



T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

ARİL SÜLFONAT GRUBU İÇEREN BAZI YENİ
HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
YAPISAL KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gulal TÜR

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Eyüp BAŞARAN

Haziran-2022
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Gulal TÜR tarafından hazırlanan “Aril Sülfonat Grubu İçeren Bazı Yeni Hidrazon Türevlerinin Sentezi Ve Yapısal Karakterizasyonu” adlı tez çalışması 03/06/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Orhan BAYTAR

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Eyüp BAŞARAN

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mutlu CANPOLAT

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Osman PAKMA
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü V.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Gulal TÜR

03/06/2022

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ARİL SÜLFONAT GRUBU İÇEREN BAZI YENİ HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPISAL KARAKTERİZASYONU

Gulal TÜR

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Eyüp BAŞARAN

2022, 62 Sayfa

Jüri

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Eyüp BAŞARAN
Doç. Dr. Orhan BAYTAR
Dr. Öğr. Üyesi Mutlu CANPOLAT

Bu tez çalışması kapsamında, ilaç etken maddesi olabilecek, spesifik etkili yeni kimyasal bileşikler olarak, aril sülfonat grubu içeren hidrazon türevlerini tasarlayarak, sentezlemesi ve yapılarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Birincil olarak, başlangıç maddesi olarak seçilen 4-(triflorometil)benzensülfonil klorür ile fenolik aldehytleri uygun koşullarda reaksiyona sokarak, sülfonat ester aldehytleri (**1-9**) elde edildi. İkincil olarak, sentezlenen aldehytler ile izoniyazid bileşiğinin etanolü ortamdaki kondenzasyonu sonucu yapısında piridin halkası barındıran bazı yeni hidrazon türevli bileşikler (**10-18**) sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin reaksiyon takibi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile yapıldı. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında, başta elemental analiz (C,H,N,S) yöntemi olmak üzere, FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR gibi spektroskopik teknikler kullanıldı. Hidrazonların biyolojik aktivite göstermeleri göz önüne alındığında yeni hidrazonların birden fazla biyolojik özelliğe sahip olacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidrazon, İzoniyazid, Karakterizasyon, Sentez, Sülfonat.

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF SOME NOVEL HYDRAZONE DERIVATIVES BEARING ARYL SULFONATE MOIETY

Gulal TÜR

**INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES OF BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE CHEMISTRY**

Advisor: Asst. Prof. Dr. Eyüp BAŞARAN

2022, 62 Pages

Jury

Advisor: Asst. Prof. Dr. Eyüp BAŞARAN

Assoc. Prof. Dr. Orhan BAYTAR

Asst. Prof. Dr. Mutlu CANPOLAT

In this thesis, it is aimed to design, synthesize and elucidate the structures of hydrazone derivatives containing the aryl sulfonate group as specific effective new chemical compounds that can be drug active ingredients. Firstly, sulfonate ester aldehydes (**1-9**) were obtained by reacting 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride selected as starting material and phenolic aldehydes under suitable conditions. Secondly, as a result of the condensation of the synthesized aldehydes and isoniazid compound in ethanolic medium, some new hydrazone derived compounds (**10-18**) containing pyridine ring in their structure were synthesized. The reaction follow-up of all synthesized compounds was done by Thin Layer Chromatography (TLC). Spectroscopy techniques such as FT-IR, ¹H NMR and ¹³C NMR and elemental analysis (C,H,N,S) methods were used, in the elucidation of the structures of the synthesized compounds. Considering the biological activities of hydrazones, it is predicted that the new hydrazones will have more than one biological feature.

Keywords: Characterization, Hydrazone, Isoniazide, Sulfonate, Synthesis.

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım süresince sabırla ilgilenen, destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimleri ile yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Eyüp BAŞARAN'a,

Deneyisel çalışmalarımda desteklerini eksik etmeyen Kimya Anabilim dalı öğretim üyelerinden, değerli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Reşit ÇAKMAK ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ercan ÇINAR'a,

Tez çalışması boyunca desteklerinden dolayı Batman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT'e ve diğer öğretim üyelerine,

Yüksek lisans tezimin savunmasında bulunan tez jüri üyelerine,

FT-IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Mehmet BOĞA'ya,

Tezimin deneyisel çalışmalarını yapmam için laboratuvarlarında çalışmama izin veren Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölüm Başkanlığı'na,

Her zaman yanımda olan ve eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen annem Hamdiye TÜR'e, babam Mehmet TÜR'e, ablam Süheyla BAŞARAN'a ve sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Gulal TÜR

BATMAN-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Hidrazon Bileşikleri Hakkında Genel Bilgiler	2
2.2. Hidrazonların Sentez Yöntemleri.....	4
2.3. İzonyazitten Türeyen Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri	7
3. MATERYAL VE METOTLAR	10
3.1. Materyal.....	10
3.1.1.Sentez Aşamasında Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	10
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Reaksiyon İzlenimi.....	10
3.1.3. Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Yapılan Analizler	11
3.2. Metotlar	12
3.2.1. Sülfonil Ester Aldehit Sentezi için Genel Prosedür (1-9).....	12
3.2.2. Hidrazon Türevlerinin Sentezi için Genel Prosedür (10-18)	12
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	13
4.1. Reaksiyon Mekanizmaları	15
4.2. Sentezlenen Bileşikler ve Analiz Sonuçları.....	17
4.2.1. 2-Formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (1)	17
4.2.2. 3-Formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (2)	19
4.2.3. 4-Formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (3)	21
4.2.4. 2-Formil-6-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (4)	23
4.2.5. 2-Formil-5-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (5)	25
4.2.6. 5-Formil-2-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (6)	27

4.2.7. 4-Formil-2-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (7)	29
4.2.8. 5-(Dietilamino)-2-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (8)	31
4.2.9. 1-Formilnaftalen-2-il 4-(triflorometil)benzensülfonat (9)	33
4.2.10. N'-[2-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} benziliden]izonikotinohidrazit (10)	35
4.2.11. N'-[3-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} benziliden]izonikotinohidrazit (11)	37
4.2.12. N'-[4-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} benziliden]izonikotinohidrazit (12)	40
4.2.13. N'-[2-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} -3-metoksibenziliden] izonikotinohidrazit (13)	42
4.2.14. N'-[2-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} -4-metoksibenziliden] izonikotinohidrazit (14)	44
4.2.15. N'-[3-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} -4-metoksibenziliden] izonikotinohidrazit (15)	47
4.2.16. N'-[4-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} -3-metoksibenziliden] izonikotinohidrazit (16)	49
4.2.17. N'-[2-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} -4-(dietilamino)benziliden] izonikotinohidrazit (17)	52
4.2.18. N'-[2-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi} naftalen-1-ilmetilen] izonikotinohidrazit (18)	54
4.3. FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	57
4.4. ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	58
4.5. ¹³C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	60
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	62
5.1. Sonuçlar	62
5.2. Öneriler	62
6. KAYNAKLAR	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Hidrazonların genel yapısı.....	2
Şekil 2.2. Hidrazonların genel sentez yöntemi	2
Şekil 2.3. Hidrazon bileşiğinin yapısında bulunan aktif merkezler.....	3
Şekil 2.4. Bazı hidrazit-hidrazon bileşiklerinin kimyasal formülü ve adlandırılması	3
Şekil 2.5. Fenilhidrazonların izomerizasyon gösterimi	3
Şekil 2.6. Hidrazonlarda <i>cis-trans</i> izomerizasyonu.....	4
Şekil 2.7. Wolff-Kishner indirgenme tepkimesi.....	4
Şekil 2.8. Hidrazonların farklı sentez yöntemler ile eldesi.....	5
Şekil 2.9. 5-nitrotiyofen metandiol asetat bileşiğinden hidrazonların eldesi	5
Şekil 2.10. Yapısında pirazol halkası içeren hidrazon bileşiğinin eldesi	5
Şekil 2.11. Sübstitüe hidrazitlerden hidrazon türevli bileşiklerin eldesi	6
Şekil 2.12. 5-okspiroolidin-3-karbohidrazitinden türeyen hidrazonların eldesi.....	6
Şekil 2.13. 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[<i>N</i> -(benzoilhidrazinil) karbonil] kinolin bileşiğinin eldesi	6
Şekil 2.14. Farklı sübstitüentler içeren keto- <i>N</i> -açıl hidrazonların eldesi	7
Şekil 2.15. Yapısında <i>N</i> -metil/fenil sübstitüenti ihtiva eden benzil hidrazon bileşiklerinin eldesi	7
Şekil 4.1. Yeni hidrazon türevlerinin sentez şeması.....	14
Şekil 4.2. Sülfonat esterlerin (1-9) oluşum mekanizması.....	16
Şekil 4.3. Hidrazon türevlerinin (10-18) oluşum mekanizması.....	16
Şekil 4.4. Bileşik 1'in kimyasal yapısı	17
Şekil 4.5. Bileşik 1'in FT-IR Spektrumu.....	17
Şekil 4.6. Bileşik 1'in ¹ H NMR Spektrumu	18
Şekil 4.7. Bileşik 1'in ¹³ C NMR Spektrumu	18
Şekil 4.8. Bileşik 2'nin kimyasal yapısı	19
Şekil 4.9. Bileşik 2'nin FT-IR Spektrumu.....	19
Şekil 4.10. Bileşik 2'nin ¹ H NMR Spektrumu	20
Şekil 4.11. Bileşik 2'nin ¹³ C NMR Spektrumu	20
Şekil 4.12. Bileşik 3'ün kimyasal yapısı	21
Şekil 4.13. Bileşik 3'ün FT-IR Spektrumu.....	21
Şekil 4.14. Bileşik 3'ün ¹ H NMR Spektrumu	22

Şekil 4.15. Bileşik 3'ün ^{13}C NMR Spektrumu	22
Şekil 4.16. Bileşik 4'ün kimyasal yapısı	23
Şekil 4.17. Bileşik 4'ün FT-IR Spektrumu	23
Şekil 4.18. Bileşik 4'ün ^1H NMR Spektrumu	24
Şekil 4.19. Bileşik 4'ün ^{13}C NMR Spektrumu	24
Şekil 4.20. Bileşik 5'in kimyasal yapısı	25
Şekil 4.21. Bileşik 5'in FT-IR Spektrumu.....	25
Şekil 4.22. Bileşik 5'in ^1H NMR Spektrumu	26
Şekil 4.23. Bileşik 5'in ^{13}C NMR Spektrumu	26
Şekil 4.24. Bileşik 6'nın kimyasal yapısı	27
Şekil 4.25. Bileşik 6'nın FT-IR Spektrumu.....	27
Şekil 4.26. Bileşik 6'nın ^1H NMR Spektrumu	28
Şekil 4.27. Bileşik 6'nın ^{13}C NMR Spektrumu	28
Şekil 4.28. Bileşik 7'nin kimyasal yapısı	29
Şekil 4.29. Bileşik 7'nin FT-IR Spektrumu.....	29
Şekil 4.30. Bileşik 7'nin ^1H NMR Spektrumu	30
Şekil 4.31. Bileşik 7'nin ^{13}C NMR Spektrumu	30
Şekil 4.32. Bileşik 8'in kimyasal yapısı	31
Şekil 4.33. Bileşik 8'in FT-IR Spektrumu.....	31
Şekil 4.34. Bileşik 8'in ^1H NMR Spektrumu	32
Şekil 4.35. Bileşik 8'in ^{13}C NMR Spektrumu	32
Şekil 4.36. Bileşik 9'un kimyasal yapısı	33
Şekil 4.37. Bileşik 9'un FT-IR Spektrumu.....	33
Şekil 4.38. Bileşik 9'un ^1H NMR Spektrumu	34
Şekil 4.39. Bileşik 9'un ^{13}C NMR Spektrumu	34
Şekil 4.40. Bileşik 10'nun kimyasal yapısı	35
Şekil 4.41. Bileşik 10'nun FT-IR Spektrumu.....	36
Şekil 4.42. Bileşik 10'nun ^1H NMR Spektrumu	36
Şekil 4.43. Bileşik 10'nun ^{13}C NMR Spektrumu	37
Şekil 4.44. Bileşik 11'in kimyasal yapısı	37
Şekil 4.45. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu.....	38
Şekil 4.46. Bileşik 11'in ^1H NMR Spektrumu	39
Şekil 4.47. Bileşik 11'in ^{13}C NMR Spektrumu	39
Şekil 4.48. Bileşik 12'nin kimyasal yapısı	40

Şekil 4.49. Bileşik 12'nin FT-IR Spektrumu.....	40
Şekil 4.50. Bileşik 12'nin ^1H NMR Spektrumu	41
Şekil 4.51. Bileşik 12'nin ^{13}C NMR Spektrumu	41
Şekil 4.52. Bileşik 13'ün kimyasal yapısı	42
Şekil 4.53. Bileşik 13'ün FT-IR Spektrumu.....	43
Şekil 4.54. Bileşik 13'ün ^1H NMR Spektrumu	43
Şekil 4.55. Bileşik 13'ün ^{13}C NMR Spektrumu	44
Şekil 4.56. Bileşik 14'ün kimyasal yapısı	44
Şekil 4.57. Bileşik 14'ün FT-IR Spektrumu.....	45
Şekil 4.58. Bileşik 14'ün ^1H NMR Spektrumu	46
Şekil 4.59. Bileşik 14'ün ^{13}C NMR Spektrumu	46
Şekil 4.60. Bileşik 15'in kimyasal yapısı	47
Şekil 4.61. Bileşik 15'in FT-IR Spektrumu.....	48
Şekil 4.62. Bileşik 15'in ^1H NMR Spektrumu	48
Şekil 4.63. Bileşik 15'in ^{13}C NMR Spektrumu	49
Şekil 4.64. Bileşik 16'nın kimyasal yapısı	49
Şekil 4.65. Bileşik 16'nın FT-IR Spektrumu.....	50
Şekil 4.66. Bileşik 16'nın ^1H NMR Spektrumu	51
Şekil 4.67. Bileşik 16'nın ^{13}C NMR Spektrumu	51
Şekil 4.68. Bileşik 17'nin kimyasal yapısı	52
Şekil 4.69. Bileşik 17'nin FT-IR Spektrumu.....	53
Şekil 4.70. Bileşik 17'nin ^1H NMR Spektrumu	53
Şekil 4.71. Bileşik 17'nin ^{13}C NMR Spektrumu	54
Şekil 4.72. Bileşik 18'in kimyasal yapısı	54
Şekil 4.73. Bileşik 18'in FT-IR Spektrumu.....	55
Şekil 4.74. Bileşik 18'in ^1H NMR Spektrumu	56
Şekil 4.75. Bileşik 18'in ^{13}C NMR Spektrumu	56
Şekil 4.76. Bileşik 3'e ait karakteristik FT-IR gerilme bant değerleri	57
Şekil 4.77. Bileşik 11'e ait karakteristik FT-IR gerilme bant değerleri	58
Şekil 4.78. Bileşik 4'ün protonlarının ^1H NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri	59
Şekil 4.79. Bileşik 13'ün protonlarının ^1H NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri	60

Şekil 4.80. Bileşik 8 'in karbonlarının ^{13}C NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri	61
Şekil 4.81. Bileşik 15 'in karbonlarının ^{13}C NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri	61



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin (1-18) fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri .. 15



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

δ	Kimyasal kayma
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad
g	Gram
J	Etkileşme sabiti
$\bar{\nu}_{\text{maks}}$	Maksimum dalga sayısı
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol

Kısaltmalar

^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
CDCl_3	Döterokloroform
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
$\text{DMSO-}d_6$	Döterodimetilsülfoksit
E.n.	Erime noktası
EtOH	Etanol
FT IR	Fourier transform infrared
g.s	Geniş singlet
HCl	Hidroklorik asit
Hz	Hertz
MHz	Megahertz
m	Multiplet
ppm	Milyonda bir
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet

1.GİRİŞ

Son zamanlarda klinik alanda kullanılmakta olan birçok ilacın zaman içerisinde tedaviden kalkması sonucu, medisinal, eczacılık, kimya, biyoloji ve diğer ilgili bilimlerdeki gelişmelerin neticesinde nedeni bilinmeyen birçok hastalığın varoluş sebeplerinin aydınlatılabilmesi ve hastaların daha iyi tedavi edilebilmesi için yeni ilaç olabilecek etken moleküllerin tasarlanması ve geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. İlaç tasarımının amacı daha az toksik, daha güçlü ve yan etkileri minimum seviyeye indirilmiş moleküller geliştirebilmektir.

Karbonil bileşikler organik kimyada aldehit, keton, karboksilik asit ve türevlerinde bulunan önemli fonksiyonel gruplardan biridir. Bu gruplar yardımı ile karbonil bileşiklerinin gerçekleştirdiği farklı kondenzasyon reaksiyonları ile fenilhidrazon, hidrazon, semikarbazon gibi farklı bileşikler elde edilebilir. Elde edilen bu bileşiklerden boya, polimer, tarım vb. alanlarda yararlanılabildiği gibi ayrıca biyolojik sistemlerde antienflamatuvar, antibakteriyel, antikanser, antidepresan gibi birden fazla olumlu etkiye sahip olabilmektedir.

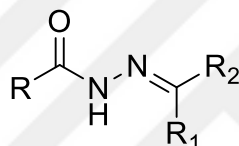
Hidrazon yapısına sahip olan birçok ilaç günümüzde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Örnek olarak tüberküloz tedavisinde kullanılan 4-piridinkarboksilik asit hidrazit olarak bilinen diğer adıyla izoniyazid verilebilir. Literatürdeki araştırmalara göre hidrazit-hidrazon türevi bileşikler üzerinde antitüberküloz aktivitelerinin yapıldığı ve önemli sonuçların alındığı tespit edilmiştir. Ayrıca son zamanlardaki yapılan çalışmalara göre sentezlenen yeni bazı hidrazonların antikonvülsan, antitüberküler, antidepresan, analjezik, antiinflamatuvar, antimikobakteriyel, antitrombotik, anti-sıtma, antimikrobiyal, antitümoral ve antioksidan gibi biyolojik aktivitelere sahip olmasından dolayı hidrazon türevleri araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

Bu bağlamda, bu tez çalışmamızda sentez verimleri yüksek, toksik etkilerinin düşük, yeni ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olabileceği düşünülen yeni hidrazon bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda sentezlediğimiz bileşiklerin yapıları elemental analiz (C,H,N,S), FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR gibi yöntemler ile aydınlatılmıştır.

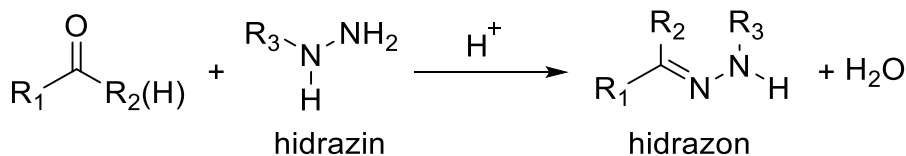
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Hidrazon Bileşikleri Hakkında Genel Bilgiler

Hidrazon ve hidrazon türevli bileşikler, organik moleküllerin önemli sınıflarından olup, yapısında $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ grubu içeren önemli biyolojik aktivitelere sahip olan kimyasal bileşiklerdir (Güner, 2012). Ayrıca, hidrazonlar yapısında azometin grubu ($\text{CH}=\text{N}$) taşıdıklarından dolayı Schiff bazı sınıfının üyelerindendirler. Hidrazonlar, aldehit veya ketonların hidrazinler ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu hızlı yüksek verimlerle elde edilmektedirler. Bu sebeple, hidrazon bileşikleri ilaç kimyası, boya kimyası ve sensör uygulamalarında yaygın bir şekilde kullanılmakta ve ayrıca literatür araştırmaları sonucunda hidrazonların sentezi ve biyolojik aktiviteleriyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (Rollas ve Küçükgül, 2007).



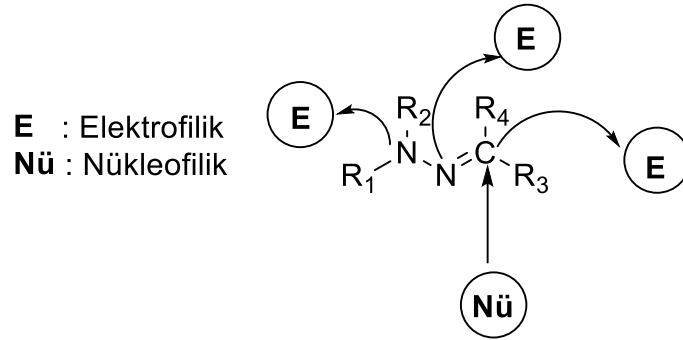
Şekil 2.1. Hidrazonların genel yapısı



Şekil 2.2. Hidrazonların genel sentez yöntemi

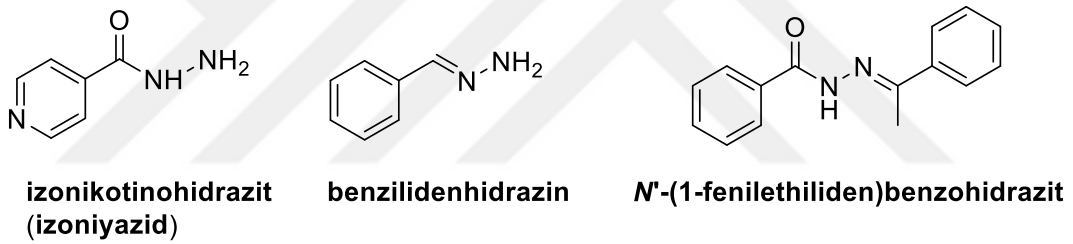
Hidrazon yapısı üzerindeki azota bağlı hidrojenin, hidrojen bağı yapabilme yeteneği ve asidik özellik göstermesi nedeniyle çeşitli anyonlar tarafından koparılabilmesi bu yapının tercih nedenleri arasındadır. Ayrıca, amino grubundaki azot daha reaktif olmasına rağmen hidrazon grubunun her iki azot atomu da nükleofil özelliktedir (Belskaya ve ark., 2010). Hidrazon grubunun karbon atomu ise hem nükleofil hem de elektrofil özelliktedir (Belskaya ve ark., 2010). Aynı zamanda $\text{C}=\text{N}$ bağı üzerinden gerçekleştirilebilecek nükleofilik tepkimeler ve yapı üzerindeki azotlar üzerinden katyonların koordinasyonu ile kompleks yapıların oluşturulabilmesi, bu

moleküllerin uygulama alanlarında kullanılmasına olanak sağlamıştır (Su ve Aprahamian, 2014).



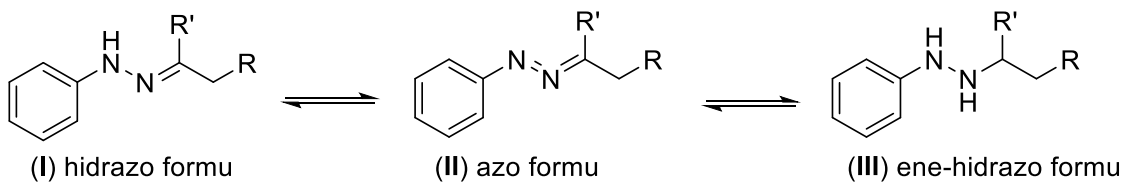
Şekil 2.3. Hidrazon bileşiğinin yapısında bulunan aktif merkezler

Hidrazonlar adlandırılırken, kullanılan aldehit veya ketonun ismine hidrazon veya yapıdaki radikalın ismine hidrazin kelimesi eklenerek okunabilmekte ve ayrıca asit hidraziti şeklinde de adlandırılmaktadır.



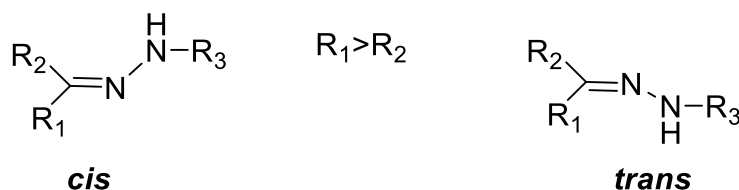
Şekil 2.4. Bazı hidrazit-hidrazon bileşiklerinin kimyasal formülü ve adlandırılması

Hidrazonların çeşitli tautomerik yapıları bulunmaktadır. Özellikle bu yapılar üzerinde yapılan çalışmalardan biri fenilhidrazonların izomerizasyonları olmuştur. Bu yapılar hidrazo (I), azo (II) ve ene-hidrazo (III) olmak üzere aşağıdaki şekilde gösterildiği gibidir (March, 1972).



Şekil 2.5. Fenilhidrazonların izomerizasyon gösterimi

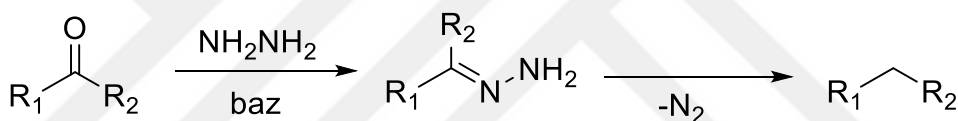
Hidrazonlarda *cis-trans* izomeri karbon-azot (C=N) bağı etrafında dönmenin engellenmesi ile oluşmaktadır (Overberger ve ark., 1966).



Şekil 2.6. Hidrazonlarda *cis-trans* izomerizasyonu

2.2. Hidrazonların Sentez Yöntemleri

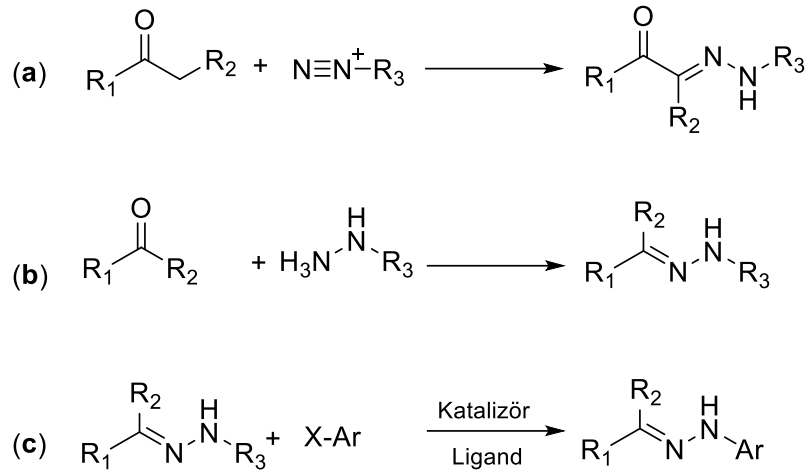
İlk olarak 1911 yılında birbirinden ayrı olarak çalışan Nikolai Kishner ve Ludwing Wolff, aldehit ve ketonun, hidrazin ($\text{NH}_2=\text{NH}_2$) ile potasyum hidroksit (KOH) ortamındaki reaksiyonunu keşfetmiştir (Kishner, 1911; Wolff, 1912).



Şekil 2.7. Wolff-Kishner indirgenme tepkimesi

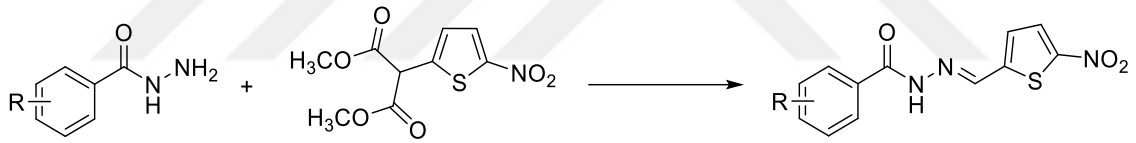
Hidrazonlar, özellikle metanol (CH_3OH), etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), bütanol ($\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$), tetrahidrofuran (THF), dioksan, glasiyel asetik asit, vb. uygun çözücülerle uygun keton ya da aldehit ilavesiyle hidrazin/hidrazitler ile uygun miktarlarda geri çeviren soğutucu altında sentezlenmektedir (Uppal ve ark., 2011).

Hidrazonlar, (a) aril diazonyum tuzları ile β -keto esterler veya asitler arasındaki Japp-Klingemann reaksiyonu ile sentezi (Japp ve Klingemann, 1887), (b) hidrazinlerin ketonlar veya aldehitler ile kondenzasyonu (Day ve Whiting, 1988) ve (c) siyano grubu içeren aril halojenürler ve sübstitüent içermeyen hidrazonlar arasındaki *N*-arilasyon reaksiyonu olmak üzere farklı organik sentez yöntemi ile elde edilebilirler (Wagaw ve ark., 1998; Lefebvre ve ark., 2010).



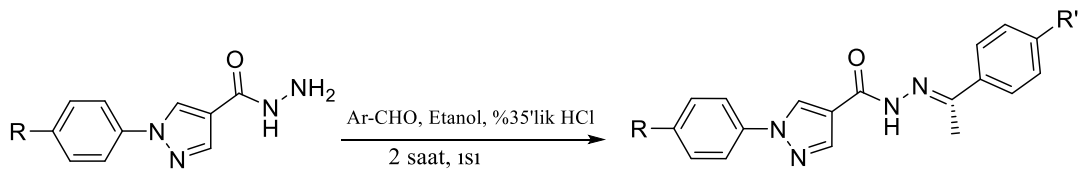
Şekil 2.8. Hidrazonların farklı sentez yöntemleri ile eldesi

Rando ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada, 5-nitrotiyofen metandiol asetat bileşiğini etil alkol/asetik asit/sülfürik asit/su gibi çözücülerinin belli oranlardaki (20:8:7:8) karışımı ile sübstitüe benzohidrazitler ile reaksiyonundan hidrazon türevi bileşikleri elde etmişlerdir.



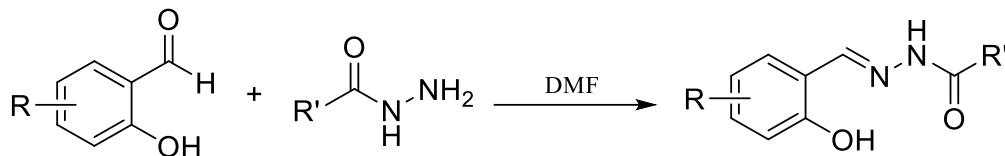
Şekil 2.9. 5-nitrotiyofen metandiol asetat bileşiğinden hidrazonların eldesi

Bernardino ve ark. (2006), 1-(4-sübstitüefenil)-1*H*-pirazol-4-karbohidrazit bileşiğini etanol çözücüsünde %35'lik hidroklorik asit ile 1:1 oranında uygun benzaldehit türevleri ile 2 saat geri çeviren soğutucuda ısıtarak hidrazonları sentezlediklerini bildirmişlerdir.



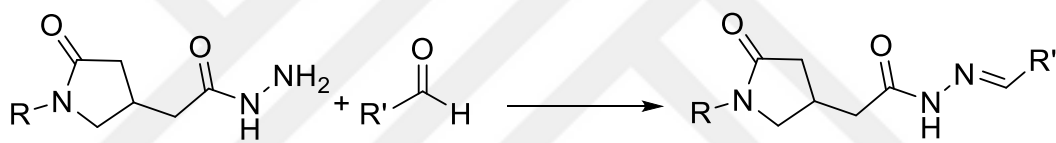
Şekil 2.10. Yapısında pirazol halkası içeren hidrazon bileşiğinin eldesi

Melnyk ve ark. (2006), sübstitüe hidrazit bileşiklerini dimetilformamid (DMF) çözücü ortamında sübstitüe aromatik aldehytler ile oda sıcaklığındaki reaksiyona sokarak hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir.



