



**İZONİKOTİNİK ASİTTEN TÜRETİLEN YENİ
HİDRAZİT-HİDRAZONLARIN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Özlem ASLANHAN

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Doç. Dr. Engin ŞAHİN
2022**

(Her Hakkı Saklıdır)

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

**İZONİKOTİNİK ASİTTEN TÜRETİLEN YENİ HİDRAZİT-HİDRAZONLARIN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Synthesis and Evaluation of Biological Activity of Novel Hydrazide-Hydrazones Derived from
Isonicotinic Acid)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem ASLANHAN

Danışman: Doç. Dr. Engin ŞAHİN

Bayburt
Haziran, 2022

ETİK VE BİLDİRİM SAYFASI

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “İzonikotinik Asitten Türetilen Yeni Hidrazit-Hidrazonların Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanın tarafımdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını ve yararlandığım eserleri kaynakçada gösterdiğimi beyan ederim.

16/06/2022

Özlem ASLANHAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimine başladığım ilk günden itibaren bana yön gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım danışmanım Sayın Doç. Dr. Engin ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım aşamasında vermiş olduğu desteklerinden dolayı Doç. Dr. Zehra CAN ve Dr. Öğr. Üyesi Erbay KALAY hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince büyük bir sabır, emek ve özveri ile yardımcı olan ve çalışmamda büyük emeği olan ekip arkadaşım Yüksek Lisans öğrencisi Sayın Emrah BAYRAMOĞLU' na teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmaların yürütülmesi sürecinde, bana laboratuvar imkânlarını sunan ve analizlerin büyük bir bölümünü gerçekleştirerek çalışmama önemli katkılar sağlayan tüm laboratuvar personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi bu yüksek lisans eğitimimde yanımda olan aileme canı gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Özlem ASLANHAN
Bayburt, 2022

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZONİKOTİNİK ASİTTEN TÜRETİLEN YENİ HİDRAZİT-HİDRAZONLARIN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem ASLANHAN

Haziran 2022, 53 sayfa

Hâlihazırda kullanılan antibiyotikler ve kemoterapötik ajanlar, artan bakteri direnci nedeniyle önümüzdeki yıllarda bulaşıcı hastalıkları başarılı bir şekilde tedavi etmek için yeterli olmayabilir. Bundan dolayı, önemli antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip yeni bileşiklerin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Hidrazid-hidrazon türevleri birçok biyoaktif molekülde bulunur ve antibakteriyel, antitüberküler, antifungal, antikanser, antienflamatuar, antikonvülsan, antiviral ve antiprotozoal etki gibi çok çeşitli biyolojik aktivite gösterirler. Bu bileşikler, geçmişten günümüze yeni ilaç geliştirme çalışmalarında incelenmektedir. Ülkemizin ilaç sektöründeki net ithalatçı konumu düşünüldüğünde okzadiazoller gibi ilaç olarak geliştirebilecek aktif maddelerin sentezlenmesinin ve incelenmesinin küresel pazardaki rekabet gücümüzü artırmak adına önemli olduğu düşünülmektedir. Bu tez kapsamında 12 tane sülfonat grubu içeren yeni hidrazid-hidrazon türevi sentezlendi ve karakterize edildi. Sentezlenen bu 12 yeni bileşiklerin FRAP ve DPPH yöntemine göre antioksidan aktiviteleri değerlendirildi. (E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metoksibenzensülfonat (3) bileşiği her iki yöntemle göre en iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğu görüldü. Elde edilen yeni bileşiklerin yapısında bulunan çeşitli grupların antioksidan aktivite üzerine etkili oldukları bulundu. Özellikle elektron verici grupların antioksidan aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre sentezlenen bu 12 yeni türev ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılabilecek potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan aktivite, hidrazid-hidrazon, biyolojik aktivite, izonikotinik asit, heterosiklik bileşik.

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF NOVEL HYDRAZIDE-HYDRAZONES DERIVED FROM ISONICOTINIC ACID

Özlem ASLANHAN

June 2022, 53 Pages

Due to rising bacterial resistance, existing antibiotics and chemotherapeutic medicines may not be enough to properly treat infectious illnesses in the coming years. As a result, novel chemicals with high antibacterial and antifungal action are required. Many bioactive compounds include hydrazide-hydrazone derivatives, which have a wide range of biological activities including antibacterial, antitubercular, antifungal, anticancer, anti-inflammatory, anticonvulsant, antiviral, and antiprotozoal properties. These compounds are being studied in new drug development studies from past to present. Given our country's net importer status in the pharmaceutical industry, it is felt that manufacturing and testing active compounds such as oxadiazoles that might evolve into medications is necessary to improve our worldwide competitiveness. In this thesis, a new hydrazide-hydrazone derivative containing 12 sulfonate groups was synthesized and characterized. Antioxidant activities of these 12 newly synthesized molecules were evaluated according to the FRAP and DPPH method. (*E*)-2-((2-isonicotinoylhydrazone)methyl)phenyl 4-methoxybenzenesulfonate (**3**) compound was found to have the best antioxidant activity according to both methods. It was found that various groups in the structure of the new compounds obtained were effective on antioxidant activity. It was determined that especially electron donating groups increased antioxidant activity. These 12 novel compounds, which were synthesized based on these findings, are regarded to have the potential to be utilized in medication development research.

Keywords: Antioxidant activity, hydrazide-hydrazone, biological activity, izonicotinic acid, heterocyclic compound.

İÇİNDEKİLER

ETİK VE BİLDİRİM SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
BİRİNCİ BÖLÜM.....	1
Giriş	1
Araştırmanın Konusu ve Problemi.....	1
Araştırmanın Amacı	2
Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi	3
İKİNCİ BÖLÜM	4
Kuramsal Çerçeve ve Alan Yazın Derleme	4
Kuramsal Çerçeve	4
Heterosiklik Bileşikler.....	4
İzonikotonik Asit.....	4
İzonikotonik Hidrazit.....	5
Hidrazid Hidrazonlar.....	5
Alan Yazın Derleme.....	6
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM.....	13
Materyal ve Yöntem.....	13
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	16
Bulgular	16
Aldehitlerin Sentezi	17
İzonikotinhidrazid'in Sentezi	17
Açıl Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi için Genel Prosedürü.....	18
BEŞİNCİ BÖLÜM	26
Sonuç, Tartışma ve Öneriler.....	26

Sonuç	26
Tartışma.....	27
Öneriler.....	30
KAYNAKÇA	31
Ekler	35
Ek-1. NMR Spektrumları	35
Ek-2. IR Spektrumları	47
Özgeçmiş	53



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. <i>Hidrazit-hidrazon (1-12) Bileşiklerinin DPPH ve FRAP Yöntemleri ile Belirlenen Antioksidan Kapasiteleri</i>	30
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sentezlenmesi hedeflenen izonikotinik hidrazit-hidrazonlar 1-12'nin yapısı.....	2
Şekil 2. Bazı heterosiklik bileşikler.....	4
Şekil 3. İzonikotinik asitin yapısı.....	4
Şekil 4. İzonikotinik hidrazitin yapısı.....	5
Şekil 5. Hidrazonların genel yapısı.....	5
Şekil 6. Hidrazid-Hidrazon fonksiyonel grubu içeren bazı nitrofurazon, furazolidon nitrofurantoin ve ilaçların kimyasal yapıları.....	7
Şekil 7. <i>Salmonella Typhimurium</i> 'a karşı aktivite gösteren benzimidazol bileşiklerinin yapıları....	8
Şekil 8. <i>S. Aureus</i> 'a karşı önemli aktiviteye sahip izonikotinoil hidrazid bileşiklerinin yapısı.....	8
Şekil 9. Hidrazid-Hidrazon yapısı içeren indol bileşiklerinin yapısı.....	9
Şekil 10. 1,2-Dihidropirimidin ve hidrazid-hidrazon yapısını içeren bileşikler.....	9
Şekil 11. 4-(4-Klorofenil) Sikloheksankarboksilik asidin hidrazit-hidrazon içeren türevleri.....	9
Şekil 12. Nikotinik asitten türetilen hidrazid-hidrazonların yapısı.....	10
Şekil 13. 2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-Yl) Asetik asit türevlerinden üretilen hidrazit-hidrazon bileşiklerinin yapısı.....	10
Şekil 14. Antitüberkuloz aktivite gösteren bazı hidrazit-hidrozon türevleri.....	11
Şekil 15. Bazı 5-Nitro-2-Furoik asit hidrazon türevleri.....	12
Şekil 16. 4-Klorofenil sülfonil asitten türetilen hidrazit-hidrazon türevleri.....	12
Şekil 17. İzonikotinik hidrazitten elde edilen hidrazid-hidrazon bileşiği.....	13
Şekil 18. Metil izonikotinat'izonikotinik hidrazid'in sentezi.....	14
Şekil 19. Sülfonat grubu içeren benzaldehit türevlerinin sentezi.....	14
Şekil 20. Salisil aldehitten türetilen sülfonat türevleri ile izonikotinik hidrazid'in kondenzasyon reaksiyonu.....	15
Şekil 21. 4-Hidroksi benzaldehitten türetilen sülfonat türevleri ile izonikotinik hidrazid'in kondenzasyon reaksiyonu.....	16
Şekil 22. Aldehitler'in sentez tepkimesi.....	18
Şekil 23. İzonikotinik hidrazid'in sentezi tepkimesi.....	18
Şekil 24. Açıl hidrazon bileşiklerinin sentez tepkimesi.....	19
Şekil 25. Açıl hidrazon türevlerinin genel yapısı.....	29
Şekil 26. Demir (III)'ün indirgenme reaksiyonu.....	31
Şekil 27. 2,2- difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH•) radikalinin yapısı.....	32

KISALTMALAR DİZİNİ

RT	: Oda Sıcaklığı
µl	: Mikrolitre
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DPPH	: 2,2-difenil-2-pikhidrozil
FRAP	: Demir (III) İndirgeme Antioksidan Tayini Yöntemi
µM	: Mikromolar
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
s	: Singlet
bs	: Broat (geniş) Singlet
d	: Dublet
dd	: Dubletin Dubleti
ddd	: Dubletin Dubletinin Dubleti
dt	: Dubletin Triplet
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi

BİRİNCİ BÖLÜM

Giriş

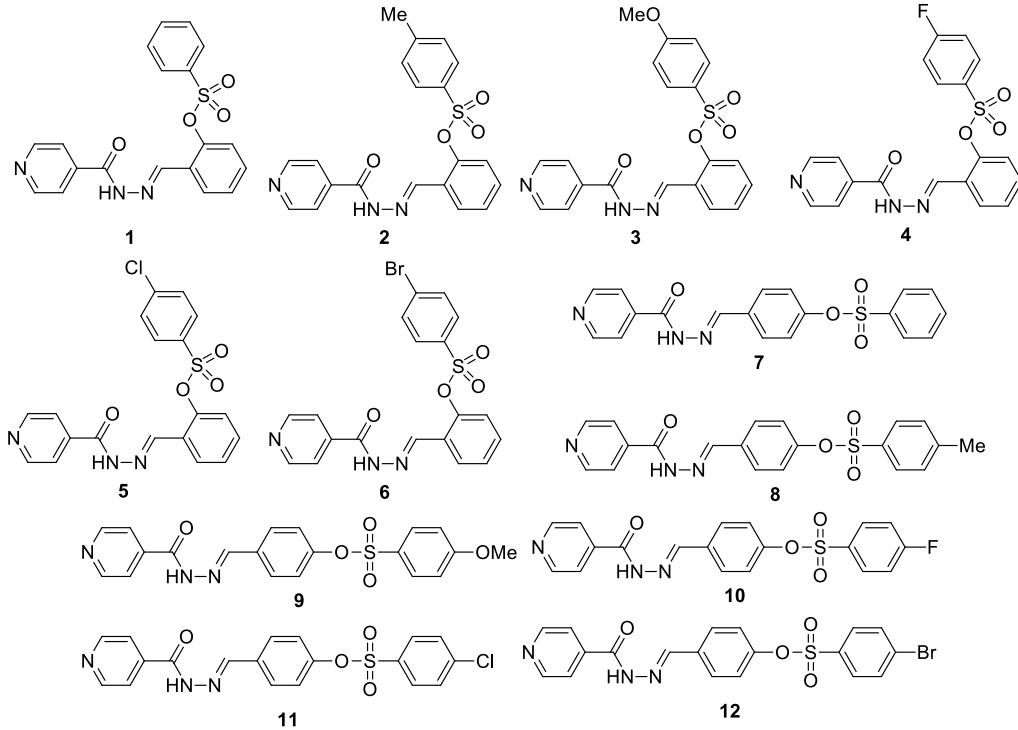
Araştırmanın Konusu ve Problemi

Kimya alanında çalışmak için en iyi neden, onun merkezi bilim olmasıdır. Bunun anlamı, kimyasal çalışmalar biyoloji, fizik, jeoloji, astronomi, tıp, mühendislik, matematik ve diğer disiplinlerin temelinde olması ve onlarla ortak çalışmasıdır. Hiç bilim eğitimi almamış olsanız bile, temel bir kimya anlayışına sahip olmak günlük yaşamda yardımcı olur. Dokunabileceğiniz, tadabileceğiniz veya koklayabileceğiniz her şey bir kimyasaldır. Bu nedenle, çevrenizdeki dünyayı anlamak için kimya oldukça önemlidir. Örneğin, kimyayı anlamak, gıda etiketlerini deşifre etmeye yardımcı olur. Vitaminleri, mineralleri, yağları, karbonhidratları ve proteinleri anlamak kimyayı anlamakla aynıdır. Mahsuller ister gıda için isterse etanol gibi başka ürünlerin kaynağı olarak yetiştirilsin, başarıları kimyaya bağlıdır. Buna toprak pH'sı, gübreler ve hatta olgunluğu gösteren nitelikler de dâhildir. Pestisitler, herbisitler, fungusitler ve algisitlerin tümü kimyasaldır. Bunları doğru kullanmayı bilmek ve oluşturdukları riskleri anlamak bir kimya meselesidir. Sabunlar, deterjanlar ve çamaşır suyu hepsi kimyasaldır. En iyi ürünü seçmek ve hangilerinin karıştırılmaması gerektiğini bilmek bir kimya meselesidir. Kimyasal sentez, tekstil kimyası, doğal liflerin (örneğin pamuk, keten, ipek, yün) ve sentetiklerin (örneğin naylon, suni ipek, polyester) üretimini ve işlenmesini içerir. Genetiğiniz, bir kimyasal olan DNA'ya bağlıdır. Sağlığınız vücuttaki biyokimyasal reaksiyonlara bağlıdır. Tıbbi testler, sağlığı değerlendirmek için kimyasalları ve kimyasal karışımları kullanır. İlaçlar ve takviyeler kimyasaldır. Kimyayı anlamak ayrıca ilaç etkileşimlerini ve yan etkileri tahmin etmeye yardımcı olur. Kimya, tıp alanında önemli bir rol oynar. Bir hastalığın tedavisi veya önlenmesi için kullanılan ilaçların çoğu kimyasal bileşiklerden yapılır. İlaç maddelerinin yanı sıra kimya, sterilizasyon, sağlık koruma, teşhis, hastalık seyri gibi tıbbi sistemlerde de önemlidir. Tıpta sağlık hizmetlerine büyük katkılar kimya tarafından yapılmıştır. Yeni ilaçların geliştirilmesi, kimyasal analiz ve ilaç olabilecek yeni bileşiklerin sentezi kimya endüstrisi tarafından yapılmaktadır. Kimya özellikle sentetik organik kimya direkt olarak ilaçların sentezlenmesi veya ilaç öncüsü olabilecek ara ürünlerin

sentezlenmesinde oldukça büyük yer tutmaktadır. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi de oldukça önemlidir. Kimya endüstrisinde ilaç, ilaç öncüsü madde ve özellikle de biyolojik aktiviteye sahip yeni bileşiklerin sentezlenmesiyle alakalı araştırma geliştirme çalışmaları sürekli artmaktadır.

Araştırmanın Amacı

Hidrazonlar, hem kimyasal hem de biyolojik bağlamlarda yaygın olan özel bir organik bileşik sınıfıdır. Azot ve karbon parçaları taşıyan bu heterosiklik bileşikler, biyolojik aktiviteler için önemli olan bir dizi bileşiğin çekirdek yapısını oluşturmaktadır. Hidrazid-hidrazon türevleri birçok biyoaktif molekülde bulunur ve antibakteriyel, antimikrobakteriyel, antitüberküler, antifungal, antikanser, antienflamatuvar, antikonvülsan, antiviral ve antiprotozoal etki gibi çok farklı biyokimyasal aktiviteler göstermektedir. Bu nedenle, literatürde çeşitli hidrazit-hidrazonların sentezi gerçekleştirilmiş ve biyolojik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bu sınıf bileşiklerin biyolojik özellikleri arasında, literatürde en sık karşılaşılan antimikrobiyal aktivitedir. Bu tezde kapsamında 12 tane yeni sülfonat grubu içeren hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Sentezlenmesi hedeflenen izonikotinik hidrazit-hidrazonlar **1-12**'nin yapısı.

Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi

Hâlihazırda kullanılan antibiyotikler ve kemoterapötik ajanlar, artan bakteri direnci nedeniyle önümüzdeki yıllarda bulaşıcı hastalıkların teşhisi ve tedavisinde yeterli olmayacağı öngörülmektedir. Bundan dolayı, önemli antibakteriyel ve antifungal etki gösteren yeni bileşiklerin üretilmesi ve biyolojik aktivitelerinin araştırılmasına olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar incelendiğinde hidrazid-hidrazon türevlerinin özellikle antimikrobiyal aktivite açısından çok umut verici biyoaktif moleküller olarak görülmektedir. Hidrazid-hidrazonlar, antifungal, antitüberküler, antiviral, analjezik, antikonvülsan, larvisidal aktiviteler ve antibakteriyel olmaları nedeniyle büyük ilgi görmektedir.

Hidrazid-hidrazonlar ayrıca asetil-kolinesteraz (AChE), butirilkolinesteraz (BChE) ve poli(ADP-riboz) glikohidrolazın güçlü inhibitörleridir. Bunun yanı sıra, yapılarındaki azometin bağı nedeniyle, hidrazid-hidrazonlar yeni bileşiklerin geliştirilmesi için organik ara ürünler olarak önemli bir yere sahiptir. Bütün bu nedenlerden ötürü bu tez çalışmasında 12 tane yeni izonikotinik asitten türetilen hidrazid-hidrazonlar sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir.

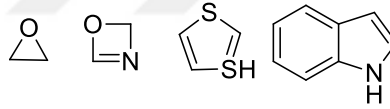
İKİNCİ BÖLÜM

Kuramsal Çerçeve ve Alan Yazın Derleme

Kuramsal Çerçeve

Heterosiklik bileşikler.

Organik bileşiğin halkasındaki atomların tümü karbon atomu ise bu bileşiklere karbosiklik veya homosiklik bileşikler denir. Halkayı meydana getiren atomlardan en az bir tanesi karbon atomundan farklı atomdan oluşturuyorsa, bu bileşikler heterosiklik bileşik olarak adlandırılır. Azot, oksijen, kükürt en yaygın heteroatomlardır. Bununla birlikte; silisyum, arsenik, selen, fosfor ve tellür diğer taraftan kısmen bor, heteroatomları içeren heterosiklik halkalar bilinmektedir. Heterosiklik bileşiklerin bazı örnekleri şekil 2’de gösterilmiştir (Avaji, Kumal, Patil, Nagaraju, & Shivananda, 2009; Bagihalli, Anaji, Ptilk, & Badami, 2008).

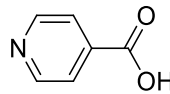


Şekil 2. Bazı heterosiklik bileşikler.

Heterosiklik bileşiklerde asitlik, baziklik, nükleofilik veya elektrofilik saldırıya duyarlılık ve polaritedeki farklılık gibi özellikler, moleküler çerçeveler boyunca elektronik dağılımdaki varyasyonun doğrudan sonuçlarıdır (Bagihalli vd., 2008).

İzonikotinik asit.

4-karboksipiridin veya gama-pikolinik asit olarak da bilinen izonikotinik asit, piridinkarboksilik asitler de denilen organik bileşikler sınıfındadır. Piridin karboksilik asitler, piridin halkasına bir tane karboksil grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir (Şekil 3).

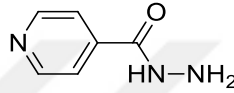


Şekil 3. İzonikotinik asitin yapısı.

İzonikotินิก asit, bir piridin halkası üzerinde bir karboksil grubuna sahip organik bir bileşiktir. İzonikotินิก asit için karboksil grubu, nikotินิก asit için 3 konumu yerine 4 konumundadır. Nikotินิก asidin bir izomeridir ve izonikotินิก asit, izoniazidin bir metabolitidir (Motoshima vd., 2007).

İzonikotินิก hidrazit.

İzoniazid, izonikotินิก asidin hidrazitidir. İzonikotินิก asitin hidrazinle muamelesi sonucunda sentezlenebilmektedir (Şekil 4).

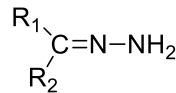


Şekil 4. İzonikotินิก hidrazitin yapısı.

Bu bileşik oldukça önemli bir biyomoleküldür. Tüberküloz ve HIV mikroorganizmalarının tedavisinde kullanılır. Mikobakteriyel hücre duvarın büyük bir kısmı mikolik asitten meydana gelir. Terapötik değeri, bu asitin sentezini bloke eder (Ellard, & Gammon, 1976; Seehra, Timmins, & Deretic, 2006).

Hidrazid-hidrazonlar.

