıktan sonra çözücüsü uçurulmuş ve elde edilen katı ürün katı %10'luk NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edilip, dimetil formamit ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır.



2.2. Hidrazonların Genel Yapısı ve Sentez Yöntemleri

Hidrazonlar, azometin grubu içeren Schiff bazlarının özel bir üyesi olup, R₂C=NNH₂ genel formuna sahip önemli organik bileşik sınıflandırlar. Birbirine bağlı iki azot atomunun var olması bu sınıfı iminler, oksimler, v.b. Schiff bazı üyelerinden ayırmaktadırlar. Genellikle stokiyometrik oranlardaki süstitüe aldehit ya da ketonlarla, alifatik, aromatik veya heterosiklik hidrazitlerin reaksiyonu ile hidrazon bileşikleri sentezlenmektedir.



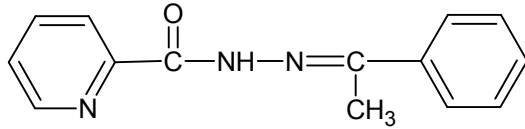
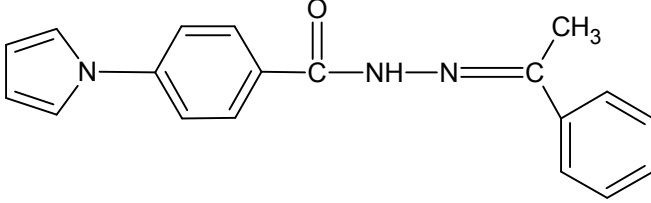
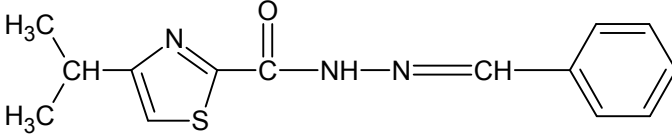
Hidrazonlar, spektrofotometrik reaktif olarak da kullanılmaktadır (Uehara vd. 1992; Smith, 1996; Singh vd, 1982). Hidrazon bileşikleri, uygun başlangıç maddelerinin kombinasyonu (karbonil bileşikleri ve hidrazin) ile çözünürlük veya hassas analitik reaktifler olarak kullanım açısından geliştirilebilmektedir (Uehara vd. 1992).

Analitik kimyada hidrazonların oluşumu karbonil grubu içeren bileşiklerin izolasyonu, tanınması ve kantitatif analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aldehit

ve ketonların tanınması için kullanılan fotometrik yöntemlerin temeli 2,4-dinitrofenilhidrazinle oluşturdukları hidrazonlara dayanır. Hidrazonlar, metaller ile (çoğunlukla geçiş metalleri) renkli şelatlar oluşturan çok dişli ligandlar olarak davranırlar. Bundan dolayı son zamanlarda metallerin tanınması ve saptanmasında da yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Hidrazonlar polimer kimyasında ise plastifiyan ve stabilizatör olarak, antioksidanlar ve polimerleşme başlatıcısı olarak da kullanılmaktadır (Rodriguez-Aguelles vd. 2004).

Hidrazonların isimlendirilmesinde, kullanılan aldehit veya ketonun ismine hidrazon veya yapıdaki radikalın ismine hidrazin kelimesi eklenerek okunabildiği gibi asit hidraziti şeklinde de adlandırılması mümkündür. **Tablo 2**'de birkaç hidrazon bileşiğinin kimyasal formülü ve UIPAC'a göre adlandırılması verilmiştir.

Tablo 2. Bazı hidrazon bileşiklerinin kimyasal formülü ve ismi

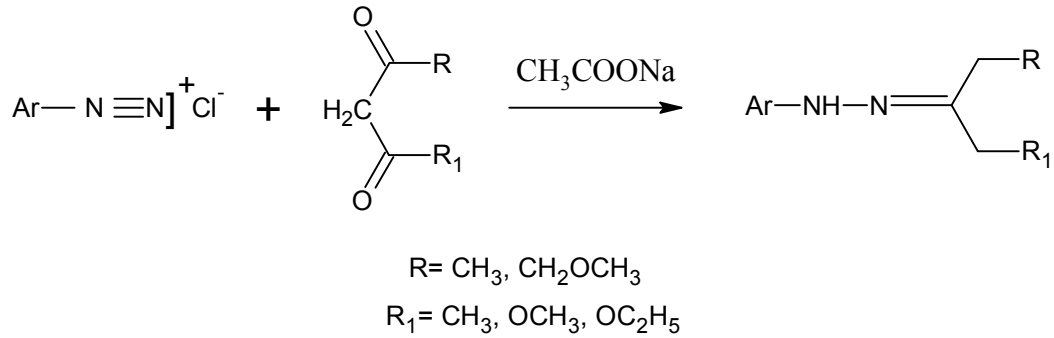
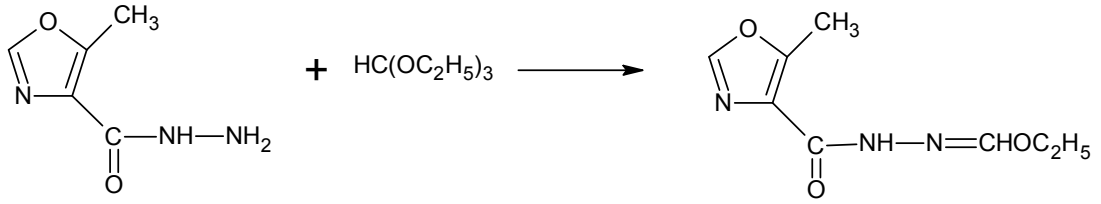
Kimyasal formülü	Bileşiğin ismi
$C_6H_5-CH=N-NH_2$	Benzaldehithidrazon
	<i>N'</i> -(1-feniletiliden)piridin-2-karbohidrazit
	<i>N'</i> -(1-feniletiliden)-4-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)benzohidrazit
	<i>N'</i> -benziliden-4-(propan-2-il)-1,3-tiyazol-2-karbohidrazit

Hidrazitlerin süstitüe aldehit ya da ketonlar ile kondenzasyonundan elde edilen hidrazonların eldesinde, reaksiyon ortamına bağlı olarak etanol, metanol, aseton, asetonitril, benzen, dioksan gibi çözücüler kullanılmıştır. Bu bağlamda hidrazon

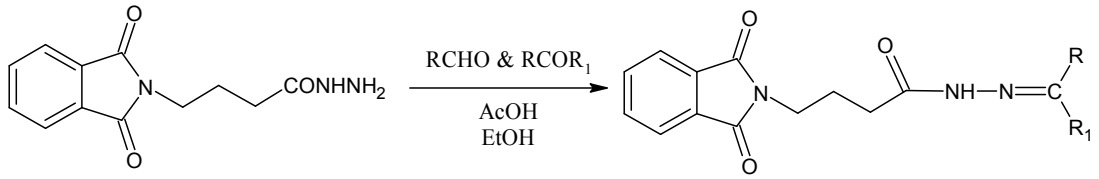
türevi bileşiklerin sentezi hem polar hem de non-polar çözücü ortamlarında yürüdüğü literatür araştırmamızda saptanmıştır. Ayrıca glasiyal asetik asit, hidroklorik asit ve sülfürik asit vb. asidik ajanlar, trietilamin, piridin gibi bazik karakterli bileşiklerde hidrazon sentezinde katalizör olarak kullanılmaktadır. Hidrazon türevi bileşiklerin sentezi ile ilgili bazı literatür çalışmaları aşağıda örnek olarak verilmiştir.

Amal ve Ergenç (1957), 4-metilantipirilketon ve izoniyazid'in etanollü çözeltisini güneş ışığına maruz bırakarak veya bu iki bileşeni bir havanda kuru kuruya karıştırmak suretiyle 4-metilantipirilketon-izonikotilhidrazonu elde etmişlerdir.

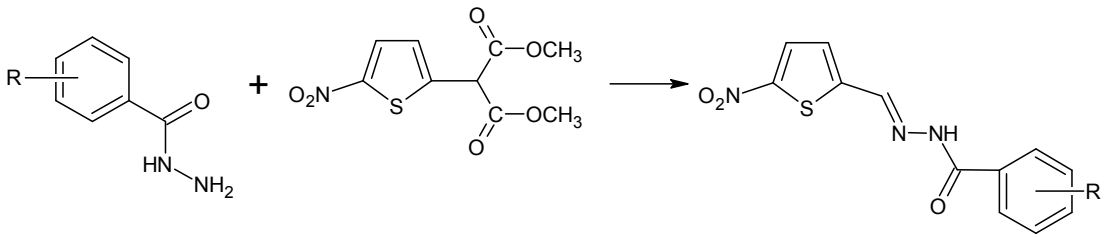
Hidrazitlerin, *orto* esterleri ile reaksiyonundan hidrazon türevi bileşikler elde edildiği gibi, arildiazonyum tuzlarının diketonlar ile reaksiyonundan da elde edildiği literatürlerde kayıtlıdır (Oruç vd. 2006; Kaymakçıoğlu vd. 2002; Küçükgül vd. 1999).



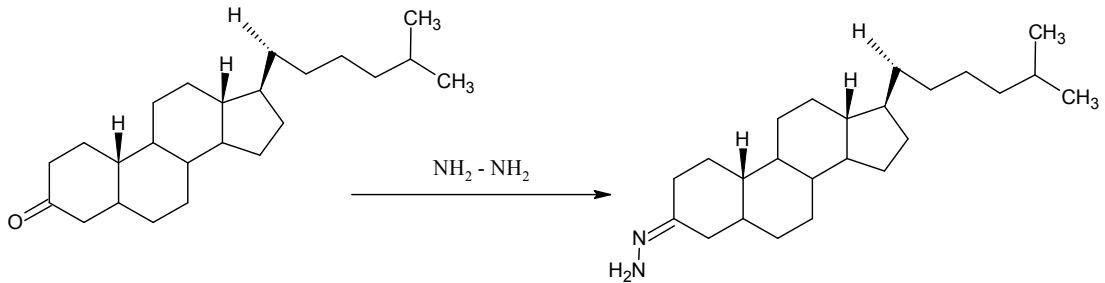
Pandeya vd. (2002), aynı mol sayıda alınan *N,N*-ftaloil GABA hidrazit ile farklı süstitüe aldehit veya ketonları, glasiyal asetik asit katalizörlüğü eşliğinde etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında 6-8 saat ısıtarak hidrazon ürünlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



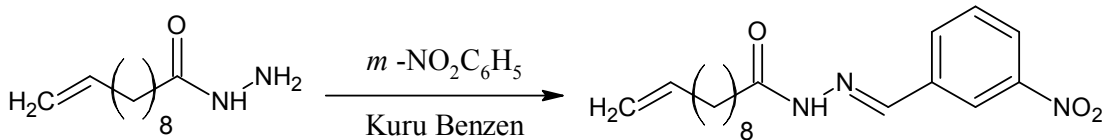
Rando vd. (2002), etanol/asetik asit/sülfirik asit/su 20:8:7:8 h/h/h/h karışımları varlığında sübstitüe benzhidrazitleri, 5-nitrotiyofen metandiol diasetatı ısıtmak suretiyle hidrazon türevi bileşikleri kazanmışlardır.



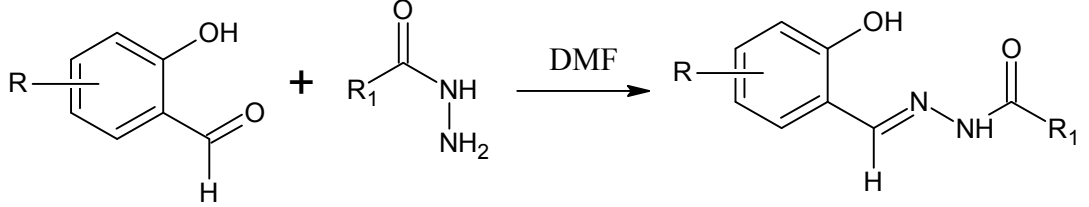
Loncle vd. (2004), kolestan-3-on-7β-ol'ün etanoldeki çözeltisine trietilamin ve hidrazin hidrat ekleyip, reaksiyon karışımını geri çeviren soğutucu altında 24 saat ısıtarak hidrazon türevi bileşikler elde etmişlerdir.



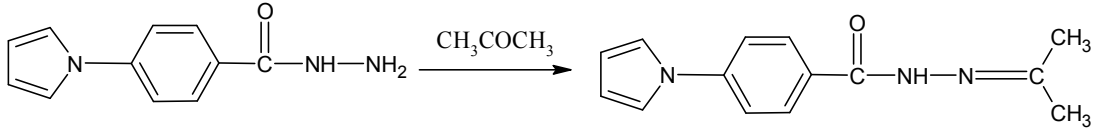
Rahman vd. (2005), 10-undekenoik asit hidrazit ile *m*-nitrobenzaldehydi kuru benzen ortamında yağ banyosunda 5 saat ısıtarak *m*-nitrobenzaldehyd-10-undekenohidrazon bileşiğini hazırlamışlardır.



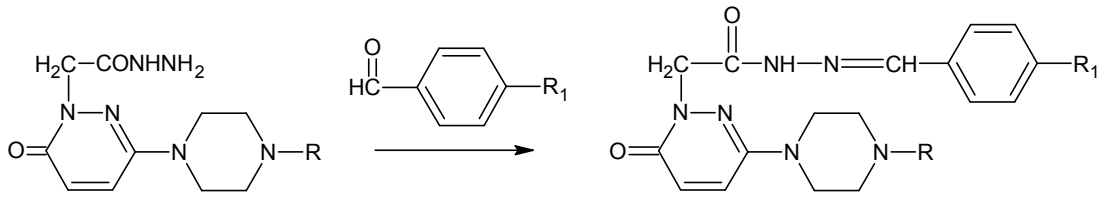
Dimetilformamit içinde hidrazit yapısındaki bileşikleri, Melnyk vd. (2006), süstitüe aromatik aldehitlerle oda sıcaklığında karıştırmak suretiyle hidrazon yapılı bileşikleri kazanmışlardır.



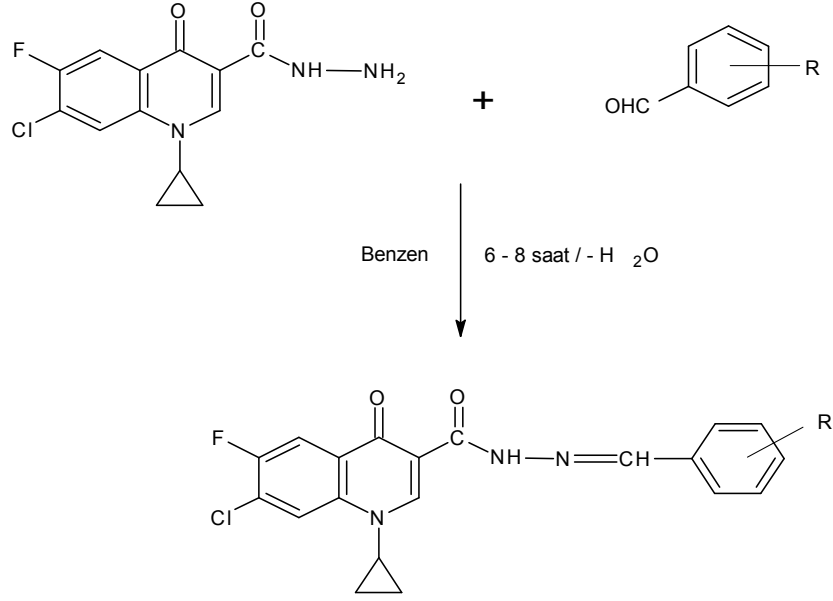
Joshi vd. (2008), 4-pirol-1-il benzoik asit hidraziti aseton ile muamele ederek 1 saat ısıtarak karşılık gelen hidrazonu elde etmişlerdir.



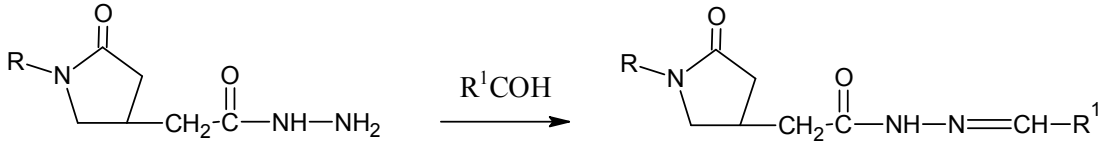
Gökçe vd. (2009), hedeflenen hidrazon ürünlerini; 6-süstitüe-3-(2*H*)-piridazinon-2-il asetohidrazit türevlerini uygun benzaldehit türevleri ile etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtarak sentezleyip, izolasyon aşamasında reaksiyon ortamına buz ilavesi ile katıların çökmesini sağlamışlardır.



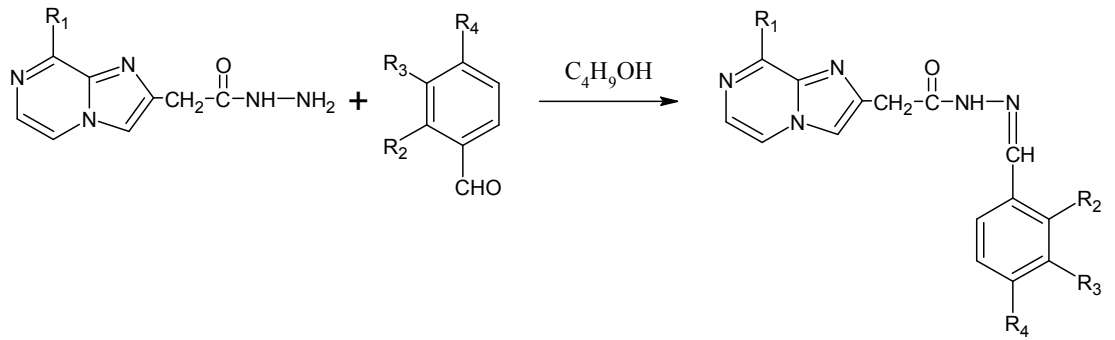
Patel vd. (2009), 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[-*N*-(benzoil hidrazinil)karbonil]kinolin ve süstitüe aromatik aldehitin kuru benzendeki karışımını 6-8 saat ısıtarak hidrazon türevlerini elde etmişlerdir.



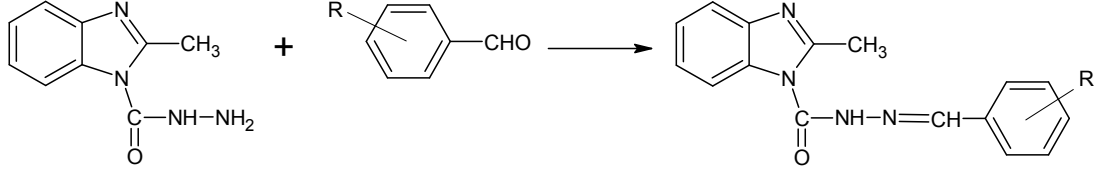
Mickevičius vd. (2009), 5-okspiroolidin-3-karbohidrazitin uygun aldehitlerle 1,4-dioksan ortamında geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıttıktan sonra ortam soğutulup, oluşan kristaller süzölmüş ve 2-propanol ile yıkadıktan sonra sentezlenen hidrazon türevlerini saf olarak izole etmişlerdir.



Özdemir vd. (2009) eşit mol sayıda imidazo[1,2,a]pirazin-2-karboksilik asit hidrazit ile uygun aromatik aldehitlerin bütanollü ortamda kondenzasyonu sonucu imidazo[1,2,a]pirazin-2-karboksilik asit ariliden-hidrazit türevlerini hazırlamışlardır.



Somani vd. (2010) 2-(2-metil-1*H*-imidazol-il)-asetohidraziti çeşitli uygun aromatik aldehitler ile glasiyal asetik asit varlığında etanollü ortamda mikrodalga tekniği kullanılarak yeni hidrazit-hidrazon türevi bileşikleri sentezlemişlerdir.



2.3. Hidrazit-Hidrazon Bileşiklerinin Biyolojik Aktivitesi

Medisinal kimya çalışmalarında aktivite açısından göze çarpan bir fonksiyonel grup olan hidrazit-hidrazon türevleri analjezik, antienflamatuvar, antiplateletler, antikonvülsan, antidepresan, antikanser, antimalaryal, antimikobakteriyel, antimikrobiyal ve antiviral aktivite gibi çok geniş farmakolojik etkinliğe sahip bileşiklerdir.

Fizyolojik olarak pek çok aktif hidrazonların tüberküloz, lepra ve mental rahatsızlıklar gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmasıyla aril hidrazonların antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Bunun sebebinin aril hidrazonların hücrede bulunan geçiş metalleri ile kararlı şelatlar oluşturması olarak açıklanmıştır. Böylelikle bu geçiş metallerinin katalizlediği birçok hayati enzimatik reaksiyon hidrazonların varlığında gerçekleşmez. Hidrazonlar ayrıca herbisit, insektisid, nematosit, rodentisit ve bitki büyüme regülatörü olarak da etkilidirler. Spazmolitik aktivite, hipotansiyon etki ve lösemi, sarkoma ve diğer malin neoplazmalara karşı aktivite de sergilerler.



Aril hidrazon

2.3.1. Analjezik, Antienflamatuvar ve Antiplatelet Aktivite

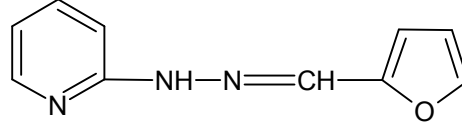
Yunanca *an-* (olmadan) ve *-algia* (ağrı) kelimelerinden türeyen analjezik, merkezi sinir sistemine etki ederek şuur kaybına neden olmadan ve ağrıyı dindirmekte kullanılan ilaçların genel isimleridir. Analjezikler, antibiyotiklerde olduğu gibi, birçok gruba ayrılırlar. Etki mekanizmaları birbirinden farklı olmasına rağmen, bütün ağrı kesicilere 'analjezikler' adı verilir. Analjeziklerin çeşitli özellikleri vardır. Bu ilaçların bir kısmı ağrılı uyarının merkezi sinir sistemine iletimini engellerken bir kısmı ağrının eskisi kadar zarar vermemesini sağlar. Bir kısmı hastayı tedirginlikten kurtarır. İdeal bir analjezik ilacın özellikleri; ağızdan verildiği zaman etkili olması, ağrı kesici özelliğinin kuvvetli olması, yan etkilerinin az olması, alışkanlık ve bağımlılık yapmaması, ilacın kontrol altında tutulabilmesi ve bir zehirlenme anında panzehirinin bulunabilmesidir. Bu özelliklerin tümüne sahip bir analjezik ne yazık ki şimdiye kadar bulunamamıştır.

Antienflamatuvar (antienflamatuvar, antiinflamatuvar), iltihapla savaşan ilaçlar, herhangi bir maddenin iltihap azaltıcı özelliğine sahip olmasıdır. Analjeziklerin neredeyse yarısını oluşturan antienflamatuvarlar enflamasyon, iltihaplanmayı azaltarak ağrıyı azaltırlar. İltihap, fiziksel, kimyasal ya da biyolojik herhangi bir saldırıya karşı dokuların gösterdiği özgül tepkidir. Bu durum, kullanılmakta olan antienflamatuvar maddelerinin sayıca çokluğunu çeşitliliğini açıkladığı gibi, bunların etki şekilleri arasındaki farklılıkları da açıklar.

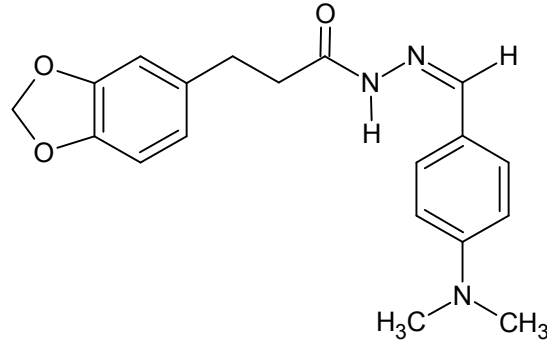
Bilim insanlarının son çalışmaları, antienflamatuvar ilaçların ağrı gidermesinin yanında, hasarlı dokuya lökosit göçünü ve bu dokuda granülom oluşmasını engelledikleri için iyileşmeyi geciktirdiği ya da güçleştirdiği yönündedir.

Antiplatelet (antitrombosit, antiagregan) ajanlar, damar içi pıhtı oluşumunu engelleyen ve özellikle koroner arter hastalıklarında etkilerinden dolayı son yıllarda üzerinde çok durulan ve yoğun araştırmalar yapılan bir ilaç grubudur. Yine son zamanlarda, antiplatelet ilaçlar aterosklerotik hastalıkların tedavisinde gittikçe artan bir öneme sahiptirler.

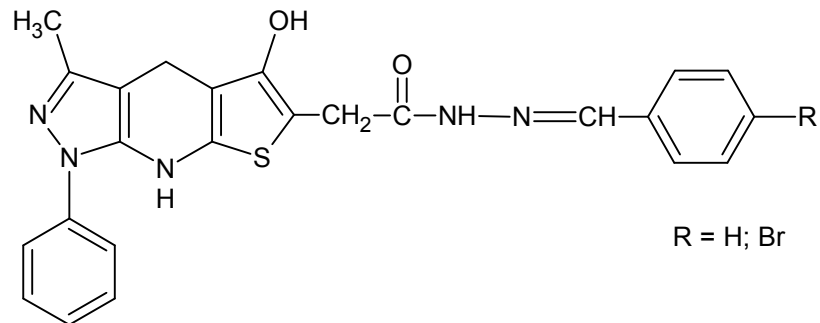
Todeschini vd. (1997), antienflamatuvar aktivite için çalışılan pek çok madde içerisinde 2-(2-formilfural)piridilhidrazon 80.1 $\mu\text{mol/kg}$ 'da % 79'luk inhibisyon gibi kayda değer sonuç gözlemlemişlerdir.



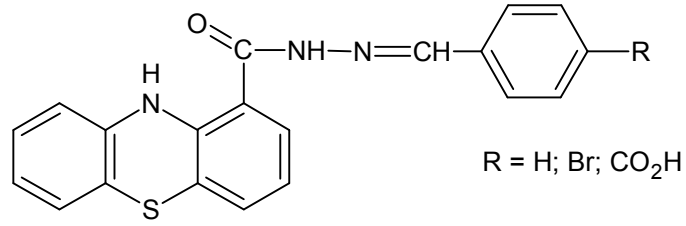
Lima vd. (1999), doğal safrollerden yeni antinosiseptif etkiye sahip *N*-açılarihidrazon türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler içerisinde [(4'-*N,N*-dimetilaminobenziliden-3-(3',4'-metilendioksifenil)propionilhidrazin] antienflama-tuvar/antinosiseptif ilaçlar olarak kullanılan dipron ve indometasin'den daha güçlü koruma sağladığı bulmuşlardır.



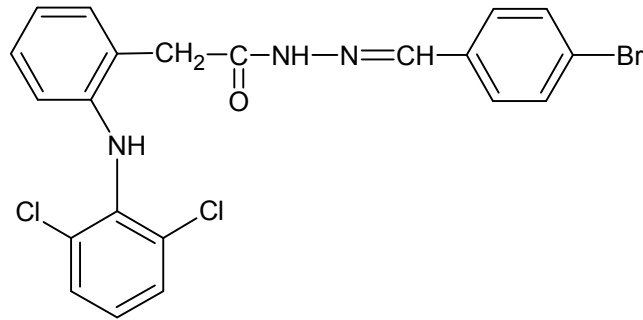
Fraga vd. (2000), yeni tri-heterosiklik açilhidrazon türevlerini sentezlemiş, bu maddelerin PAF modeli üzerine antiplatelet aktivitesi incelemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin 10 μM konsantrasyonda benziliden-/4'-bromobenziliden-3-hidroksi-8-metil-6-fenilpirazolo[3,4-b]tiyeno-[2,3-d]piridin-2-karbohidrazit bileşikleri sırasıyla % 10.4 ve % 13.6 düzeylerde aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



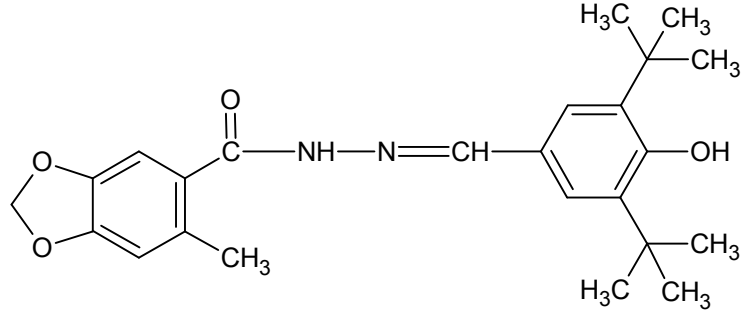
Silva vd. (2004), fenotiyazin yapısına bağı yeni açilhidrazon türevleri antipsikotik klorpromazin ve öngörülen bazı heterosiklik bileşiklerinin molekül hibritleşmesini düşünerek sentezlemişlerdir. Biyolojik açıdan değerlendirilen bu maddeler içerisinde *N*'-benziliden-10*H*-fenotiyazin-1-karbohidrazitten antiplatelet aktivite, *N*'-(4-bromobenziliden)-10*H*-fenotiyazin-1-karbohidrazit ve 4-{{2-(10*H*-fenotiyazin-1-ilkarbonil)hidraziniliden}metil}benzoik asitten antienflamatuvar aktivite için ılımlı sonuçlar elde edildiğini gözlemlemişlerdir.



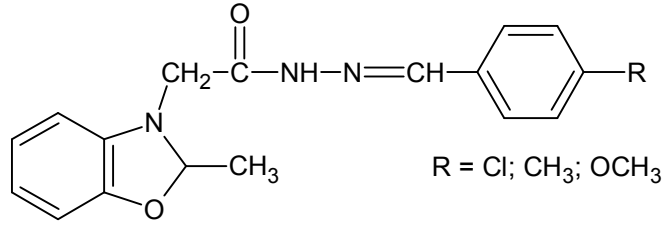
[2-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetik asit hidrazid ile süstitüe aromatik aldehytlerin kondenzasyonu sonucu oluşun süstitüe hidrazon türevlerini sentezleyip, bu maddelerin antienflamatuvar ve analjezik aktivitesini inceleyen Bhandari vd. (2007), bu türevler içerisinde *N*'-(4-bromobenziliden)-2-{{2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil}-asetohidrazidin her iki aktivite için kayda değer yanıt verdiğini tespit etmişlerdir.



Duarte vd. (2007), antienflamatuvar aktiviteye sahip *N*'-(3,5-di-*ter*-bütil-4-hidroksi-benziliden)-6-nitro-1,3-benzodioksol-5-karbohidrazin bileşliğini sentezlemişlerdir.



Salgın-Gökşen vd. (2007), 5-metil-2-benzoksazolin içeren hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri maddelerden 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolin-3-il)asetil]-4-kloro-benzilidenhidrazin ve 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolin-3-il)asetil]-4-metilbenziliden hidrazinin aspirin ve morfinden daha yüksek analjezik etkiye sahip olduğu; buna ek olarak 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolin-3-il)asetil]-4-metoksibenziliden hidrazinin ise 200 mg/kg konsantrasyonda çok kuvvetli antiinflamatuvar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

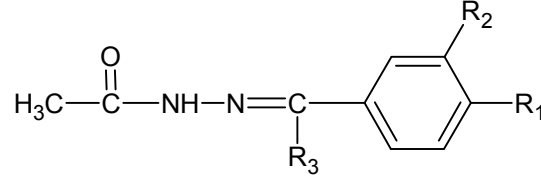


2.3.2. Antikonvülsan Aktivite

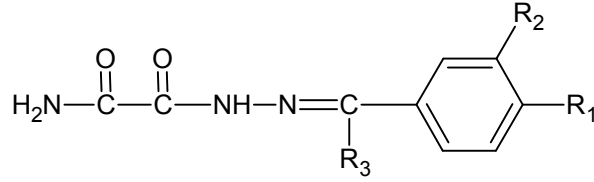
Epilepsi, paroksizmal olarak başlayan, kısa süren, bazen bilinç kaybına neden olan fokal veya jeneralize kasılmaların ve duyuşsal bozuklukların eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır.

Bugün hala antiepileptik olarak üretilmiş ilaçlarla radikal bir tedavi sağlanamamaktadır. Bir hastada birden fazla epilepsi tipinin birlikte bulunması bu hastalarda iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılmasını gerekli kılarken bazen de tek bir ilaçla iki farklı epilepsi türü tedavi edilebilmektedir. Günümüz tedavisinde kullanılan ilaçlar epilepsi türlerinden sadece bir kısmına karşı etkilidir. Bu bağlamda yapılan literatür çalışmalarında hidrazon türevi bileşiklerin antikonvülsan aktivite gösterdikleri belirlenmiştir.

Dimmock vd. (1999), antikonvülsan aktivite göstermesi muhtemel oksamohidrazon ve asetilhidrazon türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bunlardan oksamohidrazon türevi bileşiklerin antikonvülsan aktivitesi daha düşük iken, asetilhidrazon türevlerinin ise kasılmalara karşı daha iyi koruma sağladığı ortaya çıkarmışlardır.

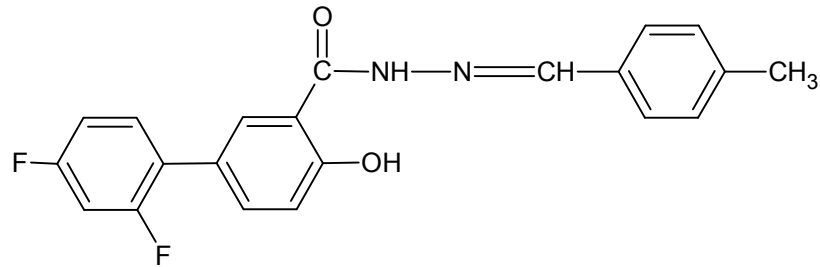


Asetilhidrazon türevi



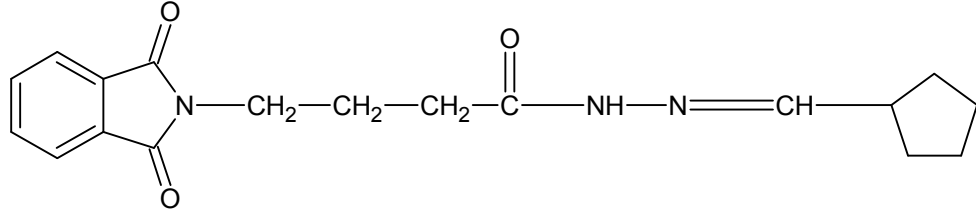
Oksamohidrazon türevi

Küçükgül vd. (2003), bir hidrazit-hidrazon türevi olan 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil/süstitüefenil)metilen]hidrazit türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikonvülsan çalışmalarını fareler üzerinde MES ve scMET testi ile gerçekleştirmişlerdir. 2',4'-difloro-4-hidroksi-*N'*-(4-metilbenziliden)bifenil-3-karbohidrazit'in MES modeline karşı %25 koruma sağladığı gözlenmiştir.

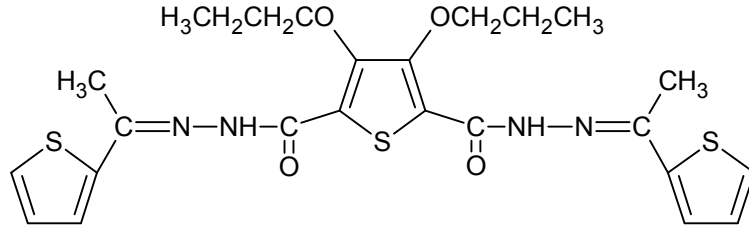


Ragavendran vd. (2006), 4-aminobütirik asitten türeyen hidrazon yapısında bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlendikleri bileşiklerin epilepsinin, MES, scPTZ, scSTY ve ipPIC testlerini kullanılarak farklı hayvan modellerinde antikonvülsan aktivitesini incelenmişlerdir. İncelemeler sonucu scPTZ, scSTY ve ipPIC testlerinde

N'-(siklopentilmetiliden)-4-(1,3-diokso-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il)bütanhidrazit'in üç hayvan modelinde de koruma sağladığını gözlemlemişlerdir.

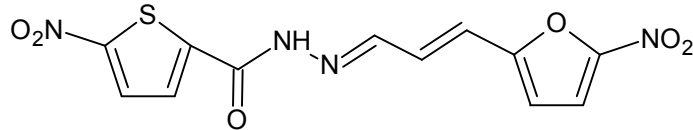


Kulandasamy vd. (2009), 3,4-dipropiloksi-*N*², *N*⁵-bis(sübstitüe)tiyofen-2,5-dikarbohidrazit türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin MES ve scMET modelini kullanarak antikonvülsan aktivitesi incelemişlerdir. Bu türevler içerisinde 2-tiyenil etiliden süstitüenti taşıyan türevin sentezlenen hidrazit-hidrazon serisinde lider bir bileşik olduğunu tespit etmişlerdir.

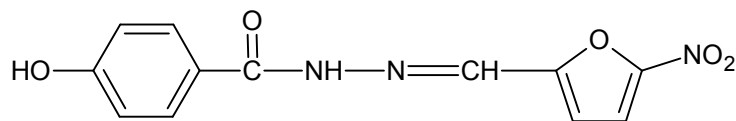


2.3.3. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal ajan, mikrobiyal büyümeyi önleyen kimyasal ya da biyolojik maddelerdir. Hidrazon fonksiyonel grubu taşıyan, nifurizid ve nifuroksazid tedavide kullanılan antimikrobiallere örnek olarak gösterilmektedir.

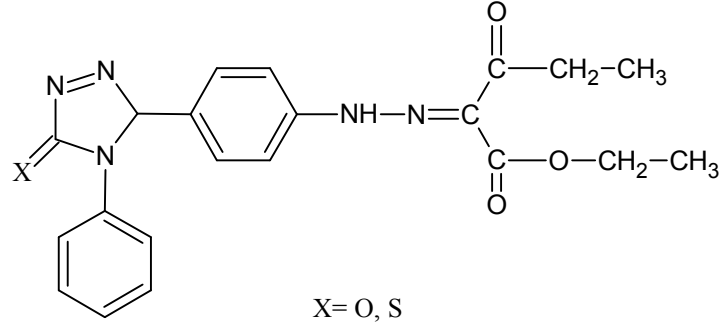


Nifurizid

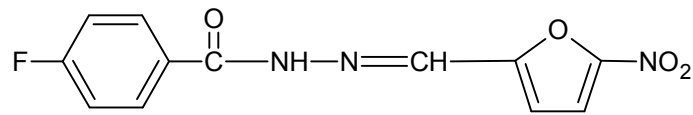


Nifuroksazid

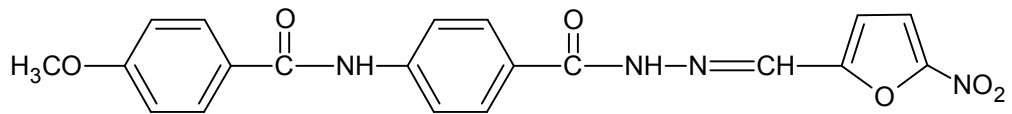
Küçükgül vd. (1998), etil-2-arilhidrazono-3-oksobütiratların antimikrobakteriyal aktivitesini belirlemek için sentezlemişlerdir. Etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-fenil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono-3-oksobütirat diğer türevler içerisinde *Staphylococcus aureu*'e karşı en iyi aktiviteyi gösterirken, etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-fenil-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-il)fenilhidrazono-3-oksobütiratın ise 32 µm/ml MİK değerinde *Mycobacterium fortuitum*'a karşı sentezledikleri tüm bileşikler içerisinde en çok aktif bileşik olduğunu belirlemişlerdir.



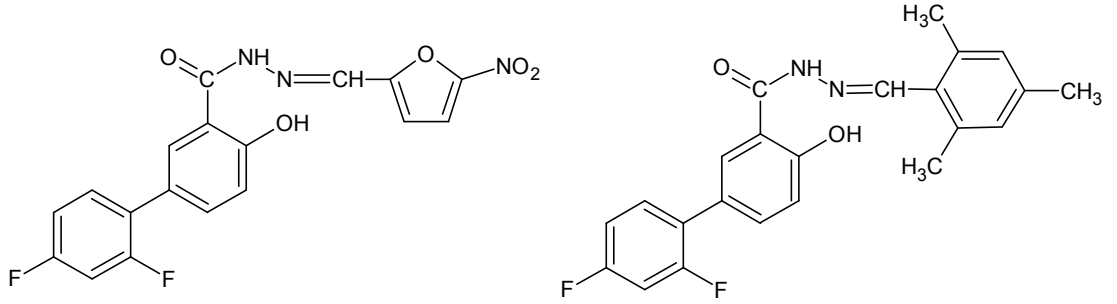
Rollas vd. (2001), 4-florobenzoik asit hidrazitinden yola çıkarak, yeni hidrazonlar hazırlamışlardır. Sentezlenen bu türevlerin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'e karşı *in vitro* antimikrobakteriyal aktivitesi değerlendirilmiş ve 4-floro-*N*'-[(5-nitro-2-furanil)metiliden]benzohidrazitin, *S. aureus*'e karşı referans ilaç olan seftriakzonla aynı aktiviteyi gösterdiğini bildirmişlerdir.



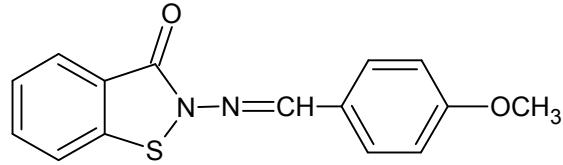
Küçükgül vd. (2001), sentezlemiş oldukları hidrazit-hidrazon türevleri içerisinde *N*¹-(4-metoksibenzamido)benzoil]-*N*²-[(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazinin birkaç bakteri ve mantar gelişiminin engellediğini belirlemişlerdir.



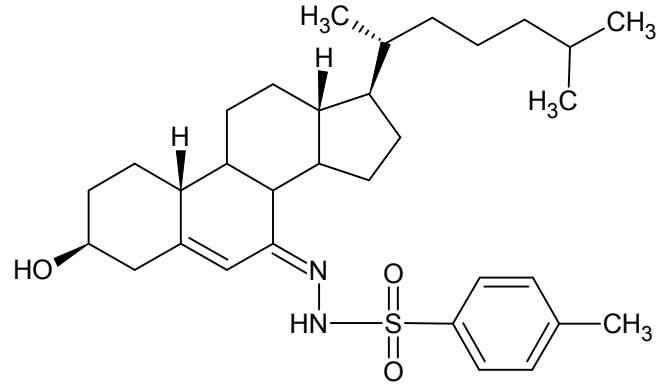
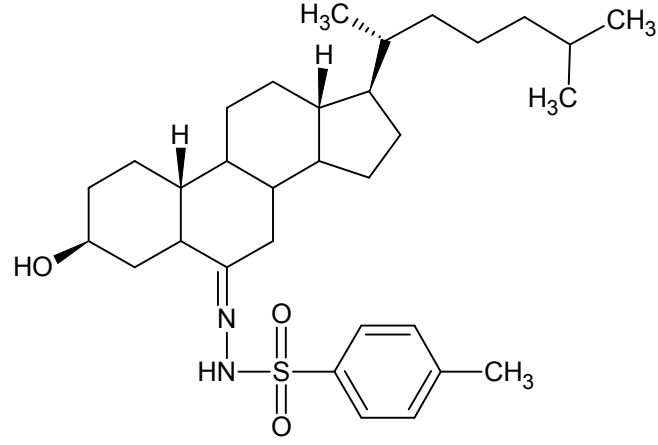
Diflunisal bileşiğinin karboksilli asit grubundan hidrazit-hidrazon türevlerini sentezleyerek biyolojik aktiviteler üzerine çalışma yapmış olan Küçükgül vd. (2003), 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazidin 18.75µg/mL ve 37.5µg/mL gibi konsantrasyonlarda *Staphylococcus epidermis* HE-5 ve *Staphylococcus aureus* HE-9'e karşı önemli derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiğini, 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(2,4,6-trimetilfenil)metilen]hidrazidin ise 37.5 µg/mL konsantrasyonunda *Acinetobacter calcoaceticus* IO-16'ya karşı aktif olduğunu bildirmişlerdir.



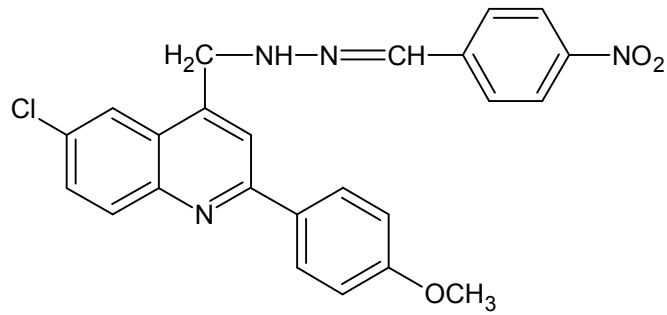
Vicini vd. (2002), siklik ve asiklik 1,2-benzisotiyazol hidrazitlerden hidrazon türevlerini sentezleyerek aktivite açısından antibakteriyal ve antifungal ajanlar olarak antimikrobiyal aktivite çalışması yapmışlardır. Elde edilen değerler doğrultusunda özellikle göze çarpan başta 2-[(4-metoksibenziliden)amino]-1,2-benzotiyazol-3(2H)-on olmak üzere asiklik bileşiklerin siklik bileşiklerden daha aktif olduğu sonucuna ulaşmışlardır.



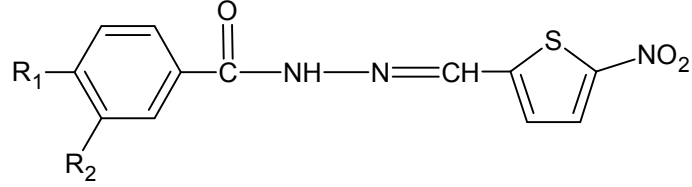
Loncle vd. (2004), çeşitli kolesterol türevlerinden sentezledikleri hidrazon türevlerinin, insan patojenine karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. 1.5 µg/mL konsantrasyonda *Candida albicans* (CIP 1663-80)'e karşı değerlendirilen aktivitede tosilhidrazon türevinin en iyi sonuç verdiğini gözlemlemiştir.



2-arilinoilin-4-karboksilik asitten türeyen hidrazit-hidrazonları sentezleyen Metwally vd. (2006), bu hidrazon türevlerinin *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel, *Candida albicans*'a karşı antifungal aktivitelerini *in vitro* olarak çalışmışlar ve nitro süstitüenti taşıyan türevleri antifungal ve antibakteriyel aktivitelerinin daha iyi olduğunu ve özellikle aşağıda kimyasal yapısı gösterilen nitro türevinin antifungal aktivitesi referans standart olarak kullanılan nistatin ile karşılaştırılacabilecek kadar iyi olduğunu tespit etmişlerdir.

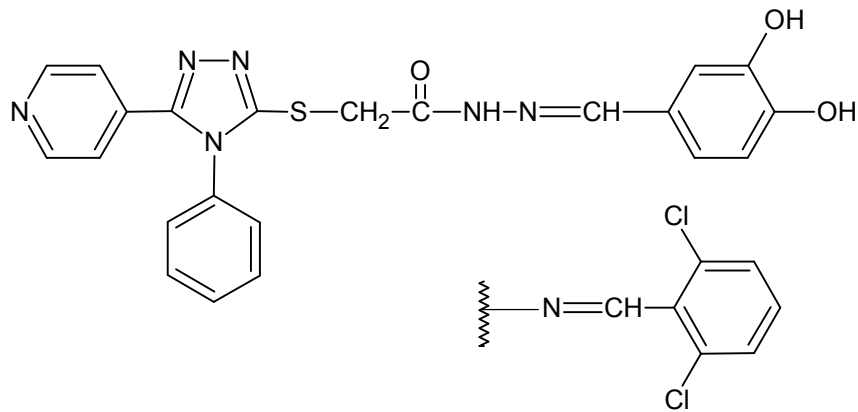


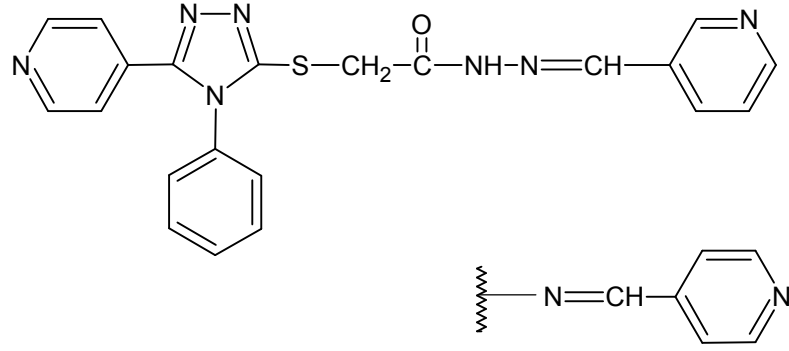
Masunari vd. (2007), olası bakteriyostatik aktivite için sentezledikleri 4-sübstitüe benzoik asit [(5-nitro-tiyofen-2-il)metilen]hidrazit türevleri içerisinde aşağıdaki tabloda verilen bileşiklerin nifuroksazit ve kloramfenikol'den daha aktif olduklarını bulmuşlardır.



