

EYLÜL 2017

DOKTORA- KİMYA

NURCAN KARAMAN

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PIPERİDİN-4-ON HALKASI İÇEREN YENİ HİDRAZON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİ**

KİMYA

DOKTORA TEZİ

NURCAN KARAMAN

EYLÜL 2017

**Piperidin-4-on Halkası İçeren Yeni Hidrazon Türevlerinin
Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri**

Gaziantep Üniversitesi

Kimya

Doktora Tezi

Danışman

Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Nurcan KARAMAN

Eylül 2017



© 2017 [Nurcan KARAMAN]

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

TezinAdı: Piperidin-4-on Halkası İçeren Yeni Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve
Biyolojik Aktiviteleri

Öğrencinin, Adı Soyadı: Nurcan KARAMAN

Tez Savunma Tarihi : 15/09/2017

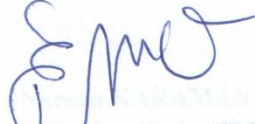
Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı


Prof. Dr. Ahmet Necmeddin YAZICI
FBE Müdürü

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

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


Prof. Dr. Emine Elçin EMRE
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak oy birliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

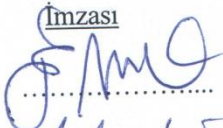
Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

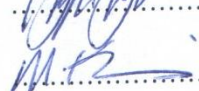
Doç. Dr. Alime Ebru AYDIN

Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

Doç. Dr. Muhammet KÖSE

İmzası






İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

Nurcan KARAMAN

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NEW HYDRAZONES DERIVATIVES BEARING PIPERIDINE-4-ONE RING

KARAMAN, Nurcan

Ph.D. in Chemistry Department

Supervisor: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

September 2017

261 pages

Natural and synthetic antioxidants can be used for many chronic diseases and some researchers report the relationship between antioxidant agents and anticholinesterase agents. Hydrazones and the piperidine ring containing compounds have also an important role in medicinal chemistry. According to these knowledge, this thesis was aimed at the synthesis of two novel series of hydrazones derived from ethyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate and 2,6-diphenylpiperidin-4-one. Compounds were obtained by condensing these piperidine containing ketones with benzoyl and benzene sulfonyl hydrazides. Physical and chemical properties of compounds have been characterized and reported. The synthesized compounds (1–36) were evaluated for their antioxidant capacity by using four complementary tests while the anticholinesterase activities was performed against acetylcholinesterase (AChE) and butrylcholinesterase (BChE) enzymes. In addition, cytotoxicity of the compounds was also screened. The results showed that, most of the compounds displayed very good antioxidant activities and IC_{50} values of the compounds were better than or competed with the standard antioxidants'. Compounds inhibit BChE better than AChE and among these compounds, compound **11** (IC_{50} : $35.30 \pm 1.11 \mu M$) inhibited BChE better than galantamine (IC_{50} : $46.03 \pm 0.14 \mu M$). We conclude that the compound **11** can be considered as potential BChE inhibitor. As a result, with good activities, the non-cytotoxic properties of the compounds brought them into prominence as a good candidate for anticholinesterase agents.

Keywords: Piperidine, Hydrazone, Anticholinesterase activity, Antioxidant activity.

ÖZET

PİPERİDİN-4-ON HALKASI İÇEREN YENİ HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

KARAMAN, Nurcan

Doktora Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Emine Elçin EMRE

Eylül 2017

261 sayfa

Doğal ve sentetik antioksidan ajanlar birçok kronik rahatsızlığa karşı kullanılabilirler ve bazı araştırmacılar literatürde antioksidan ajanlarla antikolinesteraz ajanlar arasındaki ilişkiyi raporlamışlardır. Ayrıca, hidrazonlar ve piperidin halkası içeren bileşiklerin medisinale kimyada önemli bir yeri vardır. Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada etil 4-oksopiperidin-1-karboksilat and 2,6-difenilpiperidin-4-on bileşiklerinden türeyen iki seri yeni hidrazonun sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bileşikler, piperidin içeren ketonlarla benzoil hidrazitler ve benzen sülfonil hidrazitlerin birleştirilmesiyle elde edilmişlerdir. Bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri karakterize edilmiş ve raporlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin (1–36) dört farklı testle antioksidan özellikleri incelenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri de asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) enzimlerine karşı gerçekleştirilmiştir. Bunların yanında, bileşiklerin sitotoksik etkileri de incelenmiştir. Sonuçlar bileşiklerin çok iyi antioksidan aktivite sergilediklerini ve bileşiklerin IC_{50} değerlerinin standart antioksidanlarınkinden daha iyi veya yarışabilir düzeyde olduğunu göstermiştir. Bileşikler arasında, bileşik 11 (IC_{50} : $35.30 \pm 1.11 \mu M$) BChE enzimini, galantaminden (IC_{50} : $46.03 \pm 0.14 \mu M$) daha iyi inhibe etmektedir. Dolayısıyla bileşik 11' in potansiyel BChE inhibitörü olarak düşünülebileceği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, iyi aktiviteler ve sitotoksik olmayan özellikleriyle öne çıkan bileşikler, iyi bir antikolinesteraz ajan adayı olarak önem kazanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Piperidin, Hidrazon, Antikolinesteraz aktivite, Antioksidan aktivite.

Sayın URAL ve Hasan KARAMAN'a saygı ve sevgilerimle

(nur içinde yatsınlar...)

TÜM AİLEME ithafen,

TEŞEKKÜR

*En başta tez sürem boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen; enerji kaynağım, tez hocam sayın **Prof. Dr. Emine Elçin EMRE** hocama,*

*Tez dönemim boyunca beni destekleyen sayın hocalarım, **Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN** ve **Doç. Dr. Alime Ebru AYDIN**'a,*

*Sentezlemiş olduğum maddelerin biyolojik aktivite özellikleriyle ilgili desteklerini esirgemeyen sayın **Prof. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU**, **Doç. Dr. Miriş DİKMEN**, **Doç. Dr. Mehmet ÖZTÜRK**, **Öğr. Gör. Dr. Yusuf SİCAK** hocalarıma,*

*NMR analizlerinde desteklerinden dolayı sayın **Öğr. Gör. Seda AKTAR** hocama,*

*Yayınlarımda emeği geçen moleküler modelleme konusunda desteklerinden dolayı sayın **Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK** ve **Yrd. Doç. Dr. Berna ÇATIKKAŞ** hocalarıma,*

Bu dönemde destekleriyle beni yalnız bırakmayan bölüm hocalarım ve iş arkadaşlarıma,

Finansal desteğinden dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (FEF.11.03),

*Bu dönem boyunca bütün kaprislerimi çekmekle birlikte destekleri ve varlıklarıyla bana hep huzur veren dostlarım **Süheyla TULUMBACI**, **Sinan GÜVEN**, **Özgür BEKTAŞ**, **Nuray ERCELEP**, **Esra PINARDAĞ** ve **Dilek BÜYÜKBEŞE**'ye,*

*Belki de zaman zaman ihmal ettiğim ama sevgileri ve destekleriyle beni hep mutlu eden ailem hayat sebeplerim **Yurdanur CANGÜR**, **Remziye URAL**, **Şerife KARAMAN**, **Nihat**, **Fatma** ve **Burak URAL**, **Serhan**, **Nuray**, **Başar** ve **Öykü TÜREDİ**'ye,*

*Hayat sebeplerim, **Orkun** ve **Ela KARAMAN**'a,*

Teşekkürlerimi Sunarım...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ABSTRACT.....	viii
ÖZET	viii
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xv
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	xxiii
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.....	4
KAYNAK ÖZETLERİ.....	4
2.1. Alzheimer Hastalığı ve Tedaviye Yönelik İlaçlar	4
2.2. Antioksidant Aktivite	14
2.3. Piperidin Halkasının Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri	20
2.4. Benzoil ve Sülfonil Hidrazonların Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri.....	32
BÖLÜM 3.....	45
MATERYAL ve YÖNTEMLER	45
3.1. MATERYALLER.....	45
3.1.1. Kullanılan Sarf Malzemeler	45
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	45
3.2. YÖNTEMLER.....	46
3.2.1. Sentez Yöntemleri	46
3.2.1.1. 2,6-Difenilpiperidin-4-on (II) sentezi.....	46
3.2.1.2. Sübstitübenzoilhidrazit (IV) sentezi.....	46
3.2.1.3. 4-Sübstitüefenilsülfonilhidrazit (V) sentezi.....	47

3.2.1.4. Etil 4-(2-(4-sübstitübenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (1–9) ve 4-Sübstitüe-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzoilhidrazit (10–19) sentezi.....	47
3.2.1.5. Etil 4-(2-(4-sübstitüefenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (20–27) ve 4-Sübstitüe-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzensulfonilhidrazit (28–36)sentezi.....	48
3.2.2. Analiz Yöntemleri.....	50
3.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi.....	50
3.2.2.2. Erime Noktası Tayini.....	50
3.2.2.3. Elemental Analiz (C, H, N, S Tayini).....	50
3.2.2.4. İnfrared Spektroskopisi.....	51
3.2.2.5. NMR Spektroskopisi	51
3.2.2.6. Kütle Spektroskopisi	51
3.2.3. Biyolojik Aktivite Yöntemleri	51
3.2.3.1. β -karoten-linoleik asit renk açılım aktivitesi yöntemi.....	51
3.2.3.2. DPPH SERbest Radikali Giderim Aktivite Yöntemi.....	52
3.2.3.3. ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivite Yöntemi.....	53
3.2.3.4. CUPRAC Aktivite Yöntemi (Cu (II) İyonu İndirgeme Gücü...)	53
3.2.3.5. Asetilkolinesteraz Aktivite Yöntemi	53
3.2.3.6. Bütirilkolinesteraz Aktivite Yöntemi	54
3.2.3.7. İstatistik Hesaplamalar.....	54
BÖLÜM 4.....	55
BULGULAR	55
4.1. Sentezlenen Bileşikler	56
4.1.1. 2,6-difenil piperidin 4-on (II)	56
4.1.2. Etil 4-(2-(4-klorobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (1).....	57
4.1.3. Etil 4-(2-(4-florobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (2).....	58
4.1.4. Etil 4-(2-(4-metoksibenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (3)	59
4.1.5. Etil 4-(2-(4-metilbenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (4)	60
4.1.6. Etil 4-(2-(4-triflorometilbenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (5).....	61
4.1.7. Etil 4-(2-(4-nitrobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (6).....	62
4.1.8. Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (7)	63

4.1.9. Etil 4-(2-(2-floro-4-triflorobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (8).....	65
4.1.10. Etil 4-(2-(2-triflorometil-4-florobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (9)	66
4.1.11. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzohidrazit (10)	67
4.1.12. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-klorobenzohidrazit (11)	68
4.1.13. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-florobenzohidrazit (12)	69
4.1.14. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metoksibenzohidrazit (13)....	71
4.1.15. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metilbenzohidrazit (14).....	72
4.1.16. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-triflorometilbenzohidrazit (15)	73
4.1.17. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-nitrobenzohidrazit (16)	74
4.1.18. 1-(2,4-Dinitrofenil)-2-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)hidrazin (17)	75
4.1.19. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)- 2-floro-4-(triflorometil)benzohidrazit (18).....	77
4.1.20. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4(triflorometil)-2-florobenzohidrazit (19)	78
4.1.21. Etil 4-(2-(4-bromofenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (20)	79
4.1.22. Etil 4-(2-(4-klorofenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (21)	80
4.1.23. Etil 4-(2-(4-florofenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (22)	82
4.1.24. Etil 4-(2-(4-metoksifenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (23)	83
4.1.25. Etil 4-(2-(4-triflorometoksifenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (24)	84
4.1.26. Etil 4-(2-(4-metilfenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (25)	85
4.1.27. Etil 4-(2-(4-triflorometilfenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (26)	86
4.1.28. Etil 4-(2-(4-nitrofenilsulfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (27)	87
4.1.29. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzensulfonohidrazit (28)	88

4.1.30. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-bromobenzenesülfono hidrazit (29)	89
4.1.31. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-klorobenzenesülfonohidrazit (30)	91
4.1.32. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-florobenzenesülfonohidrazit (31)	92
4.1.33. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metoksibenzenesülfono hidrazit (32)	93
4.1.34. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4- triflorometoksibenzenesülfonohidrazit (33).....	94
4.1.35. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metilbenzenesülfonohidrazit (34)	95
4.1.36. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4- triflorometilbenzenesülfonohidrazit (35).....	97
4.1.37. <i>N'</i> -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-nitrobenzenesülfonohidrazit (36)	98
BÖLÜM 5.....	100
TARTIŞMA ve SONUÇ	100
5.1. Bileşiklerin Sentezi	100
5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu	114
5.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri	114
5.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin IR sonuçlarının Değerlendirilmesi	117
5.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin NMR spektrumlarının Değerlendirilmesi	122
5.2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR spektrumlarının Değerlendirilmesi	122
5.2.3.2. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR spektrumlarının Değerlendirilmesi	146
5.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi	156
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	163
5.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	163
5.3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antikolinesteraz Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	166

SONUÇ ve ÖNERİLER.....	169
KAYNAKLAR	172
EKLER.....	185
ÖZGEÇMİŞ	259



TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa

Tablo 5. 1 2,6-difenil piperidin-4-on sentez koşulları ve verimleri	104
Tablo 5. 2 Bileşiklerin (1–36) verimleri	114
Tablo 5. 3 Sentezlenen benzoil hidrazon bileşiklerin (1–19) fiziksel özellikleri	115
Tablo 5. 4 Sentezlenen sülfonil hidrazon bileşiklerin (20–36) fiziksel özellikleri	116
Tablo 5. 5 Bileşiklerin (1–36) elemental analiz sonuçları	117
Tablo 5. 6 Bileşik 1–19 için tespit edilen IR verileri	119
Tablo 5. 7 Bileşik 20–36 için tespit edilen IR verileri	121
Tablo 5. 8 Bileşik 1–9 için tespit edilen ¹ H NMR verileri	142
Tablo 5. 9 Bileşik 10–19 için tespit edilen ¹ H NMR verileri	143
Tablo 5. 10 Bileşik 20–27 için tespit edilen ¹ H NMR verileri	144
Tablo 5. 11 Bileşik 28–36 için tespit edilen ¹ H NMR verileri	145
Tablo 5. 12 Bileşik 1–9 için tespit edilen ¹³ C NMR verileri	152
Tablo 5. 13 Bileşik 10–19 için tespit edilen ¹³ C NMR verileri	153
Tablo 5. 14 Bileşik 20–27 için tespit edilen ¹³ C NMR verileri	154
Tablo 5. 15 Bileşik 28–36 için tespit edilen ¹³ C NMR verileri	155
Tablo 5. 16 Bileşiklerin (1–36) antioksidan aktivite değerleri	164
Tablo 5. 17 Bileşiklerin (1–36) kolinesteraz aktivite değerleri.....	167

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1 Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	5
Şekil 2. 2 DPPH radikali ve ABTS bileşiğinin şekli	16
Şekil 2. 3 Diels-Alder reaksiyonu sonucu 2,6-disüstitüe-4-piperidon halkalarının sentez şeması.....	21
Şekil 3. 1 2,6-Difenilpiperidin-4-on (II) sentez yöntemi	46
Şekil 3. 2 Süstitübenzoilhidrazit (IV) sentez yöntemi.....	47
Şekil 3. 3 4-Süstitüfenilsülfonilhidrazit (V) sentez yöntemi	47
Şekil 3. 4 Etil 4-(2-(4-süstitübenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (1-9) sentez yöntemi.....	48
Şekil 3. 5 4-Süstitü-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzoilhidrazit (10-19) sentez yöntemi.....	48
Şekil 3. 6 Etil 4-(2-(4-süstitüfenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1- karboksilat (20-27) sentez yöntemi.....	49
Şekil 3. 7 4-Süstitü-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzensülfonil hidrazit (28-36)sentez yöntemi.....	49
Şekil 4. 1 Benzoil hidrazonların (1-19) numaralandırılması ve harflendirilmesi.....	55
Şekil 4. 2 Sülfonil hidrazonların (20-36) numaralandırılması ve harflendirilmesi.....	566
Şekil 5. 1 Genel Sentez Şeması. Şartlar: (a) NaOH; (b) NH ₂ NH ₂ , CH ₃ OH, Δ; (c) C ₂ H ₅ OH, Δ; (d) C ₂ H ₅ OH, L-proline, oda sıcaklığı (e) DCM, oda sıcaklığı.....	101
Şekil 5. 2 2,6-Difenilpiperidin-4-on sentezi reaksiyon mekanizması.....	103
Şekil 5. 3 2,6-Difenilpiperidin-4-on sentezi L-prolin katalizli reaksiyon mekanizması.....	105
Şekil 5. 4 2,6-Difenilpiperidin-4-on kütle spektrumu	106
Şekil 5. 5 1,2-bis(etil piperidin-4-iliden-1-karboksilat)hidrazin ve 1,2-bis (2,6-difenilpiperidin-4-iliden)hidrazin bileşiğinin kimyasal formülü.....	107

Şekil 5. 6 1,2-bis(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)hidrazin(—) ve 2,6-difenil piperidin-4-on (—) bileşiklerinin IR spektrumu.	107
Şekil 5. 7 Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat bileşiğinin kimyasal formülü	108
Şekil 5. 8 Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (—), etil 4-okso-piperidin 1-karboksilat (—), 2,4-dinitro fenil hidrazin (—) bileşiklerinin karşılaştırılmış IR spektrumu 1	109
Şekil 5. 9 Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (—), etil 4-okso-piperidin 1-karboksilat (—), 2,4-dinitro fenil hidrazin (—) bileşiklerinin karşılaştırılmış IR spektrumu 2	109
Şekil 5. 10 Benzoil hidrazit sentezi reaksiyon mekanizması.....	110
Şekil 5. 11 Sülfonil hidrazit sentezi reaksiyon mekanizması	110
Şekil 5. 12 Benzoil Hidrazonların Genel Sentez Şeması	111
Şekil 5. 13 Benzoil hidrazon sentezi reaksiyon mekanizması.....	112
Şekil 5. 14 Sülfonil Hidrazonların Genel Sentez Şeması.....	113
Şekil 5. 15 Sülfonil hidrazon sentezi reaksiyon mekanizması	113
Şekil 5. 16 Benzoil hidrazonların (1–19) tespit edilen IR gerilme bantları ...	118
Şekil 5. 17 Benzen sülfonil hidrazonların (20–36)tespit edilen IR gerilme bantları	120
Şekil 5. 18 Bileşik 31'in COSY spektrumu.....	123
Şekil 5. 19 Bileşik 11'e ait NOESY spektrumu.....	123
Şekil 5. 20 Bileşik 11'e ait ROESY spektrumu	124
Şekil 5. 21 Bileşik 31'in HETCOR spektrumu	125
Şekil 5. 22 Bileşik 18'e ait HSQC spektrumu	125
Şekil 5. 23 Bileşik 18'e ait HMBC spektrumu	126
Şekil 5. 24 Bileşik 31'in ¹ H NMR spektrumu (alifatik bölge).	126
Şekil 5. 25 Bileşik 31'in ¹ H NMR spektrumu (aromatik bölge).....	127
Şekil 5. 26 Bileşik 1'e ait NOESY spektrumu.....	128
Şekil 5. 27 Bileşik 1'e ait ROESY spektrumu	129
Şekil 5. 28 Bileşik 31'e ait NOESY spektrumu.....	130
Şekil 5. 29 Bileşik 31'e ait ROESY spektrumu	130
Şekil 5. 30 Benzoil hidrazon (1–9) protonlarının ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri	132

Şekil 5. 31 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu (alifatik bölge)	133
Şekil 5. 32 Benzoil hidrazon (10–19) protonlarının ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	134
Şekil 5. 33 Murty ve arkadaşlarının sentezledikleri sübstitüe benzoil hidrazitlere ait ^1H NMR kimyasal kayma değerleri.....	134
Şekil 5. 34 Husain ve arkadaşlarının sentezledikleri benzoil hidrazitlere ait ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	135
Şekil 5. 35 Bileşik 22'e ait NOESY spektrumu.....	136
Şekil 5. 36 Bileşik 22'e ait ROESY spektrumu	136
Şekil 5. 37 Bileşik 22'ün ^1H NMR spektrumu (alifatik bölge)	137
Şekil 5. 38 Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu (aromatik bölge)	138
Şekil 5. 39 Benzen sülfonil hidrazon (20–28) protonlarının ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	138
Şekil 5. 40 Benzen sülfonil hidrazon (29–36) protonlarının ^1H NMR kimyasal kayma değerleri	139
Şekil 5. 41 Backes ve arkadaşlarının sübstitüe sülfonil hidrazonlar için elde ettikleri ^1H NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri	140
Şekil 5. 42 Kumar ve arkadaşlarının sentezledikleri bileşikler için raporladıkları ^1H NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri...	141
Şekil 5. 43 Benzoil hidrazon (1–9) protonlarının ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	146
Şekil 5. 44 Bileşik 4'e ait HSQC spektrumu	147
Şekil 5. 45 Benzoil hidrazon (10–19) protonlarının ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	148
Şekil 5. 46 Murty ve arkadaşlarının sentezledikleri benzoil hidrazitler için raporladıkları ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	149
Şekil 5. 47 Sülfonil hidrazon (20–27) protonlarının ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	149
Şekil 5. 48 Sülfonil hidrazon (28–36) protonlarının ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	151
Şekil 5. 49 Bileşiklerin parçalanma yolları	157
Şekil 5. 50 Bileşik 1'in öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri	158
Şekil 5. 51 Bileşik 16'nın öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri	159

Şekil 5. 52 Bileşik 13' ün öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri	160
Şekil 5. 53 Bileşik 21'in öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri	161
Şekil 5. 54 Bileşik 36'nın öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri	162
Şekil 5. 55 Antioksidan aktivite pozitif standartları.....	163
EK 1 Bileşik II'nin IR spektrumu	185
EK 2 Bileşik II'nin ¹ H NMR spektrumu	185
EK 3 Bileşik 1'in IR spektrumu.....	186
EK 4 Bileşik 2'nin IR spektrumu	186
EK 5 Bileşik 3'ün IR spektrumu	187
EK 6 Bileşik 4'ün IR spektrumu	187
EK 7 Bileşik 5'in IR spektrumu.....	188
EK 8 Bileşik 6'nın IR spektrumu	188
EK 9 Bileşik 7'nin IR spektrumu	189
EK 10 Bileşik 8'in IR spektrumu.....	189
EK 11 Bileşik 9'un IR spektrumu	190
EK 12 Bileşik 10'un IR spektrumu	190
EK 13 Bileşik 11'in IR spektrumu.....	191
EK 14 Bileşik 12'nin IR spektrumu	191
EK 15 Bileşik 13'ün IR spektrumu	192
EK 16 Bileşik 14'ün IR spektrumu	192
EK 17 Bileşik 15'in IR spektrumu.....	193
EK 18 Bileşik 16'nın IR spektrumu	193
EK 19 Bileşik 17'nin IR spektrumu	194
EK 20 Bileşik 18'in IR spektrumu.....	194
EK 21 Bileşik 19'un IR spektrumu	195
EK 22 Bileşik 20'nin IR spektrumu	195
EK 23 Bileşik 21'in IR spektrumu.....	196
EK 24 Bileşik 22'nin IR spektrumu	196

EK 25 Bileşik 23'ün IR spektrumu	197
EK 26 Bileşik 24'ün IR spektrumu	197
EK 27 Bileşik 25'in IR spektrumu.....	198
EK 28 Bileşik 26'nın IR spektrumu	198
EK 29 Bileşik 27'nin IR spektrumu	199
EK 30 Bileşik 28'in IR spektrumu.....	199
EK 31 Bileşik 29'un IR spektrumu	200
EK 32 Bileşik 30'un IR spektrumu	200
EK 33 Bileşik 31'in IR spektrumu.....	201
EK 34 Bileşik 32'nin IR spektrumu	201
EK 35 Bileşik 33'ün IR spektrumu	202
EK 36 Bileşik 34'ün IR spektrumu	202
EK 37 Bileşik 35'in IR spektrumu.....	203
EK 38 Bileşik 36'nın IR spektrumu	203
EK 39 Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu	204
EK 40 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu	204
EK 41 Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu	205
EK 42 Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu	205
EK 43 Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu	206
EK 44 Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu	206
EK 45 Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu	207
EK 46 Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu	207
EK 47 Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu	208
EK 48 Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu	208
EK 49 Bileşik 11'in ¹ H NMR spektrumu	209
EK 50 Bileşik 12'nin ¹ H NMR spektrumu	209
EK 51 Bileşik 13'ün ¹ H NMR spektrumu	210
EK 52 Bileşik 14'ün ¹ H NMR spektrumu	210
EK 53 Bileşik 15'in ¹ H NMR spektrumu	211
EK 54 Bileşik 16'nın ¹ H NMR spektrumu	211
EK 55 Bileşik 17'nin ¹ H NMR spektrumu	212

EK 56 Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu	212
EK 57 Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu	213
EK 58 Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu (çözücü: CDCl_3).....	213
EK 59 Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu (çözücü: $\text{DMSO}-d_6$)	214
EK 60 Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu	214
EK 61 Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu	215
EK 62 Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu	215
EK 63 Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu	216
EK 64 Bileşik 25'in ^1H NMR spektrumu	216
EK 65 Bileşik 26'nın ^1H NMR spektrumu	217
EK 66 Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu	217
EK 67 Bileşik 28'in ^1H NMR spektrumu	218
EK 68 Bileşik 29'un ^1H NMR spektrumu	218
EK 69 Bileşik 30'un ^1H NMR spektrumu	219
EK 70 Bileşik 31'in ^1H NMR spektrumu	219
EK 71 Bileşik 32'nin ^1H NMR spektrumu	220
EK 72 Bileşik 33'ün ^1H NMR spektrumu	220
EK 73 Bileşik 34'ün ^1H NMR spektrumu	221
EK 74 Bileşik 35'in ^1H NMR spektrumu	221
EK 75 Bileşik 36'nın ^1H NMR spektrumu	222
EK 76 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu.....	222
EK 77 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu	223
EK 78 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu	223
EK 79 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu	224
EK 80 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu.....	224
EK 81 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu	225
EK 82 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu	225
EK 83 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu.....	226
EK 84 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu	226
EK 85 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu	227
EK 86 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu.....	227

EK 87 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu	228
EK 88 Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu	228
EK 89 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu	229
EK 90 Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektrumu.....	229
EK 91 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu	230
EK 92 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu	230
EK 93 Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu.....	231
EK 94 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu	231
EK 95 Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu	232
EK 96 Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu.....	232
EK 97 Bileşik 22'nin ^{13}C NMR spektrumu	233
EK 98 Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu	233
EK 99 Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu	234
EK 100 Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu.....	234
EK 101 Bileşik 26'nın ^{13}C NMR spektrumu	235
EK 102 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu	235
EK 103 Bileşik 28'in ^{13}C NMR spektrumu.....	236
EK 104 Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu	236
EK 105 Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu	237
EK 106 Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu.....	237
EK 107 Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu	238
EK 108 Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu	238
EK 109 Bileşik 34'ün ^{13}C NMR spektrumu	239
EK 110 Bileşik 35'in ^{13}C NMR spektrumu.....	239
EK 111 Bileşik 36'nın ^{13}C NMR spektrumu	240
EK 112 Bileşik 1'in kütle spektrumu.....	240
EK 113 Bileşik 2'nin kütle spektrumu	241
EK 114 Bileşik 3'ün kütle spektrumu	241
EK 115 Bileşik 4'ün kütle spektrumu	242
EK 116 Bileşik 5'in kütle spektrumu.....	242
EK 117 Bileşik 6'nın kütle spektrumu	243

EK 118 Bileşik 7'nin kütle spektrumu	243
EK 119 Bileşik 8'in kütle spektrumu.....	244
EK 120 Bileşik 9'un kütle spektrumu	244
EK 121 Bileşik 10'un kütle spektrumu	245
EK 122 Bileşik 11'in kütle spektrumu.....	245
EK 123 Bileşik 12'nin kütle spektrumu	246
EK 124 Bileşik 13'ün kütle spektrumu	246
EK 125 Bileşik 14'ün kütle spektrumu	247
EK 126 Bileşik 15'in kütle spektrumu.....	247
EK 127 Bileşik 16'nın kütle spektrumu	248
EK 128 Bileşik 17'nin kütle spektrumu	248
EK 129 Bileşik 18'in kütle spektrumu.....	249
EK 130 Bileşik 19'un kütle spektrumu	249
EK 131 Bileşik 20'nin kütle spektrumu	250
EK 132 Bileşik 21'in kütle spektrumu.....	250
EK 133 Bileşik 22'nin kütle spektrumu	251
EK 134 Bileşik 23'ün kütle spektrumu	251
EK 135 Bileşik 24'ün kütle spektrumu	252
EK 136 Bileşik 25'in kütle spektrumu.....	252
EK 137 Bileşik 26'nın kütle spektrumu	253
EK 138 Bileşik 27'nin kütle spektrumu	253
EK 139 Bileşik 28'in kütle spektrumu.....	254
EK 140 Bileşik 29'un kütle spektrumu	254
EK 141 Bileşik 30'un kütle spektrumu	255
EK 142 Bileşik 31'in kütle spektrumu.....	255
EK 143 Bileşik 32'nin kütle spektrumu	256
EK 144 Bileşik 33'ün kütle spektrumu	256
EK 145 Bileşik 34'ün kütle spektrumu	257
EK 146 Bileşik 35'in kütle spektrumu.....	257
EK 147 Bileşik 36'nın kütle spektrumu	258

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

1. Simgeler

μM	Mikromolar
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad derece
cm^3	Santimetreküp
g	Gram
J	Etkileşme sabiti
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol

2. Kısaltmalar

^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
CDCl_3	Döterokloroform
dk.	Dakika
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)

DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
DMSO- <i>d</i> ₆	Döterodimetilsülfoksit
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
FT IR	Fourier transform infrared
Δ	ısı
Hz	Hertz
IC ₅₀	Yüzde elli inhibisyona neden olan konsantrasyon
<i>In vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşul
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
m	Multiplet
Me	Metil
MW	Mikrodalga ışıını
ppm	Milyonda bir
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet
q	Kuvartet
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Tetrametilsilan
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
ROESY	Rotating-frame nuclear overhauser effect spectroscopy
COSY	Correlation spectroscopy
HETCOR	Heteronuclear correlation spectroscopy
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation
MS	Mass (Kütle) Spektroskopisi

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı, 1907 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmış bir hastalıktır. Alzheimer's Disease International tarafından 2016 yılında yayınlanan raporda dünya çapında 47 milyon insanın Alzheimer hastalığıyla mücadele ettiği ve bu rakamın 2050 yılında 131 milyonu geçebileceği belirtilmiştir. Tedavi maliyeti en yüksek hastalıklardan biri olan Alzheimer hastalığı için dünya çapında tahmin edilen toplam harcamanın 818 milyon dolar olduğu ve bu değerin 2018 yılında 1 trilyon doları bulacağı tahmin ediliyor [1]. Uzun süredir bilinen bir rahatsızlık olmasına rağmen ortaya çıkma sebebi henüz tam olarak belirlenememiş ve halen hastalığı sonlandırabilecek bir tedavi bulunamamıştır. Dolayısıyla da, hasta sayısının artmasıyla tedavi masrafları ciddi yük getirmektedir. Hastalık için kullanılan ilaçlar bulunmakla birlikte bu ilaçlar tedavi amaçlı değil sadece hastalığın etkilerini gidermek ve seyrini yavaşlatmak amaçlı kullanılmaktadır. Araştırmacıların hastalıkla ilgili elde ettiği bazı bulgular olmasına rağmen henüz kesin bir mekanizma ortaya konulamamıştır. Bu sebeplerden kaynaklı ihtiyaçları gidermek amaçlı dünyadaki birçok araştırma merkezi Alzheimer ve tedavisi üzerine çalışmalar yürütmektedir. Hastalığın sebeplerini ortadan kaldırabilecek veya da semptomlarını yavaşlatabilecek daha iyi ilaçlara ihtiyaç vardır.

Serbest radikal içeren reaktif oksijen türlerinin biyolojik sistemlerin işleminde önemli rolleri vardır. Reaktif oksijen türleri fazla üretildiğinde içerdikleri serbest radikaller yüzünden istenmeyen zincir reaksiyonlar başlar.

Bu da hücrelerde oksidatif strese sebep olur. Bu durum hücrelerde dolayısıyla da dokular ve organlarda hasara sebep olur. Kanser, kalp hastalıkları, beyin ve sinir sisteminde aksaklıklar gibi problemlerle sonuçlanabilir. Doğal ve sentetik antioksidanlar serbest radikalleri deaktive edip oksidasyonu inhibe ederler. Böylelikle de vücudu birçok kronik rahatsızlığa karşı korurlar. Bu hastalıklardan biri de Alzheimer hastalığıdır. Antioksidanların düzenli kullanımı Alzheimer hastalığının seyrinde yavaşlama sağlamış ve nöron yıkımlarını engellemiştir [2-6].

Tedavide kullanılan ilaçların hemen hiç biri ideal özelliğe sahip olmadığından anti Alzheimer ilaç tasarımıdaki temel hedef; hastalığı tedavi edebilecek ya da geriletebilecek yeni ilaç molekülleri tasarlamak veya kullanılan ilaçtan daha güçlü, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş ilaç olarak kullanılabilen bileşikler geliştirmektir.

Bu tez kapsamında Alzheimer hastalığı hedef alınmış, moleküller tasarlanırken kullanılan ilaçların yapıları incelenmiş aynı zamanda literatürde kayıtlı yüksek farmakolojik aktivite gösteren gruplar düşünülmüştür. Piperidin halkası ile hidrazon fonksiyonel grubunun aynı yapı içerisinde bulunmasının sentezlenen bileşiklerin aktivitesi üzerine olumlu etki yapacağı düşünülmüştür. Bu bağlamda 36 tane orijinal bileşik sentezlenerek, yapıları aydınlatılmış ve bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, β -karoten-linoleik asit testi, DPPH serbest radikal giderim yöntemi, ABTS katyon radikal giderim yöntemi ve CUPRAC yöntemi olmak üzere dört farklı yöntem ile tespit edilirken; asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibisyonları incelenerek Alzheimer hastalığına yönelik kullanılabilirlikleri tespit edilmiştir. Bu yapıların aynı zamanda antikanser ve antimikrobiyal aktivite gösterebileceği de bilinmektedir. Bu tez konusundan türeyen makalemizde de belirtildiği üzere bileşiklerin antikanser aktivitesi de

incelenmiştir [7]. Bileşiklerin A549 akciğer kanser hücreleri üzerinde çok etkili olmamalarına rağmen normal hücrelere zarar vermedikleri görülmüştür. Bu sonuç bileşiklerin nonsitotoksik özellikleri sayesinde ilaç olarak değerlendirilebileceklerinin mesajını vermektedir.



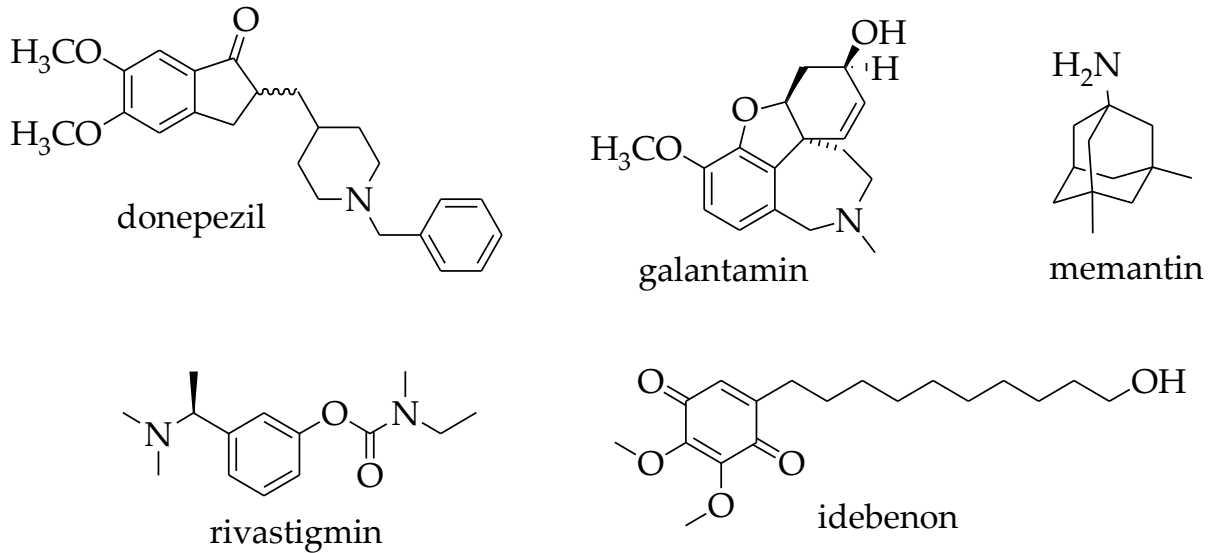
BÖLÜM 2

KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Alzheimer Hastalığı ve Tedaviye Yönelik İlaçlar

Alzheimer hastalığı unutkanlık, günlük işleri yapmada zorlanma ve davranış değişiklikleriyle başlayan nörolojik bir rahatsızlıktır. Hastalığın başlangıcında sadece beynin hafızayla ilgili bölgelerinde yıkımlar olurken zamanla beynin diğer bölgelerinde de nöron yıkımları olur ve hasta sonunda bakıma muhtaç duruma gelir. Hastanın başka ciddi sağlık problemi yoksa bile beyin fonksiyonlarındaki azalma ölümle sonuçlanır. Alzheimer hastalığının seyri bu şekilde iken sebep olan nedenler ile oluşmasına ve ilerlemesine sebep olan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Asetilkolin seviyesinde azalma, β -amiloit proteinlerin agregasyonunun, oksidatif stresin ve metal iyon miktarının artışı Alzheimer hastalarında tespit edilen bulgulardır. Araştırmacılar Alzheimer hastalarında, vücutta birçok organda görev yapan bir nörotransmitter olan asetilkolin miktarında azalma gözlemiştir. Bunun da asetilkolinin hidrolizinde görev alan kolinesteraz enzimlerinin miktarlarının artması sonucu olduğu düşünülmektedir. Buradaki yaklaşım asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz inhibitörlerinin sentezlenmesi şeklindedir. Ayrıca hastalarda β -amiloit proteinlerin agregasyonunun artışı da gözleendiğinden bu mekanizma üzerinden de çalışmalar yürütülmüştür [8, 9]. Amiloitin öncü proteini β - ve γ -sekretaz enzimleriyle parçalanarak β -amiloitleri ($A\beta$) oluştururlar. Sağlıklı insan metabolizmasında üretilen monomerik β -amiloit proteinler Alzheimer hastalarında oligomerik amiloit fibriller oluştururlar. Bunlar da birleşerek nörofibril yumak ve amiloit plakları oluştururlar [10-12]. Burada ise yaklaşım,

monomerik β -amiloit oluşumunda rol alan β - ve γ -sekrataz enzimlerini inhibe edebilecek ajanların veya β -amiloitlerin polimerleşmesini inhibe edebilecek ajanların bulunması üzerinedir. Oksidatif stres ise nöron bozulmasına ve ölmesine sebep olduğundan birçok antioksidan ilaç hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır [13]. Hastaların beyinlerinde artan metal iyonları konsantrasyonu da bir başka dikkat edilmesi gereken noktadır. Bu metallerin amiloit β agregasyonunu tetiklediği düşünülmektedir. Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar tarafından tedaviye yönelik ilaçlar tasarlanmıştır. Bunlardan birçoğu donepezil [14], rivastigmin [15], ve galantamin [3] gibi asetilkolinesteraz inhibitörü olarak etki eden ilaçlardır (Şekil 1). Memantin [3] gibi beyindeki dejeneratif sürece katkıda bulunan N-metil-D-aspartat-reseptör (NMDA reseptör) gibi bazı reseptörlerin antagonistleri de hastalarda kullanılmaktadır. İdebenon ve ginkgo glikozitleri gibi antioksidanlar kullanılmaktadır. İdebenonun etkisi nöronal transmisyonu düzenlemesiyle açıklanmaktadır (Şekil 2.1).

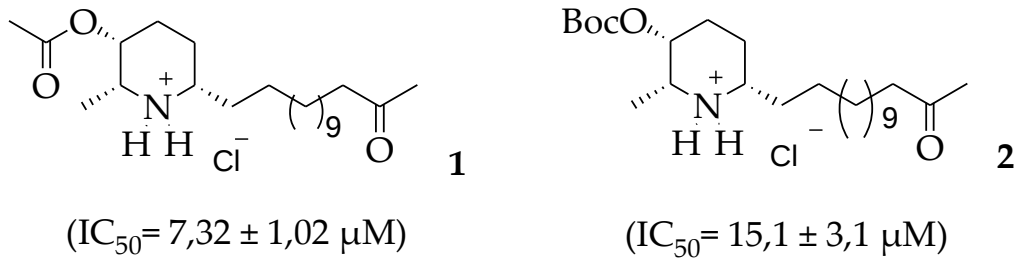


Şekil 2. 1 Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Tedavide kullanılan ilaçlar tamamen hastalığın etkilerini gidermek ve seyrini yavaşlatmak amaçlı kullanılmaktadır ancak aralarında henüz hastalığı sonlandırabilen bir ilaç bulunmamaktadır. Bu yüzden dünyadaki birçok araştırma merkezi Alzheimer ve tedavisi üzerine çalışmalar yürütmektedir. Tedavide kullanılabilecek ya da semptomları yavaşlatmak amaçlı daha iyi ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Alzheimer hastalığı için ilaç tasarımındaki temel hedef, hastalığın belirtilerini yok etmekle birlikte hastalığın kendisini de tedavi etmekte kullanılabilecek güçlü, toksisitesi ve yan etkileri en aza indirilmiş, yeni ilaç molekülleri tasarlayıp geliştirmek olmalıdır [7, 16-26].

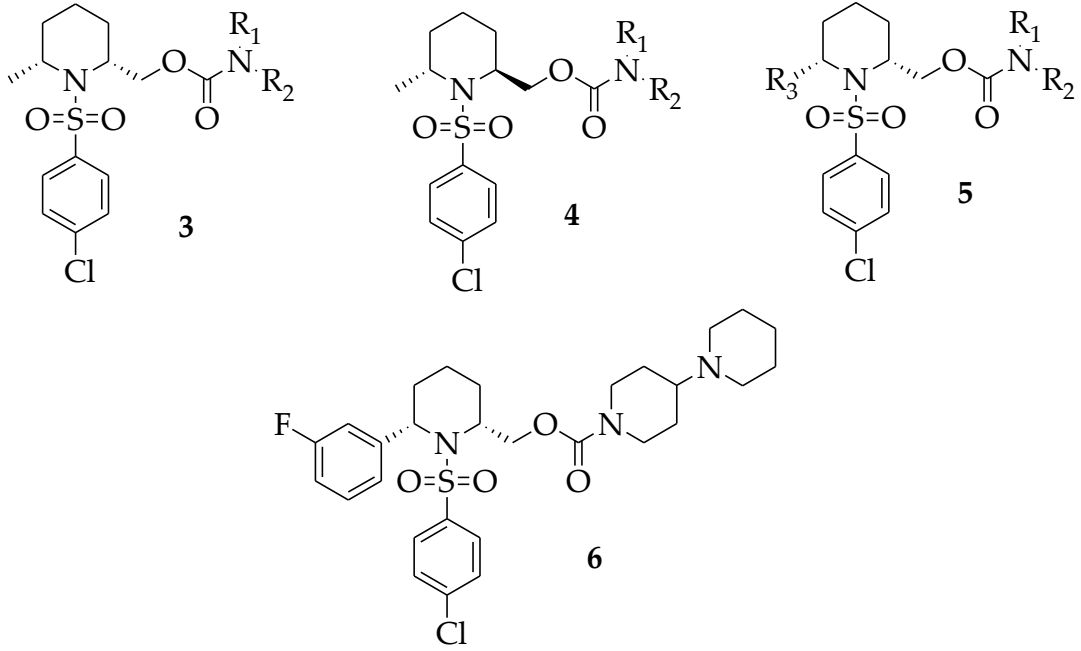
Bu doğrultuda yapılan literatür araştırmasında, piperidin halkası ve hidrazon fonksiyonel grubu taşıyan yapıların da Alzheimer hastalığının tedavisi için yapılan ilaç geliştirme araştırmalarında yer aldığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmalardan birinde Viegas ve arkadaşları, doğal alkaloidlerden piperidin halkası içeren yeni bileşikler tasarlamışlar ve bu bileşiklerin *in vivo* kolinesteraz inhibitör özelliklerini incelemişler [23]. Bu bileşiklerden iki tanesinin (1, 2) tavşan beyni kolinesterazlarını galantaminle ($IC_{50} = 3,10 \pm 0,18 \mu M$) yarışır seviyede inhibe ettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca çalışılan konsantrasyonlarda bu bileşikler toksik özellik göstermemişlerdir.

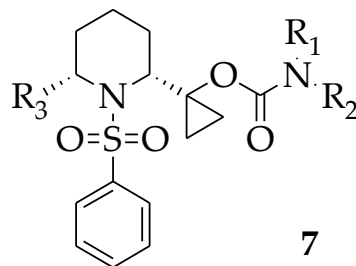


Schering-Plough Araştırma Enstitüsünde Pissarnitski ve arkadaşları 2007 yılında 2,6-disüstitüepiperidin N-aril sülfonamidler sentezlemişler ve bileşiklerin A β plaklarına karşı inhibisyonunu incelemişlerdir [20]. Önce 3 ve 4 nolu bileşiklerin yeni türevlerini sentezlemişler ve cis-süstitüe olanların trans-

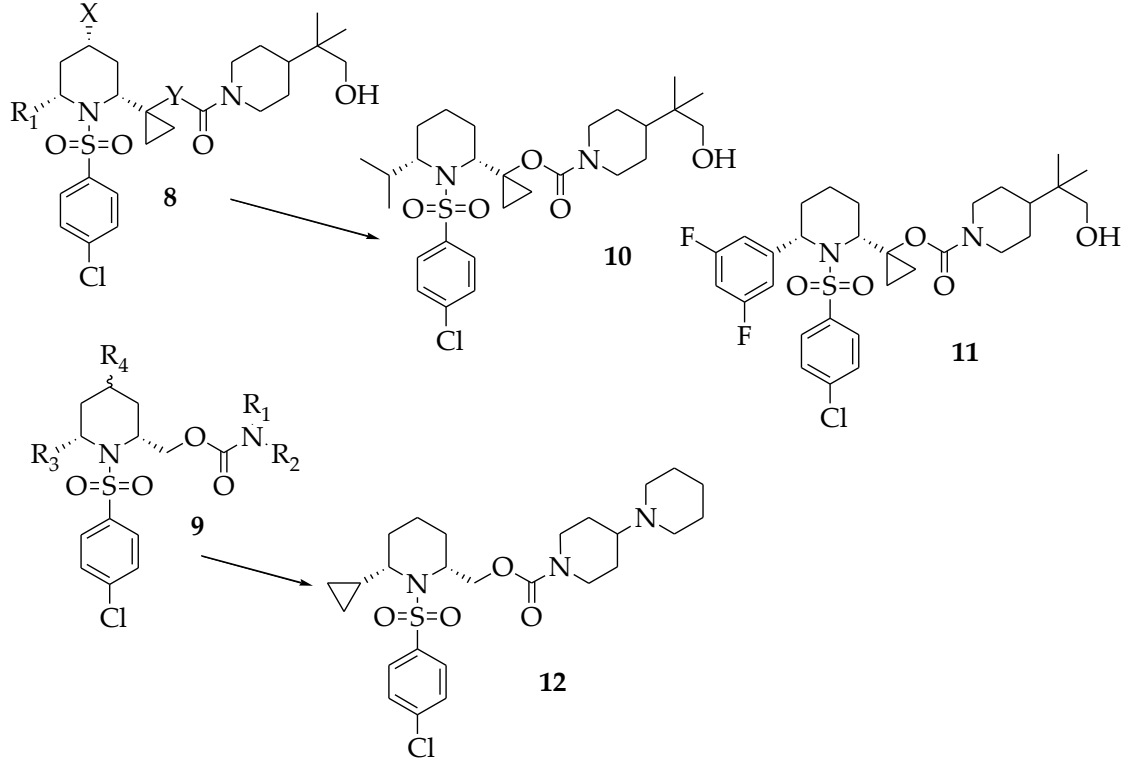
sübstitüe olanlara göre daha aktif olduklarını bulmuşlar. Bu bilgi üzerine 5 nolu bileşiğin değişik türevlerini hazırlamışlar ve aktivite sonuçlarına göre R₃ yerinde 3-F-fenil bağlı olan bileşiklerin diğerlerine göre plak oluşumunu daha iyi inhibe ettikleri belirlenmiştir. Bu şekilde 31 farklı bileşik sentezlemişler ve aralarında en aktif olan 6 bileşiğini lider bileşik olarak raporlamışlardır.



Aynı grubun benzer bir çalışmasında, aynı şekilde 2,6-disübstitüe piperidin *N*-aril sülfonamitler (7) sentezlemişler ve bileşiklerin Aβ plaklarına karşı inhibisyonunu incelemişlerdir. Daha önce sentezledikleri aktif olarak buldukları bileşiklerden yola çıkarak daha aktif bileşiklere ulaşmak amacıyla molekül ağırlığını düşürme yolunu denemişler ve şekildeki türevleri sentezlemişlerdir. Aktivite sonuçları ise moleküler ağırlığı daha düşük olan yeni bileşiklerin daha aktif bulunduğunu ortaya koymuştur [27].

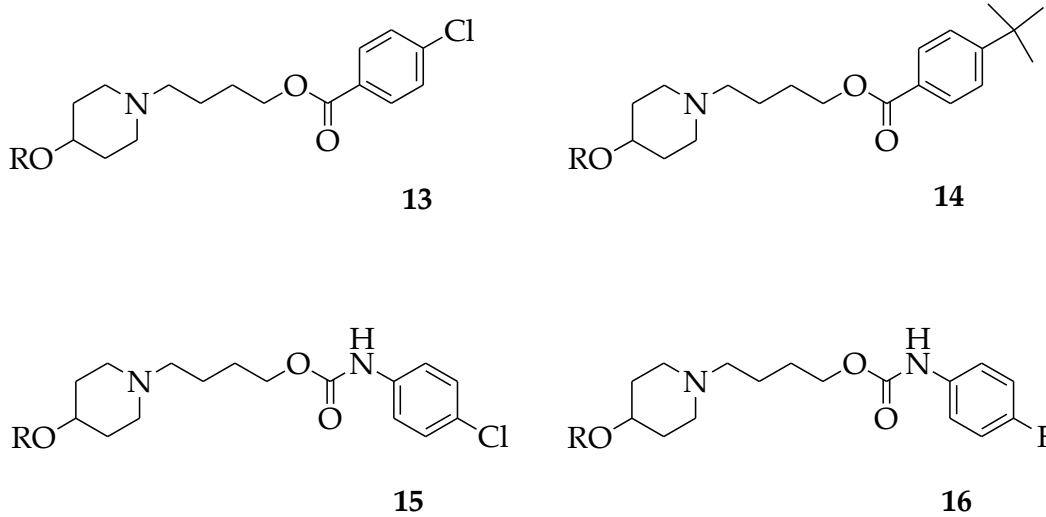


Aynı araştırmacıların, yukarıda ifade edilen çalışmalarında tespit ettikleri lider moleküllerin sübstituentlerini değiştirerek daha iyi aktiviteye sahip bileşikler elde etmeye çalışmışlar ve şekildeki **10**, **11** ve **12** nolu bileşiklerin daha aktif oldukları tespit edilmiştir [21].

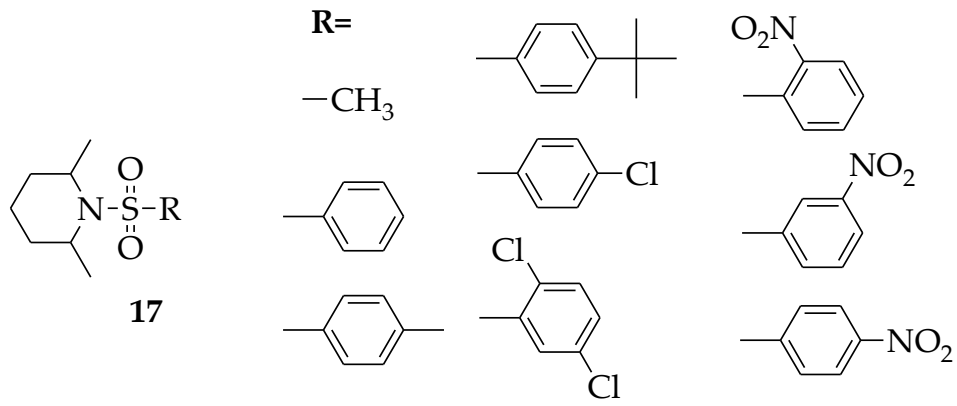


Kwon ve arkadaşları sentezledikleri bileşiklerin kolinesteraz, A β ₁₋₄₂ agregasyonunun ve asetilkolinesterazla başlatılmış A β ₁₋₄₂ agregasyonunun inhibisyonunu incelemiştir [22]. Sonuçta 4-[4-(Benzilhidriloksi)piperidino]bütil-4-klorobenzoat (**13**) bileşiği sentezlenen bileşikler arasında en iyi asetilkolinesteraz inhibitörü (IC₅₀= 0,32 μ M) olarak bulunmuştur. Moleküldeki benzhidril grubu periferik bağlanma bölgesi olarak; fenil halkası katalitik bağlanma bölgesi olarak; piperidin ve alkil zincirleri bağlayıcı olarak görev almaktadır. Doking çalışmalarında bu moleküldeki 4-klorobenzen halkasının AChE'daki triptofan amino asidine ait indol halkasındaki π - π istiflenmesinin paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bileşik aynı zamanda 4-[4-(benzhidriloksi)piperidino]butil-4-(tert-butil)benzoat (**14**)

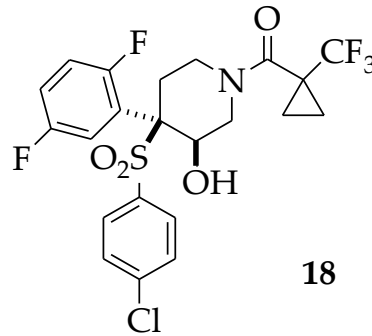
bileşiğiyle birlikte $A\beta_{1-42}$ peptit oligomerleşmesine karşı ve AChE'la başlatılmış $A\beta_{1-42}$ agregasyonununa karşı iyi inhibitör özellik göstermiştir. 4-[4-(Benziloksi)piperidino]bütil-*N*-(4-klorofenil)karbamat (**13**) ve 4-[4-(Benziloksi)piperidino]bütil-*N*-(4-florofenil)karbamat (**16**) bileşiklerinin ise BChE'a karşı inhibitör özelliği iyi bulunmuştur.



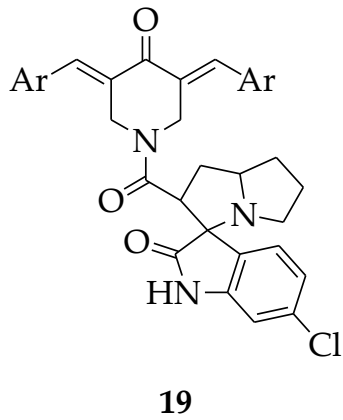
Girisha ve arkadaşları, donepezilden yola çıkarak yeni piperidin sülfonamid bileşikleri sentezlemişlerdir [19]. Bu bileşiklerin (**17**) *in vitro* AChE inhibitör aktiviteleri ile *in vivo* antidepresan aktiviteleri incelenmiştir. Molekülün aktif bölgeleriyle AChE'nin aktif bölgelerinde doking çalışmalarında az da olsa farklılıklar bulunmasına rağmen bileşiklerin referansla yarışır derecede AChE'ı iyi inhibe ettikleri ve yapılan *in vivo* çalışmalarda tavşanların Alzheimer hastalığından kaynaklanan yaptıkları hataların dikkate değer seviyelerde azaldığı bulunmuştur. Elektronegatif grup taşıyan sübstitüentlerin daha aktif bulundukları raporlanmıştır.



Close ve arkadaşları 2012’de yaptıkları çalışmada sentezledikleri bileşiklerin *in vitro* γ -sekretaz inhibitör özelliklerini ve fareler üzerinde *in vivo* A β 42 üretimi inhibisyonunu incelenmişlerdir [18]. Araştırmacılar ((3R,4R)-4-(4-klorofenilsülfonil)-4-(2,5-diflorofenil)-3-hidroksipiperidin-1-il)(1-(triflorometil)siklopropil)metanon bileşiğinin (**18**) A β 42 üretimini %76 oranında inhibe ettiğini raporlamışlardır.



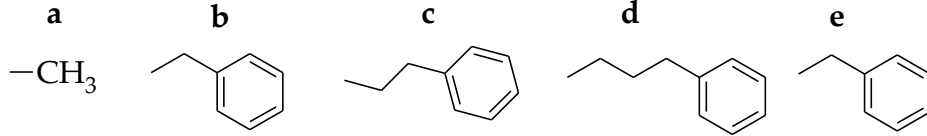
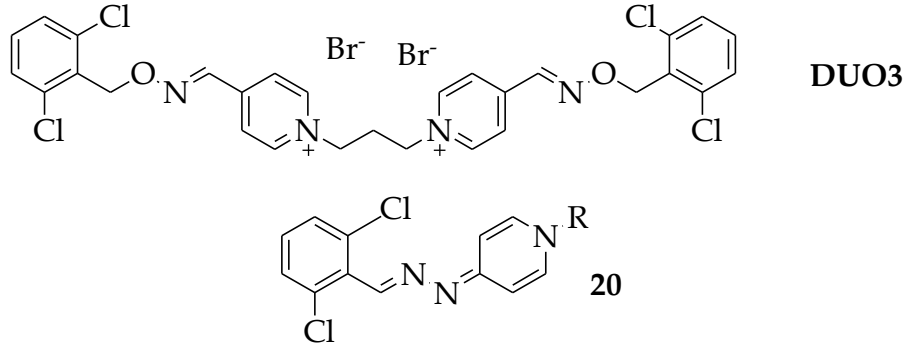
Kia ve arkadaşları piperidin halkası içeren bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin kolinesteraz inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir [17]. Sentezlenen bileşiklerin birçoğunun aktif olduğu tespit edilmiştir. BChE inhibitör aktivitesi açısından **19h** ve **19i** dışında bütün bileşikler galantamine göre daha aktif bulunmuştur. AChE inhibitör aktivitesi açısından değerlendirildiğinde ise IC₅₀ değerleri galantaminle yarışır seviyelerde tespit edilmiştir. Özellikle **19g**, **19i**, **19f**, **19d**, **19k** bileşikleri standartla yarışır seviyede inhibitör aktivite değerleriyle tespit edilmiştir.



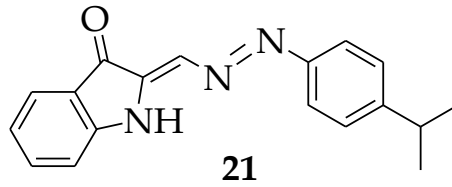
Inhibitör Aktivite (IC ₅₀)			
<u>Bilesik</u>	<u>Ar</u>	<u>AChE</u>	<u>BChE</u>
a	C ₆ H ₅	15.72	15.44
b	2-CH ₃ C ₆ H ₄	11.20	15.11
c	2-(OCH ₃)C ₆ H ₄	14.52	7.82
d	2-ClC ₆ H ₄	5.08	17.42
e	2-FC ₆ H ₄	29.51	3.13
f	3-(NO ₂)C ₆ H ₄	4.28	17.21
g	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3.33	20.14
h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	7.60	22.17
i	4-ClC ₆ H ₄	3.36	28.16
j	4-FC ₆ H ₄	22.32	3.64
k	1-Naphthyl	5.81	9.65
galantamin		2.09	19.34

Piperidin halkası taşıyan bileşiklerin yanında hidrazon grubu taşıyan bileşiklerin de kayda değer Alzheimer aktiviteleri literatürde mevcuttur. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

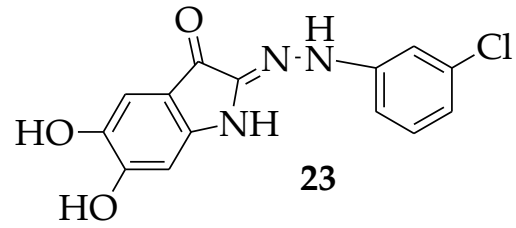
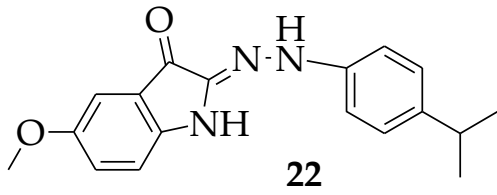
Alptüzün ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada hidrazon türevi bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin AChE ve BChE inhibisyon aktivitelerini referans olarak kullandıkları 4,4'-bis-[2,6-dikoloro-benziloksi-imino metil]-1,1'-propan-1,3-diil-bis-piridinyum dibromür (DUO3) bileşiğiyle beraber incelemişlerdir [28]. En düşük aktivite (IC₅₀= 739 µM) **20a** bileşiği için tespit edilirken; en iyi aktivite değeri (IC₅₀= 5,66 µM) **20d** bileşiği için tespit edilmiştir. Aktif olan **20d** bileşiği için Aβ40 fibril oluşumunun inhibisyonunu tespit edebilmek için Tiyo flavin T testini uygulamışlar ve DUO3 ile aynı oranlarda fibril oluşumunu inhibe ettiği belirlenmiştir.



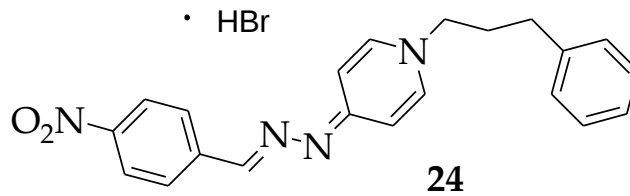
Catto ve arkadaşları 2010 yılında β -amiloit agregasyon inhibitör özelliklerini incelemek üzere indan-2-arilhidrazinilmetilen-1,3-dion ve indol-2-arildiazenilmetilen-3-on türevleri sentezlemişler [29]. Aralarından 2-(*p*-izopropilfenildiazenilmetilen)indolon bileşiği (**21**) lider bileşik olarak bulunmuştur. Bileşiğin IC_{50} 1,4 μM ile $\text{A}\beta_{1-40}$ agregasyonunu iyi bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiş ve doğrulama olarak da fibril oluşumu elektron mikroskobuyla gözlenmiştir.



Aynı gruba ait bir başka çalışmada Campagna ve arkadaşları 2011 yılında aynı amaçla arilhidrazono-1*H*-2-indolinon türevleri sentezlemişler [30]. Tiyoflavin T metodunu kullanarak bileşiklerin *in vitro* $\text{A}\beta_{1-40}$ agregasyonunu inhibisyon etkilerini incelemişler. En etkin bileşiklerin (**22** ($\text{IC}_{50} = 0.4 \mu\text{M}$) ve **23** ($\text{IC}_{50} = 1.1 \mu\text{M}$)) indolinon halkasının 5, 6 pozisyonunda metoksi ve hidroksi bulunan ve izopropil ve klor gibi lipofilik grup taşıyan fenilhidrazon taşıyan bileşikler olduklarını raporlamışlardır.

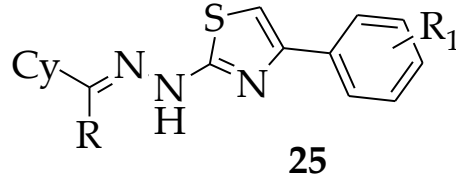


Prinz ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada sentezledikleri bileşiklerde kolinesteraz enzimi ve fibril oluşumunun inhibisyonunu incelemişler [16]. Sentezledikleri bileşiklerin neredeyse hepsi AChE'ı mikromolar ve nanomolar konsantrasyonlarda inhibe edebilmektedir. Hidrazona elektron çeken süstitüent taşıyan benzil halkası bağlı olduğunda ve dihidropiridine propil fenil bağlı olduğunda hem AChE hem de fibril inhibisyonunun iyileştiği belirlenmiştir. En aktif bileşiğin *p*-NO₂ süstitüe bileşik (**24**) olduğu (IC₅₀ (AChE)= 90 nm ve IC₅₀ (fibril)= 1,6 µM) belirlenmiştir.

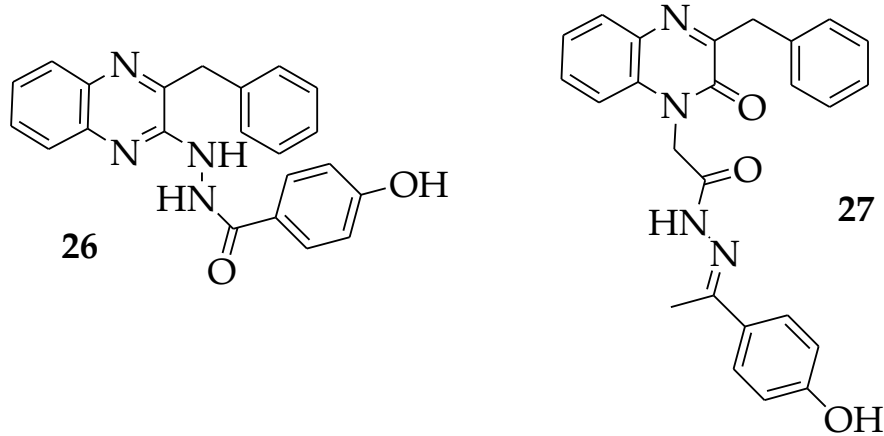


Monoamin oksidaz (MAO) enzimleri tiramin, dopamin ve önemli bazı aminlerin metabolizmasında yer alan bir enzimlerdir. MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki formu bulunmaktadır. MAO-A serotonin, adrenalin ve noradrenalin metabolize ederken MAO-B β-feniletilamin ve benzilamini metabolize etmektedir. MAO-A inhibitörleri mental rahatsızlıklarda kullanılırken, MAO-B inhibitörleri Parkinson ve Alzheimer rahatsızlıklarında kullanılır. Secci ve arkadaşları 2012 yılında MAO inhibitör etkilerini incelemek üzere (hetero)ariliden-(4-süstitüetiyazol-2-il)hidrazinler (**25**) sentezlemişlerdir [31]. Bileşiklerin çoğu nanomolar seviyelerde, referans ilaçlardan (klorjilin, deprenil, iproniazid, moklobemid, izatin) daha iyi inhibitör etki göstermiştir. Yapı aktivite ilişkisi incelendiğinde, hidrazona bağlı piridin halkasının ve elektron çeken grup

taşıyan aril halkalarının varlığının aktiviteye olumlu etki yaptığı raporlanmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin seçiciliğinin yüksek oranda MAO-B yönünde olduğu belirtilmiştir.



Khattab ve arkadaşları ise 2015 yılında 3-benzilkinokzalın içeren yeni MAO-A inhibitörleri sentezlemişlerdir [32]. Birçok bileşiğin seçiciliği yüksek oranda MAO-A'ya karşı bulunmuş ve bileşikler nanomolar seviyelerde inhibisyon etkileriyle tespit edilmiştir. Özellikle **26** ve **27** nolu bileşikler klorjilin ve moklobemid referans ilaçlarına karşı daha iyi aktivite göstermişlerdir.



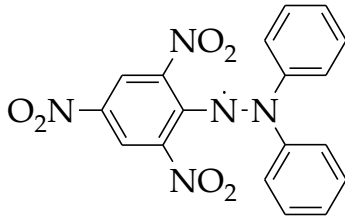
2.2. Antioksidan Aktivite

Reaktif oksijen türleri (ROT) reaktif oksijen içeren serbest radikallerdir. ROT'un hücre sinyalleme, apoptoz (ihtiyaç duyulmayan hücrelerin ölümü), gen ekspresyonu (genlerin protein yapılarına dönüşmesi süreci) ve iyon taşınması gibi biyolojik sistemlerin işleminde önemli rolleri vardır. Ancak ROT'un miktarı belli bir seviyede tutulmalıdır. ROT'un vücutta fazla bulunması

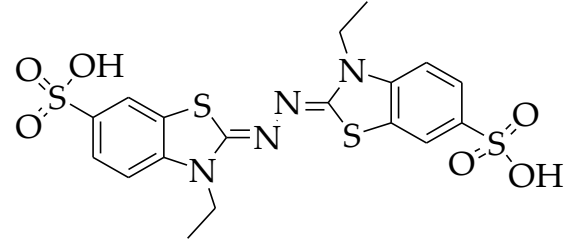
sonucu oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres sonucu hücre hasarları oluşur. Bu hücre hasarları doku ve organ fizyolojisinde anormalliklere sebep olur. Bu anormallikler de kanser, kalp rahatsızlıkları, immün sistem ve beyin fonksiyonlarında azalma gibi rahatsızlıklarla sonuçlanır. Doğal ve sentetik antioksidanlar serbest radikalleri stabilize veya deaktive ederek oksidasyonu inhibe ederler. Antioksidanlar vücudu oksidatif strese karşı koruduklarından birçok rahatsızlığın tedavisi veya önlenmesinde önem kazanmaktadırlar. Araştırmacılar antioksidanların Alzheimer rahatsızlığının tedavisinde de kullanılabileceğini belirtmişlerdir [2-4, 6, 13, 33]. Antioksidan ajanların Alzheimer araştırmalarındaki önemine örnek olarak *Pterocarpus erinaceus* ekstraktları verilebilir. Hage ve arkadaşları *Pterocarpus erinaceus* ekstraktlarını kullanarak çalışmalar yapmışlar ve ekstraktın olası γ -sekretaz inhibitörü olarak kullanılabileceğini raporlamışlardır [34]. Noufou ve arkadaşları ise *Pterocarpus erinaceus* ekstraktlarının antioksidan ve antiinflamatuvar etkisini incelemişlerdir [35]. Ekstraktın DPPH radikalinin referansa göre daha iyi bir şekilde inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Bileşiklerin antioksidan özellikleri DPPH serbest radikali giderim testi, ABTS kation giderim testi, β -karoten linoleik asit, CUPRAC bakır (II)'nin redüksiyon yöntemi gibi yöntemlerle tespit edilmektedir. Kısaca bu yöntemlerden bahsetmek gerekirse; DPPH serbest radikali giderim testinde 1,1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) radikallerinin (Şekil 2.2) test edilen madde ile indirgenmesi sonucu çözeltinin mor rengi kaybolur ve absorbans ölçümleriyle reaksiyon takip edilir. Başlangıçtaki DPPH radikal derişiminin % 50'sinin azalması için harcanan antioksidan miktarı (IC_{50}) sonuç olarak verilir. ABTS kation giderim testinde, 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonat (ABTS) bileşiğı (Şekil 2.2) potasyum persülfatla radikal kationuna dönüştürölür. Örneğın radikal kationu inhibisyonu renk giderimi sonucu takip edilir ve raporlanır. CUPRAC testi ise toplam antioksidan kapasite tayini için geliştirilmiş ve bakır iyonu indirgeme

antioksidan kapasitesi (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity: CUPRAC) olarak isimlendirilmiştir. β -karoten linoleik asit testi de toplam antioksidan kapasite tayini için geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu yöntemde oksijen ile doyurulmuş suya linoleik asit ve β -karoten eklenir. Linoleik asidin oksidasyonu sonucu oluşan .OH, .OR, .OOR gibi radikaller β -karoteni parçalayarak renginin açılmasını sağlar. Ortama eklenen antioksidanların etkinliği radikalleri yok etmesiyle rengin açılmasını engellemesi sonucu tespit edilir.



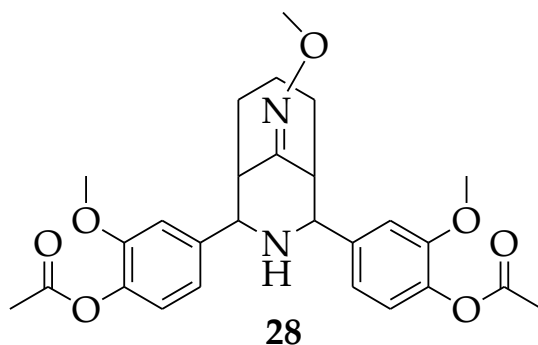
DPPH radikali



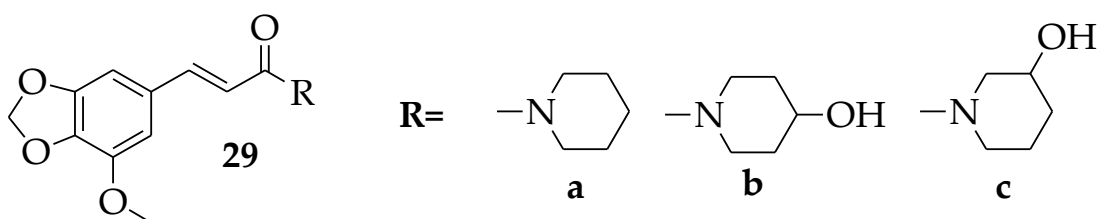
ABTS

Şekil 2. 2 DPPH radikali ve ABTS bileşiğinin şekli

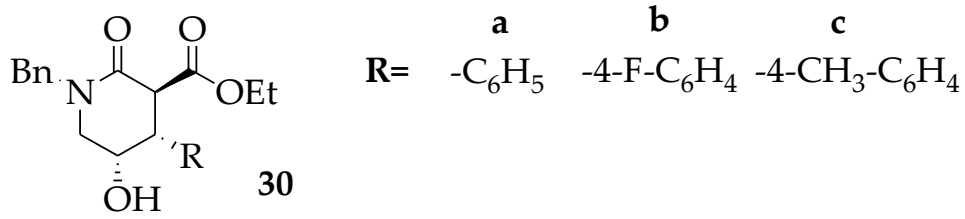
Antioksidan ajanlarla ilgili literatür taraması yapılmış ve bu çalışmalardan biri Parthiban ve arkadaşlarının 2011 yılında raporladıkları çalışmadır [36]. Bir seri alkoksi, hidroksi, amino gibi benzen halkasına bağlı elektron veren sübstitüentler içeren 2,4-diaril-3-azabisiklo[3.3.1]nonan-9-on O-metilokzimleri sentezlemişler. Bileşiklerin DPPH radikali giderim aktivitelerini incelemişler ve aralarında *meta* ve *para* pozisyonunda metoksi ve asetiloksi taşıyan benzen halkalı bileşiğin (28) radikal giderim aktivitesi ($IC_{50} = 0,187$ mg/mL) referans standart askorbik asitle yarışır seviyede çok iyi olarak tespit edilmiştir.



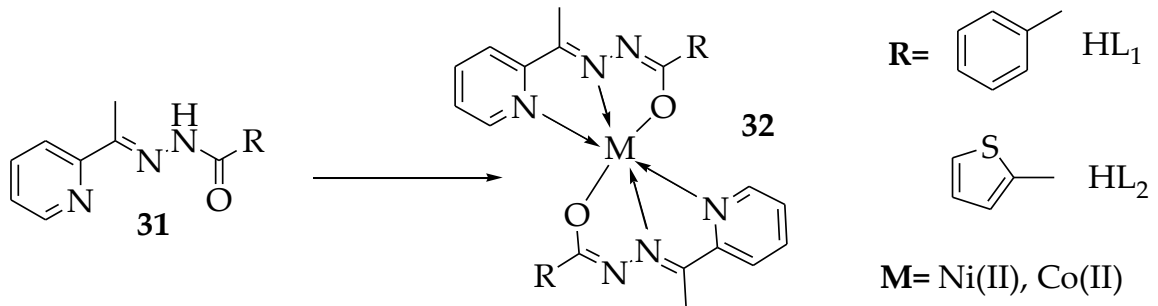
Prashanth ve arkadaşları 2012 yılında piperidin halkası taşıyan on adet bileşik (29) sentezlemişler, bu bileşiklerin DPPH ve süperoksit radikal giderim kapasitelerini incelemişlerdir [37]. DPPH radikal giderim testinde referans olarak askorbik asit kullanmışlar ve 4-hidroksi piperidin halkası taşıyan bileşiğin (29b) de askorbik asite göre radikal giderimi daha iyi bulunurken 3-hidroksi piperidin (29c) ve nonsüstitüe piperidin (29a) halkaları taşıyan bileşiklerin de askorbik asitle yarışır seviyede aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Süperoksit radikal giderim testinde ise 4-hidroksipiperidin türevi molekülün aynı şekilde standart bütillenmiş hidroksi anisole (BHA) göre daha iyi bulunurken diğer iki bileşiğin IC₅₀ değerleri standardla yarışır seviyede tespit edilmiştir.



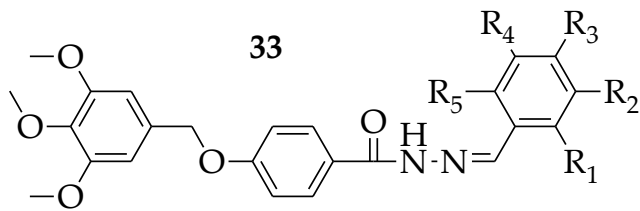
Kim ve arkadaşları 2016 yılında 3,4,5-trisüstitüe piperidin bileşiklerini sentezlemişler ve antioksidan kapasitelerini ABTS katyon giderim testiyle incelemişler [38]. Bileşiklerin IC₅₀ değerleri (30a= 0,093 µM, 30b= 0,095 µM, 30c= 0,090 µM) askorbik asit (IC₅₀= 25,63 µM) ve kuersetinden (IC₅₀= 5,57 µM) daha iyi; 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil (TEMPO) (IC₅₀= 0,026 µM) ile ise yarışır seviyede tespit edilmiştir.



Sathyadevi ve arkadaşları 2012 yılında 2 adet yeni hidrazon türevi bileşik (**31**) sentezleyip Ni (II) ve Co (II) metalleriyle kompleks (**32**) oluşturmuşlardır [39]. Bu dört kompleks ve iki ligandın antioksidan kapasitelerini, Nash metoduyla hidroksil radikal giderimi; nitrik oksit radikal giderimi ve lipid peroksidasyon testi olmak üzere üç farklı test üzerinden incelemişlerdir. Test sonuçlarına göre, komplekslerin antioksidan kapasitesi ligantlara göre daha iyi olduğu tespit edilirken, tiyofen taşıyan komplekslerin aktivitesi diğer komplekslerin aktivitelerine göre daha iyi bulunmuştur. Aynı liganda sahip kobalt komplekslerinin ise nikel komplekslerine göre daha aktif olduğu belirtilmiştir.

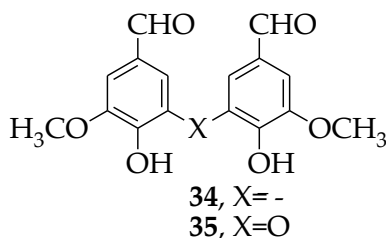


Kareem ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında, fenolik hidroksil grubu içeren hidrazon türevi bileşikler (**33**) sentezlemişlerdir [40]. Antioksidan kapasitelerini DPPH radikal giderimi testiyle incelemişler; bileşiklerden üç tanesinin; **33b** (62 µg/mL), **33c** (75 µg/mL), **33d** (106 µg/mL) BHT'ye (99,7 µg/mL) göre daha iyi veya da aynı seviyede etki ettiğini belirlemişlerdir .

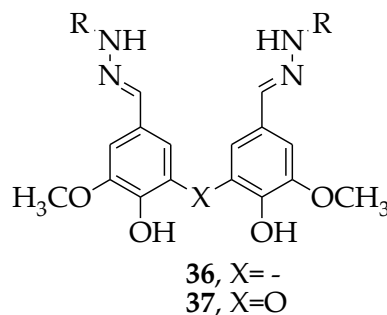


- a:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_4 = \text{Br}$
b: $R_2 = R_4 = \text{t-Bu}$, $R_3 = \text{OH}$
c: $R_2 = R_4 = \text{OMe}$, $R_3 = \text{OH}$
d: $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{OEt}$
e: $R_3 = R_4 = R_5 = \text{OMe}$
f: $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe}$
g: $R_2 = \text{OH}$
h: $R_1 = \text{OH}$
i: $R_3 = \text{OH}$

Bacque ve arkadaşları hidrazon türevi bileşikler (36, 37) sentezlemişler ve antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir [41]. Hidrazon türevi bileşiklerin, başlangıç maddeleri olan 6,6'-dihidroksi-5,5'-dimetoksibifenil-3,3'-dikarbaldehit (34) ve 5,5'-Oksibis(4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyt) (35)'ten daha iyi aktivite sergiledikleri ve referans trolaksa göre daha iyi ya da yarışır seviyede antioksidan kapasiteye sahip oldukları tespit edilmiştir.

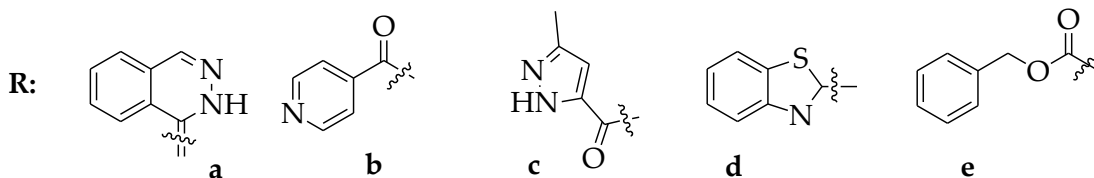


34, X=-
35, X=O



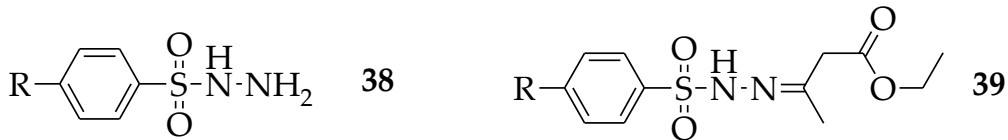
36, X=-
37, X=O

Bileşik	DPPH IC ₅₀
34	382.1 ± 13
36a	9.7 ± 0.3
36b	38.8 ± 0.3
36c	29.1 ± 0.3
36d	27.7 ± 0.3
36e	59.7 ± 1.4
35	289.4 ± 6.0
37a	11.5 ± 0.3
37b	21.5 ± 0.9
37c	19.8 ± 2.5
37d	8.6 ± 0.5b
37e	23.6 ± 0.1
Trolaks	20.1 ± 1.4



Murtaza ve arkadaşları 2016 yılında raporladıkları çalışmalarında bir seri sülfonil hidrazit (38) ve bunların hidrazonlarını (39) sentezlemişler [42]. DPPH radikali giderim testini uyguladıklarında hidrazonların hidrazitlere göre daha

iyi antioksidan özellik gösterdiklerini belirlemişlerdir. Referans standart olarak kullanılan askorbik asit, DPPH radikaline karşı %89,15 inhibisyon gösterirken nonsüstitüe fenil (**39a**), 4-metilfenil (**39b**) ve 4-bromofenil (**39c**) halkası taşıyan hidrazon türevlerinin sırasıyla %62,94, 67,56 ve 88,82 inhibisyon gösterdikleri saptanmıştır.



R=H (**a**), R=CH₃ (**b**), R=Br (**c**)

R=H (**a**), R=CH₃ (**b**), R=Br (**c**)

2.3. Piperidin Halkasının Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri

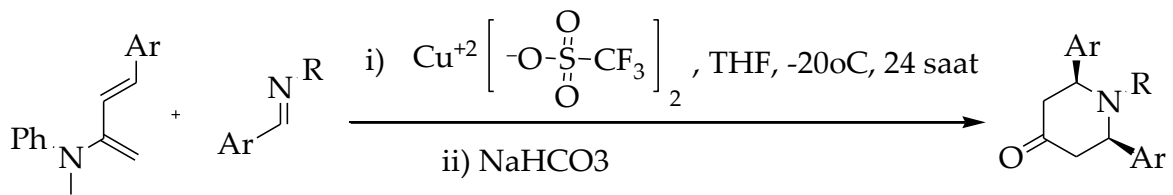
Biyolojik aktiviteyi artırıcı etkisinin tespit edilmesi ve piperidin halkası taşıyan bileşiklerin toksik etkisinin nispeten daha düşük bulunmasından dolayı piperidin halkası içeren bileşikler ilaç kimyasında sıkça kullanılmaktadır [43-46]. Tez çalışmamızı oluşturan piperidin-4-on yapısı, Noller ve Baliah 1948 yılında Petrenko-Kritschenko'nun çalışmasından yola çıkarak 2,6-difenilpiperidin-4-on ve türevlerini sentezlemek için metot oluşturmuşlardır [47, 48]. Bu metoda göre 0,2 mol amin veya amonyum asetat 20 mL glasiyal asetik asitte çözüldükten sonra 0,4 mol aldehit ve 0,2 mol keton bu çözeltiye eklenerek, çözelti kaynama sıcaklığına kadar ısıtılmıştır. Mannich kondenzasyonu sonucu oluşan piperidinon halkaları kristaller halinde ayrılarak izole edilmiştir.

Manimakalei ve arkadaşları 2007 yılında 3-izopropil-2,6-bis(2'-furyl) piperidin-4-on bileşiğini Noller ve Baliah'ın metoduna göre 1:2:1 mol oranına göre sırasıyla amonyum asetat, furfuraldehit ve 4-metilpentan-2-on kullanarak etanol içerisinde gerçekleştirmişlerdir [49]. HCl ile ürünü tuz halinde çöktürüp etanol ve eterle yıkamışlar ve alkolik çözeltisine sulu amonyak ekleyip su ile seyreltmışlerdir. Elde edilen ürünü benzen-petrol eteri ile yeniden

kristallendirmişler ve daha sonra *N*-açıl türevlerini hazırlayıp NMR spektrumlarıyla konformasyonunu belirlemişlerdir.

Manimekalai ve arkadaşları aynı yıl yayınlamış oldukları çalışmalarında 3-alkil ve 3,5-dialkil-2,6-difenilpiperidin-4-on türevlerini Noller ve Baliah'ın yöntemine göre sentezlediklerini ancak benzaldehit yerine furfuraldehit kullanıp reaksiyonu 40 °C'de gerçekleştirdiklerini raporlamışlardır [50].

Garcia ve arkadaşları 2,6-disüstitüe-4-piperidon halkalarını iminler ve 2-amino-1,3-bütadienleri kullanarak triflorometansülfonik asit bakır (II) tuzu (Cu(TfO)₂) katalizörlüğünde imino-Diels-Alder reaksiyonu sonucu elde etmişlerdir [51]. Prosedüre göre önce azotlu ortamda Lewis asit ve susuz tetrahidrofuran (THF) ısıtılırken imin eklemişlerdir. 1 saatlik bir süreçte THF içerisinde çözünmüş dien, damla damla eklendikten sonra -20 °C'de 24 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş NaHCO₃ çözeltisi eklenerek sonlandırılmış ve etil asetatla ekstrakte edilmiştir. Kolon kromatografisiyle ayrılıp saflaştırılmıştır (Şekil 2.3). Aril süstitüe iminlerle verimin çok düşük bulunduğu raporlanmıştır.



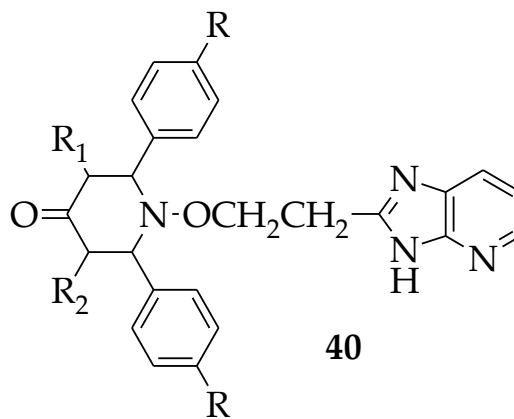
Şekil 2. 3 Diels-Alder reaksiyonu sonucu 2,6-disüstitüe-4-piperidon halkalarının sentez şeması

Hemalatha ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada; 100 mmol amonyum asetat, 200 mmol benzaldehit ve 100 mmol keton 40 mL %95 lik etanolde çözdürülerek, 30 dakika 60 °C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra çözelti soğutulup 100 mL eter içerisine dökülmüştür. Eterde çözünmeyen yan

ürünler filtre edilerek uzaklaştırılıp çözeltiye 14 mL konsantre hidroklorik asit eklenmiştir. Çöken 2,6-difenilpiperidin-4-on hidroklorür filtrasyonla ayrıldıktan sonra minimum etanolde çözülüp karışım bulanıklaşınca kadar eter eklenmiştir. Elde edilen kristaller 50 mL aseton içerisinde dispers edilip ve konsantre amonyak ilave edilerek çözelti berrak hale getirilmiştir. 500 mL soğuk suya dökülüp oluşan kristaller filtre edilip etanolde yeniden kristallendirilmiştir [52].

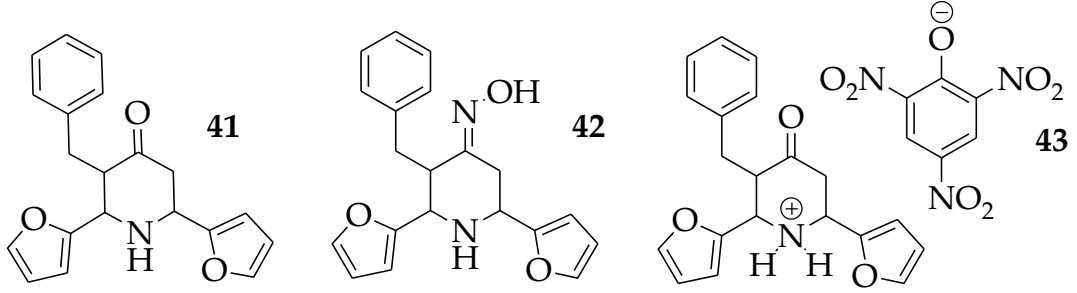
Piperidin içeren bileşiklerin analjezik, antienflamatuvar, antikonvülsan, antikanser, antimikobakteriyel, antimikrobiyal ve antifungal gibi farklı biyolojik aktivite özellikleri literatürde kayıtlıdır [37, 53-55]. Bu bağlamda yapılan literatür araştırmaları sonucunda bazı çalışmalar ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Aridoss ve arkadaşları 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında imidazo(4,5-*b*)piridiniletoksi piperidon türevlerini (40) sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini sırasıyla Penisilin ve Amfoterisin B standartlarına karşı incelemişlerdir [56]. Standartlara göre daha aktif bulunan bileşiklerde R grubu klor atomu olduğunda aktivitenin daha da iyi olduğu tespit edilmiştir.

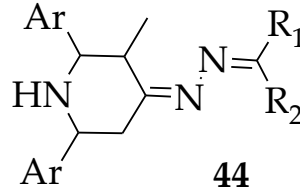


Jayabharathi ve arkadaşları 2007 yılında üç çalışma raporlamışlar, farklı sübstitüentlere sahip piperidinon bileşikleri sentezlemiş ve bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalardan ilkinde bileşiklerin

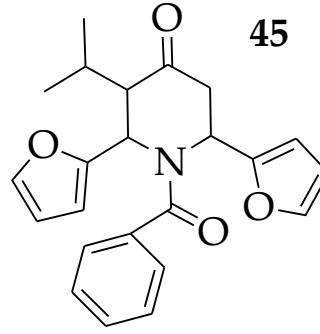
bütün suşlara (*S. faecalis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*) karşı antibakteriyel aktivitesi 6.25-60 µg/mL iken antifungal aktiviteleri *C. neoformans*, *Candida 6*, *Candida 51*, *A. niger* ve *A. flav*'ya karşı 25-100 µg/mL aralığında bulunmuştur [57]. Özellikle **41-43** nolu bileşikler referans standart Streptomisin ve Amfoterisin B'ye göre daha iyi aktivite değerleriyle bulunmuştur.



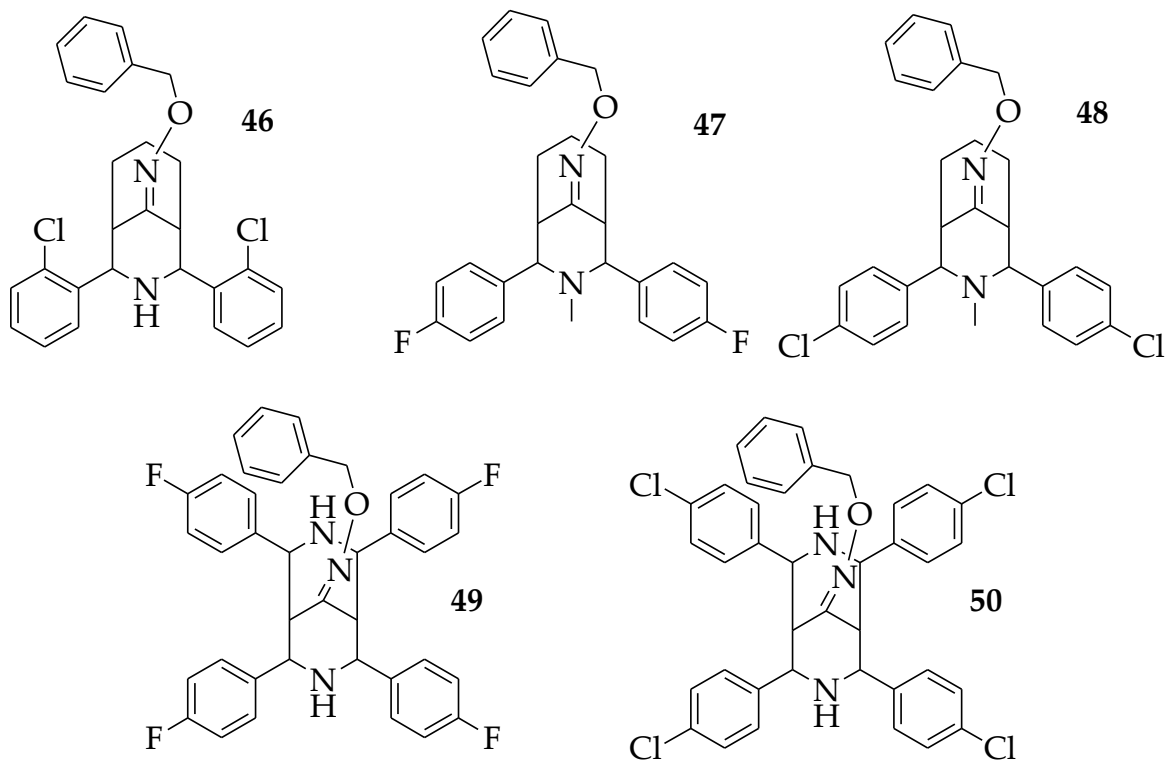
Diğer çalışmalarında piperidin-4-on halkasından hidrazonlar sentezlemişler. Bu bileşikler (**44**) için de standart ilaçlar Streptomisin ve Amfoterisin B'ye göre daha iyi aktivitelerle karşılaşmıştır [58].



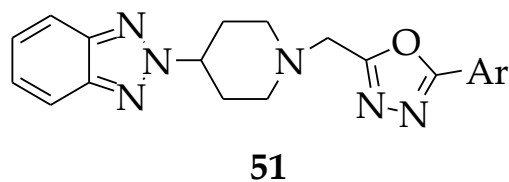
Yukarıda bahsedilen bir diğer çalışmalarında ise 3-izopropil-2,6-difuranil-4-on ve türevlerini sentezlemişler [59]. Bileşiklerden N-Benzoil-(3)-izopropil-(2),(6)-di-2'-furanilpiperidin-4-on (**45**) hem antibakteriyel hem de antifungal aktivitesi açısından lider bileşik olarak belirlenmiştir.



Parthiban ve arkadaşları 2009 yılında 2,4-diaril-3-azabisiklo[3.3.1]nonan-9-on O-benziloksim ve 2,4,6,8-tetraaril-3,7-diazabisiklo[3.3.1]nonan-9-on O-benziloksim türevlerini sentezlemişlerdir [60]. Bileşiklerin patojen bakteriler (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. typhi*, *E. coli* ve *K. pneumoniae*) ve mantarlar (*C. albicans*, *Candida-51*, *Rhizopus sp.*, *A. niger* ve *A. flavus*) üzerinde *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Antibakteriyel aktivite için Sipprofloksasin; antifungal aktivite için Amfoterisin B bileşiklerini standart olarak kullanmışlardır. Bileşiklerin çoğu patojenlere karşı iyi aktivite sergilerken bazıları standart ilaçlara göre daha da iyi aktivite sergilemişlerdir. Yapı-aktivite ilişkisine bakıldığında *o/p* pozisyonda F ve Cl gibi elektron çeken bir sübstitüent olduğunda (46-50) aktivitenin yükseldiğini tespit etmişlerdir.

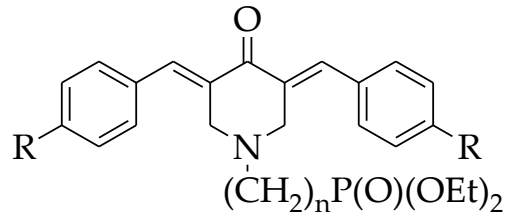


Vankadari ve arkadaşları 2-((4-(2H-benzo[d] [1,2,3] triazol-2-il) piperidin-1-il)metil)-5-sübstitüefenil-1,3,4-okzadiazol türevlerini (51) sentezlemişler, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişler [61]. Antibakteriyel aktivite incelenirken standart olarak kullanılan Streptomisin'e göre birçok bileşik daha aktif bulunurken antifungal aktivitelerinde ise Itrazol'e göre daha aktif olan bileşikler tespit etmişlerdir. Brom ve metil sübstitüentleri taşıyan bileşiklerin aktivitelerinin standartlara göre daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir.



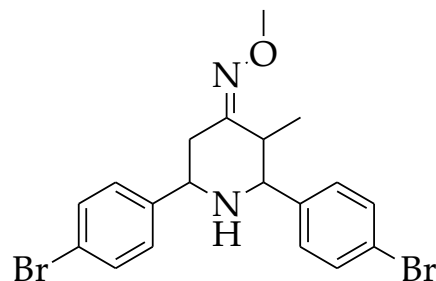
Makarov ve arkadaşları *N*-fosforilalkil sübstitüe *E,E*-3,5-bis(ariliden)piperidin-4-on türevlerini (52) sentezleyip Melfalan referans standartıyla karşılaştırarak CaOv3 ve Scov3 (yumurtalık kanseri), PC3 (prostat kanseri) ve A549 (akciğer kanseri) hücrelerine karşı sitotoksitelerini inceleyip

antikanser özelliklerini raporlamışlardır [62]. Benzen halkasına *p*- pozisyonda bağlı olan grubun elektron çekme özelliği arttıkça bileşiklerin antiproliferatif aktivitesinin arttığını belirlenmiştir. Bu elektron çeken grup bağlı bileşiklerin hepsinin standarda göre daha aktif olduğu belirlenmiştir.



52

Parthiban ve arkadaşları 2011 yılında 2,6-difenilpiperidin-4-on O-metil oksim türevlerini sentezlemişler ve rahim ağzı kanseri (HeLa) hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerini incelemişlerdir [63]. Kamptotesin and Etoposid ise referans standart olarak bileşiklerle beraber incelenmiştir. Bazı bileşiklerin HeLa hücrelerine karşı iyi sitotoksik özellik sergiledikleri (IC_{50} değerlerinin $50 \mu M$ 'ın altında bulunmasıyla) belirlenmiştir. Bu bileşiklerin aktivitesinin benzen halkasına halojen bağlı olduğunda arttığı tespit edilmiş ve aralarından 4-bromosübstitüefenil halkası taşıyan bileşik (**53**) lider olarak seçilmiştir. Standart Etoposid $23.33 \mu M$ IC_{50} değeri verirken bu bileşik $25.02 \pm 2.07 \mu M$ değeriyle tespit edilmiştir.

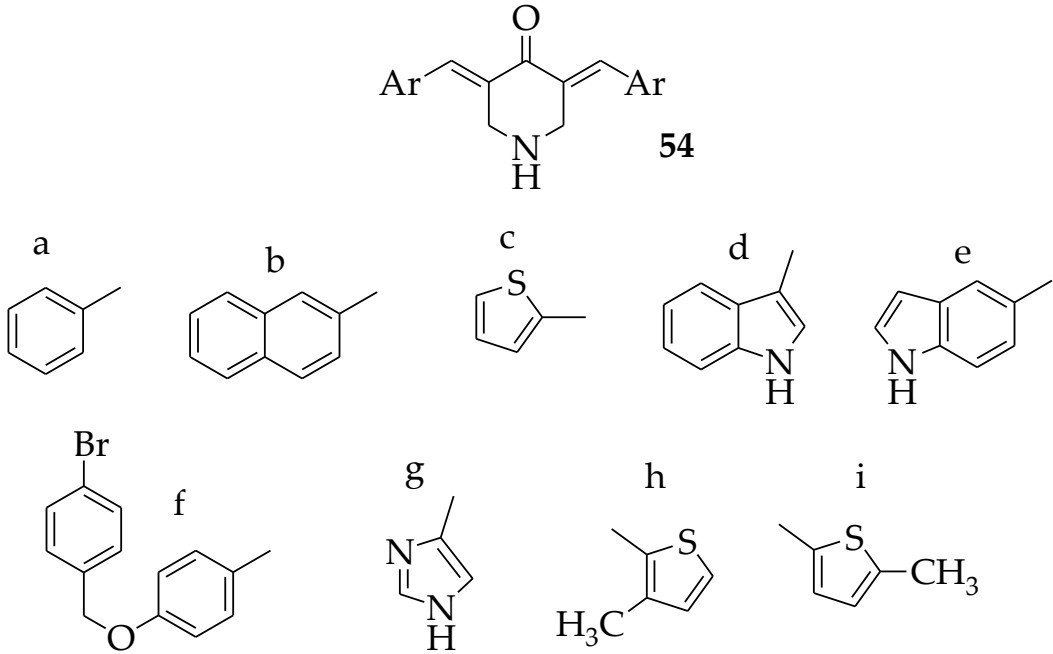


IC_{50} : $25.02 \pm 2.07 \mu M$

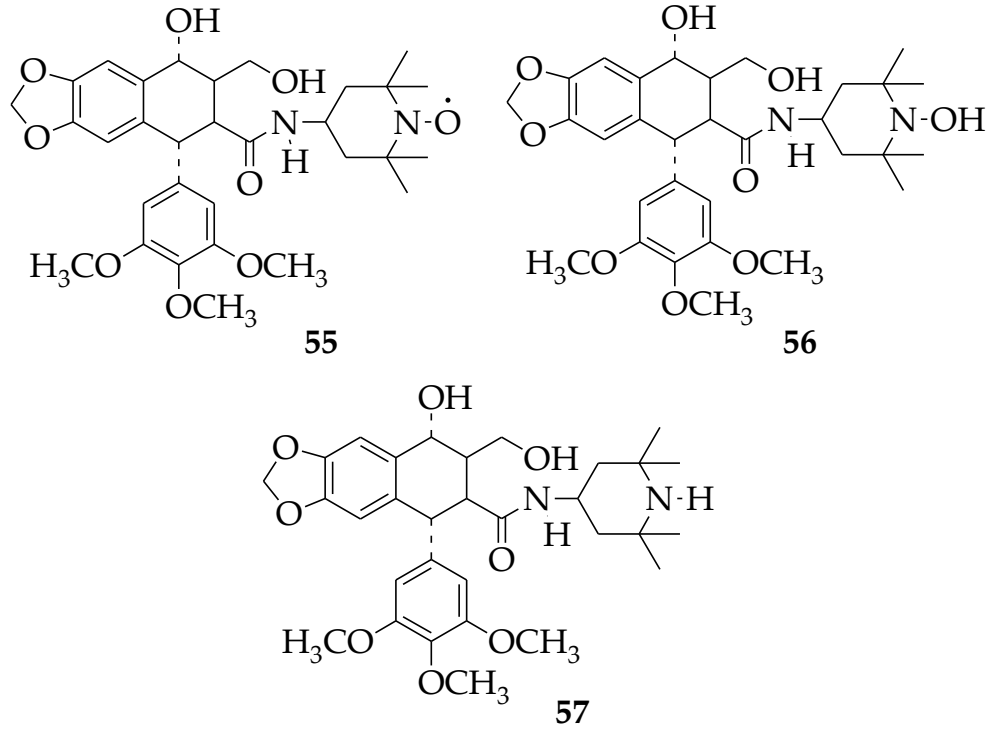
53

Katsori ve arkadaşları 2011 yılında kurkumin analogu farklı heterosiklik sübstitüentler içeren bileşikler (**54**) sentezlemişler ve NCI-H460 (Non small

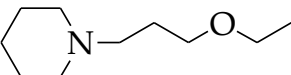
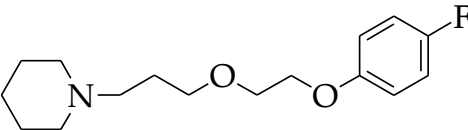
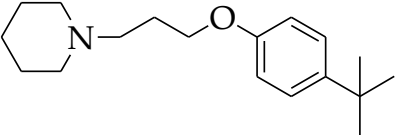
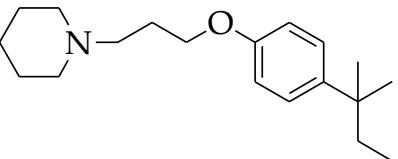
akciğer kanser hücresi), MCF7 (göğüs kanser hücresi) ve SF268 (merkezi sinir sistemi, glioma) hücreleri üzerinde antiproliferatif aktivitelerini ve ayrıca antiinflamatuvar aktivitesini kurkuminle karşılaştırarak incelemişlerdir [64]. Naftelen halkası taşıyan türev (**b**) bütün testlerde en aktif bileşik olarak bulunurken, aromatik konumda fenil, naftil ve indolil halkası taşıyan (**54a**, **54b**, **54d**) bileşiklerin kayda değer seviyede (<10 μ M) üç kanser hücresinin de büyümesine karşı inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. Bileşikler arasında 5-metiltiyofen halkası taşıyan türev (**i**) en iyi antiinflamatuvar aktiviteyi göstermiştir.



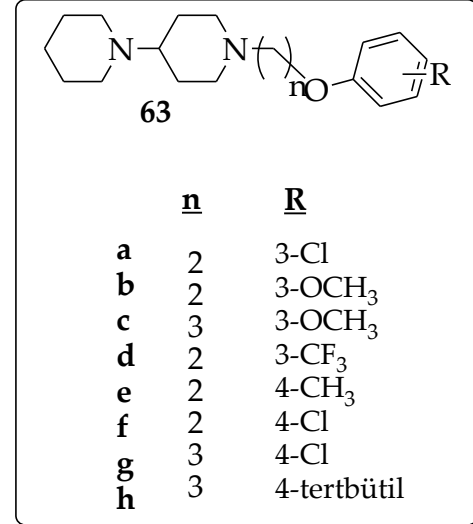
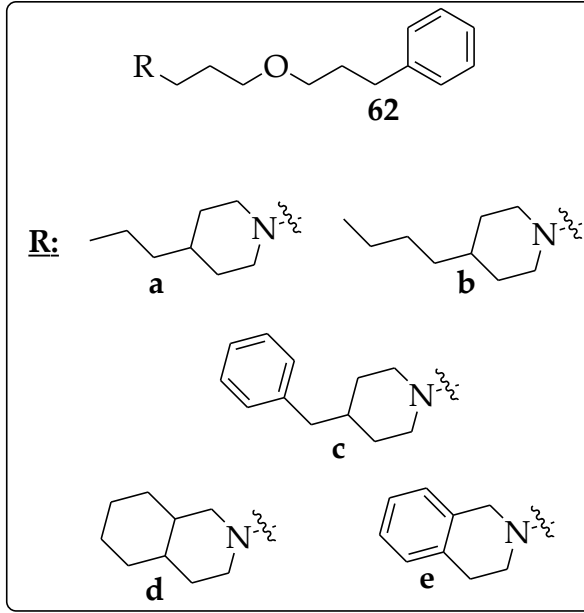
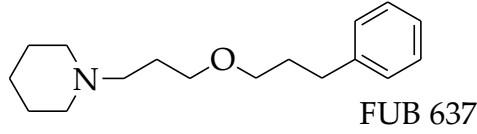
Tian ve arkadaşları 2011 yılında podofillik asit türevi bileşikler (**55-57**) sentezlemişler ve S180 ve HepA suşlarına karşı *in vivo* antikanser aktivitelerini incelemişler [65]. Sentezlenen bileşiklerin S180 ve HepA hücrelerine karşı inhibisyon hızlarının % 30-69 arasında olduğu saptanmıştır.



