



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ HİDRAZİT-HİDRAZONLAR VE BUNLARDAN  
TÜRETİLEN SÜBSTİTÜE 1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

KADRIYE AKDAĞ

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof .Dr. BEDİA KAYMAKÇIOĞLU

İSTANBUL-2016





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ HİDRAZİT-HİDRAZONLAR VE BUNLARDAN  
TÜRETİLEN SÜBSTİTÜE 1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

KADRIYE AKDAĞ

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr.BEDİA KAYMAKÇIOĞLU

İSTANBUL-2016

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Programın seviyesi : Doktora  
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya  
Tez Sahibi : Kadriye Akdağ  
Tez Başlığı : Bazı Yeni Hidrazit-Hidrazonlar ve Bunlardan Türetilen Sübstitüe  
1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi  
Sınav Yeri : Mustafa Nevzat Pisak Salonu (Eczacılık Fakültesi)  
Sınav Tarihi : 11 Temmuz 2016

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Bedia Kaymakçoğlu

### Kurumu

Marmara Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi

### İmza



### Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Mert ÜLGEN

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi

Prof.Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci

Istanbul Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi

Prof.Dr. Ş.Güniz Küçükgülzel

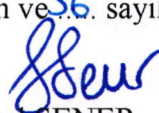
Marmara Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi

Yrd.Doç.Dr. Sevgi Karakuş

Marmara Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun .....<sup>28</sup> Temmuz 2016 tarih ve <sup>36</sup> sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Göksel ŞENER  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Kadriye AKDAĞ

İmza

# I

## TEŞEKKÜR

*Çalışmalarında Anabilim Dalının bütün olanaklarından yararlanma fırsatını sağlayan, tezin her aşamasında birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini büyük bir içtenlik, sabır ve özveri ile benimle paylaşarak yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Bedia Kaymakçıoğlu'na tüm içtenliğimle teşekkür ve şükranlarımı sunarım.*

*Ayrıca çalışmalarında bilgi, destek ve deneyimlerinden yararlandığım Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın hocam Prof. Dr. İlkay Küçükgülzel'e, öğretim üyesi hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevgi Karakuş'a ve ayrıca tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.*

*Biyolojik aktivite çalışmalarına katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr.Feyza Arıcıoğlu'na, Sayın Doç.Dr.Hadipe Edip Temel'e, elemental analiz ve kütle spektroskopik analizler için Sayın Prof.Dr.E.Eçin Oruç'a ve bana desteklerini ve anlayışlarını hiç bir esirgemen Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr.Leyla BİTİŞ'e ve Arş.Gör.Ali Şen ve Arş.Gör.Turgut Taşkın'a çok teşekkür ederim.*

*Sevgili çalışma arkadaşlarıma Işıl Günaltay ve Fatma Öztürk' e gösterdikleri sınırsız anlayış ve destekleri için, laboratuvar çalışmalarım için laboratuvarını kullanımına sunan sevgili arkadaşım Zeynep Engin'e ve değerli çalışma arkadaşlarına ve sevgili Direktörüm Sn. Dr.Zdravka Knezeviç 'e çok teşekkür ederim.*

*Hayatımın her anında bana destek olan, benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, sonsuz teşekkür ederim*

*Ayrıca tez çalışmamı 'Doktora Tez Projeleri' kapsamında destekleyen (Proje No: SAG-C-DRP-120613-0250) Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.*

*Biricik Aileme.....*



# İÇİNDEKİLER

|   |            |
|---|------------|
| <b>1. ÖZET</b> .....  | <b>1</b>   |
| <b>2. SUMMARY</b> .....   | <b>2</b>   |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....   | <b>3</b>   |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....  | <b>8</b>   |
| 4.1. HidrazonTürevi Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler.....   | 8          |
| 4.2. 1,3,4-Oksadiazolin Türevi Bileşikler .....   | 44         |
| <b>5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM)</b> .....  | <b>57</b>  |
| <b>5.1. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER</b> .....   | <b>57</b>  |
| 5.1.1. Kimyasal Maddeler .....  | 57         |
| 5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar.....  | 57         |
| <b>5.2. GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ</b> .....   | <b>58</b>  |
| 5.2.1. 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilik asit hidraziti [1] .....  | 58         |
| 5.2.2. 4-kloro-2-metiltiyo-N'-(arilmetiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2a-t].....  | 58         |
| 5.2.3. 5-(4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-2-aril-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3a-e]                            | 58         |
| .....   | 58         |
| <b>5.3. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR</b> .....  | <b>59</b>  |
| 5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi .....   | 59         |
| 5.3.2. YüksekBasıncılı Sıvı Kromatografisi .....  | 59         |
| <b>5.4. BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR</b> .....  | <b>60</b>  |
| 5.4.1. Sıcak Zemin (hot plate) Testi.....   | 60         |
| 5.4.2. Lox İnhibisyon Testi.....  | 61         |
| <b>6. BULGULAR</b> .....  | <b>62</b>  |
| <b>6.1.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilik asit hidraziti [1].....  | <b>62</b>  |
| <b>6.2.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[(4-metoksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidra-zit [2a].....                          | <b>66</b>  |
| <b>6.3.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[(2-hidroksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2b].....                          | <b>68</b>  |
| <b>6.4.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[(5-nitro-2-tiyofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2c].....                      | <b>72</b>  |
| <b>6.4.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-tolil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2d]... | <b>75</b>  |
| <b>6.5.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[(3,4-diklorofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2e] .....                        | <b>78</b>  |
| <b>6.6.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[(2,6-diklorofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2f] .....                        | <b>81</b>  |
| <b>6.7.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[(3,5-dikloro-2-hidroksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2g]                   | 85         |
| .....   | 85         |
| <b>6.8.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[(4-hidroksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2h] .....                         | <b>89</b>  |
| <b>6.9.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[4-(3-kinolin)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2i].....                              | <b>92</b>  |
| <b>6.10.</b> 4-kloro-2-metiltiyo-N'-[4-(1-pirolidin)benziliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2j] .....                         | <b>95</b>  |
| <b>6.11.</b> 4-kloro-2-metiltiyo- N'-[(2-okso-1,2-dihidro-3h-indol-3-iliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2k]                  | 98         |
| .....   | 98         |
| <b>6.12.</b> 4-kloro-2-metiltiyo- N'-[(2-kloro-kinolin-3-metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2l].....                      | <b>101</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>6.13.</b> 4-kloro-2-metiltiyο-N'-[(1h-indol-3-il)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2m] .....                           | 105        |
| <b>6.14.</b> 4-kloro-2-metiltiyο- N'-[(6-(4-metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2n] .....  | 108        |
| <b>6.15.</b> 4-kloro-2-metiltiyο- N'-[(2-klorofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2o].....                            | 113        |
| <b>6.16.</b> 4-kloro-2-metiltiyο- N'-(4-(piperidin-1-il)benziliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2ö].....                       | 118        |
| <b>6.17.</b> 4-kloro-2-metiltiyο- N'-((piridin-4-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2p] .....                           | 121        |
| <b>6.18.</b> 4-kloro-2-metiltiyο- N'-((tiyofen-2-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2r] .....                           | 125        |
| <b>6.19.</b> 4-kloro-2-metiltiyο-N'-((piridin-3-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2s].....                             | 128        |
| <b>6.20.</b> 4-kloro-2-metiltiyο-N'-((5-bromotiyofen-2-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2ş] ....                      | 132        |
| <b>6.21.</b> 4-kloro-2-metiltiyο-N'-((5-nitrofuran-2-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2t] .....                       | 135        |
| <b>6.22.</b> 2-(2-klorokinolin-3-il)- 5-(4-kloro-2-metiltiyο-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3a] ..... | 139        |
| <b>6.23.</b> 2-(2-klorofenil-3-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyο-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3b] .....    | 143        |
| <b>6.24.</b> 2-(1h-indol-3-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyο-5-pirimidinil)- 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3c] .....       | 146        |
| <b>6.25.</b> 2-(5-nitrofuran-2-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyο-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3d] .....    | 153        |
| <b>6.26.</b> 2-(tiyofen-2-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyο-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3e].....          | 153        |
| <b>7. TARTIŞMA .....</b>   | <b>157</b> |
| <b>7.1.</b> 4-Kloro-2-metiltiyο-5-pirimidinkarboksilik asit hidraziti .....  | 157        |
| <b>7.2.</b> 4-Kloro-2-metiltiyο-N'-(Arimetiliden)pirimidin-5-karbohidrazitleri [2a-t] .....                                  | 162        |
| 7.2.1. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin IR Bulguları .....   | 166        |
| 7.2.2. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin <sup>1</sup> H-NMR Bulguları .....   | 173        |
| 7.2.3. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin <sup>13</sup> C-NMR Bulguları .....  | 185        |
| 7.2.4. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin Kütle Bulguları .....  | 191        |
| <b>7.3.</b> 5-(4-Kloro-2-metiltiyο-5-pirimidinil)-2-aril-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazoller.....                       | 195        |
| 7.3.1. 1,3,4-Oksadiazolin Türevleri için IR Bulguları .....  | 200        |
| 7.3.2. 1,3,4-Oksadiazolin Türevleri için <sup>1</sup> H-NMR Bulguları.....   | 203        |
| 7.3. <sup>13</sup> C-NMR Bulguları.....  | 207        |
| <b>7.4.</b> Antiinflamatuvar Aktivite Çalışma Sonuçları .....  | 214        |
| <b>7.5.</b> Antiinflamatuvar Aktivite Çalışma Sonuçları .....  | 218        |
| <b>8. SONUÇ.....</b>   | <b>220</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR .....</b>  | <b>222</b> |
| <b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>   | <b>248</b> |

### III

#### KISALTMALAR ve SİMGELER

|                     |                                    |
|---------------------|------------------------------------|
| Ar                  | : Aromatik                         |
| Ark.                | : Arkadaşları                      |
| <sup>13</sup> C-NMR | : Karbon nükleer manyetik rezonans |
| d                   | : Dublet                           |
| DMSO-d <sub>6</sub> | : Döterodimetilsülfoksit           |
| e.b.                | : Eğilme Bandı                     |
| E.n.                | : Erime Noktası                    |
| g                   | : Gram                             |
| g.b.                | : Gerilme Bandı                    |
| <sup>1</sup> H-NMR  | : Proton nükleer manyetik rezonans |
| IR                  | : Kızılötesi (Infrared)            |
| İ.T.K.              | : İnce tabaka kromatografisi       |
| MHz                 | : Megahertz                        |
| M.A.                | : Molekül Ağırlığı                 |
| M                   | : Multiplet                        |
| Ppm                 | : Parts per million (Milyonda Bir) |
| Q                   | : Quartet                          |
| Rf                  | : Alıkonma Faktörü                 |
| s                   | : Singlet                          |
| y.s.                | : Yaygın singlet                   |
| t                   | : Triplet                          |
| TMS                 | : Tetrametilsilan                  |
| g                   | : Gram                             |
| g.b.                | : Gerilme Bandı                    |
| Hz                  | : Hertz                            |
| <sup>1</sup> H-NMR  | : Proton Nükleer Magnetik Rezonans |
| IK <sub>50</sub>    | : İnhibitör konsantrasyon          |
| İTK                 | : İnce tabaka kromatografisi       |

|          |  |
|----------|--|
| IR       | : İnfared                              |
| J        | : Etkileşme Sabiti                     |
| m        | : Multiplet                            |
| M.A      | : Molekül Ağırlığı                     |
| MHz      | : Megahertz                            |
| m/z      | : Kütle/Yük                            |
| $\delta$ | : Kimyasal Kayma                       |
| ppm      | : Parts Per Million (milyonda bir)     |
| QTREP    | : Kuadropol/Doğrusal İyon Tuzağı       |
| s        | : Singlet                              |
| t        | : Triplet                              |
| YBSK     | : Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi |
| IC50     | : % 50 inhibitör konsantrasyon         |

## IV

### i. Şekillerin Listesi

**Şekil 1:** Bileşik 1'nin YBSK spektrumu

**Şekil 2:** Bileşik 1'nin IR spektrumu

**Şekil 3:** Bileşik 1'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 4:** Bileşik 1'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 5:** Bileşik 1'nin Kütle Spektrumu

**Şekil 6:** Bileşik 2a'nın YBSK Spektrumu

**Şekil 7:** Bileşik 2a'nın IR Spektrumu

**Şekil 8:** Bileşik 2a'nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 9:** Bileşik 2b'nin YBSK Spektrumu

**Şekil 10:** Bileşik 2b'nin IR Spektrumu

**Şekil 11:** Bileşik 2b'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 12:** Bileşik 2b'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 13:** Bileşik 2c'nin YBKS Spektrumu

**Şekil 14:** Bileşik 2c'nin IR Spektrumu

**Şekil 15:** Bileşik 2c'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 16:** Bileşik 2c'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 17:** Bileşik 2d'nin YBSK Spektrumu

**Şekil 18:** Bileşik 2d'nin IR Spektrumu

**Şekil 19:** Bileşik 2d'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 20:** Bileşik 2e'nin YBSK Spektrumu

**Şekil 21:** Bileşik 2e'nin IR Spektrumu

**Şekil 22:** Bileşik 2e'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 23:** Bileşik 2f'nin YBSK Spektrumu

**Şekil 24:** Bileşik 2f'nin IR Spektrumu

**Şekil 25:** Bileşik 2f'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 26:** Bileşik 2f'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**Şekil 27:** Bileşik 2f'nin Kütle Spektrumu  
**Şekil 28:** Bileşik 2g'nin YBSK Spektrumu  
**Şekil 29:** Bileşik 2g'nin IR Spektrumu  
**Şekil 30:** Bileşik 2g'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 31:** Bileşik 2g'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 32:** Bileşik 2h'nin YBSK Spektrumu  
**Şekil 33:** Bileşik 2h'nin IR Spektrumu  
**Şekil 34:** Bileşik 2h'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 35:** Bileşik 2h'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 36:** Bileşik 2i'nin YBSK Spektrumu  
**Şekil 37:** Bileşik 2i'nin IR Spektrumu  
**Şekil 38:** Bileşik 2i'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 39:** Bileşik 2j'nin YBSK Spektrumu  
**Şekil 40:** Bileşik 2j'nin IR Spektrumu  
**Şekil 41:** Bileşik 2j'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 42:** Bileşik 2j'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 43:** Bileşik 2k'nin YBSK Spektrumu  
**Şekil 44:** Bileşik 2k'nin IR Spektrumu  
**Şekil 45:** Bileşik 2k'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 46:** Bileşik 2k'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 47:** Bileşik 2l'nin YBSK Spektrumu  
**Şekil 48:** Bileşik 2l'nin IR Spektrumu  
**Şekil 49:** Bileşik 2l'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 50:** Bileşik 2l'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu  
**Şekil 51:** Bileşik 2m'nin YBSK Spektrumu  
**Şekil 52:** Bileşik 2m'nin IR spektrumu  
**Şekil 53:** Bileşik 2m'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 54:** Bileşik 2m'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

- Şekil 55:** Bileşik 2n'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
- Şekil 56:** Bileşik 2n'nin IR spektrumu
- Şekil 57:** Bileşik 2n'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
- Şekil 58:** Bileşik 2n'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )
- Şekil 59:** Bileşik 2n'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
- Şekil 60:** Bileşik 2o'nun YBSK spektrumu
- Şekil 61:** Bileşik 2o'nin IR Spektrumu
- Şekil 62:** Bileşik 2o'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
- Şekil 63:** Bileşik 2o'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
- Şekil 64:** Bileşik 2o'nin Kütle spektrumu
- Şekil 65:** Bileşik 2ö'nin YBSK spektrumu
- Şekil 66:** Bileşik 2ö'nin IR spektrumu
- Şekil 67:** Bileşik 2ö'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
- Şekil 68:** Bileşik 2ö'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
- Şekil 69:** Bileşik 2p'nin YBSK spektrumu
- Şekil 70:** Bileşik 2p'nin IR spektrumu
- Şekil 71:** Bileşik 2p'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
- Şekil 72:** Bileşik 2p'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
- Şekil 73:** Bileşik 2r'nin YBSK spektrumu
- Şekil 74:** Bileşik 2r'nin IR spektrumu
- Şekil 75:** Bileşik 2r'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
- Şekil 76:** Bileşik 2r'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
- Şekil 77:** Bileşik 2s'nin YBSK spektrumu
- Şekil 78:** Bileşik 2s'nin IR spektrumu
- Şekil 79:** Bileşik 2s'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
- Şekil 80:** Bileşik 2s'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
- Şekil 81:** Bileşik 2ş'nin YBSK spektrumu
- Şekil 82:** Bileşik 2ş'nin IR spektrumu

**Şekil 83:** Bileşik 2ş'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 84:** Bileşik 2ş'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 85:** Bileşik 2t'nin YBSK spektrumu  
**Şekil 86:** Bileşik 2t'nin IR spektrumu  
**Şekil 87:** Bileşik 2t'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 88:** Bileşik 2t'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 89:** Bileşik 3a'nın YBSK spektrumu  
**Şekil 90:** Bileşik 3a'nın IR spektrumu  
**Şekil 91:** Bileşik 3a'nın  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 92:** Bileşik 3a'nın  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 93:** Bileşik 3b'nin YBSK spektrumu  
**Şekil 94:** Bileşik 3b'nin IR spektrumu  
**Şekil 95:** Bileşik 3b'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 96:** Bileşik 3b'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 97:** Bileşik 3c'nin YBSK spektrumu  
**Şekil 98:** Bileşik 3c'nin IR spektrumu  
**Şekil 99:** Bileşik 3c'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 100:** Bileşik 3c'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 101:** Bileşik 3d'nin YBSK spektrumu  
**Şekil 102:** Bileşik 3d'nin IR spektrumu  
**Şekil 103:** Bileşik 3d'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 104:** Bileşik 3d'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 105:** Bileşik 3e'nin YBSK spektrumu  
**Şekil 106:** Bileşik 3e'nin IR spektrumu  
**Şekil 107:** Bileşik 3e'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu  
**Şekil 108:** Bileşik 3e'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

## ii. Tabloların Listesi

**Tablo 1:** Sentezlenen Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin Fiziksel ve Analitik Verileri

**Tablo 2:** Sentezlenen Hidrazit-hidrazon bileşiklerin IR karakteristik bandları

**Tablo 3:** Sentezlenen Hidrazit-hidrazon Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda gözlenen  $\text{N}=\text{CH}$  ve  $\text{CONH}$  kimyasal kayma değerleri

**Tablo 4:** Sentezlenen hidrazit-hidrazon Bileşiklerin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda karakteristik pikleri

**Tablo 5.** Sentezlenen 3-asetil-2,3-dihro-1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Fiziksel ve Analitik Verileri

**Tablo 6:** Sentezlenen 1,3,4-Oksadiazolin Bileşiklerin IR Karakteristik Bandları

**Tablo 7:** Sentezlenen 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\text{CH}$  ve  $\text{COCH}_3$  kimyasal kayma değerleri

## 1. ÖZET

### **Bazı Yeni Hidrazit-Hidrazonlar ve Bunlardan Türetilen Süstitüe 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi**

**Öğrencinin Adı** : Kadriye Akdağ

**Danışmanı** : Prof.Dr. Bedia Kaymakçioğlu

**Anabilim Dalı** : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

**Amaç:** Hidrazonlar organik moleküllerin önemli sınıflarından birini oluşturan, CO-NH-N=CH- farmakofor grubu içermekte ve antiinflamatuvar, antifungal, antimikrobiyal, antitüberküler ve antikanser aktivite gibi çeşitli aktivite göstermektedirler. Bu tez çalışmasında bir seri hidrazit-hidrazon türevi bileşikler ve bu bileşiklerin siklizasyonu sonucunda elde edilen 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hidrazon bileşikleri hidrazit ve çeşitli aldehit/ketonların etanollü ortamda reflüks edilmesi sonucunda sentezlenmektedir. Bu çalışmada 4-kloro-2-metiltiyopirimidin-5-karbohidrazitten hareketle bir seri yeni hidrazonlar ve bu hidrazonların asetik anhidritli ortamda siklizasyonu sonucunda 2,3-dihidro-3-asetil-1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiştir. Hidrazon türevlerinin analjezik etkileri Sıcak Zemin (Hot plate) Testi yöntemiyle, antiinflamatuvar etkileri de LOX inhibisyonu testi kullanılarak tayin edilmiştir.

**Bulgular:** Analjezik Aktivitesi test edilen bileşikler içerisinde 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f ve 2m'de herhangi bir analjezik etki tespit edilememiştir. 2g, 2h, 2k, 2l, 2n, 2o, 2ö ve 2p, 2r ve 2s'nin kontrol grubu ile kıyaslandığında 20. dakikada başlayan analjezik etkinliği 150. dakikaya kadar devam etmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Prototip olarak seçilen bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri sonucunda en yüksek inhibisyon % 66.30 ile 2s maddesinde görülmüştür. Bileşik 2a, 2c, 2l ve 2m 'de ise % 45.11- 15.11 arasında değişen değerlerde inhibisyon göstermişlerdir.

**Sonuç:** Aktivite çalışmaları göstermiştir ki sentezlenen 2s maddesinin hem analjezik hem de antiinflamatuvar aktivitesi olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Hidrazit, Hidrazon, 1,3,4-oksadiazol, analjezik, antiinflamatuvar aktivite.

## 2. SUMMARY

### Synthesize of New Hydrazone-Hydrazone and Substituted 1,3,4-Oxadiazole Compounds and Screening Biological Activities

**Name of the Student:** Kadriye Akdag

**Supervisor** : Prof. Dr. Bedia Kaymakçioğlu

**Department** : Pharmaceutical Chemistry

**Aim:** Hydrazones, one of the important classes of organic molecules, has  $-CO-NH-N=CH-$  pharmacophore group which provides antiinflammatory, antifungal, antimicrobial, antitubercular, anticancer and etc.. In this study, aimed to investigate hydrazone-hydrazone and their corresponding cyclization product 1,3,4-oxadiazole.

**Materials and methods:** Hydrazone compounds are obtained by the reflux of hydrazone and various aldehydes/ketones in ethanol medium. using various catalysts. In the present study, new hydrazone and 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives are synthesized by reacting the 4-chloro-2-thiomethylpyrimidine-5-carbohydrazone with substituted aromatic aldehydes and then hydrazone compounds are cyclized by using acetic anhydride. Novel compounds are characterized by IR,  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR and MS and elemental analysis. Analgesic effect of hydrazone compounds were investigated on Hot-Plate test and antiinflammatory effect was measured by LOX inhibition.

**Results:** According to analgesic activity, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f and 2m do not show any analgesic activity. When 2g, 2h, 2l, 2n, 2o, 2ö, 2p, 2r and 2s compounds are compared to control group, their analgesic effect was started on 20 minutes and continued until 150. minutes and the increase was significant as statistically. Some of hydrazone compounds was selected as prototype to evaluate antiinflammatory activity. As result of antiinflammatory activity, the maximum inhibition was detected 66.30 % for 2s compound. Inhibitions of 2a, 2c, 2l, 2m were observed as % 45.11- 15.11.

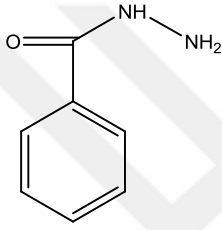
**Discussion:** According to activities results, 2s compound shows analgesic activity and antiinflammatory activity.

**Keywords:** Hydrazone, Hydrazone, 1,3,4-oxadiazole, antiinflammatory, analgesic activity.

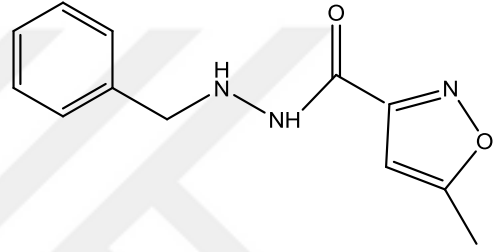
### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yeni ilaç etkin maddelerin keşfi ile ilgili yapılan çalışmalarda hidrazit-hidrazon ve 1,3,4-oksadiazol yapısı içeren bileşikler büyük önem kazanmıştır. Çünkü bu bileşikler antimikrobiyal, antikanser, antifungal, antibakteriyel, antitüberküler, analjezik, antitrombotik, anti-HIV ve antiinflamatuvar gibi birçok farklı biyolojik aktivite göstermektedir.

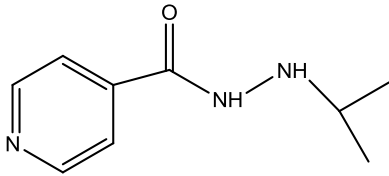
İpronyazit, izonyazit, nifuroksazit ve eltrombopag etkin maddeleri aktif olarak klinikte hastaların hizmetine sunulmakta ve hidrazit-hidrazon ödevli grubunu taşımaktadır.



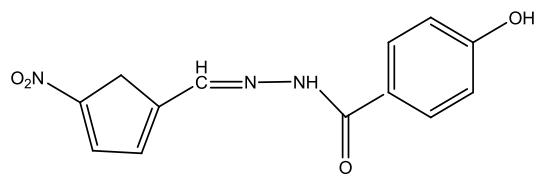
**Isoniyazid**  
(Antitüberküler)



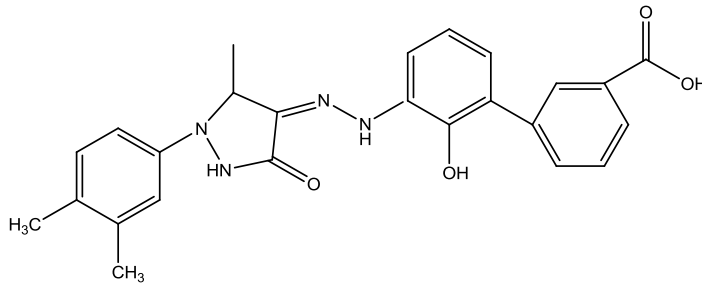
**Isokarboksazid**  
(Antidepresan)



**Ipronyazid**  
(Antitüberküler, Antidepresan)

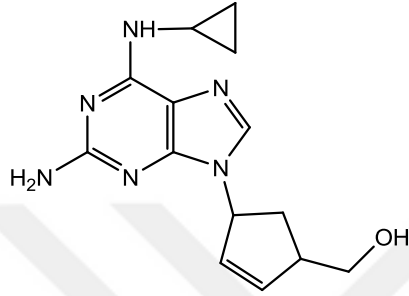


**Nifuroksazid**  
(Antiseptik)

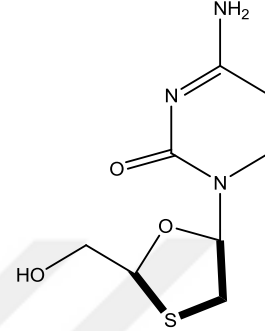


**Eltrombopag**  
(Antitrombotik)

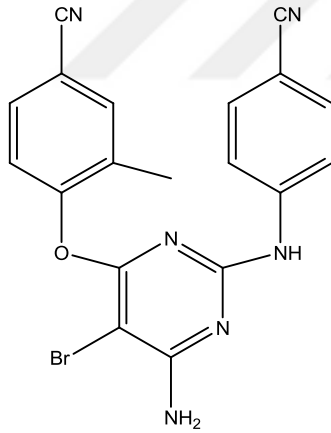
Pirimidin halkası, genellikle nükleik asitler, koenzimler ve vitaminlerin yapısında bulunan azotlu aromatik bir bazdır. Biyolojik açıdan son derece önemli olan sitozin, timin ve urasilin yapısında yer alan pirimidin, nükleik asitlerin yapılarını ve biyolojik işlevlerini sağlamaktadır. Ayrıca pirimidin halkası birçok ilaç etkin maddesinin yapısında bulunan ve etkinliğini sağlayan önemli bir halka sistemidir. Pirimidin halkasının yer aldığı bazı ilaçlar aşağıda belirtilmiştir:



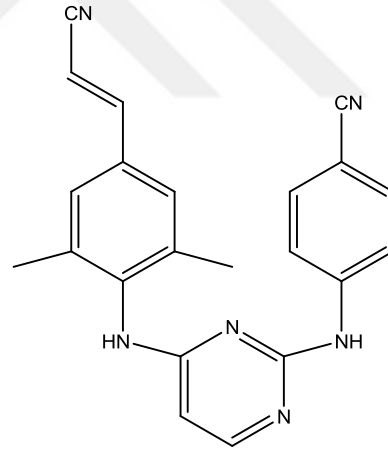
**Abacavir**  
(Antiviral)



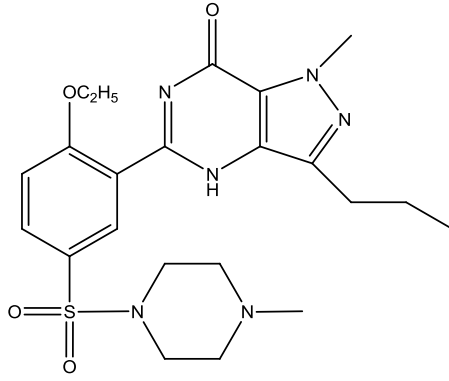
**Lamivudin**  
(Antiviral)



**Etravirin**  
(Antiviral)

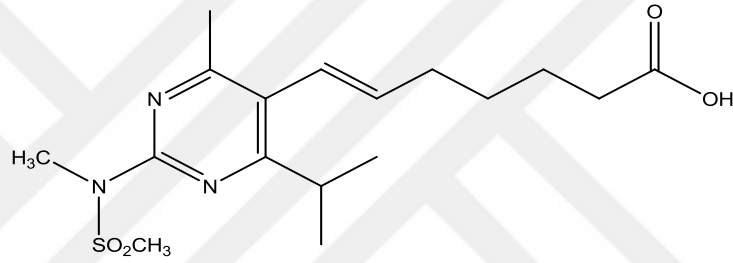


**Rilpirin**  
(Antiviral)



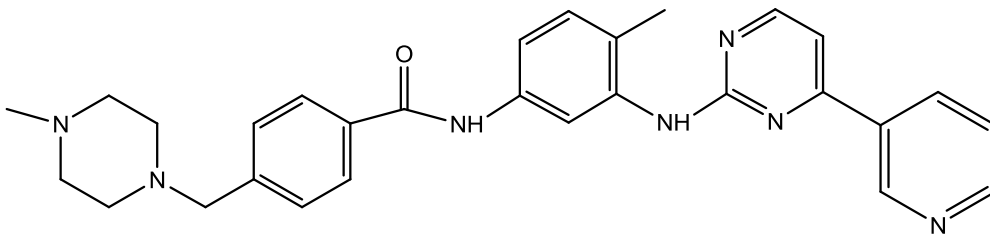
**Sildenafil**

(Erektıl disfonksiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon)



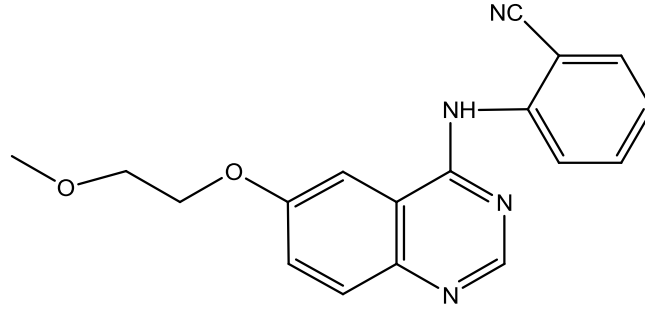
**Rosuvastatin**

(Anti-Kolesterol)

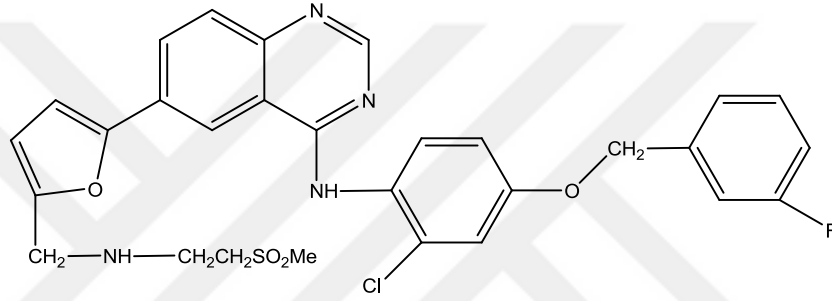


**Imatinib**

(Antikanser)

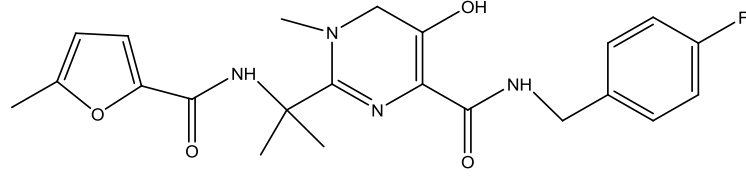


**Erlotinib**  
(Antikanser)

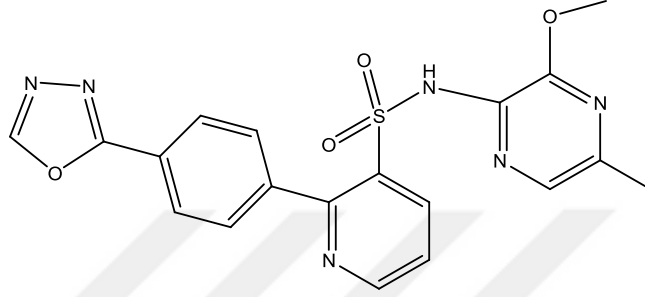


**Lapatinib**  
(Antikanser)

1,3,4-oksadiazol çekirdeği içeren bileşikler antibakteriyel, antifungal, analjezik, antiinflamatuvar, antiviral, antikanser, antihipertansif, antikonvülsan, antidiyabetik ve antikanser gibi çok geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergilemekte ve medisinal kimyada 1,3,4-oksadiazol çekirdeği karboksilik asit, ester ve karboksamid gruplarının biyoizosteri olarak kabul edilmektedir. Bundan dolayı, son yıllarda 1,3,4-oksadiazol çekirdeği üzerinde çalışmalar artmıştır. Ayrıca, pirimidin ve 1,3,4- oksadiazol çekirdekleri içeren Raltegravir® ve Zibotentan® ilaç etkin maddeleri klinikte kullanılmaktadır.



**Raltegravir**  
(Anti-HIV)



**Zibotentan**  
(Antikanser)

Bu çalışmada, yukarıda belirtilen literatür verilerine dayanarak etil 4-kloro-2-tiyometilpirimidin-5-karboksilat bileşiği başlangıç maddesi olarak seçilmiştir. Bu bileşikten hareketle öncelikle hidrazit bileşiği ve sonrasında süstitüe aldehitlerle hidrazit bileşiğini etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla hidrazit-hidrazon türevleri elde edilmiştir. Ayrıca sentezlenen hidrazon bileşiklerin asetik anhidritli ortamda siklizasyonu sonucunda, 2,3-dihidro-3-asetil-1,3,4-oksadiazol bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflığı İTK, YBSK ve elementel analiz yöntemleriyle, yapıları ise IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve MS sepektroskopik analizlerle aydınlatılmıştır.

Bu çalışma sonucu sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerinin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri incelenmiştir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Hidrazon Türevi Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler

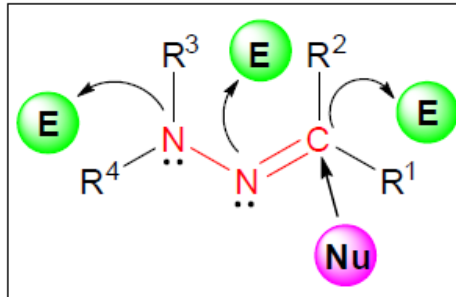
Organik moleküllerin önemli sınıflarından biri olan hidrazonlar, yapısında



grubu içeren ve önemli biyolojik aktiviteye sahip olan kimyasal (farmakofor) yapılarıdır. Hidrazon bileşikleri hidrazit ve süstitüe aldehit/ketonların çeşitli katalizörlerle reaksiyonu sonucunda elde edilirler. Literatürde süstitüe hidrazonların sentezi ve aktiviteleriyle ilgili pek çok çalışma yer almaktadır (Küçüküzümlü ve Rollas 2007, Sing ve Raghav 2011, Asif 2014).

Hidrazonlar ve hidrazon türevleri organik kimyada çok yönlü bileşik bir sınıfını oluşturmaktadır. Bu bileşikler antiinflatuar, analjezik, antikonvülsan, antitüberküler, anti-tümör, anti-HIV ve antimikrobiyal gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptirler. Hidrazonlar yeni ilaçların örneğin metal kompleksler, organokatalizör ve heterosiklik hakkların sentezi için de önemli bileşiklerdir.

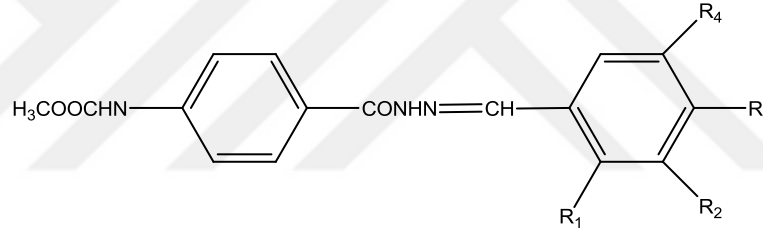
Hidrazonların fiziksel ve kimyasal özelliklerini farklı özellikler taşıyan birbirine bağlı iki azot atomu ve C-N çifte bağı belirlemektedir. C-N çifte bağı tek bir elektron çifti içeren azot atomu ile konjüge olmaktadır. Hidrazon grubundaki azot atomlarının her ikisi de nükleofilik karakterde olmasına rağmen amino tipi azot, diğer azot atomundan daha reaktiftir. Hidrazon grubundaki karbon atomu ise hem elektrofilik hem de nükleofilik karakter sergilemektedir. Böylelikle, hem nükleofilik ve hem de elektrofilik gruplarla reaksiyonlar girebilir (Kim ve ark., 2004, Brehme ve ark., 2007 ve Nataliya ve ark., 2010 ).



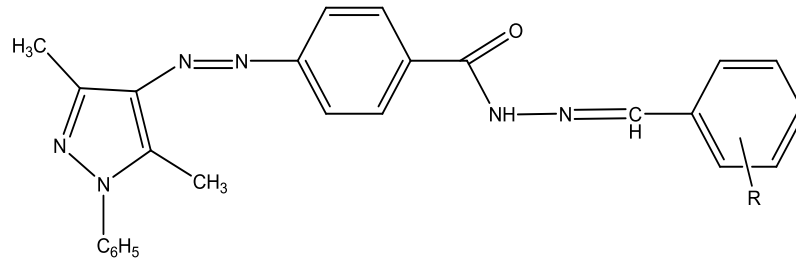
Bu özelliklerden dolayı hidrazonların sentezi ve ativiteleriyle ilgili uzun yıllardır bilimsel çalışmalar yapılmaktadır ve organik sentezde, özellikle heterosiklik bileşiklerin sentezinde hidrazon türevleri oldukça tercih edilen bileşiklerdir.

Yale ve ark. (Yale ve ark., 1953) isonkotinik asit ve substitüe benzoik asitten hareketle hidrazit-hidrazon türevlerini sentezlemiştir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin kayda değer antitüberüler aktivite sergilediğini bildirmişlerdir.

Parmar ve ark. (Parmar ve ark., 1975) 4-asetoamidobenzoik asitten hareketle hidrazit-hidrazon türevlerini sentez edip antikonvülsan aktivitelerini incelemiştir. Araştırmacılar fenil halkasının para ( $R_3$ ) ve meta ( $R_4$ ) konumunda sırasıyla nitrofenil karboksilat ve asetil salisilat gruplarının olduğu bileşiklerde yüksek antikonvülsan aktivite, orto ( $R_1$ ) veya meta konumunda ( $R_2$ ) konumunda fenil karboksilat grubu içeren bileşiklerin ise daha düşük aktivite sergilediğini tespit etmişlerdir.

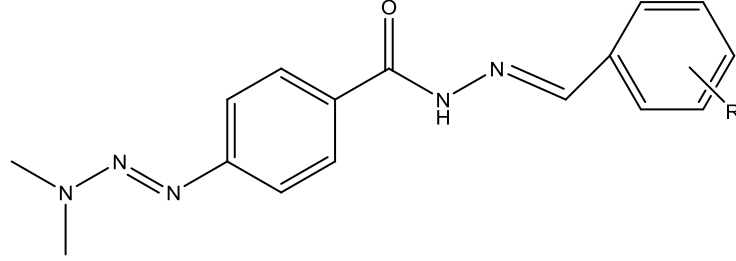


Rollas (Rollas, 1981) 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazino karbonilfenilazo)-pirazol bileşiğini etanollü ortamda benzaldehit ve substitüe benzaldehitlerle geri çeviren soğutucu altında muamele ederek hidrazit-hidrazon türevlerini sentez etmiştir.

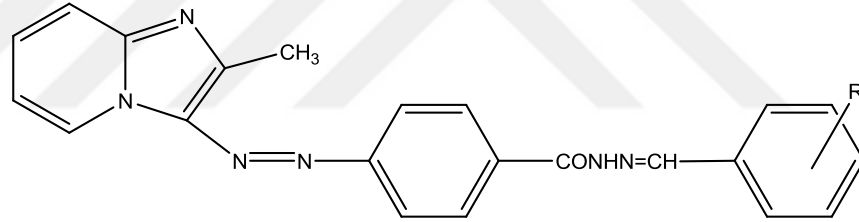


Giraldi ve ark. (Giraldi ve ark., 1981) 4-(3,3-dimetil-1-triazeno)benzoik asit hidrazidi aromatik aldehitlerle muamele ederek bir seri hidrazon türevleri sentez etmiş ve antitumor aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar 2,6-

dinitrobenzaldehit ve 4-siyanobenzaldehit'den hareketle sentezlenen hidrazon bileşiklerin farelerde TLX5 lenfomaya karşı aktif olduğunu açıklamışlardır.

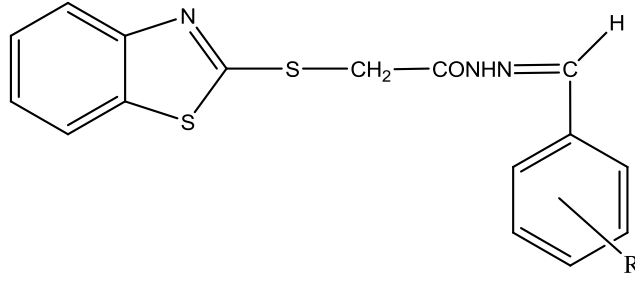


Cesur ve ark. (Cesur ve ark., 1990) 4-[(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)azo]benzoik asit hidrazit bileşiğinden aril hidrazonlar sentez edip *E.coli*, *K. pneumoniae*, *S.aureus* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin kayda değer antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



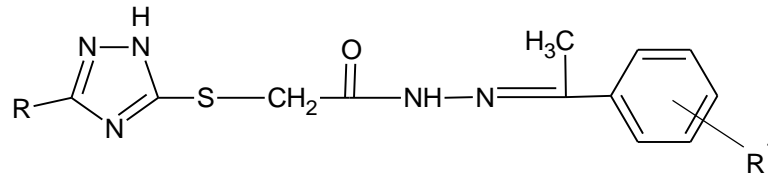
Kalsi ve ark. (Kalsi ve ark., 1990) 4-(1H-indol-3-metilen)-2-metil-5-(4H)-oksazolone bileşiğini metil 4-amino benzoat ile muamele ettikten sonra oluşan ürünü hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak hidrazit bileşiği ve sentezlenen hidrazit bileşiğini de 2- hidroksi benzaldehit ve 2-metoksi benzaldehit ile muamele ederek hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin anti-inflamatuar aktivitelerini de incelemişlerdir.

Yıldır ve ark. (Yıldır ve ark., 1995) 2-(2-benzotiyazoliltiyolo)asetohidrazitten hareketle sentezledikleri hidrazon türevlerinin kayda değer antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



Saragapani ve Reddy sentezledikleri 15 adet isatin [N-(2-alkilbenzoksazol-5-karbonil)]hidrazon bileşiklerinin analjezik, antidepresan, H1-antihistaminik aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar benzoksazol halkasının 7. konumunda metil grubu içeren bileşiklerin çok iyi derecede analjezik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

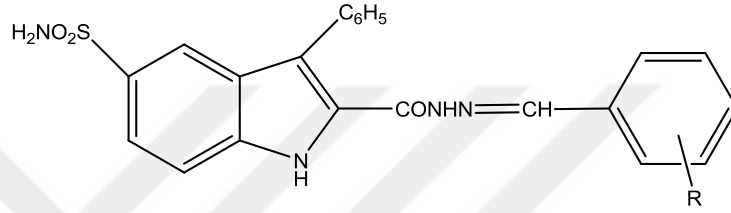
Ersan ve ark. (Ersan ve ark, 1998), (3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-iltiyo)asetohidrazit bileşliğini etanolü ortamda orto /para süstitüe asetofenon bileşigi ile muamele ederek 18 adet hidrazon türevi bileşik sentez edip, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı minimal inhibitör konstrasyonun (MİK)  $\geq 400$   $\mu\text{g/ml}$  olmasından dolayı çok düşük aktivite gösterdiğini, fakat Candida suşlarına karşı bileşiklerin MİK değerinin 100-400  $\mu\text{g/ml}$  aralığında olmasından dolayı orta derecede etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



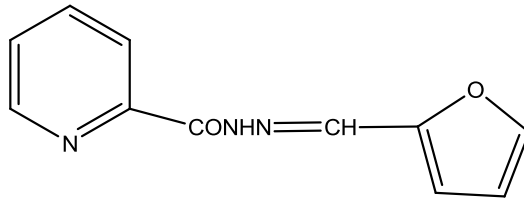
| Bileşik | R               | R <sup>1</sup>    |
|---------|-----------------|-------------------|
| 1       | H               | 4-Cl              |
| 2       | H               | 4-OH              |
| 3       | H               | 4-NO <sub>2</sub> |
| 4       | H               | 2-Cl              |
| 5       | H               | 2-OH              |
| 6       | H               | 2-NO <sub>2</sub> |
| 7       | CH <sub>3</sub> | 4-Cl              |
| 8       | CH <sub>3</sub> | 4-OH              |
| 9       | CH <sub>3</sub> | 4-NO <sub>2</sub> |
| 10      | CH <sub>3</sub> | 2-Cl              |
| 11      | CH <sub>3</sub> | 2-OH              |
| 12      | CH <sub>3</sub> | 2-NO <sub>2</sub> |

|    |                               |                   |
|----|-------------------------------|-------------------|
| 13 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-Cl              |
| 14 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-OH              |
| 15 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-NO <sub>2</sub> |
| 16 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2-Cl              |
| 17 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2-OH              |
| 18 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2-NO <sub>2</sub> |

Ergenç ve ark. (Ergenç ve ark., 1998) 3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksili asit hidrazit bileşiğinden hareketle sentezledikleri bazı hidrazon türevlerinin 100 mg/kg'lık dozda antidepresan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

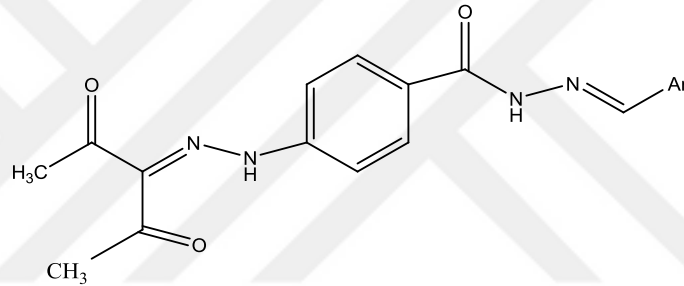


Todesschinia ve ark. (Todesschinia ve ark., 1998) bir seri yeni 2-piridil-arilhidrazon türevlerini sentez edip analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda 2-(2-formilfuran)piridilhidrazon bileşiğinin 80.1 µmol/kg'lık dozda %79'luk bir plörsifikasyon inhibisyonu sergilediği ve bu bileşiğin *in vitro* deneylerde 100 µM konsantrasyonlarda Ca<sup>2+</sup>'yi karmaşık hale getirebildiği, Ca<sup>2+</sup> temizleyicisi olarak işlev görebileceği ve trombosit agregasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir.

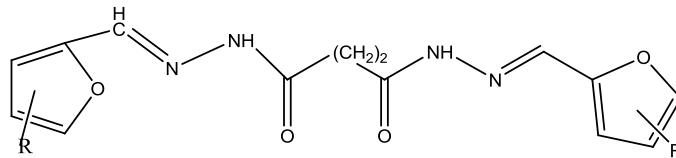


Küçükgül ve ark. (Küçükgül ve ark., 1999), 4-aminobenzohidrazit bileşiğini süstitüearil aldehit bileşikleriyle muamele ederek 4-aminobenzoik asit - [(5-nitro-2-furil/piridil-süstitü-fenil)metilen]hidrazit türevlerini sentez etmişler (2a-j) ve bu bileşikleri 0-5 ° C'de sodyum nitrit ve hidroklorik asitle tepkimeye koyarak bileşiklere karşılık gelen diazonyum tuzlarını elde etmişlerdir.

Araştırmacılar diazonyum tuzu türevi bileşikleri de asetilaseton ile tepkimeye sokarak 2,3,4-pentanetrion-3-[4-[[5-nitro-2-furil/piridik/sübstitüefenil)metilen]hidrazinokarbonil]fenil]hidrazon bileşiklerini sentez etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *M. fortuitum* ATCC 6841 and *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir. Araştırmacılar 2e, 2i, 3e ve 3g kodlu bileşiklerin *M. fortuitum* suşuna karşı MİK değerinin 32 µg/ml, 3a kodlu bileşiğin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı primer taramada MİK değerinin 12.5 µg/ml olmasıyla sentezlenen bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak araştırmacılar 3a bileşiğinin seviye II taramasını *M. avium* M 'a karşı yaparak MİK ve IC<sub>50</sub> değerlerinin sırasıyla 3.13 ve 0.32 µg/ml olduğunu ve bu bileşiğin *M.avium* suşuna karşı etkileri olmadığını bildirmişlerdir.



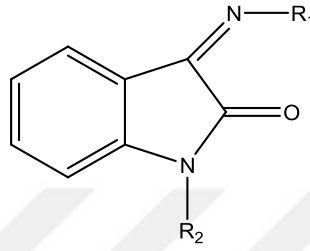
Holla ve ark. (Holla ve ark., 2000), süksinik dihidrazit bileşiğini etanol-dimetilformamidli ortamda süstitüe furan aldehit türevleri ile reaksiyona sokarak açilhidrazon bileşikleri elde etmişler ve bileşiklerin *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *P.aeruginosa* ve *E. coli* mikroorganizmalarına karşı antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, sentezlenen tüm bileşiklerin orta derecede, 3b ve 3d kodlu bileşiklerin ise en yüksek antibakteriyel etkiyi sergilediğini tespit etmişlerdir.



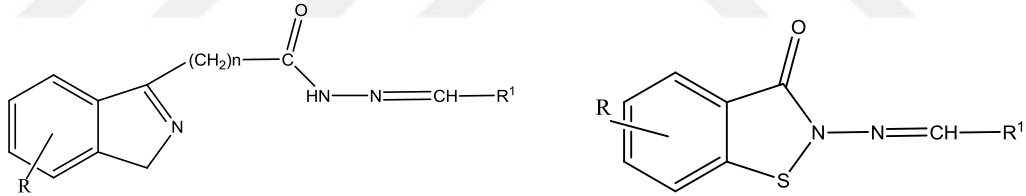
3b: Nitro

3d: 4-klorofenil

Sridhar ve Ramesh (Sridhar ve Ramesh, 2001) isatin yapısı içeren hidrazon türevleri sentezlemiş ve analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen 1-difenilaminometil-3-(1-naftilimino)-1,3-dihidroindol-3-on, 3-(1-naftilimino)-5-bromo-1,3-dihidroindol-2-on ve 1-difenilaminometil-3-(4-metilfenilimino)-1,3-dihidroindol-3-on bileşiklerinin yüksek derecede analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinin olduğunu açıklamışlardır.

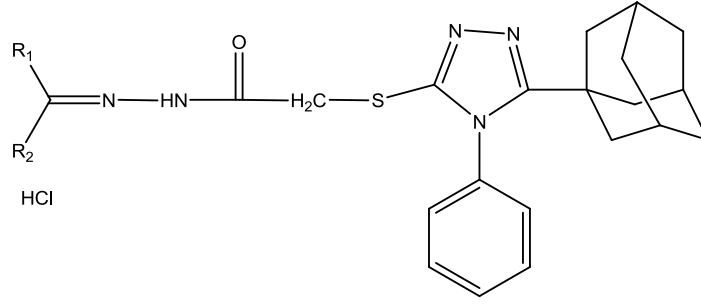


Vicini ve ark. (Vicini ve ark., 2002), 1,2-benzisotiyazol yapısı içeren 5 seri hidrazon türevi sentez edip antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar 2-amino-1,2-benzisotiyazol-3(2H)-on yapısı içeren bileşiklerin Gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



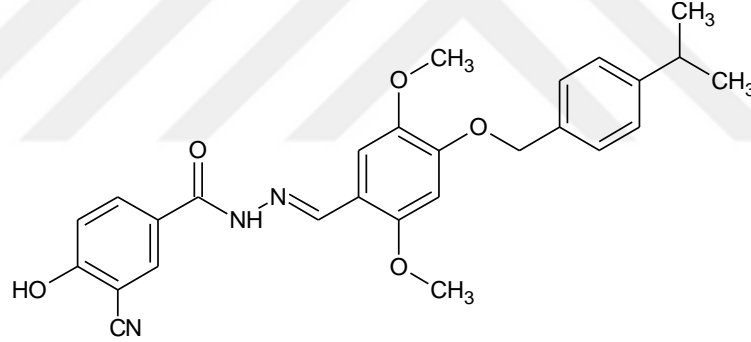
R=H , CH<sub>3</sub> n= 0,1

Papakonstantinou-Garoufalias ve ark. (Papakonstantinou-Garoufalias ve ark., 2002), N-[4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1H-1,2,4-triazol-3-il]merkptoasetik asit hidrazit bileşimini süstitüe aldehitlerle etanolü ortamda reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde edip antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda sentezlenen bileşiklerin kayda değer aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

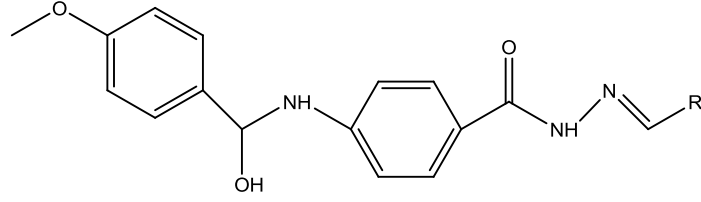


- a:  $R_1, R_2 = (CH_2)_3$ , b:  $R_1, R_2 = (CH_2)_4$ , c:  $R_1, R_2 = (CH_2)_5$   
d:  $R_1, R_2 = 1\text{-indanil}$ , e)  $R_1, R_2 = 9\text{-fluorenil}$

Ling ve ark. (Ling ve ark., 2002), naftalen veya dimetoksifenil yapısı içeren iki seri hidrazon türevi sentez etmişler ve bu bileşiklerin *in-vitro* glukagon antagonist aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda  $IC_{50}$  değeri 20 nM olan [4-hidroksi-3-siyanobenzoik asit (4-isopropil-benziloksi-3,5-dimetoksifenilmetilen)hidrazit bileşiğinin sıçanlarda açlık kan şekerini düşürdüğü bildirilmiştir.

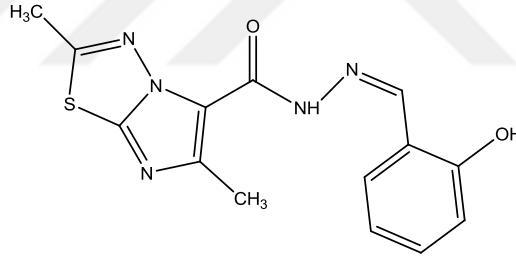


Küçükgülzel ve ark. (Küçükgülzel ve ark., 2002) 4-(4-metoksibenzoil-amino)benzoil hidrazinden hareketle sentezledikleri bir seri  $N^1$ -[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]- $N^2$ -süstitüemetilen hidrazin bileşiklerin, *M. tuberculosis H37Rv* suşuna karşı antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin önemli derecede antimikrobiyal etki göstermediğini, fakat 3a kodlu bileşiğin birçok bakteri ve mantarın büyümesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir.



a: 5-nitro-2-furil, b: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F(4), c: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl(4), d: -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br(4),  
e: -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(4,3)

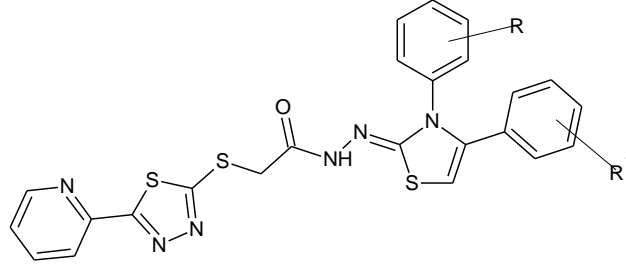
Terzioğlu ve ark. (Terzioğlu ve ark., 2003) 2,6-dimetil-N'-süstitüe-fenilmetilenimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazitten hareketle bir seri hidrazit-hidrazon türevleri sentez edip bu bileşiklerin sitotoksik ve 9 tip kanser hücrelerinden türeyen 60 insan tümör hücre dizilerine karşı antikanser ativitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen yeni hidrazit-hidrazon türevlerinin OVCAR-3, SK-OV-3 hücrelerinde 5-fluorourasil ve melfalandan daha aktif olduğunu ve 2,6-dimetil-N'-(2-hidroksifenilmetiliden)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit bileşiğinin OVCAR hücresi üzerine -5.51 log<sub>10</sub>GI<sub>50</sub> değeri ile en sitotoksik bileşik olduğunu açıklamışlardır.



Mamolo ve ark. (Mamolo ve ark., 2003), [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo]asetik asit (3,4-diaril-3H-tiyazol-2-iliden)hidrazit bileşikleri sentez edip *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar elde edilen bileşiklerden;

- 1d, 1f, 1g, 1i- 1 kodlu bileşiklerin *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı orta derecede antimikrobiyal,
- 1a- 1 and 1m-w kodlu bileşiklerinde klinik olarak izole edilmiş *M. tuberculosis* suşuna karşı orta derecede antimikrobiyal etki ,
- 1d, 1j, 1l, 1o, 1r, 1s, 1u kodlu bileşiklerin de izoniyazid ve rifampisine dirençli *M.tuberculosis 190* suşuna karşı orta derecede antimikrobiyal etki ve

- 1o ve 1u kodlu bileşiklerin klinik olarak izole edilmiş *M. tuberculosis* suşuna karşı orta derecede antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir.



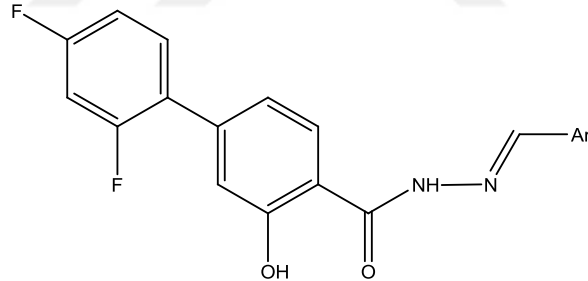
| Bileşik | R                 | R <sup>1</sup>    |
|---------|-------------------|-------------------|
| 1a      | H                 | H                 |
| 1b      | H                 | 2-Cl              |
| 1c      | H                 | 3-Cl              |
| 1d      | H                 | 4-Cl              |
| 1e      | H                 | 2-Br              |
| 1f      | H                 | 3-Br              |
| 1g      | H                 | 4-Br              |
| 1h      | H                 | 2-CH <sub>3</sub> |
| 1i      | H                 | 3-CH <sub>3</sub> |
| 1j      | H                 | 4-CH <sub>3</sub> |
| 1k      | H                 | 3-NO <sub>2</sub> |
| 1l      | H                 | 4-NO <sub>2</sub> |
| 1m      | 2-Cl              | H                 |
| 1n      | 3-Cl              | H                 |
| 1o      | 4-Cl              | H                 |
| 1p      | 2-Br              | H                 |
| 1q      | 3-Br              | H                 |
| 1r      | 4-Br              | H                 |
| 1s      | 2-CH <sub>3</sub> | H                 |
| 1t      | 3-CH <sub>3</sub> | H                 |
| 1u      | 4-CH <sub>3</sub> | H                 |
| 1v      | 3-NO <sub>2</sub> | H                 |
| 1w      | 4-NO <sub>2</sub> | H                 |

Küçükgül ve ark. (Küçükgül ve ark., 2003) diflunisal etkin maddesinden hareketle bir seri 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbosilik asit [(5-nitro-2-furil/süstitüefenil)metilen] hidrazit bileşiği sentez etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin *M. tuberculosis H37Rv* suşuna karşı antimikobateriyel

aktivilerini, birçok bakteri, mantar ve mayaya karşı da antimikrobiyal aktivilerini test etmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda;

- 3a kodlu bileşiğin *Staphylococcus epidermis HE-5* ve *Staphylococcus aureus HE-9* suşlarına karşı sırasıyla 18.75 and 37.5  $\mu\text{g mL}^{-1}$  konstrasyonda, 3o kodlu bileşiğin ise *Acinetobacter calcoaceticus IÖ-16* suşuna karşı 37.5  $\mu\text{g mL}^{-1}$  konstrasyonda etki gösterdiği, bununla birlikte referans olarak kullanılan Sefepim ilaç etkin maddesinin bu mikroorganizmalara karşı daha az etkili olduğu,
- Sentezlenen bileşiklerin primer taramada *M. tuberculosis H37 Rv* mikobakteriyel suşuna karşı 6.25  $\mu\text{g mL}^{-1}$  konstrasyonda %12-34 oranında inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.

Ayrıca araştırmacılar, fare ve sıçanlarda maksimal elektroşok (MES) ve subkütan metrazol (scMET) testleriyle sentezlenen bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini de incelediklerini ve 3k bileşiğinin sıçanlarda 30 mg  $\text{kg}^{-1}$  doz seviyesinde MES testiyle %25 koruma sağladığı, 3n ve 3o bileşiklerinin ise 100 ve 300 mg  $\text{kg}^{-1}$  doz seviyesinde sırasıyla 4 ve 0.5 saatten sonra nörotoksisite gösterdiğini açıklamışlardır.

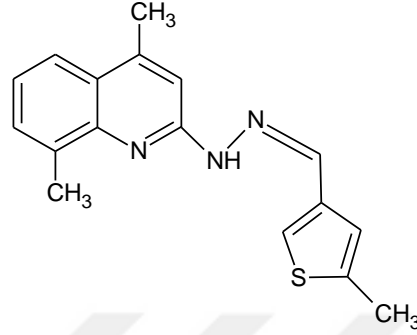


a: 5-nitro-2-furil, b:  $-\text{C}_6\text{H}_5$ , c:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Br}(4)$ , d:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}(4)$ , e:  $-\text{C}_6\text{H}_3\text{-Cl}_2(2,4)$ , f:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}(2)$ , g:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}(3)$ , h:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}(4)$ , i:  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}(2)$ , j:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}(4)$ , k:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3(4)$ , l:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(4)$ , m:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3\text{-OH}(3,4)$ , n:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2(4)$ , 3o:  $-\text{C}_6\text{H}_2\text{-CH}_3(2,4,6)$ .

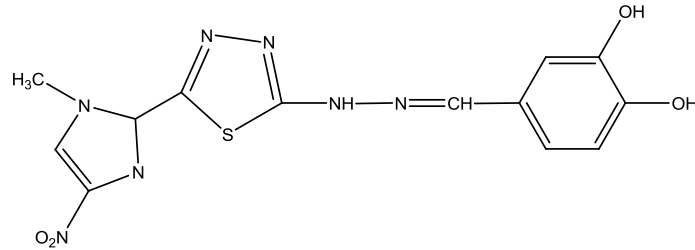
Savini ve ark. (Savini ve ark., 2004), 3/5-metiltiyofen-2-karboksaldehit  $\alpha$ -(N)-hetero-siklikhidrazon türevi 2 seri bileşik sentez edip antikanser, anti- HIV ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerin;

- anti-HIV aktivitesine sahip olmadığı,
- Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı inaktif olduğu,

- *C. albicans* suşuna karşı orta derece antifungal etki gösterdiği ve
- Aşağıda formülü verilen bileşiğin tüm hücre hatlarına karşı tümör büyüme inhibisyon aktivitesinin (GI<sub>50</sub>) 1.63 ile 26.5 µM aralığında sonuç verdiği bildirilmiştir.



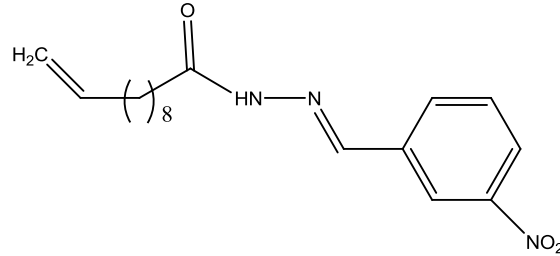
Carvalho ve ark. (Carvalho ve ark., 2004) megazol'den hareketle bir seri 4-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-arilhidrazon türevlerini sentez etmişler ve *Trypanosoma cruzi*'ye karşı antiprotozoal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 4-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-(3,4-dihidroksi-fenil)hidrazon bileşiğinin megazol'den daha aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



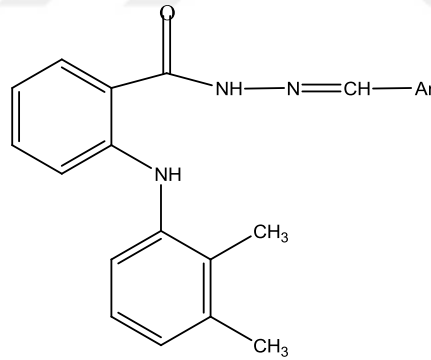
Silva ve ark. (Silva ve ark., 2004) fenotiyazin yapısı içeren açıl hidrazon türevlerini sentez edip analjezik, antiinflamatuvar ve antiplatelet aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen (4'-karboksibenziliden) 10H-fenotiyazin-1-karbohidrazit ve (4'-bromobenziliden)-10H-fenotiyazin-1-karbohidrazit bileşiklerinin standart olarak kullanılan dipiron etkin maddesinden daha yüksek analjezik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Rahman ve ark. (Rahman ve ark., 2005), uzun zincirli hidrazit-hidrazon türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin MCF7 göğüs kanser hücresi, NCI-H460

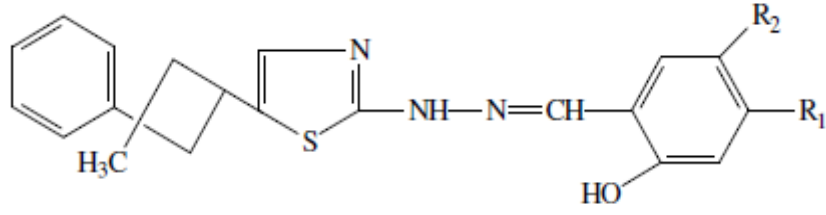
akciğer hücresi ve SF-268 santral sinir sistemi hücre hatlarına karşı antikanser etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda sentezlenen bileşiklerin % 32 civarında kanser hücrelerinde büyümeyi azaltarak aktif olduğu bildirilmiştir.



Ali ve ark. (Ali ve ark., 2005) mefenamik asitten hareketle sentezledikleri N-açilarilhidrazon bileşiklerinin analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 4-tolil ve 4-fluorofenil yapısı içeren bileşiklerin 4-bromofenil ve 4-N,N-dimetilaminofenil yapısı içeren bileşiklerden daha yüksek etki gösterdiğini ve mefenamik asit bileşiğindeki karboksilik asit grubunun N-arilhidrazon yapısıyla değiştirilmesinin antiinflamatuvar etki üzerinde önemli bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir.



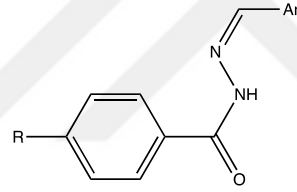
Çukurovalı ve ark. (Çukurovalı ve ark., 2006) 2,4-disüstitüe tiyazol bileşiğinden hareketle sentezledikleri hidrazon türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar MİK değeri 16 µg/ml 'de Bileşik 1'in *C.tropicalis* ve *B. subtilis* suşlarına karşı, Bileşik 2'nin de *B. Subtilis* suşuna karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiğini belirtmişlerdir.



Bileşik 1: R<sub>1</sub>= OH, R<sub>2</sub> = H

Bileşik 2: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= B

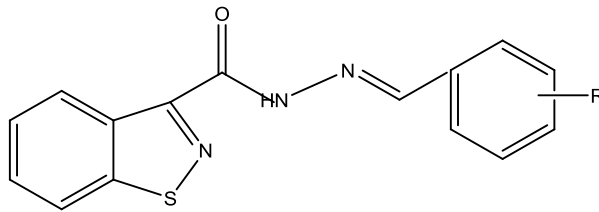
Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. (Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark., 2006), 4-süstitübenzoik asitten hareketle bir seri hidrazit-hidrazon türevleri sentez etmişler ve bu bileşiklerin *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı antitüberküler etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşikler arasından en yüksek antitüberküler etkinin MİK değeri 6.25 µg/ml olan 4-fluorobenzoik asit [(5-nitro)tiyofen-2-il)metilen]hidrazit bileşiğinde olduğunu tespit etmişlerdir.

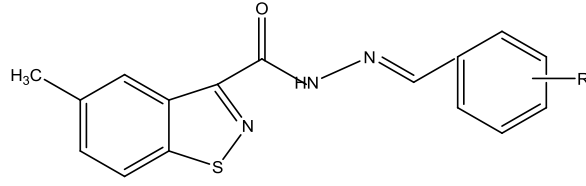


R: H, Br, Cl, NO<sub>2</sub>

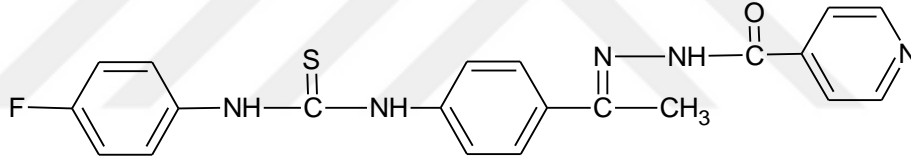
Ar: Süstitü fenil/tiyofenil, furan, pirol

Vicini ve ark. (Vicini ve ark., 2006), benzo[d]isotiyazol hidrazitten hareketle hidrazon bileşikleri sentezlemişler ve MT-4 hücreleri kullanarak antiretroviral aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin virüslere karşı bir etkinliği olmamasına rağmen sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak, 2h, 3h ve 5h kodlu bileşiklerin hematolojik, katı tümörlere ve normal hücrelere karşı en yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir.

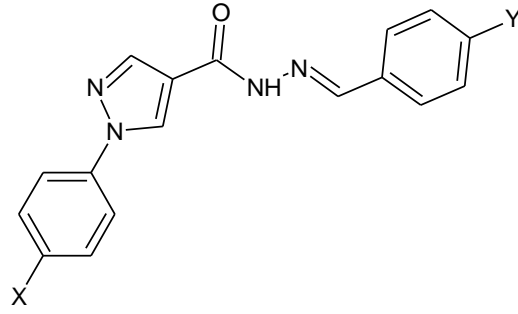




Sriram ve ark. (Sriram ve ark., 2006), isonikotinil hidrazit bileşiğinin 1-(4-asetilfenil)-3-[(4-süstitüe)fenil]tiyöüre etanollü ortamda reaksiyona sokulmasıyla hidrazon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin *M. tuberculosis H37Rv* ve INH-dirençli *M. tuberculosis* suşlarına karşı BACTEC 460 radyometrik sistem kullanarak *in vitro* antimikobakteriyal aktivitelerini araştırmışlardır. Araştırmacılar aşağıda formülü verilen 1-(4-fluorophenyl)-3-(4-{1-[(piridin-4-karbonil)hidrazo]etil}fenil)tiyöüre bileşiğinin *M. tuberculosis H37Rv* ve INH dirençli, *M. tuberculosis* karşı MİK değerinin 0.49 µM ve isoniyazide oranla *M.tuberculosis H37Rv*'ye karşı 3 kat, INH-dirençli *M. tuberculosis* karşı da 185 kat daha aktif olduğunu bildirmişlerdir.



Bernardino ve ark. (Bernardino ve ark., 2006), 1*H*-pirazol-4-karbohidrazit bileşiğini kullanarak bir seri hidrazon türevleri sentez etmişlerdir. Araştırmacılar ketokonazol, benzidazol, allopurinol ve pentamidin etkin maddelerini referans maddesi olarak bu bileşiklerin antileishminal aktivitelerini ve sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda 15 ve 27 kodlu bileşiklerin *Leishmania (Leishmania) chagasi* ve *Leishmania (Viannia) braziliensis* türlerinden ziyade *Leishmania amazonensis* türü üzerinde daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu bileşiklerin fare periton makrofajları üzerindeki toksik etkisinin orta derecede olduğu, ketokonazol ve pentamidin'e kıyasla toksik etkilerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

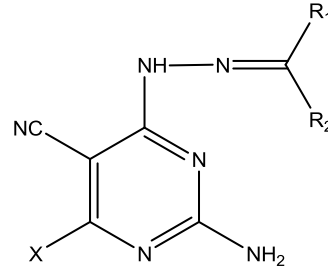


15 kodlu bileşik: X=nitro, Y=kloro

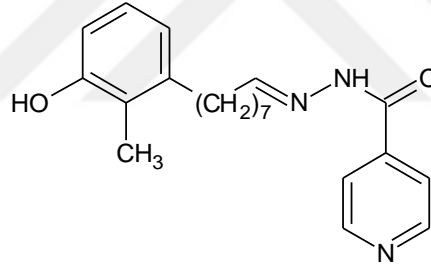
27 kodlu bileşik: X=brom, Y= nitro

Cocco ve ark. (Cocco ve ark., 2006), 2-amino-4-(dialkilamino)-6-hidrazino-5-pirimidinkarbonitril bileşiklerini çeşitli aldehit veya ketonlarla etanollü ortamda reaksiyonu sokarak hidrazon türevlerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen hidrazon türevlerinin  $10^{-5}$  ve  $10^{-7}$  M konsantrasyonlarda, lenfoma, kolon, melanom, yumurtalık, böbrek, prostat, göğüs ve merkezi sinir sistemi insan kanser hücrelerine karşı antikanser aktivitelerini incelemişler ve

- Pirimidin halkasının 6. konumda arilidenhidrazinil süstitüsyonun aktiviteyi olumlu derecede arttırdığını,
- Pirimidin halkasının 6. konumdaki arilidenhidrazin grubunda klor atomunun bulunmasının antitümör aktiviteyi attırdığını,
- En yüksek aktivitenin 2,4,-dikloro ve 2,6-dikloro süstitüsyonlarında gözlemlendiğini,
- Pirimidine bağlı pirolidin grubunun aktiviteyi önemli derece arttırdığını ve pirolidin grubu yerine morfolin grubu süstitüye edildiğinde aktivitenin azaltığı, sadece 2-amino-6(2-(4-klorobenziliden)-hidrazinil)-4-(morfolin-1-il)pirimidin-5-karbonitril ve 2-amino-6-(2-(2,6-diklorobenziliden)hidrazinil)-4-(morfolin-1-il)pirimidin-5-karbonitril bileşiklerinde iyi derecede aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



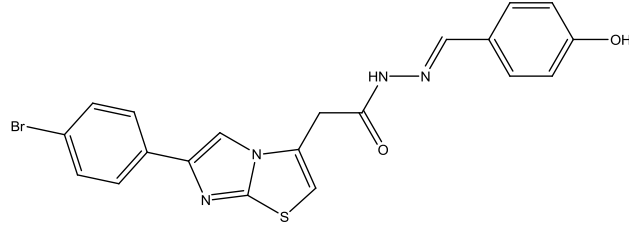
Swamy ve ark. (Swamy ve ark., 2007), 8-[(2-karbohidroksi-3-hidroksi)fenil]oktanal ve 8-[(2-karbohidroksi-3-hidroksi-6-nitro)fenil]oktanal bileşiklerini 80°C'de metanollü ortamda isonikotinic asit ile muamele ederek N-isonikotininil-N'-8-[(2'-karbohidroksi-3'-hidroksi)fenil]oktanal hidrazon ve N-isonikotininil-N'-8-[(2'-karbohidroksi-3'-hidroksi-6-nitro)fenil]oktanal hidrazon bileşiklerini elde etmişler ve bu bileşiklerin *M. smegmatis mc<sup>2</sup>155* karşı antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerin isoniyaziden daha aktif olduğunu ve bileşiklerin *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv*'ye karşı da etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir.



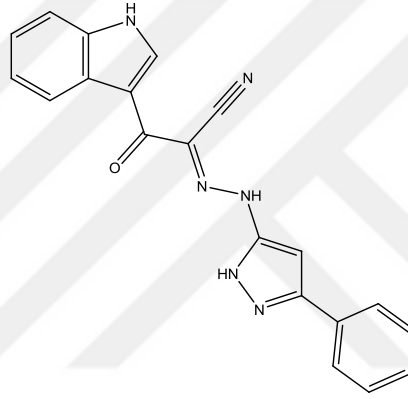
5: R=H

6 :R=NO<sub>2</sub>

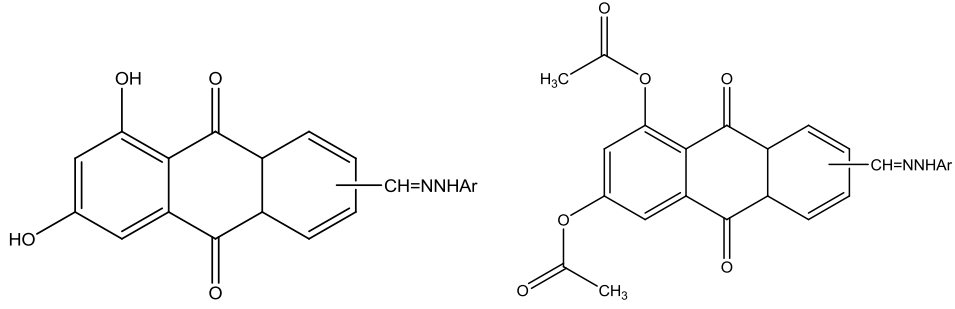
Gürsoy ve Güzeldemirci (Gürsoy ve Güzeldemirci, 2007), [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asit hidrazit bileşiğinden hareketle ariliden hidrazit bileşiklerini elde etmişler ve NCI-H460 (akciğer), MCF7 (göğüs) ve SF-268 (CNS) hücre hatlarına karşı sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar aşağıda formülü verilen bileşiğin prostat hücre hattına karşı log<sub>10</sub> GI<sub>50</sub> değerinin <-8.00 olduğunu ve kanser tedavisinde umut vaat eden bir bileşik olduğunu açıklamışlardır.



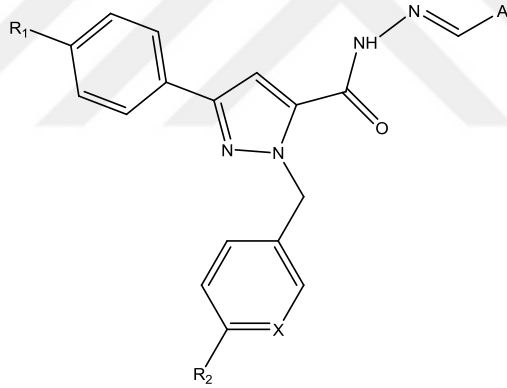
Radwan ve ark. (Radwan ve ark.,2007) 3-sübstitüe indol bileşiğinden hareketle sentezledikleri hidrazon türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen 3-(1*H*-indol-3-il)-3-okso-2-((5-fenil-2*H*-pirazol-3-il)-hidrazano)propiyonitril bileşiğın kayda değır analjezik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu açıklamışlardır.



Varache-Lembège ve ark. (Varache-Lembège ve ark., 2008), 1,3-dihidro ksanton karboksaldehitten hareketle sentezledikleri hidrazon türevlerinin *in vitro* MTT kolorimetrik metodu kullanarak 24 saat ve 72 saatlik zaman dilimleri içinde MCF-7 göğüs kanser hücresine ve KB 3.1 skuamöz hücreli oral karsinom hücrelerine karşı antiproliferatif etkilerini test etmişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda araştırmacılar IC<sub>50</sub> değırleri mikromolar konsantrasyon aralığında olan dört bileşiğın, belirtilen hücre hatların hepsine karşı aktif olduğunu ve bu bileşiklerin doksorubisin ile karşılaştırıldığında proliferasyonda %50 inhibisyon etkisine neden olan konsantrasyonda zamana bağılı önemli bir değışiklik göstermediğini açıklamışlardır.

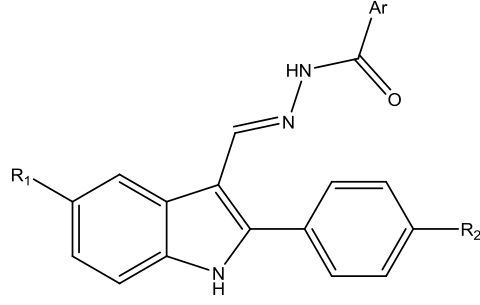


Xia ve ark. (Xia ve ark., 2008), 1-arilmetil-3-aril-1*H*-pirazol-5-karbohidrazit hidrazon bileşikleri sentezlemişler ve A549 akciğer kanser hücresinde büyüme etkisini incelemişlerdir. Yapılan çalışma neticesinde sentezlenen tüm bileşiklerin A549 akciğer kanser hücresinde büyümeyi inhibe edebildiği tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar, bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini incelemiş olup bileşiklerin lipofilite (LogP) değerinin 4.12- 6.80 olduğunda A549 hücrelerinin büyümesini inhibe edebildiğini ve salisilaldehitten hareketle elde edilen hidrazon türevi bileşiklerin daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu açıklamışlardır.

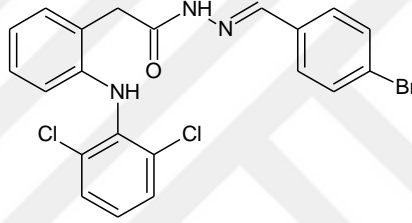


Ar =a: 1,3-benzodioksol-5-il, 2-hidroksifenil; b: 4-hidroksifenil; c: 4-metoksifenil, d:2-furanil

Vogel ve ark. (Vogel ve ark., 2008), 2-fenilindol-3-karbaldehitin çeşitli benzoik asit veya piridin karboksilik asit hidrazitlerle kondensasyonu sonucunda hidrazon türevleri sentez etmişler ve bu bileşiklerin antimikotik aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, hidrazon bileşiklerin kayda değer aktivite sergilediğini belirtmişlerdir.

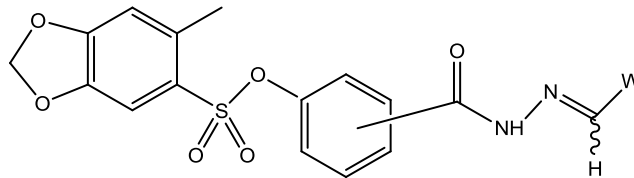


Bhandari ve ark. (Bhandari ve ark., 2008), [2-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetik asit hidrazitten hareketle bir seri hidrazon türevi sentez etmişler ve bu bileşiklerin antiinflammatuar, analjezik ve ülserojenik etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda aşağıda formülü verilen bileşiğin en yüksek anti-inflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir.

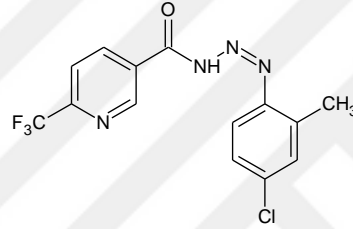


Lima ve ark. (Lima ve ark., 2008), trombin inhibitörü etkin maddeler üzerinde yapılan modelleme çalışmaları neticesinde bu bileşiklerin açilhidrazon türevlerini sentez etmişler ve antirombik etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda;

- 4f ve 4j kodlu bileşiklerin thrombini indükleyerek trombosit agregasyonunu inhibe ettiği,
- 4e ve 4h kodlu bileşiklerin ise TXA2 oluşumu ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve
- 4b ve 4g bileşiklerinin ise thrombinin kolejen ya da araşidonik asiti indükleyerek trombosit agregasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir.

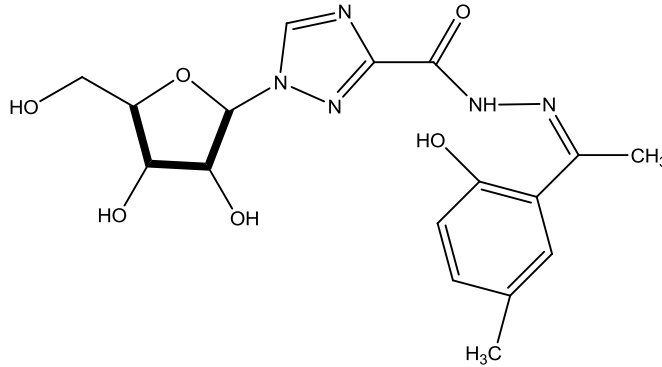


Onnis ve ark. (Onnis ve ark., 2009), 2-sübstitüefenilindol-3-karbaldehit bileşiğini benzoik asit veya piridin karboksilik asidi etanollü ortamda ve asetik asid katalizörlüğünde 1 saat reaksiyona sokarak 2-arilamino-6-trifluorometil-3-hidrazonokarbonil)piridin bileşiklerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar, hidrazon türevi bileşikleri insan hücre hatlarına karşı antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda birçok bileşiğin mikromolar veya nanomolar konsantrasyonda kayda değer GI<sub>50</sub> değeri gösterdiği ve 2,4-diklorofenil sübstitüenti taşıyan 29 kodlu bileşiğin hayvanlarda toksik etki göstermeden tüm kanser hatlarına karşı nanomolar konsantrasyonda etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, 29 kodlu bileşik Ulusal Kanser Entitüsü (NIH) tarafından *in vivo* Hollow Fiber Assay denemesi için seçildiğini de bildirilmiştir.

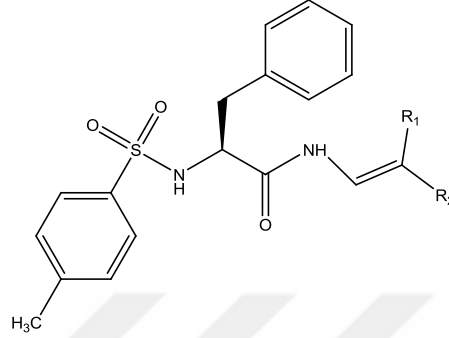


29 kodlu bileşik

Liu ve ark. (Liu ve ark., 2009) ribavirin hidrazit bileşiğini benzaldehit veya asetofenon türevleriyle muamele ederek sentezledikleri hidrazon bileşiklerinin A549 akciğer kanser hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen (Z)-N'-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)etiliden)-1-((2R,3R,-4S,5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamit bileşiğinin 20 µM konsantrasyonda etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



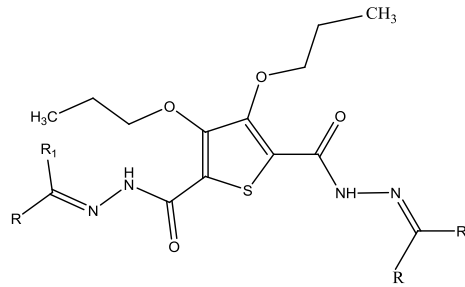
Tian ve ark. (Tian ve ark., 2009), bir seri açilhidrazon türevi sentezlemişler ve bu bileşiklerin CEM hücreleri kullanılarak antiviral ve sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda elde edilen en yüksek aktiviteye 14f ve 14i kodlu bileşiklerin sahip olduğu ve bu bileşiklerin sırasıyla EC<sub>50</sub> değerinin 0.21 ve 0.17 µM olduğu belirlenmiştir.



