



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE FLURBİPROFEN'DEN
HAREKETLE YENİ HİDRAZİT-HİDRAZONLARIN SENTEZİ ve
BİYOLOJİK ETKİLERİ**

SEVİL AYDIN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ş. Güniz Küçükgülzel

İSTANBUL-2010



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE FLURBİPROFEN'DEN
HAREKETLE YENİ HİDRAZİT-HİDRAZONLARIN SENTEZİ ve
BİYOLOJİK ETKİLERİ**

SEVİL AYDIN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ş. Güniz Küçükgülzel

İSTANBUL-2010

I

Çalışmalarımnda her an yanımda olarak bana destek veren, bilgi ve tecrübelerimden daima yararlandığım Sayın Hocam Prof.Dr. Ş.Güniz Küçükgülzel'e; ve desteğinin her zaman hissettiğim değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. İlkay Küçükgülzel ve Sayın dekanımız Prof.Dr. Sevim Rollas'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sentez ilkel maddesinin teminini sağlayan Sanovel İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş. Fabrika Müdürü Ecz. Hilmi Baruter'e, antikanser etki çalışmaları için NIH (National Institutes of Health) araştırma merkezine, hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri için UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümüne teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tez konumu 'Hızlı Destek Projesi' olarak kabul edip (Proje no: 108S257) analizlerin yapılmasını sağlayan TÜBİTAK kurumuna da teşekkür ederim.

Son olarak maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen canım aileme şükranlarımı sunarım.

II

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Flurbiprofen Hakkında Genel Bilgiler.....	5
4.1.1. Fiziksel, kimyasal ve spektroskopik özellikleri	5
4.1.2. Sentezi ve metabolizması	8
4.1.3. Farmakolojik özellikleri	10
4.1.4. Siklooksijenazlar ve COX inhibitörleri.....	10
4.1.5. COX-2 karsinogenezi ve mekanizması	14
4.1.6. Flurbiprofen'in antikanser etkisi hakkında bilgiler	16
4.2. Mikrodalga Yöntemi ile İlgili Genel Bilgiler.....	17
4.2.1. Mikrodalga teorisi	19
4.2.2. Mikrodalga reaktörü	22
4.2.3. Mikrodalga ile yapılan sentezler	22
4.2.4. Mikrodalga yöntemi ile hidrazon sentezi	29
4.3. Hidrazit- Hidrazonlar Hakkında Genel Bilgiler	32
4.3.1. Hidrazit-hidrazonların yapısı ve sentezi.....	32
4.3.2. Hidrazit-hidrazonların metabolizmaları	34
4.3.3. Hidrazit-hidrazonların antikanser etkisi hakkında bilgi	36
5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM).....	45
5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	45
5.1.1. Kimyasal maddeler.....	45
5.1.2. Elektronik cihazlar	45
5.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	46
5.2.1. Metil 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoat sentezi [1]	46
5.2.2. 2-(2-Fluorobifenil-4-il)propanoik asit hidrazidi sentezi [2]	46
5.2.3. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-[(süstitüe fenil/furil)metilen]propanhidrazitleri sentezi [3a-u]	46

5.3. Kromatografik Çalışmalar	48
5.4. Biyolojik Çalışmalar	49
5.4.1. Antikanser Çalışmalar	49
5.4.2. Hepatit C-RNA bağımlı NS5B polimeraz enzim inhibisyonu çalışmaları	50
6. BULGULAR	52
6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler	52
6.1.1. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(piridin-4-il)metilen]propanhidrazit (3a)	52
6.1.2. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(piridin-3-il)metilen]propanhidrazit (3b)	54
6.1.3. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(piridin-2-il)metilen]propanhidrazit (3c)	56
6.1.4. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3d)	58
6.1.5. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(3-metil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit	60
(3e).....	60
6.1.6. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(5-metil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3f)	
.....	62
6.1.7. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(5-etil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3g).	64
6.1.8. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(5-nitro-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3h)	
.....	66
6.1.9. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(2-furil)metilen]propanhidrazit (3i)	68
6.1.10. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(3-furil)metilen]propanhidrazit (3j)	70
6.1.11. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(5-bromo-2-furil)metilen]propanhidrazit (3k)	
.....	72
6.1.12. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(5-kloro-2-furil)metilen]propanhidrazit (3l)	74
6.1.13. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(5-etil-2-furil)metilen]propanhidrazit (3m).	76
6.1.14. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[[5-(2-nitrofenil)2-furil]metilen]propanhidrazit	
(3n)	78
6.1.15. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(4-bromo-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit.	80
(3o)	80
6.1.16. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -(fenilmetilen)propanhidrazit (3p)	82
6.1.17. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(2,4-dinitrofenil)metilen]propanhidrazit (3r)	
.....	84
6.1.18. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(2-kloro-6-fluorofenil)metilen]propanhidrazit	
(3s).....	86

6.1.19. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -{[4-(trifluorometoksi)fenil]metilen}propan hidrazit (3t)	88
6.1.20. 2-(2-fluorobifenil-4-il)- <i>N'</i> -[(2-hidroksifenil)metilen]propanhidrazit (3u)	91
6.3. Kromatografik Bulgular	93
6.3.Biyolojik Bulgular	94
6.3.1. Antikanser aktivite bulguları	94
6.3.2. Hepatit-C (HCV) NS5B polimeraz inhibitörü bulguları	97
7. TARTIŞMA	98
7.1. Sentez ve Yapı Aydınlatılması	98
7.1.1. Metil 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoat [1]	99
7.1.2. 2-(2-Fluorobifenil-4-il)propanoik asit hidrazidi [2]	100
7.1.3. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-[(süstitüefenil/furil)metilen]propanhidrazitleri [3a-u]	101
7.1.4. UV BULGULARI	104
7.1.5. IR BULGULARI	106
7.1.5. ¹ H-NMR BULGULARI	108
7.1.6. KÜTLE BULGULARI	115
7.2. Biyolojik Etkileri	118
7.2.1. Antikanser etkileri	118
7.2.2. HCV NS5B Polimeraz enzim inhibisyon etkileri	120
8. SONUÇ	121
9.KAYNAKLAR.....	122
10. ÖZGEÇMİŞ	140

III

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	: Aromatik
ark.	: Arkadaşları
Bkz.	: Bakınız
^{13}C -NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans
COX	: Siklooksijenaz
d.	: Dublet
Da	: Dalton
DAC	: 4-dimetilaminosinnamaldehit
dk.	: Dakika
DMSO- d_6	: Döterodimetilsülfoksit
e.b.	: Eğilme bandı
EI	: Elektron impact
e.n.	: Erime noktası
FTIR	: Fourier Transform Infrared
g	: Gram
g.b.	: Gerilme bandı
GHz	:Gigahertz
^1H -NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
IR	: Infrared
İ.T.K.	: İnce tabaka kromatografisi
kat.	: Katalizör
kb	: Kilobaz
MHz	: Megahertz
M.A.	: Molekül ağırlığı
MS	: Kütle spektrumu
m	: Multiplet

ppm	: Parts per million (milyonda bir)
q	: Quartet
R _f	: Retensiyon faktörü
RNA	: Ribonükleik asit
s	: Singlet
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
TLC	: Thin Layer Chromatography
UV	: Ultraviyole ışınım
W	: Watt
ν_{maks}	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga sayısı
$\lambda_{\text{maks.}}$	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyu
ϵ	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyundaki molar absorptivite katsayısı
δ	: Kimyasal kayma

IV

İ. Şekillerin Listesi

- Şekil 1** : Flurbiprofen'in IR spektrumu
- Şekil 2** : Flurbiprofen'in kütle spektrumu
- Şekil 3** : Prostaglandin sentez inhibisyonunun şematik gösterimi
- Şekil 4** : COX-1 ve COX-2 arasındaki aminoasit farkları
- Şekil 5** : Dioksan ve suyun mikrodalga cihazında (150 W) sıcaklık artışı
- Şekil 6** : Hidrazonların reaksiyonları
- Şekil 7** : Hidrazonların tespit edilen metabolik yolları
- Şekil 8** : 3a bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 9** : 3a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 10** : 3b bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 11** : 3b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 12** : 3c bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 13** : 3c bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 14** : 3d bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 15** : 3d bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 16** : 3e bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 17** : 3e bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 18** : 3f bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 19** : 3f bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 20** : 3g bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 21** : 3g bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 22** : 3h bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 23** : 3h bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 24** : 3i bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 25** : 3i bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 26** : 3j bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 27	: 3j bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 28	: 3k bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 29	: 3k bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 30	: 3l bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 31	: 3l bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 32	: 3m bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 33	: 3m bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 34	: 3n bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 35	: 3n bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 36	: 3o bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 37	: 3o bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 38	: 3p bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 39	: 3p bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 40	: 3r bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 41	: 3r bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 42	: 3s bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 43	: 3s bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 44	: 3s bileşiğinin Kütle spektrumu
Şekil 45	: 3t bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 46	: 3t bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 47	: 3u bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 48	: 3u bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
Şekil 49	: 3f ve 3h bileşiklerinin UVspektrumları
Şekil 50	: 3p bileşiğinin -CH=N protonları
Şekil 51	: 3p bileşiğinin -CH protonları
Şekil 52	: 3p bileşiğinin -CH ₃ protonları
Şekil 53	: 3o bileşiğinin -CH ₃ protonları
Şekil 14	: 3s bileşiğinin diğer parçalanma yolları

II. Tabloların listesi

Tablo 1	: Flurbiprofen'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri
Tablo 2	: COX-1 ve COX-2 enziminin kıyaslanması
Tablo 3	: Radyasyon tipi ve bağ enerjileri arasındaki kıyaslama
Tablo 4	: 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazolün mikrodalga destekli sentezi ile geleneksel yöntemle yapılan sentezin süre ve verim açısından karşılaştırılması
Tablo 5	: Organometalik reaksiyonların mikrodalga ve konvensiyonel sıcaklıktaki verimlerinin karşılaştırılması
Tablo 6	: Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri
Tablo 7	: 3p bileşiğinin çeşitli kanser hücrelerindeki antikanser aktivitesi
Tablo 8	: 3s bileşiğinin çeşitli kanser hücrelerindeki antikanser aktivitesi
Tablo 9	: 3a-u bileşiklerinin Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri
Tablo 10	: Flurbiprofen hidrazit-hidrazonlarının verimleri ve erime dereceleri
Tablo 11	: Flurbiprofen hidrazit-hidrazonlarının UV değerleri
Tablo 12	: 3a-u bileşiklerinin IR Bulguları
Tablo 13	: 3a-u bileşiklerinin $\text{CH}=\text{N}$, $-\text{CH}_3$ ve $-\text{CONH}$ gruplarının ^1H -NMR değerleri
Tablo 14	: Sentezlenen bileşiklerin log P değerleri

1. ÖZET

Çeşitli hidrazit-hidrazonların hidrazitlerden daha az toksik olabileceği, bu durumun da hidrazit yapısında yer alan $-NH_2$ grubunun bloke edilmesinden sonucuna varılması nedeniyle, hidrazit-hidrazonların sentezi önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda hidrazit-hidrazonların antibakteriyel, antikonvülsan, antitüberküler, antitümöral ve analjezik etkileri olduğu bildirilmiştir. Laboratuvarımızda sentezlenen çeşitli hidrazit-hidrazonların da belirtilen farmakolojik etkilere sahip oluşu, bize yeni hidrazit-hidrazonların sentezini düşündürmüştür. Klasik yöntemlere oranla çözücü, zaman, enerji bakımından daha üstün olan “Yeşil Kimya” olarak bilinen Mikrodalga destekli sentez yöntemi çevreyi koruma amaçlı kurulmuş olup, temiz kimyasal yöntem ya da madde geliştirerek ön plana çıkmış bir kimya dalıdır. Çalışmamızda ana yapısı hidrazit-hidrazon olan 20 adet bileşik “Yeşil Kimya” olarak bilinen Mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak, antienflamatuvar etkili bir ilaç olan 2-(4-fenil-3-fluorofenil) propanoik asiti (Flurbiprofen) seçtik. Flurbiprofen’in metanol içinde derişik sülfürik asit katalizörlüğü ile tepkimesinden elde edilen metil 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoat [1], hidrazin hidrat ile metanollü ortamda ısıtılarak 2-(2-Fluorobifenil-4-il)propanoik asit hidrazidi [2], hidrazidin etanollü ortamda süstitüe aldehitler ile mikrodalga fırında kondensasyonu ile de 2-(2-fluorobifenil-4-il)-[(süstitüefenil/furil)metilen] propanhidrazitleri sentezlenmiştir [3a-u]. Elde edilen bileşiklerin yapıları, UV, IR, ^1H -NMR ve EI-kütle verileri ile kanıtlanmış, saflıkları ise elementel analiz ve İ.T.K. ile kontrol edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden seçilmiş olanların antikanser etkileri NIH (National Institutes of Health) araştırma merkezinde, hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri ise UMDNJ-New Jersey Medical School’da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antikanser aktivite, Flurbiprofen, Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyonu, Hidrazit-hidrazon, Mikrodalga

2. SUMMARY

Microwave Assisted Synthesis and Biological Effects of Novel Hydrazide-Hydrazones Starting From Flurbiprofen

The synthesis of new hydrazide-hydrazone derivatives has been appreciated based on the revealing data; the hydrazide-hydrazones are less toxic than their starting compounds-hydrazides by the reason of $-NH_2$ group blockage. It has been declared in literature that hydrazide-hydrazones possess antibacterial, antitubercular, anticonvulsant, antitumoral and analgesic activities. Various hydrazide-hydrazones, which were synthesized in our laboratory had also been shown to demonstrate the activities mentioned above, motivated us about the design and synthesis of new hydrazide-hydrazones. Microwave assisted synthesis-is also known as Green Chemistry-has advantages by the means of low solvent consumption, time and energy saving and it was established as a conservation-minded chemical method of gaining new compounds. In our thesis, 20 new hydrazide-hydrazone derivatives were synthesized by using Microwave aided synthesis starting from Flurbiprofen which is an antiinflammatory drug. 2-(4-phenyl-3-fluorophenyl) propanoic acid (Flurbiprofen) was refluxed in methanol in the presence of condensed sulfuric acid in order to obtain methyl 2-(2-fluorobiphenyl-4-yl)propanoate [1]. By the reaction of compound [1] with hydrazine-hydrate in methanol 2-(2-fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid hydrazide [2] was gained. Compound [2] was condensed with substituted aldehydes in ethanolic medium by the help of microwave aided synthesis to achieve 2-(2-fluorobiphenyl-4-yl)-[(substituted phenyl/furyl)methylene]propanhydrazides [3a-u]. The characterization of compounds were identified by the help of UV, IR, ^1H -NMR and EI-Mass spectral data while the purities of them were proved with elemental analysis and TLC. The anticancer activity of the selected compounds was elucidated in NIH (National Institutes of Health) and the Hepatitis C NS5B polymerase enzyme inhibition efficacy of all compound was laboured in the Department of Biochemistry and Molecular Biology of New Jersey Medical School- UMDNJ.

Keywords: Anticancer activity, Flurbiprofen, Hepatitis C NS5B polymerase enzyme inhibition, Hydrazide-hydrazone, Microwave

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde, kanser ve virüsün neden olduğu AIDS insanlık için ölümcül bir neden olarak bilinmektedir. Hepatit C virüsü hepatoselüler kanserle beraber anılmaktadır. AIDS ve kanser hastalarında bağışıklık sisteminin zayıflaması ile çeşitli bakteriyel, viral ve fungal kökenli fırsatçı enfeksiyonların tedavisi zorlaşabilmekte, çok basit enfeksiyonlar bile hayatı tehdit edici düzeye ulaşabilmektedir.

Hepatit-C virüsü (HCV) *Flaviviridae* ailesine ait 1989 yılında tanımlanan dünya nüfusunu kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinom ve kronik karaciğer hastalıklarına ile tehdit eden önemli insan patojenidir. NS5B, RNA bağımlı bir RNA polimeraz olup, HCV'nin RNA replikasyonu için gereklidir. Günümüzde interferon- α ile kombine edilmiş ribavirin ile yapılan tedavi etkisiz olmuş, önemli yan etkiler görülmüştür. İnsan sağlığı için ciddi boyutta büyük tehlike olan bu virüsün tedavisinde koruyucu bir aşı da bulunmamaktadır. Çeşitli yapıda bileşiklerin bu amaçla sentezi yapıp, etkinlikleri taranmaktadır. Hidrazit-hidrazon yapısı içeren bileşiklerin hepatit-C (HCV) NS5B polimeraz inhibitörü etkinliğine sahip olduğu literatürde bildirilmemiştir.

Yapısında karboksilik asit bulunan nonsteroidal antienflamatuvar etkili ve son yıllarda insan MG63 osteokarsinom hücrelerinde çoğalmayı belirli konsantrasyonda azaltan, kolon kanserinde ve prostat kanserinde antitümör etkinliği bildirilen ($\pm$)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propionik asit (Flurbiprofen), üzerinden antikanser ve hepatit-C NS5B polimeraz enzim inhibitörleri sentezlenmesi düşünülmüştür.

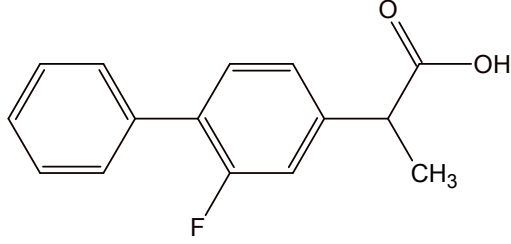
($\pm$)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propionik asit (Flurbiprofen) yapısında yer alan karboksilik asit grubundan elde edilen 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propanoik asit hidrazidi üzerinden hidrazit-hidrazonlar mikrodalga yöntemi ile sentezlenmiş, sentezlenen bu bileşiklerin yapı aydınlatılması çeşitli spektroskopik ve kimyasal çalışmalarla yapılmıştır. Yapısı tayin edilen bileşiklerin belirli konsantrasyonlarda belirli kanser hücrelerine karşı sitotoksik ve antikanser etkinlikleri National Institutes of Health

National Cancer Institute’de (NCI, NIH) ve Hepatit-C virüsüne ait RNA’ya bağımlı RNA polimeraz (NS5B) enzimine karşı olası inhibitör etkileri “UMDNJ-New Jersey Medical School”da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır. Mikrodalga yöntemi ile sentezlenen bu bileşiklerin daha önce bildirilen sentez yöntemleri ile karşılaştırılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Flurbiprofen Hakkında Genel Bilgiler

4.1.1. Fiziksel, kimyasal ve spektroskopik özellikleri



Kapalı formülü: $C_{15}H_{13}FO_2$

Moleküler ağırlığı: 244.264 g/mol

Erime Noktası: 110-116 °C (113-117 °C - tespit edilen)

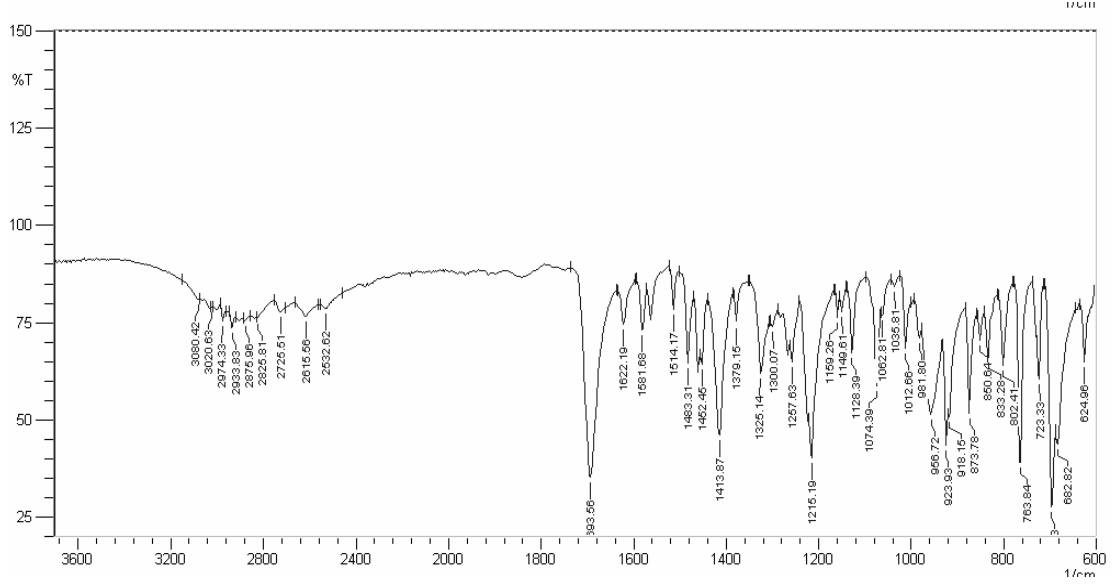
Kimyasal Okunuşu: 2-(2-fluorobifenil-4-il) propanoik asit

Beyaz renkte billur madde; metanol, dimetil sülfoksit (DMSO) ve dimetilformamit (DMF) gibi çözücülerde çözünür.

Spektroskopik özelliklerini inceleyecek olursak;

IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3338 (O-H g.b.); 3020 (aromatik =C-H g.b.); 2974 (CH_3 asimetrik g.b.); 2725 (CH_3 simetrik g.b.); 1695 (karbonil grubu g.b.); 1413 (C-O-H g.b.); 1216 (Ar-F g.b.); 874, 695 (1,4-disüstitüe benzen e.b.).



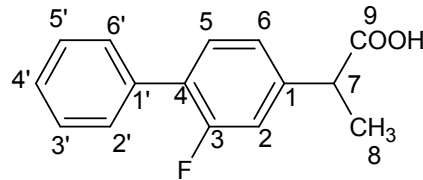
Şekil 1: Flurbiprofen'in IR spektrumu

Chao ve ark. (1), Flurbiprofen etken maddesi ile ilgili yaptıkları çalışmada UV, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve EI-kütle spektrum çalışması yapılmış, tespit ettikleri bilgiler aşağıda verilmiştir.

UV Spektrumu:

λ maks. (nm) (A): 205 (0.874), 247 (0.458).

$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (Tablo 1)

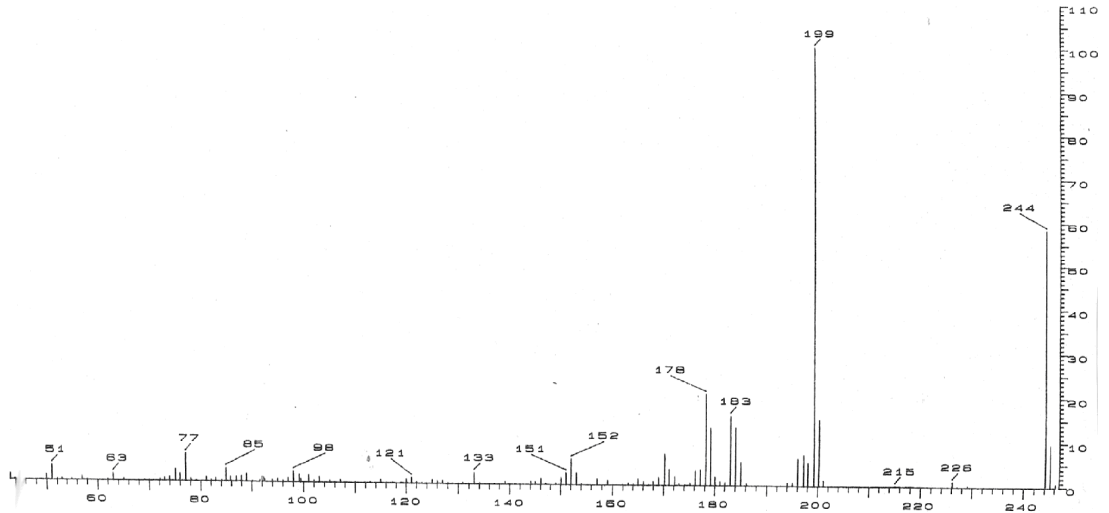


Tablo 1:Flurbiprofen'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri

Karbon numarası	^1H -NMR (CDCl_3)	^{13}C -NMR
1	-	141.0 ppm
2	7.15 ppm (1H, d)	115.4 ppm
3	-	159.7 ppm
4	-	128.1 ppm
5	7.41 ppm (1H, dd)	130.9 ppm
6	7.18 ppm (1H, d)	123.6 ppm
1	-	135.4 ppm
2 ve 6	7.53 ppm (2H, dd)	128.9 ppm
3 ve 5	7.44 ppm (2H, tt)	128.4 ppm
4	7.37 ppm (1H, t)	127.7 ppm
7	3.79 ppm (1H, q)	44.7 ppm
8	1.57 ppm (3H, d)	18.0 ppm
9	-	179.0 ppm

Kütle Spektromu:

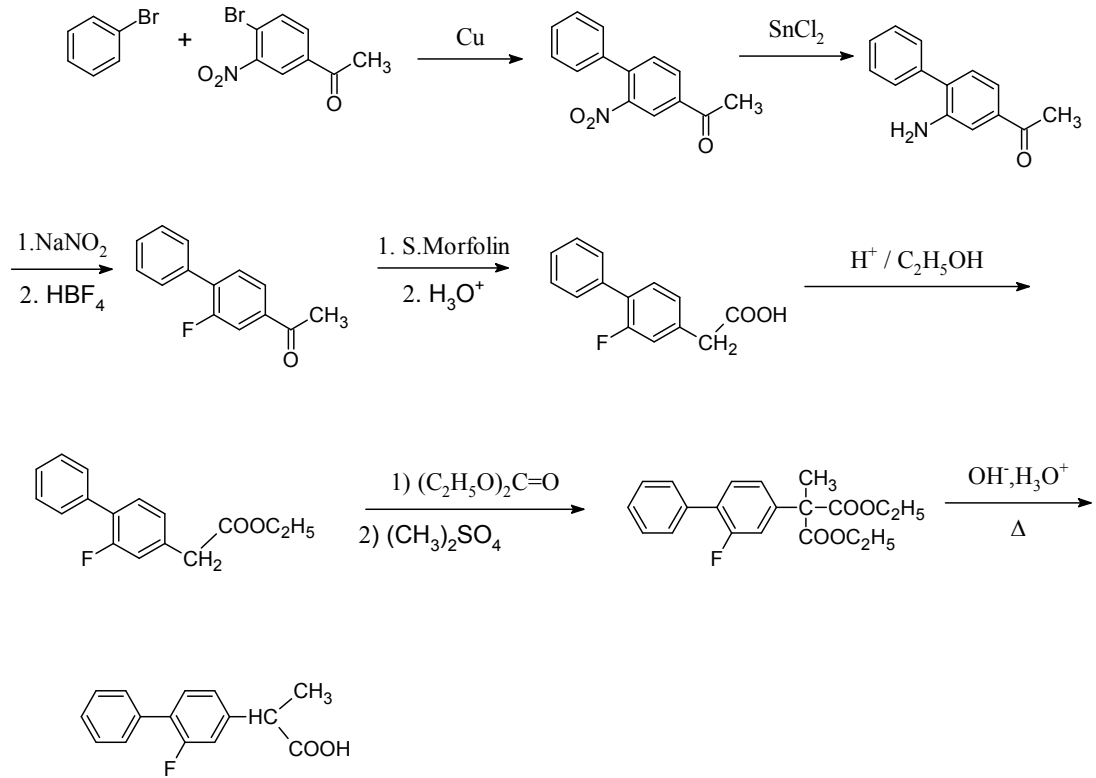
(EI, m/z, %): 244 (49), 199 (100), 183 (22), 178 (30), 170 (25), 152 (21), 133 (11), 77 (20), 51 (14).



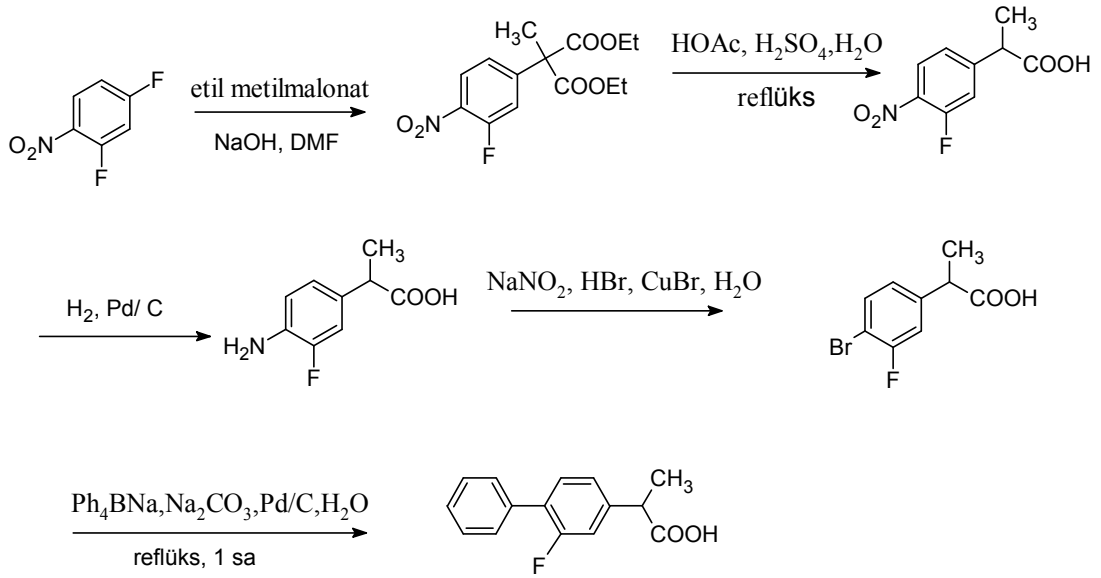
Şekil 2: Flurbiprofen'in kütle spektromu ¹

4.1.2. Sentezi ve metabolizması

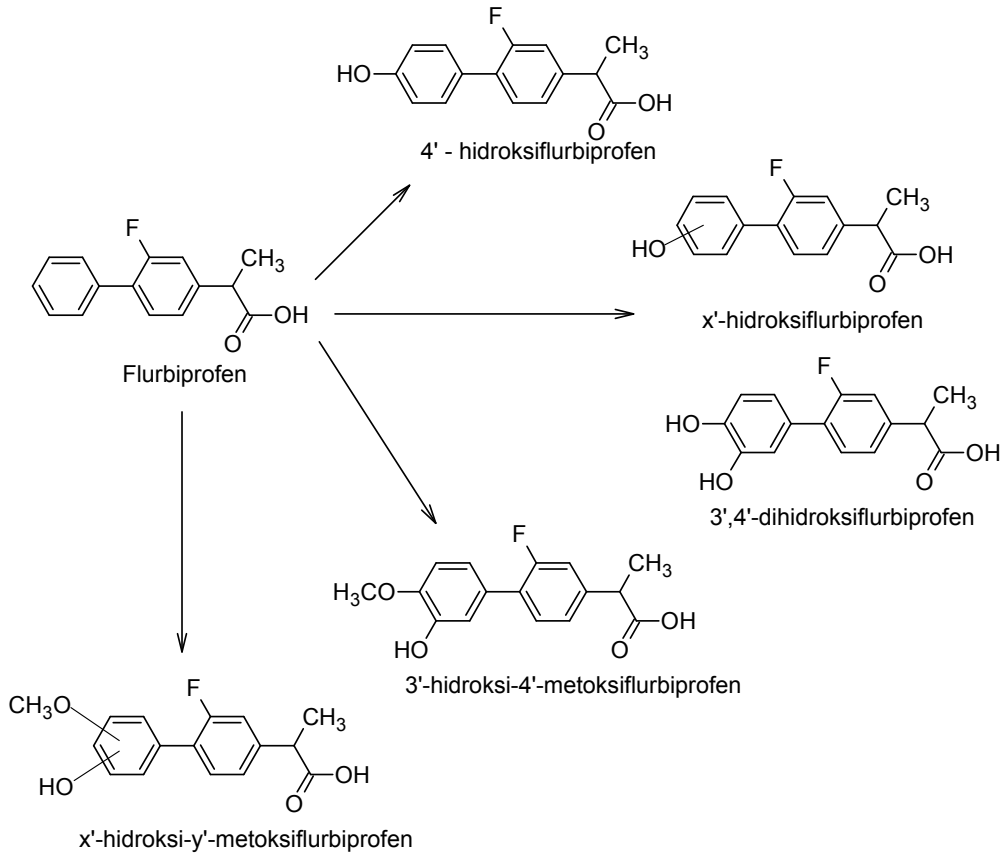
Flurbiprofen sentezinde ilk olarak; 4-bromo-3-nitroasetofenondan hareketle elde edilen ürünün Willgerodt-Kindler reaksiyonu ve sonrasında esterleşme reaksiyonu ile etil 2-fluoro-4-bifenilasetat oluşur. Sonra dietil karbonat ve sodyum etoksit ile reaksiyon devam ettirilirken, dimetilsülfatla metilasyon sonucu bir malonat ürünü elde edilir. Bunun da dekarboksilasyonu ile flurbiprofen oluşur (2) .



Lu ve ark. ise (3), Pd/C katalizörü kullanarak Suzuki kenetleme reaksiyonu ile 1 saat sonunda % 98 verimle flurbiprofeni sentezlemişlerdir.



Flurbiprofen, karaciğerdeki biyotransformasyonu sonucunda hidroksilasyona ve sonrasında metilasyona uğrar (4). Ayrıca flurbiprofen ve ana metabolitler üzerinde sülfatasyon ve glukuronidasyon konjugatı da tespit edilmiştir (5).



4.1.3. Farmakolojik özellikleri

Fluorlanmış bifenil yapısı taşıyan ve ibuprofenin daha aktif analogu olan flurbiprofen, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların (NSAEİ) arilpropionik asit türevlerinden biridir. Orta şiddetli ağrılarda, romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılır. Yapısında asimetrik karbon bulunmasından dolayı (+) S ve (-) R enantiyomer karışımlarını içerir.

Flurbiprofen analjezik etkisini, siklooksijenaz enzimini bloke ederek prostaglandin sentezinin inhibe edilmesiyle sağlar. Aynı zamanda lökosit migrasyonunu da inhibe eder. Ayrıca, tromboksan A₂ yapımını da engelleyerek geçici antiagregan etki gösterir.

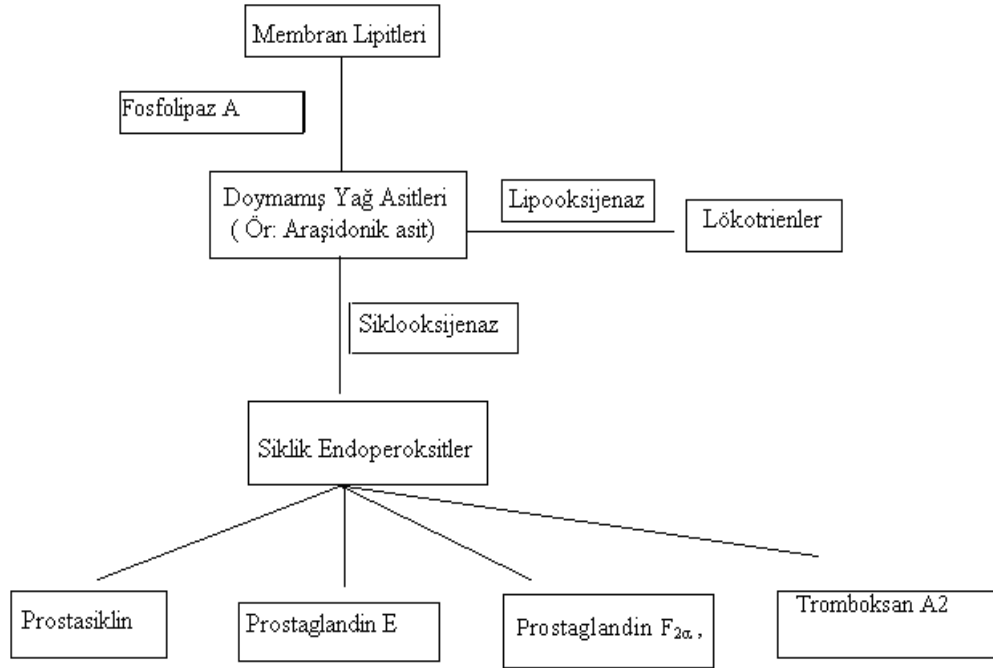
Bileşik, taşıdığı karboksilli asit grubu ile asidik bir yapı kazanmıştır. Bağlandığı reseptör incelendiğinde; reseptör bölgesi düz bir alan, ona uygunluk gösteren düz olmayan başka bir alan ve katyonik bölgeden oluşmuştur. Flurbiprofen yapısı ise, iki fenil halkası, propanoik asit grubu ve reseptörün katyonik kısmına bağlanan karboksilik asit anyonu ile reseptöre tam olarak uygunluk gösterir. Ayrıca, yapıdaki asimetrik karbondan dolayı oluşan R, S izomer çifti arasında, S-konfigürasyonu reseptör ile daha iyi bağlanmakta ve daha kuvvetli etki göstermektedir.

4.1.4. Siklooksijenazlar ve COX inhibitörleri

Genel olarak prostanoidler olarak da adlandırılan siklooksijenaz ürünleri; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Söz konusu bu ürünlerin ön maddeleri olan prostaglandin G ve H, araşidonik asitten siklooksijenaz enzimleri tarafından oluşturulur.

Araşidonik asit, hücre membranı fosfolipitlerinin hidroliz olması sonucu serbestleşen doymamış bir yağ asitidir. Araşidonik asit ve analogları iki farklı yol ile (siklooksijenaz ve lipooksijenaz) değişik eikozonoidler meydana getirirler. Lipooksijenaz yolağı ile oluşan lökotrienler alerji, enflamasyon ve diğer patolojik

olaylardan sorumludur. Siklooksijenaz yolağı ile de siklik endoperoksitler oluşur. Bunlarda çeşitli enzimlerin etkisi ile prostasiklin, prostaglandin E, prostaglandin $F_{2\alpha}$, tromboksan A_2 türevlerine dönüşür (6).



Şekil 3: Prostaglandin sentez inhibisyonunun şematik gösterimi

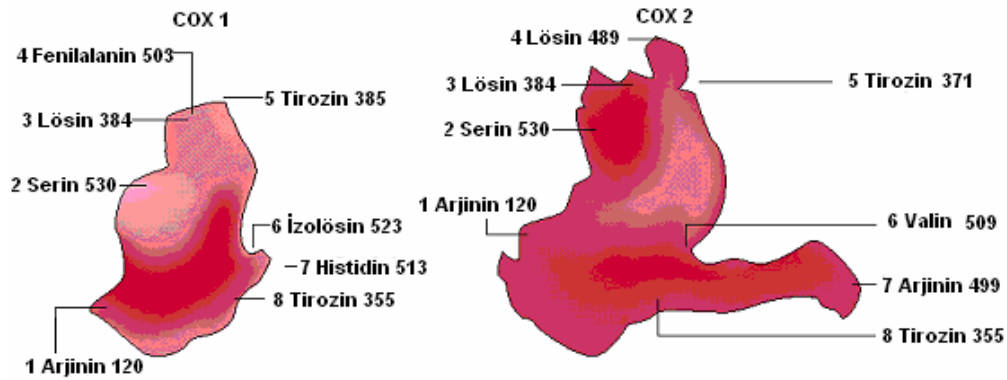
Prostasiklin ve prostaglandin en başta gelen hiperaljezi ağrı mediyatörleridir, yani aktif hale getiren etkilere karşı sinir uçlarının duyarlılığını artırır ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler. NSAİİ bu etkiyi baskılayarak ağrı kesici özellik gösterirler. Bunun için de siklooksijenaz enzimi inhibe edilir, böylece prostasiklin ve prostaglandin oluşumu engellenmiş olur (6).

Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 olarak iki ayrı şekli vardır. COX-3 olarak bilinen enzim ise özellikle parasetamole duyarlı ve serebral kortekste yer alan bir COX-1 varyantıdır (7).

COX-1, 71 kDa ağırlığında özellikle endoplazmik retikulumda bulunan bir glikoproteindir. COX-1 enziminin iki önemli görevi vardır. Öncelikle araşidonik asidi halkalı yapıya dönüştürür. Sonra da 15-hidroperoksi grubunu ekleyerek PGG_2 'ye dönüştürür, buradan da hidroksi formuna indirilerek PGH_2 'ye dönüşür (8,9).

Siklooksijenaz aktif bölgesi, katalitik çekirdekten membran bağlanma bölgesine kadar uzanan uzun dar bir hidrofobik kanal içermektedir. Aktif bölge, tirozin 385 ve serin 530'a kadar uzanan kanalın üst kısmında bulunur. Serin 530 ise kanalın ortasında bulunur; aspirin tarafından asetillenerek geri dönüşümsüz olarak COX-1 enzimini inhibe eder. COX-2 ise 70 kDa ağırlığında olup enflamasyonlu dokularda üretilmekte, proenflamatuvar ve mitojenik uyarılarla indüklenmektedir.

COX-1 ve COX-2 enzimlerinin aminoasit dizilişi % 60 benzerlik gösterir. Her iki izoform da benzer enzimatik reaksiyonları katalizler. Ancak, aralarında önemli farklılıklar vardır. Bunun nedeni ise, COX-1'in aktif bölgesinde yer alan izolösün 523'ün COX-2 enziminde valin 523 ile, COX-1'deki izolösün 434'ün COX-2 enziminde valin 434 ile COX-1'deki histidin 513'ün COX-2'de arjinin 513 ile yer değiştirmesinden ileri gelir (10).



Şekil 4: COX-1 ve COX-2 arasındaki aminoasit farkları¹⁰

COX-1 birçok dokuda eksprese edilir. Gastrik fonksiyonlar, platelet aktivitesi, renal fonksiyonlar ve vasküler homeostazinin düzenlenmesi gibi koşullarda hızlı bir fizyolojik cevap verilmesini sağlar. COX-2 ise COX-1 den farklı olarak, enflamasyon, ovülasyon, doğum gibi geçici prostoglandin ihtiyacının olduğu durumlarda bulunur (11). Kısaca, COX-1 ve COX-2 enzimlerinin yapılarını bir tablo ile karşılaştırsak;

Tablo 2: COX-1 ve COX-2 enziminin kıyaslanması

Özellik	COX-1	COX-2
Ekspresyon	Sürekli	İndüklenebilir
Protein büyüklüğü	71 kDa	70 kDa
Gen büyüklüğü	22 kb	8.3 kb
Kromozom numarası	9	1
mRNA büyüklüğü	2.7 kb	4.5 kb
Lokalizasyon	Çekirdek zarı, endoplazmik retikulum	Çekirdek zarı, endoplazmik retikulum
Hücre ve doku ekspresyonu	Trombosit, mide, böbrek, kolon ve pek çok doku	Bazı beyin bölümleri, malign epitelial hücreler, böbrekler gibi

NSAEİ, enflamasyonu tedavi etmek için kullanılır. Bu ilaçların en eskisi olan aspirin, bir salisilat türevi olup söğüt ağacından izole edilmiştir. 1897 yılında Hoffman tarafından sentezlenen aspirinden sonra farmasötik araştırmalar daha da önem kazanmıştır.

Bu grup ilaçlar, COX-1 ve COX-2'yi farklı ölçüde inhibe ederek enflamasyon oluşumunu engellerler. Uzun süre kullanılan NSAEİ'lerin önemli yan etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. COX-1 üretimini inhibe eden bu ilaçlar, PGE₂ üretimini de baskılayarak ağrı ve enflamasyonu azaltırlar. Ancak, PGE₂ üretiminin azalması gastrointestinal alanda gastrit ve ülsera yol açar. Bunun yanında COX-1 inhibitörleri böbrek fonksiyonlarını da bozabilir. COX-2 inhibitörleri ise, COX-1 inhibitörlerinden daha az yan etkiye ve daha az mide tahrişine neden olur.

NSAEİ'leri incelediğimizde, bazıları sadece COX-1 selektivitesi gösterirken (ketorolak, piroksikam), bazıları ise her iki izoformu da inhibe ederler (aspirin, flurbiprofen, ibuprofen). Ayrıca COX-2 inhibisyonu sağlayan ilaçlar dışında (etodolak, nimesulid, meloksikam), yüksek ölçüde COX-2 ye karşı seçici olan ilaçlar da vardır (selekoksib, valdekoksib, rofekoksib) (8,9).

4.1.5. COX-2 karsinogenezi ve mekanizması

Karsinogenez, sağlıklı hücrelerden kanser oluşması anlamına gelmektedir. COX-2, tümör hücre proliferasyonu, apoptozise direnç, anjiogenez, invazyon gibi faktörleri etkileyerek karsinogenezde önemli bir rol üstlenmiştir. COX-2 geni tarafından ekspresyona uğrayan proteinin ve bunun tümör dokularındaki overekspresyonunun, karsinogenez ve karsinom gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11).