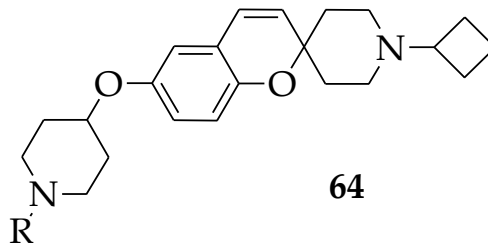
Histamin (2-(1*H*-imidazol-4-il)etanamin), birçok biyolojik aktivitesini dört adet histamin reseptörüyle (H₁R-H₄R) etkileşerek gerçekleştirir. Bütün histamin reseptörleri G-proteini kenetli reseptörler (GPCR) ailesine aittir. H₁R ve H₂R antagonistleri sırasıyla allerji ve ülser tedavisinde kullanılan ilaçlardır. H₃R ve H₄R antagonistleri ise araştırılmaktadır. H₃R antagonistleri kognitif bozukluk, şizofreni, uyku bozuklukları, demans, Alzheimer rahatsızlığı, epilepsi ve nöropatik ağrı gibi noronal hastalıkların tedavilerini amaçlamaktadır [66]. Araştırmacılar, histamin H₃R antagonistleri olarak kullanılan imidazol halkası içeren bileşiklerin yan etkilerinden dolayı bu yapıların sentezini azaltmışlardır. İmidazol yerine piperidin kullanılan araştırmalar yapılmış ve aktivitenin daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir [43, 44]. Lazewska ve arkadaşları 2006 yılında 18 adet histamin H₃ reseptör ligant adayı bileşik sentezlemişler ve aktivitelerini incelemişlerdir. *in vivo* çalışması sonucu en yüksek antagonist özelliği gösteren bileşiğin 58 nolu bileşik olduğu tespit edilmiştir. Bileşik 59-61'un ise hem *in vivo* hem de *in vitro* özellikleri çok iyi olarak tespit edilmiştir [45].

		<u>hKi (nM)</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
58		700 ± 95	1.0 ± 0.1
59		31 ± 5	2.8 ± 0.1
60		22 ± 3	2.8 ± 0.4
61		8.4 ± 1.3	2.1 ± 0.2
	FUB 637	3.1 ± 0.5	3.7 ± 1.0

Lazewska ve arkadaşları bir diğer çalışmalarında piperidin taşıyan bileşikler sentezlemişler ve bütün bileşiklerin (**63c** nolu bileşik ($K_i > 10000$ nM) dışında) nanomolar konsantrasyon seviyelerinde H₃R bağlanma ilgisini (afinitesi) iyi (100-560 nM) olarak bulmuşlardır [46]. Bileşik **62** incelendiğinde piperidine bağlı olan alkil zincir uzadığında ve piperidin halkasına sikloalkan veya fenil halkası kondanse olduğunda afinitenin düştüğü; bileşiklerin hiçbirinin *in vivo* olarak 10 mg/kg dozunda aktif bulunmadığı tespit edilmiştir. Diğer seri (**63**) bileşikler incelendiğinde 3-fenilpropil 3-piperidinopropil eter (FUB 637) (hKi: 3.1 nM) referans bileşiğine göre düşük afinitelerle karşılaşmış; grubun bir önceki çalışmalarında inceledikleri bileşiğin piperidinin 4 konumuna piperidin süstitüe edilmesiyle elde edilen **63h** bileşiğinin aktivitesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

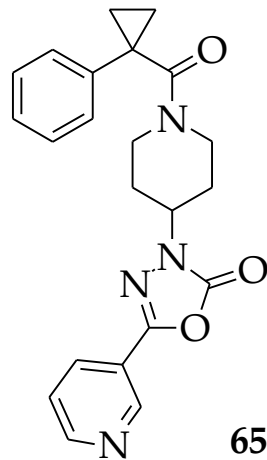


Dandu ve arkadaşları da 2012 yılında H₃R antagonist adayları olarak bir seri 10-siklobütil-6-(4-piperidiloksi)spiro[benzopirran-2,40-piperidin] türevi bileşikler (**64**) sentezlemişlerdir [67]. Bileşiklerin nanomolar seviyelerde insan ve tavşan H₃R lerine afinitelerinin bulunduğunu ifade etmişlerdir. Bileşiklerin mükemmel H₃R afiniteleriyle beraber histamin reseptörlerine karşı seçiciliğinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir.



Meza ve arkadaşları 2016 yılında ağrıdan, inflamatuvar ağrıdan, nöropatik ağrıdan ve kanserden sorumlu olan GPR55 reseptörünün antagonisti olabilecek piperidin türevi bileşikler sentezlemişlerdir [68]. Sentezlenen bileşiklerin

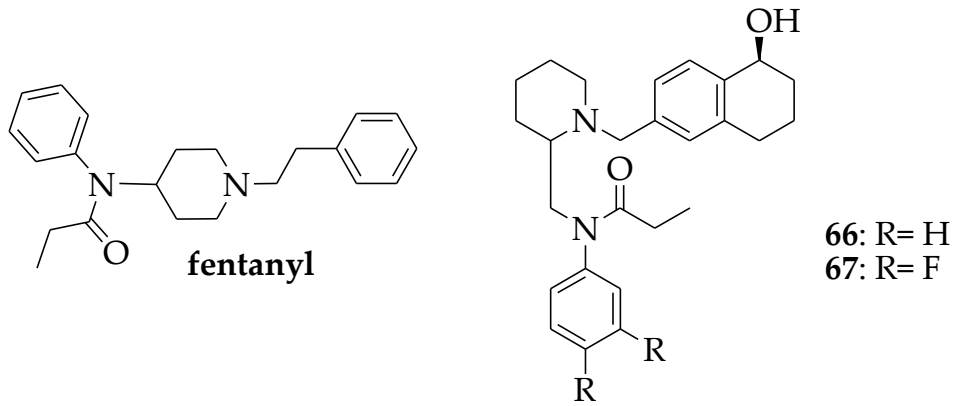
aktiviteleri nanomolar ve düşük mikromolar seviyelerde bulunmuştur. Bileşik **65** en iyi aktiviteye ($IC_{50}= 0,42 \mu M$) sahip bileşik olarak öne çıkmıştır.



Prashanth ve arkadaşları 2012 yılında piperidin halkası taşıyan bileşikler (**31**) sentezlemişler ve bileşiklerin antidepresan ajan olarak kullanılabilirliğini incelemişlerdir [37]. *In vivo* olarak denek farelerinin beyinlerine maddeleri enjekte ettikten sonra “forced swim test ve tail suspension testlerini” uygulamışlar. İmipramini ise referans ilaç olarak kullanmışlar. Antioksidan özelliklerinde de olduğu gibi en iyi etkiyi **29b** bileşiğinde tespit etmişler. **29a** ve **29c** ise **29b** bileşiğini takip etmiştir. **29a**, **29b**, **29c** bileşiklerinin *in vitro* monoamin oksidaz-A (MAO-A) ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitör aktivitesini incelemişler klorjiline göre daha iyi (**29b**>**29c**>**29a**) inhibisyon değerleri tespit etmişlerdir.

Deekonda ve arkadaşları narkotik analjezik olan fentanilden yola çıkarak bir seri yeni opioid ligant sentezlemişlerdir [54]. Fentanil molekülü modifiye edilerek piperidin halkasındaki azota bağlı fenetil grubu yerine sübstitüe-(tetrahidro naftelen-2il)metil grubu ekleyerek aktivitedeki opioid bağlanma ilgisi ve seçicilikteki etkilerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden (tetrahidro naftelen-2il)metilin 5 konumunda hidroksi bağlı olan **66** ve **67** nolu

ligantların μ opioid reseptörlere karşı 1000 kat seçici olduğu ve çok iyi bir şekilde bağlandığı tespit edilmiştir.

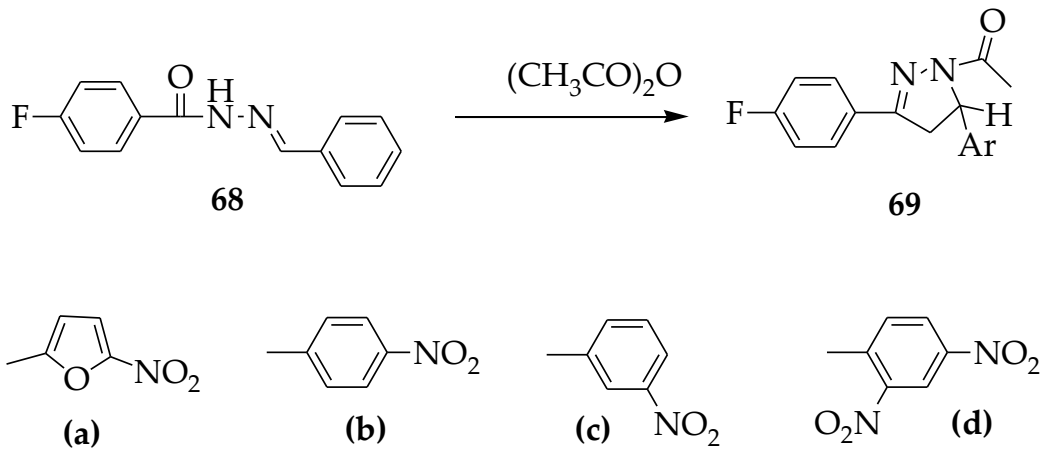


2.4. Benzoil ve Sülfonil Hidrazonların Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri

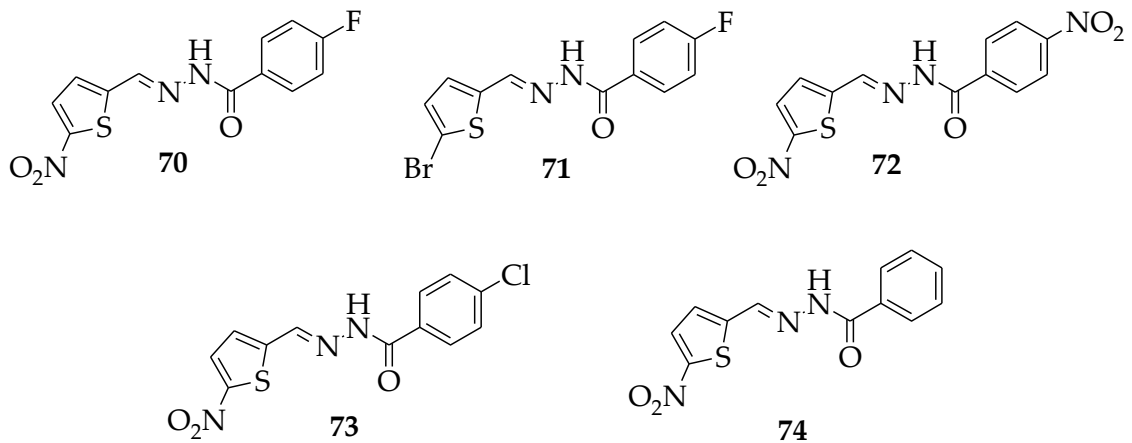
Hidrazonların aldehit veya ketonların hidrazitlerle reaksiyonu sonucu elde edildiği bilinmektedir. Çözücü olarak reaksiyonun gerektirdiği şekilde etanol, metanol, aseton, benzen, asetonitril ve 1,4-dioksan gibi polar veya apolar çözücü tercih edilebilir. Genellikle sadece kaynama sıcaklığında reaksiyon gerçekleşebiliyorken, bazı durumlarda ise reaksiyonun gerçekleşmesi katalizör varlığını gerektirir. Genellikle glasiyal asetik asit gibi zayıf bir asit katalizör olarak kullanılırken hidroklorik asit, sülfürik asit gibi kuvvetli bir asit veya da piridin, trietilamin gibi bazik katalizörlerin de kullanıldığı literatürde kayıtlıdır [16, 69-72].

Rollas ve grubu 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında hidrazon türevi bileşikler sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır [73]. 4-florobenzoik asit hidrazit (0.005 mol) ve sübstitüe aldehitler (0.005 mol) 25 mL etanol içerisinde 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmış ve elde edilen hidrazonlardan (68) asetik anhidrit kullanılarak 1,3,4-oksadiazol halkası kapatılmıştır. Aril grubu 5-nitro-2-furanil olan 68a bileşiğinin referans standart

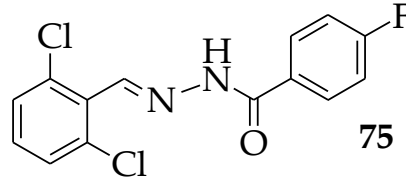
seftriakson ile *S. Aureus*'a karşı aynı aktiviteye sahip olduğu; bu hidrazon türevinin halkalaşmasıyla elde edilen 1,3,4-oksadiazolin (**69a**) türevinin ise yine *S. Aureusa* karşı yüksek aktivite sergilerken *C. Albicansa* karşı da kayda değer aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Aynı zamanda aril grubu olarak 3-nitro (**c**) ve 2,4-dinitro (**d**) fenil grubu bağlı olduğunda **68** nolu bileşiğin *S. Aureus* aktivitesinin kayda değer olduğu raporlanmıştır.



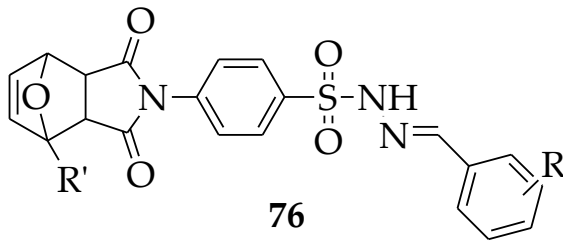
Koçyiğit ve arkadaşları 2006 yılında raporladıkları çalışmalarında 4-süstitüe benzoik asitten türeyen hidrazit-hidrazonlar sentezlemişler ve bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antitüberküloz aktivitelerini incelemişler [74]. **70**, **71**, **72**, **73** ve **74** nolu bileşiklerin sırasıyla %99, %98, %98, %96 ve %96 inhibisyon değerleriyle yüksek aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir.



Aynı araştırmacıların benzer bir çalışmalarında ise 4-florobenzoik asit hidrazitten türeyen hidrazonlar sentezlemişler ve bileşiklerin antitüberküloz aktivitesi açısından *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı çalışmalar yapmışlardır [75]. Bileşiklerden 4-florobenzoik asit [(2,6-diklorofenil)metilen]hidrazit (**75**) %85 inhibisyonla en yüksek inhibitör aktiviteyi göstermiştir.



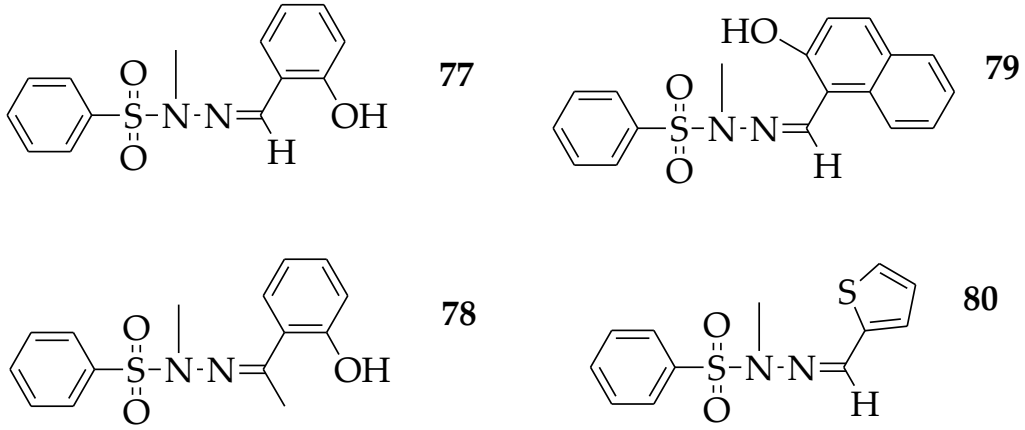
Oliviera ve arkadaşları 2011 yılında tüberküloza karşı ilaç geliştirmek amaçlı sülfonil hidrazon bileşikleri (**76**) sentezlemişler ve bakteriyel tirozin fosfatazların (PtpB) inhibisyonunu incelemişlerdir [76]. Aktif bulunan bazı bileşiklerin memeli tirozin fosfataz (PTP1B) üzerindeki seçiciliği incelenmiş ve bazı bileşiklerin seçici olduğunu tespit edilmiştir. Bu test sonuçlarına göre en aktif bulunan **76a**, **76b**, **76f** ve **76h** nolu bileşiklerdir. Bu bileşiklerden, **76a** nolu bileşiğin yüksek seçiciliği bulunurken, **76b** nolu bileşiğin PTP1B'ı da inhibe ettiği; **76f** ve **76h**'ın ise bileşik **76a** kadar seçici olmadığı tespit edilmiştir.



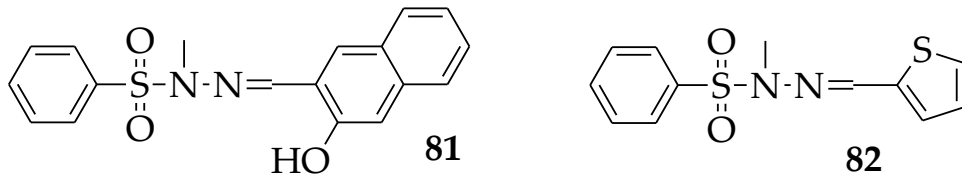
	R'	R
a	H	4-NO ₂
b	CH ₃	H
c	CH ₃	4-CH ₃
d	CH ₃	4-NO ₂
e	CH ₃	4-OCH ₃
f	CH ₃	4-Cl
g	CH ₃	3,4-Cl
h	CH ₃	4-Br

Aslan ve arkadaşları aromatik sülfonamidler ve sülfonil hidrazon türevleri sentezlemişler; daha sonra da antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir [77]. Sentezledikleri benzen sülfonik asit-1-metil hidrazitleri -5 °C'de damla damla aldehit ve ketonların üzerine THF'li ortamında ekledikten sonra oda

sıcaklığında 24 saat reaksiyonu sürdürerek sülfonil hidrazonları (77-80) sentezlemişlerdir. Aktivite sonuçlarına göre 80 molekülünün gram-negatif bakteri (*P. Fluorescens*: 125 µg/mL, *K. Pneumonia*: 125 µg/mL, *E. Coli*: 125 µg/mL, *P. aeruginosa*: 125 µg/mL) ve gram-pozitif bakterilere (*B. Subtilis*: 125 µg/mL, *S. Epidermidis*: 125 µg/mL) karşı kayda değer inhibitör aktivite gösterdiğini raporlamışlardır.

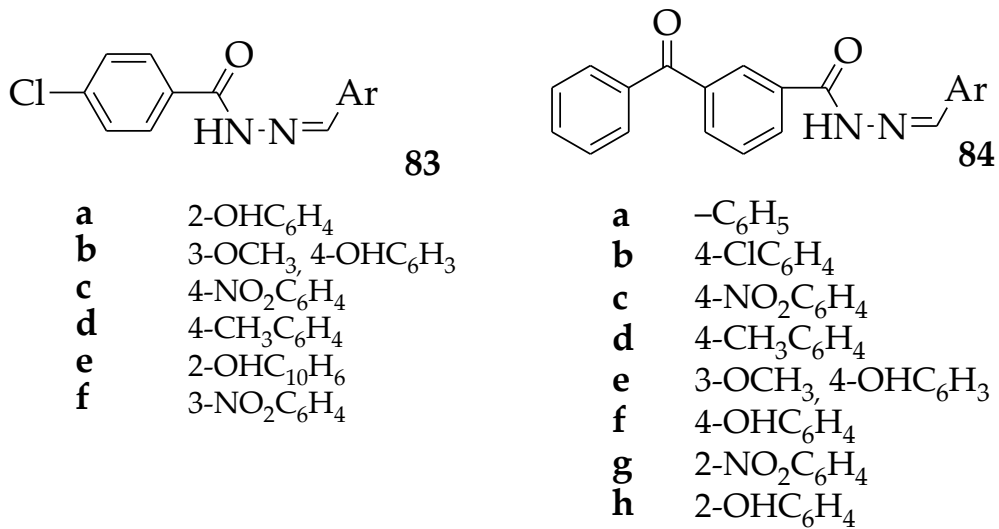


Aynı araştırma grubunu 2013 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise antimikrobiyal aktivite göstermesi muhtemel yeni sülfonil hidrazit ve hidrazonlar sentezlemişlerdir [78]. Araştırma sonuçlara göre, minimum inhibitör konsantrasyonları karşılaştırıldığında şekildeki 81 nolu bileşiğin etkili bileşik olduğu; inhibisyon bölgeleri disk difüzyon yöntemiyle incelendiğinde ise bileşik 82'nin inhibisyon etkisinin en iyi olduğu belirlenmiştir.

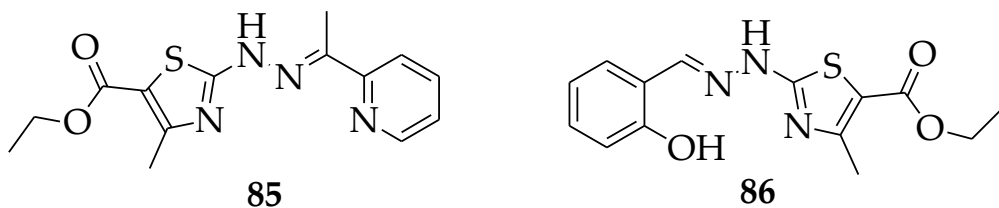


Bala ve arkadaşları sübtitüe-*N'*-[(1*E*)sübtitüefenil metilen] benzohidrazit türevleri sentezlemiş ve farmakolojik aktivitelerini incelemişlerdir [79]. Bazı

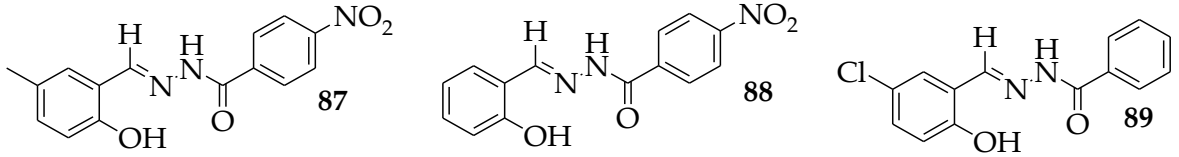
bileşiklerin (**84a**, **84e**, **84h**) antibakteriyel aktivitesi çok iyi iken antifungal aktivitesi çok düşük bulunmuş; bazı bileşiklerin (**83d**, **84d**) ise antifungal aktivitesi çok iyi iken antibakteriyel aktivitesi çok düşük bulunmuştur. Aromatik halkaya bağlı elektron çeken grupların (NO₂, Cl, Br, OH) antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir. Aromatik halkaya bağlı 4-CH₃, 3-NO₂, 4-NO₂ sübstitüentlerin varlığında antioksidan aktivitenin arttığı, 4-OH varlığında ise antioksidan aktivitenin düştüğü gözlenmiştir.



Makam ve arkadaşları 2013 yılında *M. tuberculosis*'e karşı inhibitör adayı hidrazon türevi bileşikler sentezlemişler ve *M. tuberculosis*, H37Rv üzerinde *in vitro* inhibisyonları incelemişlerdir. Etil-4-metil-2-[(*E*)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-il]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (**85**) ve etil-2-[(*E*)-2-[(2-hidroksifenil)metiliden]hidrazin-1-il]-4-metil-1,3-tiyazol-5-karboksilat (**86**), sırasıyla 12.5 µM ve 25 µM MIC değerleriyle öne çıkmışlardır [80].

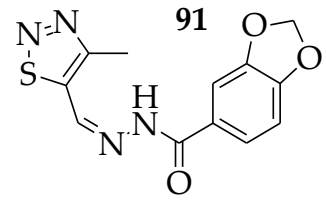
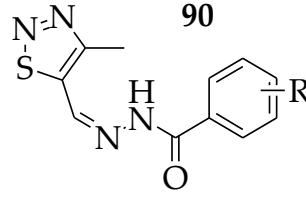
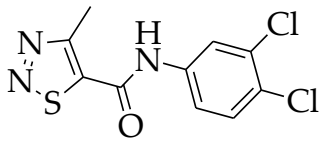


Backes ve arkadaşları 2014 yılında sübstitüe salisilaldehitten hidrazon, benzoil hidrazon ve sülfonil hidrazon türevleri sentezlemişler ve bileşiklerin antifungal aktivitelerini incelemişlerdir [81]. *C. albicans* ve *C. glabrata*'ya karşı incelenen bileşiklerden en aktif olanların benzoil hidrazon türevi bileşikler olduğu; bunlardan da en aktif olan türevlerin 87-89 nolu bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerden aktif olanların toksisitesini incelemek amacıyla karaciğer ve böbrek hücrelerini kullanmışlar ve en aktif bulunan 87 nolu bileşiğin toksik olduğu 88 ve 89 nolu bileşiklerin ise etkin oldukları miktarlarda toksik olmadıkları; ancak minimum inhibitör konsantrasyonlarından yüz kat fazla konsantrasyonlarda kullanıldıklarında toksik oldukları belirlenmiştir.



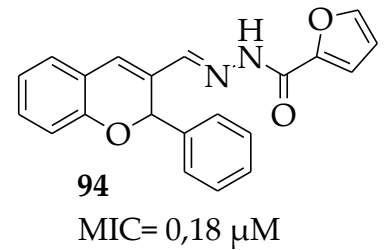
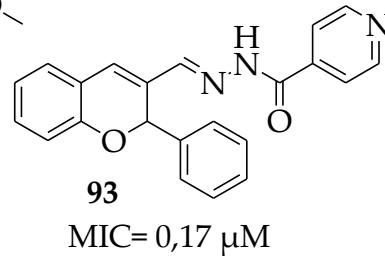
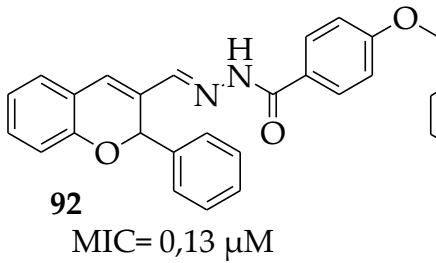
Zhang ve arkadaşları benzoil hidrazon türevi bileşikler (90, 91) sentezlemişler ve bileşiklerin antifungal özellikleriyle tütün mozaik virüsü (TMV) üzerindeki inhibisyon etkilerini incelemişlerdir [82]. Bileşik 90g ve 90n *V. Mali*'ye karşı 1,64 ve 1,87 mg/mL EC_{50} değerleriyle referans standart olan Tiadinile (EC_{50} = 7,6 mg/mL) göre daha iyi inhibisyon sergilemişler; 90k ise *V. mali*, *B. cinerea*, *P. aphanidermatum*, *R. solani*, *F. moniliforme* ve *A. Solani*'ye karşı sırasıyla 8.20, 24.42, 15.80, 40.53, 41.48, and 34.16 mg/mL EC_{50} değerleriyle Tiadinile göre daha iyi veya yarışır seviyede inhibisyon aktivitesi sergiledikleri saptanmıştır. Bu sonuçlar Tiadinildeki amit yerine hidrazit hidrazonun yer değiştirmesinin biyolojik aktiviteyi arttırdığını göstermiştir.

Tiadinil

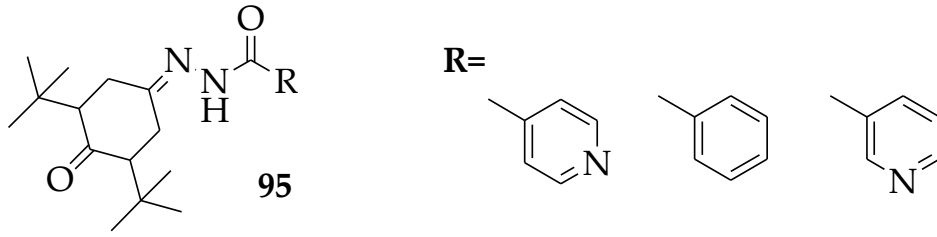


R (a-w): H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2,4-Cl₂, 2,5-Cl₂, 3-CF₃, 4-CF₃, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 3-CH₃, 4-CH₃, 4-(T-Bu), 4-OCH₃, 2-OH, 3,4,5-OCH₃

Angelova ve arkadaşları 2017 yılında raporladıkları çalışmalarında açilhidrazonlar sentezlemişler ve bu bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir [83]. Bileşiklerin aktiviteleri antitüberküloz ilaçları olarak kullanılan izoniyazit (MIC= 1,45 μ M) ve etambutol (MIC= 7,64 μ M) karşılaştırılmıştır. **92**, **93**, **94** nolu bileşiklerin aktivitesi çok iyi olarak bulunmuştur. Bu bileşiklerin insan embriyonik böbrek hücreleri üzerinde de incelemeleri yapılmış ve çok düşük sitotoksik etkileri tespit edilmiştir. Bu da bileşiklerin olası antitüberküloz ilaç olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir.

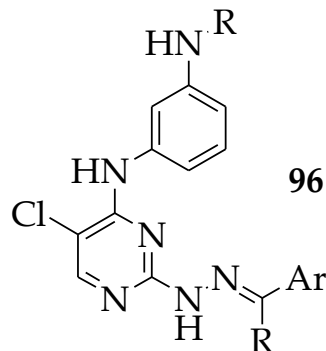


Misra ve arkadaşları 2013 yılında raporladıkları çalışmalarında, 2,6 di-tert-bütil-*p*-benzokinonu kullanarak hidrazon türevi bileşikler (**95**) sentezlemişlerdir [84]. Çalışmalarında, kolon kanser hücrelerinin büyümesinde rol alan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 5-lipoksijenaz (5-LOX) enzimlerinin inhibisyonu üzerine çalışmalar yapmışlar ve bu bileşiklerin mikromolar seviyede bu enzimleri inhibe edebildikleri belirlenmiştir.

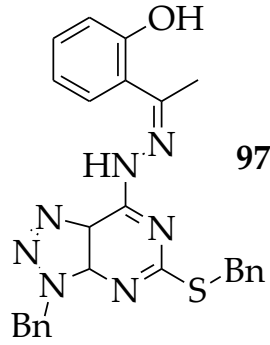


Qin ve arkadaşları hidrazon türevi bileşikler (**96**) sentezlemiş ve A549 (akciğer kanseri), H1975 (küçük olmayan akciğer kanseri) hücreleri üzerinde antitümör ve HT-29 (kolon kanseri) hücreleri üzerinde ise toksik özelliklerini incelemişlerdir [85]. Pozitif kontrol olarak gefitinib ve N-[3-[[5-kloro-2-[[2-metoksi-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil]oksi]fenil]-2-propenamit (WZ4002) bileşiklerini kullanmışlar. Sonuçlar bileşiklerin, H1975 hücrelerini A549 hücrelerine göre daha iyi inhibe ettiklerini; bileşiklerin çoğunun H1975 hücrelerine karşı WZ4002'ye göre daha az etkili bulunurken gefitinib bileşiğine göre daha etkin olduğu bulunmuştur. Bütün bileşiklerin HT-29 hücrelerine karşı toksik özellik göstermedikleri belirlenmiştir. Üç hücre dizileri üzerinde de en etkili bileşikler **96a**, **96g** ve **96i** bileşikleri olarak bulunmuştur.

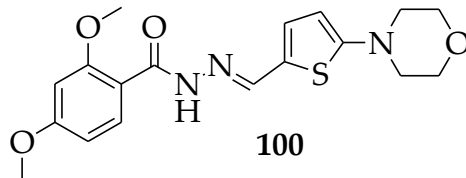
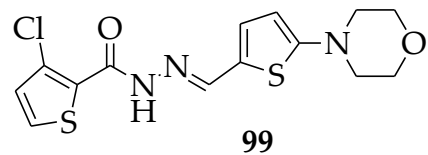
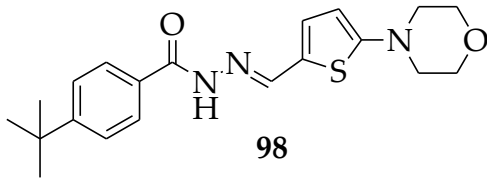
<u>Bileşik</u>	<u>R</u>	<u>Ar</u>
a	H	4-F-Ph
b	H	4-F-Ph
c	H	2-F-Ph
d	H	2,4-(F)2-Ph
e	H	1-benzil-1H-indol-3-il
f	Me	4-F-Ph
g	Me	2,4-(F)2-Ph
h	Me	4-CH ₃ -Ph
i	Me	4-CH ₃ O-Ph
j	Me	3-CH ₃ O-Ph
k	Me	4-Pyridyl
l	H	2-F-Ph
m	H	4-F-Ph
n	H	2,4-(F)2-Ph
o	H	4-CH ₃ O-Ph
p	H	Pyridin-4-yl
q	H	Indol-3-yl
r	Me	1-benzil-1H-indol-3-il
s	Me	4-F-Ph
t	Me	2,4-(F)2-Ph
u	Me	4-CH ₃ -Ph
v	Me	4-CH ₃ O-Ph
w	Me	3-CH ₃ O-Ph
y	Me	Pyridin-2-yl
z	Me	Pyridin-3-yl
x		Pyridin-4-yl



Li ve arkadaşları 2016 yılında hidrazon grubu taşıyan [1,2,3]triazol[4,5-*d*]pirimidin türevleri tasarlamışlardır [86]. Bileşiklerin ve referans ilaç olarak 5-florourasili (5-Fu), MGC-803 (insan gastrik kanser hücresi), MCF-7 (insan meme kanser hücresi) ve EC-109 (insan yemek borusu kanser hücresi) üzerindeki antiproliferatif etkilerini incelemişler. Birçok bileşik referansa göre iyi IC₅₀ değeri verirken; bileşik **97** üç hücreye karşı da en iyi aktiviteyi göstermiştir. Aktif olan bileşikler normal hücreler üzerinde denenmiş ve aynı bileşiğin normal hücrelere karşı yüksek IC₅₀ değeri verdiği belirlenmiştir. Bu da bu bileşiğin lider bileşik olarak öne çıkmasını sağlamıştır.

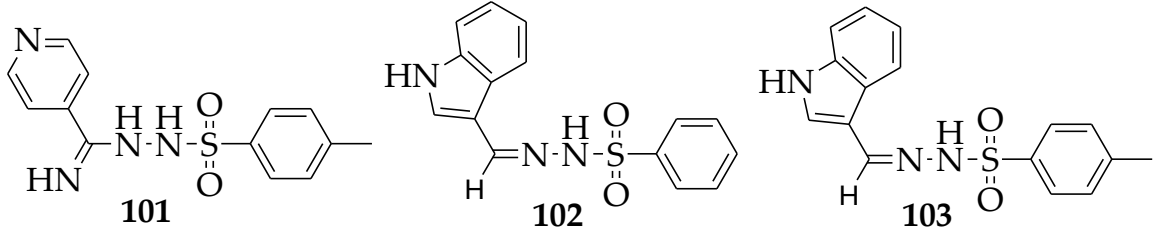


Taha ve arkadaşları 2017 yılında 5-morfolinotiyofen-2-karbaldehiti farklı aril hidrazitlerle birleştirerek bir seri hidrazon elde etmişler ve *in vitro* antikanser aktivitelerini HepG2 (insan hepatoselüler karaciğer kanseri) ve MCF-7 (insan meme adenokarsinom) hücreleri üzerinde incelemişlerdir [87]. Birçok bileşik HepG2 hücrelerine karşı sisplatine ($IC_{50} = 12.00 \mu M$) göre daha iyi veya yarışır seviyede aktivite göstermiş özellikle aralarından tersiyer bütülfenil türevi taşıyan bileşiğin (**98**) doksorubisinle ($IC_{50} = 6.00 \mu M$) yaklaşık aynı seviyede ($IC_{50} = 6.31 \mu M$) etki göstermiştir. MCF-7 hücrelerine karşı ise üç adet bileşik sisplatine göre daha iyi aktiviteye sahip bulunurken **99** nolu bileşik ($IC_{50} = 1.26 \mu M$) tamoksifen ($IC_{50} = 11.00 \mu M$) göre daha iyi; **100** nolu bileşik ($IC_{50} = 11.22 \mu M$) ise aynı seviyede aktivite göstermiştir.

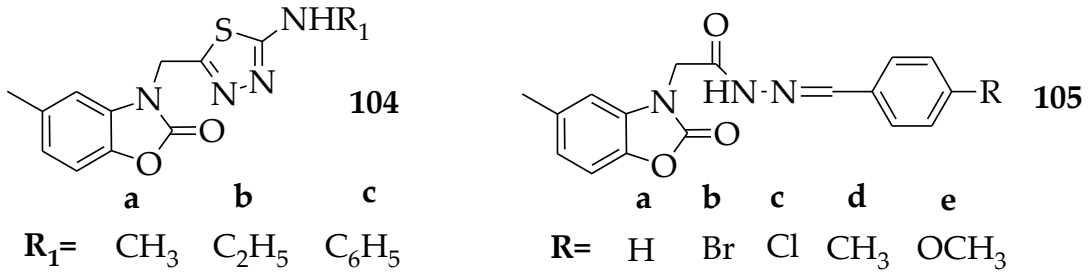


Sondhi ve arkadaşları 2006 yılında sülfonil hidrazonlar sentezlemişler ve *in vivo* antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini incelemişlerdir [88]. **101** nolu bileşiğin hem antiinflamatuvar hem de analjezik aktiviteleri çok iyi bulunurken, **102** nolu bileşik referans ilaçlar aspirin ve ibuprofenle yarışır halde; **103** nolu

bileşik ise antiinflamatuvar etkisi açısından aspirinle yarışırken analjezik etkisinin ibuprofenden daha iyi olduğunu bulmuşlardır.

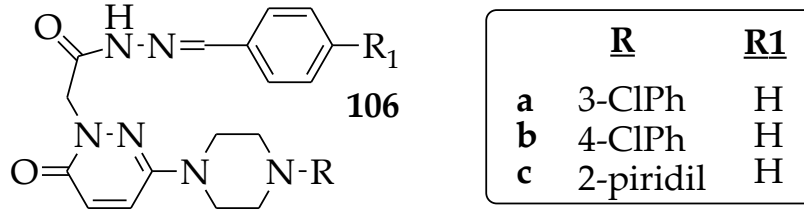


Salgın ve arkadaşları 2007 yılında 5-metil-2-benzoksazolinonlar içeren tiyosemikarbazitler, triazoller, tiyadiazoller ve benziliden hidrazinler sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vivo* analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerini çalışmışlardır [89]. **104a**, **105c** ve **105d** bileşiklerinin analjezik aktivitesinin morfin ve aspirine göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Antiinflamatuvar etkileri incelendiğinde ise **105e** bileşiğinin en iyi aktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir.

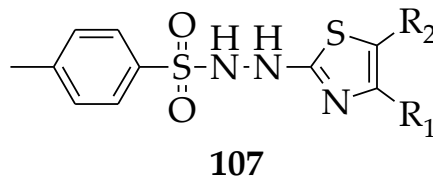


Gökçe ve arkadaşları 2009 yılında analjezik ve antiinflamatuvar aktivite özelliklerini incelemek üzere 6-süstitüe-3(2*H*)-piridazinon-2-asetil-2-(*p*-süstitüe benzal) hidrazon türevlerini (**106**) sentezlemişlerdir [90]. Aralarından üç tane türev (**106a-c**) referans bileşiğe (asetil salisilik asit) göre daha iyi analjezik aktivite sergilemiş; aynı bileşikler antiinflamatuvar aktivitesi açısından da referans indometasin bileşiği kadar iyi aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu bileşiklerin gastrik mukoza üzerinde yan etkileri incelenmiş ve bileşiklerden

hiçbirinin referans ilaçlarla karşılaştırıldığında gastik ülserojenik etkisine rastlanmamıştır.



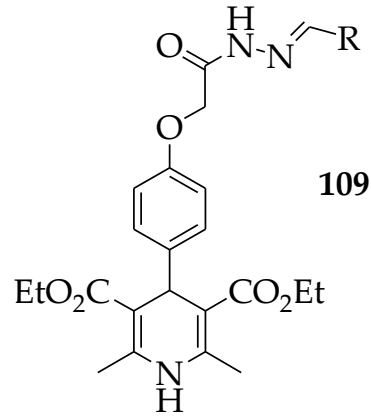
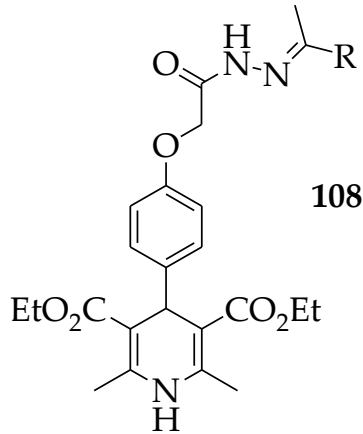
Ignat ve arkadaşları 2010 yılında raporladıkları çalışmalarında sülfonil hidrazon türevi bileşikler (**107**) sentezlemiş ve bileşiklerin antiinflamatuvar vve analjezik aktivitelerini incelemişlerdir [91]. Antiinflamatuvar aktiviteleri incelendiğinde, ilk iki saatlik ve dört saatlik etkilerinde **107a**, **107b**, **107c**, **107f** nolu bileşiklerin standart fenilbutazona göre ödemi daha iyi inhibe ettikleri; 24 saat sonra ise **107a** nolu bileşiğin standarda göre inhibisyonunun daha iyi olduğu belirlenmiştir. Analjezik etkileri incelendiğinde, bileşik **107c** ve **107f**'nin 90 dakika sonunda standart analjezik ilaç olan eroinle yaklaşık aynı seviyelerde etki ettikleri; iki saat sonunda ise **107f** nolu bileşiğin en iyi seviyede etki ettiği belirlenmiştir. **107f** nolu bileşiğin potansiyel analjezik ajan olabileceğini raporlamışlardır.



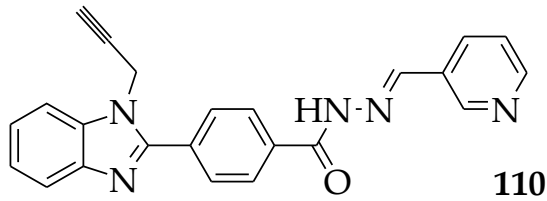
	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>
R₁	CH ₃	CH ₂ Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅
R₂	H	H	H	COCH ₃	COOC ₂ H ₅	H

Ulloora ve arkadaşları 2013 yılında hidrazon grubu taşıyan dihidropiridin türevleri (**108**, **109**) sentezlemişler ve antiinflamatuvar ve antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin antikonvülsan etkileri ilk yarım saatte

gözlenmeyip 4 saat sonrasında fenitoin referans ilacına göre daha düşük bulunmalarına rağmen antiinflamatuvar etkileri referans diklofenaka göre daha iyi veya yarışır seviyelerde tespit edilmiştir [92]. Antiinflamatuvar aktivitesi iyi bulunan bileşikler *in vivo* analjezik etkileri açısından incelenmiş ve hidrosifenil ve indol taşıyan bileşikler çok iyi aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Bileşiklerin bunlara ek olarak nörotoksitesitesi incelenmiş ve 300 mg/kg seviyelerine kadar nontoksik olarak tespit edilmiştir.



Can ve arkadaşları 2017 yılında hidrazon taşıyan benzimidazol türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin MAO inhibitör etkilerini incelemişlerdir [93]. Bileşiklerden özellikle piridin halkası taşıyan yapı ön plana çıkmıştır. MAO-B inhibitör aktivite test sonuçları incelenirken referans ilaç olarak kullanılan selejilin ve ragilin sırasıyla 0,040 ve 0,066 μM IC_{50} değerleriyle tespit edilirken bu bileşiğin (*N'*-[(piridin-3-il)metilen]-4-(1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il) benzohidrazit) (**110**) IC_{50} değeri 0,075 μM olarak bulunmuştur.



BÖLÜM 3

MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. MATERYALLER

3.1.1. Kullanılan Sarf Malzemeler

Sentez aşamasında kullanılan tüm kimyasallar Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) firmasından, silica gel 60 F₂₅₄ alüminyum plakları ise Merck (Darmstadt, Germany) firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

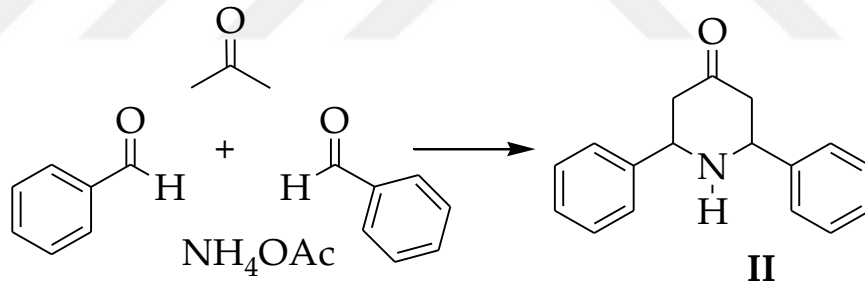
Cihaz	Marka	Model	Menşei
Mikrodalga Sentez Cihazı	Milestone	Start Synth Microwave Synthesis Labstation	Soriso, İtalya
Erime Noktası Tayin Cihazı	EzMelt	MPA120	Sunnyvale, CA, USA
Elemental Analiz Tayin Cihazı	Thermo Scientific	Flash 2000	Finnegan MAT, USA
İnfrared Spektrometresi	Perkin Elmer	Frontier with attenuated total reflectance (ATR) apparatus	Waltham, Massachusetts, USA
NMR Spektrometresi	Brucker	Avance-400 MHz	Billerica, MA, USA
	Molecular Devices	Spectra Max PC340 microplate reader	Sunnyvale, CA, USA
Kütle Spektrometresi	Ab-SciEx	3200 Q-Trap MSMS	Framingham, MA, USA

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Sentez Yöntemleri

3.2.1.1. 2,6-Difenilpiperidin-4-on (II) Sentezi:

Amonyum asetat (0,1 mol), benzaldehit (0,2 mol) ve aseton (0,55 mol) etanol içerisinde çözülür, L-prolin (0,03 mol) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 60 dakika karıştırılır (Şekil 3.1). Karışım 100 mL eter içerisine Oluşan çökelti filtre edilir ve etanol-eterle yeniden kristallendirilir. Katılar 50 mL aseton içerisinde dağıtıldıktan sonra karışım berrak çözelti oluncaya kadar konsantre amonyak çözeltisi damla damla ilave edilir. Çözelti 500 mL soğuk su içerisine dökülür ve oluşan çökeltiler süzülüp etanolden yeniden kristallendirilir. Elde edilen bileşiğin İTK ile saflığı kontrol edilir ve erime noktası tayin edilir. Bu yöntem Hemalatha ve arkadaşlarının (2008) kullandığı yöntem modifiye edilerek uygulandı [52].

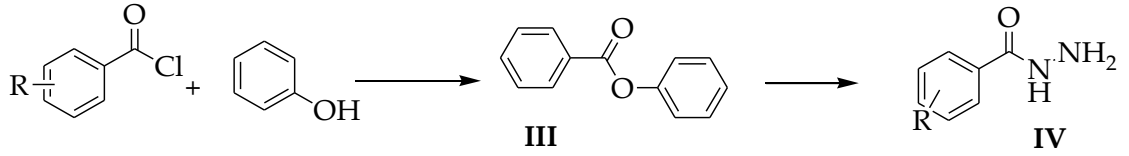


Şekil 3. 1 2,6-Difenilpiperidin-4-on (II) sentez yöntemi

3.2.1.2. Sübstitübenzoilhidrazit (IV) Sentezi:

Sübstitübenzoil klorür (0,1 mol) 100 mL %10'luk sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde fenol ile reaksiyona sokularak sübstitüfenil benzoat (III) elde edilir. Elde edilen madde su ile yıkanıp etanolden kristallendirilir. Sübstitüfenil benzoat (III) (0.01 mol) hidrazin hidrat (0.02 mol) ile metanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılır (Şekil 3.2). Reaksiyon İTK ile takip edilir. Elde edilen madde su ile yıkanıp etanolden yeniden

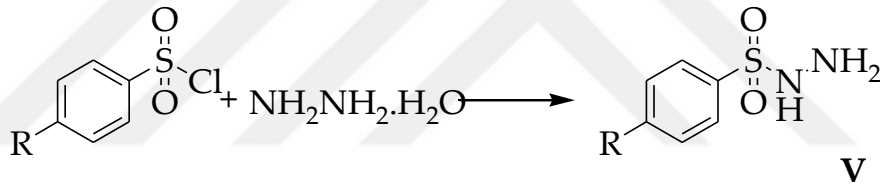
kristallendirilir [74, 75].



Şekil 3. 2 Sübstitübenzoilhidrazit (IV) sentez yöntemi

3.2.1.3. 4-Sübstitüefenilsülfonilhidrazit (V) Sentezi:

Diklorometan içerisindeki 0,01 mol 4-sübstitüefenilsülfonil klorür buz banyosundaki 0,04 mol hidrazin monohidrat üzerine damla damla eklenir (Şekil 3.3). İTK ile takip edilen reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücü tamamen uzaklaştırılır ve elde edilen kristaller su ve uygun bir çözücü yardımıyla yıkanır [94, 95].



Şekil 3. 3 4-Sübstitüefenilsülfonilhidrazit (V) sentez yöntemi

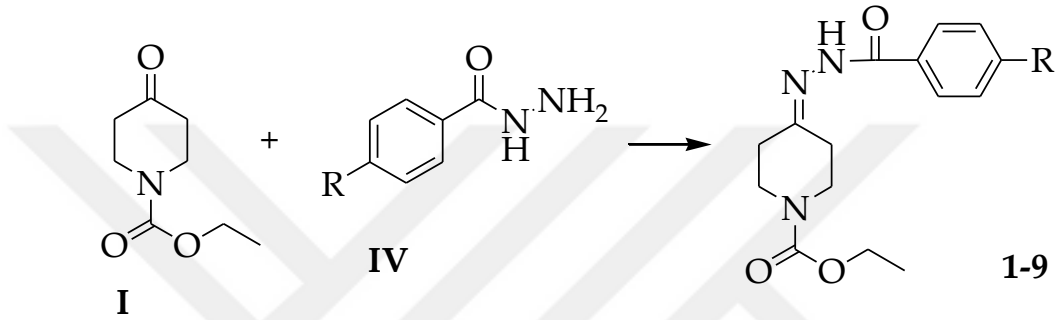
3.2.1.4. Etil 4-(2-(4-sübstitübenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (1–9) ve 4-Sübstitü-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzoilhidrazit (10–19) Sentezi:

-Geleneksel Yöntem-

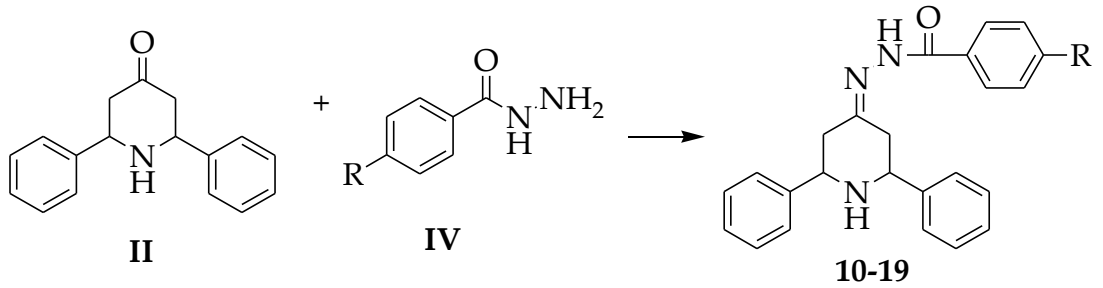
Etil 4-okso-piperidin-1-karboksilat (I)/ 2,6-Diarilpiperidin-4-on (II) (0,01 mol) bileşiğinin üzerine 0,01 mol sübstitübenzoilhidrazit (IV) ve 30 mL etanol eklenerek elektrikli mantoda ve geri çeviren soğutucu altında başlangıç maddesi bitinceye kadar ısıtılır (Şekil 3.4, Şekil 3.5). Soğutulur, katı madde süzülür, kurutulur, uygun çözücü ile billurlandırılır [74, 96].

-Mikrodalga Sentez Yöntemi-

Etil 4-okso piperidin-1-karboksilat (I) / 2,6-Diarilpiperidin-4-on (II) (0,01 mol) bileşiğinin üzerine 0,01 mol sübstitübenzoilhidrazit (IV) ve 30 mL etanol eklenerek mikrodalga sentez sisteminde 400 W enerji verilerek geri çeviren soğutucu altında başlangıç maddesi bitinceye kadar ısıtılır (Şekil 3.4, Şekil 3.5). Soğutulur, katı madde süzülür, kurutulur, uygun çözücü ile kristallendirilir [74, 96-98].



Şekil 3. 4 4. Etil 4-(2-(4-sübstitübenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (1-9) sentez yöntemi



Şekil 3. 5 4-Sübstitüe-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzoilhidrazit (10-19) sentez yöntemi

3.2.1.5. Etil 4-(2-(4-sübstitüefenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (20-27) ve 4-Sübstitüe-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden) benzensülfonilhidrazit (28-36) Sentezi:

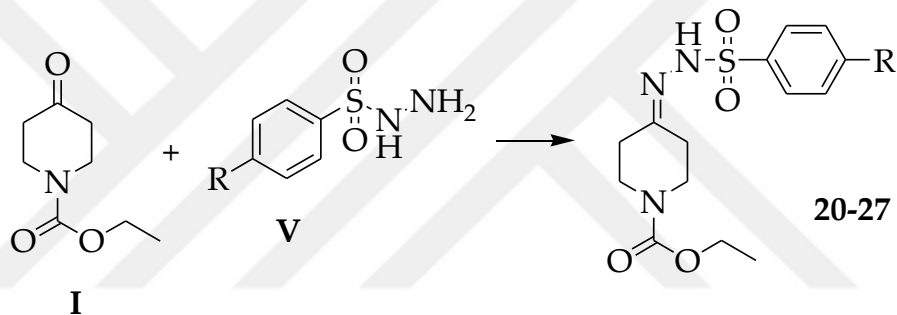
-Geleneksel Yöntem-

Etil 4-okso piperidin-1-karboksilat (I) /2,6-Diarilpiperidin-4-on (II) (0,01 mol) bileşiğinin üzerine 0,01 mol 4-sübstitüefenilsülfonilhidrazit (V) ve

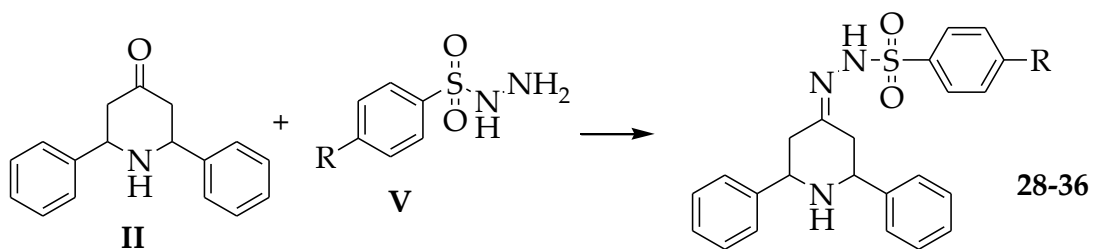
30 mL etanol eklenerek elektrikli mantoda ve geri çeviren soğutucu altında başlangıç maddesi bitinceye kadar ısıtılır (Şekil 3.6, Şekil 3.7). Soğutulur, katı madde süzülür, kurutulur, uygun çözücü ile billurlandırılır [94, 95].

-Mikrodalga Sentez Yöntemi-

Etil 4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) / 2,6-Diarilpiperidin-4-on (II) (0,01 mol) bileşiğinin üzerine 0,01 mol 4-süstitüefenilsülfonilhidrazit (V) ve 30 mL etanol eklenerek mikrodalga sentez sisteminde 400 W enerji verilerek geri çeviren soğutucu altında başlangıç maddesi bitinceye kadar ısıtılır (Şekil 3.6, Şekil 3.7). Soğutulur, katı madde süzülür, kurutulur, uygun çözücü ile billurlandırılır [94, 95, 97, 98].



Şekil 3. 6 Etil 4-(2-(4-süstitüefenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (20–27) sentez yöntemi



Şekil 3. 7 4-Süstitüe-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzensulfonilhidrazit (28–36)sentez yöntemi

3.2.2. Analiz Yöntemleri

3.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyon takibi ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. Bu amaçla ince tabaka kromatografisi analizlerinde; adsorban olarak 2,5 mm kalınlığında silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki kromatografik plaklar kullanıldı. Çözücü sistemi olarak; Metanol: Kloroform (1:10) kullanıldı.

Sürüklenme işlemi, oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklar üzerinde lekeleri görünür hale getirmek için 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı. Renk reaktifi olarak da *p*-anisaldehit reaktifiyle boyandı.

3.2.2.2. Erime Noktası Tayini

Bileşiklerin erime noktaları, kapiler tüplerin bir ucu kapatılarak 1-1,5 cm kadar madde bu tüp içerisine istiflendikten sonra erime noktası tayin cihazında (ısıtma 2 °C/dk sıcaklık artışıyla gerçekleştirilmiştir) tespit edilmiş ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

3.2.2.3. Elemental Analiz (C, H, N, S Tayini)

Sentezlenen orijinal bileşiklerin C, H, N, S yüzdelerinin analizleri, elemental analiz tayin cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.2.2.4. İnfrared Spektroskopisi

Bileşiklerin infrared spektrumları ATR aparatı kullanılarak alınmıştır.

3.2.2.5. NMR Spektroskopisi

Gaziosmanpaşa Üniversitesinden hizmet alımı yapılarak alınmıştır. Elde edilen orijinal bileşiklerin NMR spektrometresinde, yaklaşık 20 mg maddenin $CDCl_3$ veya $DMSO-d_6$ içindeki çözeltisinde TMS'a karşı spektrumları alınmıştır.

3.2.2.6. Kütle Spektroskopisi

Kütle analizleri, LC-MSMS cihazında, Elektronsprey iyonlaştırma yöntemi ile kütle dedektörüne direkt enjeksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir.

3.2.3. Biyolojik Aktivite Yöntemleri

Aktivite çalışmaları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Öğretim Görevlisi Yusuf Sıcak ve Doç. Dr. Mehmet Öztürk tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.2.3.1. β -karoten-linoleik Asit Renk Açılım Aktivitesi Yöntemi

Bileşiklerin toplam antioksidan aktivite tayini β -karoten-linoleik asit renk açılımını ifade eden linoleik asitin oksidasyona uğramasıyla konjuge dien hidroperoksitlerinin ölçülmesine dayanan yöntemle tespit edildi [99]. Farklı konsantrasyonlardaki 40 μ L stok örnek çözeltilere 160 μ L β -karoten çözeltisi ilavesiyle emülsifiye olan çözelti mikrolatelere aktarılır aktarılmaz spektrofotometrede 490 nm dalga boyunda başlangıç absorbansı

ölçüldü. İlk ölçümün akabinde mikrolateler 45°C'de inkübasyona bırakıldı ve kontroldeki β -karotenin rengi kayboluncaya kadar yarım saatte bir yaklaşık 120 dk inkübasyona devam edildi. β -karoten renk açılım oranı (R) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$R = \frac{\ln\left(\frac{a}{b}\right)}{t}$$

ln: doğal logaritma, a : başlangıç absorbansı, b : inkübasyon bitimindeki son absorbans, t : inkübasyon süresi (dk)

Antioksidan Aktivite (AA) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$AA(\% \text{ İnhibisyon}) = \frac{A_{Kontrol} - A_{Örnek}}{A_{Kontrol}} \times 100$$

$R_{Kontrol}$, kontrolün renginin açılma hızı, $R_{Örnek}$ ise örneğin renginin açılma hızıdır.

3.2.3.2. DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivite Yöntemi

Sentezlenen moleküllerin serbest radikali giderim aktiviteleri, DPPH serbest radikali kullanılarak belirlendi [100]. 100 - 50 - 25 - 12,5 - 6,25 μ M konsantrasyonlarda hazırlanan örneklerin stok çözeltilerinden 40 μ L mikro plakalara eklendi ve üzerine DPPH çözeltilerinden 160 μ L ilave edildi. Kontrol olarak 40 μ L etil alkol kullanıldı. Oda sıcaklığında 30 dk inkübasyondan sonra 517 nm'de absorbansları ölçüldü. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirildi. Serbest radikal giderim aktivitesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı:

$$DPPH \bullet \text{ GiderimAktivitesi}(\% \text{ İnhibisyon}) = \frac{A_{Kontrol} - A_{Örnek}}{A_{Kontrol}} \times 100$$

Burada; $A_{Kontrol}$ kontrolün absorbansı ve $A_{Örnek}$ örneğin absorbansıdır.

3.2.3.3. ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivite Yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin ABTS katyon radikali giderim aktivitesi ABTS'nin potasyum persülfat ile muamelisinden oluşan ABTS^{•+} ile belirlendi. Bu işlem için 100 - 50 - 25 - 12,5 - 6,25 µM konsantrasyonlarda hazırlanan örneklerin stok çözeltilerinden 40 µL mikro plakalara eklendi ve üzerine eşit konsantrasyonda ABTS^{•+} Çözeltisinden 160 µL eklendi. 734 nm'de spektrofotometre ile köre karşı absorbansı okundu [101]. Standart olarak α-tokoferol ve BHT kullanılmıştır.

$$ABTS \text{ Giderim Aktivitesi (\% İnhibisyon)} = \frac{A_{Kontrol} - A_{Örnek}}{A_{Kontrol}} \times 100$$

3.2.3.4. CUPRAC Aktivite Yöntemi (Cu(II) İyonu İndirgeme Gücü)

Sentezlenen moleküllerin Cu(II) indirgeme gücü yöntemine göre belirlendi [102]. Bu amaçla pH=7,0'de neokuprin ile Cu(II)'nin karışımı hazırlandıktan sonra 100 - 50 - 25 - 12,5 - 6,25 µM konsantrasyonlarda hazırlanan örneklerin stok çözeltilerinden 40 µL, pH=7.0 olan amonyum asetat tamponundan 60 µL eklenmesinin ardından 100 µL neokuprin-Cu (II) reaktifi ile muamele edilip 60 dakika sonra 450 nm'de köre karşı absorbansı okundu [103]. Standart olarak α-tokoferol ve BHT kullanılmıştır.

3.2.3.5. Asetilkolinesteraz Aktivite Yöntemi

Bileşiklerin AChE inhibisyon aktivitesi Ellman yöntemine göre belirlendi [104]. 96 kuyucuklu mikropalakaların her bir kuyucuğuna 0,1 M pH=8,0 fosfat tamponundan 160 µL, farklı konsantrasyonlarındaki 2 mL stok bileşik çözeltilerinden 10 µL ve 10 µL yılan balığından elde edilen AChE'in çözeltisinden ilave edilip ilk ölçüm alındı ve oda koşullarında 15 dk

inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 10 µL DTNB çözeltisi ile substrat olarak 10 µL AcI ilavesi yapılır yapılmaz 412 nm dalga boyunda 10 dk kinetik absorbans ölçümü yapıldı.

3.2.3.6. Bütirilkolinesteraz Aktivite Yöntemi

Bileşiklerin BChE inhibisyon aktivitesi Ellman yöntemine göre belirlendi [104]. Enzim olarak at serumundan elde edilen butirilkolinesteraz, substrat olarak butiriltiyokolin klorür, aktivitenin ölçümü için ise sarı renkli 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) kullanıldı. 96 kuyucuklu mikropalakaların her bir kuyucuğuna 0,1M pH=8,0 fosfat tamponundan 160 µL, farklı konsantrasyonlarındaki 2 ml stok bal ekstresi çözeltilerinden 10 µL ve 10 µL at serumundan elde edilen BChE'in çözeltisinden ilave edilip ilk ölçüm alındı ve oda koşullarında 15 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 10 µL DTNB çözeltisi ile substrat olarak 10 µL BuI ilavesi yapılır yapılmaz 412 nm dalga boyunda 10 dk kinetik absorbans ölçümü yapıldı.

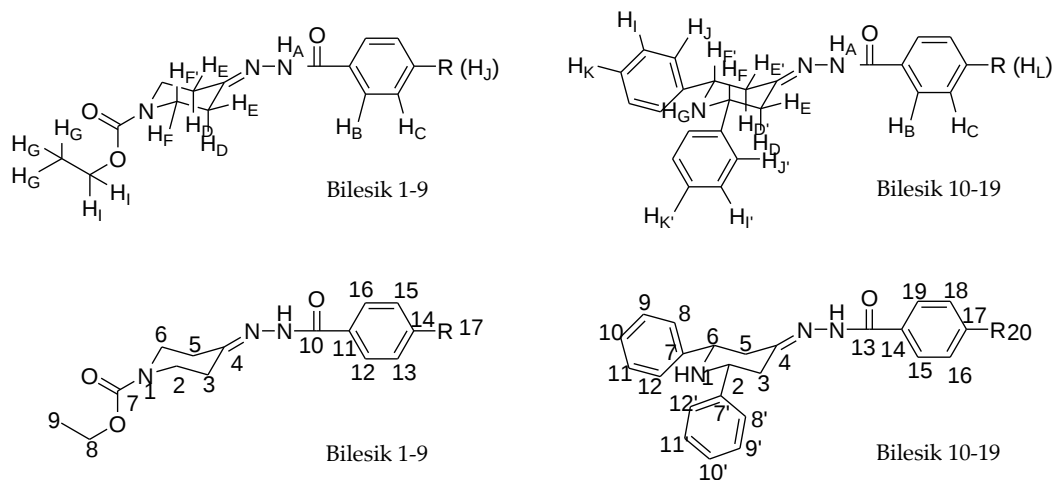
3.2.3.7. İstatistiksel Hesaplamalar

Antioksidan ve antikolinesteraz aktiviteleri sonuçları 3 paralel testin ortalaması $\pm$ standart hata olarak verildi. Sonuçlar Student-*t* testine göre %95 güven sınırları içinde bulundu. Paralel ölçümler arasında anlamlı bir fark görülmedi. En küçük kareler yönteminin kullanıldığı doğrusal regresyon analizi eğim, intersept ve korrelasyon katsayılarının değerlendirilmesiyle yapıldı.

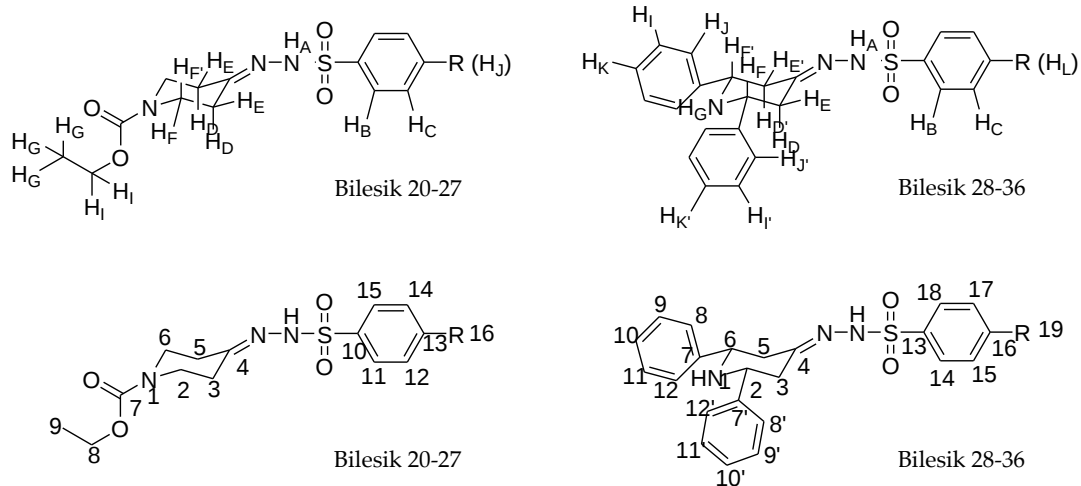
BÖLÜM 4

BULGULAR

Tez kapsamında 36 adet bileşik Bölüm 3'te belirtilen sentez yöntemlerine göre elde edilmiştir. Sentez aşamasında reaksiyon takibi İTK ile yapılmış olup İTK ve erime noktası tayiniyle saflıkları kontrol edilmiştir. Spektral analizlerle ise moleküllerin yapıları aydınlatılmış ve elde edilen spektrumlar eklerde sunulmuştur (Ek 1'de II nolu bileşiğin IR spektrumu ve Ek 2'de ^1H NMR spektrumu; Ek 3–38'de maddelerin IR spektrumları; Ek 39–75'de ^1H NMR spektrumları; Ek 76–111'de ^{13}C NMR spektrumları; Ek 112–147'de ise kütle spektrumları verilmiştir.). Analiz sonuçları Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de verilen numaralandırma ve harflendirmeye göre yapılmıştır. DMSO- d_6 ve CDCl_3 'a ait pikler sırasıyla 2.5 ppm ve 7.2 ppm'de tespit edilmiştir. Çözücülere ait su pikleri DMSO için 3.3 ppm de; kloroform için ise 1.6 ppm'de görülmektedir. Sentezlenen maddelerin antioksidan ve kolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir.



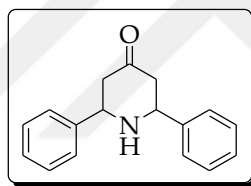
Şekil 4. 1 Benzoil hidrazonların (1–19) numaralandırılması ve harflendirilmesi



Şekil 4. 2 Sülfonil hidrazonların (20–36) numaralandırılması ve harflendirilmesi

4.1. Sentezlenen Bileşikler

4.1.1. 2,6-Difenil piperidin 4-on (II)



100 mmol amonyum asetat, 200 mmol benzaldehit ve 550 mmol aseton 3.2.1.1 yöntemine göre elde edilir ve saflaştırılır. 310,2 mg (% 82) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 103–105°C.

$C_{17}H_{17}NO$ için Hesaplanan (%) : C 81.24; N 5.57; H 6.82

Bulunan (%) : C 81.50; N 6.61; H 6.81

Spektral Bulgular

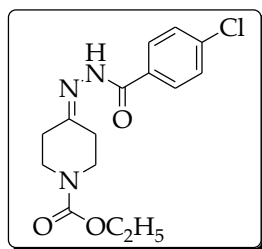
IR (ν , cm^{-1}): 3306 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3030 (aromatik C–H gerilme bandı); 2914, 2896 (alifatik C–H gerilme bandı); 1723, 1710 (ketona ait C=O gerilme bandı)

1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.40 (d, 2H, $J=13.2$ Hz, H_D), 2.59 (t, 2H, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=13.2$ Hz, H_E), 3.02 (s, 1H, H_G), 4.05 (d, 2H, $J=12.0$ Hz,

H_F), 7.28 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, H_E), 7.36 (t, 4H, *J* = 6.8 Hz, H_D), 7.51 (d, 4H, *J* = 7.6 Hz, H_F);

MS (*m/z*) (%): 251.0 [M+H]⁺; 231; 194; 165; 131; 104; 77; 51.

4.1.2. Etil 4-(2-(4-klorobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (1)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 199,3 mg (1,17 mmol) 4-kloro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yöntemle göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 310,2 mg (% 82) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 105–107°C.

C₁₅H₁₈ClN₃O₃ için Hesaplanan (%) : C 55.64; H 5.60; N 12.98

Bulunan (%) : C 54.26; H 5.53; N 12.93

Spektral Bulgular

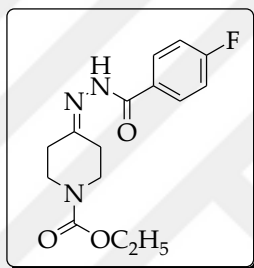
IR (ν, cm⁻¹): 3200 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3031 (aromatik C–H gerilme bandı); 2984, 2908 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1690 (estere ait C=O gerilme bandı); 1651 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1637 (C=N gerilme bandı); 1533, 1485, 1430 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1091 (aromatik C–Cl gerilme bandı); 844 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.21 (t, 3H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_G); 2.45–2.55 (m, 4H, H_D, H_E); 3.50–3.56 (m, 4H, H_F, F); 4.08 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_I); 7.56 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_C); 7.86 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_B); 10.81 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 162.96, 162.31 (C4, C10); 155.11 (C7); 136.65, 133.10 (C11, C14); 130.08, 128.8 (C12, C13, C15, C16); 61.37 (C8); 43.93, 42.13 (C2, C6); 34.1, 28.64 (C3, C5); 15.04 (C9);

MS (*m/z*) (%): 324.8 [M+H]⁺ (8.57); 265.0 (5.71); 247.2 (21.43); 236.2 (11.43); 203.4 (100); 189.4 (41.43); 187.2 (10.00); 175.2 (12.86); 171 (10.00); 169.4 (22.86); 167 (5.71); 165.2 (5.71); 143 (10.00); 140.4 (14.29); 139 (10.00); 137.2 (5.71); 125.4 (85.71); 111.4 (60.00); 101.21 (10.00); 97.4 (27.14); 89.2 (5.71); 85.2 (5.71); 79.2 (10.00); 71.4 (12.86); 70.6 (8.57); 61 (7.14); 57.4 (22.86); 56.4 (7.14).

4.1.3. Etil 4-(2-(4-florobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (2)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 180,1 mg (1,17 mmol) 4-floro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yönteme göre elde edilir. Eter ve petrol eteriyle yıkanır. 210,5 mg (% 60) verimle elde edilir. Krem renkli toz, e.n. 120–122°C.

C₁₅H₁₈FN₃O₃ için Hesaplanan (%) : C 58.62; H 5.90; N 13.67

Bulunan (%) : C 58.24; H 5.90; N 13.32

Spektral Bulgular

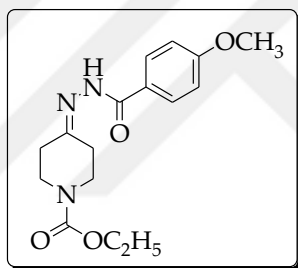
IR (*ν*, cm⁻¹): 3200 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3061 (aromatik C–H gerilme bandı); 2985, 2935, 2909, 2869 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1707, 1694 (estere ait C=O gerilme bandı); 1650 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1636 (C=N gerilme bandı); 1601, 1543, 1504, 1484, 1472, 1433 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1158 (aromatik C–F gerilme bandı); 847 (1,4- disübstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.21 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_G); 2.45–2.55 (m, 4H, H_D, H_E); 3.50–3.56 (m, 4H, H_F); 4.08 (q, 2H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_I); 7.32 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_C); 7.91 (s, 2H, H_B); 10.75 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 165.67 (C₁₄); 162.95, 161.98 (C₄, C₁₀); 155.10 (C₇); 130.87 (C₁₁); 115.75, 115.53 (C₁₂, C₁₃, C₁₅, C₁₆); 61.35 (C₈); 43.95, 42.14 (C₂, C₆); 34.10, 28.63 (C₃, C₅); 15.04 (C₉);

MS (*m/z*) (%): 308.8 [M+H]⁺ (1.51); 231.4 (27.78); 217.4 (8.33); 199.4 (8.08); 171.4 (6.57); 153.4 (55.55); 151.4 (6.06); 139.4 (12.62); 121.4 (23.23); 119.4 (5.30); 105.6 (5.81); 93.4 (7.83); 76.6 (17.68); 75.4 (100); 72.6 (7.07); 71.6 (20.45); 61.4 (18.18); 57.4 (6.31).

4.1.4. Etil 4-(2-(4-metoksibenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (3)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 194,1 mg (1,17 mmol) 4-metoksi benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yönteme göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 227,6 mg (% 61) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 117–119°C.

C₁₆H₂₁FN₃O₄ için Hesaplanan (%) : C 60.17; H 6.63; N 13.16

Bulunan(%) : C 59.89; H 6.48; N 12.96

Spektral Bulgular

IR (ν, cm⁻¹): 3211 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3060 (aromatik C–H gerilme bandı); 2984, 2936, 2905 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1695 (estere ait C=O gerilme bandı); 1638 (C=N gerilme bandı); 1662 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1575, 1524, 1502, 1466, 1423 (N–H eğilme

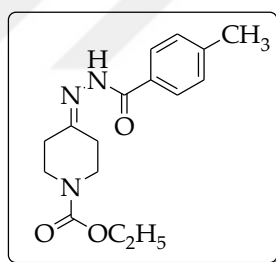
ve C=C gerilme bandı); 839 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.21 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_G); 2.44–2.54 (m, 4H, H_D, H_E); 3.50–3.57 (m, 4H, H_F); 4.08 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_I); 7.01 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_C); 7.83 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_B); 10.59 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 162.93, 158.33 (C₄, C₁₀, C₁₄); 155.03 (C₇); 131.21, 130.14, 114.60 (C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₅, C₁₆); 61.32 (C₈); 56.10 (C₁₇); 43.68, 41.76 (C₂, C₆); 33.49, 28.02 (C₃, C₅); 15.02 (C₉);

MS (*m/z*) (%): 318.4 [M–H] – (100); 272.4 (42.45); 229.4 (20.76); 217.6 (42.45); 213.0 (5.66); 201.4 (22.64); 174 (7.55); 173.6 (10.38); 159.2 (5.66); 159.0 (5.66); 120.0 (7.55); 108.2 (10.38); 95.0 (5.66); 93.4 (5.66); 92.4 (22.64); 81.4 (14.15); 42.4 (81.14).

4.1.5. Etil 4-(2-(4-metilbenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (4)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 175,5 mg (1,17 mmol) 4-metil benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yöntemle göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 241,0 mg (% 68) verimle elde edilir. Krem renkli toz, e.n. 120–122°C.

C₁₆H₂₁N₃O₃ için	Hesaplanan (%)	: C 63.35; H 6.98; N 13.85
	Bulunan (%)	: C 63.01; H 6.85; N 13.67

Spektral Bulgular

IR (ν, cm⁻¹): 3199 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3059 (aromatik C–H gerilme bandı); 2976, 2907, 2868 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme

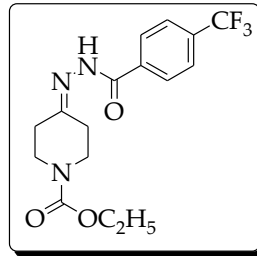
bandı); 1698 (estere ait C=O gerilme bandı); 1634 (C=N gerilme bandı); 1613 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1571, 1537, 1505, 1480, 1464, 1432 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 840 (1,4- disübstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.21 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_G); 2.37 (s, 3H, H_I); 2.45–2.55 (m, 4H, H_D, H_E); 3.50–3.56 (m, 4H, H_F); 4.08 (q, 2H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_I); 7.29 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_C); 7.75 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_B); 10.66 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 163.76, 161.50 (C₄, C₁₀); 155.06 (C₇); 141.75, 131.49 (C₁₁, C₁₄); 129.20, 128.12 (C₁₂, C₁₃, C₁₅, C₁₆); 61.32 (C₈); 43.94, 42.13 (C₂, C₆); 34.08, 28.55 (C₃, C₅); 21.43 (C₁₇); 15.03 (C₉);

MS (*m/z*) (%): 304.8 [M+H]⁺ 228.8 (22.22); 213.4 (12.22); 195.4 (13.11); 167.4 (8.88); 149.6 (46.86); 135.4 (28.47); 117.8 (38.41); 101.8 (9.60); 89.4 (12.53); 72.6 (31.32); 71.6 (100); 57.6 (25.49).

4.1.6. Etil 4-(2-(4-triflorometilbenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (5)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 238,5 mg (1,17 mmol) 4-triflorometil benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yönteme göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 229,6 mg (% 55) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 116–118°C.

C₁₆H₁₈F₃N₃O₃ için Hesaplanan (%) : C 53.78; H 5.08; N 11.76

Bulunan (%) : C 53.37; H 5.34; N 11.39

Spektral Bulgular

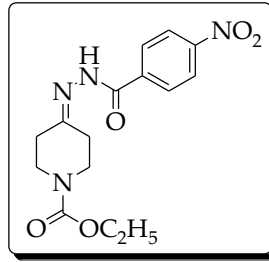
IR (ν , cm^{-1}): 3166 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3063 (aromatik C–H gerilme bandı); 2987, 2914, 2871 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1683 (estere ait C=O gerilme bandı); 1658 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1645 (C=N gerilme bandı); 1595, 1580, 1539, 1510, 1472, 1441 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 859 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı);

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1.21 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_G); 2.47 (t, 2H, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, H_E); 2.55 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, H_D); 3.53 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, H_F); 3.57 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, H_F); 4.08 (q, 2H, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_I); 7.87 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_B); 8.03 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_C); 10.95 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 162.94, 162.65 (C_4 , C_{10}); 155.08 (C_7); 138.29, 131.84, 129.81, 129.09, 125.74, 123.03, 115.67 (C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17}); 61.36 (C_8); 43.92, 42.14 (C_2 , C_6); 34.15, 28.70 (C_3 , C_5); 15.04 (C_9);

MS (m/z) (%): 356.4 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (100); 310.4 (23.81); 267.4 (26.10); 255.4 (45.91); 237.4 (15.05); 145.4 (24.76); 109.4 (5.52); 93.4 (6.86); 81.4 (8.38); 42.4 (59.43).

4.1.7. Etil 4-(2-(4-nitrobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (6)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 211,6 mg (1,17 mmol) 4-nitro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yöntemle elde edilir. Metanol/ petrol eteri ile yeniden kristallendirilir. 218,7 mg (%56) verimle elde edilir. Açık sarı renkli toz, e.n. 112–114°C.

C₁₅H₁₈N₄O₅ için Hesaplanan (%) : C 53.89; H 5.43; N 16.76
Bulunan (%) : C 53.75; H 5.74; N 16.69

Spektral Bulgular

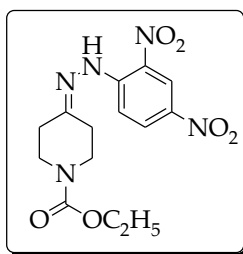
IR (ν, cm⁻¹): 3198 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3040 (aromatik C–H gerilme bandı); 2987, 2918, 2872, 2829 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1679 (estere ait C=O gerilme bandı); 1645 (C=N gerilme bandı); 1603 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1484, 1472, 1430 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1516, 1343 (asimetrik ve simetrik NO₂ gerilme bandı); 863 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.21 (t, 3H, H_G); 2.47–2.57 (m, 4H, H_D, H_E); 3.51–3.57 (m, 4H, H_I, H_J); 4.08 (q, 2H, H_F); 8.06 (d, 2H, H_B); 8.33 (d, 2H, H_C); 11.05 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 163.21, 162.40 (C₄, C₁₀); 155.09 (C₇); 149.51, 140.18 (C₁₁, C₁₄); 129.70, 123.87 (C₁₂, C₁₃, C₁₅, C₁₆); 61.37 (C₈); 43.91, 42.15 (C₂, C₆); 34.15, 28.75 (C₃, C₅); 15.05 (C₉);

MS (m/z) (%): 333.4 [M–H] – (100); 287.4 (19.13); 244.4 (25.65); 232.4 (46.52); 214.4 (9.13); 122.4 (38.26); 109.4 (4.78); 93.4 (8.26); 81.4 (6.52); 46.4 (29.57); 42.6 (36.96).

4.1.8. Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (7)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 231,5 mg (1,17 mmol) 2,4-dinitro fenil hidrazinden bölüm 3.2.1.4. de verilen yöntemle göre

elde edilir. Eter ile yıkanır. 254,5 mg (% 62) verimle elde edilir. Sarı renkli toz, e.n. 196–198°C.

$C_{14}H_{17}N_5O_6$ için	Hesaplanan (%)	: C 47.86; H 4.88; N 19.93
	Bulunan (%)	: C 48.05; H 4.84; N 19.59

Spektral Bulgular

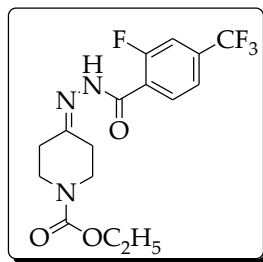
IR (ν , cm^{-1}): 3313 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3089 (aromatik C–H gerilme bandı); 3000, 2978, 2931, 2880 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1686 (estere ait C=O gerilme bandı); 1615 (C=N gerilme bandı); 1517, 1335 (asimetrik ve simetrik NO₂ gerilme bandı); 1497, 1479, 1461, 1425 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 832, 743 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H_G); 2.59 (t, 2H, J = 6.0 Hz, H_E); 2.64 (t, 2H, J = 6.0 Hz, H_D); 3.58 (t, 2H, J = 5.6 Hz, H_F); 3.63 (t, 2H, J = 6.0 Hz, H_F); 4.08 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H_I); 7.86 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H_B); 8.38 (dd, 1H, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, H_C); 8.86 (d, 1H, J = 2.8 Hz, H_J); 10.92 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 159.32 (C4); 155.09 (C7); 145.18, 137.32, 130.57, 129.65, 123.53, 116.41 (C11, C12, C13, C14, C15, C16); 61.37 (C8); 43.91, 42.15 (C2, C6); 34.15, 28.75 (C3, C5); 15.05 (C9);

MS (m/z) (%): 352.2 [M+H]⁺ 309.0 (8.33); 275.4 (13.33); 231.4 (90.00); 230.2 (30.00); 229.2 (21.67); 228.4 (8.33); 228.0 (13.33); 217.2 (20.00); 215.4 (10.00); 214.2 (8.33); 199.4 (26.67); 197.6 (45.00); 171.2 (10.00); 170.0 (5.00); 153.4 (53.30); 152.2 (11.67); 151.4 (23.33); 150.4 (13.33); 149.4 (25.00); 139.4 (28.3); 137.4 (16.67); 135.6 (11.67); 121.4 (43.3); 119.6 (46.7); 105.4 (10.00); 104.2 (10.00); 93.4 (10.00); 91.4 (10.00); 89.6 (10.00); 76.6 (18.30); 75.6 (100); 73.4 (21.67); 72.4 (40.00); 71.6 (90.00); 61.4 (23.30); 60.6 (10.00); 57.4 (16.7).

4.1.9. Etil 4-(2-(2-floro-4-triflorobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (8)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 259,5 mg (1,17 mmol) 2-floro-4-triflorometil benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yöntemle göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 221,9 mg (% 69) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 148–150°C.

$C_{16}H_{17}F_4N_3O_3$ için Hesaplanan (%) : C 51.20; H 4.57; N 11.20

Bulunan (%) : C 51.16; H 5.08; N 11.08

Spektral Bulgular

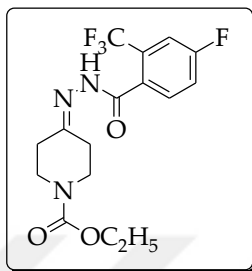
IR (ν , cm^{-1}): 3264 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3102 (aromatik C–H gerilme bandı); 2983, 2911, 2870 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1693 (estere ait C=O gerilme bandı); 1634 (C=N gerilme bandı); 1652 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1531, 1499, 1485, 1436, 1421 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1151 (aromatik C–F gerilme bandı); 883 (1,4-disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1.17–1.22 (m, 3H, H_G); 2.16 (t, 1H, H_E); 2.44–2.57 (m, 3H, H_D , H_E); 3.47–3.56 (m, 4H, H_F , F'); 4.04–4.10 (m, 2H, H_I); 7.64–7.86 (m, 3H, H_B , C, J); 10.98 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 166.91 (C12); 160.67, 160.01 (C4, C10); 155.08 (C7); 131.87, 130.94, 128.35, 128.18, 121.88, 114.29, 114.03 (C11, C13, C14, C15, C16, C17); 61.37 (C8); 43.80, 41.92 (C2, C6); 33.86, 28.40 (C3, C5); 15.04 (C9);

MS (*m/z*) (%): 374.4 [M-H]⁻ (64.81); 354.2 (10); 328.2 (5.56); 265.4 (19.91); 253.4 (99.54); 251.2 (6.48); 201.4 (51.39); 200.2 (83.8); 163.4 (22.69); 145.4 (14.82); 143.4 (60.65); 123.4 (7.87); 117.2 (10.65); 93.4 (25.46); 73.4 (12.04); 42.4 (46.3).

4.1.10. Etil 4-(2-(2-triflorometil-4-florobenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (9)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 259,5 mg (1,17 mmol) 2- triflorometil-4- floro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.4. de verilen yöntemle göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 167,3 mg (%52) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 132–134°C.

C₁₆H₁₇F₄N₃O₃ için Hesaplanan (%) : C 51.20; H 4.57; N 11.20

Bulunan (%) : C 50.97; H 4.64; N 11.12

Spektral Bulgular

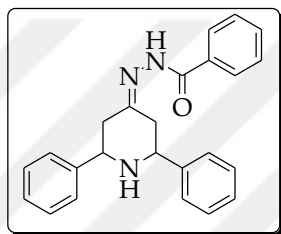
IR (ν , cm⁻¹): 3204 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3054 (aromatik C–H gerilme bandı); 2994, 2975, 2920, 2856 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1705 (estere ait C=O gerilme bandı); 1631 (C=N gerilme bandı); 1654 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1597, 1527, 1489, 1435, 1420 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1150 (aromatik C–F gerilme bandı); 882 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.17–1.22 (m, 3H, H_G); 2.11 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, H_E); 2.43–2.55 (m, 3H, H_D, H_F); 3.38–3.57 (m, 4H, H_F, H_F); 4.02–4.10 (m, 2H, H_I); 7.50–7.62 (m, 1H, H_C); 7.63–7.72 (m, 1H, H_I); 7.74–7.77 (dd, 1H, H_B); 10.94 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 169.42 (C14); 162.99, 160.40 (C4, C10); 155.09 (C7); 132.43, 132.34, 132.05, 131.56, 131.47, 119.87, 119.63 (C11, C12, C13, C15, C16, C17); 61.34 (C8); 43.79, 41.89 (C2, C6); 33.76, 28.30 (C3, C5); 15.03 (C9);

MS (*m/z*) (%): 374.2 [M-H]⁻ (100); 328.2 (21.2); 285.2 (15.89); 273.4 (24.8); 253.2 (18.36); 163.4 (65.21); 143.4 (7.95); 123.4 (13.56); 93.4 (6.71); 73.4 (6.57); 69.4 (14.93); 42.4 (54.25).

4.1.11. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzohidrazit (10)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 108,4 mg (0,80 mmol) benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yönteme göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 149,9 mg (% 51) verimle elde edilir. Açık sarı renkli toz, e.n. 216–218°C.

C₂₄H₂₃N₃O için Hesaplanan (%) : C 78.02; H 6.27; N 11.37

 Bulunan (%) : C 77.67; H 6.28; N 11.34

Spektral Bulgular

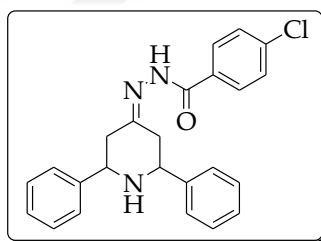
IR (ν, cm⁻¹): 3308 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3188(hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3064, 3032 (aromatik C–H gerilme bandı); 2965, 2900, 2845, 2803 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1646 (C=N ve hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1600, 1575, 1493, 1450, 1435, 1418 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 699 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 2.08 (t, 1H, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 13.2 Hz, H_E); 2.43 (t, 1H, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 12.8 Hz, H_E); 2.61 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, H_D); 2.88 (s, 1H, H_G); 3.18 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H_D);); 3.88 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, H_F); 3.96 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, H_F); 7.26–7.30 (m, 2H, H_K, H_L); 7.34–7.39 (m, 4H, H_L, H_I); 7.46–7.55 (m, 7H, H_C, H_J, H_L); 7.83 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_B); 10.86 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 164.21, 162.49 (C4, C13); 144.57, 144.51 (C7); 134.51, 131.75, 128.78, 128.69, 128.19, 127.61, 127.31, 127.10 (C8, C9, C10, C11, C12, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20); 61.46, 60.20 (C2, C6); 43.94, 37.37 (C3, C5);

MS (*m/z*) (%): 368.4 [M-H]⁻ (100); 263.6 (59.92); 245.4 (12.06); 235.2 (7.78); 232.4 (15.95); 185.4 (8.56); 157.4 (5.06); 144.4 (5.45); 135.4 (5.45); 120.4 (8.17); 42.4 (21.4).

4.1.12. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-klorobenzohidrazit (11)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 135,8 mg (0,80 mmol) 4-kloro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 205,7 mg (%64) verimle elde edilir. Sarı renkli toz, e.n. 226–228°C.

C₂₄H₂₂ClN₃O için	Hesaplanan (%)	: C 71.37; H 5.49; N 10.4
	Bulunan (%)	: C 71.5; H 5.18; N 9.96

Spektral Bulgular

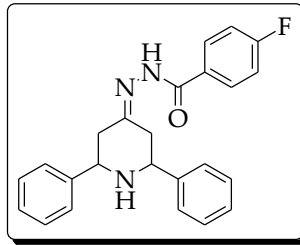
IR (ν , cm^{-1}): 3291 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3174 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3065, 3030 (aromatik C–H gerilme bandı); 2961, 2899, 2795, 2737 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1646 (C=N ve estere ait C=O gerilme bandı); 1492, 1473, 1455, 1443, 1400 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1084 (aromatik C–Cl gerilme bandı); 838 (1,4-disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 703, 696 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.08 (t, 1H, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, H_E); 2.43 (t, 1H, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 13.2$ Hz, H_E); 2.60 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz H_D); 2.88 (s, 1H, H_G); 3.18 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H_D); 3.87 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H_F); 3.95 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H_F); 7.28–7.30 (m, 2H, H_K, K); 7.35–7.38 (m, 4H, H_L, L); 7.53–7.56 (m, 6H, $\text{H}_C, \text{H}_I, \text{I}$); 7.86 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_B); 10.89 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 163.16, 162.86 ($\text{C}_4, \text{C}_{13}$); 144.53, 144.48 (C_7); 130.15, 129.33, 128.77, 128.68, 127.62, 127.31, 127.10 ($\text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}, \text{C}_{17}, \text{C}_{18}, \text{C}_{19}$); 61.44, 60.21 (C_2, C_6); 43.89, 37.38 (C_3, C_5);

MS (m/z) (%): 402.4 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (100); 297.4 (65.09); 279.2 (16.57); 232.4 (14.2); 218.8 (6.51); 178.2 (7.1); 169.2 (8.28); 154.4 (8.28); 111.2 (7.69); 42.4 (20.12).

4.1.13. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-florobenzohidrazit (12)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 122,7 mg (0,80 mmol) 4-floro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle göre elde edilir.

Etil asetat/ petrol eter ile yeniden kristallendirilir. 154,2 mg (% 50) verimle elde edilir. Açık sarı renkli toz, e.n. 159–160°C.

C₂₄H₂₂FN₃O için Hesaplanan (%) : C 78.4; H 5.72; N 10.85

Bulunan (%) : C 78.17; H 5.6; N 10.53

Spektral Bulgular

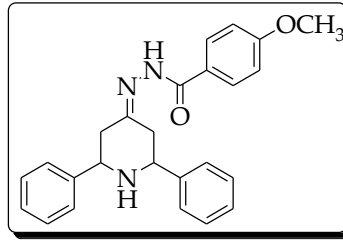
IR (ν, cm⁻¹): 3309 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3179 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3064, 3032 (aromatik C–H gerilme bandı); 2970, 2902, 2842 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1651 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1646 (C=N gerilme bandı); 1602, 1510, 1494, 1455, 1409 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1155 (aromatik C–F gerilme bandı); 848 (1,4-disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 736, 699 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 2.08 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz, H_E); 2.43 (t, 1H, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 12.4 Hz, H_{E'}); 2.58–2.61 (m, 1H, H_{D'}); 2.88 (s, 1H, H_C); 3.16 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H_D); 3.87 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, H_F); 3.96 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, H_{F'}); 7.28–7.39 (m, 8H, H_I, H_K, H_{K'}, c); 7.49–7.54 (m, 4H, H_J, H_{J'}); 7.88–7.92 (m, 2H, H_B); 10.83 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 163.11, 162.68 (C₄, C₁₃); 144.53, 144.47 (C₇); 130.90, 128.79, 128.77, 128.69, 127.68, 127.61, 127.30, 127.10, 115.74, 115.51 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₈, C₁₉); 61.44, 60.53 (C₂, C₆); 43.87, 37.35 (C₃, C₅);

MS (*m/z*) (%): 388.6 [M+H]⁺ (15.77); 283.6 (26.00); 194.8 (100); 167.6 (21.48); 165.6 (13.93); 152.6 (12.42); 144.6 (7.05); 123.4 (68.46); 116.6 (20.47); 103.6 (17.45); 95.4 (23.49); 91.4 (10.24); 89.6 (8.73); 77.6 (10.07); 75.6 (18.46); 71.6 (5.54); 65.6 (10.74).

4.1.14. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metoksibenzohidrazit (13)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 132,2 mg (0,80 mmol) 4-metoksi benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yönteme göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 159,0 mg (% 50) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 151–153 C.

$C_{25}H_{25}N_3O_2$ için	Hesaplanan (%)	: C 75.16; H 6.31; N 10.52
	Bulunan (%)	: C 74.85; H 6.47; N 10.19

Spektral Bulgular

IR (ν , cm^{-1}): 3371 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3319 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3059, 3026 (aromatik C–H gerilme bandı); 2978, 2911, 2841, 2819 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1643 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1629 (C=N gerilme bandı); 1603; 1575, 1542, 1504, 1455, 1440, 1418 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 843 (1,4-disübstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 753 (monosübstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

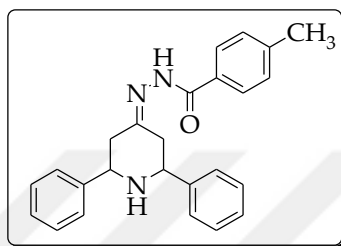
1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.06 (t, 1H, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, H_E); 2.41 (t, 1H, $J = 12.4$ Hz H_E); 2.59 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H_D); 2.88 (s, 1H, H_G); 3.16 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H_D); 3.81 (s, 3H, H_I); 3.86 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, H_F); 3.95 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H_F); 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_C); 7.28–7.30 (m, 2H, H_K, K'); 7.34–7.39 (m, 4H, $H_{L,T}$); 7.52–7.55 (m, 4H, $H_{J,J'}$); 7.83 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_B); 10.71 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 163.62, 162.14, 161.89 (C4, C13, C17); 144.59 (C7); 130.08, 128.78, 128.69, 127.60, 127.30, 127.10, 126.53,

113.92 (C8, C9, C10, C11, C12, C14, C15, C16, C18, C19); 61.46, 60.20 (C2, C6); 55.83 (C20); 43.95, 37.39 (C3, C5);

MS (*m/z*) (%): 398.4 [M-H]⁻ (100); 293.4 (54.9); 232.4 (18.63); 231.4 (7.84); 174.2 (5.88); 150.4 (8.82); 120.2 (10.78); 119.8 (6.86); 108.4 (15.69); 97.2 (8.82); 96.6 (6.86); 96.2 (5.88); 95.2 (8.82); 93.4 (7.84); 92.4 (13.73); 81.2 (6.86); 42.4 (14.71).

4.1.15. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metilbenzohidrazit (14)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (**II**) ile 119,5 mg (0,80 mmol) 4-metil benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle elde edilir. Eter ile yıkanır. 164,8 mg (% 54) verimle elde edilir. Açık sarı renkli toz, e.n. 190–193°C.

C₂₅H₂₅N₃O için Hesaplanan (%) : C 78.3; H 6.57; N 10.96

 Bulunan (%) : C 77.97; H 6.52; N 10.75

Spektral Bulgular

IR (ν , cm⁻¹): 3285 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3171 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3059, 3032 (aromatik C–H gerilme bandı); 2963, 2899, 2851, 2803 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1644 (C=N ve hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1570, 1515, 1493, 1453, 1418 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 829 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 698 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

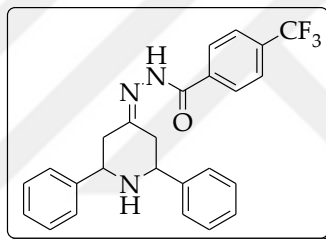
¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 2.07 (t, 1H, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 13.2$ Hz, H_E); 2.36 (s, 3H, H_L); 2.42 (t, 1H, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 13.2$ Hz, H_E); 2.59 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, H_D); 2.88 (s, 1H, H_G); 3.16 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_D); 3.87 (d, 1H,

$J = 11.2$ Hz, H_F); 3.95 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H_F); 7.27–7.30 (m, 4H, H_C , K , K'); 7.34–7.39 (m, 4H, $H_{L,F}$); 7.54 (d, 4H, H_J , J'); 7.74 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_B); 10.77 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 163.99, 162.28 (C4, C13); 144.60 (C7); 141.70, 131.64, 129.21, 128.77, 128.68, 128.20, 127.60, 127.30, 127.10 (C8, C9, C10, C11, C12, C14, C15, C16, C17, C18, C19); 61.46, 60.20 (C2, C6); 43.93, 37.37 (C3, C5); 21.46 (C20);

MS (m/z) (%): 382.6 [M-H] $^-$ (100); 277.4 (63.42); 259.4 (14.63); 249.2 (8.54); 232.4 (24.39); 199.4 (6.1); 194.2 (6.1); 158.2 (7.32); 149.4 (10.98); 134.4 (8.54); 42.4 (15.85).

4.1.16. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-triflorometilbenzohidrazit (15)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 162,5 mg (0,80 mmol) 4-triflorometil benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle elde edilir. Eter ile yıkanır. 219,3 mg (% 63) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 188–190°C.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ için Hesaplanan (%) : C 68.64; H 5.07; N 9.61

Bulunan (%) : C 68.29; H 5.31; N 9.21

Spektral Bulgular

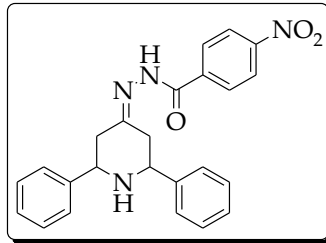
IR (ν , cm^{-1}): 3305 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3185 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3065, 3033 (aromatik C–H gerilme bandı); 2959, 2911, 2845, 2823 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1659 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1639 (C=N gerilme bandı); 1577, 1514,

1494, 1456, 1411 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 854 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 736 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 2.10 (t, 1H, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 13.2 Hz, H_E); 2.45 (t, 1H, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 12.8 Hz, H_E); 2.61 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, H_D); 2.89 (s, 1H, H_G); 3.19 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, H_D); 3.88 (d, 1H, *J* = 11.12 Hz H_F); 3.96 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz H_F); 7.26–7.30 (m, 2H, H_K, H_L); 7.34–7.39 (m, 4H, H_I, H_J); 7.54 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz, H_I, H_J); 7.85 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_B); 8.02 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_C); 11.03 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 163.16 (C4, C13); 144.50 (C7); 129.15, 128.78, 128.69, 127.63, 127.33, 127.11, 125.71 (C8, C9, C10, C11, C12, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20); 61.43, 60.21 (C2, C6); 43.92, 37.38 (C3, C5);
MS (*m/z*) (%): 436.6 [M–H] – (100); 331.4 (56.71); 313.4 (16.71); 303.4 (5.75); 253.4 (6.85); 203.4 (7.40); 185.4 (5.75); 145.4 (21.92); 42.4 (17.81).

4.1.17. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-nitrobenzohidrazit (16)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 144,2 mg (0,80 mmol) 4-nitro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle göre elde edilir. Metanol ile yıkanır. 214,4 mg (% 65) verimle elde edilir. Turuncu renkli toz, e.n. 208–210°C.

C₂₄H₂₂N₄O için	Hesaplanan (%)	: C 69.55; H 5.35; N 13.52
	Bulunan (%)	: C 69.17; H 5.04; N 13.16

Spektral Bulgular

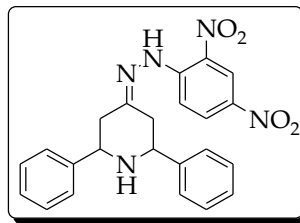
IR (ν , cm^{-1}): 3294 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3184 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3085, 3032 (aromatik C–H gerilme bandı); 2959, 2911, 2849, 2826 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1652 (C=N ve hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1492, 1456, 1416 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1522, 1342 (asimetrik ve simetrik NO₂ gerilme bandı); 868 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 755, 666 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 2.12 (t, 1H, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, H_E); 2.46 (t, 1H, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, H_E); 2.63 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H_D); 2.89 (s, 1H, H_G); 3.20 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_D); 3.88 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H_F); 3.97 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H_F); 7.28–7.38(m, 6H, H_{K, K', L, L', I}); 7.54 (d, 4H, $J = 7.2$ Hz, H_{J, J'}); 8.07 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_B); 8.31 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_C); 9.90 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 163.83 (C₄, C₁₃); 149.45 (C₁₇); 144.33 (C₇); 143.83, 129.72, 129.64, 129.37, 129.18, 128.91, 128.80, 128.71, 127.69, 127.32, 127.09, 124.12, 124.00, 123.86 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉); 61.42, 60.36 (C₂, C₆); 43.76, 37.33 (C₃, C₅);

MS (m/z) (%): 413.6 [M–H][–] (100); 308.4 (51.22); 290.4 (12.20); 185.4 (6.23); 180.4 (7.05); 122.4 (33.6); 46.4 (33.6); 42.4 (13.55).

4.1.18. 1-(2,4-Dinitrofenil)-2-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)hidrazin (17)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (**II**) ile 157,7 mg (0,80 mmol) 2,4-dinitro fenil hidrazinden bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle göre elde edilir. Metanol ile yıkanır. 168,2 mg (% 49) verimle elde edilir. Sarı renkli toz, e.n. 194–196°C.

$C_{23}H_{21}N_5O_4$ için	Hesaplanan (%)	: C 64.03; H 4.91; N 16.23
	Bulunan (%)	: C 64.01; H 4.88; N 15.97

Spektral Bulgular

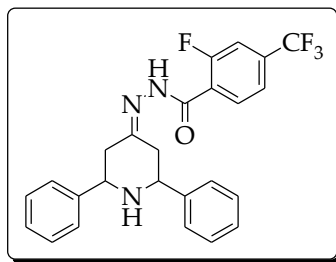
IR (ν , cm^{-1}): 3324 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3303 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3096 (aromatik C–H gerilme bandı); 2969, 2906, 2821 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1613 (C=N gerilme bandı); 1532, 1497, 1455, 1441, 1425 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1519, 1332 (asimetrik ve simetrik NO_2 gerilme bandı); 830, 753, 742 (1,4-disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 699 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.33–2.39 (m, 1H, H_E); 2.54–2.57 (m, 1H, H_E); 2.69 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, H_D); 2.97–3.00 (m, 2H, H_D , H_G); 3.95–4.01 (m, 2H, H_F , F'); 7.31–7.34 (m, 2H, H_K , K'); 7.36–7.42 (m, 4H, $H_{L,F}$); 7.54–7.57 (m, 4H, $H_{J,I}$); 7.90 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H_B); 8.39 (dd, 1H, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz H_C); 8.86 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, H_L); 11.05 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 160.37 (C_4); 145.21, 144.16 (C_7); 137.17, 130.51, 129.59, 128.86, 128.80, 127.87, 127.71, 127.23, 127.12, 123.53, 116.39 (C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19}); 61.26, 60.07 (C_2 , C_6); 43.64, 36.57 (C_3 , C_5);

MS (m/z) (%): 432.6 $[M+H]^+$ (13.85); 232.6 (6.33); 154.4 (5.67); 129.6 (5.13); 128.6 (6.76); 115.6 (8.18); 106.8 (100); 105.2 (6.87); 104.6 (12.54); 103.6 (30.75); 91.6 (12.98); 79.6 (22.79); 78.2 (7.63); 77.6 (24.3).

4.1.19. N'-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)- 2-floro-4-(triflorometil) benzo hidrazit (18)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 176,8 mg (0,80 mmol) 2-floro-4-triflorometil benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle göre elde edilir. Metanol ile yıkanır. 163,1 mg (%45) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 205–207°C.

$C_{25}H_{21}F_4N_3O$ için	Hesaplanan (%)	: C 65.93; H 4.65; N 9.23
	Bulunan (%)	: C 65.57; H 5.03; N 9.22

Spektral Bulgular

IR (ν , cm^{-1}): 3300 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3178 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3085, 3063 (aromatik C–H gerilme bandı); 2958, 2898, 2804 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1659 (hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1632 (C=N gerilme bandı); 1601, 1583, 1514, 1494, 1455, 1425 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1153 (aromatik C–F gerilme bandı); 876 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 755 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

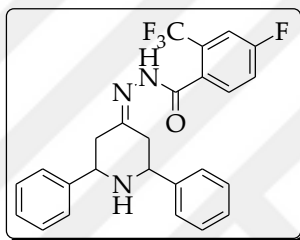
1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2.08 (t, 1H, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 13.2$ Hz, H_E); 2.43 (t, 1H, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, H_E); 2.58 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H_D); 2.91 (s, 1H, H_G); 3.18 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_D); 3.85 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H_F); 3.96 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, H_F); 7.24–7.31 (m, 2H, H_K, K); 7.33–7.45 (m, 4H, $H_{I,J}$); 7.52–7.56 (m, 4H, $H_{I,J}$); 7.65–7.85 (m, 3H, H_B, C, L); 11.04 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 166.83 (C15); 161.44 (C4); 160.05 (C13); 144.34, 144.19 (C7); 158.48, 155.50, 131.84, 128.74, 128.67, 128.62,

128.60, 127.65, 127.59, 127.24, 127.18, 127.05, 121.84, 114.14, 114.00 (C8, C9, C10, C11, C12, C14, C16, C17,C18, C19, C20); 61.42, 60.20 (C2, C6); 43.81, 36.98 (C3, C5);

MS (*m/z*) (%): 456.4 [M+H]⁺ (7.88); 352.0 (15.56); 247.4 (9.93); 204.6 (6.24); 194.8 (100); 191.6 (34.08); 167.8 (20.16); 165.6 (12.28); 163.4 (24.56); 152.6 (14.12); 144.6 (9.83); 143.2 (6.35); 129.6 (8.60); 116.6 (21.6); 106.6 (6.45); 103.6 (33.5); 91.6 (12.39); 89.6 (7.27); 77.6(12.79); 65.6 (9.62).