14f: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub>=3-OCH<sub>3</sub>O, 4-OHPh

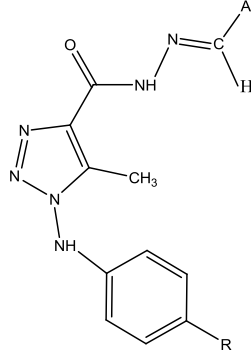
14i: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= benzo(1,3,d)isokzol

Kulandasamy ve ark. (Kulandasamy ve ark., 2009), 3,4-dipropiloksi-N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-bis(süstitüe)tiyofen-2,5-dikarbohidrazit bileşikleri sentez etmişler ve bu bileşiklerin maksimal elektroşok (MES) ve subkutan pentilentetrazol (PTZ) nöbet testleriyle nörotoksisite ile antikonvülsan aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan aktivite çalışmasına göre elde edilen bileşiklerin arasından düşük nörotoksisite ve yüksek aktivite gösteren bileşik 3,4-dipropiloksi-N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-bis[1-(2-tiyenil)etiliden]tiyofen-2,5-dikarbohidrazit olduğu tespit edilmiştir.



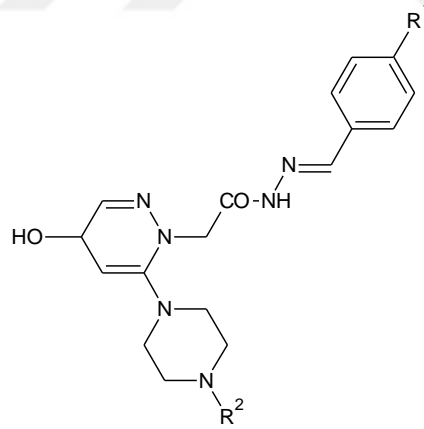
Jordão ve ark. (Jordão ve ark., 2009), bir seri N-süstitüe-fenilamino-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-karbohidrazit bileşikleri sentezlemişler ve araşidonik asit, adrenalin ve ADP kullanılarak insan trombosit agregasyona karşı *in vitro* antiplatelet

aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 2a, 2c, 2e, 2g ve 2h kodlu bileşiklerin antiplatelet aktivite açısından umut verici moleküller olduğunu açıklamışlardır.



**2a:** R=H, Ar=fenil, **2c:** R=H, Ar=piridin-4-il, **2e:**R=H, Ar=6-bromo-thien-2-il  
**2g:**R=H, Ar=furan-2-il, **2h:** R=Cl, Ar=furan-2-il

Gökçe ve Küpeli (Gökçe ve Küpeli, 2009), bir seri 6-süstitüe-3(2H)-piridazon-2-asetil-2-(p-süstitüebenzil)hidrazon bileşikleri sentezlemiş olup bu bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerini incelemiştir. Elde edilen bileşikler indometazin ile aynı oranda antiinflamatuvar etki ve aspirinden daha yüksek analjezik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin ülserojenik yan etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir.

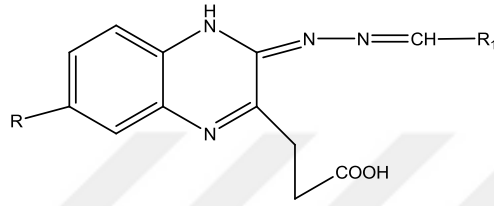


Khan ve ark. (Khan ve ark., 2009) 1,2-diaminobenzen bileşiğini  $\alpha$ -ketoglutarik asit ile muamele ederek 3-(3-okso-3,4-dihidrokinoksalin-2-il) propiyonik asit elde etmiş ve bu bileşiğin hidrazin hidrat ile tepkimesi sonucunda hidrazit türevi sentez edilmiştir. Sentezlenen hidrazit bileşiğinin etanollü ortamda aromatik aldehitlerle rekasiyonu sonucunda bir seri yeni hidrazon türevleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin antiinflamatuvar, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Araştırmacılar;

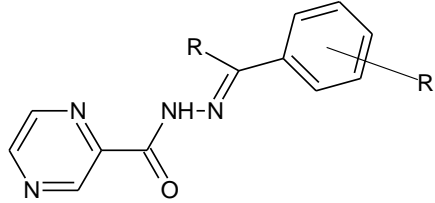
-sentezlenen bileşiklerden bazılarının orta derecede antimikrobiyal etkilerinin olduğunu,

- *para* konumunda fluoro ve kloro gibi elektronegatif sübstitüsyonları içeren bileşiklerin *orto* veya *meta* konumunda elektronegatif/elektropozitif gruplar içeren bileşiklerden daha yüksek antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu,

- *para* konumunda metoksi grubu içeren bileşiklerin daha yüksek antiinflamatuvar özelliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Abdel-Aziz ve Abdel-Rahmen (Abdel-Aziz ve Abdel-Rahmen, 2010), pirazin 2-karboksilik asid hidrazit bileşiğinden hareketle bir seri hidrazon türevi sentezlemiş ve bu bileşiklerin *M.tuberculosis* karşı antitüberküler aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan çalışma neticesinde sentezlenen hidrazon türevlerinin pirazinamid'den daha az aktif olduğu tespit edilmiştir.



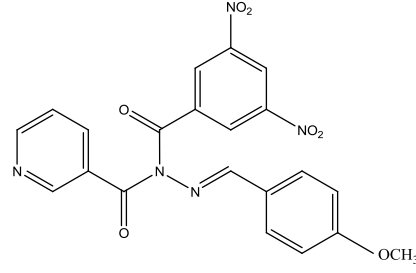
**3a:** R = H, R<sup>1</sup> = 4-Cl; **3b:** R = H, R<sup>1</sup> = 2-OH; **3c:** R = H, R<sup>1</sup> = 3-OH;

**3d:** R = H, R<sup>1</sup> = 4-OH; **3e:** R = H, R<sup>1</sup> = 3-NH<sub>2</sub>; **3f:** R = H, R<sup>1</sup> = 4-OCH<sub>3</sub>;

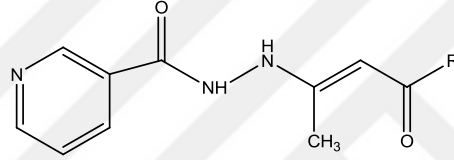
**3g:** R = H, R<sup>1</sup> = 3-OCH<sub>3</sub>, 4-OH; **3h:** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H;

**3i:** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-OCH<sub>3</sub>; **3j:** R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Br

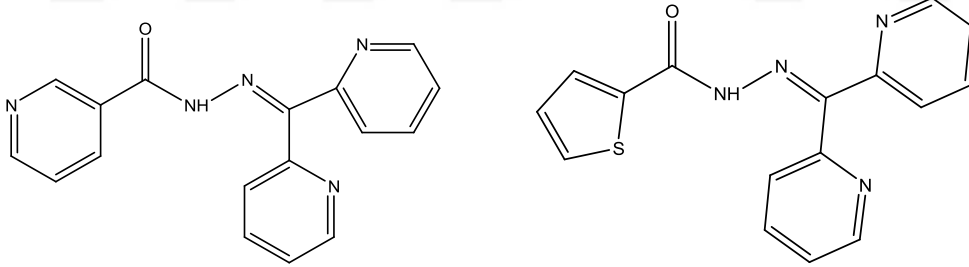
Kumar ve ark. (Kumar ve ark., 2010), bir seri benzoik asit hidrazonları ve bu bileşiklerin nikotin asit türevlerini sentezleyip *M. tuberculosis* (MTB) suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini test etmişlerdir. MİK değeri  $3.5 \times 10^{-3}$  olan nikotinik asit N-(3,5-dinitrobenzoil)-N'-(4-metoksibenziliden)hidrazit bileşiğinin elde edilen bileşikler arasından en yüksek aktiviteyi gösterdiği tespit edilmiştir.



Pavan ve ark. (Pavan ve ark., 2010), bir seri izonikotinoilhidrazon bileşiklerini sentezleyip antitüberküler aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşikler arasında aşağıda formülleri verilen bileşiklerin, birinci kuşak ve ikinci kuşak antitüberküler ilaçlara göre kıyaslanabilir veya daha iyi aktivite ve daha az toksik etki göstermiş olmasından dolayı tüberküloz tedavisinde umut vaad edici bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.



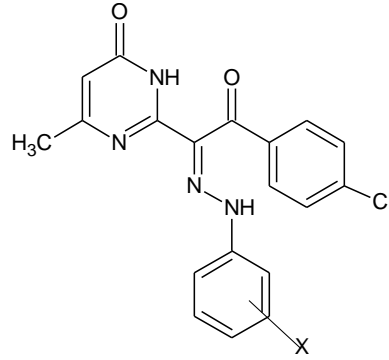
R: fenil, metil



Edrees ve ark. (Edrees ve ark., 2010) bir seri 2-[N-aril-2-okso-2-(4-klorofenil)etanhidrazonil]-6-metil-4(3H) pirimidinon bileşiği sentez edip bu bileşiklerin antitümör, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar;

- *E. coli* suşuna karşı 5f, 5g ve 5h kodlu bileşiklerinin orta derecede etki gösterdiğini,
- 5g ve 5h bileşiklerinin *S. aureus* suşuna karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiğini ve

- 5b, 5d ve 5i bileşiklerinin de tümör hücre hatlarına karşı kaydedeğer aktivite sergilediğini tespit etmişlerdir.



a= 4-OCH<sub>3</sub>, b= 4-CH<sub>3</sub>, c: 3-CH<sub>3</sub>, d=H, e:4-Cl

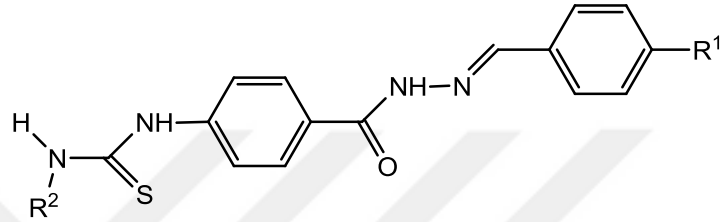
f:3-Cl, g:3-NO<sub>2</sub> h: 4-NO<sub>2</sub>, i=4COCH<sub>3</sub>, j: 4-COOEt

Effenberger ve Schobert (Effenberger ve Schobert, 2010) doymuş, doymamış ve terpen ile sonlandırılmış yağ asitlerini kullanarak doksorubisin N-açilhidrazon türevleri sentez etmişler ve insan HL-60 lenfoma, 5182A melanoma, MCF-7/topo göğüs ve KB-V1/Vbl serviks karsinoma hücrelerine karşı antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar (metoksikarbonil)andekanoil hidrazon yapısı içeren bileşiğin KB-V1/Vbl ve 518A2 hücrelerine karşı doksorubisinden daha aktif olduğunu tespit etmişlerdir.

Cui ve ark. (Cui ve ark., 2010) furan yapısı içeren 2 seri N-açilhidrazon türevi bileşikler sentez etmişler ve bileşiklerin antitümör aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda insan promiyelositik lösemi hücrelerine karşı IC<sub>50</sub> değeri 16.4 µM olan (E)-2-hidroksibenzaldehit-5-(2,4-difluorofenil)furoil hidrazon bileşiğinin doksorubisinden daha yüksek aktivite gösterdiği ve bu nedenle kanser tedavisinde umut vaad eden bir bileşik olduğu tespit edilmiştir.

Çıkla ve ark. (Çıkla ve ark., 2010) 4-aminobenzoik asit hidraziti 4-fluorobenzaldehit veya 4-(triflurometil)benzaldehyt ile reaksiyona sokarak 4-amino-N'-[(4-sübstitüefenil)metilen]benzoik asit hidrazit türevlerini elde etmişler ve bu bileşikleri de sübtitüe aril izosiyanatlarla muamele ederek 1-[4-[[2-[(4-sübstitüefenil)metilen]hidrazino]karbonil]fenil]-3-sübstitüe tiyüere türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin *in vitro* MT-4 hücre kültüründe

*HIV-1 (IIB)* ve *HIV-2 (ROD)* suşlarına karşı, HeLa, Vero, HEL ve E6SM hücre kültürü ortamlarında *HSV-1*, *HSV-2*, *Coxsackie B4*, *Sindbis* ve *varicella-zoster* virüslerine karşı antiviral; *M.tuberculosis H37 Rv* suşuna karşı antitüberküler; A 549 ve L 929 hücre hatlarına karşı da antikanser ve sitotoksik etkinliklerini incelemiştir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin kayda değer antitüberküler ve antiviral aktivite sergilemediğini, ancak 4a, 5a ve 5e bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda ve 4 günlük inhibisyon periyodunda %10-20 oranında sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

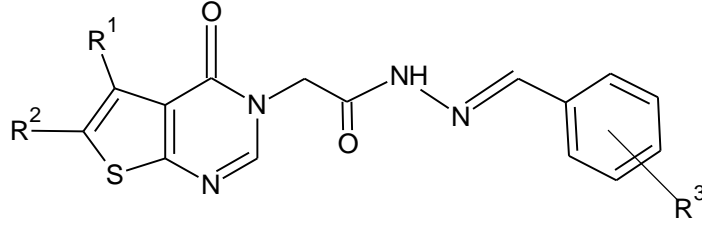


Sivaumar ve ark. (Sivakumar ve ark., 2010) bir seri (4Z)-3-metil-1-((2-okso-2H-kromen-4-il)karbonil)-1H-pirazol-4,5-dion 4-((4-sübstitüefenil)hidrazin) bileşiklerini sentez edip bu bileşiklerin analjezik etkilerini incelemiştir. Araştırmacılar aromatik pozisyonda 4-kloro, 4-bromo, 3,4-dikloro, 3,4-dibromo ve 4-metil gruplarının olmasının analjezik etkiyi arttırdığını tespit etmişlerdir.

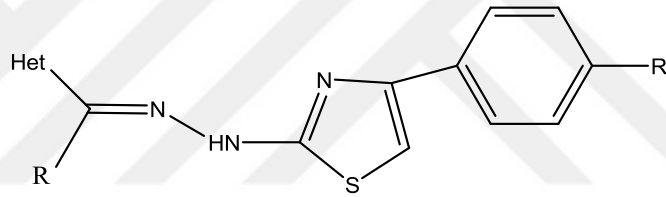
Lou ve ark. (Lou ve ark., 2011) hücre bazlı tarama yöntemini kullanarak tiyopirimidin yapısı taşıyan bazı asetohidrazonların sitotoksik etkiye sahip olacağını bulmuşlardır ve bu bilginin ışığında 38 adet N'-benziliden-2-(4-okso-2,3-dipirimidin-3(4H)-il)asetohidrazon bileşiklerini sentezlemiştir. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin MTT testi ile sitotoksik aktivitelerini incelemiştir. Yapılan inceleme sonucunda araştırmacılar sentezlenen birçok bileşiğin;

- A549, HeLa, ve MBA-MD-231 tümör hücrelerine karşı IC<sub>50</sub> değeri 10 ila 20 µm arasında olduğunu,
- elde edilen bir çok bileşiğin flow sitometri ve kaspaz aktivite testleriyle kaspaz-bağımlı apoptoziye indüklediğini,
- HEK-293T normal hücre hattına karşı net bir etkilerinin olmadığını, fakat tümör hücrelerine karşı selektif bir etkisinin olduğunu,
- Floresan polarizasyon *in vitro* bağlama testi ile bileşiklerin Mcl-1 ve

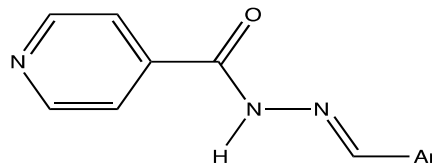
Bid arasındaki etkileşimi önemle derecede etkilemediği ve bundan dolayı sitotoksik mekanizmalarını başka bir mekanizma üzerinden sağladığını tespit etmişlerdir.



Chimenti ve ark. (Chimenti ve ark., 2011) [4-(4'-süstitüefenil)tiyazol-2-il]hidrazin türevlerini sentez edip ve klotrimazol ve flukonazol referanslarına karşı *in vitro* antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerden bazılarının *C. albicans* ve *C. glabrata* 'ya karşı aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



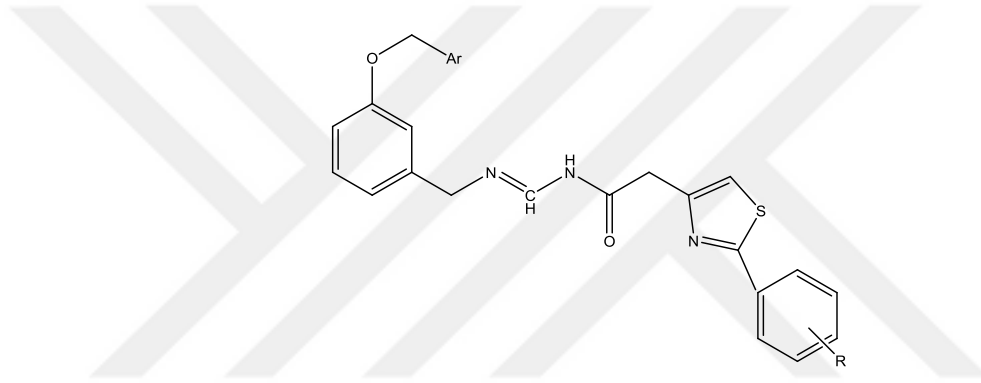
Thomas ve ark. (Thomas ve ark., 2011), mikrodalga yöntemi kullanarak sulu ortamda izoniyazit ve süstitüte aldehyitleri tepkimeye sokarak N'-[(1Z)-(süstitüearil)metiliden]piridin-4-karbohidrazit bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antidepresan ve nöotropik aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin antidepresan ve nöotropik aktiviteye sahip olduğunu, N'-[(1Z)-(2,5-dimetoksifenil)metiliden]piridin-4-karbohidrazit bileşiğin yüksek antidepresan ve N'-[(1Z)-(4-nitrofenil)metiliden]piridin-4-karbohidrazit bileşiğinin en yüksek nöotropik aktiviteyi gösterdiğini belirtmişlerdir.



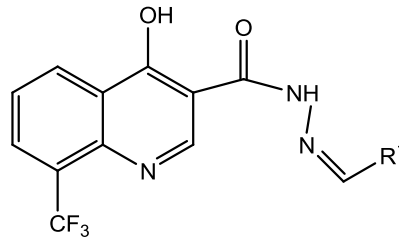
Ar: 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Moldovan ve ark. (Moldovan ve ark., 2011), 2-ariltiazol hidrazon türevi bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin akut faz kemik iliği cevabı, fagosit aktivite ve hücrel nitrik oksit (NO) oluşturma kapasitesini inceleyerek antiinflamatuvar aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan çalışma neticesinde;

- 3,4,16 ve 22 kodlu bileşiklerin nitrik asit oluşumunu inhibe etme etkisinin meloksikam'dan daha yüksek olduğu ,
- 10,15,17,18 ve 22 kodlu bileşiklerin de düşük nötrofil yüzdesinden kaynaklanan kesin lökosit sayısını azaltıkları,
- tüm bileşiklerin fagosit aktivitesini inhibe ettikleri tespit edilmiştir.

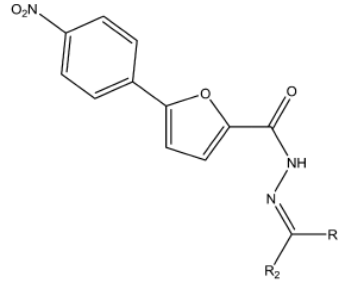


Thomas ve ark. (Thomas ve ark., 2011) yaptıkları diğer bir çalışmada 4-hidroksi-8-(trifluorometil)kinolin-3-karbohidrazit bileşiğini etanollü ortamda 26-30 °C' de aldehit bileşikleriyle 30 dakika karıştırarak bir seri hidrazon türevi sentez etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antimikobakteriyel suşlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini test etmişler ve 5b, 5e, 5h ve 5j bileşiklerin umut vaat eden bileşikler olduğunu açıklamışlardır.

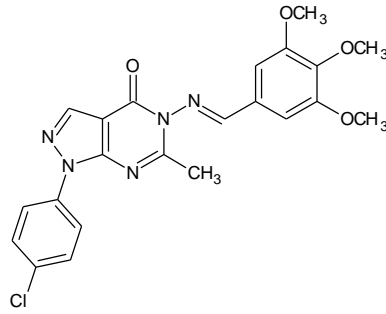


Yogeeswari ve ark. (Yogeeswari ve ark., 2011), bir seri 5-(4-nitrofenil) furoik-2-asit hidrazon türevlerini sentez etmişler ve sentezlenen bileşiklerin anti-

hiperaljetik ve anti-allodirik etkilerini sıçanlarda kronik konstrikasyon hasarına bağılı deneysel diyabetik nöropati modeli ile incelemiştirler. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin önemli derecede aktivite gösterdiğini ve nöropatik ağrı tedavisi için umud vaad eden yeni öncü bileşikler olduğunu belirtmişlerdir.

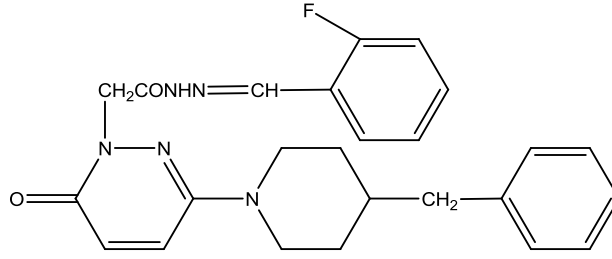


Hassan ve ark. (Hassan ve ark. 2011), bir seri pirazolo [3,4-d]pirimidin ve pirazol hidrazonları sentez etmişler ve bu bileşiklerin insan göğüs adenokarsinom hücresi olan MCF-7 hücre hattına karşı antiproliferatif aktivitelerini incelemiştirler. Araştırmacılar, (*E*)-1-(4-klorofenil)-6-metil-5-(3,4,5-trimetoksibenzilidenamino)-1*H*-pirazolo[3,4d]-pirimidin-4(5*H*)-on bileşiğinin 7,60 ve 13,29  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değerlerine sahip olduğu ve sisplatine kıyasla daha etkin bir bileşik olduğunu açıklamışlardır.

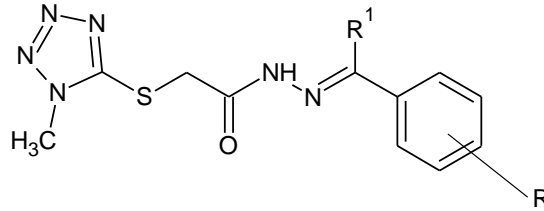


Özdemir ve ark. (Özdemir ve ark., 2012) sentezledikleri 6-süstitüe -3(2*H*)-piridazinon-2-asetil-2-(süstitüebenzil) hidrazon türevlerinin analjetik, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri incelemiştirler. Araştırmacılar sentezlenen 2-(3-(4-benzilpiperidin-1-il)-6-oksopiridazin-1((6*H*)-il)-*N'*-(2-fluorobenziliden)ase -tohidrazit bileşiğinin asetilsalisik asitten daha yüksek analjetik etkiye ve antiinflamatuar aktivitesinin de indometasin bileşiğine çok yakın olduğunu tespit

etmişlerdir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin orta derece antimikrobiyal etkilerinin olduğu belirtilmiştir.



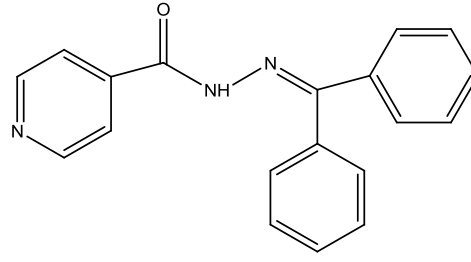
Altıntop ve ark. (Altıntop ve ark., 2012), 2-[(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)tiyo]-asetohidrazit bileşiğini etanollü ortamda süstitüe aldehit veya ketonlarla 5 saat reaksiyona sokarak bir seri hidrazon türevi sentezlemiştir. Araştırmacılar elde edilen bileşiklerin *Candida* türlerine karşı antifungal aktivitelerini test edip ketokonazol ile karşılaştırmış ve en aktif antikandidal bileşiklerin genotoksitesini umuC ve Ames testleri ile belirlemiştir. Ayrıca NIH3T3 ve A549 hücre hatlarına karşı hidrazon bileşiklerin sitotoksik etkilerini incelemiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde *C.albians*'a karşı MİK değeri 0.05 mg/ml olan bileşik 8 en yüksek antifungal etkiyi, bileşik 5'in de A549 hücre hattına karşı umut veren antikanser bileşik olduğu ortaya çıkmıştır.



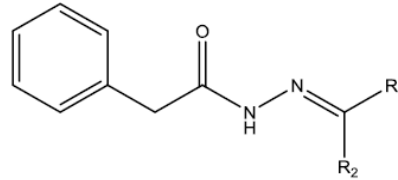
Bileşik 5: R=Cl, R<sup>1</sup>=H

Bileşik 8:R=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=H

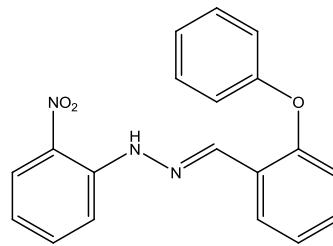
Malhotra ve ark. (Malhotra ve ark., 2012) bir seri ( *E*)- N'-(süstitübenziliden)isonikotin hidrazit türevlerini sentez edip maksimal elektroşok (MES) ve subkutan pentilenetetrazol (scPTZ) nöbet modelleriyle antikonvülsan aktivitelerini incelemiştir. Yapılan inceleme sonucunda N'-(difenilmetilen)isonikotin hidrazit bileşiğinin MES ve scPTZ nöbet modellerinde koruma sergilediği tespit edilmiştir.



Sharma ve ark. (Sharma ve ark., 2012) 2-fenil asetohidrazit bileşimini uygun benzaldehit veya aromatik ketonlarla muamele ederek sentezledikleri hidrazon türevlerinin maksimal elektroşok yöntemiyle *in vivo* antinovülsan aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar elektron çeken grupların süstitüye olduğu bileşiklerin önemli derecede nöbetleri azalttığını bildirmişlerdir.

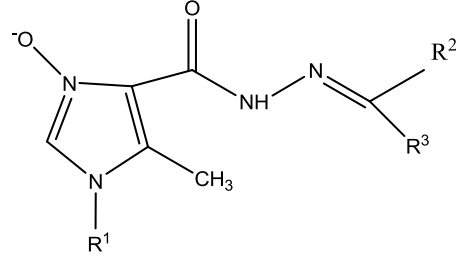


Koopaei ve ark. (Koopaei ve ark., 2013) sentezledikleri yeni hidrazon türevlerinin abdominal konstriksiyon testi (ağrıdan kıvranma testi) ile analjezik aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen birçok bileşiğin kontrol ilacına kıyasla önemli derecede ağrıyı azalttığını ve 2-(2-fenoksibenziliden)-1-(2-nitrofenil)hidrazin bileşiğinin mefenamik asitten daha aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



Pieczonka ve ark. (Pieczonka ve ark., 2013) 3-okso-1*H*-imidazol-4-karbohidrazit bileşimini oda sıcaklığında ve metanollü ortamda süstitüe aldehit veya ketonlara 16 saat karıştırarak yada metanollü ortamda 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak bir seri hidrazon türevi elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitelerini test etmişler ve 6i, 6j ve 6k kodlu maddelerin en yüksek aktiviteyi

gösterdiğini açıklamışlardır.

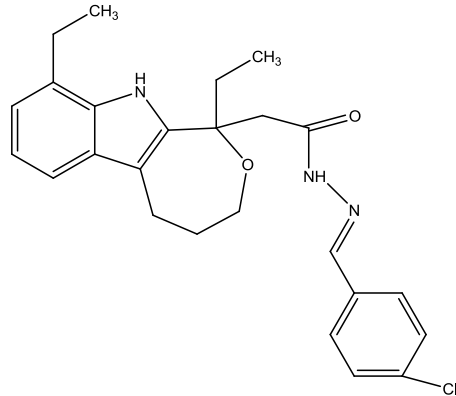


**6i:** 1-Benzil-5-metil-N'-[(Z)-(5-nitro-2-furil)metiliden]-1H-imidazol-4-karbohidrazit- 3-oksit

**6j:** 1,5-Dimetil-N'-[(Z)-(5-nitro-2-furil)metiliden]-1H-imidazol-4-karbohidrazit 3-oksit

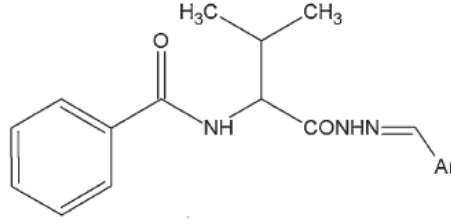
**6k:** 1-Sikloheksil-5-metil-N'-[(Z)-(5-nitro-2-furil)metiliden]-1H-imidazol-4-karbohidrazit-3-oksit

Çıkla ve ark. (Çıkla ve ark., 2013) , etodolak etkin maddesinden hareketle etodolak hidrazit-hidrazonları sentez edip 60 tane insan hücre hattına arşı antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda sentezlenen 9 kodlu 2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol-1-il)asetik asit [(4-klorofenil)metil]hidrazit bileşiğinin prostat hücre hattı PC-3'e karşı  $10^{-5}$  M (10  $\mu$ m) konsantrasyonunda %58.24 büyüme inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca MIT kolometrik metot ile 9 kodlu bileşiğin çeşitli dozlarda *in vitro* prostat hücre hattı PC-3'e ve sıçan fibroblast L-929 hücre hattına karşı hücre yaşayabilirlik ve büyüme inhibisyonu da test edilmiş olup bileşiğin antikanser etkiyi PC-3 hücresine karşı  $IC_{50}$  54 $\mu$ M (22.842 mg/mL)konsantrasyonda gösterdiği ve etodolak ile kıyaslandığında L-929 sıçan fibroblastında sitotoksi etki göstermediği açıklanmıştır.



Tatar ve ark. (Tatar ve ark., 2013), 2-aroilamino-3-metilbütanohidrazit bileşiğinden hareketle sentezlediği hidrazon türevlerinin anti-HIV aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda 8S, 11S ve 12S kodlu bileşiklerin  $IC_{50}$

değerleri sırasıyla 123.8  $\mu\text{M}$  (selektif indeks, SI > 3), 12.1  $\mu\text{M}$  (SI > 29) ve 17.4  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda anti-HIV aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

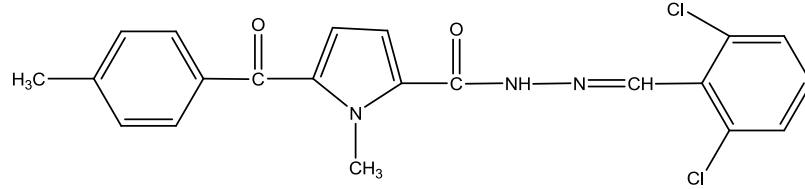


8S: 2-fluorofenil, 11S: 2,6-difluorofenil, 12S: 2-fluoro-6-klorofenil

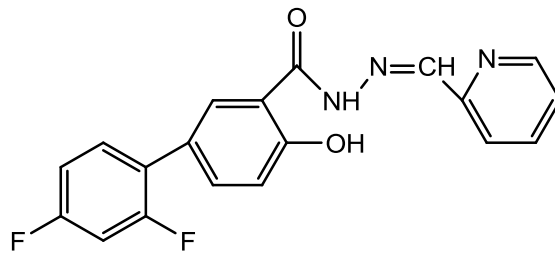
Kaplanek ve ark. (Kaplanek ve ark., 2015), Tröger baz yapısındaki diester bileşiğini oda sıcaklığında dioksanlı ortamda hidrazit hidrat ile muamele ederek hidrazit bileşiği elde etmişlerdir. Sentezlenen hidrazit bileşiğini de oda sıcaklığında ve dimetilsülfoksitli ortamda 5-süstitüe-2-hidroksibenzaldehit veya 2-N-heterosiklik aldehitveya keton bileşikleriyle tepkimeye sokarak hidrazon bileşiklerini elde edilmiştir. Araştırmacılar CCRF-CEM (T-lymphoblastic leukaemia), CEM-DNR (T-lymphoblastic leukaemia, daunorubisin dirençli), K562 (akut miyeloid lösemi) and K562-TAX (akut miyeloid lösemi, Paklitaksel'e dirençli), A549 (insan akciğer adenokarsinoma), HCT116 (insan kalın bağırsak kanseri), HCT116p53 (insan kalın bağırsak kanseri, p53-eksikliği) kanser hücre hatlarını ve BJ (insan fibroblast) and MRC-5 (insan akciğer fibroblast) sağlıklı hücre hatlarını kullanarak sentezlenen hidrazon bileşiklerinin antikanser aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan aktivite çalışması neticesinde 2-hidroksi-5-metoksibenziliden (hidrazon 7), 2- hidroksi -5-fluorobenziliden (hidrazon 8), kinolin-2-il-metiliden (hidrazon 13) and di(2-piridil)metiliden (hidrazon 14) yapısı içeren hidrazon bileşiklerinin en yüksek antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Küçüküznel ve ark. (Küçüküznel ve ark., 2015), tolmetin etkin maddesinden hareketle bir seri hidrazit-hidrazon türevi sentez etmiş ve sentezlenen bileşikler arasından 4g kodlu N'-[(2,6-diklorofenil)metiliden]-2-[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]asetohidrazit bileşiğinin MTT kolorimetrik metodu ile HCT-116 (ATCC, CCL-247) ve HT-29 (ATCC, HTB-38) kolon hücre hatları kullanılarak çeşitli dozlarda büyüme inhibisyonunu ve hücre yaşayabilirliğini test edilmiştir. 4g bileşiğinin kolon hücre hattı HT-29 (ATCC, HTB-38) karşı  $\text{IC}_{50}$  değeri 76  $\mu\text{m}$  olarak

saptanmıştır ve tolmetine kıyasla NIH3T3 fare embriyonik fibroblast hücrelerine karşı sitotoksosite göstermemiştir. Ayrıca, araştırmacılar 4g bileşiğinin apoptotik yolda kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 ve anneksin- V aktivasyonunu sağlamasından dolayı antikanser etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

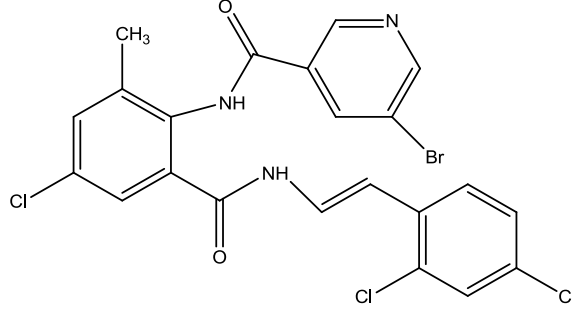


Kardeşler ve ark. (Kardeşler ve ark., 2015) sentezledikleri 2',4'-difluoro-4-hidroksi-N'-(arilmetiliden)bifenil-3-karbohidrazit bileşiklerinin anti-HCV ve antikanser etkilerini test etmişlerdir. Araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerinin birçoğunun Huh7/Rep-Feo1b ve Huh 7.5-FGR-JCI-Rluc2A sisteminde viral replikasyonunu inhibe ettiğini ve 3b kodlu 2',4'-difluoro-4-hidroksi-N'-(2-piridilmetiliden)-bifenil-3-karbohidrazit bileşiğinin ve diflunsial etkin maddesinin artan konsantrasyonlarda (2.5-40  $\mu\text{M}$ ) sulforhodamin B testi ile 72 saat karaciğer hücre hatlarına (Huh7, HepG2, Hep3B, Mahlavu, FOCUS and SNU-475) karşı antiproliferatif aktivitelerini incelemişlerdir. 3b bileşiğinin Huh7, HepG2, Hep3B, Mahlavu, FOCUS ve SNU-475 hücrelerine karşı  $\text{IC}_{50}$  değerlerinin sırasıyla 10, 10.34 16.21 4.74, 9.29 ve 8.33  $\mu\text{M}$  olduğu ve apoptotik hücre ölüm indüksiyon indikatörü olarak SubG1/G0 fazında dramatik hücre döngü kontrolü ürettiği tespit edilmiştir.

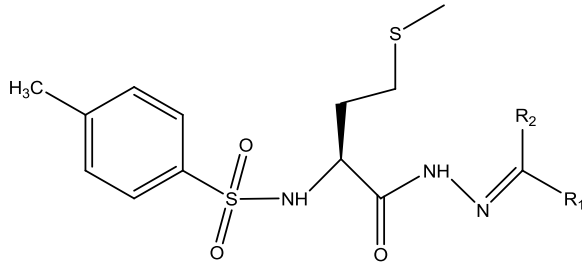


Yang ve ark. (2016), pirimidin amit yapısı içeren bir seri hidrazon türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin *Nilaparvata lugens* (*N.lugens*), *Plutella xylostella* (*P.xylostella*), *Mythimna separata* (*M. separata*), *Helicoverpa armigera* (*H. armigera*), *Pyrausta nubilalis* (*P. nubilalis*) ve *Culex pipiens pallens* (*C. pipiens pallens*)'e karşı insektisidal aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden en yüksek insektisidal aktiviteyi aşağıda formülü verilen

5-bromo-N-(2-(2-(2,4-diklorobenziliden)hidrazinokarbonil)-5-kloro-3-metil-fenil)-piridinamit bileşiğinin gösterdiği tespit edilmiştir.

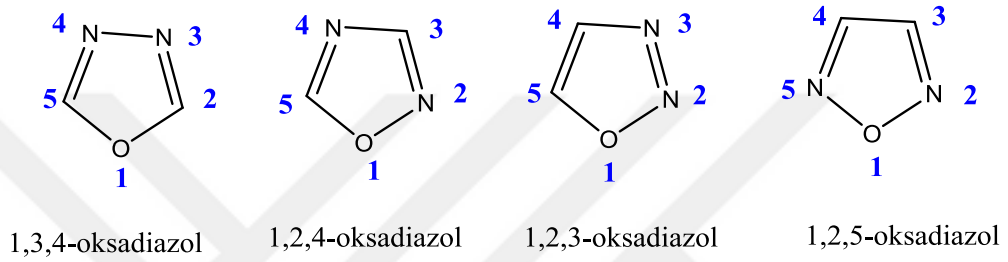


Tatar ve ark. (Tatar ve ark., 2016), (2S)-4-(metilsülfanil)-2-[[4-metilfenil)sülfonil]-amino]bütanoik asit hidrazit bileşiğinden hareketle sentezlediği 38 adet açilhidrazon bileşiğin anti-HIV ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen tüm bileşilerin Gram (+) bakterilerine karşı güçlü bir aktivite gösterdiğini ve 23 kodlu bileşiğin metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) karşı MİK değerinin 3.9 g/ml olduğunu bildirmişlerdir. 30 kodlu bileşiğin ise *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, and *Bacillus cereus*'a karşı MİK değerinin 8 g/ml olduğunu açıklamışlardır.



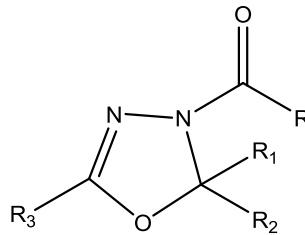
#### 4.2. 1,3,4-Oksadiazolin Türevi Bileşikler

Bir oksijen atomu ve 2 azot atomu içeren 5 üyeli halka sistemine oksadiazol veya furadiazol denir. Furan halkasının 2 adet metilen grubunun (=CH) 2 adet piridin tipi nitrojen (-N=) ile yer değiştirmesi sonucunda türetilmiştir. Oksadiazol halkasının içerdiği azot atomlarının konumlarına göre 4 tip izomeri mevcut olup bunlar 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,3,4-oksadiazollerdir (Soraes de Oliveira ve ark., 2012).

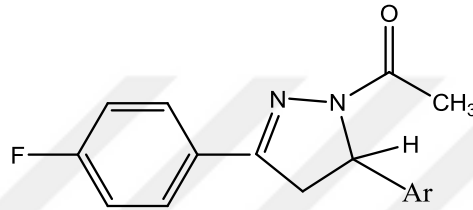


Hidrazit-hidrazonların asetik anhidrit veya açıklarürlerle intramoleküler siklizasyonu sonucunda stabil bir yapıya sahip olan 2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenmektedir. 2,3-Dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin antiinflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antidepresan, antitümör, antikonvülsan ve antioksidan gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı son yıllarda 2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşikleri ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (Abadi ve ark., 2003, Rajak ve ark., 2009 , Rollas ve Karakuş, 2012).

Hearn ve ark. (Hearn ve ark., 1995) sentezledikleri hidrazit-hidrazolarını asetik anhidrit veya propiyon anhidritle ile muamele ederek 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentez etmişlerdir.

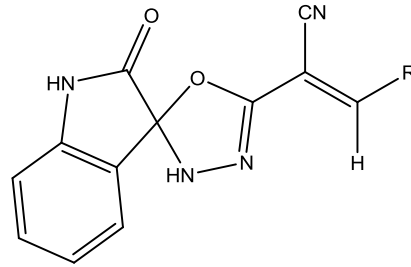


Rollas ve ark. (Rollas ve ark., 2002) 4-fluorobenzoik asit hidrazitten hareketle hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin asetik anhidritli ortamda siklizasyonu sonucunda 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin bileşiklerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen hidrazon türevi ve 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin türevi bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* karşı antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda 4-fluorobenzoik asit [(5-nitro-2-furanil)metilen]hidrazit bileşiğinin *S. aureus*'a karşı seftriakson ile aynı aktiviteyi ve NCLS 1997 verilerine göre 1c, 1d, 2a bileşiklerinin MİK değerleri seftriakson ile benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

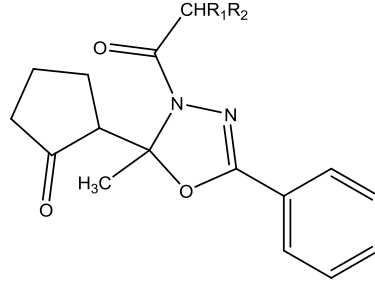


Ar: 5-nitrofuran-2-il, 4-nitrofenil, 3-nitrofenil, 2,4-dinitrofenil

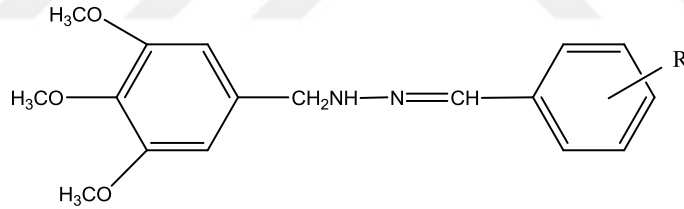
Allam ve ark. (Allam ve ark., 2002) siyanoasetildiazoinol-2-on bileşiğini asetik asit ile siklize ederek siyanometiloksadiazol spiroindolin bileşiğini ve elde edilen bu bileşiği de süstitüe aldehit türevleriyle muamele ederek non-asetile spiro 1,3,4-oksadiazolin türevleri sentez etmişlerdir.



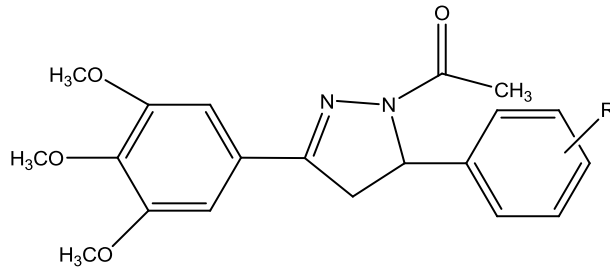
Tsoleridis ve ark. (Tsoleridis ve ark., 2003) hidrazon türevlerini trietilamin ve benzen varlığında açıl klorür bileşiği ile muamele ederek yada trietilamin varlığında fenoksiasetik asit-tolüen-p-sulfonil klorür ile muamele ederek 3-açıl-2,5-disüstitüe-1,3,4-oksadiazolin bileşikleri elde etmişlerdir.



Jin ve ark. (Jin ve ark., 2006) N'-süstitüe benziliden-3,4,5-trimetoksi-benzohidrazid bileşiğinden hareketle sentezledikleri hidrazon ve 3-asetil-2-süstitüe fenil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentez etmişler ve MTT metodu kullanarak sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antiproliferatif aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda 2a,2b, 2c ve 2f kodlu hidrazon türevlerinin ve 3l, 3m kodlu oksadiazolin bileşiklerinin PC3 hücrelerine karşı aktif olduğunu ve IC50 değerlerinin sırasıyla 0.2, 1.8, 0.2, 1.2, 1.7, ve 0.3  $\mu$ M olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar 2a, 2c ve 2f kodlu hidrazonların Bcap37 ve BGC823 hücrelerine karşı orta derecede etkili olduğunu bildirmişlerdir.



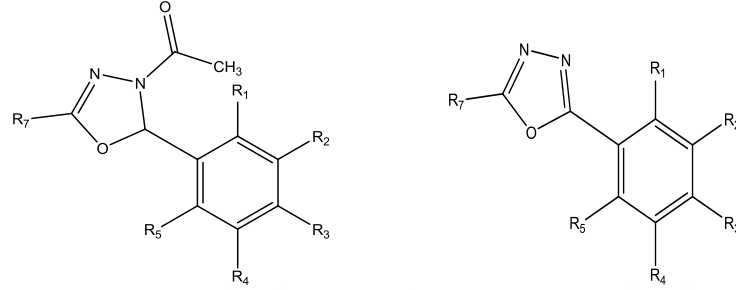
**2a-o**



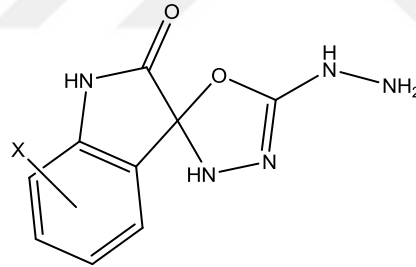
**3a-o**

a: 2-F, b: 3-F, c:4-F,d: 2-CF<sub>3</sub>, e:3-CF<sub>3</sub>, f: 4-CF<sub>3</sub>, g: 3,4-2Cl, h: 2,5-2OCH<sub>3</sub>, i: 3,4-2F, j: 2,3-2OCH<sub>3</sub>, k: 4-Cl-3-NO<sub>2</sub>, l: 3,5-2Cl, m: 2,4-2OCH<sub>3</sub>, n: 2,6-2Cl, o: 3,4,5-3OCH<sub>3</sub>

Somoygi (Somoygi, 2007) keton veya aldehit bileşiklerinden sentezlenmiş açıl hidrazon türevlerini asetik anhidritle muamele ederek 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerini ve bu bileşikleri de potasyum permanganate veya amonyum seryum (IV) nitrat ile oksitleyerek 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevlerini elde etmişlerdir.

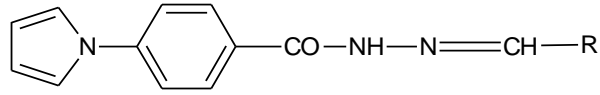


Islam ve ark. (Islam ve ark., 2007) non-sübstitüe asetanilidden hareketle isatin ve sentezlenen isatin türevlerini 4 saat asetik anhidrit ile geri çeviren soğutucu altında muamele ederek 1,3,4-oksadiazolin türevlerini elde etmiş ve sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar kloro sübstitüenti içeren bileşiğin daha yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

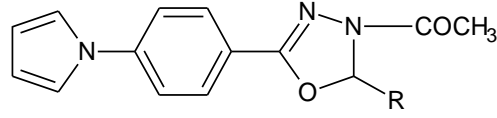


X:H, Cl

Joshi ve ark. (Joshi ve ark., 2008), 4-pirol-1-il-benzoik asit hidrazit bileşiğinden hareketle hidrazon türevlerini ve 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin bileşiklerini sentez etmişlerdir. Gram (+) ve Gram (-) karşı antibakteriyel, *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 1,3,4-oksadiazolin yapısı içern 7a ve 7b kodlu bileşiklerin *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı kayda değer aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



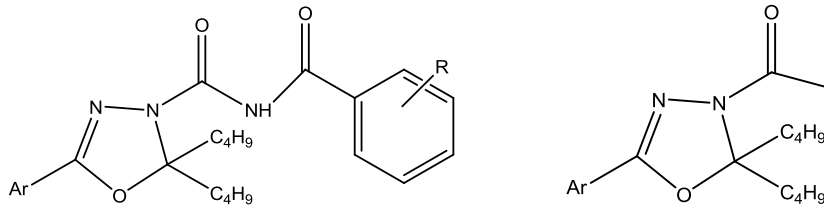
6a-e



7a-eR: (a) fenil, (b) 2,6-diklorofenil, (c) 3-nitrofenil, (d) 4-(dimetilamino)fenil, (e) 4-hidroksifenil

Ke ve ark. (Ke ve ark. 2008) aroilhidrazon bileşiklerini toluenli ortamda süstitüe benzoilisosiyanatlarla muamele ederek üre ödevli grubu içeren 1,3,4-oksadiazolin türevlerini veya aroilhidrazon bileşiklerini asetik anhidrit ile muamele ederek 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin monoamin oksidaz (MOA) inhibisyon etkilerini incelemiş ve birçok bileşiğin  $10^{-5}$  ila  $10^{-3}$  konsantrasyon aralığında orta derecede MAO inhibisyon etkisine sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Ke ve ark. (Ke ve ark., 2009) yaptıkları diğer çalışmada sentezledikleri yeni 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevlerinin ve üre ödevli grubu içeren 1,3,4-oksadiazolin türevlerinin mayalardaki kitin sentezini inhibe ettiğini bildirmişlerdir.



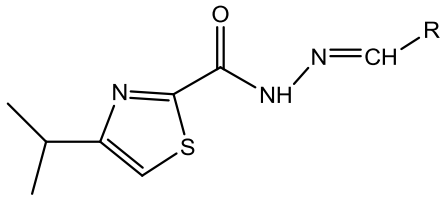
Han ve ark. (Han ve ark., 2009) alkil süstitüe fruktoz yapısı içeren 3-asetil-5-alkil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerini hem mikrodalga yöntemiyle hem de yağ banyosu kullanarak sentez etmişlerdir.

Mallikarjuna ve ark. (Mallikarjuna ve ark., 2009), 4-isopropiltiyazol-2-karbohidrazit bileşiğinden hareketle hidrazon türevi bileşikler ve 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel,

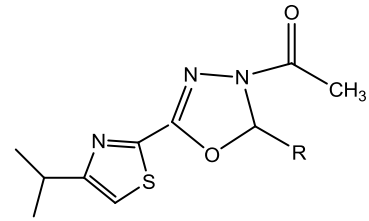
antifungal ve *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini incelemiştir. Araştırmacılar yaptıkları inceleme sonucunda:

- 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin halkası içeren bileşiklerin mikroorganizmlara karşı hidrazon türevi bileşiklerden daha aktif olduğunu,
- Hidrazon türevi bileşiklerin Gram (+) organizmalara karşı Gram (-) ve mantarlara oranla daha yüksek aktive gösterdiği ve MİK değerlerinin 16-125 µM arasında olduğu ,
- Yapısında indüktif elektron çeken ve mesomerik etkiyle elektron veren grupların olması, özellikle diklorobenzen halkasının yapıda yer almasının antibakteriyel aktivite açısından önemli olduğunu,
- 6f kodlu hidrazon bileşiğin ve 7f kodlu 1,3,4-oksadiazol halka sistemi içeren bileşiğin yüksek antimikrobiyal aktivitelerinin olduğunu,
- Sentezlenen hidrazon ve 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin isoniyazide kıyasla *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı aktivitesinin düşük olduğu, bununla birlikte sentezlenen bu bileşiklerin arasından en yüksek aktiviteyi 7a-7d kodlu bileşiklerin sergilediğini ve
- 7d kodlu bileşiğin A549 hücre hattına karşı maksimum sitotoksik etki gösterdiğini (250 µM konsantrasyonda)

tespit etmişlerdir.



**6a-f**

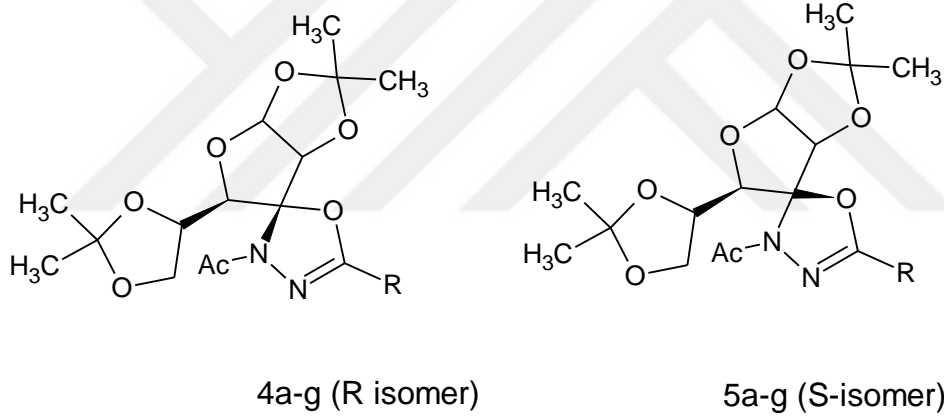


**7a-f**

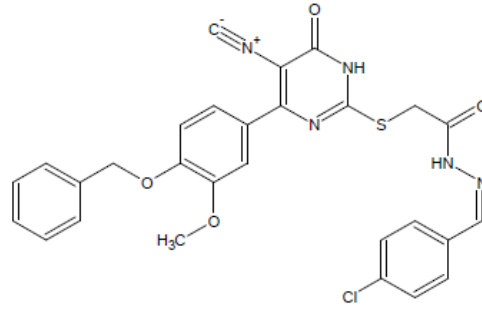
**R:** (a)fenil, (b)3,4,5-trimetoksifenil, (c) 4-trimetilaminofenil, (d) 4-hidroksifenil, (e) 4-nitrofenil, (f) 2,3-diklorofenil

Wang ve ark. (Wang ve ark., 2009), yaptıkları bir çalışmada, 1,2:4,5-di-O-isopropilidene-a-D-ribo-heksosüroz-3-uloz bileşiğini asetik asit katalizörlüğünde

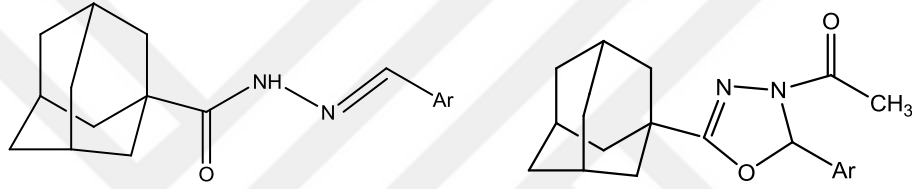
metanollü ortamda sübstitüe hidrazin bileşikleri ile 60 °C de 12 ile 24 arasında reaksiyona sokarak hidrazon türevi bileşikler elde etmişlerdir. Sentezlenen hidrazon türevi bileşikler (2:1) oranında asetik anhidritte çözülmüş ve sodyum asetat katalizörlüğünde 150 °C de mikrodalgada 10 dakika süre ile ısıtılmış, daha sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulmuş ve oluşan katı maddeye toluen eklenerek indirgenmiş basınç altında reaksiyon ortamında oluşan 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler etil asetat-sikloheksan (1:8 oranında) karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırılmıştır. Ayrıca, araştırmacılar 3-asetil-1,3,4-oksadiazol bileşiklerin sentezi sırasında sodyum asetat kullanılmasının asetik asidi tamponladığı için reaksiyon ortamında asetik asitten dolayı oluşan yan reaksiyonların önlenebileceğini tespit etmişlerdir.



Rostom ve ark. (Rostom ve ark, 2009); polisübstitüepirimidin yapısı içeren hidrazon türevleri sentez edip bu bileşiklerin MCF-7 göğüs adenokarsinomu, HepG2 hepatoselüler kanser hücresi ve HT29 kolon kanser hücresi olmak üzere üç insan hücre dizisine karşı in vitro sitotoksik etkilerini test etmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda sentezlenen N'-(4-klorobenziliden)-2-[4-(4-benziloksi-3-metoksifenil)-5-siyano-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-ilsülfanil] asetik asit hidrazidi bileşiğinin test edilen hücre dizilerine karşı LC50 ve LC90 seviyelerinde sitotoksik aktivite sahip olduğu tespit edilmiştir.



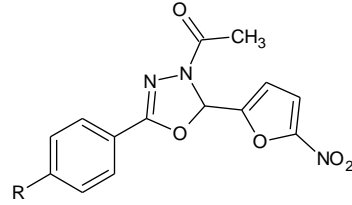
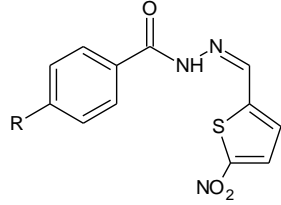
Hassan ve ark. (Hassan ve ark., 2010), 1-adamantilkarbohidrazitten hareketle hidrazon ve 3-asetil 1,3,4-oksadiazolin türevlerini sentezlemiş etmişlerdir. Araştırmacılar bu bileşiklerin antiviral ve antimikrobiyal aktivitelerini incelenmesi sonucunda bu bileşiklerin kayda-değer aktivite göstermediğini tespit etmişlerdir.



1940 yılından beri 5 üyeli heterosiklik bileşiklerin antibakteriyel, antiprotozol aktivite sergilediği bilinmektedir. Son yıllarda çalışmalar göstermiştir ki, 2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerin sentezi sırasında oluşan asetil substitütentin hidrojen bağlama etkileşimi ile farmakokinetik etkiyi arttırmasından ve arttırılmış metabolik stabilite sağlamasından dolayı bu bileşikler antimikrobiyal, antifungal, anti-inflamatuar ve antikonvulsan etki göstermektedir. Bu bilgiler ışığında Ishii ve ark. (Ishii ve ark., 2011) süstitüe benzoik asit hidrazitini 5-nitro-tiyofen-2-karboksaldehid ile tepkimeye sokarak hidrazon türevlerini ve bu bileşiklerin de asetik anhidritli ortamda siklizasyonu sonucunda 1,3,4-oksadiazolin türevlerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar bu bileşiklerin *S. aureus*, *T. cruzi*, ve *C. albicans* suşlarına karşı *in vitro* aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda ;

- *S. aureus* ATCC 25923 karşı 3.28–2.95 µg/ml MİK değerleri ve *T. Cruzi* suşuna karşı 7.91 µM olan IC<sub>50</sub> değerine sahip 5I ve 5o kodlu bileşiklerin en yüksek aktiviteyi gösterdiği ve

- *C. albicans*'a karşı MİK değeri 3.28–2.95 µg/ml olan 5e kodlu bileşik ile MİK değeri 4.72 - 4.25 µg/ml olan 5b kodlu bileşiğin en aktif bileşikler olduğu tespit edilmiştir.

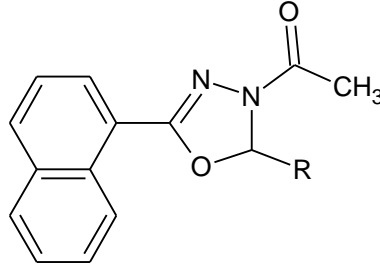


### 5a-5o

R: (a) H; (b)-Cl; (c)-Br; (d) – I; (e) –CF<sub>3</sub>; (f) –CH<sub>3</sub>; (g)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; (h)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; (i)-OCH<sub>3</sub>, (j)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; (k) –C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; (l)-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; (m) –NO<sub>2</sub>; (n) –CN, (o)-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

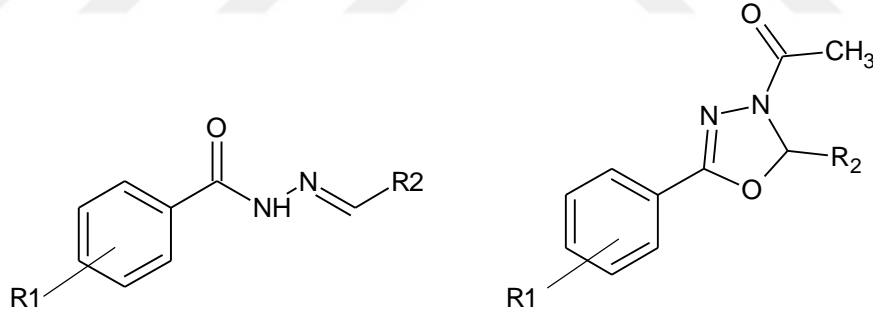
Hu ve ark. (Hu ve ark., 2012), kombretastatin A-4 analogu olan naftalen-3-karbohidrazit bileşiğinden hareketle bir seri 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin bileşiği sentez etmişler ve HepG2, MCF-7 ve B16-F10 hücre hatları kullanarak bileşiklerin antiproliferatif etkilerini incelemiştir. Yapılan çalışma sonucunda :

- antiproliferatif aktivite açısından fenil halkasının para süstitüe konumundaki grupların etkisi Cl > F > Br > Me şeklinde olduğu,
- orto ve meta konumundaki süstitüentlerin aynı derecede etkiye sahip olduğu,
- metoksi grubu içeren 6b kodlu bileşiğin zayıf aktivite gösterdiği ve bundan dolayı metoksi grubunun oksadiazolin analogların etki göstermesinde rol oynamadığı,
- orto konumunda hidroksi içeren fenil grubunu taşıyan 6m kodlu bileşiğin kayda değer aktivite gösterirken, orto grubunda nitro grubunun olmasının aktiviteyi azalttığı,
- naftalen-3-il grubu içeren 6n kodlu bileşiğin en yüksek aktiviteyi gösterdiğini tespit etmişlerdir.



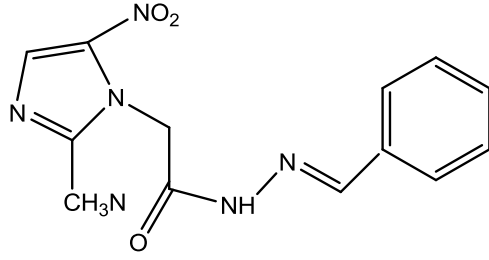
a:fenil, b:4-metilfenil, c:2-bromo, d:3-bromo, e:4-bromo, f:2-kloro,  
g:4-kloro, h:2-fluoro, i:3-fluoro, j:4-fluoro, k:2-NO<sub>2</sub>, l:4-NO<sub>2</sub>, m: 2-OH,  
n:1-naftil, o:2-piridil, p:3-piridil, q:4-piridil, r:4-metilfenil, s:3-tiyofenil,  
t:4-fenilmetoksifenil

Mevcut olarak kullanılan antibiyotik ilaçlara direncin artmasından dolayı Osorio ve ark. (Osorio ve ark. 2012), hidrazon, oksadiazol, şalkon ve dihidroşalkon yapısında bileşikler sentez edip, *S. aureus* ATCC 25923 ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar bazı hidrazon türevi bileşiklerin MRSA susuna karşı yüksek aktivite gösterdiği, ancak 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin yapısındaki bileşiklerin kayda değer aktivite göstermediği tespit edilmiştir.

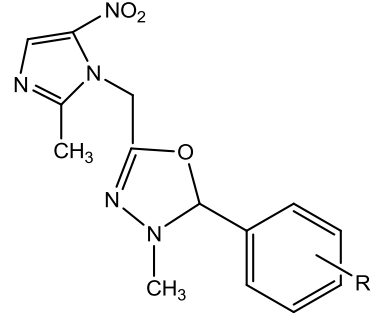


Wani ve ark. (Wani ve ark., 2013), 2-metil-5-nitro-1H-imidazol bileşiğinden hareketle bir seri hidrazon ve bir seri oksadiazolin türevlerini sentez edip bu bileşiklerin fizikokimyal özelliklerini, lipofilik etkinliğini (LipE) ve *in vitro* anti-amibik etkinliğini araştırmışlardır. Yapılan fizikokimyal özelliklerini ve lipofilik etkinliği çalışmaları sonucunda açilhidrazon türevi bileşiklerin bunlara karşılık gelen oksadiazolin bileşiklerine göre daha etkin olduğu ve aktivite için -CO ve NH grupların gerekli olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, araştırmacılar *in vitro* anti-amibik analizler ve *in silico* çalışmaları sonucunda HZ1 ve HZ5 kodlu bileşiklerin en yüksek

aktiviteyi gösterdiğini açıklamışlardır. Buna ek olarak, HepG2 hücre hattı kullanarak yapılan sitotoksik çalışması sonucunda sentezlenen bileşiklerden en yüksek aktiviteyi HZ5 (IC<sub>50</sub>: 0.96 µM) ve HZ9 (IC<sub>50</sub>: 0.81 µM) kodlu bileşiklerin gösterdiği tespit edilmiştir.



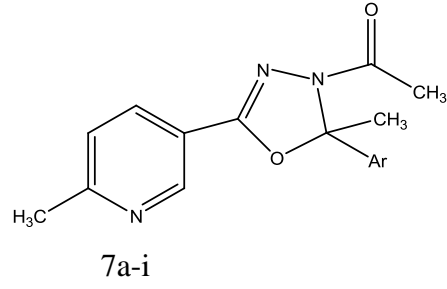
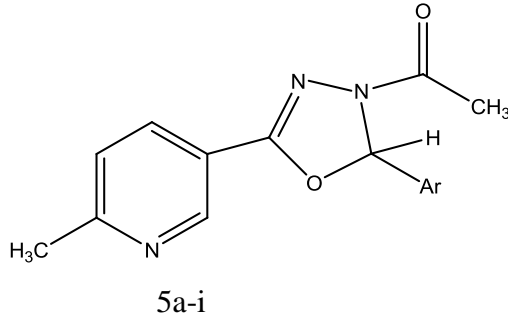
HZ1-HZ12



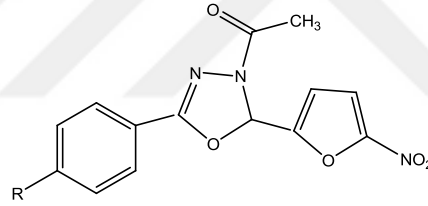
OZ1-OZ12

Shyma ve ark. (Shyma ve ark., 2013), 6-metilnikotinik asit hidrazitten hareketle iki seri 3-asetil-2-sübstitüe-5-[3-(6-metil-piridinil)-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiği sentez etmişlerdir. Araştırmacılar;

- Sentezlenen bileşiklerin *S. aureus* (ATCC25923), *E. coli* (ATCC 25922) ve *P. aeruginosa* (ATCC 27853) suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini incelenmiş olup 5g ve 5h kodlu bileşiklerin yüksek aktivite; 5e, 5f, 7a, 7b ve 7c kodlu bileşiklerin ise orta derecede aktivite gösterdiğini,
- *A. flavus*, *C. keratinophilum* ve *C. Albicans* (MTCC 227) suşlarına karşı yapılan antifungal aktivite çalışması sonucunda 5e, 5g, 5h, 7b ve 7c kodlu bileşiklerin *A. flavus* ve suşları üzerinde flukonazol bileşiğine kıyasla daha iyi aktivite gösterdiğini,
- antioksidan çalışması sonucunda 5e, 5f ve 5g kodlu bileşiklerin butilhidroksitoluen (BHT) kıyasla kayda değer aktivite gösterdiğini, tespit edilmiştir.

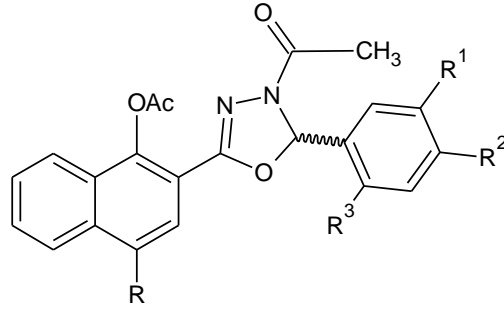


Palace-Berl ve ark. (Palace-Berl ve ark., 2013), 4-sübstitübenzoik asit hidrazit bileşiğini 5-nitro-2-furan karboksialdehit ile muamele ederek hidrazon bileşikleri ve bu bileşiklerin asetik anhidritli ortamda siklizasyonu sonucunda 3-asetil-1,3,4-oksadiazolin türevlerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar, hem hidrazon bileşiklerinin hem de oksadiazolin bileşiklerinin J774 ve FN1 human fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik ve *T. cruzi* suşuna karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda aşağıda formülü verilen bileşiğin umut vaad eden bir sitotoksik bileşik olduğu tespit edilmiştir.

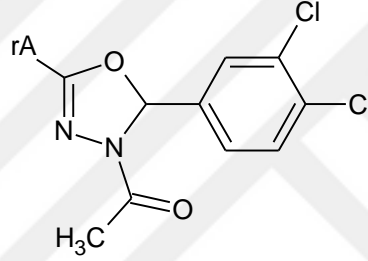


Chaaban ve ark. (Chaaban ve ark., 2014), naftalenil asetat ve 4-metoksinaftalenil grubu içeren hidrazon ve 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerini sentez etmişler ve bu bileşiklerin antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda ;

- 3. Konumunda asetoksi grubu içeren 3c ve 7c kodlu bileşiklerin GI<sub>50</sub> değerlerinin sırasıyla 0.175-3.91 µM ve 0.306 - 11.7 µM arasında olduğu,
- 3c kodlu bileşiğin katı tümör hücre hatlarına karşı seçici olduğu ve
- Hesaplama ve farmakokinetik tahminleri sonucunda 7c kodlu bileşiğin ilaç olmaya aday bir bileşik olduğu tespit edilmiştir.



Distinto ve ark. (Distinto ve ark., 2016), süstitüearilhidrazin ve 3,4-diklorobenzaldehit bileşğinden hareketle hidrazon ve 1,3,4-oksadiazolin türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin monoamin oksidaz (MAO-B) enzimini inhibe etkisini incelemişler ve bazı bileşiklerin kayda değer aktivite sergilediğini bildirmişlerdir.



## 5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM)

### 5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

#### 5.1.1. Kimyasal Maddeler

Etil 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilat (Aldrich), hidrazin hidrat (%80, Merck), glasiyel asetik asit (Merck), petrol eteri (Merck), aseton (Merck), etil asetat (Merck), Silikajel (Fluka 254 nm, 0.2 mm, 20x20 cm), Anisaldehit (Aldrich), salisilaldehit (Aldrich), 5-nitro-2-tiyofenkarboksialdehit (Aldrich),  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-tolilaldehit (Aldrich), 3-kino-linkarboksialdehit (Aldrich), 3,4-diklorobenzaldehit (Aldrich), 2,6-diklorobenzaldehit (Aldrich), 3,5-dikloro-salisilaldehit (Aldrich), 4-hidroksi-benzaldehit (Aldrich), 4-(1-pirolidinil)benzaldehit (Aldrich), Isatin (Aldrich), 2-kloro-3-kinolinkarboksialdehit (Aldrich), indol-3-karboksialdehit (Aldrich), 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-piridin-karboksialdehit (Aldrich), 6-klorobenzaldehit (Aldrich), 4-(1-piperidinil)benzaldehit (Aldrich), 4-piridinilkarboksialdehit (Aldrich), 2-tiyofenkarboksialdehit (Aldrich), piridin-3-karboksialdehit (Aldrich), 5-bromo-2-tiyofenkarboksialdehit (Aldrich), 5-bromo-2-furankarboksialdehit (Alfa Aesar), vanilin (Aldrich), 3-klorobenzaldehit (Aldrich), 3,4,5-trimetoksibenzaldehit (Aldrich), 4-bromobenzaldehit (Aldrich), etanol (Merck), metanol (Merck), n-butanol (Merck), sikloheksan (Merck).

#### 5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

IR Spektrofotometresi : BRUKER Ultrashield TM

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi : BRUKER 300/600 MHz Ultrashield TM

Kütle spektrometresi : Ab-SciEx 3200 Q-Trap MSMS

|                            |   |                                   |
|----------------------------|---|-----------------------------------|
| Elementel Analiz Cihazı    | : | CHNS-Thermo Scientific Flash 2000 |
| Erime Noktası Tayin Cihazı | : | Kleinfield SMP-II basic model     |

## 5.2. Genel Sentez Yöntemleri

### 5.2.1. 4-Kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilik asit hidraziti [1]

0.7 g Etil 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilat bileşiği 5 ml metanolde çözülür ve üzerine 0.5 ml hidrazin monohidrat eklenir. Elde edilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır, bir saat buzdolabında bekletilir. Daha sonra süzülür, distille su ile yıkanır ve kurutulur. Metanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

### 5.2.2. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-(arilmetiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2a-t]

0.5 g (2.2 mmol) hidrazit 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma süstitüe aldehit (2.2 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 2-4 saat kaynatılır. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Oluşan katı süzülür ve kurutulur, sonra uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

### 5.2.3. 5-(4-Kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-2-aril-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3a-e]

İlgili hidrazon bileşikleri (2a-t) (3 mmol) asetik anhidrit (5 ml) ile 160-180°C'de 1 saat elektrikli manto üzerinde ısıtılır. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılır. Elde edilen karışım buzlu suyun için dökülür. Oluşan katı madde süzülür, kurutulur. Uygun bir çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

### 5.3. Kromatografik Çalışmalar

#### 5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Sentezlenen maddelerin reaksiyon takibi ve safsızlık kontrolleri İTK 'dan yararlanılarak saptanmıştır. Adsorban olarak 0,2 mm kalınlığındaki Silika Jel F-254 plaklar kullanılmıştır.

Reaksiyon ortamından alınan örnekler ve son ürün, uygun çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Bileşiklere ait lekeler, dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında incelenmiş, verdikleri renkli lekeler işaretlenmiştir.

***Kullanılan Çözücü Sistemleri:*** Çözücü sistemleri kromatografik çalışmalara uygun olarak hazırlanıp, oranları aşağıda belirtilmiştir.

- S1: Petrol Eteri: Etil Asetat (30:70, h:h)
- S2: Petrol Eteri:Aseton (60:40, h:h)

#### 5.3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrolü için Zıt Fazlı Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde: Water Agilence Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi cihazı, Hichrom Kromasil 100-5C<sub>18</sub> (4,6 x150 mm) kolon, 1311A Quat pompa, G-1315A PDA detektör kullanılmıştır.

Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde kullanılan gradient çözücü sistemi kromatografik çalışmalar için kullanılabilir saflıkta olup, mobil faz oranları aşağıda belirtilmiştir:

| Zaman Aralığı (dk) | Asetonitril (%) | Su (%) |
|--------------------|-----------------|--------|
| 0-3                | 50              | 50     |
| 3-6                | 75              | 25     |
| 6-9                | 100             | 0      |
| 9-12               | 100             | 0      |
| 12-15              | 75              | 25     |
| 15-18              | 50              | 50     |
| 18-20              | 50              | 50     |

Sentezlenen bileşiklerin, metanoldeki çözeltileri ile hazırlanan stok çözeltiler hedef derişime (10 µg/ml) mobil fazla seyreltilmiştir. Çözeltiler, 100 µl hacminde, mobil fazın akış hızı 1 ml/dak olan sisteme enjekte edilmiştir.

Bileşiklere ait pikler PDA detektör ile 230.4 nm, 254.4 nm, 280.4 nm ve 310.4 nm’de dalga boylarında incelenmiş ve bileşiklerin alıkonma zamanları tespit edilmiştir.

#### 5.4. Biyolojik Çalışmalar

Sentezlenen moleküllerin analjezik aktivitesinin değerlendirilebilmesi için Balb/c fareler kullanılmıştır. Bu amaçla “Deney Hayvanları Uygulama Araştırma Merkezinden (DEHAMER) Etik onay alınmıştır (Etik No: 01.2012.mar). Analjezik etkinliğin saptanabilmesi için ilk aşamada Sıcak Zemin (Hot plate) ve Kuyruk Batırma Testi (Tail immersion) olmak üzere iki farklı ağrı testinin kullanılması amaçlanmıştır.

##### 5.4.1. Sıcak Zemin (Hot plate) Testi

Sıcak zemin testi, spinal ve supraspinal düzeyde, non-inflamatuar özellikte akut nosiseptif davranışın değerlendirilmesi için uygulanan ve termal uyararı kullanan bir ağrı testidir. Denekler sıcaklığı istenilen düzeyde sabitlenebilen

metal bir zemin üzerine yerleştirilen pleksiglastan yapılan bir silindir içerisine bırakılır. Silindirin taban ve tavan yüzeyleri bulunmaz, böylelikle deneğin doğrudan sıcak zemin ile temas etmesi sağlanır. Zeminin sıcaklığı 52.5°C-55±1°C arasında olacak şekilde ayarlanır ve denek platforma konarak süre başlatılır. Değerlendirilen parametre deneğin ön veya arka pençesini çekmesi veya yalması veya zemin üzerinde zıplama davranışlarından birini gösterdiği ana kadar geçen süredir. Söz konusu davranışlar nosisepsiyon göstergesi olarak kabul edilir. 20-30 s içerisinde bahsi geçen davranışları göstermeyen denekler herhangi bir doku hasarına karşı hemen düzeneden alınarak deney dışı bırakılır. Her deneğin deney öncesi 3 kez bazal ölçümleri yapılır ve ortalaması alınır. Bazal değerleri belirlenen denekler daha sonra teste alınarak nosisepsiyon davranışı kontrol ve bazal değerlere göre değerlendirilir. Sirkadyen ritimden ileri gelen davranış farklılıklarını önlemek için deney süresince bazal ölçümleri de kapsayan tüm ölçümlerin aynı gün diliminde yapılmasına dikkat edilir. Her denek düzeneğe alınmadan önce zemin su ile temizlenerek kurumaması beklenir. Süreler deneyimli araştırmacılar tarafından gözlemlenerek kronometre yardımıyla kaydedilir.

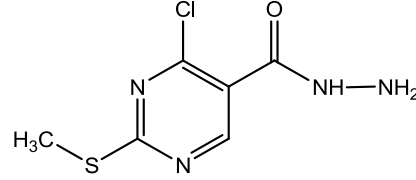
#### 5.4.2. LOX İnhibisyon Testi

LOX inhibisyon aktivitesi 2003 yılında Baylac ve Racine tarafından geliştirilen spektrofotometrik metot ile ölçülmektedir. Potasyum fosfat tamponu (1,98 ml; 100mM; pH 9.0), 40 µL analizi yapılacak test numunesi ve 20 µL lipooksijenaz çözeltisi karıştırılır ve 25 °C'de 10 dak. inkübe edilir. Test numunesi ve standart olarak kullanılan Nordihidroguatik asit (Nordihydroguaiaretic acid , ' NDGA ' ) DMSO'de çözülür. Bu karışıma 10 µL linoleik asit ilave edilerek reaksiyon başlatılır. 10 dak. boyunca 234 nm'deki absorpsiyonu takip edilir. Tüm kinetik çalışmalar kuvars küvette gerçekleştirilir. Herbir örnek ve kontrol numunesi 3 defa bu işleme tabii tutulur. % enzim inhibisyonu aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\% I = 100 - (OD_{\text{test}}/OD_{\text{kontrol}}) \times 100$$

## 6. BULGULAR

### 6.1. 4-Kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilik asit hidraziti [1]



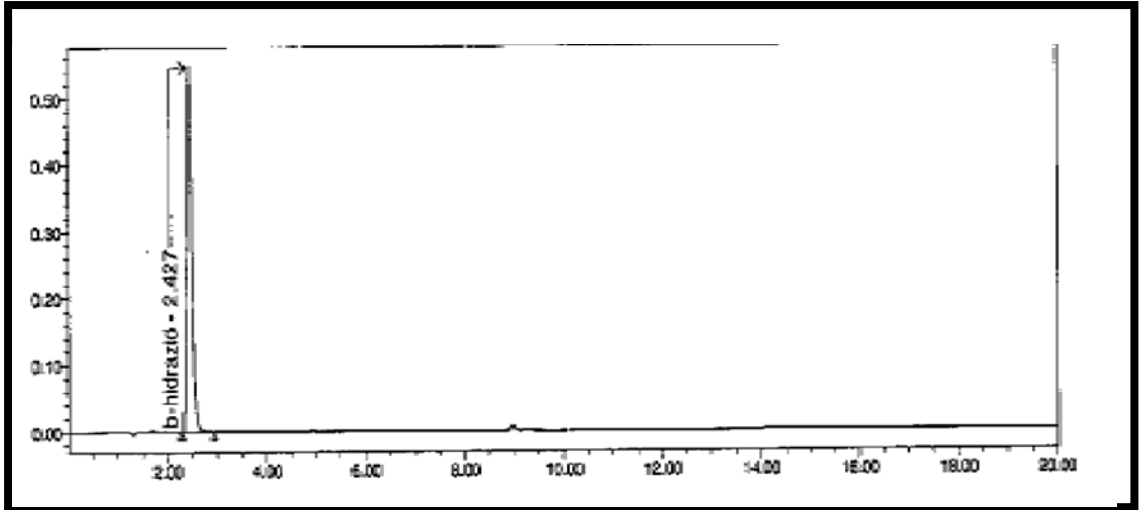
0.700 g (3 mmol) etil 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilat bileşiği ve 10 mmol hidrazin monohidrat, 5.2.1'de verilen sentez yöntemine göre reaksiyona sokulur. Oluşan ürün süzülür, distile su ile yıkanır ve kurutulur. Metanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Krem renkli toz madde
- **Verim** : % 80
- **E.n.** : 98-100.2 °C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları  $C_6H_7ClN_4OS \cdot 1/2C_2H_5OH$  için (M.A.: 241.70 g/mol)

|                       |   | <b>C</b> | <b>H</b> | <b>N</b> | <b>S</b> |
|-----------------------|---|----------|----------|----------|----------|
| <b>Hesaplanan (%)</b> | : | 34.79    | 4.17     | 23.18    | 13.27    |
| <b>Bulunan (%)</b>    | : | 34.67    | 4.21     | 22.88    | 12.81    |

### KROMATOĞRAFİK BULGULAR

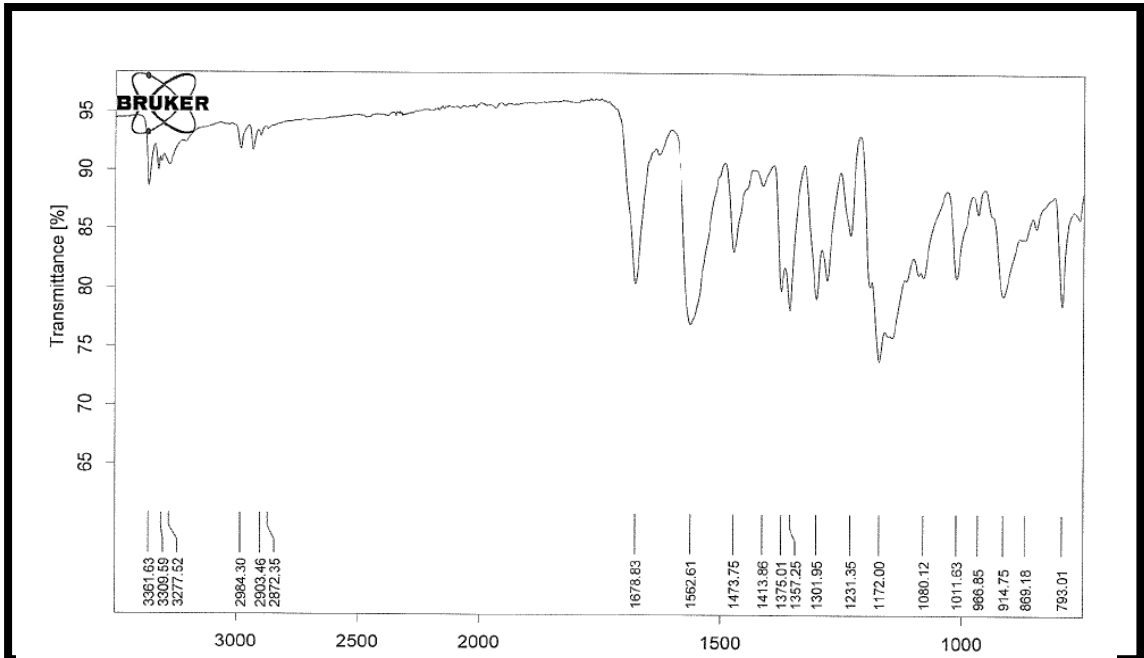
Rt Değer(dk.): 2.427



Şekil 1: Bileşik 1'nin YBSK Kromatogramı

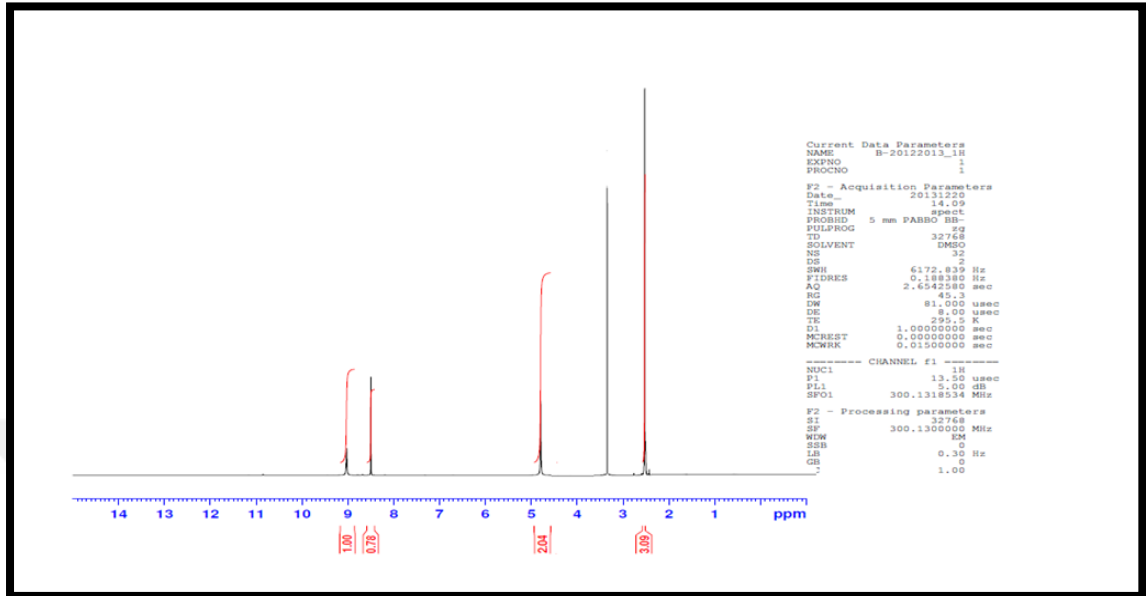
### SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3361, 3309, 3277 (N-H g.b.), 3000 (aromatik =C-H g.b.), 2984, 2903 (asimetrik C-H g.b.), 2872 (simetrik C-H g.b.), 1678 (hidrazon C=O g.b.), 1602 (pirimidin C=N g.b.), 1562, 1473, 1413 (aromatik C=C g.b. hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1357 (C-O g.b.), 1172 (aromatik =C-H düzlem içi e.b), 1080 (Ar-Cl g.b.), 678 (C-S-C g.b.).



