



**SÜLFONİL HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Yasin DEMİRCİ

Yüksek Lisans Tezi

Kimya

Ana Bilim Dalı

Doç. Dr. Engin ŞAHİN

2022

(Her hakkı saklıdır)

T.C.
BAYBURT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

**SÜLFONİL HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

(Synthesis and Investigation of Biological Activities of Sulfonyl Hydrazone Derivatives)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasin DEMİRCİ

Danışman: Doç. Dr. Engin ŞAHİN

Bayburt
Haziran, 2022

ETİK VE BİLDİRİM SAYFASI

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Sülfonil Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı çalışmamın bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını ve yararlandığım eserleri kaynakçada gösterdiğimi beyan ederim.

28/06/2022

Yasin DEMİRCİ

TEŞEKKÜR

Kimya bölümünde yüksek lisans çalışmam süresince; bilgi, birikim ve deneyimi ile bana her konuda destek olan, üzerimde büyük emekleri olan kıymetli Danışman hocam Doç. Dr. Engin ŞAHİN'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımdan Doç. Dr. Zehra CAN ve Dr. Öğr. Üyesi Erbay KALAY hocalarıma,

Hayatımın her noktasında, her durumda desteklerini fazlasıyla hissettiren sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yasin DEMİRCİ
Haziran 2022, BAYBURT

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SÜLFONİL HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Yasin DEMİRCİ

Haziran 2022, 78 Sayfa

Hidrazonlar, kimyasal reaktiviteleri ve sentetik çalışmaları ile 1894 yılından bu yana modern yöntemlerle üstünde kapsamlı bir şekilde çalışılan önemli organik bileşik gruplarıdır. Organik sentez, biyokimya, antitümöral ve antimikrobiyal gibi çeşitli biyolojik alanlarda olduğu kadar supramoleküler kimya gibi analitik alanlarda da önemli aktiviteleri vardır. Hidrazon türevleri, organik kimyada çok yönlü bir bileşik sınıfını oluşturur. Bu yapılar birbirine bağlı iki nitrojen atomu ve terminal nitrojen atomunun yalnız elektron çiftiyle konjuge edilmiş bir C=N çift bağını içerir. Sülfonil hidrazonlar ise sülfonil hidrazit türevlerinin, sentetik olarak elde edilen açillenmiş aldehit bileşikleriyle asit katalizli kondenzasyon reaksiyonu sonucunda elde edilmektedir. Sülfonil hidrazonlar enzimatik modülasyon, analjezik, antifungal ve potansiyel antibakteriyel gibi farmakolojik etkileri ile iyi bilinirler. Buna ilaveten, anti-alzheimer, antidepresan, antineoplastik aktivite ve antidiyabetik ajanlar olarak da hareket edebilirler. Bu tez çalışmasında yapısında para pozisyonunda brom, flor ve metoksi gibi substituentler ihtiva eden aromatik sülfonil klorür bileşikleriyle düşük sıcaklıkta hidrazin reaktifi ile muamele edilerek 4 farklı sülfonil hidrazit bileşiği elde edilecektir. Daha sonra bu sülfonil hidrazit türevleri, sentetik olarak vanilin bileşiğinden elde edilen açillenmiş aldehit bileşikleriyle asit katalizli kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutulacaktır. Bu reaksiyon sonucunda 15 tane hedef bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiş olacaktır. Ayrıca $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve HRMS gibi spektroskopik analizler kullanılarak bu hedef bileşiklerinin yapısı aydınlatılacaktır. Daha sonra bu bileşikler biyolojik uygulamalar için kullanılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hidrazon bileşikleri, sülfonil hidrazon türevleri, biyolojik aktivite, antioksidan, heterosiklik bileşik.

ABSTRACT

MASTER THESIS

Yasin DEMİRCİ

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SULFONYL HYDRAZONE DERIVATIVES

June 2022, 78 Pages

Hydrazones are important organic compound groups that have been extensively studied with modern methods since 1894 with their chemical reactivity and synthetic studies. It has important activities in various biological fields such as organic synthesis, biochemistry, antitumoral and antimicrobial as well as analytical fields such as supramolecular chemistry. Hydrazone derivatives form a versatile class of compounds in organic chemistry. These structures contain two nitrogen atoms bonded together and a C=N double bond conjugated with the lone electron pair of the terminal nitrogen atom. Sulfonyl hydrazones, on the other hand, are obtained as a result of acid-catalyzed condensation reaction of sulfonyl hydrazide derivatives with acylated aldehyde compounds obtained synthetically. Sulfonyl hydrazones are well known for their pharmacological effects such as enzymatic modulation, analgesic, antifungal and potential antibacterial. In addition, they may also act as anti-alzheimer's, antidepressant, antineoplastic activity and antidiabetic agents. In this thesis, aromatic sulfonyl chloride compounds containing substituents such as bromine, fluorine and methoxy in the para position in their structure will be treated with hydrazine reagent at low temperature to obtain 4 different sulfonyl hydrazide compounds. Then, these sulfonyl hydrazide derivatives will be subjected to an acid-catalyzed condensation reaction with acylated aldehyde compounds obtained synthetically from vanillin compound. As a result of this reaction, the synthesis of 15 target compounds will be realized. In addition, the structure of these target compounds will be elucidated by using spectroscopic analyzes such as ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR and HRMS. These compounds will then be used for biological applications.

Keywords: Hydrazone compounds, sulfonyl hydrazone derivatives, biological activity, antioxidant, heterocyclic compound.

İÇİNDEKİLER

ETİK VE BİLDİRİM SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZ	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x

BİRİNCİ BÖLÜM

Giriş.....	1
Araştırmanın Konusu ve Problemi.....	1
Araştırmanın Amacı.....	2
Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi.....	3

İKİNCİ BÖLÜM

Kuramsal Çerçeve.....	4
Hidrazonlar.....	4
Hidrazonların genel özellikleri ve yapıları.....	4
Hidrazon bileşiklerinin tautomerliği ve geometrik izomeri.....	4
Hidrazon türevlerinin biyolojik aktiviteleri	7
<i>Antimikrobiyal aktivite</i>	7
<i>Antimikobakteriyel aktivite</i>	7
<i>Antikanser aktivite</i>	7
<i>Analjezik ve antienflamatuvar aktivite</i>	8
<i>Antikonvülsan aktivite</i>	8
<i>Diğer aktiviteler</i>	8
Sülfonil Hidrazonlar.....	9
Sülfonil hidrazonların genel özellikleri.....	9
Asitliğin ve bazlığın sülfonil hidrazonlar üzerine etkisi	10
Alan Yazın Derleme.....	12
Hidrazon türevlerinin sentezi ile ilgili çalışmalar.....	12
Hidrazon türevlerinin biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar	14

Sülfolil hidrazonların biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar.....	17
---	----

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Materyal ve Yöntem	23
--------------------------	----

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Bulgular	28
Aldehitlerin Sentezi.....	29
Sülfolilhidrazitlerin Sentezi.....	29
Sülfolil Hidrazon Türevlerinin Sentezi.....	30

BEŞİNCİ BÖLÜM

Sonuç, Tartışma ve Öneriler.....	45
Sonuç.....	45
Tartışma.....	45
Fe ⁺³ indirgeme / antioksidan güç - FRAP.....	47
Serbest radikal temizleme antioksidan tayini.....	48
<i>DPPH radikal temizleme aktivitesi</i>	48
Öneriler	49
Kaynakça.....	50
Ekler.....	55
Ek-1. NMR Spektrumları.....	55
Ek-2. IR Spektrumları	70
Özgeçmiş.....	78

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Aril Sülfonil Hidrozon Türevlerinin DPPH ve FRAP Metodu ile Saptanan Antioksidan Kapasiteleri.....	48
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sülfonil hidrazon iskeletinin biyolojik özellikleri	2
Şekil 2. Sentezlenmesi hedeflenen sülfonil hidrazon 1-15'in yapısı.....	3
Şekil 3. Hidrazon türevlerinin genel sentez tepkimesi.....	4
Şekil 4. Hidrazon bileşiklerinin tautomerleri	5
Şekil 5. Monosubstitüe hidrazonların tautomerliği.....	5
Şekil 6. Fenilhidrazonların izomerizasyonu.....	5
Şekil 7. 4-arilazo-naftollerin keto-enol tautomerisi	6
Şekil 8. Hidrazonlarda E ve Z izomeri.....	6
Şekil 9. Sülfonil hidrazonların (tosilhidrazonlar) genel şeması.....	9
Şekil 10. Sülfonil hidrazonların sentez mekanizması	10
Şekil 11. İmin'in hidroliz tepkimesi	10
Şekil 12. Sübstitüe hidrazonun protonasyona direnci.....	10
Şekil 13. Sülfonil hidrazonların ayrışma tepkimesi	11
Şekil 14. Protik çözücünde sülfonil hidrazonun ayrışması	11
Şekil 15. Aprotik çözücünde sülfonil hidrazonun ayrışması.	12
Şekil 16. Arildiazonyum tuzlarının diketonlarından elde edilen hidrazon bileşikleri.....	12
Şekil 17. Pandeya vd. (2002) elde ettikleri hidrazon bileşikleri	13
Şekil 18. Bazı hidrazon türevi bileşiklerinin elde edilişi	13
Şekil 19. N'-(propan-2-iliden)-4-(1H-pirol-1-il)benzohidrazit bileşiğinin elde edilişi.....	13
Şekil 20. Piridazinon halkası içeren hidrazon bileşiklerin sentezi.....	13
Şekil 21. Mickevičius vd. (2009) elde ettikleri hidrazon bileşikleri.....	14
Şekil 22. N'-(2-Hidroksibenziliden)-2,6-dimetilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit	14
Şekil 23. N'-(1-(5-Kloro-2-hidroksifenil)etiliden)-1-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)tetrahydro-furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karbohidrazit.....	15
Şekil 24. (N'-(4-Klorobenziliden)-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiyo]asetohidrazit.....	15
Şekil 25. N'-(2-Oksoindolin-3-iliden)-2-propilpentan hidrazit bileşiği.....	15
Şekil 26. 6-Bromo-N'-((2-klorokinolin-3-il)metilen)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazit bileşiği.....	16
Şekil 27. (E)-N'-(4-(Dietilamino)-2-hidroksibenziliden)benzofuran-2-karbohidrazit.....	16
Şekil 28. Bazı furan sülfonil hidrazon bileşikleri	17
Şekil 29. [1,2-a]piridin-3-yl)metilen]-N,2-dimetil-5-nitrobenzen sulfonhidrazid bileşik türevi	17
Şekil 30. 2-hidroksiasetofenon metan sülfonil hidrazon türevi	18

Şekil 31. N-(2-piridinkarbaldehit)-N'-[4-(4-klorofenilsulfonyl) benzoil]-hidrazon ligantı	18
Şekil 32. 2 - hidroksi - 1 - naftaldehit - N - metil propan sulfonyl hidrazon ligantının metal kompleksleri.....	18
Şekil 33. Benzen sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı	19
Şekil 34. N-arilsülfonil hidrazon türevleri	19
Şekil 35. Antikanser özellik gösteren bazı sülfonil hidrazon bileşikleri	19
Şekil 36. Antidepresan özellikteki sülfonil hidrazonlar	20
Şekil 37. Propansülfonik asit hidrazitinden türeyen hidrazonlar	20
Şekil 38. Azulen yapısından sentezlenen sülfonil hidrazon bileşikleri.....	21
Şekil 39. Gram (+) bakteriler üzerinde inhibitör aktivite sahip sülfonil hidrazon türevlerinin elde edilişi.....	21
Şekil 40. İnhibitör olarak PI3 kinaz içeren sülfonil hidrazon	21
Şekil 41. Etil 4-[2-(4-sübtitübenzen-1-sülfonil)hidraziniliden]pentanoat yapısındaki bileşikler	22
Şekil 42. Sülfonilhidrazid bileşiklerinin sentezi.	23
Şekil 43. Açıl grubu içeren aldehitlerin sentezi	23
Şekil 44. Açıl hidrazonlar 1-4 'ün sentezi.....	24
Şekil 45. Klor grubu içeren açıl hidrazonlar 5-8 'in sentezi	25
Şekil 46. Brom grubu içeren açıl hidrazonlar 9-12 'nin sentezi	26
Şekil 47. Metoksi grubu içeren açıl hidrazonlar 13-15 'in sentezi	27
Şekil 48. Aldehitlerin sentezi	29
Şekil 49. Aril sülfonilhidrazid bileşiklerinin sentezi.....	29
Şekil 50. Sülfonil hidrazon türevlerinin sentezi.....	30
Şekil 51. Aril sülfonil hidrazon türevlerinin genel yapısı	46
Şekil 52. Fe ⁺³ 'ün indirgenmesi.....	48
Şekil 53. DPPH• (2,2- difenil-1-pikrilhidrazil) radikalinin yapısı.....	48

KISALTMALAR DİZİNİ

¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³C-NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
LC/MC	: Sıvı Kromatografisi / Kütle Spektrometresi
CA	: Karbonik Anhidraz Enzimi
hCA	: Karbonik Anhidraz Enzim Aktivitesi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
AAZ	: Asetazolamid
P13Ks	: Fosfoinositid 3-kinaz
Ts	: Tosil
MES	: Maksimal Elektroşok
NLO	: Lineer Olmayan Optik Uygulamalar
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
NSAID	: Non-Steroid Antienflamatuvar İlaçlar
RT	: Oda Sıcaklığı
PtpB	: Protein Tirosin Fosfataz
IC₅₀	: Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyonu
μl	: Mikrolitre
μM	: Mikromolar
pH	: Hidrojenin Gücü
ml	: Mililitre
nm	: Nanometre
mmol	: Milimol
mM	: Milimolar
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DPPH	: 2,2- difenil-1-pikrilhidrazil
FRAP	: Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Güç Yöntemi
μM	: Mikromolar
MHz	: Megahertz
ppm	: Milyonda Bir Birim
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi

s	: Singlet
bs	: Broat (Geniş) Singlet
d	: Dublet
dd	: Dubletin Dubleti
ddd	: Dubletin Dubletinin Dubleti
dt	: Dubletin Triplet
NEt₃	: Trietilamin
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TPTZ	: Tripridiltiazin
AcOH	: Asetik Asit
MeOH	: Metanol
TMS	: Tetrametilsilan
THF	: Tetrahidrofuran

BİRİNCİ BÖLÜM

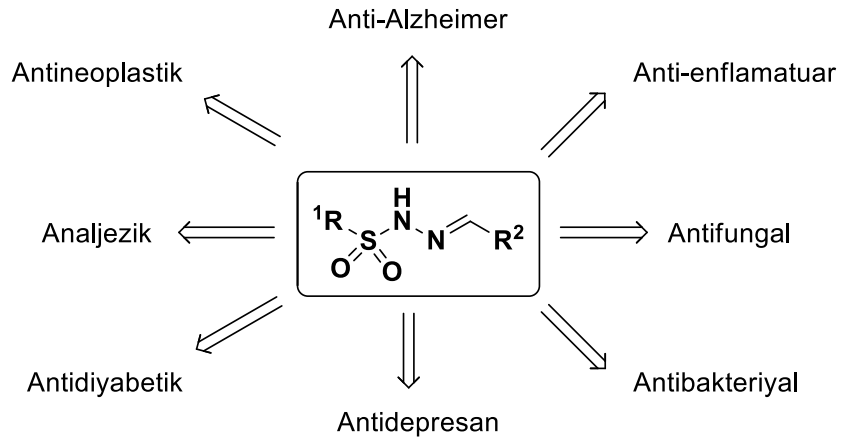
GİRİŞ

Araştırmanın Konusu ve Problemi

Hidrazonların çeşitli biyolojik ve farmakolojik özellikleri bulunmaktadır. Ayrıca önemli moleküler varlıklar oluşturmak için diğer fonksiyonel gruplarla ilişkilendirilebilirler. Hidrazon türevlerinin farmakolojik ve biyolojik olarak etkili bileşiklerin odağında bulunması, pek çok akademik çalışmaya ve yeni ilaçların üretim sürecine katkı sağlamıştır (Direkel, Karaman, Tezcan, & Utku, 2016). S, N ve O bulunduran heterosiklik grupları ihtiva eden hidrazon kompleks bileşikleri, biyolojik aktiviteleri ve kimyasal yapıları arasındaki muhtemel bağlantıları tespit etmek amacı ile bir çok çalışma yapılmaktadır (West, Padhye, & Sonawane, 1991; Sharaby, 2007). Ayrıca hidrazonlar biyolojik uygulamalarda, analitik kimyada ve lineer olmayan optik uygulamalarda (NLO) kullanıldıkları için bu bileşikler üzerinden sıklıkla durulmaktadır. Hidrazon bileşikleri iyi bir şelat oluşturdıkları için geçiş metalleri ile kararlı bileşikler sentezledikleri bilinmektedir (Shawali, Aboutabl, Fahmy, Mazzah, Osei-Twum, & Abbas, 1992). Aril hidrazonların metallerle oluşturduğu kompleksler; verem, şeker hastalığı, AIDS (Ali, Mirza, Butcher, Bernhardt, & Karim, 2011) lepra ve zihinsel bozukluk gibi hastalıklarda terapötik amaçlı kullanılmaktadır.

Sülfonilhidrazonlar antibakteriyel, idrar sökücü, antiviral, karbonik anhidraz gibi özgül enzim inhibisyonu, hormon düzenleyici ve HIV Proteaz gibi aktiviteler sağlamaktadır (Özbek, Kavak, Özcan, İde, & Karacan, 2009; Ozawa, Sugi, Nagasu, Owa, Watanabe, Koyanagi, & Yoshimatsu, 2001; Lima, Amarante, Miranda, Faraga, & Barreiro, 1999). Bunun yanında nanopartiküller içerisine aşıl原因 sülfonilhidrazidler polimerize köpüklendirme aracı olarak kullanılmaktadır. Sülfonilhidrazon türevlerinin ise antidiyabetik, antifungal, analjezik ve antidepresan gibi farmakolojik etkilerinden söz edilebilir.

Buna ek olarak sülfonil hidrazonlar çeşitli tıbbi uygulamalar ile karşımıza çıkmaktadır. Örneğin; benzaldehit aril sülfonil hidrazonlar mide kanserine karşı antineoplastik aktiviteye sahiptir. Bununla beraber sülfonil hidrazonlar anti-alzheimer ve antibakteriyel ajanlar olarak da hareket edebilirler (Şekil 1).

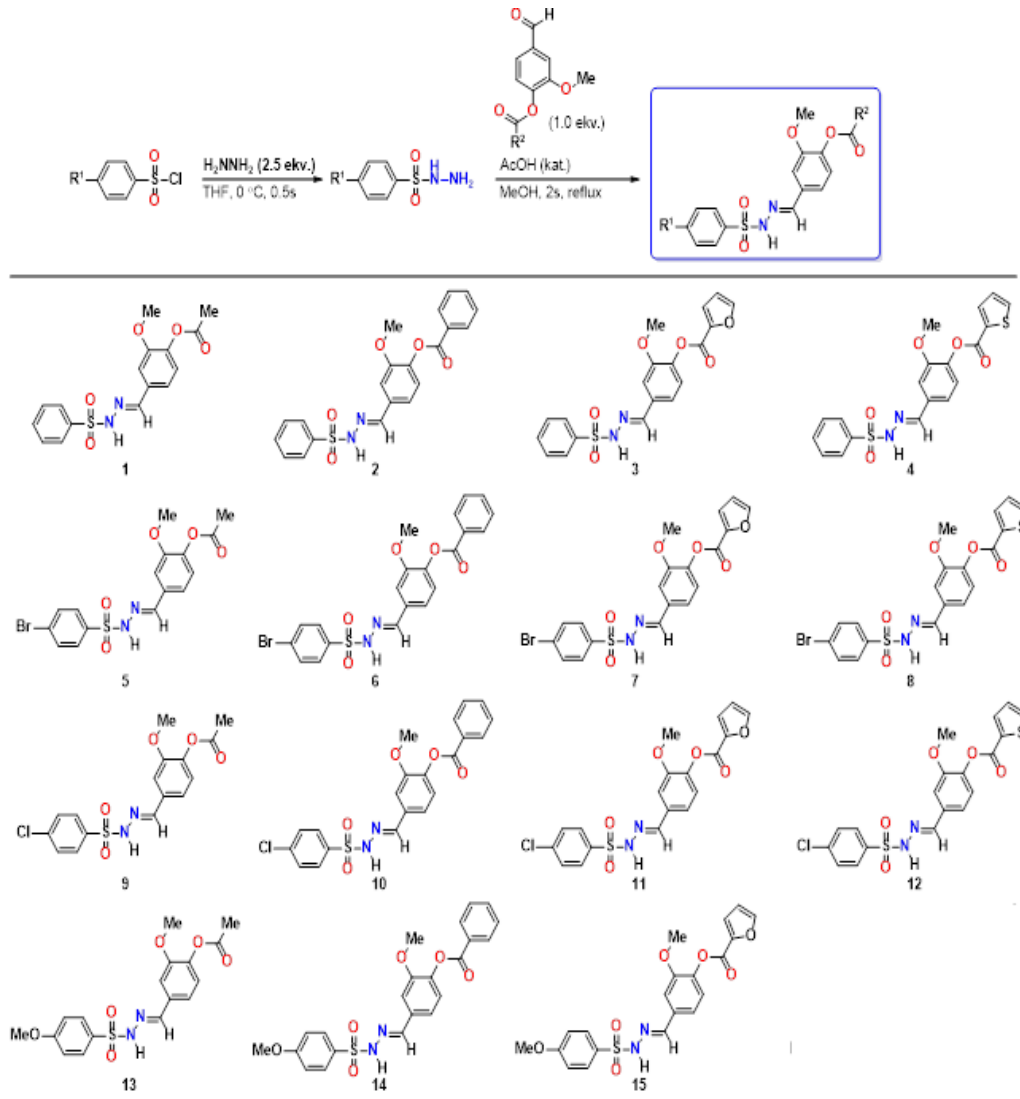


Şekil 1. Sülfonil hidrazon iskeletinin biyolojik özellikleri.

Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada yapısında para pozisyonunda brom, flor ve metoksi gibi substituentler barındıran aromatik sülfonil klorür bileşikler düşük sıcaklıkta hidrazin reaktifi ile muamele edilerek 4 farklı sülfonilhidrazit türevi sentezlenecektir. Daha sonra bu sülfonilhidrazit türevleri, sentetik olarak vanilin bileşiğinden elde edilen açillenmiş aldehit bileşikler ile asit katalizli kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutulacaktır.

Bu reaksiyon sonucunda 15 tane hedef bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiş olacaktır (Şekil 2). Ayrıca ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, HRMS ve FT-IR gibi spektroskopik analizler kullanılarak bu hedef bileşiklerinin yapısı aydınlatılacaktır.



Şekil 2. Sentezlenmesi hedeflenen sülfonil hidrazon 1-15'in yapısı.

Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi

Sülfonil hidrazon türevlerinin uygulama alanlarının geniş olması ve farmakolojik açıdan önemli bileşiklerin üretiminde kullanılması, araştırmacıları bu alanda çalışmaya sevk etmektedir. Son yıllarda sentezlenen bazı hidrazonların antidepresan, antimikobakteriyel, analjezik, antienflamatuar, antitrombotik, antisıtma, antikonvülsan, antimikrobiyal, antitümöral, antikanser ve antiviral gibi biyolojik aktiviteler göstermesi nedeniyle hidrazon bileşikleri araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bununla beraber hali hazırda klinikte uygulanan bazı ilaçların yan etkileri nedeniyle gün geçtikçe daha etkili, toksisitesi daha az dolayısıyla yan etkileri azaltılmış olan yeni aday ilaçların üretilmesiyle alakalı çalışmalara hız verilmiştir.

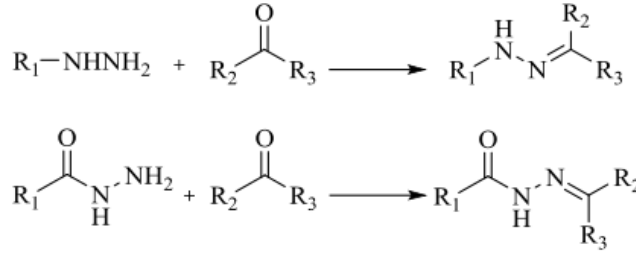
İKİNCİ BÖLÜM

Kuramsal Çerçeve

Hidrazonlar

Hidrazonların genel özellikleri ve yapıları.

Hidrazonlar organik bileşikler sınıfının önemli bir üyesidir. Azometin grubunu içeren, genel formülü $R_1 R_2 CN=NH$ (R) şeklinde olan bileşik gruplarıdır. Bu bileşikler, iminler ve oksimler gibi schiff bazı üyelerinden farklı olarak, yapılarında birbirine bağlı iki azot atomunu bulundurlar. Hidrazonlar genel olarak süstitüe keton ya da aldehytlerin aromatik, alifatik, heterosiklik hidrazin veya hidrazitler ile tepkimesi sonucu sentezlenmektedirler (Şekil 3).



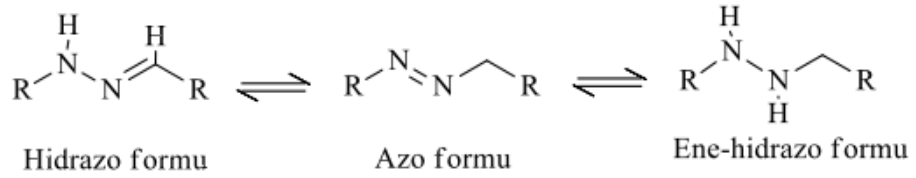
Şekil 3. Hidrazon türevlerinin genel sentez tepkimesi.

Hidrazonlar adlandırılırken bileşikte bulunan aldehyt ve keton bileşiklerinin adlarına hidrazon sözcüğü veya yapıda bulunan radikalın adına hidrazin sözcüğü eklenebilir. Bunun yanında asit hidraziti şeklinde de isimlendirilmesi mümkün olur.

Hidrazitlerin veya hidrazinlerin süstitüe aldehyt ve ketonlarla reaksiyonu sonucu hidrazonlar sentezlenirken tepkime ortamında çözücü olarak metanol, etanol, aseton, dioksan, asetonitril ve benzen kullanılmaktadır. Ayrıca tepkimelerde katalizör olarak hidroklorik asit, asetik asit, sülfürik asit, gibi asidik bileşikler ile trietilamin, piridin gibi bazik yapıdaki bileşikler de kullanılmaktadır (Köşeli, 2018).

Hidrazon bileşiklerinin tautomerliği ve geometrik izomeri.

Hidrazon türevlerinin tautomerleşme şeklinde izomer bileşikleri de bulunmaktadır. Literatürde, hidrazonun yapısında bulunan azot ile çift bağ yapmış karbon atomuna bağlı hidrojenin nispeten asidik olmasından meydana gelen üç farklı tautomer formu bulunmaktadır (Patai, 1968; March, 1972) (Şekil 4).



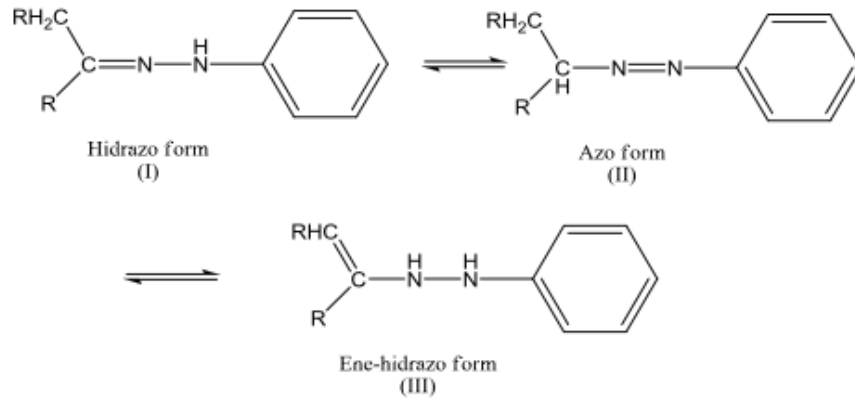
Şekil 4. Hidrazon bileşiklerinin tautomerleri.

Hidrozonlarda tautomerizm ihtimali uzun yıllar önce tartışılmaya başlanmıştır. Fakat çok yakın tarihte bu ihtimali kanıtlayabilecek fiziksel yöntemler ortaya çıkmıştır. Minimum bir α -hidrojeni içeren monosubstitüe hidrazonlar azo bileşikleri veya vinil hidrazinlerle tautomerlik gösterebilir. Genel olarak hidrazonları içeren birçok yapıda azo tautomeri bulunduğu sıklıkla dile getirilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Monosubstitüe hidrazonların tautomerliği.