4.1.20. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4(triflorometil)-2-florobenzo hidrazit (19)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 176,8 mg (0,80 mmol) 2-triflorometil-4-floro benzoil hidrazitten bölüm 3.2.1.5. te verilen yöntemle göre elde edilir. Eter/petrol eteri ile yıkanır. 170,3 mg (%47) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 177–178°C.

C₂₅H₂₁F₄N₃O için Hesaplanan (%) : C 65.93; H 4.65; N 9.23

Bulunan (%) : C 65.80; H 5.01; N 9.14

Spektral Bulgular

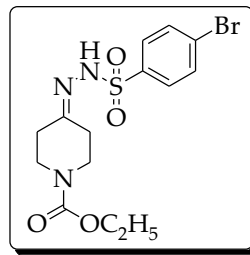
IR (ν , cm⁻¹): 3295 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3150 (hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3061, 3033 (aromatik C–H gerilme bandı); 2975, 2904, 2841, 2819 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1667 (C=N ve hidrazona ait C=O gerilme bandı); 1595, 1515, 1495, 1456, 1423 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1155 (aromatik C–F gerilme bandı); 872 (1,4-disübstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 754 (monosübstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.99–2.09 (m, 1H, H_E); 2.41 (t, 1H, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 12.8 Hz, H_E); 2.56 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H_D); 2.90 (s, 1H, H_G); 3.17 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz H_D); 3.11–3.84 (m, 1H, H_F); 3.95 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, H_F); 7.23–7.42 (m, 6H, H_{K, K', L, I}); 7.50–7.58 (m, 4H, H_{J, J'}); 7.60–7.65 (m, 1H, H_C); 7.69–7.78 (m, 2H, H_{B, L}); 10.99 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 169.45 (C17); 163.04, 161.07 (C4, C13); 144.49, 144.40 (C7); 154.85, 144.24, 132.44, 132.36, 132.20, 128.78, 128.67, 127.65, 127.61, 127.25, 127.09, 127.04, 119.92, 119.71, 114.57 (C8, C9, C10, C11, C12, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20); 61.45, 60.22 (C2, C6); 43.83, 36.85 (C3, C5);

MS (*m/z*) (%): 456.6 [M+H]⁺ (8.83); 351.8 (14.50); 227.4 (6.88); 195.4 (100); 191.4 (43.03); 186.4 (9.76); 167.6 (22.77); 165.6 (13.38); 163.4 (33.64); 152.6 (10.41); 144.6 (7.90); 129.4 (5.58); 116.6 (20.35); 113.4 (8.08); 103.6 (21.38); 91.6 (11.25); 89.6 (7.25).

4.1.21. Etil 4-(2-(4-bromofenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (20)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 293,4 mg (1,17 mmol) 4-bromo benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle göre elde edilir. Etanol ile yıkanır. 401,5 mg (%85) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 176–178°C.

C₁₄H₁₈BrN₃O₄S için Hesaplanan (%) : C 41.59; H 4.49; N 10.39; S 7.93

Bulunan (%) : C 41.60; H 4.49; N 10.18; S 7.45

Spektral Bulgular

IR (ν , cm^{-1}): 3117 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3090 (aromatik C–H gerilme bandı); 2988, 2943, 2889, 2855 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1673 (estere ait C=O gerilme bandı); 1643 (C=N gerilme bandı); 1574, 1486, 1468, 1435, 1401 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1323 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1172 (simetrik S=O gerilme bandı); 1112 (C–Br gerilme bandı); 821, 776 (1,4-disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

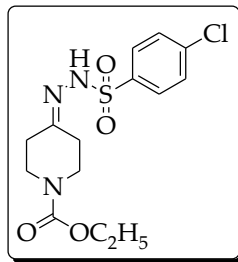
^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.28 (t, 3H, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_C); 2.37 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, H_E); 2.43 (t, 2H, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, H_D); 3.57–3.60 (m, 4H, H_F); 4.16 (q, 2H, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_I); 7.69 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_C); 7.83 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_B); 7.66 (s, 1H, H_A);

^1H NMR (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) δ (ppm): 1.18 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_C); 2.26 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, H_E); 2.41 (t, 2H, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, H_D); 4.05 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_I); 8.01 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_C); 8.06 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_B); 10.63 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) δ (ppm): 159.40 (C_4); 155.03 (C_7); 138.60 (C_{10}); 132.59 (C_{12} , C_{14}); 129.99 (C_{11} , C_{15}); 127.20 (C_{13}); 61.33 (C_8); 43.64, 40.62 (C_2 , C_6); 33.50, 28.10 (C_3 , C_5); 15.03 (C_9);

MS (m/z) (%): 403.6 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (9.33); 221.2 (100); 219.2 (1.16); 201.2 (1.08); 173.2 (2.93); 156.8 (19.97); 155.4 (1.47); 99.4 (3.55); 81.4 (58.06); 79.4 (4.93); 64.2 (1.23).

4.1.22. Etil 4-(2-(4-klorofenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (21)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (**I**) ile 241,4 mg (1,17 mmol) 4-kloro benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle göre elde edilir. Etil asetat/ metanol ile yeniden kristallendirilir. 336,3 mg (%80) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 160–162°C.

C₁₄H₁₈ClN₃O₄S için Hesaplanan (%) : C 46.73; H 5.04; N 11.68; S 8.91

Bulunan (%) : C 47.11; H 5.06; N 11.51; S 8.53

Spektral Bulgular

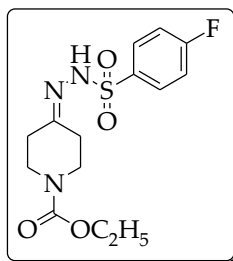
IR (ν, cm⁻¹): 3113 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3086, 3072 (aromatik C–H gerilme bandı); 2989, 2972, 2885, 2836 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1667 (estere ait C=O ve C=N gerilme bandı); 1584, 1571, 1483, 1471, 1436, 1409 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1345 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1170 (simetrik S=O gerilme bandı); 1112 (C–Cl gerilme bandı); 819, 779 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı);

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.18 (t, 3H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_G); 2.25 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H_E); 2.39 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H_D); 3.41–3.46 (m, 4H, H_F); 4.04 (q, 2H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_I); 7.69 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_C); 7.84 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_B); 10.45 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 159.39 (C₄); 155.03 (C₇); 138.36 (C₁₀); 138.25 (C₁₃); 129.90 (C₁₁, C₁₅); 129.64 (C₁₂, C₁₄); 61.32 (C₈); 43.64, 41.76 (C₂, C₆); 33.50, 28.10 (C₃, C₅); 15.02 (C₉);

MS (*m/z*) (%): 359.6 [M–H][–] (14.16); 177.2 (100); 113.4 (43.36); 111.4 (6.34); 64.4 (2.07); 37.4 (3.10).

4.1.23. Etil 4-(2-(4-florofenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (22)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 222,2 mg (1,17 mmol) 4-floro benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle göre elde edilir. Eter ile yıkanır. 349,0 mg (%87) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 145–147°C.

$C_{14}H_{18}FN_3O_4S$ için	Hesaplanan (%)	: C 48.97; H 5.28; N 12.24; S 9.34
	Bulunan (%)	: C 48.55; H 5.27; N 12.09; S 8.91

Spektral Bulgular

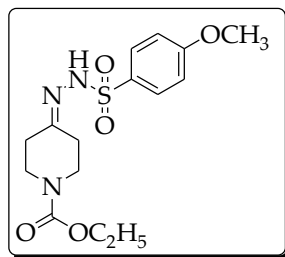
IR (ν , cm^{-1}): 3187 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3065, 3047 (aromatik C–H gerilme bandı); 2976, 2926 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1691 (estere ait C=O gerilme bandı); 1658 (C=N gerilme bandı); 1592, 1495, 1483, 1434, 1411 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1339 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1295 (aromatik C–F gerilme bandı); 1156 (simetrik S=O gerilme bandı); 820, 765 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1.17 (t, 3H, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_G); 2.25 (t, 2H, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, H_E); 2.39 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, H_D); 3.41–3.47 (m, 4H, H_F); 4.04 (q, 2H, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_I); 7.42–7.47 (m, 2H, H_C); 7.89–7.93 (m, 2H, H_B); 10.42 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 166.11, 163.61 (C13); 159.20 (C4); 155.03 (C7); 135.88, 135.85 (C10); 131.05, 130.95 (C11, C15); 116.76, 116.53 (C12, C14); 61.33 (C8); 43.65, 41.75 (C2, C6); 33.50, 28.09 (C3, C5); 15.01 (C9);

MS (*m/z*) (%): 341.7 [M-H]⁻ (11.97); 159.6 (100); 139.4 (2.16); 111.4 (3.01); 95.4 (68.65); 79.4 (1.03); 75.4 (1.08); 64.4 (7.15).

4.1.24. Etil 4-(2-(4-metoksifenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (23)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 236,3 mg (1,17 mmol) 4-metoksi benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle elde edilir. Aseton/ petrol eteri ile yıkanır. 236,7 mg (%57) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 132–134°C.

C₁₅H₂₁N₃O₅S için	Hesaplanan (%)	: C 50.69; H 5.96; N 11.82; S 9.02
	Bulunan (%)	: C 50.17; H 5.86; N 11.46; S 8.41

Spektral Bulgular

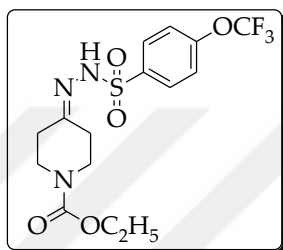
IR (ν , cm⁻¹): 3121 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3098 (aromatik C–H gerilme bandı); 2969, 2935, 2883, 2842 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1669 (estere ait C=O gerilme bandı); 1643 (C=N gerilme bandı); 1596, 1579, 1496, 1431, 1414 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1336 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1162 (simetrik S=O gerilme bandı); 836, 803 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı);

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.18 (t, 3H, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_G); 2.24 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, H_F); 2.38 (t, 2H, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, H_D); 3.41–3.46 (m, 4H, H_F); 3.84 (s, 3H, H_I); 4.04 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_I); 7.11 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz, H_C); 7.77 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz, H_B); 10.21 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 162.18 (C4, C13); 155.11 (C7); 130.04 (C10, C11, C15); 113.93 (C12, C14); 61.34 (C8); 55.84 (C16); 43.98, 42.15, 40.63 (C2, C6); 34.08, 28.49 (C3, C5); 15.05 (C9);

MS (*m/z*) (%): 353.7 [M-H]⁻ (19.69); 171.4 (100); 108.4 (5.97); 107.4 (22.57); 92.4 (4.2); 64.4 (31.42).

4.1.25. Etil 4-(2-(4-triflorometoksifenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (24)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 299,3 mg (1,17 mmol) 4-triflorometoksi benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle göre elde edilir. Hegzan ile yıkanır. 358,7 mg (%75) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 107–109°C.

C₁₄H₁₈BrN₃O₄S için Hesaplanan (%) : C 44.01; H 4.43; N 10.26; S 7.83

Bulunan (%) : C 43.68; H 4.88; N 10.06; S 7.63

Spektral Bulgular

IR (ν, cm⁻¹): 3239 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3104 (aromatik C–H gerilme bandı); 2986, 2965, 2878 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1698 (estere ait C=O gerilme bandı); 1650 (C=N gerilme bandı); 1588, 1488, 1474, 1435 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1344 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1163 (simetrik S=O gerilme bandı); 831, 810 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

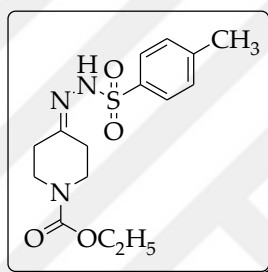
¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.16 (t, 3H, *J*₁ = 6.6 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_G); 2.24 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H_E); 2.38 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H_D); 3.41–3.44 (m,

4H, H_F); 4.02 (q, 2H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H_I); 7.58 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_C); 7.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_B); 10.46 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 159.66 (C₄); 155.02 (C₇); 151.55 (C₁₃); 138.41 (C₁₀); 130.61 (C₁₁, C₁₅); 128.10 (C₁₂, C₁₄); 120.73 (C₁₆); 61.42 (C₈); 43.62, 41.72 (C₂, C₆); 33.49, 28.12 (C₃, C₅); 15.01 (C₉);

MS (*m/z*) (%): 407.8 [M-H]⁻ (12.06) 225.6 (73.35); 205.4 (1.63); 177.4 (2.05); 161.4 (24.92); 85.6 (100); 64.4 (1.20).

4.1.26. Etil 4-(2-(4-metilfenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (25) [105]



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 217,6 mg (1,17 mmol) 4-metil benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle göre elde edilir. Eter/ petrol eteri ile yıkanır. 301,4 mg (%76) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 148–150°C (lit 149–151°C), [106].

$C_{15}H_{21}N_3O_4S$ için	Hesaplanan (%)	: C 53.08; H 6.24; N 12.38; S 9.45
	Bulunan (%)	: C 53.41; H 6.27; N 12.04; S 9.32

Spektral Bulgular

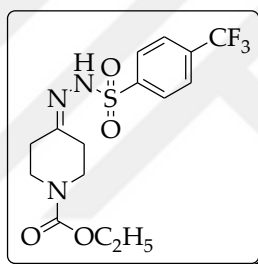
IR (ν , cm^{-1}): 3259 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3051 (aromatik C–H gerilme bandı); 2986, 2954, 2924, 2869 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1694 (estere ait C=O gerilme bandı); 1641 (C=N gerilme bandı); 1597, 1493, 1471, 1425, 1400 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1329 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1168 (simetrik S=O gerilme bandı); 833, 768 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı);

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.18 (t, 3H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_G); 2.24 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H_E); 2.37–2.40 (m, 5H, H_D, I); 3.42–3.46 (m, 4H, H_F); 4.04 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_I); 7.39 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_C); 7.73 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_B); 10.28 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 158.47 (C4); 155.03 (C7); 143.60 (C10); 136.75 (C13); 129.87 (C11, C15); 127.98 (C12, C14); 61.31 (C8); 43.67, 40.63 (C2, C6); 33.48, 28.03 (C3, C5); 21.47 (C16); 15.02 (C9);

MS (*m/z*) (%): 337.7 [M-H]⁻ (7.78); 155.41 (100); 107.6 (5.26); 91.4 (12.82); 64.4 (43.36).

4.1.27. Etil 4-(2-(4-triflorometilfenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (26)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 280,6 mg (1,17 mmol) 4-triflorometil benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle göre elde edilir. Metanol/ petrol eteri ile yıkanır. 229,8 mg (%50) verimle elde edilir. Uçuk sarı renkli toz, e.n. 121–123°C.

C₁₅H₁₈F₃N₃O₄S için Hesaplanan (%) : C 45.80; H 4.61; N 10.68; S 8.15

Bulunan (%) : C 45.02; H 4.69; N 10.34; S 7.86

Spektral Bulgular

IR (ν, cm⁻¹): 3155 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 2983 (aromatik C–H gerilme bandı); 2930, 2867 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1669 (estere ait C=O gerilme bandı); 1651 (C=N gerilme bandı); 1485, 1435, 1419, 1403 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1321 (asimetrik S=O

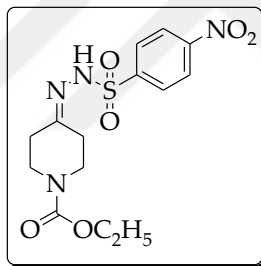
gerilme bandı); 1164 (simetrik S=O gerilme bandı); 829, 787 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.18 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_G); 2.25 (t, 2H, *J*₁ = 5.6 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz, H_E); 2.39 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H_D); 3.41–3.46 (m, 4H, H_F); 4.04 (q, 2H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_I); 7.77 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_C); 7.83 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_B); 10.46 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 163.00 (C₄); 155.00 (C₇); 129.00 (C₁₃); 126.80 (C₁₀, C₁₆); 125.38, 125.34 (C₁₂, C₁₄); 123.20 (C₁₁, C₁₅); 46.61, 40.60 (C₂, C₆); 15.02 (C₉);

MS (*m/z*) (%): 391.8 [M–H][–] (15.00); 209.4 (100); 189.4 (5.47); 161.4 (32.85); 145.4 (93.29); 141.4 (1.00); 121.4 (1.54); 85.4 (1.16); 64.4 (1.54).

4.1.28. Etil 4-(2-(4-nitrofenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (27)



200 mg (1,17 mmol) etil-4-okso-piperidin-1-karboksilat (I) ile 253,8 mg (1,17 mmol) 4-nitro benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.6. da verilen yöntemle göre elde edilir. Eter/ petrol eteri ile yıkanır. 419,7 mg (%97) verimle elde edilir. Uçuk sarı renkli toz, e.n. . 117–119°C.

C₁₄H₁₈N₄O₆S için	Hesaplanan (%)	: C 45.40; H 4.90; N 15.13; S 8.66
	Bulunan (%)	: C 44.87; H 5.04; N 14.99; S 8.27

Spektral Bulgular

IR (ν, cm^{–1}): 3117 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3106, 3042 (aromatik C–H gerilme bandı); 2985, 2910, 2874, 2834 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1698 (estere ait C=O gerilme bandı); 1652 (C=N

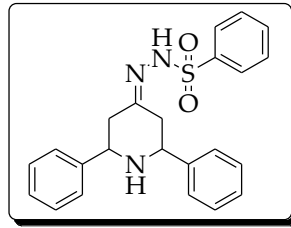
gerilme bandı); 1609, 1475, 1431, 1404 (N-H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1540, 1352 (asimetrik ve simetrik NO₂ gerilme bandı); 1338 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1162 (simetrik S=O gerilme bandı); 826, 780 (1,4-disübstitüe fenil halkasına ait C-H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.17 (t, 3H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_G); 2.25 (t, 2H, *J*₁ = 5.6 Hz, *J*₂ = 6.0 Hz, H_E); 2.41 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H_D); 3.41–3.47 (m, 4H, H_F); 4.03 (q, 2H, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, H_I); 8.10 (d, 2H, H_B); 8.42 (d, 2H, H_C); 10.74 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 160.20 (C₄); 155.01 (C₇); 150.34 (C₁₃); 144.84 (C₁₀); 129.58 (C₁₂, C₁₄); 124.81 (C₁₁, C₁₅); 61.34 (C₈); 43.60, 41.75 (C₂, C₆); 33.51, 28.17 (C₃, C₅); 15.01 (C₉);

MS (*m/z*) (%): 370.9 [M+H]⁺ (25.00); 293.6 (100); 274.8 (5.00); 215.4 (7.5); 185.2 (7.5); 173.2 (5.00); 149.0 (6.25); 131.2 (6.25); 127.2 (5.0); 125.2 (5.00); 121.0 (5.00); 119.2 (6.25); 113.4 (15.0); 111.2 (7.5); 98.4 (11.25); 97.4 (8.75); 85.2 (7.5); 72.4 (61.25); 71.2 (11.25); 57.4 (27.5); 56.6 (10.00).

4.1.29. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzensülfonohidrazit (28)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (**II**) ile 137,0 mg (0,80 mmol) benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle göre elde edilir. Eter/ petrol eteri ile yıkanır. 167,8 mg (%52) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 160–162°C.

C₂₃H₂₃N₃O₂S için	Hesaplanan (%)	: C 68.12; H 5.72; N 10.36; S 7.91
	Bulunan (%)	: C 67.23; H 5.33; N 9.83; S 7.63

Spektral Bulgular

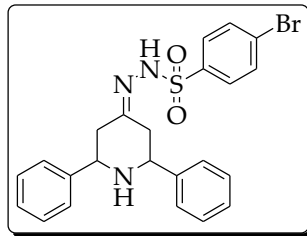
IR (ν , cm^{-1}): 3290 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3194 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3086, 3060 (aromatik C–H gerilme bandı); 2969, 2910, 2805, 2791 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1651 (C=N gerilme bandı); 1600, 1453, 1443, 1432, 1409 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1340 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1154 (simetrik S=O gerilme bandı); 751, 700 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

^1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1.95 (t, 1H, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, H_E); 2.23–2.35 (m, 2H, $\text{H}_{D',E}$); 2.76 (s, 1H, H_G); 3.05 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_D); 3.77 (t, 2H, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, H_F); 7.23–7.28 (m, 2H, $\text{H}_{K,K'}$); 7.30–7.38 (m, 4H, $\text{H}_{L,L'}$); 7.45 (d, 2H, H_J); 7.50 (d, 2H, H_C); 7.59–7.69 (m, 2H, H_I); 7.87 (d, 2H, H_B); 10.39 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 159.64 (C4); 144.37, 144.22 (C7, C7'); 139.71 (C13); 133.26 (C16); 129.46 (C14, C18); 127.92 (C15, C17); 128.69, 127.65, 127.59, 127.12, 127.07 (C8, C9, C10, C11, C12); 61.32, 60.02 (C2, C6); 43.26, 36.85 (C3, C5);

MS (m/z) (%): 405.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (12.51); 301.6 (9.78); 249.8 (7.69); 247.6 (7.58); 194.8 (20.5); 160.6 (8.93); 159.6 (11.84); 144.6 (4.74); 128.6 (5.19); 115.6 (8.18); 106.8 (100); 103.6 (5.94); 91.6 (8.81); 83.6 (7.46); 79.8 (33.64); 77.6 (13.07); 65.6 (2.39).

4.1.30. N' -(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-bromobenzenesülfonhidrazit (29)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (**II**) ile 199,8 mg (0,80 mmol) 4-bromo benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle göre

elde edilir. Metanol/ petrol eteri ile yıkanır. 285,3 mg (% 74) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 162–164°C.

C₂₃H₂₂BrN₃O₂S için Hesaplanan (%) : C 57.03; H 4.58; N 8.67; S 6.62

Bulunan (%) : C 56.18; H 4.37; N 8.31; S 6.06

Spektral Bulgular

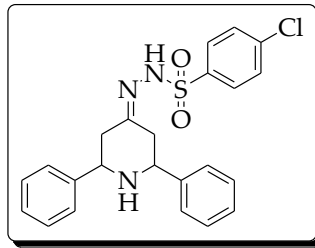
IR (ν, cm⁻¹): 3231 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3084, 3058, 3030 (aromatik C–H gerilme bandı); 2841, 2822, 2804 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1643 (C=N gerilme bandı); 1602, 1575, 1492, 1471, 1456, 1432, 1415 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1321 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1179 (simetrik S=O gerilme bandı); 1106 (C–Br gerilme bandı); 827, 770 (1,4- disübstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 751, 666(monosübstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.97 (t, 1H, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 13.6 Hz, H_E); 2.24–2.36 (m, 2H, H_D, E); 2.81 (s, 1H, H_G); 3.03 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, H_D); 3.75–3.82 (m, 2H, H_F); 7.23–7.28 (m, 2H, H_K, K); 7.30–7.38 (m, 4H, H_L, I); 7.46 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_J); 7.51 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_I); 7.80 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_C); 7.84 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_B); 10.46 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 160.19 (C₄); 144.28 (C₇, C_{7'}); 138.85 (C₁₃); 132.59 (C₁₅, C₁₇); 129.99 (C₁₄, C₁₈); 127.23 (C₁₆); 128.70, 127.68, 127.62, 127.13, 127.09 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂); 61.28, 60.00 (C₂, C₆); 43.20, 36.86 (C₃, C₅);

MS (*m/z*) (%): 486.9 [M+H]⁺ (6.74); 343.2 (10.11); 277.4 (6.74); 265.4 (33.71); 251.4 (8.99); 250.6 (5.62); 249.0 (7.86); 205.4 (14.61); 199.4 (16.85); 187.4 (87.64); 173.4 (39.33); 171.4 (15.73); 157.4 (37.08); 145.4 (26.97); 127.4 (100); 113.4 (67.42); 97.4 (60.67); 77.4 (3.37).

4.1.31. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-klorobenzen-sülfonohidrazit (30)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 164,5 mg (0,80 mmol) 4-kloro benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle elde edilir. Eter/ petrol eteri ile yıkanır. 255,6 mg (% 73) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 158–160°C.

$C_{23}H_{22}ClN_3O_2S$ için Hesaplanan (%) : C 62.79; H 5.04; N 9.55; S 7.29

Bulunan (%) : C 62.59; H 5.00; N 9.67; S 6.98

Spektral Bulgular

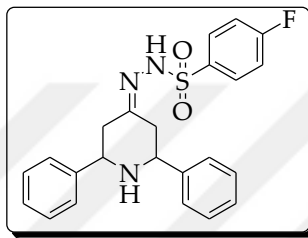
IR (ν , cm^{-1}): 3320 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3216 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3085, 3024 (aromatik C–H gerilme bandı); 2974, 2918, 2836, 2792 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1645 (C=N gerilme bandı); 1601, 1585, 1493, 1478, 1455, 1401 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1347 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1165 (simetrik S=O gerilme bandı); 1112 (C–Cl gerilme bandı); 827, 796 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 753, 673 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1.96 (t, 1H, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, H_E); 2.24–2.36 (m, 2H, $H_{D', E}$); 2.81 (s, 1H, H_C); 3.03 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_D); 3.78 (t, 2H, $J = 12.8$ Hz, H_F); 7.23–7.28 (m, 2H, $H_{K, K'}$); 7.30–7.38 (m, 4H, $H_{L, L'}$); 7.46 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_I); 7.51 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_J); 7.79 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_C); 7.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_B); 10.50 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 160.19 (C4); 144.32, 144.19 (C7, C7'); 138.42 (C13); 138.23 (C16); 129.90 (C14, C18); 129.65 (C15, C17); 128.70, 127.67, 127.61, 127.13, 127.08 (C8, C9, C10, C11, C12); 61.29, 60.01 (C2, C6); 43.24, 36.89 (C3, C5);

MS (*m/z*) (%): 439.6 [M-H]⁻ (8.00); 177.4 (100); 175.4 (10.60); 157.2 (2.60); 155.0 (1.00); 129.4 (4.20); 113.4 (46.00); 112.0 (3.00); 111.4 (13.6); 64.2 (2.6); 37.4 (1.80).

4.1.32. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-florobenzensülfonohidrazit (31)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 151,4 mg (0,80 mmol) 4-floro benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle göre elde edilir. Metanol ile yıkanır. 212,3 mg (% 63) verimle elde edilir. Uçuk sarı renkli toz, e.n. 160–161°C.

C₂₃H₂₂FN₃O₂S için Hesaplanan (%) : C 65.23; H 5.24; N 9.92; S 7.57

Bulunan (%) : C 64.93; H 5.21; N 9.99; S 6.98

Spektral Bulgular

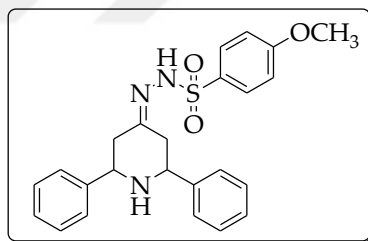
IR (ν, cm⁻¹): 3212 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3103 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3073, 3044 (aromatik C–H gerilme bandı); 2974, 2919, 2835, 2804 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1647 (C=N gerilme bandı); 1590, 1542, 1494, 1454, 1437, 1399 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1333 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1293 (aromatik C–F gerilme bandı); 1154 (simetrik S=O gerilme bandı); 818, 786 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 760, 702 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.96 (t, 1H, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 13.6 Hz, H_E); 2.24–2.36 (m, 2H, H_{D',E}); 2.76 (s, 1H, H_G); 3.03 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, H_D); 3.77 (t, 2H, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 13.6 Hz, H_F); 7.19–7.38 (m, 6H, H_{I,I',K,K'}); 7.44–7.47 (m, 4H, H_{C,J}); 7.50 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_I); 7.92–7.95 (m, 2H, H_B); 10.41 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 166.10, 163.61 (C₁₆); 160.08 (C₄); 144.31, 144.17 (C₇, C_{7'}); 135.93, 135.90 (C₁₃); 131.05, 130.96 (C₁₄, C₁₈); 116.77, 116.55 (C₁₅, C₁₇); 128.71, 127.67, 127.62, 127.12, 127.07 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂); 61.32, 60.03 (C₂, C₆); 43.24, 36.86 (C₃, C₅);

MS (*m/z*) (%): 423.9 [M+H]⁺ (9.97); 319.6 (5.72); 249.8 (5.81); 247.6 (7.60); 194.6 (11.31); 160.6 (5.14); 159.6 (6.66); 115.6 (7.29); 106.6 (100); 103.6 (6.21); 91.8 (7.02); 83.6 (5.28); 79.8 (37.06); 77.6 (7.73); 65.6 (1.70); 53.6 (1.30).

4.1.33. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metoksibenzensülfonohidrazit (32)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 160,9 mg (0,80 mmol) 4-metoksi benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle elde edilir. Eter ile yıkanır. 187,2 mg (%54) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 146–148°C.

C₁₄H₁₈BrN₃O₄S için Hesaplanan (%) : C 66.18; H 5.79; N 9.65; S 7.36

Bulunan (%) : C 65.63; H 5.76; N 9.59; S 7.65

Spektral Bulgular

IR (ν, cm⁻¹): 3317 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3215 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3065, 3024 (aromatik C–H gerilme bandı);

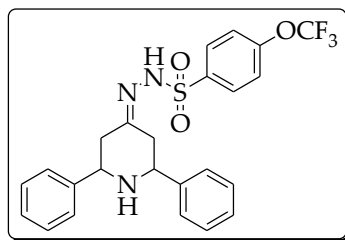
2971, 2843 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1641 (C=N gerilme bandı); 1593, 1578, 1497, 1456, 1444, 1415 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1343 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1157 (simetrik S=O gerilme bandı); 834, 802 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 756, 699 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1,96 (t, 1H, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 13.2 Hz, H_E); 2.28–2.32 (m, 2H, H_{D',E}); 2.83 (s, 1H, H_G); 3.03 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H_D); 3.75–3.80 (m, 2H, H_{F,F}); 3.84 (s, 3H, H_L); 7.13 (d, 2H, *J* = 8.8Hz, H_C); 7.24–7.39 (m, 6H, H_{I,L,K,K}); 7.46 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_F); 7.51(d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_I); 7.80 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_B); 10.30 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 162.92 (C₁₆); 158.98 (C₄); 144.07 (C₇, C_{7'}); 131.33, 130.27, 130.13 (C₁₃, C₁₄, C₁₈); 128.70, 127.72, 127.67, 127.50, 127.17 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂); 114.61 (C₁₅, C₁₇); 61.27, 59.98 (C₂, C₆); 56.11 (C₁₉); 43.06, 36.61 (C₃, C₅);

MS (*m/z*) (%): 436 [M+H]⁺ (11.64); 331.6 (7.86); 247.6 (5.17); 194.6 (55.42); 171.4 (12.54); 167.6 (8.56); 160.6 (7.16); 159.6 (19.10); 152.4 (5.27); 128.4 (5.08); 123.4 (6.37); 116.6 (9.06); 115.6 (10.35); 106.6 (100); 103.6 (5.97); 92.6 (6.17); 91.6 (13.13); 83.6 (9.06); 79.6 (37.71); 77.6 (15.82); 64.4 (1.59).

4.1.34. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-triflorometoksibenzensülfono hidrazit (33)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (**II**) ile 203,9 mg (0,80 mmol) 4-triflorometoksi benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle göre elde edilir. Metanol/ petrol eteri ile yıkanır. 194,8 mg (% 50) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 108–110°C.

C₁₄H₁₈BrN₃O₄S için Hesaplanan (%) : C 58.89; H 4.53; N 8.58; S 6.55

Bulunan (%) : C 58.93; H 4.78; N 8.54; S 6.96

Spektral Bulgular

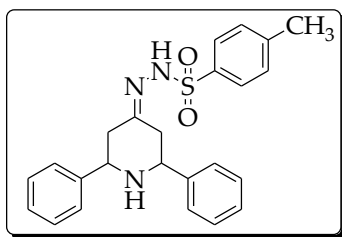
IR (ν , cm⁻¹): 3317 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3210 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3063, 3030 (aromatik C–H gerilme bandı); 2969, 2899, 2834, 2814 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1636 (C=N gerilme bandı); 1591, 1493, 1454, 1427, 1412 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1332 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1156 (simetrik S=O gerilme bandı); 832, 808 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 755, 671 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.97 (t, 1H, *J* = 12.8Hz, H_E); 2.25–2.37 (m, 2H, H_{D',E'}); 2.82 (s, 1H, H_G); 3.03 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H_D); 3.79 (t, 2H, H_{F,F'}); 7.23–7.39 (m, 6H, H_{L,I',K,K'}); 7.45 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_I); 7.51 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_J); 7.62 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_C); 7.99–8.02 (m, 2H, H_B); 10.56 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 160.30 (C₄); 151.58 (C₁₆); 144.08 (C₇, C_{7'}); 138.51 (C₁₃); 130.60 (C₁₄, C₁₈); 128.70, 127.70, 127.64, 127.14, 127.09 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₉); 121.68 (C₁₅, C₁₇); 61.28, 59.99 (C₂, C₆); 40.62, 39.37(C₃, C₅);

MS (*m/z*) (%): 487.7 [M–H][–] (9.23); 225.4 (84.93); 205.4 (1.58); 177.4 (2.07); 161.4 (24.66); 85.04 (100).

4.1.35. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-metilbenzensülfonohidrazit (34)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (**II**) ile 148,2 mg (0,80 mmol) 4-metil benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle göre elde edilir. Eter/ petrol eteri ile yıkanır. 223,7 mg (%67) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 145–147°C.

C₂₄H₂₅N₃O₂S için	Hesaplanan (%)	: C 68.71; H 6.01; N 10.02; S 7.64
	Bulunan (%)	: C 67.76; H 6.01; N 9.99; S 7.24

Spektral Bulgular

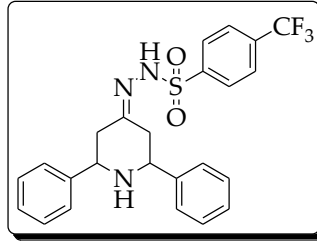
IR (ν , cm⁻¹): 3318 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3215 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3063, 3031 (aromatik C–H gerilme bandı); 2973, 2957, 2836, 2816 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1644 (C=N gerilme bandı); 1598, 1494, 1456, 1436, 1415 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1334 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1155 (simetrik S=O gerilme bandı); 830, 750 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 699, 659 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.95 (t, 1H, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, H_E); 2.24–2.32 (m, 2H, H_{D', E'}); 2.39 (s, 3H, H_L); 3.05 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H_D); 3.75–3.82 (m, 2H, H_F); 7.23–7.39 (m, 6H, H_{L, I, K, K'}); 7.41 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_C); 7.46 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_J); 7.51 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_I); 7.76 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_B); 10.37 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 159.18 (C₄); 144.14, 143.98 (C₇, C_{7'}); 143.57 (C₁₃); 136.83 (C₁₆); 129.90 (C₁₄, C₁₈); 127.98 (C₁₅, C₁₇); 128.70, 127.71, 127.65, 127.17, 127.12 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂); 61.28, 59.99 (C₂, C₆); 43.09, 36.69 (C₃, C₅); 21.49 (C₁₉);

MS (m/z) (%): 419.9 [M+H]⁺ (12.27); 315.6 (8.94); 249.6 (5.61); 247.6 (5.76); 194.6 (45.61); 167.6 (5.91); 160.6 (13.18); 159.6 (19.09); 155.4 (1.36); 142.6 (5.30); 128.6 (5.00); 116.6 (8.49); 116.6 (9.55); 106.6 (100); 91.6 (17.58); 83.6 (11.82); 79.6 (36.67); 77.6 (11.50); 65.6 (8.33).

4.1.36. N'-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-triflorometilbensensülfono hidrazit (35)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (II) ile 191,2 mg (0,80 mmol) 4-triflorometil benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle elde edilir. Hegzan ile yıkanır. 241,2 mg (%64) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 137–138°C.

$C_{24}H_{22}FN_3O_2S$ için Hesaplanan (%)	: C 60.88; H 4.68; N 8.87; S 6.77
Bulunan (%)	: C 60.37; H 4.71; N 8.70; S 6.43

Spektral Bulgular

IR (ν , cm^{-1}): 3316 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3220 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3063, 3031 (aromatik C–H gerilme bandı); 2968, 2899, 2813 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1640 (C=N gerilme bandı); 1609, 1529, 1494, 1454, 1427, 1406 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1323 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1160 (simetrik S=O gerilme bandı); 833, 787 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 755, 670 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

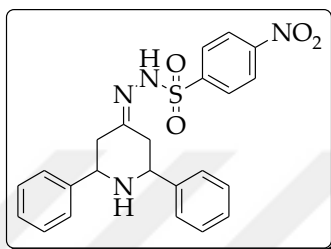
1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1.98 (t, 1H, J = 12.8 Hz, H_E); 2.25–2.36 (m, 2H, H_D, E); 2.84(s, 1H, H_G); 3.03 (d, 1H, J = 13.2 Hz, H_D); 3.79 (t, 2H, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 11.2 Hz, H_F, F); 7.23–7.39 (m, 6H, H_I, I, K, K); 7.45 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_I); 7.51 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_I); 8.02 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_C); 8.09 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_B); 10.70 (s, 1H, H_A);

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 160.58 (C_4); 144.14, 143.44 (C_7, C_7'); 128.97 (C_{16}); 128.71, 127.72, 127.65, 127.15, 127.11 (C_8, C_9, C_{10}, C_{11} ,

C12, C19); 126.77 (C13); 125.32 (C15, C17); 122.61 (C14, C18); 61.23, 59.97 (C2, C6); 43.10, 36.88 (C3, C5);

MS (*m/z*) (%): 473.9 [M+H]⁺ (6.76); 249.8 (7.41); 247.6 (7.53); 194.6 (6.61); 160.6 (3.95); 159.6 (5.18); 144.6 (5.13); 115.6 (6.88); 106.6 (100); 103.6 (5.03); 91.6 (6.73); 79.6 (31.38); 77.6 (6.61).

4.1.37. *N'*-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)-4-nitrobenzensülfonohidrazit (36)



200 mg (0,80 mmol) 2,6-difenilpiperidin-4-on (**II**) ile 172,9 mg (0,80 mmol) 4-nitro benzen sülfonil hidrazitten bölüm 3.2.1.7. de verilen yöntemle elde edilir. Eter/ petrol eteri ile yıkanır. 218,7 mg (% 61) verimle elde edilir. Beyaz renkli toz, e.n. 172–173°C.

C₂₃H₂₂N₄O₄S için	Hesaplanan (%)	: C 61.32; H 4.92; N 12.44; S 7.12
	Bulunan (%)	: C 60.83; H 4.63; N 12.01; S 6.81

Spektral Bulgular

IR (ν , cm⁻¹): 3322 (sekonder amine ait N–H gerilme bandı); 3223 (sülfonil hidrazona ait N–H gerilme bandı); 3108, 3085, 3028 (aromatik C–H gerilme bandı); 2986, 2960, 2818 (asimetrik ve simetrik alifatik C–H gerilme bandı); 1637 (C=N gerilme bandı); 1609, 1492, 1475, 1456, 1413, 1404 (N–H eğilme ve C=C gerilme bandı); 1530, 1348 (asimetrik ve simetrik NO₂ gerilme bandı); 1341 (asimetrik S=O gerilme bandı); 1161 (simetrik S=O gerilme bandı); 827, 771 (1,4- disüstitüe fenil halkasına ait C–H eğilme bandı); 701, 671 (monosüstitüe fenil halkasına C–H eğilme bandı)

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1.99 (t, 1H, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 13.6 Hz, H_E); 2.26–2.39 (m, 2H, H_{D',E}); 3.07 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, H_D); 3.79 (t, 2H, *J*₁ = 13.6 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, H_F); 7.23–7.39 (m, 6H, H_{I, J, K, K'}); 7.45 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_J); 7.51 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_I); 8.13 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_B); 8.43 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_C); 9.42 (s, 1H, H_A);

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 160.50 (C₄); 150.31 (C₁₆); 145.00 (C₁₃); 143.97 (C₇, C_{7'}); 129.57 (C₁₅, C₁₇); 128.84, 127.72, 127.65, 127.15, 127.10 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂); 124.80 (C₁₄, C₁₈); 61.26, 59.99 (C₂, C₆); 43.08, 36.81 (C₃, C₅);

MS (*m/z*) (%): 450.9 [M+H]⁺ (8.35); 295.8 (6.94); 249.8 (6.50); 247.6 (10.57); 144.6 (5.67); 128.6 (5.05); 115.6 (6.35); 106.6 (100); 91.6 (6.06); 79.8 (29.34); 77.6 (7.15); 65.4 (1.16).

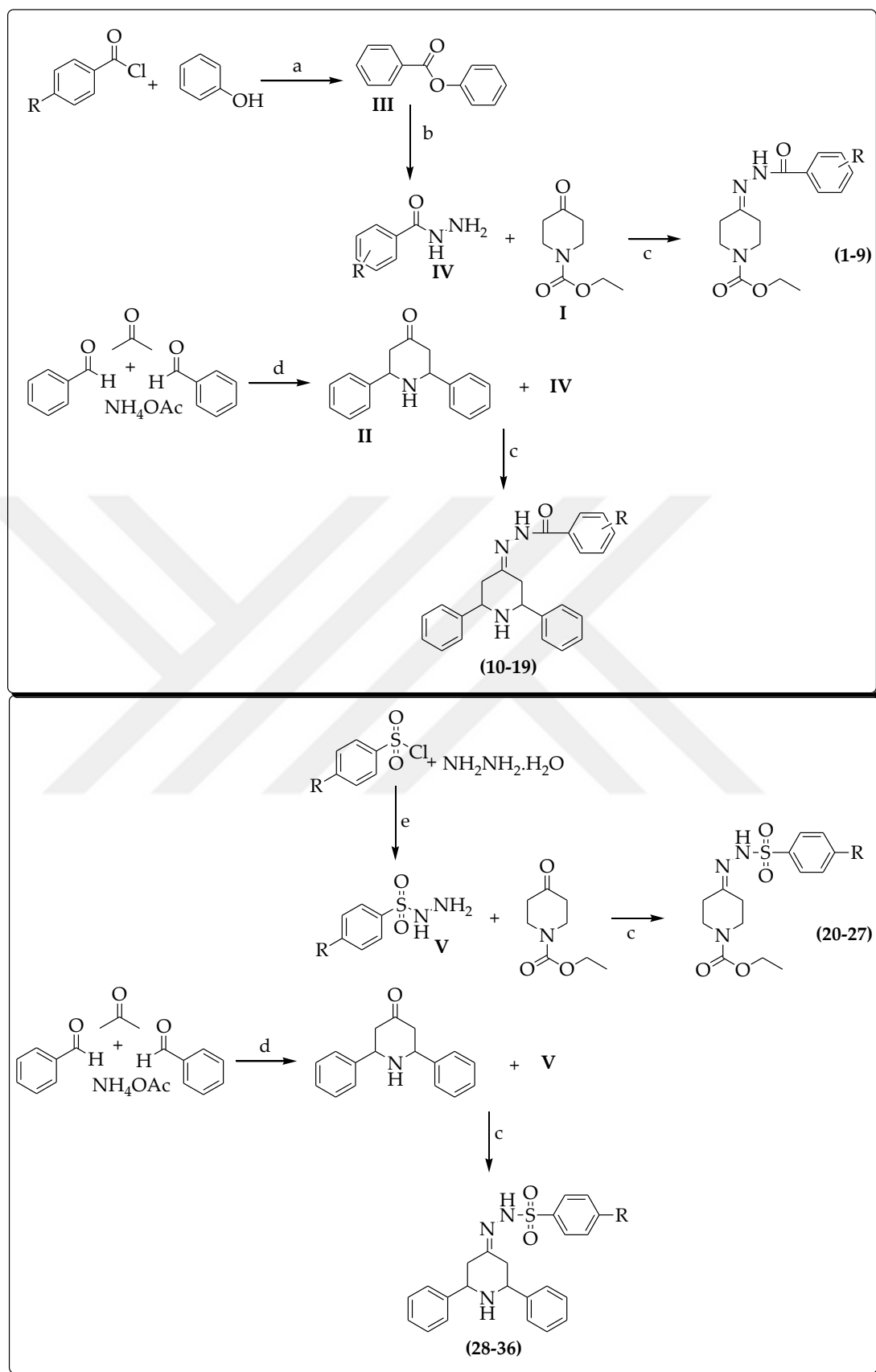
BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

Tez kapsamında piperidin halkası içeren 19 adet benzoil hidrazon (1–19) ve 17 adet sülfonil hidrazon (20–36) türevi olmak üzere toplam 36 tane yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflıkları kontrol edilip karakterizasyonları yapıldıktan sonra antioksidan, asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir.

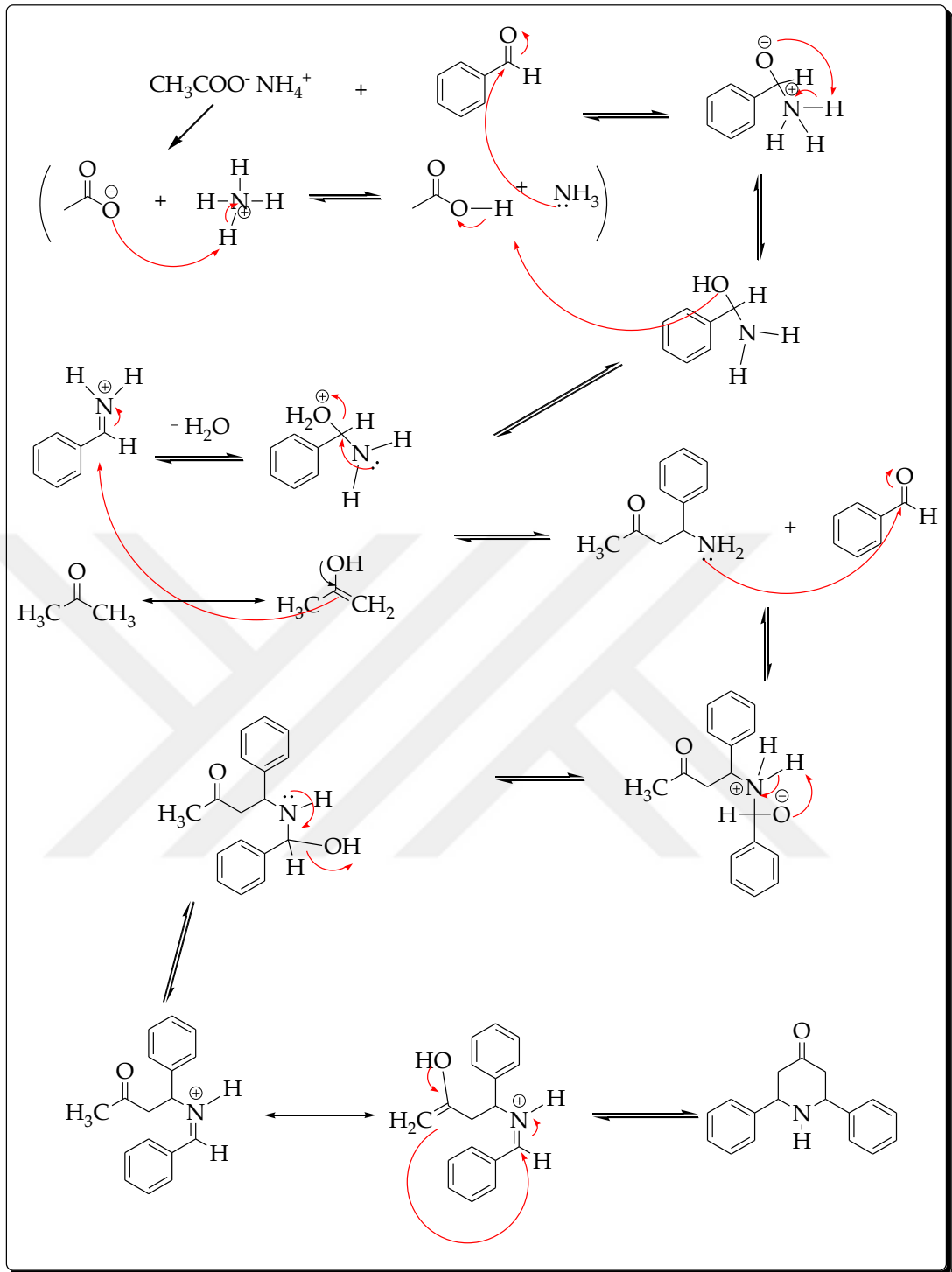
5.1. Bileşiklerin Sentezi

Tez çalışması kapsamında Şekil 5.1’de verilen sentez şemasında da görüldüğü üzere benzoil ve benzensülfonil hidrazitler sentezlenip etil 4-okso piperidin-1-karboksilat ve 2,6-difenilpiperidin-4-on ketonlarıyla kondanse edilerek hidrazonlar elde edilmiştir. Sentez çalışmalarına önce 2,6-difenilpiperidin-4-on bileşiğinin sentezi ile başlanmıştır. Literatürde verilen sentez yöntemlerine göre sentezlendiğinde saflaştırılmasında bazı zorluklarla karşılaşmış ve bileşikler düşük verimlerle elde edilmiştir. Maddenin saf ve yüksek verimle elde edilebilmesi için literatür araştırmalarıyla beraber birçok sentez denemesi yapılmıştır (Tablo 5.1).



Şekil 5. 1 Genel Sentez Şeması. Şartlar: (a) NaOH; (b) NH_2NH_2 , CH_3OH , Δ ; (c) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Δ ; (d) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, L-proline, oda sıcaklığı (e) DCM, 0°C

Hemalatha ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada; 100 mmol amonyum asetat, 200 mmol benzaldehit ve 100 mmol keton 40 mL %95 lik etanolde çözölüp 30 dakika 60°C’de geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra ürün izole edilmiştir [52]. Bu yöntem denenmiş ve reaksiyonun bitip bitmediğı İTK ile takip edildiğinde, süre geçtikçe yan ürünlerin oluştuğı, reaksiyon ortamının renginin koyulaştığı ve yoğunlaştığı tespit edilmiştir. Yapılan literatür araştırmaları sonucunda; reaksiyon uzun tutulduğunda, ara ürünlerin polimerleşmesinden dolayı verimin düştüğü tespit edilmiştir [107]. Şekil 5.2’deki reaksiyon mekanizmasına bakıldığında amonyağı ait azot üzerindeki ortaklanmamış elektronların benzaldehite ait kısmi pozitif karbonil karbonuna saldırması ve bir mol su çıkışı sonucu ara ürün olarak imin elde edildiğı görölmektedir. Bu imindeki çift bağı üzerinden polimerleşme gerçekleştiğı düşünölmektedir. Bu doğrultuda, yapılan sentez denemeleri sonucunda reaksiyon süresinin 30 dakikadan fazla tutulmaması gerektiğı ortaya çıkmıştır. Bu yöntemle göre verim % 20 olarak bulunmuştur (Tablo 5.1).



Şekil 5. 2 2,6-Difenilpiperidin-4-on sentezi reaksiyon mekanizması

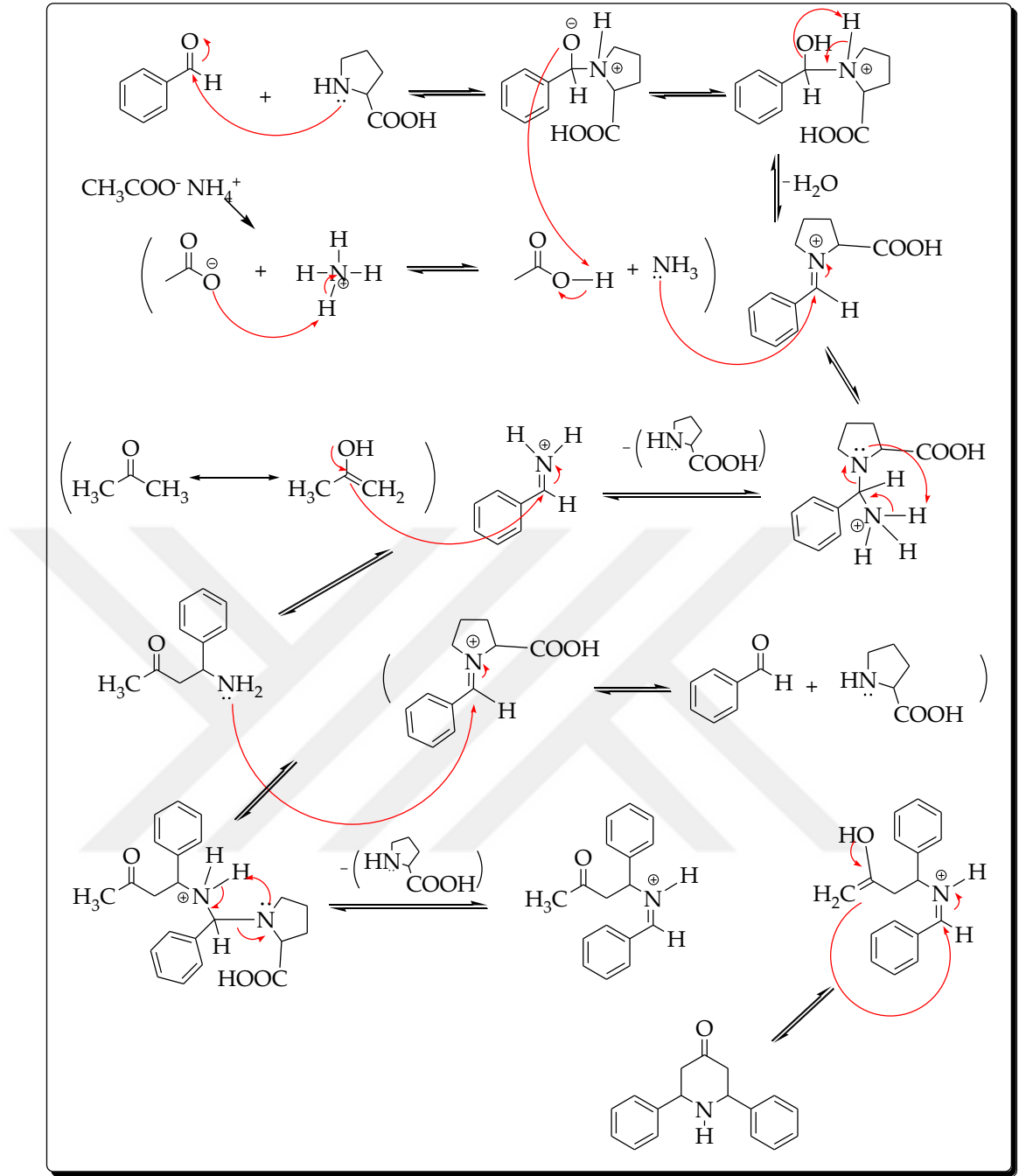
Verimi yükseltmek amacıyla ilk aşama üzerinde denemeler yapılmaya devam edilmiştir. Bu amaçla reaksiyona giren maddeler, oranları ve reaksiyon süreleri değiştirilerek deneyler yapılmıştır. Keton olarak kullanılan asetonun ısıtma sırasında buharlaşarak bir miktar azalacağı düşünülerek

aseton miktarı arttırılmıştır. Aseton miktarı 4,5 kat arttırıldığında verimin %70 oranında arttığı görülmüştür. Verimi katalizör kullanarak arttırmak için literatür araştırmaları yapılmış ve başlıca Diels Alder, aldol kondenzasyonu, Mannich reaksiyonları ve Michael katılma reaksiyonlarında kullanılan L-prolin katalizörü denenmeye değer bulunmuştur [108-110]. Yapılan denemeler sonucunda L-prolin katalizörü yardımıyla 60°C de %40; oda sıcaklığında ise %75 verim elde edilmiştir (Tablo 5.1) Sonuç olarak; tabloda da görüldüğü üzere 2:5.5:1 oranlarında benzaldehit, aseton ve amonyum asetat, %30 L-prolin katalizörlüğünde oda sıcaklığında 60 dakika karıştırıldığında en yüksek verim elde edilmiştir.

Tablo 5. 1 2,6-difenil piperidin-4-on sentez koşulları ve verimleri

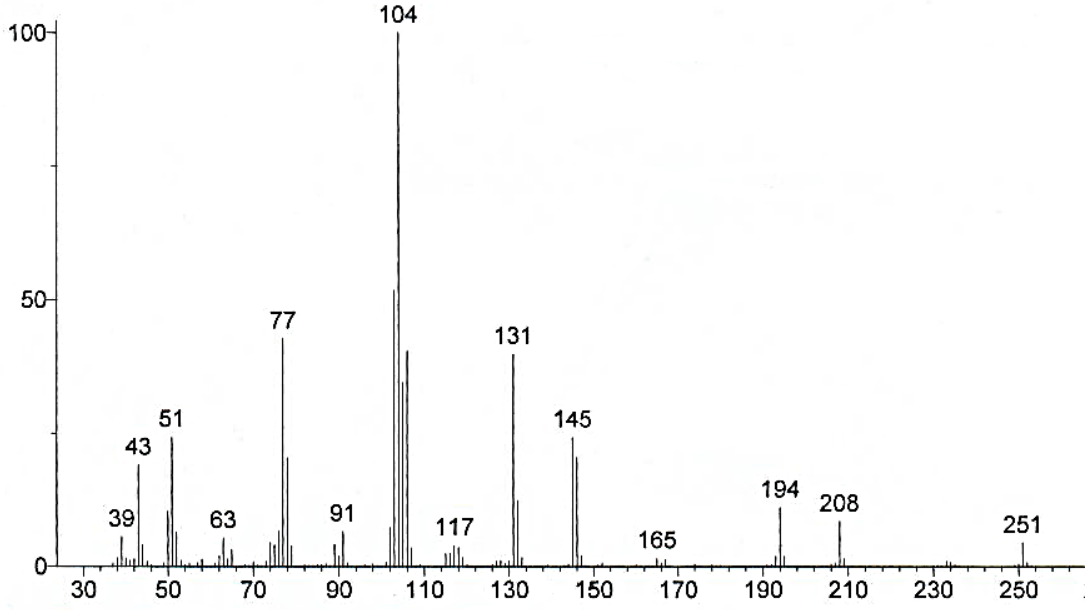
Benzaldehit (mmol)	Aseton (mmol)	Amonyum asetat (mmol)	L-prolin (mmol)	Sıcaklık (°C)	Zaman (dk)	Verim (%)
20	10	10	-	60	30	20
20	50	10	-	60	30	35
20	110	10	-	60	30	30
20	55	10	3	60	30	40
20	55	10	3	25	60	75

L-prolin katalizörlü reaksiyon mekanizması düşünüldüğünde tahmin edilen mekanizmaya göre prolindeki azotun ortaklanmamış elektronlarının benzaldehit karboniline saldırması ve 1 mol su çıkışı sonucu bir imin molekülü oluşmuştur [109]. Prolinin bağlanmasıyla benzaldehitin karbonil karbonunun kısmi pozitifliği artmış ve amonyak bu karbona saldırmıştır. Daha sonra L-prolinin hidrolizi sonucu elde edilen iminle aseton kondanse olmuştur [111]. Oluşan bu molekül amin ucundan ikinci bir benzaldehit molekülüyle L-prolin yardımıyla birleşmiştir. L-prolinin hidrolizi sonucu bu molekülde oluşan imin ucuna molekül içerisindeki keton ucundan bir atak gerçekleşmiş ve 2,6-difenil piperidin-4-on molekülü elde edilmiştir.



Şekil 5. 3 2,6-difenilpiperidin-4-on sentezi L-prolin katalizli reaksiyon mekanizması

Yapının karakterizasyonu için erime noktası, elemental analiz, kütle spektrumu ve ^1H NMR spektrumları kullanılmıştır. Erime noktası (103–105°C) literatürle uyumlu bulunmuş [48]; kütle spektrum sonucu, moleküler iyon piki olan 251 ve maddeye ait parçalanma ürünleri tespit edilmiştir.

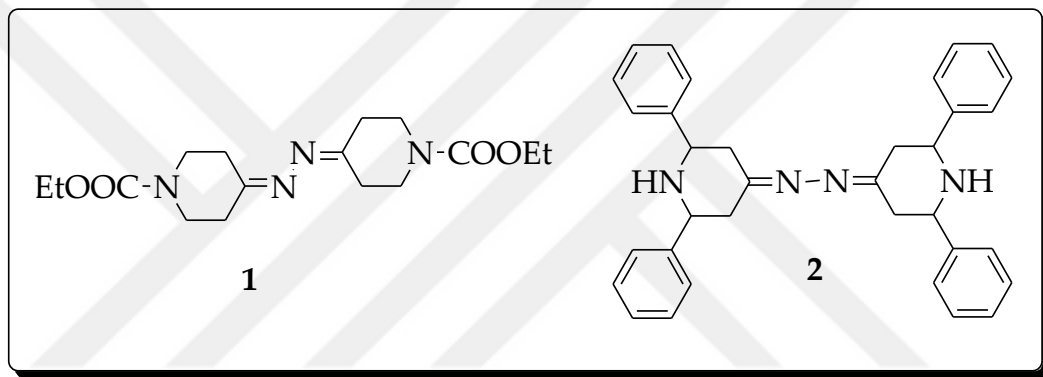


Şekil 5. 4 2,6-difenilpiperidin-4-on bileşiğinin (II) kütle spektrumu

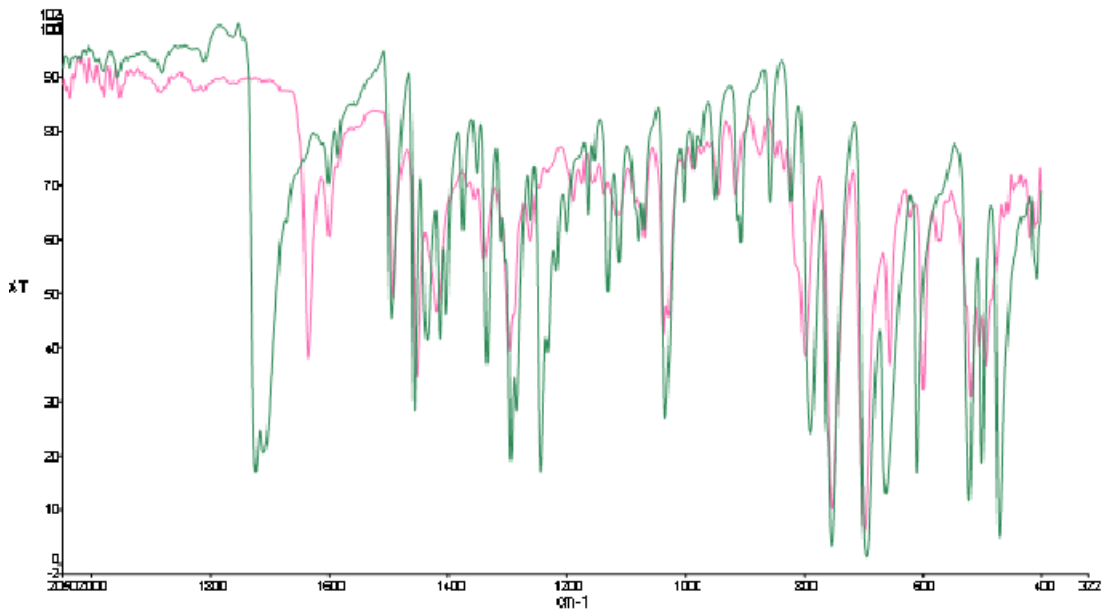
Elemental analiz sonucuna bakıldığında bulunan değerlerin teorik değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür. ^1H NMR spektrumu da maddenin sentezlendiğini doğrulamıştır.

İkinci aşama olarak; hidrazinin, 2,6-difenilpiperidin-4-on bileşiği ve ticari olarak temin edilen etil 4-okso-piperidin-1-karboksilat bileşiği ile reaksiyona girmesi sonucu iki çeşit hidrazit türevi elde edilmek istenmiştir. Hidrazit elde etmek için 1 mol etil 4-okso-piperidin-1-karboksilat üzerine 2 mol hidrazin monohidrat (%99) ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında $100-110^\circ\text{C}$ 'de 45 dakika kadar ısıtıldıktan sonra, reaksiyon karışımına 10 ml etanol eklenip 8 saat kadar ısıtmaya devam edilerek istenen bileşikler sentezlenmeye çalışılmıştır. Kütle spektrumu taraması sonucu, m/z 338, 309, 192, 169, 141, 95, 56 olan parçalar tespit edilmiştir. Bu parçalar da, 1 mol hidrazinin 2 mol keton karboniliyle reaksiyona girerek, Şekil 5.5'deki 1 nolu molekülün elde edildiğini göstermiştir. Aynı şekilde, 2,6-difenilpiperidin-4-on maddesinden de hidrazit elde edilmek istenmiş ancak bu maddenin de 1

mol hidrazin ile 2 molünü bağlayarak çift taraflı hidrazon (Şekil 5.5, 2 nolu molekül) oluşturduğu görülmüştür. IR Spektrumları incelendiğinde molekülün ketona ait karbonil bandının kaybolup, karbon azot çift bağ gerilme bandının ortaya çıktığı (Şekil 5.6) aynı zamanda elemental analiz sonucu incelendiğinde ise, çift taraflı molekülün teorik ve pratik hesaplamaların uygun olduğu gözlenmiştir (teorik %C 81,89; H 6,87; N 11,24 bulunan % C 80,01; H 6,68; N 10,92). 1 mol hidrazinin sadece 1 mol ketonu bağlaması amaçlı birçok yöntem uygulanmış ancak molekülün soğukta bile çift taraflı birleştiği gözlenmiştir.

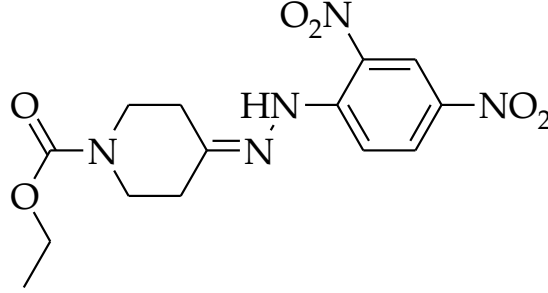


Şekil 5. 5 1,2-bis(etil piperidin-4-iliden-1-karboksilat)hidrazin ve 1,2-bis(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)hidrazin bileşiğinin kimyasal formülü.



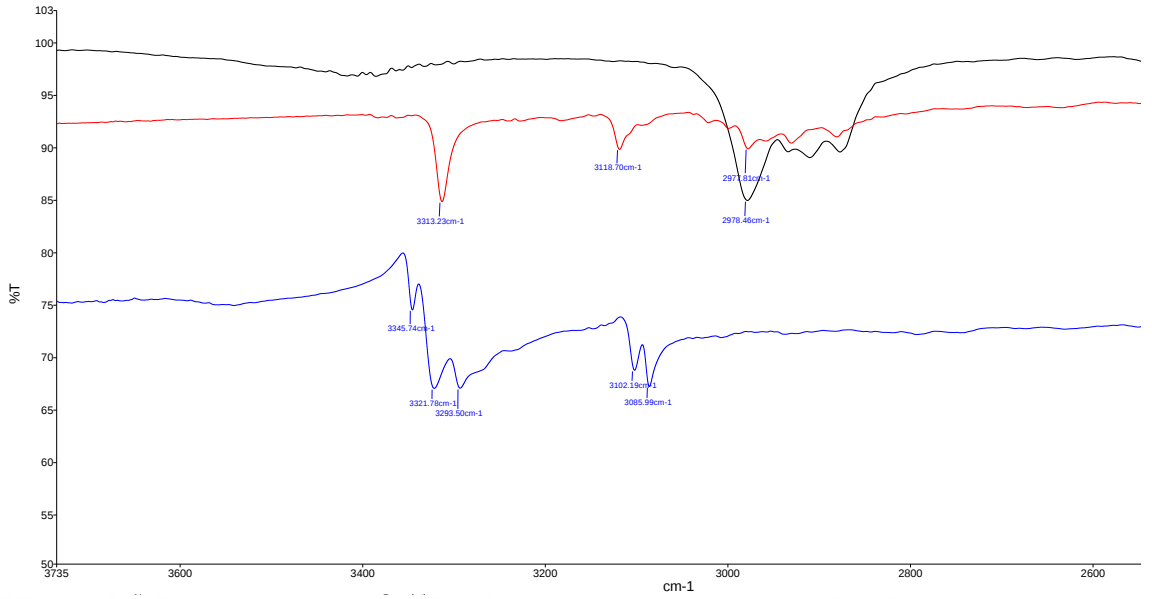
Şekil 5. 6 1,2-bis(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)hidrazin(—) ve 2,6-difenil piperidin-4-on (—) bileşiklerinin IR spektrumu.

Bunun sonucunda, planlanan sentez metodunda değişiklik yapılmış; ilk deneme olarak, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile etil 4-oksopiperidin-1-karboksilat metanollü ortamda tepkimeye sokulmuştur. İTK ile reaksiyon takibi yapıldıktan sonra izole edilen ürünün (Şekil 5.7) analizleri yapılmıştır.

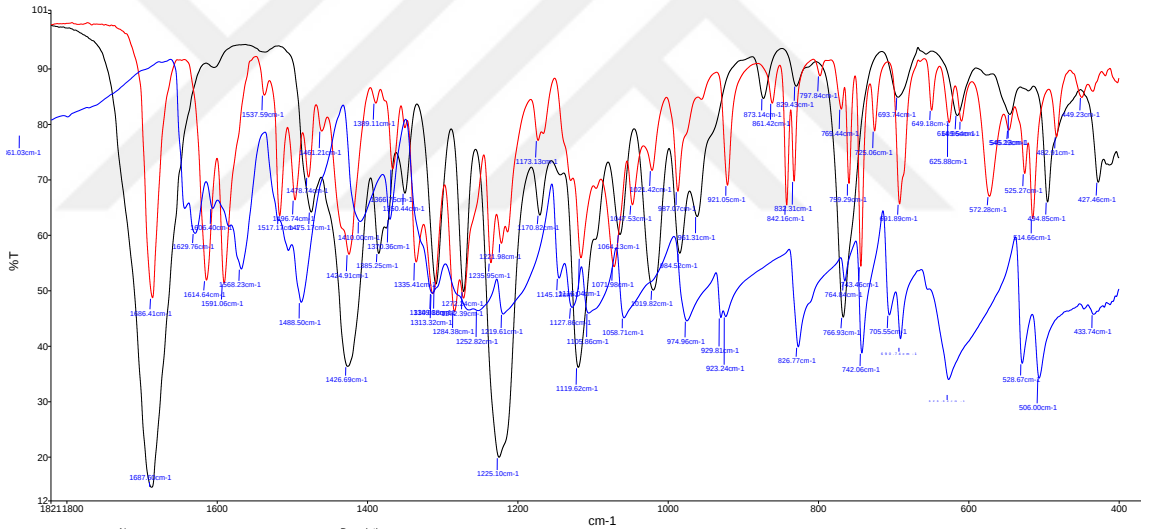


Şekil 5. 7 Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat bileşiğinin kimyasal formülü

IR spektrumları incelendiğinde (Şekil 5.8, Şekil 5.9); etil 4-oksopiperidin-1-karboksilat maddesindeki ester ve keton karbonillerinin beraber çıkmasından dolayı keton bandının kaybolup hidrazon bandının ortaya çıkmasıyla beraber, karbonil bandının şiddetinde azalma ve oluşan karbon azot çift bağına ait bant gözlenmiştir. Diğerk taraftan, hidrazindeki NH₂ ye ait bantların kaybolup sadece NH'a ait bant ve aromatik CH'lara ait bantlar gözlenmiştir.



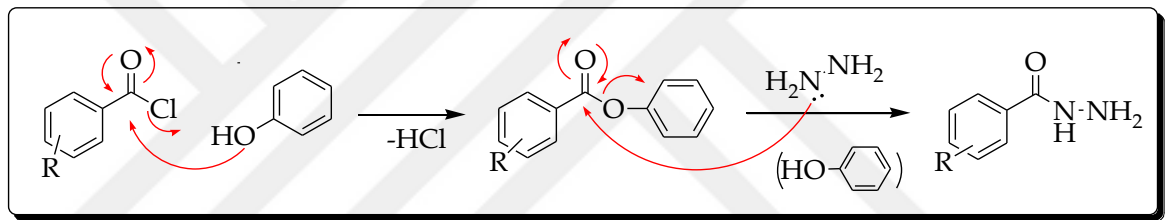
Şekil 5. 8 Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (—), etil 4-okso-piperidin 1-karboksilat (—), 2,4-dinitro fenil hidrazin (—) bileşiklerinin karşılaştırılmış IR spektrumu 1



Şekil 5. 9 Etil 4-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat (—), etil 4-okso-piperidin 1-karboksilat (—), 2,4-dinitro fenil hidrazin (—) bileşiklerinin karşılaştırılmış IR spektrumu 2

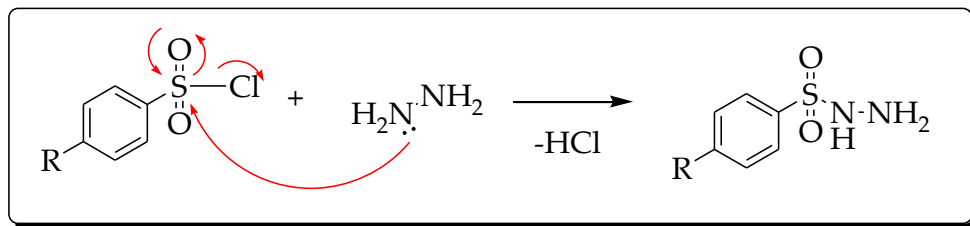
NMR spektrumu sonuçları ise IR spektrum sonuçlarını desteklemiş ve hedef maddenin sentezlendiği tespit edilmiştir. Bu sentez sonucunda, 4-süstitübenzoil ve 4-süstitüefenilsülfonil hidrazitler sentezlendikten sonra 2,6-diarilpiperini-4-on ve etil 4-okso-piperidin-1-karboksilat bileşikleriyle reaksiyona sokularak yeni hidrazonların sentezlenmesine karar verilmiştir.

Bu bağlamda yöntem 3.2.1.2 ve 3.2.1.3 kullanılarak önce benzoil ve sülfonil hidrazitler elde edilmiştir. Kullanılan bu yöntemlerden önce hidrazitler oda sıcaklığında benzoil ve benzensülfonil klorürlerle hidrazin monohidratın reaksiyonu sonucu elde edilmeye çalışılmış ancak bir mol hidrazinin iki mol benzoil klorürle birleştiği tespit edilmiştir [81]. Yapılan çalışmalar sonucunda benzoil klorürler önce fenol ile fenil benzoat türevlerine dönüştürülerek karbonilin etkinliği azaltılmış ve daha sonra da bu fenil benzoatlar hidrazin monohidratla reaksiyona sokulmak suretiyle benzoil hidrazitler elde edilmiştir [94]. Reaksiyon mekanizması da Şekil 5.10'da verildiği gibi reaksiyon benzoil klorürün kısmi pozitif karbonil karbonu üzerinden yürümüştür.



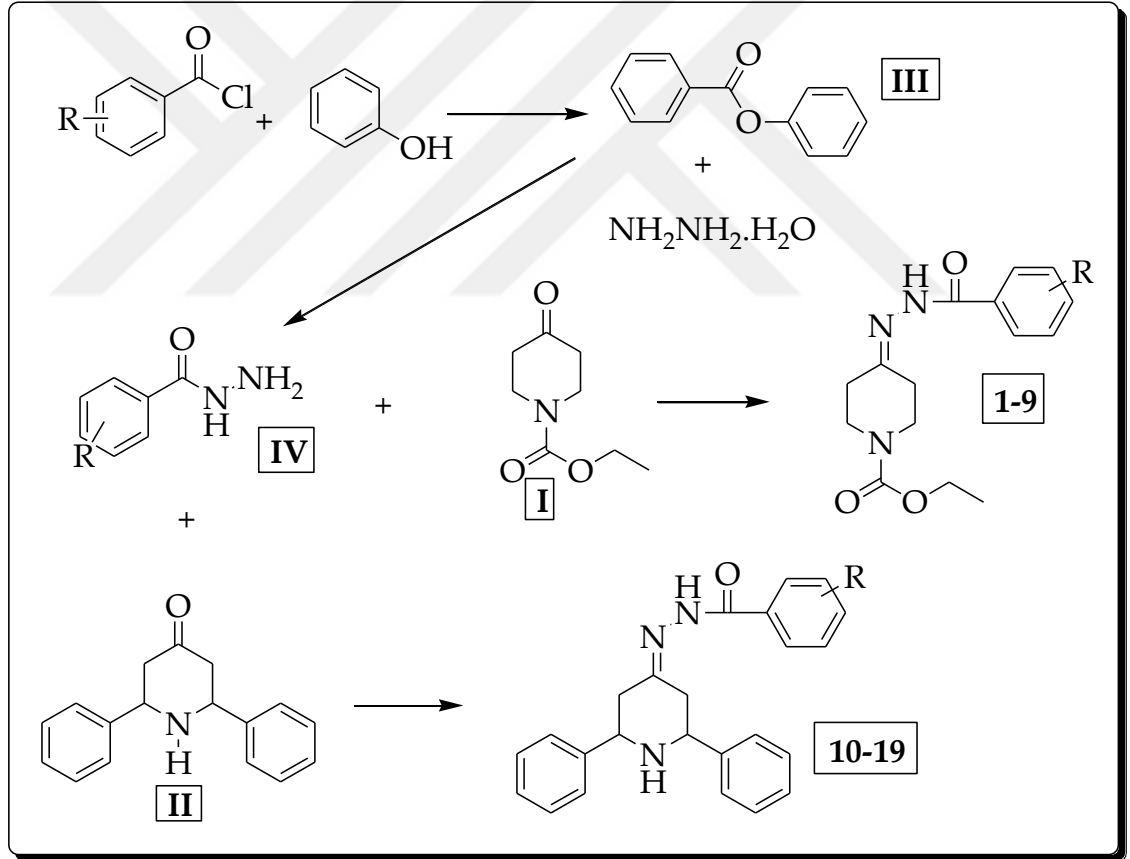
Şekil 5. 10 Benzoil hidrazit sentezi reaksiyon mekanizması

Benzen sülfonil hidrazitler ise benzen sülfonil klorürlerin hidrazin monohidratla buz banyosunda bir araya getirilmesi sonucunda sentezlenmiştir. Benzen sülfonil klorürlerin fenoksite kondanse edilmesi gerekmemiş; reaksiyonun soğukta gerçekleştirilmesi yeterli olmuştur. Reaksiyon mekanizması Şekil 5.11'da verilmiştir.

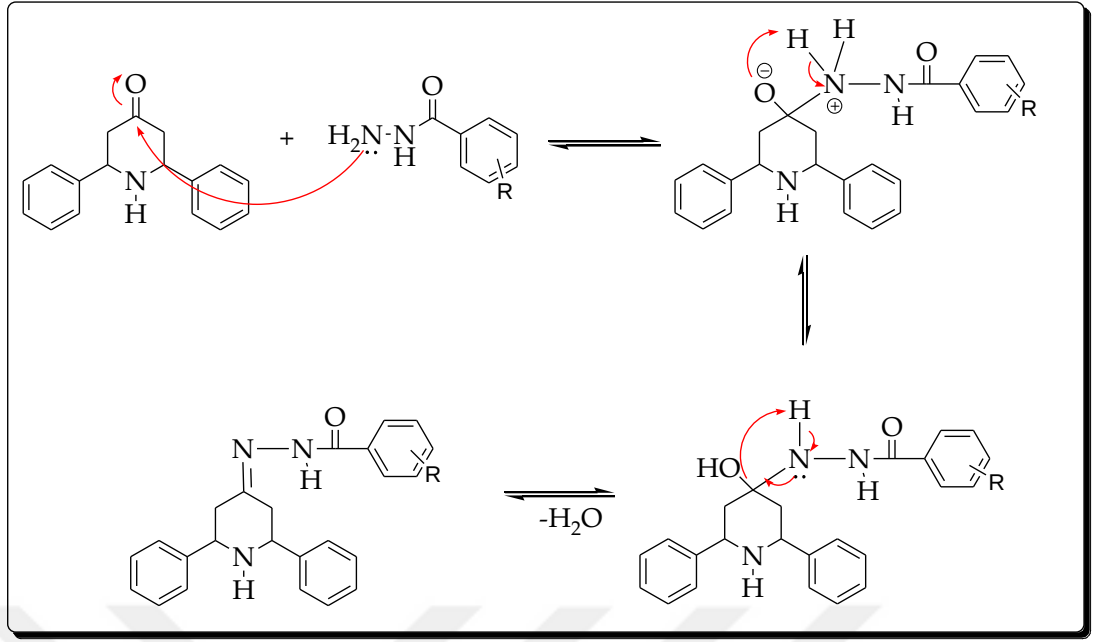


Şekil 5. 11 Sülfonil hidrazit sentezi reaksiyon mekanizması

Elde edilen 4-süstitübenzoilhidrazitler, etil 4-okso piperidin-1-karboksilat ile 3.2.1.4 yöntemine göre reaksiyona girerek etil 4-(2-(4-süstitübenzoil)hidrazono)piperidin-1-karboksilatlar; 2,6-diarilpiperini-4-on ile 3.2.1.4 yöntemine göre reaksiyona sokularak 4-süstitü-N'-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzoilhidrazitler elde edilmiştir (Şekil 5.12). Reaksiyonların mekanizması 2,6-diarilpiperini-4-on bileşiği kullanılarak Şekil 5.13'de verilmiştir. Burada da aynı şekilde hidrazitteki azot üzerindeki ortaklanmamış elektronlar keton karbonilinin karbonuna saldırarak reaksiyonu başlatmış; daha sonra molekül içi düzenlemeyle 1 mol su çıkışı sonucu benzoil hidrazonlar elde edilmiştir.

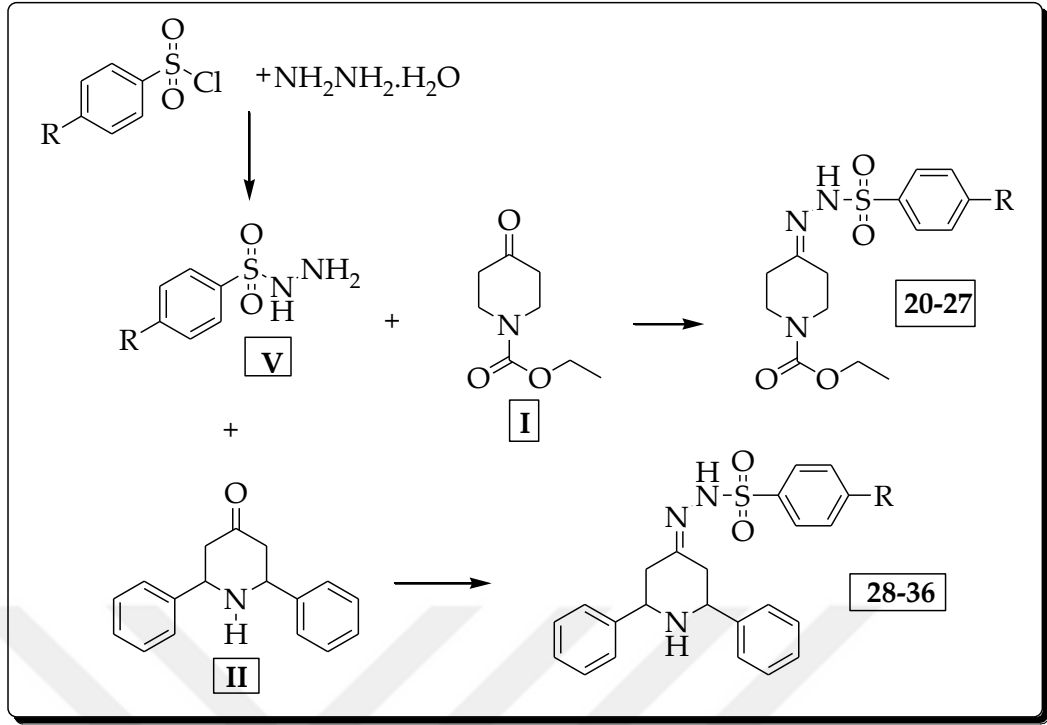


Şekil 5. 12 Benzoil Hidrazonların Genel Sentez Şeması

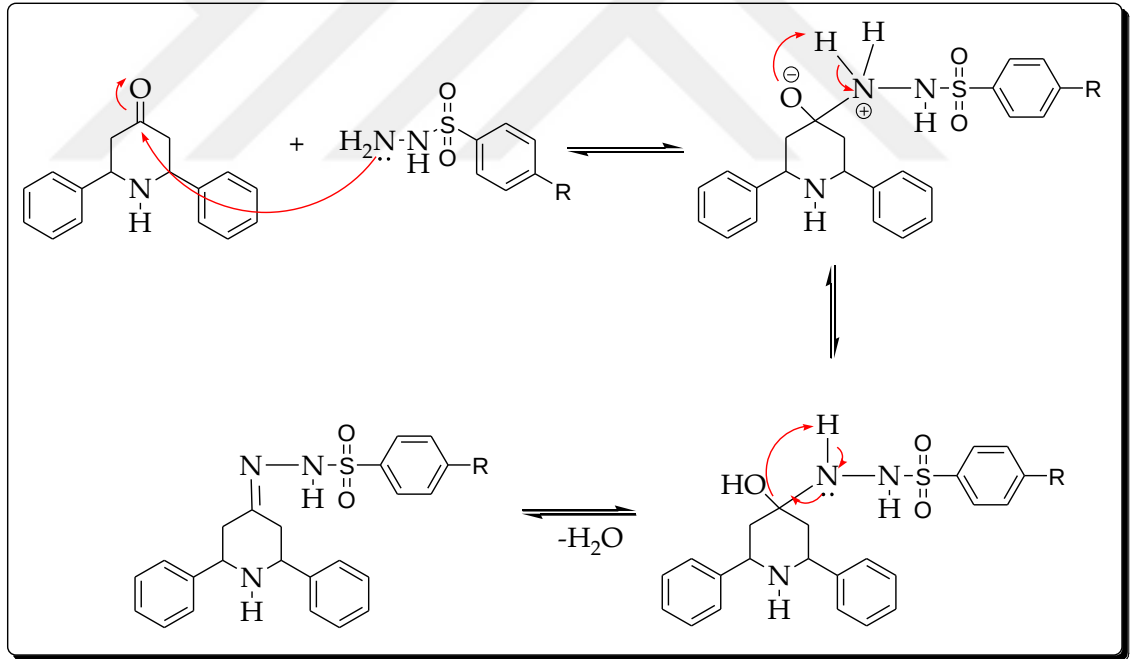


Şekil 5. 13 Benzoil hidrazon sentezi reaksiyon mekanizması

4-süstitüefenilsülfonilhidrazit ise etil 4-oksopiperidin-1-karboksilat ile 2.2.1.5 yöntemine göre reaksiyona girdiğinde 4-(2-(4-süstitüefenilsülfonil) hidrazono)piperidin-1-karboksilatlar; 2,6-diarilpiperin-4-on ile 2.2.1.6 yöntemine göre reaksiyona sokularak 4-süstitüe-*N'*-(2,6-diarilpiperidin-4-iliden)benzensülfonilhidrazitler elde edilmiştir (Şekil 5.14). Sülfonil hidrazonların reaksiyon mekanizması ise Şekil 5.15'de verilmiştir. Bu mekanizmada benzoil hidrazonlarda olduğu gibi keton karbonili üzerinden hidrazit azotunun ortaklanmamış elektronlarının saldırısı üzerine gerçekleşmiştir.



Şekil 5. 14 Sülfonil Hidrazonların Genel Sentez Şeması.



Şekil 5. 15 Sülfonil hidrazon sentezi reaksiyon mekanizması

Hidrazonların sentez aşamasında geleneksel yöntemle yan ürünlerin fazla elde edilmesiyle beraber düşük verimler elde edilmiştir. Ürünlerin izolasyonları da yan ürünlerin fazlalığı sebebiyle zor olmuştur. Bu aşamada

mikrodalga sentez sistemi kullanılmış ve daha kısa sürede daha iyi verimlerle ürünler elde edilmiştir Tablo 5.2.

Tablo 5. 2 Bileşiklerin (1–36) verimleri

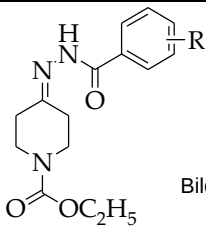
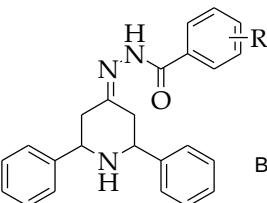
Bileşik	Verim (%) (Mikrodalga)	Verim (%) (Geleneksel)	Bileşik	Verim (%) (Mikrodalga)	Verim (%) (Geleneksel)
1	82	30	20	85	58
2	60	41	21	80	31
3	61	52	22	87	62
4	68	48	23	57	36
5	55	45	24	75	33
6	56	37	25	76	30
7	62	47	26	50	40
8	69	48	27	97	30
9	52	34	28	52	27
10	51	35	29	74	47
11	64	44	30	73	37
12	50	30	31	63	35
13	50	35	32	54	26
14	54	34	33	50	20
15	63	47	34	67	45
16	65	50	35	64	35
17	49	39	36	61	17
18	45	30			
19	47	29			

5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

5.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel Özellikleri

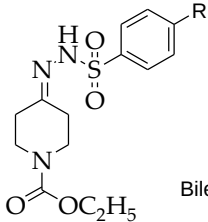
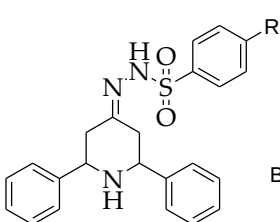
Tablo 5.3 ve Tablo 5.4’de fiziksel özellikleri verilen bileşikler belirtilen yöntemlere göre sentezlenmiş, saflaştırılmış, saflıkları İTK ve erime noktası tayini ile kontrol edilmiştir. Maddelerin karakterizasyonu için elemental analizleri ile birlikte IR, NMR ve kütle spektrumları incelenmiştir.

Tablo 5. 3 Sentezlenen benzoil hidrazon bileşiklerin (1–19) fiziksel özellikleri

 Bileşik 1-9  Bileşik 10-19					
Bileşik	R	Renk	Erime Noktası	Verim (%)	Literatür
1	Cl	Beyaz	105–107°C	82	Orijinal
2	F	Krem	120–122°C	60	Orijinal
3	OCH ₃	Beyaz	117–119°C	61	Orijinal
4	CH ₃	Krem	120–122°C	68	Orijinal
5	CF ₃	Beyaz	116–118°C	55	Orijinal
6	NO ₂	Açık sarı	112–114°C	56	Orijinal
7	2,4-NO ₂	Sarı	196–198°C	62	Orijinal
8	2-F-4-CF ₃	Beyaz	148–150°C	69	Orijinal
9	4-F-2-CF ₃	Beyaz	132–134°C	52	Orijinal
10	H	Açık sarı	216–218°C*	51	[112]
11	Cl	Sarı	226–228°C	64	Orijinal
12	F	Açık sarı	159–160°C	50	Orijinal
13	OCH ₃	Beyaz	151–153°C	50	Orijinal
14	CH ₃	Açık sarı	190–193°C	54	Orijinal
15	CF ₃	Beyaz	188–190°C	63	Orijinal
16	NO ₂	Turuncu	208–210°C	65	Orijinal
17	2,4-NO ₂	Sarı	194–196°C	49	Orijinal
18	2-F-4-CF ₃	Beyaz	205–207°C	45	Orijinal
19	4-F-2-CF ₃	Beyaz	177–178°C	47	Orijinal

* literatürde 196°C olarak verilmiştir [112].

Tablo 5. 4 Sentezlenen sülfonil hidrazon bileşiklerin (20–36) fiziksel özellikleri

 Bileşik 20-27  Bileşik 28-36					
Bileşik	R	Renk	Erime Noktası	Verim (%)	Literatür
20	Br	Beyaz	176–178°C	85	Orijinal
21	Cl	Beyaz	160–162°C	80	Orijinal
22	F	Beyaz	145–147°C	87	Orijinal
23	OCH ₃	Beyaz	132–134°C	57	Orijinal
24	OCF ₃	Beyaz	107–109°C	75	Orijinal
25	CH ₃	Beyaz	148–150°C*	76	[105]
26	CF ₃	Açık sarı	121–123°C	50	Orijinal
27	NO ₂	Açık sarı	117–119°C	97	Orijinal
28	H	Beyaz	160–162°C	52	Orijinal
29	Br	Beyaz	162–164°C	74	Orijinal
30	Cl	Beyaz	158–160°C	73	Orijinal
31	F	Açık sarı	160–161°C	63	Orijinal
32	OCH ₃	Beyaz	146–148°C	54	Orijinal
33	OCF ₃	Beyaz	108–110°C	50	Orijinal
34	CH ₃	Beyaz	145–147°C	67	Orijinal
35	CF ₃	Beyaz	137–138°C	64	Orijinal
36	NO ₂	Beyaz	172–173°C	61	Orijinal

* literatürde 149–151°C olarak verilmiştir [106].

Bileşiklerin karakterizasyonu ilk önce elemental analiz sonuçları ile yapılmıştır. Tablo 5.6'da raporlandığı üzere elde edilen analiz sonuçları teorik değerlerle uyumlu bulunmuştur.

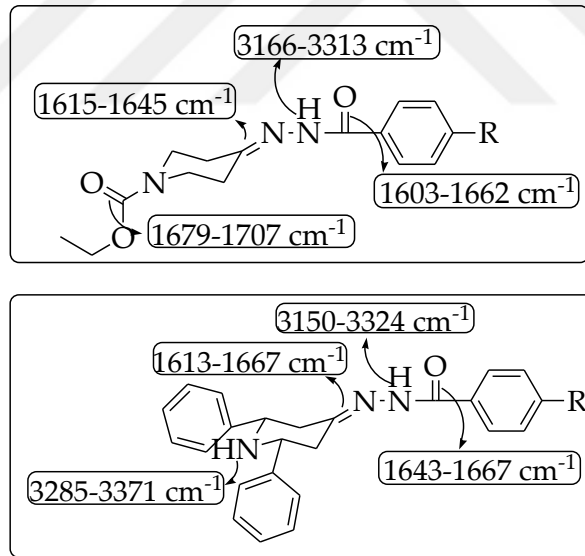
Tablo 5. 5 Bileşiklerin (1–36) elemental analiz sonuçları

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan (%)	Bulunan (%)
1	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	C 55.64; H 5.60; N 12.98	C 54.26; H 5.53; N 12.93
2	C ₁₅ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C 58.62; H 5.90; N 13.67	C 58.24; H 5.90; N 13.32
3	C ₁₆ H ₂₁ FN ₃ O ₄	C 60.17; H 6.63; N 13.16	C 59.89; H 6.48; N 12.96
4	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃	C 63.35; H 6.98; N 13.85	C 63.01; H 6.85; N 13.67
5	C ₁₆ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃	C 53.78; H 5.08; N 11.76	C 53.37; H 5.34; N 11.39
6	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₅	C 53.89; H 5.43; N 16.76	C 53.75; H 5.74; N 16.69
7	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₆	C 47.86; H 4.88; N 19.93	C 48.05; H 4.84; N 19.59
8	C ₁₆ H ₁₇ F ₄ N ₃ O ₃	C 51.20; H 4.57; N 11.20	C 51.16; H 5.08; N 11.08
9	C ₁₆ H ₁₇ F ₄ N ₃ O ₃	C 51.20; H 4.57; N 11.20	C 50.97; H 4.64; N 11.12
10	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O	C 78.02; H 6.27; N 11.37	C 77.67; H 6.28; N 11.34
11	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O	C 71.37; H 5.49; N 10.40	C 71.50; H 5.18; N 9.96
12	C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O	C 78.40; H 5.72; N 10.85	C 78.17; H 5.60; N 10.53
13	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂	C 75.16; H 6.31; N 10.52	C 74.85; H 6.47; N 10.19
14	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O	C 78.30; H 6.57; N 10.96	C 77.97; H 6.52; N 10.75
15	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₃ O	C 68.64; H 5.07; N 9.61	C 68.29; H 5.31; N 9.21
16	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O	C 69.55; H 5.35; N 13.52	C 69.17; H 5.04; N 13.16
17	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₄	C 64.03; H 4.91; N 16.23	C 64.01; H 4.88; N 15.97
18	C ₂₅ H ₂₁ F ₄ N ₃ O	C 65.93; H 4.65; N 9.23	C 65.57; H 5.03; N 9.22
19	C ₂₅ H ₂₁ F ₄ N ₃ O	C 65.93; H 4.65; N 9.23	C 65.80; H 5.01; N 9.14
20	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₃ O ₄ S	C 41.59; H 4.49; N 10.39; S 7.93	C 41.60; H 4.49; N 10.18; S 7.45
21	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S	C 46.73; H 5.04; N 11.68; S 8.91	C 47.11; H 5.06; N 11.51; S 8.53
22	C ₁₄ H ₁₈ FN ₃ O ₄ S	C 48.97; H 5.28; N 12.24; S 9.34	C 48.55; H 5.27; N 12.09; S 8.91
23	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	C 50.69; H 5.96; N 11.82; S 9.02	C 50.17; H 5.86; N 11.46; S 8.41
24	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₃ O ₄ S	C 44.01; H 4.43; N 10.26; S 7.83	C 43.68; H 4.88; N 10.06; S 7.63
25	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	C 53.08; H 6.24; N 12.38; S 9.45	C 53.41; H 6.27; N 12.04; S 9.32
26	C ₁₅ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S	C 45.80; H 4.61; N 10.68; S 8.15	C 45.02; H 4.69; N 10.34; S 7.86
27	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₆ S	C 45.40; H 4.90; N 15.13; S 8.66	C 44.87; H 5.04; N 14.99; S 8.27
28	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	C 68.12; H 5.72; N 10.36; S 7.91	C 67.23; H 5.33; N 9.83; S 7.63
29	C ₂₃ H ₂₂ BrN ₃ O ₂ S	C 57.03; H 4.58; N 8.67; S 6.62	C 56.18; H 4.37; N 8.31; S 6.06
30	C ₂₃ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ S	C 62.79; H 5.04; N 9.55; S 7.29	C 62.59; H 5.00; N 9.67; S 6.98
31	C ₂₃ H ₂₂ FN ₃ O ₂ S	C 65.23; H 5.24; N 9.92; S 7.57	C 64.93; H 5.21; N 9.99; S 6.98
32	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₃ O ₄ S	C 66.18; H 5.79; N 9.65; S 7.36	C 65.63; H 5.76; N 9.59; S 7.65
33	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₃ O ₄ S	C 58.89; H 4.53; N 8.58; S 6.55	C 58.93; H 4.78; N 8.54; S 6.96
34	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	C 68.71; H 6.01; N 10.02; S 7.64	C 67.76; H 6.01; N 9.99; S 7.24
35	C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₂ S	C 60.88; H 4.68; N 8.87; S 6.77	C 60.37; H 4.71; N 8.70; S 6.43
36	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	C 61.32; H 4.92; N 12.44; S 7.12	C 60.83; H 4.63; N 12.01; S 6.81

5.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin IR sonuçlarının Değerlendirilmesi

Benzoil hidrazonların (1–19) IR spektrumları incelendiğinde (Tablo 5.6) (Şekil 5.16), 3150–3324 cm⁻¹ aralığındaki geniş piklerin hidrazona ait N–H gerilme bandına; 3285–3371 cm⁻¹ aralığındaki keskin piklerin ise piperidine

ait N-H gerilme bandına ait olduğu belirlenmiştir. Bileşik 7 ve 17 ye ait hidrazon N-H gerilme bandı diğerlerinden farklı olarak sırasıyla 3313 ve 3324 cm^{-1} 'de belirlenmiştir. Alifatik ve aromatik C-H gerilme bantlarına ait pikler de sırasıyla 2803–3000 cm^{-1} aralığında ve 3026–3102 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Hidrazona ait C=O gerilme bandının 1603–1667 cm^{-1} aralığında; bileşik 1–9 a ait ester C=O gerilme bandının ise 1679–1707 cm^{-1} aralığında olduğu raporlanmıştır. Bunlarla beraber bileşiklerin C=N gerilme bandının 1629–1667 cm^{-1} aralığında; ancak bileşik 7 ve 17 için sırasıyla 1615 ve 1613 cm^{-1} de görüldüğü tespit edilmiştir. Bileşik 1 ve 11 e ait aromatik C-Cl gerilme bandı sırasıyla 1091 ve 1084 cm^{-1} 'de görülürken; aromatik C-F gerilme bantları 1150–1158 cm^{-1} aralığında görülmüştür. Asimetrik ve simetrik NO₂ gerilme bantları 1516–1522 cm^{-1} ve 1332–1343 cm^{-1} aralığında olmak üzere iki bant halinde görülmüştür.



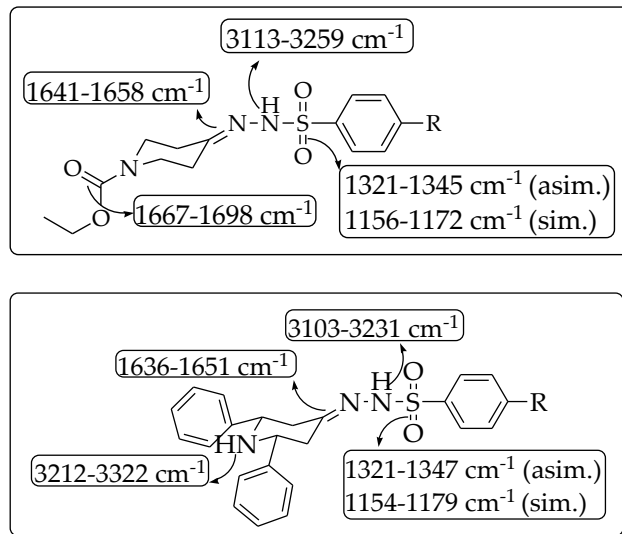
Şekil 5. 16 Benzoil hidrazonların (1–19) tespit edilen IR gerilme bantları

Manimekalai ve arkadaşları 2004 ve 2006'daki literatürlerinde N'-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzohidrazite ait IR spektrum sonuçlarını raporlamışlardır [113, 114]. Literatürlere göre hidrazona ait NH gerilme bandını 3188 cm^{-1} de; C=O gerilme bandını ise 1647 cm^{-1} 'de tespit etmişlerdir. Bu değerler tez kapsamında tespit edilen değerlerle uyum sağlamaktadır.

Tablo 5. 6 Bileşik 1–19 için tespit edilen IR verileri

Bileşik	NH gb (hidrazon)	NH gb (amin)	CH gb (Aromatik)	CH gb (Alifatik)	Karbonil gb (Ester)	Karbonil gb (Hidrazon)	C=N gb	C-X/ NO ₂
1	3200		3031	2984, 2908	1690	1651	1637	1091
2	3200		3061	2985, 2935, 2909, 2869	1707, 1694	1650	1636	1158
3	3211		3060	2984, 2936, 2905	1695	1662	1638	
4	3199		3059	2976, 2907, 2868	1698	1613	1633	
5	3166		3063	2987, 2914, 2871	1683	1658	1645	
6	3198		3040	2987, 2918, 2872, 2829	1679	1603	1645	1516, 1343
7	3313		3089	3000, 2978, 2931, 2880	1686		1615	1517, 1335
8	3264		3102	2983, 2911, 2870	1693	1652	1634	1151
9	3204		3054	2994, 2975, 2920, 2856	1705	1654	1631	1150
10	3188	3308	3064, 3032	2965, 2900, 2845, 2803		1646		
11	3174	3291	3065, 3030	2961, 2899, 2795, 2737		1646		1084
12	3179	3309	3064, 3032	2970, 2902, 2842		1651	1646	1155
13	3319	3371	3059, 3026	2978, 2911, 2841, 2819		1643	1629	
14	3171	3285	3059, 3032	2963, 2899, 2851, 2803		1644		
15	3184	3305	3065, 3033	2959, 2911, 2845, 2823		1659	1639	
16	3184	3294	3085, 3032	2959, 2911, 2849, 2826		1652		1522, 1342
17	3324	3303	3096	2969, 2906, 2821			1613	1519, 1332
18	3178	3300	3085, 3063	2958, 2898, 2804		1659	1632	1153
19	3150	3295	3061, 3033	2975, 2904, 2841, 2819		1667		1155

Benzen sülfonil hidrazonlara (20–36) ait IR spektrumlarında gözlenen pikler Tablo 5.7’de listelenmiştir. Hidrazona ait N–H gerilme bandı 3103–3259 cm^{-1} ’de gözlenirken; amine ait N–H gerilme bandı 3212–3322 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. Aromatik ve alifatik C–H gerilme bantlarına ait pikler sırasıyla 3024–3108 cm^{-1} ve 2791–2989 cm^{-1} ’de belirlenmiştir. Estere ait C=O gerilme bandı 1667–1698 cm^{-1} ’de tespit edilirken; C=N gerilme bandı 1636–1658 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Asimetrik ve simetrik S=O gerilme bantları sırasıyla 1321–1347 cm^{-1} ve 1154–1179 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir (Şekil 5.17). Bileşik 20 ve 29’a ait aromatik C–Br gerilme bandı sırasıyla 1112 ve 1106 cm^{-1} ’de; bileşik 21 ve 30 a ait aromatik C–Cl gerilme bandı 1112 cm^{-1} ’de ve bileşik 22 ve 31 e ait aromatik C–F gerilme bandı sırasıyla 1295 ve 1293 cm^{-1} ’de tespit edilmiştir. Asimetrik ve simetrik NO₂ gerilme bantları ise bileşik 27 için 1342 ve 1540 cm^{-1} ’de; bileşik 36 için 1348 ve 1530 cm^{-1} ’de tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında ise İmanishi ve arkadaşları 1982 yılında etil 4-(2-(4-metilfenilsülfonil)hidrazono)piperidin-1-karboksilat bileşiği için hidrazona ait NH gerilme bandının 3250 cm^{-1} ’de; estere ait C=O gerilme bandının ise 1685 cm^{-1} ’de gözlemlendiğini raporlamışlardır [105]. Bu değerler tez kapsamında tespit edilen değerlerle paralellik göstermektedir.