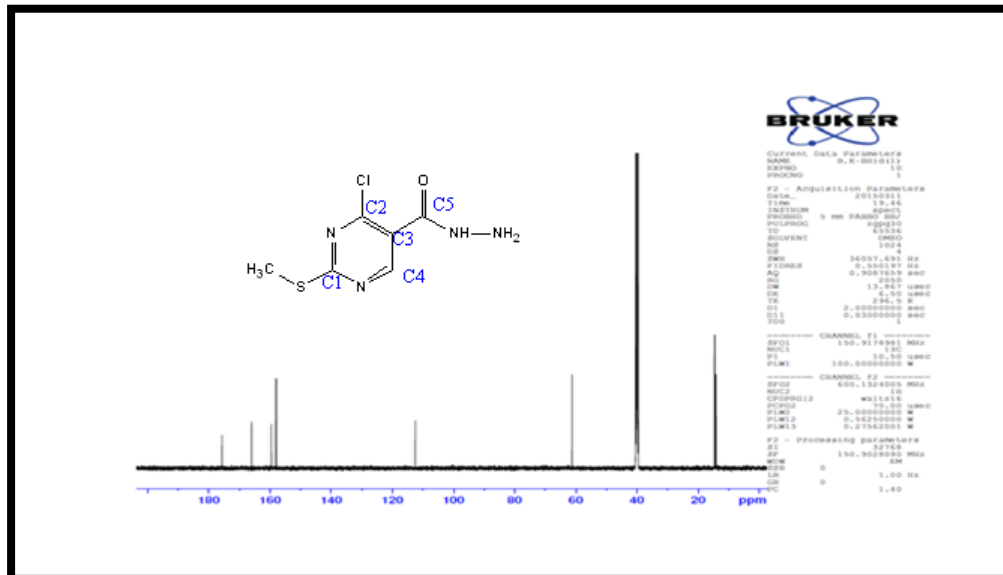
Şekil 2. Bileşik 1'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 2.51 (s, 3H, -SCH $_3$ ), 4.70 (s, 2H, -NH-NH $_2$ ), 8.49 (s, 1H, -NH-NH $_2$ ), 9.01 (s, 1H, pirimidin CH protonu)



Şekil 3: Bileşik 1'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 14.15-14.54 (-S-CH $_3$  ve etanole ait CH $_3$ -CH $_2$ -OH), 61.16 (etanole ait CH $_3$ -CH $_2$ -OH), 116.22 (C-3), 157.96 (C-2), 159.53 (C-4), 166.03 (C-5), 175.68 (C-1)



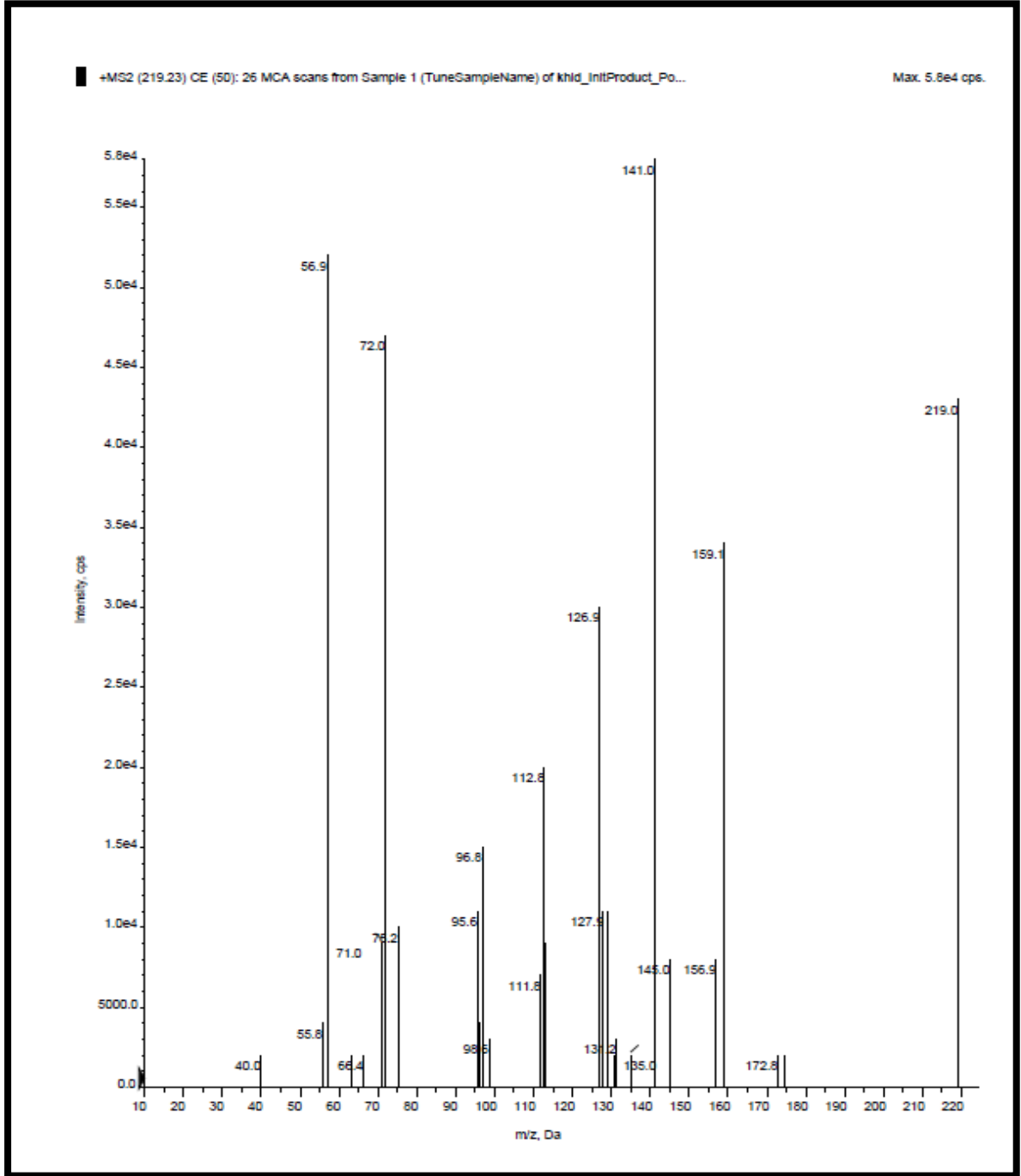
Şekil 4: Bileşik 1'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

**Kütle spektrumu:**

**QTRAP (ES, MS m/z):** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>OS için monoizotopik kütle (hesaplanan/bulunan):

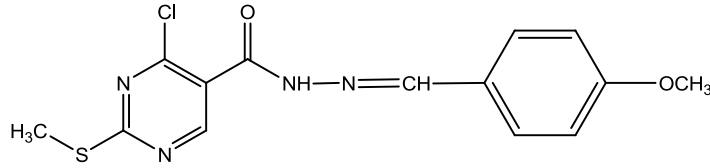
218.66 / 219.0.

**ES-mz:** 219.0, 172.8, 156.98, 141.0, 112.8, 72.0, 40.0.



**Şekil 5:** Bileşik 1'nin Kütle Spektrumu

#### 6.2.4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(4-metoksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2a]



0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla glasiyel asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma anisaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen genel yöntemle elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

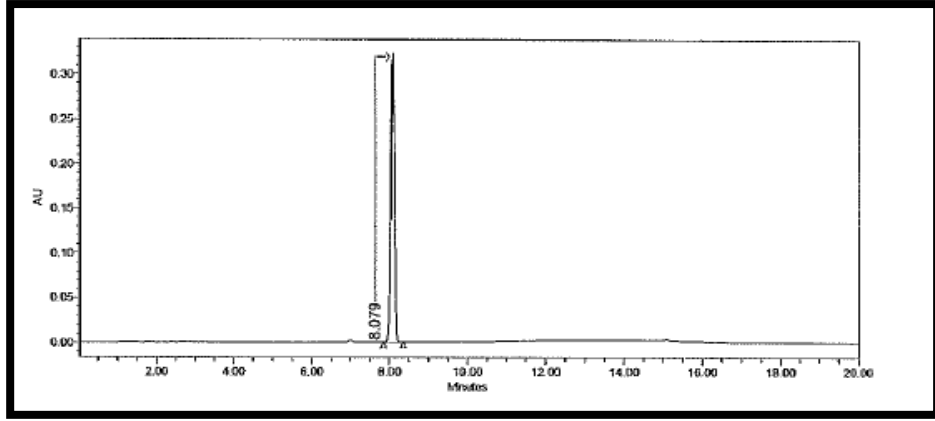
- **Renk** : Beyaz renkli toz madde
- **Verim** : % 90
- **E.n.** : 136-137.1 °C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.

**Elementel analiz** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için (M.A.: 336.80) g/mol);

|                       | C     | H    | N     | S    |
|-----------------------|-------|------|-------|------|
| <b>Hesaplanan (%)</b> | 49.93 | 3.89 | 16.64 | 9.52 |
| <b>Bulunan (%)</b>    | 49.87 | 3.82 | 16.61 | 9.50 |

#### KROMATOĞRAFİK BULGULAR

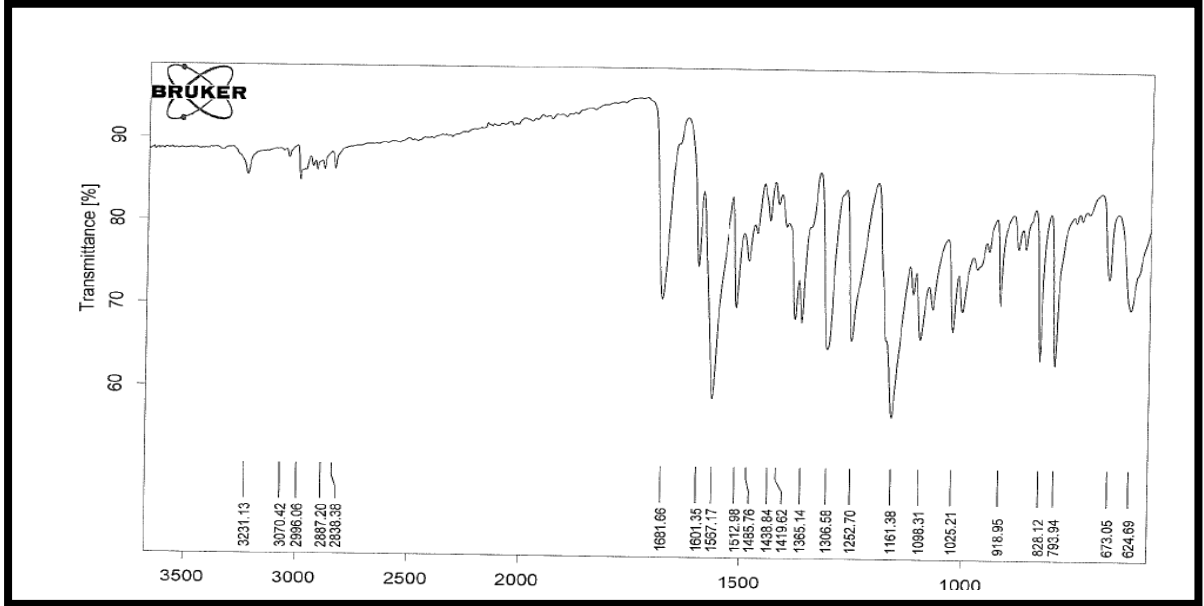
**Rt Değeri (dk.)** : 8.079



Şekil 6: Bileşik 2a'nın YBSK Kromatogramı

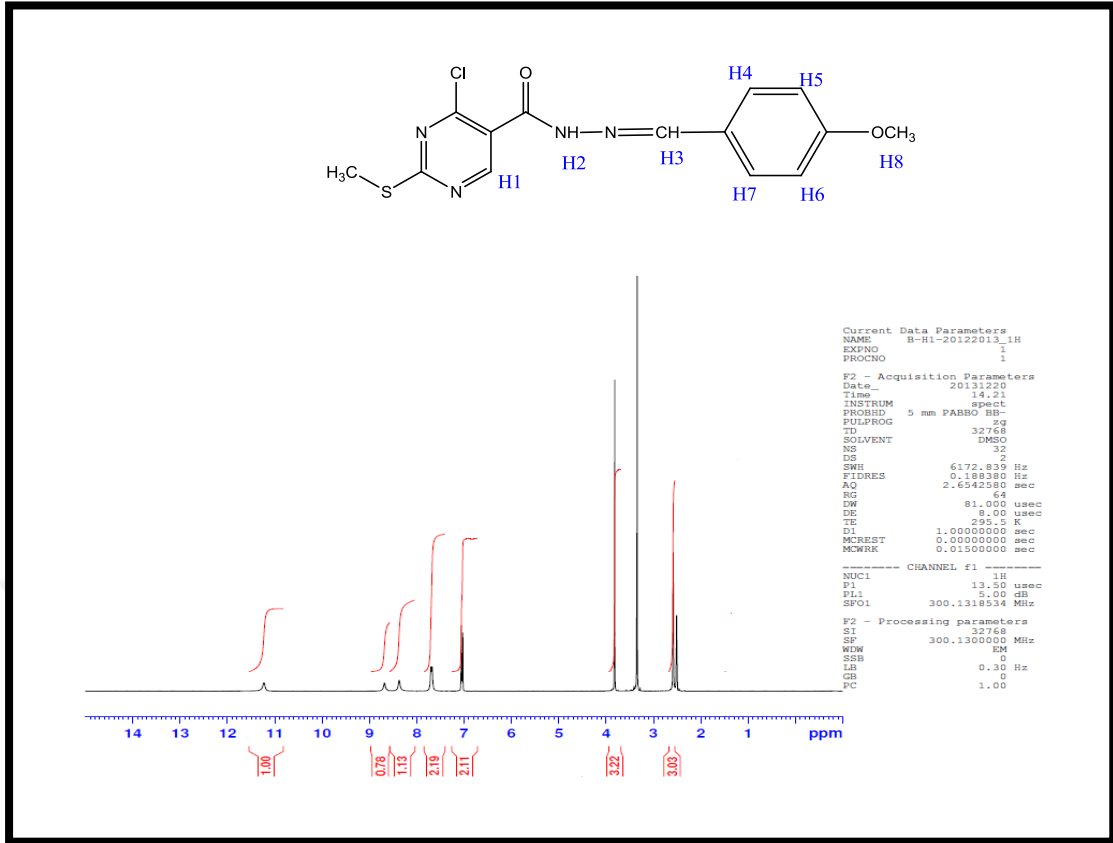
### SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3231 (Hidrazon N-H g.b.), 3070 (aromatik =C-H g.b.), 2987 (asimetrik C-H g.b.), 2887 (simetrik C-H g.b.), 1681 (hidrazon C=O g.b.), 1601 (C=N g.b.), 1567, 1512, 1485, 1438, 1419 (aromatik C=C g.b. hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1098, 1025 (Ar-Cl g.b.), 828 (1,4-disübstitüe benzen e.b.), 673 (C-S-C g.b.).



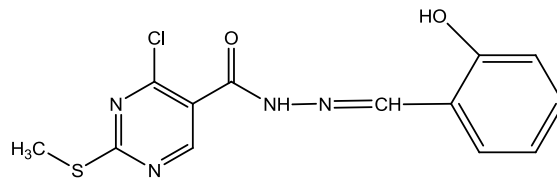
Şekil 7: Bileşik 2a'nın IR Spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 2.52 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H, **H-8**), 7.04 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz, aromatik protonlar, **H-5**, **H-6**), 7.69 (d, 2H,  $J=7.5$  Hz, aromatik protonlar, **H-4**, **H-7**), 8.37 (s, 1H, **H-3**), 8.69 (s, 1H, **H-1**), 11.23 (s, 1H, **H-2**)



Şekil 8: Bileşik 2a'nın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

### 6.3. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(2-hidroksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2b]



0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla glasiyel asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma salisilaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

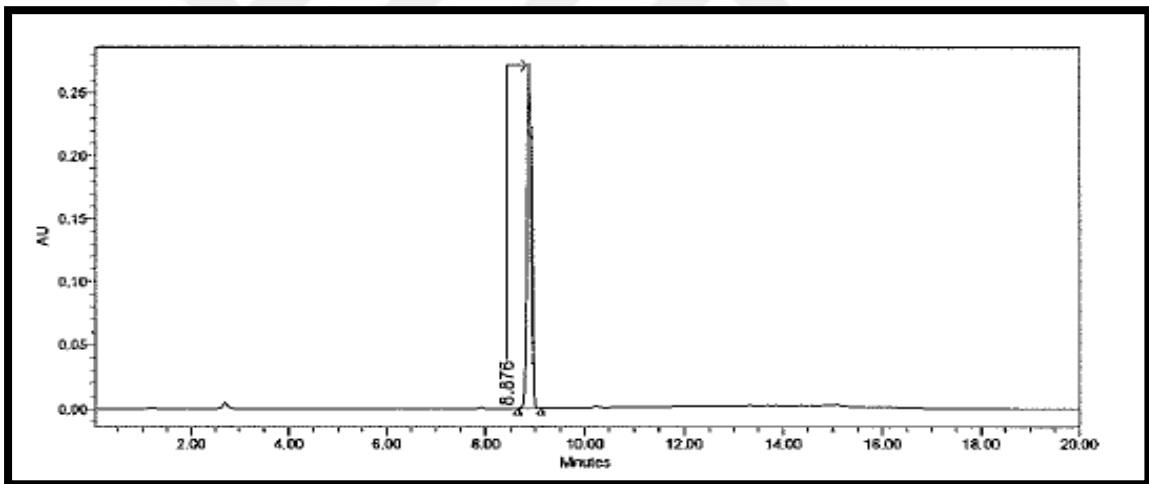
- **Renk** : Sarı renkli, iğne şeklinde madde
- **Verim** : % 88

- **E.n.** : 179-180 °C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için (M.A.: 322.77 g/mol);

|                         | C     | H    | N     | S    |
|-------------------------|-------|------|-------|------|
| <b>Hesaplanan (%)</b> : | 48.37 | 3.44 | 17.36 | 9.93 |
| <b>Bulunan (%)</b> :    | 48.24 | 3.40 | 17.32 | 9.89 |

### KROMATOGRAFİK BULGULAR

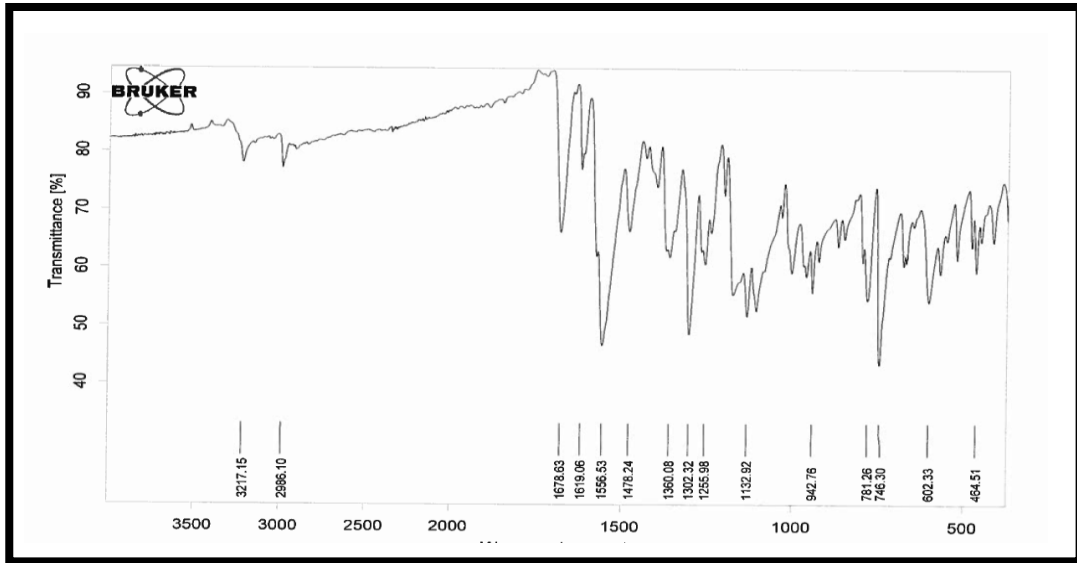
Rt Değer(dk.): 8.876



Şekil 9: Bileşik 2b'nin YBSK Kromatogramı

### SPEKTRAL BULGULAR

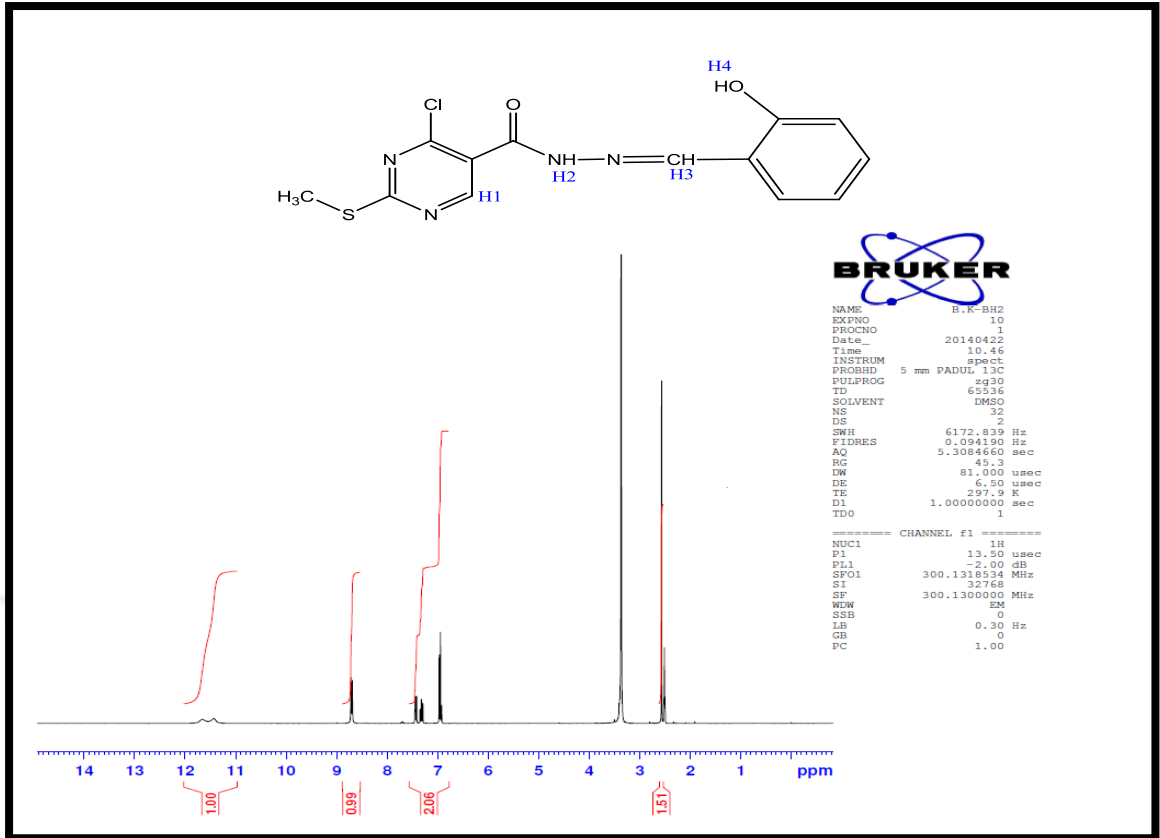
**IR Spektrumu** ( $\nu_{\text{maks}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3217 (Hidrazon N-H g.b.), 3100 (aromatik =C-H g.b.), 2986 (asimetrik C-H g.b.), 1678 (hidrazon C=O g.b.), 1619 (hidrazon C=N g.b.), 1556, 1478 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1360 (C-O g.b.), 1132 (Ar-Cl g.b.), 746 (1,2-disüstitüe benzen e.b.), 602 (C-S-C g.b.).



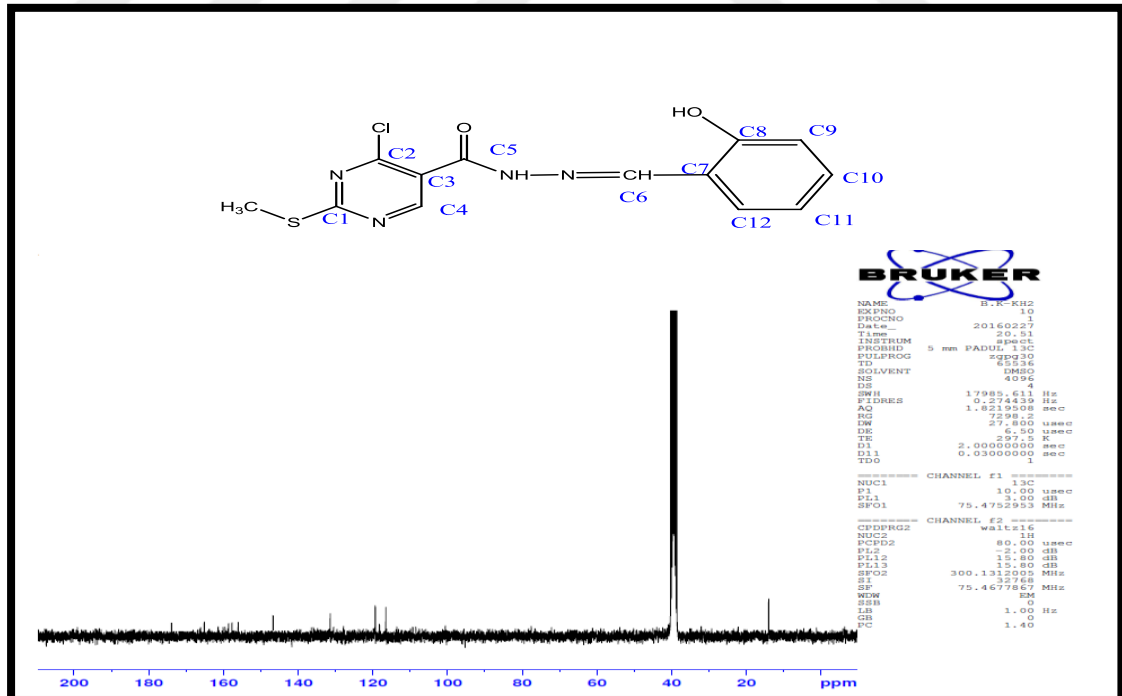
Şekil 10: Bileşik 2b'nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 2.52 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ), 6.91-7.44 (m, 4H, aromatik protonlar), 8.68, 8.71 (2s, 2H, pirimidin  $\text{CH}$  ve  $\text{N}=\text{CH}$ ), 11.43 (ys, 1H, fenol OH), 11.65 (ys, 1H,  $\text{CONH}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 14.38 ( $-\text{S-CH}_3$ ), 116.52, 118.22, 119.38 (C-3, C-7, C-9, C-11, C-12), 131.43 (C-10), 143.60 (C-6), 157.67- 158.65 (C-8), 159.56- 160.08 (C-2), 161.44 (C-4), 165.15 (C-5), 172.30 (C-1).

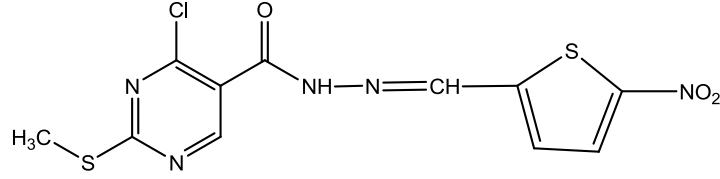


Şekil 11: Bileşik 2b'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 12: Bileşik 2b'nin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

#### 6.4. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(5-nitro-2-tiyofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2c]



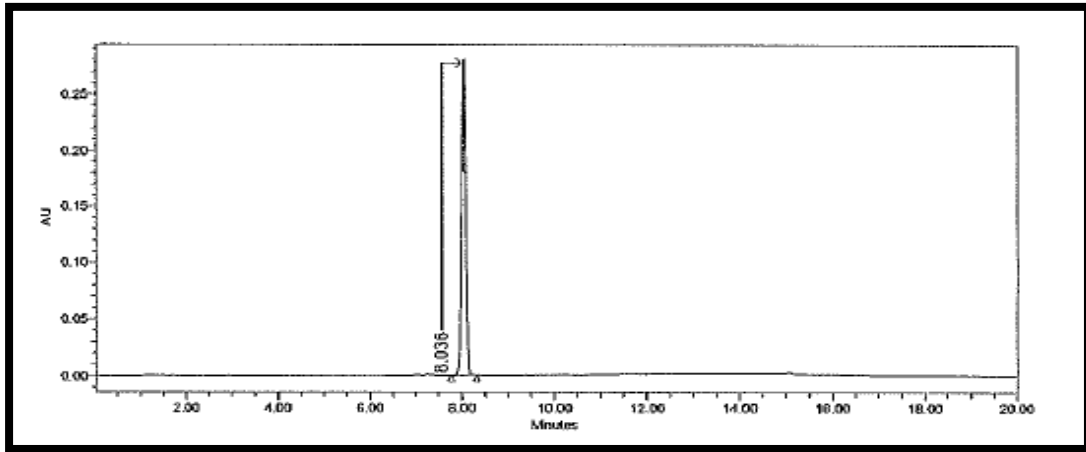
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla glasiyel asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 5-nitro-2-tiyofen karboksialdehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Kaynar etanolden yıkanarak saflaştırılır.

- **Renk** : Turuncu renkli pamuksu madde
  - **Verim** : % 93
  - **E.n.** : 224-226 °C
  - **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için (M.A.: 357.796 g/mol)

|                | C       | H    | N     | S     |
|----------------|---------|------|-------|-------|
| Hesaplanan (%) | : 36.93 | 2.25 | 19.57 | 17.92 |
| Bulunan (%)    | : 36.96 | 2.23 | 19.54 | 17.92 |

#### KROMATOGRFİK BULGULAR

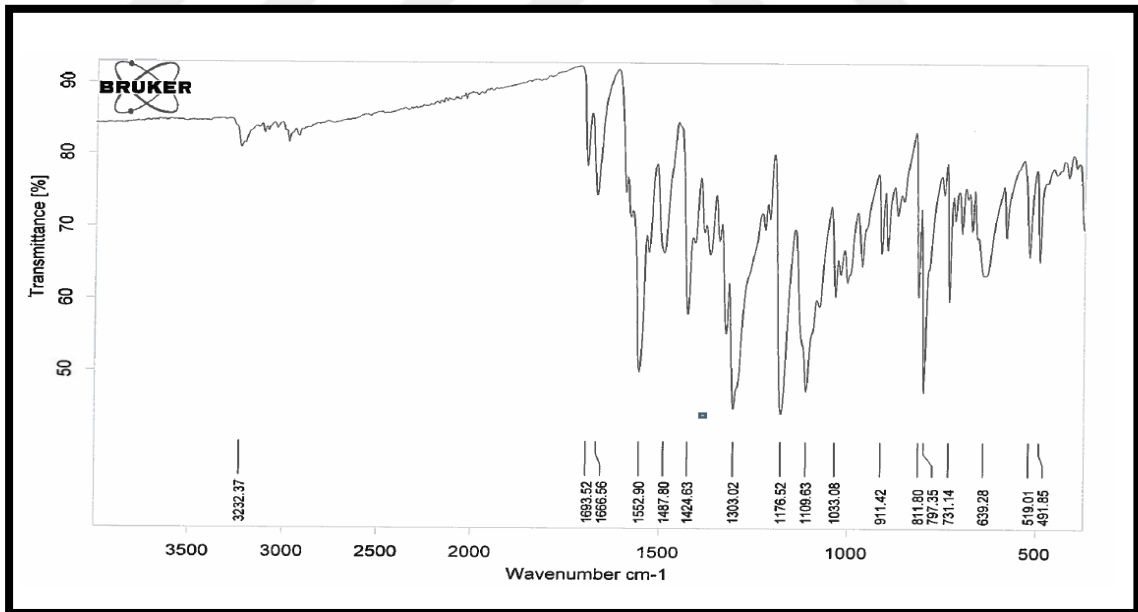
Rt Değeri (dk.): 8.036



Şekil 13: Bileşik 2c'nin YBKS Spektrumu

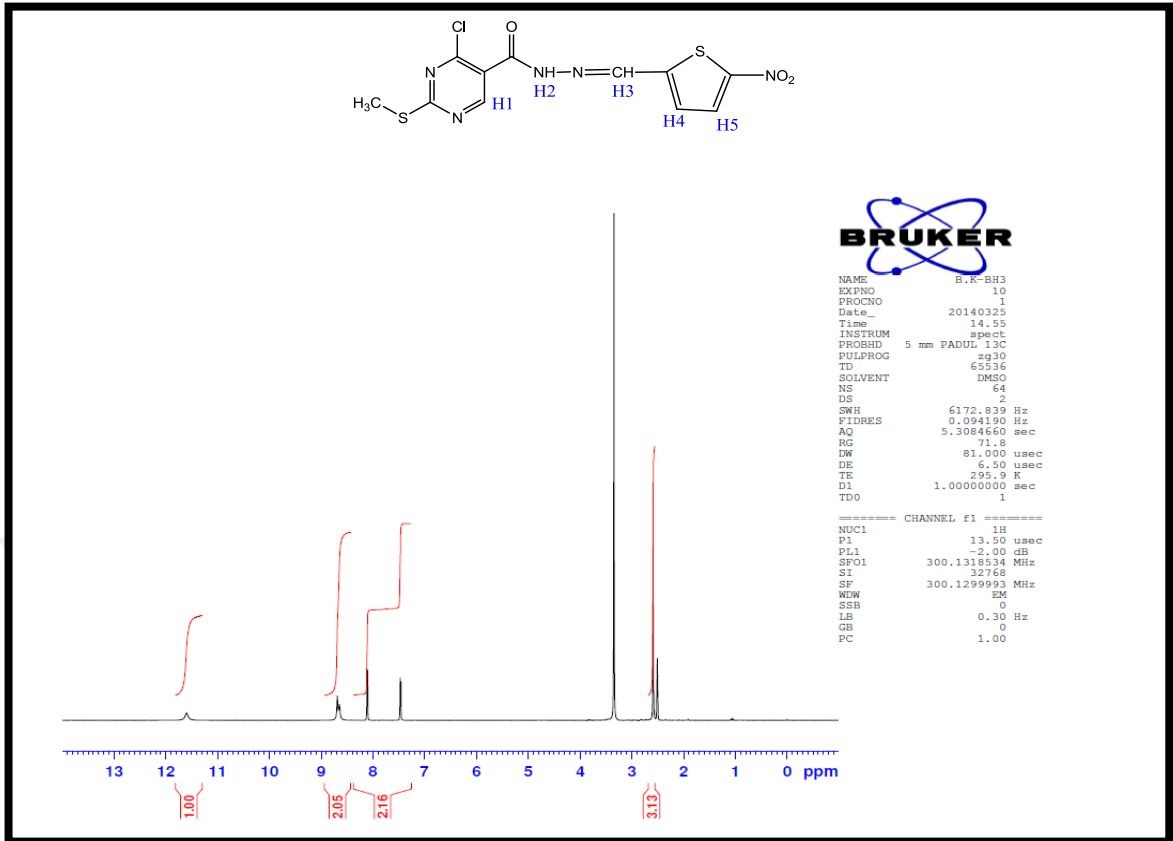
### SPEKTRAL BULGULAR:

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3232 (hidrazon N-H g.b.), 3087 (aromatik =C-H g.b.), 2979 (asimetrik C-H g.b.), 1693 (hidrazon C=O g.b.), 1666 (hidrazon C=N g.b.), 1577, 1552, 1528, 1487, 1424 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b. ve nitro asimetrik g.b.), 1366 (C-O g.b.), 1303 (nitro simetrik g.b.), 1033 (Ar-Cl g.b.), 639 (C-S-C g.b.).



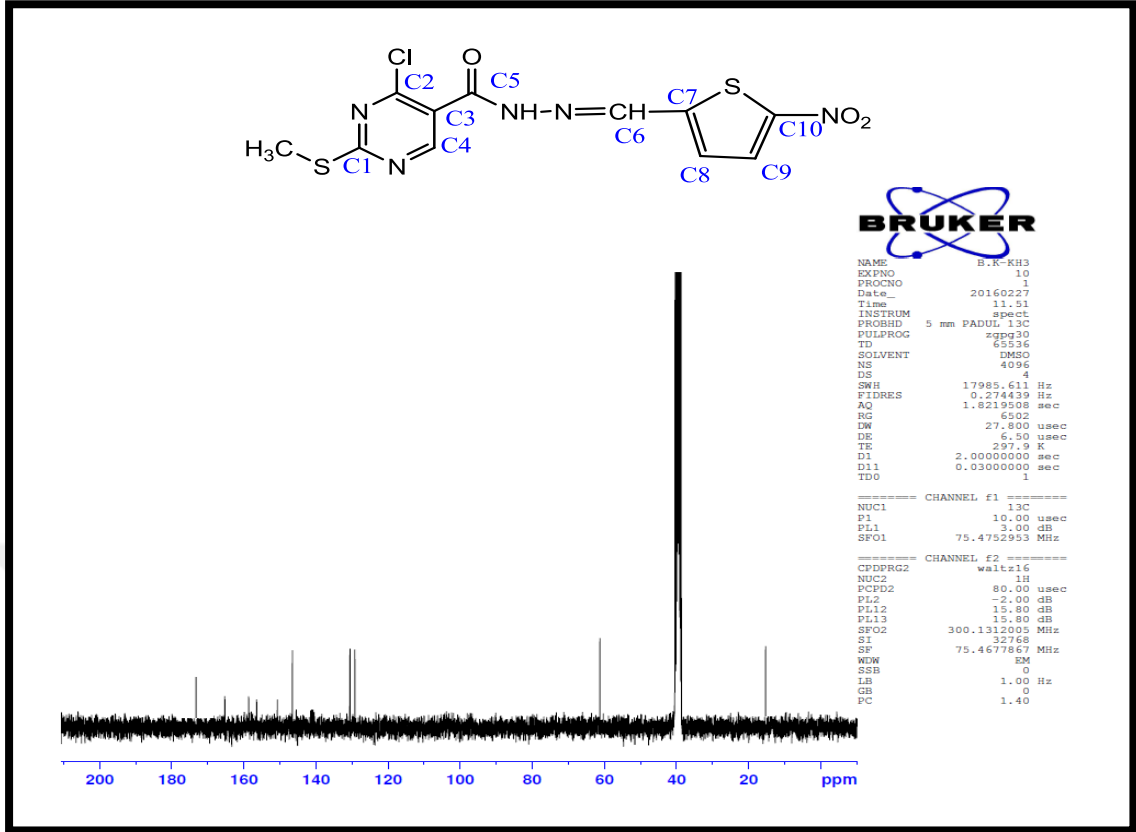
Şekil 14: Bileşik 2c'nin IR Spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 2.51 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ), 7.47 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz, **H-3**), 8.11 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz, **H-5**), 8.65, 8.69 (2s, 2H, **H-1** ve **H-3**), 11.60 (s, 1H, **H-2**).



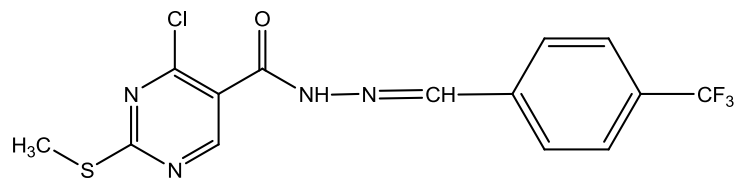
Şekil 15: Bileşik 2c'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 14.26 (S-CH<sub>3</sub>), 121.52 (C-3), 129.30-130.30 (C-8 ve C-9), 146.55 (C-6), 150.70 (C-7), 156.65 (C-2 ve C-10), 158.65 (C-4), 165.29 (C-5), 172.30 (C-1).



Şekil 16: Bileşik 2c'nin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

#### 6.4. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(α,α,α-trifluoro-p-tolil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2d]



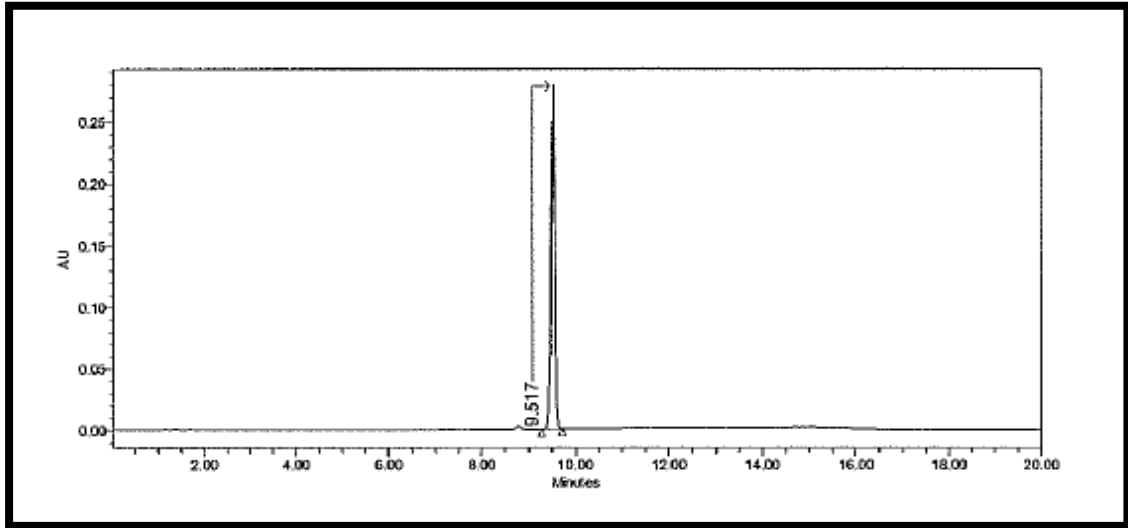
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla glasiyel asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma α,α,α-trifluoro-p-tolilaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2.'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Beyaz –parlak toz madde
- **Verim** : % 88
- **E.n.** : 179-180 °C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS için (M.A.: 374.77 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 44.87 | 2.69 | 14.95 | 8.56 |
| Bulunan (%)    | 44.79 | 2.60 | 14.92 | 8.58 |

## KROMATOGRAFİK BULGULAR

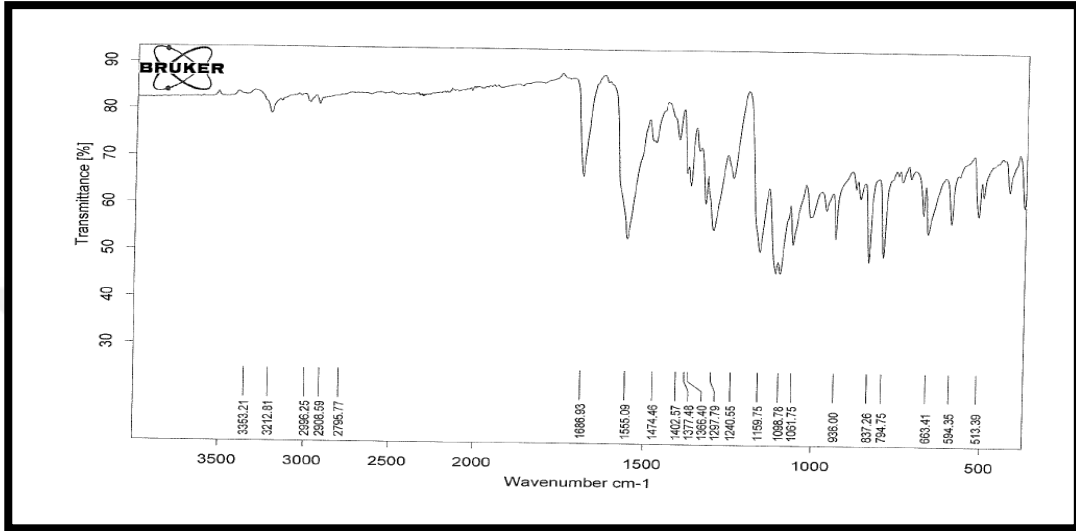
Rt Değer(dk.): 9.517



Şekil 17: Bileşik 2d'nin YBSK Spektrumu

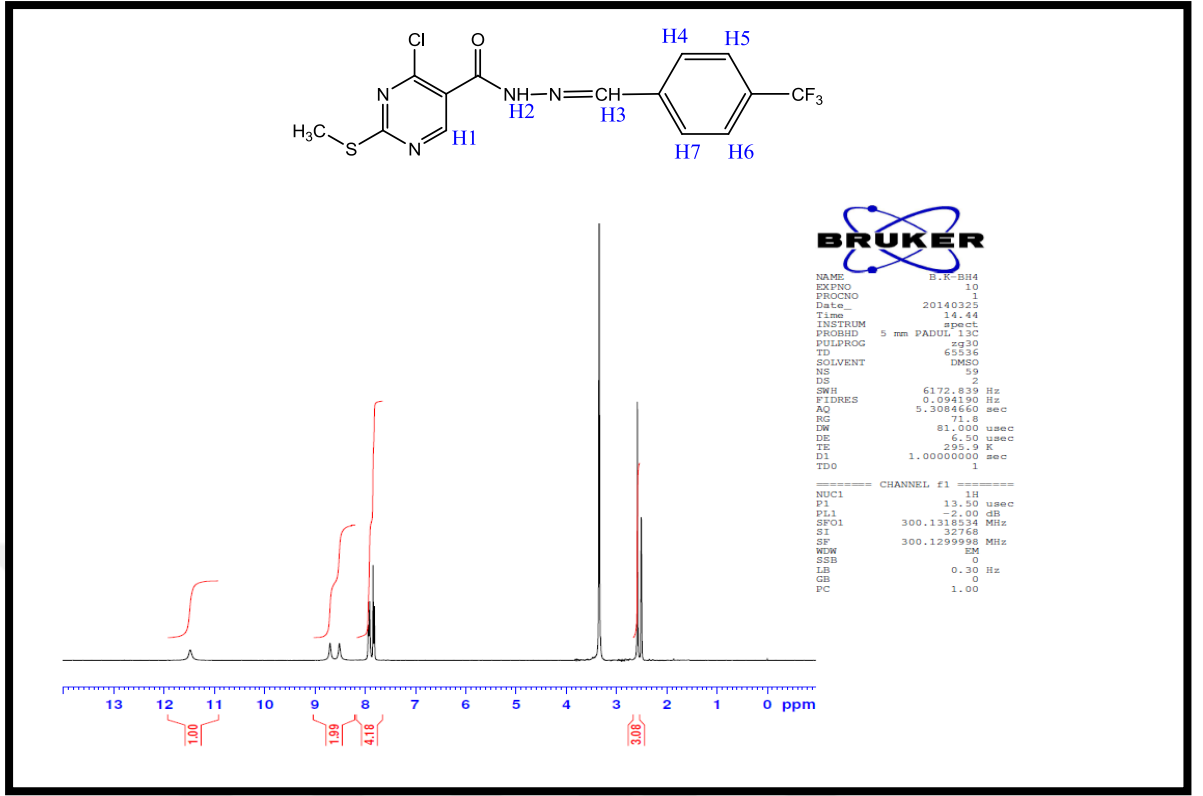
## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3353, 3212 (Hidrazon N-H g.b.), 2996, 2908 (asimetrik C-H g.b.), 2785 (simetrik C-H g.b.), 1686 (hidrazon C=O g.b.), 1555, 1474, 1407 (C=N, aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1377 (C-O g.b.), 1061 (Ar-Cl g.b.), 837 (1,4-disübstitüe benzen), 794 (C-F g.b.), 663 (C-S-C g.b.).



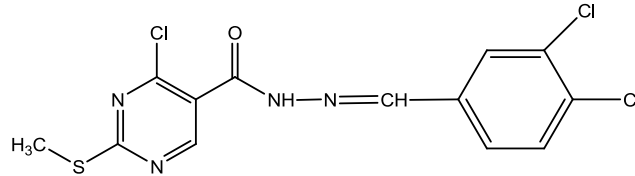
Şekil 18: Bileşik 2d'nin IR Spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 2.51 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 7.83 (d, 2H, J=8.1 Hz, H-4 ve H-7), 7.92 (d, 2H, J=8.1 Hz, H-5 ve H-6), 8.51 (s, 1H, H-3), 8.70 (H-1), 11.48 (s, 1H, H-2).



Şekil 19: Bileşik 2d'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

#### 6.5. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(3,4-diklorofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2e]



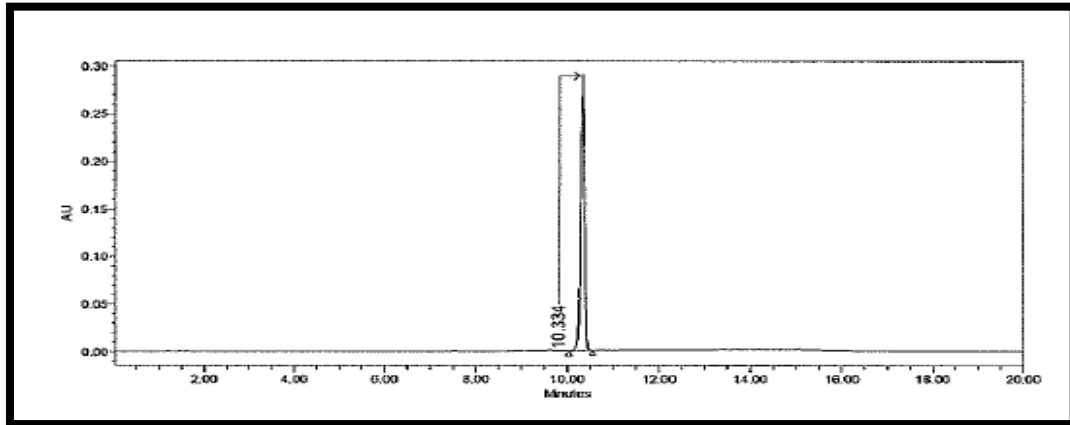
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla glasiyel asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 3,4-diklorobenzaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek **5.2.2** 'de verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Krem renkli iğne şeklinde kristal madde
- **Verim** : % 89
- **E.n.** : 209-210 °C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>C<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OS için (M.A.: 375.66 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 41.56 | 2.41 | 14.91 | 8.54 |
| Bulunan (%)    | 41.52 | 2.40 | 14.90 | 8.50 |

## KROMATOGRAFİK BULGULAR

Rt Değeri (dk.) : 10.334

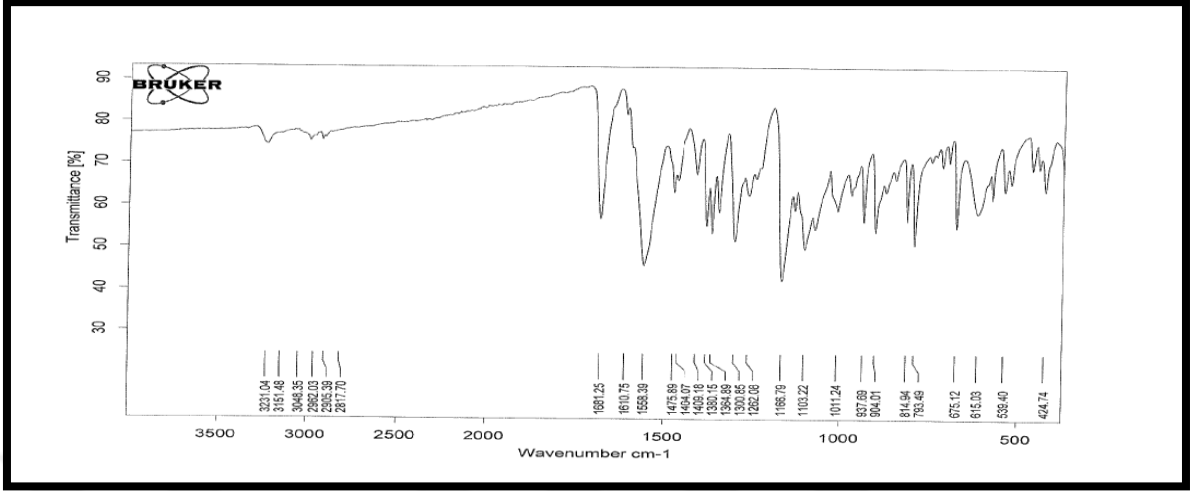


Şekil 20: Bileşik 2e'nin YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR

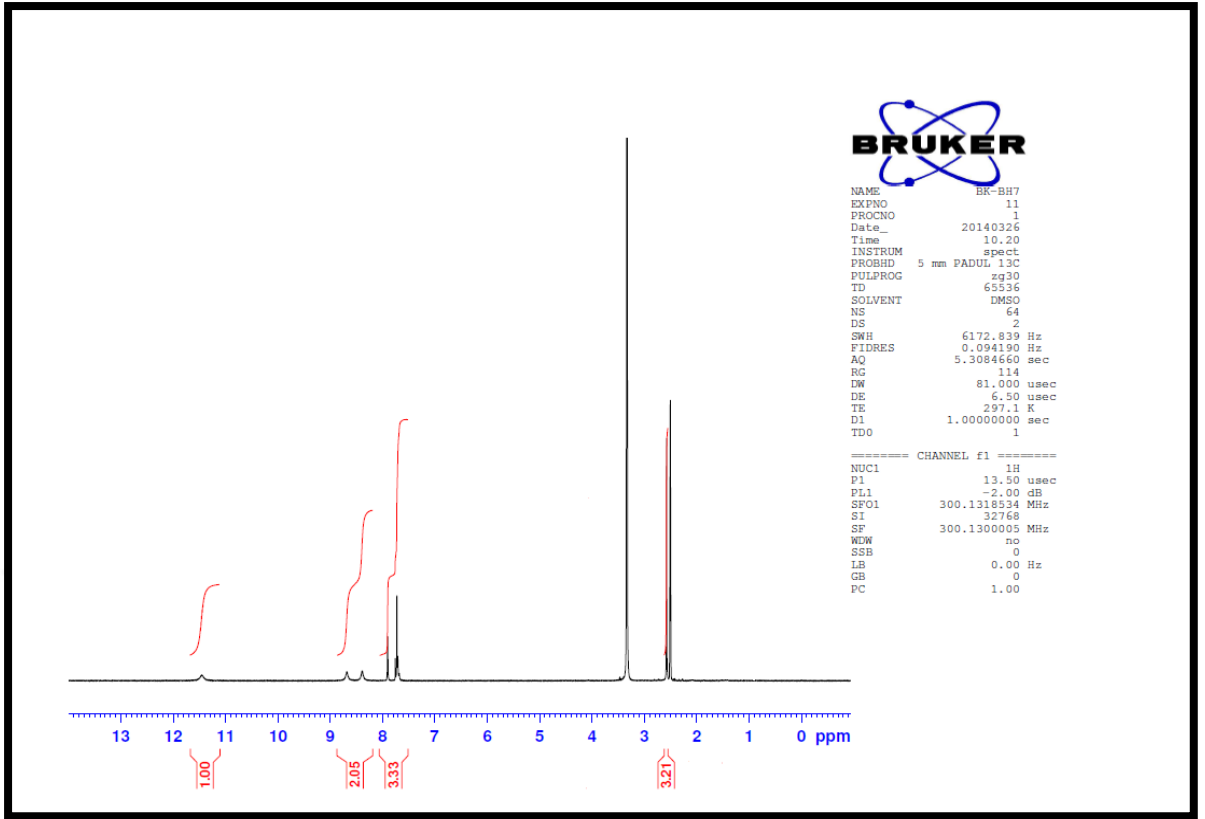
**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3231, 3151 (Hidrazon N-H g.b.), 3048 (aromatik =C-H g.b.), 2962, 2905 (asimetrik C-H g.b.), 2817 (simetrik g.b.), 1681 (hidrazon C=O g.b.), 1610 (C=N g.b.), 1558, 1475, 1409, 1404 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H

e.b., C-N g.b.), 1380,1364 (C-O g.b.), 1011 (Ar-Cl g.b.), 814 (1,2,4-trisubstitüe benzen e.b.), 675 (C-S-C g.b.)



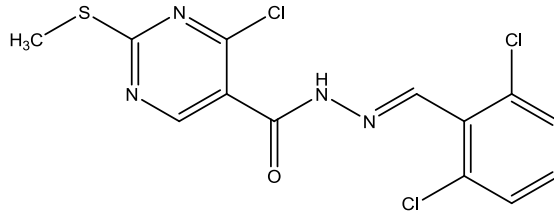
Şekil 21: Bileşik 2e'nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 2.51 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 7.68-7.90 (m, 3H, aromatik protonlar), 8.39 (s, 1H, N=CH), 8.68 (s, 1H, pirimidin CH protonu), 11.46 (s, 1H, CONH).



Şekil 22: Bileşik 2e'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

#### 6.6. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(2,6-diklorofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2f]



0.5 gr hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 2,6-diklorobenzaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden yıkanarak saflaştırılır.

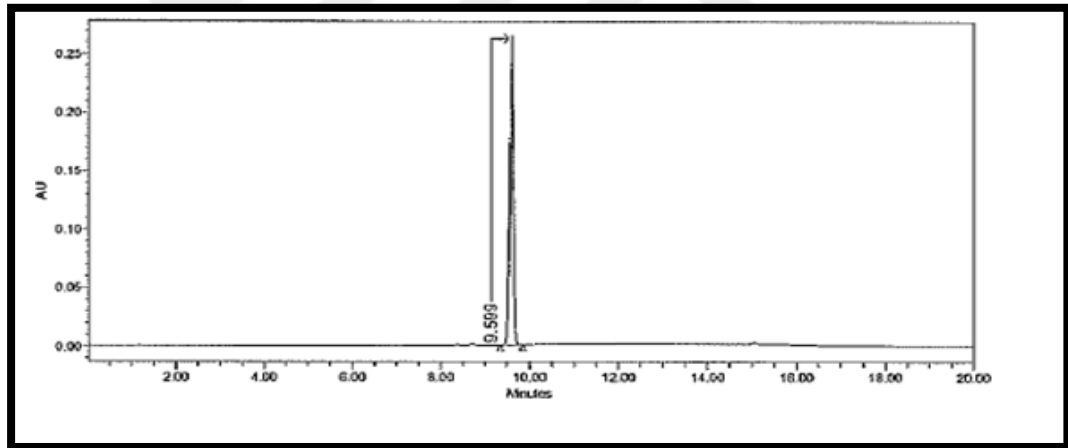
- **Renk** : Beyaz pamuksu madde
- **Verim** : % 89
- **E.n.** : 230-231 °C

- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS için (M.A.: 375.66g/mol)

|                | C       | H    | N     | S    |
|----------------|---------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | : 41.56 | 2.41 | 14.91 | 8.54 |
| Bulunan (%)    | : 41.53 | 2.38 | 14.90 | 8.55 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

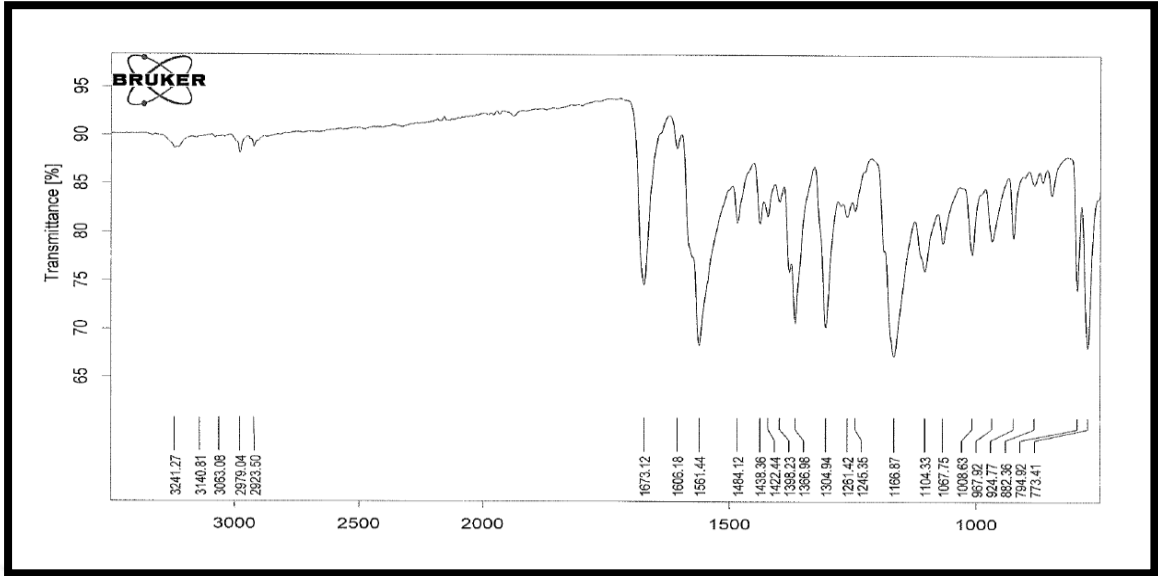
Rt Değeri (dk.): 9.509



Şekil 23: Bileşik 2f'nin YBSK Kromatogramı

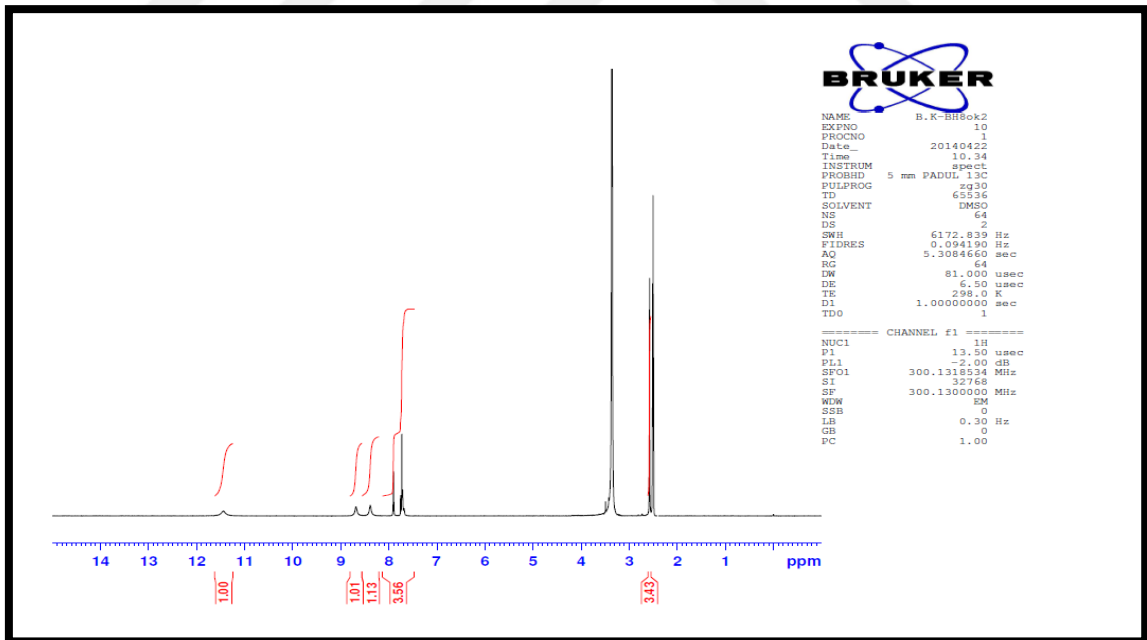
## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu** ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3241, 3140 (hidrazon N-H g.b.), 3063 (aromatik =C-H g.b.), 2979, 2923 (asimetrik C-H g.b.), 1673 (hidrazon C=O g.b.), 1606 (C=N g.b.), 1561, 1484, 1438, 1422 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1366 (C-O g.b.), 1067 (Ar-Cl g.b.), 914 (1,2,3-trisübstitüe benzen e.b.).



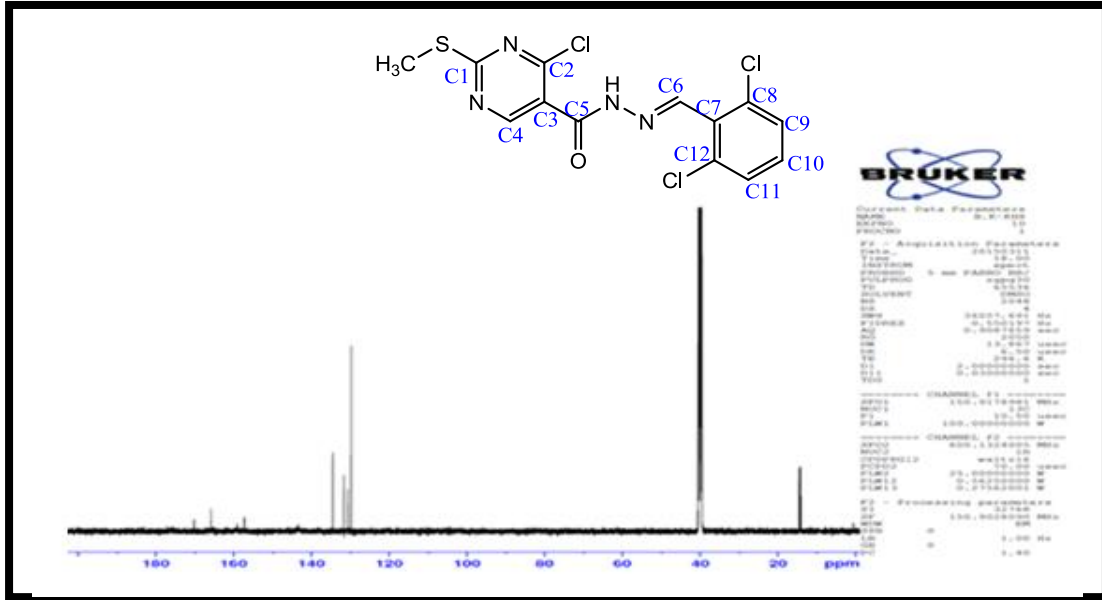
Şekil 24: Bileşik 2f'nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  ppm: 2.51 (s,3H,-SCH $_3$ ), 7.30 7.75 (m, 4H, aromatik protonlar), 8.39 (s, 1 H, N =CH), 8.68 (s, 1H pirimidin CH protonu), 11.45 (s,1H, CONH).



Şekil 25: Bileşik 2f'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 14.14 (-S- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 129.73 (C-3), 130.64 (C-9 ve C-11), 131.65 (C-11), 134.49 (C-9 ve C-12), 145.60 (C-6), 157.22 (C-2), 159.14 (C-4), 165.79 (C-5), 171.01 (C-1).

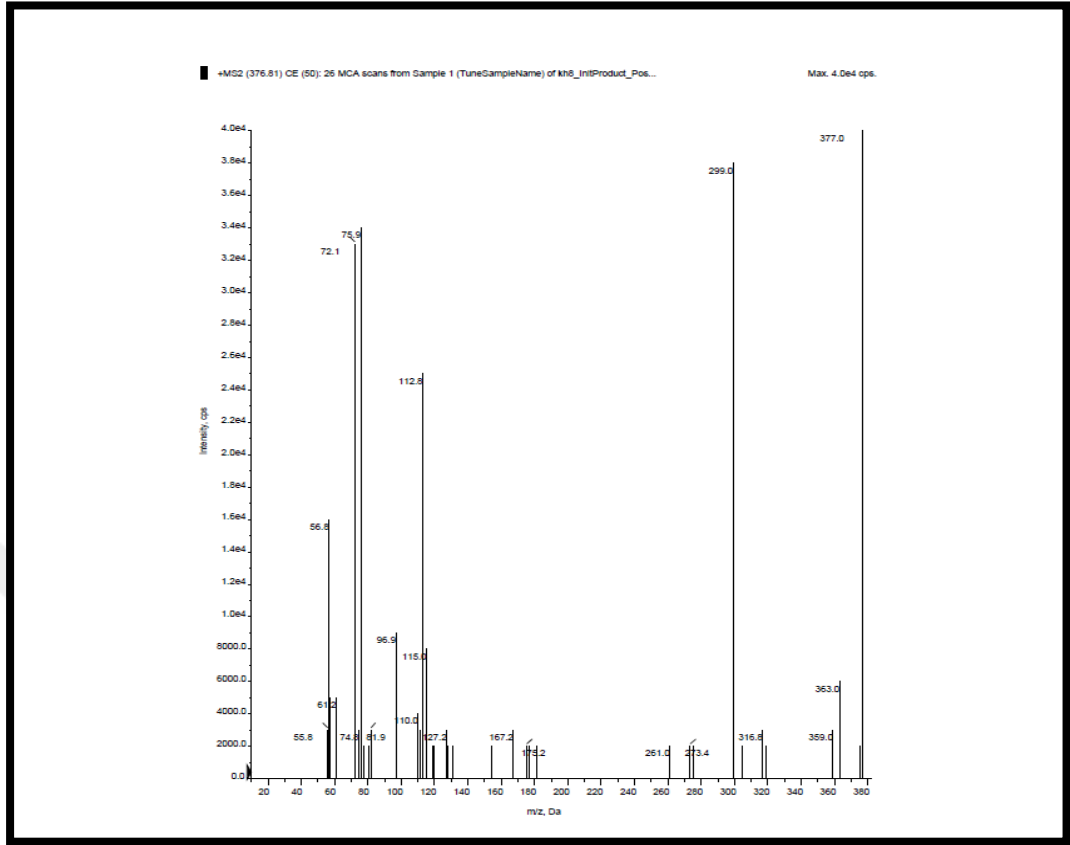


Şekil 26: Bileşik 2f'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

#### Kütle spektrumu:

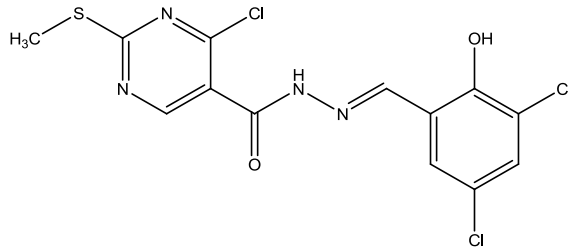
*QTRAP* (ES, MS  $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_4\text{OS}$  için monoizotopik kütle (hesaplanan/ bulunan): 375.66 / 377.0 ( $\text{M}^+ + 2$ )

*ES-m/z*: 377.0, 359.0, 316.8, 112.8, 72.1.



Şekil 27: Bileşik 2f'nin Kütle Spektrumu

### 6.7. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(3,5-dikloro-2-hidroksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2g]



0.5 gr hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 3,5-diklorosalisilaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2 'de verilen yöntemle göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden yıkanarak saflaştırılır.

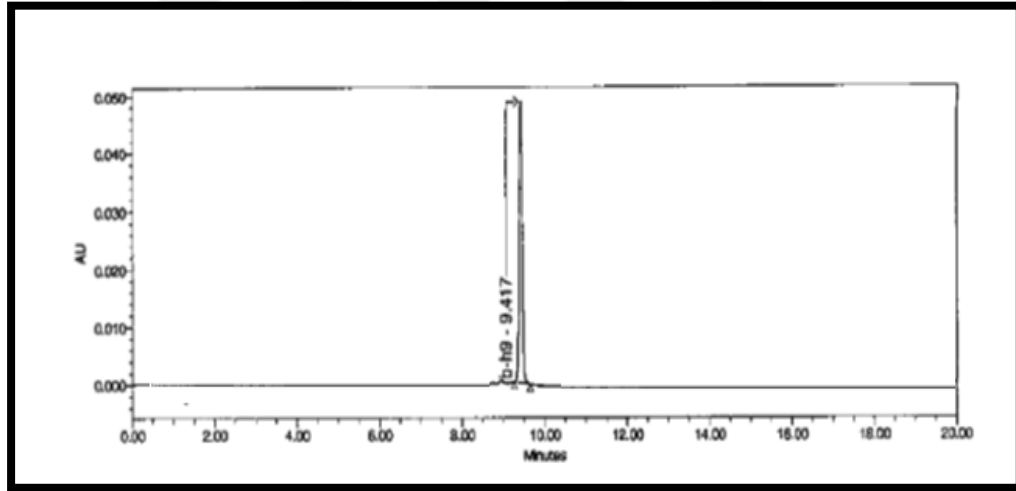
- **Renk** : Sarı renkli toz madde
- **Verim** : % 88

- **E.n.** : 244-246 °C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için (M.A.: 391.660 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 39.87 | 2.32 | 14.30 | 8.19 |
| Bulunan (%)    | 39.65 | 2.17 | 14.18 | 8.05 |

### KROMATOGRFİK BULGULAR

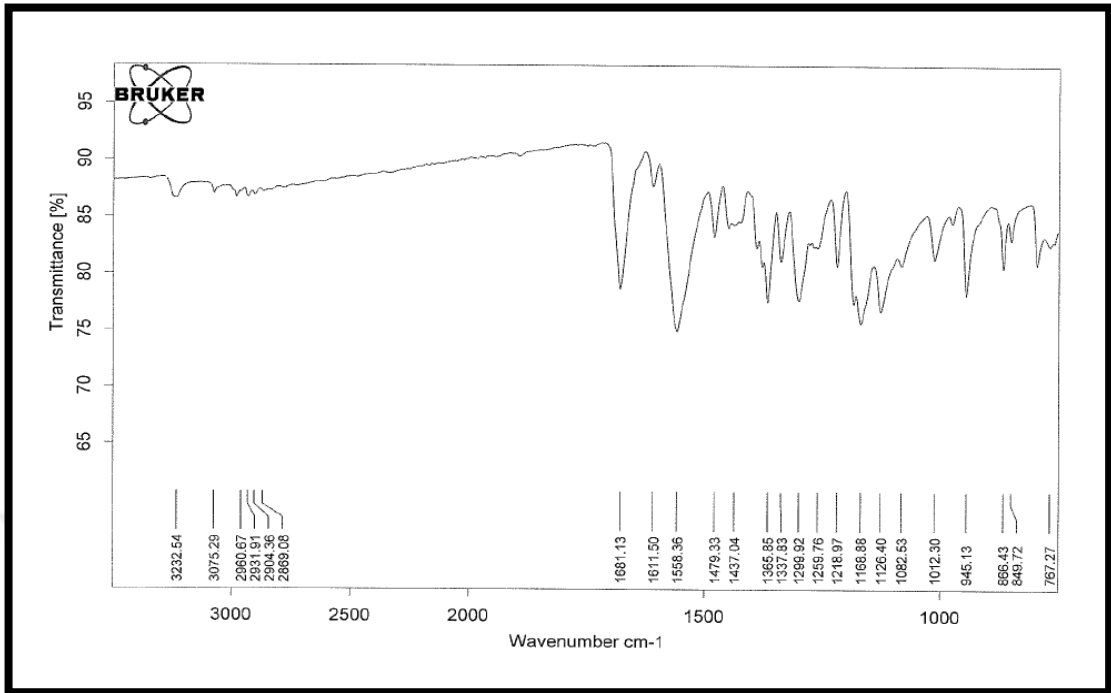
Rt Değer(dk.): 9.417



Şekil 28: Bileşik 2g'nin YBSK Kromatogramı

### SPEKTRAL BULGULAR:

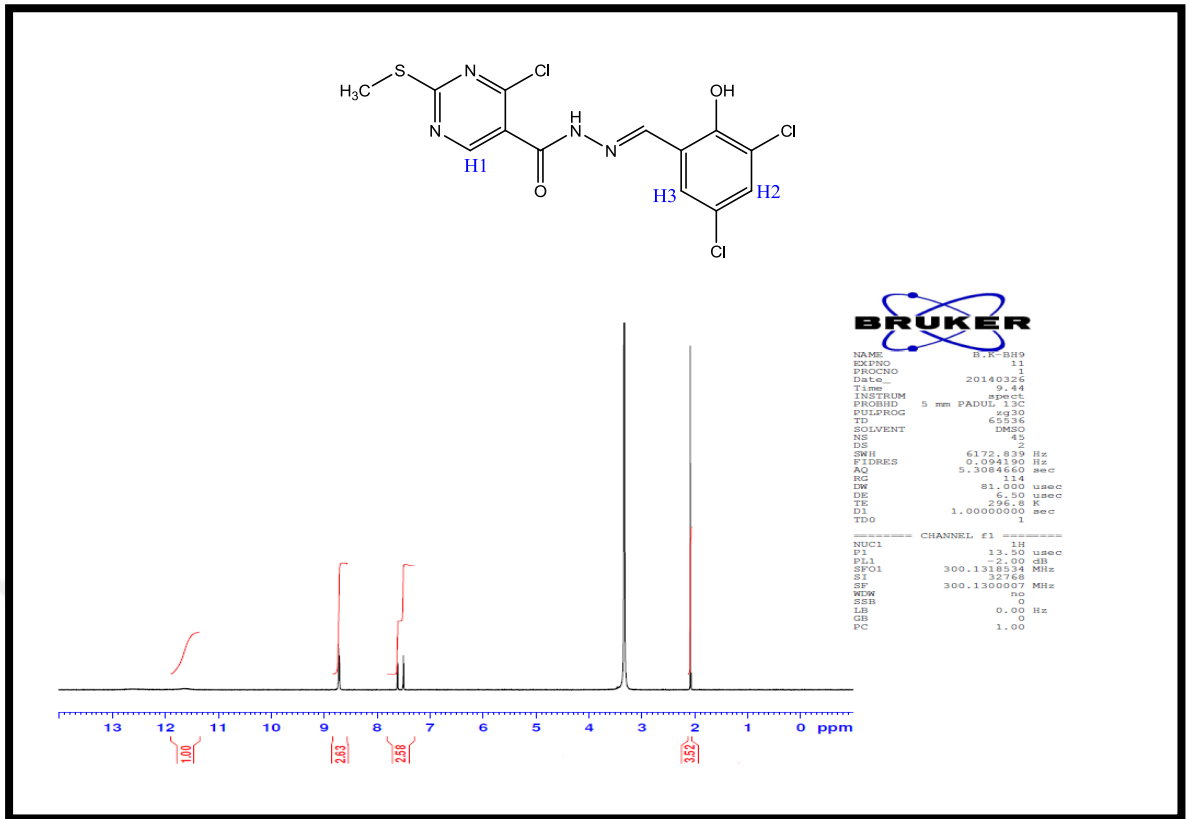
**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 3550 (Fenol O-H g.b.), 3233 (hidrazon N-H g.b.), 3075 (aromatik =C-H g.b.), 2981 (asimetrik C-H g.b.), 1681 (hidrazon C=O g.b.), 1611 (C=N g.b.), 1561, 1480, 1450, 1434 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b. ve C-N g.b.), 1390, 1366, 1377 (fenol O-H e.b., C-O g.b.), 1083 (Ar-Cl g.b.), 614 (C-S-C g.b.).



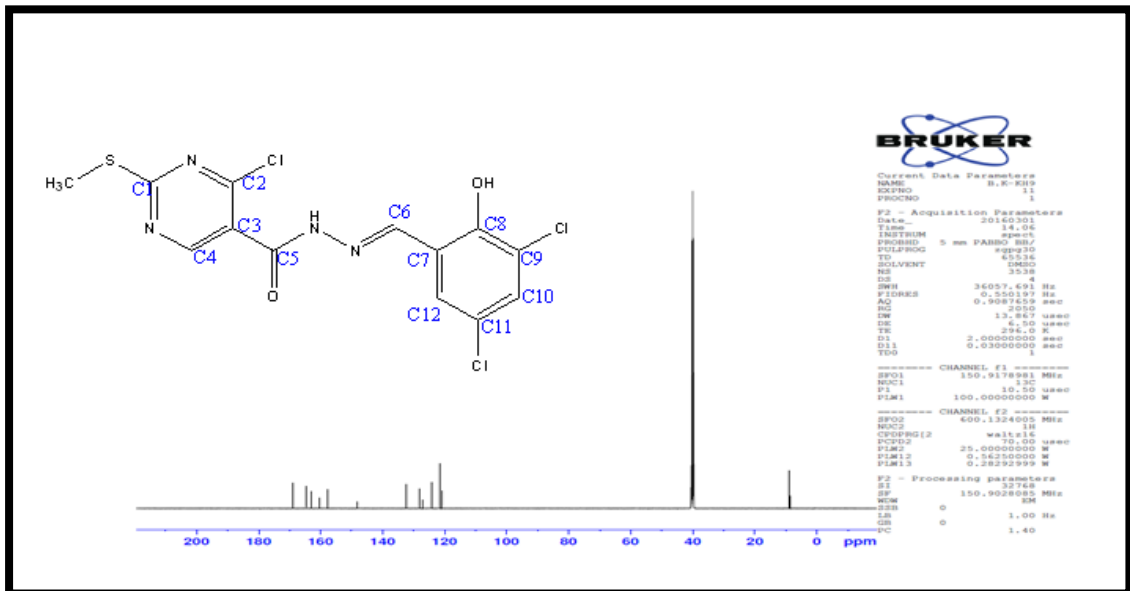
Şekil 29: Bileşik 2g'nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 2.51 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 7.50 (d, 1H, J=2.7 Hz, H-3), 7.61 (d, 1H, J=2.4 Hz, H-2), 8.29 (s, 1 H, N =CH), 8.67 (s, 1H, H-1), 11.62 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 121.8 (C-7), 123.4 (C-3), 126.9, 127.2 (C-9, C-11), 128.9 (C-12), 132.4 (C-10), 146.38 (C-6), 160.02 (C-2 ve C-8), 162.47 (C-4), 166.05 (C-5), 171.0 (C-1).

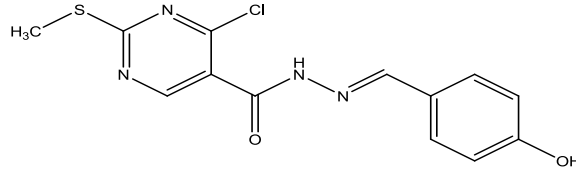


Şekil 30: Bileşik 2g'nin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



Şekil 31: Bileşik 2g'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

**6.8. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[(4-hidroksifenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2h]**



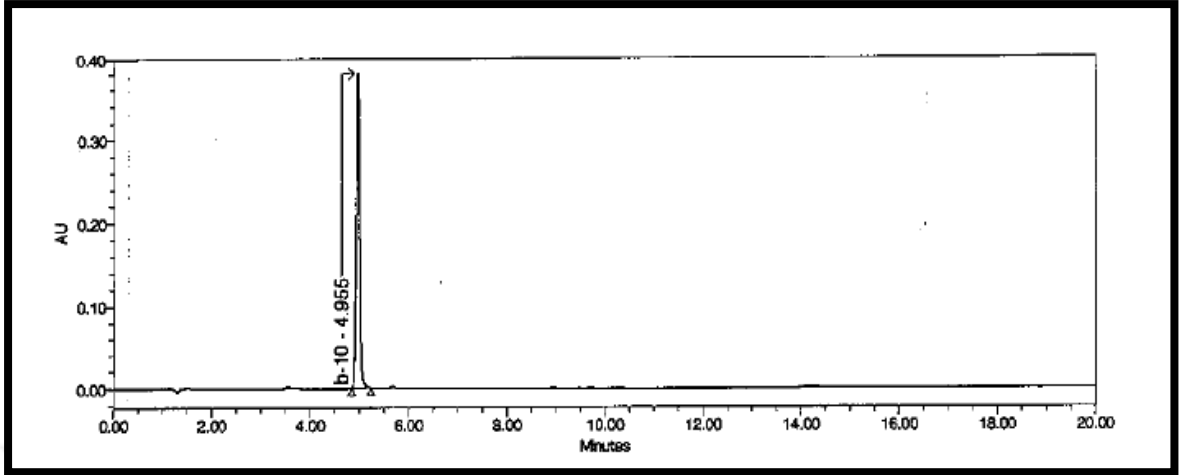
0.5 g Hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 4-hidroksibenzaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden yıkanarak saflaştırılır.

- **Renk** : Kahverengi renkli toz madde
- **Verim** : % 85
- **E.n.** : 237-238 °C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, petrol eteri, aseton ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için (M.A.: 322.770 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 48.37 | 3.44 | 17.36 | 9.93 |
| Bulunan (%)    | 48.34 | 3.43 | 17.38 | 9.91 |

## KROMATOGRFİK BULGULAR

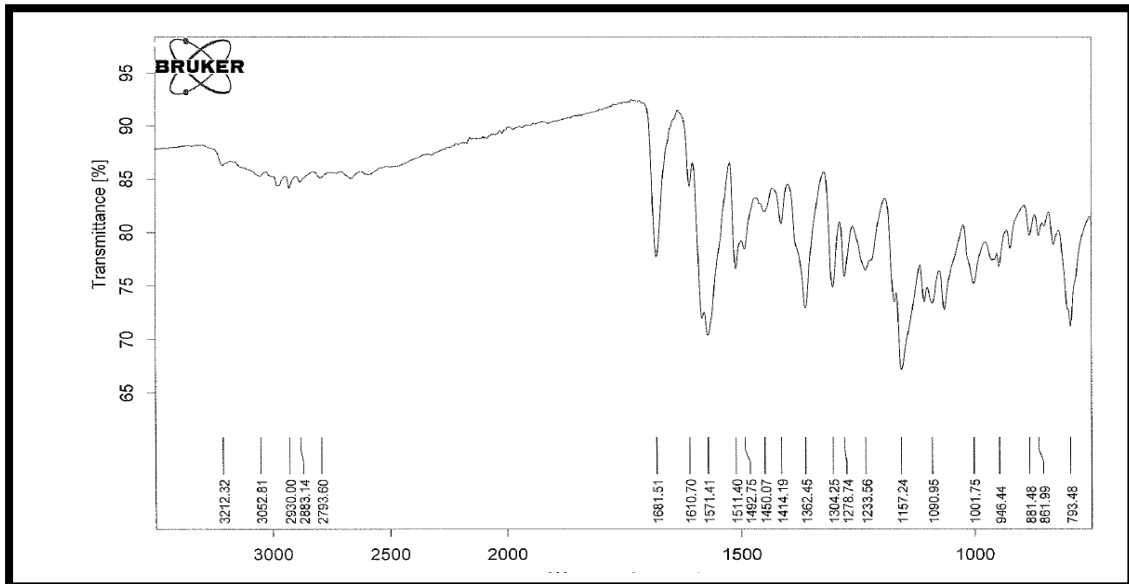
Rt Değer(dk.): 4.956



Şekil 32: Bileşik 2h'nin YBSK Kromatogramı

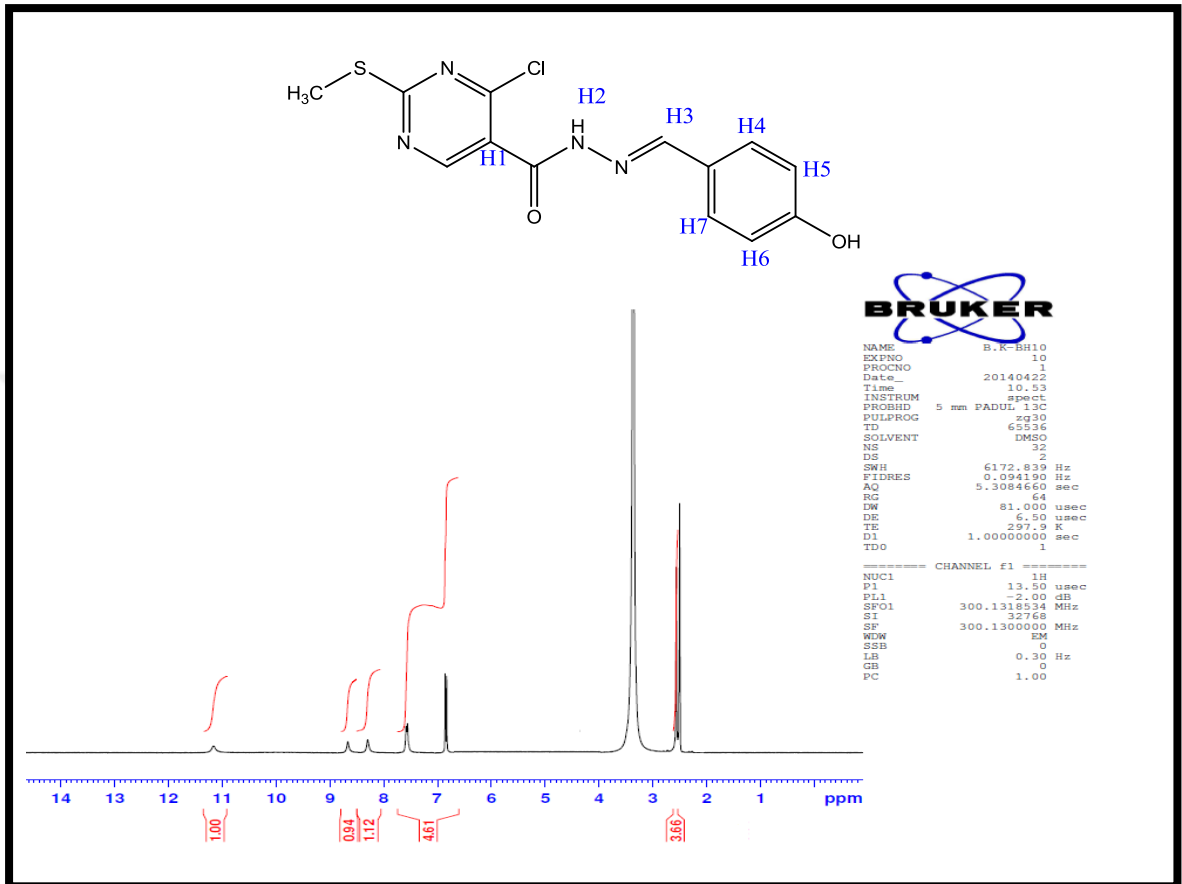
## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3212 (hidrazon N-H g.b.), 3052 (aromatik =C-H g.b.), 2930 (asimetrik C-H g.b.), 2883 (simetrik C-H g.b.), 1682 (hidrazon C=O g.b.), 1610 (C=N g.b.), 1571, 1492, 1440, 1414, 1413 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b. ve C-N g.b.), 1362 (fenol O-H e.b., C-O g.b.), 1080 (Ar-Cl g.b.), 793 (1,4-disüstitüe benzen e.b.),



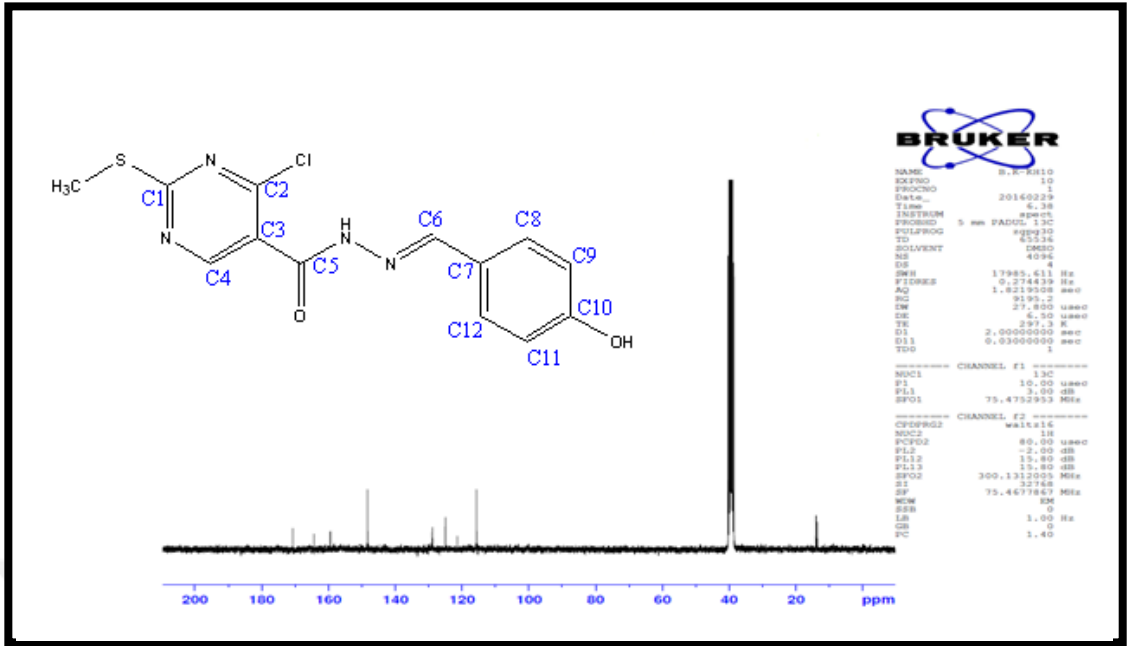
Şekil 33: Bileşik 2h'nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 2.51 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 6.84 (d, 2H, J=8.4 Hz, H-4 ve H-7), 7.57 (d, 2H J=8.2 Hz, H-5 ve H-6), 8.29 (s, 1H, H-3), 8.67 (s, 1H, H-1), 11.62 (s, 1H, H-2).