Hidrazo, azo ve ene-hidrazo formlarını ihtiva eden fenilhidrazonların izomerizasyon tepkimesi (Şekil 6) birçok araştırmaya zemin hazırlamıştır (Patai, 1968; March, 1972).



Şekil 6. Fenilhidrazonların izomerizasyonu.

Spektroskopik sonuçlara bakıldığında, fenilhidrazonların fenil azoalkenlere nötr çözücü altında kolayca tautomerize oldukları saptanmıştır. Bunun yanında gerçekleştirilen çalışmalarda tautomerlikten kaynaklanmayan fakat fenilhidrazonların 1-hidroperoksi-1-fenilazoalkenlere oksitlenmesinin neden olduğu spektroskopik farklılıklarda tespit edilmiştir (Patai, 1968).

Fenilhidrazonların bazıları hidrazo azo tautomerliği gösterebilir (Şekil 7). Örneğin 4-arilazo-naftoller (I) hidrazo azo tautomerliğinin yanında keto-enol tautomerliği gösterebilirler. Denge polar çözücüler altında hidrazo tautomeri lehine ilerler. Çözücünün polarlığı aynı yönde benzer keto-enol dengesine de etki eder.

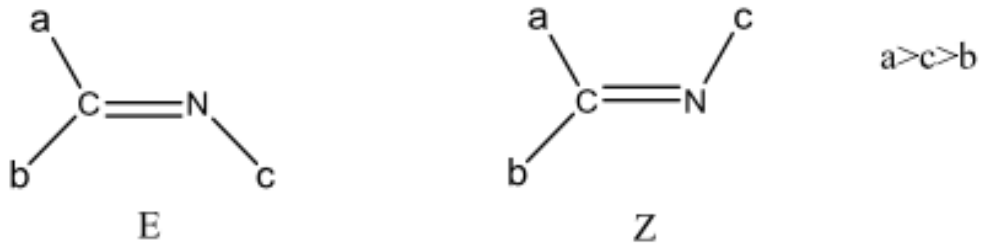


Şekil 7. 4-arilazo-naftollerin keto-enol tautomerisi.

Hidrazonlar, C=N çift bağı içerdiği için geometrik izomerlikte göstermelidir. Bu durum yalnızca aldehitlerin ve asimetrik keton hidrazonlarında görülebilir. Sınırlı örnekler için, hidrazonların farklı yapılarını göstermek mümkündür. Geometrik izomerinin ilk akla gelen yapısı siklohekzanon-4-karboksilik asidin fenil benzoil hidrazonudur. Böylelikle geometrik izomerler birbirleriyle ayna görüntüsü oluştururlar. 1914 yılında Mills ve Bain bu bileşik türevinin optik izomerlerini tespit etmekte muvaffak olmuşlardır.

Karbon-azot (C=N) çift bağı içeren hidrazonların *cis-trans* izomerlerini gösteren bileşikler olduğu saptanmıştır (Overberger, Anselme, & Lombardino, 1966; Wu, Huang, Wang, Hu, Jin, Yang, & Song, 2013).

İkili bağ bulunduran bileşiklerde izomerlik E ve Z yöntemi ile de belirtilir. İkili bağın etrafındaki birinci öncelikli gruplar düzlemin aynı kısmında bulunuyorlarsa Z, farklı tarafında bulunuyorlarsa E izomeri gösterirler (Şekil 8).



Şekil 8. Hidrazonlarda E ve Z izomeri.

Hidrazon türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

Hidrazonlar farklı tıbbi ve biyolojik uygulamaları bulunması nedeniyle geniş çalışma alanına sahiptirler. Hidrazonların antiviral, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antitümoral, antimikobakteriyal, antikonvülsan, analjezik gibi biyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir.

Antimikrobiyal aktiviteler.

Bakterilerin direnci bilhassa hastane kaynaklı enfeksiyonlarda patolojik olmaları nedeniyle yaygın bir sağlık problemi meydana getirmektedir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve direnci zayıflamış hastalarda bu enfeksiyonları tedavi etmek için seçenekler sınırlıdır (Narasimhan, Kumar, & Sharma, 2010).

Antimikobakteriyal aktivite.

Ölümcül ve bulaşıcı bir hastalık olan tüberküloza, "*Mycobacterium tuberculosis*" sebep olmaktadır. Hastalarda faz 1 ve faz 2 ilaçlarına karşı direnç gelişmesi sonucunda araştırmacılar yeni tüberküloz ajanları tespit etmek amacıyla bazı çalışmalar yürütmüşlerdir (Narasimhan vd., 2010). Diflunisal hidrazit/hidrazon bileşikleri olarak bilinen 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit[(5-nitro-2-furil/süstitütefenil)metilen] hidrazit bileşiklerini (Küçükgül, Mazi, Sahin, Öztürk, & Stables, 2003) sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bütün bileşiklerin "*Mycobacterium tuberculosis*" H37Rv suşu üzerinde gerçekleştirilen çalışmada antimikobakteriyal etkilerini incelemişlerdir. "*Staphylococcus aureus*" HE-9 suşu ve "*Staphylococcusepidermis*" HE-5 suşu üzerine 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazit türevinin sırasıyla 37,5 µg/mL ve 18,75 µg/mL derişimlerde anlamlı ölçüde antibakteriyal etkinlik gösterdiğini de bildirmişlerdir.

Antikanser aktivite.

Kimyasal ilaçlar kullanılarak uygulanan kemoterapi, 20. yy'ın başından itibaren ciddi bir sağlık sorunu olan kanser hastalığıyla mücadele etme yöntemlerinin en başında gelir. Kemoterapide uygulanan ilaçların sağlıklı hücre dizilerine de zarar verdiği görülmüş, bu sebeple yeni kimyasalların daha aktif ve toksisitesi daha az olan kemoterapötik ilaçların geliştirilmesi zorunluluğu ortaya çıkmıştır (Narasimhan vd., 2010). Bu sebeple yapılan araştırmalarda yeni antikanser etkileri gösterebilecek bileşik türlerinin üretilmesi amacıyla bazı çalışmalar yapılmaktadır. Yaptıkları çalışmada (Terzioğlu, & Gürsoy, 2003), bazı türevlerin antikanser aktivitesini incelemişler ve teste tabi tutulan bileşiklerden 2,6-dimetil-imidazo-[2,1-

b][1,3,4]-tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-hidroksi-benziliden)hidrazit isimli türevin en iyi antikanser etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Analjezik ve antienflamatuvar aktivite.

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), ağız boşluğundaki lezyonlar ve yumuşak dokular, romatoid artirit, ateş ve solunum yolu enfeksiyonları gibi enflamatuvar veya ağrılı hastalıkların tedavisi amacıyla yaygın bir tıbbi kullanım sahası sunmaktadır (Rollas, & Küçükgül, 2007). Bu sahada ilaç üretmenin başlıca sebebi yan etkileri olabildiğince azaltılmış ve çift (dual) inhibisyon oluşturan antienflamatuvar etkili yeni bileşiklerin geliştirilmesidir.

(Lima, Amarante, Miranda, Faraga, & Barreiro, 1999) doğal safrolden N-açıl hidrazon sınıfındaki yeni bir antinosisseptif (ağrı giderici/azaltıcı) türevleri geliştirmişlerdir. Bileşiği standart antienflamatuvar ilaçlar ile karşılaştırdıklarında [(4'- N,Ndimetilaminobenziliden-3-(3',4'-metilendioksifenil) propiyonilhidrazin] bileşiğinin indometasin ve diprondan daha aktif olduğunu tespit etmişlerdir.

Antikonvülsan aktivite.

Kısa süren ve paroksimal gözüken, arada sırada bilinç bulanıklığına yol açan, jeneralize ya da fokal kasılmaların ve zihinsel rahatsızlıkların etkilediği nöbetler şeklinde ortaya çıkan nörolojik hastalık epilepsi olarak bilinir. Son yirmi beş yılda yeni antikonvülsan ve antiepileptik etki gösteren bileşik sentezi çalışmalarına hız verilmiştir. Subkutan pentilentetrazol (scPTZ) testi ve maksimal elektroşok (MES) test antikonvülsan etkiyi belirlemek amacıyla uygulanmaktadır. Bu uygulamalarda genellikle hayvan denekleri tercih edilmektedir (Rollas, & Küçükgül, 2007). Bu konuyla alakalı gerçekleştirilen bir çalışmada (Küçükgül, vd. 2003) 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil/süstitüefenil)metilen] hidrazit bileşiğini sentezlemişlerdir. Elde edilen bu türevlerin fareler üzerinde antikonvülsan etkilerini MES ve scMET testi ile takip etmişlerdir. 2',4'-difloro-4-hidroksi-N'-(4-metilbenziliden)bifenil-3-karbohidrazit'in % 25 koruyucu etki ettiğini MES yöntemiyle tespit etmişlerdir.

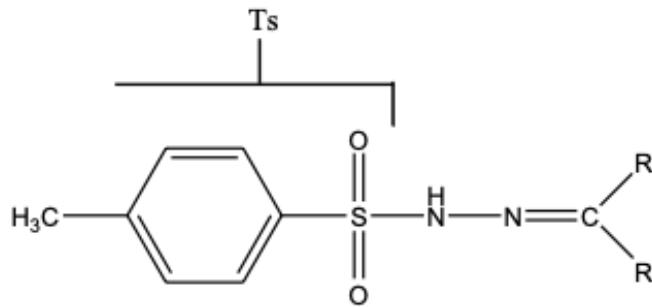
Diğer aktiviteler.

Viral replikasyon için önemli bir enzim olan HIV-1 integras ile alakalı gerçekleştirilen bir çalışmada salisilik hidrazit sınıfındaki bileşiklerin HIV-1 integras inhibitör etkisi çalışılmıştır (Narasimhan vd., 2010). Sonuç olarak HIV-1 integras enzimi inhibisyon

bakımından incelendiğinde (4-fenil-5-pridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sülfanil) asetik asit (2-hidroksibenziliden) hidrazit'in düşük inhibitör etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Sülfonil Hidrazonlar

Sülfonilhidrazitler genel olarak sülfonil klorürlerin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan sentezlenirler. Sülfonilhidrazitlerin aldehit ve keton bileşikleriyle kondenzasyonu sonucunda ise sülfonil hidrazonlar oluşur (Şekil 9). Aromatik sübstituentlerin hacmi büyüdükçe inhibisyon etkisi de artmaktadır. Sülfonil hidrazonlar; tosilhidrazonlar, p-toluen sülfonil hidrazonlar ve aren sülfonil hidrazonlar olarak da isimlendirilirler.

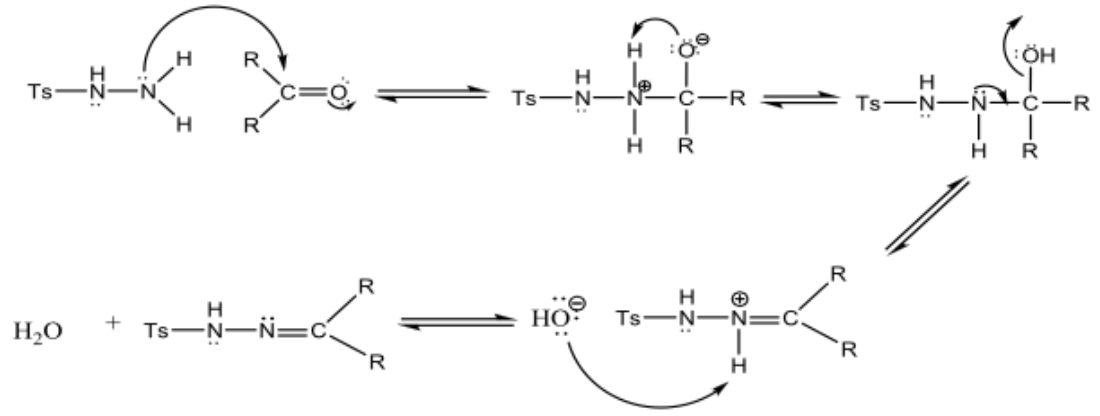


Şekil 9. Sülfonil hidrazonların (tosilhidrazonlar) genel şeması.

Sülfonil hidrazonlar genel olarak kolay ve hafif koşullar altında yüksek verimde elde edilirler (Myers, & Movassaghi, 1998). Kolaylıkla kristalize olurlar ve kolayca ayrılırlar (Ho, & Wong, 1974). Sülfonil hidrazonların belki de en avantajlı özelliği çevre koşulları altında stabilize olmalarıdır (Myers, & Movassaghi, 1998). Fenilhidrazonlar gibi yapıları sülfonil hidrazonlara benzeyen bileşikler ısı, ışık, su gibi dış etkenlerle tepkimeye girebilirler (Binkley, 1970).

Sülfonil hidrazonların genel özellikleri.

Sülfonil hidrazon hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem, p-toluen sülfonilhidrazid ve bir karbonil bileşiğinin gerçekleştirdiği tepkimedir (Banwell, Corbett, Gulbis, Mackay, & Reum, 1993). Sülfonil hidrazonların sentezlenmesi dietil eter ve tetrahidrofuranda daha yüksek verim ile elde edilmesine rağmen bu reaksiyon genellikle etanol veya metanol çözücülerinde gerçekleştirilir. Sülfonil hidrazon sentez mekanizması Şekil 10'daki gibidir (Solomons, & Fryhle, 1999).

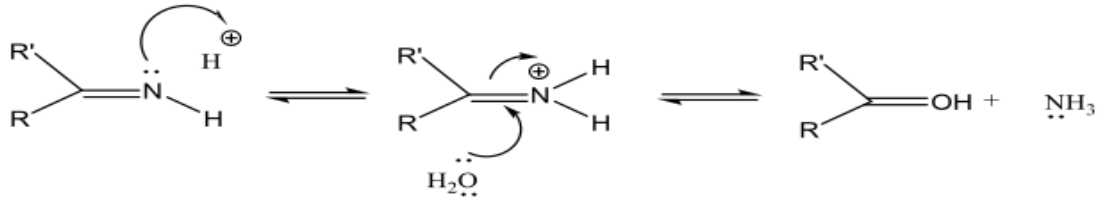


Şekil 10. Sülfonil hidrazonların sentez mekanizması.

Son zamanlarda, sülfonil hidrazon eldesi için yeni bir metot geliştirilmiştir. Ortamda sadece katalizörle beraber çözücü de bulunmamaktadır. Bu yöntem; mikrodalga fırında sülfonilhidrazid, bir karbonil bileşiği ve az miktarda metanolün karıştırılmasından oluşur (Bandgar, Uppalla, & Sadavarte, 2001).

Asitliğin ve bazlığın sülfonil hidrazonlar üzerine etkisi.

Çoğu durumda, bir karbon-nitrojen çift bağlı bileşiği karbonil bileşiğine hidrolize edilir. Örneğin bir imin, elektron çiftinin imin azotu üzerinde protonlanmasıyla kolayca keton ve amonyağa hidrolize edilir (Şekil 11) (Binkley, 1970).



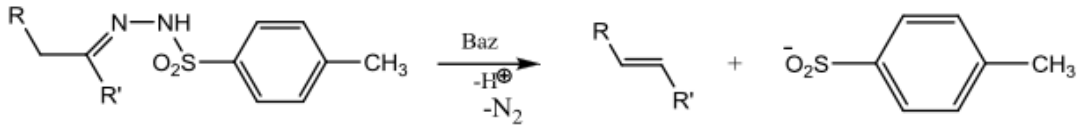
Şekil 11. İmin'in hidroliz tepkimesi.

Sülfonil hidrazonlar, asit protonasyonuna dirençli oldukları için kolayca hidrolize olmazlar. C = N nitrojen üzerindeki elektronlar imin nitrojenine çekilir ve bazlık azalır. Bu şekilde protonasyon mümkün değildir (Şekil 12).



Şekil 12. Sübstitüe hidrazonun protonasyona direnci.

Asitlere karşı dirençli olmalarına rağmen bazlara hassastırlar. Şekil 13 'deki reaksiyona göre bazik ortamda ayrışırlar (Bamford, & Stevens, 1952).

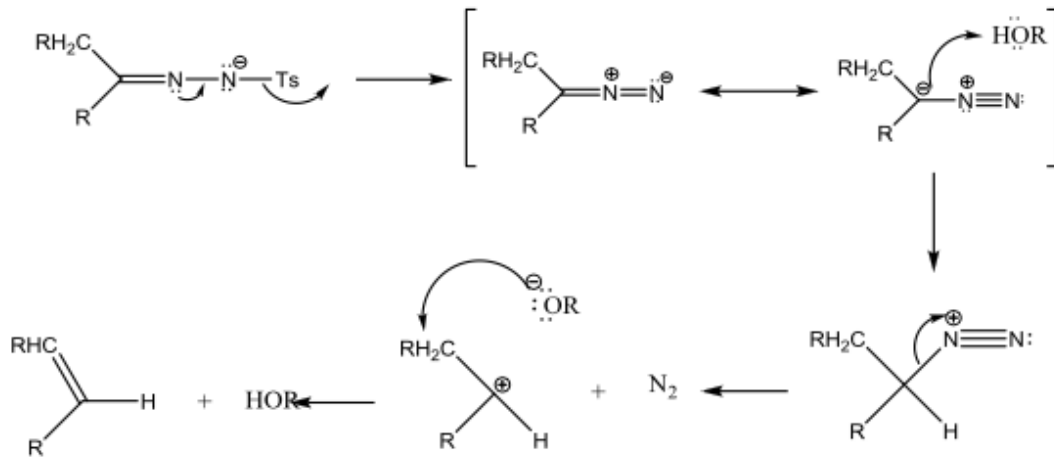


Şekil 13. Sülfonil hidrazonların ayrışma tepkimesi.

Sülfonil hidrazon tuzlarının parçalanmasının iki yolu vardır ve bu yollar çözücünün tipine bağlıdır. Her durumda sülfonil hidrazon tuzu, p-toluensülfonat anyonu ve N_2 molekülünün ayrılmasıyla alkenlere dönüştürülür (Bamford, & Stevens, 1952; Powell, & Whiting, 1959). Protik çözücülerde sülfonil hidrazon, diazonyum iyon formuna protonlanır. Bileşiğin azot kaybıyla, nihayetinde karbokatyon yoluyla;

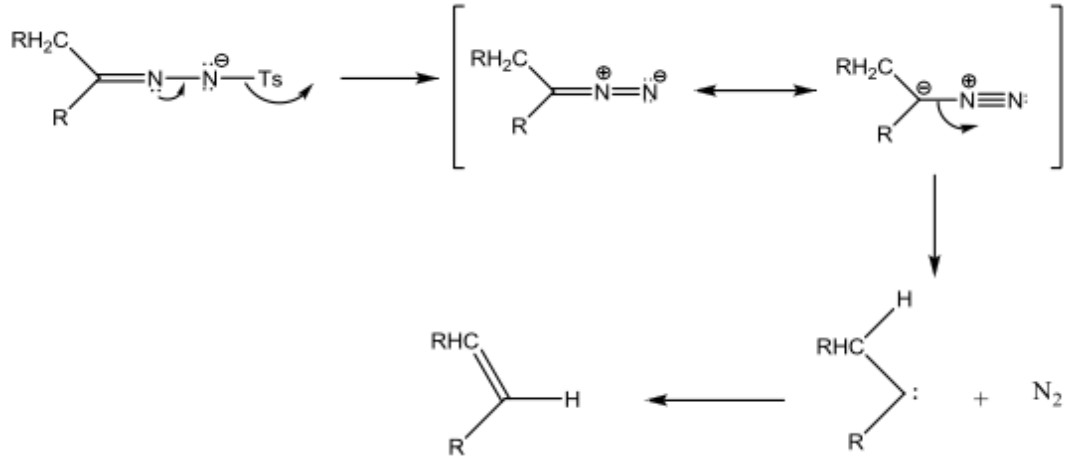
- I. Proton kaybı olan bir olefin
- II. Çözücü molekülle reaksiyon veren bir eter
- III. Wagner-Marwein düzenlenmesi

gerçekleşir (Friedman, & Shechter, 1959; DePuy, & Froemsdorf, 1960) (Şekil 14).



Şekil 14. Protik çözücüde sülfonil hidrazonun ayrışması.

Aprotik çözücülerde diazo bileşiği bir nitrojen molekülünü kaybeder ve karben formu haline gelir. Bu karben bir olefin halinde organize edilir veya nükleofil ile reaksiyona girer ve yan ürünler elde edilir (Şekil 15) (Closs, Closs, & Boll, 1963).



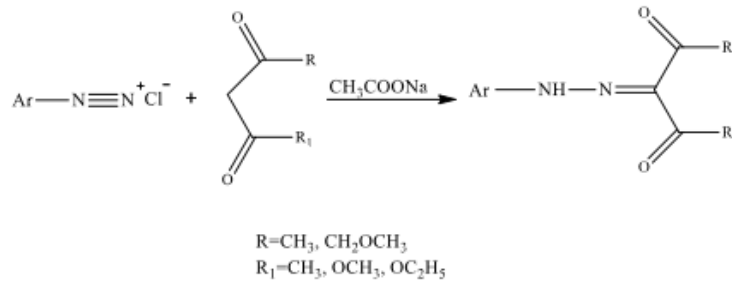
Şekil 15. Aprotik çözücünde sülfonil hidrazonun ayrışması.

Her iki durumda da nihayetinde alken sentezlenir. Bu nedenle, sülfonil hidrazonlar alken sentezinde kullanılır.

Alan Yazın Derleme

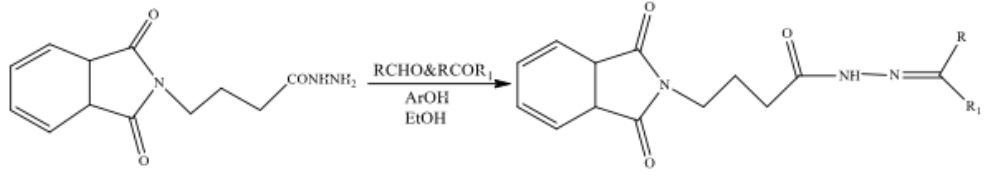
Hidrazon türevlerinin sentezi ile ilgili çalışmalar.

Hidrazitlerin, *orto* esterleri ile tepkimesinden hidrazon türevi bileşiklerin sentezlenmesinin yanında arildiazonyum tuzlarının diketonlar ile tepkimesinden de hidrazitlerin sentezlendiği saptanmıştır (Şekil 16) (Küçükgül, vd., 2003; Kaymakçioğlu-Koçyiğit, Oral, Altunbaş-Toklu, & Kabasakal, 2006).



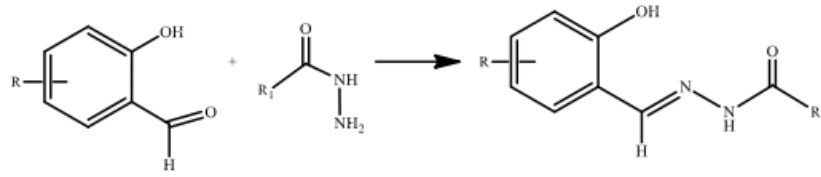
Şekil 16. Arildiazonyum tuzlarının diketonlarından elde edilen hidrazon bileşikleri.

(Pandeya, Raja, & Stables, 2002), mol sayısı eşit olan N,N-ftaloil GABA hidrazit ve farklı süstitüe olan aldehit ve ketonları, glasiyal asetik asit katalizörü kullanarak, etanol altında geri döndüren soğutucuda 6-8 saat süre ile ısıtarak hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 17).



Şekil 17. (Pandeya, vd., 2002)'nin elde ettikleri hidrazon bileşikleri.

(Melnik, Leroux, Sergheraert, & Grellier, 2006), dimetilformamid içinde çözülmüş olan süstitüe hidrazit bileşiklerini, aromatik süstitüe aldehitler ile oda sıcaklığında bir araya getirerek yeni hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 18).



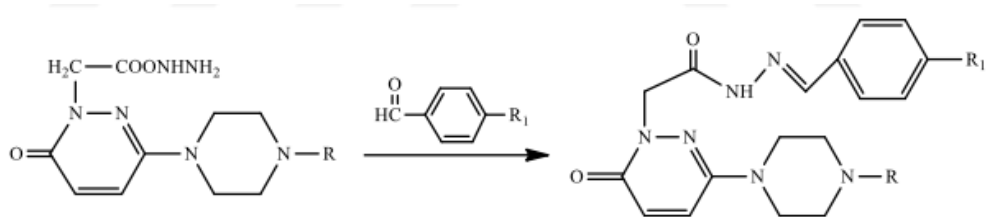
Şekil 18. Bazı hidrazon türevi bileşiklerinin elde edilişi.

(Joshi, Kamounah, Gooijer, van der Zwan, & Antonov, 2002), 4-pirol-1-il benzoik asit hidrazit ile ketonun tepkimeye girmesini sağlayarak 1 saatlik ısıtma işleminin sonunda N'-(propan-2-iliden)-4-(1H-pirol-1-il)benzohidraziti sentezlemişlerdir (Şekil 19).



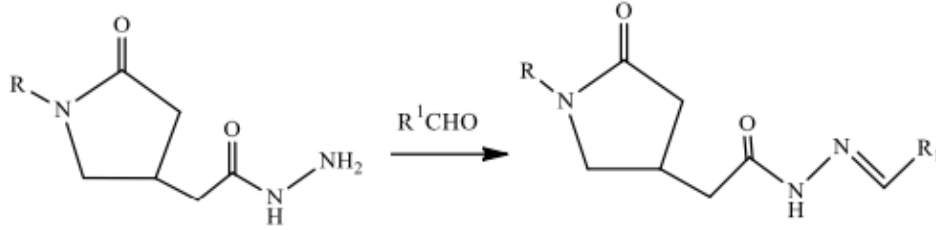
Şekil 19. N'-(propan-2-iliden)-4-(1H-pirol-1-il)benzohidrazit bileşiğinin elde edilişi.

(Gökçe, Utku, & Küpeli, 2009), 6-süstitüe-3-(2H)-piridazinon-2-il aseto hidrazitleri ve benzaldehit bileşiklerini etanollü geri soğutucu altında 6 saatlik ısıtma işleminin sonucunda, tepkime ortamına buz ekleyerek katıyı çöktürmüş ve hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 20).



Şekil 20. Piridazinon halkası içeren hidrazon bileşiklerin sentezi.

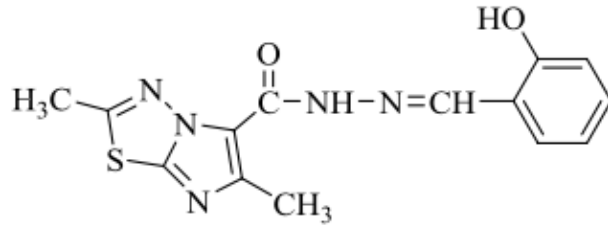
(Mickevičius, Vaickelionienė, Jonuškienė, Mikulskienė, & Kantminienė, 2009), 5-okspiroolidin-3-karbohidrazitin doğru aldehytlerle 1,4-dioksan bulunan ortamda geri soğutucu altında 3 saatlik ısıtma işleminin sonunda, ortamın soğutulmasıyla elde edilen kristalleri süzerek ve 2-propanol bileşiği ile yıkayarak yeni elde ettikleri hidrazon bileşiklerini saf halde izole etmişlerdir (Şekil 21).



Şekil 21. (Mickevičius, vd., 2009)'nin elde ettikleri hidrazon bileşikleri.

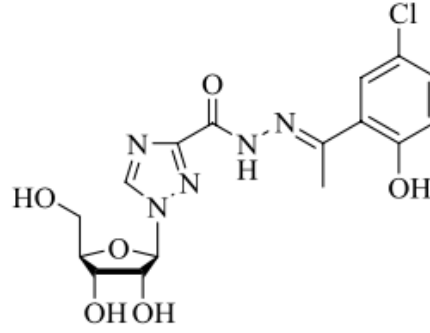
Hidrazon türevlerinin biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar.

(Terzioglu, & Gürsoy, 2003), imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol halkasını içeren hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu bileşikler arasında, 2-hidroksifenil halkasını içeren bileşik çok yüksek sitotoksik etki oluşturmuştur. Bu bileşiğin 60 farklı insan tümör hücreleri içerisinde uygulanan in vitro aktiflik denemelerinde, bilhassa OVCAR-3 yumurtalık kanser hücre dizisi ($\log_{10} GI_{50} = -5.51$) üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Şekil 22).



