

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**BAZI 4-AMİNO-2-HİDROKSİ-N'-
[(SÜBSTİTÜEFENİL)METİLİDEN]BENZOHİDRAZİDLERİN
SENTEZİ**

TUĞBA ÖZKAN

**DANIŞMAN
PROF.DR.AYDIN SALMAN**

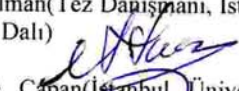
**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Programında Tuğba Özkan tarafından hazırlanan "Bazı 4-Amino-2-Hidroksi-N[(Sübstitüefenil)Metiliden] Benzohidrazidlerin Sentezi" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

07 / 09 / 2010

Tez Sınav Jürisi

- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u> | <u>İmzası</u> |
|--|--|
| 1.Prof. Dr. Sumru Özkırım (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) |  |
| 2.Prof. Dr. Aydın Salman (Tez Danışmanı, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) |  |
| 3.Prof. Dr. Gültaze Çapan (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) |  |
| 4.Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) |  |
| 5.Prof. Dr. Sevim Rollas (Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı). |  |

BEYAN

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

Tuğba Özkan



İTHAF

Canım Aileme

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca anabilim dalının tüm olanaklarından faydalanabilme imkanı sunan, bilgi ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sumru Özkırmı'ya, çalışmalarımın her aşamasında anlayışlı ve samimi tavrıyla hep yanımda olan, büyük bir sabırla bana yardımcı olan, bildiklerini hiç yılmadan bana aktarmaya çalışan değerli ve çok sevgili hocam Prof. Dr. Aydın Salman'a tüm içtenliğimle teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca sevecen tavrı ve samimiyetiyle tüm sorularımı yanıtlayan sevgili hocam Prof. Dr. Gültaze Çapan ve bana yardımcı olarak yol gösteren Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci başta olmak üzere Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili Görkem Ermut, Füsun Ur Göktaş, Gökçe Cihan ve anabilim dalımızın tüm çalışanları ile çalışma arkadaşlarıma, mikrobiyolojik araştırmalarda yardımlarını esirgemeyen sevgili Yrd. Doç. Dr. Berna Özbek Çelik'e ve yüksek lisans hayatımın her anında beraber olduğum, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, okul hayatı ve dışında çok şey paylaştığım canım arkadaşlarım sevgili Merve Tansuyu, Hale Demir ve Pınar Taş'a candan teşekkür ederim.

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan hayatımın her anında bana karşı sabır ve sevgilerini hiç yitirmeyen, her zaman onlara sahip olduğum için gurur duyduğum ve şanslı hissettiğim her şeyim babam, annem ve ağabeyime sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 5461

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİ
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XIV
ÖZET.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hidrazin Hidrat	2
2.2.p-Aminosalisilik asid (=4-aminosalisilik asid) (=4-amino-2-hidroksi benzoikasid) (PAS).....	2
2.2.1. p-Aminosalisilik asid karboksil grubu türevleri.....	5
2.3. Hidrazid- Hidrazonlar	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Araç ve Gereçler	45
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	45
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	45
3.2. Kromatografik Çalışmalar.....	46
3.3. Sentez Yöntemi	46
3.3.1. Genel Sentez Şeması.....	46
3.3.2. Metil p-aminosalisilat (A).....	46
3.3.3. p-Aminosalisilik asid hidrazidi (B).....	47
3.3.4. p-Aminosalisilik asid hidrazid hidrazonları (1-14).....	47

4. BULGULAR.....	48
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular	48
4.1.1. p-Aminosalisilik asid hidrazidi (B).....	48
4.1.2. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-siyanofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (1).....	50
4.1.3. 4-amino- <i>N'</i> -[(2-klorofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (2).....	54
4.1.4. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-klorofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (3).....	56
4.1.5. 4-amino- <i>N'</i> -[(2,6-diklorofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (4).....	61
4.1.6. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-florofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (5).....	67
4.1.7. 4-amino- <i>N'</i> -[(2,6-diflorofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (6).....	73
4.1.8. 4-amino- <i>N'</i> -[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (7).....	75
4.1.9. 4-amino- <i>N'</i> -[(3-bromofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (8).....	78
4.1.10. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-bromofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (9).....	80
4.1.11. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-etilfenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (10).....	84
4.1.12. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-metilfenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (11).....	87
4.1.13. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-metilsülfanilfenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (12).....	89
4.1.14. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-benziloksifenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (13).....	92
4.1.15. 4-amino- <i>N'</i> -[(4-kloro-3-nitrofenil)metiliden]- 2-hidroksibenzohidrazid (14).....	94

4.2. Biyolojik Etki Araştırma Bulguları	97
4.2.1. Antimikrobiyal Etki Bulguları:	97
4.2.1.1. Gereç ve Yöntemler:	97
4.2.1.2. Mikrodilüsyon Metodu:	97
5. TARTIŞMA	98
5.1. Metil p-aminosalisilat (A)	99
5.2. p-Aminosalisilik asid hidrazidi (B)	99
5.3. p-Aminosalisilik asid hidrazid hidrazonları (1-14)	101
5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	103
5.4.1. UV Verileri	103
5.4.2. IR Verileri	108
5.4.3. ¹ H-NMR Verileri	115
5.4.4. ¹³ C-NMR Verileri	132
5.4.5. Kütle Spektroskopisi Verileri	143
5.4.5.1. MS-1 Verileri	143
5.4.5.2. MS-2 Verileri	144
KAYNAKLAR	148
ÖZGEÇMİŞ	162

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4-1:Arilidenhidrazidlerin (1-14) Antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	98
Tablo 5-1:Arilidenhidrazidlerin (1-14) Bazı Fiziksel Özellikleri ve Elementel Analiz Bulguları	102
Tablo 5-2:Hidrazid (B) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-14) UV Maksimum Absorpsiyon Değerleri.....	104
Tablo 5-3:Bileşik B ve Arilidenhidrazidlerin IR Verileri.....	111
Tablo 5-4:Hidrazid (B)'e ait protonların kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	128
Tablo 5-5:Arilidenhidrazid Türevlerinin ^1H -NMR Verileri.....	129
Tablo 5-6:Bileşik 1, 4, 5 ve 9'un moleküler iyon, kütle parçaları ve bağıl bollukları	147

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Madde B'nin IR Spektrumu (KBr)	49
Şekil 4-2: Madde B'nin ^1H -NMR Spektrumu (ppm).....	49
Şekil 4-3: Madde B'nin ^1H -NMR Spektrumu (5,90-7,50ppm)	50
Şekil 4-4: Madde 1'in IR Spektrumu (KBr)	51
Şekil 4-5: Madde 1'in ^1H -NMR Spektrumu (ppm)	52
Şekil 4-6: Madde 1'in ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,60 ppm).....	52
Şekil 4-7: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)	53
Şekil 4-8: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	53
Şekil 4-9: Madde 2'nin IR Spektrumu (KBr)	55
Şekil 4-10: Madde 2'nin ^1H -NMR Spektrumu (ppm)	55
Şekil 4-11: Madde 2'nin ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,90 ppm)	56
Şekil 4-12: Madde 3'ün IR Spektrumu (KBr)	57
Şekil 4-13: Madde 3'ün ^1H -NMR Spektrumu (ppm)	58
Şekil 4-14: Madde 3'ün ^1H -NMR Spektrumu (5,90- 8,40 ppm)	58
Şekil 4-15: Madde 3'ün D_2O Spektrumu.....	59
Şekil 4-16: Madde 3'ün D_2O Spektrumu (5,90-8,40 ppm).....	59
Şekil 4-17: Madde 3'ün DEPT Spektrumu.....	60
Şekil 4-18: Madde 3'ün DEPT Spektrumu (100-147 ppm).....	60
Şekil 4-19: Madde 3'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu.....	61
Şekil 4-20: Madde 4'ün IR Spektrumu (KBr)	62
Şekil 4-21: Madde 4'ün ^1H -NMR Spektrumu (ppm)	63

Şekil 4-22:Madde 4'ün ^1H -NMR spektrumu (5,90-8,60 ppm).....	63
Şekil 4-23:Madde 4'ün D_2O Spektrumu.....	64
Şekil 4-24:Madde 4'ün D_2O Spektrumu (5,80-8,60 ppm).....	64
Şekil 4-25:Madde 4'ün DEPT Spektrumu.....	65
Şekil 4-26:Madde 4'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu.....	65
Şekil 4-27:Madde 4'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS).....	66
Şekil 4-28:Madde 4'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS2).....	66
Şekil 4-29:Madde 5'in IR Spektrumu (KBr).....	68
Şekil 4-30:Madde 5'in ^1H -NMR Spektrumu (ppm).....	68
Şekil 4-31:Madde 5'in ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,60 ppm).....	69
Şekil 4-32:Madde 5'in D_2O Spektrumu.....	69
Şekil 4-33:Madde 5'in D_2O Spektrumu (5,80-8,40 ppm).....	70
Şekil 4-34:Madde 5'in DEPT Spektrumu.....	70
Şekil 4-35:Madde 5'in DEPT Spektrumu (148-100 ppm).....	71
Şekil 4-36:Madde 5'in ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu.....	71
Şekil 4-37:Madde 5'in Kütle Spektrumu (ESI-MS).....	72
Şekil 4-38:Madde 5'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2).....	72
Şekil 4-39:Madde 6'nın IR Spektrumu (KBr).....	74
Şekil 4-40:Madde 6'nın ^1H -NMR Spektrumu (ppm).....	74
Şekil 4-41:Madde 6'nın ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,60 ppm).....	75
Şekil 4-42:Madde 7'nin IR Spektrumu (KBr).....	76
Şekil 4-43:Madde 7'nin ^1H -NMR Spektrumu (ppm).....	77
Şekil 4-44:Madde 7'nin ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,70 ppm).....	77
Şekil 4-45:Madde 8'in IR Spektrumu (KBr).....	79
Şekil 4-46:Madde 8'in ^1H -NMR Spektrumu (ppm).....	79
Şekil 4-47:Madde 8'in ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,40 ppm).....	80

Şekil 4-48:Madde 9'un IR Spektrumu (KBr)	81
Şekil 4-49:Madde 9'un ¹ H-NMR Spektrumu (ppm)	82
Şekil 4-50:Madde 9'un ¹ H-NMR Spektrumu (5,80-6,30 ppm)	82
Şekil 4-51:Madde 9'un Kütle Spektrumu (ESI-MS)	83
Şekil 4-52:Madde 9'un Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	83
Şekil 4-53:Madde 10'un IR Spektrumu (KBr)	85
Şekil 4-54:Madde 10'un ¹ H-NMR Spektrumu (ppm)	85
Şekil 4-55:Madde 10'un ¹ H-NMR Spektrumu (5,80-8,40 ppm)	86
Şekil 4-56:Madde 10'un ¹ H-NMR Spektrumu (1,10-3,40 ppm)	86
Şekil 4-57:Madde 11'in IR Spektrumu (KBr)	88
Şekil 4-58:Madde 11'in ¹ H-NMR Spektrumu (ppm)	88
Şekil 4-59:Madde 11'in ¹ H-NMR Spektrumu (5,80-8,40 ppm)	89
Şekil 4-60:Madde 12'nin IR Spektrumu (KBr)	90
Şekil 4-61:Madde 12'nin ¹ H-NMR Spektrumu (ppm)	91
Şekil 4-62:Madde 12'nin ¹ H-NMR Spektrumu (5,90-8,40 ppm)	91
Şekil 4-63:Madde 13'ün IR Spektrumu (KBr)	93
Şekil 4-64:Madde 13'ün ¹ H-NMR Spektrumu (ppm)	93
Şekil 4-65:Madde 13'ün ¹ H-NMR Spektrumu (5,80-7,70 ppm)	94
Şekil 4-66:Madde 14'ün IR Spektrumu (KBr)	95
Şekil 4-67:Madde 14'ün ¹ H-NMR Spektrumu (ppm)	96
Şekil 4-68:Madde 14'ün ¹ H-NMR Spektrumu (5,90-8,50 ppm)	96
Şekil 5-1:Madde 3'ün ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu (125-160 ppm).....	138
Şekil 5-2:Madde 3'ün ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu (92-112 ppm).....	139
Şekil 5-3:Madde 4'ün ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu (90-160 ppm).....	140
Şekil 5-4:Madde 4'ün ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu (126-146 ppm).....	140
Şekil 5-5:Madde 5'in ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu (124-150 ppm)	142

Şekil 5-6:Madde 5'in ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu (94-120 ppm)	142
Şekil 5-7:Madde 1, 4, 5, 9 ESI (-) genel parçalanma yolu	145
Şekil 5-8:Madde 5 ve 9 ESI (-) parçalanma yolu	146
Şekil 5-9:Madde 1 ESI (-) ariliden artığı parçalanma yolu	146

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Kullanılan Semboller

δ	Kimyasal Kayma
$[M-H]^-$	Proton Kaybetmiş Moleküler İyon Anyonu

Kullanılan Kısaltmalar

DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
ESI	Electrospray Ionisation
e.b.	Eğilme Bandı
g.b.	Gerilme Bandı
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
IR	Infrared
MS	Mass Spectrometry
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PAS	p-Aminosalisilik asid
UV	Ultraviolet

ÖZET

Özkan,T.Bazı 4-amino-2-hidroksi-N'-[(süstitüefenil)metiliden]benzohidrazidlerin sentezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2010.

Hidrazid hidrazonların geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmaları büyük ilgiye neden olmaktadır.

Bu çalışmada 4-amino-2-hidroksi-N'-[(süstitüefenil)metiliden]benzohidrazidler (**1-14**) sentezlenmiş ve bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

Yukarıda bahsedilen bileşiklerin sentezlenebilmesi için; antitüberküloz ilaç maddesi olan p-aminosalisilik asid (**PAS**) kullanılmıştır. Önce PAS ve metanolün sülfürik asid varlığında reaksiyonu ile PAS'ın metil esteri (**A**) hazırlanmış, sonra ester ile hidrazin hidratın reaksiyonu ile hidrazid türevi (**B**) elde edilmiştir. Son basamakta da hidrazid (**B**) ile çeşitli süstitüe aromatik aldehydlerin reaksiyonu sonucu hidrazid hidrazon türevi bileşikler (**1-14**) % 61-97 verimle elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları tartışılmış ve yapıları elementel analiz ve spektral (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC ve ESI-MS/MS) verilerle doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: p-Aminosalisilik asid, hidrazon, süstitüebenzaldehyd, hidrazid, antitüberküloz.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No:** T-5461

ABSTRACT

Özkan,T. Synthesis of some 4-amino-2-hydroxy-N'-[(substitutedphenyl)methylidene]benzohydrazides. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Chemistry. M.S. thesis. Istanbul 2010.

Having a wide spectrum of biological activities, hydrazide hydrazones are great interest.

In this study some 4-amino-2-hydroxy-N'-[(substitutedphenyl)methylidene]benzohydrazides (**1-14**) were synthesized and their antimicrobial activities were investigated.

For the purpose of synthesizing above mentioned compounds, p-aminosalicylic acid (PAS) which is an antituberculosis drug, is used. At first, methyl ester of PAS (**A**) is prepared by the reaction of PAS and methanol in the presence of sulphuric acid, then reacting the ester with hydrazine hydrate, hydrazide derivative (**B**) is obtained. In the last step, reacting the hydrazide with various aromatic aldehydes, hydrazide hydrazones were obtained by 61-97 % yields.

Structures of the synthesized compounds were discussed and confirmed by elemental analysis and spectral (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC and ESI-MS/MS) data.

Key Words: p-Aminosalicylic acid, hydrazone, substitutedbenzaldehyde, hydrazide, antituberculoase.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University.

Project No: T-5461

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidrazid hidrazonlar şimdiye kadar antimikrobiyal (1), antitüberküloz (2), antidepresan (3), antibakteriyel (4-6), antifungal (7,8), antikonvülsan (9-11), antiviral (12,13), diüretik (14), hipoglisemik (15) gibi birçok farklı aktivite göstermiş, bu özellikleriyle farmasötik kimya alanında önemli bir yer elde etmişlerdir.

Hidrazid hidrazonlar ana madde olarak kullanılabildiği gibi çeşitli yapıdaki bileşiklerin sentezinde ara madde olarak da kullanılabilmektedir.

p-Aminosalisilik asit (PAS) tüberküloz tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. PAS, p-aminobenzoik asidin yapısal analogudur ve p-aminobenzoik asidin folik aside konversiyonunu kompetitif olarak engelleyerek *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde bakteriyostatik etki yapmakta, tüberküloz basillerinin isoniazid ve streptomisine direncini geciktirmekte, bu özelliği nedeniyle kombine olarak kullanılmaktadır (16,17).

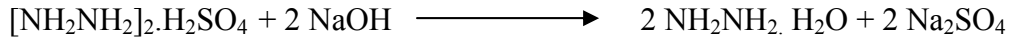
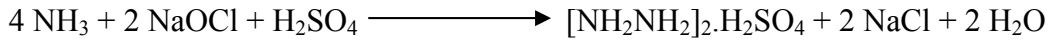
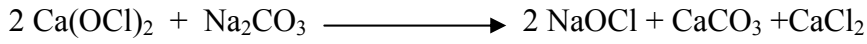
PAS molekülünde amin grubunun türevlendirilmesi, fenol grubunun eter ya da estere dönüştürülmesi antitüberküloz aktivitenin kalkmasına neden olmaktadır. Karboksil grubunun da ya serbest olması ya da metabolik olarak serbest karboksil grubuna dönüşebilmesi gerekmektedir (18).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda PAS molekülünden yola çıkarak 4-amino-2-hidroksi-N'-[(süstitüefenil)metiliden]benzohidrazidlerin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve aktivite araştırmalarının yapılması amaçlanmaktadır. PAS hidrazidinin türevi formunda olan bu bileşiklerin metabolik hidrolizle serbest PAS molekülüne dönüşerek aktivite gösterecekleri düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

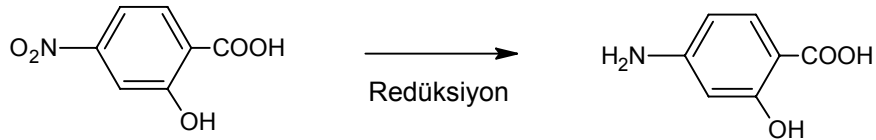
2.1. Hidrazin Hidrat:

Kalsiyum hipoklorit ve sodyum karbonatın etkileşimi sonucu sodyum hipoklorit açığa çıkar. Oluşan bu bileşik amonyak ve sülfirik asitle reaksiyona sokulduğunda hidrazin sülfat meydana gelir. Bileşik sodyum hidroksitle muamele edilip serbest baz haline geçirilir ve distillenir. Elde edilen hidrazin hidrat; karakteristik kokuda, renksiz, toksik bir sıvıdır. Kaynama noktası; 118,9 °C'dır. Kloroform ve eterde çözünmez (19).

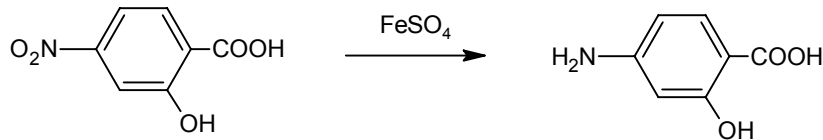


2.2. p-Aminosalisilik asid (4-aminosalisilik asid) (4-amino-2-hidroksi benzoik asid) (PAS) :

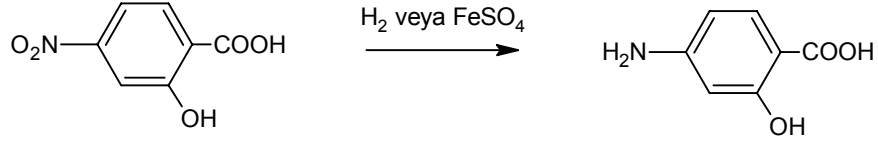
p-Aminosalisilik asid ilk defa Siedel tarafından 4-nitrosalisilik asidin redüksiyonu ile elde edilmiştir (20).



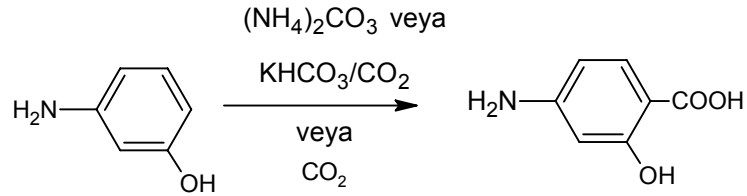
McGhie ve ark. 4-nitrosalisilik asidi ferro sülfatla redüksiyona uğratarak p-aminosalisilik asidi elde etmişlerdir (21).



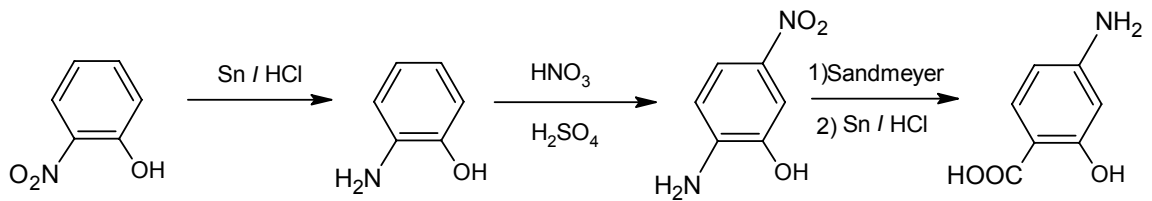
Drain ve ark. ise 4-nitrosalisilik asidi ferro sülfatla veya H_2 gazıyla platin veya Raney nikeli varlığında redüksiyona uğratarak p-aminosalisilik asidi elde etmişlerdir (22).



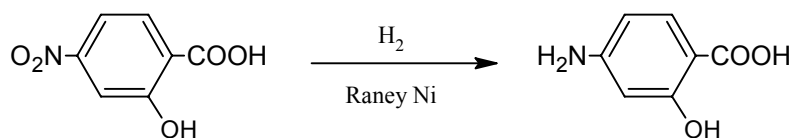
p-Aminosalisilik asid, m-aminofenolden Kolbe sentezi ile Sheehan (23), Erlenmeyer ile arkadaşları (24) ve Martin ile arkadaşları (25) tarafından sentezlenmiştir.



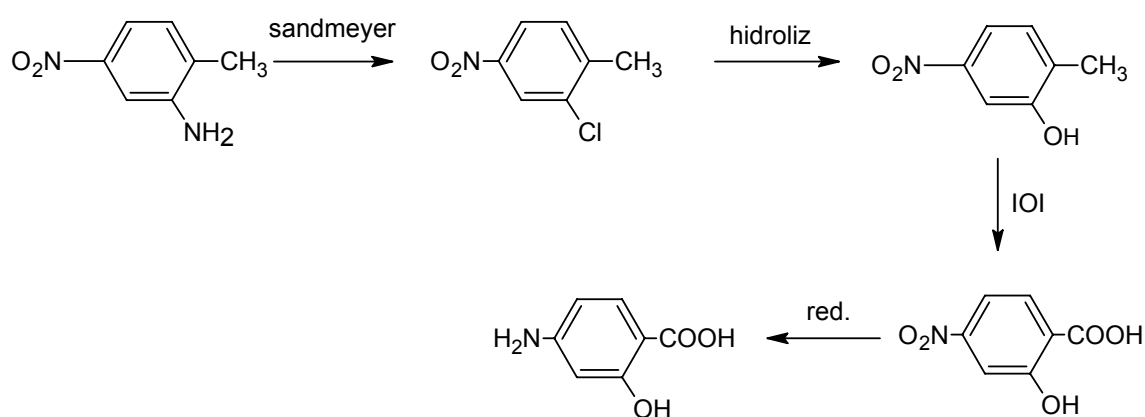
Sannie ve Lapin, o-nitrofenolden redüksiyonla o-aminofenole geçmiş, sonrasında bileşiği nitrolamış ve oluşan 2-amino-5-nitrofenolden Sandmeyer reaksiyonu ve hidroliz ile amin grubunu karboksil grubu haline geçirdikten sonra redüksiyonla p-aminosalisilik asidi elde etmişlerdir (26).



Justoni, p-nitrosalisilik asidi H_2 gazı ile Raney nikeli varlığında redüksiyona uğratarak p-aminosalisilik asidi elde etmiştir (27).



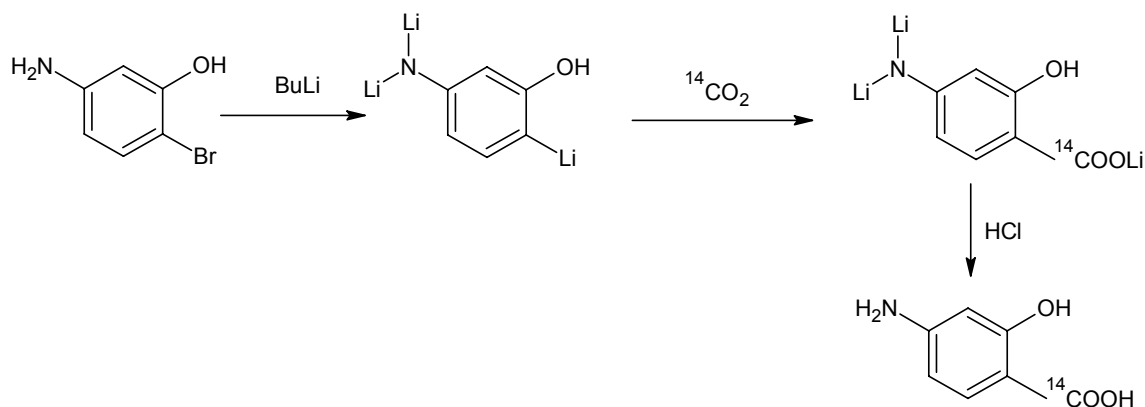
Wenis ve ark. ise p-nitro-o-toluidin başlangıç maddesini kullanarak, amino grubunu Sandmeyer reaksiyonu ile klorla değiştirip bunu hidroliz ederek fenole çevirdikten sonra metil grubunu okside etmiş ve nitro grubunu redüksiyona uğratarak p-aminosalisilik asidi elde etmişlerdir (28).



1953 yılında Lormand ve ark. m-aminofenolden Kolbe sentezi ile p-aminosalisilik asidi elde etmiştir (29).

Clark ve ark. 1955 yılında ^{14}C içeren karboksil gruplu p-aminosalisilik asidi potasyum radyosiyanür kullanarak Sandmeyer reaksiyonu yardımıyla hazırlamışlardır (30).

Tanaka ve ark., $^{14}\text{CO}_2$ kullanarak p-aminosalisilik asidi elde etmişlerdir (31).



p-Aminosalisilik asidin tedaviye girişi Bernheim'in araştırmaları sonucunda 1940 yıllarında olmuştur (32). 1946 yılında Lehmann tarafından yapılan çalışmalarda p-aminosalisilik asidin benzoik asid türevleri arasında etki bakımından en aktif madde olduğu belirtilmiştir (33).

1941-1942 yıllarında Bernheim'in belirttiğine göre; sodyum benzoat ve sodyum salisilat, tüberküloz basilinin O₂ tutma kapasitesini arttırmaktadır. Lehmann'ın 1946 yılında yaptığı araştırmalara göre; virülent tüberküloz basilinin solunumu sodyum salisilatla harekete geçmekte fakat avirlent olanlar geçememektedir.

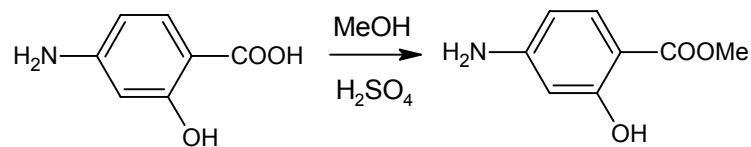
Lehmann'ın çalışmalarının temelinde tüberküloz basiline karşı bakteriyostatik etki edebilecek yapıların bulunması yatmaktadır. Bu amaçla 50'den fazla benzoik asid türevinin bakteriyostatik aktivitesi test edilmiş ve en aktif türev olarak p-aminosalisilik asid bulunmuştur. Bu yapı; Mycobacterium tuberculosis bovin suşunun her 100 ml'sindeki 0,15 mg'ına karşılık bakteriyostatik etki göstermektedir.

Youmans 1946'da; p-aminosalisilik asidin insan tipi tüberküloz basilinin 12 virülent suşuna karşı yüksek bakteriyostatik etki gösterdiğini, fareler üzerinde yapılan çalışmada ise baskılayıcı bir rolü olduğunu belirtmiştir. Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda p-aminosalisilik asidin tüberküloz basili suşlarına karşı invitro ve invivo olarak aktif olduğu ortaya konmuştur (34).

2.2.1. p-Aminosalisilik asid karboksil grubu türevleri:

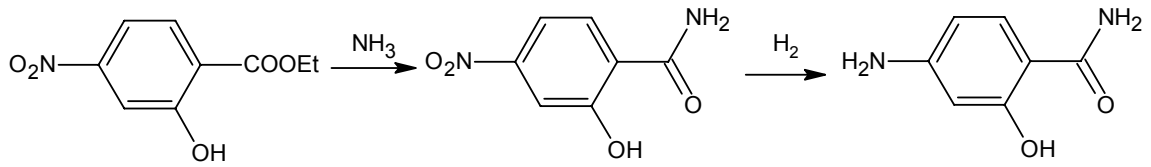
a)Esterleri: p-Aminosalisilik asid esterleri önemli farmasötik bileşiklerdir. Bunlar; metil, etil, isopropil, dimetilaminoetil, fenil vb. esterleridir. Bu esterler genellikle p-aminosalisilik asidin alkol veya fenolle, çeşitli kondensasyon ajanları (H₂SO₄, BF₃, PCl₅, POCl₃)varlığında, sıcakta reaksiyonu sonucu elde edilirler (31,35-40).

Bu çalışmada önce p-aminosalisilik asidin metil esteri hazırlanmış ve bunun için kondensasyon ajanı olarak H₂SO₄ seçilmiştir.



b)Amidleri: Jensen ile ark. (40) ve Doub ile ark.'na (41) göre; p-aminosalisilik asidin amidleri, p-aminosalisilik asidin klorüründen veya p-nitrosalisilik asidin etil esterinden hareketle elde edilmiştirler. Amid eldesi için bu başlangıç maddelerinden biri amonyak veya aminlerle reaksiyona sokulmuştur.

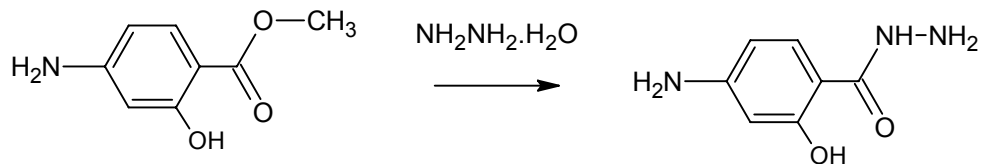
Jensen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada; p-nitrosalisilik asidin etil esteri kullanılmış ve derişik amonyakla reaksiyona sokularak p-nitrosalisilamid elde edilmiş ardından da H₂ gazı ile indirgenerek p-aminosalisilamid oluşturulmuştur. N-metilamid ve diğer süstitüe amid türevleri için de aynı yöntem kullanılmıştır. Amid türevlerinin tüberküloz basilinin gelişmesini önlediği, bakteriostatik etkinin p-aminosalisilik asidle benzer olduğu belirtilmiştir (40).



c)Hidrazidi:

1952 Yılında Kakimoto ve ark., p-aminosalisilik asidin ve isonikotinik asidin hidrazid türevlerini hazırlamışlar ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı p-aminosalisilik asid hidrazidinin daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (42).

1953 Yılında Claesen ve ark., p-aminosalisilik asidin metil esterini hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazid türevini hazırlamış ve bileşiğin antitüberküloz aktivitesini araştırmışlardır. Bileşiğin aktif olduğunu belirtmişlerdir (43).



2.3. Hidrazid- Hidrazonlar:

Karboksilik asid hidrazidlerinin aldehidlerle kondensasyon ürünü olan hidrazid-hidrazonların yıllar boyu yapılan çalışmalarla çeşitli aktiviteleri tespit edilmiştir.

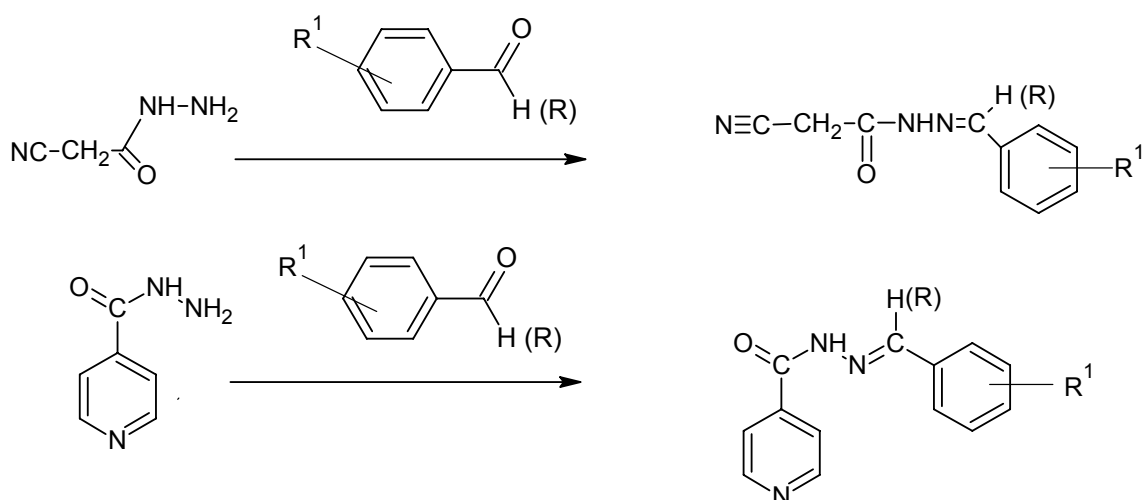
1952 Yılında Shchukina ve ark., isonikotinic asidin etil esterini hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak hidrazid türevini kazanmışlar, ardından bunların çeşitli aldehid veya ketonlarla muamelesi sonucu hidrazonlarını elde etmişlerdir. Bileşiklerin iyi bakteriostatik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (44).

Yale ve ark. 1953 yılında çeşitli aromatik ve heterosiklik aromatik asidlerin etil veya metil esterlerini hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak bu asidlerin hidrazidlerini elde etmiş ve daha sonra bunları çeşitli aldehid veya ketonlarla kondensasyona uğratarak bunların hidrazonlarını hazırlamışlar ve aktivitelerini incelemişlerdir (45).

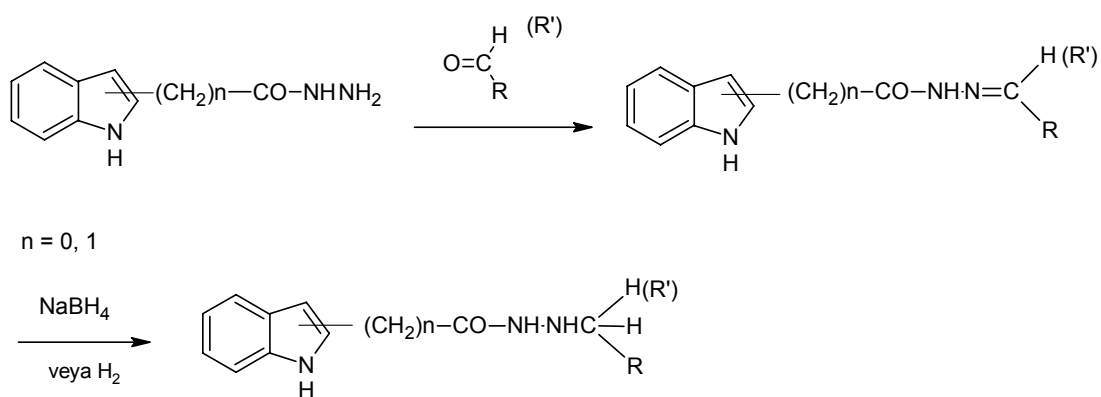
McMillan ve ark. aynı yıl isonikotinic asid hidrazidini aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak hidrazid-hidrazonları elde etmişler ve bunların antitüberküloz etkilerini araştırmışlardır (46).

1954 yılında Sah ve Peoples, aynı şekilde isonikotinic asid hidrazidinin çeşitli aldehid ve ketonlarla oluşturduğu hidrazonların *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı etkilerini incelemişlerdir. Araştırmalar sonucunda hidrazid-hidrazonların isoniazid ile aynı derecede etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (47).

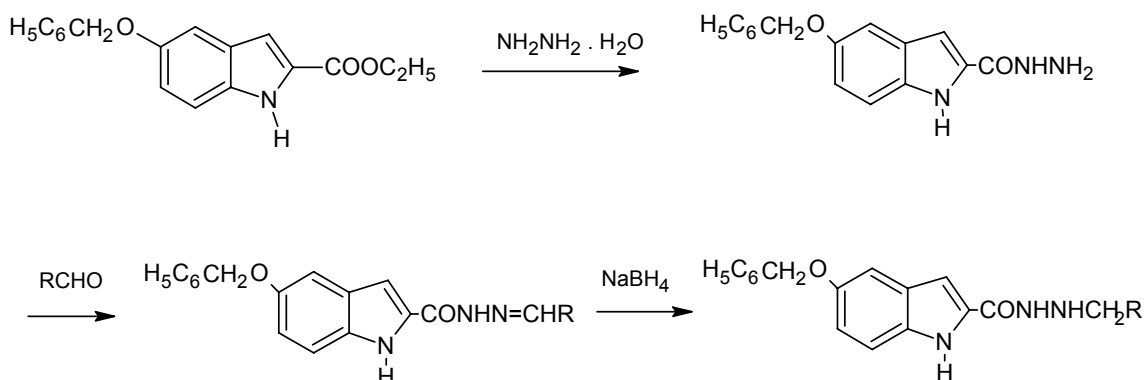
1964 yılında Chakravarty ve ark., isonikotinic ve siyanoasetik asid hidrazidlerini çeşitli aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak bunların hidrazon türevlerini elde etmişler ve incelemeleri sonucunda, bileşiklerden bazılarının antitüberküloz etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (48).



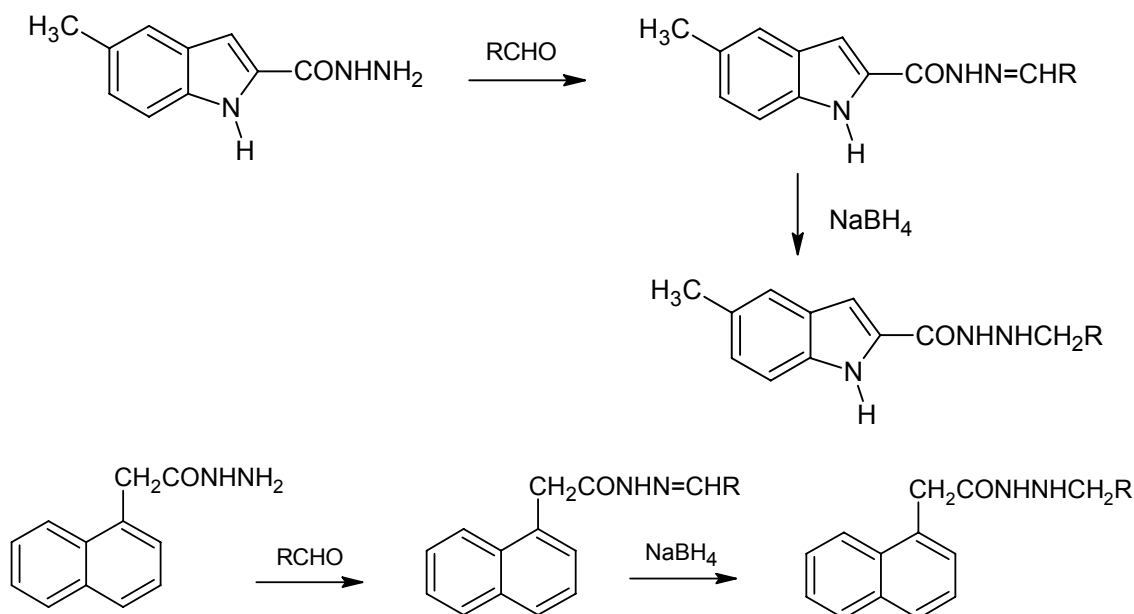
1966 yılında Alemany ve ark., indol-2-karboksilik asid hidrazidi, indol-3-karboksilik asid hidrazidi ve indol-3-asetik asid hidrazidlerinin çeşitli aldehid ve ketonlarla reaksiyonu sonucu oluşturdukları hidrazonları redükleyerek hidrazin türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin in vitro monoaminoksidaz (MAO) inhibitör etkileri araştırmışlardır (49).



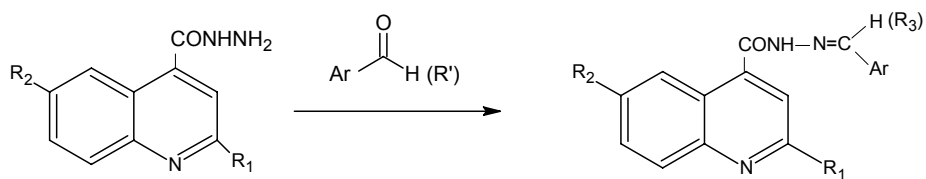
Fernández Alvarez ve Monge Vega 1969 yılında, 5-benziloksiindol-2-karboksilik asidin etil esterini hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak 5-benziloksiindol-2-karbohidrazidi, sonrasında bu bileşiği aldehidlerle kondensasyon reaksiyonuna sokarak hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Ardından hidrazonlar sodyum borohidürle redüksiyona uğratılmıştır (50).



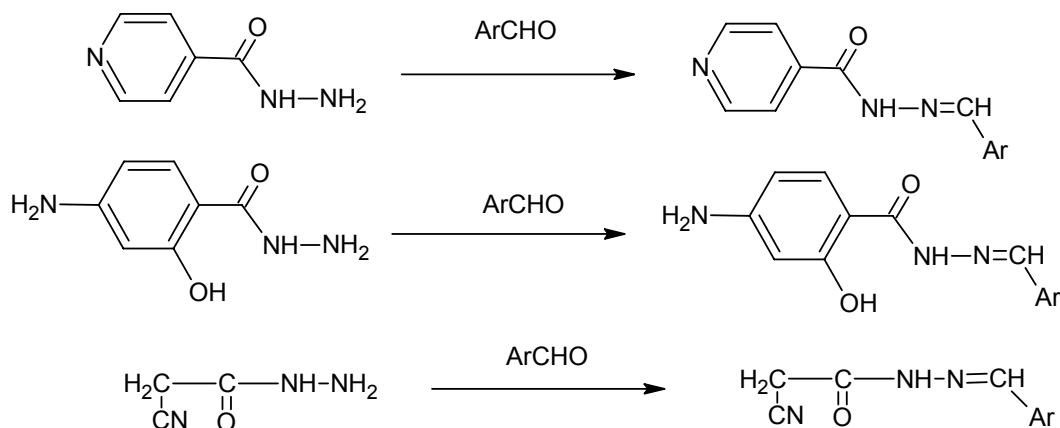
1973 yılında yine Monge Vega ve Fernández Alvarez'in çalışmasında; 5-metilindol-2-karbohidrazid ve 1-naftilmetilkarbohidrazidler kullanılarak bunların çeşitli aldehidlerle reaksiyonu sonucunda hidrazon türevleri elde edilmiştir. Hidrazonlar daha sonra sodyum borohidrür ile redüksiyona uğratılmışlar ve kazanılan ürünlerin monoaminooksidaz inhibitör etki açısından iproniazidten 1-40 kez daha güçlü oldukları belirtilmiştir (51).



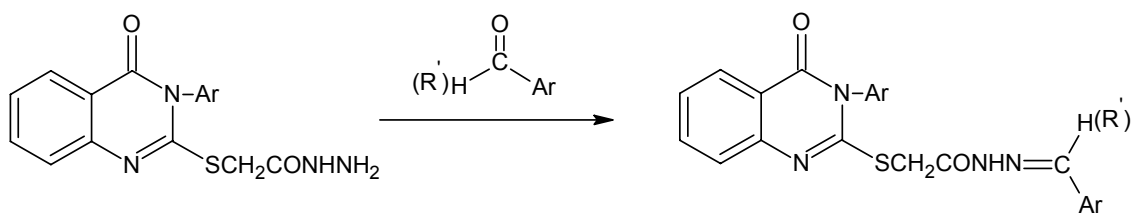
Aynı yıl Roushdi ve ark., 2,6-disübstitüekinolin-4-karbohidrazidleri çeşitli aromatik aldehidler ve ketonlarla reaksiyona sokarak hidrazonları elde etmişler ve bunların antitüberküloz etkili olabileceklerini belirtmişlerdir (52).



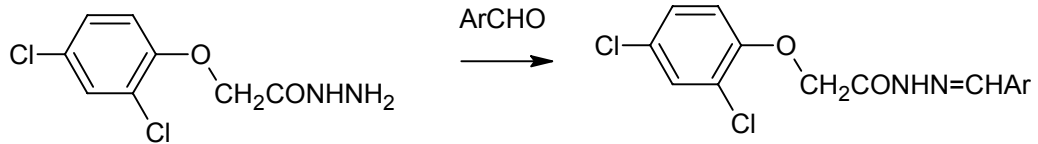
Yine aynı yıl El-Sebai ve ark., isonikotinik asid hidrazidi, p-aminosalisilik asid hidrazidi ve siyanoasetik asid hidrazidini aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak bileşiklerin hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir (53).



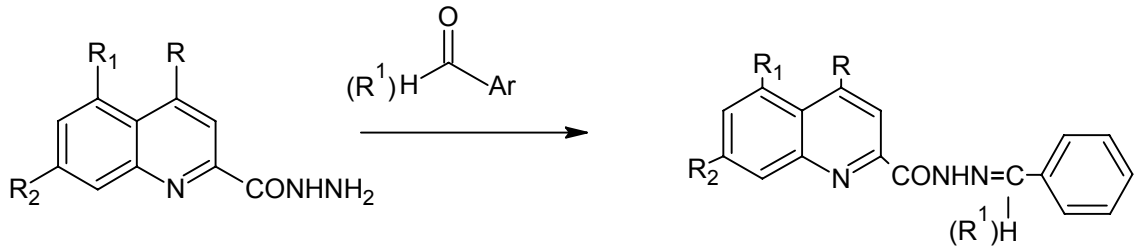
1974 Yılında Husain ve Agarwal, antihelmintik etki gösterebilecek bileşiklerin sentezini amaçladıkları çalışmalarında, 3-aril-4(3H)-kinazolinon-2-il merkптоasetik asid hidrazidlerini çeşitli aldehid ve ketonlarla muamele ederek bir seri yeni hidrazid hidrazon kazanmışlardır (54).



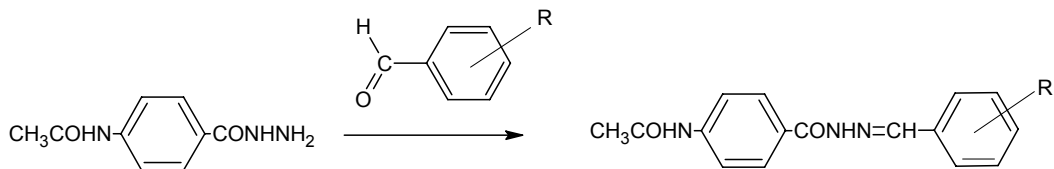
Ram ve Pandey yine aynı yıl, 2,4-diklorofenoksiasetohidrazidi farklı aldehidlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevi olan N'-ariliden(2,4-diklorofenoksi)asetohidrazidleri kazanmışlar ve *Aspergillus niger*'e karşı olan antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (7).



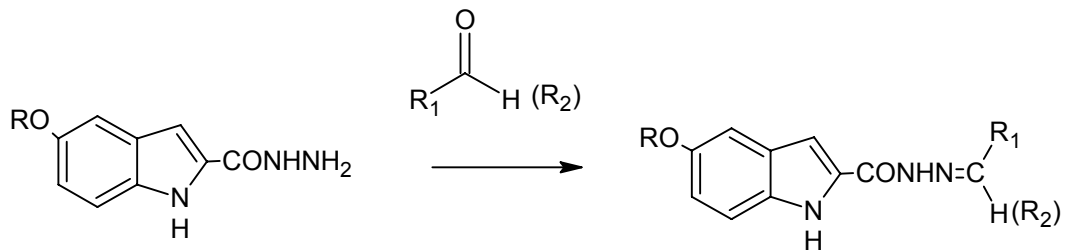
1975'de Koruncev ve ark., 4,5,7-trisüstitüe kinolin-2-karboksilik asid hidrazidlerini çeşitli aromatik aldehid ve ketonlarla kondensasyon reaksiyonuna sokarak hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmaları sonucunda bileşiklerin; tüberkülostatik, bakteriostatik ve antiviral etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir (12).



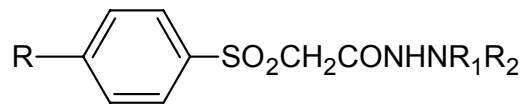
Parmar ve ark. aynı yıl süstitübenzaldehydleri kullanarak 4-asetamido benzoilhidrazin ile reaksiyona sokmuşlar ve hidrazon yapılı N¹-(4-asetamidobenzoil)-N²-süstitübenzolidinohidrazinleri elde etmişlerdir. Bu yapıların monoaminooksidaz inhibitörü ve antikonvülsan etki gösterdiklerini kaydetmişlerdir (55).



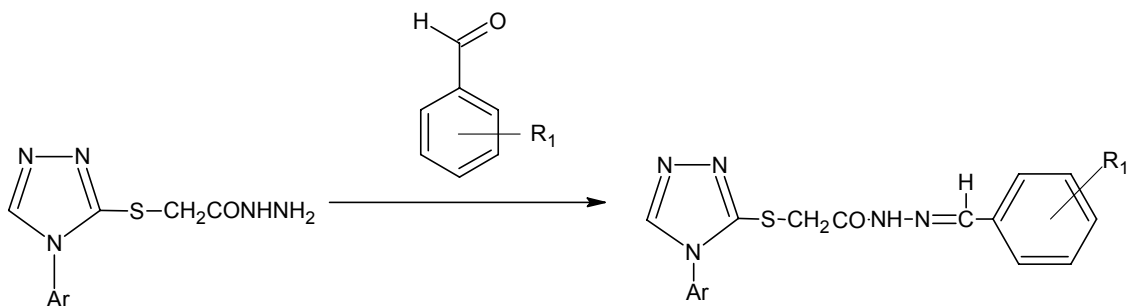
Fernández Alvarez ve Monge Vega 1975 yılında bu kez, 5-alkoksiindol-2-karbohidrazidleri kullanarak, bu yapıların çeşitli aromatik/alkil aldehid ve ketonlarla reaksiyonu sonucu oluşan hidrazonları redükleyerek hidrazin türevlerini elde etmişlerdir. Oluşan bu bileşikler üzerinde yapılan araştırmalar sonucu, *in vitro* monoaminoksidaz inhibitörü etki ile *in vivo* antidepresan, analjezik ve antienflamatuar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (56).



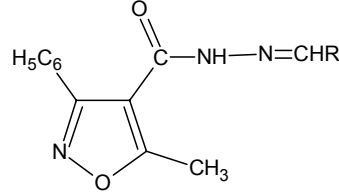
1976'da Somasekhara ve ark., arilsülfonilasetik asid hidrazidleriyle 5-nitrofurfural, sinnamaldehid ve salisilaldehidi reaksiyona sokarak hidrazid hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Yapılar antibakteriyel ve antitüberküloz etki açısından incelendiğinde önemli derecede aktivite sonuçları gözlenmiştir (57).



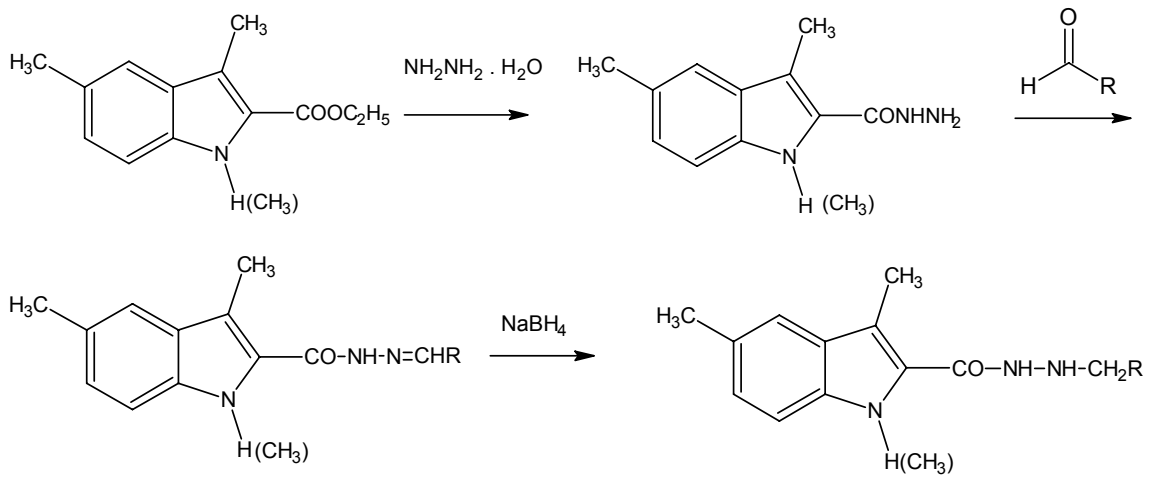
1977 yılında Modi ve ark. 2-[(4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]aseto hidrazidlerin sübstitübenzaldehydlerle olan reaksiyonları sonucunda N²-sübstitüe benziliden-2-[(4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazidleri elde etmişlerdir. Ancak antibakteriyel, antitüberküloz ve antifungal etki açısından incelendiklerinde bileşiklerin inaktif olduğu ya da zayıf aktivite gösterebildikleri belirtilmiştir (58).



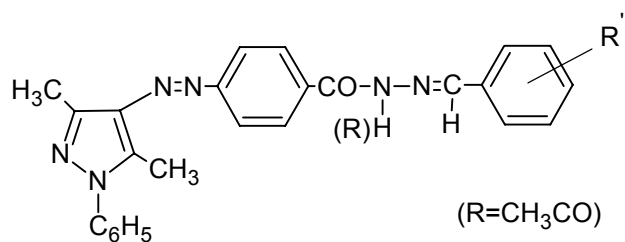
1978’de Andosova ve ark. tüberkülostatik ve virusid etkili hidrazonları, 3-fenil-5-metilisoksazol-4-karbohidrazidi ve çeşitli aldehidleri reaksiyona sokarak elde etmişlerdir (13).



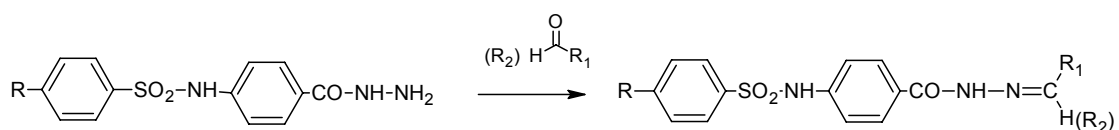
1979 yılında Monge Vega ve ark. hem etil 3,5-dimetilindol-2-karboksilat’ı hem de bu bileşiğin dimetilsülfat ile muamelesi sonucu oluşan etil 1,3,5-trimetilindol-2-karboksilat’ı ayrı ayrı olmak üzere hidrazin hidrat ile reaksiyona sokmuş ve hidrazid türevlerini, bu bileşiklerin aldehidlerle olan reaksiyonu sonucunda da hidrazon türevlerini kazanmışlardır. Ardından bu yapılar sodyum borohidrür ile redüksiyona uğratılmışlardır. Redüksiyon ürünlerinin monoaminoksidaz inhibitör etkileri incelenmiş ve N²-sübstitüealkil-1,3,5-trimetilindol-2-karbohidrazidin en etkili bileşik olduğu hatta iproniazidden daha aktif olduğu belirtilmiştir (59).



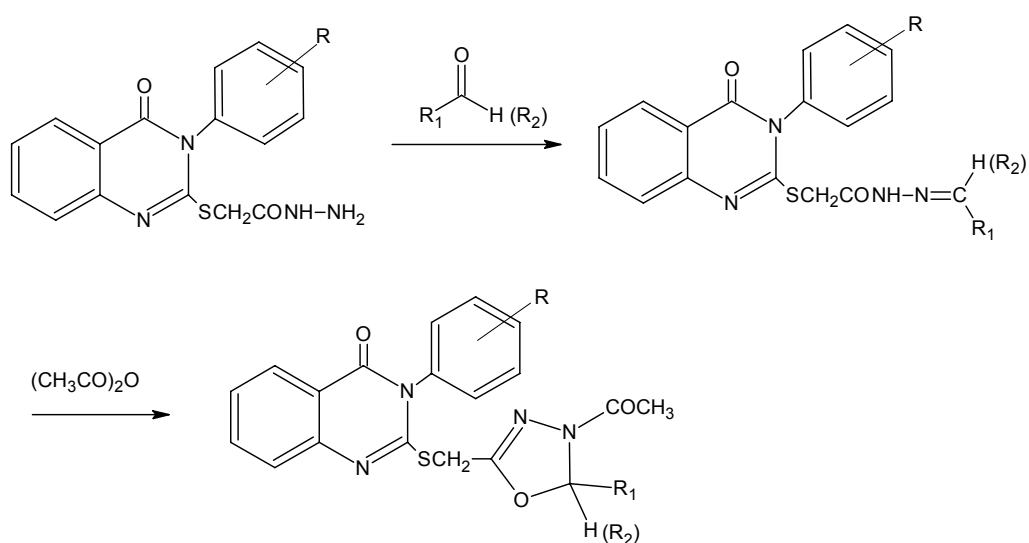
1981 yılında Rollas, 4-[(1-fenil-3,5-dimetilpirazol-4-il)azo]benzohidrazidle sübstitüebenzaldehidleri reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini sentezlemiş, ardından bazı türevleri de asetik anhidridle muamele ederek N¹-asetil türevlerini elde etmiştir (60).



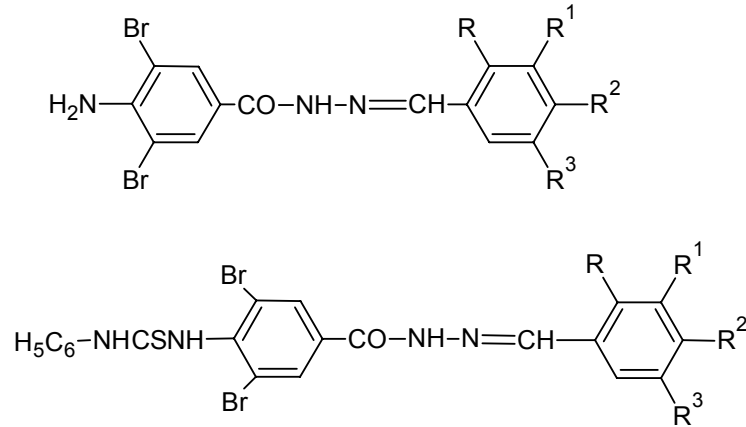
1983 yılında Husain ve ark., N-[4-(hidrazonokarbonil)fenil]-4-süstitüe benzensülfonamidleri kullanarak bunların çeşitli aldehid ve ketonlarla reaksiyonu sonucu hipoglisemik aktiviteli hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (15).



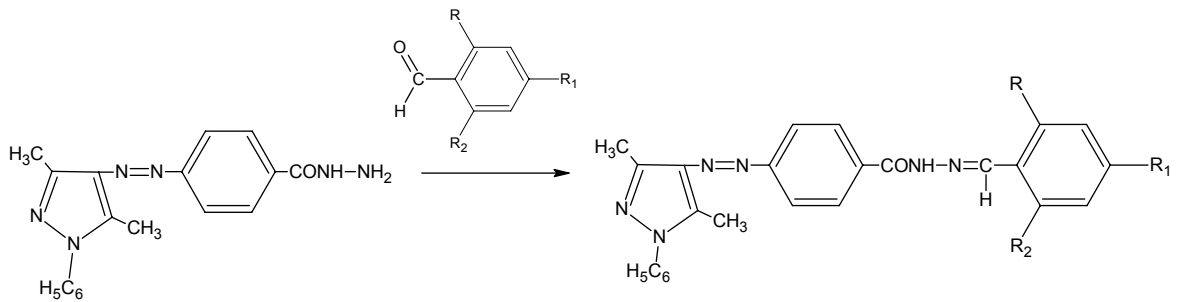
El-Feky ve ark. aynı yıl, 3-süstitüefenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidlerinden çeşitli aromatik/alifatik aldehid ve ketonlarla hidrazon türevlerini elde etmiş, sonrasında bu bileşikleri asetik anhidrid ile reaksiyona sokarak oksadiazol türevlerini oluşturmuşlar ve bileşiklerin antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir (61).



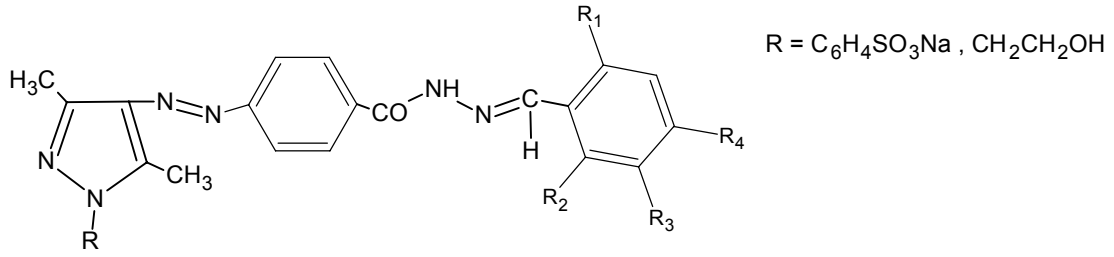
1984 yılında Dave ve ark., 4-amino-3,5-dibromobenzohidrazid ve 3,5-dibromo-4-feniltiyoüreibenzohidrazidlerden hareketle çeşitli aldehidlerle reaksiyonları sonucu, 1-(4-amino-3,5-dibromo)-2-benzalhidrazin ve 1-[4-(feniltiyoüreido-3,5-dibromobenzoyl)]-2-sübstüiebenzalhidrazinleri elde etmişler ve bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_V suşuna karşı antitüberküloz aktivitelerini incelemişlerdir (62).



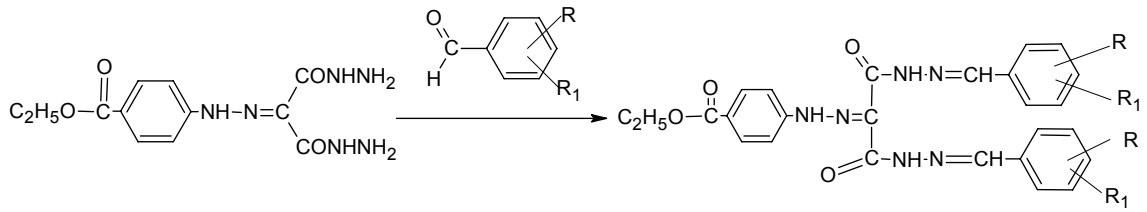
1986'da Ergenç ve ark., 4-[(1-fenil-3,5-dimetilpirazol-4-il)azo]benzo hidrazidi ile çeşitli aromatik aldehidlerin reaksiyonu sonucu, hidrazon türevi olan N²-sübstüiebenziliden-4-[(1-fenil-3,5-dimetilpirazol-4-il)azo]benzohidrazidleri sentezlemişlerdir (63).