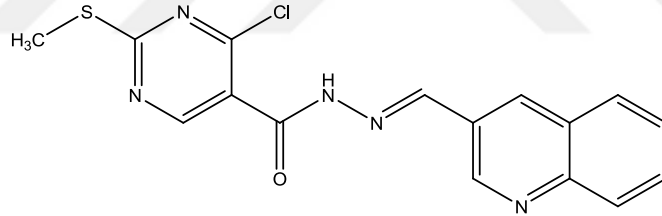
Şekil 34: Bileşik 2h'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 13.98 (-SCH<sub>3</sub>), 115.72 (C-9 ve C-11), 121.5 (C-3), 125.01 (C-7), 128.93 (C-8 ve C-12), 147.8 (C-6), 160.9 (C-2 ve C-10), 162.3 (C-4), 165.20 (C-5), 171.8 (C-1).



Şekil 35: Bileşik 2h'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

### 6.9. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[4-(3-kinolin)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2i]



0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma kinolin-3-karboksaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden yıkanarak saflaştırılır.

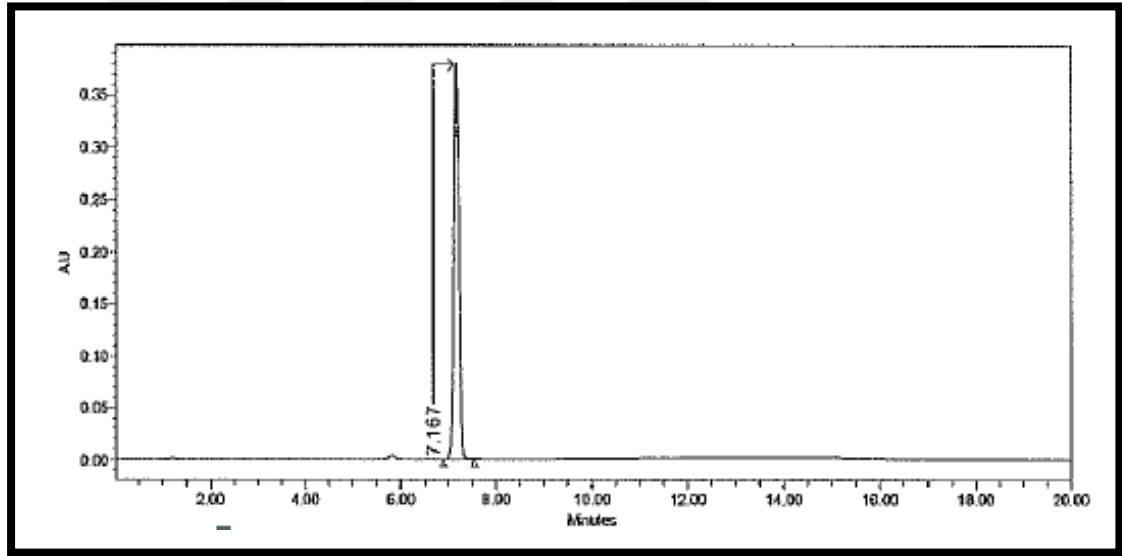
- **Renk** : Krem parlak toz madde
- **Verim** : % 82
- **E.n.** : 241 °C
- **Çözünürlük** : Etanol metanol ve asetonda çözünmez, petrol eteri, ve dimetilsülfoksitte çözünür.

- Elementel analiz sonuçları  $C_{16}H_{12}ClN_5OS.C_2H_5OH$  için (M.A.: 403,89 g/mol)

|                | C       | H    | N     | S    |
|----------------|---------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | : 53.53 | 4.49 | 17.34 | 7.94 |
| Bulunan (%)    | : 53.01 | 4.21 | 17.04 | 7.35 |

### KROMATOGRAFİK BULGULAR

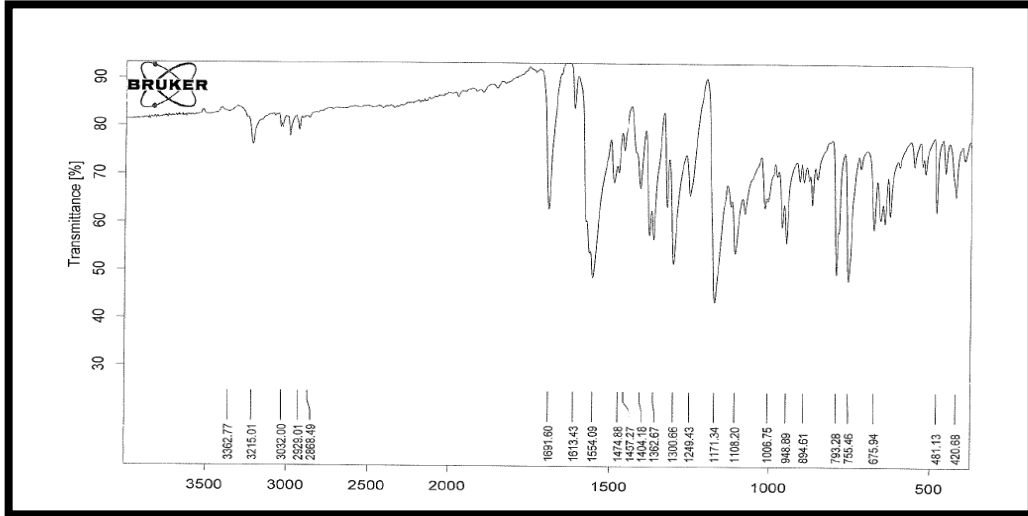
Rt Değer(dk.): 7.167



Şekil 36: Bileşik 2i'nin YBSK Kromatogramı

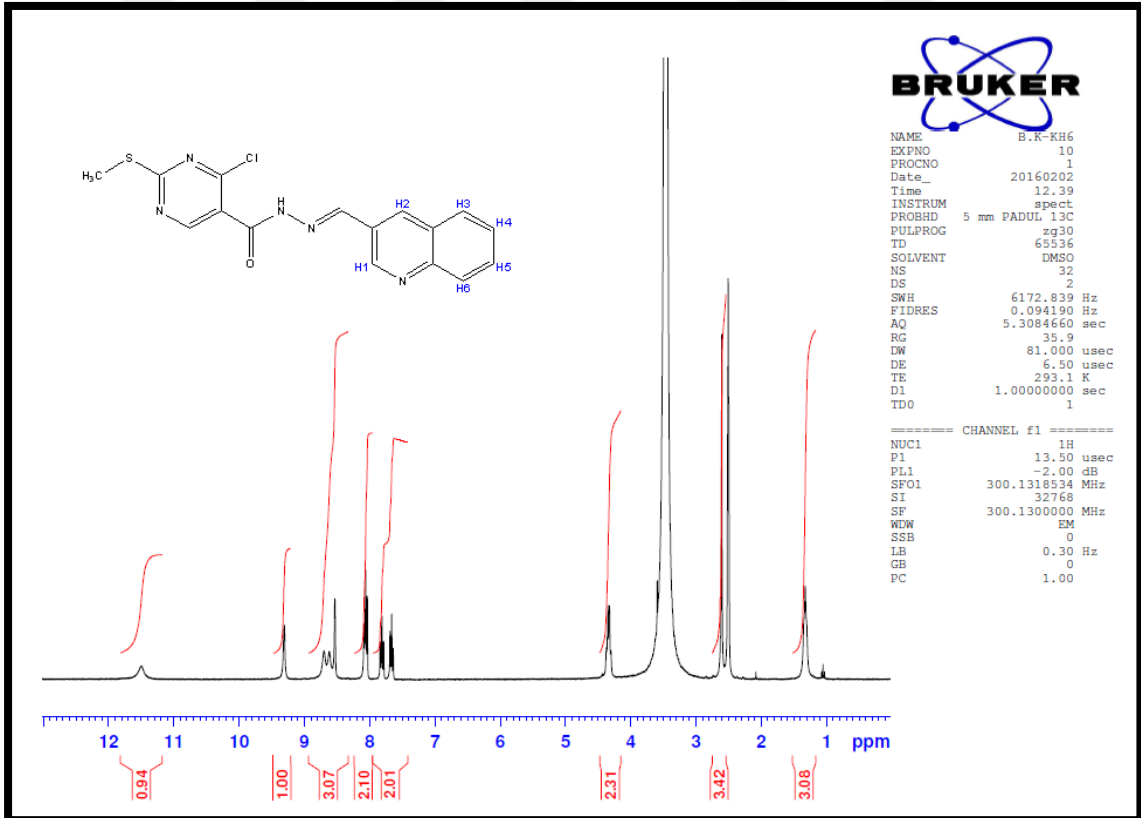
### SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{maks}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3362, 3215 (hidrazon N-H g.b.), 3032 (aromatik =C-H g.b.), 2929 (asimetrik C-H g.b.), 2868 (simetrik C-H g.b.) 1691 (hidrazon C=O g.b.), 1603 (C=N g.b.), 1554, 1474, 1407, 1404 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b. ve C-N g.b.), 1362 (C-O g.b.), 1006 (Ar-Cl g.b.), 675 (C-S-C g.b.)



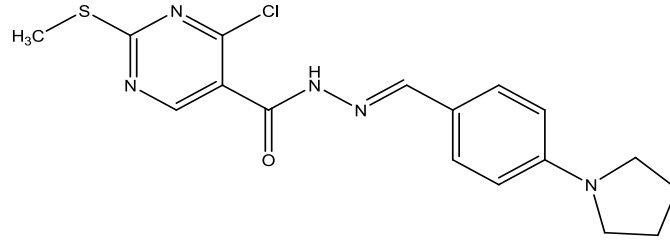
Şekil 37: Bileşik 2i'nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 1.32 (etanole ait CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.51 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>), 4.35 (etanole ait CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 7.64- 7.84 (m, 4H, H-3, H-4, H-5 ve H-6), 8.54-8.70 (m, 3H, pirimidin CH, H-2 ve N=CH), 9.31 (s, H-1, 1H protonu), 11.49 (s, 1H, CONH)



Şekil 38: Bileşik 2i'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

**6.10. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-[4-(1-pirolidin)benziliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2j]**



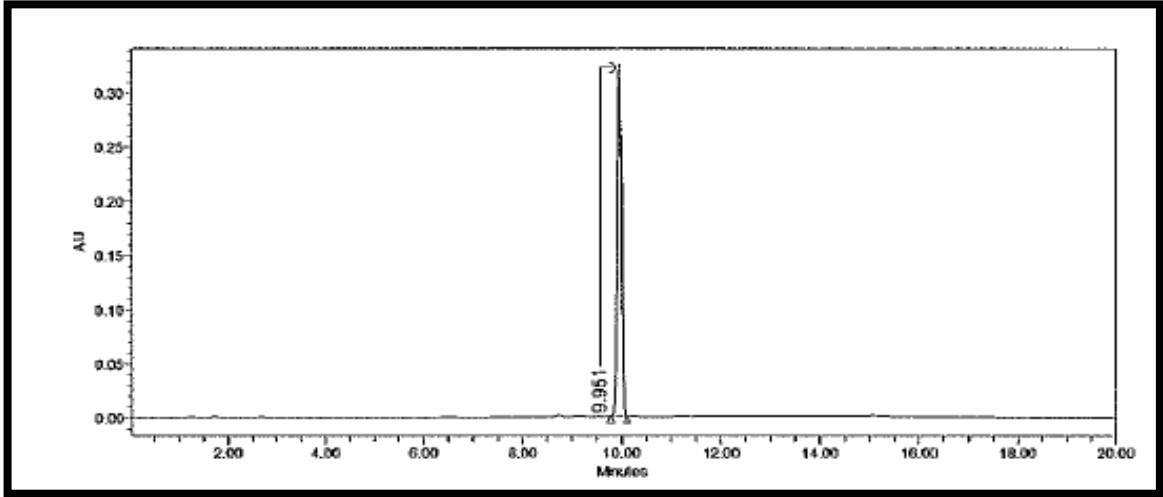
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 4-(1-pirolidin)benzaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden yıkanarak saflaştırılır.

- **Renk** : Kahverengi renkli toz madde
- **Verim** : % 88
- **E.n.** : 232 °C
- **Çözünürlük** : Etanolde ve metanolde çözünmez, petrol eteri, asetonunda ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S için (M.A.: 375.88 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 54.32 | 4.83 | 18.63 | 8.53 |
| Bulunan (%)    | 54.12 | 4.23 | 18.00 | 8.82 |

**KROMATOĞRAFİK BULGULAR**

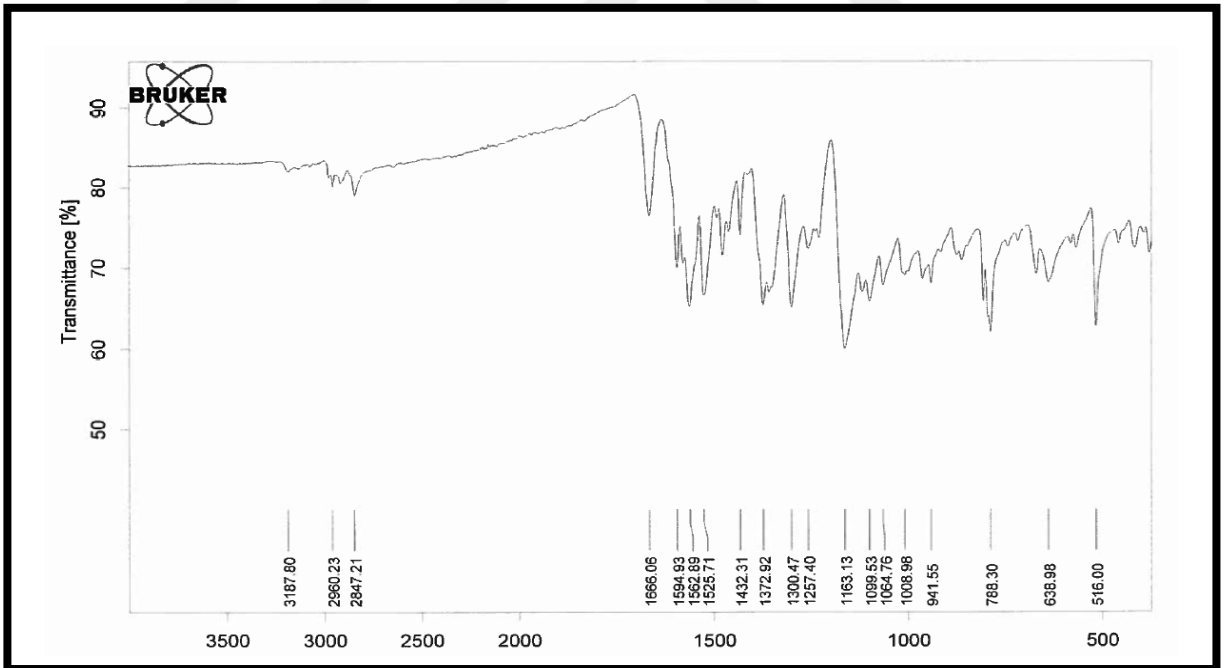
**Rt Değeri (dk.): 9.951**



Şekil 39: Bileşik 2j'nin YBSK Kromatogramı

### SPEKTRAL BULGULAR

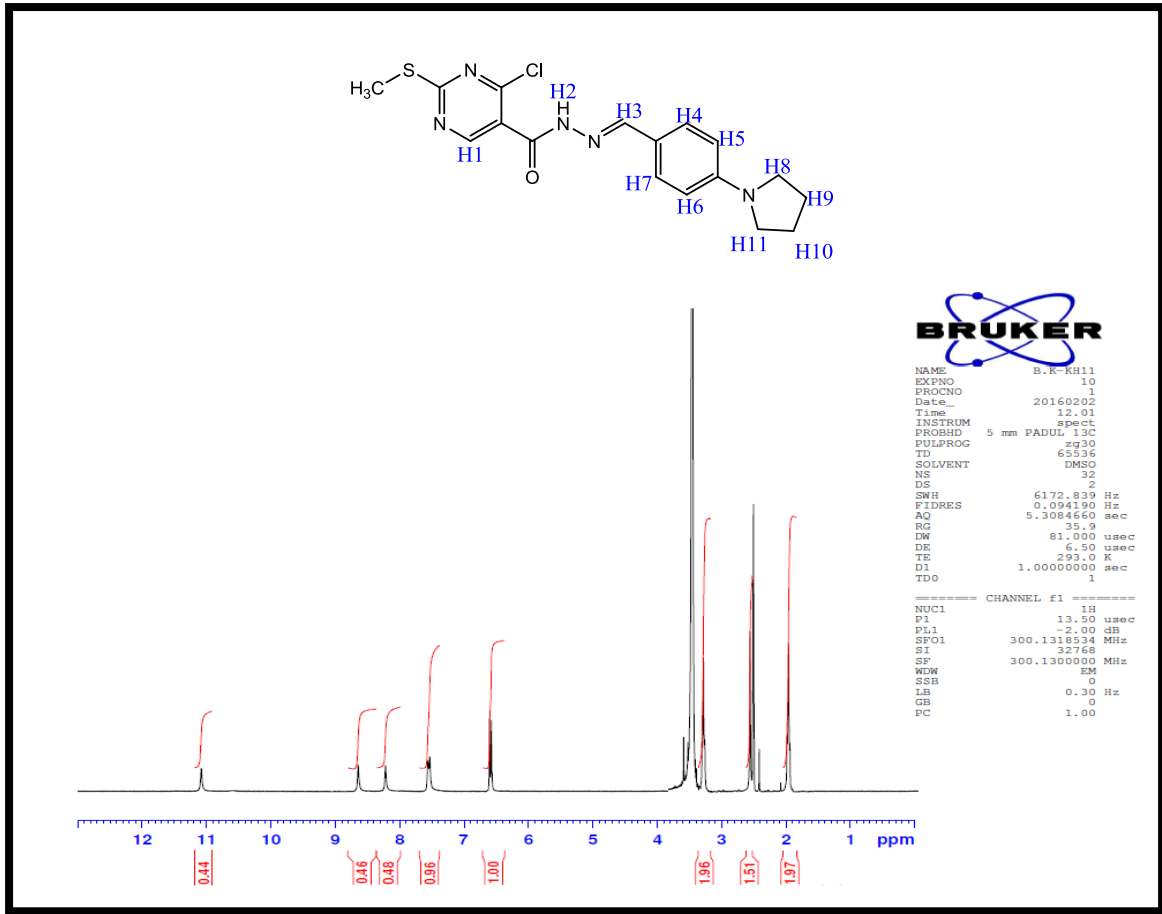
**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3187 (hidrazon N-H g.b.), 3100 (aromatik =C-H g.b.), 2960 (asimetrik C-H g.b.), 2847 (simetrik C-H g.b.), 1666 (hidrazon C=O g.b.), 1594, 1562, 1525, 1432 (aromatik C=C g.b., hidrazon C=N g.b., N-H e.b., C-N g.b.), 1064 (Ar-Cl g.b.), 638 (C-S-C g.b.).



Şekil 40: Bileşik 2j'nin IR Spektrumu

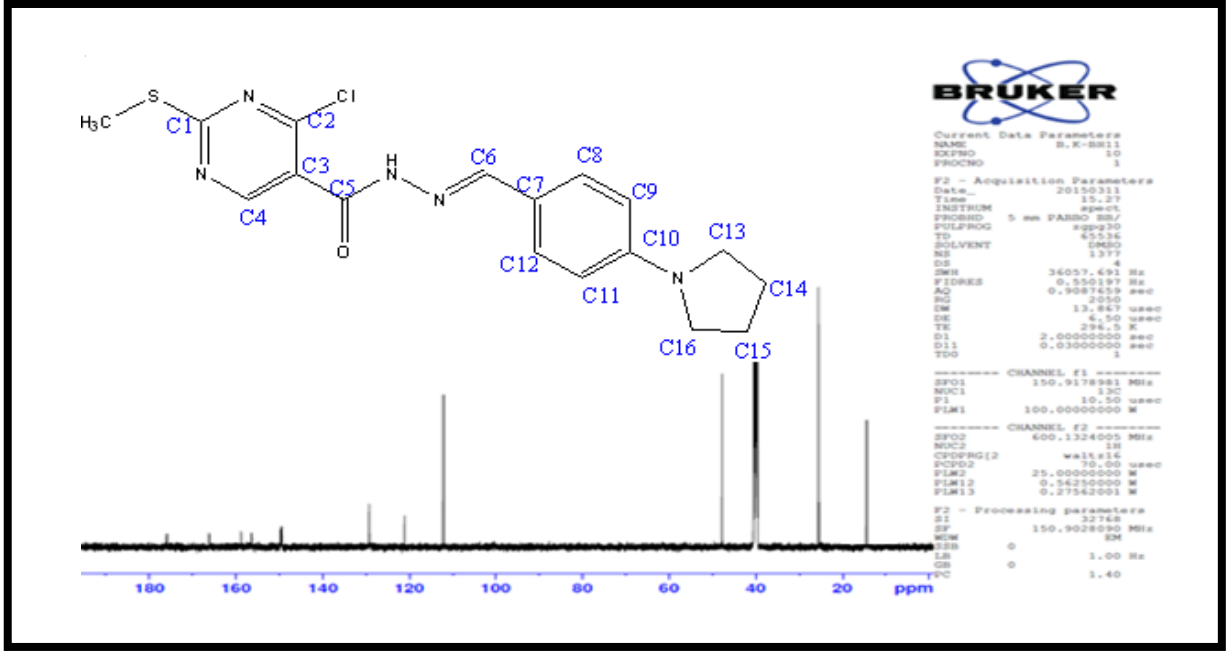
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  ppm:** 1.96 (s, 4H, **H-9** ve **H-10**), 2.50 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ), 3.28 (s, 4H, **H-8** ve **H-11**), 6.59 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, 2H, **H-5** ve **H-6**),

7.55 (d, J= 8.0 Hz, 2H, **H-4** ve **H-7**), 8.21 (s, 1 H, **H-3**), 8.65 (s, 1H, **H-1**), 11.08 (s, 1H, **H-2**).



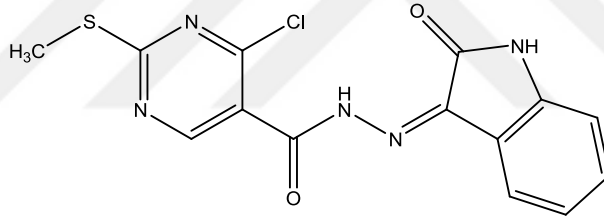
Şekil 41: Bileşik 2j'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 14.07 (-S-CH<sub>3</sub>), 25.49 (C-14 ve C-15), 47.69 (C-13 ve C-16), 112.04 (C-9 ve C-11), 121.09 (C-7 ve C-3), 129.23 (C-8 ve C-12), 149.44-149.66 (C-6 ve C-10), 156.59 (C-2), 158.82 (C-4), 166.21 (C-5), 175.98 (C-1).



Şekil 42: Bileşik 2j'nin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

### 6.11. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-[(2-okso-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2k]



0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma isatin (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de yöntemine göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolde yıkanarak saflaştırılır.

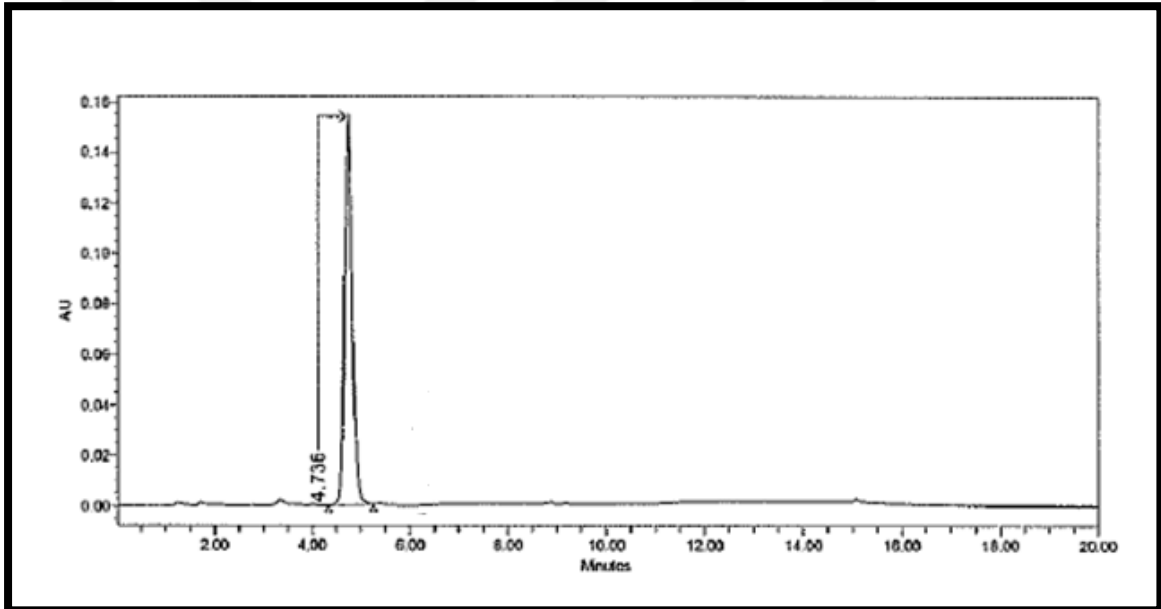
- **Renk** : Sarı renkli toz madde
- **Verim** : % 88
- **E.N.** : 268-269 °C
- **Çözünürlük** : Etanolde, metanolde ve asetonda çözünmez, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.

- Elementel analiz sonuçları  $C_{14}H_{10}ClN_5O_2S \cdot C_2H_5OH$  için (M.A.: 393.848 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 48.79 | 4.09 | 17.78 | 8.14 |
| Bulunan (%)    | 47.90 | 4.00 | 17.12 | 7.99 |

### KROMATOGRAFİK BULGULAR

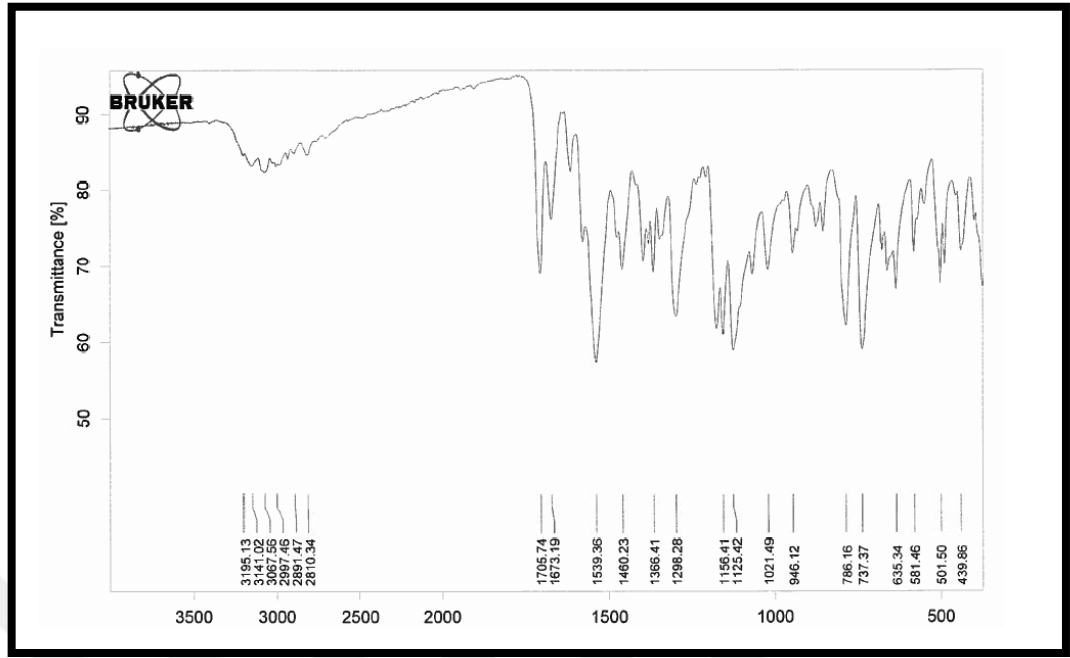
Rt Değer (dk.): 4.736



Şekil 43: Bileşik 2k'nin YBSK Kromatogramı

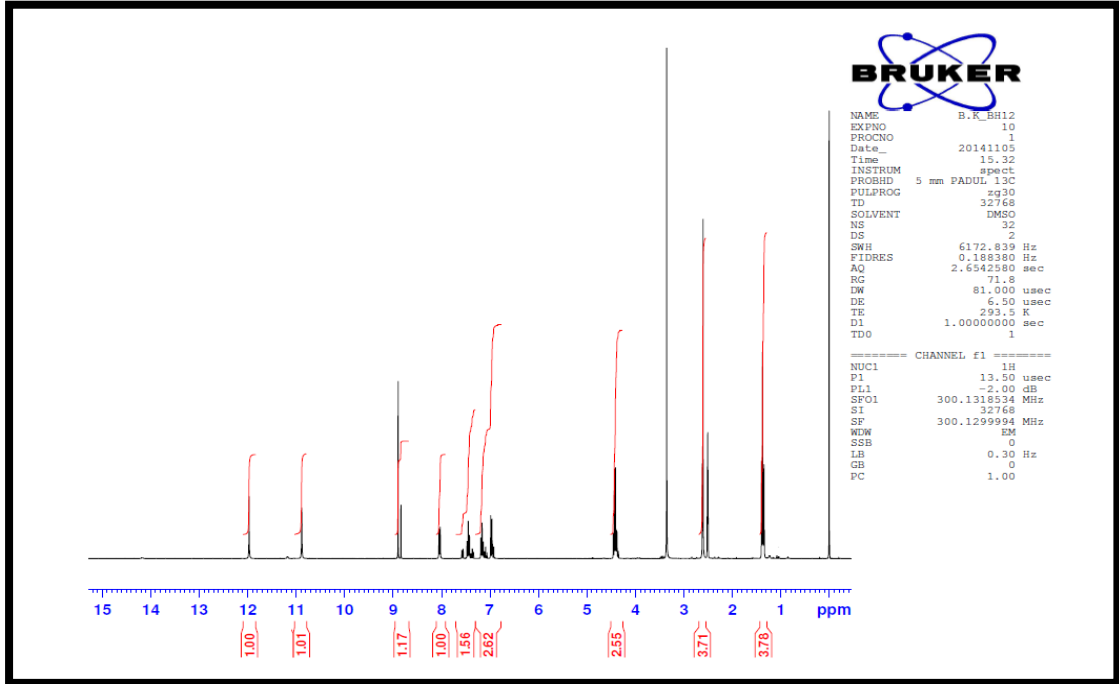
### SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{maks}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3195, 3141 (N-H g.b.), 3067 (aromatik =C-H g.b.), 2997, 2991, 2810 (asimetrik C-H g.b.), 1705 (isatine ait C=O g.b.), 1673 (hidrazona ait C=O g.b.), 1539, 1460 (aromatik C=C g.b., hidrazon C=N g.b., N-H e.b., C-N g.b.), 1021 (Ar-Cl g.b.), 635 (C-S-C g.b.).



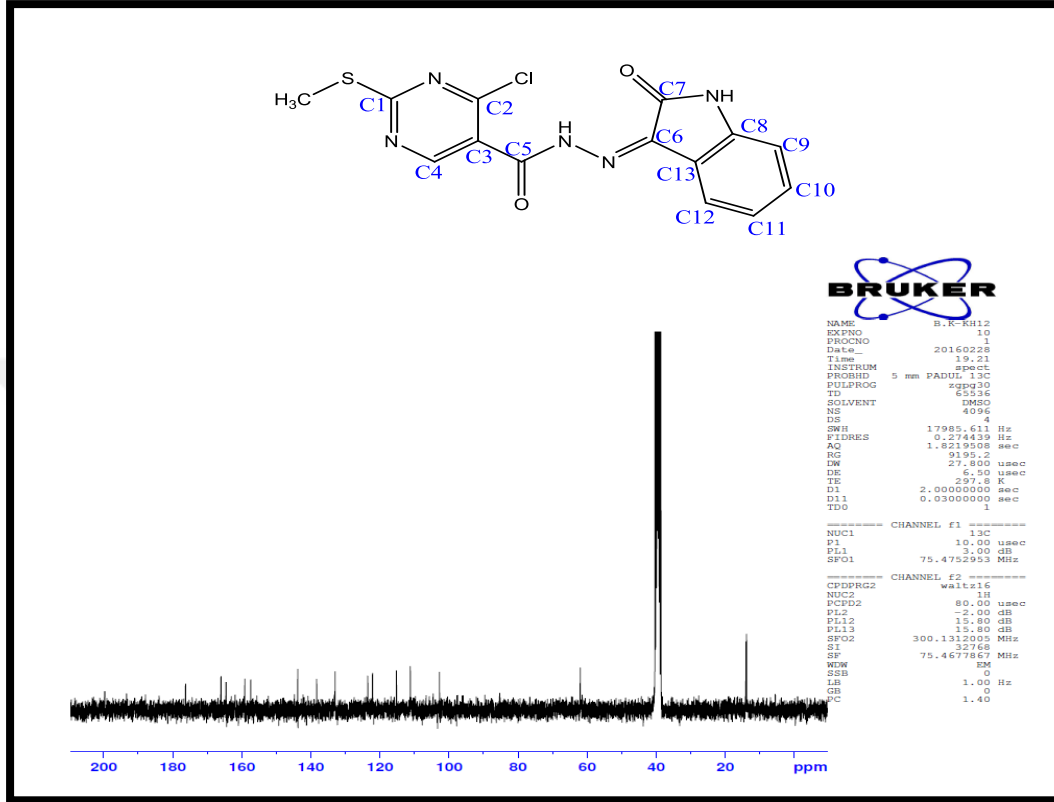
Şekil 44: Bileşik 2k'nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 1.33 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) 2.51 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 4.35( etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 7.69-8.8 (m, 5H, aromatik proton), 10.88 (s, 1H, indol NH), 11.96 (s,1H, CONH)



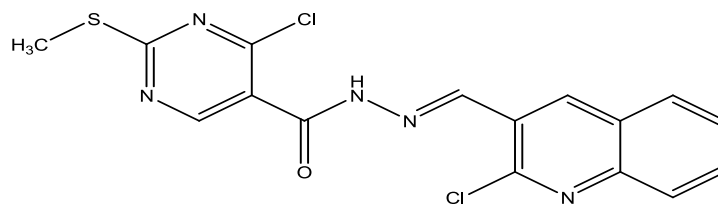
Şekil 45: Bileşik 2k'nin <sup>1</sup>H-NMRSpektrumu

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 13.74-13.92 (-S-CH $_3$  ve etanole ait CH $_3$ -CH $_2$ -OH), 61.90 (etanole ait CH $_3$ -CH $_2$ -OH), 111.16 (C-13), 115.16 (C-9), 122.07 (C-11), 123.07-123.47 (C-3 ve C-12), 132.09 (C-10), 138.28 (C-8), 143.76 (C-6), 157.40 (C-2), 159.10 (C-4), 164.49 (C-5), 166.00 (C-7), 176.27 (C-1).



Şekil 46: Bileşik 2k'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

### 6.12. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-[(2-kloro-kinolin-3-metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2I]



0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma isatin (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Etanolden yıkanarak saflaştırılır.

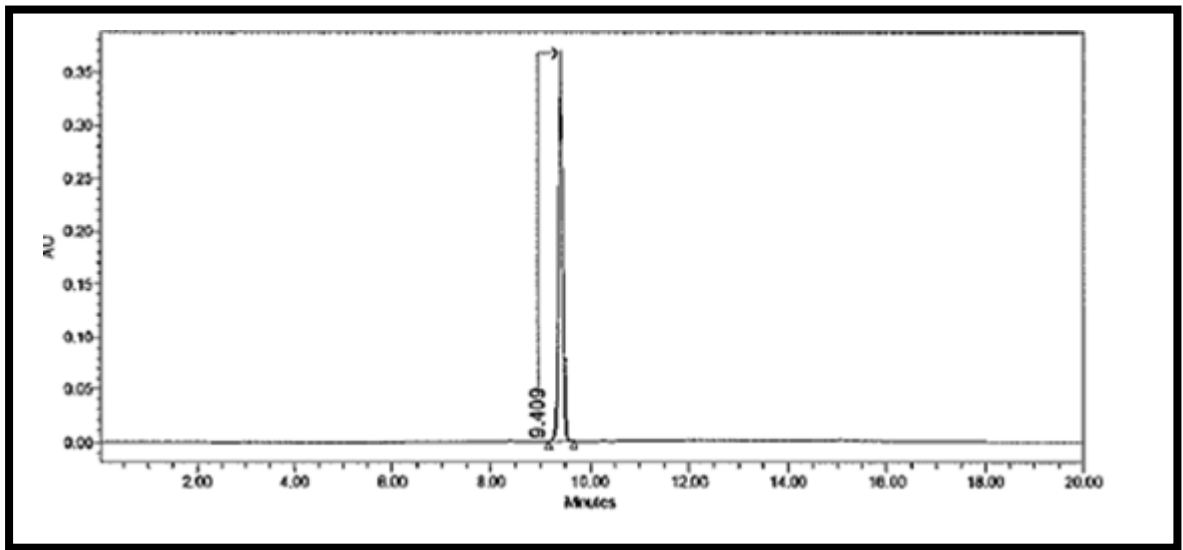
- **Renk** : Sarı renkli toz madde
- **Verim** : % 94
- **E.n.** : 277-279 °C
- **Çözünürlük** : Etanolde, metanolde ve asetonda çözünmez, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları  $C_{16}H_{11}Cl_2N_5OS.C_2H_5OH$  için (M.A.: 438.33

g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 49.32 | 3.91 | 15.98 | 7.32 |
| Bulunan (%)    | 49.11 | 3.20 | 15.23 | 7.15 |

### KROMATOĞRAFİK BULGULAR

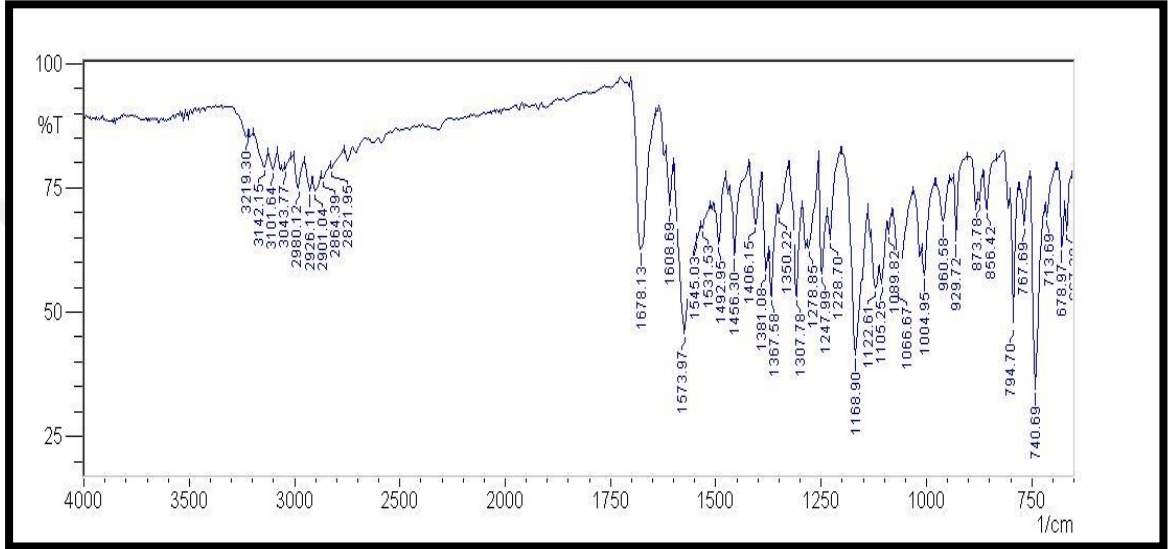
Rt Değeri (dk): 9.409



Şekil 47: Bileşik 2I'nin YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR

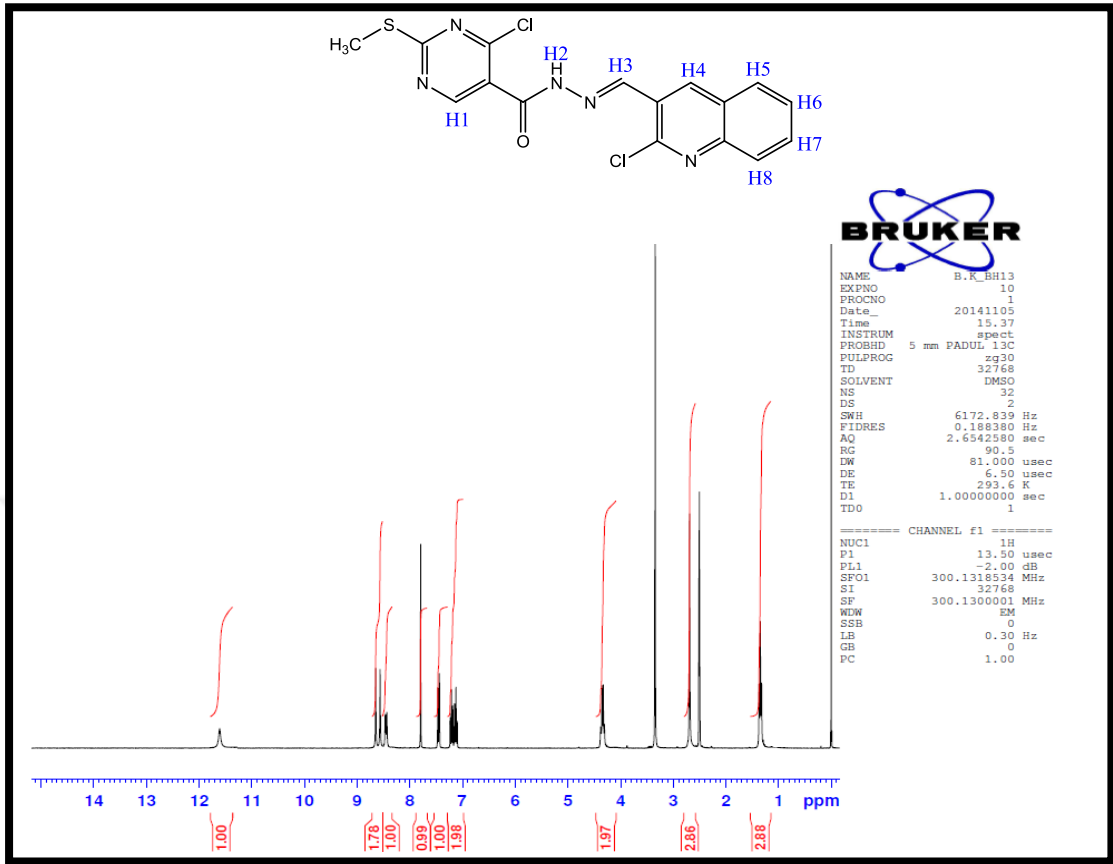
**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3219 (hidrazon N-H g.b.), 3142, 3043 (aromatik =C-H g.b.), 2980, 2926 (asimetrik C-H g.b.), 2864 (simetrik C-H g.b.), 1678 (hidrazon C=O g.b.), 1608 (hidrazon C=N g.b.), 1573, 1545, 1456, 1406 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1367 (C-O g.b.), 1168 (Ar-Cl g.b.), 678 (C-S-C g.b.).



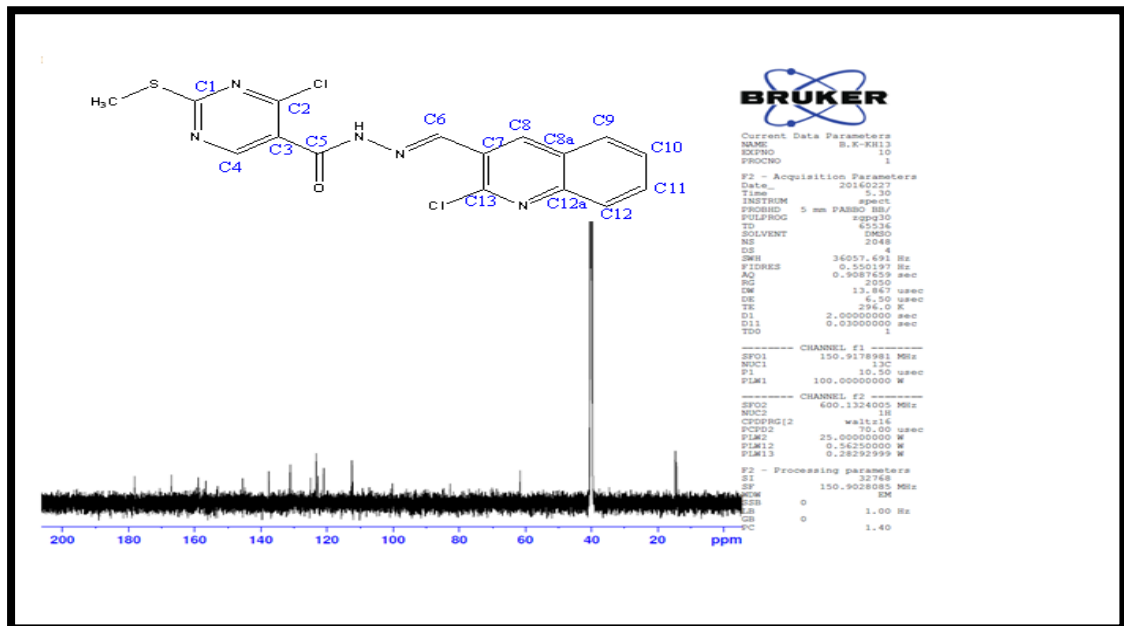
Şekil 48: Bileşik 2I'nin IR Spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 1,34 (t, 3H, etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  OH), 2.52 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ), 4.3 (q, 2H, etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  OH), 7.13-7.24 (m, 2H, **H-6** ve **H-7**), 7.44-7.47 (d, 1H, **H-8**), 7.79 (s, 1H, **H-4**), 8.44-8.47 (d, 1H, **H-8**), 8.57-8.65 (2s, 2H, **H-3** ve **H-1**) ve 11.61 (s, 1H, **H-2**).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 14.10-14.64 (etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$  ve  $\text{S-CH}_3$ ), 112.37 (**C-3**), 120.90 – 124.88 (**C-10**, **C-9**, **C-8a**, **C-12** ve **C-11**), 131.02 (**C-7**), 137.50 (**C-12a**), 145.42 (**C-6**), 156.65 (**C-2** ve **C-13**), 158.86 (**C-4**), 165.21 (**C-5**), 176.20 (**C-1**).

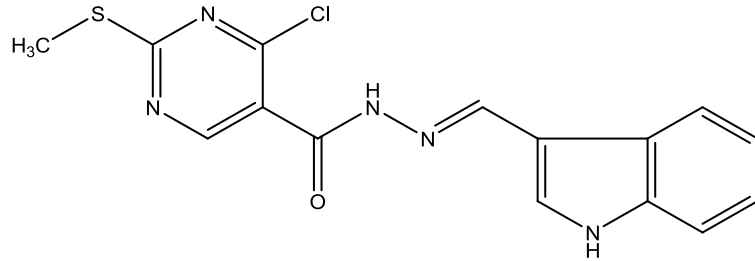


Şekil 49: Bileşik 2I'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 50: Bileşik 2I'nin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

6.13. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-[(1H-indol-3-il)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2m]



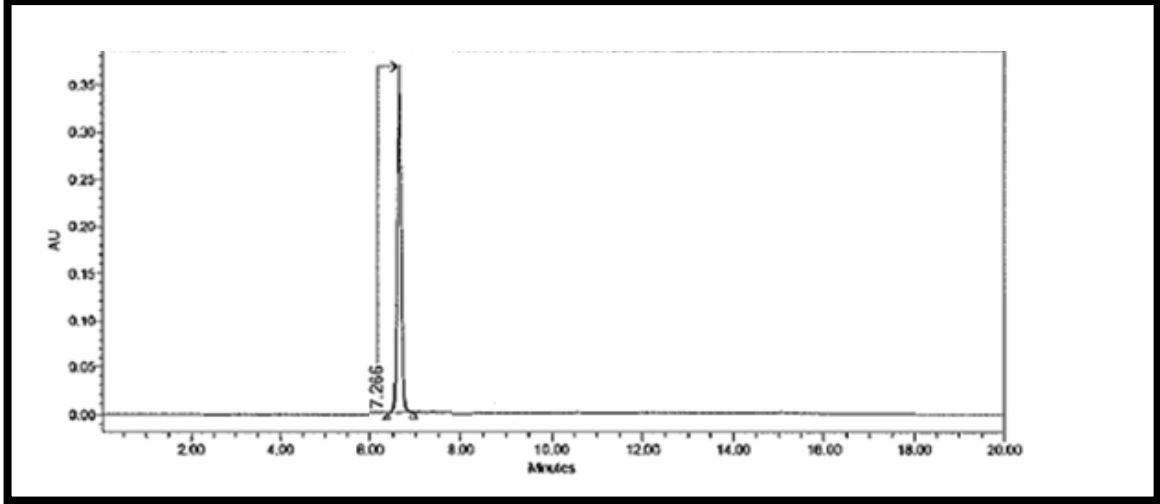
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma indol-3-karboksaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Kaynar etanolden yıkanarak saflaştırılır.

- **Renk** : Sarı renkli toz madde
- **Verim** : % 87
- **E.n.** : 216-218°C
- **Çözünürlük** : Etanolde, metanolde ve asetonda çözünmez, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>OS için (M.A.: 345.81 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 52.10 | 3.50 | 20.25 | 9.27 |
| Bulunan (%)    | 51.23 | 4.38 | 20.76 | 9.00 |

## KROMATOGRAFİK BULGULAR

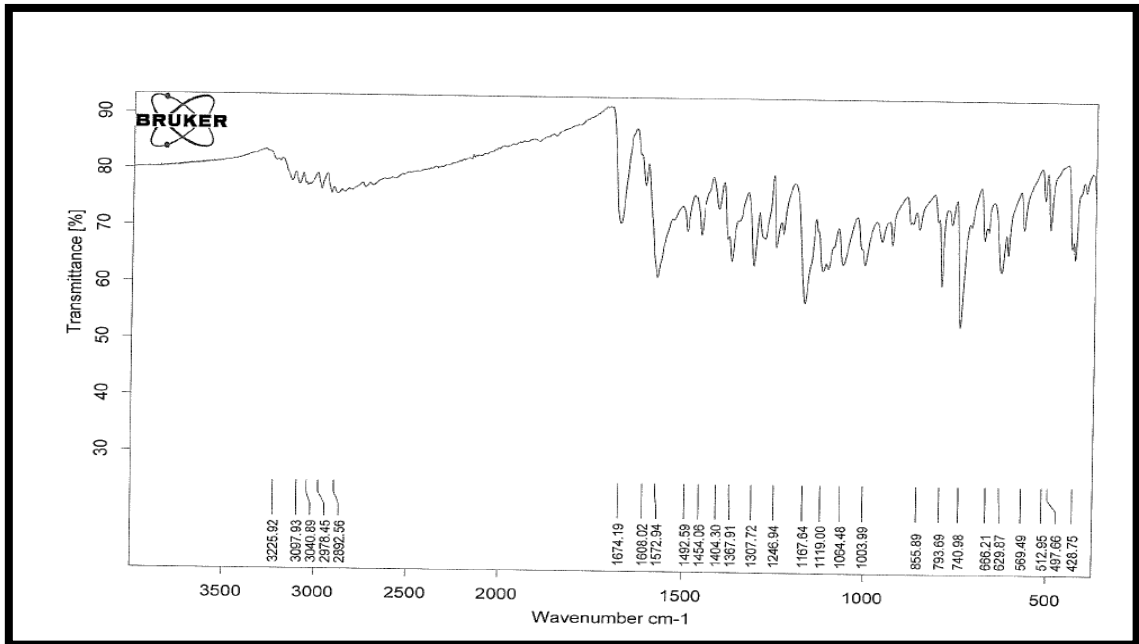
Rt Değeri (dk): 7.266



Şekil 51: Bileşik 2m'nin YBSK Kromatogramı

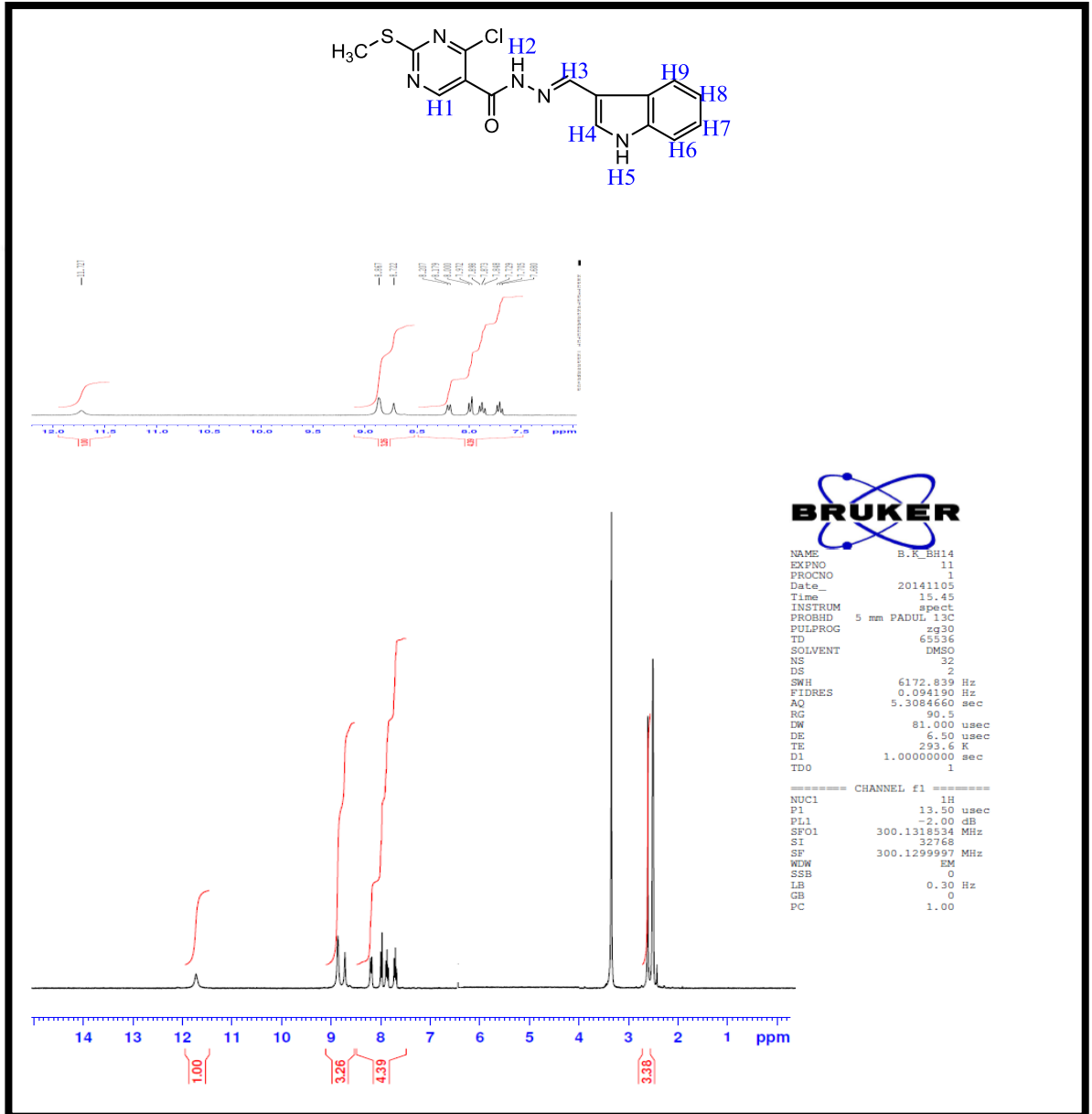
## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3225 (hidrazon N-H g.b.), 3097 (aromatik =C-H g.b.), 2978 (asimetrik C-H g.b.), 2892 (simetrik C-H g.b.), 1674 (hidrazon C=O g.b.), 1608 (hidrazon C=N g.b.), 1492, 1454, 1404 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1367 (C-O g.b.), 1064 (Ar-Cl g.b.), 666 (C-S-C g.b.).



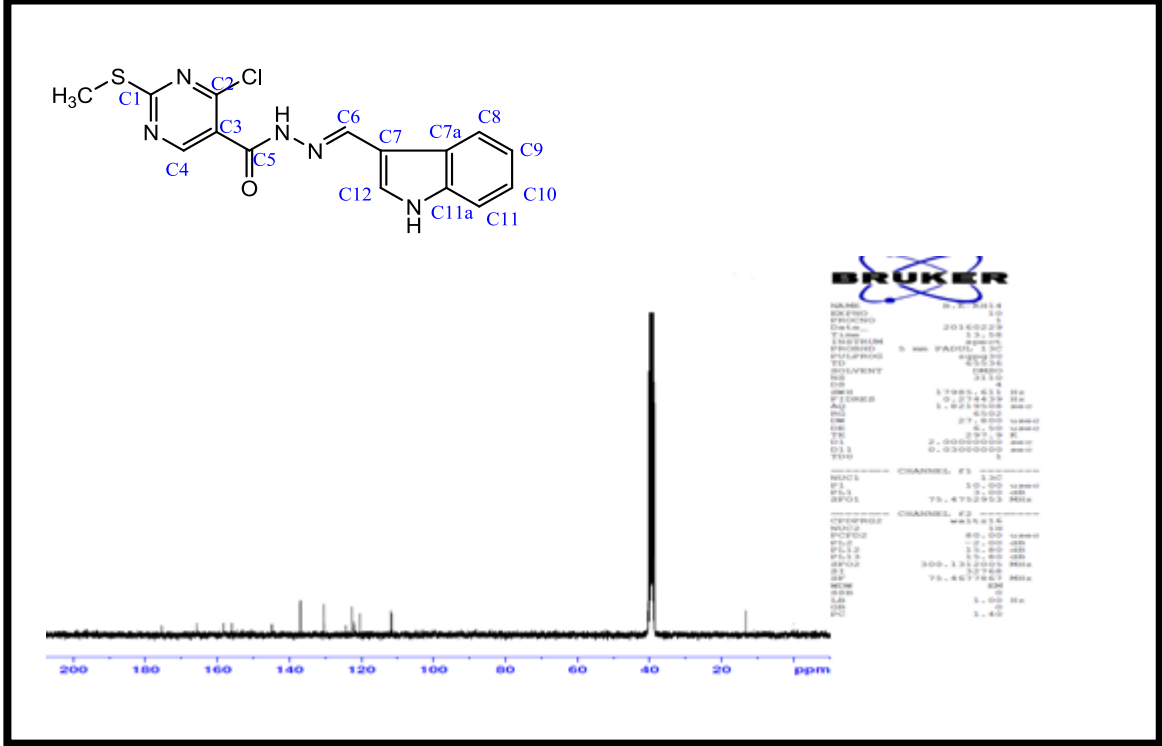
Şekil 52: Bileşik 2m'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 2.60 (s, 1H, -S-CH $_3$ ), 7.68-7.73 (t, 1H, H-7), 7.85-7.90 (t, 1H, H-8) 7.99 (d, J= 8.4 Hz, 2H, H-4 ve H-6), 8.19 (d, J= 8.4 Hz, 1H, H-9), 8.72 (s, 1H, H-3), 8.87 (s, 1H, H-1) ve 11.28 (s, 2H, H-2 ve H-5).



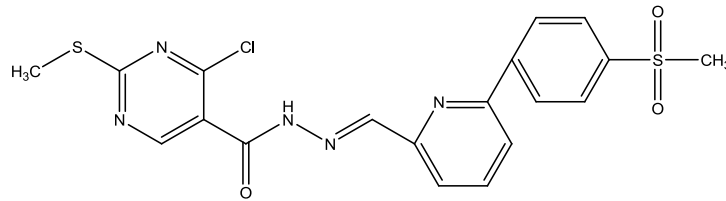
Şekil 53: Bileşik 2m'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 14.02 (-SCH<sub>3</sub>), 111.61-111.86 (C-7 ve C-11), 120.39, 122.09, 122.67, 124.36 (C-3, C-9, C-10, C-8, C-7a), 130.49 (C-12), 136.99 (C-11a), 144.88 (C-6), 156.03 (C-2), 158.29 (C-4), 165.72 (C-5), 175.48 (C-1).



Şekil 54: Bileşik 2m'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

#### 6.14. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-[(6-(4-metilsülfolil)fenil)piridin-2-il)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2n]



0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 6-[4-metilsulfonil)fenil]-2-piridinil karboksialdehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yonteme göre elde edilir. Reaksiyon bitiminde elde edilen katı madde süzülür ve kurutulur. Kaynar etanolden yıkanarak saflaştırılır.

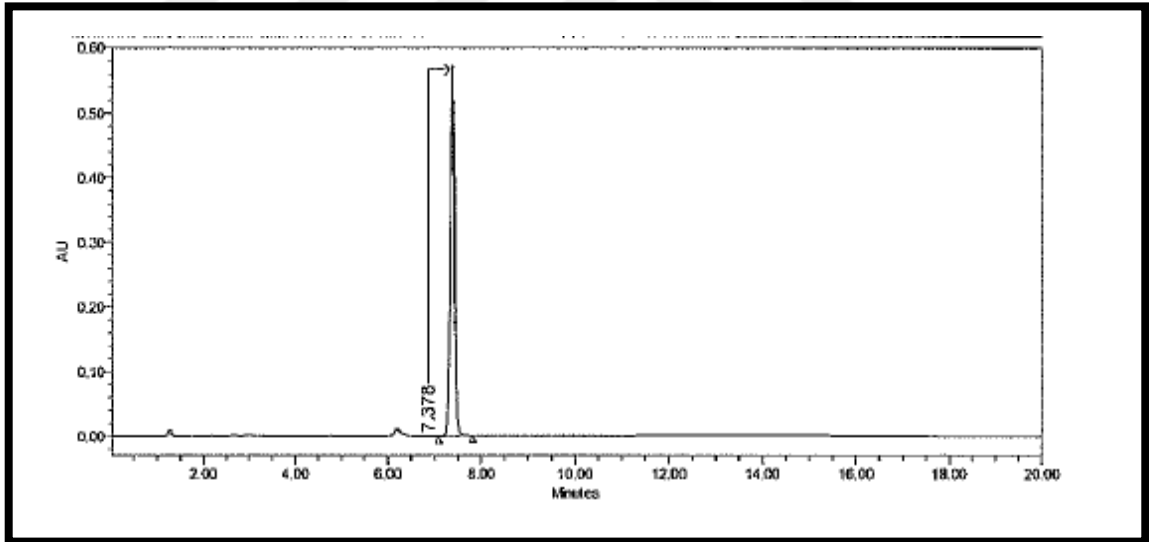
- **Renk** : Sarı renkli toz madde
- **Verim** : % 86

- **E.n.** : 224°C
- **Çözünürlük** : Etanol, metanol ve asetonda çözünmez, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için (M.A.: 461.95 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S     |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| Hesaplanan (%) | 49.40 | 3.49 | 15.16 | 13.88 |
| Bulunan (%)    | 49.00 | 3.21 | 15.99 | 13.73 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

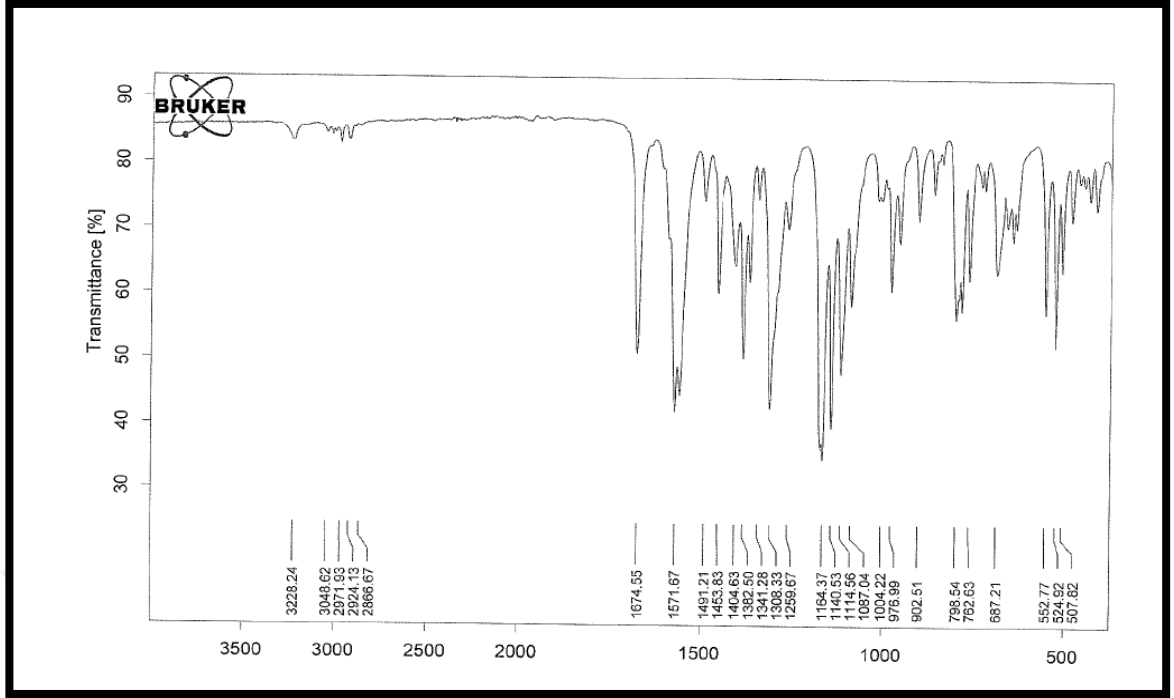
Rt Değeri (dk): 7.378



Şekil 55: Bileşik 2n'nin YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR

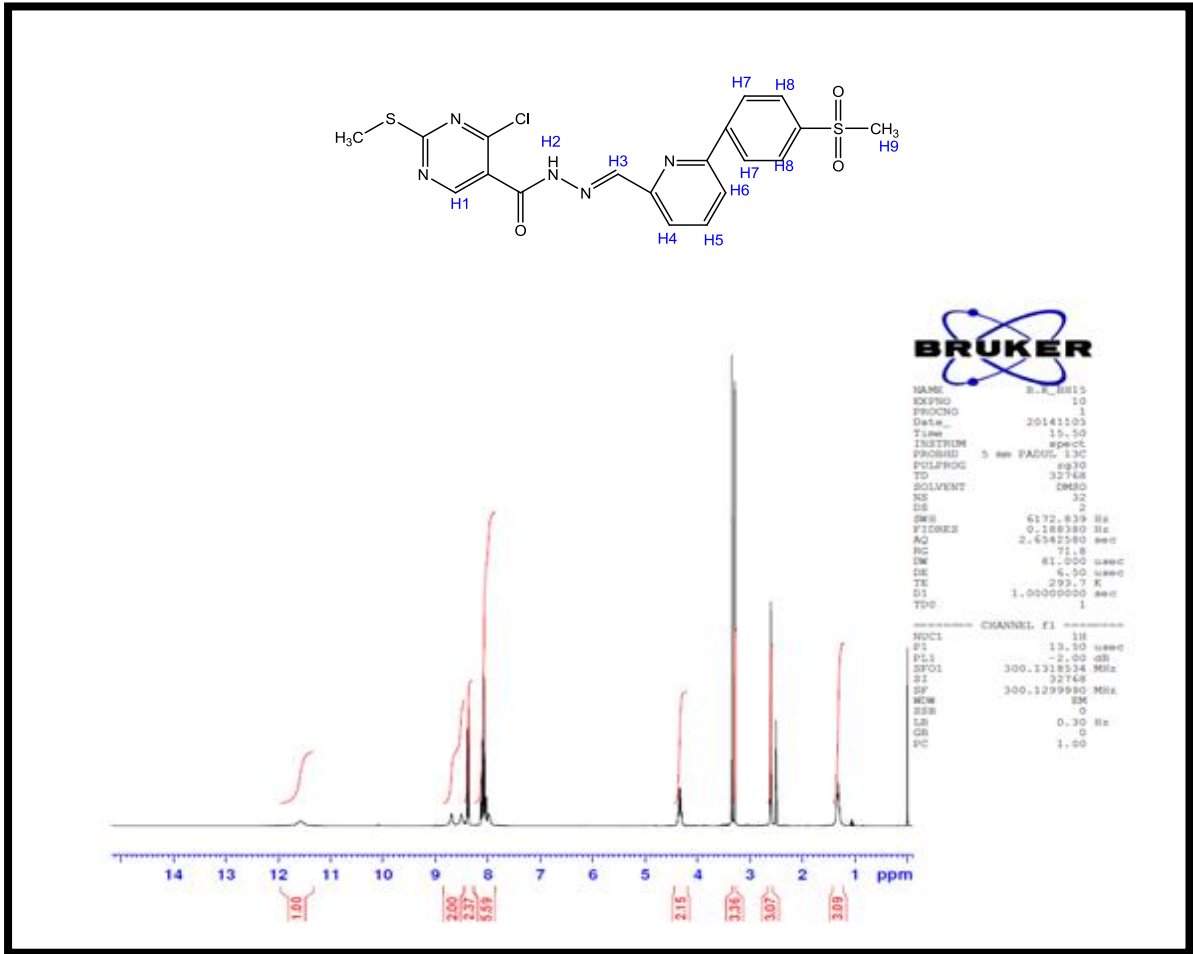
**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 3228 (hidrazon N-H g.b.), 3048 (aromatik =C-H g.b.), 2971, 2924 (asimetrik C-H g.b.), 2866 (simetrik C-H g.b.), 1674 (hidrazon C=O g.b.), 1493,1453, 1404 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1382 (C-O g.b.), 1087 (Ar-Cl g.b.), 687(C-S-C g.b.)



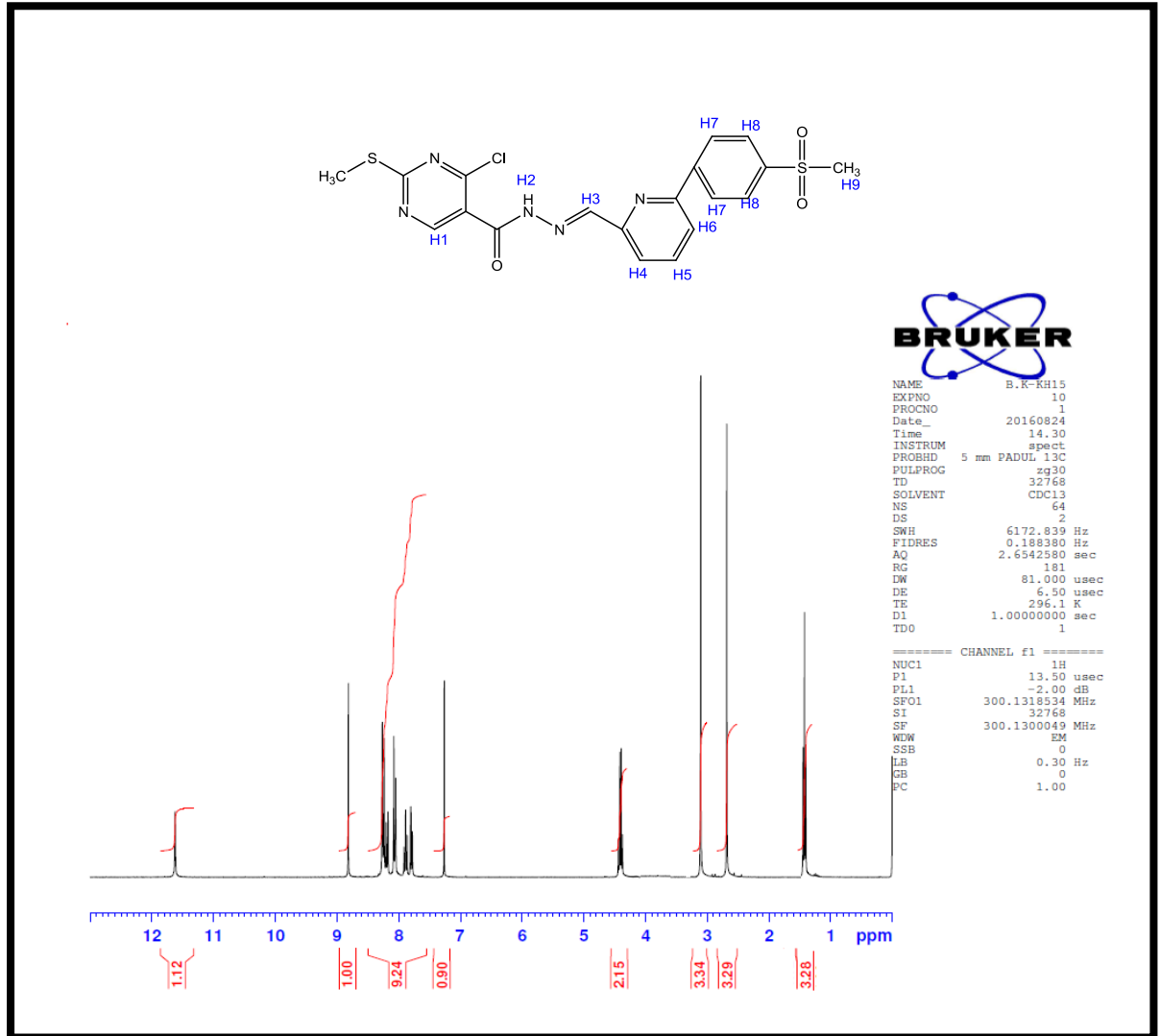
Şekil 56: Bileşik 2n'nin IR spektrumu

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm:** 1,3 (t, 3H, etanole ait CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,51 (s, 1H, -S-CH<sub>3</sub>), 3,29 (s, 1H, **H-9** çözücünün su piki ile birlikte), 4,3 (q, 2H, etanole ait CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 7,97- 8,14 (m, 4H, **H-7**, **H-6**, **H-4** ve **H-5**), 8,38 (d, 2H, J= 8,7, **H-8**), 8,51 (s, 1H, **H-3**), 8,70 (s, 1H, **H-1**), 11,57 (s, 1H, **H-2**).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ ppm:** 1,42 (t, 3H, etanole ait CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,68 (s, 1H, -S-CH<sub>3</sub>), 3,11 (s, 1H, **H-9**), 4,41 (q, 2H, etanole ait CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 7,78- 8,27 (m, 6H, **H-3**, **H-7**, **H-6**, **H-4**, **H-5** ve **H-8**), 8,82 (s, 1H, **H-3**), 11,63 (s, 1H, **H-2**)

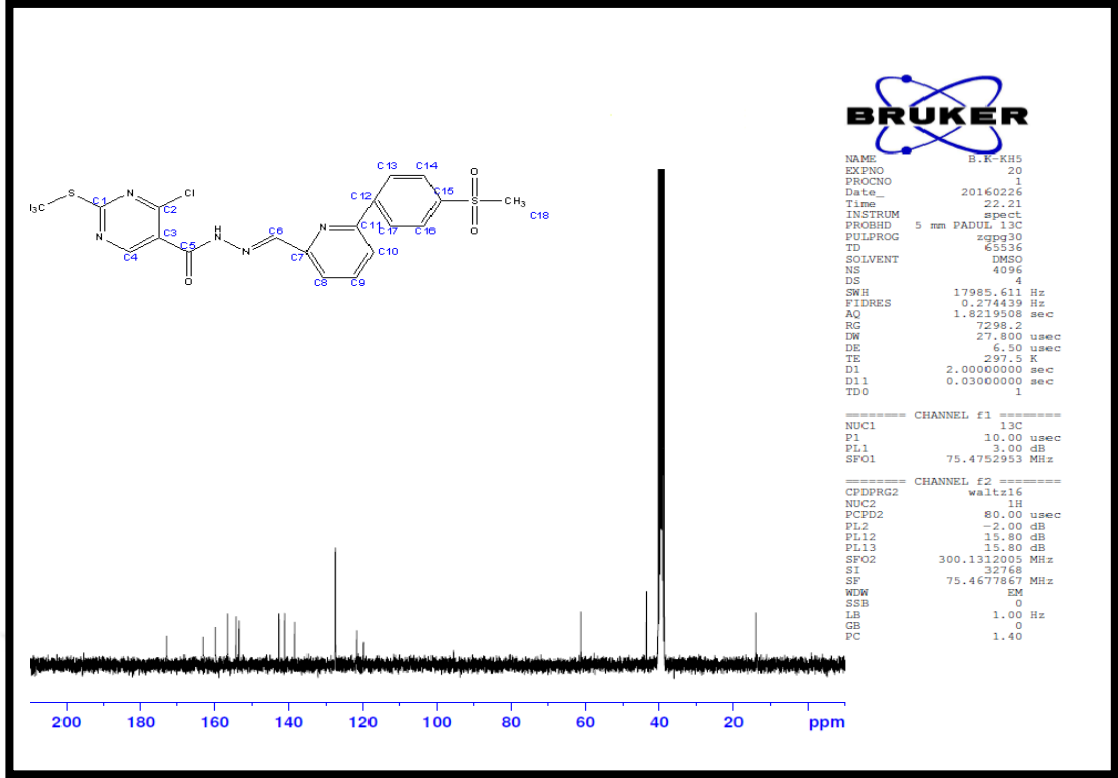


Şekil 57: Bileşik 2n'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6$ )



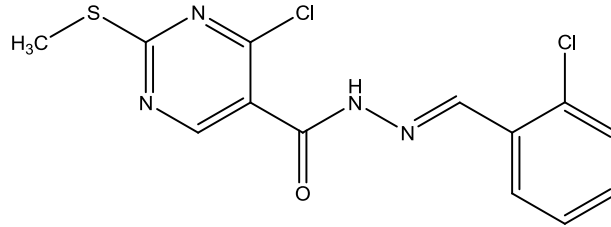
Şekil 58: Bileşik 2n'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  ppm: 13.66 - 13.99 (-S- $\text{CH}_3$  ve etanole ait  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), 43.66 (C-18), 61.23 (etanole ait  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), 119.75, 121.58 (C-3, C-6 ve C-10), 127.42, 127.49 (C-13, C-17, C-14 ve C-16), 138.33 (C-9), 141.09, 142.69 (C-6 ve C-12), 153.34 (C-7), 154.13 (C-11), 159.20 (C-2), 160.90 (C-4), 164.80 (C-5), 172.68 (C-1).



Şekil 59: Bileşik 2n'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

### 6.15. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-[(2-klorofenil)metiliden]pirimidin-5-karbohidrazit [2o]



0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 2-klorobenzaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Beyaz iğne şeklinde kristaller
- **Verim** : % 92
- **E.n.** : 144.2-145.1°C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, aseton, petrol eteri

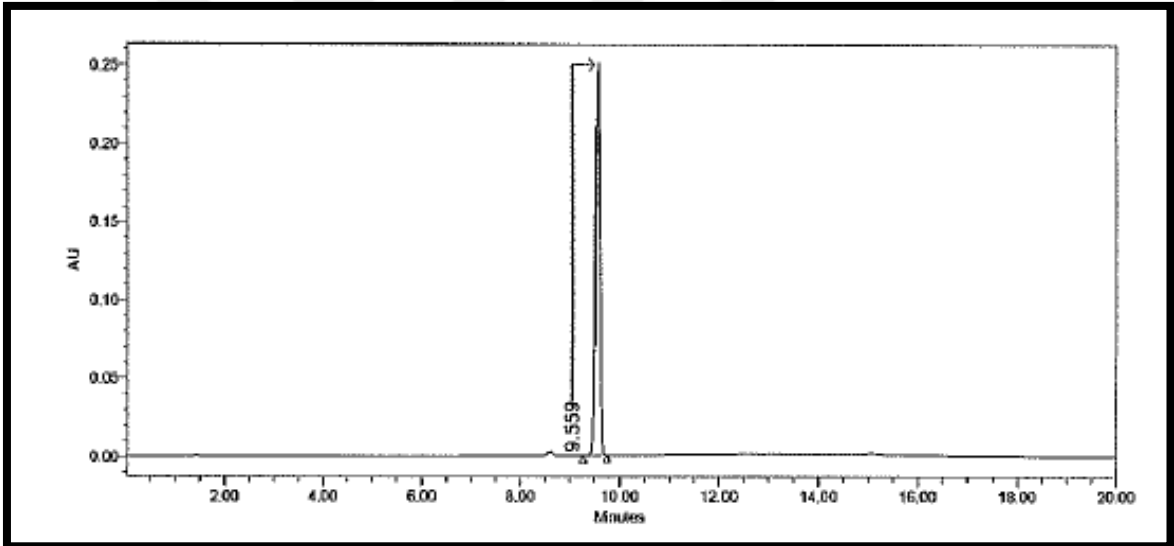
ve dimetilsülfoksitte çözünür.

- Elementel analiz sonuçları  $C_{13}H_{10}Cl_2N_4OS$  için (M.A.: 341.22 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 45.76 | 2.95 | 16.42 | 9.40 |
| Bulunan (%)    | 46.20 | 3.15 | 16.55 | 9.77 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

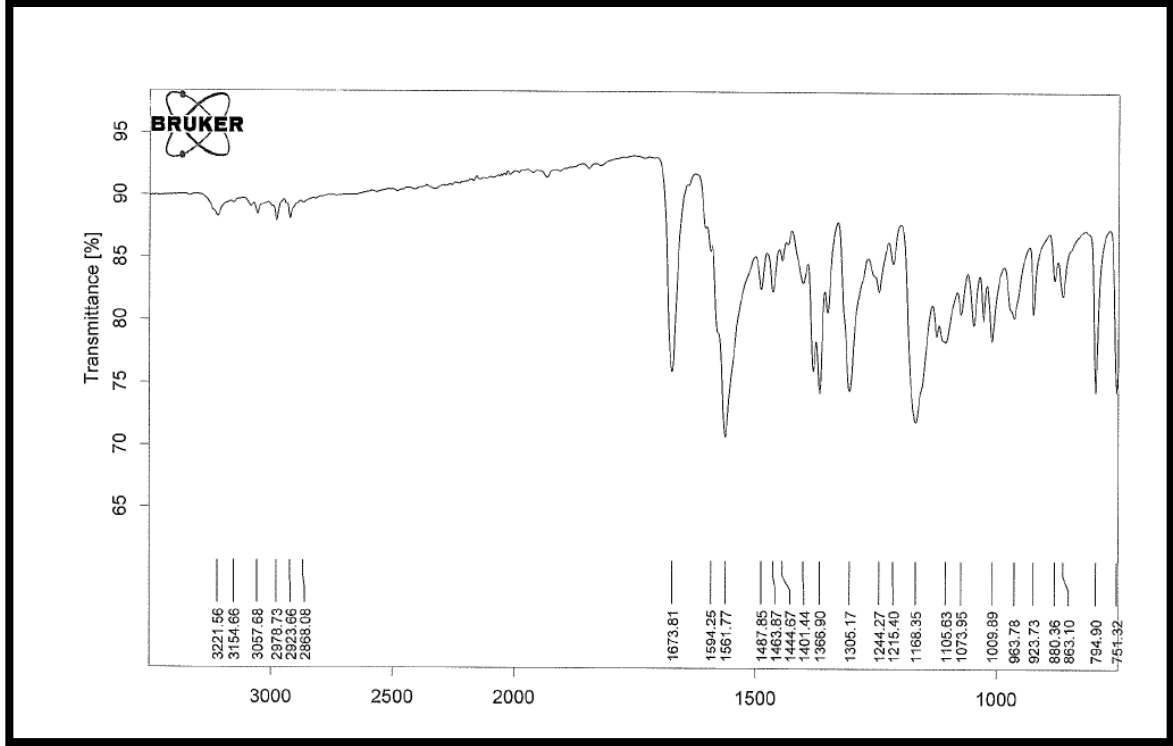
Rt Değeri (dk): 9.559



Şekil 60: Bileşik 20'nun YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR:

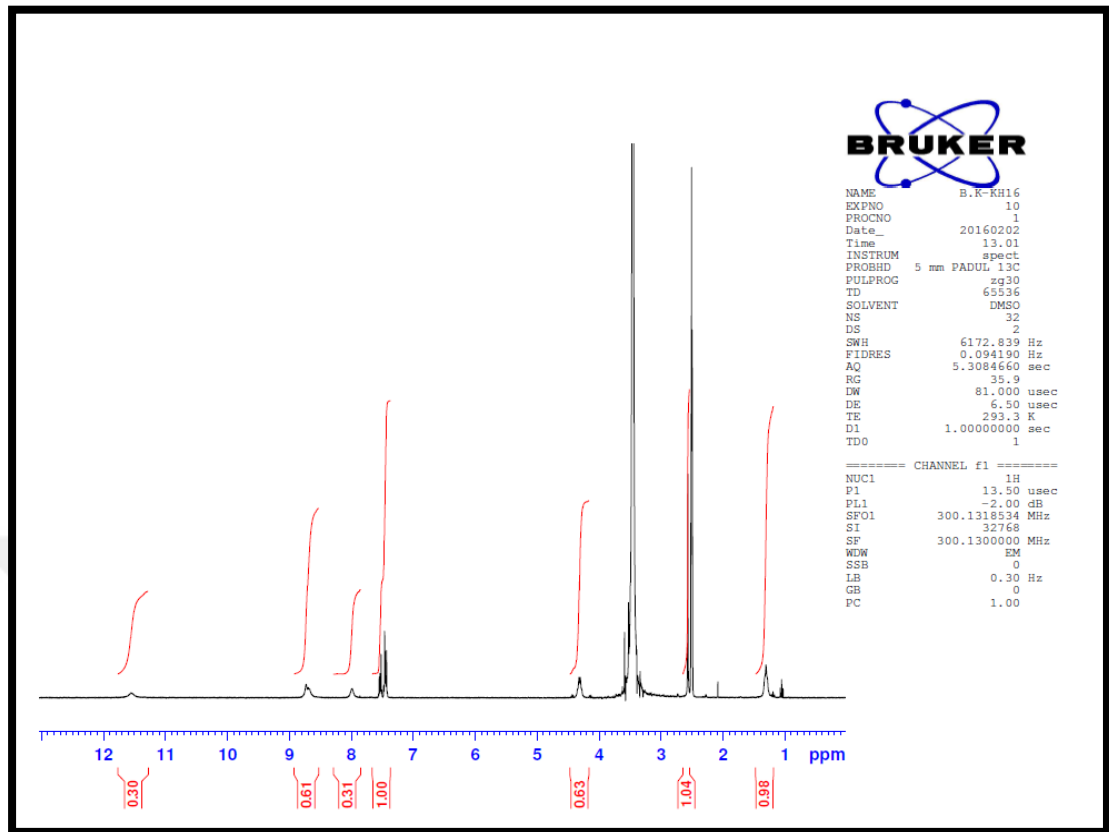
**IR Spektrumu ( $\nu_{maks}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3221, 3154 (hidrazon N-H g.b.), 3057 (aromatik =C-H g.b.), 2978, 2923 (asimetrik C-H g.b.), 2866 (simetrik C-H g.b.), 1673 (hidrazon C=O g.b.), 1594, 1551, 1467, 1463, 1444, 1401 (hidrazon C=N g.b. aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1366 (C-O g.b.), 1075 (Ar-Cl g.b.), 749 (1,2-disüstitüe benzen e.b.).