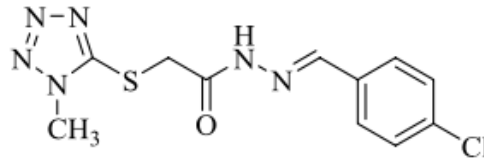
Şekil 22. N'-(2-Hidroksibenziliden)-2,6-dimetilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit.

(Liu, Li, Zhao, Shin, Lian, & Miao, 2009), yeni ribavirin hidrazon bileşiklerini elde etmişler ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom hücre dizisi üzerindeki antiproliferatif aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden, N'-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)etiliden-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karbohidrazitin (Şekil 23) 20 μ M derişimde A549 hücre büyümesini engellediği tespit edilmiştir.



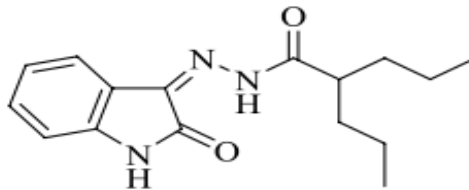
Şekil 23. N'-(1-(5-Kloro-2-hidroksifenil)etiliden-1-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)tetrahidro-furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karbohidrazit.

(Altıntop, Özdemir, Turan-Zitouni, Ilgin, Atli, Iscan, & Kaplancikli, 2012), tetrazol halkası içeren hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir. A549 insan akciğer adenokarsinomu ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücre dizilerine karşı bu bileşiklerin sitotoksik etkilerini incelediler. Bu bileşiklerden, N'-(4-klorobenziliden)-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiyo]asetohidrazit (Şekil 24) cisplatin (IC₅₀= 0.0316 mM) ile karşılaştırıldığında A549 hücre dizisi üzerinde en etkin antikanser ajan (IC₅₀= 0.1 mM) olarak saptanmıştır.



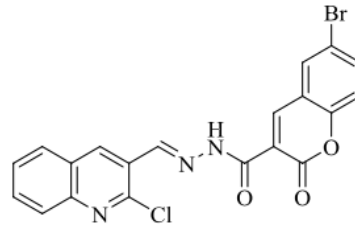
Şekil 24. N'-(4-Klorobenziliden)-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiyo]asetohidrazit.

(El-Faham, Farooq, Khattab, Abutaha, Wadaan, Ghabbour, & Fun, 2015), sekiz tane N'-(2-oksoindolin-3-iliden)-2-propilpentan hidrazit-hidrazon bileşiklerini elde etmişlerdir. Bu bileşik türevlerinin HepG2 karaciğer kanseri ve Jurkat lösemi hücre dizilerine üzerinde antikanser etkileri değerlendirilmiştir. N'-(2- Oksoindolin-3-iliden)-2-propilpentan hidrazit türevi (Şekil 25) Jurkat lösemi hücre dizisine karşı seçici etki (IC₅₀= 3.15 µM) göstermiştir.



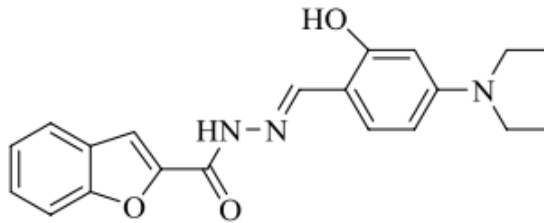
Şekil 25. N'-(2-Oksoindolin-3-iliden)-2-propilpentan hidrazit bileşiği.

(Nasr, Bondock, Rashed, Fayad, Youns, & Sakr, 2018), kumarin halkası içeren yeni hidrazon bileşiklerini elde etmişler ve bu türevlerin Panc-1 insan pankreas karsinom hücre dizisi, HepG2 insan hepatosellüler karsinom hücre dizisi ve CCRF insan akut lenfoblastik lösemi hücre dizilerine karşı in vitro olarak antitümör etkilerini araştırmışlardır. Doksorubisin (Panc-1 ve HepG2 hücre dizileri için IC₅₀ değerleri sırasıyla 6.90 ve 5.43 µM) ile kıyaslandığı zaman 6-bromo-N'-((2-klorokinolin-3-il)metilen)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazit türevi (Şekil 26), Panc-1 (IC₅₀= 5.45 µM) ve HepG2 (IC₅₀= 9.42 µM) hücre dizileri üzerinde yüksek antikanser etki meydana getirmiştir. Bu bileşiğin kaspaz 3/7 aktivasyonu göstererek apoptozu indüklediği saptanmıştır.



Şekil 26. 6-Bromo-N'-((2-klorokinolin-3-il)metilen)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazit bileşiği.

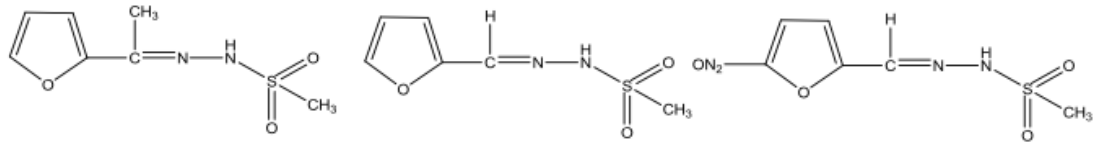
(Baldisserotto, Demurtas, Lampronti, Moi, Balboni, Vertuani, Manfredini, & Onnis, 2018), yeni benzofuran hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu bileşik türevlerinin antiproliferatif ve antioksidan aktivitelerini araştırmışlardır. (E)-N'-(4-(Dietilamino)-2-hidroksibenziliden) benzofuran-2-karbohidrazit (Şekil 27), Colo-38 insan melanom (IC₅₀= 0.44±0.06 µM) hücresi ve K562 kronik miyeloid lösemi (IC₅₀= 0.52±0.07 µM) hücrelerine karşı yüksek antiproliferatif aktivite göstermiştir. Ayrıca bu bileşiğin güçlü antioksidan aktivite meydana getirdiği saptanmıştır.



Şekil 27. (E)-N'-(4-(Dietilamino)-2-hidroksibenziliden)benzofuran- 2-karbohidrazit.

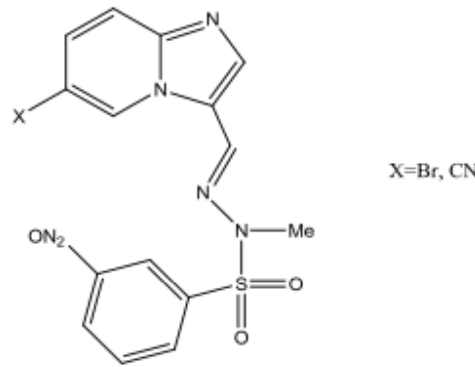
Sülfonil hidrazonların biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar.

Metan sülfonik asit hidrazitten sentezlenen furan sülfonil hidrazon ve 2-asetil furan, 2-furan aldehit, 5-nitro-2-furan aldehit bileşiklerinin (Şekil 28) karbonik anhidraz enzimi (hCA) üzerindeki inhibisyon aktiviteleri araştırılmış ve glokom hastalığını tedavi etmek için uygulanan yüksek AAZ (asetazolamid) kullanımına yakın veriler tespit edilmiştir (Gündüzalp, Parlakgümüş, Uzun, Özmen, Özbek, Sarı, & Tunç, 2016).



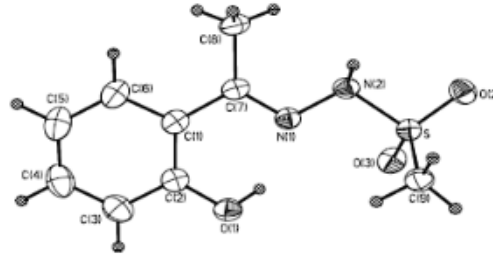
Şekil 28. Bazı furan sülfonil hidrazon bileşikleri.

(Hayakawa, Kawaguchi, Kaizawa, Koizumi, Ohishi, Yamano, & Waterfield, 2007), 2-metil-5-nitrobenzensülfonil klorid ile imidazo[1,2-a]piridin'in reaksiyonuyla hazırladıkları bir dizi sülfonilhidrazid süstitüe imidazol türevinin (Şekil 29) fosfoinositid 3-kinaz (P13Ks) inhibisyon aktivitelerini inceleyerek bazı bileşiklerin tümörlü hücrelerin büyümesini engellediğini bildirmişlerdir.



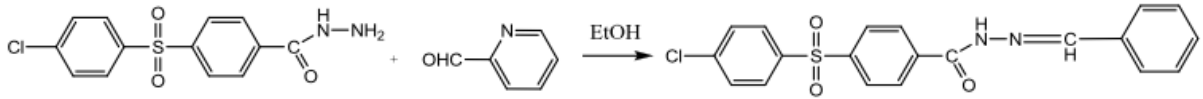
Şekil 29. [1,2-a]piridin-3-yl)metilen]-N,2-dimetil-5-nitrobenzensülfonhidrazid bileşik türevi.

2-hidroksiasetofenon metan sülfonilhidrazon ligantına ait olan teorik ve deneysel veriler incelenmiş, tautomerize olmuş yapılarına bakıldığında fenol-imin şeklinde olduğu bildirilmiştir (Şekil 30) (Alyar, Özmen, Karacan, Şentürk, & Udachin, 2008).



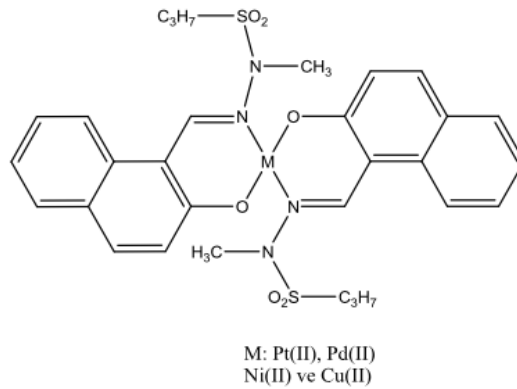
Şekil 30. 2-hidroksiasetofenon metan sülfonilhidrazon türevi.

2-piridinkarbaldehit ve 4-(4-kloro-fenilsulfonil)benzhidrazid ile hazırlanan N-(2-piridinkarbaldehit)-N'-[4-(4-klorofenilsulfonil) benzoil]-hidrazon ligantının (Şekil 31) ve Cu(II), Ni(II), Co(II) komplekslerinin yapıları ortaya çıkarılmış ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada komplekslerin antibakteriyel aktivitelerinin liganttan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Angelusiu, Barbuceanu, Draghici, & Almajan, 2010).



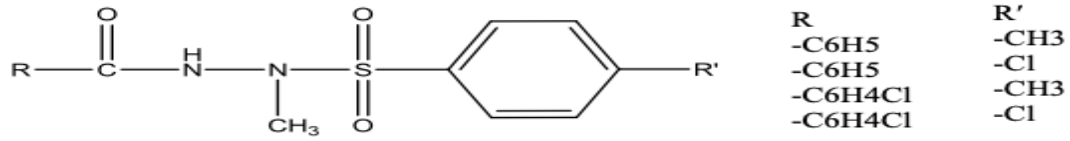
Şekil 31. N-(2-piridinkarbaldehit)-N'-[4-(4-klorofenilsulfonil) benzoil]-hidrazon ligantı.

Propansülfonik asit 1-metilhidrazid ve 2-hidroksi-1-naftaldehit ile 2- hidroksi-1-naftaldehit-N-metil propansulfonilhidrazon ligantı ve bu ligantın Ni(II), Cu(II), Pd(II) ve Pt(II) metal kompleksleri (Şekil 32) elde edilerek bunların antimikrobiyal etkinliği incelenmiştir. Polarlığı nispeten fazla olan bileşiklerin daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Özbek, Alyar, Alyar, Şahin, & Karacan, 2013).



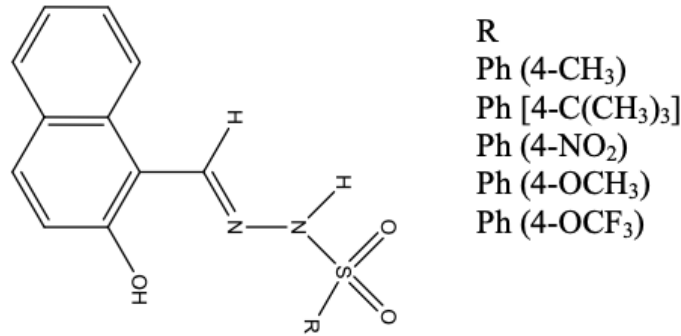
Şekil 32. 2-hidroksi-1-naftaldehit-N-metil propan sülfonil hidrazon ligantının metal kompleksleri.

Sübstitüe benzen sülfonamit türevi bazı bileşiklerin (Şekil 33) antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Bu türevlerin özel olarak “Staphylococcus aureus” bakterisi üzerinde aktivite gösterdiği saptanmıştır (Zareef, Iqbal, Arfan, & Parvez, 2008).



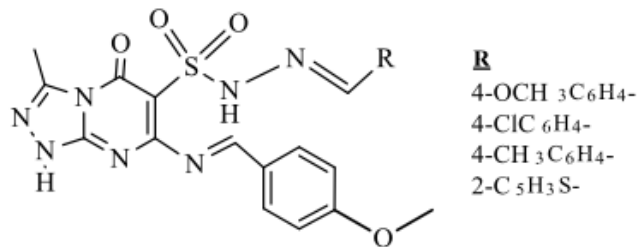
Şekil 33. Benzen sülfonamit türevi bileşiklerin yapısı.

Bazı N-aril-sübstitübenzen sülfonil hidrazon bileşikleri (Şekil 34) metalo-β-laktamazlara karşı inhibisyon etki göstermektedir (Siemann, Evanoff, Marrone, Clarke, Viswanatha, & Dmitrienko, 2002).



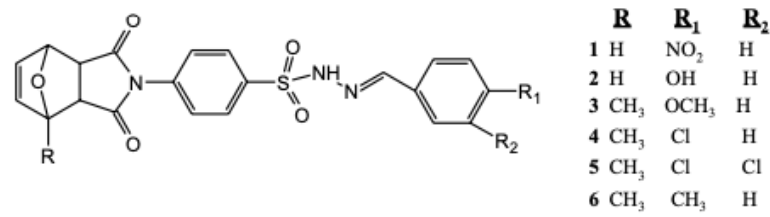
Şekil 34. N-arilsülfonil hidrazon türevleri.

Araştırmacılar, antitümör etkisini saptamak amacıyla 7-[[[(4-metoksifenil) metiliden]amino]-3-metil-5-okso-1,5-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-sülfonohidrazit bileşiğini etanol altında aril aldehytler ile oda sıcaklığında tepkimeye sokarak yeni sülfonil hidrazonlar sentezlemişlerdir. Bu türevlerin akciğer (NCI-H 460), göğüs (MCF7) ve CNS (SF-268) hücre serilerine karşı 10^{-4} M derişimde antikanser aktivite araştırması yapılmıştır (Hafez, & El-Gazzar, 2009) (Şekil 35).



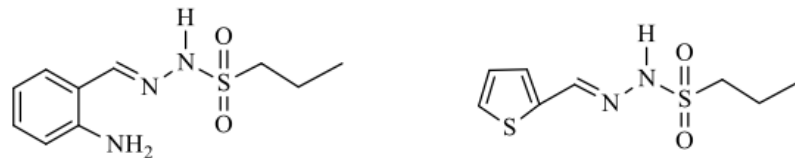
Şekil 35. Antikanser özellik gösteren bazı sülfonil hidrazon bileşikleri.

(Oliveira, Costa, Santin, Mazzambani, Bürger, Mora, Nunes, & Souza, 2010), gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda; maleimid, naftilamid ve ftalimid türevleri dahil olmak üzere bir dizi sülfonamid ve sülfonil hidrazon türevi elde ettiler. Bu bileşiklerin antidepresan aktivitesini, farelerde zorla yüzme deneyi ile araştırmışlardır. Bu deneye göre izlenen davranışsal parametre, antidepresan etkinin ispatı olan hareketsizlik süresinde azalma meydana gelmesidir. Teste tabi tutulan bütün bileşiklerden 2, 5 ve 10 no'lu bileşiklerin dışında kalan diğer bileşiklerin antidepresan etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Ticari bir antidepresan olan imipramin ile kıyaslandığında, en etkin bileşiğin 60 mg/kg'da yaklaşık % 72.02' lik bir etki gösteren 4 nolu sülfonil hidrazon olduğu aktarılmıştır (Şekil 36).



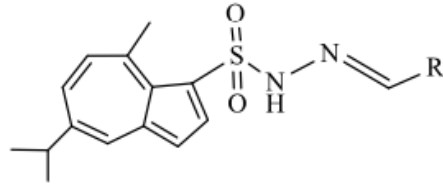
Şekil 36. Antidepresan özellikteki sülfonil hidrazonlar.

(Özdemir, Altuntaş, Gündüzalp, Arslan, & Hamurcu, 2014), yaptıkları bir başka çalışmada, etansülfonik asit hidraziti yerine propansülfonik asit hidraziti kullanarak yeni aromatik/heteroaromatik propansülfonilhidrazon türevleri elde etmişler ve yapılarını spektroskopik yöntemler ile aydınlattıktan sonra karbonik anhidraz II (CA II) enzim inhibisyonunu test etmişlerdir. Sentezlenen bu yeni hidrazon türevlerinden o-aminobenzaldehit ve tiyofen-2-karbaldehitin etkisinin diğer türevlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Şekil 37).



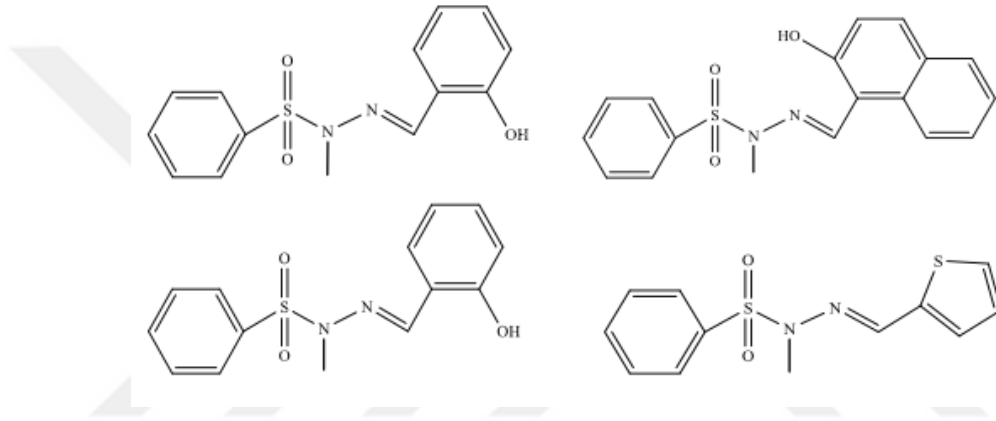
Şekil 37. Propansülfonik asit hidrazitinden türeyen hidrazonlar.

(Zhang, Yang, Shi, Zhang, Li, & Yin, 2011), 5-izopropil-3,8-dimetilazulen yapısında yeni hidrazon bileşikleri elde etmişler ve bu bileşiklerin in vivo antigastrik ülser etkilerini takip etmişlerdir. Sübstituent olarak tiyofen içeren hidrazon bileşiklerinin inhibisyon oranı % 30.69 oranında saptanırken bu oran, referans ilaç omeprazolün inhibisyon oranına (% 36.74) yakın bulunmasından ötürü bu bileşiğin etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 38).



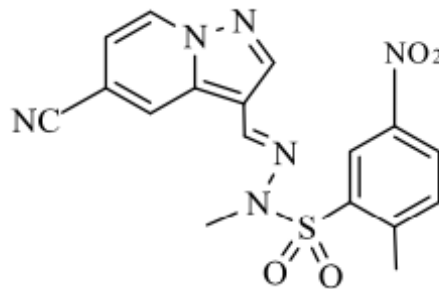
Şekil 38. Azulen yapısından sentezlenen sülfonil hidrazon bileşikler.

(Aslan, Özcan, & Karacan, 2012), sülfonil hidrazon ve sülfonamit bileşiklerini bilinen yöntemler ile elde etmişler ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Aktivite sonuçlarına göre elde edilen sülfonil hidrazonların tümünün, candida albicans hariç diğer gram-pozitif bakteriler üzerinde dikkate değer inhibisyon etkisi gösterdikleri saptanmıştır (Şekil 39).



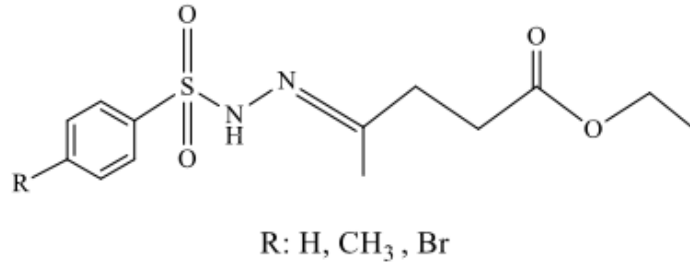
Şekil 39. Gram (+) bakteriler üzerinde inhibitör aktivite sahip sülfonilhidrazon türevlerinin elde edilişi.

(Kendall, O'Connor, Marshall, Frédérick, Marshall, Lill, & Shepherd, 2012), pirazolo[1,5- a]piridin halkalarını içeren PI3 kinaz (Fosfoinositid-3-kinaz) inhibitörü yeni bir sülfonil hidrazon türevi elde etmişlerdir. Yapılan aktivite uygulamaları sonucunda piridin halkasında nitril grubu içeren bileşimin IC50 değeri 0.9 nM bulunarak, elde edilen en aktif türev olarak saptanmıştır (Şekil 40).



Şekil 40. İnhibitör olarak PI3 kinaz içeren sülfonil hidrazon.

(Murtaza, Shamim, Kousar, Tahir, Sirajuddin, & Rana, 2016), 2016 yılında elde ettikleri yeni hidrazon türevlerinin antioksidan etkisini, antibakteriyal etkisini, butirilkolinestraz enzimine inhibitör etkisini ve DNA ile ilişkisini araştırmışlardır. Disk difüzyon yöntemini uygulayarak Escherichia Coli, Crynibacteria Bovius, Staphylococcus Auras ve Bacillus Anthersis suşları üzerinde antibakteriyal etkiyi incelemişlerdir. Fenil halkasının 4-konumunda brom atomu içeren bileşiğin yüksek antibakteriyal aktivite gösterdiği saptanmıştır (Şekil 41).

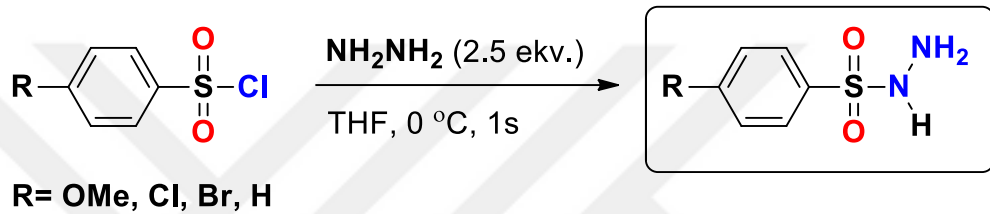


Şekil 41. Etil 4-[2-(4-süstitüebenzen-1-sülfonil)hidraziniliden]pentanoat yapısındaki bileşikler.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

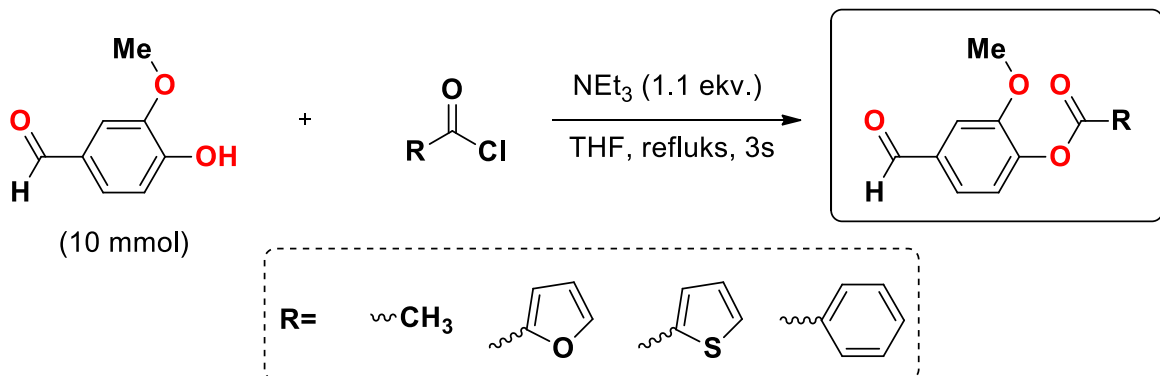
Materyal ve Yöntem

Bu tez kapsamında, 15 tane aril sülfonil hidrazon türevi sentezlenecek ve bunların aktioksidan aktiviteleri araştırılacaktır. Hedef bileşikler sentezlemek için ilk olarak başlangıç bileşikler sentezlendi. Bu bağlamda benzensülfonil klorür ve para pozisyonunda flor, brom metoksi gibi elektron verici sübstitüentler içeren benzensülfonil klorürden başlayarak 4 farklı benzensülfonil hidrazid elde edildi. Bu ürünler ilgili sülfonil klorürlerin THF içerisinde düşük sıcaklıkta hidrazin ile muamelesinden sonra kısa sürede ve yüksek verimlerde gerçekleşti (Şekil 42).



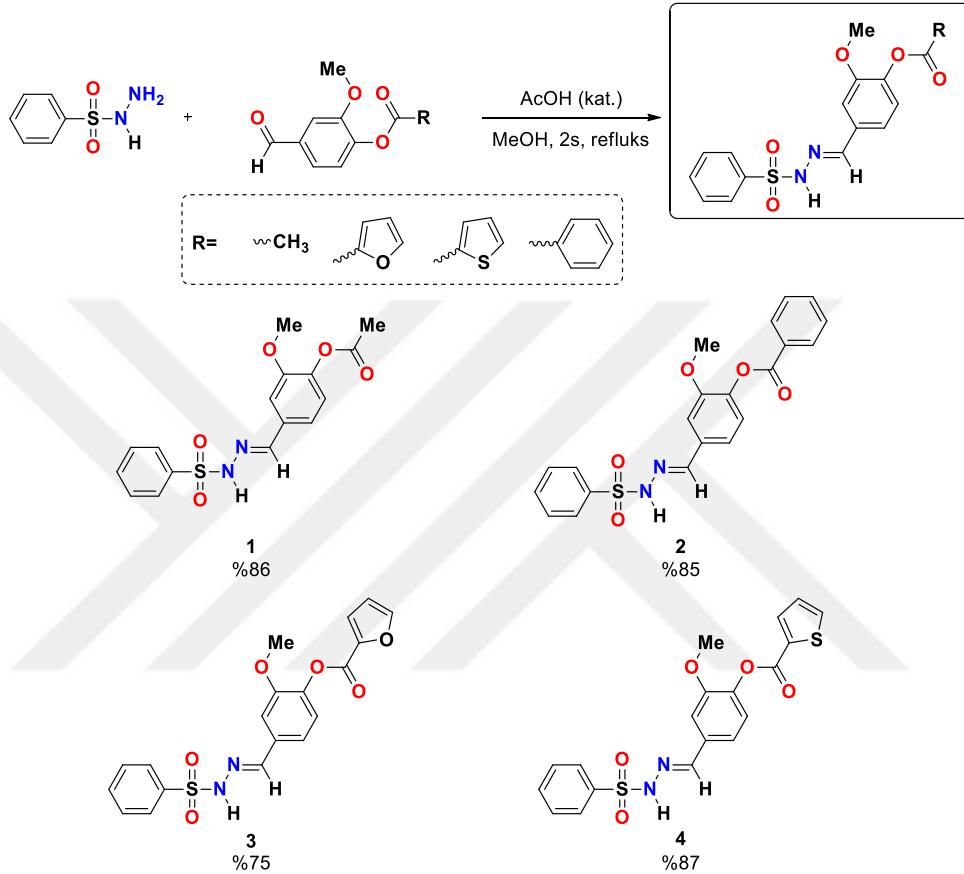
Şekil 42. Aril sülfonilhidrazid bileşiklerinin sentezi.