Hidrazonlar, $R_1R_2C=NNH_2$ yapısına sahip bir organik bileşik sınıfıdır. Keton ve aldehitteki oksijenin NNH_2 grubu ile yer değiştirmesi sonucunda oluşan yeni bileşik sınıfıdır (Şekil 5) (Jadon, & Kumawat, 2011).



Şekil 5. Hidrazonların genel yapısı.

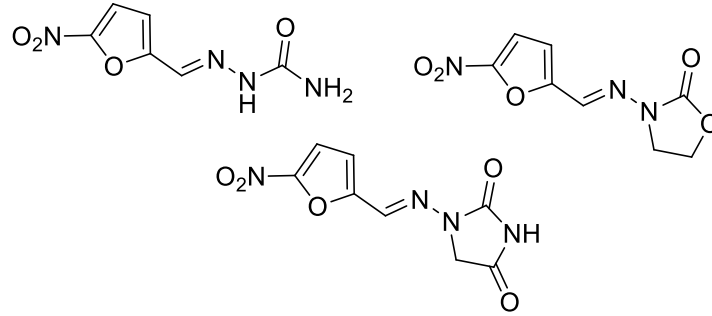
Genellikle hidrazinin ketonlar veya aldehitler ile reaksiyonu sonucunda oluşurlar. Hidrazonlar, metal kompleksleri, organokataliz ve ayrıca heterosiklik bileşiklerin sentezleri için olası ligandlar olarak ilaç tasarımı için önemli bileşiklerdir. Hidrazonlar ve hidrazon türevleri, organik kimyada çok öneme sahip bileşik sınıfıdır (Küçüküz, Mazi, Sahin, Öztürk, & Stables, 2003). Hidrazid-hidrazon türevleri birçok biyoaktif molekülde bulunur ve antibakteriyel, antitüberküler, antifungal, antikanser, antienflamatuar, antikonvülsan, antiviral ve antiprotozoal etki gibi birçok biyokimyasal aktiviteler gösterirler (Popiołek, 2017). Hidrazid-hidrazonlar, farklı

farmasötik uygulamalarından sorumlu karbonil grubuyla bağlantılı azometin grubu ($-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$) bulundurmalarından dolayı tıbbi kimyagerlerin dikkatini çeken ve farklı farmasötik uygulamalarından sorumlu olan organik bileşikler sınıfını oluştururlar. 1,3,4-oksadiazolinler (Doğan vd., 1998), azetidin-2-on (Kalsi, Shrimali, Bhalla, & Barthwal, 2006), kumarinler gibi farklı heterosiklik yapı iskelelerinin sentezi mümkündür (Rollas, Küçükgül, 2007). Hidrazit-hidrazon türevlerini sentezlemenin ana yolu, karboksilik veya heterokarboksilik asitlerin uygun hidrazitlerinin farklı aldehitler veya ketonlar ile etil alkol, metil alkol veya bütil alkol gibi çeşitli organik çözücülerde ısıtılması sonucu elde edilirler (Bala, Uppal, Kajal, Kamboj, & Sharma, 2013), (Popiołek, Biernasiuk, & Malm, 2015; Popiołek vd., 2016). Hidrazonlar, birbirine bağlı iki azot atomu ve terminal azot atomunun yalnız bir elektron çifti ile konjuge edilmiş bir C-N çift bağı içerir. IR spektrumlarında, üç karakteristik bant gözlenir. 1550 cm^{-1} civarındaki pikler, C=N grubunun varlığına karşılık gelir. Karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) 1650 cm^{-1} civarında karakteristik bir bant verirken, NH grubu 3050 cm^{-1} civarında bir alanda bulunabilir. Hidrazit-hidrazonların ^1H -NMR spektrumlarında, sırasıyla =CH ve NH gruplarına karşılık gelen δ 8-9 ppm aralığında karakteristik bir tekli sinyal ve δ 10-13 ppm civarında ikinci tekli sinyal gözlemleyebiliriz. ^{13}C -NMR spektrumunda, =CH grubu için sinyal genellikle δ 145–160 ppm civarında görünürken, δ 160–170 ppm aralığında karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) için sinyal görülür. Hidrazon türevlerinin sentezi, yeni ilaçların geliştirilmesi için oldukça faydalı yöntemler sunacaktır ve mevcut literatüre değerli bir katkı sağlayacaktır. Farklı başlangıç malzemelerinden farklı hidrazon türlerini sentezlemek için farklı yöntemler kullanılmıştır.

Alan Yazın Derlemesi

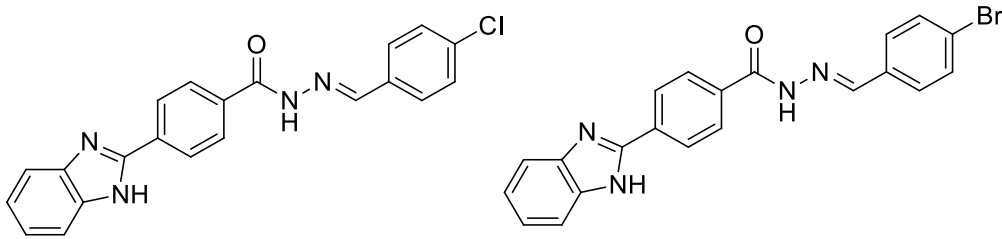
Son yıllarda, birçok farklı karbonil bileşiğinden bir dizi fonksiyonel gruba sahip biyolojik olarak önemli birçok hidrazit-hidrazon türevi sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin antikanser (Kumar, Kumar, Ghosh, & Shah, 2012; Yadagiri vd., 2014; Machakanur vd., 2012; Nasr, Bondock, & Youns, 2014), antiinflamatuvar (Vasantha vd., 2015), antikonvülsan (Çakır, Dağ, Yıldırım, Erol, & Şahin, 2001), antiviral (Şenkardeş vd., 2016) ve antiprotozoal (Siddiqui vd., 2014) aktivitelere sahip oldukları literatürde rapor edilmiştir. Bu sınıf bileşiklerin biyokimyasal aktivitelerinin başında antimikrobiyal aktivite gelmektedir. Ek olarak, nitrofurazon (McCalla, Reuvers, & Kaiser, 1970), furazolidon (Chatterjee, Ghosh, 1979; Ali, 1983) ve nitrofurantoin (McOsker, & Fitzpatrick, 1994; Munoz-Davila, 2014) gibi sıkça kullanılan kemoterapötik ajanların, karbonil grubu ve nitrojen

atomunun 1,3-oksazolidin-2-on veya imidazolidine-2,4-dion halkası dahil edildiği tipik hidrazid-hidrazon parçası veya hidrazidehidrazon parçası içerdiği bilinmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Hidrazid-hidrazon fonksiyonel grubu içeren bazı nitrofurazon, furazolidon ve nitrofurantoin ilaçların kimyasal yapıları.

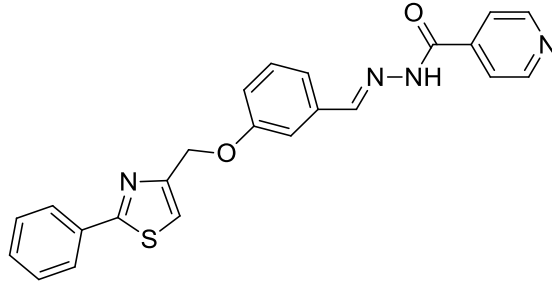
Etkili ve toksik olmayan kemoterapötik ajanların araştırılması, çoklu dirençli bakteri suşlarının artması nedeniyle hala çok önemli bir konudur (Moellering, 2011). Bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisi oldukça zordur. Özellikle bağışıklığı zayıf kişilerde bu tedavi daha da zor olmaktadır (Coates, Hu, Bax, & Page, 2002). Halihazırda kullanılan bazı antibakteriyel ajanların hidrazid-hidrazon parçası içerdiği bilinmektedir (McCalla vd., 1970; Chatterjee vd., 1979; Munoz-Davila, 2014). Bu sebeple, hidrazid-hidrazon türevlerinden yeni antibakteriyel ajanlar üretmek önemli yer tutmaktadır. Hidrazon parçası taşıyan yeni sentezlenen benzimidazol türevlerinin *in vitro* tarama sonuçları, bazı bileşiklerin önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir (Özkay, Tunah, Karaca, & Işıkdag, 2010). Sentezlenen hidrazid-hidrazon türevlerden bazıları, *Salmonella typhimurium*'un büyümesi üzerinde çeşitli etkilere sahip oldukları rapor edilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. *Salmonella typhimurium*'a karşı aktivite gösteren benzimidazol bileşiklerinin yapıları.

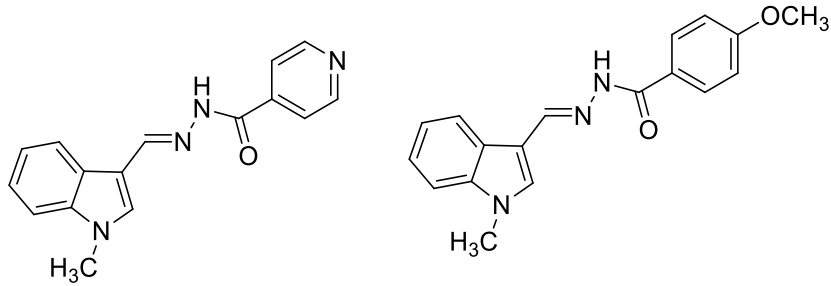
Örneğin; *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi diğer gram-negatif bakteri suşlarına karşı etkinliklerinin oldukça iyi olduğu

gösterilmiştir. Literatürde yapılan başka bir çalışmada ise izonikotinoil hidrazit bileşiğinin güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 8).



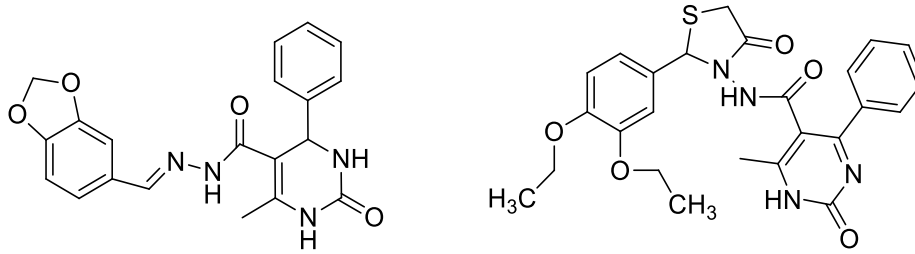
Şekil 8. *S. aureus*'a karşı önemli aktiviteye sahip izonikotinoil hidrazit bileşiklerinin yapısı.

Sentezlenen bu bileşiğin, diğer Gram-pozitif (*Bacillus cereus*) ve Gram-negatif bakterilere (*E. coli*, *Salmonella thyphimurium*, *Proteus mirabilis* ve *Salmonella enterica*) karşı aktivitesi, kontrol olarak kullanılan kemoterapötiklerle karşılaştırıldığında iyi ile orta düzeyde olduğu aynı çalışmada ortaya konulmuştur. Diğer bir araştırma çalışmasında, hidrazid-hidrazon parçası içeren indoller sentezlenmiş ve test edilen çeşitli bakteri suşlarına karşı iyi düzeyde aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (Şekil 9). (Shirinzadeh, Altanlar, Yucel, Ozden, & Suzen, 2011).



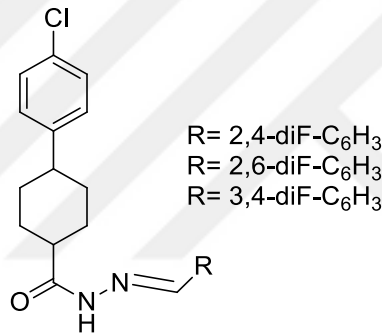
Şekil 9. Hidrazid-hidrazon yapısı içeren indol bileşiklerinin yapısı.

Literatürde, 1,2-dihidropirimidin türevi bileşikler gram pozitif bakteri olan *S. Aureus*, *B. subtilis* ve *Micrococcus luteus* ve gram-negatif bakteriler *E. coli* ve *Pseudomonas picketti*'ye karşı antibakteriyel etki gösterdikleri gözlemlenmiştir (Şekil 10). (Al-Sharifi, & Patel, 2012).



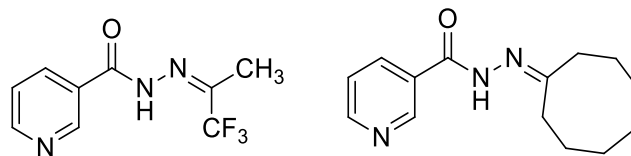
Şekil 10. 1,2-Dihidropirimidin ve hidrazid-hidrazon yapısını içeren bileşikler.

Bu bileşiklerin güçlü antibakteriyel aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir. Potansiyel antibakteriyel ajanlar olarak 4-(4-klorofenil) sikloheksankarboksilik asidin yeni hidrazit-hidrazon türevlerini sentezi literatürde gerçekleştirilmiştir (Şekil 11).



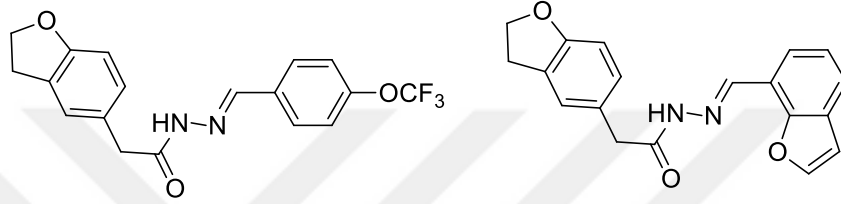
Şekil 11. 4-(4-klorofenil) sikloheksankarboksilik asidin hidrazit-hidrazon içeren türevleri.

Literatürde sentezi gerçekleştirilen bu üç bileşik, *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* ve *P. Aeruginosa* başta olmak üzere dört bakteri türünden oluşan bir panele karşı iyi antibakteriyel aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir. Nikotinik asit hidrazidinin çeşitli ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu ile nikotinik asidin yeni hidrazid-hidrazonlarını sentezlenmiş (Şekil 12) (Morjan vd., 2014).



Şekil 12. Nikotinik asitten türetilen hidrazid-hidrazonların yapısı.

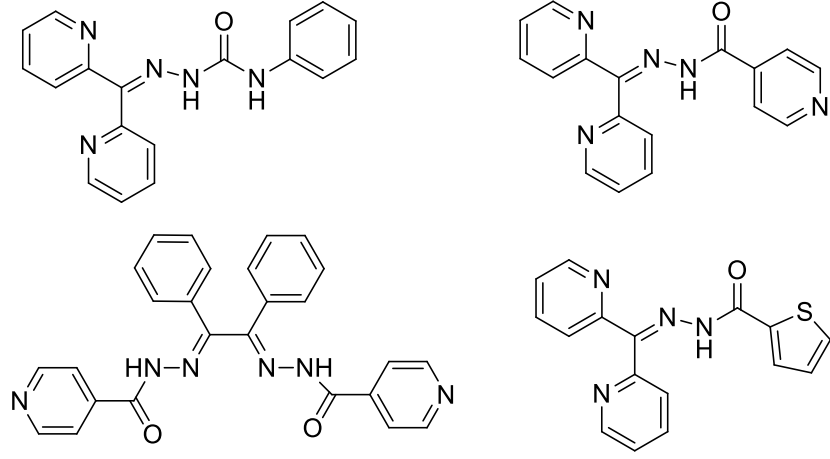
Sentezlenen türevler, *in vitro* olmak üzere; gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal analiz sonuçları, sentezlenen bu bileşiklerin gram-negatif suşlara karşı oldukça etkili bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Literatürde yapılan başka bir çalışmada, 2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)asetik asit yeni hidrazit-hidrazon türevlerinin sentezi için çıkış bileşiği olarak kullanılarak ilgili hidrazit-hidrazon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 13) (Kaki vd., 2014).



Şekil 13. 2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-yl) asetik asit türevlerinden üretilen hidrazit-hidrazon bileşiklerinin yapısı.

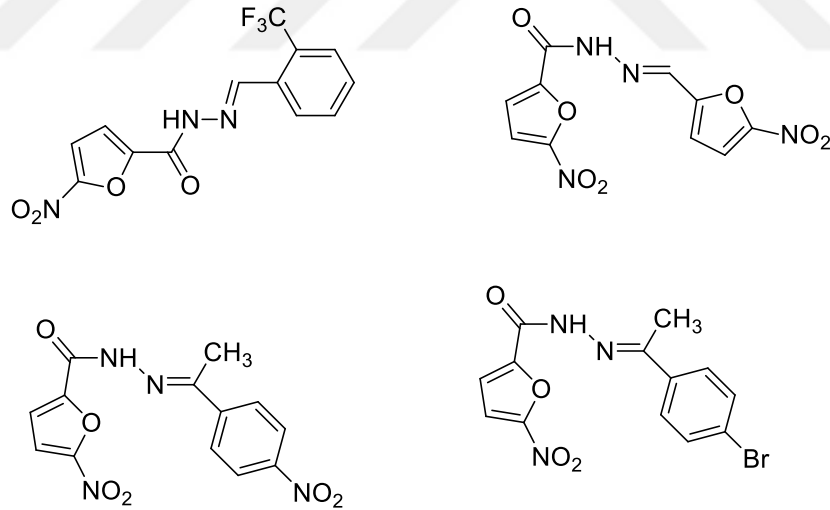
Bir dizi sentezlenmiş türev arasında, iki bileşik (şekil 13), iki gram-negatif (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) ve iki gram-pozitif (*S. aureus* and *S. pyogenes*)'ye karşı güçlü inhibisyon gösterdikleri tespit edilmiştir.

Tüberküloz tedavisi mümkün bir hastalık olmasına rağmen, hala ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir, bu da yeni antitüberküloz ajanların aranması ve geliştirilmesi gerektiğini doğrulamaktadır. Bilimsel literatür taraması sonucunda, son yıllarda sentezlenen birkaç hidrazit-hidrazonun ilginç antitüberküler aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Unissa, Hanna, & Swaminatha, 2016). Literatürde sentezlenen hidrazit-hidrazon serileri arasında dört bileşiğin (Şekil 14) özellikle *M. tuberculosis*'e karşı yüksek aktivite gösterdiğini belirtilmiştir (Pavan vd., 2010).



Şekil 14. Antitüberkuloz aktivite gösteren bazı hidrazit-hidrozon türevleri.

Literatürdeki diğer bir çalışmada ise, birtakım 5-nitro-2-furoik asit hidrazon türevlerinin antitüberküler aktiviteleri test edilmiştir (Şekil 15) (Sriram, Yogeewari, Vyas, Senthilkumar, & Srividya 2010).

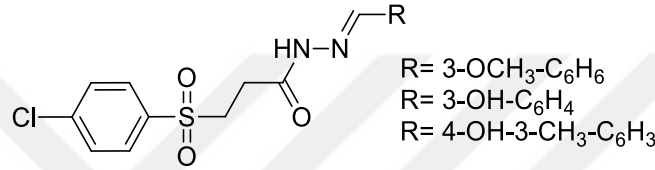


Şekil 15. Bazı 5-nitro-2-furoik asit hidrazon türevleri.

Elde edilen bu 4 farklı 5-nitro-2-furoik asit hidrazit-hidrazon türevlerinin *in vitro* taranması sonucu güçlü antitüberküler aktiviteye sahip olduğu ortaya konulmuştur.

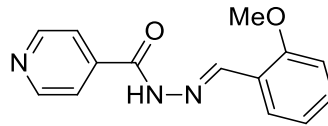
Piyasada birçok ilaç bulunmasına rağmen mantar enfeksiyonları hala ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Değişik hidrazit-hidrazon türevleri mantar tedavisinde kullanılan çoğu

ilacın yapısında yer almaktadır ve hidrazit-hidrazon türevlerinin antifungal aktiviteye sahip olduklarına dair yapılan çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Yukarıda Şekil 7'de gösterilen hidrazon parçası taşıyan benzimidazol türevleri *Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* gibi üç tür mayaya karşı antifungal aktivite için test edilmiştir (Özkay vd., 2010). Test sonucunda bileşiklerin yüksek antifungal etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada Şekil 16'da gösterilen bileşiklerin çeşitli mantarlara karşı antifungus özellikleri incelemiştir (Kumar vd., 2011).



Şekil 16. 4-klofopenil sülfonil asitten türetilen hidrazit-hidrazon türevleri.

4-klorofenilsülfonil asidin hidrazid-hidrazonları sentezlenmiş ve *C. albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı inhibisyon büyüme bölgesinin ölçümü temelinde antifungal aktivite için test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin üçü, pozitif kontrol olarak kullanılan klotrimazol ile karşılaştırıldığında umut verici antifungal aktivite sahip oldukları gösterilmiştir. Literatürdeki diğer bir çalışmada ise, izonikotinik hidrazidden elde edilen 23 tane hidrazid-hidrazonun bir *M. tuberculosis* izoniazide duyarlı suş ve üç izoniazide dirençli *M. tuberculosis* klinik izolatına karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitesini değerlendirmiştir (Şekil 17) (Coelho vd., 2012).



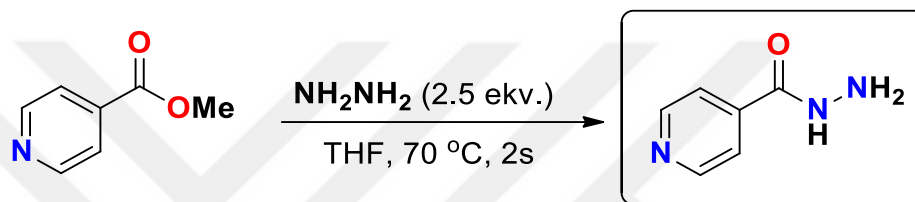
Şekil 17. İzonikotinik hidrazidden elde edilen hidrazid-hidrazon bileşiği.