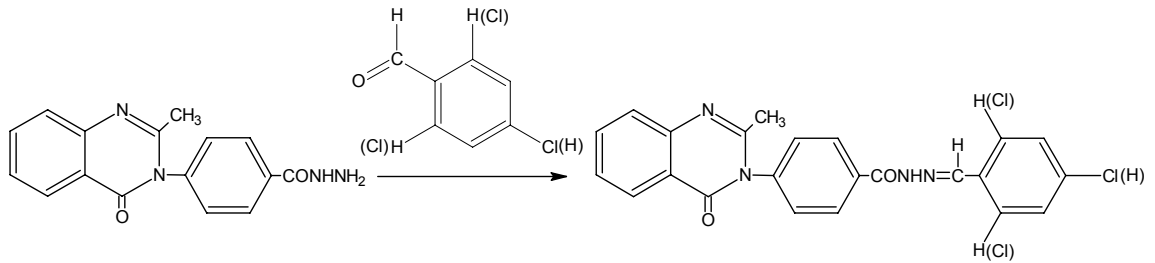
Aynı yıl Ergenç ve ark. bir önceki çalışmanın devamı olarak, 4-[(3,5-dimetil-1-sodyum sülfenilpirazol-4-il)azo]benzohidrazidi ve 4-[[1-(2-hidroksietil)-3,5-dimetilpirazol-4-il]azo]benzohidrazidini çeşitli aromatik aldehidlerle muamele ederek hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (64).



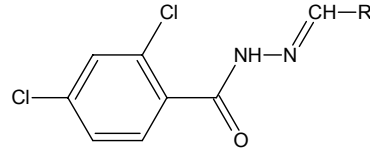
Çapan ve Ergenç yine aynı yıl p-karbetoksifenilhidrazonomesoksalik asid dihidrazidinin benzaldehid ve sübstitübenzalhidler ile reaksiyonu sonucu N^2 , $N^{2'}$ -bisnonsübstitüe/sübstitübenziliden-p-karbetoksifenilhidrazonomesoksalik asid dihidrazidlerini sentezlemişler ve bileşikleri antitüberküloz aktivite yönünden değerlendirdiklerinde dikkate alınabilecek değerde bir aktivite belirleyememişlerdir (65).



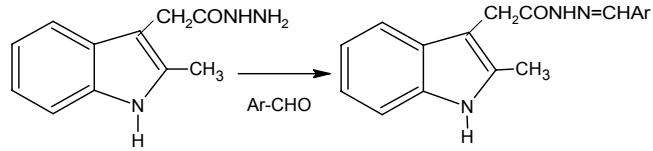
1986 yılında Büyüktimkin, 4-(2-metil-4(3*H*)-kinazolinon-3-il)benzoik asid hidrazidini etanollü ortamda 4-kloro ve 2,6-diklorobenzaldehidlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini sentezlemiştir (66).



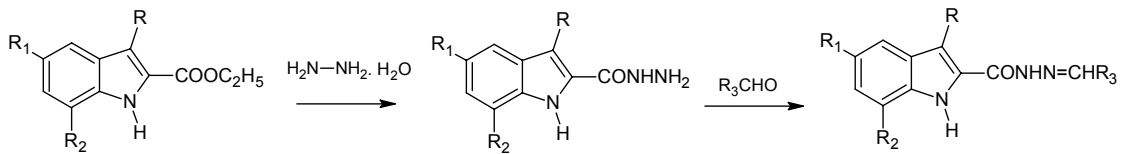
Yine 1986 yılında Dutta ve ark., 2,4-diklorobenzohidrazidi çeşitli aromatik/aril aldehidlerle reaksiyona sokarak bunların kondensasyonu sonucunda hidrazonları elde etmişler ve bunların antifungal etkili olduklarını belirtmişlerdir (8).



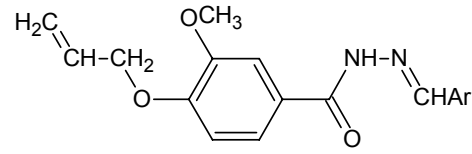
Aynı yıl Kadry ve ark., 2-metilindol-3-asetik asid hidrazidini aromatik aldehidlerle kondanse ederek hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir (67).



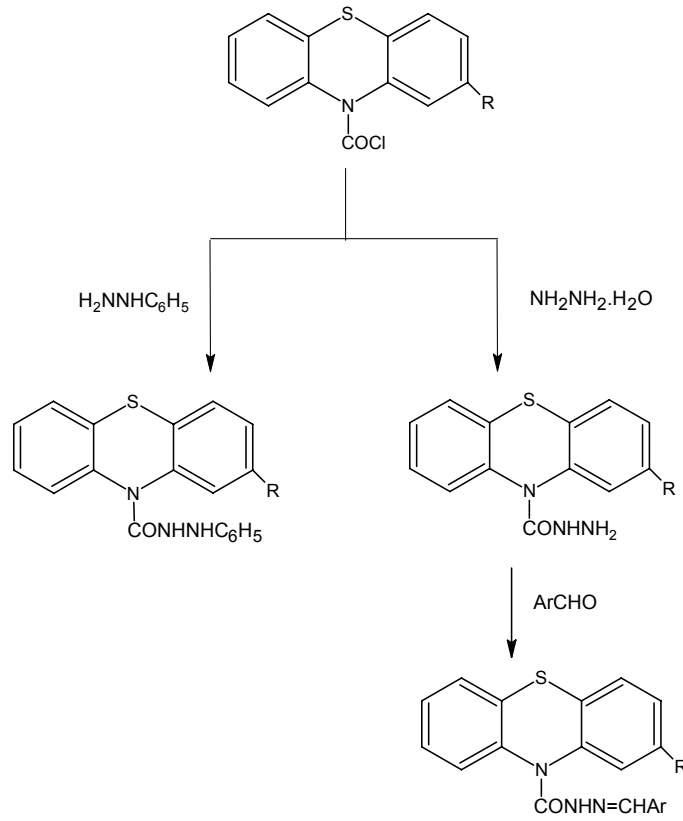
Aynı yıl Sinnur ve ark., etil 3,5,7-trisüstitüindol-2-karboksilatları hidrazin hidrat ile muamele ederek önce indol-2-karboksilik asid hidrazidlerini, ardından da bu yapıların aldehidlerle kondensasyonu sonucu hidrazonlarını elde etmişler ve bu bileşikleri antibakteriyel aktiviteleri açısından incelemişlerdir (4).



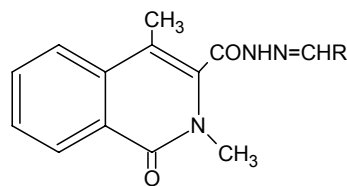
1987 yılında Bux ve ark., 3-metoksi-4-allyloksibenzaldehidin oksidasyonu sonucu karboksilik asid türevini hazırlamışlar, sonrasında bu asidi konsantre sülfürik asid varlığında etanol ile esterleştirmişlerdir. Elde edilen ester hidrazin hidrat muamele edilerek hidrazid türevleri oluşturulmuş ve bunların çeşitli aromatik aldehidlerle kondensasyonu sonucunda hidrazonları elde edilerek, bunların fungusid etkileri incelenmiştir (68).



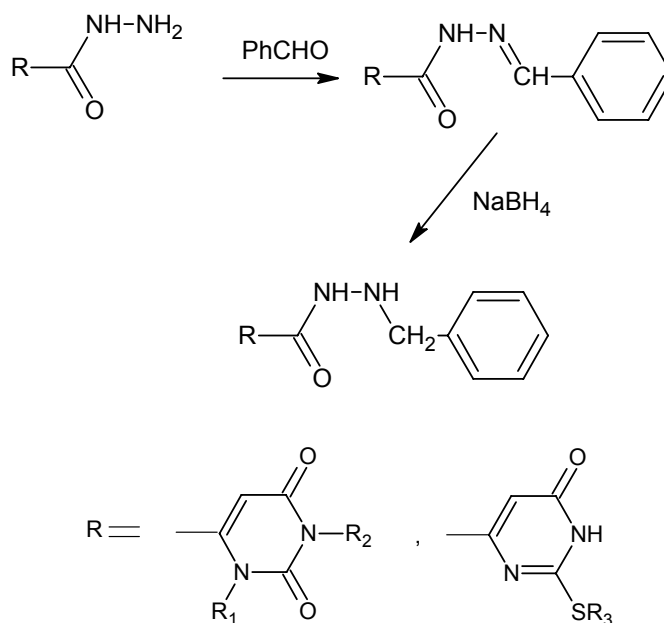
Aynı yıl Tsitsa ve ark., 2-sübstitüe-10-klorokarbonilfenotiyazinlerin hidrazin hidrat veya fenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu; 2-sübstitüefenotiyazin-10-karbohidrazidleri ve N²-fenil-2-sübstitüefenotiyazin-10-karbohidrazidleri hazırlamışlar, sonrasında 2-sübstitüefenotiyazin-10-karbohidrazidleri aromatik aldehidlerle kondanse ederek hidrazid-hidrazonlarını elde etmişlerdir (69).



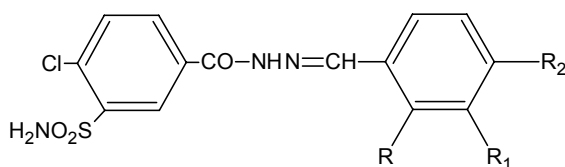
1988'de Vittorio ve ark., sübstitüe 3-isokinolinkarbohidrazidlerin aldehidlerle kondensasyonu sonucu hidrazon türevlerini hazırlamış, araştırmaları sonucu bileşiklerin bakterisid ve fungisid etki bakımından aktif olduklarını belirtmişlerdir (70).



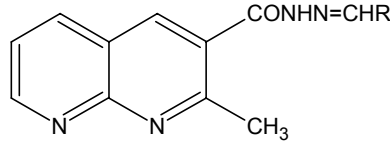
Aynı yıl Vainilavicius ve ark., N¹-(4-pirimidinil)karbohidrazidlerin benzaldehidle reaksiyonu sonucu hidrazon türevlerini elde etmiş, ardından bunların sodyum borohidürle redüksiyonu sonucu N²-benzilhidrazinleri oluşturmuşlar ve bu yapıların *in vitro* ve *in vivo* monoaminoksidaz inhibitörü etkisi olduğunu bildirmişlerdir (71).



Aynı yıl Lebedev ve ark., 4-kloro-3-sülfamoilbenzoik asid hidrazidi ile 2,3,4-trisüstitübenzaldehydlerin reaksiyonu sonucu 3-sülfamoil-4-klorobenzoilhidrazonları elde etmişler ve bu bileşiklerin diüretik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (14).

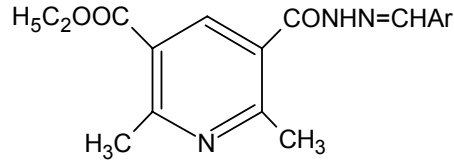


Yine 1988 yılında Chary ve ark., 2-metil-1,8-naftiridin-3-karboksilik asid hidrazidinin aromatik aldehydlerle kondensasyonu ile 2-metil-1,8-naftiridin-3-karboksilik asid arilidenhidrazidleri sentezlemişler, bir sonraki aşamada ise tiyoglikolik asid ile tiyazolidinon türevlerine de geçmişlerdir (72).

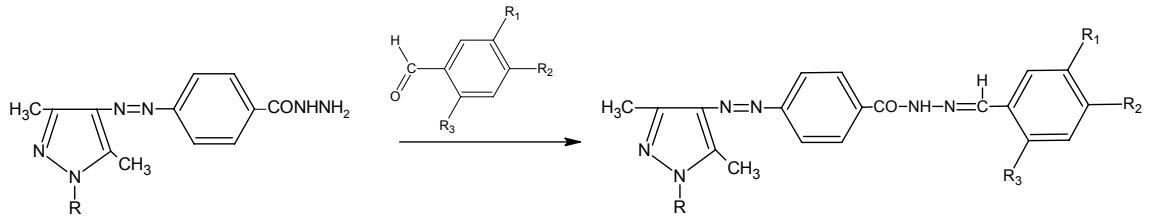


R = C₆H₅ , süstitüe C₆H₅ , 2-tiyenil ,

Aynı yıl Mohamed ve İsmail, 2,6-dimetil-5-karbetoksipiridin-3-karbohidrazidi benzaldehid veya süstitübenzaldehydlerle reaksiyona sokarak bunların hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (73).

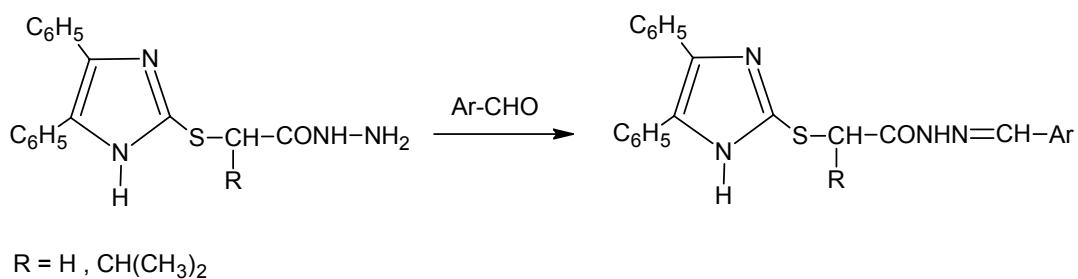


1989 yılında Ergenç ve ark., 1-süstitüe-3,5-dimetil-4-(4-hidrazino karbonilfenilazo)pirazol'leri süstitübenzaldehydlerle kondanse ederek bir grup hidrazid hidrazon türevi elde etmişlerdir. Bileşiklerin antifungal, herbisidal ve insektisidal aktiviteleri araştırılmıştır (74).

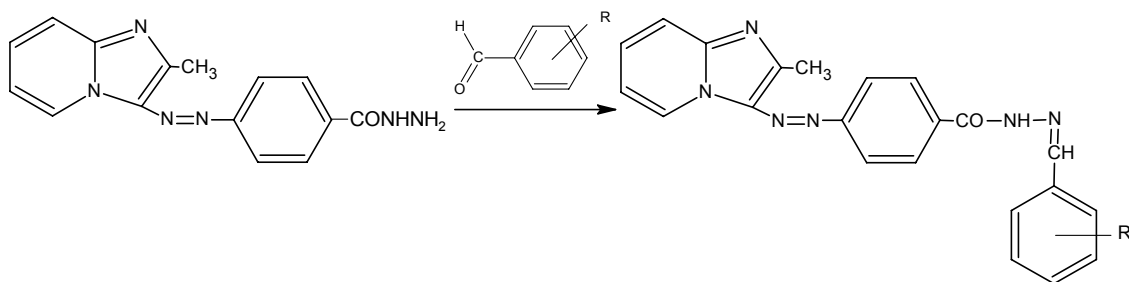


R=CH₂CH₂OH , C₆H₅ , C₆H₄SO₃Na(4-)

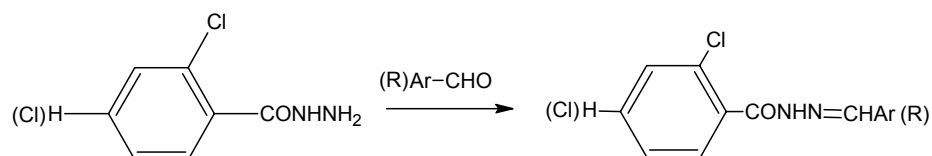
1990 yılında Gürsoy ve ark., [(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]asetik asid hidrazidini ve [(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-3-metilbutanoik asid hidrazidini çeşitli aromatik aldehidlerle reaksiyona sokarak [(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]asetik asid arilmetilenhidrazidler ve 2-[(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-3-metilbutanoik asid arilmetilenhidrazidler kazanmışlardır. Bu bileşikleri antimikrobiale aktivite yönünden incelemişler ve bileşiklerde önemli oranda bir aktivite bulunmadığını bildirmişlerdir (75).



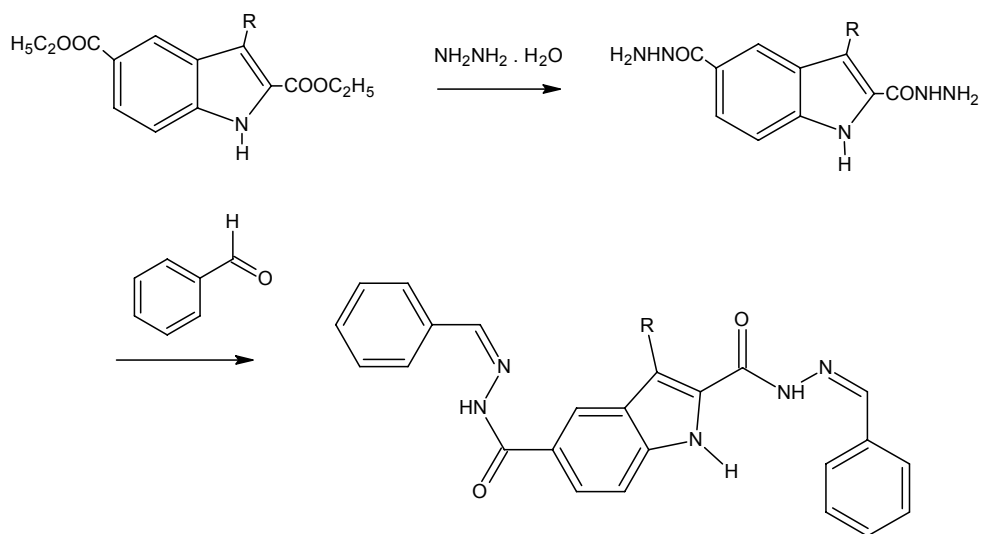
Yine 1990 yılında Cesur ve ark., 4-[(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)azo]benzoik asid hidrazidinden hareketle benzaldehid veya sübtitübenzaldehydlerle reaksiyona sokarak arilhidrazonları elde etmişler ve bu bileşiklerin antimikrobiaal aktivite açısından belirli düzeylerde etkili olduklarını belirtmişlerdir (76).



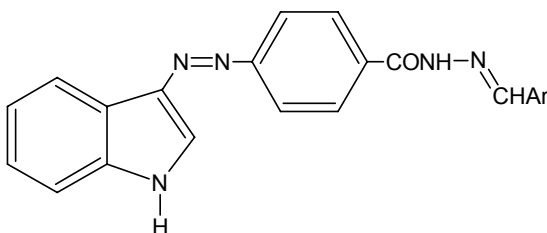
Aynı yıl Dutta ve ark. da, 2-klorobenzhidrazid ve 2,4-diklorobenzhidrazidi çeşitli alkil/aril aldehidlerle muamele ederek antibakteriyel etkili hidrazonları elde etmişlerdir (77).



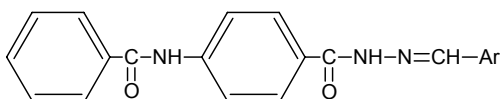
1990 yılında Hiremath ve ark. da, dietil sübtitüeindol-2,5-dikarboksilatların hidrazin hidrat ile hidrazid türevlerini, ardından benzaldehidle hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (78).



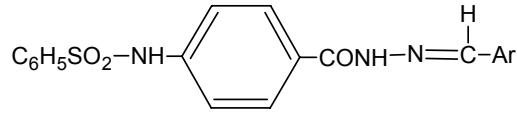
Jani ve ark. da aynı yılda, 4-aminobenzohidrazidi aromatik aldehydlerle muamele ederek, hidrazon türevlerini elde etmiş ve sonrasında bu bileşiklerin diazonyum tuzlarını indol ile reaksiyona sokarak, N^2 -ariliden-4-[(indol-3-il)azo]benzohidrazidleri sentezlemişlerdir. Antibakteriyel ve antitüberküloz aktivite açısından bileşikler incelenmiştir (79).



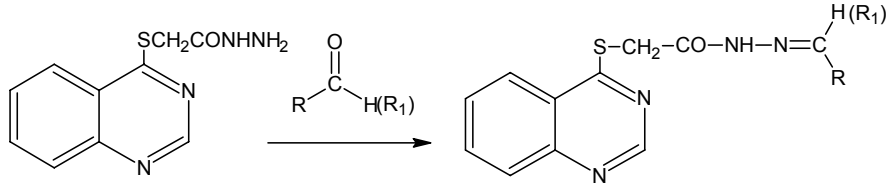
1991 yılında Durgun ve Rollas, 4-(benzoilamino)benzoilhidrazini kullanarak çeşitli aromatik aldehydlerle kondensasyon sonucu yeni hidrazon türevleri sentezlemişlerdir (80).



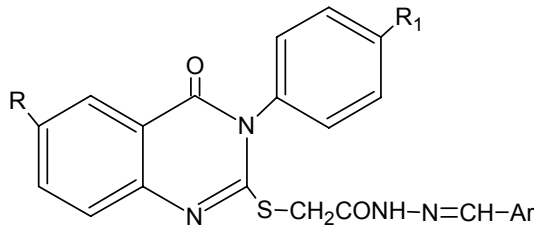
Pachhamia ve Parikh de aynı yıl, 4-[(fenilsülfonil)amino]benzoik asid hidrazidini çeşitli aldehydlerle muamele ederek, hidrazon türevlerini elde etmişler ve bunların tiyazolidinon türevlerine de geçip, bileşikleri antibakteriyel ve antifungal aktivite yönünden incelemişlerdir (81).



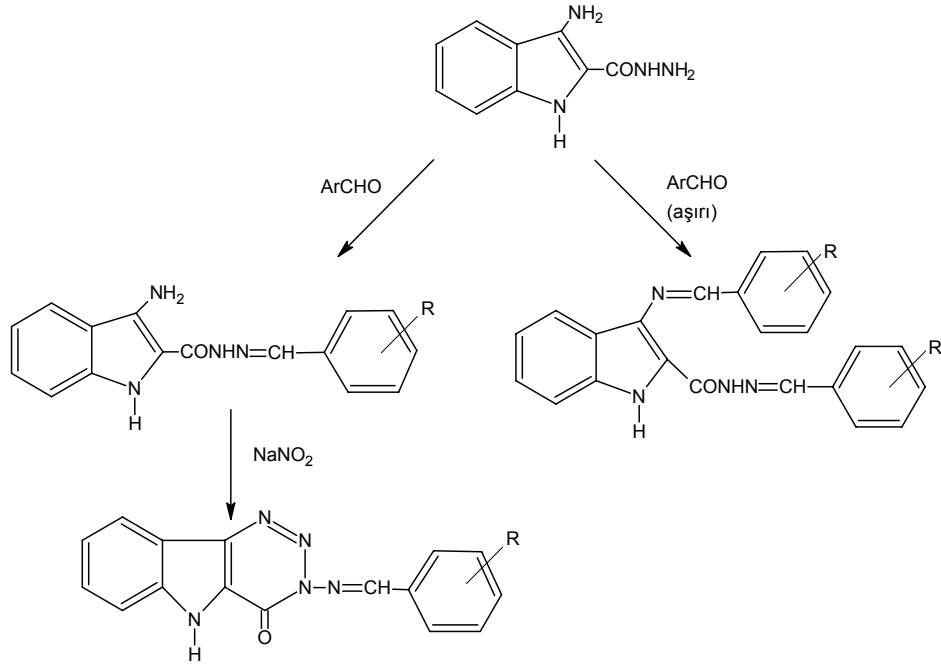
Aynı yıl Prakash ve ark., kinazolin 4-tiyoglikolik asid hidrazidini kullanarak, bunların aldehid ve ketonlarla muamelesi sonucu oluşturdıkları hidrazonların antimikrobial etkilerini araştırmışlardır (82).



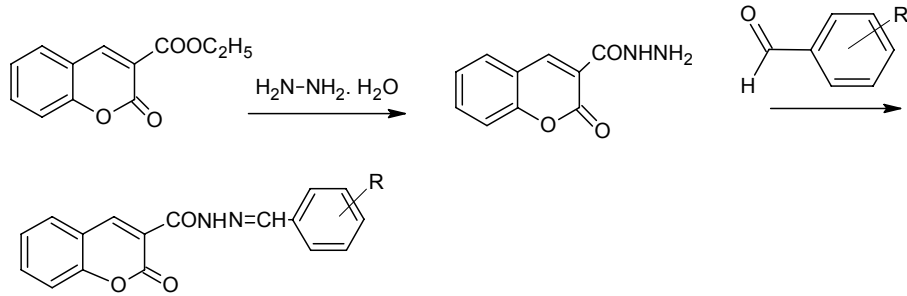
Kamel ve ark. da aynı yıl, N-[(3-süstitüefenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptasetil]hidrazinlerden benzaldehid türevleriyle hidrazonlarını elde etmiş ve bileşiklerin antimikrobial etkilerini araştırdıklarında, bazılarının Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı aktivite gösterdiklerini fakat antifungal özellik taşımadığını belirtmişlerdir (83).



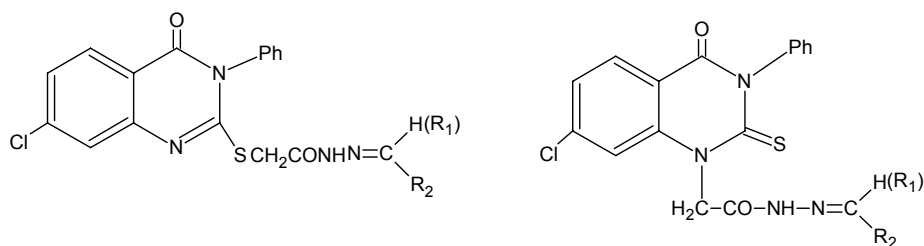
Monge ve ark. 1992 yılında, etil 3-aminoindol-2-karboksilatı hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak 3-aminoindol-2-karbohidrazidi elde etmiş, bunu çeşitli aromatik aldehidlerin ekimolar miktarı ile muamele ettiğinde N^2 -(süstitübenziliden)-3-aminoindol-2-karbohidrazidleri, aşırıyla muamele ettiğinde ise, N^2 -(süstitübenziliden)-3-(süstitübenziliden)aminoindol-2-karbohidrazidleri kazanmışlardır. N^2 -(süstitübenziliden)-3-aminoindol-2-karbohidrazidleri de hidroklorik asidli ortamda sodyum nitritle reaksiyona sokarak, 3-(süstitübenziliden)amino-[1,2,3]triazino[5,4-*b*]indol-4-on'ları elde etmişler, bileşikleri platelet agregasyonu inhibitörü özellikleri yönünden incelemişlerdir (84).



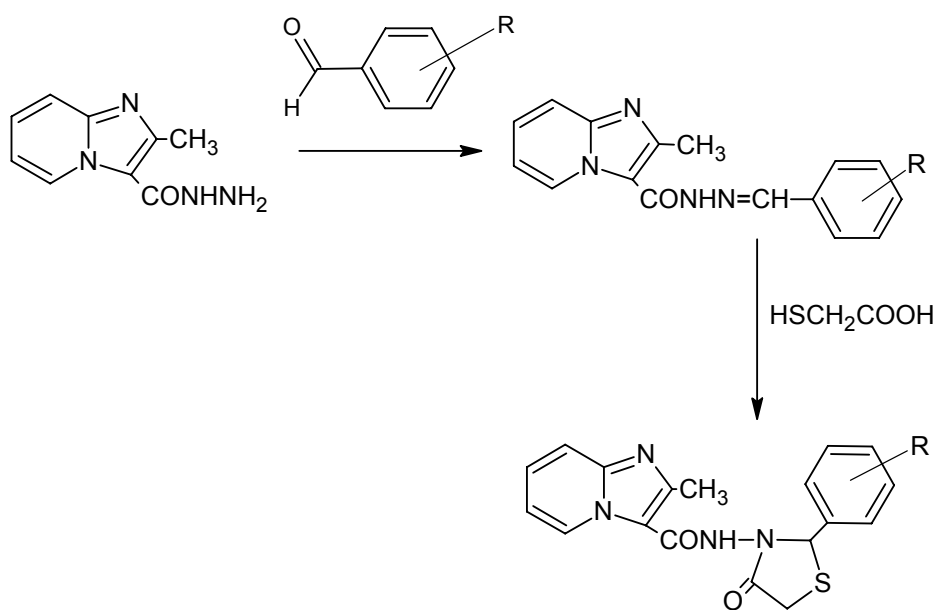
Aynı yıl Singh ve ark. da, 3-karboetoksikumarinin hidrazin hidrat ile muamelesi sonucu kumarin-3-karbohidrazidi kazanmış, bunların çeşitli aldehydlerle kondensasyonu sonucu N²-arilidenkumarin-3-karbohidrazidleri sentezlemişler, bileşiklerde antidepresan aktivite araştırması yapmışlardır (85).



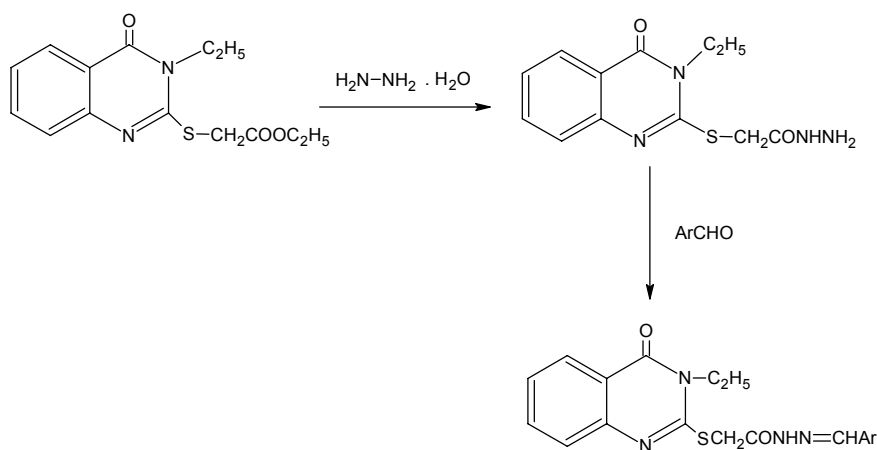
1993 yılında Al-Ashmawi ve ark., 7-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-tiyonu etil kloroasetat ile muamele ederek, S veya N süstitüe ester türevlerini kazanmış ve bunları da hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak hidrazidlerini elde etmişler, sonrasında bunların aldehyd ya da ketonlarla muamelesi sonucunda hidrazon türevlerine geçtiklerini belirtmişlerdir (86).



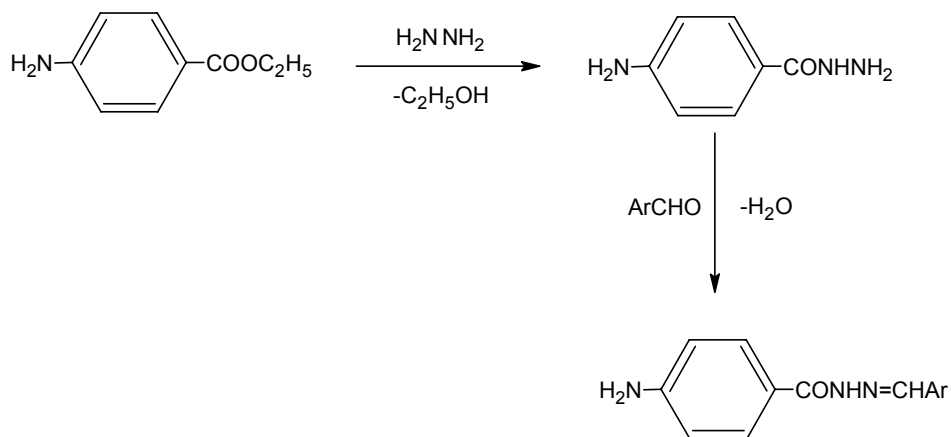
1994 yılında Cesur ve ark., 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidin aromatik aldehydlerle reaksiyonu sonucu hidrazon türevlerini elde etmiş, bunları merkaptasetik asid ile kondanse ederek, 4-tiyazolidinonları kazanmışlar ve bileşikleri antifungal aktivite yönünden incelemişlerdir (87).



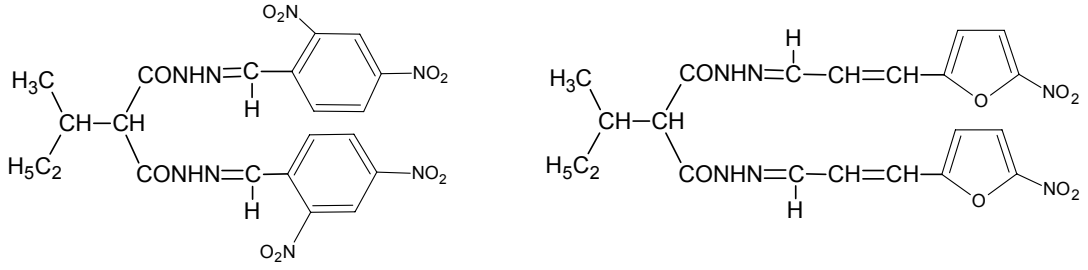
1995 yılında Gürsoy ve İlhan 3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkaptasetik asid etil esterinden, hidrazin hidrat ile hidrazid oluşturmuş, bunların farklı aromatik aldehydlerle reaksiyonu sonucu 3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkaptasetik asid N²-ariliden hidrazidleri elde etmiş ve bileşiklerin tümünde *in vitro* antimikrobal aktivite açısından inceleme yapmışlardır (88).



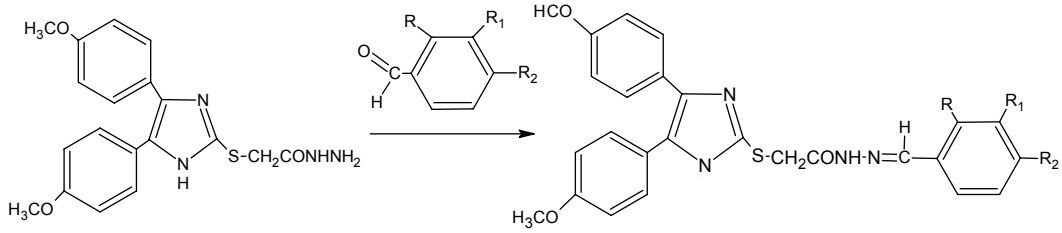
Yine aynı yıl Kömürcü ve ark., etil p-aminobenzoat (benzokain)'dan kazandıkları p-aminobenzoik asid hidrazidini farklı aromatik aldehydlerle kondanse ederek arilidenhidrazid yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiai aktivitelerine bakılmıştır (89).



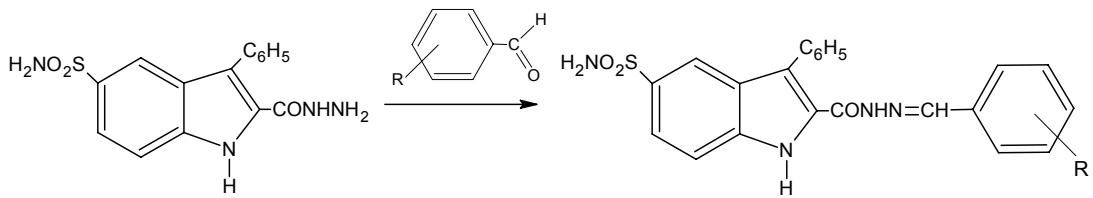
1996 yılında Ulusoy ve ark. çalışmalarında mono(1-metilpropil)malonik asid dihidrazidini aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak N,N' -bis (ariliden/alkiliden)mono(1-metilpropil)malonik asid dihidrazidler sentezlenmişlerdir. Bileşikler antimikrobiai yönden incelenmiş ve aşağıdaki türevlerin *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e karşı aktif olduğu belirtilmiştir (90).



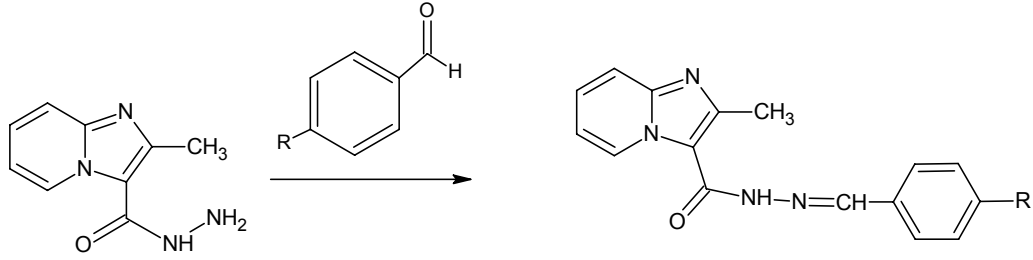
1997 yılında Gürsoy ve ark., [4,5-bis(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-2-il] merkaptasetik asid hidrazidini çeşitli aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir (91).



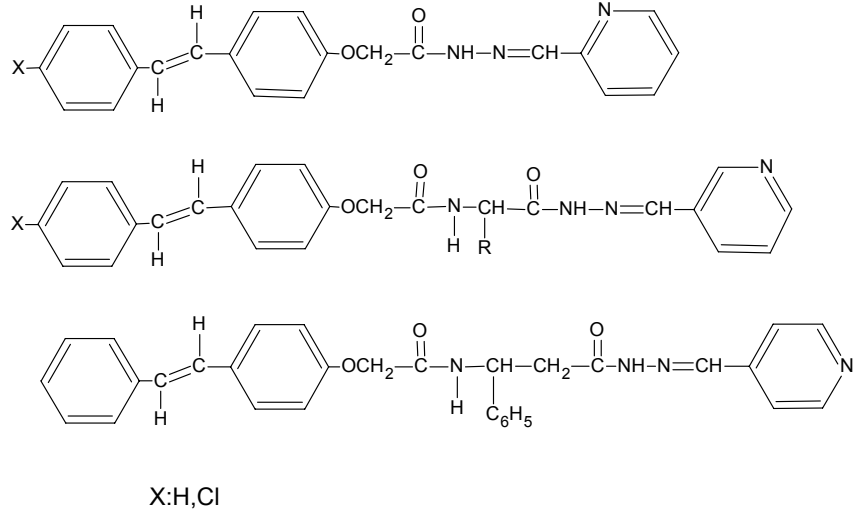
1998 yılında Ergenç ve ark., 3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asid hidrazidi ile çeşitli aromatik aldehydleri reaksiyona sokarak bunların hidrazon türevlerini sentezlemiş ve bileşikleri antidepresan aktivite yönünden incelediklerinde bazılarında belirli düzeyde aktivite görüldüğünü belirtmişlerdir (3).



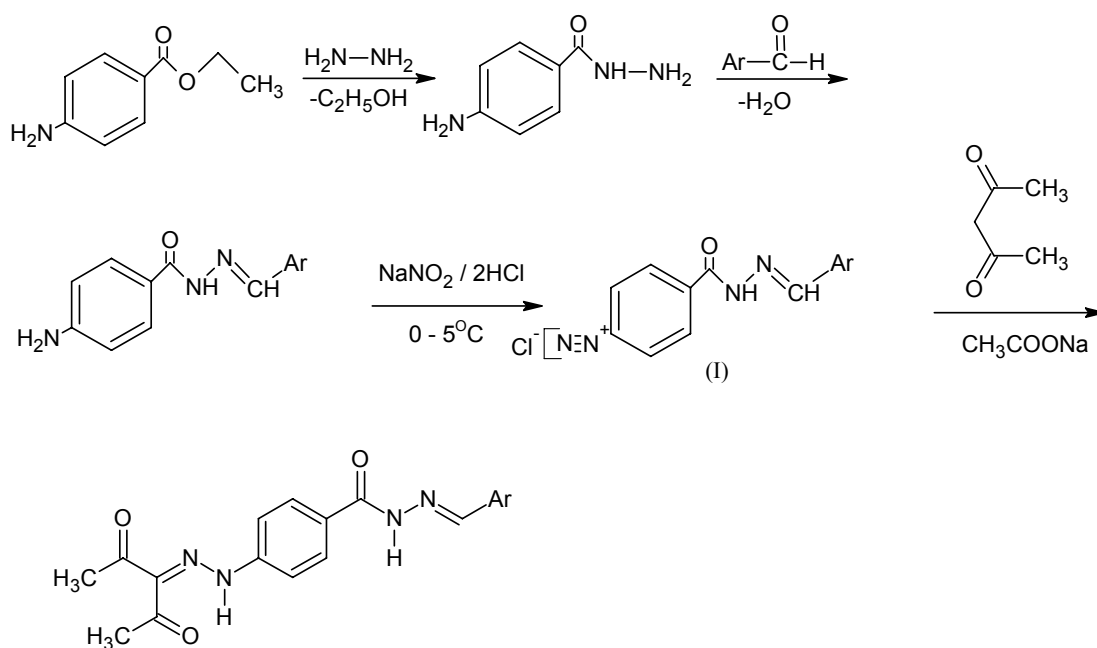
Aynı yıl Ribeiro ve ark., 3-açıl-(2-metil imidazo[1,2-*a*]piridinil)hidrazin'den, benzaldehid ve sübstitübenzaldehydlerle imidazo[1,2-*a*]piridin-3-açılarilhidrazon türevlerini elde etmişler ve bileşikler üzerinde yapılan analjezik-antienflamatuar aktivite incelemesi sonucunda, etkiden sorumlu olan grubun, N-heterosiklik açıl-halka kısmından çok farmakoforik açılarilhidrazon artığındaki para sübstitüentinin olduğunu bildirmişlerdir (92).



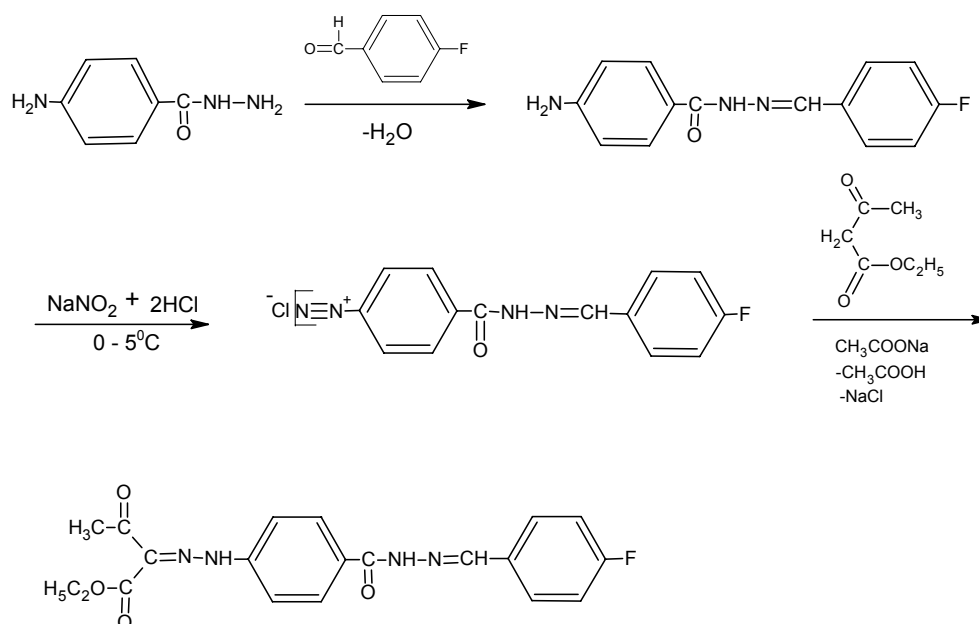
Wyrzykiewicz ve Prukala da aynı yıl, stilbeniloksialkylkarboksilik asid hidrazidi ve stilbeniloksialkylkarbonilaminoalkylkarboksilik asid hidrazidlerini kullanarak bunların 2-, 3- ve 4-piridinkarboksaldehidlerle muamelesi sonucunda hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (93).



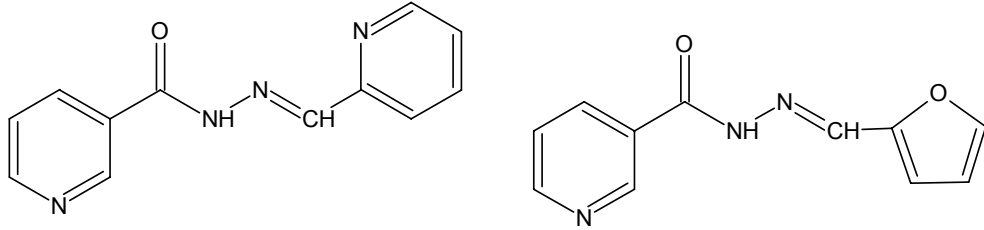
1999 Yılında Küçükgül ve ark., etil 4-aminobenzoat'ı hidrazin hidratla muamele ederek 4-aminobenzoik asid hidrazidini, bu bileşiği de çeşitli aromatik aldehidlerle reaksiyona sokarak 4-aminobenzoik asid arilidenhidrazidleri elde etmişlerdir. Diazonyum tuzlarını (I) da elde ettikleri bu 4-aminobenzoik asid hidrazidleri asetilaseton ile muamele ederek çeşitli 2,3,4-pentantrion-3-[4-(arilidenhidrazinokarbonil)fenil]hidrazonları sentezlemişlerdir. Bileşikler antimikobakteriyel açıdan incelenmiş ve bazılarında aktivite gözlemlenmiştir (94).



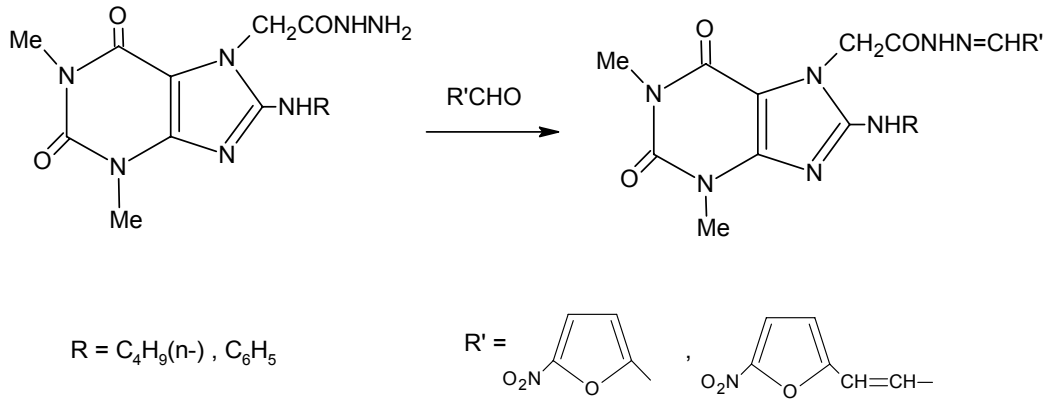
Küçüküzgel ve ark. aynı yıl, aşağıda görülen bileşiğin de içlerinde yer aldığı bir seri etil 2-arilhidrazono-3-oksobutirat yapısında yeni türev sentezlemiş ve bileşiklerin antimikrobial aktivitelere baktıklarında değişik düzeylerde aktivite kaydetmişlerdir (95).



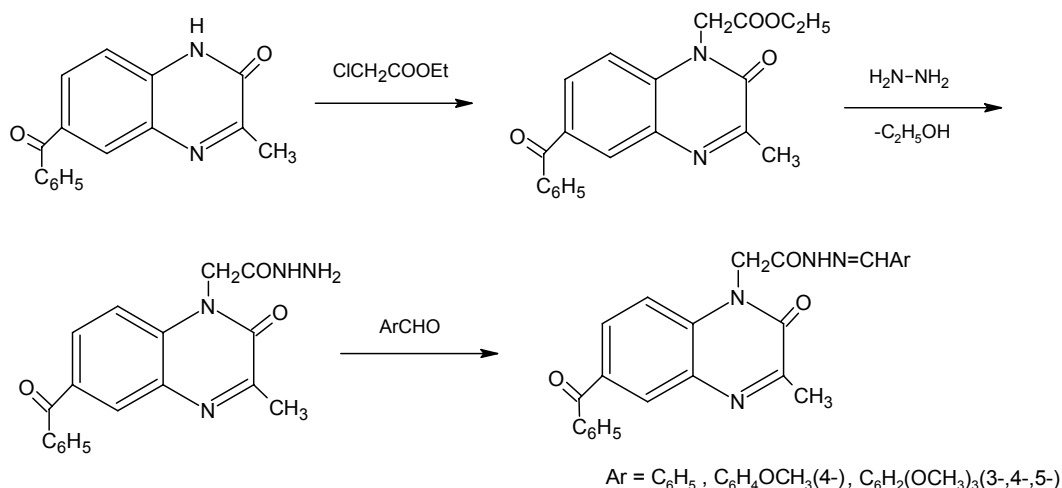
2000 Yılında Shemarova ve ark., piridin-2-karbaldehid 3-piridilkarbohidrazon ve 2-furankarbaldehid 3-piridilkarbohidrazon'un da içinde yer aldığı benzer bileşikler sentezlemişler ve bunların Sitokrom P-450 enzimi üzerine inhibitör etkilerini araştırmışlardır (96).



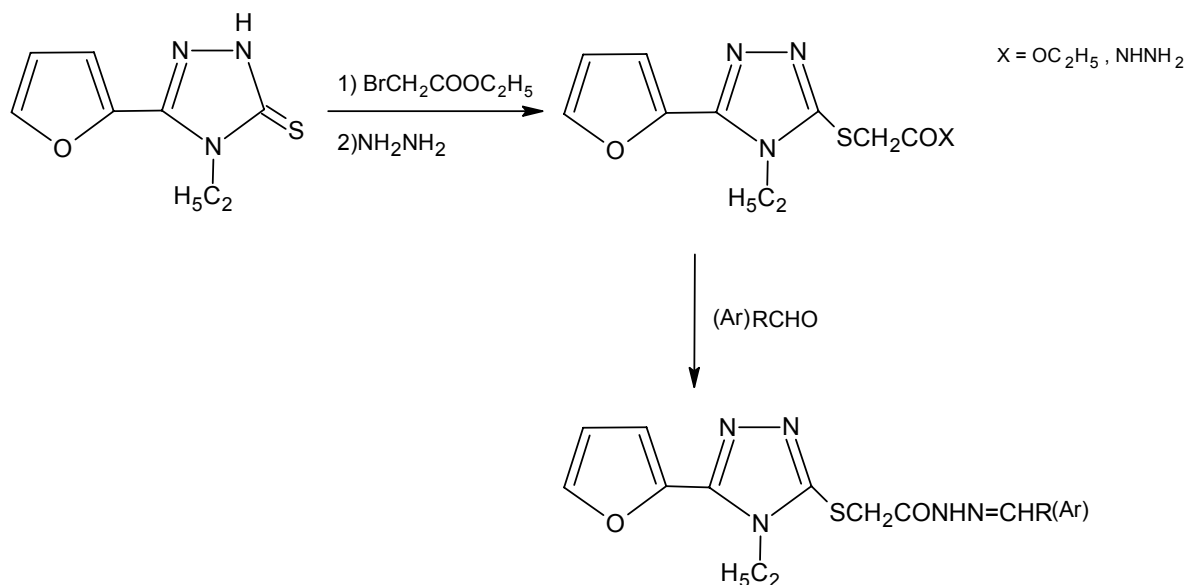
Aynı yıl Nosachenko ve ark., 8-sübtitüeaminoteofilinil-7-asetik asid hidrazidlerini 5-nitrofurfural ve 5-nitrofurilakrolein ile reaksiyona sokarak, hidrazid hidrazon yapısındaki nitrofurilhidrazonları sentezlemişlerdir. İncelemeler sonucu bileşiklerin yüksek oranda antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (97).



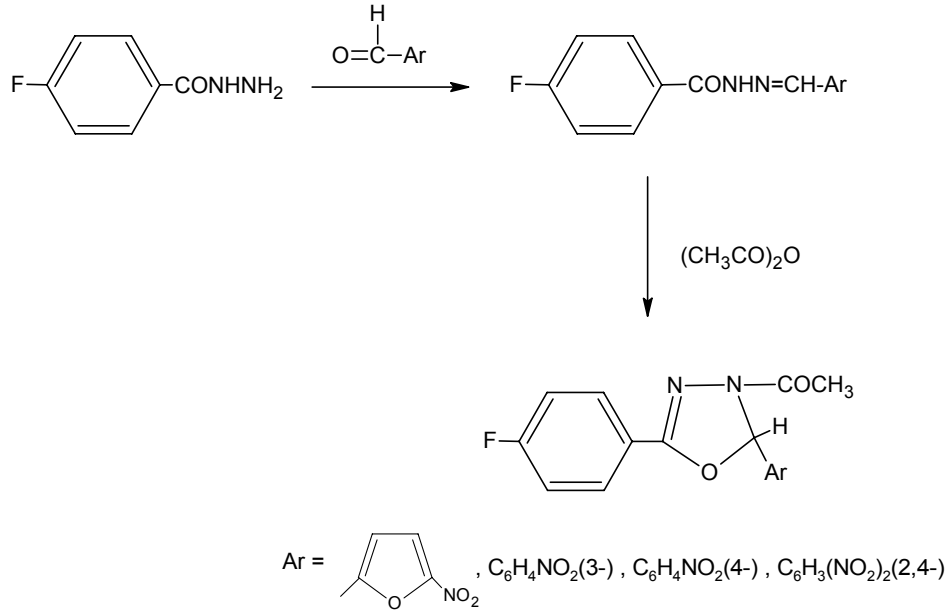
2000 yılında bu kez Ali ve ark.'nın çalışmalarında, 6-benzoil-3-metil-2(1*H*)-kinoksalinon maddesinden hareketle etil kloroasetat ile muamele sonucu ester türevini, sonra bunun hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu hidrazid türevini kazanmış, sonrasında çeşitli aromatik aldehydlerle hidrazid hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Bu bileşikler üzerinde yapılan çalışmalarda, hiçbirinde dikkate değer antimikrobiale aktivite gözlemlenemediklerini belirtmişlerdir (98).



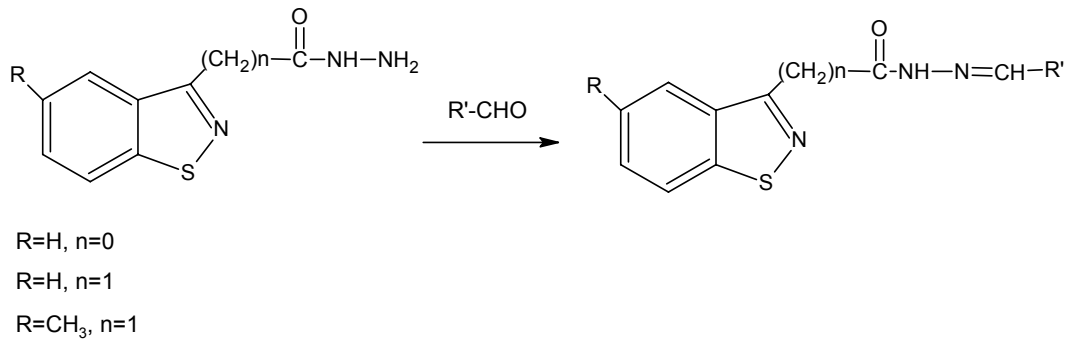
2001 Yılında Ulusoy ve ark., 4-etil-2,4-dihidro-5-(2-furil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ile etil bromoasetatın reaksiyonuyla, etil 5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetat'ı, bununla hidrazin hidratın muamelesi sonucu 5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetik asid hidrazidini, sonrasında bu hidrazidin çeşitli aralifatik ve aromatik aldehydlerle kondensasyonu sonucunda da bir seri N-alkiliden/ariliden-5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetik asid hidrazidi yapısında bileşikler elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşikleri *in vitro* antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivite açısından araştırmışlardır (99).



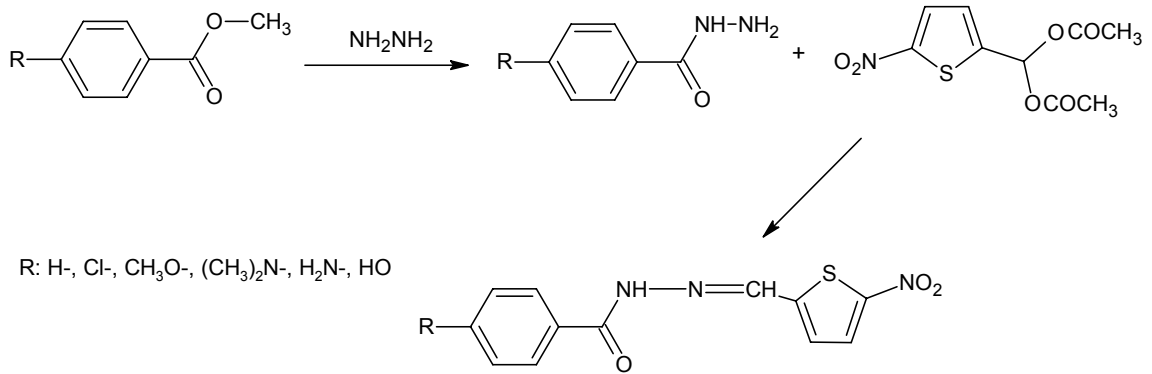
2002 Yılında Rollas ve ark., 4-fluorobenzoik asid hidrazidi aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak hidrazid hidrazonlarını, bunların asetik anhidridle muamelesi sonucu da 1,3,4-oksadiazolinleri sentezlemişler ve bileşikleri antimikrobial aktivite açısından incelemişlerdir. Sonuçta 5-nitro-2-furanil artığı taşıyan hidrazon türevi en aktif bileşik olarak kaydedilmiş ve hidrozon yapısı taşıyan bileşiklerin oksadiazol halkası taşıyan bileşiklere göre daha aktif olduğu saptanmıştır (100).



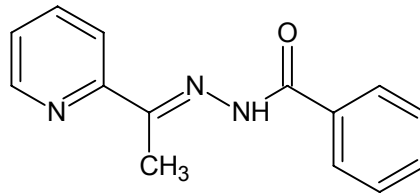
Aynı yıl Vicini ve ark., 1,2-benzisotiyazol hidrazidlerini çeşitli aldehydlerle muamele ederek çok sayıda hidrazon elde etmişler, bileşiklerin antimikrobial aktivitelerini incelemişler ve bunun yanında kantitatif yapı-aktivite ilişkileri üzerinde çalışmışlardır (1).



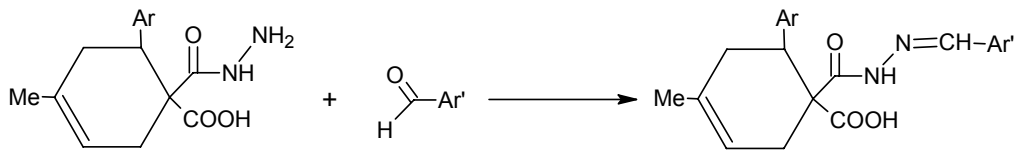
2002 Yılında Rando ve ark., sübstübenzoik asidlerin metil esterlerini hidrazin hidratla muamele ederek hidrazid türevlerini hazırlamış, ardından bu hidrazidleri 5-nitrotiyofen-2-metandiol diasetat ile reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri incelendiğinde çoğu bileşiğin aktif olduğu bildirilmiştir (101).



Patole ve ark. 2003 yılında, benzoil hidrazid ile 2-asetilpiridini reaksiyona sokarak 2-asetilpiridin benzoilhidrazonu sentezlemiş, bileşiğin ve bakır kompleksinin antitüberküloz aktivitesini araştırmışlardır (102).

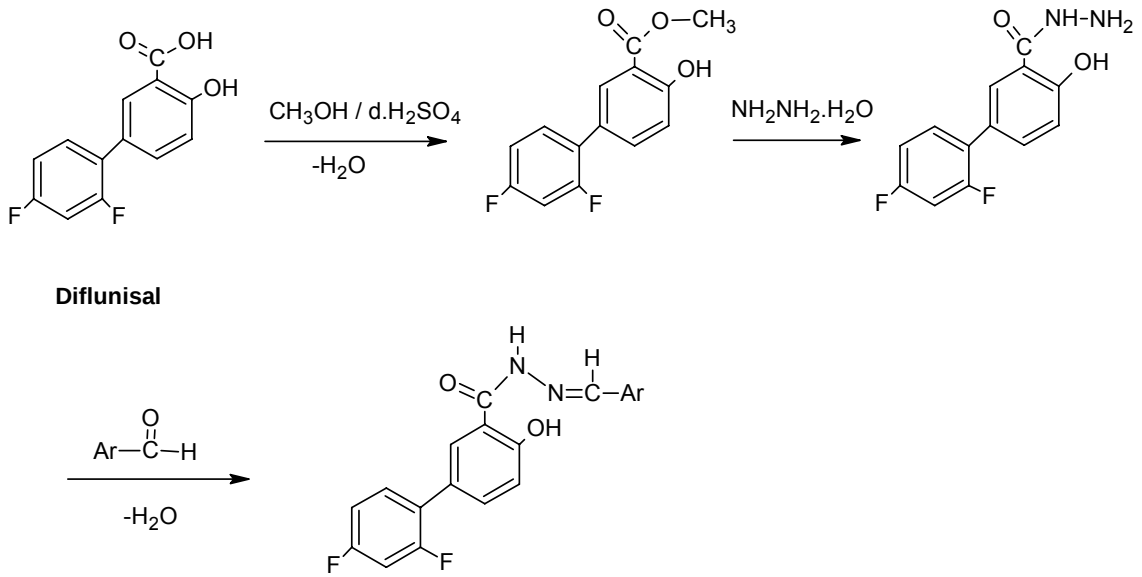


Aynı yıl Tetere ve ark., 2-aril-4-metil-4-sikloheksen-1,1-dikarboksilik asid monohidrazidleri 2-tiyofenkarboksaldehid, 3-piridinkarboksaldehid ve 4-piridinkarboksaldehidle muamele ederek hidrazonları sentezlemişlerdir (103).

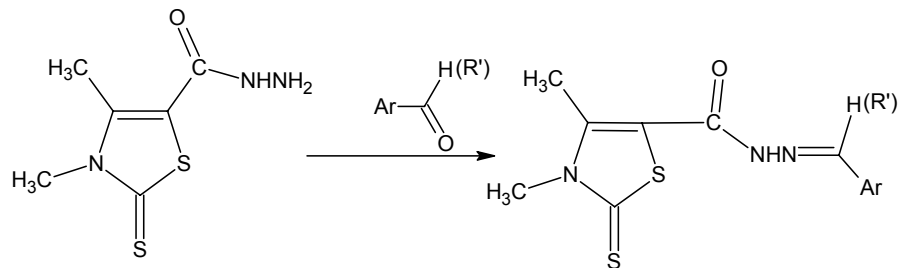


Ar' = 2-tiyenil, 3-piridil, 4-piridil

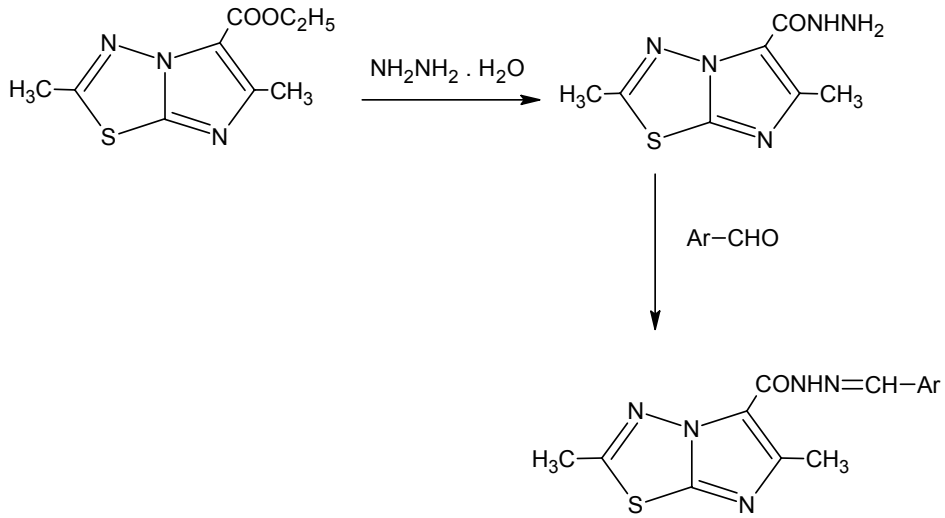
Küçükgül ve ark. aynı yıl analjezik ve antienflamatuar etkili 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asid (diflunisal)'i metanolle esterleştirmiş, hidrazin hidratla muamele sonucu hidrazid türevine geçmiş, hidrazidi çeşitli aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asid (süstitüefenilmetilen)hidrazidleri sentezlemişler ve bileşikleri antibakteriyel, antikonvülsan aktivite açısından incelemişlerdir (10).