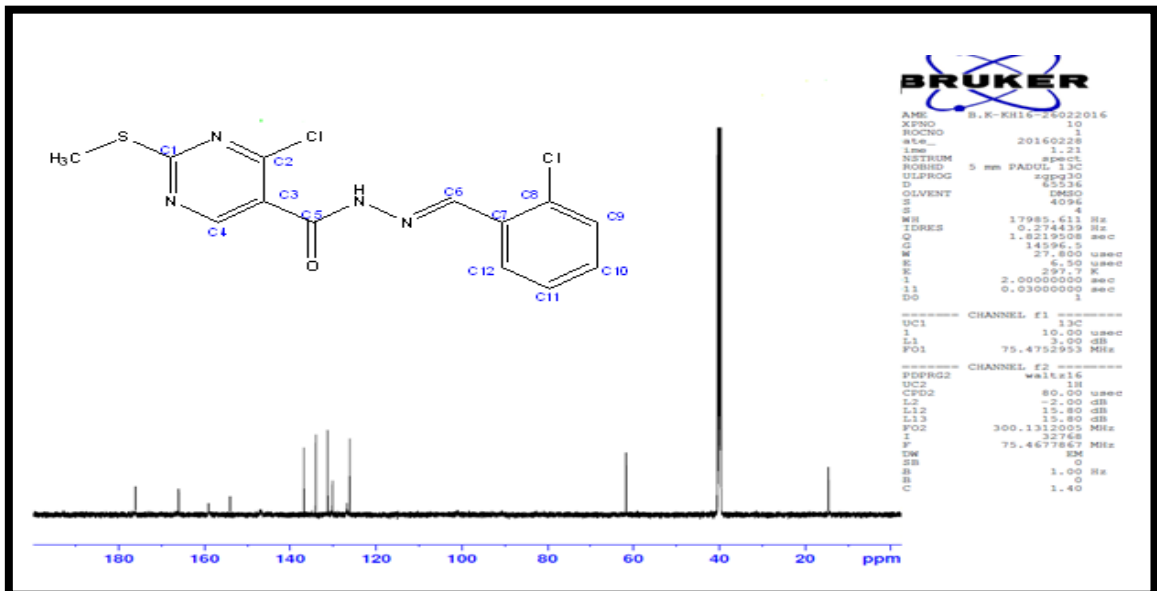
Şekil 61: Bileşik 2o'nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 1.30 (t, 3H, etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 2.51 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 4.32 (q, 2H, etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 7.42-7.55 (m, 3H, benzen halkasına ait aromatik protonlar), 7.98 (t, 1H, aromatik proton), 8.70, 8.73 (2s, 2H, pirimidin CH ve N=CH), 11.56 (s, 1H, -CONH)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 14.12-14.40 (-S-CH<sub>3</sub> ve etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 62.19 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 126.18 (C-11 ve C-3), 126.63 (C-12), 130.41 (C-9), 131.58 (C-10), 134.45 (C-8), 137.01 (C-7), 143.94 (C-6), 156.11 (C-2), 159.48 (C-4), 165.32 (C-5), 176.80 (C-1).



Şekil 62: Bileşik 2o'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

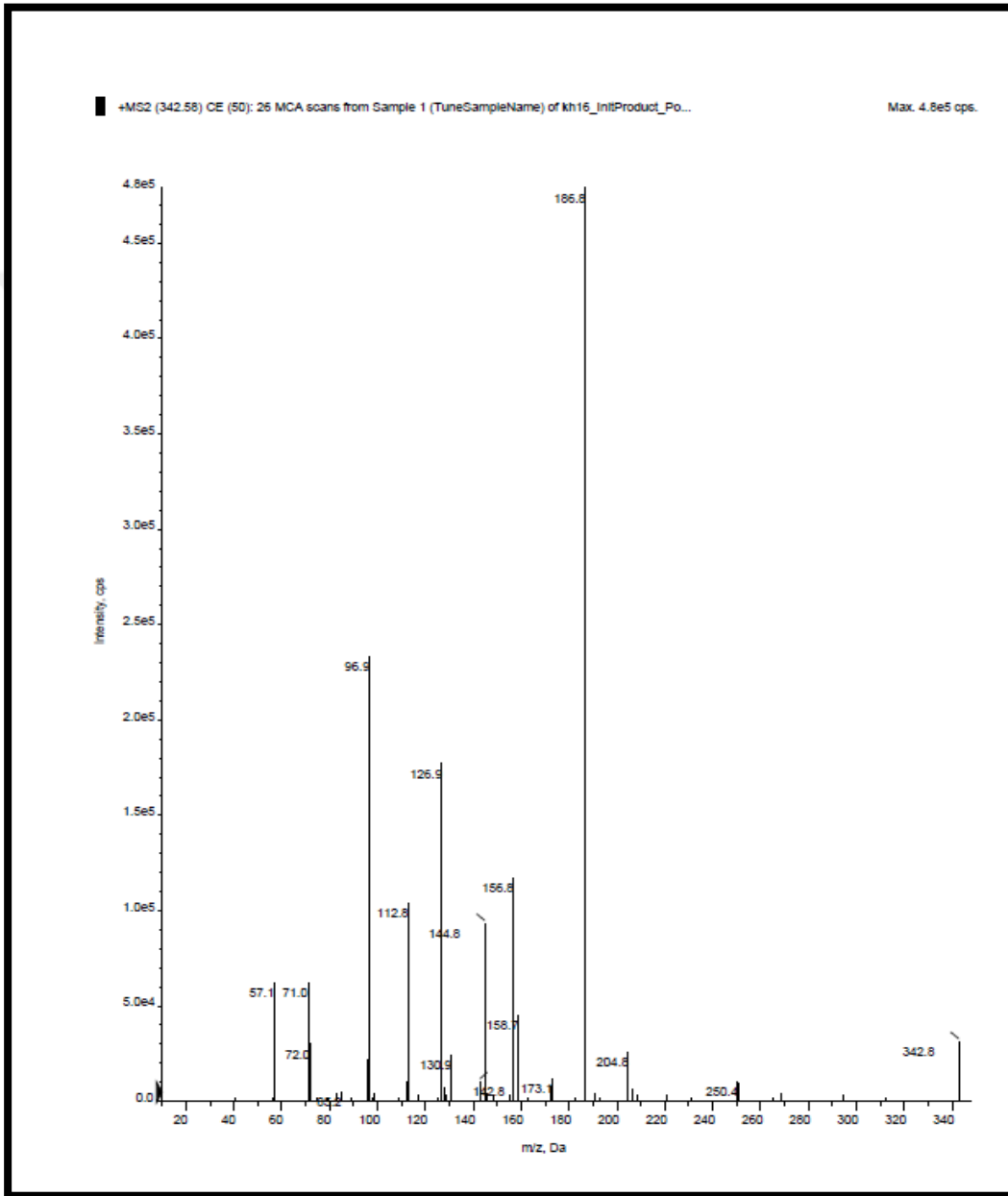


Şekil 63: Bileşik 2o'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

**Kütle spektrumu:**

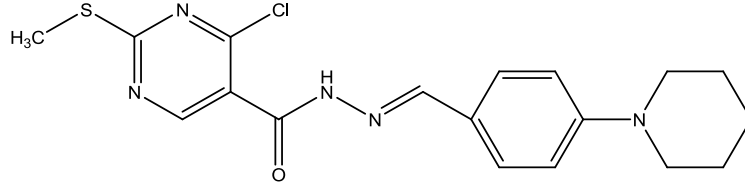
**QTRAP (ES, MS m/z):** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS için monoizotopik kütle (hesaplanan/  
bulunan): 341.22 / 342.8

**ES-m/z:** 342.8, 186.8, 144.8, 112.8, 72.0.



**Şekil 64:** Bileşik 20'nin Kütle spektrumu

**6.16. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-(4-(piperidin-1-il)benziliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2ö]**



0.5 g Hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 4-(piperidin-1-il)benzaldehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yöntemle elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Kaynar etanolden yıkanarak saflaştırılır.

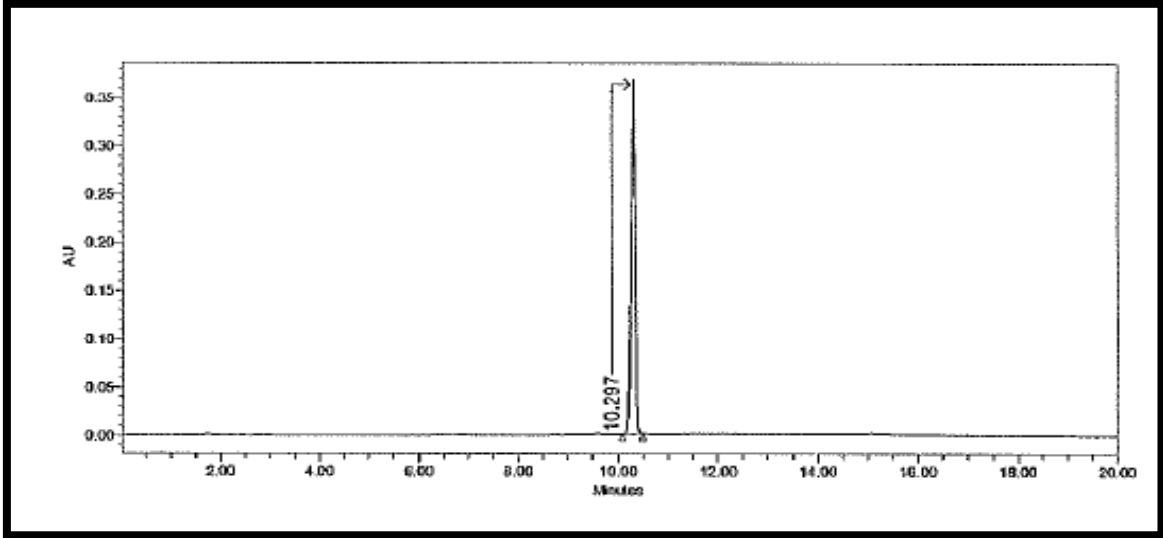
- **Renk** : Sarı renkli toz madde
- **Verim** : % 89
- **E.n.** : 161-162 °C
- **Çözünürlük** : Etanol, metanol ve asetonunda çözünmez, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.

- Elementel analiz sonuçları  $C_{18}H_{20}ClN_5OS \cdot 1/2C_2H_5OH$  için (M.A.: 412.94 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 55.26 | 5.61 | 16.96 | 7.77 |
| Bulunan (%)    | 55.03 | 5.27 | 16.53 | 7.23 |

## KROMATOGRAFİK BULGULAR

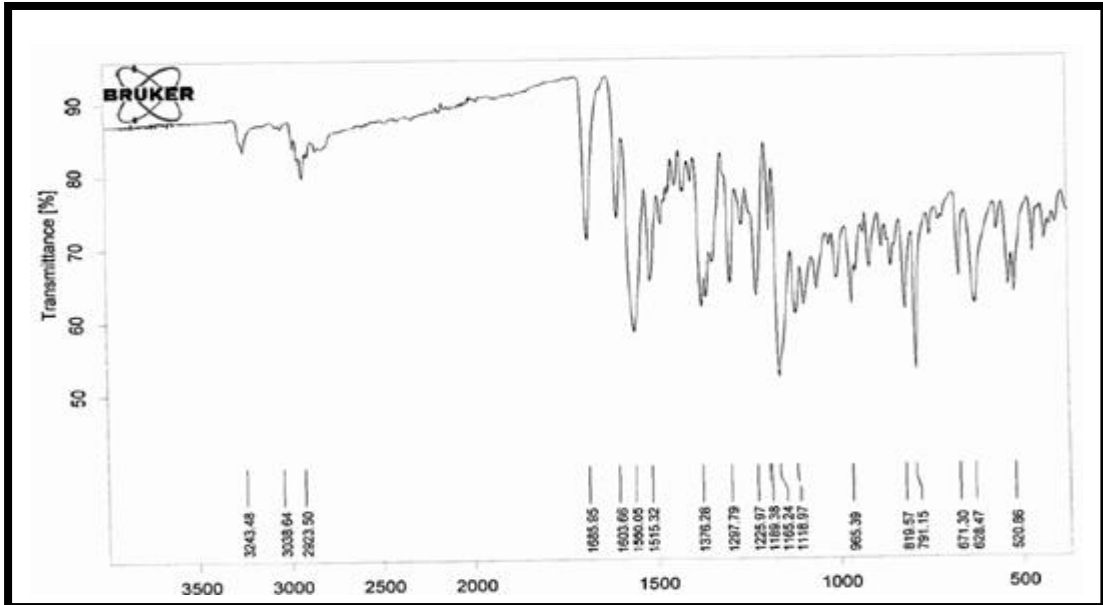
Rt Değeri (dk): 10.297



Şekil 65: Bileşik 2ö'nin YBSK Kromatogramı

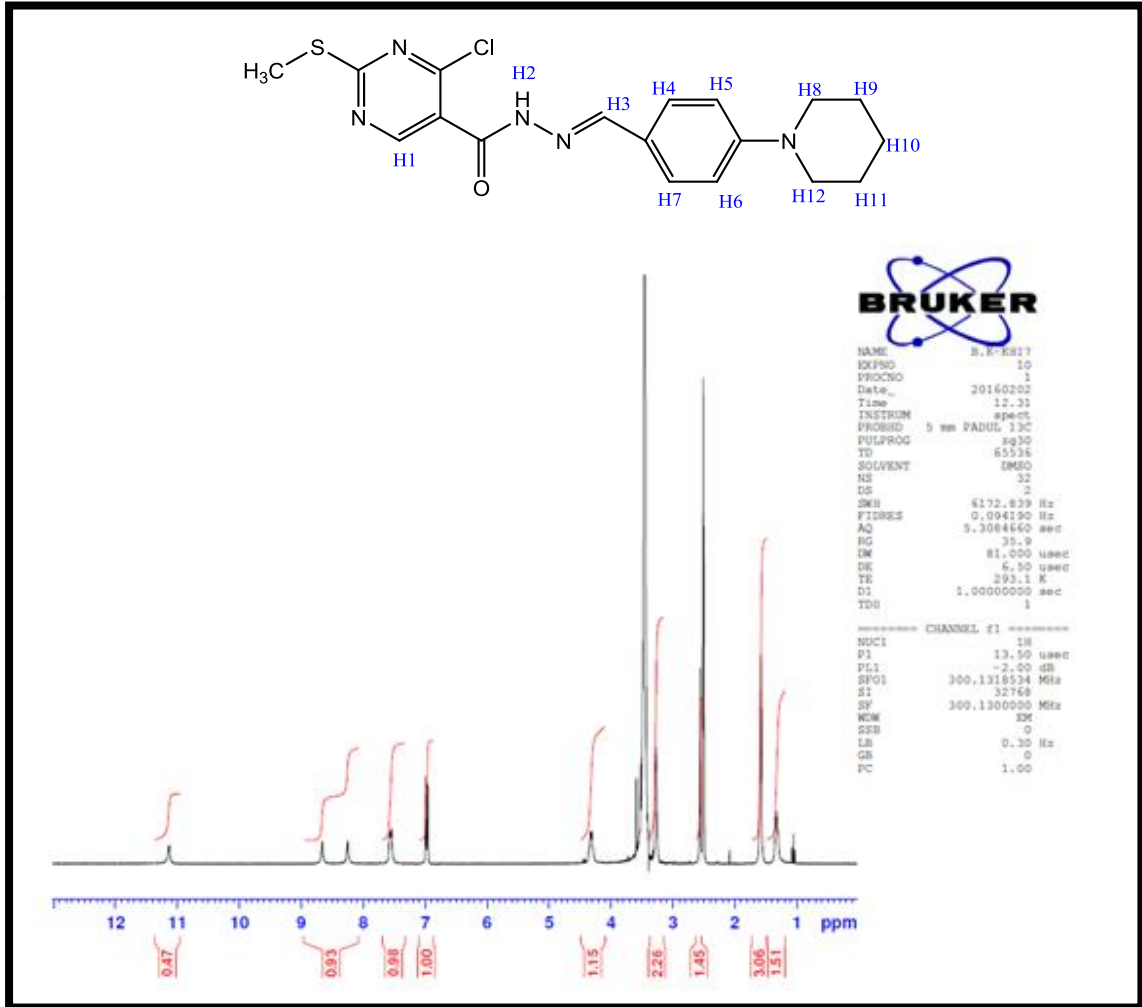
## SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3243 (hidrazon N-H g.b.), 3038 (aromatik =C-H g.b.), 2923 (asimetrik C-H g.b.), 1685 (hidrazon C=O g.b.), 1603 (hidrazon C=N g.b.), 1560, 1487, 1400 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 791 (1,4-disübstitüe benzen C-H e.b.), 671 (C-S-C g.b.)



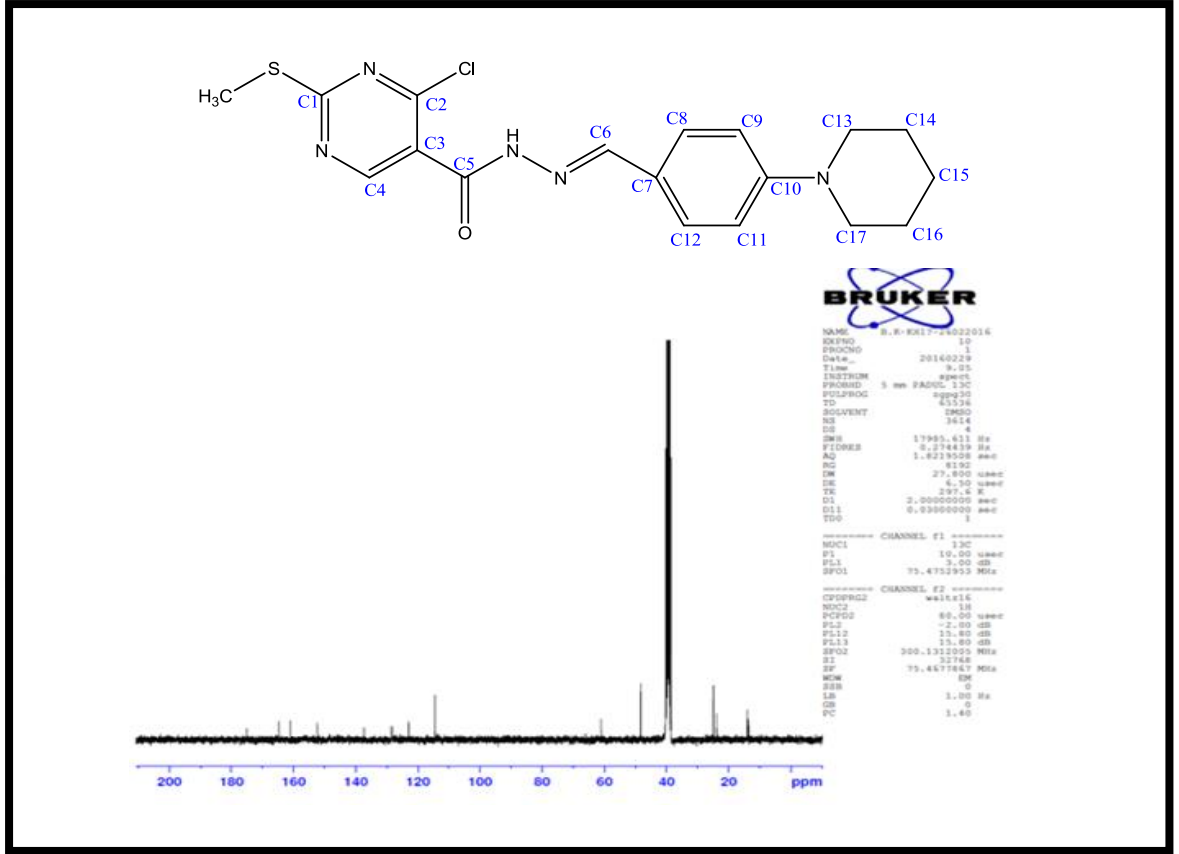
Şekil 66: Bileşik 2ö'nin IR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 1,34 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 1,58 (s, 6H, H-9, H-10 ve H-11), 2,51 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>), 3,27 (triplet görümünde singlet, 4H, H-8 ve H-12), 4,30 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 6,97 (d, J= 8.7Hz, 2H, H-4 ve H-7), 7,56 (d, J=7.8 Hz, 2H, H-5 ve H-6), 8,26 (s, 1H, H-3), 8,66 (s, 1H, H-1), 11,14 (s, 1H, H-2).



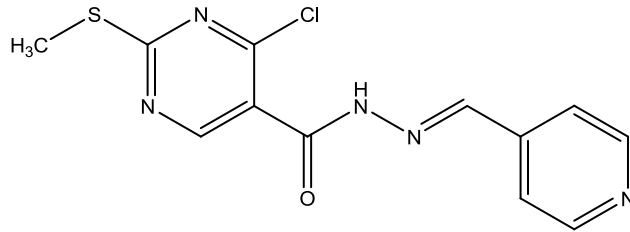
Şekil 67: Bileşik 2ö'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 13.56-13.98 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) ve S-CH<sub>3</sub>), 61.06 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 23.89 (C-15), 24.91 (C-14, C-16), 48.30 (C-13 ve C-17), 114.50 (C-3, C-9, C-11), 122.97 (C-7), 128.47 (C-8 ve C-12), 147.51 (C-6), 152.36 (C-2 ve C-10), 159.68 (C-4), 164.45 (C-5), 176.28 (C-1).



Şekil 68: Bileşik 2ö'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### 6.17. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-((piridin-4-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2p]



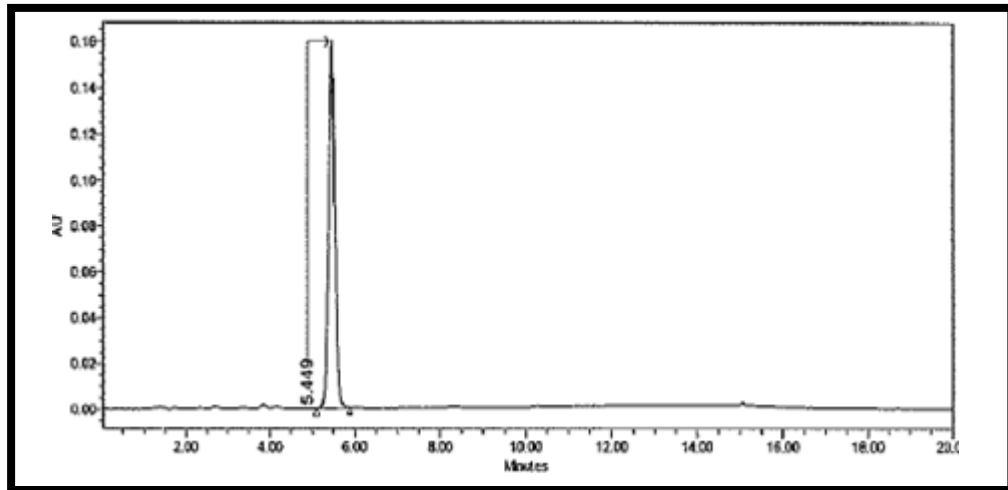
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma piridin-4-karboksialdehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yöntemle elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Sarı renkli iğne şeklinde kristaller
- **Verim** : % 81
- **E.n.** : 238-240°C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>OS için (M.A.: 307.76 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S     |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| Hesaplanan (%) | 46.83 | 3.28 | 22.76 | 10.42 |
| Bulunan (%)    | 46.27 | 3.05 | 22.42 | 10.31 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

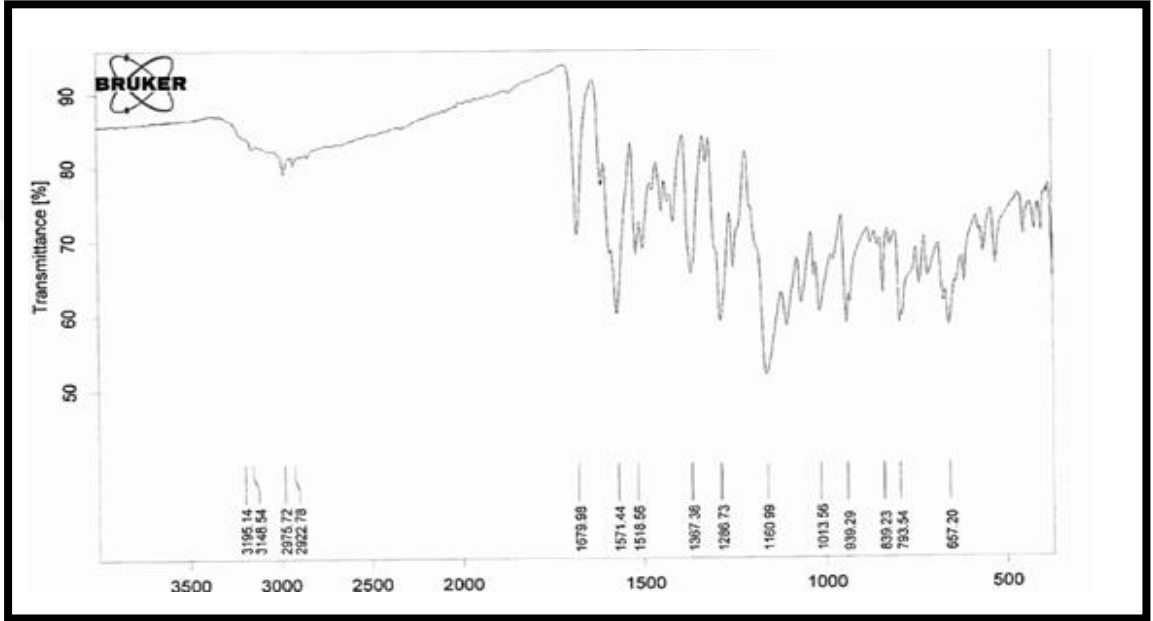
Rt Değeri (dk): 5.449



Şekil 69: Bileşik 2p'nin YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR

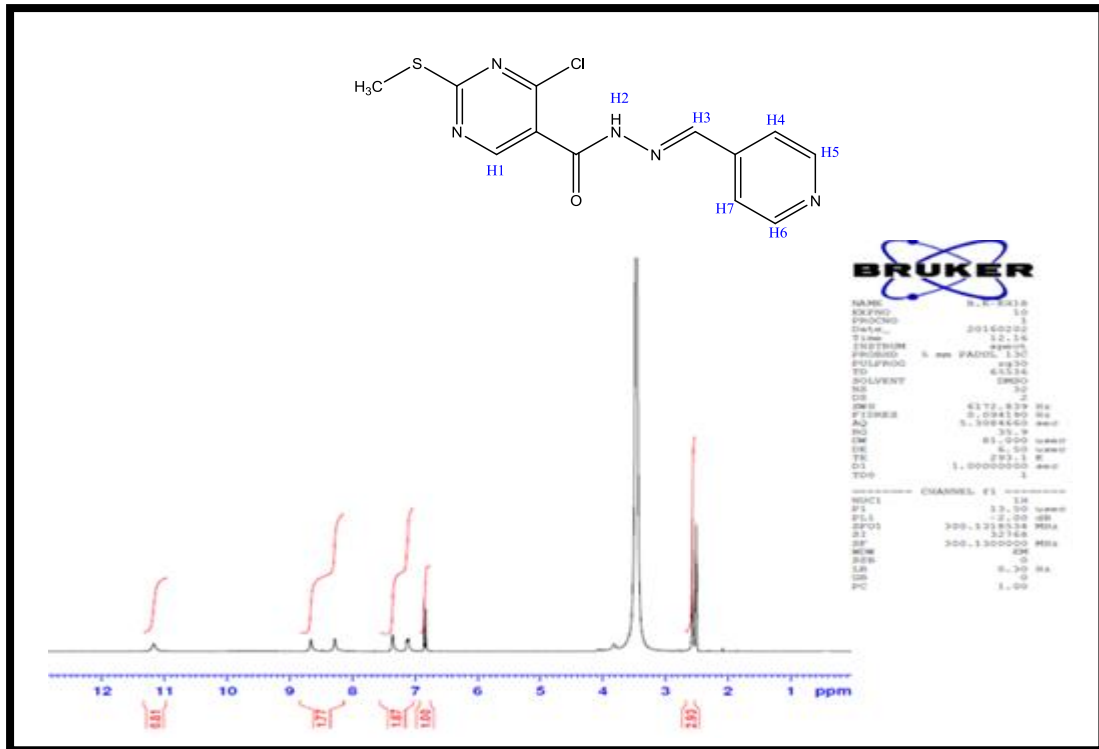
**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3195 (hidrazon N-H g.b.), 3148 (aromatik =C-H g.b.), 2975, 2922 (asimetrik C-H g.b.), 1679 (hidrazon C=O g.b.), 1571, 1518 (hidrazon C=N g.b., aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1367 (C-O g.b.), 1160 (Ar-Cl g.b.), 839 (4-sübstitüe piridin C-H e.b.), 657 (C-S-C g.b.).



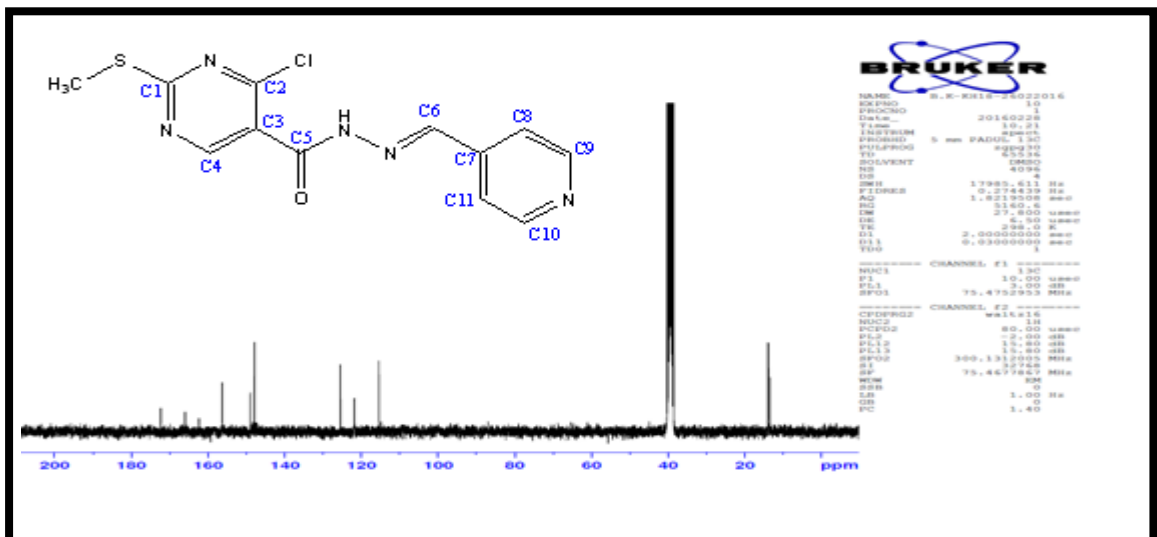
Şekil 70: Bileşik 2p'nin IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 2,51 (s,3H,-S-CH<sub>3</sub>), 6.84 (d, J= 8.1 Hz, 2H, **H-4** ve **H-7**), 7.12 (d, J= 7.2Hz, 2H, **H-5** ve **H-6**), 8.28 (s, 1H, **H-3**), 8.67 (s, 1H, **H-1**), 11.18 (s, 1H, **H-2**).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 13.97 (-S-CH<sub>3</sub>), 115.46 (**C-3**), 121.87 (**C-8** ve **C-11**), 147.91 (**C-6** ve **C-7**), 149.00 (**C-9** ve **C-10**), 158.90 (**C-2**), 162.30 (**C-4**), 165.70 (**C-5**), 172.80 (**C-1**).

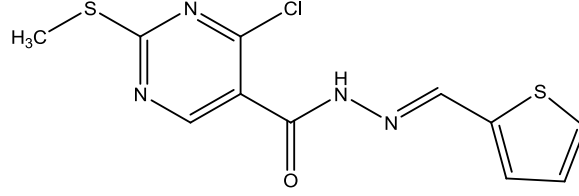


Şekil 71: Bileşik **2p**'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



Şekil 72: Bileşik **2p**'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

**6.18. 4-Kloro-2-metiltiyo- N'-((tiyofen-2-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2r]**



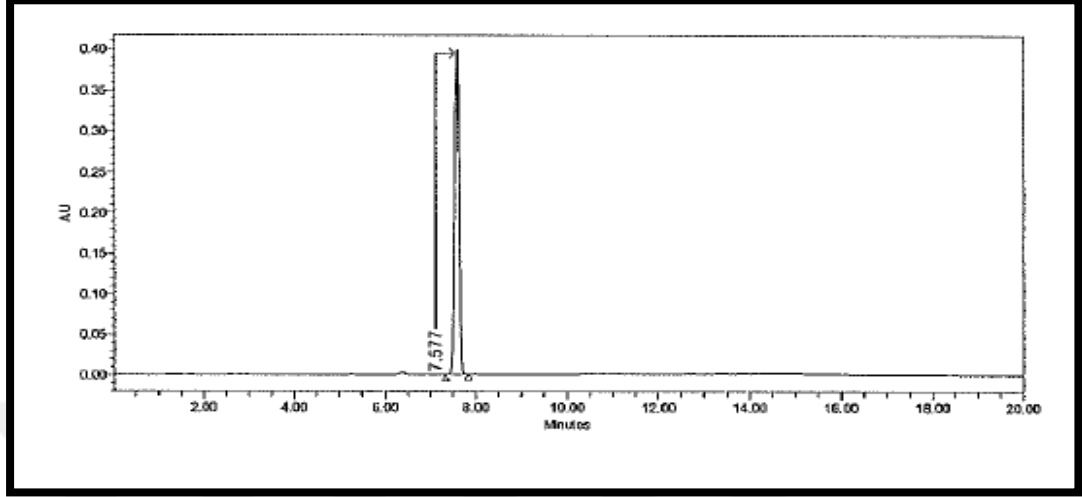
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma tiyofen-2-karboksialdehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Sarı renkli iğne şeklinde kristaller
- **Verim** : % 86
- **E.n.** : 220-221°C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> için (M.A.: 312.80 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S     |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| Hesaplanan (%) | 42.24 | 2.90 | 17.91 | 20.50 |
| Bulunan (%)    | 42.21 | 2.79 | 17.86 | 20.04 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

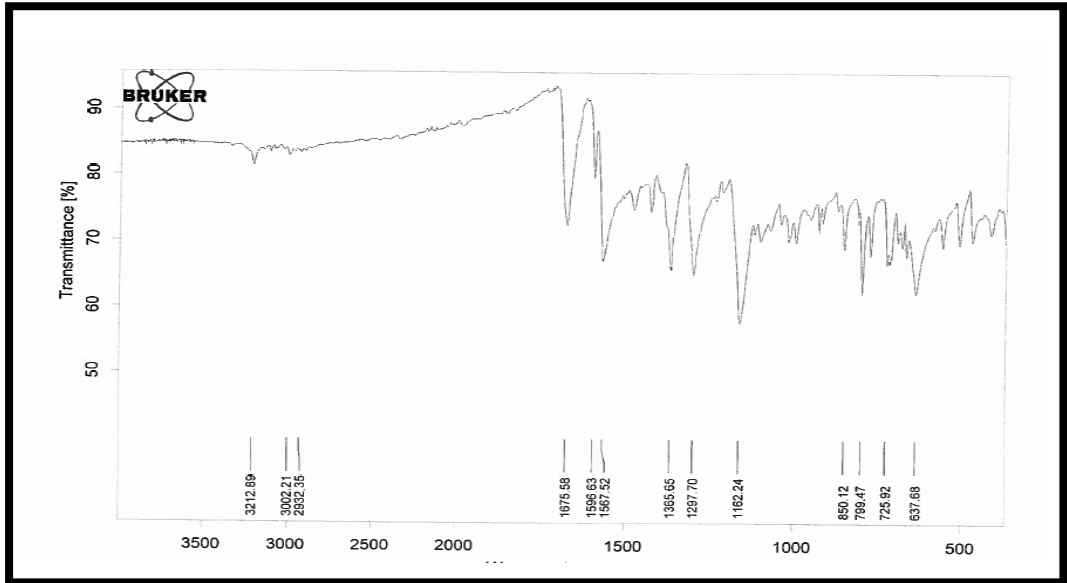
Rt Değeri (dk): 7.577



Şekil 73: Bileşik 2r'nin YBSK Kromatogramı

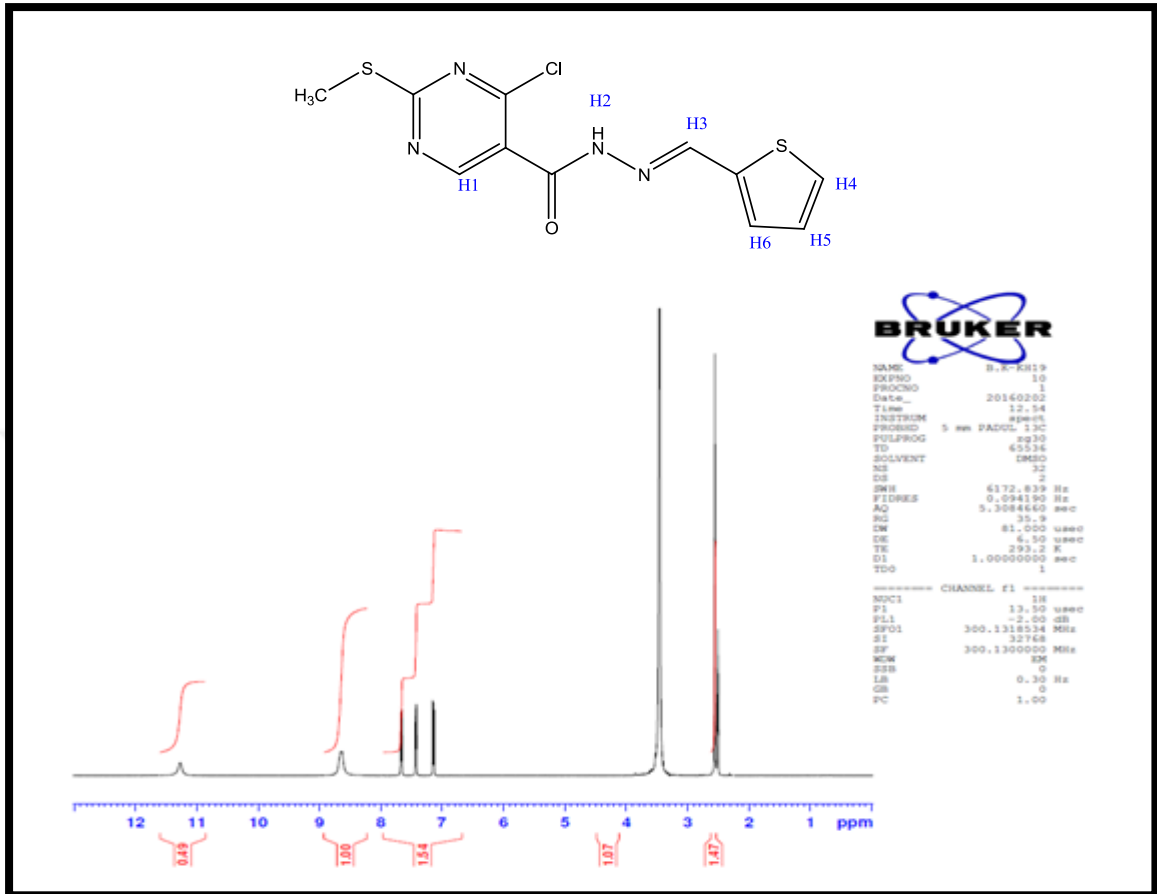
## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3212 (hidrazon N-H g.b.), 3002 (aromatik =C-H g.b.), 2932 (asimetrik C-H g.b.), 1675 (hidrazon C=O g.b.), 1596, 1572 (hidrazon C=N g.b., aromatik C=C g.b.), 1365 (C-O g.b.), 1162 (Ar-Cl g.b.), 790, 725 (2-sübstitüe tiyofen e.b.), 637 (C-S-C g.b.).



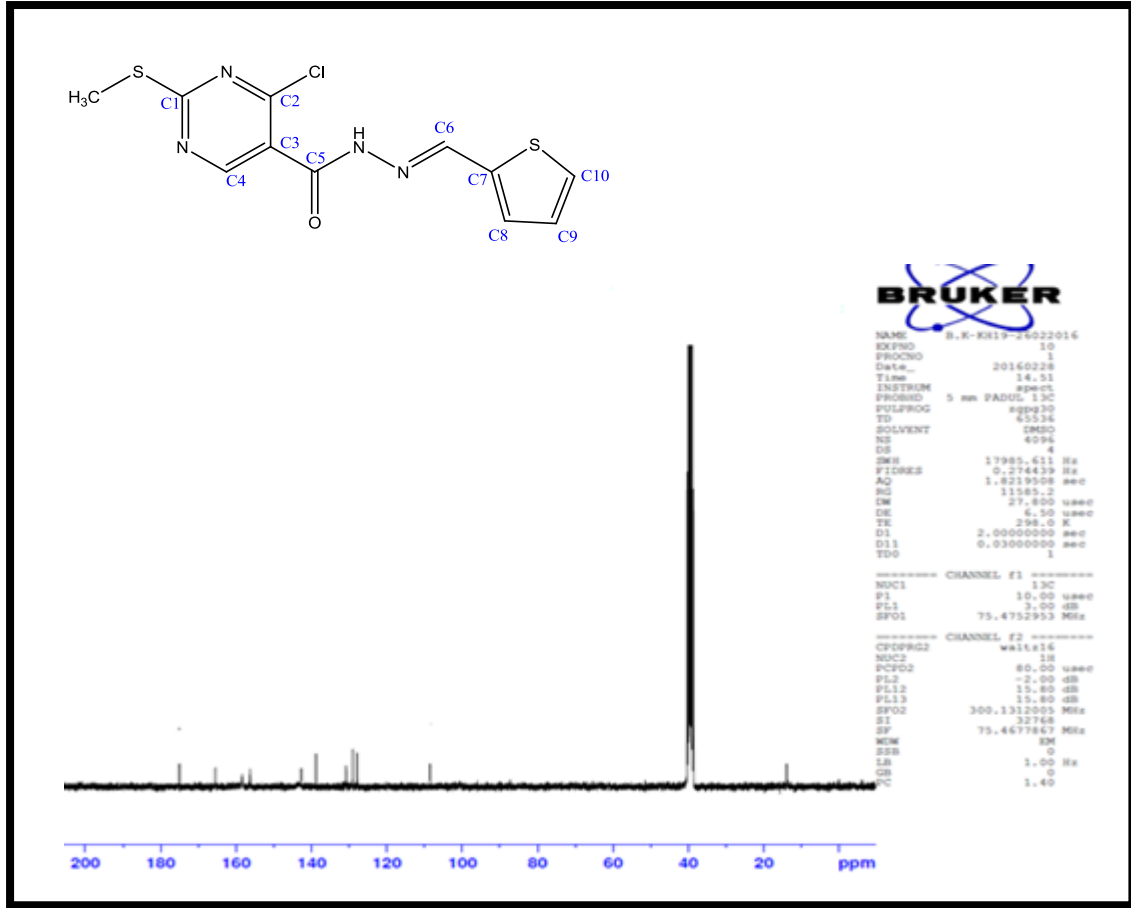
Şekil 74: Bileşik 2r'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 2.51 (s, 3H, -S-CH $_3$ ), 7.13-7.68 (m, 3H, H-4, H-5 ve H-6), 8.64, 8.66 (2s, 2H, H-1 ve H-3), 11.27 (s, 1H, H-2).



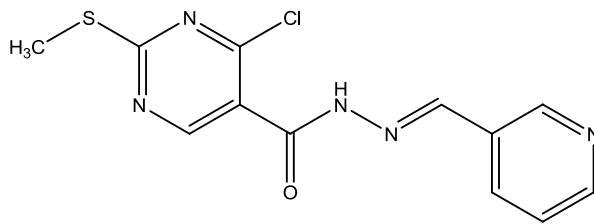
Şekil 75: Bileşik 2r'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 13.98 (-S-CH $_3$ ), 118.60 (C-3), 127.88 (C-9 ve C-10), 130.78 (C-8), 138.39 (C-7), 143.80 (C-6), 156.27 (C-2), 158.39 (C-4), 165.30 (C-5), 174.69 (C-1).



Şekil 76: Bileşik 2r'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### 6.19. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-((piridin-3-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2s]



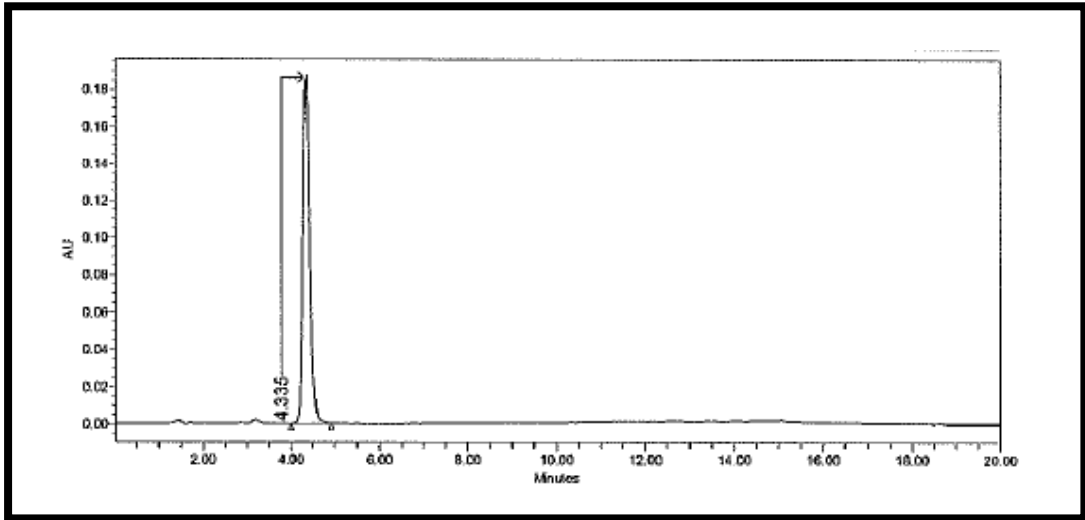
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma pirimidin-3-karboksialdehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de göre elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Beyaz toz madde
- **Verim** : % 80
- **E.n.** : 165-167°C
- **Çözünürlük** : Etanol, metanol, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>OS için (M.A.: 307.79 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S     |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| Hesaplanan (%) | 46.83 | 3.28 | 22.76 | 10.42 |
| Bulunan (%)    | 46.02 | 2.95 | 21.98 | 10.80 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

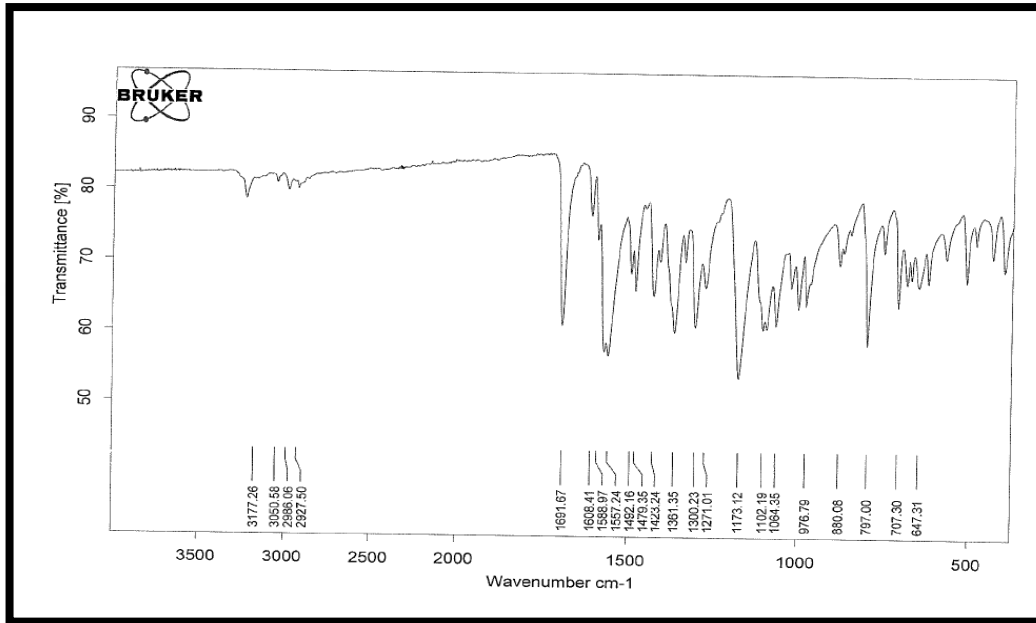
Rt Değeri (dk): 4.335



Şekil 77: Bileşik 2s'nin YBSK Kromatogramı

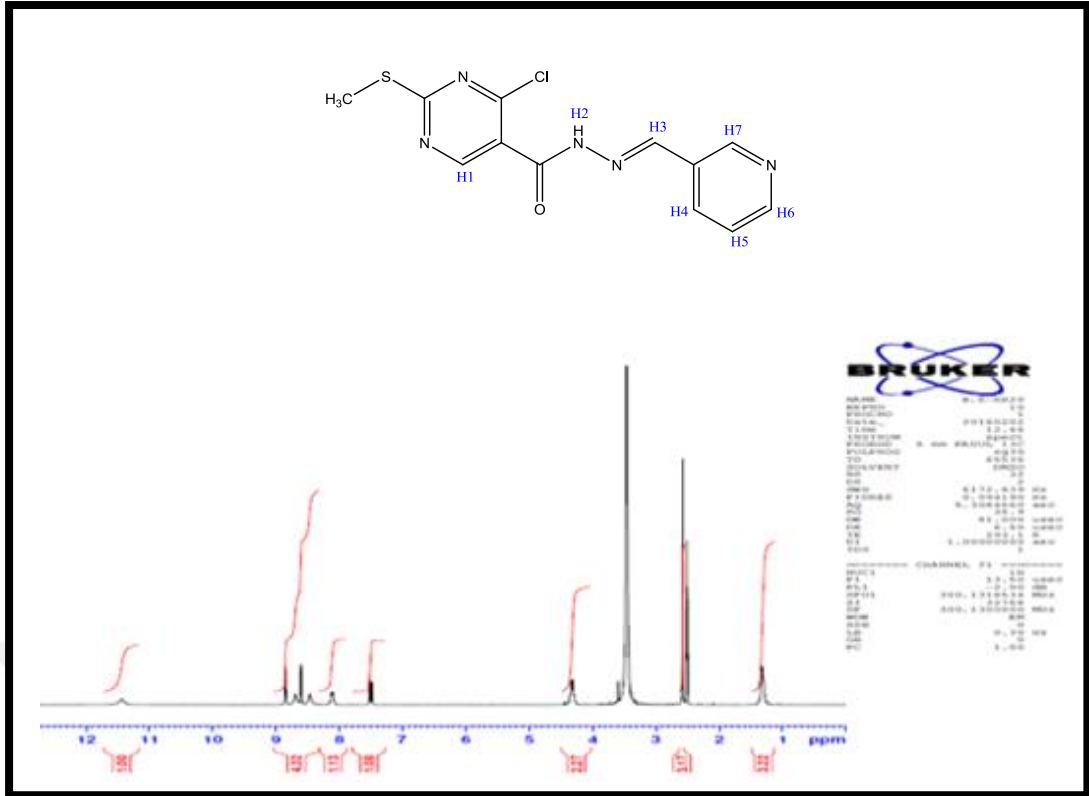
## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3177 (Hidrazon N-H g.b.), 3050 (aromatik =C-H g.b.), 2932 (asimetrik C-H g.b.), 1691 (hidrazon C=O g.b.), 1608 (hidrazon C=N g.b.), 1557, 1508, 1474, 1492, 1422 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1365 (C-O g.b.), 1064 (Ar-Cl g.b.), 647 (C-S-C g.b.).



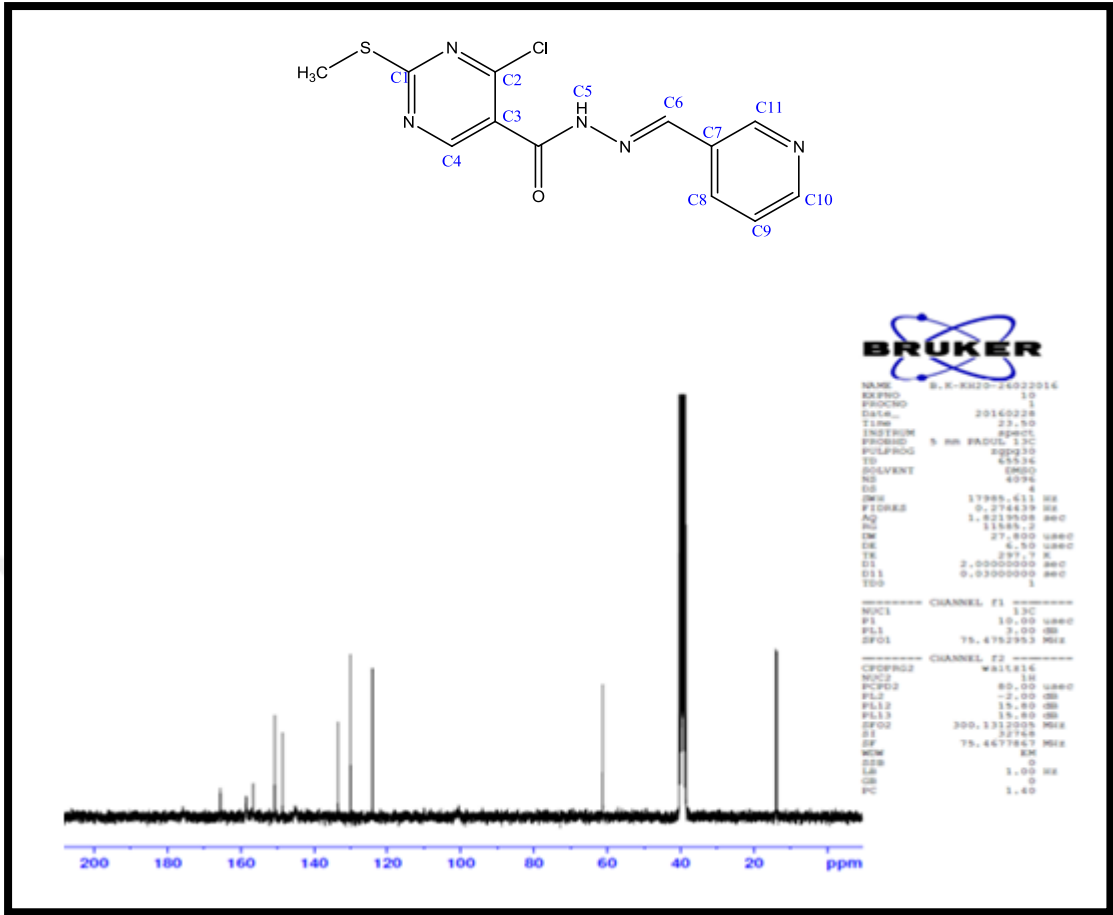
**Şekil 78:** Bileşik 2s'nin IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 1.31 (t, 3H, etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 2.51 (s, 3H,  $-\text{S-CH}_3$ ), 4.33 (etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 7.48 - 7.53 (t, 1H, **H-6**), 8.11 (s, 1H, **H-3**), 8.46 - 8.85 (m, 4H, **H-1**, **H-4**, **H-5** ve **H-7**), 11.27 (s, 1H, **H-2**).



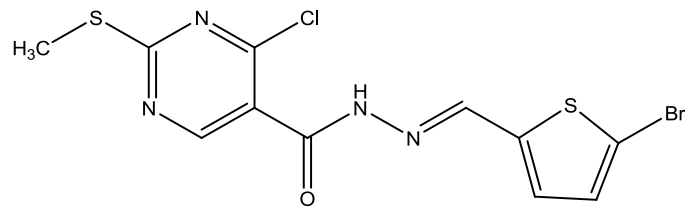
Şekil 79: Bileşik 2s'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 13.62-13.96 (-S- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  ve etanole ait  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ - $\text{CH}_2$ -OH), 61.19 (etanole ait  $\text{CH}_3$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -OH), 124.03 (C-3 ve C-10), 130.07 (C-7), 130.43 (C-11), 144.94 (C-6), 148.56 (C-8), 150.63 (C-9), 156.60 (C-2), 158.43 (C-4), 165.58 (C-5) ve 175.81 (C-1).



Şekil 80: Bileşik 2s'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

## 6.20. 4-Kloro-2-metiltiyo- $N'$ -((5-bromotiyofen-2-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2ş]



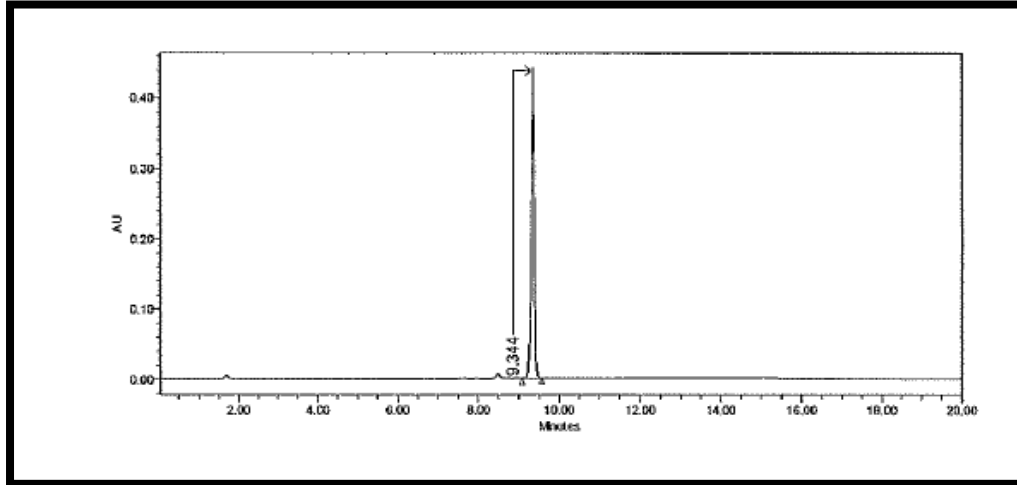
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 5-bromo-tiyofen-2-karboksialdehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Beyaz toz madde
  - **Verim** : % 80
  - **E.n.** : 218-219°C
  - **Çözünürlük** : Etanol, metanol, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları  $C_{11}H_8BrClN_4OS_2$  için (M.A.: 391.69 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S     |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| Hesaplanan (%) | 33.73 | 2.06 | 14.30 | 16.37 |
| Bulunan (%)    | 33.19 | 2.91 | 15.03 | 16.49 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

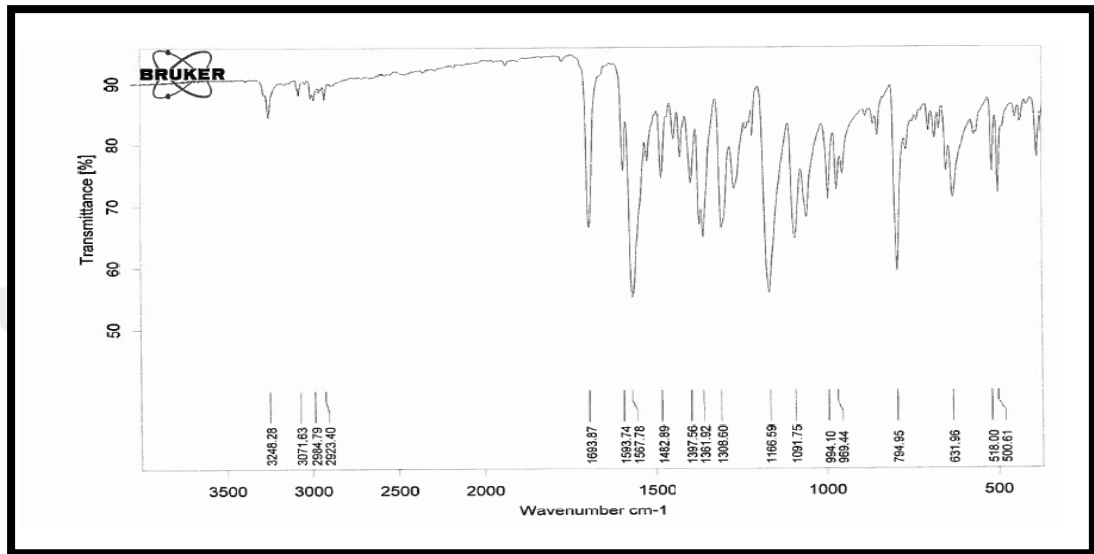
Rt Değeri (dk): 9.344



Şekil 81: Bileşik 2ş'nin YBSK Kromatogramı

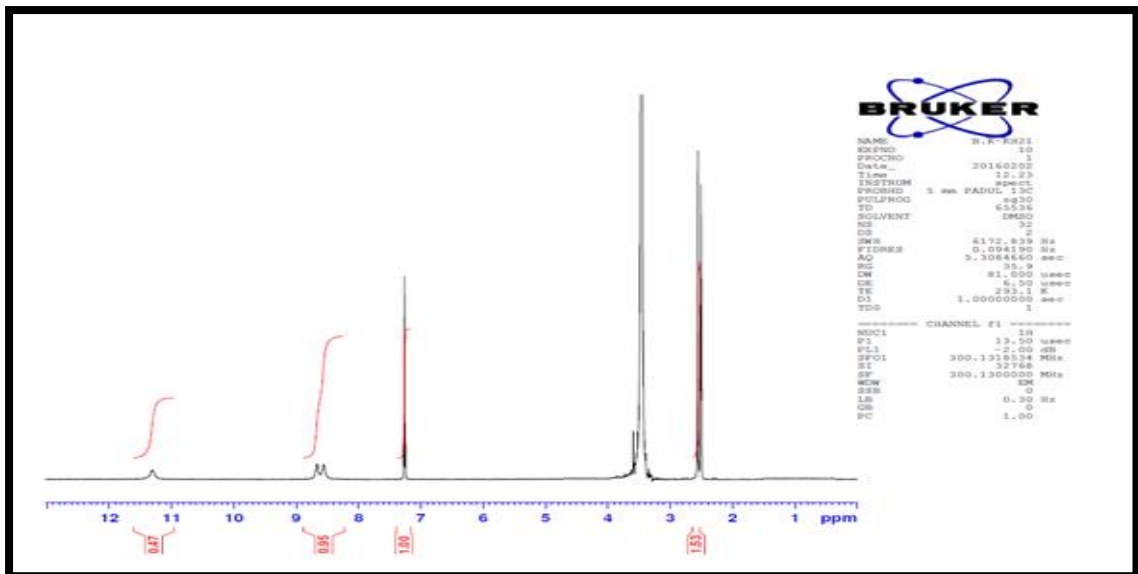
## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3248 (Hidrazon N-H g.b.), 3071 (aromatik =C-H g.b.), 2984, 2923 (asimetrik C-H g.b.), 1693 (hidrazon C=O g.b), 1606 (hidrazon C=N g.b.), 1593, 1567, 1482 (aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1397 (C-O g.b.), 1166 (Ar-Cl g.b.), 794 (2-sübstitüe tiyofen e.b.), 631 (C-S-C g.b.).



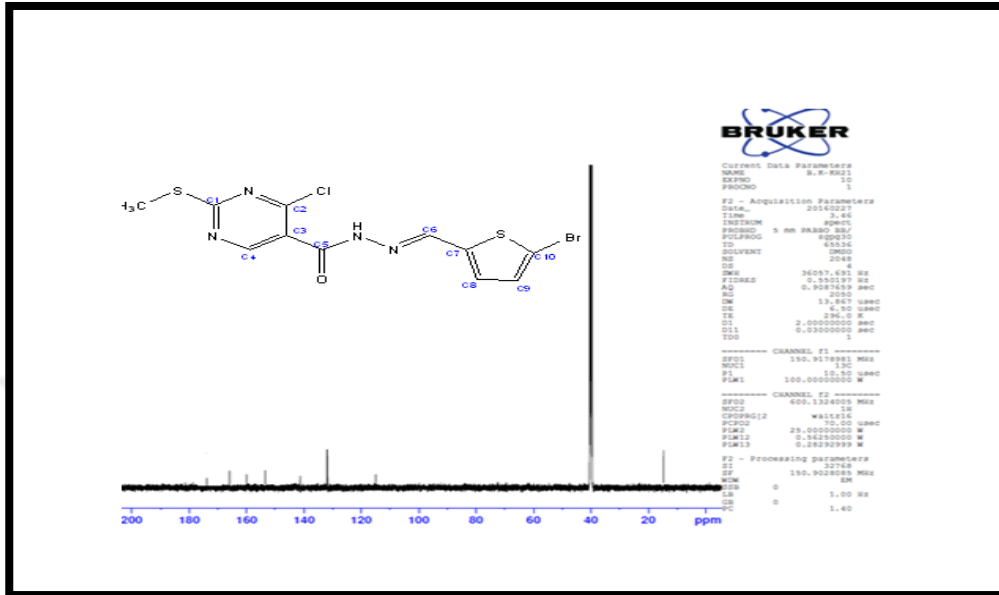
Şekil 82: Bileşik 2ş'nin IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 2,51 (s, 3H, -S-CH $_3$ ), 7.27 (d, J=3.9 Hz, 2H, tiyofen protonları), 8.56-8.67 (ss, 1H, pirimidin CH protonu ve N=CH), 11.31 (s, 1H, CONH).



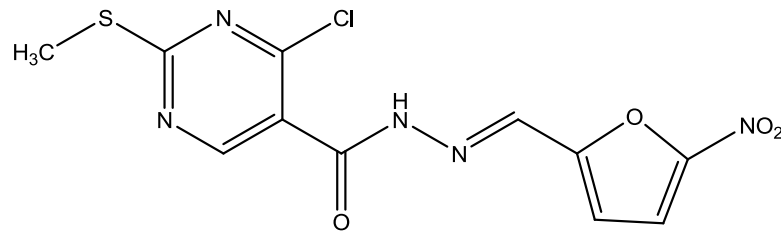
Şekil 83: Bileşik 2ş'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 14.03 (-S-CH $_3$ ), 115.60 (C-10 ve C-3), 131.71-131.85 (C-8 ve C-9), 141.30 (C-6), 159.42 (C-2), 165.30 (C-4 ve C-5), 172.74 (C-1).



Şekil 84: Bileşik 25'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

#### 6.21. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-((5-nitrofuran-2-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit [2t]



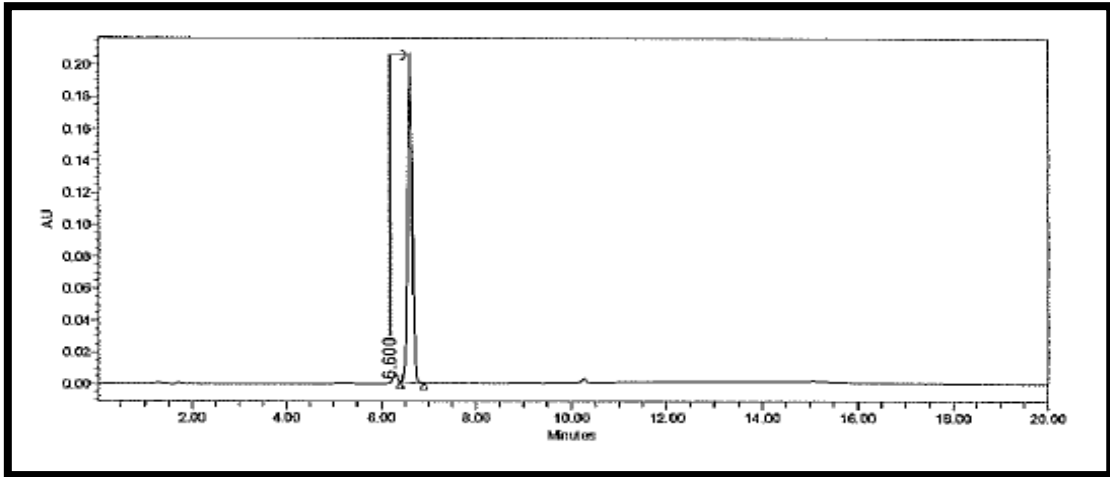
0.5 g hidrazit (2.2 mmol) 10 ml etanolde 2 damla gl. asetik asit varlığında ısıtılır. Bu karışıma 5-nitrofuran-2-karboksialdehit (2.2 mmol) ilave edilerek 5.2.2'de verilen yonteme göre elde edilir. Elde edilen reaksiyon karışımının 1 saat buzdolabında bekletilmesiyle katı madde elde edilir, süzülür ve kurutulur. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Beyaz toz madde
  - **Verim** : % 82
  - **E.n.** : 238-239 °C
  - **Çözünürlük** : Etanol, metanol, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları  $C_{11}H_8ClN_5O_4S$  için (M.A.: 341.73 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 38.66 | 2.36 | 20.45 | 9.38 |
| Bulunan (%)    | 38.45 | 2.20 | 20.21 | 9.42 |

## KROMATOĞRAFİK BULGULAR

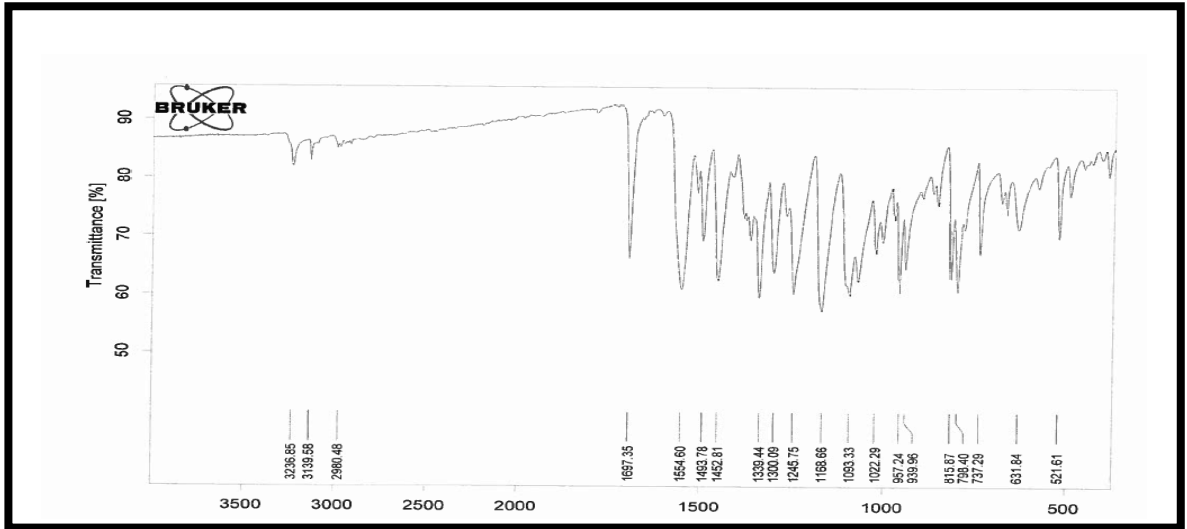
Rt Değeri (dk): 6.600



Şekil 85: Bileşik 2t'nin YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu_{\text{maks}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3236 (hidrazon N-H g.b.), 3139 (aromatik =C-H g.b.), 2980, (asimetrik C-H g.b.), 1697 (hidrazon C=O g.b.), 1554, 1493,1452 (hidrazon C=N g.b., aromatik C=C g.b., hidrazon N-H e.b., C-N g.b.), 1339 (C-O g.b.), 1093 (Ar-Cl g.b.), 631 (C-S-C g.b.).



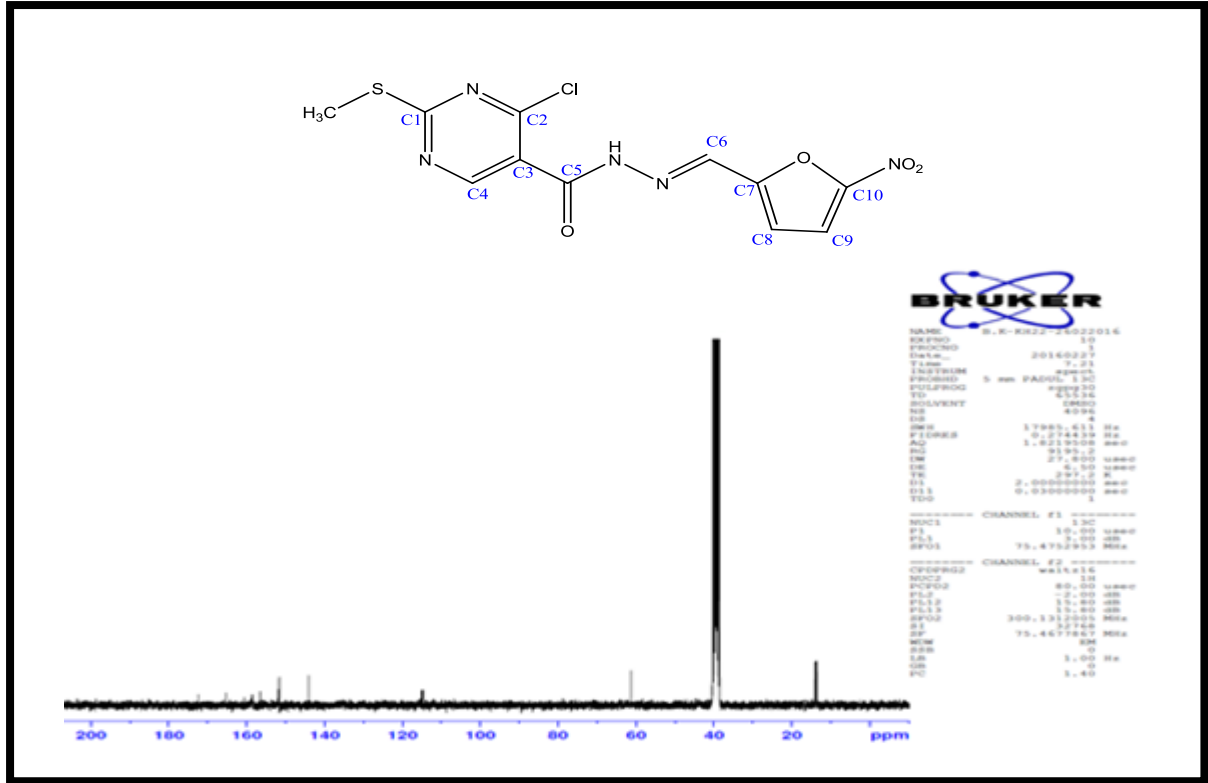
Şekil 86: Bileşik 2t'nin IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  ppm:** 1.30 (t, 3H, etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 2.51 (s, 3H, -S- $\text{CH}_3$ ), 4.30 (q, 2H, etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ) 7.18 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H, **H-4**), 7.79 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H, **H-5**), 8.4 (s, 1H, **H-3**), 8.72 (s, 1H, **H-1**) ve 11.65 (s, 1H,  $\text{CONH}$ ).



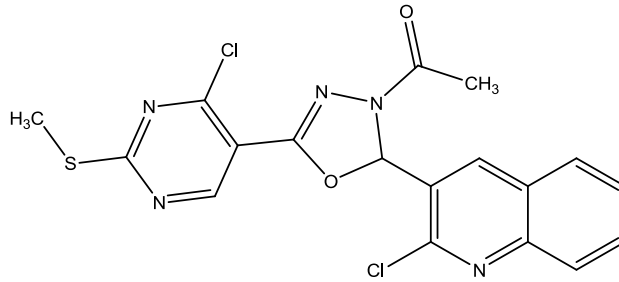
Şekil 87: Bileşik 2t'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 13.61-13.95 ( $-\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$  ve etanole ait  $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 61.31 (etanole ait  $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 114.75-115.00 (C-3, C-8 ve C-9), 143.50 (C-6), 151.68-151.84 (C-7 ve C-10), 156.51 (C-2), 158.57 (C-4), 165.32 (C-5), 173.20 (C-1).



Şekil 88: Bileşik 2t'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### 6.22. 2-(2-Klorokinolin-3-il)- 5-(4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3a]



Bileşik 2l (1mmol) ve 5 ml asetik anhidritten hareketle 5.2.3'de belirtilen yöntemle göre elde edilir. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

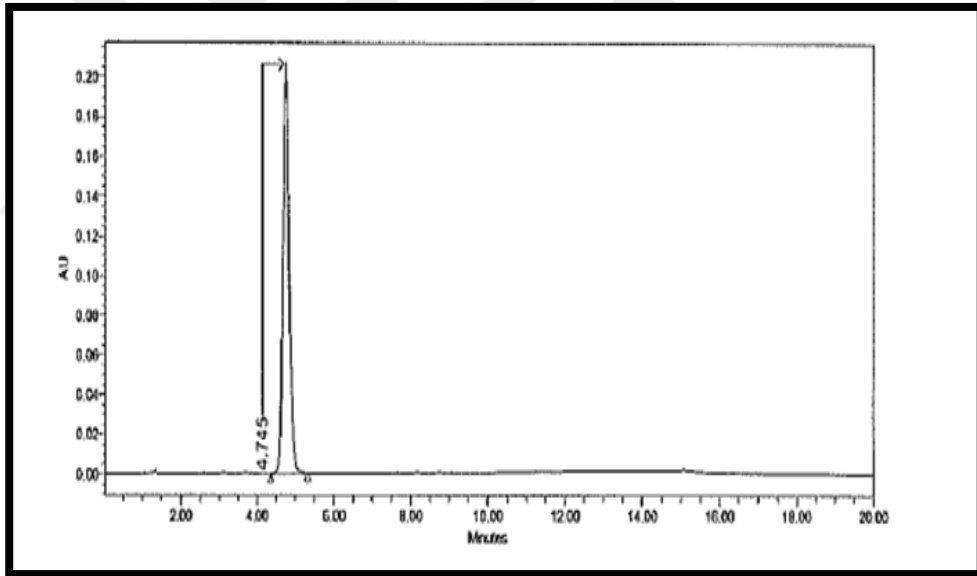
- **Renk** : Turuncu toz madde
- **Verim** : % 55
- **E.n.** : 221-222°C

- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları  $C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_2S$  için (M.A.: 434.30g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 49.78 | 3.02 | 16.13 | 7.38 |
| Bulunan (%)    | 49.28 | 3.04 | 16.05 | 7.42 |

### KROMATOĞRAFİK BULGULAR

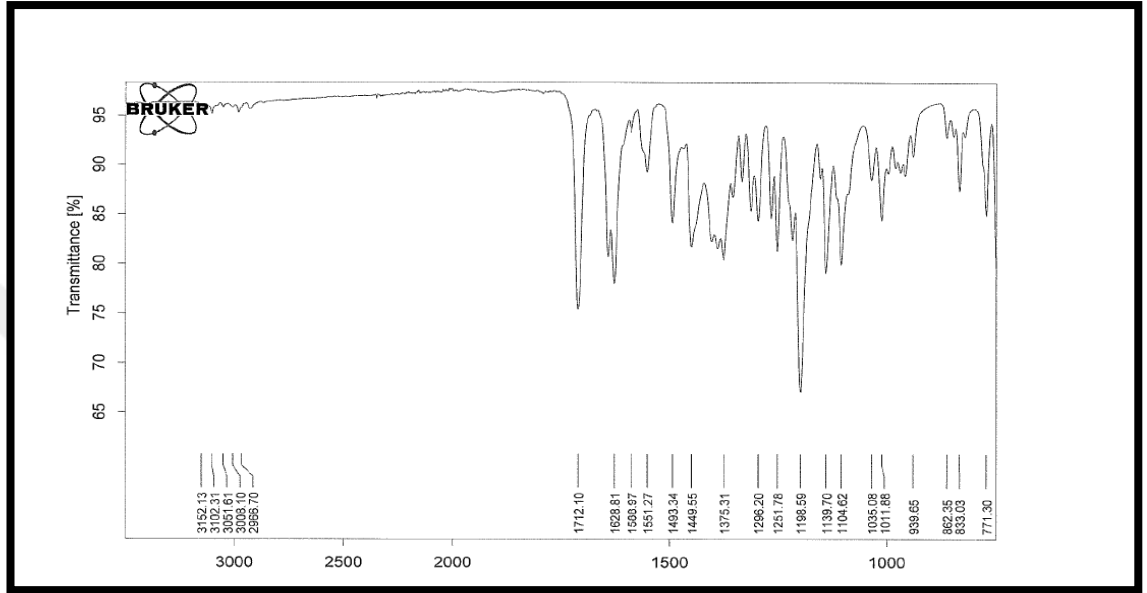
Rt Değeri (dk): 4.745



Şekil 89: Bileşik 3a'nin YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR

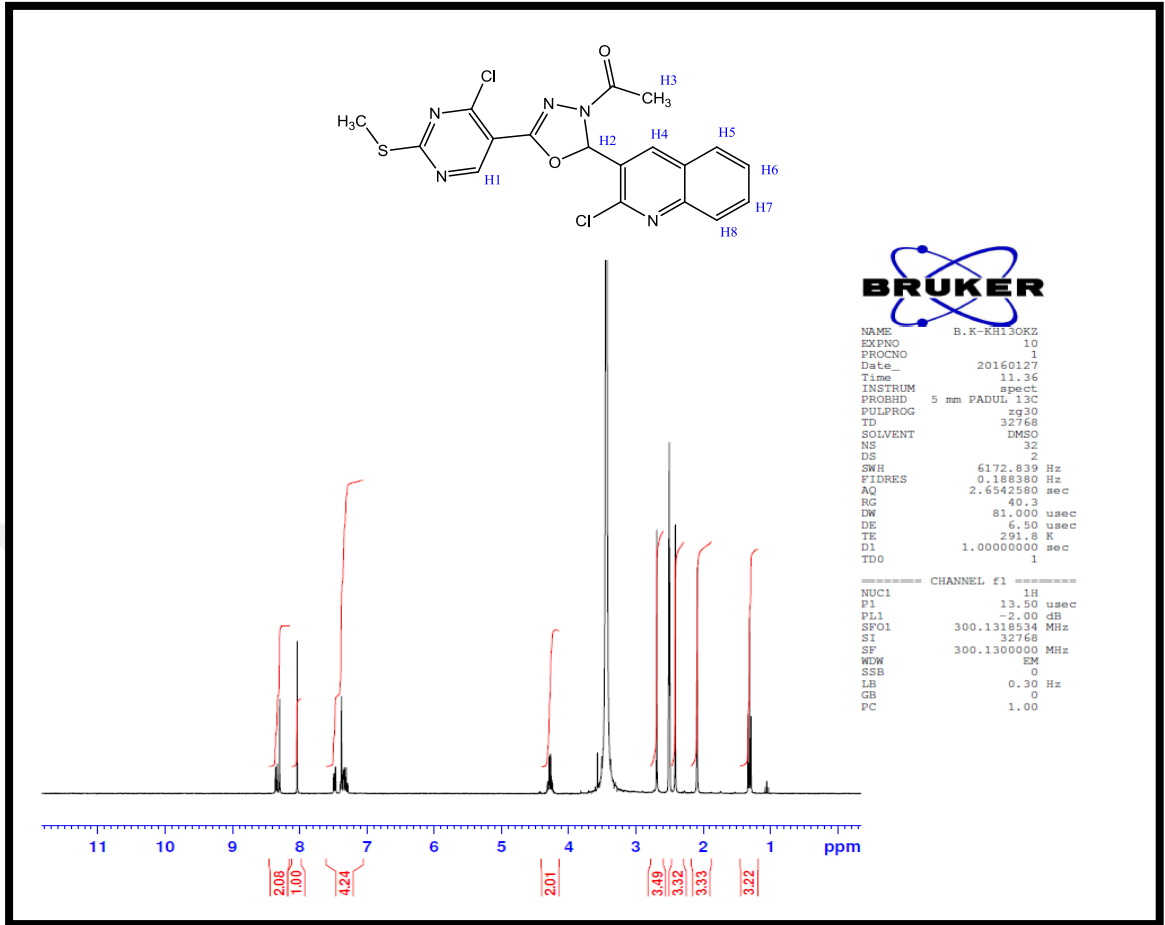
**IR Spektrumu ( $\nu$  maks ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3152, 3102 (O-H g.b.), 3008 (aromatik =C-H g.b.), 2986 (asimetrik C-H g.b.), 1712 (asetil grubu C=O g.b.), 1628 (oksadiazolin halkası C=N g.b.), 1588, 1531, 1493 (aromatik C=C g.b.), 1449 (N-N g.b.), 1339 (C-O g.b.), 1296 (C-O-C g.b.), 1035 (Ar-Cl g.b.).



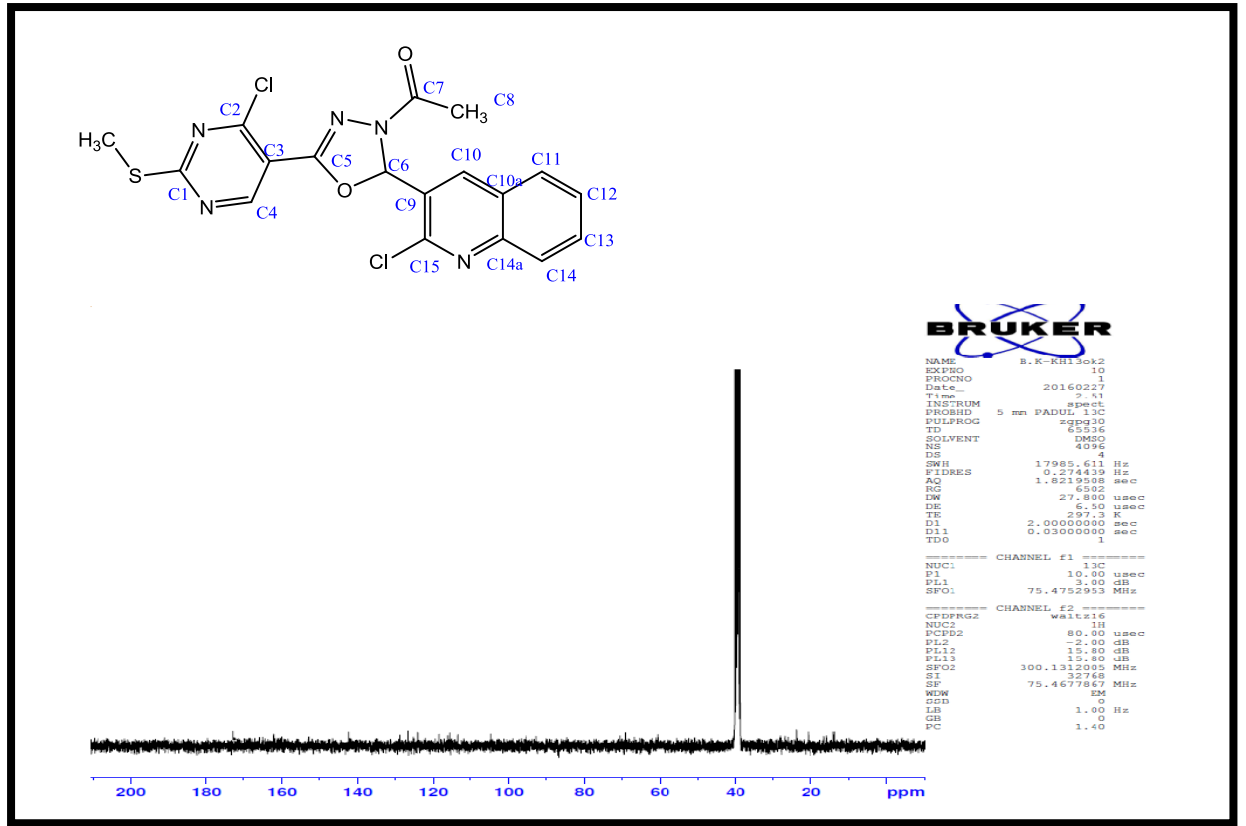
**Şekil 90:** Bileşik 3a'nin IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 1,31 (t,3H,etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 2.09 (s, 1H, H-3), 2.49-2.60 (s, 3H, -S- $\text{CH}_3$  çözücü piki ile birlikte ), 4.24-4.32 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 7.28-7.49 (m, 4H, **H-2**, **H-6**, **H-7** ve **H-8**), 8.04 (s, 1H, **H-5**), 8.30-8.35 (2s, 2H, **H-1** ve **H-4**).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 14.05 (-S- $\text{CH}_3$ ), 20.76 (**C-8**), 104.97 (**C-6**), 113.67, 115.91, 118.65 (**C-12**, **C-14**, **C-10a**, **C-3**), 124.37 (**C-11**), 126.62 (**C-13**), 129.09 (**C-9** ve **C-10**), 142.33 (**C-14a**), 151.02 (**C-5**), 159.60 (**C-2** ve **C-15**), 162.18 (**C-4**), 167.88 (**C-7**), 173.64 (**C-1**).