İlginç bir şekilde, 13 türev izoniazide dirençli suşlara karşı olumlu aktivite göstermiştir. En pozitif aktivite Şekil 17'deki bileşikte elde edilmiştir (MIC = 0.98 µg/ml).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

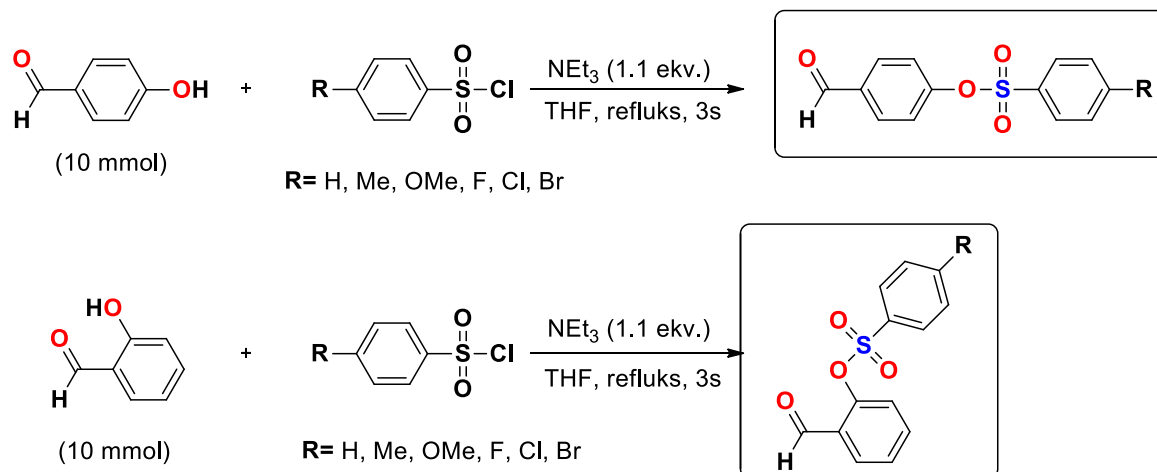
Materyal ve Yöntem

Bu tez çalışmasında, 12 tane izonikotinik hidrazon bileşiği sentezlendi ve biyolojik uygulamaları araştırıldı. Bu hedef bileşiklerin sentezi 2 kademede gerçekleştirildi. İlk olarak metil izonikotinat'ın hidrazin ile muamele edilmesi sonucu %75 verimde izonikotinik hidrazid bileşiği elde edildi (Şekil 18). Elde edilen bileşiğin spektroskopik verileri literatürle uyum içerisindedir.



Şekil 18. Metil izonikotinat'izonikotinik hidrazid'in sentezi.

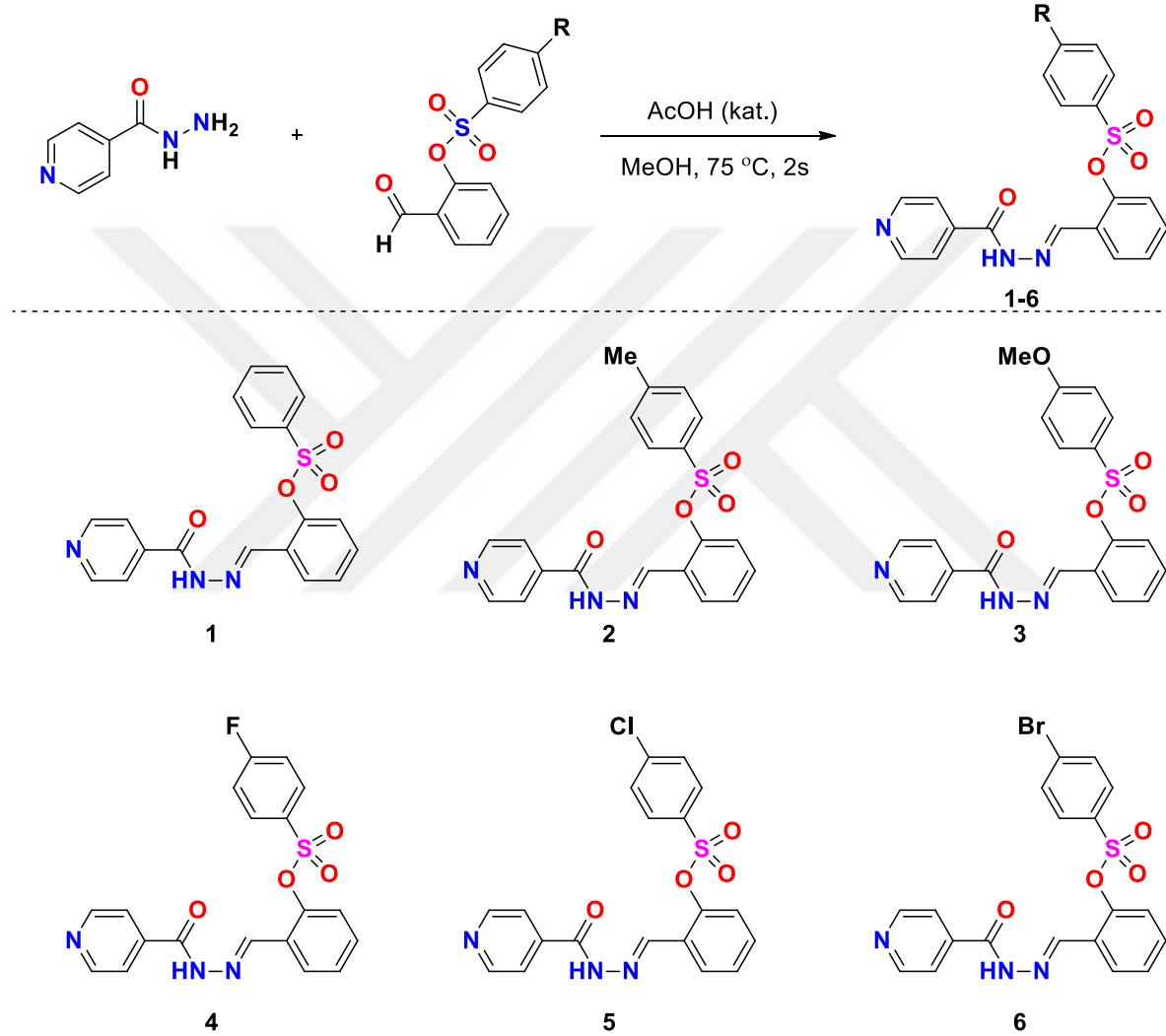
4-Hidroksi benzaldehit ve salisil aldehit'in trietilamin varlığında 6 farklı sülfonil klorür ile tepkimesinden %70-85 arasında değişen verimlerde 12 tane sülfonat grubu içeren benzaldehit türevi sentezlendi (Şekil 19).



Şekil 19. Sülfonat grubu içeren benzaldehit türevlerinin sentezi.

Salisil aldehit'in sülfonil klorürlerle sülfonat haline dönüştürülmesinden sonra bu aldehitlerden 6 farklı açıl hidrazonun sentezi tasarlandı. Bu sentezlenen aldehit bileşikleri ile izonikotinik hidrazid bileşiği kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutuldu. Reaksiyon asit katalizli metanol içerisinde gerçekleşti. Reaksiyon ince tabaka kromatografisiyle (TLC) takip edildi. 2

saatin sonunda reaksiyon ortamında substrat bileşiklerinin tükendiği gözlemlendi. Daha sonra ham karışımdan %72-82 arasında değişen verimlerde açıl hidrazon türevleri elde edildi. 1-6'nın spektral analizleri gerçekleştirildi ve bileşiklerin yapıları aydınlatıldı.

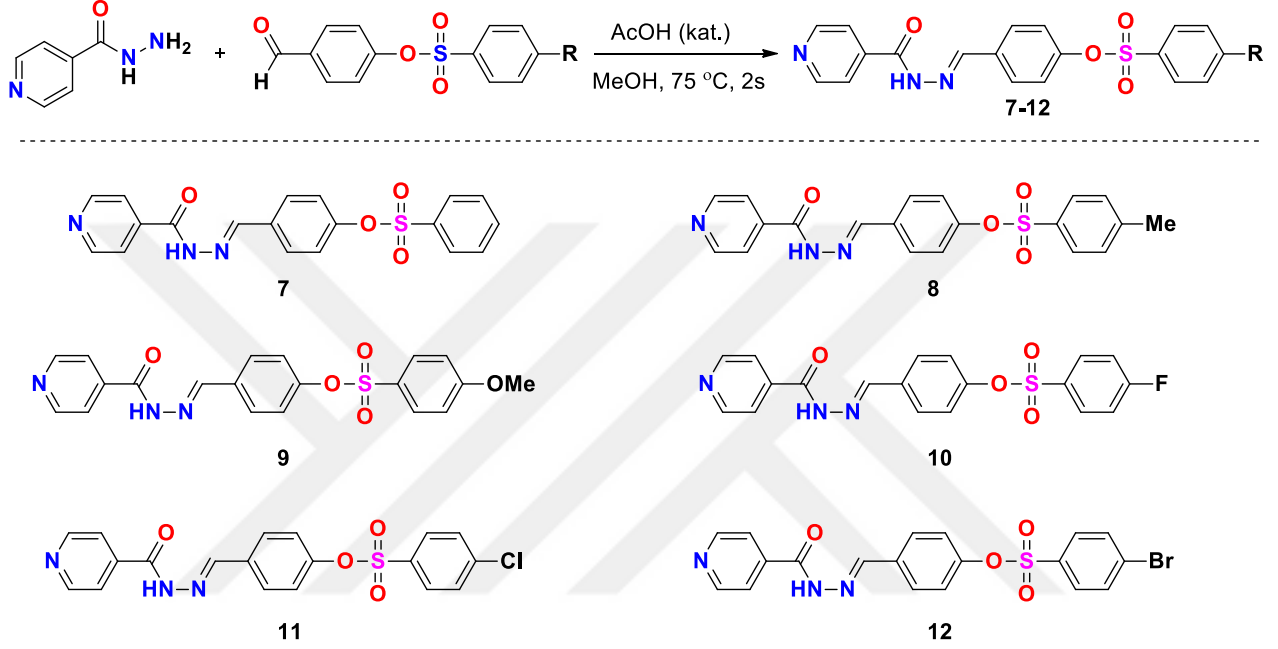


Şekil 20. Salisil aldehitten türetilen sülfonat türevleri ile izonikotinik hidrazid'in kondenzasyon reaksiyonu.

Diğer bir aldehit grubu olarak 4-hidroksi benzaldehyitten türetilen sülfonat bileşikleri kullanıldı. Bu bileşiklerin biyoaktif izonikotinik hidrazid ile kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutuldu. Reaksiyon asit katalizli olarak metanol içerisinde geri akışkanlı olarak kaynatıldı.

Reaksiyon tamamlandıktan sonra, ham karışımdan oldukça iyi verimlerde açıl hidrazon bileşikleri sentezlendi.

Elde edilen 6 yeni açıl hidrazon 7-12'nin spektroskopik analizleri ile karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 21). Bu doğrultuda FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ile kütle spektrumları alınmıştır. Spektral sonuçlar ile bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır.



Şekil 21. 4-Hidroksi benzaldehitten türetilen sülfonat türevleri ile izonikotinik hidrazid'in kondenzasyon reaksiyonu.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Bulgular

Kromatografik Ayırmalar

Kolon Kromatografisi

Silikajel 60 (70-230 Mesh) ASTM (Merck)

İnce Tabaka Kromatografisi

Silikajel 60 (HF 254+366) (Merck)

Spektrumlar

¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR 400 MHz Spektrometre (Bruker)

¹³C-NMR Spektrumları

¹³C-NMR 100 MHz (Bruker)

FTIR Spektrumları

Alpha-P Bruker FTIR Spektrofotometre

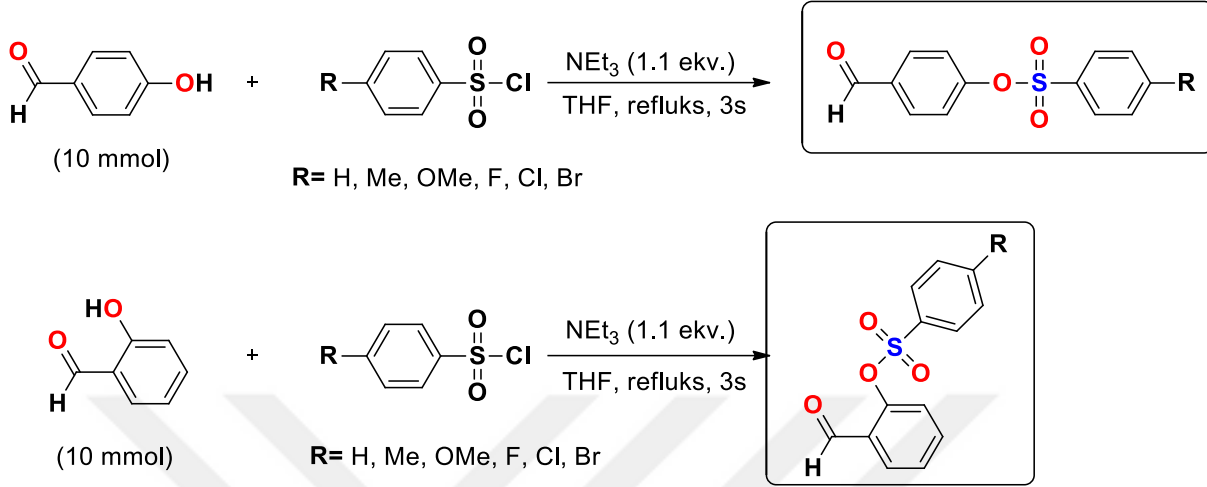
Kütle Spektrumları

Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS sistemi (Santa Clara, CA, USA).

Genel

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar Sigma Aldrich'ten (Almanya) satın alınmıştır. Erime noktaları, WRS-2A Mikroişlemci Erime Noktası Aparatı üzerinde belirlendi. Bileşiklerin IR spektrumları, bir ALPHA-P BRUKER FTIR Spektrofotometre kullanılarak kaydedildi. ¹H-NMR spektrumu, Bruker (400 MHz) spektrometresinde kaydedildi. ¹³C-NMR spektrumu, Bruker (100 MHz) spektrometresinde kaydedildi. Kimyasal kaymalar, döteryumlu dimetilsülfoksit (DMSO-d₆) içindeki tetrametilsilana (TMS) (δ 0.00 singlet) göre ppm cinsinden δ olarak rapor edildi. HRMS (Kütle) spektrumları, bir Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS sistemine kaydedildi. Reaksiyonun ilerleyişi mobil faz olarak hekzan/etil asetat (70/30) çözücü karışımı kullanılarak TLC ile belirlendi.

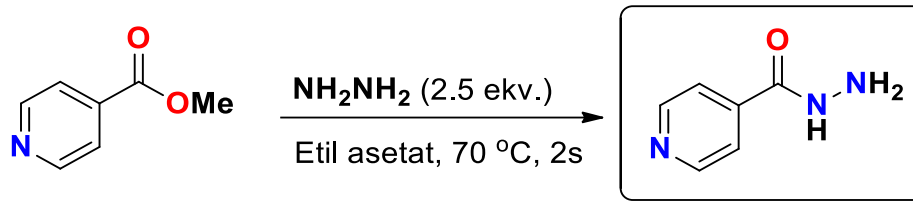
Aldehitler'in sentezi.



Şekil 22. Aldehitler'in sentez tepkimesi.

4-hidroksibenzaldehit (10 mmol, 1.22 g) veya salisil aldehit (10 mmol, 1.22 g) 20 mL THF içinde çözüldü ve çözelti buz banyosuna konuldu. Bu çözeltiye soğukta ilgili sülfonil klorür (10 mmol) eklendi. Daha sonra reaksiyon karışımına 10 ml THF içinde çözülmüş trietilamin (11 mmol) çözeltisi yavaş yavaş eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Tepkime 3 saat geri akışlı kaynatıldıktan sonra çözücü azaltılmış basınç altında uzaklaştırıldı. Oluşan kalıntıdan trietilamonyum klorür tuzunu çıkarmak için soğuk suyla yıkandı ve ham ürün etanolde yeniden kristalleştirildi (Şekil 22).

İzonikotinhidrazid'in sentezi.



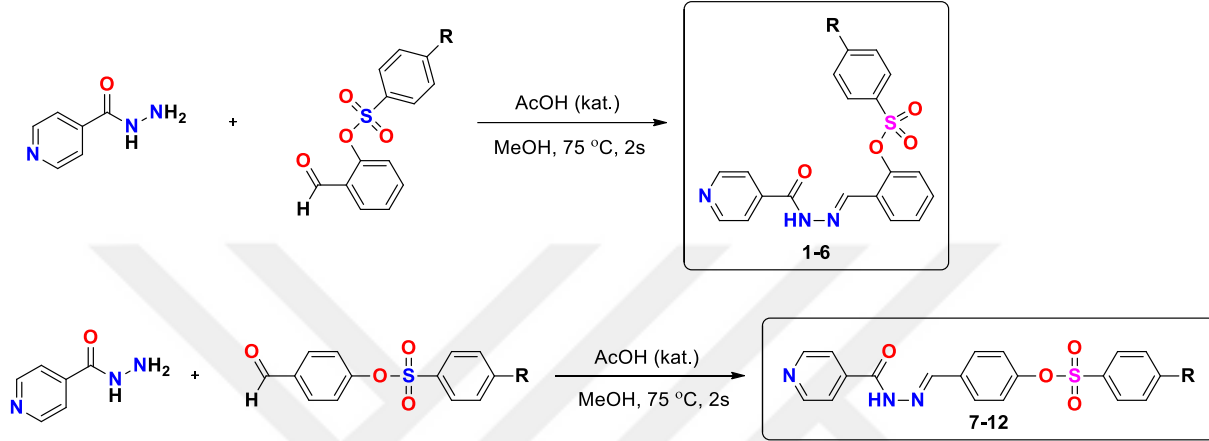
Şekil 23. İzonikotinhidrazid'in sentez tepkimesi.

50 mL etanol (%99) içinde çözülmüş metil izonikotinat (2.74g, 0,02 mol) çözeltisine damla damla hidrazin hidrat (0.05 mol, 2.5 ekv.) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 70°C'de 2 saat boyunca sürekli karıştırılarak geri akış koşulları altında ısıtıldı, daha sonra soğutuldu ve çözücü, katı hale gelmesi için vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı etil asetat ile tekrar çözüldü ve su (3x 25 mL) ile ayrıştırıldı. Susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü azalan basınç altında uzaklaştırıldı.

Elde edilen hidrazit, sentezin bir sonraki adımında saflaştırılmaksızın kullanıldı.

Verim: %79, beyaz katı (Şekil 23).

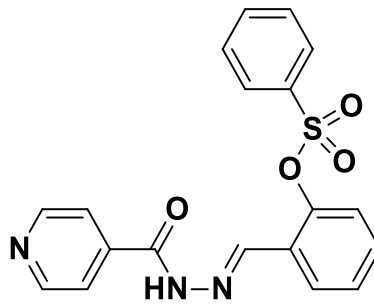
Açıl hidrazon bileşiklerinin sentezi için genel prosedür.



Şekil 24. Açıl Hidrazon bileşiklerinin sentez tepkimesi.

Susuz 10 mL metanol içinde çözünmüş bir izonikotinhidrazid (0,274 g, 2 mmol) çözeltisine, ilgili aromatik aldehit (2 mmol) ve birkaç damla asetik asit oda sıcaklığında ilave edildi. Karışım geri akışkanlı 2 saat ısı verildi. Reaksiyon TLC (ince tabaka kromatografisi) ile takip edildi. Tepkime bitince karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan çökelek vakumda kroze içinde süzüldü, su ve eter ile yıkandı. Ham ürün bir vakumlu fırında kurutularak istenen ürün elde edildi (Şekil 24).

(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil benzensülfonat (1)



Beyaz katı

Verim: %79

Erime noktası: 149-151°C

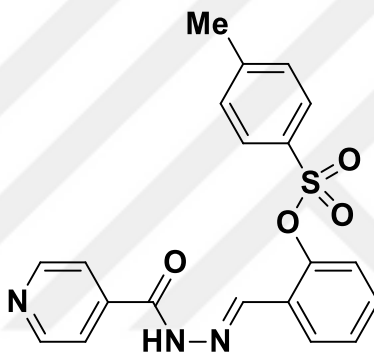
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H, NH), 8.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H, CH=N), 7.91 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 4H), 7.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.50-7.36 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.1, 150.8, 148.0, 142.7, 140.8, 135.8, 134.0, 132.0, 130.2, 128.9, 128.4, 128.1, 127.0, 123.2, 122.0.

FTIR (cm⁻¹) 3236, 3072, 1656, 1605, 1554, 1371, 1154, 778.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₅N₃O₄S için hesaplanan: 382.0862; bulunan: 382.0900.

(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metilbenzensülfonat (2)



Beyaz katı

Verim: %76

Erime noktası: 171-173°C

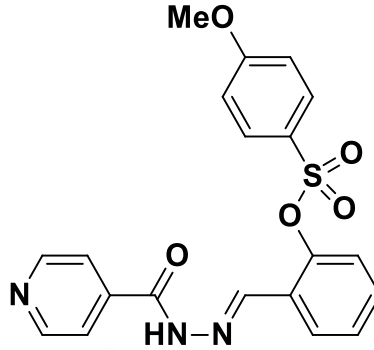
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H, NH), 8.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H, CH=N), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.52 – 7.34 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.0, 150.9, 148.1, 146.7, 142.7, 140.7, 132.0, 131.1, 130.6, 128.9, 128.3, 128.1, 127.0, 123.3, 121.9, 21.6.