Şekil 5. 17 Benzen sülfonil hidrazonların (20–36)tespit edilen IR gerilme bantları

Tablo 5. 7 Bileşik 20–36 için tespit edilen IR verileri

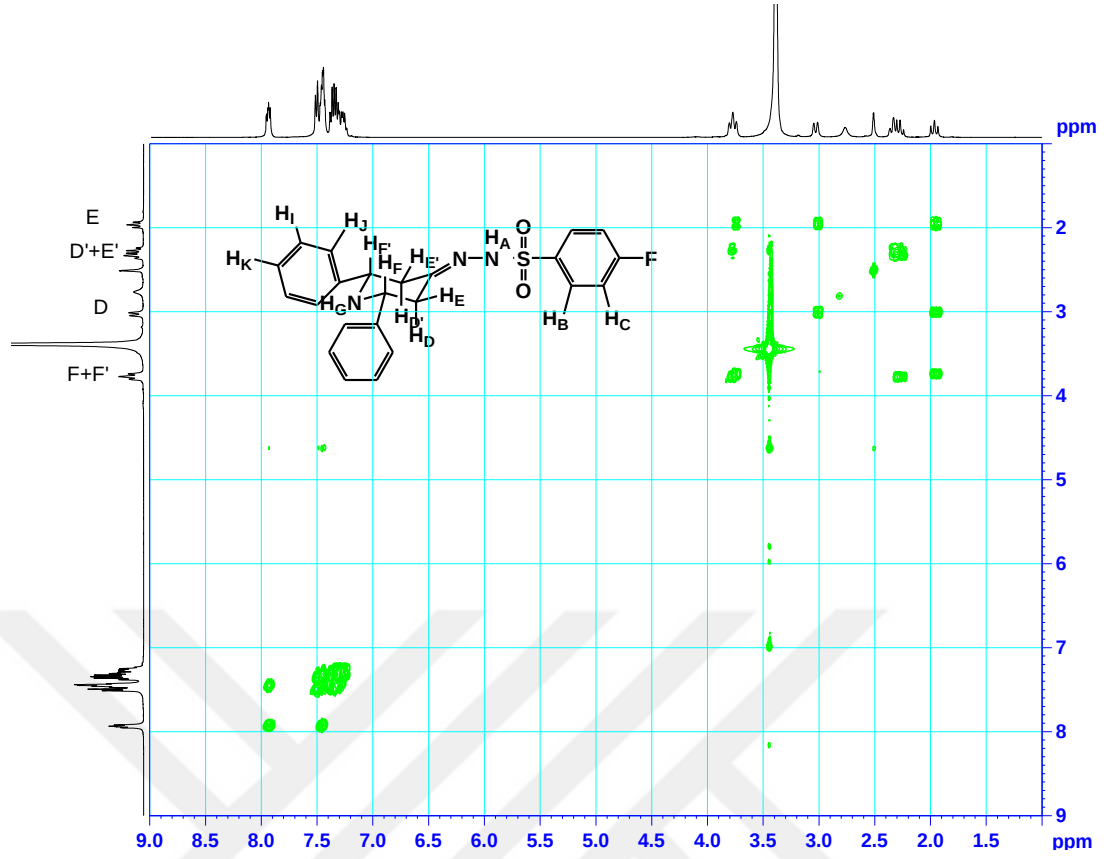
Bileşik	NH gb (hidrazon)	NH gb (amin)	CH gb (Aromatik)	CH gb (Alifatik)	Karbonil gb (Ester)	C=N	Asimetrik S=O	Simetrik S=O	C-X/ NO ₂
20	3117		3090	2988, 2943, 2889, 2855	1673	1643	1323	1172	1112
21	3113		3086, 3072	2989, 2972, 2885, 2836	1667	1645	1345	1170	1112
22	3187		3065, 3047	2976, 2926	1691	1658	1339	1156	1295
23	3121		3098	2969, 2935, 2883, 2842	1669	1643	1336	1162	
24	3239		3104	2986, 2965, 2878	1698	1650	1344	1163	
25	3259		3051	2986, 2969, 2954, 2924	1694	1641	1329	1168	
26	3155		2983	2930, 2867	1669	1651	1321	1164	
27	3117		3106, 3042	2985, 2910, 2874, 2834	1698	1651	1338	1162	1540, 1342
28	3194	3290	3086, 3060	2969, 2910, 2805, 2791		1651	1340	1154	
29	3231		3084, 3058, 3030	2841, 2822, 2804		1643	1321	1179	1106
30	3216	3320	3085, 3024	2974, 2918, 2836, 2792		1645	1347	1165	1112
31	3103	3212	3073, 3044	2974, 2919, 2835, 2804		1647	1333	1154	1293
32	3215	3317	3065, 3024	2971, 2843		1641	1343	1157	
33	3210	3317	3063, 3030	2969, 2899, 2834, 2814		1636	1332	1156	
34	3215	3318	3063, 3031	2973, 2957, 2836, 2816		1644	1334	1155	
35	3220	3316	3063, 3031	2968, 2899, 2813		1640	1323	1160	
36	3223	3322	3108, 3085, 3028	2968, 2960, 2818		1637	1341	1161	1530, 1348

5.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin NMR spektrumlarının Değerlendirilmesi

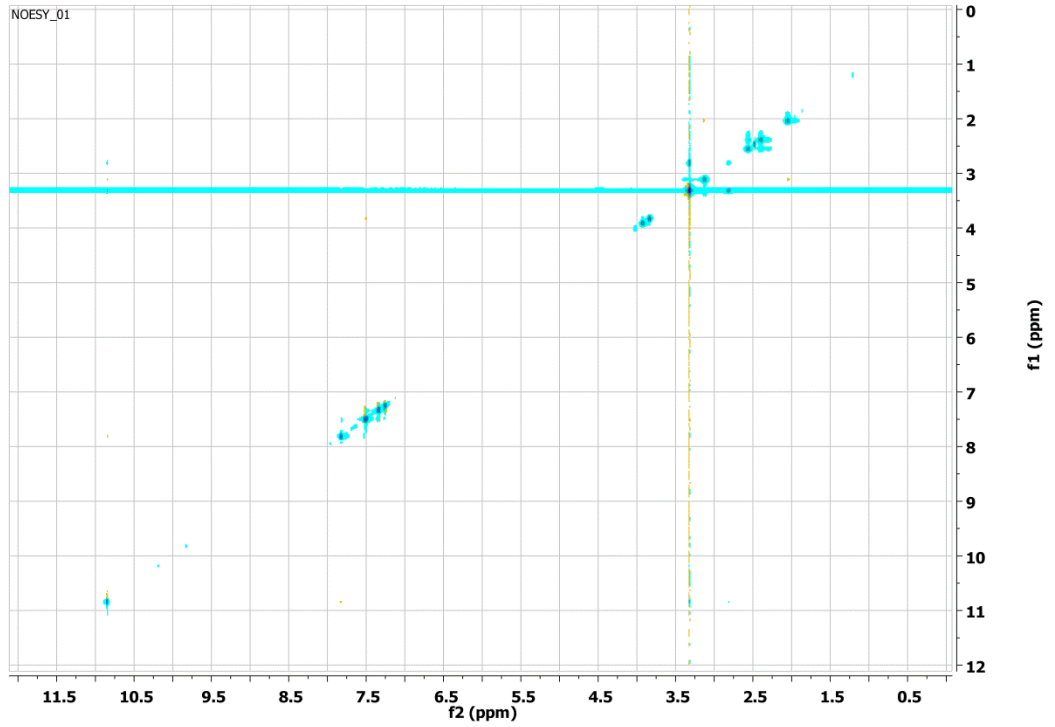
Piperidin içeren moleküllerin genellikle sandalye kayak formunda olduğu literatürlerde kayıtlıdır [57, 115]. Sentezlediğimiz bu yeni bileşiklerde yapının tam anlamıyla aydınlatılması amacıyla ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarıyla beraber COSY, HETCOR, NOESY, ROESY, HSQC ve HMBC gibi iki boyutlu NMR spektrumları da incelenmiştir. Tespit edilen kimyasal kayma değerleri Tablo 5.8- Tablo 5.15’da verilmiştir.

5.2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarının Değerlendirilmesi

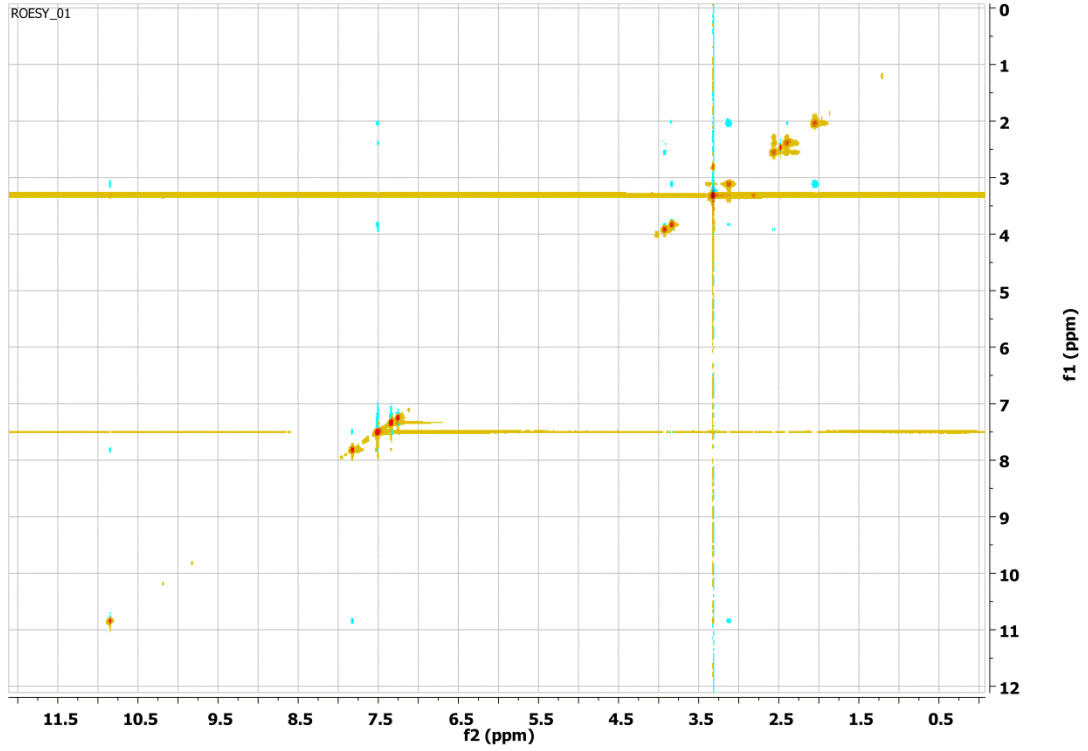
Spektrumlarda alifatik bölgeler incelendiğinde piperidin halkalarının sandalye konformasyonunu tercih ettiği görülmektedir. ^1H NMR spektrumları iki boyutlu NMR spektrumlarıyla beraber incelendiğinde; aynı karbona ait olsalar bile 2,6-diarilpiperidin halkasına ait protonların hiçbiri özdeş bulunamamıştır. Aynı karbona ait $\text{H}_\text{D'}$ ve $\text{H}_\text{E'}$ protonları birbirine ya yakın yerlerde sırasıyla dublet ve triplet vermiş; ya da birbiri içerisinde karışıp multiplet olarak rezonans olmuşlardır. H_D ve H_E ise H_D nin hidrazon grubuyla etkileşmesinden dolayı H_D ’nin aşağı alana kaymasıyla birbirlerinden uzak çıkmışlardır (Şekil 5.18, Şekil 5.19, Şekil 5.20).



Şekil 5. 18 Bileşik 31'in COSY spektrumu



Şekil 5. 19 Bileşik 11'e ait NOESY spektrumu

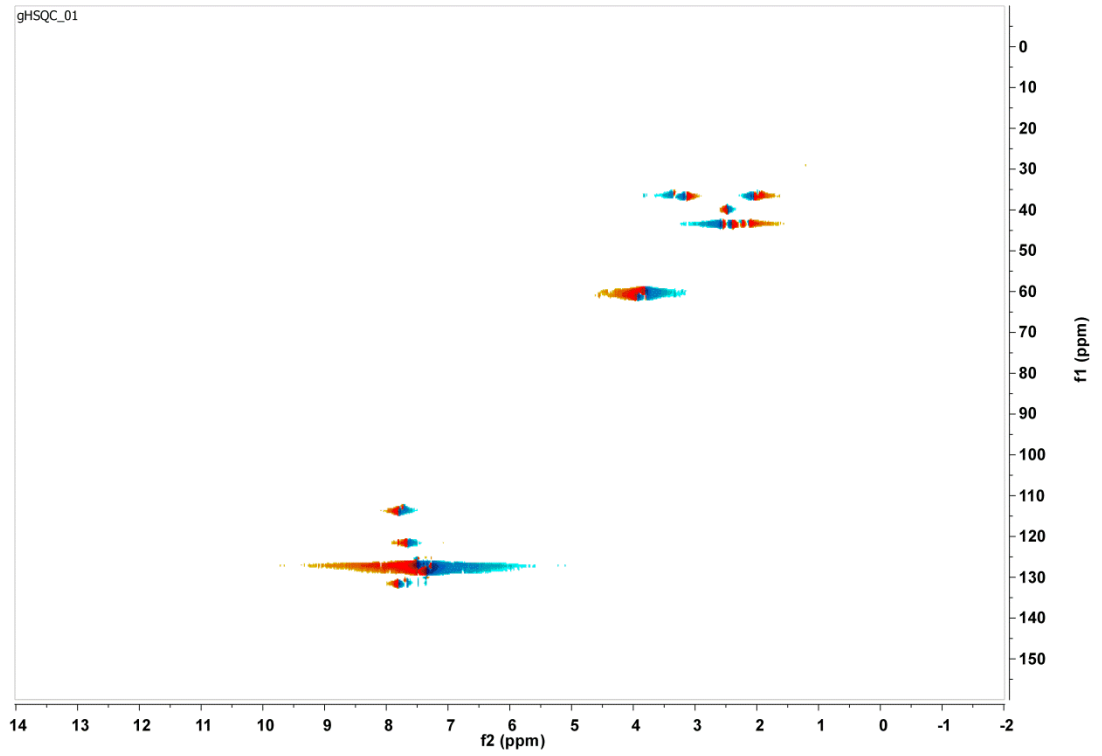


Şekil 5. 20 Bileşik 11'e ait ROESY spektrumu

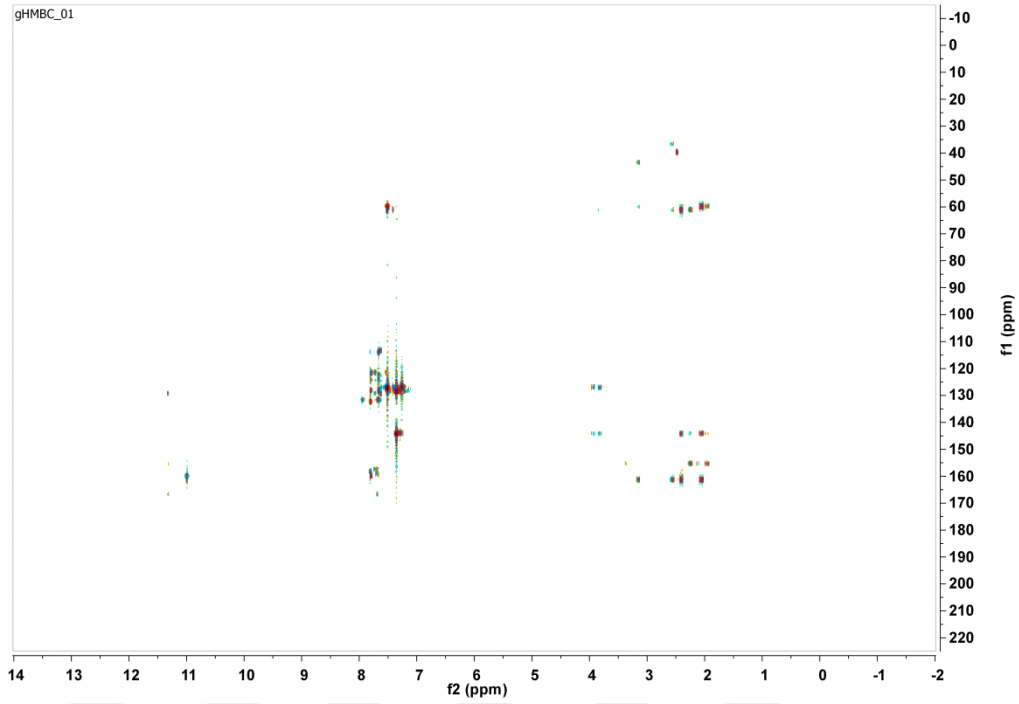
H_D ve $H_{D'}$ protonları geminal etkileşimle sadece H_E ve $H_{E'}$ protonuyla etkileşip dubletler halinde rezonans olurken H_E ve $H_{E'}$ protonları uzaysal konumlarından dolayı H_F ve $H_{F'}$ protonlarıyla etkileşerek birer triplet vermişlerdir. H_F ve $H_{F'}$ protonları ise sadece H_E ve $H_{E'}$ protonlarıyla etkileşmişlerdir. Bu sonuçlar bileşik 31'e ait HETCOR (Şekil 5.21) ve bileşik 18 e ait HSQC ve HMBC (Şekil 5.22 ve Şekil 5.23) spektrumlarıyla da desteklenmiş; H_D ve H_E protonlarına ait piklerin C3 karbonuyla; $H_{D'}$ ve $H_{E'}$ protonlarına ait piklerin ise C5 karbonuyla etkileştiğini göstermiştir.



Şekil 5. 21 Bileşik 31'in HETCOR spektrumu

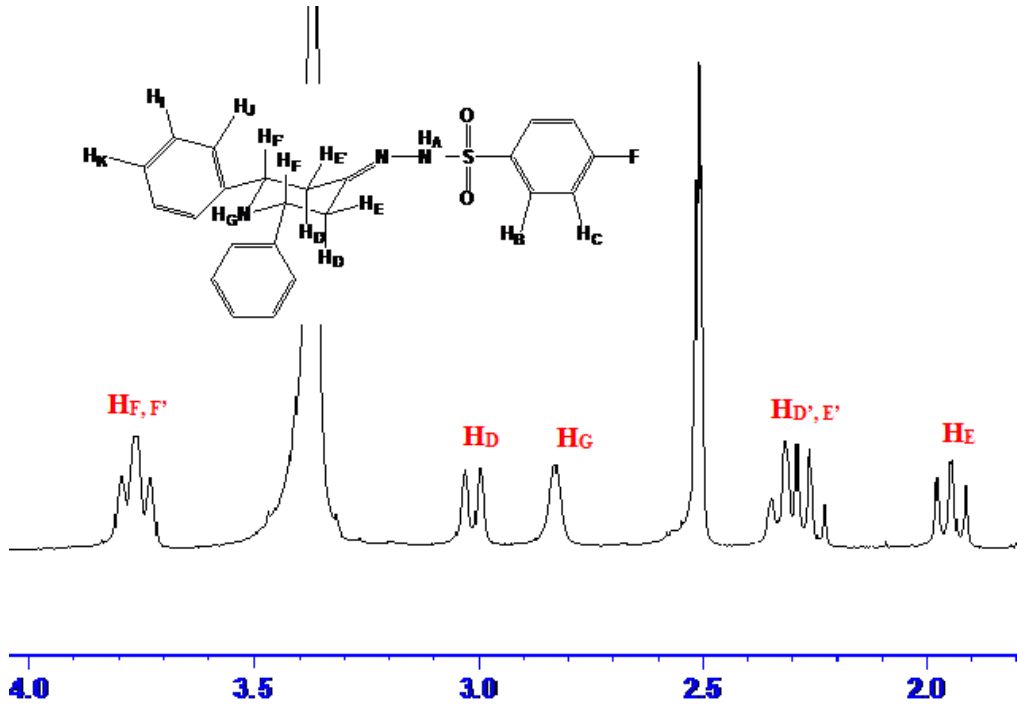


Şekil 5. 22 Bileşik 18'e ait HSQC spektrumu



Şekil 5. 23 Bileşik 18'e ait HMBC spektrumu

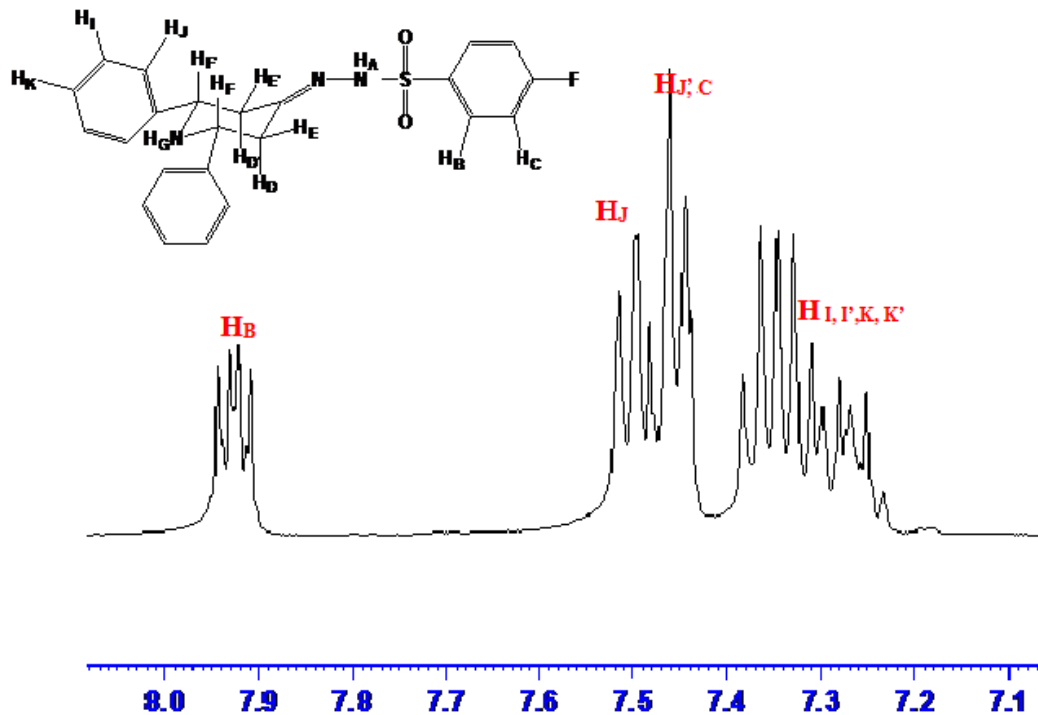
Özetlemek gerekirse; 2,6-diarilpiperidin halkası içeren bileşiklerin alifatik bölge rezonans değerleri büyükten küçüğe sırasıyla $H_{F,F'} > H_D > H_G > H_{D',E'} > H_E$ şeklindedir (Şekil 5.24).



Şekil 5. 24 Bileşik 31'in 1H NMR spektrumu (alifatik bölge).

Literatürde de bu değerlere yakın değerler Manimakalei ve arkadaşları tarafından N'-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzohidrazit bileşiği için 2004 yılında makalelerinde raporlanmıştır [112]. Tespit ettikleri verilere göre alifatik protonlar H_F protonu için 4.07 ppm'de; H_D protonu için 2.55 ppm'de H_E protonu için ise 2.86 ppm'de; H_{D'} protonu için 2.29 ppm ve H_{E'} protonu için 2.95 ppm'de; H_{F'} protonu için 3.95 ppm'de; H_G protonu için 2.20 ppm'de; H_A protonu için ise 8.8 ppm'de bulunmuştur.

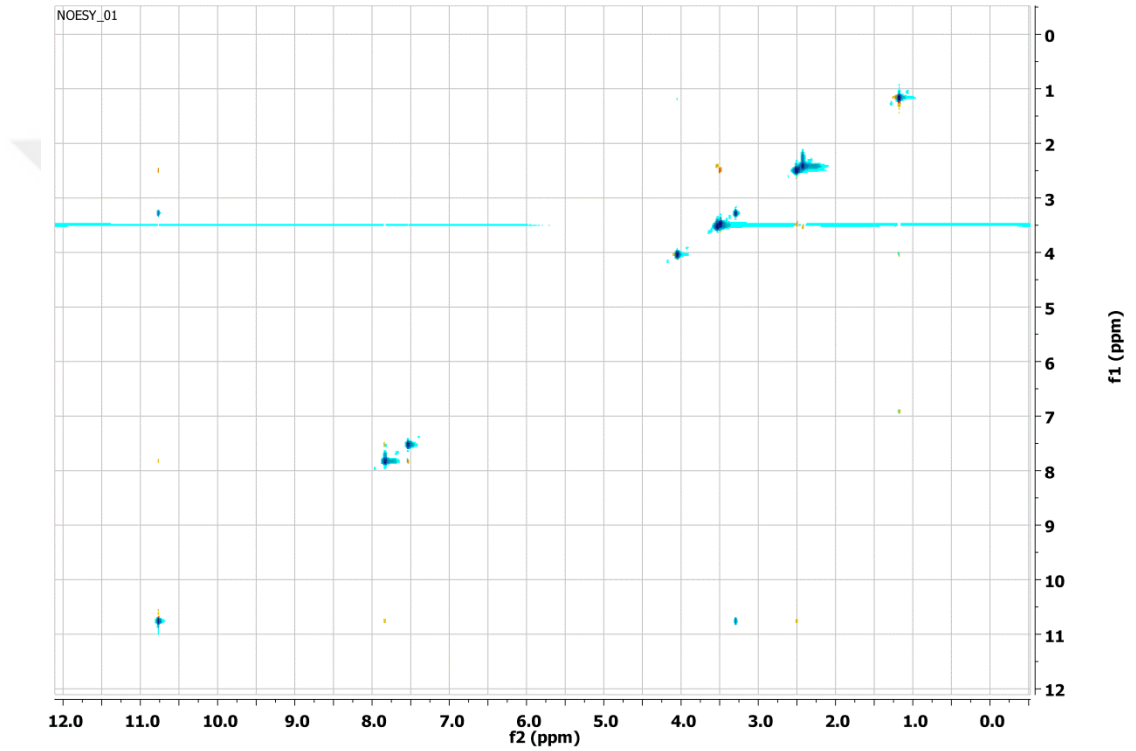
Sandalye konformasyonundan dolayı piperidine bağlı fenil halkasındaki protonlar da özdeş olmayıp farklı yerlerde rezonans olmaktadır. Aynı konumdaki H_J ve H_{J'} protonları incelendiğinde hidrazon grubunun piperidin halkasının bir yanına doğru kıvrılmasından dolayı H_J nin aşağı alana kaydığı ve H_C ve H_{J'} nin birlikte rezonans olduğu tespit edilmiştir. Bileşik 31 in COSY spektrumunun (Şekil 5.18) da yardımıyla aromatik bölgedeki hidrojenler diyamagnetik bölgeye doğru sırasıyla H_B, H_J, H_{J'+C}, H_{I+I'+K+K'} tespit edilmiştir (Şekil 5.25).



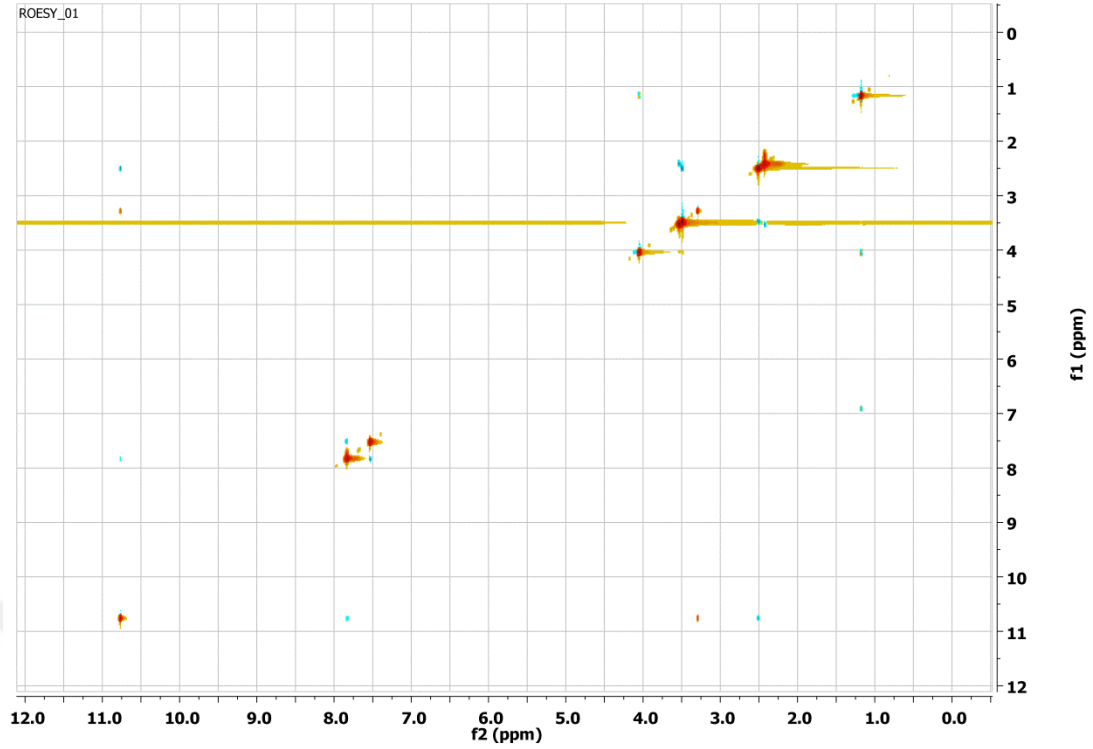
Şekil 5. 25 Bileşik 31'in ¹H NMR spektrumu (aromatik bölge)

1-karboksilat içeren piperidin halkası taşıyan bileşiklerde (1–9, 20–28)

H_A' nın H_G ve H_D veya H_E ile etkileştiği, H_D' ve H_E' nin özdeş olmadığı bileşik 1'e ait 1H NMR, NOESY ve ROESY spektrumlarının incelenmesiyle tespit edilebilmiştir (Şekil 5.26, Şekil 5.27). Bu da hidrazon grubunun piperidin halkasının bir yanına doğru kıvrıldığıyla açıklanabilir.



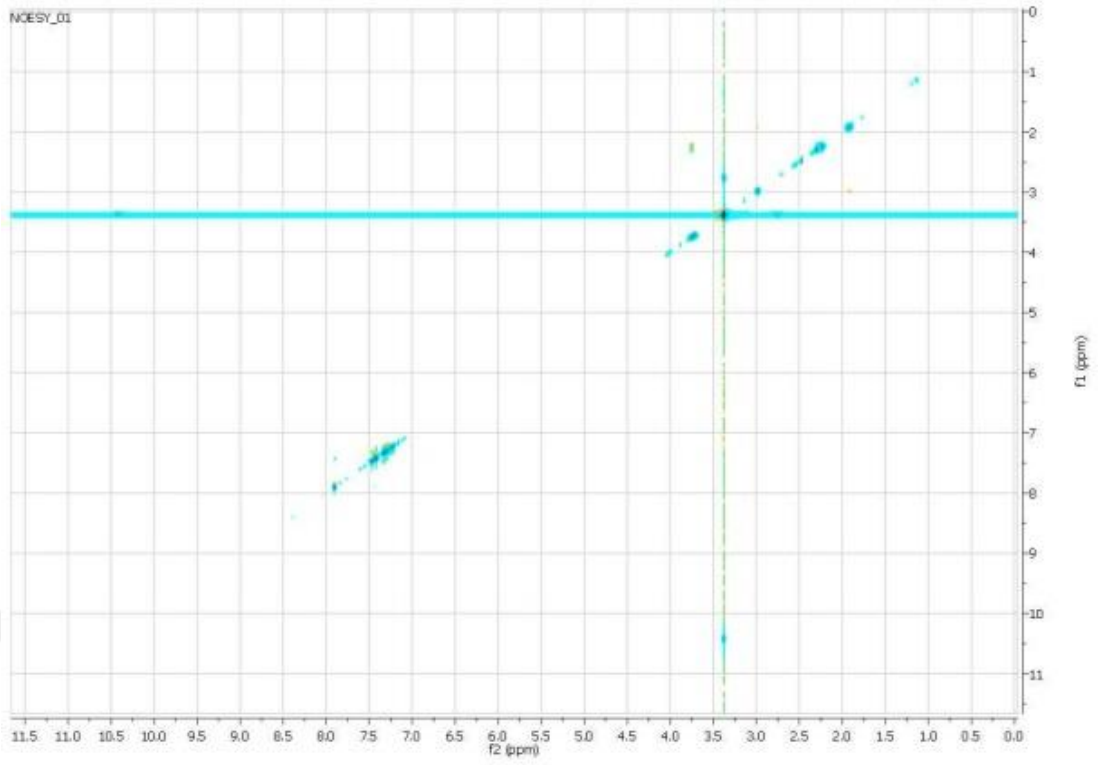
Şekil 5. 26 Bileşik 1'e ait NOESY spektrumu



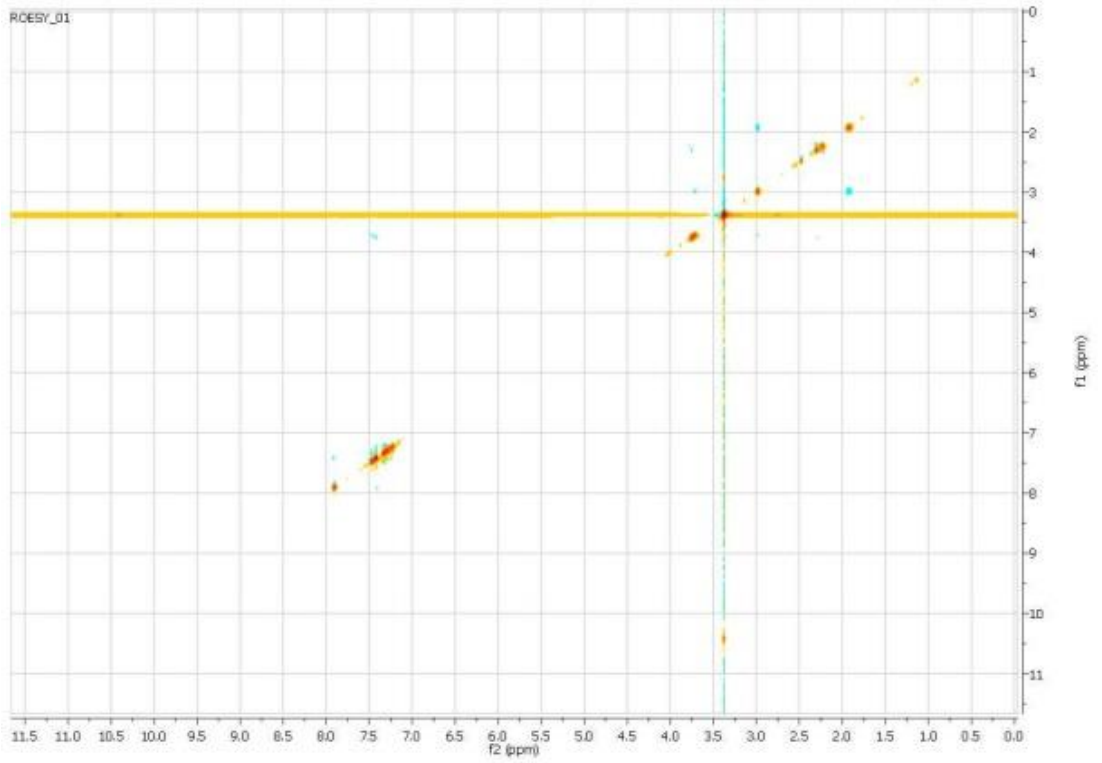
Şekil 5. 27 Bileşik 1'e ait ROESY spektrumu

Hidrazon grubunun molekülün bir tarafına doğru kıvrıldığıının göstergesi olarak bileşik 31'e ait bulgular eklenebilir. Bileşik 31'e ait NOESY ve ROESY spektrumlarında da aynı şekilde H_A H_D ile etkileşirken H_C $H_{I,D,E,F,G}$ ile uzaktan etkileşmektedir (Şekil 5.28, Şekil 5.29).

1-Karboksilat içeren piperidin halkası taşıyan bileşiklerde (1–9, 20–28) H_F ve $H_{F'}$ protonları geminal ve visinal etkileşimlerle beraber iki triplet veya multipler olarak rezonans olmaktadır. H_D ve H_E tripletler halinde rezonans olmuştur. Geminal olarak birbirlerini yararken visinal olarak F protonlarından da etkileşip tripletler olarak rezonans olmuşturlardır. Bazı bileşiklerde tripletler tam ayırlamayıp multipler olarak rezonans olmuşturlardır.



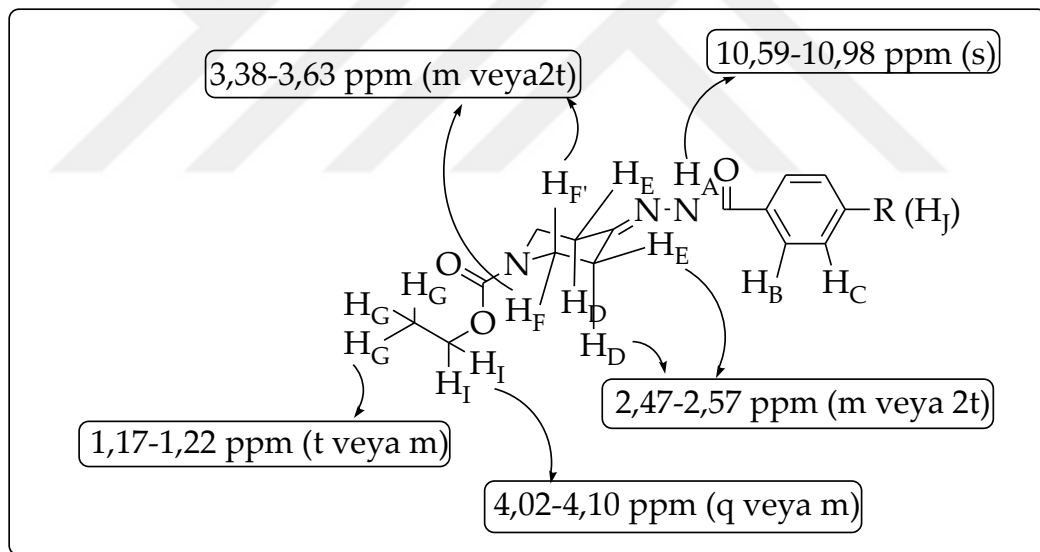
Şekil 5. 28 Bileşik 31'e ait NOESY spektrumu



Şekil 5. 29 Bileşik 31'e ait ROESY spektrumu

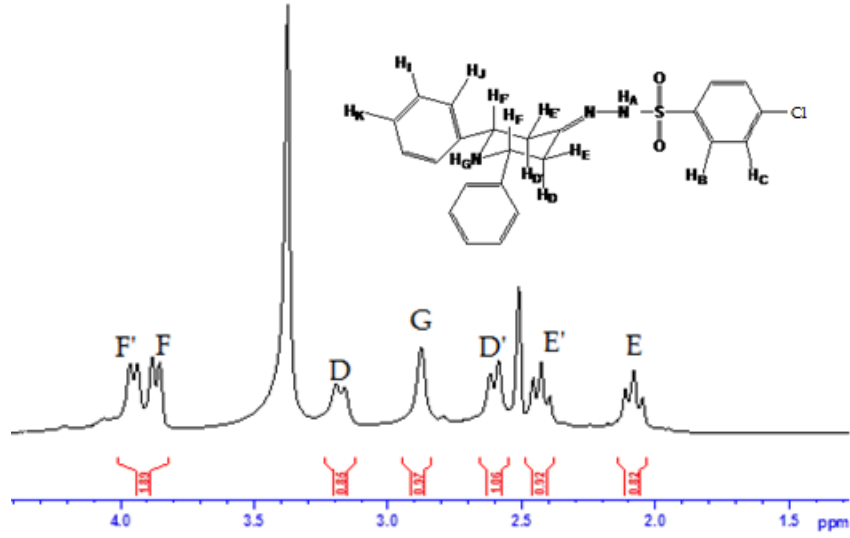
Benzoil hidrazonların ^1H NMR spektrumları incelendiğinde H_A protonuna ait pikin 10.59–11.05 ppm’de singlet olarak gözlemlendiği bulunmuştur (Şekil 5.30, Şekil 5.32). Bileşiklerin süstitüentleri elektron veren gruplar (metil ve metoksi) ve ortalanmamış elektronlarını paylaşan halojenler (klor ve flor) olduğunda bu H_A protonları diğer bileşiklerinkine göre yukarı alana doğru kaydığı tespit edilmiştir [74]. Elektron çeken gruplar (triflorometil ve nitro) ise elektron yoğunluğunu fazlasıyla azalttığı için H_A protonları bu bileşikler de aşağı alana kaymıştır. Literatürde de benzoil hidrazitlere ait NH protonunun 10.52 ppm’de tespit edildiği belirtilmiştir [81]. Halojen ve oksijen atomları güçlü bir şekilde elektron çekmelerine rağmen ortaklanmamış elektronlarını paylaştıkları için H_B protonları bu bileşiklerde H_C protonlarına göre daha çok aşağı alana kaymışlardır. Bu bilgiler doğrultusunda bileşik 1 ve 11’e ait NOESY ve ROESY (Şekil 5.26, Şekil 5.27, Şekil 5.19, Şekil 5.20) spektrumlarındaki uzak etkileşimlerle de onaylanmıştır. Güçlü elektron çeken gruplar olan nitro ve triflorometil içeren bileşiklerde (5, 6, 7, 15, 16 ve 17) H_C ve H_B tarafındaki karbonile rağmen daha aşağı alanda rezonans olur. Backes ve arkadaşları *p*-NO₂ süstitüe benzoil hidrazit için H_B ve H_C protonlarını sırasıyla 8.15 ve 8.34 ppm’de dublet olarak tespit etmişlerdir [81]. Bu etki bileşik 7 ve 17’nin spektrumları incelendiğinde tespit edilen etkileşme sabitleriyle açıkça görülmektedir. Bileşik 7’nin spektrumuna bakıldığında, H_B nin H_C ile etkileşerek dublet; H_C ’nin ise hem H_B hem de H_I ile etkileşerek dubletin dubleti olarak daha aşağı alanda rezonans olduğu belirlenmiştir. Flor atomu taşıyan bileşikler dışında H_B ve H_C dublet olarak rezonans olmaktadır. Flor atomunun $\frac{1}{2}$ spin quantum sayısına sahip olmasından dolayı F atomu taşıyan bileşiklerde H_C atomu H_B ve F atomu etkisiyle triplete yarılmaktadır [74]. Aynı şekilde H_B atomu da F atomundan etkilenir ancak uzak etkileşimden dolayı triplete yarılamaz ve multiplet olarak gözlenir. 1–9 kodlu bileşiklerde bileşik 8 ve 9 için H_I 4.02–4.10 ppm’de multiplet olarak rezonans olurken diğer bileşiklerde 4.08

ppm'de kuartet olarak rezonans olmuştur. Bileşik 1'in NOESY ve ROESY spektrumlarına bakıldığında H_A nın H_D , H_E ve H_G ile uzak etkileşimleri gözlenmiştir. Bu etkileşimler molekülün hidrazon kısmından piperidin halkasının bir tarafına doğru kıvrıldığıyla açıklanabilir. H_G , 8 ve 9 nolu bileşikler için F atomuyla uzak etkileşiminden dolayı 1.17–1.22 ppm'de multiplet olarak rezonans olurken diğer bileşikler için 1.21 ppm'de triplet olarak rezonans olmuştur. D ve E protonları sandalye konformasyonu sebebiyle genelde 2.47–2.57 ppm'de multiplet olarak rezonans olurken bileşik 5, 7, 8 ve 9 için aynı bölgede 2 veya 3 triplet halinde gözlenmektedir. H_F ve H_F' aynı şekilde 3.38–3.57 ppm'de genellikle multiplet olarak rezonans olurken; bileşik 5'in spektrumunda H_F' 3.53 ppm'de triplet; bileşik 7'nin spektrumunda ise 3.63 ve 3.58 ppm'de sırasıyla H_F ve H_F' rezonans olmuştur.



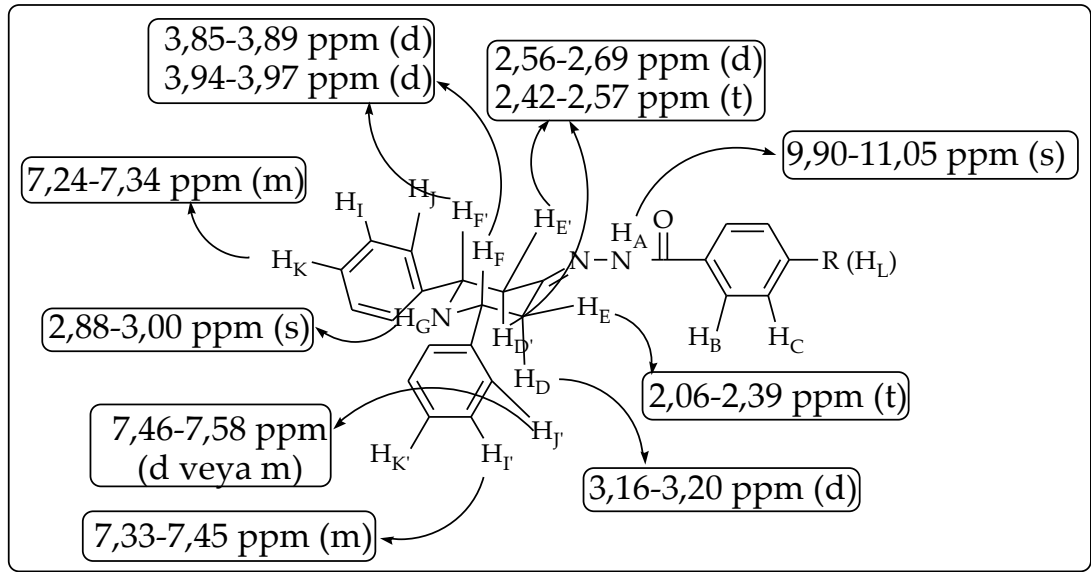
Şekil 5. 30 Benzoil hidrazon (1–9) protonlarının 1H NMR kimyasal kayma değerleri

Bileşik 11 in NOESY ve ROESY spektrumları incelendiğinde H_A nın H_D , H_B ve H_G ile uzaktan etkileştiği belirlenmiştir. Bu etkileşimler de hidrazon grubunun piperidin halkasının bir tarafına doğru kıvrıldığı fikrini desteklemektedir. Bileşik 11 için alifatik bölgedeki hidrojenler diyamagnetik bölgeye doğru sırasıyla H_F' , H_F , H_D , H_D' , H_E' , H_E tespit edilmiştir.



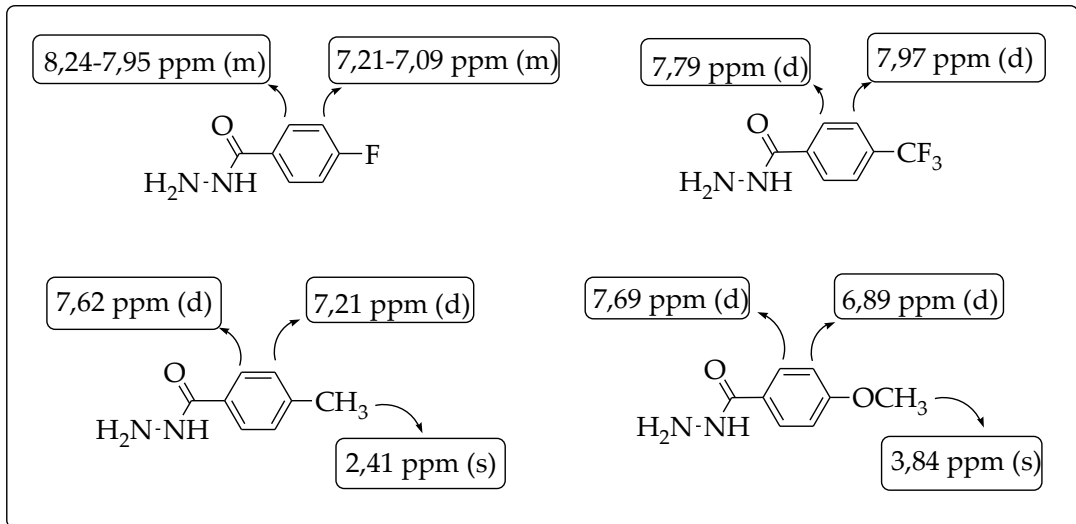
Şekil 5. 31 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu (alifatik bölge)

Bu bulgular sonucunda, bileşik **10–19** için H_D ve $\text{H}_{\text{D}'}$, H_E ve $\text{H}_{\text{E}'}$ ile etkileşip sırasıyla 3.16–3.20 ppm ve 2.56–2.69 ppm'de dubletler olarak tespit edilirken H_E ve $\text{H}_{\text{E}'}$ protonlarının $\text{H}_{\text{D,D}'}$ ve $\text{H}_{\text{F,F}'}$ ile etkileşerek sırasıyla 2.06–2.39 ppm ile 2.41–2.57 ppm'de triplet olarak rezonans olduğu görülmüştür. H_F ve $\text{H}_{\text{F}'}$ ise H_E ve $\text{H}_{\text{E}'}$ ile etkileşerek dubletler olarak sırasıyla 3.85–3.89 ppm ve 3.94–3.97 ppm'de görülmüştür. H_F ve H_J arasında ve $\text{H}_{\text{F}'}$ ve $\text{H}_{\text{J}'}$ arasındaki uzak etkileşimler sonucunda H_J ve $\text{H}_{\text{J}'}$ protonları dublet veya multiplet olarak 7.46–7.58 ppm'de görülmüştür. Bileşik **17** nin spektrumunda $\text{H}_{\text{L,L}'}$ ve $\text{H}_{\text{J,J}'}$ net bir şekilde ayrılıp belirlenebilmiştir. $\text{H}_{\text{L,L}'}$ ve $\text{H}_{\text{K,K}'}$ sırasıyla 7.33–7.45 ppm ve 7.24–7.34 ppm'de multiplet olarak görülmüştür.



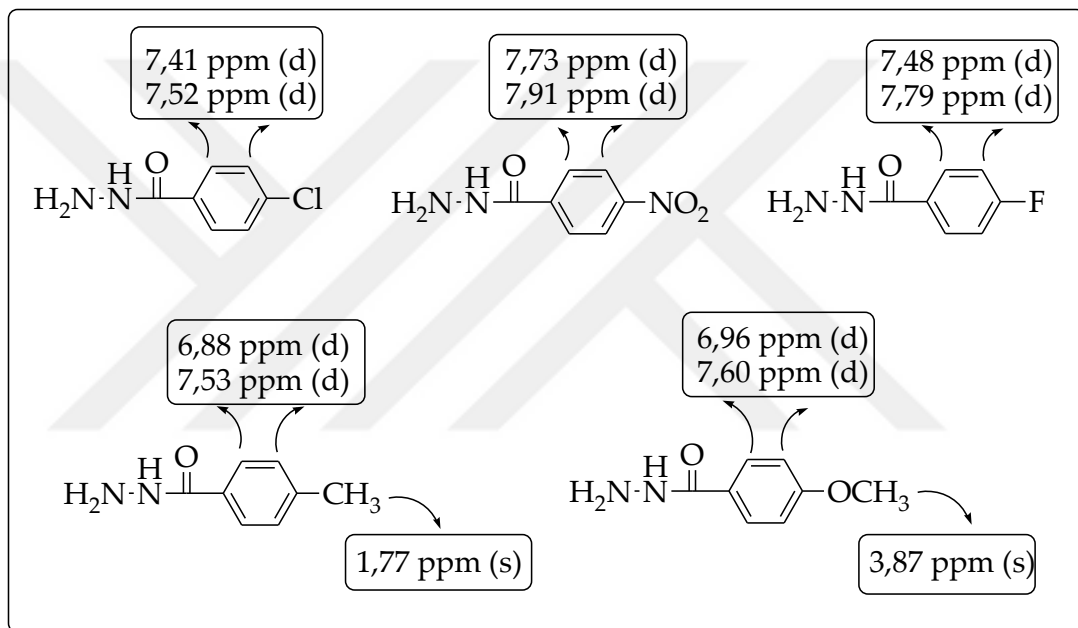
Şekil 5. 32 Benzoil hidrazon (10–19) protonlarının ¹H NMR kimyasal kayma değerleri

Murty ve arkadaşları sübstitüe benzoil hidrazitler sentezlemişler ve çalışmalarında ¹H NMR spektrumu kimyasal kayma değerlerini raporlamışlardır (Şekil 5.33) [116]. Bu değerler tez kapsamında verilen değerlerle paralellik göstermiştir.



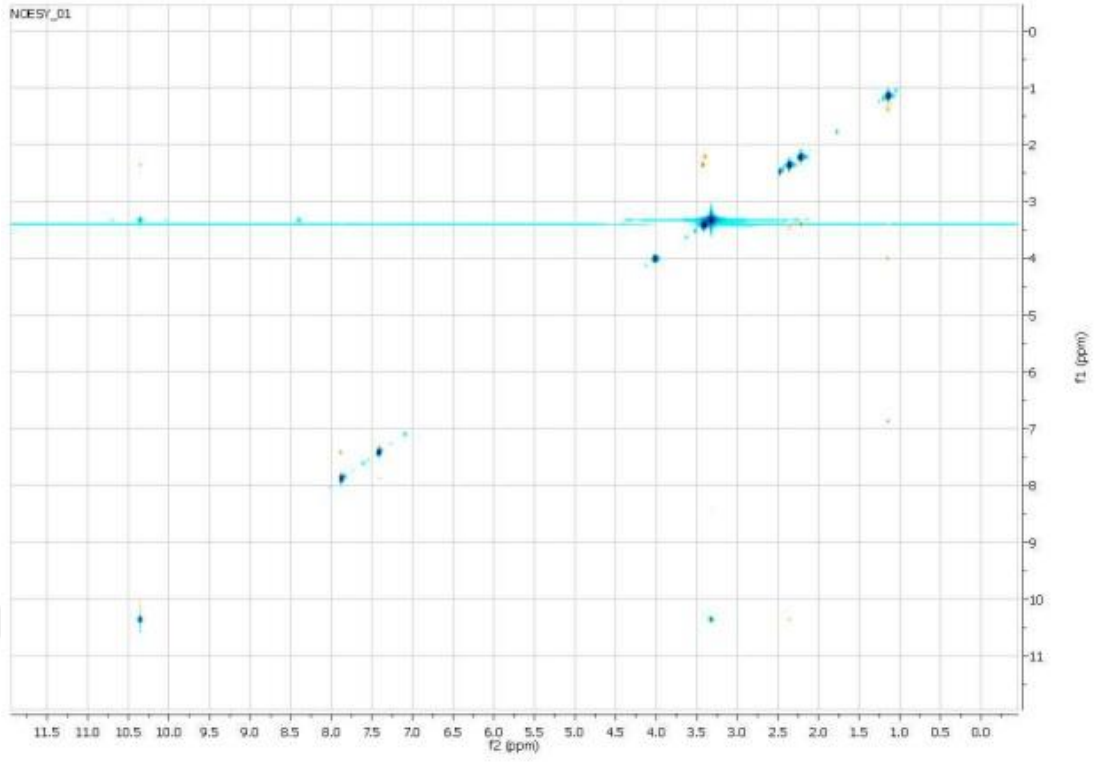
Şekil 5. 33 Murty ve arkadaşlarının sentezledikleri sübstitüe benzoil hidrazitlere ait ¹H NMR kimyasal kayma değerleri

Meza-Evina ve arkadaşları 4-triflorometil benzoik asit hidrazit bileşiğini sentezlemişler ve aromatik hidrojenleri 8.01 ve 7.81 ppm'de iki dublet halinde tespit etmişlerdir [68]. Quin ve arkadaşları ise aromatik hidrojenleri 4- florobenzohidrazit için 7.83-7.93 ppm ve 7.22-7.33 ppm'de iki multiplet halinde; 4-metoksibenzohidrazit için 7.75-7.86 ppm ve 6.92-7.03 ppm'de iki multiplet halinde tespit etmişlerdir [85]. Şekil 5.34'de gösterildiği şekilde Husain ve arkadaşları benzoil hidrazitler için kimyasal kayma değerlerini raporlamışlardır [117].

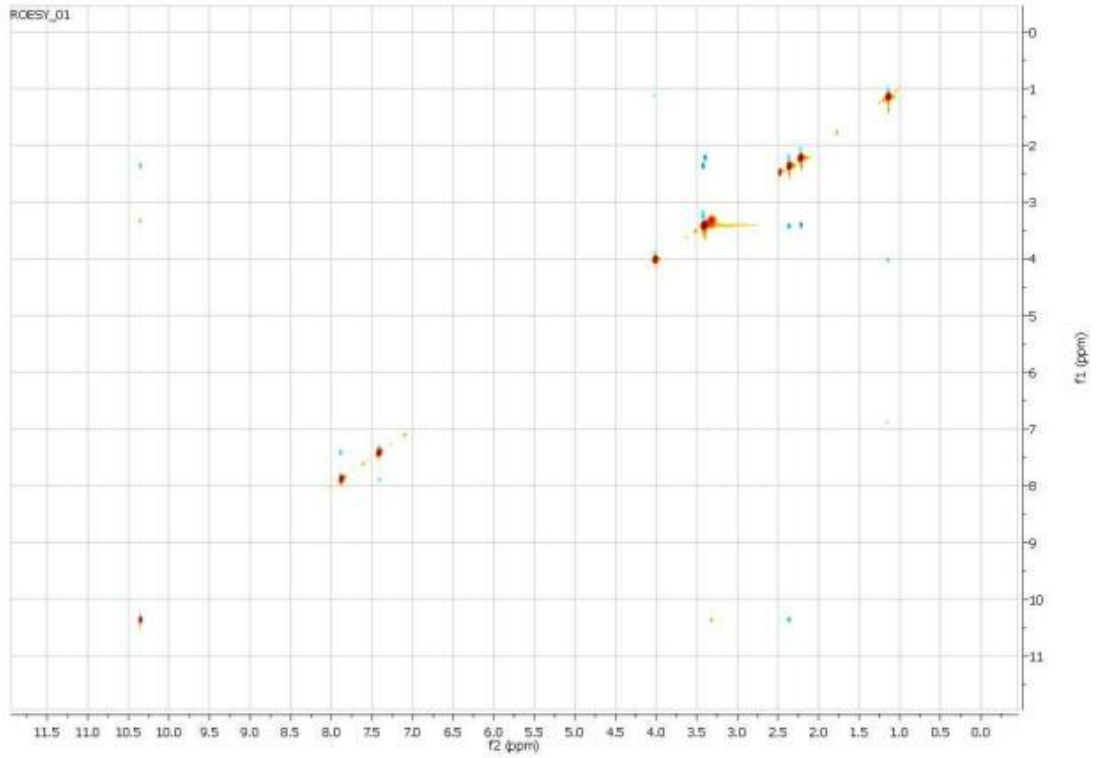


Şekil 5. 34 Husain ve arkadaşlarının sentezledikleri benzoil hidrazitlere ait ^1H NMR kimyasal kayma değerleri

Sülfonil hidrazonların (20–36) ^1H NMR spektrumları incelenirken H_A protonlarının 9.42–10.74 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (Şekil 5.39, Şekil 5.40). Bileşik 20'nin spektrumu kloroform içerisinde alındığında H_A 7.66 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Bileşik 22'nin NOESY ve ROESY spektrumlarına göre H_A H_D ile etkileşirken H_C ; $\text{H}_{\text{L,D,E,F,G}}$ ile etkileşmektedir (Şekil 5.35, Şekil 5.36).

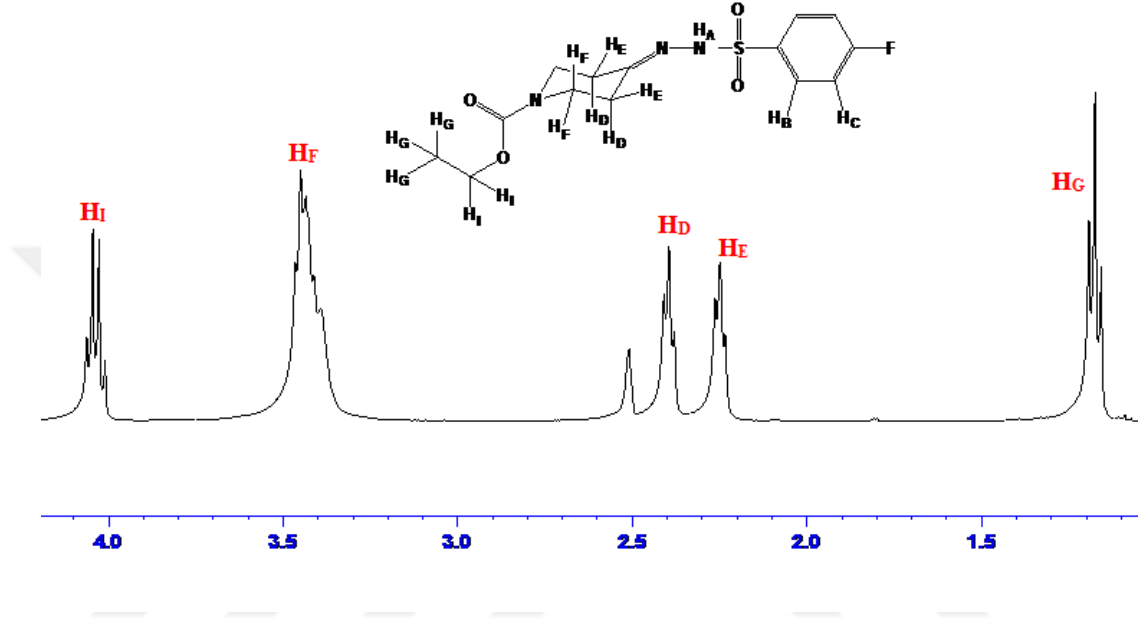


Şekil 5. 35 Bileşik 22'e ait NOESY spektrumu



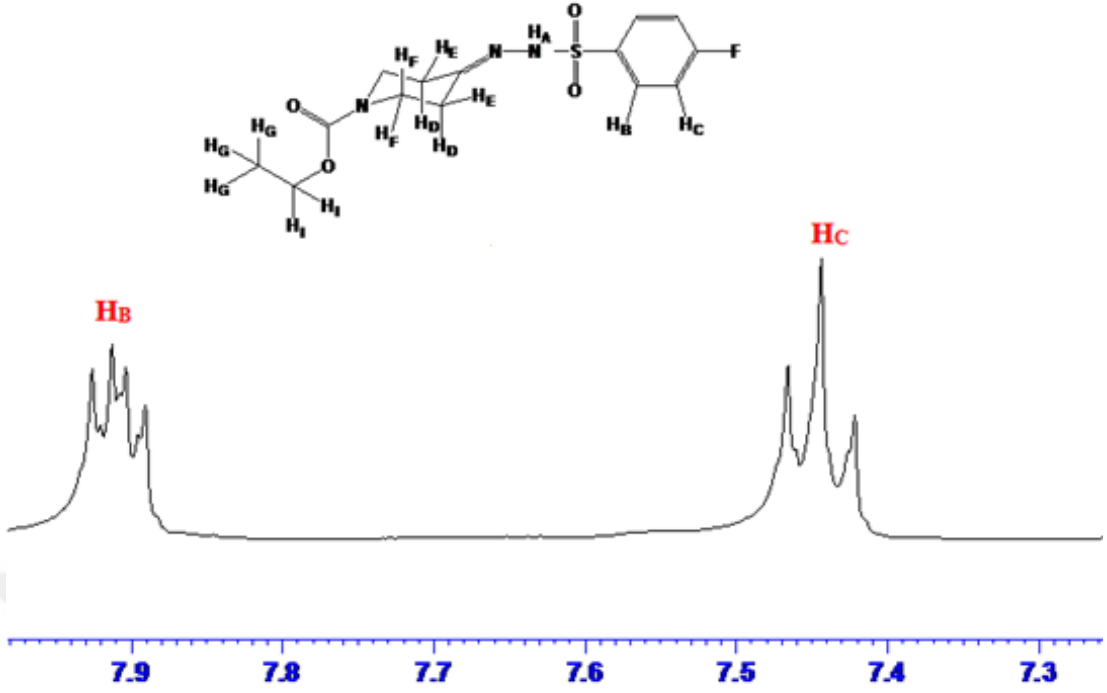
Şekil 5. 36 Bileşik 22'e ait ROESY spektrumu

H_I H_G protonlarıyla yarılarak kuvartet olarak 4.04 ppm'de rezonans olmaktadır. H_F, H_D ve H_E protonlarıyla etkileşerek multipler olarak 3.41–3.47 ppm'de rezonans olmuştur. D ve E protonları hem birbirleriyle hem de F protonlarıyla etkileşip sırasıyla 2.39 ve 2.25 ppm'de triplet olarak rezonans olmuştur. H_G 1.18 ppm'de triplet vermiştir (Şekil 5.37).



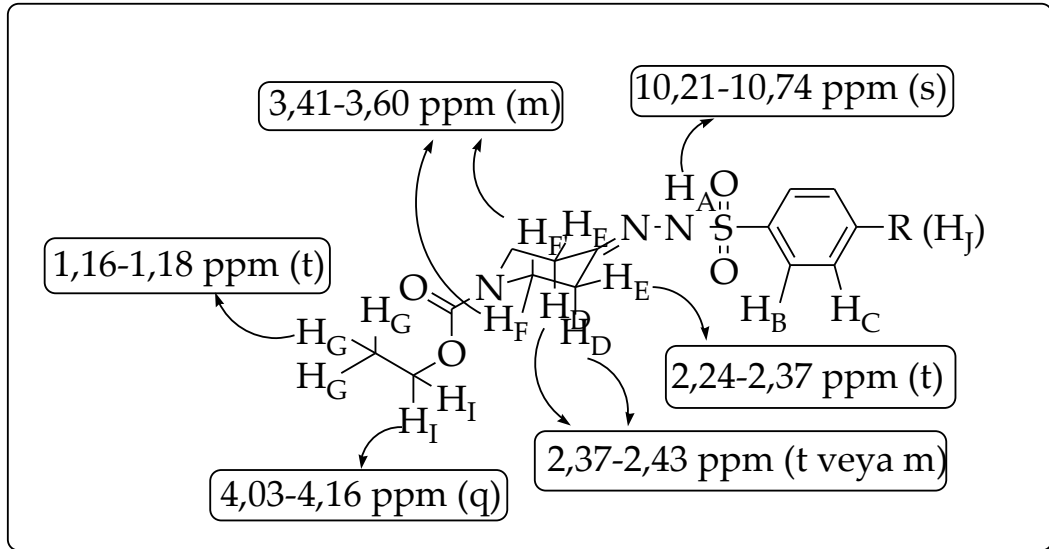
Şekil 5. 37 Bileşik 22'ün ¹H NMR spektrumu (alifatik bölge)

Aromatik bölgede H_B ve H_C nin dublet vermesi beklenirken flor atomunun etkisiyle iki multipler halinde rezonans olmuştur (Şekil 5.38).



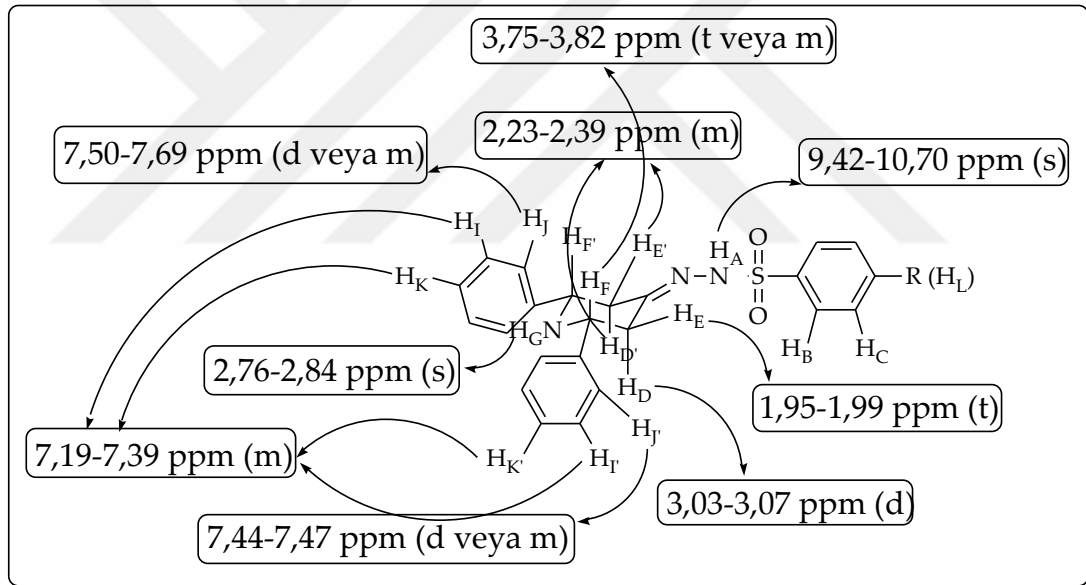
Şekil 5. 38 Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu (aromatik bölge)

Bileşik 20–28 in spektrumlarında H_D 2.37–2.43 ppm'de triplet veya multiplet verirken H_E 2.24–2.37 ppm'de triplet; H_F 3.41–3.60 ppm'de multiplet; H_I 4.03–4.16 ppm'de kuvartet; H_G 1.16–1.18 ppm'de triplet rezonans olmuştur (Şekil 5.39).



Şekil 5. 39 Benzen sülfonil hidrazon (20–28) protonlarının ^1H NMR kimyasal kayma değerleri

Bileşik **31**'in NOESY spektrumunda (Şekil 5.28) H_A nın H_G ile daha az olmakla beraber H_G ve H_D ile olmak üzere iki uzak etkileşimi bulunmuştur. COSY spektrumunda (Şekil 5.18) göre $H_{D'}$ ve $H_{E'}$ etkileşirken $H_{F'}$ ile $H_{D'}$ nün etkileşmeyip $H_{E'}$ nün etkileştiği ve $H_{D'}$ ve $H_{E'}$ nin 2.24–2.36 ppm'de multiplet olarak rezonans olduğu görülmektedir. H_E nin H_D ve H_F ile etkileşerek 1.95 ppm'de triplete yarıldığı; $H_{D'}$ nin sadece $H_{E'}$ nin etkisiyle 3.01 ppm'de dublet verdiği $H_{F,F'}$ nun ise H_E ve $H_{E'}$ nün etkisiyle 3.76 ppm'de triplet verdiği gözlenmiştir. Konformasyondan dolayı H_J ve $H_{J'}$ özdeş değildir. H_J aşağı alana kayarken $H_{J'}$ ve H_C beraber rezonans olmuştur. Bu sonuçlara paralel olarak bileşik **29–36** için de benzer spektrumlar elde edilmiştir (Şekil 5.40).

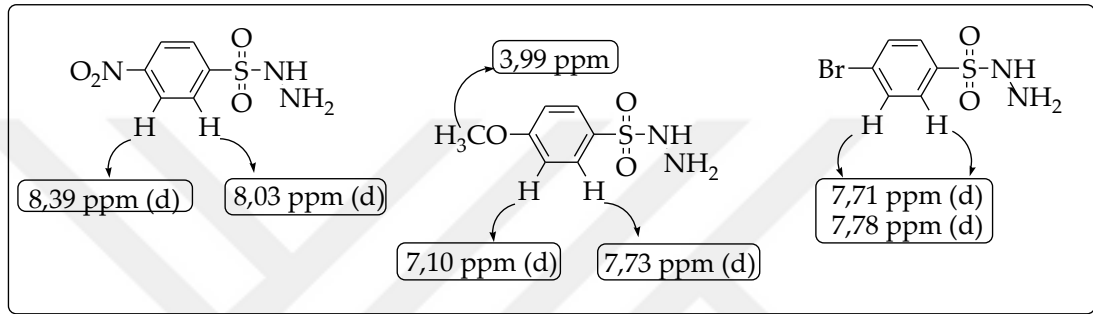


Şekil 5. 40 Benzen sülfonil hidrazon (**29–36**) protonlarının 1H NMR kimyasal kayma değerleri

Sülfonil hidrazonların spektrumlarında da (Bileşik **20–36**) benzoil hidrazonlarda gözlendiği gibi, H_B ve H_C protonları birbirleriyle etkileşerek dubletler halinde; sübstitüent F atomu olduğunda multipletler halinde rezonans olmuşlar. SO_2 grubunun yüksek elektronegatifliğinden dolayı H_B H_C 'ye göre daha aşağı alanda rezonans olmuş; sübstitüent NO_2 olduğunda

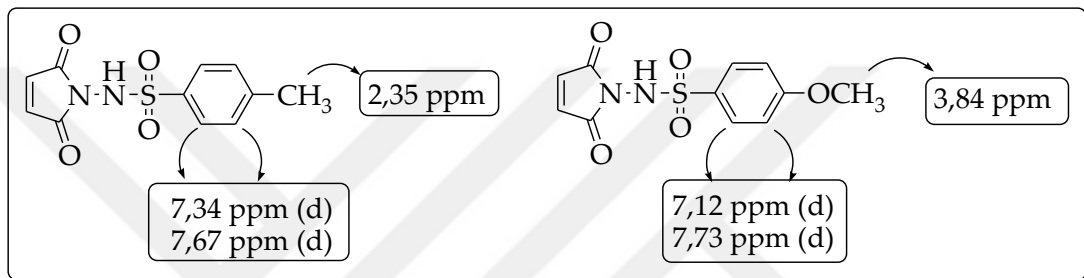
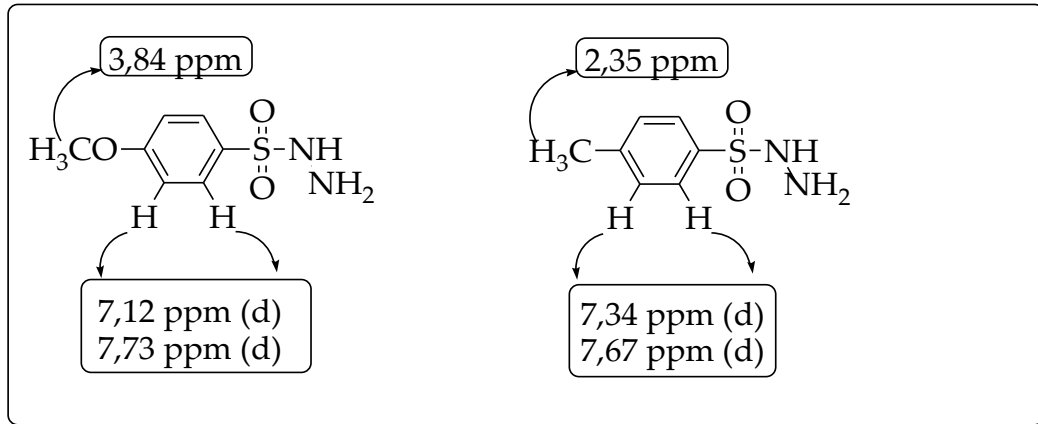
bu durum değişmiş ve H_C H_B'ye göre daha aşağı alanda rezonans olmuştur. Tespit edilen kimyasal kayma değerleri literatürde raporlanan değerlerle de uyumludur.

Backes ve arkadaşlarının 4-OCH₃, 4-NO₂ ve 4-Br sübstitüe sülfonil hidrazonlar için elde ettikleri kimyasal kayma değerleri şekil 5.41'de verildiği gibidir [81].



şekil 5. 41 Backes ve arkadaşlarının sübstitüe sülfonil hidrazonlar için elde ettikleri ¹H NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri

Kumar ve arkadaşları ise *N*-(2,5-diokso-2H-pirol-1(5H)-il)-4-metil-benzensülfonamit ve *N*-(2,5-diokso-2H-pirol-1(5H)-il)-4-metoksibenzen sülfonamit bileşiklerini sentezlemişler ve bileşiklere ait kimyasal kayma değerlerini raporlamışlardır (şekil 5.42) [118].

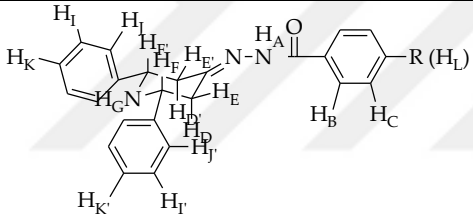


Şekil 5. 42 Kumar ve arkadaşlarının sentezledikleri bileşikler için raporladıkları ¹H NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri

Tablo 5. 8 Bileşik 1–9 için tespit edilen ^1H NMR verileri

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R	Cl	F	OCH ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂	2,4-NO ₂	2-F-4-CF ₃	4-F-2-CF ₃
Bileşik	1	2	3	4	5	6	7	8	9
H_B (ppm)	7.86 (d)	7.91 (s)	7.83 (d)	7.75 (d)	7.87 (d)	8.06 (d)	7.86 (d)	7.64–7.86 (m)	7.74–7.77 (dd)
H_C (ppm)	7.56 (d)	7.32 (t)	7.01 (d)	7.29 (d)	8.03 (d)	8.33 (d)	8.38 (dd)		7.50–7.62 (m)
H_A (ppm)	10.81 (s)	10.75 (s)	10.59 (s)	10.66 (s)	10.95 (s)	11.05 (s)	10.92 (s)	10.98 (s)	10.94 (s)
H_{F, F'} (ppm)	3.50–3.56 (m)	3.50–3.56 (m)	3.50–3.57 (m)	3.50–3.56 (m)	3.57 (t) 3.53 (t)	4.08 (q)	3.63 (t) 3.58 (t)	3.47–3.56 (m)	3.38–3.57 (m)
H_{E, E'} (ppm)	2.45–2.55 (m)	2.45–2.55 (m)	2.44–2.54 (m)	2.45–2.55 (m)	2.47 (t)	2.47–2.57 (m)	2.59 (t)	2.16 (t) 2.44–2.57 (m)	2.11 (t) 2.43–2.55 (m)
H_{D, D'} (ppm)					2.55 (t)		2.64 (t)		
H_I (ppm)	4.08 (q)	4.08 (q)	4.08 (q)	4.08 (q)	4.08 (q)	3.51–3.57 (m)	4.08 (q)	4.04–4.10 (m)	4.02–4.10 (m)
H_J (ppm)				2.37 (s)			8.86 (d)	7.64–7.86 (m)	7.63–7.72 (m)
H_G (ppm)	1.21 (t)	1.21 (t)	1.21 (t)	1.21 (t)	1.21 (t)	1.21 (t)	1.22 (t)	1.17–1.22 (m)	1.17–1.22 (m)

Tablo 5. 9 Bileşik 10–19 için tespit edilen ¹H NMR verileri

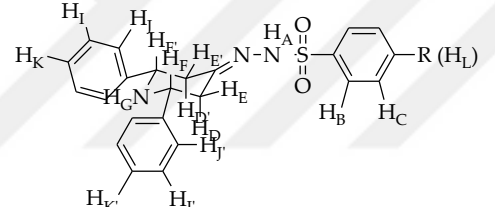
 <table><tr><td></td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td></tr><tr><td>R</td><td>H</td><td>Cl</td><td>F</td><td>OCH₃</td><td>CH₃</td><td>CF₃</td><td>NO₂</td><td>2,4-NO₂</td><td>2-F-4-CF₃</td><td>4-F-2-CF₃</td></tr></table>												10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	R	H	Cl	F	OCH ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂	2,4-NO ₂	2-F-4-CF ₃	4-F-2-CF ₃
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19																						
R	H	Cl	F	OCH ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂	2,4-NO ₂	2-F-4-CF ₃	4-F-2-CF ₃																						
Bileşik	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19																						
H _{B, B'} (ppm)	7.83 (d)	7.86 (d)	7.88–7.92 (m)	7.83 (d)	7.74 (d)	7.85 (d)	8.07 (d)	7.90 (d)	7.65–7.85 (m)	7.69–7.78 (m)																						
H _I (ppm)	7.46–7.55 (m)			3.81 (s)	2.36 (s)			8.86 (d)																								
H _J (ppm)		7.53–7.56 (m)	7.49–7.54 (m)	7.52–7.55 (m)	7.54 (d)	7.54 (d)	7.54 (d)	7.54–7.57 (m)	7.52–7.56 (m)	7.50–7.58 (m)																						
H _{I'} (ppm)																																
H _C (ppm)					7.01 (d)	7.27–7.30 (m)	8.02 (d)	8.31 (d)	8.39 (dd)	7.65–7.85 (m)	7.60–7.65 (m)																					
H _{K, K'} (ppm)	7.26–7.30 (m)	7.28–7.30 (m)	7.28–7.39 (m)	7.28–7.30 (m)	7.26–7.30 (m)		7.28–7.38 (m)	7.31–7.34 (m)	7.24–7.31 (m)	7.23–7.42 (m)																						
H _{L, I'} (ppm)	7.34–7.39 (m)	7.35–7.38 (m)	7.34–7.39 (m)	7.34–7.39 (m)	7.34–7.39 (m)	7.36–7.42 (m)		7.33–7.45 (m)																								
H _A (ppm)	10.86 (s)	10.89 (s)	10.83 (s)	10.71 (s)	10.77 (s)	11.03 (s)	9.90 (s)	11.05 (s)	11.04 (s)	10.99 (s)																						
H _D (ppm)	3.18 (d)	3.18 (d)	3.16 (d)	3.16 (d)	3.16 (d)	3.19 (d)	3.20 (d)	2.97–3.00 (m)	3.18 (d)	3.17 (d)																						
H _{D', E'} (ppm)	2.61 (d)	2.60 (d)	2.58–2.61	2.59 (d)	2.59 (d)	2.61 (d)	2.63 (d)	2.69 (d)	2.58 (d)	2.56 (d)																						
	2.43 (t)	2.43 (t)	(m) 2.43 (t)	2.41 (t)	2.42 (t)	2.45 (t)	2.46 (t)	2.54–2.57 (m)	2.43 (t)	2.41 (t)																						
H _E (ppm)	2.08 (t)	2.08 (t)	2.08 (t)	2.06 (t)	2.07 (t)	2.10 (t)	2.12 (t)	2.33–2.39 (m)	2.08 (t)	1.99–2.09 (m)																						
H _{E, F} (ppm)	3.88 (d)	3.87 (d)	3.87 (d)	3.86 (d)	3.87 (d)	3.88 (d)	3.88 (d)	3.95–4.01 (m)	3.85 (d)	3.11–3.84 (m)																						
	3.96 (d)	3.95 (d)	3.96 (d)	3.95 (d)	3.95 (d)	3.96 (d)	3.97 (d)		3.96 (d)	3.95 (d)																						
H _G (ppm)	2.88 (s)	2.88 (s)	2.88 (s)	2.88 (s)	2.88 (s)	2.89 (s)	2.89 (s)	2.97–3.00 (m)	2.91 (s)	2.90 (s)																						

Tablo 5. 10 Bileşik 20–27 için tespit edilen ^1H NMR verileri

	20	21	22	23	24	25	26	27	
R	Br	Cl	F	OCH ₃	O CF ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂	
Bileşik	20	20 *	21	22	23	24	25	26	27
H _B (ppm)	8.06 (d)	7.83 (d)	7.84 (d)	7.89–7.93 (m)	7.77 (d)	7.95 (d)	7.73 (d)	7.83 (d)	8.10 (d)
H _C (ppm)	8.01 (d)	7.69 (d)	7.69 (d)	7.42–7.47 (m)	7.11 (d)	7.58 (d)	7.39 (d)	7.77 (d)	8.42 (d)
H _A (ppm)	10.63 (s)	7.66 (s)	10.45 (s)	10.42 (s)	10.21 (s)	10.46 (s)	10.28 (s)	10.46 (s)	10.74 (s)
H _I (ppm)	4.05 (q)	4.16 (q)	4.04 (q)	4.04 (q)	4.04 (q)	4.02 (q)	4.04 (q)	4.04 (q)	4.03 (q)
H _{E, F} (ppm)		3.57–3.60 (m)	3.41–3.46 (m)	3.41–3.47 (m)	3.41–3.46 (m)	3.41–3.44 (m)	3.42–3.46 (m)	3.41–3.46 (m)	3.41–3.47 (m)
H _{E, E'} (ppm)	2.26 (t)	2.37 (t)	2.25 (t)	2.25 (t)	2.24 (t)	2.24 (t)	2.24 (t)	2.25 (t)	2.25 (t)
H _{D, D'} (ppm)	2.41 (t)	2.43 (t)	2.39 (t)	2.39 (t)	2.38 (t)	2.38 (t)	2.37–2.40 (m)	2.39 (t)	2.41 (t)
H _J (ppm)					3.84 (s)		2.37–2.40 (m)		
H _G (ppm)	1.18 (t)	1.28 (t)	1.18 (t)	1.17 (t)	1.18 (t)	1.16 (t)	1.18 (t)	1.18 (t)	1.17 (t)

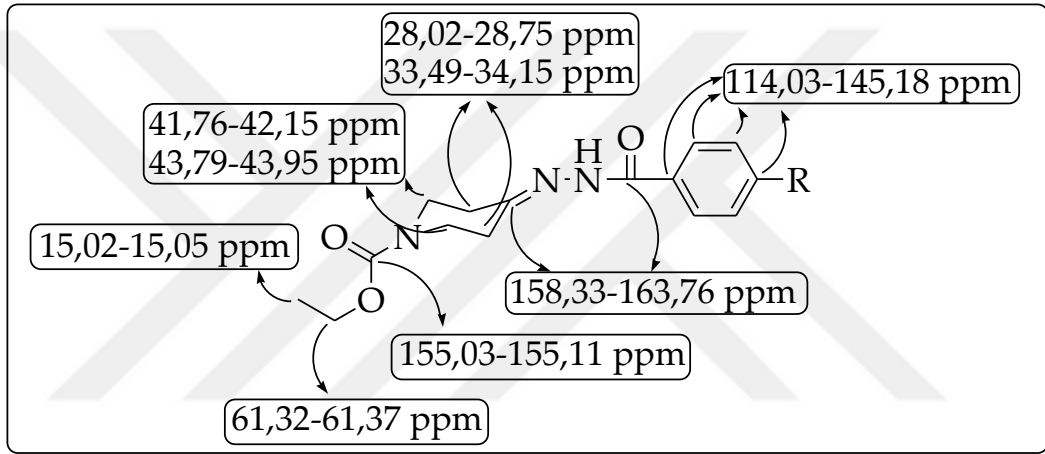
* çözücü olarak CDCl₃ kullanılmıştır.

Tablo 5. 11 Bileşik 28–36 için tespit edilen ^1H NMR verileri

									
	28	29	30	31	32	33	34	35	36
R	H	Br	Cl	F	OCH ₃	O CF ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂
Bileşik	28	29	30	31	32	33	34	35	36
H_{B, B'} (ppm)	7.87 (d)	7.84 (d)	7.88 (d)	7.92–7.95 (m)	7.80 (d)	7.99–8.02 (m)	7.76 (d)	8.09 (d)	8.13 (d)
H_{C, C'} (ppm)	7.50 (d)	7.80 (d)	7.79 (d)	7.44–7.47 (m)	7.13 (d)	7.62 (d)	7.41 (d)	8.02 (d)	8.43 (d)
H_J (ppm)	7.59–7.69 (m)	7.51 (d)	7.51 (d)	7.50 (d)	7.51 (d)	7.51 (d)	7.51 (d)	7.51 (d)	7.51 (d)
H_{I'} (ppm)	7.45 (d)	7.46 (d)	7.46 (d)	7.44–7.47 (m)	7.46 (d)	7.45 (d)	7.46 (d)	7.45 (d)	7.45 (d)
H_{L, L'} (ppm)	7.30–7.38 (m)	7.30–7.38 (m)	7.30–7.38 (m)	7.19–7.38 (m)	7.24–7.39 (m)	7.23–7.39 (m)	7.23–7.39 (m)	7.23–7.39 (m)	7.23–7.39 (m)
H_{K, K'} (ppm)	7.23–7.28 (m)	7.23–7.28 (m)	7.23–7.28 (m)						
H_A (ppm)	10.39 (s)	10.46 (s)	10.50 (s)	10.41 (s)	10.30 (s)	10.56 (s)	10.37 (s)	10.70 (s)	9.42 (s)
H_L (ppm)	-	-	-	-	3.84 (s)	-	2.39 (s)	-	--
H_D (ppm)	3.05 (d)	3.03 (d)	3.03 (d)	3.03 (d)	3.03 (d)	3.03 (d)	3.05 (d)	3.03 (d)	3.07 (d)
H_{D', E'} (ppm)	2.23–2.35 (m)	2.24–2.36 (m)	2.24–2.36 (m)	2.24–2.36 (m)	2.28–2.32 (m)	2.25–2.37 (m)	2.24–2.32 (m)	2.25–2.36 (m)	2.26–2.39 (m)
H_E (ppm)	1.95 (t)	1.97 (t)	1.96 (t)	1.96 (t)	1.96 (t)	1.97 (t)	1.95 (t)	1.98 (t)	1.99 (t)
H_{F, F'} (ppm)	3.77 (t)	3.75–3.82 (m)	3.78 (t)	3.77 (t)	3.75–3.80 (m)	3.79 (t)	3.75–3.82 (m)	3.79 (t)	3.79 (t)
H_G (ppm)	2.76 (s)	2.81 (s)	2.81 (s)	2.76 (s)	2.83 (s)	2.82 (s)	-	2.84 (s)	-

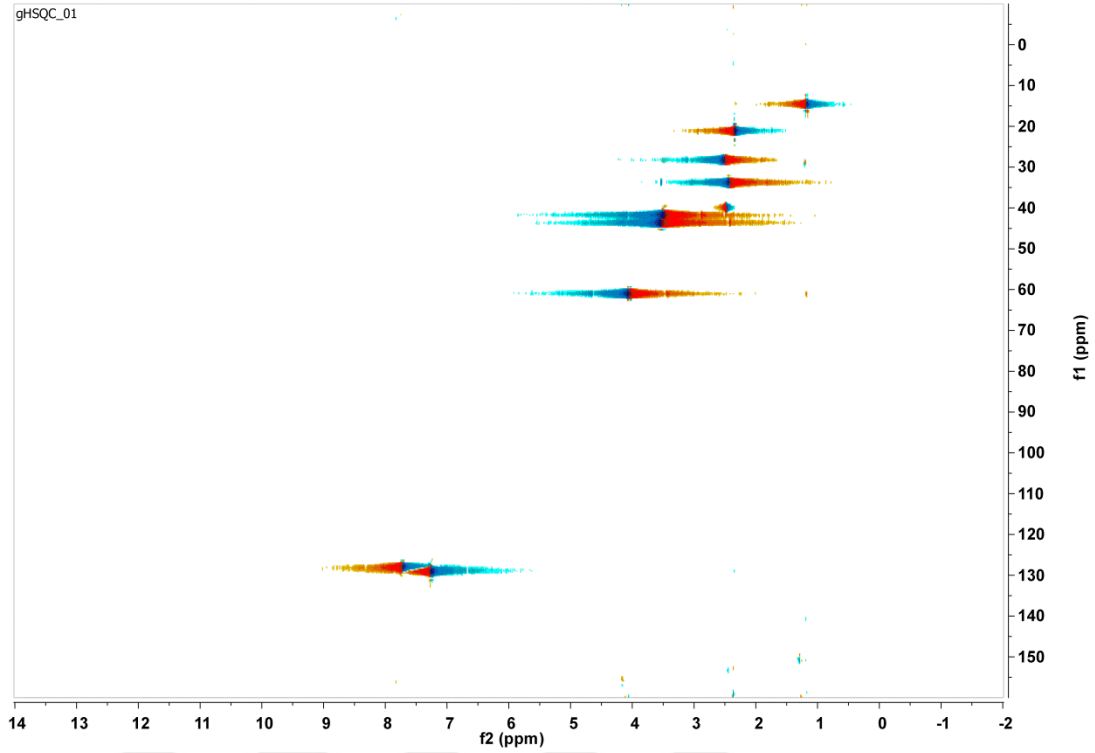
5.2.3.2. Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşik 1–9 için ^{13}C NMR verileri incelendiğinde alifatik bölgede 15.02–15.05 ppm'deki piklerin C9 karbonuna; 61.32–61.37 ppm' deki piklerin C8 karbonuna ait olduğu; C3 ve C5 karbonlarının 28.02–28.75 ppm ve 33.49–34.15 ppm' de olmak üzere iki pik halinde; C2 ve C6 karbonlarının 41.76–42.15 ppm ve 43.79–43.95 ppm' de olmak üzere iki pik halinde rezonans oldukları görülmüştür (Şekil 5.43).



Şekil 5. 43 Benzoil hidrazon (1–9) protonlarının ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

Aromatik bölge karbonlarını belirlemek için bileşik 4'e ait HSQC (Şekil 5.44) ve bileşik 18'e ait HSQC ve HMBC spektrumları (Şekil 5.22, Şekil 5.23) yararlı olmuştur. Bileşik 4'ün spektrumunda H_B protonunun 128.12 ppm' deki pikle etkileştiği bulunmuş, dolayısıyla C12 ve C16'ya ait olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, H_C 'nin de 129.20 ppm'deki pikle etkileşmesi sonucu C13 ve C15'de tespit edilmiştir.



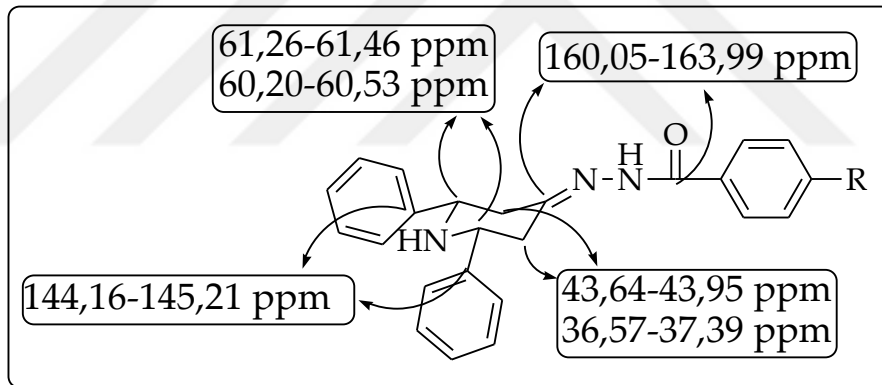
Şekil 5. 44 Bileşik 4'e ait HSQC spektrumu

Bileşik 1–9 için 155.03–155.13 ppm'deki piklerin C7 karbonuna ait olduğu bulunmuştur. Bileşik 18' e ait iki boyutlu spektrumlar incelendiğinde birçok pik tespit edilmiştir. Hidrazon grubuna bağlı benzene ait hidrojenler 114.00, 114.14, 121.84, 131.84 ppm'deki pikleriyle; H_I ve H_{I'} hidrojenler C9 ve C11 karbonlarına ait 128.74, 128.67, 128.62, 128.60 ppm'deki piklerle; H_K ve H_{K'} hidrojenlerinin C10' a ait 127.65, 127.59, 127.24 ppm'deki piklerle; H_J ve H_{J'} hidrojenlerinin C8 ve C12'ye ait 127.18 ve 127.05 ppm'deki piklerle etkileştiği tespit edilmiştir. Bu etkileşimler dışında kalan karbon piklerinin ise ipso ve karbonil piklerine ait olduğu bilinmektedir. Bileşik 18 için C7 ve C7' pikleri 144.34 ve 144.19 ppm'de belirlenmiş; benzer şekilde diğer bileşiklerde de bu karbonlar 144.16–145.21 ppm'de iki pik olarak tespit edilmiştir (Şekil 5.45).

Manimekalai ve arkadaşları 2004 yılında N'-(2,6-difenilpiperidin-4-iliden)benzohidrazit bileşiği için kimyasal kayma değerlerini

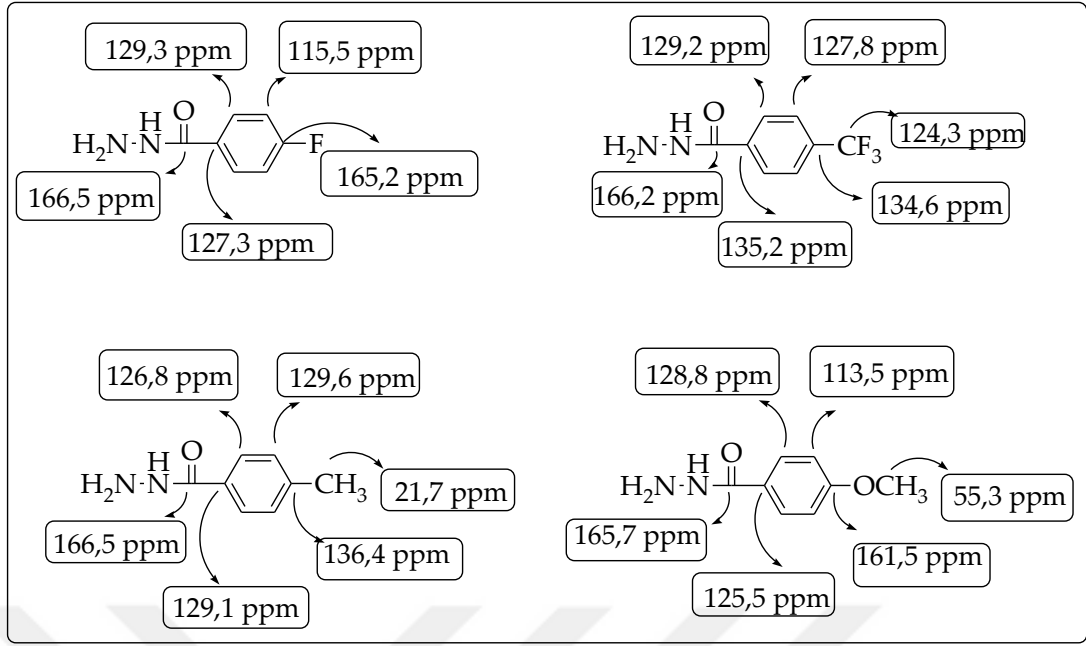
raporlamışlardır [119]. Bu verilere göre C2 61.9 ppm; C3 43.8 ppm; C6 60.9 ppm; C4 159.0 ppm’de tespit edilirken C5 e ait pikler DMSO ya ait piklerle beraber rezonans olduğu bildirilmiştir. Flor sübstitüe bileşikler dışında C4 karbonu ve hidrazona ait karbonil karbonu (bileşik 1–9 için C10, bileşik 10–19 için C13) paramanyetik bölgede en yüksek kimyasal kayma değerleriyle tespit edilmiştir.

Flor sübstitüe bileşiklerde (2, 8, 9, 12, 18, 19) flor atomu 4 konumuna bağlı olduğunda ipso karbon 165.67–166.91 ppm’de tespit edilirken; flor atomu 2 konumuna bağlı olduğunda flor atomunun etkisiyle beraber karbonilin de elektron çekmesiyle ipso karbonlar daha da aşağı alana kayarak 169.42 ve 169.45 ppm’de tespit edilmiştir [74].



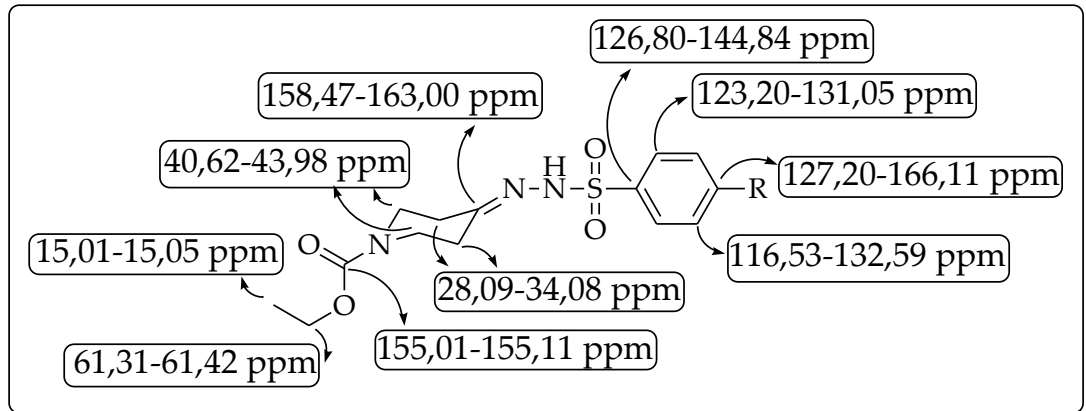
Şekil 5. 45 Benzoil hidrazon (10–19) protonlarının ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri

Murty ve arkadaşları araştırmalarında 4-floro, 4-triflorometil, 4-metoksi ve 4-metilbenzoil hidrazitler sentezlemişler ve bu bileşikler için herbir karbonun kimyasal kaymasını raporlamışlardır (Şekil 5.46) [116]. Meza-Avina ve grubu ise 4-triflorometil benzoik asit hidrazit için 164.6 ppm, 137.1 ppm, 131.2 ppm, 127.9 ppm, 125.3 ppm, 123.9 ppm’ de pikler tespit etmişlerdir [68].



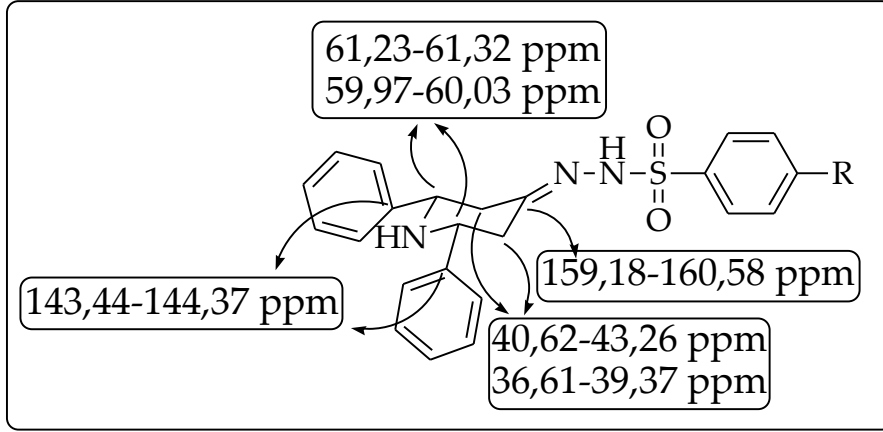
Şekil 5. 46 Murty ve arkadaşlarının sentezledikleri benzoil hidrazitler için raporladıkları ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

Sülfonil hidrazonlara ait ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde de aynı şekilde iki boyutlu NMR spektrumlarından yararlanılmıştır. Bileşik **20–27'** ye ait spektrumlarda ikişer pik halinde 40.62–43.98 ppm'de C2 ve C6; 28.03–34.08 ppm'de ise C3 ve C5 karbonları tespit edilmiştir. C8 ve C9 karbonları ise sırasıyla 61.31–61.42 ppm ve 15.01–15.05 ppm'de bulunmuşlardır (Şekil 5.47).



Şekil 5. 47 Sülfonil hidrazon (**20–27**) protonlarının ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

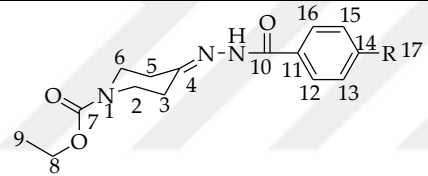
Bileşik **28–36**'a ait alifatik pikler incelendiğinde; 59.98–61.32 ppm'de C2 ve C6 pikleri iki pik halinde tespit edilirken; C3 ve C5'e ait iki pik ise 36.61–43.26 ppm'de tespit edilmiştir (Şekil 5.48). C4 karbonuna ait pik 159.18–160.58 ppm'de bulunmuştur. Bileşik **20–27** için 155.0 ppm'deki pik C7 ye ait olarak bulunmuştur. HETCOR spektrumu incelendiğinde ise bileşik **28–36** ya ait C7 ve C7''nin ipso karbonları 143.44–144.37'de tespit edilmiştir. Diğer piperidin halkasına bağlı benzen karbonları ise 127.0–128.7 ppm aralığında tespit edilmiştir. Flor atomunun bilinen yüksek elektronegatifliği sebebiyle triflorometile ait karbon bileşik **24** için 120.7 ppm'de; bileşik **33** için 119.0 ppm' de bulunurken; metoksi karbonu bileşik **23** için 55.8 ppm'de, bileşik **32** için 56.1 ppm'de tespit edilmiştir. Benzer şekilde bileşik **25** ve bileşik **34** için metil karbonları sırasıyla 21.5 ve 21.49 ppm'de bulunmuştur. Hidrazona bağlı benzen halkası incelendiğinde sülfonil grubunun fazlasıyla elektron çekmesi sonucunda sülfonile ait ipso karbonu aşağı alana kaymaktadır. Ancak bazen sübstitüente bağlı olarak R grubunun bağlı olduğu ipso karbon daha da aşağı alana kayabilir. Bileşik **20–27**'nin spektrumlarını incelersek benzen halkasına flor, metoksi veya triflorometoksi gibi gruplar bağlı olduğunda indüktif etkiyle C13 aşağı alana kayarak 151.5–166.0 ppm' de rezonans olurken oksijen ve flor atomlarından kaynaklı rezonans etkiyle C12 ve C14 yukarı alana doğru kaydığı tespit edilmiştir. C11 ve C15 karbonları triflorometil ve nitro bağlı türevler dışında 129.87–131.05 ppm'de rezonans olmaktadırlar. 28–36 nolu bileşiklerde de aynı şey geçerlidir. Flor metoksi ve triflorometoksi bağlı türevlerde indüktif etkiyle C16 aşağı alana kayarken C15 ve C17'ye ait pik C14 ve C18'e ait pike göre daha yukarı alana doğru kaymışlardır.



Şekil 5. 48 Sülfonil hidrazon (28–36) protonlarının ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri

Backes ve arkadaşları 2014'te yayınladıkları çalışmalarında, 4-metoksi benzen sülfonil hidrazit için 56.28 ppm (-CH₃), 114.90 ppm, 130.00 ppm (ipso), 130.53 ppm ve 163.14 ppm (ipso) de 5 adet pik; 4- nitrobenzen sülfonil hidrazit için 124.91 ppm, 129.94 ppm, 144.81 ppm (ipso) ve 150.40 ppm (ipso) de 4 adet pik; 4-bromo benzen sülfonil hidrazit için ise 127.26 ppm, 130.38 ppm (ipso), 132.76 ppm (ipso) ve 138.10 ppm'de 4 adet pik raporlamışlardır [81].