Yapılan çalışmalarda düzenli aspirin kullanan kişilerin kolorektal kansere yakalanma riskinin %40-50 oranında azaldığını (12,13), buna ilaveten, diğer NSAİİ'lar da hayvan modellerinde kolorektal kanser gelişimini inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca yine aspirinle yapılan araştırmalarda, düzenli aspirin kullanımının özofagus ve mide kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (14). Familial adenomatöz polipozis kolinin hayvan modeli üzerinde yapılan çalışmalarda COX-2'nin karsinogenezde rolü olduğu ve COX-2 geni inhibe edildiğinde adenomatöz poliplerin sayı ve çaplarında azalma meydana geldiği görülmüştür (15). Yine sulindak ya da selekoksib kullanımı, familial adenomatöz polipozis kolili hastalarda polip sayısı ve çaplarında azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (15,16).

COX-1 ve COX-2 arasındaki diğer fark ise; COX-1'in sürekli olarak dokularda eksprese edilirken, COX-2 ekspresyonunun malign ve premalign tümörlerde artmasıdır. COX-2 ekspresyonunun arttığı durumları sıralarsak;

- Kolorektal kanser (17)
- Özofagus kanseri (18)
- Pankreas kanseri (19)
- Gastrik karsinom (20)
- Baş ve boyun kanseri (21)
- Prostat kanseri (22)
- Akciğer kanseri (23)
- Gliom (24)
- Mesane kanseri (25)

- Servikal kanser (26)
- Hepatokarsinom (9)

COX-2'nin kanser oluşumuna etkisi şu mekanizmalarla gerçekleşir:

Ksenobiyotik Mekanizma: COX enzimi sayesinde araşidonik asitten PGG₂ ve sonrasında peroksidasyon ile PGH₂ oluşur. COX-2 bu arada peroksidaz aktivitesi sayesinde bazı prokarsinojenleri karsinojenlere çevirebilir. Bu durumda, bazı ksenobiyotikler mutajenlere ko-okside olabilirler. Örneğin, tütün dumanında ve ızgarada yapılan yiyeceklerde bulunan bir polisiklik aromatik hidrokarbon olan benzo[a]piren COX-2 transkripsiyonunu uyarabilir (27) .

Apoptoz: Apoptoz (Apoptozis), nekrozdan farklı olarak fizyolojik olarak hücre ölümünü ifade eder. Apoptozun başlaması, hasarın boyutuna, hücre tipine ve tümör geliştirme riskine bağlıdır. Apoptozu düzenleyen bir faktör de bcl-2 (B hücre lenfoma gen-2)'dir. COX-2'yi overeksprese etmek için genetik olarak değiştirilmiş farelerin intestinal epitel hücrelerinde COX-2 ile beraber bcl-2 düzeyi de kararlı bir şekilde artar. Bu da apoptoz ile COX-2 arasındaki ilişkinin bir göstergesidir (28).

Anjiyogenez: Kılcal damar oluşumu anlamına gelen anjiyogenez, kanser için çok önemli bir kavramdır. Çünkü kanser hücrelerinin beslenip yayılabilmeleri için yeni kan damarları gerekir. Yapılan bir çalışmada fare anjiyogenez modeli ele alınmış, COX-2 inhibitörü olan selekoksibin damar oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır (29).

İnvazyon: Bilindiği gibi kanser hücreleri vücutta kontrolsüz şekilde üremeye başlar. Ancak sadece bununla kalmayıp, komşu dokulara da yayılır ki buna invazyon denir. COX-2 ise, kanser hücrelerinin bu invazif özelliklerini düzenlemeye yardımcı olur.

Enflamasyon: Kronik enflamasyon epitelyal kanser oluşumunda risk faktörüdür. Enflamasyon olan bölgelerde sitokin kaynaklı COX-2 indüksiyonu sonucunda

prostaglandinler artar. Bu duruma göre kronik enflamasyonun, kanser riskinin artışına neden olduğu düşünülmektedir.

Peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör (PPAR): PPAR, COX-2 ile ilişkisi olan bazı prostaglandinler tarafından da aktive edilebilen nükleer hormon süper familyasına ait transkripsiyon faktörleridir ve üç PPAR izotipi (α , δ ve γ) tanımlanmıştır. PPAR γ 'nın hücre döngüsünün kontrolünde ve tümör büyümesinin inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. PPAR δ mRNA'sının normal ve tümörlü örneklerde, COX-2 ile beraber protein sayısında artış olduğu saptanmıştır (30).

4.1.6. Flurbiprofen'in antikanser etkisi hakkında bilgiler

Epidemiyolojik çalışmalar, sürekli NSAİİ'leri kullanan hastalarda kanser riskinin azaldığını göstermektedir. Buna ek olarak, bazı NSAİİ'lerin in vitro ortamda antikanser aktivite gösterdiği görülmüştür. NSAİİ'lerin hangi mekanizma ile polip büyümesini inhibe ettiği bilinmemektedir. Ancak araştırmacılar, bu antitümoral etkinin prostaglandin inhibisyonuna bağlı olduğuna inanmışlardır (15, 17).

Wechter ve ark. (31), R-flurbiprofenin kolon kanseri tedavisindeki etkisini araştırmışlardır. Buna göre; yapısal olarak farklı olduğundan COX enzimlerini engellemeyen R-flurbiprofen, hücrelerin çoğalmasını azaltmıştır. Ayrıca, COX inhibisyonu sağlayan S-flurbiprofenin aksine ülser oluşturma etkisi yoktur. Dolayısıyla, kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyen R- flurbiprofen, bu etkisiyle de daha güvenilir bir antikanser ajandır. Fareler üzerinde yapılan araştırmalara göre, iki enantiyomerin de tümör sayısı, tümör büyüklüğü, intestinal ülserasyon ve plazma seviyesi üzerinde etkileri ölçülmüş, sonuç olarak, R-flurbiprofenin polip çoğalmasını önlediği ve bunu COX inhibisyonundan bağımsız olarak gerçekleştirdiği saptanmıştır.

Tseng ve ark. ise (32), MG63 osteosarkom hücrelerinde, flurbiprofenin hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu ve proliferasyonu üzerine etkileri konusunda araştırmalar

yapmışlardır. Buna göre, proliferasyon 20-120 μM flurbiprofen seviyesinde artarken, 140-200 μM flurbiprofen seviyesinde azalmıştır. Ayrıca, flurbiprofenin sitosolik serbest kalsiyum seviyesindeki artışındaki etkisi de incelenmiştir. Hücrede inkübasyon öncesi 20 ya da 80 μM flurbiprofen ile yapılan çalışmada; 20 μM flurbiprofen varlığında, hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu azalmıştır. 80 μM flurbiprofen düzeyinde ise, hem Ca^{2+} inflüks bileşenlerinde hem de Ca^{2+} salın bileşenlerde kusurlar oluşmuştur. Bu sonuca göre flurbiprofenin proliferasyon ve hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu inhibisyonunu değiştirebildiği gözlenmiştir.

Quann ve ark. (33), prostat kanser hücreleri üzerinde yaptıkları araştırmada, 2 hafta boyunca flurbiprofenin 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 ve 0.5 mmol/L konsantrasyonları ile düşük dozda tedavi uygulamışlar, R-flurbiprofen 0.1 mmol/L konsantrasyonda hücre büyümesini azalttığını, 0.3 mmol/L konsantrasyonda tamamen sona erdirdiğini tespit etmişlerdir.

4.2. Mikrodalga Yöntemi ile İlgili Genel Bilgiler

Son yıllarda mikrodalga cihazları, ev ortamını laboratuvar ortamına getiren bir yöntem olarak bilinmektedir. Klasik yöntemlerle saatler süren tepkimeleri çok daha kısa sürede gerçekleştirmesinin yanı sıra, kolay güvenlik ve kontrol yöntemlerinin olması da önemli avantajlarındandır. Organik sentezler için özel olarak geliştirilmiş mikrodalga cihazları kullanılabileceği gibi, basit reaksiyon şartları için ev tipi mikrodalga fırınlar da tercih edilebilir. Ancak, organik sentez için geliştirilmiş mikrodalga fırınlarda yapılan sentezler, pek çok yönüyle ev tipi fırınlarla yapılan sentezlerden üstündür. Örneğin, reflüks sistemi, karıştırıcı, nötral gaz musluğu gibi kısımların bulunması mikrodalga yöntemine rahatlık getirmiştir.

İlk olarak Gedye ve Giguere/Majetich 1986 yılında mikrodalga yöntemini organik kimyasal transformasyonu hızlandırmada kullanmasının ardından, “mikrodalga destekli organik sentez” konulu yaklaşık 3000 civarında makale yayınlanmıştır (34).

Mikrodalga destekli sentez yöntemi klasik yöntemlere oranla çözücü, zaman, enerji vb. bakımından daha üstündür. Bu nedenle de “Yeşil Kimya” olarak nitelendirilen kimya dalı için destekleyici bir unsurdur. Yeşil Kimya (Green Chemistry); çevreyi koruma amaçlı kurulmuş olup, temiz kimyasal yöntem ya da madde geliştirerek ön plana çıkmış bir kimya dalıdır. Mikrodalga ile sentez de çeşitli özelliklerinden dolayı temiz üretim yöntemlerinden biri olarak sayılmıştır. Bunları tekrar ele alırsak (35);

- Hızlı reaksiyon özelliği
- Temiz reaksiyon özelliği (daha az safsızlık)
- “Yeşil çözücüler” ile reaksiyon olanağı (su, etanol, aseton gibi)
- Daha az çözücü kullanımı (0.5-5 ml)
- Daha az enerji kullanımı (maksimum 300 W)

Tüm bu özellikleriyle, mikrodalga cihazları organik sentezlerin vazgeçilmezi olmuştur.

Mikrodalga yönteminin avantajlarının yanı sıra kullanımdaki riskleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Mikrodalga kullanılarak yapılan sentezler pek çok risk taşır. Mikrodalgaları sadece organik çözücüler absorbe etmez, reaksiyona giren maddeler, katalizörler, reaksiyon kapları hatta tüm yüzeyler bu radyasyona maruz kalır. İnsan organizması ise 2.45 Hz – 915 Hz arası mikrodalga frekansındaki radyasyonu absorbe edebilir bu da kötü sonuçlar doğurabilir. Bu yüzden bu tür cihazlar bu risklere maruz kalmamak için özenle tasarlanmıştır. Örneğin, yeni geliştirilen sistemlerde cihaz içinde herhangi bir sızıntı olması durumunda cihaz kendini otomatik olarak kapatır. Ancak, yine de mikrodalga cihazlarıyla çalışırken çok dikkat edilmeli, sızıntı olma ihtimaline karşı düzenli kontroller yapılmalıdır.

4.2.1. Mikrodalga teorisi

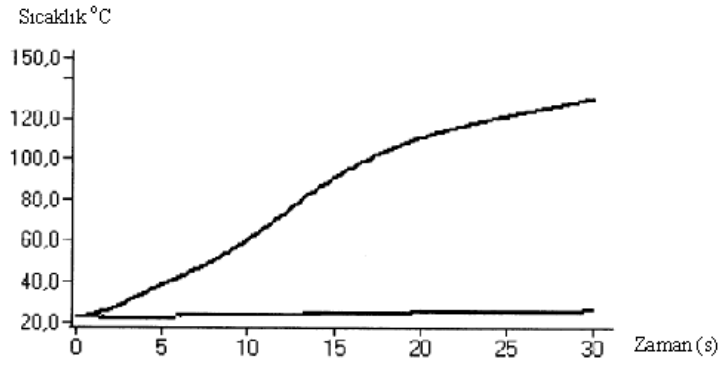
Mikrodalga, elektromanyetik spektrumun 0.3-300 GHz frekans aralığında yani 1 cm-1 m dalga boyu arasında yer alan bir ışıındır. Deneysel amaçlı kullanım için 30-300 GHz aralığıdır.

Tablo 3: Radyasyon tipi ve bağ enerjileri arasındaki kıyaslama

Radyasyon Tipi	Frekans (MHz)	Kuantum Enerjisi (eV)	Bağ tipi	Bağ eneşisi (eV)
Gama ışınları	3.0×10^{14}	1.24×10^6	CC tek bağ	3.61
X- ışınları	3.10×10^{13}	1.24×10^5	CC çift bağ	6.35
Ultraviyole	1.0×10^9	4.1	CO tek bağ	3.74
Görünür ışın	6×10^8	2.5	CO çift bağ	7.71
Infrared ışın	3.0×10^6	0.012	CH bağı	4.28
Mikrodalga	2450	0.0016	OH bağı	4.80
Radyo dalgası	1	4.0×10^{-9}	H bağı	0.04-0.44

Tablo 3’de sunulan bilgilere bakıldığında, mikrodalga fotonunun enerjisinin, moleküler bağları parçalamak için yetersiz olduğu, hatta Brownian hareketinden bile düşük enerjili olduğu görölmektedir. Bundan dolayı, mikrodalgalar elektromanyetik enerjii doğrudan absorblayarak kimyasal reaksiyonları indükleme olayını gerçekleştirmezler (36).

Mikrodalga destekli sentezler, mikrodalga dielektrik ısınma etkilerine dayanır. Örneğin, içinde su ve dioksan içeren iki numune mikrodalgada belli süre tutulursa suyun son sıcaklığı daha da yüksek olacaktır. Bunun nedeni ise, mikrodalga dielektrik ısınma mekanizmasıyla anlaşılabilir. Polar organik çözücüler gibi yüksek dielektriği olan maddeler, mikrodalgaları güçlü bir şekilde absorblayarak hızla ısınırlar (37).



Şekil 5: Dioksan ve suyun mikrodalga cihazında (150 W) sıcaklık artışı ³⁷

Mikrodalgalar elektromanyetik dalga olduklarından iki ana mekanizmaya bağlıdır:

- 1- Dipolar Polarizasyon
- 2- İyonik İletim

Elektrik alan bileşeninin matriks ile etkileşimine “dipolar polarizasyon” denir. Mikrodalgaya maruz kaldığında ısı üretebilen maddeler dipol momente sahip olur. Bir madde mikrodalga frekansına maruz kalırsa, numunenin dipolleri uygulanan elektrik alanında sıralanır. Bu elektrik alan dalgalandığında ise, dipol kendisini tekrar değişen elektrik alanda düzene sokmaya çalışır. Bu esnada, enerji moleküler sürtünme ve dielektrik kaybı nedeniyle ısı formuna dönüşür. Eğer dipolün tekrar kendini düzenlemek için vakti yoksa (yüksek frekanslı ışıma) ya da uygulanan alanla sıralanma birlikte çok çabuk oluyorsa (düşük frekanslı ışıma) ısınma meydana gelmez.

Tüm ticari sistemlerde kullanılan 2.45 GHz bu iki uç arasında yer alır ve moleküler dipole, alanda düzene girebilmesine yetecek ancak değişen alanı takip etmesine izin vermeyecek kadar zaman tanır. Özetle, alan enerjisi ortama geçtikten sonra, elektrik enerjisi de kinetik veya termal enerjiye ve nihayet ısıya dönüşür.

Diğer ana ısıtma mekanizması ise iyonik iletimdir. Eğer distile ve musluk suyu içeren iki ayrı numune karşılaştırılırsa, mikrodalgaya maruz kaldıklarında musluk suyunun son sıcaklığının daha yüksek olduğu görülür. İyonik iletim etkileri, mikrodalga alanında iyonik sıvıların ısıtılmasında önemlidir.

Bir maddenin belli bir frekanstaki enerjiyi ısıya dönüştürme yeteneği $\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$ ile gösterilir. ϵ'' dielektrik kayıp sabiti olup enerjinin ne kadarının ısıya dönüştüğünü gösterir. ϵ' ise dielektrik sabitidir. δ yayılma faktörüdür ve $\tan \delta$ ne kadar büyükse çözücü o kadar iyi mikrodalga enerjisini absorblar. Dolayısıyla CCl_4 , benzen gibi dipol momenti sıfır olan ve dolayısıyla $\tan \delta$ düşük çözücüler mikrodalga yönteminde tercih edilmezler. Bunun yanı sıra, su, DMF, etanol, etil asetat gibi çözücülerin $\tan \delta$ değerleri yüksek olduğundan, mikrodalga ısımasına maruz kaldıkları zaman hızlıca ısınırlar. Bu yüzden reaksiyon ortamlarında kullanılacak çözücüler dielektrik sabitlerine bakılarak seçilmelidir (37).

ÇÖZÜCÜ	DİELEKTRİK SABİTİ	$\tan \delta$
Hekzan	1.9	
Benzen	2.3	
CCl_4	2.2	
Kloroform	4.8	
Asetik asit	6.1	0.009
Etil asetat	6.2	0.174
Tetrahidrofuran	7.6	0.059
Aseton	20.6	0.042
Etanol	24.6	0.054
Metanol	32.7	0.941
Asetonitril	36.0	0.659
DMF	36.7	0.062
DMSO	47.0	0.161
Su	80.4	0.123

Veriler incelendiğinde, etanolün sudan daha yüksek bir $\tan \delta$ değerine sahip olduğu görülür. Dolayısıyla etanol mikrodalga ısımasına maruz kalınca daha hızlı ısınacaktır (37).

4.2.2. Mikrodalga reaktörü

Mikrodalga reaktörleri üç ana kısımdan oluşur:

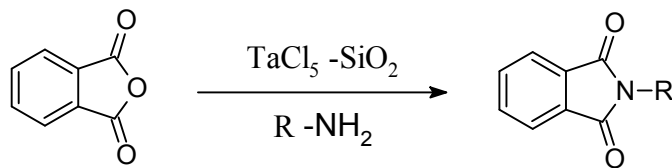
- 1- Mikrodalga güç kaynağı
- 2- Dalga kılavuzu (iletim hattı)
- 3- Mikrodalga boşluğu (alıcı)

Mikrodalgalar “magnetron” adı verilen kaynakları güç kaynağı olarak kullanırlar. Magnetron bir anot olarak büyük bir bakır bloktan oluşur. Anot bloğunun orta deliğinde silindirik bir katot yer alır. Katotların ısıtılması sonucu elektronlar anoda doğru merkezden yayılarak hareket ederler. Mıknatıslar sayesinde anoda hızla ilerleyen elektronlar güçlü bir manyetik alana maruz kalır. Katoda paralel bir manyetik alan yaratan bu mıknatıslar, anoda yönelen elektronları saptırırlar. Dolayısıyla elektronlar direkt anoda ulaşamazlar, katot çevresinde bir yörünge izleyerek anoda giderler. Elektronlar katot çevresinden geçerken enerjilerini bırakır ve enerjileri tükenince anoda göçerler. Bu şekilde oluşan elektron bulutları yüksek gerilime sahip olur ve güçlü bir manyetik alan yaratırlar. Bu şekilde üretilen dalgalar magnetron çıkışından geçerek antene gelirler. Bu şekilde mikrodalga enerjisi oluşarak antende iletim hattına, oradan da alıcıya geçer (38).

4.2.3. Mikrodalga ile yapılan sentezler

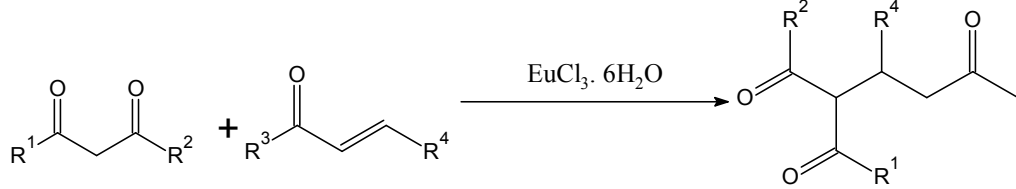
N-Açılasyon

Chandrasekhar ve ark. (39), ftalik anhidrit ve benzilaminden mikrodalga yöntemi ile 5 dakika (dk.) sonunda imit türevleri elde etmişlerdir (verim % 92).

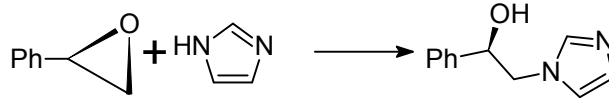


Alkilasyon

Soriente ve ark. (40), mikrodalga cihazında sekiz farklı 1,3-dikarbonil bileşiklerini 3-10 dk. ısıtarak % 54-95 verimle Michael katım reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir.

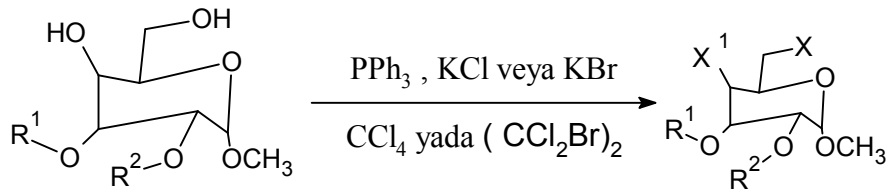


Glas ve Thiel (41), (1:1) oranında imidazol ve (*R*)-stiren içeren epoksit karışımını 3 dk. ve 360 W ayarında mikrodalga cihazında ısıtarak % 90 verimle (1*R*)-2-(1-imidazolil)-1-feniletanol elde etmişlerdir.

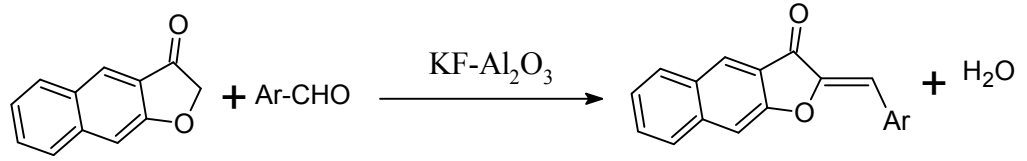


Aromatik ve nükleofilik süstitüsyon

Limousin ve ark. (42), karbonhidratları trifenilfosfin ve CCl₄ ile halojenlendirmişler ve mikrodalga ile 8 dk. sonunda % 94 verimle ürün elde etmişlerdir.

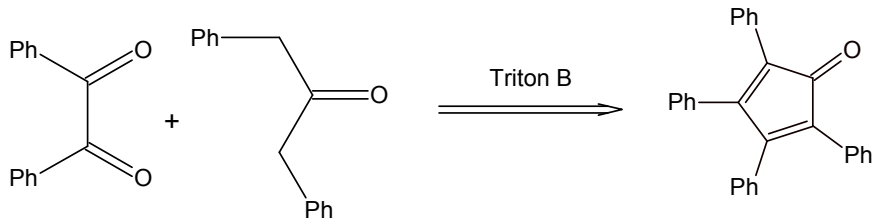


Villemin ve ark. (43), tarafından 2H-nafto[2,1-b]furan-1-on ile benzaldehiti 40 W 10 dk. mikrodalga cihazında ısıtarak % 96 verimle yeni bir ürün elde etmişlerdir.



Kondensasyon

Elder (44), mikrodalga yöntemi kullanarak yüksek verimle aldol kondensasyonunu sağlamış ve tetrafenilsiklopentadienon elde etmiştir.



Siklokatılma

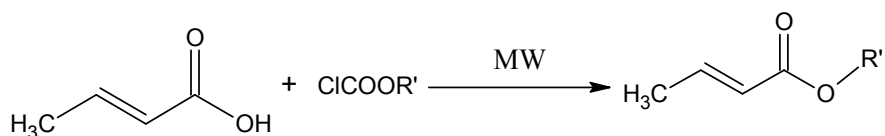
Khan ve ark. (45), bir seri 1,3,4-oksadiazol sentezlemişler ve elde edilen siklokatılma ürünlerini mikrodalga ve geleneksel yöntem açısından karşılaştırmışlardır (Tablo 4).

Tablo 4: 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazolün mikrodalga destekli sentezi ile geleneksel yöntemle yapılan sentezin süre ve verim açısından karşılaştırılması

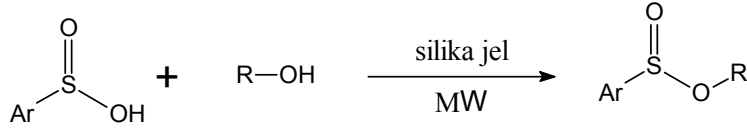
R'	Mikrodalga		Geleneksel Yöntem	
	Süre (dk.)	Verim (%)	Süre (dk.)	Verim (%)
C ₆ H ₅	12	92	6	81
o-NO ₂ C ₆ H ₄	9	96	5	86
o-BrC ₆ H ₄	12	92	6	76
m-BrC ₆ H ₄	12	87	6	71
p-BrC ₆ H ₄	12	85	6	68
3-piridinil	12	89	9	75
CH ₂ Cl	7	87	5	78
CHCl ₂	7	85	4	77
CCl ₃	6	91	4	76
3,4,5-trimetoksi benzoil	15	79	9	63
1-C ₁₀ H ₇	12	83	9	69
2-C ₁₀ H ₇	12	81	8	72

Esterleşme

Pathania ve ark. (46), uygun asitleri aril-alkil karbonkloridat, asetonitril ve trietilamin ile mikrodalga cihazında reaksiyona sokarak 10 dk. sonunda yaklaşık % 71-97 verimle α - β doymamış esterleri elde etmişlerdir.

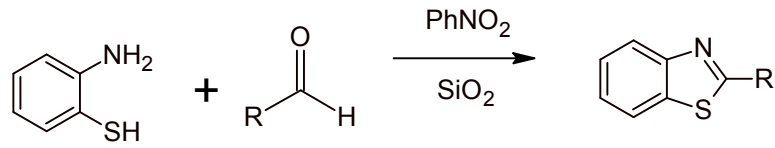


Hajipour ve ark. (47) ise, on farklı p-toluensülfonat esterini 40-60 dk. içinde çözücü kullanmadan yaklaşık % 80 verimle elde etmişlerdir.



Heterohalkalar

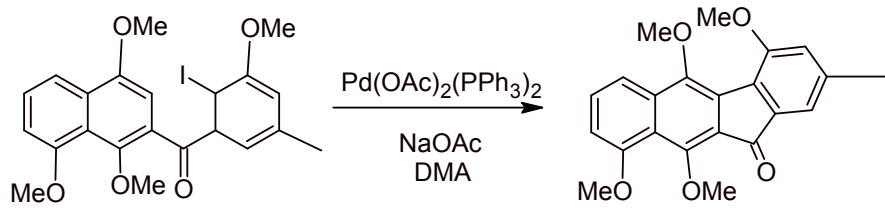
Ben-Alloum ve ark. (48), çeşitli aldehitlerle 2-aminotiyofenölü 8 dk. mikrodalga ortamında reaksiyona sokmuşlar ve yüksek verimle 2-arilbenzotiyazol elde etmişlerdir.



Lee ve ark. (49) ise, normal şartlarda reflüks altında 14 saat gerektiren 3-organosülfoniloksi-2-alkanon türevlerinin sentezini bakır (II) sülfat ile mikrodalga ortamında çözücüsüz 3 dk. sonunda gerçekleştirmişlerdir.

Organometalik reaksiyonlar

Molekül içi Heck reaksiyonu (50), verim: % 53



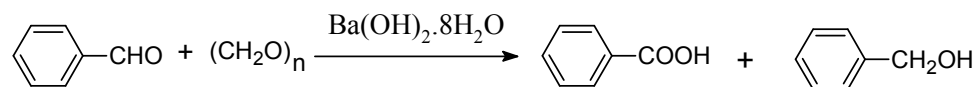
Ayrıca Tablo 5’de görüldüğü gibi organometalik reaksiyonların mikrodalgada ve normal şartlarda karşılaştırılmasını yaparsak (51);

Tablo 5: Organometalik reaksiyonların mikrodalga ve konvensiyonel sıcaklıktaki verimlerinin karşılaştırılması

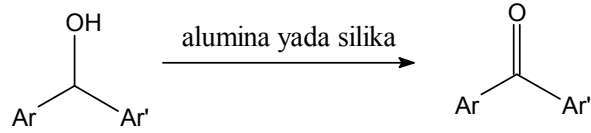
Reaksiyona girenler	Ürün	Mikrodalga Verim(%) (t/dk.)	Termal Verim(%) (t/saat)
RhCl ₃ .xH ₂ O, C ₈ H ₁₂ , EtOH/H ₂ O(5:1)	[Rh(cod)Cl] ₂	91 (50)	94 (18)
RhCl ₃ .xH ₂ O, Norbornadien, EtOH/H ₂ O(5:1)	[Rh(C ₇ H ₈)Cl] ₂	68 (35)	x
IrCl ₃ .xH ₂ O, C ₈ H ₁₂ , EtOH/H ₂ O (5:1)	[Ir(C ₈ H ₁₂)Cl] ₂	72 (45)	72 (24)
RhCl ₃ .xH ₂ O, C ₆ H ₅ , MeOH	[Rh(C ₅ H ₅) ₂] ⁺	62 (30)	x
RhCl ₃ .xH ₂ O, 1,3-sikloheksadien, EtOH	[Rh(C ₆ H ₆)Cl] ₂	89 (35)	95 (4)
IrCl ₃ .xH ₂ O, PPh ₃ , DMF	Ir(CO)Cl(PPh ₃) ₂	70 (45)	85-90 (12)
CrCl ₃ .6H ₂ O, üre, sulu EtOH, Dipivaloyilmetan (DPM)	Cr(DPM) ₃	71 (40)	65 (24)

Oksidasyon

Varma ve ark. (52), 1998 yılında yaptıkları çalışmada mikrodalga ortamında baryum hidroksit ile Cannizzaro reaksiyonu yapmışlar ve 0.5 dk. gibi kısa bir sürede ürünlerini elde etmişlerdir.

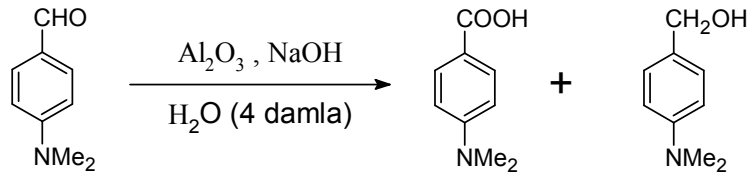


Pesyan ve Dabbagh (53), mikrodalga cihazında alümina veya silikayı katalizör olarak kullanarak, benzoin reaksiyonunu 5 dk. sonunda % 90-100 verimle elde etmişlerdir.

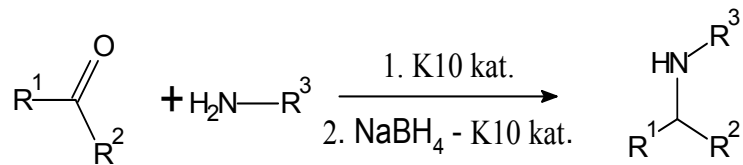


Redüksiyon

Sharifi ve ark. (54), aldehiti sodyum hidroksit ve alüminayla birlikte mikrodalga yöntemiyle 15 dk. ısıtarak Cannizzaro tepkimesi gerçekleştirmişlerdir.

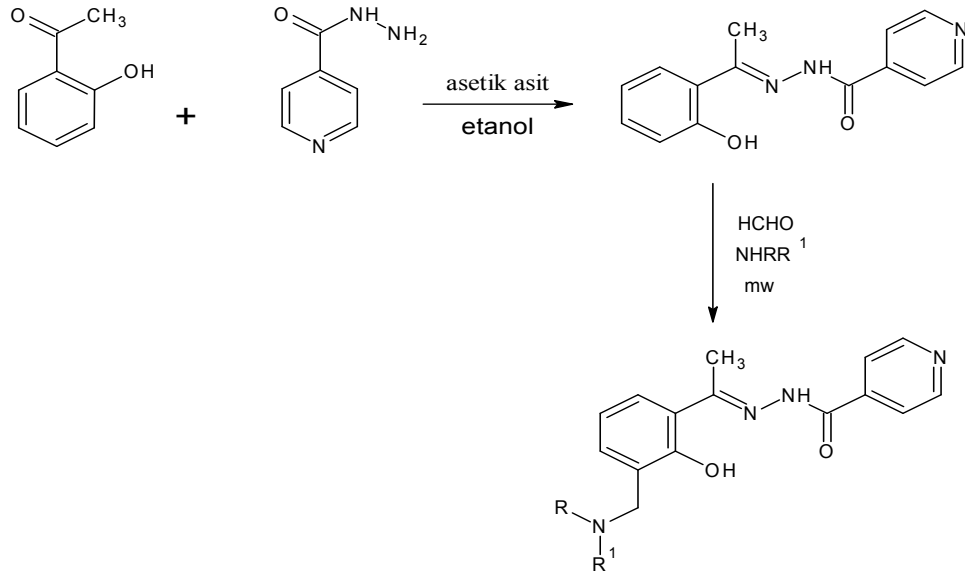


Varma ve Dahiya ise (55), normal şartlarda 5 saatte gerçekleşen bir redüktif aminasyon reaksiyonunu 0.5-5 dk. içinde % 78-97 verimle sentezlemişlerdir.

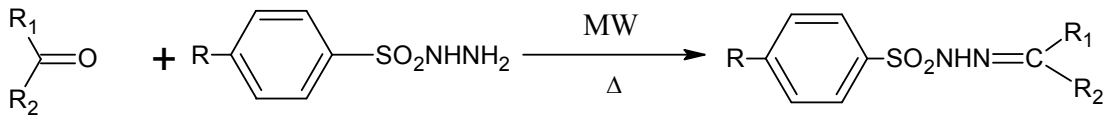


4.2.4. Mikrodalga yöntemi ile hidrazon sentezi

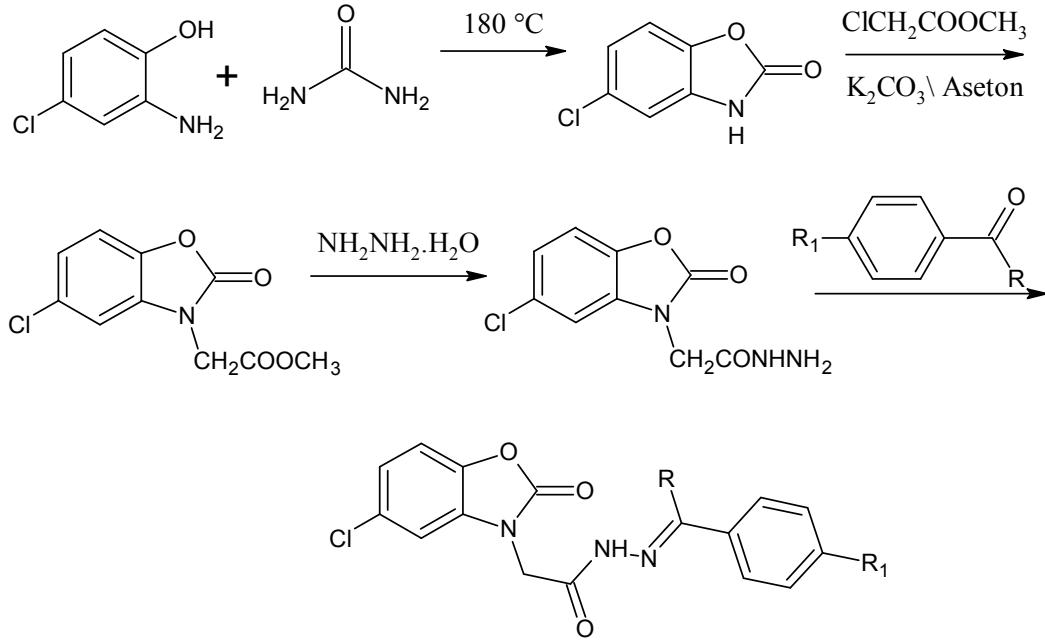
Sriram ve ark. (56), izoniazit üzerinden yeni türevlerini sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37RV suşuna karşı etkilerini incelenmiş, sentezlenen bazı yeni hidrazonların izoniazit bileşiğinden daha aktif olduğunu bulmuşlardır. 2-Hidroksi asetofenon ile izoniazit asetik asit ve etanol ortamda geri çeviren soğutucu altında 9 saat reaksiyona sokulmuş ve ürün olarak hidrazonlar elde edilmiştir. Bu hidrazonlar üzerinden mikrodalga yöntemi ile formaldehit ve uygun aminler konularak 1.5-3 dk. içinde hidrazon yapısı içeren yeni bileşikler oluşturulmuştur (Verim % 55-64).



Sondhi ve ark. (57), 2-asetilpiridin ve 4-asetilpiridin ile sülfonilhidrazitleri mikrodalga fırında katı fazda reaksiyona sokarak uygun hidrazonları elde etmişlerdir.

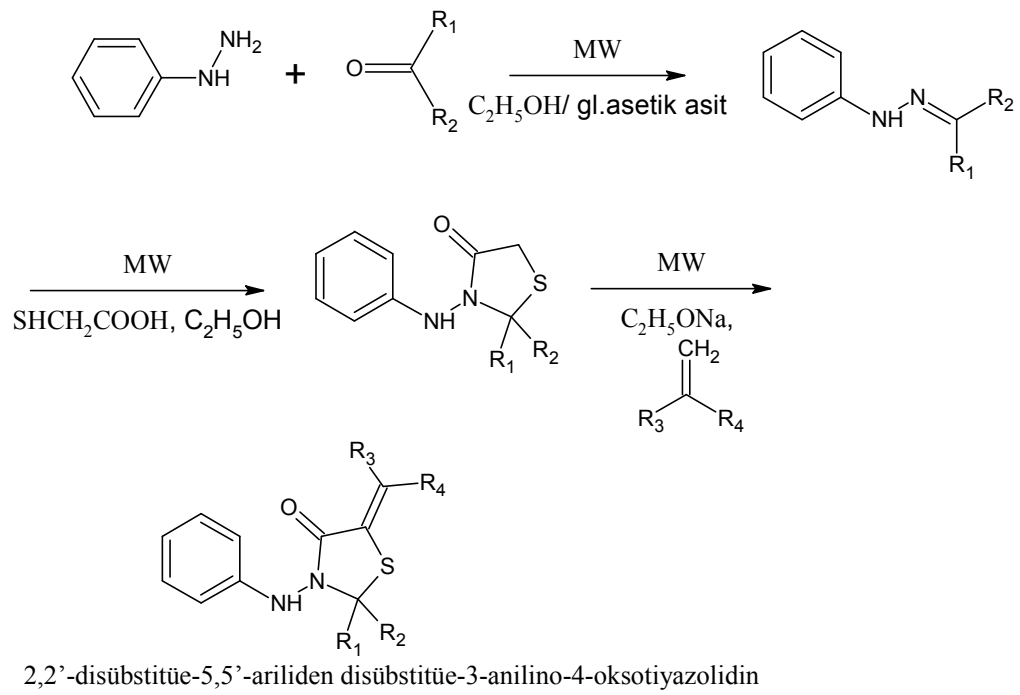


Önkol ve ark. (58), 5-kloro-2(3H)-benzoksazolinon-3-asetil-2-(p-süstitüebenzal)hidrazon ve 5-kloro-2(3H)-benzoksazolinon-3-asetil-2-(p-süstitüeasetofenon)hidrazon türevlerini mikrodalga yöntemi ile sentezlemişlerdir. Eşit mol hidrazit ile uygun aldehit ve ketonlar 2-3 damla glasiyal asetik asit ve etanol içinde 400 W (76-78 °C) 15 dk. mikrodalga fırında tutulmuştur.

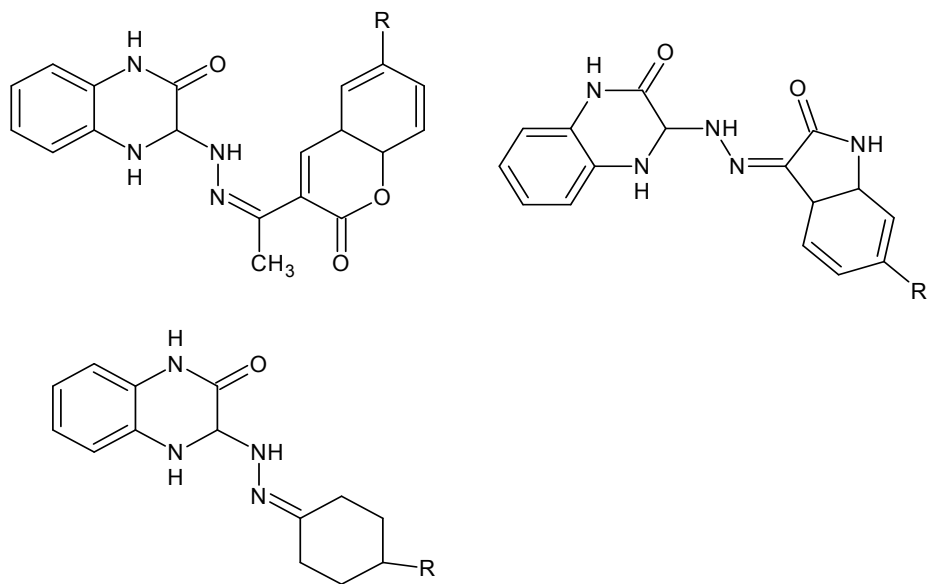


El-Gendy ve ark. (59), indol-2-karboksilat, triazino ve piridazino indollerin sentezinin belli basamakların mikrodalga yöntemini kullanarak, bilinen yöntemle verim yönünden kıyaslama yapmışlardır. Etil 3-((2-(2,4-diklorofenil)hidrazono)metil)-süstitüte-1H-indol-2-karboksilat türevlerinin sentezinde uygun hidrazin ve karboksilatlar ile yapılan sentezde bilinen yöntemle 6 saatte tamamlanan reaksiyon, mikrodalga fırında 5 dakikada gerçekleşmiş, verim bilinen yöntemde % 80 iken, mikrodalga yöntemde % 88 olarak belirlenmiştir.

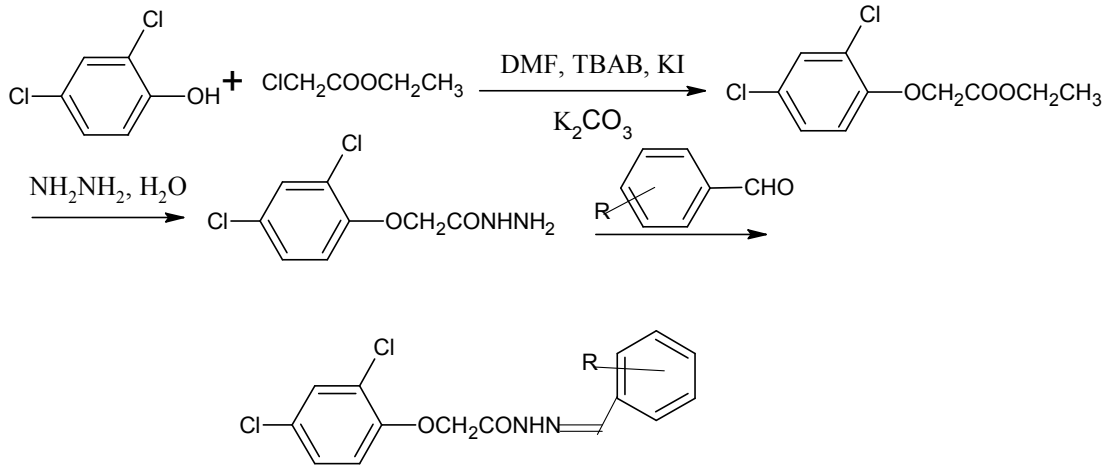
Suthakaran ve ark. (60) ise, mikrodalga destekli sentez yöntemini, 2,2'-disüstitüe-5,5'-arilidendisüstitüe-3-anilino-4-okso-1,2,3,4-tetrazolidin sentezinde kullanmışlardır. Hidrazon veriminin % 72 olduğu ve tüm basamakları mikrodalga fırında gerçekleştirilen nihai ürünün bu tepkime sonucu elde edilen verimi % 88 olarak belirlenmiştir.



Ajani ve ark. (61), bir seri kinoksalin-2(1H)-on-3-hidrazon türevlerini, 3-hidrazinokinoksalin-2(1H)-on ile uygun ketonların 400 W, 3 dk. mikrodalga radyasyonuna maruz bırakılmasıyla sentezlenmiştir.



Shan ve ark. (62), mikrodalga ışıını altında 2,4-diklorofenol üzerinden 5 dk. içinde % 83-94 verim ile hidrazonlar sentezlemişlerdir.