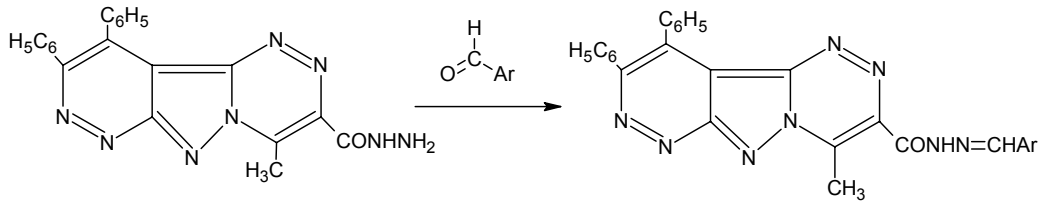
Aynı yıl Dovlatyan ve ark. da, 3,4-dimetil-2-tiyoksotiyazolin-5-karboksilik asid hidrazidinden hareketle, aromatik aldehydler, asetofenon ve p-benzokinonu kullanarak, N-(3,4-dimetil-2-tiyoksotiyazolin-5-ilkarbonil)hidrazon türevi bileşikler elde etmişlerdir (104).



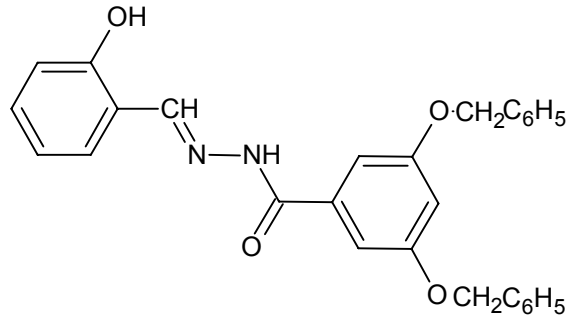
Yine aynı yıl Terzioğlu ve Gürsoy'un çalışmasında, 2,6-dimetilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazid çeşitli aldehydlerle reaksiyona sokularak hidrazid-hidrazonlar olan, 2,6-dimetil-N'-sübstüefenilmetilen-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazidleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser aktiviteleri araştırılmıştır (105).



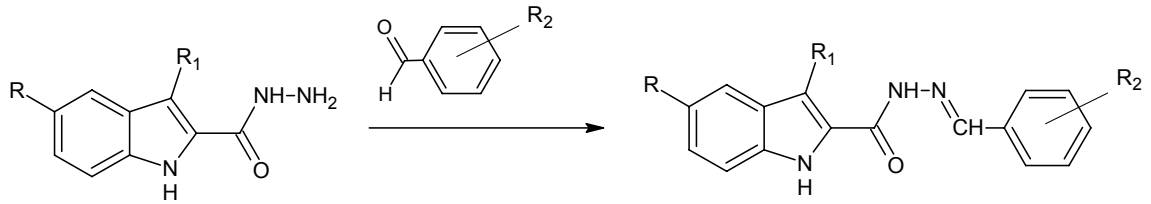
2004 Yılında Deeb ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 4-metil-9,10-difenilpiridazino[3',4':3,4]pirazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazin-3-karbohidrazidi çeşitli aromatik aldehydlerle muamele edilerek hidrazid-hidrazonları sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiaal aktiviteleri incelenmiştir (106).



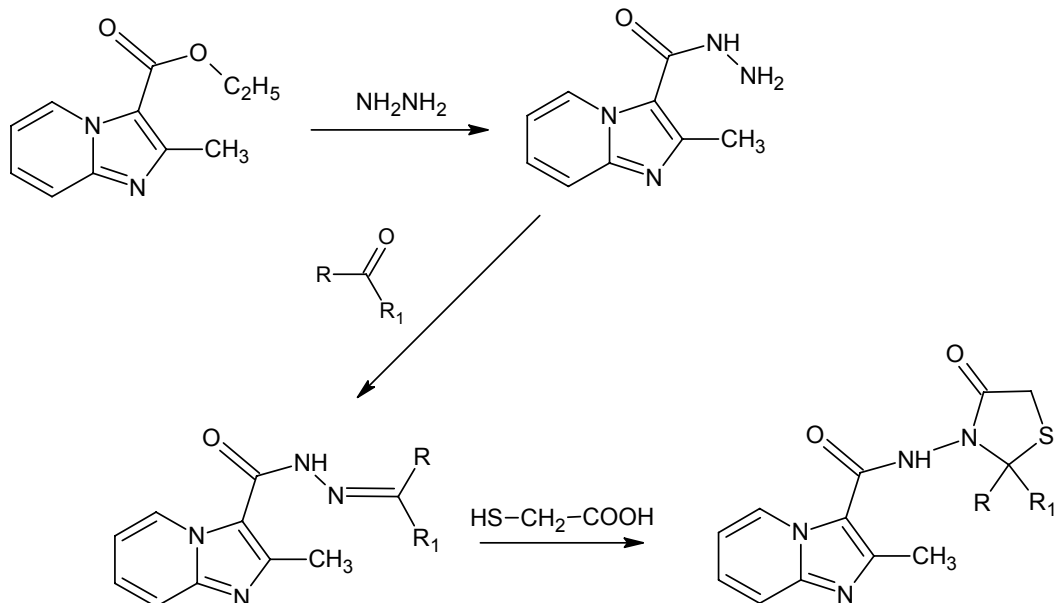
Aynı yıl Zhang, Tang ve ark., metil 3,5-dibenziloksibenzoat ile hidrazin hidratı muamele ederek hidrazid türevini, ardından bu bileşiği salisilaldehid ile reaksiyona sokarak hidrazon türevini elde etmiştir. Sentezlenen bileşikler antioksidatif aktivite yönünden incelenmiştir (107).



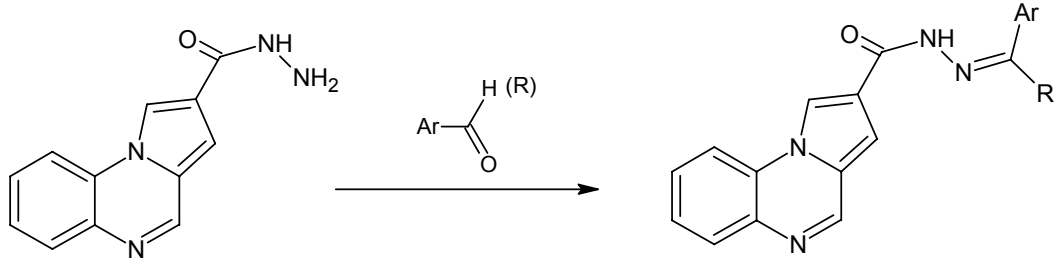
Zhang ve ark.'nın aynı yıl yaptıkları bir çalışmada, 3,5-disübstitüeindol-2-karboksilik asid hidrazidini sübstitübenzaldehydlerle reaksiyona sokarak çeşitli hidrazid hidrazon türevlerini elde etmişler ve bileşiklerin apoptosise sebep olduklarını kaydetmişler (108).



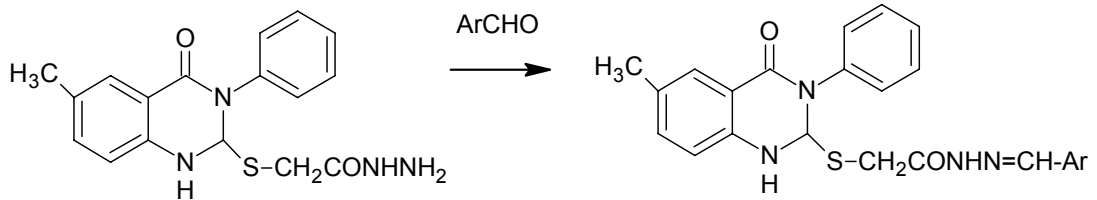
Kasımoğulları ve ark. da aynı yıl, etil 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karboksilatı hidrazinle muamele ederek hidrazid türevini kazanmışlar, ardından bunları çeşitli ketonlarla reaksiyona sokarak hidrazonları elde etmişler, sonrasında merkptoasetik asitle tiyazolidin türevlerine de geçmişlerdir. Sentezlenen bileşikler antitüberküloz aktivite açısından incelendiğinde inaktif oldukları kaydedilmiştir (109).



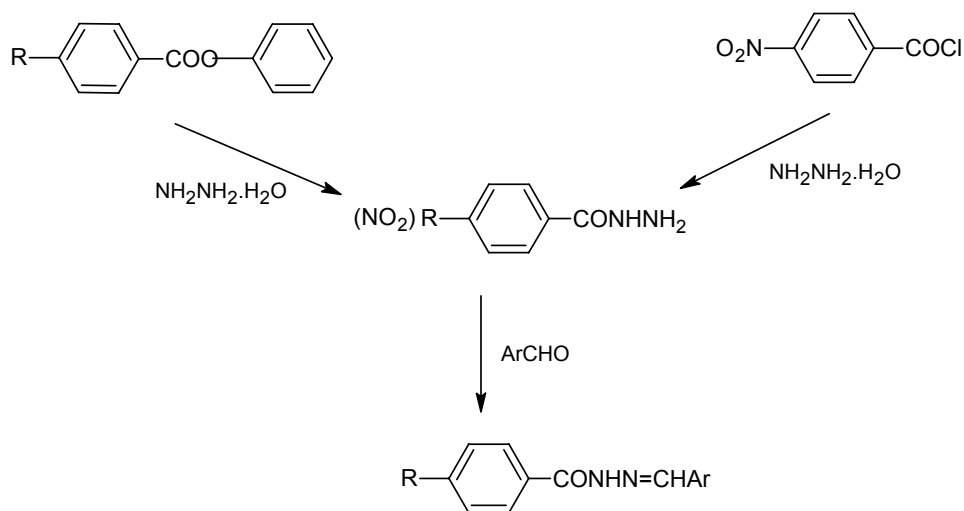
Yine 2004 yılında Guillon ve ark., pirolo[1,2-a]kinoksalin-4-karboksilik asid hidrazidi veya pirolo[1,2-a]kinoksalin-2-karboksilik asid hidrazidini çeşitli aromatik aldehid ya da ketonlarla reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişler ve bileşikleri antimikobakteriyel aktivite yönünden invitro olarak incelemişlerdir (110).



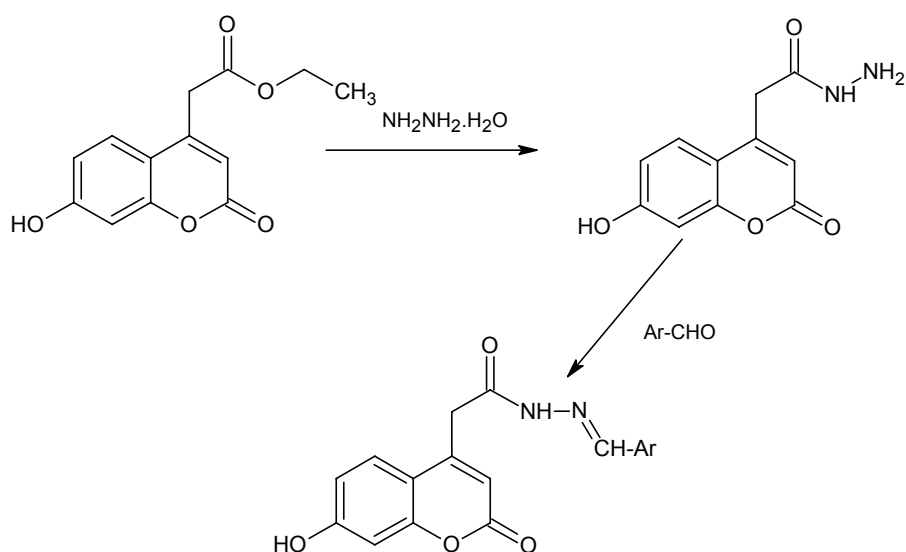
2005'te Gürsoy ve ark. 3-fenil-6-metil-4(3H)-kinazolinon-2-il-merkptoasetik asid hidrazidi'nin çeşitli aldehidlerle reaksiyonu sonucu 3-fenil-6-metil-4(3H)-kinazolinon-2-il-merkptoasetik asid arilidenhidrazidlerini elde etmişler ve bileşikleri antibakteriyel, antifungal ve antitüberküloz aktiviteleri yönünden incelemişlerdir (111).



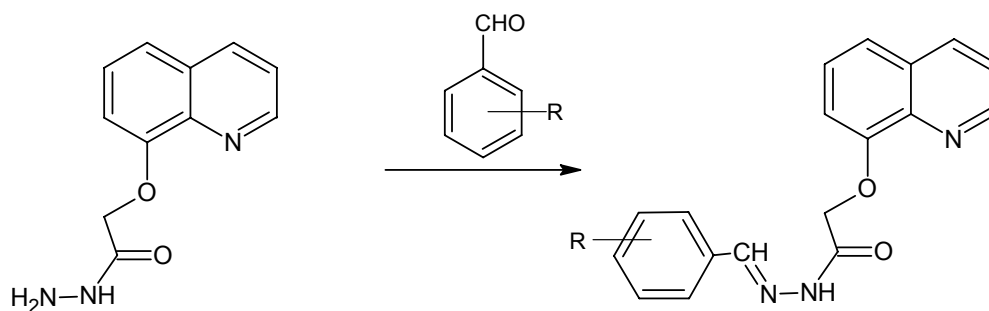
2006'da Koçyiğit Kaymakçıoğlu ve ark., 4-süstitüe fenil benzoattan hareketle hidrazin hidrat ile 4-süstitüebenzoik asid hidrazidlerini elde etmişlerdir. 4-nitrobenzoik asid hidrazidi için ise 4-nitrobenzoil klorür ile hidrazin hidratı reaksiyona sokmuşlardır. Sentezlenen bileşikler değişik süstitüelaldehidlerle kondanse edilerek hidrazon türevleri elde edilmiştir. Antimikobakteriyel aktiviteleri incelenen bileşikler arasında en aktif olanı, 4-fluorobenzoik asid [((5-nitro)tiyofen-2-il)metilen]hidrazid olarak bildirilmiştir (2).



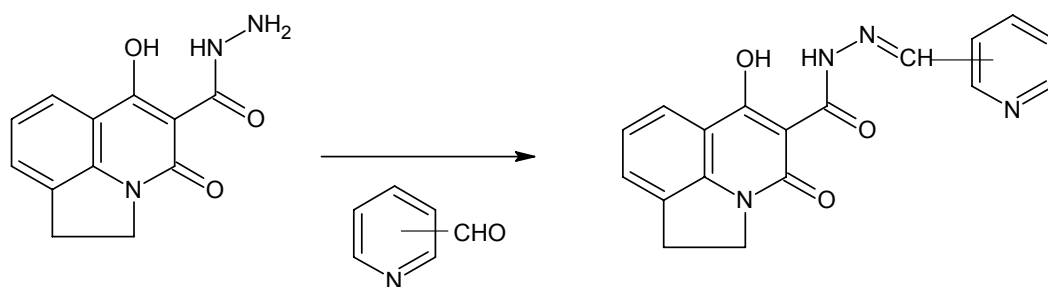
Aynı yıl Cacic ve ark., (7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-il)asetik asid etil esterini hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazid türevini, bunu da farklı aromatik aldehidlerle reaksiyona sokarak hidrazid hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir (112).



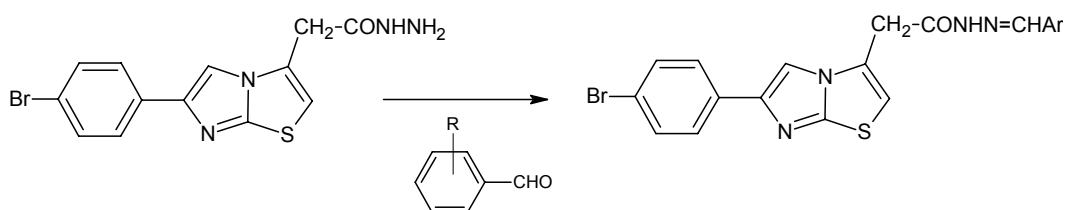
Aynı yıl Ahmed ve ark., etil (kinolin-8-iloksi)asetatı hidrazin hidratla muamele ederek 2-(kinolin-8-iloksi)asetohidrazidi elde etmişler, sonrasında bu bileşiği de sübstitübenzaldehydlerle reaksiyona sokarak hidrazid-hidrazonları sentezlemişlerdir (113).



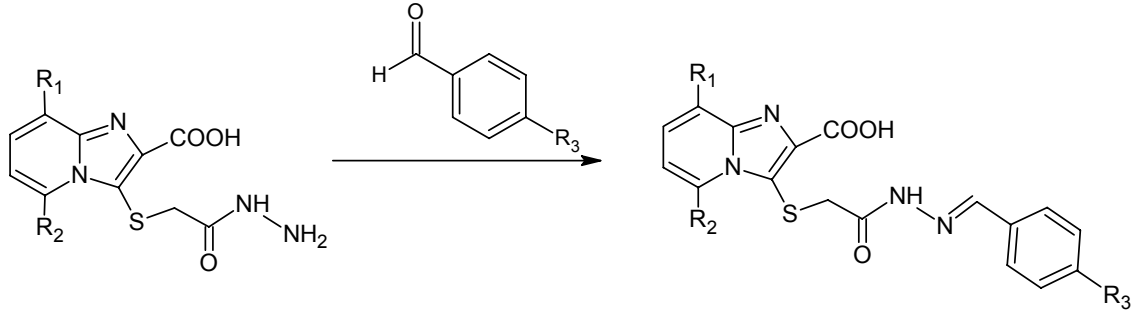
2007 Yılında Ukrainets ve ark., 1-hidroksi-3-okso-5,6-dihidro-3*H*-pirolo[3,2,1-*ij*]kinolin-2-karboksilik asid hidrazidini (2-,3-,4-) piridilaldehidlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevini kazanmışlar ve bunların antitüberküloz aktivitelerini araştırmışlardır (114).



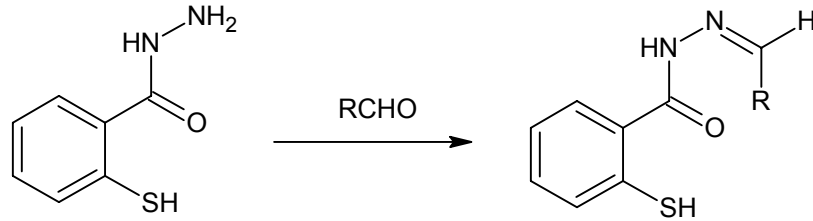
Aynı yıl Gürsoy ve ark., çalışmalarında [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidini kullanmışlar ve bileşiği çeşitli benzaldehidlerle reaksiyona sokarak bir seri hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden 4-hidroksi türevinin dikkate değer antikanser aktivite gösterdiği belirtilmiştir (115).



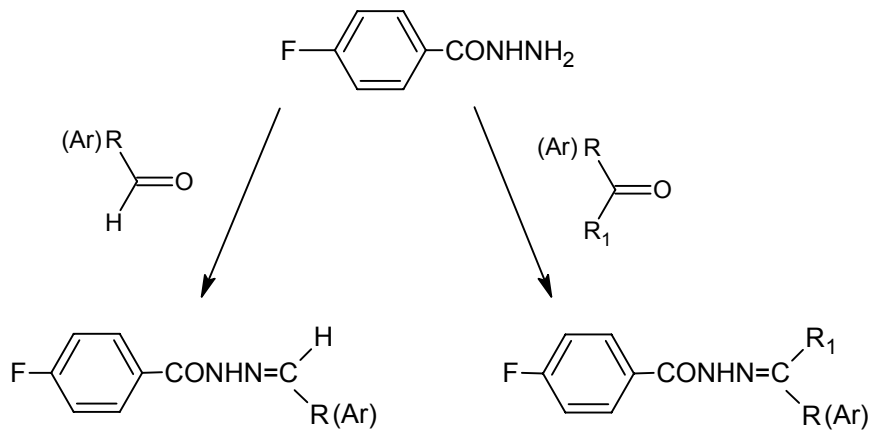
2008 Yılında Kaplancikli ve ark., etil 2-[(2-karboksiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)sülfanil]asetattan hareketle, hidrazin hidrat ile muamele sonucu 2-[(2-karboksiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)sülfanil]asetik asid hidrazidi sentezlemiş ve bunu çeşitli benzaldehidlerle reaksiyona sokarak N-(ariliden)-2-[(2-karboksiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)sülfanil]asetik asid hidrazid türevlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri incelenmiştir (116).



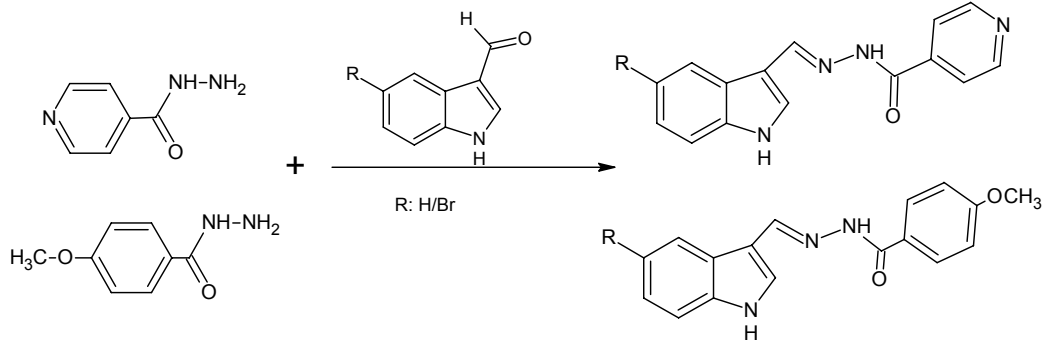
Aynı yıl Ershov ve ark., tiyosalisilik asid hidrazidi ve alifatik aldehydleri reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (117).



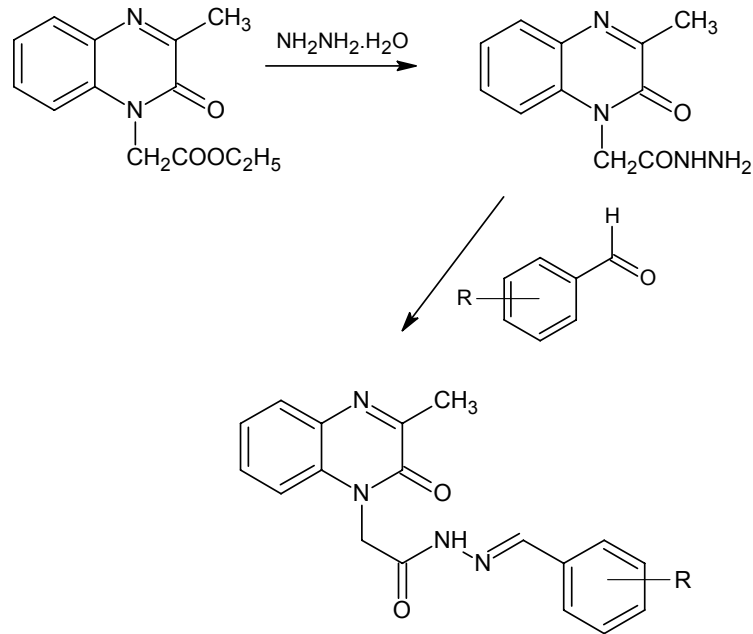
2009'da Koçyiğit Kaymakçioğlu ve ark., 4-fluorobenzoik asid hidrazidi ile çeşitli aldehid ve ketonları reaksiyona sokarak, 4-fluorobenzoik asid (süstitüemetilen / etiliden) hidrazidlerini elde etmişler ve bileşikleri antitüberküloz aktivite yönünden incelemişlerdir (118).



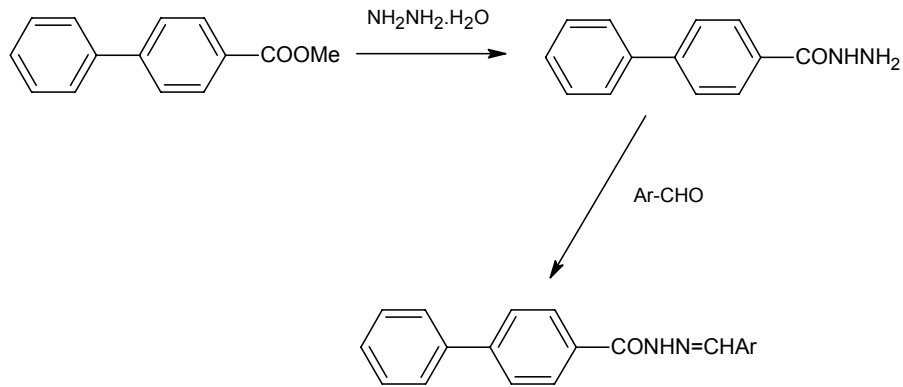
Aynı yıl Gürkok ve ark., isonikotinik asid hidrazidini veya anisik asid hidrazidini, 1*H*-indol-3-karboksaldehid veya 5-bromo-1*H*-indol-3-karboksaldehid ile reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini kazanmışlar ve bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir (119).



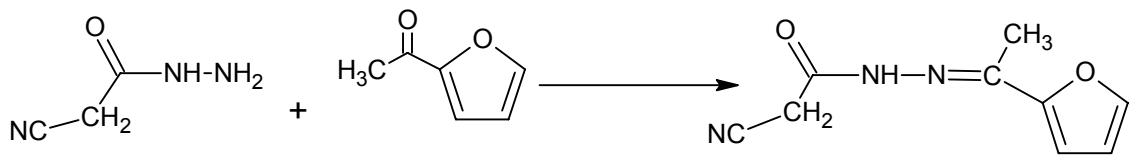
Rao ve ark. da aynı yıl, etil 2-(3-metil-2-oksokinoksalin-1(2*H*)-il)asetatı hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazid türevini, ardından da bu bileşiği çeşitli sübstitübenzaldehydlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerine bakılmıştır (120).



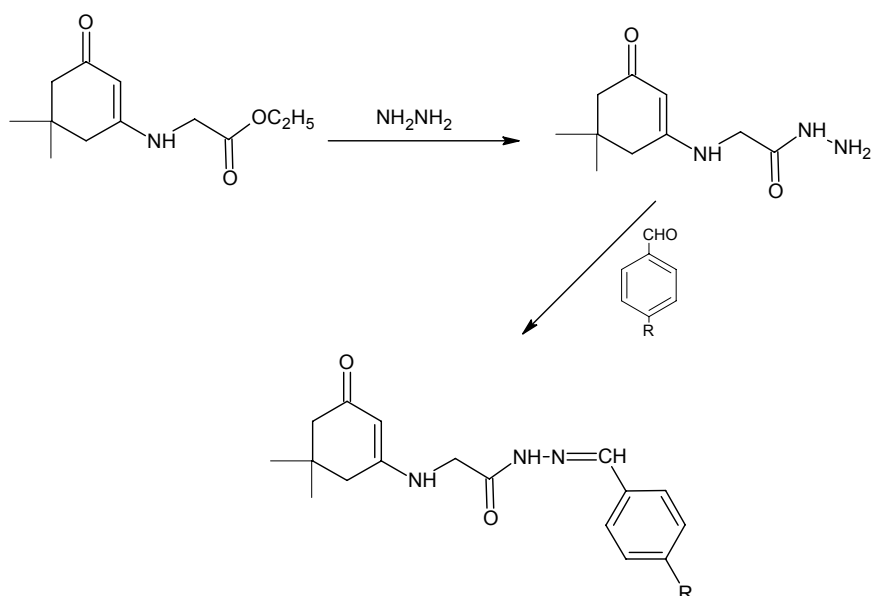
Yine 2009 yılında Aakashdeep ve ark., önce bifenil-4-karboksilik asidin metanol ve sülfürik asitle metil esterini hazırlayıp ardından hidrazin hidratla hidrazid türevini, sonrasında da farklı aromatik aldehydlerle hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Çalışmalarında elde edilen hidrazid-hidrazonların antiinflamatuvar aktivitelerini incelemişlerdir (121).



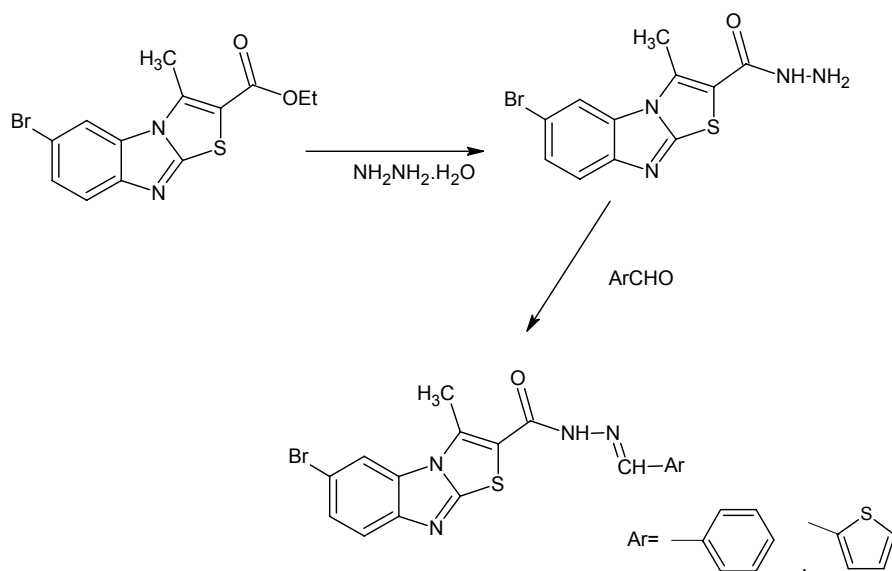
Mohareb ve ark. da aynı yıl, 2-siyanoasetohidrazidi 2-asetilfuran ile reaksiyona sokarak 2-siyano-N'-[1-(furan-2-il)etiliden]asetohidrazid türevini elde etmişlerdir. Bileşiğin antimikrobial etki gösterdiği belirtilmiştir (6).



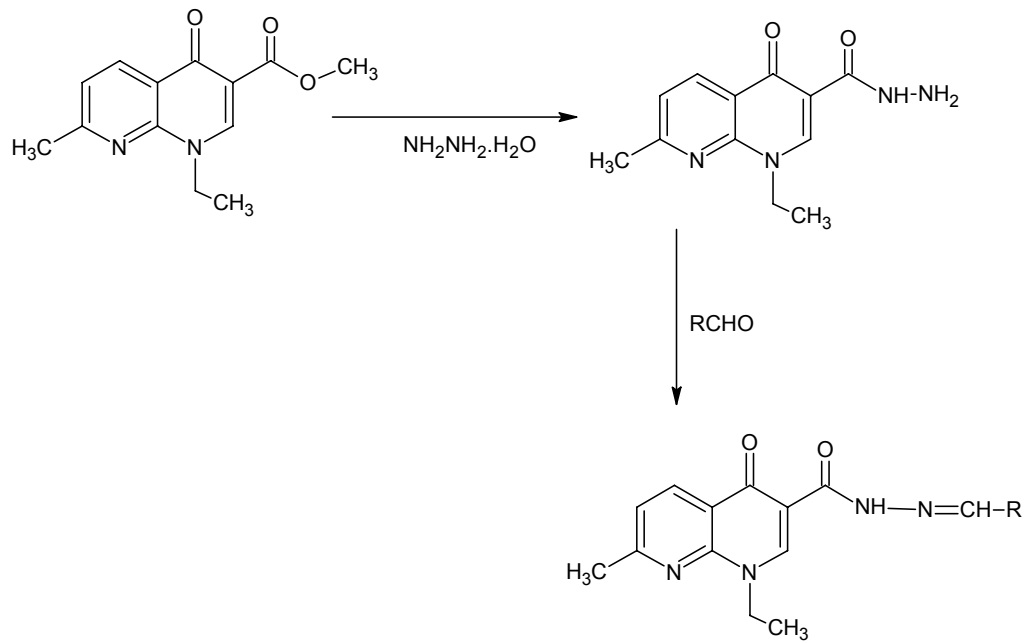
2009'da El-Sabbagh ve ark., etil 2-(5,5-dimetil-3-oksosikloheks-1-enilamino)asetatı hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazid türevine geçmiş, ardından bu bileşiği süstitübenzaldehydlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antiviral aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (122).



Aynı yıl Abdel-Aziz ve ark., etil 6-bromo-3-metil-1,3-tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-2-karboksilatın hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu hidrazid türevini oluşturmuş, hidrazidin aromatik aldehydlerle reaksiyonu sonucunda da hidrazid-hidrazonları elde etmişlerdir (123).



2010 yılında Aggarwal, Kumar ve ark., nalidiksik asidin (1-etil-7-metil-4-okso-[1,8]naftiridin-3-karboksilik asid) önce metil esterini ardından da hidrazin hidratla hidrazidini kazanmışlar ve bu bileşikleri çeşitli aldehidlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişler. Sentezlenen bileşiklerin antifungal, insektisidal ve nitrifikasyon inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir (124).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

p-Aminosalisilik asid (Aldrich), hidrazin hidrat (Merck), derişik sülfürik asid (Merck), metanol (Merck), 4-siyanobenzaldehid (Merck), 2-klorobenzaldehid (Ferakberlin), 4-klorobenzaldehid (Merck), 4-florobenzaldehid (Fluka), 4-bromobenzaldehid (Merck), 4-metilbenzaldehyd (Merck), 4-etilbenzaldehyd (Aldrich), 2,6-diklorobenzaldehid (Fluka), 2,6-diflorobenzaldehid (Aldrich), 4-metiltiyobenzaldehid (Merck), 3-bromobenzaldehid (Fluka), 2-kloro-6-florobenzaldehid (Aldrich), 4-benziloksibenzaldehid (Merck), 4-kloro-3-nitrobenzaldehyd (Aldrich).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1601
İnfrared Spektrofotometre	Shimadzu IR Affinity-1 FTIR Spectrophotometer
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre	Varian ^{UNITY} INOVA (500 MHz)
Kütle Spektrometre	Finnigan LCQ Advantage Max
Elementel Analiz Cihazı	Thermo Finnigan Flash EA 1112
Erime Derecesi Cihazı	Büchi Melting Point B-540

* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

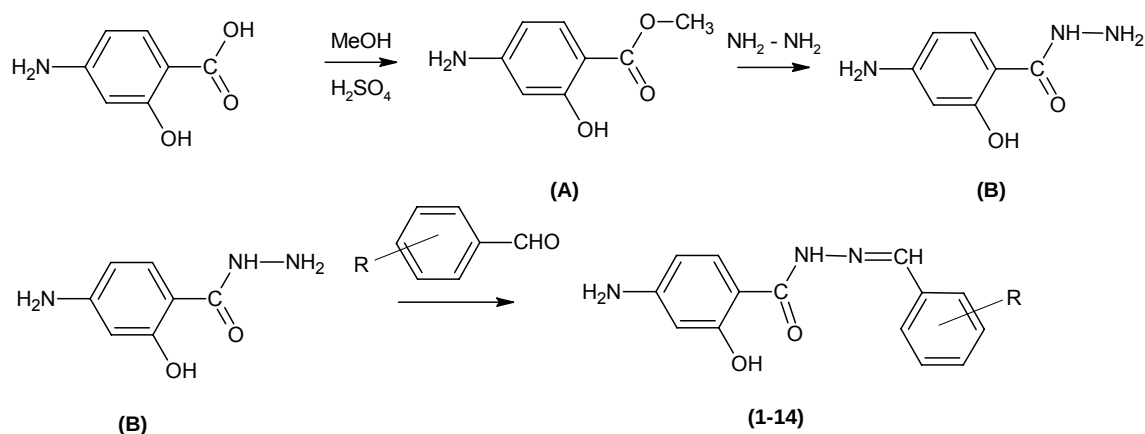
3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silica gel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış alüminyum plaklarda (Merck 1.05554) mobil faz olarak kloroform : metanol (90:10) çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir.

Lekelerin belirlenmesi: UV ışık (254 nm) altında maddelere ait lekeler mor renkli olarak görülmüştür.

3.3. Sentez Yöntemi

3.3.1. Genel Sentez Şeması



3.3.2. Metil p-aminosalisilat (A)

12,3 g (0,08 mol) p-Aminosalisilik asid, 150 ml metanol içinde çözülür, üzerine 20 ml %98 lik H₂SO₄ soğukta ve damla damla eklenir. 24 Saat süreyle elektrikli ısıtıcıda geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Isıtma sonunda karışım oda sıcaklığında soğumaya bırakılır ve NaHCO₃ ile nötralize edilir. Çökelti süzülür ve soğuk suyla yıkanır. Verim: %84. Erime derecesi: 120-121 °C. Açık sarı renkte katı maddedir.

3.3.3. p-Aminosalisilik asid hidrazidi (B)

8 g (0,047 mol) Metil p-aminosalisilat, 6 ml %90 lık hidrazin hidrat ile geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 30 dakika ısıtılır, sürenin sonunda 4 ml daha hidrazin hidrat eklenir ve 1 saat ısıtılır, oluşan ürün etanolden billurlandırılır.

3.3.4. p-Aminosalisilik asid hidrazid hidrazonları (1-14)

0,5-2 g (0,003-0,012 mol) p-Aminosalisilik asid hidrazidi (**B**) 10-20 ml %96'lık etanolde çözülür. Üzerine %96'lık etanolde çözülmüş, hidrazide ekivalen mol miktardaki aldehid eklenerek su banyosunda 40 dakika-2 saat arasında süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Oluşan katı ürün etanol ile yıkanır. Gerekirse %96'lık etanolden billurlandırma yapılır.

4. BULGULAR

4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular

4.1.1. p-Aminosalisilik asid hidrazidi (B)

10 g (0,06 mol) Madde A ve 7 ml hidrazin hidrattan 3.3.3 de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim: %65. Erime derecesi: 194-198 °C'dır. Açık kahverengi toz maddedir.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,50

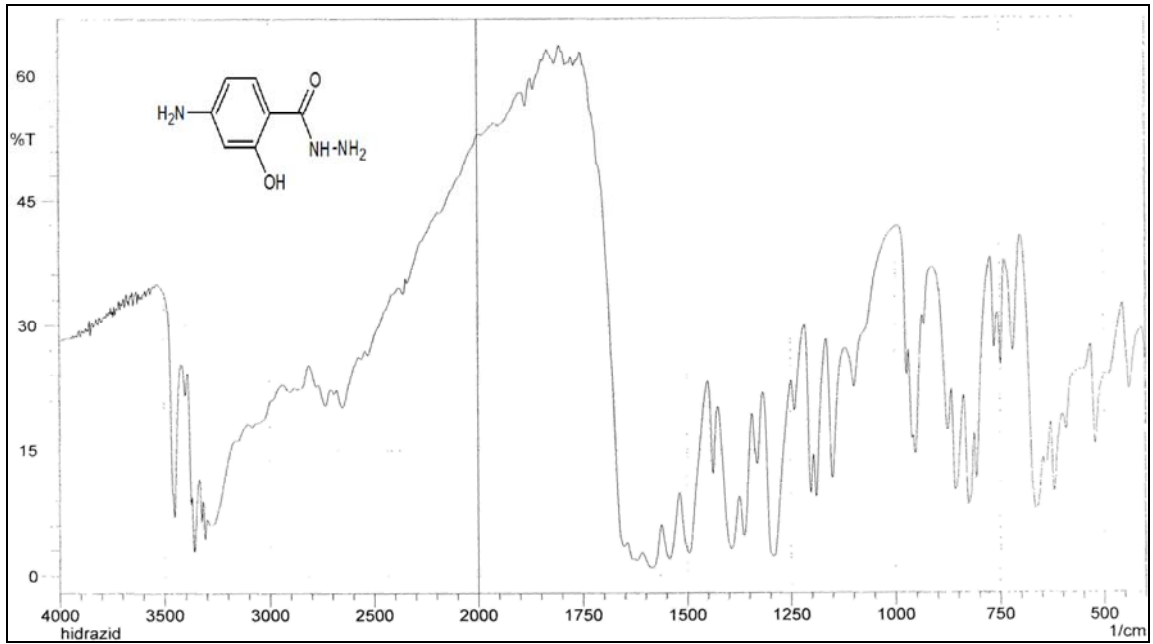
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ) :

236,0 nm (ϵ 13143); 279,0 nm (ϵ 17749); 307,5 nm (ϵ 18879).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

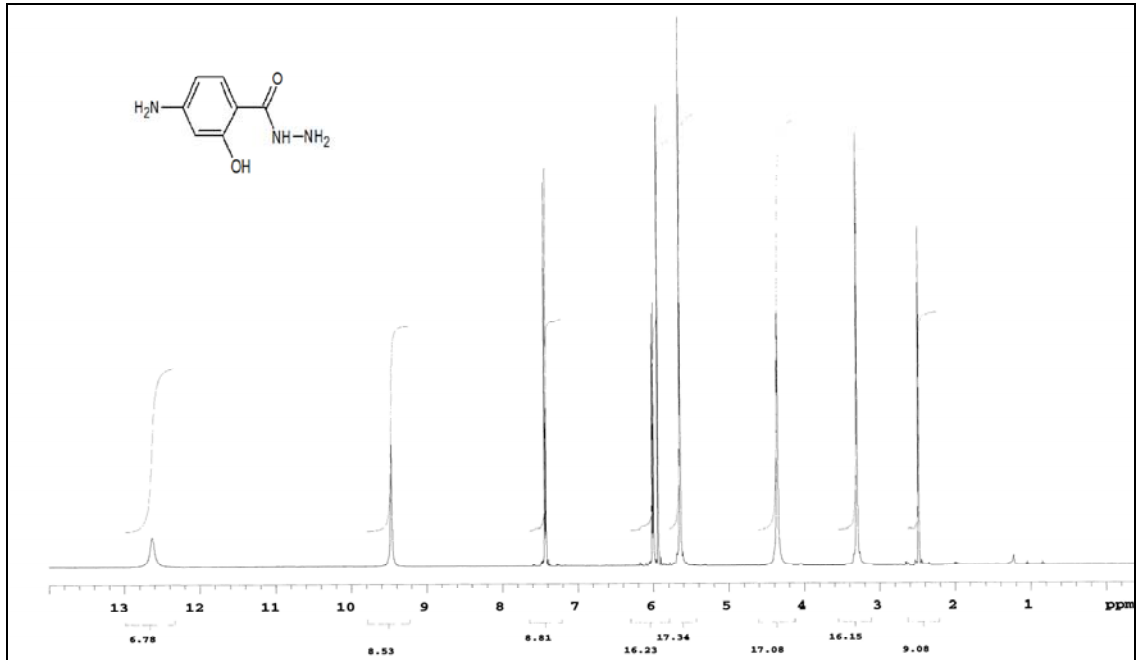
3452, 3358, 3323, 3307, 3282, 3265 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3155, 3082, 3047 (aromatik C-H gerilme bandları); 1620 (amid I, C=O gerilme bandı); 1583, 1552, 1514, 1498 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1361,1238 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları), 1267 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı).



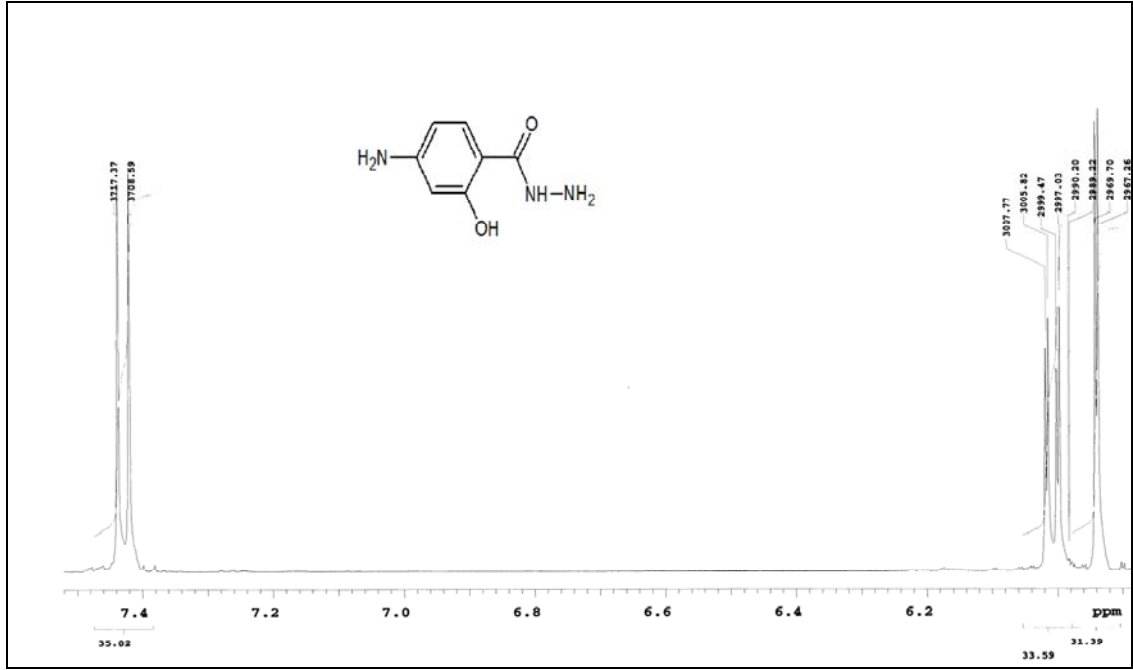
Şekil 4-1: Madde B'nin IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

4,36 (s, 2H, hidrazid NH_2); 5,65 (s, 2H, Ar- NH_2); 5,94 (d, 1H, $J=2,44$ Hz, $\text{H}_2\text{N-Ph C}_3\text{-H}$); 5,99; 6,02 (2d, 1H, $J=2,44$; 1,95 Hz $\text{H}_2\text{N-Ph C}_5\text{-H}$); 7,43 (d, 1H, $J=8,78$ Hz, $\text{H}_2\text{N-Ph C}_6\text{-H}$); 9,47 (s, 1H, CONH); 12,63 (s, 1H, OH)



Şekil 4-2: Madde B'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (ppm)



Şekil 4-3: Madde B'nin ^1H -NMR Spektrumu (5,90-7,50ppm)

4.1.2. 4-amino-N'-[(4-siyanofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (1)

2 g (0,012 mol) Madde **B** ve 1,57 g (0,012 mol) 4-siyanobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yönteme göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 3 g (%89,55). Pamuk görünümünde açık sarı katı maddedir. Erime derecesi: 263,1-264,1 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Metanol, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,47

Analiz : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (280,281) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	64,28	4,32	19,99
Bulunan	64,21	4,45	20,04

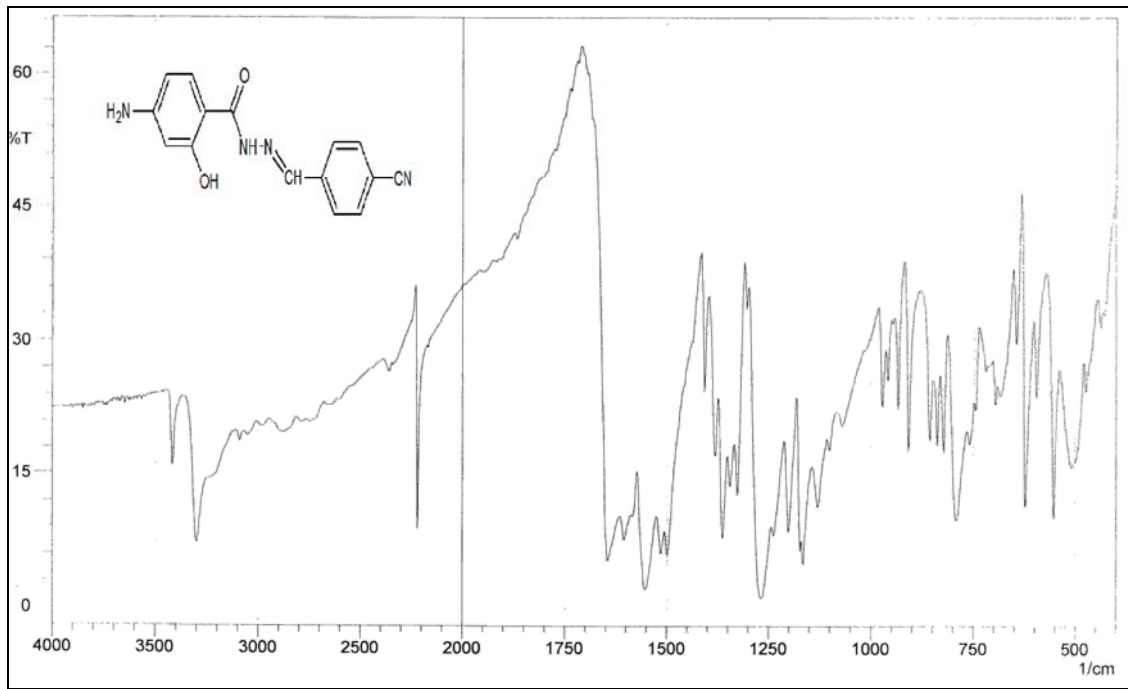
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ) :

231,5 nm (ϵ 14014); 286,5 nm (ϵ 16515); 353,0 nm (ϵ 41355).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

3415, 3300 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3122, 3089, 3053 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 2220 (C≡N gerilme bandı); 1645 (amid I, C=O gerilme bandı); 1604 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1583, 1552, 1514, 1498 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1361, 1238 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1267 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 856, 823 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon); 839 (aromatik 1,4- disüstitüsyon).



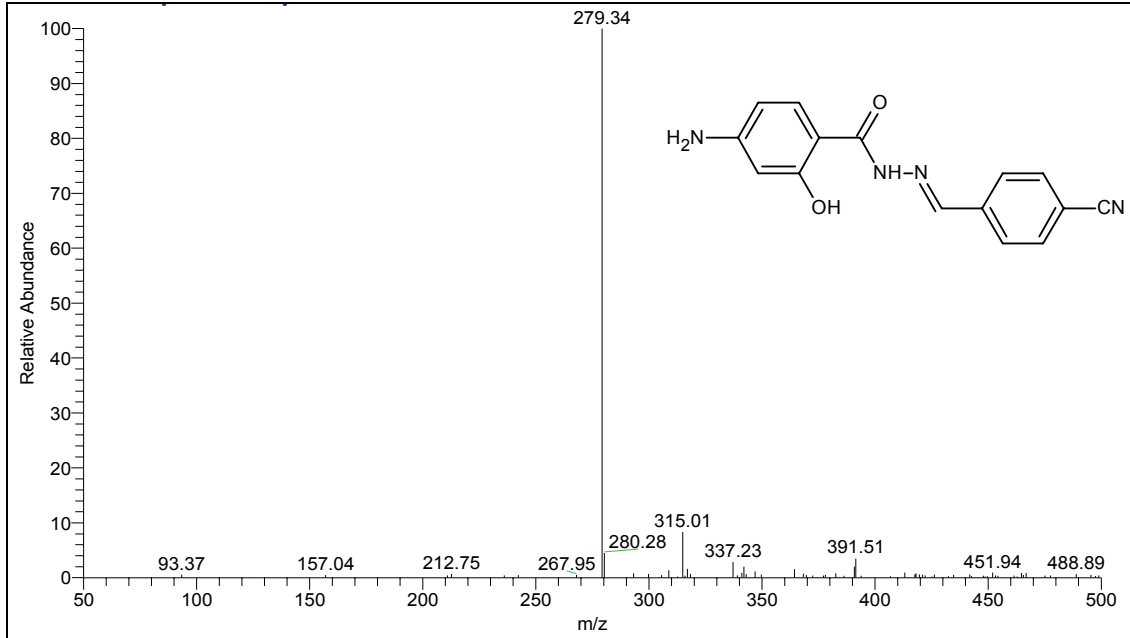
Şekil 4-4: Madde 1'in IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

5,96 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,02 (d, 1H, J=1,95 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,12; 6,14 (2d, 1H, J=1,95; 1,95 Hz H₂N-Ph C₅-H); 7,64 (d, 1H, J=8,30 Hz, H₂N-Ph C₆-H); 7,84-7,92 (m, 4H, ariliden C_{2,3,5,6}-H); 8,43 (s, 1H, N=CH); 11,71 (s, 1H, CONH); 12,29 (s, 1H, OH).

ESI (-) MS m/z (%)

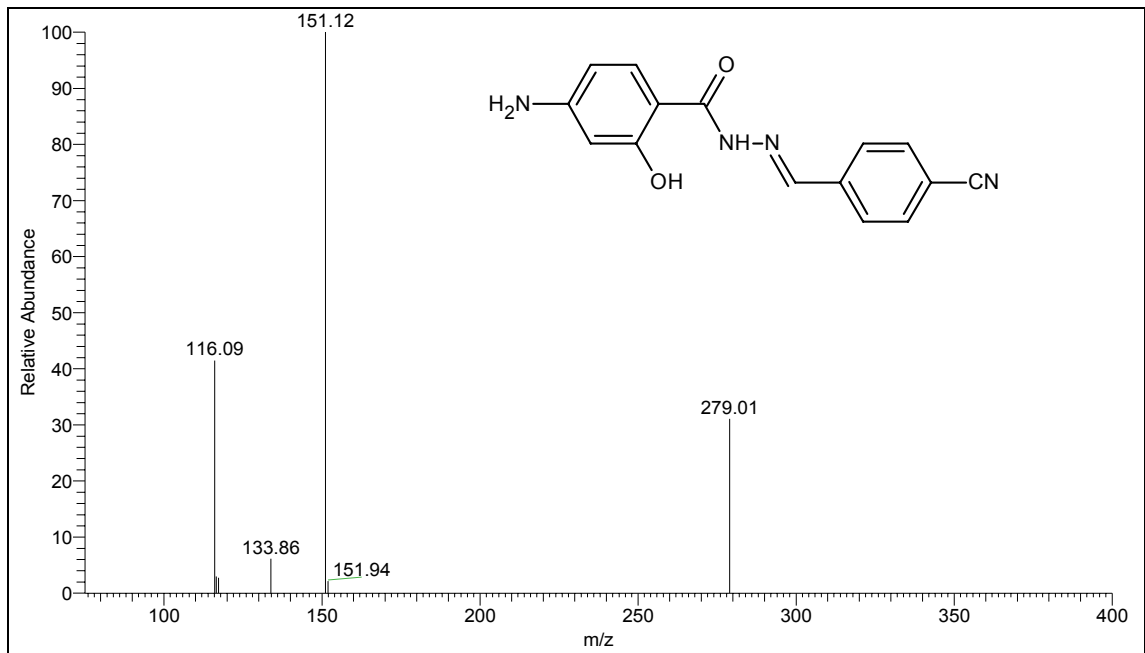
315,01 (8,27); 279,34 ([M-H]⁻, 100).



Şekil 4-7: Madde 1'in Kütlesi Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

279,01 ([M-H]⁻, 31,03); 151,12 (100); 116,09 (41,43).



Şekil 4-8: Madde 1'in Kütlesi Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.3. 4-amino-N'-[(2-klorofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (2)

2 g (0,012 mol) Madde **B** ve 1,68 g (0,012 mol) 2-klorobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 3,20 g (%92,33). Açık sarı renkte ince kristaller halindedir. Erime derecesi: 239,4-243,4 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Metanol, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,575

Analiz : C₁₄H₁₂ClN₃O₂ (289,717) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	58,04	4,17	14,50
Bulunan	57,94	4,29	14,85

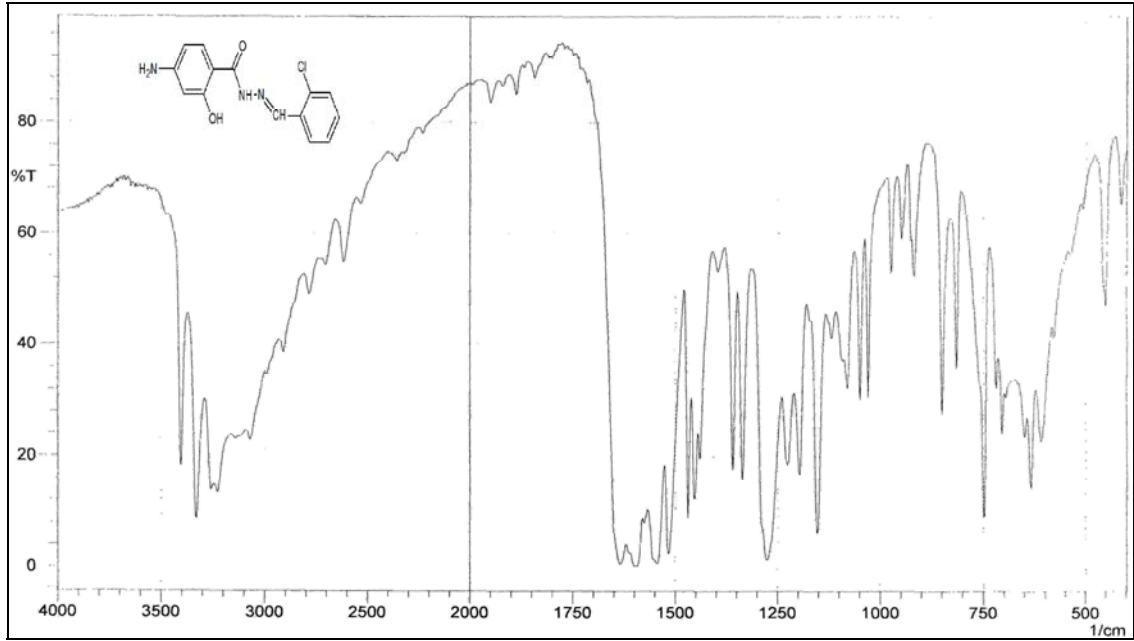
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ) :

230,0 nm (ϵ 18322); 278,8 nm (ϵ 15774); 340,2 nm (ϵ 53974).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

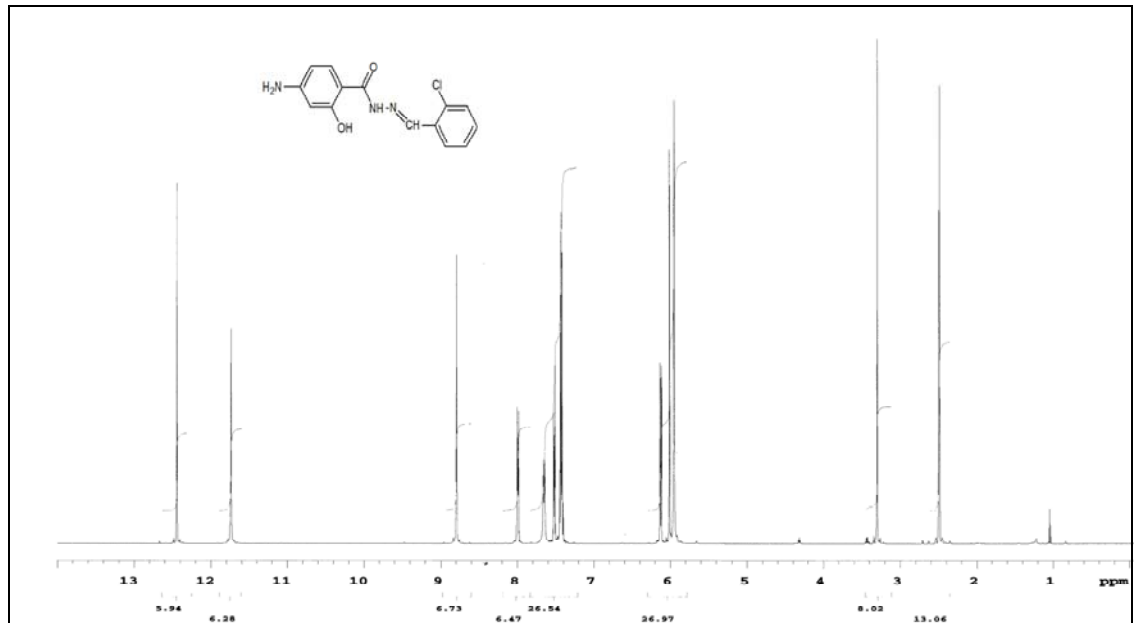
3404, 3331 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3257, 3226, 3070 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1600 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1593, 1575, 1543, 1516 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1359, 1226 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1276 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 815 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon); 750 (aromatik 1,2-disüstitüsyon).



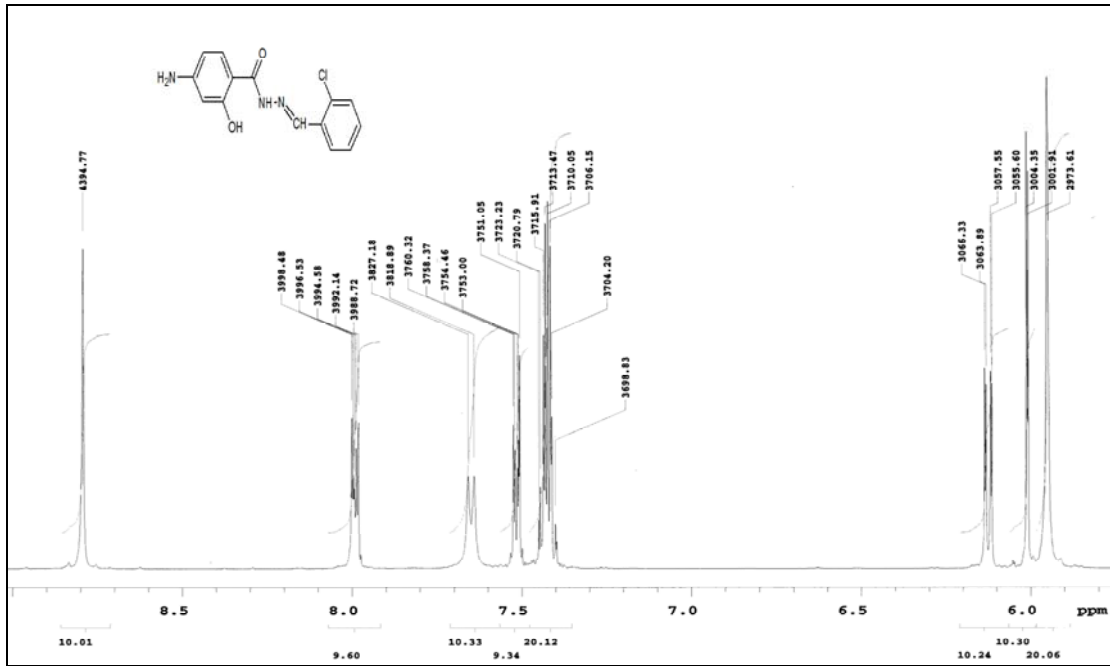
Şekil 4-9: Madde 2'nin IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

5,95 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, J=2,44 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,12; 6,13 (2d, 1H, J=2,44; 1,95 Hz H₂N-Ph C₅-H); 7,39-7,53 (m, 3H, ariliden C_{3,4,5}-H); 7,65 (d, 1H, J=8,30 Hz H₂N-Ph C₆-H); 7,98-8,02 (m, 1H, ariliden C₆-H); 8,79 (s, 1H, N=CH); 11,74 (s, 1H, CONH); 12,44 (s, 1H, OH).