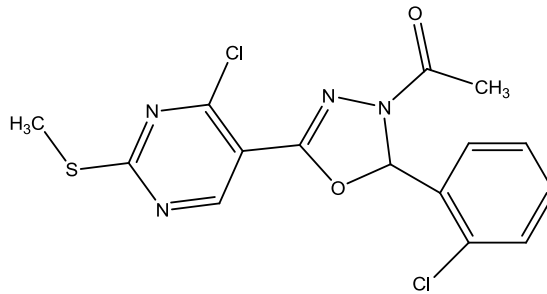


Şekil 91: Bileşik 3a'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Şekil 92: Bileşik 3a'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### 6.23. 2-(2-Klorofenil-3-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3b]



Bileşik 2o (1mmol) ve 5 ml asetik anhidritten hareketle 5.2.3'de belirtilen yöntemle göre elde edilir. Etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Turuncu kristal madde
- **Verim** : % 61
- **E.n.** : 211-212°C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünmez, aseton, petrol eteri ve

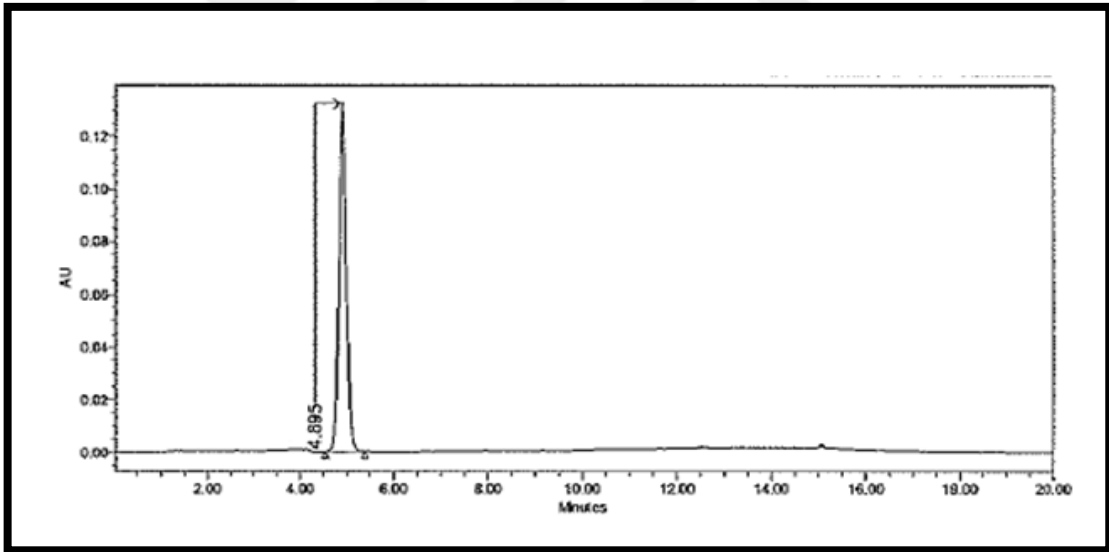
dimetilsülfoksitte çözünür.

- Elementel analiz sonuçları  $C_{15}H_{12}Cl_2N_4O_2S \cdot 1/2C_2H_5OH$  için (M.A.: 406.29 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 47.30 | 3.72 | 13.79 | 7.89 |
| Bulunan (%)    | 47.16 | 3.25 | 13.40 | 7.21 |

### KROMATOĞRAFİK BULGULAR

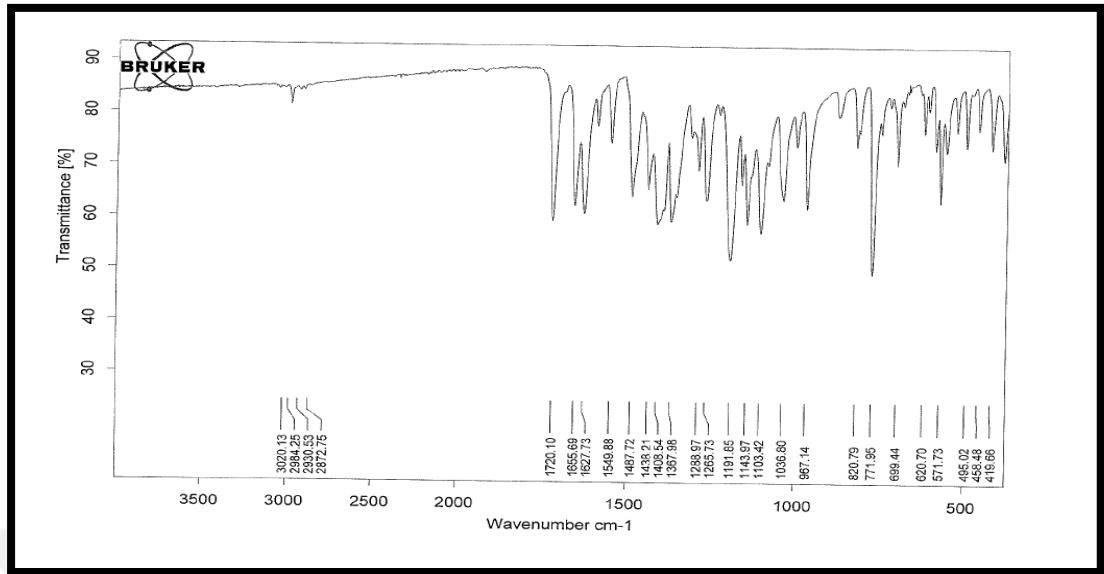
Rt Değeri (dk): 4.895



Şekil 93: Bileşik 3b'nin YBSK Kromatogramı

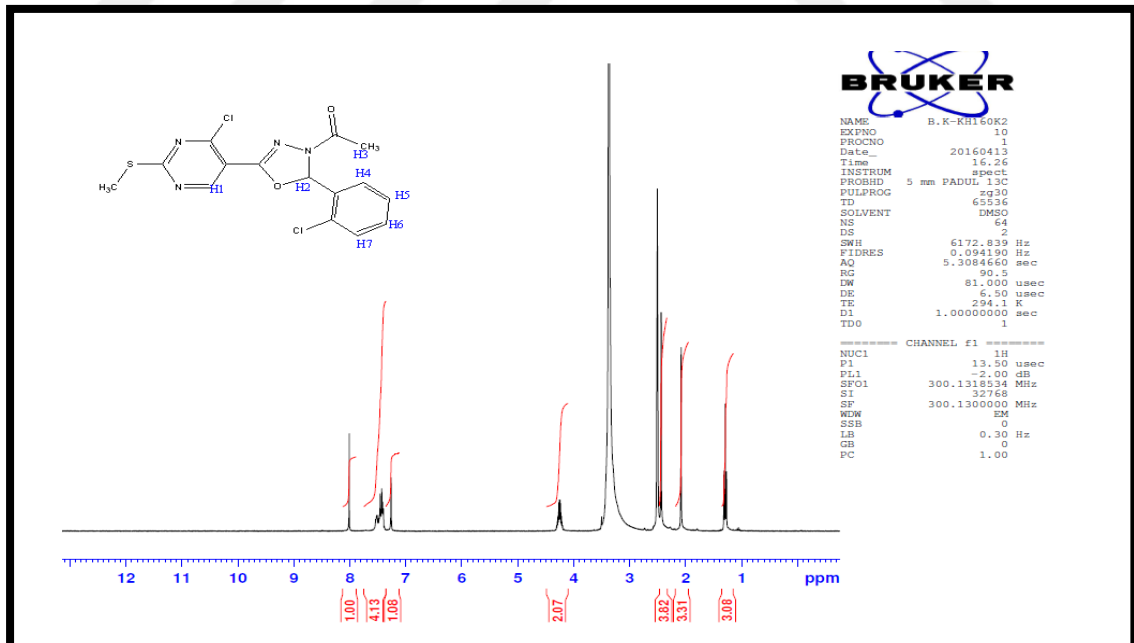
### SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu$  maks ,  $cm^{-1}$ ) :** 3020 (aromatik =C-H g.b.), 2984, 2980 (asimetrik C-H g.b.), 1720 (asetil grubu C=O g.b.), 1655, 1628 (oksadiazolin halkası C=N g.b.), 1549,1487, 1408 (aromatik C=C g.b.) , 1438 (N-N g.b.), 1367 (C-O g.b.), 1288 (C-O-C g.b.), 1036 (Ar-Cl g.b.), 655 (C-S-C g.b.)



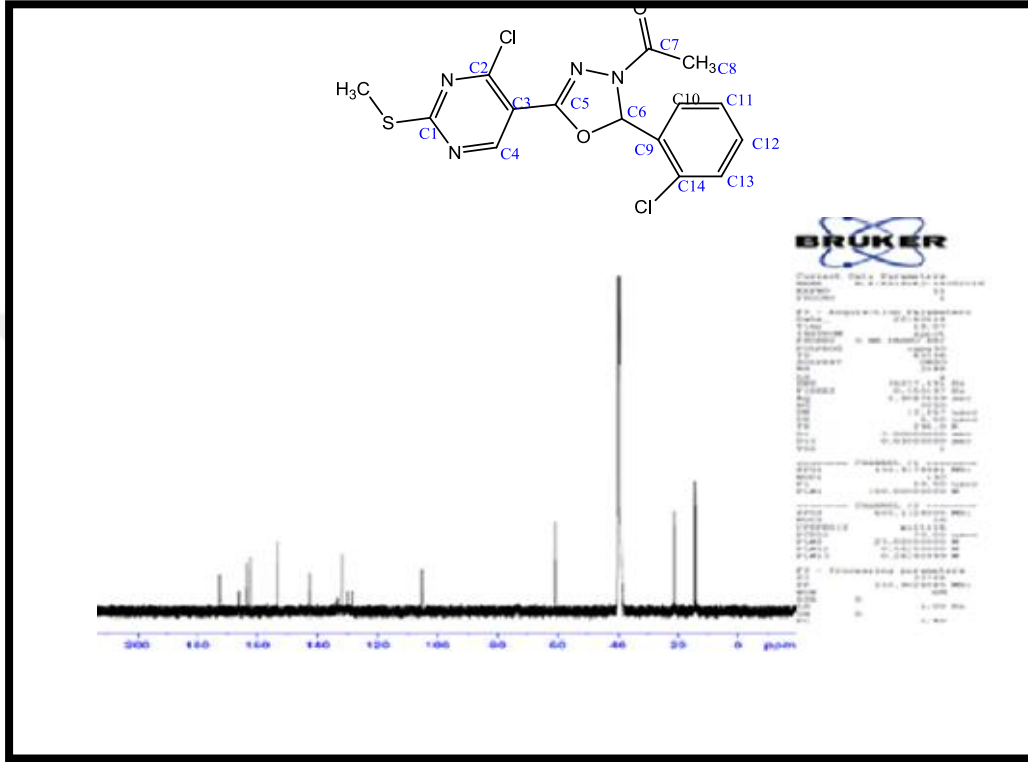
Şekil 94: Bileşik 3b'nin IR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 1,29 (t, 3H, etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 2,08 (s, 1H, H-3), 2,43 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>), 4,17- 4,32 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 7,26 (s, 1H, H-2), 7,40 -7,54 (m, 4H, H-4, H-5, H-6 ve H-7), 8,09 (s, 1H, H-1)



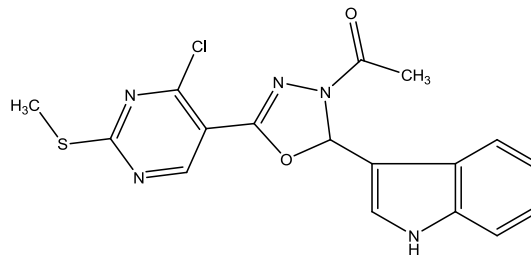
Şekil 95: Bileşik 3b'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 14.34 – 14.53 (S-CH<sub>3</sub> ve etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 21.24 (C-8), 61.06 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 105.44 (C-6), 128.48 (C-3, C-11 ve C-13), 130.26 (C-10), 131.05 (C-12), 133.50 (C-14), 142.83 (C-9), 153.37 (C-5), 162.62 (C-2), 163.65 (C-4), 165.98 (C-7), 176.49 (C-1).



Şekil 96: Bileşik 3b'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

#### 6.24. 2-(1H-indol-3-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)- 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3c]



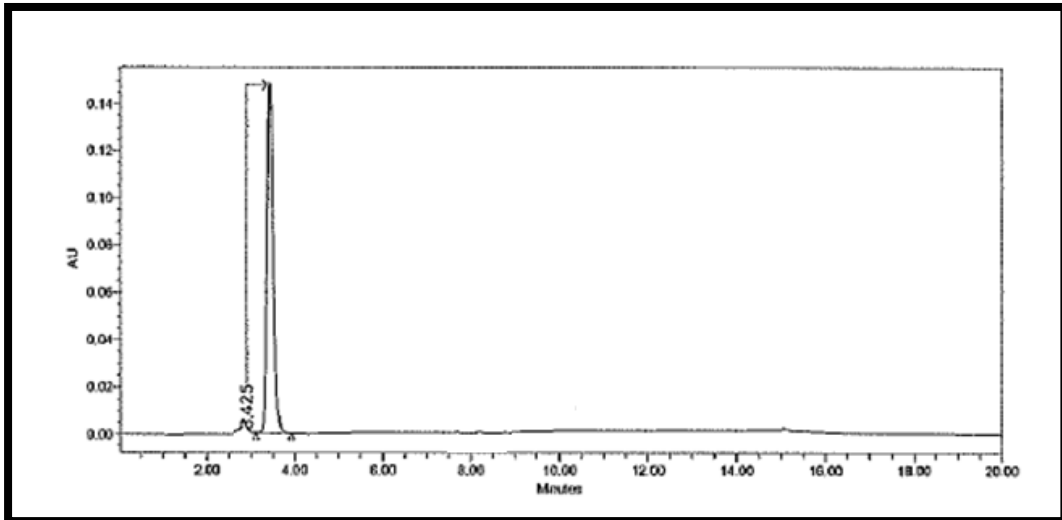
Bileşik 2m (1mmol) ve 5 ml asetik anhidritten hareketle 5.2.3'de belirtilen yönteme göre elde edilir. Etanol-sikloheksan karışımından kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Turuncu toz madde
- **Verim** : % 54
- **E.N.** : 190-191°C
- **Çözünürlük** : Etanol ve metanolde çözünür, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları  $C_{17}H_{14}ClN_5O_2S \cdot 1/3C_2H_5OH$  için (M.A.: 403.20 g/mol)

|                  | C     | H    | N     | S    |
|------------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) : | 52.63 | 4.00 | 17.37 | 7.95 |
| Bulunan (%) :    | 51.98 | 3.93 | 17.09 | 7.67 |

### KROMATOGRAFİK BULGULAR

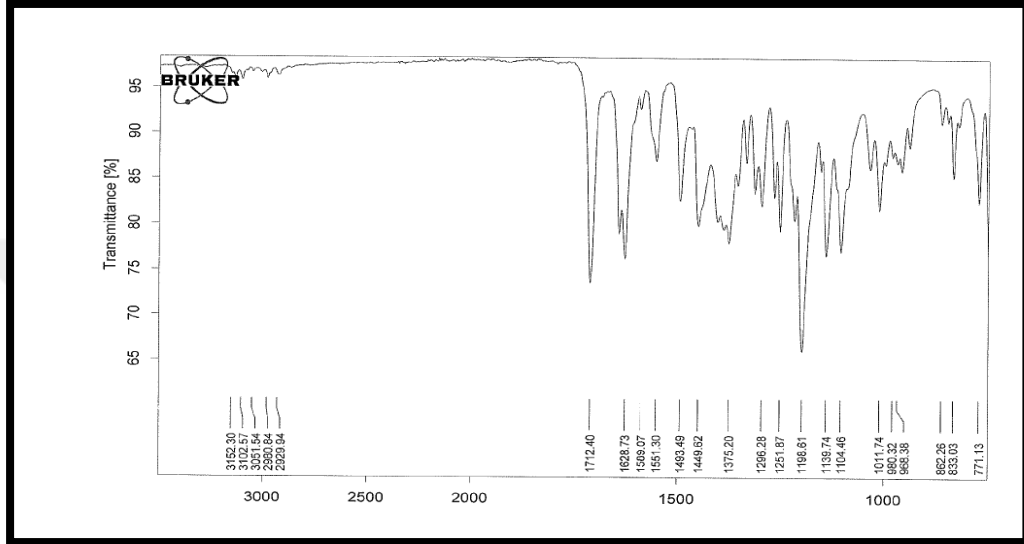
Rt Değeri (dk): 3.425



Şekil 97: Bileşik 3c'nin YBSK Kromatogramı

## SPEKTRAL BULGULAR

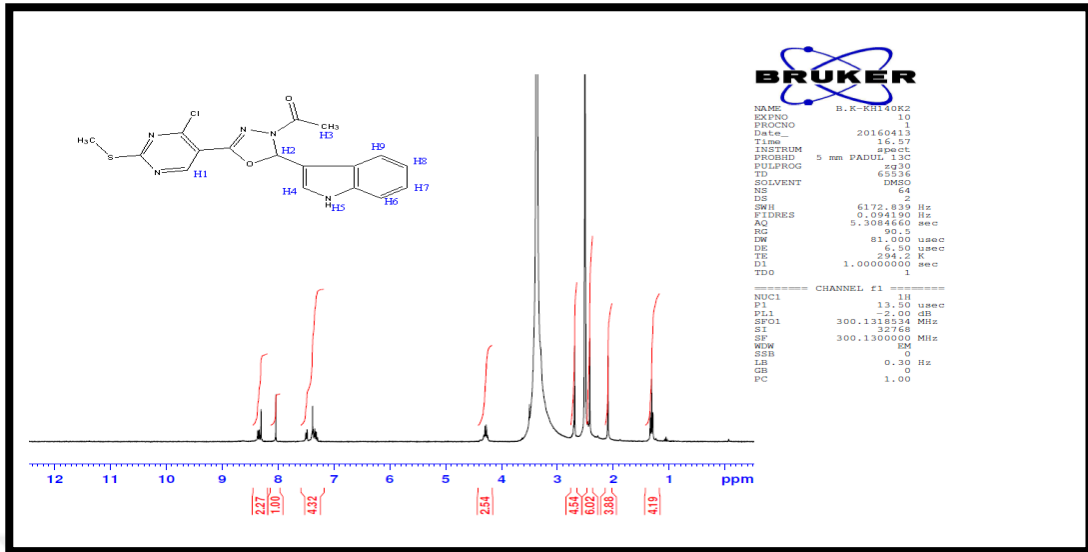
**IR Spektrumu ( $\nu$  maks,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3152, 3102 ( İndol halkası N-H g.b.), 3051 (aromatik =C-H g.b.), 2980, 2928 (asimetrik C-H g.b.), 1712 (asetil grubu C=O g.b.), 1628 (oksadiazolin halkası C=N g.b.), 1589, 1551,1493 (aromatik C=C g.b.) , 1444 (N-N g.b.), 1375 (C-O g.b.), 1296 (C-O-C g.b.), 1011 (Ar-Cl g.b.).



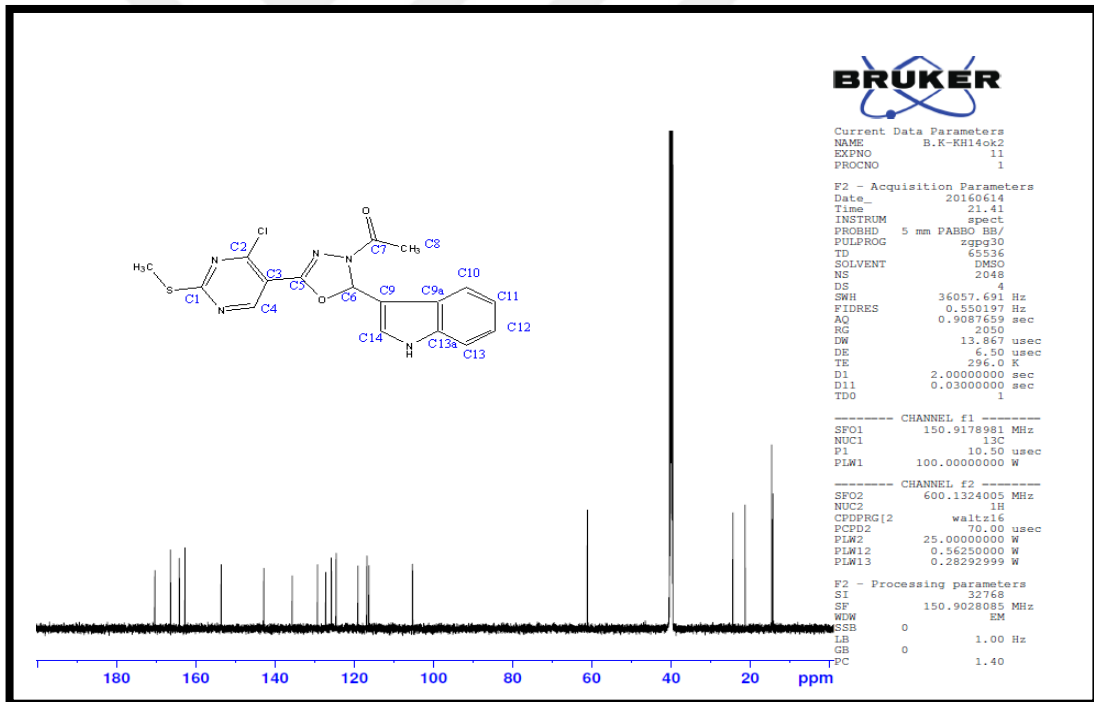
**Şekil 98:** Bileşik 3c'nin IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 1,31 (t, 3H, etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 2,09 (s, 1H, **H-3**), 2,52 (s, 3H,  $-\text{S-CH}_3$ ), 4,25- 4,32 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 7,29-7,51 (m, 5H, **H-2**, **H-4**, **H-6**, **H-7**, **H-8**), 8,04 – 8,37 (m, 2H, **H-1** ve **H-5**).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 14,22 – 14,56 ( $-\text{S-CH}_3$  ve etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 21,27 (C-8), 61,07 (etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 105,26 (C-6), 116,29, 116,80, 119,02 (C-9, C-10, C-11 ve C-13), 124,56 (C-3), 125,74 (C-13), 127,15 (C-12), 129,24 (C-9a), 135,65 (C-13a), 153,57 (C-5), 162,70 (C-2), 164,14 (C-4), 166,38 (C-7), 170,35 (C-1).

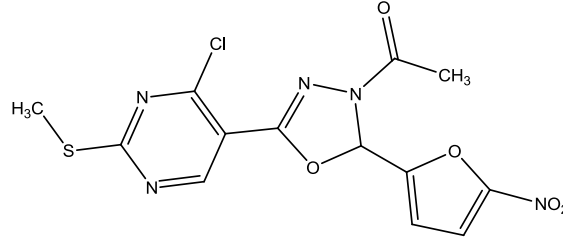


Şekil 99: Bileşik 3c'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 100: Bileşik 3c'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

**6.25. 2-(5-Nitrofuran-2-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazolin (3d)**



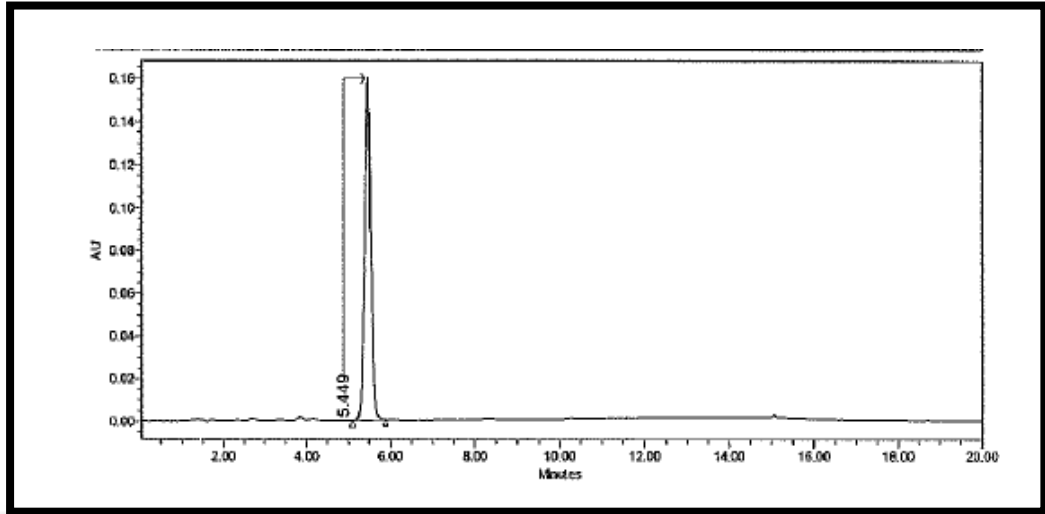
Bileşik **2t** (1mmol) ve 5 ml asetik anhidritten hareketle 5.2.3’de belirtilen yöntemle göre elde edilir. Etanol-sikloheksandan kristallendirilerek saflaştırılır.

- **Renk** : Turuncu toz madde
- **Verim** : % 65
- **E.N.** : 215°C
- **Çözünürlük** : Etanol, metanol, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.
- Elementel analiz sonuçları C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S için (M.A.: 383.77 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S    |
|----------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan (%) | 40.69 | 2.63 | 18.25 | 8.36 |
| Bulunan (%)    | 40.98 | 3.56 | 18.06 | 8.19 |

**KROMATOGRFİK BULGULAR**

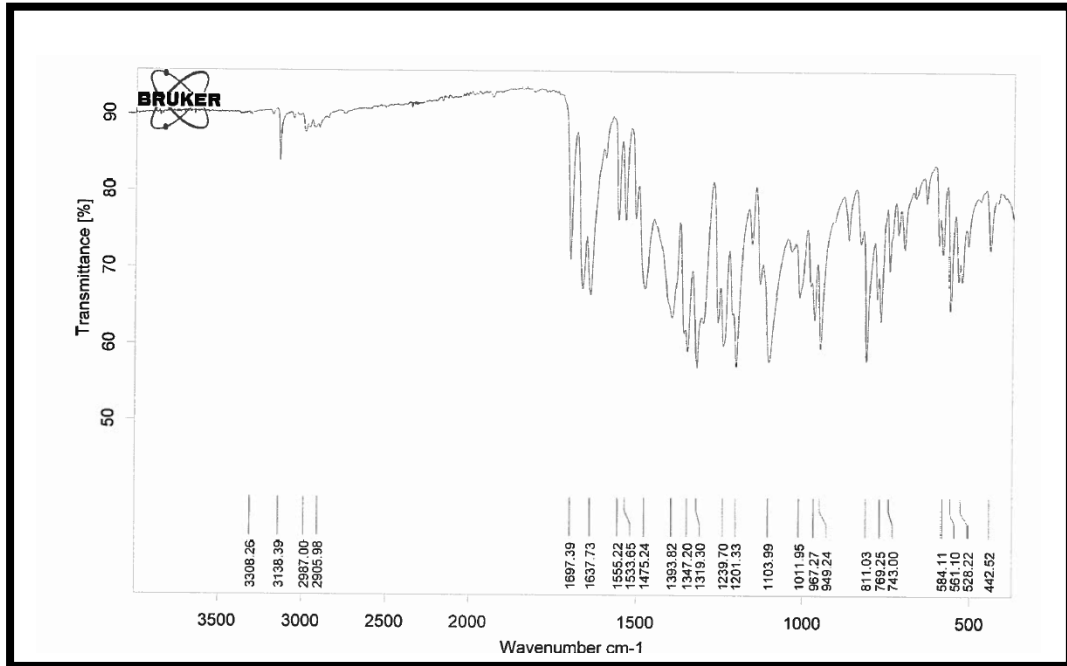
**Rt Değeri (dk): 5.449**



Şekil 101: Bileşik 3d'nin YBSK Kromatogramı

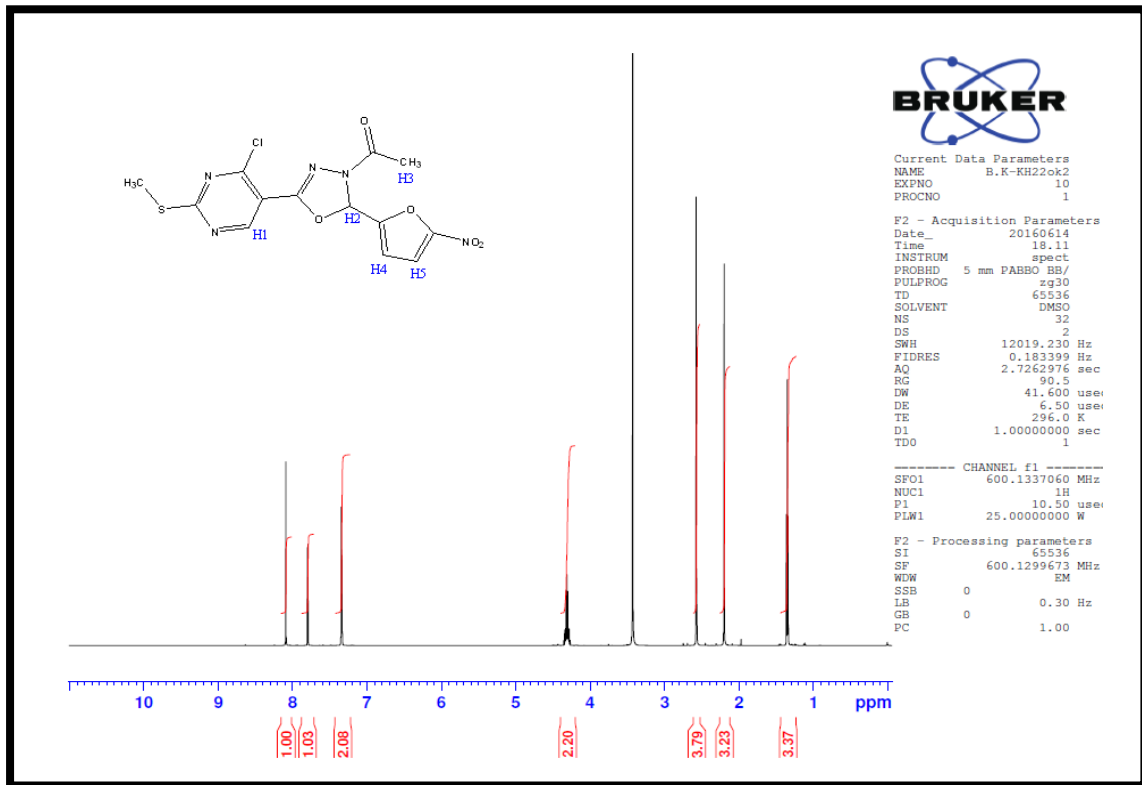
### SPEKTRAL BULGULAR

**IR Spektrumu ( $\nu$  maks ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3308, 3138 (etanole ait OH g.b.), 2987 (aromatik =C-H g.b.), 2905 (asimetrik C-H g.b.), 1697 (C=O g.b.), 1637 (C=N g.b.), 1555,1533, (aromatik C=C g.b.) , 1475 (N-N g.b.), 1393 (C-O g.b.), 1289 (C-O-C g.b.), 1011 (Ar-Cl g.b.).



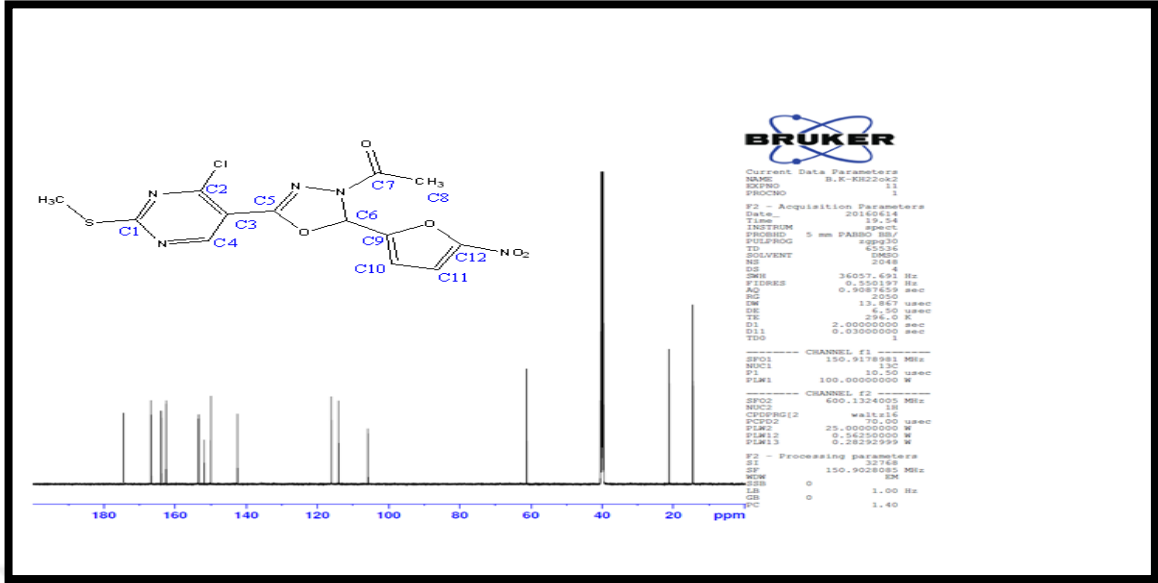
Şekil 102: Bileşik 3d'nin IR spektrumu

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm:** 1,35 (t,3H,etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 2.19 (s,1H, **H-3**), 2.56 (s, 3H, -S-CH<sub>3</sub>), 4.25- 4.32 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 7.33-7.35 (d, 2H, **H-2** ve **H-4**), 7.79 (d, J:4.2 Hz, 1H, **H-5**), 8.09 (s, 1H, **H-1**).



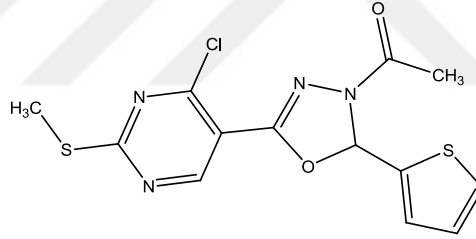
**Şekil 103:** Bileşik **3d**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**<sup>1</sup>C-NMR (150 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ ppm:** 14.40 – 14.49 (-S-CH<sub>3</sub> ve etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 21.11 (C-8), 61.20 (etanole ait CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 105.26 (C-6), 114.01 (C-3), 116.06 (C-11), 142.48-149.93 (C-9), 151.85 (C-12), 153.37 (C-5), 162.46 (C-2), 163.88 (C-4), 166.71 (C-7), 173.70 (C-1).



Şekil 104: Bileşik 3d'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### 6.26. 2-(Tiyofen-2-il)-5-(4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol [3e]



Bileşik 2r (1mmol) ve 5 ml asetik anhidritten hareketle 5.2.3'de belirtilen yöntemle elde edilir. Etanol-sikloheksandan kristallendirilerek saflaştırılır.

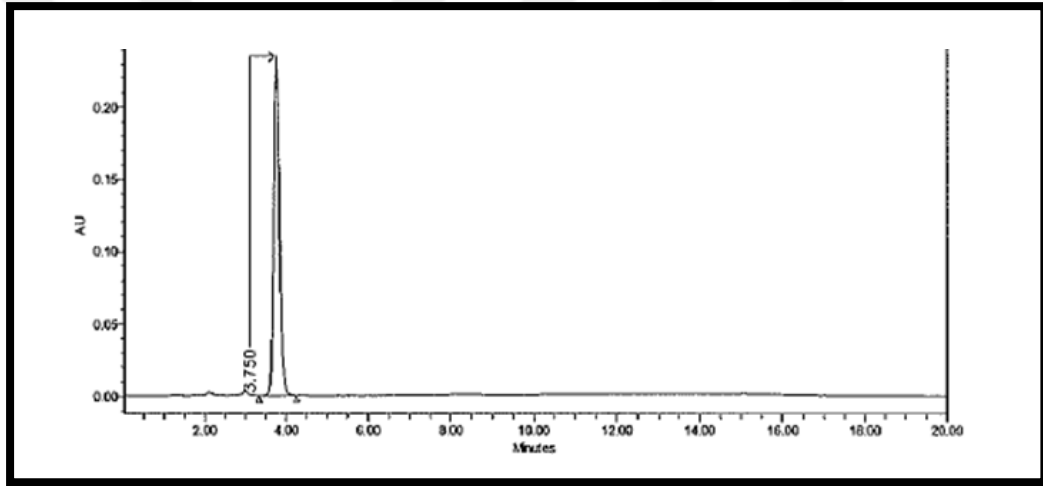
- **Renk** : Turuncu kristal madde
- **Verim** : % 51
- **E.n.** : 159.7-162.3 °C
- **Çözünürlük** : Etanol, metanol, aseton, petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Elementel analiz sonuçları  $C_{13}H_{11}ClN_4O_2S_2 \cdot 1/3 C_2H_5OH$  (M.A.: 370.18 g/mol)

|                | C     | H    | N     | S     |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| Hesaplanan (%) | 44.34 | 3.54 | 15.13 | 17.32 |
| Bulunan (%)    | 44.86 | 3.48 | 14.98 | 16.98 |

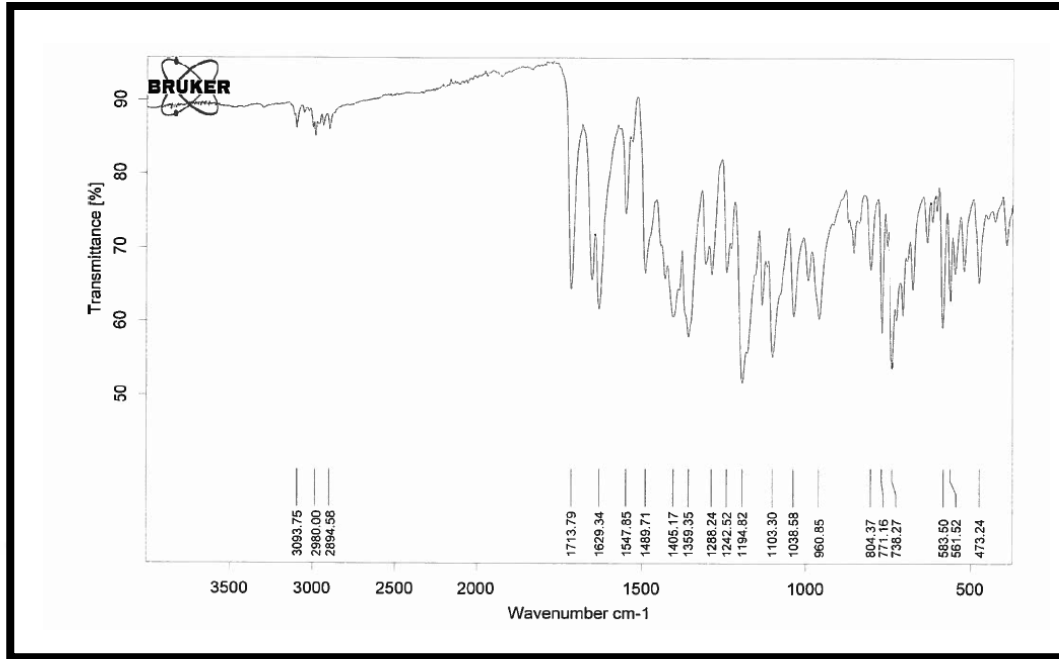
### KROMATOGRAFİK BULGULAR

Rt Değeri (dk): 3.750



Şekil 105: Bileşik 3e'nin YBSK Kromatogramı

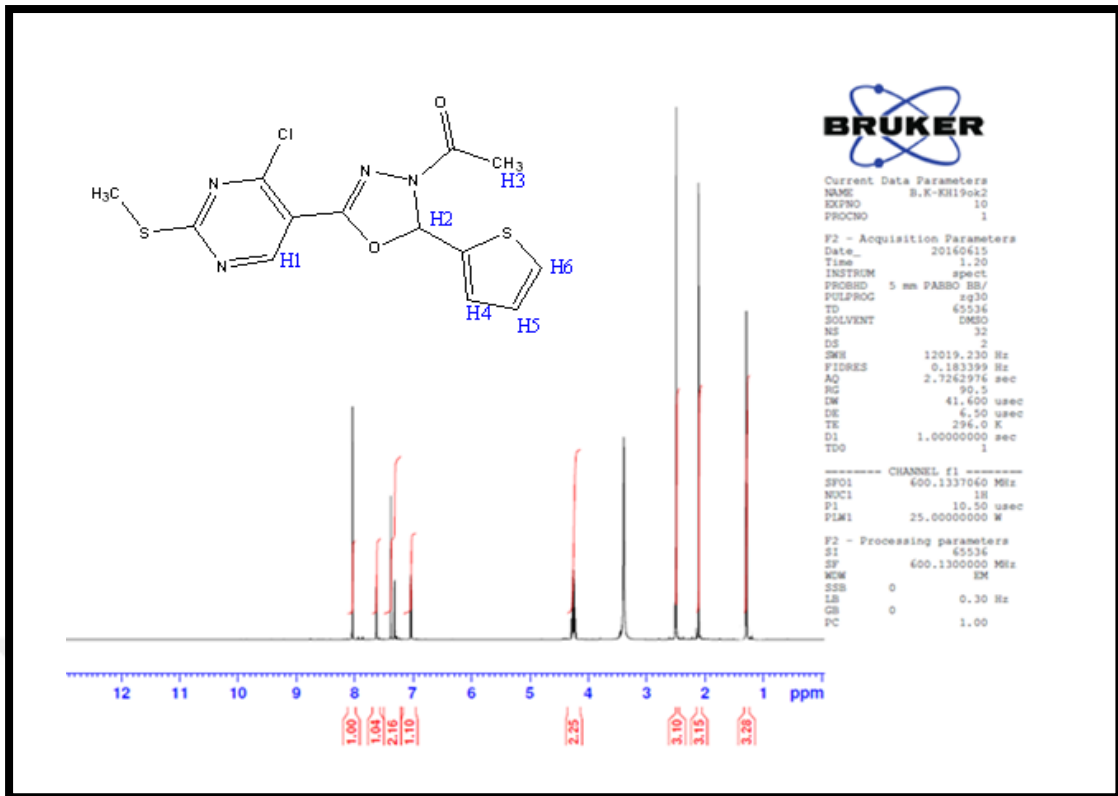
**IR Spektrumu ( $\nu$  maks ,  $cm^{-1}$ ):** 3093 (aromatik =C-H g.b.), 2980 (asimetrik C-H g.b.), 2894 (simetrik C-H g.b.), 1713 (asetil grubu C=O g.b.), 1629 (oksadiazolin grubu C=N g.b.), 1547,1489,1405 (aromatik C=C g.b ,N-N g.b.) ,1359 (C-O g.b.), 1286 (C-O-C g.b.), 1038 (Ar-Cl g.b.)



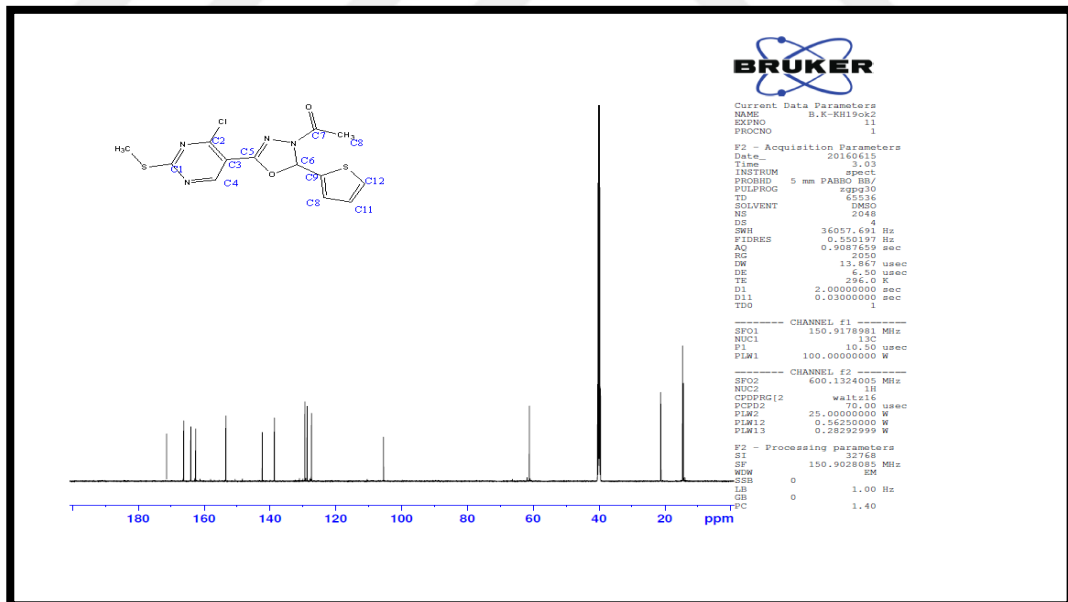
Şekil 106: Bileşik 3e'nin IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 1.28 (t, 3H, etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 2.10 (s, 1H, **H-3**), 2.51 (s, 3H,  $-\text{S-CH}_3$ ), 4.20- 4.28 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 7.03- 7.05 (t, 1H, **H-4**), 7.31-7.32 (d, 2H, **H-5**), 7.38 (s, 1H, **H-2**), 7.62-7.63 (d, 1H,  $J= 4.8$ , **H-6**), 8.04 (s, 1H, **H-1**).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm:** 14.29-14.51 ( $-\text{S-CH}_3$  ve etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 21.16 (C-8), 61.11 (etanole ait  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 105.46 (C-6), 127.34, 128.64, 129.38 (C-3, C-10 ve C-11), 138.65 (C-12), 142.29 (C-9), 153.40 (C-5), 162.56 (C-2), 164.06 (C-4), 166.21 (C-7), 172.80 (C-1).



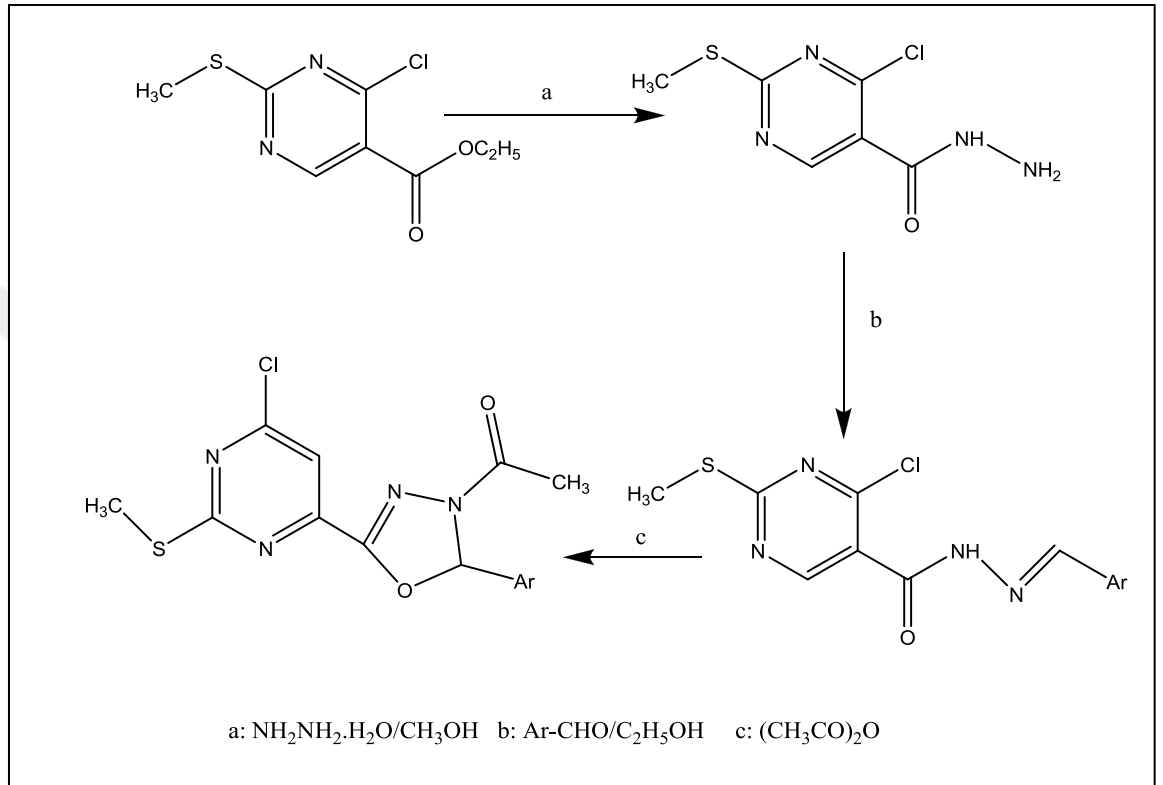
Şekil 107: Bileşik 3e'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



Şekil 108: Bileşik 3e'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

## 7. TARTIŞMA

Bu tez kapsamında etil 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilat bileşiğinden hareketle hidrazit-hidrazon ve 1,3,4-oksadiazolin bileşikleri aşağıdaki şemada gösterildiği gibi sentez edilmiştir.



Şema 1: Tez kapsamından sentezlenen bileşiklerin genel sentez yöntemleri

### 7.1. 4-Kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilik asit hidraziti

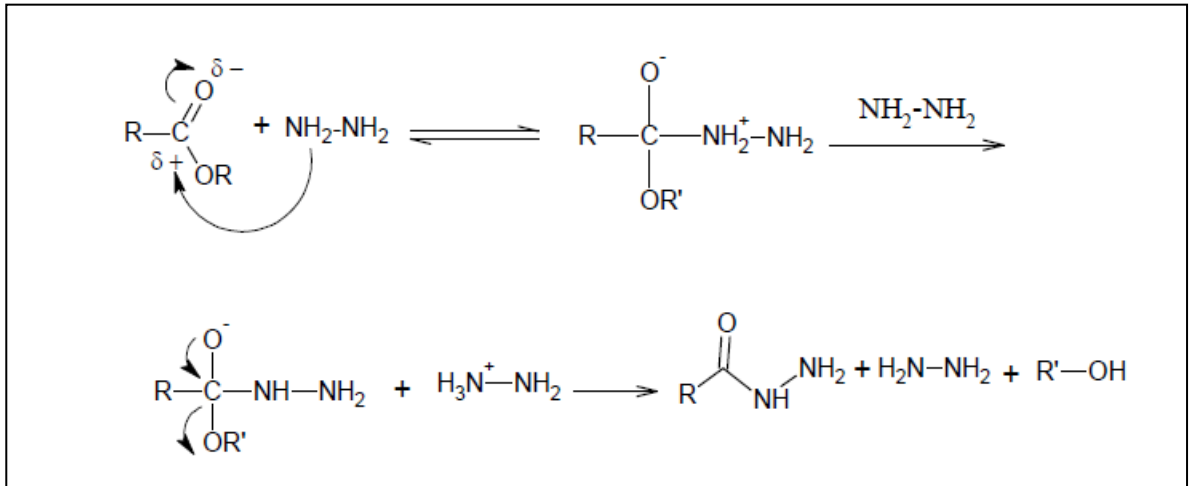
4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilik asit hidrazit bileşiğinin elde edilebilmesi için öncelikle Rollas ve ark. 1986 yılında yaptığı bir çalışma referans alınarak 0.001 mol etil 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinkarboksilat'ın üzerine 0.6 ml hidrazin hidrat ilave edilerek elektrikli mantoda ve geri çeviren soğutucu altında 110-130 °C ısıtılmıştır. Bu yöntem ile istenilen hidrazit bileşiği elde edilmemiştir.

Daha sonra bu metot modifiye edilerek çözücü ortamı sırasıyla n-bütanol ve siklohekzanol yapılarak 110-130 °C ve 130-160 °C’de ısıtılmıştır. Modifiye edilen bu yöntem ile de sentezlenmesi planlanan hidrazit bileşiği elde edilememiştir.

Ragavendran ve ark., 2007 yılında sentezledikleri hidrazit bileşiğinin sentez yöntemi referans alınarak ester bileşiğine diklorometan içerisinde hidrazin hidrat ilave edilerek ve 0-3 °C’de 4 saat karıştırmak suretiyle hidrazit bileşiği elde edilmiştir. Fakat bu metot ile elde edilen hidrazit bileşiğinin verimi % 50 ‘nin altındadır.

Daha sonra Altıntop ve ark., 2012 yılında yaptıkları hidrazit bileşiği sentez yöntemi referans alınarak metanollü ortamda ester bileşiğine hidrazin hidrat ilave edilmesi ve oda sıcaklığında 4 boyunca karıştırılmasıyla yaklaşık % 80 verim ile hidrazit bileşiği [1] elde edilmiş ve tez kapsamında bu yöntem kullanılmıştır.

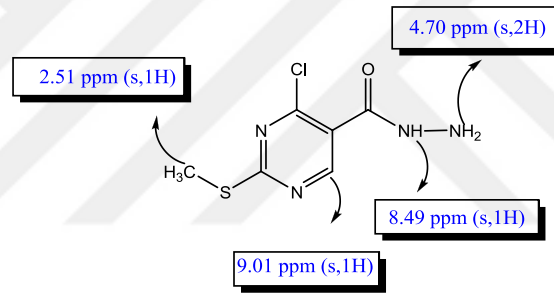
Hidrazit bileşiğin sentez mekanizması incelediğinde; hidrazinin nükleofilik atak yaparak ester bileşiğinin yapısında bulunan kısmi pozitif yüklü karbonile bağlanması ve reaksiyon sonucunda alkol açığa çıkmasıyla birlikte hidrazit bileşiği elde edildiği görülmektedir.



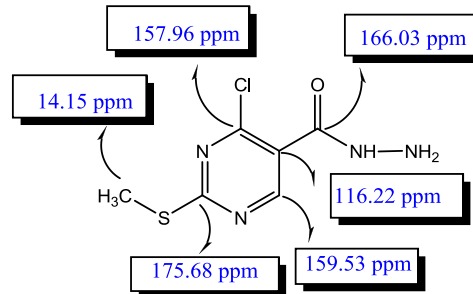
**Şema 2:** Hidrazit türevlerinin sentez mekanizması.

Sentezlenen hidrazit bileşiğinin erime noktası (98-100°C), başlangıç maddesi olan ester bileşiğinden farklıdır (60-63°C). Ayrıca IR spektrumu incelendiğinde, hidrazit yapısındaki serbest NH<sub>2</sub> ve bağlı NH grubuna ait gerilme titreşimleri 3361, 3309 ve 3277 cm<sup>-1</sup> de olmak üzere iki band şeklinde, C=O gerilme bandı 1678 cm<sup>-1</sup> de keskin bir band şeklinde görülmüştür. Aromatik =C-H gerilme bandı 2984 cm<sup>-1</sup> de ve pirimidin halkasına bağlı -Cl atomunun gerilme bandı 1080 cm<sup>-1</sup> de tespit edilmiştir.

Sentezlenen hidrazit bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde, hidrazit grubuna ait -NH<sub>2</sub> ve -NH protonlarının kimyasal kayma değerlerinin sırasıyla 4.70 8.49 ppm'de singlet şeklinde sinyal verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca pirimidin halkasındaki CH protonun ise 9.01 ppm'de sinyal verdiği belirlenmiştir.

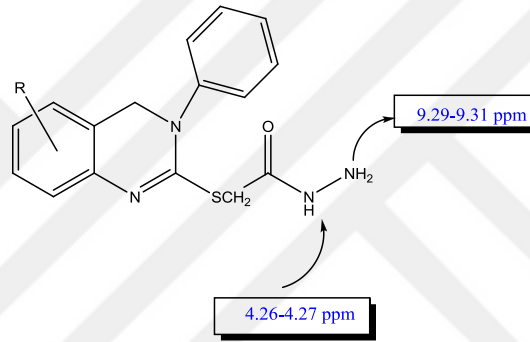


Hidrazit bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumuna incelendiğinde karbonil karbonun (C=O) 166.03 ppm'de, CH<sub>3</sub>'deki karbon atomunun 14.15 ppm'de ve tiyometil grubunun bağlandığı halka için karbon atomunun da 175.68 ppm'de sinyal verdiği tespit edilmiştir.

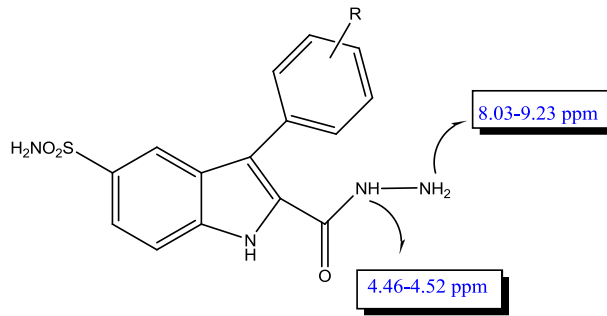


Literatür verisi incelendiğinde, Mazi 2002 yılında yaptığı tez çalışmasında diflusial'den hareketle sentezledikleri hidrazit türevinin IR spektrumunda 3365  $\text{cm}^{-1}$ 'de, N-H g.b. ve 1641  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O g.b.'na sahip olduğunu bildirmiştir.

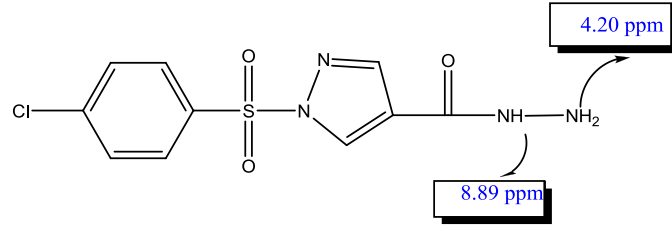
Gürsoy ve Karalı (Gürsoy ve Karalı, 2003) 3-[[3-fenil-4(3H)-kinazolin-2-il)merkptoasetil]hidrazono]-1H-2-indolinon türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\text{NH}_2$  ve NH gruplarının 4.26- 4.27 ve 9.29-9.31 ppm'de sinyal verdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen türevlerin IR spektrumunu incelediklerinde N-H ve C=O gerilme bandlarını sırasıyla 3300-3298  $\text{cm}^{-1}$  ve 1651  $\text{cm}^{-1}$  olduğunu tespit etmişlerdir.



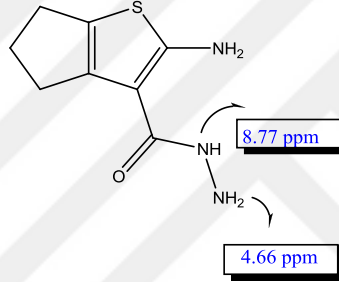
Güzel ve ark. (Güzel ve ark., 2008) sentezledikleri 2-(hidrazinokarbonil)-3-süstitüefenil-1H-indol-5-sulfonamid türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ile değerlendirdiklerinde  $\text{NH}_2$  ve NH protonlarını sırasıyla 4.46- 4.52 ppm ve 8.03 – 9.23 ppm arasında sinyal verdiğini tespit etmişlerdir.



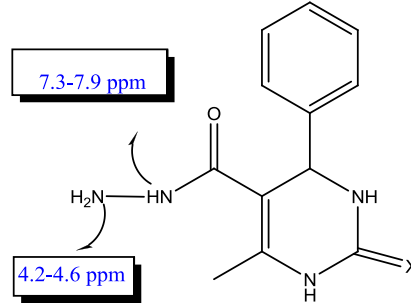
Hassan ve ark. (Hassan ve ark., 2011) sentezledikleri N-(4-klorosülfonil)-4-(hidrazinkarbonil)-1H-pirazol-5-il)asetamid bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 4.20 ppm'de hidrazit grubuna ait  $\text{NH}_2$  protonlarını, 8.89 ppm'de geniş singlet görünümünde, 8.89 ppm'de NH protonunu geniş singlet görünümünde sinyal verdiklerini tespit etmişlerdir.



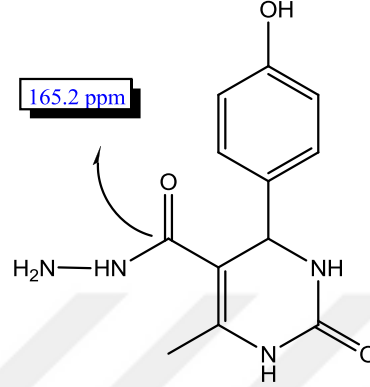
Wardakhan ve ark. (Wardakhan ve ark., 2013) sentezledikleri 2-amino-5,6-dihidro-4H-siklopenta[b]tiyofen-3-karbohidrazit bileşiğinin IR spektrumunda 3456-3322  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H ve 1686  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme bandlarına sahip olduğunu,  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda 4.66 ppm'de  $\text{NH}_2$  protonlarının ve 8.77 ppm'de NH protonlarının sinyal verdiğini ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 164.9 ppm'de karbonil karbonunun sinyal verdiğini bildirmişlerdir.



Shubhangi ve ark. (Shubhangi ve ark., 2013) etil - 6- metil- 2- okso / tiyokso-4-süstitüe fenil- 1,2,3,4-tetrahidro pirimidin-5-karboksilat bileşiğinden hareketle sentezledikleri hidrazit bileşiğinin spektrumlarını incelediklerinde IR spektrumunda C=O , N-H gerilme banlarını sırasıyla 1648-1672  $\text{cm}^{-1}$  ve 3210-3430  $\text{cm}^{-1}$  aralığında olduğunu,  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda da 4.2-4.6 ppm aralığında  $\text{NH}_2$  protonlarının ve 7.3- 7.9 ppm aralığında NH protonlarının sinyal verdiğini tespit etmişlerdir.



Desai ve ark. 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada sentezledikleri 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karbohidrazid bileşiğinin IR spektrumunda  $1685\text{ cm}^{-1}$  de C=O ve  $3342\text{ cm}^{-1}$  de NH gerilme badlarına sahip olduğunu ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda karbonil karbonunun  $165.2\text{ ppm}$ 'de sinyal verdiğini açıklamışlardır.



Sonuç olarak sentez ettiğimiz hidrazit bileşiğinin IR ve NMR spektrum verilerine bakıldığında literatür verileri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

## 7.2. 4-Kloro-2-metiltiyo-N'-(arilmetiliden)pirimidin-5-karbohidrazitleri [2a-t]

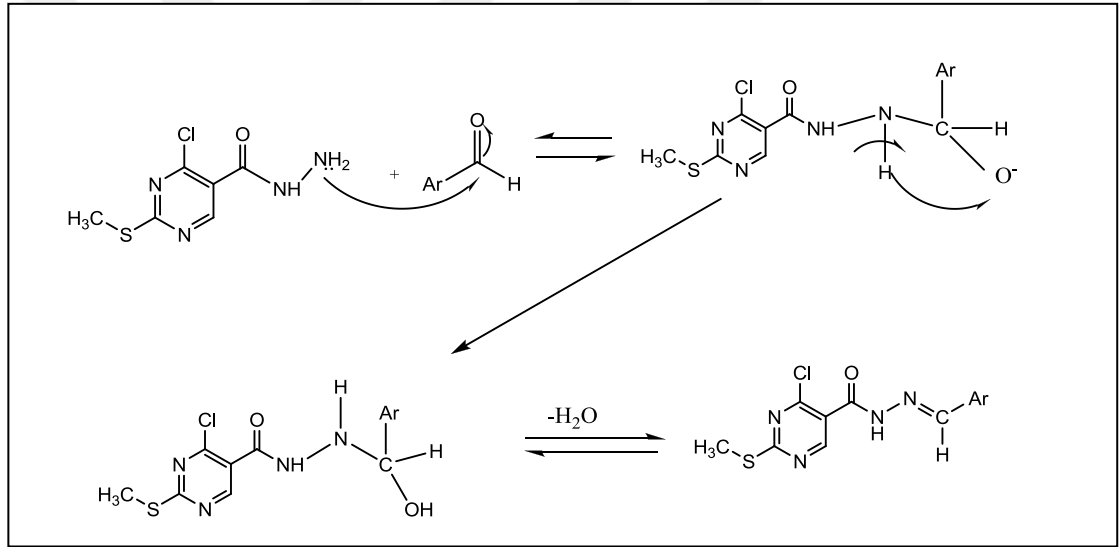
4-Kloro-2-metiltiyo-N'-(arilmetiliden)pirimidin-5-karbohidrazit bileşikleri (2a-t), sentezlenen hidrazit bileşiğinin (1) aril aldehitlerle glasiyel asetik asit katalizörlüğünde ve etanollü ortamda  $90-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  'de geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucunda % 85 - % 92 verim ile elde edilmiştir (Singh ve ark, 1992).

Hidrazon sentezi için karbonil bileşiği olarak aldehit türevleri yerine keton bileşikleri de kullanılabilir. Keton bileşikleri kullanıldığında hidrazondaki C=N kromoforik grubundaki karbona bağlı alkil/aril grubu bulunmaktadır.

Litratürler incelendiğinde hidrazon sentezi için çeşitli çözücüler ve katalizörler kullanıldığı tespit edilmiştir. Genel olarak çözücü sitemi olarak etanol (Cui ve ark., 2010 ve Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark., 2006), metanol (Deep ve ark., 2010), tetrahidrofuran (Szarvasi ve ark., 1973), bütanol (Turan-Zitouni ve

Kaplancıklı, 1998), glasiyel asetik asit (Ismaiel ve ark., 1984 ve Metwally ve ark., 2006), ve isopropanol (Özdemir ve ark., 2010) kullanılmaktadır. Amal ve Ergenç, 1957 yılında yaptıkları bir çalışmada ise izoniyazit ile keton bileşiğini; güneş ışığına maruz bırakmak veya her iki bileşiği havanda kuru kuruya karıştırmak suretiyle izonikotinil hidrazonlarını sentezlemişlerdir.

Hidrazit türevlerinin senteziyle ilgili reaksiyon mekanizması incelediğinde; nükleofilik karakter özelliğine sahip hidrazit bileşiğindeki  $\text{NH}_2$  atomunun, aldehit molekülünde elektronegatiflik fark nedeniyle protone olmuş karbonil grubundaki karbon atomuna hücum etmesiyle başladığı ve su çıkışıyla son bulduğu tespit edilmektedir.



**Şema 3:** Hidrazon türevlerinin sentez mekanizması.

Bu çalışma ile sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerinin saflıkları İTK, erime noktası ve YBSK ile tespit edildikten sonra yapılarının aydınlatılması için IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemler kullanılarak tespit edilmiştir. Sentezlenen hidrazit-hidrazon bileşiklerinin fiziksel ve analitik verileri aşağıdaki Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Sentezlenen Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin Fiziksel ve Analitik Verileri

| Bileşik | -Ar                                       | Molekül Formülü  | E.n. (°C) | Rt (dk.) | Verim (%) | Elementel Analiz |      |       |       |
|---------|---|--|-----------|----------|-----------|------------------|------|-------|-------|
|         |   |  |           |          |           | C                | H    | N     | S     |
| 2a      | 4-metoksifenil                            | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S                    | 136-137.1 | 8.079    | 90        | 34.79            | 4.17 | 23.18 | 13.27 |
|         |   |  |           |          |           | 34.67            | 4.21 | 22.88 | 12.81 |
| 2b      | 2-hidroksifenil                           | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S                    | 179-180   | 8.876    | 88        | 48.37            | 3.44 | 17.36 | 9.93  |
|         |   |  |           |          |           | 48.24            | 3.40 | 17.32 | 9.89  |
| 2c      | 5-nitro-2-tiyofenil                       | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>        | 224-226   | 8.036    | 93        | 36.93            | 2.25 | 19.57 | 17.92 |
|         |   |  |           |          |           | 36.96            | 2.23 | 19.54 | 17.92 |
| 2d      | $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-tolil | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS                   | 179-180   | 9.517    | 88        | 44.87            | 2.69 | 14.95 | 8.56  |
|         |   |  |           |          |           | 44.79            | 2.60 | 14.92 | 8.58  |
| 2e      | 3,4-diklorofenil                          | C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS                     | 209-210   | 10.334   | 89        | 41.56            | 2.41 | 14.91 | 8.54  |
|         |   |  |           |          |           | 41.52            | 2.40 | 14.90 | 8.50  |
| 2f      | 2,6-diklorofenil                          | C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS                     | 230-231   | 9.509    | 89        | 41.56            | 2.41 | 14.91 | 8.54  |
|         |   |  |           |          |           | 41.53            | 2.38 | 14.90 | 8.55  |
| 2g      | 3,5-dikloro-2-hidroksifenil               | C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S       | 244-246   | 9.417    | 88        | 39.87            | 2.32 | 14.30 | 8.19  |
|         |   |  |           |          |           | 39.65            | 2.17 | 14.18 | 8.05  |
| 2h      | 4-hidroksifenil                           | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S                    | 237-238   | 4.956    | 85        | 48.37            | 3.44 | 17.36 | 9.93  |
|         |   |  |           |          |           | 48.34            | 3.43 | 17.38 | 9.91  |
| 2i      | Kinolin-3-il                              | C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> OS.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | 241       | 7.167    | 82        | 53.53            | 4.49 | 17.34 | 7.94  |
|         |   |  |           |          |           | 53.01            | 4.21 | 17.04 | 7.3   |
| 2j      | 4-(1-pirolidinil)benzil                   | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S                    | 232       | 9.951    | 88        | 54.32            | 4.83 | 18.63 | 8.53  |
|         |   |  |           |          |           | 54.12            | 4.23 | 18.00 | 8.82  |

| Bileşik   | -Ar                                  | Molekül Formülü  | E.n. (°C)   | Rt (dk.) | Verim (%) | Elementel Analiz                                 |
|-----------|--------------------------------------|--|-------------|----------|-----------|--|
| <b>2k</b> | 2-okso-1,2-dihidro-3H-indol-3-il     | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | 268-269     | 4.736    | 88        | 48.79 4.09 17.78 8.14<br>47.90 4.00 17.12 7.99   |
| <b>2l</b> | 2-kloro-kinolin-3-il                 | C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OS.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | 277-279     | 9.409    | 94        | 49.32 3.91 15.98 7.32<br>49.11 3.20 15.23 7.15   |
| <b>2m</b> | 1H-indol-3-il                        | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> OS  | 216-218     | 7.266    | 87        | 52.10 3.50 20.25 9.27<br>51.23 4.38 20.76 9.00   |
| <b>2n</b> | 6-((4-metilsülfonil)-fenil)piridinil | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>                     | 224         | 7.378    | 86        | 49.40 3.49 15.16 13.88<br>49.00 3.21 15.99 13.73 |
| <b>2o</b> | 2-klorofenil                         | C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS                                  | 144.2-145.1 | 9.559    | 92        | 45.76 2.95 16.42 9.40<br>46.20 3.15 16.55 9.77   |
| <b>2ö</b> | 4-(piperidin-1il)benzil              | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> OS.1/2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH            | 161-162     | 10.297   | 89        | 55.26 5.61 16.96 7.77<br>55.03 5.27 16.53 7.23   |
| <b>2p</b> | piridin-4-il                         | C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> OS  | 238-240     | 5.449    | 81        | 46.83 3.28 22.76 10.42<br>46.27 3.05 22.42 10.31 |
| <b>2r</b> | tiyofen-2-il                         | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>                                    | 220-221     | 7.577    | 86        | 42.24 2.90 17.91 20.50<br>42.21 2.79 17.86 20.04 |
| <b>2s</b> | Piridin-3-il                         | C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> OS  | 165-167     | 4.335    | 80        | 46.83 3.28 22.76 10.42<br>46.02 2.95 21.98 10.80 |
| <b>2ş</b> | 5-bromotiyofen-2-il                  | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> BrClN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>                                  | 218-219     | 9.344    | 80        | 33.73 2.06 14.30 16.37<br>33.19 2.91 15.03 16.49 |
| <b>2t</b> | 5-nitrofuran-2-il                    | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S                                   | 238-239     | 6.600    | 82        | 38.66 2.36 20.45 9.38<br>38.45 2.20 20.21 9.42   |

### 7.2.1. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin IR Bulguları

Kırmızı ötesi (İnfrared) spektroskopisi, elektromagnetik spektrumunda görünür bölge ve mikro dalgalar arasında bulunur ve dalga boyu 0.8-500  $\mu\text{m}$  (dalga sayısı  $N=12500-20\text{ cm}^{-1}$ ) olan ışımadır. Bu bölgedeki soğurma, moleküllerin titreşme ve dönme düzeylerini uyarır. Kırmızı ötesi ışımının enerjisi, moleküldeki bağları bozmaya yetmez, elektronik uyarma da yapamaz; fakat atomların kütlelerine, bağların gücüne ve molekül geometrisine bağlı olarak bağların titreşme genliklerini arttırır. Kırmızı ötesi soğurma bantları olarak görülen titreşmeler, molekülde bağların ve atom gruplarının dipol momentlerinde değışme yapabilen titreşmelerdir.

Molekül titreşmesi "gerilme titreşmesi" ve "eğilme titreşmesi" olmak üzere iki türdür. Gerilme titreşmesi bağ eksenini doğrultusunda ritmik hareketi, eğilme titreşmesi ise bir atoma doğru olan bağlar arasındaki açının değışmesi ve atom grubunun molekül içindeki hareketidir.

IR spektrumları iki türlü bilgi verir: (i) Organik bileşiklerin yapısındaki fonksiyonel gruplar ve (ii) iki organik bileşimin aynı olup olmadığıdır. IR spektroskopisinde organik bileşiklerin ödevli gruplarının karakteristik bandları vardır ve bu karakteristik bandlar bileşimin yapısıyla ilgili ipuçları vermektedir (Erdik E, 2005 ve Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö, 1999).

Bu kapsamda, sentezlenen hidrazit-hidrazon bileşiklerinin fonksiyonel gruplarının ve/veya atom gruplarına ait karakteristik bandlarının tespit edilerek yapılarının aydınlatılması için IR spektroskopi analizi yapılmıştır.

Hidrazit-hidrazon türevlerinin IR spektrumunda oluştğı 1674-1692  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde keskin bir band şeklinde C=O gerilme bandı (Amid I bandı), 3233- 3200  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde N-H gerilme bandı , 1619-1554  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde C-N gerilme bandı ve N-H eğilme bandıyla (Amid II bandı) ile kanıtlanmıştır. Tablo 2'de sentezlenen hidrazit-hidrazon bileşiklerinin IR analiz verileri özetlenmiştir.

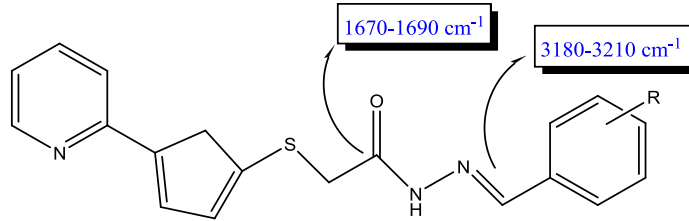
**Tablo 2.** Sentezlenen Hidrazit-hidrazon Bileşiklerin IR karakteristik bandları

| <b>Bileşik</b> | <b>N-H g.b.</b> | <b>C=O g.b.</b> | <b>C=N g.b.</b> | <b>Aromatic C=C g.b., hidrazon N-H e.b. ( ve C-N g.b.</b> |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| <b>2a</b>      | 3231            | 1681            | 1601            | 1567,1512,1485,1438,1419                                  |
| <b>2b</b>      | 3217            | 1678            | 1619            | 1556,1478   |
| <b>2c</b>      | 3232            | 1693            | 1666            | 1603,1584,1545,1462                                       |
| <b>2d</b>      | 3213            | 1697            | 1600            | 1555,1474,1407  |
| <b>2e</b>      | 3353,3212       | 1681            | 1610            | 1558,1475,1409,1404                                       |
| <b>2f</b>      | 3241            | 1673            | 1606            | 1561,1484,1438,1422                                       |
| <b>2g</b>      | 3233            | 1682            | 1611            | 1561,1480,1450,1434                                       |
| <b>2h</b>      | 3212            | 1681            | 1610            | 1571,1511,1492,1450,1414                                  |
| <b>2i</b>      | 3362,3215       | 1691            | 1613            | 1554,1474,1437,1404                                       |
| <b>2j</b>      | 3187            | 1666            | 1594            | 1562,1525,1432  |
| <b>2k</b>      | 3195            | 1673            | 1600            | 1539,1460   |
| <b>2l</b>      | 3219            | 1678            | 1608            | 1573,1545,1531  |
| <b>2m</b>      | 3225            | 1674            | 1608            | 1572,1492,1454,1404                                       |
| <b>2n</b>      | 3228            | 1674            | 1600            | 1491,1453,1404  |
| <b>2o</b>      | 3221            | 1673            | 1600            | 1594,1561,1487,1463,1444,<br>1401                         |
| <b>2ö</b>      | 3243            | 1685            | 1603            | 1560,1515,1400  |
| <b>2p</b>      | 3195            | 1679            | 1600            | 1571,1518   |

|           |      |      |      |                          |
|-----------|------|------|------|--------------------------|
| <b>2r</b> | 3212 | 1675 | 1600 | 1596,1567,1400           |
| <b>2s</b> | 3177 | 1691 | 1608 | 1588,1557,1492,1479,1423 |
| <b>2ş</b> | 3248 | 1693 | 1600 | 1593,1567,1482           |
| <b>2t</b> | 3236 | 1697 | 1600 | 1554, 1493, 1452         |

Literatür verileri incelendiğinde; Gürsoy ve ark. (Gürsoy ve ark., 1990) sentezledikleri [(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo]asetik asit arilmetilenhidrazit ve 2-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyo]-3-metilbutanoik asit arilmetilenhidrazit türevlerinin IR spektrumunda C=O gerilme bandı (g.b.), N-H eğilme bandı (e.b.) ve C=N g.b. sırasıyla 1655-1687, 1505-1565 ve 1637-1652  $\text{cm}^{-1}$  aralığında olduğunu tespit etmişlerdir.

Mamolo ve ark. (Mamolo ve ark., 2001) antimikrobiyal aktivitelerini incelemek amacıyla sentezledikleri [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo]asetik asit arilidenhidrazit türevlerinin IR spektrumunda N-H g.b. , C=O g.b.'nı sırasıyla 3180-3210  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde ve 1670-1690  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde olduğunu açıklamışlardır.

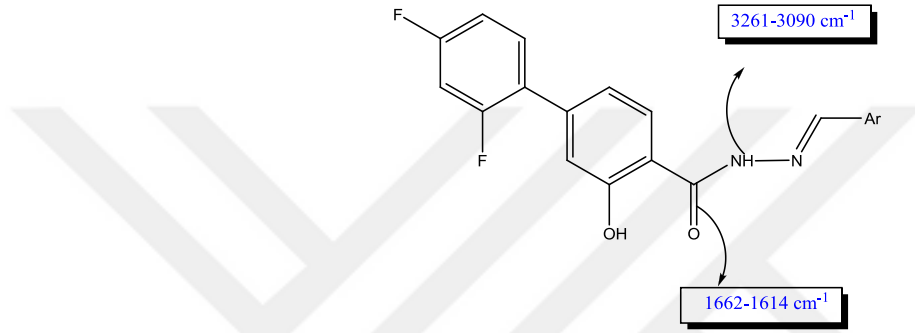


Papakanstantinou ve ark. (Papakanstantinou ve ark., 2002) sentezledikleri 3-süstitüe-4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1,2,4-triazol hidrazit bileşiklerinin IR spektrumunda N-H gerilme bandlarını 3250  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve C=O gerilme bandının ise 1663-1670  $\text{cm}^{-1}$ 'de olduğunu bildirmişlerdir.

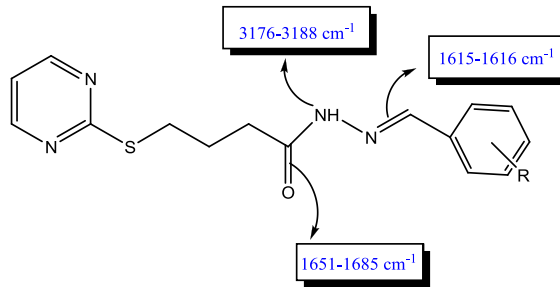
Sreejaa ve ark. (Sreejaa ve ark., 2002) sentezlemiş oldukları 2-hidroksiasetofenon nikotinik asit hidrazon türevi OH gerilme bandının 3432

$\text{cm}^{-1}$ 'de, N-H gerilme bandının  $3238 \text{ cm}^{-1}$ , C=O gerilme bandının  $1672 \text{ cm}^{-1}$  ve C=N gerilme bandının ise  $1603 \text{ cm}^{-1}$ 'de olduğunu tespit etmişlerdir.

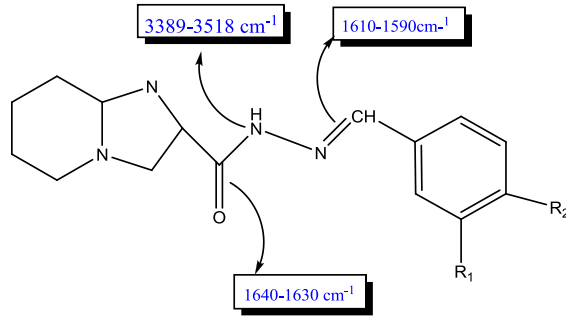
Küçükgüzel ve ark. (Küçükgüzel ve ark., 2003) yaptıkları bir çalışmada hidrazit-hidrazon bileşiklerine ait hidrazonlara ait N-H gerilme bandlarını  $3261 - 3090 \text{ cm}^{-1}$  aralığında, C=O gerilme titreşimlerini  $1662 - 1614 \text{ cm}^{-1}$ 'de ve C=C gerilme bandlarını  $1609 - 1574 \text{ cm}^{-1}$ 'de olduğunu bildirmişlerdir.



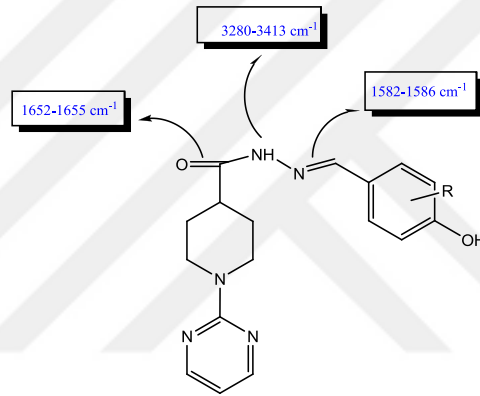
Sondhi ve ark. (Sondhi ve ark., 2006), sentezledikleri hidrazon türevi bileşiklerde N-H gerilme bandını  $3176-3188 \text{ cm}^{-1}$ , C=O gerilme bandını  $1651-1685 \text{ cm}^{-1}$  ve C=N gerilme bandını ise  $1597-1650 \text{ cm}^{-1}$ 'de olduğunu açıklamışlardır.



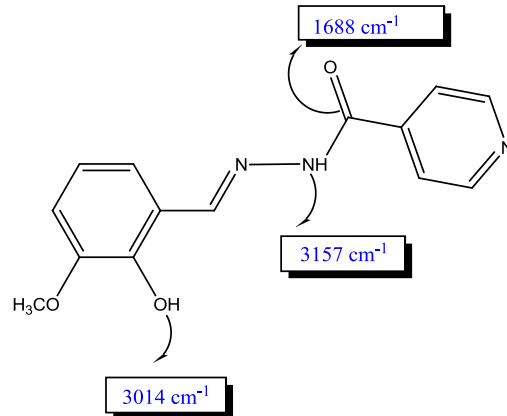
Özdemir ve ark. (Özdemir ve ark., 2010) antifungal aktivitelerini incelemek amacıyla sentezlemiş oldukları tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-karboksilik asit hidrazit türevlerinin IR spektrumunda N-H, C=O ve C=N gerilme bantlarını sırasıyla  $3389-3158$ ,  $1640-1630$  ve  $1610-1590 \text{ cm}^{-1}$ 'lerde olduğunu tespit etmişlerdir.



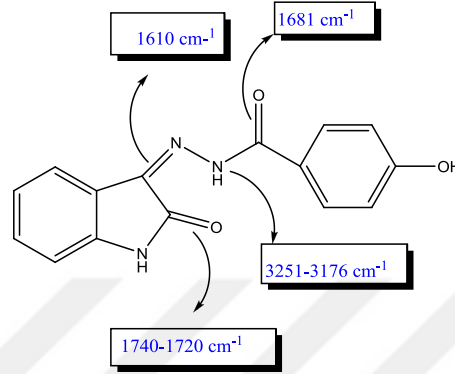
Thiyagarajan ve ark. (Thiyagarajan ve ark., 2011), sentezledikleri hidrazon türevlerinin IR spektrumunda C=N gerilme banlarını 1582 – 1586 cm<sup>-1</sup>'lerde , N-H gerilme bandlarını 3280 – 3412 cm<sup>-1</sup>'lerde ve karbonil grubuna ait C=O gerilme banlarını 1625-1655 cm<sup>-1</sup>'lerde tespit etmişlerdir.



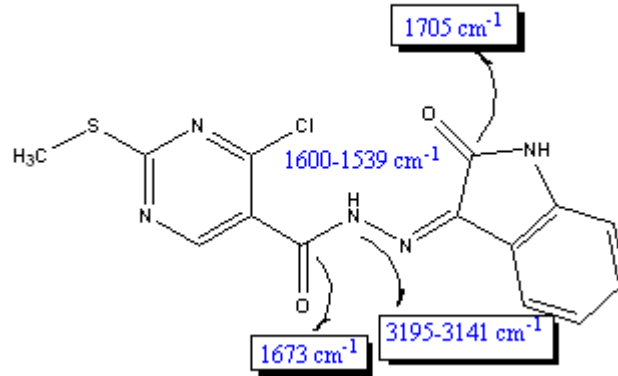
González-Baró ve ark. (González-Baró ve ark., 2012) sentezledikleri hidrazon bileşiklerinin N-H gerilme bandını 3157 cm<sup>-1</sup>, C=O gerilme bandını 1688 cm<sup>-1</sup>, O-H gerilme bandını da 3014 cm<sup>-1</sup> olduğunu bildirmişlerdir.



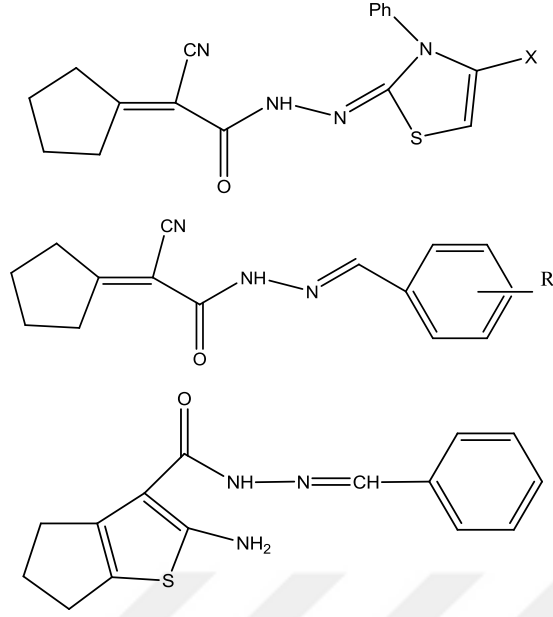
Konstantiovic ve ark. (Konstantiovic ve ark., 2015) isatin-3-(4-hidroksi)benzoihidrazon bileşiminin IR spektrumunda C=O gerilme bandını 1681  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde, isatin halkasına ait C=O gerilme bandını 1740-1720  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde, hidrazon C=O gerilme bandını 1681  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde, C=N gerilme bandını 1610  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde, N-H gerilme bandını da 3176 ve 3215  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde olduğunu bildirmişlerdir.