Açıl grubu içeren aldehytlerin de sentezi için, vanilin 4 farklı açıl klorürle Schotten Baumann reaksiyonuna tabi tutuldu. Reaksiyon THF içerisinde eş değer miktarda trietil amin varlığında geri akışkanlı olarak kaynatıldı. Tepkime ince tabaka kromatografisi (TLC) ile incelendi. Substratların reaksiyon ortamında tükendiği belirlendikten sonra, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Sentezlenen ham karışımdan reaksiyon ortamında oluşan amonyum tuzunu uzaklaştırmak için su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. Kromatografik olarak saflaştırma teknikleri uygulanmadan, oldukça yüksek verimlerde açillenmiş aldehyt bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 43).



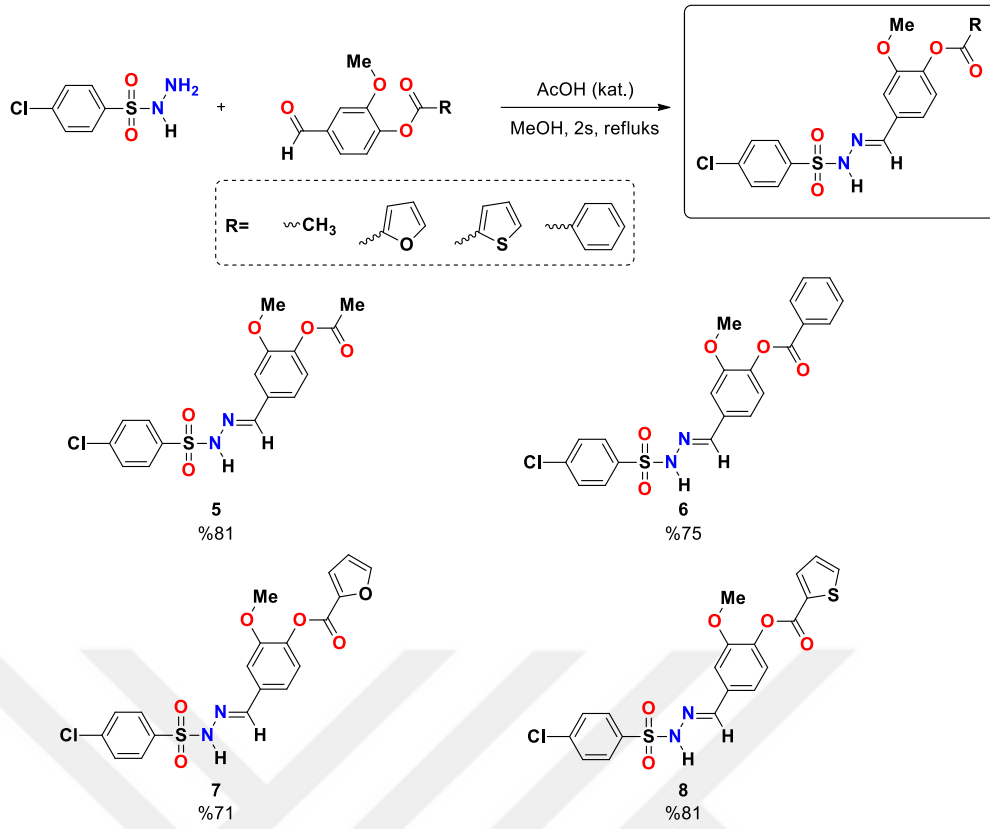
Şekil 43. Açıl grubu içeren aldehytlerin sentezi.

Başlangıç bileşiklerin sentezinden sonra, hedef bileşiklerin sentezi için çalışmalara devam edildi. İlk olarak, benzen sülfonil hidrazidin metanol içerisinde vanilinden türetilen 4 farklı açıl aldehit ile asit katalizli kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyondan elde edilen aril sülfonil hidrazon bileşikleri %75 ile %87 arasında değişen verimlerde elde edildi (Şekil 44).



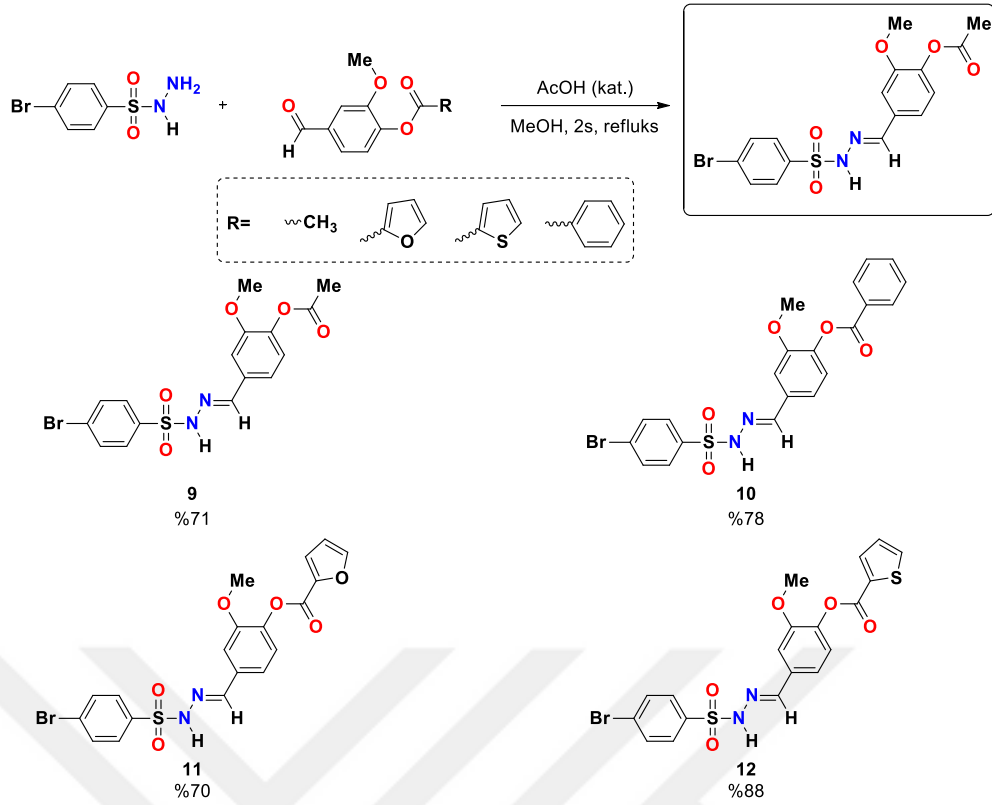
Şekil 44. Açıl hidrazonlar 1-4'ün sentezi.

Benzen halkasının para pozisyonunda, klor grubu barındıran aril sülfonil hidrazidin mevcut şartlarda kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. İlgili aril sülfonil hidrazon türevleri %71-81 arasında değişen verimlerde elde edildi.



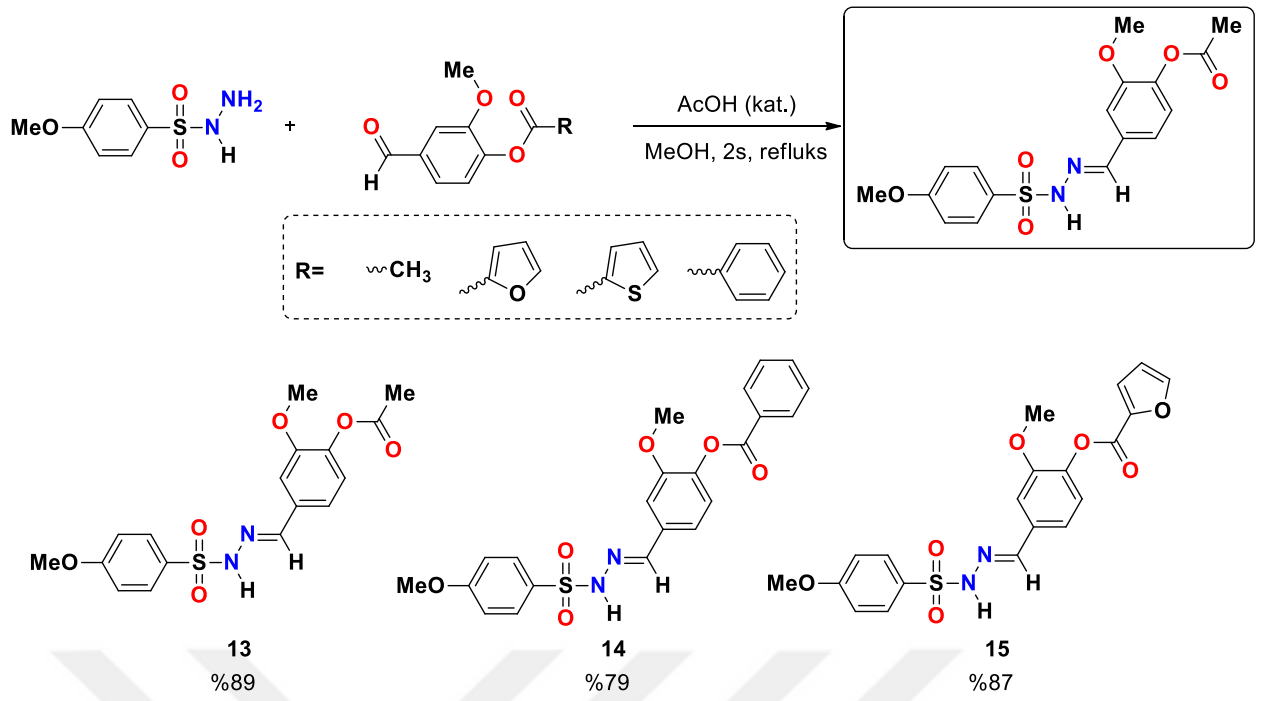
Şekil 45. Klor grubu içeren açıl hidrazonlar 5-8'in sentezi.

Benzen halkasının para pozisyonunda, brom atomu içeren aril sülfonil hidrazidin kondenzasyon reaksiyonu ile 4 yeni açıl hidrazon türevi sentezlendi. Furan halkası barındıran bileşik **9**, %71 verimle elde edilirken; tiyofen halkası içeren bileşik **12**, %88 verimle sentezi gerçekleştirilmiştir. Diğer ürünler **10-11** sırasıyla %78 ve %70 verimle elde edilmiştir.



Şekil 46. Brom grubu içeren açıl hidrazonlar **9-12**'nin sentezi.

Metoksi grupları farmakolojik açıdan önemli süstitüentlerden biri olduğu için, bu grubu barındıran açıl hidrazonların sentezi de tasarlanmıştır. Buradan hareketle bu bileşiklerin mevcut reaksiyon şartları altında sentezleri gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar TLC ile takip edildi ve 2 saat içerisinde reaksiyon ortamında başlangıç bileşiklerinin tükendiği gözlemlendi. Herhangi bir kromatografik yöntem kullanılmadan basit bir şekilde saflaştırma işlemleri yapılmıştır. Hedef bileşikler **13-15**, %79-89 arasında değişen verimlerde başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Açıl hidrazonların spektroskopik olarak ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, HRMS) yapıları aydınlatılmıştır. Daha sonra bu bileşikler biyolojik uygulamalar için kullanıldı.



Şekil 47. Metoksi grubu içeren açıl hidrazonlar **13-15**'in sentezi.

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

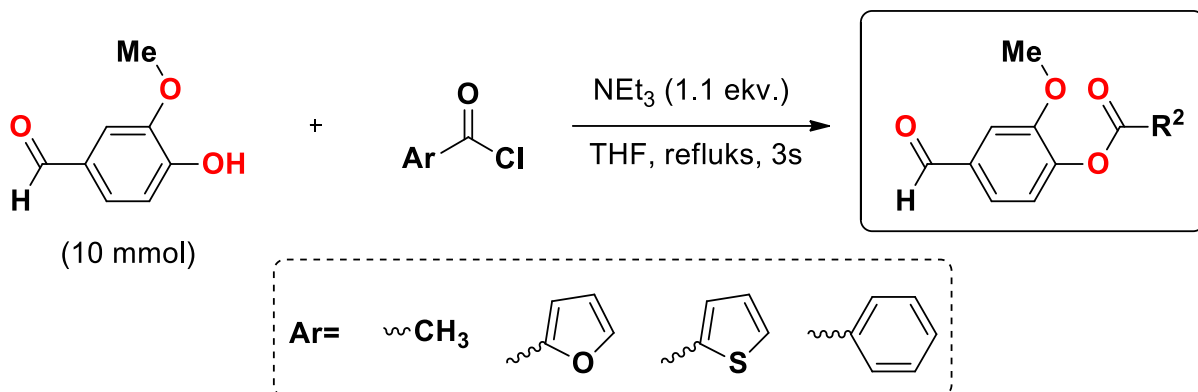
Kütle spektrumları.

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.

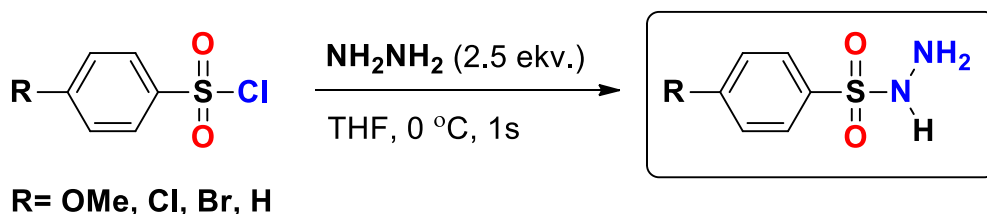
Aldehitlerin Sentezi



Şekil 48. Aldehitlerin sentezi.

50 mL'lik yuvarlak dipli bir balona vanilin (10 mmol) konuldu ve 20 ml THF içinde çözüldü. Çözelti daha sonra bir buz banyosuna konuldu. Bu çözeltinin üzerine ilgili açıl klorür bileşiği (10 mmol) ilave edildi. Daha sonra başka bir kaptan 20 mL THF içinde çözünmüş trietilamin (11 mmol) çözeltisi reaksiyona damla damla eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı ve daha sonra üç saat geri akışlı kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü azalan basınç altında uzaklaştırıldı. Oluşan kalıntıdan trietilamonyum klorür tuzunu çıkarmak için karışım soğuk su ile yıkandı ve ham ürün etanolde yeniden kristalleştirildi.

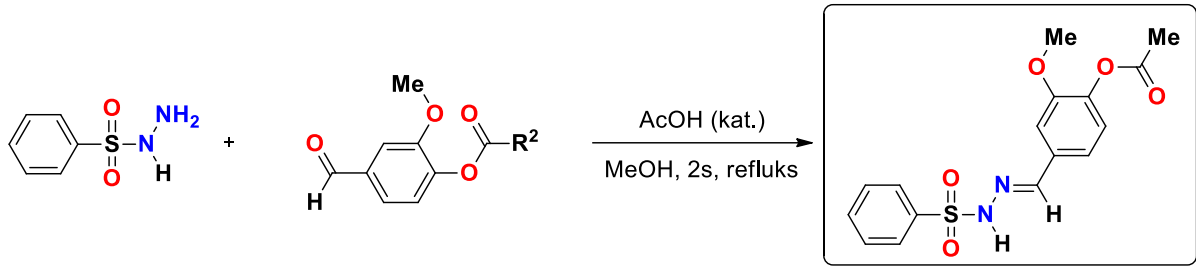
Sülfonilhidrazitlerin Sentezi



Şekil 49. Aril sülfonilhidrazid bileşiklerinin sentezi.

100 mL'lik yuvarlak dibli bir balona ilgili sülfonil klorür (10 mmol) konuldu. Balonun üstüne 30 mL THF eklendi ve buz banyosunda karıştırıldı. Daha sonra bu çözeltinin üzerine hidrazinyum hidroksit (25mmol, 1.25 g, %98) eklendi ve reaksiyon 60 dk karıştırıldı. Reaksiyon ilerlemesi TLC ile test edildi. Tepkime bittikten sonra THF düşük basınç altında evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham karışımdan hidrazinyum klorür tuzlarını uzaklaştırmak için karışım su ile yıkandı ve desikatörde beyaz katı kurutuldu.

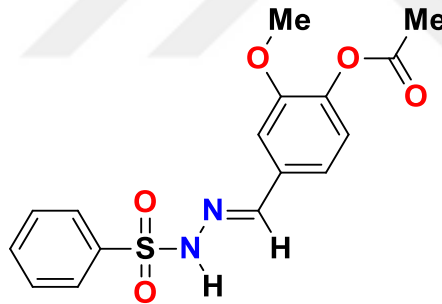
Sülfolil Hidrazon Türevlerinin Sentezi



Şekil 50. Sülfolil hidrazon türevlerinin sentezi.

50 mL'lik yuvarlak dipli bir balona fenilsülfolil hidrazid bileşiği (0.5 mmol) konuldu ve 10 mL metanol içerisinde çözündü. Çözeltinin üzerine ilgili aldehit bileşiği (0.5 mmol) ilave edildi. Katalitik miktarda asetik asit eklendikten sonra 2 saat geri akışkanlı kaynaması sağlandı. Tepkime TLC ile takip edildi. Tepkime bittikten sonra karışımın oda sıcaklığına soğuması sağlandı. Ham karışım buzlu suya döküldü ve çökelek elde edildi. Oluşan çökelek vakum altında krozedde süzüldü ve kalıntı desikatörde kurutuldu.

(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfolil)hidrazon)metil)fenil asetat (1).



Beyaz katı

Verim: %86

Erime noktası: 162-164 °C

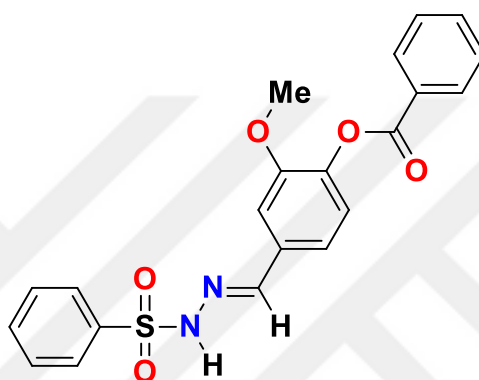
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H, NH), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.88 (s, 1H, CH=N), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.8, 151.6, 146.9, 141.2, 139.5, 133.5, 133.0, 129.6, 127.6, 123.7, 119.9, 110.9, 56.3, 20.8

FTIR (cm⁻¹): 3197, 3077, 2942, 1755, 1590, 1505, 1356, 1160, 727

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₆H₁₆N₂O₅S için hesaplanan: 349.0858; bulunan: 349.0828.

(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil benzoat (2).



Beyaz katı

Verim: %85

Erime noktası: 187-189 °C

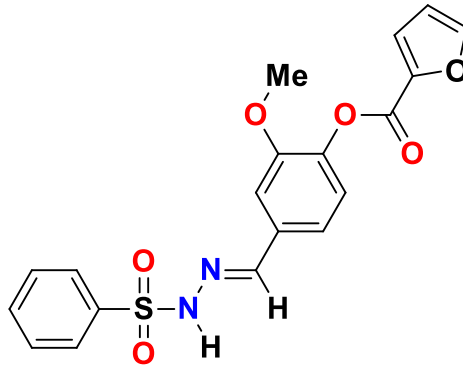
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H, NH), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H, CH=N), 7.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.3, 151.6, 146.9, 141.2, 139.5, 134.5, 133.5, 133.2, 130.3, 129.7, 129.4, 128.9, 127.7, 123.9, 120.0, 111.0, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3166, 3076, 2943, 1707, 1591, 1504, 1370, 1165, 745

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₁H₁₈N₂O₅S için hesaplanan: 411.1015; bulunan: 411.0998.

(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil furan-2-karboksilat (3).



Beyaz katı

Verim: %75

Erime noktası: 199-201 °C

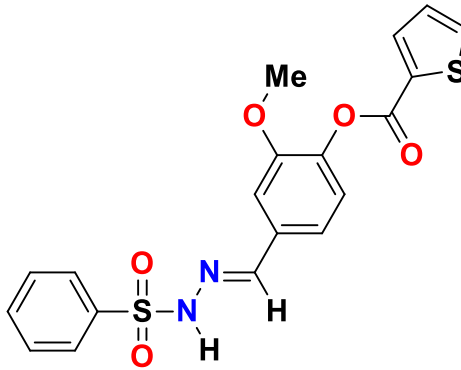
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H, NH), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H, CH=N), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.0, 151.6, 149.1, 146.8, 143.1, 140.4, 139.5, 133.5, 133.4, 129.7, 127.7, 123.9, 120.8, 120.0, 113.2, 111.1, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3199, 3059, 2963, 1733, 1596, 1512, 1364, 1162, 726

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₆N₂O₆S için hesaplanan: 401.0807; bulunan: 401.0822.

(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil tiyofen-2-karboksilat (4).



Beyaz katı

Verim: %87

Erime noktası: 189-191 °C

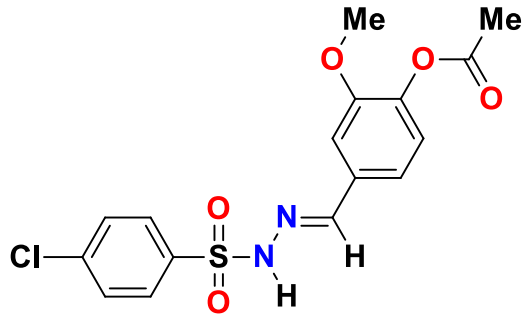
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H, NH), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H, CH=N), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.8, 151.7, 146.8, 140.8, 139.5, 135.8, 135.7, 133.5, 133.4, 131.7, 129.7, 129.2, 127.7, 123.9, 120.0, 111.1, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3169, 3069, 2942, 1695, 1589, 1503, 1364, 1165, 721

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₆N₂O₅S₂ için hesaplanan: 417.0579; bulunan: 417.0525.

(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil asetat (5).



Beyaz katı

Verim: %81

Erime noktası: 151-153 °C

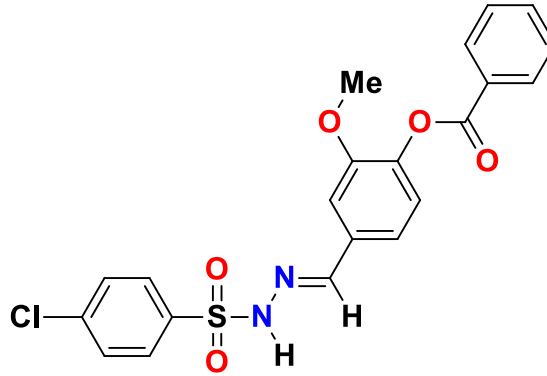
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H, NH), 7.95 (s, 1H, CH=N), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.8, 151.5, 147.4, 141.2, 138.5, 138.2, 132.9, 129.8, 129.6, 123.7, 120.0, 110.9, 56.3, 20.8

FTIR (cm⁻¹): 3181, 3051, 2942, 1762, 1586, 1505, 1363, 1159, 755

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₆H₁₅ClN₂O₅S için hesaplanan: 383.0468; bulunan: 383.0500.

(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil benzoat (6).



Beyaz katı

Verim: %75

Erime noktası: 207-209 °C

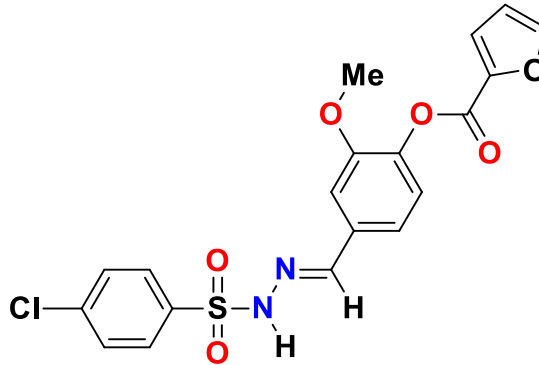
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H, NH), 8.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H, CH=N), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 3.78 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.3, 151.7, 147.4, 141.3, 138.5, 138.2, 134.54, 133.1, 130.3, 129.9, 129.6, 129.4, 128.9, 123.9, 120.1, 111.0, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3207, 3030, 2940, 1710, 1590, 1504, 1376, 1174, 752

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₁H₁₇ClN₂O₅S için hesaplanan: 445.0625; bulunan: 445.0621.

(*E*)-4-((2-((4-klorofenil)sülfolil)hidrazon)metil)-2-metoksifenilfuran-2-karboksilat (7).



Beyaz katı

Verim: %71

Erime noktası: 175-177 °C

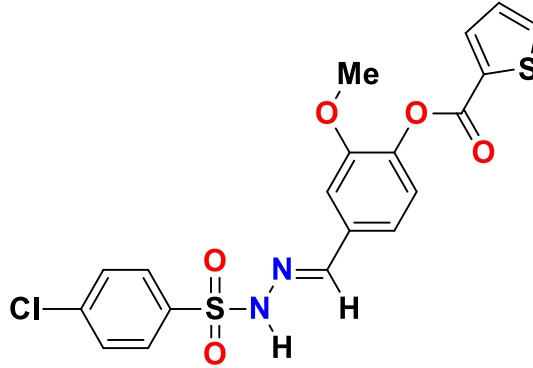
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H, NH), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.94 (s, 1H, CH=N), 7.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.77-6.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.0, 151.6, 149.1, 147.3, 143.1, 140.5, 138.5, 138.2, 133.3, 129.9, 129.6, 123.9, 120.8, 120.1, 113.2, 111.1, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3200, 3037, 2935, 1735, 1575, 1509, 1391, 1163, 754

HRMS (QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ C₁₉H₁₅ClN₂O₆S için hesaplanan: 435.0418; bulunan: 435.0399.

(*E*)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifeniltiyofen-2-karboksilat (8).



Beyaz katı

Verim: %81

Erime noktası: 206-208 °C

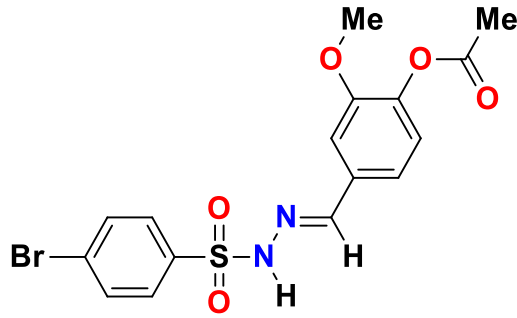
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H, NH), 8.06 (dd, *J* = 4.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H, CH=N), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.7, 151.7, 147.3, 140.9, 138.5, 138.2, 135.8, 135.7, 133.3, 131.7, 129.9, 129.6, 129.2, 123.9, 120.1, 111.1, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3199, 3087, 2938, 1700, 1588, 1504, 1355, 1157, 750

HRMS (QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ C₁₉H₁₅ClN₂O₅S₂ için hesaplanan: 451.0189; bulunan: 451.1003.

(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonyl)hidrazon)metil)-2-metoksifenil asetat (9).



Beyaz katı

Verim: %71

Erime noktası: 176-178 °C

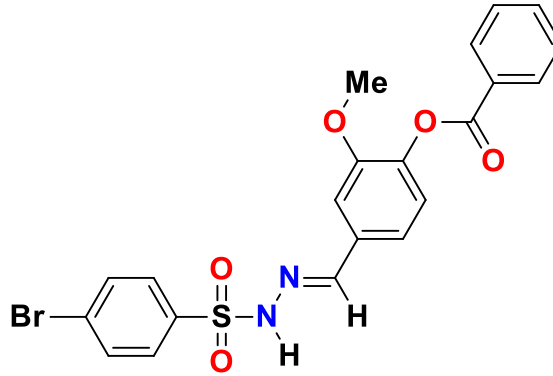
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, CH=N), 7.82-7.80 (m, 4H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 151.6, 147.4, 141.3, 138.7, 132.9, 132.8, 129.7, 127.5, 123.7, 120.0, 111.0, 56.3, 20.8

FTIR (cm⁻¹): 3192, 3016, 2941, 1735, 1593, 1505, 1365, 1157, 744

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₅BrN₂O₅S için hesaplanan: 426.9963; bulunan: 426.9911.

(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonyl)hidrazon)metil)-2-metoksifenil benzoat (10).



Beyaz katı

Verim: %78

Erime noktası: 205-207 °C

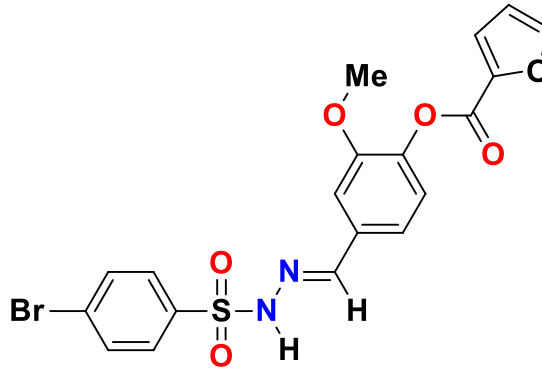
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H, NH), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H, CH=N), 7.88-7.83 (m, 4H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 3.78 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.3, 151.7, 147.4, 141.3, 138.7, 134.5, 133.1, 132.80, 130.3, 129.7, 129.4, 128.9, 127.5, 123.9, 120.1, 111.1, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3206, 3071, 2943, 1739, 1595, 1508, 1382, 1159, 744

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₁H₁₇BrN₂O₅S için hesaplanan: 489.0120; bulunan: 489.0132.