Şekil 4-10: Madde 2'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (ppm)



Şekil 4-11: Madde 2'nin ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,90 ppm)

4.1.4. 4-amino-N'-[(4-klorofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (3)

0,5 g ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) Madde **B** ve 0,42 g ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) 4-klorobenzaldehyden 3.3.4 de verilen genel yöntemle sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 0,75 g (%86,6). Parlak açık sarı ince kristaller halindedir. Erime derecesi: 253,1-254,1 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,53

Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (289,717) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	58,04	4,17	14,50
Bulunan	58,04	4,51	14,56

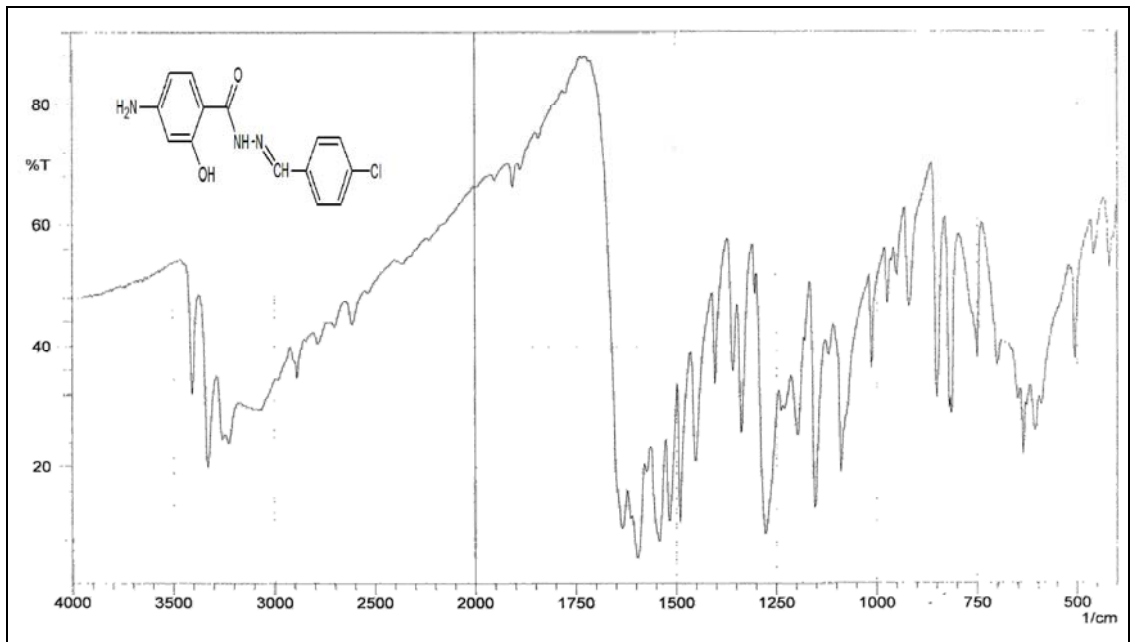
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ):

231,0 nm (ϵ 13147); 281,4 nm (ϵ 12573); 340,6 nm (ϵ 43075).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

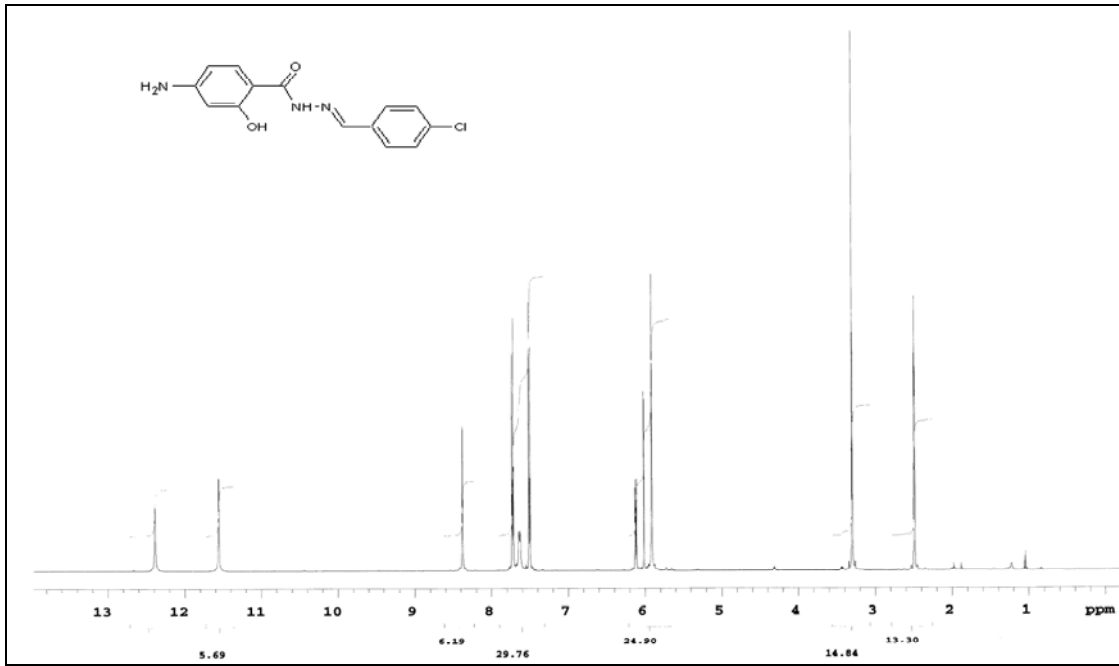
3406, 3329 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3257, 3226, 3130, 3099, 3064 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1597 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1573, 1543, 1516 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1336, 1228 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1276 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 813 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon), 821 (1,4-disüstitüsyon).



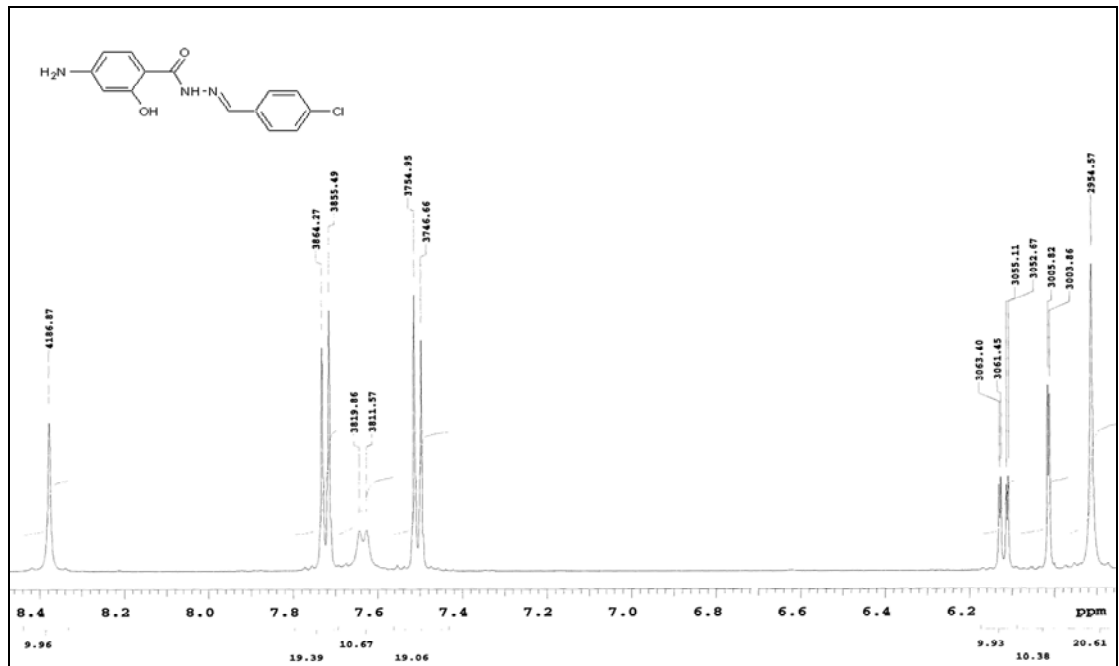
Şekil 4-12: Madde 3'ün IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

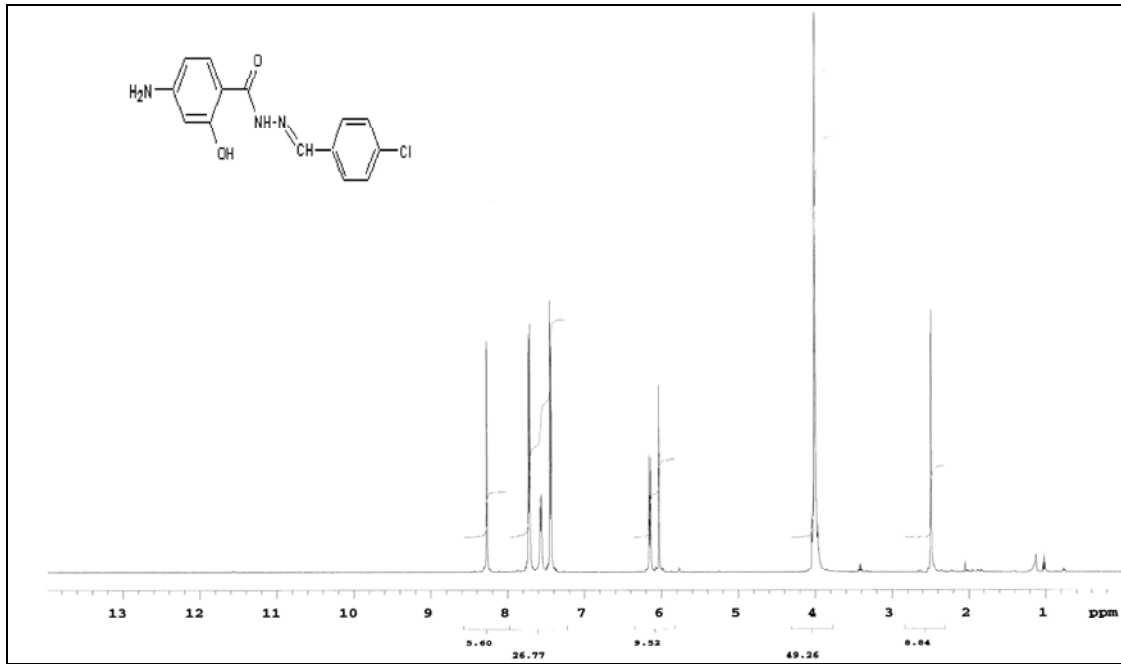
5,91 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,11; 6,13 (2d, 1H, $J=2,44$; 1,95 Hz H₂N-Ph C₅-H); 7,50 (d, 2H, $J=8,30$ Hz, ariliden C_{3,5}-H); 7,64 (d, 1H, $J=8,30$ Hz H₂N-Ph C₆-H); 7,72 (d, 2H, $J=8,80$ Hz, ariliden C_{2,6}-H); 8,38 (s, 1H, N=CH); 11,56 (s, 1H, CONH); 12,39 (s, 1H, OH)



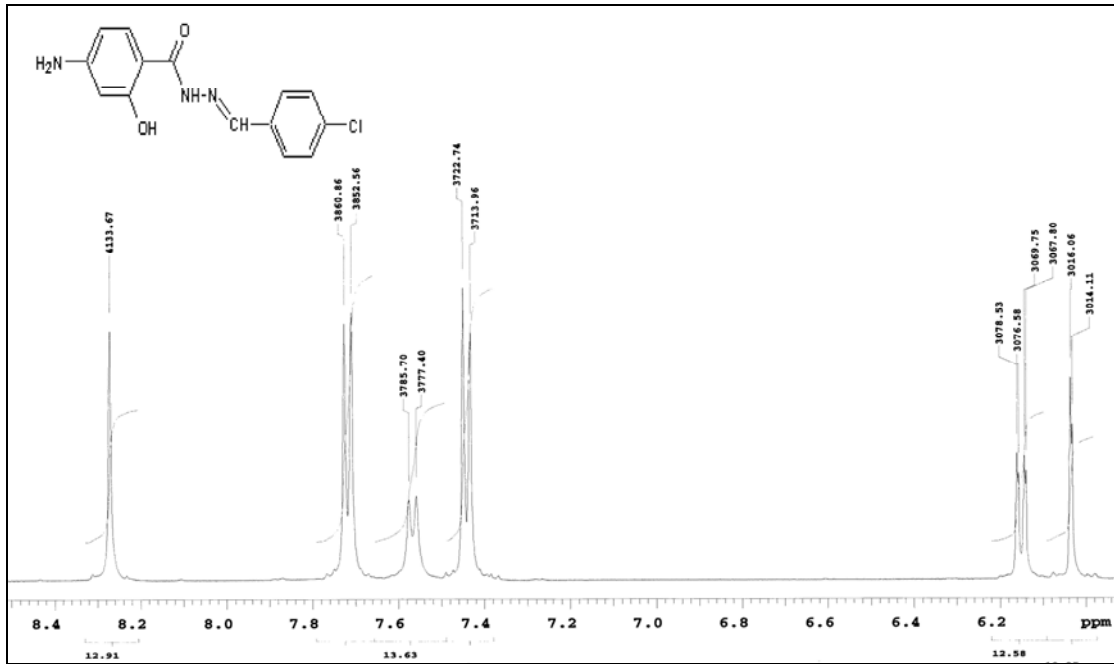
Şekil 4-13: Madde 3'ün ¹H-NMR Spektrumu (ppm)



Şekil 4-14: Madde 3'ün ¹H-NMR Spektrumu (5,90- 8,40 ppm)



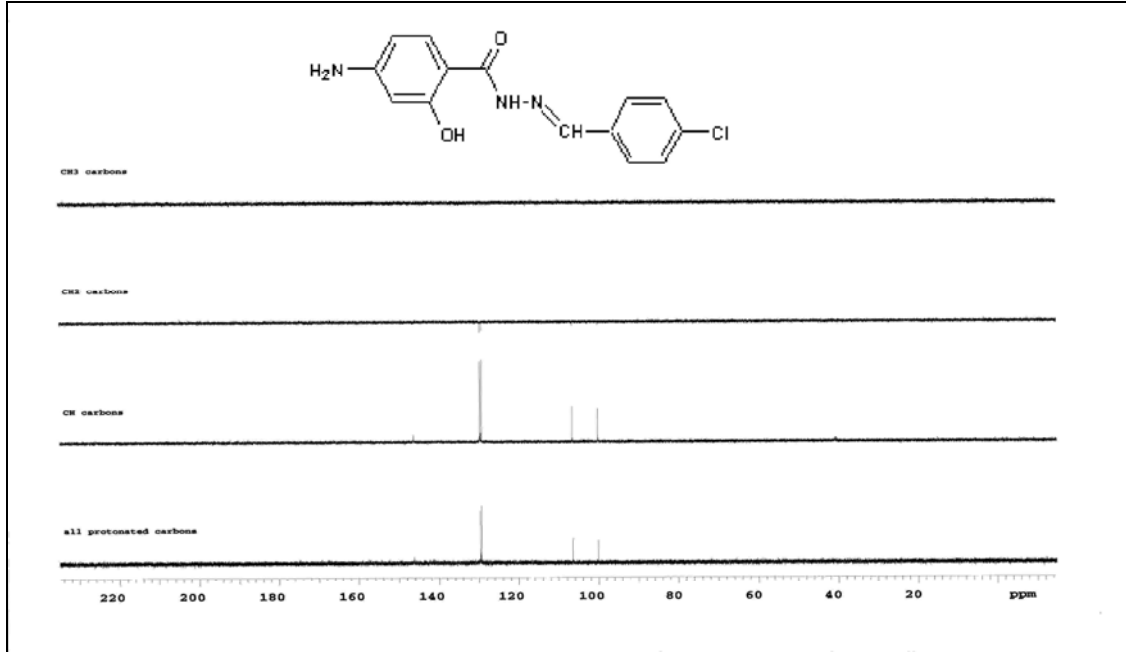
Şekil 4-15: Madde 3'ün D₂O Spektrumu



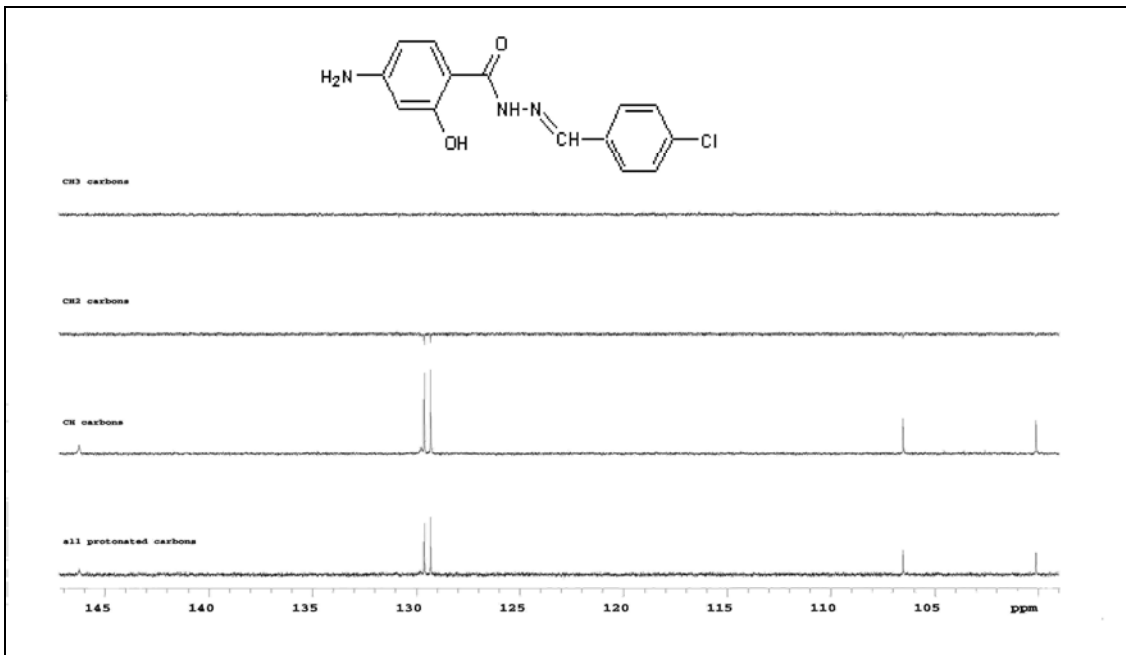
Şekil 4-16: Madde 3'ün D₂O Spektrumu (5,90-8,40 ppm)

^{13}C -NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm)

100,10 (H_2N -Ph C_3); 106,51 (H_2N -Ph C_5); 129,30 (H_2N -Ph C_6 ve ariliden $\text{C}_{3,5}$); 129,62 (ariliden $\text{C}_{2,6}$); 146,26 ($\text{N}=\text{CH}$)



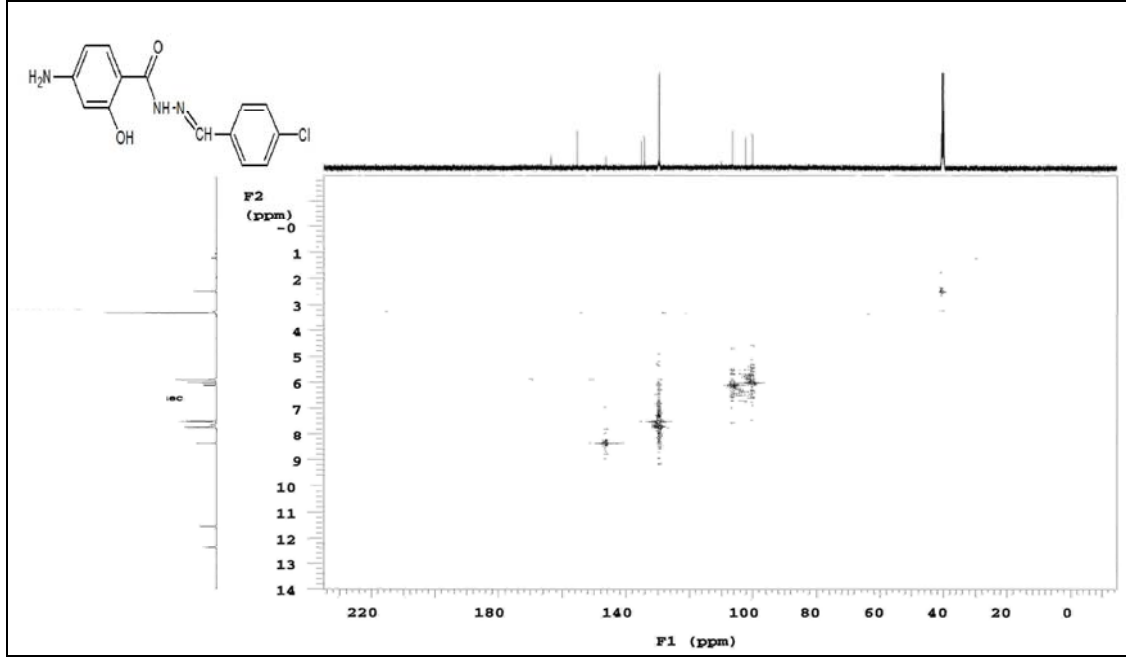
Şekil 4-17:Madde 3'ün DEPT Spektrumu



Şekil 4-18:Madde 3'ün DEPT Spektrumu (100-147 ppm)

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)¹

100,10 (H₂N-Ph C₃); 102,42 (H₂N-Ph C₁); 106,51 (H₂N-Ph C₅); 129,30 (H₂N-Ph C₆ ve ariliden C_{3,5}); 129,62 (ariliden C_{2,6}); 134,09 (ariliden C₁); 135,03 (ariliden C₄); 146,26 (N=CH); 155,37 (H₂N-Ph C₂ ve H₂N-Ph C₄); 163,57 (CONH).



Şekil 4-19:Madde 3'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu

4.1.5. 4-amino-N'-[(2,6-diklorofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (4)

1,5 g ($8,97 \cdot 10^{-3}$ mol) Madde **B** ve 1,57 g ($8,97 \cdot 10^{-3}$ mol) 2,6-diklorobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yönteme göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim : 2 g (%68,96). Açık sarı renkte ince kristaller halindedir. Erime derecesi: 201,5-205,6 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,46

Analiz : C₁₄H₁₁Cl₂N₃O₂ (324,162) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	51,87	3,42	12,96
Bulunan	51,83	3,73	13,02

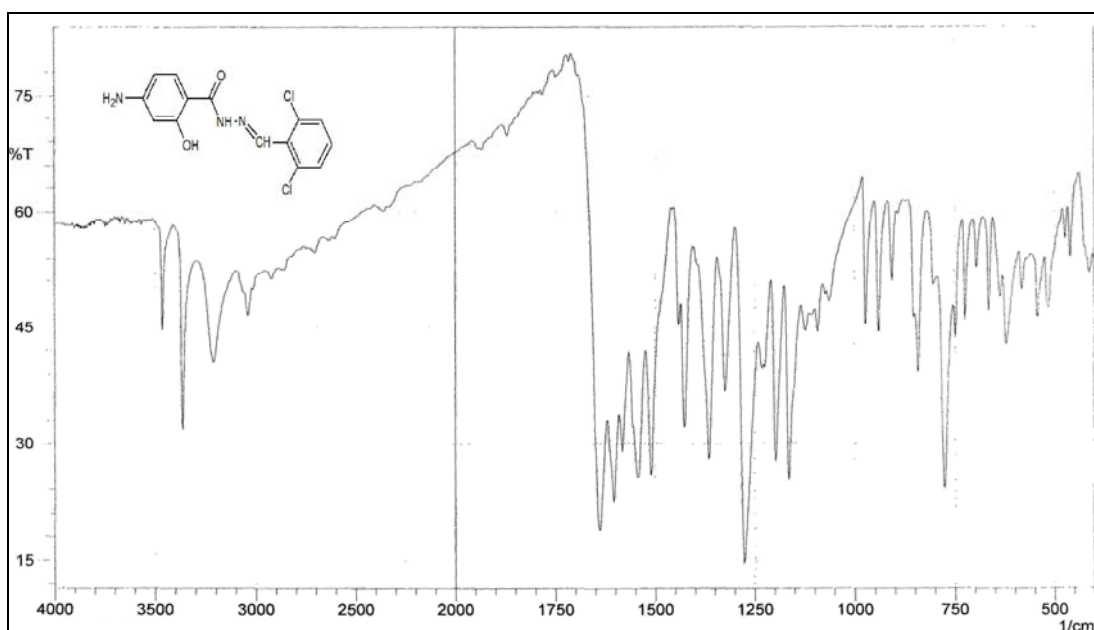
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ) :

228,0 nm (ϵ 18909); 331,5 nm (ϵ 32575).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

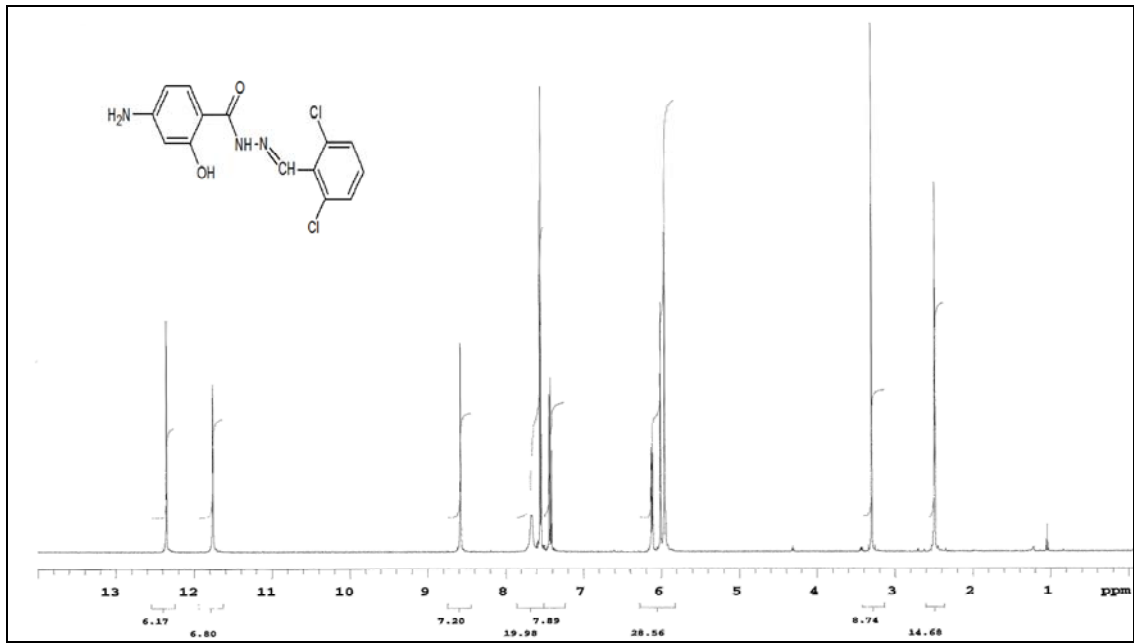
3464, 3363 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3209, 3039, 3012 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1639 (amid I, C=O gerilme bandı); 1604 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1583, 1543, 1510 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1365, 1224 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1276 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 852, 814 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon); 775, 725 (aromatik 1,2,3- trisüstitüsyon).



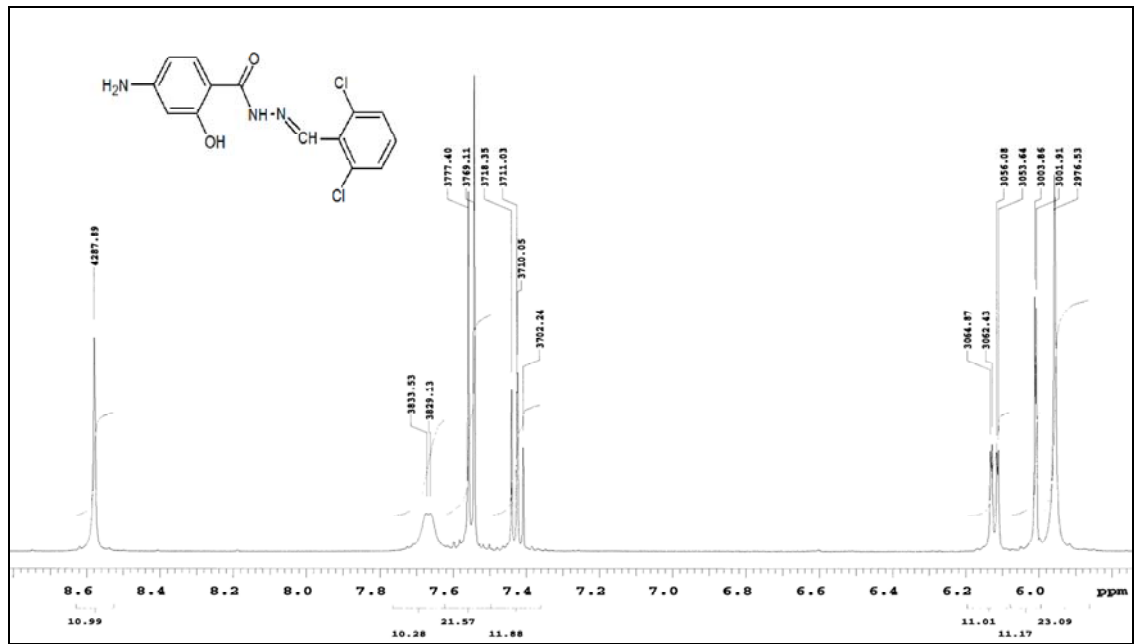
Şekil 4-20: Madde 4'ün IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

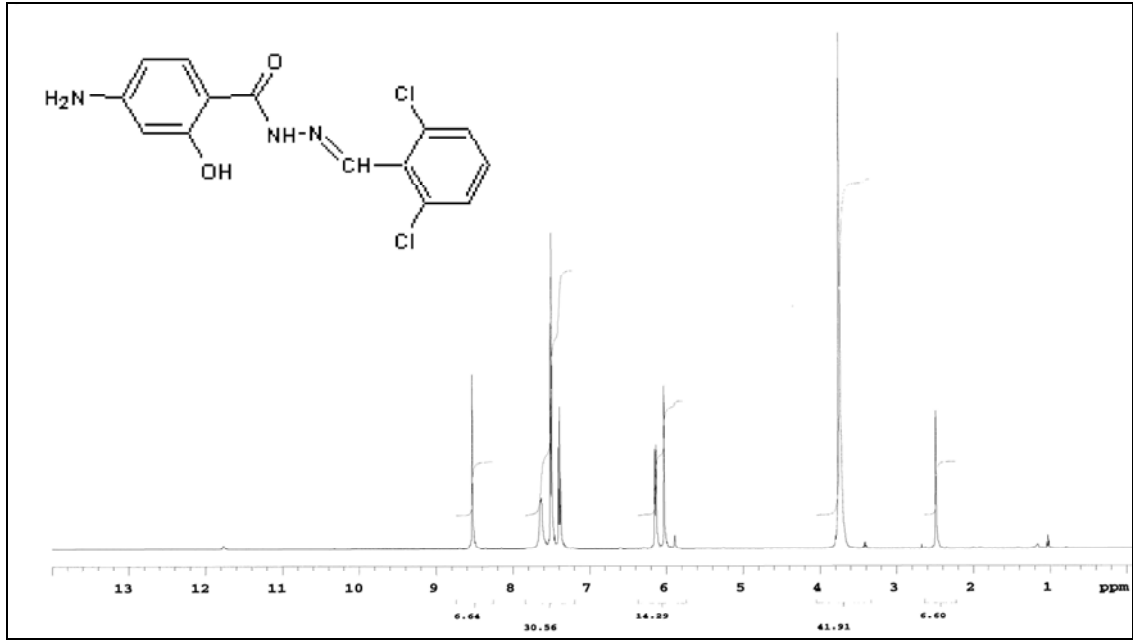
5,96 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, J=1,95 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,11; 6,13 (2d, 1H, J=2,44; 2,44 Hz H₂N-Ph C₅-H); 7,42; 7,43 (2d, 1H, J=7,81; 7,32 Hz, ariliden C₄-H); 7,55 (d, 2H, J=8,30 Hz, ariliden C_{3,5}-H); 7,67 (s, 1H, H₂N-Ph C₆-H); 8,58 (s, 1H, N=CH); 11,76 (s, 1H, CONH); 12,35 (s, 1H, OH).



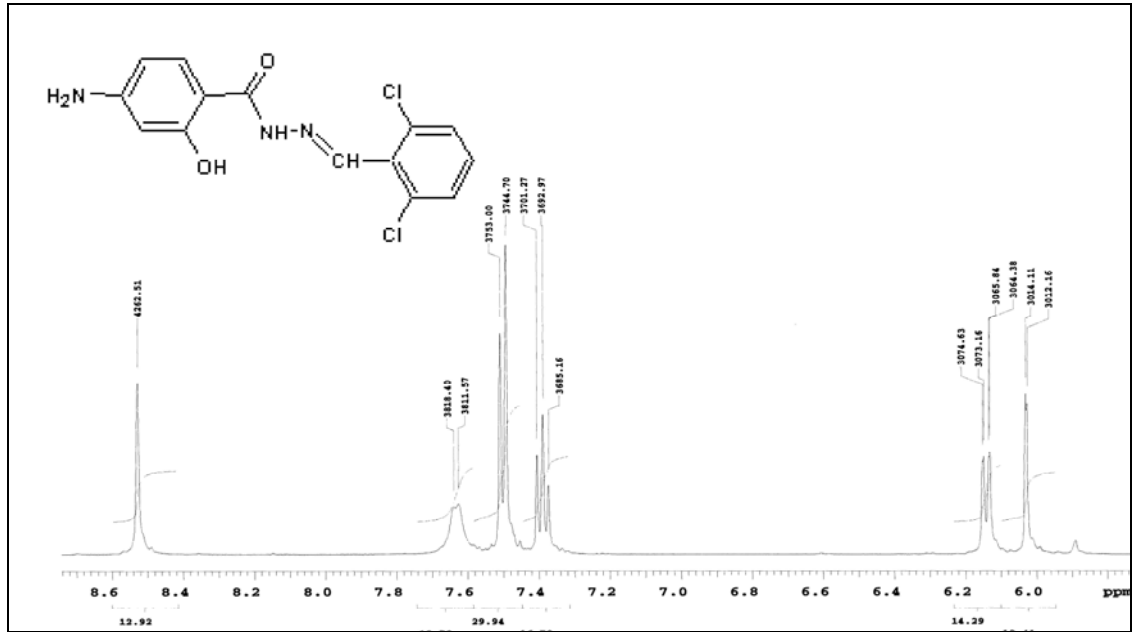
Şekil 4-21: Madde 4'ün ¹H-NMR Spektrumu (ppm)



Şekil 4-22: Madde 4'ün ¹H-NMR Spektrumu (5,90-8,60 ppm)



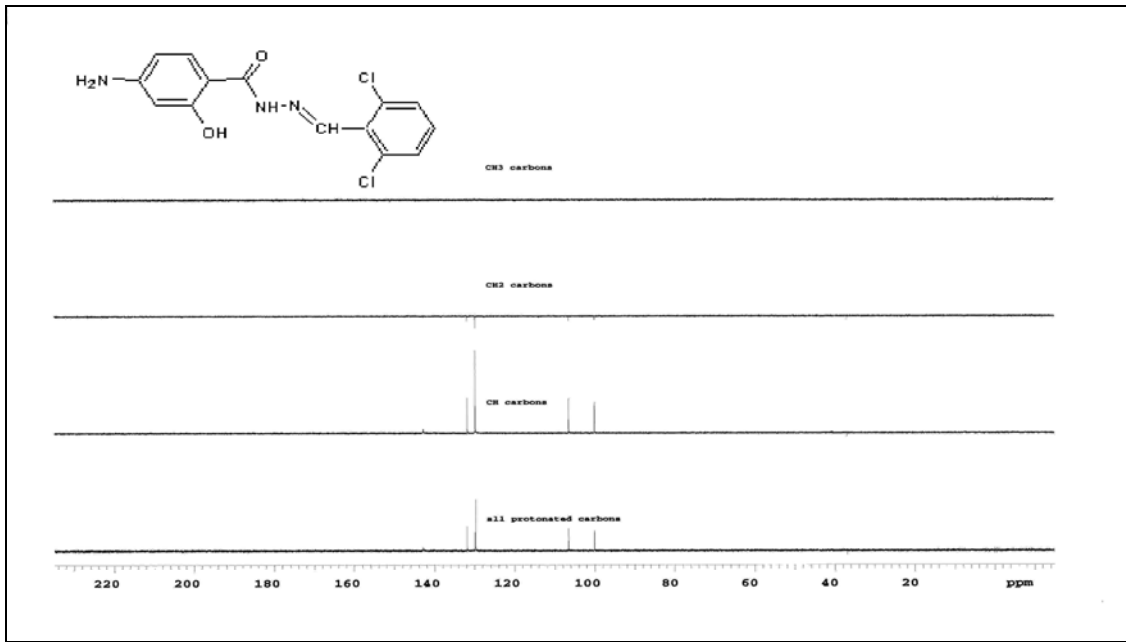
Şekil 4-23: Madde 4'ün D₂O Spektrumu



Şekil 4-24: Madde 4'ün D₂O Spektrumu (5,80-8,60 ppm)

¹³C-NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm)

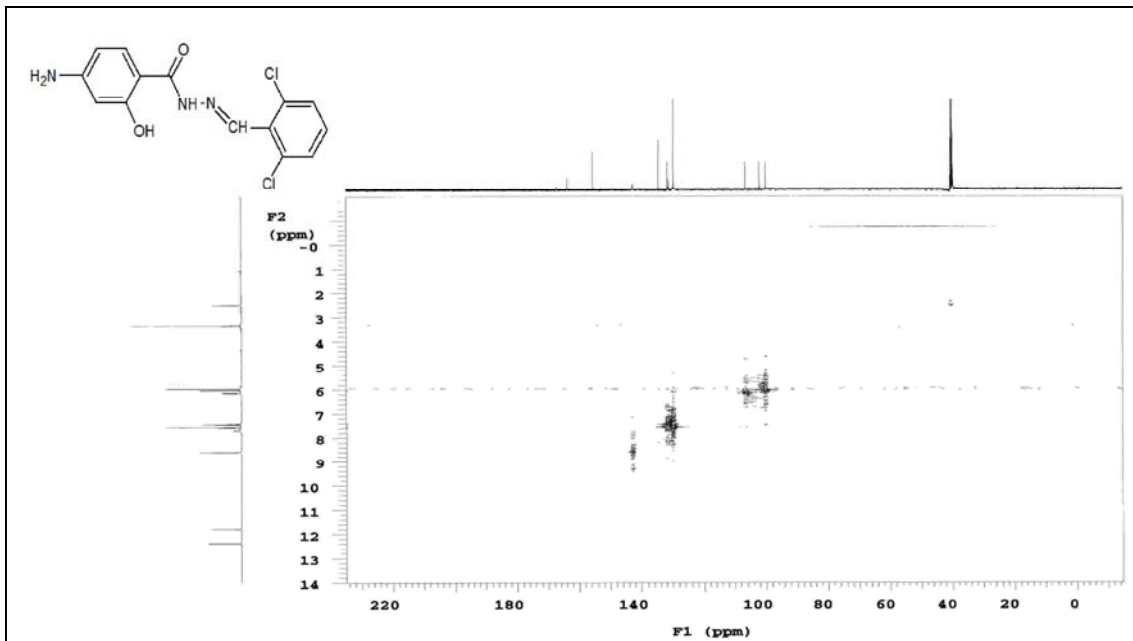
100,07 (H₂N-Ph C₃); 106,54 (H₂N-Ph C₅); 129,78 (H₂N-Ph C₆ ve ariliden C_{3,5}); 131,75 (ariliden C₄); 142,80 (N=CH).



Şekil 4-25: Madde 4'ün DEPT Spektrumu

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)¹

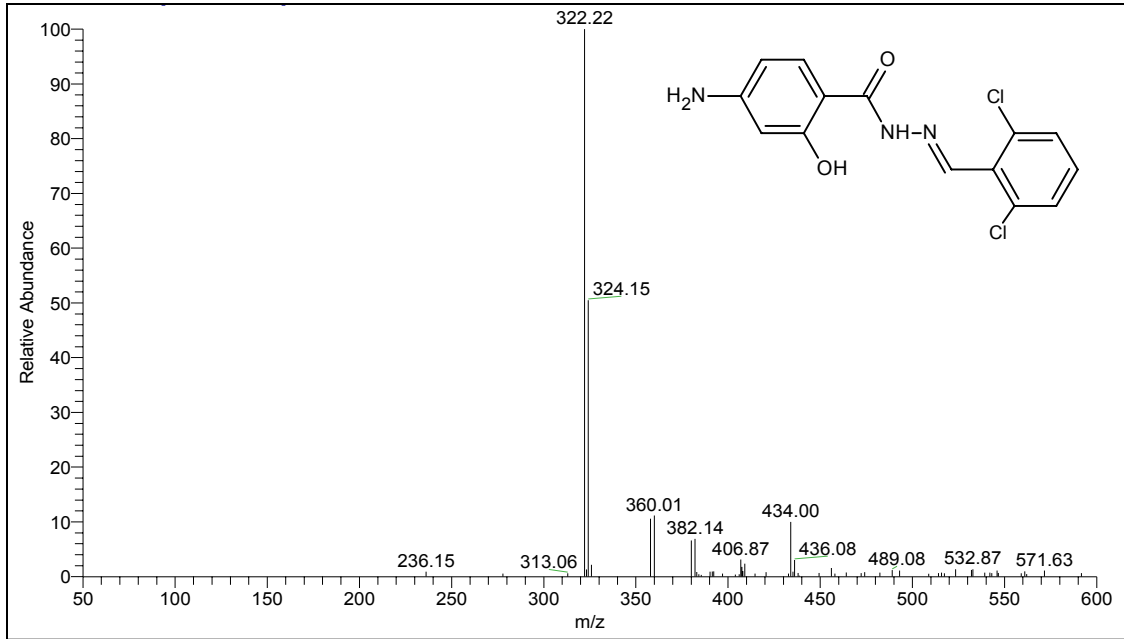
100,07 (H₂N-Ph C₃); 102,06 (H₂N-Ph C₁); 106,54 (H₂N-Ph C₅); 129,78 (H₂N-Ph C₆ ve ariliden C_{3,5}); 131,75 (ariliden C₄); 134,64 (ariliden C₁ ve ariliden C_{2,6}); 142,80 (N=CH); 155,56 (H₂N-Ph C₂ ve H₂N-Ph C₄); 163,89 (CONH).



Şekil 4-26: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

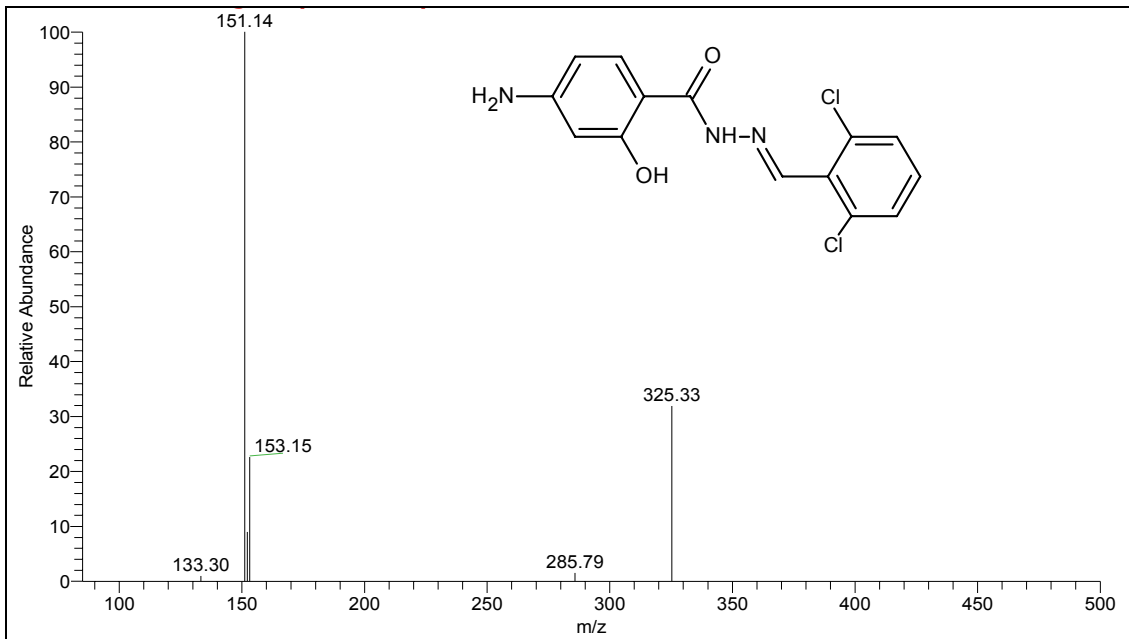
360,01 (11,13); 357,98 (10,54); 324,15 (50,45); 322,22 ($[M-H]^-$, 100).



Şekil 4-27: Madde 4'ün Kütlespektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

325,33 (31,89); 153,15 (22,59); 151,14 ($[M-H]^-$, 100).



Şekil 4-28: Madde 4'ün Kütlespektrumu (ESI-MS2)

4.1.6. 4-amino-N'-[(4-florofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (5)

1,87 g (0,011 mol) Madde **B** ve 1,38 g (0,011 mol) 4-florobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 2,74 g (%89,63). Beyaz, toz halinde katı maddedir. Erime derecesi: 236,7-237,3 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,56

Analiz : C₁₄H₁₂FN₃O₂ (273,262) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	61,53	4,43	15,38
Bulunan	61,74	4,56	15,13

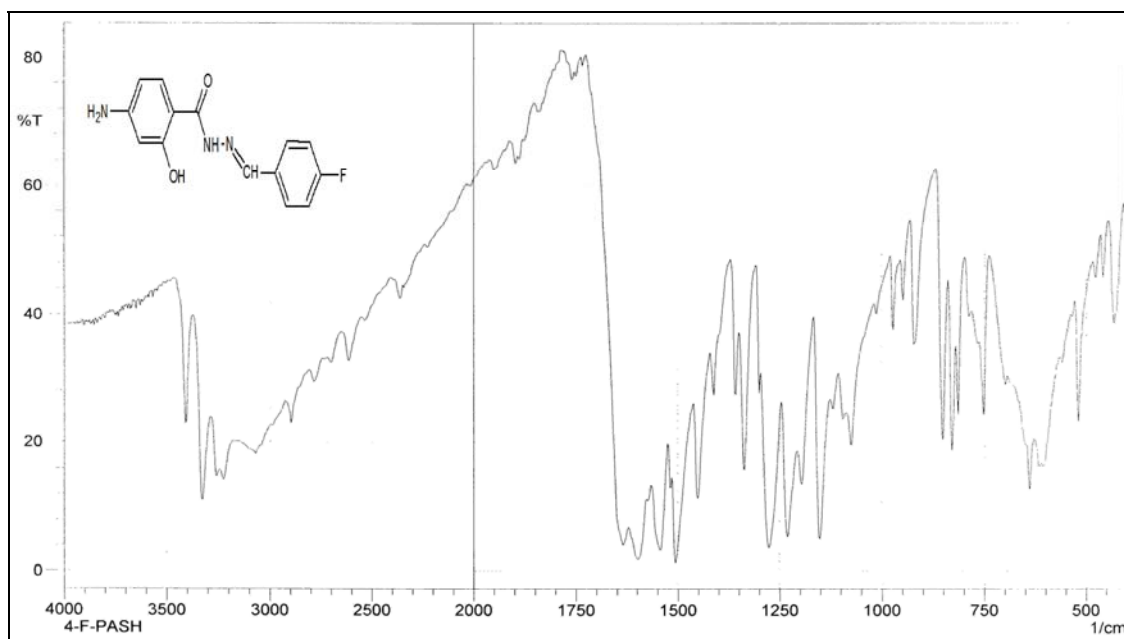
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ε):

230,0 nm (ε 14127); 277,0 nm (ε 13225); 336,5 nm (ε 48104).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

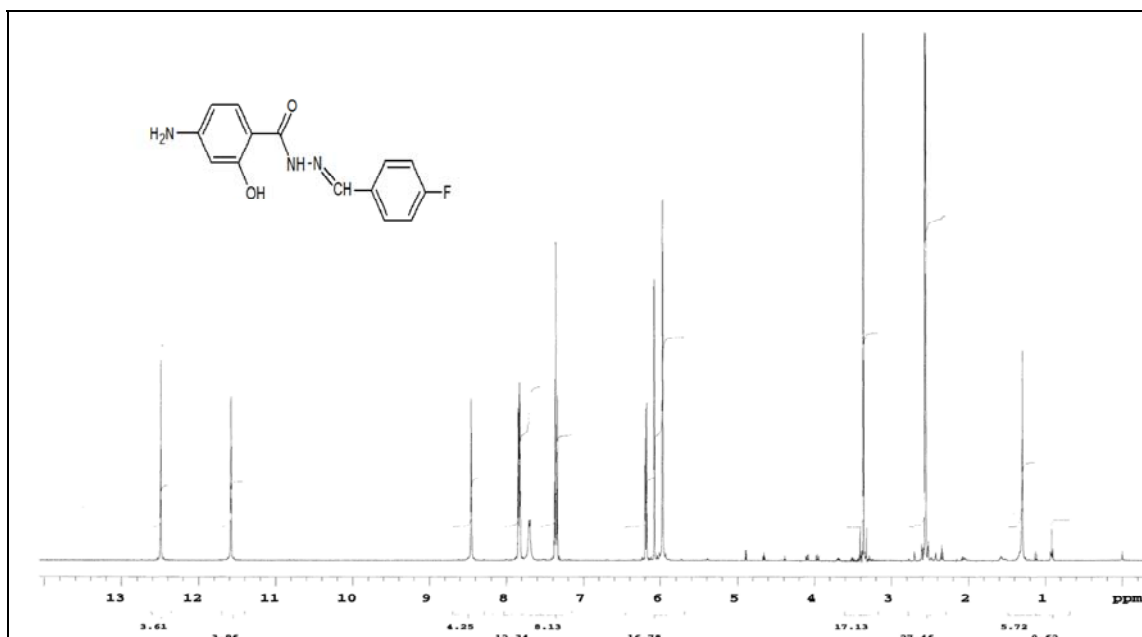
3408, 3327 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3257, 3224, 3161, 3097, 3068 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1597 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1575, 1544, 1506 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1336, 1230 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1276 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 813 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon); 829 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).



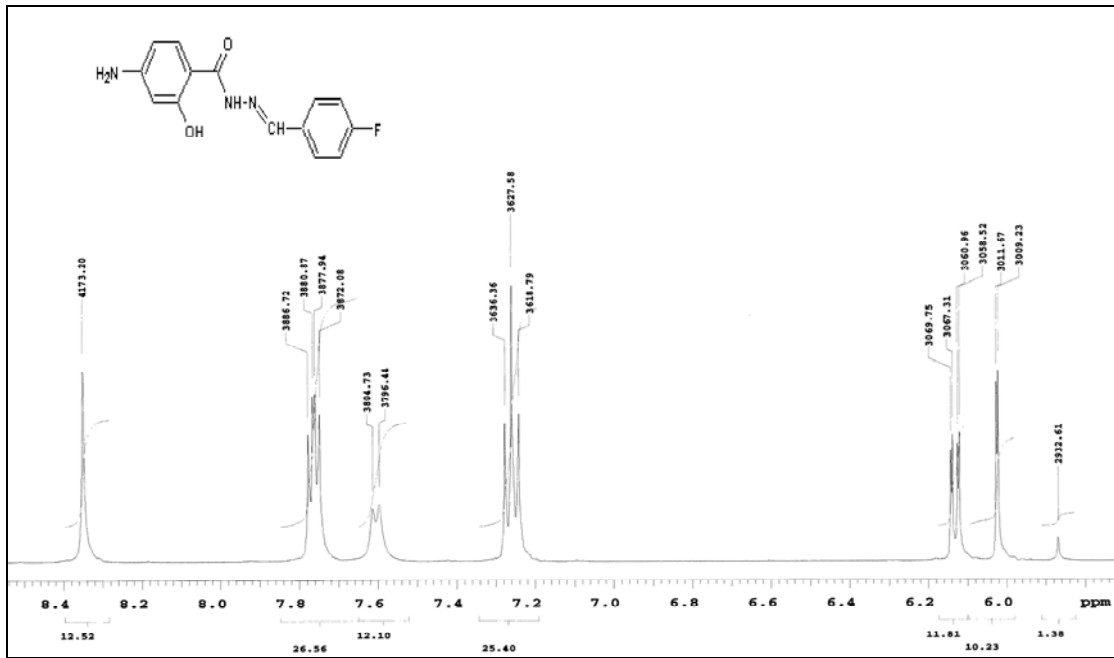
Şekil 4-29: Madde 5'in IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ / TMS) δ (ppm)

5,97 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,08 (d, 1H, J=2,44 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,18; 6,19 (2d, 1H, J=1,95; 1,95, Hz H₂N-Ph C₅-H); 7,32-7,39 (m, 2H, ariliden C_{3,5}-H); 7,70 (d, 1H, J=7,81 Hz, H₂N-Ph C₆-H); 7,80-7,83 (m, 2H, ariliden C_{2,6}-H); 8,46 (s, 1H, N=CH); 11,58 (s, 1H, CONH); 12,49 (s, 1H, OH).



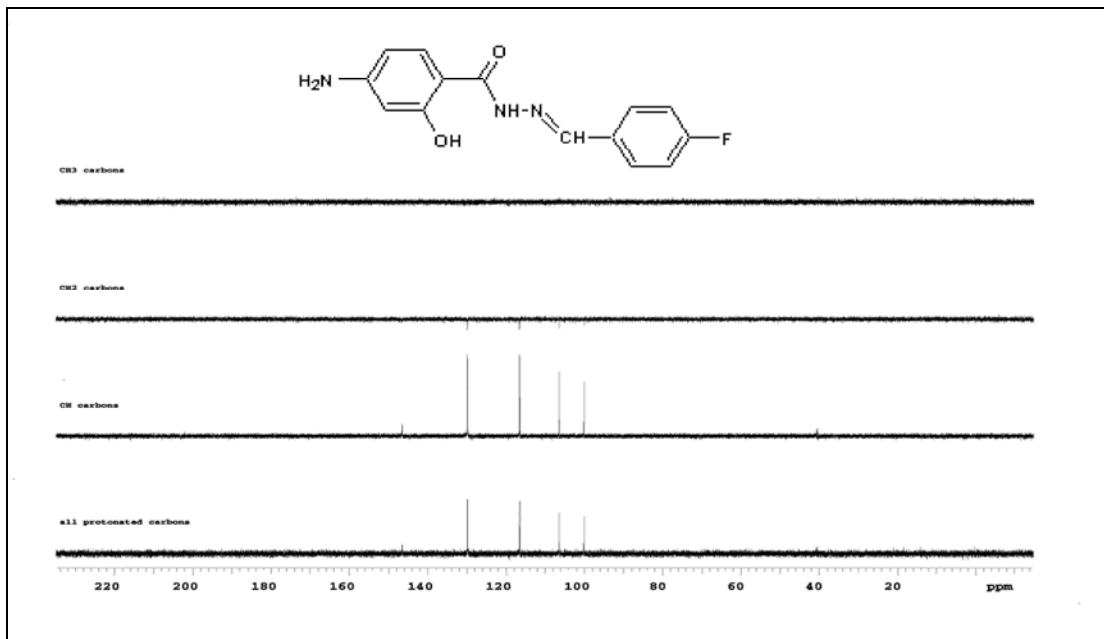
Şekil 4-30: Madde 5'in ¹H-NMR Spektrumu (ppm)



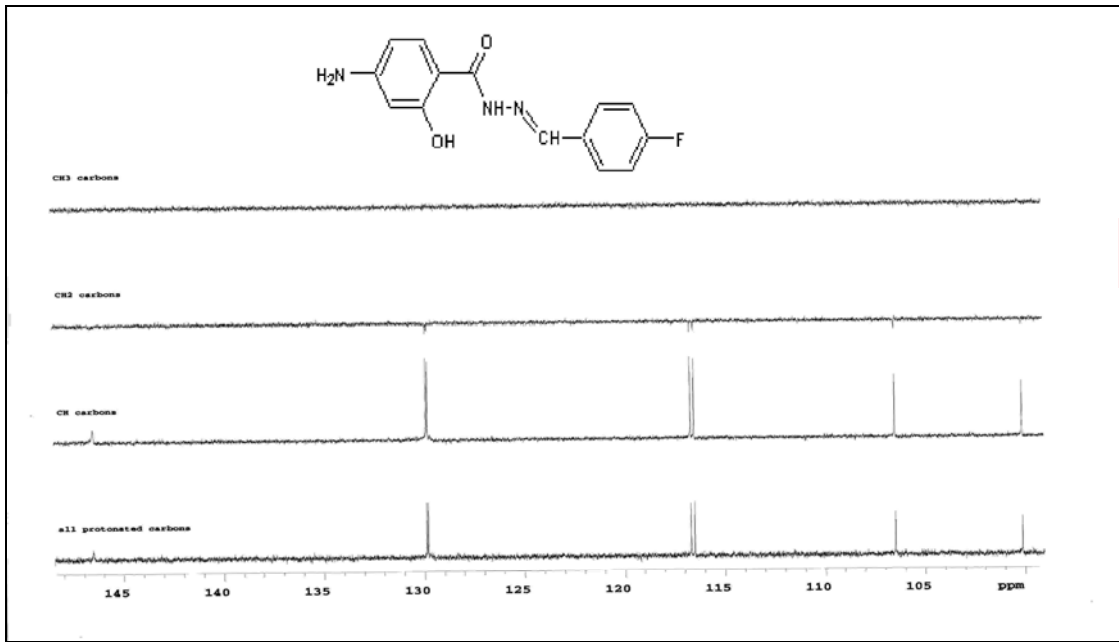
Şekil 4-33: Madde 5'in D₂O Spektrumu (5,80-8,40 ppm)

¹³C-NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm)

100,12 (H₂N-Ph C₃); 106,48 (H₂N-Ph C₅); 116,58 (ariliden C_{3,5}); 129,84 (H₂N-Ph C₆ ve ariliden C_{2,6}); 146,52 (N=CH).



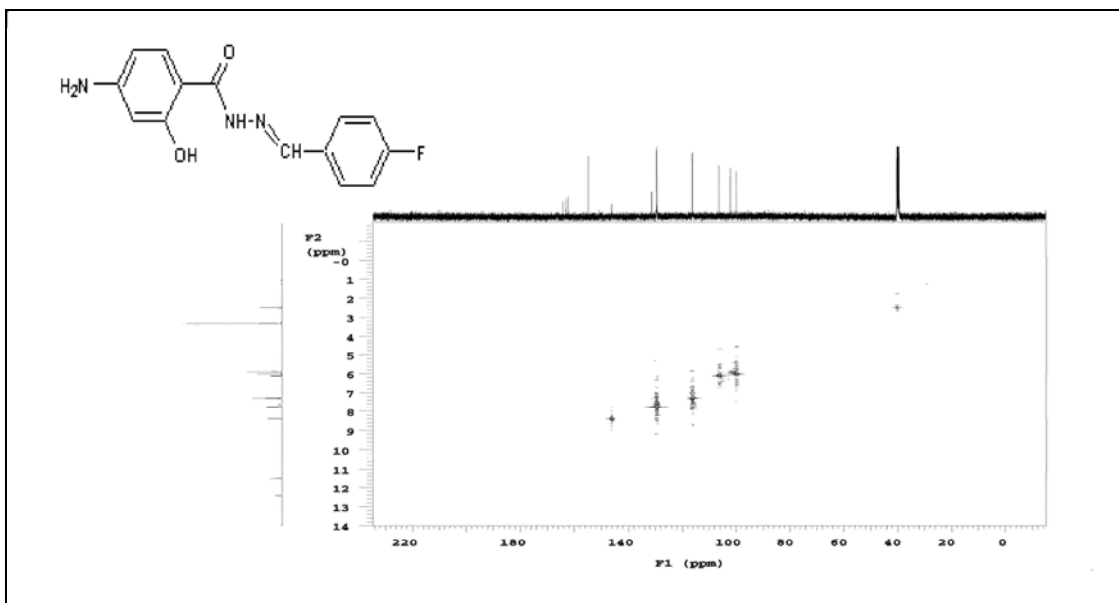
Şekil 4-34: Madde 5'in DEPT Spektrumu



Şekil 4-35: Madde 5'in DEPT Spektrumu (148-100 ppm)

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)¹

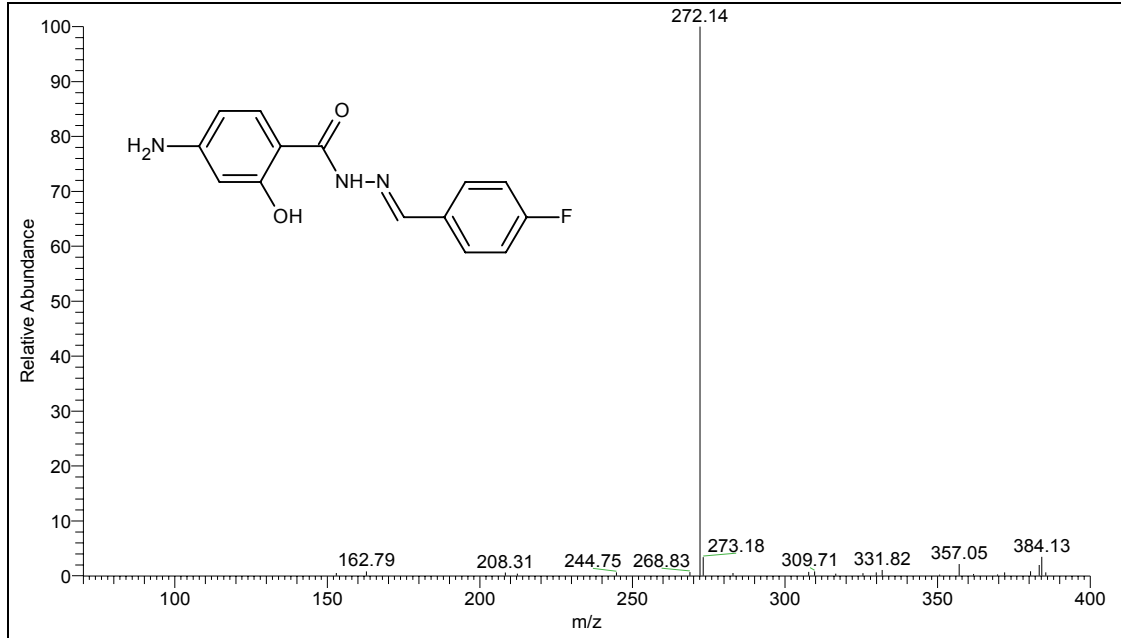
99,65 (H₂N-Ph C₃); 101,96 (H₂N-Ph C₁); 106,01 (H₂N-Ph C₅); 116,11 (ariliden C_{3,5}); 129,37 (ariliden C_{2,6} ve H₂N-Ph C₆); 131,27 (ariliden C₁); 146,03 (N=CH); 154,84 (H₂N-Ph C₂ ve H₂N-Ph C₄); 162,69 (ariliden C₄); 164,24 (CONH).