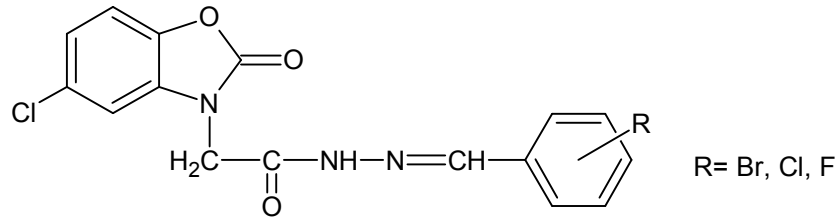
R ₁	R ₂
Cl	H
Cl	Cl
Br	H
COCH ₃	H

Bayrak vd. (2008), sentezlemiş oldukları 2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazitin çeşitli aldehitlerle reaksiyonu sonucunda elde ettikleri hidrazon türevlerinin antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. Bu türevler içerisinde *N*-(3,4-dihidroksi/2,6-diklorobenziliden)-2- {[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}asetohidrazit ve *N*-(piridin-3/-4-ilmetiliden)-2- {[4-fenyl-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}asetohidrazit bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesinin çok iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

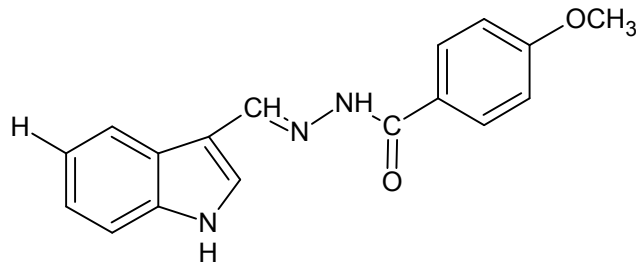




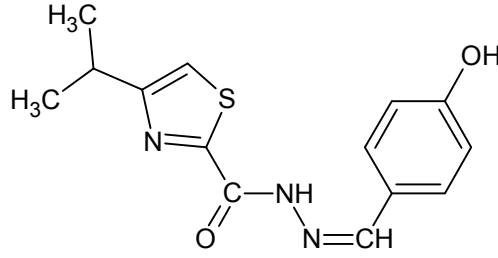
Önkol vd. (2008), mikrodalga sentez yöntemini kullanarak 5-kloro-2-(3*H*)-benzoksazolinon-3-asetil-2-(*p*-süstitüe-benzal)-hidrazon ve 5-kloro-2-(3*H*)-benzoksazolinon-3-asetil-2-(*p*-süstitüe-asetofenon)-hidrazon türevlerini sentezleyerek Gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), Gram negatif bakteriler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) ve maya benzeri funguslar (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) üzerinde antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Özellikle -Br, -Cl, -F gibi halojen türevi içeren hidrazon türevlerinin *Staphylococcus aureus* 'a karşı, ampilisin kadar etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



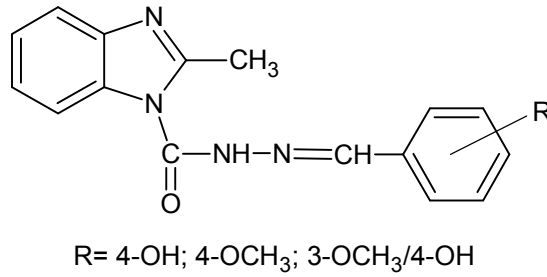
İndol halkasından bir seri yeni indol-3-aldehit hidrazit/hidrazon sentezleyen Gürkök vd. (2009), bu çalışma eşliğinde yapılan antimikrobiyal testlerinde *N*'-[1*H*-indol-3-ilmetiliden]-4-metoksibenzohidrazidin *Bacillus Subtilis* 'e karşı referans ilaç olarak kullanılan ampisiline eşdeğer koruma gösterdiğini belirtmişlerdir.



Mallikarjuna vd. (2009), 4-izopropiltiyazol-2-karbokhidrazit analoglu çeşitli *N*-(ariliden)-4-izopropil-1,3-tiyazol-2-karbohidrazit türevlerini sentezlemişlerdir. Bu yeni hidrazit-hidrazon türevlerinden *N*-(4-hidroksibenziliden)-4-izopropil-1,3-tiyazol-2-karbohidrazitin antibakteriyal ve antifungal aktivite için kayda değer sonuçlar saptadıklarını belirtmişlerdir.



Somani vd. (2010), *N'*-(4-süstitübenziliden)-2-metil-1*H*-benzimidazol-1-karbohidrazit türevi yeni hidrazit-hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir ve sentezlemiş oldukları maddelerin antimikrobiyal aktivitesini test etmişlerdir. Bu seri içerisinde aromatik halkasına değişik konumlardan bağlı olan 4-OH, 4-OCH₃ ve 3-OCH₃ /4-OH bileşiklerin çok iyi aktivite sergilediğini saptamışlardır.



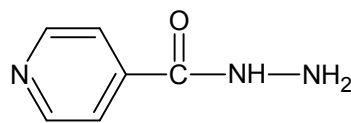
2.3.4. Antimikobakteriyel Aktivite

Antimikobakteriyel ilaçlar, mikobakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. *Mycobacteria* gram-pozitif bir basildir. Aside dayanıklıdır, hücre duvarı yüksek lipid içeriklidir. Bu nedenle mikobakteriler birçok kemoterapötik ilaca karşı direnci yüksek bakterilerdir.

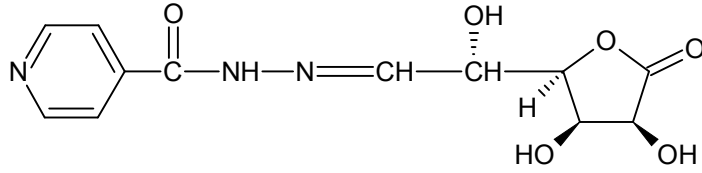
Kronik bir hastalık olan tüberküloz, genellikle akciğerleri tutan bir hastalıktır. Lenfatik, ürogenital veya sinir sistemi ile gastrointestinal kanal da kapsayabilir. Hastalığın etkeni, 1882 yılında Robert Koch tarafından izole edilen *M. tuberculosis*'tir. *M. tuberculosis* yavaş gelişen, çoğalmaksızın uzun süre canlı kalabilen, hücre içinde yerleşme eğilimi gösteren ve tedavi sorunu olan bir bakteridir. Tüberküloz başlangıcını gösteren semptomların bulunmaması nedeniyle, hastalık sadece röntgen bulguları ile teşhis edilebilir. Tüberküloz tedavisinde 1930'lara kadar, şimdi etkisiz olduğu bilinen çeşitli yöntemler uygulanmıştır. 1938'de sülfanilamidin, 1939'da dapsonun, 1944'de *p*-aminosalisilik asidin (PAS), 1946'da tiyasetazonun, 1952'de izoniazid ve pirazinamidin, 1961'de etambutolun antitüberküler aktivitesi bulunmuştur. 1944 yılında izole edilen streptomisin 1945 yılında hayvanlarda, 1946 yılında insanlarda tüberkülozda etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer antibiyotiklerin antimikobakteriyel etkilerinin incelenmesi sonucu, daha sonraki yıllarda viomisin, sikloserin, kanamisin, kapreomisin ve rifampin tanıtılmıştır.

M. tuberculosis tedavi sorunu olan bir bakteridir. Hastalığın kronik bir hastalık olması nedeniyle tedavi uzun sürer. Uzun süreli tedavilerde genelde ilaç oral uygulanır. Tedavide en önemli sorun, ilaca karşı hızla direnç gelişmesidir. Bu nedenle tüberküloz tedavisinde tek ilaç değil, bakterinin duyarlılığına göre ayarlanmış ikili, gerekirse üçlü veya dördü kombinasyonlar kullanılır.

Tüberküloz her yıl dünya çapında üç milyon insanın sağlığını tehdit eden ciddi bir problemdir. Rifampin ve INH gibi antimikobakteriyel ilaçların *M. tuberculosis* suşuna karşı direncindeki artışla tüberküloz hastalığı daha karmaşık bir sorun haline geldiğinden dolayı daha etkili ilaçların gerekliliği açık bir şekilde ortaya konmuştur. İlk olarak Meyer ve Mally tarafından izoniyazid (INH) ile valinin, o-klorobenzaldehit ve benzaldehit gibi süstitüe aromatik aldehitlerin reaksiyonuyla yeni hidrazonlar hazırlanmıştır.

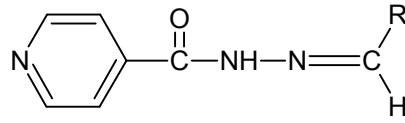


İsoniazid

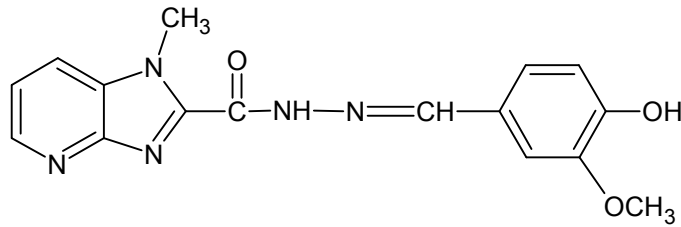


Glukoniazid

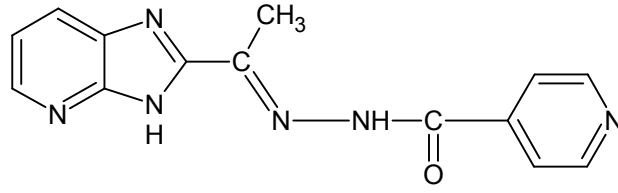
Farklı araştırma grupları, çeşitli aldehit ve ketonların INH ile reaksiyonundan yeni INH hidrazonları hazırlamışlardır. Elde edilen bu bileşikler *M. Tuberculosis* ile enfekte edilen fareler üzerinde denenerek bu bileşiklerin INH'den daha düşük toksiteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Bavin vd. 1952; Sah vd. 1954).



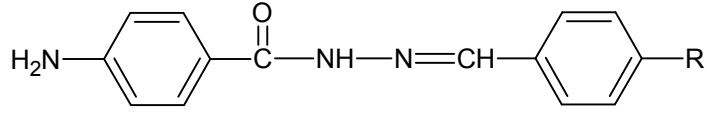
Bukowski vd. (1996), 1-metil-1*H*-2-imidazo[4,5-*b*]piridinkarboksilik asit hidrazitin süstitüe aldehitlerle reaksiyonu ile yeni hidrazit-hidrazonları elde etmişler ve bileşiklerden *N*'-(4-hidroksi-3-metoksibenzil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-karbohidrazitin 31.2 µg/ml konsantrasyonda rifampisin, etambutol ve INH' a karşı direnç gösteren *M. tuberculosis* H₃₇Rv, *M. tuberculosis* 192, *M. tuberculosis* 210' suşlarına karşı aktif olduğunu bildirmişlerdir.



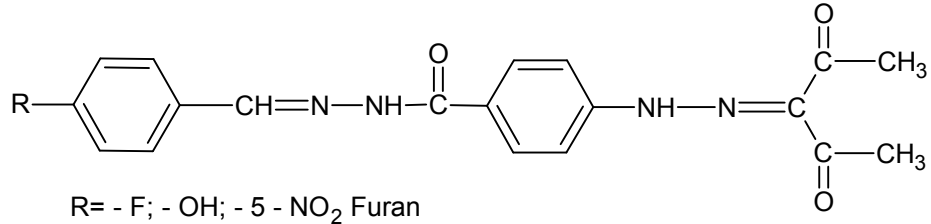
Aynı araştırmacıların 1999 yılında yaptığı çalışmada ise, INH ile 2-asetilimidazo[4,5-*b*] piridinin reaksiyonuyla benzer hidrazit-hidrazonlar elde edilmiştir. *N*'-[1-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)etilidin]piridin-4-karbohidrazitin 3.13 µg/ml' deki INH, etambutol, rifampisin'e karşı dirençli suşlar üzerinde iyi bir aktivite sergilediğini tespit etmişlerdir (Bukowski vd. 1999).



Küçükgüzel vd. (1999), yeni 2,3,4-pentantrion-3-[4-[(5-nitro-2-furil/piridil/substitüe-fenil)metilen]hidrazin]karbonil]fenil)hidrazonlar türevlerini sentezlenmişlerdir. Tüm sentezlenen bileşiklerin *M. Fortuitum* ATCC 6841 ve *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı antimikobakteriyel aktivitesini incelenmişlerdir. 4-amino-*N'*-(4-florobenziliden) benzohidrazit, 4-amino-*N'*-[4-dimetilamino)benziliden]benzohidrazit, 4-[2-(2,4-dioksopentan-3-iliden)hidrazinil]-*N'*-(4-florobenziliden) benzohidrazit ve 4-[2-(2,4-dioksopentan-3-iliden)hidrazinil]-*N'*-(4-hidroksibenziliden) benzohidrazit bileşikleri 32 µg/ml' deki MİK değerinde *M. Fortuitum*'e karşı aktifken, 4-[2-(2,4-dioksopentan-3-iliden)hidrazinil]-*N'*-[(5-nitrofuran-2-il)methyliden]benzohidrazit ise 12.5 µg/ml' de *M.tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı %90'dan daha yüksek inhibisyon gösterdiğini saptamışlardır.



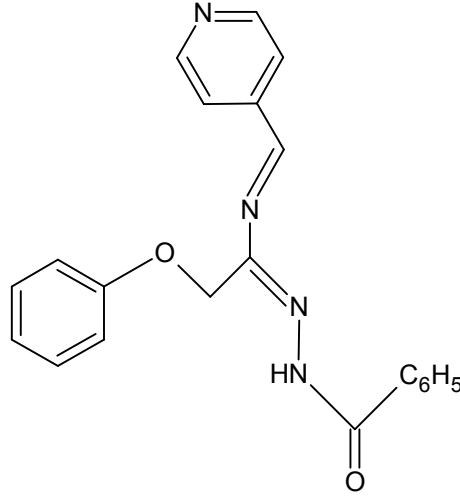
R= - F; - N(CH₃)₂



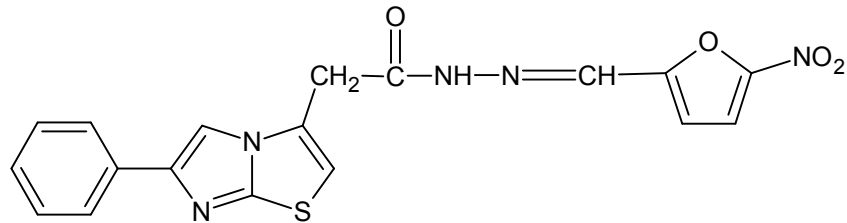
R= - F; - OH; - 5 - NO₂ Furan

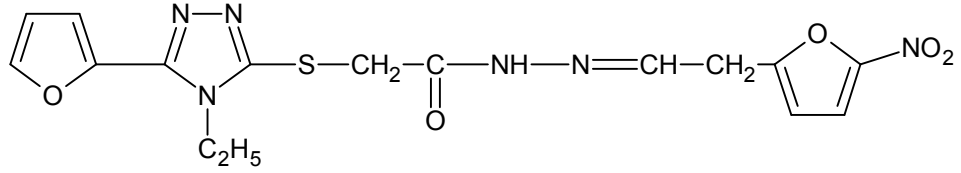
Cocco vd. (1999), bazik ortamda izonikotinoilhidrazinle bazı ariloksiasetonitrillerle izonikotinoilhidrazon türevlerini hazırlamışlardır. Ayrıca bu bileşiklerin piridilmetilenamino türevlerini, piridinkarboksialdehitlerle muamele ederek sentezlenmişlerdir. Sentezi yeni olan hidrazonlar ve bunların piridilmetilenamino türevleri, mikobakteriyel (gram- pozitif ve gram- negatif bakterilerine karşı) aktiviteleri, sitotoksitesi incelenmiştir. Bir çok bileşik *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı

iyi aktivite göstermiş ve bazı izonikotionilhidrazonlar INH rezistansı (6.25-50 µg/ml) *M. tuberculosis* klinikal olarak izole edilerek olumlu aktivite göstermiştir.

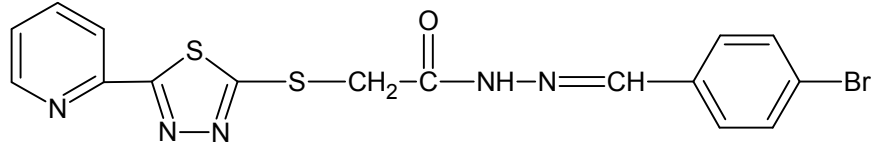


Ulusoy vd. (2000), *N*²- substitüealkilidin/ arilidin- 6- fenilimidazo [2,1- b] tiyazol-3-asetik asit hidrazitleri sentezlenmiş ve *in vitro* antimikobakteriyel aktivitesini değerlendirmişlerdir. *N*'-[(5-nitrofuran-2-il)metiliden]-2-(6-fenilimidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-3-il)asetohidrazit *M. tuberculosis* H₃₇Rv' e karşı farklı derecelerde (% 17-98) inhibisyon sergilemiştir. Yine aynı araştırmacıların yaptıkları bir başka çalışmada daha önceki araştırmalarından farklı yapıda hidrazon türevi bileşikler sentezlemişler ve bunların *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabili*'e karşı hücre içi antimikobakteriyel aktivitesi taraması yapmışlardır. *N*'-[2-(5-nitrofuran-2-il)etiliden]-5-(furan-2-il)-4-etil-1,2,4-triazol-3-merkaptasetohidrazit *M. tuberculosis*'e karşı 6,25 µg/ml'de farklı derecelerde (%3-61) inhibisyonu gösterdiğini bildirmişlerdir (Ulusoy vd. 2001).

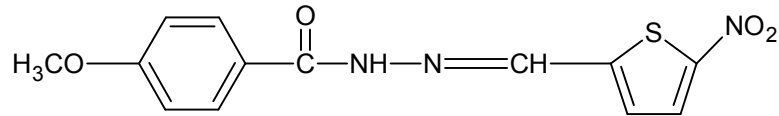




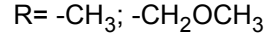
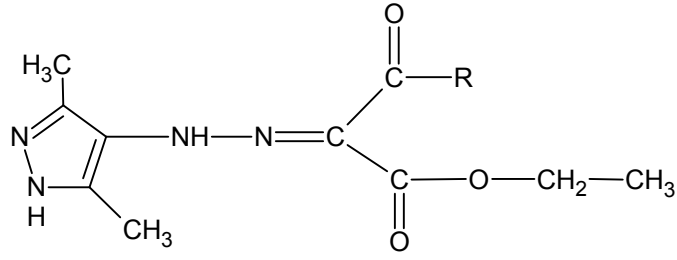
Mamolo vd. (2001), [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]tiyo] asetik asit arilidin hidrazit türevleri sentezlenmiş ve bunların *in vitro* antimikobakteriyel aktivitesini test etmişlerdir. *N*'-(4-bromobenziliden)-2-{{5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}sülfa-nil}asetohidrazit 10 µg/ml' de *M. Avium* ' e karşı ve 20 µg/ml' de *M. tuberculosis* 'e karşı antimikobakteriyel aktivite göstermiştir.



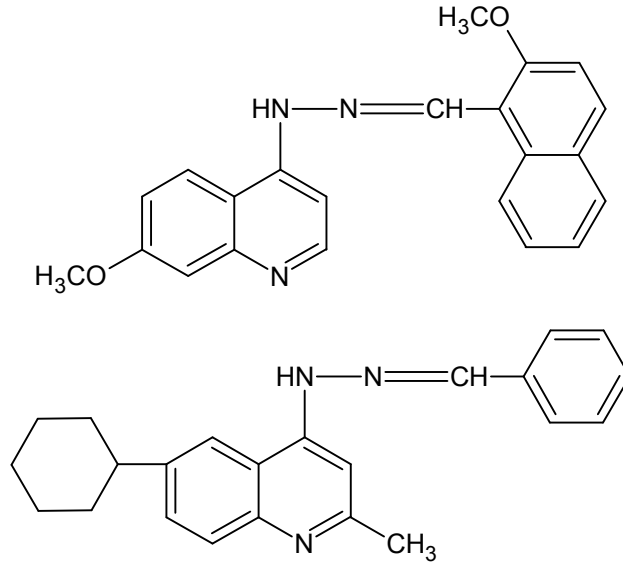
Rando vd. (2001), azot analoglarının kurduğu Topliss metodunu kullanarak benzoik asit [(5-nitro-tiyofen-2-il)metilen] hidrazit türevleri sentezlenmiş ve bunların *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı antimikobakteriyel aktivitesi test etmişlerdir. 4-metoksibenzoikasit [(5-nitrotiyofen-2-il)metilen] hidrazitin 2 µg/ml'deki MİK değerinin çok aktif olduğunu kanıtlamışlardır.



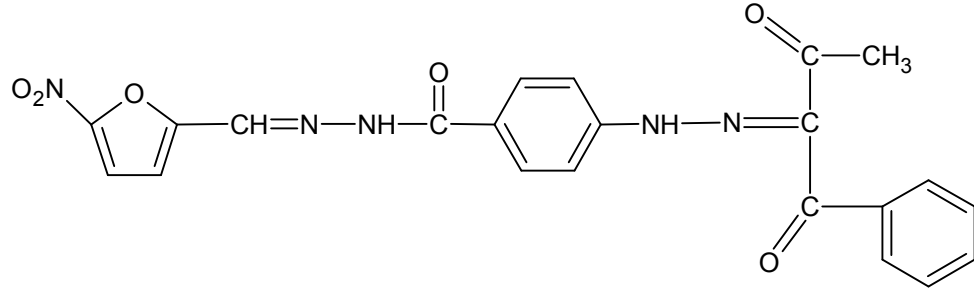
Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. (2002) 4-amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazollerin diazonyum tuzuyla bazı aktif hidrojen bileşiklerinin reaksiyonuyla hazırlanan hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Hem etil-2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon]-3-oksobutiratın hem de metil-2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon]-4-metoksi-3-oksobutiratın hidrazon ürünleri, *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı kayda değer inhibisyon gösterdiğini saptamışlardır.



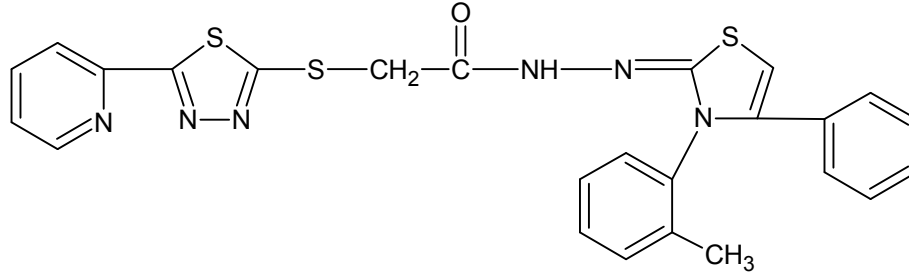
Savini vd. (2002), 4-kinolhidrazinin aril ya da heteroaril karboksialdehitler ile kondenzasyonu sonucu elde ettikleri bir dizi yeni 4-kinoilhidrazonların, *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı aktivitesini test etmişlerdir. Türevlerin çoğunun antitüberküloz özellik gösterdiği, içlerinden özellikle 7-metoksi-4-{2-[(2-metoksinaftalen-1-il)metiliden]hidrazinil}kinolin ve 6-sikloheksil-4-{2-[benzilmetiliden]hidrazinil}kinolinin *M. avium*' a karşı yüksek aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir.



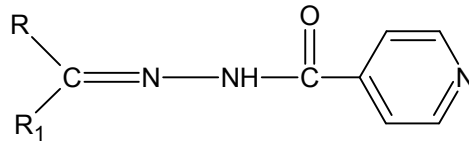
Küçükgül vd. (2002), yeni 4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-onlar sentezlemiş, bu türevlerin *M. tuberculosis* H₃₇Rv ve *M. avium*'a karşı antimikobakteriyel aktiviteleri değerlendirmişlerdir. Sentezledikleri hidrazon yapısındaki yeni bileşiklerden 4-[2-(1,3-diokso-1-fenilbutan-2-iliden)-hidrazinil]-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metiliden]benzohidrazitin *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı 16,25 µg/ml konsantrasyonda serideki bileşikler içerisinde en etkili türev olduğu bulmuşlardır.



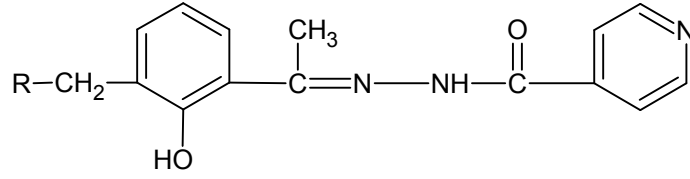
Mamolo vd. (2002), [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetikasit (3,4-diaril-3H-tiyazol-2-iliden) hidrazit türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin hücre içi antimikobakteriyel aktiviteleri incelemiştir. Bronşiyal aspiratlardan izole edilen örneklerle aşağıdaki bileşiğin 20 µg/ml' deki *M. tuberculosis* 190'a karşı aktif olduğu bildirmişlerdir.



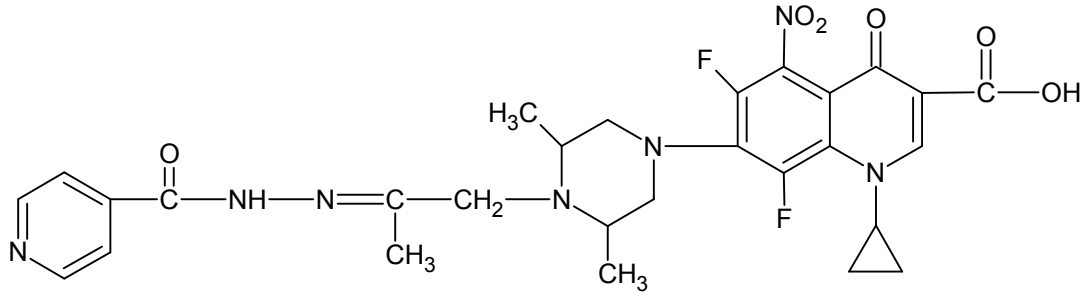
Maccari vd. (2005), izoniyazid yapısına benzeyen yeni izonikotinohidrazon (ISNEs), 2'-monosüstitüe izonikotinohidrazitler ve siyanoboran türevi bileşikler sentezlemişler ve sentezlenen bu bileşiklerin hücre içi antimikobakteriyel taramasını yapmışlardır. İncelenen bileşiklerin bazılarının rifampin dirençli ve etambutole karşı 6.25-12.5 µg/ml konsantrasyonlarda çok iyi inhibisyon gösterdiğini bulmuşlardır.



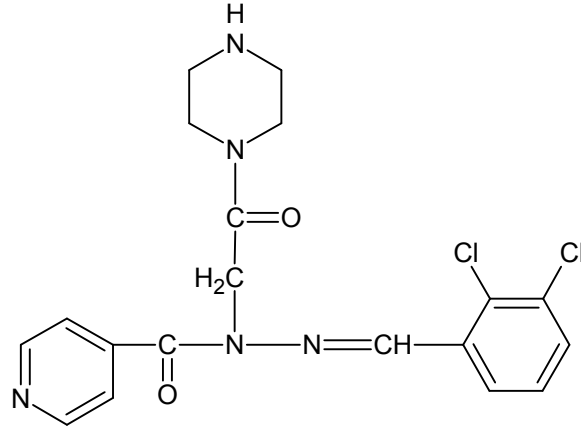
Sriram vd. (2005), *o*-hidroksiasetofenon asit hidrazonlardan sentezlenen bileşiklerin MİK değeri 4,61-0,56 µM konsantrasyon aralığında antimikobakteriyel aktivitesini incelemişler ve *N'*-{1-[2-hidroksi-3-(piperazin-1-il-metil)fenil]etilidin}-izonikotinohidrazitin MİK değeri 0,56 µM konsantrasyonunda INH (MİK değeri 2.04 µM konsantrasyonda)daha ekili olduğu bulmuşlardır.



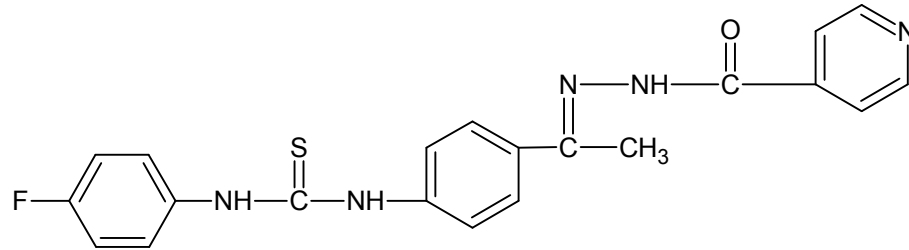
Shindikar vd. (2005), hidrazon yapısı içeren yeni florokinolinler olan 6,8-difloro-1-alkil-5-amino-1,4-dihidro-4-okso-7-{4-sübstitüepiperazin-1-il}kinolin-3-karboksilik asit, 4-sübstitüe piperazin-[2(piridin-4-karbonil)hidrazano]propil ve 4-sübstitüe pipera-zin-2[(piperazin-2-karbonil)amino]etil bileşiklerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu maddelerin *Swiss albino* farelerde hücre içi *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı antimikobakteriyel aktivitesinin Shinder vd. tarafından incelenmesiyle aşağıdaki bileşiğin kuvvetli antitüberküloz aktivite belirtisi gösterdiğini bulmuşlardır.



Sinha vd. (2005), INH hidrazit-hidrazonları içeren *N'*-arilidin-*N*-[2-okso-2-(4-aril-piperazin-1-il)etil]hidrazit türevlerini sentezlemiş ve klinik ortamda izole edilen *M. tuberculosis* ve *M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294'e karşı antimikobakteriyel aktivitesini değerlendirmişlerdir. *N'*-(2,3-diklorobenziliden)-*N*-[2-okso-2-(piperazin-1-il)etil]piridin-4-karbohidrazit 1 µg/ml'de *M. Tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294'e karşı hücre içi aktivite göstermiş ve klinik ortamda izole edilen *M. tuberculosis*'e karşı ise sırasıyla 0.25-0.5, 2-4 µg/ml konsantrasyonlarda etkili olduğunu araştırmacılar bildirmişlerdir.

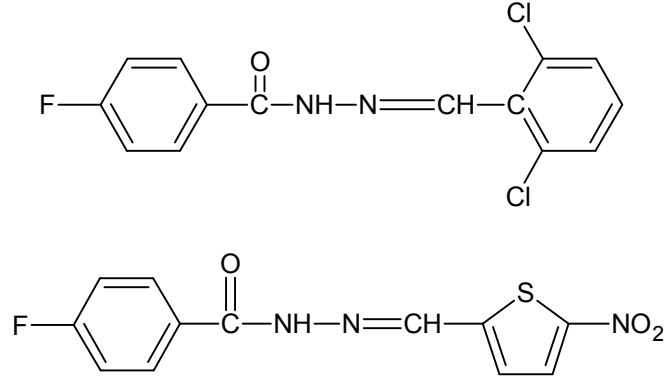


Sriram vd. (2005), INH hidrazit-hidrazonları kapsayan antimikobakteriyel ajanların yeni çeşitli izonikotinil hidrazonları, 1-(4-asetilfenil)-3-[(4-sübstitüe)fenil]tiyoüre ile izonikotinil hidrazitin reaksiyonu ile sentezlemişlerdir. Bu türevlerin *M. tuberculosis* H₃₇Rv ve BACTEC 460 radyometrik sistem kullanılarak *M. tuberculosis* INH-dirence karşı hücre içi antimikobakteriyel aktivitesini incelemişlerdir. 1-(4-florofenil)-3-(4-{1-[piridin-4-karbonil]hidrazono}etil}penil)tiyoürenin, 0.49 μ M MİK'de INH dirençli *M. tuberculosis* ve *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı çok kuvvetli olduğunu bulmuşlardır.

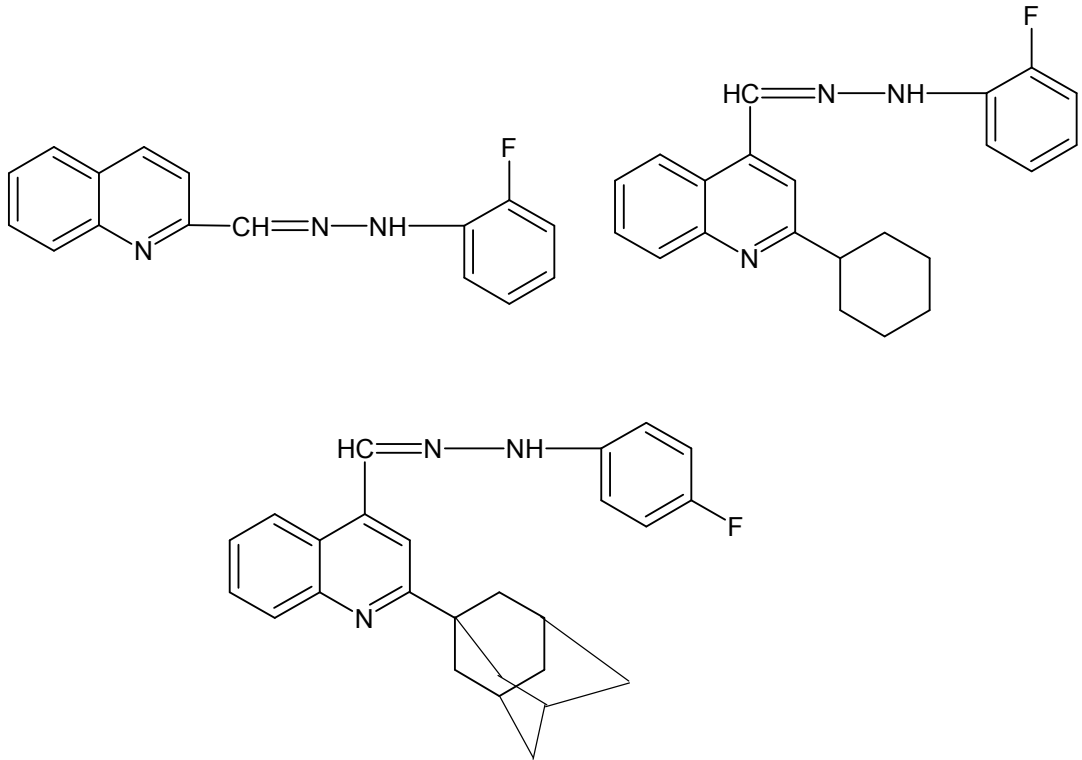


Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. (2006), 4-sübstitüe benzoik asit bazlı bir dizi hidrazit-hidrazonlar sentezlemişler ve sentezlenen tüm bileşiklerin BACTEC 460 radyometrik sistem yardımıyla *M. tuberculosis* H₃₇Rv'ye karşı antitüberküloz aktivitelerini incelendiklerinde 4-floro-*N'*-[(5-nitrotiyofen-2-il)metiliden]benzohidrazit bileşiğinin 6.25 μ g/ml konsantrasyonunda % 99 inhibisyon aktivite gösterdiği saptamışlardır. Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan bir diğer çalışmada başlangıç maddesi aynı olan yeni hidrazit-hidrazon türevleri sübstitüe metilen/etilen 4-florofenilhidrazit hidrazonlarını sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu maddelerin antitüberküloz aktiviteleri incelendiğinde *N'*-(2,6-diklorobenziliden)-4-florobenzo- hidrazit türevinin

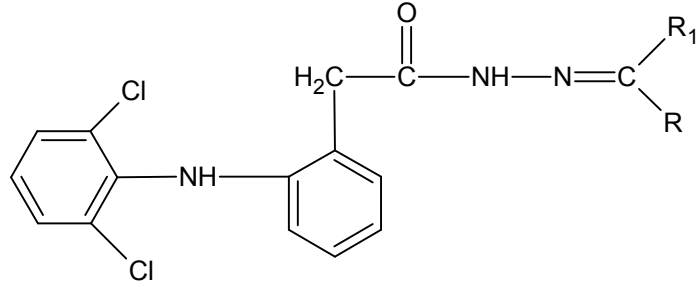
bu seri içinde en yüksek inhibisyon aktivitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir (2008).



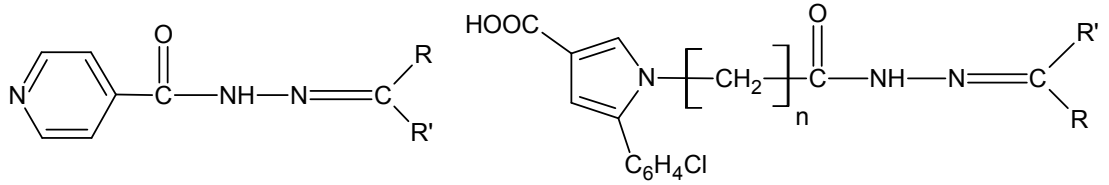
Nayyar vd. (2006), *N*-(2-florofenil)-*N'*-kinolin-2-il-metilenhidrazin, *N*-(2-adamantan-1-il)-*N'*-kinolin-4-il-metilen)-*N'*-4-floro-fenil)hidrazin ve *N*-(2-siklohehzil)-*N'*-kinolin-4-il-metilen)-(2-florofenil)hidrazinin bileşiklerinin çok aktif bileşikler olduğunu ve *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı en düşük test konsantrasyonu olan 3.125 µg/ml'de % 99 inhibisyon gösterdiğini bulmuşlardır.



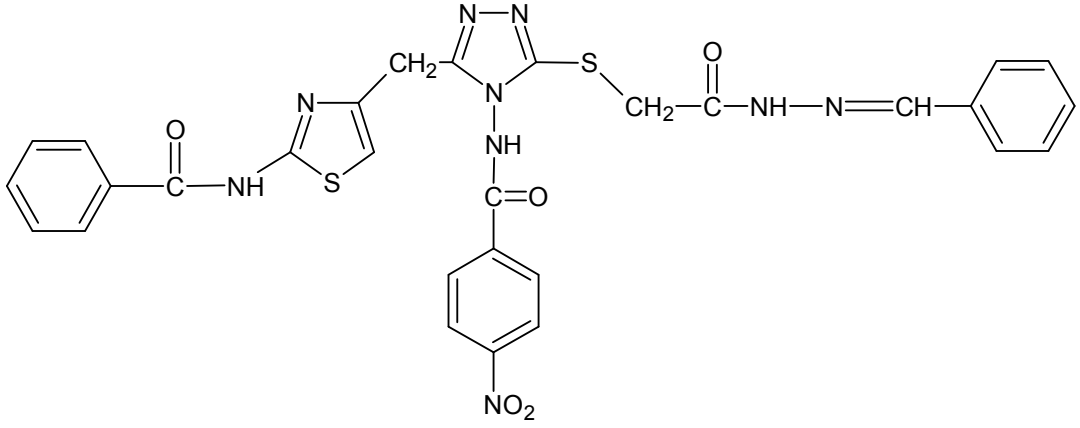
Sriram vd. (2006), diklofenak asit hidrazon türevlerini sentezlemiş ve bunların *in vitro* ve *in vivo* *M. tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. 0.0383-7.53 µM konsantrasyonlarda bileşiklerin çoğunun çok iyi *in vitro* antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini özellikle de bu türevlerden kinolin karboksilik halka taşıyan türevin bu seri içinde izoniyazid ile kıyaslandığında daha aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



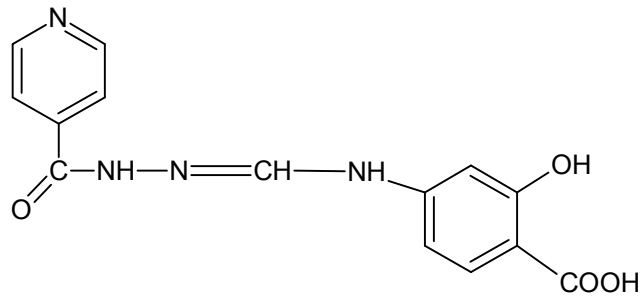
Bijev 2006 yılında yaptığı bir çalışmada pirazol halkası içeren on altı yeni hidrazon türevi bileşikler sentezlemiş ve bu türevlerden antitüberküloz potansiyeli olan dokuz bileşiğin 6.25 µg/ml konsantrasyonunda *M. tuberculosis*'e karşı % 92-100 inhibisyon gösterdiğini bildirmiştir.



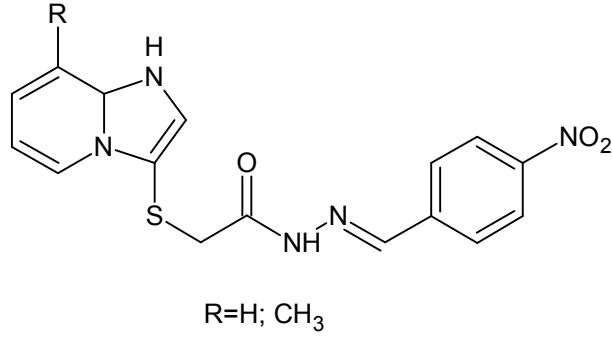
Shiradkar vd. (2007), 4-amino-1,2,4-triazol halkası içeren bir seri hidrazon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Özellikle asetil ve benzoil grubu taşıyan türevlerin ikinci basamak antitüberküloz taramasında MİK değerlerinin 0,39-0,78 µM aralığında olan *N*-[3-(2-[(*2E*)-2-benzilidenhidrazino]-2-oksoetil) sülfonil]-5-(2[(benzoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-3-nitrobenzaminin çok aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



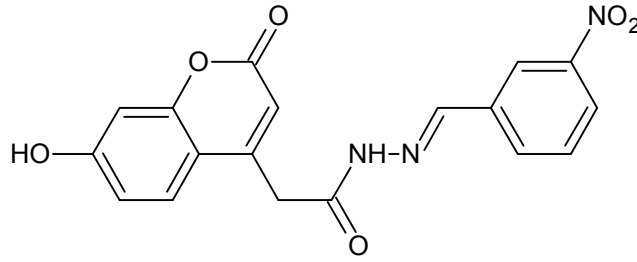
Imramovský vd. (2007), INH, pirazinamit, *p*-aminosalisilik asit, etambutol ve siprofloksasin'den yola çıkarak iki aktif molekülün birleşmesiyle yapılarında hidrazon fonksiyonel grubu taşıyan bir seri yeni antitüberküler aktif moleküller sentezlemişlerdir. Bu türevlerden 2-hidroksi-4-{{(izonikotinoilhidrazon)metil} amino}benzoik asidin 0.39 µg/ml *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı % 96 oranında yüksek inhibisyon gösterdiğini saptamışlardır.



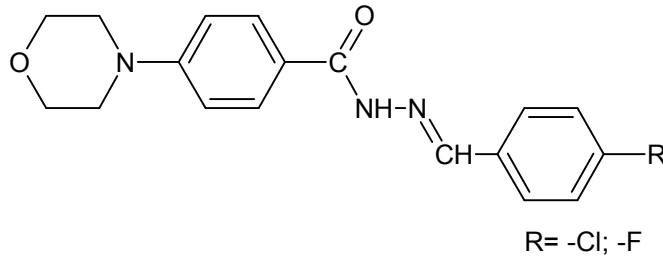
Kaplancıklı vd. (2008) tarafından *N*-(ariliden)-2-[(2-karboksimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)sülfanil]asetik asit hidrazit türevi hidrazit-hidrazon bileşiklerinin *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı aktivitesi test edildiğinde, sentezledikleri seri içerisinde en aktif iki bileşiğin *N*-(ariliden)-2-[(2-karboksi/2-karboksi-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)sülfanil]asetik asit hidrazit olduğunu tespit etmişlerdir.



Manvar vd. (2008), *M. tuberculosis* H₃₇Rv'e karşı antitüberküloz aktif ajanlar olarak kumarin-4-asetik asit benziliden hidrazid bileşiklerinden, (7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-il)asetik asit (3-nitrobenziliden)hidrazid molkülünün minimum inhibitör konsantrasyonu 6.25 µg/mL MİK'de % 93 koruma sağladığını belirtmişlerdir.

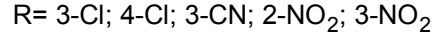
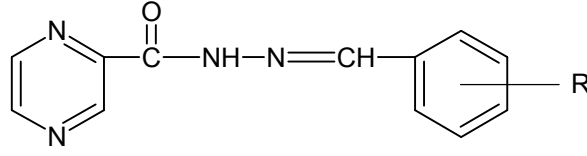


Raparti vd. (2009), 4-(morfolin-4-il)-*N*'-(ariliden)benzo hidrazit türevlerini literatüre kayıtlı sentez yollarını kullanarak sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitesini test etmişlerdir. 4-(morfolin-4-il)-*N*'-(4-klorobenziliden)benzohidrazit ve 4-(morfolin-4-il)-*N*'-(4-florobenziliden)benzohidrazitin *M. tuberculosis*'e karşı etkili bileşikler olduğunu belirlemişlerdir.

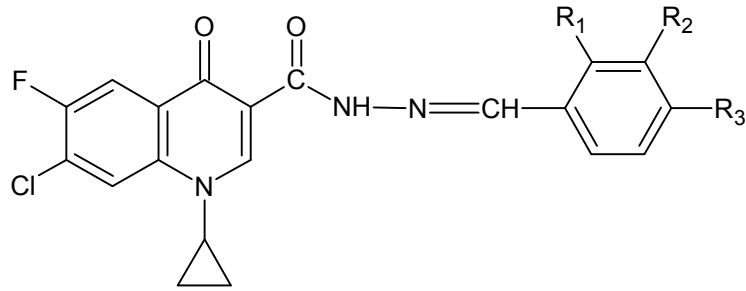


Vergara vd. (2009), sentezlemiş oldukları *N*'-[(*E*)-(monosübstitüe-benziliden)]-2-pirazinkarbohidrazit türevlerinin antimikobakteriyel aktivitesi değerlendirmişlerdir. 50-100 µg/ml arasındaki konsantrasyonlarda sübstitüent olarak orto veya meta pozisyonundaki -NO₂, -CN, -Cl gibi elektron çeken grupların fenil halkasına

bağlanmasıyla oluşan türevlerin, pirazinamid ile kıyasladığında daha aktif olduklarını bildirmişlerdir.

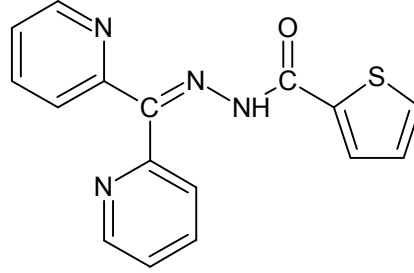


Patel vd. (2009), 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[*N*-(sübstütie hidrazinil)-karbonil]kinolin türevi hidrazonlar sentezlemişlerdir. Bu türevler içerisinde 7-kloro-*N*-(2-kloro-benziliden)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazitin tüm bakterilere karşı çok iyi aktivite gösterdiği belirlenirken, 7-kloro-1-siklopropil-6-floro-*N*-(2-nitro-benziliden)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazitin ise Gram-pozitif bakterisine karşı çok iyi sonuç verdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca 7-kloro-1-siklopropil-6-floro-*N*-(4-hidroksi-3-metoksibenzi-liden)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazitin, ampisilin ile kıyaslandığında Gram-negatif *Escherichia coli* ve Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı dikkate değer aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır.