(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenilfuran-2-karboksilat (11).



Beyaz katı

Verim: %70

Erime noktası: 161-164 °C

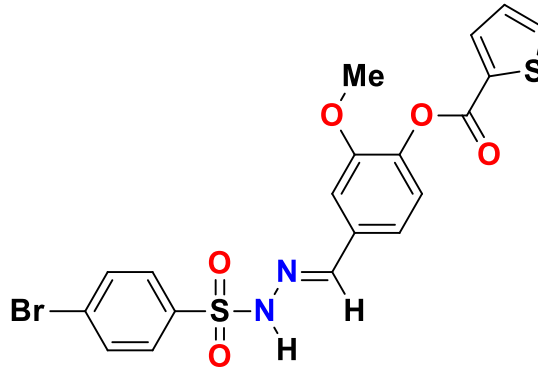
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H, NH), 8.07 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H, CH=N), 7.91-7.78 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.0, 151.6, 149.1, 147.3, 143.1, 140.5, 138.6, 133.3, 132.8, 129.7, 127.5, 123.9, 120.8, 120.1, 113.2, 111.1, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3242, 3060, 2931, 1736, 1594, 1511, 1365, 1160, 741

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₉H₁₅BrN₂O₆S için hesaplanan: 478.9912; bulunan: 479,0008.

(*E*)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifeniltiyofen-2-karboksilat (12).



Beyaz katı

Verim: %88

Erime noktası: 211-213 °C

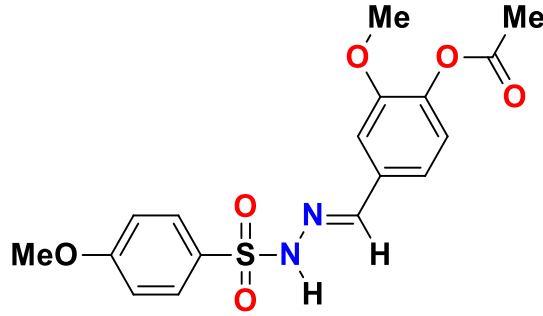
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H, NH), 8.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H, CH=N), 7.90-7.76 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.7, 151.7, 147.3, 140.9, 138.7, 135.8, 135.7, 133.3, 132.8, 131.7, 129.7, 129.2, 127.5, 123.9, 120.1, 111.1, 56.4

FTIR (cm⁻¹): 3198, 3066, 2937, 1700, 1593, 1500, 1334, 1155, 751

HRMS (QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ C₁₉H₁₅BrN₂O₅S₂ için hesaplanan: 494.9684; bulunan: 494.9699.

(E)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenil asetat (13).



Beyaz katı

Verim: %89

Erime noktası: 144-146 °C

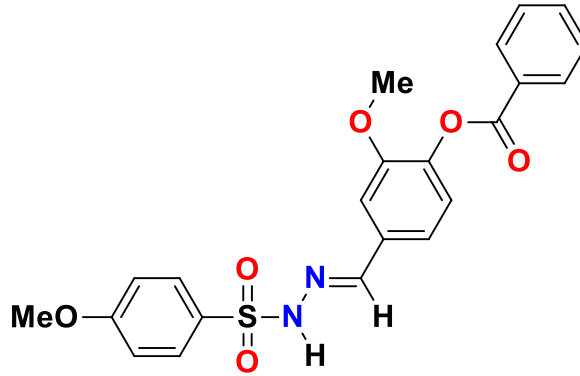
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H, NH), 7.88 (s, 1H, CH=N), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20-7.04 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.8, 163.1, 151.6, 146.5, 141.1, 133.1, 131.0, 129.9, 123.7, 119.9, 114.8, 110.8, 56.3, 56.1, 20.8

FTIR (cm⁻¹): 3178, 3045, 2961, 1766, 1596, 1501, 1361, 1155, 747

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₁₇H₁₈N₂O₆S için hesaplanan: 379.0964; bulunan: 379.1004.

(E)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenil benzoat (14).



Beyaz katı

Verim: %79

Erime noktası: 177-179 °C

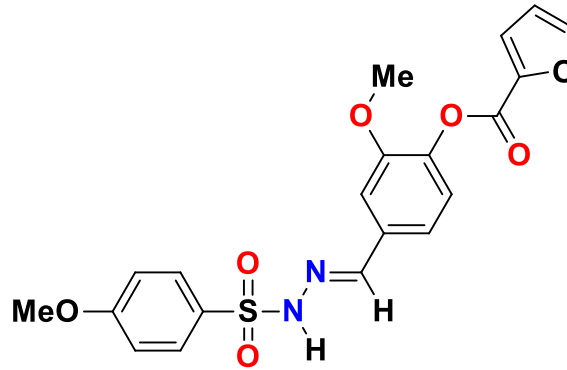
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H, NH), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H, CH=N), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.3, 163.1, 151.6, 146.5, 141.1, 134.5, 133.4, 131.1, 130.3, 129.9, 129.4, 128.9, 123.9, 120.0, 114.8, 110.9, 56.4, 56.1

FTIR (cm⁻¹): 3193, 2943, 1738, 1594, 1502, 1366, 1158, 745

HRMS (QTOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₂H₂₀N₂O₆S için hesaplanan: 441.1120; bulunan: 441.1099.

(*E*)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenilfuran-2-karboksilat (15).



Beyaz katı

Verim: %87

Erime noktası: 183-185 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H, NH), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.91 (s, 1H, CH=N), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.79-6.73 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 163.1, 156.0, 151.6, 149.1, 146.4, 143.1, 140.3, 133.5, 131.0, 129.9, 123.8, 120.8, 120.0, 114.8, 113.2, 111.0, 56.4, 56.1

FTIR (cm⁻¹): 3185, 2940, 1744, 1593, 1501, 1365, 1156, 751

HRMS (QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ C₂₀H₁₈N₂O₇S için hesaplanan: 431.0913; bulunan: 431.0932.

BEŞİNCİ BÖLÜM

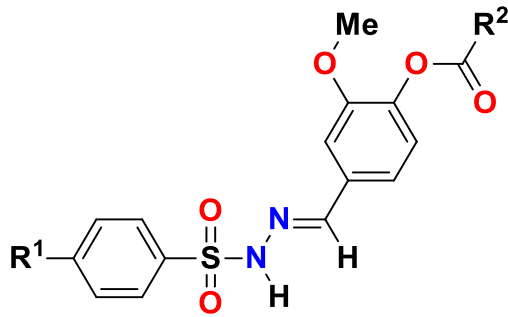
Sonuç, Tartışma ve Öneriler

Sonuç

Bu tez kapsamında sentezlenen yeni aril sülfonil hidrazon türevi **1-15** bileşiğinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve yapıları spektroskopik olarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin FRAP ve DPPH yöntemi ile belirlenen antioksidan aktivite tayini Tablo 1’de verilmiştir. Elde edilen **1-15** bileşiği için FRAP sonuçları Troloks standardına göre **3, 4, 7, 11** ve **14** no’lu bileşiklerde tespit edilirken diğer örneklerde çözünürlük problemlerinden dolayı absorbans değeri ölçülememiştir. FRAP yöntemine göre sonuçlar karşılaştırıldığında **7** numaralı bileşik ($1659,641 \pm 22,080$) en yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. DPPH yöntemine göre benzer yapıya sahip olan **1-4** bileşikleri kendi aralarında karşılaştırıldığında en yüksek antioksidan aktivite, yapısında furan halkası bulunan **3** numaralı bileşiktir. Aynı şekilde benzer yapıya sahip olan **5-8** bileşikleri DPPH yöntemine göre karşılaştırıldığında en yüksek aktivite, yapısında furan halkası bulunan **7** numaralı bileşiğe aittir. DPPH yöntemine göre benzer yapıya sahip bileşikler **9-15** karşılaştırıldığında ise en yüksek aktivite, yine yapısında furan halkası bulunduran **11** numaralı bileşiğe aittir. Yapısal olarak benzer olan türevler **13-15** bileşikleri DPPH yöntemine göre karşılaştırıldığında en iyi aktiviteyi **14** bileşiğinin gösterdiği saptanmıştır. DPPH yöntemine göre **3** ($0,07 \pm 0,01$), **7** ($0,07 \pm 0,00$) ve **11** ($0,07 \pm 0,00$) bileşikleri en yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir ve değerleri birbirlerine yakındır. Bu 3 bileşiğin yapısında furan halkasının bulunması, furan halkasının antioksidan aktivite açısından oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Her iki yöntem açısından değerlendirildiğinde ise en yüksek antioksidan etki gösteren bileşik **7**’dir, daha sonra ise **3** ve **11** bileşikleri gelmektedir.

Tartışma

Çeşitli aril sülfonil hidrazidlerin 4 farklı açıl aldehitle kondenzasyon tepkimesinden 15 yeni aril sülfonil hidrazon bileşiği başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin spektroskopik teknikler ile yapıları aydınlatılmıştır.



Şekil 51. Aril sülfonil hidrazon türevlerinin genel yapısı.

Tez kapsamında sentezlediğimiz bileşikler **1-15**'in ^1H -NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücü olan NMR cihazı ile takip edilmiştir. Bu örneklerin analizinde çözücü olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır. Bu spektrum analiz edildiğinde, ayırt edici SO_2NH protonlarının 11.33-11.77 ppm'de rezonans olduğu gözlenmiştir. Buna ilaveten, hidrazon yapısını gösteren $\text{CH}=\text{N}$ protonunun tespiti, bileşiğin sentezlendiğinin en belirgin kanıtıdır. $\text{CH}=\text{N}$ protonu ise molekülün yapısına göre 7.88 ppm ile 7.96 ppm aralığında singlet olarak rezonans vermiştir. Aromatik protonlar da elektron yoğunluğuna göre 6.73 ppm ile 8.10 ppm arasında sinyal vermiştir. Ayrıca kimyasal çevresine göre singlet, dubleti triplet, multitipler olarak rezonans olduğu gözlenmiştir. Metoksi protonları ise 3.77-3.78 ppm arasında singlet olarak rezonans verdiği tespit edilmiştir. Asetat grubu içeren **1, 5, 9** ve **13** nolu bileşiklerde metil grupları 2.23 ppm'de rezonans olurken, R^1 grubu metoksi olan aril sülfonil hidrazonlar **13-15**'de ise metoksi protonları 3.80 ppm'de rezonans olmuştur.

1-15'in ^{13}C -NMR spektrumları 100 MHz ayırma gücü olan NMR cihazı ile saptanmıştır. Bu spektrumlar analiz edildiğinde, R^2 grubu metil veya fenil olduğunda karbonil piki sırasıyla 168.8 ppm ve 164.3 ppm'de görülmektedir. R^2 grubunun 2-tiyofen veya 2-furan olduğu bileşiklerde ise 156.0 ile 159.8 ppm arasında rezonans olmuştur. Spektrumlar incelendiğinde $\text{C}=\text{N}$ sinyalinin tespiti, aril sülfonil hidrazon bileşiklerinin sentezlendiğinin en iyi ispatıdır. Elde edilen bütün bileşikler incelendiğinde $\text{C}=\text{N}$ karbonu 146.4 - 147.4 ppm aralığında rezonans olmuştur. Metoksi karbonunun ise 56.4 ppm'de sinyal verdiği tespit edilmiştir. Asetat grubu içeren **1, 5, 9** ve **13** nolu bileşiklerde metil karbonlarının alifatik bölgede 20.8 ppm'de pik verdiği gözlemlenirken, R^1 grubu metoksi olan **13-15**'de ise metoksi karbonlarının 56.1 ppm'de rezonans oldukları gözlenmiştir. Aromatik karbonlar ise 110.9 - 151.6 ppm aralığında rezonans olmuşlardır.

1-15'in FT-IR spektrumları 400 - 4000 cm^{-1} aralığında takip edilerek fonksiyonel grupları tayin edilmiştir. Bu spektrumlar incelendiğinde, N-H gerilme bandlarının 3166 - 3242 cm^{-1} aralığında olduğu belirlenmiştir. Aromatik C-H gerilme bandları 3030 - 3087 cm^{-1}

aralığında görülürken, alifatik C-H gerilme bandları 2961 - 2931 cm^{-1} aralığında görülmüştür. Moleküllerin C=O gerilme bandları 1755 - 1738 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerin en ayırt edici fonksiyonel grubu azometin C=N gerilme bandları ise 1596 - 1586 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. SO_2 gruplarının IR spektrumunda iki belirgin piki vardır. Bu fonksiyonel grubun bandları spektrumlarında 1391 - 1355 cm^{-1} ve 1174 - 1155 cm^{-1} aralığında görülmektedir.

Tablo 1: Aril Sülfonil Hidrozon Türevlerinin DPPH ve FRAP Metodu ile Saptanan Antioksidan Kapasiteleri

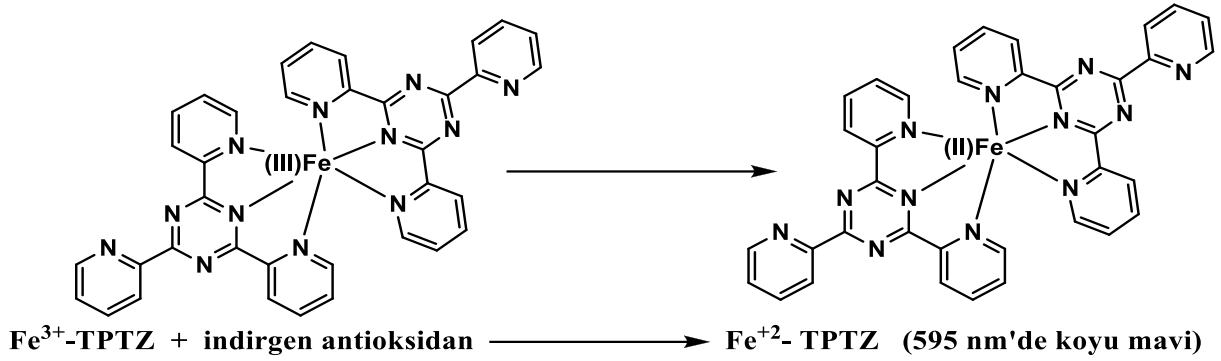
Bileşik	FRAP ($\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{mg}$)	DPPH SC_{50} mg/mL
1	----	3,90 $\pm$ 0,02
2	----	5,39 $\pm$ 0,03
3	1115,397 $\pm$ 0,123	0,07 $\pm$ 0,01
4	132,091 $\pm$ 5,470	0,75 $\pm$ 0,01
5	----	1,37 $\pm$ 0,05
6	----	7,82 $\pm$ 0,13
7	1659,641 $\pm$ 22,080	0,07 $\pm$ 0,00
8	----	2,67 $\pm$ 0,10
9	----	3,99 $\pm$ 0,05
10	----	7,24 $\pm$ 0,22
11	842,685 $\pm$ 9,155	0,07 $\pm$ 0,00
12	123,409 $\pm$ 5,751	4,35 $\pm$ 0,08
13	----	2,65 $\pm$ 0,04
14	515,222 $\pm$ 31,464	0,14 $\pm$ 0,00
15	----	1,38 $\pm$ 0,03
Troloks		0,004 $\pm$ 0,001

*----: Örnekler bulanık olduğu için absorbans ölçümü yapılamadı.

Fe^{+3} indirgeme / antioksidan güç – FRAP.

FRAP metodu, doğal ve yapay ürünlerin antioksidan etkilerinin tayininde kullanılan bir yöntemdir. Antioksidan maddelerin Fe^{+3} - TPTZ kompleksinde bulunan Fe^{+3} iyonunu indirgemesi temeline dayanan ve hidrojen transferinin gerçekleştiği bir metottur (şekil 65). Metotun temeli 1999 yılında Benzie ve Strain tarafından oluşturuldu. Çözelti içerisindeki antioksidan maddeler tarafından indirgenen Fe^{+3} 'ün 593 nm'de absorbans verdiği görülmüştür. Kalibrasyon için $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 'un değişen derişimleri (31,25 - 62,5- 125- 250- 500- 1000 μM) ile çalışma grafiği elde edildi. Sonrasında 3 mL FRAP reaktifi [300 mM pH 3,6 asetat tamponu: 10 mM TPTZ: 20 mM FeCl_3 (10: 1: 1)] ile 100 μL numune karıştırıldı. Karışımın 593 nm'de

4 dakika absorbans verdiği görüldü. Çalışma grafiği için de numune yerine $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 'un farklı konsantrasyonları ile çalışılarak absorbanslar okundu. Veriler aynı şartlarda denenmiş standart $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 'la karşılaştırılmalı olarak tespit edildi ve μM $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ eşdeğeri antioksidan güç olarak saptandı.

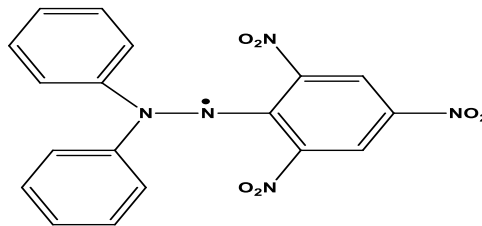


Şekil 52. Fe^{+3} 'ün indirgenmesi

Serbest radikal temizleme antioksidan tayini.

DPPH radikal temizleme aktivitesi.

DPPH (2,2- difenil-1-pikrilhidrazil) yapay olarak sentezlenen bir radikaldır ve 517 nm'de en yüksek absorbansı verir (Cuendet, Hostettmann, Poterat, & Dyatmiko, 1997) (Şekil 66). Bu radikalın 100 μM 'lık metanol çözeltisi ile çalışıldı. Antioksidan maddeler ile karıştırıldığında DPPH'tan kaynaklanan mor renk şiddetinin azalması ile absorbansda düşüş meydana gelmektedir. Gerek standart çözeltilerle gerekse numunelerle tepkime veren DPPH reaktifinin oluşturduğu absorbans farklılığı 517 nm'de ölçülüp absorbanslara karşılık gelen derişimler grafiğe yansıtıldı. Saptanan absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe yansıtılarak en fazla yarisına karşılık gelen derişim ile SC_{50} değerleri ortaya çıkmaktadır ve veriler mg/mL cinsinden belirtilmektedir.



Şekil 53. DPPH• (2,2- difenil-1-pikrilhidrazil) radikalının yapısı.

Öneriler

Hidrazon türevi bileşiklerin farmakolojik ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin merkezinde yer alması, pek çok araştırmaya ve yeni ilaç geliştirme sürecine zemin hazırlamıştır. Bu tez kapsamında 15 yeni aril sülfonil hidrazon türevi bileşiğinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve yapıları spektroskopik olarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin FRAP ve DPPH yöntemine göre antioksidan aktivite tayini yapılmıştır. FRAP yöntemine göre sonuçlar kıyaslandığında 7 numaralı bileşik en yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. DPPH yöntemine göre de 3, 7, ve 11 bileşikleri en yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir ve değerleri birbirlerine yakındır. Bu 3 bileşiğin yapısında furan halkasının olması, furan halkasının antioksidan aktivite açısından oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Her iki yöntem açısından değerlendirildiğinde ise en yüksek antioksidan aktiviteyi gösteren bileşik 7'dir, daha sonra ise 3 ve 11 bileşikleri gelmektedir. Hidrazit-hidrazon türevlerinin yapısında bulunan elektron verici veya elektron çekici grupların antioksidan aktivite göstermesi oldukça önemlidir, çünkü bu sonuçlar kullanılarak yapısında farklı grupların olduğu yeni bileşikler sentezlenebilir. Antioksidan aktivite gösterme potansiyeli olan bu bileşiklerin enzim inhibisyonu gibi farklı biyolojik aktiviteleri bulunabilir. Ayrıca bu tez kapsamında sentezlenen sülfonil hidrazon türevi bileşikler, daha ileri çalışmalar ile ilaç ve ilaç öncüsü maddelere dönüştürülebilme potansiyeline sahip olabilirler. Bu da farmasötik kimya açısından oldukça önemlidir. Sentezlenen bu bileşikler halen klinikte kullanılmakta olan ilaçların daha etkili, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş şekilde üretilibilmelerine olanak sağlayabilir. Sonuç olarak bu tez kapsamında elde edilen veriler yeni sentezlenecek bileşiklere ve biyolojik aktivite uygulamalarına farklı bir bakış açısı kazandırarak yeni çalışmaların yol göstericisi olabilir.

Kaynakça

- Ali, M. A., Mirza, A. H., Butcher, R. J., Bernhardt, P. V., & Karim, M. R. (2011). Self-assembling dicopper (II) complexes of di-2-pyridyl ketone Schiff base ligands derived from S-alkyldithiocarbazates. *Polyhedron*, 30(9), 1478-1486.
- Altıntop, M. D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Ilgin, S., Atli, Ö., Iscan, G., Kaplancikli, Z. A. (2012). Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 58, 299-307.
- Alyar, S., Özmen, Ü. Ö., Karacan, N. U. R. C. A. N., Şentürk, O. Ş., & Udachin, K. A. (2008). Tautomeric properties, conformations and structure of 2-hydroxyacetophenone methanesulfonylhydrazone. *Journal of Molecular Structure*, 889(1-3), 144-149.
- Angelusiu, M. V., Barbuceanu, S. F., Draghici, C., & Almajan, G. L. (2010). New Cu (II), Co (II), Ni (II) complexes with aroyl-hydrazone based ligand. Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antibacterial evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 45(5), 2055-2062.
- Aslan, H. G., Özcan, S., Karacan, N. (2012). The antibacterial activity of some sulfonamides and sulfonyl hydrazones, and 2D-QSAR study of a series of sulfonyl hydrazones. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 98, 329-336.
- Baldisserotto, A., Demurtas, M., Lampronti, I., Moi, D., Balboni, G., Vertuani, S., Manfredini, S., Onnis, V. (2018). Benzofuran hydrazones as potential scaffold in the development of multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 156, 118-125.
- Bamford, W. R., & Stevens, T. S. (1952). 924. The decomposition of toluene-p-sulphonylhydrazones by alkali. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 4735-4740.
- Bandgar, B. P., Uppalla, L. S., & Sadavarte, V. S. (2001). Reduction of sulfur with borohydride exchange resin in methanol: application to rapid and selective synthesis of disulfides. *Tetrahedron Letters*, 42(38), 6741-6743.
- Banwell, M. G., Corbett, M., Gulbis, J., Mackay, M. F., & Reum, M. E. (1993). Generation and solution-phase behaviour of some 2-halogeno-1, 3-ring-fused cyclopropenes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (8), 945-963.
- Binkley, R. W. (1970). Photochemistry of unsaturated nitrogen-containing compounds. VII. Photolysis of phenylhydrazones. *The Journal of Organic Chemistry*, 35(8), 2796-2801.
- Closs, G. L., Closs, L. E., & Boll, W. A. (1963). The Base-Induced Pyrolysis of Tosylhydrazones of α , β -Unsaturated Aldehydes and Ketones. A Convenient Synthesis of Some Alkylcyclopropenes. *Journal of the American Chemical Society*, 85(23), 3796-3800.
- 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.
- DePuy, C. H., & Froemsdorf, D. H. (1960). Electronic Effects in Elimination Reactions. III. Sulfonylhydrazone Eliminations1, 2. *Journal of the American Chemical Society*, 82(3), 634-636.

- Direkel, Ş., Karaman, Ü., Tezcan, S., & Utku, S. (2016). Hidrazon Yapısındaki On Farklı Bileşiğin Antileishmanial Aktivitesinin Araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22(4), 519-524.
- El-Faham, A., Farooq, M., Khattab, S. N., Abutaha, N., Wadaan, M. A., Ghabbour, H. A., Fun, H. K. (2015). Synthesis, characterization, and anti-cancer activity of some new *N'*-(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-propylpentane hydrazide-hydrazones derivatives. *Molecules*, 20 (8), 14638-14655.
- Friedman, L., & Shechter, H. (1959). Carbenoid and cationoid decomposition of diazo hydrocarbons derived from tosylhydrazones. *Journal of the American Chemical Society*, 81(20), 5512-5513.
- Gökçe, M., Utku, S., & Küpeli, E. (2009). Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3 (2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal) hydrazone derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 44(9), 3760-3764.
- Gündüzalp, A. B., Parlakgümüş, G., Uzun, D., Özmen, Ü. Ö., Özbek, N., Sarı, M., & Tunç, T. (2016). Carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, characterization and inhibition activities of furan sulfonylhydrazones against carbonic anhydrase I (hCA I). *Journal of Molecular Structure*, 1105, 332-340.
- Hafez, H. N., El-Gazzar, A. R. (2009). Synthesis and antitumor activity of substituted triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-sulfonamide with an incorporated thiazolidinone moiety. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. 19 (15), 4143-4147.
- Hayakawa, M., Kawaguchi, K. I., Kaizawa, H., Koizumi, T., Ohishi, T., Yamano, M., & Waterfield, M. D. (2007). Synthesis and biological evaluation of sulfonylhydrazone-substituted imidazo [1, 2-a] pyridines as novel PI3 kinase p110 α inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(17), 5837-5844.
- Ho, T. L., & Wong, C. M. (1974). Regeneration of ketones from tosylhydrazones. *The Journal of Organic Chemistry*, 39(23), 3453-3454.
- Joshi, H., Kamounah, F. S., Gooijer, C., van der Zwan, G., & Antonov, L. (2002). Excited state intramolecular proton transfer in some tautomeric azo dyes and schiff bases containing an intramolecular hydrogen bond. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 152(1-3), 183-191.
- Kaymakçioğlu-Koçyiğit B., Oral B., Altunbaş-Toklu H. Z., Kabasakal L. (2006). Synthesis of some novel azo derivatives of 3,5-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl) pyrazole as potent analgesic agents. *Archiv der Pharmazie-Chemistry in Life Sciences*. 339, 267-272.
- Kendall, J. D., O'Connor, P. D., Marshall, A. J., Frédérick, R., Marshall, E. S., Lill, C. L., & Shepherd, P. R. (2012). Discovery of pyrazolo [1, 5-a] pyridines as p110 α -selective PI3 kinase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(1), 69-85.
- Köşeli M. B. (2018). *4-Florobenzensülfonil Hidrazit'ten Türeyen Yeni Aril Sülfonil Hidrazonların Sentezi ve Karakterizasyonu* (Yüksek Lisans Tezi). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'nden edinilmiştir. (Tez No. 519231)
- Küçükgülzel, 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.
- Lima, L. M., Amarante, E. G., Miranda, A. L. P., Faraga, C. A. M., & Barreiro, E. J. (1999). Synthesis and antinociceptive profile of novel acidic sulphonylhydrazone derivatives from natural safrole. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 5(12), 673-678.