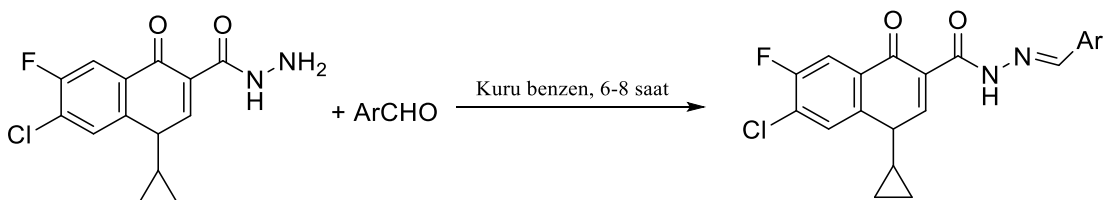
Şekil 2.11. Sübstitüe hidrazitlerden hidrazon türevli bileşiklerin eldesi

5-oksopirolidin-3-karbohidrazitin uygun aldehytler ile 1,4-dioksan çözücü ortamında geri çeviren soğutucu altında 3 saat reaksiyona sokulduktan sonra oluşan katı kristaller süzölmüş ve alkol ile yıkadıktan sonra hidrazon bileşiklerini saf olarak sentezlediklerini bildirmişlerdir (Mickevicius ve ark., 2009).



Şekil 2.12. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazitinden türeyen hidrazonların eldesi

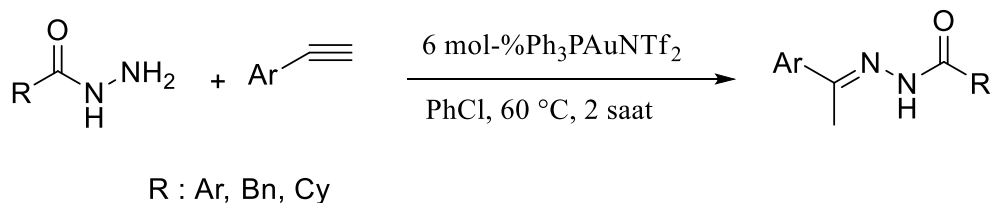
Patel ve Patel (2010) yaptıkları çalışmada, 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[N-(benzoilhidrazinil)karbonil]kinolin bileşiğini kuru benzen ortamında sübstitüe aromatik aldehytler ile 6-8 saat ısıtarak hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir.



Şekil 2.13. 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[N-(benzoilhidrazinil)karbonil] kinolin bileşiğinin eldesi

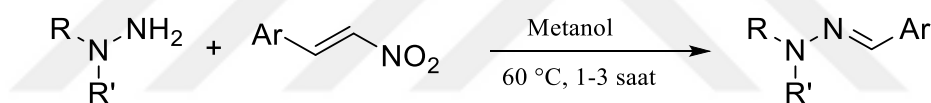
Zimin ve ark. (2018) yaptıkları bir çalışmada, alkin türevli bileşiklerin çeşitli hidrazitler ile altın katalizli hidrohidrazidasyonu ile uygun koşullar altında, yüksek verim

ile farklı sübstitüentler içeren keto-*N*-açıl hidrazonları sentezlemişlerdir. Bu araştırma grubunun, reaksiyonların yüksek fonksiyonel grup toleransı sergilediği ve reaksiyona giren bileşiklerdeki sübstitüentlerin elektronik ve sterik etkilerine karşı duyarsız olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.14. Farklı sübstitüentler içeren keto-*N*-açıl hidrazonların eldesi

Michael katılması reaksiyonu ile kolay ve katalitik olmayan şartlar altında nitrostirenlerin amin ve hidrazinler ile bir retro-aza-Henry tipi işlem yoluyla *N*-alkil/aril sübstitüenti içeren benzil iminler ve yapısında *N*-metil/fenil sübstitüenti ihtiva eden benzil hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir (Kallitsakis ve ark., 2018).



Şekil 2.15. Yapısında *N*-metil/fenil sübstitüenti ihtiva eden benzil hidrazon bileşiklerinin eldesi

2.3. İzonyazitten Türeyen Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri

Heterosiklik bileşikler kimya, biyoloji, biyokimya, ilaç tasarımı ve tıbbi kimya gibi farklı bilim alanlarında çok yönlü bir role sahiptir (Khamees ve ark., 2019). Azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerin çoğu yararlı biyolojik aktiviteler sergileyen doğal ve doğal olmayan önemli bir ürün sınıfını oluşturdukları için özel ilgi görmektedir (Rhodes ve ark., 2019). Bundan dolayı, son yıllarda birçok araştırmacının dikkatini çekmekte ve eczacılık, tarım, polimer ve diğer alanlarda şaşırtıcı bir uygulamaya sahip olduğu görülmektedir (Pallavi ve ark., 2022). Azotlu bileşikler genel olarak, antiproliferatif (Çağlar Yavuz ve ark., 2020), antiviral (Stamatiou ve ark., 2003), antimalaryal (Kumar ve ark., 2016), anti-inflamatuar (Khanum ve ark., 2009) ve antimikrobiyal (Desai vd., 2018) gibi biyolojik aktiviteler göstermektedir. Ayrıca, literatür araştırmalarına göre, piridin doğadaki en yaygın heterosiklik bileşik olduğu

görülmektedir (Pallavi ve ark., 2022). Piridin ve piridin türevleri biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde önemli bir yapı taşı olarak çok yönlü bir rol oynamakla birlikte, çeşitli alanlarda dikkate değer önemli kimyasal bileşiklerden biridir (Kumara ve ark., 2019). Piridin türevleri, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı, bu bileşiklerin mevcut tıbbi uygulamalar için artan bir öneme sahip olması sonucu klinikteki sayıları gün geçtikçe artmaktadır (Pallavi ve ark., 2022). Piridin çekirdeğinde değişik sübstitüentlerin varlığı ile biyolojik hedefler mikrobiyal hastalıklardan viral problemlere ve çeşitli kanserli hücrelere kadar değişmektedir (Pallavi ve ark., 2022). Piridin türevleri enzimler, proteinler ve DNA ile etkileşime girerek çeşitli biyolojik sorunları hedefler (Altaf ve ark., 2015).

Bunlardan biri de tüberküloz tedavisinde kullanılan bir hidrazit bileşiği olan, yapısında piridin halkası barındıran, bir hidrazit türevi olan izoniyazid (INH) bileşiğidir (Sıcak, 2011). Literatürde, izoniyazid bileşiğinden türeyen birçok hidrazon bileşiği bulunmaktadır. Sentezlenen bu hidrazonların birçok biyolojik aktivite çalışmaları yapıldığı görülmektedir.

Malhotra ve ark. (2012), bir seri (*E*)-*N'*-(sübstitüe-benziliden)izonikotinohidrazit türevlerini, maksimal elektroşok kaynaklı nöbet (MES) ve subkutan pentilentetrazol (scPTZ) gibi çeşitli nöbet modelleri kullanılarak antikonvülsan aktivitelerini incelemek için sentezlediklerini bildirmişlerdir. (*E*)-*N'*-2-benziliden izonikotinohidrazit, (*E*)-*N'*-2-etoksibenziliden izonikotinohidrazit, (*E*)-*N'*-3-florobenziliden izonikotinohidrazit ve (*E*)-*N'*-difenilmetilen izonikotinohidrazit bileşiklerinden MES modelinde koruma gösterdiğini ve bu bileşiklerin 300 mg/kg dozda nöbetin yayılmasını önleme kabiliyetine sahip olduğunu ve yarım saat süreyle koruma gösterdiğini belirtmişlerdir.

Kumar ve ark. (2014), yeni bir dizi izonikotinoil hidrazon türevlerini sentezleyip, karakterize ettiklerini ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktivite ve tetrazolium mikropilaka testi (TEMA) kullanılarak iki klinik izolata karşı değerlendirdiklerini bildirmişlerdir. Bu bileşiklerin bazılarının, mikro molar konsantrasyonlarda iyi düzeyde antimikobakteriyel aktivite gösterdiklerini ve bunlar arasında, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı sırasıyla 0.59 ve 0.65 μ M'de inhibisyon konsantrasyonuna sahip en güçlü bileşiklerin (*E*)-*N'*-(2-etoksibenziliden)

izonikotinohidrazit ve (E)-N'-(2-florobenziliden) izonikotinohidrazit olduğunu bildirmişlerdir.

Martins ve ark. (2014) yine bir başka çalışmada, birkaç güçlü izoniyazid türevinin (izonikotinoil hidrazonlar ve izonikotinoil hidrazidler) H37Rv ve iki dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşuna karşı QSAR yönelimli tasarımı, sentezi ve *in vitro* antitüberküloz aktivitesini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, N'-(E)-(3-metanoilbenziliden)izonikotinohidrazit, N'-(E)-(4-metanoilbenziliden)izonikotinohidrazit, N'-(E)-4-(hidroksimetil)benziliden)izonikotinohidrazit, N'-siklopentilidenizonikotinohidrazit ve N'-(4-fenilsikloheksiliden)izonikotinohidrazit bileşiklerinin H37Rv'ye karşı INH'den daha yüksek ölçülen aktiviteler ($MIC \leq 0.28 \mu M$) gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Mardianingrum ve ark. (2019), N'-(3-klorobenzoil)izonikotinohidrazit, N'-(3-bromobenzoil)izonikotinohidrazit, N'-(4-florobenzoil)izonikotinohidrazit olmak üzere izonikotinohidrazid türevi bileşiklerini Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* bakterileri ve Gram-negatif *Escherichia coli* bakterisine karşı antibakteriyel aktiviteye ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküloz aktiviteleri açısından incelemişlerdir.

Aynı çalışma grubunun yaptığı bir diğer çalışmada ise 1-izonikotinoil semikarbazit, 1-tiyosemi izonikotinoilkarbazit, N'-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-karbonil) izonikotinohidrazit ve N'-(1,2,3,4-tiadiazol-karbonil)izonikotinohidrazit bileşikleri olmak üzere dört izoniyazid türevini tasarlayıp, sentezlediklerini ve antitüberküloz aktivitelerini ve moleküler modelleme çalışmaları yönünden araştırdıklarını bildirmişlerdir (Mardianingrum ve ark., 2021).

3. MATERYAL VE METOTLAR

3.1. Materyal

3.1.1. Sentez Aşamasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez çalışmalarımızda kullanılan kimyasallar, analitik saflığa sahip olmakla birlikte Sigma-Aldrich, Merck, Supelco, Alfa Aesar ve İsolab gibi firmalardan satıcı firmalar aracılığıyla tedarik edilmiştir. Bu çalışmada, 4-(triflorometil)benzensülfonil klorür (Aldrich-565849), 2-hidroksibenzaldehit (Aldrich-5356), 3-hidroksibenzaldehit (Alfa Aesar-A13541), 4-hidroksibenzaldehit (Aldrich-144088), 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (Alfa Aesar-A15672), 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (Aldrich-160695), 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (Alfa Aesar-A12866), 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (Sigma-Aldrich-143685), 4-dietilamino-2-hidroksibenzaldehit (Aldrich-225681), 2-hidroksinaftaldehit (Aldrich-H45353), 4-piridinkarboksilik asit hidrazit (izoniyazid) (Sigma-Aldrich-8.06753), diklorometan (İsolab-914.014), trietilamin (Sigma-Aldrich-8.08352), metanol (Merck-1.06007), etanol (İsolab-920.026), petrol eteri (Merck-1.01775), dietil eter (Merck-1.06050), kloroform (Supelco-102445), dimetilsülfoksit (Sigma-Aldrich-D5879), susuz magnezyum sülfat (Sigma-Aldrich-208094) kullanılmıştır.

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Reaksiyon İzlenimi

Çalışmanın sentez aşamasında gerçekleştirilen tüm reaksiyonların izlenimi ve aynı zamanda sentezlenen ürünlerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) kullanıldı. Adsorban olarak 25 mm kalınlığında Merck (1.05554) marka Silika Jel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarına sahip hazır alüminyum plaklar uygun ebatlarda kesilerek kullanıldı. Sentezlenen bileşiklerin kromatografik kontrollerinde yürütme ortamı;

- Etil asetat/Hekzan (2:1 ya da 3:2) çözücü karışımları kullanılarak yapıldı.

Sürüklenme işlemi, oda sıcaklığı ortamında kromatografi tanklarına hazırlanan çözücü sistemleri ilave edilip ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işlemi sona erdikten sonra açık hava ortamında kurutulan plaklar üzerindeki beneklerin görünür hale gelmesi için 254 nm dalga boyunda UV ışığına maruz bırakılarak, lekeler koyu yeşil görüldü.

3.1.3. Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Yapılan Analizler

- ❖ **Evaporatör:** IKA marka evaporatör çözücülerin uçurulmasında evapore edilmesinde kullanıldı.
- ❖ **Isıtıcı:** Heidolph ve Velp marka magnetik ısıtıcılar reaksiyon ortamının ısıtılması ve karıştırılmasında kullanıldı.
- ❖ **Erime Noktası Tayini ve Cihazı:** Barnstead IA9100 Electrothermal Digital Melting Points marka cihaz ile katı bileşiklerin erime aralıkları tayin edildi. Maddenin erimeye başladığı sıcaklık ile tamamen eridiği sıcaklıklar kaydedildi ve sonuçlar düzeltilmeden verildi.
- ❖ **Elemental Analiz Tayini ve Cihazı:** Thermo Scientific Flash 2000 model elemental analiz cihazı ile (C,H,N,S) tespit edildi. Bu analizler Batman Üniversitesi, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Yakıt Analiz Laboratuvar'ında yapıldı.
- ❖ **FT-IR Spektroskopisi ve Analizi:** ATR aparatına sahip Agilent Cary 630 FTIR Spektrometresi ile 400-4000 cm^{-1} aralığında spektrumlar alınarak fonksiyonel gruplar tespit edildi. Bu analizler Dicle Üniversitesi, Eczacılık Bölümü, Analitik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında yapıldı.
- ❖ **NMR Spektroskopisi ve Analizi:**
 - **^1H NMR:** Sentez sonucu elde edilen bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda Agilent marka 400 MHz spektroskopi ile yaklaşık 10 mg maddenin CDCl_3 ya da $\text{DMSO}-d_6$ içindeki çözeltisinden alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm olarak, etkileşme sabitleri ise Hz cinsinden verildi.
 - **^{13}C NMR:** Sentez sonucu elde edilen bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumları, Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda Agilent marka 100 MHz spektrometresinde yaklaşık 20 mg maddenin CDCl_3 ya da $\text{DMSO}-d_6$ içindeki çözeltisinde tetrametilsilana (TMS) karşı $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ etkileşmemiş olarak alındı. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm olarak değerlendirildi.

3.2. Metotlar

Bu çalışma kapsamında hedeflenen bileşikler sentezlemek için aşağıda verilen yöntemler kullanıldı.

3.2.1. Sülfonil Ester Aldehit Sentezi için Genel Prosedür (1-9)

Fenolik aldehitler (9.2 mmol) diklorometanda (DCM) (10 mL) çözülerek ve ardından bu karışıma trietilamin (TEA) (18.4 mmol) eklenerek bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye DCM'de çözünmüş 4-(triflorometil)benzen Sülfonil klorür (9.2 mmol) damla damla ilave edildi. Elde edilen çözelti 12 saat reflüks edildi. Reaksiyonun ilerlemesini takip etmek için İTK kullanıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından elde edilen çözelti, 2 M HCl (2x15 mL) ile iki kez ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz, susuz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve ardından süzüldü. Elde edilen katı madde dietil eter ile yıkandı. Son olarak elde edilen ham ürün etanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırıldı (Başaran, 2021).

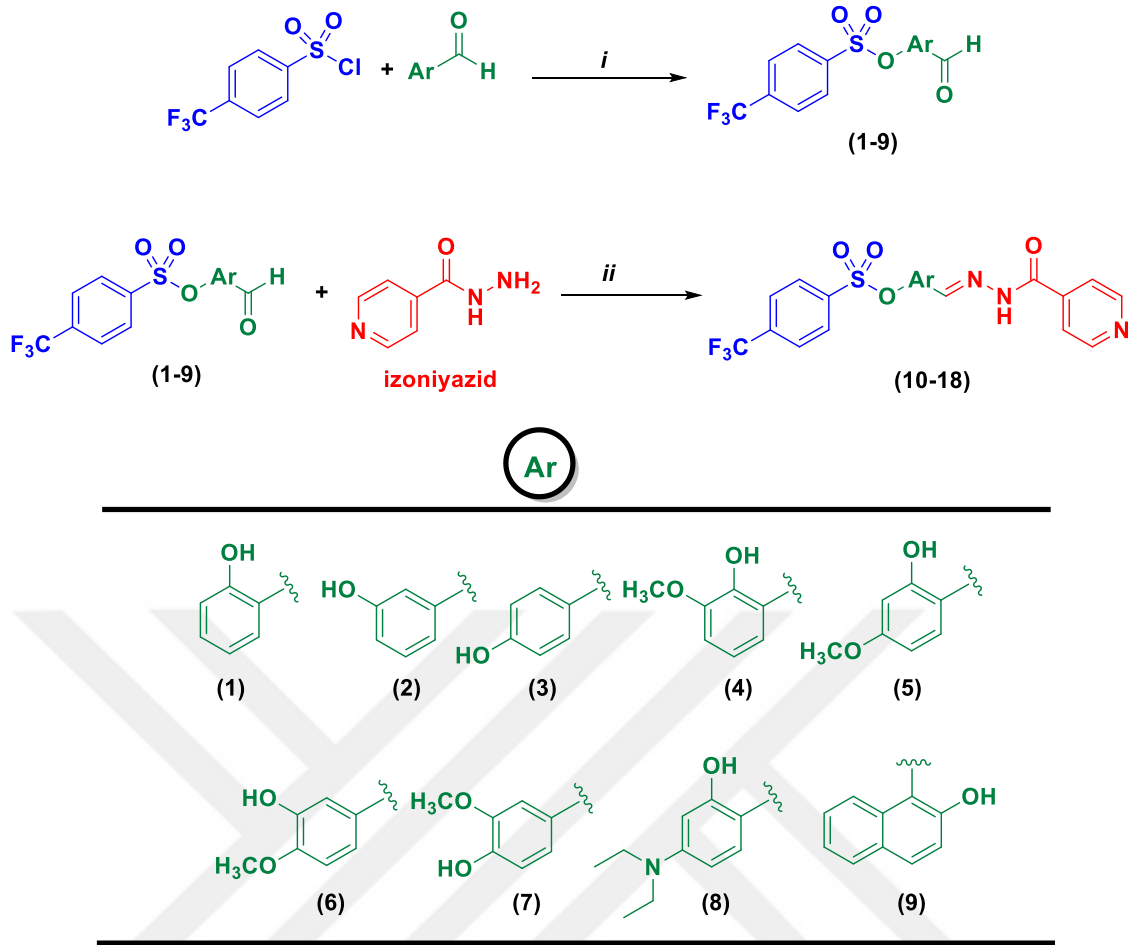
3.2.2. Hidrazon Türevlerinin Sentezi için Genel Prosedür (10-18)

15 mL etanol içinde elde edilen Sülfonil ester aldehitlerin (1-9) çözeltisi, çözücü olarak 15 mL etanol içinde molar oran (1:1) karıştırılan 4-piridinkarboksilik asit hidrazit (izoniyazid) (1 mmol) çözeltisine ilave edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı, kuvvetli bir şekilde geri çeviren soğutucu altında 110 °C'de 5 saat ısıtıldı. Reaksiyonun ilerlemesini takip etmek için İTK kullanıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından ortam sıcaklığına kadar soğutuldu ve oluşan katı madde, süzüldü, havada kurutuldu ve saf bir ürün vererek şekilde etanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırıldı (Başaran ve ark., 2022).

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında dokuz farklı fenolik aldehytlerden yola çıkarak 4-(triflorometil)benzensülfonil klorür ile etkileştirerek bir tanesi bilinen sekiz tanesi yeni olmak üzere toplam dokuz aril sülfonat ester aldehyti ve bu bileşiklerin etanollü ortamda izoniyazid ile reaksiyonundan dokuz yeni hidrazon türevli bileşik sentezlenmiş olup, yapılarının aydınlatılmasında başta elemental analiz olmak üzere, FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi teknikleri kullanılmıştır.

Yapısında aril sülfonil grubu içeren yeni hidrazon türevli bileşiklerin sentezi, **Şekil 4.1**'de gösterildi. İlk basamakta 4-(triflorometil)benzensülfonil klorür ile ticari olarak mevcut bulunan 2-hidroksibenzaldehit, 3-hidroksibenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit, 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit, 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit, 4-dietilamino-2-hidroksibenzaldehit, 2-hidroksinaftaldehit gibi fenolik aldehytler ile reaksiyona sokularak sübstitüe-4-(triflorometil)benzensülfonat esterler (**1-9**) elde edildi. Elde edilen bu bileşiklerden **1** nolu bileşiğin daha önce sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Yang ve ark., 2005). **2-9** nolu bileşikler ise ilk defa bu çalışmada sentezlendi. Çalışmanın ikinci basamağında yapısında piridin halkası barındıran izoniyazid ile etanollü ortamda etkileştirerek yeni hidrazon türevi bileşikler (**10-18**) elde edildi. Sentezlenen yeni izonikotinohidrazit yapısına sahip hidrazonlar %74-81 aralığında iyi bir verimle ve etanolde tekrar kristallendirilerek yüksek saflıkta elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin (**1-18**) fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri **Tablo 4.1**'de verildi. Ayrıca sentezlenen aril sülfonat esterleri ve hidrazonların elemental analiz sonuçları; teorik ve deneysel değerlerin uyumlu olduğu ve değerlerin önerilen kimyasal yapılarıyla da uyumlu olduğu görülmektedir.



Reaktifler ve Koşullar: (i) DCM, TEA, 1 saat oda sıcaklığında, sonra 12 saat, reflüks; (ii) EtOH, 110 °C, 5 saat, reflüks.

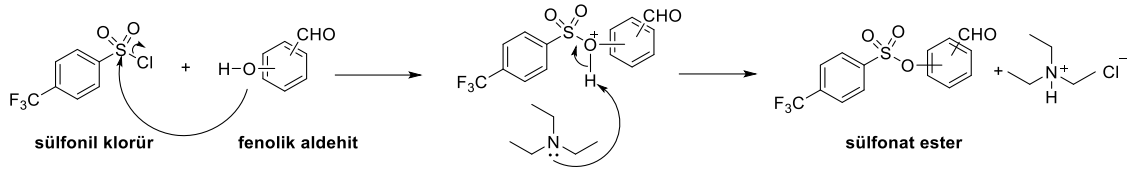
Şekil 4.1. Yeni hidrazon türevlerinin sentez şeması

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin (1-18) fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri

Bileşik	Kimyasal Kapalı Formülü	Renk	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	Molekül Ağırlığı (g/mol)
1	C ₁₄ H ₉ F ₃ O ₄ S	Sarı	88	83-84	330.28
2	C ₁₄ H ₉ F ₃ O ₄ S	Beyaz	85	79-80	330.28
3	C ₁₄ H ₉ F ₃ O ₄ S	Beyaz	89	110-111	330.28
4	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ O ₅ S	Beyaz	81	105-106	360.30
5	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ O ₅ S	Beyaz	84	113-115	360.30
6	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ O ₅ S	Beyaz	80	116-117	360.30
7	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ O ₅ S	Beyaz	83	112-113	360.30
8	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO ₄ S	Bej	79	114-116	401.40
9	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ O ₄ S	Açık Sarı	82	129-131	380.34
10	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S	Beyaz	79	204-206	449.40
11	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S	Beyaz	76	189-190	449.40
12	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S	Beyaz	81	208-209	449.40
13	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅ S	Beyaz	81	198-199	479.43
14	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅ S	Beyaz	75	180-181	479.43
15	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅ S	Beyaz	79	143-145	479.43
16	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅ S	Beyaz	80	192-193	479.43
17	C ₂₄ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ S	Beyaz	74	141-142	520.53
18	C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S	Beyaz	76	180-181	499.45

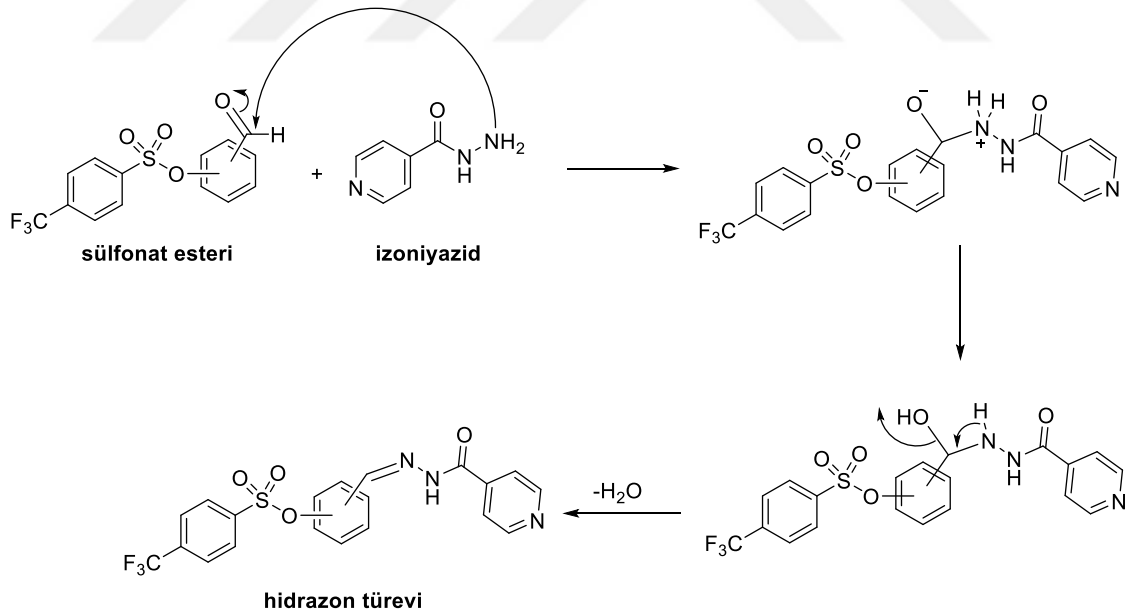
4.1. Reaksiyon Mekanizmaları

Çalışmamızın birinci basamağında başlangıç maddesi olarak seçilen 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürün, fenolik aldehitler ile verdiği reaksiyonun mekanizması incelendiğinde; fenolik aldehitler, sülfonil klorür ile trietilamin varlığında muamele edilerek sülfonat esterlerine dönüşmektedir. Sülfonil klorürler, açıl klorürlere benzer şekilde çok iyi elektrofillerdir. Fenolik aldehitin hidroksil grubu (-OH), sülfonil klorürün sülfürüne nükleofilik olarak saldırır, klorürü değiştirir ve sülfonat esteri oluşturur. Trietilamin gibi bir baz daha sonra ortamdaki asidik protonu yakalayarak yan ürün olan HCl üretimini engeller (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sülfonat esterlerin (1-9) oluşum mekanizması

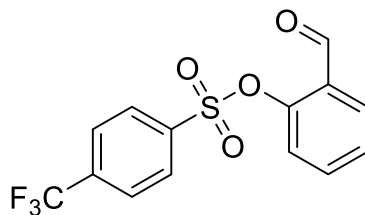
İkinci basamakta ise; yeni hidrazon türevi bileşiklerin elde edilmesi amacı ile hidrazit türevi olan izoniyazid bileşiği, sülfonat ester aldehitlerle reaksiyona sokularak karbonil grubuna katılmaktadır. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde, izoniyazid yapısında bulunan uçtaki azot atomu diğer azot atomuna göre daha fazla nükleofilik özelliğe sahip olduğu için, bu azot atomu üzerindeki serbest eşleşmiş elektron çifti, sülfonat ester aldehitlerin karbonil grubuna (C=O) saldırarak C=O bağının π -elektronları oksijen atomu üzerine açılır ve molekül kararsız ara ürün olan karbinol üre formunda azot atomunun pozitif ve oksijen atomunun negatif yüklü olması sonucu oksijenin azot atomuna ait hidrojenleri koparması ile birlikte molekülden 1 mol suyun (H₂O) ayrılması ile molekülde azometin grubu (–N=CH–) oluşarak hidrazon türevi bileşiklerin eldesi gerçekleşir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hidrazon türevlerinin (10-18) oluşum mekanizması

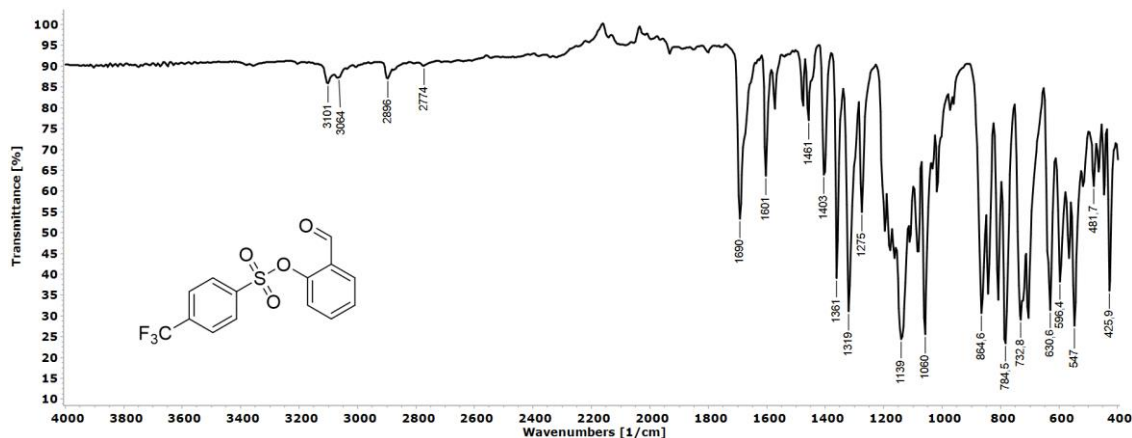
4.2. Sentezlenen Bileşikler ve Analiz Sonuçları

4.2.1. 2-Formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (1)