R ₁	R ₂	R ₃
Cl	H	H
NO ₂	H	H
H	OCH ₃	OH

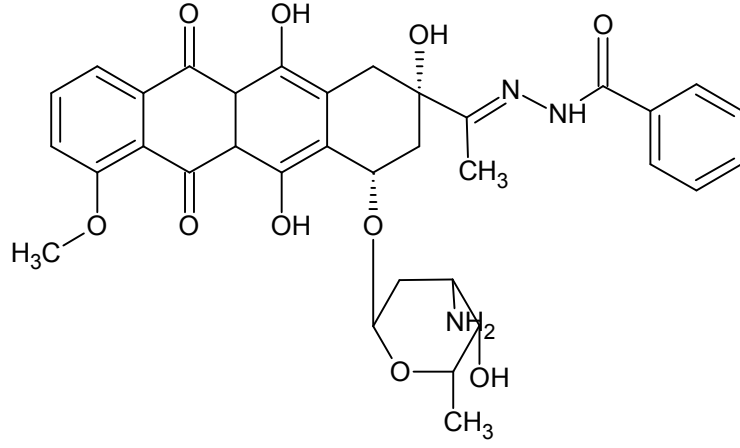
Tüberküloz tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bir seri izoniyazid türevi hidrazon bileşiklerinden özellikle di-2-piridinil keton tiyofen hidrazon yapısı streptomisin, p-aminosalisilikasit, siprofloksasin gibi ikinci kuşak antitüberküloz ilaçlarına göre daha yüksek aktivite gösterdiğini, Pavan vd. (2010) tespit etmişlerdir.



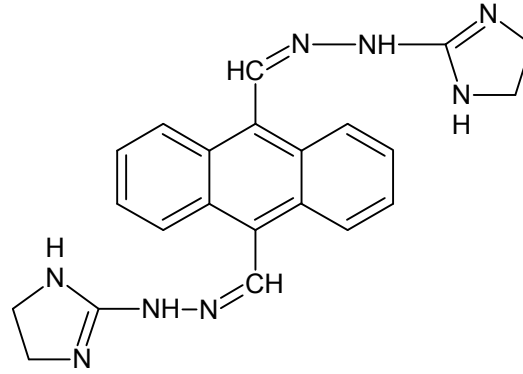
2.3.5. Antitümör Aktivite

Kanser, hücrelerin ölümsüz, amaçsız ve denetimsiz çoğalması, normal dokuları işgal etmesi ve fonksiyonları engellemesidir. Günümüzde kanserin herhangi bir şeklini tedavi edecek kimyasal bir bileşik bilinmemektedir. Tedavide hala cerrahi ve ışın tedavi yöntemleri yaygın olarak yer almakta ve öncelikli klinik tedavi işlemi olarak uygulanmaktadır. Buna ek olarak ağrıyı azaltma, yaşam süresini bir miktar uzatma, daha kaliteli bir yaşam için cerrahi müdahalenin arkasından metastazları önlemeye yönelik kemoterapi uygulanmaktadır. Geçici de olsa belli bir süre tümörü ortadan kaldıran antikanserojen ilaçlar da kullanılmaktadır. Gerek antimikrobik gerekse antineoplastik kemoterapinin temel ilkesi, hastanın normal hücre ve dokusuna zarar vermeden mikroorganizma ve tümör hücresinin öncelikle üreme ve gelişmesini durdurmak, daha sonra da tamamen yok etmektir.

Kanser dünya çapında ölümün önde gelen sebeplerinden biridir. Kanser biyolojisinin son 10 yılda hızla ilerlemesi sonucunda kanser hücrelerinin yüksek proliferatif inhibisyonundan faydalanarak kanserle mücadelede etkili bir strateji geliştirmeye neden olmuştur. Bugünlerde araştırmacıların çoğu, seçici antikanser ajanların yenilerinin keşfedilmesinde ilgilerini oldukça fazla çekmektedir. Tedavide kullanılan zorubis ve bisantren, yapısında hidrazon taşıyan antikanser ilaçlardır.

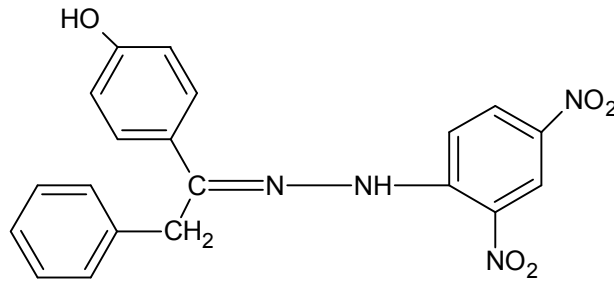


Zorubisin

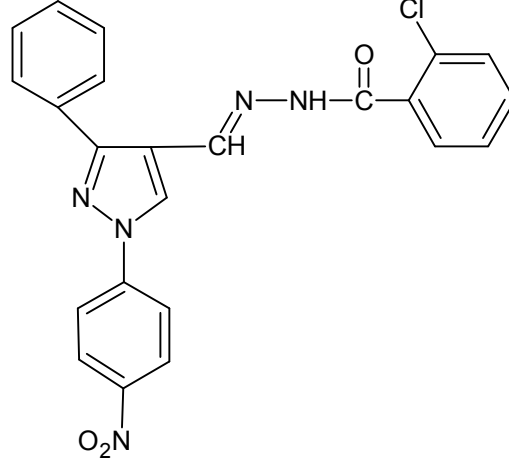


Bisantren

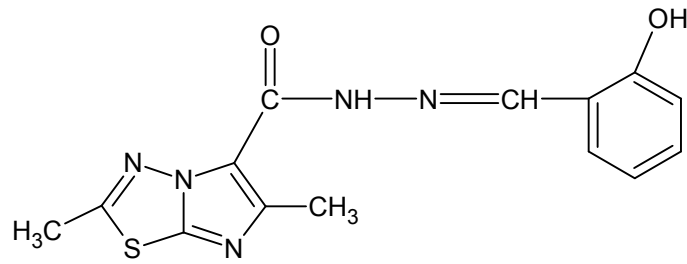
Günümüzde antitümör ilaç çeşitlerinin klinik olarak yaygın bir şekilde kullanıldığının bilinmesi üzerine bu konuda çalışan araştırmacılar tarafından antitümör aktiviteye sahip pekçok hidrazon türevlerinin keşfine sebep olmuştur. Difenolik hidrazonların bazıları maksimum %70 uterotropik inhibisyon göstermektedir. 4-{1-[2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinili-den]-2-feniletıl} fenol insanda kötü huylu göğüs kanser hücre dizisi ve MCF-7'e karşı % 50-70 arasında sitotoksitite göstermektedir (Pandey vd. 2002).



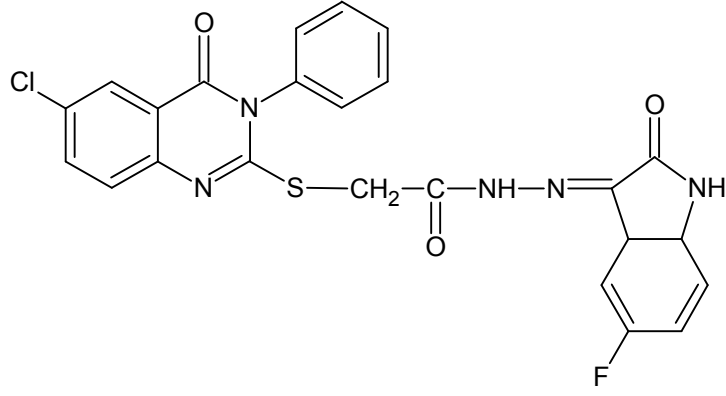
Abadi vd. (2003), bir hidrazon türevi olan N^2 -(1-{1-[4-nitrofenil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il}metilen)-2-klorobenzohidrazitini sitotoksik aktivite açısından test ettiklerinde 3.79, 12.5 ve 51.5 μ M konsantrasyonlarda bu serinin en aktif molekülü olduğunu bulmuşlardır.



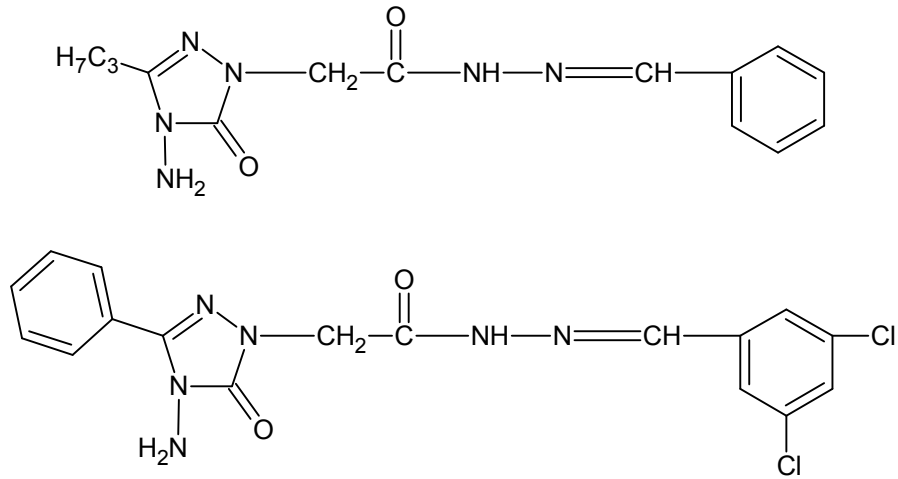
Terzioğlu vd. (2003), sentezlemiş oldukları birçok yeni 2,6-dimetil- N^7 -süstitüe-fenilmetilenimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazitler içerisinde 2-hidroksifenil halkası taşıyan yapının çok iyi sitotoksite gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu bileşiğin 60 insan tümör hücresinde yaptıkları *in vitro* taramasında yumurtalık kanser hücre dizisinde (OVCAR \log_{10} GI₅₀ değeri:5.51) çok belirgin bir şekilde etkili olduğunu ispatlamışlardır.



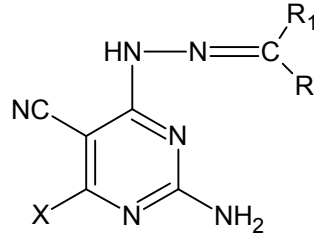
Gürsoy ve Karali, 2003 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 3-[[[(6-kloro-3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptasetil]hidrazon]-5-floro-1*H*-2-indolinon yapısının böbrek kanser hücre dizisinde yapılan taramalar sonucunda tiyoguanin ve 5-floro-urasil ile karşılaştırıldığında daha çok aktif olduğunu gözlemlemişlerdir.



Demirbaş vd. (2004), 5-okso-[1,2,4]triazol halkası içeren yeni hidrazit-hidrazon türevlerini sentezlemiştir. Bu bileşiklerden 2-(4-amino-5-okso-3-propil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N'-benziliden-asetohidrazit ve 2-(4-amino-5-okso-3-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(3,5-diklorobenziliden)asetohidrazit bileşiklerinin göğüs kanserine karşı antitümör aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır.

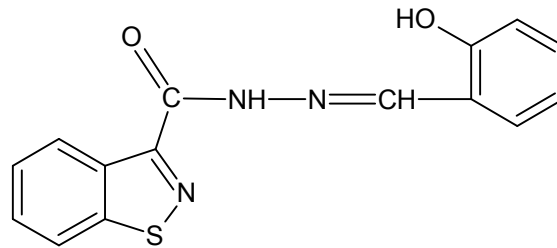


Cocco vd. (2005), hidrazinopirimidin türevlerinin insan hücresindeki dokuz farklı tipte kanser hücresine karşı *in vitro* antitümör aktivite sergilediğini bulmuşlardır. Orjinal olarak sentezlenen bileşiklerin bazıları genel olarak 10^{-5} - 10^{-7} M konsantrasyonlarda kanser hücrelerinin büyümesi üzerine etkin inhibitör etkisi olduğunu kanıtlanmışlardır. Aktif olan bileşiklerin listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

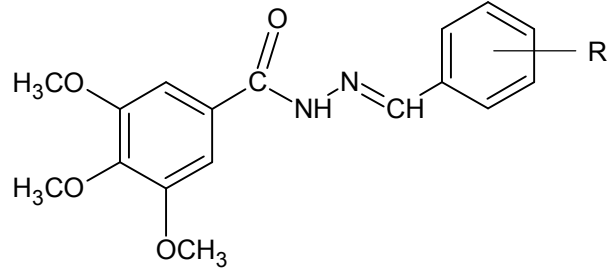


X	R ₁	R
Pirolidinil	H	4-OMeC ₆ H ₄
Pirolidinil	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
Pirolidinil	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃
Morfonil	H	4-ClC ₆ H ₄
Morfonil	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃

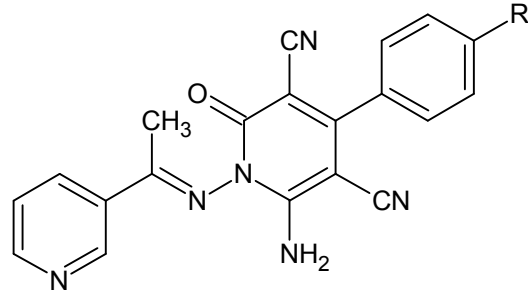
Vicini vd. (2006), benzo[d]izotiyazolhidrazon türevlerini sentezleyip bu maddelerin antitümör aktivitelerini incelemiştir. *N'*-(2-hidroksibenziliden)-1,2-benzotiyazol-3-karbohidrazitin benziliden kısmının *o*- pozisyonundaki hidroksil grubu olan türevin çeşitli kanser hücrelerine karşı 0.5-0.8 μ M değerler arasında %50 hücre proliferasyon inhibisyon konsantrasyonunda (IC₅₀) çok etkili olduğunu belirlenmesinin yanı sıra hematolojik tümörlere karşı 6-merkaptopürin gibi eşit koruma sağladığını saptamışlardır.



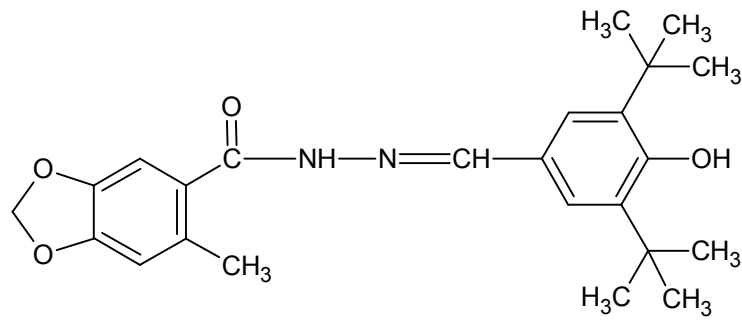
N'-substitüe-benzilidin-3,4,5-trimetoksibenzohidrazitten yeni hidrazit-hidrazon moleküllerini kazanan Jin vd. (2006), birçok hidrazon bileşiğinin (-CONH-N=CH-) aktif kısmının bazı kanser hücrelerine (PC3, Bap37 ve BGC823) karşı antitümör aktivite sergilediğini belirtmişlerdir.



El-Hawash vd. (2006), sentezlemiş oldukları 6-amino-4-aryl-2-okso-1-(1-pirid-3-il ya da 4-il-etiliden-amino)-1,2-dihidrosi-piridin-3,5-dikarbonitril serisi hidrazon türevlerinin tüm kanser hücrelerinde 10^{-5} - 10^{-7} M konsantrasyonlarda tümör büyümesi üzerine yüksek oranlarda inhibisyon yaptığını bulmuşlardır.

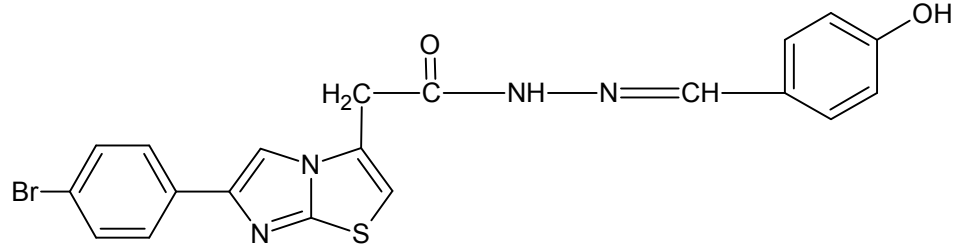


Duarte vd. (2007), antiinflamatuvar aktivite gösterdiği kadar yeni antiploferatif bileşik olarak tanımladıkları *N'*-(3,5-di-*ter*-bütil-4-hidroksibenziliden)-6-nitro-1,3-benzodioksol-5-karbohidrazin bileşiğini sezleyip, 10 μ M konsantrasyondaki T-cell proliferasyonu % 66 inhibisyon sergilemektedir.

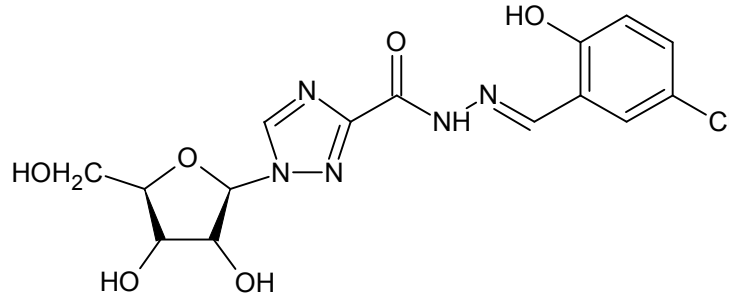


Gürsoy ve Güzeldemirci, 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada arilidin hidrazit türevi olan [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetikasit-hidrazitten bir seri hidrazon yapısı içeren bileşik sentezlemiş ve bunların antikanser aktivitesini incelemiştir. 2-[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-3-il]-*N'*-(4-hidroksi

benziliden)asetohidrazitin prostat kanser hücreleri üzerinde çok etkili olduğunu ispatlamışlardır.

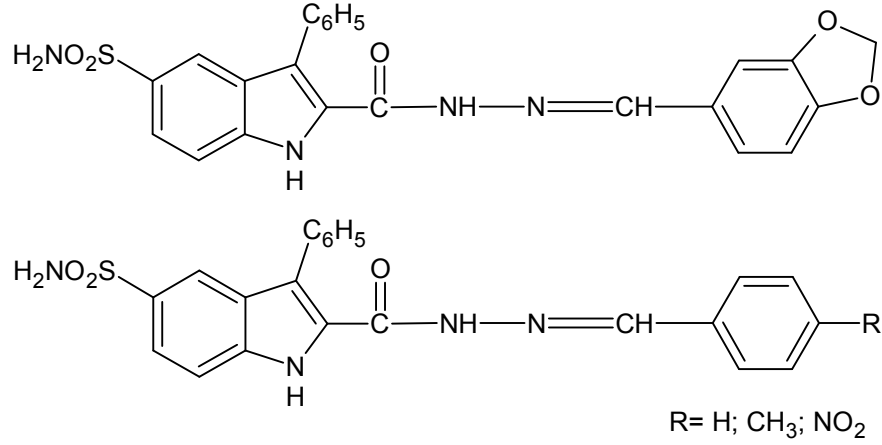


Liu vd. (2009), 1-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)tetrahidro furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karbohidrazit bileşimini çeşitli aldehit/ketonlar ile etkileştirerek yeni ribavirin hidrazon türevlerini sentezlemiş ve bu maddelerin A549 kanser hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi 20 µM konsantrasyonunda test edildiğinde (Z)-N'-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)etiliden-1-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)tetrahidro-furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karbohidrazit molekülünün inhibisyon gösterdiğini belirtmişlerdir.



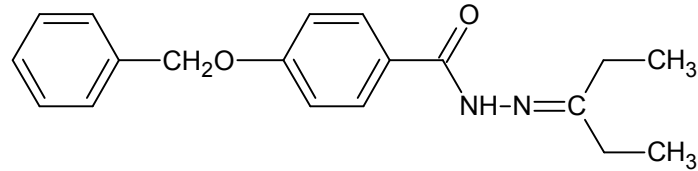
2.3.6. Diğer Aktiviteler

Ergenç vd. (1998), 3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asit hidrazitin çeşitli aldehitler ile reaksiyona girmesiyle bir seri yeni ariliden hidrazit türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlemiş oldukları bu türevler içerisinde 3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asit sübtitübenzilidenhidrazitin, 100 mg/kg'da antidepresan aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



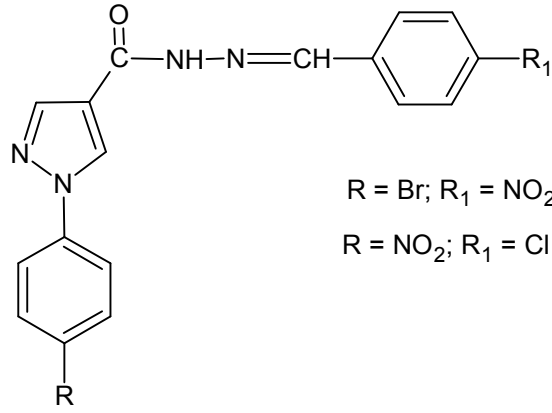
Antileişmnyal ilaçlar, yaygın görülen ve bir parazit hastalığı olan *leishmaniasis*'in tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Kinetoplastida sınıfından üç farklı *Leishmania* türü insanlar için patojendir. *Leishmania donovani* visseral leishmaniasis'e (kala-azar hastalığı) neden olur ve özellikle karaciğer ve dalağa yerleşir. Kütanoz leishmaniasis'e (Doğu çıbanı, Halep çıbanı) neden olan *L. tropica* cilde yerleşir. *L. braziliensis* mukokütanoz leishmaniasis olarak da isimlendirilen Amerikan leishmaniasis'inin etkenidir. Hastalık sadece insanlarda değil, hayvanlarda da görülür. Bulaşma, bu organizmayı taşıyan kemirici hayvanlardan veya diğer küçük hayvanlardan *Phlebotamus* veya *Lutzomyia* cinsi sineklerin ısırmasıyla olur.

Hidrazin hidratin farklı esterlerle muamele ederek hidrazit-hidrazon bileşiklerini kazanan Khan vd. (2002), 4-benziloksi-*N,N'*-dietylbenzohidrazit molekülünün *in vitro* leishmanial'e karşı koruma sağladığını bulmuşlardır.



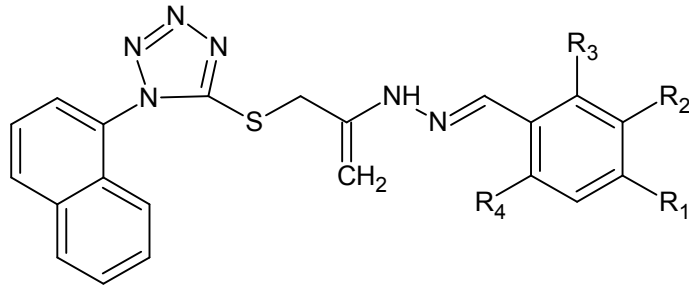
Bernardino vd. (2005) 1*H*-pirazol-karbohidrazit türevlerini sentezleyip bu maddelerin antileishmanial *in vitro* aktivitesini ve sitotoksik etkilerini incelemişler ve bu türevlerin *N'*-(4-nitrobenziliden)-1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazole-4-karbohidrazit ve *N'*-(4-klorobenziliden)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-karbohidrazitin *L. chagasi* ve *L.*

braziliensis üzerine *L. amazonensis*'in promastigotes formları üzerinde çok etkili olduğunu bulmuşlardır.

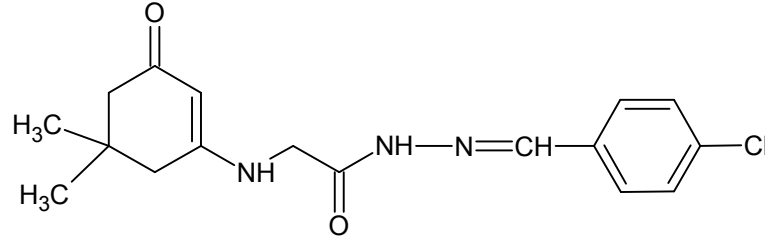


AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome/Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu), HIV (Human Immunodeficiency Virüs) adı verilen bir çeşit virüs tarafından yapılan, bulaşıcı ve ölümcül bir hastalıktır. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), bağışıklık sistemine yavaş yavaş nüfuz ederek vücudun enfeksiyonlara karşı direncini yok eder ve bireyi çeşitli enfeksiyonlara ve rahatsızlıklara karşı korunmasız hale getirerek sonunda ölüme sebebiyet verir. AIDS, HIV enfeksiyonunun son aşamasıdır ve bu süreçte ölümcül enfeksiyonlara ve kansere sıklıkla rastlanır.

N'-ariliden-2-[1-(naftalen-1-il)-1*H*-tetrazol-5-iltiy]asetohidrazit türevi bileşiklerini sentezleyen Zhan vd. (2009), bu moleküllerin anti-HIV aktivitesini test ederek, *N'*-(3/4-hidroksibenziliden)-2-[1-(naftalen-1-il)-1*H*-tetrazol-5-iltiy]asetohidrazit bileşiğinin aktif olduğunu bildirmişlerdir.

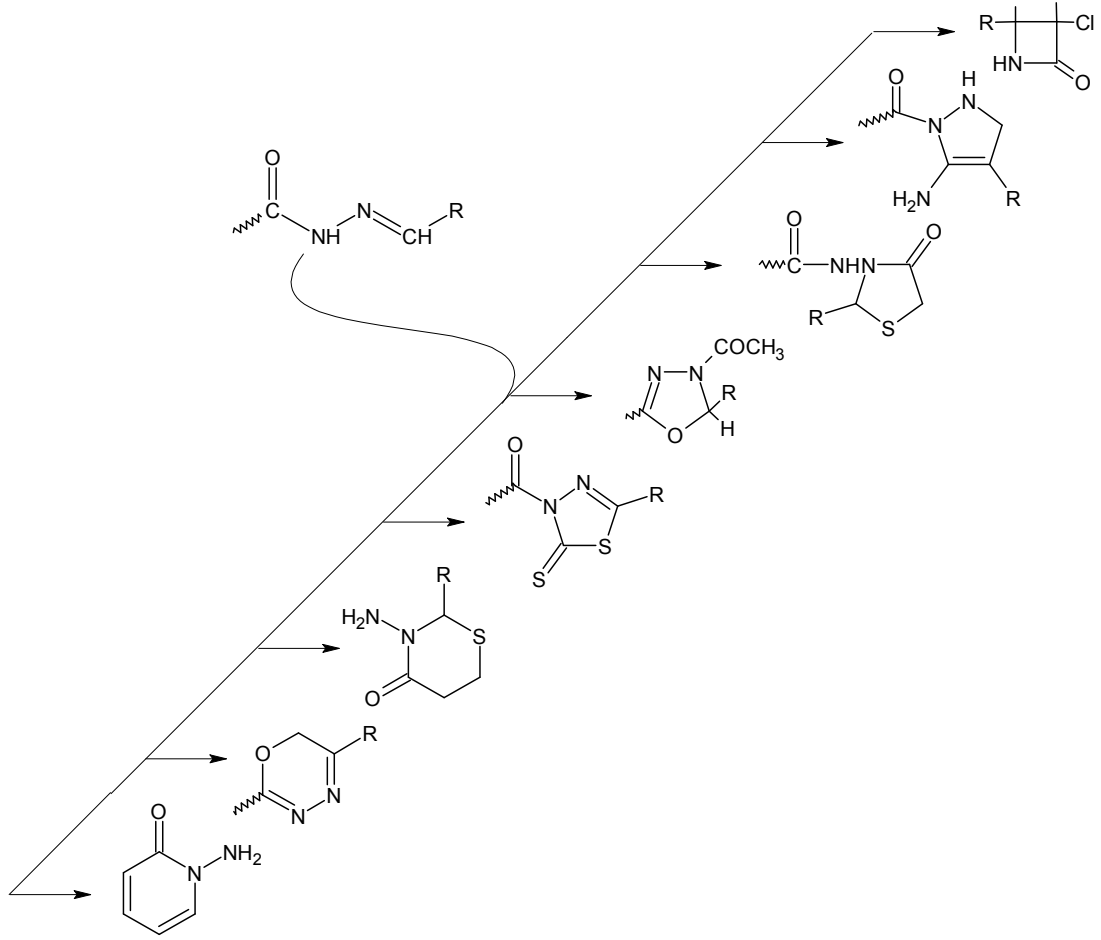


El-Sabbagh ve Rady (2009) siklik β -diketon yapısındaki dimedondan 2-(5,5-dimetil-3-oksosikloheks-1-enilamino)-*N*-(4-sübstitüebenziliden)asetohidrazit üzerinden yeni hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Antiviral aktivite açısından test edilen bu bileşikler içerisinde 2-(5,5-dimetil-3-oksosikloheks-1-enilamino)-*N*-(4-klorobenziliden)asetohidrazitin amantadinden daha aktif olduğunu belirtmişlerdir.



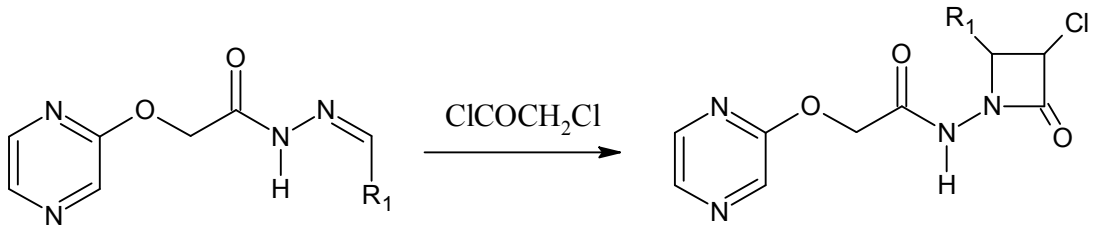
2.4. Hidrazit-Hidrazon Yapısındaki Bileşiklerden Türeyen Heterosiklik Yapılı Bileşiklerin Sentezi

Hidrazit-hidrazon yapısı içeren bileşiklerin asetik anhidrit, kloroasetil klorür, merkuptoasetik asit gibi uygun ajanlar kullanılarak heteroatom(lar) içeren azetidin, pirazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,3-tiyazolidin-4-on, 1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*)-tiyon, 1,3-tiyazinan-4-on, 6*H*-1,3,4-oksadiazin, piridin-2(1*H*)-on gibi çeşitli dört, beş ve altı üyeli heterosiklik halkalara dönüştürülebildiği literatür taramasında göze çarpmaktadır.

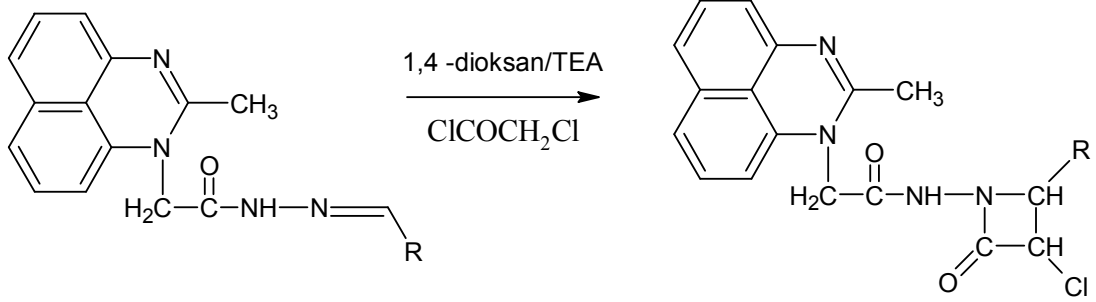


Şema.1 Hidrazit-hidrazon yapısından türeyen heterosiklik yapılı bileşikler

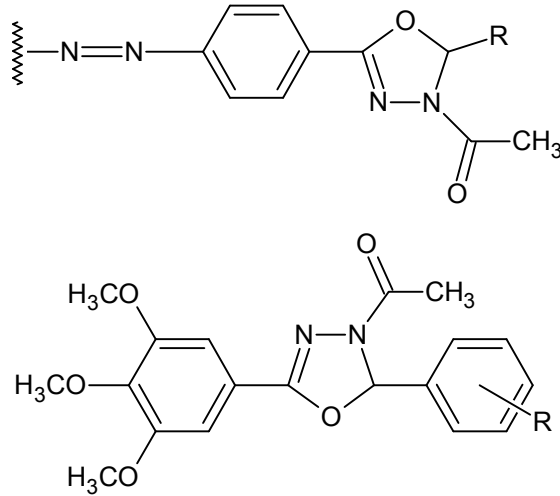
Bir hidrazit-hidrazon türevi olan *N'*-[(sübtüfenil)metiliden]-2-(pirazin-2-iloksi)asetohidrazitin alkollü ortamda trietilamin katalizörlüğünde kloroasetil klorür ile reaksiyonundan β -laktam halkası olarak bilinen dört üyeli heterosiklik bir yapı olan azetid bileşikleri sentezlenmiştir (Bonde vd. 2010).



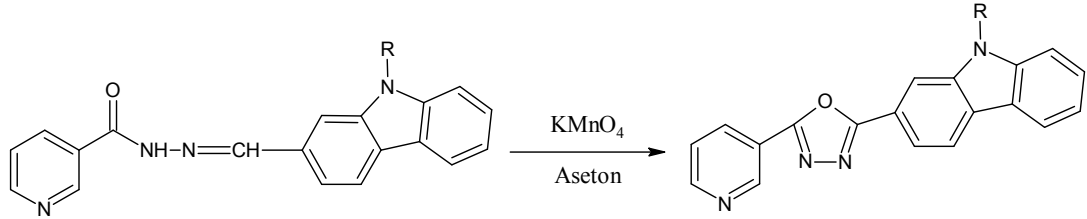
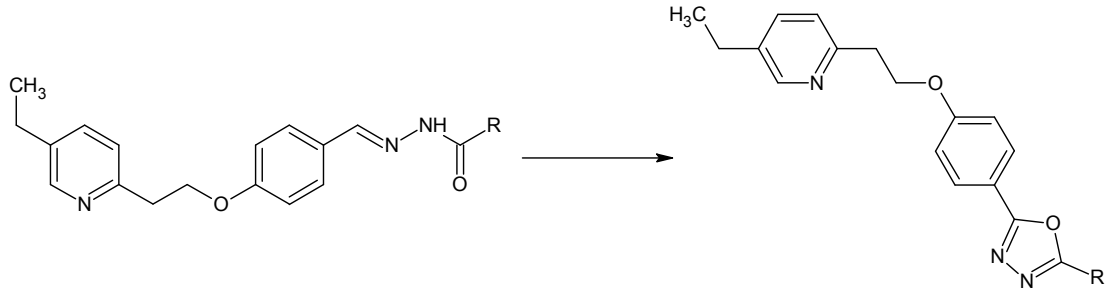
Panchasara ve Pande (2009), perimidin-1-asetik asit hidrazit ile kloroasetil klorürü 1,4-dioksan ve trietilamin varlığında etkileştirerek β -laktam halkası içeren 3-kloro-1-(4-perimidinmetilkarbonilamino)-4-fenil-azetid-2-on türevi bileşikleri kazanmışlardır.



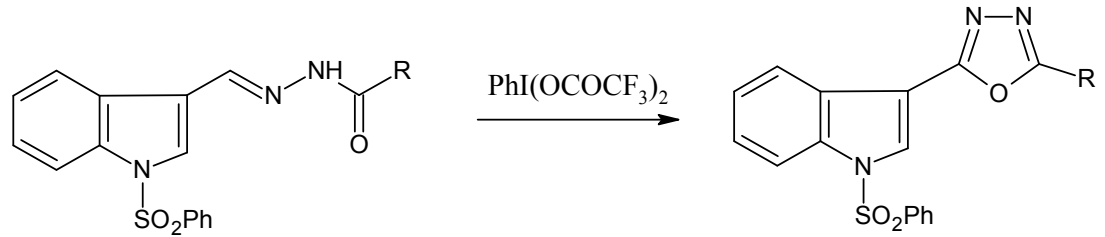
Hidrazon yapısından halka kapatmada kullanılan diğer bir yöntemde, asetik anhidrit ile hidrazonun 140°-150°C'de 30 dak. ısıtılması ile 3-asetil-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin hazırlanmasıdır (Durgun vd. 1993; Rollas vd. 2002; Jin vd. 2006).



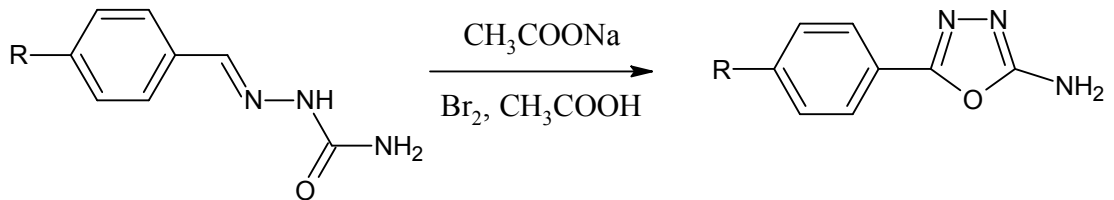
Hidrazonların etanollü ortamda, kloramin-T ile ısıtılmasıyla 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol halkasının kapandığı, hidrazonların aseton çözücüsü içinde yine 1,3,4-oksadiazol yapısının olduğu literatürde kayıtlıdır. Gaonkar vd. (2006), hidrazonu, 3 saat etanollü ortamda kloramin-T ile, Shin vd. (2006), 4 saat $KMnO_4$ ile ısıtarak 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazolleri elde etmişlerdir.



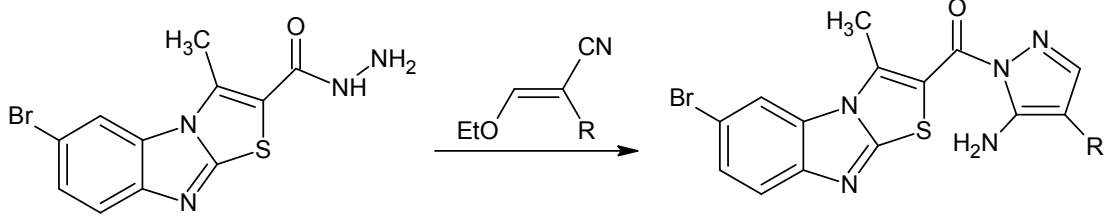
Kumar vd. (2009), indolil-3-aldehit-*N*-açilhidrazonu, [bis(trifloroasetoksi)iyodo]-benzen ile muamele ederek indolil-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentezlemişlerdir.



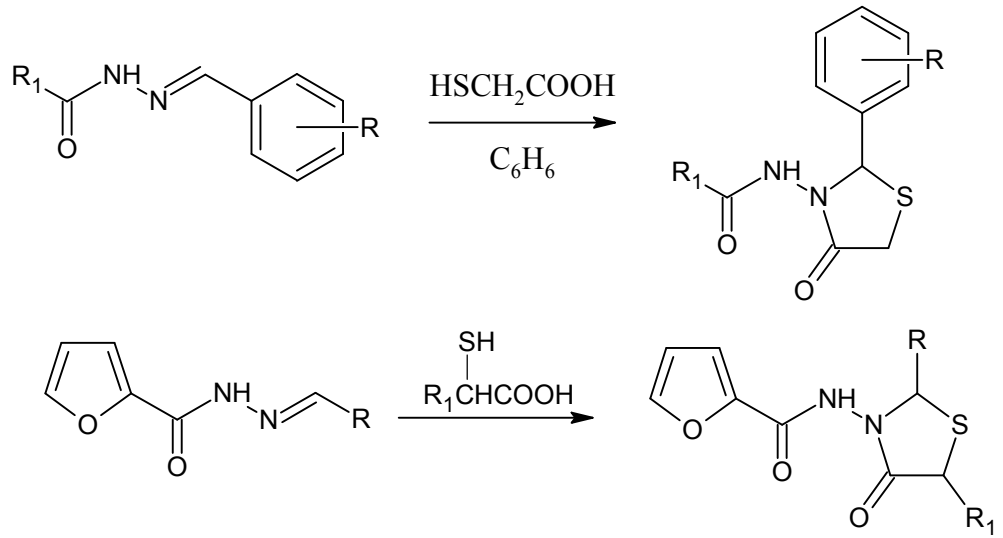
Kashaw vd. (2010), 4-süstitüebenzaldehit semikarbazon bileşiğini sodyum asetat, brom ve glasiyel asetik asit ile etkileştirerek 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazol molekülünü sentezlemişlerdir.



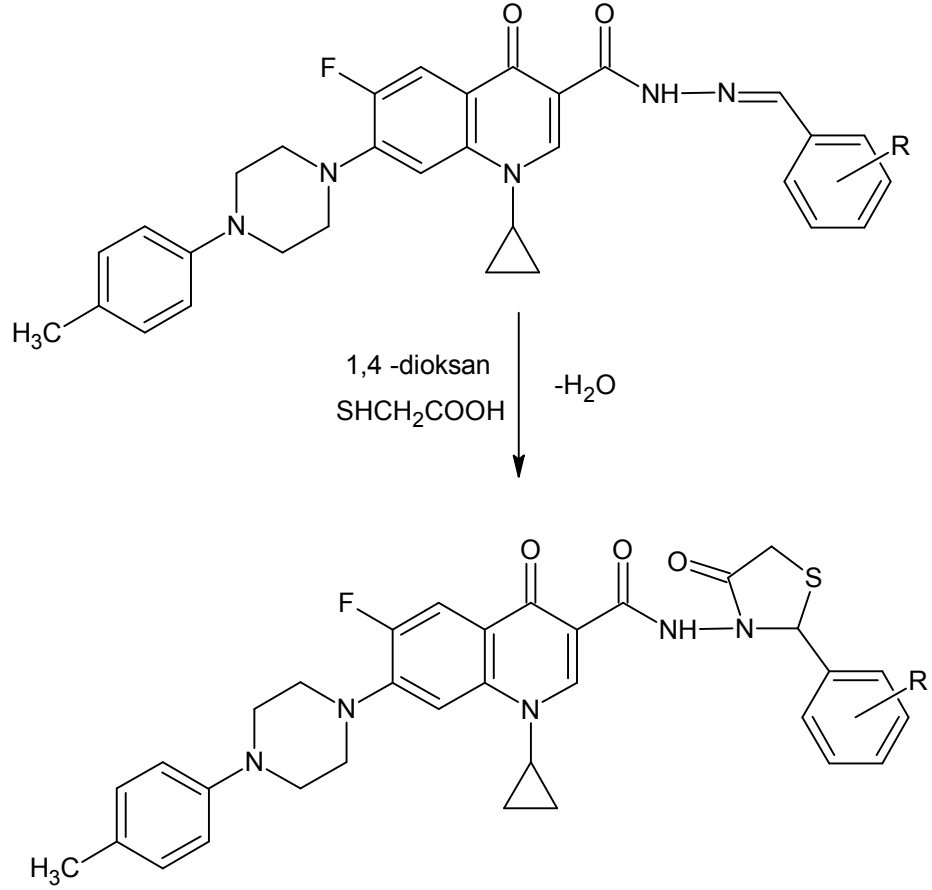
Abdel-Aziz vd. (2009), 6-bromo-3-metil-1,3-tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-2-karboksilik asit hidraziti etoksümetilen malononitril (etil etoksümetilen siyanoasetat) ile etanollü ortamda muamele ederek pirazol halkasını kapatmışlardır.



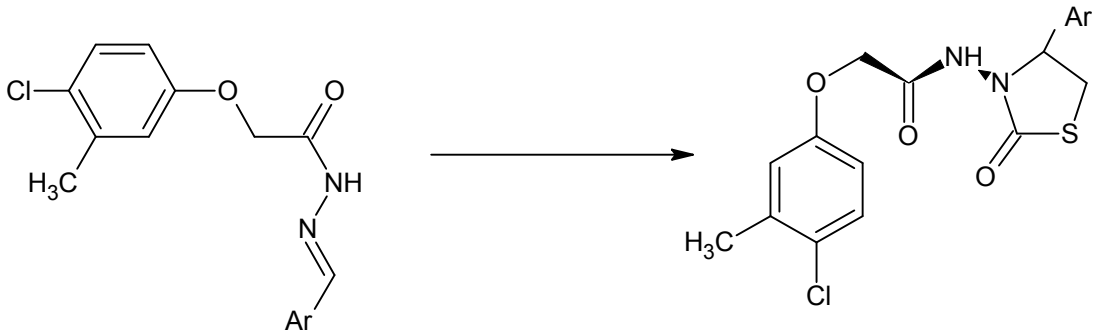
Çapan vd. (1996), *N*-ariliden-2-furoik asit hidrazitlerini eşit mol sayıda merkaptoasetik asitle/merkaptopropionik asitle kuru benzen içinde, *Dean-Stark* düzeneğinde ısıtmak suretiyle 2-aril-3-[(2-furil)karbonil]amino-5-nonsübstitüe/metil-4-tiyazolidinonlar'ı kazanmışlardır.



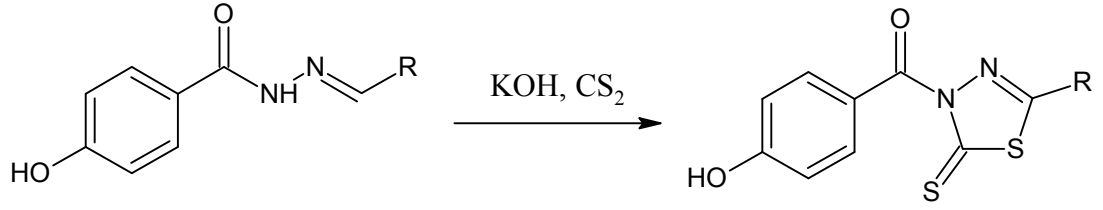
1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il]-3-[*N*-(benzolhidrazinil)karbonil]kinolin hidrazit-hidrazonun sentezinden sonra, bu bileşiklerin susuz 1,4-dioksan ortamda çinko klorür varlığında tiyoglikolik asit (merkaptoasetik asit) ile ısıtan B.Patel ve D.Patel (2009), 1,3-tiyazolidin-4-on halkasını kazanmışlardır.



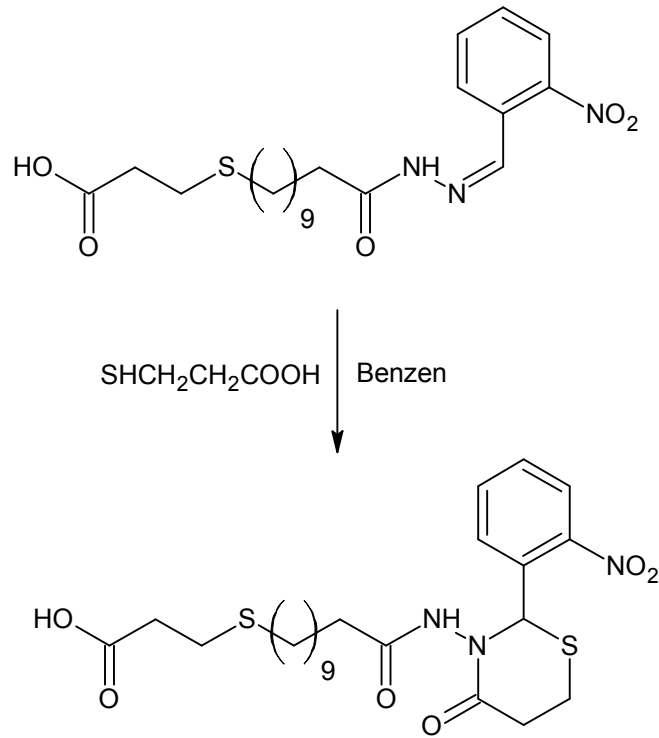
Aynı metodu kullanan Fuloria vd. (2009), 2-{{(4-kloro-3-metil)fenoksi}}-*N*-[süstitüe benziliden]asetohidrazit türevleri ile tiyoglikolik asiti çinko klorür varlığında geri çeviren soğutucu altında 12 saat ısıtarak 4-okso-ariltiyazolidin-3-il moleküllerini elde etmişlerdir.



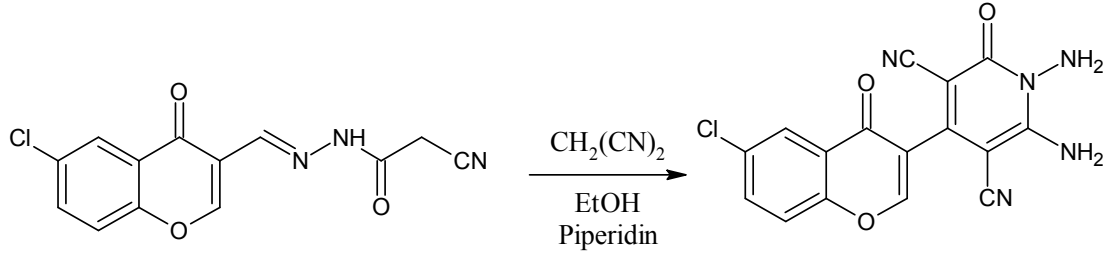
Bhole ve Bhusari (2010) *N'*-[(4-süstitüefenil)metiliden]-4-hidroksibenzohidrazit türevlerini etanollü ortamda potasyum hidroksit ve karbon disülfür ile muamele ederek varlığında 2-tiyokso-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini kazanmışlardır.