- Liu, W. Y., Li, H. Y., Zhao, B. X., Shin, D. S., Lian, S., Miao, J. Y. (2009). Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. *Carbohydr. Res.*, 344 (11), 1270-1275.
- March, J. G. (1972). Model bias in social action. *Review of educational research*, 42(4), 413-429.
- Melnyk, P., Leroux, V., Sergheraert, C., & Grellier, P. (2006). Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(1), 31-35.
- Mickevičius, V., Vaickelionienė, R., Jonuškienė, I., Mikulskienė, G., & Kantminienė, K. (2009). Synthesis and properties of 1-(3-(fluoromethyl and trifluoromethyl) phenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 140(12), 1513-1522.
- Murtaza, S., Shamim, S., Kousar, N., Tahir, M. N., Sirajuddin, M., Rana, U. A. (2016). Synthesis, biological investigation, calf thymus DNA binding and docking studies of the sulfonyl hydrazides and their derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 1107, 99-108.
- Myers, A. G., & Movassaghi, M. (1998). Highly efficient methodology for the reductive coupling of aldehyde tosylhydrazones with alkyllithium reagents. *Journal of the American Chemical Society*, 120(34), 8891-8892.
- Narasimhan, B., Kumar, P., & Sharma, D. (2010). Biological activities of hydrazide derivatives in the new millennium. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 52(2).
- Nasr, T., Bondock, S., Rashed, H. M., Fayad, W., Youns, M., Sakr, T. M. (2018). Novel hydrazide-hydrazone and amide substituted coumarin derivatives: Synthesis, cytotoxicity screening, microarray, radiolabeling and *in vivo* pharmacokinetic studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 151, 723-739.
- Oliveira, K. N., Costa, P., Santin, J.R., Mazzambani, L., Bürger, C., Mora C., Nunes, R. J., Souza, M. M. (2010). Synthesis and antidepressant-like activity evaluation of sulphonamides and sulphonyl-hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19, 4295-4306.
- Overberger, C. G., Anselme, J. P., & Lombardino, J. G. (1966). Organic compounds with nitrogen-nitrogen bonds.
- Ozawa, Y., Sugi, N. H., Nagasu, T., Owa, T., Watanabe, T., Koyanagi, N., & Yoshimatsu, K. (2001). E7070, a novel sulphonamide agent with potent antitumour activity in vitro and in vivo. *European Journal of Cancer*, 37(17), 2275-2282.
- Özbek N., Kavak G., Özcan Y., İde S., Karacan N. (2009). Structure, antibacterial activity and theoretical study of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde-N methylethanesulfonylhydrazone. *Elsevier Journal of Molecular Structure* 919, 154–159.
- Özbek, N., Alyar, S., & Karacan, N. (2009). Experimental and theoretical studies on methanesulfonic acid 1-methylhydrazide: Antimicrobial activities of its sulfonyl hydrazone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 938(1-3), 48-53.
- Özbek, N., Alyar, S., Alyar, H., Şahin, E., & Karacan, N. (2013). Synthesis, characterization and anti-microbial evaluation of Cu (II), Ni (II), Pt (II) and Pd (II) sulfonylhydrazone complexes; 2D-QSAR analysis of Ni (II) complexes of sulfonylhydrazone derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 108, 123-132.

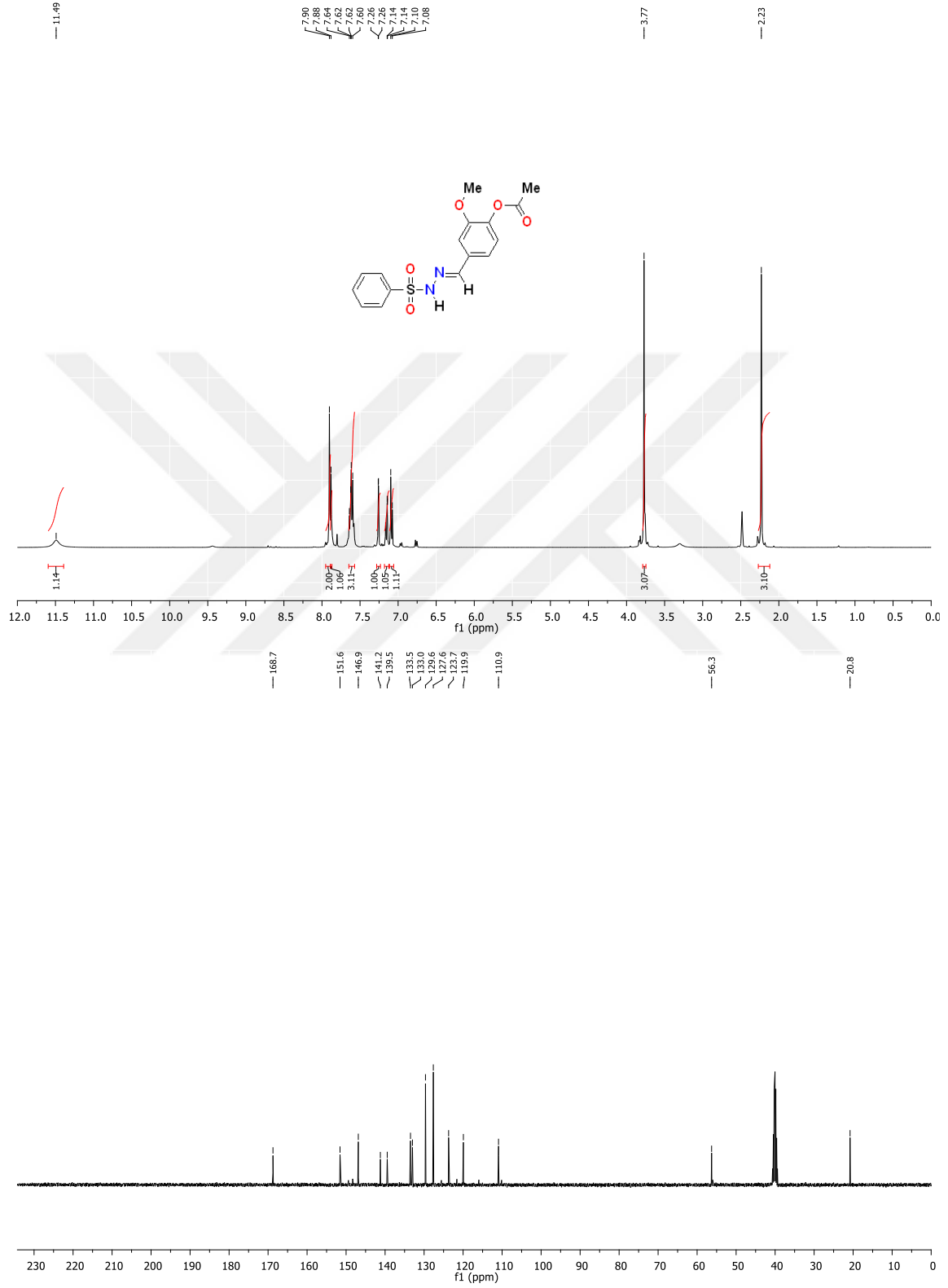
- Özdemir, Ü. Ö., Altuntaş, A., Gündüzalp, A. B., Arslan, F., & Hamurcu, F. (2014). New aromatic/heteroaromatic propanesulfonylhydrazone compounds: Synthesis, physical properties and inhibition studies against carbonic anhydrase II (CAII) enzyme. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 128, 452-460.
- Özmen Ö. Ö., Altuntaş A., Gündüzalp A. B., Arslan F., & Hamurcu F. (2014). New aromatic/heteroaromatic propanesulfonylhydrazone compounds: Synthesis, physical properties and inhibition studies against carbonic anhydrase II (CAII) enzyme. *Science Direct Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 128, 452–460.
- Pandeya, S. N., Raja, A. S., Stables, J.P. (2002). Synthesis and anticonvulsant activities of *N*-substituted arylsemicarbazones. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 5, 266-271.
- Patai S. (1970) The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond. *Interscience Publisher*, 360, London.
- Powell, J. W., & Whiting, M. C. (1959). The decomposition of sulphonyl-hydrazone salts I: Mechanism and stereochemistry. *Tetrahedron*, 7(3-4), 305-310.
- Rollas, S.; Küçükgülzel G. (2007). Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules*. 12, 1910-1939.
- Rollas, S.; Küçükgülzel, G. (2008). Hydrazone, amide, carbamate, macromolecular and other prodrugs of doxorubicin. *Open Drug Deliv J.* 2, 77-85.
- Sharaby, C. M. (2007). Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies of some novel metal complexes of Schiff base derived from [N1-(4-methoxy-1, 2, 5-thiadiazol-3-yl) sulfanilamide] and 2-thiophene carboxaldehyde. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 66(4-5), 1271-1278.
- Shawali, A. S., Aboutabl, M. A., Fahmy, H. M., Mazzah, A., Osei-Twum, E. Y., & Abbas, N. M. (1992). Chelate formation by hydrazones. *Transition Metal Chemistry*, 17(6), 517-520.
- Siemann, S., Evanoff, D. P., Marrone, L., Clarke, A. J., Viswanatha, T., Dmitrienko, G. I., 2002. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46(8):2450.
- Solomons, T. G., & Fryhle, C. B. (1999). *Química orgânica* (No. QD251. 2. S64 1979.). Limusa.
- Terzioğlu, N., Gürsoy, A. (2003). Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5- carbohydrazide. *Eur. J. Med. Chem.*, 38 (7-8), 781-786.
- West, D. X., Padhye, S. B., & Sonawane, P. B. (1991). Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes. In *Complex Chemistry* (pp. 1-50). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Wu, J., Huang, C., Wang, J., Hu, D., Jin, L., Yang, S., & Song, B. (2013). Separation, interconversion, and insecticidal activity of the cis-and trans-isomers of novel hydrazone derivatives. *Journal of separation science*, 36(3), 602-608.
- Zareef, M., Iqbal, R., Arfan, M., & Parvez, M. (2008). 2-[4-Benzyl-5-(2-furyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-ylsulfanyl] acetamide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 64(7), o1259-o1259.

Zhang L. Y., Yang F., Shi W. Q., Zhang P., Li Y., Yin S. F. (2011). Synthesis and antigastric ulcer activity of novel 5-isopropyl-3,8-dimethylazulene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 21 (19), 5722-5725.

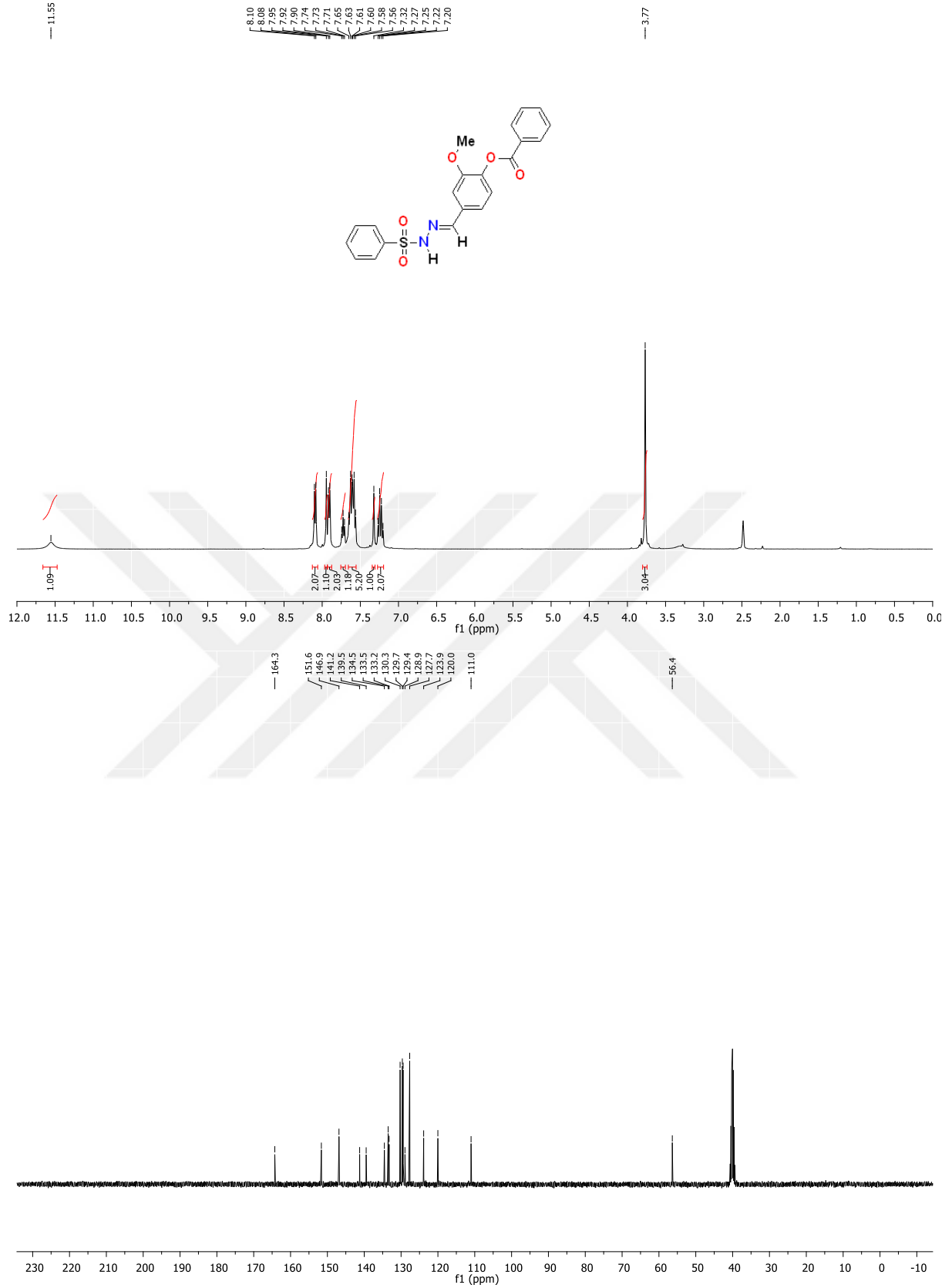


Ekler

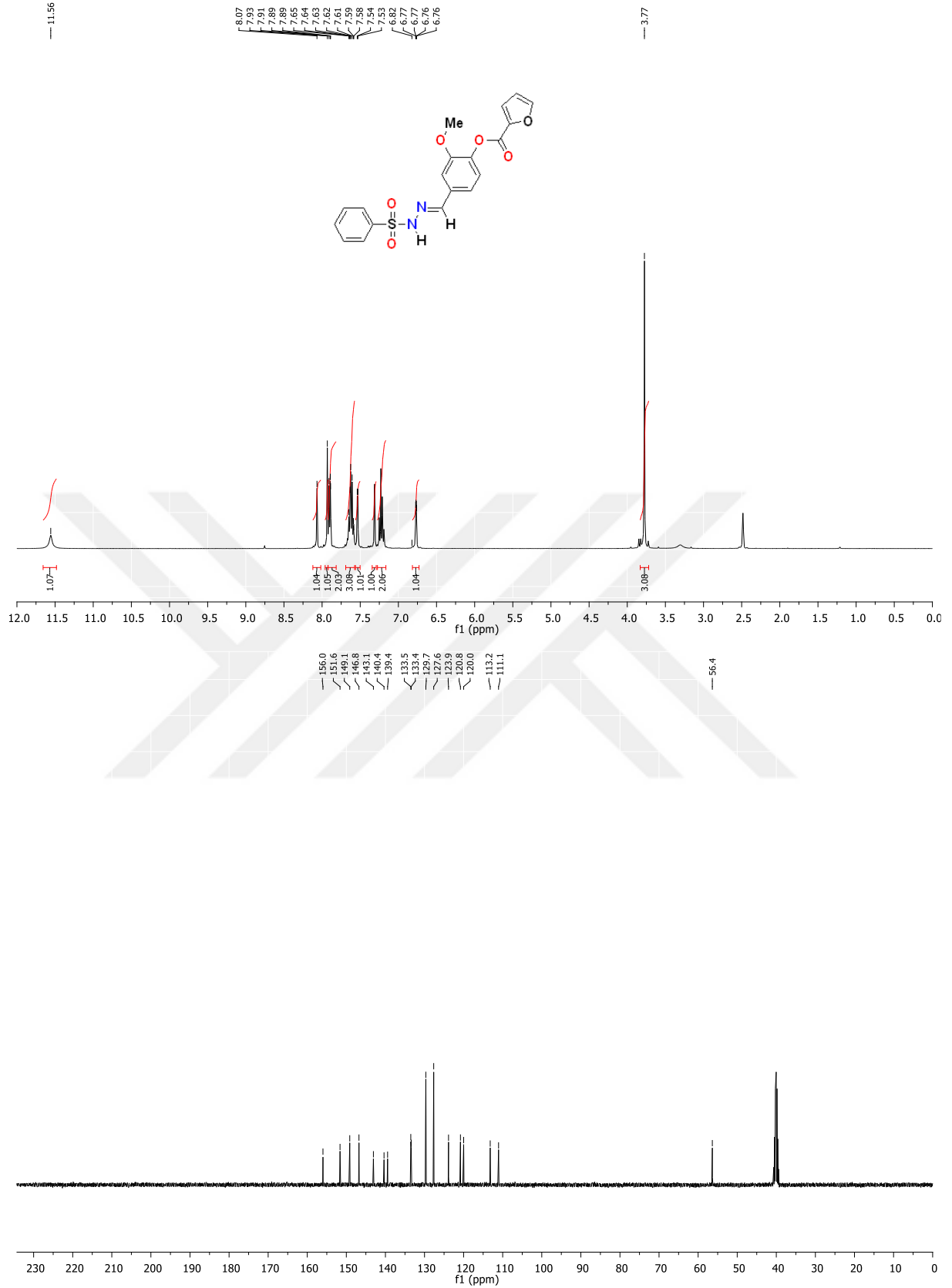
Ek-1. NMR Spektrumları



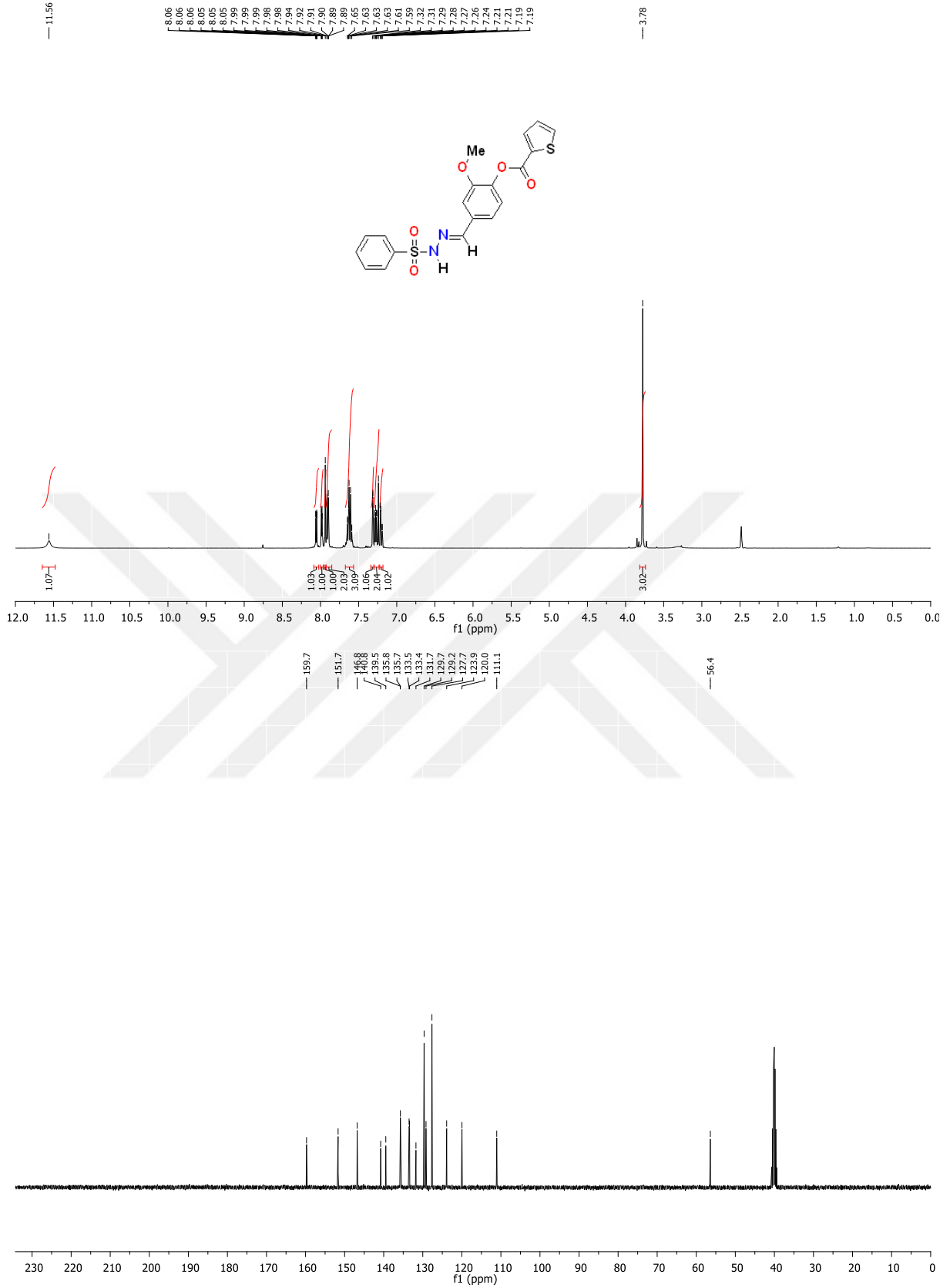
(*E*)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil asetat (1)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



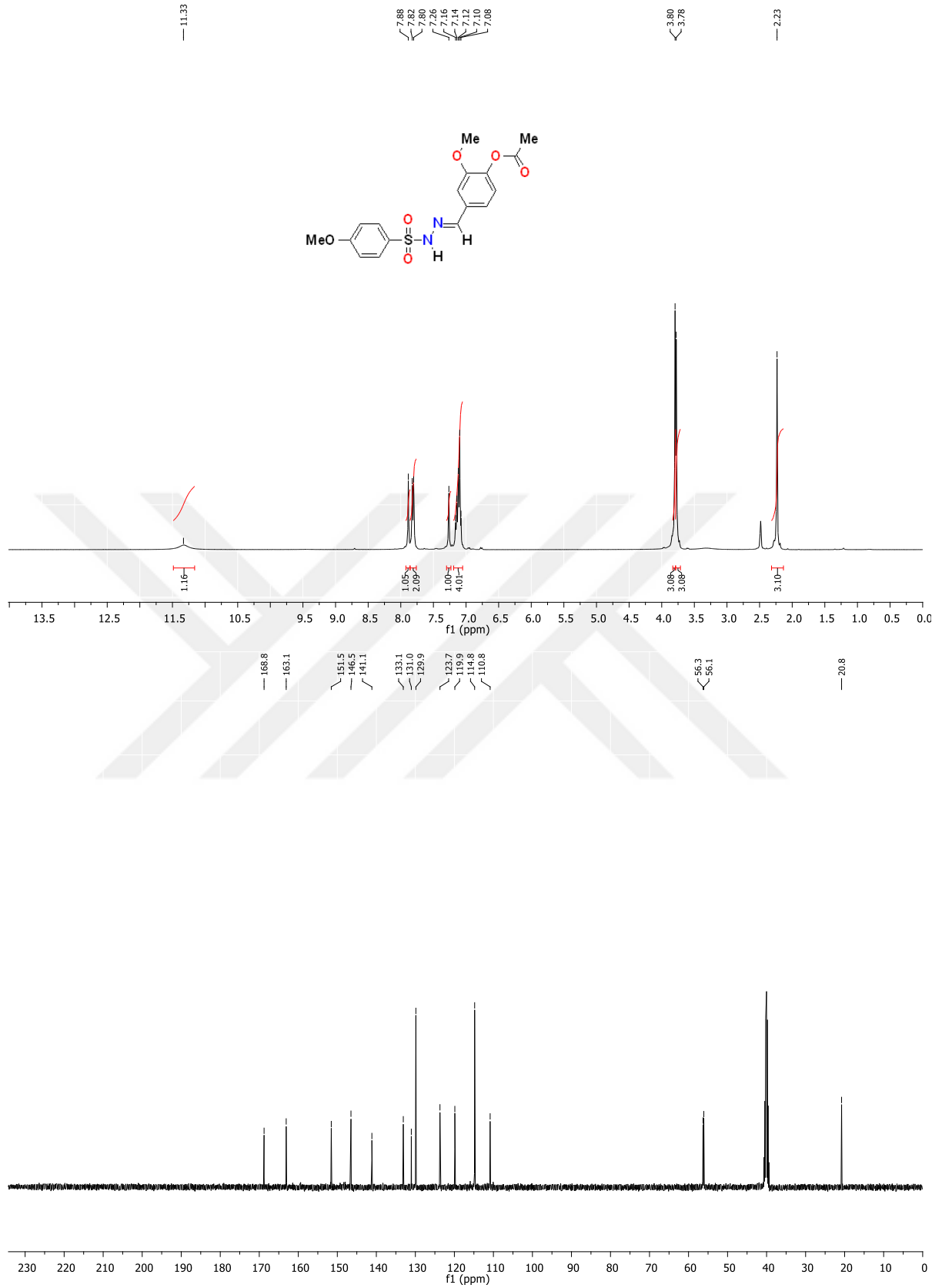
(*E*)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil benzoat (2)’nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



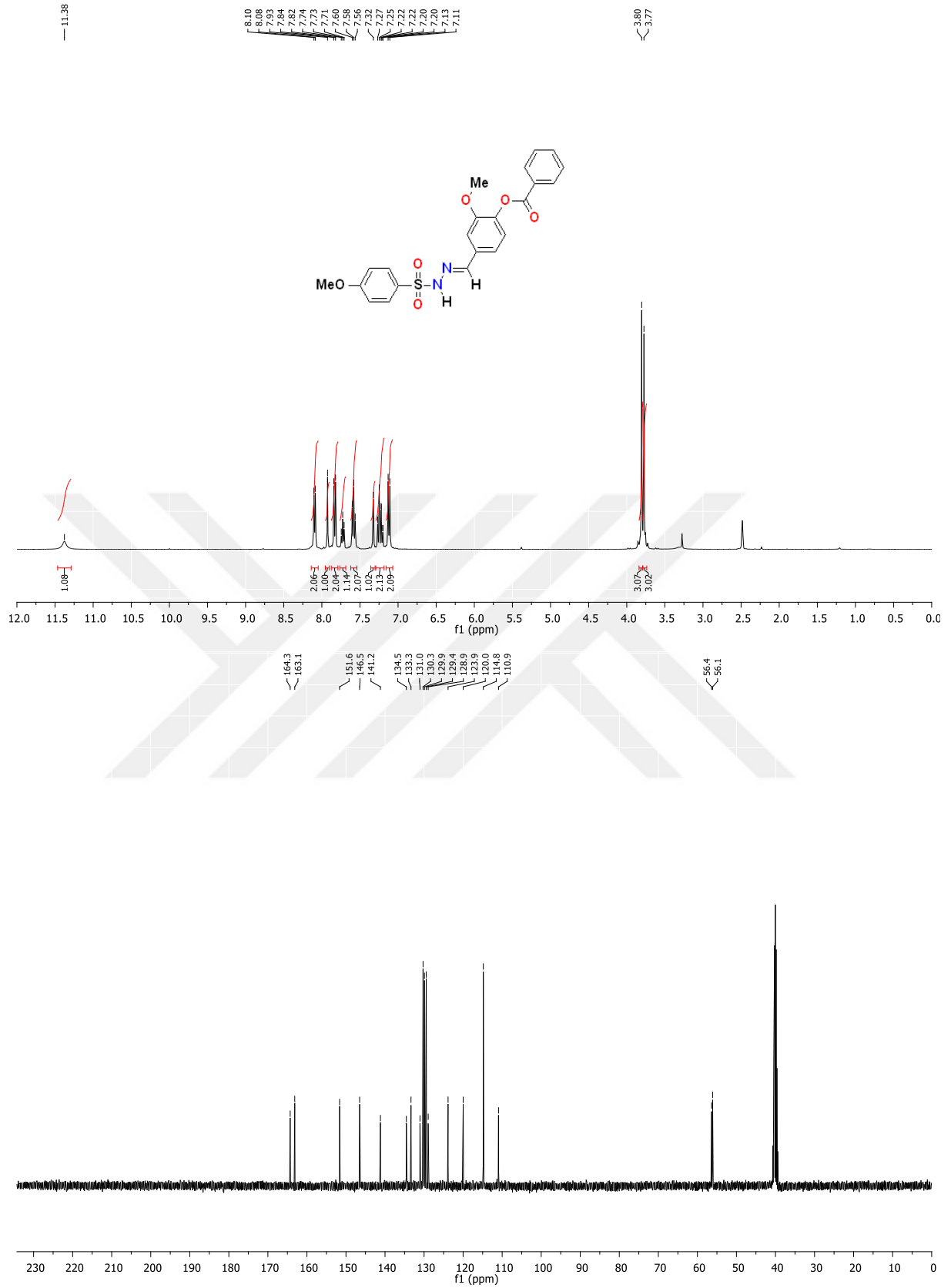
(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil furan-2-karboksilat (3)'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