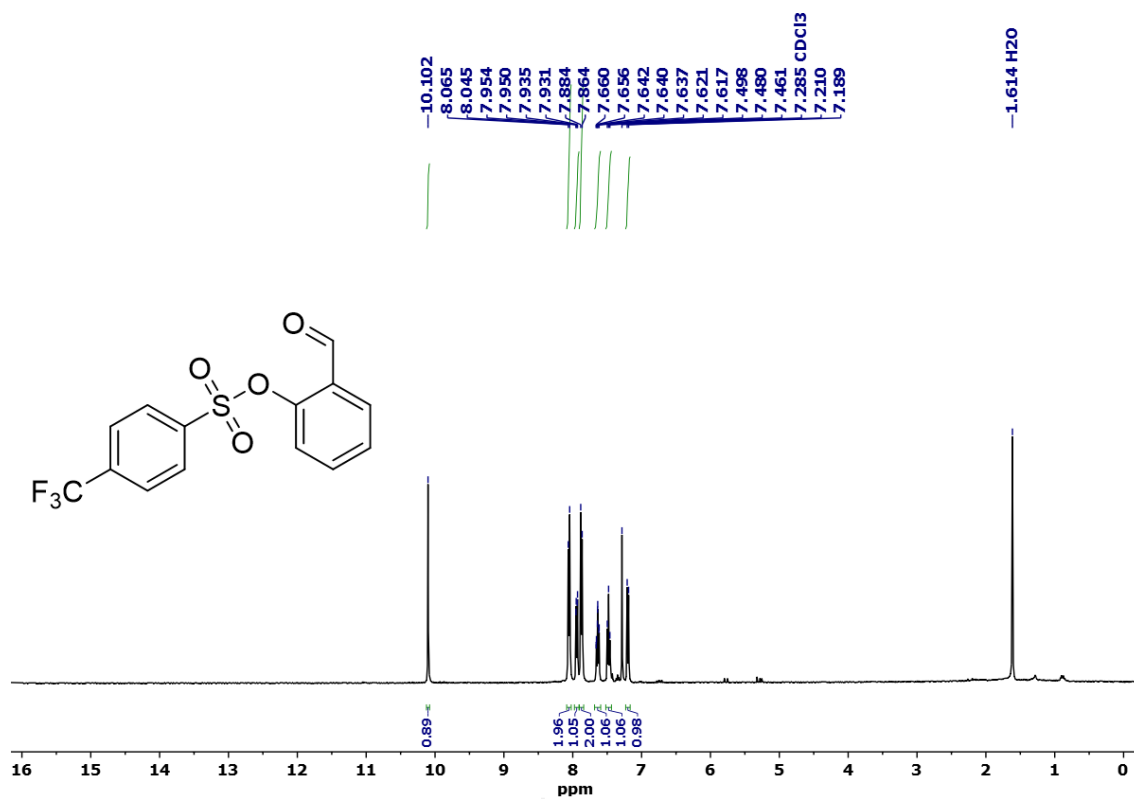
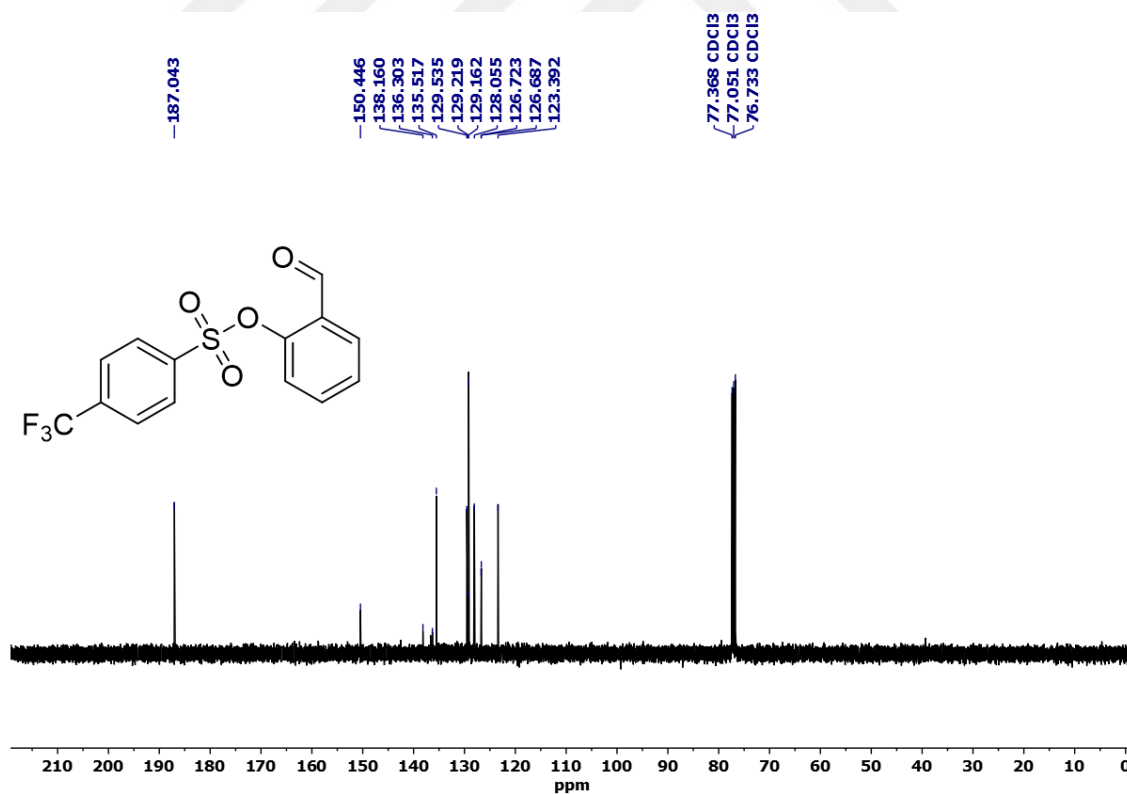


Şekil 4.4. Bileşik 1'in kimyasal yapısı

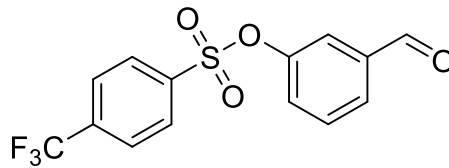
0.27 g (2.24 mmol) 2-hidroksibenzaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü **3.2.1**'de verilen yönteme göre muamele ederek 2-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**1**) elde edildi. Sarı renkli, katı madde; verim %88. Elde edilen **1** nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 83-84 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3101, 3064$ (C-H)_{aromatik}, 2896, 2754 (C-H)_{aldehit}, 1690 (C=O), 1361 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1139 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.5); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** $\delta = 10.10$ (s, 1H, -CH=O), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.94 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, aromatik-H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.68 – 7.59 (m, 1H, aromatik-H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, aromatik-H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, aromatik-H) ppm (Şekil 4.6); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 187.04$ (CHO), 150.45, 138.16, 136.30, 135.52, 129.53, 129.22, 129.16, 128.05, 126.72, 126.69, 123.39 (aromatik-C ve -CF₃) ppm (Şekil 4.7); **Elemental Analiz, C₁₄H₉F₃O₄S için Hesaplanan (%):** C, 50.91; H, 2.75; S, 9.71. **Bulunan (%):** C, 51.02; H, 2.78; S, 9.84.



Şekil 4.5. Bileşik 1'in FT-IR Spektrumu

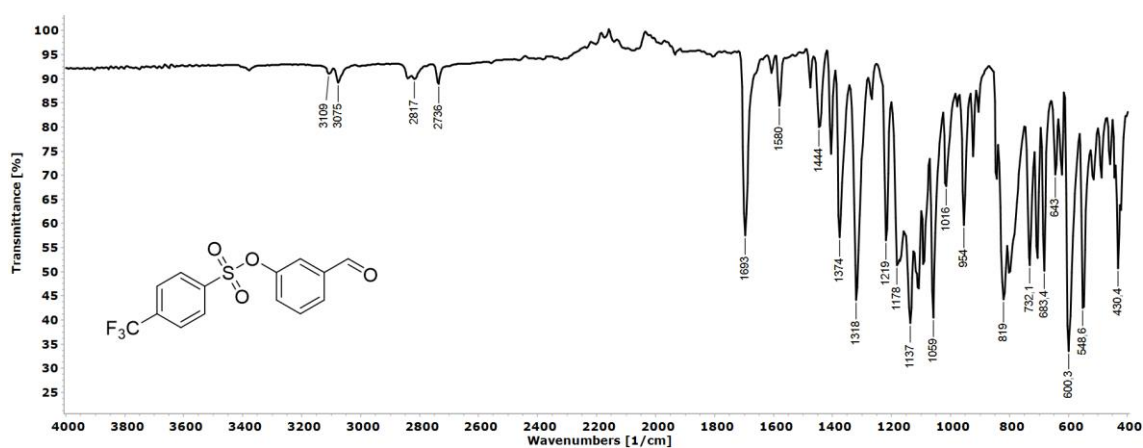
Şekil 4.6. Bileşik 1'in ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.7. Bileşik 1'in ¹³C NMR Spektrumu

4.2.2. 3-Formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (2)

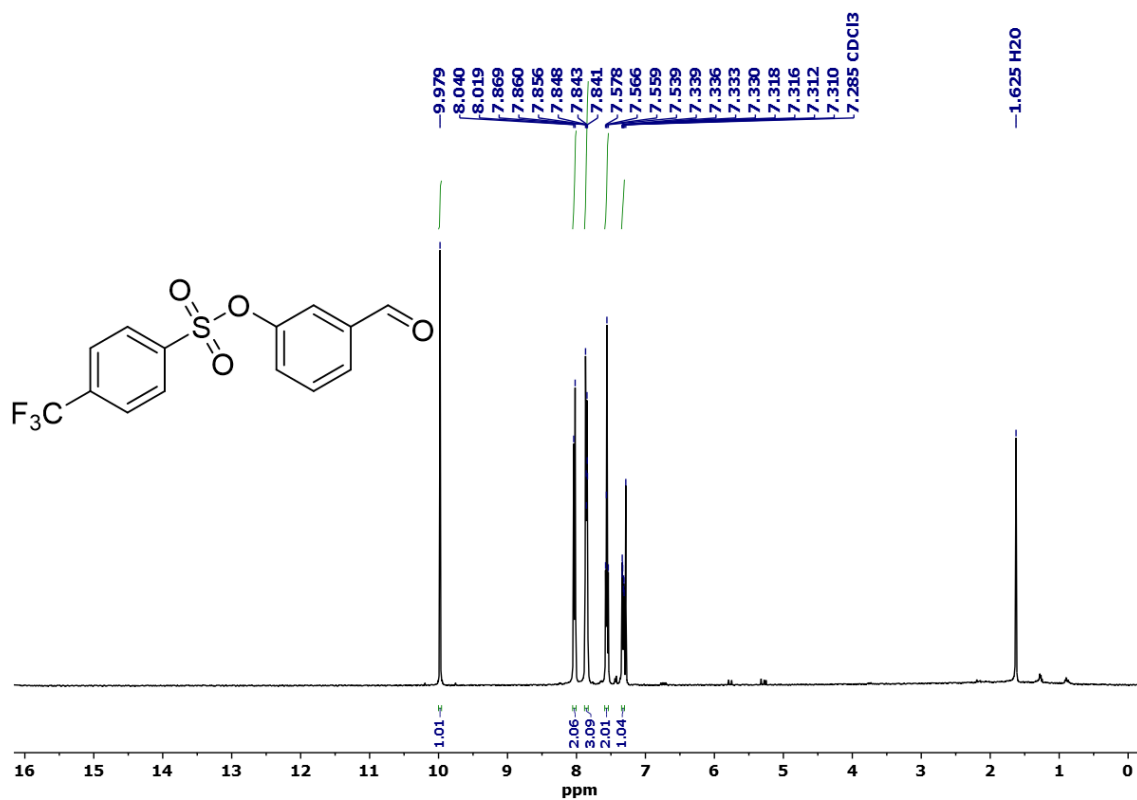
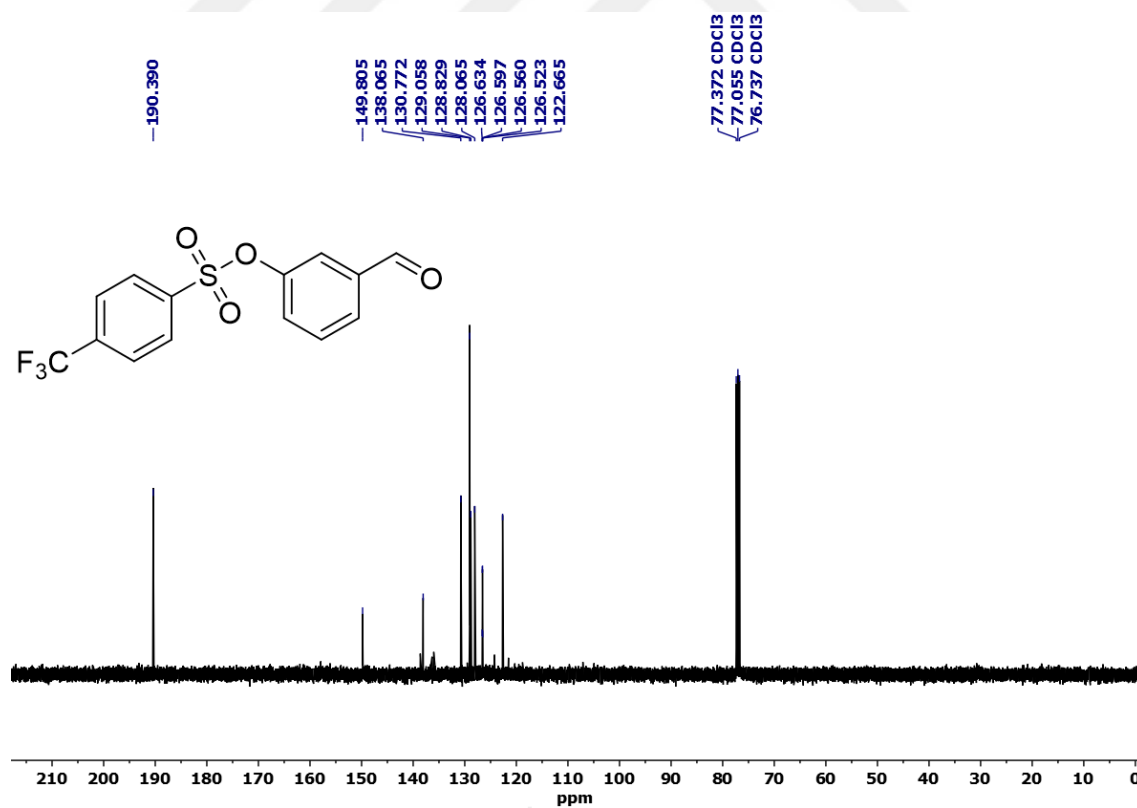


Şekil 4.8. Bileşik 2'nin kimyasal yapısı

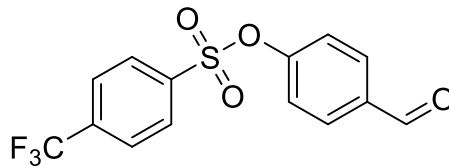
0.25 g (2.04 mmol) 3-hidroksibenzaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü **3.2.1**'de verilen yönteme göre muamele ederek 3-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**2**) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %85. Elde edilen **2** nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 79-80 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3109$, 3075 (C-H)_{aromatik}, 2817, 2736 (C-H)_{aldehit}, 1693 (C=O), 1374 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1137 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.9); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** $\delta = 9.98$ (s, 1H, -CH=O), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.88 – 7.83 (m, 3H, aromatik-H), 7.59 – 7.54 (m, 2H, aromatik-H), 7.34 – 7.31 (m, 1H, aromatik-H), ppm (Şekil 4.10); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 190.39$ (CHO), 149.80, 138.06, 130.77, 129.06, 128.83, 128.07, 126.63, 126.60, 126.56, 126.52, 122.66 (aromatik-C ve -CF₃) ppm (Şekil 4.11); **Elemental Analiz, C₁₄H₉F₃O₄S için Hesaplanan (%):** C, 50.91; H, 2.75; S, 9.71%. **Bulunan (%):** C, 50.84; H, 2.72; S, 9.65.



Şekil 4.9. Bileşik 2'nin FT-IR Spektrumu

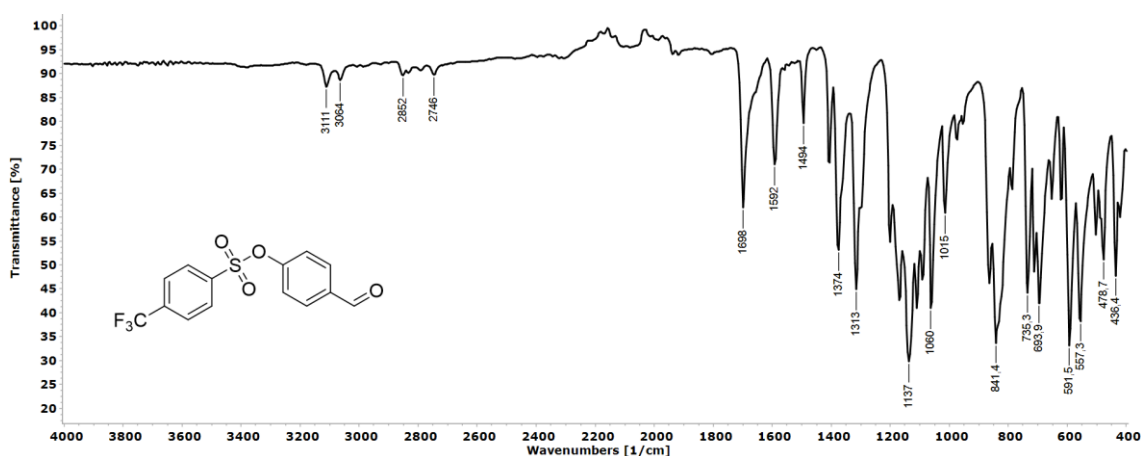
Şekil 4.10. Bileşik 2'nin ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.11. Bileşik 2'nin ¹³C NMR Spektrumu

4.2.3. 4-Formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (3)

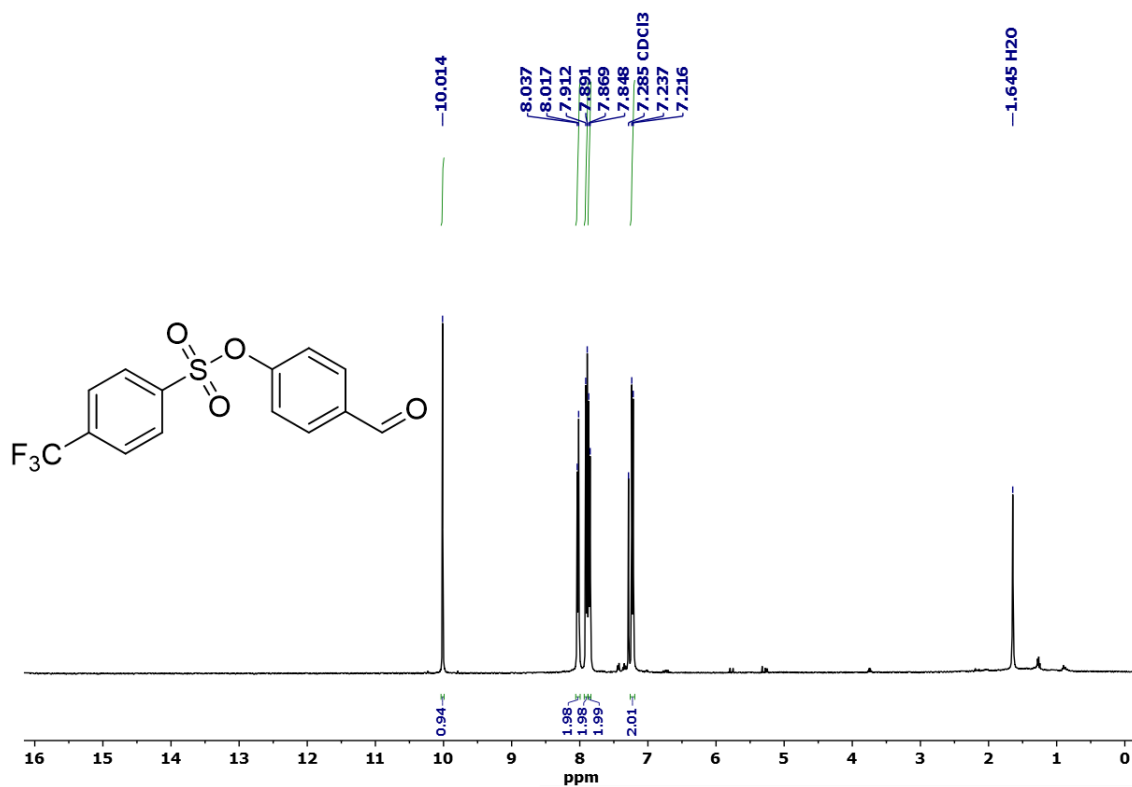
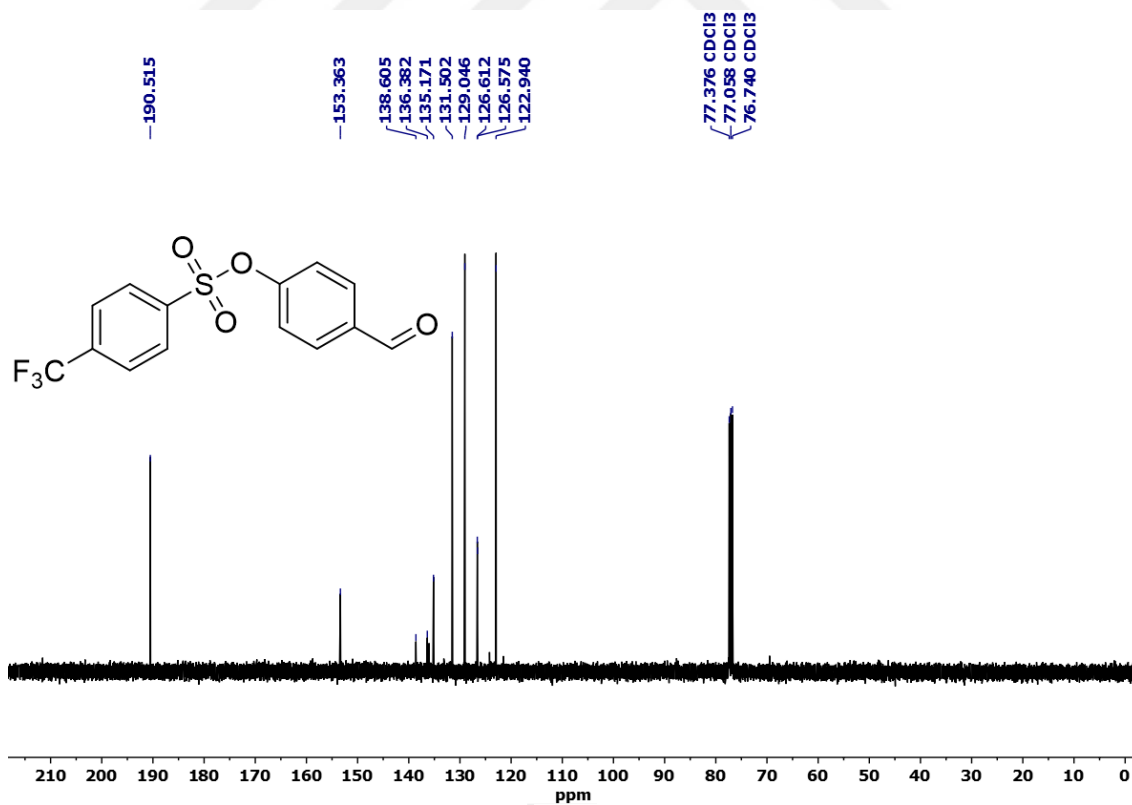


Şekil 4.12. Bileşik 3'ün kimyasal yapısı

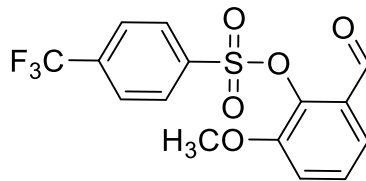
0.25 g (2.04 mmol) 4-hidroksibenzaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü 3.2.1'de verilen yönteme göre muamele ederek 4-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (3) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %89. Elde edilen 3 nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 110-111 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ = 3111, 3064 (C-H)_{aromatik}, 2852, 2746 (C-H)_{aldehit}, 1698 (C=O), 1374 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1137 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.13); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 10.01 (s, 1H, -CH=O), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, aromatik-H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, aromatik-H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, aromatik-H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, aromatik-H) ppm (Şekil 4.14); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 190.51 (CHO), 153.36, 138.60, 136.38, 135.17, 131.50, 129.05, 126.61, 126.57, 122.94 (aromatik-C ve -CF₃) ppm (Şekil 4.15); **Elemental Analiz, C₁₄H₉F₃O₄S için Hesaplanan (%):** C, 50.91; H, 2.75; S, 9.71. **Bulunan (%):** C, 50.95; H, 2.77; S, 9.82.



Şekil 4.13. Bileşik 3'ün FT-IR Spektrumu

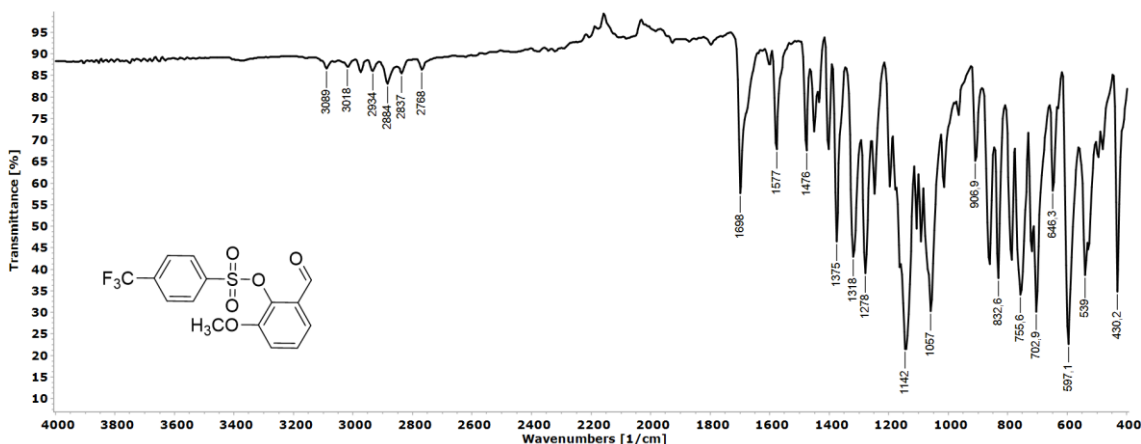
Şekil 4.14. Bileşik 3'ün ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.15. Bileşik 3'ün ¹³C NMR Spektrumu

4.2.4. 2-Formil-6-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (4)

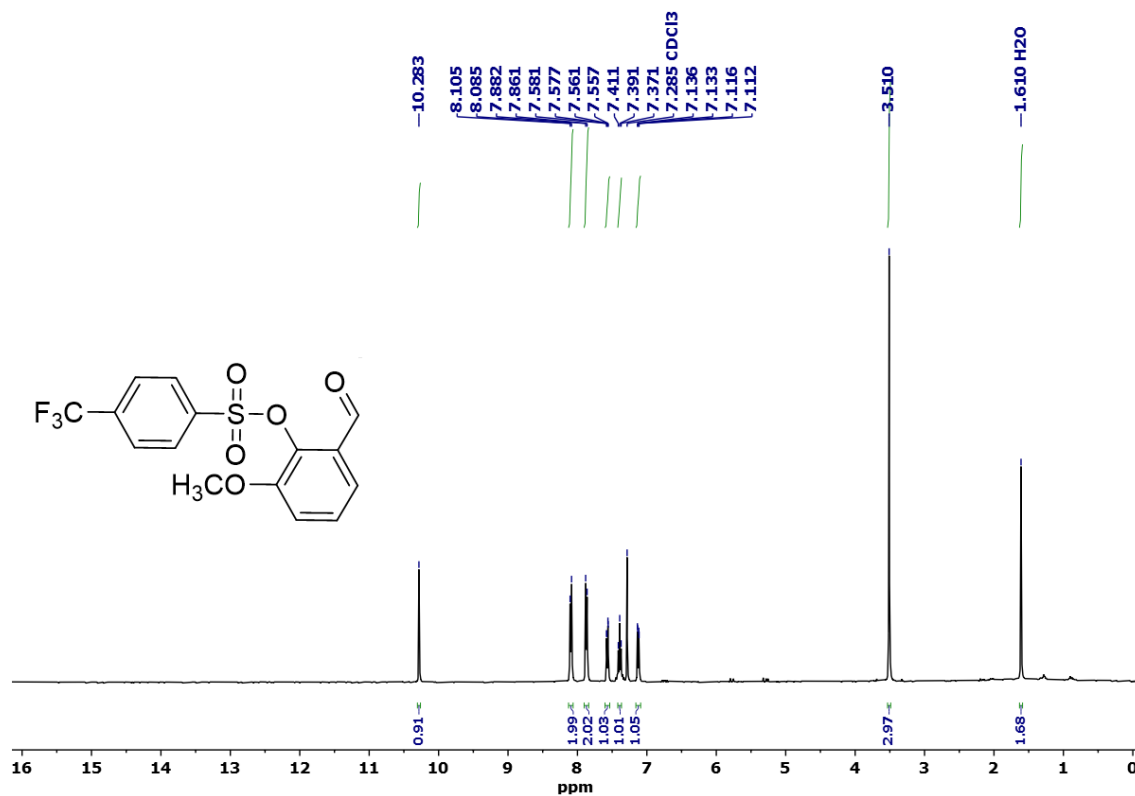
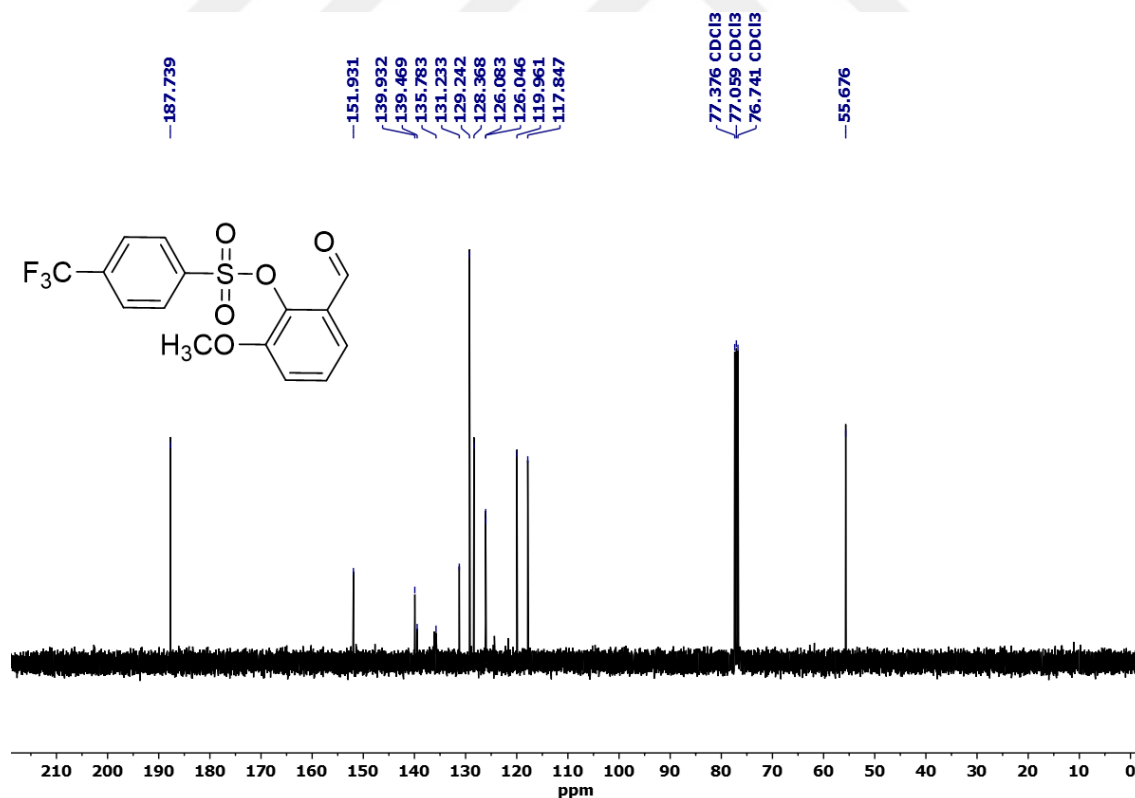