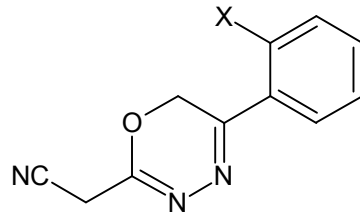
Rahman vd. (2005), 3-{11-[(2E)-2-(3-nitrobenziliden)hidrazino]-11-oksoundekil}-sülfanilpropanoik asitin kuru benzen içerisinde 6 halkalı heterosiklik bir yapı olan 1,3-tiyazinan halkası taşıyan 3-merkaptopropiyonik asit muamelesi ile 3-[(11-{[2-(3-nitrofenil)4-okso-1,3-tiyazinan-3-il]amino}oksoundekil)sülfanilpropanoik asit molekülünü sentezlemiştir.



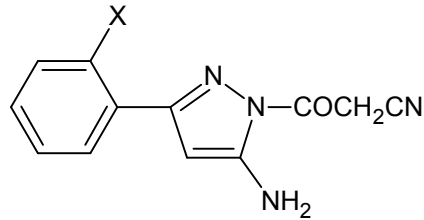
Tarik ve Magdy (2010) *N'*-[(6-kloro-4-okso-4*H*-kromen-3-il)metilen]-2-siyanoaseto hidrazit ile etanolde çözüldükten sonra piperidinle katalizörlüğünde malononitril ile piridin-2(1*H*)-on halkasını içeren 1,6-diamino-(6-kloro-4-okso-4*H*-kromen-3-il)-2-okso-1,2-dihidro- piridin-3,5-dikarbonitril molekülünü elde etmişlerdir.



Rafat vd. (2010) β -bromo-(*o*-süstitüesetofenon)- α -siyanoasetil hidrazonu sodyum etoksit ile muamele ederek 5-(*p*-süstitüefenil)-2-siyanometil-1,3,4-oksadiazin moleküllerini,



potasyum siyanür ile muamelesiyle de 5-amino-1-siyanoasetil-3-(*p*-süstitüefenil)pirazol bileşiklerini elde etmişlerdir.



BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan tüm çözücüler ve kimyasal maddeler yurtdışından aracı firmalar vasıtasıyla temin edilmiş olup hepsi sentez için uygun niteliktedir. Bu kimyasal maddeler ve katalog numaraları **Tablo 3**'de verilmiştir.

Tablo 3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde adı	Firma adı	Katalog no
<i>L</i> -sistein etil ester hidroklorür	Aldrich	C121908
4-(metilsülfanil)benzoil klorür	Aldrich	634824
4-(triflorometil)benzoil klorür	Aldrich	249475
4-florobenzoil klorür	Aldrich	119946
Hidrazin monohidrat	Sigma-Aldrich	207942
4-triflorometoksibenzaldehit	Aldrich	370606
4-nitrobenzaldehit	Merck	S5112666905
Benzaldehit	Aldrich	B1334
4-(4-Morfolinil)benzaldehit	Aldrich	678813
4-(1-Piperidinil)benzaldehit	Aldrich	678953
4-(1-Pirolidino)benzaldehit	Aldrich	678821
4-(dimetilamino)benzaldehit	Acros	14928
2,4-diklorobenzaldehit	Acros	11316
Ninhidrin	Fluka	33437
Trietilamin	Fluka	90342
Etil alkol	Riedel de Haen	32221
Metil alkol	Riedel de Haen	24229
Dietileter	Fluka	31700
Asetonitril	Sigma Aldrich	110086
Dioksan	Fluka	42530

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

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyon izlenmesi ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır.

Plaklar: İnce tabaka kromatografisi analizlerinde; adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır.

Çözücü sistemleri: Sentezlenen bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıda verilen karışımlar kullanılmıştır.

ÇS-1: Etil asetat: Hekzan (3: 1)

ÇS-2: Petrol eteri: Aseton (7: 3)

Sürükleme işlemi: Oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra sürükleme işlemi gerçekleştirilmiş ve plaklar açık havada kurutulmuştur.

Lekelerin görünür hale getirilmesi: Başlangıç maddeleri ve ürünlerin lekelerinin belirlenmesinde aşağıdaki teknikler uygulanmıştır.

-254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı.

-İyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesi ile lekelerin görünür hale getirildi.

- DAB (dimetilamino benzaldehit) belirteci ile reaksiyon ortamında hidrazit ve hidrazin hidrat kalıntısı olup olmadığı belirlendi.

- Ninhidrin deneyi, birkaç mg analiz örneği az miktarda distile suda çözünür. Ninhidrinin sudaki % 0,1'lik çözeltisinden 1 mL ilave edilir, elde edilen karışım bir iki dak. ısıtılır. Mavi-mor renk oluşumu, ortamda amino asitin varlığını gösterir.

-Gümüş aynası deneyi (Tollens belirteci), % 5'lik AgNO₃ çözeltisine bir miktar NaOH çözeltisi eklenmesiyle siyah renkli çökelti oluşur. Çökelti çözünüp

berraklaşınca kadar damla damla NH_3 ilavesi yapılır. Analizi yapılacak madde bir tüp içerisinde etanolde çözüldükten sonra üzerine hazırlanan tollens belirtecinden çözeltiden 1 mL eklenir. Elde edilen bu karışım su banyosunda ısıtılır. Tüp çeperinde gümüş aynasının oluşması ortamda hidrazit varlığını gösterir.

3.1.3. Erime noktası tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, Stuart Melting Point SMP30 ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

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

Sentezlenen orijinal bileşiklerin Elementel analizleri (C, H, N), Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elementar Analyzer cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.1.5. Spektral Analizler

3.1.5.1. UV Spektrumları

UV spektrumları, PG Instruments marka T80+ UV/VIS Spectrometer spektrometresi ile 190-1100 nm dalga boyu aralığında alınmıştır.

3.1.5.2 IR spektrumları

Sentezlenen bazı bileşiklerin Infrared (IR) analizleri, Shimadzu IR-8400 spektrometresinde ($4000\text{-}650\text{ cm}^{-1}$) ve Perkin Elmer IR spektrometresinde ($4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$) doğrudan katı numune üzerinden alınıp ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

3.1.5.3. ¹H NMR spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, TÜBİTAK-ATAL Bruker (DPX-400 MHz) High Performance Digital FT-NMR spektrometre cihazında ve Ankara Üniversitesi Ecz. Fak. 'de yaklaşık 10 mg maddenin DMSO-*d*₆ içindeki çözeltisinden alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşme sabitleri de Hz cinsinden verilmiştir.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Etil 2-{{(4-süstitüefenil)karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoat Türevlerinin Sentezi:

24 mmol (3.0 g) *L*-sistein etil ester hidroklorür 50 mL CHCl₃/MeOH karışımında çözüldükten sonra 53 mmol Et₃N (6.7 mL) 0°C'de reaksiyon karışımına damla damla karıştırıcı altında eklendi. Reaksiyon karışımına 5 dak. sonra 24 mmol uygun açıl klorür oda sıcaklığında 30 dak. içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü uçuruldu. Elde edilen katılar süzüldü ve metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Prein vd. 1997).

3.2.2. 4-süstitüe-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid Türevlerinin Sentezi:

0.05 mol etil 2-{{(4-florofenil)karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoatın metanoldeki çözeltisine 0.1 mol % 98'lik hidrazin monohidrat eklendi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 30 dak. su banyosunda ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan karışım oluşan katılar süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Rollas vd. 2002).

3.2.3. 4-(sübstitüe)-*N*-[1-(2-(4-sübstitüebenziliden)hidrazinil)-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il]benzamid Türevlerinin Sentezi:

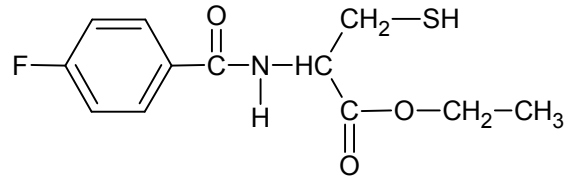
1 mmol 4-sübstitüe-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid asetonitril/dioksan (4/1:v/v) karışımında çözüldükten sonra üzerine 1 mmol 4-sübstitüebenzaldehyt ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 110°C’de 8-10 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutuldu, elde edilen katı süzülür ve uygun çözücü(ler) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

BÖLÜM 4

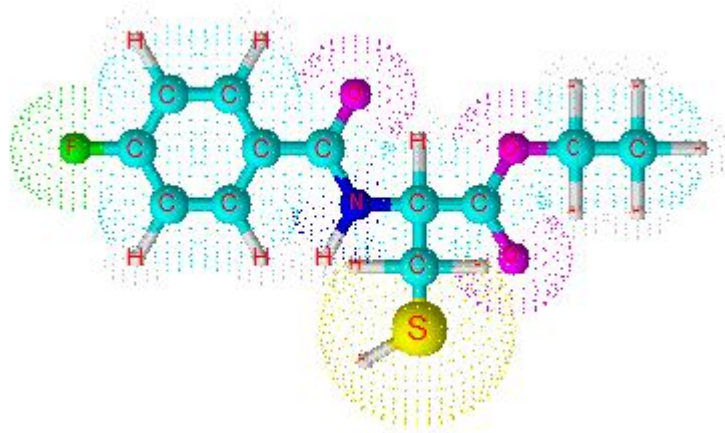
BULGULAR

4.1. SENTEZLENEN MADDELER

4.1.1. Etil 2-{{(4-florofenil)karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoat [I] Sentezi:



1.00 g (5.40 mmol) *L*-sistein etil ester hidroklorür ve 0.85 g (5.40 mmol; 0.64 mL) 4-florobenzoil klorür kullanılarak 3.2.1.'de verilen yönteme göre etil 2-{{(4-florofenil)karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoat [I] elde edilir. Metanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim % 78. Beyaz renkli toz madde, e.n: 159.7°C. Aseton, metanol, etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₂H₁₄FNO₃S için,

Hesaplanan : C, 53.12; H, 5.20; N, 5.16

Bulunan : C, 53.14; H, 4.89; N, 5.65

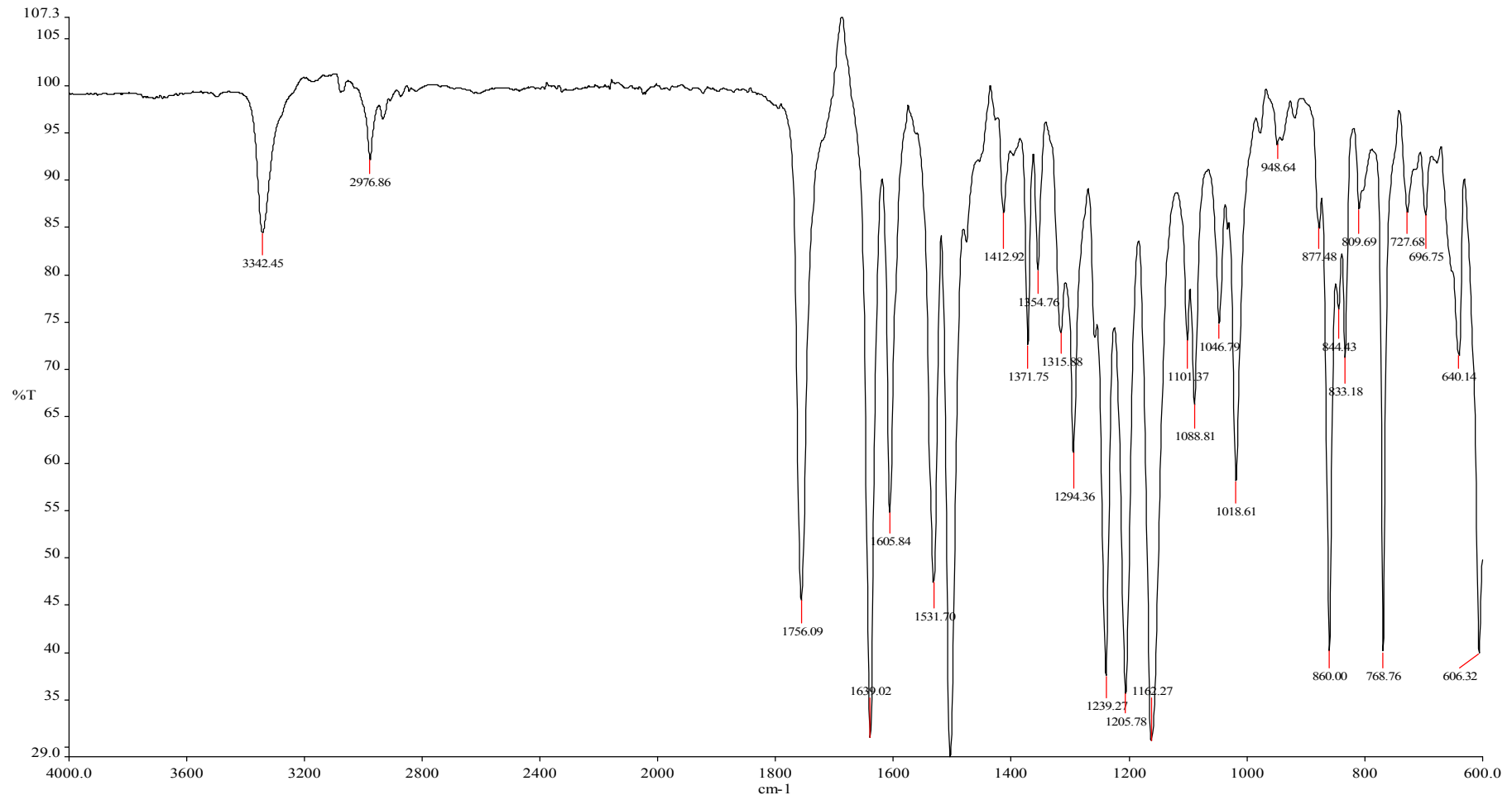
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 300.00; 274.00 (100 mL'sinde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

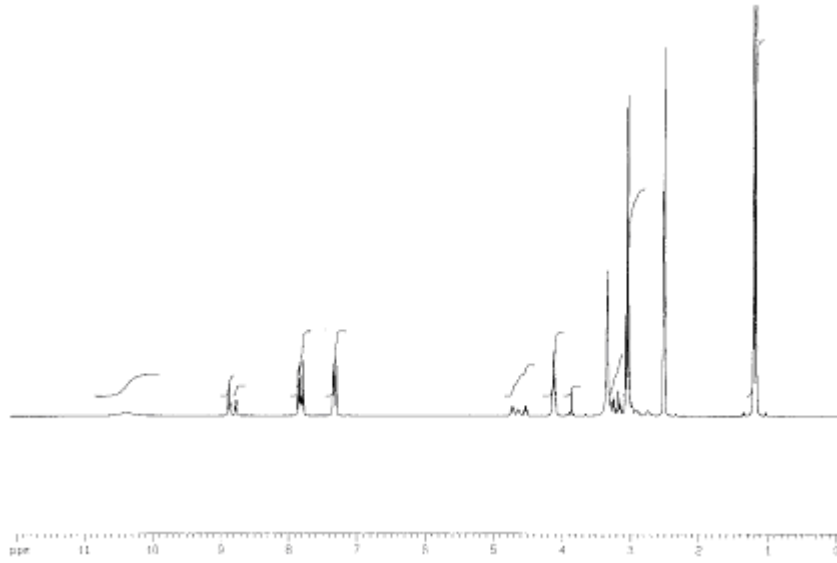
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm^{-1}): 3342 (N-H gerilme bandı); 3072 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2976 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2934 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1756 (estere ait C=O gerilme bandı); 1639 (amite ait C=O gerilme bandı); 1531 (amit II bandı); 1500, 1412 (C=C gerilme bandı); 1371, 1354 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1294 (C-N amit III bandı); 1239 (C-O-C gerilme bandı); 1205, 1162 (C-F gerilme bandı); 860 (1,4-disübstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 1. Bileşik [I]'in IR spektrumu

¹H NMR Spektrumu

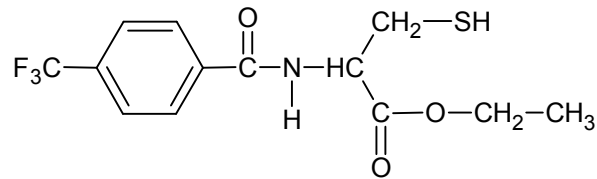
(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.20 (t, 3H, -CH₃), 3.45 (dd, J₁=9.49 Hz, J₂=9.49 Hz, 2H, -CH₂SH), 3.70 (dd, J₁=4.95 Hz, J₂=4.80 Hz, 1H, -SH), 4.16 (q, 2H, -OCH₂CH₃), 4.63-4.68 (m, 1H, -CH-), 7.31-7.42 (m, 2H, -F'a göre orto pozisyonundaki -H), 7.92-8.02 (m, 2H, -F'a göre meta pozisyonundaki -H), 10.11 (yaygın s, 1H, -NH-).



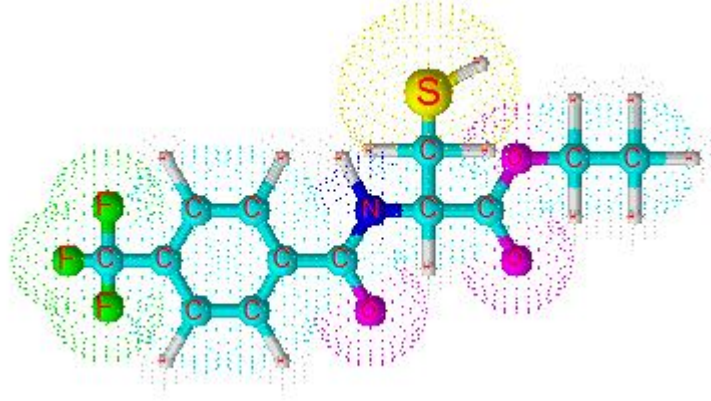
Şekil 2. Bileşik [II]'in ¹H NMR spektrumu

4.1.2. Etil 2-({[4-(triflorometil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat [III]

Sentezi:



1.00 g (5.40 mmol) *L*-sistein etil ester hidroklorür ve 1.12 g (5.40 mmol; 0.80 mL) 4-triflorometilbenzoil klorür kullanılarak 3.2.1.'de verilen yöntemle göre etil 2-({[4-(triflorometil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat [III] elde edilir. Metanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim %67. Beyaz renkli toz madde, e.n: 181.2-184.1°C. Aseton, metanol ve etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₃H₁₄F₃NO₃S için,

Hesaplanan : C, 48.59; H, 4.39; N, 4.36

Bulunan : C, 48.68; H, 3.97; N, 4,74

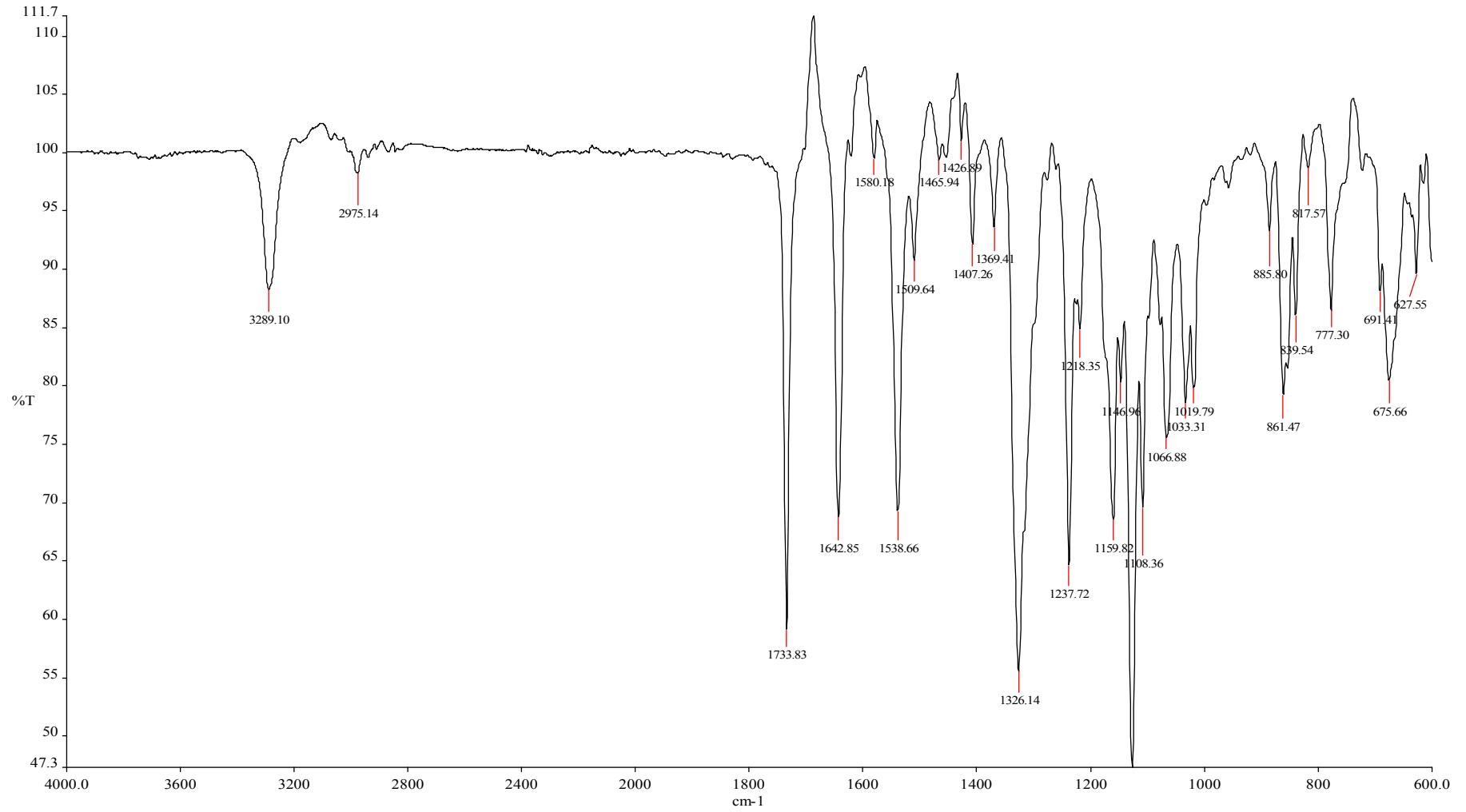
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 298.00; 274.00 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

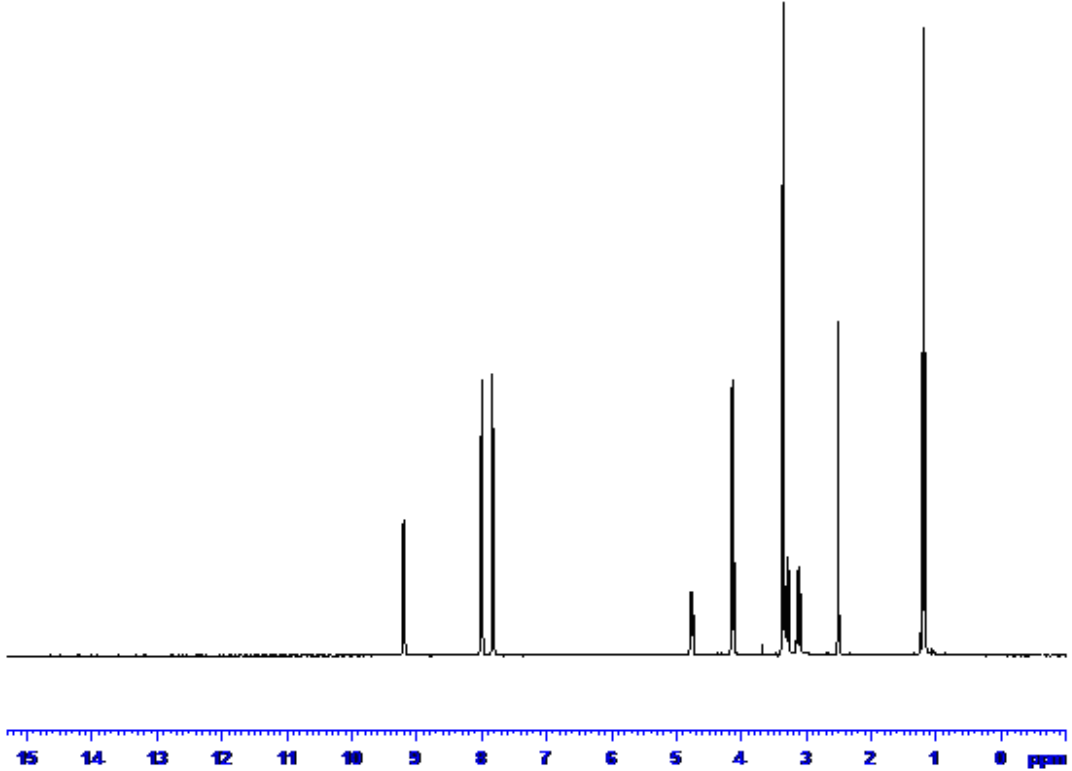
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3289 (N-H gerilme bandı); 3076 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2975 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2933 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1733 (ester ait C=O gerilme bandı); 1642 (amite ait C=O gerilme bandı); 1580 (amit II bandı); 1538, 1509, 1465 (C=C gerilme bandı); 1369, 1326 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1283 (C-N amit III bandı); 1237 (C-O-C gerimesi) 1218, 1159 (C-F gerilme bandı); 861 (1,4-disübstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 3. Bileşik [II]'nin IR spektrumu

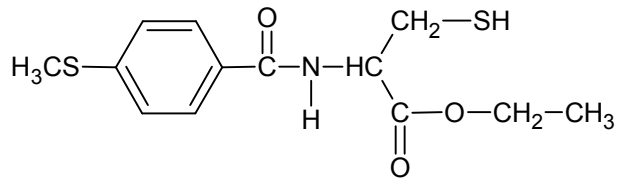
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.19 (t, 3H, -CH₃), 3.12 (dd, J₁=9.6 Hz, J₂=9.6 Hz, 2H, -CH₂SH), 3.29 (dd, J₁=4.8 Hz, J₂=5.2 Hz, 1H, -SH), 4.14 (q, 2H, -OCH₂CH₃), 4.74-4.80 (m, 1H, -CH-), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H, -CF₃'e göre orto pozisyonundaki -H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 2H, -CF₃'e göre meta pozisyonundaki -H), 9.20 (d, J=7.6 Hz, 1H, -NH-).



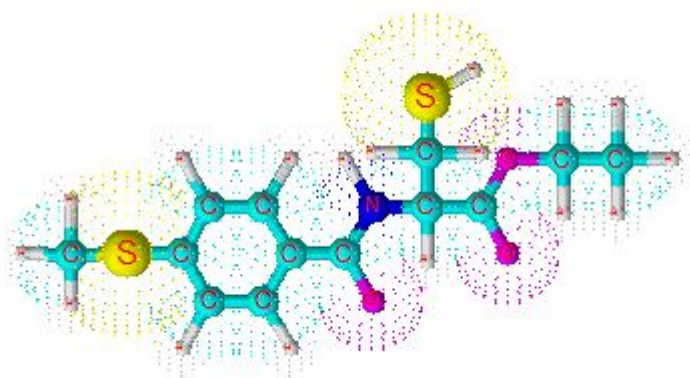
Şekil 4. Bileşik [III]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.3. Etil 2-({[4-(metilsülfanil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat [III] Sentezi:



1.00 g (5.40 mmol) *L*-sistein etil ester hidroklorür 1.01 g (5.40 mmol) 4-metiltiyobenzoil klorür kullanılarak **3.2.1.**'de verilen yöntemle göre etil 2-({[4-(metilsülfanil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat **[III]** elde edilir.

Metanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim % 63. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 153.2°C. Asetonda çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₃H₁₇NO₃S₂ için,

Hesaplanan : C, 52.15; H, 5.72; N, 4.68

Bulunan : C, 52.01; H, 5.30; N, 4.69

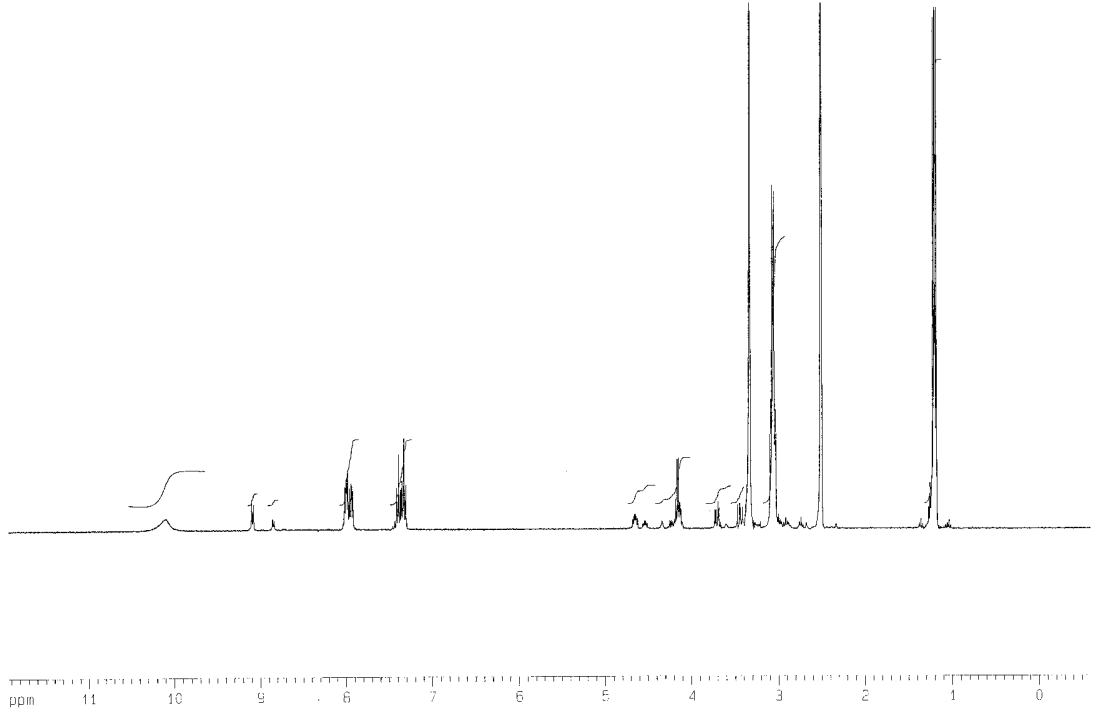
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 296.00; 272.00 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti)

¹H NMR Spektrumu

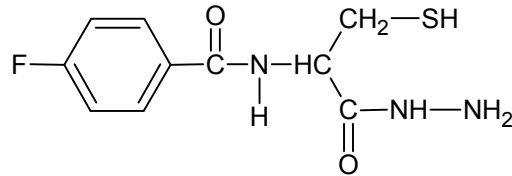
(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.16-1.22 (m, 6H, -SCH₃ ve -OCH₂CH₃), 2.51-2.55 (m, 2H, -CH₂SH), 3.05 (dd, J₁=5.0 Hz, J₂=4.86 Hz, 1H, -SH), 4.13 (q, 2H, -OCH₂CH₃), 4.54-4.75 (m, 1H, -CH-), 7.30-7.36 (m, 2H, -SCH₃'e göre orto pozisyonundaki -H), 7.78-7.88 (m, 2H, -SCH₃'e göre meta pozisyonundaki -H), 10.40 (d, J=7.5 Hz, 1H, -NH-).



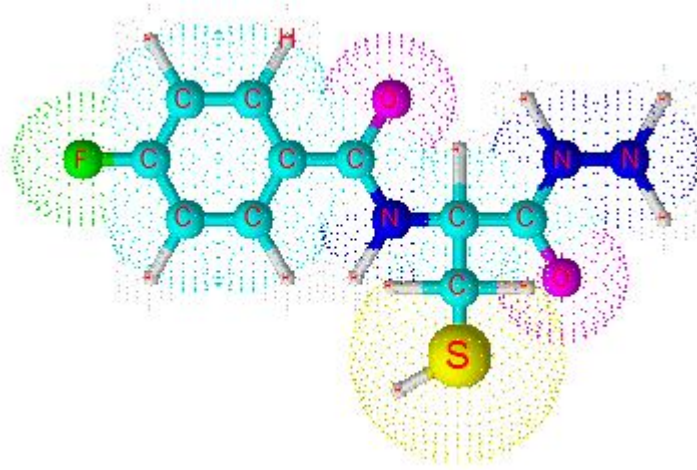
Şekil 5. Bileşik [III]'ün ^1H NMR spektrumu

4.1.4. 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV]

Sentezi:



1.36 g (5,00 mmol) etil 2-{{(4-florofenil)karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoatın [I] 3.2.2 yöntemine göre 0.50 g (10 mmol; 0.5 mL) hidrazin monohidrat ile muamele ederek 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV] elde edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra hedeflenen ürünü elde etmek için bir gece buzdolabında bekletilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim % 33. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 168.5-170.4°C. Asetonitril, dioksan ve etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₀H₁₂FN₃O₂S için,

Hesaplanan : C, 46.68; H, 4.70; N, 16.33

Bulunan : C, 45,98; H, 4.63; N, 16.28

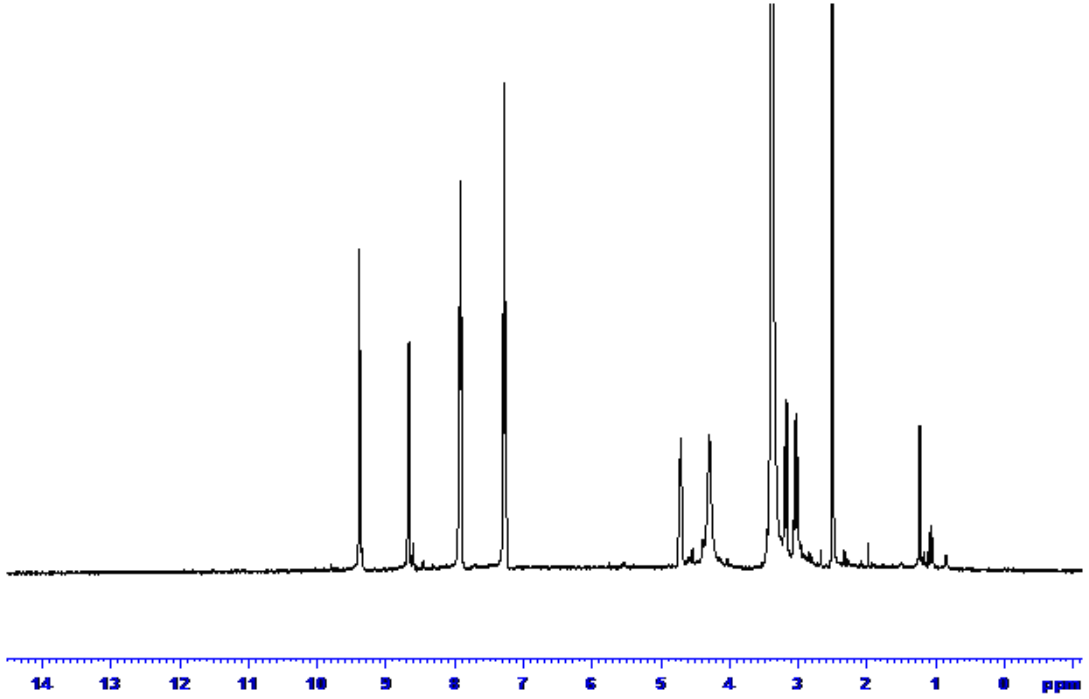
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 280.00 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

¹H NMR Spektrumu

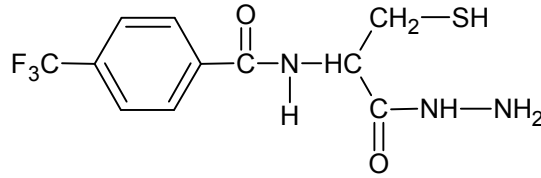
(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.03 (dd, J₁=10.4 Hz, J₂=10.04 Hz, 2H, -CH₂-), 3.19 (dd, J₁=4.4 Hz, J₂=4.8 Hz, 1H, -SH), 4.30 (s, 2H, -NH₂), 4.71 (m, 1H, -CH-), 7.28 (t, 2H, -F'a göre orto pozisyonundaki -H), 7.92 (t, 2H, -F'a göre meta pozisyonundaki -H), 8.65 (d, J=8 Hz, 1H, -NH-). 9.37 (s, 1H, -NHNH₂).



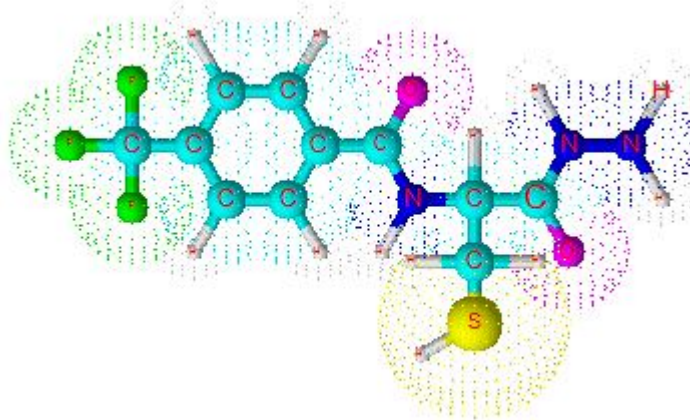
Şekil 6. Bileşik [IV]'ün ^1H NMR Spektrumu

4.1.5. 4-(triflorometil)-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [V]

Sentezi:



1.61 g (5,00 mmol) etil 2-({[4-(triflorometil)fenil]karbonil} amino)-3-sülfanilpropanoat [III] 3.2.2 yöntemine göre 0.50 g (10 mmol; 0.5 mL) hidrazin monohidrat ile muamele ederek 4-(triflorometil)-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [V] elde edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra hedeflenen ürünü elde etmek için bir gece buzdolabında bekletilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim % 30. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 204.6°C. Asetonitril, dioksan ve etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₁H₁₂F₃N₃O₂S için,

Hesaplanan : C, 42.99; H, 3.94; N, 13.67

Bulunan : C, 41.87; H, 3.81; N, 13.72

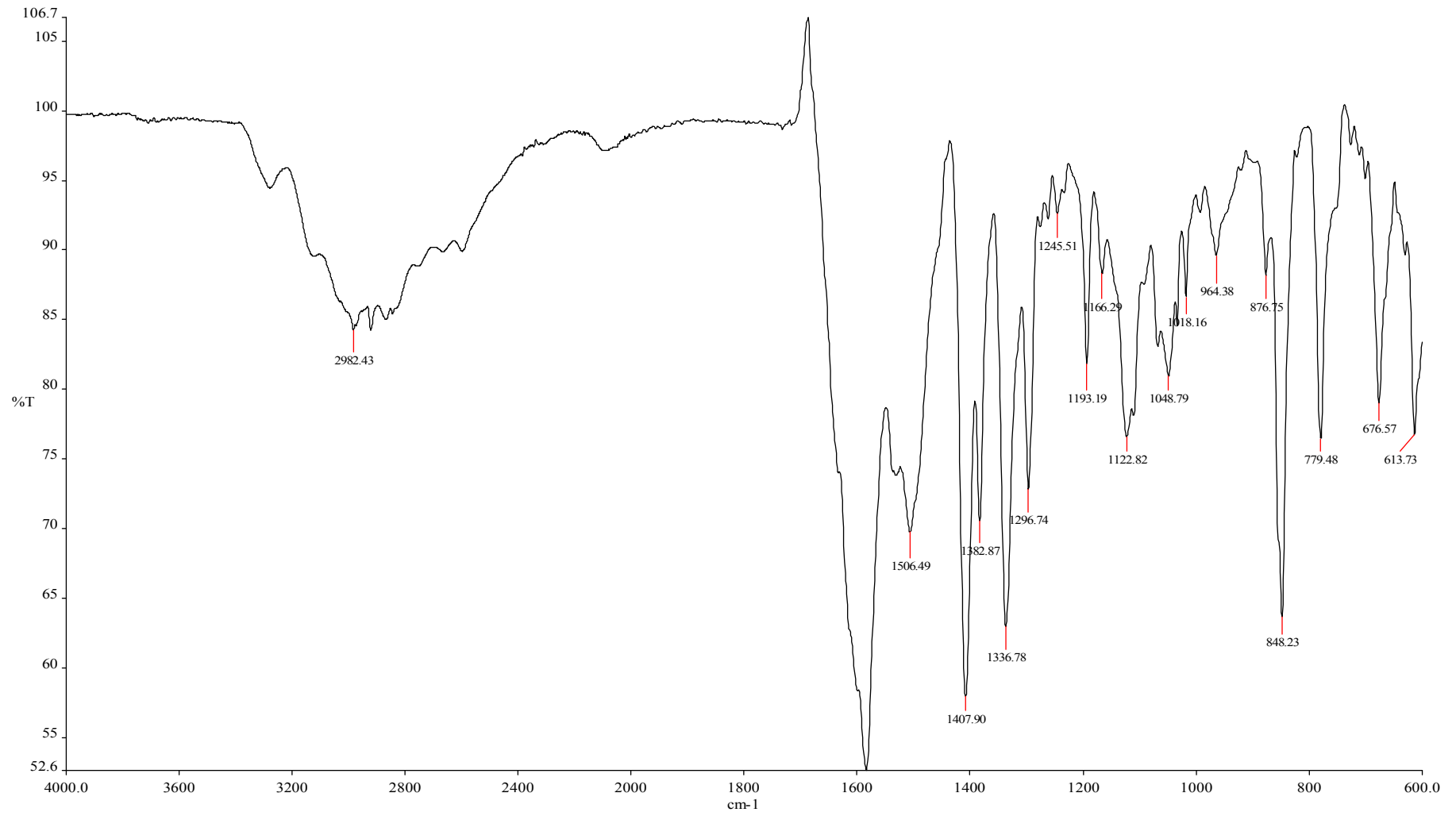
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 281. 00 (100 mL 'sinde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

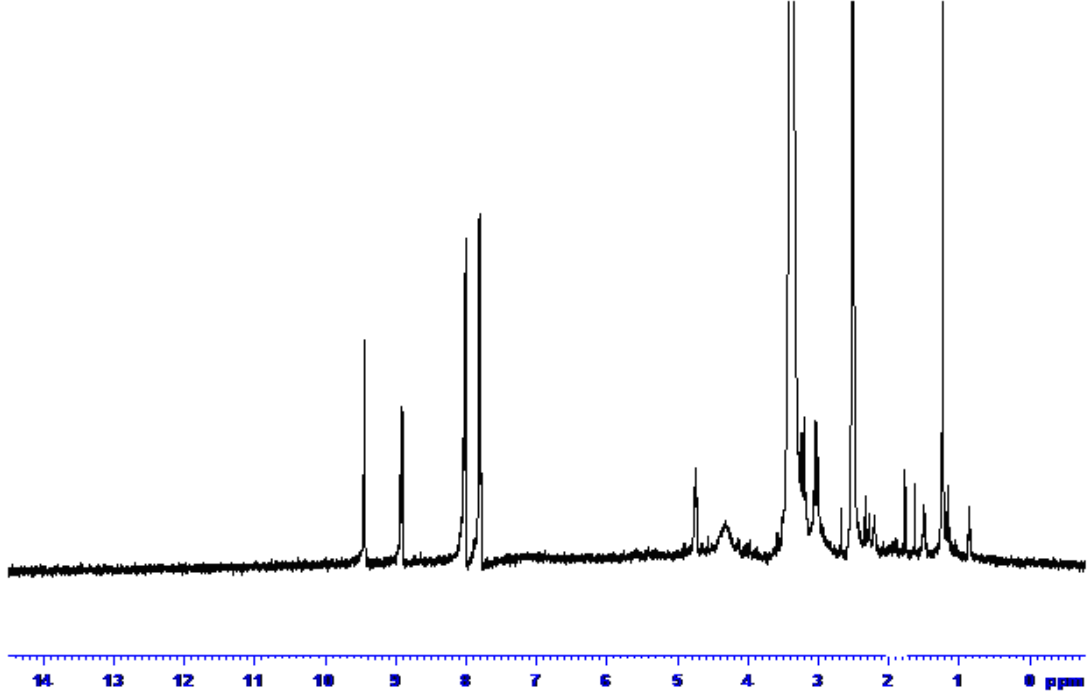
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3300 (N-H gerilme bandı), 2982 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı; alifatik C-H asimetrik ve simetrik gerilme bandı); 1594 (C=O gerilme bandı); 1506 (amit II bandı); 1408 (C=C gerilme bandı); 1383, 1323 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1296 (C-N amit III bandı); 1193,1166 (C-F gerilme bandı), 848 (1,4-disübstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 7. Bileşik [V]'in IR Spektrumu

¹H NMR Spektrumu

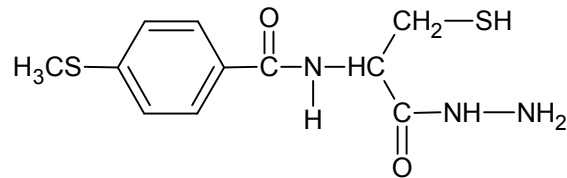
(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.02 (dd, J₁=4.8 Hz, J₂=5.2 Hz, 2H, -CH₂-), 3.21 (dd, J₁=10 Hz, J₂=10 Hz, 1H, -SH), 4.25 (s, 2H, -NH₂), 4.71-4.77 (m, 1H, -CH-), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H, -CF₃'e göre orto pozisyonundaki -H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 2H, -CF₃'e göre meta pozisyonundaki -H), 8.92 (d, J=8.0 Hz, 1H, -NH-), 9.44 (s, 1H, -NHNH₂).