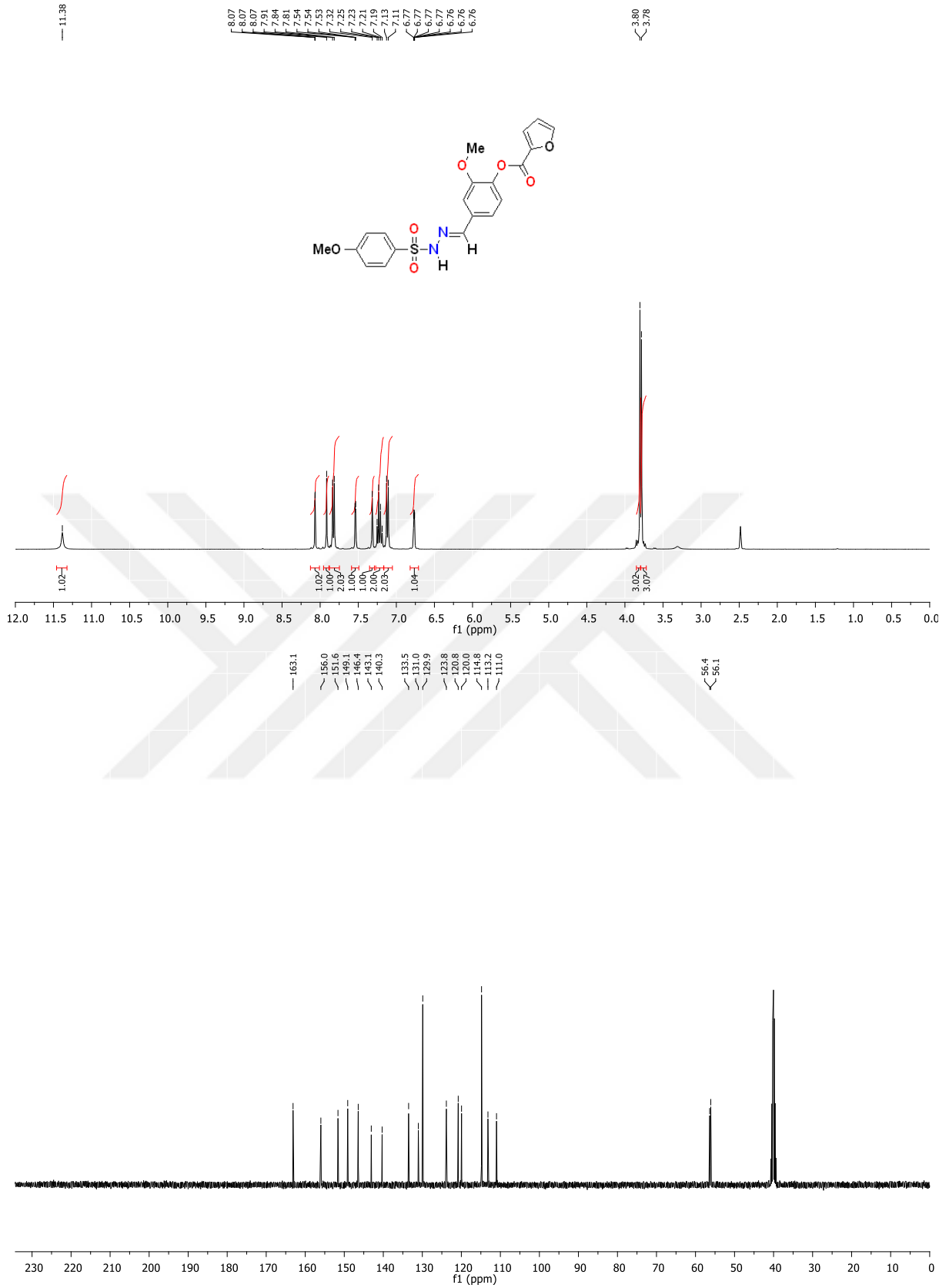
(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil tiyofen-2-karboksilat (4)'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



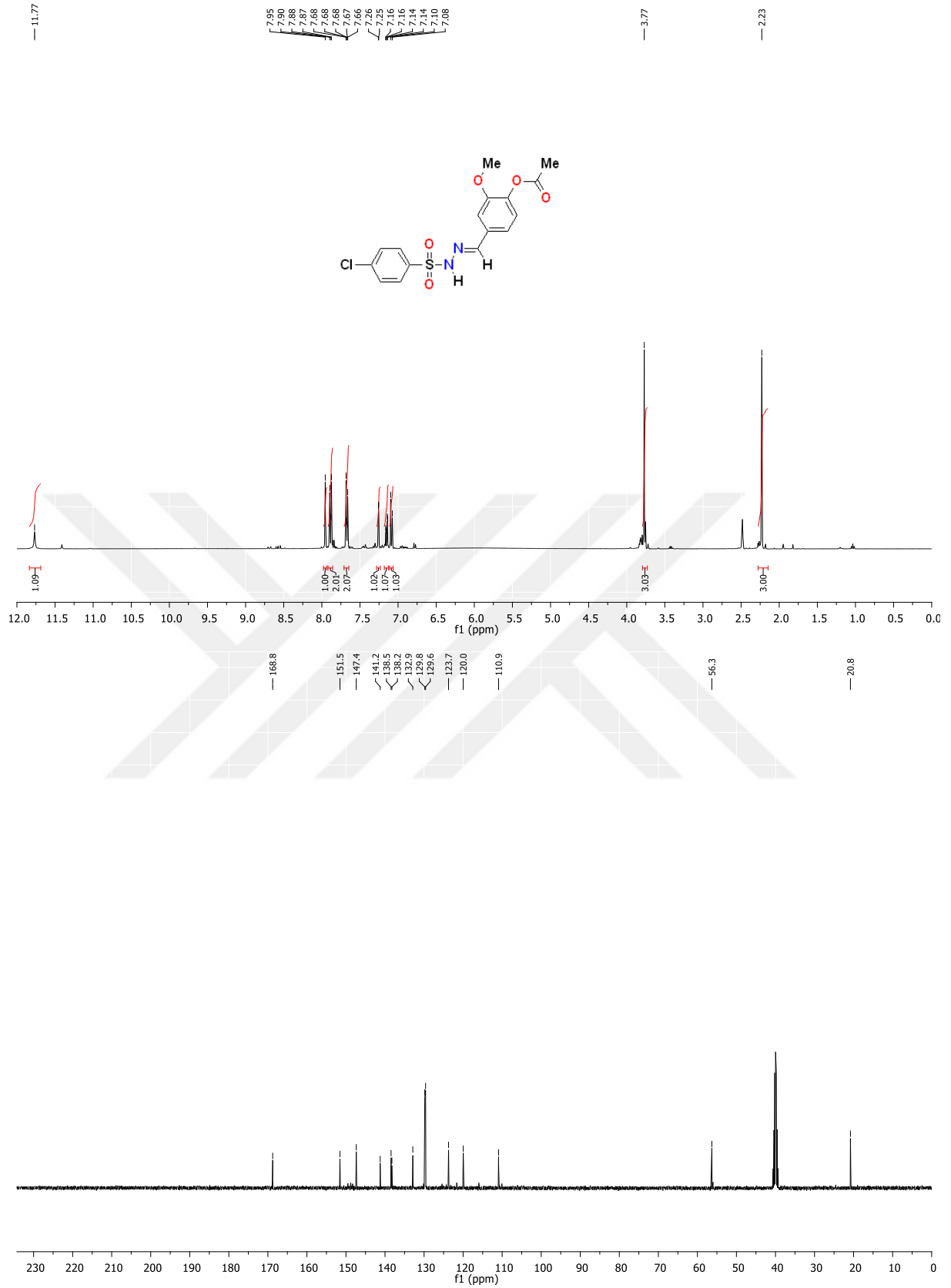
(*E*)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenil asetat (5)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



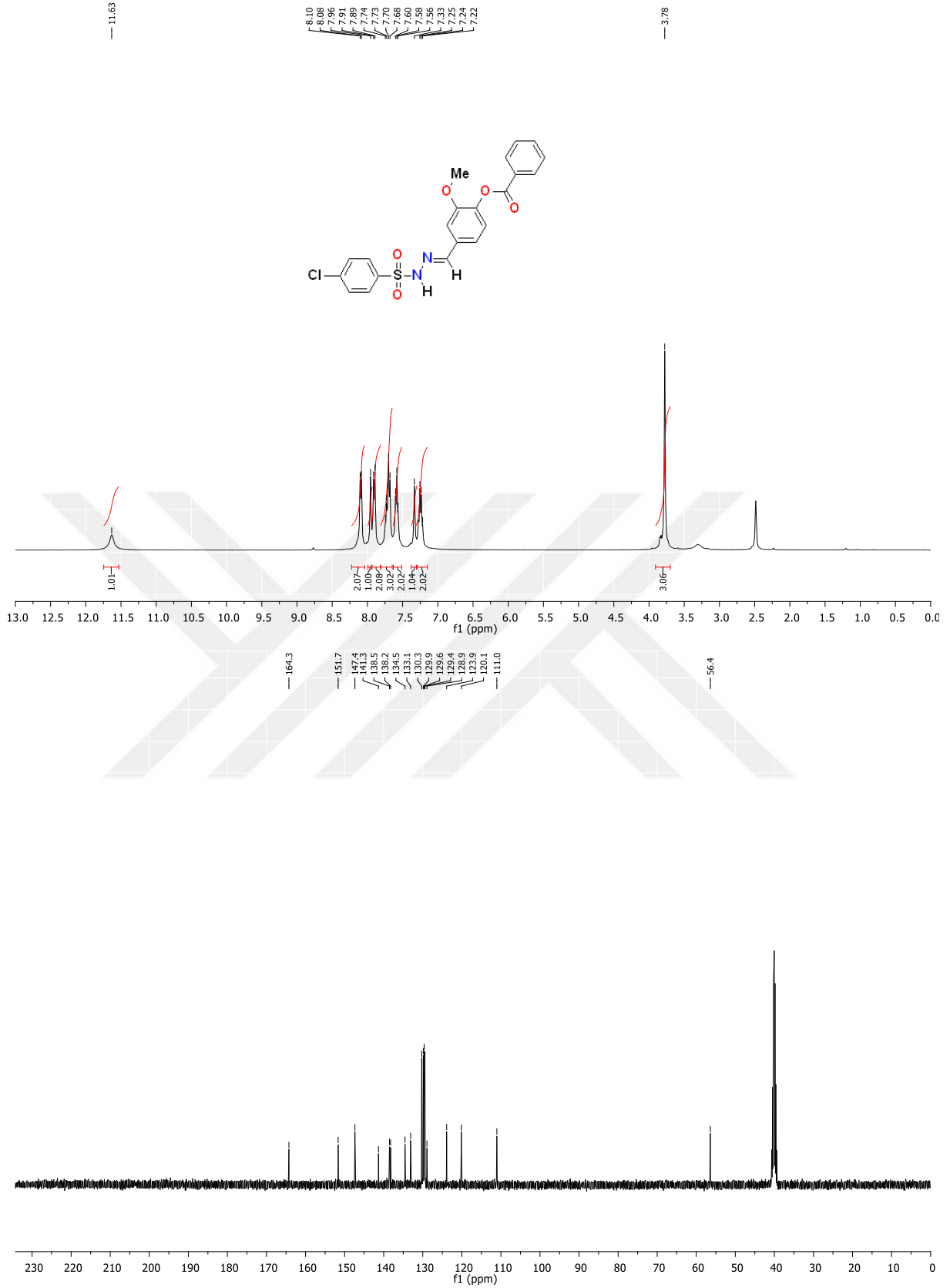
(E)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenil benzoat (6)'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



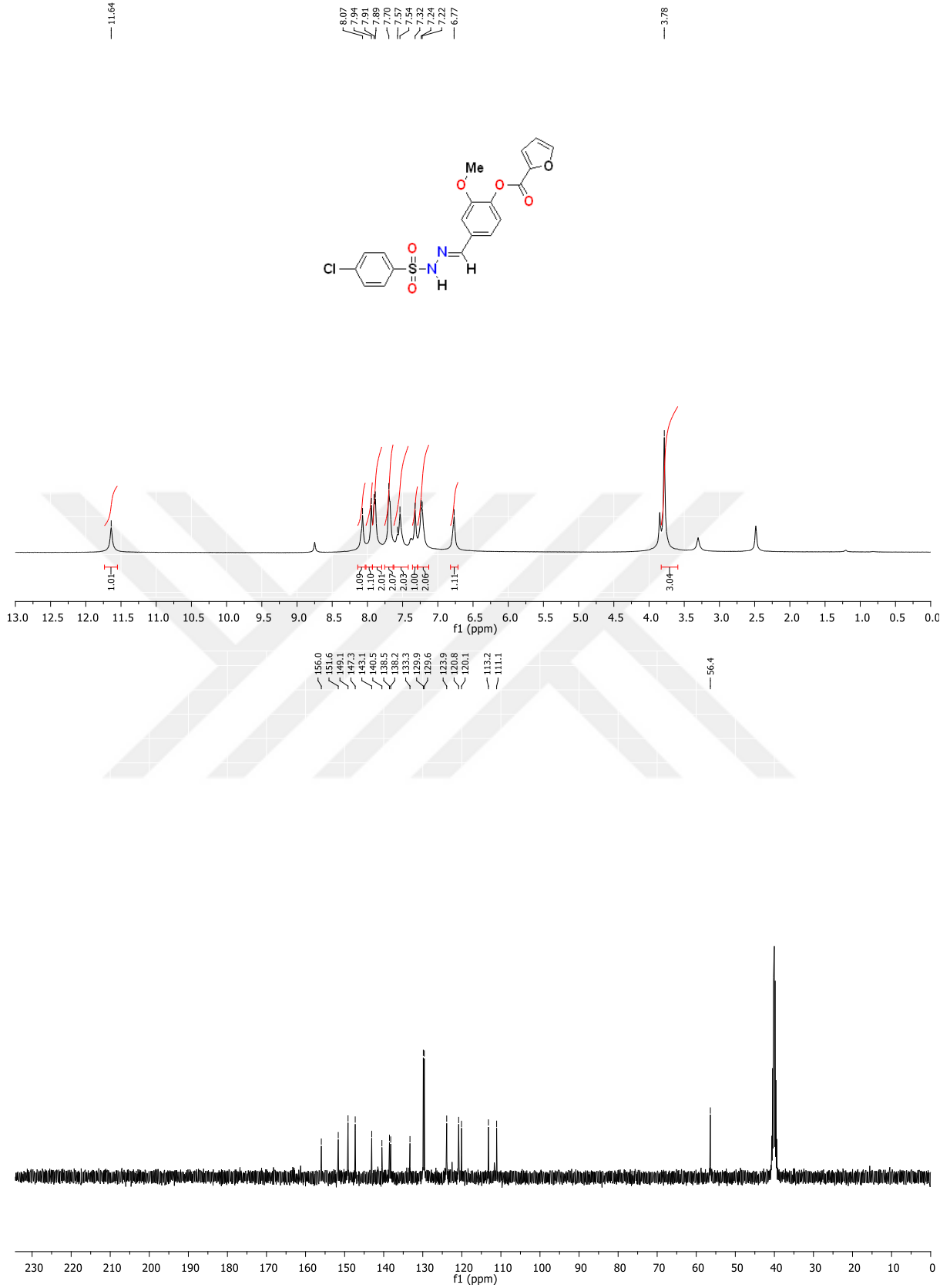
(E)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenilfuran-2-karboksilat
(7)'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



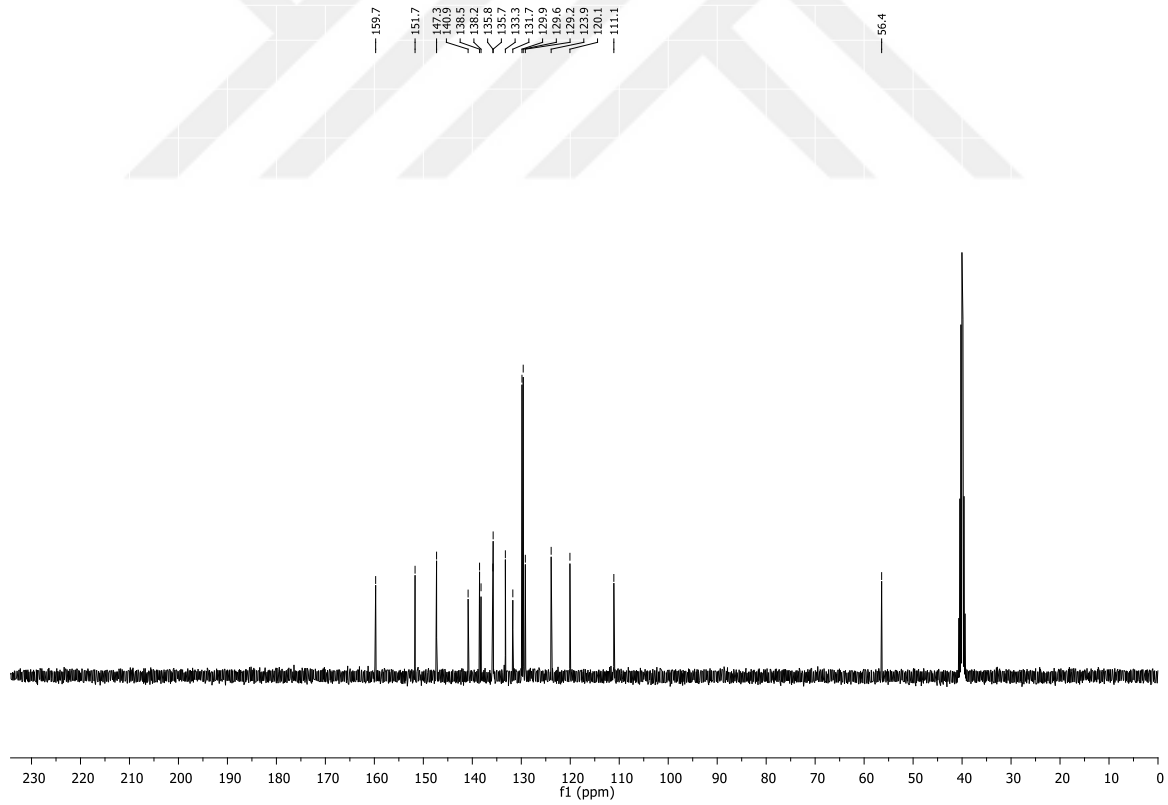
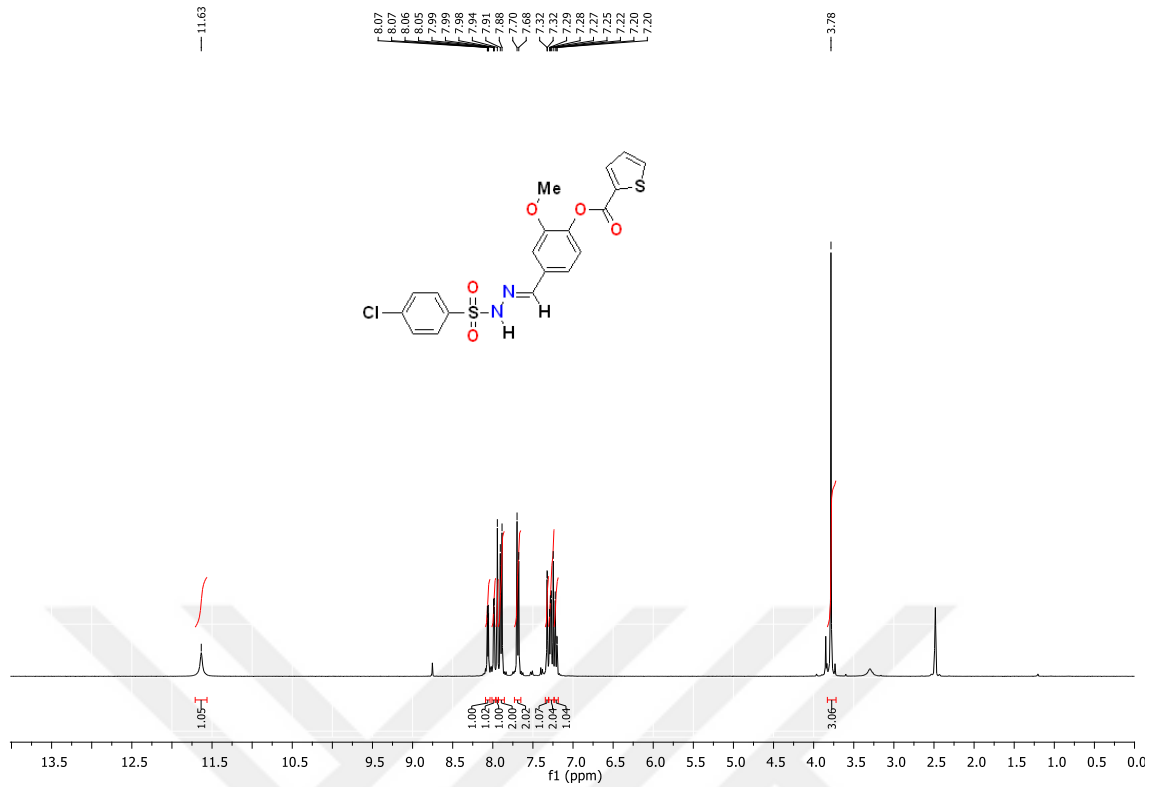
(*E*)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil asetat (8)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



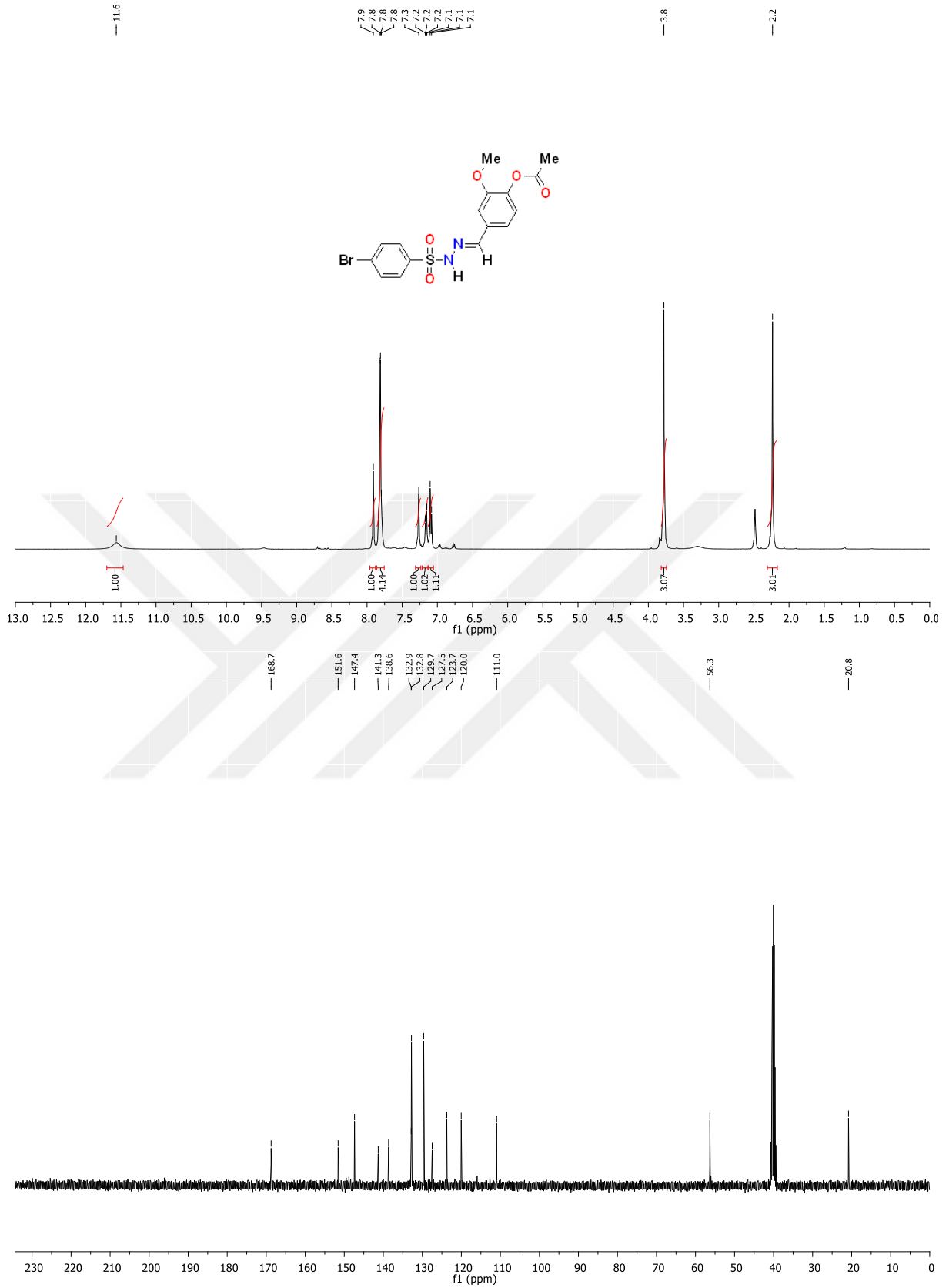
(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil benzoat (9)'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



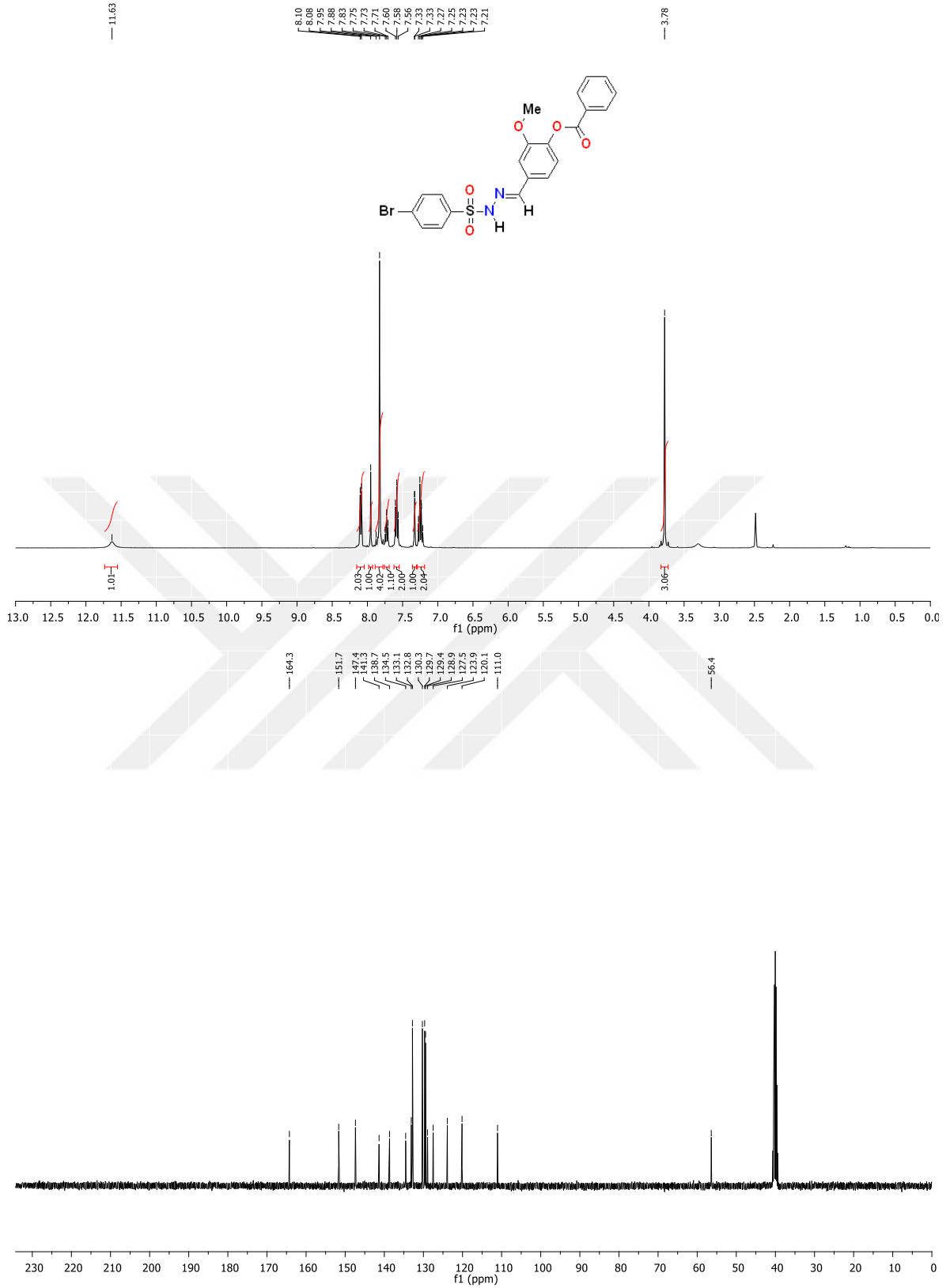
(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenilfuran-2-karboksilat (10)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