FTIR (cm⁻¹) 3229, 3072, 1654, 1601, 1553, 1379, 1174, 748.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₀H₁₇N₃O₄S için hesaplanan: 396.1018; bulunan: 396.1128.

(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metoksibenzensülfonat (3)



Beyaz katı.

Verim: %72

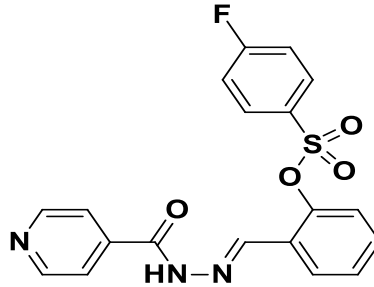
Erime noktası: 132-134°C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H, NH), 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H, CH=N), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 3H), 3.76 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.8, 162.0, 150.8, 150.6, 148.1, 140.7, 131.9, 131.3, 128.2, 127.0, 125.0, 123.5, 121.9, 121.4, 115.4, 56.3.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₀H₁₇N₃O₅S için hesaplanan: 412.0967; bulunan: 412.1007.

(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-florobenzensülfonat (4)



Beyaz katı

Verim: %80 verim

Erime noktası: 151-154°C

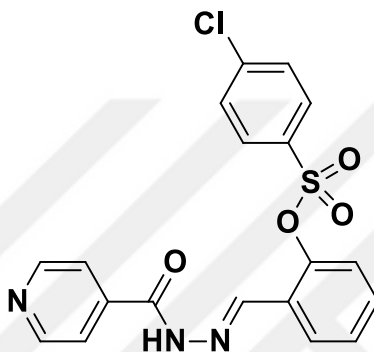
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H, NH), 8.80 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H, CH=N), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.6, 165.0, 162.1, 150.8, 147.9, 142.7, 140.7, 132.4, 132.3, 132.1, 130.3, 130.3, 128.5, 128.1, 127.1, 123.4, 122.0, 117.8, 117.5.

FTIR (cm⁻¹) 3241, 3072, 1655, 1592, 1554, 1375, 1154, 749.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₄FN₃O₄S için hesaplanan: 400.0767; bulunan: 400.0796.

(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-klorobenzenesülfonat (5)



Beyaz katı

Verim: %79

Erime noktası: 142-144°C

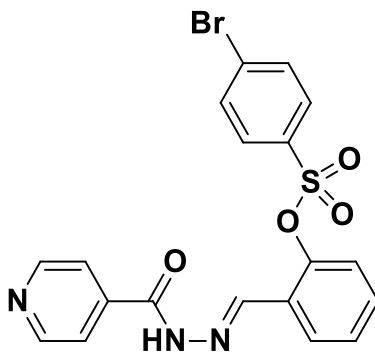
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (s, 1H, NH), 8.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H, CH=N), 7.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.1, 150.8, 147.9, 142.5, 141.1, 140.7, 132.8, 132.1, 130.8, 130.5, 128.6, 128.4, 127.2, 123.5, 122.0.

FTIR (cm⁻¹) 3538, 3082, 1653, 1603, 1557, 1380, 1162, 779.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₄ClN₃O₄S için hesaplanan: 416.0472; bulunan: 416.0492.

(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-bromobenzenesülfonat (6)



Beyaz katı

Verim: %82

Erime noktası: 158-160°C

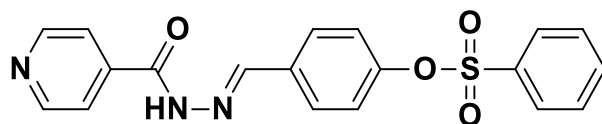
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H, NH), 8.80 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H, CH=N), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.1, 150.8, 147.9, 142.5, 140.7, 133.4, 133.2, 132.1, 130.7, 130.3, 128.6, 128.1, 127.2, 123.5, 122.0.

FTIR (cm⁻¹) 3542, 3083, 1654, 1603, 1560, 1383, 1161, 751.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₄BrN₃O₄S için hesaplanan: 459.9967; bulunan: 459.8962.

(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil benzenesülfonat (7)



Beyaz katı

Verim: %81

Erime noktası: 161-164°C

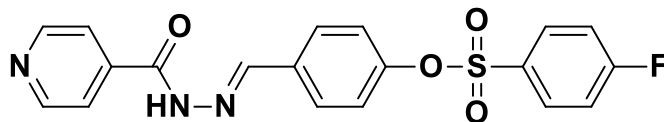
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H, NH), 8.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H, CH=N), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.6, 162.1, 150.8, 150.7, 148.0, 140.8, 133.6, 131.1, 129.2, 125.8, 123.1, 121.9, 115.4, 56.4.

FTIR (cm⁻¹) 3286, 1665, 1594, 1541, 1366, 1150, 836.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₀H₁₇N₃O₅S için hesaplanan: 412,0967; bulunan: 412,1100.

(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-florobenzensülfonat (10)



Beyaz katı

Verim: %77

Erime noktası: 195-197 °C

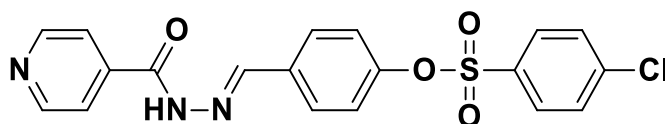
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H, NH), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H, CH=N), 7.95 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.4, 164.8, 162.1, 150.8, 150.4, 147.9, 140.8, 133.8, 132.1, 132.0, 130.9, 129.3, 123.1, 121.9, 117.8, 117.6.

FTIR (cm⁻¹) 3430, 3054, 1658, 1593, 1555, 1366, 1147, 837.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₄FN₃O₄S için hesaplanan: 400,0767; bulunan: 400,0797.

(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-klorobenzensülfonat (11)



Beyaz katı

Verim: %82

Erime noktası: 218-220 °C

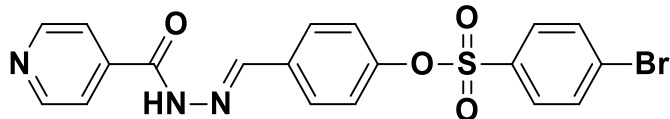
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H, NH), 8.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H, CH=N), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 9.1 Hz, 4H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.1, 150.8, 150.4, 147.9, 140.8, 140.7, 133.9, 133.4, 130.6, 130.5, 129.4, 123.1, 121.9.

FTIR (cm⁻¹) 3299, 3062, 1668, 1596, 1537, 1383, 1151, 831.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₄ClN₃O₄S için hesaplanan: 416.0472; bulunan: 416,0498.

(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-bromobenzenesülfonat (12)



Beyaz katı

Verim: %84

Erime noktası: 213-216 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H, NH), 8.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H, CH=N), 7.88 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.83-7.73 (m, 6H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.1, 150.8, 150.4, 147.9, 140.8, 133.9, 133.9, 133.5, 130.6, 129.9, 129.4, 123.1, 122.0.

FTIR (cm⁻¹) 3264, 3050, 1659, 1599, 1537, 1379, 1149, 840.

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₄BrN₃O₄S için hesaplanan: 459.9967; bulunan: 459.9995.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Sonuç, Tartışma ve Öneriler

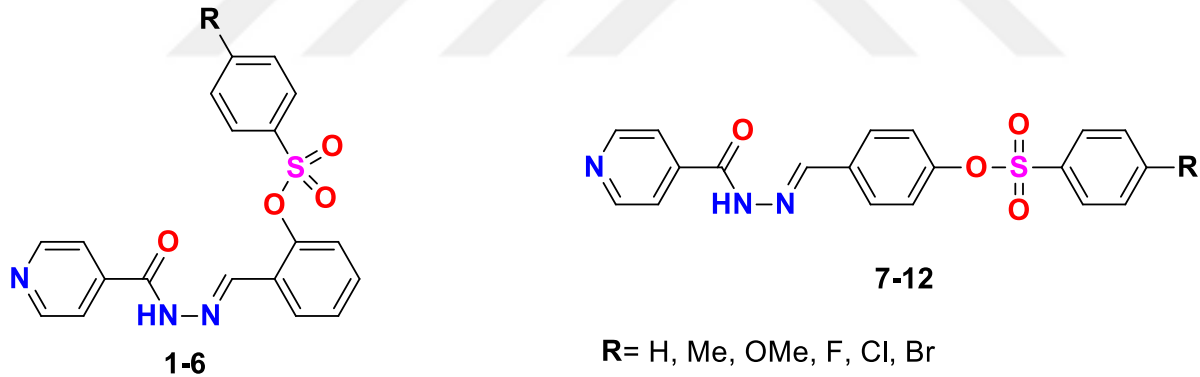
Sonuç

Bu tezde elde izonikotinic asitten türetilen hidrazit-hidrazon (**1-12**) bileşiklerinin sentezi istenilen bir şekilde gerçekleştirilmiştir ve yapıları spektroskopik olarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin FRAP ve DPPH tekniğiyle elde edilen antioksidan aktivite tayini Tablo 1’ de verilmiştir. Elde edilen **1-12** bileşiği için FRAP sonuçları Troloks standardına göre **1-5** ve **8** numaralı bileşiklerde tespit edilirken diğer örneklerde çözünürlük problemlerinden dolayı absorbands değeri ölçülememiştir. FRAP yöntemine göre sonuçlar karşılaştırıldığında benzer yapıya sahip **1-6** bileşikler kendi aralarında karşılaştırıldığında en yüksek faaliyet yapısında metoksi grubu içeren **3** numaralı bileşikte ($3415,556 \pm 20,347$) görülmüştür. FRAP yöntemine göre benzer yapıya sahip **1-6** bileşiklerinin aktiviteleri karşılaştırıldığında elektron veren grupların olduğu bileşiklerde (**2** ve **3**) antioksidan aktivitenin elektron çeken grupların olduğu türevlere (**4-7**) göre daha yüksektir. Elektron veren gruplarda ise daha fazla elektron veren metoksi grubunun olduğu bileşik **3**’te en yüksek aktivite görülmüştür. FRAP yöntemine göre benzer yapıya sahip **7-12** bileşiklerinde ise çözünürlük problemlerinden dolayı absorbands ölçülememiştir. DPPH yöntemine göre benzer yapıya sahip olan **1-6** bileşik aktiviteleri karşılaştırıldığında en yüksek antioksidan aktifliği, yapısında metoksi grubu bulunan **3** ($0,03 \pm 0,00$) numaralı bileşiktir. **1-6** türev bileşikler DPPH yöntemine göre kendi aralarında yapısal olarak karşılaştırıldığında halkaya bağlı farklı grupların farklı etkisi ile antoksidan aktivite değişmektedir. **1-6** türev bileşiklerde benzen halkasına bağlı elektron veren gruplarda antioksidan aktivitenin, elektron çeken gruplara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Elektron veren grupların olduğu **2** ve **3** bileşiklerinde daha fazla elektron veren **3** bileşiğinin aktifliği daha yüksektir. Bu da elektron veren grupların anti oksidan aktiviteyi artırdığını göstermektedir. Elektron çeken grupların olduğu **4-6** türevlerde ise elektron veren gruplara göre aktivitenin düştüğü görülmektedir. Aynı şekilde benzer yapıya sahip olan **7-12** bileşikler DPPH yöntemine göre karşılaştırıldığında en yüksek aktivite yapısında metil grubu bulunan **8** numaralı bileşiktir. Her iki yöntem açısından karşılaştırıldığında en yüksek antioksidan aktivite **3**’te elde edilmiştir. Denenen tekniklerin, bileşiklerde elektron veren grupların olduğu

türevlerde aktivite yüksektir, buda bu bileşiklerin yapısında bulunan elektron veren grupların antioksidan aktiviteyi etkilediğini göstermektedir.

Tartışma

Bu tez kapsamında sentezlenen açıl hidrazonlar **1-12**'nin genel yapıları Şekil 25'te gösterilmiştir. **1-12**'nin yapılarını karakterize etmek için ilk olarak 400 MHz'lik ayırma gücüne sahip ¹H-NMR spektrumu alınmıştır. Bu yapıların olduğunu gösteren en karakteristik proton azometin CH=N protonudur. Azometin protonları 8.43-8.53 ppm aralığında rezonans olmuştur. NH protonları da NMR spektrumunda 12.06 ppm ile 12.16 ppm arasında singlet olarak görülmektedir. Aromatik protonların elektron yoğunluğu daha düşük olanlar 8.77-8.81 ppm aralığında rezonans olurken, daha elektronca yoğun olanlar 7.09-7.15 ppm aralığında rezonans olmuştur. Açıl hidrazonlar **2 ve 8**'in metil protonları sırasıyla 2.32 ppm ve 2.40 ppm'de rezonans olmuştur. **3 ve 9**'un metoksi protonları ise 3.85 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu belirlenmiştir.



Şekil 25. Açıl hidrazon türevlerinin genel yapısı.

Bileşikler **1-12** DMSO-d₆ içerisinde çözündükten sonra ¹³C-NMR spektrumları 100 MHz ayırma yeteneği bulunan NMR cihazı ile denenmiştir. Spektrumlar incelendiğinde, karbonil pikinin 162.1-167.6 ppm aralığında rezonans olduğu görülmüştür. Hedef bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında en karakteristik pik azometin karbonuna ait piktir. Azometin CH=N karbonun rezonans piki 147.9-148.0 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu değerler literatürdeki benzer moleküllerle uyum içerisindedir. Aromatik bileşiklerin rezonans aralığının çoğunlukla 115.4-150.8 ppm aralığında olduğu görülmüştür. Alifatik grup içeren bileşikler **2 ve 8**'de metil karbonu 21.6

ppm’de rezonans olduğu tespit edilmiştir. Metoksi grubu içeren bileşikler **3** ve **9**’da ise metoksi karbonları 56.4 ppm’de rezonans olmuştur.

1-12’nin FT-IR spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında taranmıştır. Bu spektroskopide bileşiklerin fonksiyonel grupları tayin edilmiştir. Buradan hareketle, NH gerilme bandlarının 3236-3542 cm^{-1} aralığında olduğu gözlenmiştir. Aromatik C-H gerilme bandlarının 3050-3086 cm^{-1} aralığında görülmüştür. Bileşiklerin C=O gerilme bandları 1653-1669 cm^{-1} aralığında çok keskin pik vermiştir. **1-12**’nin karakteristik fonksiyonel grubu azometin C=N gerilme bandlarının ise 1593-1605 cm^{-1} aralığında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1. *Hidrazit-hidrazon (1-12) Bileşiklerinin DPPH ve FRAP Yöntemi ile Belirlenen Antioksidan Kapasiteleri*

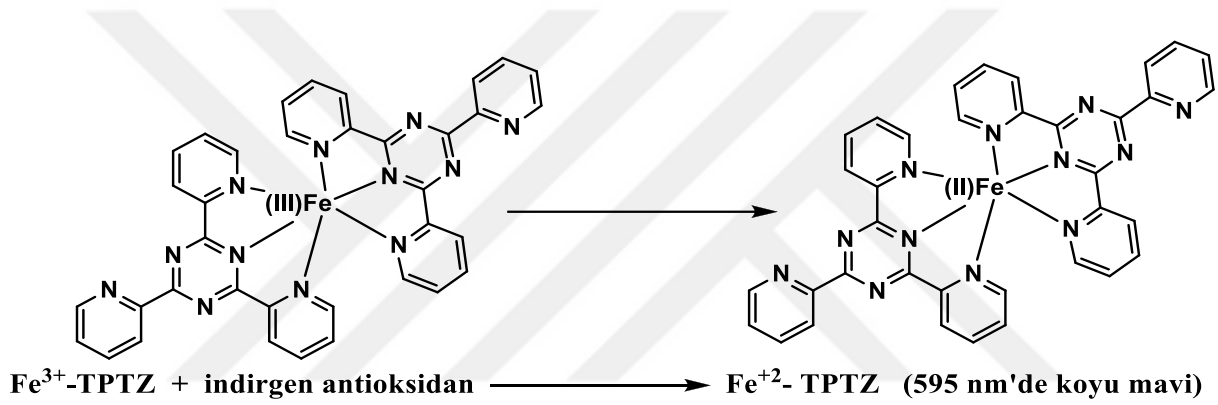
Bileşik	FRAP ($\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{mg}$)	DPPH SC_{50} mg/mL
1	449,444 $\pm$ 17,678	5,62 $\pm$ 0,16
2	145,361 $\pm$ 8,250	4,31 $\pm$ 1,21
3	3415,556 $\pm$ 20,347	0,03 $\pm$ 0,00
4	26,989 $\pm$ 0,354	27,91 $\pm$ 4,79
5	66,656 $\pm$ 6,246	12,06 $\pm$ 0,00
6	----	126,07 $\pm$ 16,21
7	----	28,17 $\pm$ 2,44
8	189,301 $\pm$ 12,380	21,88 $\pm$ 1,47
9	----	44,41 $\pm$ 2,03
10	----	87,32 $\pm$ 15,44
11	----	50,14 $\pm$ 10,13
12	----	----
Troloks		0,004 $\pm$ 0,001

*----: Bulanık olduğu için absorbans ölçüm yapılamadı.

Demir (III) İndirgeme/Antioksidan Güç - FRAP

FRAP metodu, sentetik bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntem olup antioksidan bileşiklerin Fe(III)-TPTZ karışımında bulunan Fe^{+3} katyonunun indirgenmesi ve hidrojen transferine dayanan bir yöntemdir (Şekil 26). Bu çalışmada literatürde yaygın olarak kullanılan yöntem uygulanmıştır (Benzie, & Strain, 1999). Ortamda bulunan Fe^{+3}

ortadaki antioksidan maddeler tarafından indirgenir ve indirgenen bu kompleks 593 nm’de belirli bir absorbansa sahiptir. 31,25- 62,5- 125- 250- 500- 1000 μM $\text{FeSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ’un çeşitli konsantrasyonları hazırlanarak çalışma eğrileri hazırlandı. Daha sonra [300 mM pH 3,6 asetat tamponu: 10 mM TPTZ: 20 mM FeCl_3 (10: 1: 1)] FRAP reaktifi (3 mL) ile 100 μL herbir numune karıştırıldı ve 593 nm’de 4 dakika sonra absorbansları belirlendi. Aynı işlem numune yerine $\text{FeSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ’un değişik konsantrasyonları ilave edilerek absorbansları belirlendi. Sonuçlar aynı şartla altında test edilmiş standart $\text{FeSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ’la karşılaştırılarak bulundu ve bulunan μM $\text{FeSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ eşdeğer miktarı antioksidan güç olarak belirlendi.

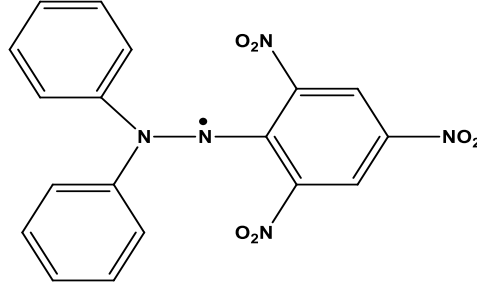


Şekil 26. Fe^{+3} ’ün indirgenme reaksiyonu.

Serbest Radikal Temizleme Antioksidan Tayini

DPPH radikal temizleme aktivitesi.

Sentetik olarak üretilen DPPH• (2,2- difenil-1-pikrilhidrazil) 517 nm’de maksimum absorbansa sahiptir (Cuendet, Hostettmann, Potterat, & Dyatmiko, 1997) (Şekil 27). DPPH•’ten kaynaklanan mor renk, antioksidan maddelerle muamele edildiğinde şiddeti azalarak absorbans değerinin düşmesine neden olmaktadır. Hem standartlarla hemde numune ile hazırlanan karışımların reaksiyona girdiği DPPH• radikalinin absorbans değişimleri 517 nm’de ölçüldü ve absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe geçirildi. Maksimumun yarısına karşılık gelen konsantrasyonlar SC50 değerleri vermektedirler ve bu değerler mg/mL cinsinden ifade edilmektedir.



Şekil 27. 2,2- difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH•) radikalinin yapısı.

Öneriler

Biyolojik çalışmalar için nitrojen içeren heterosiklik bileşiklerin tasarımı ve sentezi, özellikle organik ve tıbbi kimya alanlarında aktif bir araştırma bölgesidir. Yapılan çalışmada izonikotinic asitten türetilen yeni 12 hidrazit-hidrazon bileşiği sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin DPPH ve FRAP yöntemine göre antioksidan tayinleri test edildi. Her iki yöntem açısından karşılaştırıldığında en yüksek antioksidan aktivite 3'te elde edilmiştir. Her iki yöntem için de bileşiklerde elektron veren grupların olduğu türevlerde aktivite yüksektir, buda bu bileşiklerin yapısında bulunan elektron veren grupların antioksidan aktiviteyi etkilediklerini göstermektedir. Hidrazit-hidrazon bileşiklerinin yapısında bulunan elektron veren veya elektron çeken grupların antioksidan aktiviteyi etkilemesi oldukça önemlidir, çünkü yeni sentezlenecek bileşiklerde bu veriler kullanılarak yapısında farklı grupların olduğu yeni bileşikler sentezlenebilir. Antioksidan aktivite potansiyeline sahip olan bu bileşiklerin enzim inhibisyonu gibi aktivitelere sahip olabilirler. Ayrıca bu tez kapsamında elde edilen bileşiklerin daha ileri çalışmalar ile ilaç ve ilaç öncüsü maddelere dönüştürülebilme potansiyeline sahip olabilirler. Buda ilaç kimyası açısından oldukça önemlidir. Sonuçta bu tez kapsamında elde edilen sonuçlar yeni sentezlenecek bileşikler ve biyolojik aktivite değerlendirmelerinde farklı bir bakış açısı göstererek yeni çalışmalara sebep olabilir.