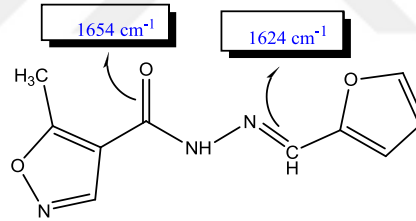
Bu tez kapsamında sentezlenen 2 bileşiği isatin artığı içermete olup bu bileşimin IR spektrumu incelendiğinde hidrazona ait C=O g.b. 1673  $\text{cm}^{-1}$ , isatin halkasına ait C=O g.b.'nin 1705  $\text{cm}^{-1}$ , C=N g.b. 'nı aromatik alan içerisinde ve yaklaşık 1539  $\text{cm}^{-1}$ , N-H g.b.'nı 3195 ve 3141  $\text{cm}^{-1}$  'de tespit edilmesi literatür verisiyle benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir.



Warkdakan ver ark. (Warkdakan ver ark., 2013) sentezledikleri hidrazon türevlerinde C= O g.b. ve C=N g.b. sırasıyla 1680-1698  $\text{cm}^{-1}$ , 1626-1640  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde gözlemlediklerini bildirmişlerdir.



Jin ve ark. (Jin ve ark., 2012) sentezledikleri (*E*)-*N'*-(furan-2-ilmetilen)-5-metiloksazol bileşiğinin IR spektrumunu incelediklerinde C=N g.b. ve C=O g.b.'lerini sırasıyla  $1624\text{ cm}^{-1}$  ve  $1654\text{ cm}^{-1}$  civarlarında tespit etmişlerdir.



Sonuç olarak yapılan literatür araştırması sonucunda sentezlediğimiz hidrazon bileşiklerine ait IR bulgularının literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir

### 7.2.2. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR Bulguları

Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, moleküllerdeki atomların elektromagnetik ışımının belli bir bölgesini absorplamasına dayanır. Diğer spektroskopilerden iki noktada farklıdır. Bunlar;

- Elektronlarla değil, çekirdeklerle ilgili olması,
- Kuvvetli bir manyetik alana ihtiyaç duyulmasıdır.

NMR spektroskopisi bazı çekirdeklerin kendi etrafında dönmeleri sonucunda bir miknatis gibi hareket etmelerine dayanan ve çekirdeklerin manyetik özelliklerinin önem kazandığı bir absorpsiyon spektrometre çeşidir. Bu spektroskopi yöntemi ile organik bileşiklerin yapıları büyük ölçüde belirlenebilmektedir ( Balcı, 2000).

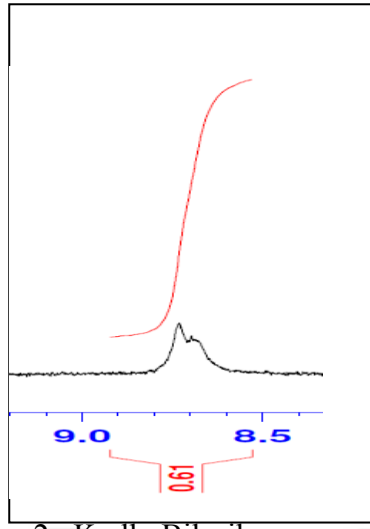
Sentezlenen hidrazit-hidrazon yapısındaki bileşiklerin 300/600MHz 'lık frekansta ve DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsünde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde; bu bileşiklerin oluştuğunun en önemli spektroskopik kanıtı, hidrazit yapısındaki sentez ilkel maddesi olan bileşik 1'e ait -CONHNH<sub>2</sub>'den kaynaklanan -NH<sub>2</sub> grubuna ait 4.27 ppm 'deki pikin kaybolması ve azometin protonuna (-CH=N-) ait 7.41-8.71 ppm'lerde integral değeri bir protona karşılık gelen pikin ve amit protonunun 11.14-11.65 ppm civarlarında gözlenmesidir. Tablo 3'de sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerinin N=CH, CO-NH, S-CH<sub>3</sub> ve pirimidin halkasındaki CH protonların <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki imyasal kayma değerleri belirtilmiştir.

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerde [**2a-t**] -S-CH<sub>3</sub> protonları 2.51-2.52 ppm aralığında singlet olarak görülmektedir. Pirimidin halkasının 5.konumunda bulunan CH protonu 8.65 – 8.87 ppm aralığında ve çoğunlukla tek singlet olarak tespit edilmiştir.

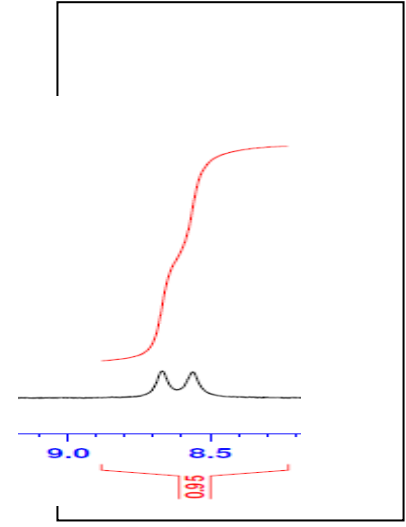
Bununa birlikte Bileşik **2b**, **2c**, **2k**, **2l**, **2o**, **2r** ve **2ş** 'de pirimidin CH protonu azometin protonuyla birlikte iki singlet şeklinde gözlenmiştir. Ayrıca **2i**, **2k** ve **2s** kodlu bileşiklerinde de pirimidin CH protonu, azometin protonu ve aromatik protonlarla birlikte multiplet şeklinde gözlenmiştir.

**Tablo 3.** Sentezlenen Hidrazit-hidrazon Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumunda gözlenen N=CH ve CONH kimyasal kayma değerleri

| Bileşik   | N=CH      | CO-NH | S-CH <sub>3</sub> | Pirimidin CH |
|-----------|-----------|-------|-------------------|--------------|
| <b>2a</b> | 8.37      | 11.23 | 2.52              | 8.69         |
| <b>2b</b> | 8.68      | 11.65 | 2.52              | 8.68, 8.71   |
| <b>2c</b> | 8.65      | 11.60 | 2.51              | 8.65, 8.69   |
| <b>2d</b> | 8.51      | 11.48 | 2.51              | 8.70         |
| <b>2e</b> | 8.39      | 11.46 | 2.51              | 8.68         |
| <b>2f</b> | 8.39      | 11.45 | 2.51              | 8.68         |
| <b>2g</b> | 8.67      | 11.62 | 2.51              | 8.67         |
| <b>2h</b> | 8.29      | 11.30 | 2.51              | 8.67         |
| <b>2i</b> | 8.54      | 11.49 | 2.51              | 8.54-8.70    |
| <b>2j</b> | 8.21      | 11.08 | 2.50              | 8.65         |
| <b>2k</b> | -         | 11.96 | 2.51              | 7.69-8.80    |
| <b>2l</b> | 8.57      | 11.61 | 2.52              | 8.44-8.47    |
| <b>2m</b> | 8.72      | 11.28 | 2.60              | 8.87         |
| <b>2n</b> | 8.51      | 11.57 | 2.51              | 8.70         |
| <b>2o</b> | 8.70      | 11.56 | 2.51              | 8.70, 8.73   |
| <b>2ö</b> | 8.26      | 11.14 | 2.51              | 8.66         |
| <b>2p</b> | 8.28      | 11.18 | 2.51              | 8.67         |
| <b>2r</b> | 8.64-8.66 | 11.27 | 2.51              | 8.64, 8.66   |
| <b>2s</b> | 8.11      | 11.27 | 2.51              | 8.46-8.85    |
| <b>2ş</b> | 8.56      | 11.31 | 2.51              | 8.56, 8.67   |
| <b>2t</b> | 8.40      | 11.65 | 2.51              | 8.72         |



2o Kodlu Bileşik

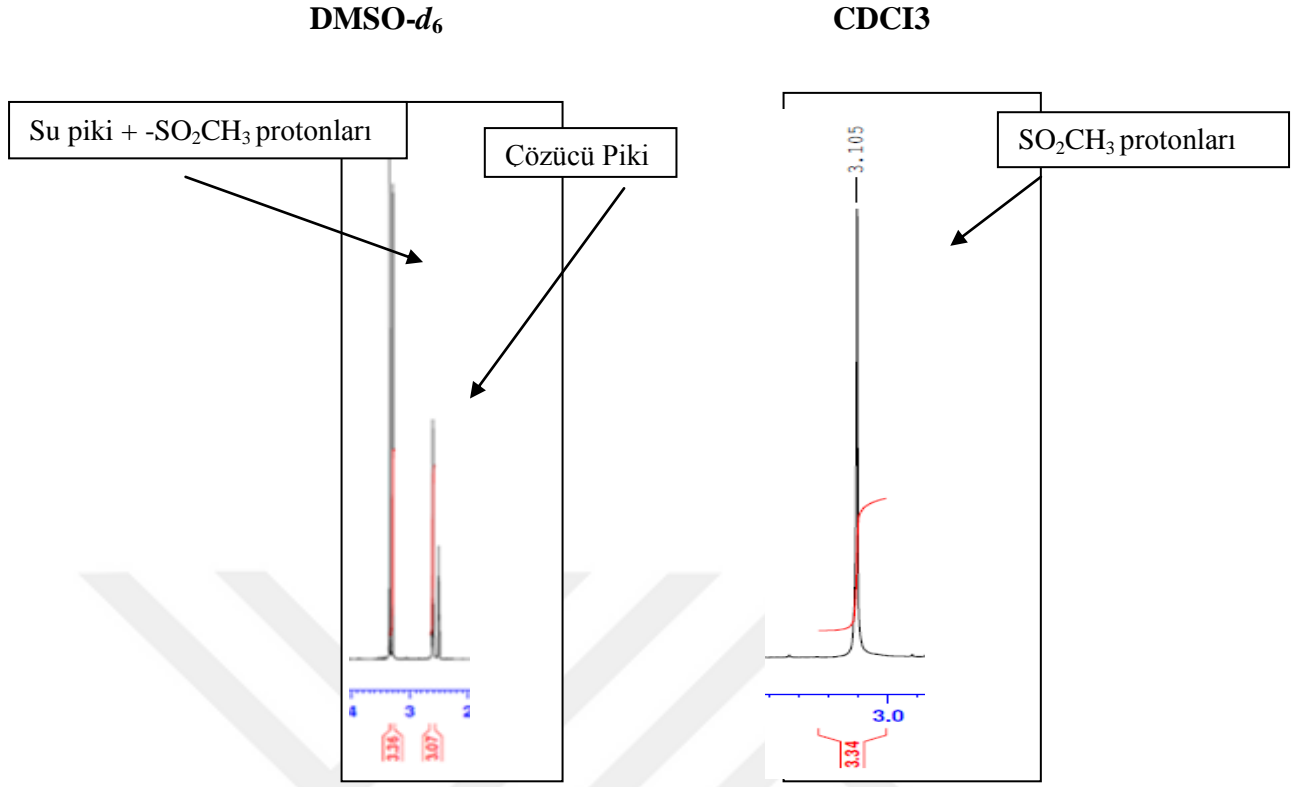


2ş Kodlu Bileşik

**Şema 5** : 2o ve 2ş Kodlu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\text{N=CH}$  ve pirimidin CH protonları

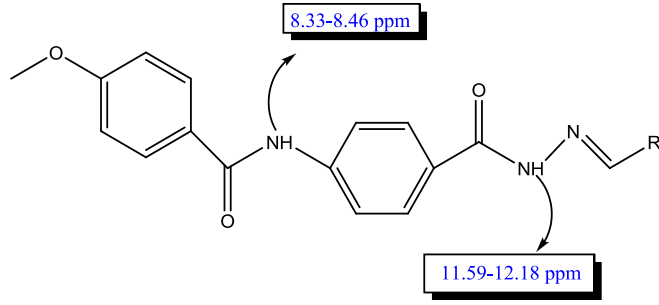
Elemental analiz ile sentezlenen **2i,2k, 2l, 2o, 2s** ve **2t** kodlu bileşiklerinin 1 mol etanol tuttuğu, **2ö** kodlu bileşiğin ise yarım mol etanol tuttuğu saptanmış olup bileşiklere ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında etanole ait piklerin bulunması belirtilen bileşiklerde etanol tuttuğunu kanıtlamaktadır. Etanole ait  $-\text{CH}_3$  protonları 1.30-1.34 ppm,  $-\text{CH}_2$  protonları ise 4.32-4.25 ppm'de gözlenmiştir.

Bileşik 2n'nin  $\text{DMSO-}d_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda metilsulfonyl protonları çözücünün su piki ile birlikte 3.29 ppm 'de sinyal verdiği düşünülmüştür. Bu durumu doğrulamak amacıyla 2n kodlu bileşiğin dötore kloroform çözücüsü içerisinde de  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu alınmış olup 3.11 ppm 'de üç proton integrasyonuna sahip singlet pikin gözlenmesiyle bileşikteki metilsulfonyl grubuna ait protonlar kanıtlanmıştır.

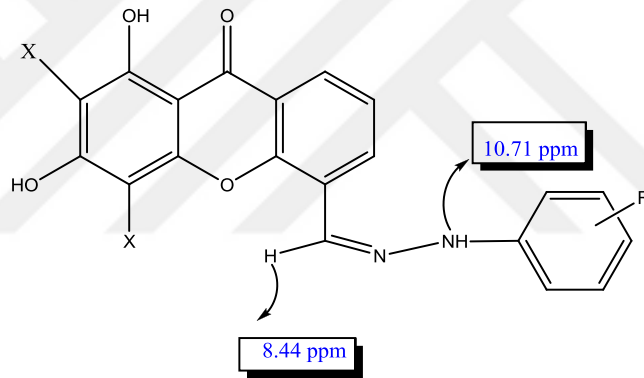


<sup>1</sup>H-NMR spektrum verileriyle ilgili literatürler incelendiğinde; Rollas ve Ergenç (Rollas ve Ergenç, 1996), benzoik asit hidrazitten hareketle bir seri hidrazon türevi bileşikler sentez etmişler ve bu bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektroskopik analizinde sentezlenen bileşiklerin azometin protonunu 8.3 ppm'de, CONH protonunu ise yaklaşık 12.1 ppm'de sinyal verdiğini belirtmişlerdir.

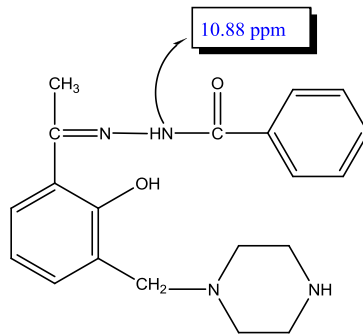
Küçükgül ve ark.'larının (Küçükgül ve ark., 2002) 4-(4-metoksibenzoil-amino)benzoil hidrazinden hareketle sentezledikleri N<sup>1</sup>-[4-(4-metoksibenzamino)-benzoil]-N<sup>2</sup>-süstitüemetilen hidrazin bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna bakıldığında azometin protonunu (HC=N-) 8.33-8.46 ppm'de, hidrazit-hidrazon NH protonunu ise (CO-NH-N) 11.59-12.18 ppm'de gözlemledikleri tespit edilmiştir.



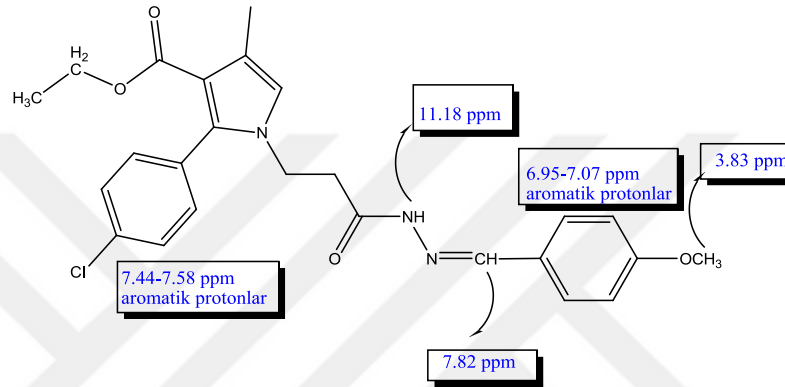
Moreau ve ark. (Moreau ve ark., 2002), 6,8-diasetoksi/6,8-dihidro-9-okso-9H-ksantan karboksialdehitleri etanollü ortamda aril hidrazin bileşikleri ile reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin DMSO- $d_6$  içerisinde ve 500 MHz’de alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarını incelediklerinde CH=N protonunu 8.44 ppm’de iki singlet şeklinde ve NH protonunun 10.71 ppm’de singlet şeklinde gözlediklerini bildirmişlerdir.



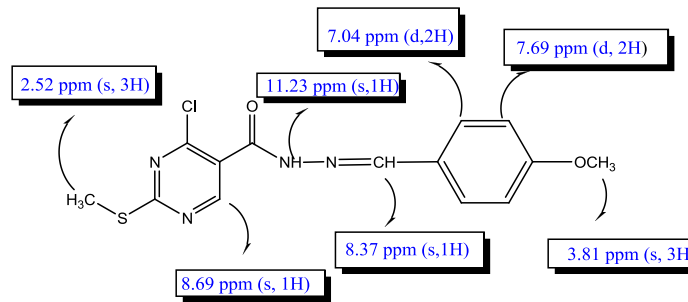
Sriram ve ark. (sriram ve ark., 2005) sentezledikleri N’-(1-(2-hidroksi-3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)etiliden)benzohidrazid bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda CO-NH protonun 10.88 ppm’de sinyal verdiğini bildirmişlerdir.



Bijev 2006 yılında yaptığı bir çalışmada etil 5-(4-klorofenil)-1-(3-{2-[1-(4-metoksifenil)metiliden]hidrazino}-3-oksopropil)-2-metil-1H-3-pirolkarboksilat bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\text{CH}=\text{N}$  protonunu 7.82 ppm'de,  $\text{CONH}$  protonunu 11.18 ppm'de,  $\text{OCH}_3$  protonunu 3.83 ppm'de , metoksi grubunun süstitüe olduğu fenil grubundaki aromatik protonları 6.95-7.07ppm aralığında ve kloro süstitüenti içeren fenil halkasındaki aromatik protonların 7.44-7.58 ppm aralığında sinyal verdiğini bildirmişlerdir.

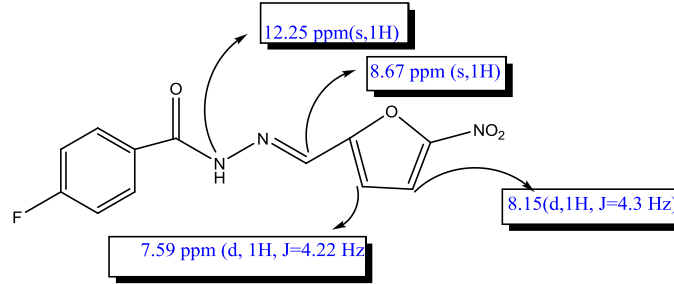


Bu tez kapsamında sentezlenen 4-metoksifenil yapısı içeren **2a** bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 3.81 ppm'de  $-\text{OCH}_3$  protonu, 7.04-7.69 ppm aralığında aromatik protonlarının, 8.37 ppm'de azometin protonu ve 11.23 ppm'de  $-\text{CONH}$  protonunun tespit edilmesi elde edilen sonuçların literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

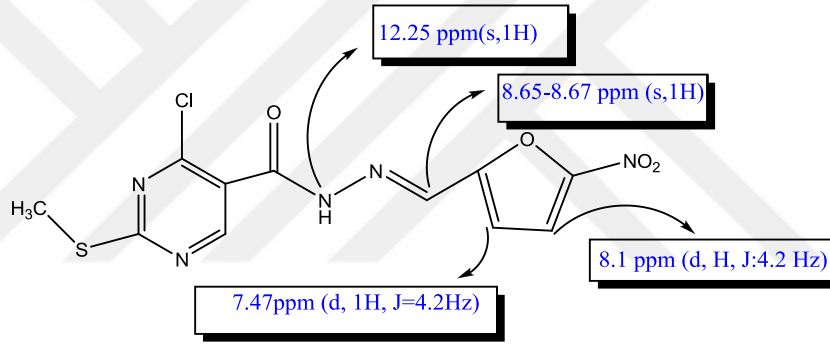


Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. (Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark., 2006) sentezledikleri 4-fluorobenzoik asit ((süstitüe)metilen)hidrazit bileşiklerinde  $\text{N}=\text{CH}$  ve  $\text{CONH}$  protonlarının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda sırasıyla 8.48.16-8.69 ppm, 11.59-2.02 ppm civarlarında sinyal verdiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar tarafından

sentezlenen ve 5-nitrotiyofen sübstitüenti içeren hidrazon bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri detaylı olarak aşağıda belirtilmiştir.

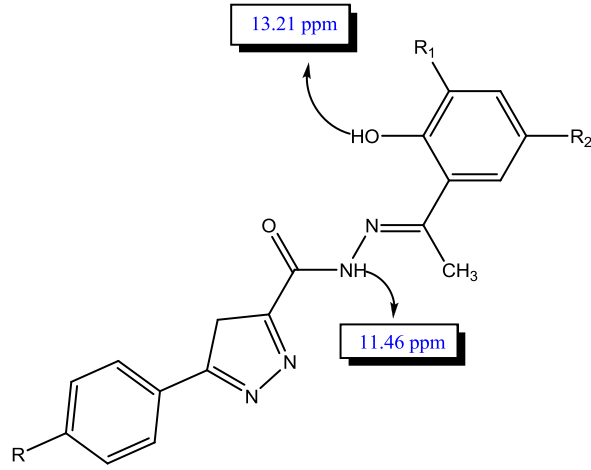


Bu tez kapsamında sentezlenen **3c** bileşiğinin de  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri de aşağıda detaylı bir şekilde verilmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

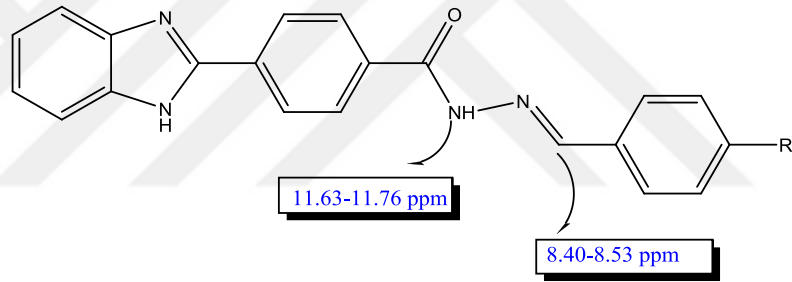


**3c** kodlu Bileşik

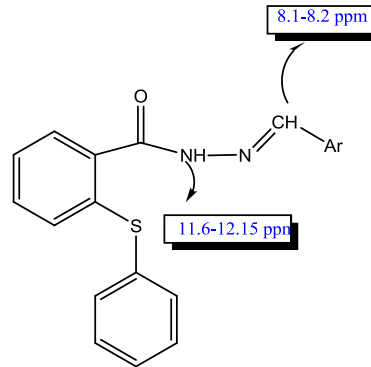
Zheng ve ark. (Zheng ve ark., 2009) sentezledikleri 1-(4-tert-butylbenzil)-N'-(1-(3,5-disüstitüe-2-hidroksifenil) etiliden)-3-(4-süstitüefenil)-1H-pirazol-5-karbohidrazit türevlerin 400 MHz ve  $\text{DMSO-}d_6$  çözücüsü içerisinde aldıkları  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda NH protonun 11.46 ppm'de singlet, OH protonun ise 13.21 ppm 'de sinyal verdiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar NH protonun düşük alanda gözlenmesinin nedenini, hidrojen bağı oluşumu olabileceğine ve 13.21 ppm'de OH protonun sinyal vermesinin de intramoleküller hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.



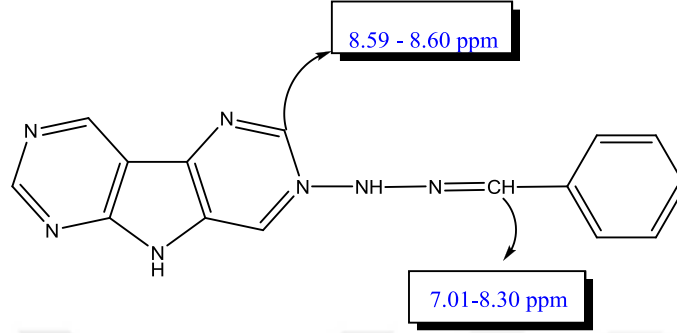
Özkay ve ark. (Özkay ve ark., 2005) benzimidazol yapısı içeren hidrazon türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.40-8.53 ppm aralığında  $\text{CH=N}$  protonunu ve 11.63-11.76 ppm aralığında ise  $-\text{CONH}$  protonunu gözlemlediklerini bildirmişlerdir.



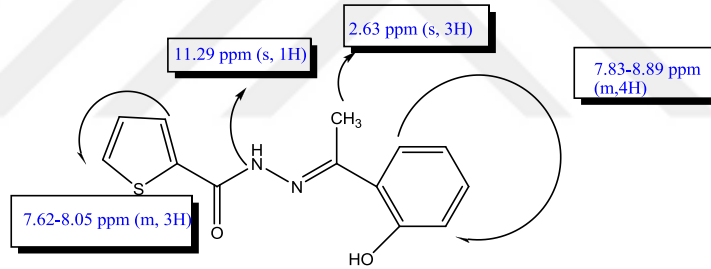
Almasirad ve ark. (Almasirad ve ark., 2011), sentezledikleri 2-(feniltiyo)benzoilaryl hidrazon türevi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında azometin protonunu 8.1 – 8.2 ppm aralığında singlet, 11.6 – 12.15 ppm aralığında N-H protonlarını ise singlet olarak gözlemlediklerini bildirmişlerdir.



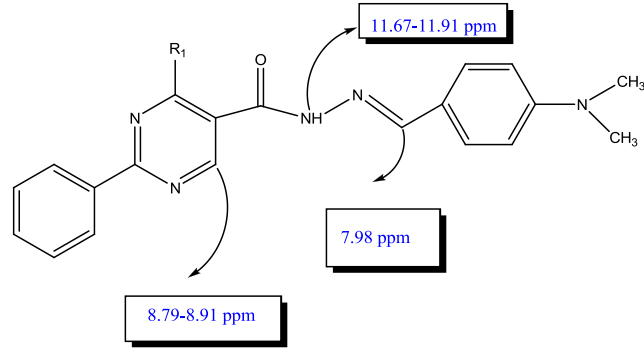
Mussa (Mussa, 2012) sentezlediği 9-metil-4-(p-sübstitüebenzilidenhidrazano)-7-(p-metoksifenil)-5*H*-pirimido[4',5': 4,5]pirol[2,3-d]pirimidin bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda N=CH ve pirimidin halkasında CH protonlarının sırasıyla 7.01-8.3 ppm ve 8.59-8.60 ppm civarlarında sinyal verdiğini bildirmiştir.



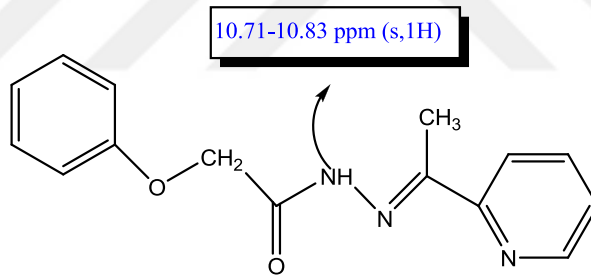
Singh ve ark. (Singh ve ark., 2013), sentezledikleri 2-hidroksiasetofenon-2-tiyofenil hidrazon bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunu incelediklerinde NH ve OH protonlarını sırasıyla 11.29 ve 13.20 ppm'de tespit etmişlerdir.



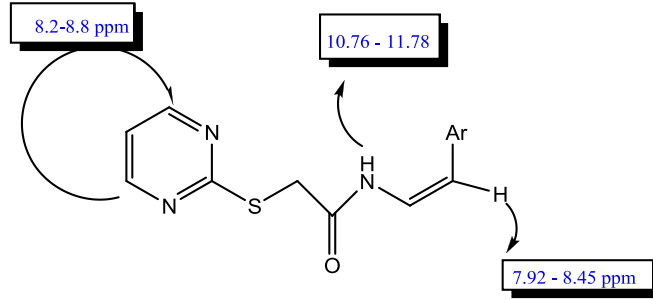
Lopes ve ark. (Lopes ve ark., 2013), sentezledikleri N'-(4-(dimetilamino)-benziliden)-N-(-2-fenil-4-sübstitüe)pirimidin-5 karbohidrazit <sup>1</sup>H-NMR spektrumunu incelediklerinde N=CH protonunun 7.98 ppm, pirimidin halkasındaki CH protonunun 8.79-8.91 ppm ve CONH protonunun 11.67-11.91 ppm civarlarında sinyal verdiklerini tespit etmişlerdir.



Bekheit ve ark. (Bekheit ve ark., 2013), sentezledikleri 2-asetilpiridin fenoksiasetil hidrazon bileşiğinin DMSO- $d_6$  ve D<sub>2</sub>O çözücüleri içerisinde içerisinde <sup>1</sup>H-NMR spektrumunu incelemişlerdir. Araştırmacılar DMSO- $d_6$  çözücüsü içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, hidrazon NH protonuna ait 10.83 ve 10.71 ppm’de iki pik tespit etmişlerdir. D<sub>2</sub>O çözücüsü eklenerek aldıkları spektrumda bu iki pikin kaybolduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu iki sinyalin amid-imid (NH-C=O  $\rightleftharpoons$  N=C-OH) tautomerisinden (1:1) kaynaklanmasından dolayı D<sub>2</sub>O çözücüsü içerisinde gözlenemediğini açıklamışlardır.

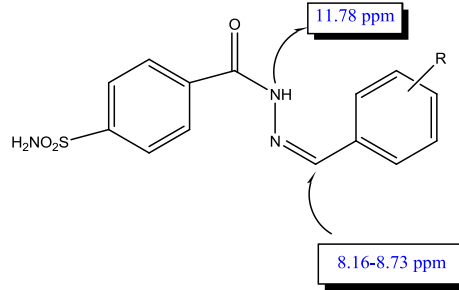


Kaplancıklı ve ark. (Kaplancıklı ve ark., 2014) sentezledikleri 2-[(pirimidin-2-il)tiyo]asetohidrazit bileşiğini etanollü ortamda aldehit ve/veya ketonlarla muamele ederek bir seri N’-(ariliden)-2-[(pirimidin-5-il)tiyo]asetohidrazit türevlerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin DMSO- $d_6$  çözücü içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında azometin protonuna ait pikin 7.92 – 8.45 ppm aralığında singlet, 10.76 - 11.78 ppm civarında N-H protonunu singlet olarak ve pirimidin halkasındaki protonları da 8.2 – 8.8 ppm aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

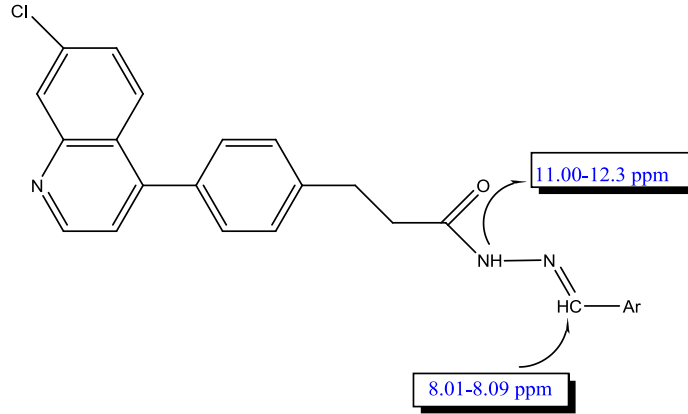


Ratel ve ark. (Ratel ve ark., 2013), N'-[2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)metiliden]-süstitüebenzohidrazitten bir seri hidrazit-hidrazon türevi bileşikleri sentezlemişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda azometin protonlarının 8.79-9.11 ppm, CONH- protonunun ise 11.23-12.26 ppm aralığında olduğunu bildirmişlerdir.

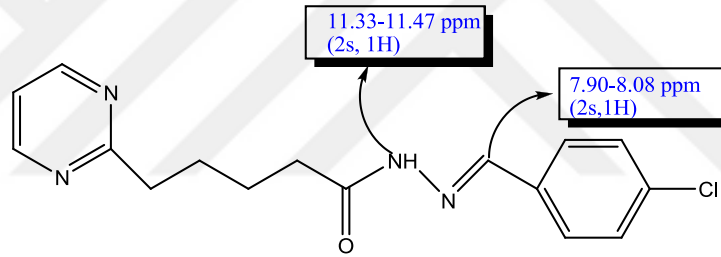
Thiyagarajan ve ark. 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada ({[(2E)-2-[(süstitü)benziliden]hidrazin}karbonil)benzensülfonamid türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda CH=N ve CONH protonlarını sırasıyla 8.16-8.73 ppm ve 11.78 ppm arasında tespit ettiklerini bildirmişlerdir.



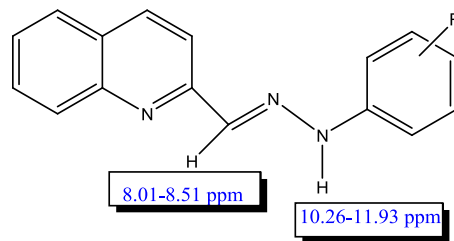
Inam ve ark. (Inam ve ark., 2014) 3-(4-(7-kloroinolin-4-il)piperazin-1-il)propanhidrazit bileşiğinden hareketle sentezledikleri hidrazon türvlerinin 300 MHz ve dötoryumlanmış kloforom içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.01 - 8.09 ppm aralığında -N=CH protonun ve 11.00-12.3 ppm civarında CO-NH protonun sinyal verdiğini tespit etmişlerdir.



Yurttaş ve ark.( Yurttaş ve ark., 2015) tarafından sentezlenen N'-(Ariliden)-4-[(pirimidin-2-il)tiyo]bütanohidrazit türevlerinin DMSO- $d_6$  çözücüsü içerisinde 500 MHz'de alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde bileşiklerin *E/Z* izomer göstermesinden dolayı -CONH ve -N=CH protonlarının iki singlet olarak sırasıyla 11.33-11.47 ppm ve 7.90-8.08 ppm aralığında olduğu görülmüştür.



Puskullu ve ark. (Puskullu ve ark., 2015) melatonin biyoizoster analogu olan sübtütüe kinolin 2-karbaldehit hidrazon bileşiklerindeki -N=CH ve CO-NH protonlarının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda sırasıyla 8.01-8.51 ppm ve 10.26-11.93 ppm civarında rezonans verdiklerini bildirmişlerdir.



Sonuç olarak, Literatür verileri sentezlenen [2a-t] bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

### 7.2.3. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR Bulguları

<sup>12</sup>C atomları çekirdekte bulunan proton ve nötron sayılarının toplamının çift sayı olması nedeni ile, yani spin kuantum sayısı 0 olduğundan NMR de gözlenemez. <sup>13</sup>C izotopu ise tabiatta bulunan toplam karbon atomlarının yalnızca % 1.1 kadarını içermektedir. Bu nedenle karbon atomlarının çoğu rezonans olayına katılamaz. <sup>13</sup>C izotoplarının spin kuantum sayısı 1/2 dir ve NMR ile gözlenebilir. <sup>13</sup>C çekirdekleri normal hidrojen çekirdeklerine göre uyarılmaya karşı 400 defa daha az duyarlıdır. Tabiatta <sup>13</sup>C izotopunun çok çok az bulunması bir molekülde aynı zamanda da komşu olarak bulunma ihtimalini çoğunlukla sıfıra düşürür ve böylece de <sup>1</sup>H NMR'de gözlemlenen komşu <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H eşleşmesi, <sup>13</sup>C-NMR'ında <sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C yarılmaları şeklinde gözlenmez. Genellikle proton eşleşmesi engellendiğinden "proton decoupled" <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda her bir çizgi bir tür karbon atomunu ifade eder. (Erdik, 2007).

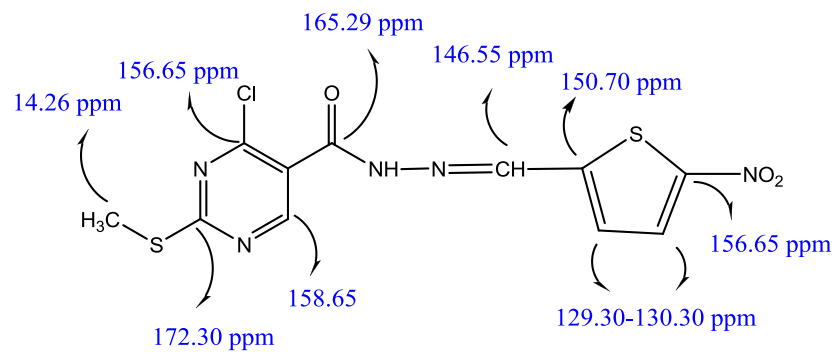
Bu kapsamda, sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerin <sup>1</sup>H-NMR verilerini desteklemek amacıyla seçilen **2c, 2f, 2g, 2h, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2ö, 2p, 2r, 2s, 2ş** ve **2t** bileşiklerinin 75 MHz ve DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içerisinde proton decoupled tekniği kullanılarak <sup>13</sup>C-NMR spektrumları alınmıştır.

Hidrazit-hidrazon türevleri için karakteristik olan -CONH, C=NH karbonlarına ait rezonanslar sırasıyla 164.49-166.05 ve 143.66-149.66 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir. Tablo 4'de seçilen hidrazit-hidrazon türevlerinin CO ve CH=N karbonlarının <sup>13</sup>C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri belirtilmiştir.

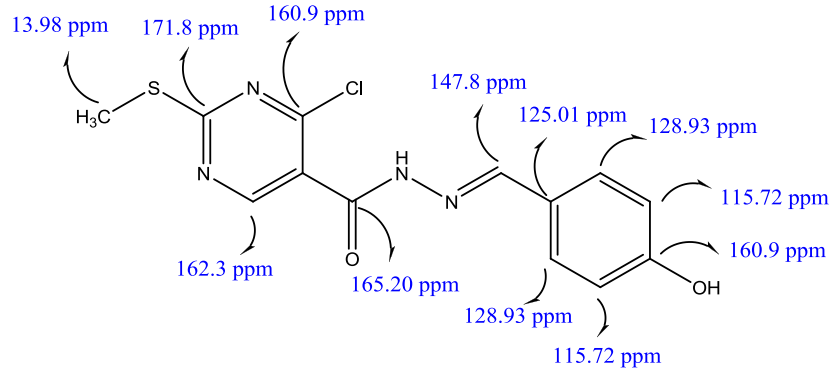
**Tablo 4.** Sentezlenen Hidrazit-hidrazon Bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda karakteristik pikleri

| Bileşik | CO     | HC=N          |
|---------|--------|---------------|
| 2b      | 165.15 | 143.66        |
| 2c      | 165.29 | 146.55        |
| 2f      | 165.79 | 145.60        |
| 2g      | 166.05 | 146.38        |
| 2h      | 165.20 | 147.8         |
| 2j      | 166.21 | 149.44-149.66 |
| 2k      | 164.49 | 143.76        |
| 2l      | 165.21 | 145.42        |
| 2m      | 165.72 | 144.88        |
| 2n      | 164.49 | 142.69        |
| 2o      | 165.32 | 143.94        |
| 2ö      | 164.45 | 147.51        |
| 2p      | 165.70 | 147.91        |
| 2r      | 165.30 | 143.80        |
| 2s      | 165.58 | 144.94        |
| 2ş      | 165.30 | 141.30        |
| 2t      | 165.32 | 143.50        |

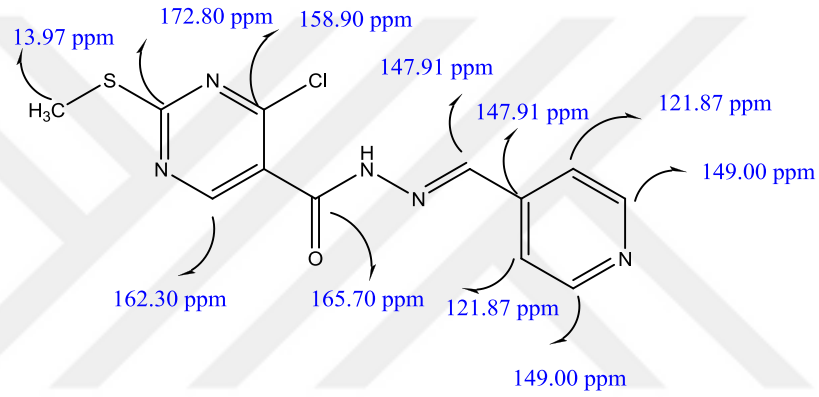
**2c**, **2h** ve **2p** bileşiklerine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR bulguları molekül formülleri üzerinde ayrıntılı olarak aşağıda incelenmiştir.



**2c Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Değerleri**

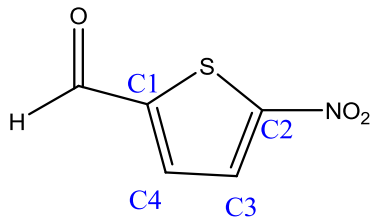


**2h Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR Değerleri**

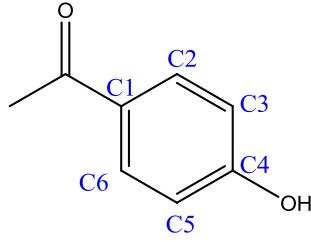


**2p Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR Değerleri**

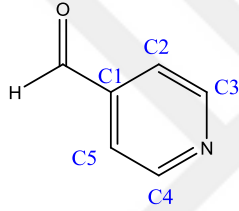
ChemBio Draw software programı kullanılarak (5-nitro-2-tiyofenil)metiliden (**2c**), 4-hidroksibenziliden (**2h**) ve piridin-4-metiliden (**2p**) artıkları için karbonların kimyasal kayma değerleri değerleri hesaplanmıştır. Spektrum verileriyle hesaplanan değerler karşılaştırıldığında elde edilen sonuçların uyumlu olduğu tespit edilmiştir.



|           | $\delta$ (ppm) Hesaplanan | $\delta$ (ppm) Gözlenen |
|-----------|---------------------------|-------------------------|
| <b>C1</b> | 153.7                     | 150.70                  |
| <b>C2</b> | 154.1                     | 156.65                  |
| <b>C3</b> | 128.9                     | 129.30-130.30           |
| <b>C4</b> | 128.8                     | 129.30-130.30           |

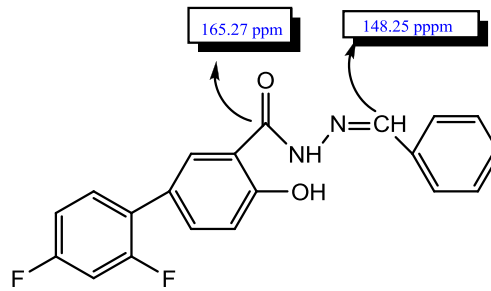


|           | $\delta$ (ppm) Hesaplanan | $\delta$ (ppm) Gözlenen |
|-----------|---------------------------|-------------------------|
| <b>C1</b> | 129.3                     | 125.01                  |
| <b>C2</b> | 130.2                     | 128.93                  |
| <b>C3</b> | 115.8                     | 115.72                  |
| <b>C4</b> | 162.9                     | 160.9                   |
| <b>C5</b> | 115.8                     | 115.72                  |
| <b>C6</b> | 130.2                     | 128.93                  |

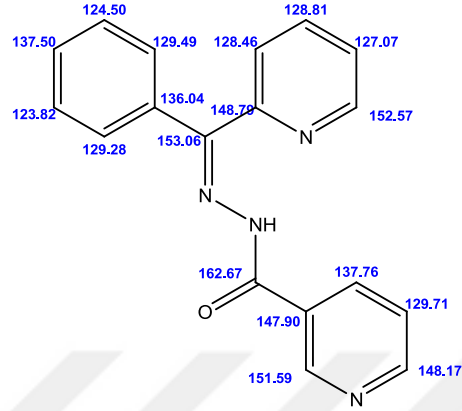


|           | $\delta$ (ppm) Hesaplanan | $\delta$ (ppm) Gözlenen |
|-----------|---------------------------|-------------------------|
| <b>C1</b> | 141.3                     | 147.9                   |
| <b>C2</b> | 121.5                     | 121.87                  |
| <b>C3</b> | 151.0                     | 149.00                  |
| <b>C4</b> | 151.0                     | 149.00                  |
| <b>C5</b> | 121.5                     | 121.87                  |

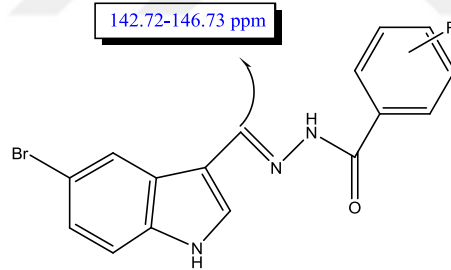
Literatür verileri incelendiğinde, Küçükgüzel ve ark. (Küçükgüzel ve ark., 2003) sentezledikleri diflunisal hidrazit-hidrazon bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarını incelemiştir. Araştırmacılar  $\text{N}^1$ -[(4-klorofenil)-metiliden]-2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbohidrazit bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda  $\text{N}=\text{CH}$  ve  $\text{C}=\text{O}$  grubuna ait karbonları 148.45 ve 165.27 ppm'de gözlediklerini bildirmişlerdir.



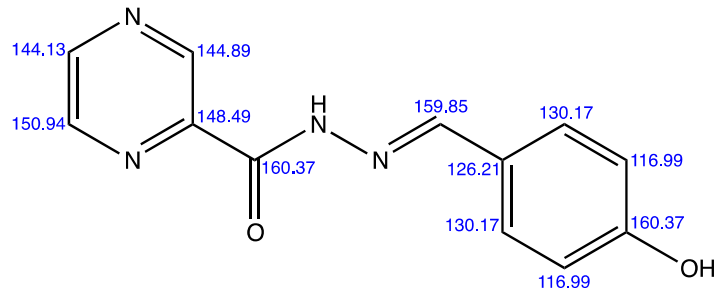
Kuriakose ve ark. 2007 yılında bir çalışmada N'-(fenil(piridin-2-il)metilen)nikotin hidrazid bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verilerini ayrıntılı olarak aşağıdaki şekilde olduğunu belirtmiştir.



Gürkük ve ark. (Gürkük ve ark., 2009) antioksidan etkilerini incelemek amacıyla sentezledikleri 1H-indol-3-karbaldehit süstitüefenil hidrazon bileşiklerinin 400 MHz ve  $\text{DMSO-}d_6$  çözücüsü içerisinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda azometin karbonun 142.72-146.73 ppm civarında sinyal verdiğini bildirmişlerdir.

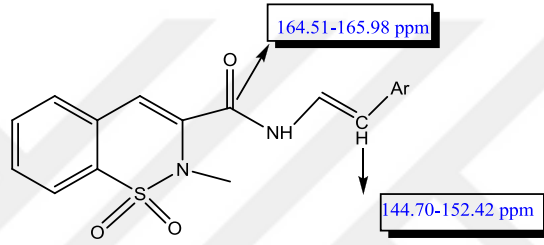


Abdel-Aziz ve Abdel Rahman 2012 yılında sentezledikleri pirazin-2-karboksilik asit hidrazit ve 4-hidroksibenzaldehitin reaksiyonu sonucunda 2-hidroksibenziliden-pirazin-2-karboksilik asit hidrazid bileşiğinin ayrıntılı olarak  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelemiş ve aşağıdaki şekilde belirtilmiştir.

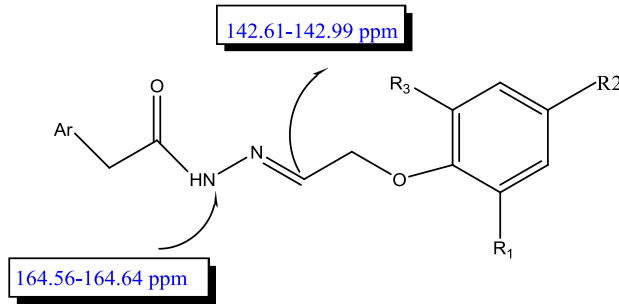


Jorgea ve ark.'larının (Jorgea ve ark., 2013) sentezledikleri süstitüe-[N<sup>7</sup>-(benzofuroksan-5-il)metilen]benzohidrazit türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumuna bakıldığında, azometin karbonunun 144.0-154.9 ppm aralığında ve karbonil karbonu da 161.7-164.00 ppm aralığında sinyal verdiği görölmüştür.

Silva de Miranda ve ark. tarafından 2012 yılında pirosikamdan hareketle sentezlenen hidrazon bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda azometin karbonunun 144.70- 152.42 ppm ve karbonil karbonunun 164.51- 165.98 ppm civarlarında sinyal verdiği tespit edilmiştir.



Özdemir ve ark. (Özdemir ve ark., 2012) sentezledikleri hidrazon türevlerinin 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda azometin karbonunun 142.61- 142.99 ppm ve karbonil karbonunun 164.56-164.64 ppm civarlarında sinyal verdiğini bildirmişlerdir.



Cui ve ark. 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada antitumor etilerini incelemek amacıyla dehidroepiandrosteron-17-hidrazon heterosiklik aromatik ve estron-17-hidrazon heterosiklik aromatic türevlerini sentez edip bileşiklerin yapılarını proton ve karbon NMR spektrumuyla incelemişlerdir. Araştırmacılar karbon NMR'ında 123.7, 130.5, 134.5, 149.8, 154.3 ppm'de piklerin bulunmasını bileşiğin yapısında bulunan piridin halkasının varlığını kanıtladığını belirtmişlerdir. Ayrıca azometin protonlarını

da 141.0-141.9 ppm aralığında gözleendiğini açıklamışlardır. Yukarıda ayrıntılı olarak  $^{13}\text{C}$ - NMR'ı incelenen 2p ve 2s bileşikleri piridin halkası içermekte olup literatürde verilen değerlere uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak sentezlenen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri literatürlerle uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

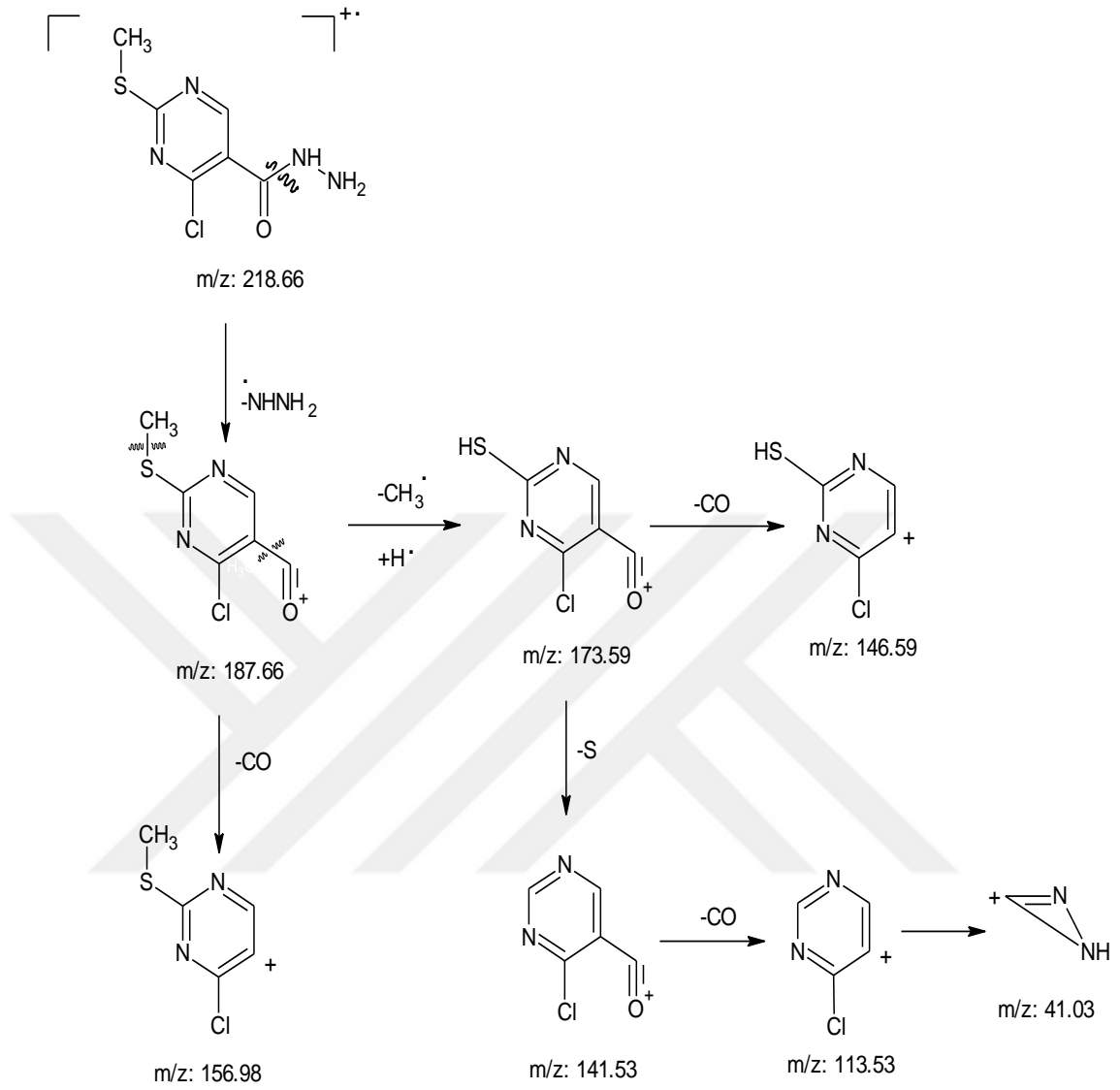
#### 7.2.4. Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin Kütle Bulguları

Kütle spektrometresi, İnfrared ve Nükleer Magnetik ezonans (NMR) spektroskopik metotlarla birlikte organik molekülün yapısının aydınlatılmasında kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem molekülün buharlaştırılması ve iyonlaştırılması işlemleri, kısaca iyonlaşma, gaz fazında bulunan moleküllerin yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilerek molekül iyonları oluşturulmasına dayanır. Molekül iyonu, moleküldeki bir elektron çiftinden elektron çarpması sonucu bir elektron ayrılmasıyla oluşur. Oluşan molekül iyonu,  $\text{M}^+$  sahip olduğu enerjiden dolayı, yeni iyonlar, yani molekül bölümleri vermek üzere parçalanır (Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö, 1999).

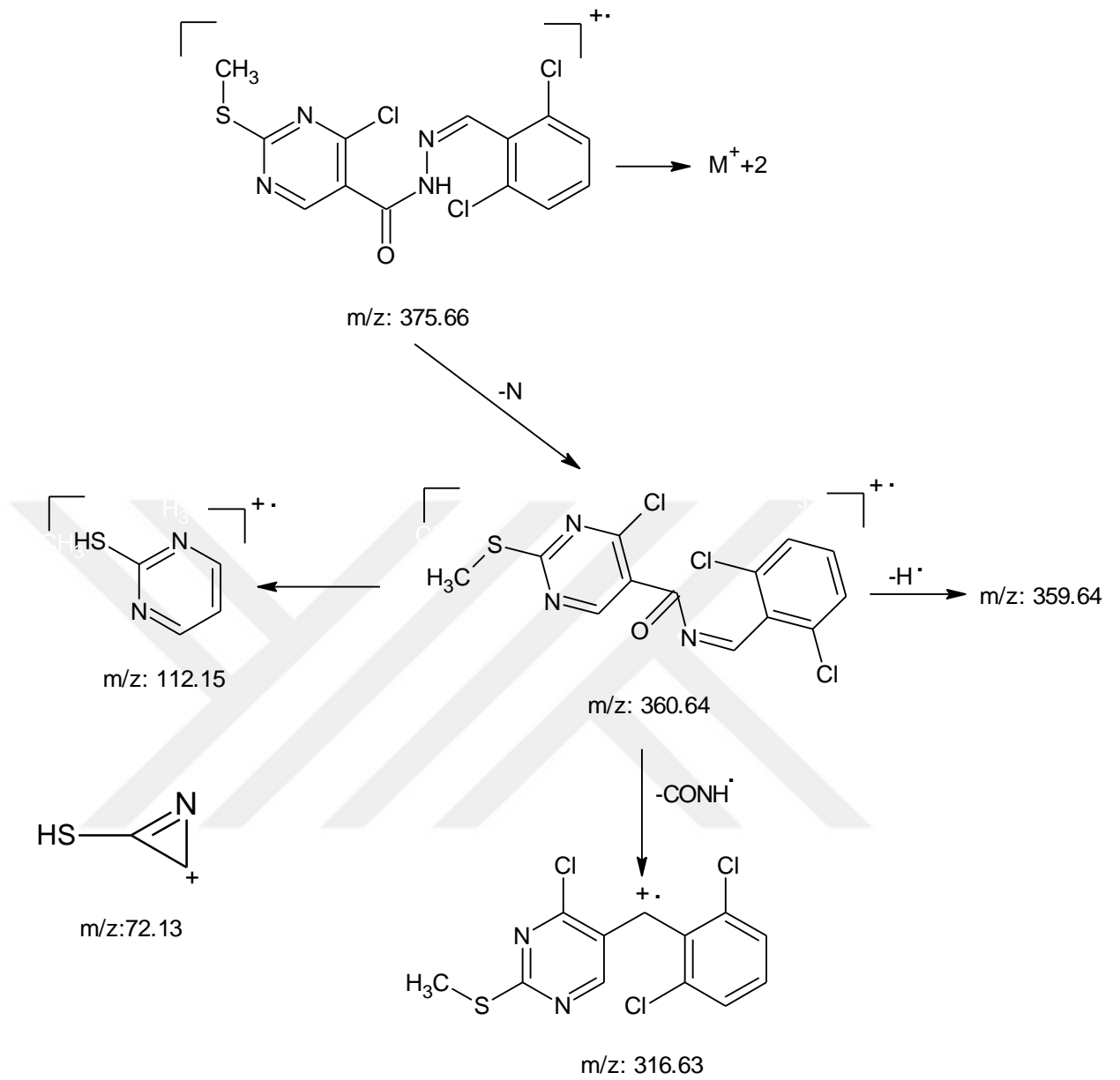
Hidrazit bileşiği (**1**) ve sentezlenen hidrazit-hidrazon bileşikleri arasından prototip olarak seçilen hidrazit-hidrazon bileşiklerinden **2f** ve **2o** bileşiklerinin kütle spektrumu QTREP metodu ile çözümlenmiştir. Kuadropol/Doğrusal İyon Tuzağı (QTREP) hassas, hızlı ve iyon tuzağı işlevselliği ile avantajlı bir kütle analiz yöntemidir. Bileşiklerin kütle spektrumu incelendiğinde  $-\text{Cl}$  atomuna sahip olmalarından ileri gelen  $\text{M}^++2$  moleküler-iyon pikleri gözlenmiştir.

Yapılan kütle analizleri sonucunda hidrazon bileşiklerinin molekül-iyon piklerinin  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ve  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  şeklinde dedekte edildiği gözlenmiştir.

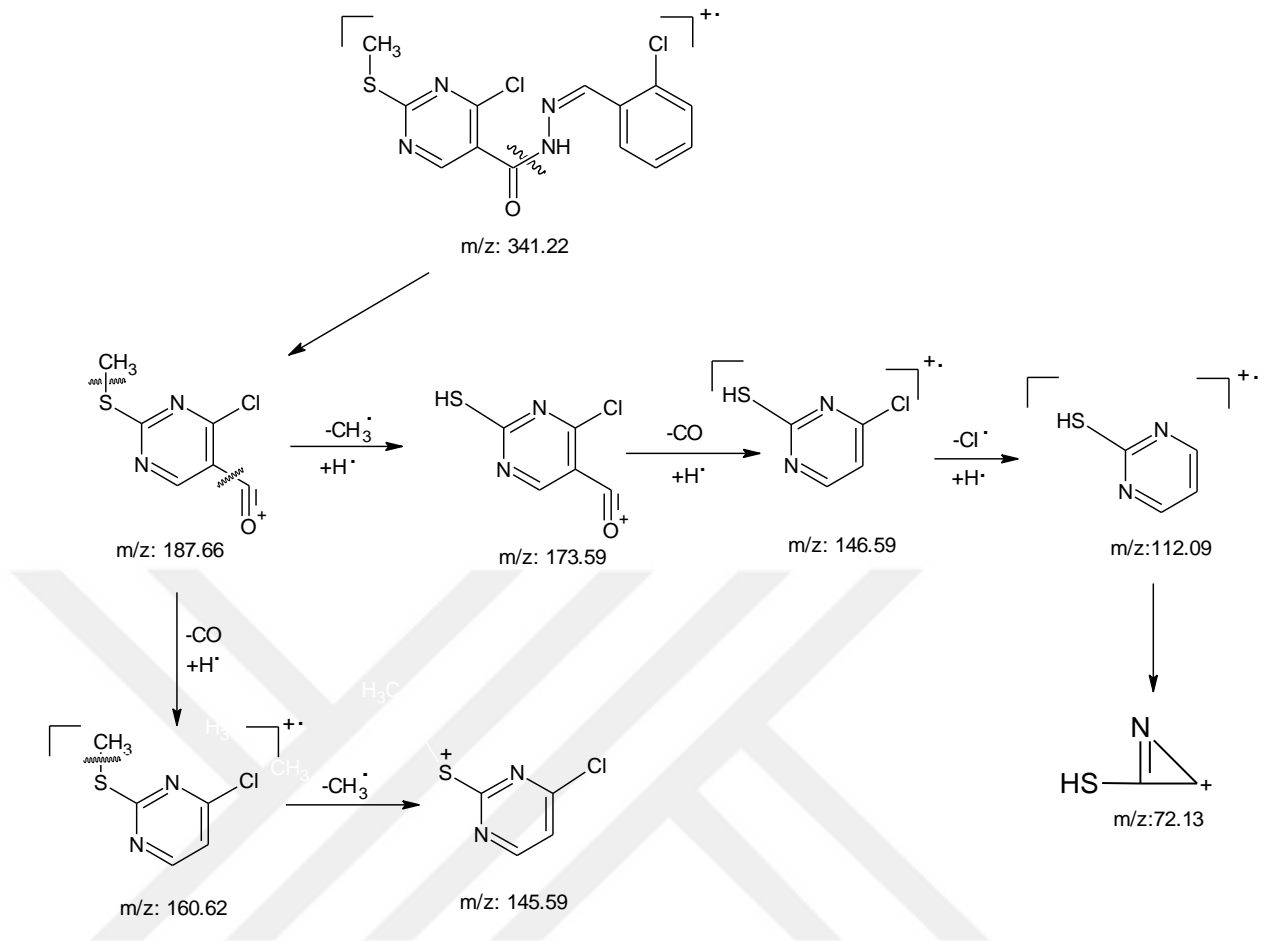
Bileşiklere ait olası parçalanma yolları Şekil 109, Şekil 110 ve Şekil 111'de gösterilmiştir.



**Şekil 109:** Bileşik 1'inin olası parçalanma yolları



**Şekil 110:** Bileşik 2f'inin olası parçalanma yolları



**Şekil 111:** Bileşik 2o'nun olası parçalanma yolları

### 7.3. 5-(4-Kloro-2-metiltiyolo-5-pirimidinil)-2-aril-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazoller

Hidrazon grubundaki azot atomların de nükleofilik karakterde olması, karbon atomu ise hem elektrofilik hem de nükleofilik karakterde olması sebebiyle hidrazon ödevli grubu içeren bileşikler hem nükleofilik ve hem de elektrofilik gruplarla reaksiyonlar girebilir. Bu özellikten dolayı, hidrazon türevleri organik kimyada birçok heterosiklik bileşiğin sentezinde kullanılmaktadır. Örneğin hidrazon türevlerinin

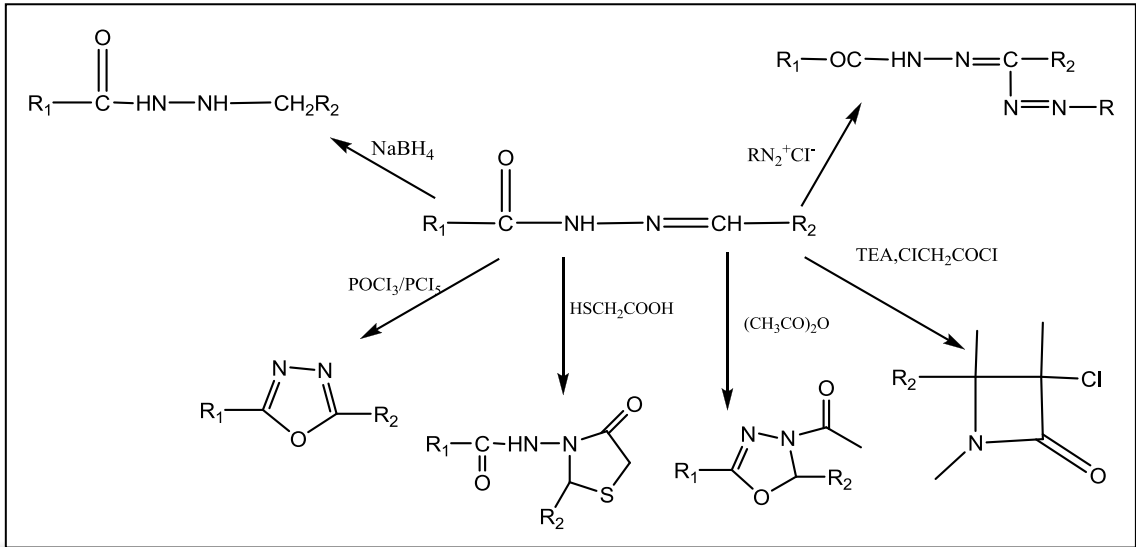
-NaBH<sub>4</sub> ile redüksiyonu sonucunda alkil hidrazit türevleri (Ergenç ve ark., 1998),

-triethylamin kloro asetilklorür ile reaksiyonundan azetidion bileşikleri (Doğan ve ark. 1998, Kumar ve ark. 2010),

-tiyoglikolik asit veya tiyolaktik asit ile reaksiyonundan tiyazolidinon bileşikleri (Kalsi ve ark. 1990, Cesur ve ark. 1994 ve Küçükgüzel ve ark. 2002),

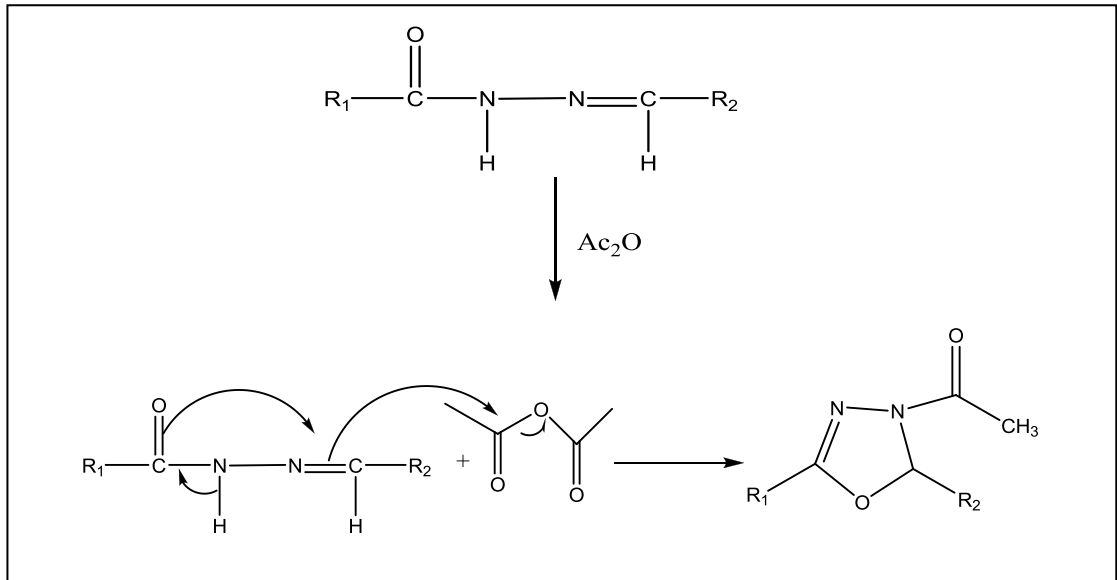
-asetik anhidrit ile tepkimesi sonucunda 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol (Rollas ve ark. 2002, Durgun ve ark. 1993),

-tiyonil klorür, fosfor oksiklorür, fosfor pentaoksid, trifenilfosfin veya triflik anhidrit tepkimesi sonucunda 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol bileşikleri (Kayed ve ark. 2007) elde edilmektedir.



**Şema 6:** Hidrazon bileşiklerinin genel kimyasal reaksiyonları

Bu çalışma kapsamında sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerinin asetik anhidrit varlığında asetilasyonu ve intramoleküler siklizasyonu sonucunda 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadizol bileşikleri elde edilmiştir. 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadizol halka sisteminin oluşumuyla ilgili reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekilde belirtilmiştir.



**Şema 7:** 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadizol halkasının sentez mekanizması

5-sübstitüe-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadizol türevlerinin senteziyle ilgili literatürler incelendiğinde hidrazit-hidrazon bileşiminin yapısına bağlı olarak reaksiyon zamanı, reaksiyon süresi ve sıcaklık farklılığı olduğu tespit edilmiştir. Örneğin;

**Metot A:** Hidrazit-hidrazon türevleri asetik anhidrit ile 1 saat geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokulmasıyla (Yale ve ark. 1953, Burch ve ark. 1967, Hassan ve ark. 1982, Büyüktimkin ve ark. 1990, Khalil ve ark. 1993, Farghaly ve ark. 2004, Cerioni ve ark. 2009),

**Metot B:** 30 dak. hidrazit-hidrazon türevlerinin asetik anhidritli ortamda 130-140 °C 'de geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla (Ergenç ve ark., 1989),

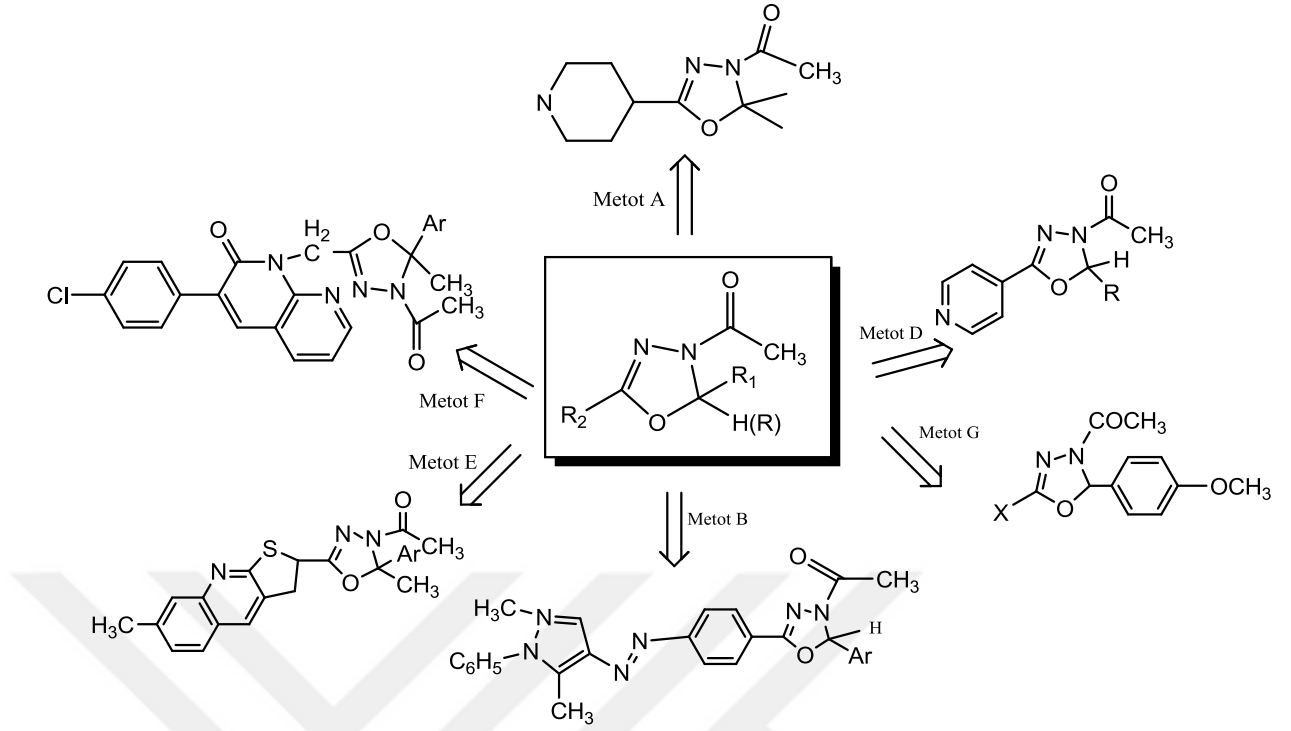
**Metot C:** 30 dak. 140-200 °C'de hidrazit-hidrazon türevlerinin asetik anhidrit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla (Durgun ve ark., 1993),

**Metot D:** 4 saat hidrazit-hidrazon türevlerinin asetik anhidrit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla (Dewangan ve ark., 2010)

**Metot E:** 3 saat hidrazit-hidrazon türevlerinin asetik anhidrit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla (Fathy ve ark. 1991, Osório ve ark., 2012),

**Metot F:** 400 watt altında hidrazit-hidrazon türevlerinin asetik anhidrit ile 3.5-5.5 dak. reaksiyona sokulmasıyla (Mogilaiah ve ark., 2009),

**Metot G:** hidrazit-hidrazon türevlerinin sodyum asetat ve asetik anhidrit varlığında ısıtılmasıyla (Eid ve ark. 1994, Wang ve ark. 2009) 5-sübstitüe-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadizol bileşikleri elde edilmektedir.



Ayrıca literatürlerde hidrazit-hidrazon türevlerinin asetil klorür ile ısıtılması sonucunda 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin elde edildiği belirtilmiştir (Somogyi ve ark. 1985, Armesto ve ark. 1988, Bacu ve ark. 2003).

Bu tez kapsamında hidrazon bileşikleri asetik anhidrit ile 130-150 °C'de elektrikli mantoda ısıtılması sonucunda 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin fiziksel ve analitik verileri Tablo 5 'de özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Sentezlenen 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Fiziksel ve Analitik Verileri

| Bileşik   | -Ar                               | Molekül Formülü  | E.n. (°C)   | Rt (dk.) | Verim (%) | Elementel Analiz |      |       |       |
|-----------|-----------------------------------|--|-------------|----------|-----------|------------------|------|-------|-------|
|           |                                   |  |             |          |           | C                | H    | N     | S     |
| <b>3a</b> | 2-Klorokinolin-3-il               | C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S                                      | 221-222     | 4.745    | 55        | 49.78            | 3.02 | 16.13 | 7.38  |
|           |                                   |  |             |          |           | 49.28            | 3.04 | 16.05 | 7.42  |
| <b>3b</b> | 4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S.1/2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH  | 211-212     | 4.895    | 61        | 47.30            | 3.72 | 13.79 | 7.89  |
|           |                                   |  |             |          |           | 47.16            | 3.25 | 13.40 | 7.21  |
| <b>3c</b> | 1H-indol-3-il                     | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S.1/3C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH                | 190-191     | 3.425    | 54        | 52.63            | 4.00 | 17.37 | 7.95  |
|           |                                   |  |             |          |           | 51.98            | 3.53 | 17.09 | 7.67  |
| <b>3d</b> | 5-nitrofuran-2-il                 | C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 215         | 5.449    | 65        | 40.69            | 2.63 | 18.25 | 8.36  |
|           |                                   |  |             |          |           | 40.34            | 2.54 | 18.13 | 7.32  |
| <b>33</b> | Tiyofen-2-il                      | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> .1/3 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | 159.7-162.3 | 3.750    | 51        | 44.34            | 3.54 | 15.13 | 17.32 |
|           |                                   |  |             |          |           | 44.86            | 3.48 | 14.98 | 16.98 |

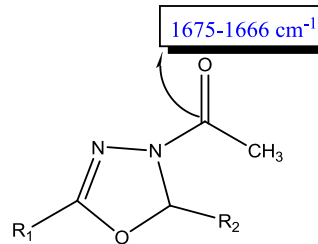
### 7.3.1. 1,3,4-Oksadiazolin Türevleri için IR Bulguları

Sentezlenen oksadiazolin bileşiklerin IR spektrumu ile oluştuğunu en önemli kanıtları; hidrazit-hidrazon türevleri 3250-3200  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında gözlenen N-H g.b.'nin 1691-674  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde hidrazide ait C=O g.b.'nin ve hidrazona N-H e.b. ve C-N g.b.'lerinin sentezlenen 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinde gözlenmemesi ve bu piklerin yerine 1720-1697  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde asetil grubuna ait C=O g.b.'nin, oksadiazolin halkasına ait C-O-C ve C-N g.b.'lerinin sırasıyla 1296-1286 ve 1628-1655 1697  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde gözlenmesidir. Yaptığımız çalışma sonucunda sentezlenen 1,3,4 oksadiazolin bileşiklerinin karakteristik bandları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

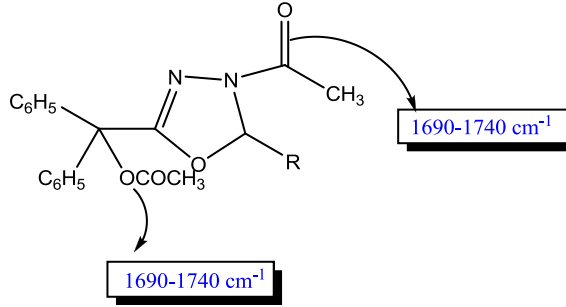
**Tablo 6.** Sentezlenen 1,3,4-Oksadiazolin Bileşiklerin IR Karakteristik Bandları

| Bileşik | C=O g.b. | C=N g.b.  | C-O-C g.b. |
|---------|----------|-----------|------------|
| 3a      | 1712     | 1628      | 1296       |
| 3b      | 1720     | 1655,1628 | 1288       |
| 3c      | 1712     | 1628      | 1296       |
| 3d      | 1713     | 1629      | 1286       |
| 3e      | 1697     | 1637      | 1289       |

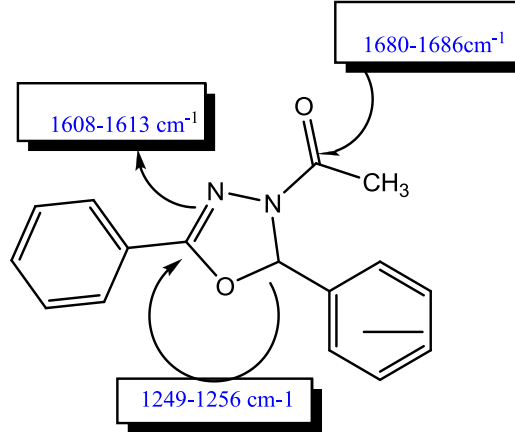
Hearn ve ark.'ları da 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada sentezledikleri 2,5-disübstitüe-3-asetil-1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin IR spektrumunda asetil grubuna ait C=O g.b.'ni 1675- 1666  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde tespit etmişlerdir. 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin sentezinde kullandığı hidrazit-hidrazit türevlerinde ise C=O g.b.'nin 1654  $\text{cm}^{-1}$ 'de olduğunu bildirmişlerdir.



Büyüktimkin ve ark. (Büyüktimkin ve ark., 1990), sentezledikleri 2-( $\alpha$ -difenil  $\alpha$ -asetiloksi)metil-3-asetil-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin IR spektrumunda aromatik C=C, C=N ve asetil grubuna ait C=O gerilme bantlarını sırasıyla yaklaşık 1595, 1604-1603 ve 1699-1740  $\text{cm}^{-1}$  'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

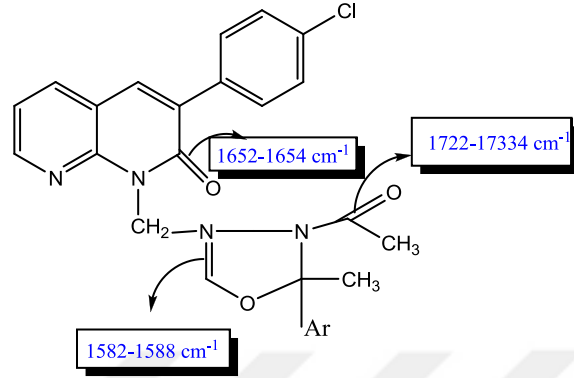


Fuloria ve ark. (Fuloria ve ark., 2009), N-(sübstitüebenziliden)-3-fenilpropionhidrazitleri çinko klorür katalizörlüğünde asetik anhidrit ile tepkimeye sokarak 1-(2-aril-5-fenil-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il)etanon türevlerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarını incelediğinde asetil grubuna ait C=O gerilme bandını 1680-1686  $\text{cm}^{-1}$  'lerde, C=N gerilme bandının 1608-1613  $\text{cm}^{-1}$  'de, C-O-C gerilme bandını da 1249-1256  $\text{cm}^{-1}$  'lerde olduğunu gözlemlemişlerdir.

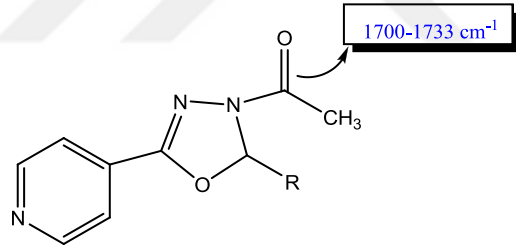


Chaaban ve ark. (Chaaban ve ark., 2014), 4-metoksinaftalen asetat yapısı içeren 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin IR spektrumunu incelediğinde, asetil grubuna ait C=O gerilme bandını 1630-1666  $\text{cm}^{-1}$  'lerde, C=N gerilme bandının 1580-1607  $\text{cm}^{-1}$  'de, C-O-C gerilme bandlarını da 1210-1044  $\text{cm}^{-1}$  'lerde olduğunu gözlemlemişlerdir.

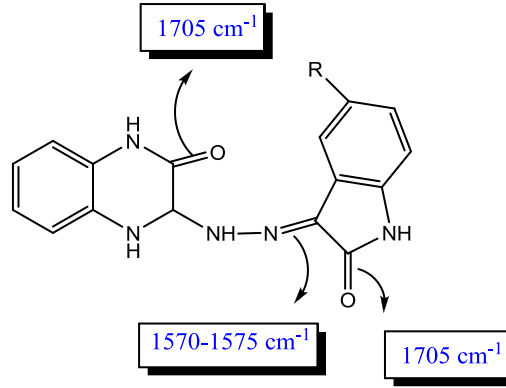
Mogilaiah ve ark. (Mogilaiah ve ark., 2009), 1-(4-asetil-5-aril-5-metil-[1,3,4]oksadiazol-2-ilmetil)-3-(4-klorofenil)-1*H*-[1,8]naftiridin-2-on bileşiklerinin IR spektrumunda asetil grubuna ait C=O g.b. 1722-1734  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve C=N g.b. 1582-1588  $\text{cm}^{-1}$ 'de olduğunu tespit etmişlerdir.



Dewangan ve ark. 2010 yılında sentezledikleri 2-sübstitüe-5-(piridin-4-il)-3-asetil-3(2*H*)-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin IR spektrumunda C=O g.b.'nın 1700-1733  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında olduğunu bildirmişlerdir.



Ajani ve ark. (2010), mikrodalga yöntemi kullanarak sentezledikleri 3-(2-(5-sübstitüe-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazinil)-3,4-dihidrokinoksalin-2(1*H*)-on bileşiklerinin IR spektrumunda C=O g.b. 1705  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında, C=N g.b. ise 1570-1575  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir.



Yapılan literatür araştırması sonucunda sentezlenen 1,3,4-oksadiazolin bileşiklere ait IR bulgularının literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

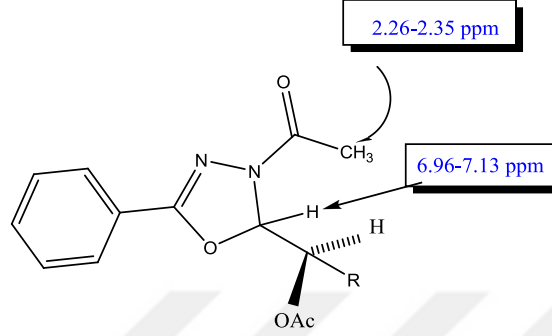
### 7.3.2. 1,3,4-Oksadiazolin Türevleri için <sup>1</sup>H-NMR Bulguları

5-(4-Kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-2-aril-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını incelediğimize; ilkel maddeleri olan hidrazit-hidrazon bileşiklerindeki azometin (N=CH), CONH protonlarına ait piklerin kaybolması ve oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N metin protonunu 7.28-7.51 ppm aralığında ve asetil grubuna ait protonları 2.08-2.19 ppm aralığında gözlenmesi hedeflenen bileşiklerin sentezlendiğini gösteren spektroskopik kanıtlardan biridir.

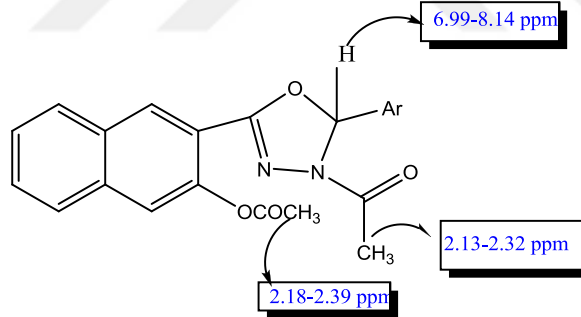
**Tablo 7.** Sentezlenen 1,3,4-oksadiazolin Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumunda CH ve COCH<sub>3</sub> kimyasal kayma değerleri

| Bileşik   | Oksadiazolin halkasına ait -CH- | -COCH <sub>3</sub> protonu |
|-----------|---------------------------------|----------------------------|
| <b>3a</b> | 7.28-7.49                       | 2.09                       |
| <b>3b</b> | 7.26                            | 2.08                       |
| <b>3c</b> | 7.29-7.51                       | 2.09                       |
| <b>3d</b> | 7.31-7.32                       | 2.10                       |
| <b>3e</b> | 7.33-7.35                       | 2.19                       |

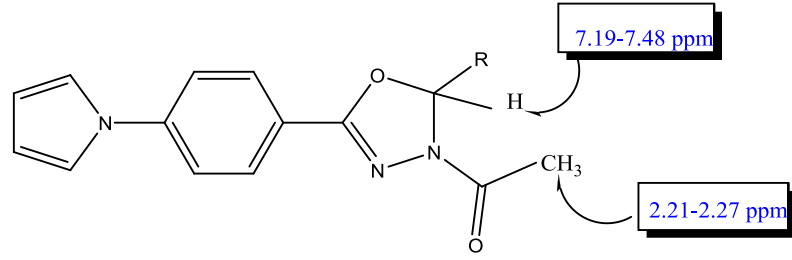
Konuyla ilgili literatürler incelendiğinde; Somogyi 1988 yılında yaptığı başka bir çalışmada sentezlediği 3-asetil-2-(poliasetoksialkil)-5-fenil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spekturumunda oksadiazol halkasının 2. Konumundaki protonu 6.96-7.13 ppm, asetil protonlarını da 2.35-2.26 ppm civarlarında singlet olarak gözlemlemiştir.