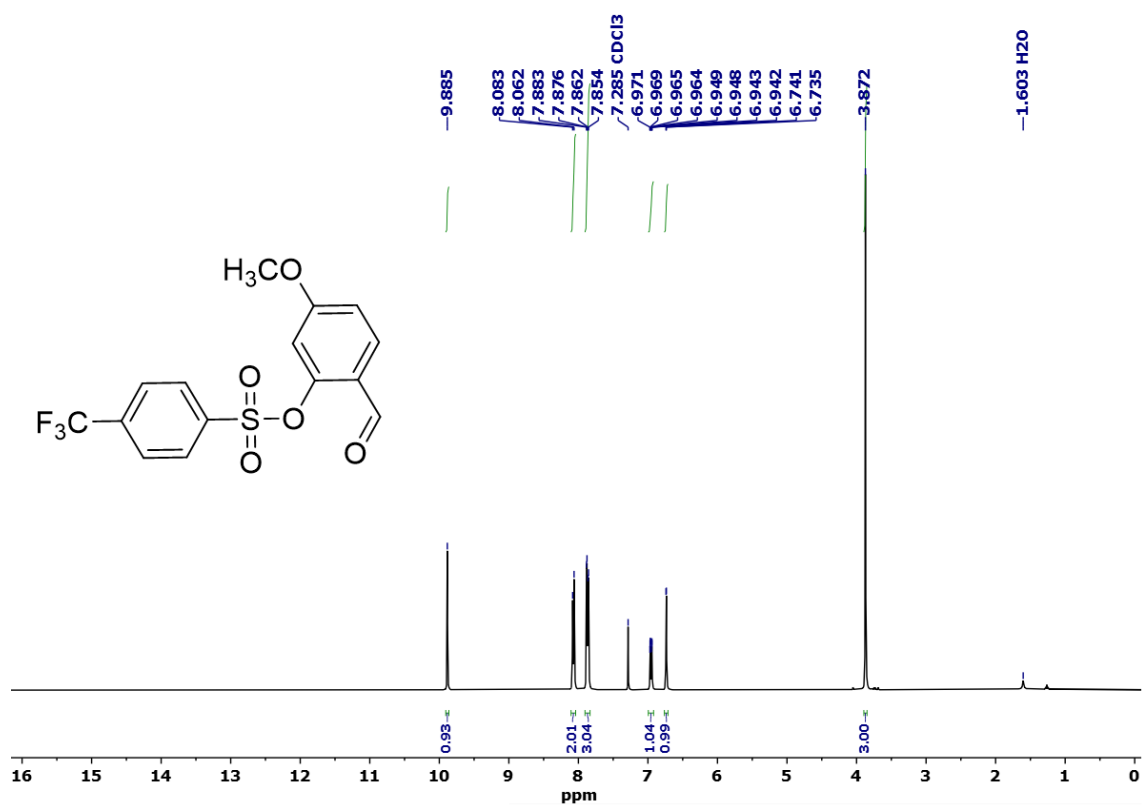
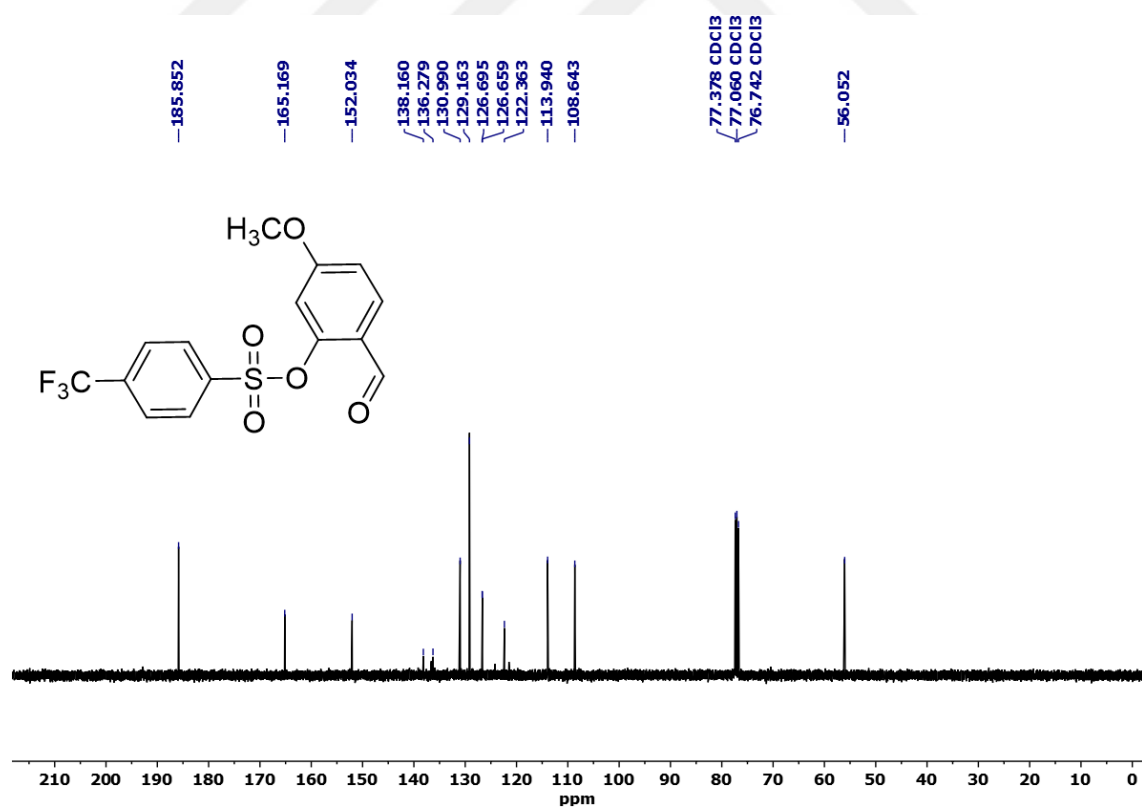
Şekil 4.16. Bileşik 4'ün kimyasal yapısı

0.31 g (2.04 mmol) 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü 3.2.1'de verilen yöntemle göre muamele ederek 2-formil-6-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (4) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %81. Elde edilen 4 nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 105-106 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3089, 3018$ (C-H)_{aromatik}, 2934, 2884 (C-H)_{alifatik}, 2837, 2768 (C-H)_{aldehit}, 1698 (C=O), 1375 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1142 (O=S=O)_{simetrik} cm^{-1} (Şekil 4.17); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** $\delta = 10.28$ (s, 1H, -CH=O), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, aromatik-H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, aromatik-H), 7.12 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H, aromatik-H), 3.51 (s, 3H, -OCH₃) ppm (Şekil 4.18); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 187.74$ (CHO), 151.93, 139.93, 139.47, 135.78, 131.23, 129.24, 128.37, 126.08, 126.05, 119.96, 117.85 (aromatik-C ve -CF₃), 55.68 (-OCH₃) ppm (Şekil 4.19); **Elemental Analiz, C₁₅H₁₁F₃O₅S için Hesaplanan (%):** C, 50.00; H, 3.08; S, 8.90. **Bulunan (%):** C, 50.09; H, 3.13; S, 8.84.

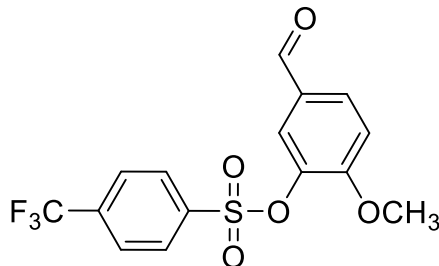


Şekil 4.17. Bileşik 4'ün FT-IR Spektrumu

Şekil 4.18. Bileşik 4'ün ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.19. Bileşik 4'ün ¹³C NMR Spektrumu

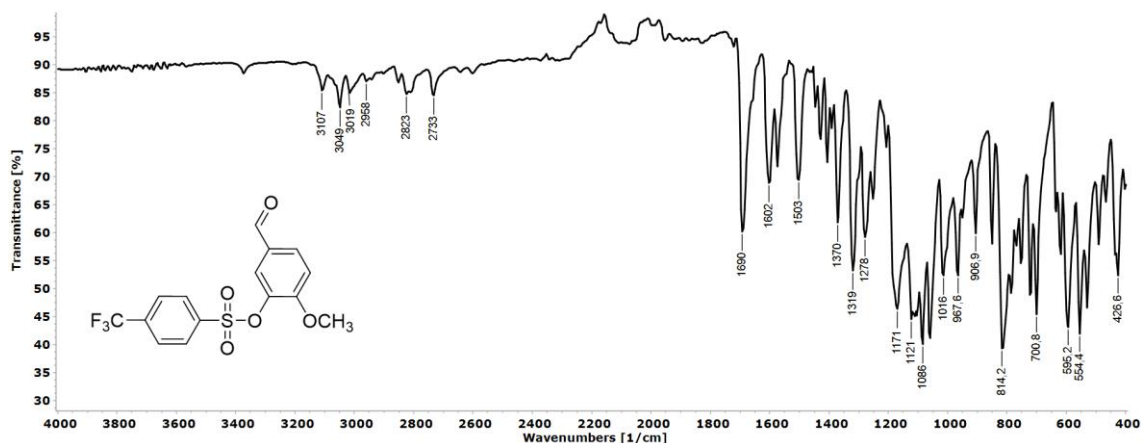
Şekil 4.22. Bileşik 5'in ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.23. Bileşik 5'in ¹³C NMR Spektrumu

4.2.6. 5-Formil-2-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (6)

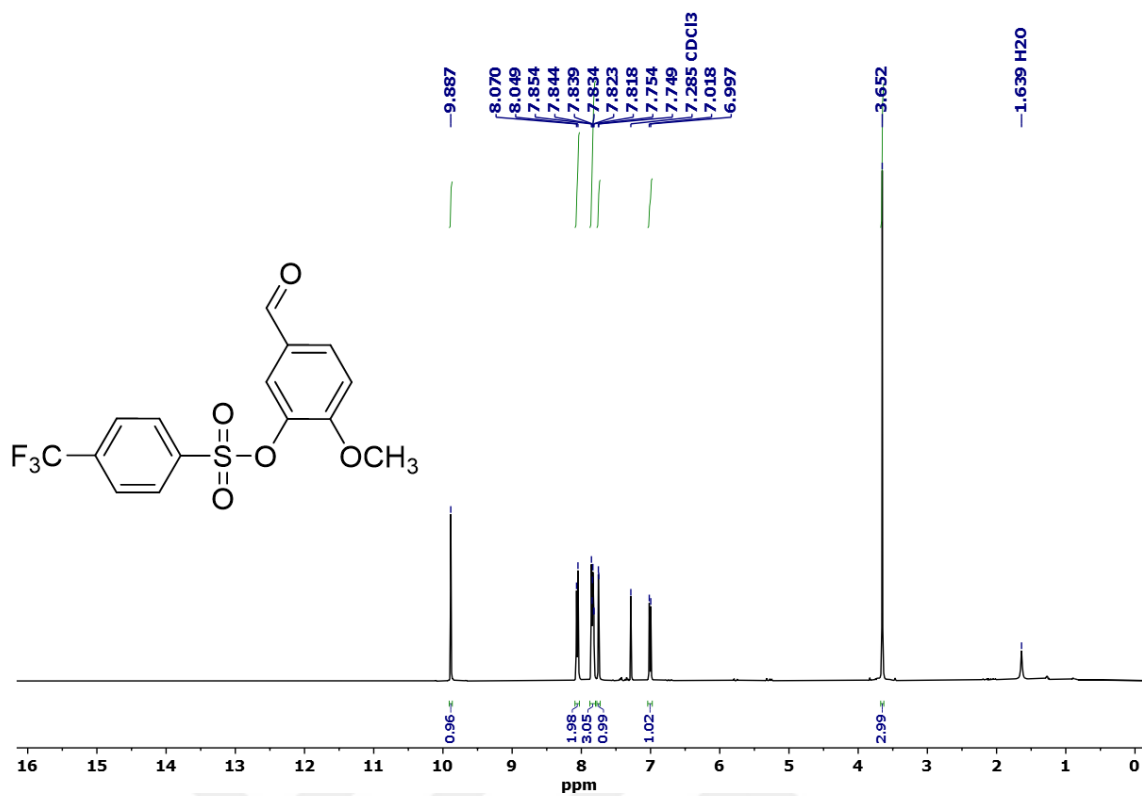
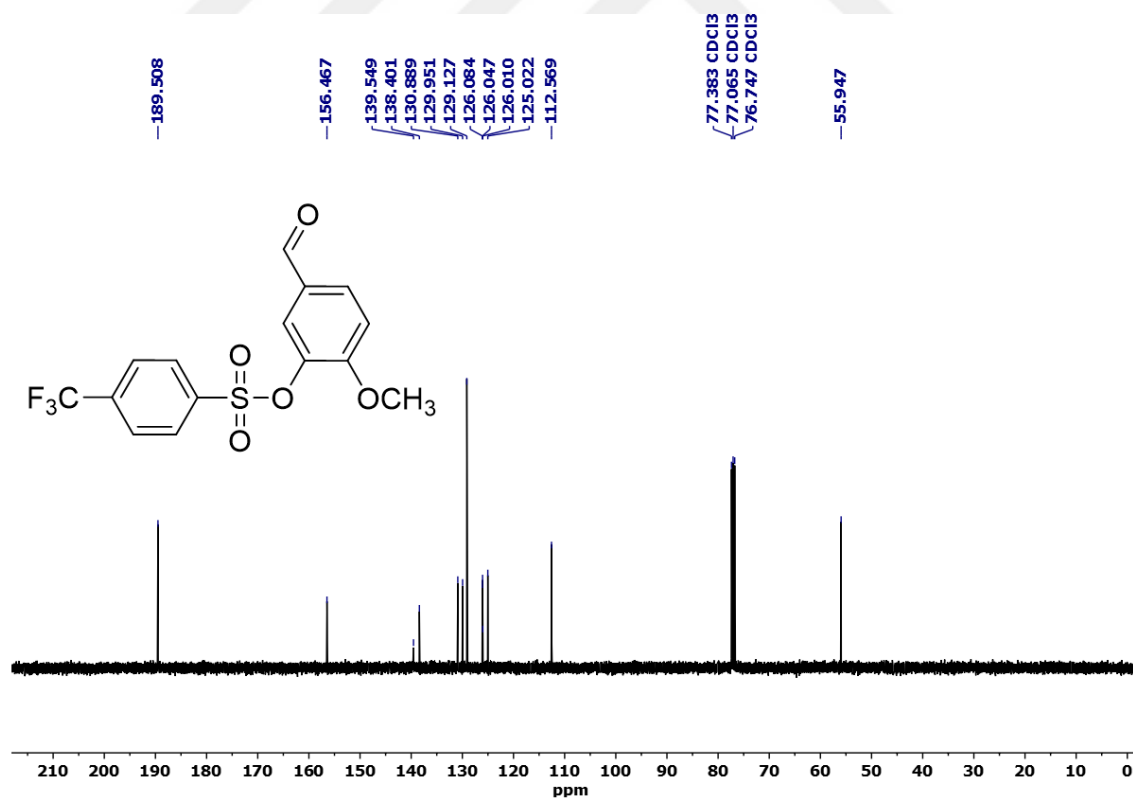


Şekil 4.24. Bileşik 6'nın kimyasal yapısı

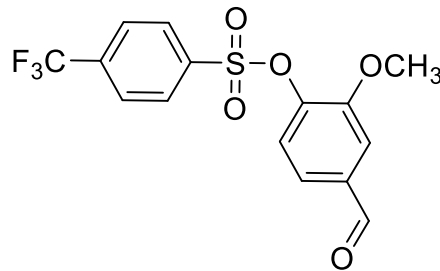
0.31 g (2.04 mmol) 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü **3.2.1**'de verilen yönteme göre muamele ederek 5-formil-2-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**6**) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %80. Elde edilen **6** nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 116-117 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ = 3107, 3049 (C-H)_{aromatik}, 3019, 2958 (C-H)_{alifatik}, 2823, 2733 (C-H)_{aldehit}, 1690 (C=O), 1370 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1171 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.25); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 9.89 (s, 1H, -CH=O), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H, aromatik-H), 7.85 – 7.82 (m, 3H, aromatik-H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H, aromatik-H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, aromatik-H), 3.65 (s, 3H, -OCH₃) ppm (Şekil 4.26); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 189.51 (CHO), 156.47, 139.55, 138.40, 130.89, 129.95, 129.13, 126.08, 126.05, 126.01, 125.02, 112.57 (aromatik-C ve -CF₃), 56.95 (-OCH₃) ppm (Şekil 4.27); **Elemental Analiz, C₁₅H₁₁F₃O₅S için Hesaplanan (%):** C, 50.00; H, 3.08; S, 8.90. **Bulunan (%):** C, 50.11; H, 2.99; S, 8.86.



Şekil 4.25. Bileşik 6'nın FT-IR Spektrumu

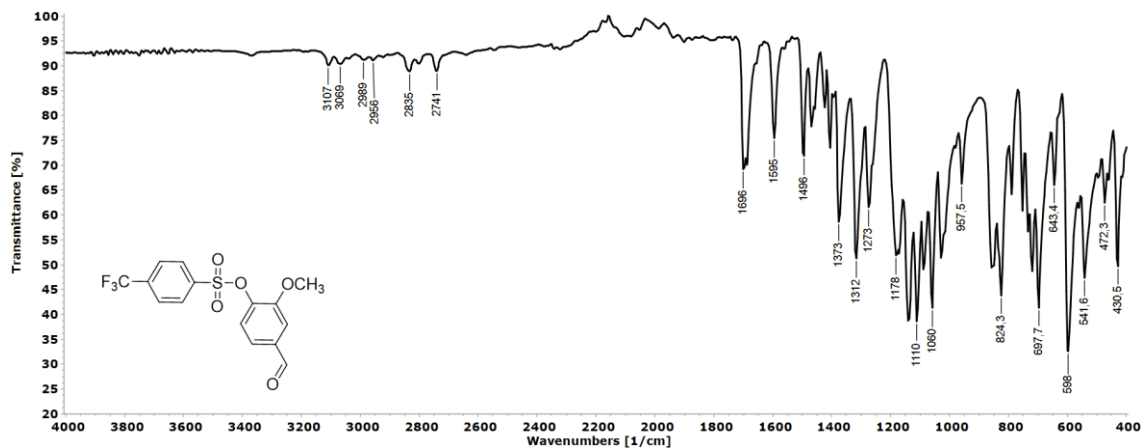
Şekil 4.26. Bileşik 6'nın ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.27. Bileşik 6'nın ¹³C NMR Spektrumu

4.2.7. 4-Formil-2-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (7)

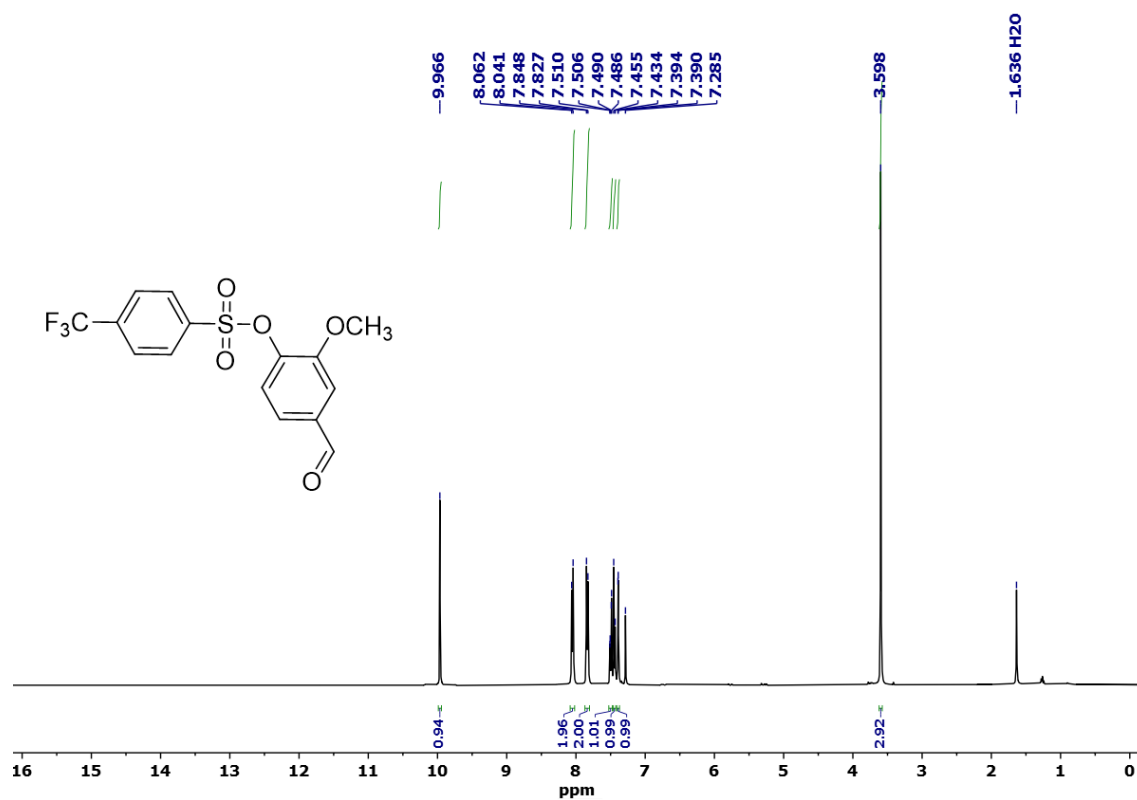
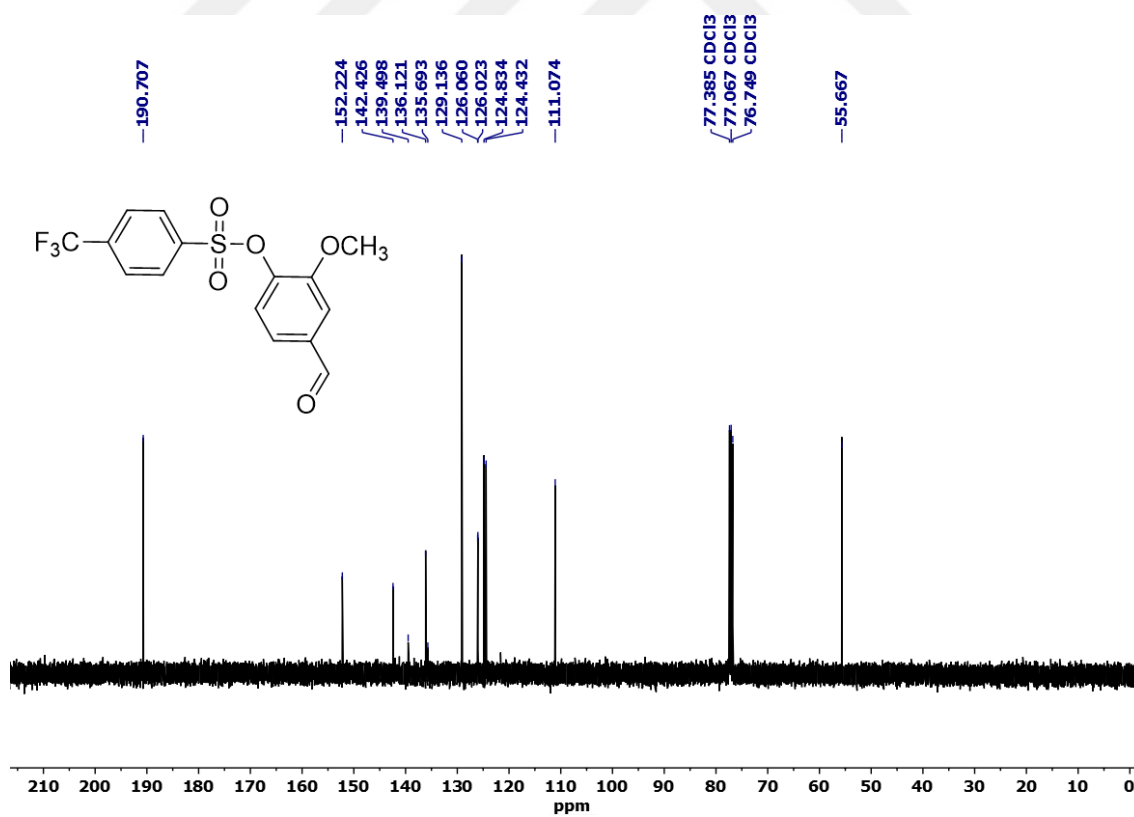


Şekil 4.28. Bileşik 7'nin kimyasal yapısı

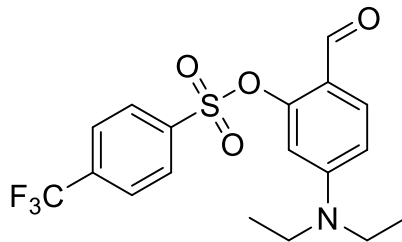
0.31 g (2.04 mmol) 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü **3.2.1'**de verilen yönteme göre muamele ederek 4-formil-2-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**7**) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %83. Elde edilen **7** nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 112-113 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3107, 3069$ (C-H)_{aromatik}, 2989, 2966 (C-H)_{alifatik}, 2835, 2741 (C-H)_{aldehit}, 1696 (C=O), 1373 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1178 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.29); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** $\delta = 9.97$ (s, 1H, -CH=O), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, aromatik-H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, aromatik-H), 7.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, aromatik-H), 3.60 (s, 3H, -OCH₃) ppm (Şekil 4.30); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 190.71$ (CHO), 152.22, 142.43, 139.50, 136.12, 135.69, 129.14, 126.06, 126.02, 124.83, 124.43, 111.07 (aromatik-C ve -CF₃), 55.67 (-OCH₃) ppm (Şekil 4.31); **Elemental Analiz, C₁₅H₁₁F₃O₅S için Hesaplanan (%):** C, 50.00; H, 3.08; S, 8.90. **Bulunan (%):** C, 50.18; H, 3.13; S, 8.99.



Şekil 4.29. Bileşik 7'nin FT-IR Spektrumu

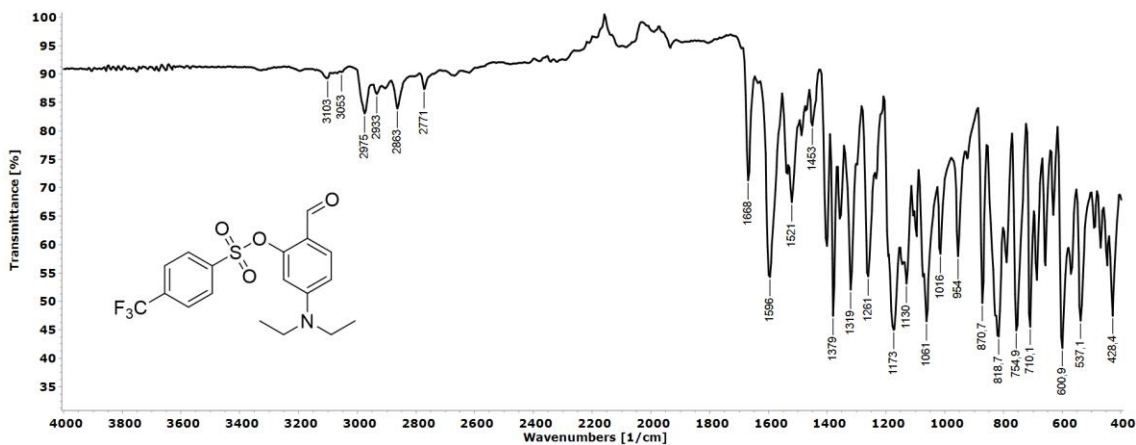
Şekil 4.30. Bileşik 7'nin ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.31. Bileşik 7'nin ¹³C NMR Spektrumu

4.2.8. 5-(Dietilamino)-2-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (8)

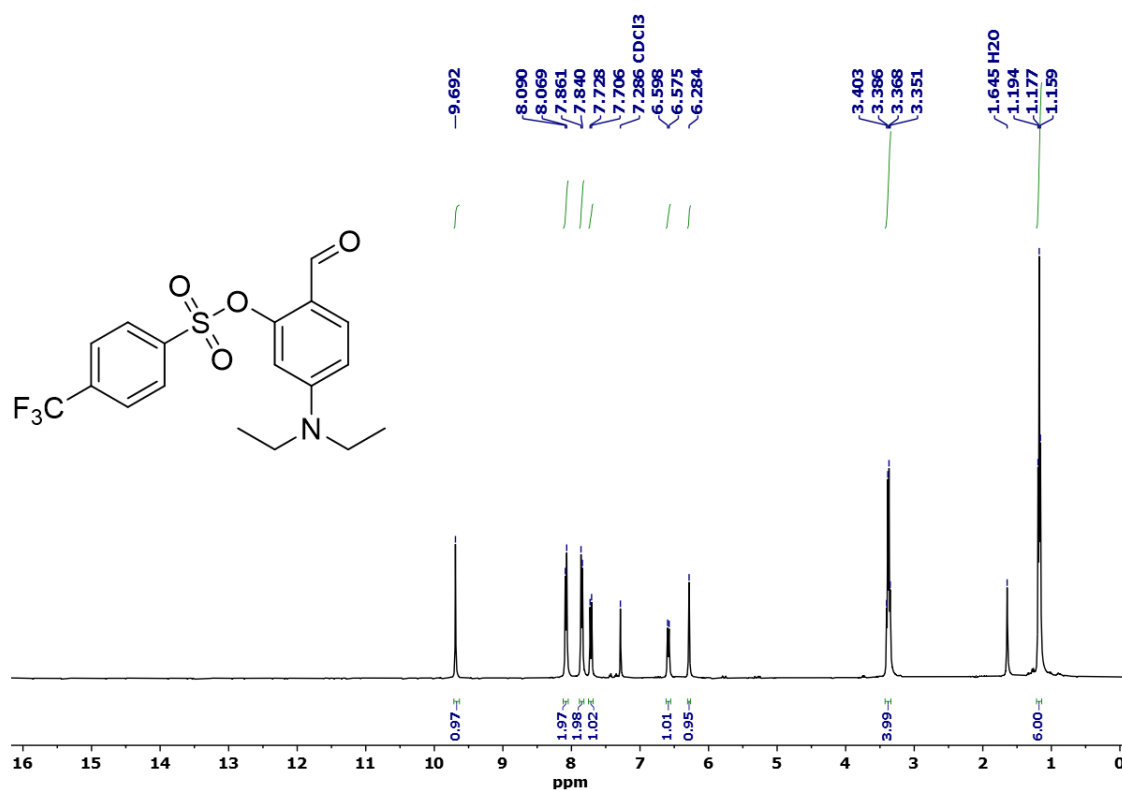
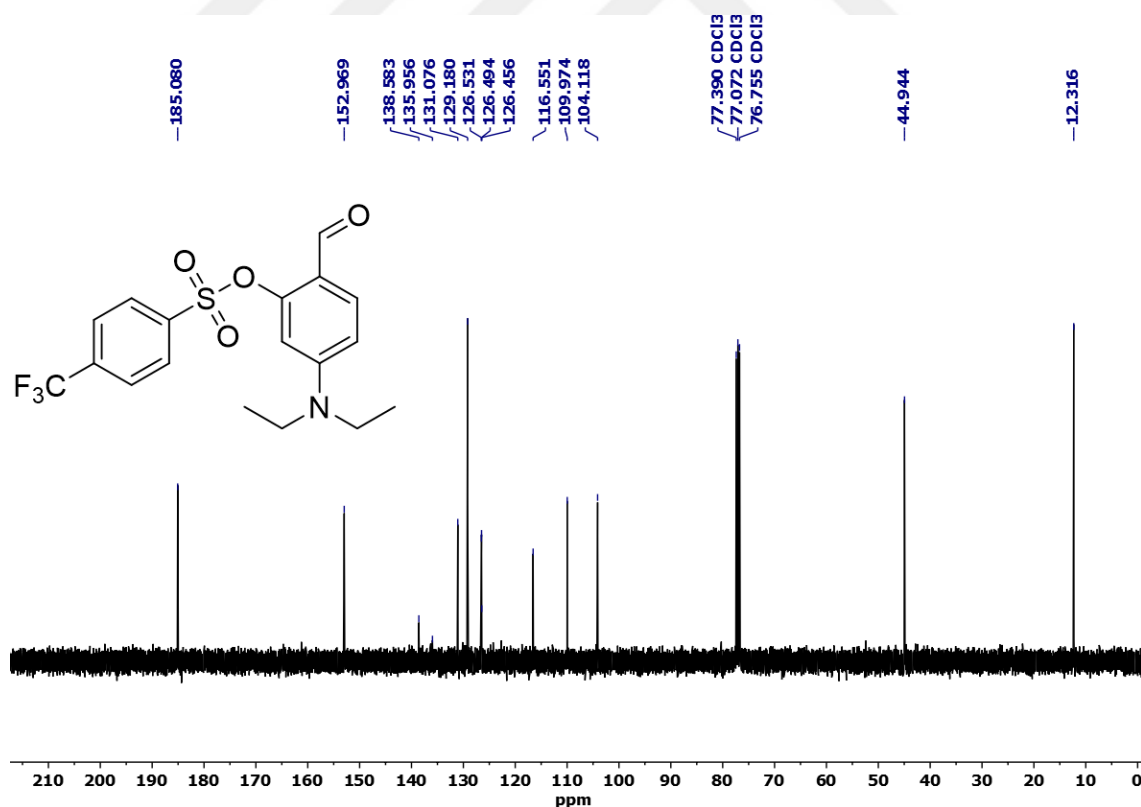


Şekil 4.32. Bileşik 8'in kimyasal yapısı

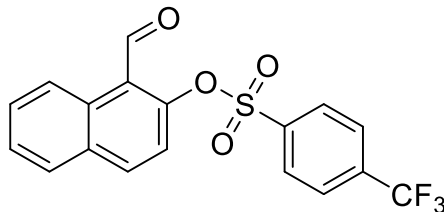
0.39 g (2.04 mmol) 4-dietilamino-2-hidroksibenzaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü **3.2.1**'de verilen yöntemle göre muamele ederek 5-(dietilamino)-2-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**8**) elde edildi. Bej renkli, katı madde; verim %79. Elde edilen **8** nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 114-116 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3103, 3053$ (C-H)_{aromatik}, 2975, 2933 (C-H)_{alifatik}, 2863, 2771 (C-H)_{aldehit}, 1668 (C=O), 1379 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1173 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.33); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** $\delta = 9.69$ (s, 1H, -CH=O), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H aromatik-H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, aromatik-H), 6.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, aromatik-H), 6.28 (s, 1H, aromatik-H), 3.38 (q, 4H, $J = 7.0$ Hz, -N(CH₂CH₃)₂), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂) ppm (Şekil 4.34); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 185.08$ (CHO), 152.97, 138.58, 135.96, 131.08, 129.18, 126.53, 126.49, 126.46, 116.55, 109.97, 104.12 (aromatik-C ve -CF₃), 44.94 (-N(CH₂CH₃)₂), 12.32 (-N(CH₂CH₃)₂) ppm (Şekil 4.35); **Elemental Analiz, C₁₈H₁₈F₃NO₄S için Hesaplanan (%):** C, 53.86; H, 4.52; N, 3.49; S, 7.99. **Bulunan (%):** C, 53.98; H, 4.43; N, 3.54; S, 8.05.