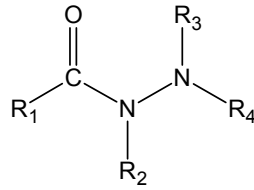


4.3. Hidrazit- Hidrazonlar Hakkında Genel Bilgiler

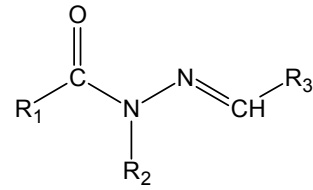
4.3.1. Hidrazit-hidrazonların yapısı ve sentezi

İzoniazit (İzonikotik asit hidraziti) tüberküloz tedavisinde kullanılan bir etken maddedir. Bu bileşik üzerinden sentezlenen hidrazit-hidrazonların, izoniazit kadar antitüberküler aktivite gösterdiği (63,64) bu hidrazonların izoniazitden daha az toksik olduğu birçok araştırıcılar (64,65) tarafından tespit edilmiştir. Buu-Hoi ve ark. (66) sentezledikleri çeşitli hidrazit-hidrazonların hidrazitlerden daha az toksik olabileceğini bu durumu da hidrazit yapısında yer alan $-\text{NH}_2$ grubunun bloke edilmesinden sonucuna varması nedeniyle, hidrazit-hidrazonların sentezi önem kazanmıştır.

Yapılan çalışmalarda hidrazit-hidrazonların antibakteriyel, antikonvülsan, antitüberküler, antitümöral, analjezik, antidepresan gibi birçok etkileri olduğu görölmüştür (67).

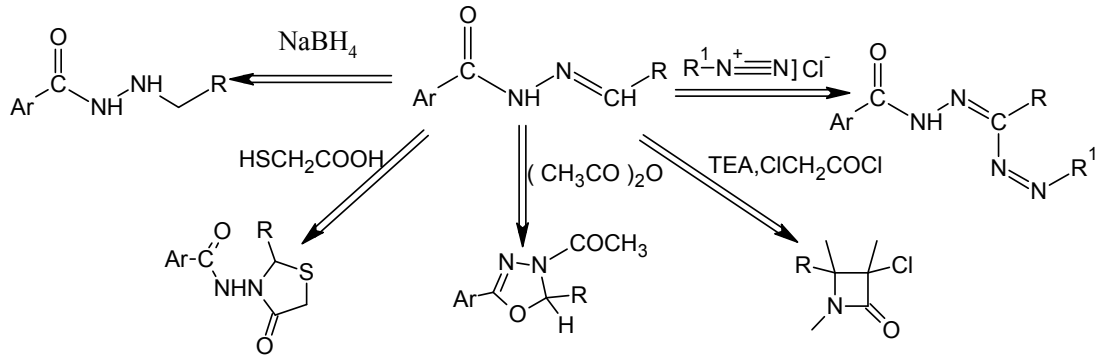


Hidrazit



Hidrazon

Hidrazonlar $-\text{COHN}=\text{CH}-$ yapısında olduklarından, aktif hidrojene sahiptir ve bu sayede pek çok kenetlenme reaksiyonunda ara basamak olarak kullanılırlar. N-alkil hidrazitler hidrazonların NaBH_4 ile redüksiyonu ile sentezlenebilirler (68). Sübstitüe 1,3,4-oksadiazolinler hidrazonun asetik anhidrit ile ısıtılması sonucu (69,70), 2-azetidonlar ise trietilamin, kloroasetiklorür ve hidrazonun reaksiyonu sonucu (71), 4-tiyazolidinonlar da hidrazonların tiyoglikolik asit/tiyolaktik asit ile reaksiyona girmesiyle oluşur (72,73) (Şekil 6).

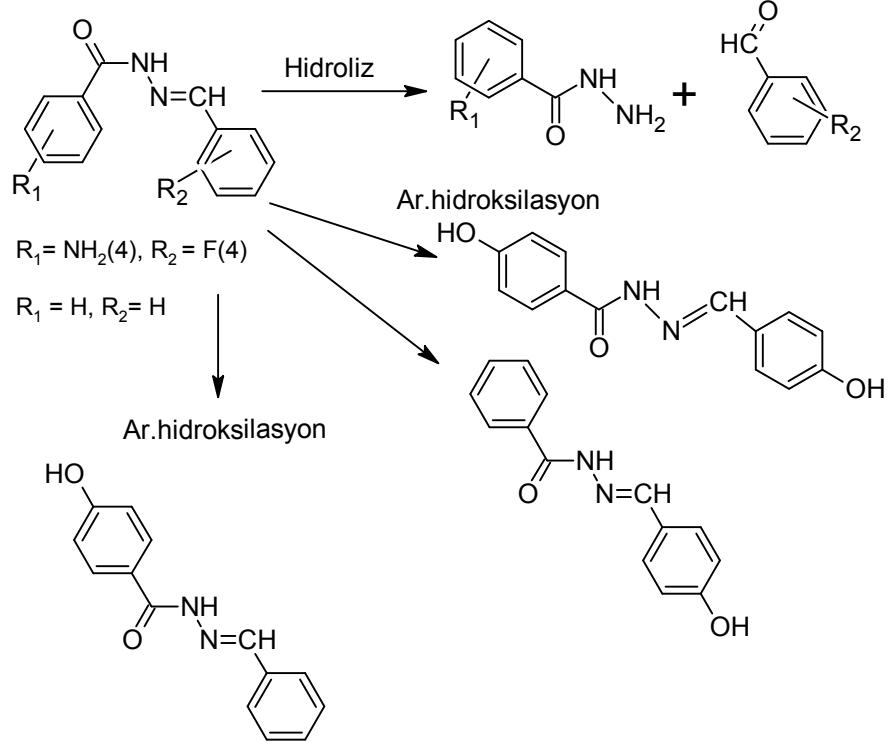


Şekil 6: Hidrazonların reaksiyonları

Hidrazonları sentezlemek için, uygun aldehit veya ketonlarla hidrazin/hidrazit bileşiklerini geri çeviren soğutucu altında ısıtmak gerekir. Çözücü olarak, etanol, metanol, tetrahidrofuran (74), bütanol (75), glasiyal asetik asit (76), etanol-glasiyal asetik asit (77) kullanılabilir. Son yıllarda “Yeşil Kimya” olarak ifade edilen mikrodalga yöntemi ile de çok kısa sürede ve daha az kimyasal madde kullanarak hidrazit-hidrazonlar sentezlenmektedir (Bkz. 4.2.4.). Diğer bir yöntem ise, hidrazonların arildiazonyum tuzlarıyla kenetlenmesiyle gerçekleşir.

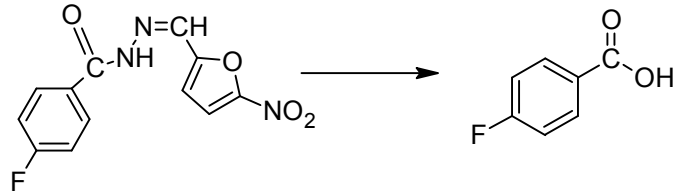
4.3.2. Hidrazit-hidrazonların metabolizmaları

Hidrazit-hidrazonların in-vitro metabolizması incelendiğinde hidroliz ve aromatik hidroksilasyon reaksiyonları gözlenmiştir (67) (Şekil 7).

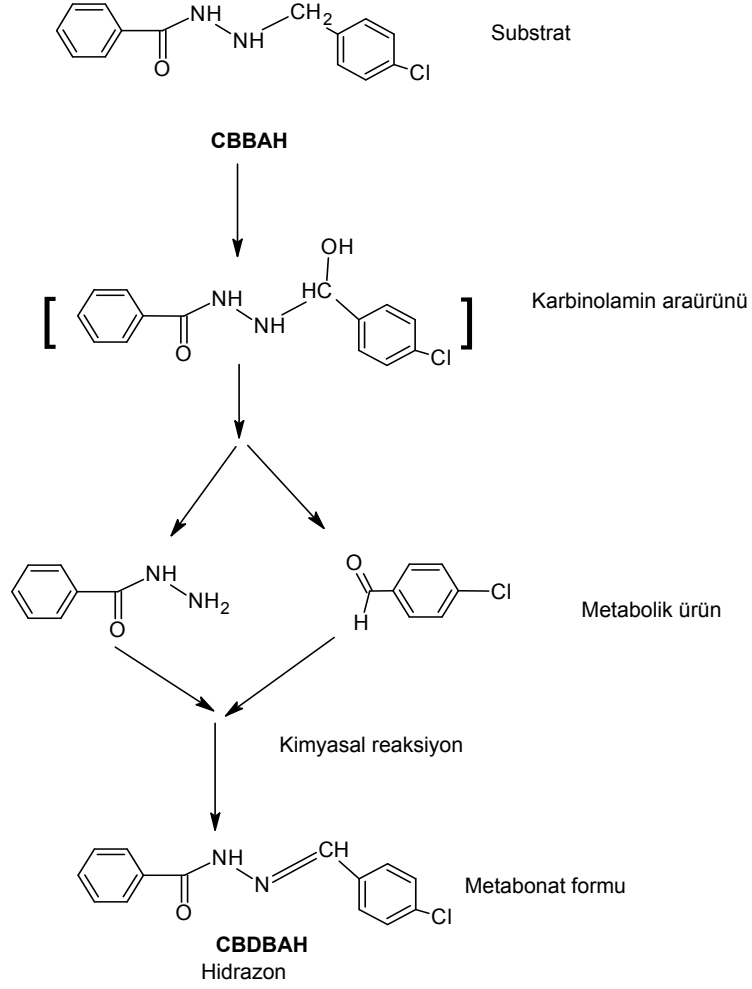


Şekil 7: Hidrazonların tespit edilen metabolik yolları

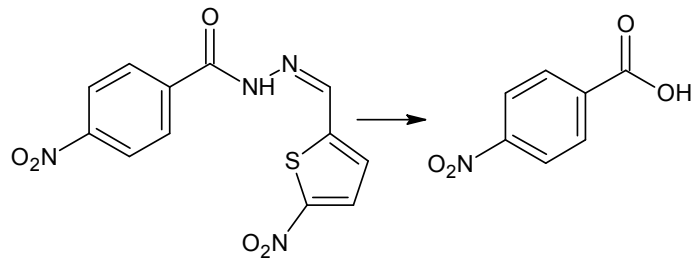
Gülerman ve ark. (78) tarafından yapılan 4-fluoro[(5-nitro-2-furil)metilen]benzoik asit hidrazit bileşiğinin in-vivo metabolizmasını incelenmiş, kanda ve kan hücrelerinde 4-fluorobenzoik asit metaboliti bulunmuştur.



Küçükgül ve ark. (79) *N*-(4-klorobenzil)-*N'*-benzoilhidrazinin (CBBAH) in vitro hepatik mikrozomal metabolizması üzerinde çalışmışlar, benzoik asit (4-klorofenil)metilen hidrazit isimli bileşiğin ana metabolik ürün olduğunu tespit etmişlerdir.



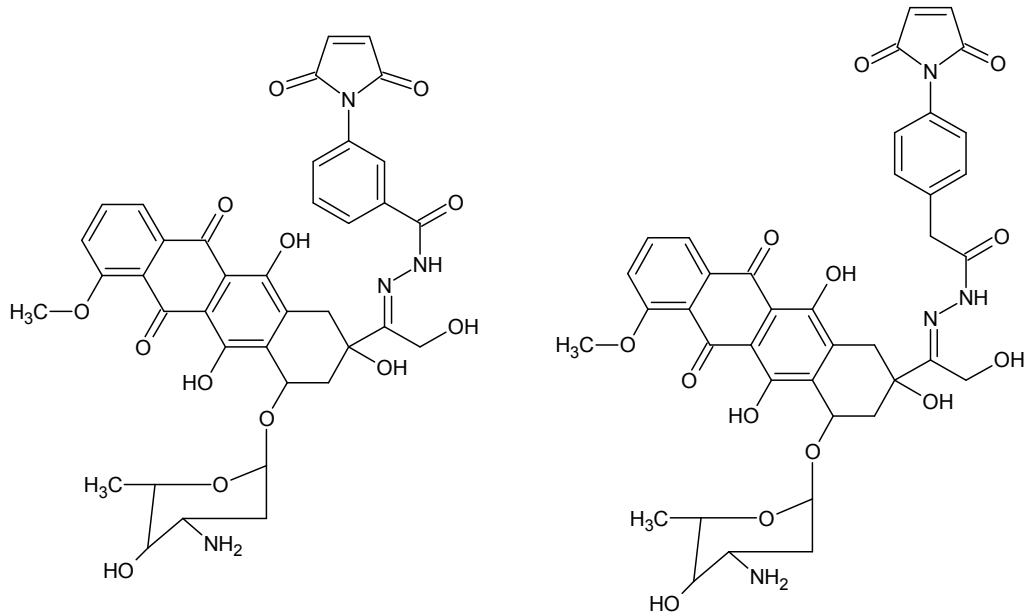
Kaymakçıoğlu ve ark. (80), 4-nitrobenzoik asit [(5-nitro-2-tiyofenil)metilen]hidrazit bileşiğinin in vivo metabolizması üzerinde çalışmışlar, substratın hidrolize uğradığını tespit etmişlerdir.



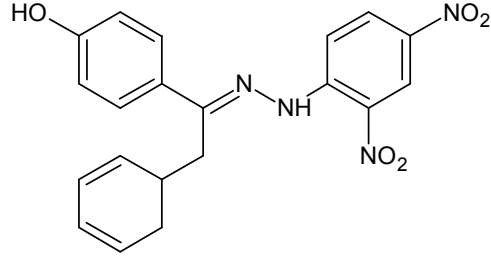
4.3.3. Hidrazit-hidrazonların antikanser etkisi hakkında bilgi

Hidrazit-hidrazonlar hakkında bugüne kadar birçok çalışma yapılmış ve buyapıdaki bileşiklerde antikonvülsan, antidepresan, antimalaryal, antiviral, vazodilatör, antimikrobiyal ve antitümöral etkiler görülmüştür (67). Bu umut vadeden bilgiler sayesinde hidrazit-hidrazonların sentezi hala önemini yitirmemiştir. Son yıllarda ise, hidrazit-hidrazon içeren yeni bileşikler üzerinde antikanser etki tarama çalışmaları önem kazanmıştır.

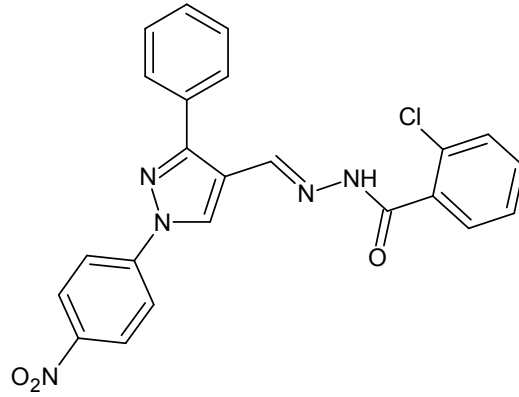
Kratz ve ark. (81,82), pek çok kanser vakalarında kullanılan doksorubisinin yapısındaki keton grubu üzerinden, 3-maleimidobenzoik asit hidrazidi ve 4-maleimidofenilasetik asit hidrazidi ile yeni hidrazonlar sentezlemişlerdir. Aktiviteleri kıyaslandığında, MDA-MB-468 göğüs kanser hücresi ve U937 lösemi kanser hücresine karşı antitümöral aktivitenin doksorubisinden daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



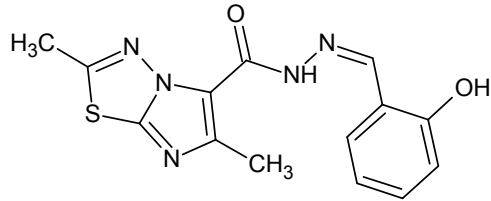
2002 Yılında Pandey ve ark. (83), elde ettikleri diaril ve triaril hidrazonların MCF-7 ve ZR-75-1 insan malign göğüs kanserinde % 50-70 inhibisyon yaptıklarını tespit etmişlerdir.



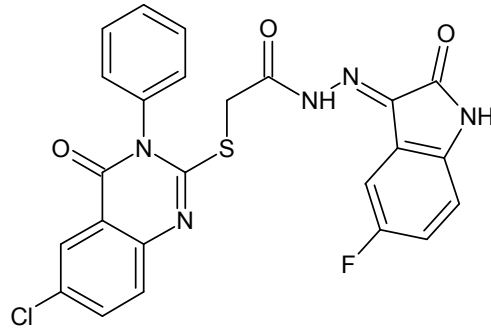
Abadi ve ark. (84), *N'*-(1-{1-[4-nitrofenil]-3-fenil-1H-pirazol-4-il}metilen)2-klorobenzohidrazidin antitümöral etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



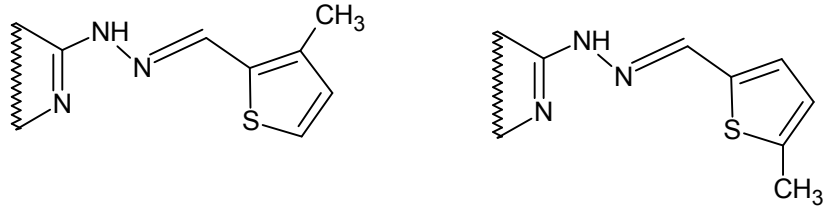
Terzioğlu ve Gürsoy (85), 2,6-dimetil-*N'*-süstitüefenilmetilen-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit üzerinden hidrazit-hidrazonlar sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin National Cancer Institute'de bazı kanserli hücrelere etki ettiği gözlenmiştir. En iyi sitotoksiste ise, (2,6-dimetil-*N'*-hidroksifenilmetilen) imidazo[2,1-*b*] [1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit bileşiğinde gözlenmiştir.



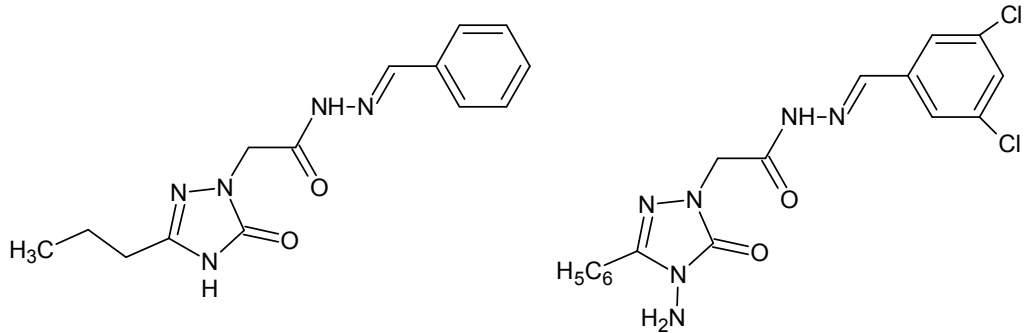
Gürsoy ve Karalı (86), 3-[[6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkaptasetil]hidrazono]-5-fluoro-1H-2-indolinon bileşiğinin UO-31 renal hücre serisine karşı iyi bir sitotoksiste gösterdiğini tespit etmişlerdir.



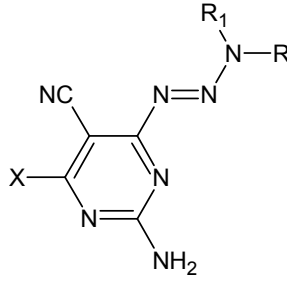
2004 yılında Savini ve ark. (87), sentezledikleri 3- ve 5-metiltiyofen-2-karboksaldehit α -(*N*)-heterosiklikhidrazon türevlerinin 1.63-36.5 μ M konsantrasyon aralığında tüm tümör gelişimlerini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir.



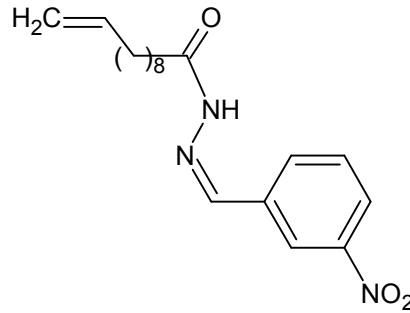
Demirbaş ve ark. (88), 1,2,4-triazol halkası taşıyan hidrazit-hidrazonların göğüs kanserine karşı antitümör etkiye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



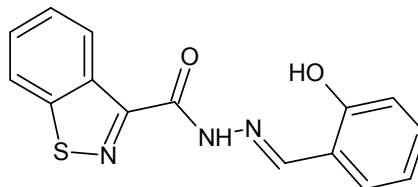
Hidrazinopirimidin türevlerinin dokuz farklı kanser türünde antitümoral aktivitesi incelenmiş, sentezlenen bazı bileşiklerin 10^{-5} - 10^{-7} M konsantrasyon aralığında kanser hücrelerinde inhibitör etki saptanmıştır (89).



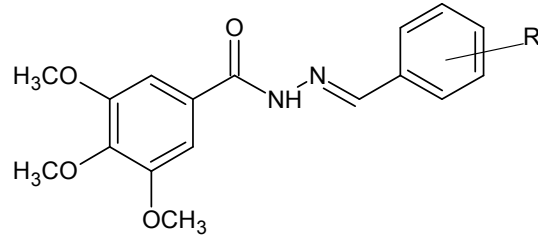
Rahman ve ark. (90), uzun zincirli bir karboksilli asiti üzerinden hidrazit-hidrazon ve hidrazit-hidrazonlar üzerinden de tiyazolidin-4-on ve tiyazan-4-on türevleri sentezlemişlerdir. Sitotoksitelerini incelemek için MCF7 göğüs kanser hücresi, NCI-H460 akciğer hücresi ve SF-268 santral sinir sistemi hücreleri kullanılmıştır. Bileşiklerin, % 32 civarında kanser hücrelerinde büyümeyi azalttığını saptamışlardır.



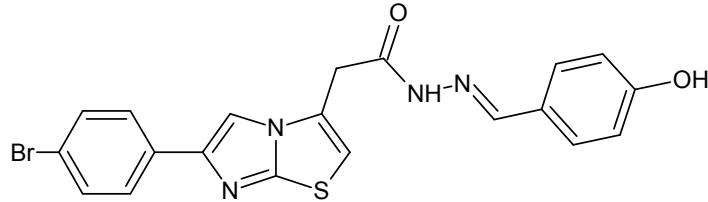
Vicini ve ark. (91), sentezledikleri benzo[d]isotiyazol hidrazonlarının hematolojik tümörlerde 6-merkaptopürin kadar eşit etki gösterdiğini, benziliden kısmının o-pozisyonda hidroksi grubu bulunan bileşiğin de diğerlerine göre daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



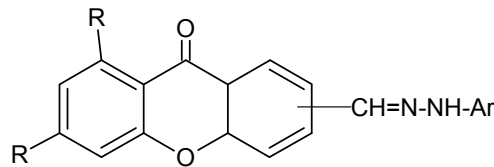
Jin ve ark. (92), sentezledikleri *N'*-süstitübenziliden-3,4,5-trimetoksibenzohidrazitlerinin antitümör etkinliğe sahip olduklarını tespit etmişlerdir.



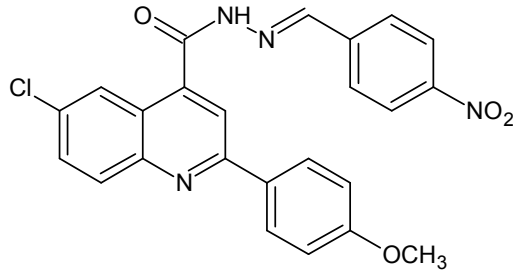
El-Hawash ve ark. (93), çeşitli arilidenhidrazitler sentezlemişler ve sentezlenen bu bileşiklerin National Cancer Institute'de bazı kanserli hücelere etki ettiğini tespit etmişlerdir. Özellikle, benziliden kısmının p-konumunda hidroksi taşıyan bileşiğin prostat kanserinde en etkili bileşik olduğu tespit edilmiştir.



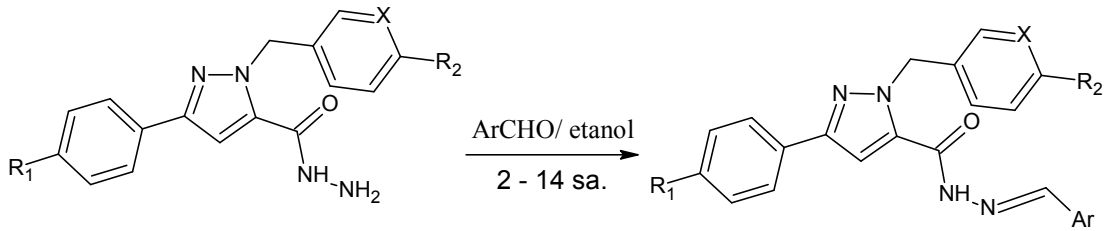
Lembege ve ark. (94), ksanton karbaldehitden türeyen bir seri hidrazit-hidrazonlar sentezlemişler ve 24 saat ve 72 saat zaman dilimleri için MCF-7, göğüs kanser hücresi, ve KB 3.1, skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde antitümöral etkinlikleri incelenmiştir. Bileşiklerden dört tanesi her iki kanser hücresine karşı inhibitör etki göstermiştir.



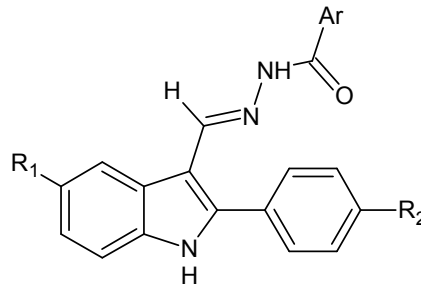
Metwally ve ark. (95), bir seri 2-arilkinolin-4-karboksilik asit hidrazit-hidrazon türevleri sentezlemişler, antimikrobiyal aktivitelerinin yanısıra formülü görülen bileşiğin sitotoksitesini de incelemişlerdir. Belirtilen bileşikte sitotoksite gözlenmemiş, buna rağmen Hep-G2 hücrelerinin proliferasyon oranını düşürdüğü saptanmıştır.



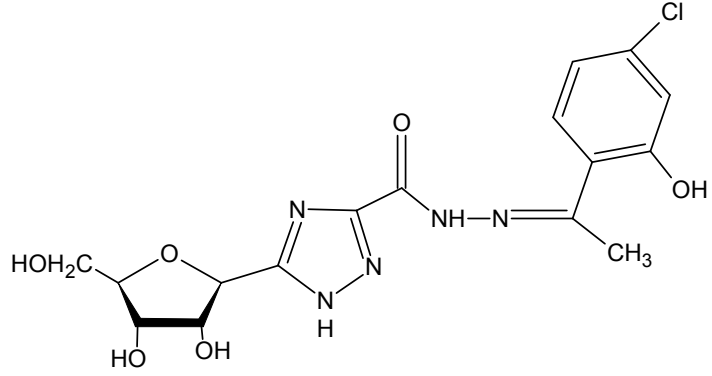
Xia ve ark. (96), 1-arilmetil-3-aril-1H-pirazol-5-karbohidrazidi [13] ve bu hidrazitten hareketle sentezlenen bazı hidrazonların [14] A549 akciğer kanser hücrelerine etkisini incelenmişler, bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini incelediklerinde log P değeri 4.12-6.80 arasındaki bileşiklerin A549 akciğer kanser hücrelerinde inhibitör etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



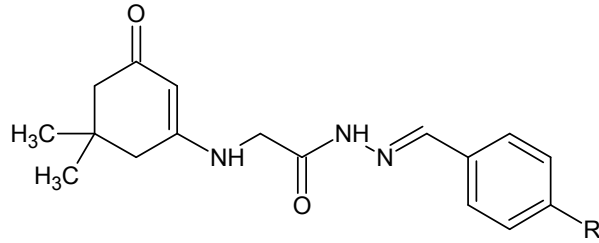
Vogel ve ark. (97), 2-fenilindol-3-karbaldehit türevleri sentezlemişler ve MDA-MB 231 ve MCF-7 göğüs kanserinde etkili inhibisyon sağladığını, ayrıca U-373 MG glioblastoma hücrelerinin proliferasyonunda engelleyici olduklarını tespit etmişlerdir.



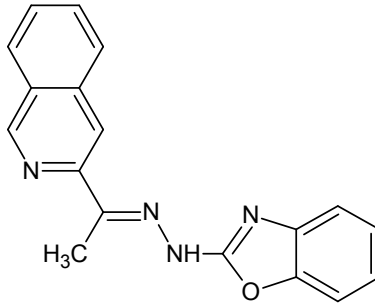
Yong Liu ve ark. (98), ribavirin üzerinden bir seri hidrazon sentezlemişlerdir. Biyolojik çalışmalara göre, 2-hidroksi-4-kloro fenil yapısı taşıyan bileşikte 20 μ M konsantrasyonda A549 akciğer kanser hücrelerine etkili olduğu tespit edilmiştir.



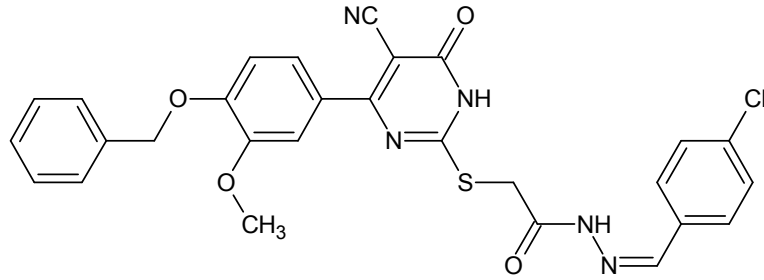
El-Sabbagh ve ark. ise (99), siklik β -diketonlardan türeyen akridin ve hidrazonların sitotoksitesi ve antiviral aktivitesini incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerin, hepatoma hücre serisine karşı (HepG2) yüksek sitotoksik aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



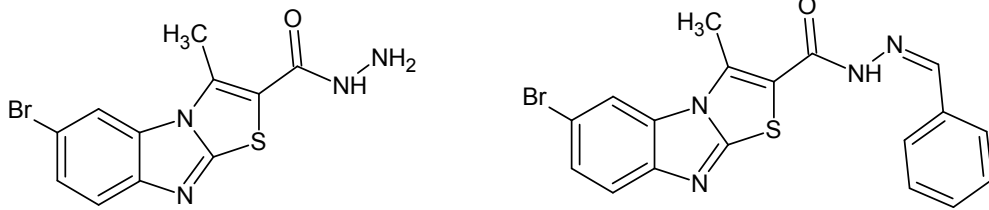
N-benzoksazol-2-il-*N'*-1-(izokinolin-3-il-etiliden)hidrazin (EPH136) bileşiği incelendiğinde, in vivo ve in vitro ortamda antitümöral aktivite gözlenmiştir. EPH136 bileşiği ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek bu etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu bileşik göz önüne alındığında, antitümör ajanlar içinde bisiklik hidrazonlar daha da önem kazanmıştır (100).



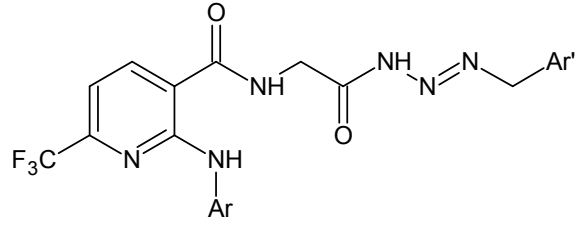
Rostom ve ark. (101), polisüstitüe pirimidin halkasını kullanarak yeni bileşikler sentezlemişler, antimikrobiyal ve antikanser etkilerini incelemişlerdir. Buna göre hidrazon yapısı taşıyan bileşikte HT29 kolon kanser hücresi, HepG2 hepatokarsinom ve MCF7 göğüs kanser hücresinde değişik derecelerde sitotoksik aktivite gözlenmiştir.



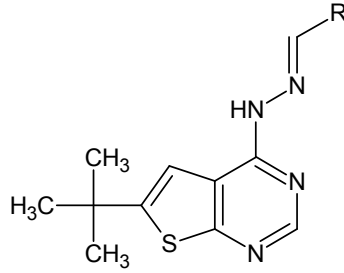
Abdel-Aziz ve ark. (102), bir seri 2-süstitüe-6-bromo-3-metiltiyazolo[3,2-a]benzimidazol bileşikleri sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Hidrazit yapıli bileşik için HCT-116 kolon hücrelerinde ve Hep-G2 hepatokarsinom hücrelerinde ve hidrazon yapısı taşıyan bileşik için, 88.2-94.2 µg/ml konsantrasyonlarında T-lenfositlere karşı sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



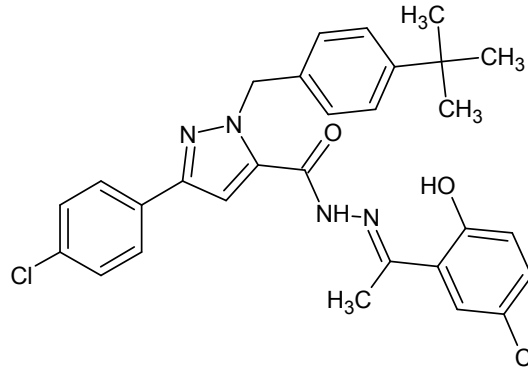
2-Arilamino-6-trifluorometil-3-(hidrazonokarbonil)piridin türevlerinin antikanser aktiviteleri incelendiğinde, çoğu bileşiklerin birçok kanser türünde üstün inhibitör aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (103).



Horiuchi ve ark. (104), bir seri [2,3-d]pirimidin-4-il hidrazon analogları sentezlemişler ve bazı bileşiklerin HCT116 kolon kanser hücresine karşı etkili olduklarını saptamışlardır.



Zheng ve ark. (105), 3-aril-1-(4-tert-bütilbenzil)-1H-pirazol-5-karbohidrazitler üzerinde yaptıkları çalışmada, (E)-1-(4-tert-bütilbenzil)-N'-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)etiliden)-3-(4-klorofenil)-1H-pirazol-5-karbohidrazit bileşiğinin A549 akciğer kanser hücrelerine karşı inhibitör etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)

5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

5.1.1. Kimyasal maddeler

Flurbiprofen¹, derişik sülfürik asit (Fluka), metanol (Merck), etanol (CuSO₄ ile kurutulmuş, Merck), kuru sodyumsülfat (Merck), hidrazin hidrat (Merck), sodyum bikarbonat (Merck), dietileter (Reidel-de Haen), aseton (Sigma-Aldrich), etil asetat (Merck), petrol eteri (Reidel-de Haen), kloroform (Sigma-Aldrich), 4-piridinkarboksaldehit (Fluka), 3-piridinkarboksaldehit (Fluka), 2-piridinkarboksaldehit (Fluka), 2-tiyofenkarboksaldehit (Fluka), 3-metil-2-tiyofenkarboksaldehit (Aldrich), 5-metil-2-tiyofenkarboksaldehit (Aldrich), 5-etil-2-tiyofenkarboksaldehit (Aldrich), 5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehit (Aldrich), 2-furaldehit (Aldrich), 3-furaldehit (Aldrich), 5-bromo-2-furaldehit (Aldrich), 5-kloro-2-furaldehit (Aldrich), 5-etil-2-furaldehit (Aldrich), 5-(2-nitrofenil)furfuraldehit (Aldrich), 4-bromotiyofen-2-karboksaldehit (Aldrich), 2,4-dinitrobenzaldehit (Aldrich), 2-kloro-6-fluorobenzaldehit (Aldrich), 4-trifluorometoksibenzaldehit (Aldrich), 2-hidroksibenzaldehit (Merck).

5.1.2. Elektronik cihazlar

Su banyosu	GFL-1042
Erime derecesi cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
Ultraviyole spektrofotometre	Shimadzu UV-1700
FTIR spektrofotometresi	Schimadzu FTIR-8400S
Mikrodalga fırın	Kenwood marka mutfak tipi
Elementel analiz cihazı	VarioMICRO V1.5.7.
Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi	Bruker Avance-DPX 400
Kütle Spektrometresi	Agilent 1100 LC-MS

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. Metil 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoat sentezi [1]

Flurbiprofen (0.01 mol), metanol içinde (30 ml) çözündürüldükten sonra ortama derişik H_2SO_4 (1 ml) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 3 saat geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ısıtılır. Reaksiyon bitiminde ortam soğutulur. Buz banyosu içinde % 5'lik $NaHCO_3$ ile nötrale edilir. Nötralizasyon sonrası oluşan yağmsı tabaka eter ile iki kez ekstre edilerek tüketilir ve eter uçurulur.

5.2.2. 2-(2-Fluorobifenil-4-il)propanoik asit hidrazidi sentezi [2]

Bileşik [1]'in (0.01 mol) metanoldeki (20 ml) çözeltisi üzerine hidrazin hidrat (% 99'luk, 4 ml) eklenerek su banyosu üzerinde geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Soğutulduktan sonra çöken katı bileşik su ile yıkanır, süzölür, kurutulur. Ürün, etanolden iki kez billurlandırılır.

5.2.3. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-[(süstitüe fenil/furil)metilen]propanhidrazitleri sentezi [3a-u]

Bileşik [2] (0.0025 mol), kuru etanolde (5 ml) çözündürölür, üzerine uygun aldehit bileşii (0.0025 mol) ilave edilip, mikrodalga yöntemi kullanılarak 3-10 dakika (270 W) ev tipi mikrodalga fırında ısıtılır. Reaksiyon bitiminde karışım soğutulur, süzölür, kurutulur. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

3a: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(piridin-4-il)metilen]propanhidrazit

3b: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(piridin-3-il)metilen]propanhidrazit

3c: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(piridin-2-il)metilen]propanhidrazit

ⁱ Flurbiprofen etken maddesinin sağlanması olanak sağlayan Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş. Fabrika Müdürü Ecz. Hilmi BARUTER'e teşekkür ederim.

3d: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(2-tiyenil)metilen]propanhidrazit
3e: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(3-metil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit
3f: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(5-metil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit
3g: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(5-etil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit
3h: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(5-nitro-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit
3i: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(2-furil)metilen]propanhidrazit
3j: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(3-furil)metilen]propanhidrazit
3k: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(5-bromo-2-furil)metilen]propanhidrazit
3l: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(5-kloro-2-furil)metilen]propanhidrazit
3m: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(5-etil-2-furil)metilen]propanhidrazit
3n: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[[5-(2-nitrofenil)2-furil]metilen]propanhidrazit
3o: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(4-bromo-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit
3p: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-(fenilmetilen)propanhidrazit
3r: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(2,4-dinitrofenil)metilen]propanhidrazit
3s: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(2-kloro-6-fluorofenil)metilen]propanhidrazit
3t: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-{[4-(trifluorometoksi)fenil]metilen}propanhidrazit
3u: 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*-[(2-hidroksifenil)metilen]propanhidrazit

5.3. Kromatografik Çalışmalar

Sentezlenen maddelerin reaksiyon takibi ve safsızlık kontrolleri İ.T.K. metodu ile yapılmıştır. Adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plakları (Merck-F-254) kullanılmıştır.

Kullanılan çözücü sistemleri kromatografik çalışmalara uygun olarak hazırlanıp, oranları aşağıdaki gibidir:

S₁: Kloroform: Metanol (80: 20, 0.1 ml glasiyal asetik asit ile, h:h)

S₂: Petrol eteri: Etil asetat (50: 50, h:h)

S₃: Petrol eteri: Etil asetat (60: 40, h:h)

S₄: Petrol eteri: Etil asetat (70: 30, h:h)

Kromatografi tanklarına belirtilen çözücülerden uygun olanı (yaklaşık 10 ml) konularak çözücü buharıyla doyması sağlanmıştır. Doygunluğa ulaştıktan sonra, Flurbiprofen ve sentez maddeleri metanol ile seyreltilerek plağa tatbik edilmiştir. Sürüklenme bittikten sonra R_f değerleri (20 °C’de), dalga boyu 254 nm olan UV lambası altında lekeler işaretlendikten sonra hesaplanmıştır. Lekelerin belli olması için DAC belirteci (4-dimetilaminosinnamaldehit’in 1 M hidroklorik asit (50 ml) ve etanoldeki (50 ml) % 0.2’ lik çözeltisi) kullanılmıştır.

5.4. Biyolojik Çalışmalar

5.4.1. Antikanser Çalışmalar

Kanser tarama panelinin insan tümör hücre dizisi, % 5'lik fetal inek serumunun 2 mM l-glutamin içeren RPMI 1640 ortamında üretilmiştir. Değişik tarama deneyleri için, hücreler tek tek hücre dizilerinin iki kat zamanına bağlı olarak kuyuda 5000-40000 hücre yoğunluğuna eklenerek 100 µL de 96 mikrotiter kuyularına aşılanmıştır. Hücre aşılmasından sonra, mikrotiter kuyuları 37 °C, % 5 CO₂, % 95 hava ve deneysel drugların eklenmesinden önceki 24 saat için % 100 relatif nem inkübe edilmiştir.

İlaç ilavesi zamanında (24 saat sonra) (Tz) her bir hücre dizisi için hücre popülasyonunun ölçümünü belirlemek amacıyla, her bir hücre dizisinin iki kuyusu trikloroasetik asit (TCA) ile yerinde hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşikler, istenen final maksimum test konsantrasyonun 400 katında dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözündürülmüş ve kullanmadan önce soğukta muhafaza edilmiştir. Seçilmiş bileşiğin donmuş konsantrasyonun 24 saatlik numunesinden alınan örnek, bunu çözündürülmüş ve 50 mg.mL⁻¹ gentamisin içeren ortam ile tasarlanan final maksimum test konsantrasyonuna iki kez seyreltilmiştir. 10 kat veya ½-log seri dilüsyonları, toplam beş ilaç konsantrasyonunun pozitif kontrolünü sağladı. Bu farklı drug dilüsyonlarının 24 saatlik numunesinden alınan 100 µL'sine, gerekli final drug konsantrasyonunu sonuçlandırmak için ortamın 100 µL'sini içeren uygun mikrotiter kuyularına eklenmiştir.

Seçilen bileşik ilavesini takiben, plaklar 48 saat 37 °C, % 5 CO₂, % 95 hava ve % 100 relatif nem ile inkübe edilmiştir. Kontrol hücreler için, deney soğuk TCA ilavesi ile sonlandırılmıştır. % 50'lik (a/h) soğuk TCA (final konsantrasyon, %10 TCA)'nın 50 µL'sinin ilavesiyle hücreler asıl yerinde karıştırılmış ve 4 °C'de 60 dk. inkübe edilmiştir. Supernatant atılmış, plaklar beş kez akan suyla yıkanmış ve hava ile kurutulmuştur. % 1'lik asetik asit ile beş kez yıkanarak uzaklaştırılmış ve plakalar hava ile kurutulmuştur. Serbest olmayan boyalı kısım sonradan 10 mM trizma baz ile çözündürülmüş ve absorbans 515 nm dalga boyundan otomatik plak okuyucu ile

okunmuştur. Süspansiyon hücreler için de, sadece deneyin 50 µL % 80'lik TCA (final konsantrasyon, % 16 TCA) ilave edilmesiyle kuyuların altında yerleşmiş hücrelerin belirlenmesiyle sonlandırılması dışında aynı metodoloji kullanılmıştır. Yedi absorbans ölçümü kullanılarak [sıfır zaman (Tz), kontrol artışı (C) ve beş konsantrasyon seviyesinde ilacın test artışı (Ti)] artış yüzdesi her bir ilaç konsantrasyon seviyesinde hesaplanmıştır. Artış inhibisyon yüzdesi şu şekilde hesaplanır:

- $T_i > T_z$ $[(T_i - T_z) / T_z] \times 100$ konsantrasyonu için
- $T_i < T_z$ konsantrasyonu için
 $[(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100$

Bu doz-cevap parametreleri her bir deneysel ajan için hesaplanmıştır. GI_{50} , drug inkubasyon sırasında kontrol hücrelerinde net protein artışında % 50 azalması ile sonuçlanan bileşik konsantrasyonu olan $T_i > T_z$ $[(T_i - T_z) / T_z] \times 100 = 50$ ile hesaplanmıştır. TGI'de sonuçlanan drug konsantrasyonu $T_i = T_z$ den hesaplanmıştır. Değerler, etkiye ulaşılsa veya aşıldığında aktivite seviyesine ulaşıldığında her bir parametre için hesaplanmıştır. Parametreler için değer, test edilen minimum veya maksimum konsantrasyon az veya çok olduğunu göstermektedir (106-111).

5.4.2. Hepatit C-RNA bağımlı NS5B polimeraz enzim inhibisyonu çalışmaları

Bileşikler %100 DMSO içerisinde 30-50 mM'lık stok çözeltiler elde edecek şekilde çözündürülmüş ve çözeltiler en fazla 2 hafta müddetince -20°C'de saklanmıştır. Seri seyreltmeler DMSO içinde ve deney öncesinde yapılmıştır.