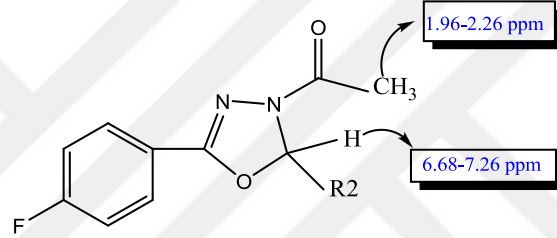
Doğan ve ark. (Doğan ve ark., 1998) 2-(3-asetiloksi-2-naftil)-4-asetil-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda O-COCH<sub>3</sub> protonlarını 2.13-2.32 ppm, O-COCH<sub>3</sub> protonlarını 2.18-2.39 ppm ve oksadiazolin halkasındaki CH protonunu ise 6.99-8.14 ppm'de tespit etmişlerdir.



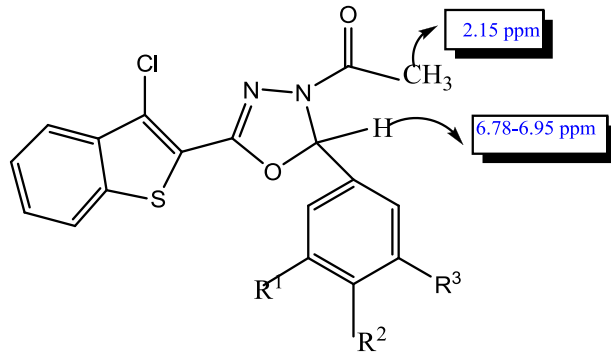
Joshi ve ark.'nın (Joshi ve ark., 2008) sentezledikleri 3-asetil-5-(4-(pirol-1-il)-fenil)-2-sübstitüefenil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarına bakıldığında, bileşiklerin oksadiazolin halkasındaki O-CHR-N sinyalinin singlet olarak 7.19-7.48 ppm civarında, asetil grubuna metil protonlarının 2.21 -2.27 ppm aralığında 2 singlet şeklinde olduğu tespit edilmiştir.



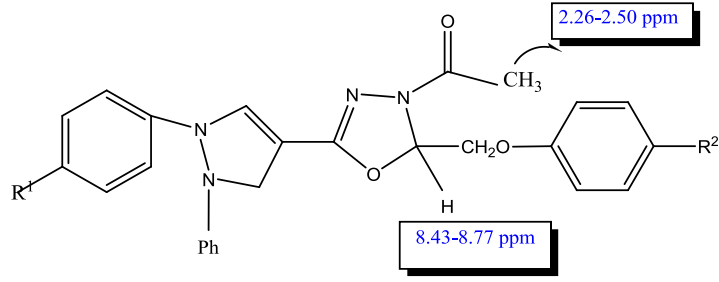
Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. (Koçyiğit-Kaymakçioğlu, 2012), sentezledikleri 3-asetil-5-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spekturumunda asetil grubuna ait metil protonların 1.96-2.28 ppm, oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N protonunun 6.68-7.26 ppm aralığında kimyasal kaymaya sahip olduğu ve hidrazon bileşikleri için karakteristik olan CONH sinyalinin gözlenmediğini bildirmişlerdir.



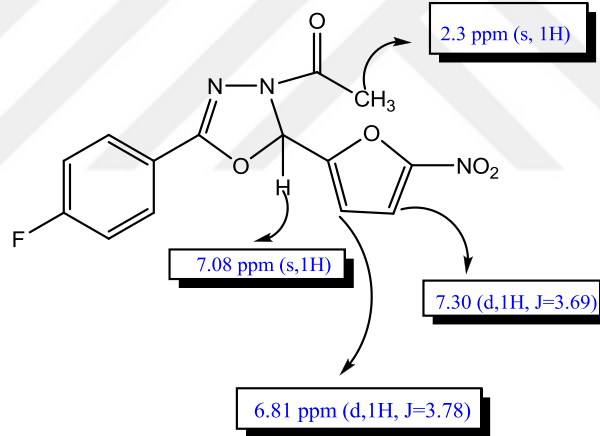
Chawla ve ark. (Chawla ve ark., 2010), sentezledikleri 3-asetil-5-(3-kloro-1-benzo[b]tiyofen-2-il)-2-sübstitüefenil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spekturumunu incelediklerinde asetil grubundaki metil protonlarını 2.15 ppm, oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N metin protonunu 6.78-6.95 ppm aralığında gözlemlediklerini belirtmişlerdir.



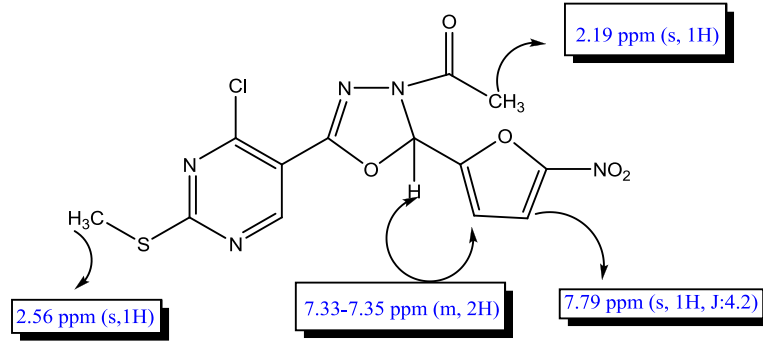
Yang ve ark. (Yang ve ark., 2011), pirazol halkası içeren 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spekturumunda, 2.26-2.50 ppm aralığında asetil grubuna ait metil protonlarını ve 8.43-8.77 ppm aralığında oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N metin protonunu tespit etmişlerdir.



Rollas ve ark. (Rollas ve ark., 2002) 4-fluorobenzoik asit hidrazitden hareketle sentezledikleri bir seri 3-asetil-2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N metin protonlarını 7.08-7.14 ppm aralığında, asetil grubuna ait metil protonlarını da 2.35 – 2.38 ppm aralığında tespit etmişlerdir. Ayrıca, araştırmacılar tarafından sentezlenen 5-nitrofuran süstitüenti içeren bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR verileri ayrıntılı bir biçimde aşağıda gösterilmiştir.

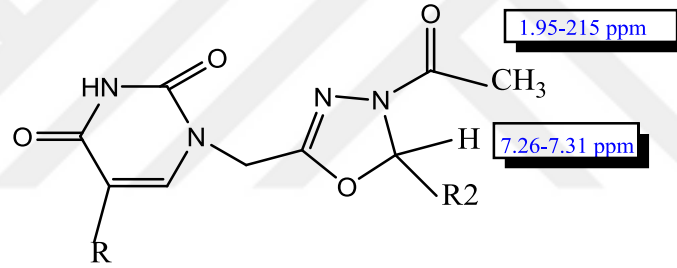


Bu tez kapsamında sentezlenen **3d** kodlu bileşik, 5-nitrofuran süstitüenti içermektedir ve bu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR iteratu verileri incelediğinde iterature verileri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.



**3d** kodlu Bileşik

Omar ve ark.'nın (Omar ve ark., 2007) şeker urasil-1-ilmetilhidrazondan hareketle sentezledikleri 1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spekturumu incelendiğinde O-asetil metil protonlarının 1.95-2.15 ppm, oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N metin protonunun 7.26-7.31 ppm civarlarında kimyasal kaymaya sahip olduğu tespit edilmiştir.

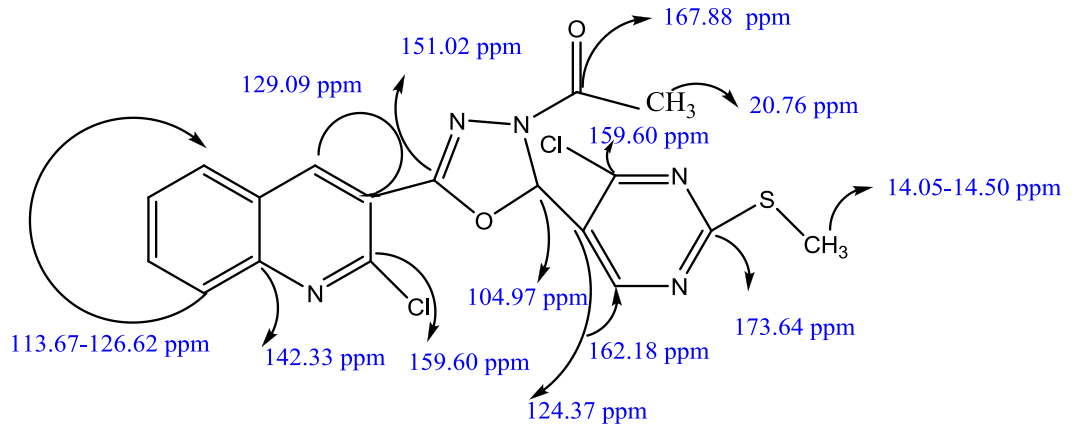


Özet olarak, sentezlenen 2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spekturum verilerinin literature verileriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

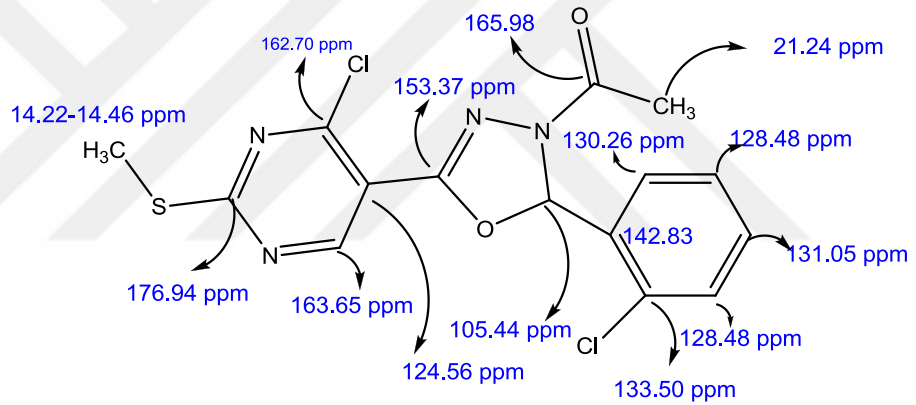
### 7.3. 3. $^{13}\text{C-NMR}$ Bulguları

Bu tez kapsamında sentezlenen 2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiklerin  $^{13}\text{C-NMR}$  spekturumunda incelendiğinde asetil grubuna ait metil karbonu 20.76-21.22 ppm, oksadiazolin halkasının 2. konumunda (O-C=N) karbonu 151.02-153.37 ppm ve oksadiazolin halkasının 5.konumunda yer alan O-C-N karbonu 104.97-105.44 ppm aralığında kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

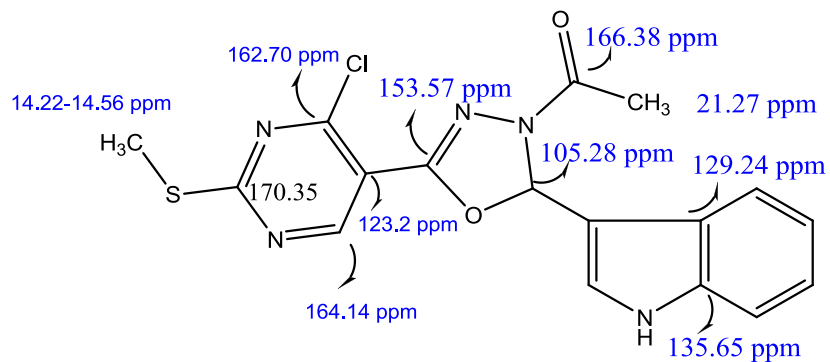
Sentezlediğimiz bileşiklerden **3a**, **3b**, **3c**, **3d** ve **3e** bileşiklerine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR bulguları molekül formülleri üzerinde ayrıntılı olarak aşağıda sunulmuştur.



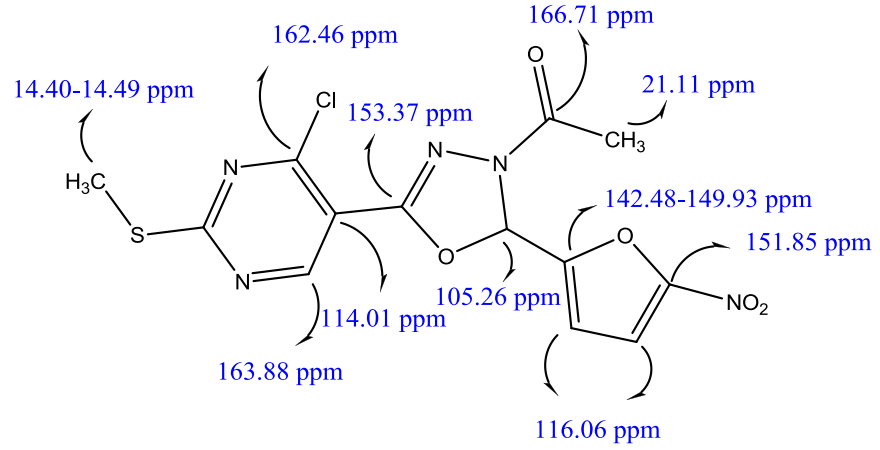
**3a** Bileşiği



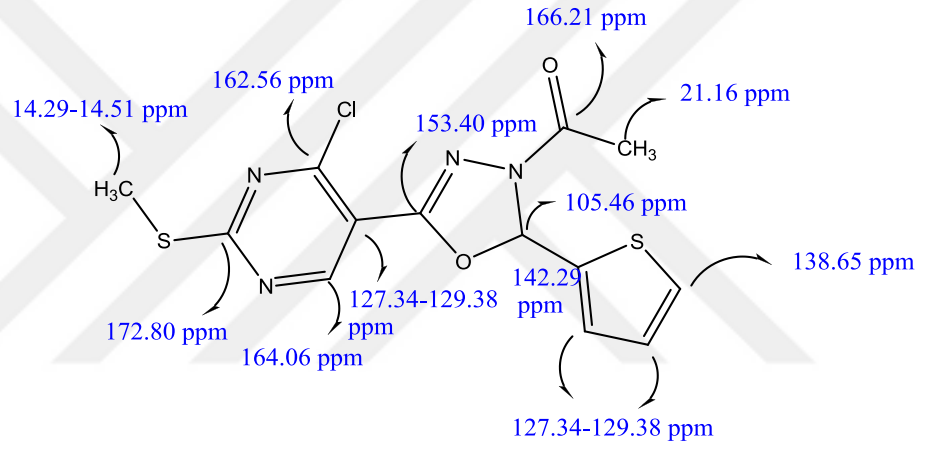
**3b** Bileşiği



**3c** Bileşiği

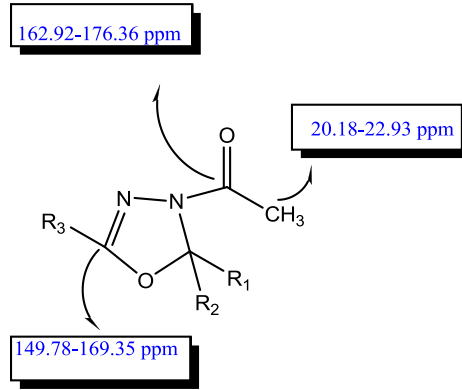


**3d** Bileşiği

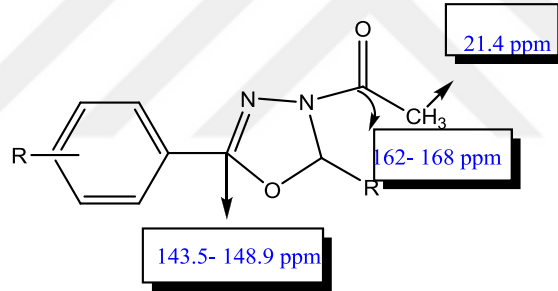


**3e** Bileşiği

Somoygi 1984 yılında diaçilhidrazonlardan hareketle sentezlediği 3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevlerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda C=O, C=N, ve  $\text{CH}_3$  sinyallerinin sırasıyla 162.92-176.36, 149.78-169.35, 20.18-22.93 ppm'lerde olduğunu bildirmiştir.



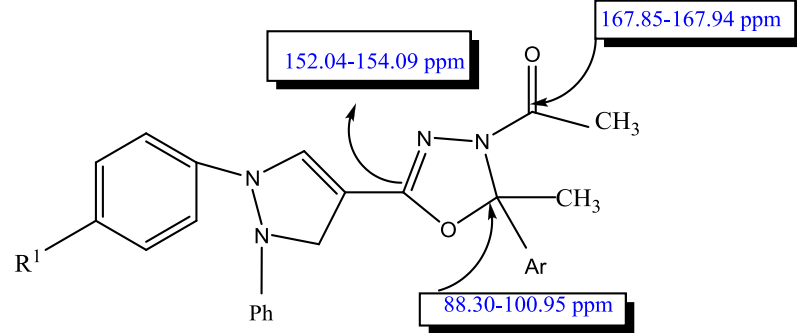
Durgun ve ark. 1993 yılında 1-fenil-3,5-dimetil-4-(4-hidrazinokarbonilfenil-azo)pirazolden hareketle sentezledikleri 2,5-disübstitüe-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazolin bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda asetil grubuna ait metil karbonunu, karbonili ve oksadiazolin halkasında yer alan C=N kimyasal kayma değerlerini sırasıyla 21.4 ppm, 162-168 ppm ve 143.5-148.9 ppm'de olduğu tespit ettiklerini bildirmişlerdir.



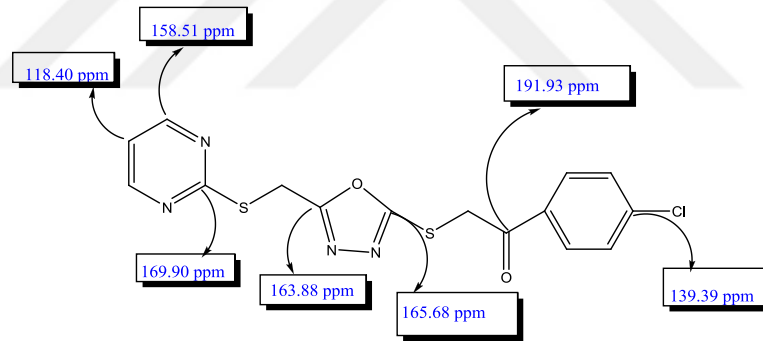
Ashry ve ark. (Ashry ve ark., 1987) 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-riboheksosfuran-3-uloz benzoilhidrazonu asetik anhidrit ile siklize ederek bu bileşiğe karşılık gelen 3-asetil-2,3-dihidro-2,2-dimetil-5-fenil-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentez etmişler ve  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içerisinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarını incelemişlerdir. Araştırmacılar spektrumunda asetil grubuna ait C=O, oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N, O-C=N sinyallerinin sırasıyla 163.5-167.9 ppm, 92.3-102.4 ppm ve 151.5-155.9 ppm aralığında olduğunu gözlemlemişlerdir.

Shyma ve ark. 2013 yılında sentezledikleri 3-asetil-2-aril-2H/metil-5-[3-(6-metilpiridinil)]-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol] bileşiklerin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde 100 MHz frekansta alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında oksadiazolin halkasına ait C=O

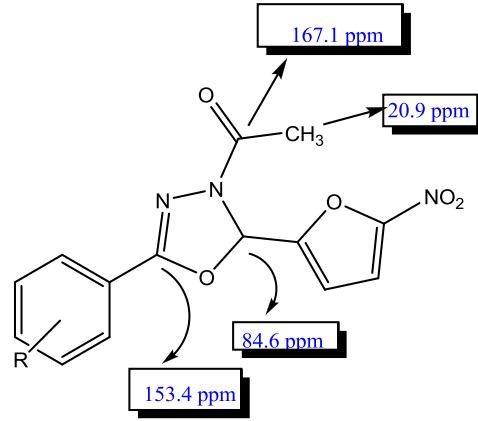
karbonunu 167.85-167.94 ppm, oksadiazol halkasına ait karbonları da sırasıyla 152.04- 154.09 ppm (C2) 88.30-100.95 (C5) ppm ve piridin halkasına ait C6 protonunu ise 161.69-162.14 ppm aralığında tespit etmişlerdir.



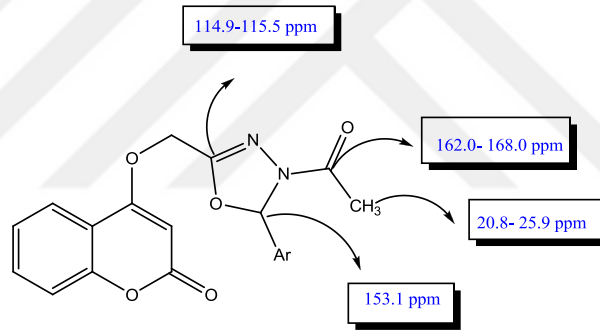
Kaplancıklı, 2011 yılında bir seri 5-(pirimidin-2-il)tiyometil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiyon bileşikleri sentezlemiş ve bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında oksadiazol halkalarına ait karbonları 163.61-165.77 ppm ve pirimidin halkasının kükürte bağlı C2 karbonunu ise 169.90 ppm 'de tespit ettiğini bildirmiştir



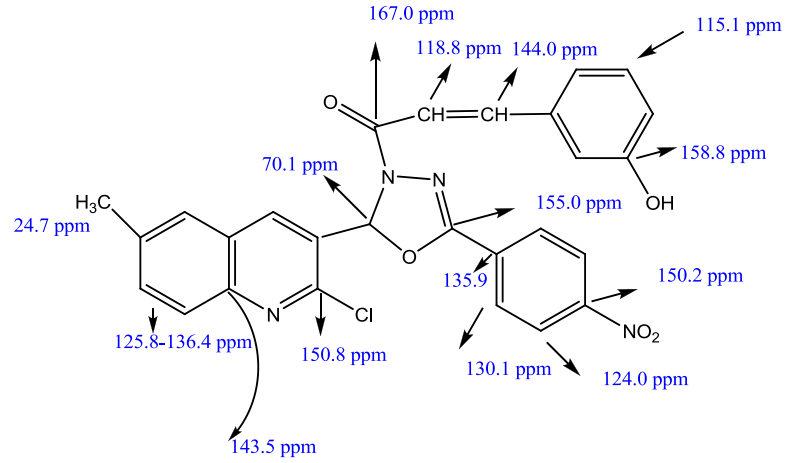
Zorzi ve ark. (Zorzi ve ark., 2014) tarafından yapılan bir çalışmada 3-asetil-5-(süstitüefenil)-2-(5-nitrofuran-2-il)-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentez edilmiş ve bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında oksadiazolin halkasına ait karbonların sırasıyla 84.6 ppm, 153.4 ppm civarında, karbonil grubunun 167.1 ppm ve asetil grubuna ait metil karbonunun 20.9 ppm civarında kimyasal kaymaya sahip oldukları belirtilmiştir.



Hamdi ve ark. (Hamdi ve ark., 2011), sentezledikleri 4-(4-asetil-5-sübstitüe-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metoksi)-2H-kromen-2-on türevlerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda, oksadiazolin halkasına ait karbonların sırasıyla 114.9-115.5 ppm , 153.1 ppm civarında, karbonil grubunun 162.0-168.0 ppm ve asetil grubuna ait metil karbonunun 20.8-25.9 ppm civarında sinyal verdiğini belirtmişlerdir.



Desai ve Dodiya (Desai ve Dodiya, 2011), sentezledikleri 1-[2-(2-kloro-6-metil(3-kinolin-il)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazolin-3-il)]-3-(aril)prop-2-en-1-on bileşiklerin yapısını aydınlatmak amacıyla bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunu incelemişlerdir. Araştırmacılar bileşiklerin spekturumunda asetil grubuna ait C=O, oksadiazolin halkasına ait O-CHR-N, O-C=N sinyallerini sırasıyla 167.0 ppm, 70.1 pm ve 155.0 ppm civarında tespit etmişlerdir. Sentezlenen 1-[2-(2-kloro-6-metil(3-kinolin-il)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazolin-3-il)]-3-(3-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin kimyasal kayma değerleri detaylı olarak aşağıda belirtilmiştir.



Bu çalışmada tarafımızdan sentezlenen ve 2-klorokinolin yapısı içeren 3a bileşiğinin 5-(4-kloro-2-metiltiyo-5-pirimidinil)-2-(2-klorokinolin-3-il)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol bileşiğimizin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum bulgularını detaylı incelediğimizde, hem oksadiazolin halkasına ait hem de kinolin halkasında yer alan karbon atomların karakteristik kimyasal kayma değerlerinin yukarıdaki literatür ile uyumluluk gösterdiği tespit edilmiştir.

#### 7.4. Antiinflamatuvar Aktivite Çalışma Sonuçları

Yapılan çalışma ile toplam 21 maddenin analjezik etki potansiyelleri değerlendirilmiştir. Bu maddelerden 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f ve 2m maddelerinin herhangi bir analjezik etkisi gözlemlenememiştir. 2g maddesi için 150 ve 180. dakikalarda ağrılı uyarana cevap için geçen süre aynı grubun bazal değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise herhangi bir anlamlı değişim gözlenmemiştir. 2h maddesi için 120 ve 180. dakikalardaki tepki süresi bu grubun bazal değerlerine göre ve 20, 120 ve 150. dakikalardaki değerlerin kontrol grubunun aynı zaman dilimdeki değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 2j maddesi grubun bazal değerine göre 120 ve 150. dakikalarda, kontrol grubuna göre ise 20, 60, 90, 120 ve 150. dakikalarda deney hayvanlarının ısı uyarana tepki verme süresini yükseltmiştir.

2k maddesi ise bazal değeri ilgili dakikalarda alınan ölçüm değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20. dakikadan başlayarak 160 dakika boyunca ağrılı uyarana cevap için geçen süre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 2l maddesi için hem kendi bazal değeri hem de kontrol grubuna göre kıyaslamalarda 120. dakika ölçümlerindeki yükseklik istatistiksel anlamlılık göstermektedir. 2m maddesi uygulanan hayvanlarda ısı uyarana tepki verme süresi aynı grubun bazal değeri ile karşılaştırıldığında 120. dakikada anlamlılık gösterirken kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında 20, 40, 60, 90 ve 120. dakikada önemli derecede yüksek bulunmuştur. 3n maddesi grubun kendi bazal değerine göre 60, 90, 150 ve 180. dakikalarda ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 40, 60, 90 ve 120. dakikalarda uyarana verilen cevap için geçen süreyi artırmıştır.

2o maddesi grubun kendi bazal değerine göre 60, 90, 150 ve 180. dakikalarda ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 40, 60, 90 ve 120. dakikalarda uyarana verilen cevap için geçen süreyi artırmıştır.

2ö maddesi uygulanan farelerde ısı uyarana karşı tepki verme süreleri aynı grubun bazal değerleri ile karşılaştırıldığında 60, 150 ve 180. dakikalarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında ise 20. dakikadan 150. dakikaya kadar uyarana verilen tepkiye kadar geçen süreyi artırmıştır.

2s maddesinin tepki süresinde yaptığı yükselme grubun bazal değeri ile karşılaştırıldığında 90. dakikadan 180. dakikaya kadar anlamlılık gösterirken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 90 ve 120. dakikalarda anlamlılık göstermektedir.

2ş maddesi uygulanan farelerde ısı uyarısına karşı tepki verme süreleri aynı grubun bazal değerine göre 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20.dakikadan itibaren 150.dakikaya kadar daha yüksek bulunmuştur.

2t maddesinin tepki süresinde yaptığı yükselme grubun bazal değeri ile karşılaştırıldığında 90. dakikadan 180. dakikaya kadar anlamlılık gösterirken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 90 ve 120. dakikalarda anlamlılık göstermektedir.

**Tablo 1: Analjezik aktivite sonuçları (Enjeksiyon Sonrası Ağrı Eşiği (tepki süresi) (sn)**

| Grup          | Doz (mg/kg) | Enjeksiyon öncesi Bazal Ağrı eşiği (sn) | 10. dk    | 20. dk              | 40. dk                | 60. dk                 |
|---------------|-------------|---|-----------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Kontrol (n=9) | -           | 24,5±2,6                                | 23,1±2,4  | 16,3±1,8            | 18,9±3,5              | 19,1±3,3               |
| 2a (n=10)     | 50          | 18,7±0,8                                | 8,9±1,7   | 9,6±1,7             | 14,3±5,2              | 18,4±7,0               |
| 2b (n=9)      | 50          | 17,6±0,6                                | 16,7±5,6  | 7,3±6,9             | 21,0±7,5              | 11,6±1,3               |
| 2c (n=10)     | 50          | 17,5±0,5                                | 14,0±5,3  | 6,2±1,3             | 9,9±1,5               | 13,8±5,4               |
| 2d (n=10)     | 50          | 18,0±0,5                                | 11,9±1,5  | 13,2±5,3            | 14,4±5,3              | 14,1±5,3               |
| 2e (n=10)     | 50          | 19,7±0,7                                | 10,9±5,6  | 15,3±5,3            | 13,6±5,3              | 18,4±7,0               |
| 2f(n=10)      | 50          | 24,2±1,1                                | 21,1±1,9  | 22,4±2,2            | 25,0±2,3              | 27,6±3,6               |
| 2g (n=9)      | 50          | 22,1±1,0                                | 18,3±2,1  | 15,9±1,3            | 23,3±2,0              | 21,0±2,2               |
| 2h (n=9)      | 50          | 23,4±1,8                                | 26,6±1,9  | 27,0±4,0            | 27,1±5,0              | 29,3±4,0               |
| 2i(n=8)       | 50          | 24,9±1,5                                | 24,3±2,4  | <b>27,3±2,4++</b>   | <b>30,4±3,9+</b>      | <b>34,9±3,0*++</b>     |
| 2k(n=9)       | 50          | 24,9±1,7                                | 25,3±2,8  | <b>32,8±5,9 +</b>   | <b>42,4±6,4*++</b>    | <b>42,0±6,4*++</b>     |
| 2j(n=6)       | 50          | 22,2±2,3                                | 27,7±4,6  | <b>23,5±3,0+</b>    | 26,0±3,3              | <b>29,5±2,9+</b>       |
| 2l (n=8)      | 50          | 24,9±2,3                                | 18,6±1,8  | 22,5±4,8            | 25,5±5,8              | 26,0±5,7               |
| 2m (n=10)     | 50          | 22,6±1,9                                | 22,2±2,9  | 23,6±5,0            | 24,5±5,1              | 25,3±4,1               |
| 2n (n=9)      | 50          | 24,8±1,8                                | 26,2±2,6  | <b>30,2±4,1 ++</b>  | <b>29,1±3,2 +</b>     | <b>38,4±5,5 **++</b>   |
| 2o(n=8)       | 50          | 29,1±1,7                                | 28,3±1,3  | <b>31,4±5,1 +</b>   | <b>36,0±4,6 ++</b>    | <b>41,4±4,6 * ++</b>   |
| 2ö(n=8)       | 50          | 24,4±2,1                                | 24,4±2,2  | <b>32,8±1,0 +++</b> | <b>42,6±4,2 * +++</b> | <b>52,3±2,6***+ ++</b> |
| 2p(n=9)       | 50          | 23,7±1,5                                | 23,2±2,7  | <b>28,8±2,2+++</b>  | <b>33,2±4,7+</b>      | <b>38,8±4,6*++</b>     |
| 2r (n=9)      | 50          | 26,9±2,6                                | 28,1±4,6  | <b>31,3±4,7 ++</b>  | <b>38,0±5,5 ++</b>    | <b>42,1±3,9*+++</b>    |
| 2s (n=8)      | 50          | 22,8±0,9                                | 28,5±4,5  | <b>25,3±2,6+</b>    | 27,3±2,4              | 31,1±4,8               |
| 2ş(n=9)       | 50          | 21,6±1,2                                | 17,8±2,7  | 13,9±1,7            | <b>21,1±2,6 +</b>     | <b>36,0±5,4** +</b>    |
| 2t (n=9)      | 50          | 22,8±2,0                                | 25,4±2,0+ | <b>25,1±3,1 +</b>   | <b>27,0±4,8</b>       | <b>28,7±4,5</b>        |

**Tablo 1 nin Devamı ....**

| <b>Grup</b>   | <b>Doz<br/>(mg/kg)</b> | <b>90.dk</b>          | <b>120.dk</b>           | <b>150. dk</b>             | <b>180. dk</b>              |
|---------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Kontrol (n=9) | 50                     | 20,8±3,0              | 19,3±2,4                | 22,2±4,0                   | 20,3±2,4                    |
| 2a (n=10)     | 50                     | 12,4±5,4              | 21,3±6,7                | 20,2±6,7                   | 21,8±2,5                    |
| 2b (n=9)      | 50                     | 17,3±5,6              | 11,0±1,6                | 9,6±1,9                    | 11,8±3,5                    |
| 2c (n=10)     | 50                     | 14,7±5,1              | 8,9±1,5                 | 9,0±1,2                    | 14,6±5,3                    |
| 2d (n=10)     | 50                     | 18,9±7,0              | 18,4±4,7                | 23,0±6,3                   | 24,8±7,3                    |
| 2e (n=10)     | 50                     | 18,6±7,0              | 27,5±7,1                | 20,4±6,7                   | 21,8±6,5                    |
| 2f (n=10)     | 50                     | 25,8±2,4              | 22,7±2,4                | 23,5±2,2                   | -                           |
| 2g (n=9)      | 50                     | 22,3±1,6              | 24,2±4,2                | <b>38,4±5,6 **</b>         | <b>40,8±5,8 ***</b>         |
| 2i(n=8)       | 50                     | <b>35,6±4,4*+</b>     | <b>35,4±3,9*++</b>      | <b>42,5±4,4***++</b>       | <b>39,1±3,2***</b>          |
| 2h (n=9)      | 50                     | 32,0±4,7              | <b>41,8±6,3 ***++</b>   | <b>39,4±4,1*+</b>          | <b>39,6±5,9 *</b>           |
| 2j(n=6)       | 50                     | <b>37,8±5,5*+</b>     | <b>43,3±5,6***++</b>    | <b>40,7±6,2***+</b>        | -                           |
| 2k(n=9)       | 50                     | <b>50,9±6,0***+++</b> | <b>45,0±6,4 ** ++</b>   | <b>51,6±4,7<br/>***+++</b> | <b>54,4±4,4 ***</b>         |
| 2l (n=8)      | 50                     | 33,6±6,8              | <b>45,9±6,2***++</b>    | <b>41,2±4,4++</b>          | 36±4,1                      |
| 2m (n=10)     | 50                     | 23,5±3,4              | 28,5±4,5                | -                          | -                           |
| 2n (n=9)      | 50                     | <b>30,3±2,1 +</b>     | <b>32,0±2,3 ++</b>      | 33,3±5,2                   | 30,1±5                      |
| 2o(n=8)       | 50                     | <b>37,0±5,2 +</b>     | <b>47,5±4,7 *** +++</b> | <b>41,9±5,9 * +</b>        | -                           |
| 2ö(n=8)       | 50                     | <b>52,5±4,1***+++</b> | <b>52,1±5,3***+++</b>   | <b>48,1±6,0***+++</b>      | <b>54,9±4,5***+++<br/>+</b> |
| 2p(n=9)       | 50                     | <b>32,4±4,0+</b>      | <b>37,5±3,8***++</b>    | <b>44,8±5,8***+</b>        | <b>40,4±5,9**</b>           |
| 2r (n=9)      | 50                     | <b>41,8±6 ***</b>     | <b>36,7±4,9 ++</b>      | <b>40,3±6,7*</b>           | <b>48,8±5,1 ***</b>         |
| 2s (n=8)      | 50                     | <b>32,4±4,3*+</b>     | <b>34,0±4,8*+</b>       | <b>35,0±5,8**</b>          | <b>32,8±4,7*</b>            |
| 2ş(n=9)       | 50                     | <b>35,6±5,2**</b>     | 26,2±4,5                | 28,0±3,8                   | -                           |
| 2t(n=9)       | 50                     | <b>35,8±7,0</b>       | <b>45,9±6,8** ++</b>    | <b>47,2±6,3** ++</b>       | <b>43,0±5,6*</b>            |

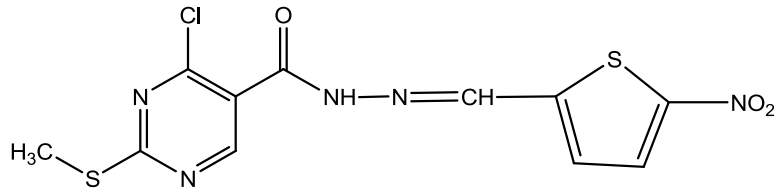
## 7.5. Antiinflatuar Aktivite Çalışma Sonuçları

Sentezlenen maddeler arasında prototip olarak seçilen 2a,2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2ö, 2p ve 2s maddelerinin Nordihidroguatik asit standart alınarak 5-LOX yöntemiyle anti-inflatuar aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda 2c, 2l, 2m ve 2s kodlu bileşiklerimizin Nordihidroguatik asite kıyasla orta derecede etki gösterdiği tespit edilmiştir.

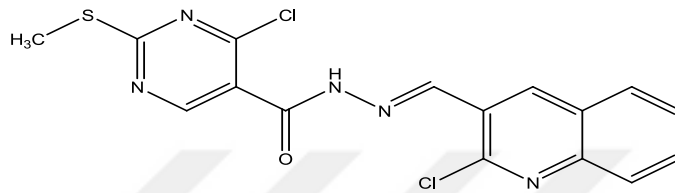
Tablo 2: Anti-inflatuar Aktivite Bulguları

| Bileşikler (100 µg/ml) | % LOX inhibisyon (Ortalama±SS) |
|------------------------|--------------------------------|
| 2a                     | 45,11±2,60                     |
| 2b                     | -----                          |
| 2c                     | 15,11±2,60                     |
| 2d                     | -----                          |
| 2e                     | -----                          |
| 2f                     | -----                          |
| 2g                     | -----                          |
| 2h                     | -----                          |
| 2k                     | -----                          |
| 2l                     | 35.11±2,60                     |
| 2m                     | 22.11±2,60                     |
| 2n                     | -----                          |
| 2o                     | -----                          |
| 2ö                     | -----                          |
| 2p                     | -----                          |
| 2s                     | 66.30±2,73                     |
| NDGA (20 µg/ml)        | 92,61 ± 1,73                   |

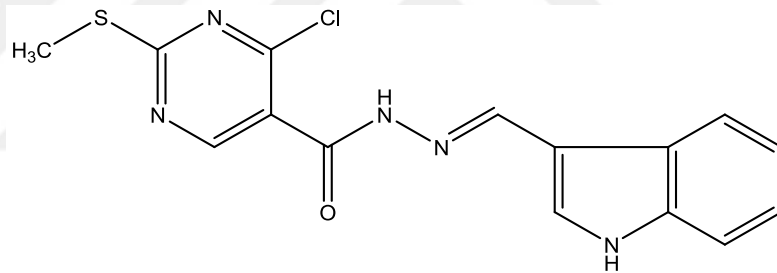
*Orta Derecede Aktivite Gösteren Bileşikler:*



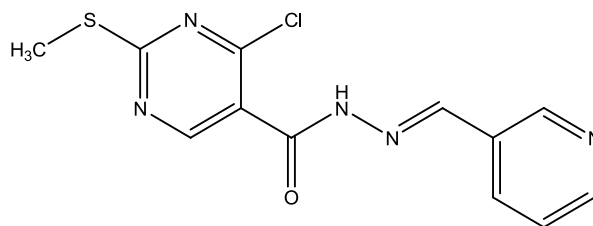
**2c**



**2l**



**2m**



**2s**

## 8. SONUÇ

Bu çalışmada etil 4-kloro-2-metiltiyopirimidin 5--karboksilat başlangıç maddesi kullanılarak bir seri hidrazit-hidrazon ve bu bileşiklerin siklizasyonu sonucunda bir seri 2,3-dihidro-3-asetil-1,3,4-okzadiazol bileşikleri sentez edilmiştir. Tez kapsamında 26 adet orijinal madde sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin, saflıkları erime noktası ve ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra, yapıları elementel analiz, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Ayrıca sentezlenen 17 hidrazon maddenin analjezik etki potansiyelleri değerlendirilmiştir. Bu maddelerden 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f ve 2m maddelerinin herhangi bir analjezik etkisi gözlemlenememiştir. 2g maddesi için 150 ve 180. dakikalarda ağırlı uyarana cevap için geçen süre aynı grubun bazal değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise herhangi bir anlamlı değişim gözlenmemiştir. 2h maddesi için 120 ve 180. dakikalardaki tepki süresi bu grubun bazal değerlerine göre ve 20, 120 ve 150. dakikalardaki değerlerin kontrol grubunun aynı zaman dilimdeki değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 2j maddesi grubun bazal değerine göre 120 ve 150. dakikalarda, kontrol grubuna göre ise 20, 60, 90, 120 ve 150.dakikalarda deney hayvanlarının ısı uyarana tepki verme süresini yükseltmiştir.

2k maddesi için ilgili dakikalarda alınan ölçüm değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20. dakikadan başlayarak 160 dakika boyunca ağırlı uyarana cevap için geçen süre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 2l maddesi için hem kendi bazal değeri hem de kontrol grubuna göre kıyaslamalarda 120. dakika ölçümlerindeki yükseklik istatistiksel anlamlılık göstermektedir. 2m maddesi uygulanan hayvanlarda ısı uyarana tepki verme süresi aynı grubun bazal değeri ile karşılaştırıldığında 120. dakikada anlamlılık gösterirken kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında 20, 40, 60, 90 ve 120. dakikada önemli derecede yüksek bulunmuştur. 2n maddesi grubun kendi bazal değerine göre 60, 90, 150 ve 180. dakikalarda ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 40, 60, 90 ve 120. dakikalarda uyarana verilen cevap için geçen süreyi artırmıştır.

2o maddesi grubun kendi bazal değerine göre 60, 90, 150 ve 180. dakikalarda ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 40, 60, 90 ve 120. dakikalarda uyarana verilen cevap için geçen süreyi artırmıştır.

2 maddesi uygulanan farelerde ısı uyarana karşı tepki verme süreleri aynı grubun bazal değerleri ile karşılaştırıldığında 60, 150 ve 180. dakikalarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında ise 20. dakikadan 150.dakikaya kadar uyarana verilen tepkiye kadar geçen süreyi artırmıştır.

2p maddesinin tepki süresinde yaptığı yükselme grubun bazal değeri ile karşılaştırıldığında 90. dakikadan 180. dakikaya kadar anlamlılık gösterirken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 90 ve 120. dakikalarda anlamlılık göstermektedir.

2r maddesi uygulanan farelerde ısı uyarana karşı tepki verme süreleri aynı grubun bazal değerine göre 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20.dakikadan itibaren 150.dakikaya kadar daha yüksek bulunmuştur.

2s maddesinin tepki süresinde yaptığı yükselme grubun bazal değeri ile karşılaştırıldığında 90. dakikadan 180. dakikaya kadar anlamlılık gösterirken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 20, 90 ve 120. dakikalarda anlamlılık göstermektedir.

Sonuç olarak, hem analjezik hem antiinflamatuvar etki için sentezlenen **2s** kodlu 4-kloro-2-metiltiyo-N'-((piridin-3-il)metiliden)pirimidin-5-karbohidrazit bileşiği umut vaad eden bir bileşik olarak tespit edilmiş olup bu konudaki geliştirme ve aktivite çalışmalarının devam ettirilmesi planlanlamaktadır. Buna ek olarak, sentezlenen tüm hidrazit-hidrazon ve 1,3,4-oksadiazolin türevlerinin antikanser başta olmak üzere anti-HIV ve antionvlsan gibi çeşitli aktivite araştırmalarının tamamlanması hedeflenmektedir.

## 9. KAYNAKLAR

Abadi AH, Eissa AAH, Hassan GS. Synthesis of novel 1,3,4-trisubstituted pyrazole derivatives and their evaluation as antitumor and antiangiogenic agents. *Chem Pharm Bull* 2003; 51: 838-44.

Abdel-Aziz M, Abdel-Rahman H. Synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 3384-3388.

Abdel-Aziz M, Abdel-Rahman HM. Synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives. *Eur J Med Chem.* 2012; 45: 3384-3388.

Ali A, Somayeh SS, Abbas S. Synthesis and antimycobacterial activity of 2-(phenylthio)benzoylarylhydrazone derivatives. *Iranian J Pharm Res.* 2011; 10(4): 727-731.

Ali, A, Mohammad, T, Davood, Abbas, S. Synthesis and analgesic activity of N-aryl hydrazone derivatives of mefenamic acid. *J Pharm Pharm Sci.*, 2005, 8(3):419-25.

Allam YA, Nawwar GAM . Facile synthesis of 3-spiroindolines. *Heteroatom Chem.* 2002; 13: 207-210.

Almasirada A, Samiee-Sadra S, Shafieeb A. Synthesis and Antimycobacterial Activity of 2-(Phenylthio)benzoylarylhydrazone Derivatives. *IJPR* 2011; 10 (4): 727-731.

Altıntop MD, Özdemir A, Turan-Zitouni G, İlgin S, Atlı Ö, İscan G, Kaplancıklı ZA. Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2012; 58: 299-307.

Ajani OO, Obafemi CA, Nwinyi OC, Akinpelu DA. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2010; 18: 214-221.

Amal H, Ergenç N. Some isonicoticoyl-hydrazones. *İ.Ü. Fakültesi Mecmuası.* 1957; 22: 390-392.

Armesto D, Gallego MG, Horspool WM, Ramos A. Unexpected reactivity of the anion derived from benzophenone benzoylhydrazone in the presence of electrophiles. *Tetrahedron Lett* 1988; 29: 3581-4.

Asif M. Pharmacologically potentials of hydrazone containing compounds: a promising scaffold. *Int J Adv Chem.* 2014; 2 (2): 85-103.

Bacu E, Couture A, Grandclaudon P. Synthesis and characterization of 2,2-disubstituted-5-(2-phenothiazin-10-ylethyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles. *Synth Commun.* 2003; 33: 143-151.

Balcı M. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi. 2000, 1. Baskı. Metu Press, Ankara.

Bekheit MM, El-Shabaky AR, Gad Allah MT. Synthesis, spectroscopic characterization and antimicrobial studies of some metal complexes with 2-acetylpyridine phenoxyacetyl hydrazone (HAPPA). 2013; doi: 10.1016/j.arabic.2013.07.025.

Bernardino AMR, Gomes AO, Karen S. Charret Antônio C.C. Freitas ,Machado GMC, Marilene M, Cavalheiro C, Leon LL, Amara VF. Synthesis and leishmanicidal activities of 1-(4-X-phenyl)-N'-[(4-Y-phenyl)methylene]-1H-pyrazole-4 carbohydrazides. *Eur J Med Chem.* 2006; 41: 80-87.

Berl FP, Jorge SD, Pasqualoto KFM, Ferreira AK, Maria DA, Zorzi RR, Bortolozzo LS, Lindoso JAL, Tavares LC. 5-Nitro-2-furfuriliden derivatives as potential anti-Trypanosoma cruzi agents: Design, synthesis, bioactivity evaluation, cytotoxicity and exploratory data analysis. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21 : 5395–5406.

Bhandari SV, Bothara KG, Raut MK, Patil AA, Sarkate AP, Mokale VJ. Design, 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 Nonulcerogenic Derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2008; 16 : 1822–1831.

Bijev A. New Heterocyclic hydrazones in the search for antitubercular agents: synthesis and in Vitro Evaluations. *Lett Drug Des Discov* 2006; 3: 506-512.

Brehme R, Enders D, Fernandez R, Lassaletta J M. Aldehyde N,N-Dialkylhydrazones as Neutral Acyl Anion Equivalents: Umpolung of the Imine Reactivity. *Eur J Org Chem.* 2007; 34: 5629- 5660.

Burch HA. Nitrofuryl Heterocycles. V. 4-Acyl-5,5-dialkyl- 2-(5-nitro-2-furyl)-D2-1,3,4-oxadiazolines. *J Med Chem.* 1967; 10: 91-3.

Büyüktimkin S, Rollas S, Ülgen M, Ötük G. Some 1,3,4-oxadiazline derivatives prepared by starting from benzylic acid hydrazide aryl hydrazones and their antimicrobial evaluation. *Pharmazie* 1990; 45 : 865.

Carvalho SA, Silva EF, Santa-Rita RM, Castro SL, Fraga CAM. Synthesis and antitrypanosomal profile of new functionalized 1,3,4-thiadiazole-2-arylhydrazone derivatives, designed as non-mutagenic megalozol analogues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004; 14: 5967-5970.

Cerioni G, Maccioni E, Cardia MC, Vigo S, Mocci F. Characterization of 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazolines by multinuclear magnetic resonance and density functional

theory calculations. Investigation on a case of very remote Hammett correlation. *Magn Reson Chem.* 2009; 47: 727-33.

Cesur Z, Büyüktimkin S, Büyüktimin N, Derbentli Ş. Synthesis and antimicrobial evaluation of some arylhydrazones of 4-[(2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)azo]benzoic acid hydrazide. *Arch Pharm. (Weinheim)* 1990; 323: 141-144.

Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasımoğlu Ö, Kaya D. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidinones. *Arch Pharm (Weinheim)* 1994; 327: 271-72.

Chaaban I, El Khawass ESM, El Razik HAA, El Salamouni NS, Redondo-Horcajo M, Barasoain I, Díaz JF, Yli-Kauhaluoma J, Moreira VM. Synthesis and biological evaluation of new oxadiazoline-substituted naphthalenyl acetates as anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2014; 87: 805-813.

Cui Z, Li Y, Ling Y, Huang J, Cui J, Wang R, Yang X. New class of potent antitumor acylhydrazone derivatives containing furan. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 5576-5584.

Cui J, Liu L, Zhao D, Gan C, Huang X a, Xiao Q, Qi B, Yang L, Huang Y. Synthesis, characterization and antitumor activities of some steroidal derivatives with side chain of 17-hydrazone aromatic heterocycle. *Steroids* 2015; 95 : 32–38.

Chawla R, Arora A, Parameswaran MK, Sharmya PC, Michael S, Ravi TK. Synthesis of Novel 1,3,4-oxadiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Acta Poloniae Pharm-Drug Research*, 2010; 67 (3): 247-253.

Chimenti F, Bizzarri B, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Granese A, Carradori S, D'Ascenzio M, Lilli D, Rivanera D. Synthesis and biological evaluation of novel

2,4-disubstituted-1,3-thiazoles as anti-Candida spp. agents. *Eur J Med Chem.* 2011; 46; 378-382.

Cocco MT ,Congiu C , Lilliu V , Onnis V. Synthesis and in vitro antitumoral activity of new hydrazinopyrimidine-5-carbonitrile derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14: 366-372.

Cui Z, Li Y, Ling Y, Huang J, Cui J, Wang R, Yang X. New class of potent antitumor acylhydrazone derivatives containing furan. *Eur J Med Chem,* 2010; 45(12): 5576-5584.

Çıkla P, Küçükgülzel G, Küçükgülzel İ, Rollas S, De Clercq E, Pannecouque C, Andrei G, Snoeck R, Şahin F, Byarak OB. Synthesis and evaluation of antiviral, antitubercular and anticancer activities of some novel thioureas derived from 4-aminobenzohydrazide hydrazones. *Marmara Pharm J.* 2010; 14: 13-20.

Çıkla P, Özşavcı D, Bingöl-Özakpınar Ö, Şener A, Çevik Ö, Özbaş-Turan S, Akbuğa J, Şahin F, Küçükgülzel G. Synthesis, Cytotoxicity, and Pro-Apoptosis Activity of Etodolac Hydrazide Derivatives as Anticancer Agents. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2013; 346: 367–379.

Çukurovalı A, Yılmaz İ, Gur S, Kazaz C. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolyhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring. *Eur J Med Chem.* 2006; 41: 201-207.

Deep A, Jain S, Sharma PC, Verma P, Kumar M, Dora CP. Design and biological evaluation of biphenyl-4-carboxylic acid hydrazide-hydrazone for antimicrobial activity. *Acta Pol Pharm.* 2010; 67(3): 255-259.

Dewangan D, Pandey A, Sivakumar T, Rajavel R, Dubey DR. Synthesis of some novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole and its analgesic, anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-tubercular activity. *Int J ChemTech Res.* 2010; 3: 1397-1412.

Desai NC, Dodiya AM. Conventional and microwave techniques for the synthesis and antimicrobial studies of novel 1-[2-(2-chloro-6-methyl(3-quinolyl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazolin-3-yl]-3-(aryl)prop-2-en-1-ones. *Arabian Journal of Chemistry* 2011; 1: 10-15.

Desai NC, Vaghani HV, Bhatt Kai Rajpara KM, Joshi VV. Synthesis of novel pyrimidine and pyrazole hybrids as potential antimicrobial agents. *Indian J Chem.* 2015; 54: 643-649.

Distinto S, Meleddu R, Yanez M, Cirilli R, Bianco G, Sanna ML, Arridu A, Cossu P, Cottiglia F, Faggi C, Ortuso F, Alcaro S, Maccioni E. Drug design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of selective monoaminoxidase B inhibitors based on 3-acetyl-2-dichlorophenyl-5-aryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole chemical scaffold. *Eur J Med Chem.* 2016; 108: 542-552.

Durgun B, Capan G, Ergenç N, Rollas S. Synthesize, characterization and biological evaluation of new benzylidenebenzohydrazides and 2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles. *Pharmazie* 1993; 48 : H.12

Doğan NH, Duran A, Rollas S, Şener G, Armutak Y, Keyer-Uysal M. synthesis and structure elucidation of some new hydrazones and oxadiazines: anticonvulsant activities of 2-(3-acetyloxy-2-naphthyl)-4-acetyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazolines. *Med Sci Res.* 1998; 26: 755-758.

Eid AI, Ragab FA, El-Ansary SL, El-Gazayerly SM, Mourad FE. Synthesis of new 7-substituted 4-methylcoumarin derivatives of antimicrobial activity. *Arch Pharm (Weinheim)* 1994; 327: 211-3.

El Ashry ESH, Abdel Rahman MA, El Kılany Y, Rashed N. Reaction of 1,2:5,6-di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranos-3-ulose benzoylhydrazone with acetic anhydride. *Carbohydr Res.* 1987; 163 : 123-126.

Edrees MM, Farghaly TA, El-Hag FAA, Abdalla MM. Modulation of doxorubicin activity in cancer cells by conjugation with fatty acyl and terpenyl hydrazones. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 1947–1954.

Effenberger K, Breyer S, Schobert R. Modulation of doxorubicin activity in cancer cells by conjugation with fatty acyl and terpenyl hydrazones. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 1947–1954.

Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler.* 3. Baskı. Ankara: 2005, s: 82, 183.

Ergenç N, Rollas S, Topaloğlu Y, Ötük G. Synthesis and characterization of new 1,3,4-oxadiazolines. *Arch Pharm.* 1989; 322: 837-8.

Ergenç N, Günay NS, Demirdamar R. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *Eur J Med Chem.* 1998; 33: 143-148.

Ergenç, N.; Günay, N.S. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives, *Eur J Med Chem.* 1998; 33: 143-148.

Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların tanınması ve kantitatif tayini.* V. Baskı. İstanbul: 1999, s: 208-213.

Ersan S, Nacak S, Berkem R. Synthesis and antimicrobial activity of N-[(*α*-methyl)benzylidene]-(3-substituted-1,2,4-triazol-5-yl-thio)Acetohydrazides. *Il Farmaco.* 1998; 53: 773–776.

Fathy NM, Abdel-Motti F, Abdel-Megeid FME. Synthesis of some thienoquinoline derivatives with expected pharmacological activity. *Com Fac Sci Univ Ank* 1991;37: 1-8.

Farghaly AAH. Synthesis, reactions and antimicrobial activity of some new indolyl-1,3,4-oxadiazole, triazole and pyrazole derivatives. *J Chin Chem Soc* 2004; 51: 147-56.

Fuloria NK, Singh V, Shaharyar M, Ali M. Synthesize and antimicrobial evaluation of some new oxadiazoles derived from phenylpropionohydrazides. *Molecules* 2009; 14: 1898-1903.

Giraldi T, Goddard PM, Nisi C, Sigon F. Antitumor activity of hydrazones and adducts between aromatic aldehydes and p-(3,3-dimethyl-1-triazeno)benzoic acid hydrazide. *J Pharm Sci.* 1981; 69(1): 97-98.

Gurkok G, Altanlar N, Suzen S. Investigation of antimicrobial activities of indole-3-aldehyde hydrazide/hydrazone derivatives. *Chemotherap* 2009; 55(1): 15-9.

Gürsoy A, Demirayak S, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *Pharmazie* 1990; 45(4):246-250.

Gürsoy A, Karali NL. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[[3-Phenyl-4(3h)-quinazolinone-2-Yl)mercaptoacetyl]hydrazono]-1H-2-indolinones ", *Eur J Med Chem.* 2003; 38: 633-643.

Gürsoy E, Guzeldemirci NU. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2007; 42 : 320-326.

Güzel Ö, Innocentib A, Scozzafavab A, Salman A, Parkkilac S, Hilvoc M, Supuranb CT. Carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and inhibition studies against mammalian isoforms I–XV with a series of 2-(hydrazinocarbonyl)-3-substituted-phenyl-1H-indole-5-sulfonamides. *Bioorg Med Chem.* 2008; 18: 152-158.

Gokce M, Utku S, Kupeli E. Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities of 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal) hydrazone derivatives. *Eur J Med Chem.* 2009; 44 : 3760–3764.

González-Baró AC, Pis-Diez R, Parajón-Costa BS, Rey NA. Spectroscopic and theoretical study of the o-vanilin hydrazone of the mycobactericidal drug isoniazid. *J Mol Struct.* 2012;1007: 95–101.

Hamdi N, Passarelli V, Romerosa A. Synthesis, spectroscopy and electrochemistry of new 4-(4-acetyl-5-substituted-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy-2H-chromen-2-ones as a novel class of potential antibacterial and antioxidant derivatives. *C.R.Chimie.* 2011; 4: 548-555.

Han D, Meng XB, Wang LN, Liu H, Yao Y, Wang Z, Yang ZJ, Liu ZM, Li ZJ. Efficient synthesis of a series of novel fructose-based 3-acetyl-5-alkyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives and studies of the reaction mechanism. *Tetrahedron: Asymmetry* 2009; 20: 399-410

Hassan E, Al-Ashmawi MI, Abdel-Fattah B. Synthesis and antimicrobial testing of certain oxadiazoline and triazole derivatives. *Pharmazie* 1983; 38: 833-5.

Hassan GS, El-Emam AA, Gad LM, Barghash AEM. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues. *Saudi Pharm J.* 2010; 18: 123–128.

Hassan GS, Kadry HH, Abou-Seri SM, Ali MM, El-Din Mahmoud AE. Synthesis and in vitro cytotoxic activity of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidines and related pyrazole hydrazones toward breast adenocarcinoma MCF-7 cell line. *Bioorg Med Chem.* 2011; 19: 6808–6817.

Hearn MJ, Chanyaputhipong PY. Preparation and spectroscopic properties of 3-acetyl-1,3,4-oxadiazolines. *J Heterocyclic Chem.* 1995; 32: 1647-49.

Hu Y, Lu X, Chen K, Yan R, Li QS, Zhu HL. Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling of 1,3,4-oxadiazoline analogs of combretastatin-A4 as novel antitubulin agents. *Bioorg Med Chem.* 2012; 20: 903–909.

Holla BS, Gonsalves R, Shenoy S. Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes. *Eur J Med Chem.* 2000; 35: 267–271.

Inam A, Siddiqui SM, Macedo TS, Moreira DRM, Lima Leite AC, Pereira Soares MB, Amir A. Design, synthesis and biological evaluation of 3-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionic acid hydrazones as antiprotozoal agents. *Eur J Med Chem.* 2014; 75: 67-76.

Ishii M, Jorge SD, De Oliveira AA, Palace-Berl F, Sonehara IY, Pasqualoto KFM, Tavares LC. Synthesis, molecular modeling and preliminary biological evaluation of a set of 3-acetyl-2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole as potential antibacterial, anti-*Trypanosoma cruzi* and antifungal agents. *Bioorg Med Chem.* 2011; 19: 6292-6301.

Islam R, Mohsin M. Synthesis of isatin, 5-chloroisatin and their D2-1,3,4-oxadiazoline derivatives for comparative study on brine shrimp. *Bangladesh J Pharmacol.* 2007; 2: 7-12.

Ismail AM, Yousif MY, Metwally MA, El-Kerdawy MM. Synthesis of substituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles as potential antimicrobial agents. *Indian J Chem.* 1984; 23B: 489-491.

Jin L, Chen J, Song B, Chen Z, Yang S, Li Q, Hu D, Xu R. Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substitutedphenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16: 5036-40.

Jin YX, Zhong AG, Ge CH, Pan FY, Yang JG, Wu Y, Xie M, K HW. A novel difunctional acylhydrazone with isoxazole and furan heterocycles: Syntheses, structure, spectroscopic properties, antibacterial activities and theoretical studies of (E)-N0-(furan-2-ylmethylene)-5-methylisoxazole-4-carbohydrazide. *J Molec Struc.* 2012; 1010: 190-196.

Jorgea SD, Palace-Berla F, Pasqualotob KFM, Ishiia M, Ferreirab AK, Berrab CM, Boschb RV, Mariab DA, Tavaresa LC. Ligand-based design, synthesis, and experimental evaluation of novel benzofuroxan derivatives as anti-Trypanosoma cruzi agents. *Eur J Med Chem* 2013; 64:200-214.

Joshi SD, Vagdevi HM, Vaidya VP, Gadaginamath GS. 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. *Eur J Med Chem.* 2008; 43: 1989-1996.

Jordão AK, Ferreira VF, Lima MS, Maria C. B. V. De Souza MCBV, Carlos ECL, Castro HC, Geraldo RB, Rodrigues CR, Almeida MCB, Cunha AC. Synthesis, antiplatelet and in silico evaluations of novel N-substituted-phenylamino-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazides. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17: 3713–3719.

Kalsi R, Pande K, Bhalla TN, Barthwal JP. Synthesis and anti-inflammatory activity of indolyl azetidinones. *Ind J Pharm Sci.* 1990; 52 (3): 129-134.

Kaplanek R, Havlik M, Dolensky B, Rak J, Dzubak P, Konecny P, Hajduch M, Kralova J, Kral V. Synthesis and biological activity evaluation of hydrazone derivatives based on a Tröger's base skeleton. *Bioorg Med Chem.* 2015; 23: 1651–1659.

Kaplancıklı ZA, Yurttaş L, Turan Zitouni G, Ozdemir A, Goger G, Demirci F, Mohsen UA. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Pyrimidine-Hydrazones. *Lett in Drug Des &Disc.* 2014; 11: 76-81.

Kaplancıklı ZA. Synthesis of Some Oxadiazole Derivatives as New Anticandidal Agents. *Molecules.* 2011; 16: 7662-7671.

Kardeşler SS, Kaushik-Basu N, Durmaz İ, Manvar D, Basu A, Atalay R, Küçükgülzel SG. Synthesis of novel diflunisal hydrazidehydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2016; 108; 301-308.

Ke S, Li Z, Qian X. 1,3,4-Oxadiazoline-3(2H)-carboxamide derivatives as potential novel class monoamine oxidase (MAO) inhibitors: Synthesis, evaluation, and role of urea moiety. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 7565-72.

Ke S, Liu F, Wang N, Yang Q, Qian X. 1,3,4-Oxadiazoline derivatives as novel potential inhibitors targeting chitin biosynthesis: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19: 332-335.

Khalil MA, El-Sayed OA, El-Shamy HA. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel oxa(thia)diazolylquinolines and oxa(thia)diazepino[7,6-b]quinolines. *Arch Pharm (Weinheim)*, 1993; 326: 489-92.

Khan SA, Pooja M, Shabir P, Darpan K. Hydrazone derivatives of quinoxalinone as antimicrobial and antiinflammatory agents. *Acta Pol Pharm.* 2009; 66(2): 169-72.

Kim S, Yoon JY. Hydrazones. *Sci. Synth.* 2004; 27: 671-722.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç E, Unsalan S, Kandenirli S, Shvets N, Rolls S, Anatholy D. Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the

study of their structure-antituberculosis activity. *Eur J Med Chem.* 2006; 41: 1253-1261.

Koçyiğit-Kaymakcioglu B, Oruc-Emre E.E, Unsalan S, Rollas S. Antituberculosis activity of hydrazones derived from 4-fluorobenzoic acid hydrazide. *Med Chem Res.* 2009; 18: 277-286.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç-Emre EE, Ünsalan S, Tabanca N, Khan SI, Wedge DE, İşcan G, Demirci F, Rollas S. Synthesis and biological activity of hydrazide-hydrazones and their corresponding 3-acetyl-2,5-disubstituted-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazoles. *Med Chem Res.* 2012; 21 (11): 3499-3508.

Koopaei MN, Assarzadeh MJ, Almasirad A, Ghasemi-Nirib SF, Amini M, Kebriaeezadeh A, Koopaei NN, Ghadimi M, Tabei A. Synthesis and analgesic activity of novel hydrazide and hydrazine Derivatives. *IJPR* 2013; 12 (4): 721-727.

Konstantinović SS, Tomić J, Savić J, Zlatković M, Mirković JJ, Dugalić GVS. The Synthesis And Antimicrobial Activity of Isatin-3-(4'-Hydroxy)benzoylhydrazone. *Adv Tech.* 2015; 4(1): 49-53.

Kulandasamy R, Adhikari AV, Stables JP. Synthesis and anticonvulsant activity of some new bishydrazones derived from 3,4-dipropoxythiophene. *Eur J Med Chem.* 2009; 44: 3672–3679.

Kumar P, Narasimhan B, Yogeewari P, Sriramb D. Synthesis and antitubercular activities of substituted benzoic acid N-substituted benzylidene/furan-2-ylmethylene)-N-(pyridine-3-carbonyl)-hydrazides. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 6085-6089.

Kumar D, Bux FB, Singh Arun. Synthesis and biological activity of azetidione. *Rasāyan J Chem.* 2010; 3: 497-502.

Kulandasamy R, Adhikari AV\*, Stables JP. Synthesis and anticonvulsant activity of some new bishydrazones derived from 3,4-dipropoxythiophene. *Eur J Med Chem.* 2009; 44 : 3672–3679.

Kuriakose M, Prathapachandra Kurup MR, Suresh E. Spectral characterization and crystal structure of 2-benzoylpyridine nicotinoyl hydrazone. *Spec Acta Part A.* 2007; 66 : 353–358.

Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Küçükgülzel I, Kiraz M. Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. *Eur J Med Chem.* 1999; 34: 1093–1100.

Küçükgülzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem.* 2002; 37: 197–206.

Küçükgülzel ŞG, Mazi A, Şahin F, Öztürk S, Stables J. Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazone. *Eur J Med Chem.* 2003; 38: 1005-1013

Küçükgülzel ŞG, Koç D, Çıkla-Süzgün P, Özsavcı D, Bingöl-Özakpınar Ö, Mega-Tiber P, Arun O, Erzincan P, Sağ-Erdem S, Şahin F. Synthesis of tolmetin hidrazit-hydrazone and discovery of a potent apoptosis inducer in colon cancer cells. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2015; 348: 730-742.

Ling A, Plewe M, Gonzalez J, Madsen P, Sams CK, Lau J, Gregor V, Murphy D, Teston K, Kuki A, Shi S, Truesdale L, Kiel D, May J, Lakis J, Anderes K, Iatsimirskaia E, Sidemann UG, Knudsen LB, Brand CL, Polinsky A. Human Glucagon Receptor Antagonists Based on Alkylidene Hydrazides. *Bioorg Med Chem Lett.* 2002; 12: 663–666.

Lima LM, Frattani FS, Santos J., Castro HC, Fraga CAM, Zingali RB, Barreiro EJ. Synthesis and anti-platelet activity of novel arylsulfonateacylhydrazone derivatives, designed as antithrombotic candidates. *Eur J Med Chem.* 2008; 43: 348-356.

Liu WY, Li HY, Zhao BX, Shin DS, Lian S, Miao JY. Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. *Carbohydr Res.* 2009; 344(11): 1270-1275.

Lopes BA, Migue E, Kümmerle EA, Rumjanek MV, Fraga AC, Barreiro JE. Characterization of Amide Bond Conformers for a Novel Heterocyclic template of N-acylhydrazone Derivatives. *Molecules* 2013;18: 11683-11704.

Lou J, Liu Z, Li Y, Zhou M, Zhang Z, Zheng S, Wang R, Li J. Synthesis and anti-tumor activities of N<sup>0</sup>-benzylidene-2-(4-oxothieno[2,3-d] pyrimidin-3(4H)-yl)acetohydrazone derivatives. *Bioorg Med chem Lett.* 2011; 21: 6662–6666.

Mallikarjuna BP, Sastry BS, Kumar GVS, Rajendraprasad Y, Chandrashekar SM, Sathisha K. Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazone analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring systems – A novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents. *Eur J Med Chem.* 2009; 44: 4739–4746.

Malhotra M, Monga V, Sharma S, Jain J, Samad A, Stables J, Deep A. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of (E)-N'-(substituted-benzylidene)isonicotinohydrazone derivatives as potent anticonvulsant agents. *Med Chem Res.* 2012; 21(9): 2145-2152.

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

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

Mazi A. Diflunsial'den Hareketle Yeni Hidrazit-Hidrazonların Sentezi ve Yapılarının aydınlatılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2002, İstanbul (Danışman: Yrd.Doç.Dr.Güniz Küçükgül).

Metwally KA, Abdel-Aziz LM, Lashine EM, Husseiny MI, Badawy RH. Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2006; 14(24): 8675-8682.

Moreau S, Varache-Lembege M, Larrouture S, Fall D, Neveu A, Deffieux G, Vercauteren J, Nuhrich A. (2-Arylhidrazonomethyl)-substituted xanthenes as antimycotics: synthesis and fungistatic activity against *Candida* species. *Eur J Med Chem*. 2002; 37: 237-253.

Moldovan CM, Oniga O, Pârvu A, Tiperciuc B, Verite P, Pîrn A, Cris O, Bojit M, Pop R. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole. *Eur J Med Chem*. 2011; 46 : 526-534.

M.Ali O, H.Amer H, Adel A, Abdel-Rahman H. Synthesis and antiviral evaluation of sugar uracil-1-ylmethylhydrazones and their oxadiazoline derivatives. *Synthesis* 2007; 18: 2823-2828.

Mogilaiah K, Swamy KT, Chandra VA, Srivani N. Microwave assisted synthesis of 1,3,4-oxadiazolyl 1,8-naphthyridines under solvent-free conditions using solid support. *Ind J Chem*. 2009; 48: 1462-1465.

Mussa SM. Synthesis and biological activity of some pyrrolopyrimidine compounds. *J Sebha Uni (Pure and Applied Sciences)*. 2012; 11 (1): 96 – 106.

Nataliya P, Belskaya WD, Vasiliy AB. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *Arkivoc* 2010; i: 275-332.

Onnis V, Cocco MT, Fadda R, Congiu C. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-(hydrazonocarbonyl)pyridines. *Bioorg Med Chem*. 2009; 17: 6158–6165.

Osório TM, Monache FD, Chiaradia LD, Mascarello A, Stumpf TR, Zanetti CR, Silveira DB, Barardi CRM, Smânia EFA, Viancelli A, Garcia LAT, Yunes RA, Nunes RJ, Smânia A. Jr. Antibacterial activity of chalcones, hydrazones and oxadiazoles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorg Med Chem* 2012; 17( 22): 225–230.

Onnis V , Cocco MT, Fadda R, Congiu C. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-(hydrazonocarbonyl)pyridines. *Bioorg Med Chem*. 2009; 17: 6158–6165.

Özdemir A, Kaplancıklı ZA, Turan-Zitouni G, Revial G. Synthesis of some novel hydrazone derivatives and evaluation of their antituberculosis activity. *Marmara Pharm J*. 2010; 14(2): 79-83.

Özdemir A, Turan-Zitouni G, Asim Kaplancikli Z, İşcan G, Khan S, Demirci F. Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]-pyridine derivatives. *Eur J Med Chem*. 2010; 45(5): 2080-2084.

Özdemir Z, Gökçe M, Karakurt A. Synthesis and analgesic, antiinflammatory and antimicrobial evaluation of 6-Substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(Substituted benzal) hydrazone Derivatives. *J Pharm Sci*. 2012; 37: 111-122.

Özdemir A, Turan-Zıtounı G, Kaplancıklı ZA, Altıntop MD. The synthesis of some new hydrazone derivatives containing the benzothiazole moiety. *J Serb Chem Soc*. 2012; 77 (2) 141–146.

Özkay Y , Tunalı Y b, Karaca H, Işıkdağ İ. Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *Eur J Med Chem.* 2010; 45 : 3293-3298.

Pavan FR, Maia PIS, Leite SRA, Deflon VM, Batista AA, Sato DN, Franzblau SG, Leite CQF. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 1898–1905.

Pieczonka AM, Strzelczyk A, Sadowska B, Mlosto G, Staczek P. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of hydrazones derived from 3-oxido-1H-imidazole-4-carbohydrazides. *Eur J Med Chem.* 2013; 64: 389- 395.

Papakonstantinou-Garoufalias S, N. Pouli, P. Marakos , Chytyroglou-Ladas A. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole. *Il Farmaco* 2002; 57: 973-977.

Palace-Berl F, Jorge SD, Pasqualoto KFM, Ferreira AK, Maria DA, Zorzi RR, De Sa Bortolozzo L, Lindoso JAL, Tavares LC. 5-Nitro-2-furfuriliden derivatives as potential anti-Trypanosoma cruzi agents: Design, synthesis, bioactivity evaluation, cytotoxicity and exploratory data analysis. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21: 5395-5406

Parmar SS, Gupta AK, Gupta T, Stenberg VI. Synthesis of substituted benzylidinohydrazines and their monoamine oxidase inhibitory and anticonvulsant properties. *J Pharm Sci.* 1975; 64: 154-157.

Puskullu MO, Shirinzadeh H, Nenni M, Gurer-Orhan H, Suzen S. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of new quinoline-2-carbaldehyde hydrazone derivatives: bioisosteric

melatonin analogues. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015; Early Online: 1–5. DOI: 10.3109/14756366.2015.1005012.

Radwan MAA, Ragab EA, Sabry NM, El-Shenawy SM. Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential antiinflammatory and analgesic agents. *Bioorg Med Chem.* 2007; 15: 3832-41.

Ragavendran J, Sriram D, Patel SK, Reddy IV, Bharathwajan N, Stables J, Yogeewari P. Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. *Eur J Med Chem.* 2007; 42: 146–151.

Rahman VP, Mukhtar S, Ansari WH, Lemiere G. Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide. *Eur J Med Chem.* 2005; 40(2): 173-184.

Rajak H, Kharya MD, Mishra P. Biologically Active 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles. *Int J Pharm Sci and Nanotech.* 2009; 2(1): 390-406.

Rollas S. Synthesis and spectrometric analysis of some hydrazide hydrazones I. *J Fac Pharm., Ist.* 1981; 17: 41.

Rollas S, Topaloğlu Y. Synthesis of 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazole-3-thione and 2,3-dihidro-1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm.Uni Mar.* 1986; 2 (1): 1-6.

Rollas S, Gülerman N, Erdeniz H. 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 (2002) 171-174.

Rollas S, Karakuş S. The synthesis and biological activities of 3-acyl- 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole / 3-acyl-1,3,4-oxadiazoline derivatives obtained from hydrazide-hydrazones. *Marmara Pharm J.* 2012; 16: 120-133.

Rostom SA, Ashour HM, Abd El Razik HA. Synthesis and biological evaluation of some novel polysubstituted pyrimidine derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2009; 342(5): 299-310.

Savini L, Chiasserini L, Travagli V, Pellerano C, Novellino E, Cosentino S, Pisano MB. New  $\alpha$ -(N)-heterocyclichydrazones: evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity. *Eur J Med Chem.* 2004; 39: 113-122.

Saragapani M, Reddy VM. Pharmacological Screening of Isatin-[N-(2-alkyl Benzoxazole-5-carbonyl)] Hydrazones. *Indian J of Pharm Sci.* 1997; 59(3):105-109.

Sharma CS, Jadon G, Singh HP, Ankalgi AD, Ranawat MS, Diwaker AK. Synthesis, spectral and biological evaluation of some hydrazone derivatives. *IJARPB.* 2012; 2(1):28-33.

Shyma PC, Kalluraya B, Peethambar SK, Telkar S, Arulmoli T. Synthesis, characterization and molecular docking studies of some new 1,3,4-oxadiazolines bearing 6-methylpyridine moiety for antimicrobial property. *Eur J Med Chem.* 2013; 68: 394-404.

Shubhangi P, Piste WPB. Novel Synthesis Of Oxadiazole Derivatives With Pyrimidine Moiety. *Waghamale and Piste, IJPSR,* 2013; 4(11): 4416-4421.

Silva GA, Costa LMM, Brito FCF, Miranda ALP, Barreiro EJ, Fraga CAM. New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10H-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2004;12: 3149-3158.

Silva de Miranda A, Júnior WB, Cupertino da Silva YK, Alexandre-Moreira MS, Castro RP, Sabino JR, Lião LM, Lima LM, Barreiro EJ. Design, Synthesis, Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of Novel Piroxicam Analogues. *Molecules* 2012; 17(12): 14126-14145.

Singh V, Srivastava VK, Palit G, Shanker K. Coumarin congeners as antidepressants. *Arzneim-Forsch Drug Res.* 1992; 42 (8): 993-996.

Singh M., Raghav N. Biological Activities of Hydrazones: A Review. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011; 3 (4): 26-32.

Singh P, Singh AK, Singh VP. Synthesis, structural and corrosion inhibition properties of some transition metal(II) complexes with o-hydroxyacetophenone-2-thiophenoyl hydrazone. *Polyhedron.* 2013; 65: 63:81.

Sondhi SM, Dinodia M, Kumar A. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14: 4657-4663.

Soares de Oliveira C, Lira BF, Barbosa-Filho JM, Lorenzo JGF, de Athayde-Filho PF. Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. *Molecules* 2012; 17: 10192-10231; doi:10.3390/molecules170910192.

Sreejaa PB, Sreekantha A, Nayara CR, Kurupa MRP, Usmanb A, Razakb IA, Chantraprommab S, Fun HK. Synthesis, spectral studies and structure of 2-hydroxyacetophenone nicotinic acid hydrazine. *J Mol Struct.* 2003; 645: 221–226.

Sridhar SK and Ramesh A. Synthesis and pharmacological activities of hydrazones, schiff and mannich bases of isatin derivatives. *Biol Pharm Bull.* 2001; 24(10): 1149-1152.

Sriram D, Yogeewari P, Madhu K. Synthesis and in vitro and in vivo antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones. *Bioorg Med. Chem. Lett* 2005; 15: 4502-4505.

Sriram D, Yogeewari P, Madhu K. Synthesis and in vitro antitubercular activity of some 1-[(4-sub)phenyl]-3-(4-{1-[(pyridine-4-carbonyl)hydrazono]-ethyl}phenyl)-thiourea. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 16: 876–878.

Somogyi L. Notes on the reactions of ketone acylhydrazones under acylation conditions. *Tetrahedron* 1985; 41 (22): 5187-5190.

Somogyi L. stereochemical aspects of the formation of diastereoisomeric 3-acetyl-2-(polyacetoxyalkyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles. *Carbohydr Res.* 1988; 182: 19-29.

Somogyi L. Synthesis, oxidation and dehydrogenation of cyclic N,O- and N,S-acetals. Part III. [1,2] Transformation of N, O-acetals: 3-Acyl-1,3,4-oxadiazolines. *J Heterocyclic Chem* 2007; 44: 1235-46.

Swamy BN, Suma TK, Rao G, Reddy GC. Synthesis of isonicotinoylhydrazones from anacardic acid and their in vitro activity against *Mycobacterium smegmatis*. *Eur J Med Chem.* 2007; 42: 420-424.

Szarvasi E, Fontaine L, Betbeder-Matibet A. Antimicrobials. New nitrofurans derivatives. *J Med Chem*, 1973; 16 (3): 281-287.

Tatar E, Küçükgülzel İ, Daelemans D, Talele TT, Kaushik-Basu N, De Clercq E, Pannecouque C. Some Hydrazones of 2-Aroylamino-3-methylbutanohydrazide: Synthesis, Molecular Modeling Studies, and Identification as Stereoselective Inhibitors of HIV-1. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2013; 346: 140–153.

Tatar E, Şenkardeşler S, Erdinç H., Sellitepe HE, Küçükgülzel SG, Karaoğlu A, Bozdeveci A, Clercq ED, Pannecouque C, Hadda TB, Küçükgülzel İ. Synthesis, and prediction of molecular properties and antimicrobial activity of some acylhydrazones derived from N-(arylsulfonyl)methionine. *Turk J Chem.* 2016; 40: 510-534.

Terzioğlu N, Gürsoy A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *Eur J Med Chem.* 2003; 38(7-8): 781-786.

Tian B, He M, Tang S, Hewlett I, Tan Z, Li J, Jin Y, Yang M. Synthesis and antiviral activities of novel acylhydrazone derivatives targeting HIV-1 capsid protein. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19 (8): 2162-2167.

Thiayarajan G, Pandey A, Mayer P, Thamarachelvan A. Microwave synthesis, crystal structure and spectroscopic investigations of 2-([(2E)-(2-chlorobenzylidene) hydrazine] carbonyl) benzenesulfonamide and 2-([(2E)-2-[4-(dimethylamino) benzylidene] hydrazine} carbonyl) benzenesulfonamide. *Indian J Chem.* 2014; 53B: 200-207.

Thomas KD, Adhikari AV, Telkar S, Chowdhury IH, Mahmood R, Pal NK, Rowd G, Sumesh E. Design, synthesis and docking studies of new quinoline-3-carbohydrazide derivatives as antitubercular agents. *Eur J Med Chem.* 2011; 46: 5283-5292.

Thomas AB, Nanda RK, Kothapalli LP, Hamane SC. Synthesis and biological evaluation of Schiff's bases and 2-azetidinones of isonicotinyl hydrazone as potential antidepressant and nootropic agents. *Arabian J Chem.* 2011; xxx, xxx-xxx

Tian B, He M, Tang S, Hewlett I, Tan Z, Li J, Jin Y, Yang M. Synthesis and antiviral activities of novel acylhydrazone derivatives targeting HIV-1 capsid protein. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19 : 2162-2167.

Todeschini AR, Miranda AL, Silva CM, Parrini SC, Barreiro SC. Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *Eur J Med Chem.* 1998; 33:189-199.

Tsoleridis CA, Stephanidou-Stephanadou J, Gounaridis P, Zika H, Pozarentzi M. Unusual reaction of N-aryldihydrocyclopenta-pyrazolidinol with ketenes: formation of 1,3,4-oxadiazoles. *Tetrahedron* 2003; 59: 4591-601.

Turan-Zitouni G, Kaplancıklı ZA. 5-Acetyllindan aryloxyacetohydrazone derivatives: Synthesis and antituberculosis activity. *Acta Pharm Turc.* 1998; (2): 67-71.

Vicini P, Zani F, Cozzini P, Doytchinova I. Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur J Med Chem.* 2002; 33: 553-632.

Vicini P, Incerti M, Doytchinova IA, LaColla P, Busonera B, Loddo R. Synthesis and antiproliferative activity of benzo[d]isothiazole hydrazones. *Eur J Med Chem.* 2006; 41: 624–632.

Vogel S, Kaufmann D, Pojarová M, Müller C, Pfaller T, Kühne S, Bednarski PJ, Angerer Ev. Aryl hydrazones of 2-phenylindole-3-carbaldehydes as novel anti-mitotic agents. *Bioorg Med Chem.* 2008; 16: 6436–6447.

Yale HL, Losee K, Martins J, Holsing M, Perry F, Bernstein J. Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds. *J Am Chem Soc.* 1953; 75 (8): 1933-1942.

Yang JF, Cao H, Liu H, Li BQ, Yan-Mei-Ma. Synthesis and Bioactivity of Novel Bis-heterocyclic compounds Containing Pyrazole and Oxadiazoline. *J China Chem Soc.* 2011; 58: 369-375.

Yang ZB, Hu DY, Zeng S, Song BA. Novel hydrazine derivatives containing pyridine amide moiety: Design, synthesis and insecticidal activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26(4): 1161-1164.

Yıldır I, Perçiner H, Sahin MF, Abbasoğlu U. Hydrazones of [(2-benzothiazolylthio)acetyl]hydrazine: Synthesis and antimicrobial activity. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1995; 328: 547-549.

Yogeeswari P, Menon N, Semwal A, Arjun M, Sriram D. Discovery of molecules for the treatment of neuropathic pain: Synthesis, antiallodynic and antihyperalgesic activities of 5-(4-nitrophenyl)furoic-2-acid hydrazones. *Eur J Med Chem*. 2011; 46: 2964-2970.

Yurttaş L, Kaplancıklı ZA, Cantürk Z, Gencer HK. Synthesis, Antituberculous, And Cytotoxic Properties Of New Hydrazone Derivatives Bearing Pyrimidine-Alkylsulfanyl Moiety. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2015; 190:1183–1191.

Xia Y, Fan CD, Zhao BX, Zhao J, Shin DS, Miao JY. Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells. *Eur J Med Chem*. 2008; 43: 2347-2353.

Varache-Lembège M, Moreau S, Larrouture S, Montaudon D, Robert J, Nuhrich A. Synthesis and antiproliferative activity of aryl- and heteroaryl-hydrazones derived from xanthone carbaldehydes. *Eur J Med Chem*. 2008; 43(6): 1336-1343.

Wang LN, Han D, Xu FF, Meng XB, Li ZJ. Microwave-assisted efficient synthesis of glucose-based 3-acetyl-5-alkyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives catalyzed by sodium acetate. *Carbohydr Res*. 2009; 344: 2113–2119.

Wardakhan WW, El-Sayed NNE, Mohareb RM. Synthesis and anti-tumor evaluation of novel hydrazide and hydrazide-hydrazone derivatives. *Acta Pharm*. 2013; 63: 45–57.

Wani MY , Bhat AR, Azam A, Athar F. Nitroimidazolyl hydrazones are better amoebicides than their cyclized 1,3,4-oxadiazoline analogues: In vitro studies and Lipophilic efficiency analysis. *Eur J Med Chem.* 2013; 64: 190-199.

Zheng LW, Wub LL, Zhao BX, Dong WL, Miao JY. Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazine derivatives and discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17: 1957- 1962.



## 10. ÖZGEÇMİŞ

|                   |                         |                     |            |
|-------------------|-------------------------|---------------------|------------|
| <b>Adı</b>        | Kadriye                 | <b>Soyadı</b>       | AKDAĞ      |
| <b>Doğum Yeri</b> | Malatya                 | <b>Doğum Tarihi</b> | 24.08.1982 |
| <b>Uyruğu</b>     | T.C.                    | <b>Tel</b>          |            |
| <b>E-mail</b>     | kadriye.akdag@gmail.com |                     |            |

### Eğitim Düzeyi

|                         | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>                            | <b>Mezuniyet Yılı</b> |
|-------------------------|--|-----------------------|
| <b>Doktora/Uzmanlık</b> | Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı | x                     |
| <b>Yüksek Lisans</b>    | Marmara Üni.Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  | 2010                  |
| <b>Lisans</b>           | Marmara Üni. Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü                | 2005                  |
| <b>Lise</b>             | Fatih Kız Lisesi   | 2000                  |

### İş Deneyimi

| <b>Görevi</b>     | <b>Kurum</b>                             | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
|-------------------|--|-------------------------|
| Patent Yöneticisi | Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. | 2009-halen              |
| Patent Uzmanı     | Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.        | 2007-2009               |

| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama*</b> | <b>Konuşma*</b> | <b>Yazma*</b> |
|------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| İngilizce              | Çok İyi                  | Çok İyi         | Çok İyi       |
| Almanca                | Orta                     | Orta            | Ota           |

|                      | <b>Sayısal</b> | <b>Eşit Ağırlık</b> | <b>Sözel</b> |
|----------------------|----------------|---------------------|--------------|
| <b>ALES Puanı</b>    |                |                     |              |
| <b>(Diğer) Puanı</b> |                |                     |              |

### Bilgisayar Bilgisi

| <b>Program</b>                    | <b>Kullanma becerisi</b> |
|-----------------------------------|--------------------------|
| MS Office, ChemDraw, Chems sketch | Çok iyi                  |

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

**EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)**