Şekil 8. Bileşik [V]'in ¹H NMR spektrumu

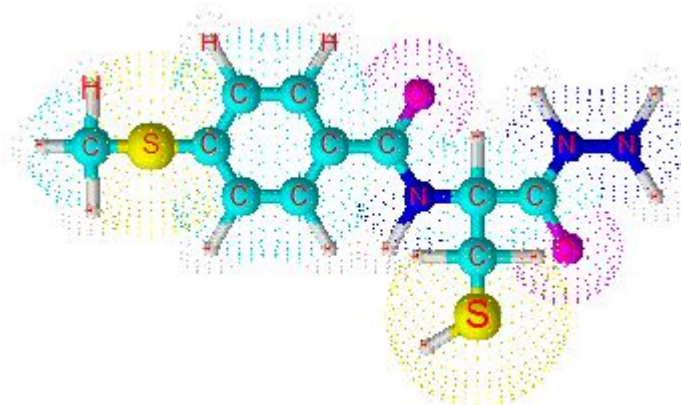
4.1.6. 4-(metilsülfanil)-N-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid

[VI] Sentezi:



1.50 g (5,00 mmol) etil 2-({[4-(metilsülfanil)fenil]karbonil} amino)-3-sülfanilpropanoat [III] 3.2.2 yöntemine göre 0.50 g (10,00 mmol; 0.5 mL) hidrazin monohidrat ile muamele ederek 4-(metilsülfanil)-N-(1-hidrazinil-1-okso-3-

sülfanilpropan-2-il)benzamid [VI] elde edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra hedeflenen ürünü elde etmek için bir gece buzdolabında bekletilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim % 27. Beyaz renkli katı madde, e.n.: 227.8-229.9°C. Asetonitril ve dioksanda çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₁H₁₅N₃O₂S₂ için,

Hesaplanan : C, 46.29; H, 5.30; N, 14.72

Bulunan : C, 46.59; H, 4.95; N, 14.72

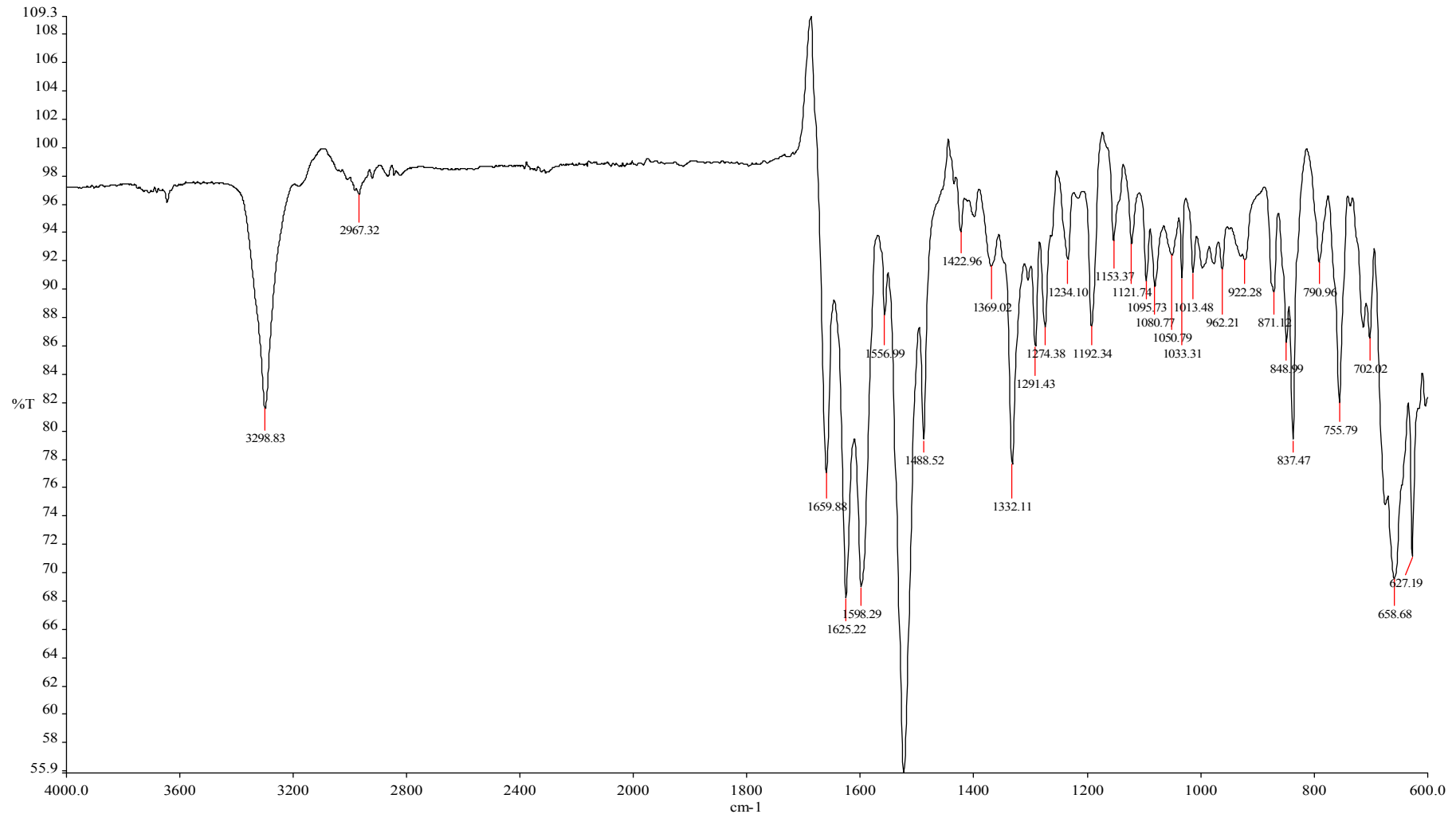
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 284.00 (100 mL'sinde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

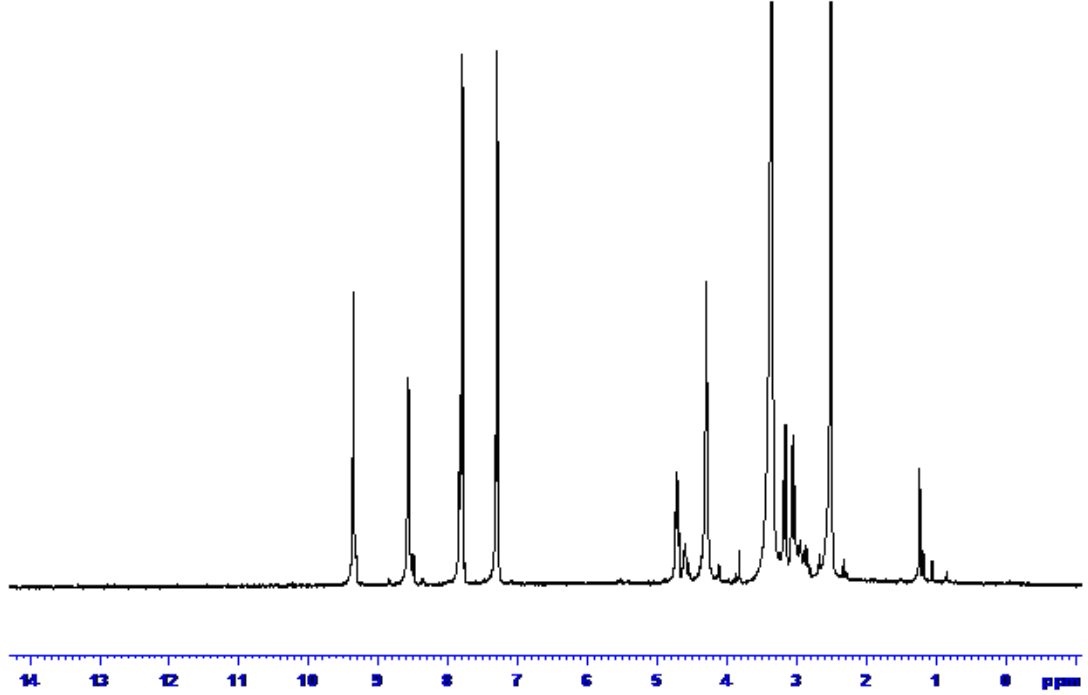
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3298 (N-H gerilme bandı); 3076 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2967 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2925 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1659 (hidrazit yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1625 (amite ait C=O gerilme bandı); 1600 (hidrazit yapısına ait C-N gerilme bandı); 1598 (amit II bandı); 1500, 1488, 1422 (C=C gerilme bandı); 1369, 1332 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 837 (1,4-disüstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 9. Bileşik [VI]'nin IR spektrumu

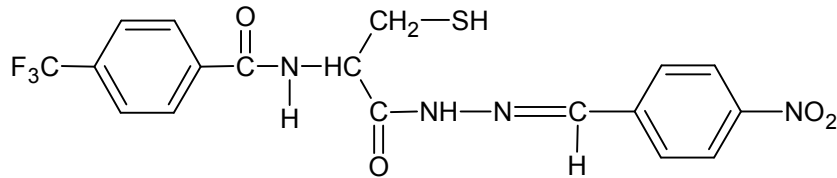
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.24 (s, 3H, -**CH**₃), 3.05 (dd, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=9,6$ Hz, 2H, -**CH**₂-), 3.17 (dd, $J_1=4,8$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, 1H, -**SH**), 4.30 (s, 2H, -**NH**₂), 4.69-4.75 (m, 1H, -**CH**-), 7.30 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, -SCH₃'e göre orto pozisyonundaki -**H**), 7.81 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, -SCH₃'e göre meta pozisyonundaki -**H**), 8.54 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, -**NH**-), 9.34 (s, 1H, -**NH**NH₂).



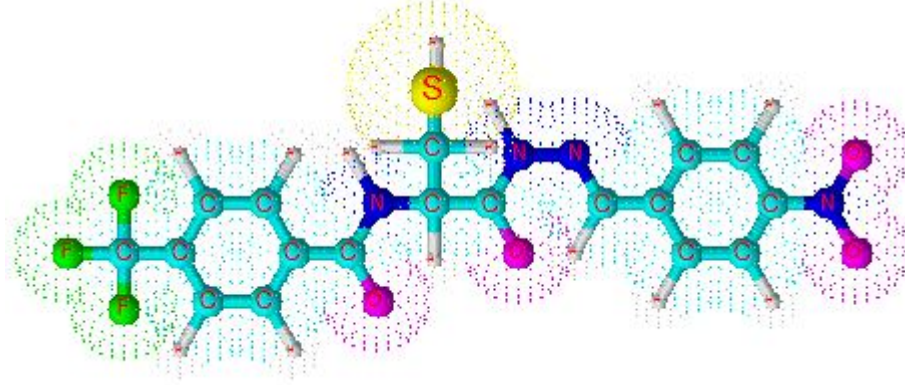
Şekil 10. Bileşik [VI]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.7. 4-(triflorometil)-*N*-{1-[2-(4-nitrobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il}-benzamid [VII] Sentezi:



0.15 g (0.50 mmol) 4-(triflorometil)-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid (V) ile 0,07 g (0,50 mmol) 4-nitrobenzaldehit 3.2.3 yöntemine göre 4-(triflorometil)-*N*-{1-[2-(4-nitrobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il}-

benzamid (VII) bileşiği kazanılmıştır. Verim %72. Bej rekli toz madde, e.n.: 267.7°C. Metanol çözüdür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₈H₁₅F₃N₄O₄S için,

Hesaplanan : C, 49.09; H, 3.43; N, 12.72

Bulunan : C, 50.34; H, 3.51; N, 11.25

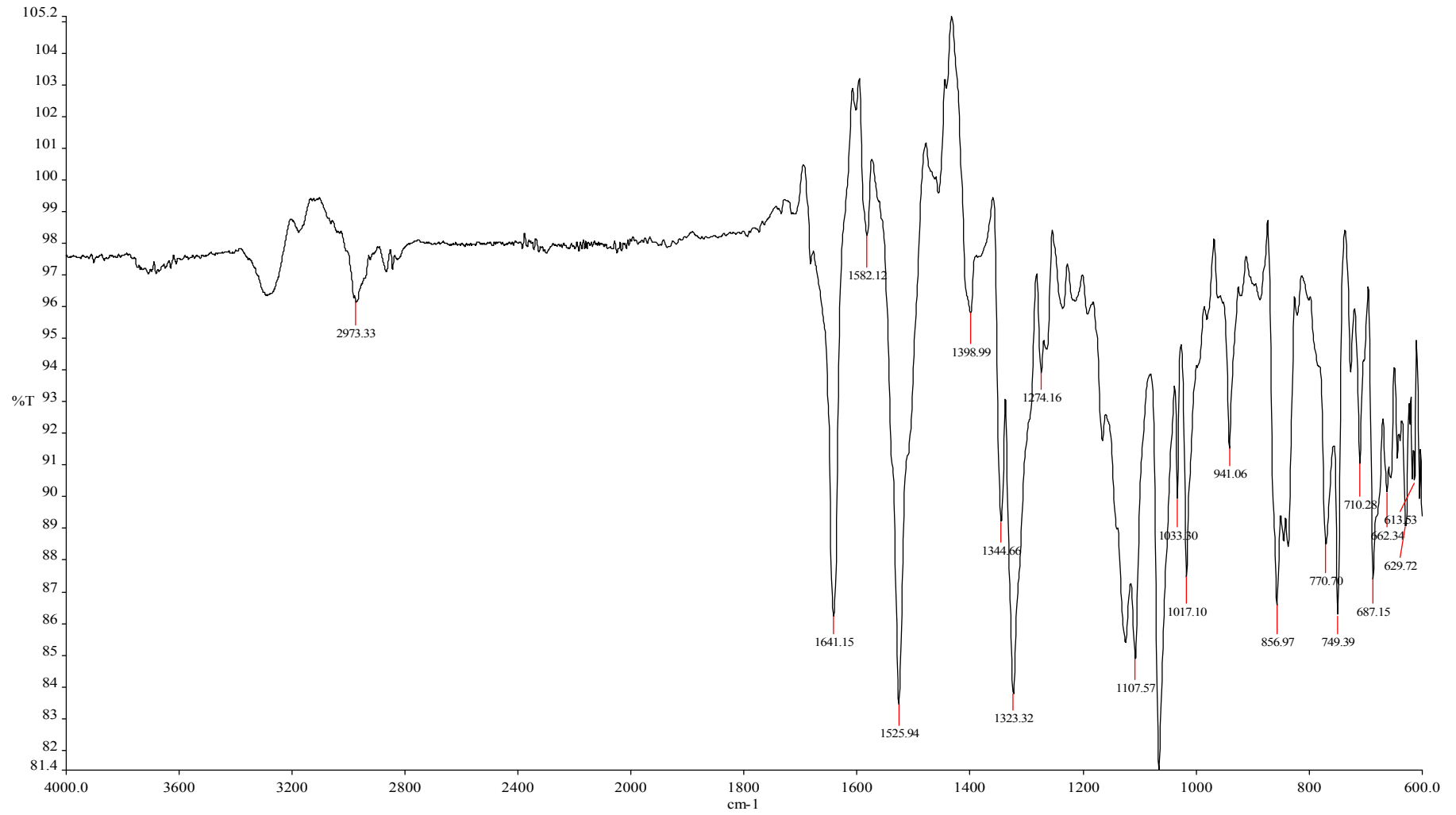
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 334.00; 280.00 (100 mL'sinde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözüdü).

IR Spektrumu

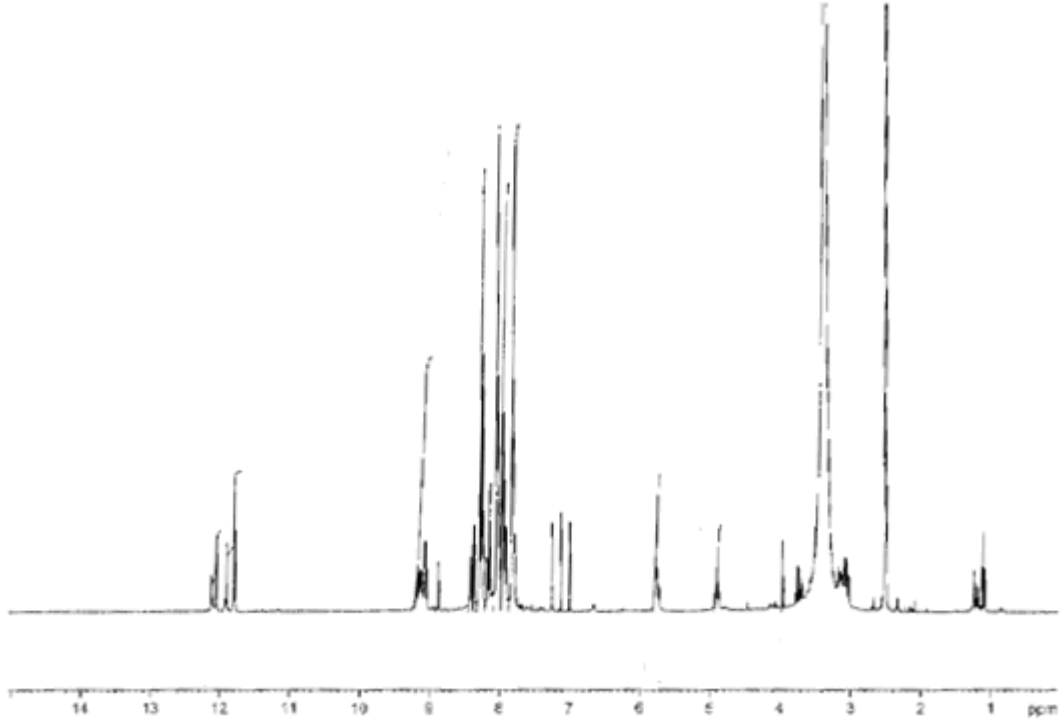
(KBr) $\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3236 (N-H gerilme bandı); 3075 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2973 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2931 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1671 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1641 (amite ait C=O gerilme bandı); 1582 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1525 (amit II bandı); 1398, 1344, 1323 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1274 (C-N amit III bandı); 856, 842 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disübstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı); 749 (alifatik C-F gerilme bandı).



Şekil 11. Bileşik [VII]'nin IR spektrumu

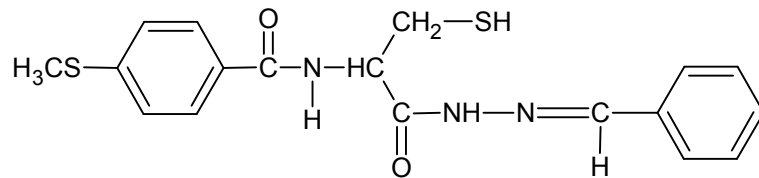
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.98-3.20 (m, 6H, -SH ve -CH₂-; cis-trans), 3.32-3.48 (m, 2H, -CH-; cis-trans), 7.71-8.52 (m, 16H, Ar-H; cis-tans), 8.26, 8.38 (s, 2H, -NHNCH; cis-trans), 8.78, 8.88 (d, 2H, -NH-; cis-trans), 11.84,12.04 (d, 2H, -NHNCH; cis-trans).



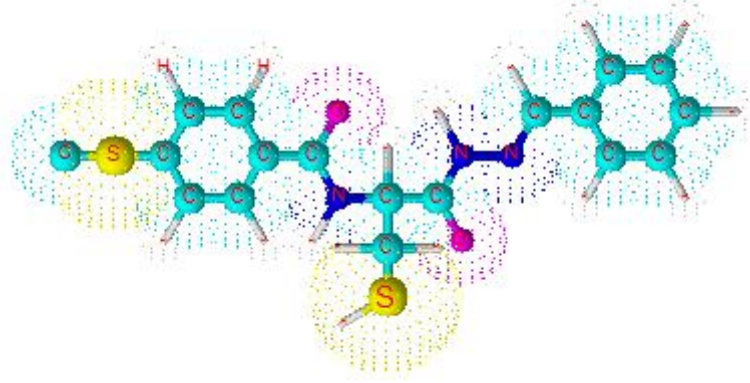
Şekil 12. Bileşik [VII]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.8. 4-(metilsülfanil)-*N*-[1-(2-benzilidenhidrazinil)-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il]benzamid [VIII] Sentezi:



0,25 g (0,90 mmol) 4-(metilsülfanil)-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [VI] ile 0,09 g benzaldehit (0,90 mmol; 0,09 ml) 3.2.3'deki yöntemle göre 4-(metilsülfanil)-*N*-[1-(2-benzilidenhidrazinil)-1-okso-3-sülfanilpropan-2-

il]benza-mit [VIII] bileşiği hazırlanmıştır. Verim %73. Beyaz reklı toz madde, e.n.: 257.8-260.3°C. Metanolde çözüdür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₈H₁₉N₃O₂S₂ için,

Hesaplanan : C, 57.88; H, 5.13; N, 11.25

Bulunan : C, 58.07; H, 4.94; N, 11.94

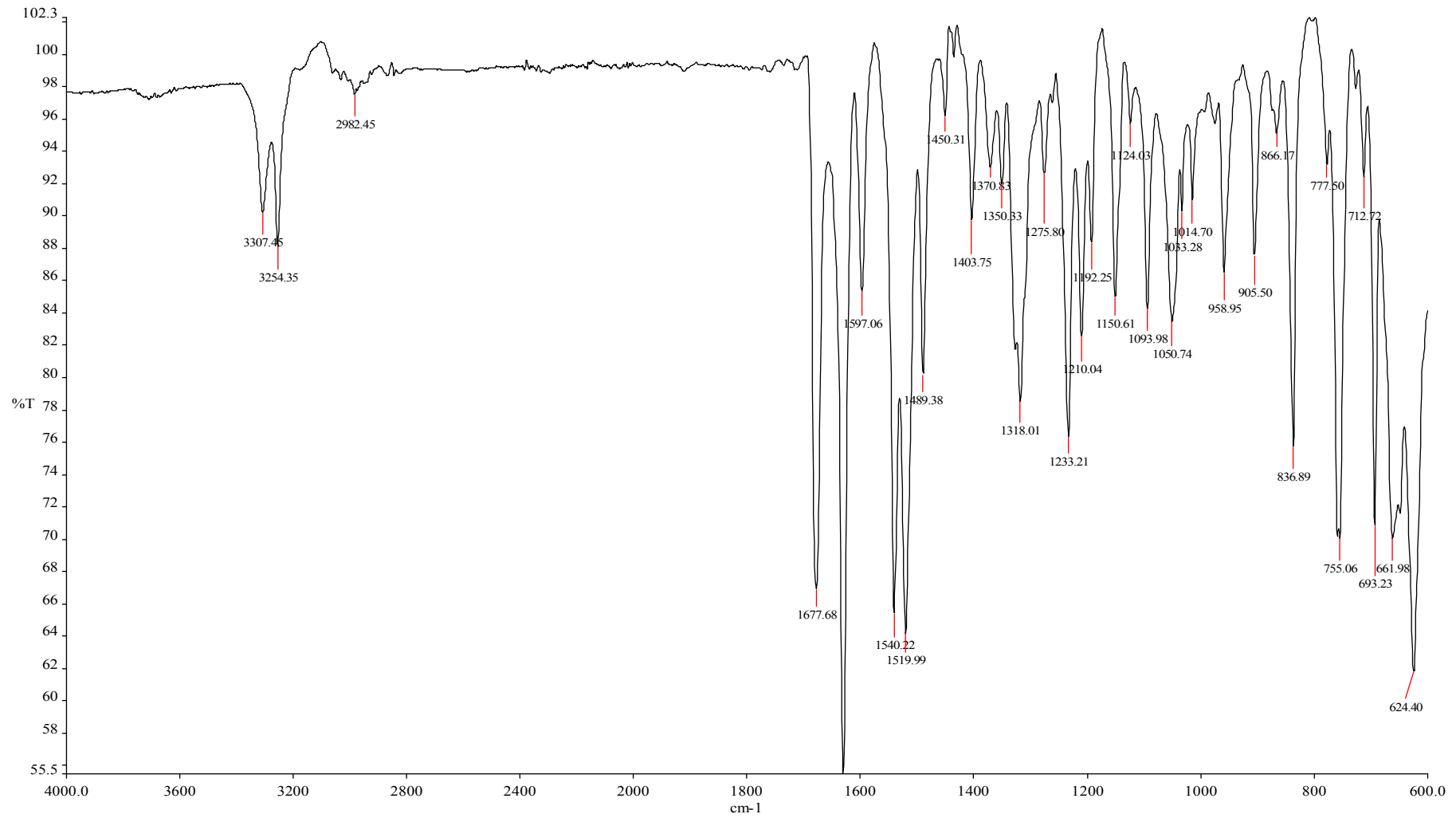
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 332.00; 286,00 (100 mL'sinde 0.9 mg madde bulunan DMF'li çözüdü).

IR Spektrumu

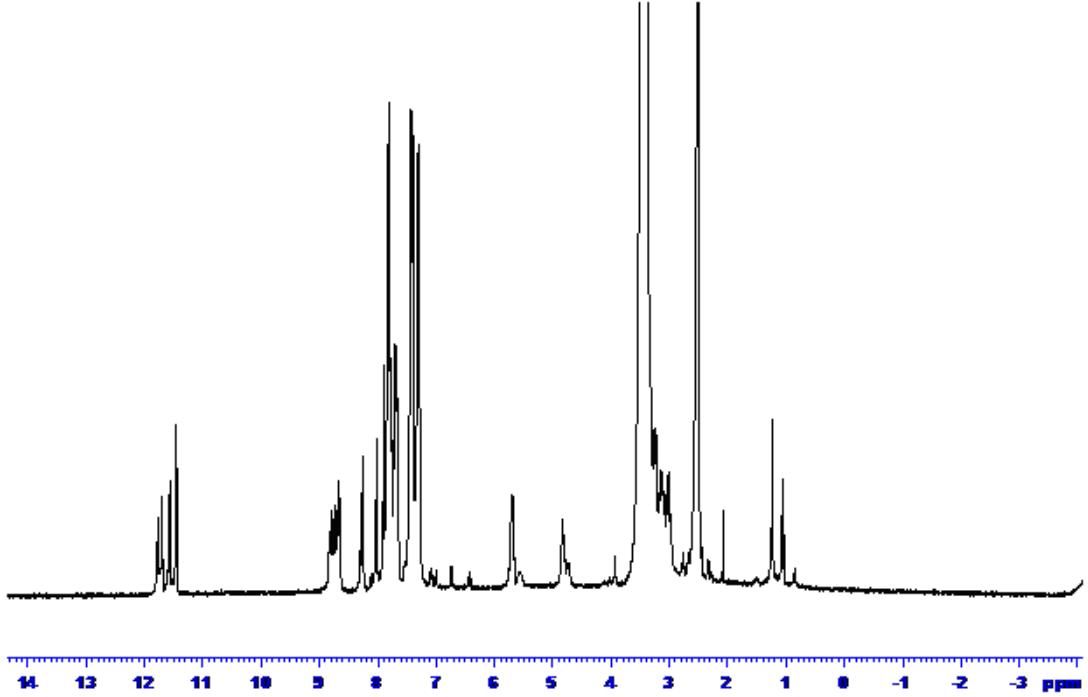
(KBr) $\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3307, 3254 (N-H asimetric ve simetric gerilme bandı); 3081 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2982 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2940 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1677 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1625 (amite ait C=O gerilme bandı); 1597 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1540 (amit II bandı); 1519, 1489, 1450 (C=C gerilme bandı); 1370, 1350 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1275 (C-N amit III bandı); 866, 836 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disüstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı); 755 (monosüstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 13. Bileşik [VIII]'in IR spektrumu

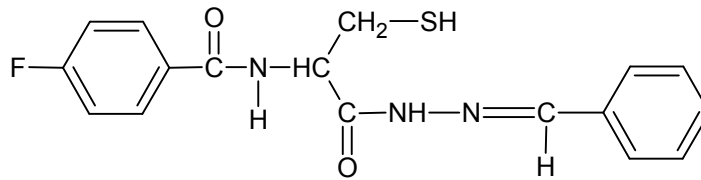
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.06,1.23 (s, 6H, -SCH₃; cis-trans), 3.06 (dd, 4H,-CH₂-; cis-trans), 3.25 (dd, 2H, -SH; cis-trans), 4.83-5.71 (m, 2H, -CH-; cis-trans), 7.30-7.37 (m, 18H, Ar -H; cis-trans), 7.90, 8.02 (s, 2H, -NHNCH; cis-trans), 8.70, 8.78 (d, 2H, -NH-; cis-trans), 11.51, 11.73 (d, 2H, -NHNCH; cis-trans).



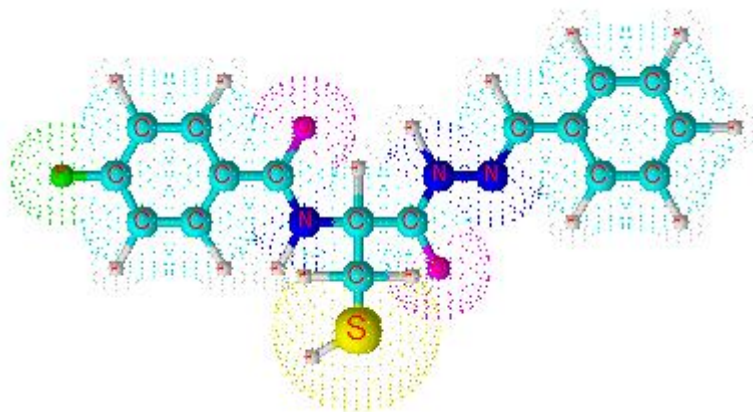
Şekil 14. Bileşik [VIII]'in ¹H NMR spektrumu

4.1.9. 4-floro-*N*-[1-(2-benzilidenhidrazinil)-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il]-benzamid [IX] Sentezi:



0,20 g (0,80 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamidin [IV] ile 0,08 g (0,80 mmol; 0,08 ml) benzaldehit 3.2.3'deki yöntemle göre 4-floro-*N*-[1-(2-benzilidenhidrazinil)-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il]benzamid [IX] molekülü

hazırlanmıştır. Verim %72. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 252.6-255.4°C. Aseton, metanol ve etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₇H₁₆FN₃O₂S için,

Hesaplanan : C, 59.12; H, 4.67; N, 12.17

Bulunan : C, 59.14; H, 4.66; N, 12.15

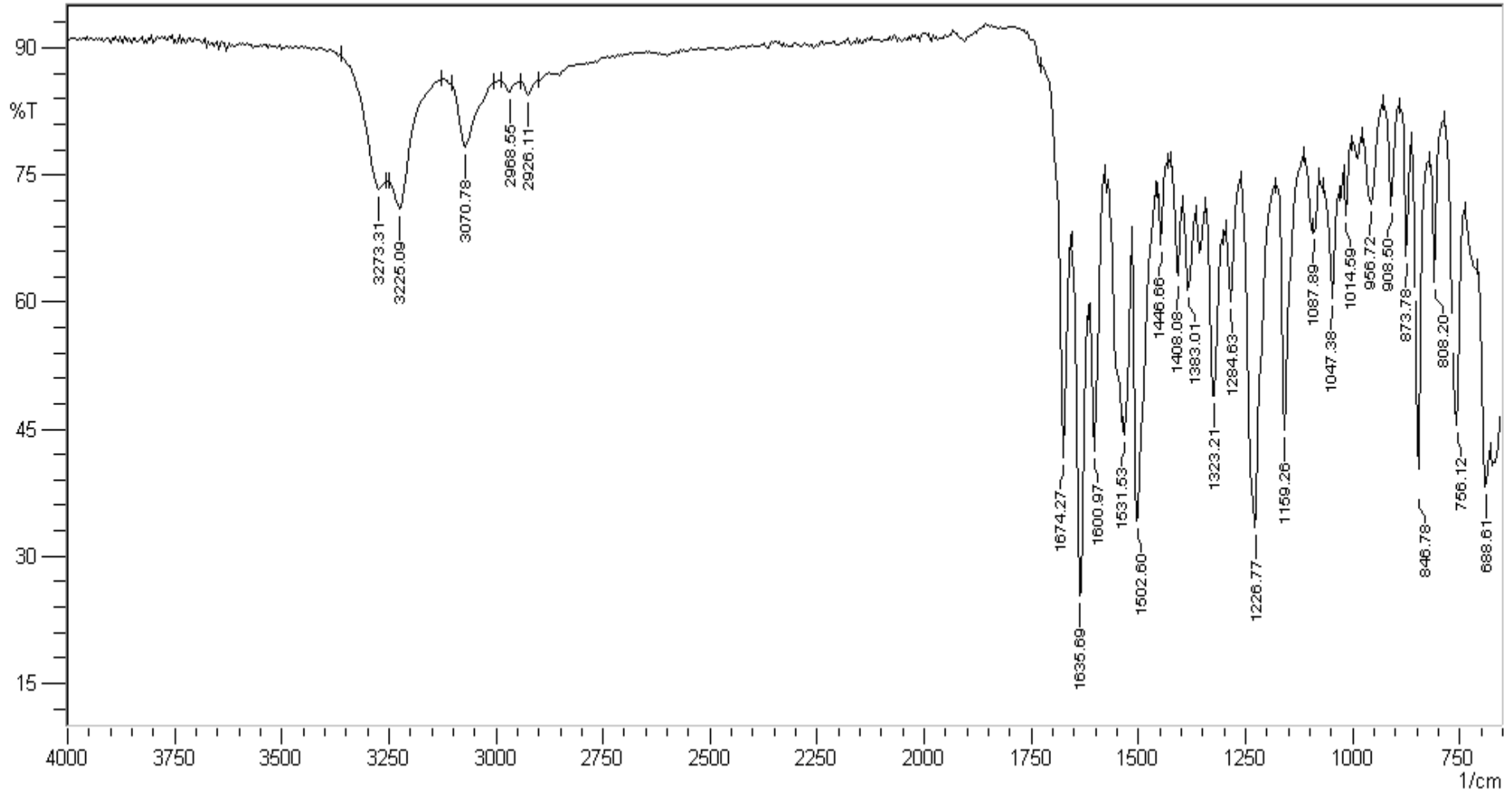
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 320.00 (100 mL 'sinde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti)

IR Spektrumu

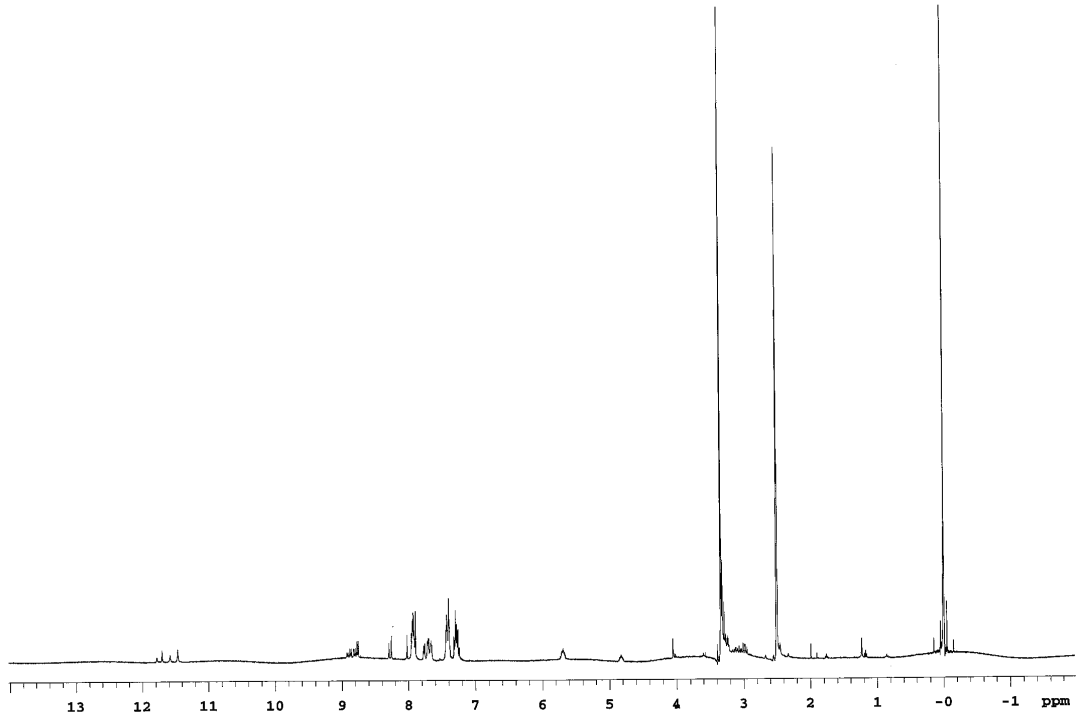
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3273, 3225 (N-H asimetric ve simetric gerilme bandı); 3070 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2968 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2926 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1674 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1635 (amite ait C=O gerilme bandı); 1600 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1531 (amit II bandı); 1502, 1446, 1408 (C=C gerilme bandı); 1383, 1323 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1284 (C-N amit III bandı); 1226, 1159 (C-F gerilme bandı); 873, 846 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disübstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı); 756 (monosübstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 15. Bileşik [IX]'un IR spektrumu

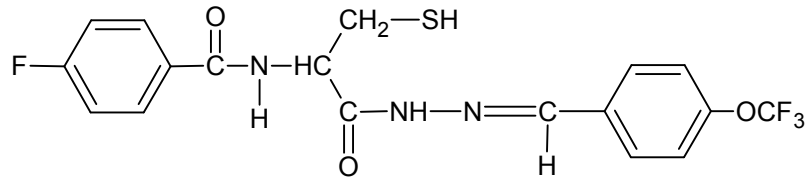
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.01 (dd, 4H, -CH₂-; cis-trans), 3.18 (dd, 2H, -SH; cis-trans), 5.66-5.72 (m, 2H, -CH-; cis-trans), 7.24-7.44 (m, 10H, -F'a göre orto pozisyonundaki -H, azometinin meta ve para pozisyonundaki, cis-trans), 7.65-7.78 (m, 4H, azometinin orto pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.90-7.96 (m, 4H, -F'a göre meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 8.25, 8.29 (s, 2H, -NHNCH; cis-trans), 8.77-8.86 (m, 2H, -NH-; cis-trans), 11.47, 11.71 (d, 2H, -NHNCH; cis-trans).

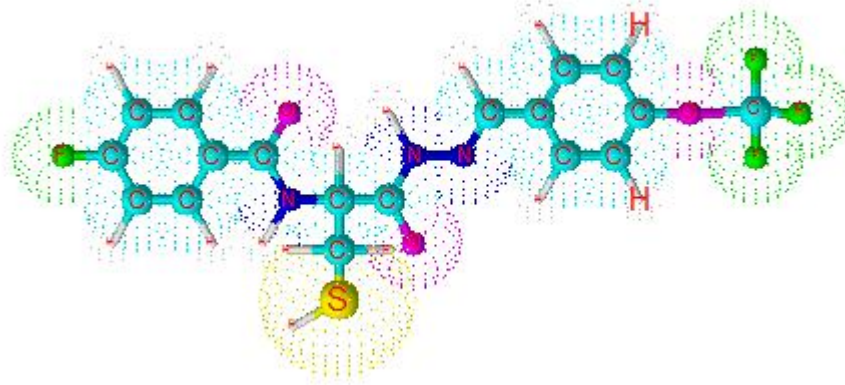


Şekil 16. Bileşik [IX]'un ¹H NMR spektrumu

4.1.10. 4-floro-*N*-{1-[2-((4-triflorometoksi)benziliden)hidrazinil]1-okso-3-sülfanil-propan-2-il}benzamid [X] Sentezi:



0,10 g (0,40 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid (IV) ile 0,07 g benzaldehit (0,40 mmol; 0,07 mL) 3.2.3’de verilen yöntemle göre 4-floro-*N*-{1-[2-((4-triflorometoksi)benziliden)hidrazinil]1-okso-3-sülfanil-propan-2-il}- benzamid (X) elde edilmiştir. Verim %71.00. Bej rekli toz madde, e.n.: 232.3-234.4°C. Metanol ve etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₈H₁₅F₄N₃O₃S için,

Hesaplanan : C, 50.35; H, 3.52; N, 9.79

Bulunan : C, 50.19; H, 1.00; N, 9.98

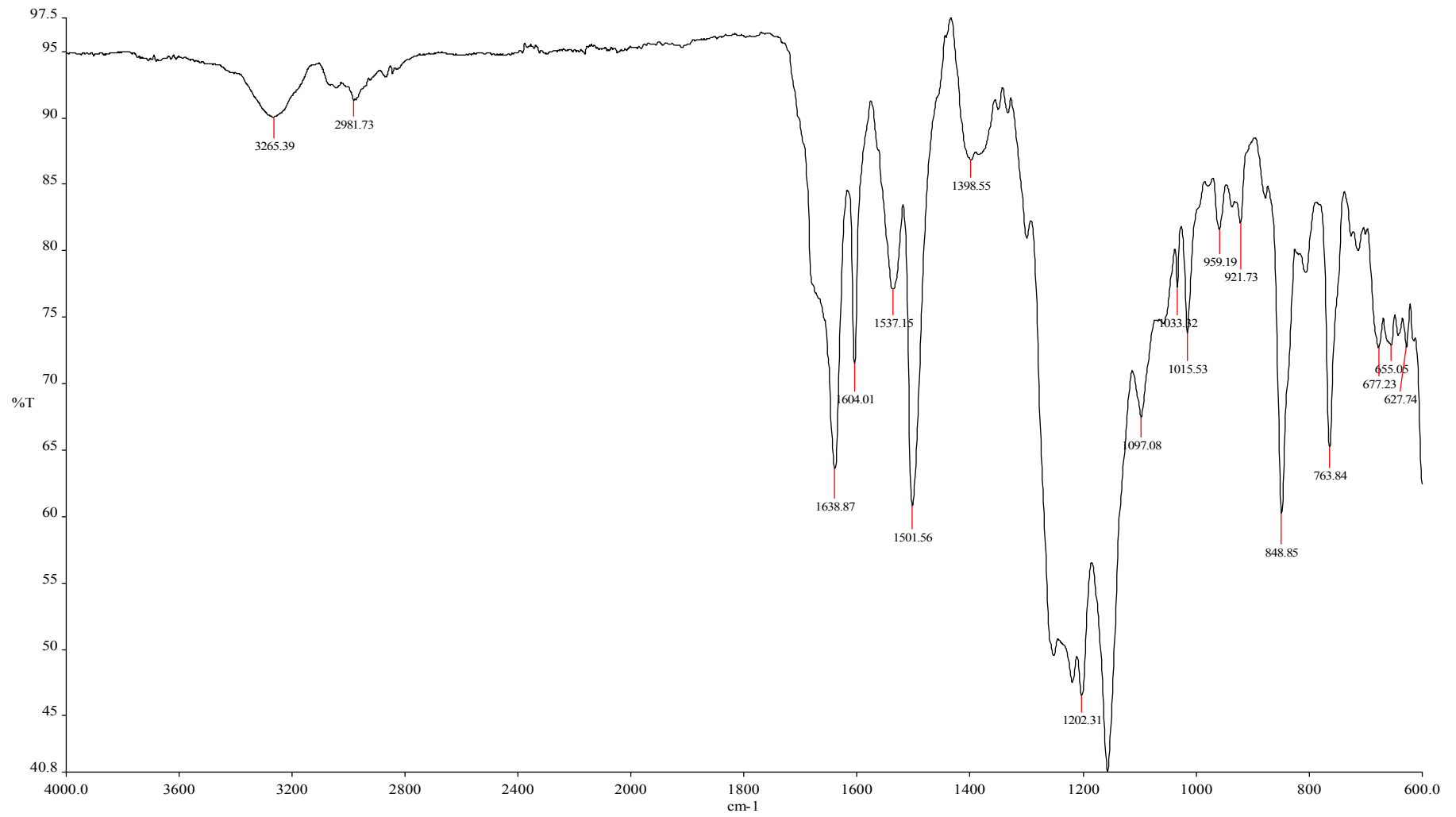
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 286.00 (100 mL’inde 0.9 mg madde içeren DMF’li çözelti).

IR Spektrumu

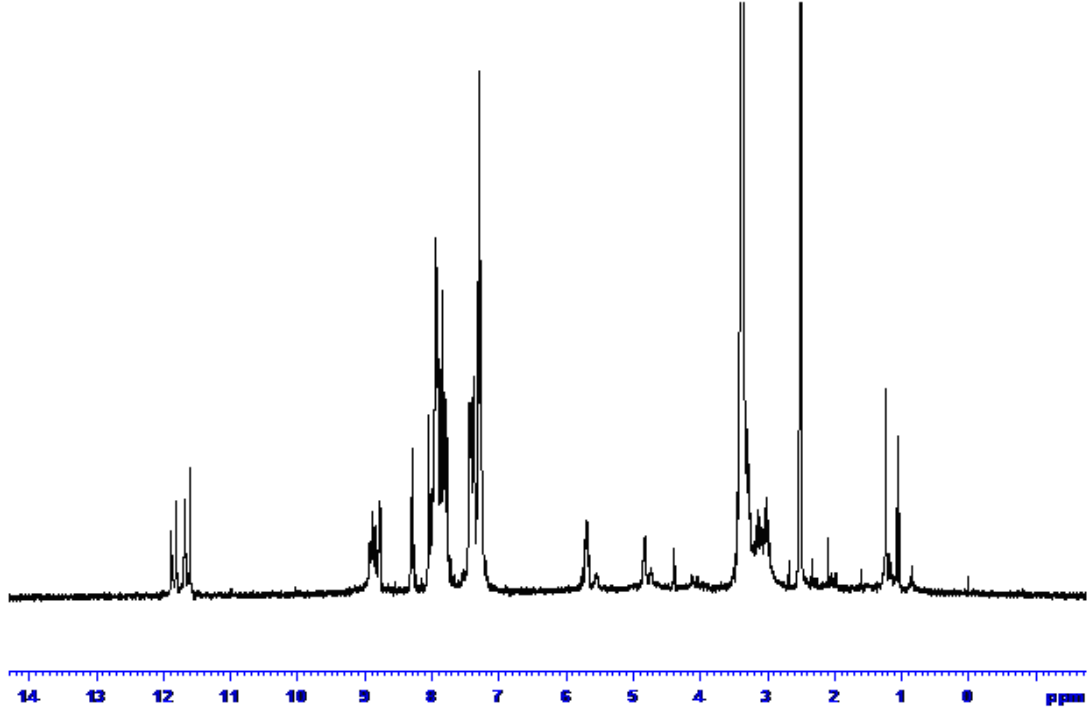
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3265 (N-H gerilme bandı); 3074 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2981 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2939 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1673 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1638 (amite ait C=O gerilme bandı); 1604 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1537 (amit II bandı); 1501 (C=C gerilme bandı); 1398 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1284 (C-N amit III bandı); 1202, 1159 (C-F gerilme bandı); 876, 848 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disüstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 17. Bileşik [X]'un IR spektrumu

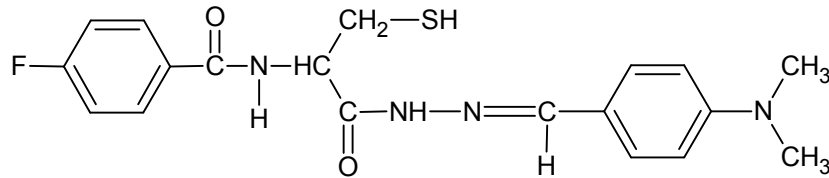
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 2.95-3.65 (m, 6H, -CH₂- ve -SH; cis-trans), 4.87-4.91 (m, 2H, -CH-; cis-trans), 7.36-8.21 (m, 16H, Ar-H; cis-trans), 8.26, 8.40 (s, 2H, -NHN=CH-; cis-trans), 8.98-9.27 (m, 2H, -NH; cis-trans), 11.84, 12.08 (s, 2H, -NHN=CH-; cis-trans).