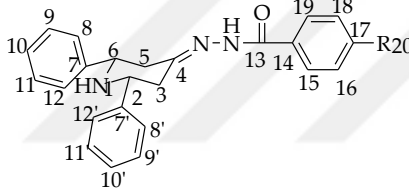
Tablo 5. 12 Bileşik 1–9 için tespit edilen ^{13}C NMR verileri



	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R	Cl	F	OCH ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂	2,4-NO ₂	2-F-4-CF ₃	4-F-2-CF ₃

Bileşik	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
C4 (ppm)	162.96,	162.95,	162.93,	163.76,	162.94,	163.21,	159.32	160.67,	162.99,		
C10 (ppm)	162.31	161.98	158.33	161.50	162.65	162.40		160.01	160.40		
C7 (ppm)	155.11	155.10	155.03	155.06	155.08	155.09	155.09	155.08	155.09		
C14 (ppm)	136.65,	165.67	162.93,	141.75,	138.29, 131.84, 129.81, 129.09, 125.74, 123.03, 115.67	149.51,	145.18, 137.32, 130.57, 129.65, 123.53, 116.41	166.91	169.42		
C11 (ppm)	133.10	130.87	131.21, 130.14, 114.60	131.49		140.18		(C12)	132.43, 132.34, 132.05, 131.56, 131.47, 119.87, 119.63		
C12,16 (ppm)	130.08, 128.8	115.75, 115.53		129.20, 128.12		129.70, 123.87					
C13,15 (ppm)											
C17 (ppm)			56.10	21.43				114.03			
C8 (ppm)	61.37	61.35	61.32	61.32	61.36	61.37	61.37	61.37	61.34		
C2,6 (ppm)	43.93, 42.13	43.95, 42.14	43.68, 41.76	43.94, 42.13	43.92, 42.14	43.91, 42.15	43.91, 42.15	43.80, 41.92	43.79, 41.89		
C3,5 (ppm)	34.1, 28.64	34.10, 28.63	33.49, 28.02	34.08, 28.55	34.15, 28.70	34.15, 28.75	34.15, 28.75	33.86, 28.40	33.76, 28.30		
C9 (ppm)	15.04	15.04	15.02	15.03	15.04	15.05	15.05	15.04	15.03		

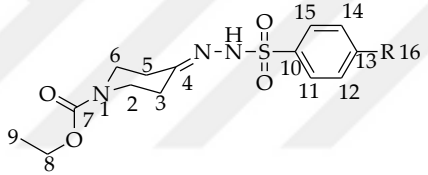
Tablo 5. 13 Bileşik 10–19 için tespit edilen ^{13}C NMR verileri



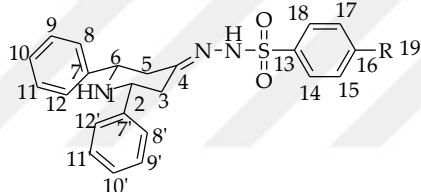
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
R	H	Cl	F	OCH ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂	2,4-NO ₂	2-F-4-CF ₃	4-F-2-CF ₃

Bileşik	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
C2,6 (ppm)	61.46, 60.20	61.44, 60.21	61.44, 60.53	61.46, 60.20	61.46, 60.20	61.43, 60.21	61.42, 60.36	61.26, 60.07	61.42, 60.20	61.45, 60.22
C3,5 (ppm)	43.94, 37.37	43.89, 37.38	43.87, 37.35	43.95, 37.39	43.93, 37.37	43.92, 37.38	43.76, 37.33	43.64, 36.57	43.81, 36.98	43.83, 36.85
C4 (ppm)	164.21, 162.49	163.16, 162.86	163.11, 162.68	163.62, 162.14, 161.89	163.99, 162.28	163.16	163.83	160.37	161.44	163.04, 161.07
C13 (ppm)								160.05		
C7, 7' (ppm)	144.57, 144.51	144.53, 144.48	144.53, 144.47	144.59	144.60	144.50	144.33	145.21, 144.16	144.34, 144.19	144.49, 144.40
C8, 8' (ppm) C9, 9' (ppm) C10,10' (ppm) C11,11' (ppm) C12,12' (ppm) C14 (ppm) C15,19 (ppm) C16,18 (ppm)	134.51, 131.75, 128.78, 128.69, 128.19, 127.61, 127.31, 127.10	130.15, 129.33, 128.77, 128.68, 127.62, 127.31, 127.10	130.90, 128.79, 128.77, 128.69, 127.68, 127.61, 127.30, 127.10, 126.53, 115.74, 115.51	130.08, 128.78, 128.69, 127.60, 127.30, 127.10, 126.53, 113.92	141.70, 131.64, 129.21, 128.77, 128.68, 128.20, 127.60, 127.30, 127.10	129.15, 128.78, 128.69, 127.63, 127.33, 127.11, 125.71	143.83, 129.72, 129.64, 129.37, 129.18, 128.91, 128.80, 128.71, 127.69, 127.32, 127.09, 124.12, 124.00, 123.86	137.17, 130.51, 129.59, 128.86, 128.80, 127.87, 127.71, 127.23, 127.12, 123.53, 116.39	166.83 (C15) 158.48, 155.50, 131.84, 128.74, 128.67, 128.62, 128.60, 127.65, 127.59, 127.24, 127.18, 127.05, 121.84, 114.14, 114.00	169.45 (C17) 154.85, 144.24, 132.44, 132.36, 132.20, 128.78, 128.67, 127.65, 127.61, 127.25, 127.09, 127.04, 119.92, 119.71, 114.57
C17 (ppm)				163.62, 162.14, 161.89			149.45			
C20 (ppm)				55.83	21.46					

Tablo 5. 14 Bileşik 20–27 için tespit edilen ^{13}C NMR verileri

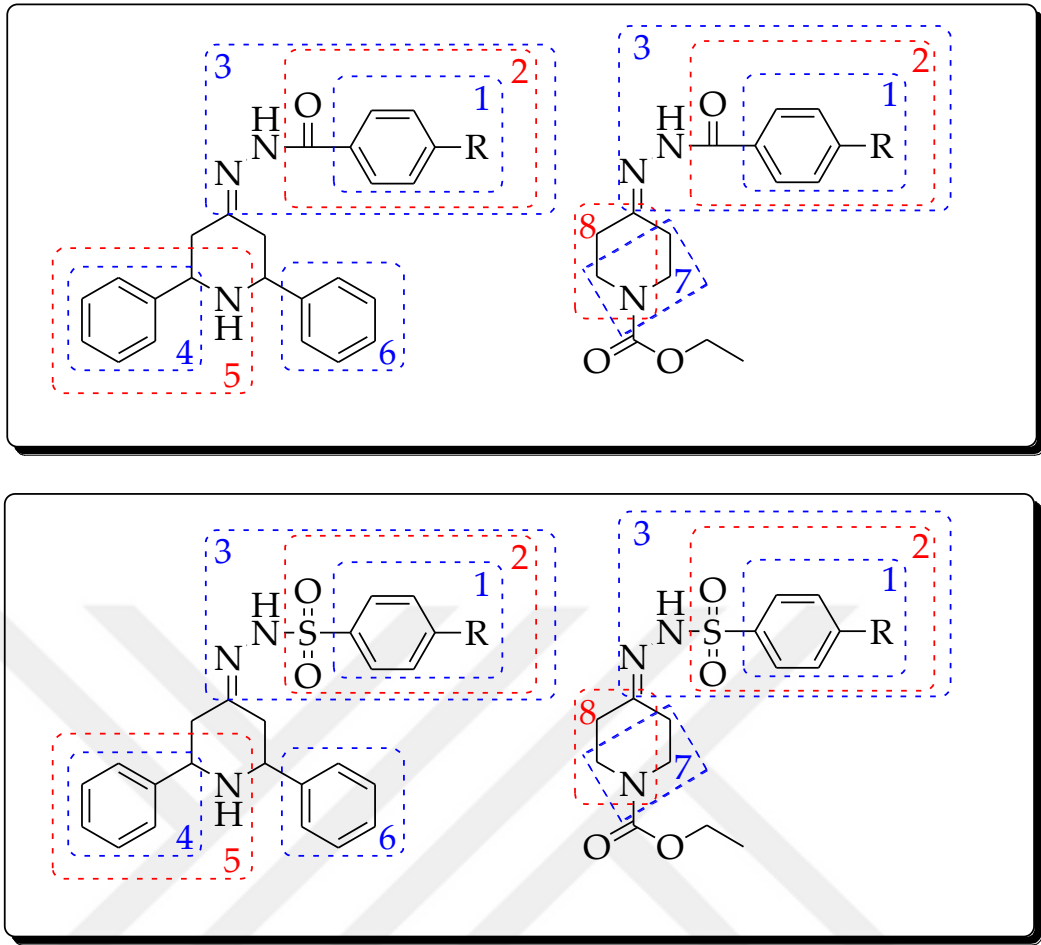
								
	20	21	22	23	24	25	26	27
R	Br	Cl	F	OCH ₃	O CF ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂
Bileşik	20	21	22	23	24	25	26	27
C4 (ppm)	159.40	159.39	159.20	162.18	159.66	158.47	163.00	160.20
C7 (ppm)	155.03	155.03	155.03	155.11	155.02	155.03	155.00	155.01
C10 (ppm)	138.60	138.36	135.88, 135.85	130.04	138.41	143.60	126.80	144.84
C12,14 (ppm)	132.59	129.64	116.76, 116.53	113.93	128.10	127.98	125.38, 125.34	129.58
C11,15 (ppm)	129.99	129.90	131.05, 130.95	130.04	130.61	129.87	123.20	124.81
C13 (ppm)	127.20	138.25	166.11, 163.61	162.18	151.55	136.75	129.00	150.34
C8 (ppm)	61.33	61.32	61.33	61.34	61.42	61.31		61.34
C2,6 (ppm)	43.64, 40.62	43.64, 41.76	43.65, 41.75	43.98, 42.15, 40.63	43.62, 41.72	43.67, 40.63	46.61, 40.60	43.60, 41.75
C3,5 (ppm)	33.50, 28.10	33.50, 28.10	33.50, 28.09	34.08, 28.49	33.49, 28.12	33.48, 28.03		33.51, 28.17
C9 (ppm)	15.03	15.02	15.01	15.05	15.01	15.02	15.02	15.01
C16 (ppm)				55.84	120.73	21.47	126.80	

Tablo 5. 15 Bileşik 28–36 için tespit edilen ^{13}C NMR verileri

									
	28	29	30	31	32	33	34	35	36
R	H	Br	Cl	F	OCH ₃	O CF ₃	CH ₃	CF ₃	NO ₂
Bileşik	28	29	30	31	32	33	34	35	36
C2,6 (ppm)	61.32, 60.02	61.28, 60.00	61.29, 60.01	61.32, 60.03	61.27, 59.98	61.28, 59.99	61.28, 59.99	61.23, 59.97	61.26, 59.99
C3,5 (ppm)	43.26, 36.85	43.20, 36.86	43.24, 36.89	43.24, 36.86	43.06, 36.61	40.62, 39.37	43.09, 36.69	43.10, 36.88	43.08, 36.81
C4 (ppm)	159.64	160.19	160.19	160.08	158.98	160.30	159.18	160.58	160.50
C13 (ppm)	139.71	138.85	138.42	135.93, 135.90	131.33, 130.27, 130.13	138.51	143.57	126.77	145.00
C14,18 (ppm)	129.46	129.99	129.90	131.05, 130.96		130.60	129.90	122.61	124.80
C15,17 (ppm)	127.92	132.59	129.65	116.77, 116.55	114.61	121.68	127.98	125.32	129.57
C16 (ppm)	133.26	127.23	138.23	166.10, 163.61	162.92	151.56	136.8	128.97	150.31
C7,7' (ppm)	144.37, 144.22	144.28	144.32, 144.19	144.31, 144.17	144.07	144.08	144.1, 144.0	144.14, 143.44	143.97
C8,8' (ppm)	128.69,	128.70,	128.70,	128.71,	128.70, 127.72, 127.67, 127.50, 127.17	128.70, 127.70, 127.64, 127.14, 127.09	128.70,	128.71, 127.72, 127.65, 127.15, 127.11	128.84, 127.72, 127.65, 127.10
C9,9' (ppm)	127.65,	127.68,	127.67,	127.67,			127.71,		
C10,10' (ppm)	127.59,	127.62,	127.61,	127.62,			127.65,		
C11,11' (ppm)	127.12,	127.13,	127.13,	127.12,			127.17,		
C12,12' (ppm)	127.07	127.09	127.08	127.07			127.12		
C19 (ppm)	-	-	-	-	56.11		21.49		-

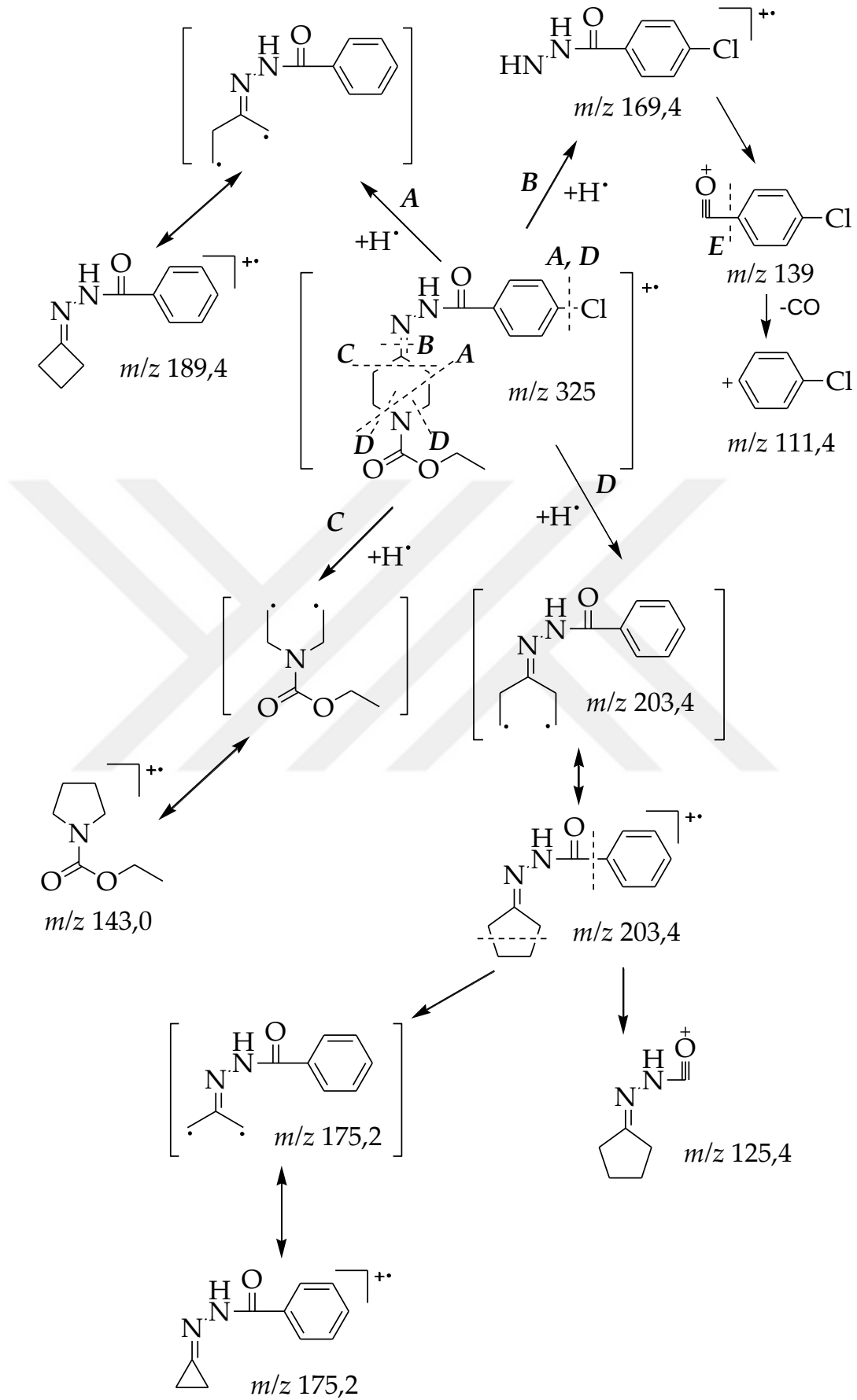
5.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Kütle spektroskopisi sonuçlarına göre, 1, 2, 4, 12, 17-19, 27-29, 31, 32, 34-36 nolu bileşikler pozitif iyonlaşıp $[M+1]^+$ moleküler iyon piki ile tespit edilirken; diğer bileşikler negatif iyonlaşıp $[M-1]^-$ moleküler iyon pikiyle tespit edilmiştir. Spektrumlardaki parçalanma ürünleri incelendiğinde; maddelerimizin Şekil 5.49'da gösterilen şekilde parçalandığı anlaşılmıştır. Bu parçalanma ürünlerinin tespiti piklerin bağl bolluklarına göre değişmekle birlikte şekillerde belirtilen parçalanma ürünleri spektrumlarda genellikle tespit edilmiştir. Bileşiklerin hemen hepsinde 2 nolu parçalanma ürünü tespit edilirken; genellikle 1 nolu parçalanma ürünü de beraberinde gözlenmiştir. 3 nolu parçalanma ürünü de nadiren de olsa düşük bağl bolluklarıyla tespit edilmiştir. 3 nolu grup molekülden çıktıktan sonra piperidin halkasından bir fenil ve karbonun da atılması sonucu elde edilen m/z 144 piki de genellikle tespit edilmiştir. 5 nolu parçalanma ürününe ait m/z 106 piki nadiren gözlenirken 4 nolu parçalanma ürününe ait m/z 91 ve 6 nolu parçalanma ürününe ait m/z 77 piki genellikle tespit edilmiştir. 7 ve 8 nolu parçalanma ürünleri olan sırasıyla m/z 56 ve 54 pikleri de spektrumlarda tespit edilmiştir. Bu parçalanmalar sonucunda kalan $-SO_2-$, $-SO_2-NH$, $-CO-NH$, $-CO-NH-N$ gibi küçük parçalar da spektrumlarda tespit edilmiştir [120-124].



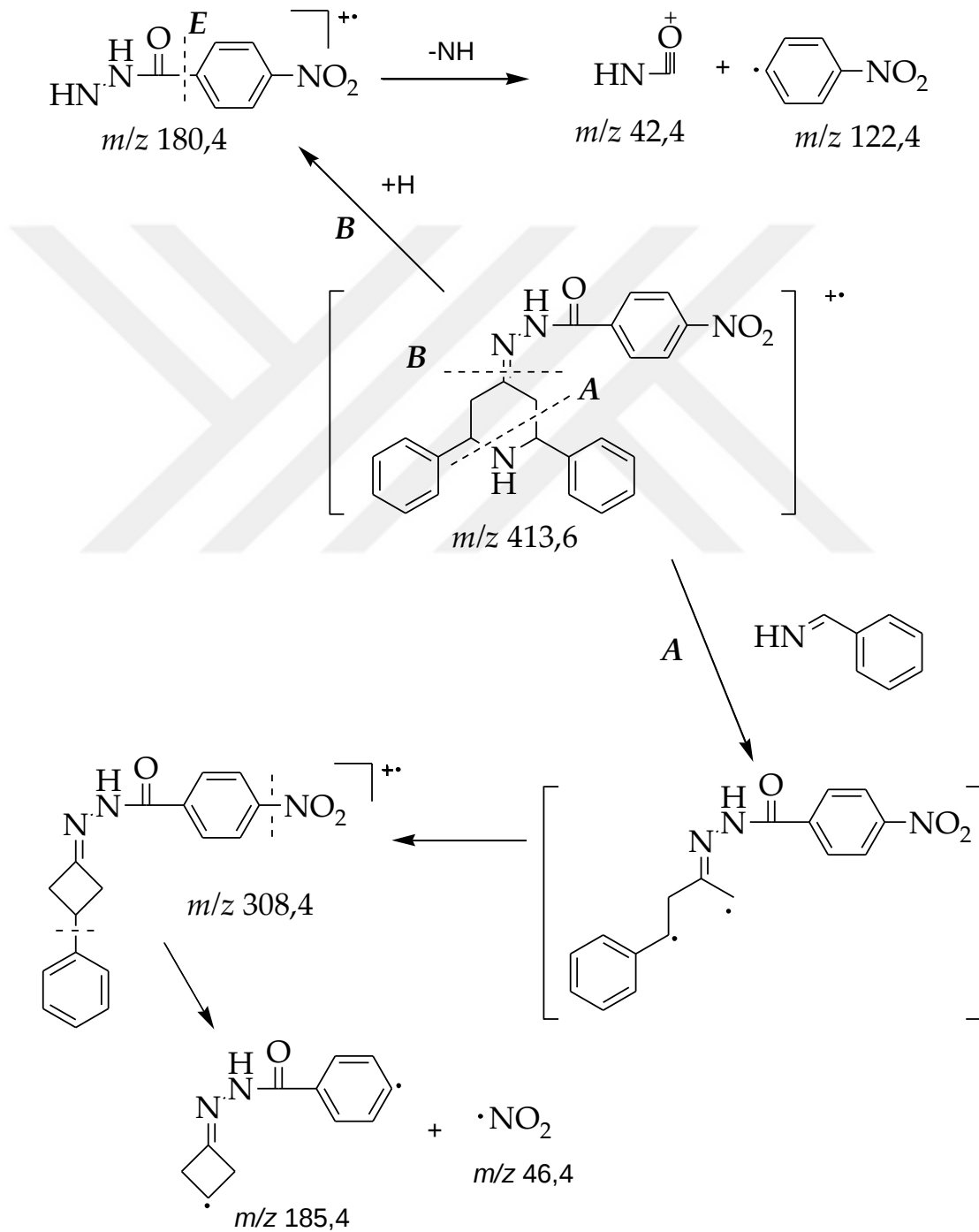
Şekil 5. 49 Bileşiklerin parçalanma yolları

Parçalanmalara örnek olarak bileşik 1'in öngörülen parçalanma yolu Şekil 5.50'de verilmiştir. Molekülün piperidin halkalarına özgü parçalanma yollarından biri olan *A* parçalanması sonucu spektrumda m/z 189.4 piki gözlenmiştir; *D* parçalanma yolu sonucu m/z 203.4 piki ve bu parçalanma ürününün radikal olarak fenil ve CH_2 'leri atması sonucu m/z 175.2 ve m/z 125.4 parçalanma ürünleri gözlenmiştir. Bu bileşiğe özgü bir parçalanma yolu olan *C* parçalanması sonucu spektrumda m/z 143.0 piki gözlenirken; *B* parçalanması sonucu m/z 169.4 elde edilmiş; bu ürünün de parçalanması sonucu m/z 139.0 ve m/z 111.4 pikleri gözlenmiştir.



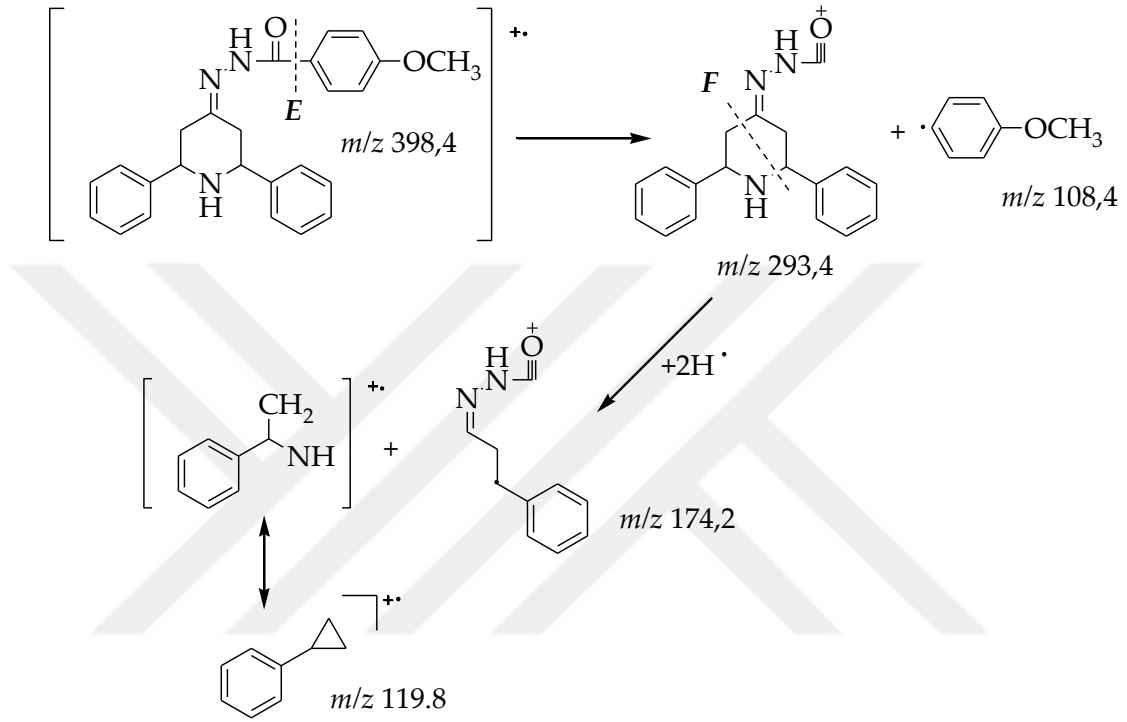
Şekil 5. 50 Bileşik 1'in öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri

Aynı şekilde bileşik 16'nın kütle spektrumlarında da *A* ve *B* parçalanma yolları sonucu sırasıyla m/z 308,4 ve m/z 180,4 pikleri gözlenmiştir (Şekil 5.51). Daha sonra da bu ürünlerin de parçalanması sonucu sırasıyla m/z 185,4, m/z 46,4, ile m/z 122,4, m/z 42,4 parçalanma ürünleri tespit edilmiştir.



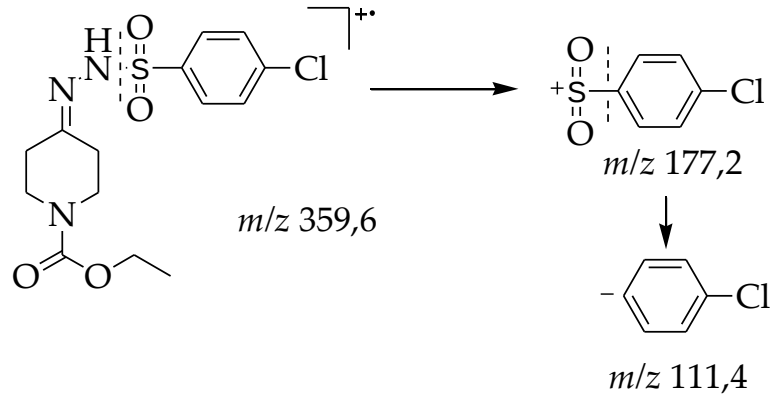
Şekil 5. 51 Bileşik 16'nın öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri

Bileşik 13'ün spektrumunda ise, moleküler iyon pikinin *E* parçalanma yolu ile parçalanmasıyla m/z 293,4 piki; sonra bu ürünün *F* parçalanma yolu ile parçalanması sonucunda m/z 174,2, m/z 119,8 pikleri gözlenmiştir (Şekil 5.52).



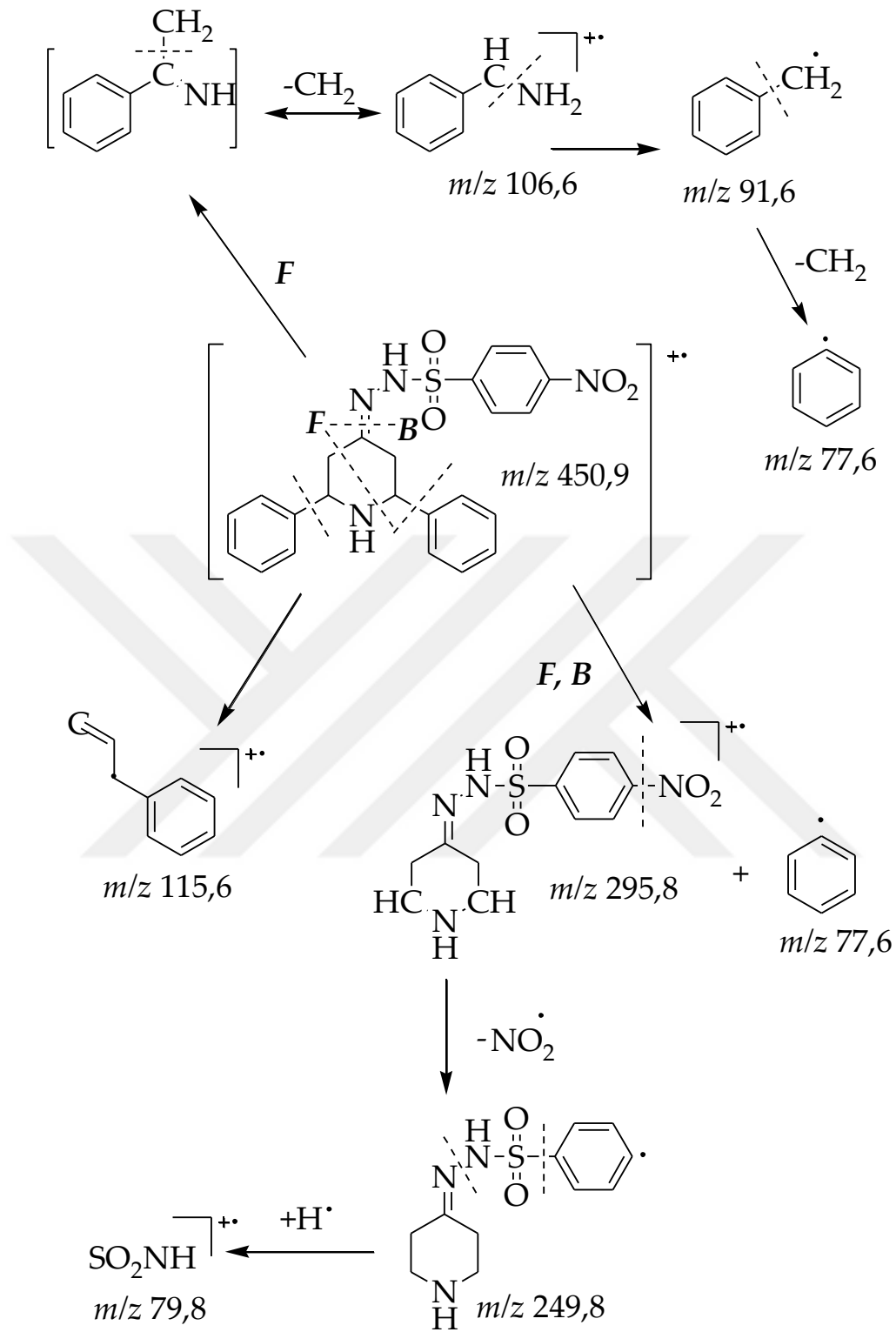
Şekil 5. 52 Bileşik 13' ün öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri

Sülfonil hidrazonlarda ise benzoil hidrazonlarda gözlenen parçalanma yollarının benzerleriyle karşılaşılmıştır. Bileşik 21'in spektrumu incelendiğinde S-N bağının parçalanması sonucu m/z 177,2; daha sonra da SO_2 'nin molekülden atılması sonucu m/z 111,4 pikinin elde edildiği tespit edilmiştir (Şekil 5.53).



Şekil 5. 53 Bileşik **21**'in öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri

Bileşik **36**'nın spektrumu incelendiğinde bileşiğin *F* ve *B* parçalanma yolu üzerinden parçalandığı, $m/z\ 115.6$ ve $m/z\ 106.6$ piklerini verdiği; bunlarında parçalanması sonucu $m/z\ 91.6$ ve $m/z\ 77.6$ piklerinin gözlendiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda moleküler iyon pikinin piperidin üzerindeki fenil halkalarını atması sonucu oluşan $m/z\ 295.8$ parçasının NO_2 atması sonucu $m/z\ 249.8$ parçası elde edilmiş; onun da parçalanıp $m/z\ \text{SO}_2\text{NH}$ ve $m/z\ 79.8$ pikini verdiği tespit edilmiştir (Şekil 5.54).

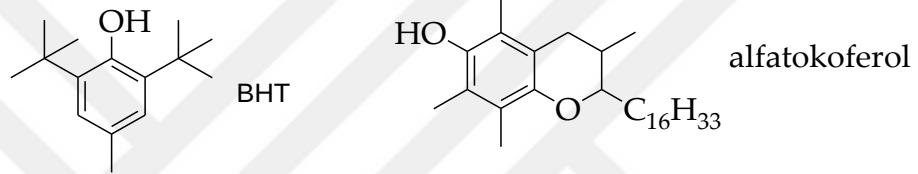


Şekil 5. 54 Bileşik 36'nın öngörülen parçalanma yolları ve parçalanma ürünleri

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, β -karoten-linoleik asit testi, DPPH serbest radikal giderim yöntemi, ABTS katyon radikal giderim yöntemi ve CUPRAC yöntemi olmak üzere dört farklı yöntem ile tespit edilmiştir (Tablo 5.16). α -tokoferol ve bütillenmiş hidroksi toluene (BHT) referans bileşik olarak kullanılmıştır (Şekil 5.55).



Şekil 5. 55 Antioksidan aktivite pozitif standartları

Benzoil hidrazonlara bakıldığında β -karoten-linoleik asit testine göre bileşiklerin çok aktif olmadıkları ancak bileşik 7 ve 17 en yüksek lipid peroksidasyon inhibitör aktivitesi gösterirken bileşik 5, 6, 10, 11, 13, 16, ve 18'in de 50 μ M'ın altında IC₅₀ değerleri elde edilmiştir. DPPH serbest radikal giderim aktivite testinde bütün bileşiklerin IC₅₀ değerleri 100 μ M dan düşük çıkarken 5, 6, 10, 14 ve 17 bileşikleri BHT standardına göre daha aktif çıkmışlardır. ABTS testine göre bileşik 6 ve 17 en iyi IC₅₀ değerlerini gösterirken bileşik 7, 10, 15, 16 dışındaki bileşikler 100 μ M altında IC₅₀ değerleri göstermişlerdir. Buna rağmen bu test için standartlardan daha iyi aktivite gösteren bir bileşik tespit edilememiştir.

Tablo 5. 16 Bileşiklerin (1–36) antioksidan aktivite değerleri

Bileşik	R	β -karoten/linoleik Asit Testi IC ₅₀ (μM) ^a	DPPH [•] Testi IC ₅₀ (μM) ^a	ABTS ^{•+} Testi IC ₅₀ (μM) ^a	CUPRAC Testi A _{0.50} (μM) ^a
1	4-Cl	72.27±1.95	58.95±0.24	63.87±1.64	23.52±0.08
2	4-F	65.55±0.95	74.83±0.46	39.21±0.71	4.16±0.04
3	4-OCH ₃	-	85.41±0.41	38.27±1.05	36.94±0.00
4	4-CH ₃	52.54±0.53	75.50±0.21	28.08±1.40	11.11±0.02
5	4-CF ₃	49.33±0.70	33.84±0.48	23.50±1.60	51.38±0.09
6	4-NO ₂	40.24±1.09	51.70±1.39	10.86±1.80	13.32±0.02
7	2,4- NO ₂	27.83±0.95	59.95±0.20	117.16±0.55	83.13±0.01
8	2-F-4-CF ₃	77.44±0.78	86.01±0.15	59.45±1.02	27.27±0.01
9	4-F-2-CF ₃	68.23±0.72	86.81±0.20	41.85±0.39	25.63±0.02
10	H	41.85±0.11	41.99±0.32	238.01±1.06	45.42±0.00
11	4-Cl	43.56±0.23	96.71±0.28	67.87±1.90	49.76±0.01
12	4-F	56.61±0.80	66.04±0.08	83.67±0.41	59.57±0.04
13	4-OCH ₃	34.46±0.65	75.81±0.18	27.92±0.73	77.73±0.01
14	4-CH ₃	69.03±0.69	53.29±0.57	64.14±1.78	50.59±0.01
15	4-CF ₃	55.28±0.95	64.95±0.19	152.81±1.33	92.13±0.00
16	4-NO ₂	45.16±1.10	88.14±0.56	169.60±0.51	17.83±0.13
17	2,4- NO ₂	28.15±1.26	19.99±1.03	19.25±1.70	29.20±0.02
18	2-F-4-CF ₃	41.08±0.39	70.17±0.65	63.48±2.24	85.18±0.03
19	4-F-2-CF ₃	114.87±0.51	88.28±0.16	88.48±1.64	88.20±0.01
20	Br	-	75.76±0.34	104.37±0.97	36.01±0.03
21	Cl	-	57.88±0.81	55.31±1.17	30.93±0.03
22	F	-	57.20±0.37	93.66±1.72	23.49±0.01
23	OCH ₃	62.71±0.70	52.23±0.39	55.19±1.90	17.72±0.03
24	OCF ₃	85.62±1.80	63.92±0.44	70.40±2.46	83.11±0.02
25	CH ₃	-	78.99±0.33	59.41±1.42	19.95±0.05
26	CF ₃	89.55±0.57	69.30±1.60	71.59±1.22	87.82±0.01
27	NO ₂	79.10±0.70	35.17±0.30	36.88±0.61	34.63±0.02
28	H	-	73.56±0.65	7.26±0.47	29.95±0.02
29	Br	51.52±0.91	30.56±0.03	24.64±1.18	41.93±0.02
30	Cl	-	92.00±0.49	11.06±0.86	22.46±0.01
31	F	-	38.38±0.88	39.86±0.79	30.11±0.01
32	OCH ₃	94.60±0.12	70.19±0.61	75.40±2.58	52.41±0.01
33	OCF ₃	-	34.99±0.61	45.66±1.10	37.12±0.01
34	CH ₃	-	37.56±0.39	35.23±1.84	17.89±0.03
35	CF ₃	-	31.35±1.07	40.92±1.24	44.82±0.02
36	NO ₂	93.81±1.15	52.45±0.33	10.91±0.68	57.42±0.05
BHT ^b		2.34 ± 0.09	54.97±0.99	2.91±0.55	3.80±0.02
α-Tokoferol ^b		4.50 ± 0.09	12.26±0.07	4.87±0.45	40.48±1.87

^aAktivite değerleri 3 paralel ölçümün ortalaması olup, standart sapma hatası olarak verilmektedir ($p<0.05$).

^bAntioksidan aktivite pozitif standartlarıdır.

CUPRAC testine göre bileşik 2 sentezlenen tüm bileşiklerden en iyi aktiviteye sahip olan türev olarak saptanmıştır. Bu elde edilen $A_{0.50}$ değeri α -tokoferole göre daha iyi BHT'ye ise çok yakın olarak bulunmuştur. Bileşik 4, 6, 16, 1, 9, 8, 17 ve 3 ise sırasıyla α -tokoferole göre daha iyi aktivite sergilemişlerdir. Diğer bileşikler ise 100 μ M'ın altında IC_{50} değerleri göstermişlerdir.

Sülfonil hidrazonlara bakıldığında ise; β -karoten-linoleik asit testine göre yine belirli aktivite sergilemeyen bileşiklerden bileşik 29 en yüksek aktiviteyi gösterirken onu bileşik 23, 27, 24, 26, 36 ve 32 sırasıyla takip etmektedir. Bunun yanında bileşiklerin DPPH serbest radikal giderim aktivite sonuçları incelendiğinde bütün bileşiklerin DPPH radikalini iyi bir şekilde inhibe edebildiği görülmüştür. Bütün bileşiklerin IC_{50} değerleri yine 100 μ M dan daha az olarak hesaplanmış ve 23, 27, 29, 31, 33, 34, 35 ve 36 bileşiklerinin BHT standardına göre daha aktif olduğu bulunmuştur. ABTS katyon radikal giderim aktivitesi yöntemine göre ise; 28, 36 ve 30 bileşiklerinin tüm seri içerisinde sırasıyla en yüksek aktivite gösterdiği standartla yarışabildiğinden dolayı ABTS katyon radikalini giderdikleri görülmüştür. CUPRAC testinde de yine sentezlenen birçok sülfonil hidrazonun güzel aktivite sergiledikleri belirlenmiştir. Bileşik 24, 26, 32, 35 ve 36 dışındaki bileşiklerin CUPRAC testinde α -tokoferole göre daha aktif bulunduğu görülmüştür.

Bu 36 adet bileşik sentezlenirken moleküller yapı aktivite ilişkisini tartışmak amaçlı tasarlanmıştır. Sülfonil ve benzoil gruplarının etkisi, piperidin halkasına bağlı fenil gruplarının etkisi, elektron çeken ve veren grupların aktiviteye etkisini incelemek için farklı bileşikler tasarlanmıştır. Bazı aktivite sonuçları bu karşılaştırmaları yapmamıza imkan vermemiştir ancak bazı konularda da çıkarımlar yapılabilmektedir. β -karoten-linoleik asit testine göre benzoil hidrazonlar genel olarak sülfonil hidrazonlara göre daha

aktif bulunmuşlardır. NO₂ sübstitüentinin her iki grupta da iyi olduğu hatta benzene bağlı NO₂ sayısı 2 olunca (bileşik 7 ve 17) en iyi aktivite değerlerine ulaşıldığı belirlenmiştir. Bileşiklerin geneline bakıldığında benzene *para* konumunda elektron çeken bir grup bağlı olduğunda nispeten daha iyi aktivitelerle karşılaşmıştır. DPPH serbest radikal giderim aktivite sonuçları incelendiğinde bütün bileşiklerin DPPH radikalini iyi bir şekilde inhibe edebildiği görülmüştür. Bu testte BHT referans standardına göre daha aktif bulunan bileşiklerin (5, 6, 10, 14, 17, 23, 27, 29, 31, 33, 34, 35, 36) çoğunun (10, 14, 17, 29, 31, 33, 34, 35, 36) difenilsübstitüe piperidin halkası taşıdığı; ayrıca BHT'ye göre aktif olan bu bileşiklerden *para* metil sübstitüe olan 14 ve 34 dışındaki bileşiklerin elektron çeken sübstitüente sahip olduğu belirlenmiştir. ABTS testi incelendiğinde benzoil hidrazon serisinde fenil içermeyen piperidin halkası taşıyan bileşikler daha aktif bulunurken, sülfonil hidrazonlarda tam tersi difenil sübstitüe piperidin halkası taşıyan bileşikler çok daha aktif bulunmuşlardır. CUPRAC testinde ise α -tokoferolden daha aktif çıkan bileşiklerin çoğunun fenil halkası içermeyen piperidin halkaları olduğu gözlenmiştir.

5.3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antikolinesteraz Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Maddelerin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibisyonları incelenmiştir (Tablo 5.17). Galantamin referans bileşik olarak kullanılmıştır. Bileşiklerin büyük çoğunluğunun bütirilkolinesteraz inhibitör özelliğinin asetilkolinesteraz inhibitör özelliğine göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Aynı sübstitüente sahip ama piperidin halkasında difenil halkası taşıyan bileşiklerin nispeten daha iyi aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Bileşik 11 dışındaki bütün bileşiklerin aktiviteleri referans standarda göre düşük bulunmuştur.

Tablo 5. 17 Bileşiklerin (1–36) kolinesteraz aktivite değerleri

Bileşik	Antikolinesteraz Testi		Bileşik	Antikolinesteraz Testi	
	AChE Testi IC ₅₀ (μM) ^a	BChE Testi IC ₅₀ (μM) ^a		AChE Testi IC ₅₀ (μM) ^a	BChE Testi IC ₅₀ (μM) ^a
1	81.76±0.63	69.49±1.11	20	104.44±0.56	94.03±0.64
2	128.18±0.66	113.44±0.74	21	119.23±0.34	89.05±1.09
3	100.60±0.08	82.23±1.47	22	137.43±0.36	99.31±1.06
4	94.82±0.42	76.93±0.87	23	109.39±0.8	136.38±0.97
5	135.60±0.46	91.59±0.93	24	130.82±0.36	116.42±1.62
6	125.34±0.27	155.57±0.41	25	119.69±1.52	119.06±0.84
7	102.04±0.47	103.15±1.93	26	134.52±0.09	112.14±0.60
8	122.54±0.23	95.06±1.56	27	101.53±0.58	80.63±1.67
9	124.43±0.44	99.61±0.35	28	139.89±0.58	90.75±1.06
10	99.74±0.30	65.96±1.42	29	108.24±0.38	120.72±0.57
11	41.19±0.40	35.30±1.11	30	80.32±0.69	112.15±0.44
12	91.06±0.70	72.81±0.39	31	91.72±0.42	83.94±0.98
13	92.23±0.02	110.07±1.02	32	97.79±0.05	83.42±0.97
14	74.94±0.20	50.10±1.76	33	102.02±0.36	82.85±0.59
15	84.38±0.30	99.14±1.34	34	96.93±0.16	76.39±0.74
16	63.93±0.17	86.82±1.62	35	125.83±0.05	93.52±1.32
17	70.64±1.02	93.90±1.77	36	142.46±0.17	124.68±1.20
18	90.06±1.42	117.29±0.78	Galantamin ^b	4.48±0.78	46.03±0.14
19	49.54±1.87	52.38±1.40			

^aAktivite değerleri 3 paralel ölçümün ortalaması olup, standart sapma hatası olarak verilmektedir ($p<0.05$).

^bAntioksidan aktivite pozitif standartlarıdır.

Benzoil hidrazonlardan bileşik 11 (IC₅₀: 35.30±1.11 μM)'in galantamine (IC₅₀: 46.03±0.14 μM) göre butirilkolinesterazı daha iyi inhibe ettiği; AChE testinde ise referansa (IC₅₀: 4.48±0.78 μM) göre düşük aktiviteye (IC₅₀: 41.19±0.40 μM) sahip olmasına rağmen diğer bileşikler arasında en iyi aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bileşik 14 (IC₅₀: 50.10±1.76μM), 19 (IC₅₀: 52.38±1.40 μM), 10 (IC₅₀: 65.96±1.42 μM), ve 1 (IC₅₀: 69.49±1.11 μM) in ise sırasıyla standartla butirilkolinesterazı inhibe etmekte referans bileşik ile yarışabildiği belirlenmiştir. BChE testinde IC₅₀ değerlerinin 100μM'ın altında olması sebebiyle bileşik 3, 4, 5, 8, 9, 12, 15, 16 ve 17'nin de dikkate değer aktivite özelliği taşıdığı belirlenmiştir. AChE testinde ise bileşik 11 ve 19 için

50 μM 'ın altında; bileşik **1, 4, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19** için de 100 μM 'ın altında IC_{50} değerine sahip olduğu belirlenmiştir.

Sülfonil hidrazonlarda 100 μM 'dan düşük IC_{50} değere sahip olması nedeniyle bileşik **30, 31, 34** ve **32** nin AChE'a karşı iyi aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. BChE' a karşı para pozisyonunda metil ve nitro gruplarını taşıyan bileşik **36** ve **27**'nin de en iyi aktiviteye sahip olduğu belirlenirken bileşik **20–22, 27, 28, 31–35**'in de iyi BChE inhibitör özelliği gösterdiği belirlenmiştir.



SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez kapsamında sentezlenen hidrazonların başlangıç maddelerinden 2,6-difenilpiperidin-4-on bileşiğinin sentezi klasik yöntemlerle yapıldığında %20 verim elde edilirken; 2:5,5:1 oranlarında benzaldehit: aseton: amonyum asetat kullanılıp bu çalışmaya özgü olarak L-prolin katalizörü kullanıldığında %75 verimle elde edilmiştir. Benzoil ve benzen sülfonil hidrazitler etil 4-okso piperidin-1-karboksilat ve 2,6-difenil piperidin-4-on bileşikleriyle kondanse edilerek hidrazonlar elde edilmiştir. Hidrazonların sentezi mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak klasik yöntemlere göre daha yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Yapı aktivite ilişkisini tartışmak amaçlı tasarlanan; sülfonil ve benzoil gruplarının etkisi, piperidin halkasına bağlı fenil gruplarının etkisi, elektron çeken ve veren grupların aktiviteye etkisi incelenmek üzere farklı sübstitüentler kullanılarak 36 adet bileşik sentezlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda bileşiklerin başarılı bir şekilde sentezlendiği tespit edilirken NMR spektrumlarının yorumu sonucunda da piperidin halkasının sandalye formunda olduğu ve hidrazon grubunun piperidin halkasının bir tarafına doğru kıvrıldığı tespit edilmiştir. Başarılı bir şekilde karakterize edilen bu bileşiklerin antioksidan kapasiteleri ve antikolinesteraz aktiviteleri tespit edilmiştir. β -karoten-linoleik asit testine göre genellikle benzoil hidrazonların sülfonil hidrazonlara göre daha aktif oldukları belirlenmiştir. Bileşiklerin geneline bakıldığında benzene *para* konumunda elektron çeken bir grup bağlı olduğunda nispeten daha iyi aktivitelerle karşılaşılmıştır. NO₂ sübstitüentinin her iki grupta da iyi olduğu hatta benzene bağlı NO₂ sayısı 2 olduğunda (bileşik 7 ve 17) en iyi aktivite

değerlerine ulaşıldığı belirlenmiştir. DPPH serbest radikal giderim aktivite sonuçları incelendiğinde bütün bileşiklerin DPPH radikalini iyi bir şekilde inhibe edebildiği görülmüştür. Bu testte BHT referans standardına göre daha aktif bulunan bileşiklerin (5, 6, 10, 14, 17, 23, 27, 29, 31, 33, 34, 35, 36) çoğunun (10, 14, 17, 29, 31, 33, 34, 35, 36) difenilsübstitüe piperidin halkası taşıdığı; ayrıca BHT ye göre aktif olan bu bileşiklerden para metil sübstitüe olan 14 ve 34 dışındaki bileşiklerin elektron çeken sübstitüente sahip olduğu belirlenmiştir. ABTS testi incelendiğinde benzoil hidrazon serisinde fenil içermeyen piperidin halkası taşıyan bileşikler daha aktif bulunurken, sülfonil hidrazonlarda tam tersi difenil sübstitüe piperidin halkası taşıyan bileşikler çok daha aktif bulunmuşlardır. CUPRAC testinde ise α - tokoferolden daha aktif çıkan bileşiklerin çoğunun fenil halkası içermeyen piperidin halkaları olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibisyonları da incelenmiştir ve galantamin referans bileşik olarak kullanılmıştır. Bileşiklerin büyük çoğunluğunun bütirilkolinesteraz inhibitör özelliğinin asetilkolinesteraz inhibitör özelliğine göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Aynı sübstitüente sahip ama piperidin halkasında difenil halkası taşıyan bileşiklerin nispeten daha iyi aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Bileşik 11 dışındaki bütün bileşiklerin aktiviteleri referans standarda göre düşük bulunmuştur.

Bu tezin çıktılarını içeren makalemizde de belirtildiği üzere bileşiklerin antikanser aktivitesi incelenmiştir [7]. Bileşiklerin A549 akciğer kanser hücreleri üzerinde çok etkili olmamalarına rağmen normal hücrelere zarar vermedikleri görülmüştür. Bu sonuç bileşiklerin nonsitotoksik özellikleri sayesinde ilaç olarak değerlendirilebileceklerinin mesajını vermektedir. Gelecek çalışmalarda aktivitesi yüksek olan bileşiklerle ilaç

etken maddesi geliştirmenin bir sonraki basamağına geçilebilecektir; bu konuda araştırma yapacak bilim adamlarına yol gösterici olacaktır.



KAYNAKLAR

- [1] Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., Karagiannidou, M. (2016). World Alzheimer Report 2016, Improving healthcare for people living with dementia coverage, quality and costs now and in the future, Alzheimer's Disease International, London.
- [2] Wojtunik-Kulesza, K.A., Oniszczyk, A., Oniszczyk, T., Waksmundzka-Hajnos, M. (2016). The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's Disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. **78**, 39-49.
- [3] Michaelis, M.L. (2003). Drugs targeting Alzheimer's disease: some things old and some things new. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **304**, 897-904.
- [4] Siedlak, S.L., Casadesus, G., Webber, K.M., Pappolla, M.A., Atwood, C.S., Smith, M.A., Perry, G. (2009). Chronic antioxidant therapy reduces oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radical Research*. **43**, 156-164.
- [5] Sultana, R., Perluigi, M., Butterfield, D.A. (2009). Oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment and animal models of AD: role of Abeta in pathogenesis. *Acta Neuropathologica*. **118**, 131-150.
- [6] Tel, G., Öztürk, M., Duru, M.E., Doğan, B., Harmandar, M. (2013). Fatty Acid Composition, Antioxidant, Anticholinesterase and Tyrosinase Inhibitory Activities of Four *Serratula* Species from Anatolia. *Records of Natural Products*. **7**, 86-95.
- [7] Karaman, N., Sıcak, Y., Taşkın-Tok, T., Öztürk, M., Karaküçük-İyidoğan, A., Dikmen, M., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Oruç-Emre, E.E. (2016). New piperidine-hydrazone derivatives: Synthesis, biological evaluations and molecular docking studies as AChE and BChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **124**, 270-283.
- [8] MacLeod, R., Hillert, E.K., T., C.R., S., B.G. (2015). The role and therapeutic targeting of α -, β - and γ -secretase in Alzheimer's disease. *Future Science*. **1**.
- [9] Lloret, A., Fuchsberger, T., Giraldo, E., Vina, J. (2015). Molecular mechanisms linking amyloid beta toxicity and Tau hyperphosphorylation in Alzheimers disease. *Free Radical Biology and Medicine*. **83**, 186-191.

- [10] Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M.M.B., de Strooper, B., Frisoni, G.B., Salloway, S., Van der Flier, W.M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*. **388**, 505-517.
- [11] Liu, C.C., Kanekiyo, T., Xu, H., Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*. **9**, 106-118.
- [12] Vassar, R. (2014). BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. **6**, 89.
- [13] Lu, J.M., Lin, P.H., Yao, Q., Chen, C. (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. **14**, 840-860.
- [14] Rao, R.J.R., Bhujanga Rao, A.K.S., Murthy, Y.L.N. (2007). Efficient and Industrially Viable Synthesis of Donepezil. *Synthetic Communications*. **37**, 2847-2853.
- [15] Jann M. W., Pharm.D. (2000). Rivastigmine, a New-Generation Cholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmacotherapy*. **20**, 1-12.
- [16] Prinz, M., Parlar, S., Bayraktar, G., Alptuzun, V., Erciyas, E., Fallarero, A., Karlsson, D., Vuorela, P., Burek, M., Forster, C., Turunc, E., Armagan, G., Yalcin, A., Schiller, C., Leuner, K., Krug, M., Sottriffer, C.A., Holzgrabe, U. (2013). 1,4-Substituted 4-(1H)-pyridylene-hydrazone-type inhibitors of AChE, BuChE, and amyloid-beta aggregation crossing the blood-brain barrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **49**, 603-613.
- [17] Kia, Y., Osman, H., Kumar, R.S., Murugaiyah, V., Basiri, A., Perumal, S., Razak, I.A. (2013). A facile chemo-, regio- and stereoselective synthesis and cholinesterase inhibitory activity of spirooxindole-pyrrolizine-piperidine hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **23**, 2979-2983.
- [18] Close, J., Heidebrecht, R., Jr., Hendrix, J., Li, C., Munoz, B., Surdi, L., Kattar, S., Tempest, P., Moses, P., Geng, X., Hughes, B., Smotrov, N., Moxham, C., Chapnick, J., Kariv, I., Nikov, G., Burke, J.E., Deshmukh, S., Jeliazkova-Mecheva, V., Leach, J.K., Diaz, D., Xu, L., Yang, Z., Kwei, G., Moy, L., Shah, S., Tanga, F., Kenefic, C., Savage, D., Shearman, M., Ball, R.G., McNevin, M.J., Markarewicz, A., Miller, T. (2012). Lead optimization of 4,4-biaryl piperidine amides as gamma-secretase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **22**, 3203-3207.
- [19] Girisha, H.R., Narendra Sharath Chandra, J.N., Boppana, S., Malviya, M., Sadashiva, C.T., Rangappa, K.S. (2009). Active site directed docking studies: synthesis and pharmacological evaluation of cis-2,6-dimethyl

- piperidine sulfonamides as inhibitors of acetylcholinesterase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 4057-4062.
- [20] Pissarnitski, D.A., Asberom, T., Bara, T.A., Buevich, A.V., Clader, J.W., Greenlee, W.J., Guzik, H.S., Josien, H.B., Li, W., McEwan, M., McKittrick, B.A., Nechuta, T.L., Parker, E.M., Sinning, L., Smith, E.M., Song, L., Vaccaro, H.A., Voigt, J.H., Zhang, L., Zhang, Q., Zhao, Z. (2007). 2,6-Disubstituted N-arylsulfonyl piperidines as gamma-secretase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **17**, 57-62.
- [21] Li, H., Asberom, T., Bara, T.A., Clader, J.W., Greenlee, W.J., Josien, H.B., McBriar, M.D., Nomeir, A., Pissarnitski, D.A., Rajagopalan, M., Xu, R., Zhao, Z., Song, L., Zhang, L. (2007). Discovery of 2,4,6-trisubstituted N-arylsulfonyl piperidines as gamma-secretase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **17**, 6290-6294.
- [22] Kwon, Y.E., Park, J.Y., No, K.T., Shin, J.H., Lee, S.K., Eun, J.S., Yang, J.H., Shin, T.Y., Kim, D.K., Chae, B.S., Leem, J.Y., Kim, K.H. (2007). Synthesis, in vitro assay, and molecular modeling of new piperidine derivatives having dual inhibitory potency against acetylcholinesterase and Abeta1-42 aggregation for Alzheimer's disease therapeutics. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **15**, 6596-6607.
- [23] Viegas, C., Jr., Bolzani, V.S., Pimentel, L.S., Castro, N.G., Cabral, R.F., Costa, R.S., Floyd, C., Rocha, M.S., Young, M.C., Barreiro, E.J., Fraga, C.A. (2005). New selective acetylcholinesterase inhibitors designed from natural piperidine alkaloids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **13**, 4184-4190.
- [24] Lee, S.Y., Choe, Y.S., Sugimoto, H., Kim, S.E., Hwang, S.H., Lee, K.H., Choi, Y., Lee, J., Kim, B.T. (2000). Synthesis and Biological Evaluation of 1-(4-[18F]Fluorobenzyl)-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl]piperidine for in Vivo Studies of Acetylcholinesterase. *Nuclear Medicine & Biology*. **27**, 741-744.
- [25] Nguyen, T.B., Snyder, S.E., Kilbourn, M.R. (1998). Syntheses of Carbon-11 Labeled Piperidine Esters as Potential in Vivo Substrates for Acetylcholinesterase. *Nuclear Medicine & Biology*. **25**, 761-768.
- [26] Karaman, N., Oruç-Emre, E.E., Sicak, Y., Çatikkaş, B., Karaküçük-İyidoğan, A., Öztürk, M. (2016). Microwave Assisted Synthesis of New Sulfonyl Hydrazones, Screening of Biological Activities and Investigation of Structure-Activity Relationship *Medicinal Chemistry Research*. **25**, 1590-1607.
- [27] Josien, H., Bara, T., Rajagopalan, M., Asberom, T., Clader, J.W., Favreau, L., Greenlee, W.J., Hyde, L.A., Nomeir, A.A., Parker, E.M., Pissarnitski, D.A., Song, L., Wong, G.T., Zhang, L., Zhang, Q., Zhao, Z. (2007). Small

- conformationally restricted piperidine N-arylsulfonamides as orally active gamma-secretase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **17**, 5330-5335.
- [28] Alptuzun, V., Prinz, M., Horr, V., Scheiber, J., Radacki, K., Fallarero, A., Vuorela, P., Engels, B., Braunschweig, H., Erciyas, E., Holzgrabe, U. (2010). Interaction of (benzylidene-hydrazono)-1,4-dihydropyridines with beta-amyloid, acetylcholine, and butyrylcholine esterases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **18**, 2049-2059.
- [29] Catto, M., Aliano, R., Carotti, A., Cellamare, S., Palluotto, F., Purgatorio, R., De Stradis, A., Campagna, F. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of indane-2-arylhydrazinylmethylene-1,3-diones and indol-2-aryldiazenylmethylene-3-ones as beta-amyloid aggregation inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 1359-1366.
- [30] Campagna, F., Catto, M., Purgatorio, R., Altomare, C.D., Carotti, A., De Stradis, A., Palazzo, G. (2011). Synthesis and biophysical evaluation of arylhydrazono-1H-2-indolinones as beta-amyloid aggregation inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **46**, 275-284.
- [31] Secci, D., Bolasco, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Nescatelli, R., Yanez, M. (2012). Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors: (hetero)arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **58**, 405-417.
- [32] Khattab, S.N., Abdel Moneim, S.A., Bekhit, A.A., El Massry, A.M., Hassan, S.Y., El-Faham, A., Ali Ahmed, H.E., Amer, A. (2015). Exploring new selective 3-benzylquinoxaline-based MAO-A inhibitors: design, synthesis, biological evaluation and docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **93**, 308-320.
- [33] Gurer-Orhan, H., Karaaslan, C., Ozcan, S., Firuzi, O., Tavakkoli, M., Saso, L., Suzen, S. (2016). Novel indole-based melatonin analogues: Evaluation of antioxidant activity and protective effect against amyloid beta-induced damage. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **24**, 1658-1664.
- [34] Hage, S., Marinangeli, C., Stanga, S., Octave, J.N., Quetin-Leclercq, J., Kienlen-Campard, P. (2014). Gamma-secretase inhibitor activity of a *Pterocarpus erinaceus* extract. *Neurodegenerative Diseases*. **14**, 39-51.
- [35] Noufou, O., Wamtinga, S.R., André, T., Christine, B., Marius, L., Emmanuelle, H.A., Jean, K., Marie-Geneviève, D., Pierre, G.I. (2012). Pharmacological properties and related constituents of stem bark of *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. **5**, 46-51.

- [36] Parthiban, P., Subalakshmi, V., Balasubramanian, K., Islam, M.N., Choi, J.S., Jeong, Y.T. (2011). Facile synthesis and stereochemical investigation of Mannich base derivatives: evaluation of antioxidant property and antituberculosic potency. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **21**, 2287-2296.
- [37] Prashanth, M.K., Revanasiddappa, H.D., Rai, K.M.L., Veeresh, B. (2012). Synthesis, characterization, antidepressant and antioxidant activity of novel piperamides bearing piperidine and piperazine analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **22**, 7065-7070.
- [38] Kim, J.H., Shyam, P.K., Kim, M.J., Lee, H.-J., Lee, J.T., Jang, H.-Y. (2016). Enantioselective synthesis and antioxidant activity of 3,4,5-substituted piperidine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **26** 3119-3121.
- [39] Sathyadevi, P., Krishnamoorthy, P., Alagesan, M., Thanigaimani, K., Thomas Muthiah, P., Dharmaraj, N. (2012). Synthesis, crystal structure, electrochemistry and studies on protein binding, antioxidant and biocidal activities of Ni(II) and Co(II) hydrazone complexes. *Polyhedron*. **31** 294-306.
- [40] Kareem, H.S., Ariffin, A., Nordin, N., Heidelberg, T., Abdul-Aziz, A., Kong, K.W., Yehye, W.A. (2015). Correlation of antioxidant activities with theoretical studies for new hydrazone compounds bearing a 3,4,5-trimethoxy benzyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **103**, 497-505.
- [41] Vanucci-Bacque, C., Camare, C., Carayon, C., Bernis, C., Baltas, M., Nègre-Salvayre, A., Bedos-Belval, F. (2016). Synthesis and evaluation of antioxidant phenolic diaryl hydrazones as potent antiangiogenic agents in atherosclerosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **24** 3571-3578.
- [42] Murtaza, S., Shamim, S., Kousar, N., Tahir, M.N., Sirajuddin, M., Rana, U.A. (2016). Synthesis, biological investigation, calf thymus DNA binding and docking studies of the sulfonyl hydrazides and their derivatives. *Journal of Molecular Structure*. **1107**, 99-108.
- [43] Ligneau, X., Perrin, D., Landais, L., Camelin, J.C., Calmels, T.P., Berrebi-Bertrand, I., Lecomte, J.M., Parmentier, R., Anaclet, C., Lin, J.S., Bertaina-Anglade, V., la Rochelle, C.D., d'Aniello, F., Rouleau, A., Gbahou, F., Arrang, J.M., Ganellin, C.R., Stark, H., Schunack, W., Schwartz, J.C. (2007). BF2.649 [1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride], a nonimidazole inverse agonist/antagonist at the human histamine H3 receptor: Preclinical pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **320**, 365-375.
- [44] Meier, G., Apelt, J., Reichert, U., Graßmann, S., Ligneau, X., Elz, S., Leurquin, F., Ganellin, C.R., Schwartz, J.-C., Schunack, W., Stark, H.

- (2001). Influence of imidazole replacement in different structural classes of histamine H₃ -receptor antagonists. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **13**, 249-259.
- [45] Lazewska, D., Ligneau, X., Schwartz, J.C., Schunack, W., Stark, H., Kiec-Kononowicz, K. (2006). Ether derivatives of 3-piperidinopropan-1-ol as non-imidazole histamine H₃ receptor antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **14**, 3522-3529.
- [46] Lazewska, D., Kuder, K., Ligneau, X., Schwartz, J.C., Schunack, W., Stark, H., Kiec-Kononowicz, K. (2008). Piperidine variations in search for non-imidazole histamine H(3) receptor ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **16**, 8729-8736.
- [47] Petrenko-Kritschenko, P., Zoneff, N. (1906). Ueber die Condensation von Aceton-dicarbonssäureestern mit Benzaldehyd unter Anwendung von Ammoniak. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **39**, 1358-1361.
- [48] Noller, C.R., Baliah, V. (1948). The Preparation of Some Piperidine Derivatives by the Mannich Reaction. *Journal of the American Chemical Society*. **70**, 3853-3855.
- [49] Manimekalai, A., Selvaraju, K., Maruthavanan, T. (2007). Conformational studies of some N-acyl-t(3)-isopropyl-r(2),c(6)-bis-(2'-furyl)piperidin-4-ones. *Indian Journal of Chemistry*. **46B**, 160-169.
- [50] A Manimekalai, J Jayabharathi, & V.M.P., Prabha, N. (2007). Synthesis and spectral studies of some heteroarylpiperidin-4-ones and their derivatives. *Indian Journal of Chemistry*. **46B**, 681-689.
- [51] Garcia, A.-B., Valdés, C., Cabal, M.a.-P. (2004). An imino-Diels–Alder route to meso-2,6-disubstituted-4-piperidones. *Tetrahedron Letters*. **45**, 4357-4360.
- [52] Hemalatha, T., Imran, P.K., Gnanamani, A., Nagarajan, S. (2008). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some N-nitroso-2,6-diarylpiperidin-4-one semicarbazones and QSAR analysis. *Nitric Oxide*. **19**, 303-311.
- [53] Rani, M., Parthiban, P., Ramachandran, R., Kabilan, S. (2011). Design and synthesis of novel piperazine unit condensed 2,6-diarylpiperidin-4-one derivatives as antituberculosis and antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*. **21**, 653-662.
- [54] Deekonda, S., Rankin, D., Davis, P., Lai, J., Vanderah, T.W., Porecca, F., Hruby, V.J. (2016). Design synthesis and structure-activity relationship of 5-substituted (tetrahydronaphthalen-2-yl)methyl with N-phenyl-N-(piperidin-2-yl)propionamide derivatives as opioid ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **24**, 85-91.

- [55] Rastogi, S., Rastogi, H. (2010). An efficient synthesis of some substituted piperidin-4-one thiosemicarbazone derivatives as potential anticonvulsant under microwave irradiation. *Indian Journal of Chemistry*. **49B**, 547-553.
- [56] Aridoss, G., Balasubramanian, S., Parthiban, P., Kabilan, S. (2006). Synthesis and in vitro microbiological evaluation of imidazo(4,5-b)pyridinylethoxypiperidones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **41**, 268-275.
- [57] Jayabharathi, J., Manimekalai, A., Consalata Vani, T., Padmavathy, M. (2007). Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of t(3)-benzyl-r(2),c(6)-diarylpiperidin-4-one and its derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **42**, 593-605.
- [58] Jayabharathi, J., Thangamani, A., Padmavathy, M., Krishnakumar, B. (2007). Synthesis and microbial evaluation of novel N(1)-Arylidene-N(2)-t(3)-methyl-r(2), c(6)-diaryl-piperidin-4-one azine derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. **15**, 431-442.
- [59] Jayabharathi, J., Manimekalai, A., Selvaraj, R., Praveena, A. (2007). Synthesis, stereochemistry, and antimicrobial evaluation of t(3)-isopropyl-r(2), c(6)-di-2-furanylpiperidin-4-one and its derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. **15**, 452-462.
- [60] Parthiban, P., Aridoss, G., Rathika, P., Ramkumar, V., Kabilan, S. (2009). Synthesis, stereochemistry and antimicrobial studies of novel oxime ethers of aza/diazabicycles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **19**, 6981-6985.
- [61] Vankadari, S.R., Mandala, D., Pochampalli, J., Tigulla, P., Valeru, A., Thampu, R. (2013). Synthesis, evaluation of antimicrobial activity, and molecular modeling of novel 2-((4-(2H-benzo[d][1,2,3] triazol-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-5-substituted phenyl-1,3,4-oxadiazoles. *Medicinal Chemistry Research*. **22**, 5912-5919.
- [62] Makarov, M.V., Rybalkina, E.Y., Roschenthaler, G.V., Short, K.W., Timofeeva, T.V., Odinets, I.L. (2009). Design, cytotoxic and fluorescent properties of novel N-phosphorylalkyl substituted E,E-3,5-bis(arylidene)piperid-4-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 2135-2144.
- [63] Parthiban, P., Pallela, R., Kim, S.K., Park, D.H., Jeong, Y.T. (2011). Synthesis of polyfunctionalized piperidone oxime ethers and their cytotoxicity on HeLa cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **21**, 6678-6686.
- [64] Katsori, A.M., Chatzopoulou, M., Dimas, K., Kontogiorgis, C., Patsilinos, A., Tringas, T., Hadjipavlou-Litina, D. (2011). Curcumin

- analogues as possible anti-proliferative & anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **46**, 2722-2735.
- [65] Tian, X., Zhang, F.-m., Li, W.-g. (2002). Antitumor and antioxidant activity of spin labeled derivatives of podophyllotoxin (GP-1) and congeners. *Life Sciences*. **70**, 2433-2443.
- [66] Nikolic, K., Filipic, S., Agbaba, D., Stark, H. (2014). Procognitive properties of drugs with single and multitargeting H3 receptor antagonist activities. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. **20**, 613-623.
- [67] Dandu, R.R., Lyons, J.A., Raddatz, R., Huang, Z., Aimone, L.D., Hudkins, R.L. (2012). Synthesis and evaluation of a new series of 1'-cyclobutyl-6-(4-piperidyloxy)spiro[benzopyran-2,4'-piperidine] derivatives as high affinity and selective histamine-3 receptor (H3R) antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **22**, 2151-2153.
- [68] Meza-Avina, M.E., Lingerfelt, M.A., Console-Bram, L.M., Gamage, T.F., Sharir, H., Gettys, K.E., Hurst, D.P., Kotsikorou, E., Shore, D.M., Caron, M.G., Rao, N., Barak, L.S., Abood, M.E., Reggio, P.H., Croatt, M.P. (2016). Design, synthesis, and analysis of antagonists of GPR55: Piperidine-substituted 1,3,4-oxadiazol-2-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **26** 1827-1830.
- [69] Mohareb, R.M., El-Sharkawy, K.A., Hussein, M.M., El-Sehrawi, H.M. (2010). Synthesis of hydrazide-hydrazone derivatives and their evaluation of antidepressant, sedative and analgesic agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. **2**, 185-196.
- [70] Patel, N.B., Shaikh, F.M. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of new 4-thiazolidinone derivatives containing 2-amino-6-methoxybenzothiazole. *Saudi Pharmaceutical Journal*. **18**, 129-136.
- [71] Sridhar, S.K., Saravanana, M., Ramesh, A. (2001). Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **36** 615-625.
- [72] Silva, L.L., Oliveira, K.N.d., Nunes, R.J. (2006). Synthesis and characterization of chloromaleimidobenzenesulfonylhydrazones. *Arkivoc*. **2006**, 124-129.
- [73] Rollas, S., Gulerman, N., Erdeniz, H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Il Farmaco*. **57** 171-174.
- [74] Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Oruç, E., Unsalan, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Rollas, S., Dimoglo, A. (2006). Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **41**, 1253-1261.

- [75] Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Elçin Oruç-Emre, E., Unsalan, S., Rollas, S. (2009). Antituberculosis activity of hydrazones derived from 4-fluorobenzoic acid hydrazide. *Medicinal Chemistry Research*. **18**, 277-286.
- [76] Oliveira, K.N., Chiaradia, L.D., Martins, P.G.A., Mascarello, A., Cordeiro, M.N.S.i., Guido, R.V.C., Andricopulo, A.D.i., Yunes, R.A., Nunes, R.J., Vernalb, J., Terenzi, H. (2011). Sulfonyl-hydrazones of cyclic imides derivatives as potent inhibitors of the Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B (PtpB). *Medicinal Chemical Communications*. **2**, 500-504.
- [77] Aslan H. G. , Ö.S., Karacan N. (2012). The antibacterial activity of some sulfonamides and sulfonyl hydrazones, and 2D-QSAR study of a series of sulfonyl hydrazones. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **98** 329-336.
- [78] Aslan, H.G., Karacan, N. (2013). Aromatic sulfonyl hydrazides and sulfonyl hydrazones: antimicrobial activity and physical properties. *Medicinal Chemistry Research*. **22**, 1330-1338.
- [79] Bala, S., Uppal, G., Kamboj, S., Saini, V., Prasad, D.N. (2013). Design, characterization, computational studies, and pharmacological evaluation of substituted-N'-[(1E)substituted-phenylmethylidene]benzohydrazide analogs. *Medicinal Chemistry Research*. **22**, 2755-2767.
- [80] Makam, P., Kankanala, R., Prakash, A., Kannan, T. (2013). 2-(2-Hydrazinyl)thiazole derivatives: design, synthesis and in vitro antimycobacterial studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **69**, 564-576.
- [81] Backes, G.L., Neumann, D.M., Jursic, B.S. (2014). Synthesis and antifungal activity of substituted salicylaldehyde hydrazones, hydrazides and sulfohydrazides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **22**, 4629-4636.
- [82] Zhang, J.-P., Li, X.-Y., Dong, Y.-W., Qin, Y.-G., Li, X.-L., Song, B.-A., Yang, X.-L. (2017). Synthesis and biological evaluation of 4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxaldehyde benzoyl hydrazone derivatives. *Chinese Chemical Letters*. **28**, 1238-1242.
- [83] Angelova, V.T., Valcheva, V., Vassilev, N.G., Buyukliev, R., Momekov, G., Dimitrov, I., Saso, L., Djukic, M., Shivachev, B. (2017). Antimycobacterial activity of novel hydrazide-hydrazone derivatives with 2H-chromene and coumarin scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **27** 223-227.
- [84] Misra, S., Ghatak, S., Patil, N., Dandawate, P., Ambike, V., Adsule, S., Unni, D., Swamy, K.V., Padhye, S. (2013). Novel dual cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors targeting hyaluronan-CD44v6 pathway and

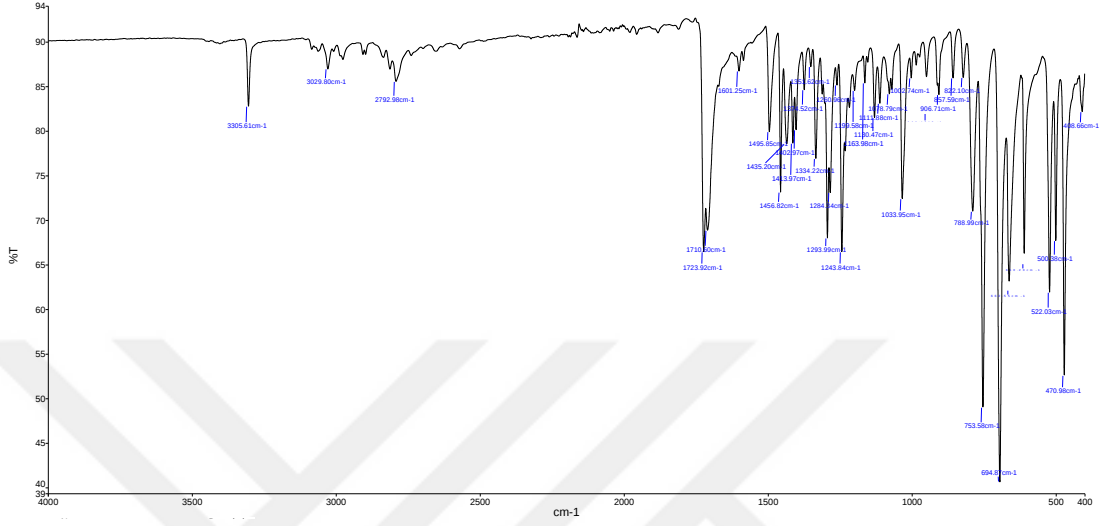
- inducing cytotoxicity in colon cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **21** 2551-2559.
- [85] Qin, M., Wang, T., Xu, B., Ma, Z., Jiang, N., Xie, H., Gong, P., Zhao, Y. (2015). Novel hydrazone moiety-bearing aminopyrimidines as selective inhibitors of epidermal growth factor receptor T790M mutant. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **104**, 115-126.
- [86] Li, Z.-H., Yang, D.-X., Geng, P.-F., Zhang, J., Wei, H.-M., Hu, B., Guo, Q., Zhang, X.-H., Guo, W.-G., Zhao, B., Yu, B., Ma, L.-Y., Liu, H.-M. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives possessing a hydrazone moiety as antiproliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **124** 967-980.
- [87] Taha, M., Shah, S.A.A., Afifi, M., Zulkeflee, M., Sultan, S., Wadood, A., Rahim, F., Ismail, N.H. (2017). Morpholine hydrazone scaffold: Synthesis, anticancer activity and docking studies. *Chinese Chemical Letters*. **28**, 607-611.
- [88] Sondhi, S.M., Dinodia, M., Kumar, A. (2006). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **14**, 4657-4663.
- [89] Salgin-Goksen, U., Gokhan-Kelekci, N., Goktas, O., Koysal, Y., Kilic, E., Isik, S., Aktay, G., Ozalp, M. (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **15**, 5738-5751.
- [90] Gokce, M., Utku, S., Kupeli, E. (2009). Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 3760-3764.
- [91] Ignat, A., Zaharia, V., Mogosan, C., Palibroda, N., Cristea, C., Silaghi-Dumitrescu, L. (2010). Heterocycles 25. Microwave Assisted Synthesis of Some p-Toluenesulfonylhydrazinothiazoles with Analgesic and Antiinflammatory Activity. *Farmacia*. **58**, 290-302.
- [92] Ulloora, S., Shabaraya, R., Ranganathan, R., Adhikari, A.V. (2013). Synthesis, anticonvulsant and anti-inflammatory studies of new 1,4-dihydropyridin-4-yl-phenoxyacetohydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **70**, 341-349.
- [93] Can, O.D., Osmaniye, D., Demir Ozkay, U., Saglik, B.N., Levent, S., Ilgin, S., Baysal, M., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone

- and propargyl side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **131**, 92-106.
- [94] Kummerle, A.E., Schmitt, M., Cardozo, S.V., Lugnier, C., Villa, P., Lopes, A.B., Romeiro, N.C., Justiniano, H., Martins, M.A., Fraga, C.A., Bourguignon, J.J., Barreiro, E.J. (2012). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of N-acylhydrazones and novel conformationally constrained compounds as selective and potent orally active phosphodiesterase-4 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. **55**, 7525-7545.
- [95] Siemann, S., Evanoff, D.P., Marrone, L., Clarke, A.J., Viswanatha, T., Dmitrienko, G.I. (2002). N-Arylsulfonyl Hydrazones as Inhibitors of IMP-1 Metallo- β -Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **46**, 2450-2457.
- [96] Li, L., Ding, H., Wang, B., Yu, S., Zou, Y., Chai, X., Wu, Q. (2014). Synthesis and evaluation of novel azoles as potent antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **24**, 192-194.
- [97] Yang, G.-Y., Yang, J.-T., Wang, C.-X., Fan, S.-F., Xie, P.-H., Xu, C.-L. (2014). Microwave-assisted TsOH/SiO₂-catalyzed one-pot synthesis of novel fluoro-substituted coumarin hydrazones under solvent-free conditions. *Journal of Fluorine Chemistry*. **168**, 1-8.
- [98] Ajani, O.O., Obafemi, C.A., Nwinyi, O.C., Akinpelu, D.A. (2010). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **18**, 214-221.
- [99] Miller, H.E. (1971). A simplified method for the evaluation of antioxidants. *Journal of the American Oil Chemists Society*. **48**, 91-91.
- [100] Blois, M.S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*. **181**, 1199-1200.
- [101] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant Activity Applying An Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay. *Free Radical Biology and Medicine*. **26**, 1231-1237.
- [102] Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., Karademir, S.E. (2004). Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **52**, 7970-7981.

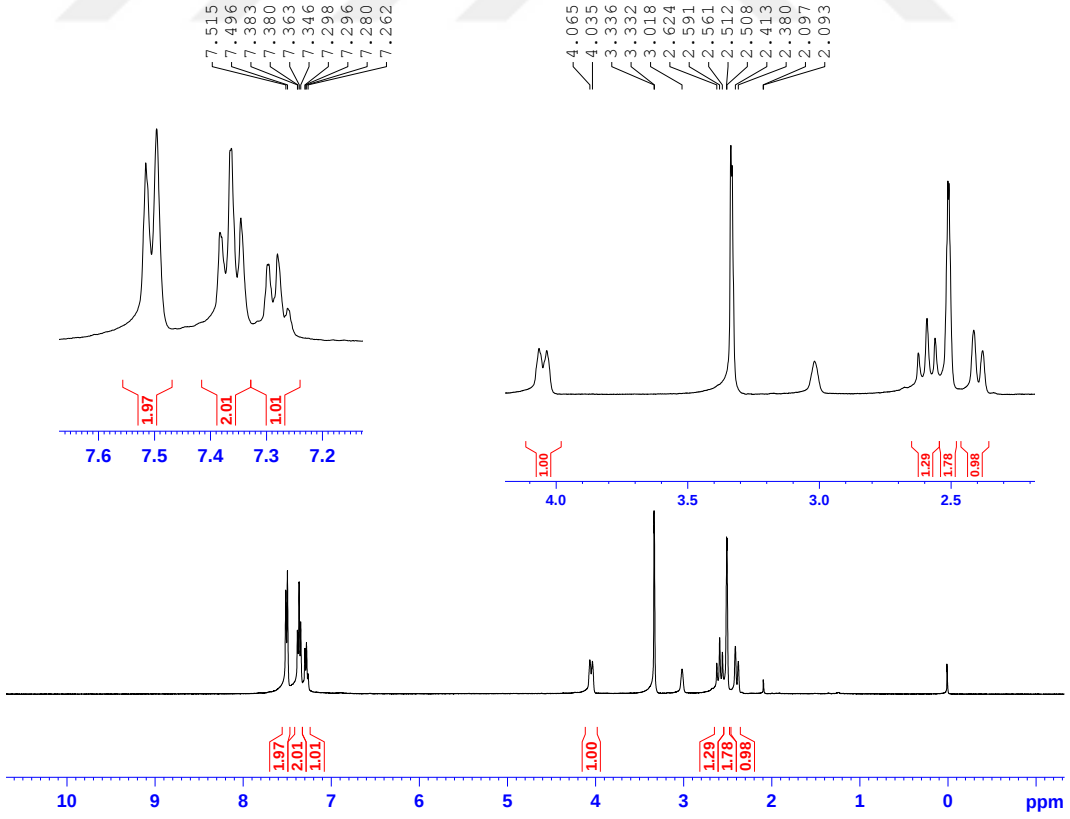
- [103] Öztürk, M., Aydoğmuş-Öztürk, F., Duru, M.E., Topçu, G. (2007). Antioxidant activity of stem and root extracts of Rhubarb (*Rheum ribes*): An edible medicinal plant. *Food Chemistry*. **103**, 623-630.
- [104] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M. (1961). A New And Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochemical Pharmacology*. **7**, 88-95.
- [105] Imanishi, T., H., S., M., H., Momose, T., Imanishi, I. (1982). 1,6-Dihydro-3(2H)-pyridinones. I. Facile Synthesis of N-Substituted 1,6- Dihydro-3(2H)-pyridinones. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **30**, 3617-3623.
- [106] Imanishi, T., Imanishi, I., Momose, T. (2006). Synthesis of N-Substituted 1,6-Dihydro-3 (2H)-Pyridi-None. The Simplest Azacyclic α -Enone Lacking Conjugation with Nitrogen. *Synthetic Communications*. **8**, 99-102.
- [107] Vatsadze, S.Z., Krainova, Y.V., Kovalkina, M.A., Zyk, N.V. (2000). Synthesis of Polysubstituted 1,4-diazacycloheptan-5-ones. 1. Synthesis and Conformational Investigation of Polysubstituted 4-piperidones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **36**, 1185-1191.
- [108] Aznar, F., Garcia, A., Cabal, M.P. (2006). Proline-Catalyzed Imino-Diels–Alder Reactions: Synthesis of meso-2,6-Diaryl-4-piperidones. *Advanced Synthesis & Catalysis*. **348**, 2443 - 2448.
- [109] Panday, S.K. (2011). Advances in the chemistry of proline and its derivatives: an excellent amino acid with versatile applications in asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*. **22**, 1817-1847.
- [110] Srinivasan, M., Perumal, S. (2007). (l)-Proline-catalysed novel tandem reactions of 1-substituted piperidin-4-ones with (E)-4-arylbut-3-en-2-ones: N-substituent mediated product selectivity and synthesis of novel nitrogen heterocycles. *Tetrahedron*. **63**, 2865-2874.
- [111] Yang, X., Fan, L., Xue, Y. (2014). Mechanistic Insights into L-Proline-Catalyzed Transamidation of Carboxamide with Benzylamine from the Density Functional Calculations. *RSC Advances*. **4**, 30108-30117.
- [112] Manimekalai, A., S., S.B., Maruthavanan, T. (2004). NMR spectral studies of some N-arylhydrazones. *Indian Journal of Chemistry*. **43B**, 1753-1757.
- [113] Manimekalai, A., Sivakumar, B.S., Maruthavanan, T. (2004). NMR spectral studies of some N-arylhydrazones. *Indian Journal of Chemistry*. **43B**, 1753- 1757.
- [114] Manimekalai, A., Sivakumar, B.S. (2006). Synthesis and characterisation of aroylhydrazone complexes derived from some piperidin-4-ones. *Indian Journal of Chemistry*. **45A**, 1362-1367.

- [115] Aridoss, G., Parthiban, P., Ramachandran, R., Prakash, M., Kabilan, S., Jeong, Y.T. (2009). Synthesis and spectral characterization of a new class of N-(N-methylpiperazinoacetyl)-2,6-diarylpiperidin-4-ones: antimicrobial, analgesic and antipyretic studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 577-592.
- [116] Murty, M.S.R., Penthala, R., Polepalli, S., Jain, N. (2016). Synthesis and biological evaluation of novel resveratrol-oxadiazole hybrid heterocycles as potential antiproliferative agents. *Medicinal Chemistry Research*. **25**, 627-643.
- [117] Husain, A., Ahmad, A., Alam, M.M., Ajmal, M., Ahuja, P. (2009). Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer antiinflammatory and analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 3798-3804.
- [118] Kumar, A., Kumar, N., Roy, P., Sondhi, S.M., Sharma, A. (2015). Microwave-assisted synthesis of benzenesulfonohydrazide and benzenesulfonamide cyclic imide hybrid molecules and their evaluation for anticancer activity. *Medicinal Chemistry Research*. **24**, 3760-3771.
- [119] Manimekalai, A., Sivakumar, B.S., Maruthavanan, T. (2004). NMR spectral studies of some N-aryl hydrazones. *Indian Journal of Chemistry*. **43B**, 1753- 1757.
- [120] Mazur, D.M., Grishina, G.V., Lebedev, A.T. (2017). Molecular recognition of pseudodistamine isomeric precursors trans-3(4)-aminopiperidin-4(3)-ols by EI mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **140**, 322-326.
- [121] Sharmila, N., Hari Babu, B. (2016). Study of configuration and conformational analysis of 2-aryl-trans- decahydroquinolin-4-ols by mass spectrometric approach. *Journal of Molecular Structure*. **1109**, 40-49.
- [122] Rahman, A., Al-Shakliah, N.S., Yin, W., Kadi, A.A. (2017). In vitro Investigation of Metabolic Profiling of a Potent Topoisomerase Inhibitors Fluorescein Hydrazones (FLHs) in RLMs by LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*. **1054**, 27-35.
- [123] Kadi, A.A., Al-Shakliah, N.S., Yin, W., Rahman, A. (2017). In vitro investigation of metabolic profiling of newly developed topoisomerase inhibitors (ethyl fluorescein hydrazones, EtFLHs) in RLMs by LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*. **1054**, 93-104.
- [124] Blitzke, T., Porzel, A., Masaoud, M., Schmidt, J. (2000). A chlorinated amide and piperidine alkaloids from *Aloe saba*eae. *Phytochemistry*. **55**, 979-982.