Şekil 4-36: Madde 5'in ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

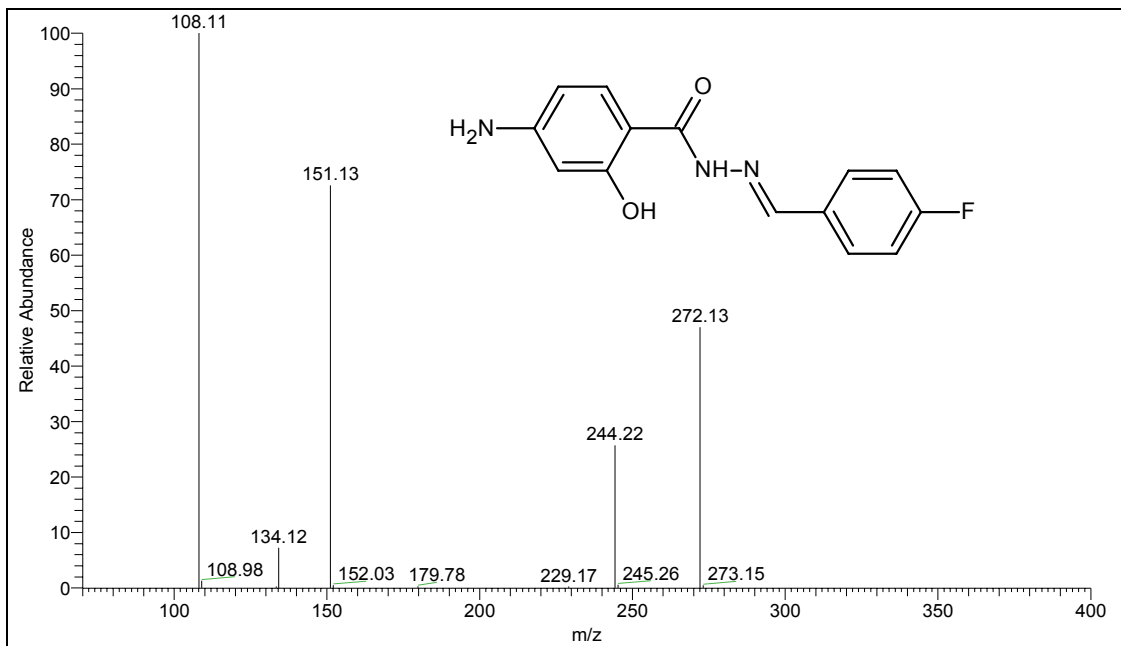
272,14 ($[M-H]^-$, 100).



Şekil 4-37: Madde 5'in Kütlesi Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

272,13 (46,93); 244,22 (26,14); 151,13 (73,21); 108,11 ($[M-H]^-$, 100).



Şekil 4-38: Madde 5'in Kütlesi Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.7. 4-amino-N'-[(2,6-diflorofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (6)

1,8 g (0,011 mol) Madde **B** ve 1,16 ml (0,011 mol) 2,6-diflorobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 2,35 g (%74,84). Parlak sarı kristaller halindedir. Erime derecesi: 225,6-226,2 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,55

Analiz : C₁₄H₁₁F₂N₃O₂ (291,253) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	57,73	3,81	14,43
Bulunan	57,89	3,37	14,44

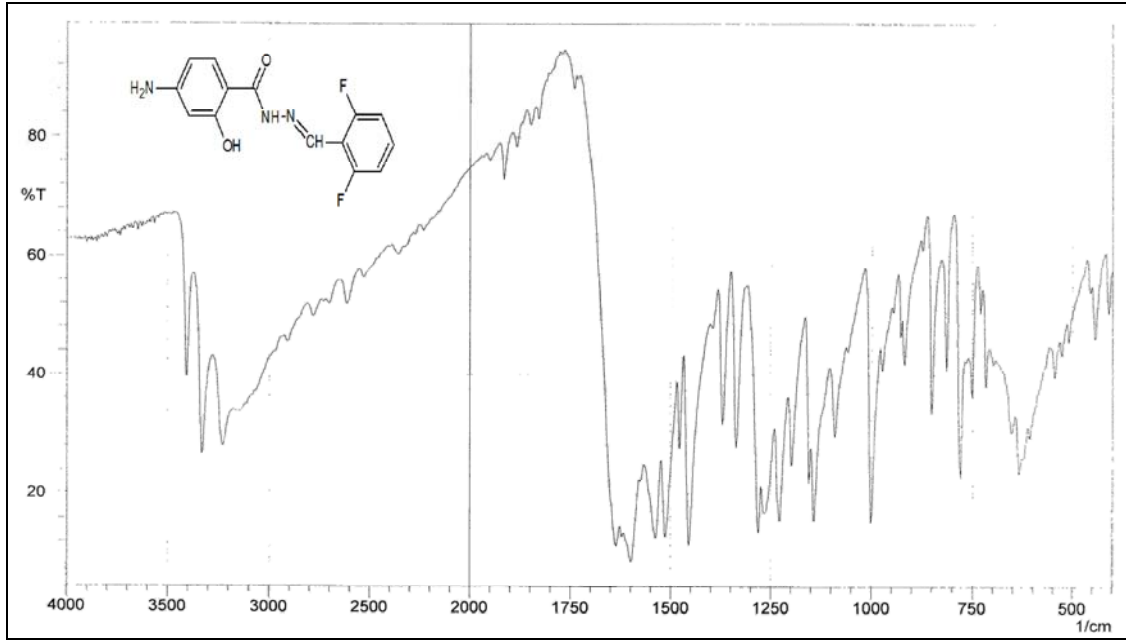
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ε):

227,2 nm (ε 12938); 275,2nm (ε 13442); 337,0 nm (ε 35790).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

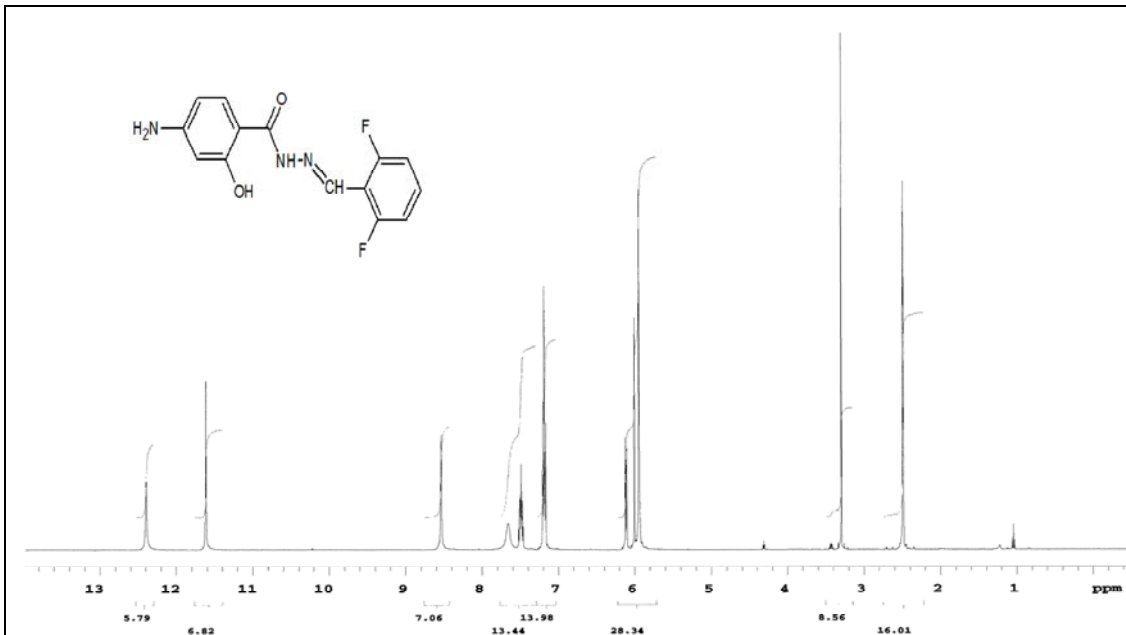
3408, 3331 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3228, 3142, 3084, 3066 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1598 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1575, 1539, 1514 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1336, 1228 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1280 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 813 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon); 779, 715 (aromatik 1,2,3- trisüstitüsyon).



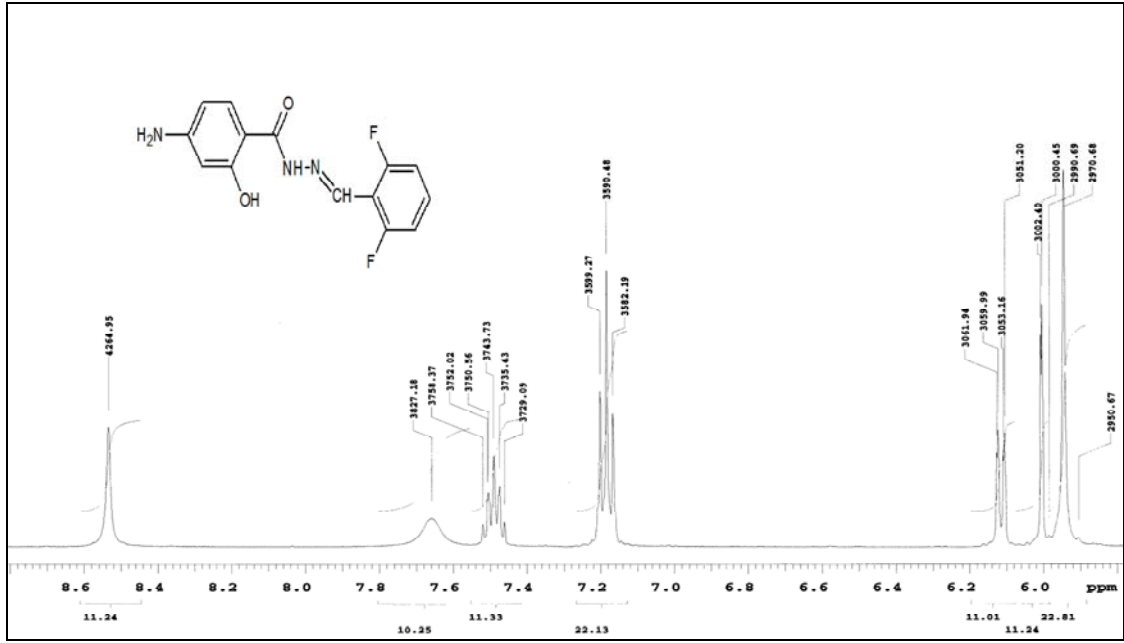
Şekil 4-39: Madde 6'nın IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

5,94 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,11; 6,13 (2d, 1H, $J=1,95$; 1,95 Hz, H₂N-Ph C₅-H); 7,19 (t, 2H, $J=8,30$; 8,79 Hz, ariliden C_{3,5}-H); 7,45-7,53 (m, 1H, ariliden C₄-H); 7,66 (s, 1H, H₂N-Ph C₆-H); 8,53 (s, 1H, N=CH); 11,61 (s, 1H, CONH); 12,39 (s, 1H, OH).



Şekil 4-40: Madde 6'nın $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (ppm)



Şekil 4-41: Madde 6'nın ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,60 ppm)

4.1.8. 4-amino-N'-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (7)

2 g (0,012 mol) Madde **B** ve 1,9 g (0,012 mol) 2-kloro-6-florobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 3,39 g (%92,12). İnce, parlak kahverengi-turuncu kristaller halindedir. Erime derecesi: 226,1-227,3 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanolde sıcakta çözünür. Metanol ve asetonda sıcakta az çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,62

Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ (307,707) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	54,65	3,60	13,66
Bulunan	54,43	3,64	13,75

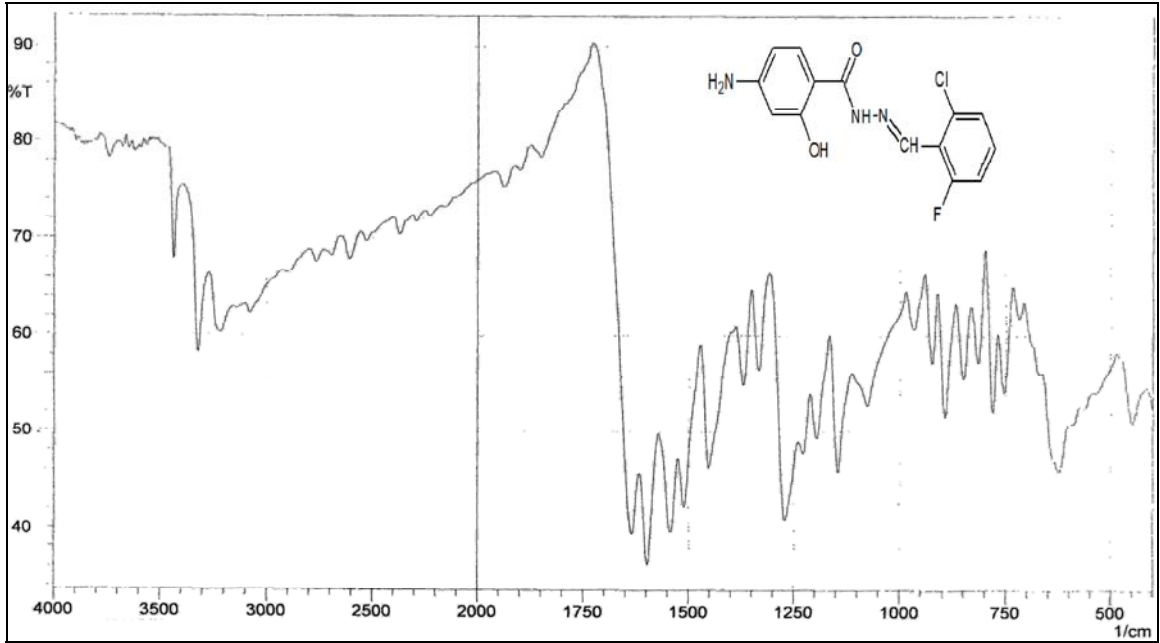
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ):

228,8nm (ϵ 13183); 272,8nm (ϵ 13183); 335,6 nm (ϵ 35266).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

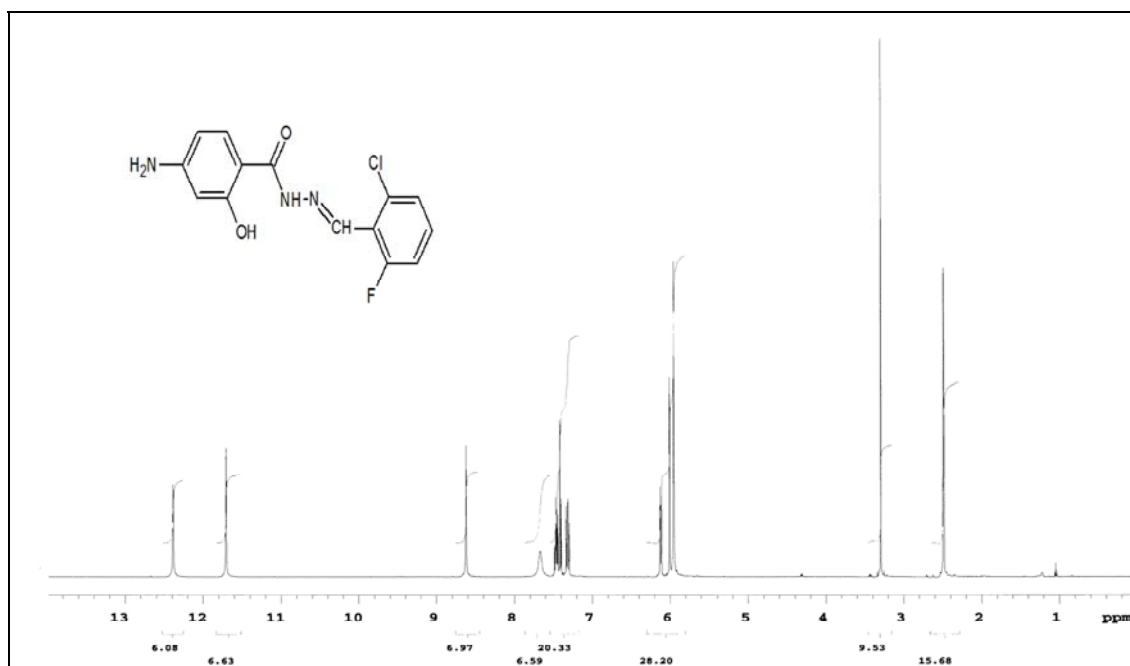
3437, 3321 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3215, 3138, 3078 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1598 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1543, 1510 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1332, 1228 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1271 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 848, 815 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon); 781, 717 (aromatik 1,2,3- trisüstitüsyon).



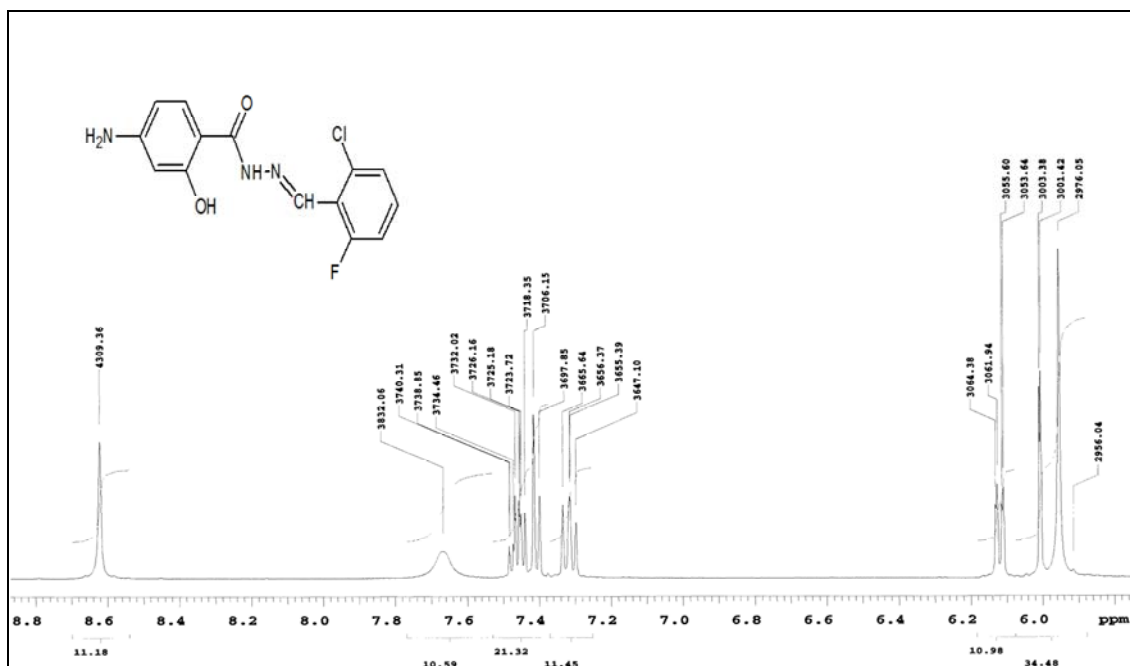
Şekil 4-42: Madde 7'nin IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

5,96 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, J=1,95 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,11; 6,13 (2d, 1H, J=1,95; 2,44 Hz, H₂N-Ph C₅-H); 7,31; 7,33 (2d, 1H, J=8,78; 9,76 Hz, ariliden C₅-H); 7,39-7,49 (m, 2H, ariliden C_{3,4}-H); 7,67 (s, 1H, H₂N-Ph C₆-H); 8,62 (s, 1H, N=CH); 11,71 (s, 1H, CONH); 12,39 (s, 1H, OH).



Şekil 4-43: Madde 7'nin ¹H-NMR Spektrumu (ppm)



Şekil 4-44: Madde 7'nin ¹H-NMR Spektrumu (5,90-8,70 ppm)

4.1.9. 4-amino-N'-[(3-bromofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (8)

1,8 g (0,011 mol) Madde **B** ve 1,29 ml (0,011 mol) 3-bromobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 2,48 g (%70,85). Açık sarı toz halindedir. Erime derecesi: 225,2-225,7 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,54

Analiz : C₁₄H₁₂BrN₃O₂ (334,168) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	50,32	3,62	12,57
Bulunan	50,27	3,53	12,33

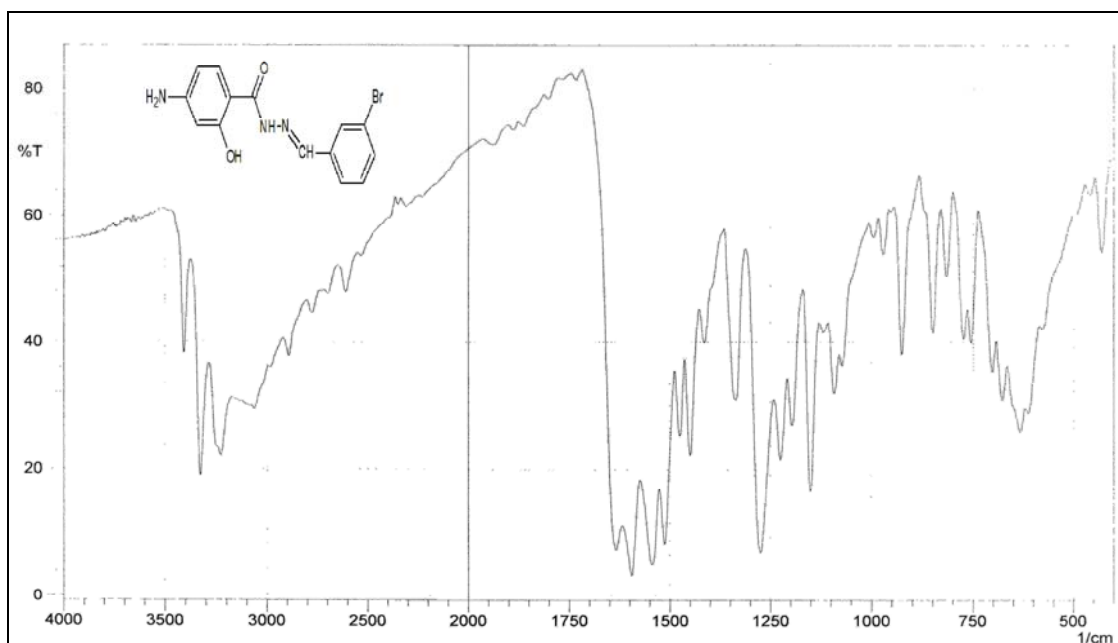
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ε):

229,8 nm (ε 17448); 278,4 nm (ε 13303); 341,8 nm (ε 45659).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

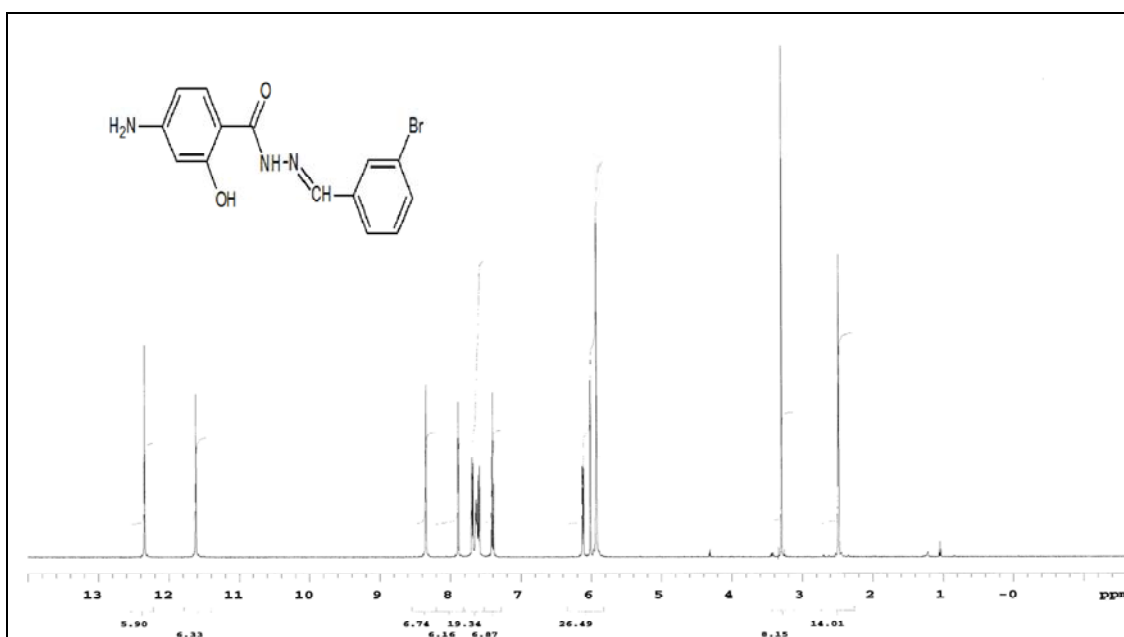
3408, 3327 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3226, 3084, 3062 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1595 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1544, 1514 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1336, 1224 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1274 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 848, 814 (aromatik 1,2,4- trisübstitüsyon), 773, 702 (aromatik 1,3-disübstitüsyon).



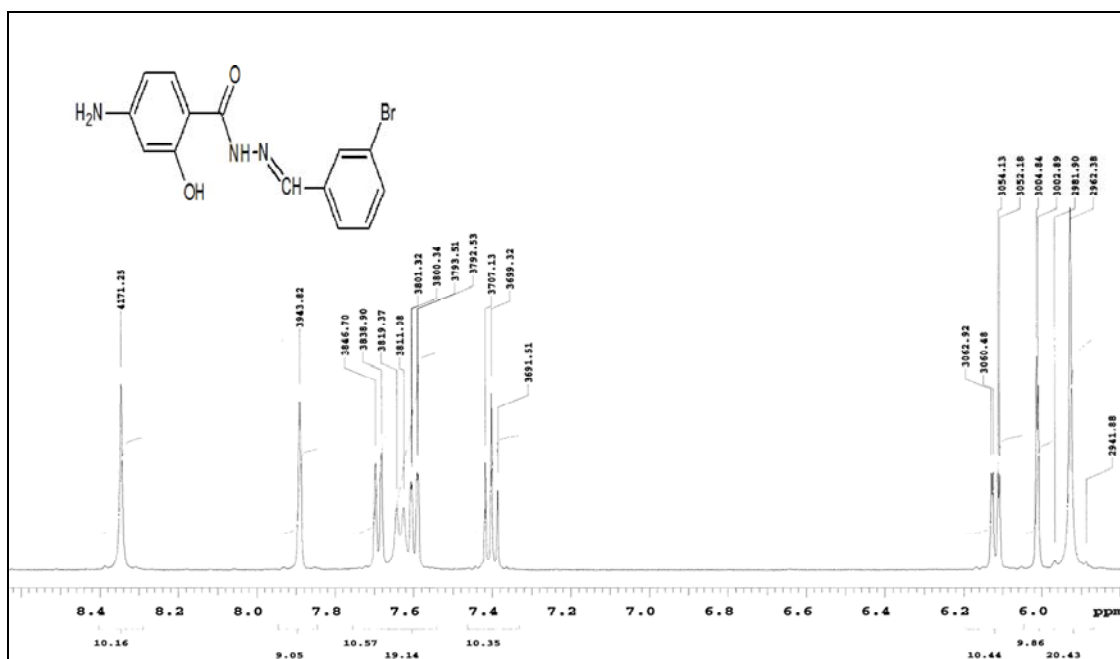
Şekil 4-45: Madde 8'in IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

5,93 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,11; 6,13 (2d, 1H, $J=1,95$; 2,44 Hz, H₂N-Ph C₅-H); 7,40 (t, 1H, $J=7,81$; 7,81 Hz, ariliden C₅-H); 7,57-7,67 (m, 2H, ariliden C_{4,6}-H); 7,69 (d, 1H, $J=7,81$ Hz, ariliden C₂-H); 7,89 (s, 1H, H₂N-Ph C₆-H); 8,35 (s, 1H, N=CH); 11,62 (s, 1H, CONH); 12,35 (s, 1H, OH).



Şekil 4-46: Madde 8'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (ppm)



Şekil 4-47: Madde 8'in ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,40 ppm)

4.1.10. 4-amino-N'-[(4-bromofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (9)

1,8 g (0,011 mol) Madde **B** ve 1,16 ml (0,011 mol) 4-bromobenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'luk etanolden billurlandırılarak temizlenmiştir. Verim: 2,45 g (%61,4). Açık sarı ince kristaller halindedir. Erime derecesi: 254,4-257,2 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,55

Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (334,168) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	50,32	3,62	12,57
Bulunan	50,32	3,64	12,75

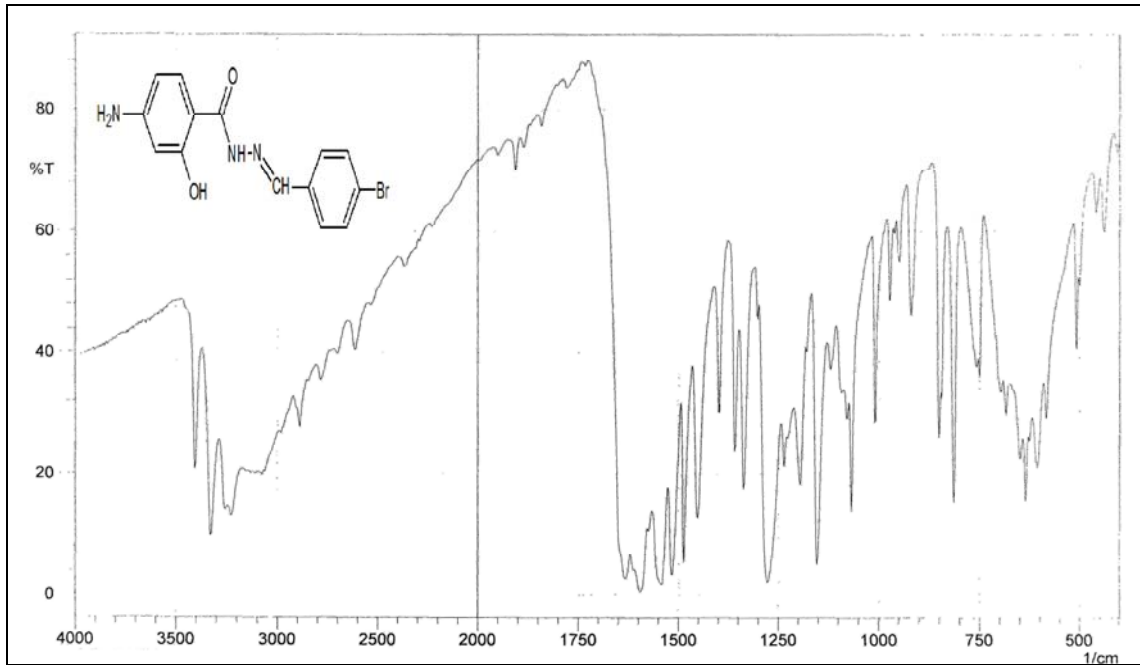
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ):

228,2 nm (ϵ 19400); 282,8 nm (ϵ 15533); 342,4 nm (ϵ 53220).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

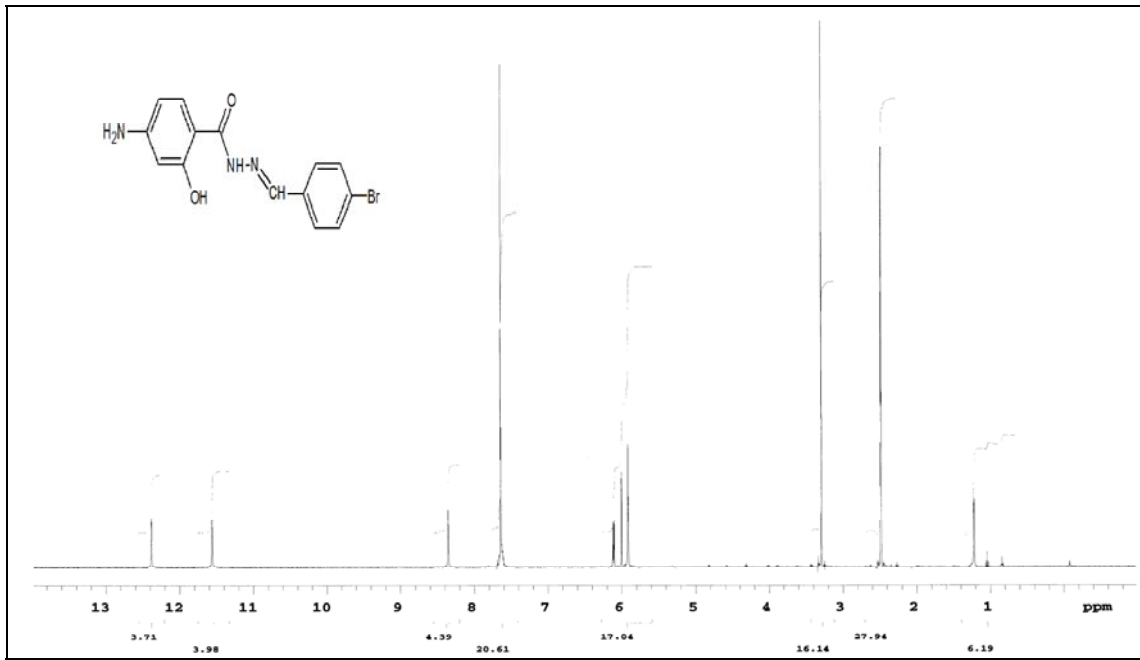
3406, 3329 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3257, 3226, 3151, 3128, 3076, 3061 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1631 (amid I, C=O gerilme bandı); 1595 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1543, 1516 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1336, 1236 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1276 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 813 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon), 842 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).



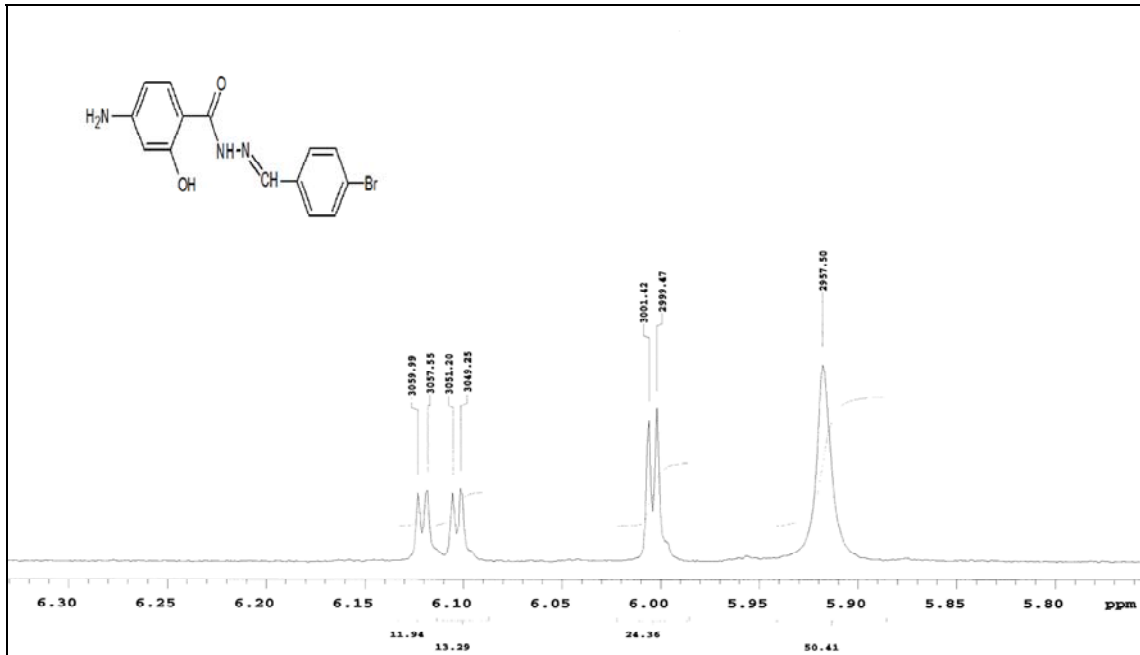
Şekil 4-48: Madde 9'un IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

5,92 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,00 (d, 1H, J=1,95 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,10; 6,12 (2d, 1H, J=1,95; 2,44 Hz, H₂N-Ph C₅-H); 7,65 (s, 5H, ariliden C_{2,3,5,6}-H ve H₂N-Ph C₆-H); 8,36 (s, 1H, N=CH); 11,56 (s, 1H, CONH); 12,38 (s, 1H, OH).



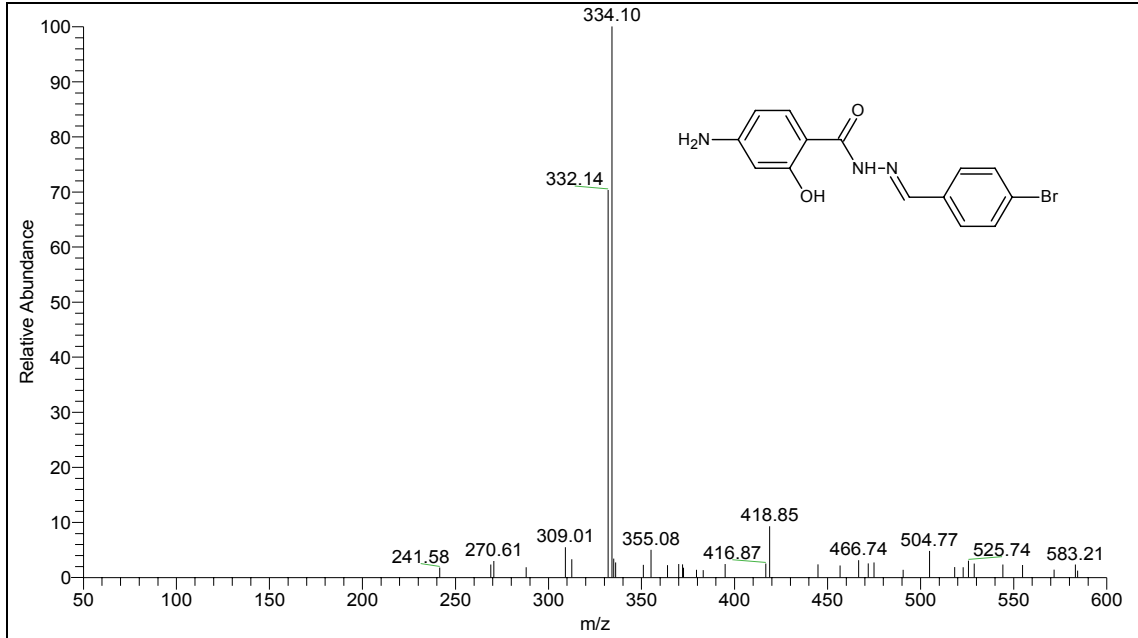
Şekil 4-49: Madde 9'un ¹H-NMR Spektrumu (ppm)



Şekil 4-50: Madde 9'un ¹H-NMR Spektrumu (5,80-6,30 ppm)

ESI (-) MS m/z (%)

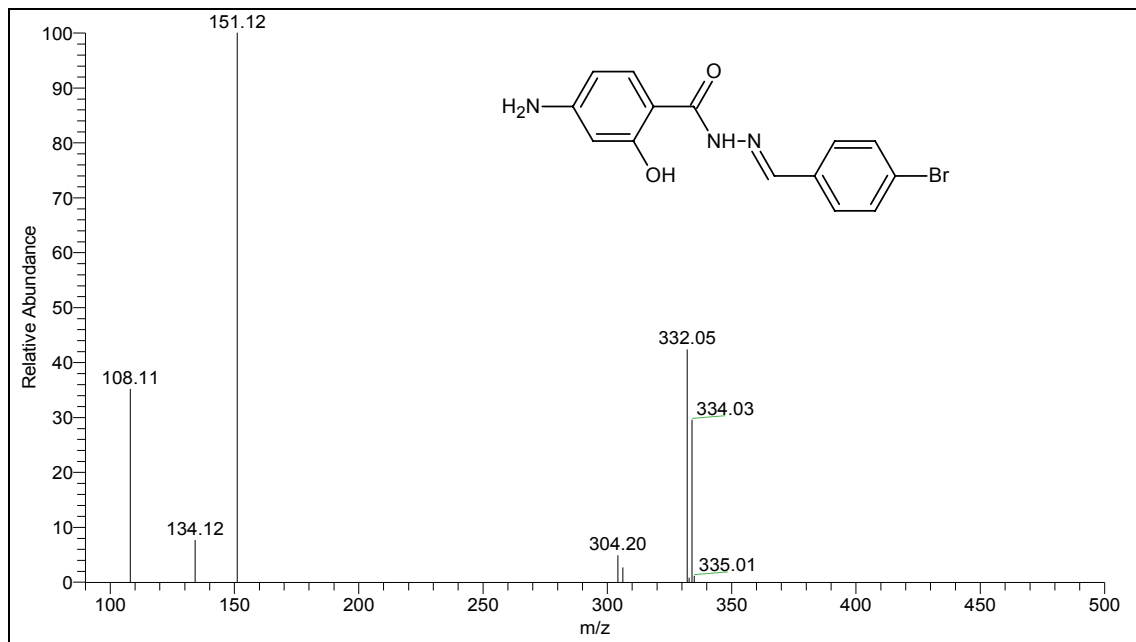
418,85 (9,27); 334,10 ([M-H]⁻, 100); 332,14 (70,34).



Şekil 4-51: Madde 9'un Kütlesi Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

334,03 ([M-H]⁻, 29,58); 332,05 (42,37); 151,12 (100); 108,11 (35,18).



Şekil 4-52: Madde 9'un Kütlesi Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.11. 4-amino-N'-[(4-etilfenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (10)

1 g ($5,98 \cdot 10^{-3}$ mol) Madde **B** ve 0,82 ml ($5,98 \cdot 10^{-3}$ mol) 4-etilbenzaldehyden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolden billurlandırılarak temizlenmiştir. Verim: 1,33 g (%78,24). Açık sarı ince kristaller halindedir. Erime derecesi: 209,0-211,7 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,55

Analiz : C₁₆H₁₇N₃O₂ (283,325) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	67,83	6,05	14,83
Bulunan	66,97	5,96	14,48

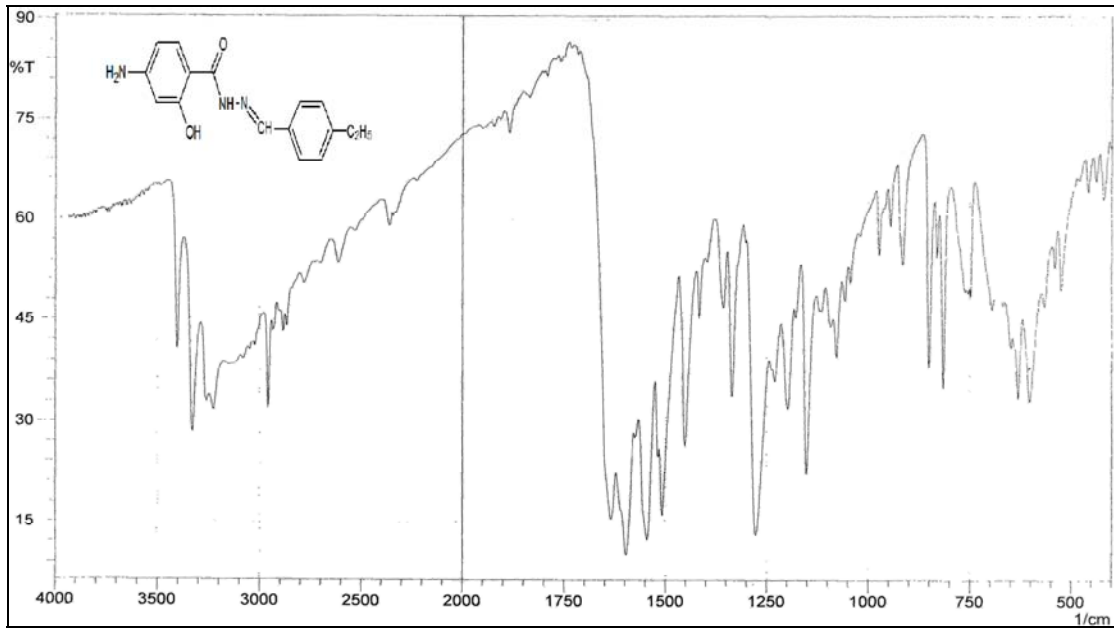
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ε):

227,2 nm (ε 10162); 335,6 nm (ε 26671).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

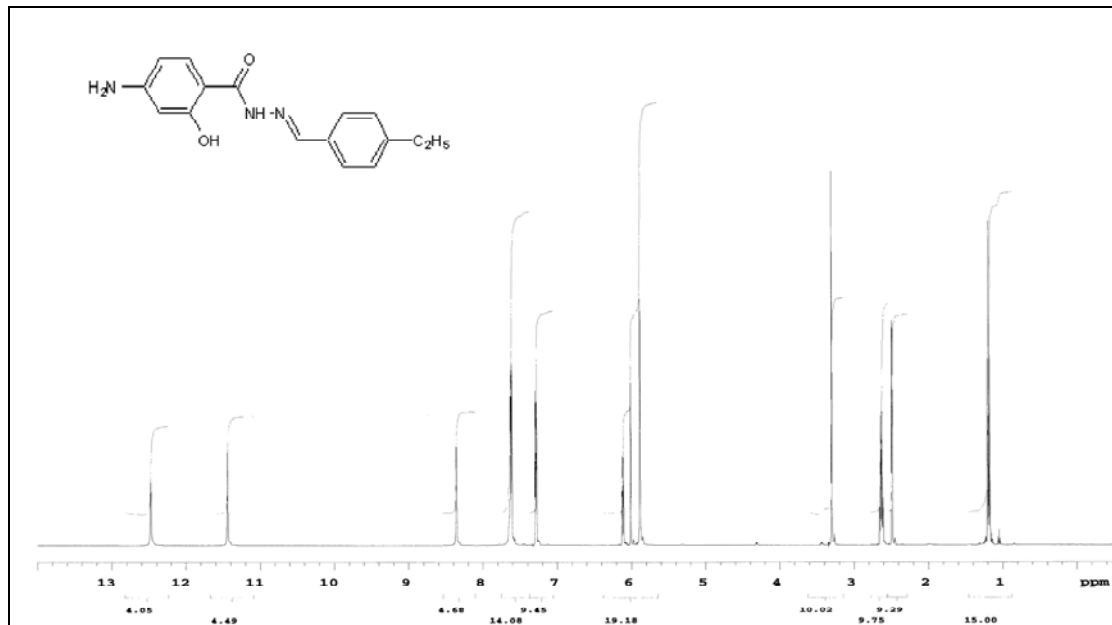
3404, 3329 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3261, 3226, 3149, 3082, 3049, 3022 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 2958, 2885 (alifatik C-H asimetric ve simetric gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1597 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1544, 1508 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1357 (alifatik C-H asim., sim. eğilme bandları); 1336, 1228 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1276 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 815 (aromatik 1,2,4- trisubstitüsyon), 829 (aromatik 1,4-disubstitüsyon).



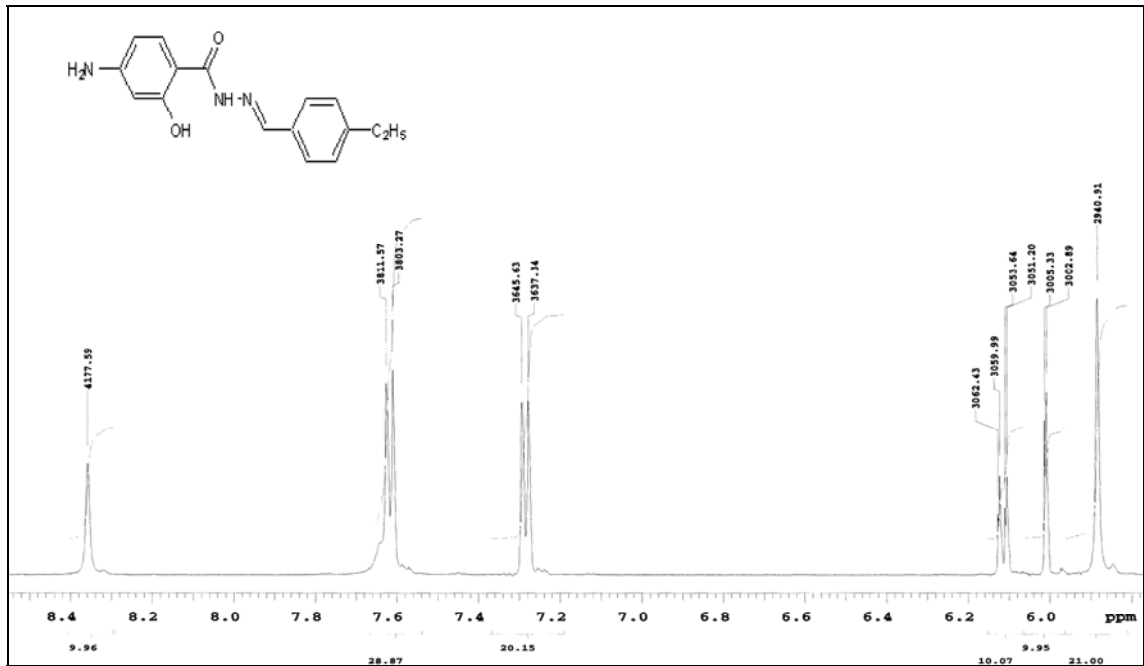
Şekil 4-53: Madde 10'un IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/ TMS) δ (ppm)

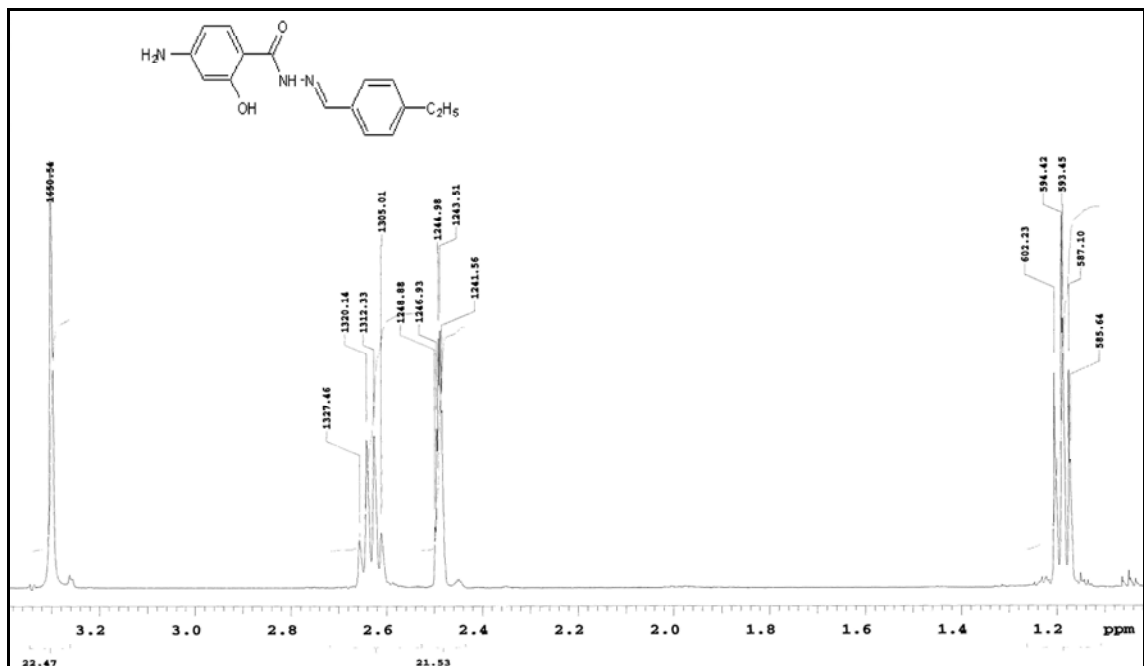
1,17-1,21 (m, 3H, ariliden C₄-CH₂-CH₃ metil protonları); 2,64 (q, 2H, J=7,32; 7,32 Hz, ariliden C₄-CH₂-); 5,89 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, J=2,44 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,12; 6,13 (2d, 1H, J=2,44; 2,44 Hz, H₂N-Ph C₅-H); 7,29 (d, 2H, J=8,30 Hz, ariliden C_{3,5}-H); 7,62 (d, 3H, J=8,30 Hz, ariliden C_{2,6}-H ve H₂N-Ph C₆-H); 8,36 (s, 1H, N=CH); 11,44 (s, 1H, CONH); 12,48 (s, 1H, OH).



Şekil 4-54: Madde 10'un ¹H-NMR Spektrumu (ppm)



Şekil 4-55: Madde 10'un ¹H-NMR Spektrumu (5,80-8,40 ppm)



Şekil 4-56: Madde 10'un ¹H-NMR Spektrumu (1,10-3,40 ppm)

4.1.12. 4-amino-N'-[(4-metilfenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (11)

0,5 g ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) Madde **B** ve 0,354 ml ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) 4-metilbenzaldehyden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 0,53 g (%66,25). Açık sarı ince kristaller halindedir. Erime derecesi: 221,0-224,2 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,49

Analiz : C₁₅H₁₅N₃O₂ (269,296) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	66,90	5,61	15,60
Bulunan	66,39	5,74	15,22

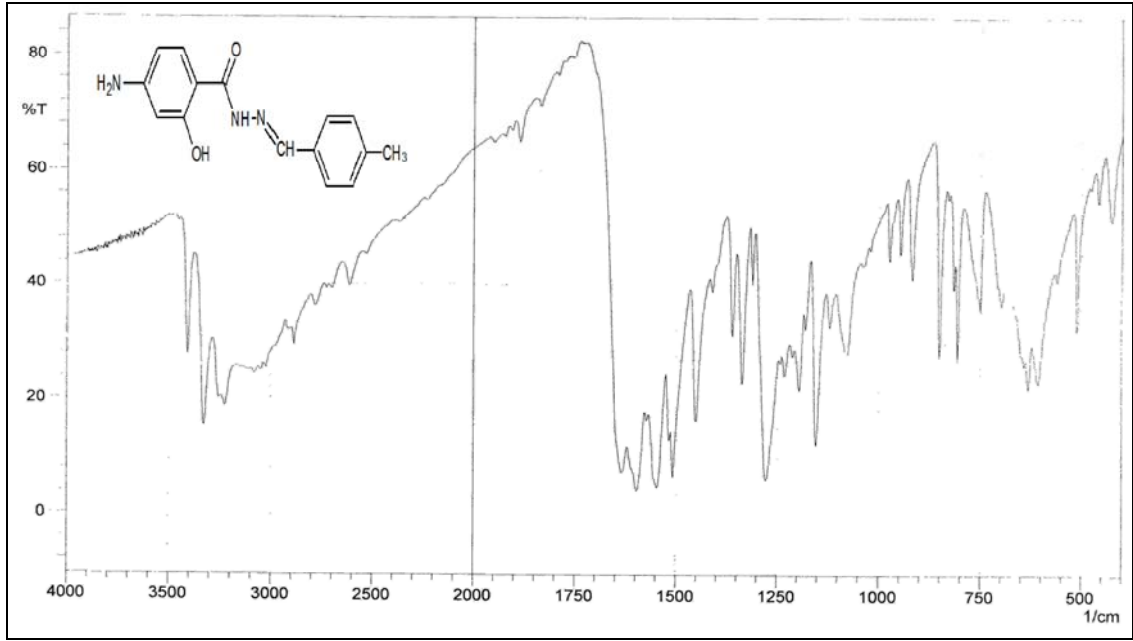
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ε):

230,6 nm (ε 18601); 278,5 nm (ε 13913); 336,2 nm (ε 56127).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

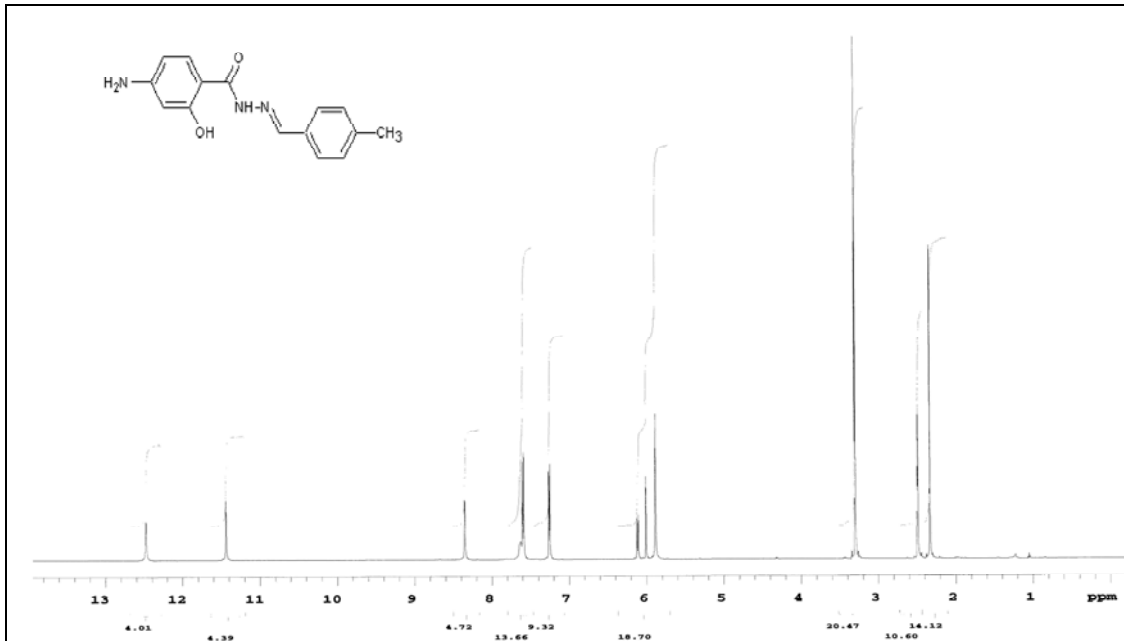
3408, 3329 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3255, 3226, 3153, 3109, 3080, 3049, 3024 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 2908, 2887 (alifatik C-H asim., sim. gerilme bandları); 1635 (amid I, C=O gerilme bandı); 1597 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1546, 1508 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1359 (alifatik C-H asim., sim. eğilme bandları); 1336, 1232 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1278 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 806 (aromatik 1,2,4-trisüstitüsyon), 821 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).



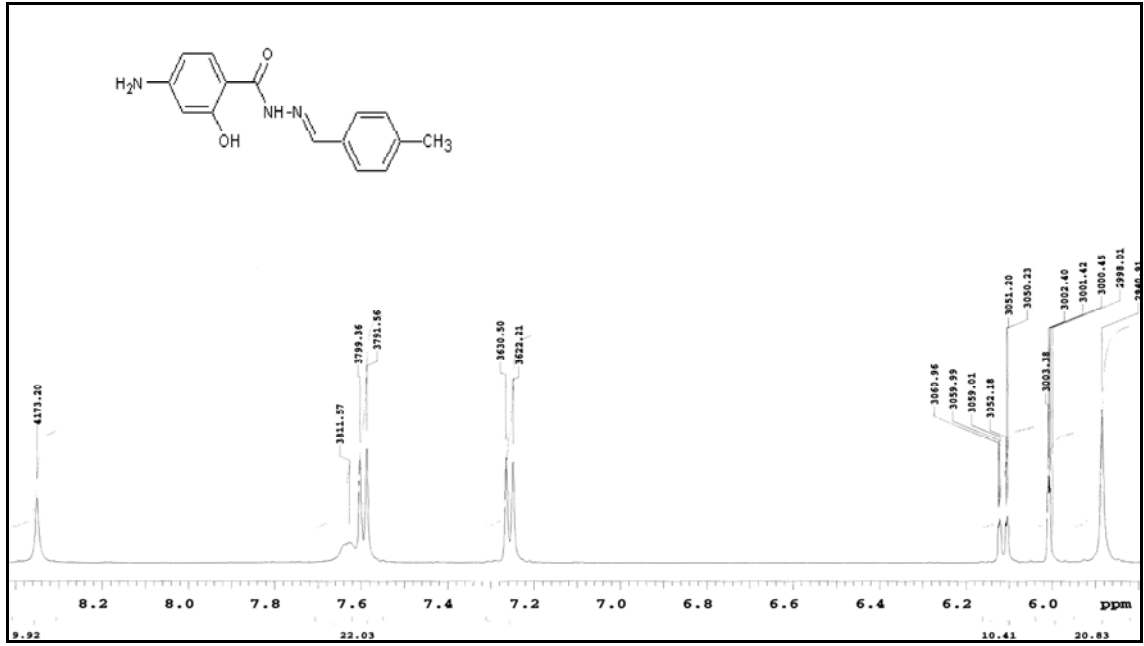
Şekil 4-57: Madde 11'in IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ / TMS) δ (ppm)

2,34 (s, 3H, ariliden $\text{C}_4\text{-CH}_3$); 5,89 (s, 2H, Ar- NH_2); 6,01 (s, 1H, $\text{H}_2\text{N-Ph}$ $\text{C}_3\text{-H}$); 6,11 (m, 1H, $\text{H}_2\text{N-Ph}$ $\text{C}_5\text{-H}$); 7,26 (d, 2H, $J=8,30$ Hz, ariliden $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,58-7,65 (m, 3H, ariliden $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ve $\text{H}_2\text{N-Ph}$ $\text{C}_6\text{-H}$); 8,35 (s, 1H, N=CH); 11,44 (s, 1H, CONH); 12,48 (s, 1H, OH).