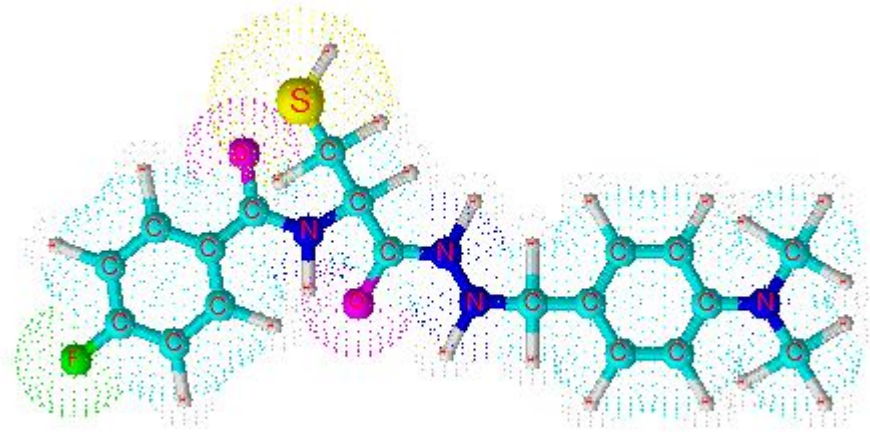
Şekil 18. Bileşik [X]'un ¹H NMR spektrumu

4.1.11. 4-floro-*N*-(1-{2-[4-(dimetilamino)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)-benzamid [XI] Sentezi:



0,20 g (0,80 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV] ile 0,13 g (0,80 mmol) 4-dimetilaminobenzaldehit 3.2.3'de verilen yöntemle göre 4-floro-*N*-(1-{2-[4-(dimetilamino)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanil-

propan-2-il)-benzamid [XI] molekülü hazırlanmıştır. Verim %76. Açık pembe renkli toz madde, e.n.: 244.2-248.4°C. Asetonda çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₉H₂₃FN₄O₂S için,

Hesaplanan : C, 58.44; H, 5.94; N, 14.35

Bulunan : C, 58.57; H, 5.19; N, 14.34

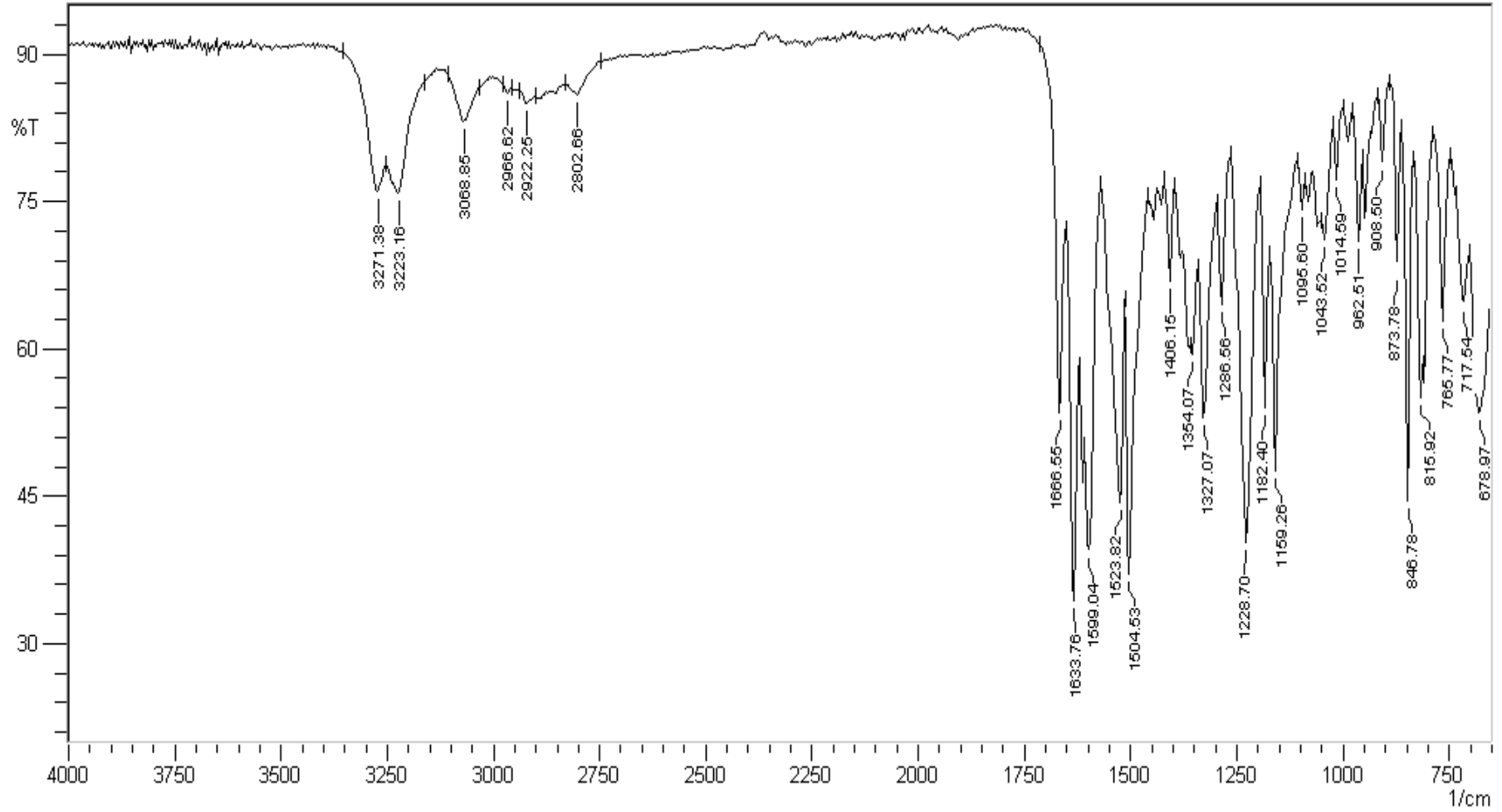
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 346.00 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

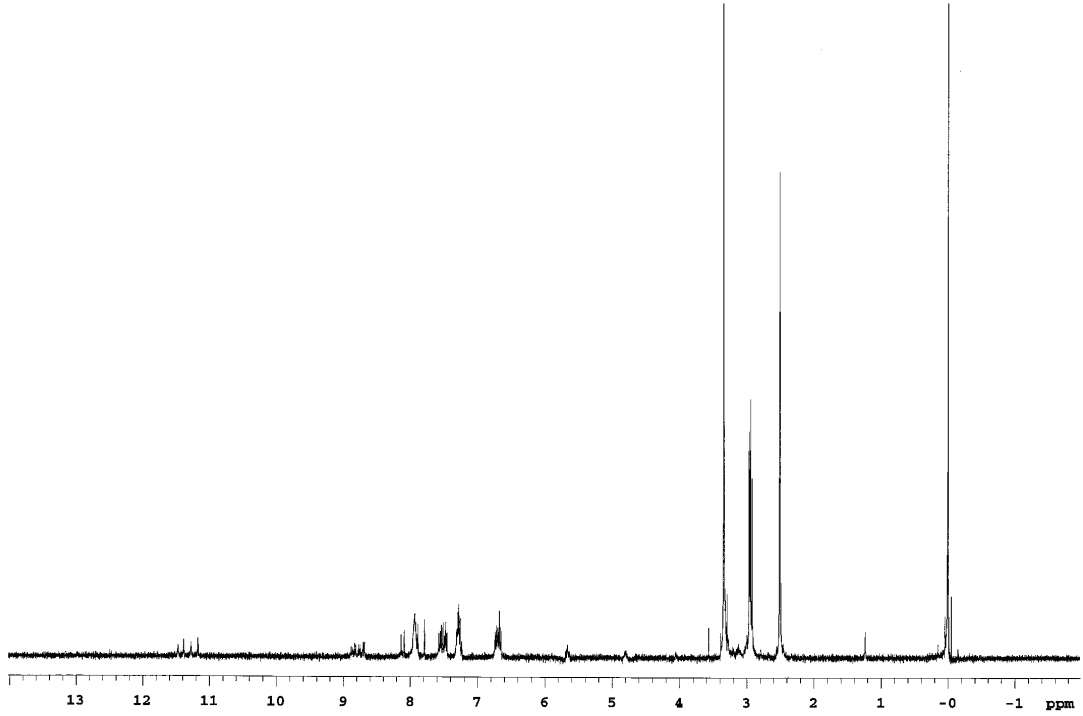
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3271, 3223 (N-H asimetric ve simetric gerilme bandı); 3068 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2966 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2922 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1666 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1633 (amit ait C=O gerilme bandı); 1599 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1523 (amit II bandı); 1504, 1406 (C=C gerilme bandı); 1354, 1327 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1286 (C-N amit III bandı); 1228, 1182 (C-F gerilme bandı); 873, 846 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disüstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 19. Bileşik [XI]'in IR spektrumu

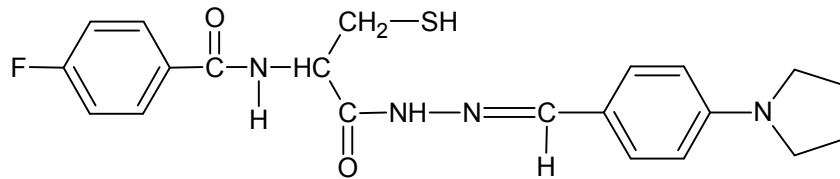
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.11 (s, 12H, -N(CH₃)₂); 3.21 (dd, 4H, -CH₂-; cis-trans), 3.33 (dd, 2H, -SH; cis-trans), 5.66-5.75 (m, 2H, -CH-; cis-trans), 6.66-6.74 (m, 4H, -N(CH₃)₂'ye bağlı orto pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.24-7.32 (m, 4H, -F'in orto konumundaki -H; cis-trans), 7.45-7.57 (m, 4H, -N(CH₃)₂'ye bağlı meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.89-7.94 (m, 4H, -F'in meta konumundaki -H; cis-trans), 8.09, 8.14 (s, 2H, -NHNCH; cis-trans), 8.69, 8.89 (m, 2H, -NH-; cis-trans), 11.17, 11.39 (s, 2H, -NHNCH; cis-trans).

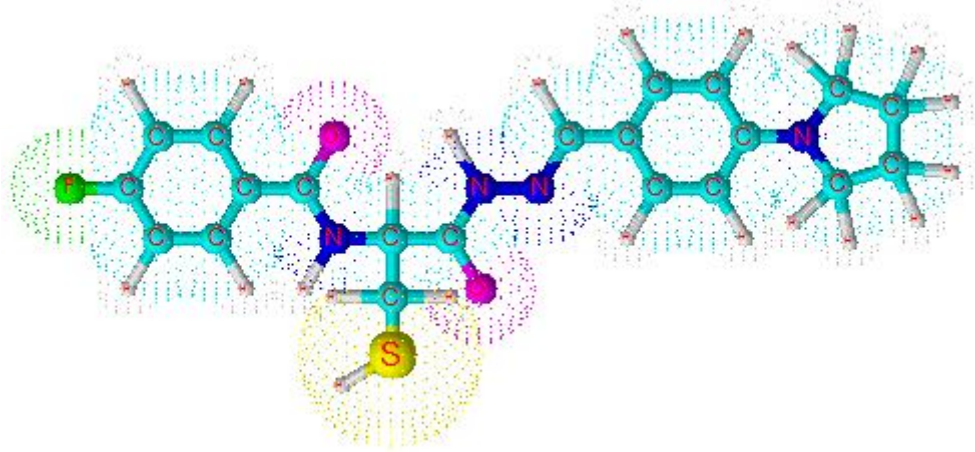


Şekil 20. Bileşik [XI]'in ¹H NMR spektrumu

4.1.12. 4-floro-*N*-(1-{2-[4-(1-pirolidino)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)-benzamid [XII] Sentezi:



0,18 g (0,70 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV] ile 0,12 g (0,70 mmol) 4-(1-pirolidino)benzaldehit 3.2.3'deki yöntemle göre 4-floro-*N*-(1-{2-[4-(1-pirolidino)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanil- propan-2-il)-benzamid [XII] bileşiği sentezlenmiştir. Verim %62. Açık lila renkli toz madde, e.n.: 256.4-258.2°C. Metanolde çözünür.



Elementel Analiz (C,H,N,S tavini)

Analiz : C₂₁H₂₃FN₄O₂S için,

Hesaplanan : C, 60.85; H, 5.59; N, 13.52

Bulunan : C, 60.12; H, 5.32; N, 13.47

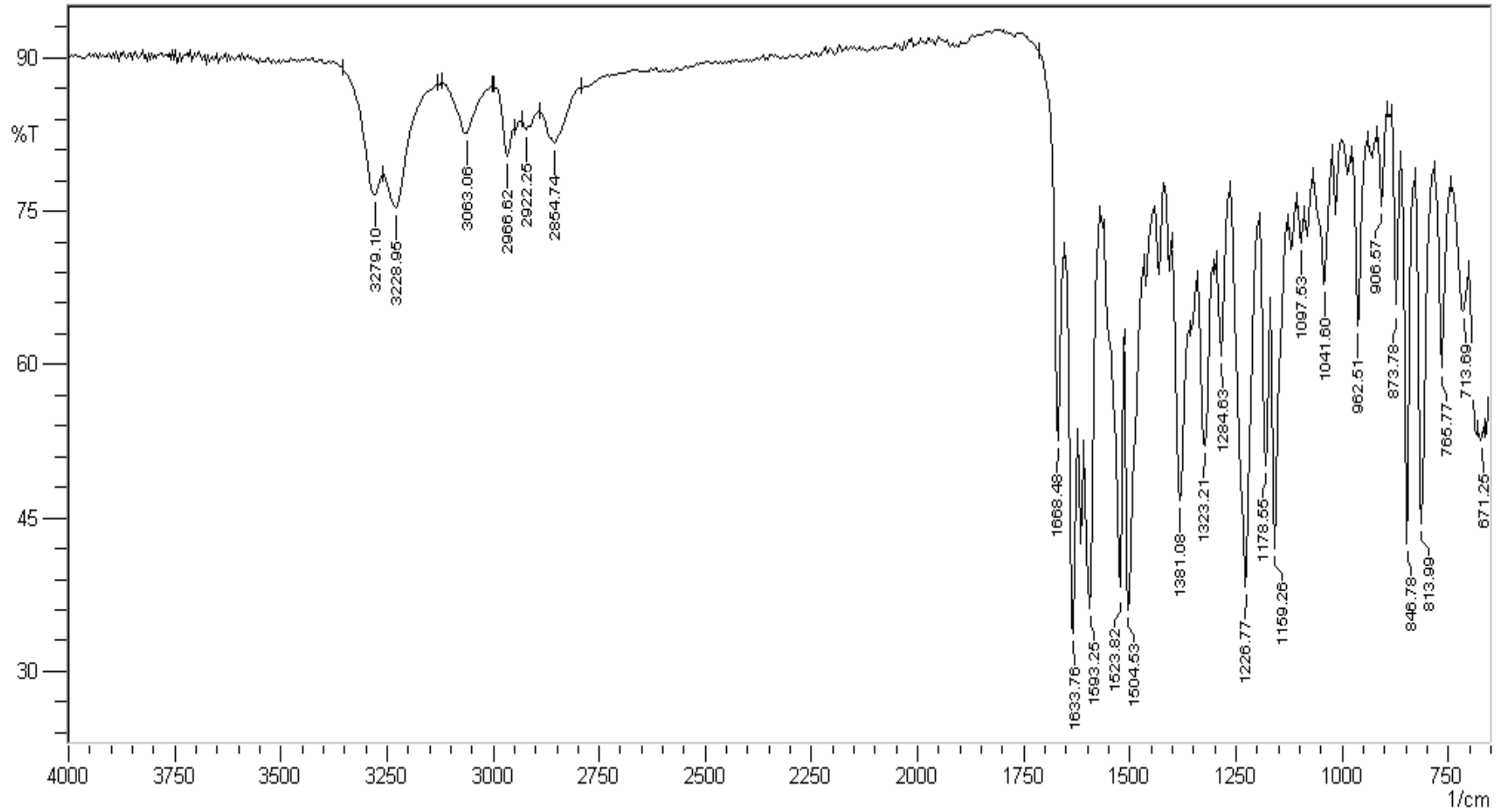
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 350.00 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

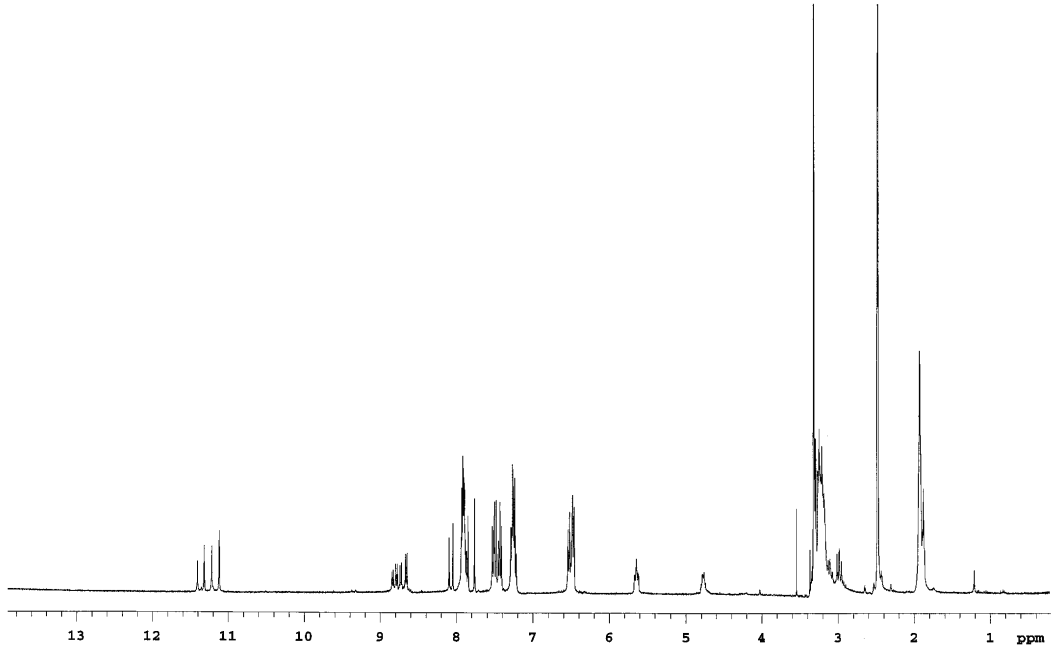
(KBr) $\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3279, 3228 (N-H asimetric ve simetric gerilme bandı); 3063 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2966 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2922 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1668 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1633 (amite ait C=O gerilme bandı); 1593 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1523 (amit II bandı); 1504 (C=C gerilme bandı); 1381, 1323 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1284 (C-N amit III bandı); 1226, 1178 (C-F gerilme bandı); 873, 846 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disubstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 21. Bileşik [XII]'nin IR spektrumu

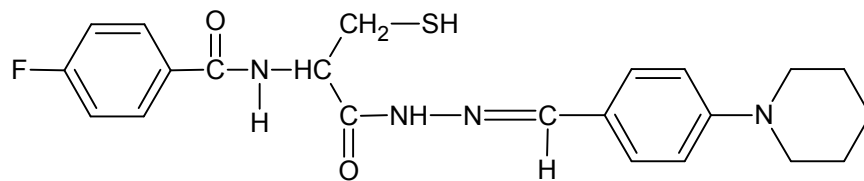
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.88-1.95 (m, 16H, piperidin halkasına -**CH**₂-; cis-trans); 3.19 (dd, 4H,-**CH**₂-; cis-trans), 3.26 (dd, 2H, -**SH**; cis-trans), 5.61-5.67 (m, 2H, -**CH**-; cis-trans), 6.46-6.54 (m, 4H, piperidin halkasına göre orto pozisyonundaki Ar-**H**; cis-trans), 7.22-7.29 (m, 4H, -F'e göre orto pozisyonundaki -**H**; cis-trans), 7.41-7.53 (m, 4H, piperidin halkasına göre meta pozisyonundaki Ar-**H**; cis-trans), 7.85-7.92 (m, 4H, -F'e göre meta pozisyonundaki -**H**; cis-trans), 8.05, 8.10 (s, 2H, -NHN**CH**; cis-trans), 8.65-8.85 (m, 2H, -N**H**-; cis-trans), 11.12, 11.32 (s, 2H, -N**H**N**CH**; cis-trans).

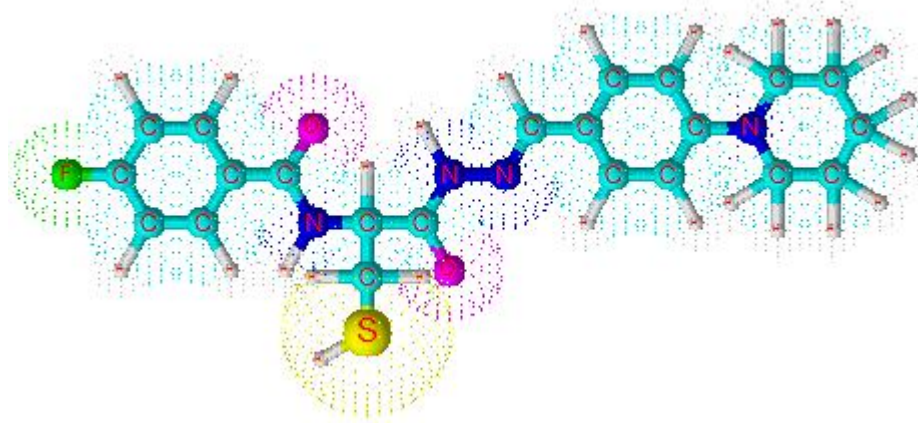


Şekil 22. Bileşik [XII]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.13. 4-floro-*N*-(1-{2-[4-(1-piperidinil)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)- benzamit [XIII] Sentezi:



0,20 g (0,80 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV] ile 0,15 g (0,80 mmol) 4-(1-piperidinil)benzaldehit 3.2.3'deki yönteme göre 4-floro-*N*-(1-{2-[4-(1-piperidinil)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)-benzamid [XIII] bileŖiđi hazırlanmıŖtır. Verim %45 . Açık mor renkli toz madde, e.n.: 239.3°C. Metanolde znr.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₂H₂₅FN₄O₂S için,

Hesaplanan : C, 61.66; H, 5.88; N,13.07

Bulunan : C, 61.06; H, 5.60; N,13.28

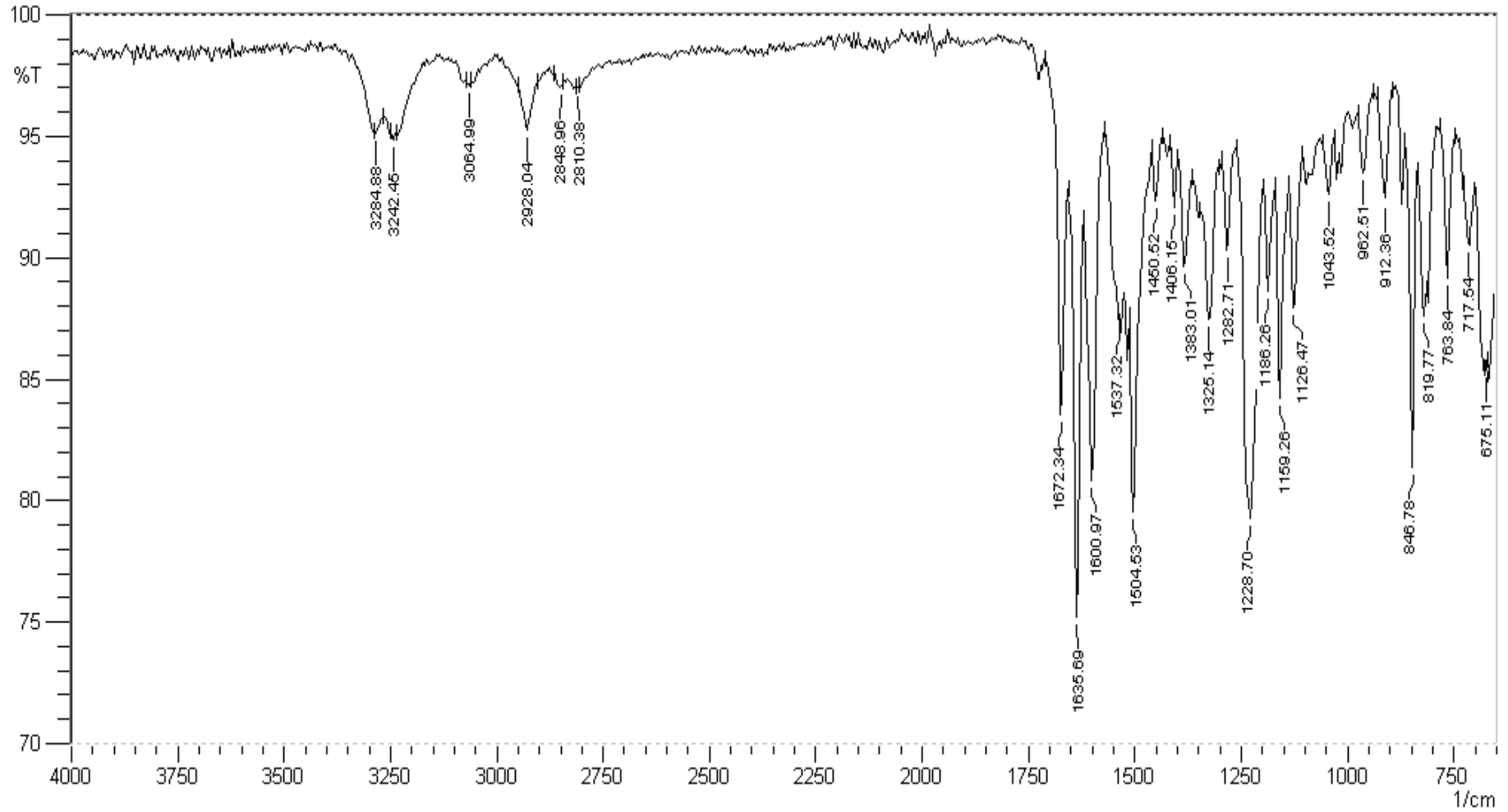
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 342.00 (100 mL'sinde 0.9 mg madde içeren DMF'li zelti).

IR Spektrumu

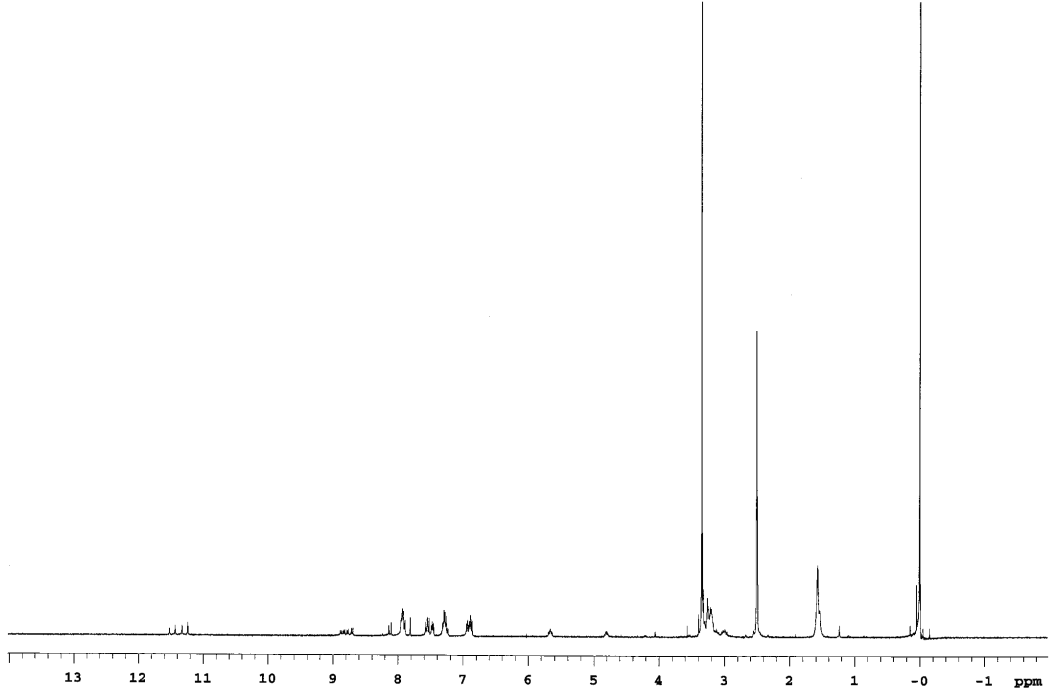
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3284, 3242 (N-H asimetric ve simetric gerilme bandı); 3064 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2928 (piperidinil halkasına ait C-H gerilme bandı); 2848 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2810 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1672 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1635 (amite ait C=O gerilme bandı); 1600 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1537 (amit II bandı); 1504, 1450, 1406 (C=C gerilme bandı); 1383, 1325 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1282 (C-N amit III bandı); 1228, 1182 (C-F gerilme bandı); 873 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disübstitüe C-H düzlem dıŖı eğilme bandı); 846 (amite bağlı 1,4-disübstitüe C-H eğilme bandı).



Şekil 23. Bileşik [XIII]'ün IR spektrumu

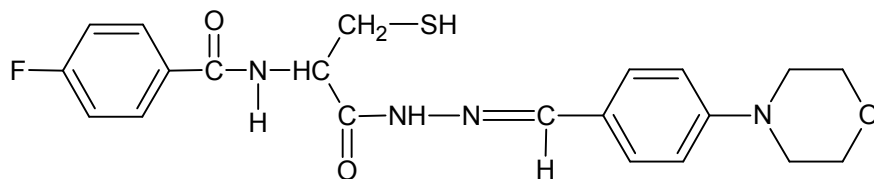
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 1.54-1.57 (m, 20H, piperidinil halkasındaki -CH₂-), 3.00 (dd, 4H, -CH₂-; cis-trans), 3.16 (dd, 2H, -SH; cis-trans), 5.64-5.68 (m, 2H, -CH-; cis-trans), 6.87-6.95 (m, 4H, piperidinil halkasına bağlı fenil halkasının orto pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.23-7.32 (m, 4H, -F'e göre orto pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.46-7.58 (m, 4H, piperidinil halkasına bağlı fenil halkasının meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.81-7.94 (m, 4H, -F'e göre meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 8.10, 8.14 (s, 2H, -NHNC-; cis-trans), 8.69-8.89 (m, 2H, -NH-; cis-trans), 11.24, 11.43 (s, 2H, -NHNC-; cis-trans).

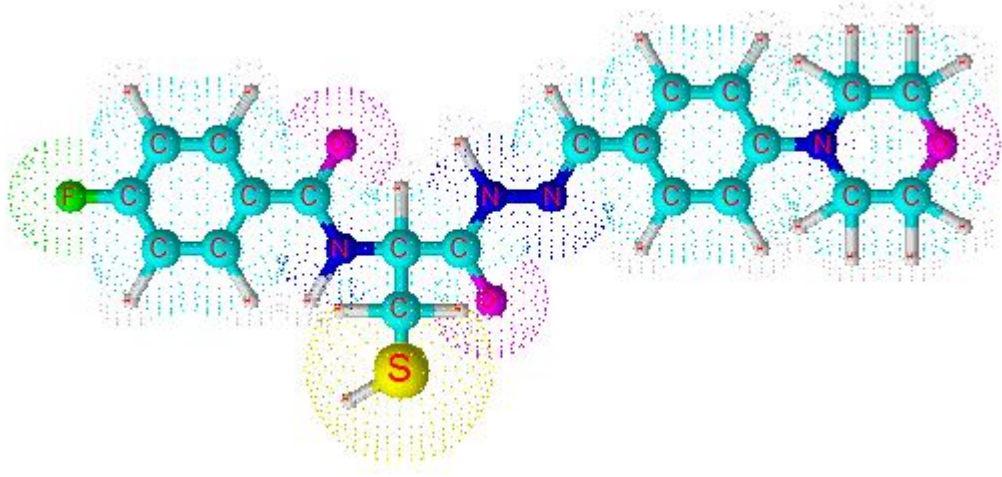


Şekil 24. Bileşik [XIII]'ün ¹H NMR spektrumu

4.1.14. 4-floro-N-(1-{2-[4-(4-morfolinil)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)-benzamid [XIV] Sentezi:



0,20 g (0,80 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV] ile 0,15 g (0,80 mmol) 4-(4-morfolinil)benzaldehit 3.2.3'e göre 4-floro-*N*-(1-{2-[4-(4-morfolinil)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)-benzamid [XIV] bileşiği kazanılmıştır. Verim %57. Kahverenkli toz madde, e.n.: 234.7-244.6°C. Etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₂₁H₂₃FN₄O₃S için,

Hesaplanan : C, 58.59; H, 5.39; N, 13.01

Bulunan : C, 56.02; H, 4.91; N, 13.58

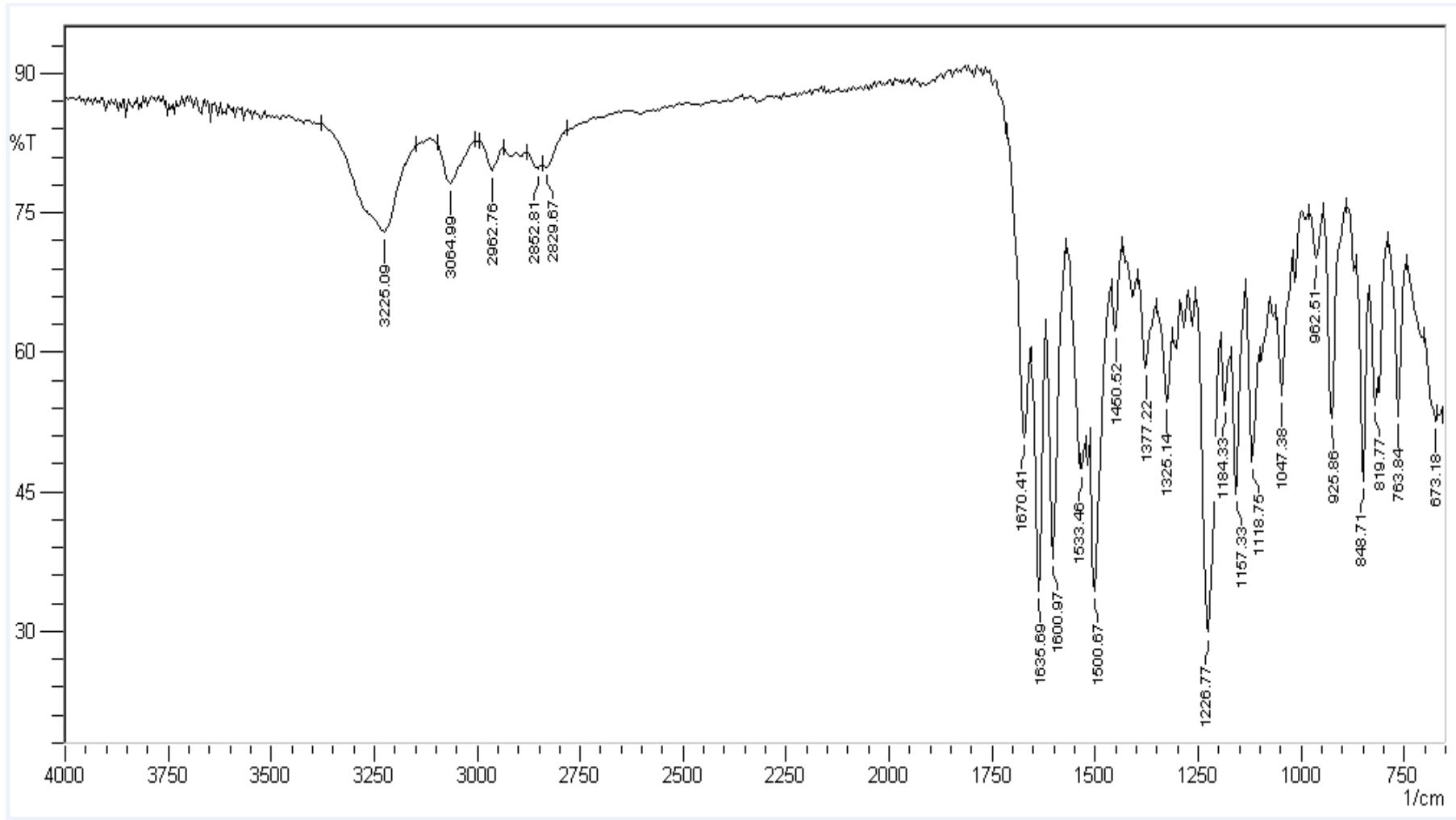
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 316.00 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

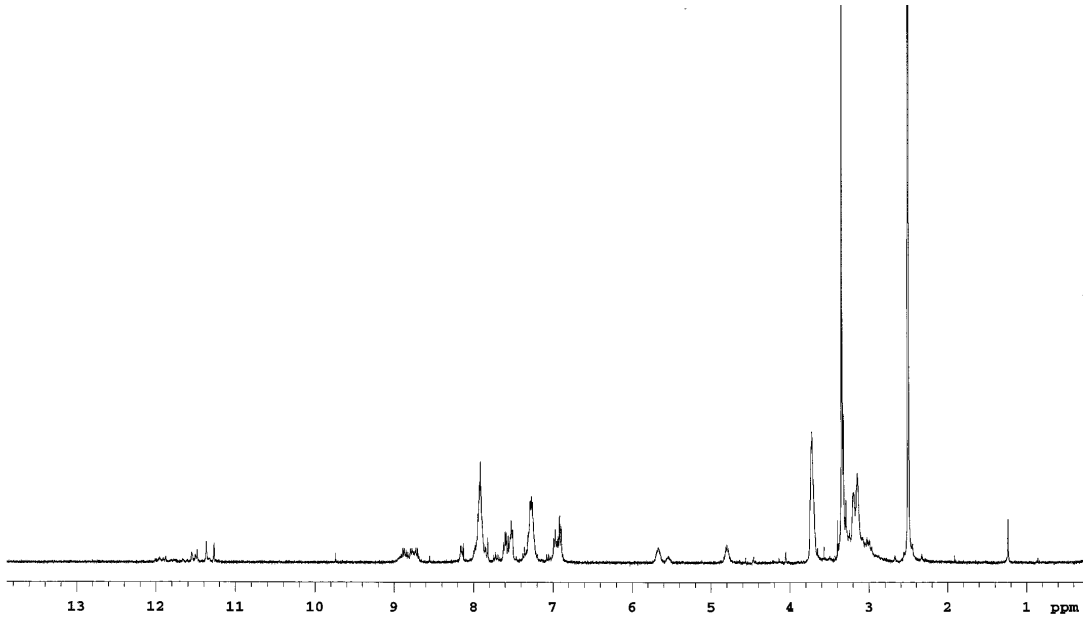
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3225 (N-H gerilme bandı); 3064 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2962 (morfonil halkasına ait C-H gerilme bandı); 2852 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2829 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1670 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1635 (amite ait C=O gerilme bandı); 1600 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1533, 1500, 1450 (amit II bandı, C=C gerilme bandı); 1377, 1325 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1284 (C-N amit III bandı); 1226, 1184 (C-F gerilme bandı); 873 (hidrazon yapısına bağlı 1,4-disübtitüe C-H eğilme bandı); 848 (amite bağlı 1,4-disübtitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı).



Şekil 25. Bileşik [XIV]'ün IR spektrumu

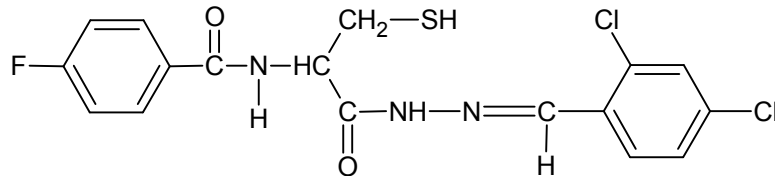
¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.13 (dd, 4H, -CH₂-; cis-trans), 3.28 (dd, 2H, -SH; cis-trans), 3.65-3.72 (m, 16H, morfonil halkasındaki -CH₂-), 5.65-5.68 (m, 2H, -CH-; cis-trans) 6.90-6.99 (m, 4H, morfonil halkasına bağlı fenil halkasının meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.24-7.31 (m, 2H, -F'e göre orto pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.51-7.62 (m, 4H, morfonil halkasına bağlı fenil halkasının meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.89-7.95 (m, 4H, -F'e göre meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 8.13, 8.17 (s, 2H, -NHNCH; cis-trans), 8.70-8.89 (m, 2H, -NH-; cis-trans), 11.27, 11.37 (s, 2H, -NH₂CH; cis-trans).



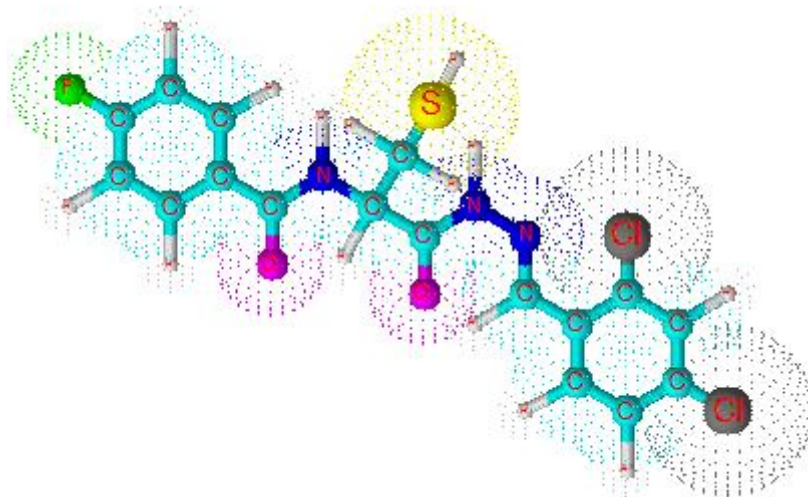
Şekil 26. Bileşik [XIV]'ün ¹H NMR spektrumu

4.1.15. 4-floro-*N*-{1-[2-(2,4-diklorobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il}benzamid [XV] Sentezi:



0,20 g (0,80 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid [IV] ile g (0,80 mmol) 2,4-diklorobenzaldehit 3.2.3'deki yönteme göre 4-floro-*N*-{1-

[2-(2,4-diklorobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il}benzamid [XV] bileşiği hazırlanmıştır. Verim %51. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 232.6-234.7°C. Metanol ve etanolde çözünür.



Elementel Analiz (C, H, N tayini)

Analiz : C₁₇H₁₄Cl₂FN₃O₂S için,

Hesaplanan : C, 49.29; H, 3.41; N, 10.14

Bulunan : C, 49.15; H, 3.37; N, 9.16

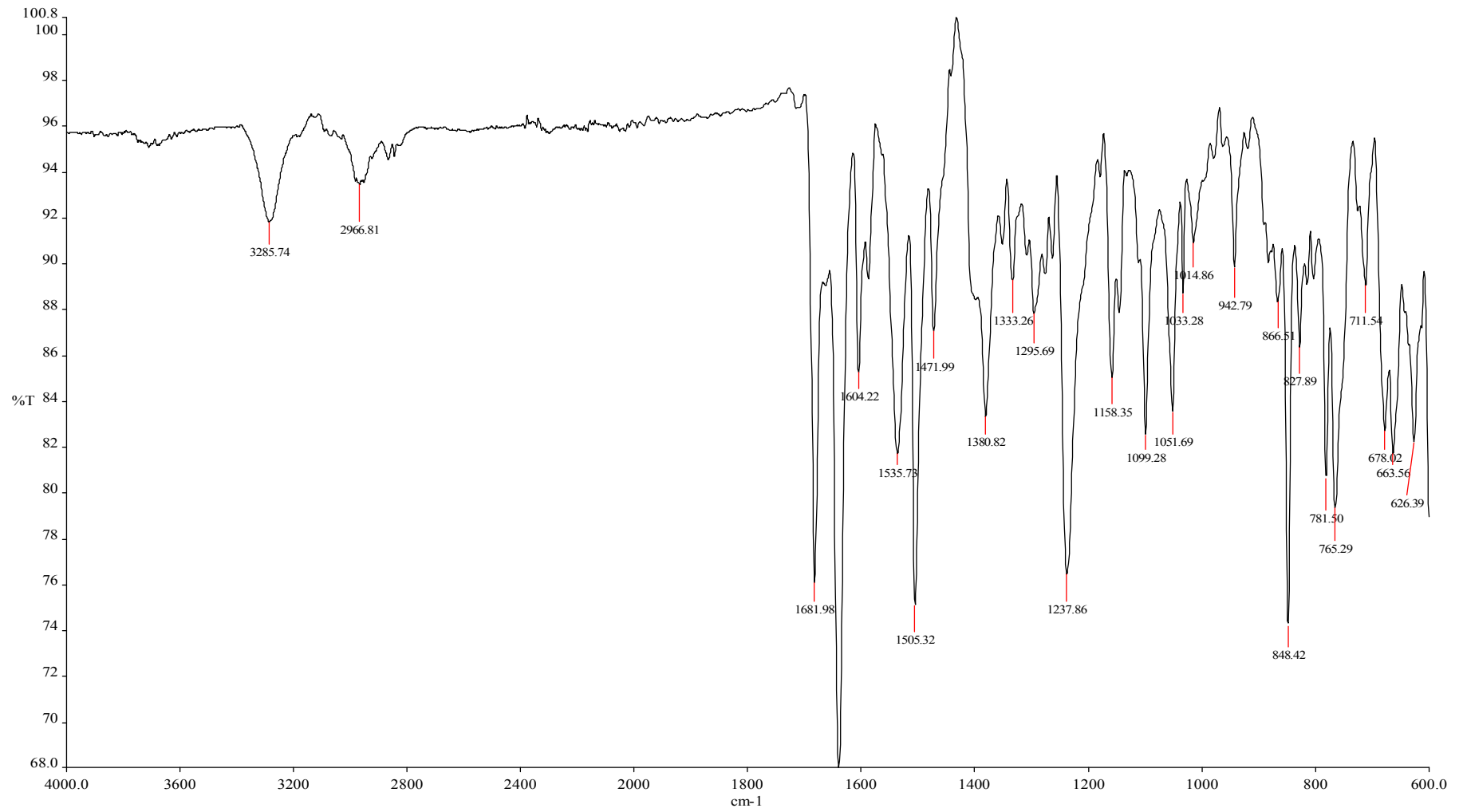
Spektral Bulgular:

UV Spektrumu

λ_{maks} (nm): 298.00 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

IR Spektrumu

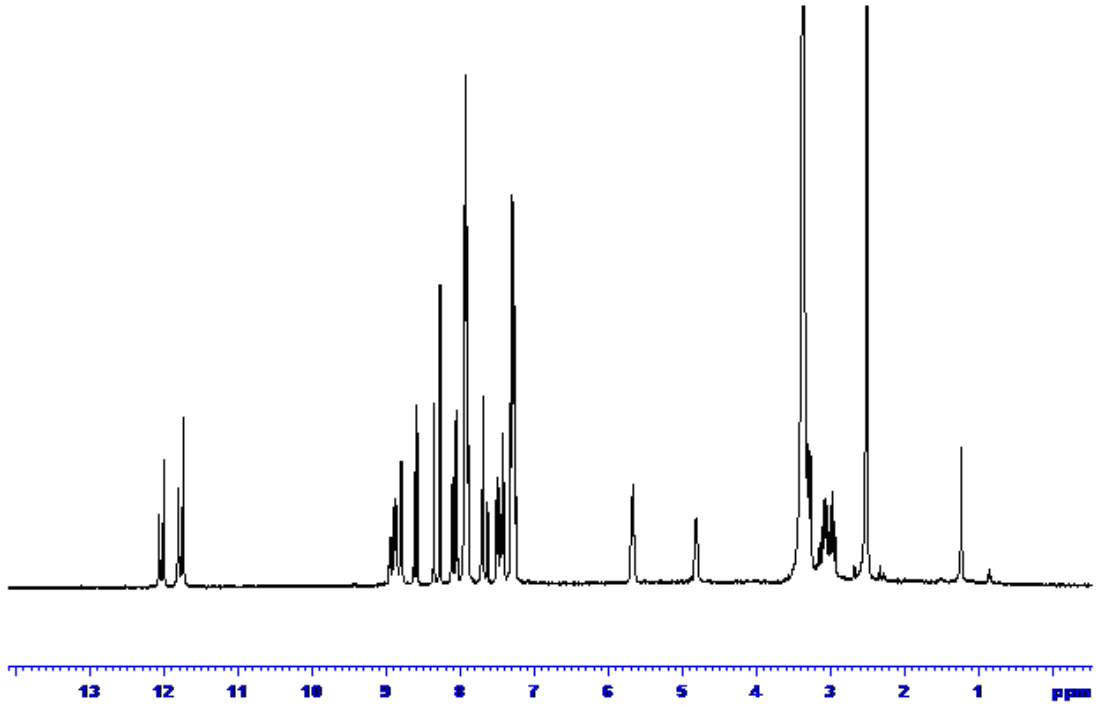
(KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3285 (N-H asimetric ve simetric gerilme bandı); 3056 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2966 (alifatic C-H asimetric gerilme bandı); 2922 (alifatic C-H simetric gerilme bandı); 1681 (hidrazon yapısına bağlı C=O gerilme bandı); 1635 (aromatik halkaya ait C=O gerilme bandı); 1604 (hidrazon yapısına ait C=N gerilme bandı); 1535 (amit II bandı); 1505, 1471 (C=C gerilme bandı); 1380, 1333 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1295 (C-N amit III bandı); 1237, 1158 (C-F gerilme bandı); 1099 (C-Cl gerilmesi); 866 (hidrazon yapısına bağlı 1,2,4-trisüstitüe C-H düzlem dışı eğilme bandı); 848 (amite bağlı 1,4-disüstitüe C-H eğilme bandı).



Şekil 27. Bileşik [XV]'in IR spektrumu

¹H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ ppm: 3.08 (dd, 4H, -CH₂-; cis-trans), 3.27-3.31 (dd, 2H, -SH; cis-trans), 4.81-5.66 (m, 2H, -CH-; cis-trans), 7.25-7.32 (m, 4H, -F'e göre orto pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.41-7.51 (m, 2H, azometine göre C5'deki -H; cis-trans), 7.69, 7.72 (s, 2H, azometine göre C3'deki -H; cis-trans), 8.08 (m, 4H, -F'e göre meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 7.41-8.88 (m, 2H, azometine göre C6'daki -H; cis-trans), 8.28, 8.36 (s, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 2H, -NHNCH; cis-trans), 8.59-8.63 (d, 4H, -F'e göre meta pozisyonundaki -H; cis-trans), 8.79-8.96 (s, 2H, -NH-; cis-trans), 11.75, 12.01 (s, 2H, -NHNCH; cis-trans).