NS5B'in RdRp aktivitesi üzerine hidrazit-hidrazonların etkisi C-terminal 21-amino asit artığı taşımayan (NS5BCdelta21) Histagged- HCV NS5B polimeraz (genotip 1) üzerinde araştırılmıştır. NS5B'in terminal ucundaki 21 hidrofobik artığın ayrılması proteinin çözünürlüğünü, kinetik özelliklerini ve başlatılmamış veya başlatılmış olan RNA sentezini gerçekleştirme yeteneğini değiştirmeksizin artırır. Rekombinant NS5BCdelta21'in (64 kDa) saflaştırılmasında Ni-NTA afinite kromatografi kolonu kullanılır ve %95'in üzerinde elde edilen saflık SDS-PAGE'in boyanmasını sağlayan Coomassie mavisi yardımıyla görsel duruma getirilir. Diğer

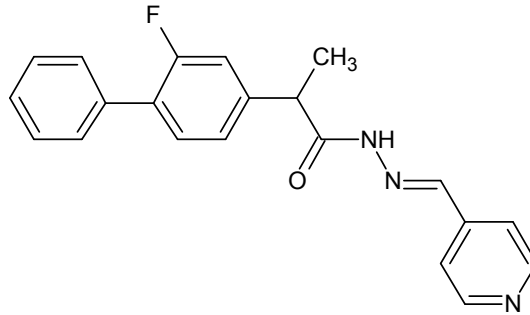
tarafından, rekombinant SARS nsp12 proteininin Ni-NTA afinite reçine kullanılarak saflaştırılması ile 107 kDa ve 74 kDa'luk iki protein bandı elde edilir. Bu iki bandın proteomik analizi sonucunda bu bantların sırasıyla SARS nsp12 ve E.coli formil transferaz oldukları belirlenmiştir. SARS nsp12'nin varlığı bir kez de anti-His antikorlarının kullanıldığı immunoblotting tekniğiyle ispatlanmıştır.

İlk olarak DMSO içinde çözündürülen bileşikler daha sonra deneyde kullanılan tampon çözelti içine aktarılmışlardır. Bileşiklerin inhibitör etki potansiyalleri konusunda fikir sahibi olabilmek için yapılan preliminere çalışmalarda 0,5 mM konsantrasyonda çözeltiler kullanılmıştır. Üzerinde çalışılan bileşiklerin HCV NS5B'ye karşı spesifik olup olmadıklarının belirlenmesi için bileşiklerin inhibitör etkilerine bir kez de yapısal olmayan protein 12 (nsp12) -SARS CoV'e ait RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) kullanılarak bakılmıştır. Nsp12'nin RdRp aktivitesi, her bileşiğin 0,5 mM miktarının tepkime ortamında bulunması ve bulunmaması durumlarında poli rA/U₁₂ yöntemi ile saptanmıştır (112).

6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Bilgiler

6.1.1. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N'*[(piridin-4-il)metilen]propanhidrazit (3a)



Bileşik **2**'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.238 ml (0.0025 mol) 4-piridinkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönetime göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 42.07).

Kirli beyaz renkte toz madde; e.n. 114 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az, DMSO'de tamamen çözünür.

Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (M.A.= 393.453 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (69.28); H (5.91); N (10.76)

Bulunan (%) : C (70.21); H (6.15); N (10.68)

SPEKTRAL BULGULAR:

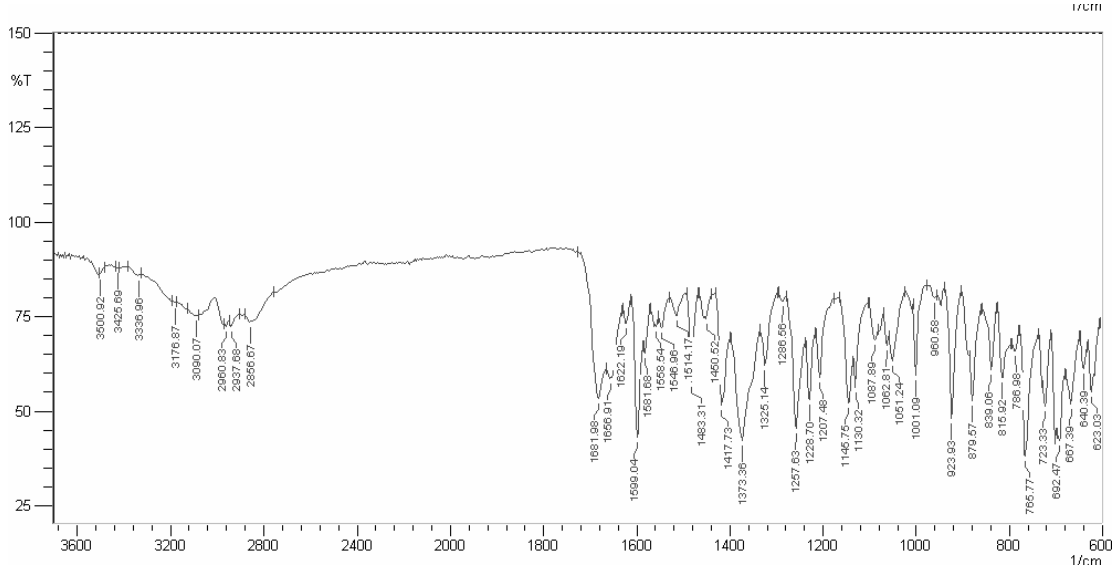
UV Spektrum:

$\lambda_{\text{maks.}}$ (nm) (ϵ): 287.5 (18783), 248.5 (16108), 203 (32837); (100 ml'sinde 1.3 mg madde içeren metanollü çözelti).

IR Spektrum:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3500 (molekülün tuttuğu etanolün -OH g.b.); 3178 (hidrazon, N-H g.b.); 2958, 2856, 2839 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik -CH₃ g.b.); 1683 (hidrazon, C=O g.b.); 1624 (hidrazon, C=N g.b.); 1597, 1543, 1483, 1419

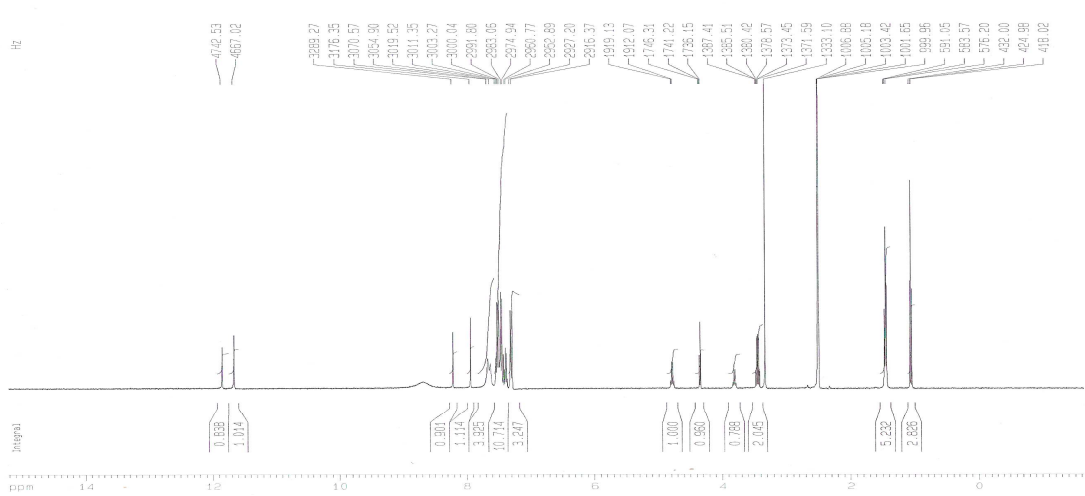
(hidrazon, N-H e.b.ve aromatik, C=C g.b.); 1365 (hidrazon, C-N g.b.); 1145 (Ar-F g.b.); 923-767 (aromatik C-H e. bandları)



Şekil 8: 3a bileşiğinin IR spektrumu

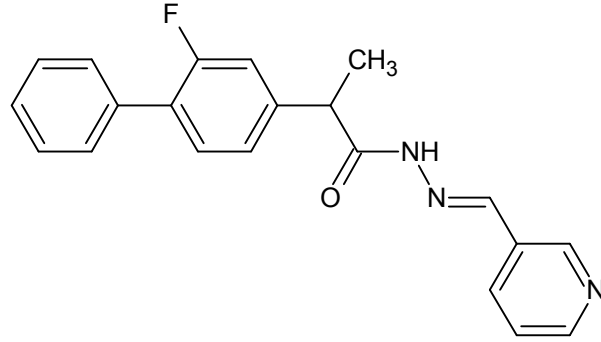
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.06 (3H, t, -CH₃); 1.45 (3H, t, molekülün tuttuğu etanolün -CH₃ piki); 3.45 (2H, m, molekülün tuttuğu etanolün -CH₂ piki); 3.80 ve 4.77 (1H, 2q, -CH); 4.35 (1H, q, molekülün tuttuğu etanolün -OH piki); 7.34-7.67 (12H, m, Ar-H); 7.93 ve 8.22 (1H, 2s, -CH=N); 11.66 ve 11.74 (1H, 2s, hidrazon -NH).



Şekil 9: 3a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.2. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(piridin-3-il)metilen]propanhidrazit (3b)



Bileşik **2**'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.242 ml (0.0025 mol) 3-piridinkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 68.55).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 154 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az, DMSO'de tamamen çözünür.

Analiz: C₂₁H₁₈FN₃O için (M.A.= 347.385 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (72.61); H (5.22); N (12.10)

Bulunan (%) : C (72.26); H (5.18); N (11.85)

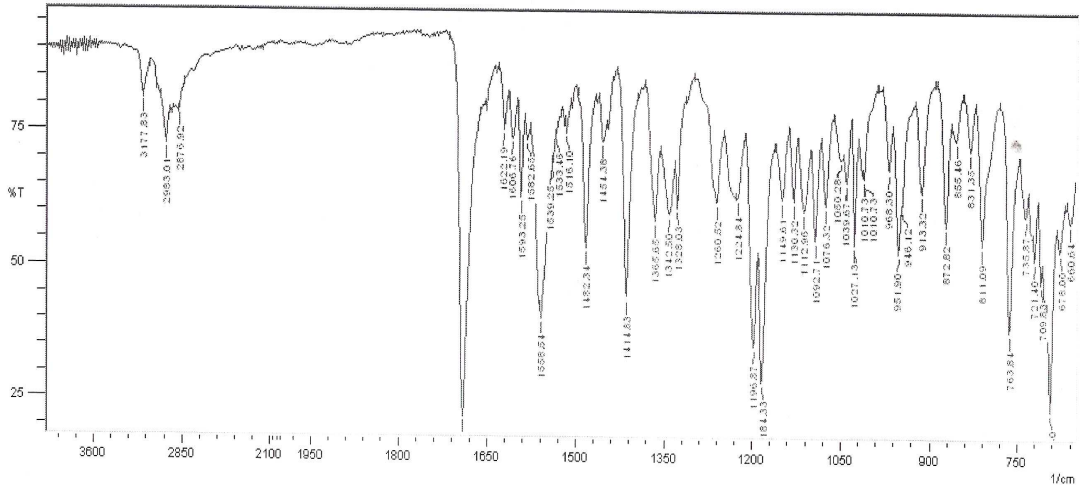
SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 279 (32000), 249.5 (33457), 204 (59428); (100 ml'sinde 1.2 mg madde içeren metanollü çözelti).

IR Spektrumu:

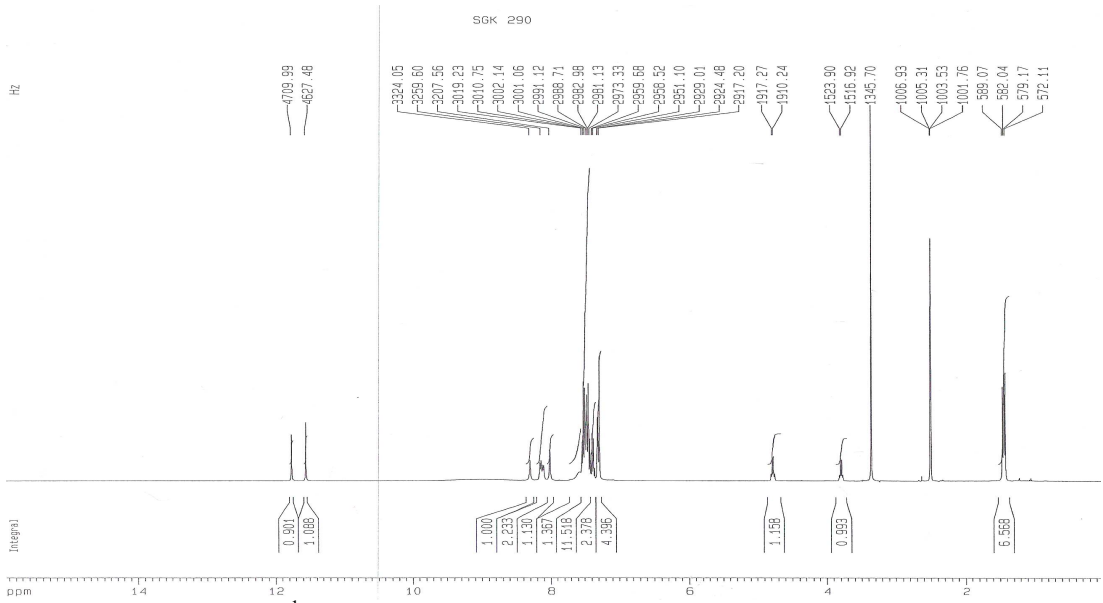
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3117 (hidrazon, N-H g.b.); 2983, 2878, 2843 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik -CH₃ g.b.); 1688 (hidrazon, C=O g.b.); 1622 (hidrazon, C=N g.b.); 1593, 1558, 1516, 1482 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1365 (hidrazon, C-N g.b.); 1195 (Ar-F g.b.); 951–763 (aromatik C-H e. bandları).



Şekil 10: 3b bileşiğinin IR spektrumu

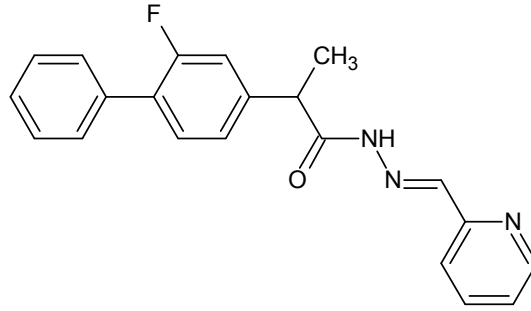
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.45 (3H, t, -CH₃); 3.79 ve 4.77 (1H, 2q, -CH); 7.29-8.16 (12H, m, Ar-H); 8.01 ve 8.30 (1H, 2s, -CH=N); 11.56 ve 11.77 (1H, 2s, hidrazon -NH).



Şekil 11: 3b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.3. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(piridin-2-il)metilen]propanhidrazit (3c)



Bileşik **2'**den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.275 ml (0.002 mol) 2-piridinkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 54.21).

Kirli beyaz renkte toz madde; e.n. 180 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az, DMSO'de tamamen çözünür

Analiz: C₂₁H₁₈FN₃O için (M.A.= 347.385 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (72.61); H (5.22); N (12.10)

Bulunan (%) : C (72.50); H (5.15); N (12.07)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

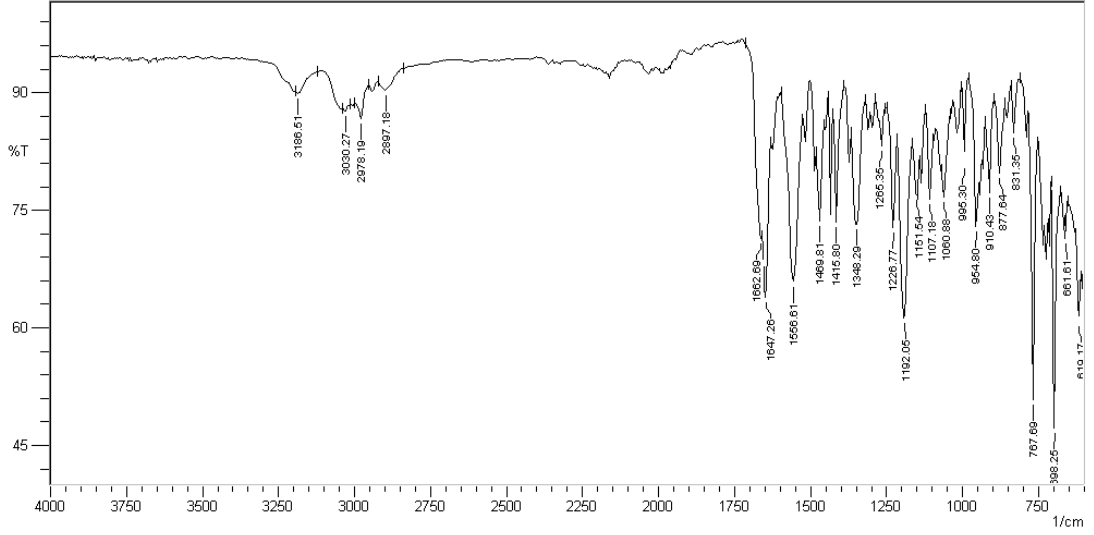
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 293 (22171), 249 (20371); (100 ml'sinde 1.3 mg madde içeren metanollü çözelti).

IR Spektrumu:

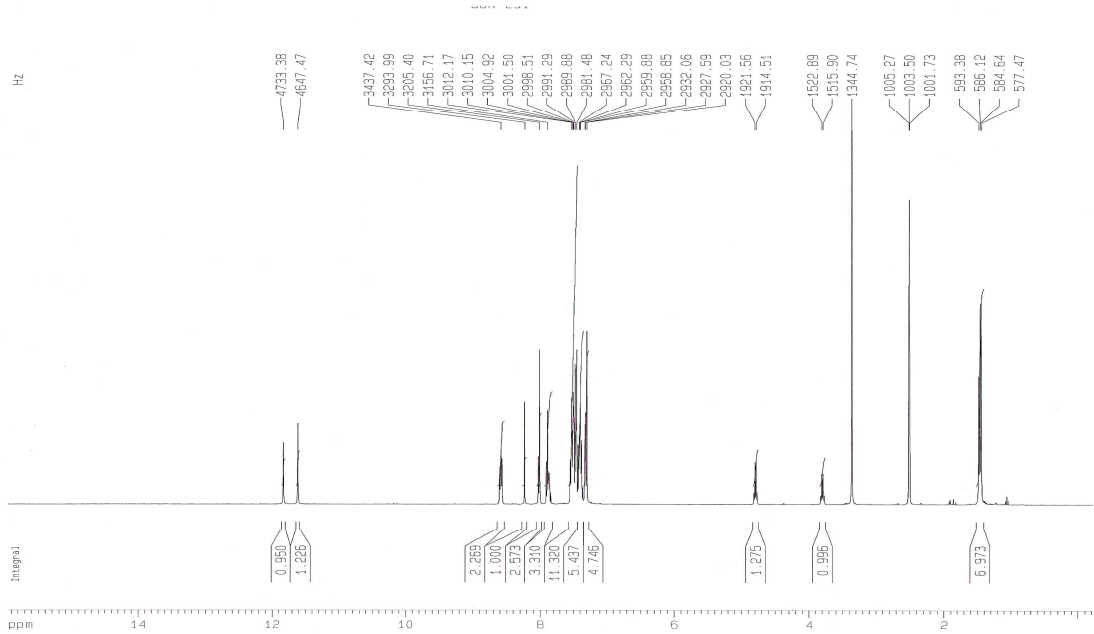
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3186 (hidrazon, N-H g.b.); 3030, 2978, 2897 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik -CH₃ g.b.); 1647 (hidrazon, C=O g.b.); 1556, 1469, 1425, 1415 (hidrazon, N-H e.b.ve aromatik, C=C g.b.); 1348 (hidrazon, C-N g.b.); 1192 (Ar-F g.b.); 910-767 (aromatik C-H e. bandları).

¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.46 (3H, t, -CH₃); 3.79 ve 4.79 (1H, 2q, -CH); 7.29-8.60 (12H, m, Ar-H); 8.01 ve 8.02 (1H, 2s, -CH=N); 11.61 ve 11.82 (1H, 2s, hidrazon -NH).

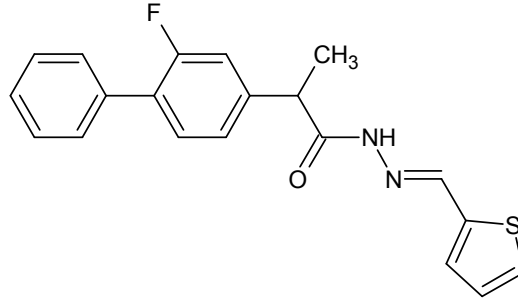


Şekil 12: 3c bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 13: 3c bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.4. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3d)



Bileşik **2**'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.229 ml (0.0025 mol) 2-tiyofenkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 51.04).

Mat sarı renkte billur madde; e.n. 193  C; su, metanol ve etanolde     nmez, aseton ve kloroformda az, DMSO'de tamamen     n r.

Analiz: C₂₀H₁₇FN₂OS için (M.A.= 352.425 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (68.16); H (4.86); N (7.95); S (9.10)

Bulunan (%) : C (68.10); H (4.76); N (7.95); S (8.25)

SPEKTRAL BULGULAR:

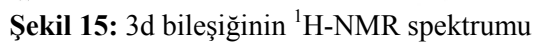
UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 309 (19258), 249.5 (19806), 202 (33800); (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren metanollü    elti).

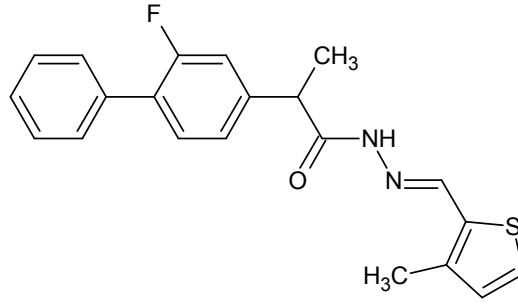
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3184 (hidrazon, N-H g.b.); 3101, 2970, 2887 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1639 (hidrazon, C=O g.b.); 1595, 1572, 1516, 1485 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1415 (hidrazon, C-N g.b.); 1203 (Ar-F g.b.); 935-769 (aromatik C-H e. bandları).

(400 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.43 (3H, t, -CH₃); 3.74 ve 4.60 (1H, 2q, -CH); 7.09-7.65 (11H, m, Ar-H); 8.12 ve 8.43 (1H, 2s, -CH=N); 11.38 ve 11.55 (1H, 2s, hidrazon -NH).



6.1.5. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(3-metil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3e)



Bileşik **2**'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.3 ml (0.0025 mol) 3-metil-2-tiyofenkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim (% 53.6).

Açık kahverengi renkte billur madde; e.n. 184-185  C; su, metanol ve etanolde  z nmez, aseton ve kloroformda az, DMSO'de tamamen  z n r.

Analiz: C₂₁H₁₉FN₂OS için (M.A.= 366.451 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (68.83); H (5.23); N (7.64); S (8.75)

Bulunan (%) : C (69.03); H (5.10); N (7.95); S (8.71)

SPEKTRAL BULGULAR:

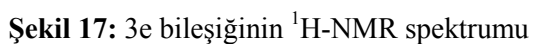
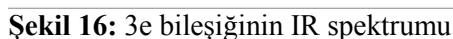
UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 312.5 (13921), 277.5 (9026), 248 (13000); (100 ml'sinde 1.4 mg madde i eren metanollü  z lti).

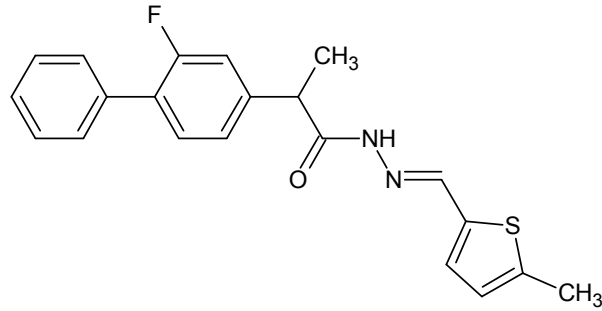
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3198 (hidrazon, N-H g.b.); 3043, 2970, 2926 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1683 (hidrazon, C=O g.b.); 1624 (hidrazon, C=N g.b.); 1597, 1543, 1483, 1456 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1365 (hidrazon, C-N g.b.); 1234 (Ar-F g.b.); 923-767 (aromatik C-H e. bandları).

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.43 (3H, t, -CH₃); 2.25 ve 2.29 (3H, 2s, tiyofene bağlı -CH₃); 3.73 ve 4.59 (1H, 2q, -CH); 6.93-7.54 (10H, m, Ar-H); 8.17 ve 8.46 (1H, 2s, -CH=N); 11.23 ve 11.49 (1H, 2s, hidrazon -NH).



6.1.6. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(5-metil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3f)



Bileşik 2'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.280 ml (0.0025 mol) 5-metil-2-tiyofenkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yöntemle göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim (% 55.60).

Beyaz renkte billur madde; e.n. 191-192 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az, DMSO'de tamamen çözünür.

Analiz: C₂₁H₁₉FN₂OS (M.A.= 366.451 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (68.83); H (5.23); N (7.64); S (8.75)

Bulunan (%) : C (68.48); H (4.44); N (7.67); S (7.93)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

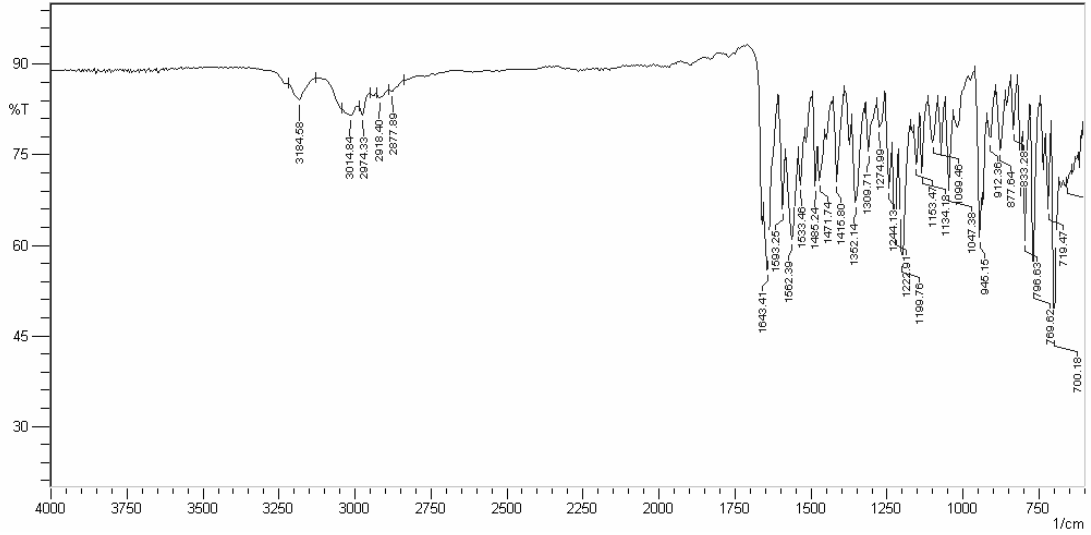
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 316 (15242), 249 (14242); (100 ml'sinde 1.2 mg madde içeren metanollü çözelti).

IR Spektrumu:

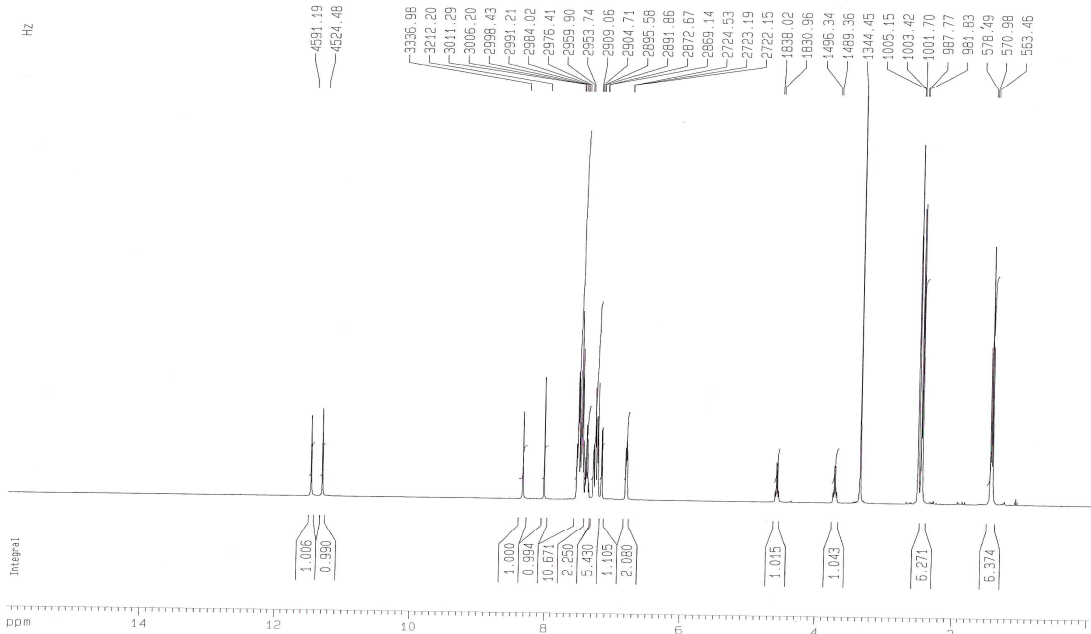
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3184 (hidrazon, N-H g.b.); 3014, 2974, 2918 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1643 (hidrazon, C=O g.b.); 1593(hidrazon, C=N g.b.); 1582, 1533, 1485, 1471 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1352 (hidrazon, C-N g.b.); 1199 (Ar-F g.b.); 945–769 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.42 (3H, t, -CH₃); 2.45 ve 2.46 (3H, 2s, tiyofene bağlı -CH₃); 3.73 ve 4.58 (1H, 2q, -CH); 6.79-7.54 (10H, m, Ar-H); 8.02 ve 8.33 (1H, 2s, -CH=N); 11.30 ve 11.47 (1H, 2s, hidrazon -NH).

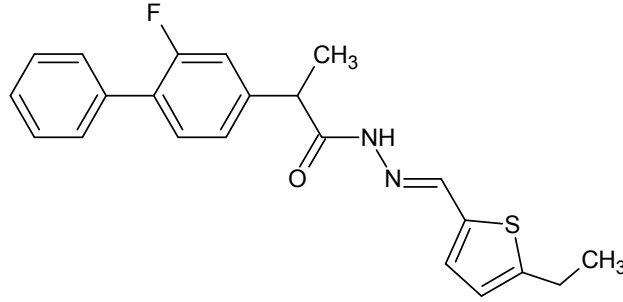


Şekil 18: 3f bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 19: 3f bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.7. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(5-etil-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3g)



Bileşik 2'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.320 ml (0.0025 mol) 5-etil-2-tiyofenkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim (% 71.64).

Beyazımsı mat sarı renkte toz madde; e.n. 160  C; su, metanol ve etanolde         , aseton ve kloroformda az       , DMSO'de       .

Analiz: C₂₂H₂₁FN₂OS (M.A.= 380.478 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (69.45); H (5.56); N (7.36); S (8.43)

Bulunan (%) : C (69.61); H (5.43); N (7.34); S (8.98)

SPEKTRAL BULGULAR:

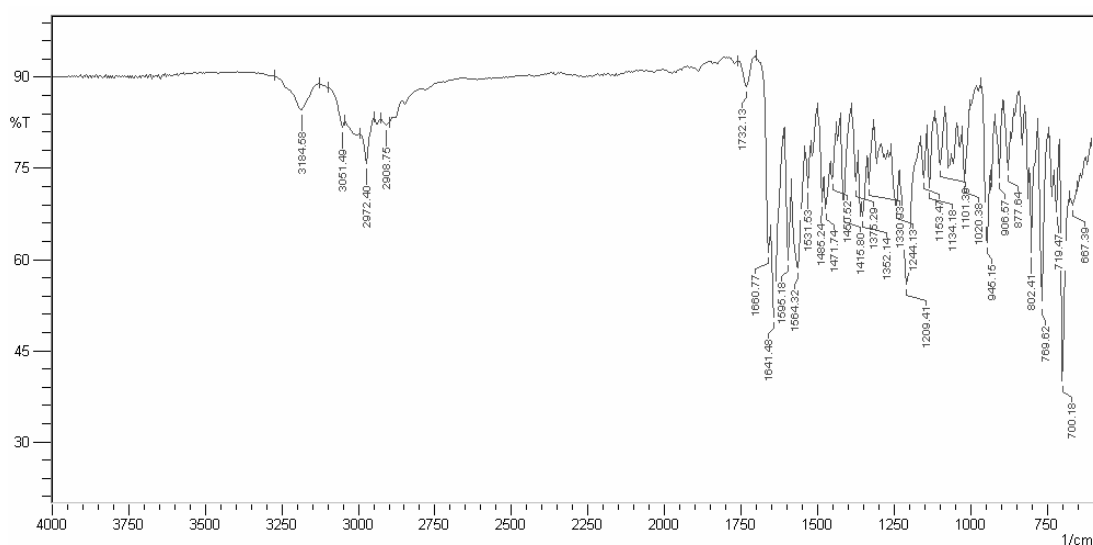
UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 317.5 (20519), 248.5 (18068); (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren metanollü      ).

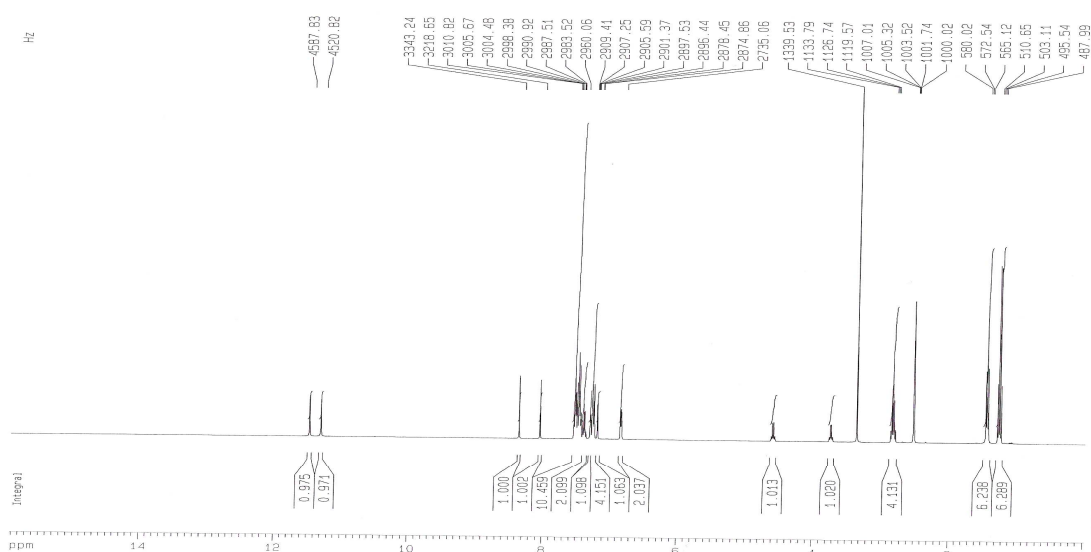
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3184 (hidrazon, N-H g.b.); 3051, 2972, 2908 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1641 (hidrazon, C=O g.b.); 1595 (hidrazon, C=N g.b.); 1564, 1531, 1485, 1471 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1352 (hidrazon, C-N g.b.); 1209 (Ar-F g.b.); 945–769 (aromatik C-H e. bandları).

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.24 (3H, q, tiyofene bağlı etilin -CH₃ piki); 1.43 (3H, t, -CH₃); 2.81 (2H, m, tiyofene bağlı etilin -CH₂ piki); 3.73 ve 4.59 (1H, 2q, -CH); 6.82-7.54 (10H, m, Ar-H); 8.04 ve 8.35 (1H, 2s, -CH=N); 11.29 ve 11.46 (1H, 2s, hidrazon -NH).

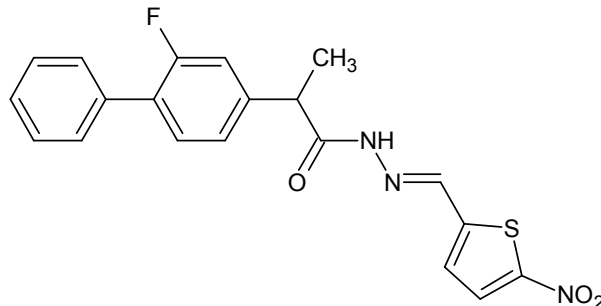


Şekil 20: 3g bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 21: 3g bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

6.1.8. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(5-nitro-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (3h)



Bileşik 2'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.4 g 0.0025 mol 5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim (% 77.29).

Sarı renkte billur madde; e.n. 179  C; su, metanol ve etanolde         , aseton ve kloroformda az         , DMSO'de         .

Analiz: C₂₀H₁₆FN₃O₃S (M.A.= 397.422 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (60.44); H (4.06); N (10.57); S (8.07)

Bulunan (%) : C (60.75); H (3.92); N (10.59); S (8.52)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 371 (5400), 250.5 (9000); (100 ml'sinde 1.4 mg madde içeren metanollü       ).

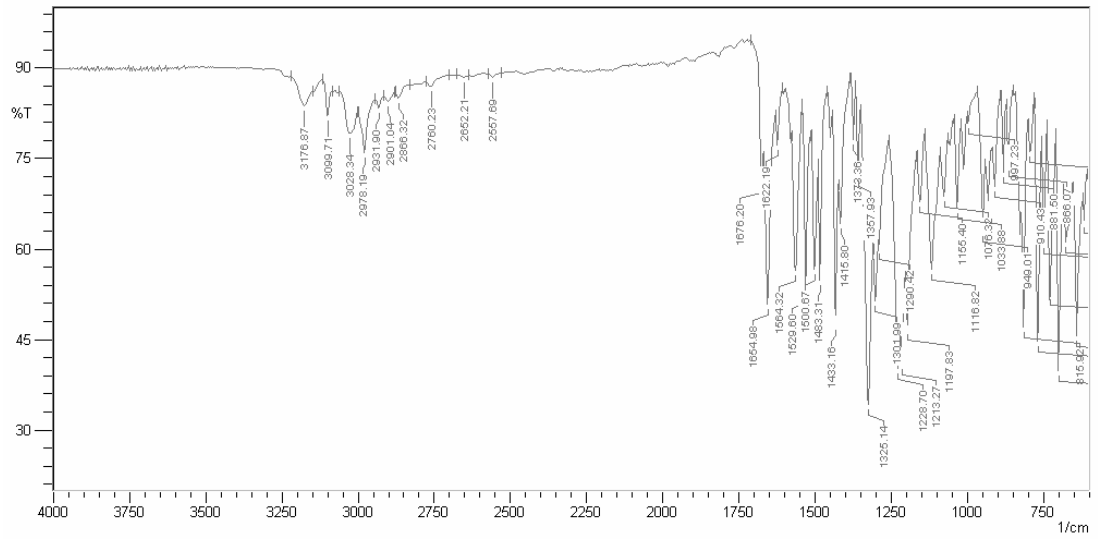
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3176 (hidrazon, N-H g.b.); 3099, 2978, 2931 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1654 (hidrazon, C=O g.b.); 1622 (hidrazon, C=N g.b.); 1564, 1529, 1500, 1483, 1433 (hidrazon, N-H e.b. , aromatik, C=C g.b. ve

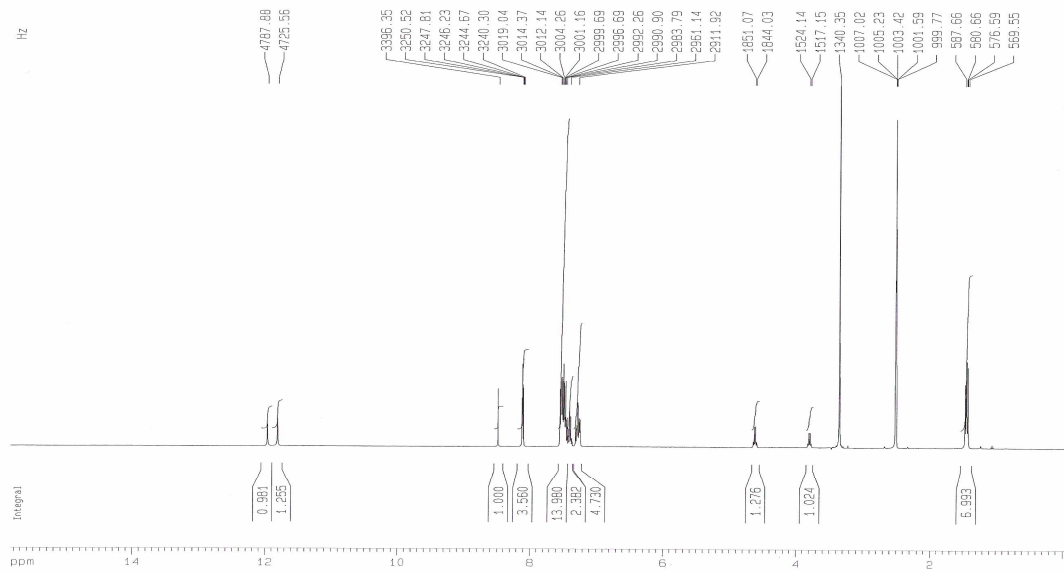
NO₂ grubu asimetrik g.b.); 1357 (hidrazon, C-N g.b.); 1325 (NO₂ grubu simetrik g.b.); 1197 (Ar-F g.b.); 949-769 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.44 (3H, q, -CH₃); 3.79 ve 4.61 (1H, 2q, -CH); 7.23-7.54 (10H, m, Ar-H); 8.09 ve 8.48 (1H, 2s, -CH=N); 11.81 ve 11.96 (1H, 2s, hidrazon -NH).

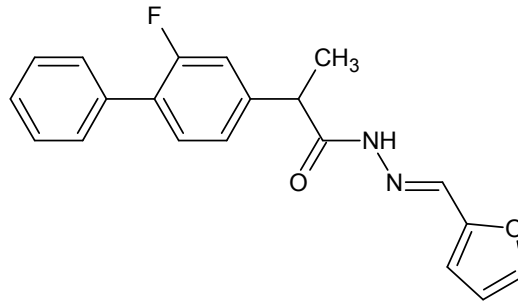


Şekil 22: 3h bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 23: 3h bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.9. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(2-furil)metilen]propanhidrazit (3i)



Bileşik **2'**den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.209 ml (0.0025 mol) 2-furaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 67.97).

Kirli beyaz renkte billur madde; e.n. 197  C; su, metanol ve etanolde     nmez, aseton ve kloroformda az     n r, DMSO'de     n r.

Analiz: C₂₀H₁₇FN₂O₂ (M.A.= 336.359 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (71.42); H (5.09); N (8.33)

Bulunan (%) : C (71.18); H (4.99); N (8.24)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

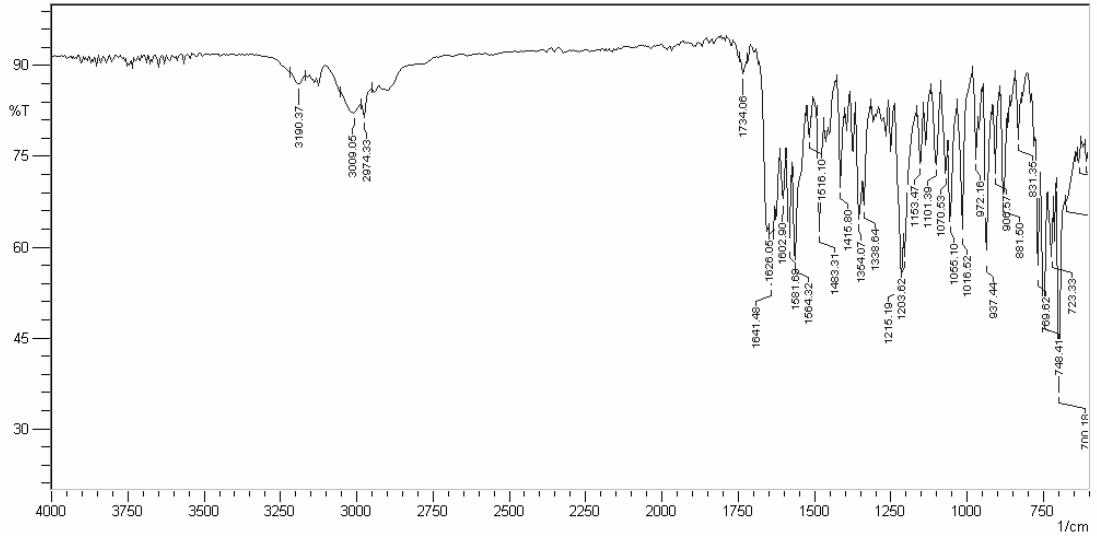
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 299 (18785), 247 (13023), 202.5 (27857); (100 ml'sinde 1.4 mg madde içeren metanollü    elti).