Şekil 4-58: Madde 11'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (ppm)



Şekil 4-59: Madde 11'in ^1H -NMR Spektrumu (5,80-8,40 ppm)

4.1.13. 4-amino-N'-[(4-metilsülfanilfenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (12)

1 g ($5,98 \cdot 10^{-3}$ mol) Madde **B** ve 0,8 ml ($5,98 \cdot 10^{-3}$ mol) 4-metilsülfanilbenzaldehyden 3.3.4 de verilen genel yöntemle sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 1,52 g (%84,44). Açık sarı renkte toz maddedir. Erime derecesi: 214,8-215,8 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,50

Analiz : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (301,364) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	59,78	5,02	13,94
Bulunan	59,92	5,31	14,03

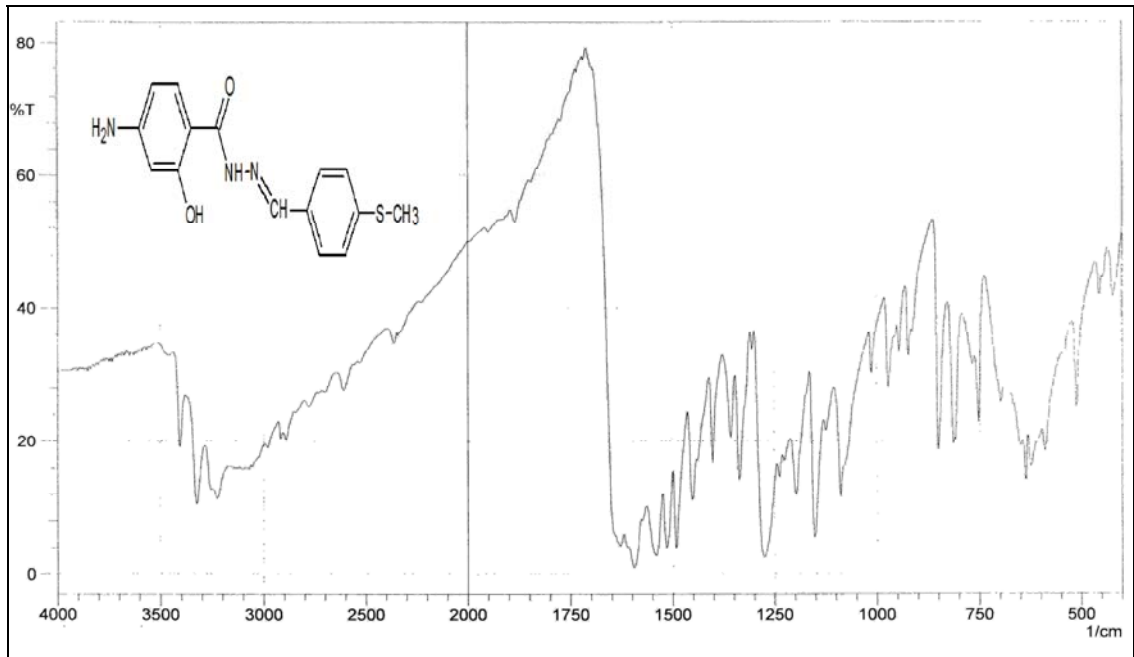
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ):

234,0 nm (ϵ 17009); 345,5 nm (ϵ 60765).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

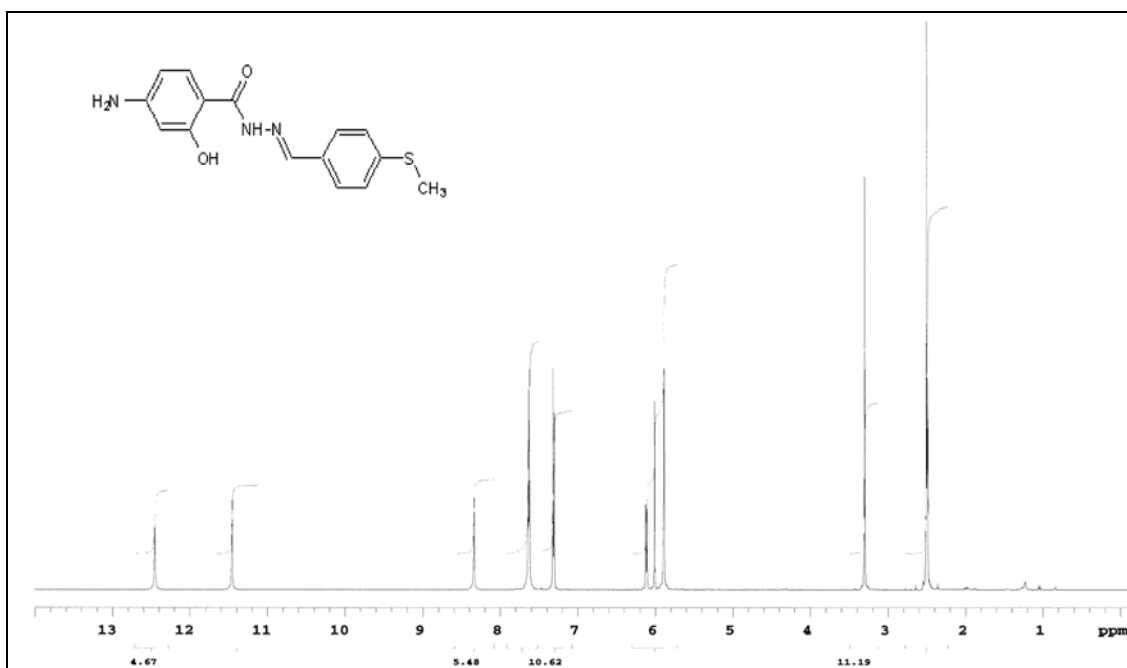
3406, 3325 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3255, 3224, 3128, 3099, 3072, 3055 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 2916, 2891 (alifatik C-H asim., sim. gerilme bandları); 1627 (amid I, C=O gerilme bandı); 1595 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1541, 1516 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1402 (alifatik C-H asim., sim. eğilme bandları); 1336, 1238 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1274 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 812 (aromatik 1,2,4-trisübstitüsyon).



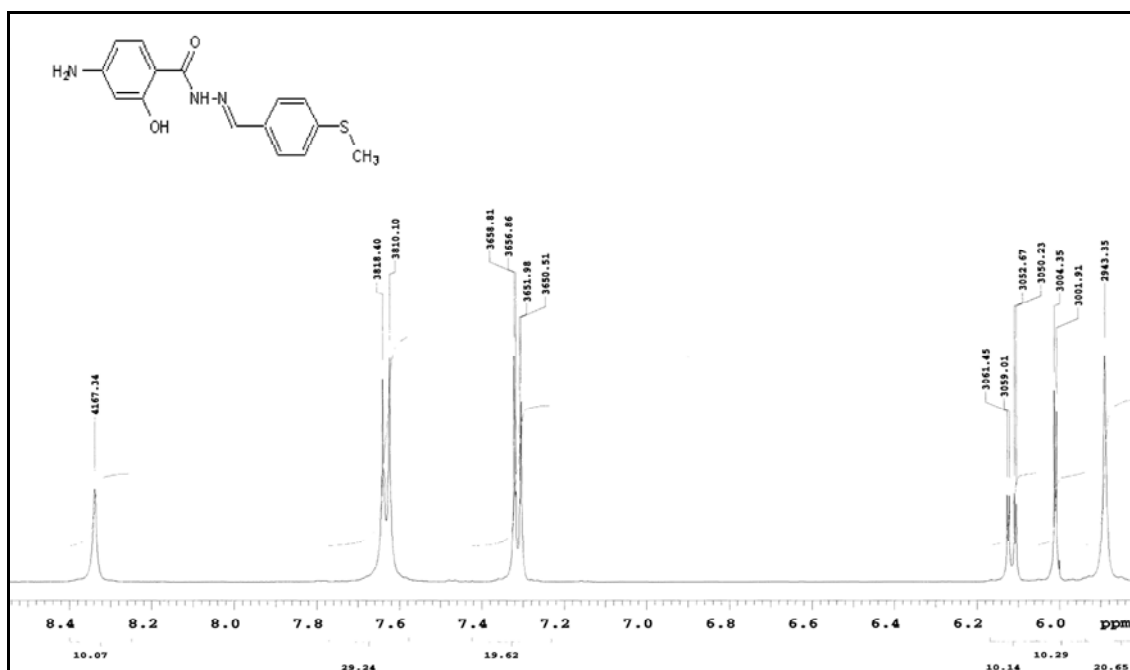
Şekil 4-60: Madde 12'nin IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/ TMS) δ (ppm)

2,48-2,51 (m, 5H, ariliden C₄-SCH₃); 5,89 (s, 2H, Ar-NH₂); 6,01 (d, 1H, J=2,44 Hz, H₂N-Ph C₃-H); 6,11; 6,12 (2d, 1H, J=2,44; 2,44 Hz, H₂N-Ph C₅-H); 7,30-7,32 (m, 2H, ariliden C_{3,5}-H); 7,63 (d, 3H, J=8,30 Hz, ariliden C_{2,6}-H ve H₂N-Ph C₆-H); 8,34 (s, 1H, N=CH); 11,46 (s, 1H, CONH); 12,46 (s, 1H, OH).



Şekil 4-61: Madde 12'nin ¹H-NMR Spektrumu (ppm)



Şekil 4-62: Madde 12'nin ¹H-NMR Spektrumu (5,90-8,40 ppm)

4.1.14. 4-amino-N'-[(4-benziloksifenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (13)

0,5 g ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) Madde **B** ve 0,64 g ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) 4-benziloksibenzaldehiden 3.3.4 de verilen genel yöntemle göre sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 0,73 g (%74,08). Beyaz toz halindedir. Erime derecesi: 221,1-222,1 °C'dır. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,53

Analiz : C₂₁H₁₉N₃O₃ (361,394) için ;

	C	H	N
Hesaplanan	69,79	5,30	11,63
Bulunan	69,45	5,40	11,46

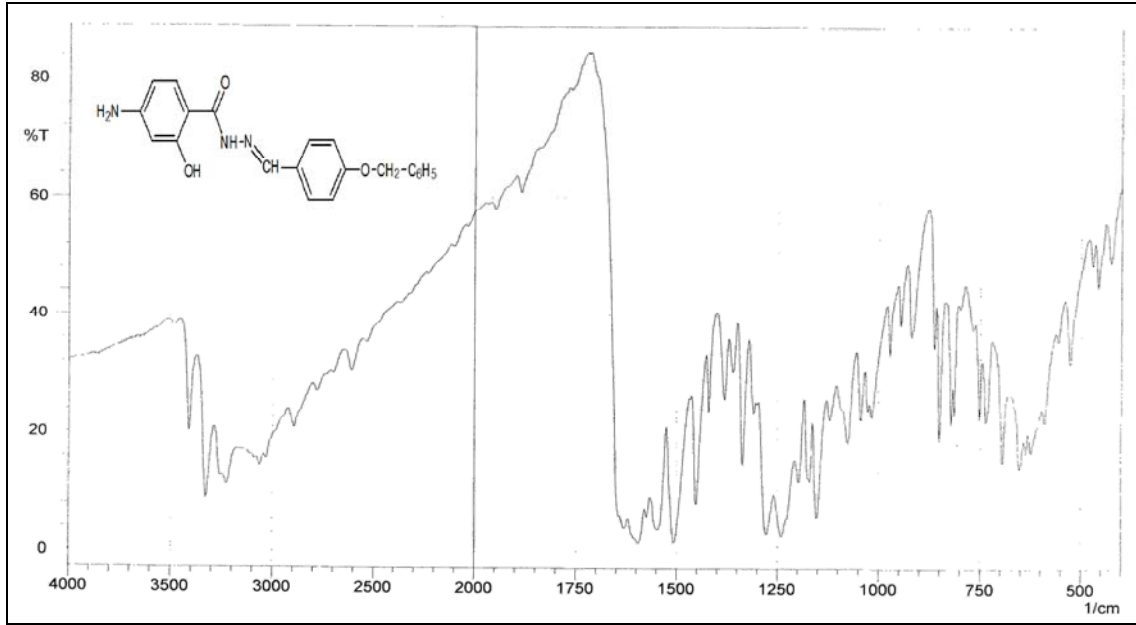
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ):

227,6 nm (ϵ 23317); 301,4 nm (ϵ 22517); 337,8 nm (ϵ 67274).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

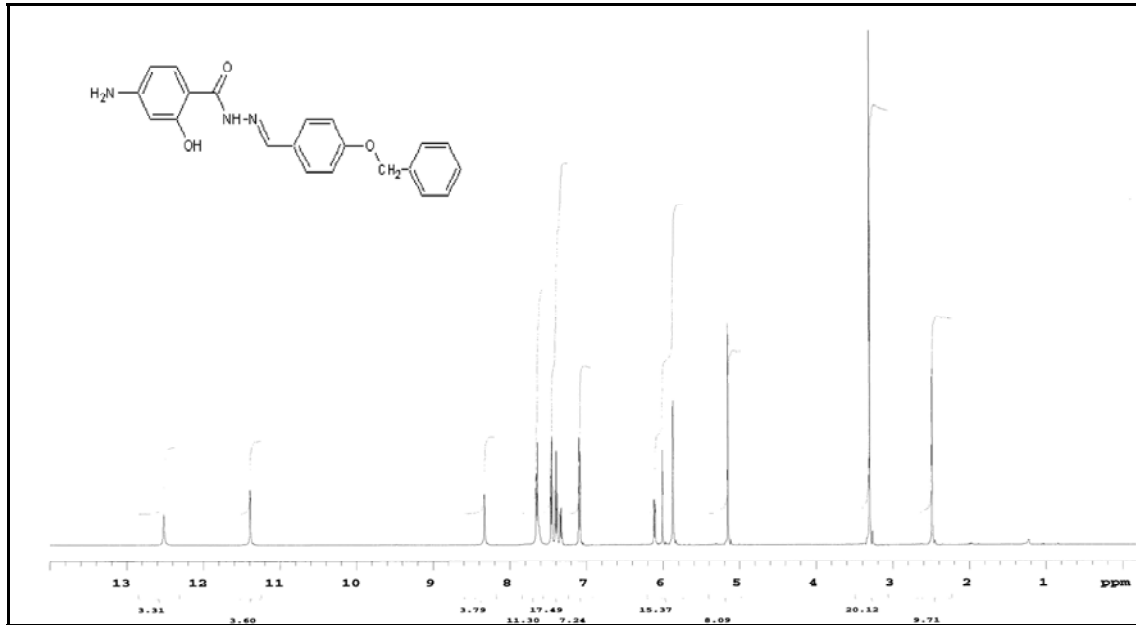
3408, 3325 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3255, 3224, 3089, 3062, 3032 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 2893, 2781 (alifatik C-H asim., sim. gerilme bandları); 1629 (amid I, C=O gerilme bandı); 1595 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1548, 1506 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1381 (alifatik C-H eğilme bandları); 1336, 1240 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1276 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 850, 813 (aromatik 1,2,4- trisüstitüsyon), 821 (aromatik 1,4- disüstitüe).



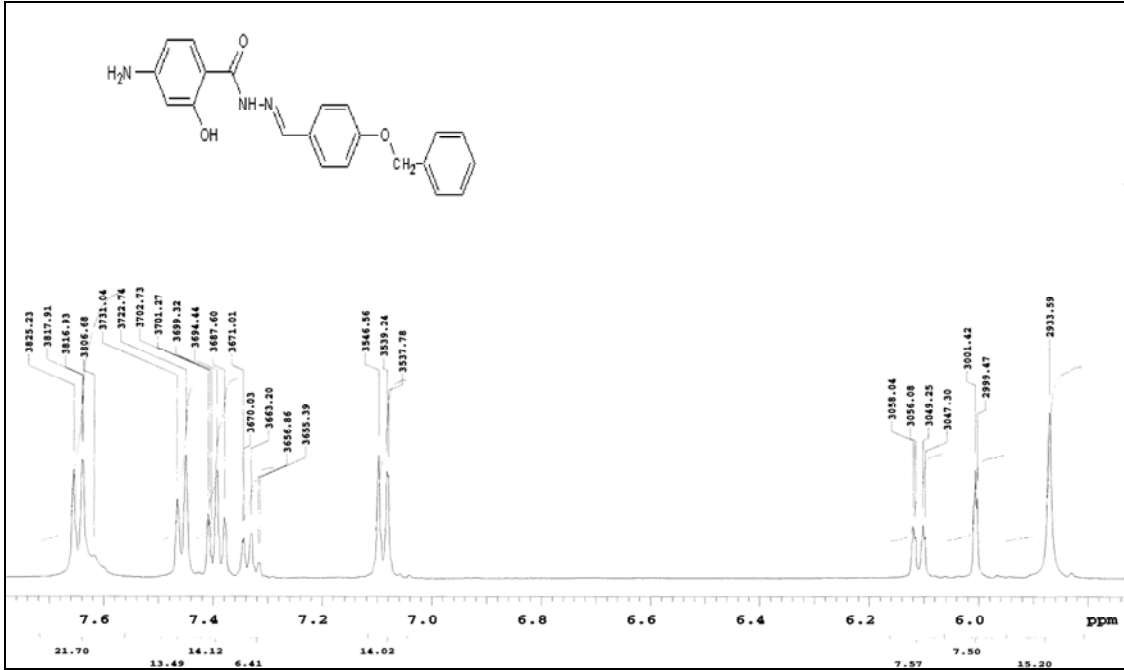
Şekil 4-63: Madde 13'ün IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

5,15 (s, 2H, ariliden $\text{C}_4\text{-O-CH}_2$); 5,87 (s, 2H, Ar- NH_2); 6,00 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, $\text{H}_2\text{N-Ph}$ $\text{C}_3\text{-H}$); 6,10; 6,13 (2d, 1H, $J=1,95$; 1,95 Hz, $\text{H}_2\text{N-Ph}$ $\text{C}_5\text{-H}$); 7,08-7,10 (m, 2H, ariliden $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,32-7,47 (m, 5H, ariliden $\text{C}_4\text{-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ aril protonları); 7,62-7,65 (m, 3H, ariliden $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ve $\text{H}_2\text{N-Ph}$ $\text{C}_6\text{-H}$); 8,33 (s, 1H, N=CH); 11,39 (s, 1H, CONH); 12,51 (s, 1H, OH).



Şekil 4-64: Madde 13'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (ppm)



Şekil 4-65: Madde 13'ün ^1H -NMR Spektrumu (5,80-7,70 ppm)

4.1.15. 4-amino-N'-[(4-kloro-3-nitrofenil)metiliden]-2-hidroksibenzohidrazid (14)

0,5 g ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) Madde **B** ve 0,55 g ($2,99 \cdot 10^{-3}$ mol) 4-kloro-3-nitrobenzaldehyden 3.3.4 de verilen genel yöntemle sentezlenmiştir. Ham ürün %96'lık etanolle yıkanarak temizlenmiştir. Verim: 0,97 g (%97). Küçük turuncu kristaller halindedir. Erime derecesi: $236,8-237,2^\circ\text{C}$ 'dir. DMSO'da çözünür. Suda ve kloroformda çözünmez. Etanol, metanol ve asetonunda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Kloroform:Metanol (9:1); Rf: 0,51

Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4$ (334,715) için;

	C	H	N
Hesaplanan	50,24	3,31	16,74
Bulunan	50,31	3,74	16,76

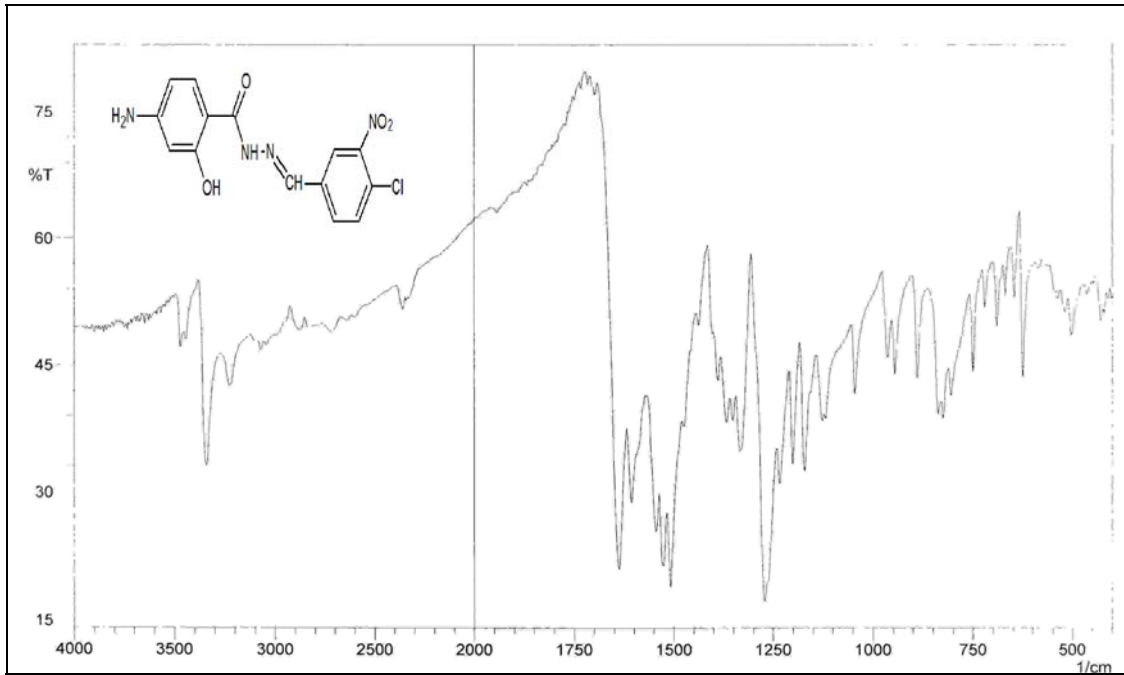
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ):

228,0 nm (ϵ 19079); 281,6 nm (ϵ 15975); 348,8 nm (ϵ 40197).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

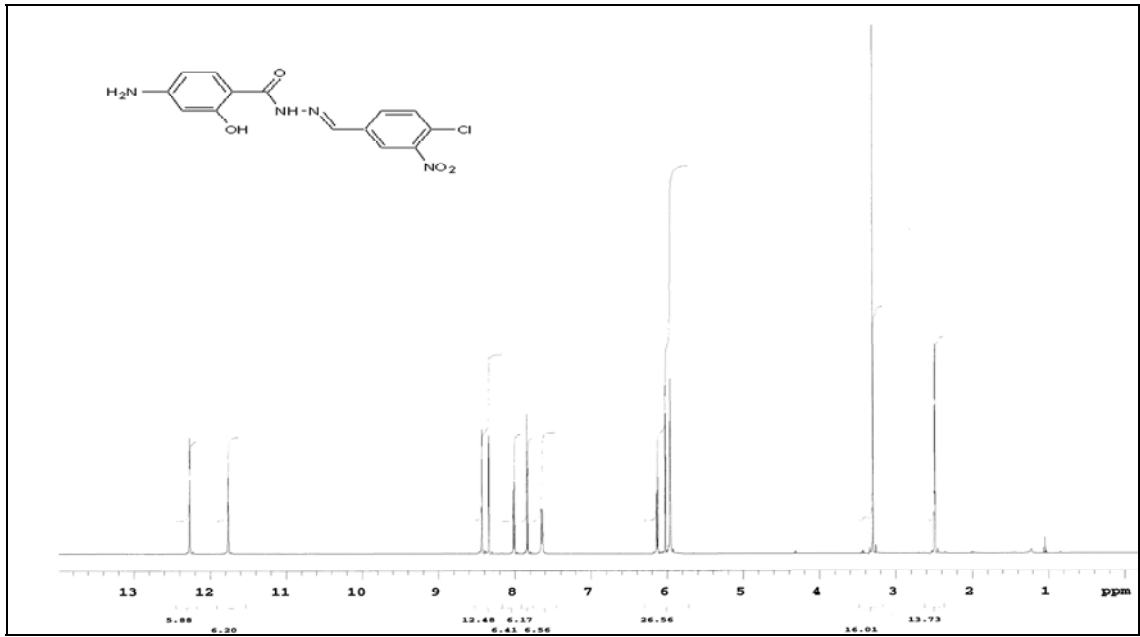
3471, 3340 (N-H ve O-H gerilme bandları); 3223, 3070, 3050 (aromatik C-H gerilme ve metiliden C-H gerilme bandları); 1637 (amid I, C=O gerilme bandı); 1606 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1544, 1508 (aromatik C=C gerilme ve amid II, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1527, 1352 (O-N-O asim., sim. gerilme bandları); 1332, 1234 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1271 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 837, 825, 806 (aromatik 1,2,4-trisüstitüsyon).



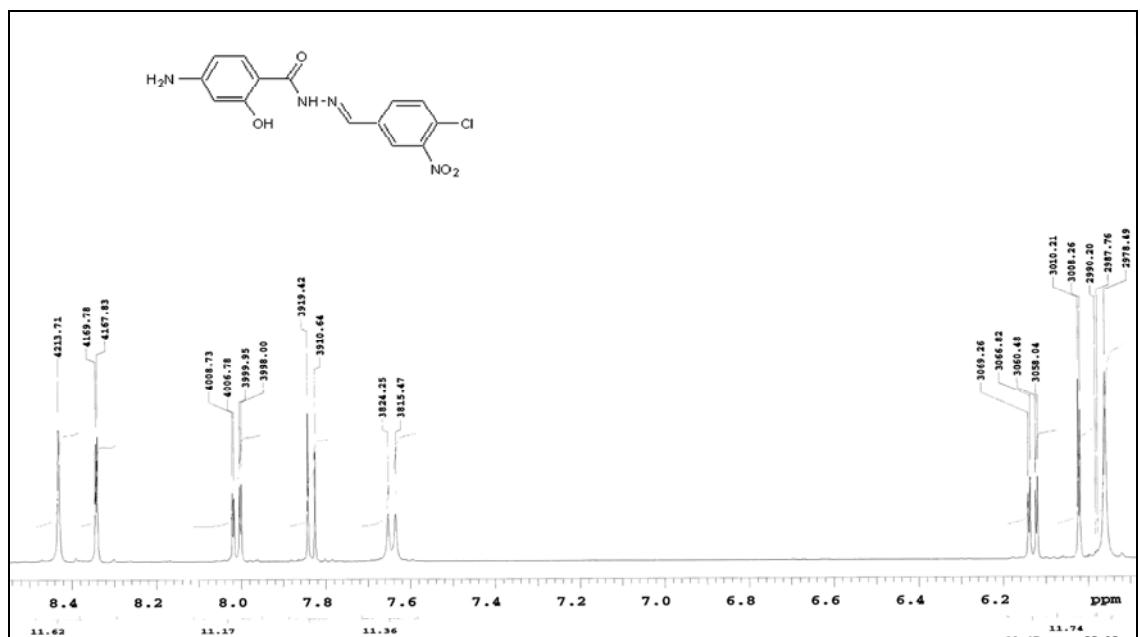
Şekil 4-66: Madde 14'ün IR Spektrumu (KBr)

^1H -NMR (500 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$ / TMS) δ (ppm)

5,96 (s, 2H, Ar- NH_2); 6,02 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, $\text{H}_2\text{N-Ph C}_3\text{-H}$); 6,12; 6,14 (2d, 1H, $J=2,44$; 2,44 Hz, $\text{H}_2\text{N-Ph C}_5\text{-H}$); 7,64 (d, 1H, $J=8,80$ Hz, $\text{H}_2\text{N-Ph C}_6\text{-H}$); 7,83 (d, 2H, $J=8,80$ Hz, ariliden $\text{C}_5\text{-H}$); 8,00; 8,02 (2d, 1H, $J=1,95$; 1,95 Hz, ariliden $\text{C}_6\text{-H}$); 8,34 (d, 1H, $J=1,95$ Hz, ariliden $\text{C}_2\text{-H}$); 8,43 (s, 1H, N=CH); 11,76 (s, 1H, CONH); 12,27 (s, 1H, OH).



Şekil 4-67: Madde 14'ün ^1H -NMR Spektrumu (ppm)



Şekil 4-68: Madde 14'ün ^1H -NMR Spektrumu (5,90-8,50 ppm)

4.2. Biyolojik Etki Araştırma Bulguları

4.2.1. Antimikrobiyal Etki Bulguları:

4.2.1.1. Gereç ve Yöntemler:

Antimikrobiyal aktivite testinde mikrodilüsyon metodu kullanılmıştır. Test edilen bakteriler *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539 ve *Proteus mirabilis* ATCC 14153 için Mueller Hinton Broth (MHB) (Difco, Detroit, USA) besiyerleri kullanılmıştır. Maya mantarı olan *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyeri kullanılmıştır. *Mycobacterium tuberculosis*’e karşı antibakteriyel etki tayini yapılmamıştır.

4.2.1.2. Mikrodilüsyon Metodu:

Sentezlenen maddelerin DMSO içindeki çözeltilerinin Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin tayini için mikrodilüsyon testi uygulanmıştır.

Çalışmada kullanılan bakterilerin inokulumu Mueller-Hinton Broth (Difco, Detroit, USA) besiyerindeki 4-6 saatlik kültürlerinden 5×10^5 kob/ml (koloni oluşturan birim); *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24 saatlik kültüründen $0.5-2.5 \times 10^3$ kob/ml olacak şekilde hazırlanmıştır.

Maddelerin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi için steril mikrop plaklar kullanılmıştır. Mikrop plakların ilk iki sırasına kontrol grubu olarak sterilitenin kontrolü için sadece besiyeri, diğer sıraya ise çözücünün antimikrobiyal etkisinin belirlenebilmesi için DMSO uygulanmıştır. Mikrop plakların diğer kuyularına ilk kuyular hariç 50’şer µl besiyeri uygulanmıştır. Antimikrobiyal etkisi araştırılacak olan madde birinci ve ikinci kuyulara 50’şer µl olarak uygulanmıştır. İkinci kuyulardan 50 µl alınıp üçüncü kuyulara eklenmiştir. Bu şekilde devam edilerek son kuyucuklara kadar seyreltme yapılmıştır. Böylece MİK aralığı 5000 µl/ml-2.44 µl/ml olarak ayarlanmıştır. Sonra tüm kuyulara 50’şer µl bakteri süspansiyonu ilave edilmiştir. Daha sonra mikrop plaklar plastik kapakları ile kapatılıp, naylona sarılıp 37°C’ de 1 gece bekletilmiştir. Maddelerin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda saptanmıştır (125,126).

Tablo 4-1: Arilidenhidrazidlerin (1-14) Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bakteriler	Maddeler mg/L														Referans maddeler mg/L
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Mikroorganizmalar															
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Sefuroksim-Na 1.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	312	1250	625	312	312	312	1250	625	625	625	1250	1250	625	156	Sefuroksim 9.8
<i>Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)</i> ATCC 33591	312	--	625	625	625	312	312	312	312	625	625	625	--	156	Levofloksasin 0.125
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Sefuroksim-Na 4.9
<i>Klebsiella pneumonia</i> ATCC 4352	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Sefuroksim-Na 4.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 1539	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Seftazidim 2.4
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 14153	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Sefuroksim-Na 2.4
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Klortrimazol 4.9

--- : Aktivite saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. Metil p-aminosalisilat (A)

Drain ve ark. tarafından yürütülen çalışmaya göre; 15 g **PAS**'ın 400 ml susuz metanoldeki çözeltisi ile 20 ml derişik sülfürik asid 8 saat süre ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmış, süre sonunda %10'luk sodyum karbonat çözeltisi ile nötralleştirilerek madde **A** %53 verimle elde edilmiştir. Erime derecesi: 120 °C'dır (22).

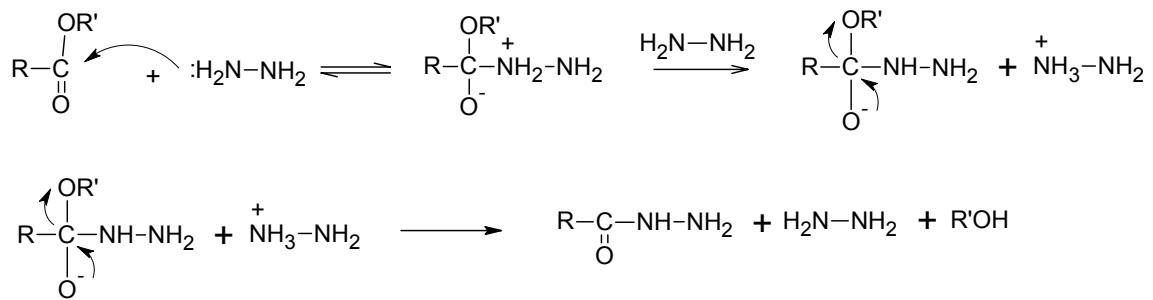
2008 yılındaki bir patent çalışmasında; 12,3 g madde **PAS**, 150 ml susuz metanol içerisinde çözüldükten sonra üzerine 20 ml derişik sülfürik asid eklenmiş ve 24 saat süre ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır ve ester, bisülfat tuzu halinde elde edilmiştir (127).

5.2. p-Aminosalisilik asid hidrazidi (B)

Yine ilk kez Drain ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada; **A** maddesinin 8 g'ı ile 6 ml %90'luk hidrazin hidrat 30 dakika süre ile su banyosunda ısıtılmış ve süre sonunda 4 ml hidrazin hidrat eklenerek ısıtmaya 1 saat daha devam edilmiştir. %45 verimle elde edilen madde **B** etanolden billurlandırılmaktadır. Erime derecesi: 197 °C'dır.

Hidrazidler çoğunlukla karboksilik asit esterlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulması ile elde edilirken, yine hidrazin hidratın asid anhidridleri veya asid klorürleri ile reaksiyonu sonucu da elde edilmektedirler.

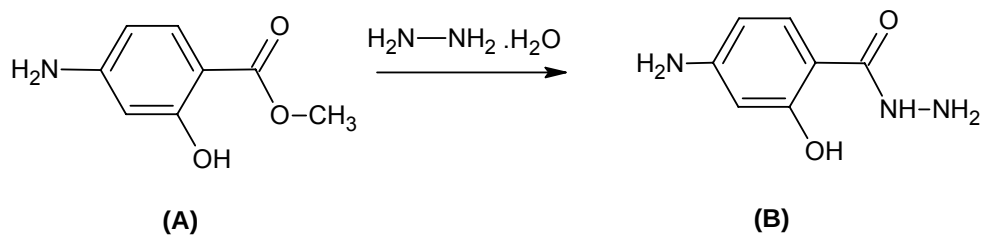
Ester ile hidrazin arasındaki reaksiyon, hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik bir atak yapması ile başlamaktadır. En az iki ekivalan mol hidrazin kullanılmalıdır. Bir mol hidrazin nükleofilik atak yapmakta, diğer molü ise proton transferi sırasında baz olarak görev almaktadır (128,129).



Hidrazinin açillenmesi sonucu, karbonil grubuna komşu olan azot ile birlikte diğer azotun da nükleofilliği azalmakta ve diaçilhidrazin oluşumu güçleşmektedir. Diaçilhidrazin ancak çok uzun süreli ısıtılarda veya daha şiddetli şartlar uygulandığında görülmektedir. Yan ürün olarak diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) oluşumu ortamda hidrazin fazlası bulundurularak tamamen engellenebilmektedir.

Reaksiyon, çözücüsüz olarak ya da etanol, dimetilformamid ve diğer organik çözücüler içinde yürütülebilmektedir. Esterin aktivitesine bağlı olarak reaksiyon, oda sıcaklığında kendiliğinden veya uygun bir süre ısı uygulanarak gerçekleştirilebilir.

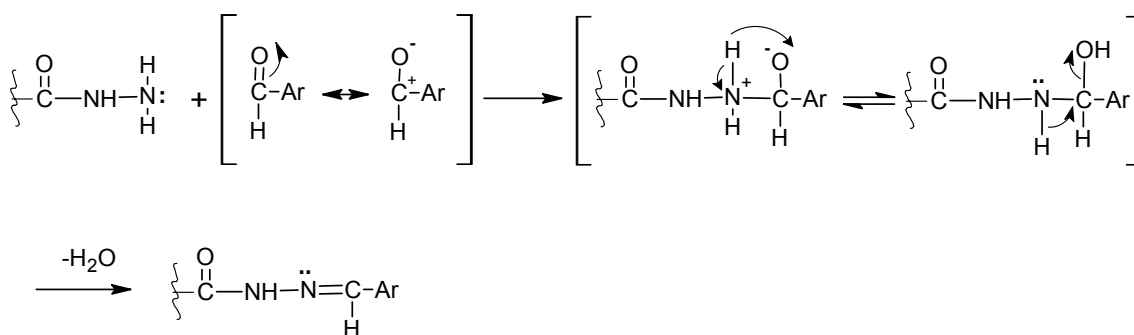
Bu çalışmada **B** maddesi yukarıda bahsedilen literatüre göre 30 dak. süre ile ısıtılarak % 65 verimle elde edilmiştir.



5.3. p-Aminosalisilik asid hidrazid hidrazonları (1-14)

Hidrazidler aldehidler ve ketonlarla reaksiyona girerek hidrazonları oluştururlar. Aldehid ve ketonlar ile $\text{H}_2\text{N-NH}_2$ ya da $\text{H}_2\text{N-OH}$ gibi azot atomuna bağlı bir elektronegatif grup taşıyan bileşiklerin oluşturdukları imin tipi ürünler oldukça dayanıklıdır. Hidrazidlerin genel olarak karbonil bileşikleriyle verdikleri reaksiyon toplamı önce katılma, ardından da ayrılma tepkimesi olarak açıklanmaktadır (130).

Reaksiyon genel olarak şu şekilde açıklanabilir: Karbonil grubundaki oksijen atomu karbondan daha elektronegatif olduğundan çifte bağ π elektronlarını kendine doğru çekmekte ve karbon üzerinde pozitif yük oluşumuna neden olmaktadır. Nükleofilik yapıdaki azot ise bu karbona yaklaşmakta, karbon-azot arasında kovalen bir bağ oluşmakta ve azot bu durumda pozitif duruma geçmektedir. Pozitif yüklü durumdan kurtulmak için azot hidrojenin elektronlarını kendine çekerek nötralleşmekte, açığa çıkan proton ise negatif yüklü oksijen atomuna bağlanarak aminoalkol türevi ara ürünü meydana getirmektedir. Son aşamada bileşik bir mol su kaybederek hidrazid hidrazonu oluşturmaktadır.



Bu çalışmada arilidenhidrazid yapısındaki 14 yeni bileşik (**1-14**), literatürde verilen yöntemle göre elde edilen p-aminosalisilik asid hidrazidi (**B**)'nin, 4-siyanobenzaldehid, 2-klorobenzaldehid, 4-klorobenzaldehid, 4-florobenzaldehid, 4-bromobenzaldehid, 4-metilbenzaldehyd, 4-etilbenzaldehyd, 2,6-diklorobenzaldehid, 2,6-diflorobenzaldehid, 4-metiltiyobenzaldehid, 3-bromobenzaldehid, 2-kloro-6-florobenzaldehid, 4-benziloksibenzaldehid, 4-kloro-3-nitrobenzaldehyd ile etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında 40 dakika-2 saat arasında bir süre ile ayrı ayrı reaksiyona sokulması sonucu kazanılmıştır.

Tablo 5-1: Arilidenhidrazidlerin (1-14) Bazı Fiziksel Özellikleri ve Elementel Analiz Bulguları

Madde	Kapalı Formül (M.A)	Verim (%)	E.D (°C)	Analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
				%C	%H	%N
1	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ (280,281)	89,55	263,1-264,1	64,28	4,32	19,99
				64,21	4,45	20,04
2	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (289,717)	92,33	239,4-243,4	58,04	4,17	14,50
				57,94	4,29	14,85
3	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (289,717)	86,60	253,1-254,1	58,04	4,17	14,50
				58,04	4,51	14,56
4	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ (324,162)	68,96	201,5-205,6	51,87	3,42	12,96
				51,83	3,73	13,02
5	C ₁₄ H ₁₂ FN ₃ O ₂ (273,262)	89,63	236,7-237,3	61,53	4,43	15,38
				61,74	4,56	15,13
6	C ₁₄ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂ (291,253)	74,84	225,6-226,2	57,73	3,81	14,43
				57,89	3,37	14,44
7	C ₁₄ H ₁₁ ClFN ₃ O ₂ (307,707)	92,12	226,1-227,3	54,65	3,60	13,66
				54,43	3,64	13,75
8	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ (334,168)	70,85	225,2-225,7	50,32	3,62	12,57
				50,27	3,53	12,33
9	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ (334,168)	61,40	254,4-257,2	50,32	3,62	12,57
				50,32	3,64	12,75
10	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ (283,325)	78,24	209,0-211,7	67,83	6,05	14,83
				66,97	5,96	14,48
11	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ (269,296)	66,25	221,0-224,2	66,90	5,61	15,60
				66,39	5,74	15,22
12	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (301,364)	84,44	214,8-215,8	59,78	5,02	13,94
				59,92	5,31	14,03
13	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ (361,394)	74,08	221,1-222,1	69,79	5,30	11,63
				69,45	5,40	11,46
14	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₄ (334,715)	97,00	236,8-237,2	50,24	3,31	16,74
				50,31	3,74	16,76

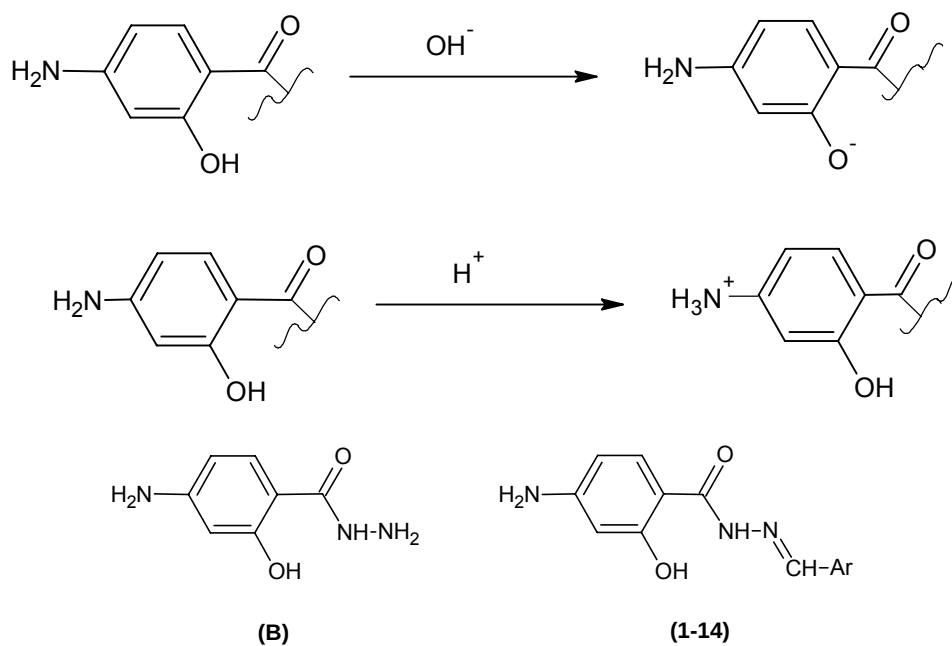
5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.4.1. UV Verileri

Arilidenhidrazid yapısındaki **1-14** maddelerinin elde edilışinde başlangıç maddesi olarak kullanılan p-aminosalisilik asid hidrazidi (**B**)'nin etanol içerisinde alınan UV spektrumunda; 236, 279 ve 307,5 nm'lerde birer maksimum gözlenmektedir.

Bu çalışmadaki **1-14** bileşiklerinin etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında ise hidrazon yapısından dolayı yapıya yeni eklenen C=N kromofor grubunun ve bileşiklerdeki süstitüe benziliden artığının sebep olduğu absorbsiyonların maksimumları 227-234; 272-302 ve 331-353 nm'lerde gözlenmiştir. Gözlenen bu değerlerden 227-234 nm'lerdeki maksimum absorbsiyon değerleri imin kromoforu ve benzenoid bandlardan, 272-302 nm'lerdeki karbonil kromoforu ve benzenoid bandlardan, 331-353 nm'lerdeki ise aromatik yapılardan ileri gelmektedir. İmin ve karbonil kromoforlarına ait absorbsiyon değerlerinin beklenenden yüksek çıkması bu gruplara komşu azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların rezonans etkisinden kaynaklanmaktadır (131).

Absorbsiyon maksimumlarının moleküldeki amin ve fenol gruplarından dolayı alkali ve asid etkisiyle değışimini gözlemlemek amacıyla bileşiklerin etanollü çözeltilerine ayrı ayrı 1-2 damla 0.1N NaOH çözeltisi ve 1-2 damla 0.1N HCl çözeltisi eklenerek spektrumlar alınmıştır. NaOH ilavesiyle PAS artığında fenolat anyonu oluşmuş ve madde **4**'ün 299,0 nm, madde **12**'nin ise 325,6 nm'deki absorbsiyonları dışında tüm maddelerde batokromik kayma gözlenmiştir. HCl ilavesiyle ise yine PAS artığında amino grubunun tuzu oluşmuş ve madde **6**'nın 275,4 ve 340,8 nm, madde **10**'un 228,4 nm, madde **13**'ün 340,6 nm ve madde **14**'ün 300,2 nm'deki absorbsiyonları dışında tüm maddelerde hipsokromik kayma gözlenmiştir.



Tablo 5-2: Hidrazid (B) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-14) UV Maksimum Absorpsiyon Değerleri

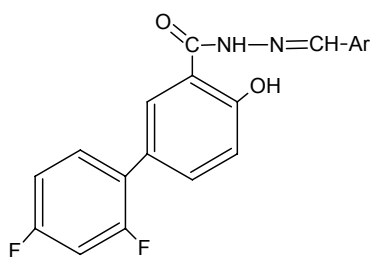
Madde	Ar	EtOH λ_{maks} nm(ϵ)	+ 0.1 N NaOH λ_{maks} nm	+ 0.1 N HCl λ_{maks} nm
(B)	-	236,0 (13143) 279,0 (17749) 307,5 (18879)	-	-
1	C ₆ H ₅ CN(4-)	231,5 (14014) 286,5 (16515) 353,0 (41355)	234,4 322,2	228,8 341,4
2	C ₆ H ₅ Cl(2-)	230,8 (18322) 278,8 (15774) 340,2 (53974)	232,4 320,2	229,0 332,4
3	C ₆ H ₅ Cl(4-)	231,0 (13147) 281,4 (12573) 340,6 (43075)	234,6 315,2	228,2 332,4
4	C ₆ H ₄ (Cl) ₂ (2,6-)	228,0 (18909) 331,5 (32575)	239,0 299,0	227,8 324,6
5	C ₆ H ₅ F(4-)	230,0 (14127) 277,0 (13225) 336,5 (48104)	232,6 311,4	226,8 323,4
6	C ₆ H ₄ (F) ₂ (2,6-)	227,2 (12938) 275,2 (13442) 337,0 (35790)	242,2 307,8	225,0 275,4 340,8

7	$C_6H_4(Cl)(F)(2,6-)$	228,8 (13183) 272,8 (13183) 335,6 (35226)	237,2 306,4	228,0 328,2
8	$C_6H_5Br(3-)$	229,8 (17448) 278,4 (13303) 341,8 (45659)	235,4 315,2	228,4 326,0
9	$C_6H_5Br(4-)$	228,2 (19400) 282,8 (15533) 342,4 (53220)	233,8 315,8	233,8 315,8

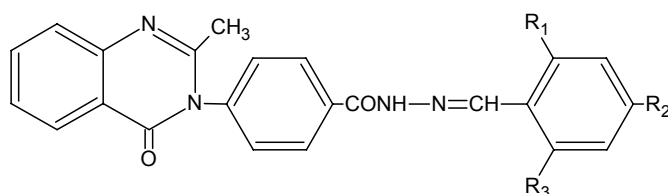
Tablo 5-2'nin Devamı:

Madde	Ar	EtOH λ_{maks} nm(ϵ)	+ 0.1 N NaOH λ_{maks} nm	+ 0.1 N HCl λ_{maks} nm
10	$C_6H_5(C_2H_5)(4-)$	227,2 (10162) 335,6 (26671)	312,6	228,4 329,2
11	$C_6H_5(CH_3)(4-)$	230,6 (18601) 278,5 (13913) 336,2 (56127)	233,6 312,4	229,0 328,6
12	$C_6H_5(SCH_3)$ (4-)	234,0 (17009) 345,5 (60765)	236,4 325,6	230,2 342,0
13	$C_6H_5(OCH_2C_6H_5)$ (4-)	227,6 (23317) 301,4 (22517) 337,8 (67274)	230,2 311,4	226,6 301,2 340,6
14	$C_6H_4(Cl)(NO_2)$ (4,3-)	228,0 (19079) 281,6 (15975) 348,8 (40197)	234,6 316,0	227,4 300,2 336,8

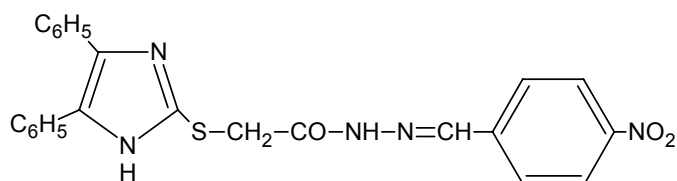
Literatürde hidrazid hidrazon yapısı taşıyan bazı bileşikler için verilen λ maksimum değerleri aşağıda görülmektedir (10,66,75,80,91,94,100,111,132,133):



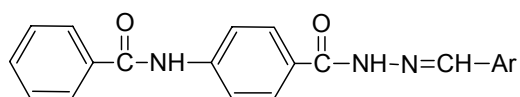
Ar = C₆H₄Br(4-); 193, 203, 226, 254, 296, 307, 332 nm
 = C₆H₄F(4-); 203, 219, 292, 304, 328 nm
 = C₆H₄Cl(4-); 194, 202, 223, 297, 307, 331 nm
 = C₆H₄(CH₃)(4-); 195, 202, 215, 227, 305, 371 nm
 = C₆H₃(OCH₃)(OH)(3,4-); 231, 289, 300, 328, 351 nm
 = C₆H₄(NO₂)(4-); 200, 267, 336, 395 nm



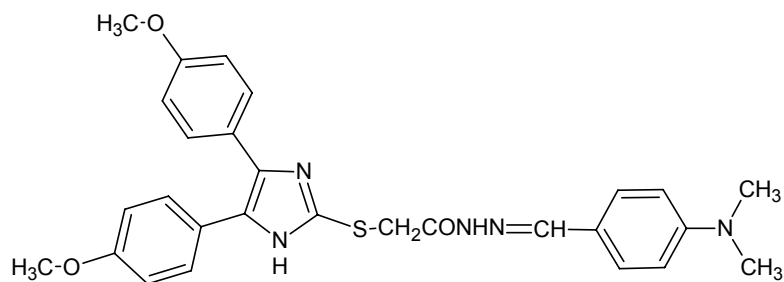
R₁:H, R₂:Cl, R₃:H ; 228, 275 nm
 R₁:Cl, R₂:H, R₃:Cl ; 228, 275 nm



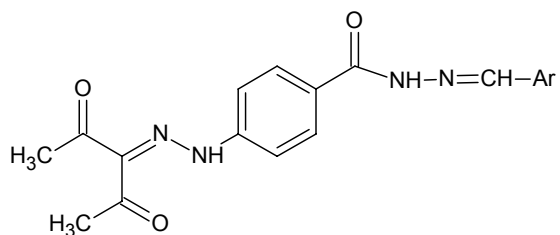
= 222, 285, 300 nm



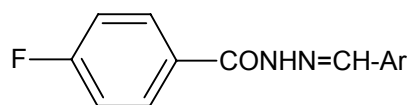
Ar = C₆H₅; 202,3; 219,2; 309,2 nm
 = C₆H₄Cl(4-); 201,4; 313,4 nm
 = C₆H₄F(4-); 201,6; 310,0 nm
 = C₆H₃(Cl)₂(2,4-); 202,0; 301,1 nm
 = C₆H₄Br(4-); 201,6; 314,3 nm



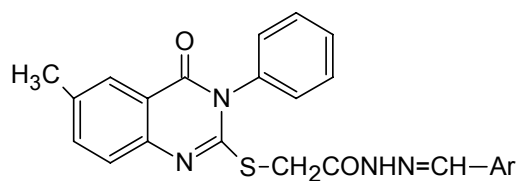
= 237, 304, 348 nm



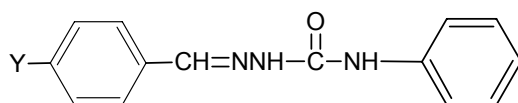
Ar = C₆H₅; 290, 369 nm
 = C₆H₄F(4-); 285, 371 nm
 = C₆H₄(NO₂)(4-); 236, 265, 372 nm
 = C₆H₃(OH)(OCH₃)(4,3-); 237, 293, 372 nm



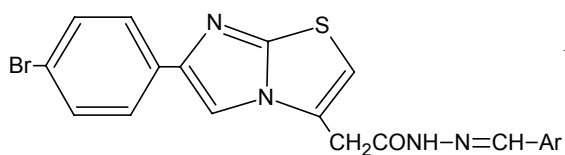
Ar = C₆H₄NO₂(4-); 204, 329 nm
 = C₆H₄(NO₂)₂(2,4-); 206, 293 nm



Ar = C₆H₄(CH₃)(4-); 223, 283, 339 nm
 = C₆H₃(OCH₃)(OH)(3,4-); 232, 284, 320 nm
 = C₆H₄Br(4-); 223, 288, 338 nm
 = C₆H₄Cl(4-); 222, 281, 336 nm
 = C₆H₄F(4-); 219, 280, 336 nm



Y = H; 293,7 nm
 = F; 286,9 nm
 = Br; 300,7 nm
 = Cl; 298,6 nm
 = CH₃; 295,7 nm
 = CN; 315,4 nm
 = SCH₃; 320,1 nm



Ar = C₆H₅ ; 206, 276 nm
 = C₆H₄CH₃(4-) ; 203, 222*, 285 nm
 = C₆H₄F(4-) ; 206, 273 nm
 = C₆H₄Cl(4-) ; 201, 221*, 286 nm
 = C₆H₃(OCH₃)(OH)(3,4-) ; 207, 228*, 283, 318 nm
 = C₆H₄Br(4-) ; 200, 221*, 287 nm
 = C₆H₃(Cl)₂(2,4-) ; 206, 223*, 286 nm
 *Omuz

5.4.2. IR Verileri

Çalışmada arilidenhidrazidlerin (**1-14**) ve sentezinde kullanılan p-aminosalisilik asid hidrazidi (**B**)'nin KBr içerisinde IR spektrumları alınmıştır.

B'ye ait spektrumda N-H gerilme, fenolik O-H gerilme ve aromatik C-H gerilme bandları birlikte 3452-3047 cm⁻¹ bölgesinde gözlenmiştir. **B**'nin spektrumunda, hidrazid yapısına ait primer amin grubu ve PAS artığına ait aromatik primer amin grubu için 3500 cm⁻¹ civarında beklenen simetrik ve asimetrik N-H karakteristik ikili gerilme bandlarının, fenolik hidroksil grupları için beklenen 3600 cm⁻¹ civarındaki bandın gözlenmemesi ve 3452 cm⁻¹ dışındaki daha düşük frekanslarda izlenen bandların daha kuvvetli bandlar olması molekülün büyük oranda hidrojen bağı yaptığını göstermektedir (134). Çünkü hidrojen bağı oluştuğunda bağ uzunluğu artmakta, kuvvet sabiti değeri azalmakta ve böylece pik düşük frekansa kaymaktadır (135). Hidrazid C=O gerilme bandı (amid I) ise, 1620 cm⁻¹'de izlenmektedir.

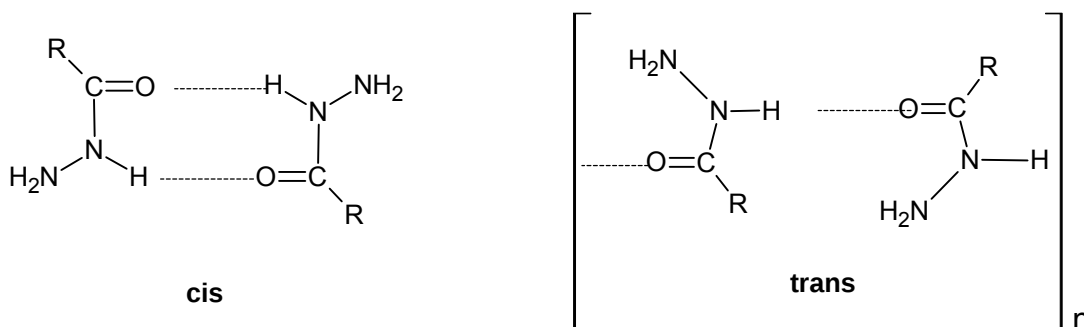
Arilidenhidrazid (**1-14**) yapısındaki maddelerin IR spektrumunda; ana yapıya ait ortak bandların ve ariliden grubu ile ilgili özel bandların klasik kitaplar ve benzer

moleküllere ait literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında beklenen bölgelerde izlendiği saptanmıştır (3,10,123).

Bileşiklerin (**1-14**) N-H gerilme titreşim bandları, fenolik O-H gerilme bandı, aromatik C-H gerilme bandları ve metiliden C-H gerilme bandları ile birlikte 3471-3012 cm^{-1} bölgesinde, C=O gerilme bandları (amid I) ise, 1645-1627 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir.

Katı fazda hidrojen bağları olduğu için sekonder amidlere ait N-H gerilme titreşim bandlarının 3180-3140 cm^{-1} (cis) ve 3330-3270 cm^{-1} (trans) bölgelerinde gözlendiği, seyreltik çözeltilerde alınan spektrumlar için ise moleküller arası hidrojen bağları açılacağından N-H gerilim bandlarının 3440-3420 cm^{-1} (cis) ve 3460-3440 cm^{-1} (trans) gibi daha yüksek bölgelere kaydığı belirtilmiştir (136).

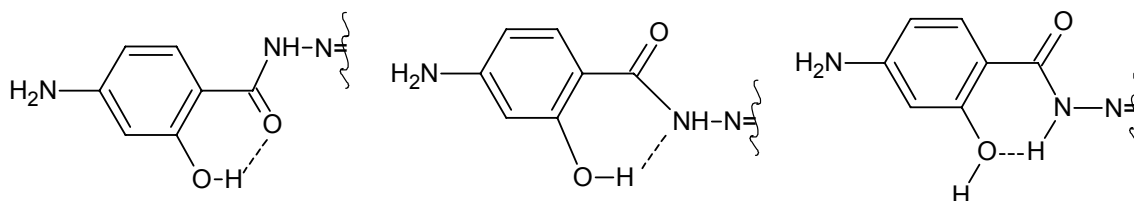
Sekonder amidlere ait N-H gerilme bandlarının hidrojen bağları nedeniyle çoklu bandlar olarak görülmesinin sebebi; amid grubunun cis formda dimer ve trans formda polimer oluşturmalarıdır (137):



Hidrazonların PAS kısmı üzerindeki O-H grubuna ait gerilme bandları, literatürde intermoleküler hidrojen bağı oluşturmuş hidroksil grubu için 3550-3450 cm^{-1} (dimer) ve 3400-3230 cm^{-1} (polimer) ile intramoleküler hidrojen bağı oluşturmuş hidroksil grubu için 3600-3436 cm^{-1} olarak gösterilen değerlere (138,139) uygun olarak 3471-3012 cm^{-1} bölgesinde N-H gerilme, aromatik C-H gerilme bandları ve metiliden C-H gerilme bandları ile birlikte izlenirken, yine literatürde fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları için verilen (138,140) 1410-1310 cm^{-1} ve 1260-1180 cm^{-1} değerlerine uygun olarak 1365-1332 cm^{-1} ve 1240-1224 cm^{-1} bölgelerinde izlenmiştir.

B ve **1-14** bileşiklerinin yapısında orto konumdaki hidroksil grubu ile sekonder amid grubu arasında bir intramoleküler hidrojen bağı bulunmaktadır. Bu hidroksil grubu beklenilenin aksine yapıdaki karbonil grubu ile bağ yapmamaktadır. Bunun nedeni ise

karbonil oksijeni ile fenol oksijeninin birbirine en uzak konumu almasıdır. Bu durumda beklenen iki olasılıktan biri olan hidroksil grubunun oksijeni üzerindeki hidrojen atomu ile azot atomu arasında değil, azot atomu üzerindeki hidrojen ile hidroksil grubunun oksijen atomu arasında bir hidrojen bağı oluşmaktadır. Nedeni ise; oksijenin elektronegatifliğinin azottan daha fazla olmasıdır. Benzer yapı literatürde x-ray analiziyle açıklanmıştır (141).



Bileşiklerin tümünde bulunan C=O grubunun gerilme bandı (Amid I) için literatürde (142) verilen $1690-1650\text{ cm}^{-1}$ değeriyle kıyaslandığında; spektrumlarda $1645-1627\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen değerlerin beklenenden daha düşük olduğu görülmektedir.

Bunun nedeni ise C=O grubunun bir tarafından aromatik halkaya, diğer yandan da üzerinde ortaklanmamış elektron çifti bulunduran azot atomu gibi yüksek mezomerik etkiye sahip bir atoma komşu olmasıyla açıklanabilmektedir (143).

Madde **10**, **11** ve **12**'ye ait alifatik C-H asimetric ve simetric gerilme bandları sırasıyla; $2908-2958\text{ cm}^{-1}$ ve $2885-2891\text{ cm}^{-1}$ 'de izlenirken bu gruplara ait asimetric ve simetric eğilme bandları ise 1452 cm^{-1} ve $1357-1402\text{ cm}^{-1}$ 'lerde izlenerek literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir (144).

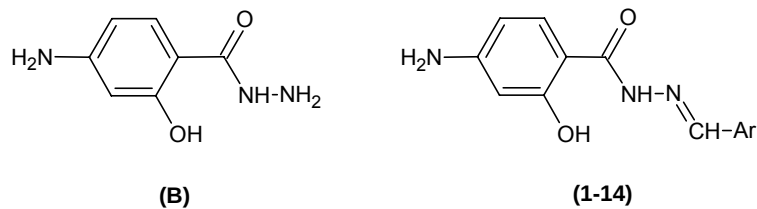
Madde **14**'de nitro grubunun O-N-O asimetric ve simetric gerilme bandları, $1527, 1352\text{ cm}^{-1}$ de izlenerek literatürdeki değerlerle uygunluk göstermektedir (145).

1-14 bileşikleri PAS artığındaki 1,2,4-trisüstitüsyonundan kaynaklı $856-837$ ve $806-815\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında iki band vermiş ve bu değerler beklenen frekanslara uygun bulunmuştur. Bütün bileşikler için geçerli bu ortak değerlerin yanında benziliden

artığında farklı süstitüsyondan kaynaklanan bandlar da beklenen frekanslardadır (146,138).

Madde 2 için 1,2-disüstitüsyon bandı 750 cm^{-1} de, 8 için 1,3-disüstitüsyon bandı 702 ve 773 cm^{-1} de, 4, 6 ve 7 için 1,2,3-trisüstitüsyon bandları 715 - 725 ve 775 - 781 cm^{-1} aralıklarında, 1, 3, 5, 9, 10, 11, 13 için 1,4-disüstitüsyon bandları sırasıyla; 839 , 821 , 829 , 842 , 829 , 821 , 821 cm^{-1} lerde izlenmiştir.

Tablo 5-3:Bileşik B ve Arilidenhidrazidlerin (1-4) IR Verileri



Band	B	1	2	3	4
N-H g.b. ve Fenolik O-H g.b.	3452 3358 3323 3307 3282 3265	3415 3300	3404 3331	3406 3329	3464 3363
Aromatik C-H g.b. ve Metiliden C-H g.b.	3155 3082 3047 *	3122 3089 3053	3257 3226 3070	3257 3226 3130 3099 3064	3209 3039 3012
Amid I C=O g.b.	1620	1645	1635	1635	1639

Hidrazon C=N g.b.	-	1604	1600	1597	1604
Aromatik C=C g.b. Amid II N-H e.b. ve C-N g.b.	1583 1552 1514 1498	1583 1552 1514 1498	1593 1575 1543 1516	1573 1543 1516	1583 1543 1510
Fenol C-O g.b. ve O-H e.b.	1361 1238	1361 1238	1359 1226	1336 1228	1365 1224
Amid III N-H e.b. ve C-N g.b.	1267	1267	1276	1276	1276
Aromatik Sübs.		856,823 (1,2,4-) 839 (1,4-)	850,815 (1,2,4-) 750 (1,2-)	850,813 (1,2,4-) 821(1,4-)	852,814 (1,2,4-) 775,725 (1,2,3-)
Özel Bandlar		C≡N g.b. 2220			

*Metiliden grubu yoktur.