KAYNAKLAR

- Ali, B. H. (1983). Some pharmacological and toxicological properties of furazolidone. *Veterinary Research Communications*, 6(1), 1-11.
- Al-Sharifi, H. (2012). Synthesis, spectral investigation and biological evaluation of novel hydrazones derivative of substituted 1, 2-dihydropyrimidine ring. *Der Pharmacia Sinica*.
- Avaji, P. G., Kumar, C. V., Patil, S. A., Shivananda, K. N., & Nagaraju, C. (2009). Synthesis, spectral characterization, in-vitro microbiological evaluation and cytotoxic activities of novel macrocyclic bis hydrazone. *European Journal of medicinal chemistry*, 44(9), 3552-3559.
- Bagihalli, G. B., Avaji, P. G., Patil, S. A., & Badami, P. S. (2008). Synthesis, spectral characterization, in vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes with 1, 2, 4-triazole Schiff bases. *European journal of medicinal chemistry*, 43(12), 2639-2649.
- Bala, S., Uppal, G., Kajal, A., Kamboj, S., & Sharma, V. (2013). Hydrazones as promising lead with diversity in bioactivity-therapeutic potential in present scenario. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 18(1), 65-74.
- Benzie, I. F., & Strain, J. J. (1999). [2] Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. In *Methods in enzymology* (Vol. 299, pp. 15-27). Academic press.
- Chatterjee, S. N., & Ghosh, S. (1979). Mechanism of action of furazolidone: inter-strand cross-linking in DNA & liquid holding recovery of *Vibrio cholerae* cells. *Indian journal of biochemistry & biophysics*, 16(3), 125-130.
- Coates, A., Hu, Y., Bax, R., & Page, C. (2002). The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 1(11), 895-910.
- Cuendet, M., Hostettmann, K., Potterat, O., & Dyatmiko, W. (1997). Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraea blumei*. *Helvetica Chimica Acta*, 80(4), 1144-1152.
- Çakır, B., Dağ, Ö., Yıldırım, E., Erol, K., & Şahin, M. F., (2001) Synthesis and anticonvulsant activity of some hydrazones of 2-[(3H)-oxobenzoxazolin-3-yl-aceto]hydrazide. *J Fac Pharm Gazi* (18), 99–106
- Dogan, H. N., Duran, A., Rollas, S., Sener, G., Armutak, Y., & Keyer-Uysal, M. (1998). SYNTHESIS AND STRUCTURE ELUCIDATION OF SOME NEW HYDRAZONES AND OXADIAZOLINES: ANTICONVULSANT ACTIVITIES OF 2-(3-ACETYLOXY-2-NAPHTHYL)-4-ACETYL-5-SUBSTITUTED-1, 3, 4-OXADIAZOLINES. *Medical science research*, 26(11), 755-758.
- Ellard, G. A., & Gammon, P. T. (1976). Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 4(2), 83-113.

- Jadon, G., & Kumawat, L. (2011). Synthesis, spectral and biological evaluation of some phenyl acetic acid hydrazone derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(10), 2572.
- Kaki, G. R., Sreenivasulu, B., Islam, A., Nageshwar, D., Korupolu, R., & Rao, B. V., (2014) Synthesis, characterization and antimicrobial activity of hydrazone derivatives of 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5yl)acetic acid. *J Appl Chem* 3(4):1481–1487
- Kalsi, R., Shrimali, M., Bhalla, T. N., & Barthwal, J. P. (1990). Synthesis and anti-inflammatory activity of indolyl azetidinones. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(3), 129.
- Kumar, D., Kumar, N. M., Ghosh, S., & Shah, K. (2012). Novel bis (indolyl) hydrazide–hydrazones as potent cytotoxic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(1), 212-215.
- Kumar, L. V., Naik, P. J., Khan, P. S., Reddy, A. B., & Sekhar, S. G. (2011). Synthesis, characterization and biological evaluation of some new hydrazide hydrazones. *Der Pharm Chem*, 3(3), 317-322.
- Küçükgüzel, S. G., Mazi, A., Sahin, F., Öztürk, S., & Stables, J. (2003). Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide–hydrazones. *European journal of medicinal chemistry*, 38(11-12), 1005-1013.
- Machakanur, S. S., Patil, B. R., Badiger, D. S., Bakale, R. P., Gudasi, K. B., & Bligh, S. A. (2012). Synthesis, characterization and anticancer evaluation of novel tri-arm star shaped 1, 3, 5-triazine hydrazones. *Journal of Molecular Structure*, 1011, 121-127.
- McCalla, D. R., Reuvers, A., & Kaiser, C. (1970). Mode of action of nitrofurazone. *Journal of Bacteriology*, 104(3), 1126-1134.
- McOsker, C. C., & Fitzpatrick, P. M. (1994). Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 33(suppl_A), 23-30.
- Moellering, Jr. R. C., (2011) Discovering new antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* (37), 2–9
- Morjan, R. Y., Mkadmh, A. M., Beadham, I., Elmanama, A. A., Mattar, M. R., Raftery, J., ... & Gardiner, J. M. (2014). Antibacterial activities of novel nicotinic acid hydrazides and their conversion into N-acetyl-1, 3, 4-oxadiazoles. *Bioorganic & medicinal Chemistry letters*, 24(24), 5796-5800.
- Motoshima, K., Hiwasa, Y., Yoshikawa, M., Fujimoto, K., Tai, A., Kakuta, H., & Sasaki, K. (2007). Antimalarial Cation-dimers Synthesized in Two Steps from an Inexpensive Starting Material, Isonicotinic Acid. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 2(10), 1527-1532.
- Munoz-Davila, M. J. (2014). Role of old antibiotics in the era of antibiotic resistance. Highlighted nitrofurantoin for the treatment of lower urinary tract infections. *Antibiotics*, 3(1), 39-48.
- Nasr, T., Bondock, S., & Youns, M. (2014). Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide–hydrazone derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 76, 539-548.

- Özkay, Y., Tunalı, Y., Karaca, H., & Işıkdag, İ. (2010). Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 45(8), 3293-3298.
- Pavan, F. R., Maia, P. I. D. S., Leite, S. R., Deflon, V. M., Batista, A. A., Sato, D. N., & Leite, C. Q. (2010). Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 1898-1905.
- Popiołek, Ł. (2017). Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Medicinal Chemistry Research*, 26(2), 287-301.
- Popiołek, Ł., Biernasiuk, A., & Malm, A. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of new 1, 3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the related elements*, 190(2), 251-260.
- Popiołek, Ł., Stefańska, J., Kielczykowska, M., Musik, I., Biernasiuk, A., Malm, A., & Wujec, M. (2016). Synthesis, Dissociation Constants, and Antimicrobial Activity of Novel 2, 3-Disubstituted-1, 3-thiazolidin-4-one Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 53(2), 393-402.
- Rollas, S., & Güniz Küçükgülzel, Ş. (2007). Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12(8), 1910-1939.
- Seehra, J., Timmins, G. S., & Deretic, V. (2006). Mechanisms of action of isoniazid. *Molecular microbiology*, 62(5), 1220-1227.
- Shirinzadeh, H., Altanlar, N., Yucel, N., Ozden, S., & Suzen, S. (2011). Antimicrobial evaluation of indole-containing hydrazone derivatives. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 66(7-8), 340-344.
- Siddiqui, AISM., Macedo, T. S., Moreira, DRM., Leite, ACL., Soares, MBP., & Azam, A. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of 3-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionic acid hydrazones as antiprotozoal agents. *Eur J Med Chem* 75:67–76
- Sriram, D., Yogeewari, P., Vyas, D. R. K., Senthilkumar, P., Bhat, P., & Srividya, M. (2010). 5-Nitro-2-furoic acid hydrazones: design, synthesis and in vitro antimycobacterial evaluation against log and starved phase cultures. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(15), 4313-4316.
- Şenkardeş, S., Kaushik-Basu, N., Durmaz, I., Manvar, D., Basu, A., Atalay, R., & Küçükgülzel, Ş. G. (2016). Synthesis of novel diflunisal hydrazide-hydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 108, 301-308.
- Unissa, A., Hanna, L. E., & Swaminathan, S. (2016). A note on derivatives of isoniazid, Rifampicin, and pyrazinamide showing activity against resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemical biology & drug design*, 87(4), 537-550.
- Vasantha, K., Basavarajaswamy, G., Rai, M. V., Boja, P., Pai, V. R., Shruthi, N., & Bhat, M. (2015). Rapid 'one-pot' synthesis of a novel benzimidazole-5-carboxylate and its hydrazone

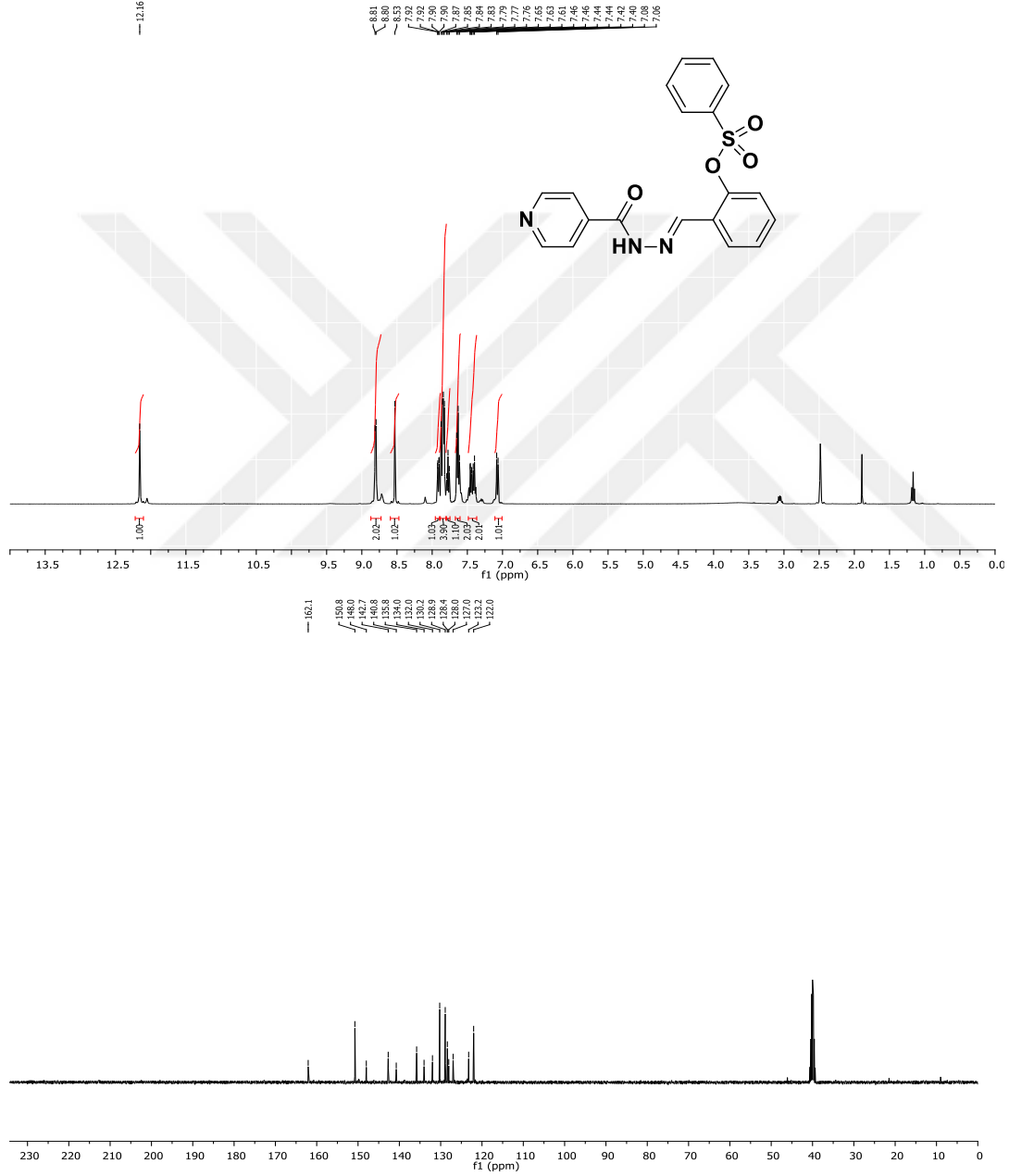
derivatives as potential anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(7), 1420-1426.

Yadagiri, B., Holagunda, U. D., Bantu, R., Nagarapu, L., Guguloth, V., Polepally, S., & Jain, N. (2014). Rational design, synthesis and anti-proliferative evaluation of novel benzosuberone tethered with hydrazide-hydrazones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(21), 5041-5044.

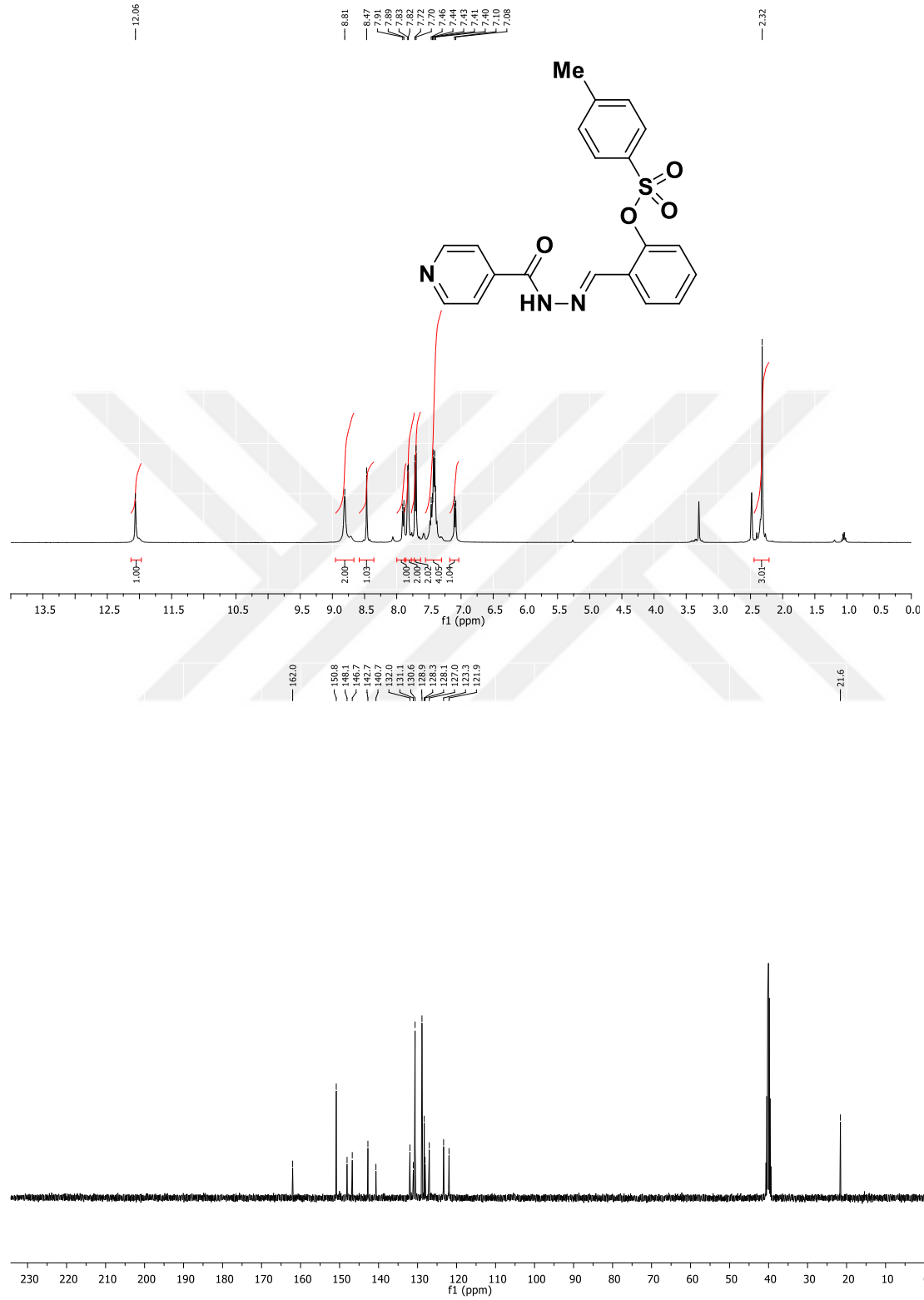


Ekler

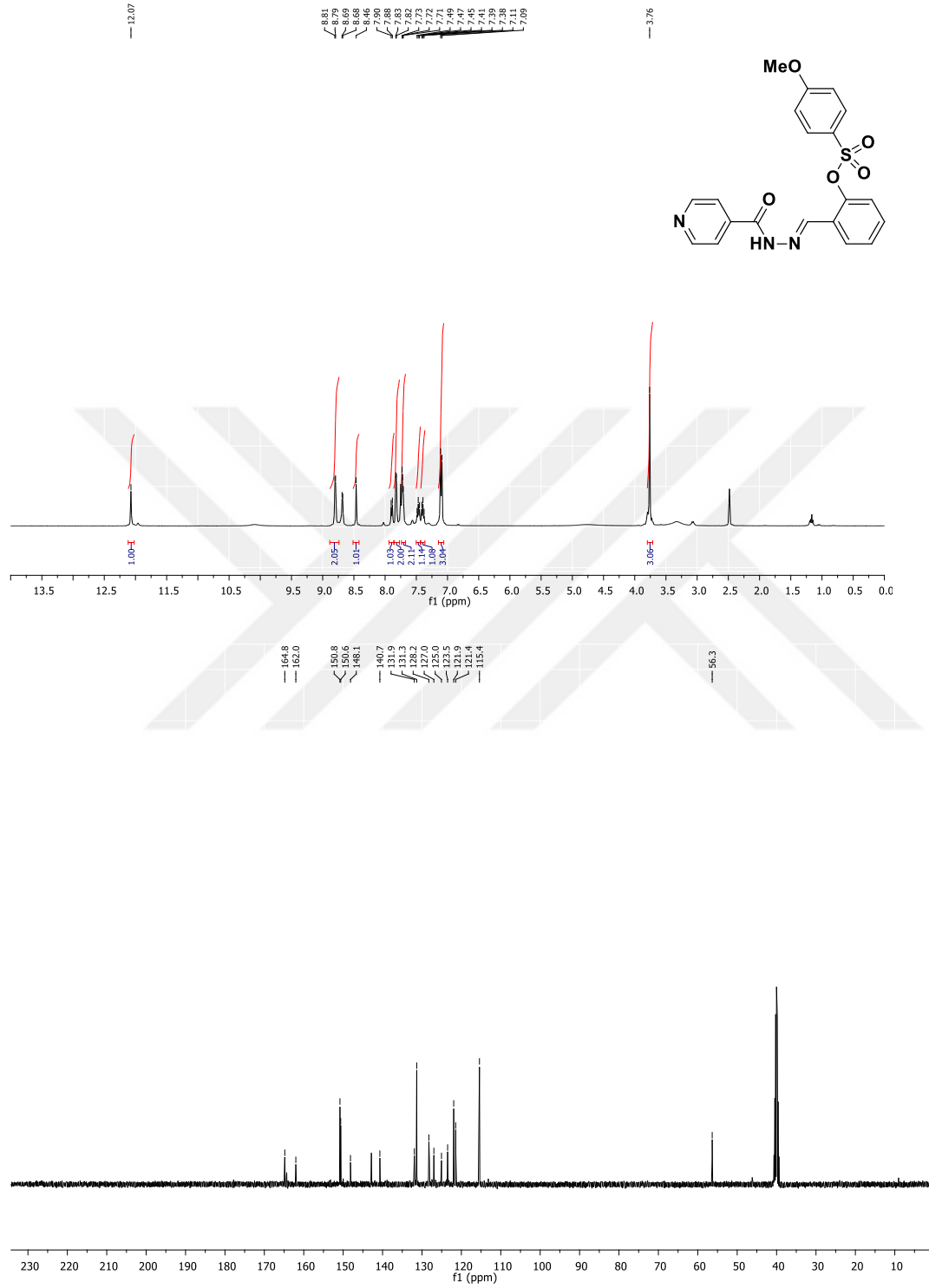
Ek-1. NMR Spektrumları



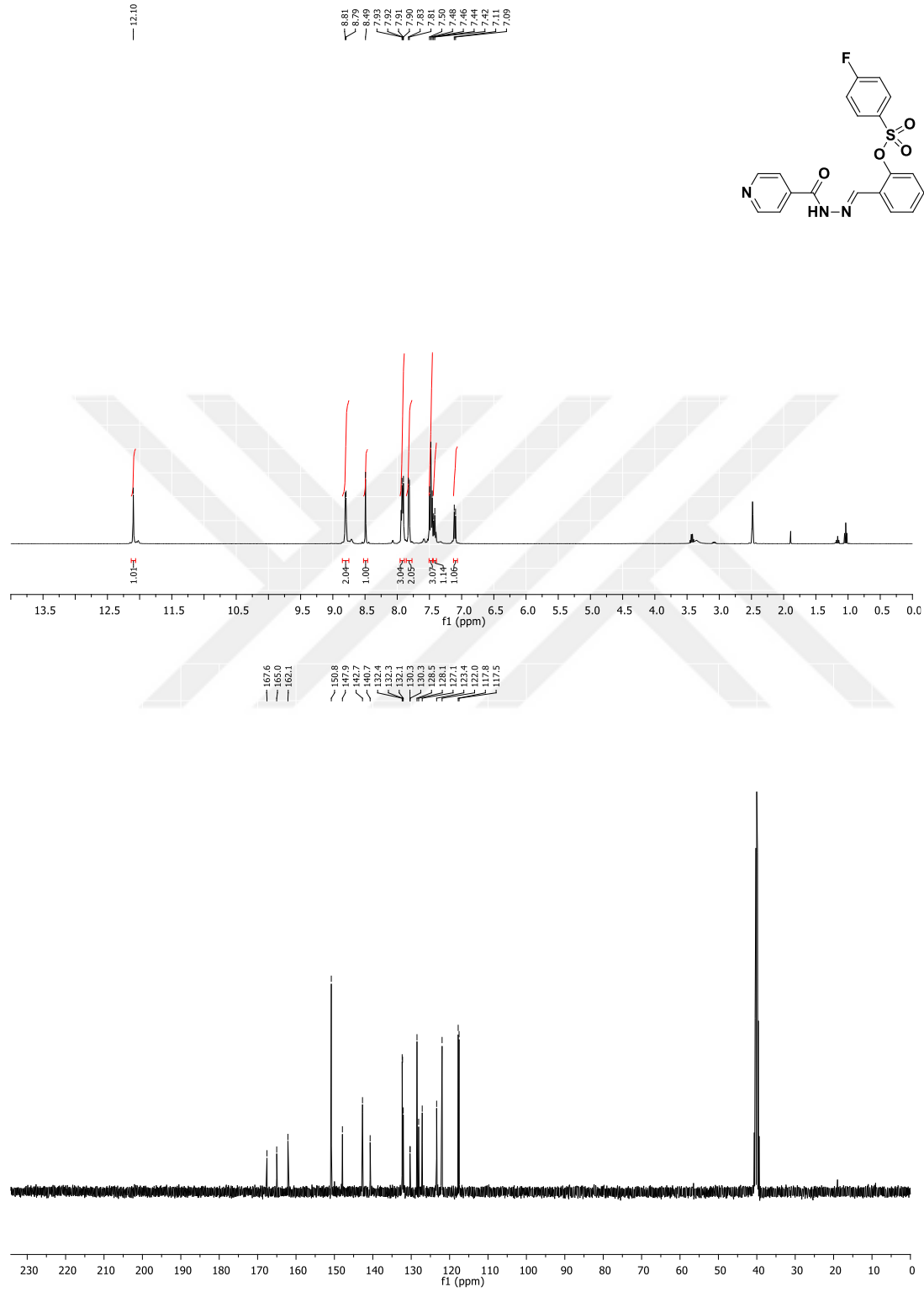
(*E*)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil benzensülfonat (**1**)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