IR Spektrumu:

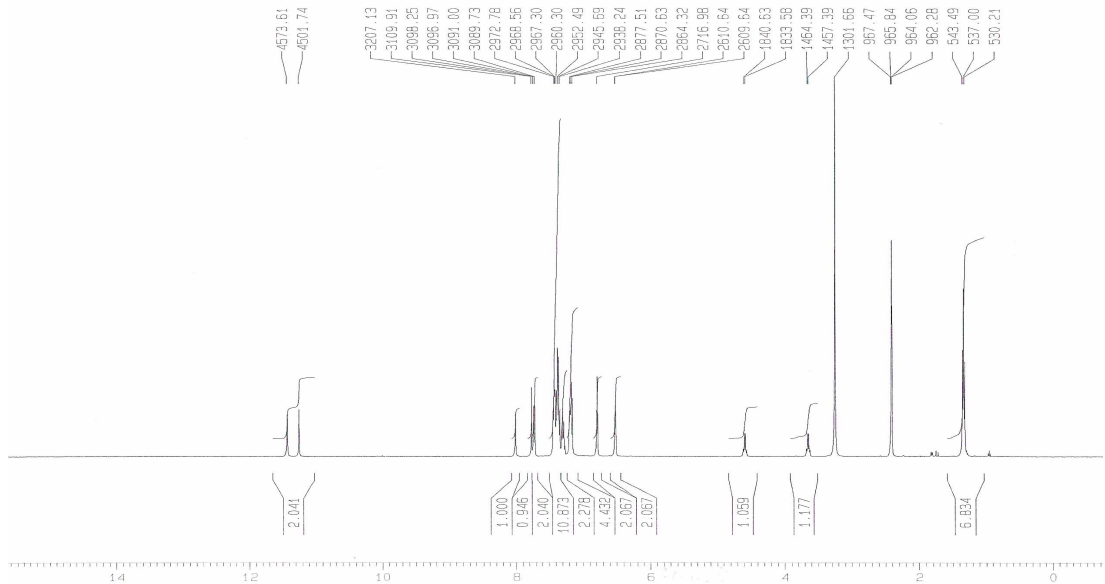
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3190 (hidrazon, N-H g.b.); 3009, 2974, 2916 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1641 (hidrazon, C=O g.b.); 1602 (hidrazon, C=N g.b.); 1581, 1564, 1516, 1483 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1354 (hidrazon, C-N g.b.); 1215 (Ar-F g.b.); 937-769 (aromatik C-H e. bandları).

^1H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.34 (3H, t, $-\text{CH}_3$); 3.64 ve 4.59 (1H, 2q, $-\text{CH}$); 6.50-7.74 (11H, m, Ar-H); 7.77 ve 8.01 (1H, 2s, $-\text{CH}=\text{N}$); 11.255 ve 11.43 (1H, 2s, hidrazon $-\text{NH}$).

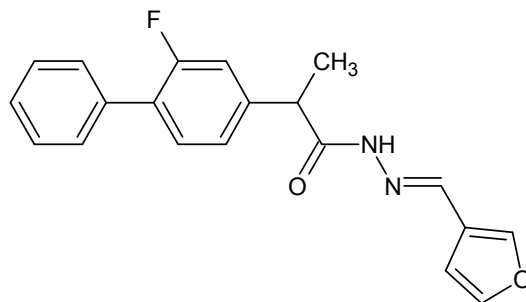


Şekil 24: 3i bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 25: 3i bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

6.1.10. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(3-furil)metilen]propanhidrazit (3j)



Bileşik 2'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.215 ml (0.0025 mol) 3-furaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 75.50).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 156  C; su, metanol ve etanolde         , aseton ve kloroformda az       , DMSO'de       .

Analiz: C₂₀H₁₇FN₂O₂ (M.A.= 336.359 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (71.42); H (5.09); N (8.33)

Bulunan (%) : C (71.39); H (4.89); N (8.33)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

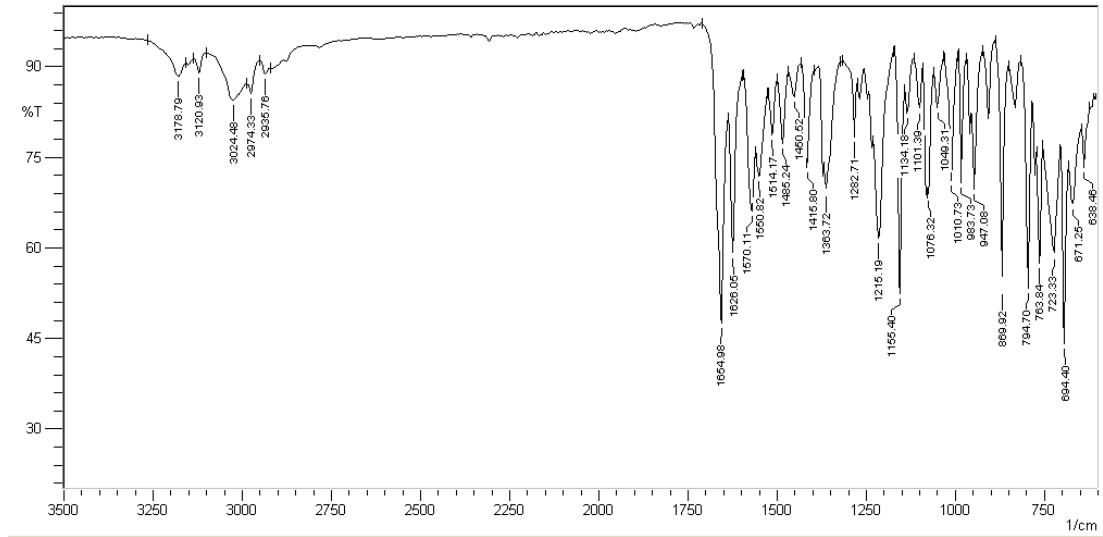
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 274.5 (31727), 269 (31606), 256.5 (30818); (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren metanollü      ).

IR Spektrumu:

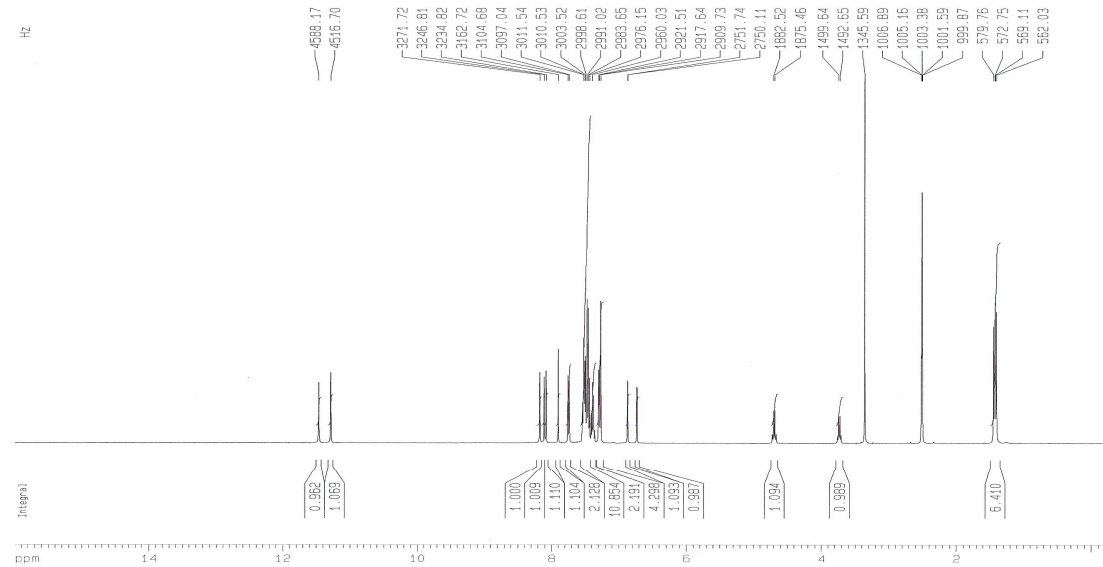
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3178 (hidrazon, N-H g.b.); 3120, 3024, 2974 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1654 (hidrazon, C=O g.b.); 1626 (hidrazon, C=N g.b.); 1570, 1550, 1485, 1450 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1363 (hidrazon, C-N g.b.); 1155 (Ar-F g.b.); 947-763 (aromatik C-H e. bandları).

^1H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.43 (3H, q, $-\text{CH}_3$); 3.73 ve 4.69 (1H, 2q, $-\text{CH}$); 6.73-7.54 (11H, m, Ar-H); 8.11 ve 8.17 (1H, 2s, $-\text{CH}=\text{N}$); 11.28 ve 11.46 (1H, 2s, hidrazon $-\text{NH}$).

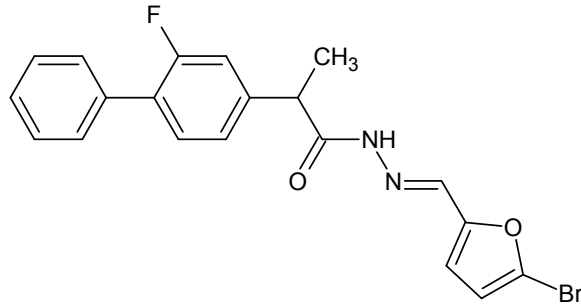


Şekil 26: 3j bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 27: 3j bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

6.1.11. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(5-bromo-2-furil)metilen]propanhidrazit (3k)



Bileşik **2'**den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.45 g (0.0025 mol) 5-bromo-2-furaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 64.74).

Kirli beyaz renkte toz madde; e.n. 179-182  C; su, metanol ve etanolde     nmez, aseton ve kloroformda az     n r, DMSO'de     n r.

Analiz: C₂₀H₁₆BrFN₂O₂ (M.A.= 415.255 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (57.85); H (3.88); N (6.75)

Bulunan (%) : C (58.40); H (3.71); N (6.81)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

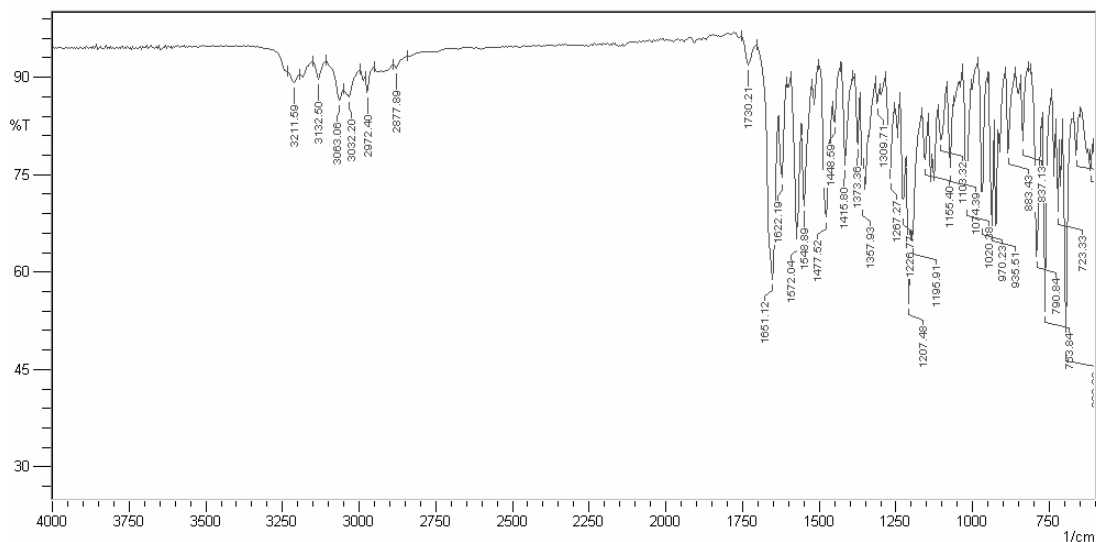
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 308 (8677), 246.5 (6645); (100 ml'sinde 1.3 mg madde içeren metanollü   zelti).

IR Spektrumu:

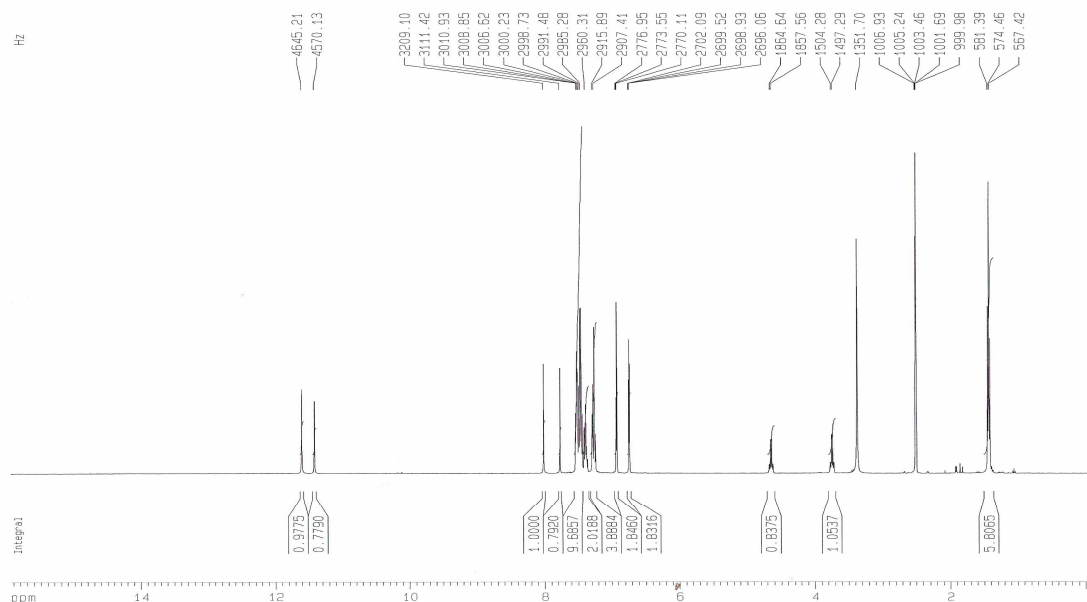
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3211 (hidrazon, N-H g.b.); 3132, 3063, 3032, 2972 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1651 (hidrazon, C=O g.b.); 1622 (hidrazon, C=N g.b.); 1572, 1548, 1477, 1448 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1357 (hidrazon, C-N g.b.); 1207 (Ar-F g.b.); 1074 (Ar-Br g.b.); 935–763 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.43 (3H, q, -CH₃); 3.74 ve 4.65 (1H, 2q, -CH); 6.73-7.54 (10H, m, Ar-H); 7.77 ve 8.02 (1H, 2s, -CH=N); 11.42 ve 11.60 (1H, 2s, hidrazon -NH).



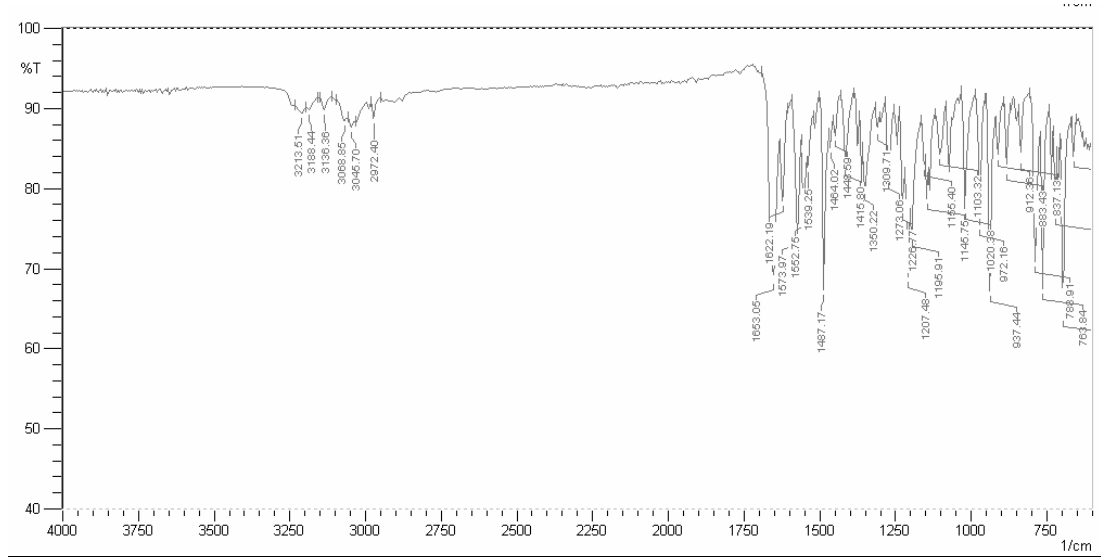
Şekil 28: 3k bileşiğinin IR spektrumu



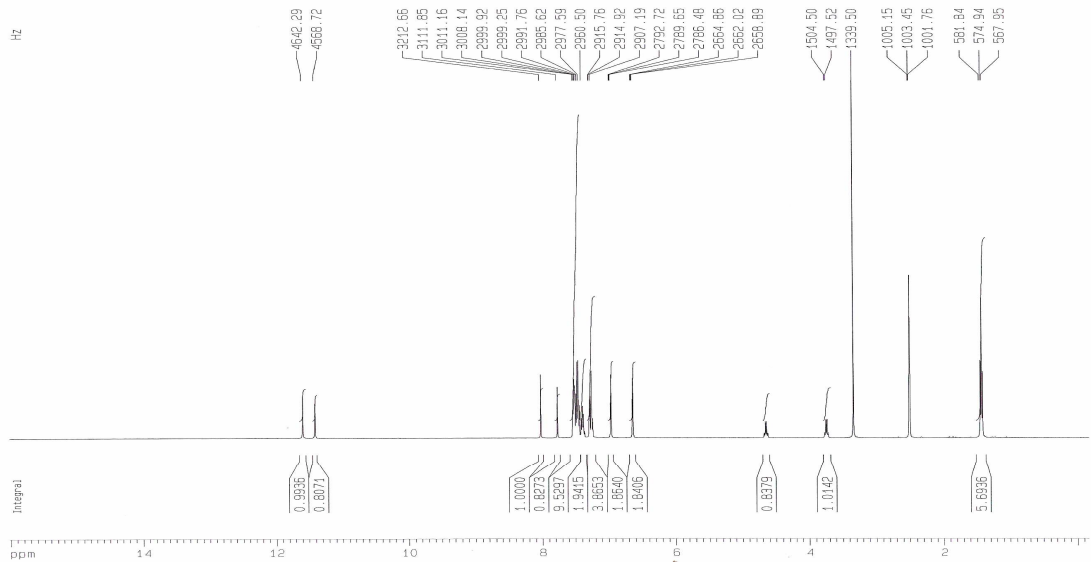
Şekil 29: 3k bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.43 (3H, t, -CH₃); 3.75 ve 4.65 (1H, 2q, -CH); 6.64-7.54 (10H, m, Ar-H); 7.77 ve 8.02 (1H, 2s, -CH=N); 11.41 ve 11.60 (1H, 2s, hidrazon -NH).

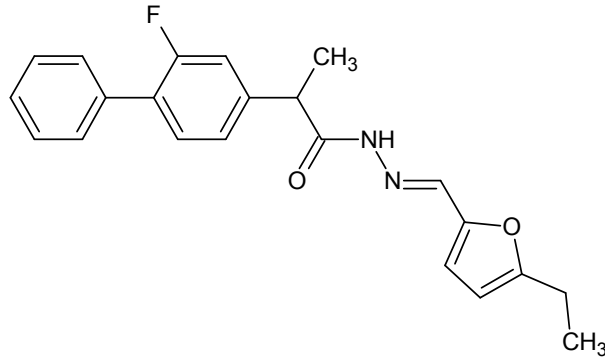


Şekil 30: 31 bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 31: 31 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.13. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(5-etil-2-furil)metilen]propanhidrazit (3m)



Bileşik **2'**den 0.64 g. (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.3 ml (0.0025 mol) 5-etil-2-furaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 71.00).

Beyaz renkte billur madde; e.n. 149  C; su, metanol ve etanolde         , aseton ve kloroformda az       , DMSO'de       .

Analiz: C₂₂H₂₁FN₂O₂ (M.A.= 364.412 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (72.51); H (5.81); N (7.69)

Bulunan (%) : C (72.67); H (5.63); N (7.73)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

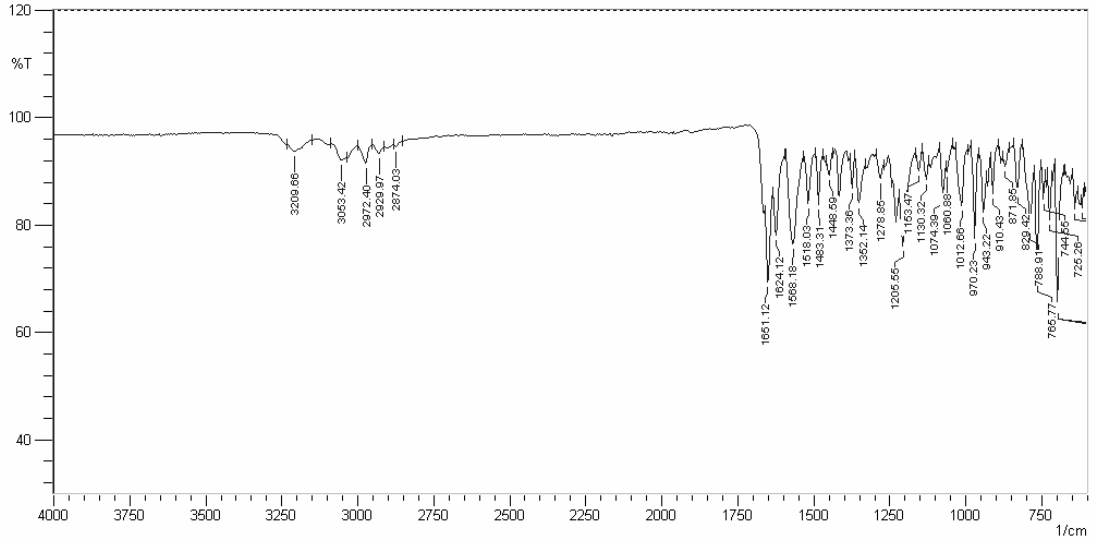
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 305.5 (65629), 245.5 (48851); (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren metanollü      ).

IR Spektrumu:

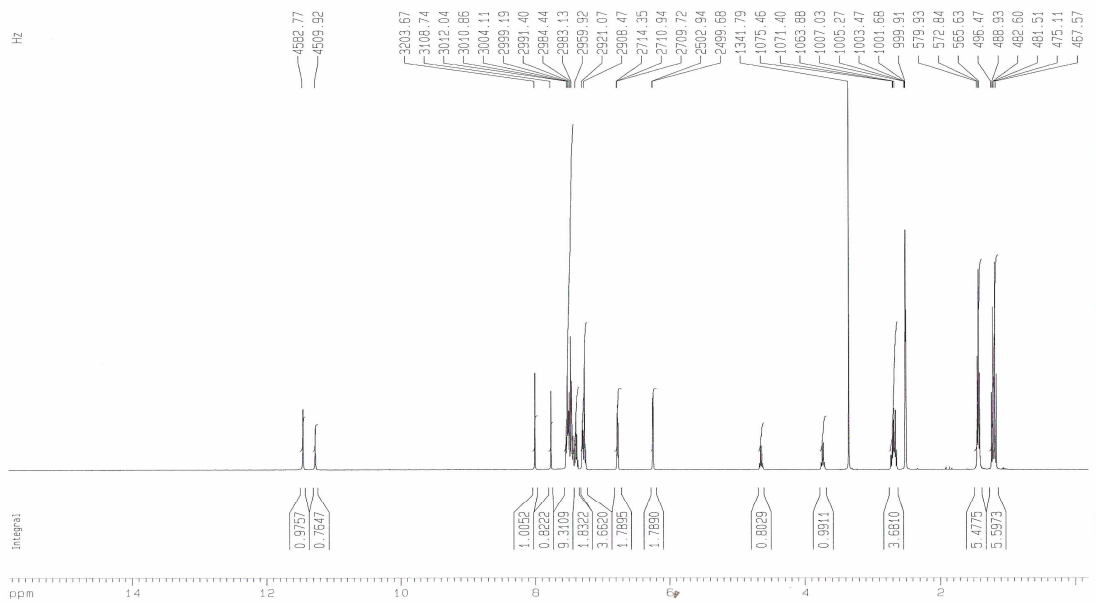
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3209 (hidrazon, N-H g.b.); 3053, 2972, 2929 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1651 (hidrazon, C=O g.b.); 1624 (hidrazon, C=N g.b.); 1568, 1518, 1483, 1448 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1352 (hidrazon, C-N g.b.); 1205 (Ar-F g.b.); 943-765 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.20 (3H, m, furan halkasına bağlı etilin -CH₃ piki); 1.43 (3H, t, -CH₃); 2.67 (2H, m, furan halkasına bağlı etilin -CH₂ piki); 3.73 ve 4.64 (1H, 2q, -CH); 6.24-7.54 (10H, m, Ar-H); 7.76 ve 8.00 (1H, 2s, -CH=N); 11.27 ve 11.45 (1H, 2s, hidrazon -NH).

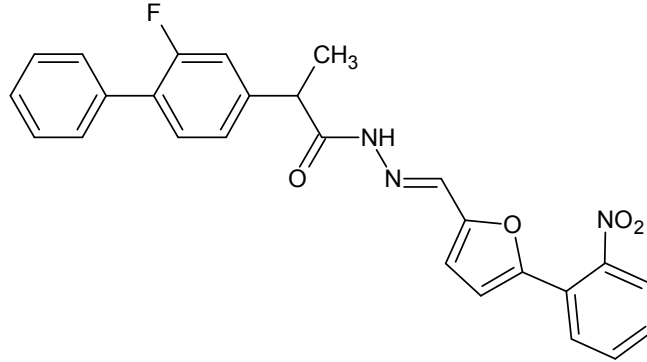


Şekil 32: 3m bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 33: 3m bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.14. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[[5-(2-nitrofenil)2-furil]metilen]propanhidrazit (3n)



Bileşik **2'**den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.548 g (0.0025 mol) 5-(2-nitrofenil)furfural'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 84.00).

Sarı renkte billur madde; e.n. 165 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az çözünür, DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₆H₂₀FN₃O₄ (M.A.= 457.453 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (68.26); H (4.41); N (9.19)

Bulunan (%) : C (68.45); H (4.25); N (9.21)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 322.5 (26272), 244.5 (27454), 202.5 (52681); (100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren metanollü çözelti).

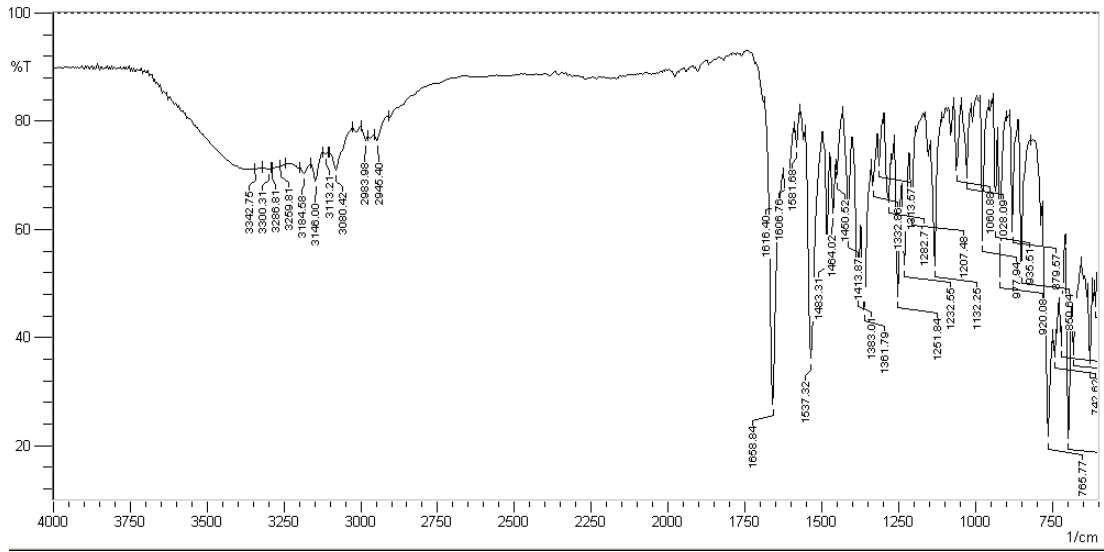
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3300 (hidrazon, N-H g.b.); 3184, 3146, 2983 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1658 (hidrazon, C=O g.b.); 1616 (hidrazon, C=N g.b.); 1606, 1581, 1537, 1483, 1464 (hidrazon, N-H e.b. , NO₂ grubu asimetrik

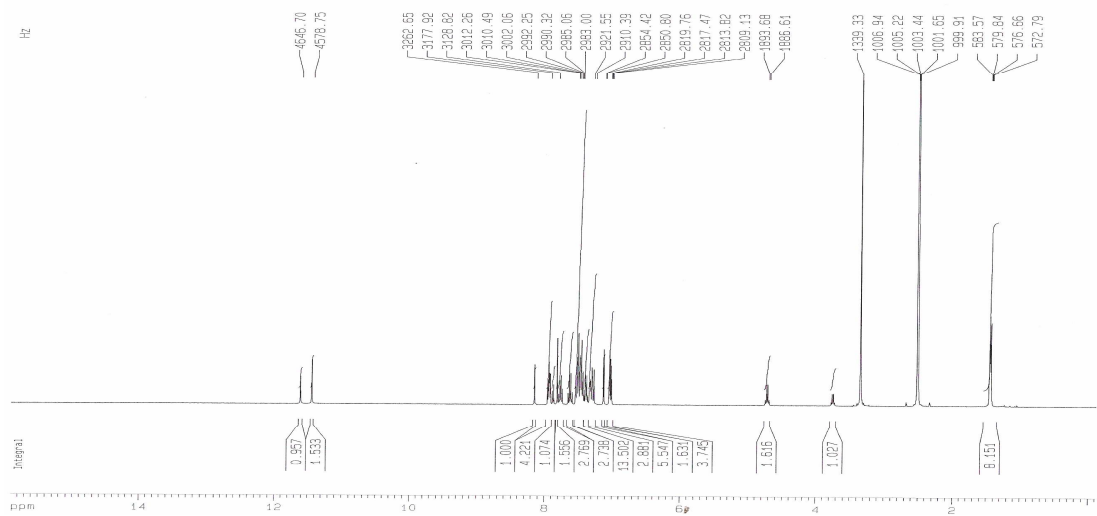
g.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1383, 1361 (hidrazon, C-N g.b. ve NO₂ grubu simetrik g.b.); 1232 (Ar-F g.b.); 935-765 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.44 (3H, q, -CH₃); 3.74 ve 4.72 (1H, 2q-CH); 7.01-7.54 (14H, m, Ar-H); 7.81 ve 8.15 (1H, 2s, -CH=N); 11.44 ve 11.61 (1H, 2s, hidrazon -NH).

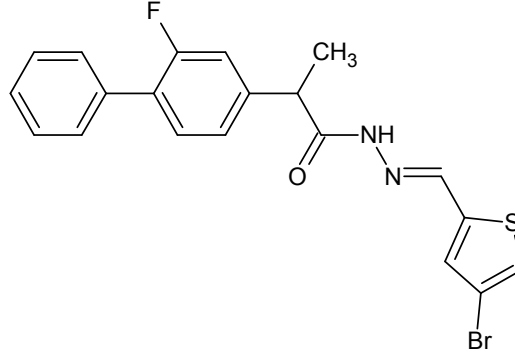


Şekil 34: 3n bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 35: 3n bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.15. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(4-bromo-2-tiyenil)metilen]propanhidrazit (30)



Bileşik **2'**den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.530 g (0.0025 mol) 4-bromotiyofen-2-karboksaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yöntemle elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim (% 84.00).

Kirli beyaz renkte toz madde; e.n. 205 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az çözünür, DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₆H₁₆BrFN₂OS (M.A.= 431.321 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (55.69); H (3.74); N (6.49); S (7.43)

Bulunan (%) : C (55.90); H (3.06); N (6.58); S (6.70)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 314 (25692), 249 (32384), 204 (60192); (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren metanollü çözelti).

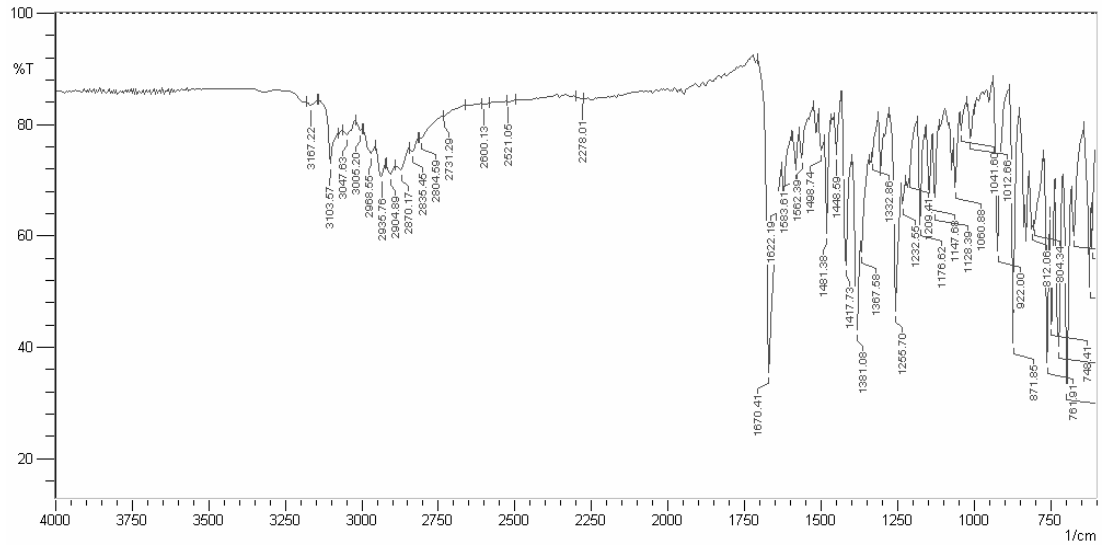
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3167 (hidrazon, N-H g.b.); 3103, 3047, 2904 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1670 (hidrazon, C=O g.b.); 1622 (hidrazon, C=N g.b.); 1583, 1562, 1498, 1481 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1381

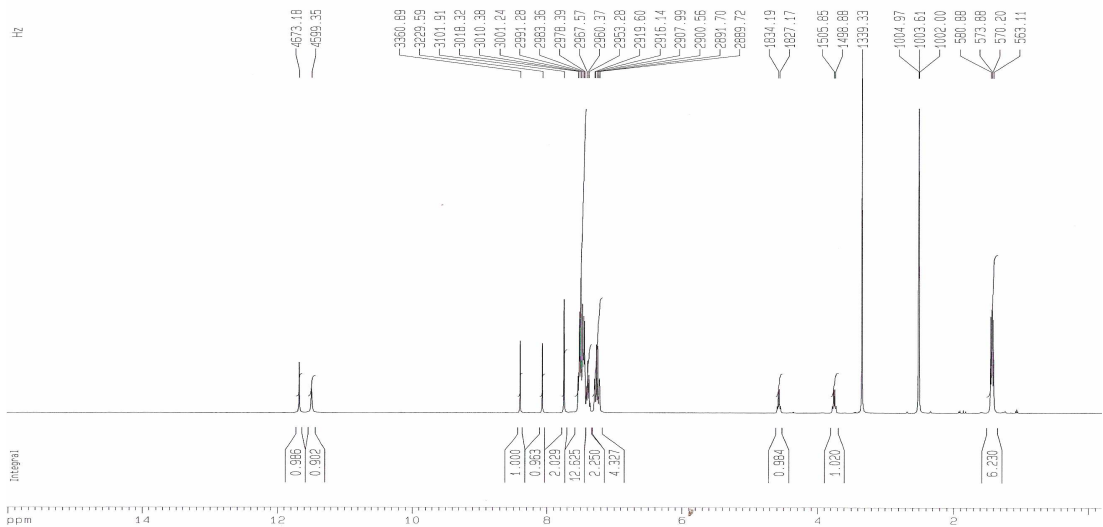
(hidrazon, C-N g.b.); 1255 (Ar-F g.b.); 1060 (Ar-Br g.b.); 922-761 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.43 (3H, q, -CH₃); 3.74 ve 4.57 (1H, 2q, -CH); 7.22-7.54 (10H, m, Ar-H); 8.07 ve 8.39 (1H, 2s, -CH=N); 11.49 ve 11.67 (1H, 2s, hidrazon -NH).

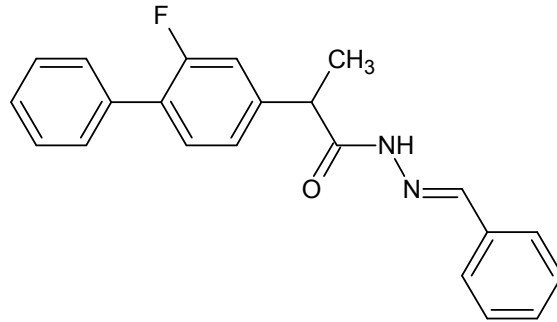


Şekil 36: 3o bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 37: 3o bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.16. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-(fenilmetilen)propanhidrazit (3p)



Bileşik **2'**den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.207 g (0.0025 mol) benzaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 66.35).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 190  C; su, metanol ve etanolde         , aseton ve kloroformda az       , DMSO'de       .

Analiz: C₂₂H₁₉FN₂O (M.A.= 346.397 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (76.28); H (5.53); N (8.09)

Bulunan (%) : C (75.94); H (5.45); N (8.09)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

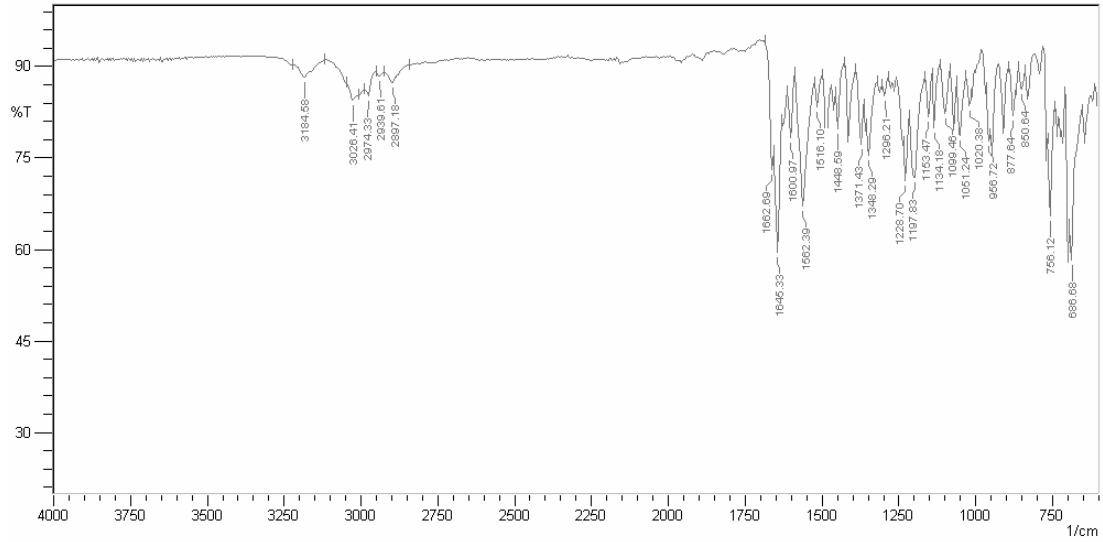
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 282 (19684), 251.5 (15789), 202.5 (31894); (100 ml'sinde 1.3 mg madde içeren metanollü     ti).

IR Spektrumu:

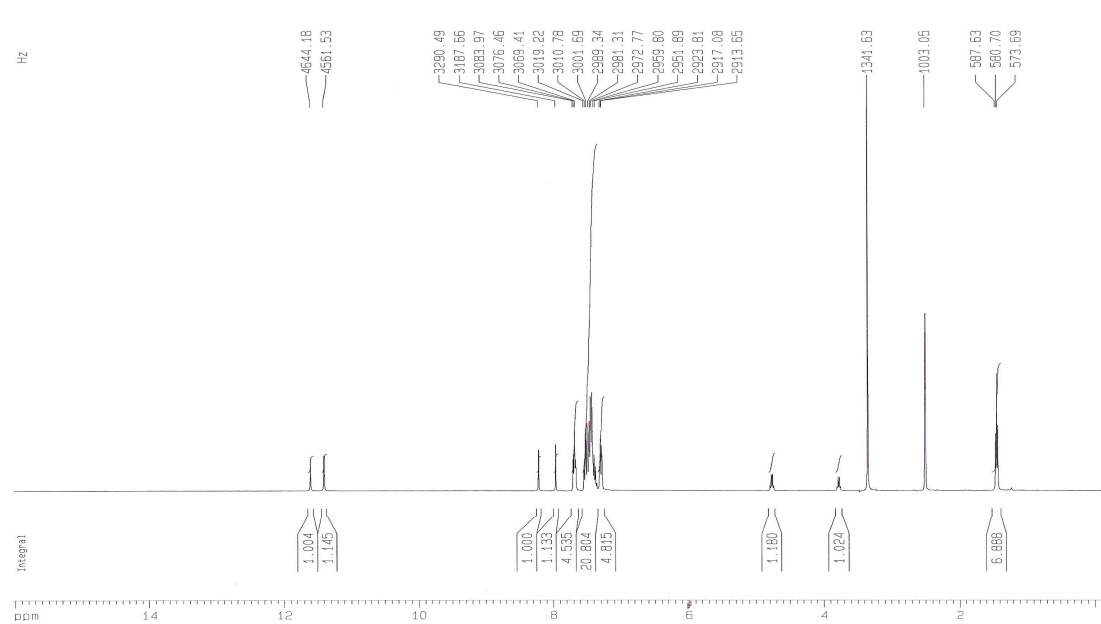
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3164 (hidrazon, N-H g.b.); 3026, 2974, 2897 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1645 (hidrazon, C=O g.b.); 1600, 1562, 1485, 1448 (hidrazon, C=N g.b., N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1371 (hidrazon, C-N g.b.); 1228 (Ar-F g.b.); 947-758 (aromatik C-H e. bandları).

^1H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.45 (3H, q, $-\text{CH}_3$); 3.78 ve 4.77 (1H, 2q, $-\text{CH}$); 7.28-7.70 (13H, m, Ar-H); 7.96 ve 8.22 (1H, 2s, $-\text{CH}=\text{N}$); 11.40 ve 11.60 (1H, 2s, hidrazon $-\text{NH}$).

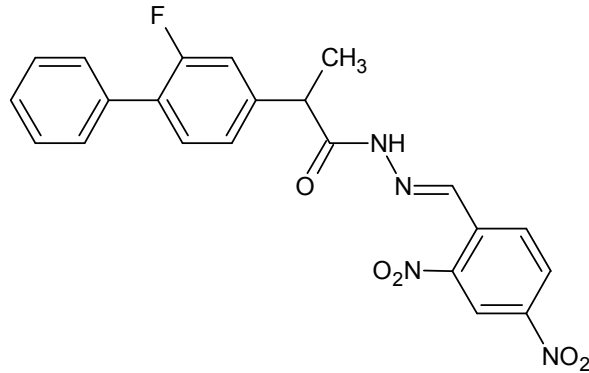


Şekil 38: 3p bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 39: 3p bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

6.1.17. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(2,4-dinitrofenil)metilen]propanhidrazit (3r)



Bileşik **2'**den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.505 g (0.0025 mol) 2,4-dinitrobenzaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim (% 66.52).

Sarı renkte billur madde; e.n. 150-152 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az çözünür, DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₂H₁₇FN₄O₅ (M.A.= 436.392 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (60.55); H (3.93); N (12.84)

Bulunan (%) : C (60.18); H (3.80); N (12.75)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 335.5 (12088), 244.5 (24088), 202.5 (45411); (100 ml'sinde 1.5 mg madde içeren metanollü çözelti).