Şekil 4.33. Bileşik 8'in FT-IR Spektrumu

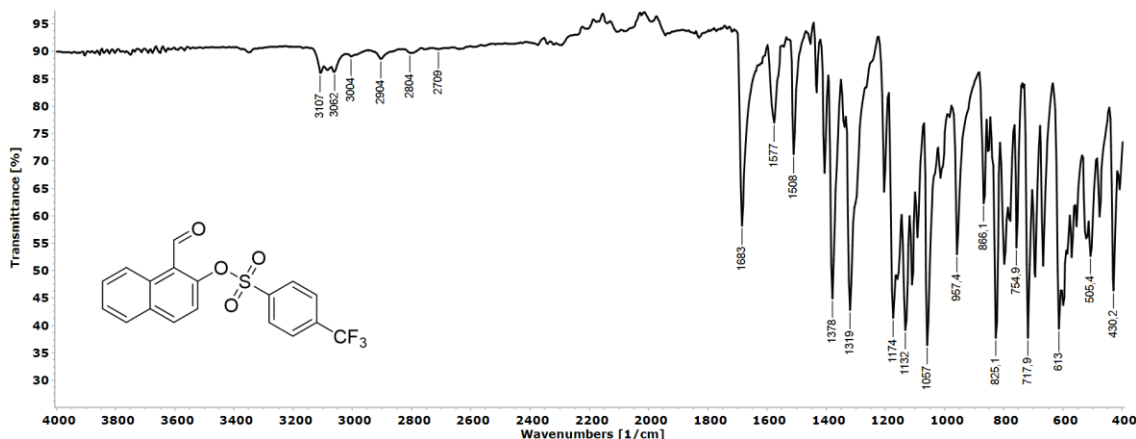
Şekil 4.34. Bileşik 8'in ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.35. Bileşik 8'in ¹³C NMR Spektrumu

4.2.9. 1-Formilnaftalen-2-il 4-(triflorometil)benzensülfonat (9)

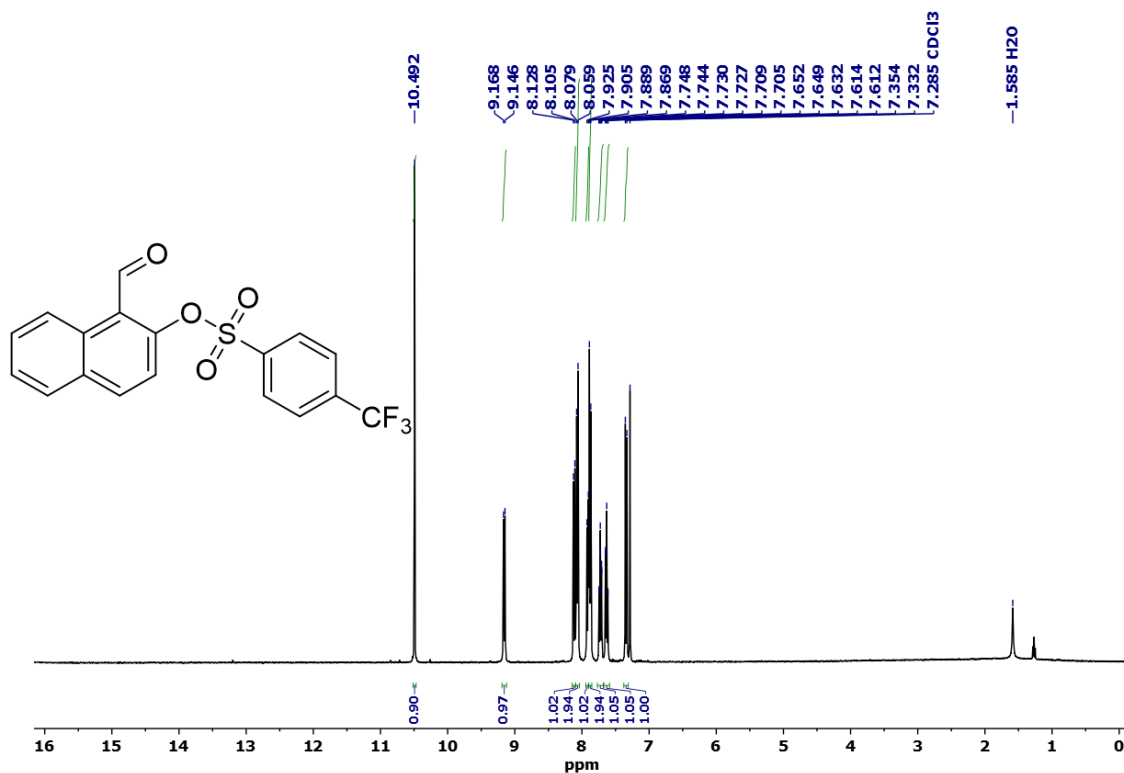
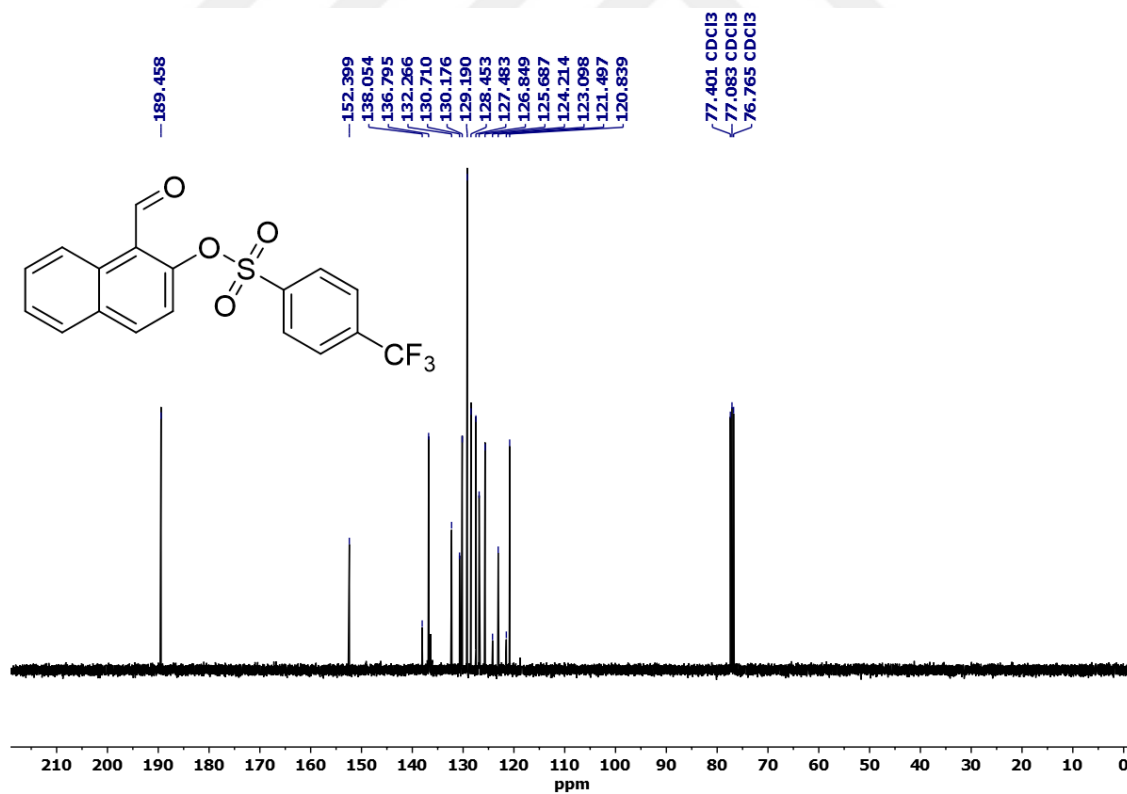


Şekil 4.36. Bileşik 9'un kimyasal yapısı

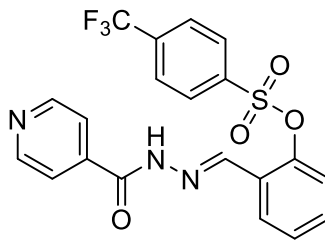
0.35 g (2.04 mmol) 2-hidroksinaftaldehit ve 0.50 g (2.04 mmol) 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürü **3.2.1**'de verilen yönteme göre muamele ederek 1-formilnaftalen-2-il 4-(triflorometil)benzensülfonat (**9**) elde edildi. Açık Sarı renkli, katı madde; verim %82. Elde edilen **9** nolu bileşik su ve petrol eterinde çözünmez, ancak metanol, etanol, kloroform ve DMSO'da ise çözünür. **E.n.:** 129-131 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3107, 3062$ (C-H)_{aromatik}, 2804, 2709 (C-H)_{aldehit}, 1683 (C=O), 1378 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1174 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.37); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** $\delta = 10.49$ (s, 1H, -CH=O), 9.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, aromatik-H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, aromatik-H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, aromatik-H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.77 – 7.68 (m, 1H, aromatik-H), 7.67 – 7.59 (m, 1H, aromatik-H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, aromatik-H) ppm (Şekil 4.38); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 189.46$ (CHO), 152.40, 138.05, 136.79, 132.27, 130.71, 130.18, 129.19, 128.45, 127.48, 126.85, 125.69, 124.21, 123.10, 121.50, 120.84 (aromatik-C ve -CF₃) ppm (Şekil 4.39); **Elemental Analiz, C₁₈H₁₁F₃O₄S için Hesaplanan (%):** C, 56.84; H, 2.92; S, 8.43. **Bulunan (%):** C, 56.95; H, 2.97; S, 8.39.



Şekil 4.37. Bileşik 9'un FT-IR Spektrumu

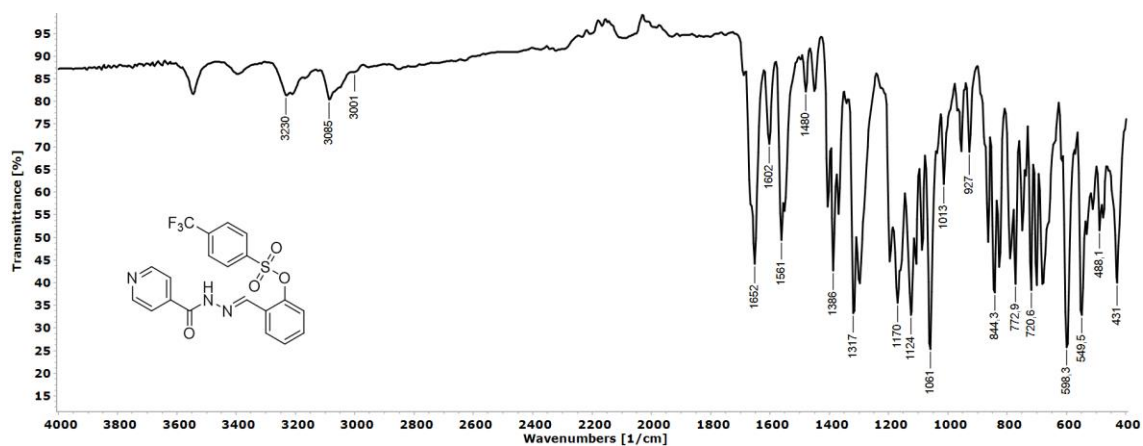
Şekil 4.38. Bileşik 9'un ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.39. Bileşik 9'un ¹³C NMR Spektrumu

4.2.10. *N'*-[2-{{4-(Triflorometil)benzensülfonil}oksi}benziliden]izonikotinohidrazit (10)

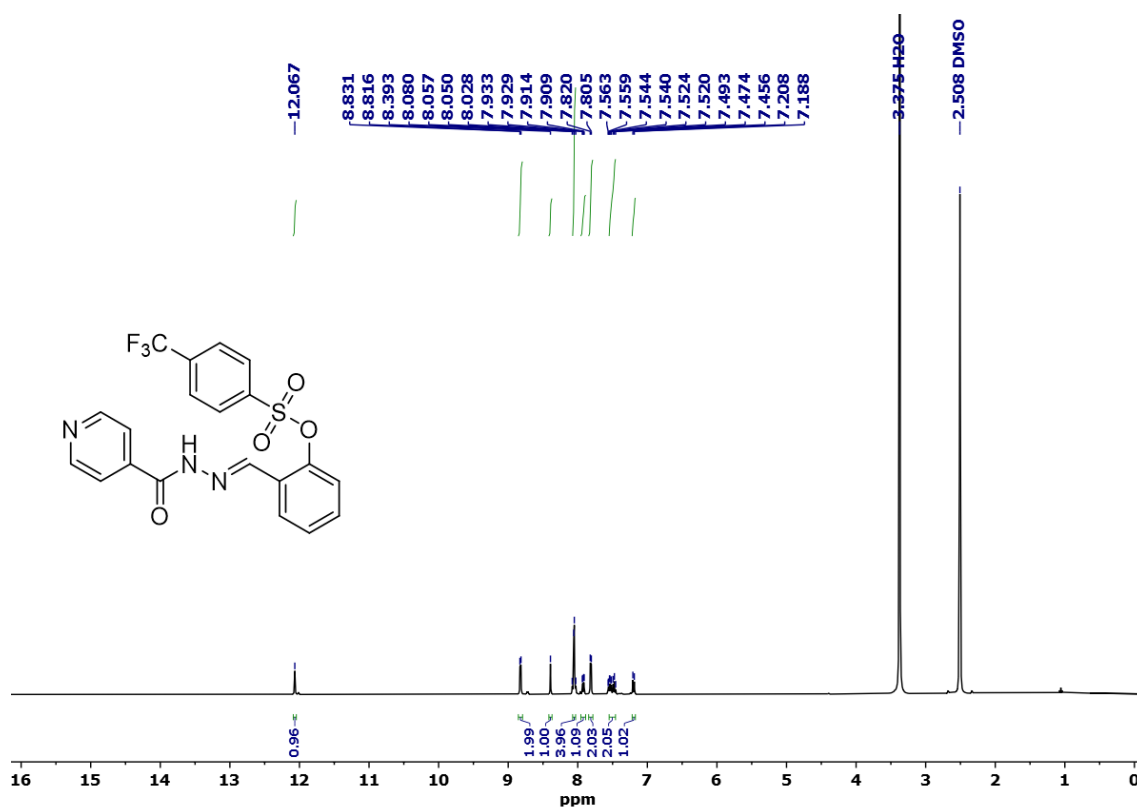


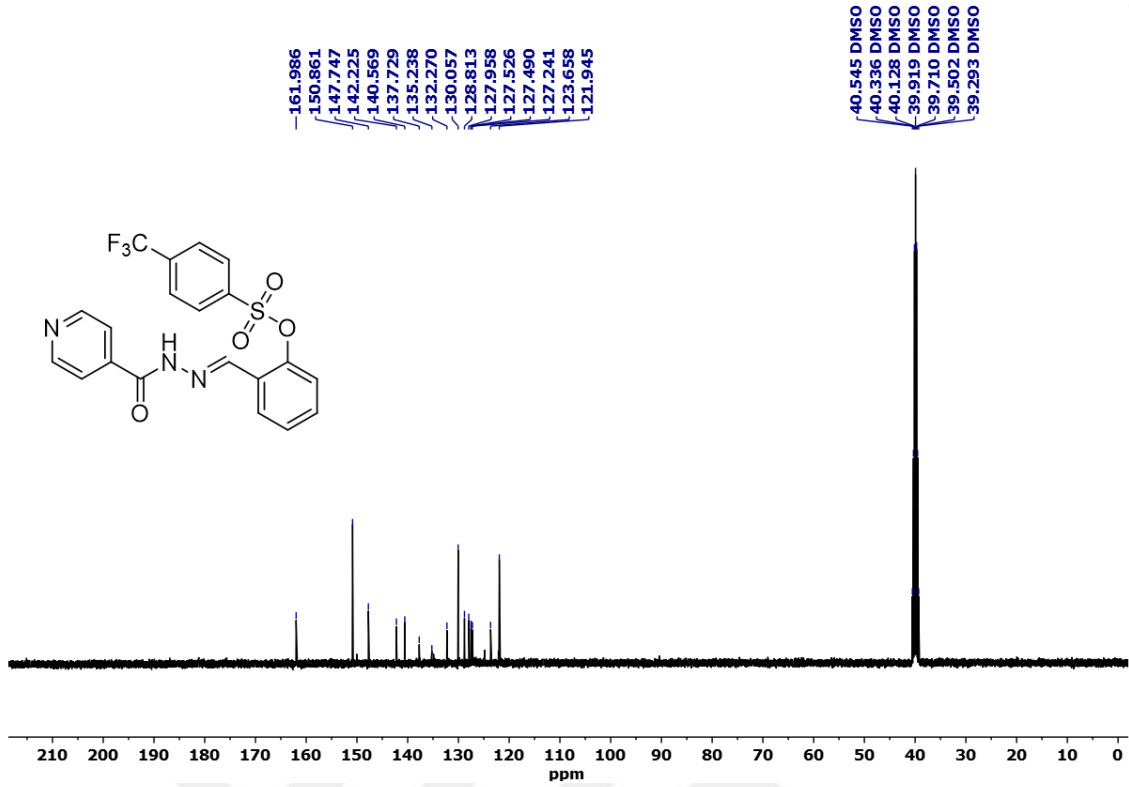
Şekil 4.40. Bileşik **10**'nun kimyasal yapısı

0.30 g (0.91 mmol) 2-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**1**), **3.2.2**'de verilen yönteme göre 0.13 g (0.91 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[2-{{4-(triflorometil)benzensülfonil}oksi}benziliden]izonikotinohidrazit (**10**) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %79. Elde edilen **10** nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 204-206 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ = 3230 (N-H), 3085, 3001 (C-H)_{aromatik}, 1652 (C=O), 1602 (C=N), 1386 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1170 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.41); **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):** δ = 12.07 (s, 1H, -CONH), 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, piridin-*H*), 8.39 (s, 1H, -CH=N), 8.08 – 8.03 (d, 4H, aromatik-*H*), 7.92 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, aromatik-*H*), 7.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, piridin-*H*), 7.55 – 7.46 (m, 2H, aromatik-*H*), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, aromatik-*H*) ppm (Şekil 4.42); **¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz):** δ = 161.99 (C=O), 147.75 (C=N), 150.86, 142.22, 140.57, 137.73, 135.24, 132.27, 130.06, 128.81, 127.96, 127.53, 127.49, 127.24, 123.66, 121.94 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C) ppm (Şekil 4.43); **Elemental Analiz, C₂₀H₁₄F₃N₃O₄S için Hesaplanan (%):** C, 53.45; H, 3.14; N, 9.35; S, 7.13. **Bulunan (%):** C, 53.51; H, 3.18; N, 9.42; S, 7.02.



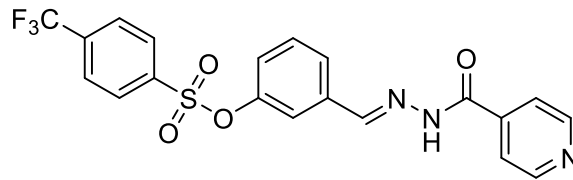
Şekil 4.41. Bileşik 10'nun FT-IR Spektrumu

Şekil 4.42. Bileşik 10'nun ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.43. Bileşik 10'nun ¹³C NMR Spektrumu

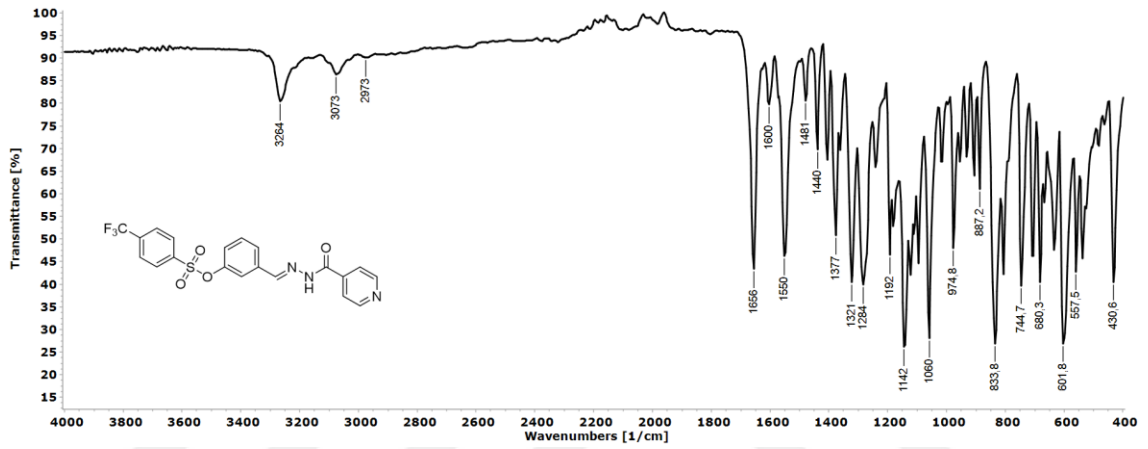
4.2.11. N'-[3-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi}benziliden]izonikotinohidrazit (11)



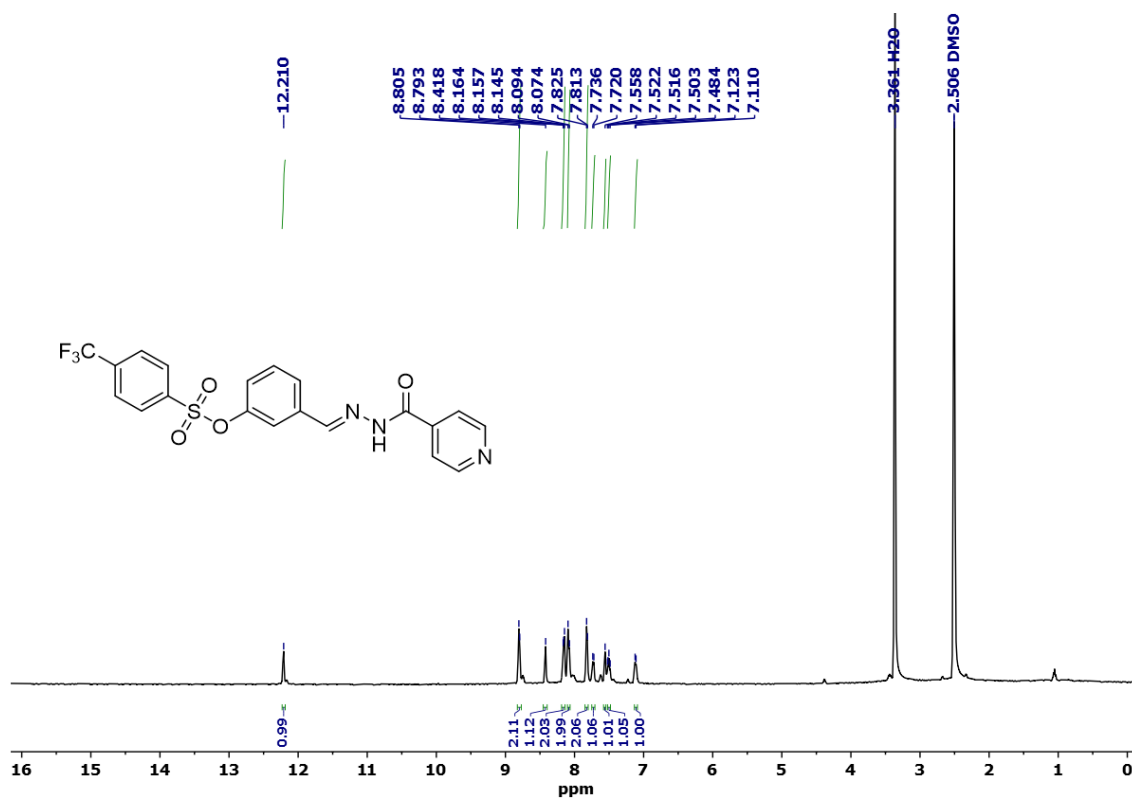
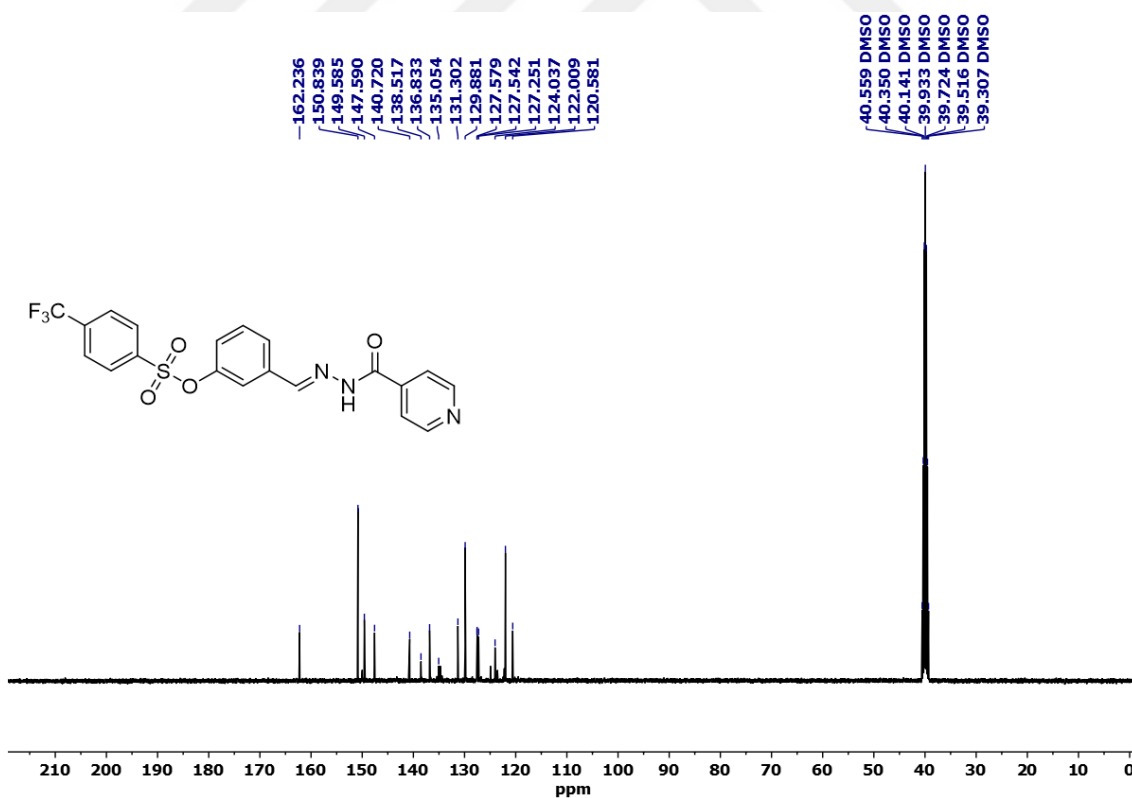
Şekil 4.44. Bileşik 11'in kimyasal yapısı

0.30 g (0.91 mmol) 3-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (2), 3.2.2'de verilen yönteme göre 0.13 g (0.91 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu N'-[3-{[4-(triflorometil)benzensülfonil]oksi}benziliden]izonikotinohidrazit (11) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %76. Elde edilen 11 nolu bileşik su, petrol eteri ve diethyl eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 189-190 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ = 3264 (N-H), 3073, 2973 (C-H)_{aromatik}, 1656 (C=O), 1600 (C=N), 1377 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1142 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.45); **¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 12.21 (s, 1H, -CONH), 8.80 (d, J = 4.8 Hz,

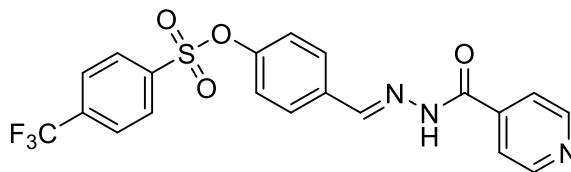
2H, piridin-*H*), 8.42 (s, 1H, -CH=N), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, aromatik-*H*), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, aromatik-*H*), 7.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, piridin-*H*), 7.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, aromatik-*H*), 7.56 (s, 1H, aromatik-*H*), 7.53 – 7.47 (m, 1H, aromatik-*H*), 7.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, aromatik-*H*) ppm (Şekil 4.46); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): $\delta = 162.24$ (C=O), 147.59 (C=N), 150.84, 149.59, 140.72, 138.52, 136.83, 135.05, 131.30, 129.88, 127.58, 127.54, 127.25, 124.04, 122.01, 120.58 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C) ppm (Şekil 4.47); **Elemental Analiz, C₂₀H₁₄F₃N₃O₄S için Hesaplanan (%)**: C, 53.45; H, 3.14; N, 9.35; S, 7.13. **Bulunan (%)**: C, 53.38; H, 3.11; N, 9.39; S, 7.17.