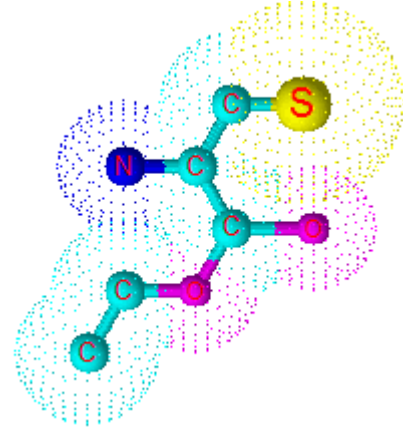
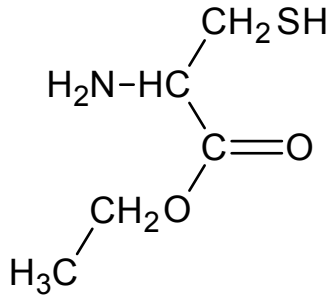


Şekil 28. Bileşik [XV]'in ¹H NMR spektrumu

BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

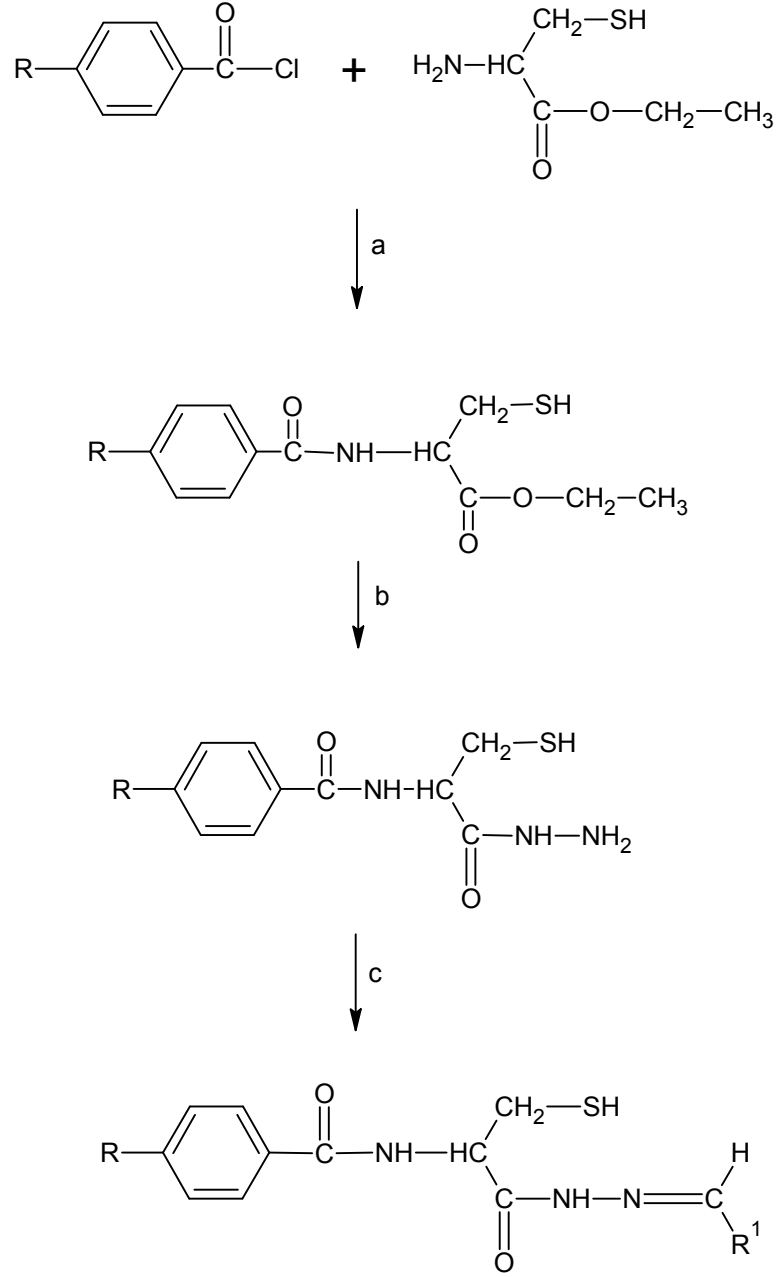
Çalışmamızın konusunu oluşturan hidrazit-hidrazon türevi bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan sistein (Cys, C) proteinleri oluşturan 20 temel aminoasitten biridir. Yan zincirinde kükürt grubu içerir. Polar özelliktedir, ancak fizyolojik pH'da yüksüzdür. Non esansiyel ve glukojeniktir. 20 aminoasit arasında sadece sistein yan zincirinde fonksiyonel bir tiyol grubu bulundurur. Tiyol gruplarının okside olmasıyla iki sistein arasında disülfid bağı oluşturulabilir. Bu bağı oluşumu geri çevrilebilir bir reaksiyondur. Disülfid bağlarını oluşturabilmesi sebebiyle sistein birçok proteinin üç boyutlu yapısının oluşturulmasında belirleyici rol oynar.



L-sistein

L-sistein etil esterinden başlayarak sentezlenen hidrazit-hidrazon yapısındaki bileşiklerin taşıdıkları farmakofor grupların özelliklerine bağlı olarak antikanser, analjezik, antikonvülsan gibi aktiviteleri gösterdiği literatürlerde kayıtlıdır. Bu bağlamda tez kapsamında ara ürünlerde dahil hidrazon yapısı taşıyan 15 tane yeni bileşiğin sentezi yapılmış ve yapıları aydınlatılmıştır. Hidrazon bileşiklerinin sentez yöntemi Şema 2'de gösterilmiştir.

SENTEZ ŞEMASI



R= -F; -CF₃; -CH₃S

R₁= Süstitüe benzaldehit, 1-pirolidin, 1-piperidinil, 4-morfolinil

Reaksiyon koşulları: a) Et₃N, CH₃Cl

b) % 98'lik NH₂NH₂.H₂O, Etanol

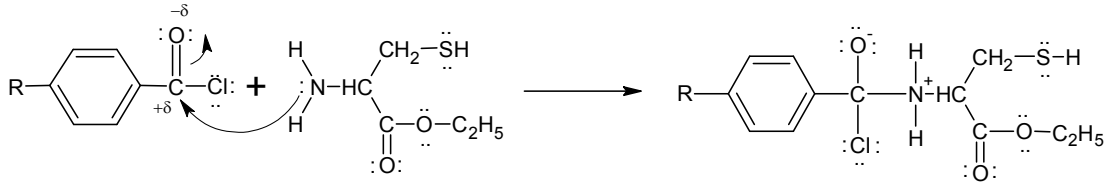
c) Asetonitril, Dioksan

Şema 2. Hidrazit-hidrazon bileşiklerin sentez şeması

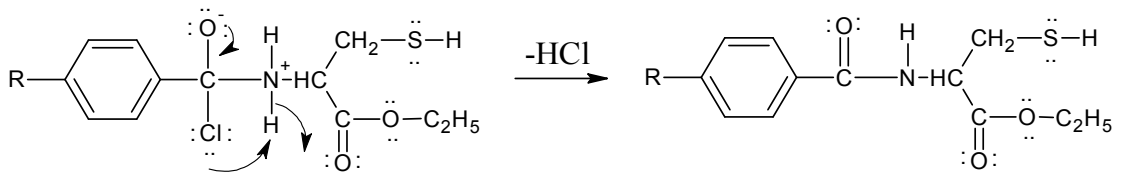
Reaksiyon Mekanizması

Sentez çalışmasının ilk aşamasında, sistein etil esterinin 2-konumundaki amin grubunun bazik ortamda açıl klorürler ile etkileşmesi sonucu amit türevleri sentezlenmiştir. Schotten-Bauman reaksiyonu olarak bilinen bu tepkime ekzotermik olduğundan reaksiyon genellikle 0°C’de gerçekleştirilmiştir.

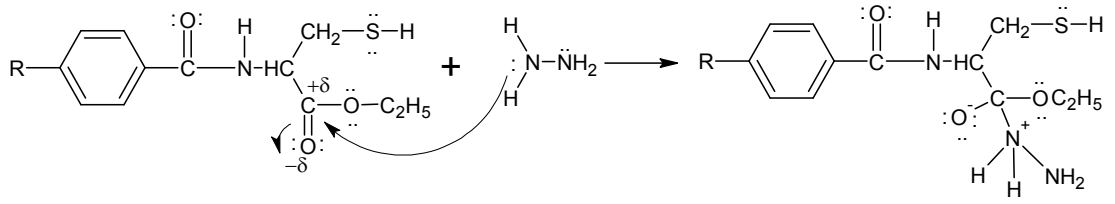
Reaksiyon mekanizması incelendiğinde, *L*-sistein etil ester hidroklorürün amino ucundaki azot atomu üzerindeki eşleşmemiş elektronların bir diğer başlangıç maddesi olan 4-süstitüe benzoil klorürdeki karbonil grubunun (-C=O) karbon atomuna saldırmasıyla (karbonil grubundaki elektronların oksijen üzerinde polarlaştığından) -C=O arasındaki π bağı kırılarak karbon ile azot arasında σ bağı (C-N) oluşur.



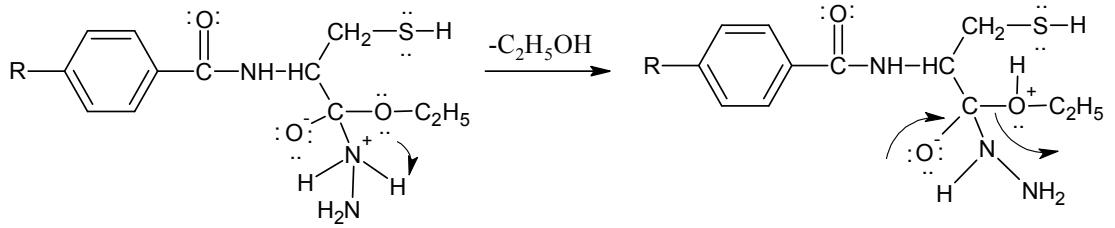
Karbon atomuna bağlı oksijenin, karbon ile tekrardan π bağı oluşturması esnasında karbona bağlı klorür iyonunun karbon atomuna komşu olan azot atomundaki hidrojenlerden biri ile bağ yapar ve klor ile bağ yapan hidrojenin azot atomu ile arasındaki bağın hızlı bir şekilde kopması ile hidroklorik asit yapıdan ayrılırken amit yapısı elde edilir.



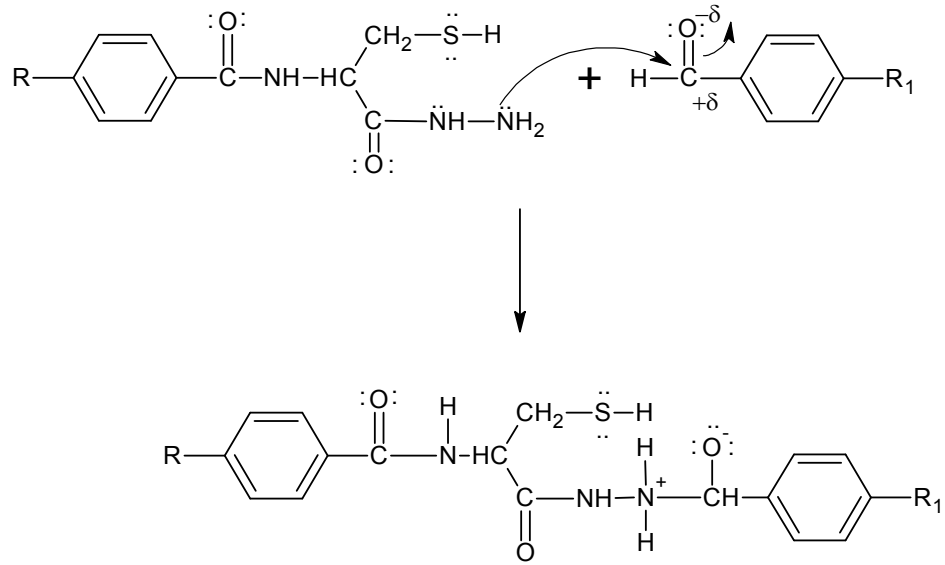
Hidrazit eldesinin oluşum mekanizması incelendiğinde, hidrazin nükleofilinin amino asitin etil esterine bağlı karbonil grubundaki karbon atomuna saldırısı sonucu π bağı elektronlarının karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılır.



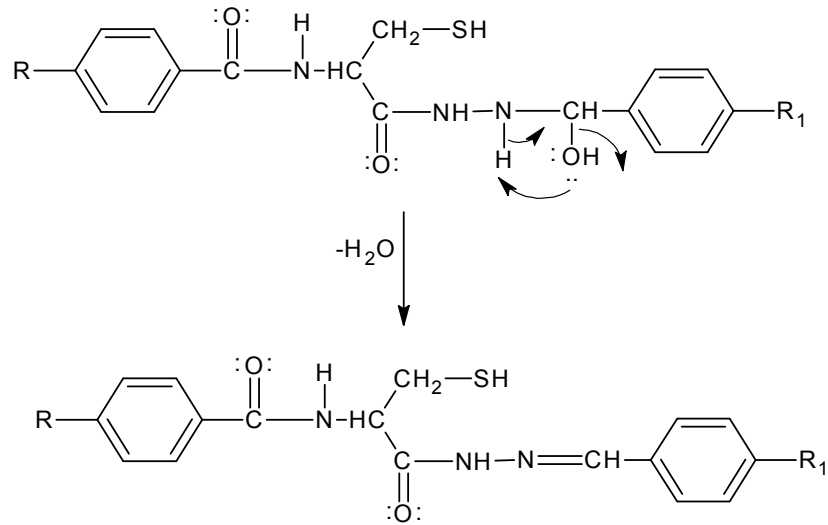
Hidrazinin karbon atomuyla σ bağı oluşturan azot atomundaki protonlardan birinin etoksi grubuna geçmesiyle (molekül içi proton aktarımı) amit oluşumunda olduğu gibi yine oksijenin karbon atomuyla π bağı yapması esnasında yapıdan etil alkol ayrılarak hidrazit türevleri kazanılır.



Sentezin son aşaması olan hidrazonların reaksiyon mekanizmasında ise, en az bir primer amin fonksiyonu içeren hidrazit türevleri aldehitlerin karbonil grubuna katılmaktadır. Uç azot atomu üzerindeki serbest elektron çifti, polarize edilmiş karbonil grubundaki karbon atomunun elektrofilik bir merkez oluşturmasına olanak sağlayarak, hidrazit azotu üzerindeki serbest elektron çifti ile karbon arasında bir bağ oluşturmaktadır. Azot atomunun pozitif değer alması ve oksijen atomunun negatif yüklü olmasından dolayı azot üzerindeki bir proton oksijene verilerek reaksiyon tamamlanır.

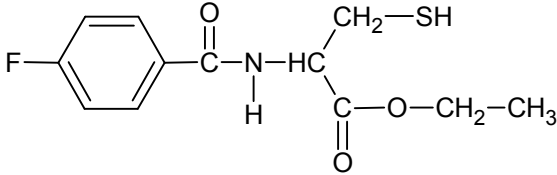
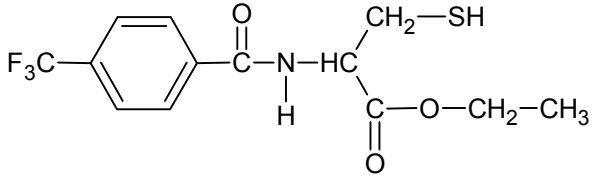
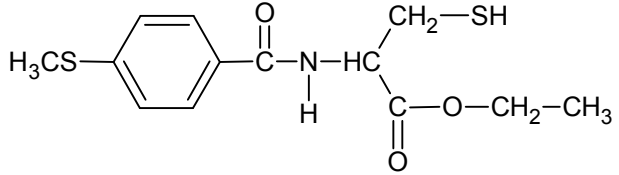
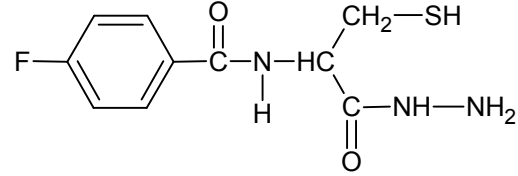
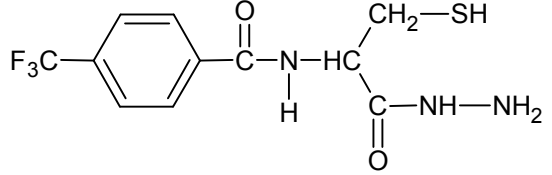


Bu işlemi müteakiben karbon atomuna bağlı iki elektronegatif grup bulunması gergin bir yapı oluşturur ve 1 mol suyun dehidrasyonu ile -N=CH- azometin grubu oluşarak hedeflenen hidrazit-hidrazon türevleri elde edilir.



15 orjinal birleşğin fiziksel ve kimyasal verileri **Tablo 4** ve **Tablo 5**'te verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları incelendiğinde hesaplanan değerler ile bulunan değerlerin uyumlu olduğu görülmektedir (**Tablo 6**).

Tablo 4. Sentezlenen Bileşiklerin Açık Formülleri, İsimleri ve Rengi

KOD	BİLEŞİĞİN FORMÜLÜ	BİLEŞİĞİN ADI	RENK
[I]		Etil 2-{{(4-florofenil)karbonil}amino}-3-sülfanilpropanoat	Beyaz
[II]		Etil 2-({[4-(triflorometil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat	Beyaz
[III]		Etil 2-({[4-(metilsülfanil)fenil]karbonil}amino)-3-sülfanil-propanoat	Beyaz
[IV]		4-floro- <i>N</i> -(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfa-nilpropan-2-il)benzamid	Beyaz
[V]		4-(triflorometil)- <i>N</i> -(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid	Beyaz

[VI]		4-(metilsülfanil)- <i>N</i> -(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamidit	Beyaz
[VII]		4-(triflorometil)- <i>N</i> -{1-[2-(4-nitrobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il}benzamidit	Sarı
[VIII]		4-(metilsülfanil)- <i>N</i> -[1-(2-benzilidenhidrazinil)-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il]benzamidit	Beyaz
[IX]		4-floro- <i>N</i> -[1-(2-benzilidenhidrazinil)-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il]-benzamidit	Beyaz
[X]		4-floro- <i>N</i> -{1-[2-((4-triflorometoksi)benziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il}benzamidit	Bej
[XI]		4-floro- <i>N</i> -(1-{2-[4-(dimetilamino)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)-benzamidit	Açık Pembe

[XII]		4-floro- <i>N</i> -(1-{2-[4-(1-pirolidino)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sulfanilpropan-2-il)- benzamit	Açık Lila
[XIII]		4-floro- <i>N</i> -(1-{2-[4-(1-piperidinil)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sulfanilpropan-2-il)- benzamit	Mor
[XIV]		4-floro- <i>N</i> -(1-{2-[4-(4-morfolinil)benziliden]hidrazinil}-1-okso-3-sulfanilpropan-2-il)-benzamit	Kahverengi
[XV]		4-floro- <i>N</i> -{1-[2-(2,4-diklorobenziliden)hidrazinil]-1-okso-3-sül- fanilpropan-2-il} benzamit	Beyaz

Tablo 5. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü, Molekül Ağırlığı, Erime Derecesi ve Verimi

Kod	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Erime derecesi (°C)	Verim (%)
[I]	$C_{12}H_{14}FNO_3S$	271,30	159.7	78
[II]	$C_{13}H_{14}F_3NO_3S$	321.32	181.2-184.1	67
[III]	$C_{13}H_{17}NO_3S_2$	299.41	153.2	63
[IV]	$C_{10}H_{12}FN_3O_2S$	257.27	168.5-170.4	33
[V]	$C_{11}H_{12}F_3N_3O_2S$	307.29	204.6	30
[VI]	$C_{11}H_{15}N_3O_2S_2$	285.39	227.8-229.9	27
[VII]	$C_{18}H_{15}F_3N_4O_4S$	440.40	267.7	72

[VIII]	$C_{18}H_{19}N_3O_2S_2$	373.49	257.8-260.3	73
[IX]	$C_{17}H_{16}FN_3O_2S$	345.39	252.6-255.4	72
[X]	$C_{18}H_{15}F_4N_3O_3S$	429.38	232.3-234.4	71
[XI]	$C_{19}H_{23}FN_4O_2S$	388.46	244.2-248.4	76
[XII]	$C_{21}H_{23}FN_4O_2S$	414.50	256.4-258.2	62
[XIII]	$C_{22}H_{25}FN_4O_2S$	428.53	239.3	45
[XIV]	$C_{21}H_{23}FN_4O_3S$	430.50	234.7-244.6	57
[XV]	$C_{17}H_{14}Cl_2FN_3O_2S$	414.28	232.6-234.7	51

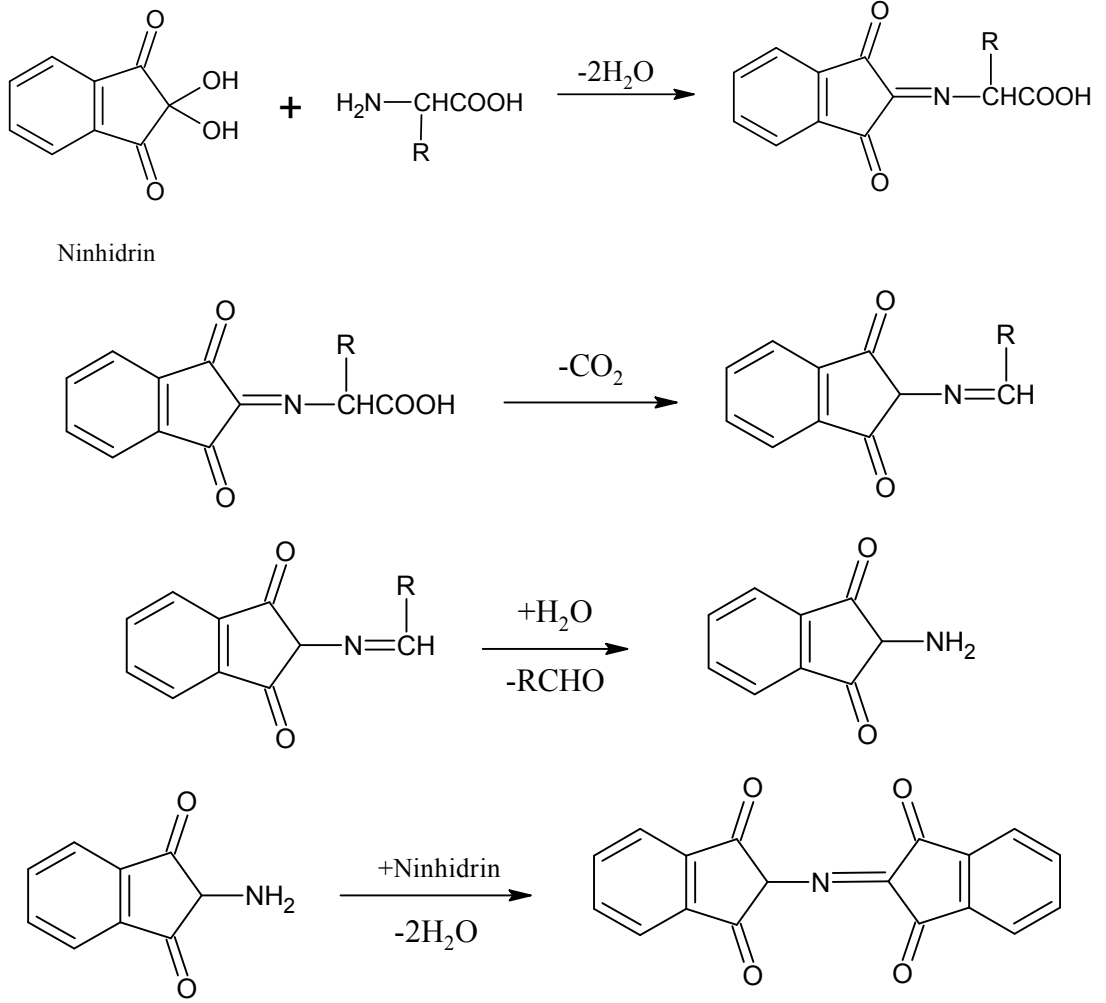
Tablo 6. Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülü ve Elementel Analiz (C, H, N tayini) Verileri

Madde	Kapalı Formülü	Elementel Analiz		
		% Bulunan (% Hesaplanan)		
		C	H	N
[I]	$C_{12}H_{14}FNO_3S$	53.14 (53.12)	4.89 (5.20)	5.65 (5.16)
[II]	$C_{13}H_{14}F_3NO_3S$	48.68 (48.59)	3.97 (4.39)	4.74 (4.36)
[III]	$C_{13}H_{17}NO_3S_2$	52.01 (52.15)	5.30 (5.72)	4.69 (4.68)
[IV]	$C_{10}H_{12}FN_3O_2S$	45.98 (46.68)	4.63 (4.70)	16.28 (16.33)
[V]	$C_{11}H_{12}F_3N_3O_2S$	41.87 (42.99)	3.81 (3.94)	13.72 (13.67)
[VI]	$C_{11}H_{15}N_3O_2S_2$	46.59 (46.29)	4.95 (5.30)	14.72 (14.72)

[VII]	$C_{18}H_{15}F_3N_4O_4S$	50.34 (49.09)	3.51 (3.43)	11.25 (12.72)
[VIII]	$C_{18}H_{19}N_3O_2S_2$	58.07 (57.88)	4.94 (5.13)	11.94 (11.25)
[IX]	$C_{17}H_{16}FN_3O_2S$	59.14 (59.12)	4.66 (4.67)	12.15 (12.17)
[X]	$C_{18}H_{15}F_4N_3O_3S$	50.19 (50.35)	3.00 (3.52)	9.98 (9.79)
[XI]	$C_{19}H_{23}FN_4O_2S$	58.57 (58.44)	5.19 (5.94)	14.34 (14.34)
[XII]	$C_{21}H_{23}FN_4O_2S$	60.12 (60.85)	5.32 (5.59)	13.47 (13.52)
[XIII]	$C_{22}H_{25}FN_4O_2S$	61.06 (61.66)	5.60 (5.88)	13.28 (13.07)
[XIV]	$C_{21}H_{23}FN_4O_3S$	56.02 (58.59)	4.91 (5.39)	13.58 (13.01)
[XV]	$C_{17}H_{14}Cl_2FN_3O_2S$	49.15 (49.29)	3.37 (3.41)	9.16 (10.14)

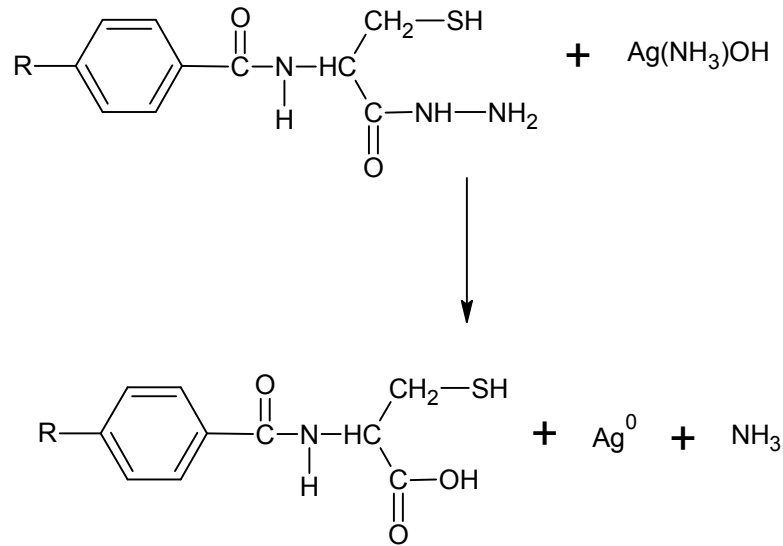
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi

Amino asit içeren bir bileşiğin tanınma reaksiyonu için *Ninhidrin* deneyi yapılmaktadır. Ninhidrin deneyi sonununda mavi-mor renk görülmesi yapıda amino asitin varlığını göstermektedir. Tanınma testinde aminoasit ile ninhidrin arasında gerçekleşen kimyasal reaksiyon aşağıda gösterilmiştir.

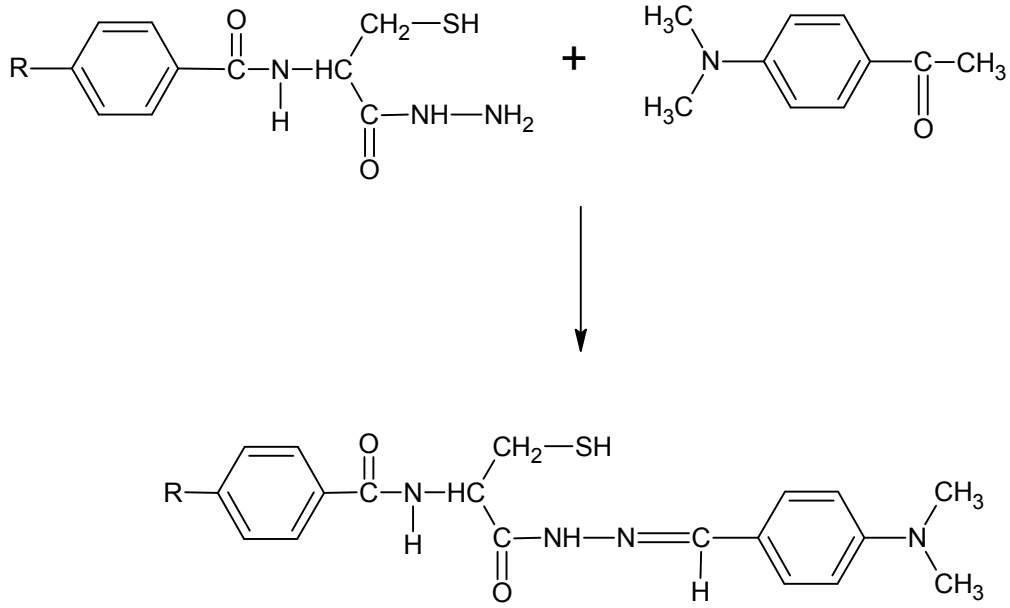


Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan *L*-sistein etil esterinin birinci basamakta 4-süstitüe benzoil klorür ile tamamının reaksiyon girip girmediğinin ve reaksiyon ortamında amino asit esterinin kalıp kalmadığı anlamak için ninhidrin deneyi yapılmıştır. Ninhidrin deneyi sonununda mavi-mor rengin gözlenmemesi amino asit esterinin amino ucunun süstitüe benzoil klorür ile tamamen etkileşerek amitlerin **[I-III]** oluştuğu anlaşılmaktadır.

Hidrazit bileşiklerinin [IV-VI] tanınmasında *Tollens belirteci* kullanılmıştır. Deney esnasında Ag^+ iyonunun Ag^0 metalik gümüşe indirgenmesi gümüş aynasının oluşması, analizi yapılan numunelerde $-CONHNH_2$ formuyla karakterize edilen hidrazit bileşiklerinin varlığını doğrulamaktadır.

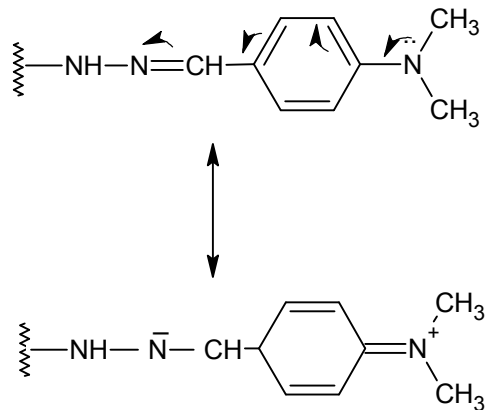


Hidrazon bileşiklerinin [VII-XV] kimyasal ve fiziksel yönden sentezlendiğini anlamak amacıyla dimetilamino benzaldehit deneyi yapılmıştır. Bu deneyde ancak sentezlenen renkli katı hidrazon bileşiklerinin [VII-XV] içerisinde absorplanabilen hidrazin ve/veya hidrazit bileşiklerinin [III-VI] kalıntısının olup olmadığı belirlenmiştir. Deney sonucunda hidrazonların, hidrazit ve hidrazinden farklı renkler vermesi sonucunda aldehitlerin hidrazitlerle etkileşerek hidrazon verdiğini ve elde edilen katılar içerisinde hidrazit ve hidrazin atıklarının bulunmadığının bir göstergesidir.

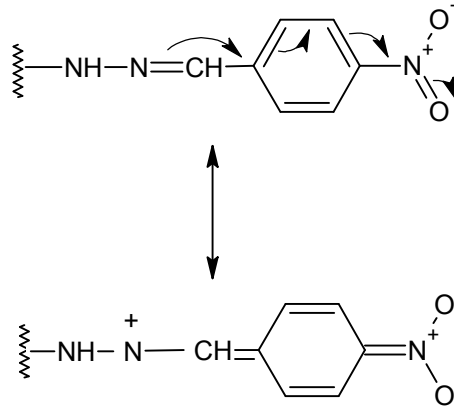


5.2. Sentezlenen Bileşiklerin UV Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm hidrazit-hidrazon türevlerinin UV bölgedeki elektronik spektrumları DMF içerisinde çözülerek 190-500 nm aralığında tarama yapılmıştır. Taraması yapılan maddelerin UV spektrumları incelendiğinde 290-350 nm dalga boylarındaki spektrumların genel olarak tüm hidrazonların azometin grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Sübstituent içermeyen benziliden türevinin [IX] 320 nm’de maksimum absorpsiyon gösterirken, benzilidenin 4. konumuna dimetil amino grubu [XI] gelmesi ile sübstitüent halka ile mezomeriye girmesi sonucu 346 nm’de batokromik kayma yaptığı tespit edilmiştir.

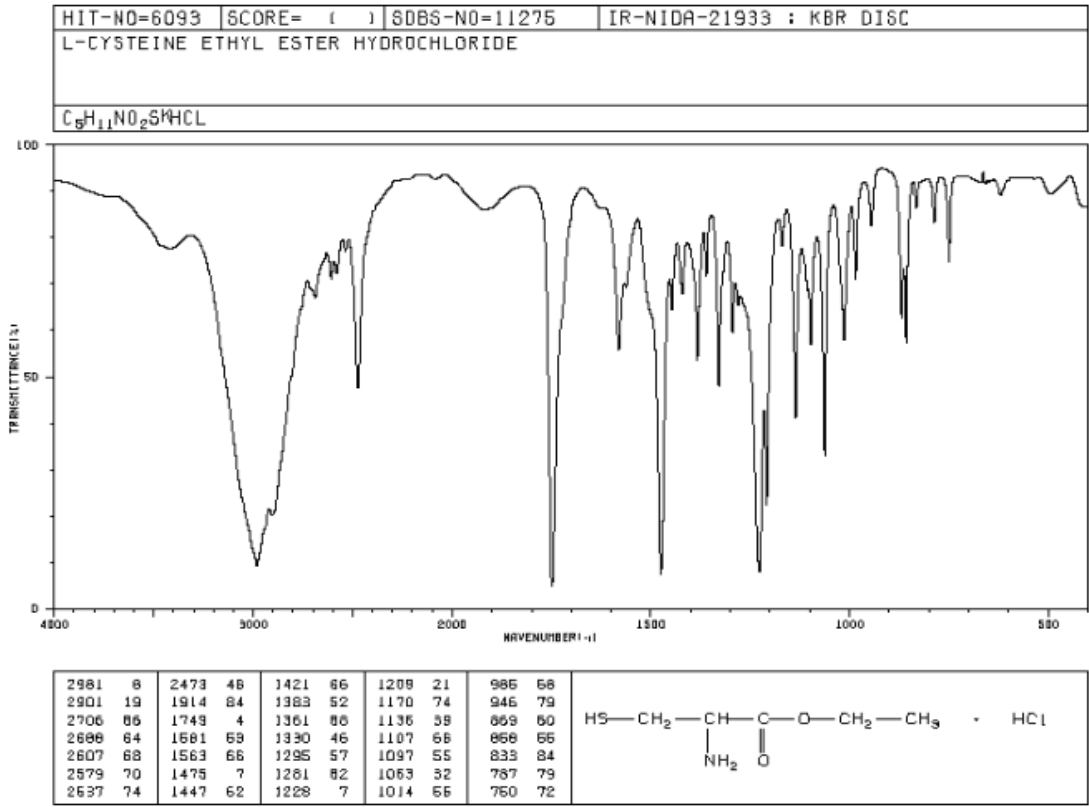


Nitro grubu içeren hidrazon türevinin [VII], nonsübstütie türevi ile karşılaştırıldığında nitro grubunu halkadan elektron çekmesi nedeniyle 320 nm'deki absorpsiyonun 334 nm'ye batokromik kayma yaptığı tespit edilmiştir.



5.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumların Değerlendirilmesi

Başlangıç maddesi olan *L*-sistein etil esterinde bulunan (Şekil 29) amin grubunun IR spektrumunda N-H gerilme bandının $2900-3000 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenirken, amit elde edilmesiyle bu değer $3289-3350 \text{ cm}^{-1}$ bölgesine kayması ve bunun yanı sıra $1625-1641 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde amit I bandı olarak ifade edilen $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşiminin görülmesi amit sentezinin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.



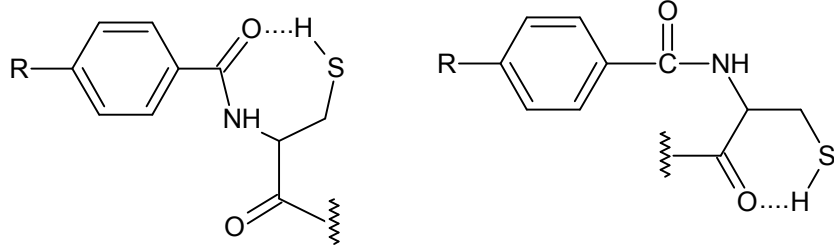
Şekil 29. Sisteinin IR Spektrumu

Amit türevlerinin [I-III] IR spektrumu incelendiğinde, 1237 cm⁻¹'de bulunan bandın C-O-C gerilme titreşimine ait olduğu, hidrazit türevlerinin sentezi ile bu bandın yok olduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca hidrazite ait ikinci bir C=O gerilme bandınının 1659 cm⁻¹'de tespit edilmesi hidrazit türevi bileşiklerin [IV-VI] kazanıldığını göstermektedir.

IR spektrumlarında hidrazit-hidrazon bileşiklerinin N-H ve C=O gerilme titreşimleri literatür araştırmamızda sırasıyla 3446-3346 cm⁻¹ ile 1690-1695 cm⁻¹ bölgelerinde gözlenmektedir (Tezioğlu-Gürsoy 2003; Cocco vd. 2005; Demirbaş vd. 2008). Bu tez kapsamında sentezlenen hidrazit-hidrazon [VII-XV] IR spektrumunda 1590-1600 cm⁻¹ dalga boylarında şiddetli ve keskin olan pik -N=CH- (azometin) gerilme bandının varlığını göstermekte olup hedef ürünlerinin kazanıldığını kanıtlamaktadır.

Her ne kadar N-H ve O-H gruplarının oluşturduğu hidrojen bağı kuvvetli, S-H grubunun hidrojen bağından kuvvetli olsa da, tiyoller de hidrojen bağı

yapabilmebilme özelliğine sahiptir. Keza sentezlediğimiz bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde S-H gerilme bandı görülmemektedir. Bunun sebebi, tiyol grubunun molekül içi hidrojen bağı yapması şeklinde açıklanmaktadır. Sentezlediğimiz bileşiklerde S-H'nın molekül içi hidrojen bağı yapabilecek formları aşağıda gösterilmiştir.



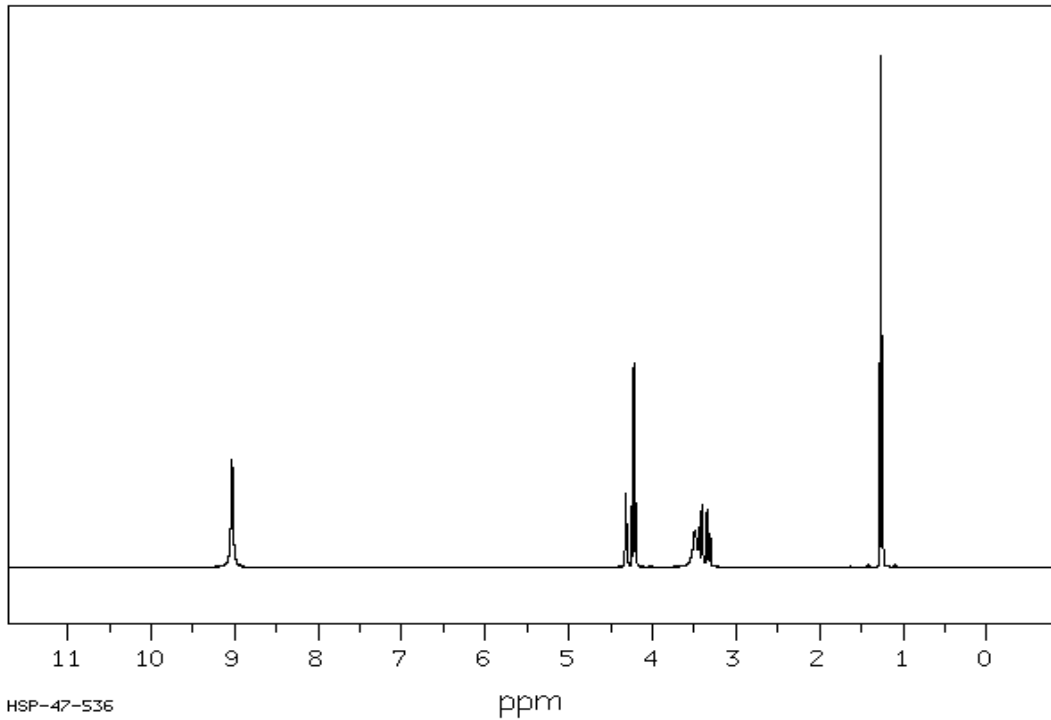
Tablo 7. Sentezlenen Hidrazit-Hidrazon Bileşiklerinin IR Verileri

Madde	N-H gerilme bandı Amit I	Aromatik C-H gerilme bandı	Alifatik C-H gerilme bandı	Hidrazona bağlı C=O gerilme bandı	Amite bağlı C=O gerilme bandı	Azometin grubunun C=N gerilme bandı	C-N gerilme bandı	C-H eğilme bandı	Hidrazona bağlı 1,4-disüstitüe	Amite bağlı 1,4-disüstitüe
[VII]	3236	3075	2973-2931	1671	1641	1582	1274	1398-1344	856	842
[VIII]	3307-3254	3081	2982-2940	1677	1625	1597	1275	1370-1318	866	836
[IX]	3273-3225	3070	2968-2926	1674	1635	1600	1284	1383-1323	873	846
[X]	3265	3074	2981-2939	1673	1638	1604	1283	1398	876	848

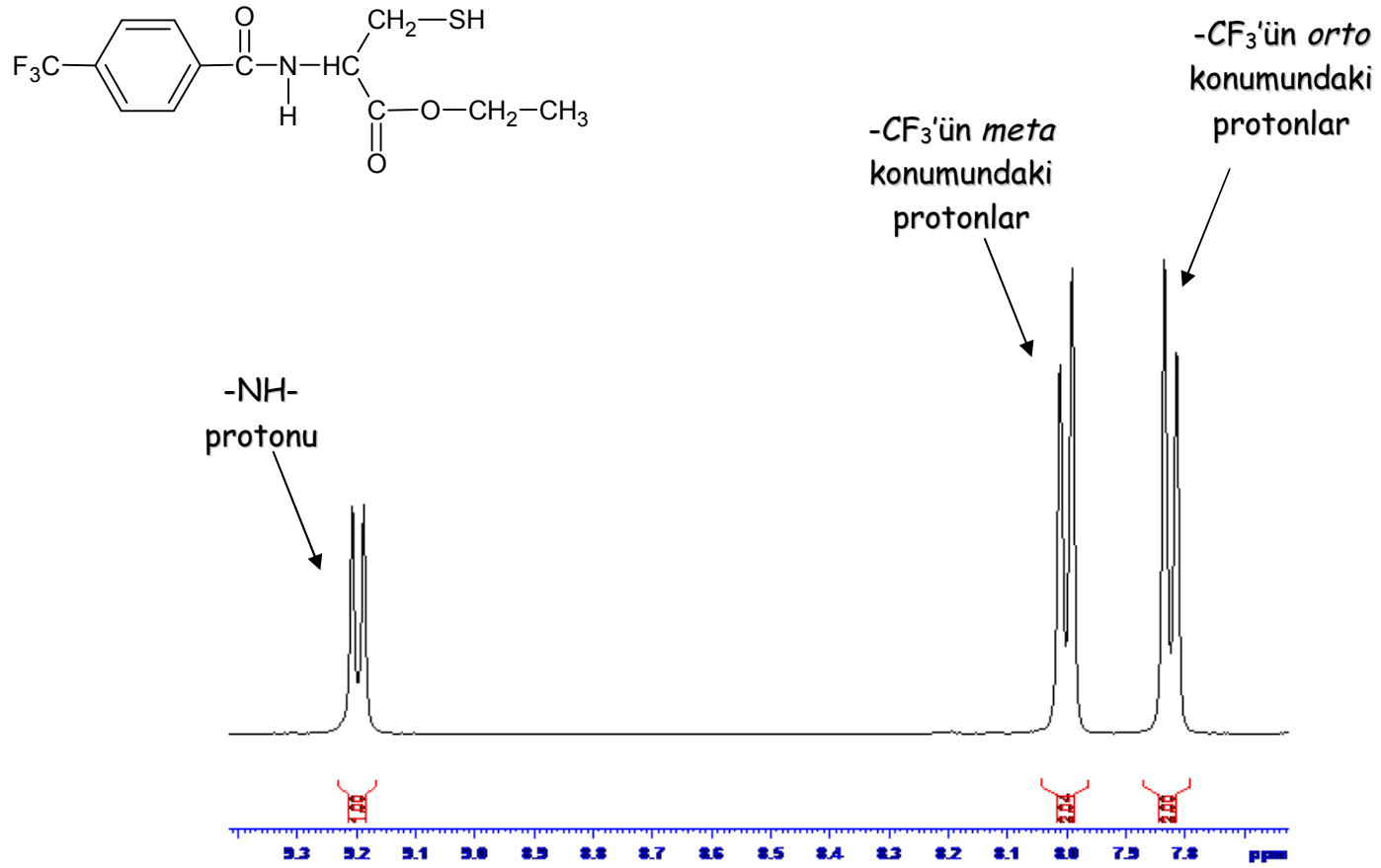
[XI]	3271- 3223	3068	2966-2922	1666	1633	1599	1286	1354- 1327	873	846
[XII]	3279- 3228	3063	2966-2922	1668	1633	1593	1284	1381- 1323	873	846
[XIII]	3284- 3242	3064	2848-2810	1672	1635	1600	1282	1383- 1325	873	846
[XIV]	3225	3064	2852- 2829	1670	1638	1600	1284	1377- 1325	879	848
[XV]	3285	3050	2966-2922	1681	1635	1604	1295	1380- 1333	866	848

5.4. Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

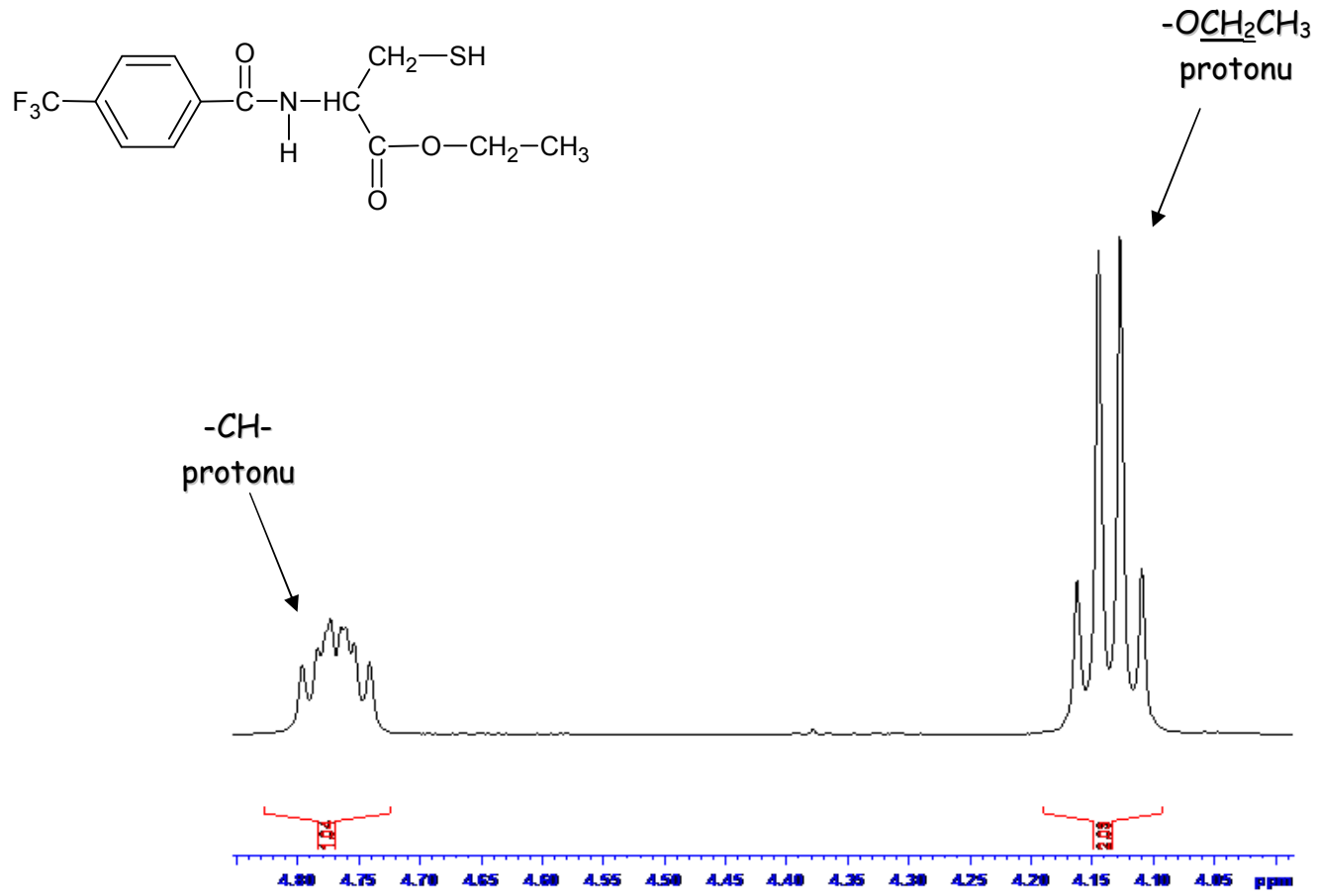
Başlangıç maddesi olarak *L*-sistein amino etil esteri kullanılarak amino ucu 4-süstitüe benzoil klorürler ile kenetlenmiş ve amit türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde serbest halde bulunan amino grubunun N-H pikinin 4.00-4.20 ppm'de kaybolması ve yerine 9.20-10.40 ppm'de yeni bir pik görülmesi ve diğer beklenen piklerin yerlerinin aydınlatılması amit oluşumunun bir göstergesidir (**Şekil 31**) (Koçyiğit-Kaymakçoğlu vd. 2009). -CH- grubuna ait proton 4.54-4.77 ppm'de rezonans olması, bu gruba komşu NH'la etkileşip dublete yarılmaması ve -CH₂- grubundaki özdeş olmayan protonların H_a ve H_b protonları ile etkileşerek yarılmalar gözlemlenip multipler şeklinde pik vermektedir (**Şekil 32**). Etil 2-[(4-süstitüefenil)karbonil]amino}-3-sülfanilpropanoat'ın iskelet yapısı üzerinde ^1H NMR 'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri **Şekil 33**'de verilmiştir.