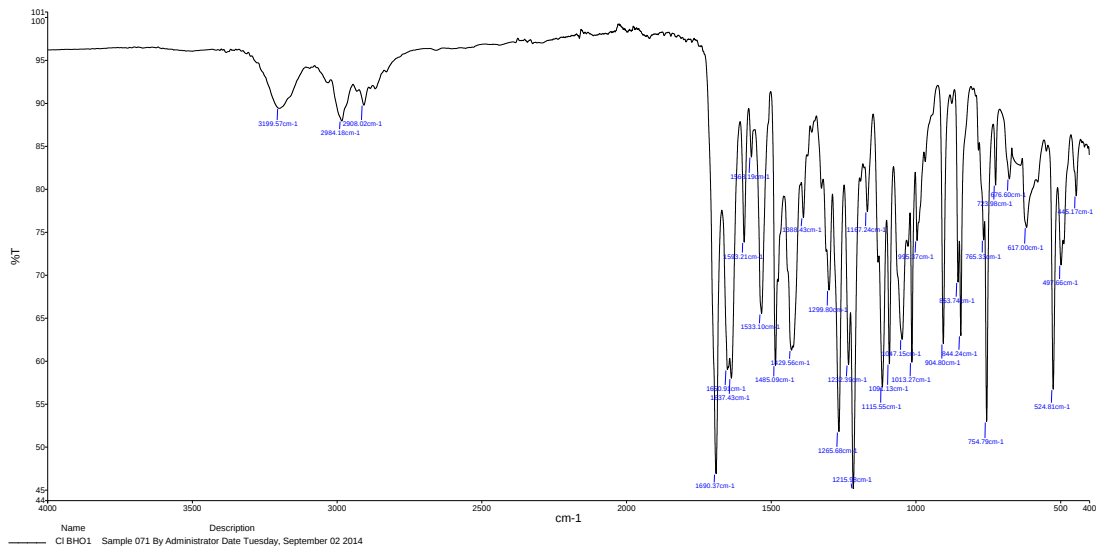
EKLER



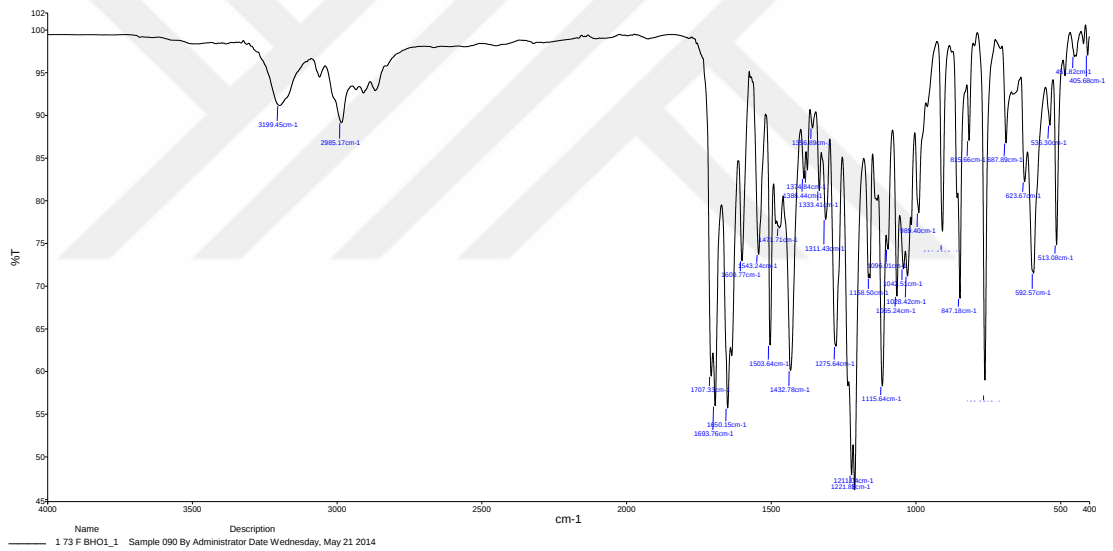
EK 1 Bileşik II'nin IR spektrumu



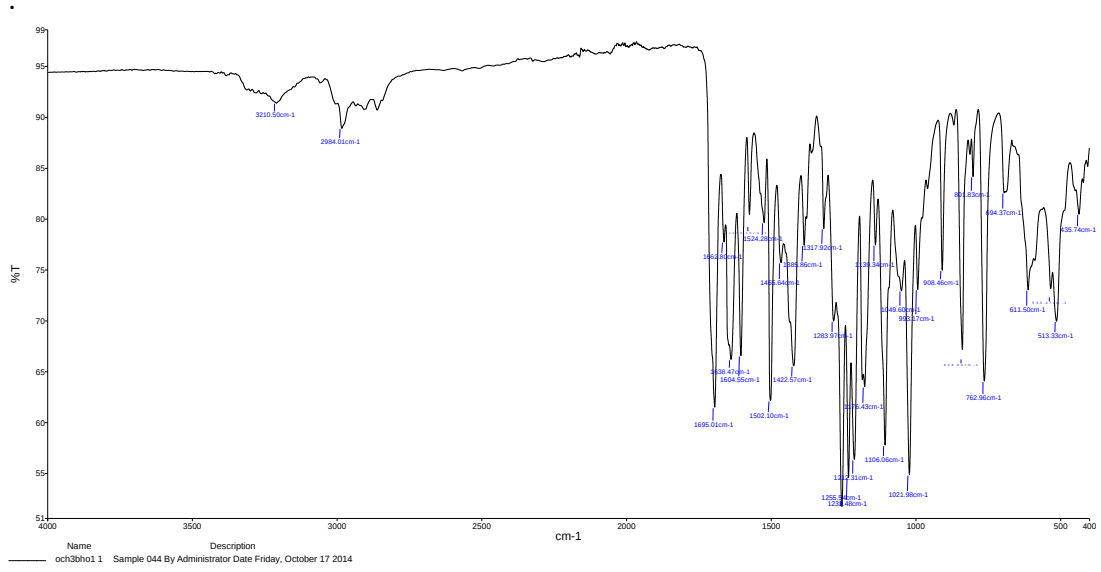
EK 2 Bileşik II'nin ¹H NMR spektrumu



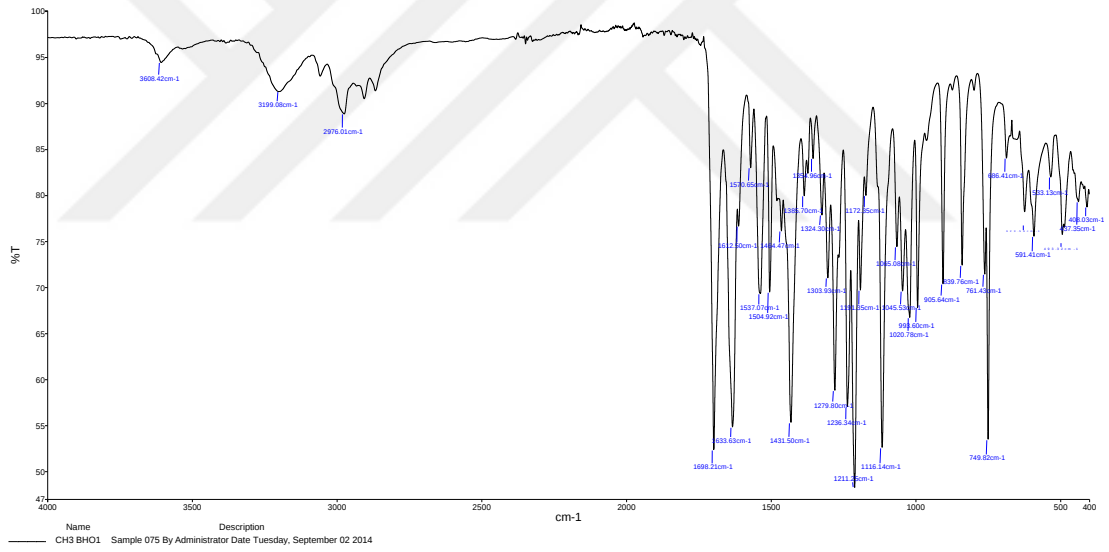
EK 3 Bileşik 1'in IR spektrumu



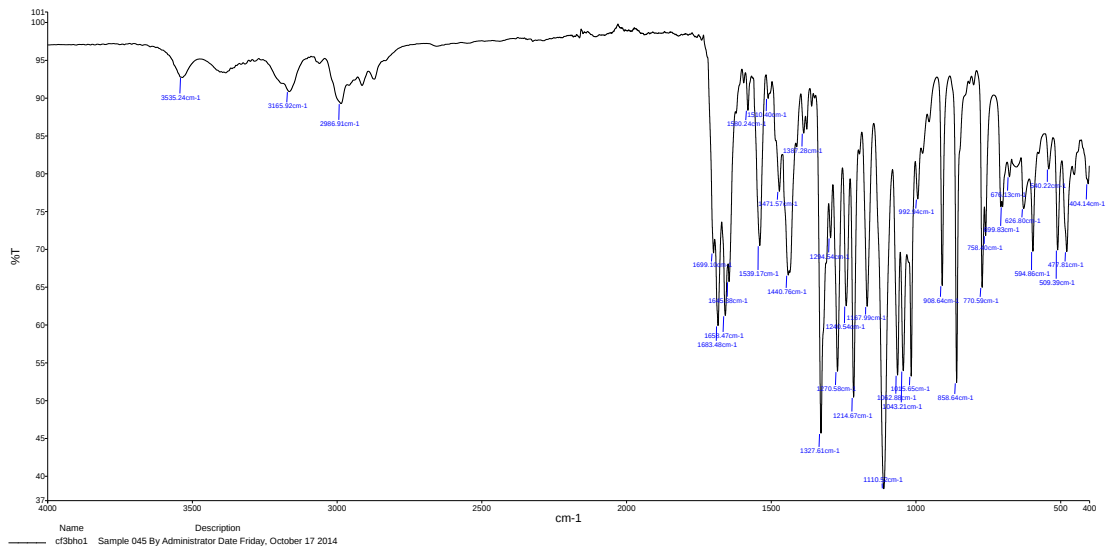
EK 4 Bileşik 2'nin IR spektrumu



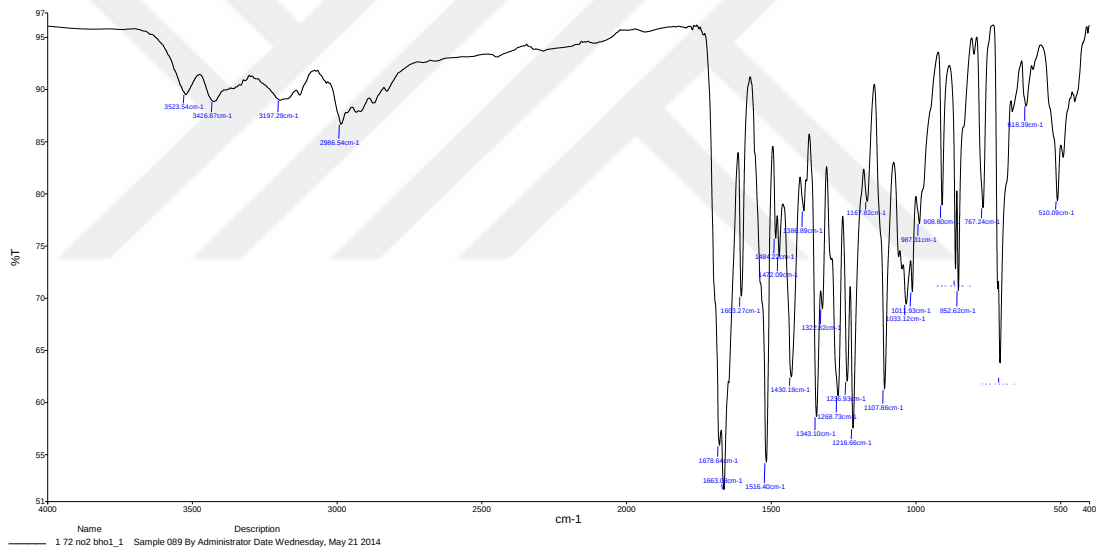
EK 5 Bileşik 3'ün IR spektrumu



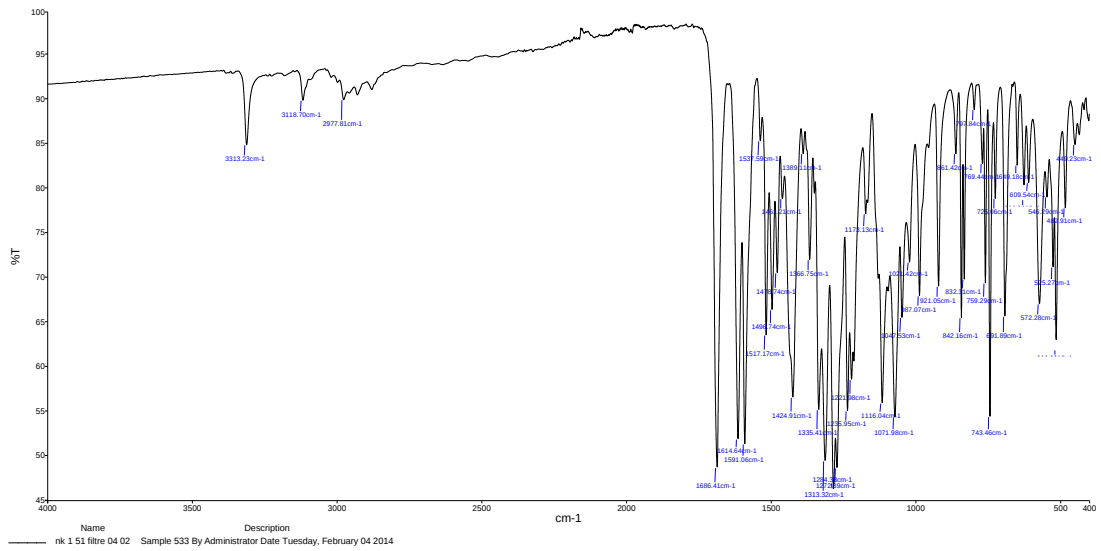
EK 6 Bileşik 4'ün IR spektrumu



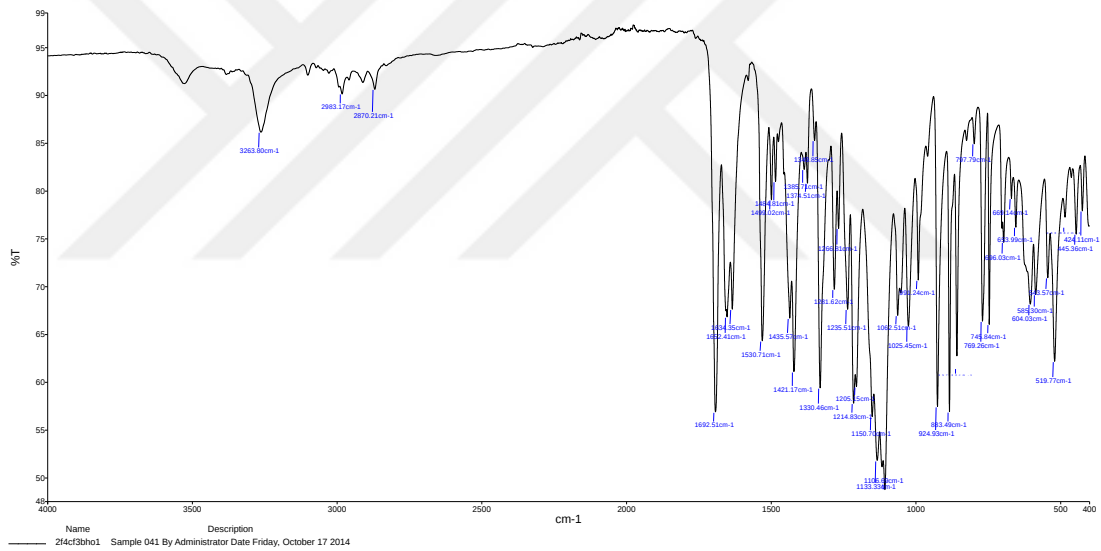
EK 7 Bileşik 5'in IR spektrumu



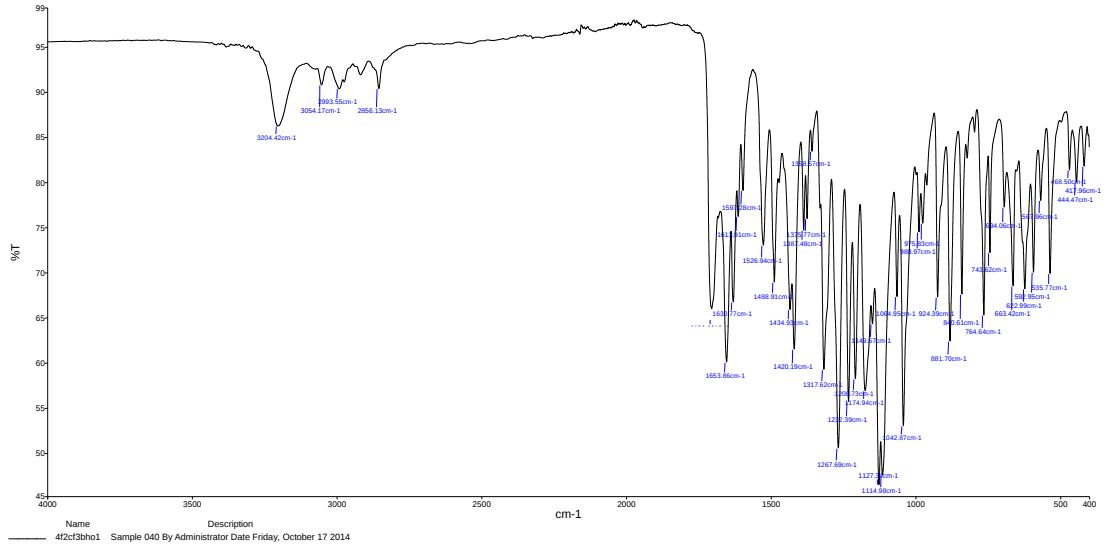
EK 8 Bileşik 6'nın IR spektrumu



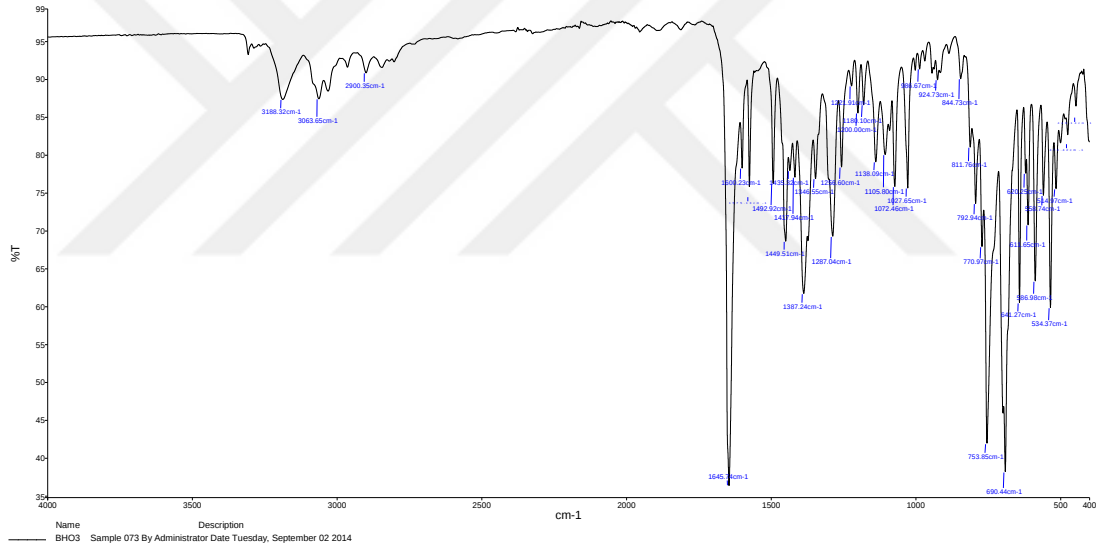
EK 9 Bileşik 7'nin IR spektrumu



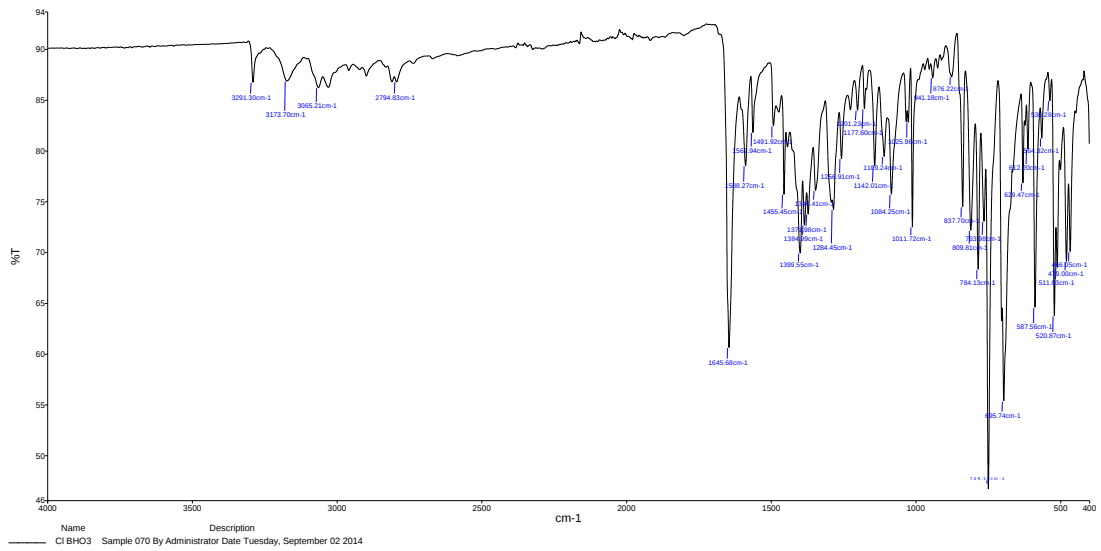
EK 10 Bileşik 8'in IR spektrumu



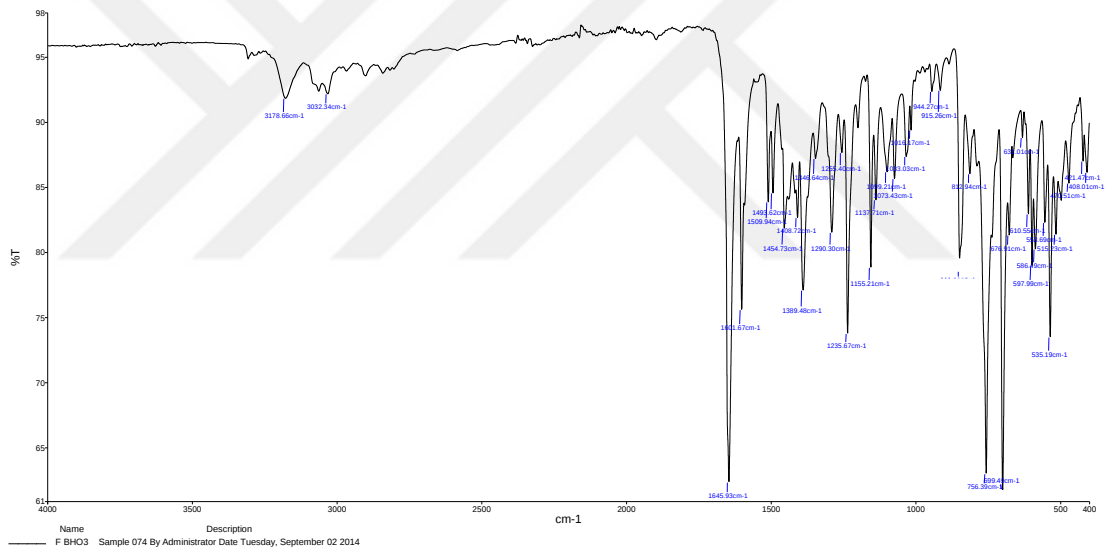
EK 11 Bileşik 9'un IR spektrumu



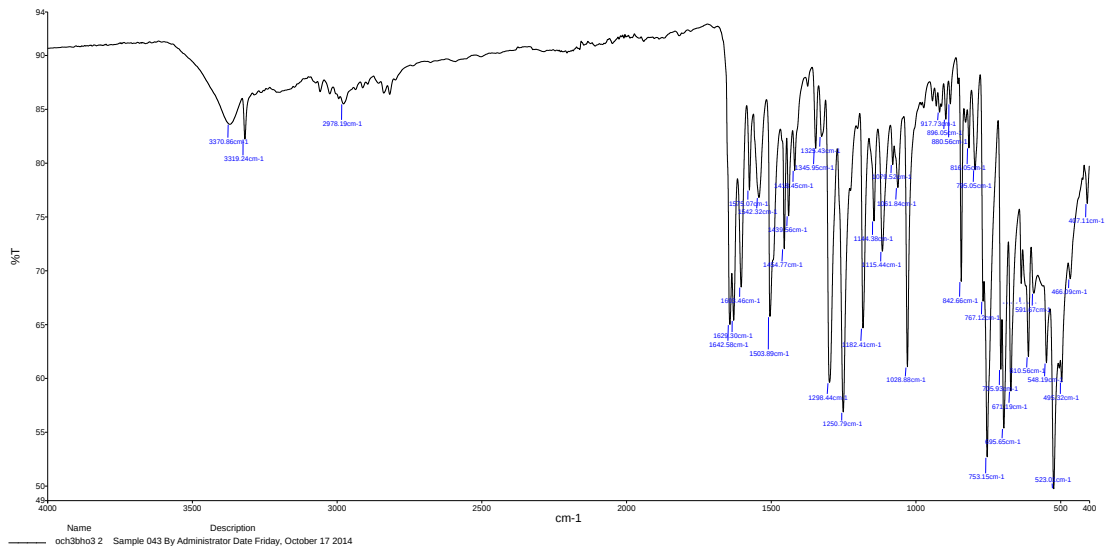
EK 12 Bileşik 10'un IR spektrumu



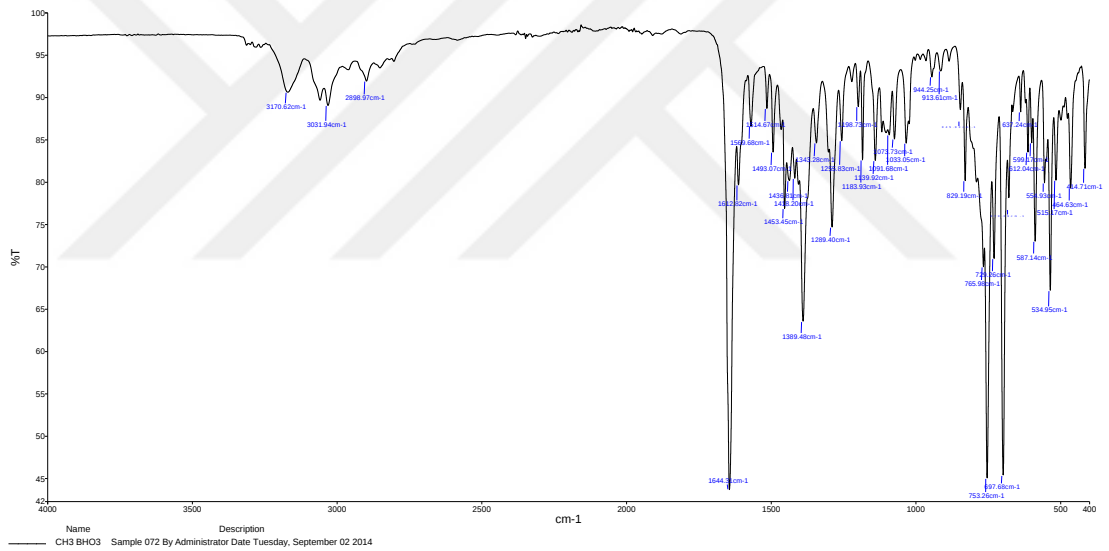
EK 13 Bileşik 11'in IR spektrumu



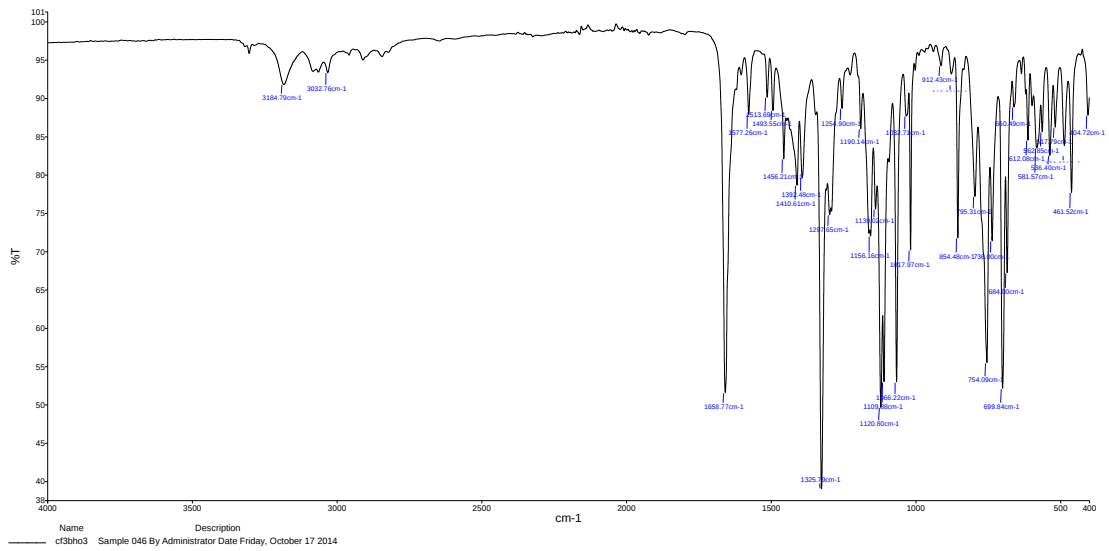
EK 14 Bileşik 12'nin IR spektrumu



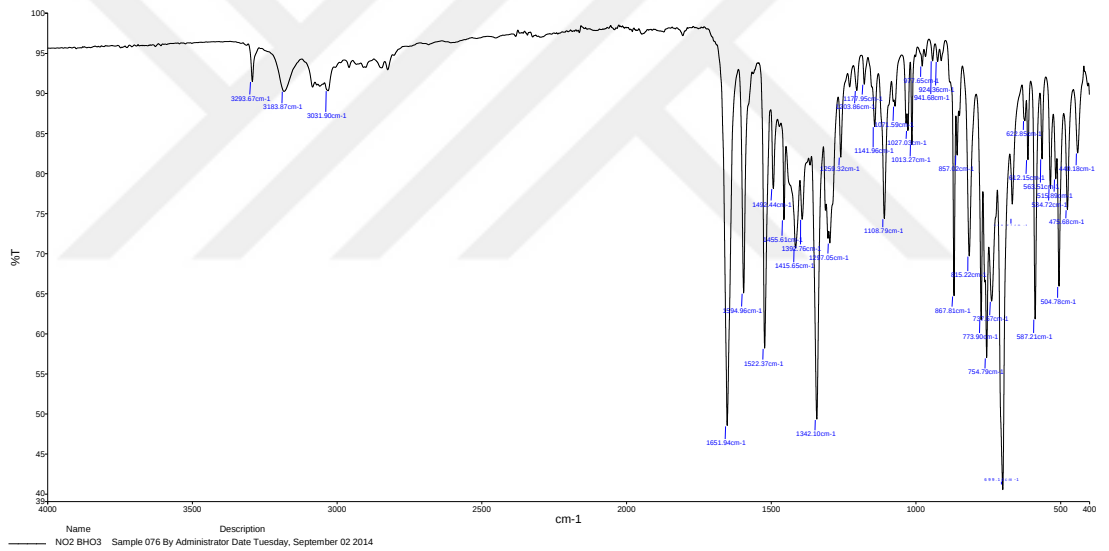
EK 15 Bileşik 13'ün IR spektrumu



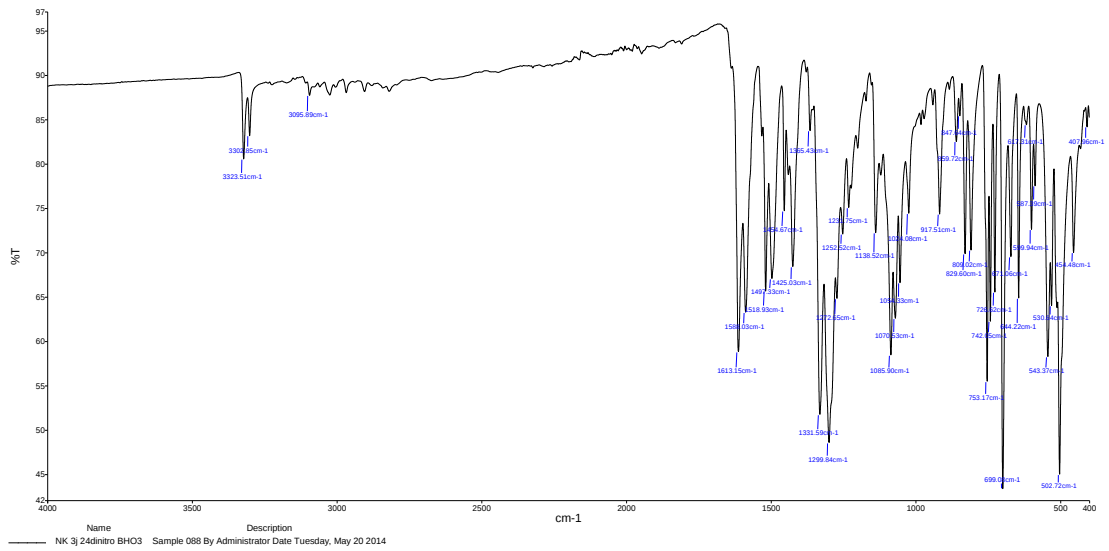
EK 16 Bileşik 14'ün IR spektrumu



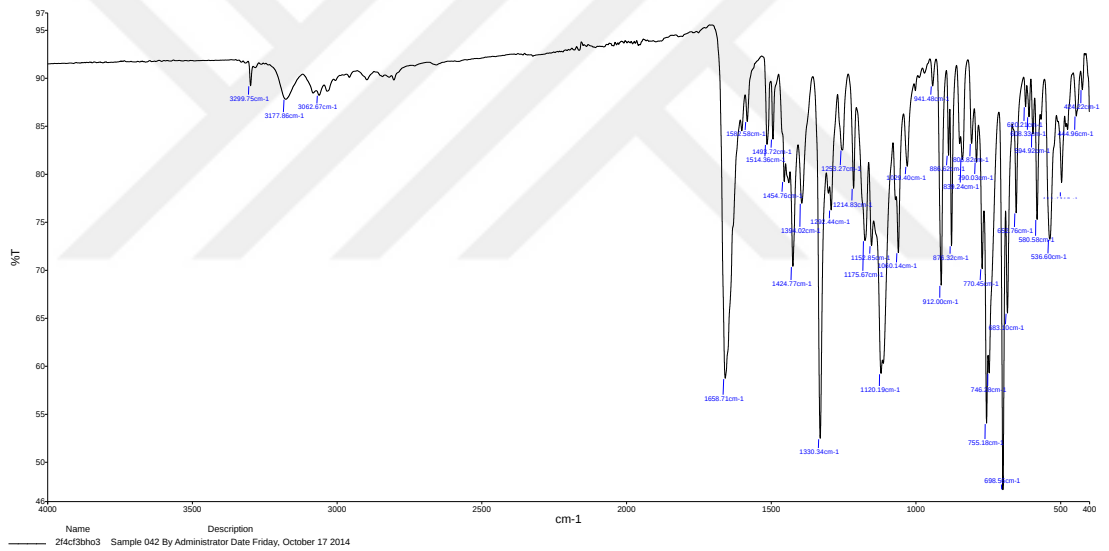
EK 17 Bileşik 15'in IR spektrumu



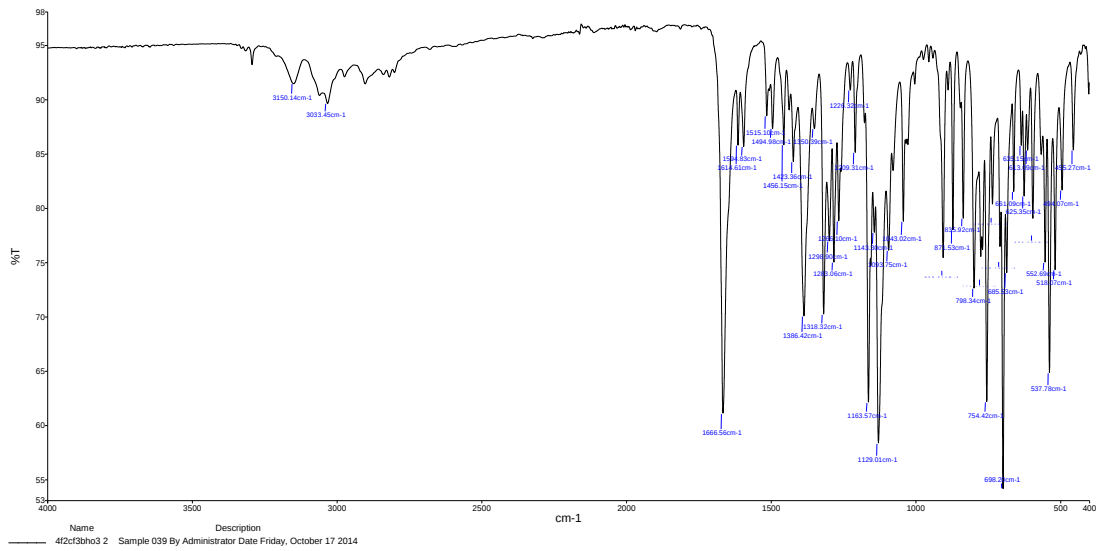
EK 18 Bileşik 16'nın IR spektrumu



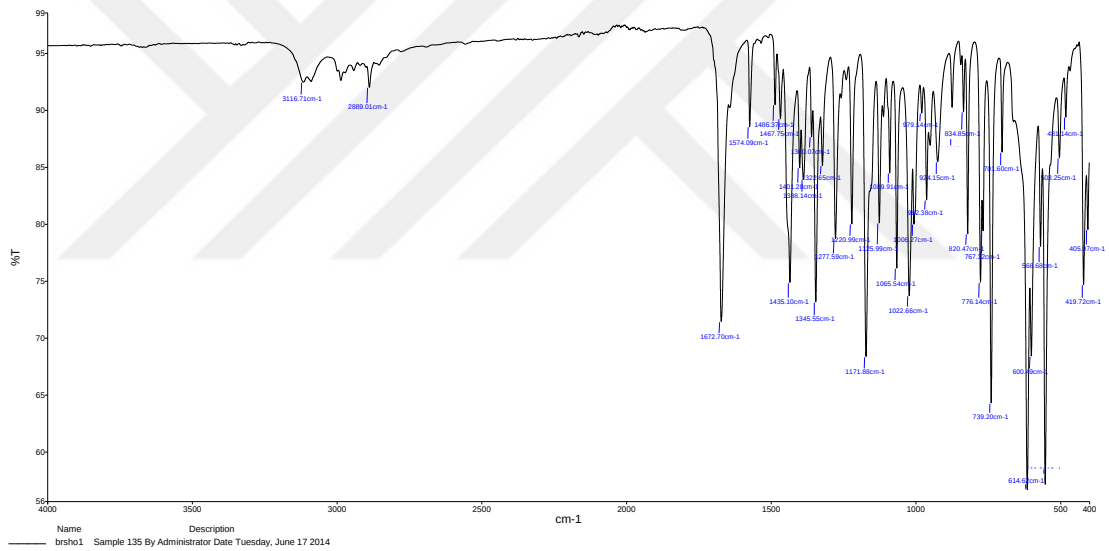
EK 19 Bileşik 17'nin IR spektrumu



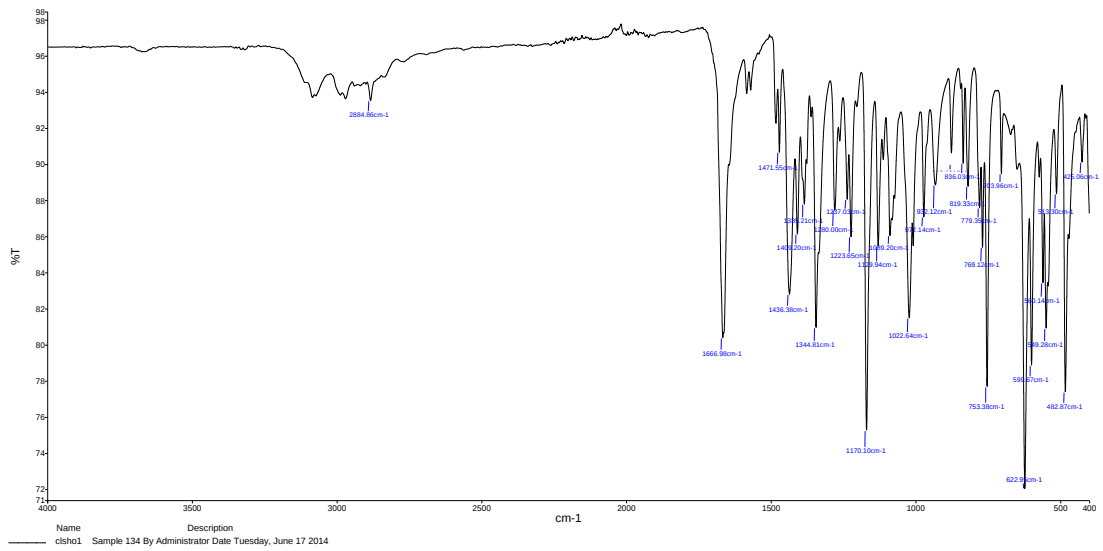
EK 20 Bileşik 18'in IR spektrumu



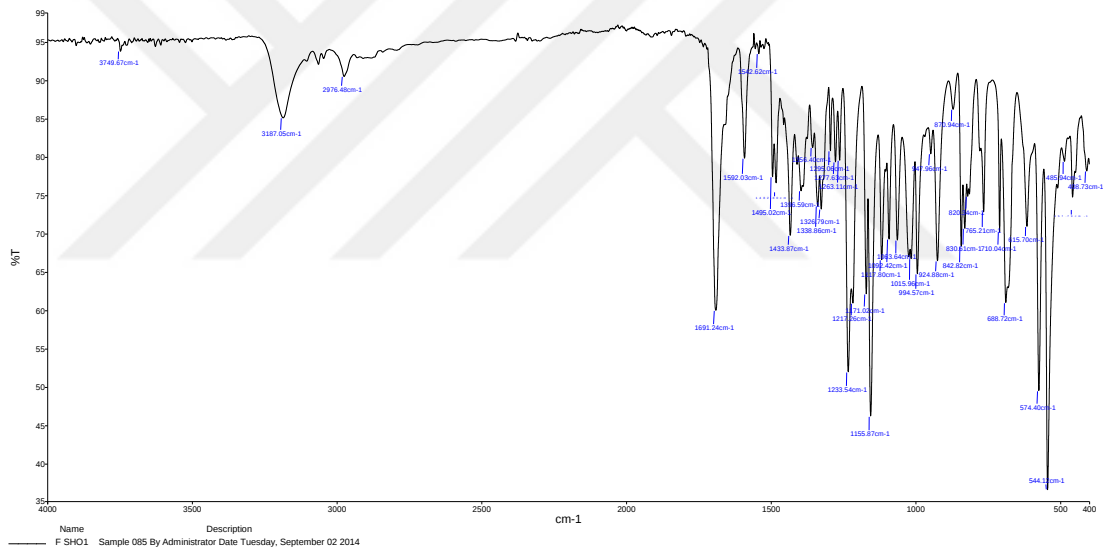
EK 21 Bileşik 19'un IR spektrumu



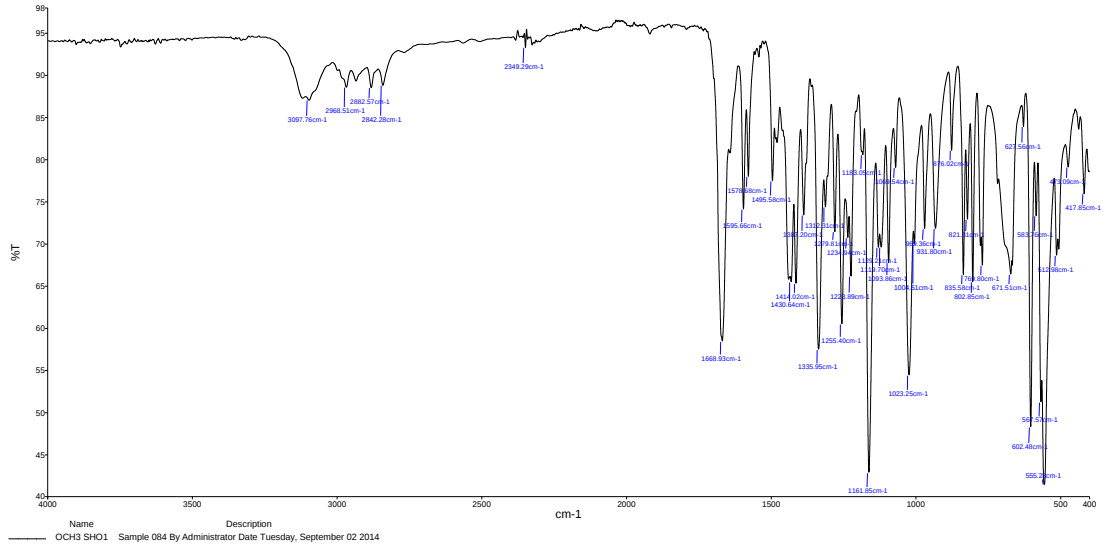
EK 22 Bileşik 20'nin IR spektrumu



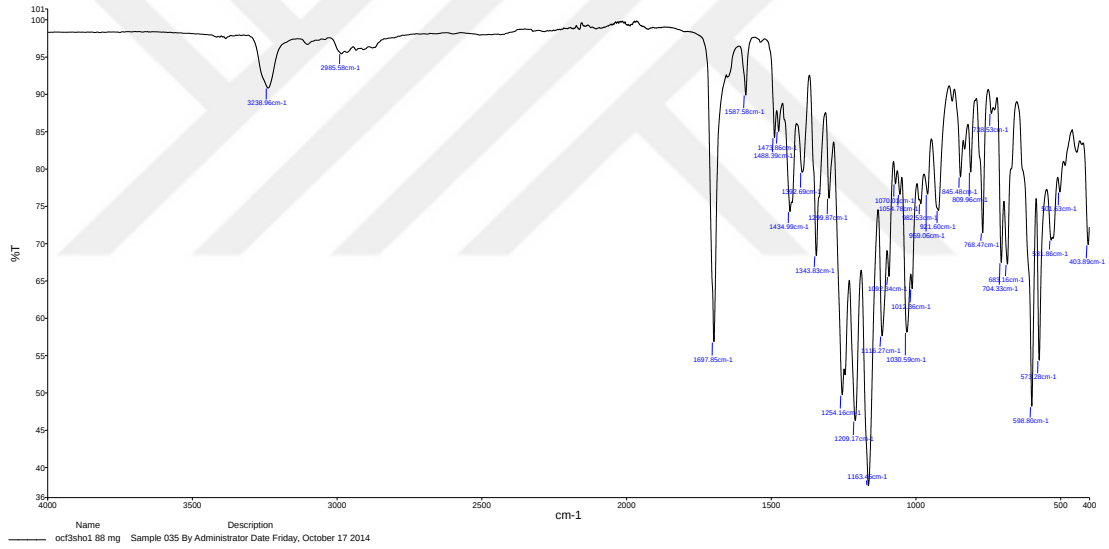
EK 23 Bileşik 21'in IR spektrumu



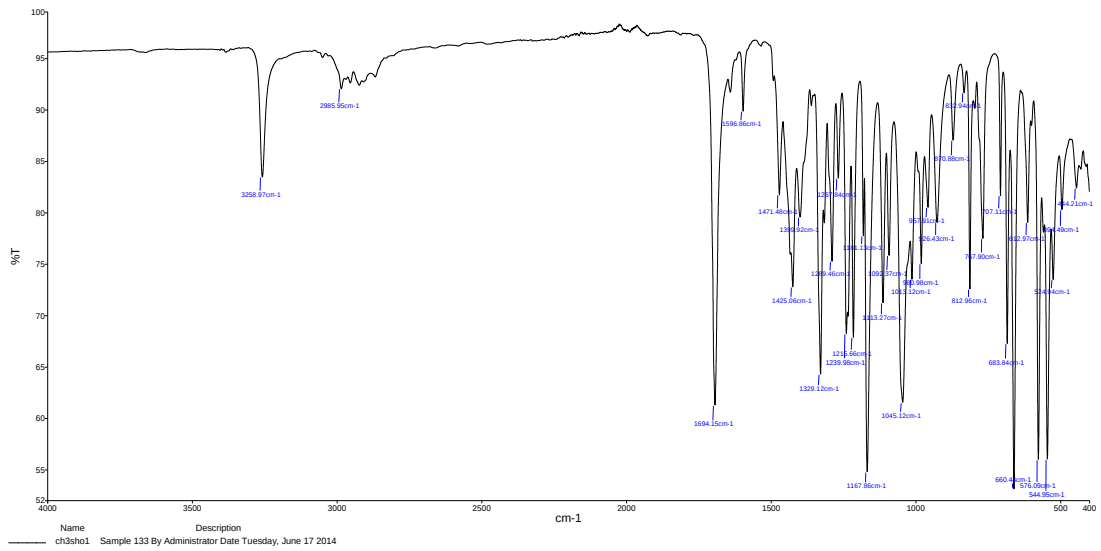
EK 24 Bileşik 22'nin IR spektrumu



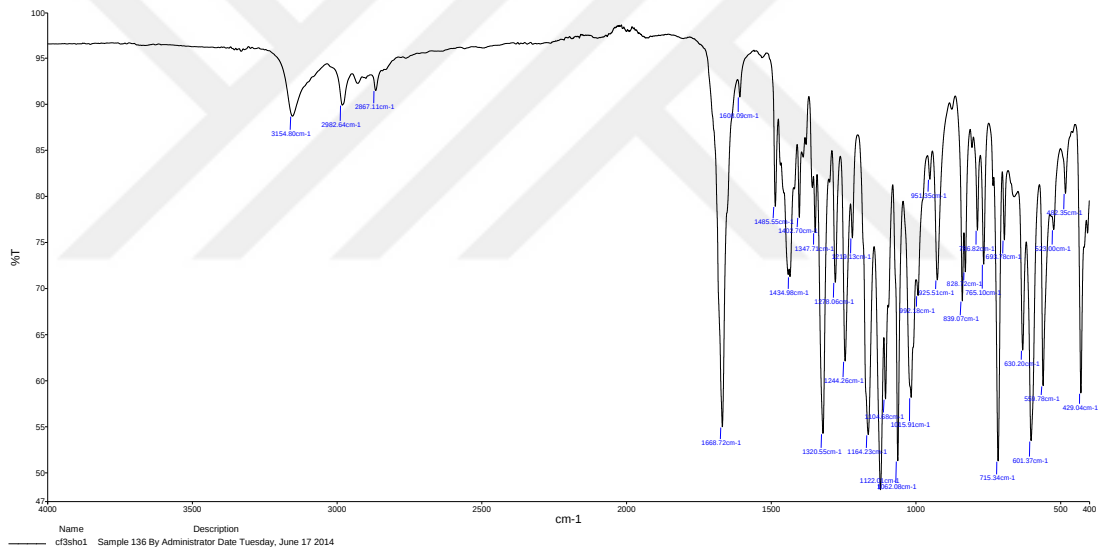
EK 25 Bileşik 23'ün IR spektrumu



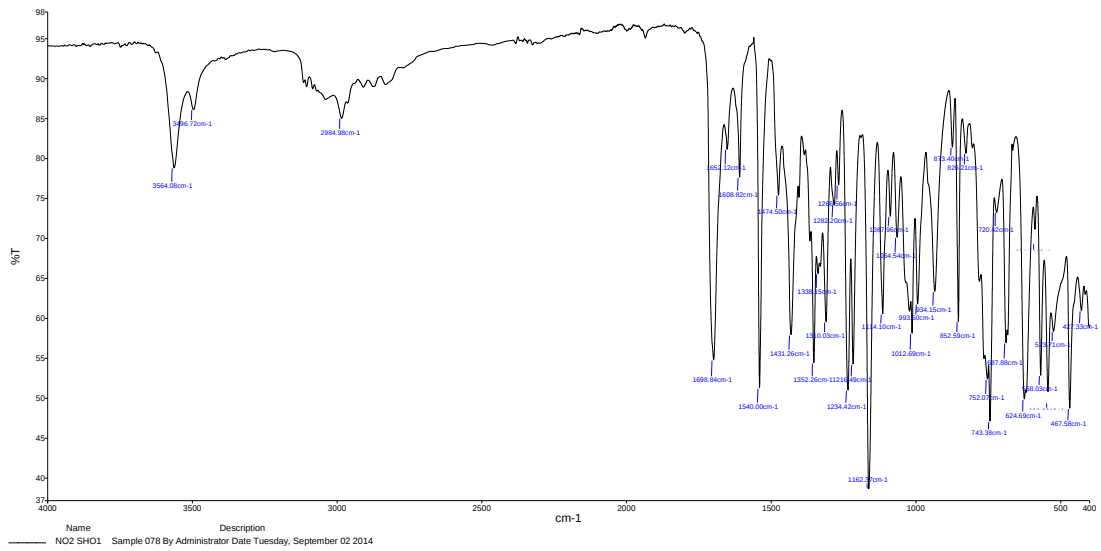
EK 26 Bileşik 24'ün IR spektrumu



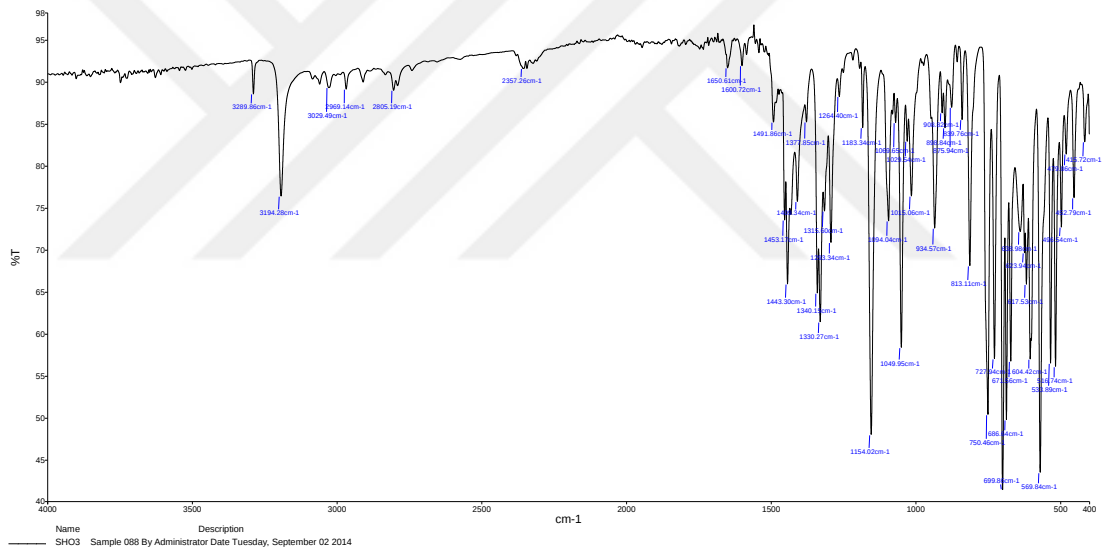
EK 27 Bileşik 25'in IR spektrumu



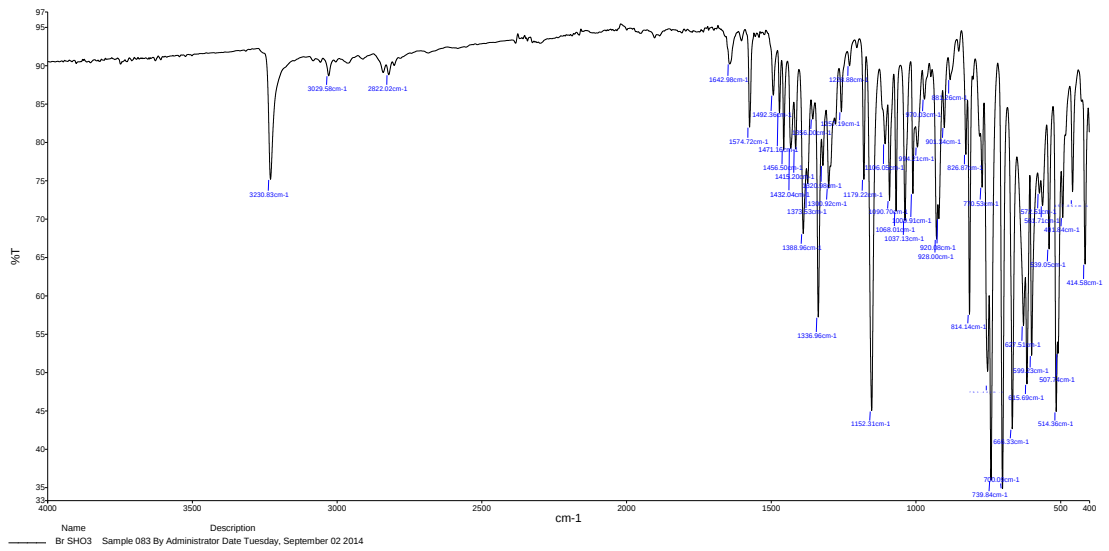
EK 28 Bileşik 26'nın IR spektrumu



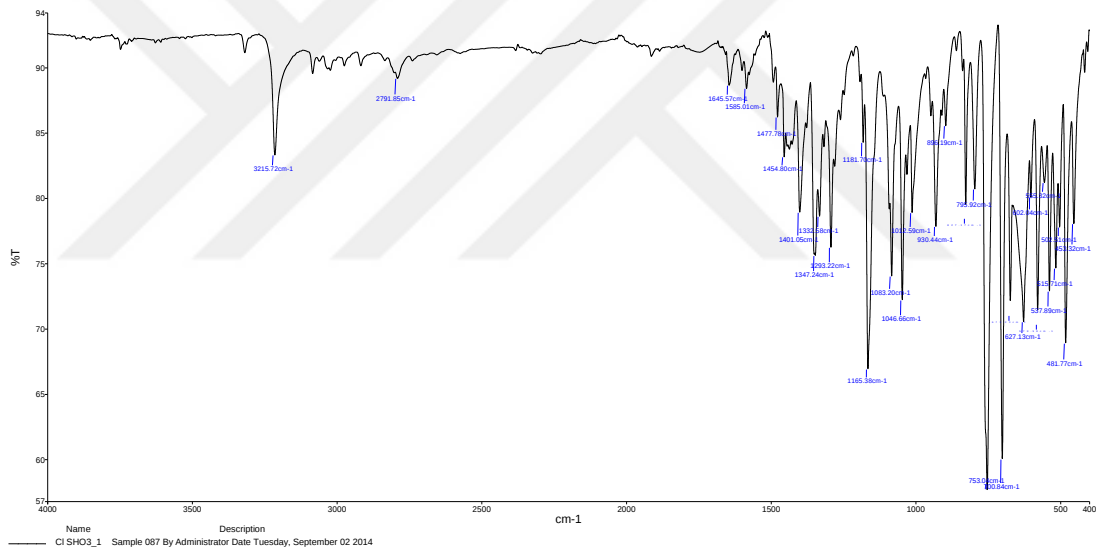
EK 29 Bileşik 27'nin IR spektrumu



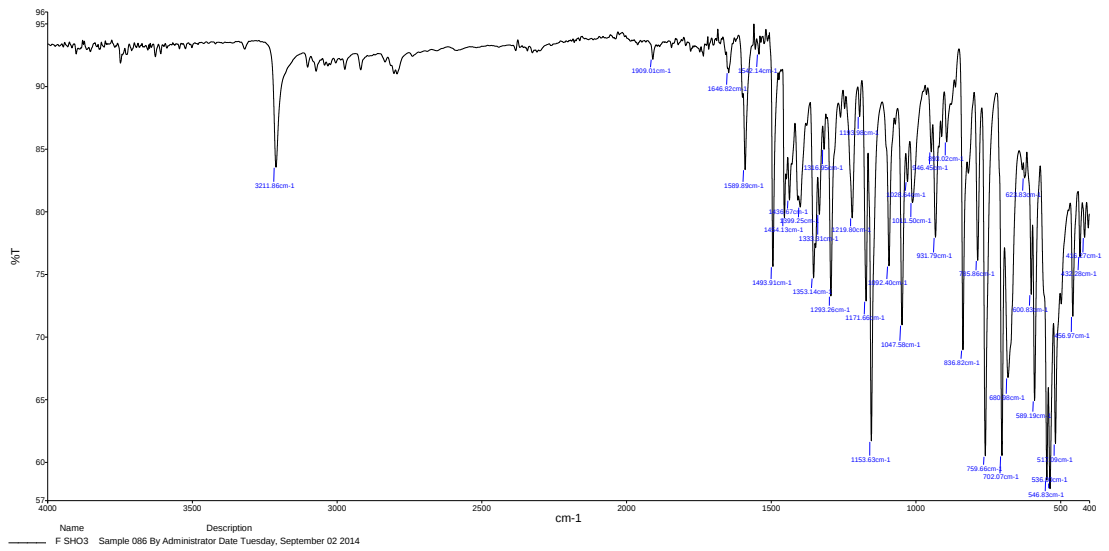
EK 30 Bileşik 28'in IR spektrumu



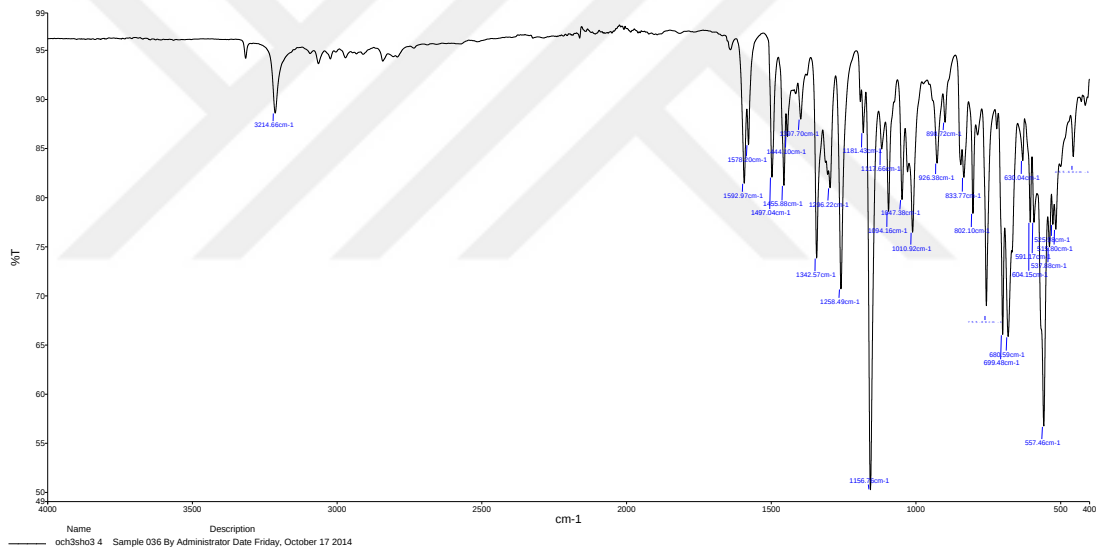
EK 31 Bileşik 29'un IR spektrumu



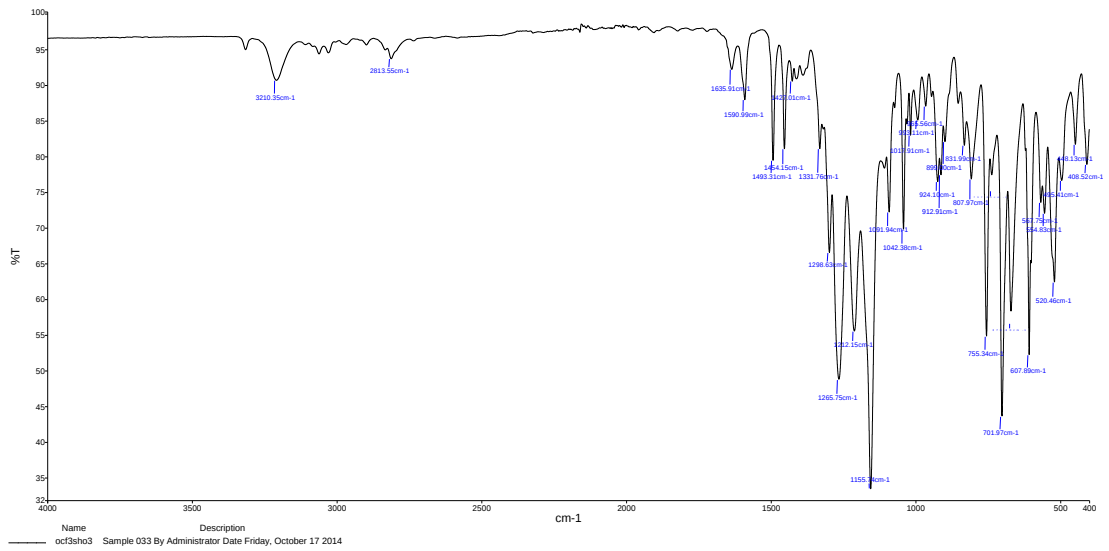
EK 32 Bileşik 30'un IR spektrumu



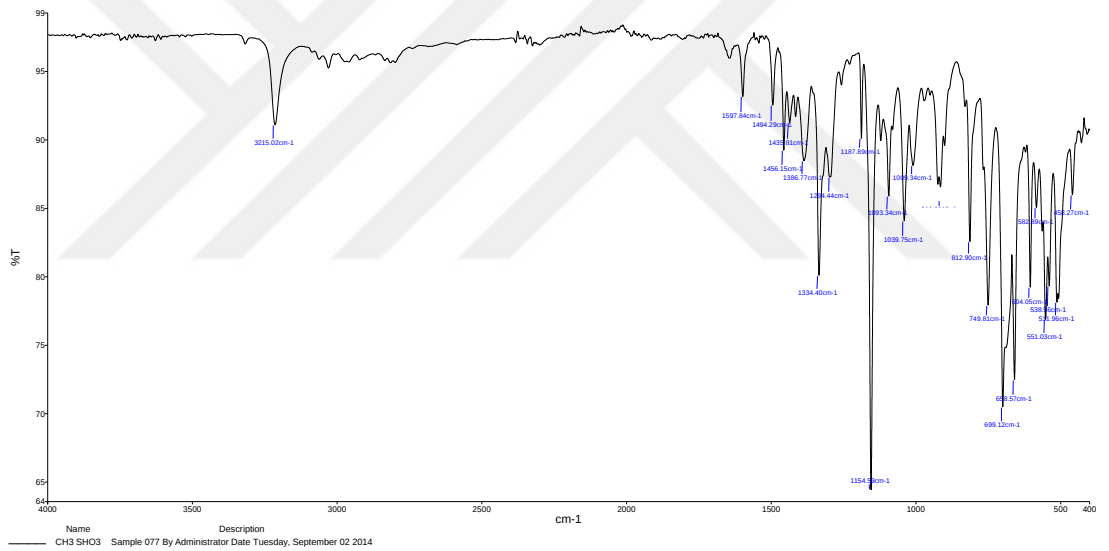
EK 33 Bileşik 31'in IR spektrumu



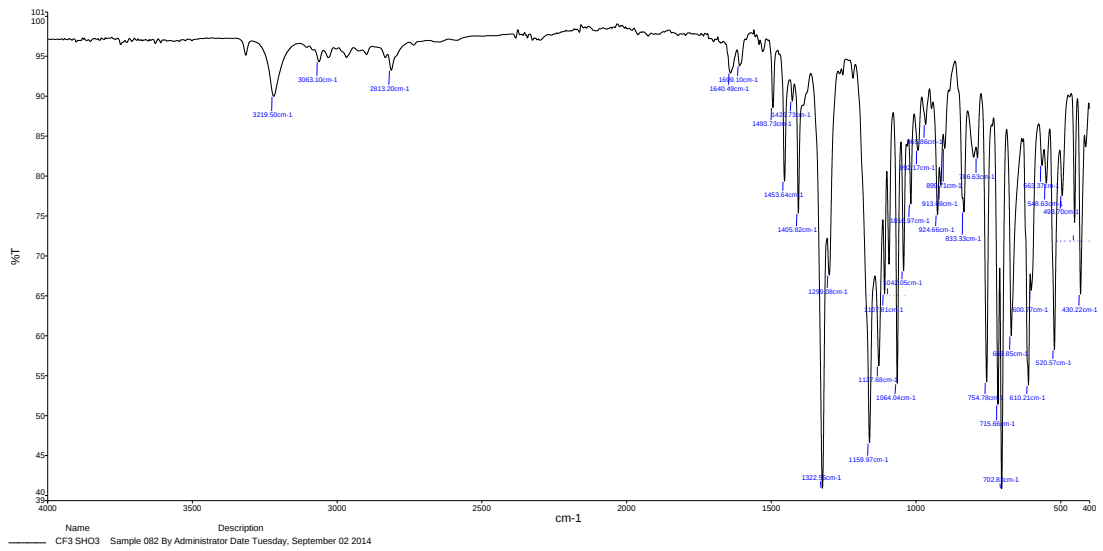
EK 34 Bileşik 32'nin IR spektrumu



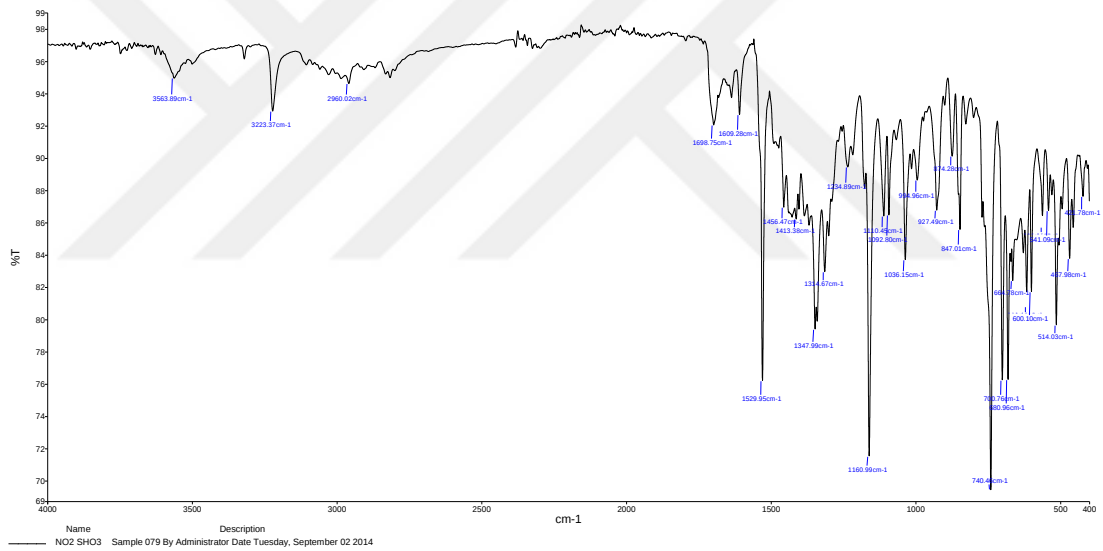
EK 35 Bileşik 33'ün IR spektrumu



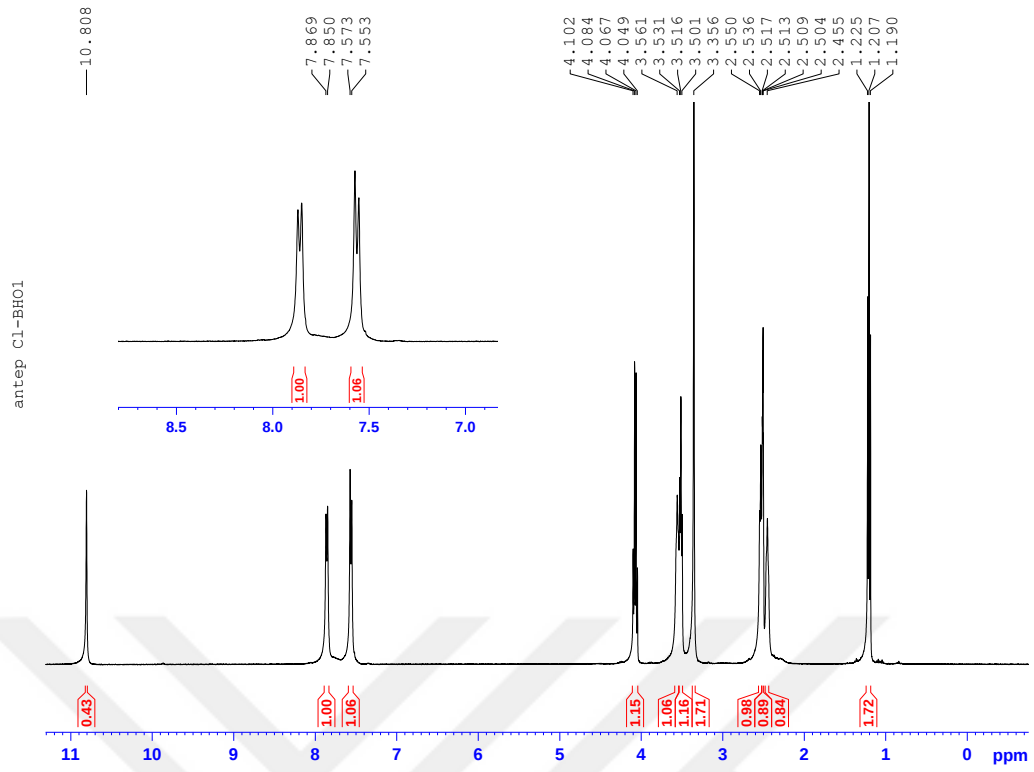
EK 36 Bileşik 34'ün IR spektrumu



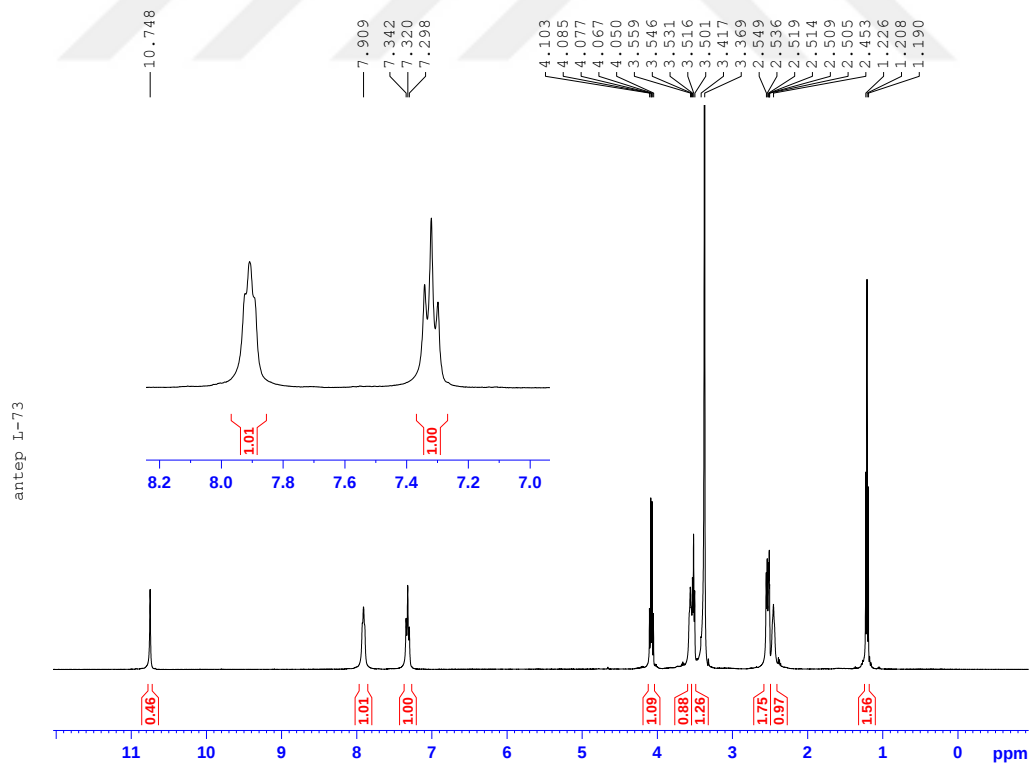
EK 37 Bileşik 35'in IR spektrumu



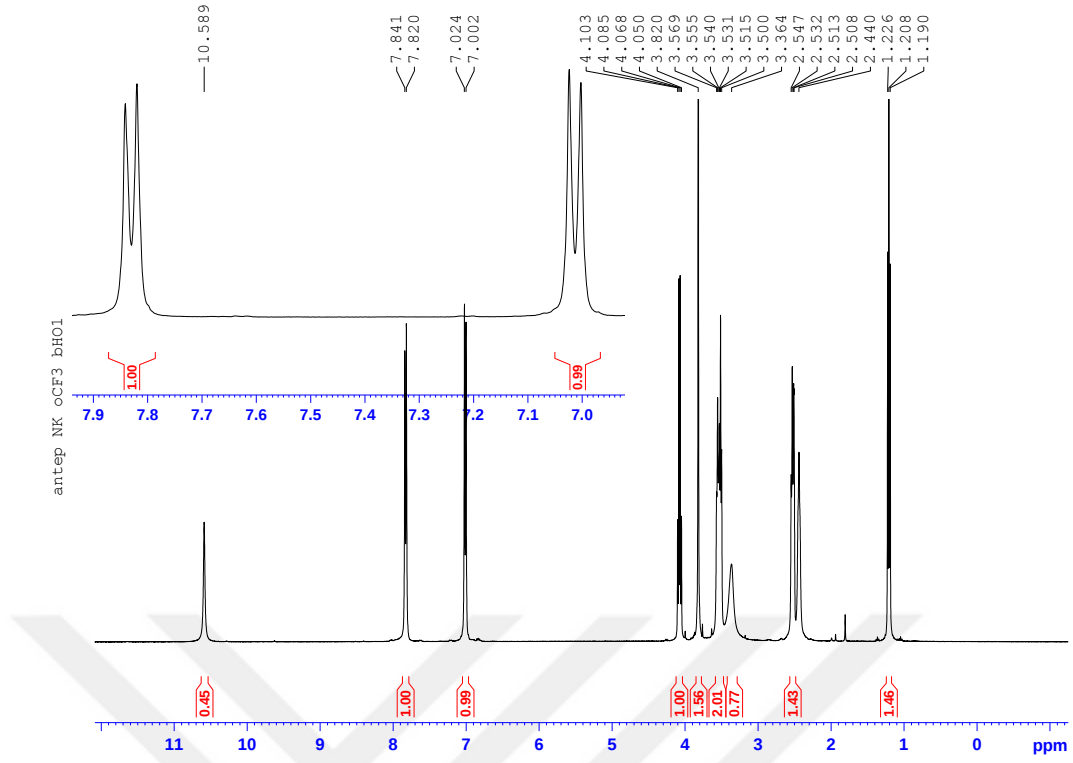
EK 38 Bileşik 36'nın IR spektrumu



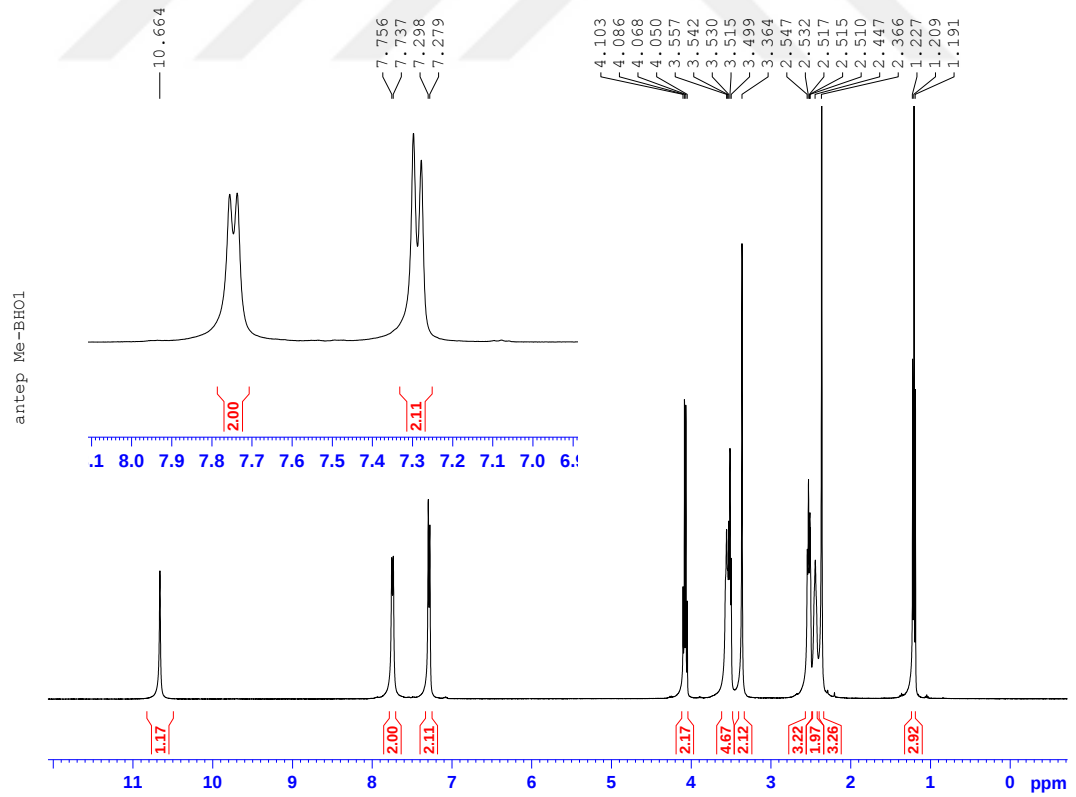
EK 39 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu



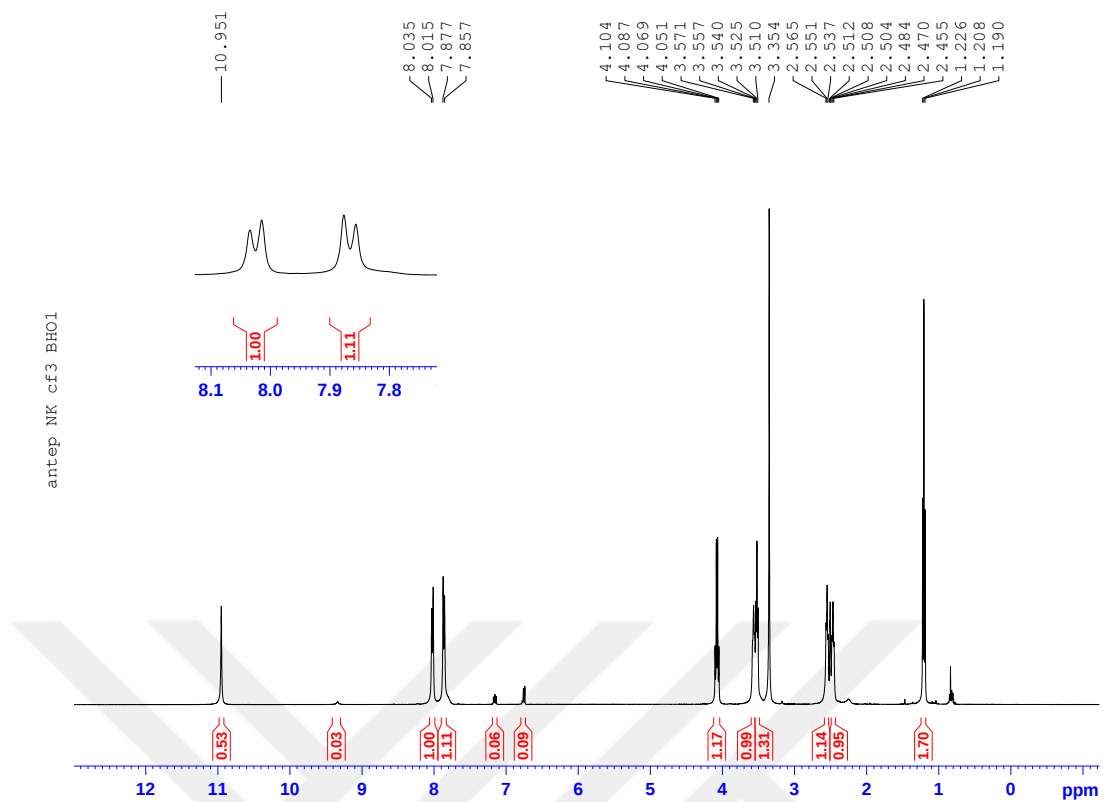
EK 40 Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu



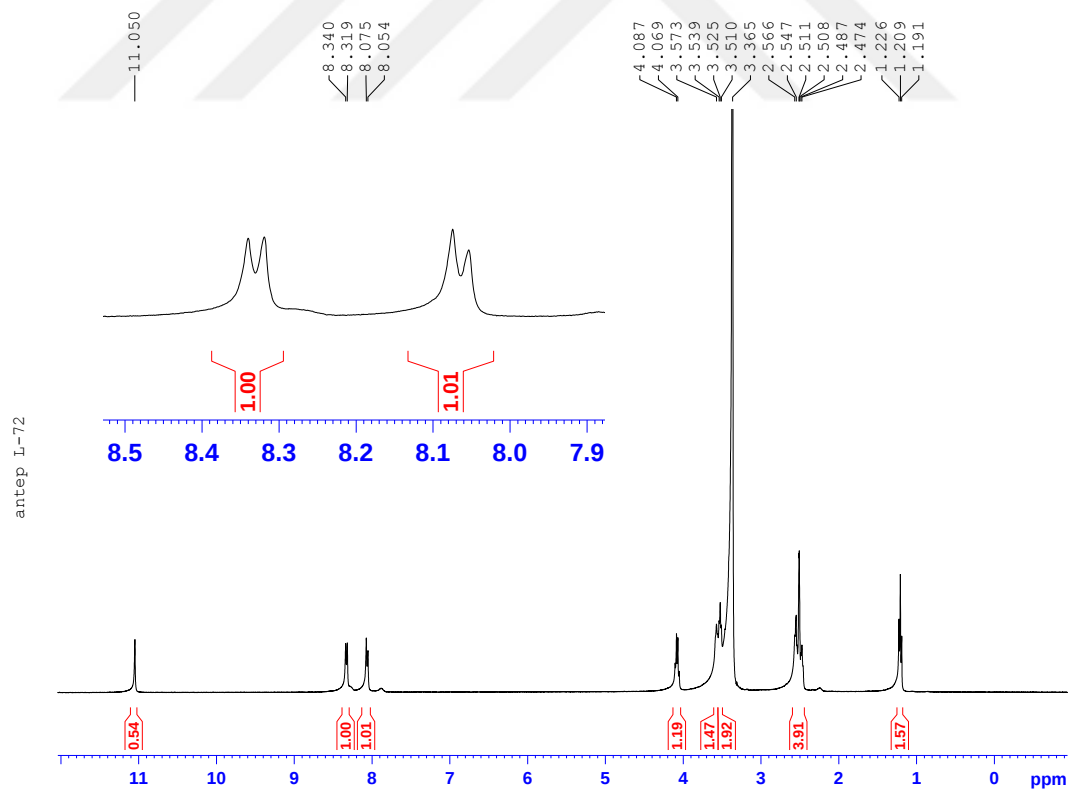
EK 41 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu



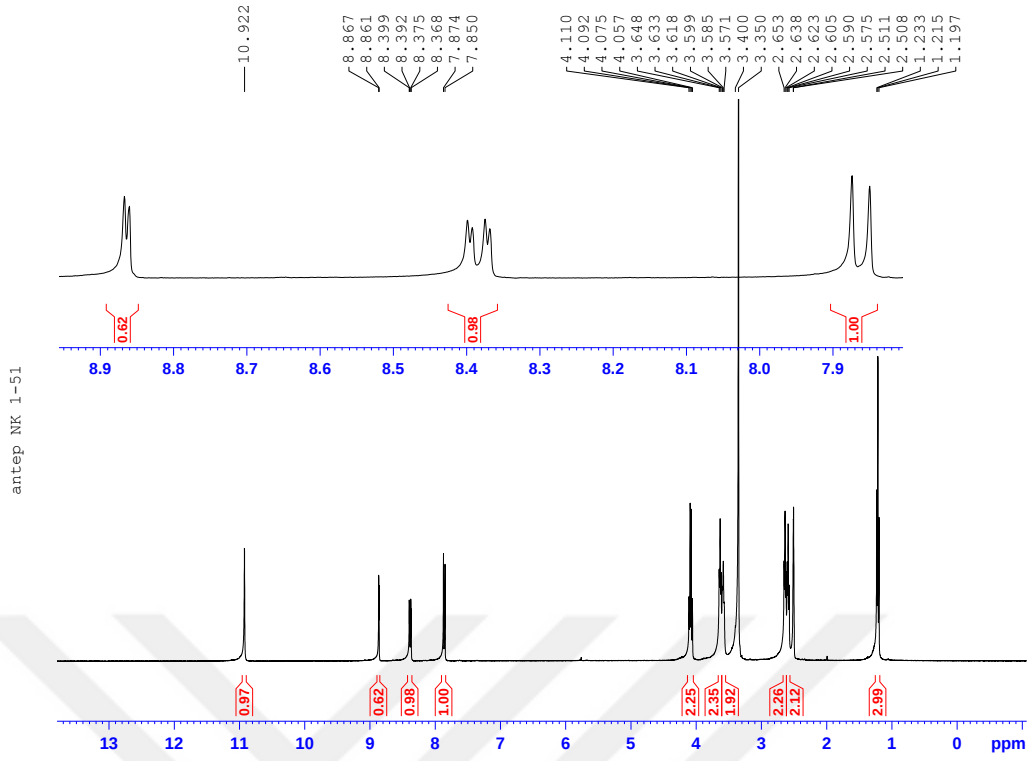
EK 42 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu



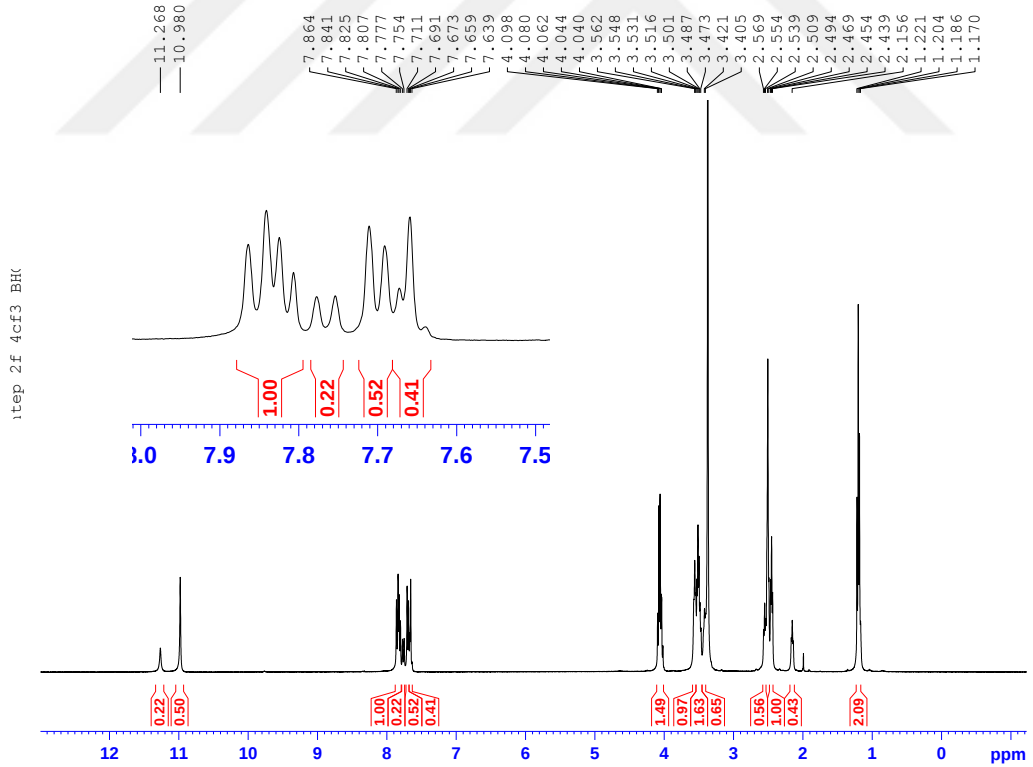
EK 43 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu



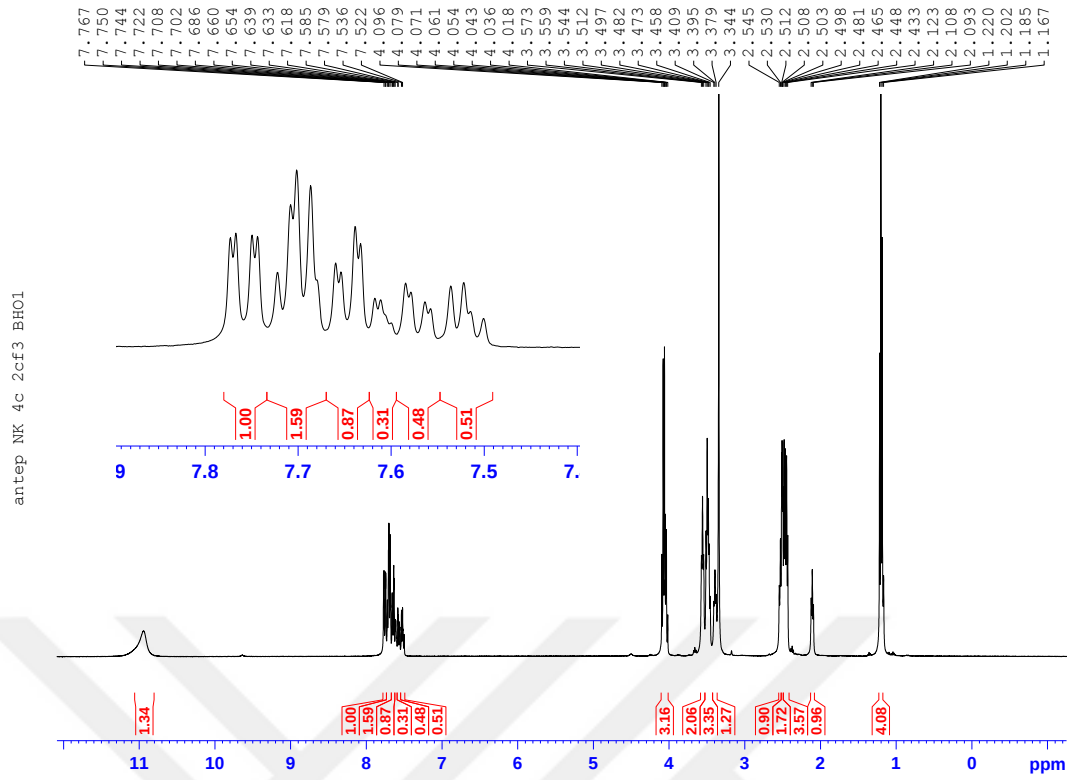
EK 44 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu



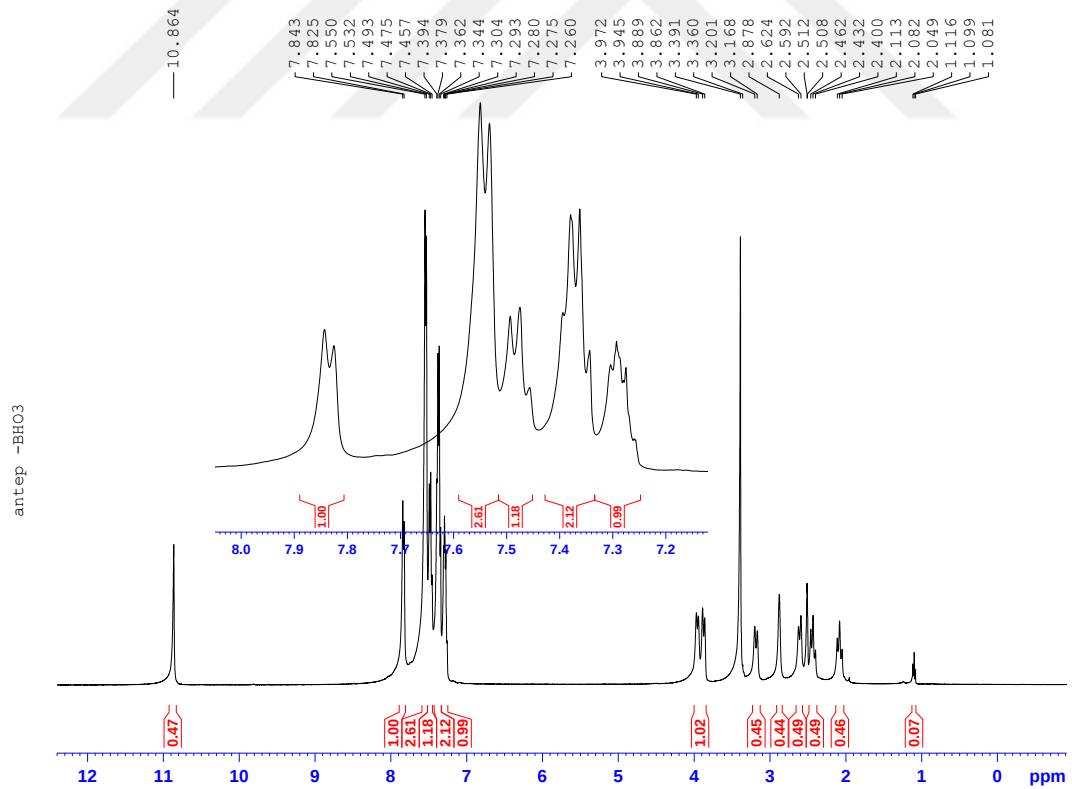
EK 45 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu



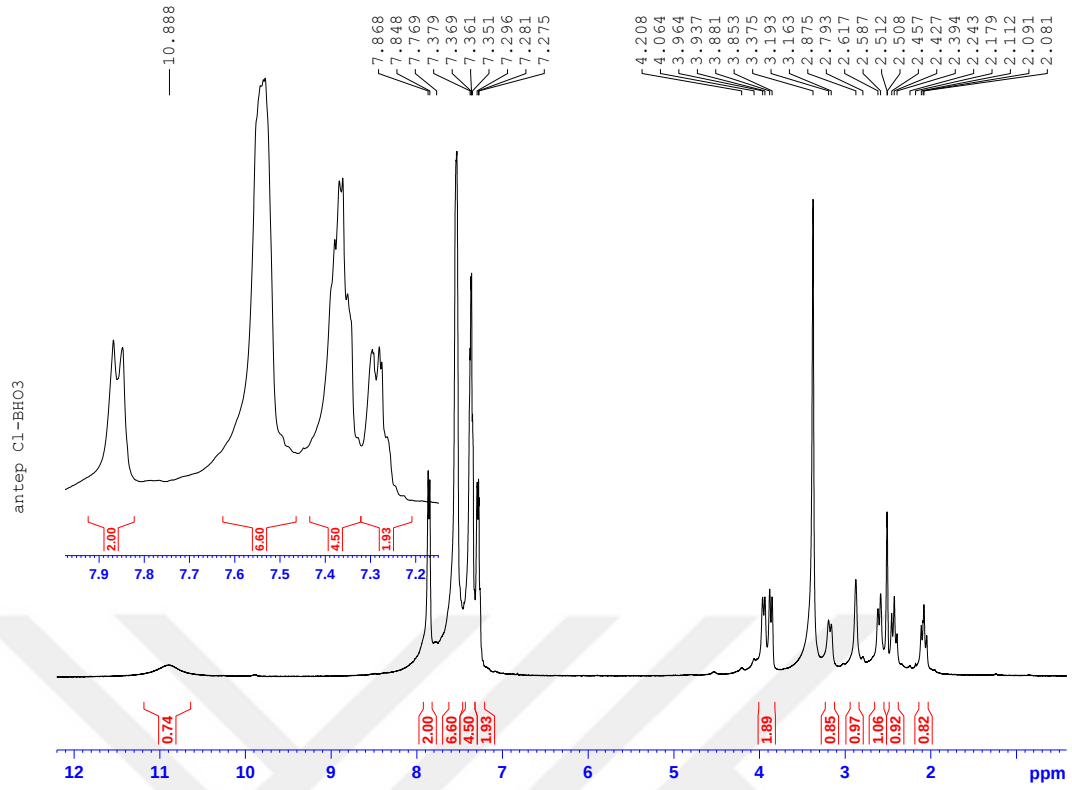
EK 46 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu



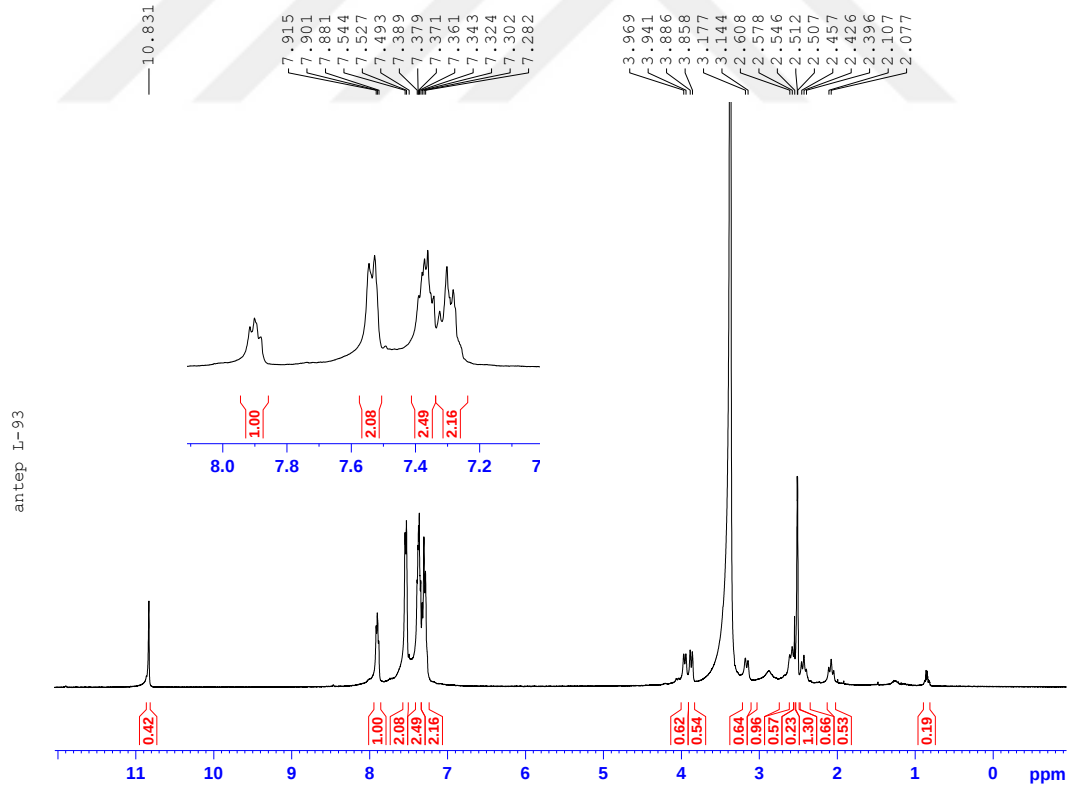
EK 47 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu



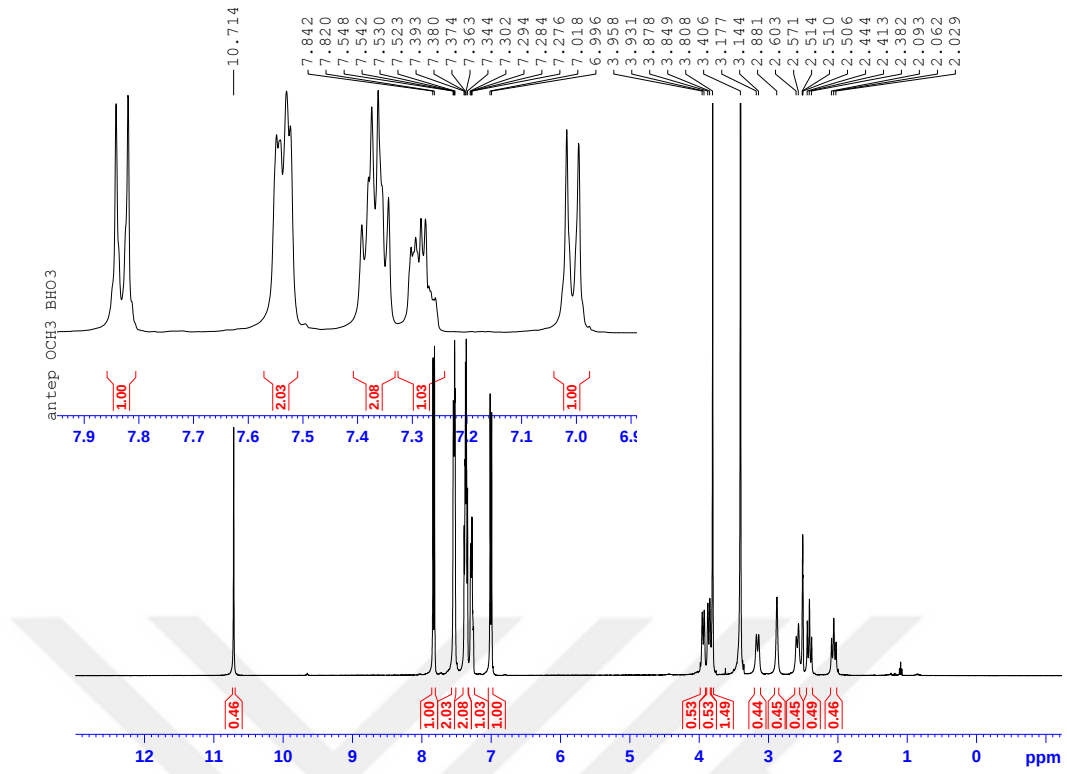
EK 48 Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu



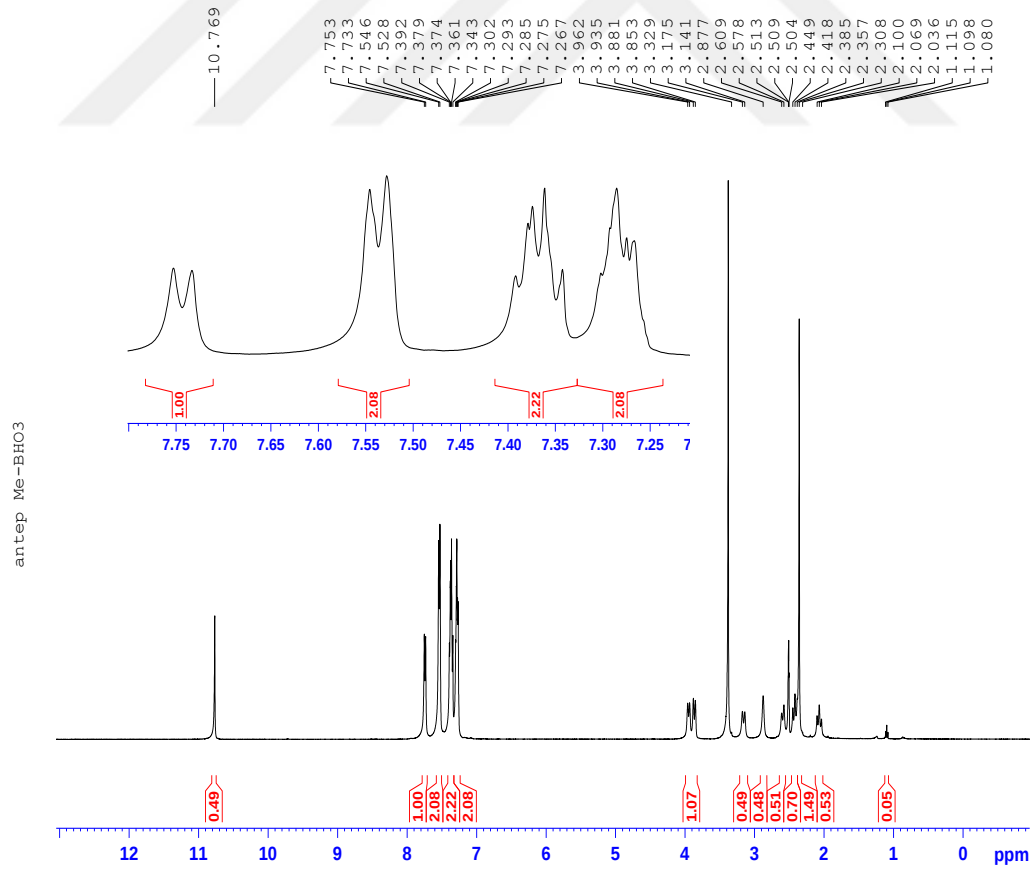
EK 49 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu



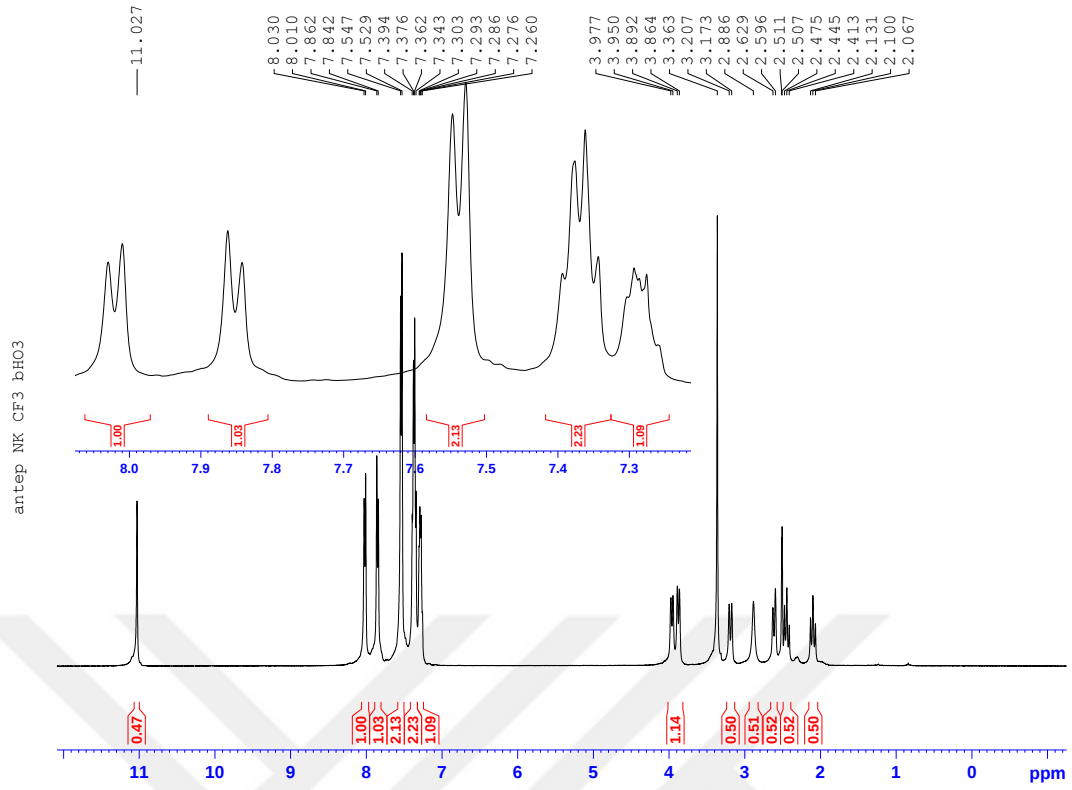
EK 50 Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu



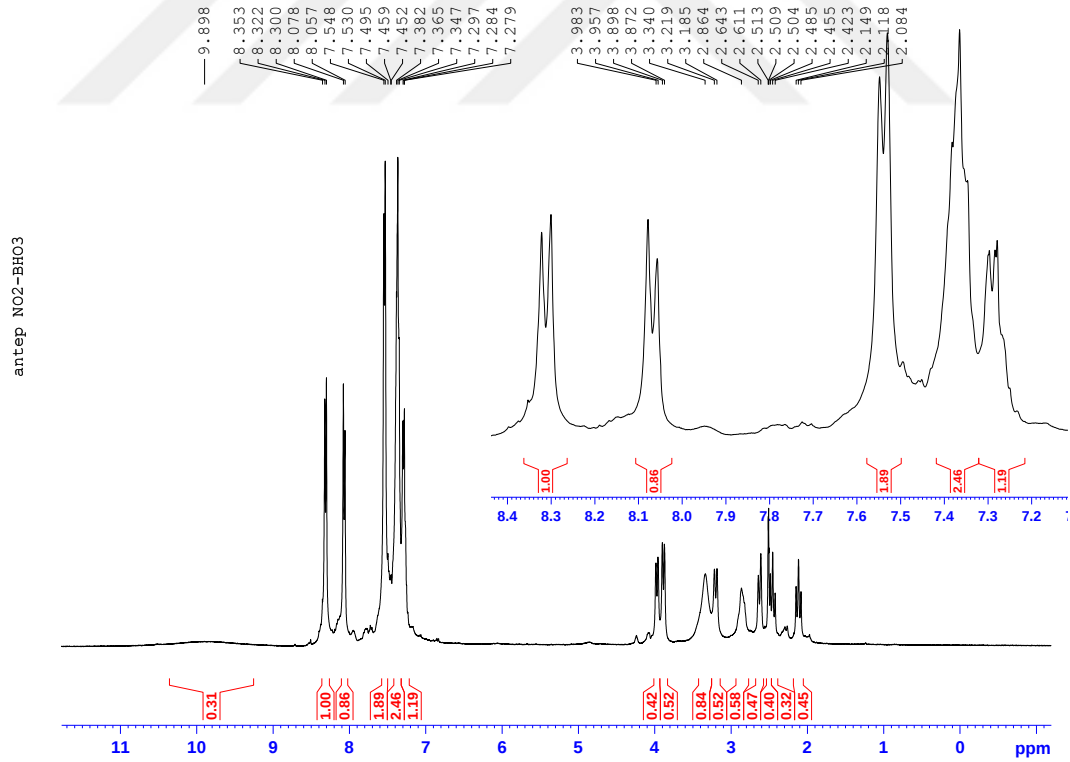
EK 51 Bileşik 13'ün ¹H NMR spektrumu



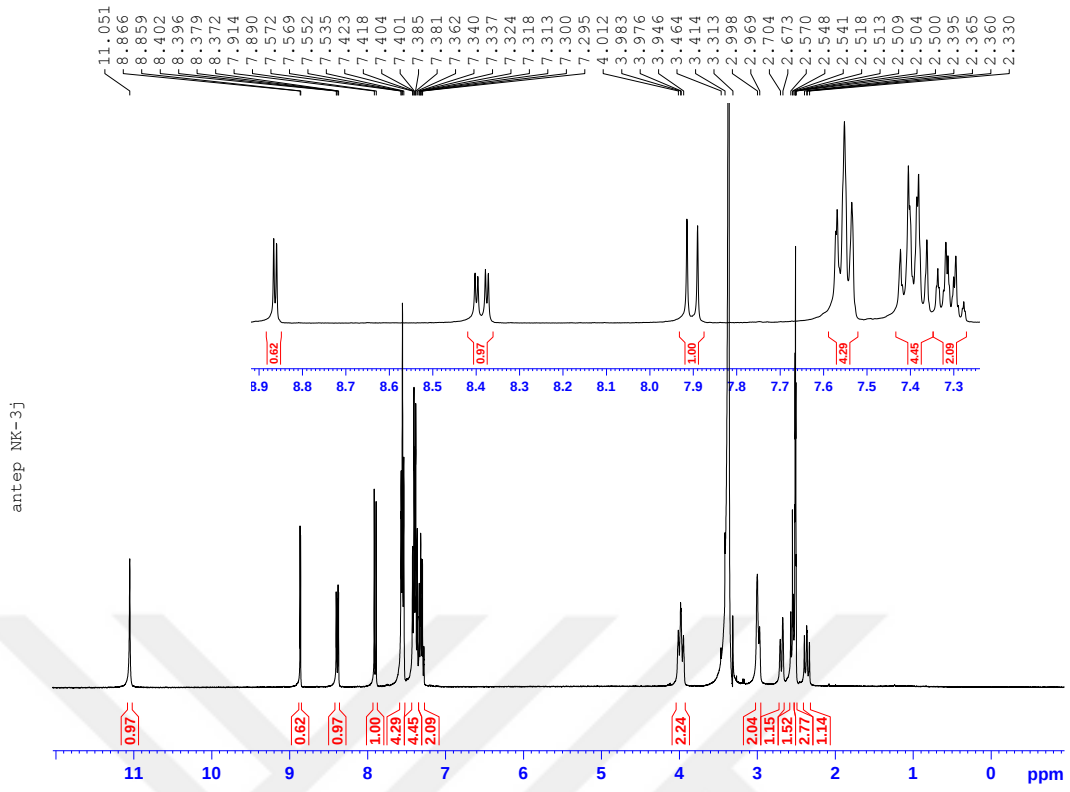
EK 52 Bileşik 14'ün ¹H NMR spektrumu



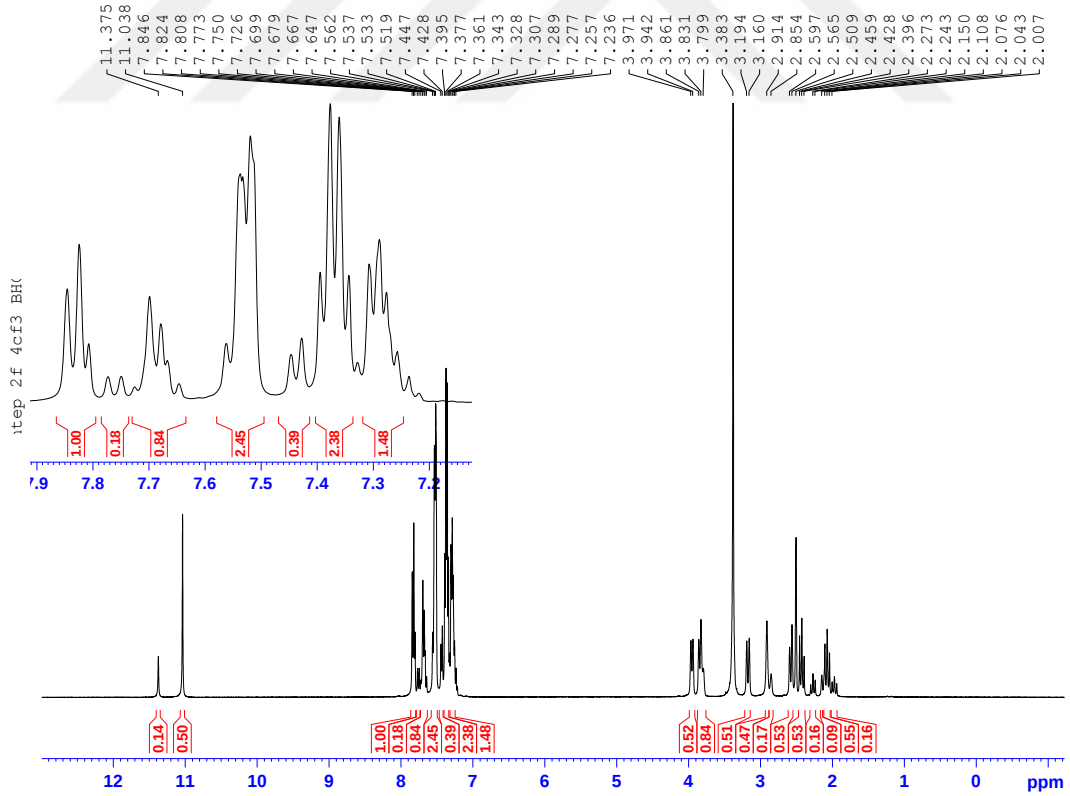
EK 53 Bileşik 15'in ^1H NMR spektrumu



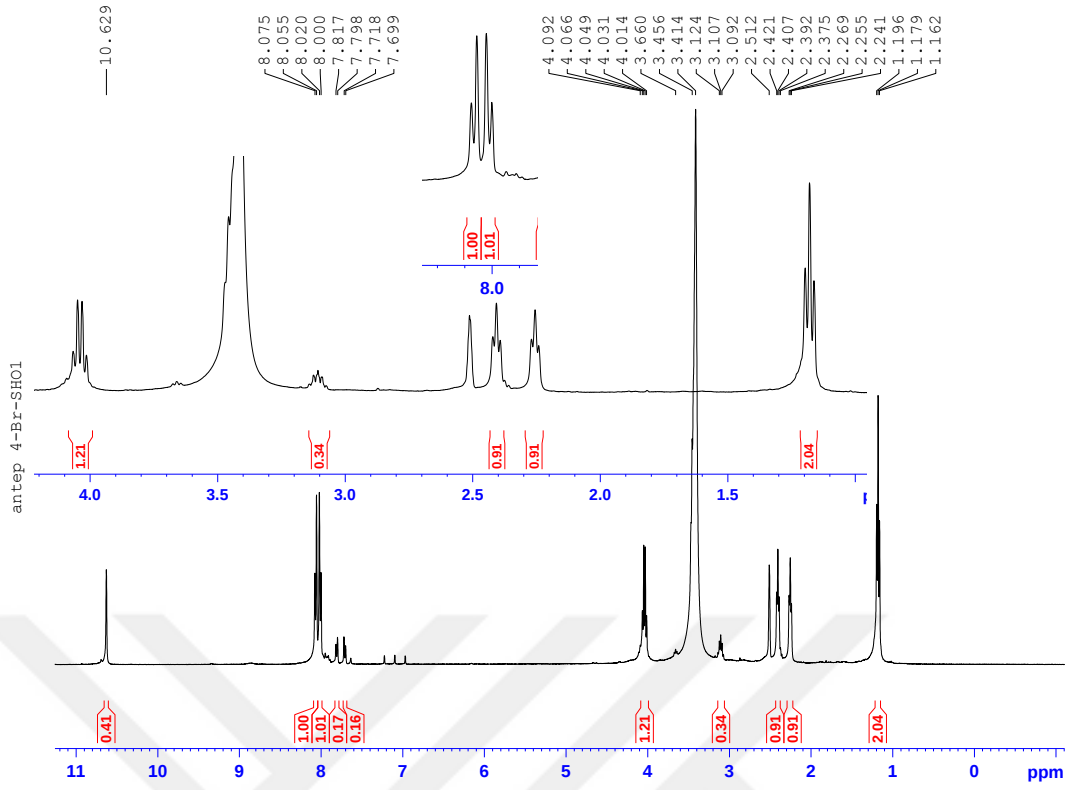
EK 54 Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu



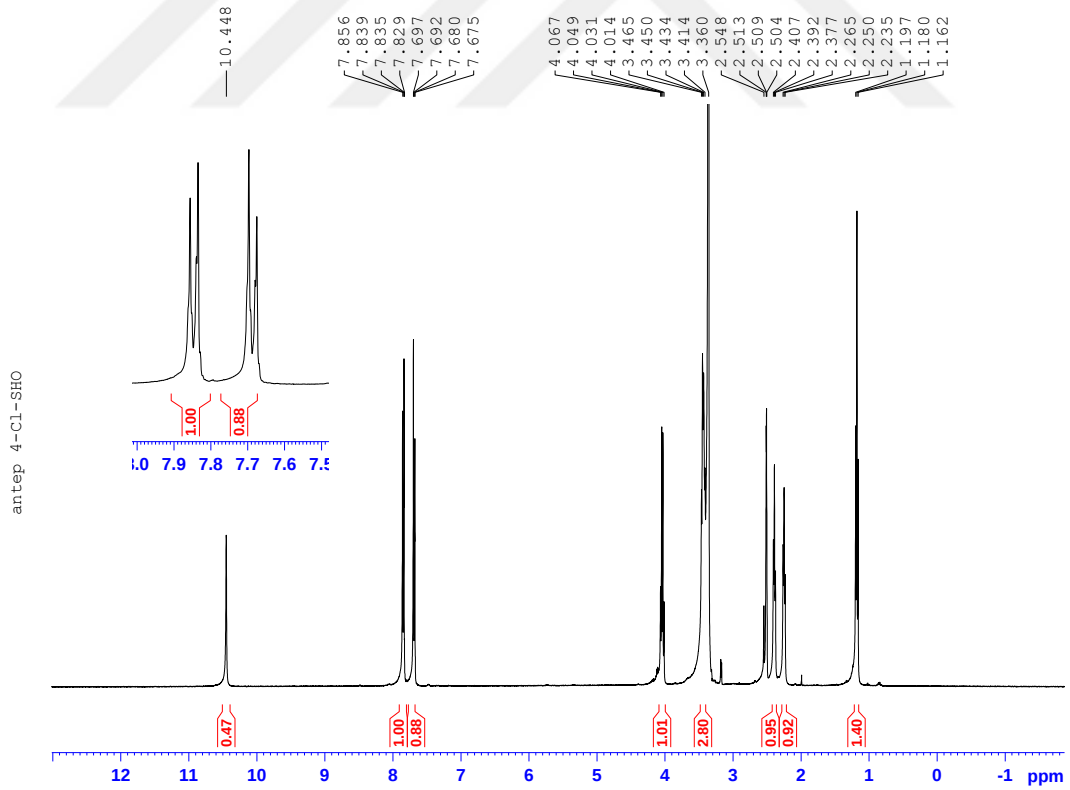
EK 55 Bileşik 17'nin ^1H NMR spektrumu



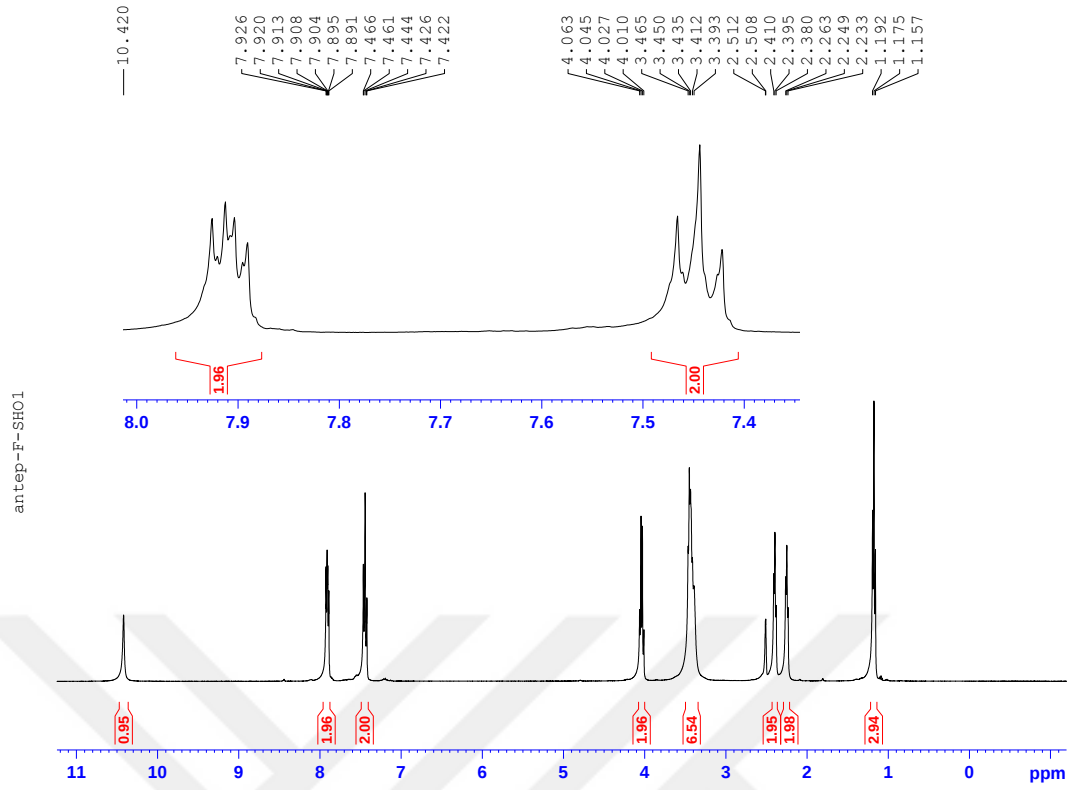
EK 56 Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu



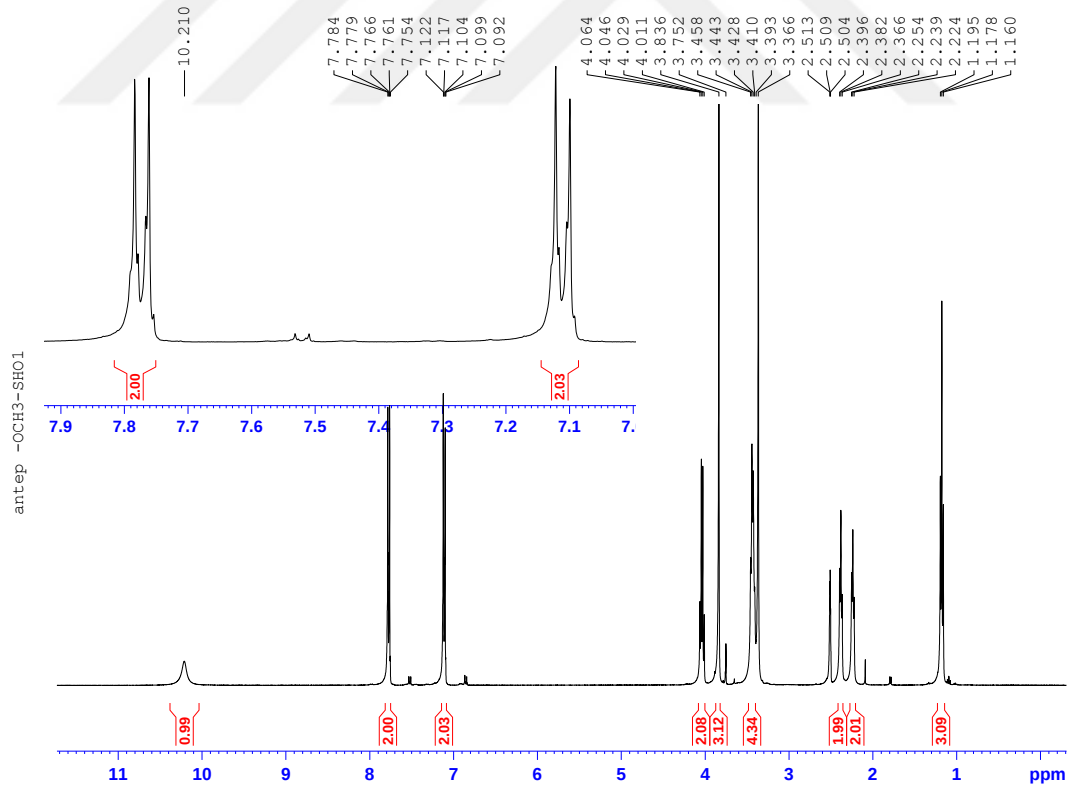
EK 59 Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu (çözücü: $\text{DMSO}-d_6$)



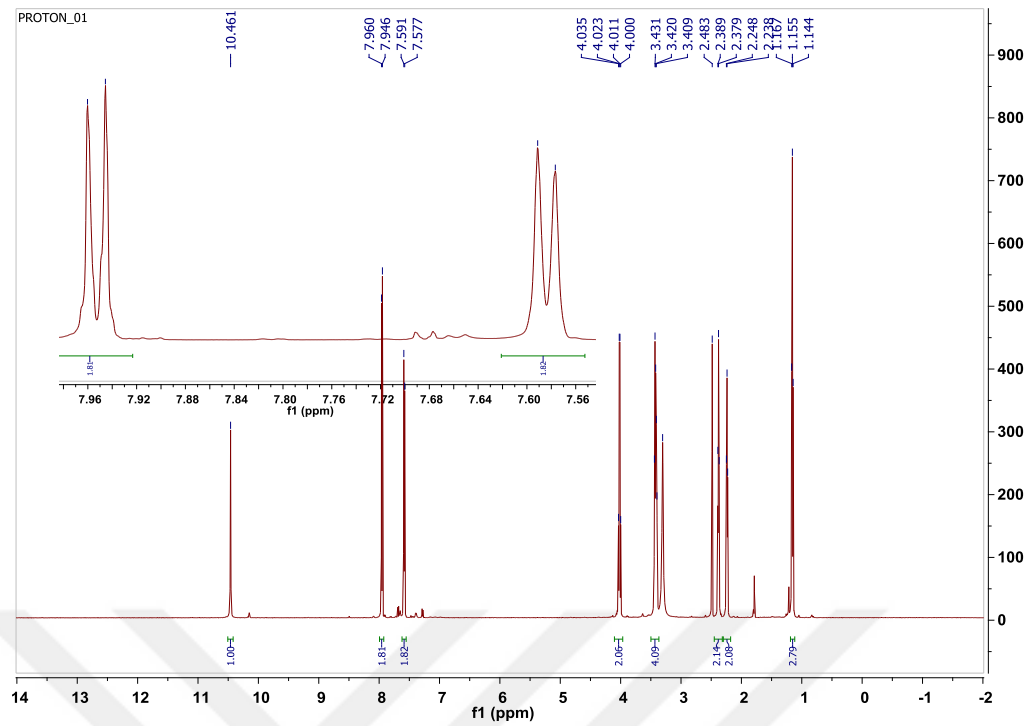
EK 60 Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu



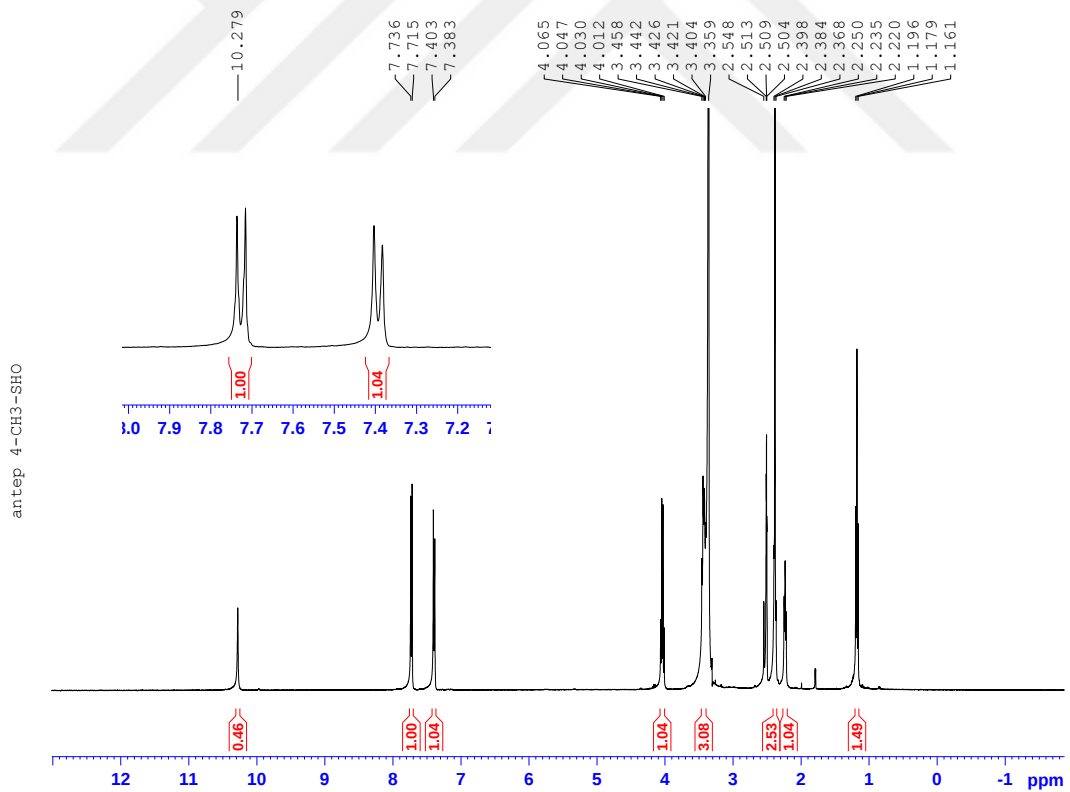
EK 61 Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu



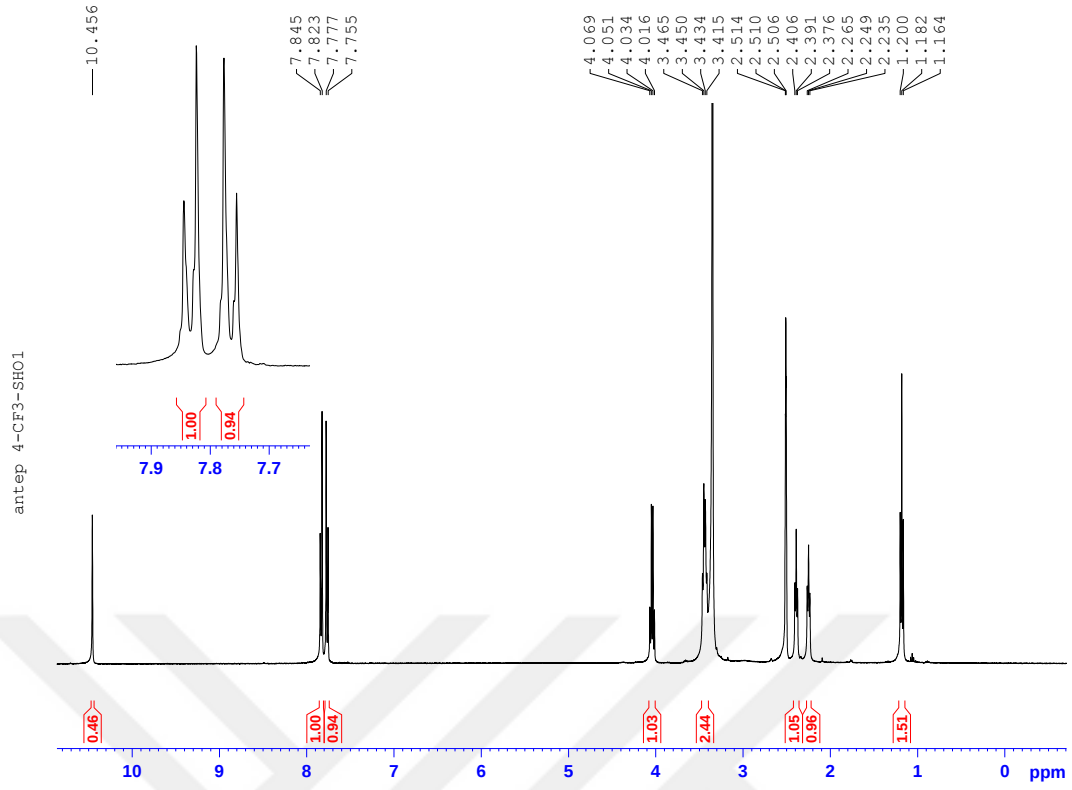
EK 62 Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu



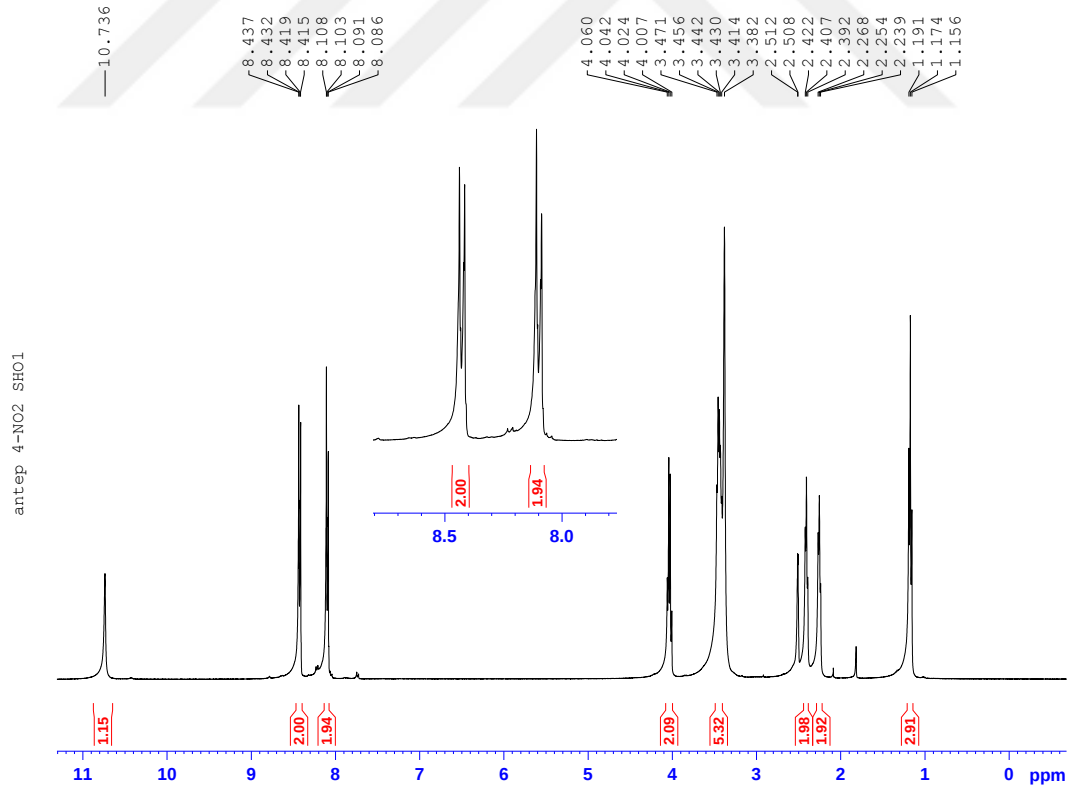
EK 63 Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu



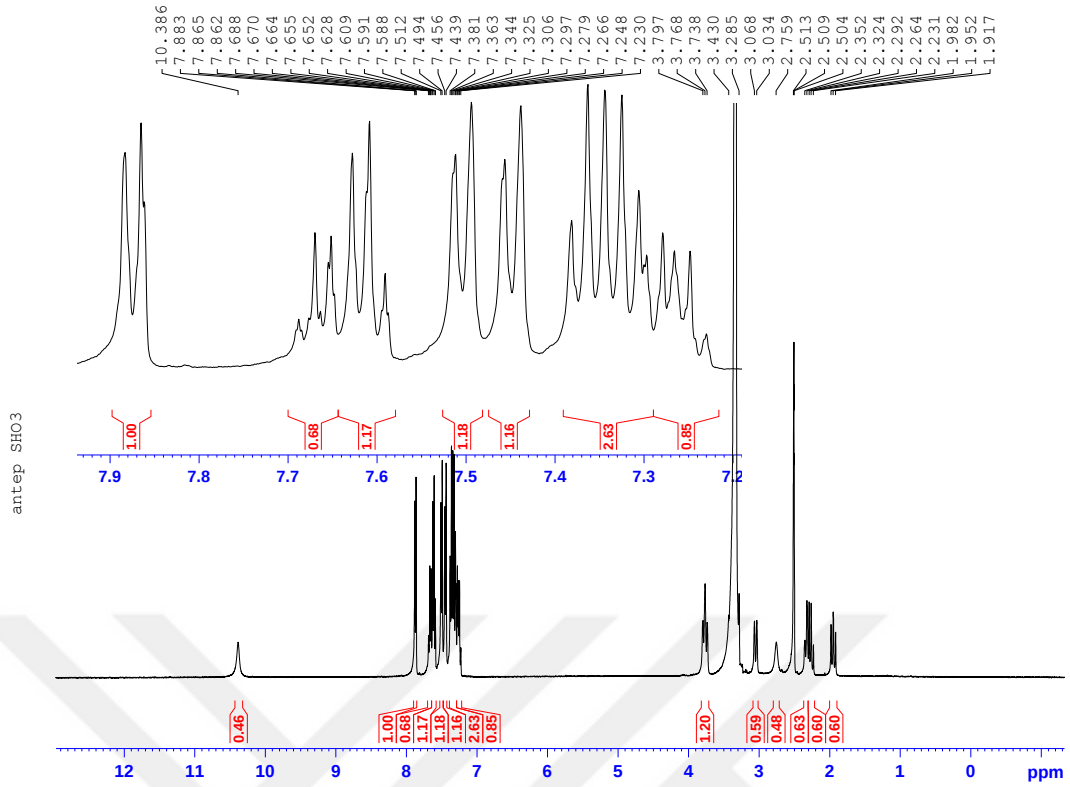
EK 64 Bileşik 25'in ^1H NMR spektrumu



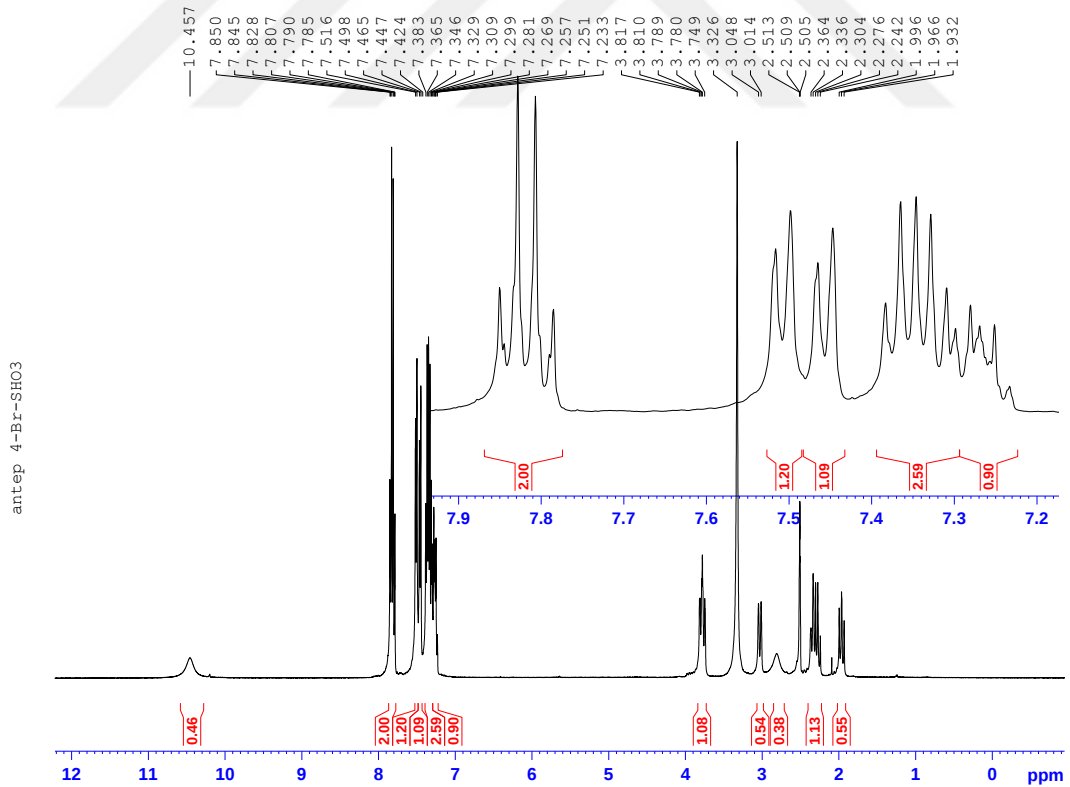
EK 65 Bileşik 26'nın ^1H NMR spektrumu



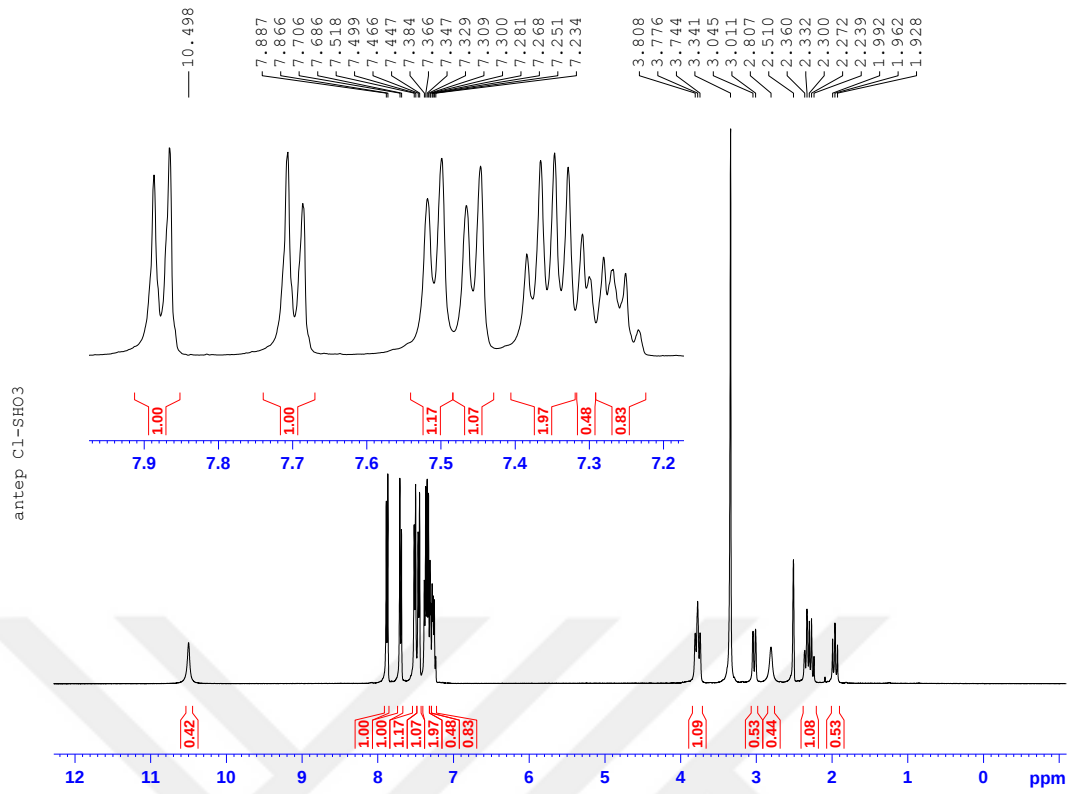
EK 66 Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu



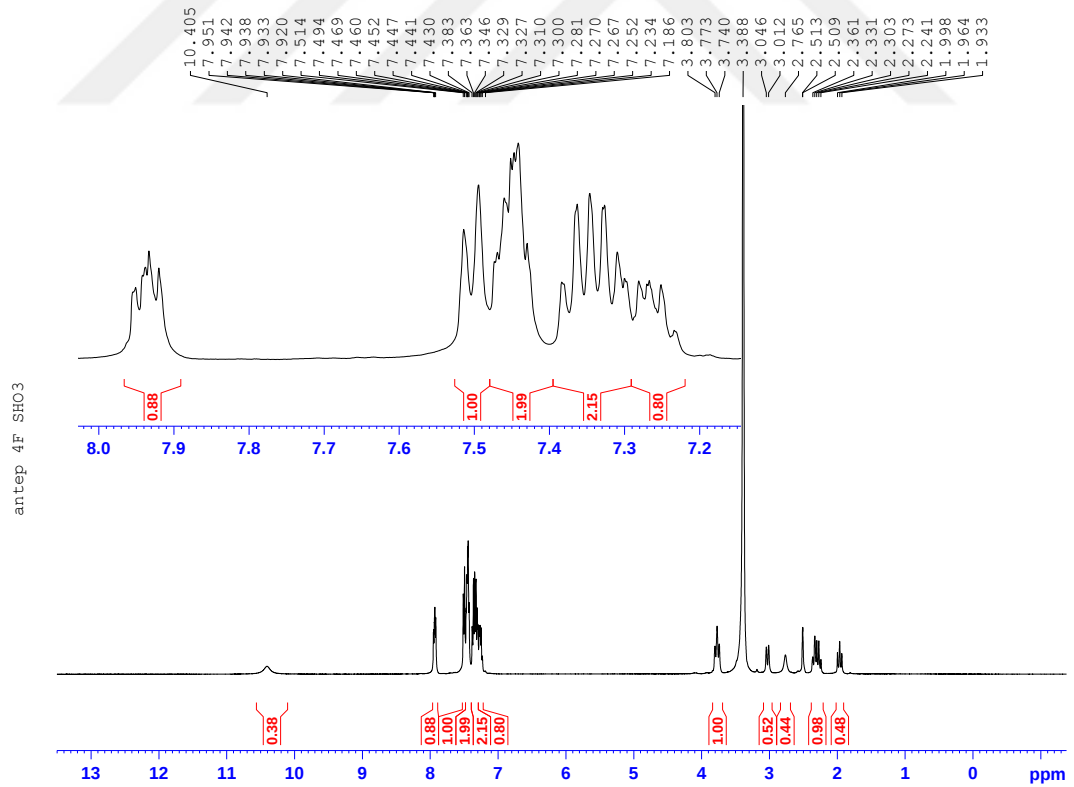
EK 67 Bileşik 28'in ^1H NMR spektrumu



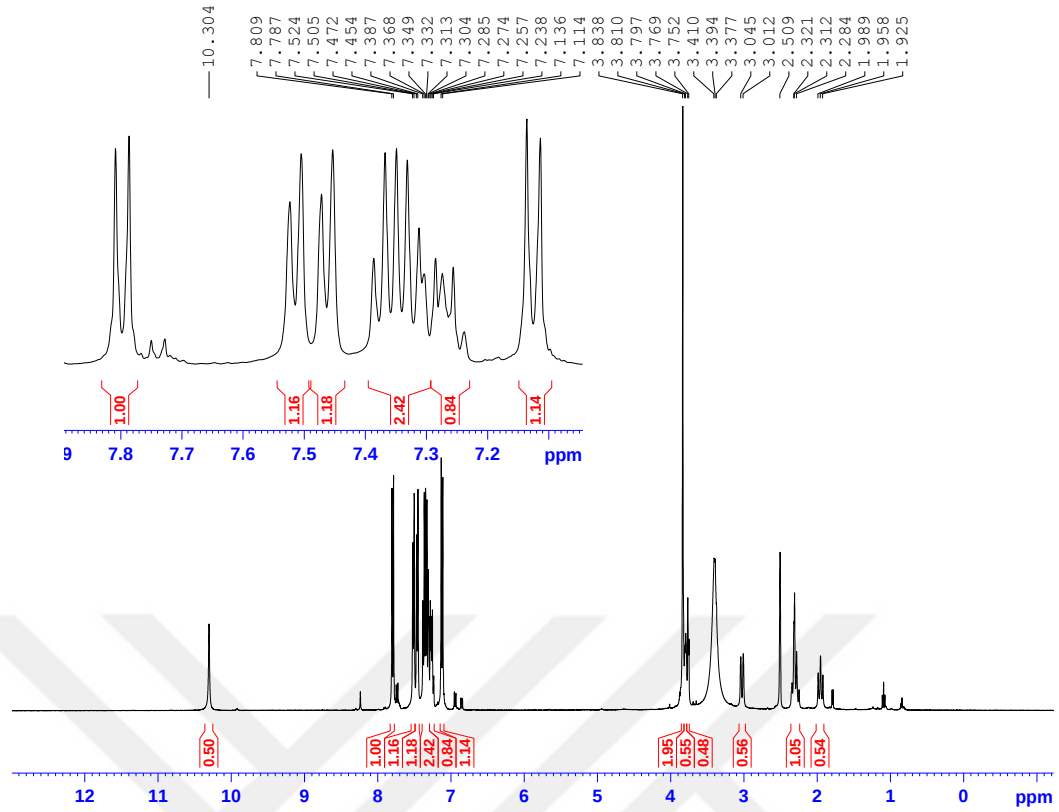
EK 68 Bileşik 29'un ^1H NMR spektrumu



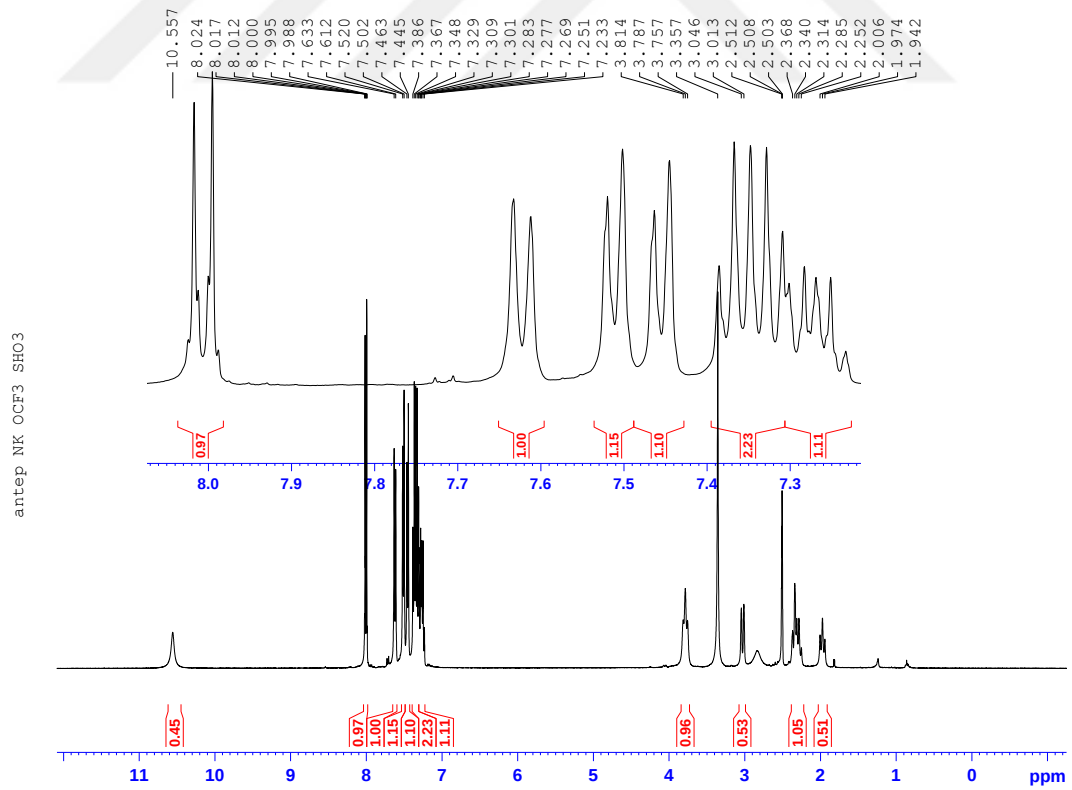
EK 69 Bileşik 30'un ^1H NMR spektrumu



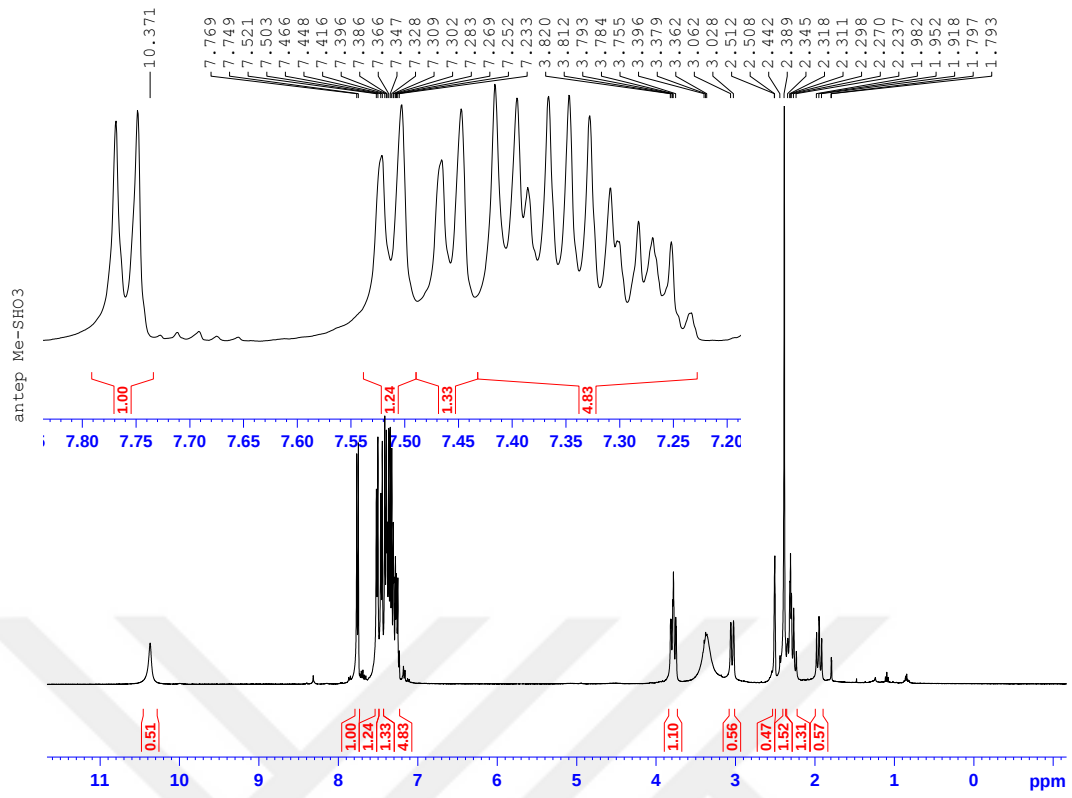
EK 70 Bileşik 31'in ^1H NMR spektrumu



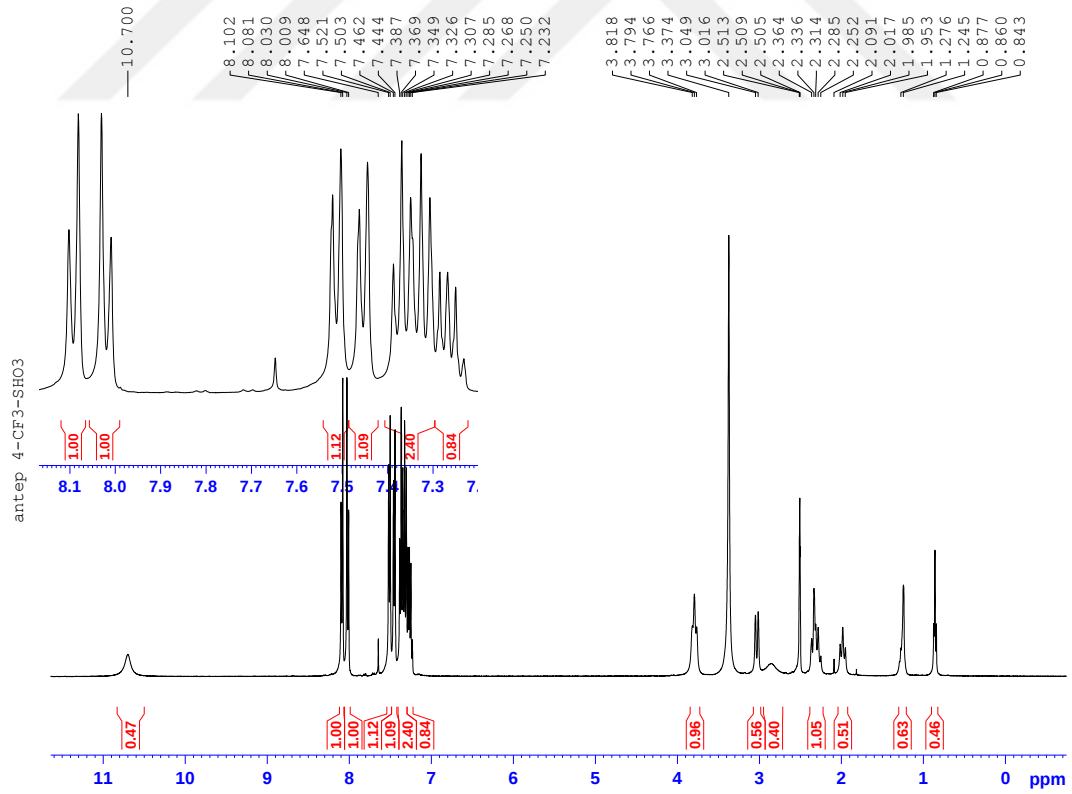
EK 71 Bileşik 32'nin ^1H NMR spektrumu



EK 72 Bileşik 33'ün ^1H NMR spektrumu

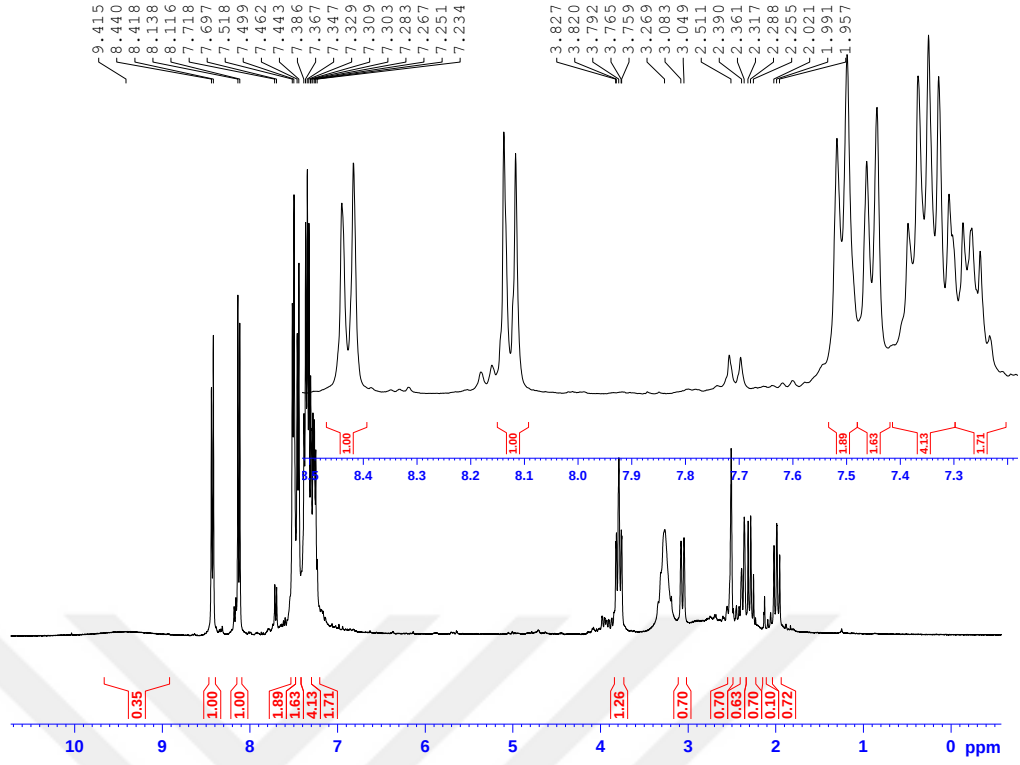


EK 73 Bileşik 34'ün ^1H NMR spektrumu



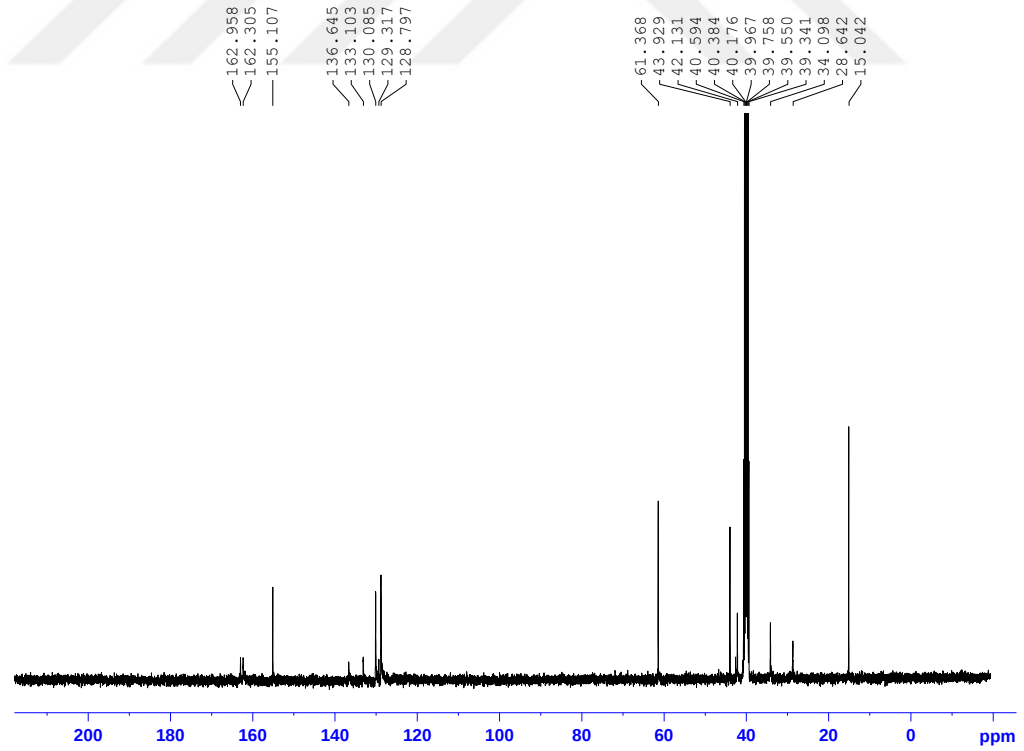
EK 74 Bileşik 35'in ^1H NMR spektrumu

anteo NO2-SHO3

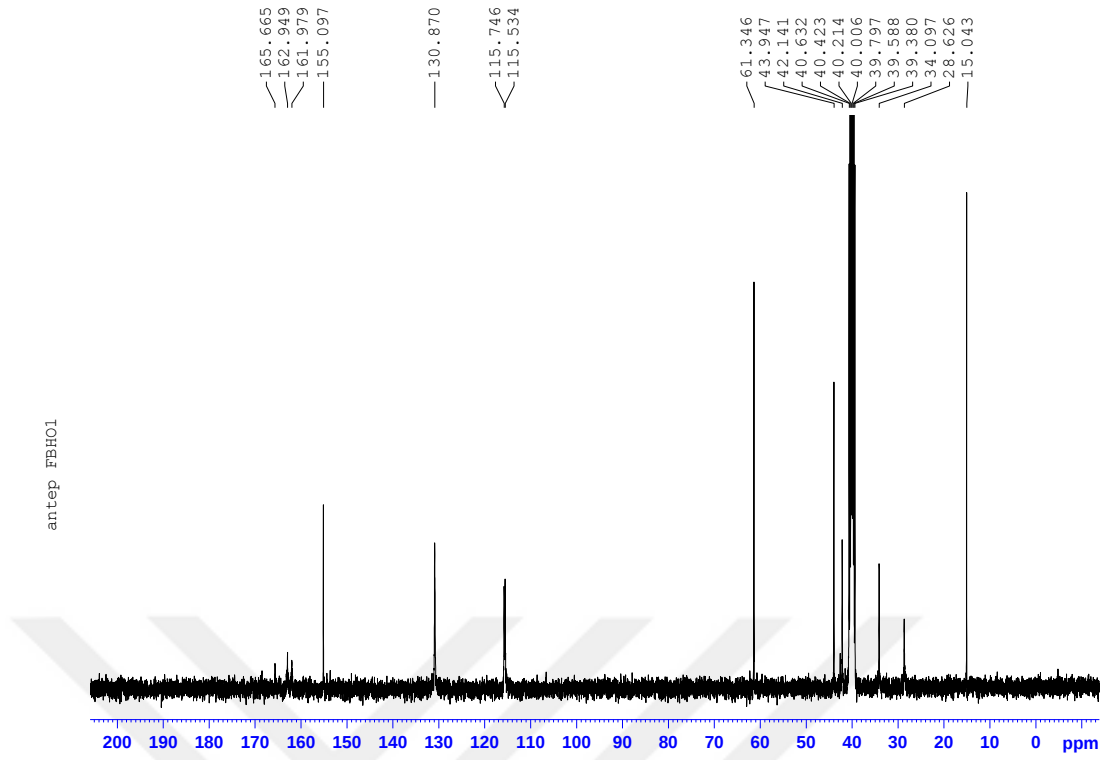


EK 75 Bileşik 36'nın ¹H NMR spektrumu

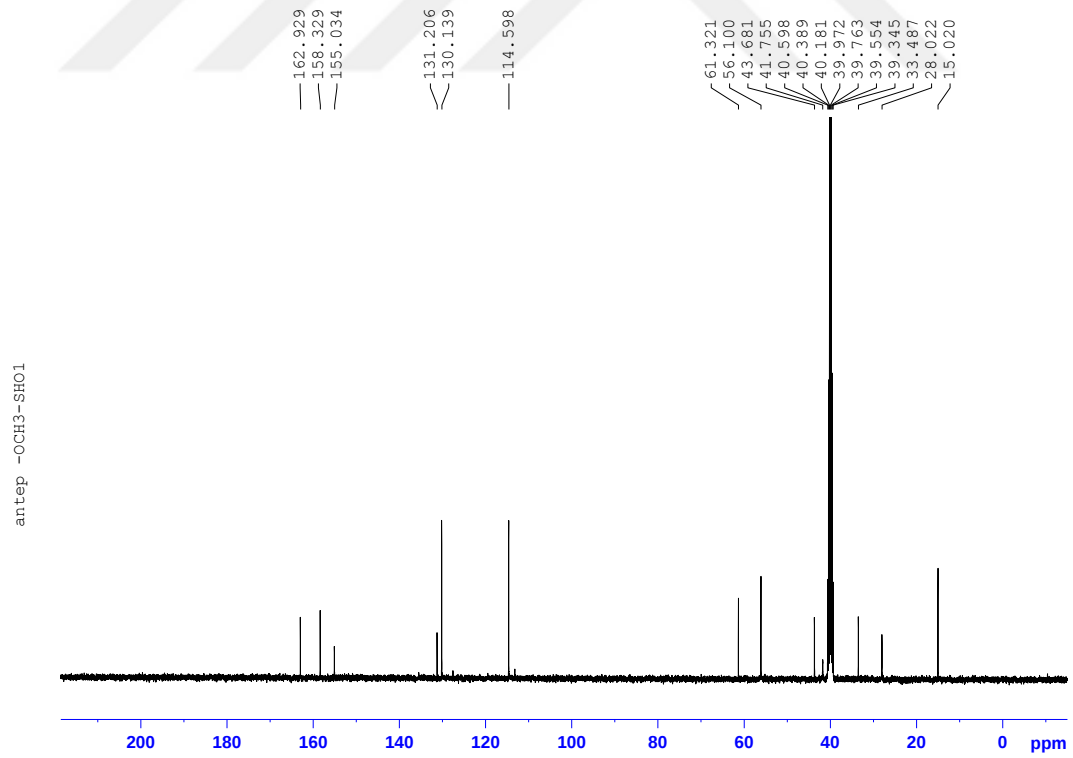
anteo Cl BHO1



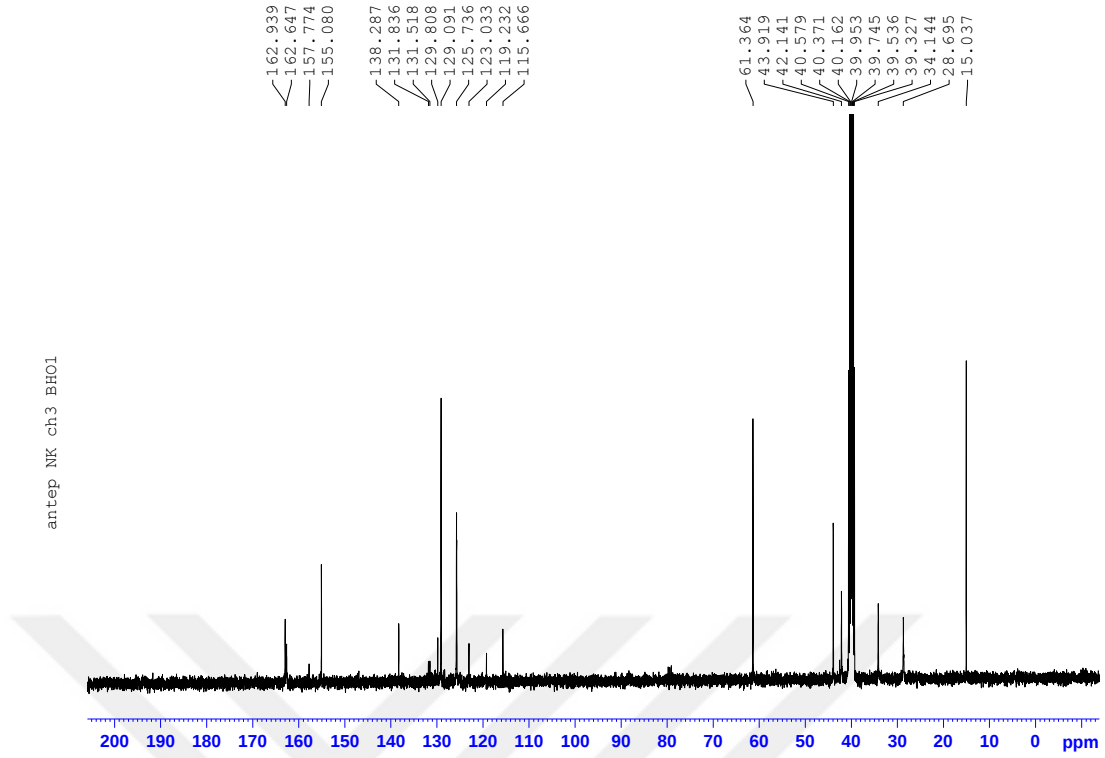
EK 76 Bileşik 1'in ¹³C NMR spektrumu



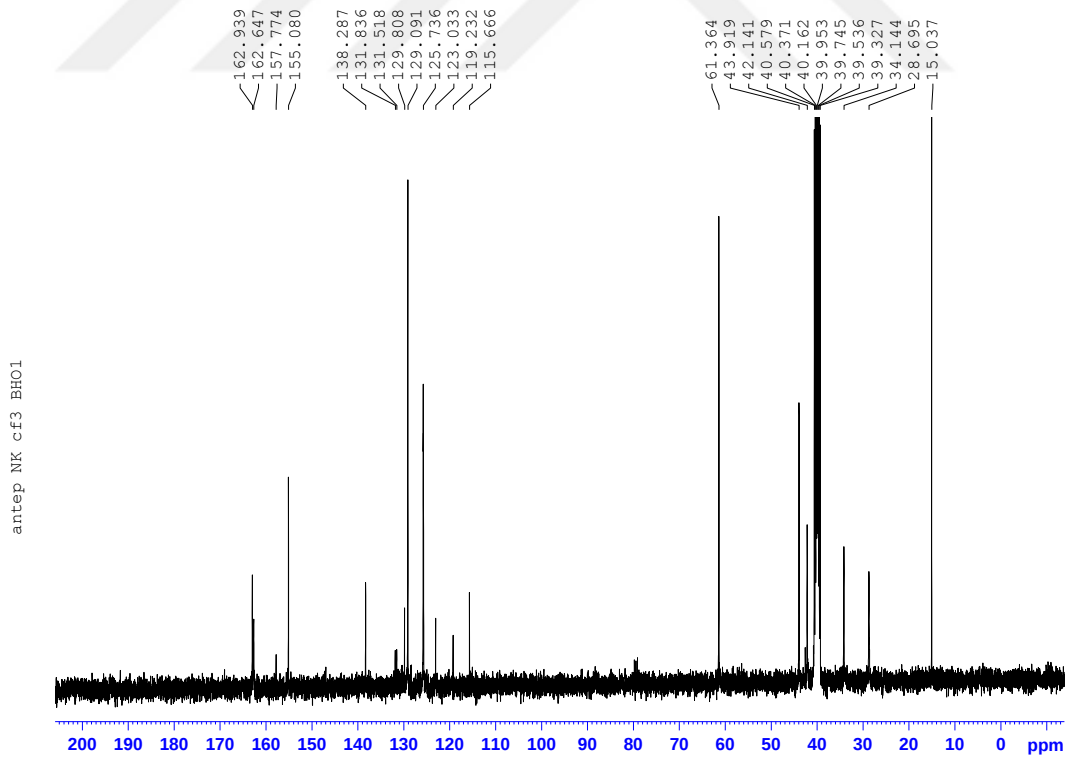
EK 77 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu



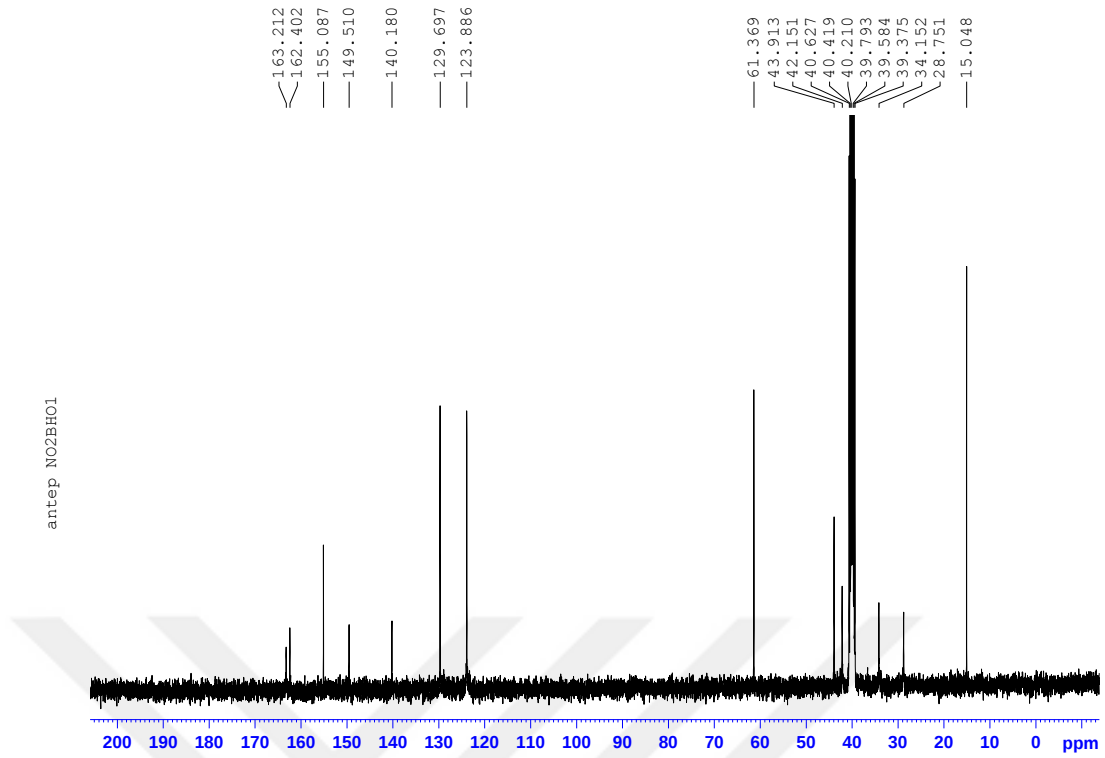
EK 78 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu



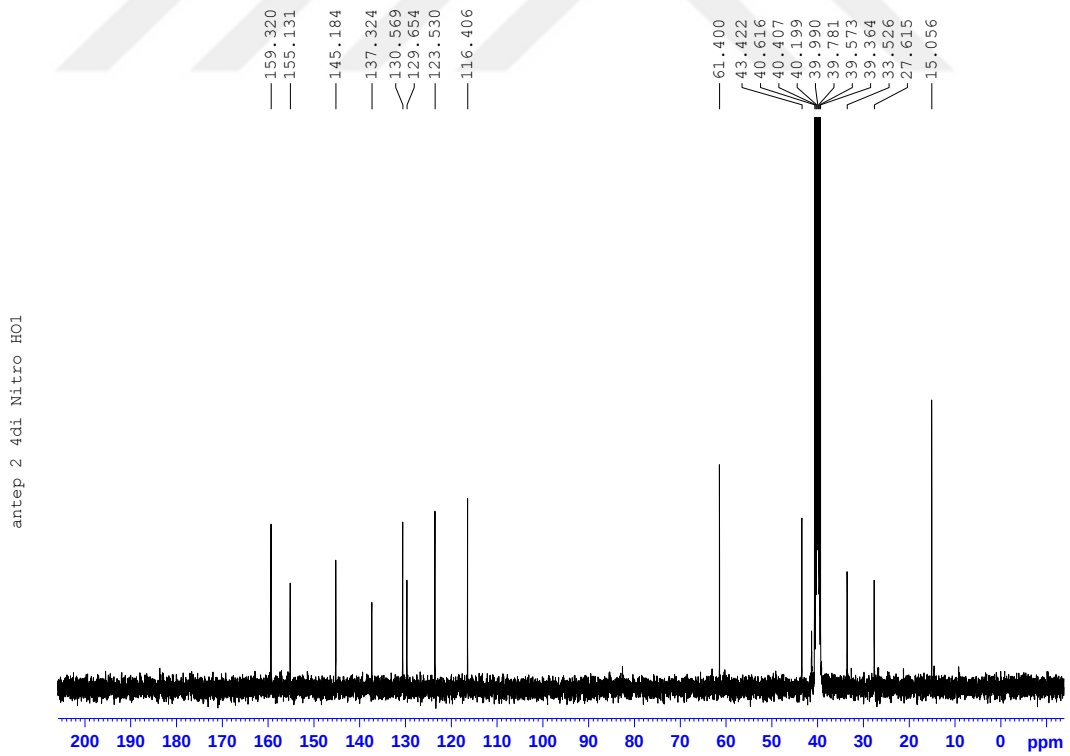
EK 79 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu



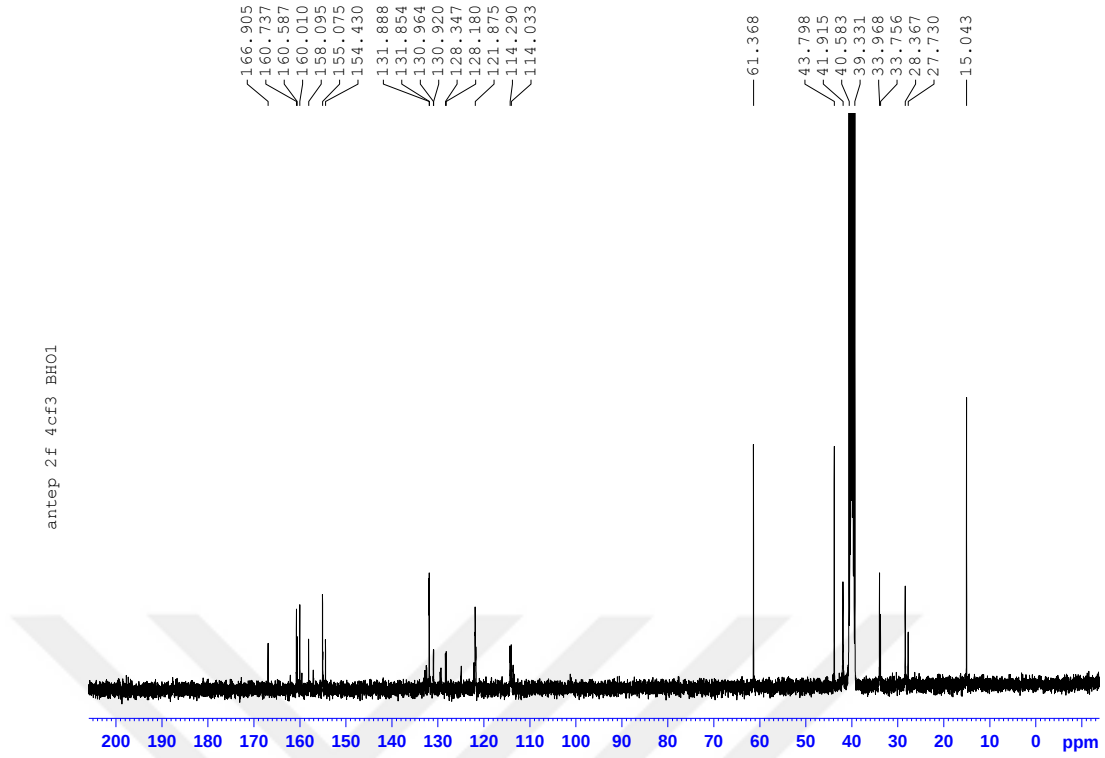
EK 80 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu



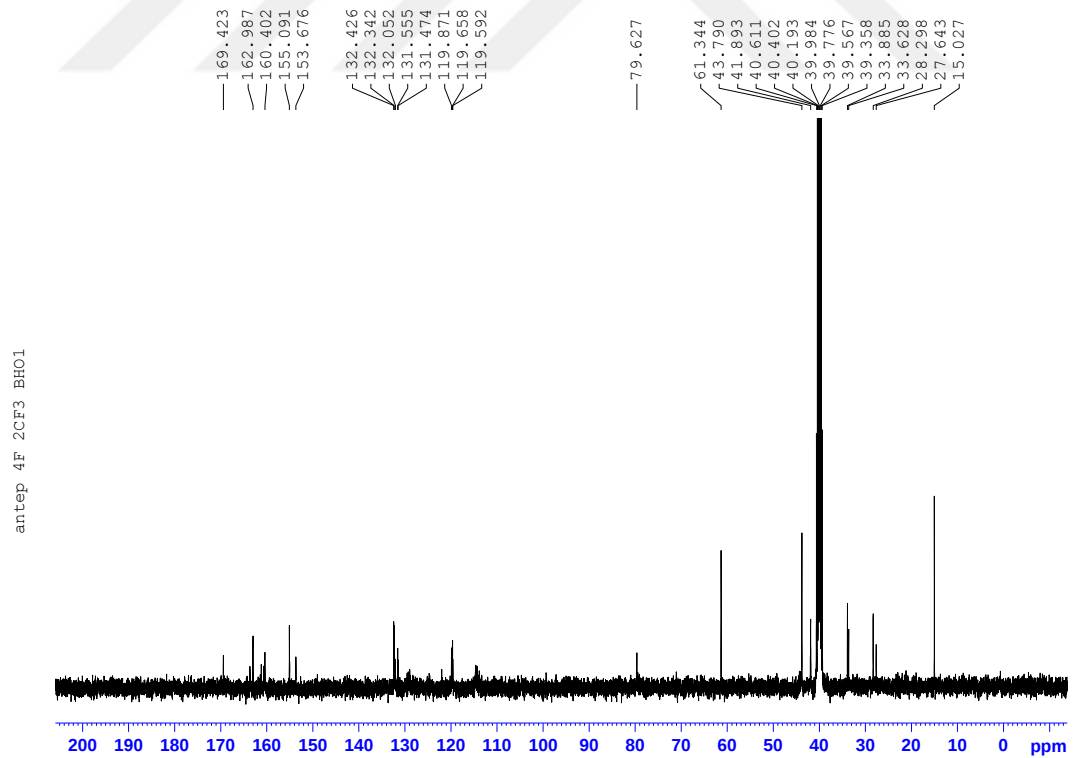
EK 81 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu



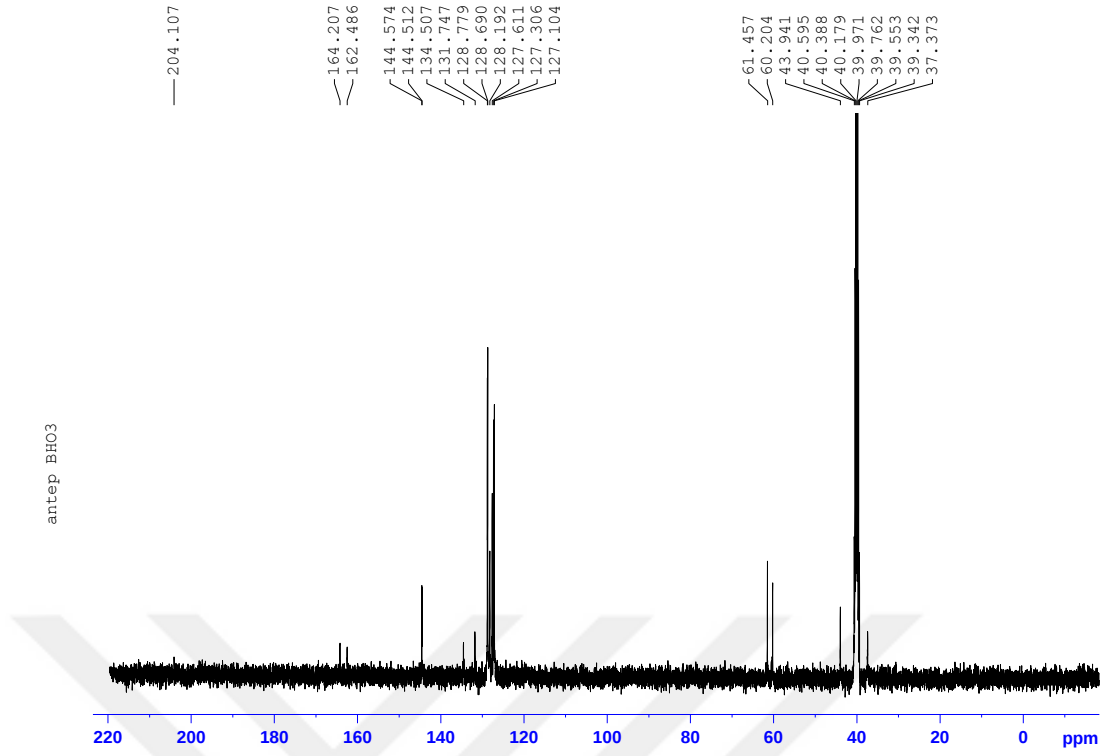
EK 82 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu



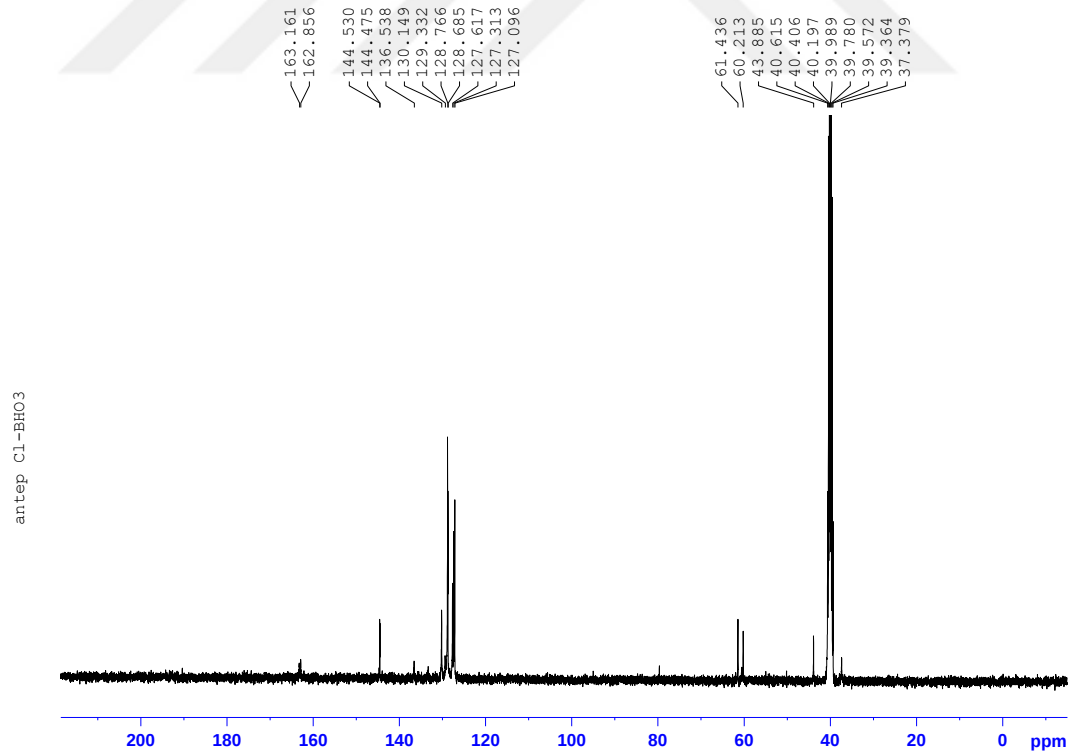
EK 83 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu



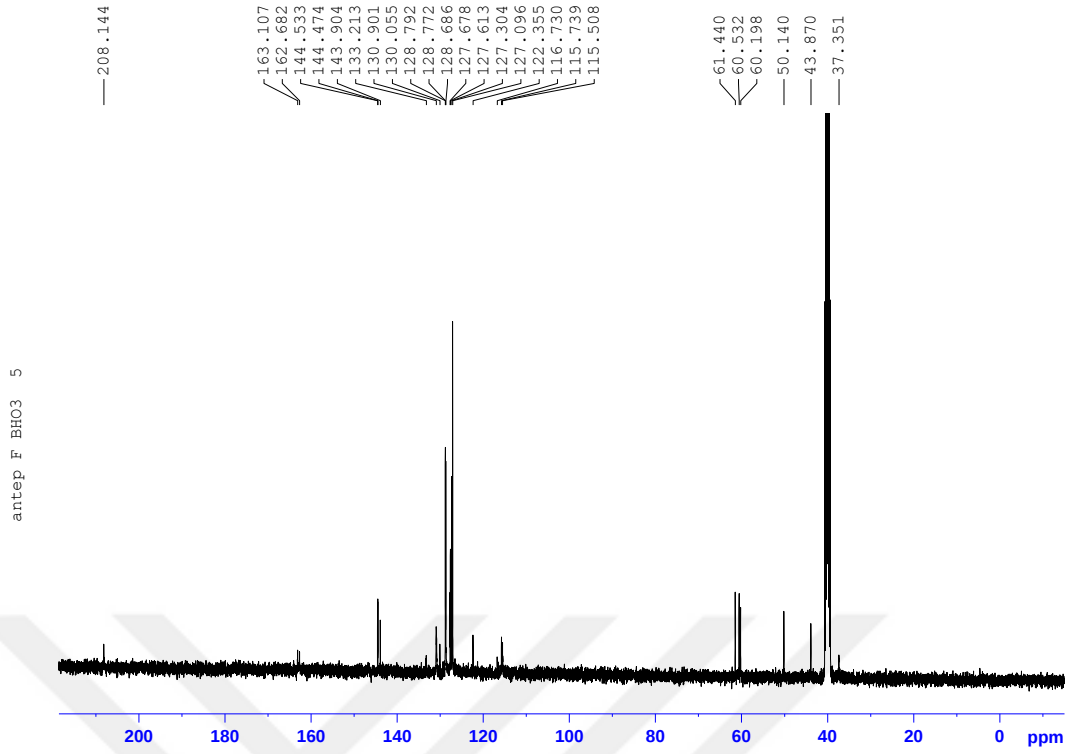
EK 84 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu



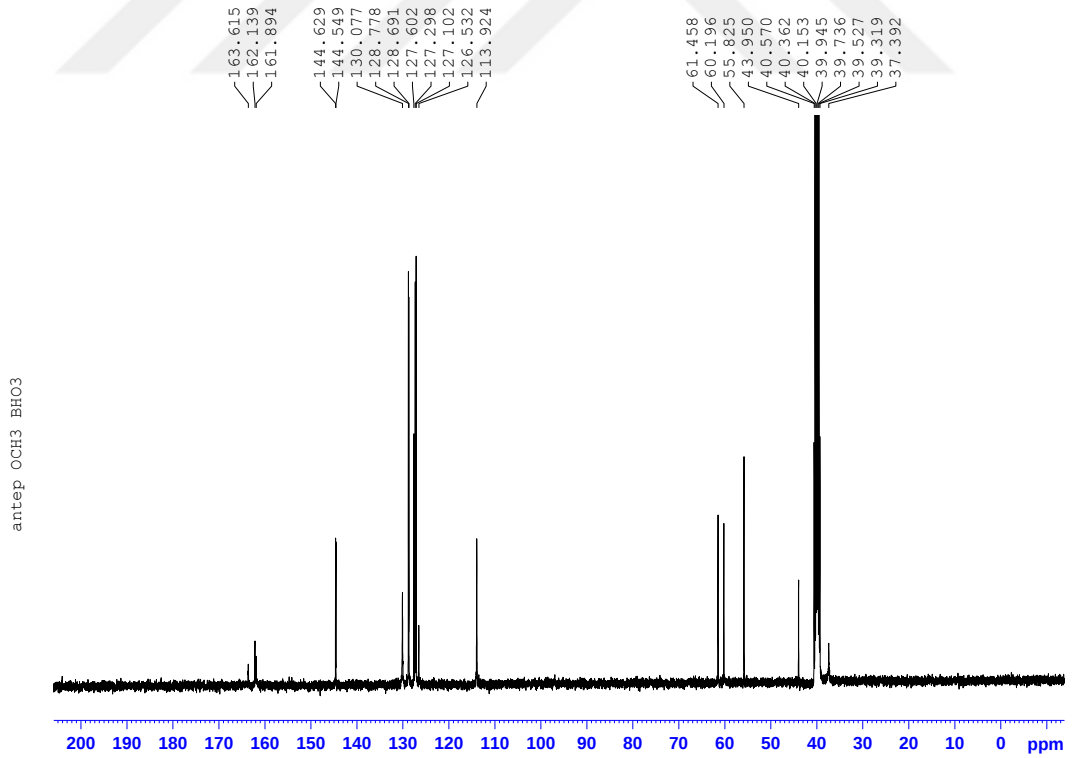
EK 85 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu



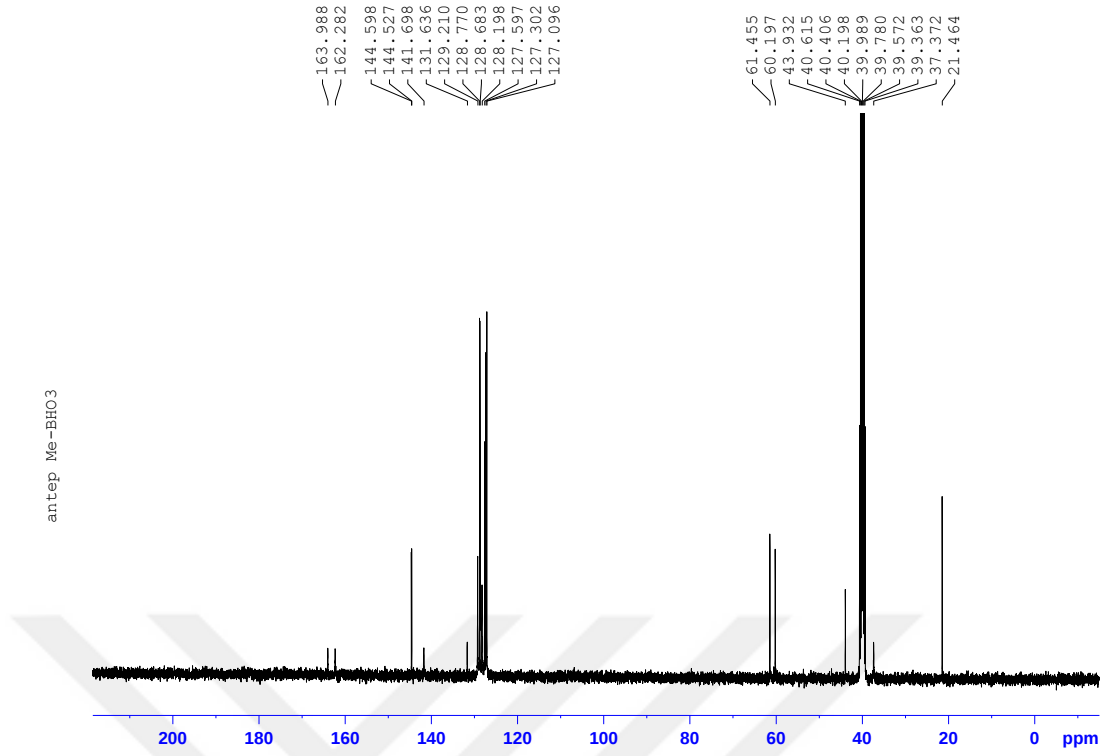
EK 86 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu



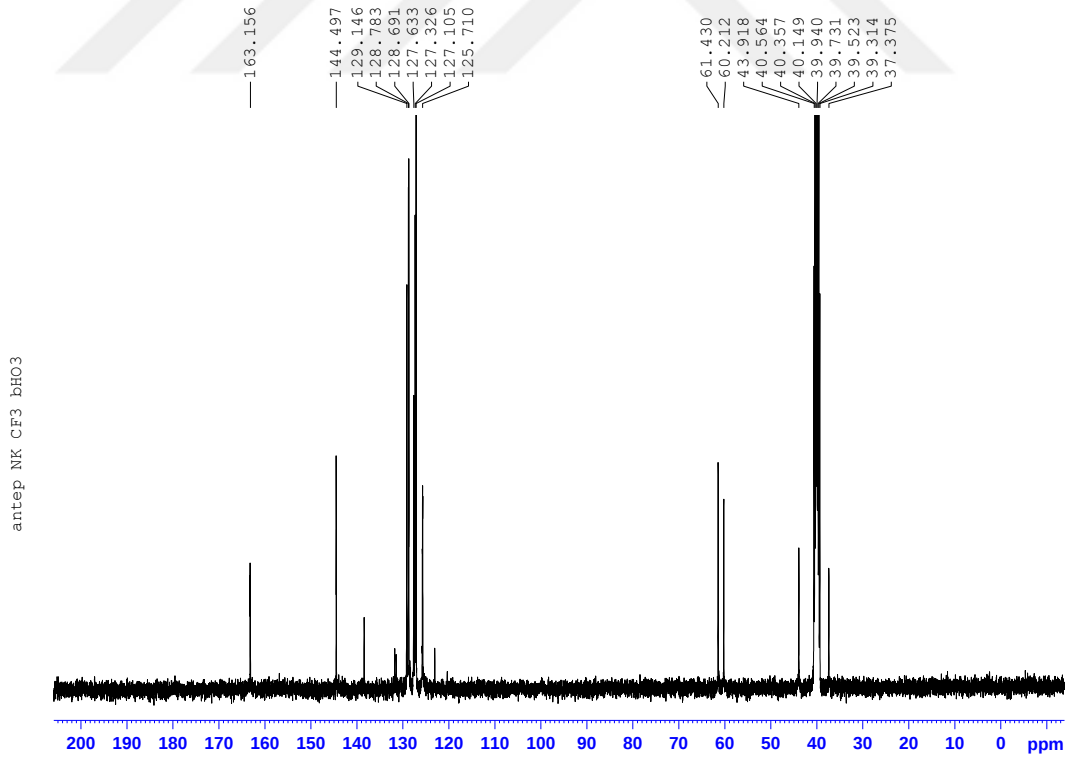
EK 87 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu



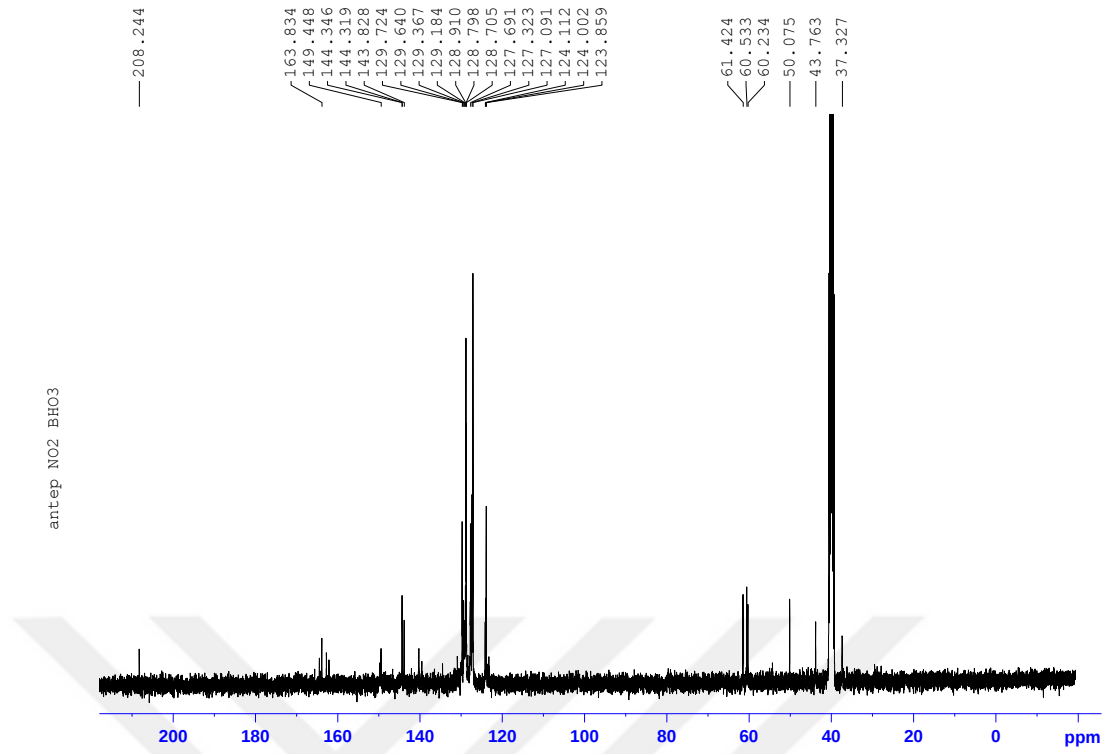
EK 88 Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu



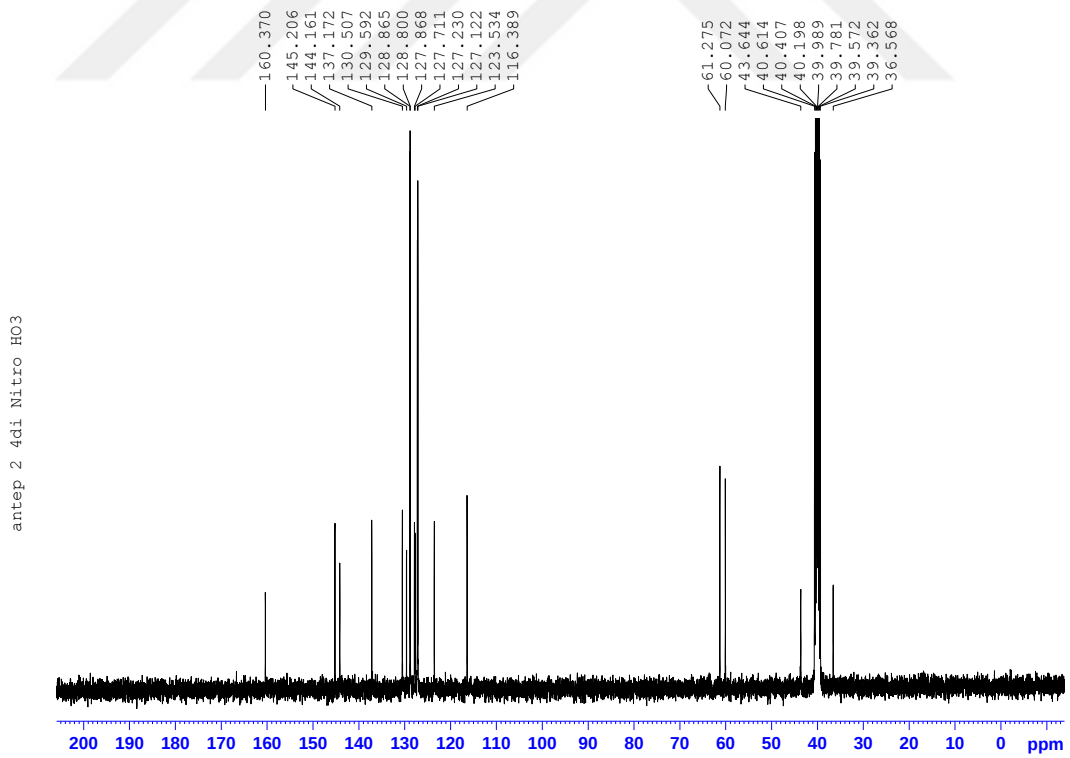
EK 89 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu



EK 90 Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektrumu

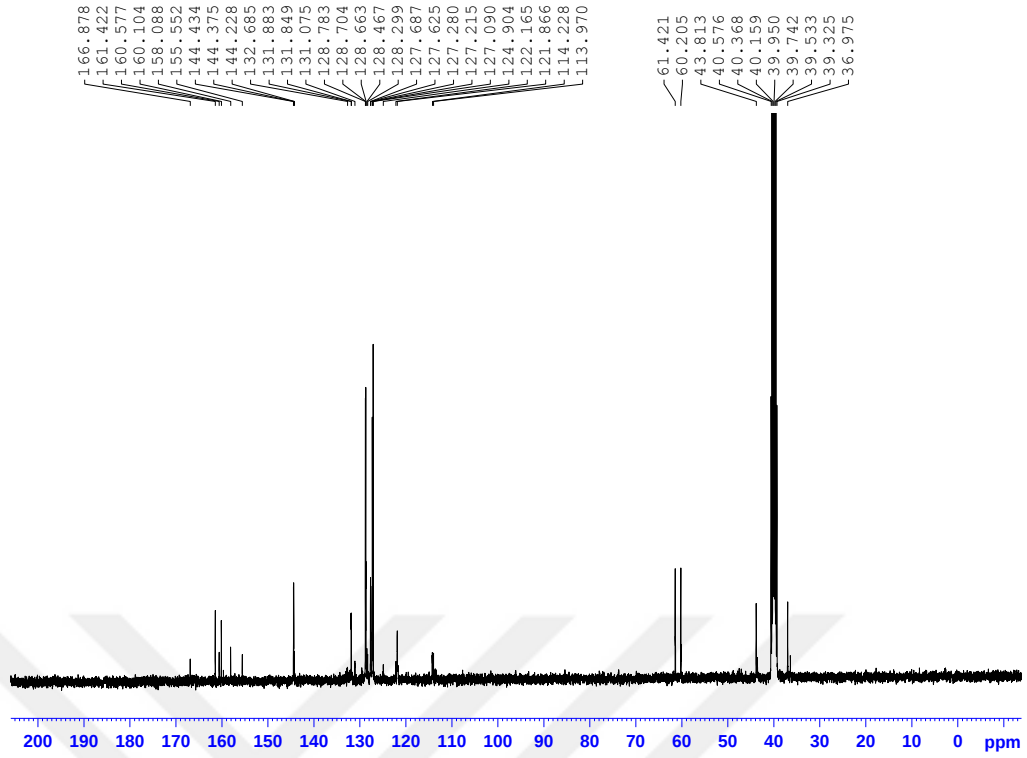


EK 91 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu



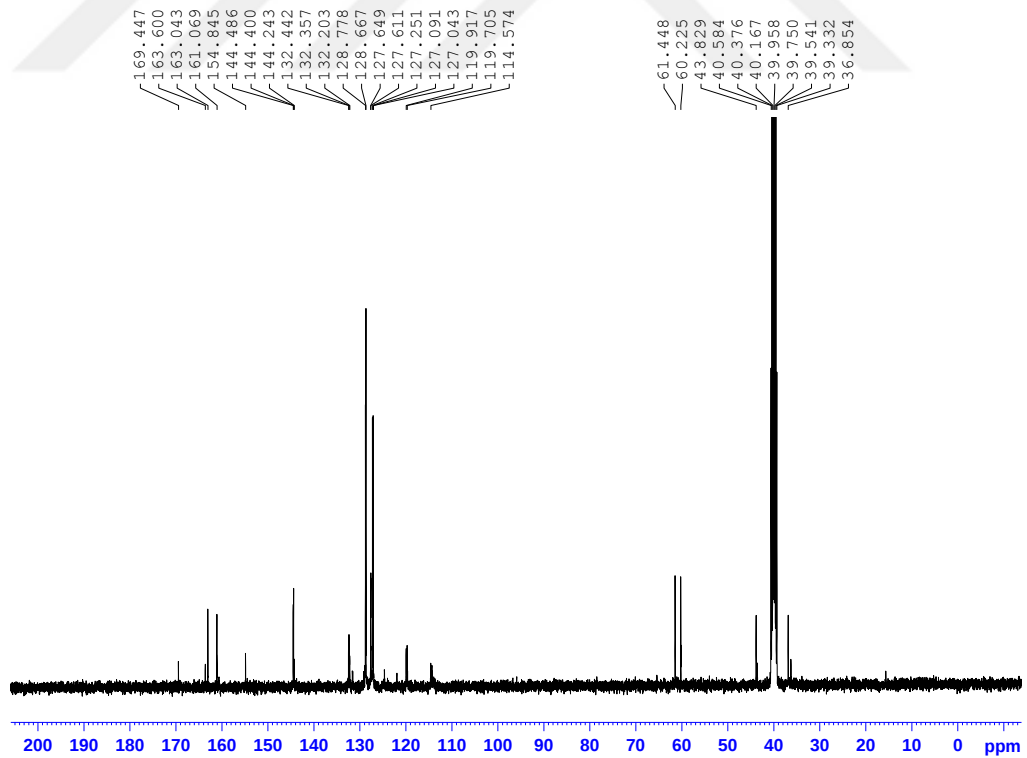
EK 92 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu

antep 2 f 4cf3 BHO3

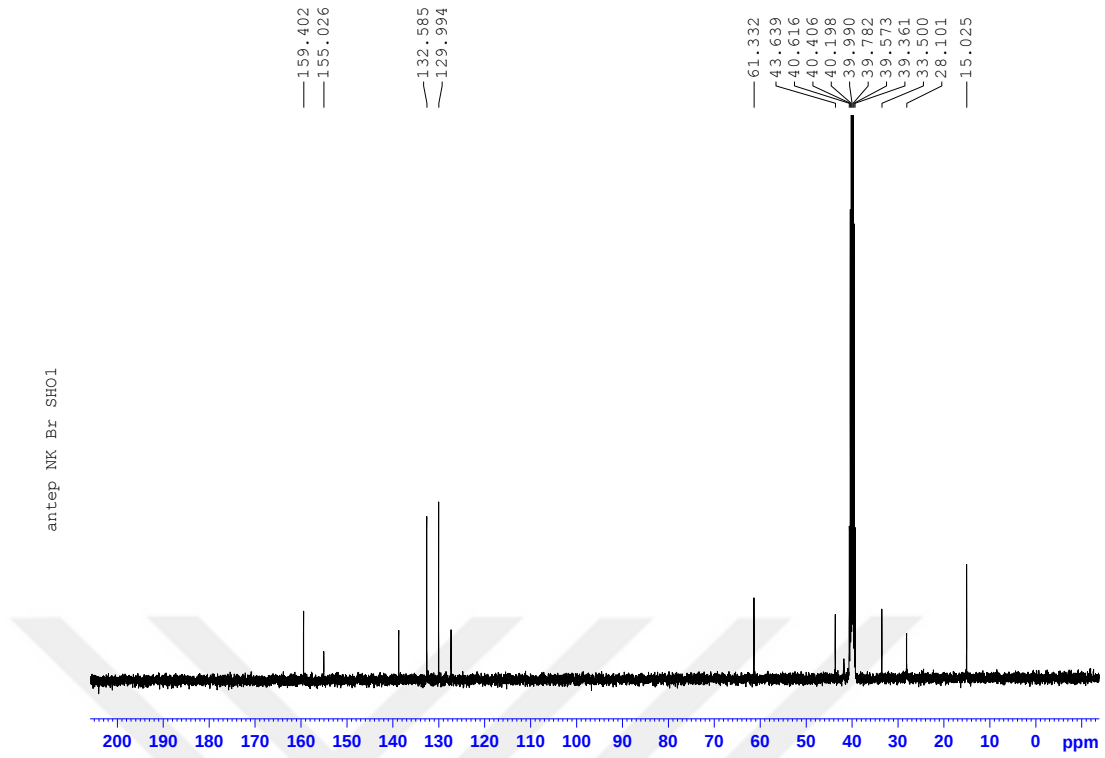


EK 93 Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu

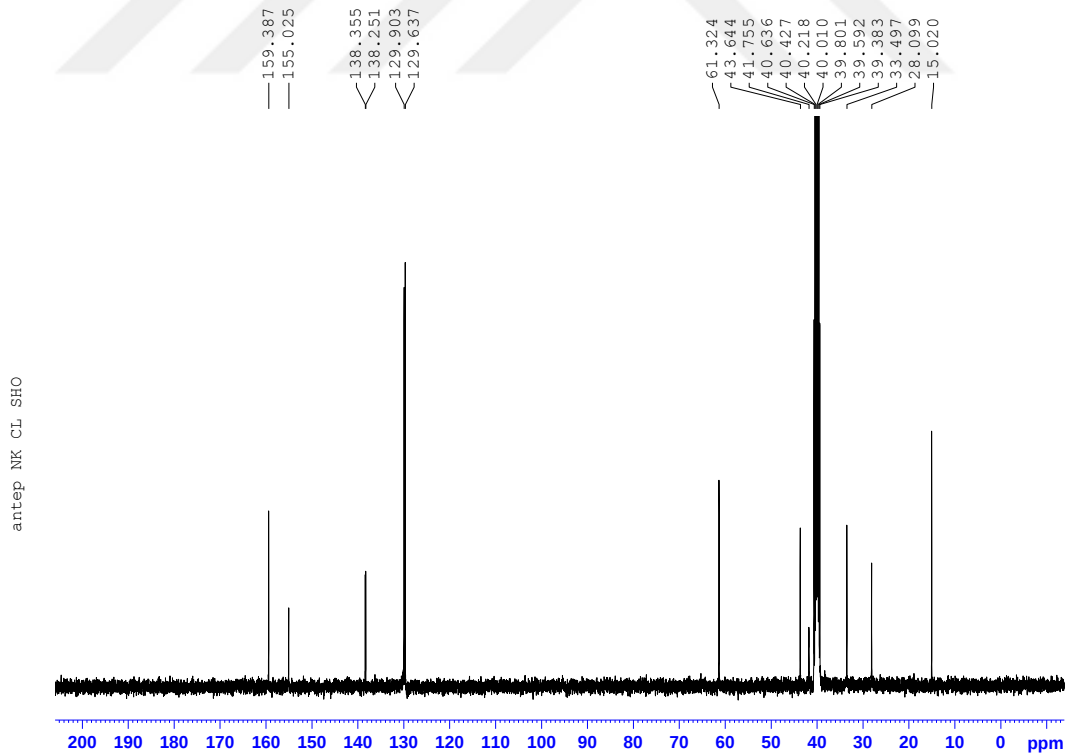
antep 4F2 CF3 BHO3



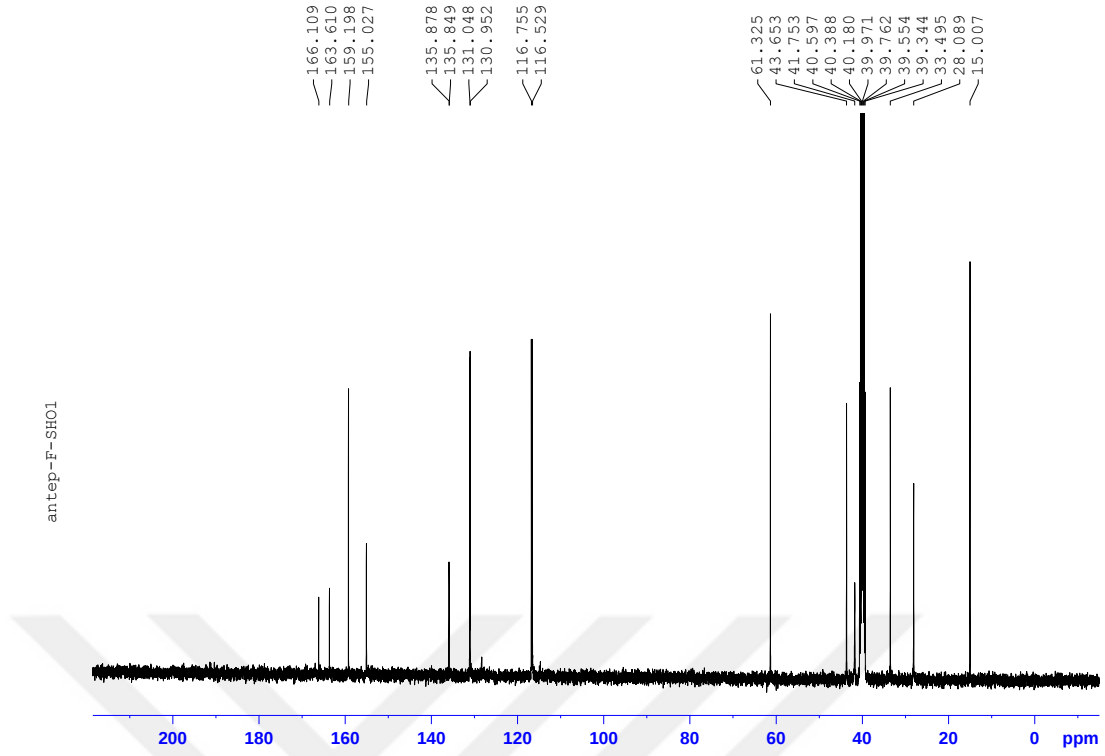
EK 94 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu



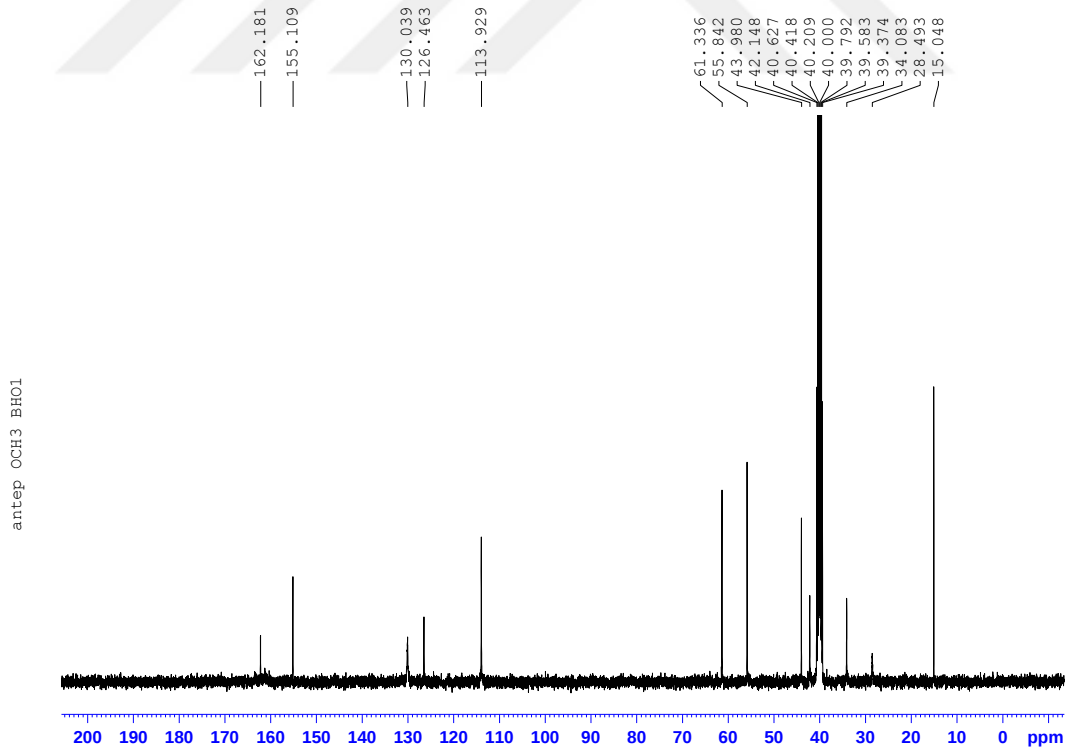
EK 95 Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu



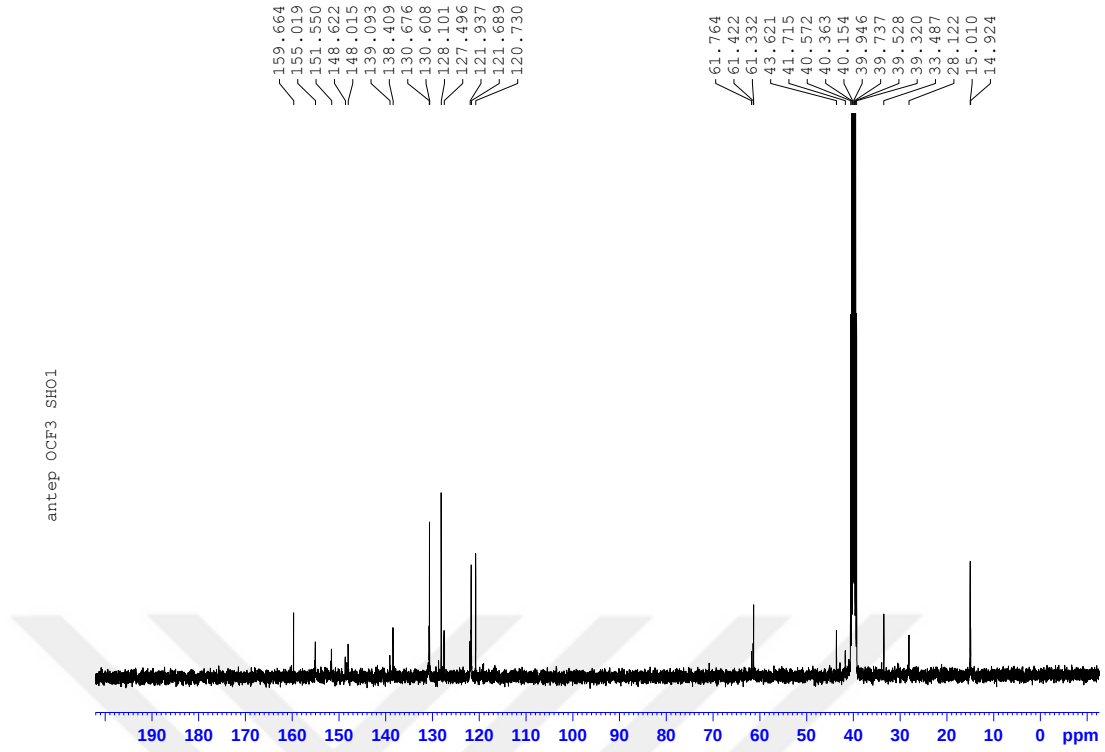
EK 96 Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu



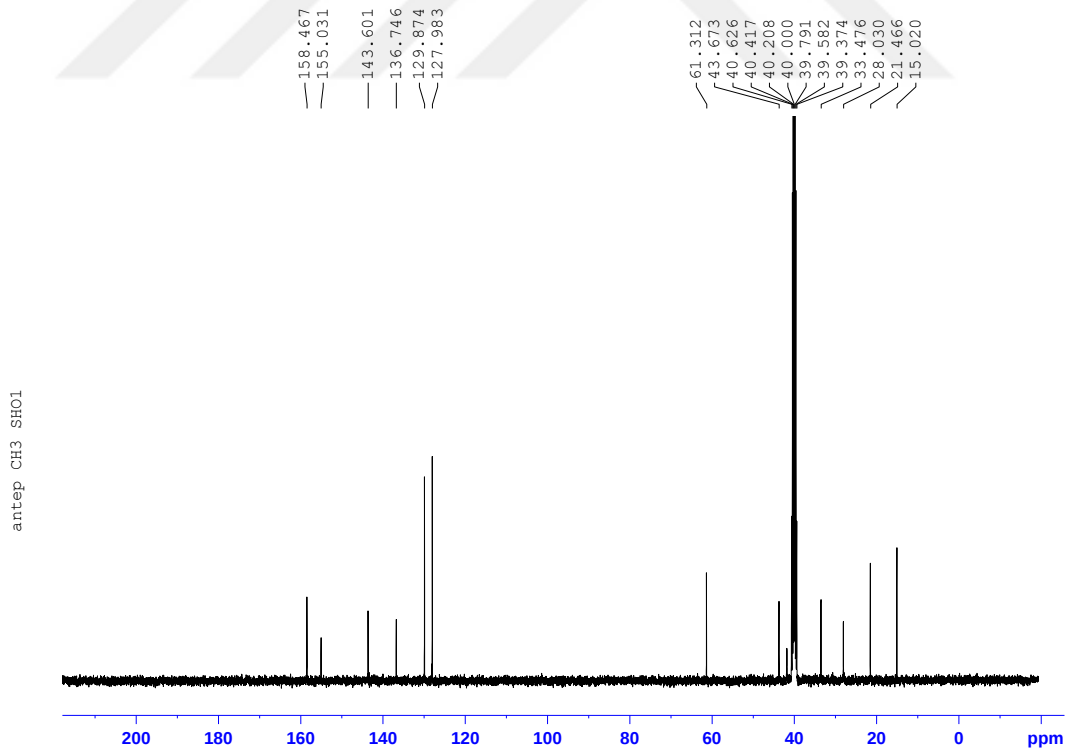
EK 97 Bileşik 22'nin ^{13}C NMR spektrumu



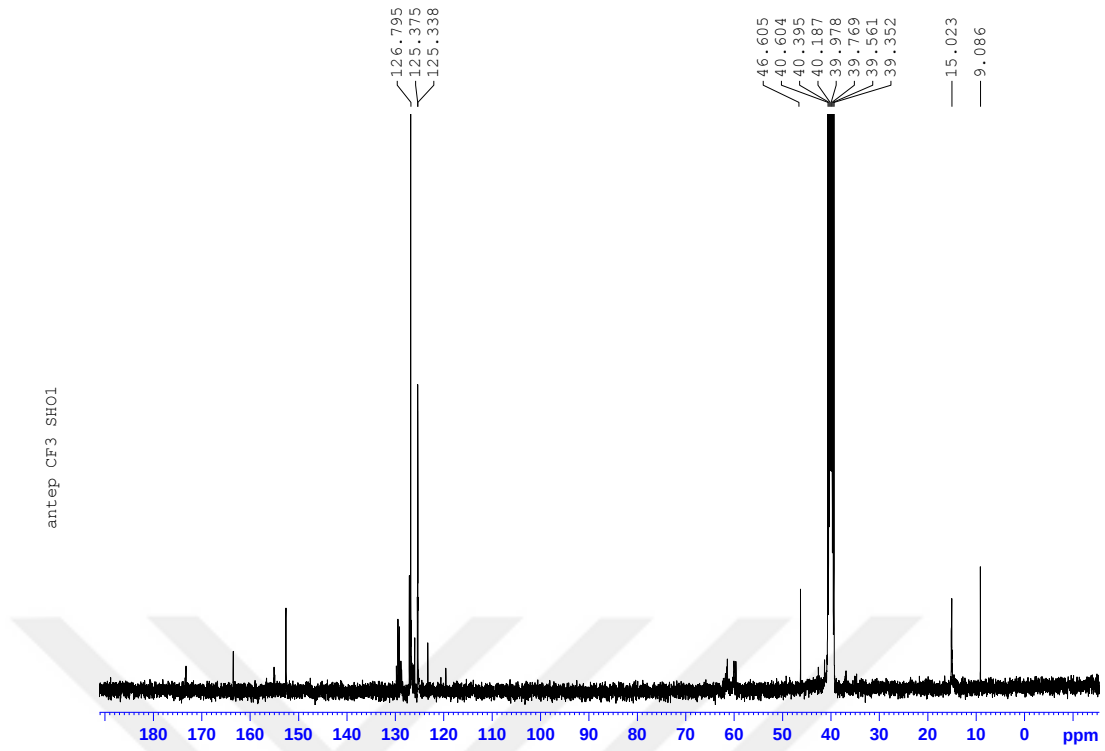
EK 98 Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu



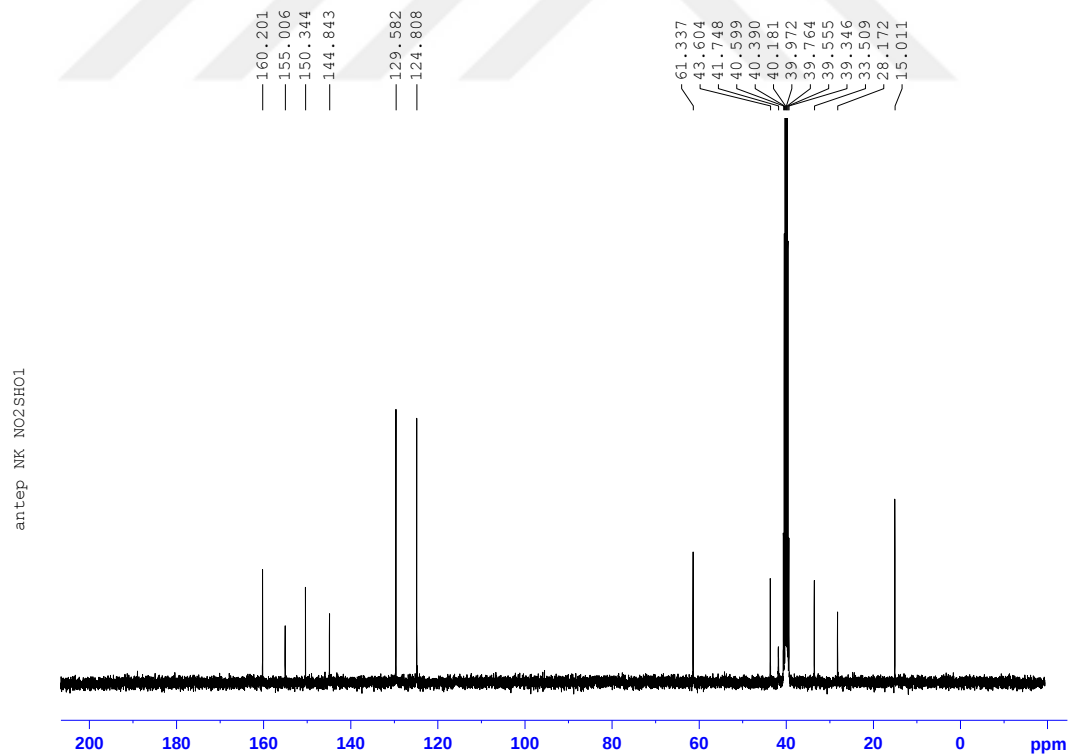
EK 99 Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu



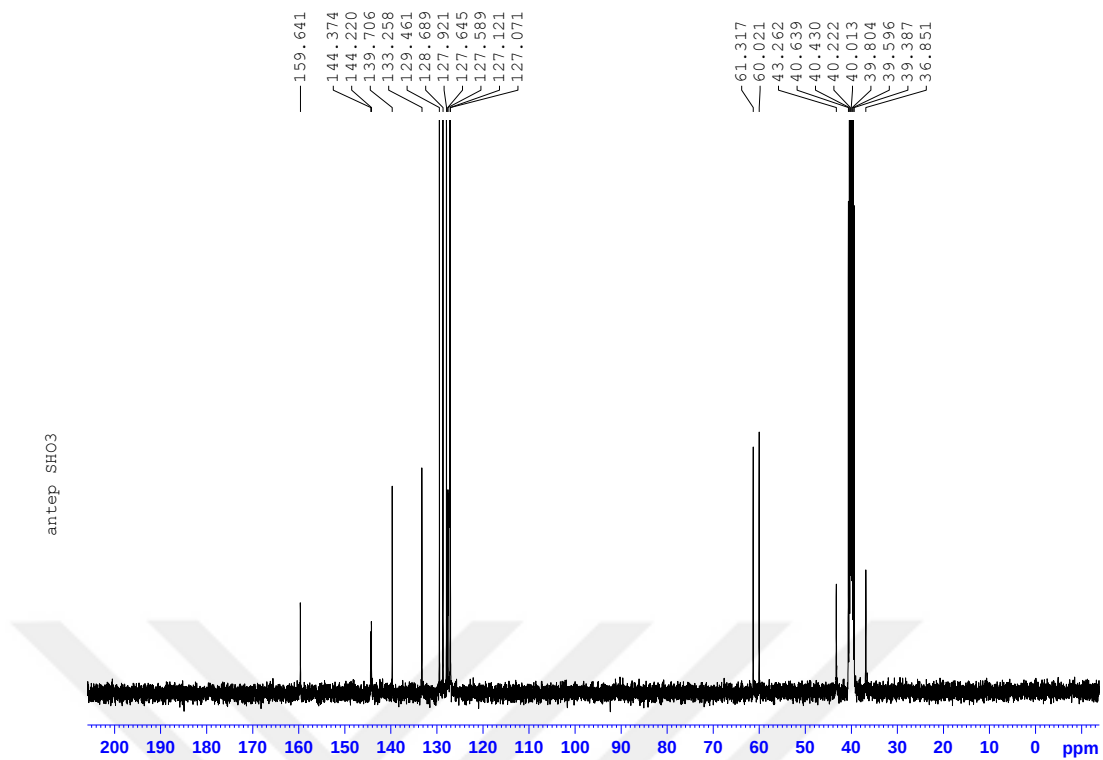
EK 100 Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu



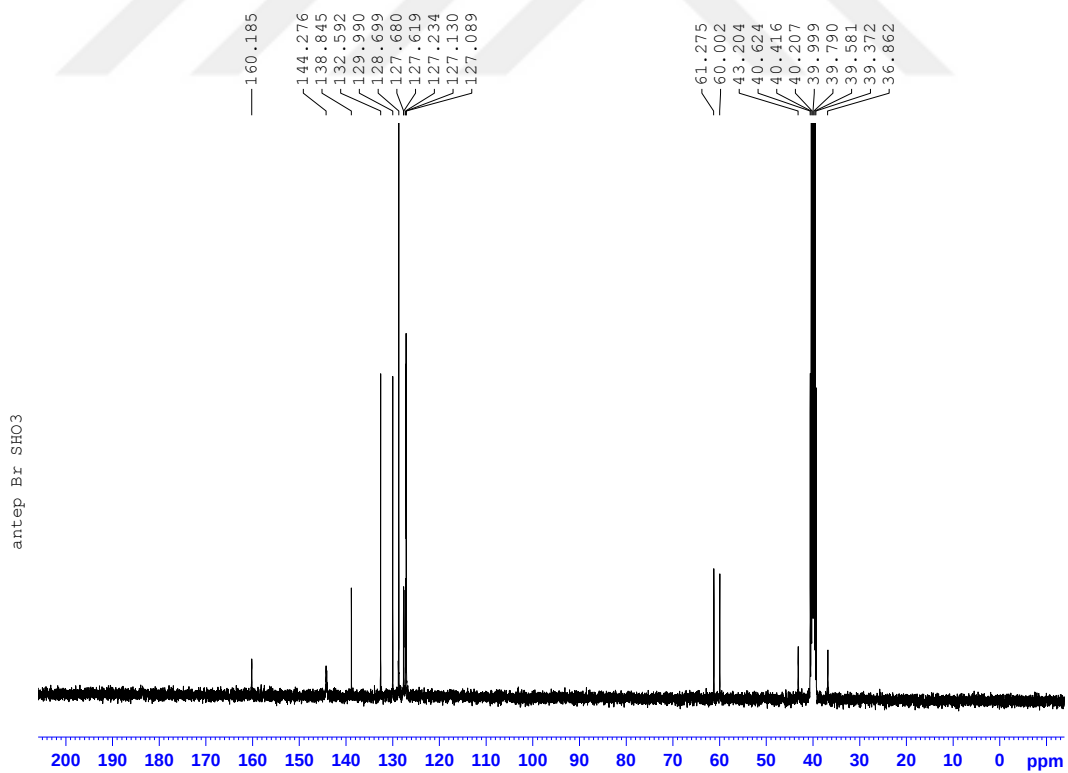
EK 101 Bileşik 26'nin ^{13}C NMR spektrumu