Şekil 4.45. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu

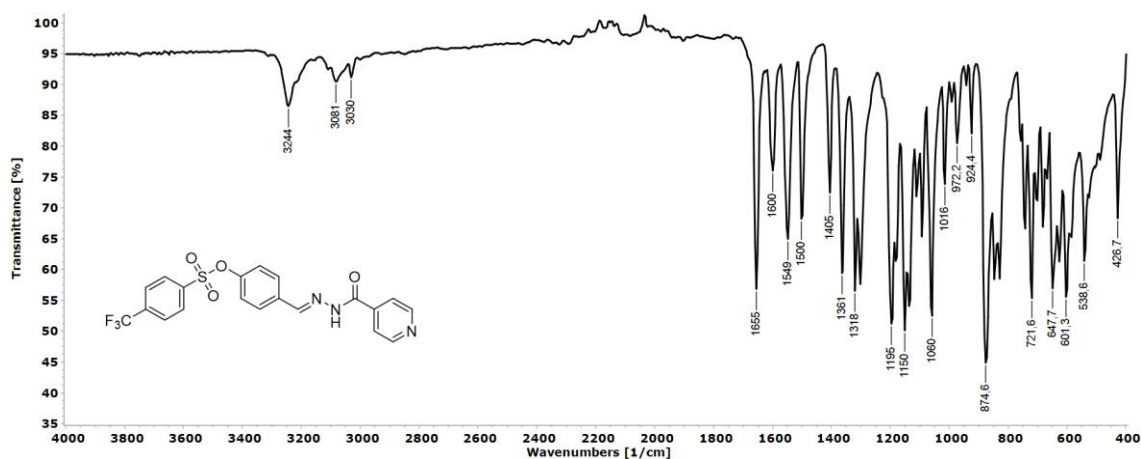
Şekil 4.46. Bileşik 11'in ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.47. Bileşik 11'in ¹³C NMR Spektrumu

4.2.12. *N'*-[4-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi}benziliden]izonikotinohidrazit (12)

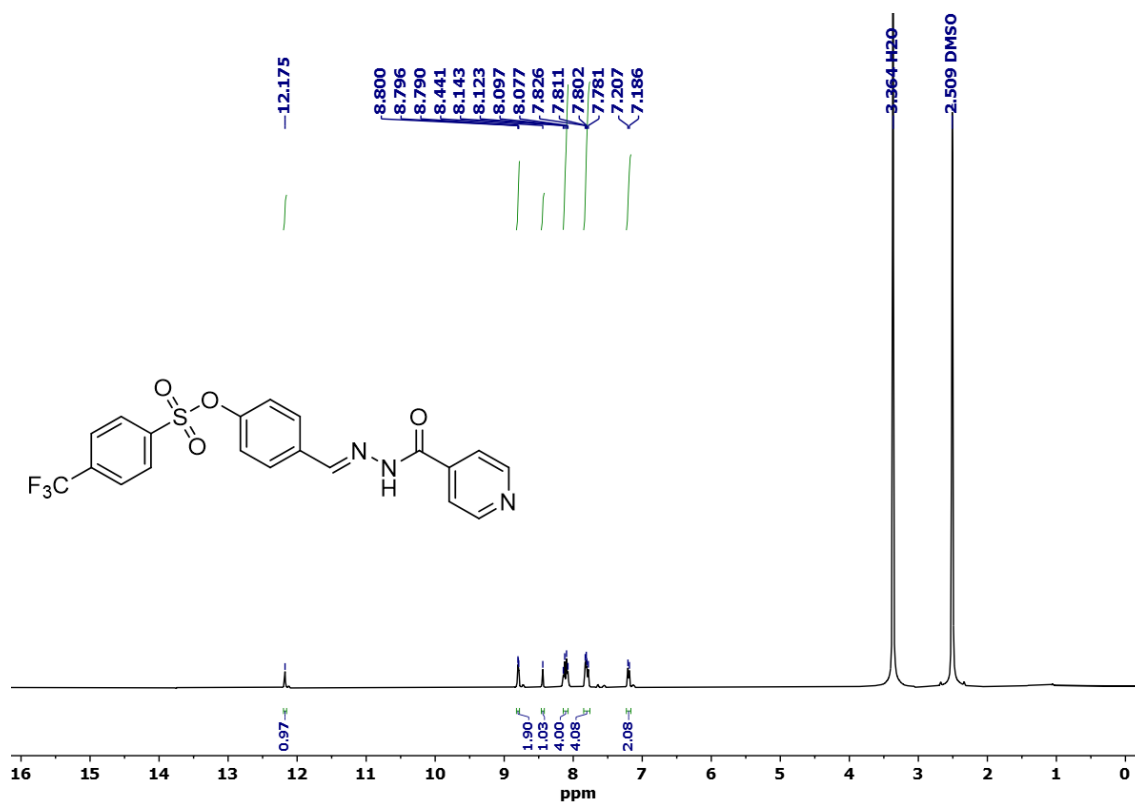
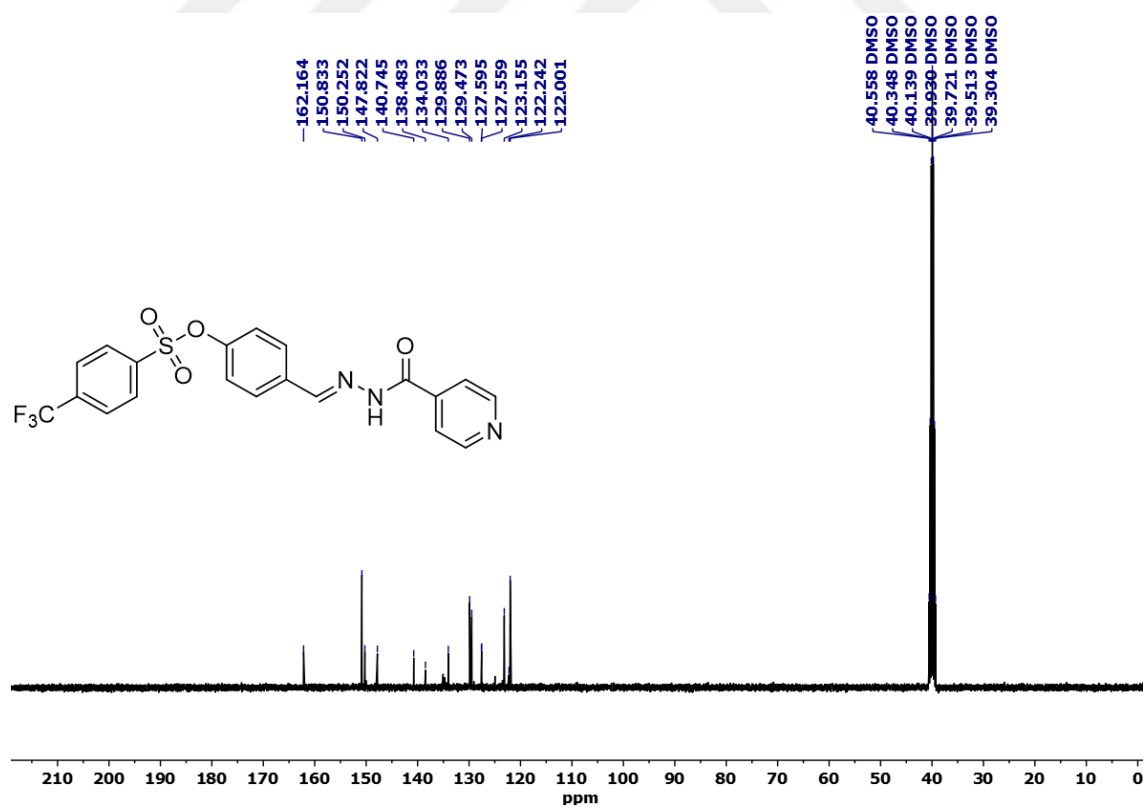


Şekil 4.48. Bileşik 12'nin kimyasal yapısı

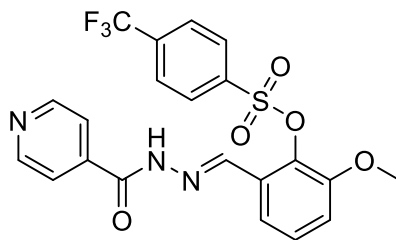
0.30 g (0.91 mmol) 4-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (3), 3.2.2'de verilen yönteme göre 0.13 g (0.91 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[4-{[4-(triflorometil)benzensülfonil]oksi}benziliden]izonikotinohidrazit (12) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %81. Elde edilen 12 nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 208-209 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ = 3244 (N-H), 3081, 3030 (C-H)_{aromatik}, 1655 (C=O), 1600 (C=N), 1361 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1150 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.49); **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):** δ = 12.18 (s, 1H, -CONH), 8.82 – 8.78 (m, 2H, piridin-*H*), 8.44 (s, 1H, -CH=N), 8.14 – 8.07 (m, 4H, aromatik-*H*), 7.85 – 7.76 (m, 4H, aromatik-*H* ve piridin-*H*), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, aromatik-*H*) ppm (Şekil 4.50); **¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz):** δ = 162.16 (C=O), 147.82 (C=N), 150.83, 150.25, 140.74, 138.48, 134.03, 129.89, 129.47, 127.60, 127.56, 123.15, 122.24, 122.00 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C) ppm (Şekil 4.51); **Elemental Analiz, C₂₀H₁₄F₃N₃O₄S için Hesaplanan (%):** C, 53.45; H, 3.14; N, 9.35; S, 7.13. **Bulunan (%):** C, 53.38; H, 3.11; N, 9.39; S, 7.17.



Şekil 4.49. Bileşik 12'nin FT-IR Spektrumu

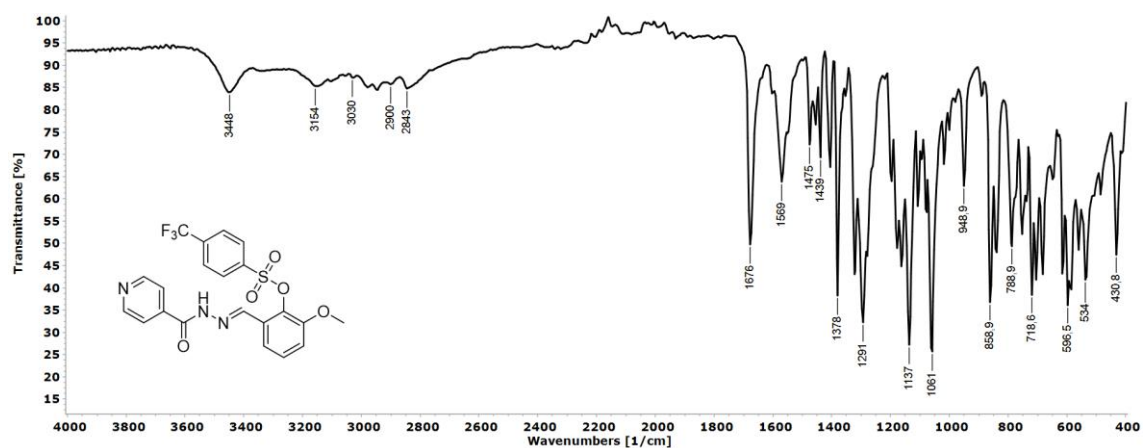
Şekil 4.50. Bileşik 12'nin ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.51. Bileşik 12'nin ¹³C NMR Spektrumu

4.2.13. *N'*-[2-{{4-(Triflorometil)benzensülfonil}oksi}-3-metoksibenziliden]izonikotinohidrazit (13)

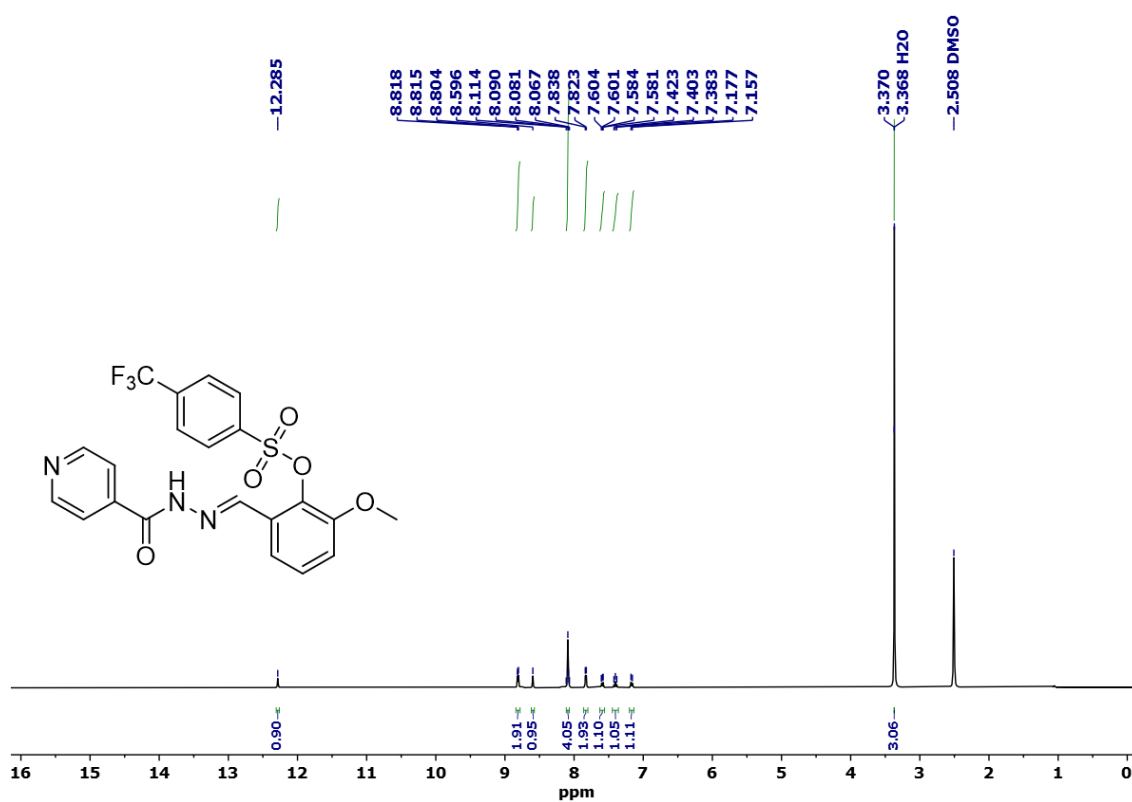


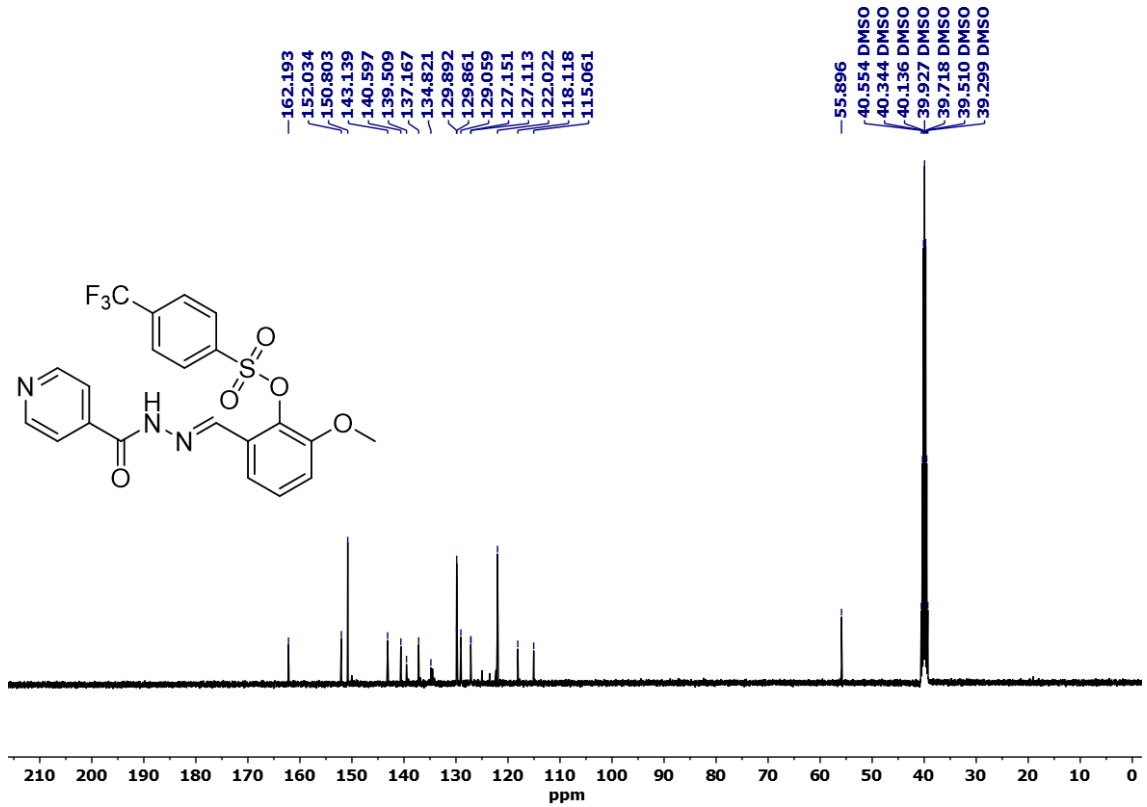
Şekil 4.52. Bileşik 13'ün kimyasal yapısı

0.30 g (0.83 mmol) 2-formil-6-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**4**), **3.2.2'**de verilen yönteme göre 0.11 g (0.83 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[2-{{4-(triflorometil)benzensülfonil}oksi}-3-metoksibenziliden]izonikotinohidrazit (**13**) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %81. Elde edilen **13** nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 198-199 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3448$ (N-H), 3154, 3030 (C-H)_{aromatik}, 2900, 2843 (C-H)_{alifatik}, 1676 (C=O), 1569 (C=N), 1378 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1137 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.53); **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):** δ = 12.29 (s, 1H, -CONH), 8.84 – 8.78 (m, 2H, piridin-*H*), 8.60 (s, 1H, -CH=N), 8.11 – 8.07 (m, 4H, aromatik-*H*), 7.83 (d, *J* = 6.0, 2H, piridin-*H*), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, aromatik-*H*), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H aromatik-*H*), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, aromatik-*H*), 3.37 (s, 3H, -OCH₃) ppm (Şekil 4.54); **¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz):** δ = 162.19 (C=O), 143.14 (C=N), 152.03, 150.80, 140.60, 139.51, 137.17, 134.82, 129.89, 129.86, 129.06, 127.15, 127.11, 122.02, 118.12, 115.06 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C), 55.90 (-OCH₃) ppm (Şekil 4.55); **Elemental Analiz, C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S için Hesaplanan (%):** C, 52.61; H, 3.36; N, 8.76; S, 6.69. **Bulunan (%):** C, 52.50; H, 3.41; N, 8.69; S, 6.81.



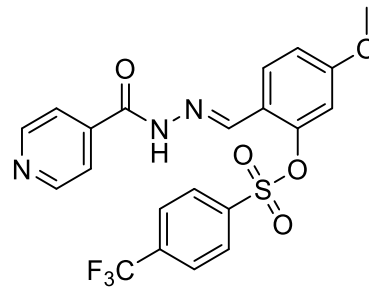
Şekil 4.53. Bileşik 13'ün FT-IR Spektrumu

Şekil 4.54. Bileşik 13'ün ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4.55. Bileşik 13'ün ^{13}C NMR Spektrumu

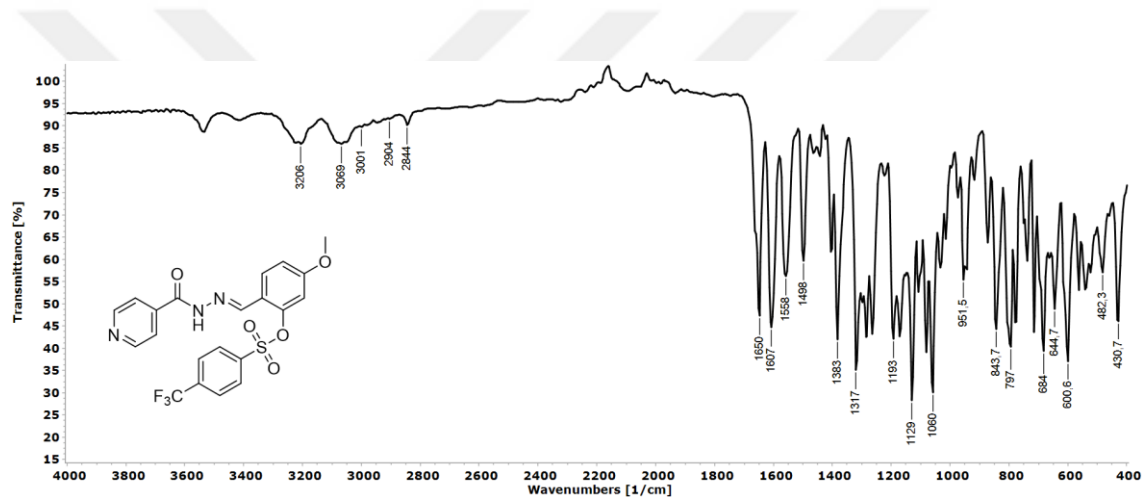
4.2.14. *N'*-[2-[[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi]-4-metoksibenziliden] izonikotinohidrazit (14)



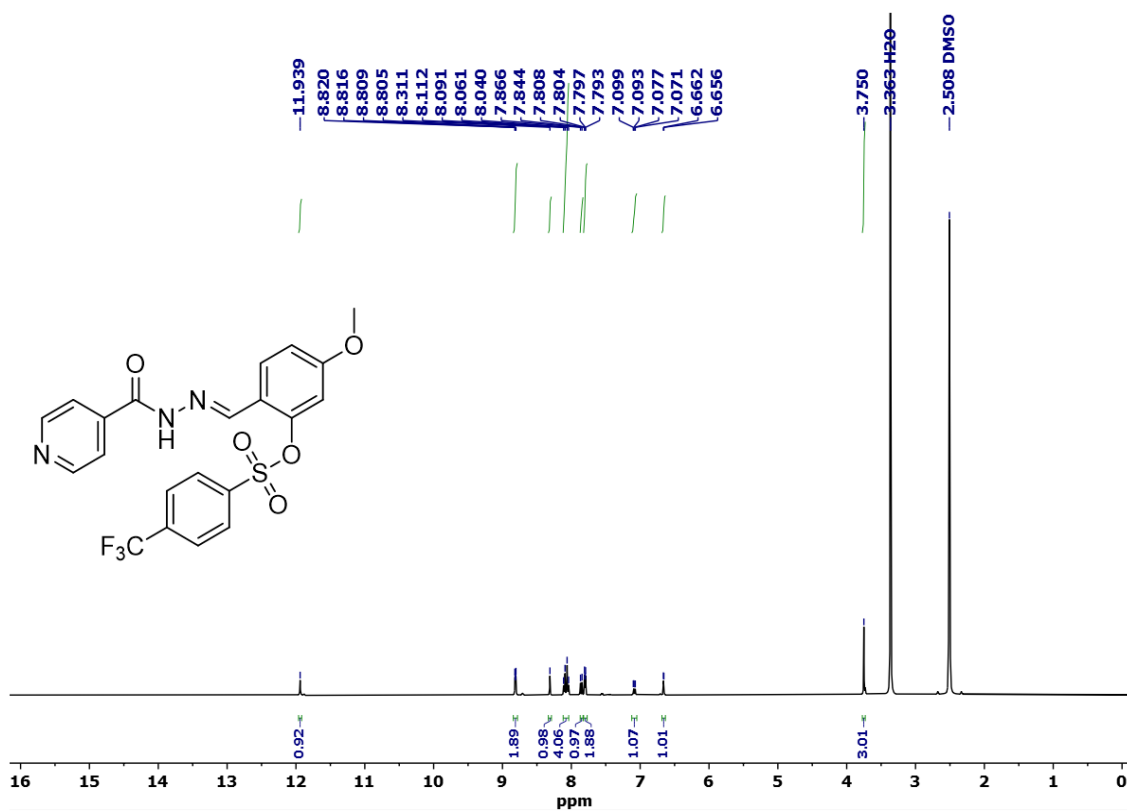
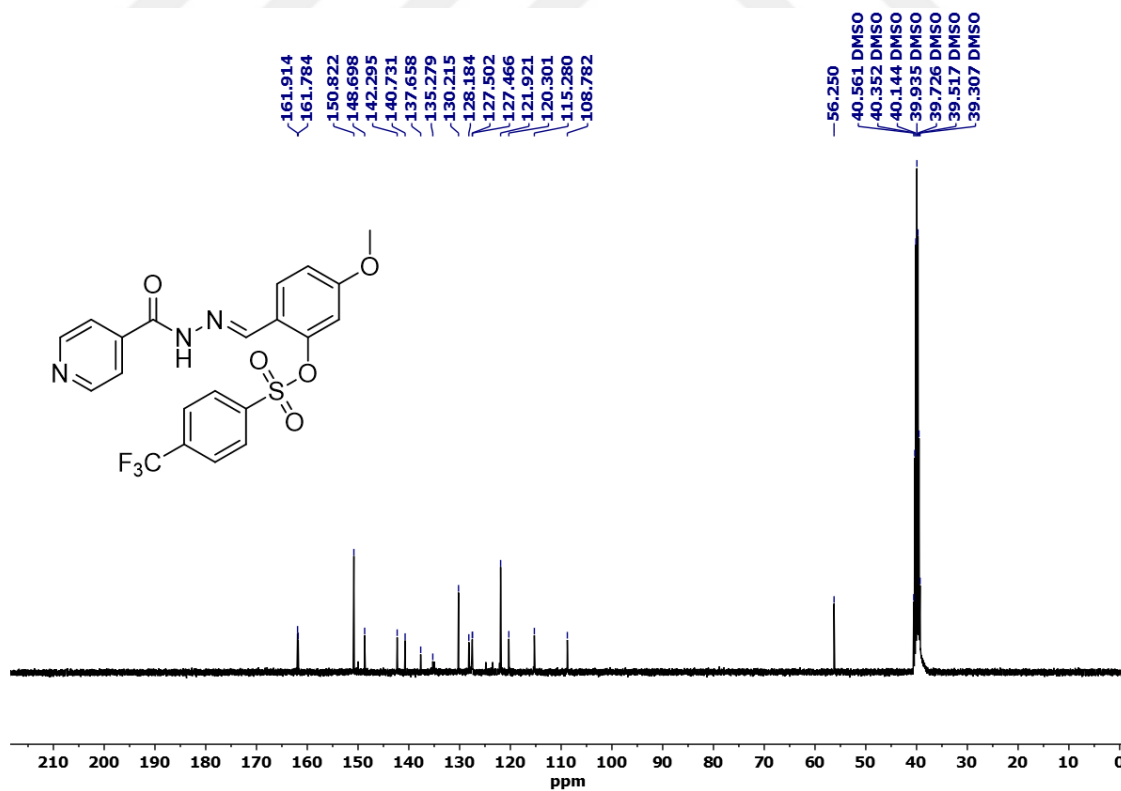
Şekil 4.56. Bileşik 14'ün kimyasal yapısı

0.30 g (0.83 mmol) 2-formil-5-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (5), 3.2.2' de verilen yönteme göre 0.11 g (0.83 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[2-[[4-(triflorometil)benzensülfonil]oksi]-4-metoksibenziliden]izonikotinohidrazit (14) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %75. Elde edilen 14 nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 180-181 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ =3206 (N-H),

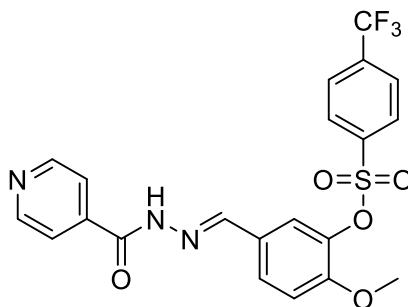
3069, 3001 (C-H)_{aromatik}, 2904, 2844 (C-H)_{aliyatik}, 1650 (C=O), 1607 (C=N), 1383 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1129 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.57); **¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 11.94 (s, 1H, -CONH), 8.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridin-H), 8.31 (s, 1H, -CH=N), 8.12 – 8.03 (m, 4H, aromatik-H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H, aromatik-H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridin-H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, aromatik-H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H, aromatik-H), 3.75 (s, 3H, -OCH₃) ppm (Şekil 4.58); **¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ = 161.91 (C=O), 148.70 (C=N), 161.78, 150.82, 142.30, 140.73, 137.66, 135.28, 130.21, 128.18, 127.50, 127.47, 121.92, 120.30, 115.28, 108.78 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C), 56.25 (-OCH₃) ppm (Şekil 4.59); **Elemental Analiz, C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S için Hesaplanan (%):** C, 52.61; H, 3.36; N, 8.76; S, 6.69. **Bulunan (%):** C, 52.63; H, 3.28; N, 8.82; S, 6.79.