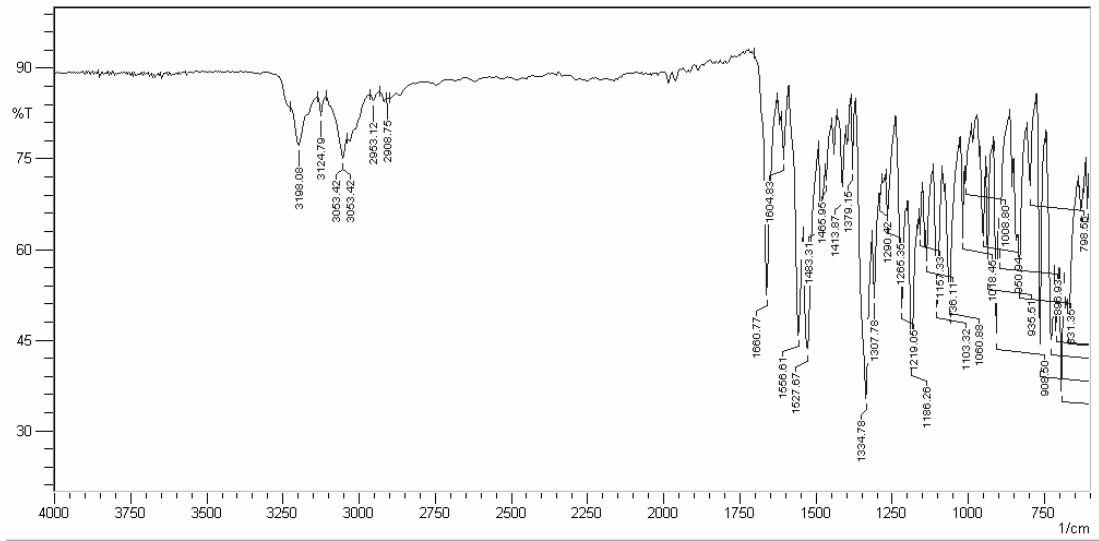
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3198 (hidrazon, N-H g.b.); 3124, 3053, 2953, 2897 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1660 (hidrazon, C=O g.b.); 1604 (hidrazon, C=N g.b.); 1556, 1527, 1483, 1465, 1413 (hidrazon, N-H e.b., NO₂ grubu

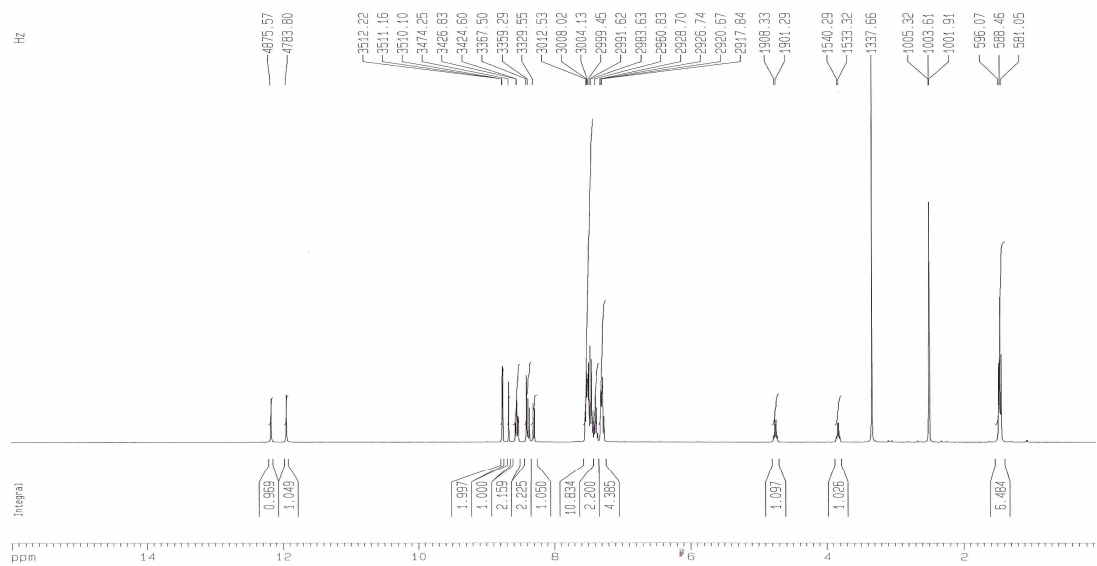
asimetrik g.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1334,1307 (hidrazon, C-N g.b. ve NO₂ simetrik g.b.); 1219 (Ar-F g.b.); 950-765 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.47 (3H, q, -CH₃); 3.83 ve 4.76 (1H, 2q, -CH); 7.27-8.58 (11H, m, Ar-H); 8.68 ve 8.77 (1H, 2s, -CH=N); 11.95 ve 12.18 (1H, 2s, hidrazon -NH).

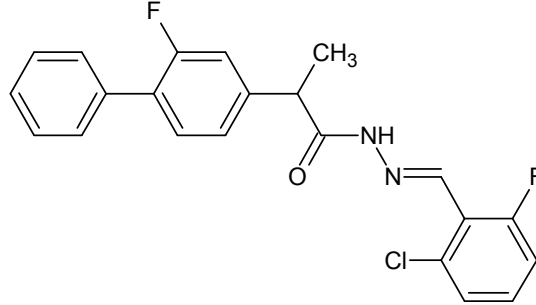


Şekil 40: 3r bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 41: 3r bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.18. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(2-kloro-6-fluorofenil)metilen]propanhidrazit (3s)



Bileşik 2'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.4 g (0.0025 mol) 2-kloro-6-fluorobenzaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim (% 53.86).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 171  C; su, metanol ve etanolde         , aseton ve kloroformda az       , DMSO'de       .

Analiz: C₂₂H₁₇ClF₂N₂O (M.A.= 398.832 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (66.25); H (4.30); N (7.02)

Bulunan (%) : C (66.54); H (4.29); N (7.06)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 282.5 (12363), 251 (10666); (100 ml'sinde 1.3 mg madde içeren metanollü      ).

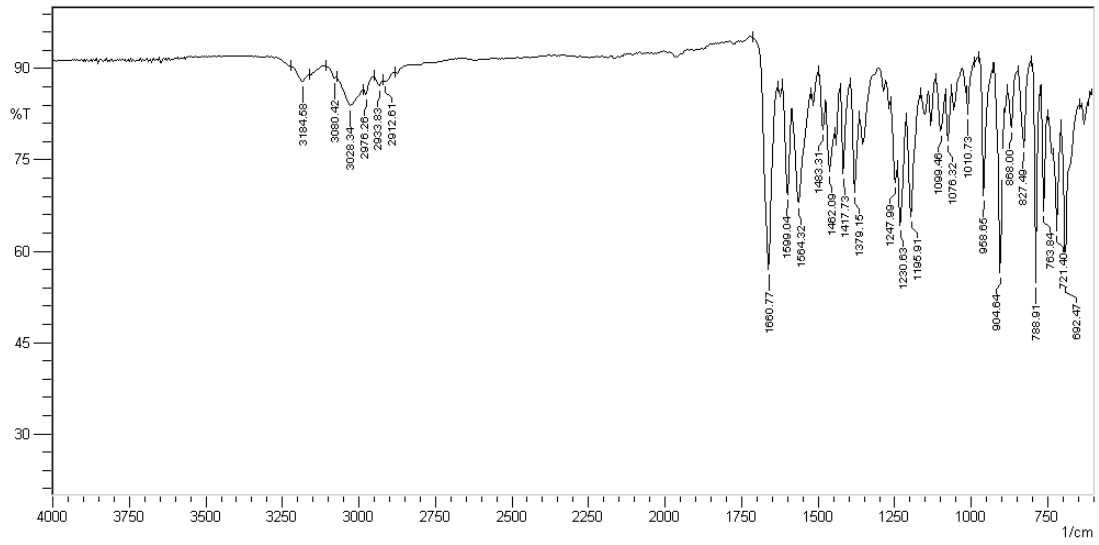
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3184 (hidrazon, N-H g.b.); 3028, 2976, 2933 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1660 (hidrazon, C=O g.b.); 1622 (hidrazon, C=N g.b.); 1599, 1564, 1483, 1462 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1379

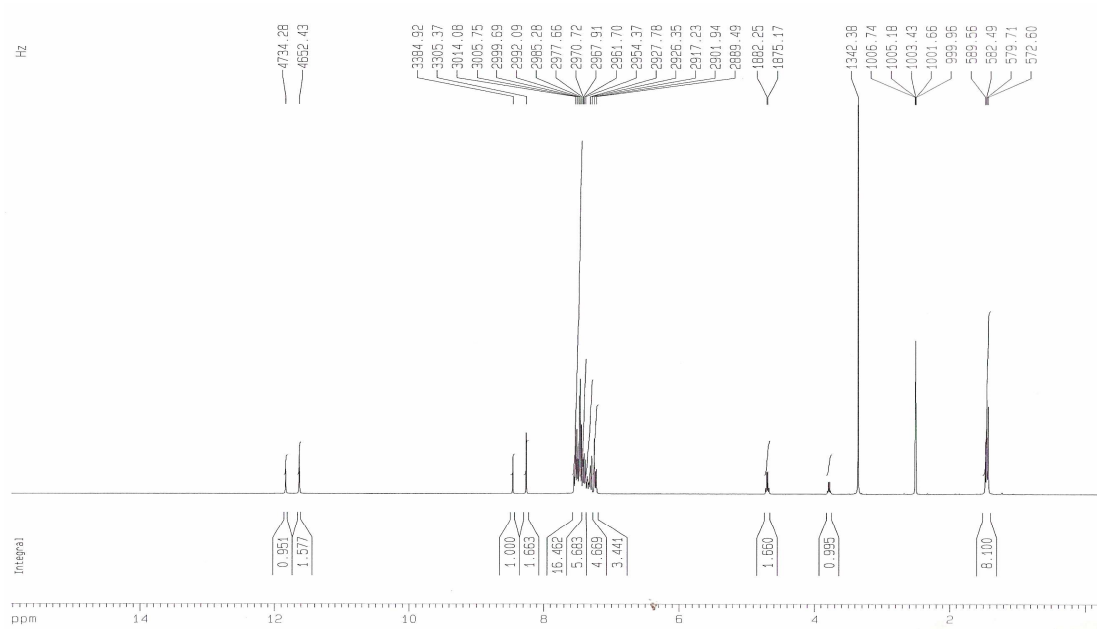
(hidrazon, C-N g.b.); 1195 (Ar-F g.b.); 1099 (Ar-Cl g.b.); 958-766(aromatik C-H e. bandları).

^1H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.44 (3H, q, -CH $_3$); 3.78 ve 4.69 (1H, 2q, -CH); 7.22-7.53 (11H, m, Ar-H); 8.26 ve 8.45 (1H, 2s, -CH=N); 11.62 ve 11.80 (1H, 2s, hidrazon -NH).



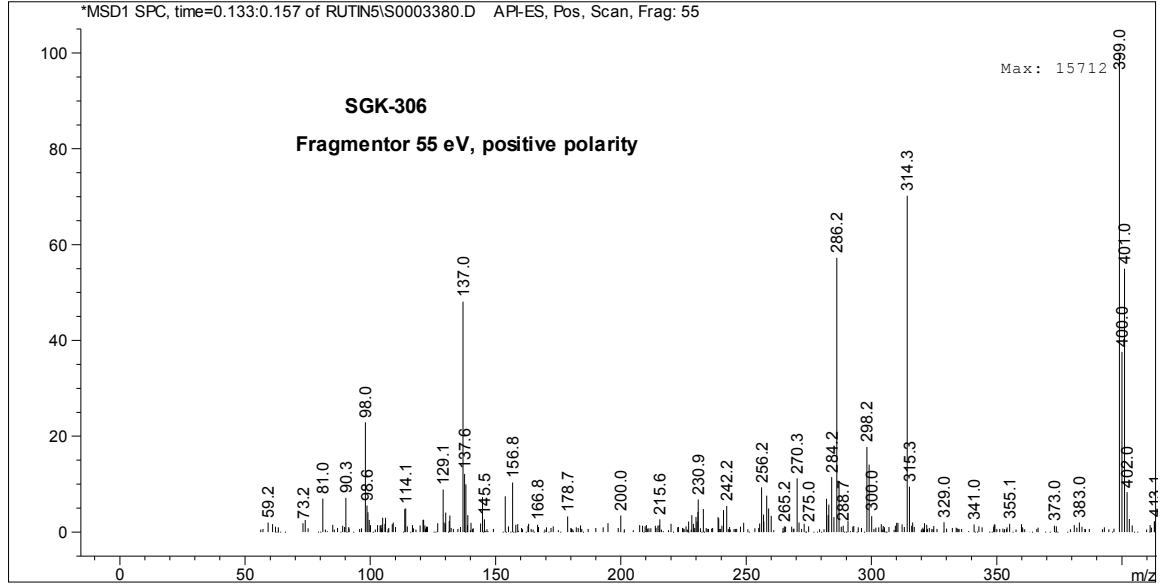
Şekil 42: 3s bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 43: 3s bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

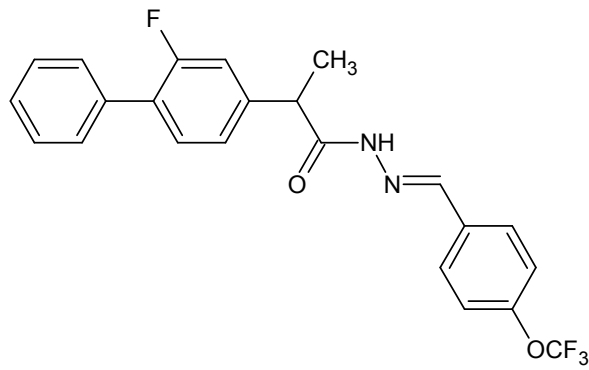
Kütle Spektrumu:

(EI, m/z, %): 401 [M^{+2}] (%35.6), 400 [M^{+1}] (%26.1), 399 [M^{+}] (%100), 383 (%1), 381 (%1.5), 286 (%4.1), 270 (%1.6), 154 (%2.3), 137 (%2.3),



Şekil 44: 3s bileşiğinin kütle spektrumu

6.1.19. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-{4-(trifluorometoksi)fenil}metilen}propan hidrazit (3t)



Bileşik 2'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.344 ml (0.0025 mol) 4-trifluorometoksibenzaldehit 'den hareketle 5.2.3.'de verilen yöntemle elde

edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 42.13).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 164 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az çözünür, DMSO'de çözünür.

Analiz: $C_{23}H_{18}F_4N_2O_2 \cdot 1/2 C_2H_5OH$ (M.A.= 476.462 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (63.57); H (4.66); N (6.17)

Bulunan (%) : C (64.24); H (4.49); N (6.28)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

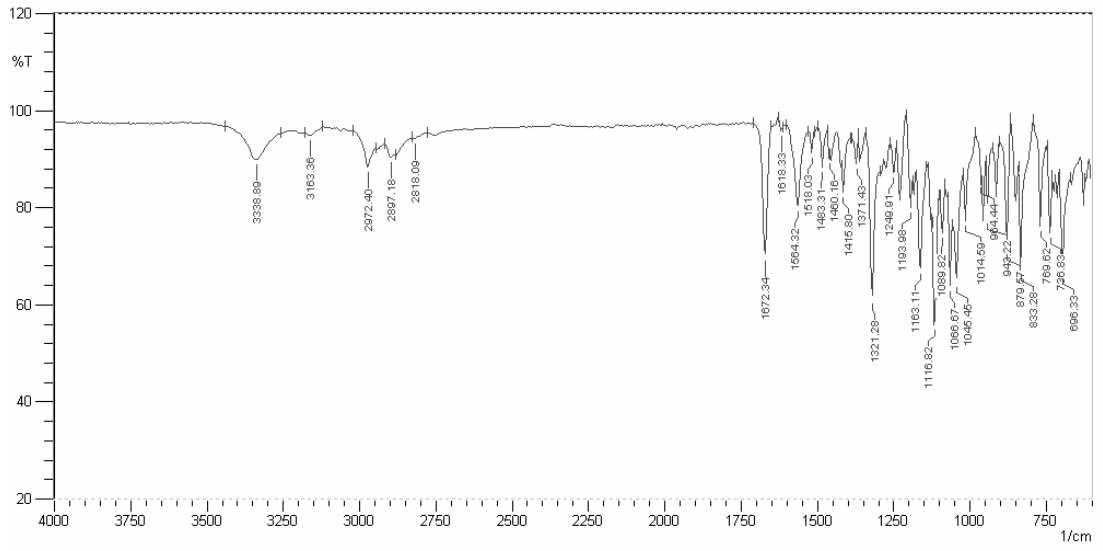
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 290.5 (34434), 284.5 (34565), 249 (28739); (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren metanollü çözelti).

IR Spektrumu:

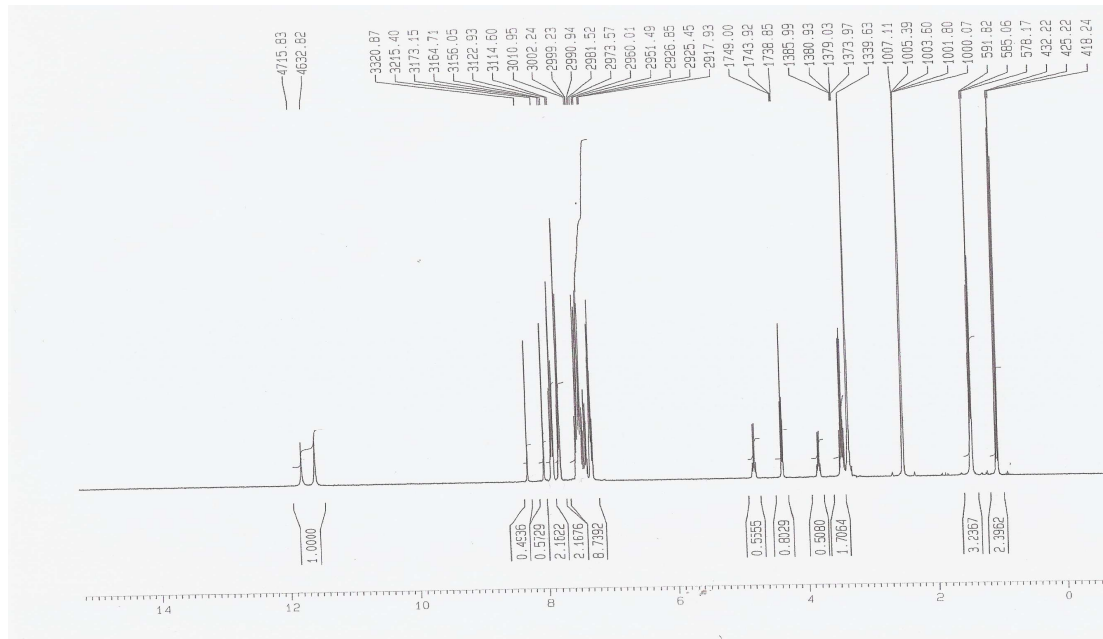
$\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3338 (hidrazon, N-H g.b.); 3163, 2972, 2897, 2818 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH_3 g.b.); 1672 (hidrazon, C=O g.b.); 1618 (hidrazon, C=N g.b.); 1564, 1518, 1483, 1415 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1371 (hidrazon, C-N g.b.); 1193 (Ar-F g.b.); 956-736(aromatik C-H e. bandları).

^1H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.06 (3H, t, - CH_3); 1.46 (t, molekülün tuttuğu etanolün - CH_3 piki); 3.45 (m, molekülün tuttuğu etanolün - CH_2 piki); 3.80 ve 4.78 (1H, 2q, -CH); 4.35 (q, molekülün tuttuğu etanolün -OH piki); 7.27-7.93 (12H, m, Ar-H); 8.03 ve 8.29 (1H, 2s, -CH=N); 11.57 ve 11.78 (1H, 2s, hidrazon -NH).

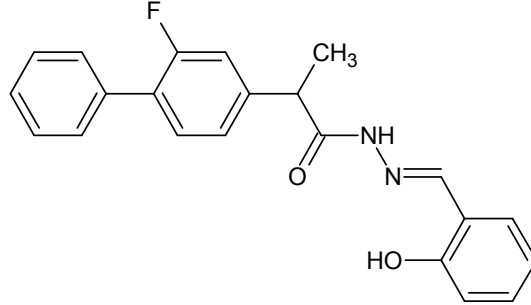


Şekil 45: 3t bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 46: 3t bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

**6.1.20. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N'-[(2-hidroksifenil)metilen]propanhidrazit
(3u)**



Bileşik 2'den 0.64 g (0.0025 mol) tartılır, 5 ml etanol ve 0.272 ml (0.0025 mol) salisilaldehit'den hareketle 5.2.3.'de verilen yöntemle göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 61.02).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 169 °C; su, metanol ve etanolde çözünmez, aseton ve kloroformda az çözünür, DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₂H₁₉FN₂O₂ (M.A.= 362.396 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (72.91); H (5.28); N (7.73)

Bulunan (%) : C (72.90); H (5.23); N (7.73)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

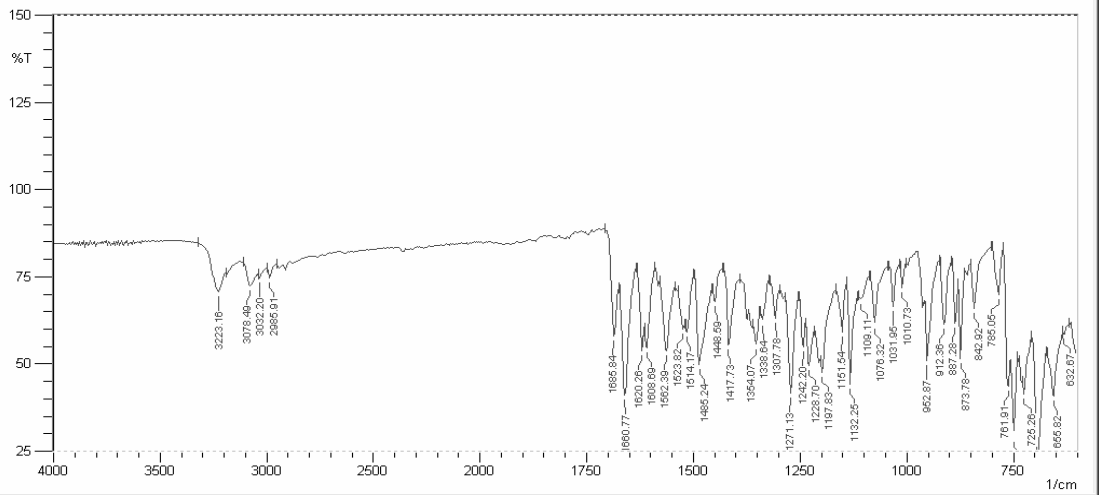
$\lambda_{maks.}$ (nm) (ϵ): 322 (11571), 290 (24178), 280 (28428), 239 (26571), 202.5 (52321); (100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren metanollü çözelti).

IR Spektrumu:

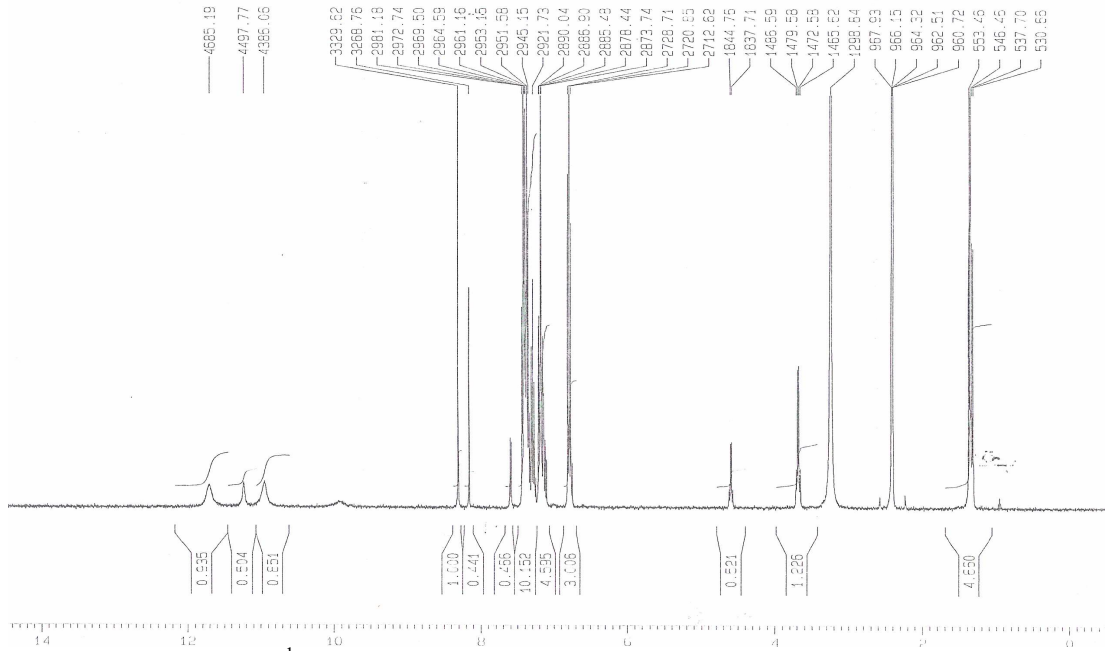
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3223, 3078 (fenol, OH g.b. ve hidrazon, N-H g.b.); 2985, 2910, 2877 (aromatik, =C-H g.b. ve simetrik-asimetrik alifatik CH₃ g.b.); 1685 (hidrazon, C=O g.b.); 1620 (hidrazon, C=N g.b.); 1610, 1562, 1516, 1450 (hidrazon, N-H e.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1354 (hidrazon, C-N g.b.); 1338, 1247 (OH grubu e.b.ve C-O g.b.); 1197 (Ar-F g.b.); 952-750 (aromatik C-H e. bandları).

¹H NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.35 (3H, t, -CH₃ piki); 3.68 ve 4.59 (1H, 2q, -CH piki); 6.77-7.45 (12H, m, Ar-H); 8.16 ve 8.32 (1H, 2s, -CH=N piki); 10.61 ve 11.45 (1H, 2s, hidrazon -NH piki); 12.17 (1H, s, fenole ait -OH piki).



Şekil 47: 3u bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 48: 3u bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.3. Kromatografik Bulgular

Tablo 6: Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri

BİLEŞİK	Rf (20 °C de)	MOBİL FAZ
1	0.820	S ₁
2	0.622	S ₁
3a	0.750	S ₁
3b	0.800	S ₂
3c	0.755	S ₁
3d	0,492	S ₂
3e	0.571	S ₂
3f	0.275	S ₁
3g	0.928	S ₁
3h	0.309	S ₂
3i	0.839	S ₁
3j	0.875	S ₁
3k	0.532	S ₃
3l	0.500	S ₃
3m	0.255	S ₄
3n	0.451	S ₃
3o	0.196	S ₄
3p	0.353	S ₄
3r	0.816	S ₁
3s	0.839	S ₃
3t	0.892	S ₁
3u	0.795	S ₁

6.3.Biyolojik Bulgular

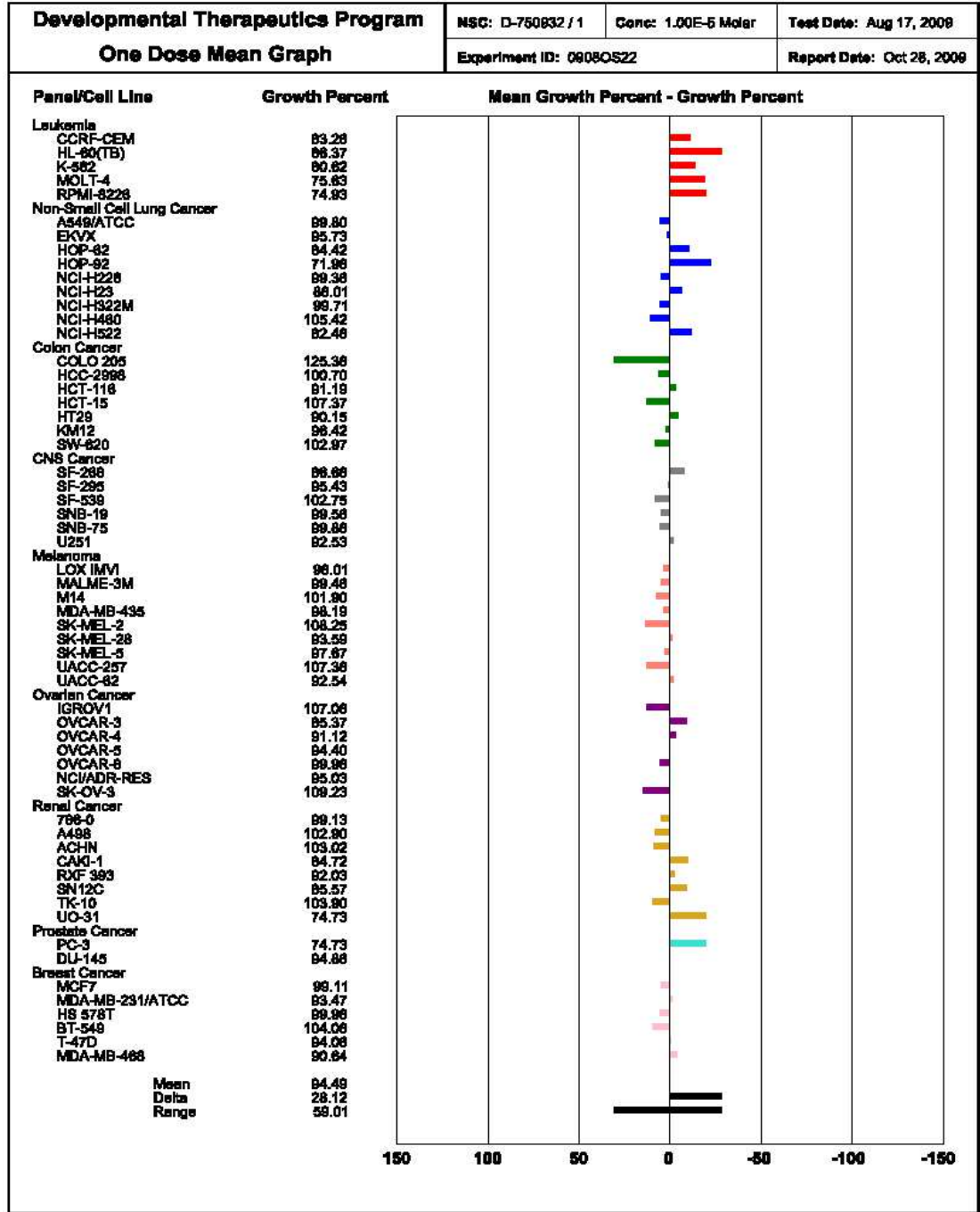
6.3.1. Antikanser aktivite bulguları

National Cancer Institute tarafından seçilen 3p ve 3s bileşiklerinin antikanser aktivite çalışmaları Tablo 7 ve Tablo 8’de verilmiştir. Bileşiklerin inhibitör etkileri in vitro ortamda tek dozda (10^{-5} M) incelenmiştir. Bunun için National Cancer Institute tarafından lösemi, akciğer kanseri, kolon kanseri, yumurtalık kanseri, merkezi sinir sistemi kanseri, böbrek kanseri, melanoma, prostat kanseri ve göğüs kanseri olmak üzere 9 kanser çeşidinden türeyen 60 farklı tümör üzerinde çalışılmıştır. Grafiklere bakıldığında, tümörler üzerindeki inhibitör-direnç etki renkli çubuklarla belirtilmiştir. Grafiğin merkez noktası tüm hücrelerdeki ortalama inhibisyon yüzdesini ifade eder. Buna göre, sol taraf ortalama inhibisyonun altında kalan bölge iken, sağ taraf hücrelerdeki inhibisyonun ortalama inhibisyondan büyük olduğu kısımdır.

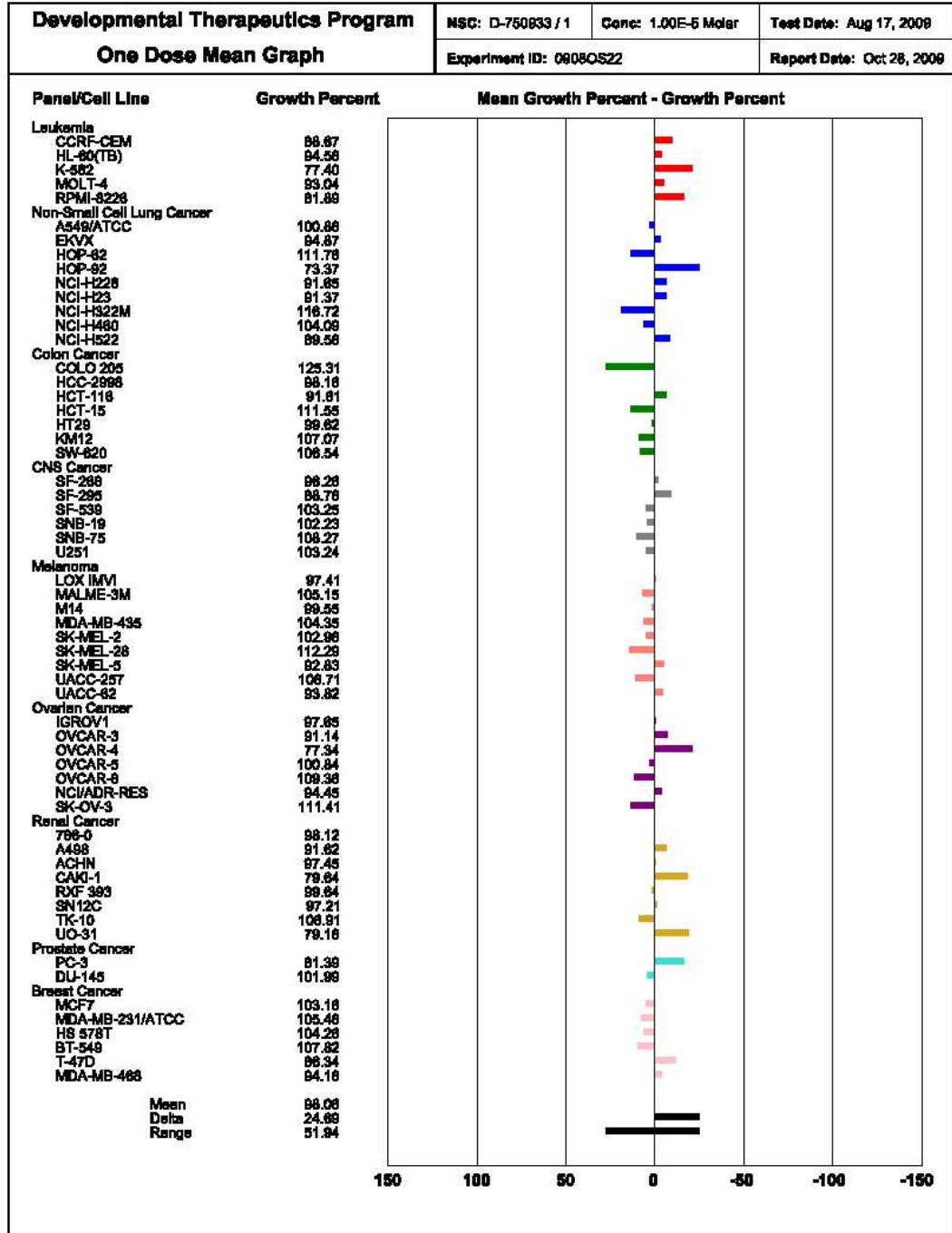
3p bileşiğinin grafiği incelendiğinde, büyüme yüzdesi lösemi için HL-60 (TB) hücrelerinde % 66.37, akciğer kanseri için HOP-92 hücrelerinde % 71.98, böbrek kanseri için UO-31 hücrelerinde ve prostat kanseri için PC-3 hücrelerinde % 74.73 olarak tespit edilmiştir.

3s bileşiğinin grafiği incelendiğinde ise, büyüme yüzdesi lösemi için K-562 hücrelerinde % 77.40, yumurtalık kanseri için OVCAR-4 hücrelerinde % 77.34 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7: 3p bileşiminin çeşitli kanser hücrelerindeki antikanser aktivitesi



Tablo 8: 3s bileşğinin çeşitli kanser hücrelerindeki antikanser aktivitesi



6.3.2. Hepatit-C (HCV) NS5B polimeraz inhibitörü bulguları

Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır. Bileşiklerin inhibitör etki potansiyalleri konusunda fikir sahibi olabilmek için 200 μ M konsantrasyonda çalışılmıştır. Tablo 9'da da görülebileceği gibi bileşikler % 6.9-59.5 arasında değişen değerlerde inhibitör etki göstermişlerdir.

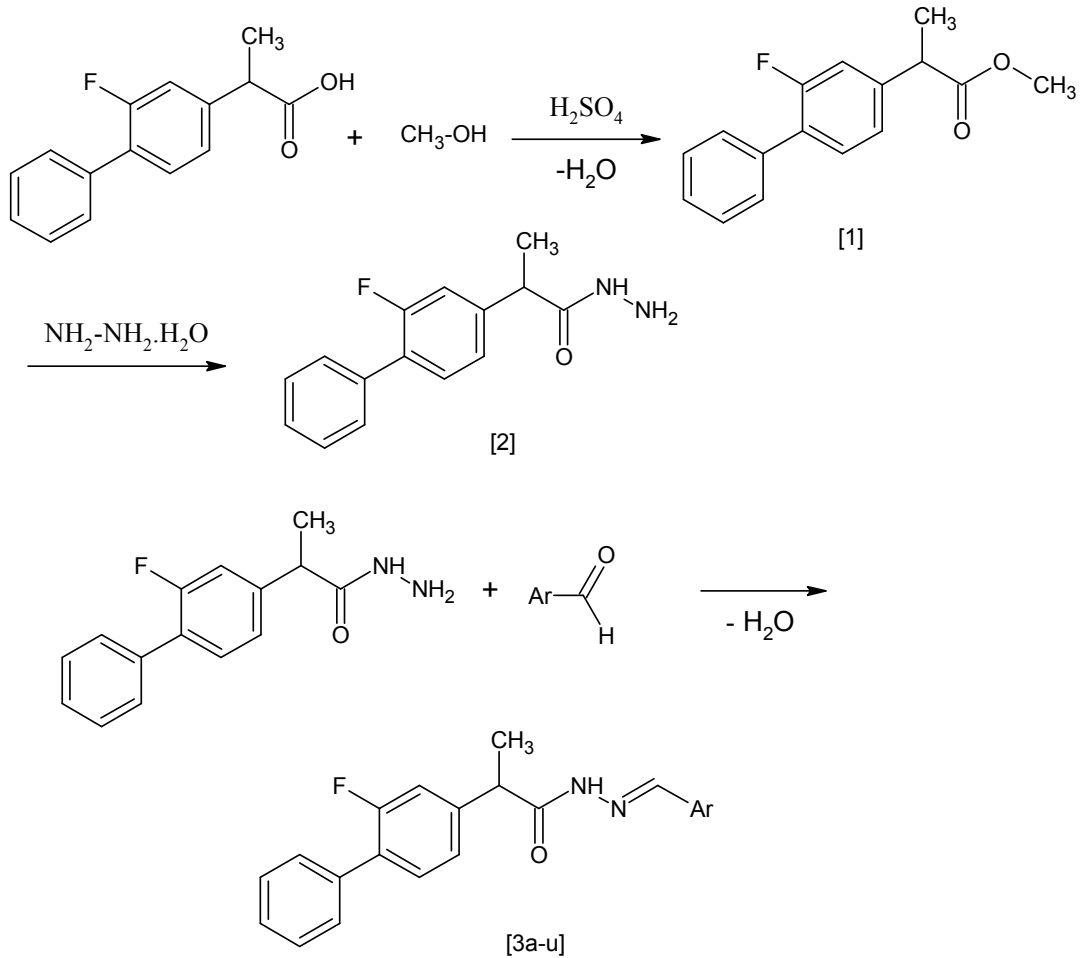
Tablo 9: 3a-u bileşiklerinin Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri

Bileşik	İnhibisyon Yüzdesi (%)	Bileşik	İnhibisyon Yüzdesi (%)
3a	27.2	3k	22.0
3b	33.9	3l	53.6
3c	39.3	3m	59.5
3d	37.5	3n	39.2
3e	9.7	3o	50.3
3f	41.7	3p	12.4
3g	28.6	3r	6.9
3h	17.9	3s	16.5
3i	19.9	3t	34.6
3j	7.0	3u	53.6

7. TARTIŞMA

7.1. Sentez ve Yapı Aydınlatılması

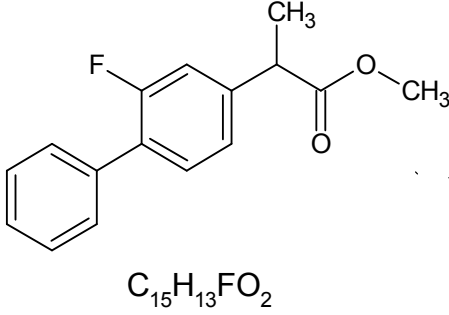
Hidrazit-hidrazonların sentezinde başlangıç maddesi olarak analjezik ve antienflamatuvar etkili bir etken madde olan Flurbiprofen kullanılmıştır. Flurbiprofen'in yapısında bulunan karboksilik asit grubu üzerinden aşağıdaki şemada görüldüğü üzere hidrazit-hidrazonlar sentezlenmiştir.



Şemada görüldüğü gibi, Flurbiprofen'in yapısındaki karboksilik asit üzerinden metanol ile derişik sülfürik asit beraberliğindeki tepkimesinden metil 2-(2-

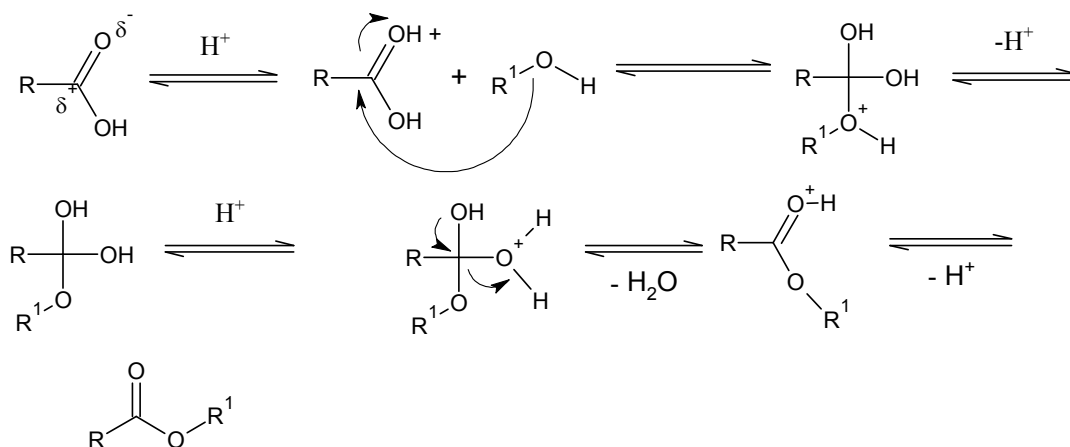
fluorobifenil-4-il)propanoat [1], ester yapısındaki bu bileşiğin hidrazin-hidrat ile metanollü ortamda reaksiyonundan 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoik asit hidrazidi [2], bu bileşiğin de süstitüe aldehitlerle mikrodalga fırın kullanılarak 2-(2-fluorobifenil-4-il)-[(süstitüefenil/furil)metilen]propanhidrazitleri [3a-u] elde edilmiştir.

7.1.1. Metil 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoat [1]

 $C_{15}H_{13}FO_2$	Verim: % 84
	Rf: 0.82 (20 °C)
	M.A. : 244.261 g/mol

2-(4-fenil-3-fluorofenil) propanoik asidin (Flurbiprofen) metanol ile derişik sülfürik asit beraberliğinde tepkimesinden % 84 verimle literatürde kayıtlı olan [1] bileşiği sentezlenmiştir (113).

Tepkime sırasında sülfürik asit kullanılmasının sebebi, karbonil grubunu daha elektrofilik hale getirmektir. Flurbiprofen'in yapısındaki karbonil grubu derişik sülfürik asit ile protone olur ve karbonil grubu üzerinde pozitif yük yoğunlaşır. Böylece nükleofilik saldırıya daha açık hale gelir. Metanolün oksijen atomu nükleofilik olduğundan karbonil grubuna saldırır ve yeni bir C-O bağı oluşur. Protone olan oksijenden bir proton ayrılır ve -OH ile su oluşturur. Bu esnada karbona bağı diğer -OH grubu da pozitif yük almış olur. Sonuçta -OH⁺ üzerinden proton ayrılır, ester oluşurken katalizör olarak giren asit yeniden kazanılmış olur.