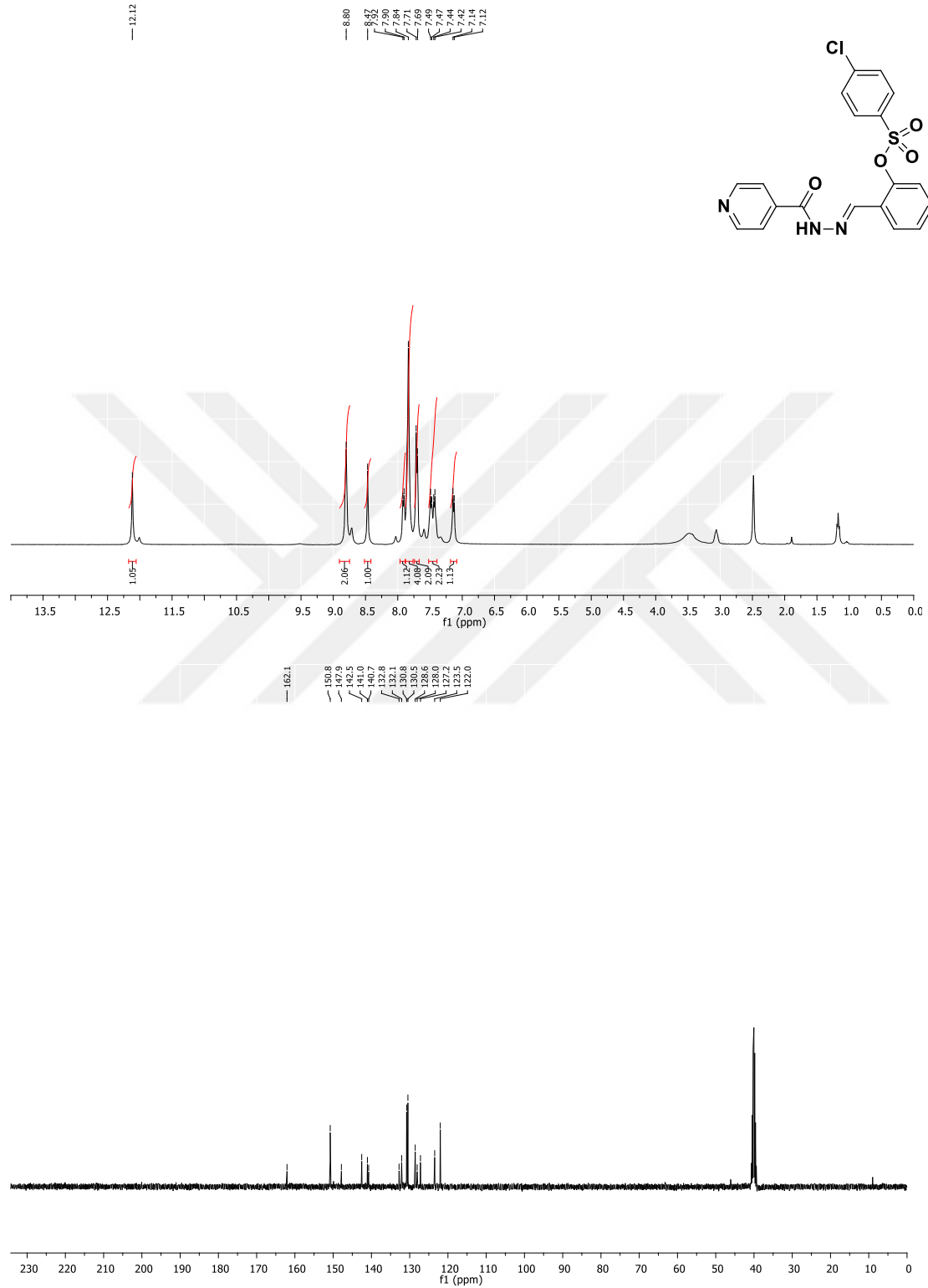
(*E*)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metilbensensülfonat (2)'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



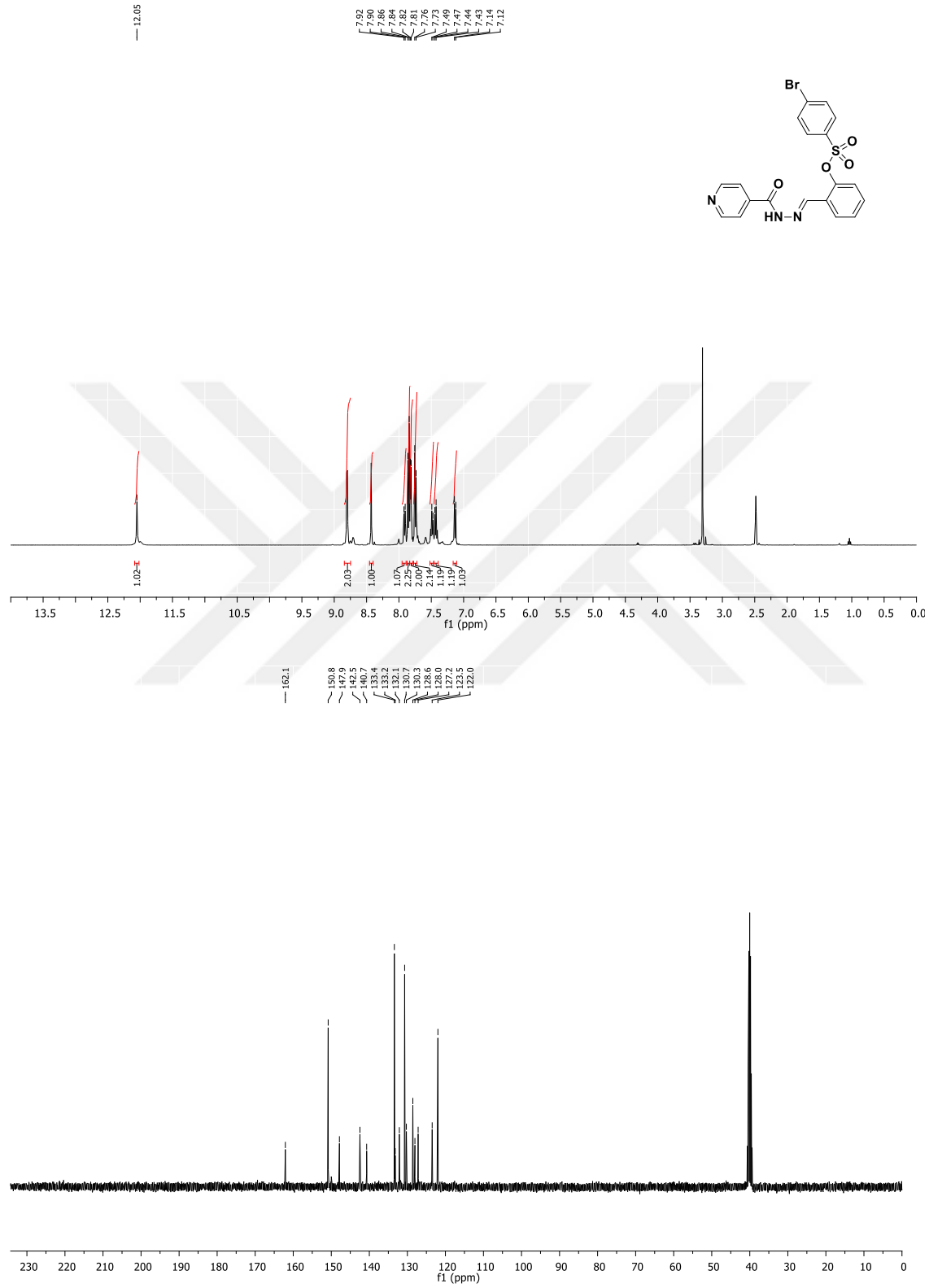
(*E*)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metoksibenzensülfonat (**3**)'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



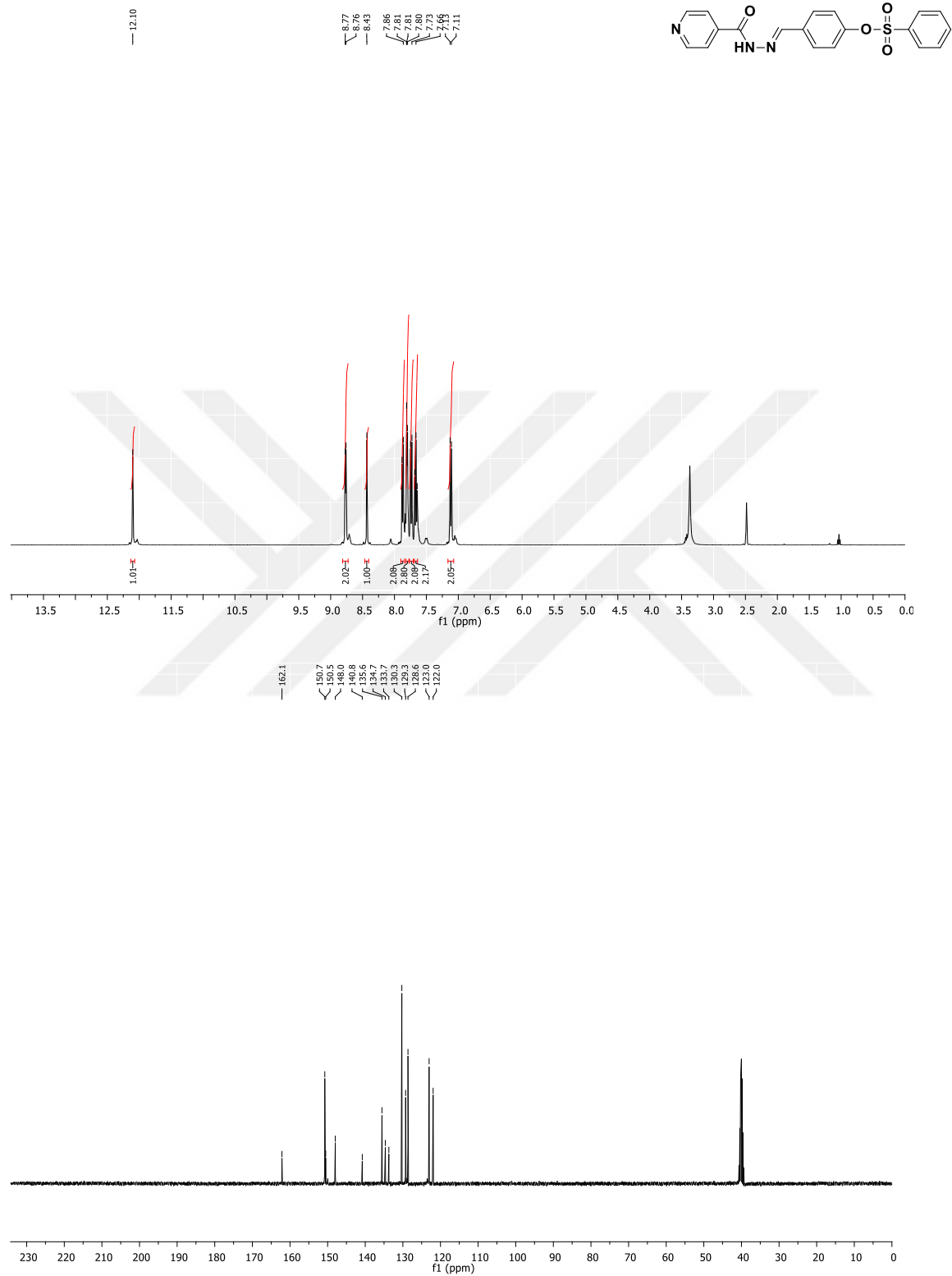
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-florobenzensülfonat (4)'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



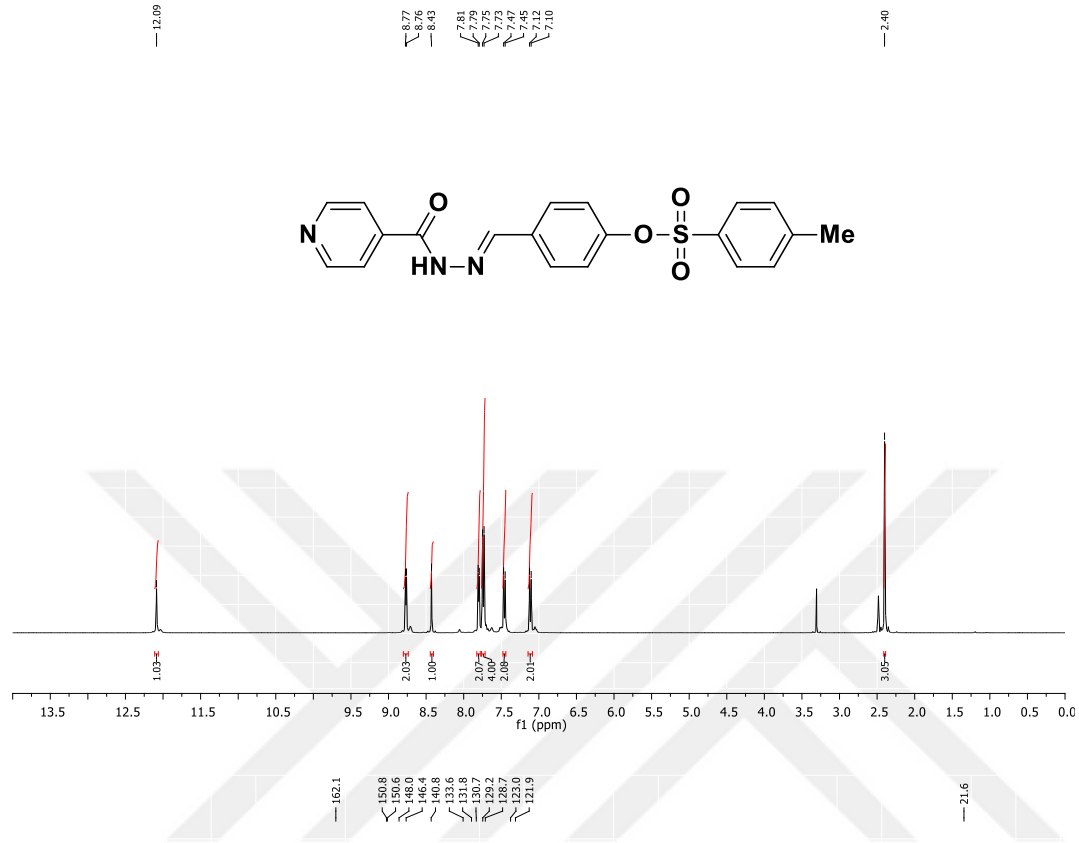
(E)-2-((2-iznikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-klorobenzenesülfonat (5)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



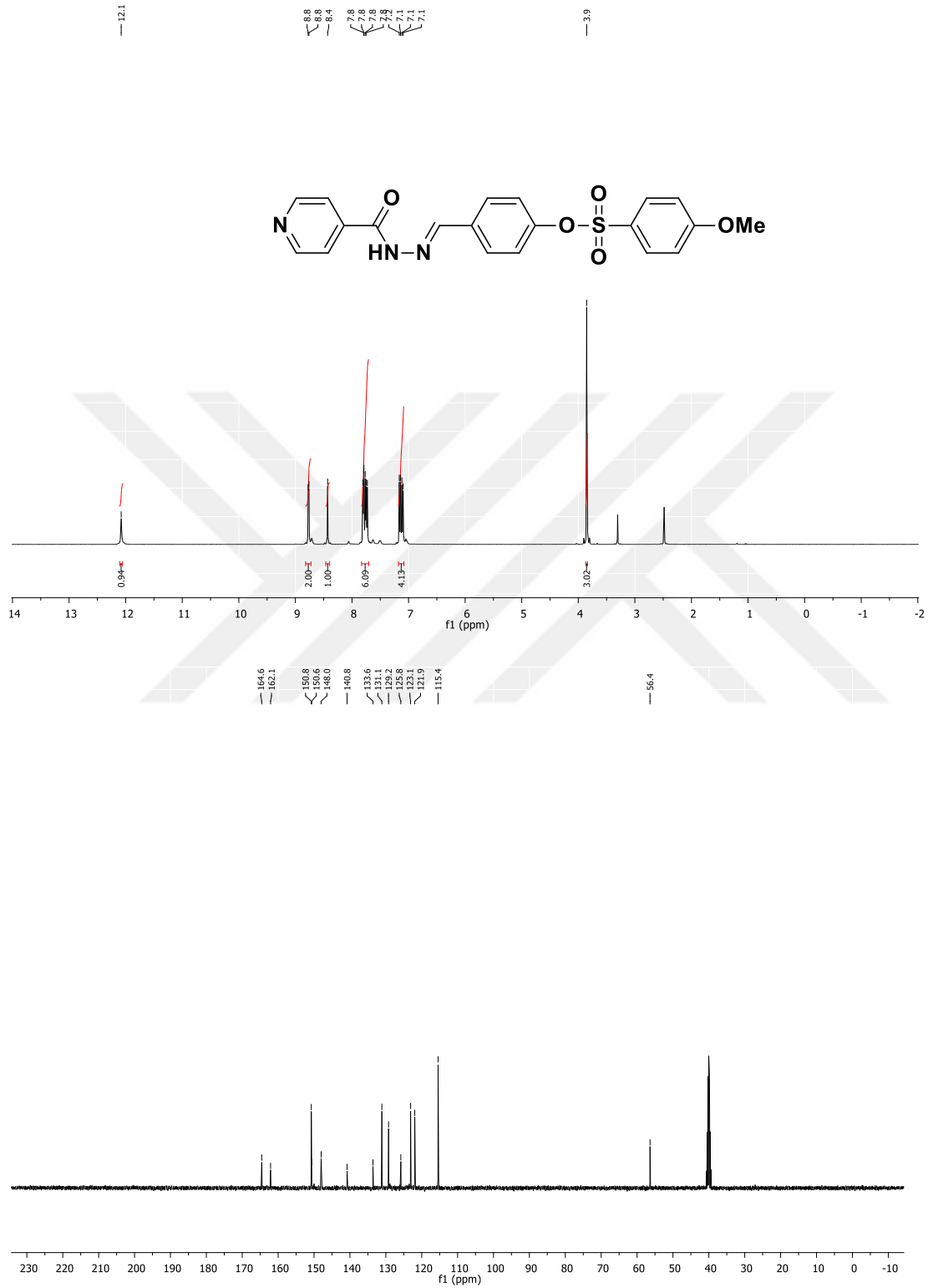
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-bromobenzenesülfonat (6)'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