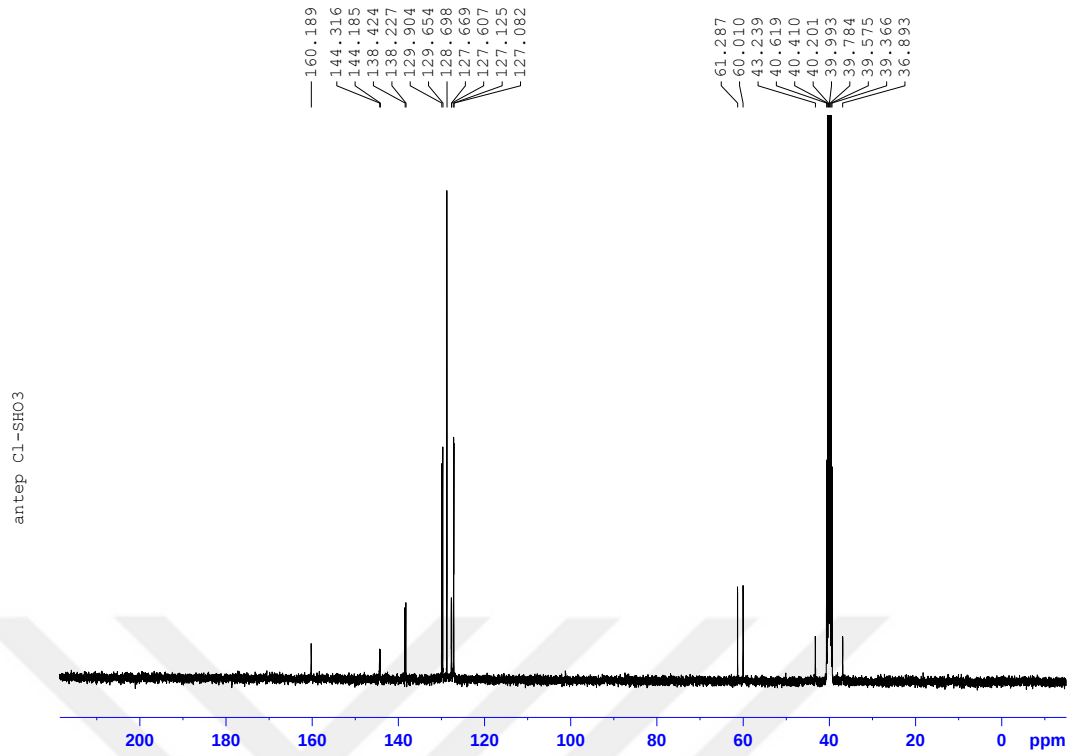
EK 102 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu



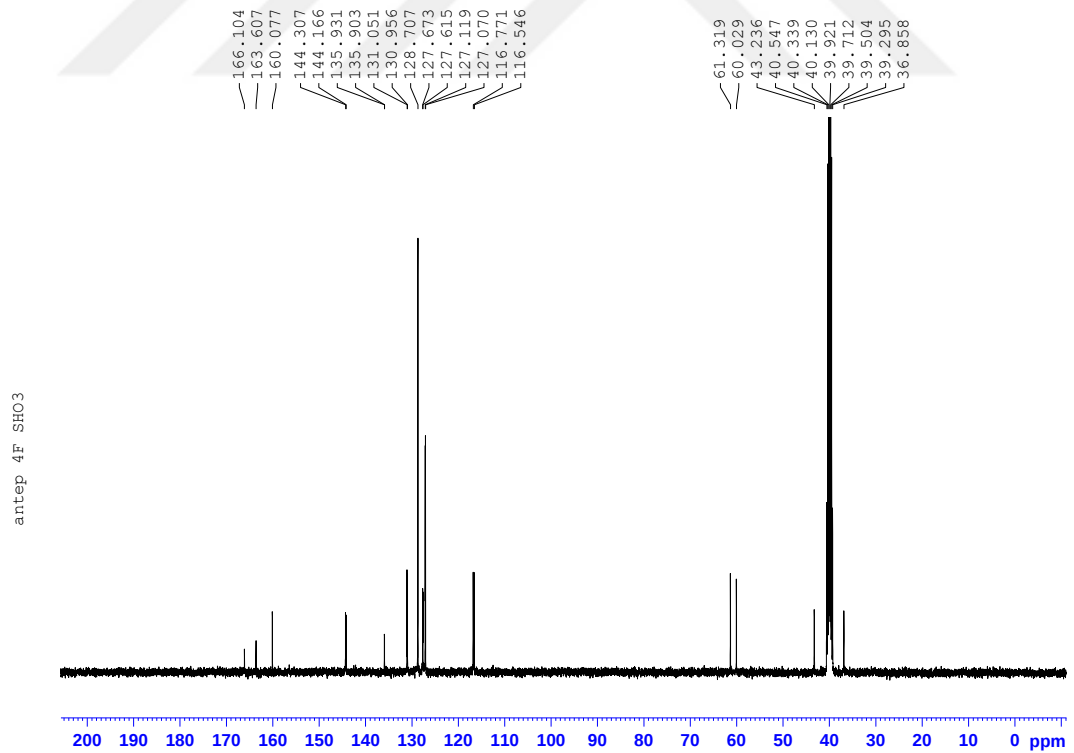
EK 103 Bileşik 28'in ^{13}C NMR spektrumu



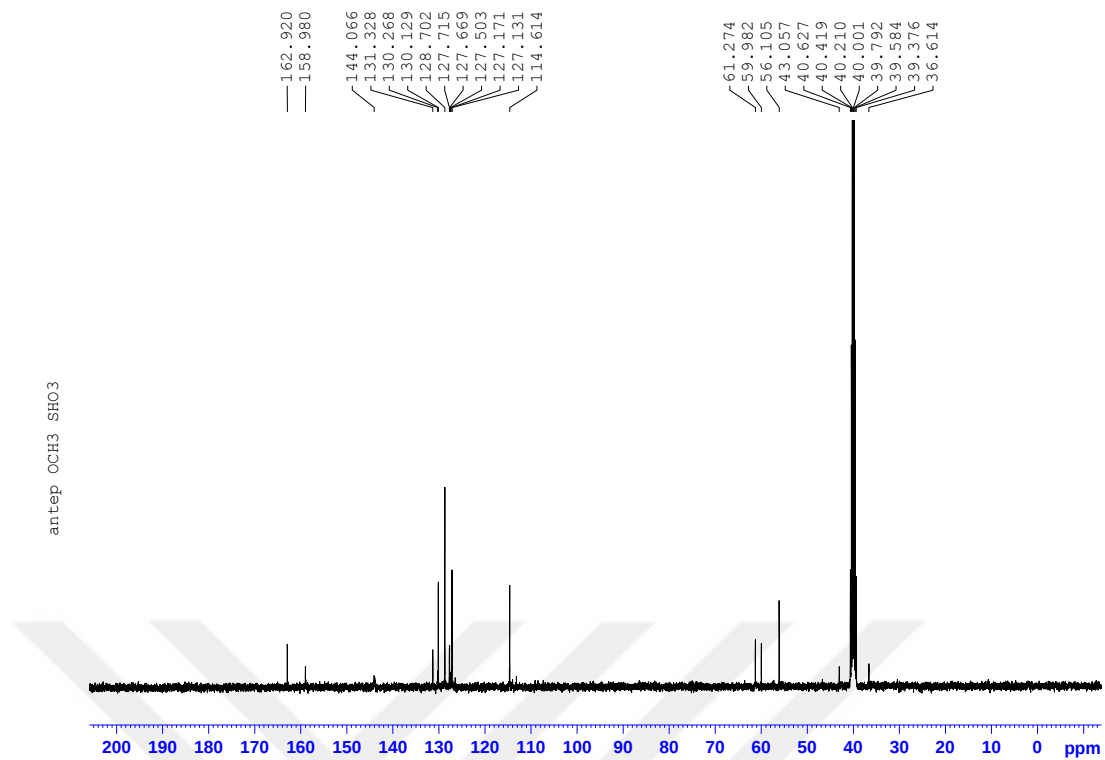
EK 104 Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu



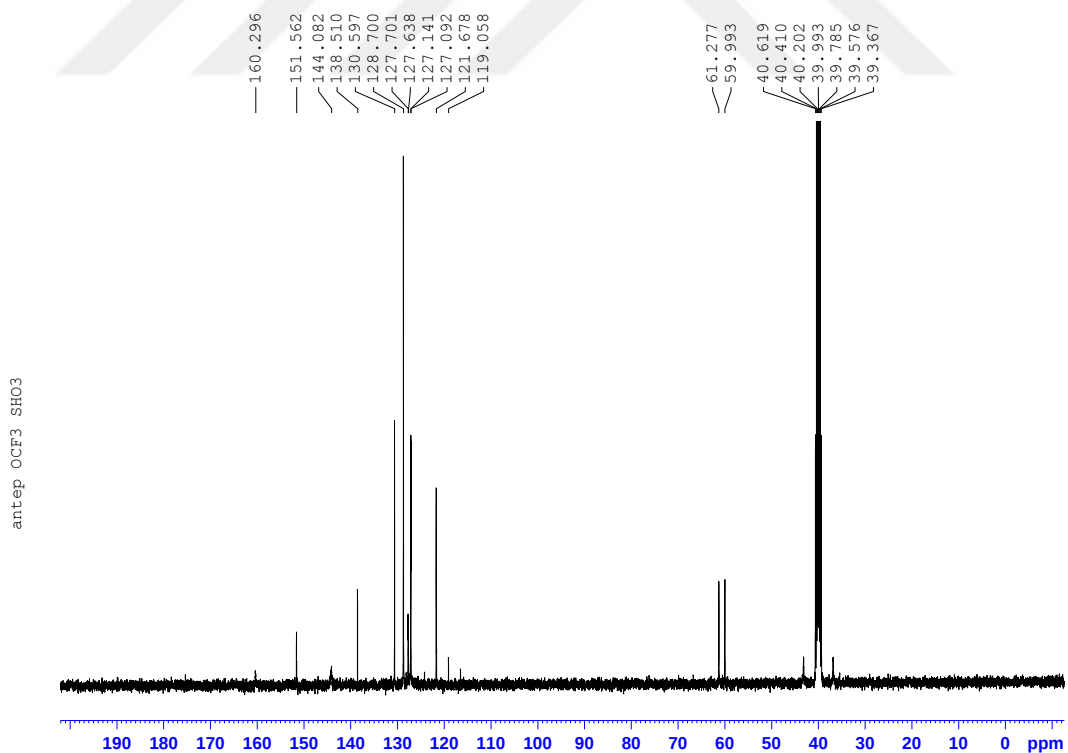
EK 105 Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu



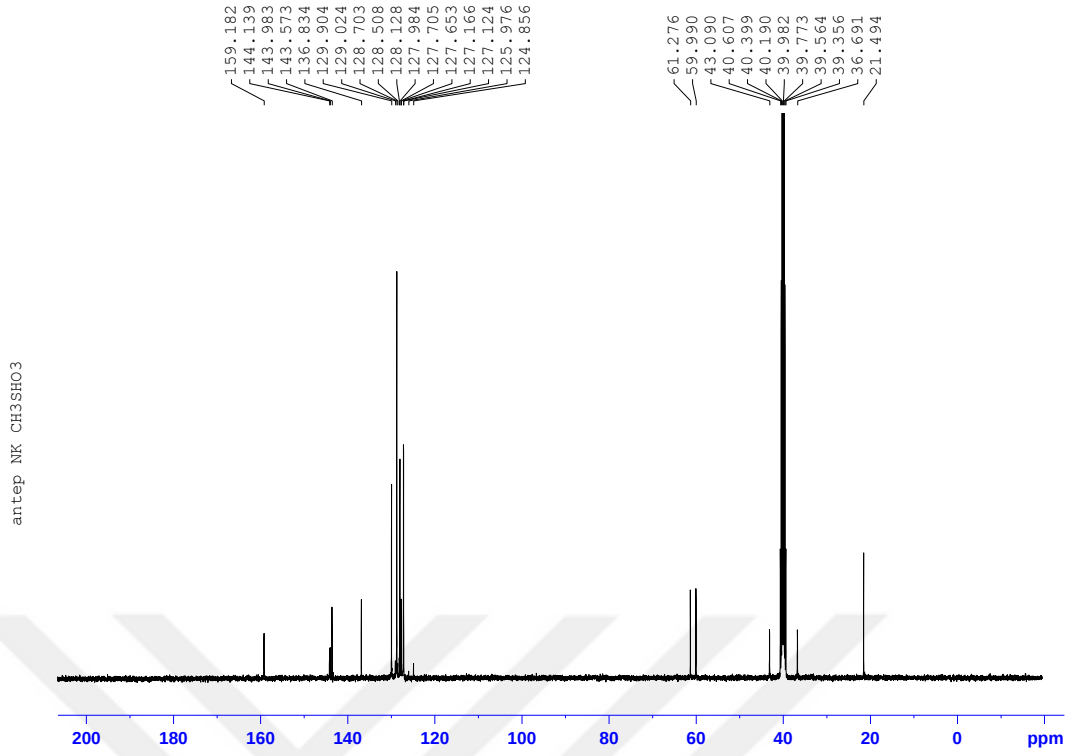
EK 106 Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu



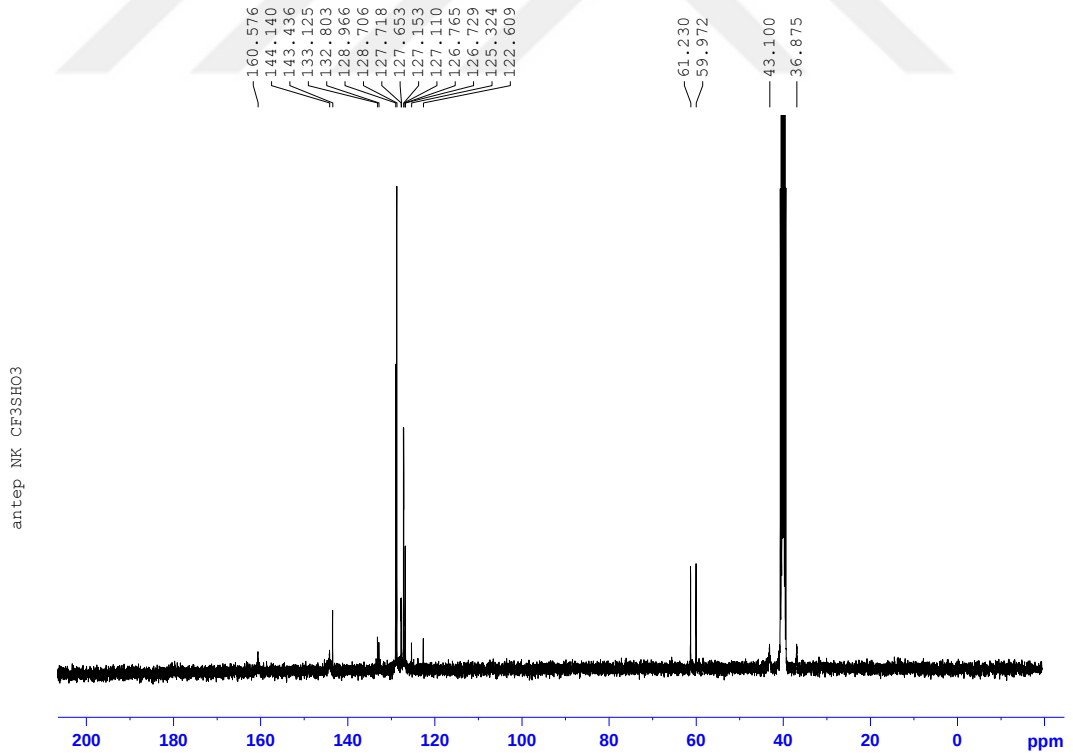
EK 107 Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu



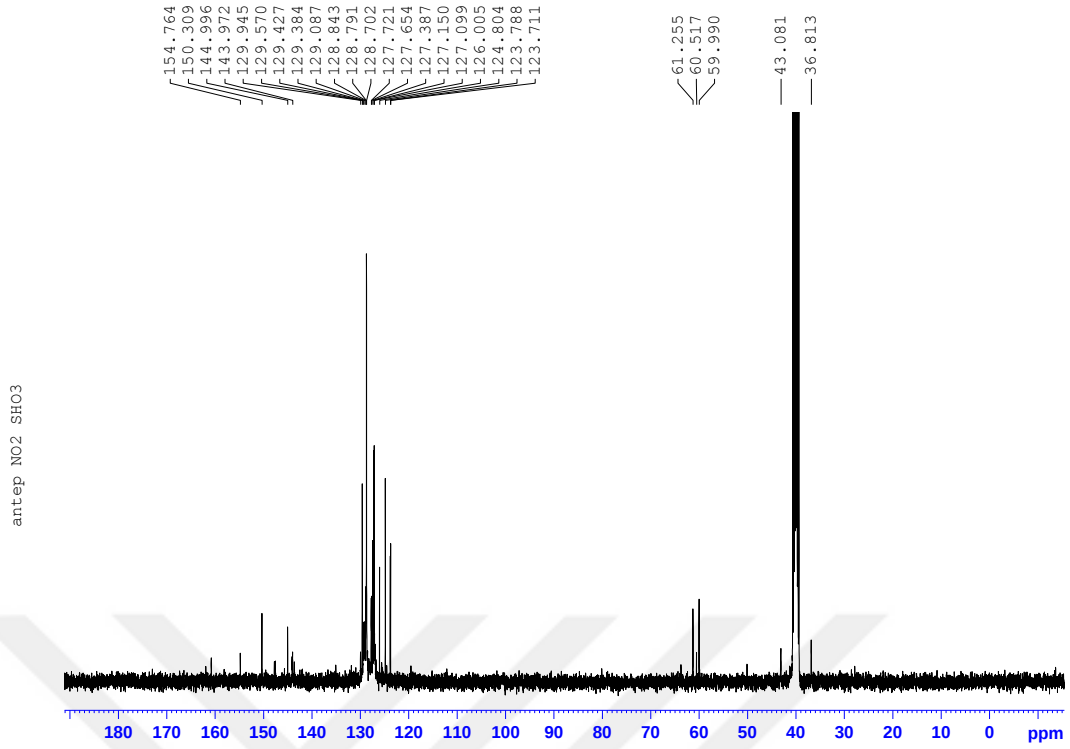
EK 108 Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu



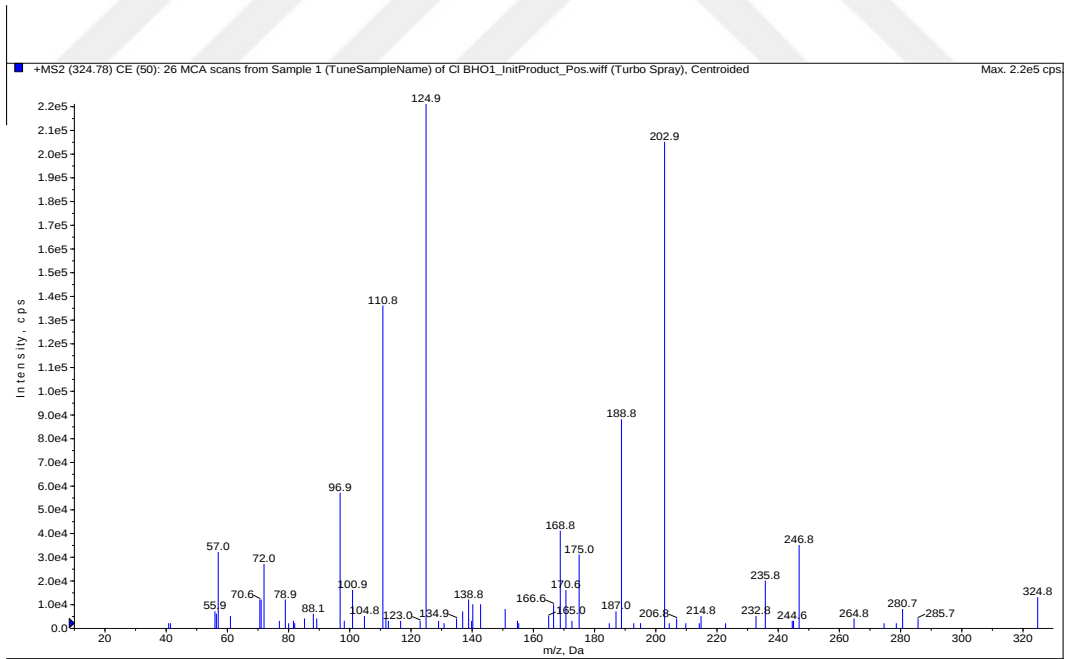
EK 109 Bileşik 34'ün ¹³C NMR spektrumu



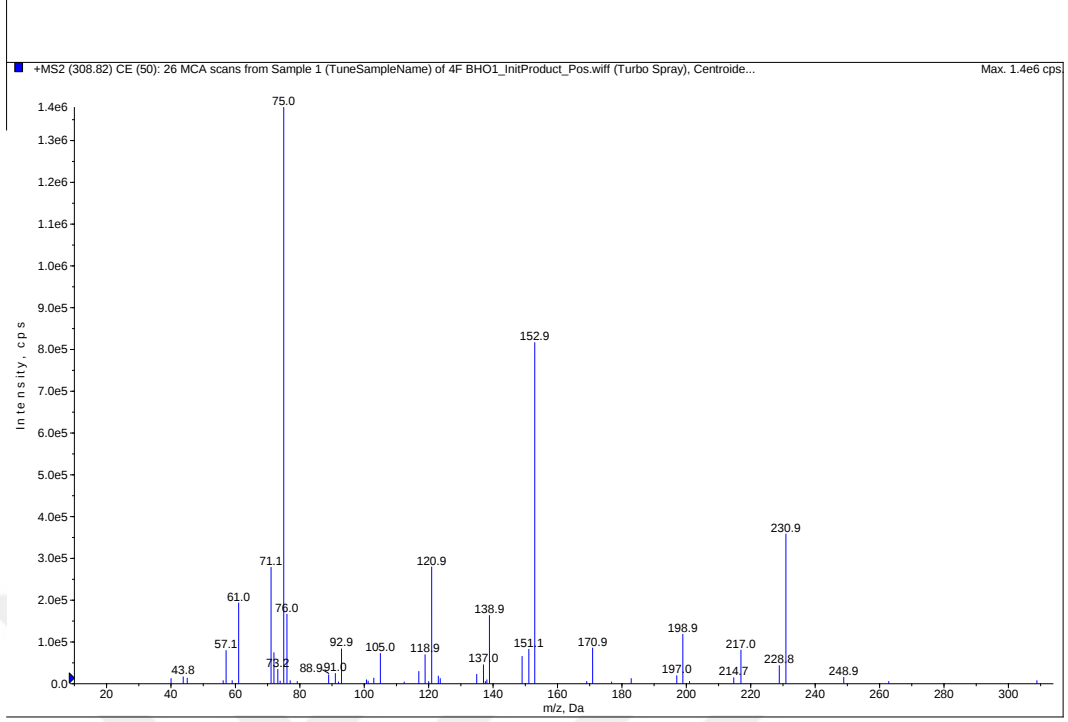
EK 110 Bileşik 35'in ¹³C NMR spektrumu



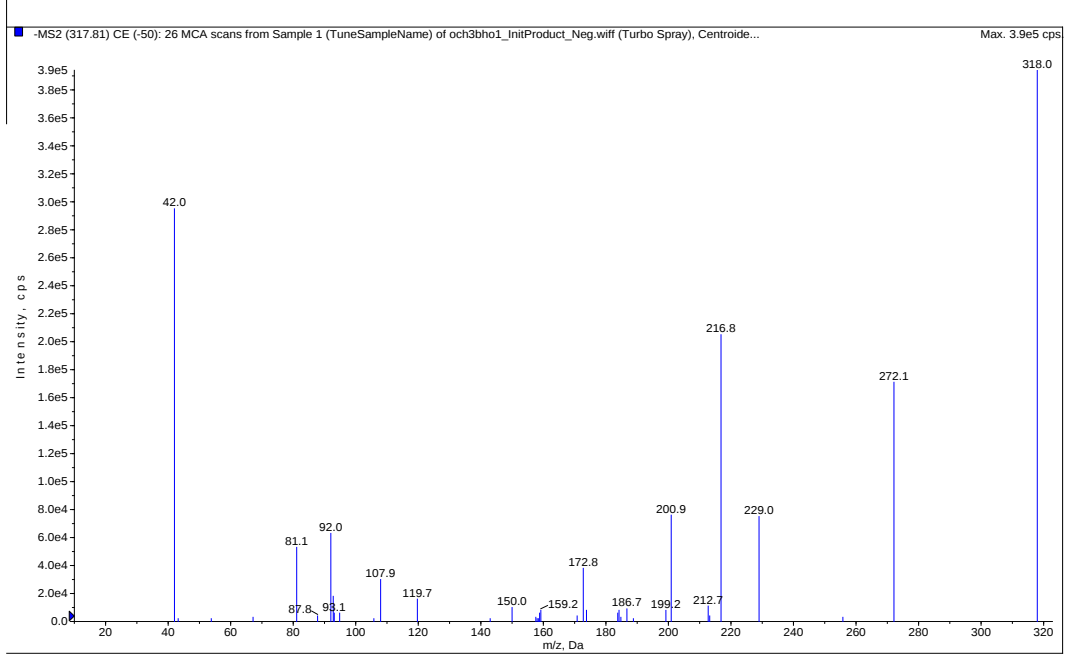
EK 111 Bileşik 36'nın ^{13}C NMR spektrumu



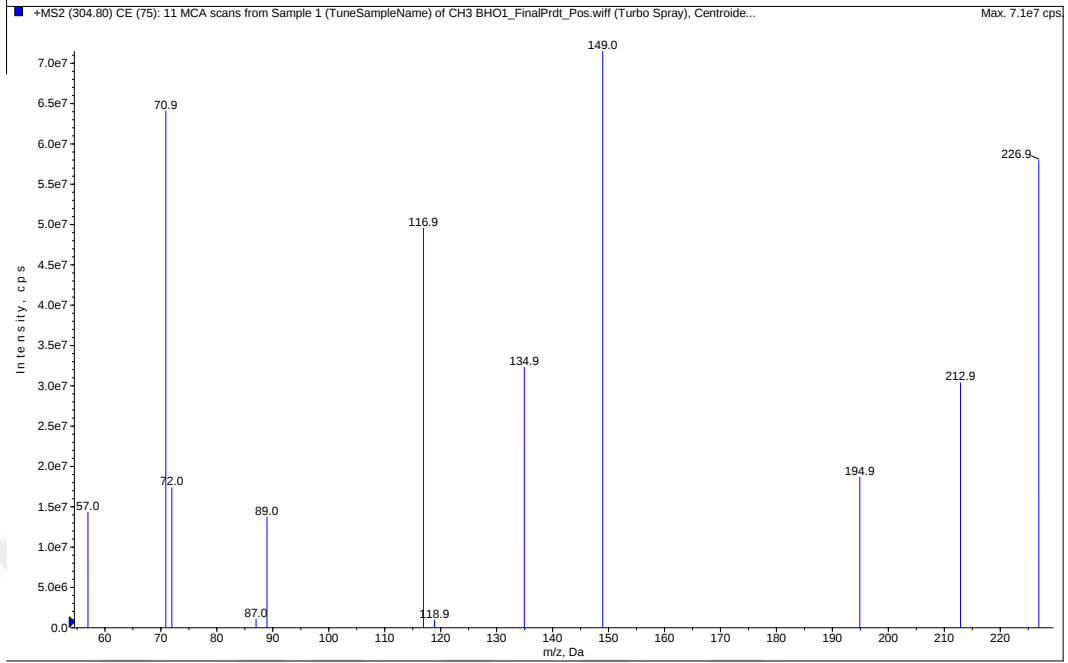
EK 112 Bileşik 1'in kütle spektrumu



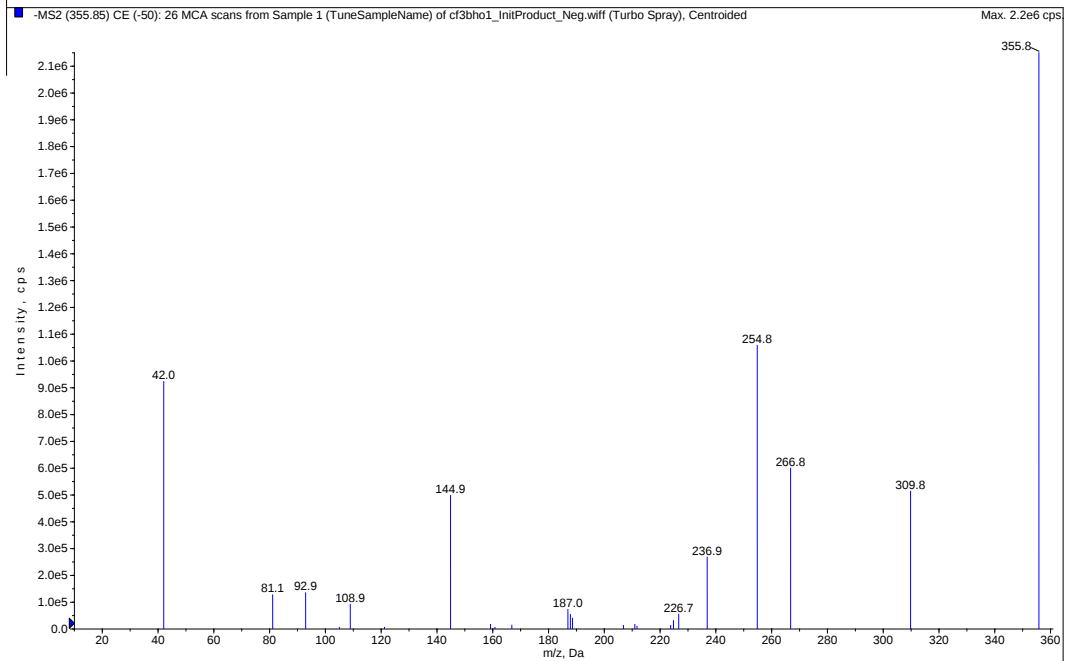
EK 113 Bileşik 2'nin kütle spektrumu



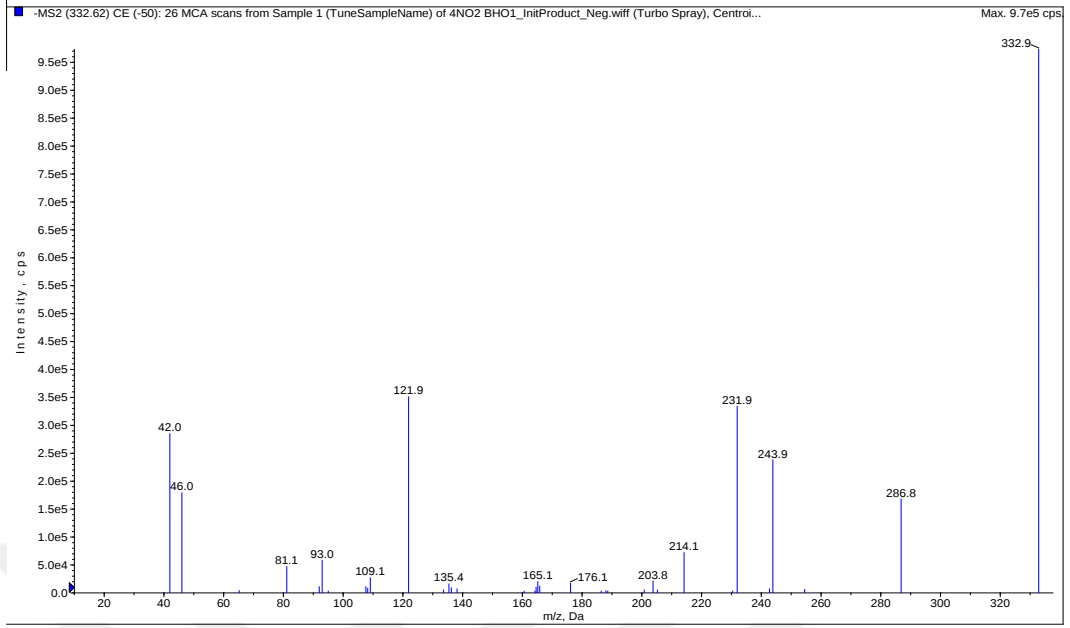
EK 114 Bileşik 3'ün kütle spektrumu



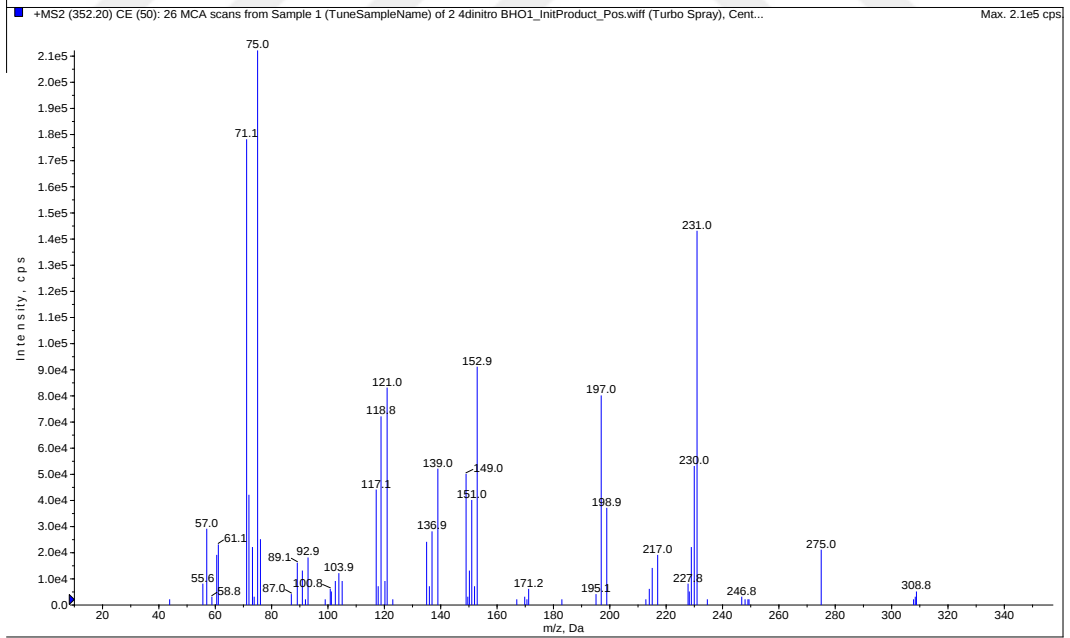
EK 115 Bileşik 4'ün kütle spektrumu



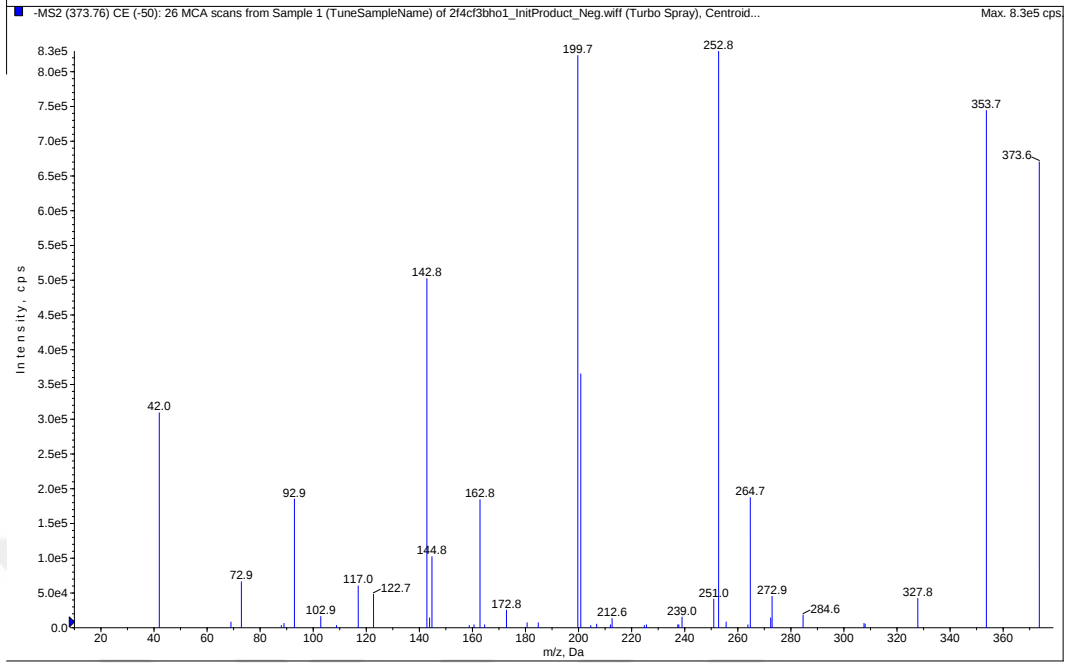
EK 116 Bileşik 5'in kütle spektrumu



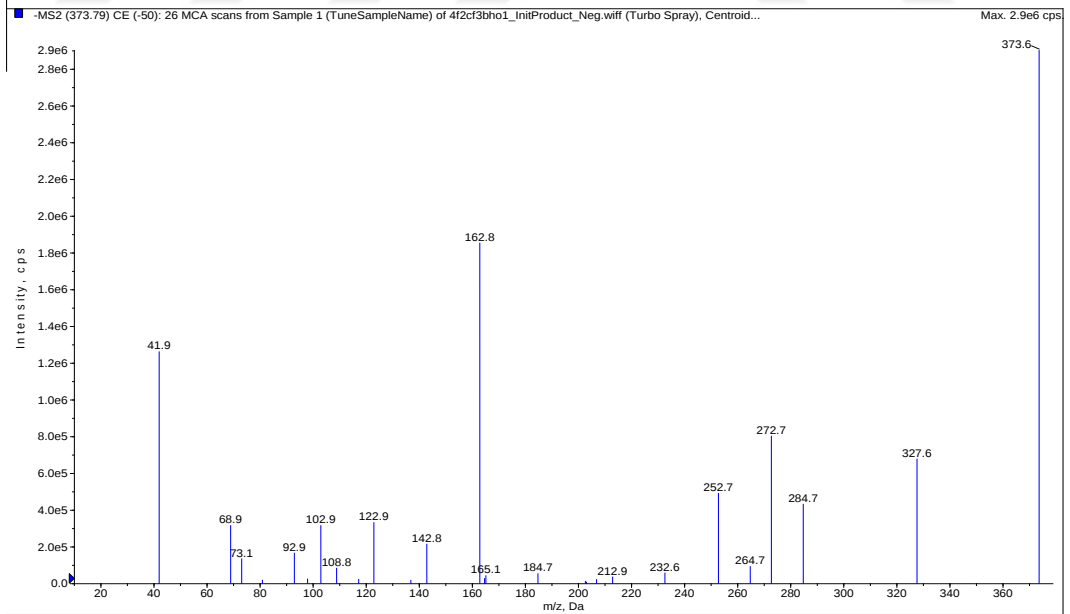
EK 117 Bileşik 6'nın kütle spektrumu



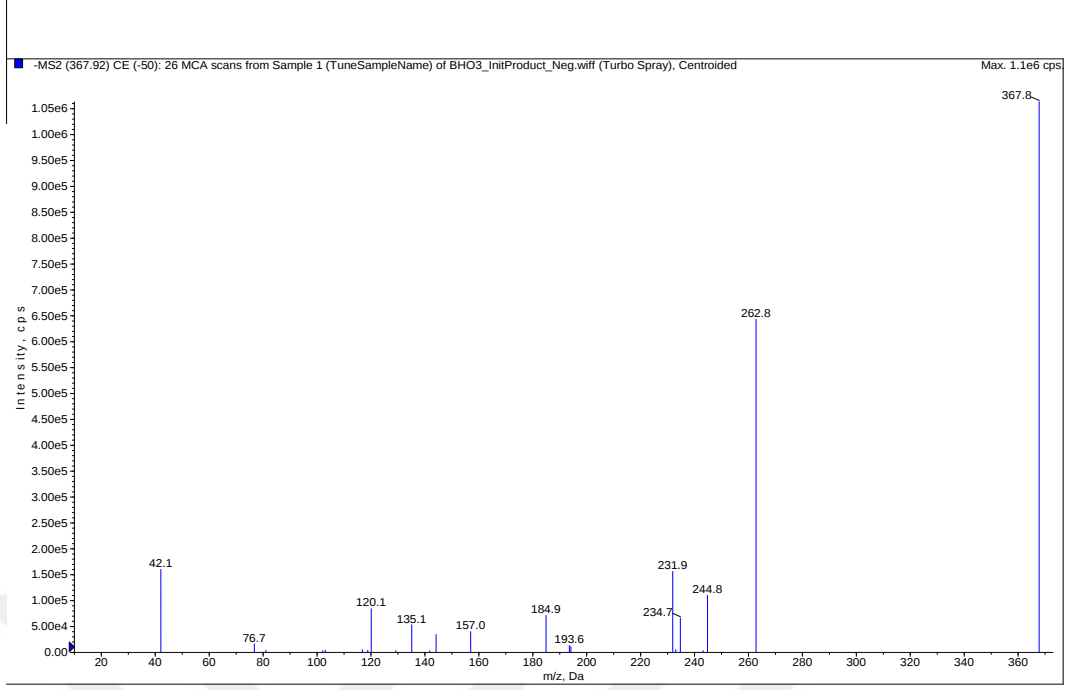
EK 118 Bileşik 7'nin kütle spektrumu



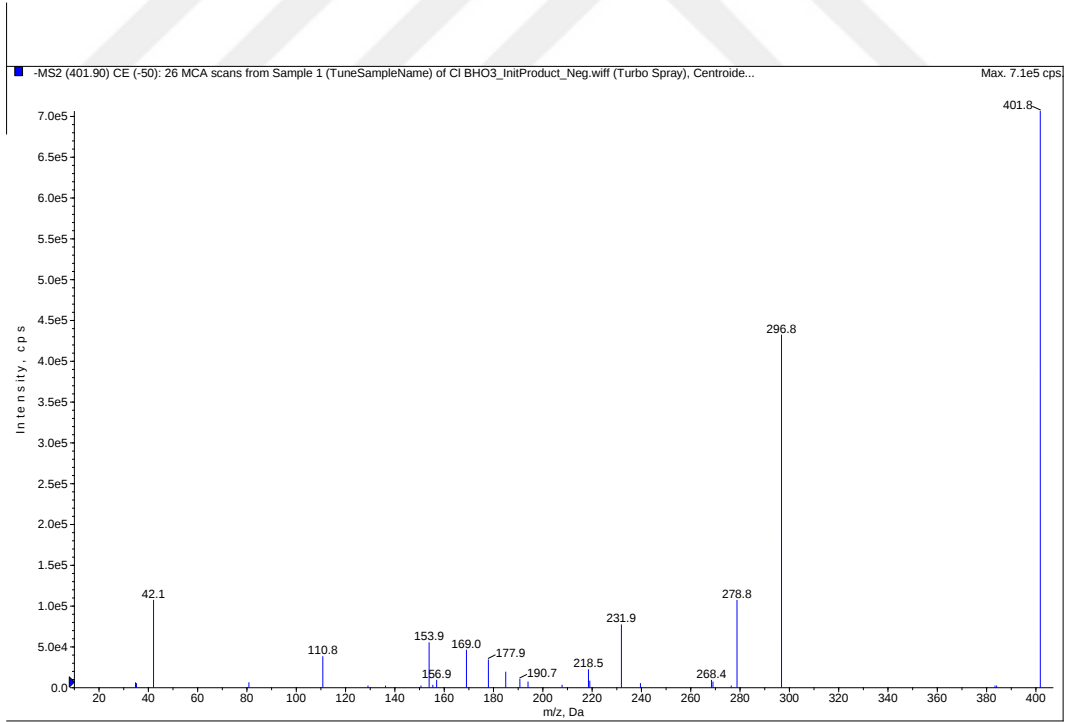
EK 119 Bileşik 8'in kütle spektrumu



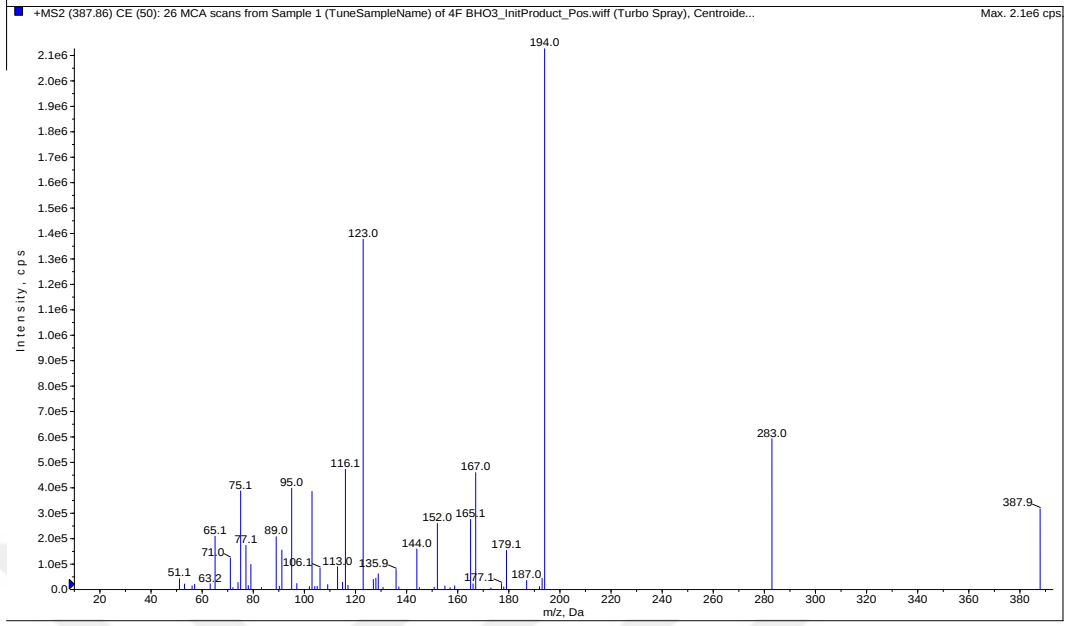
EK 120 Bileşik 9'un kütle spektrumu



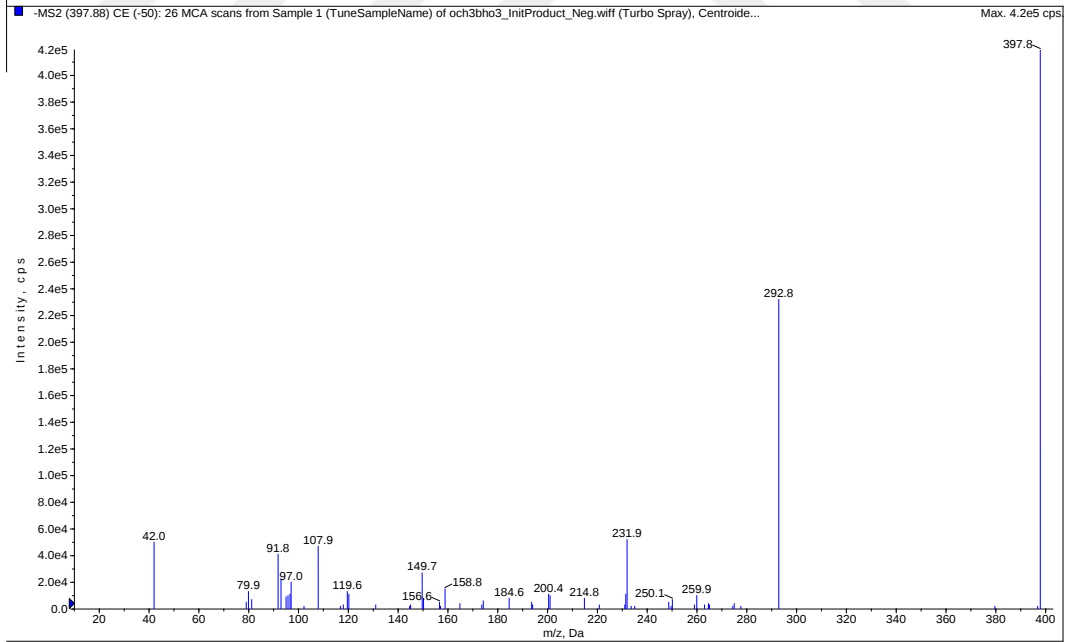
EK 121 Bileşik 10'un kütle spektrumu



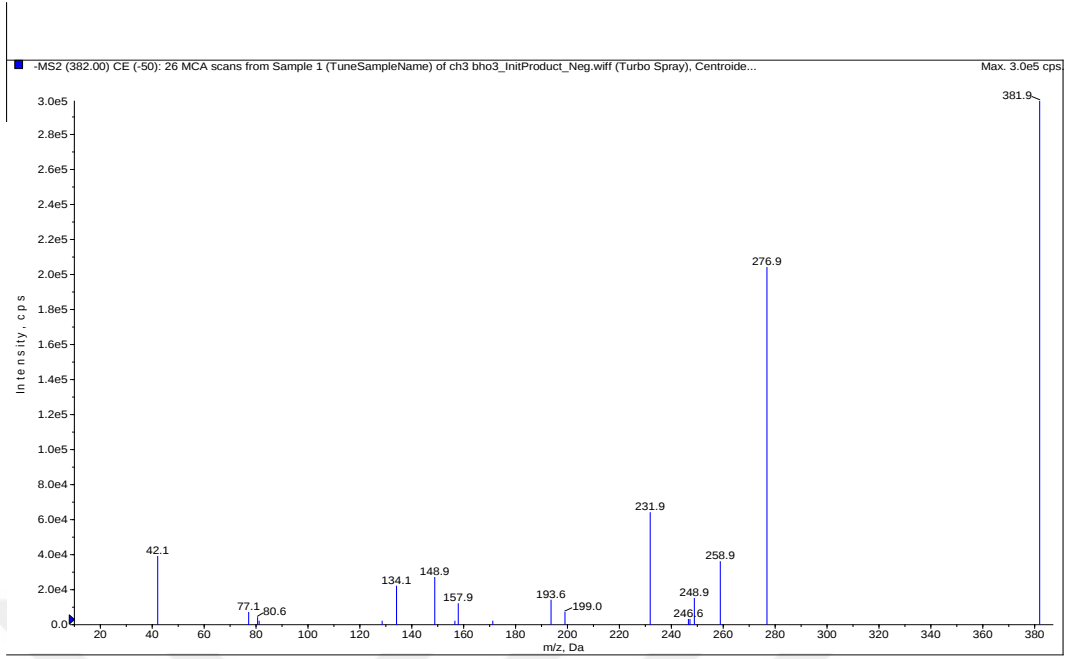
EK 122 Bileşik 11'in kütle spektrumu



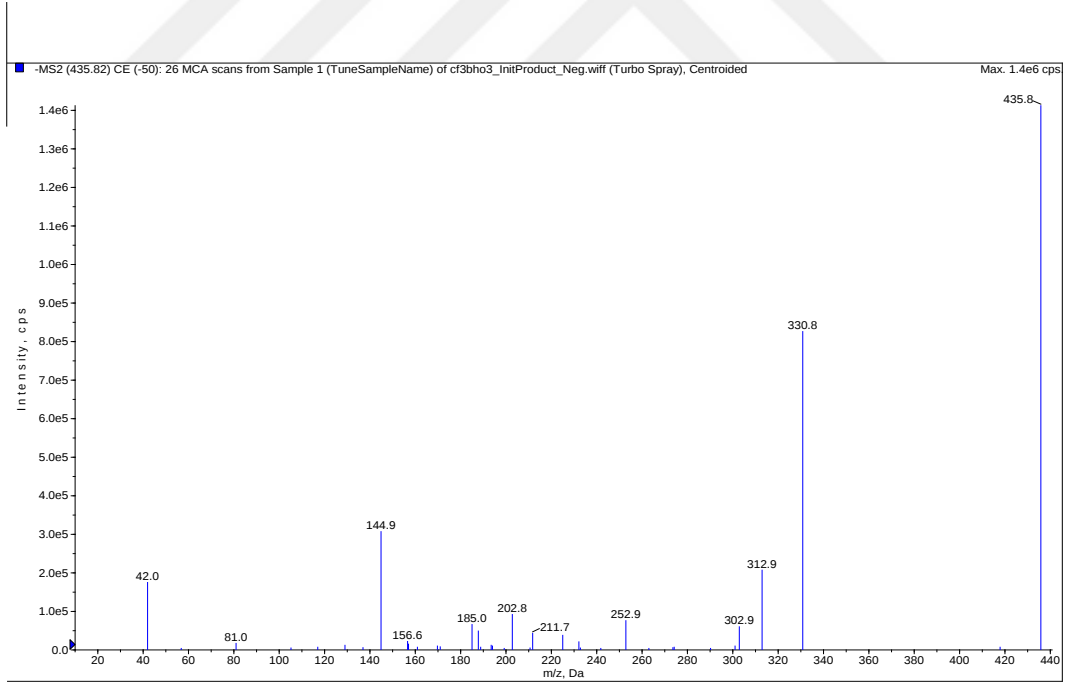
EK 123 Bileşik 12'nin kütle spektrumu



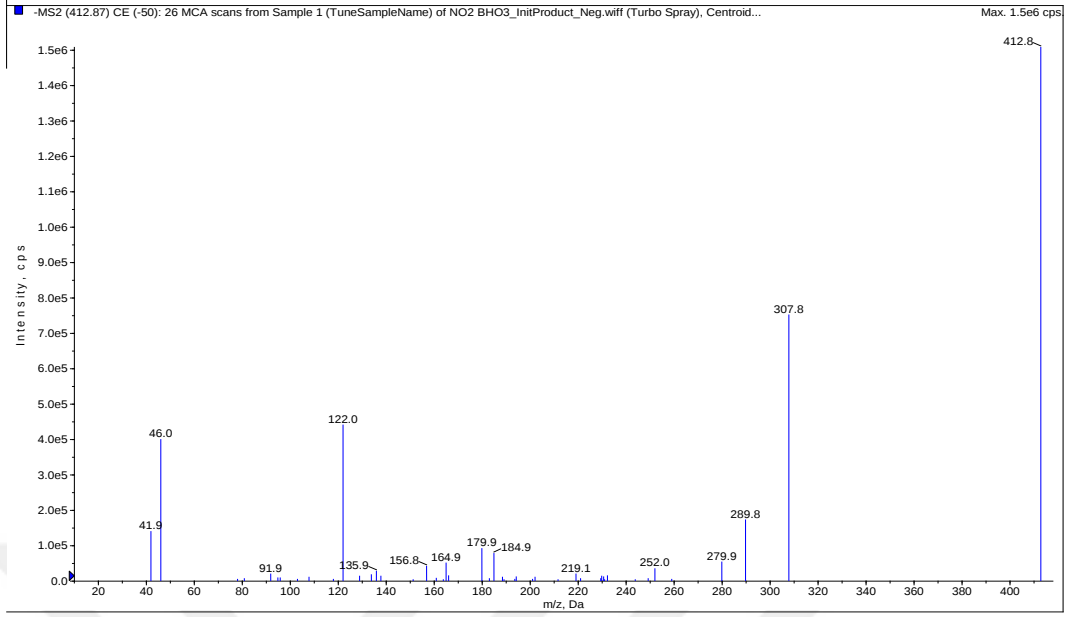
EK 124 Bileşik 13'ün kütle spektrumu



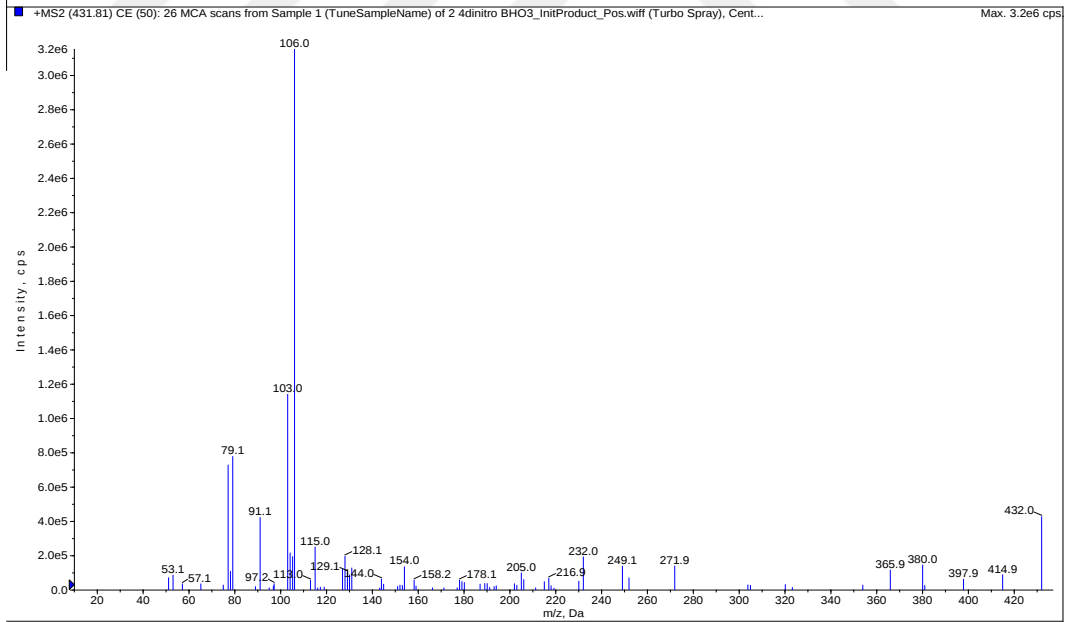
EK 125 Bileşik 14'ün kütle spektrumu



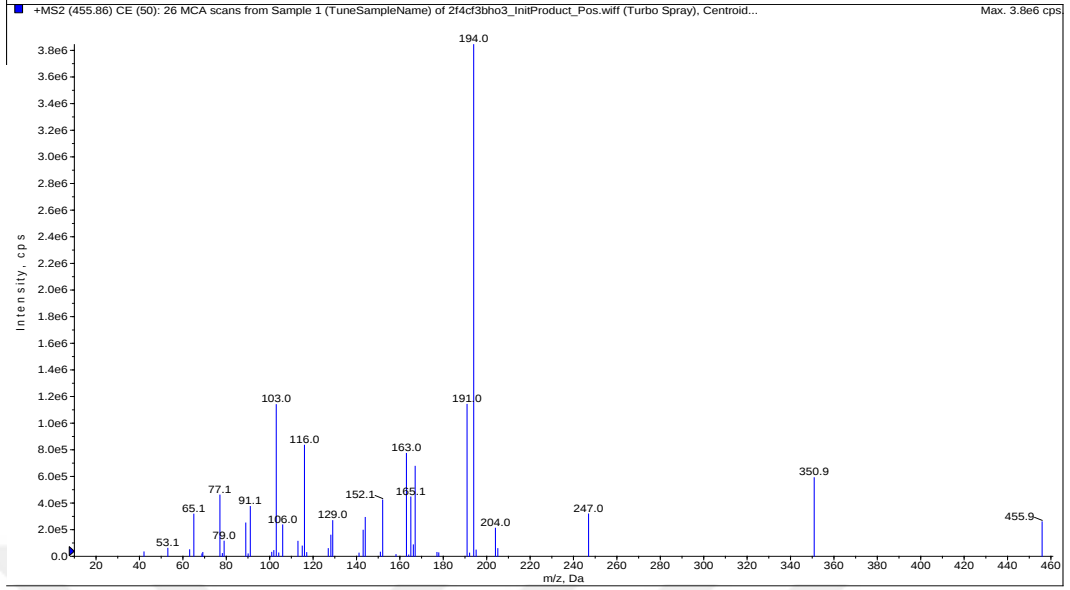
EK 126 Bileşik 15'in kütle spektrumu



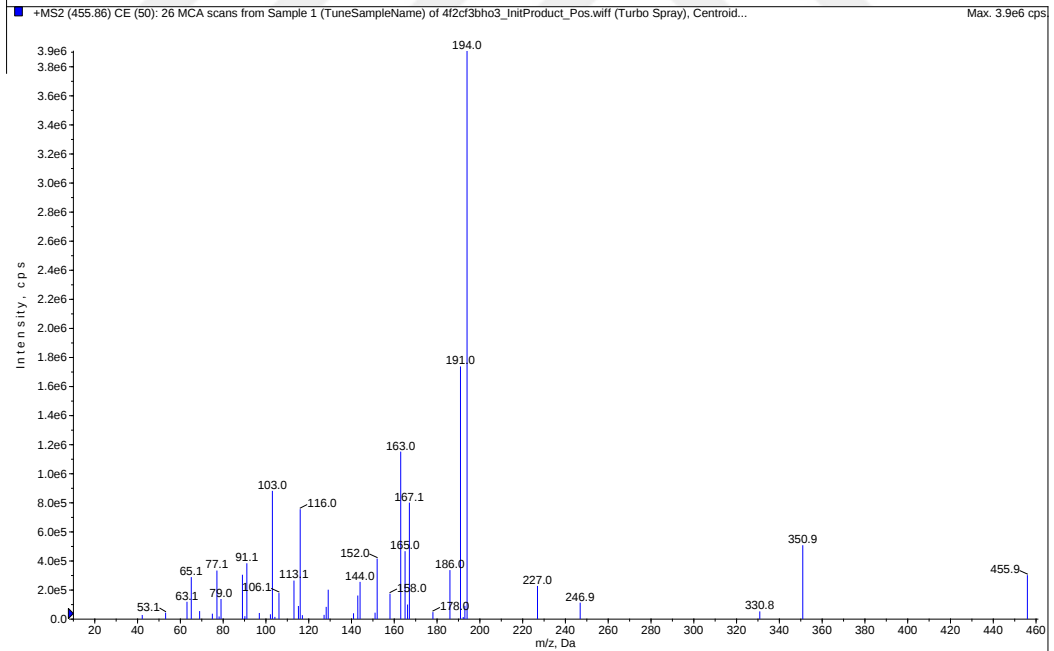
EK 127 Bileşik 16'nın kütle spektrumu



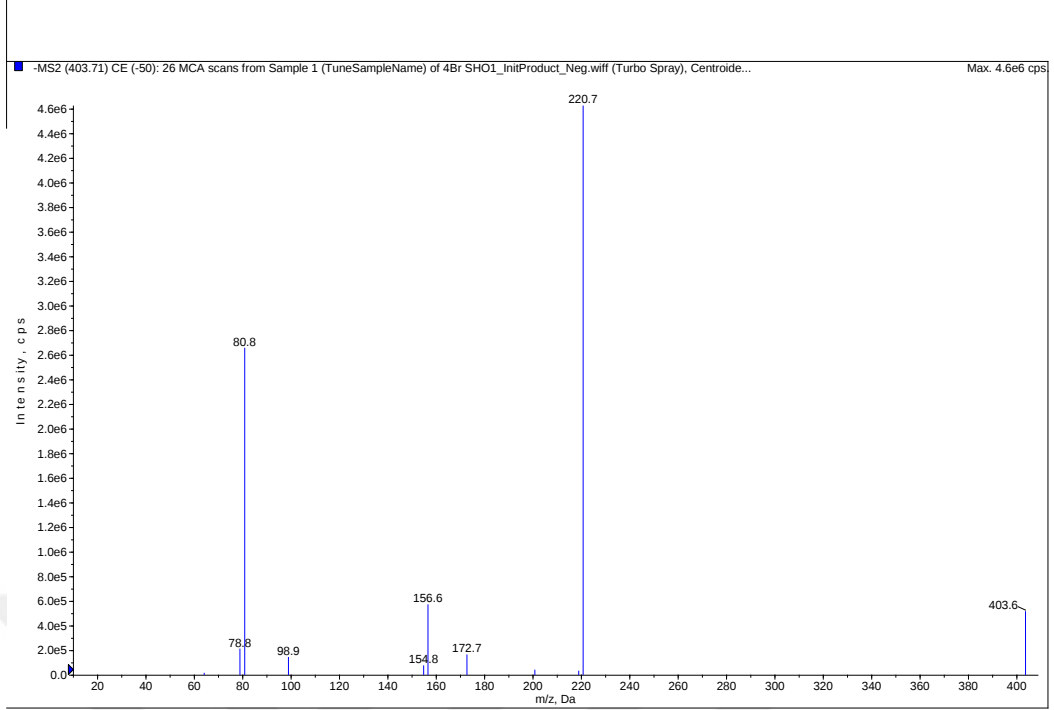
EK 128 Bileşik 17'nin kütle spektrumu



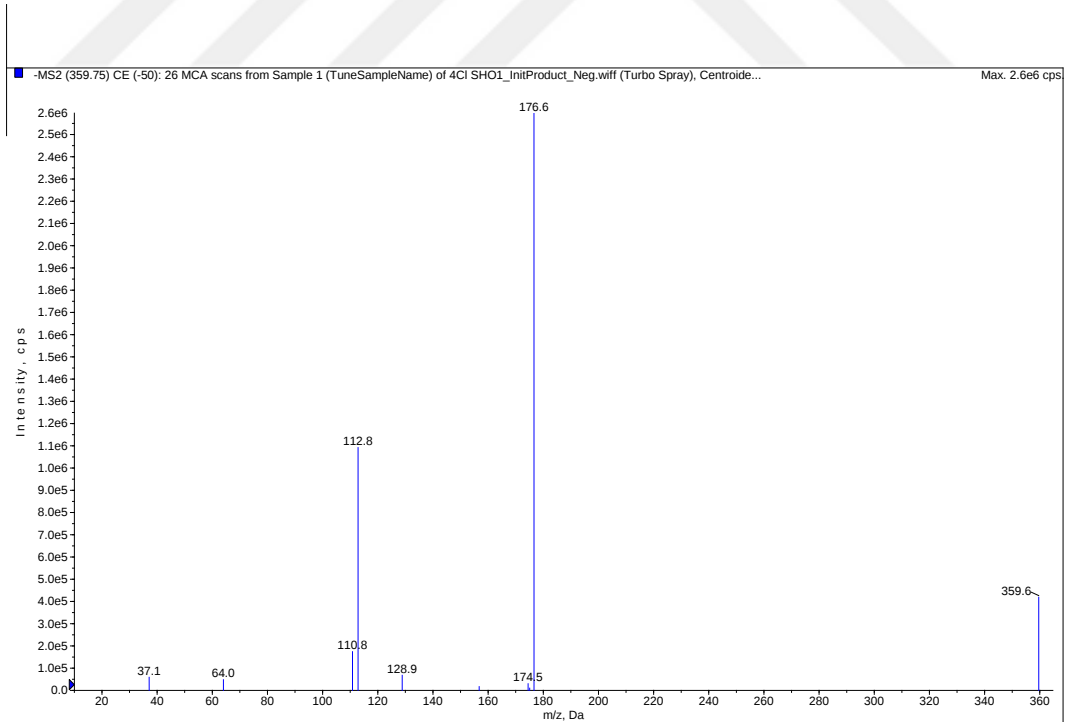
EK 129 Bileşik 18'in kütle spektrumu



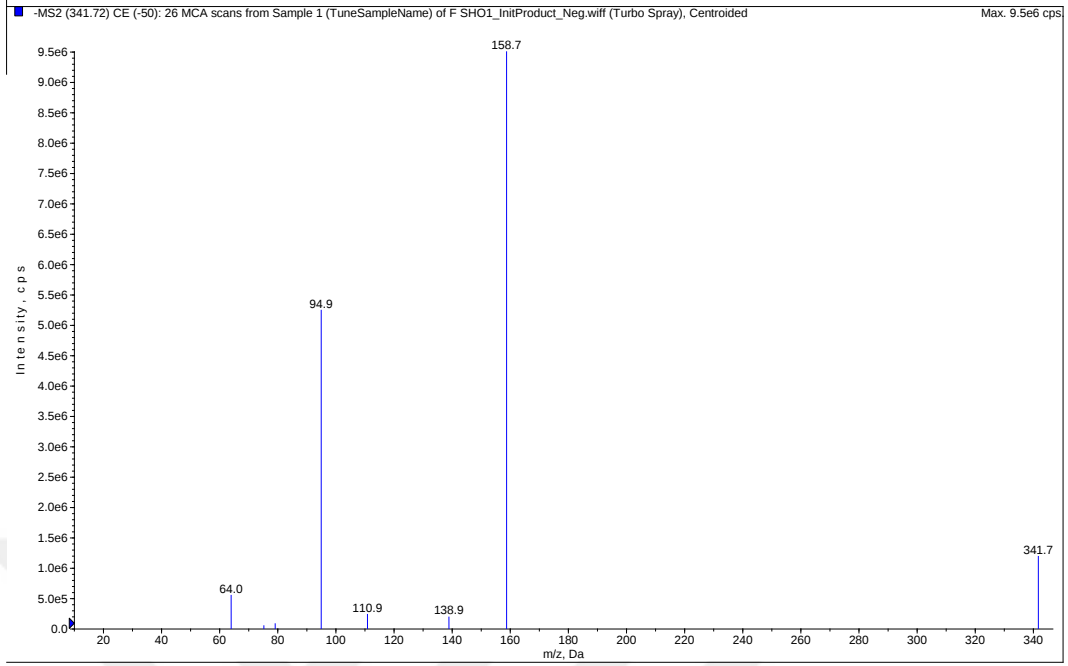
EK 130 Bileşik 19'un kütle spektrumu



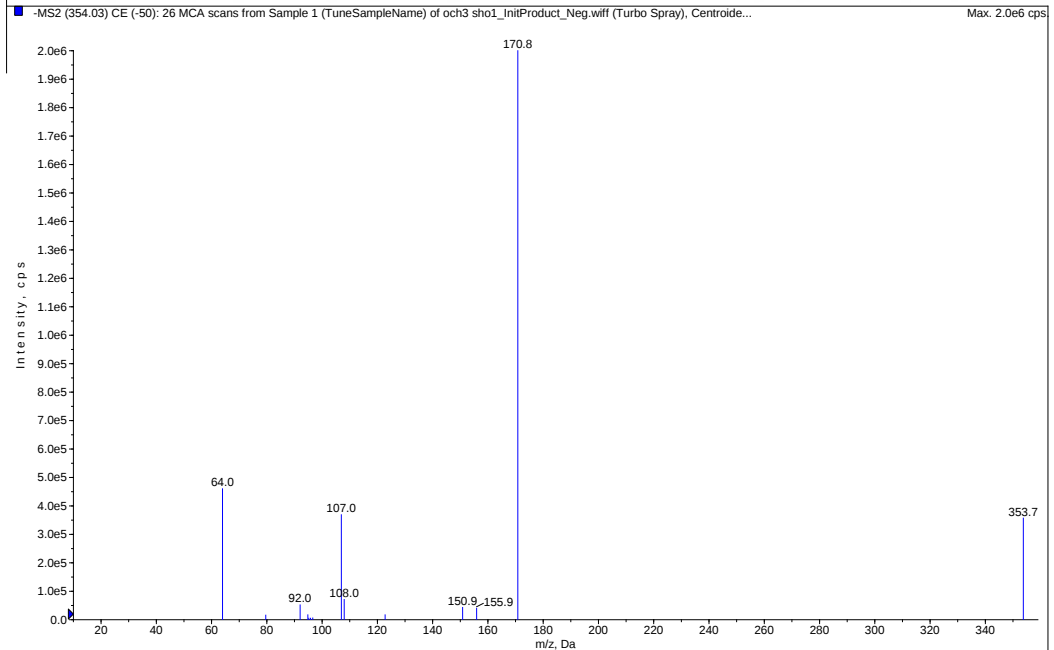
EK 131 Bileşik 20'nin kütle spektrumu



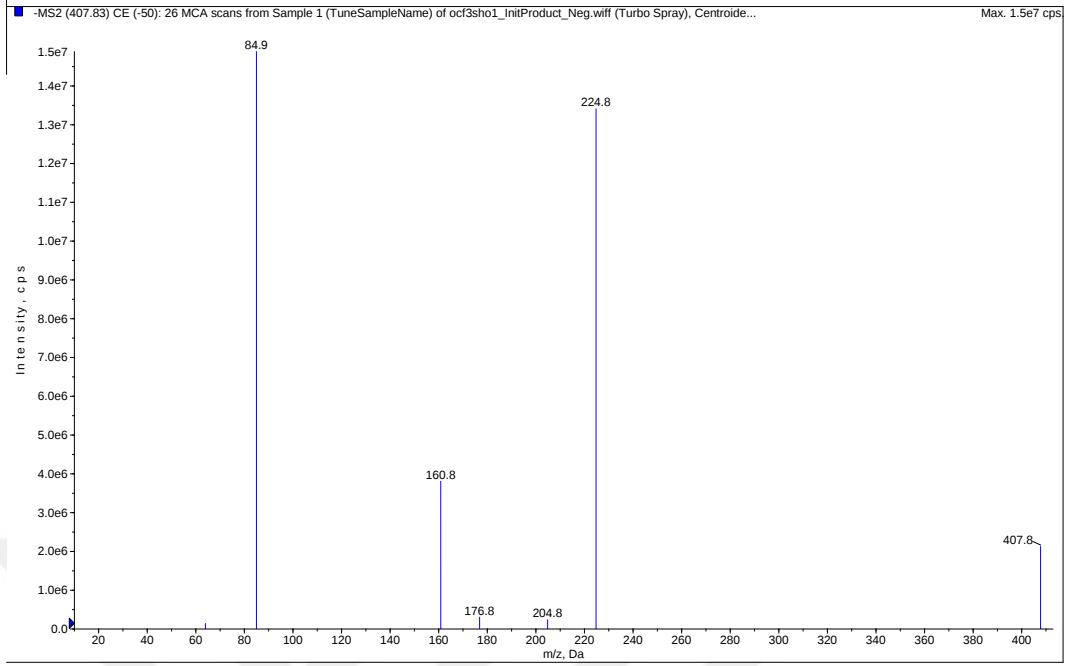
EK 132 Bileşik 21'in kütle spektrumu



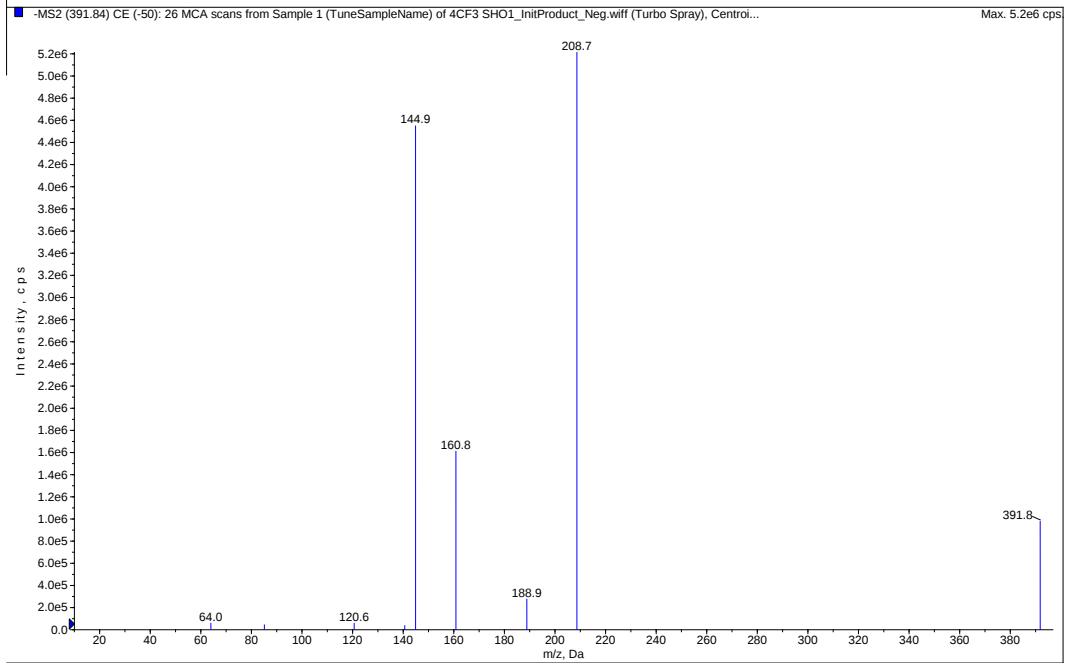
EK 133 Bileşik 22'nin kütle spektrumu



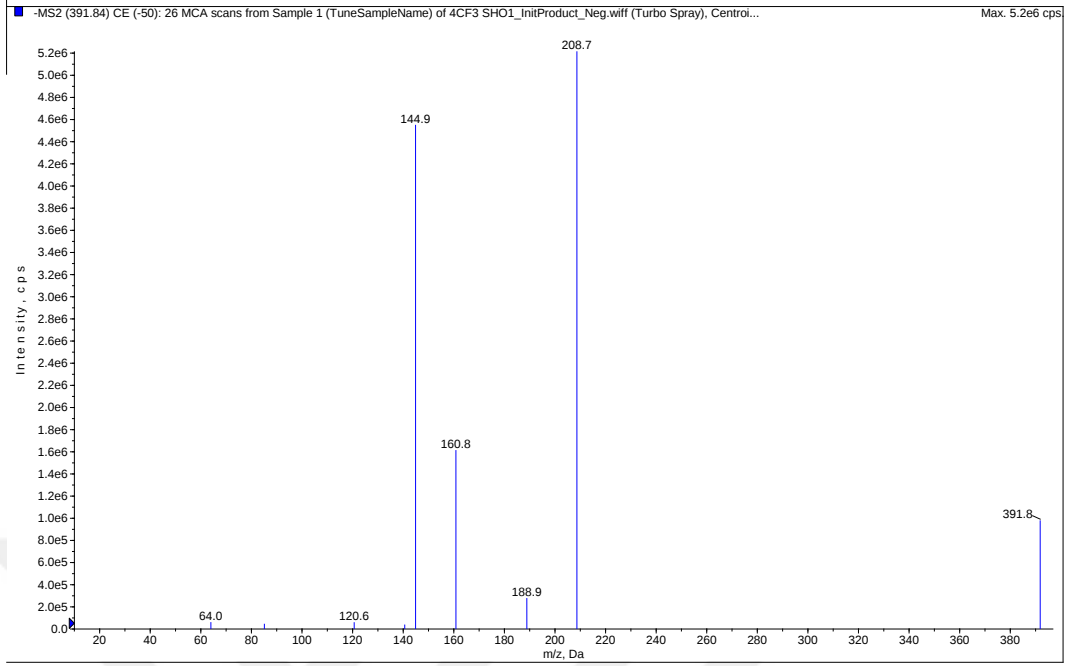
EK 134 Bileşik 23'ün kütle spektrumu



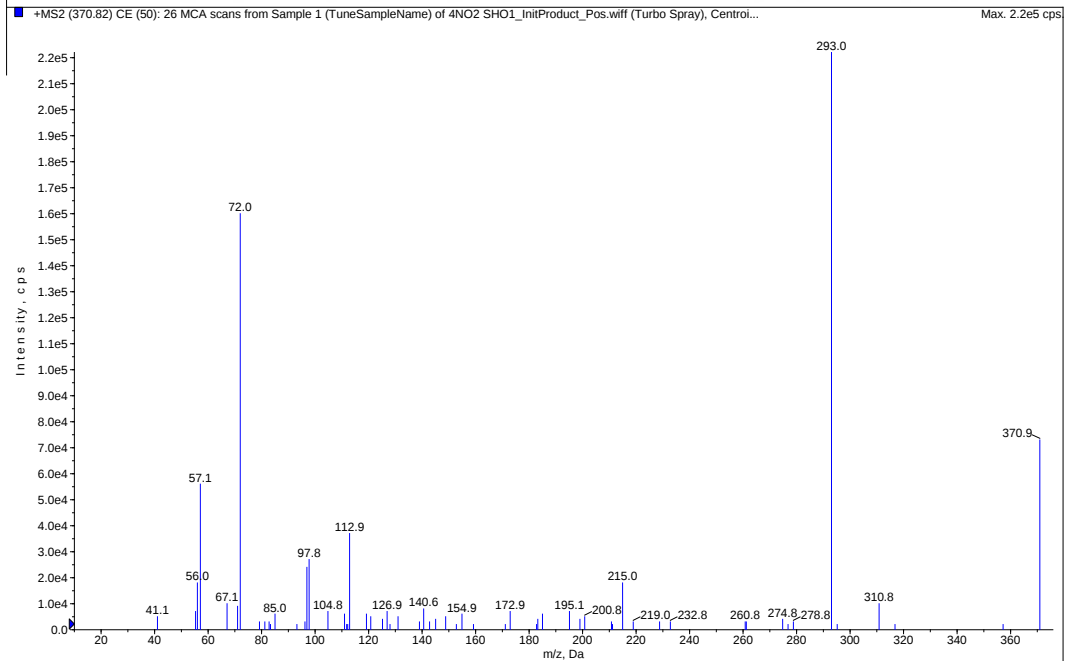
EK 135 Bileşik 24'ün kütle spektrumu



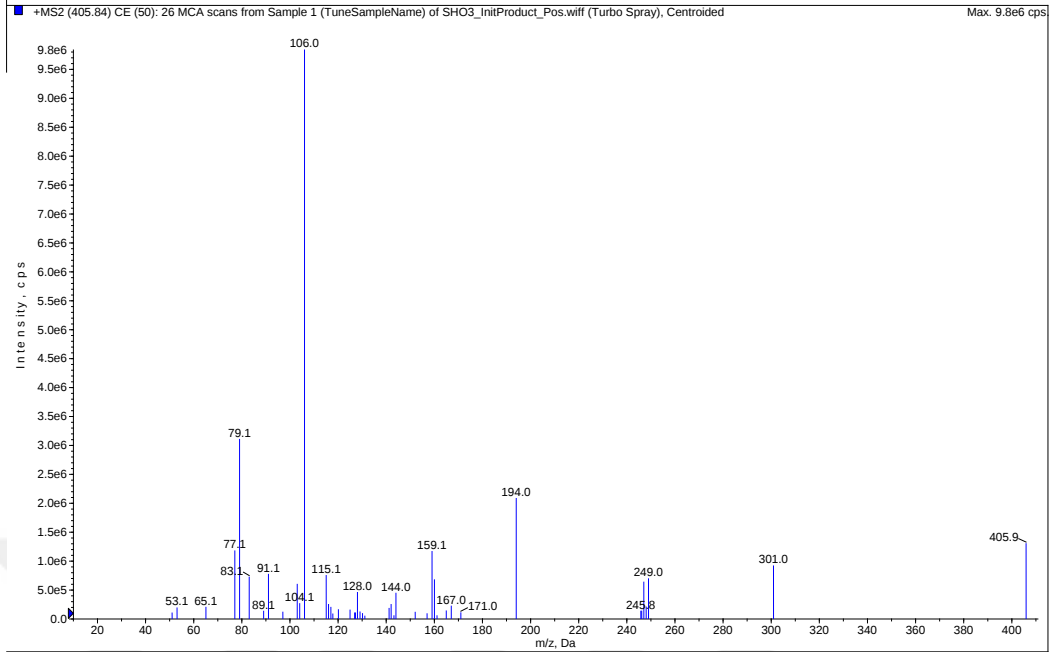
EK 136 Bileşik 25'in kütle spektrumu



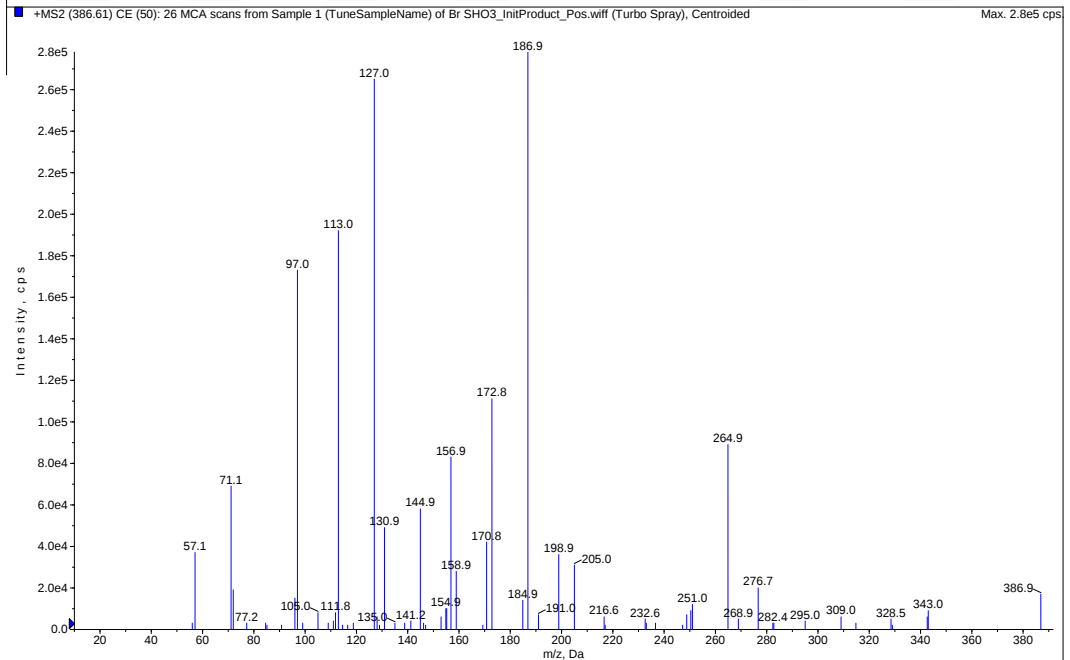
EK 137 Bileşik 26'nın kütle spektrumu



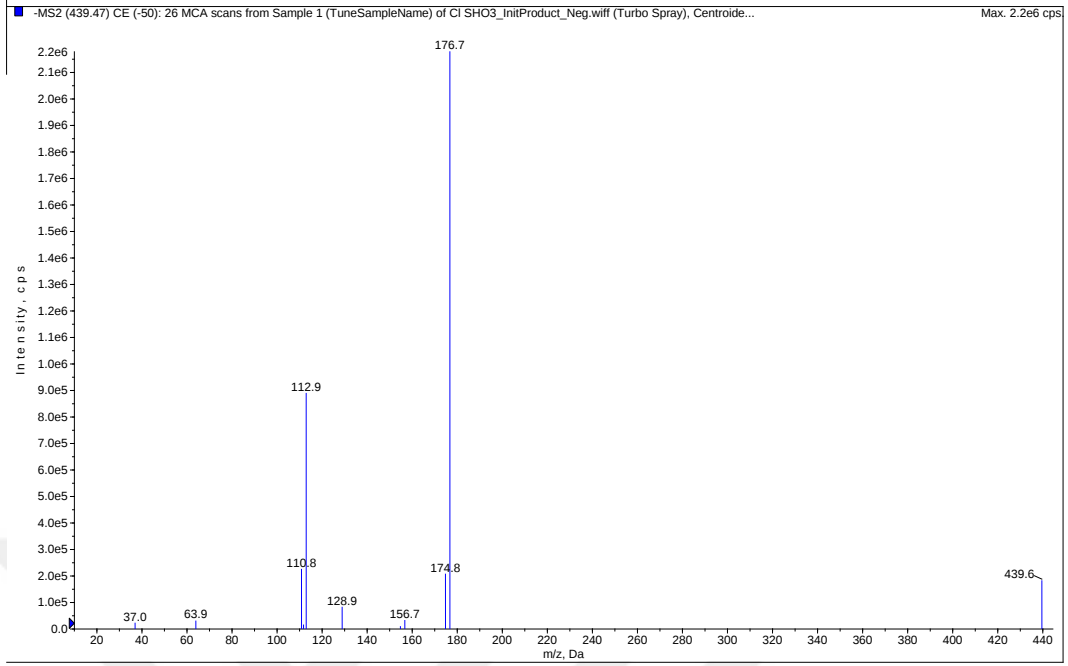
EK 138 Bileşik 27'nin kütle spektrumu



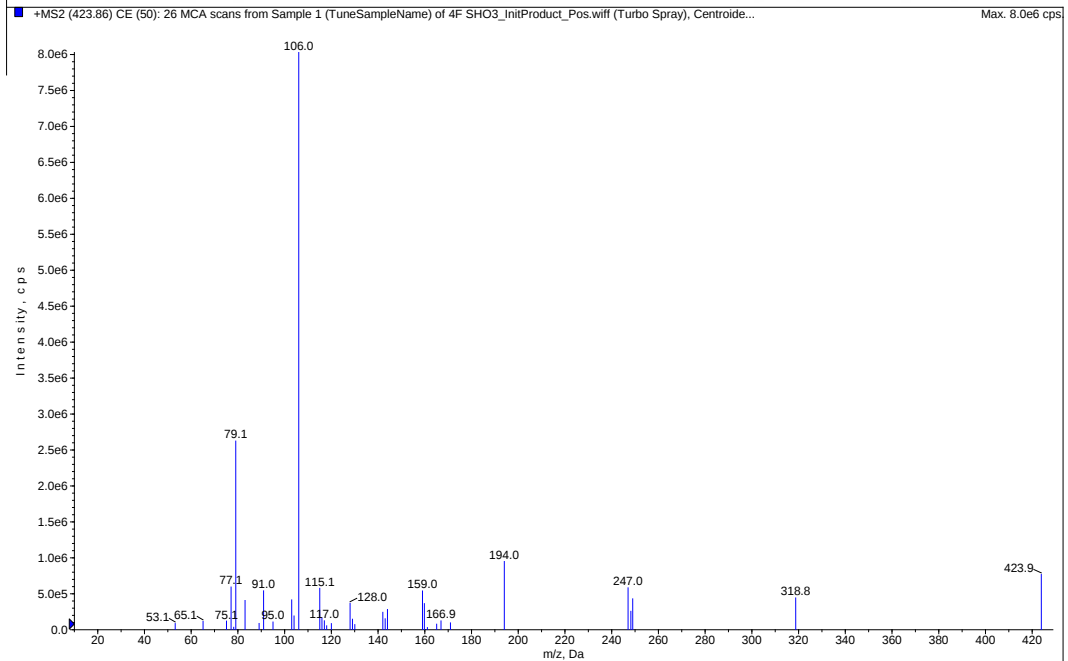
EK 139 Bileşik 28'in kütle spektrumu



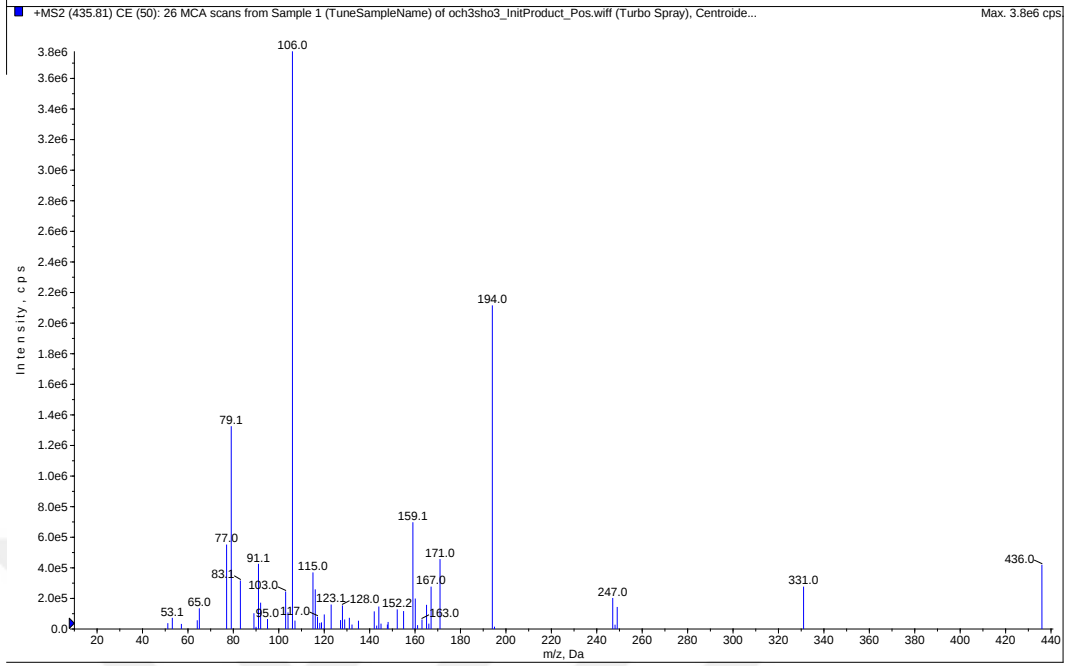
EK 140 Bileşik 29'un kütle spektrumu



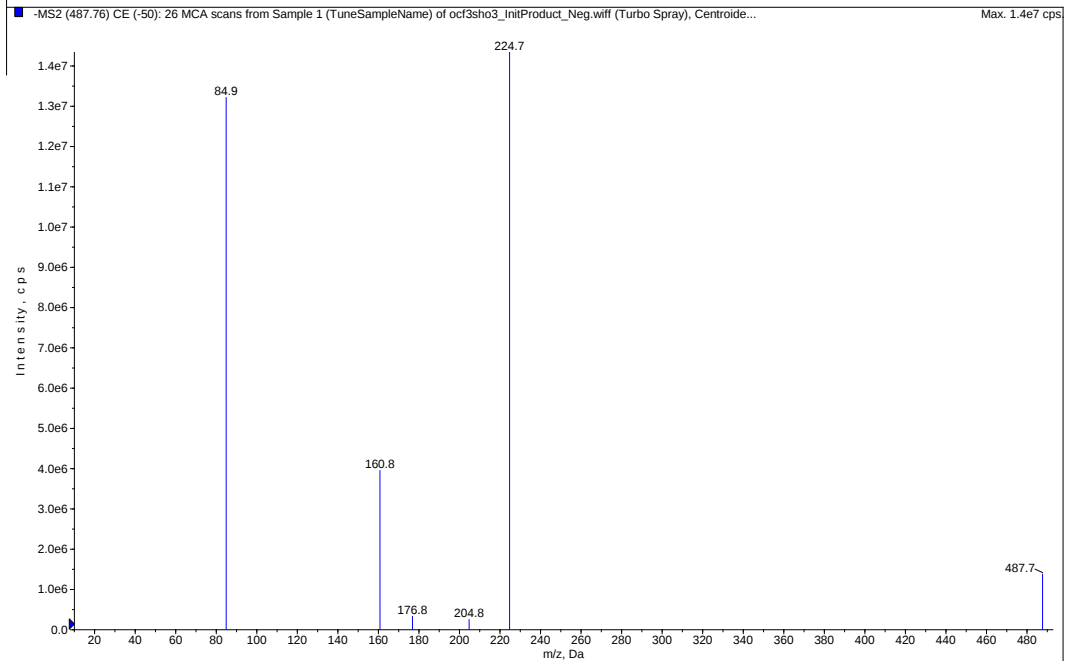
EK 141 Bileşik 30'un kütle spektrumu



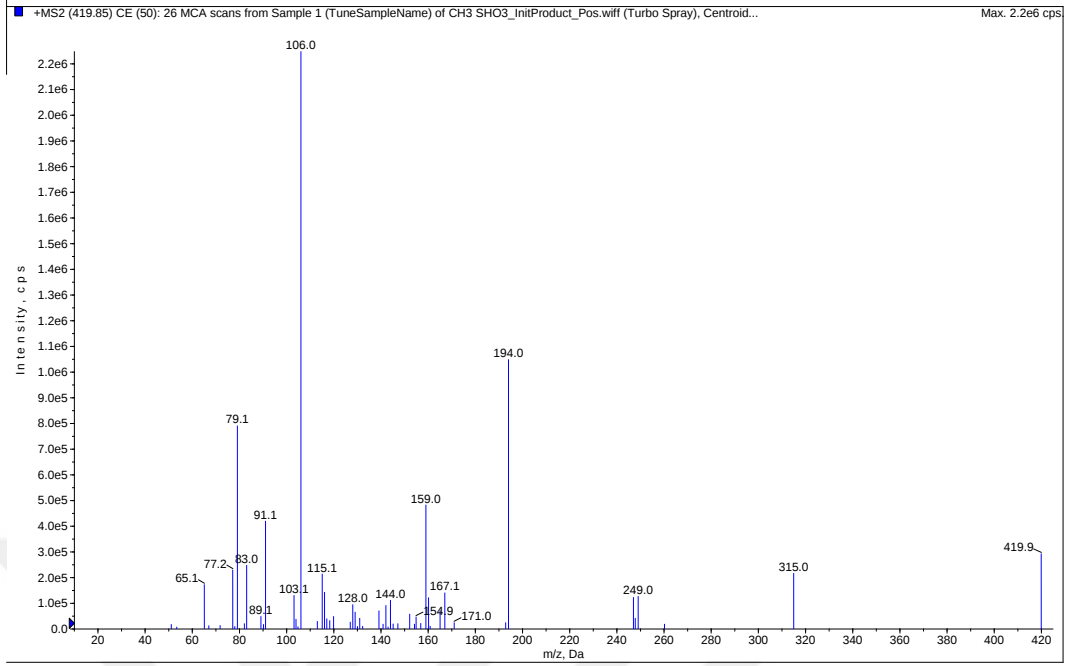
EK 142 Bileşik 31'in kütle spektrumu



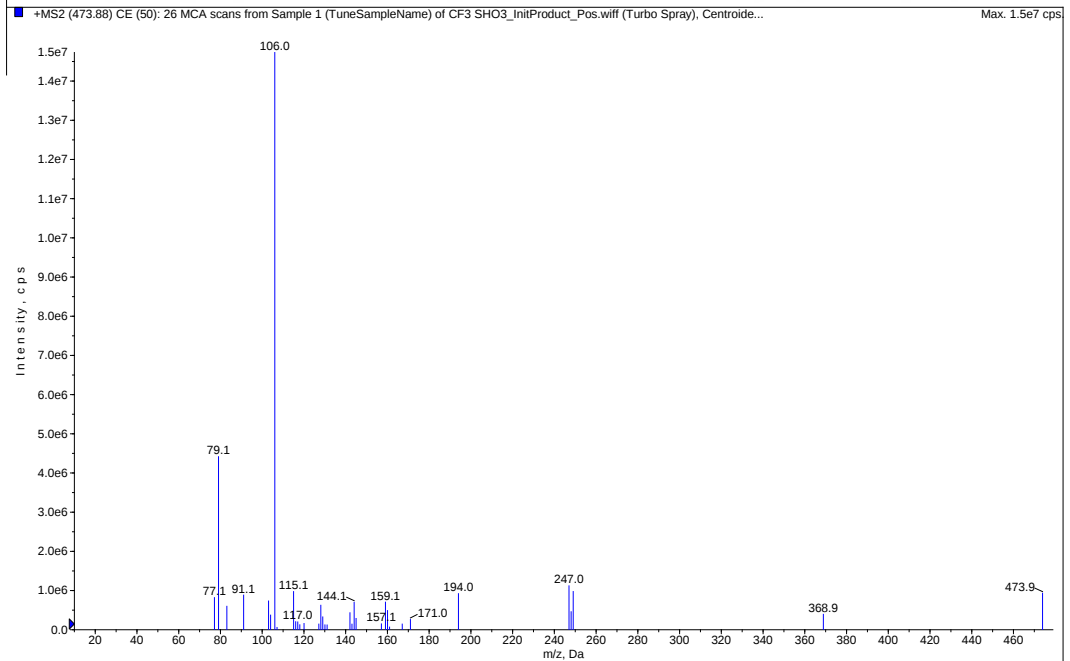
EK 143 Bileşik 32'nin kütle spektrumu



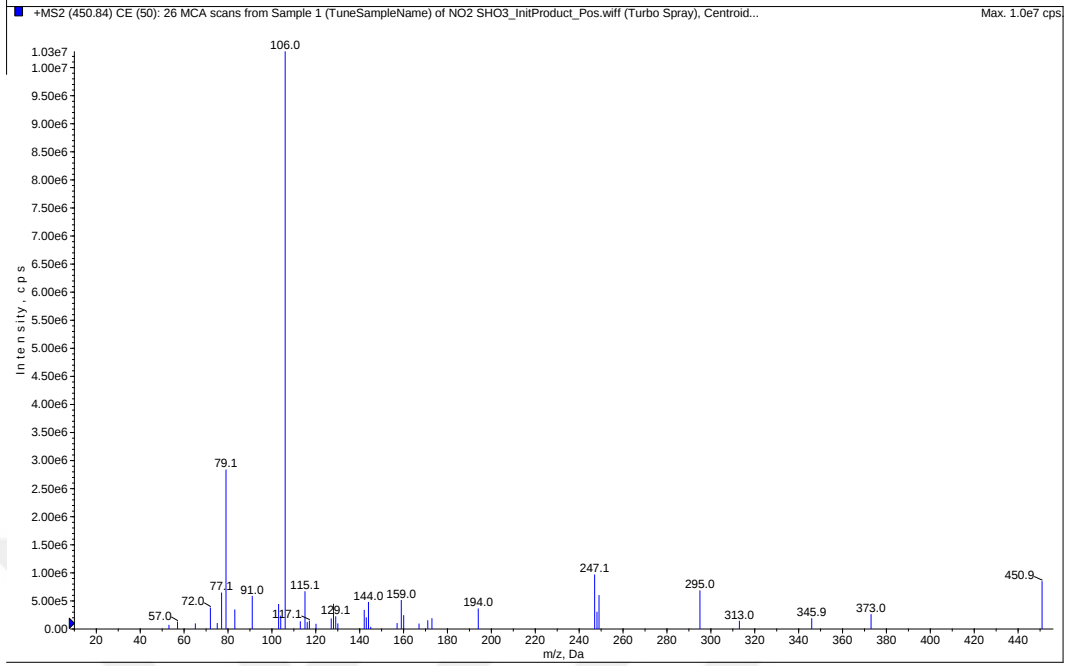
EK 144 Bileşik 33'ün kütle spektrumu



EK 145 Bileşik 34'ün kütle spektrumu



EK 146 Bileşik 35'in kütle spektrumu



EK 147 Bileşik 36'nın kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı : Nurcan Karaman
Uyruğu : T.C.
Doğum yeri ve Tarihi : Pazar/1979
Evlilik Durumu : Evli
Telefon : 053333463615
Email : karaman@gantep.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans 02.2005-01.2008	Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı
Lisans 09.1998-06.2003	Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya
Lise 1997	Kocaeli Anadolu Lisesi, Kocaeli Fen

İŞ TECRÜBESİ

Araştırma Görevlisi 11.2009-08.2017	Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı
Uzman 02.2009-11.2009	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü (Üniversite Kamu Sanayi İşbirliği Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÜSKİM) Merkez Laboratuvarı Görevlendirme)
Mesul Müdür 03.2008-02.2009	Güvenal Sabun Prina Rafine Yağ San. ve Tic. A.Ş.,
Yarı-zamanlı Öğretim Görevlisi 01.2008-01.2009	Gaziantep Üniversitesi Naci Topçuoğlu Meslek Yüksekokulu, Plastik Teknolojileri Programı

Laboratuvar Sorumlusu 09.2004-10.2006	G.E.C. Kimya San. ve Tic. A.Ş., Gaziantep
Satış- kimyager 11.2003-07.2004	Koruma Klor Alkali San. Ve Tic. A.Ş., Kocaeli
Stajyer 08.2002-09.2002	BRİSA, Kocaeli
Stajyer 08.2002-08.2002	TÜPRAŞ, Kocaeli

YAYINLAR

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler:

1. KARAMAN NURCAN, SICAK YUSUF, TAŞKIN TOK TUĞBA, ÖZTÜRK MEHMET, İYİDOĞAN AYŞEGÜL, DİKMEN MİRİŞ, KAYMAKÇIOĞLU BEDİA, EMRE EMİNE ELÇİN (2016). New piperidine-hydrazone derivatives: Synthesis, biological evaluations and molecular docking studies as AChE and BChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 270-283., Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.08.037
2. KARAMAN NURCAN, EMRE EMİNE ELÇİN, SICAK YUSUF, ÇATIKKAŞ BERNA, İYİDOĞAN AYŞEGÜL, ÖZTÜRK MEHMET (2016). Microwave-assisted synthesis of new sulfonyl hydrazones, screening of biological activities and investigation of structure–activity relationship. *Medicinal Chemistry Research*, 25(8), 1590-1607., Doi: 10.1007/s00044-016-1592-0

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

1. NURCAN KARAMAN, YUSUF SICAK, TUĞBA TAŞKIN-TOK, EMİNE ELÇİN ORUÇ-EMRE, AYŞEGÜL KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN, MEHMET ÖZTÜRK (2017). Synthesis, Biological and Theoretical Evaluations of Novel Piperidine-Hydrazone Derivatives. *Innovation in Medicine Summit-3* (Sözlü Sunum)
2. KARAMAN NURCAN, SICAK YUSUF, İYİDOĞAN AYŞEGÜL, ÖZTÜRK MEHMET, EMRE EMİNE ELÇİN (2016). Anticholinesterase Activity and Antioxidant Capacity of Some New Benzenesulfonohydrazone Derivatives. *1st International Mediterranean Science and Engineering Congress (IMSEC 2016)* (Poster)
3. KARAMAN NURCAN, TAŞKIN TOK TUĞBA, EMRE EMİNE ELÇİN, SICAK YUSUF, ÖZTÜRK MEHMET, İYİDOĞAN AYŞEGÜL (2016). Docking Studies of Some Novel Benzoyl Hydrazones as an Anticholinesterase Agent. *1st International Mediterranean Science and Engineering Congress (IMSEC 2016)* (Poster)

4. AYANOĞLU ABDULKADİR, YUMRUTAŞ RECEP, KARAMAN NURCAN (2016). Oxidative Desulfurization Method Applied To Diesel Like Fuel Pyrolyzed From Waste Tires. *10th International Clean Energy Symposium* (Tam Metin Bildiri)
5. EMRE EMİNE ELÇİN, RABEAH ADİL ZAINEL, KARAMAN NURCAN, İYİDOĞAN AYŞEGÜL (2016). Synthesis And Structural Elucidation Of New 2(1H)-Oxazolidinone Derivatives. *2nd International Conference on New Trends in Chemistry* (Poster)
6. KARAMAN NURCAN, SİCAK YUSUF, EMRE EMİNE ELÇİN, ÖZTÜRK MEHMET, İYİDOĞAN AYŞEGÜL (2015). Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Hydrazones, Their Anticholinesterase Activity and Antioxidant Capacity. *İVEK 2. Uluslararası İlaç Ve Eczacılık Kongresi* (Poster)
7. KARAMAN NURCAN, SOĞUKÖMEROĞULLARI HATİCE GAMZE, TAŞDEMİR DEMET, SÖNMEZ MEHMET, BAYRAM HASAN, İYİDOĞAN AYŞEGÜL, EMRE EMİNE ELÇİN (2015). Synthesis, Characterization and Anticancer Activity of Novel Pd (II) Metal Complexes Derived From Some Piperidinyl Hydrazones. *İVEK 2. Uluslararası İlaç Ve Eczacılık Kongresi* (Poster)
8. KARAMAN NURCAN, ÇATIKKAŞ BERNA, EMRE EMİNE ELÇİN, İYİDOĞAN AYŞEGÜL (2015). Synthesis, Characterization and Density Functional Studies of New Benzenesulfonohydrazones Having Piperidine Ring. *İVEK 2. Uluslararası İlaç Ve Eczacılık Kongresi* (Poster)
9. KARAMAN NURCAN, EMRE EMİNE ELÇİN, İYİDOĞAN AYŞEGÜL (2014). Synthesis and Characterization of New 4-substituted-N'-(piperidin-4-ylidene) benzenesulfonohydrazides. *Fourth International Meeting on Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (Poster)

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

1. EMRE EMİNE ELÇİN, RABEAH ADİL ZAINEL, KAYMAKÇIOĞLU BEDİA, KARAMAN NURCAN, İYİDOĞAN AYŞEGÜL (2016). Antibakteriyel Aktivite Göstermesi Olası 1,3-Oksazolidin-2-on Halkasından Türeyen Yeni Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. *UMEK 1. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi* (Poster)
2. KARAMAN NURCAN, EMRE EMİNE ELÇİN, İYİDOĞAN AYŞEGÜL (2014). Synthesis and Characterization of Some Novel Hydrazones Bearing Piperidin-4-one Ring. *2.Ulusal Organik Kimya Kongresi* (Poster)