Tablo 5-3'ün Devamı : Arilidenhidrazidlerin (5-9) IR Verileri

Band	5	6	7	8	9
N-H g.b. ve Fenolik O-H g.b.	3408 3327	3408 3331	3437 3321	3408 3327	3406 3329
Aromatik C-H g.b. ve Metiliden C-H g.b.	3257 3224 3161 3097 3068	3228 3142 3084 3066	3215 3138 3078	3226 3084 3062	3257 3226 3151 3128 3076 3061
Amid I C=O g.b.	1635	1635	1635	1635	1631
Hidrazon C=N g.b.	1597	1598	1598	1595	1595

Arom. C=C g.b. Amid II N-H e.b. ve C-N g.b.	1575 1544 1506	1575 1539 1514	1543 1510	1544 1514	1543 1516
Fenol C-O g.b. ve O-H e.b.	1336 1230	1336 1228	1332 1228	1336 1224	1336 1236
Amid III N-H e.b. ve C-N g.b.	1276	1280	1271	1274	1276
Aromatik Sübs.	850, 813 (1,2,4-) 829(1,4-)	850, 813 (1,2,4-) 779,715 (1,2,3-)	848, 815 (1,2,4-) 781,717 (1,2,3-)	848, 814 (1,2,4-) 773,702 (1,3-)	850, 813 (1,2,4-) 842(1,4-)

Tablo 5-3'ün Devamı : Arilidenhidrazidlerin (10-14) IR Verileri

Band	10	11	12	13	14
N-H g.b. ve Fenolik O-H g.b.	3404 3329	3408 3329	3406 3325	3408 3325	3471 3340
Aromatik C-H g.b. ve Metiliden C-H g.b.	3261 3226 3149 3082 3049 3022	3255 3226 3153 3109 3080 3049 3024	3255 3224 3128 3099 3072 3055	3255 3224 3089 3062 3032	3223 3070 3050
Amid I C=O g.b.	1635	1635	1627	1629	1637

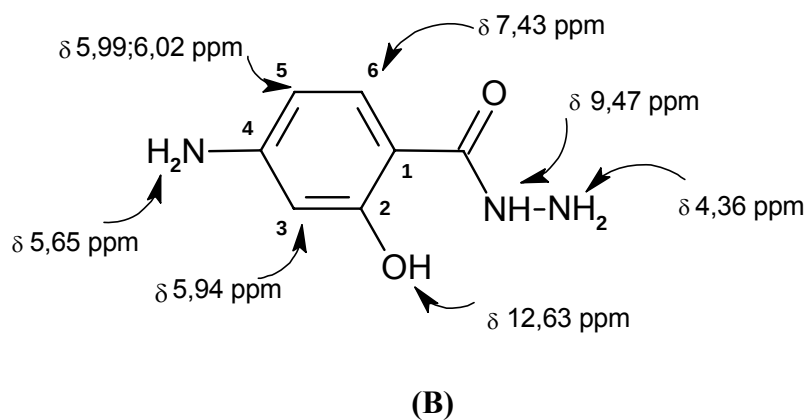
Hidrazon C=N g.b.	1597	1597	1595	1595	1606
Arom. C=C g.b. Amid II N-H e.b. ve C-N g.b.	1544 1508	1546 1508	1541 1516	1548 1506	1544 1508
Fenol C-O g.b. ve O-H e.b.	1336 1228	1336 1232	1336 1238	1336 1240	1332 1234
Amid III N-H e.b. ve C-N g.b.	1276	1278	1274	1276	1271
Aromatik Sübs.	850, 815 (1,2,4-) 829(1,4-)	850, 806 (1,2,4-) 821(1,4-)	850, 812 (1,2,4-)	850, 813 (1,2,4-) 821(1,4-)	837,825, 806 (1,2,4-)
Özel Bandlar	Alif. C-H g.b. 2958 (asim) 2885(sim) Alif. C-H e.b. 1452 (asim) 1357(sim)	Alif. C-H g.b. 2908 (asim) 2887(sim) Alif. C-H e.b. 1452 (asim) 1359(sim)	Alif. C-H g.b. 2916 (asim) 2891 (sim) Alif. C-H e.b. 1452 (asim) 1402(sim)	Alif. C-H g.b. 2893(asim) 2781 (sim) Alif. C-H e.b. 1452 (asim) 1381 (sim)	O-N-O g.b 1527(asim) 1352(sim)

5.4.3. ^1H -NMR Verileri

Elde ettiğimiz hidrazidin (**B**) ve arilidenhidrazid yapısındaki p-aminosalisilik asid hidrazid hidrazonlarının (**1-14**) spektrumları incelendiğinde ana yapıya ait ortak pikler ve **1-14** maddeleri için ariliden artığına ait pikler beklenen bölgelerde saptanmıştır (Bkz. **Tablo 5-4** ve **Tablo 5-5**).

Sentezlenen **1-14** maddelerinin son basamaktaki başlangıç maddesi olan p-aminosalisilik asid hidrazidinin (**B**) spektrumu incelendiğinde; karboksamid grubuna (CONH) ait NH protonu δ 9,47 ppm'de, hidrazid yapısına ait NH_2 protonları ise δ 4,36 ppm'de gözlenmiştir. Her iki pik de singlet olarak izlenmiştir.

Yapısında karboksamid artığı taşıyan ve $\text{DMSO-}d_6$ içinde ^1H -NMR spektrumları alınan çeşitli hidrazidlerin CONH grubu protonu δ 9,32-13,66 ppm arasında, hidrazid NH_2 protonları ise δ 3,34-5,74 ppm değerleri arasında gözlenmiştir (10,110,112,120,123,133,147).



1-14 Maddelerinin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde; hidrazidin (**B**) spektrumundaki δ 4,36 ppm'deki singlet pik ortadan kalkmış, bununla birlikte N=CH grubu protonuna ait piklerle ariliden artıklarına ait özel pikler de spektrumlarda izlenmiş ve bu durumlar hidrazon yapısındaki maddelerin oluştuğunu gösteren önemli birer kanıt olmuştur.

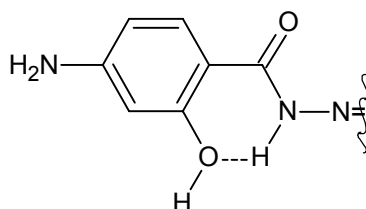
N=CH protonu sentezlenen maddeler için; δ 8,33-8,79 ppm aralığında integral değeri 1H olan singletler olarak izlenmiştir. **1-14** maddeleri için CONH protonu ise; δ 11,39-11,76 ppm aralığında integral değeri 1H olan singletler olarak gözlenmiştir.

Literatürde hidrazid hidrazon N=CH protonuna ait pikler için; δ 8,35-8,80 ppm (10), δ 8,39-8,89 ppm (110), δ 8,11-8,36 ppm (112), δ 8,39-8,50 ppm (114), δ 8,11;8,27 ppm (123), δ 8,02-8,29 ppm (148) değerleri verilmiştir. Değerler sentezlediğimiz maddelerdeki N=CH grubu protonlarının kimyasal kayma değerleri ile uyum göstermektedir.

CONH protonu için ise δ 11,08-12,97 ppm (10), δ 9,98-11,75 ppm (92), δ 11,75-12,49 ppm (110), δ 7,91-8,22 ppm (112), δ 13,43-13,50 ppm (114), δ 11,39-11,66 ppm (122), δ 11,87;11,99 ppm (123), δ 10,70-11,50 ppm (148) değerleri verilmiştir ve singlet olarak izlenmiştir.

D₂O değişimli ¹H-NMR spektrumları alınan **3, 4** ve **5** numaralı maddeler için, sırasıyla δ 11,56; δ 11,76 ve δ 11,58 ppm'lerde izlenen NH proton piklerinin spektrumlardan kalkması, bu protonların amid azotu üzerinde bulunduğunu göstermektedir (Bkz. Deneysel Bölüm).

Bileşiklerde ortak olarak bulunan OH protonu ise spektrumlarda; δ 12,27-12,51 ppm'lerde izlenmiştir. Fenolik OH protonu δ 4-7,5 ppm'lerde keskin tek pik olarak beklenirken bizim spektrumlarımızda daha yüksek ppm'lerde gözlenmesinin sebebi ise grubun orto konumunda hidrojen bağı yapacağı CONH grubunun bulunması olarak açıklanabilir (149).

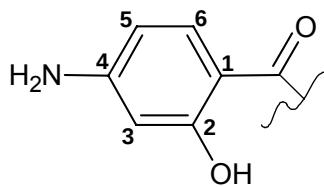


Literatürde CONH grubuna göre orto konumunda hidroksil grubu taşıyan bileşiklerin OH hidrojeni için verilen değerler; δ 11,09-12,97 (10) ppm; δ 15,35-16,25 ppm (114), δ 10,20 ppm (147) dir.

D₂O değişimli ¹H-NMR spektrumları alınan **3**, **4** ve **5** numaralı maddeler için, sırasıyla δ 12,39; δ 12,35 ve δ 12,49 ppm’lerde izlenen OH proton piklerinin spektrumlardan kalkması, bu protonların oksijen atomu üzerinde bulunduğunu göstermektedir (Bkz. Deneysel Bölüm).

Yine bileşiklerin tümünde ortak olarak bulunan aromatik halkaya bağlı NH₂ protonları δ 5,87-5,97 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir.

Literatüre göre (150) Ar-NH₂ protonları δ 3-6 ppm arasında beklenmekte ve bu değer maddelerimizin spektrumlardaki değerleri ile uyumludur. Ar-NH₂ protonlarının piki madde **3**, **4** ve **5** için aldığımız D₂O değişimli ¹H-NMR spektrumlarında ortadan kalkmış ve bu hidrojenlerin bir heteroatom (azot atomu) üzerinde olduğu kanıtlanmıştır (Bkz. Deneysel Bölüm).



(PAS Artığı)

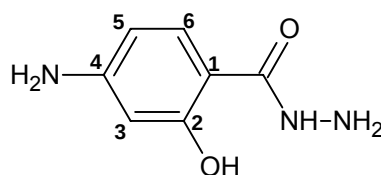
1-14 bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında PAS artığındaki C₃ üzerinde bulunan proton; madde **1-10** ve **12-14** için δ 6,00-6,08 ppm aralığında, toplam integral değeri 1H olan dublet şeklinde, madde **11** için ise δ 6,01 ppm’de singlet olarak izlenmiştir.

PAS artığındaki C₅ üzerinde bulunan proton ise; madde **1-10** ve **12-14** için δ 6,10-6,18 ppm ve δ 6,12-6,19 ppm’lerde toplam integrali 1H olan 2 dublet şeklinde, madde **11** için ise δ 6,10–6,13 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir.

Yine PAS artığındaki C₆ üzerinde bulunan proton; madde **1-3**, **5** ve **14** için δ 7,64-7,70 ppm aralığında toplam integral değeri 1H olan dubletler şeklinde, madde **4** ve **6-8** için δ 7,66-7,89 ppm aralığında toplam integral değeri 1H olan singletler şeklinde, madde **9** için δ 7,65 ppm de ariliden C_{2,6}-H protonları ile birlikte toplam integral değeri 5H olan singlet şeklinde, madde **10** için δ 7,62 ppm’de ariliden C_{2,6}-H protonlarıyla beraber toplam integral değeri 3H olan dublet şeklinde, madde **12** için δ 7,63 ppm’de ariliden C_{3,5}-H protonları ile birlikte toplam integral değeri 3H olan

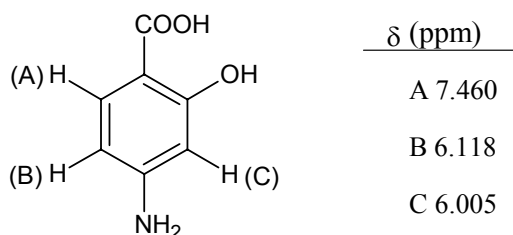
dublet şeklinde, madde **11** ve **13** için sırasıyla δ 7,58-7,65 ppm ve δ 7,62-7,65 ppm aralıklarında, ariliden C_{2,6}-H protonlarıyla birlikte toplam integral değerleri 3H olan multiplerler şeklinde gözlenmiştir.

Yapıların değerlendirilmesinde literatür verilerinin yanı sıra süstitüe benzenlerdeki orto (o-), meta (m-) ve para (p-) konumundaki protonların izlenebilecekleri ppm değerleri, süstitüent parametreleri ve $\delta=7,27+\Sigma Z_i$ denklemi (151) kullanılarak önceden hesaplanabilmiştir.



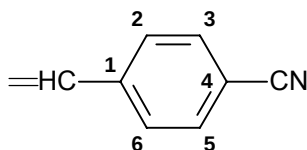
	Z_i (-OH)	Z_i (-NH ₂)	Z_i (-CONH-)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₃ -H (δ)	= 7,27	- 0,56	- 0,75	+ 0,10 = 6,06	6,00-6,08
C ₅ -H (δ)	= 7,27	- 0,45	- 0,75	+ 0,10 = 6,17	6,10-6,19
C ₆ -H (δ)	= 7,27	- 0,12	- 0,25	+ 0,61 = 7,51	7,58-7,89

SDBS veritabanında p-aminosalisilik asidin DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR (400 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (152):



Maddelerimizin tümünde (**1-14**) ortak olarak bulunan protonların dışında her maddeye özel olan ariliden (=CH-Ar) grubunun aril protonlarının gözlenebileceği ppm değerleri de süstitüe benzen protonlarının kimyasal kayma değerlerinin hesaplanmasında kullanılan denklemden yararlanılarak hesaplanmış ve benzer yapıdaki literatür değerleriyle karşılaştırılmıştır. Bu hesaplamalarda da -CH=N- süstitüenti için -CH=O süstitüentine ait parametreler kullanılmıştır.

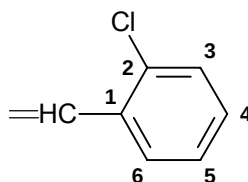
Madde 1 için ariliden C_{2,3,5,6} protonları δ 7,84-7,92 ppm aralığında multipler olarak izlenmiştir.



	z_i (-CH=O)	z_i (-CN)	Hesaplanan	Gözlenen
C _{2,6} -H (δ)	= 7,27	+ 0,56	+ 0,18 = 8,01	7,84-7,92
C _{3,5} -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	+ 0,36 = 7,85	7,84-7,92

1998 yılında Riberio ve ark.'nın sentezlediği bir seri hidrazid hidrazon bileşiklerinden madde 1 gibi ariliden artığının 4 konumunda -CN grubu taşıyan hidrazon için verilen ¹H-NMR (300 MHz) değerleri; ariliden C₂₋₆ için δ 7,84 ppm olup bizim maddemizle uyumluluk göstermektedir (92).

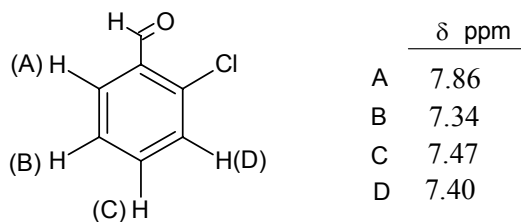
Madde 2 için ariliden C_{3,4,5} protonları δ 7,39-7,53 ppm aralığında integral değeri 3H olan multipler verirken, C₆ protonu δ 7,98-8,02 ppm aralığında 1H integral değerinde multipler vermektedir.



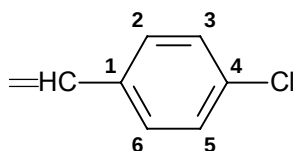
	z_i (-CH=O)	z_i (-Cl)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₆ -H (δ)	= 7,27	+ 0,56	- 0,02 = 7,81	7,98-8,02
C ₅ -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	- 0,09 = 7,40	7,39-7,53
C ₄ -H (δ)	= 7,27	+ 0,29	- 0,02 = 7,54	7,39-7,53
C ₃ -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	+ 0,03 = 7,52	7,39-7,53

Cacic ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sentezlenen hidrazonlardan aril artığının 2 konumunda -Cl taşıyan bileşik için verilen ¹H-NMR (270 MHz) verileri ise; C₃₋₆-H için δ 7,41-7,94 ppm'de 5H integral değerindedir (112).

Literatürde 2-klorobenzaldehid için verilen değerler ise şöyledir (153):

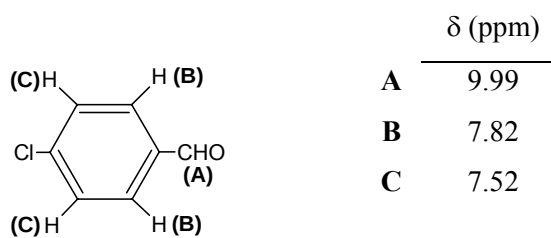


Madde 3 için ariliden $C_{3,5}$ protonları δ 7,50 ppm'de, $C_{2,6}$ protonu ise δ 7,72 ppm'de integral değerleri 2H olan dubletler vermektedir.

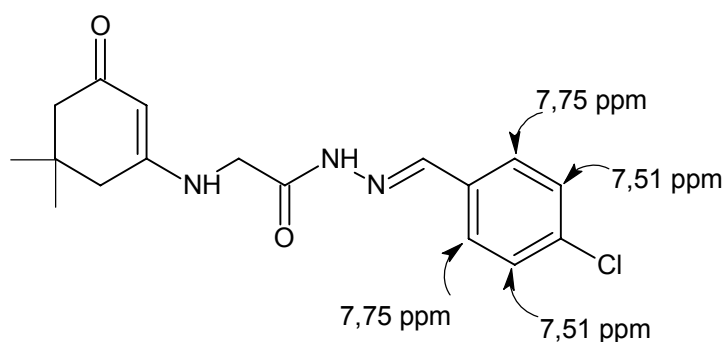


	z_i (-CH=O)	z_i (-Cl)	Hesaplanan	Gözlenen
$C_{2,6}$ -H (δ)	= 7,27	+ 0,56	- 0,02 = 7,81	7,72
$C_{3,5}$ -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	+ 0,03 = 7,52	7,50

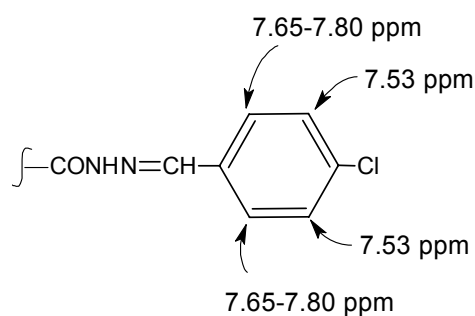
SDBS veritabanından alınan 4-klorobenzaldehid'e ait $CDCl_3$ içindeki 1H -NMR (90 MHz) spektrum verileri aşağıdaki şekildedir (154):



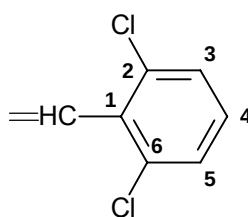
El-Sabbagh ve ark.'nın sentezledikleri hidrazid hidrazonlarda aril kısmında 4-Cl taşıyan bileşik için verdikleri 1H -NMR değerleri ise şöyledir (122):



4-klorobenziliden türevi bir bileşik için de literatürde aşağıda gösterildiği şekilde bir değerlendirme yapılmıştır (148):

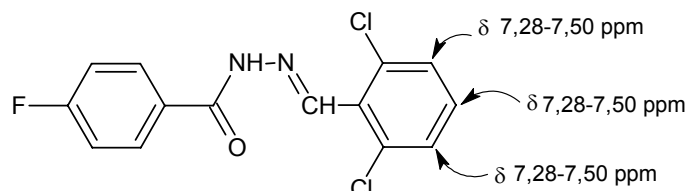


Madde 4 için ariliden C₄ protonu δ 7,42 ve δ 7,43 ppm'de integral değeri 1H olan 2 dublet verirken, C_{3,5} protonları δ 7,55 ppm'de 2H integral değerinde dublet vermektedir.

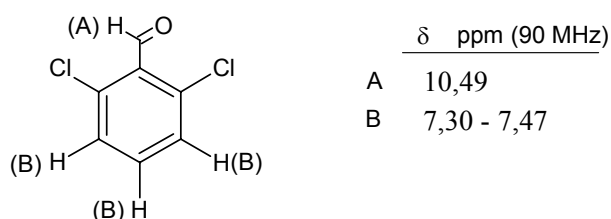


		z_i (-CH=O)	z_i (2-Cl)	z_i (6-Cl)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₄ -H (δ)	=	7,27	+ 0,29	- 0,02 - 0,02	= 7,52	7,42; 7,43
C ₃ -H (δ)	=	7,27	+ 0,22	+ 0,03 - 0,09	= 7,43	7,55
C ₅ -H (δ)	=	7,27	+ 0,22	- 0,09 + 0,03	= 7,43	7,55

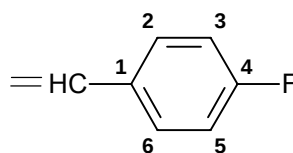
2009'da Koçyiğit Kaymakçioğlu ve ark.'nın sentezledikleri hidrazonlardan ariliden artığında 2 ve 6 konumlarında -Cl taşıyan bileşik için verilen değerler şöyledir (118):



SDBS veritabanında 2,6-diklorobenzaldehidin $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (155):

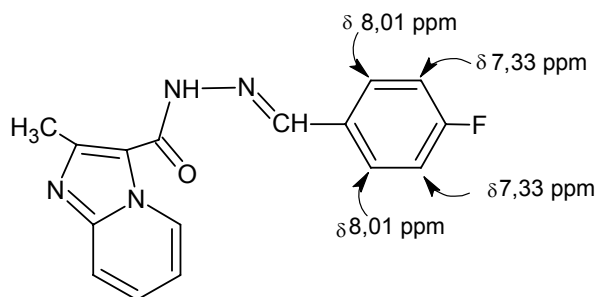


Madde 5 için ariliden $\text{C}_{3,5}$ protonları δ 7,32-7,39 ppm'de integral değeri 2H olan multiplet verirken, $\text{C}_{2,6}$ protonları δ 7,80-7,83 ppm'de 2H integral değerinde multiplet vermektedir.

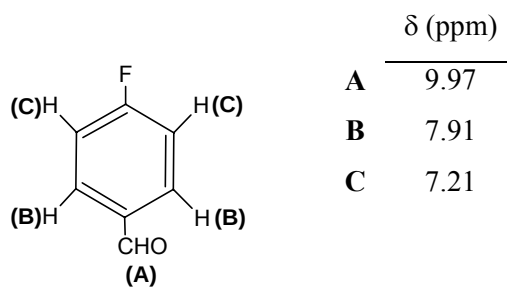


	z_i (-CH=O)	z_i (-F)	Hesaplanan	Gözlenen
$\text{C}_{2,6}\text{-H } (\delta)$	= 7,27	+ 0,56	- 0,00 = 7,83	7,80-7,83
$\text{C}_{3,5}\text{-H } (\delta)$	= 7,27	+ 0,22	- 0,26 = 7,23	7,32-7,39

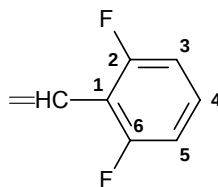
Riberio ve ark.'nın sentezlediği hidrazon bileşiklerinden madde **5** gibi ariliden artığının 4 konumunda –F grubu taşıyan bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ değerleriyle karşılaştırılma yapıldığında da uyumluluk gözlenmiştir (92).



4-Fluorobenzaldehyd'in SDBS veritabanından alınan CDCl_3 içindeki $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (156):

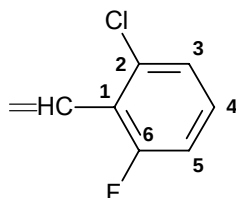


Madde **6** için ariliden $\text{C}_{3,5}$ protonları δ 7,19 ppm'de integral değeri 2H olan triplet verirken, C_4 protonu δ 7,45-7,53 ppm'de 1H integral değerinde multiplet vermektedir.



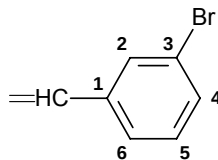
		z_i (-CH=O)	z_i (2-F)	z_i (6-F)	Hesaplanan	Gözlenen
$\text{C}_4\text{-H} (\delta)$	=	7,27	+ 0,29	- 0,00 - 0,00	= 7,56	7,45-7,53
$\text{C}_3\text{-H} (\delta)$	=	7,27	+ 0,22	- 0,26 - 0,04	= 7,19	7,19
$\text{C}_5\text{-H} (\delta)$	=	7,27	+ 0,22	- 0,04 - 0,26	= 7,19	7,19

Madde 7 için ariliden C_{3,4} protonları δ 7,39-7,49 ppm'de integral değeri 2H olan multiplet verirken, C₅ protonu δ 7,31-7,33 ppm'de 1H integral değerinde 2 dublet vermektedir.



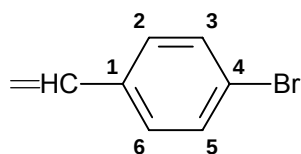
	z_i (-CH=O)	z_i (-F)	z_i (-Cl)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₄ -H (δ)	= 7,27	+ 0,29	- 0,00 - 0,02	= 7,54	7,39-7,49
C ₃ -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	- 0,04 + 0,02	= 7,47	7,39-7,49
C ₅ -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	- 0,26 - 0,09	= 7,14	7,31-7,33

Madde 8 için ariliden C₅ protonu δ 7,40 ppm'de integral değeri 1H olan triplet, C_{4,6} protonları δ 7,57-7,67 ppm'de 2H integral değerinde multiplet, C₂ protonu δ 7,69 ppm'de integral değeri 1H olan dublet vermektedir.



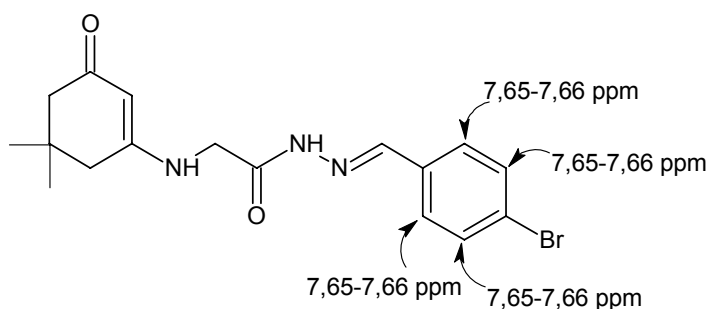
	z_i (-CH=O)	z_i (-Br)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₂ -H (δ)	= 7,27	+ 0,56 + 0,18	= 8,01	7,69
C ₄ -H (δ)	= 7,27	+ 0,29 + 0,18	= 7,74	7,57-7,67
C ₅ -H (δ)	= 7,27	+ 0,22 - 0,08	= 7,41	7,40
C ₆ -H (δ)	= 7,27	+ 0,56 - 0,04	= 7,79	7,57-7,67

Madde 9 için ariliden C_{2,3,5,6} protonları δ 7,65 ppm'de H₂N-Ph C₆ protonuyla birlikte integral değeri 5H olan singlet vermektedir.

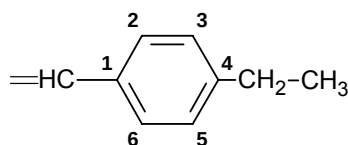


	z_i (-CH=O)	z_i (-Br)	Hesaplanan	Gözlenen
$C_{2,6}\text{-H } (\delta)$	=	7,27 + 0,56 - 0,08	= 7,75	7,65
$C_{3,5}\text{-H } (\delta)$	=	7,27 + 0,22 + 0,18	= 7,67	7,65

2009'da El-Sabbagh ve ark.'nın aril kısmı 4-Br olan bileşik için verdikleri ^1H -NMR değerleri ise şöyledir (122):

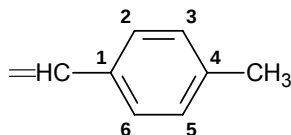


Madde **10** için ariliden $C_{2,6}$ protonları δ 7,62 ppm'de $\text{H}_2\text{N-Ph}$ C_6 protonuyla birlikte integral değeri 3H olan dublet, $C_{3,5}$ protonları δ 7,29 ppm'de 2H integral değerinde dublet vermektedir. Ayrıca yapıdaki $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ grubu CH_3 protonları δ 1,17,1,21 ppm'de integral değeri 3H olan multiyet, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-}$ grubu protonları δ 2,64 ppm'de integral değeri 2H olan quartet vermektedir.



	z_i (-CH=O)	z_i (-C ₂ H ₅)	Hesaplanan	Gözlenen
$C_{2,6}\text{-H } (\delta)$	=	7,27 + 0,56 - 0,06	= 7,77	7,62
$C_{3,5}\text{-H } (\delta)$	=	7,27 + 0,22 - 0,14	= 7,35	7,29

Madde **11** için ariliden C_{2,6} protonları δ 7,58-7,65 ppm'de H₂N-Ph C₆ protonuyla birlikte integral değeri 3H olan multipler, C_{3,5} protonları δ 7,26 ppm'de 2H integral değerinde dublet vermektedir. Ayrıca yapıdaki CH₃ grubu protonları δ 2,34 ppm'de integral değeri 3H olan singlet vermektedir.

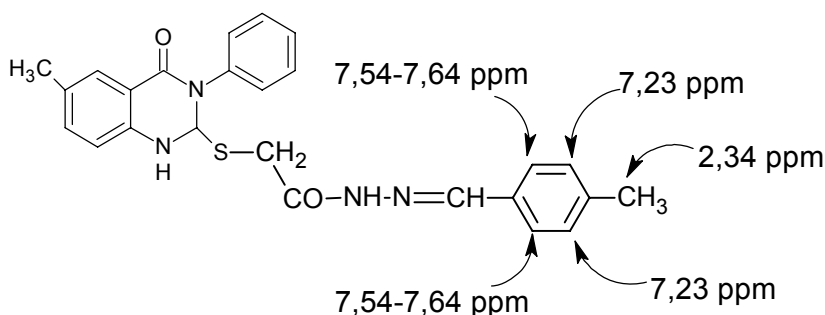


	z_i (-CH=O)	z_i (-CH ₃)	Hesaplanan	Gözlenen
C _{2,6} -H (δ)	= 7,27	+ 0,56	- 0,12 = 7,71	7,58-7,65
C _{3,5} -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	- 0,20 = 7,29	7,26

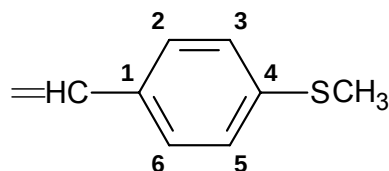
SDBS veritabanından alınan 4-metilbenzaldehyd'e ait CDCl₃ içindeki ¹H-NMR (90 MHz) spektrum verileri aşağıdaki şekildedir (157):

	δ (ppm)
(A) CHO	9.95
(B) H	7.76
(C) H	7.32
(D) CH ₃	2.42

Gürsoy ve ark.'nın sentezlediği bir seri hidrazid hidrazon bileşiklerinden ariliden artığında 4-CH₃ taşıyan bileşik için verilen ¹H-NMR değerleri ariliden C_{2,6}-H için; δ 7,54-7,64 ppm, ariliden C_{3,5}-H için; δ 7,23 ppm, CH₃ grubu protonları için ise δ 2,34 ppm olup sentezlemiş olduğumuz maddeninkiyle uyumluluk göstermektedir (111).

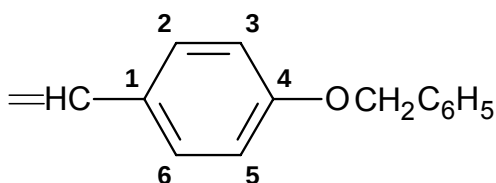


Madde **12** için ariliden C_{2,6} protonları δ 7,63 ppm'de H₂N-Ph C₆ protonuyla birlikte integral değeri 3H olan dublet, C_{3,5} protonları δ 7,30-7,32 ppm'de 2H integral değerinde multipler vermektedir. -S-CH₃ protonları DMSO-d₆'nın değişen 2 protonu ile birlikte 2,48-2,51 ppm aralığında integral değeri 5H olan multipler olarak izlenmiştir.



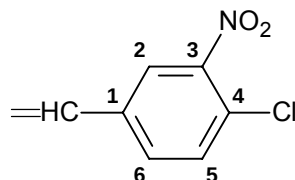
	z_i (-CH=O)	z_i (-SCH ₃)	Hesaplanan	Gözlenen
C _{2,6} -H (δ)	= 7,27	+ 0,56	+ 0,20 = 8,03	7,63
C _{3,5} -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	+ 0,37 = 7,86	7,30-7,32

Madde **13** için ariliden C_{2,6} protonları δ 7,62-7,65 ppm'de H₂N-Ph C₆ protonuyla birlikte integral değeri 3H olan multipler, C_{3,5} protonları δ 7,08-7,10 ppm'de 2H integral değerinde multipler, ariliden C₄-O-CH₂-C₆H₅ aril protonları δ 7,32-7,47 ppm'de integral değeri 5H olan multipler vermektedir. Ayrıca yapıdaki C₄-O-CH₂ protonları da δ 5,15 ppm'de integral değeri 2H olan singlet vermektedir.



	z_i (-CH=O)	z_i (-OCH ₃)	Hesaplanan	Gözlenen
C _{2,6} -H (δ)	= 7,27	+ 0,56	- 0,09 = 7,74	7,62-7,65
C _{3,5} -H (δ)	= 7,27	+ 0,22	- 0,48 = 7,01	7,08-7,10

Madde **14** için ariliden C₂ protonu δ 8,34 ppm'de integral değeri 1H olan dublet, C₅ protonu δ 7,83 ppm'de 1H integral değerinde dublet, ariliden C₆ protonu ise δ 8,00-8,02 ppm'de integral değeri 1H olan 2 dublet vermektedir.



			z_i (-CH=O)	z_i (-Cl)	z_i (-NO ₂)	Hesaplanan	Gözlenen
C ₂ -H (δ)	=	7,27	+ 0,56	- 0,02	+ 0,95	= 8,76	8,34
C ₅ -H (δ)	=	7,27	+ 0,22	+ 0,03	+ 0,26	= 7,78	7,83
C ₆ -H (δ)	=	7,27	+ 0,56	- 0,02	+ 0,38	= 8,19	8,00-8,02

Tablo 5-4:Hidrazid (B)'e ait protonların kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hidrazid NH ₂ (2H)	Ar-NH ₂ (2H)	H ₂ N-Ph C ₃ -H (1H)	H ₂ N-PhC ₅ -H (1H)	H ₂ N-Ph C ₆ -H (1H)	CONH (1H)	OH (1H)
4,36 (s)	5,65 (s)	5,94 (d, J=2,44 Hz)	5,99; 6,02 (2d, J=2,44; 1,95 Hz)	7,43 (d, J=8,78 Hz)	9,47 (s)	12,63 (s)

Tablo 5-5: Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-5) ¹H-NMR Verileri

Proton Konumu	1	2	3	4	5
Ar-NH ₂ (2H)	5,96 (s)	5,95 (s)	5,91 (s)	5,96 (s)	5,97 (s)
H ₂ N-Ph C ₃ -H (1H)	6,02 (d, J=1,95 Hz)	6,01 (d, J=2,44 Hz)	6,01 (d, J=1,95 Hz)	6,01 (d, J=1,95 Hz)	6,08 (d, J=2,44 Hz)
H ₂ N-Ph C ₅ -H (1H)	6,12; 6,14 (2d, J=1,95; 1,95 Hz)	6,12; 6,13 (2d, J=2,44; 1,95 Hz)	6,11; 6,13 (2d, J=2,44; 1,95 Hz)	6,11; 6,13 (2d, J=2,44; 2,44 Hz)	6,18; 6,19 (2d, J=1,95; 1,95 Hz)
H ₂ N-Ph C ₆ -H (1H)	7,64 (d, J=8,30 Hz)	7,65 (d, J=8,30 Hz)	7,64 (d, J=8,30 Hz)	7,67 (s)	7,70 (d, J=7,81 Hz)
N=CH (1H)	8,43 (s)	8,79 (s)	8,38 (s)	8,58 (s)	8,46 (s)
CONH (1H)	11,71 (s)	11,74 (s)	11,56 (s)	11,76 (s)	11,58 (s)
OH (1H)	12,29 (s)	12,44 (s)	12,39 (s)	12,35 (s)	12,49 (s)
Ar grubu protonları	7,84-7,92 (m, 4H, ariliden C _{2,3,5,6} -H)	7,39-7,53 (m, 3H, ariliden C _{3,4,5} -H) 7,98-8,02 (m, 1H, ariliden C ₆ -H)	7,50 (d, 2H, J=8.30 Hz, ariliden C _{3,5} -H) 7,72 (d, 2H, J=8.80 Hz, ariliden C _{2,6} -H)	7,42; 7,43 (2d, 1H, J=7,81; 7,32 Hz, ariliden C ₄ -H) 7,55 (d, 2H, J=8,30Hz, ariliden C _{3,5} -H)	7,32-7,39 (m, 2H, ariliden C _{3,5} -H) 7,80-7,83 (m, 2H, ariliden C _{2,6} -H)

Tablo 5-5'in Devamı: Arilidenhidrazid Türevlerinin (6-10) ¹H-NMR Verileri

Proton Konumu	6	7	8	9	10
Ar-NH ₂ (2H)	5,94 (s)	5,96 (s)	5,93 (s)	5,92 (s)	5,89 (s)
H ₂ N-Ph C ₃ -H (1H)	6,01 (d, J=1,95 Hz)	6,01 (d, J=1,95 Hz)	6,01 (d, J=1,95 Hz)	6,00 (d, J=1,95 Hz)	6,01 (d, J=2,44 Hz)
H ₂ N-Ph C ₅ -H (1H)	6,11; 6,13 (2d, J=1,95; 1,95 Hz)	6,11; 6,13 (2d, J=1,95; 2,44 Hz)	6,11; 6,13 (2d, J=1,95; 2,44Hz)	6,10; 6,12 (2d, J=1,95; 2,44 Hz)	6,12; 6,13 (2d, J=2,44; 2,44 Hz)
H ₂ N-Ph C ₆ -H (1H)	7,66 (s)	7,67 (s)	7,89 (s)	7,65* (s)	7,62** (d, J=8,30 Hz)
N=CH (1H)	8,53 (s)	8,62 (s)	8,35 (s)	8,36 (s)	8,36 (s)
CONH (1H)	11,61 (s)	11,71 (s)	11,62 (s)	11,56 (s)	11,44 (s)
OH (1H)	12,39 (s)	12,39 (s)	12,35 (s)	12,38 (s)	12,48 (s)
Ar grubu protonları	7,19 (t, 2H, J=8,30;8,79 Hz, ariliden C _{3,5} -H) 7,45-7,53 (m, 1H, ariliden C ₄ -H)	7,31; 7,33 (2d, 1H, J=8,78; 9,76 Hz, ariliden C ₅ -H) 7,39-7,49 (m, 2H, ariliden C _{3,4} -H)	7,40 (t, 1H, J=7,81; 7,81 Hz, ariliden C ₅ -H) 7,57-7,67 (m, 2H, ariliden C _{4,6} -H) 7,69 (d,1H,J=7,81 Hz, ariliden C ₂ -H)	7,65 (s, 5H, ariliden C _{2,3,5,6} -H ve H ₂ N-Ph C ₆ -H)	7,29 (d, 2H, J=8,30 Hz, ariliden C _{3,5} -H) 7,62 (d, 3H, J=8,30 Hz, ariliden C _{2,6} -H ve H ₂ N-Ph C ₆ -H) 1,17-1,21 (m, 3H, ariliden C ₄ - CH ₂ -CH ₃) 2,64 (q, 2H, J=7,32; 7,32, ariliden C ₄ -CH ₂ -)

* Ariliden C_{2,3,5,6}-H ile birlikte gözlenir.** Ariliden C_{2,6}-H ile birlikte gözlenir.

Tablo 5-5'in Devamı: Arilidenhidrazid Türevlerinin (11-14) ¹H-NMR Verileri

Proton Konumu	11	12	13	14
Ar-NH ₂ (2H)	5,89 (s)	5,89 (s)	5,87 (s)	5,96 (s)
H ₂ N-Ph C ₃ -H (1H)	6,01 (s)	6,01 (d, J=2,44 Hz)	6,00 (d, J=1,95 Hz)	6,02 (d, J=1,95 Hz)
H ₂ N-Ph C ₅ -H (1H)	6,10-6,13 (m)	6,11; 6,12 (2d, J=2,44; 2,44 Hz)	6,10, 6,13 (2d, J=1,95, 1,95 Hz)	6,12; 6,14 (2d, J=2,44; 2,44 Hz)
H ₂ N-Ph C ₆ -H (1H)	7,58-7,65** (m)	7,63* (d, J=8,30 Hz)	7,62-7,65** (m)	7,64 (d, J=8,80 Hz)
N=CH (1H)	8,35 (s)	8,34 (s)	8,33 (s)	8,43 (s)
CONH (1H)	11,44 (s)	11,46 (s)	11,39 (s)	11,76 (s)
OH (1H)	12,48 (s)	12,46 (s)	12,51 (s)	12,27 (s)
Ar grubu protonları	7,26 (d, 2H, J=8,30 Hz, ariliden C _{3,5} -H) 7,58-7,65 (m, 3H, ariliden C _{2,6} -H ve H ₂ N-Ph C ₆ -H) 2,34 (s, 3H, ariliden C ₄ -CH ₃)	7,30-7,32 (m, 2H, ariliden C _{3,5} -H) 7,63 (d, 3H, J=8,30 Hz, ariliden C _{2,6} -H ve H ₂ N-Ph C ₆ -H) 2,48-2,51 (m, 5H, ariliden C ₄ -S-CH ₃ ve DMSO-d ₆ 'nın değişen 2 protonu)	7,08-7,10 (m, 2H, ariliden C _{3,5} -H) 7,32-7,47 (m, 5H, ariliden C ₄ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅) 7,62-7,65 (m, 3H, ariliden C _{2,6} -H ve H ₂ N-Ph C ₆ -H) 5,15 (s, 2H, ariliden C ₄ -O-CH ₂)	7,83 (d, 1H, J=8,80 Hz, ariliden C ₅ -H) 8,00; 8,02 (2d, 1H, J=1,95; 1,95 Hz, ariliden C ₆ -H) 8,34 (d, 1H, J=1,95 Hz, ariliden C ₂ -H)

* Ariliden C_{3,5}-H ile birlikte gözlenir.** Ariliden C_{2,6}-H ile birlikte gözlenir.

5.4.4. ^{13}C -NMR Verileri:

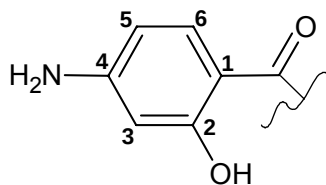
Sentezlenen hidrazid hidrazonlardan (**1-14**) prototip olarak seçilen **3**, **4** ve **5** maddelerinin DEPT ve HSQC tekniklerine göre alınan spektrumları literatür verilerinden yararlanılarak değerlendirilmiş ve yapıların açıklanmasında bu teknikler önemli rol oynamıştır.

DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) tekniğinde spektrumlarda sinyallerin hangi tür karbona ait olduğu tayin edilir. Bu karbon atomları CH , CH_2 ve CH_3 olabilirken spektrumda katerner karbonlar gözlenmemektedir.

HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) yönteminde hangi protonun doğrudan hangi karbona bağlı olduğu tespit edilmektedir. Spektrumda birbirlerine dik olarak yerleşmiş 2 skalanın birinde ^{13}C -NMR spektrumu, diğesinde ise ^1H -NMR spektrumu bulunmaktadır. Bu spektrumlar önce ayrı ayrı değerlendirilir ardından her iki spektrumdaki piklerden diğereksene paraleller çizilir ve bu paralellerin kesim noktaları dikkate alınarak hangi karbon üzerinde hangi protonun bulunduğu tespit edilmiş olur. Bu kesim noktalarında spektrumda lekeler gözlenmektedir.

Bileşiklerde (**1-14**) ortak olarak yer alan $\text{N}=\text{CH}$ karbonunu, Küçükgüzel ve ark. 148,5 ppm'de tek sinyal (10), Ribeiro ve ark. 143,8-151,5 ppm aralığında (92), Rando ve ark. 140,90-147,44 ppm aralığında tek sinyal (101), Gürsoy ve ark. 138,76-143,38 ve 142,15-146,70 ppm aralıklarında 2 sinyal (111), Gürkok ve ark. 142,72-146,72 ppm aralıklarında tek sinyal (119), Gürsoy 143,93-145,55 ve 145,68-147,78 ppm aralıklarında 2 sinyal (133), Santos ve ark. 134,50-147,90 ppm aralığında (158) tek sinyal olarak gözlemişlerdir.

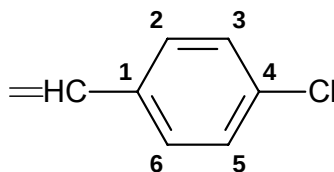
PAS artığındaki ve ariliden artığındaki karbonların yerlerini saptamak için $\delta_{\text{C}}=128,5+\sum Z_i$ formülünden de yararlanılmıştır (159). Bu hesaplamalarda $-\text{CH}=\text{N}$ -süstitüenti için $-\text{CH}=\text{O}$ süstitüentine ait parametreler kullanılmıştır.



(PAS Artığı)

		z_i (-CONH-)	z_i (-NH ₂)	z_i (-OH)	Hesaplanan	Gözlenen
C_3 (δ)	=	128,5	- 0,9	- 12,4	- 12,7 = 102,5	100,07-100,12
C_5 (δ)	=	128,5	- 0,9	- 12,4	- 7,3 = 107,9	106,48-106,54
C_6 (δ)	=	128,5	- 0,3	+ 1,3	+ 1,4 = 130,9	129,37-129,78

4-Klorobenziliden artığı taşıyan madde **3**'ün ^{13}C -NMR/DEPT spektrumunda ariliden $C_{3,5}$ δ 129,30 ppm'de, ariliden $C_{2,6}$ δ 129,62 ppm'de izlenmiştir. 4-Klorofenil karbonlarının süstitüent etkileri hesaplandığında bulunan değerler, gözlenen değerlerle uyumluluk göstermektedir.

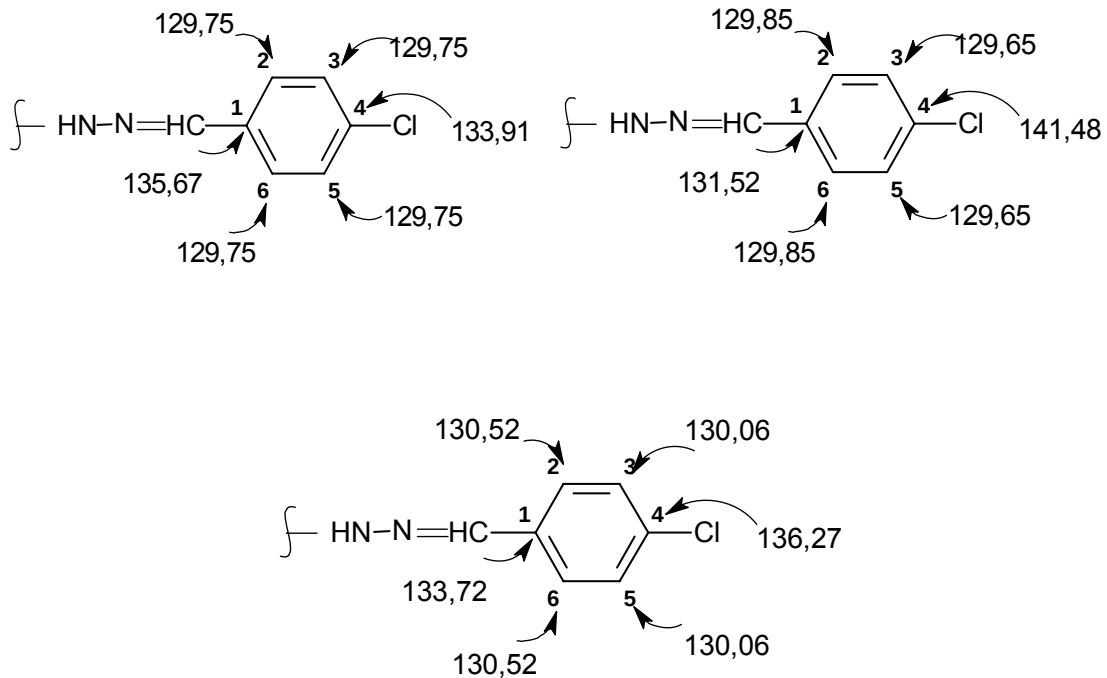


		z_i (-CH=O)	z_i (-Cl)	Hesaplanan	Gözlenen
$C_{2,6}$ (δ)	=	128,5	+ 1,2	+ 1,0 = 130,7	129,62
$C_{3,5}$ (δ)	=	128,5	+ 1,2	+ 0,2 = 129,9	129,30

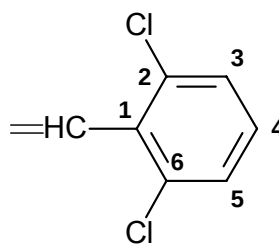
4-klorobenzaldehidin SDBS veritabanından alınan CDCl_3 içindeki ^{13}C -NMR (15 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (160):

	δ (ppm)
1	134,82
2,6	130,89
3,5	129,45
4	140,91

Literatürde 4-klorobenziliden artığı taşıyan bazı bileşikler için verilen ^{13}C -NMR değerleri aşağıdaki şekildedir (10,101,111):

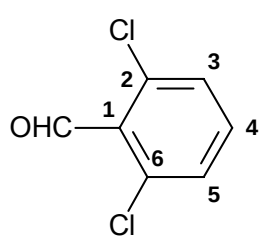


2,6-Diklorobenziliden artığı taşıyan madde 4'ün ^{13}C -NMR/DEPT spektrumunda ariliden $\text{C}_{3,5}$ δ 129,78 ppm'de $\text{H}_2\text{N-Ph}$ C_6 ile birlikte, ariliden C_4 δ 131,75 ppm'de izlenmiştir. 2,6-Diklorofenil karbonlarının süstitüent etkileri hesaplandığında bulunan değerler, gözlenen değerlerle uyumluluk göstermektedir.

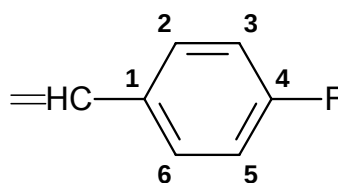


	$z_i (-\text{CH=O})$	$z_i (2-\text{Cl})$	$z_i (6-\text{Cl})$	Hesaplanan	Gözlenen
$\text{C}_4 (\delta)$	= 128,5	+ 6,0	+ 1,0	+ 1,0 = 136,5	131,75
$\text{C}_3 (\delta)$	= 128,5	+ 1,2	+ 0,2	- 2,0 = 127,9	129,78
$\text{C}_5 (\delta)$	= 128,5	+ 1,2	- 2,0	+ 0,2 = 127,9	129,78

2,6-diklorobenzaldehidin SDBS veritabanından alınan CDCl_3 içindeki ^{13}C -NMR (50MHz) spektrum verileri şu şekildedir (161):

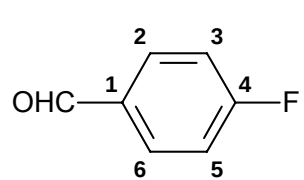
	δ (ppm)
	1 136,81
	4 133,50
	3,5 129,73
	2,6 136,81

4-Florobenziliden artığı taşıyan madde **5**'in ^{13}C -NMR/DEPT spektrumunda ariliden $\text{C}_{3,5}$ δ 116,58 ppm'de dublet, ariliden $\text{C}_{2,6}$ δ 129,84 ppm'de dublet olarak izlenmiştir. Bu madde için dubletlerin gözlenme sebebinin ^{13}C - ^{19}F etkileşmesi olduğu belirtilmiştir (162). 4-Florofenil karbonlarının süstitüent etkileri hesaplandığında bulunan değerler, gözlenen değerlerle uyumluluk göstermektedir.

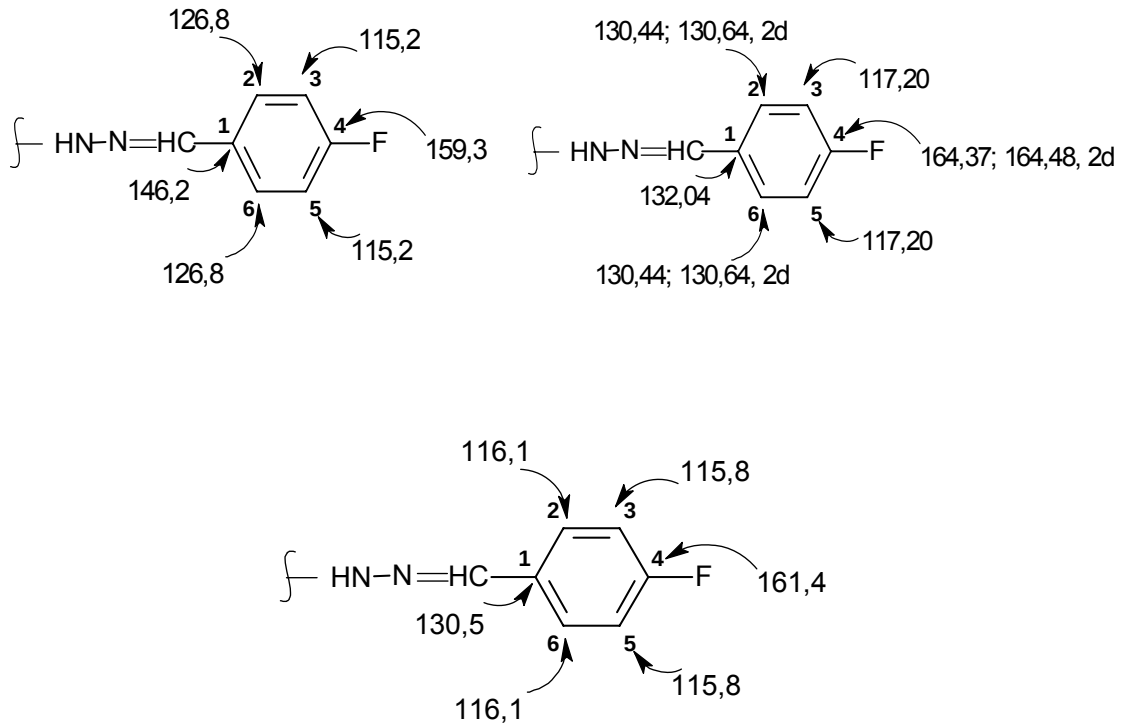


	z_i (-CH=O)	z_i (-F)	Hesaplanan	Gözlenen
$\text{C}_{2,6}(\delta)$	= 128,5 + 1,2 + 0,9	=	130,6	129,84
$\text{C}_{3,5}(\delta)$	= 128,5 + 1,2 - 14,3	=	115,4	116,58

4-fluorobenzaldehidin SDBS veritabanından alınan CDCl_3 içindeki ^{13}C -NMR (25 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (163):

	δ (ppm)
	1 133,10; 133,21
	2,6 132,09; 132,47
	4 161,47; 171,66
	3,5 115,93; 116,82

Literatürde 4-florobenziliden artığı taşıyan bazı bileşikler için verilen ^{13}C -NMR değerleri aşağıdaki şekildedir (92,133,164):



Maddelerin yapılarının aydınlatılmasında HSQC tekniği de kullanılmış ve prototip olarak yine **3**, **4** ve **5** maddeleri seçilerek belirli hidrojen atomlarının bağlı oldukları karbon atomları tespit edilmiştir.

HSQC spektrumlarında madde **3**, **4** ve **5** için F_1 skalasının en yüksek değerleri olan sırasıyla 163,57, 163,89 ve 164,24 (dublet) ppm'deki pikler F_2 skalasıyla ilişkilendirildiğinde hiçbir lekenin gözlenmemesi bu CONH karbonuna ait pikler olduğunu göstermiştir. Literatürde CONH karbonuna ait pikler için verilen değerler değerlerimizle uyumluluk göstermektedir (92,133).

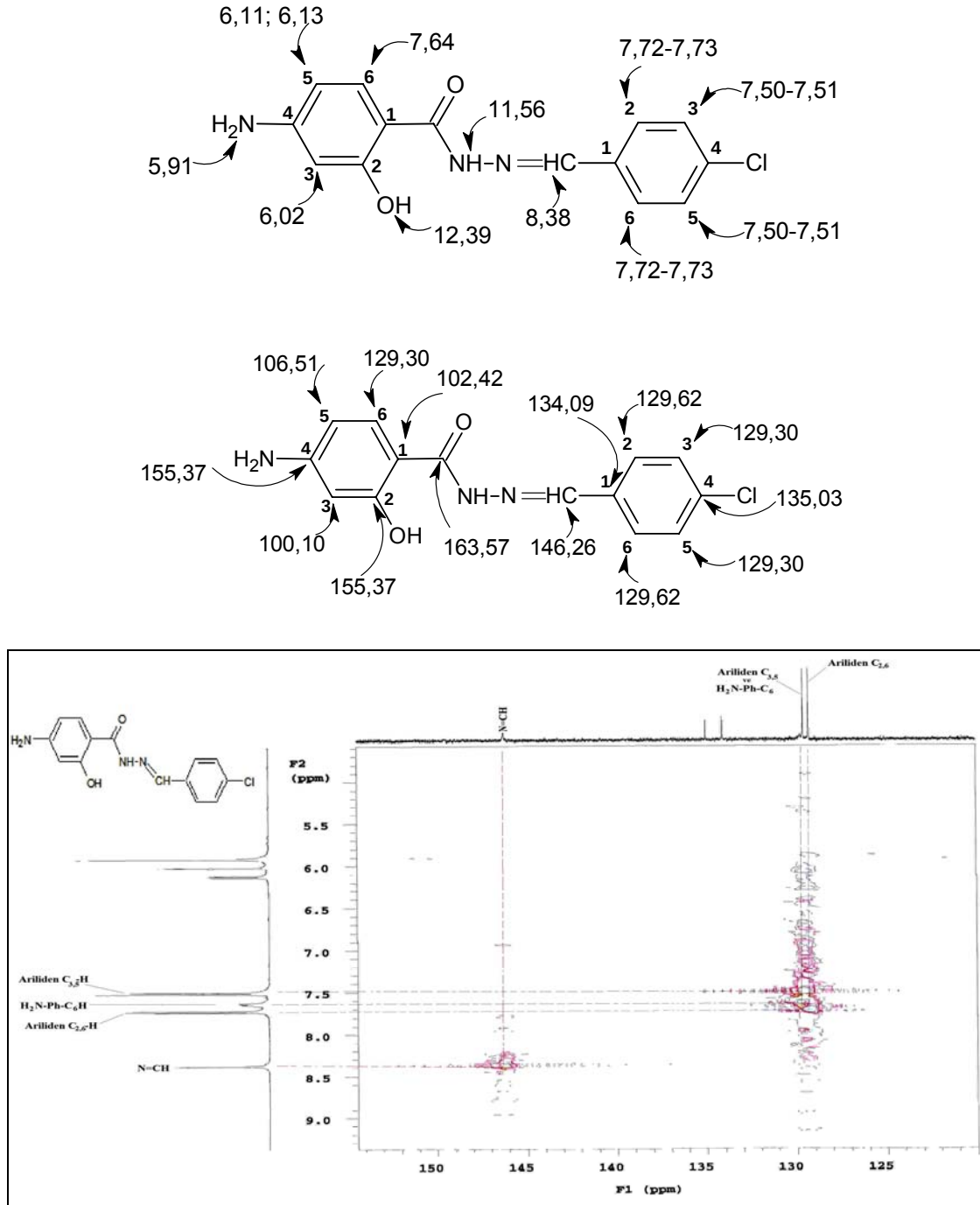
F₁ skalasında 146,26, 142,80 ve 146,03 ppm'lerdeki pikleri F₂ skalasıyla ilişkilendirildiğinde karşılık gelen bölgelerinde lekelerin gözlenmesi bu piklerin N=CH karbonuna ait olduğunu göstermektedir. Literatürde N=CH karbonu için verilen değerlerle ölçmüş olduğumuz değerler uyum içindedir (92,133,158,165).

Ortak yapıya ait PAS artığındaki katerner karbonlar olan C₂ ve C₄ birlikte, madde **3**, **4** ve **5** için sırasıyla 155,37, 155,56 ve 154,84 ppm'lerde; C₁ karbonu ise yine sırasıyla 102,42, 102,06 ve 101,96 ppm'lerde gözlenmiş ve ¹H-NMR skalasıyla ilişkilendirildiklerinde leke vermediklerinden bu karbonların katerner karbon atomu olduğu ispat edilmiştir.

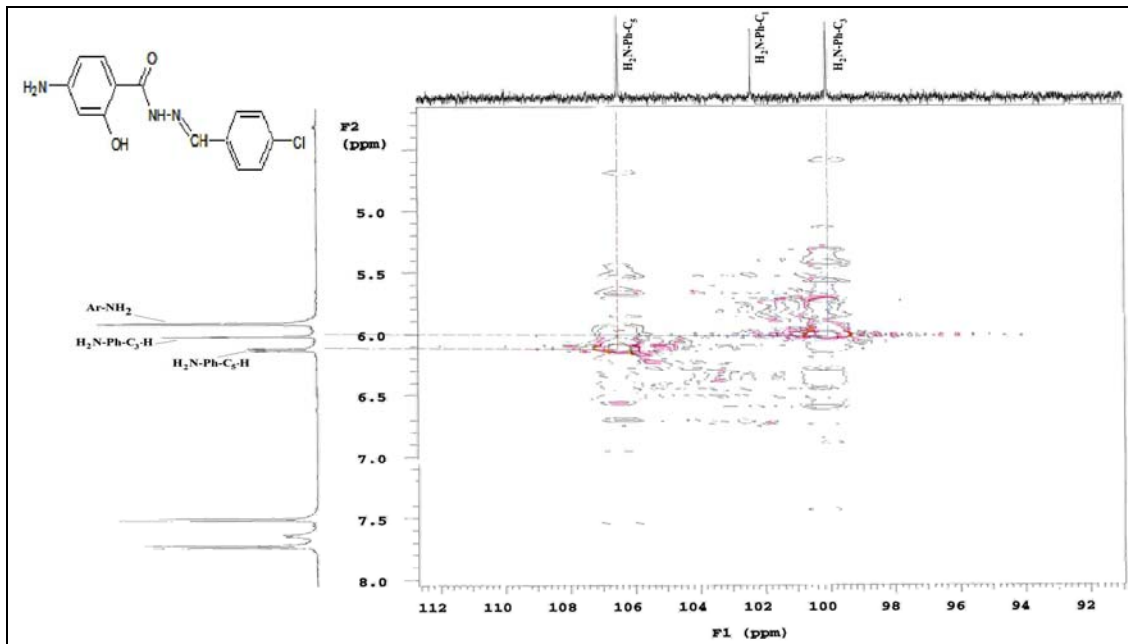
PAS artığındaki C₃, C₅ ve C₆ karbonlarına ait pikler ise madde **3** için sırasıyla 100,10, 106,51 ve 129,30 ppm'lerde; madde **4** için 100,07, 106,54 ve 129,78 ppm'lerde; madde **5** için 99,65, 106,01 ve 129,37 ppm'lerde (dublet) izlenmiştir. Bu piklerin ¹H-NMR spektrumuna karşılık gelen bölgelerinde lekelerin gözlenmesi karbonlar üzerinde proton bulunduğunu kanıtlamıştır.