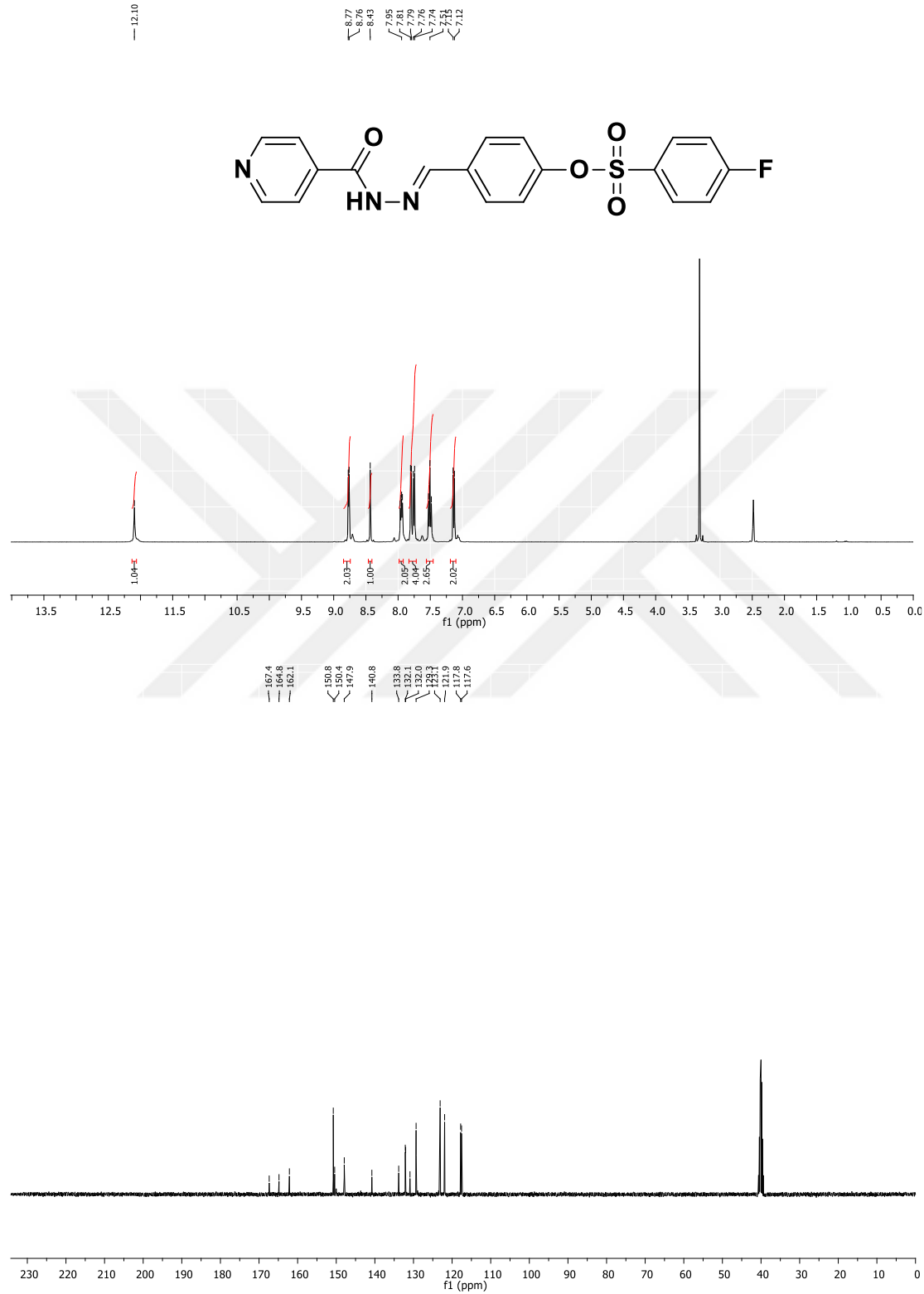
(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil benzensülfonat (7)'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



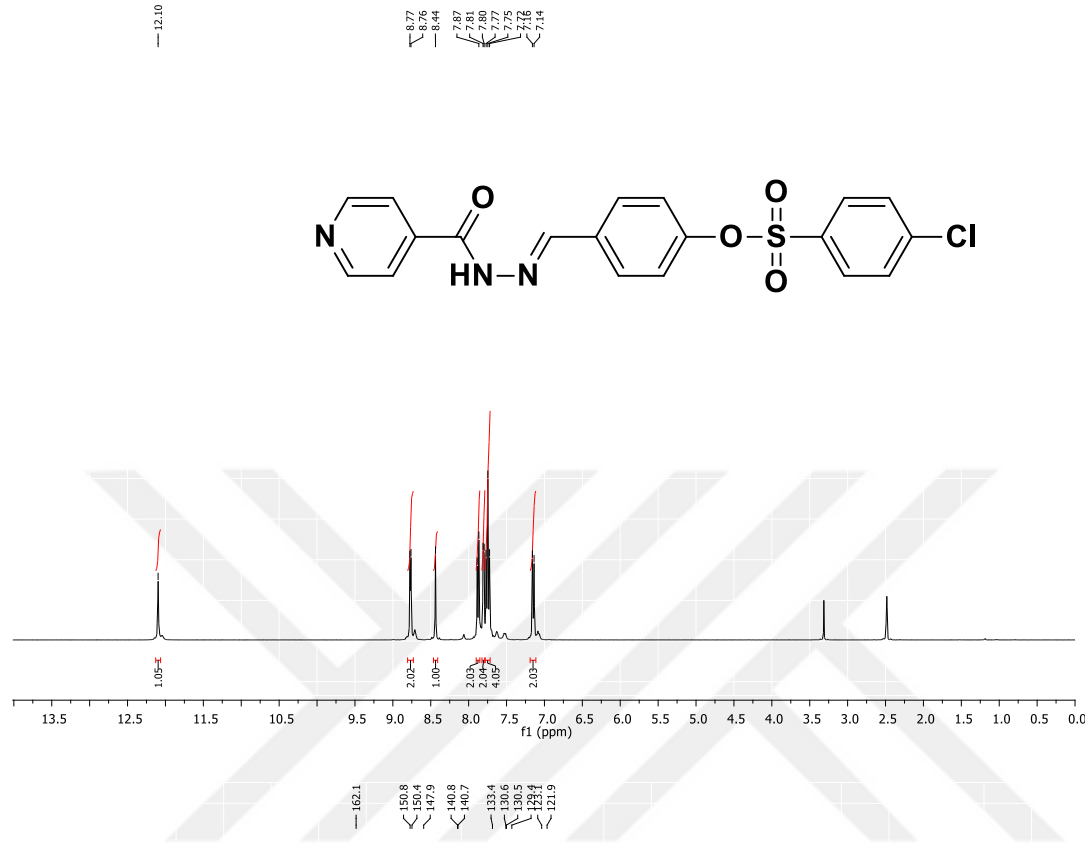
(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metilbenzensülfonat (**8**)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



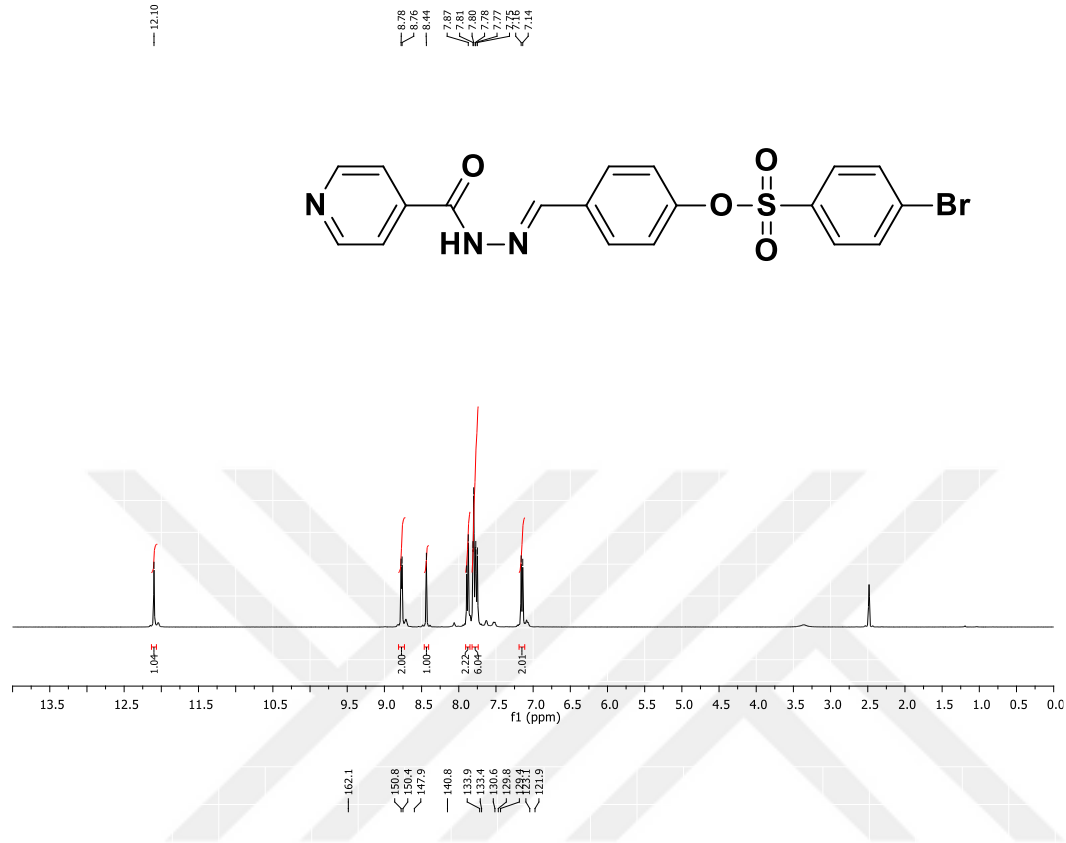
(*E*)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metoksibenzensülfonat (**9**)’un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



(*E*)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-florobenzensulfonat (**10**)’un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

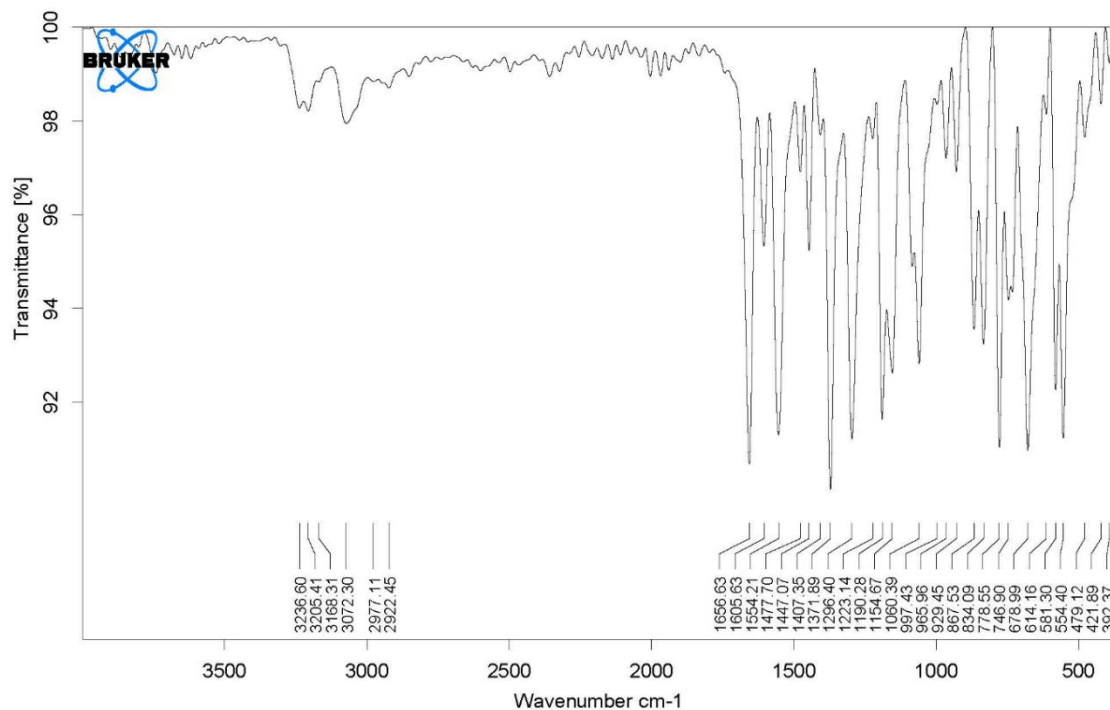


(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-klorobenzenesülfonat (**11**)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

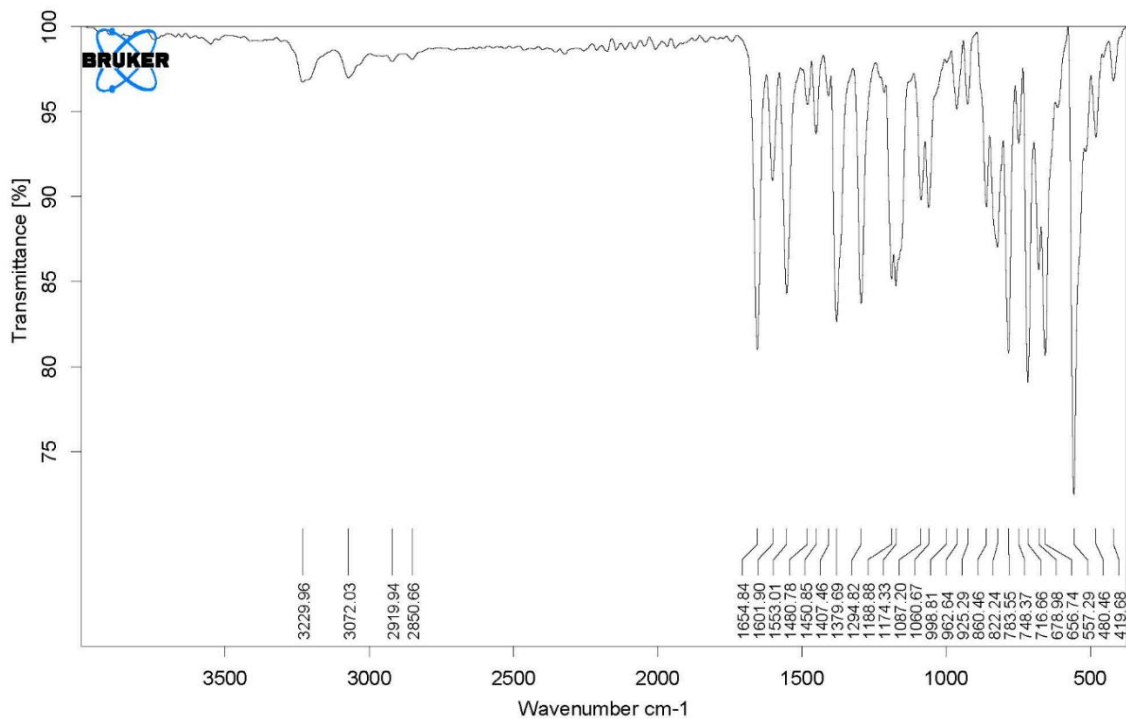


(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-bromobenzenesülfonat (12)'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

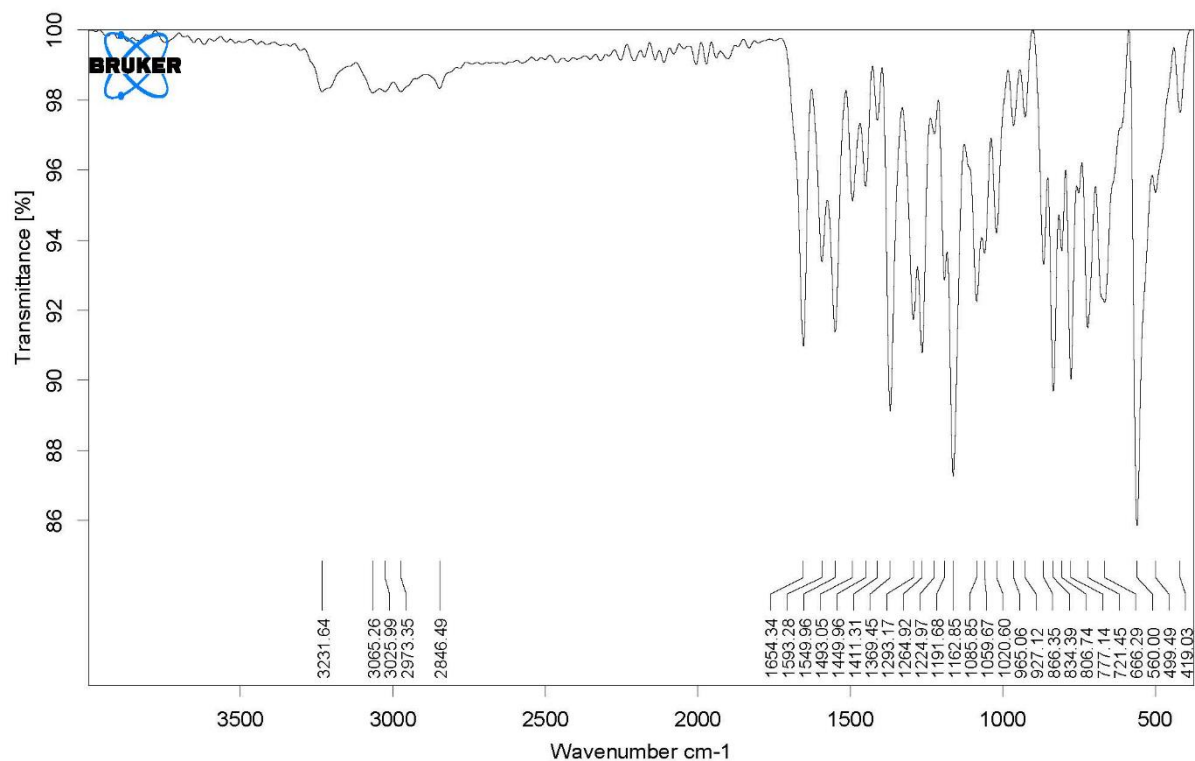
Ek-2. IR Spektrumları



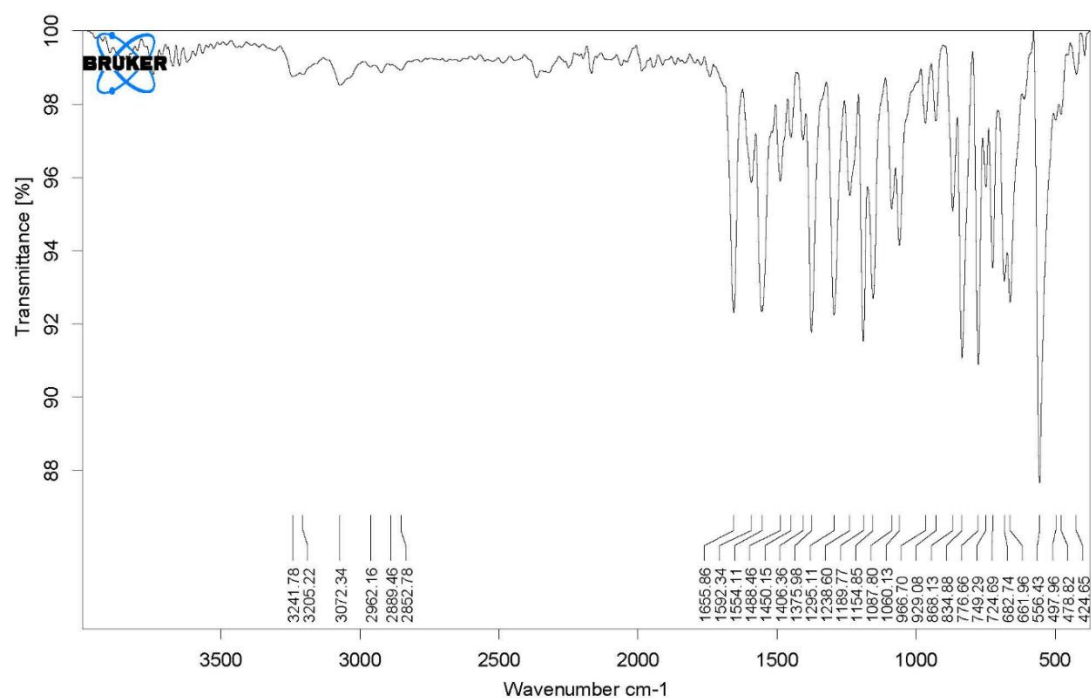
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil benzensülfonat (1)'in IR spektrumu



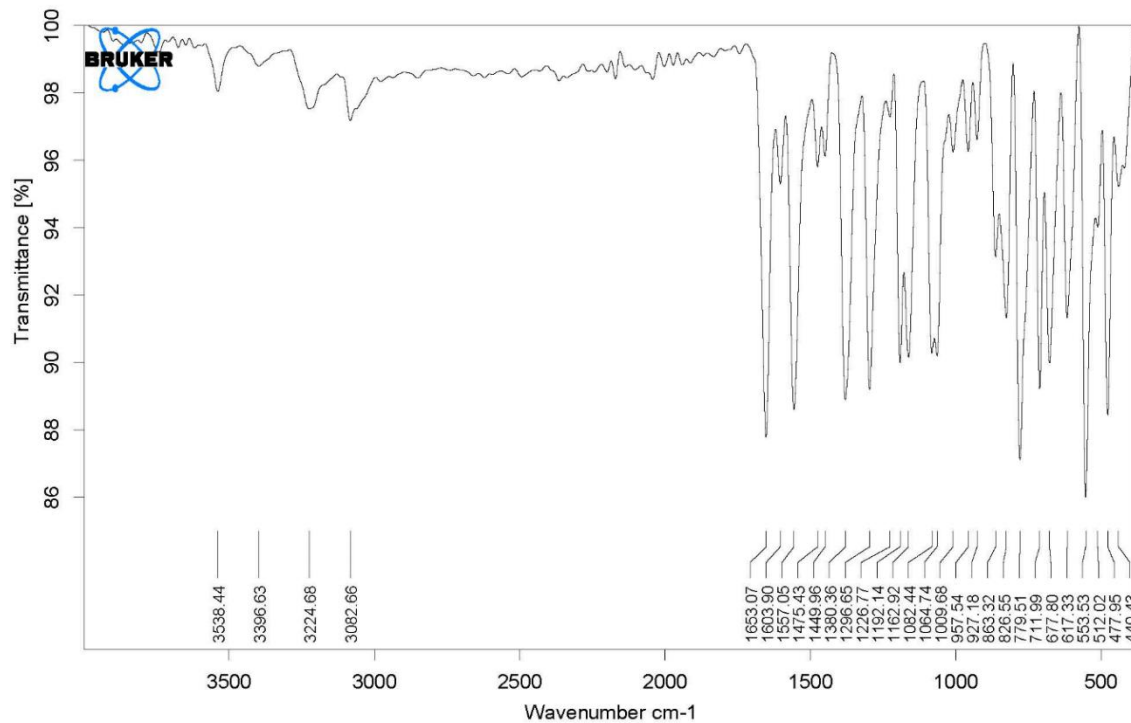
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metilbensensülfonat (2)'nin IR spektrumu