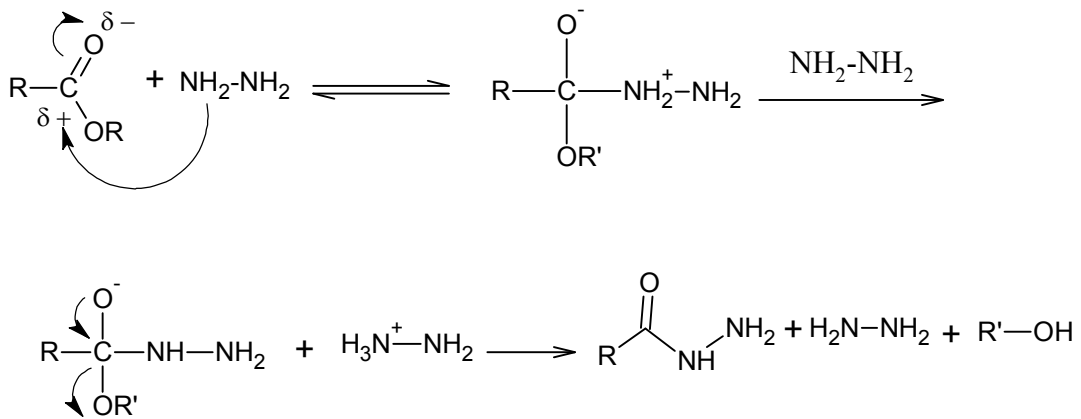


7.1.2. 2-(2-Fluorobifenil-4-il)propanoik asit hidrazidi [2]

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$	Verim: % 83
	Rf: 0.62 (20 °C)
	M.A. : 258.288 g/mol
	e.n: 122 °C

Madde **2**, metil 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoat'ın hidrazit-hidrat ile metanollü ortamda su banyosu üzerinde geri çeviren soğutucu altında 3 saat reaksiyonu sonucunda % 83 verimle elde edilen literatürde kayıtlı olan bir bileşiktir (113).

Hidrazit sentezi için, esterin hidrazin-hidrat ile olan tepkimesi kullanılmıştır. Hidrazin hidrat nükleofilik olduğundan kısmi pozitif yüklü ester karboniline saldırır ve reaksiyon alkol ve hidrazin çıkışı ile sonlanır.



7.1.3. 2-(2-fluorobifenil-4-il)-[(süstitüe fenil/furil)metilen]propanhidrazitleri [3a-u]

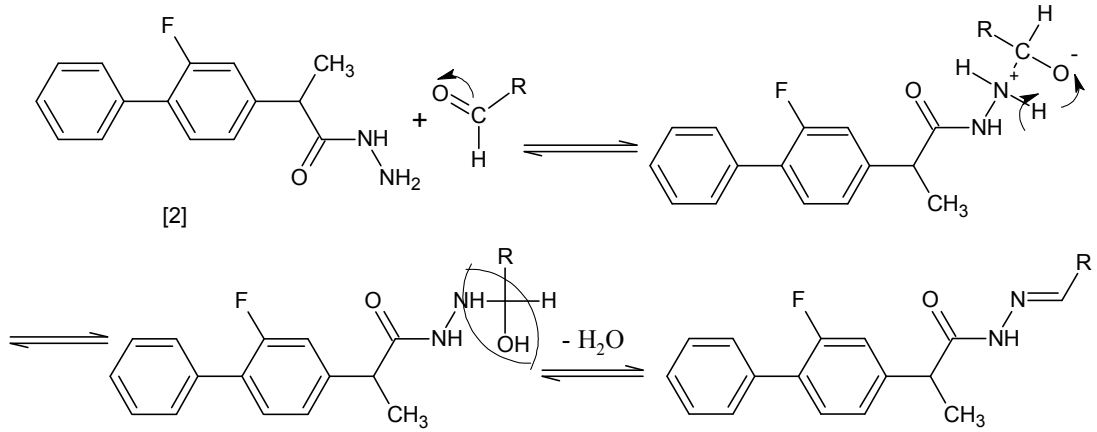
2-(2-Fluorobifenil-4-il)propanoik asit hidrazidin [2], süstitüe aldehitler ile etanollü ortamda (5 ml) ev tipi mikrodalga fırında (270 W) 3-5 dk. ısıtılması sonucu hidrazit-hidrazon yapısındaki bileşikler, % 42-84 verimle sentezlenmişlerdir (Tablo 9).

Hidrazon sentezinde karbonil bileşiği olarak süstitüe aldehitler kullanılmıştır. Aldehit yerine keton da kullanılabilir. Bu durumda, hidrazondaki C=N grubundaki karbona hidrojen yerine aril/alkil grubu bağlanmış olur. Hidrazonları sentezlemek için, uygun aldehit veya ketonlarla hidrazin/hidrazit bileşiklerini geri çeviren soğutucu altında ısıtmak gerekir. Çözücü olarak, etanol, metanol, tetrahidrofuran (74), bütanol (75), glasiyal asetik asit (76), etanol-glasiyal asetik asit (77) kullanılabilir. Son yıllarda “Yeşil Kimya” olarak ifade edilen mikrodalga yöntemi ile de çok kısa sürede ve daha az kimyasal madde kullanarak hidrazit-hidrazonlar sentezlenmektedir (56-62).

Flurbiprofen’den hareketle hidrazit-hidrazonların hazırlanmasında, “Yeşil Kimya” olarak ifade edilen mikrodalga yöntemi tercih etmemiz nedeniyle, 5 ml gibi az miktarda çözücü deneylerimizde kullandık. Normal koşullarda ısıtma kaynağı olarak su banyosu, 20-30 ml çözücünün kullanıldığı ve 1-2 saat süren reaksiyon, 270 W güçteki mikrodalga fırında, az bir çözücü miktarı kullanarak 3-5 dk. içinde yüksek verimle bileşik sentezlemek mümkün olmuştur. Prototip olarak seçtiğimiz 4-

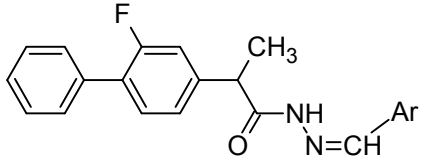
bromotiyofen-2-karboksaldehitte sentezlediğimiz hidrazit-hidrazon bileşiği olan 3o bileşiği klasik yöntemle % 49.06, mikrodalga yöntemiyle % 84 verimle elde edilmiştir.

Flurbiprofen'in yapısındaki karboksilik asit üzerinden sentezlenen hidrazit yapısındaki madde nükleofilik merkez taşır. Hidrazon sentezi, bu nükleofilik aldehit molekülündeki karbonil grubunun elektronegatifliğinden dolayı protone olmuş karbona hücumu ile başlar ve su çıkışı ile sonlanır.



İnce tabaka kromatografisinde S_1 sisteminde 20 $^{\circ}\text{C}$ 'de sentezlediğimiz 3a-u bileşiklerinin R_f değerleri Bölüm 6.2.'de verilmiştir. Bu bileşiklerin, R_f ve erime noktası değerlerinin Madde 2'den farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 10).

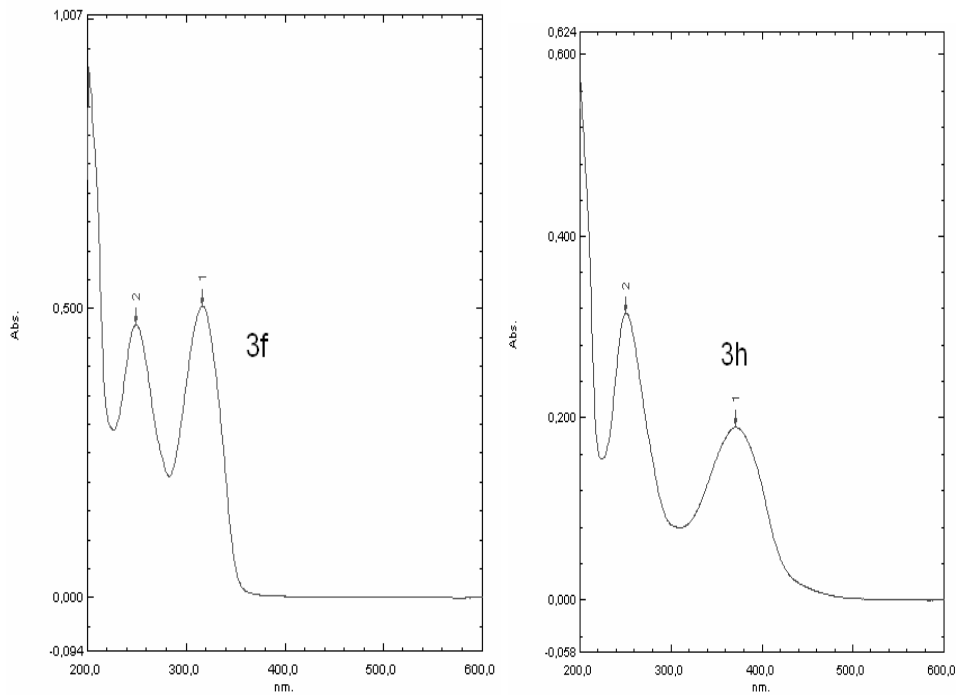
Tablo 10: Flurbiprofen hidrazit-hidrazonlarının verimleri ve erime dereceleri

Bileşik kodu		Verim (%)	Erime noktası (°C)
2	2-(2-fluorobifenil-4-il)propanhidrazit	84.00	122
3a	Ar = 4 -piridinkarboksaldehit	42.07	114
3b	Ar = 3 -piridinkarboksaldehit	68.55	154
3c	Ar = 2-piridinkarboksaldehit	54.21	180
3d	Ar = 2-tiyofenkarboksaldehit	51.04	193
3e	Ar = 3 -metil-2-tiyofenkarboksaldehit	53.60	184-185
3f	Ar = 5 -metil-2-tiyofenkarboksaldehit	55.60	191-192
3g	Ar = 5-etil-2-tiyofenkarboksaldehit	71.64	160
3h	Ar =5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehit	77.29	179
3i	Ar = 2-furaldehit	67.97	197
3j	Ar = 3-furaldehit	75.50	156
3k	Ar = 5-bromo-2-furaldehit	64.74	179-182
3l	Ar = 5-kloro-2-furaldehit	79.75	182-184
3m	Ar = 5-etil-2-furaldehit	71.00	149
3n	Ar = 5-(2-nitrofenil)furfural	84.00	165
3o	Ar = 4-bromotiyofen-2-karboksaldehit	84.00	205
3p	Ar = C ₆ H ₅	66.35	190
3r	Ar = C ₆ H ₃ NO ₂ (2,4)	66.52	150-152
3s	Ar = C ₆ H ₃ ClF (2,6)	53.86	171
3t	Ar = C ₆ H ₄ OCF ₃ (4)	42.13	164
3u	Ar = C ₆ H ₄ OH (2)	61.02	169

7.1.4. UV BULGULARI:

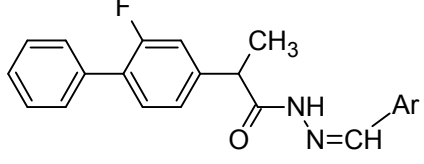
Hidrazit-hidrazon yapısındaki 3a-u bileşiklerinin UV spektrumları incelendiğinde, 309-322 nm’lerde tespit edilen maksimum absorpsiyonun C=N kromoforik gurubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini ifade eden K bandları olduğu tahmin edilmiştir (Tablo 11). 203-256 nm’lerde görülen maksimum absorpsiyonlar ise C=O grubunun $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine aittir. Küçüküz el ve ark. ise (114) 4-aminobenzoik asit hidrazonlarının C=N grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin 369-402 nm’lerde olduğunu belirtmişlerdir.

Bazı bileşiklerde aril grubuna bağı süstitüentlerin halka mezomerisine katılmasıyla, batokromik kayma görülmüş, C=N grubuna ait değ er 396 nm’lerde bulunmuştur. Aldehit olarak 5-metil-2-tiyofenkarboksaldehit kullanıldığında elde edilen 3f maddesinin maksimum absorbands değ erleri 316 nm ve 249 nm iken, 5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehit kullanıldığında elde edilen değ erler, 371 nm ve 250.5 nm’lerde gözlenmiştir (Ş ekil 49). Batokromik kaymanın nedeni, nitro grubunun yapıda yer alması şeklinde açıklanmıştır. Dimmock ve ark. (115), arilhidrazonlarının UV spektrumları incelemiş ler ve azometin grubunun, süstitüent etkisiyle batokromik kaymaya uğ radığını tespit etmiş lerdir.



Ş ekil 49: 3f ve 3h bileşiklerinin UVspektrumları

Tablo 11: Flurbiprofen hidrazit-hidrazonlarının UV değerleri

Bileşik kodu		UV (ϵ) λ_{maks} , nm
3a	Ar = 4 -piridinkarboksaldehit	287.5 (18783) 248.5 (16108) 203 (32837)
3b	Ar = 3 -piridinkarboksaldehit	279 (32000) 249.5 (33457) 204 (59428)
3c	Ar = 2-piridinkarboksaldehit	293 (22171) 249 (20371)
3d	Ar = 2-tiyofenkarboksaldehit	309 (19258) 249.5 (19806) 202 (33800)
3e	Ar = 3 -metil-2-tiyofenkarboksaldehit	312.5 (13921) 277.5 (9026) 248 (13000)
3f	Ar = 5 -metil-2-tiyofenkarboksaldehit	316 (15242) 249 (14242)
3g	Ar = 5-etil-2-tiyofenkarboksaldehit	317.5 (20519) 248.5 (18068)
3h	Ar = 5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehit	371 (5400) 250.5 (9000)
3i	Ar = 2-furaldehit	299 (18785) 247 (13023) 202.5 (27857)
3j	Ar = 3-furaldehit	274.5 (31727) 269 (31606) 256.5 (30818)
3k	Ar = 5-bromo-2-furaldehit	308 (8677) 246.5 (6645)
3l	Ar = 5-kloro-2-furaldehit	305.5 (26233) 246.5 (17066)
3m	Ar = 5-etil-2-furaldehit	305.5 (65629) 245.5 (48851)
3n	Ar = 5-(2-nitrofenil)furfural	322.5 (26272) 244.5 (27454) 202.5 (52681)
3o	Ar = 4-bromotiyofen-2-karboksaldehit	314 (25692) 249 (32384) 204 (60192)
3p	Ar = C ₆ H ₅	282 (19684) 251.5 (15789) 202.5 (31894)
3r	Ar = C ₆ H ₃ NO ₂ (2,4)	335.5 (12088) 244.5 (24088) 202.5 (45411)
3s	Ar = C ₆ H ₃ ClF (2,6)	282.5 (12363) 251 (10666)
3t	Ar = C ₆ H ₄ OCF ₃ (4)	290.5 (34434) 284.5 (34565) 249 (28739)
3u	Ar = C ₆ H ₄ OH (2)	322 (11571) 290 (24178) 280 (28428) 239 (26571) 202.5 (52321)

7.1.5. IR BULGULARI:

Madde 2'nin süstitüe aldehitler ile “Yeşil Kimya” olarak ifade edilen sentezde mikrodalga fırın kullanarak sentezlediğimiz hidrazit-hidrazonların IR spektrumları incelendiğinde, N-H gerilme bandı 3300-3075 cm^{-1} 'lerde tespit edilmiştir. Bazı bileşiklere ait bu değerlerin düşük cm^{-1} 'lerde tespit edilmesi, yapıdaki N-H grubunun hidrojen bağı yaptığını göstermektedir. Rollas (116), sentezlediği hidrazit-hidrazonların N-H gerilme bandlarını 3200-2990 cm^{-1} 'lerde tespit etmiştir. Bunun nedeninin de molekül içi hidrojen bağı oluşumundan kaynaklandığını bildirmiştir. Küçükgülzel ve ark. (117), diflunisal hidrazonlarının N-H gerilme bandlarını intermoleküler hidrojen bağı yapması nedeniyle 3263-3090 cm^{-1} 'lerde tespit etmişlerdir.

Hidrazitlerin aldehitlerle kondensasyonu sonucu oluşan hidrazit-hidrazonların oluştuğu IR spektrumunda, ilkeli olan hidrazit yapısından (CONHNH_2) ileri gelen NH_2 grubuna ait olan asimetrik ve simetrik gerilme bandların kaybolması ve azometin yapısına ($-\text{CH}=\text{N}-$) ait 1625-1600 cm^{-1} 'lerde C=N gerilme bandlarının gözlenmesi ile belirlenir. Sentezlediğimiz 3a-u bileşiklerinin C=N gerilme bandları 1600-1626 cm^{-1} 'lerde tespit edilmiştir. Küçükgülzel ve ark. (117) diflunisal hidrazonlarının C=N gerilme bandlarını 1625-1602 cm^{-1} 'lerde bildirmişlerdir.

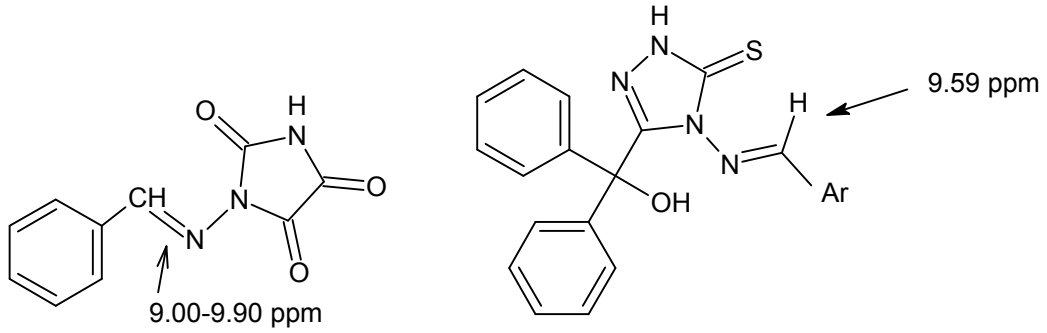
Madde 3a-u'ların C=O gerilme bandları da 1685-1639 cm^{-1} 'lerde keskin band olarak gözlenmiştir. Hidrazit-hidrazonların $-\text{CONHN}=\text{CH}$ yapısındaki N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimleri ile aromatik C=C gerilme bandları 1600-1350 cm^{-1} arasında tespit edilmiştir. Sentez başlangıç maddesi olan Flurbiprofen'in yapısal özelliğinden gelen Ar-F gerilme titreşimi ise 1074-1255 cm^{-1} 'lerde bulunmuştur. Hidrazit-hidrazonların yapısal IR bulguları ve süstitüentlere ait özel bantlar Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: 3a-u bileşiklerinin IR Bulguları

Bileşik	N-H g.b	C=O g.b.(hidrazon) C=N g.b.	C=C g.b. ve N-H e.b.	Ar-F g.b.	Aromatik e.b.
3a	3178	1683, 1624	1597,1543,1483,1419	1145	923-767
3b	3117	1688, 1622	1593,1558,1516,1482	1195	951-763
3c	3186	1647	1556,1469,1425,1415	1192	910-767
3d	3184	1639	1595,1572,1516,1485	1203	935-769
3e	3198	1683, 1624	1597,1543,1483,1456	1234	923-767
3f	3184	1643	1582,1533,1485,1471	1199	945-769
3g	3184	1641	1564,1531,1485,1471	1209	945-769
3h	3176	1656, 1622	1564,1529,1500,1483	1197	949-769
3i	3190	1641, 1602	1581,1564,1516,1483	1215	937-769
3j	3178	1654, 1626	1570,1550,1485,1450	1155	947-763
3k	3211	1651, 1622	1572,1548,1477,1448	1074	935-763
3l	3213	1653, 1622	1573,1539,1487,1464	1207	937-788
3m	3209	1651, 1624	1568,1518,1483,1448	1205	943-765
3n	3300	1658, 1616	1581,1537,1483,1464	1232	935-765
3o	3167	1670, 1622	1583,1562,1498,1481	1255	922-761
3p	3164	1645	1600,1562,1485,1448	1228	947-758
3r	3198	1660, 1604	1556,1527,1485,1448	1219	950-765
3s	3184	1660, 1622	1599,1564,1483,1465	1195	958-766
3t	3338	1672, 1622	1564,1518,1483,1415	1193	956-736
3u	3078	1685, 1620	1610,1562,1516,1450	1197	952-750

7.1.5. ¹H-NMR BULGULARI:

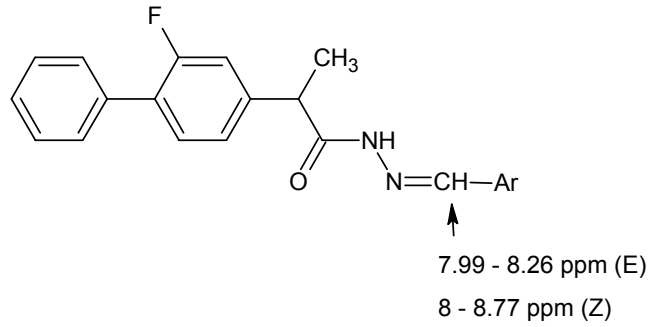
Hidrazit-hidrazonların oluştuğu ¹H-NMR spektrumunda, ilkel maddesi olan hidrazit yapısından (CONHNH₂) ileri gelen NH₂ ait olan gelen 3.00-5.00 ppm’lerde integral değeri iki protona karşılık gelen pikin kaybolması ve azometin protonu (-CH=N-) ait 8.00-9.00 ppm’lerde integral değeri bir protona karşılık gelen pikin gözlenmesi ile belirlenir. Literatürde süstitüe hidrazidin süstitüe aldehitlerle kondensasyonundan oluşan hidrazit-hidrazonların fonksiyonel grubu olan azometin protonlarının (CH=N) ¹H-NMR spektrumlarında 8.00-9.00 ppm’ler arasında rezonansa uğradığı (116-121) ayrıca, çeşitli nedenlerle azometin protonlarının daha düşük alanda ve 9.00-10.00 ppm’lerde gözlenebildiği bildirilmiştir (122-125).



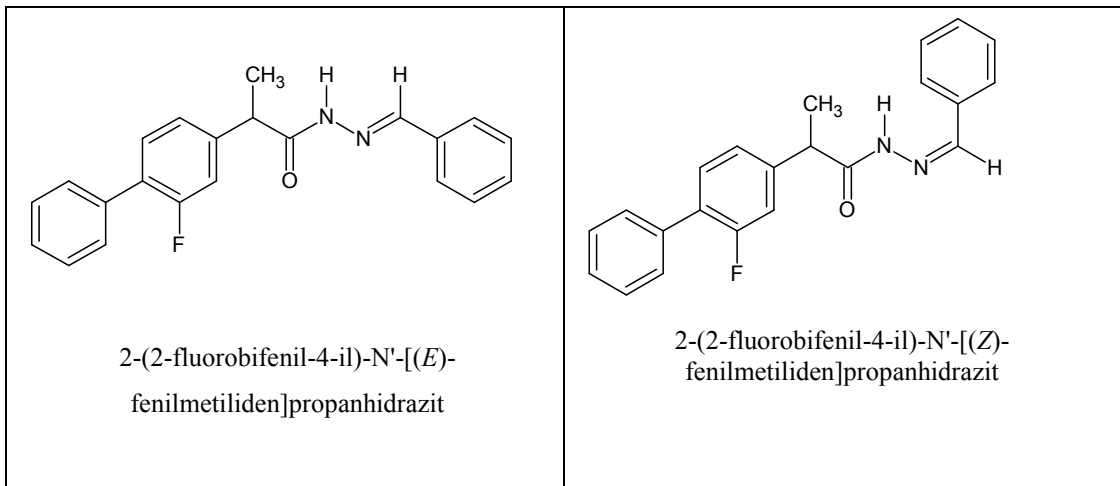
Hidrazit-hidrazonların azometin grubu nedeniyle geometrik isomeriye (E,Z) ve amit grubu nedeniyle de konformasyonel isomeriye sahip olduğu bildirilmiştir. Konformasyonel isomerler, σ bağı etrafında dönerek birbirine kolayca dönüşebilen stereoizomerlerdir. Yalnız, amit grubundaki rezonans durum sonucu oluşan kanonik yapı nedeniyle dönme sınırlanmıştır. Ayrıca, literatürde (126,127) hidrazit-hidrazonların DMSO-d₆ çözücüsünde ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde yapısında yer alan CH=N, CO-NH, CH-CO, -CH₂- gruplarındaki ilgili protonların görülmesi gereken integral değerine karşılık dubletler şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Bir bileşiğin DMSO-d₆ çözücüsünde ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında, CO-NH, CH-CO, -CH₂- protonların daha yüksek alanda tespit edilen piklerinin hidrazonun Z- isomerine ve CH=N grubuna ait olan protonun daha düşük alanda görülen pikinin ise hidrazonun E- isomerine ait olduğu aynı literatürde bildirilmiştir.

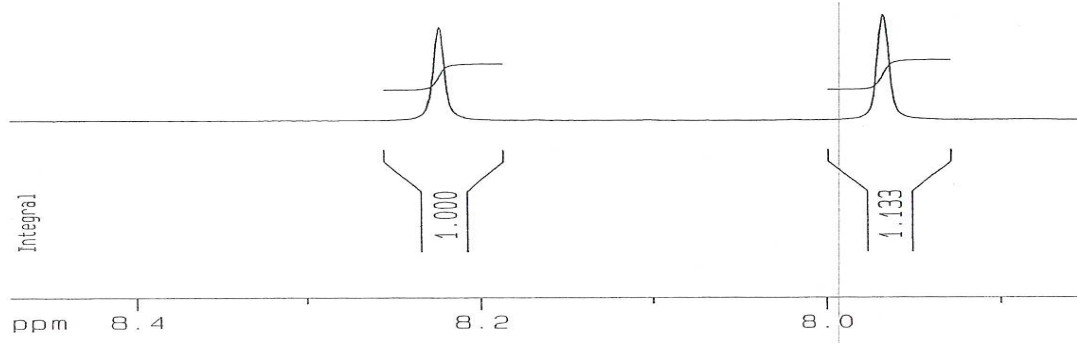
Tatar ve ark. (128), flurbiprofen hidrazit-hidrazonların ^1H -NMR spektrumlarında N-H ve azometin protonlarının iki singlet halinde, ayrıca flurbiprofen yapısında yer alan ($\text{CH}-\text{CH}_3$) CH protonlarının ikişer quartet şeklinde integral değeri tek proton olan sinyallerinin görülmesini hidrazit-hidrazonların *E* ve *Z* formunda olduğunu olması ile açıklanmıştır.

Çalışmamızda sentezlediğimiz 2-(2-fluorobifenil-4-il)-[(süstitüefenil/furil) metilen]propanhidrazitlerinin [3a-u] 400 MHz'lık frekansta DMSO- d_6 çözücüsünde alınan ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, azometin protonlarına ait ($\text{CH}=\text{N}$) sinyalin yaklaşık 7.99-8.26 ve 8.00-8.77 ppm'lerde bir protona karşılık iki singlet şeklinde pikler verdiği tespit edilmiştir (Tablo12).



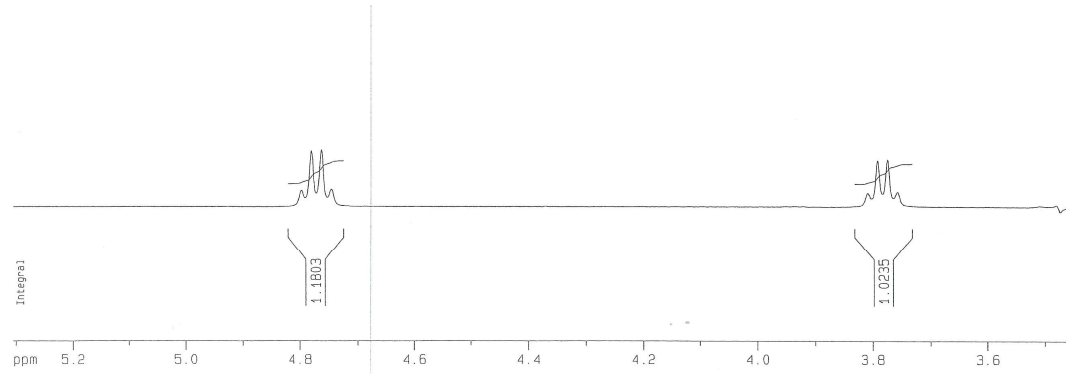
Bu bilgiler ışığında yapıdaki -CH, - CH_3 , CO-NH, -CH=N gruplarının iki ayrı pik verdiği saptanmıştır (Tablo 13). Böylece, yapıların *E* ve *Z* izomerleri halinde olduğu düşünülmektedir.



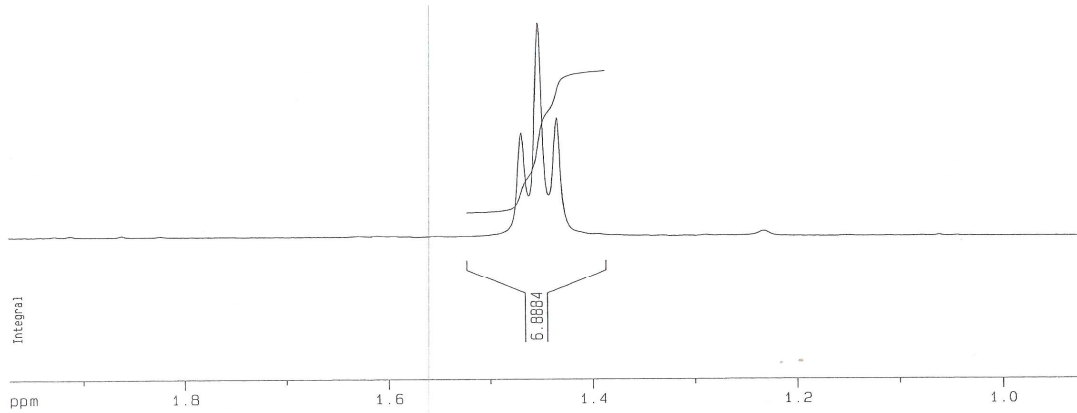


Şekil 50: 3p bileşiğinin -CH=N protonları

Örneğin, 3p bileşiğinin NMR spektrumuna bakıldığında, -CH=N protonları 7.96 ve 8.22 ppm'lerde toplam bir protona karşılık iki singlet (Şekil 50), -CH protonları incelendiğinde 3.78-4.77 ppm'lerde toplam bir protona karşılık iki quartet pik şeklinde tespit edilmiştir (Şekil 51). Piklerin bu şekilde ikiye bölünmesi E-Z izomerisinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

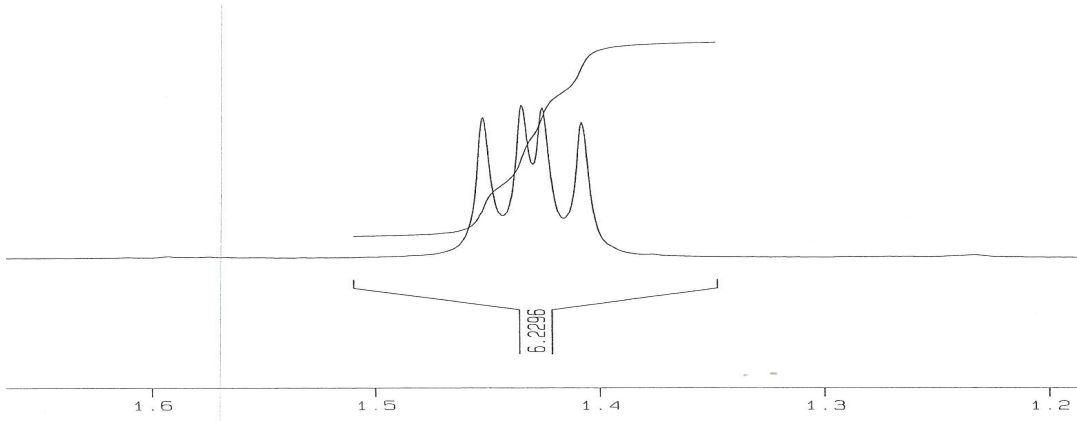


Şekil 51: 3p bileşiğinin -CH protonları

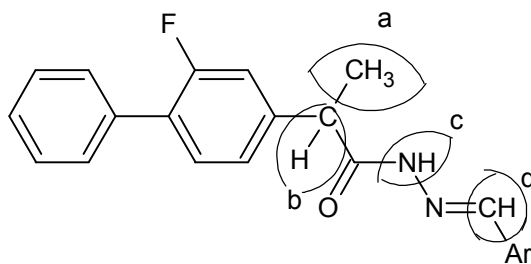


Şekil 52: 3p bileşiğinin -CH₃ protonları

Şekil 52 ve 53’de gösterilen pikler ise bileşiğin flurbiprofen yapısından kaynaklanan $-CH_3$ protonlarına aittir. Yapıdaki E-Z izomerinden dolayı $-CH_3$ protonlarının iki ayrı pik halinde görülmesi gerekmektedir. Ancak, E ve Z izomerlerine ait pikler çok yakın aralıklarda rezonansa uğramalarından dolayı, üç protona karşılık gelen pikler tek bir pik halini almışlardır. $-CH_3$ protonlarını 3o bileşiğinin spektrumunda quartet, 3p bileşiğinin ise ortadaki iki pikin tamamen birleşerek triplet şeklinde pikler tespit edilmiştir.



Şekil 53: 3o bileşiğinin $-CH_3$ protonları



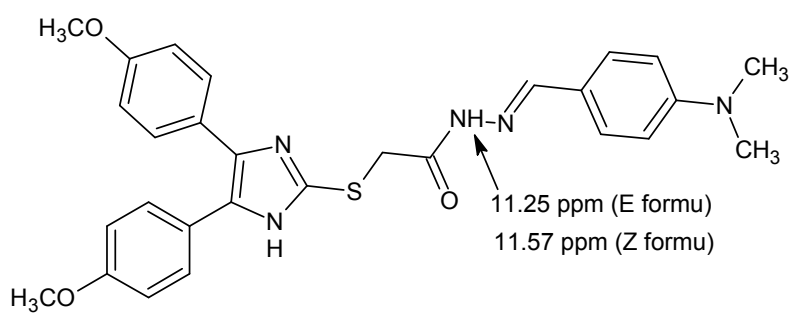
Tablo 13: 3a-u bileşiklerinin CH=N, -CH₃ ve -CONH gruplarının ¹H-NMR değerleri

Bileşik kodu	a	b (1H, 2q)	c (1H, 2s)	d (1H, 2s)
3a	1.06 (3H,t)	3.80 (Z) 4.77 (E)	11.66 (Z) 11.74 (E)	7.93 (E) 8.22 (Z)
3b	1.45 (3H, q)	3.79 (Z) 4.77 (E)	11.56 (Z) 11.77 (E)	8.01 (E) 8.30 (Z)
3c	1.46 (3H, t)	3.79 (Z) 4.79 (E)	11.61 (Z) 11.82 (E)	8.01 (E) 8.02 (Z)
3d	1.43 (3H, t)	3.74 (Z) 4.60 (E)	11.38 (Z) 11.55 (E)	8.12 (E) 8.43 (Z)
3e	1.43 (3H, t)	3.73 (Z) 4.59 (E)	11.23 (Z) 11.49 (E)	8.17 (E) 8.46 (Z)
3f	1.42 (3H, t)	3.73 (Z) 4.58 (E)	11.30 (Z) 11.47 (E)	8.02 (E) 8.33 (Z)
3g	1.24 (3H, q)	3.73 (Z) 4.59 (E)	11.29 (Z) 11.46 (E)	8.04 (E) 8.35 (Z)
3h	1.44 (3H, q)	3.79 (Z) 4.61 (E)	11.81 (Z) 11.96 (E)	8.09 (E) 8.48 (Z)
3i	1.43 (3H, t)	3.75 (Z) 4.69 (E)	11.35 (Z) 11.52 (E)	7.86 (E) 8.11 (Z)
3j	1.43 (3H, q)	3.73 (Z) 4.69 (E)	11.28 (Z) 11.46 (E)	8.11 (E) 8.17 (Z)
3k	1.43 (3H, q)	3.74 (Z) 4.65 (E)	11.42 (Z) 11.60 (E)	7.77 (E) 8.02 (Z)
3l	1.43 (3H, t)	3.75 (Z) 4.65 (E)	11.41 (Z) 11.60 (E)	7.77 (E) 8.02 (Z)
3m	1.43 (3H, t)	3.73 (Z) 4.64 (E)	11.27 (Z) 11.45 (E)	7.76 (E) 8.00 (Z)

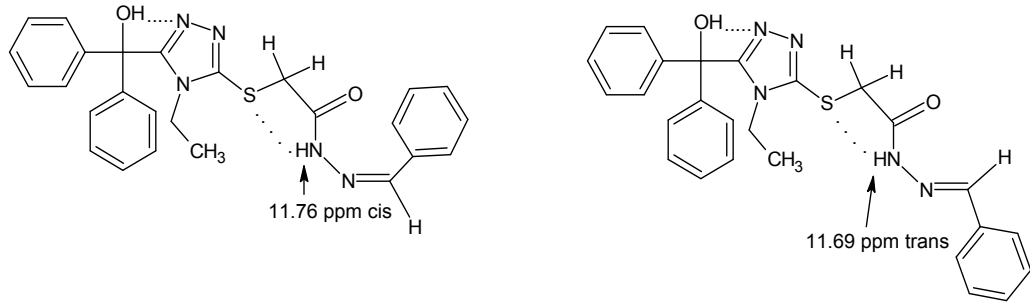
Tablo 13: 3a-u bileşiklerinin CH=N, -CH₃ ve -CONH gruplarının ¹H-NMR Değerleri

3n	1.44 (3H, q)	3.74 (Z) 4.72 (E)	11.44 (Z) 11.61 (E)	7.81 (E) 8.15 (Z)
3o	1.43 (3H, q)	3.74 (Z) 4.57 (E)	11.49 (Z) 11.67 (E)	8.07 (E) 8.39 (Z)
3p	1.45 (3H, q)	3.78 (Z) 4.77 (E)	11.40 (Z) 11.60 (E)	7.96 (E) 8.22 (Z)
3r	1.47 (3H, q)	3.83 (Z) 4.76 (E)	11.95 (Z) 12.18 (E)	8.68 (E) 8.77 (Z)
3s	1.44 (3H, q)	3.78 (Z) 4.69 (E)	11.62 (Z) 11.80 (E)	8.26 (E) 8.45 (Z)
3t	1.45 (3H, t)	3.39 (Z) 3.57 (E)	11.42 (Z) 11.92 (E)	7.99 (E) 8.22 (Z)
3u	1.45 (3H, t)	3.77 (Z) 4.71 (E)	11.05 (Z) 11.34 (E)	8.26 (E) 8.42 (Z)

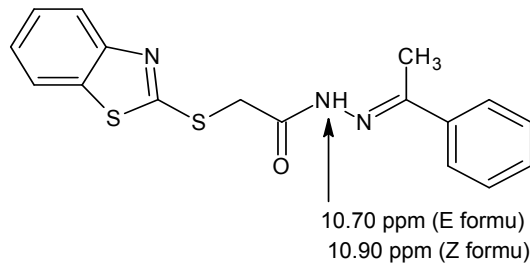
Gürsoy ve ark (129), aşağıda yapısı görülen hidrazit-hidrazonların ¹H-NMR spektrumlarında, hidrazon N-H'na ait pikin iki singlet şeklinde integral değeri tek proton olan sinyallerinin görülmesi sonucu, hidrazit-hidrazonların *E* ve *Z* formunda olduğunu bildirmişlerdir.



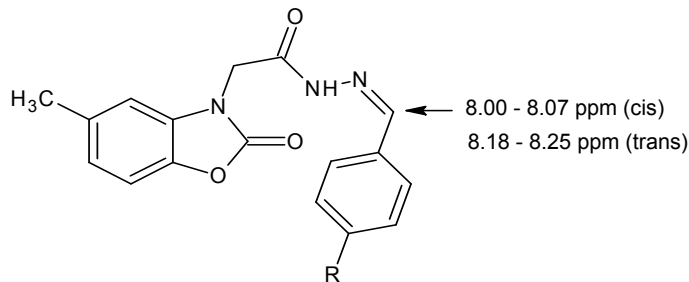
İlhan ve ark (130), N-ariliden-3-(α,α -difenil- α -hidroksimetil)-4-etil-1,2,4-triazol-5-merkptoasetik asit hidrazitlerini sentezlemişler, dötero çözücüler içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında bu bileşiklerin izomer karışımları halinde olduklarını bildirmişlerdir.



Yıldır ve ark (131), [(2-benzotriazoliltiyo)asetil]hidrazit-hidrazonların ^1H -NMR spektrumlarında, hidrazon N-H'na ait piki integral değeri tek proton olan iki ayrı singlet şeklinde tespit etmişlerdir.



Salgın-Gökçen ve ark. (132), 5-metil-2-benzoksazolinonlardan türeyen hidrazonların ^1H -NMR spektrumlarında, Z izomeri sinyallerine rastlamadıklarını, bu durumda MOE minimizasyon enerji çalışmasında, E konfigürasyonunun Z'den daha az enerjili olması şeklinde açıklamışlardır. Sentezledikleri hidrazon yapısındaki bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarında CH_2 ve $=\text{CH}$ gruplarının cis-trans konformerlerine ait iki seri piklerin 4.60-4.85; 8.18-8.25 ve 5.02-5.05; 8.00-8.07 ppm'lerde bulmuşlardır. Azometin protonlarının yüksek alandaki piki amit yapısındaki cis-konformerinden dolayı, düşük alandaki piki ise amit yapısının trans-konformerinden dolayı olduğunu vurgulamışlardır.

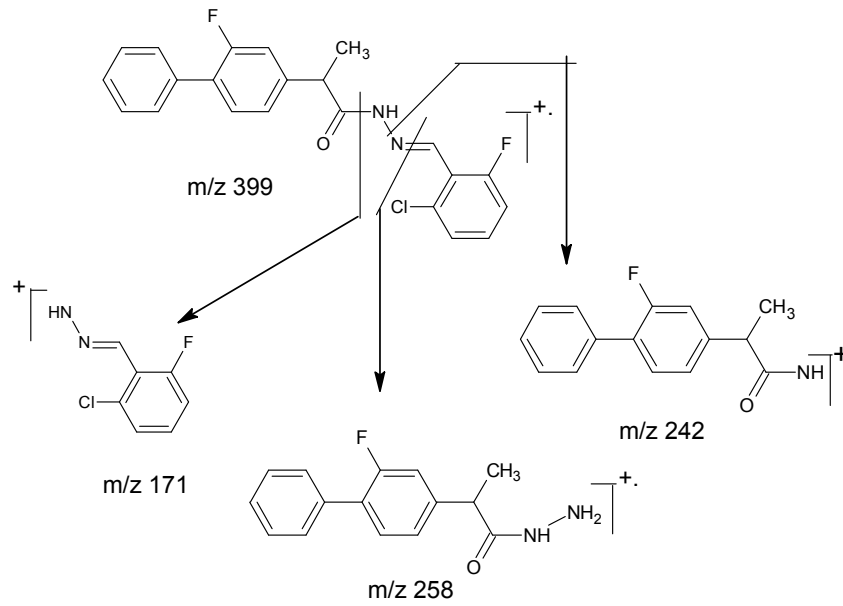


7.1.6. KÜTLE BULGULARI:

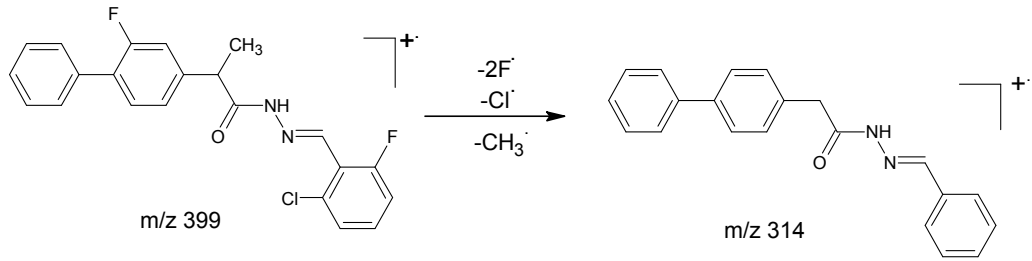
Seçilen 3s bileşiğinin elektron iyonizasyon yöntemi ile kütle spektrumu alınmış, m/z 399 olarak tespit edilen moleküler iyon piki $[M^+]$ ile bileşiğinin molekül ağırlığı doğrulanmıştır.