Şekil 4.57. Bileşik 14'ün FT-IR Spektrumu

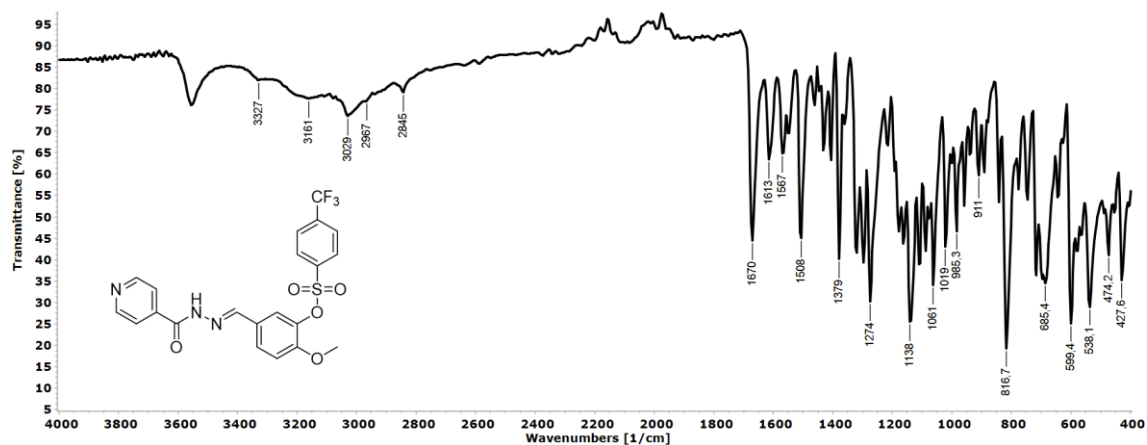
Şekil 4.58. Bileşik 14'ün ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.59. Bileşik 14'ün ¹³C NMR Spektrumu

4.2.15. *N'*-[3-{{4-(Triflorometil)benzensülfonil}oksi}-4-metoksibenziliden]izonikotinohidrazit (15)

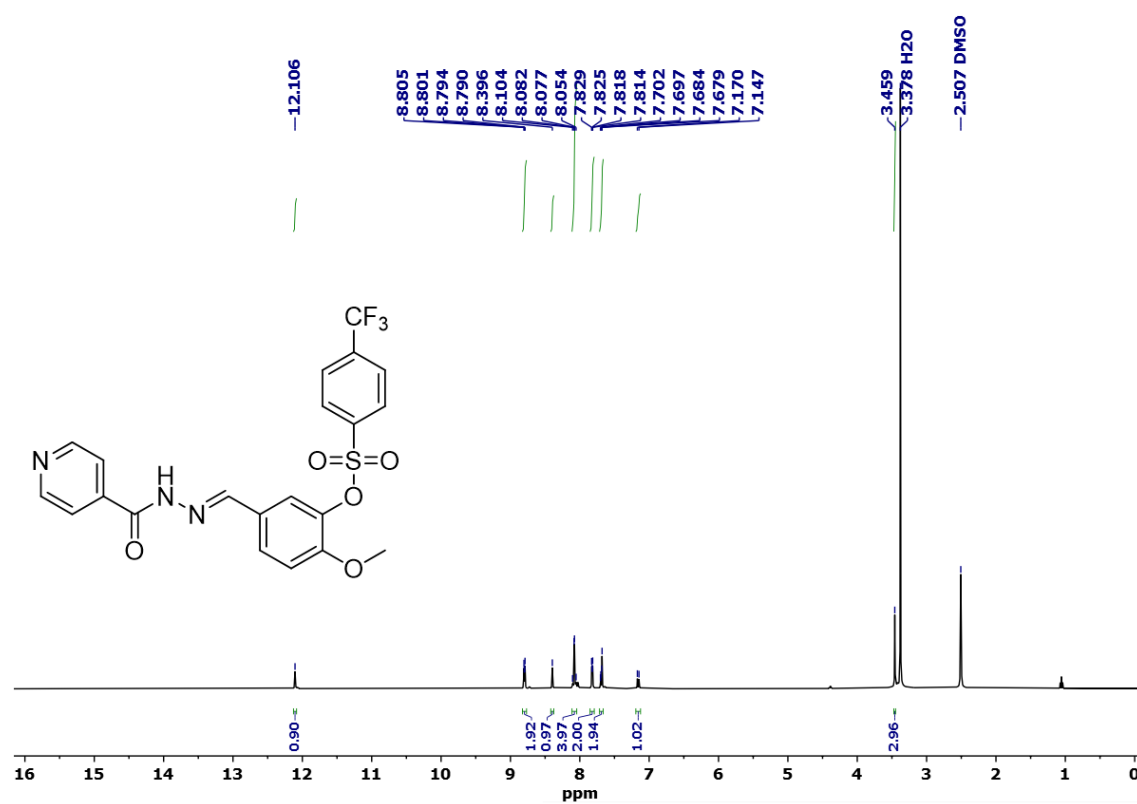


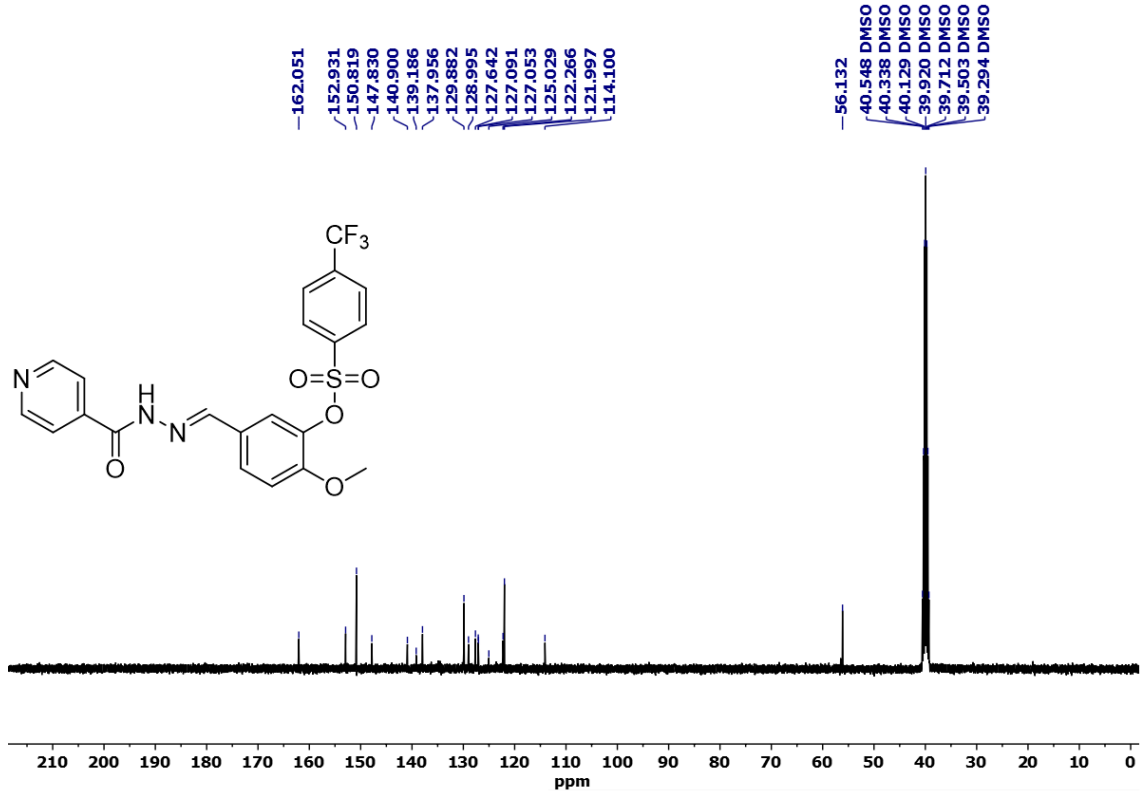
Şekil 4.60. Bileşik 15'in kimyasal yapısı

0.30 g (0.83 mmol) 5-formil-3-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (6), 3.2.2'de verilen yöntemle göre 0.11 g (0.83 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[3-{{4-(triflorometil)benzensülfonil}oksi}-4-metoksibenziliden]izonikotinohidrazit (15) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %79. Elde edilen 15 nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 143-145 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3227$ (N-H), 3161, 3029 (C-H)_{aromatik}, 2967, 2845 (C-H)_{alifatik}, 1670 (C=O), 1613 (C=N), 1379 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1138 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.61); **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):** $\delta = 12.11$ (s, 1H, -CONH), 8.83 – 8.77 (m, 2H, piridin-H), 8.40 (s, 1H, -CH=N), 8.10 – 8.05 (m, 4H, aromatik-H), 7.85 – 7.79 (m, 2H, aromatik-H), 7.72 – 7.66 (m, 2H, piridin-H), 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, aromatik-H), 3.46 (s, 3H, -OCH₃) ppm (Şekil 4.62); **¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz):** $\delta = 162.05$ (C=O), 147.83 (C=N), 152.93, 150.82, 140.90, 139.19, 137.96, 129.88, 128.99, 127.64, 127.09, 127.05, 125.03, 122.27, 122.00, 114.10 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C), 56.13 (-OCH₃) ppm (Şekil 4.63); **Elemental Analiz, C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S için Hesaplanan (%):** C, 52.61; H, 3.36; N, 8.76; S, 6.69. **Bulunan (%):** C, 52.68; H, 3.39; N, 8.67; S, 6.74.



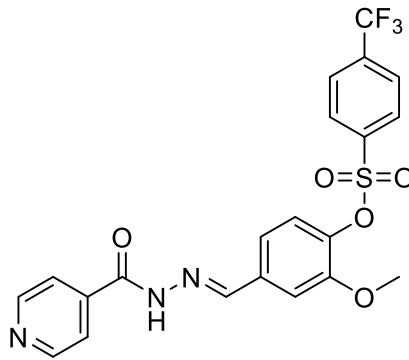
Şekil 4.61. Bileşik 15'in FT-IR Spektrumu

Şekil 4.62. Bileşik 15'in ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.63. Bileşik 15'in ^{13}C NMR Spektrumu

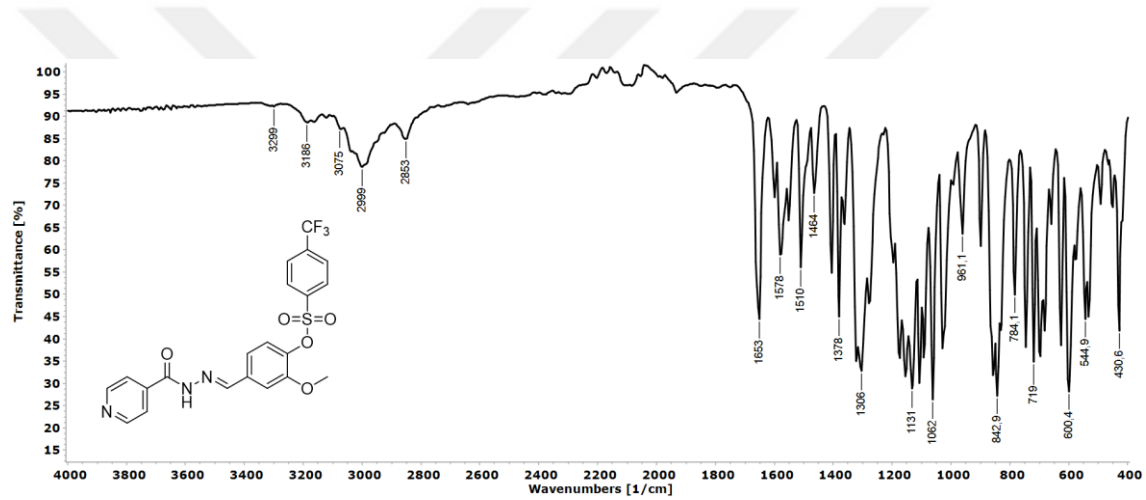
4.2.16. *N'*-[4-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi}-3-metoksibenziliden]izonikotinohidrazit (16)



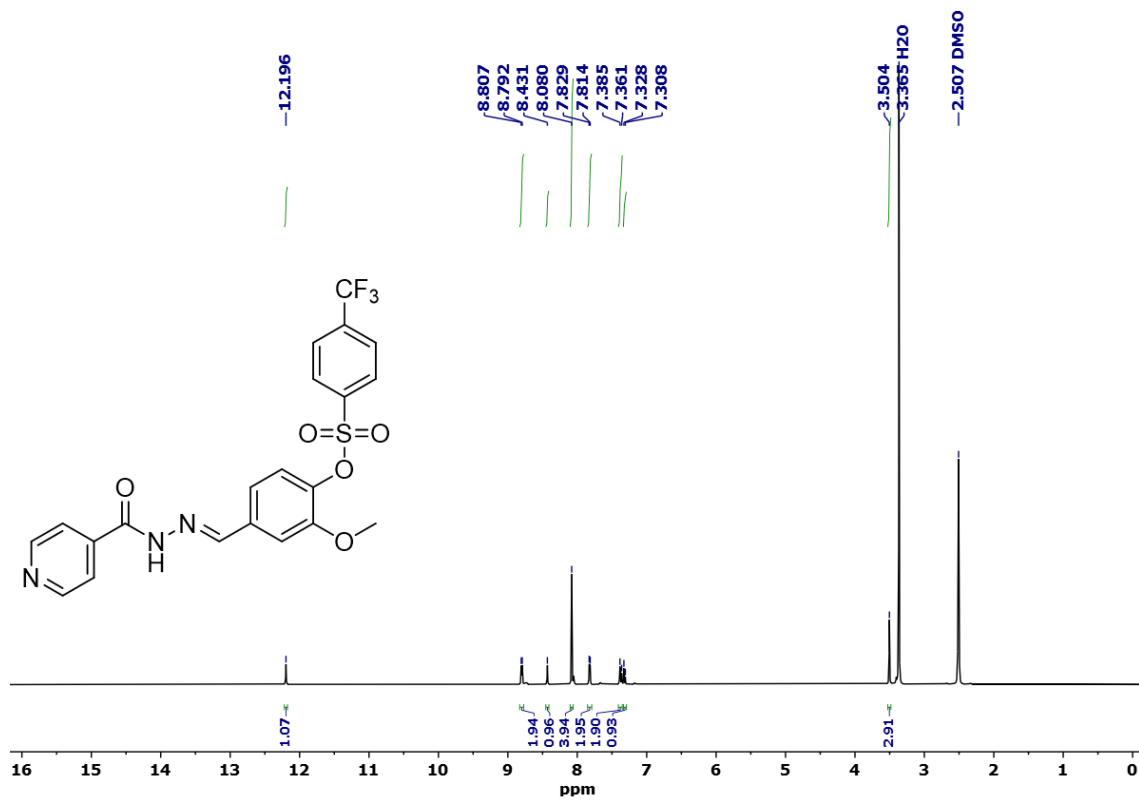
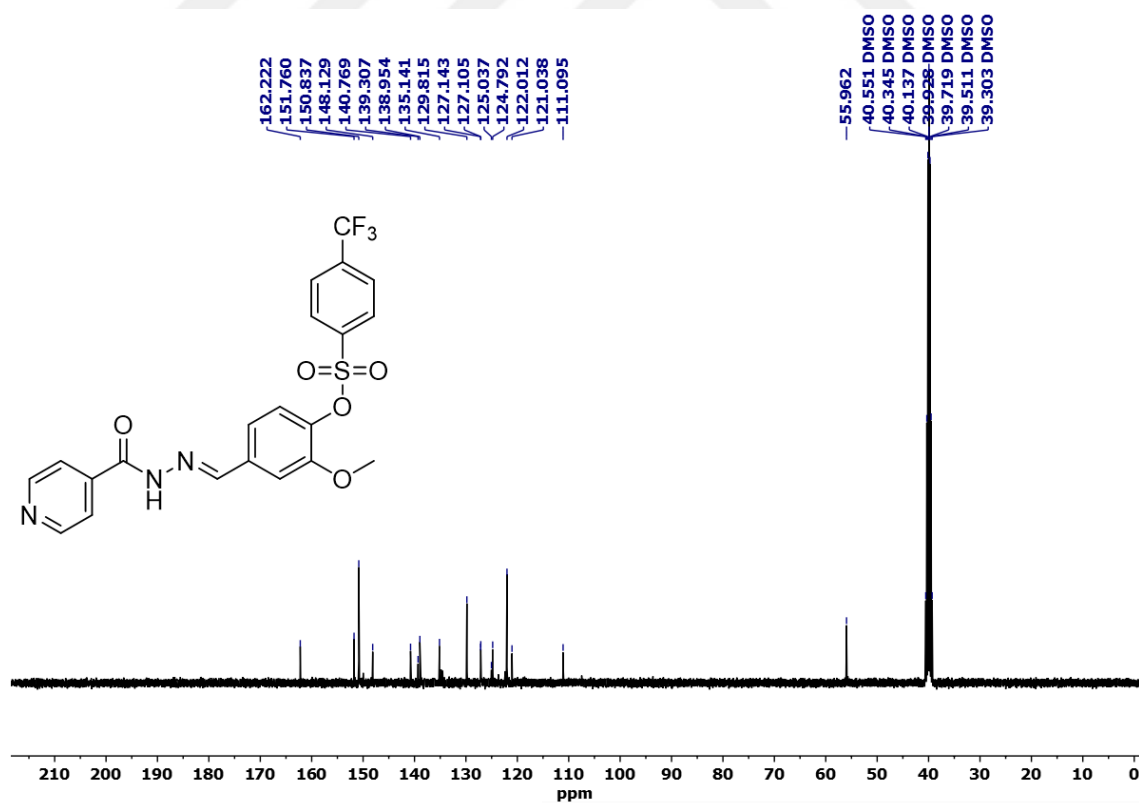
Şekil 4.64. Bileşik 16'nın kimyasal yapısı

0.30 g (0.83 mmol) 4-formil-2-metoksifenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (7), 3.2.2'de verilen yönteme göre 0.11 g (0.83 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[3-{[4-(triflorometil)benzensülfonil]oksi}-4-metoksibenziliden]izonikotinohidrazit (**16**) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %80. Elde edilen **16** nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken,

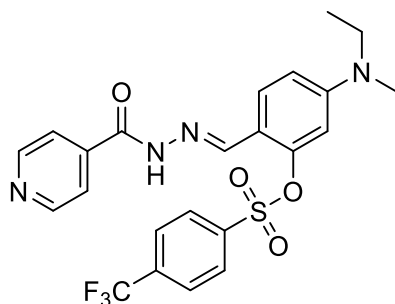
DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 192-193 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}} = 3299$ (N-H), 3186, 3075 (C-H)_{aromatik}, 2999, 2853 (C-H)_{alifatik}, 1653 (C=O), 1578 (C=N), 1378 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1131 (O=S=O)_{simetrik} cm^{-1} (Şekil 4.65); **^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz):** $\delta = 12.20$ (s, 1H, -CONH), 8.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, piridin-H), 8.43 (s, 1H, -CH=N), 8.08 (g.s, 4H, aromatik-H), 7.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, piridin-H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, aromatik-H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, aromatik-H), 3.50 (s, 3H, -OCH₃) ppm (Şekil 4.66); **^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz):** $\delta = 162.22$ (C=O), 148.13 (C=N), 151.76, 150.84, 140.77, 139.31, 138.95, 135.14, 129.81, 127.14, 127.11, 125.04, 124.79, 122.01, 121.04, 111.10 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C), 55.96 (-OCH₃) ppm (Şekil 4.67); **Elemental Analiz, C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S için Hesaplanan (%):** C, 52.61; H, 3.36; N, 8.76; S, 6.69. **Bulunan (%):** C, 52.60; H, 3.43; N, 8.83; S, 6.62.



Şekil 4.65. Bileşik 16'nın FT-IR Spektrumu

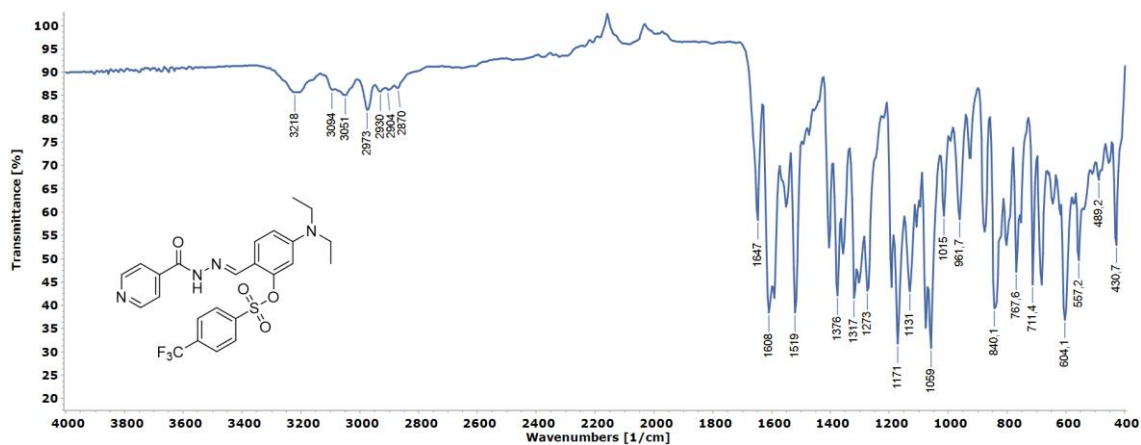
Şekil 4.66. Bileşik 16'nın ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.67. Bileşik 16'nın ¹³C NMR Spektrumu

4.2.17. *N'*-[2-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi}-4-(dietilamino)benziliden]izonikotinohidrazit (17)

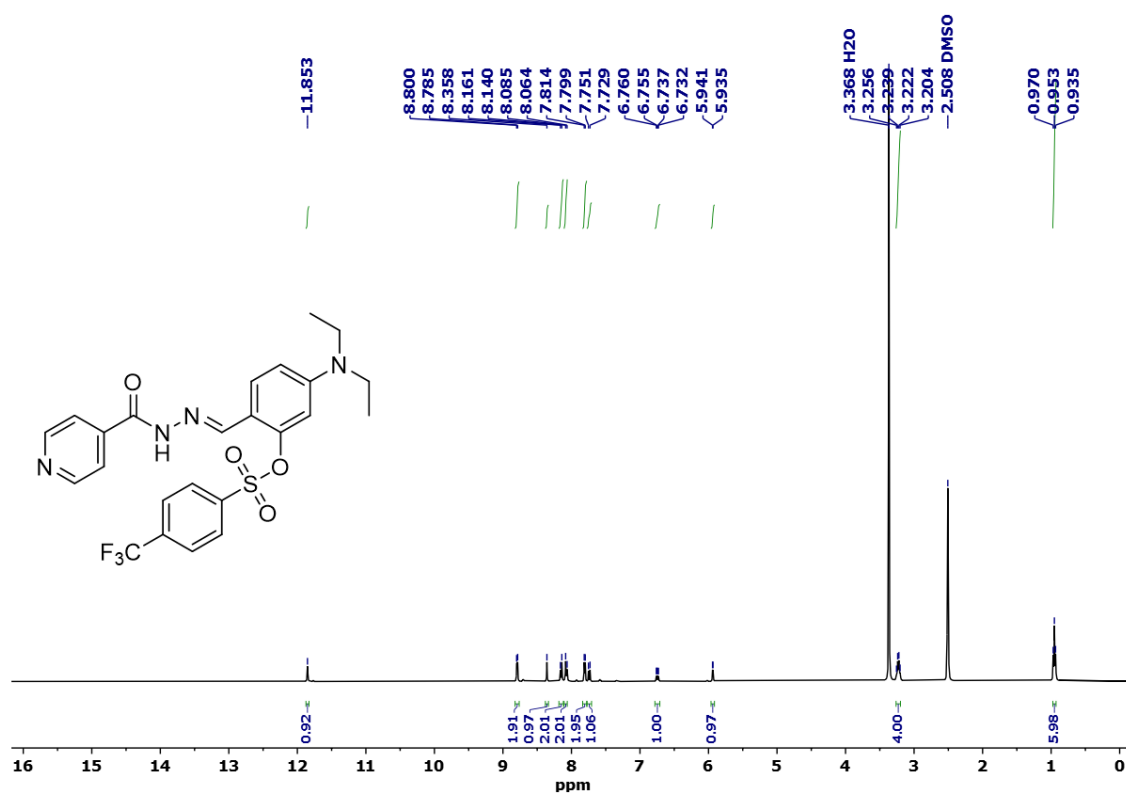


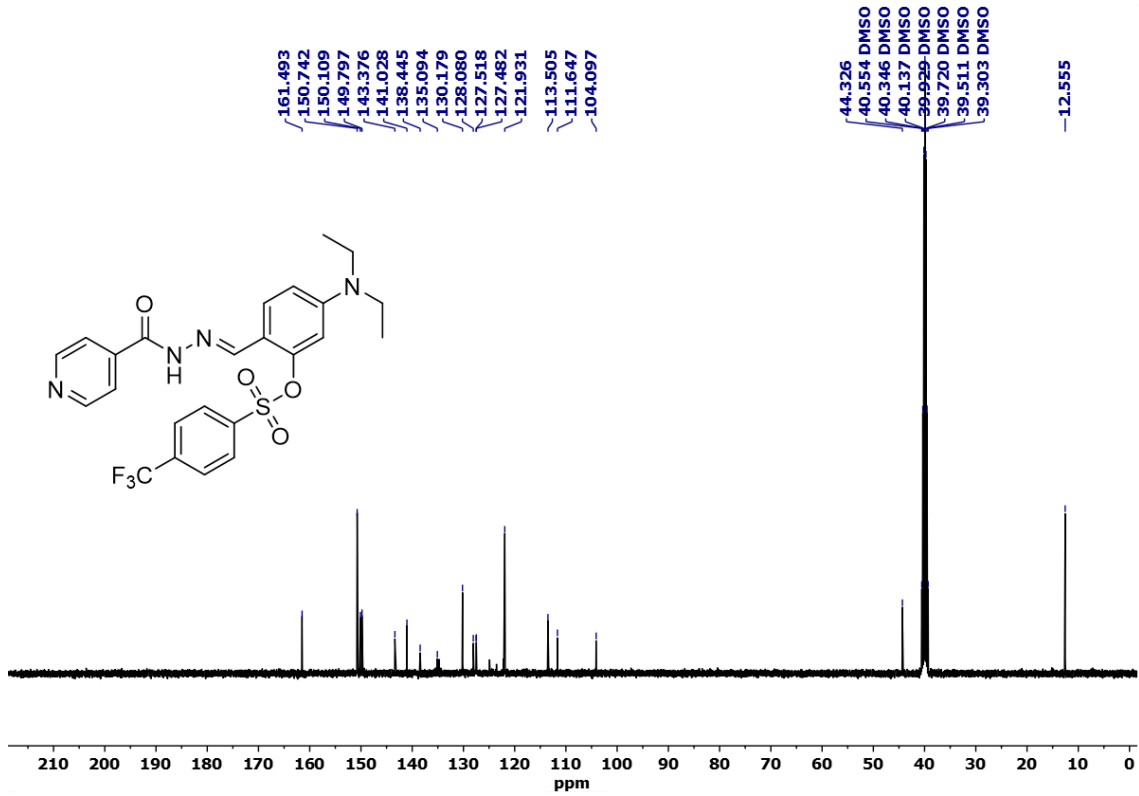
Şekil 4.68. Bileşik 17'nin kimyasal yapısı

0.30 g (0.75 mmol) 5-(dietilamino)-2-formilfenil 4-(triflorometil)benzensülfonat (**8**), 3.2.2'de verilen yöntemle göre 0.10 g (0.75 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[2-{[4-(triflorometil)benzensülfonil]oksi}-4-(dietilamino)benziliden]izonikotinohidrazit (**17**) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %74. Elde edilen **17** nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 141-142 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ = 3218 (N-H), 3094, 3051 (C-H)_{aromatik}, 2973, 2930, 2904, 2853 (C-H)_{alifatik}, 1647 (C=O), 1608 (C=N), 1376 (O=S=O)_{antisimetrik}, 1171 (O=S=O)_{simetrik} cm⁻¹ (Şekil 4.69); **¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 11.85 (s, 1H, -CONH), 8.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, piridin-H), 8.36 (s, 1H, -CH=N), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, aromatik-H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, aromatik-H), 7.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, piridin-H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, aromatik-H), 6.75 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H, aromatik-H), 5.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, aromatik-H), 3.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, -N(CH₂CH₃)₂), 0.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂) ppm (Şekil 4.70); **¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ = 161.49 (C=O), 149.80, (C=N), 150.74, 150.11, 143.38, 141.03, 138.44, 135.09, 130.18, 128.08, 127.52, 127.48, 121.93, 113.50, 111.65, 104.10 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C), 44.33 (-N(CH₂CH₃)₂), 12.55 (-N(CH₂CH₃)₂) ppm (Şekil 4.71); **Elemental Analiz, C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S için Hesaplanan (%):** C, 55.38; H, 4.45; N, 10.76; S, 6.16. **Bulunan (%):** C, 55.45; H, 4.49; N, 10.84; S, 6.11.



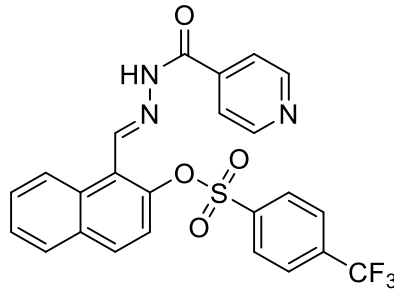
Şekil 4.69. Bileşik 17'nin FT-IR Spektrumu

Şekil 4.70. Bileşik 17'nin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.71. Bileşik 17'nin ^{13}C NMR Spektrumu

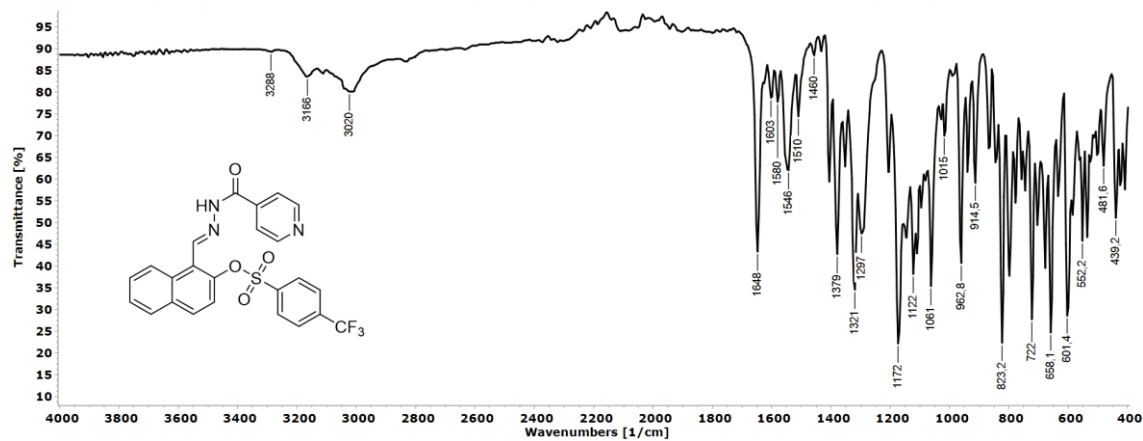
4.2.18. *N'*-[2-{[4-(Triflorometil)benzensülfonil]oksi}naftalen-1-ilmetilen] izonikotinohidrazit (18)



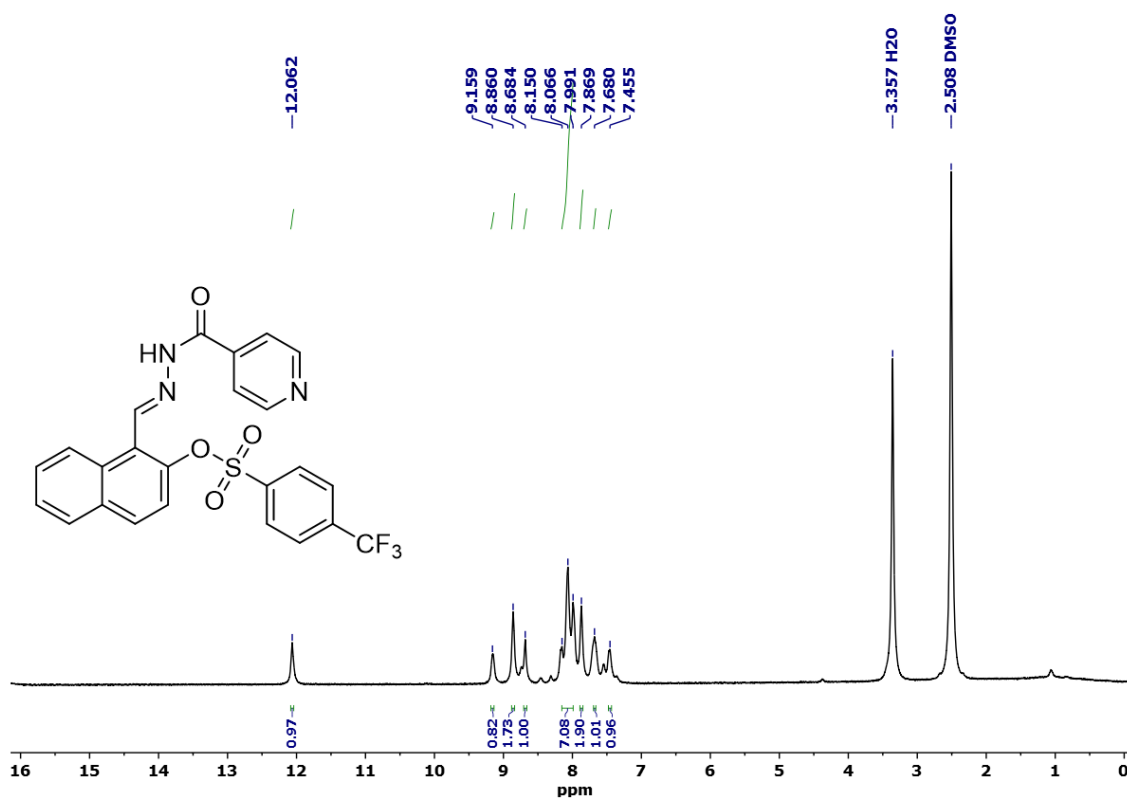
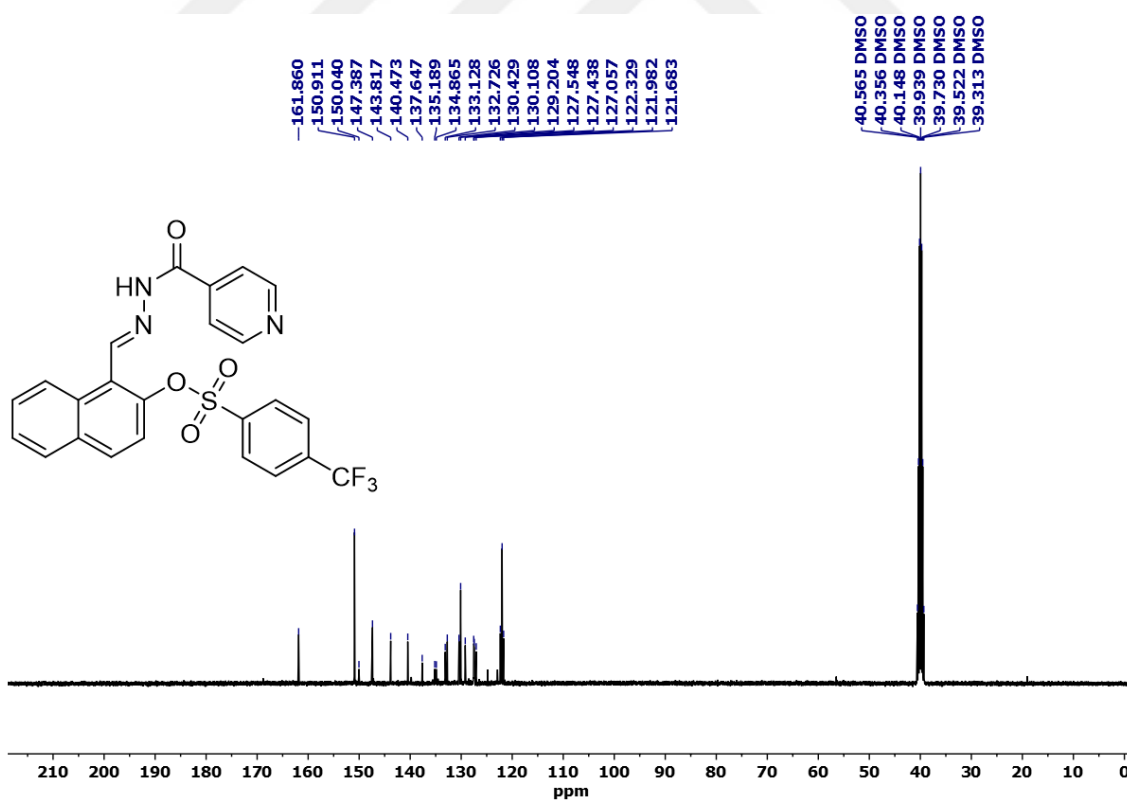
Şekil 4.72. Bileşik 18'in kimyasal yapısı

0.30 g (0.79 mmol) 1-formilnaftalen-2-il 4-(triflorometil)benzensülfonat (9), 3.2.2' de verilen yönteme göre 0.11 g (0.79 mmol) izoniyazid ile muamelesi sonucu *N'*-[2-{[4-(triflorometil)benzensülfonil]oksi}naftalen-1-ilmetilen]izonikotinohidrazit (18) elde edildi. Beyaz renkli, katı madde; verim %76. Elde edilen 18 nolu bileşik su, petrol eteri ve dietil eterde çözünmez. Metanol, etanol ve kloroformda kısmen çözünürken, DMSO'da ise tamamen çözünür. **E.n.:** 180-181 °C; **FT-IR/ATR:** $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ = 3288 (N-H),

3166, 3020 (C-H)_{aromatik}, 1648 (C=O), 1603 (C=N), 1379 (O=S=O)_{antisymmetric}, 1171 (O=S=O)_{symmetric} cm⁻¹ (Şekil 4.73); **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):** δ = 12.06 (s, 1H, -CONH), 9.16 (s, 1H, -CH=N), 8.86 (g.s, 2H, piridin-*H*), 8.68 (g.s, 1H, aromatik-*H*), 8.15 – 7.99 (m, 7H, aromatik-*H*), 7.87 (g.s, 2H, piridin-*H*), 7.68 (g.s, 1H, aromatik-*H*), 7.45 (g.s, 1H, aromatik-*H*) ppm (Şekil 4.74); **¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz):** δ = 161.86 (C=O), 147.39 (C=N), 150.91, 150.04, 143.82, 140.47, 137.65, 135.19, 134.87, 133.13, 132.73, 130.43, 130.11, 129.20, 127.55, 127.44, 127.06, 122.33, 121.98, 121.68 (aromatik-C, -CF₃ ve piridin-C) ppm (Şekil 4.75); **Elemental Analiz, C₂₄H₁₆F₃N₃O₄S için Hesaplanan (%):** C, 57.71; H, 3.23; N, 8.41; S, 6.42. **Bulunan (%):** C, 57.66; H, 3.25; N, 8.42; S, 6.46.