Madde **3**'ün ariliden C_{2,6} karbonları 129,62 ppm'de, ariliden C_{3,5} karbonları ise H₂N-Ph C₆ karbonu ile birlikte 129,30 ppm'de gözlenmiş ve bu pikler F₂ skalasıyla ilişkilendirildiğinde beklenen bölgelerde lekeler verdiklerinden hangi protonların hangi karbon atomlarına bağlı olduğu bulunmuştur (Bkz. Şekil 5-1 ve Şekil 5-2). Ayrıca bu karbonların yeri, literatürde yapısında 4-klorobenziliden artığı taşıyan bileşiklerle de karşılaştırıldığında uyumluluk göstermektedir (10,101,111).

Madde 3'e ait HSQC / ^1H -NMR (500 MHz) spektrum bulguları ve HSQC / ^{13}C -NMR (125 MHz) spektrum bulguları sırasıyla aşağıdaki şekiller üzerinde gösterilmiştir:



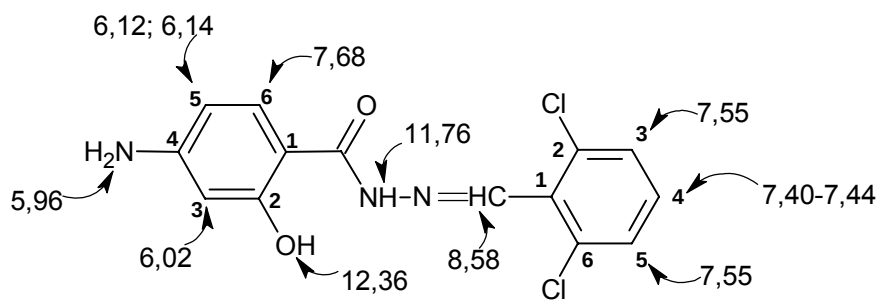
Şekil 5-1: Madde 3'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu (125-160 ppm)

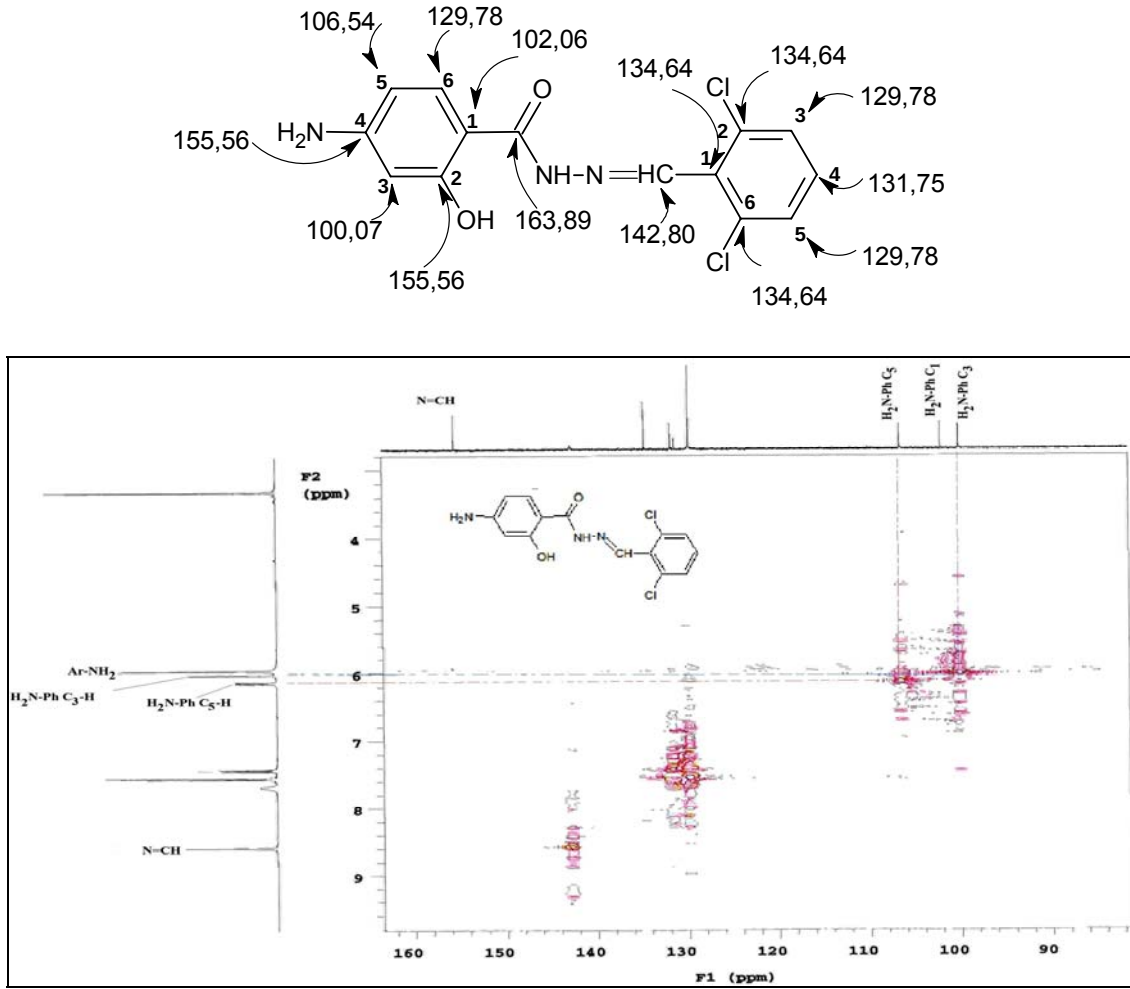


Şekil 5-2: Madde 3'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu (92-112 ppm)

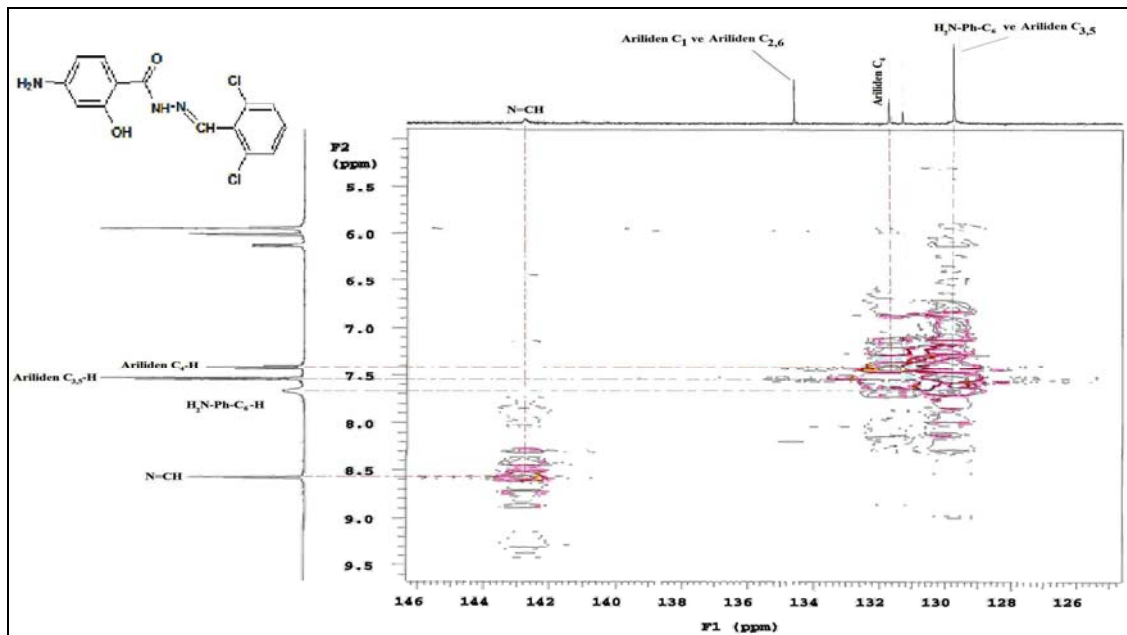
Madde 4'ün ariliden $\text{C}_{3,5}$ karbonları 129,78 ppm'de $\text{H}_2\text{N-Ph C}_6$ ile birlikte, ariliden C_4 karbonu ise 131,75 ppm'de gözlenmiş ve bu pikler F_2 skalasıyla ilişkilendirildiğinde beklenen bölgelerde lekeler verdiklerinden hangi protonların hangi karbon atomlarına bağlı olduğu bulunmuştur (Bkz. Şekil 5-3 ve Şekil 5-4).

Madde 4'e ait HSQC / ^1H -NMR (500 MHz) spektrum bulguları ve HSQC / ^{13}C -NMR (125 MHz) spektrum bulguları sırasıyla aşağıdaki şekiller üzerinde gösterilmiştir:





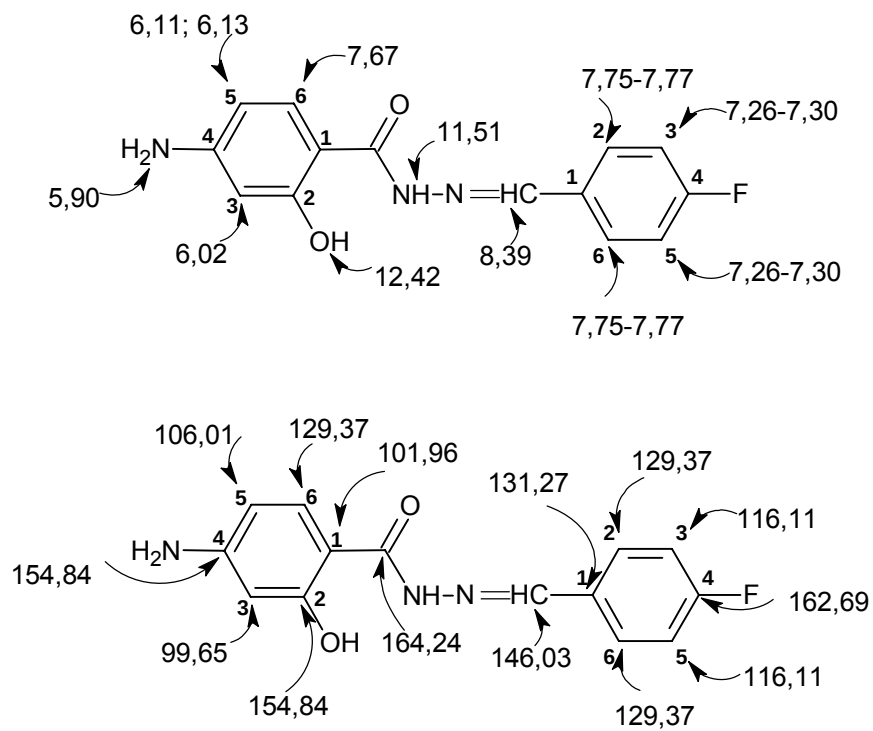
Şekil 5-3: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu (90-160 ppm)

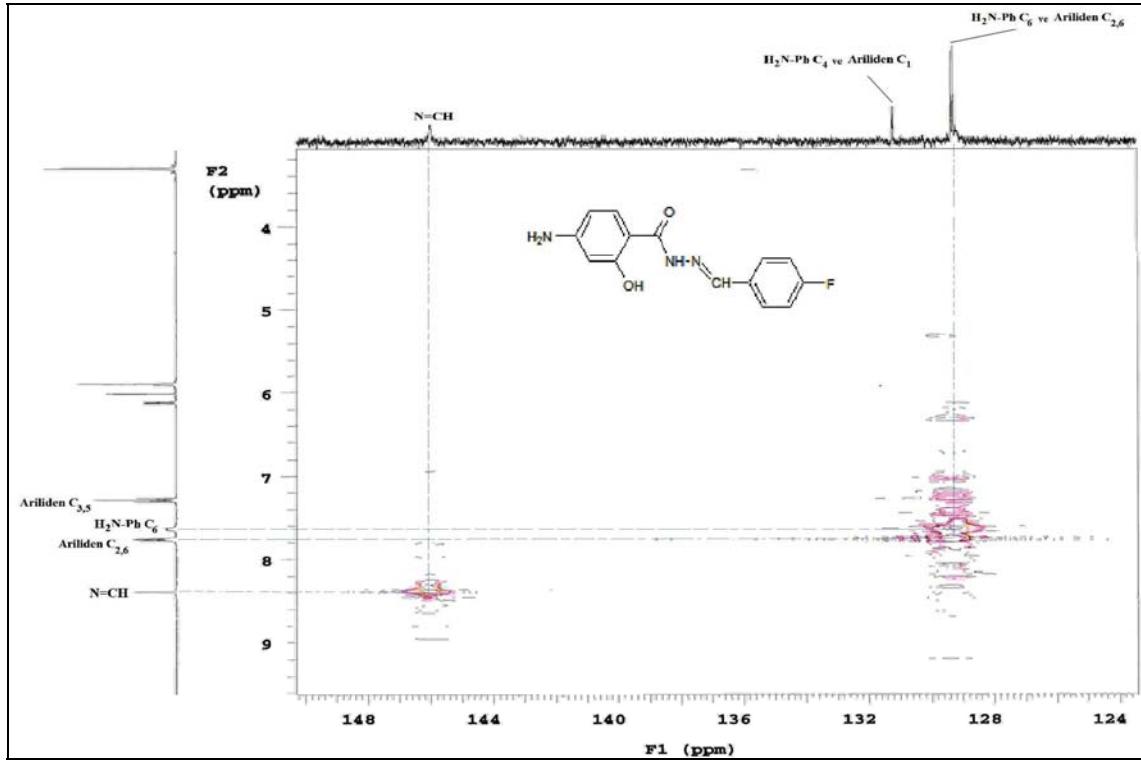


Şekil 5-4: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu (126-146 ppm)

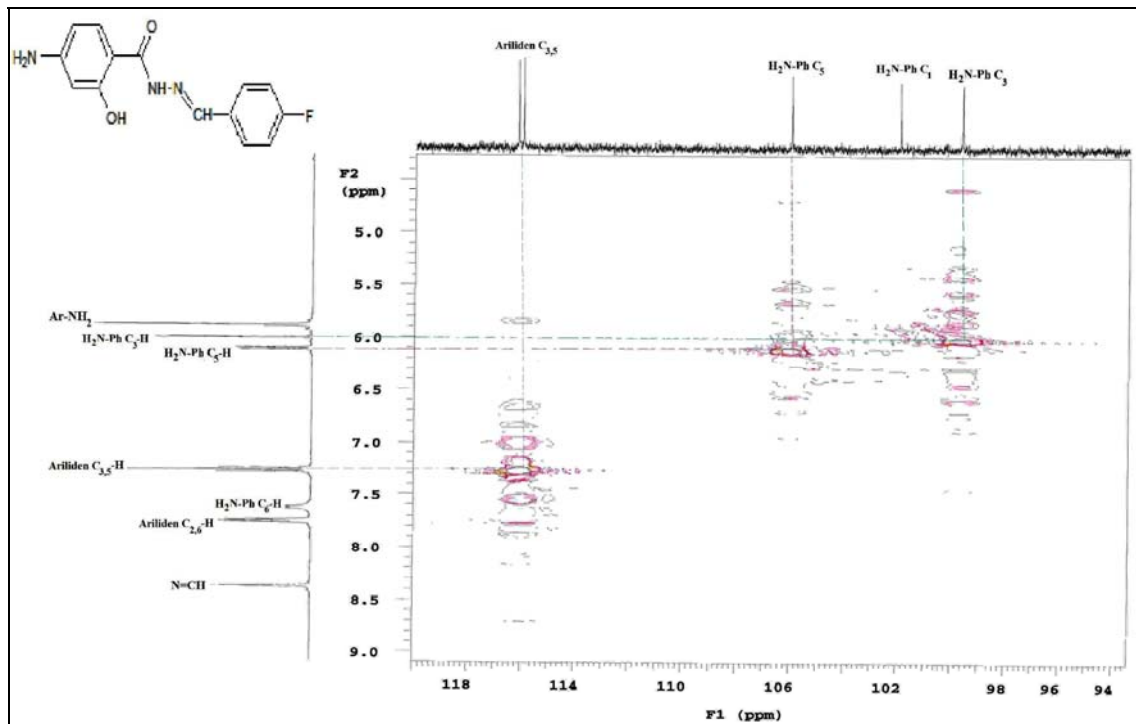
Madde 5'in ariliden C_{2,6} karbonları 129,37 ppm'de H₂N-Ph C₆ karbonu ile birlikte dublet, ariliden C_{3,5} karbonları ise 116,11 ppm'de yine dublet olarak izlenmiştir ve bu pikler F₂ skalasıyla ilişkilendirildiğinde beklenen bölgelerde lekeler verdiklerinden hangi protonların hangi karbon atomlarına bağlı olduğu bulunmuştur (Bkz. Şekil 5-5 ve Şekil 5-6). Ayrıca bu karbonların ppm değerleri, yapısından 4-florobenziliden artığı taşıyan bileşiklerle de karşılaştırıldığında uyumluluk göstermiştir (92,133,164).

Madde 5'e ait HSQC / ¹H-NMR (500 MHz) spektrum bulguları ve HSQC / ¹³C-NMR (125 MHz) spektrum bulguları sırasıyla aşağıdaki şekiller üzerinde gösterilmiştir:





Şekil 5-5: Madde 5'in ¹³C-NMR (HSQC) Spektrumu (124-150 ppm)



Şekil 5-6: Madde 5'in ¹³C-NMR (HSQC) Spektrumu (94-120 ppm)

5.4.5. Kütle Spektroskopisi Verileri:

Arilidenhidrazid yapısındaki **1-14** bileşiklerinin molekül ağırlıklarının doğrulanması için **1, 4, 5** ve **9** maddeleri prototip olarak seçilerek Elektrosprey İyonizasyon-Kütle Spektrometrisi (ESI-MS/MS) yöntemi ile negatif modda, kütle spektrumları alınmıştır.

İyon kaynağında atmosferik basınç altında ESI tekniği ile oluşan iyonlar, kütle analizöründe değişen elektrik alana tabi tutularak m/z (kütle/yük) oranlarına göre ayrılmış, ardından pozitif ve negatif iyon modlarında çalışan bir iyon dedektör sistemi ile MS-1 spektrumu, helyum gazı ile bu iyonların daha ileri mertebede parçalanması sağlanarak da MS-2 spektrumları elde edilmiştir.

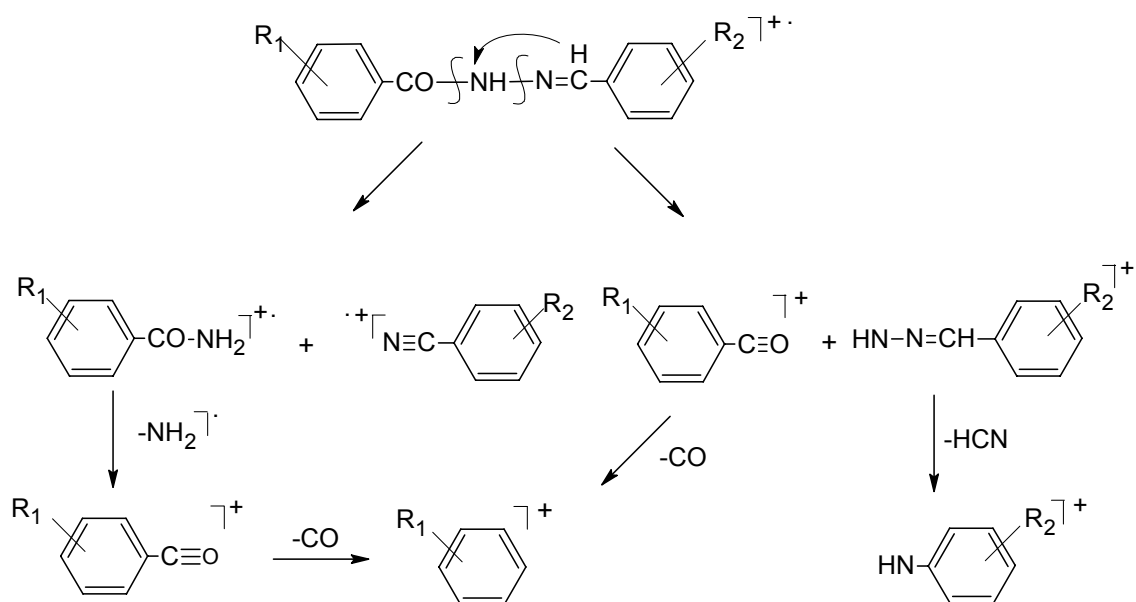
5.4.5.1. MS-1 Verileri

Uygulanan yöntem gereği **1, 4, 5** ve **9** bileşiklerinin kütle spektrumlarında izlenen $[M-H]^-$ pikleri bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulayarak **1, 4** ve **5** maddelerinde temel piki oluşturmuşlardır. **9** maddesinde ise temel pik olarak $[M-H+2]^-$ piki (m/z 334) izlenmiştir. **1, 4, 5** ve **9** bileşikleri için $[M-H]^-$ pikleri m/z değerleri sırasıyla; 279, 322, 272, 334 olarak izlenmiştir. $[M-H+2]^-$ pikleri **9** için ^{81}Br izotopu, **4** için ^{37}Cl izotopundan kaynaklanmaktadır.

Literatürde belirtildiği üzere kütle spektrumunda $[M-H+2]^- / [M-H]^-$ bağıl bollukları oranının yaklaşık 1/1 olması bileşiğin yapısında bir Br taşıdığını gösterir ki **9** maddesinde de bu oran yaklaşık olarak 1/1'dir. Bileşik **4** için ise ^{37}Cl izotop atomunun izlendiği $[M-H+2]^-$ iyon piki bağıl bolluğunun $[M-H]^-$ moleküler iyon piki bağıl bolluğuna oranı beklenilene uygun şekilde yaklaşık 1/3 olarak gözlenmiştir (166). Maddelerin ESI-MS/MS negatif iyonizasyon yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında moleküler iyon ($[M-H]^-$), bileşiklerin yapısındaki azota bağlı hidrojenin kopması ile oluşmaktadır.

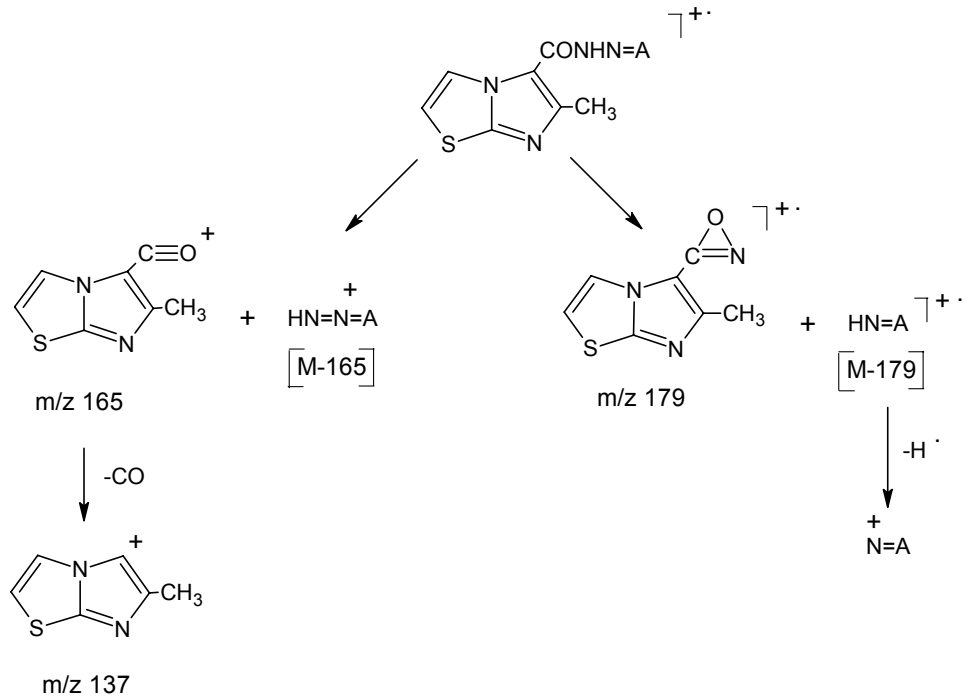
5.4.5.2. MS-2 Verileri

Hidrazid hidrazon yapısı taşıyan bileşiklerin kütle parçalanmaları üzerine Kingston ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, N-N bağının kırılması, bu N-N bağı ayrılırken azot atomu üzerine hidrojen kayması veya CO-NH bağının kırılması ile oluşan parçaların görüldüğünü belirtilmiştir (167).

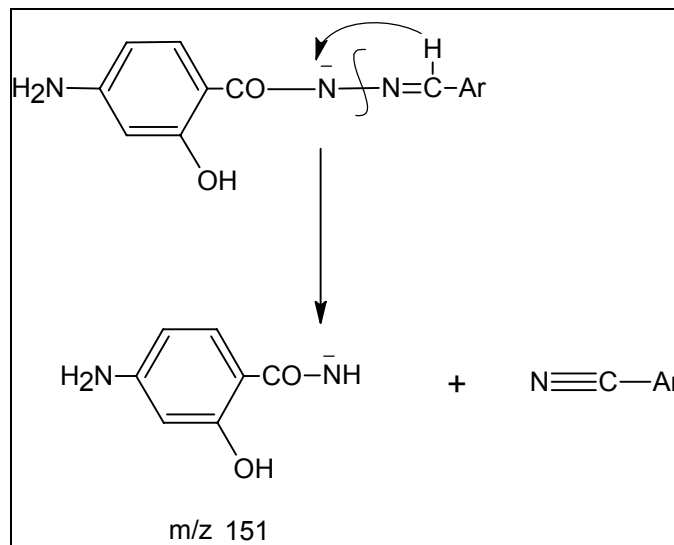


Hidrazid hidrazon yapısındaki birçok bileşiğe ait parçalanma yolunun yukarıda verilen şemaya göre CO-NH bağının ve NH-N bağının kırılması şeklinde yürüdüğü belirtilmiştir (3,88,89,93,105,133,168-173).

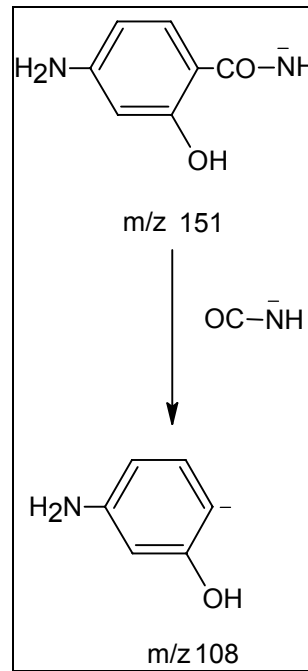
2001 yılında Ur'un yapmış olduğu çalışmada 6-metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-karbohidrazidlerin mass parçalanması aşağıdaki şekilde verilmektedir (168):



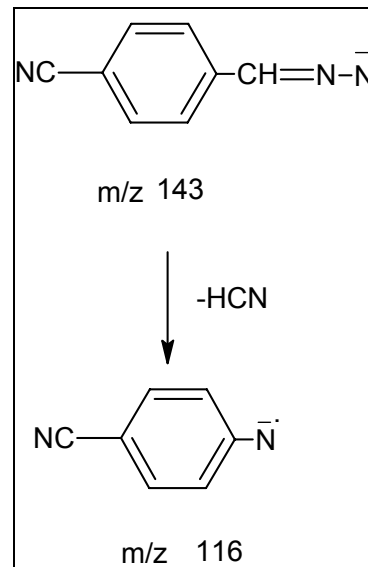
ESI-MS negatif iyonizasyon yöntemi ile kütle spektrumu alınan bileşiklerde N-N bağının kırılması ve N-N bağı ayrılırken azot üzerine hidrojenin kayması sonucu oluşan parçalanma ürünleri gözlenmektedir. Bileşiklerin tümünde bu parçalanma şeklinin izlendiği ve oluşan parçalanma ürünlerinin **1**, **4** ve **9** numaralı maddelerde temel piki oluşturduğu gözlenmektedir.



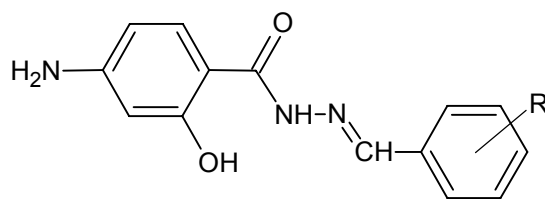
Şekil 5-7: Madde 1, 4, 5, 9 ESI (-) genel parçalanma yolu



Şekil 5-8: Madde 5 ve 9 ESI (-) parçalanma yolu



Şekil 5-9: Madde 1 ESI (-) ariliden artığı parçalanma yolu



(1-14)

Tablo 5-6:Bileşik 1, 4, 5 ve 9'un moleküler iyon, kütle parçaları ve bağıl bollukları

Bileşik	R	MS-1 Spektrumu		MS-2 Spektrumu	
		Moleküler İyon (Bağıl Bolluk)	Fragmanlar (Bağıl Bolluk)	Moleküler İyon (Bağıl Bolluk)	Fragmanlar (Bağıl Bolluk)
1	4-CN	279 (100)	-	279 (31,03)	151 (100) 116 (41,43)
4	2,6-Cl	322/324 (100/50,45)	-	325 (31,89)	151/153 (100/22,59)
5	4-F	272 (100)	-	272 (46,93)	244 (26,14) 151 (73,21) 108 (100)
9	4-Br	332/334 (70,34/100)	-	332/334 (42,37/29,58)	151 (100) 108 (35,18)

KAYNAKLAR

- 1- Vicini P, Zani F, Cozzini P, Doytchinova I. Hydrazones of 1, 2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur J Med Chem* 2002; **37**: 553-564.
- 2- Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç E, Unsalan S, Kandemirli F, Nathaly S, Rollas S ve ark. Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity. *İbid* 2006; **41**: 1253-1261.
- 3- Ergenç N, Günay NS, Demirdamar R. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *İbid* 1998; **33**: 143-148.
- 4- Sinnur KH, Siddappa S, Hiremath SP, Purohit MG. Synthesis of substituted 2-(1',3',4'-oxadiazol-2'-yl) indoles. *Indian J Chem* 1986; **25B**: 716-720.
- 5- Patel CL, Parekh H. Studies on 4-thiazolidinones. Part XII. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-p-(2',4'-diethylamino-s-triazin-6'-ylamino benzoylamino-5H)/methyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1988; **65**: 574-576.
- 6- Mohareb RM, El-Arab EE, El-Sharkawy KA. The reaction of cyanoacetic acid hydrazide with 2-acetylfuran: synthesis of coumarin, pyridine, thiophene and thiazole derivatives with potential antimicrobial activities. *Sci Pharm* 2009; **77**: 355-366.
- 7- Ram VJ, Pandey HN. Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds. *Chem Pharm Bull* 1974; **22**: 2778-2783.
- 8- Dutta MM, Goswami BN, Katakya JCS. Studies on biologically active heterocycles. Part I. Synthesis and antifungal activity of some new aroylhydrazones and 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *J Heterocycl Chem* 1986; **23**: 793-795.
- 9- Dimmock JR, Vashishtha SC, Stables JP. Anticonvulsant properties of various acetylhydrazones, oxamoylhydrazones and semicarbazones derived from aromatic and unsaturated carbonyl compounds. *Eur J Med Chem* 2000; **35**: 241-248.
- 10- Küçükgülzel ŞG, Mazi A, Şahin F, Öztürk S, Stables J. Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *İbid* 2003; **38**: 1005-1013.
- 11- Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi AC, Özer H. Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones. *Monatsh Chem* 1996; **127**: 1197-1202.
- 12- Koruncev D, Babic I, Cvetnic S, Deljac A. Antibacterial and antiviral effects in a series of hydrazides and hydrazones derived from quinoline-2-carboxylic acid. *Acta Pharm Jugosl* 1975; **25**: 241-246. Ref CA 1976; **85**: 21050m.

- 13- Andosova GV, Konyukhov VN, Pushkarevo ZV, Khisamutdinow GK, Barybin AS, Alferova OF ve ark. Synthesis and properties of some hydrazones of 3-phenyl-5-methyl-4-isoxazolyl hydrazide. *Khim Farm Zh* 1978; **12**: 51-53. Ref CA 1978; **89**: 215271n.
- 14- Lebedev AA, Smirnov VA, Posokhov VP, Simerzina LV. Aromatic aldehyde 3-sulfamoyl-4-klorobenzoylhydrazones: Synthesis and diuretic activity. *İbid* 1988; **22**: 1081-1083. Ref CA 1989; **110**: 192387r.
- 15- Husain MI, Srivastava VP, Srivastava GC, Srivastava RC. Synthesis and hypoglycemic activity of some new N-p-(hydrozonocarbonyl)phenyl 4-substituted-benzenesulfonamides. *J Indian Chem Soc* 1983; **60**: 578-579. Ref CA 1984; **100**: 120632n.
- 16- Arnold RM. *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. J. B. Lippincott Company 9th ed 1991. s. 159.
- 17- Dökmeci İ. *Farmakoloji-Temel Kavramlar*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2000. s. 936.
- 18- Akgün H, Balkan A ve ark. *Farmasötik Kimya*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2.baskı 2004. s. 1060.
- 19- Adams R, Brown BK. Hydrazine hydrate. *Org Syn* 1941; **1**: 309-310.
- 20- Siedel H. Ueber derivate der nitroptalsäuren. *Ber* 1901; **34**: 4352.
- 21- McGhie JF, Morton C, Reynolds BL, Spence JW. The laboratory preparation of p-aminosalicylic acid from phenylacetic acid. *J Indian Chem Soc* 1949; **68**: 328. Ref CA 1949; **6**: 2422.
- 22- Drain DJ, Martin DD, Mitchell BW, Seymour DE, Spring FS. 4-Aminosalicylic Acid and Its Derivatives. *J Chem Soc* 1949; 1498-1503. Ref CA 1949; **43**: 1154c.
- 23- Sheehan JT. p-Aminosalicylic acid. *J Am Chem Soc* 1948; **70**: 1665.
- 24- Erlenmeyer H, Prijs B, Sorkin E, Suter E. Zur Kenntnis der p-Aminosalicylsäure und strukturähnlicher Verbindungen. *Helv Chim Acta* 1948; **31**: 988.
- 25- Martin DD, Spring FS, Dempsey TG, Goodacre CL, Seymour DE. p-Aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Nature* 1948; **161**: 435.
- 26- Sannie C, Lapin H. Synthesis of p-aminosalicylic acid. *Bull Soc Chim Fr* 1950; **17**: 322-326.
- 27- Justoni R. p-Aminosalicylic acid. *Farm Sci E Tec* (Pavia) 1948; **3**: 183-185. Ref CA 1948; **42**: 7273c.

- 28- Wenis E, Gardner TS. The synthesis of p-aminosalicylic acid hydrochloride. *J Am Pharm Assoc* 1949; **38**: 9-11.
- 29- Lormand C, Desbordes J, Bonet-Maury P, Deysine A. Utilization of p-aminosalicylic acid labeled in the carboxyl group to study its distribution in vivo. *Ann Pharm Fr* 1953; **11**: 578-580.
- 30- Clark L, Heller A, Roth LJ. The synthesis of p-aminosalicylic acid. I. The synthesis of ^{14}C -carboxyl-labeled p-aminosalicylic acid. *J Am Pharm Assoc* 1955; **44**: 328.
- 31- Tanaka YG, Asami Y. Derivatives of penicilin. VI. Syntheses of 4-amino-salicylic acid- ^{14}C and 2-hydroxyprocaine-carboxyl- ^{14}C and penicilin salt of the latter. *J Sci Res Inst* 1958; **52**: 118- 124. Ref CA 1959; **53**: 4425e.
- 32- Bernheim F. Effect of salicylate on the oxygen uptake of the tubercle bacillus. *Science* 1940; **92**: 204.
- 33- Lehmann J. p-Aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet* 1946; **250**: 15,16.
- 34- Youmans GP, Raleigh GW, Youmans AS. The tuberculostatic action of para-aminosalicylic acid. *Journal of Bacteriology* 1947; **54**: 409-416.
- 35- Schaefer JJ, Doub L. Boron trifluoride-catalyzed esterification of p-amino-salicylic acid. *J Am Chem Soc* 1949; **71**: 3564.
- 36- Maruyama S, Imamura H. Studies on antituberculotics. I. Preparation of aryl p-aminosalicylates. *Ibid* 1952; **74**: 2589-2593.
- 37- Glombik ES, Shchukino MN. Synthesis of some derivatives of p-amino-salicylic acid. *Zhur Obshchei Khim* 1952; **22**: 2014-2019. Ref CA 1953; **47**: 8686f.
- 38- Grimme W, Wöllner J. 4-Amino-2-hydroxybenzoic acid phenyl ester. Ger Pat. 965724 1957. Ref CA 1959; **53**: 16076d.
- 39- Koniuszy FR. 4-Amino-2-hydroxybenzoic esters. Swiss Pat. Wander AG 265667 1950. Ref CA 1951; **45**: 7148b.
- 40- Jensen KA, Rosdahl KG, Ingvorsen H. Tuberculostatic derivatives of p-amino-salicylic acid. I. Esters and amides of 4- amino-salicylic acid. *Acta Chem Scand* 1948; **2**: 220-224.
- 41- Doub L, Schaefer JJ, Bambas LL, Walker CT. Some derivatives of 4-amino-2-hydroxybenzoic acid. *J Am Chem Soc* 1951; **73**: 903-906.
- 42- Kakimoto S, Sekikawa I, Yamamoto K. Synthesis of antitubercular compounds. II. Antibacterial activity of salicylic hydrazide and related compounds. *J Chem Soc Japan* 1952; **72**: 1646-1648. Ref CA 1952; **47**: 2936i.

- 43- Claesen M, Dick PV, Vanderhaeghe H. A note on the tuberculostatic activity of benzoylhydrazides. *J Pharm Pharmacol* 1954; **6**: 127-128.
- 44- Shchukina MN, Pershin GN, Makeeva OO, Sazonova ED, Nikitskaya ES, Yanina AD ve ark. Isonicotinoyl hydrazones and their antituberculous activity. *Doklady Akad Nauk SSSR* 1952; **84**: 981-984. Ref CA 1952; **46**: 1043i.
- 45- Yale HL, Losee K, Martins J, Holsing M, Perry FM, Bernstein J. Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds. *J Am Chem Soc* 1953; **75**: 1933-1942.
- 46- McMillan FH, Leonard F, Meltzer RI, King JA. Antitubercular substances. II. substitution products of isonicotinic hydrazide. *J Am Pharm Assoc* 1953; **42**: 457-464.
- 47- Sah PPT, Peoples SA. Isonicotinyl hydrazones as antitubercular agents and derivatives for identification of aldehydes and ketones. *Ibid* 1954; **43**: 513-524.
- 48- Chakravarty D, Bose A, Bose S. Synthesis and antitubercular activity of isonicotinoyl and cyanoacetyl hydrazones. *J Pharm Sci* 1964; **53**: 1036-1039.
- 49- Alemany A, Bernabe M, Elorriaga C, Fernandez -Alvarez E, Lora-Tamayo M, Nieto MO. Synthèse d'(indolyl-2-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazines, (indolyl-3-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazines et (indolyl-3-acétyl)-1-alkyl-2 hydrazides et mesure, "in vitro", de leur activité inhibitrice de la monoamineoxydase. *Bull Soc Chim Fr* 1966; **8**: 2486-2497.
- 50- Fernandez Alvarez E, Monge Vega A. Hydroxy- and alkoxyindolylcarbonyl hydrazines. *Span* 1969; 350, 349, 16 Apr 1969, App. 10 Feb 1968; 11 pp. Ref CA 1970; **72**: 43439d.
- 51- Monge Vega A, Fernández Alvarez E. Enzyme inhibitors. IX. Preparation and in vitro study of N²-substituted hydrazides of 5-methylindole)-2-carboxylic and 1-naphthylacetic acids as monoamine oxidase inhibitors. *An Quim* 1973; **69**: 1149-1155. Ref CA 1974; **80**: 82564a.
- 52- Roushdi IM, İbrahim El Sebai A, Farghaly AM. Synthesis of N-cinchonyl-N¹-aralkylidene hydrazines as possible tuberculostatics. *Egypt J Chem* 1973; **16**: 499. Ref CA 1975; **82**: 31227b.
- 53- El-Sebai, Soliman R, Rida SM. Synthesis of some new acid hydrazides structurally related to certain tuberculostatic agents. *Egypt J Pharm Sci* 1973; **14**: 67-73.

- 54-Husain MI, Agarwal SK. Search for potent antihelmintics. IV.2-(Benzimidazolylmethylthio)-3-aryl- or cyclohexyl-4-quinazolones and N-(4-quinazolone-2-ylmercaptoacetyl)hydrazones. *J Indian Chem Soc* 1974; **51**: 1015-1017. Ref CA 1975; **83**: 131542q.
- 55-Parmar SS, Gupta AK, Gupta TK, Stenberg VI. Synthesis of substituted benzylidinohydrazines and their monoamine oxidase inhibitory and anticonvulsant properties. *J Pharm Sci* 1975; **64**: 154-157.
- 56-Fernandez Alvarez E, Monge Vega A. 5-Alkoxyindole-2-carbohydrazide. *Span* 1975; 400, 436, 04 Mar 1972; 9 pp. Ref CA 1975; **83**: 114205q.
- 57-Somasekhara S, Jani YK, Mehta HJ, Padhya AC. Antibacterial and antituberculous properties of arylsulfonylacetic acid hydrazide derivatives. *Sci Cult* 1976; **42**: 115-117. Ref CA 1976; **84**: 174431r.
- 58-Modi KF, Krishnakumar N, Mehta HJ. Synthesis of substituted arylhydrazones of 4-aryl-4H-1,2,4-triazolyl-3-thioacetic acid hydrazides. *J Indian Chem Soc* 1977; **54**: 1087-1089. Ref CA 1978; **89**: 197413d.
- 59-Monge Vega A, Palop JA, Martinex MT, Fernandez Alvarez E. Enzyme inhibitors. XVIII. Preparation and inhibition of monoamine oxidase by 2-(3,5-dimethylindolyl) and by N²-substituted 2-(1,3,5-trimethylindolyl)carbohydrazides. *An Quim* 1979; **75**: 689-691. Ref CA 1980; **92**: 193345x.
- 60-Rollas S. Synthesis and Spectrometric analysis of some hydrazide hydrazones. *J Fac Pharm Istanbul* 1981; **17**: 41-50.
- 61-El-Feky SA, Al-Ashmawi MI, Abd El-Fattah B. Synthesis of certain derivatives of 3-aryl-2-mercapto-4(3H)-quinazolinone of expected pharmacological activity. *Egypt J Pharm Sci* 1983; **24**: 57-65. Ref CA 1986; **105**: 226475g.
- 62-Dave MP, Patel JM, Langalia NA, Thaker KA. Preparation and antitubercular activity of some 1-(4-amino-3,5-dibromo)-2-benzalhydrazine and 1-[4-(phenylthioureido-3,5-dibromobenzoyl)]-2-substituted-benzalhydrazines. *J Indian Chem Soc* 1984; **61**: 609-610. Ref CA 1985; **102**: 220526r.
- 63-Ergenç N, Rollas S, Topaloğlu Y. Synthesis and characterization of new 4-(1-phenyl-3,5-dimethylpyrazolylazo)-N²-(substitutedbenzylidene)benzohydrazides *Arch Pharm (Weinheim)* 1986; **319**: 545-549.
- 64-Ergenç N, Rollas S, Topaloğlu Y, Çapan G. Studies on some azopyrazole derivatives. VII. *J Fac Pharm Istanbul* 1986; **22**: 29-36.

- 65-Çapan G, Ergenç N. Synthesis and characterization of some p-carbetoxyphenylhydrazono mesoxalic acid N²,N^{2'}-benzylidenehydrazides. *İbid* 1986; **22**: 65-72.
- 66-Büyüktimkin S. Chinazolinone, 10. Mitteilung zwei neue chinazolinone substanzen. *Acta Pharm Turc* 1986; **28**: 111-114.
- 67-Kadry AM, Badawy M A, Hanna HR. Synthesis of some indole derivatives with potential antiinflammatory activity. *Pharmazie* 1986; **41**: 558-559.
- 68-Bux M, Joly VS, Buxi FB, Pateria P, Shukla AK. Synthesis of 3-methoxy-4-allyloxybenzohydrazide and its hydrazones as potential fungicides. *Vijnana Parishad Anusandhan Patrika* 1987; **30**: 212-217. Ref CA 1990; **112**: 35348c.
- 69-Tsitsa P, Psarrea-Sandris A, Sandris C. Synthesis of hydrazones derived from 2-substituted-10-carboxyphenothiazine hydrazides. *J Heterocycl Chem* 1987; **24**: 1661-1663.
- 70-Vittorio F, Pappalardo MS, Ronsisvalle G, Blandino G. Studies on isoquinoline derivatives. IV. Synthesis and evaluation of the antimicrobial and antifungal activities of N²-arylidene-substituted 3-carbazoyl-isoquinolines. *Farmaco Ed Sci* 1988; **43**: 239-250. Ref CA 1988; **109**: 149319n.
- 71-Vainilavicius P, Rocka V, Mekuskiene G, Lauciuviene N, Savickiene R. Synthesis and antimonamine oxidase activity of N¹-(4-pyrimidinylcarbonyl)-N²-benzylhydrazines. *Khim Farm Zh* 1988; **22**: 421-424. Ref CA 1988; **109**: 104754j.
- 72-Chary MT, Mogilaiah K, Swamy B, Sreenivasulu B. Synthesis of 2-methyl-N-(4-oxo-2-aryl-3-thiazolidinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxamides. *Sulfur Lett* 1988; **8**: 79-88. Ref CA 1989; **110**: 231493u.
- 73-Mohamed MS, İsmail MM. Synthesis of 2,6-dimethyl-5-carbethoxy-3-substituted pyridines of pharmaceutical interest. *Egypt J Pharm Sci* 1988; **29**: 89-98. Ref CA 1989; **111**: 7189n.
- 74-Ergenç N, Rollas S, Çapan G, Doğan N, Özger Y. Studies on azopyrazole derivatives. *Pharmazie* 1989; **44**: 573-574.
- 75-Gürsoy A, Demirayak Ş, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *İbid* 1990; **45**: 246-250.
- 76-Cesur Z, Büyüktimkin S, Büyüktimkin N, Derbentli Ş. Synthesis and antimicrobial evaluation of some arylhydrazones of 4-[(2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)azo]benzoic acid hydrazide. *Arch Pharm (Weinheim)* 1990; **323**: 141-144.

- 77- Dutta MM, Goswami BN, Katakya JCS. Studies on biologically active heterocycles. Part-III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1990; **67**: 332-334.
- 78- Hiremath SP, Shivaramayya K, Sekhar KR, Purohit MG. Synthesis of substituted 2,5-bis(1,3,4-oxadiazolyl/thiadiazolyl/1,2,4-triazolyl)indoles and study of their biological activities. *Indian J Chem* 1990; **29B**: 1118-1124.
- 79- Jani MK, Undavia NK, Trivedi PB. Synthesis of 3-(p-diazobenzoyl-N β -arylidino)hydrazone)indoles. *J Indian Chem Soc* 1990; **67**: 601-602. Ref CA 1991; **114**: 101612d.
- 80- Durgun B, Rollas S. Synthesis and characterization of some arylhydrazones of p-(benzoylamino)benzoic acid hydrazide. *J Pharm Univ Mar* 1991; **7**: 107-111.
- 81- Pachhamia VL, Parikh AR. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-(4'-benzenesulfonamidobenzoylamino)-5H-(methyl)carboxymethyl-4-thiazolidinones. *Acta Ciencia Indica Chem* 1991; **17C**: 67-78. Ref CA 1992; **117**: 26399w.
- 82- Prakash D, Prasad SM, Kumar S, Gupta A. Synthesis and biological activities of quinazoline-4-thioglycolic acid hydrazones. *J Indian Chem Soc* 1991; **68**: 301-302.
- 83- Kamel MM, İsmail MM, Abd El-Fattah B, Moneib NA. Synthesis of certain quinazolinone derivatives of pharmaceutical interest. *Egypt J Pharm Sci* 1991; **32**: 191-204. Ref CA 1992; **117**: 233967v.
- 84- Monge A, Aldana I, Font M, Arraras JA, Santiago E, Lopez-Unzu MJ ve ark. New Indole and triazino[5,4-b]indol-4-one derivatives: Synthesis and studies as inotropics and inhibitors of blood platelet aggregation. *Arch Pharm (Weinheim)* 1992; **325**: 439-452.
- 85- Singh V, Srivastava VK, Palit G, Shanker K. Coumarin congeners as antidepressants. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 1992; **42**: 993-996.
- 86- Al-Ashmawi MI, Shabaan MA, Omar RH. Synthesis of certain substituted 7-chloro-4-quinazolones of pharmaceutical interest. *Zagazig J Pharm Sci* 1993; **2**: 158-168. Ref CA 1994; **121**: 83267h.
- 87- Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasımoğlu Ö ve ark. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidinones. *Arch Pharm(Weinheim)* 1994; **327**: 271-272.
- 88- Gürsoy A, İlhan N. Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives. *Farmaco* 1995; **50**: 559-563.

- 89-Kömürcü SG, Rollas S, Ulgen M, Gorrod JW, Cevikbas A. Evaluation of some arylhydrazones of p-aminobenzoic acid hydrazide as antimicrobial agents and their in vitro hepatic microsomal metabolism. *Boll Chim Farmaceutico* 1995; **134**: 375-379.
- 90-Ulusoy N, Ergenç N, Ötük-Sarış G. Synthesis and antimicrobial activity of some sec-butylmalonyldihydrazones. *Acta Pharm Turc* 1996; **38**: 69-72.
- 91-Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazoidinones as possible antimicrobials. *Eur J Med Chem* 1997; **32**: 753-757.
- 92-Ribeiro IG, Silva KCM, Parrini SC, Miranda ALP, Fraga CAM, Barreiro EJ. Synthesis and antinociceptive properties of structurally planned imidazo[1,2-a]pyridine 3-acylarylhydrazone derivatives. *İbid* 1998; **33**: 225-235.
- 93-Wyrzykiewicz E, Prukała D. New Isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehydes. *J Heterocycl Chem* 1998; **35**: 381-387.
- 94-Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Küçükgülzel İ, Kiraz M. Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. *Eur J Med Chem* 1999; **34**: 1093-1100.
- 95-Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. *İbid* 1999; **34**: 153-160.
- 96-Shemarova IV, Maizel EB, Voznyi V, Stepanova NP, Khovanskikh AE. Synthesis of new derivatives of pyrazolone and nicotinic acid and study of their effect on cytochrome P-450 activity. *Pharm Chem J* 2000; **34**: 530-532.
- 97-Nosachenko VI, Steblyuk PN, Aleksandrova EV, Kochergin PM. Synthesis and antibacterial activity of nitrofuryl derivatives of 6,8-dimethylimidazolino(1,2-f)xanthin-2-one and derivatives of 8-butyl(phenyl)aminotheophyllinyl-7-acetic acid hydrazides. *İbid* 2000; **34**: 534-535.
- 98-Ali MM, İsmail MMF, El-Gaby MSA, Zahran MA, Ammar YA. Synthesis and antimicrobial activities of some novel quinoxalinone derivatives. *Molecules* 2000; **5**: 864-873.
- 99-Ulusoy N, Gürsoy A, Ötük G. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives. *Il Farmaco* 2001; **56**: 947-952.

- 100- Rollas S, Gülerman N, Erdeniz H. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Ibid* 2002; **57**: 171-174.
- 101- Rando DG, Sato DN, Siqueira L, Malvezzi A, Leite CQF, do_Amaral AT ve ark. Potential Tuberculostatic Agents. Topliss Application on Benzoic Acid [(5-nitrothiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide Series. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; **10**: 557-560.
- 102- Patole J, Sandbhor U, Padhye S, Deobagkar DN, Anson CE, Powell A. Structural chemistry and in vitro antitubercular activity of acetylpyridine benzoyl hydrazone and its copper complex against *Mycobacterium smegmatis*. *Ibid* 2003; **13**: 51-55.
- 103- Tetere Z, Zicane D, Ravina I, Petrova M, Gudriniece E. Interaction of hydrazides of 2-aryl-4-methyl-4-cyclohexene-1,1-dicarboxylic acids with certain heterocyclic aldehydes. *Chem Heterocycl Comp* 2003; **39**: 1178-1181.
- 104- Dovlatyan VV, Eliazyan KA, Pivazyany VA, Engoyan AP. Some conversions of thiazoline carboxylic acid esters. *ibid* 2003; **39**: 1238-1241.
- 105- Terzioğlu N, Gürsoy A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *Eur J Med Chem* 2003; **38**: 781-786.
- 106- Deeb A, El-Mariah F, Hosny M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 13: Synthesis and antimicrobial activity of some pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazines. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; **14**: 5013-5017.
- 107- Zhang L, Tang N, Fang JG, Tan MY. Synthesis, characterization and antioxidative activity of 3,5-dibenzyloxybenzoylsalicylaldehyde hydrazone and its complexes with rare earth. *Synth React Inorg Met Org Chem* 2004; **34**: 163-172.
- 108- Zhang HZ, Drewe J, Tseng B, Kasibhatla S, Cai SX. Discovery and SAR of indole-2-carboxylic acid benzylidene-hydrazides as a new series of potent apoptosis inducers using a cell-based HTS assay. *Bioorg Med Chem* 2004; **12**: 3649-3655.
- 109- Kasımoğulları BÖ, Cesur Z. Fused heterocycles: Synthesis of some new imidazo[1,2-a]-pyridine derivatives. *Molecules* 2004; **9**: 894-901.
- 110- Guillon J, Reynolds RC, Leger JM, Guie MA, Massip S, Dallemagne P ve ark. Synthesis and preliminary in vitro evaluation of antimycobacterial activity of new pyrrolo[1,2-a]quinoxaline-carboxylic acid hydrazide derivatives. *J Enzym Inhib Med Chem* 2004; **19**: 489-495.

- 111- Gürsoy A, Ünal B, Karalı N, Ötük G. Synthesis, characterization and primary antimicrobial activity evaluation of 3-phenyl-6-methyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl mercaptoacetic acid arylidenehydrazides. *Turk J Chem* 2005; **29**: 233-245.
- 112- Cacic M, Trkovnik M, Cacic F, Has-Schon E. Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of (7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-acetic acid hydrazide. *Molecules* 2006; **11**: 134-147.
- 113- Ahmed M, Sharma R, Nagda DP, Jat JL, Talesara GL. Synthesis and antimicrobial activity of succinimido(2-aryl-4-oxo-3-[[quinolin-8-yloxy) acetyl]amino}-1,3-thiazolidin-5-yl)acetates. *Arkivoc* 2006; **11**: 66-75.
- 114- Ukrainets IV, Tkach AA, Mospanova EV, Svechnikova EN. 1-Hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid hydrazide and its derivatives. *Chem Heterocycl Comp* 2007; **43**: 1014-1019.
- 115- Gürsoy E, Ulusoy Güzeldemirci N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2007; **42**: 320-326.
- 116- Kaplancıklı ZA, Turan-Zitouni G, Özdemir A, Teulade JC. Synthesis and antituberculosis activity of new hydrazide derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2008; **341**: 721-724.
- 117- Ershov AY, Lagoda IV, Mokeev MV, Yakimovich SI, Zerova IV, Pakal'nis VV ve ark. Thiosalicyloylhydrazones of aliphatic aldehydes and their cyclization to give 1,3,4-benzo-thiadiazepine derivatives. *Chem Heterocycl Comp* 2008; **44**: 356-359.
- 118- Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç-Emre EE, Unsalan S, Rollas S. Antituberculosis activity of hydrazones derived from 4-fluorobenzoic acid hydrazide. *Med Chem Res* 2009; **18**: 277-286.
- 119- Gürkok G, Coban T, Suzen S. Melatonin analogue new indole hydrazide/hydrazone derivatives with antioxidant behavior: Synthesis and structure-activity relationships. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009; **24**: 506-515.
- 120- Rao GK, Kotnal RB, Pai PNS. Synthesis and evaluation of N'-((substituted phenyl) methylidene)-2-(3-methyl-2-oxoquinoxaline-1 (2H)-yl)acetohydrazide for possible antibacterial and antifungal activities. *International J Biological Chem* 2009; **3**: 71-77.
- 121- Aakashdeep, Kumar P, Kannappan N, Kumar M, Verma P. Anti-inflammatory activities of novel derivatives of hydrazide-hydrazones. *Pharmacologyonline* 2009; **2**: 753-757.

- 122- El-Sabbagh OI, Rady HM. Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic β -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *Eur J Med Chem* 2009; **44**: 3680-3686.
- 123- Abdel-Aziz HA, Gamal-Eldeen AM, Hamdy NA, Fakhr IMI. Immunomodulatory and anticancer activities of some novel 2-substituted-6-bromo-3-methylthiazolo[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2009; **342**: 230-237.
- 124- Aggarwal N, Kumar R, Srivastva C, Dureja P, Khurana JM. Synthesis of nalidixic acid based hydrazones as novel pesticides. *J Agric Food Chem* 2010; **58**: 3056-3061.
- 125- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard M7-A5. Wayne, PA, 2006.
- 126- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standart M27-A NCCLS, Wayne, PA, 2000.
- 127- Chung S. Compositions and methods for enhancing active agent absorption. US Pat. 144690 2008.
- 128- Loudon GM. *Organic Chemistry*. 3rd ed. California, USA: The Benjamin/Cummings Publishing Company. 1995. s.1001.
- 129- Finar IL. *Organic Chemistry*. Singapore, Longman Singapore Publishers 6th ed (Pte) Ltd; 1986. s. 262.
- 130- Fessenden R, Fessenden J. *Organik Kimya*. Brooks/Cole Publishers Company Grove, California 6th ed. Güneş Kitabevi Ltd Şti. 2001. s. 565,584.
- 131- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s. 33.
- 132- Ding FW, Jiang X. Correlation analysis of UV spectral data of some phenylhydrazones and semicarbazones by the dual-parameter equation. Observation of three types of behaviors of the $\lambda_{\max}$ values induced by the polar effects of substituents. *J Phys Org Chem* 1998; **11**: 809-818.
- 133- Gürsoy E. Yeni 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-asetik asid hidrazid hidrazonlarının sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2005).
- 134- Silverstein RM, Morrill TC, Bassler GC. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc; 1981. s.98.

- 135- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; s 147, 2005.
- 136- Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.253.
- 137- Silverstein RM, Morrill TC, Bassler GC. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc; 1981. s.125.
- 138- Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.265-266.
- 139- Geis U, Kiec-Kononowicz K, Müller CE. Benzylidene-Substituted Imidazo-thiazole, -thiazine and -thiazepine derivatives: A new class of Ligands for the benzodiazepine binding site of GABA_A receptors. *Sci Pharm* 1996; **64**: 383-390.
- 140- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005.s. 115.
- 141- Zhang L, Xu GC, Liu L, Liu GF, Jia DZ. Synthesis, characterization and crystal structure of 1-phenyl-3-methyl-4-(salicylidene hydrazide)-phenylethylene-pyrazolone-5. *J Chem Crystallogr* 2008; **38**:151-155.
- 142- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s.122.
- 143- İdem. *İbid*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s 152.
- 144- İdem. *İbid*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s. 109.
- 145- Holla BS, Sreenivasa S, Kalluraya B. Studies on Arylfuran derivatives-Part III. Synthesis and antibacterial properties of arylfurfurylidene-isatin- β -hydrazones and their Mannich bases. *Boll Chim Farmaceutico* 1994; **133**: 527-531.
- 146- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s. 112.
- 147- Hearn MJ, Chen MF, Cynamon MH, Wang' ondu R, Webster ER. Preparation and proprties of new antitubercular thioureas and thiosemicarbazides. *J Sulfur Chem* 2006; **27**: 149-164.
- 148- Monge A, I Aldana, Arrarás JA, Fernández Alvarez E. Synthesis of 3-amino-5H-1,2,3-triazino[5,4-b]indol-4-one. New compounds with blood platelet antiaggregation activity. *J Heterocycl Chem* 1991; **28**: 557-560.
- 149- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s. 239.
- 150- İdem. *İbid*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s. 241.

- 151- İdem. *İbid* .Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s. 276.
- 152- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 1380HSP-04-056.
- 153- NMRShiftDB web: <http://www.ebi.ac.uk/nmrshiftdb/nmrshiftdb> mol no. 10018673.
- 154- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 1285HSP-02-074.
- 155- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 667HSP-00-539.
- 156- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 5618HSP-00-939.
- 157- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 3376HSP-03-217.
- 158- Santos MRL, Carvalho MG, Braz-Filho R, Barreiro EJ. ¹H and ¹³C NMR of bioactive isochromanylacetylarylhydrazone derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry* 1998; **36**: 533-538.
- 159- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; 2005. s. 339.
- 160- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 1285CDS-00-223.
- 161- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 667CDS-05-184.
- 162- Pretsch E, Clerc T, Seibl J, Simon W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds: ¹³C-NMR, ¹H-NMR, IR, MS, UV/VIS. Chemical Laboratory Practice. Second Edition*. Berlin, Springer Verlag; s. 245, 1983.
- 163- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 5618CDS-04-401.
- 164- Gaston MA, Dias LRS, Freitas ACC, Miranda ALP, Barreiro EJ. Synthesis and analgesic properties of new 4-arylhydrazone 1-H pyrazole[3,4-b]pyridine derivatives. *Pharm Acta Helv* 1996; **71**: 213-219.
- 165- Todeschini AR, Miranda ALP, Silva KCM, Parrini SC, Barreiro EJ. Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *Eur J Med Chem* 1998; **33**: 189-199.
- 166- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi 3.baskı; s 397, 2005.
- 167- Kingston DGI, Tannenbaum HP, Baker GB, Dimmock JR, Taylor WG. Mass spectrometry of organic compounds. Part V. ¹ Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc* 1970; 2574-2577.
- 168- Ur F. Yeni 6-metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. *Yüksek Lisans Tezi* 2001.

- 169- Kasımoğulları BÖ. Bazı yeni imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin sentezleri ve yapılarının aydınlatılması. *Yüksek Lisans Tezi* 1999.
- 170- Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. *Yüksek Lisans Tezi* 2000.
- 171- Terzioğlu N. [4,5-Bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il]merkптоasetik asid hidrazid ve hidrazid-hidrazonların sentez ve spektral verileri. *Yüksek Lisans Tezi* 1992.
- 172- Günay NS. 3-Fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asid hidrazidinden türeyen hidrazonlar üzerinde çalışmalar. *Yüksek Lisans Tezi* 1995.
- 173- Dolatabadi B. [4-(4-Klorofenil)-5-(α -hidroksibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il] merkптоasetik asid etil esteri, hidrazidi ve hidrazid-hidrazonlarının sentez ve spektral verileri. *Yüksek Lisans Tezi* 1994.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	TUĞBA	Soyadı	ÖZKAN
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	23.05.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	25535161064
Email	tugbaoz.kan@hotmail.com	Tel	05354578519

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya ABD	-
Lisans	İstanbul Üniversitesi	2008
Lise	Kabataş Erkek Lisesi	2004

Yabancı Dilleri	Okuduğunuz Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	85.987	84.828	82.779

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Windows	Çok iyi
ACDLabs ChemsSketch	Çok iyi

Tebliğleri:

June 2010: Synthesis of 4-amino-2-hydroxy-N'-[(substitutedphenyl)methylidene]benzohydrazides as possible antituberculous drugs
Özkan T, Salman A. Third International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, June 9-12, 2010, Istanbul by Marmara University, Faculty of Pharmacy (Poster).

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Sinema, puzzle.