Moleküldeki m/z 399 piki aynı zamanda temel pik olarak karşımıza çıkmıştır. Ayrıca m/z 401'de moleküler iyon pikinin 1/3'ü büyüklüğünde bir pik tespiti, bileşiğin yapısındaki klor atomundan kaynaklanmaktadır.

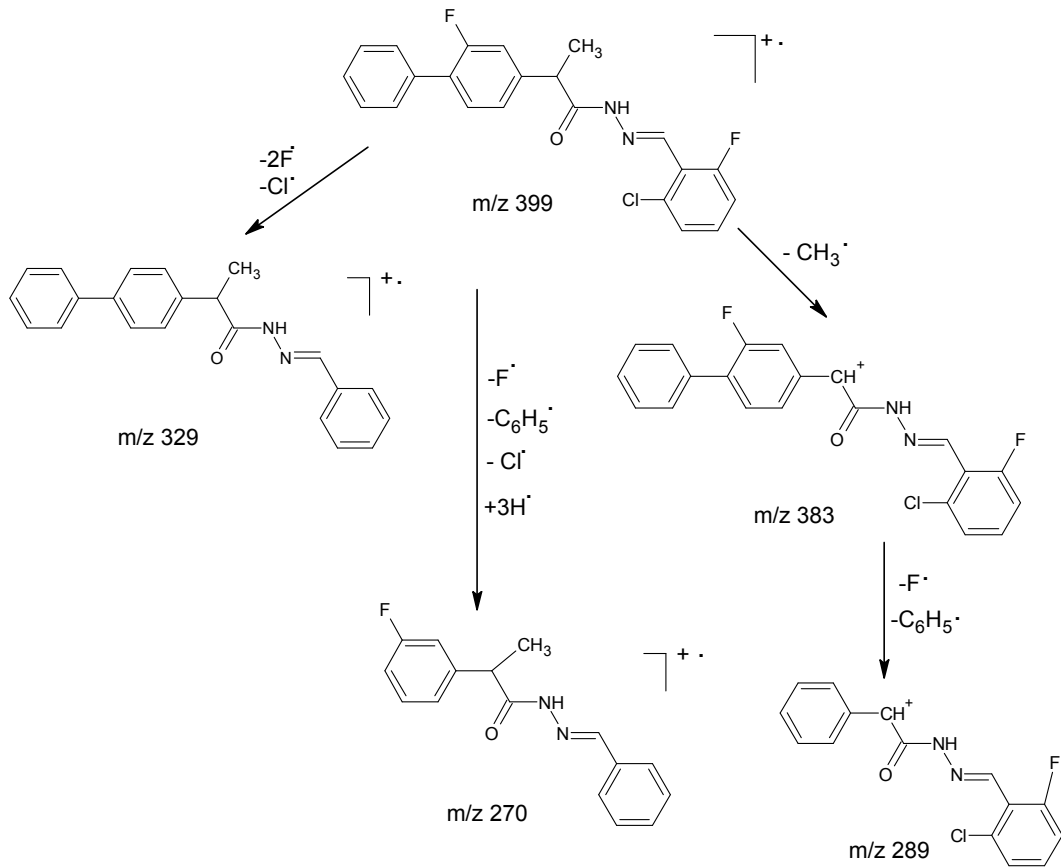
Bileşiğin parçalanma yolunun hidrazit-hidrazon yapısındaki bileşiklerin parçalanma şekline uygun olduğu (116, 133) tespit edilmiştir.

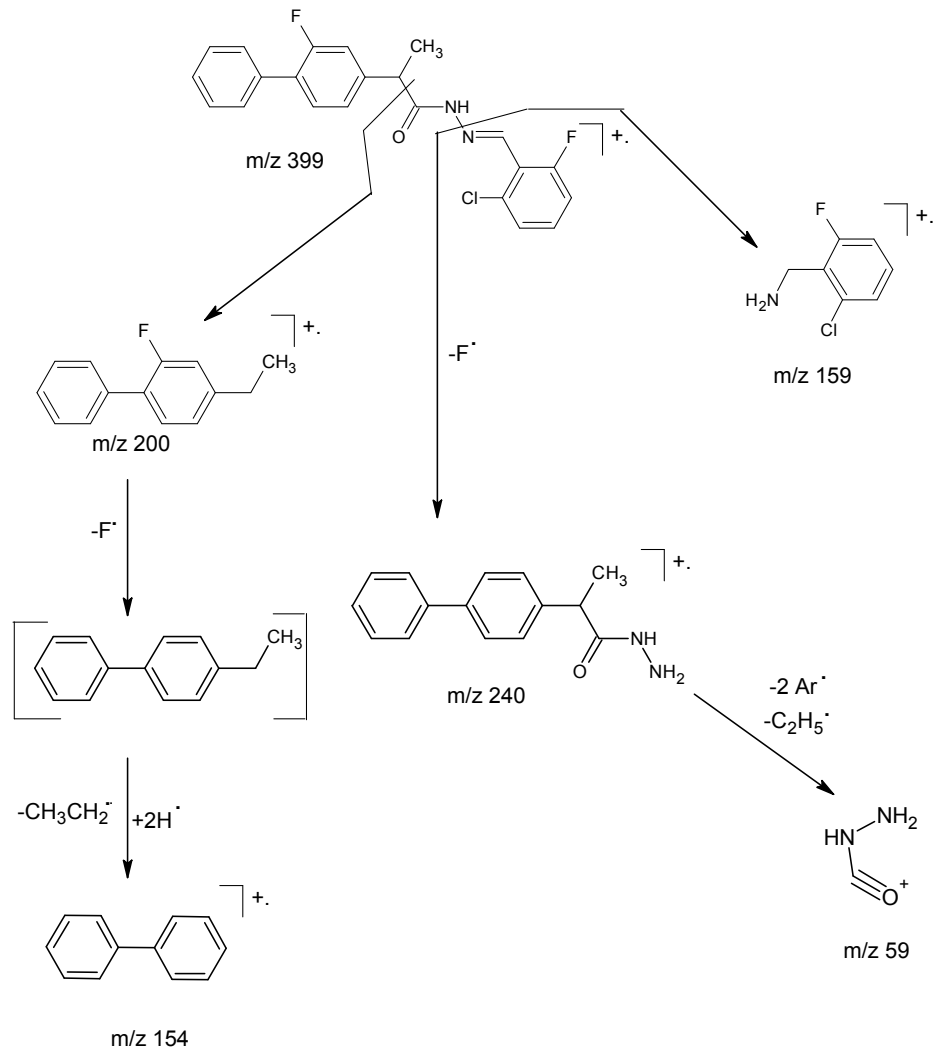


Hidrazit-hidrazon yapısındaki 3s bileşiğinin temel piki olan m/z 314 fragmenti, bileşikteki halojenlerin ve metil grubunun kopmasıyla oluşmuştur. Hidrazonlarla ilgili yapılan diğer çalışmalarda tespit edilen halojen ve alkil grubu içeren bileşiklerin parçalanma yollarına uyduğu görülmüştür (117,134,135).



Temel pikte olduğu gibi, moleküler iyon pikinden halojenlerin, fenil ve $-CH_3$ grubunun radikal olarak atılmasıyla $m/z\ 289$, $m/z\ 329$, $m/z\ 383$ ve $m/z\ 270$ gibi diğer parçalanmalar oluşmuştur. Bileşiğimizde görülen fenil halkasının yapıdan kopması, arilhidrazonlar üzerindeki yapılan bazı çalışmalarda görülen parçalanma şekline uyduğu görülmüştür (116,136). Ayrıca diğer parçalanma yolları Şekil 54'de gösterilmiştir.



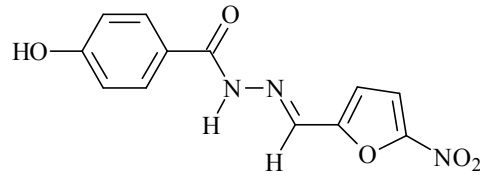


Şekil 24: 3s bileşiğinin diğer parçalanma yolları

7.2. Biyolojik Etkileri

7.2.1. Antikanser etkileri

Hidrofilik grubun eklenmesiyle hedeflendirilmiş bir ilaç olarak karşımıza çıkan 4-Hidroksibenzoik asit [(5-nitro-2-furil)metilen] hidrazidinin (Nifuroksazit) bağırsak antiseptiği ince bağırsakta antibakteriyel etki yapan hidrazit-hidrazon yapısında bir etken maddedir.



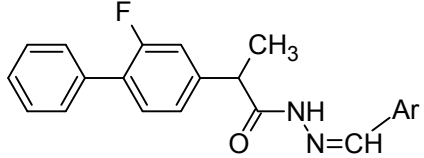
Kratz ve ark (81), doksorubisinden daha etkili ve doksorubisinin kardiyovasküler yan etkilerinden ileri gelen toksik etkileri azaltmak amacıyla, MDA-MB-468 göğüs kanser hücresi ve U937 lösemi kanser hücrelerine karşı doksorubisinin keton yapısı üzerinden hidrazit-hidrazonlar sentezleyerek hedeflendirilmiş etken madde sentezine ön ayak olmuşlardır.

Hidrazit-hidrazonların antikanser etkilerinin (80-105) bildirilmesi ve hidrazit-hidrazonların hidrazitlerden daha az toksik olabileceğini bu durumu da hidrazit yapısında yer alan -NH₂ grubunun bloke edilmesi neticesi nedeniyle, yapısında karboksilik asit bulunan nonsteroidal antienflamatuvar etkili ve son yıllarda insan MG63 osteokarsinom hücrelerinde çoğalmayı belirli konsantrasyonda azaltan, kolon kanserinde ve prostat kanserinde antitümör etkinliği bildirilen (31-33), (±)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiyonik asitten hareketle (Flurbiprofen) hidrazit-hidrazonlar sentezleyerek tümör hücrelerine karşı “Yeşil Kimya” olarak ifade edilen mikrodalga fırın kullanarak latent etken madde (hedeflendirilmiş etken madde) olarak hidrazit-hidrazon sentezi gerçekleştirmek istedik. Bu şekilde hem insan ve hem de çevre sağlığına hizmet vermeyi düşündük.

Bir bileşiğin hücreye girişini ve aktivitesini arttıran faktör, lipofilik karakteridir. Lipofilite kavramını log P değeri ifade eder. Çalışmamızda sentezlediğimiz bileşiklerin log P değerleri ALOGPS 2.102 log P/log S calculation software programı

kullanılarak hesaplanmış ve Tablo14’de değerler verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden seçilmiş olanların (3p ve 3s bileşikleri) antikanser etkileri NIH (National Institutes of Health) Araştırma Merkezi’nde lösemi, akciğer kanseri, kolon kanseri, yumurtalık kanseri, merkezi sinir sistemi kanseri, böbrek kanseri, prostat kanseri ve göğüs kanseri olmak üzere 9 kanser çeşidinden türeyen 60 farklı tümör üzerinde çalışılmış ve bu hücrelerde inhibisyon yapmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar çalışılan hücrelerdeki inhibisyon etkinin log P ile ilgili olmadığını göstermiştir.

Tablo 14: Sentezlenen bileşiklerin log P değerleri

Bileşik kodu		Ortalama log P değerleri
3a	Ar = 4-piridinkarboksaldehit	4.07 (± 0.54)
3b	Ar = 3 -piridinkarboksaldehit	4.07 (± 0.53)
3c	Ar = 2-piridinkarboksaldehit	4.07 (± 0.54)
3d	Ar = 2-tiyofenkarboksaldehit	4.96 (± 0.43)
3e	Ar = 3 -metil-2-tiyofenkarboksaldehit	5.29 (± 0.48)
3f	Ar = 5 -metil-2-tiyofenkarboksaldehit	5.22 (± 0.47)
3g	Ar = 5-etil-2-tiyofenkarboksaldehit	5.66 (± 0.54)
3h	Ar =5-nitro-2-tiyofenkarboksaldehit	4.07 (± 0.55)
3i	Ar = 2-furaldehit	4.40 (± 0.48)
3j	Ar = 3-furaldehit	4.25 (± 0.43)
3k	Ar = 5-bromo-2-furaldehit	5.14 (± 0.62)
3l	Ar = 5-kloro-2-furaldehit	5.05 (± 0.59)
3m	Ar = 5-etil-2-furaldehit	5.12 (± 0.57)
3n	Ar = 5-(2-nitrofenil)furfural	5.97 (± 0.66)
3o	Ar = 4-bromotiyofen-2-karboksaldehit	5.58 (± 0.61)
3p	Ar = C ₆ H ₅	5.28 (± 0.53)
3r	Ar = C ₆ H ₃ NO ₂ (2,4)	5.07 (± 0.49)
3s	Ar = C ₆ H ₃ ClF (2,6)	5.96 (± 0.58)
3t	Ar = C ₆ H ₄ OCF ₃ (4)	6.16 (± 1.06)
3u	Ar = C ₆ H ₄ OH (2)	5.07 (± 0.48)

7.2.2. HCV NS5B Polimeraz enzim inhibisyon etkileri

Hepatit-C virüsü (HCV), *Flaviviridae* ailesine ait 1989 yılında tanımlanan dünya nüfusunu kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinom ve kronik karaciğer hastalıklarına ile tehdit eden önemli insan patojeni olan, günümüzde interferon- α ile kombine edilmiş ribavirin ile yapılan tedavisinde önemli yan etkiler görülen, insan sağlığı için ciddi boyutta büyük tehlike oluşturan, tedavisinde koruyucu bir aşı bulunmayan bir virüsdür. NS5B, RNA bağımlı bir RNA polimeraz olup, HCV'nin RNA replikasyonu için gerekli olan bir enzimdir. Hidrazit-hidrazon yapısı içeren bileşiklerin hepatit-C (HCV) NS5B polimeraz inhibitörü etkinliğine sahip olduğu literatürde bildirilmemiştir.

Tatar ve ark. (130), klasik yöntemle sentezledikleri flurbiprofen hidrazit-hidrazonların Wedelolakton'un standart olarak kullanıldığı 250 μ M konsantrasyonda HCV NS5B Polimeraz enzimi üzerindeki inhibisyon değerlerini % 19-63 olarak tespit etmişlerdir.

Bu bilgiler ışığında, Flurbiprofen'den hareketle yeni süstitüe aldehitler kullanarak elde edilen bu inhibisyon etkinin nasıl etkilenebileceğini araştırmak istedik.

Karbonil grubu içeren aldehit/ketonun hidrazit ile güneş ışığında havanda karıştırmak (137) veya su banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilen klasik yöntemlerin yanında, mikrodalga fırın kullanarak sentezlediğimiz Flurbiprofen hidrazit-hidrazonların bu konudaki inhibisyon etkileri UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır. Sentezlediğimiz bileşiklerin inhibisyon etkinlikleri % 6.9-59.5 arasında değişmektedir. İnhibisyon yüzdelere bakıldığında, ariliden kısmında halkaya elektron veren grupları içeren bileşiklerin daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla, pozitif rezonansa sahip gruplar bağlayarak yeni analogların sentezlenebileceği düşünülmüştür.

8. SONUÇ

Latent ilaç, kimyasal veya enzimatik yolla biyotransformasyona uğradıktan sonra aktivite gösteren ilaçtır. Hidrazit-hidrazon yapısındaki bileşiklerin hidrazit ve aldehit yapısındaki metabolitlerine, ilgili hidrazidin de karboksilik asit metabolitine dönüştüğü in vitro ve in vivo metabolizma literatürde bildirilmiştir. Bu bilgi ışığında, sentezlenmiş Flurbiprofen'in hidrazit-hidrazonlarının da hidrazit ve aldehit, hidrazit üzerinden de Flurbiprofen metabolitine dönüşebileceği düşünülebilir.

Hidrazit-hidrazonların antikanser etkilerinin bildirilmesi ve hidrazit-hidrazon yapısı içeren bileşiklerin hepatit-C (HCV) NS5B polimeraz inhibitörü etkinliğine sahip olduğu literatürde bildirilmemiş olması, ayrıca hidrazit-hidrazonların hidrazitlerden daha az toksik olabileceğini bu durumu da hidrazit yapısında yer alan -NH₂ grubunun bloke edilmesinden neticesi nedeniyle, yapısında karboksilik asit bulunan nonsteroidal antiinflamatuar etkili ve son yıllarda insan MG63 osteokarsinom hücrelerinde çoğalmayı belirli konsantrasyonda azaltan, kolon kanserinde ve prostat kanserinde antitümör etkinliği bildirilen (±)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiyonik asitten hareketle (Flurbiprofen) hidrazit-hidrazonlar sentezleyerek tümör hücrelerine karşı “Yeşil Kimya” olarak ifade edilen mikrodalga fırın kullanarak hedeflendirilmiş hidrazit-hidrazon sentezi gerçekleştirmek istedik. Bu şekilde hem insan ve hem de çevre sağlığına hizmet vermeyi düşündük.

Mikrodalga yöntemi kullanarak klasik yönteme göre daha az çözücü ve zamanda daha yüksek verimle bileşikler sentezlenmiştir. İ.T.K. ve elementel analiz verileri ile saflığı kanıtlanan bileşiklerin yapı aydınlatılması UV, IR, ¹H-NMR, EI-kütle spektroskopik bilgileri ile sağlanmıştır.

9.KAYNAKLAR

1. Chao S, Ho H, Chen F, Lin P, Yu Y, Wu A. (2006). Identification of flurbiprofen and its photoproducts in methanol by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*, 21: 527-533.
2. Akgün H, Balkan A, Bilgin A, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol D, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. (2000). *Farmasötik Kimya*. Irmak Matbaası, Ankara, s. 583.
3. Lu G, Franzen R, Yu XJ, Xu YJ. (2006). Synthesis of flurbiprofen via suzuki reaction catalyzed by palladium charcoal in water. *Chin chem lett*, 17(4): 461-464.
4. Tsitsimpikou C, Spyridaki M-HE, Georgoulakis I, Kouretas D, Konstantinidou, Georgakopuluos CG. (2001). Elimination profiles of flurbiprofen and its metabolites in equine urine for doping analysis. *Talanta*, 55: 1173-1180.
5. Mano N, Nikaido A, Narui T, Yamasaki D, Goto J. (2002). Rapid and simple quantitative assay method for diastereomeric flurbiprofen glucuronides in the incubation mixture. *J Chromatogr B*, 776: 125-131.
6. Akgün H, Balkan A, Bilgin A, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol D, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. (2000). *Farmasötik Kimya*. Irmak Matbaası, Ankara, s. 554.
7. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson N, Tomsik J, Elton T, Simmons DL. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*, 99: 13926-13931.
8. Kam PCA, SeeU-L. (2000). Cyclo-oxygenase isoenzymes: physiological and pharmacological role. *Anesthesia*, 55: 442-449.

9. Cervello M, Montalto G. (2006). Cyclooxygenases in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 12(38): 5113-5121.
10. Flower RJ. (2003). The development of COX 2 inhibitors. *Nat rev*, 2:179-191.
11. İnce AT, Övünç O. (2005). Cyclooxygenase-2 ve karsinogenez. *Güncel Gastroenterol*, 9/1: 70-77.
12. Henry J, Binder MD. (ed.) (2003). Aspirin and the prevention of colorectal neoplasia. *Gastroenterol*, 125: 1539-1548.
13. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer JM, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. (1994). Aspirin Use and the Risk for Colorectal Cancer and Adenoma in Male Health Professionals. *Ann Intern Med*, 121(4): 241-246.
14. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PH, Stanford JL, Risch HA, Gammon MD, Chow W, Dubrow R, Ahsan H, Mayne ST, Schoenberg JB, West AB, Rotterdam H, Fraumeni JF, Blot Jr and JB. (1998). Use of and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7: 97-102.
15. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*, 94(4): 252-266.
16. Ma L, Xie Y, Yu Y, Zhang Q. (2005). Apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells induced by mitomycin combined with sulindac. *World J Gastroenterol*, 11(12): 1829-1832.

17. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai H, Asai H, Kimura H, Kato H, Kondo M, Hla T. (1995). Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res*, 55: 3785-3789.
18. Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. (1998). Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res*, 58: 2929-2934.
19. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TJ. (1999). Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res*, 59: 987-990.
20. Ristimäki A, Honkanen N, Jänkälä H, Sipponen P, Härkönen M. (1997). Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res*, 57: 1276-1280.
21. Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, Edelstein D, Soslow RA, Koki AT, Woerner BM, Masferrer JL, Dannenberg AJ. (1999). Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res*, 59: 991-994.
22. Madaan S, Abel PD, Chaudhary KS, Hewitt R, Stott MA, Stamp GW, Lalani EN. (2002). Cytoplasmic induction and over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate cancer: implications for prevention and treatment. *BJU International*, 86: 736-741.
23. Wolf K, Saukkonen S, Anttila A, Karjalainen H, Ristimäki Vainio and A. (1998). Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res*, 58: 4997-5001.
24. Joki T, Heese O, Nikas DC, Bello L, Zhang J, Kraeft SK, Seyfried NT, Abe T, Chen LB, Carroll RS, Black PM. (2000). Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2)

in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Res*, 60: 4926-4931.

25. Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, Foster RS, Khan KN, Masferrer JL, Woerner BM, Snyder PW, Koki AT. (1999). Expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Human Invasive Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urinary Bladder. *Cancer Res*, 59: 5647-5650.

26. Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, Liapis H, Koki AT, Masferrer JL, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. (2001). Cyclooxygenase-2 Is Overexpressed in Human Cervical Cancer. *Clin Cancer Res*, 7: 429-434.

27. Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. (2001). Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis*, 21(1): 5-10.

28. Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. (1998). Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E₂ in human colon cancer cells. *Cancer Res*, 58: 362-366.

29. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, Edwards DA, Flickinger AG, Moore RJ, Seibert K. (2000). Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res*, 60: 1306-1311.

30. KatMoore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, Milstone DS, Mortensen RM, Spiegelman BM, Freeman MW. (2001). The role of PPAR- γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med*, 7(1): 41-47.

31. Wechter WJ, Kantoci D, Murray ED Jr, Quiggle DD, Leipold DD, Gibson KM, McCracken JD. (1997). R-flurbiprofen chemoprevention and treatment of intestinal adenomas in the APC^{Min}/+ mouse model: implications for prophylaxis and treatment of colon cancer. *Cancer Res*, 57: 4316-4324.

32. Tseng LL, Cheng HH, Huang CJ, Liu SI, Kuo CC, Chen WC, Huang JK, Hsu SS, Chang HT, Kao CH, Ho CM, Jan CR. (2006). Dual effect of flurbiprofen on cell proliferation and agonist-induced Ca^{2+} movement in human osteosarcoma cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 98: 160-167.
33. Quann EJ, Khwaja F, Zavitz KH, Djakiew D. (2007). The aryl propionic acid R-flurbiprofen selectively induces p75^{NTR}-dependent decreased survival of prostate tumor cells. *Cancer Res*, 67(7): 3254-3262.
34. Gedye RN, Smith FE, Westaway KC. (1987). The rapid synthesis of organic compounds microwave ovens. *Can J Chem*, 66: 17-26.
35. Anastas PT, Kirchhoff MM. (2002). Origins, current status, and future challenges of green chemistry. *Acc Chem Res*, 35: 686-694.
36. Kappe CO, Stadler A. (2005). Microwaves in organic and medicinal chemistry. Vol 25. Wiley-VCH, Weinheim, p. 10.
37. Lindström P, Tierney J, Wathey B, Westman J. (2001). Microwave assisted organic synthesis-a review. *Tetrahedron*, 57: 9225-9283.
38. Bodgal D. (2006). Microwave-assisted organic synthesis: One hundred reactions procedures. 1st ed, Elsevier, Netherlands, 25(3): 23-32.
39. Chandrasekhar S, Takhi M, Uma G. (1999). Solvent Free N-Alkyl and N-Arylimides Preparation from Anhydrides Catalyzed by TaCl_5 -Silica gel. *Tetrahedron Lett*, 38(46): 8089-8092.
40. Soriente A, Spinella A, De Rosa M, Glordano M, Scettri A. (1997). Solvent free reaction under microwave irradiation: A new procedure for Eu^{+3} - Catalyzed Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Lett*, 38(2): 289-290.

41. Glas H and Thiel WR. (1998). Microwave assisted synthesis of chiral imidazolyl and pyrazolyl alcohols. *Tetrahedron Lett*, 39: 5509-5510.
42. Limousin C, Olesker A, Cléophas J, Petit A, Loupy A, Lukacs G. (1998). Halogenation of carbohydrates by triphenylphosphine complex reagents in highly concentrated solution under microwave activation or conventional heating. *Carbohydr Res*, 312: 23-31.
43. Villemin D, Martin B, Bar N. (1998). Application of microwave in organic synthesis, dry synthesis of 2-arylmethylene-3(2)-naphthofuranones. *Molecules*, 3: 88-93.
44. Elder JW, Holtz KM. (1996). Microwave synthesis of tetraphenylcyclopentadienone and dimethyl tetraphenylphthalate. *J Chem Educ*, 73: A104-105.
45. Khan KM, Zia-Ullah, Rani M, Hayat S, Haider SM, Perveen S, Choudhary MI and Atta-ur-Rahman, Voelter W. (2004). Microwave-assisted synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole. *Letters in Organic Chemistry*, 1: 50-52.
46. Pathania V, Sharma A, Sinha AK. (2005). A microwave-accelerated esterification of α,β -unsaturated acids with alkyl or aryl carbonochloridate and triethylamine in acetonitrile as a novel esterifying reagent mixture. *Helv chim acta*, 88: 811-816.
47. Hajipour AR, Mallakpour SE, Afrousheh A. (1999). A convenient and mild procedure for the synthesis of alkyl p-toluenesulfinates under solvent-free conditions using microwave irradiation. *Tetrahedron*, 55: 2311-2316.
48. Ben-Alloum A, Bakkas S, Soufloui M. (1997). Nouvelle voie de synthèse des 2-arylbenzothiazoles transfert d'Electrons activé par micro-ondes. *Tetrahedron Lett*, 38(36): 6395-6396.

49. Lee JC, Oh SH, Song I-G. (1999). Rapid synthesis of 3-organosulfonyloxy-2-alkanones under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett*, 40: 8877-8878.
50. Qabaja G, Jones GB. (2000). An intramolecular arylation route to the kinafluorenones. *Tetrahedron Lett*, 41: 5317-5320.
51. Baghurst DR, Mingos DMP. (1990). Design and application of a reflux modification for the synthesis of organometallic compounds using microwave dielectric loss heating effects. *J Organometal Chem*, 384: C57-C60.
52. Varma RS, Naicker KP, Liesen PJ. (1998). Microwave-accelerated crossed Cannizzaro reaction using barium hydroxide under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett*, 39: 8437-8440.
53. Pesyan NN, Dabbagh AH. (2005). Alumina and silica oxides as catalysts for the oxidation of benzoin to benzil under solvent-free conditions. *Molecules*, 10: 1364-1368.
54. Sharifi A, Mojtahedi MM, Saidi MR. (1999). Microwave irradiation techniques for cannizzaro reaction. *Tetrahedron Lett*, 40: 1179-1180.
55. Varma RS, dahiya R. (1998). Sodium borohydride on wet clay: Solvent-free reductive amination of carbonyl compounds using microwaves. *Tetrahedron*, 54: 6293-6298.
56. Sriram D, Yogeewari P, Madhu K. (2005). Synthesis and in vitro and in vivo antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones. *Bioorg Med Chem Lett*, 15(20): 4502-4505.
57. Sondhi SM, Dinodia M, Kumar A. (2006). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives. *Bioorg Med Chem*, 14(13): 4657-4663.

58. Önkol T, Gökçe M, Tosun AU, Polat S, Serin MS, Tezcan. (2008). Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substitued benzal)hydrazone and 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substitued acetophenone)hydrazone derivatives. *Turkish J Pharm Sci*, 5(3): 155-166.
59. El-Gendy AA, Said MM, Ghareb N, Mostafa YM, El-Ashry EH. (2008). Synthesis and biological activity of functionalized indole-2-carboxylates, triazino- and pyridazino-indoles. *Arch Pharm Chem Sci*, 341: 294-300.
60. Suthakaran R, Kavimani S, Venkappayya D, Jayasree P, Deepthi V, Tehseen F, Suganthi K. (2008). Microwave assisted rapid synthesis and anti-microbial activity of 4-oxothiazolidine derivatives. *RJC*, 1(1): 30-38.
61. Ajani OO, Obafemi CA, Ikpo CO, Ajanaku KO, Ogunniran KO and James OO. (2009). Comparative study of microwave assisted and conventional synthesis of novel 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives and its spectroscopic properties. *IJPS*, 4(4): 156-164.
62. Xiao S. (2009). Microwave assisted synthesis and biological activity of some 2,4-dichloroaryloxyacetyl hydrazones. *Asian J Chem*, 21(6): 4927-4931.
63. Sah PPT, Peoples SA.(1954). Isonicotinyl hydrazones as antitubercular agents and derivatives for identification of aldehydes and ketones. *J Am Pharm Assoc*, 43: 513-524.
64. Chakravarty D, Bose A, Bose S. (1963). Synthesis and antitubercular activity of isonicotinoyl and cyanoacetyl hydrazones. *J Pharm Sci*, 53(9): 1036-1039.
65. Bavin EM, Drain DJ, Seiler M, Seymour DE. (1982). Some further studies on tuberculostatic compounds. *J Pharm Pharmacol*, 4: 844-855.

66. Buu-Hoi PH, Xuong D, Nam H, Binon F, Royer R. (1953). Tuberculostatic hydrazides and their derivatives. *J Chem Soc*, 48: 1358-1364.
67. Rollas S, Küçükgülzel ŞG. (2007). Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12: 1910-1939.
68. Ergenç N, Günay NS. (1998). Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *Eur J Med Chem*, 33: 143-148.
69. Doğan HN, Duran A, Rollas S, Şener G, Armutak Y, Keyer-Uysal M. (1998). Synthesis and structure elucidation of some new hydrazones and oxadiazolines : anticonvulsant activities of 2-(3-acetyloxy-2-naphthyl)-4-acetyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazolines. *Med Sci Res*, 26: 755-758.
70. Durgun BB, Çapan G, Ergenç N, Rollas S. (1993). Synthesis, characterisation and biological evaluation of new benzylidenebenzohydrazides and 2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles. *Pharmazie*, 48: 942-943.
71. Kalsi R, Shrimali M, Bhalla TN, Barthwal JP. (1990). Synthesis and anti-inflammatory activity of indolyl azetidinones. *Indian J Pharm Sci*, 41: 353-359.
72. Küçükgülzel SG, Oruç EE, Rollas S, Sahin F, Ozbek A. (2002). Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem*, 37(3): 197-206.
73. Küçükgülzel G, Kocatepe A, De Clercq E, Sahin F, Güllüce M. (2006). Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur J Med Chem*, 41(3): 353-359.
74. Szarvasi E, Fontaine L, Betbeder-Matibet A. (1973). Antimicrobials. New nitrofurans derivatives. *J Med Chem*, 16: 281-287.

75. Turan-Zitouni G, Kaplancıklı ZA. (1998). %-Acetyllindan aryloxyacetohydrazone derivatives: Synthesis and antituberculosis activity. *Acta Pharm Turc*, XXXX(2): 67-71.
76. Ismaiel AM, Yousif MY, Metwally MA, El-Kerdawy MM. (1984). Syntheses of substituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles as potential antimicrobial agents. *Indian J Chem*, 23B: 489-491.
77. Singh V, Srivastava VK, Palit G, Shanker K. (1992). Coumarin congeners as antidepressants. *Arzneim-Forsch / Drug Res*, 42: 993-996.
78. Gülerman NN, Oruç EE, Kartal F, Rollas S. (2000). In vivo metabolism of 4-fluorobenzoic acid [(5-nitro-2-furanyl)methylene] hydrazide in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 25: 103-108.
79. Küçükgülzel SG, Küçükgülzel İ, Ülgen M. (2000). Metabolic and chemical studies on N-(4-chlorobenzyl)-N'-benzoylhydrazine. *Il Farmaco*, 55: 624-630.
80. Kaymakçioğlu B, Ünsalan S, Küçükgülzel ŞG, Şener G, rollas S. (2007). HPLC analysis of in vitro metabolites of 4-nitrobenzoic acid [(5-nitro-2-thiopheneyl)methylene]hydrazide in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 32(4): 197-203.
81. Kratz F, Beyer U, Roth T, Tarasova N, Collery P, Lechenault F, Cazabat A, Schumacher P, Unger C, Falken U. (1998). Transferrin conjugates of doxorubicin: synthesis, characterization, cellular uptake, and in vitro efficacy. *J Pharm Sci*, 87(3): 338-346.
82. Rollas S, Küçükgülzel ŞG. (2008). Hydrazone, amide, carbamate, macromolecular and other prodrugs of doxorubicin. *The Open drug Delivery Journal*, 2: 77-85.

83. Pandey J, Pal R, Dwivedi A, Hajela K. (2003). Synthesis of some new diaryl and triaryl hydrazone derivatives as possible estrogen receptor modulators. *Arzneimittelforschung*, 52(1): 39-44.
84. Abadi AH, Eissa AAH, Hassan GS. (2003). Synthesis of novel 1,3,4-trisubstituted pyrazole derivatives and their evaluation as antitumor and antiangiogenic agents. *Chem Pharm Bull*, 51(7): 838-844.
85. Terzioğlu N, Gürsoy A. (2003). Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *Eur J Med Chem*, 38: 781-786.
86. Gürsoy A, Karalı N. (2003). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[[[(3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl)mercaptoacetyl]hydrazono]-1H-2-indolinones. *Eur J Med Chem*, 38(6): 633-643.
87. Savini L, Chiasserini L, Travagli V, Pellerano C, Novellino E, Cosentino S, Pisano MB. (2004). New alpha-(N)-heterocyclhydrazones: evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity. *Eur J Med Chem*, 39(2): 113-122.
88. Demirbas N, Karaoglu SA, Demirbas A, Sancak K. (2004). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 39(9): 793-804.
89. Cocco MT, Congiu C, Lilliu V, Onnis V. (2006). Synthesis and in vitro antitumoral activity of new hydrazinopyrimidine-5-carbonitrile derivatives. *Bioorg Med Chem*, 14(2): 366-372.
90. Rahman VP, Mukhtar S, Ansari WH, Lemiere G. (2005). Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide. *Eur J Med Chem*, 40(2): 173-184.

91. Vicini P, Incerti M, Doytchinova IA, La Colla P, Busonera B, Loddo R. (2006). Synthesis and antiproliferative activity of benzo[d]isothiazole hydrazones. *Eur J Med Chem*, 41(5): 624-632.
92. Jin L, Chen J, Song B, Chen Z, Yang S, Li Q, Hu D, Xu R. (2006). Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 16(19): 5036-5040.
93. El-Hawash SA, Abdel Wahab AE, El-Demellawy MA. (2006). Cyanoacetic acid hydrazones of 3-(and 4-)acetylpyridine and some derived ring systems as potential antitumor and anti-HCV agents. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 339(1): 14-23.
94. Varache-Lembège M, Moreau S, Larrouture S, Montaudon D, Robert J, Nuhrich A. (2008). Synthesis and antiproliferative activity of aryl- and heteroaryl-hydrazones derived from xanthone carbaldehydes. *Eur J Med Chem*, 43(6): 1336-1343.
95. Metwally KA, Abdel-Aziz LM, Lashine el-SM, Hussein MI, Badawy RH. (2006). Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*, 14(24): 8675-8682.
96. Xia Y, Fan CD, Zhao BX, Zhao J, Shin DS, Miao JY. (2008). 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*, 43: 2347-2353.
97. Vogel S, Kaufmann D, Pojarová M, Müller C, Pfaller T, Kühne S, Bednarski PJ, von Angerer E. (2008). Aryl hydrazones of 2-phenylindole-3-carbaldehydes as novel antimitotic agents. *Bioorg Med Chem*, 16(12): 6436-6347.

98. Liu WY, Li HY, Zhao BX, Shin DS, Lian S, Miao JY. (2009). Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. *Carbohydr Res*, 344(11): 1270-1275.
99. El-Sabbagh OI, Rady HM. (2009). Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic β -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *Eur J Med Chem*, 44(9): 3680-3686.
100. Hofmann J, Easmon J, Puerstinger G, Heinisch G, Jenny M, Shtil AA, Hermann M, Condorelli DF, Sciré S, Musumarra G. (2009). N-benzoxazol-2-yl-N'-1-(isoquinolin-3-yl-ethylidene)-hydrazine, a novel compound with antitumor activity, induces radicals and dissipation of mitochondrial membrane potential. *Invest New Drugs*, 27(3): 189-202.
101. Rostom SA, Ashour HM, Abd El Razik HA. (2009). Synthesis and biological evaluation of some novel polysubstituted pyrimidine derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 342(5): 299-310.
102. Abdel-Aziz HA, Gamal-Eldeen AM, Hamdy NA, Fakhr IM. (2009). Immunomodulatory and anticancer activities of some novel 2-substituted-6-bromo-3-methylthiazolo[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 342: 230-237.
103. Onnis V, Cocco MT, Fadda R, Congiu C. (2009). Synthesis and evaluation of anticancer activity of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-(hydrazonocarbonyl) pyridines. *Bioorg Med Chem*, 17(17): 6158-6165.
104. Horiuchi T, Nagata M, Kitagawa M, Akahane K, Uoto K. (2009). Discovery of novel thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl hydrazone-based inhibitors of cyclin D1-CDK4: synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships. Part 2. *Bioorg Med Chem*, (23): 7850-7860.

105. Zheng LW, Wu LL, Zhao BX, Dong WL, Miao JY. (2009). Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives and discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem*, 17(5):1957-1962.
106. Monga M, Sausville EA. (2002). Developmental Therapeutics Program at the NCI: molecular target and drug discovery process. *Leukemia*, 16: 520-526.
107. Boyd MR, Paul KD. (1995). Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev Res*, 34: 91-109.
108. Yamori T, Matsunaga A, Sato S, Yamazaki K, Komi A, Ishizu K, Mita I, Edatsugi H, Matsuba Y, Takezawa K, Nakanishi O, Kohno H, Nakajima Y, Komatsu H, Andoh T, Tsuruo T. (1999). Potent antitumor activity of MS-247, a novel DNA minor groove Binder, evaluated by an in vitro and in vivo human cancer cell line panel. *Cancer Res*, 59: 4042-4049.
109. Weinstein JN, Myers TG, O'Connor PM., Friend SH, Fornace AJ, Kohn KW, Fojo T, Bates SE, Rubinstein LV, Anderson NL, Buolamwini JK, Van Osdol WW, Monks AP, Scudiero DA, Sausville E.A, Zaharevitz DW, Bunow B, Viswanadhan VN, Johnson GS, Wittes RE, Paul KD. (1997). An information-intensive approach to the molecular pharmacology of cancer. *Science*, 275:343-349.
110. Takimoto CH. (2003). Anticancer drug development at the US national cancer institute. *Cancer Chemother Pharmacol*, 52(1): S29-S33.
111. Holbeck SL. (2004). Update NCI in vitro drug screen utilities. *Eur J Med Chem*, 40: 785-793.

112. Kaushik-Basu N, Bopda-Waffo A, Talele TT, Basu A, Chen Y, Küçükgülzel ŞG. (2008). 4-Thiazolidinones: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Front Biosci*, 13: 3857-3868.
113. Amir M, Kumar S. (2005). Synthesis of some new 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Pharmazie*, 60(3): 175-180.
114. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Küçükgülzel İ, Kiraz M. (1999). Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. *Eur J Med Chem*, 34: 1093-1100.
115. Dimmock R, Baker GB, Taylor WG. (1972). The ultraviolet spectroscopy and antimicrobial evaluation of some substituted aroylhydrazones. *Can J Pharm Sci*, 7(4): 100-103.
116. Rollas S. (1981). Synthesis and spectrometric analysis of some hydrazide hydrazones. *J Fac Pharm İstanbul*, 17: 41-50.
117. Küçükgülzel ŞG, Mazi A, Sahin F, Öztürk S, Stables J. (2003). Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *Eur J Med Chem*, 38: 1005-1013.
118. Durgun BB, Rollas S. (1991). Bazı-p-(Benzoilamino)benzoik asit hidrazid-hidrazonlarının sentezi ve karakterizasyonu. *J Pharm Univ Mar*, 7(2): 107-111.
119. Ergenç N, Rollas S, Topaloğlu Y, Çapan G. (1986). Studies on some azopyrazole derivatives, VII. *J Pharm İstanbul*, 22: 29-36.
120. Çapan G, Ergenç N. (1986). Synthesis and characterisation of some p-cerbitoxyphenylhydrazonesoxalic acid $N^2, N^{2'}$ -benzylidenedihydrazides. *J Pharm İstanbul*, 22: 65-72.

121. Ulusoy N, Çapan N, Ötük G, Kiraz M. (2000). Synthesis and antimicrobial activity of new 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Boll Chim Farmac*, 139(4):167-172.
122. Da Settimo A, Primofiore G, DA Setiimo F, Calzolari L, Cazzulani P, Passoni A, Tofanetti O. (1992). 1-substitued-2-benxylaminobenzimidazole derivatives.:compounds wiyh H₁-antihistaminic activity. *Eur J Med Chem*, 27: 395-400.
123. İlhan E, Ergenç N, Ulusoy N, Ötük-Sanıs G. (1996). Synthese und antimikrobielle Untersuchung einiger 4-Arylidenamino-3-(α,α -diphenyl- α -hydroxymethyl)-1,4-dihydro-5H-1,2,4-triazo-5-thione und 6-Aryl-3-(α,α -diphenyl- α -hydroxymethyl)-7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine. *Pharmazie*, 51(2): 123-124.
124. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M, Ekinçi AC, Vidin A.(2000). Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *Eur J Med Chem*, 35: 761-771.
125. Özkırımlı S. (1981). Sythesis of some imidazoletrione derivatives. *J Pharm İstanbul*, 17: 164-174.
126. Rutavichyus A, Valiulene S, Kuodis Z. (1995). Isomerism of hydrazones of (2-benzothiazolylthio)- and (2-benzoxazolylthio)acetic acids. *Chem Heterocycl Comp*, 31(5): 629-633
127. Rutavichyus A, Valiulene S, Kuodis Z. (2000). Synthesis and structure of hydrazones obtained from hydrazides of [5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]acetic or 2-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]propionic acids. *Chem Heterocycl Comp*, 36(7): 851-856.

128. Tatar E, Çıkla P, Küçükgülzel ŞG, Küçükgülzel İ, De Clercq E, Şahin F. (2007). Synthesis and biological activity of Flurbiprofen hydrazide derivatives. *J Fac Pharm İstanbul*. Special Issue.
129. Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. (1997). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *Eur J Med Chem*, 32: 753-757.
130. İlhan E, Ergenç N, Ötük G. (1993). Synthese und Biologische auswertung mancher 1,2,4-triazol-5-mercatoessigsäurederivaten. *Acta Pharm Turc*, XXXV: 127-133.
131. Yıldır I, Perçiner H, Sahin MF, Abbasoglu U. (1995). Hydrazones of [(2-benzothiazolylthio)acetyl]hydrazine: synthesis and antimicrobial activity. *Arch Pharm (Weinheim)*, 328(6):547-549.
132. Salgin-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş O, Köysal Y, Kiliç E, Işık S, Aktay G, Ozalp M. (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 15: 5738-5751.
133. Kingston DGI, Tannenbaum HP. (1970). Mass spectrometry of organic compounds. Part V. Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc, C*:2574-2577.
134. Maniu V, Culea M. (1997). Mass Spectra of 3-Methyl-2(3H)benzoxazolone hydrazone phosphorylated compounds. *Rapid Comm Mass Spectrom*, 2: 235-240.
135. Wheelock CE, Colvin ME, Sanborn JR, Hammock BD. (2008). Substituted 3-phenylpropenoates and related analogs: electron ionization mass spectral

fragmentation and density functional theory calculations. *J Mass Spectrom*, 43: 1053-1062.

136. Kotali A. (1996). Electron impact mass spectra of carbonyl hydrazones of o-aminoaryl ketones. *Rapid Comm Mass Spectrom*, 10: 1113-1114.

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

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sevil	Soyadı	Aydın
Doğum Yeri	Bakırköy	Doğum Tarihi	14.11.1985
Uyruğu	T.C.	Tel	05434743917
E-mail	sevilaydin@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	-	
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.B.D.	-
Lisans	Marmara Üni. Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü	2007
Lise	Bahçelievler Kemal Hasoğlu Lisesi	2003

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	Marmara Üni. Eczacılık Fak.	2009
2.			
3.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu *

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	73.75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	87.478	88.011	87.478
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