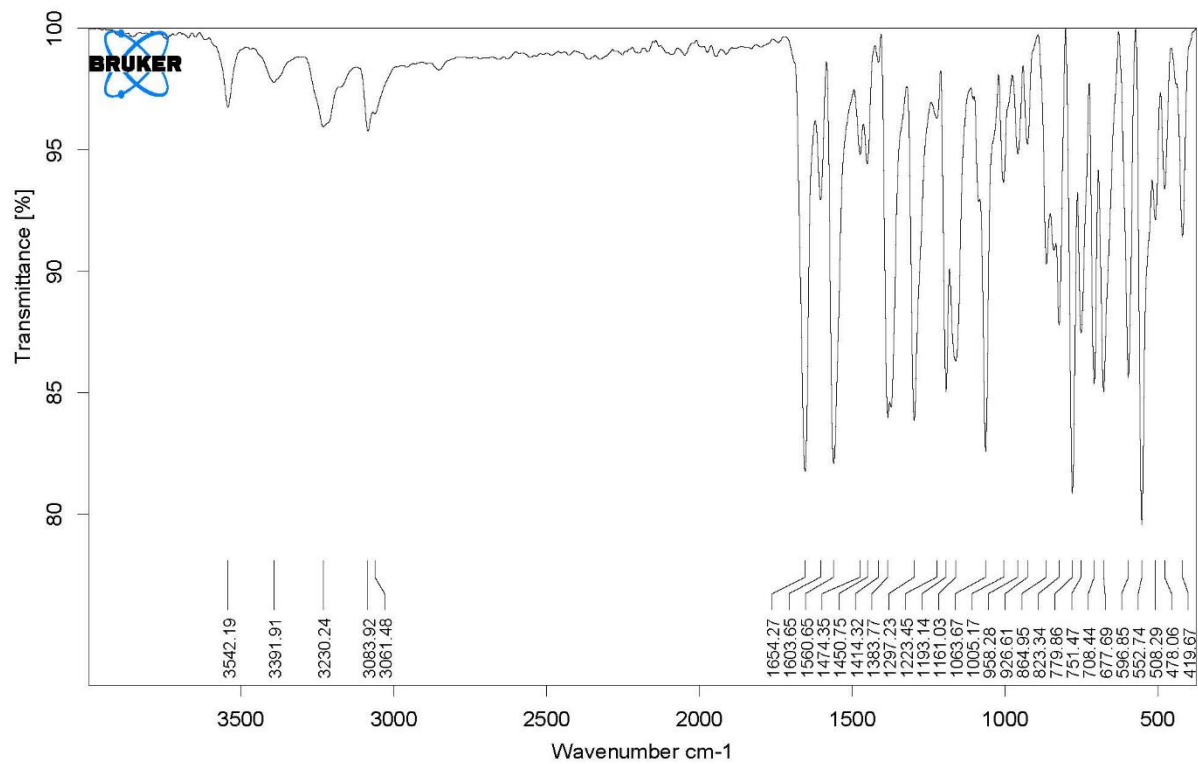
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metoksibenzensülfonat (3)'ün IR spektrumu



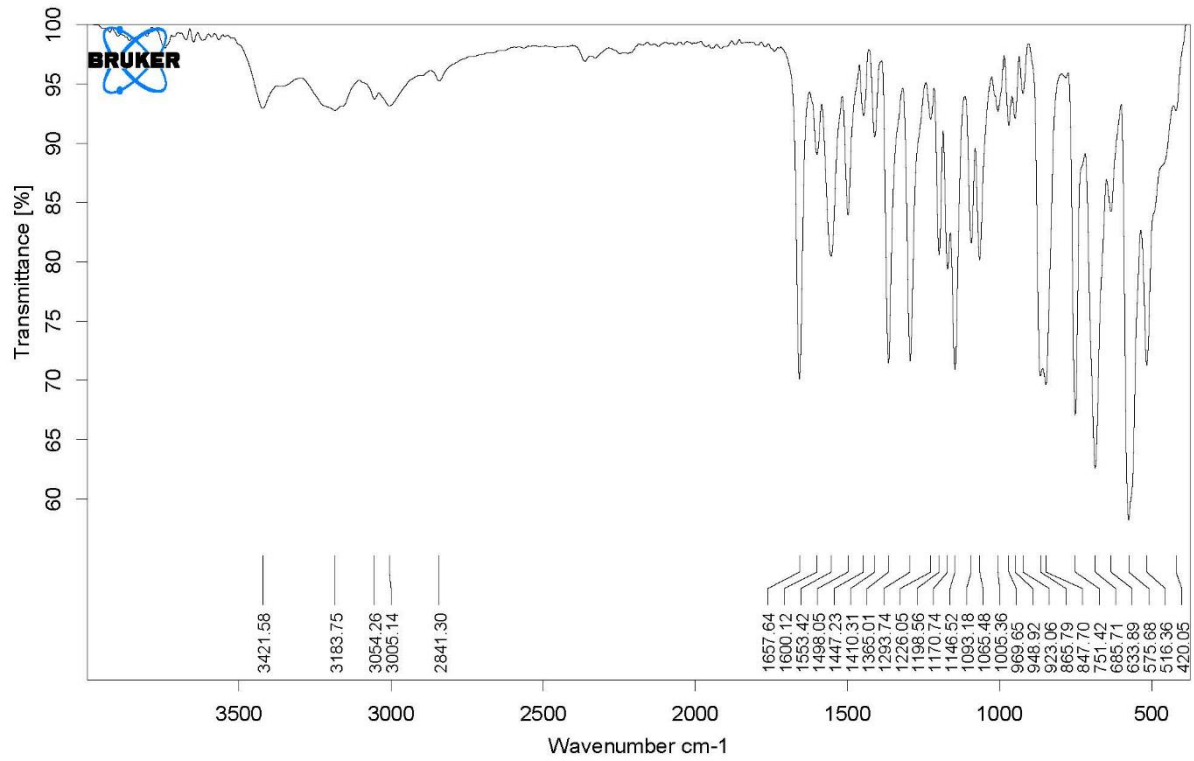
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-florobenzensülfonat (4)'ün IR spektrumu



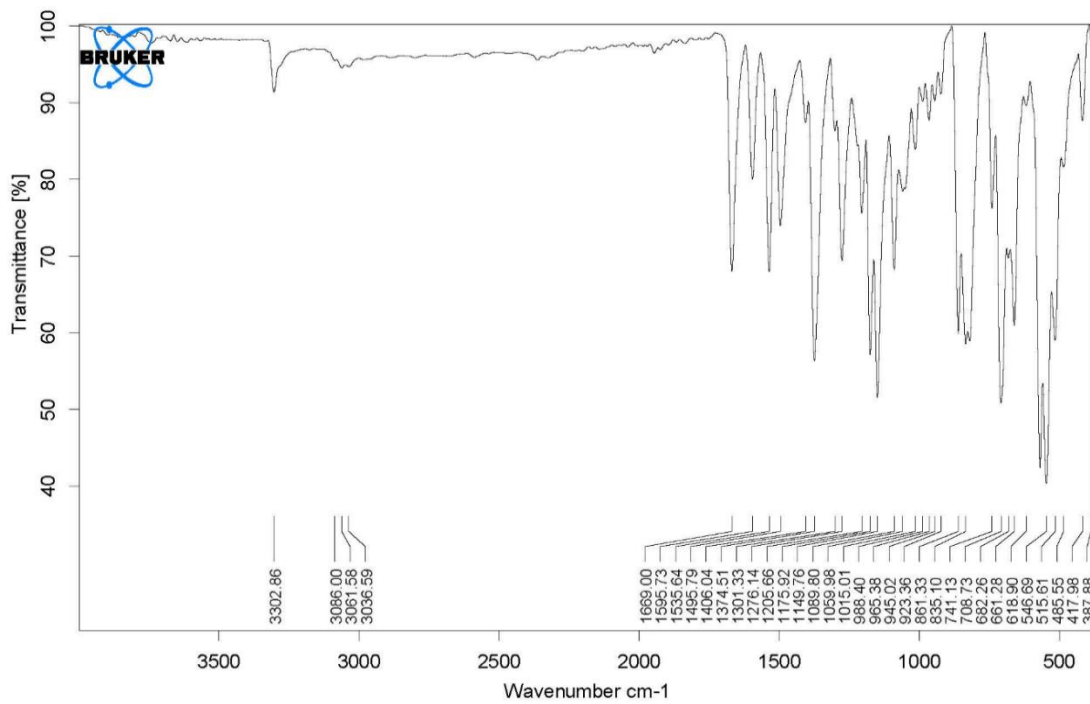
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-klorobenzen-sulfonat (5)'in IR spektrumu



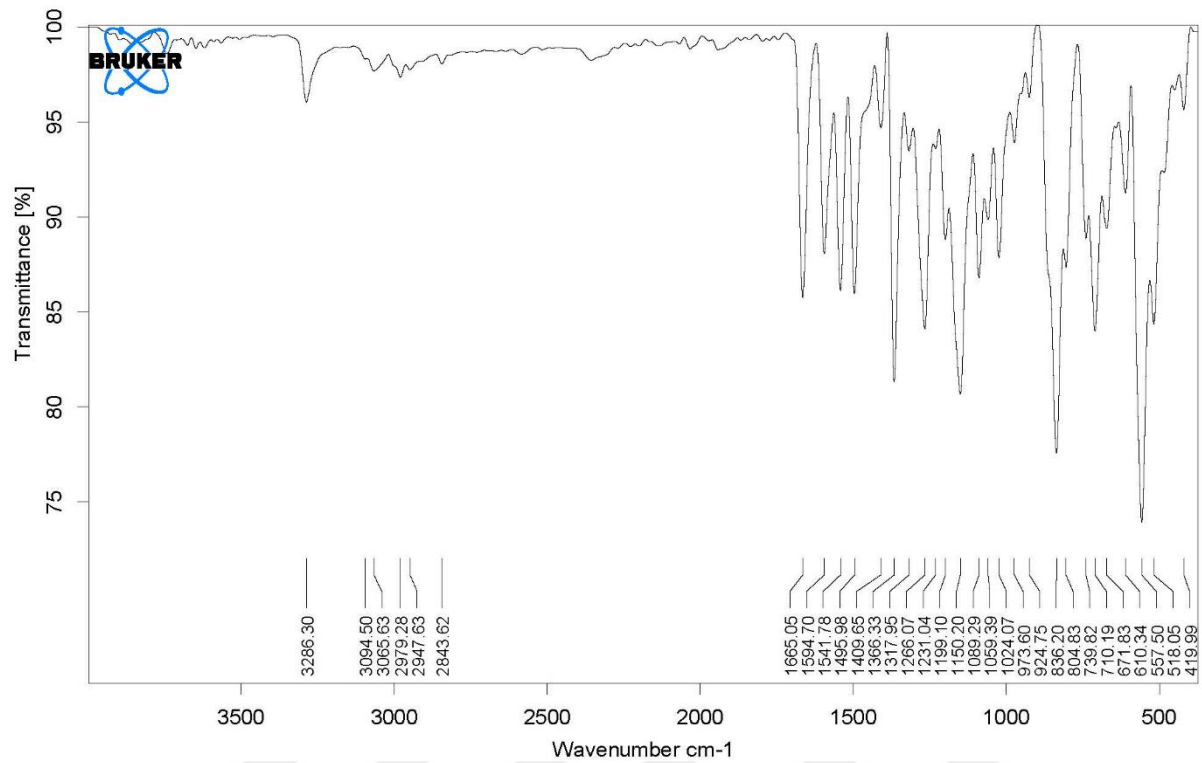
(E)-2-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-bromobenzen-sulfonat (6)'nın IR spektrumu



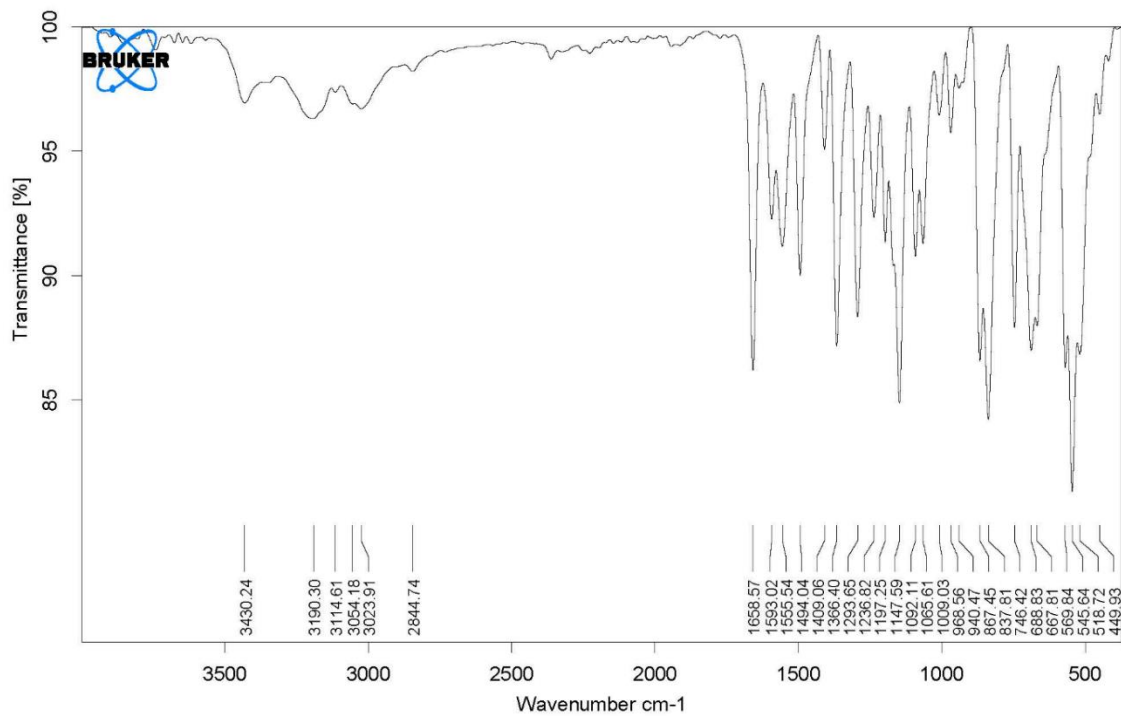
(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil benzensülfonat (7)'nin IR spektrumu



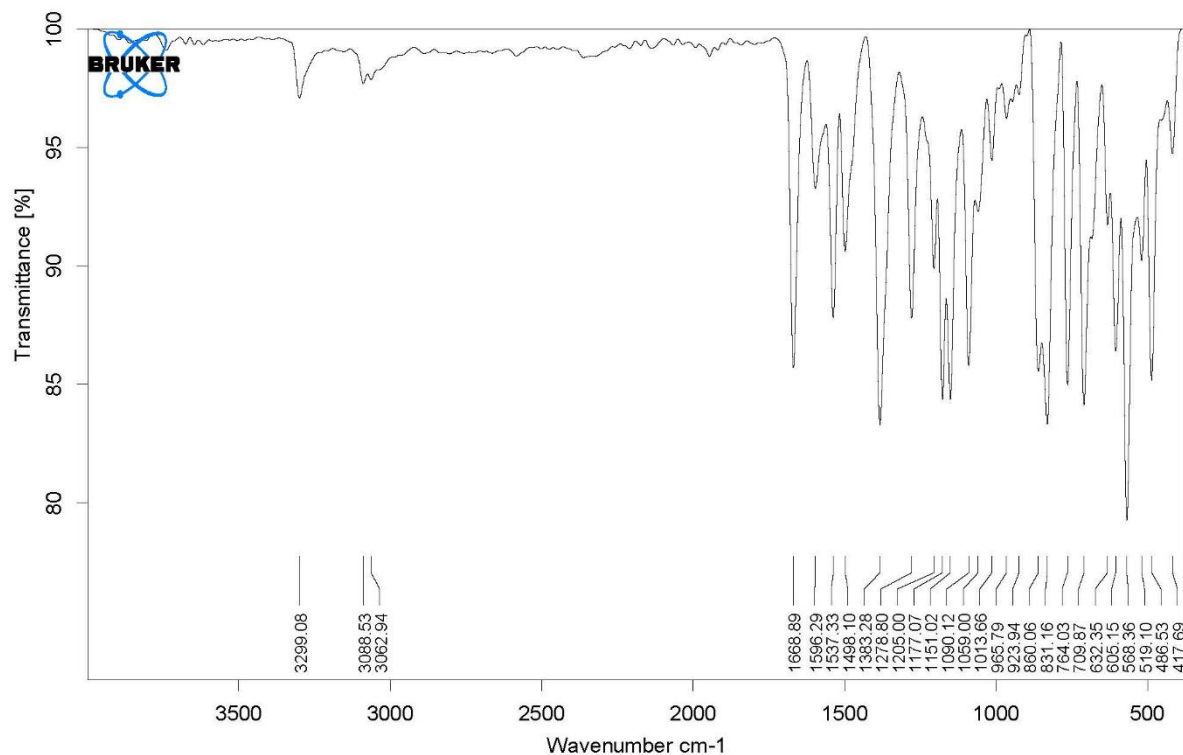
(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metilbensensülfonat (8)'in IR spektrumu



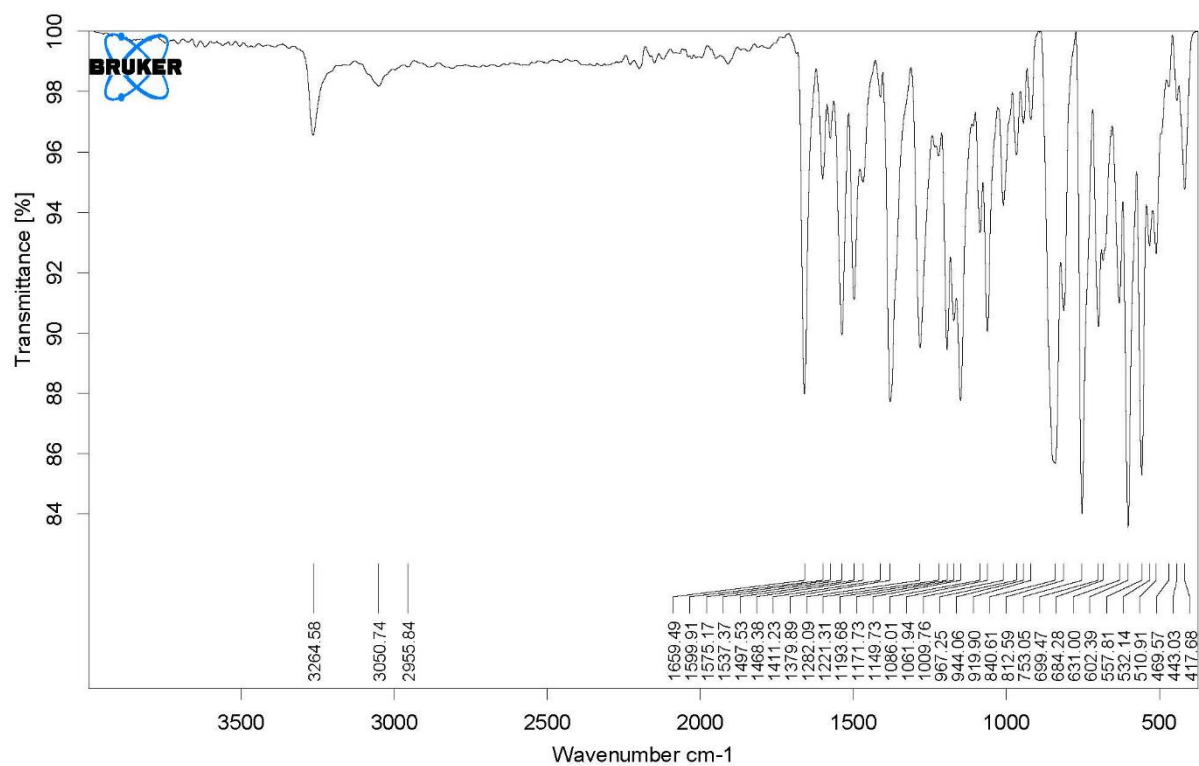
(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-metoksibenzensülfonat (**9**)'un IR spektrumu



(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-florobenzensülfonat (**10**)'un IR spektrumu



(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-klorobenzenesülfonat (**11**)'in IR spektrumu



(E)-4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)fenil 4-bromobenzenesülfonat (**12**)'nin IR spektrum

ÖZGEÇMİŞ

..... tarihinde‘da doğdu. İlk, orta eğitimini tamamladıktan sonra Fen Lisesini kazandı. Eğitimini tamamlayınca Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilimleri Öğretmenliği Bölümü’nde Lisans eğitimine başladı. tarihinde lisans derecesini aldı. Mezuniyet sonrasında Milli Eğitim Bakanlığı bünyesinde fen bilimleri öğretmeni olarak göreve başladı. tarihinde Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