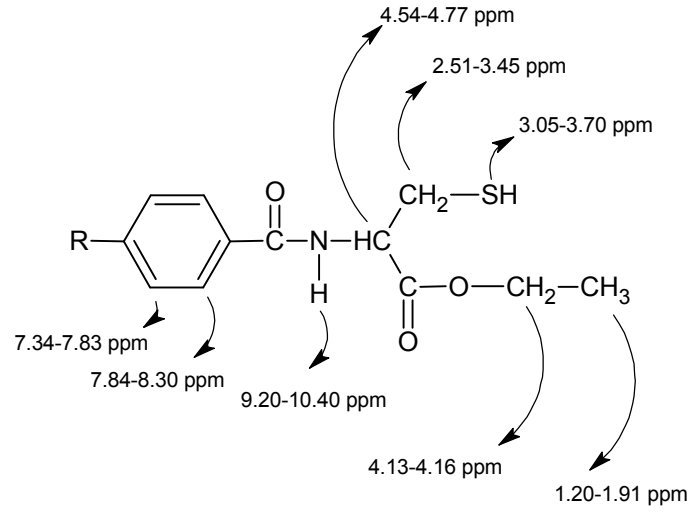
Şekil 30. Sisteinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 31. Bileşik [III]'nin Aromatik bölge ¹H NMR spektrumu

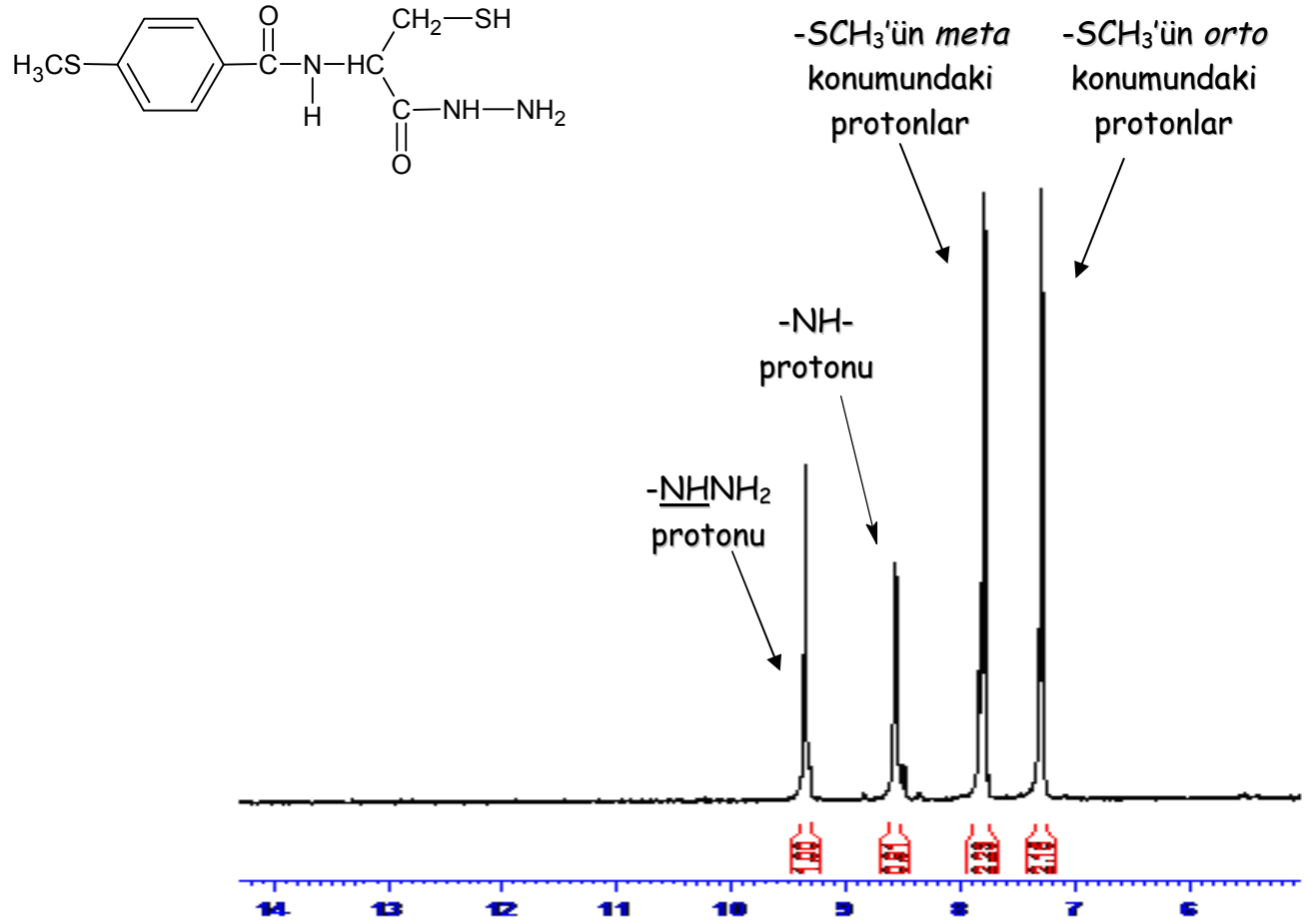


Şekil 32. Bileşik [III]'nin Alifatik bölge ^1H NMR spektrumu

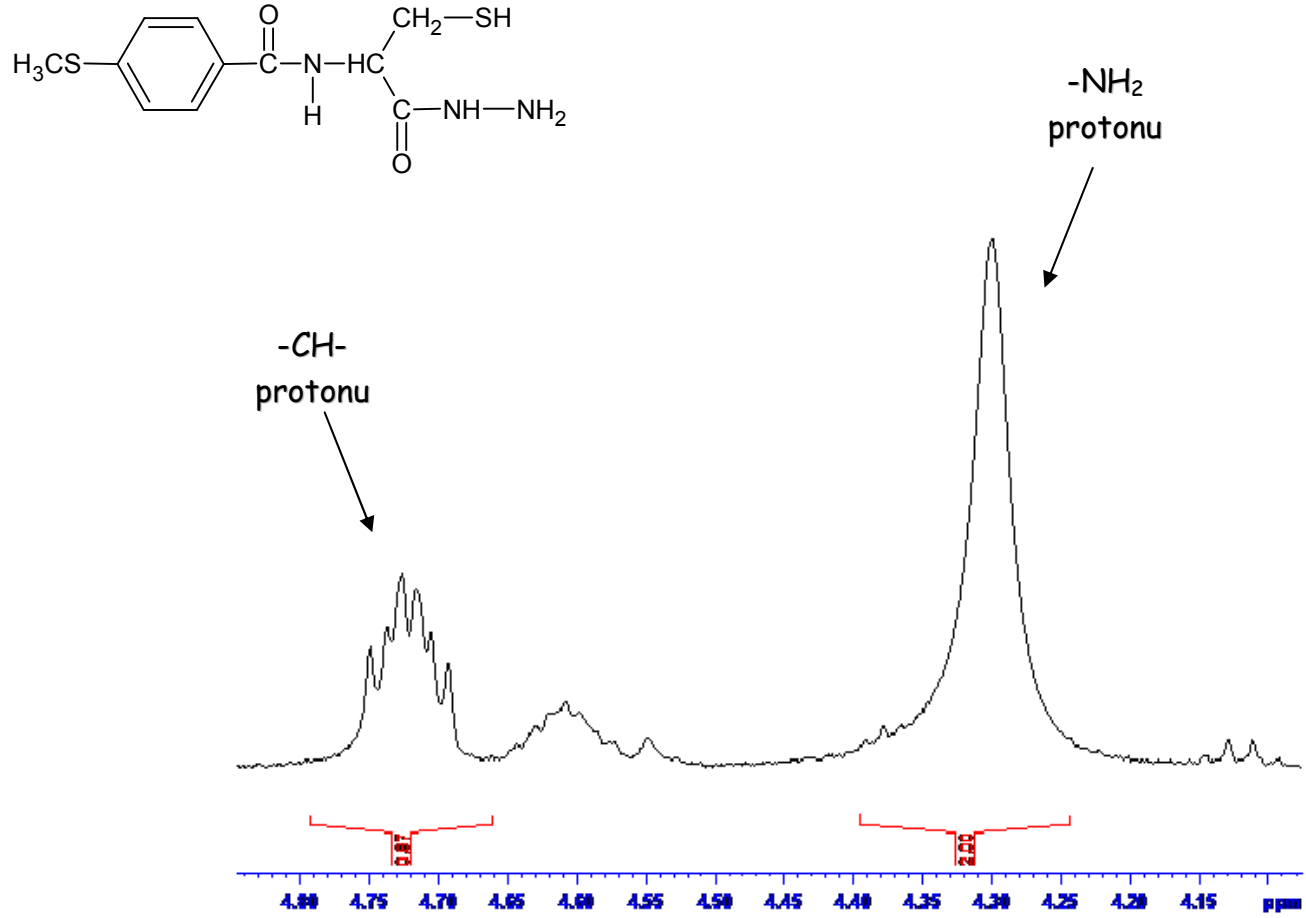


Şekil 33. Amit-ester bileşiklerinin iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

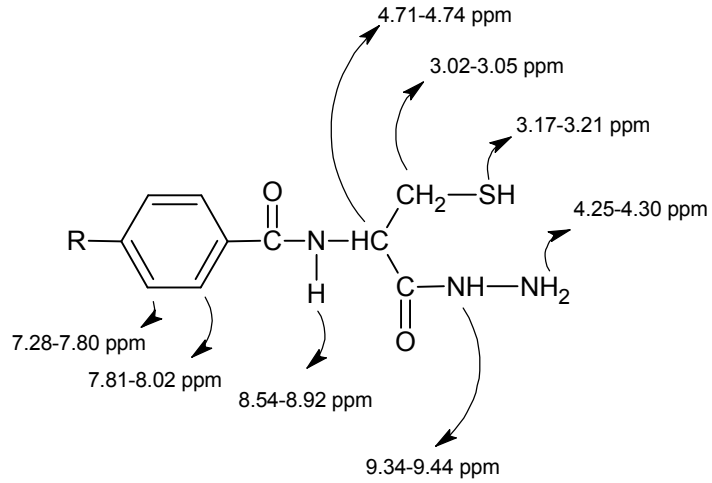
Amit türevlerini [I-III] ile hidrazin hidratla etkileştirerek etil ester grubunun etanol şeklinde molekülden atılması ve hidrazit bileşiklerinin sentezlendiğini gösteren ¹H NMR spektrumunda ester grubunda bulunan -CH₂- ve -CH₃ piklerin kaybolması ve hidrazitin oluştuğunu gösteren hidrazitin N-H pikinin 8.54-9.44 ppm ile -NH₂ piklerinin 4.25-4.30 ppm’de gözlemlenmesi sentezin doğruluğunu ispatlayan bir bulgudur (Şekil 34 ve Şekil 35) (Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. 2009). 4-süstitüe-*N*-(1-hidrazinil-1-okso-3-sülfanilpropan-2-il)benzamid’in iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri Şekil 36’de verilmiştir.



Şekil 34. Bileşik [VI]'nın Aromatik bölge ^1H NMR spektrum

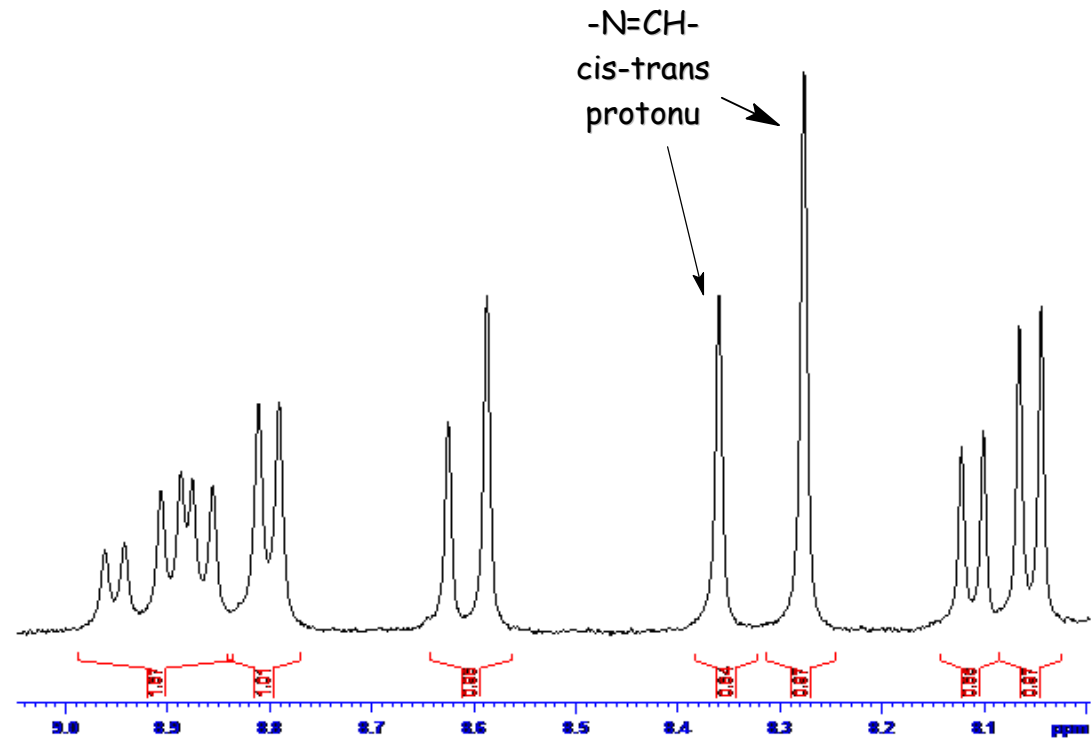
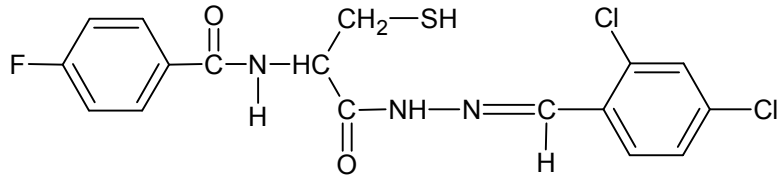


Şekil 35. Bileşik [VI]'nın Alifatik bölge ^1H NMR spektrumu

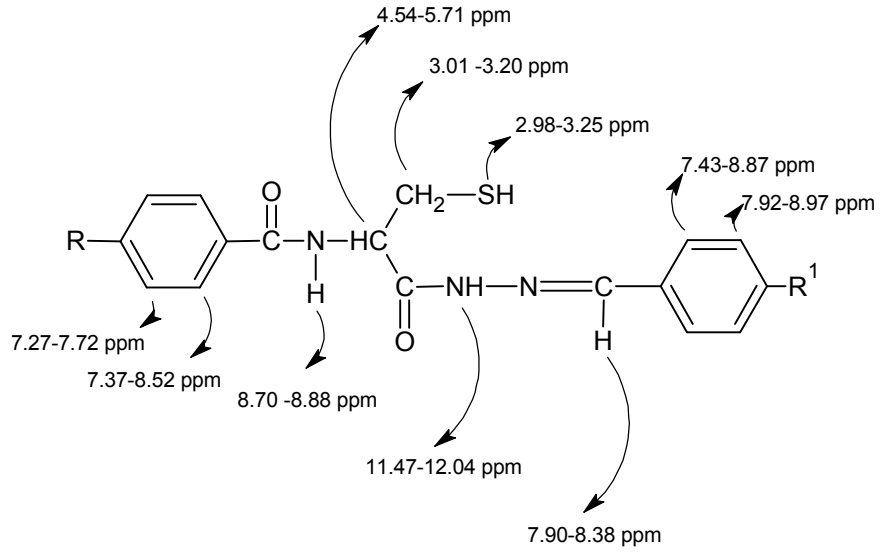


Şekil 36. Hidrazit bileşiklerinin iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR spektrumların kimyasal kayma değerleri

Terzioğlu-Gürsoy (2003) hidrazit-hidrazon grubuna ait azometinin -CH- protonunun 8.00-9.00 ppm aralığında rezonans olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen hidrazit-hidrazonların ¹H NMR spektrumunda serbest amino ucunun N-H pikinin bulunmaması, bunun yanı sıra sentezin doğruluğunu kanıtlayan bir diğer bulguda hidrazon oluşumu sırasında süstitüe benzaldehit türevlerinden gelen ikinci bir fenil halkasının orto ve meta pozisyonlarındaki aromatik proton değerleri 7.43-8.87 ppm ile 7.92-8.97 ppm’de gözlemlenmesidir. Ayrıca spektrumlarda -N=CH- pikinin 7.90-8.38 ppm’de beklenen değer aralığında bulunması yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır (Şekil 37). 4-(süstitüe)-N-[1-(2-(4-süstitüe-benziliden)hidrazinil)-1-okso-3-sülfanil-propan-2-il]benzamid’in iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR ‘da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri Şekil 38’de verilmiştir.

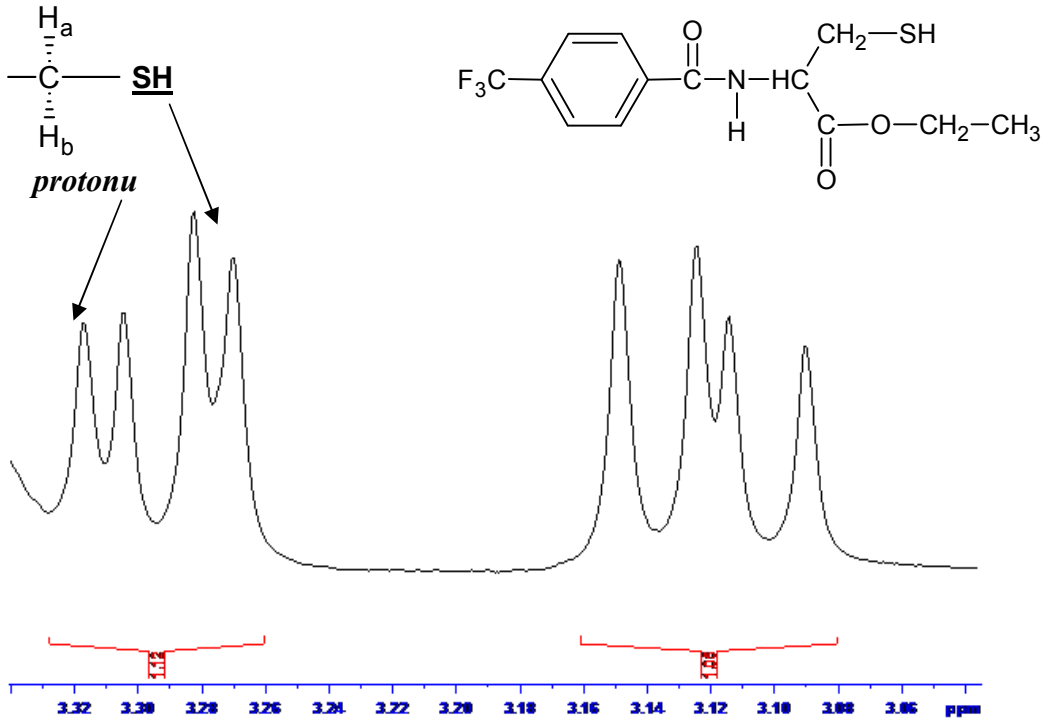


Şekil 37. Bileşik [XV]'in Aromatik Bölge ^1H NMR spektrumu



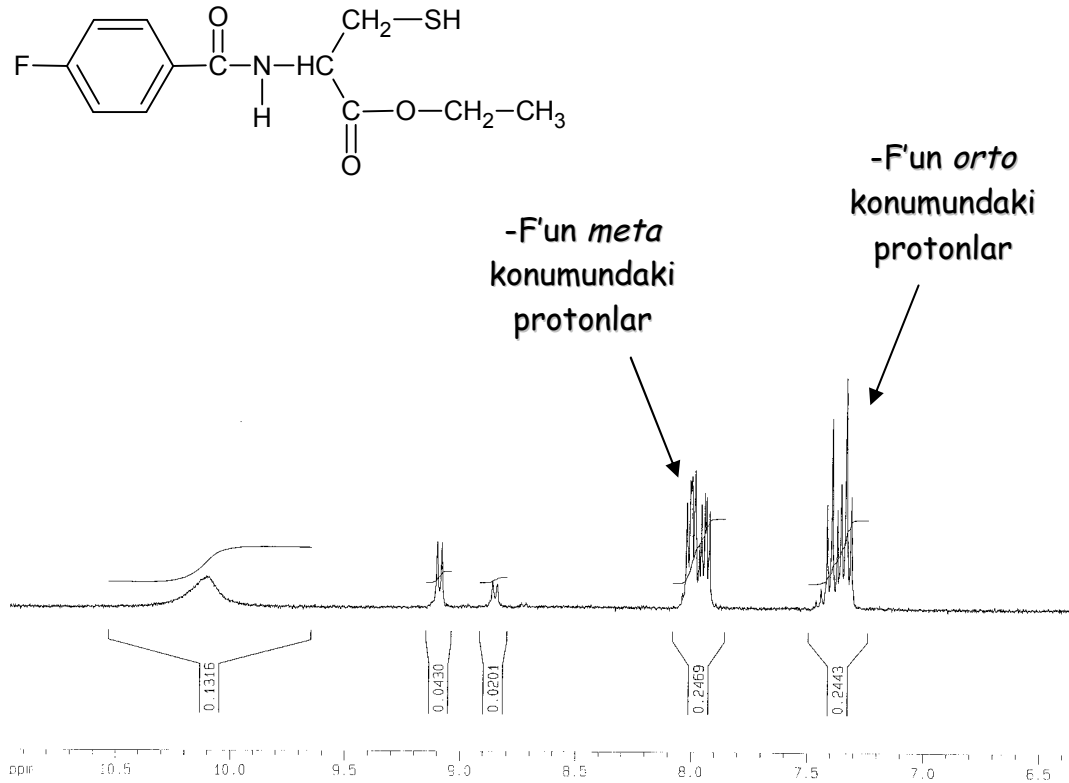
Şekil 38. Hidrazon bileşiklerinin iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri

Bu çalışmada sentezlenen tüm maddelere ait SH pikinin dd (dubletin dubleti) şeklinde yarıldığı gözlenmektedir. Bu durum -SH'nin, tiyole bağlı -CH₂- grubundaki geminal protonlarının AB spin-spin sistemine uyarak -SH'nin -CH₂-deki H_a ve H_b protonlarıyla ayrı ayrı etkileşerek rezonans oluşturduğu şeklinde açıklanmaktadır.



Şekil 39. Bileşik [III]'nin Alifatik bölge ¹H NMR spektrumu

Amite bağı 4-florofenil grubu taşıyan bileşiklerde [II], [IV] ve [IX-XV], flor atomunun, mezomerik olarak halkayı elektronca zenginleştirmesi, ^{19}F izotopunun ^1H NMR’ da aktif oluşu nedeniyle komşu karbon protonlarıyla spin-spin etkileşmesi oluşturması sonucunda; flor atomunun *orto* konumundaki protonların, komşu karbon protonları ile proton-proton spin etkileşmesinin yanı sıra spin sayısı $\frac{1}{2}$ olan flor atomu ile de flor-proton spin etkileşmesine uğraması nedeniyle multipler şeklinde görülmektedir (Rollas vd. 2002;). Bu protonların komşu karbon protonları ile proton-proton spin etkileşmesiyle oluşan dubletlerin, flor atomuyla da etkileşmesi sonucu dubletin dubleti şeklinde rezonans olmaktadır.; bileşik [II]’de olduğu gibi *orto* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.37 ppm’de triplet olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar aşağı alanda 7.97 ppm’de multipler şeklinde rezonans oluşturduğu ve bu değerlerin literatür bulgularıyla uygunluk içinde olduğu saptanmıştır (Oruç vd. 2004) (Şekil 40).



Şekil 40. Bileşik [II]’in Aromatik bölge ^1H NMR spektrumu

Hedef ürünlerin kazanılmasında, hidrazitler [IV-VI] ile süstitüe aldehitleri etanollü ortamda etkileştirerek hidrazon bileşikler elde edilmiş, fakat verimin düşük ve saf ürünlerin elde edilemediği tespit edilmiştir. Bu nedenle, hidrazon eldesinde etanol yerine asetonitril/dioksan karışımı kullanılarak sentezlenen hidrazon bileşiklerinin verimi arttırılmıştır. Hidrazit-hidrazonların ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, beklenenden daha karmaşık spektrumlar verdiği bunun nedeni olarak yapıdaki azometin (N=CH), amit (CONH) ve metilen (CH₂) protonlarının stereokimyasal özelliklerinden dolayı farklı pikler vermeleri olarak gösterilir. Azometin grubundan dolayı *E/Z* izomerlerin, amit yapısından dolayı ise *cis-trans* rotamerlerin oluşma olasılığını bulunmaktadır. Ayrıca ¹H NMR spektrumlarına bakıldığında, hidrazon yapısındaki bileşiklerin *cis-trans* izomerlerinden dolayı proton sayısının iki katına çıkmasından anlaşılmıştır.

Literatür araştırmamızda -N(CH₃)₂ ve pirolidino, piperidinil ve morfolin halkasına ait protonların sırasıyla 2.95, 1.82-3.56, 2.70-4.06 ve 3.60 ppm'lerde rezonans gösterdiği bildirilmiştir (Cocco vd. 2006; Ergenç vd. 1998; Śladowska vd. 1999). Sentezlediğimiz hidrazonların [XI-XIV] fenil halkasının *para* konumundaki bulunan bu süstitüentlere ait metil, metilen protonların sırasıyla 3.16, 1.88-1.95, 1.54-1.57 ve 3.40-3.70 ppm'lerde rezonans olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, tez kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen hidrazon türevlerinin başta antimikobakteriyel aktivite olmak üzere antikanser ve antikonvülsan aktivitelerinin incelenmesi daha ileride yapılması planlanan araştırmalar arasında bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Abadi, A.H.; Eissa, A.A.H.; Hassan, G.S., (2003). Synthesis of novel 1,3,4-trisubstituted pyrazole derivatives and their evaluation as antitumor and antiangiogenic agents. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **51**, 838-844.

Abdel-Aziz, H.A.; Gamal-Eldeen, A.M.; Hamdy, N.A.; Fakhr, M.I., (2009). Immunomodulatory and Anticancer Activities of Some Novel 2-substituted-6-bromo-3-methylthiazolo[3,2-a]benzimidazole Derivatives. *Archive Der Pharmazie Chemistry In Life Sciences*, **342**, 230-237.

Amâl, H.; Ergenç, N., (1957). Some isonicoticoyl-hydrazones. *İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Mecmuası*, **22**, 390-392.

Bavin E.M.; Drain, D.J.; Seiler, M.; Seymour, D.E., (1954). Some further studies on tuberculostatic compounds. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **4**, 844-855.

Bayrak, H.; Demirbaş, A.; Alpay-Karaoğlu, Ş.; Demirbaş, N., (2008). Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44(3)**, 1057-1066.

Bhandari, S. V.; Bothara, K. G.; Raut, M. K.; Patil, A. A.; Sarkate, A. P.; Mokale, V. J., (2008). Desing, Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory, Analgesic and Ulcerogenicity studies of Novel S-Substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as Nonucrogenic Derivatives. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, **16**, 1822-1831.

Bhole, R.P.; Bhusari, K.P., (2011). Synthesis and antitumor activity of (4-hydroxyphenyl) [5-substitutedalkyl/aryl]-2-thioxo-1,3,4-thiadiazol-3-yl]methanone and [(3,4-disubstituted)-1,3-thiazol-2-ylidene]-4-hydroxybenzohydrazide. *Medicinal Chemistry Research*, DOI:10.1007/s 00044-010-9371-9, baskıda.

Bernardino, A.; Gomes, A., Charret, K.; Freitas, A.; Machado, G.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L.; Amaral, V., (2006). Synthesis and leishmanicidal activities of 1-(4-X-phenyl)-N'-[(4-Y-phenyl)methylene]-1H-pyrazole-4-carbohydrazides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 80-87.

Bijev A., (2006). New heterocyclic hydrazones in the search for antitubercular agents: Synthesis and in vitro evaluations. *Letters in Drug Design & Discovery*, **3**, 506-512.

Bonde, C.G.; Peepliwal, A.; Gaikwad, N.J., (2010). Synthesis and Antimycobacterial of Azetidine-, Quinazoline-, and Triazolo-thiadiazole-containing Pyrezines. *Archive Der Pharmazie Chemistry In Life Sciences*, **343**, 228-236.

Breitinger, H.; G., (2002). Synthesis of silica-bound amylose by phosphorolytic elongation of immobilised maltoheptaosyl hydrazides. *Tetrahedron Letters*, **43**, 6127-6131.

Bukowski L.; Janowiec, M., (1996). 1-Methyl-1*H*-2-imidazo[4,5-*b*]pyridine-carboxylic acid and some of derivatives with suspected antituberculous activity. *Die Pharmazie*, **51**, 27-30.

Bukowski L.; Janowiec, M.; Zwolska-Kwiek, Z.; Andrzejczyk, Z., (1999). Synthesis and some reactions of 2-acetylimidazo[4,5-*b*]pyridine. Antituberculous activity of the obtained compounds. *Die Pharmazie*, **54**, 651-654.

Cocco, M.T.; Congiu, C.; Lilliu, V.; Onnis, V., (2005). Synthesis and in vitro antitumoral activity of new hydrazinopyrimidine-5-carbonitrile derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 366-372.

Cocco, M.T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Pusceddu, M.C.; Schivo, M.L.; De Logu, A. (1999). Synthesis and antimycobacterial activity of some isonicotinoylhydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **34**, 1071-1076.

Demirbaş N.; Karaoğlu S.; Demirbaş A.; Sancak K., (2004). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4] triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **39**, 793-804.

Dimmock, J.R.; Vashishtha, S.C.; Stables, J.P., (2000). Anticonvulsant properties of various acetylhydrazones, oxamoylhydrazones and semicarbazones derived from aromatic and unsaturated carbonyl compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35**, 241-248.

Durgun, B.B.; Çapan G.; Ergenç, N.; Rollas, S., (1993). Synthesis, characterisation and biological evaluation of new benzylidenebenzohydrazides and 2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles. *Die Pharmazie*, **48**, 942-943.

Duarte, C.D.; Tributino, J.L.M.; Lacerda, D.I.; Martins, M.V.; Alexandre-Moreira, M.S.; Dutra, F.; Bechara, E.J.H.; De-Paula, F.S.; Goulart, M.O.F.; Ferreira, J.; Calixto, J.B.; Nunes, M.P.; Bertho, A.L.; Miranda, A.L.P.; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M., (2007). Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-*N*-acylhydrazone derivatives: Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 2421-2433.

El-Hawash, S.A.M.; Abdel Wahab, A.E.; El-Dewellawy, M.A., (2006). Cyanoacetic acid hydrazones of 3-(and 4-) acetylpyridine and some derived ring systems as potential antitumor and anti-HCV agents. *Archive Der Pharmazie Chemistry In Life Sciences*, **339**, 14-23.

Ergenç, N.; Günay, N.S., (1998). Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **33**, 143-148.

El-Sabbagh, O.I.; Rady, H.M., (2009). Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic β -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 3680-3686.

Fraga, A.G.M.; Rodrigues, C.R.; Miranda, A.L.P.; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M., (2000). Synthesis and pharmacological evaluation of novel heterocyclic acylhydrazone derivatives, designed as PAF antagonists. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **11**, 285-290.

Fuloria, N.K.; Singh, V.; Yar, M.S.; Ali, M., (2009). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Novel Imines and Thiazolidinones. *Polish Pharmaceutical Society*, **66**, 141-146.

Gaonkar, S.L.; Rai, K.M.L.; Prabhuswamy, B., (2006). Synthesis and antimicrobial studies of a new series of 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]phenyl}-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 841-846.

Gökçe, M.; Utku, S.; Küpeli, E., (2000). Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 3760-3764.

Gülerman, N.N., Oruç, E.E.; Kartal, F.; Rollas, S., (2000). In vivo metabolism of 4-fluorobenzoic acid [(5-nitro-2-furanyl)methylene]hydrazide in rats. *European of Journal Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **25**, 103-108.

Gürkök, G.; Altanlar, N.; Süzen, S., (2009). Investigation of Antimicrobial Activities of Indole-3-Aldehyde Hydrazone/Hydrazone Derivatives. *Chemotherapy*, **55**, 15-19.

Gürsoy, A.; Karali, N., (2003). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[[[(3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl)mercaptoacetyl]hydrazone]-1H-2-indolinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 633-643.

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

Gürsoy, E.; Güzeldemirci-Ulusoy, N., (2007). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 320-326.

- Jin, L.; Chen, J.; Song, B.; Chen, Z.; Yang, S.; Li, Q.; Hu, D.; Xu R., (2006). Synthesis, structure, and bioactivity of *N'*-substitutedbenzylidene-3,4,5-trimethoxybenzo-hydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 5036-5040.
- Joshi, S. D.; Vagdevi, H. M.; Vaidya, V. P.; Gadaginamath, G.S., (2008). Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: A novel class of potential antibacterial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 1989-1996.
- Kaplancıklı, Z.A.; Turan-Zitouni, G.; Özdemir, A.; Teulade, J.C., (2008). Synthesis and Antituberculosis Activity of New Hydrazide Derivatives. *Archive Der Pharmazie Chemistry In Life Sciences*, **341**, 721-724.
- Kaymakçioğlu, K.B.; Oruç, E.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.
- Kaymakçioğlu, K.B.; Rollas, S., (2002). Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Il Farmaco*, **57**, 595-599.
- Khan, K.M.; Rasheed, M.; Ulah, Z.; Hayat, S.; Kaukab, F.; Choudhary, M.I.; Rahman, A.; Perveen, S., (2003). Synthesis and In Vitro Leishmanicidal Activity of Some Hydrazides and Their Analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **11**, 1381-1387.
- Kudelko, A.; Zieliński, W., (2009). An efficient synthesis of new 2-aminomethyl-1,3,4-oxadiazoles from enantiomeric phenylglycine hydrazides. *Tetrahedron*, **65**, 1200-1206.
- Kulandasamy, R.; Adhikari, A.V.; Stables, J.P., (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of some new bishydrazones derived from 3,4-dipropoxythiophene. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 3672-3679.
- Kumar, D.; Sundaree, S.; Johnson, E.O.; Shah, K., (2009). An efficient synthesis and biological study of novel indolyl-1,3,4-oxadiazoles as potent anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 4492-4494.
- Küçükgül, Ş.G.; Rollas, S., (2002). Synthesis, Characterization of Novel Coupling Products and 4-Arylhyaazono-2-pyrazoline-5-ones as Potential Antimycobacterial Agents. *Il Farmaco*, **57**, 583-587.
- Küçükgül, Ş.G.; Rollas S.; Erdeniz H.; Kiraz M., (1999). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Ethyl 2-Arylhyaazono-3-oxobutyrate. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **34**, 153-160.

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.

Küçükgül, Ş.G.; Oruç E.E.; Rollas S.; Şahin, F.; Özbek, A., (2002). Synthesis, Characterization 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. P., (2003). Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 1005-1009.

Lima, P.C., Lima, L.M.; Silva, K.C.; Leda, P.H.; Miranda, A.L.P.; Fraga, C.A.M; Barreiro, E.J., (2000). Synthesis and analgesic activity of novel *N*-acylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35**, 187-203.

Liu, W.Y., Li, H.Y.; Zhao, B.X.; Shin, D.S.; Lian, S.; Miao, J.Y., (2009). Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. *Carbohydrate Research*, **344**, 1270-1275.

Loncle, C. ; Brunel, J.; Vidal, N.; Dherbomez, M.; Letourneux, Y., (2004). Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **39**, 1067-1071.

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

Mallikarjuna, B.P.; Sastry, B.S.; Suresh Kumar, G.V.; Rajendraprasad, Y.; Chandrashekar, S.M.; Sathisha, K., (2009). Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazide analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring systems-A novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4739-4746.

Mamolo, M.G.; Falagiani, V.; Zampieri, D.; Vio, L.; Banfi, E.; Scialino, G., (2003). Synthesis and antimycobacterial activity of (3,4-diaryl-3*H*-thiazole-2-ylidene)hydrazide derivatives. *Il Farmaco*, **58**, 631-637.

Mamolo, M.G.; Falagiani, V.; Zampieri, D.; Vio, L.; Banfi, E., (2001). Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide derivatives. *Il Farmaco*, **56**, 587-592.

Manvar, A.; Malde, A.; Verma, J.; Virsodia, V.; Mishra, A.; Upadhyay, K.; Acharya, H.; Coutinho, E.; Shah, A., (2008). Synthesis, anti-tubercular activity and 3D-QSAR study of coumarin-4-acetic acid benzylidene hydrazides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2395-2403.

Masunari, A.; Tavares, L.C., (2007). A new class of nifuroxazide analogues: Synthesis of 5-nitrophenyl derivatives with antimicrobial activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 4229-4236.

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

Metwally, K.A.; Abdel-Aziz, L.M.; Lashine, E.S.M.; Hussein, M.I.; Badawy, R.N., (2006). Hydrazones of 2-arylquinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 8675-8682.

Nayyar, A.; Malde, A.; Coutinho, E.; Jain, R., (2006). Synthesis, anti-tuberculosis activity, and 3D-QSAR study of ring-substituted-2/4-quinolinecarbaldehyde derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 7302-7310.

Oruç, E.E.; Rollas, S.; Kandemirli, F.; Shvest, N.; Dimoglo, A.S., (2004). 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure-Antituberculosis Activity Relationship Investigation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 6760-6767.

Oruç E.E., Kaymakçioğlu-Koçyiğit B., Oral B., Altunbaş-Toklu H.Z., Kabasakal L., (2006). Synthesis of some novel azo derivatives of 3,5-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)pyrazole as potent analgesic agents, *Archiv der Pharmazie-Chemistry in Life Sciences*, **339**, 267-272.

Önkol, T.; Gökçe, M.; Tosun, A. U.; Polat, S.; Serin, M. S.; Tezcan, S., (2008). Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted-benzal)hydrazone and 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted-acetophenone)hydrazone derivatives. *Turk Journal of Pharmaceutical Sciences*, **5(3)**, 155-166.

Özdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Kaplancıklı, Z.A.; Tunalı, Y., (2009). Synthesis and biological activities of new hydrazide derivatives, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **24(3)**, 825-831.

Panchasara, D.R.; Pande, S., (2009). Synthesis and Biological Activity of 3-chloro-1-(4-perimidin metilkarbonilamino)-4-fenil-azetid-2-on. *E-Journal of Chemistry*, **6**, 91-96.

Pandey, J.; Pal, R.; Dwivedi, A.; Hajela, K., (2002). Synthesis of some new diaryl and triaryl hydrazone derivatives as possible estrogen receptor modulators. *Arzneimittelforschung*, **52**, 39-44.

Pandeya, S. N.; Raja, A. S.; Stables, J.P., (2002). Synthesis and anticonvulsant activities of N-substituted arylsemicarbazones. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, **5**, 266-271.

- Patel, N. B.; Patel, S. D., (2010). Synthesis and antimicrobial study of fluoroquinolone-based 4-thiazolidinones. *Medicinal Chemistry Research*, **19**, 757-770.
- Pavan, F. R.; Maia P. I. da S.; Letie, S. R. A.; Deflon, V. M.; Batista, A. A.; Sato, D. N.; Franzblau, S.G.; Leite, C.Q.F., (2010). Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 1898-1905.
- 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.
- 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.
- Purgett, M.D.; Xie, S.; Bansleben, D.A.; Vogl, O., (1988). Synthesis of various derivatives of ω -alkenoates. *Journal Political Sciences*, **26**, 665.
- Rafat, M.M.; Rehab A.I.; Hosam E.M., (2010). Hydrazide-Hydrazones in the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazine, 1,2,4-Triazine and Pyrazole Derivatives with Antitumor Activities. *The Open Organic Chemistry Journal*, **4**, 8-14.
- Ragavendran, J.; Sriram, D.; Patel, S.; Reddy, I.; Bharathwajan, N.; Stables, J.; Yogeewari, P., (2007). Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 146-151.
- Rahman, V.P.M.; Munkhtar, S.; Ansari, W.H.; Leminerei G., (2005). Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 173-184.
- Rando D.; Sato, D.N.; Siqueira, L.; Malvezzi, A.; Leite, C.Q.F.; Amaral, A.T.; Ferreira, E.I.; Tavares, L.C., (2002). Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-Nitro-thiophene-2-yl)methylene] hydrazide series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **10**, 557-560.
- Raparti, V.; Chitre, T.; Bothara, K.; Kumar, V.; Dangre, S.; Khavhane, C.; Gore, S.; Deshmane, B., (2010). Novel 4-(morpholin-4-yl)-*N*'-(arylidene)benzohydrazide: Synthesis, antimycobacterial activity and QSAR investigations. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44(10)**, 3954-3960.
- Rodriguez-Aguëlles, M., C.; Ferrari, M., B.; Bisceglie, F.; Pelizzi, C.; Pelosi, G.; Pinelli, S. and Sassi., (2004). *M. Journal of Inorganic Biochemistry*, **98**, 313.

Rollas, S.; Gülerman, 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.

Sah, P.P.T.; Peoples, S.A., (1954). Isonicotinyl hydrazones as antitubercular agents and derivatives for identification of aldehydes and ketones. *Journal of the American Pharmacists Association*, **43**, 513-524.

Salgın-Gökşen, U.; Gökhan-Kelekçi, N.; Göktaş, Ö.; Köysal, Y.; Kılıç, E.; Işık, Ş.; Aktay, G.; Özalp, M., (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 5738-5751.

Savini L.; Chiasserini, L.; Gaeta, A.; Pellerano, C., (2002). Synthesis and Anti-tubercular Evaluation of Quinolylhydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **10**, 2193-2198.

Scior, T.; Garcés-Eisele, S.J., (2006). Isoniazid is not a lead compound for its pyridyl ring derivatives, isonicotinoyl amides, hydrazides and hydrazones: A critical review. *Current Medicinal Chemistry*, **13**, 2205-2219.

Shin, M.H.; Wong, F.F.; Lin, C.M.; Chen, W.Y.; Yeh, M.Y., (2006). New Synthesis of Highly Potential Efficient Bluish-Green Electroluminescent Materials Based on 1,3,4-Oxadiazol-Triazolopyridinone-Carbazole Derivatives for Single-Layer Devices. *Heteroatom Chemistry*, **17**, 160-165.

Shindikar, A.V.; Viswanathan, C.L., (2005). Novel fluoroquinolones : design, synthesis, and in vivo activity in mice against Mycobacterium tuberculosis H₃₇ Rv. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 1803-1806.

Shiradkar, M.R.; Murahari, K.K.; Gangadasu, H.R.; Suresh, T.; Kalyan, C.C.; Panchal, D.; Kaur, R.; Burange, P.; Ghogare, J.; Mokale, V.; Raut, M., (2007). Synthesis of new S-derivatives of clubbed triazolyl thiazole as anti-Mycobacterium tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 3997-4008.

Silva, G.A.; Costa, L.M.M.; Brito, F.C.F.; Miranda, A.L.P.; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M., (2004). New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10*H*-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 3149-3158.

Singh, R., B.; Jain, K., P. and Singh, R., (1982). Hydrazones as analytical reagents a review. *Talanta*, **29**, 77-84.

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

Smith, P., A., S., (1996). *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, New York*, **2**, 119.

Somani, R.; Pawar, S.; Nikam, S.; Shirodkar, P.; Kadam, V., (2010). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of some schiff's bases. *International Journal of ChemTech Research*, **2**, 860-864.

Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Madhu, K., (2005). Synthesis and in vitro and in vivo antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 4502-4505.

Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Madhu, K., (2006). Synthesis and in vitro antitubercular activity of some 1-[(4-sub)phenyl]-3-(4-{1-[(pyridine-4-carbonyl)hydrazono]ethyl} phenyl)thiourea. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 876-878.

Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Devakaram, R.V., (2006). Synthesis, in vitro and in vivo antimycobacterial activities of diclofenac acid hydrazones and amides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 3113-3118.

Straukas, J.; Dirvianskytė, N.; Astrauskas, V.; Butkus, E., (2002). Synthesis of *N*-arylsulfonyl DL-phenylserine derivatives exhibiting anti-inflammatory activity in experimental studies. *Il Farmaco*, **57**, 803-808.

Śladowska, H.; Sieklucka-dziuba, M.; Rajtar, G.; Sadowski, M.; Kleinrok, Z., (1999). Investigations on the synthesis and pharmacological properties of amides of 7-methyl-3-phenyl-1-[2-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetra hydropyrido[2,3-d]-pyrimidine-5-carboxylic acid. *Il Farmaco*, **54**, 773-779.

Tarik, E.S.A; Magdy, A.I., (2010). Synthesis and Antimicrobial Activity of Chromone-linked 2-Pyridone Fused with 1,2,4-Triazoles, 1,2,4-Triazines and 1,2,4-Triazepines Ring Systems, *Journal of Brazilian Chemical Society*, **21 (6)**, 1007-1016.

Terzioğlu, N.; Gürsoy, A., (2003). Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 781-786.

Todeschini, A.R.; Miranda, A.L.; Silva C.M.; Parrini, S.C.; Barreiro, E.J., (1998). Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **33**, 189-199.

Uehara, K.; Morimoto, K. and Shijo, Y., (1992). *Analyst*, **117**, 997.

Ulusoy, N.; Gürsoy, A.; Ötük, G.; Kiraz, M., (2001). Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives. *Il Farmaco*, **56**, 947-952.

Imramovský A.; Polanc, S.; Vinšová, J.; Kočevár, M.; Jampílek, J.; Rečková, Z.; Kaustová, J., (2007). A new modification of anti-tubercular active molecules. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 2551-2559.

Vergara, F.M.F.; Lima, C.H.S.; Henriques, M.G.M.; Candéa, A.L.P.; Lourenço, M.C.S.; Ferreira, M.L.; Kaiser, C.R.; Souza, M.V.N., (2009). Synthesis and antimycobacterial activity of N-[(E)-(monosubstituted-benzylidene)]-2-pyrazinecarbohydrazide derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4954–4959

Vicini, P.; Incerti, M.; Doytchinova, I.; La Colla, P.; Busonera, B.; Loddo, R., (2006). Synthesis and antiproliferative activity of benzo[d]isothiazole hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 624-632.

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

Zhan, P.; Liu, H.; Liu, X.; Wang, Y.; Pannecouque, C.; Witvrouw, M.; Clercq, E.D., (2010). Synthesis and anti-HIV activity evaluation of novel N²-arylidene-2-[1-(naphthalen-1-yl)-1H-tetrazol-5-ylthio]acetohydrazides. *Medicinal Chemistry Research*, **19**, 652-663.