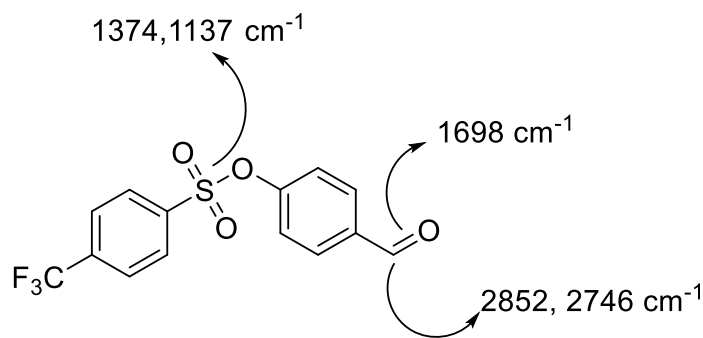


Şekil 4.73. Bileşik 18'in FT-IR Spektrumu

Şekil 4.74. Bileşik 18'in ¹H NMR SpektrumuŞekil 4.75. Bileşik 18'in ¹³C NMR Spektrumu

4.3. FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

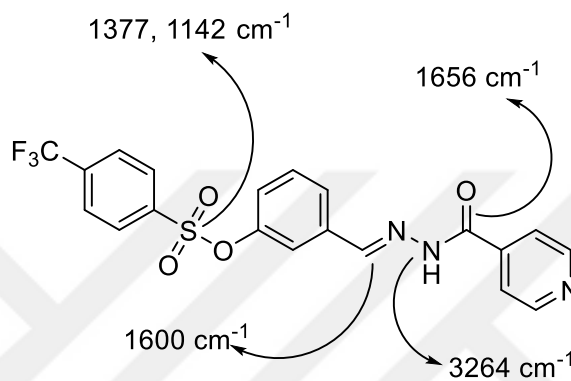
Sentezlenen tüm bileşiklerin (**1-18**), 400-4000 cm^{-1} aralığında ATR aparatına sahip FT-IR cihazı yardımıyla FT-IR spektrumları alınarak yapılarındaki fonksiyonel grupların gerilme titreşim bantları tespit edildi. Başlangıç maddesi olarak seçilen 4-(triflorometil)benzensülfonil klorürlerin fenolik aldehytler ile reaksiyonu sonucu elde edilen aril sülfonat esterlerin (**1-9**), FT-IR spektrumlarını incelediğimizde; yapısındaki aldehit (-CHO) fonksiyonel grubuna ait C=O grubunun gerilme titreşiminin varlığını temsil eden absorpsiyon piki 1668-1698 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşim bant sinyalleri ise sırasıyla 3018-3111 cm^{-1} ve 2884-3019 cm^{-1} aralığında gözlemlendi. Ayrıca, -CHO grubuna ait iki zayıf C-H gerilme titreşim bantları sırasıyla, 2817-2896 cm^{-1} ve 2733-2788 cm^{-1} aralıklarında belirlendi (Collado ve ark., 2006; Reddy ve ark., 2010). Ayrıca SO₂ grubunun (O=S=O) asimetrik ve simetrik gerilme titreşim bantları sırasıyla 1361-1381 cm^{-1} ve 1137-1178 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Yadav ve ark., 2006; Pillar ve ark., 2009). Bu titreşimlerin gözlenmesi yapılarının oluştuğunun bir göstergesidir. Ayrıca, örnek olarak seçilen bileşik **3**'e ait karakteristik FT-IR gerilme titreşim bantları **Şekil 4.76**'da gösterildi.



Şekil 4.76. Bileşik **3**'e ait karakteristik FT-IR gerilme bant değerleri

Çalışmamızın ana temel kısmını oluşturan hidrazon türevi bileşiklerin (**10-18**), FT-IR spektrumları incelediğimizde ise, bu bileşiklerin yapısından kaynaklanan, izoniyazid bileşiğinden gelen C=O grubu, N-H grubu ve azometin (-N=CH-) grubuna ait titreşim bantlarının FT-IR spektrumlarında gözlenmesidir. Hidrazon türevi bileşiklerde N-H gerilme titreşim bandı 3218-3448 cm^{-1} aralığında saptandı (Sıcak ve ark., 2019, Başaran ve ark., 2022). C=O gerilme titreşim bandı 1647-1676 cm^{-1} aralığında belirlenirken ve hidrazon yapısının oluştuğunu gösteren -C=N gerilme titreşim bantları

1578-1613 cm^{-1} aralığında tanımlandı (Sıcak ve ark., 2019; Tok ve ark., 2019). Ayrıca, yapıda sülfonat ester kısmı, sentezlenen tüm bileşiklerde SO_2 fonksiyonel grubunun varlığını temsil eden $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ asimetrik ve simetrik gerilme titreşim bantlarına ait, sırasıyla 1361-1386 cm^{-1} ve 1129-1171 cm^{-1} civarında oldukları tespit edildi (Selvi ve ark., 2020; Bozkurt ve ark., 2020; Başaran, 2021). Örnek olarak seçilen bileşik **11**'e ait karakteristik gerilme titreşim bantları **Şekil 4.77**'de açık kimyasal yapısı üzerinde gösterildi.



Şekil 4.77. Bileşik **11**'e ait karakteristik FT-IR gerilme bant değerleri

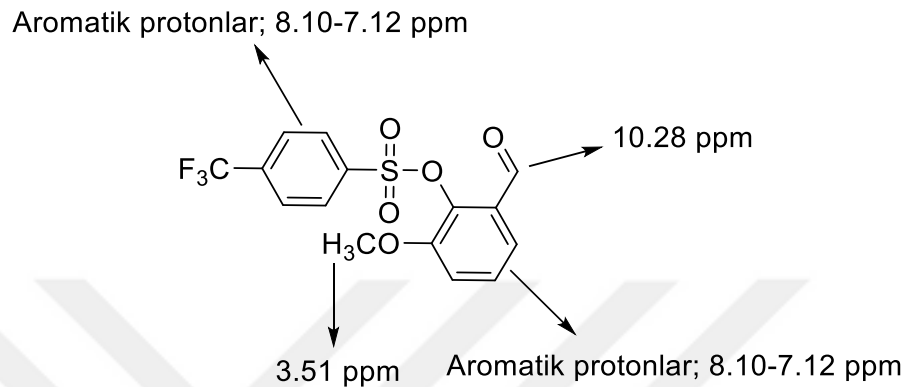
Tüm FT-IR spektrum verileri literatür veriler ile uyumlu olduğu ve değerlendirme sonuçlarının sentez şemasında önerilen yapıların oluştuğunu destekler niteliktedir.

4.4. ^1H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin ^1H NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip cihazla, çözücü olarak sülfonat ester bileşikler (**1-9**) için CDCl_3 ve hidrazon türevi bileşikler (**10-18**) için $\text{DMSO}-d_6$ kullanılarak kaydedilmiş ve elde edilen veriler 4.2 kısmında verilmiştir.

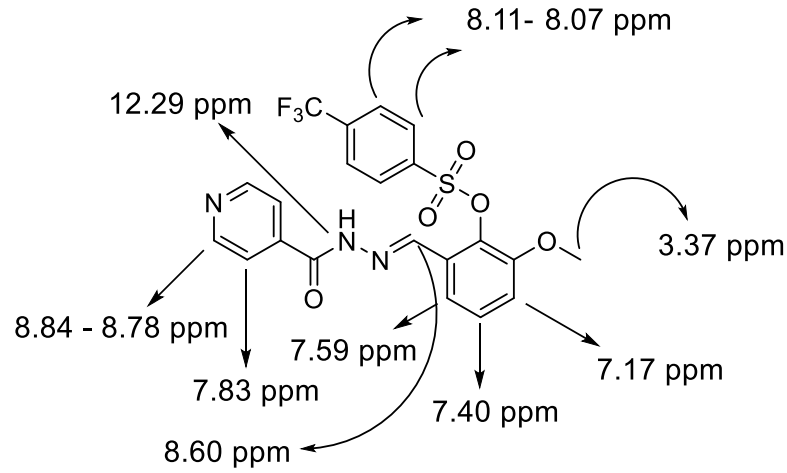
Sülfonat ester aldehitlerinin (**1-9**) ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, $-\text{CHO}$ grubunun protonu singlet olarak 9.69-10.49 ppm'de rezonans olduğu belirlenmiştir. (Collado ve ark., 2006; Yadav ve ark., 2006; Reddy ve ark., 2010). Aromatik halkalara ait protonların pikleri 6.28 ile 9.16 ppm arasında tespit edildi. **4**, **5**, **6** ve **7** nolu bileşiklerin yapısında bulunan metoksi grubunun protonları ($-\text{OCH}_3$) 3.51-3.87 ppm aralığında singlet olarak üç protonun rezonansa girdiği saptandı. Bileşik **8**'in yapısındaki dietilamino

kısmına ait $-N(CH_2CH_3)_2$ protonları quartet olarak 3.38 ppm’de ve $-N(CH_2CH_3)_2$ protonları ise triplet olarak 1.18 ppm’de rezonans olduğu belirlendi (Çakmak ve ark., 2021). Sülfonat ester aldehitlerinin (**1-9**) yapılarının bu sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu ve bu yapıların oluştuğunu desteklemektedir. **Şekil 4.78**’de sülfonat ester aldehit türevi bileşik **4**’ün kimyasal yapısı üzerinde kimyasal kayma değerleri verilmiştir.



Şekil 4.78. Bileşik **4**’ün protonlarının ^1H NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

Sentez çalışmasının ikinci basamağında izoniyazid bileşiğinin, sülfonat ester aldehitlerle muamelesi sonucu elde ettiğimiz hidrazonların (**10-18**) ^1H NMR spektrumlarına bakıldığında; izoniyazid bileşiğinden farklı olarak yapıda $-CH=N$ imin yapısının oluşması sonucu bu hidrazit bileşiğinin yaklaşık olarak literatüre göre (Backes ve ark., 2015) 4.69 ppm’de rezonans olan NH_2 protonları rezonans olan NH_2 protonları ve $-CHO$ protonlarına ait pikin kaybolması yapıların oluşması için önemli bir kanıttır. Tüm hidrazon bileşiklerinde $-CH=N$ protonlarına ait pikler singlet olarak 8.31-9.16 ppm’de rezonans olması hidrazon grubunun varlığını ve önerilen kimyasal yapının oluştuğunu kanıtlayıcı bir özelliktir (Küçükgülzel ve ark., 2002; Terzioğlu ve Gürsoy, 2003; Sıcak ve ark., 2020; Başaran ve ark., 2022). $-CONH$ protonu singlet olarak 11.85-12.29 ppm’de rezonans olduğu tespit edildi. Ayrıca, piridin halkasına ait protonlar 7.66-8.86 ppm aralığında rezonans olurken, aromatik halkalara ait protonlar ise 5.94-8.68 ppm aralığında rezonans olduğu belirlendi. Bu veriler literatürle uyumluluk göstermektedir. Hidrazon türevi bileşik **13**’ün kimyasal yapı üzerinde protonların kimyasal kayma değerleri **Şekil 4.79**’da gösterilmiştir.

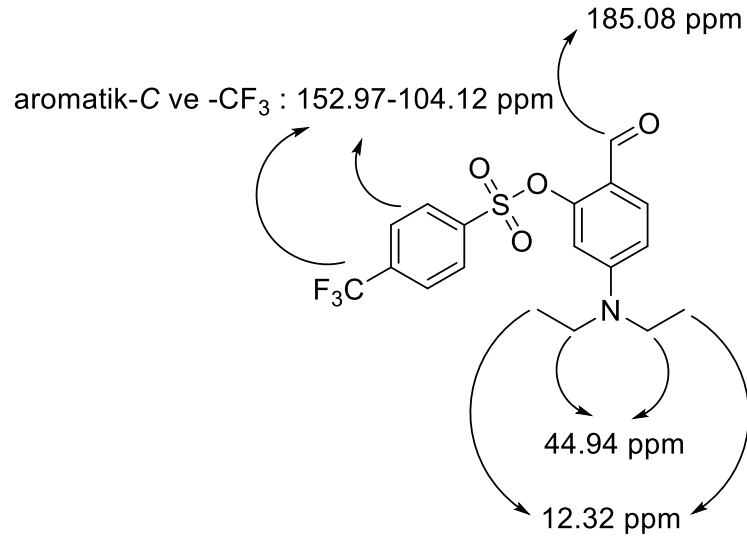


Şekil 4.79. Bileşik 13'ün protonlarının ^1H NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

4.5. ^{13}C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

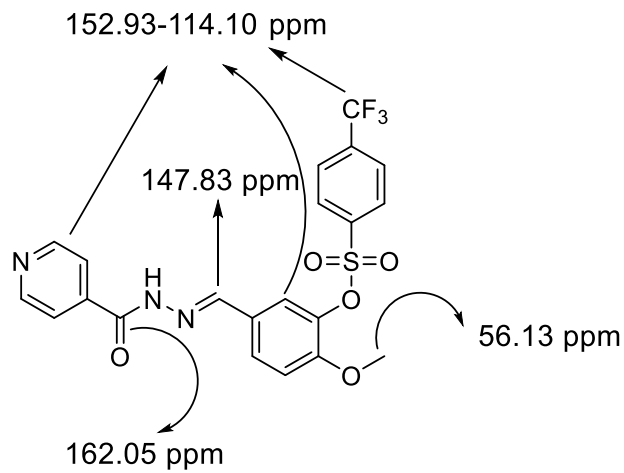
Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları 100 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak sülfonat ester bileşikleri (**1-9**) için CDCl_3 ve hidrazon türevi bileşikler (**10-18**) için $\text{DMSO}-d_6$ kullanılarak TMS'ye karşı alınarak kaydedilmiş ve elde edilen veriler 4.2 kısmında verilmiştir.

Sülfonat ester aldehytlerin ^{13}C NMR spektrumlarında, $-\text{CHO}$ grubunun karboniline ait ($\text{C}=\text{O}$) karbonu 185.08-190.71 ppm aralığında pik verdiği gözlemlendi (Piller ve ark., 2009). Aromatik halkaya ait karbonlar ise 104.12-165.17 ppm aralığında rezonans olduğu belirlendi. **4**, **5**, **6** ve **7** nolu bileşiklerin yapılarında bulunan $-\text{OCH}_3$ grubunun karbonu ise 55.67-56.95 ppm aralığında pik verdiği saptandı. Örnek olarak bileşik **8**'in kimyasal yapısı üzerinde bu bileşiğin karbonlarına ait kimyasal kayma değerleri Şekil 4.80'de gösterilmiştir.



Şekil 4.80. Bileşik 8'in karbonlarının ¹³C NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

Hidrazon bileşiklerine (**10-18**) ait ¹³C NMR spektrumları incelediğimizde ise, hidrazon yapısına ait C=O karbonun 161.49-162.24 ppm aralığında rezonans olduğu literatür verilerine göre bu değerlerin uygun olduğu tespit edildi (Oruç ve ark., 2004). C=N grubunun karbonu ise 143.14-149.80 ppm aralığında pik verdiği belirlendi. Piridin halkası, aromatik halkalar ve -CF₃ gruplarına ait karbonlar ise 104.10-161.78 ppm aralığında rezonans olduğu saptandı. Örnek olarak bileşik 15'in kimyasal yapısı üzerinde bu bileşiğin karbonlarına ait kimyasal kayma değerleri **Şekil 4.81**'de gösterilmiştir.



Şekil 4.81. Bileşik 15'in karbonlarının ¹³C NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu tez çalışması kapsamında biri bilinen (bileşik 1), diğerleri yeni sülfonat ester aldehitleri (2-9) ve ilaç etken maddesi olabilecek, yapısında azometin grubu içeren ve başta antitüberküloz aktivite olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahip olabilecek, literatürde mevcut olmayan bazı yeni hidrazon türevi bileşikler (10-18) başarılı bir şekilde sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin fiziksel özellikleri ve başta elemental analiz olmak üzere FT-IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile yapıların aydınlatılması sonucu karakterize edildi. Sentezlenen tüm hidrazonların ^1H NMR spektrumlarında 8.31-9.16 ppm aralığındaki singlet pikler ve ^{13}C NMR spektrumlarındaki 143-149 ppm aralığında görülen piklerin azometin grubunun ($-\text{CH}=\text{N}$) ait olduğu belirlendi. Bu grubun varlığı kimyasal yapıların oluştuğunu işaret etmektedir. Dokuz sülfonat ester aldehit türevi, dokuz hidrazon olmak üzere sentez sonucu elde edilen bileşiklerin tamamı katı halde ve hidrazonların renkleri beyaz olduğu belirlendi. Sülfonat ester aldehit türevlerinin erime noktaları 79-131 °C aralığında değişirken, hidrazonlar için erime noktaları 141-209 °C arasında olduğu belirlendi.

5.2. Öneriler

Bu çalışma kapsamında sentezlenerek literatüre kazandırılan hidrazon türevlerinin gelecekte metal kompleksleri ve literatürde yapılan araştırmaya göre hidrazonların birçok biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle, bu bileşiklerin başta antitüberküloz aktivite olmak üzere, antioksidan, antikanser, antiviral, antimalaryal ve enzim inhibisyonu gibi biyolojik aktivite gösterebileceğini ümit etmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Altaf, A. A., Shahzad, A., Gul, Z., Rasool, N., Badshah, A., Lal, B. and Khan, E., 2015, A review on the medicinal importance of pyridine derivatives, *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 1, 1-11.
- Backes, G. L., Jursic, B. S. and Neumann, D. M., 2015, Potent antimicrobial agents against azole-resistant fungi based on pyridinohydrazide and hydrazomethylpyridine structural motifs, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(13), 3397-3407.
- Başaran, E., 2021, Some Aryl Sulfonyl Ester-Based Heterocyclic Schiff Bases: Synthesis, Structure Elucidation and Antioxidant Activity, *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11, 2967-2978.
- Başaran, E., Haşimi, N., Çakmak, R. and Çınar, E., 2022, Synthesis, Structural Characterization, and Biological Evaluation of Some Hydrazone Compounds as Potential Antioxidant Agents, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 48, 143-152.
- Belskaya, N. P., Dehaen, W. and Bakulev, V. B., 2010. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and midine functions. *Arkivoc.* (İ), 275-332.
- Bernardino, A., Gomes, A., Charret, K., Freitas, A., Machado, G., Canto-Cavalheiro, M., Leon, L. and Amaral, V., 2006, Synthesis and leishmanicidal activities of 1-(4-Xphenyl)-N'-[(4-Y-phenyl)methylene]-1H-pyrazole-4-carbohydrazides, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 80-87.
- Bozkurt E, Sıcak Y, Oruç-Emre E. E., İyidoğan A. K. and Öztürk M., 2020, Design and bioevaluation of novel hydrazide-hydrazones derived from 4-acetyl-N-substituted benzenesulfonamide, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 46, 702-714.
- Çağlar Yavuz, S., Akkoç, S., Türkmenoğlu, B. and Sarıpınar, E., 2020, Synthesis of novel heterocyclic compounds containing pyrimidine nucleus using the Biginelli reaction: Antiproliferative activity and docking studies, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57, 2615-2627.
- Collado, D., Perez-Inestrosa, E., Suau, R. and Navarrete J. T. L., 2006, Regioselective hydroxylation of phenols by simultaneous photochemical generation of phenol cation-radical and hydroxyl radical, *Tetrahedron*, 62, 2927-2935.
- Day, A. C. and Whiting, M. C., 1988, Acetone Hydrazone, *Organic Syntheses*, 6, 10-12.
- Desai, N. C., Pandya, D. and Vaja, D., 2018, Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic compounds bearing benzimidazole and pyrazoline motifs, *Medicinal Chemistry Research*, 27, 52-60.
- Japp, F. R. and Klingemann, F., 1887, Ueber Benzolazo- und Benzolhydrazofettsäuren, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20, 2942-2944.

- Güner, Ö., 2012, Heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Kallitsakis, M. G., Tancini, P. D., Dixit, M., Mpourmpakis, G. and Lykakis, I. N., 2018, Mechanistic Studies on the Michael Addition of Amines and Hydrazines to Nitrostyrenes: Nitroalkane Elimination via a Retro-aza-Henry-Type Process, *Journal of Organic Chemistry*, 83, 1176-1184.
- Khamees, H. A., Mohammed, Y. H., Swamynayaka, A., Al-Ostoot, F. H., Sert, Y., Alghamdi, S. and Madegowda, M., 2019, Molecular structure, DFT, vibrational spectra with fluorescence effect, hirshfeld surface, docking simulation and antioxidant activity of thiazole derivative, *ChemistrySelect*, 4, 4544-4558.
- Khanum, S. A., Girish, V., Suparshwa, S. S. and Khanum, N. F., 2009, Benzophenone-N-ethyl piperidine ether analogues—Synthesis and efficacy as anti-inflammatory agent. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19, 1887-1891.
- Kishner, N., 1911, Wolff–Kishner reduction; Huang–Minlon modification, *Russian Journal of Physical Chemistry*, 43, 582-595
- Küçükgül, Ş. G., Oruç E. E., Rollas S., Şahin, F. and Özbek, A., 2002, Synthesis, characterization and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 197-206.
- Kumar, S., Singh, R. K., Patial, B., Goyal, S. and Bhardwaj, T. R., 2016, Recent advances in novel heterocyclic scaffolds for the treatment of drug-resistant malaria. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 173-186.
- Kumara, K., Al-Ostoot, F. H., Mohammed, Y. H. E., Khanum, S. A. and Lokanath, N. K., 2019, Synthesis, crystal structure and 3D energy frameworks of ethyl 2-[5-nitro-2-oxopyridine-1(2H)-yl] acetate: Hirshfeld surface analysis and DFT calculations. *Chemical Data Collections*, 20, 100195.
- Lefebvre, V., Cailly, T., Fabis, F. and Rault, S., 2010. Two-step synthesis of substituted 3- aminoindazoles from 2-bromobenzonitriles. *Journal of Organic Chemistry*, 75, 2730-2732.
- Malhotra, M., Monga, V., Sharma, S., Jain, J., Samad, A., Stables, J. and Deep, A., 2012. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of (E)-N'-(substituted-benzylidene)isonicotinohydrazide derivatives as potent anticonvulsant agents, *Medicinal Chemistry Research*, 21, 2145-2152.
- March, J., 1972, Advanced Organic Chemistry, A Wiley-Interscience Publication, New York.
- Mardianingrum, R., Endah, S. R. N., Suhardiana, E., Ruswanto, R. and Siswandono, S., 2021, Docking and molecular dynamic study of isoniazid derivatives as anti-tuberculosis drug candidate, *Chemical Data Collections*, 32, 100647.

- Mardianingrum, R., Ruswanto, R., Nurjanah, R., Nofianti, T. and Apriliani, A. Y., 2019, The biology activities of isonicotinohydrazide derivatives as an anti-tuberculosis candidate, *In Journal of Physics: Conference Series, The 1st International Conference on Computer, Science, Engineering and Technology 2019*, Tasikmalaya, Indonesia, 1-5.
- Martins, F., Santos, S., Ventura, C., Elvas-Leitão, R., Santos, L., Vitorino, S. and Viveiros, M., 2014, Design, synthesis and biological evaluation of novel isoniazid derivatives with potent antitubercular activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, 119-138.
- Melnyk, P., Leroux, V., Sergheraert, C. and Grellier, P., 2005, Design, synthesis and *in vitro* antimalarial activity of an acylhydrazone library, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 31-35.
- Mickevicius, V., Vaickelionien, R., Jonuskiene, I., Mikulskiene, G. and Kantminiene, K., 2009, Synthesis and properties of 1-(3-(fluoromethyl and trifluoromethyl)phenyl)- 5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid derivatives, *Monatshefte für Chemie*, 140, 1513-1522.
- Naveen Kumar, H.S., Parumasivam, T., Jumaat, F., Ibrahim, P., Asmawi, M. and Sadikun, A. 2014, Synthesis and evaluation of isonicotinoyl hydrazone derivatives as antimycobacterial and anticancer agents, *Medicinal Chemistry Research*, 23, 269-279.
- Oruç, E. E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvest, N. and Dimoglo, A. S., 2004, 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure-Antituberculosis Activity Relationship Investigation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 6760-6767.
- Overberger, C. G., Anselme, J. T. and Lonbardino J. G., 1966, Organic Compounds with Nitrogen-Nitrogen Double Bonds, Ronald Press Company, New York.
- Pallavi, H. M., Al-Ostoot, F. H., Vivek, H. K. and Khanum, S. A., 2022, Design, docking, synthesis, and characterization of novel N'(2-phenoxyacetyl) nicotinohydrazide and N'-(2-phenoxyacetyl) isonicotinohydrazide derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131404.
- Patel, N. B. and Patel, S.D., 2010. Synthesis and antimicrobial study of fluoroquinolone-based 4-thiazolidinones, *Medicinal Chemistry Research*, 19, 757- 770.
- Piller, F. M., Metzger, A., Schade, M. A., Haag, B. A., Gavryushin, A. and Knochel P., 2009, Preparation of polyfunctional arylmagnesium, arylzinc, and benzylic zinc reagents by using magnesium in the presence of LiCl, *Chemistry–A European Journal*, 15, 7192-7202.
- Rando, D., Sato, D. N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C. Q. F., Amaral, A. T., Ferreira, E. I. and Tavares, L. C., 2002, Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-nitro-thiophene-2-yl)methylene] hydrazide series, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 557-560.

- Reddy, C. R., Rao, N. N. and Srikanth B., 2010. Total synthesis of a diarylheptanoid, Rhoiptelol B, *European Journal of Organic Chemistry*, 345-351.
- Rhodes, S., Short, S., Sharma, S., Kaur, R., and Jha, M., 2019, One-pot mild and efficient synthesis of [1,3]thiazino[3,2-a]indol-4-ones and their anti-proliferative activity, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 17, 3914-3920.
- Rollas, S. and Küçükgüzel, Ş. G., 2007, Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12, 1910-1939.
- Selvi, G., Özdemir, F. A., Aykutoglu, G., Özdemir, N., Şerbetçi, Z., Cetinkaya, B. and Dayan, O., 2020, A neutral arene ruthenium (II) complex with a sulfonated N, O-chelating ligand: Synthesis, characterization, *in vitro* cytotoxicity and antibacterial activity, *Polyhedron*, 176,114300.
- Sıcak, Y, Oruç-Emre E. E., Öztürk, M., Taşkın-Tok, T. and Karaküçük-Iyidoğan, A., 2019. Novel fluorine-containing chiral hydrazide-hydrazones: Design, synthesis, structural elucidation, antioxidant and anticholinesterase activity, and *in silico* studies, *Chirality*, 31, 603-615.
- Sıcak, Y., 2011, *L*-Sistein etil esterinden türeyen yeni hidrazit-hidrazon türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Stamatiou, G., Foscolos, G. B., Fytas, G., Kolocouris, A., Kolocouris, N., Pannecouque, C. and De Clercq, E., 2003, Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11, 5485-5492.
- Su, X. and Aprahamian, I., 2014, Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors, *Chemical Society Reviews*, 43,1963-1981.
- Terzioğlu, N. and Gürsoy, A., 2003, Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 781-786.
- Tok. F., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y. and Kaplancıklı, Z. A., 2019, Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors, *Bioorganic Chemistry*, 84, 41-50.
- Uppal, G., Bala, S., Kamboj, S. and Saini, M., 2011. Therapeutic review exploring antimicrobial potential of hydrazones as promising lead, *Der Pharma Chemica*, 3, 250-268.
- Wagaw, S., Yang, B. H. and Buchwald, S. L., 1998, A palladium-catalyzed strategy for the preparation of indoles: A novel entry into the Fischer indole synthesis, *Journal of the American Chemical Society*, 120, 6621–6622.
- Wolff, L., 1912, Chemischen Institut der Universität Jena: Methode zum Ersatz des Sauerstoffatoms der Ketone und Aldehyde durch Wasserstoff. [Erste Abhandlung.], *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 394, 86-108.

- Yadav, J. S., Pandurangam, T., Reddy, V. B., Reddy, B. S., 2010, Total Synthesis of Rhoiptelol B, *Synthesis*, 2010, 4300-4306.
- Yang, F., Zhang, B., Wicnienski, NA., Pfefferkorn, JA., Greene, ML., Chen, K., Nugent, RA., Reding, MT., Kelly, RC., Mitchell, MA., Funk, LA., Heier, RF., Anderson, RM., 2005. Inhibitors of HCV NS5B polymerase. *United States Patent Application*. Patenet No: 2005/0154056
- Zimin, D. P., Dar'In, D. V., Rassadin, V. A. and Kukushkin, V. Y., 2018, Gold-Catalyzed Hydrohydrazidation of Terminal Alkynes [Rapid-communication], *Organic Letters*, 20, 4880-4884.