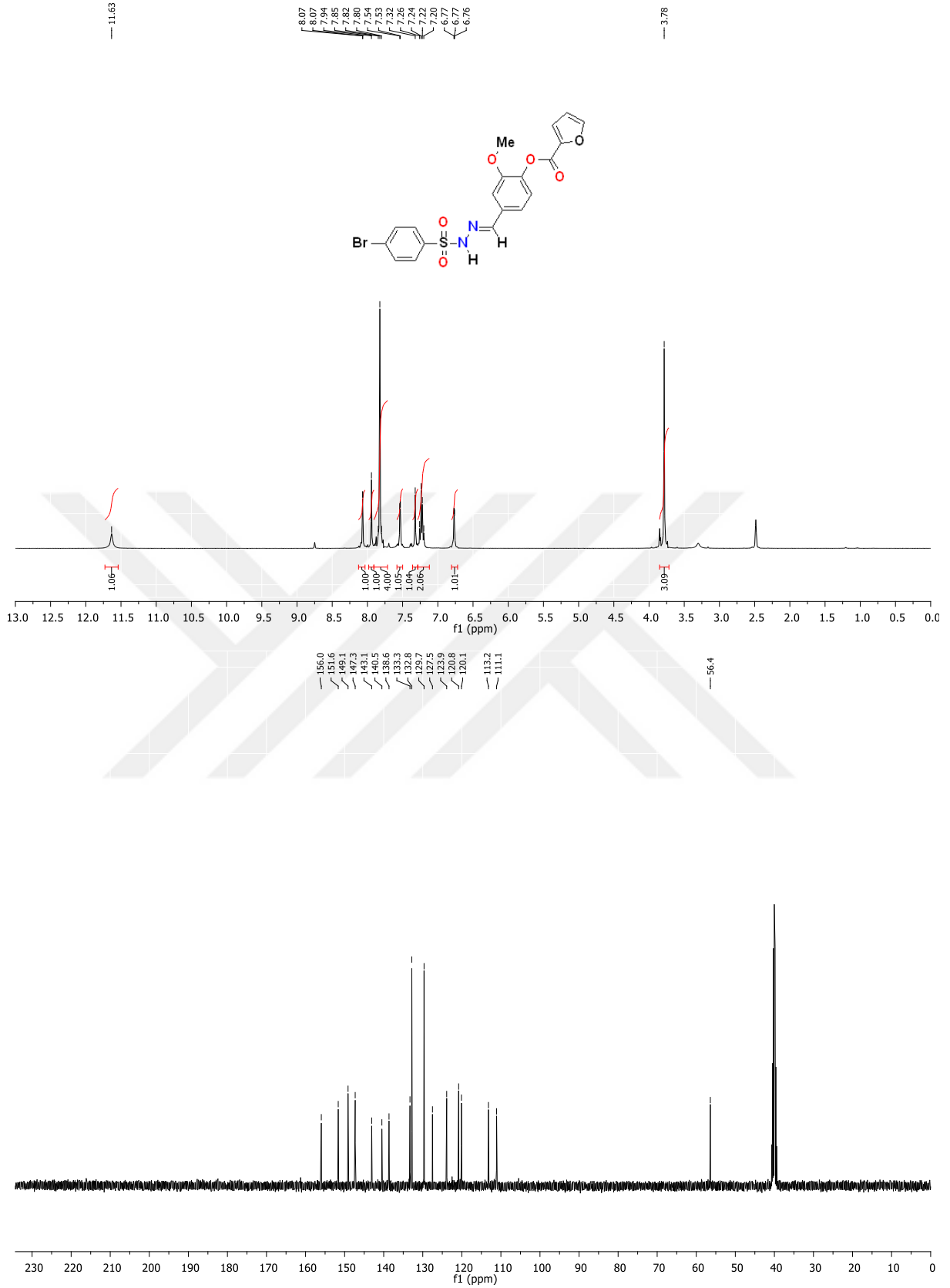
(E)-4-((2-((4-klorofenil)sulfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifeniltiyofen-2-karboksilat (11)'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



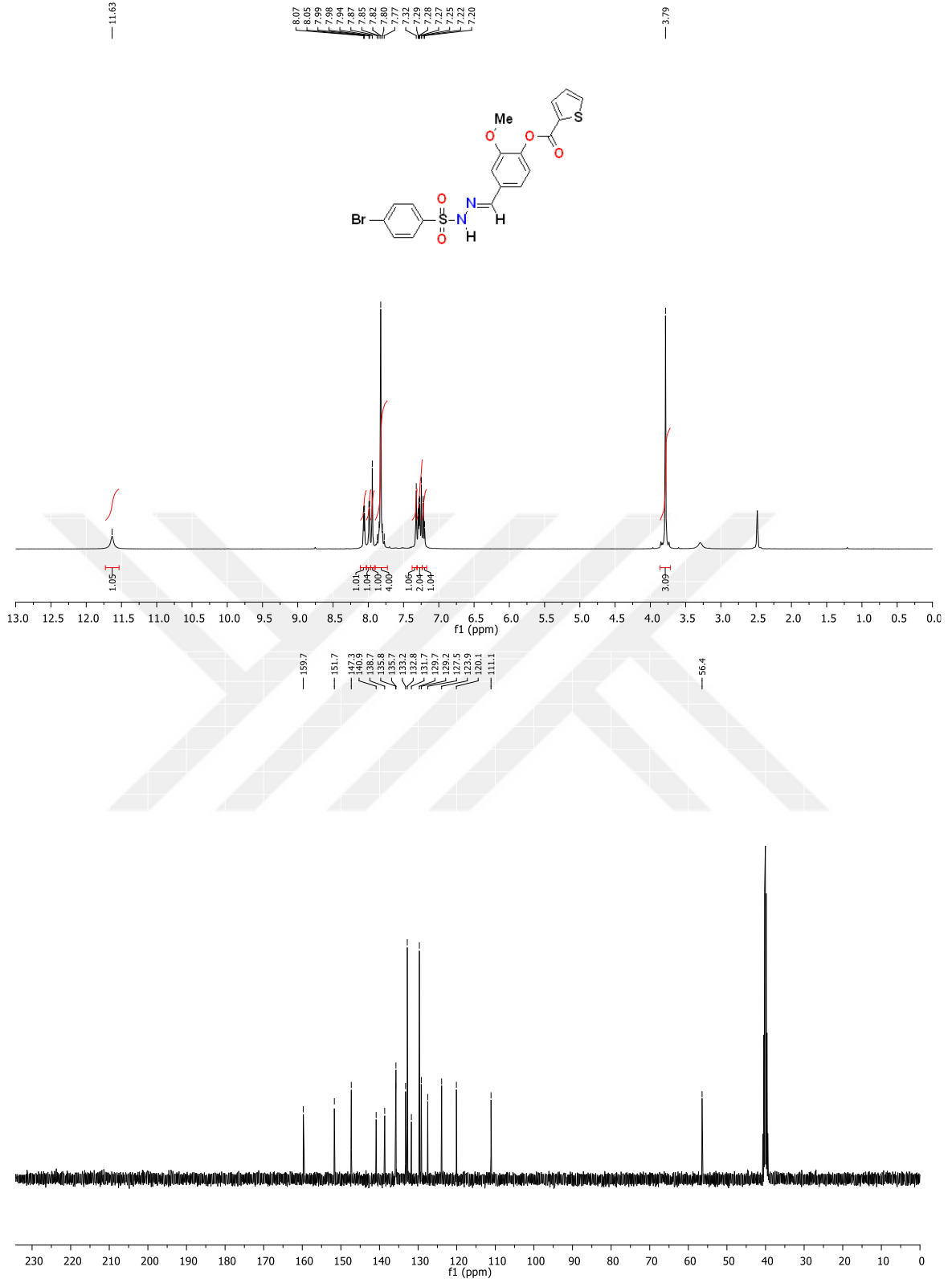
((E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil asetat (12)'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



(*E*)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil benzoat (13)’ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

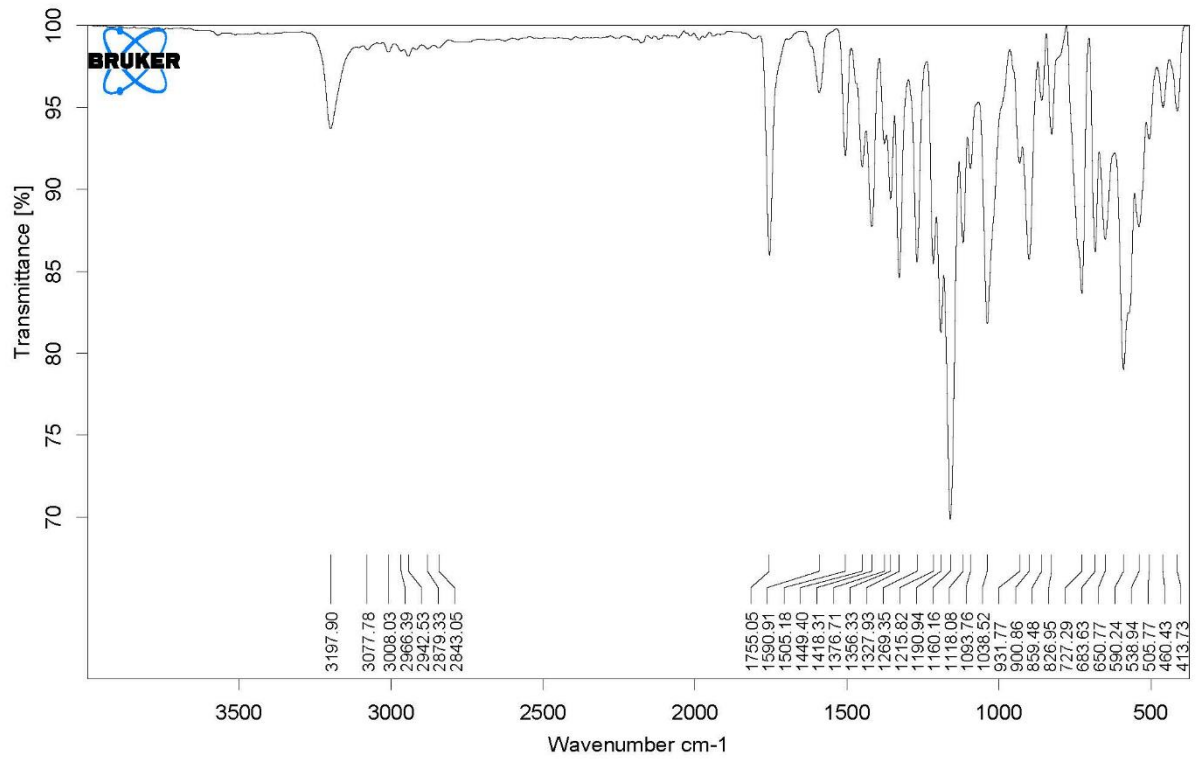


(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenilfuran-2-karboksilat (14)'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

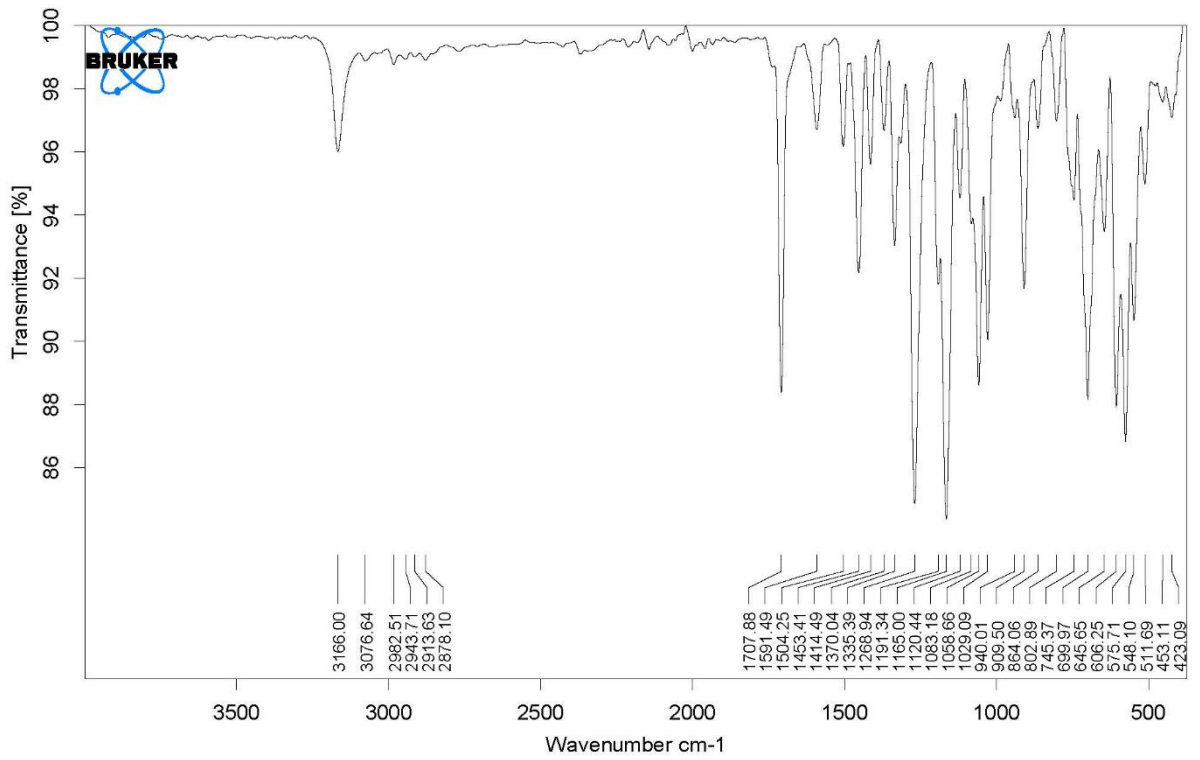


(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil tiyofen-2-karboksilat'ın (15)'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

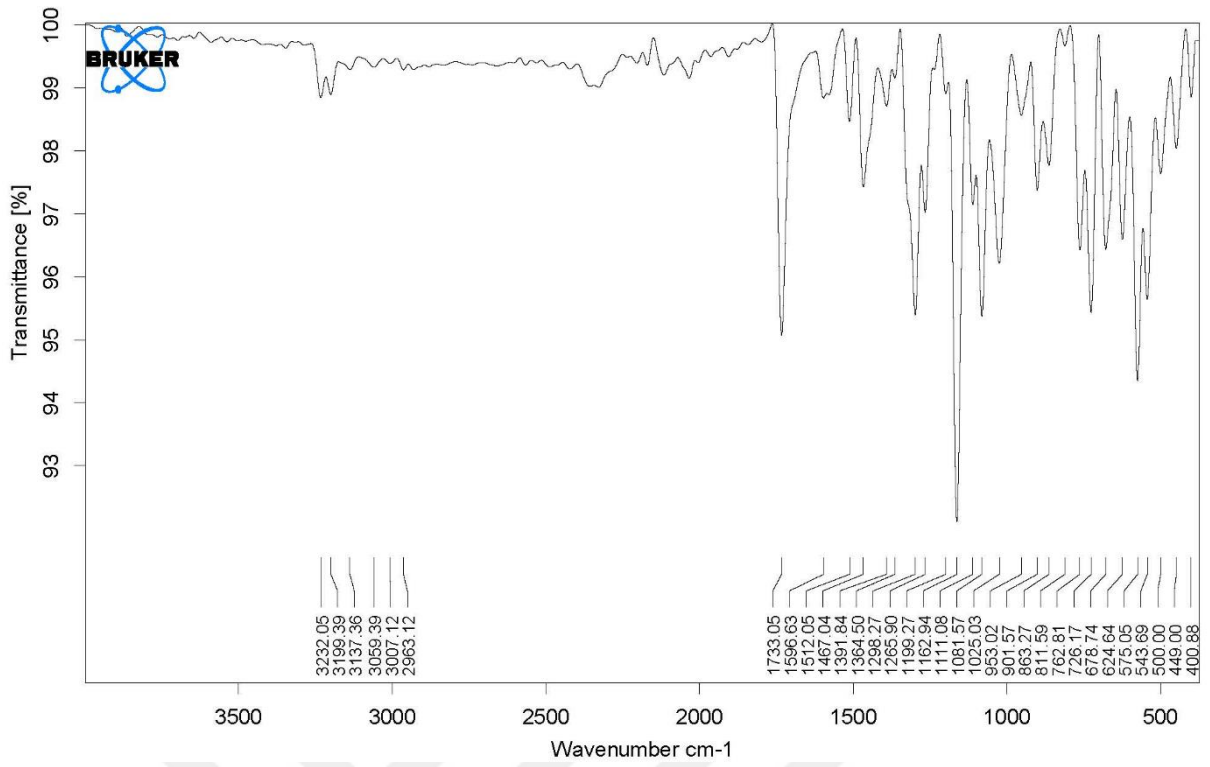
Ek-2. IR Spektrumları



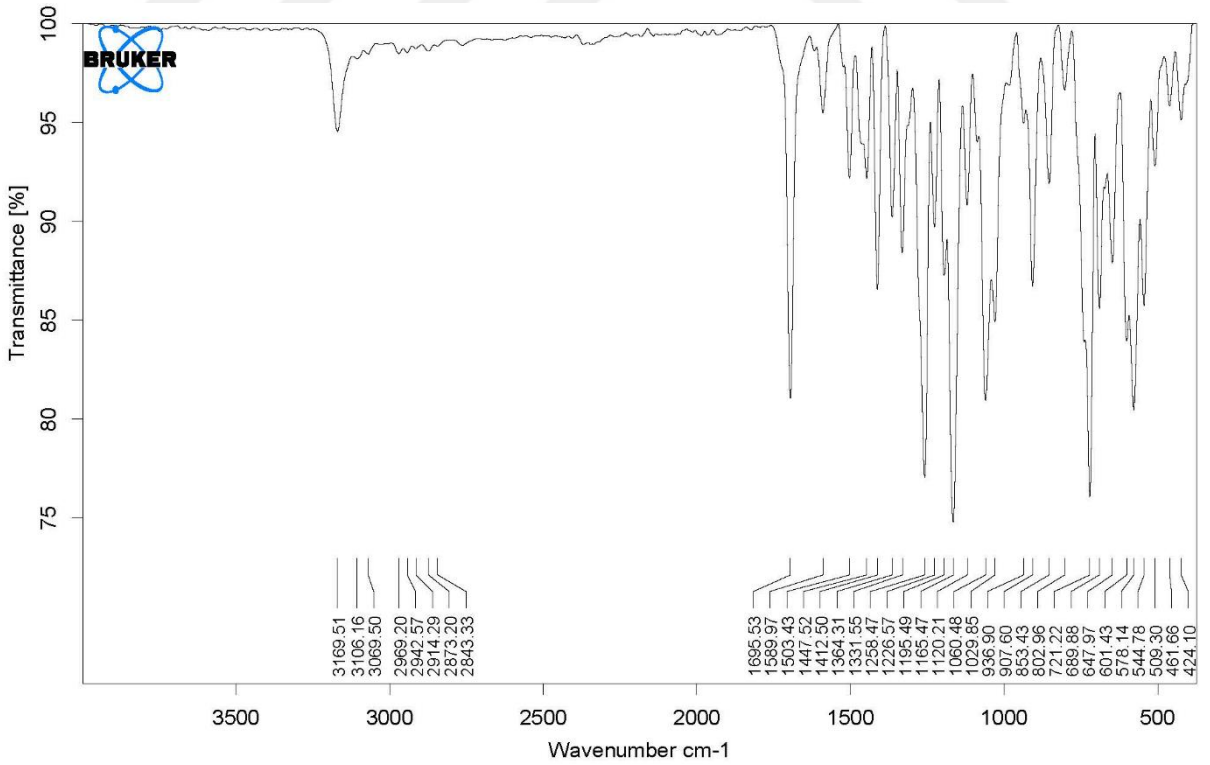
(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil asetat (1)'in IR spektrumu



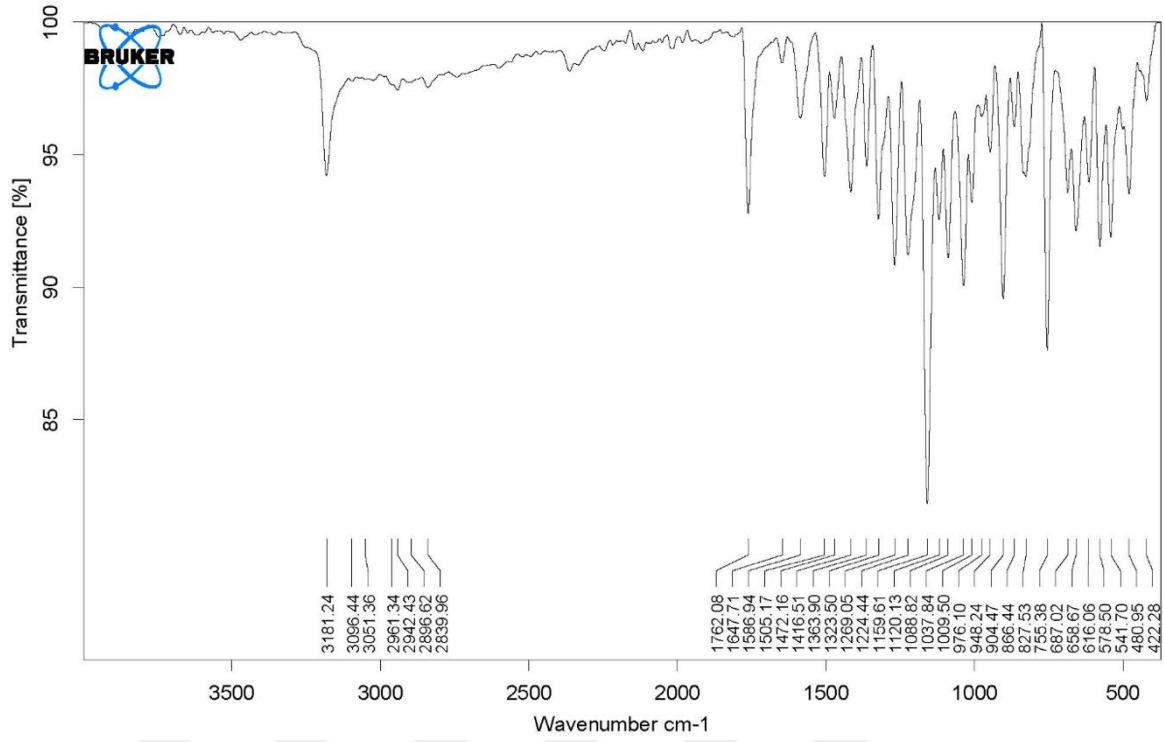
(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil benzoat (2) nin IR spektrumu



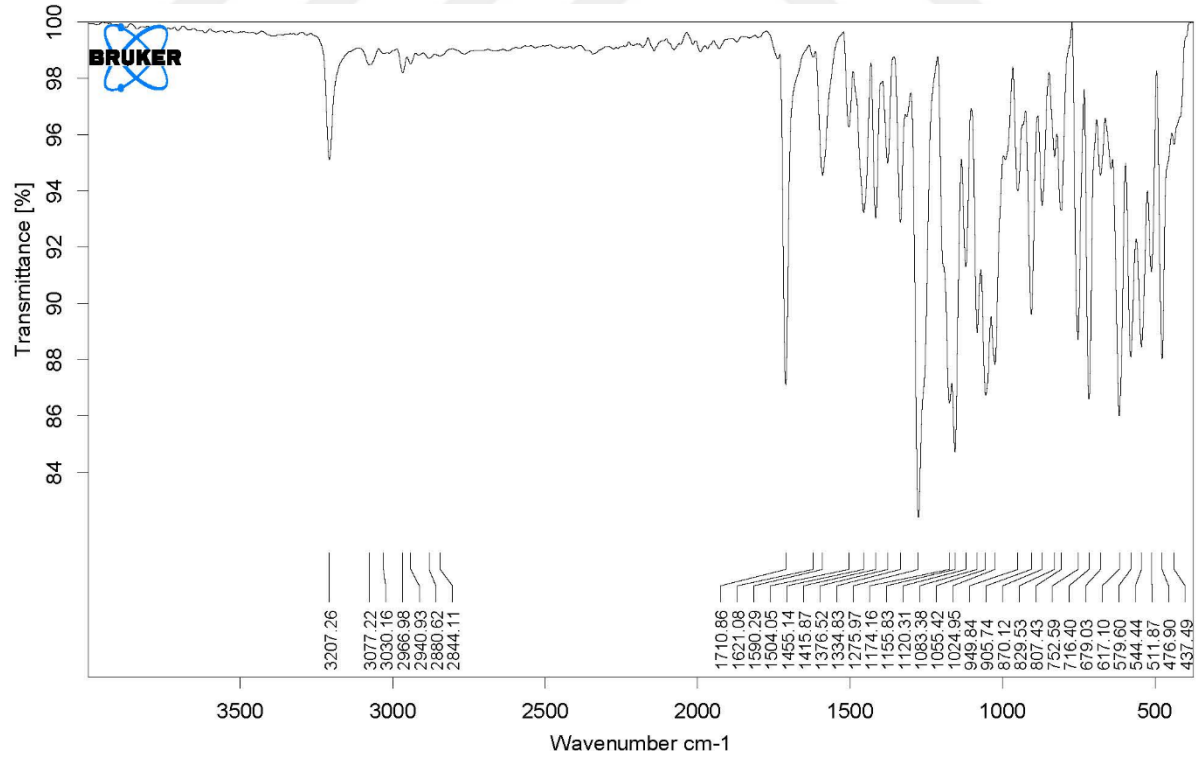
(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil furan-2-karboksilat (3)'ün IR spektrumu



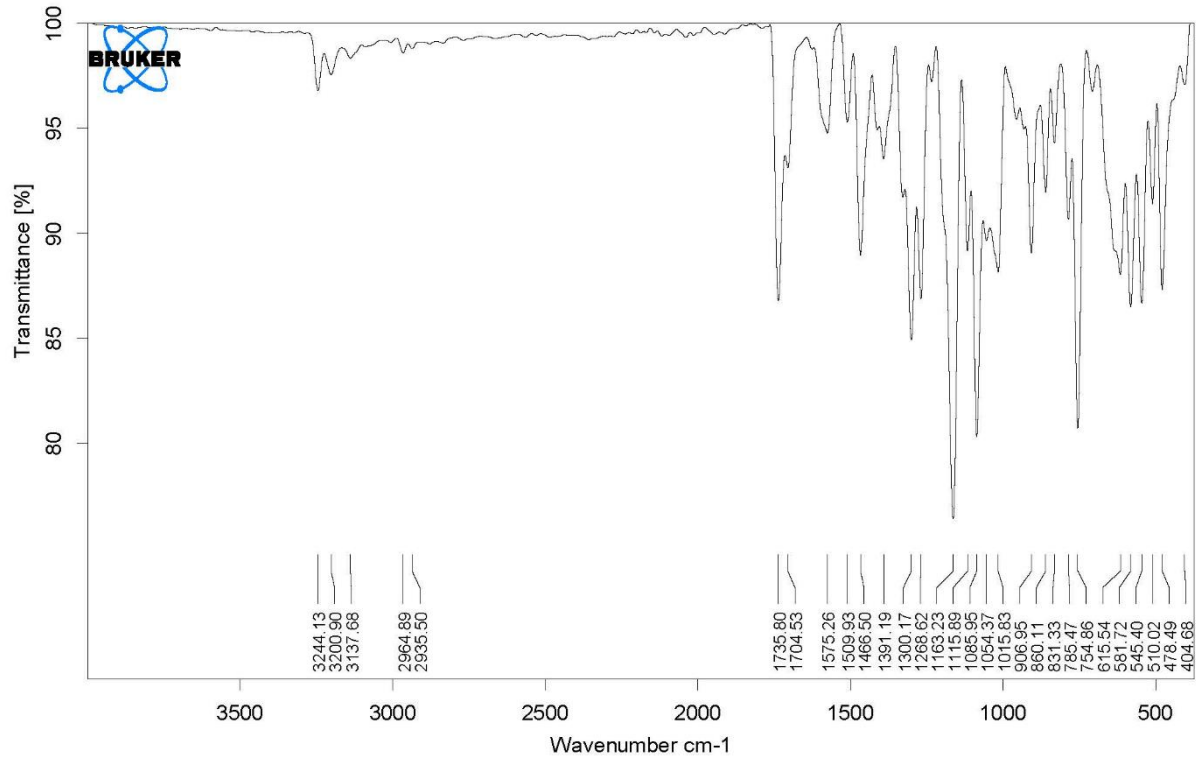
(E)-2-metoksi-4-((2-(fenilsülfonil)hidrazon)metil)fenil tiyofen-2-karboksilat (4)'ün IR spektrumu



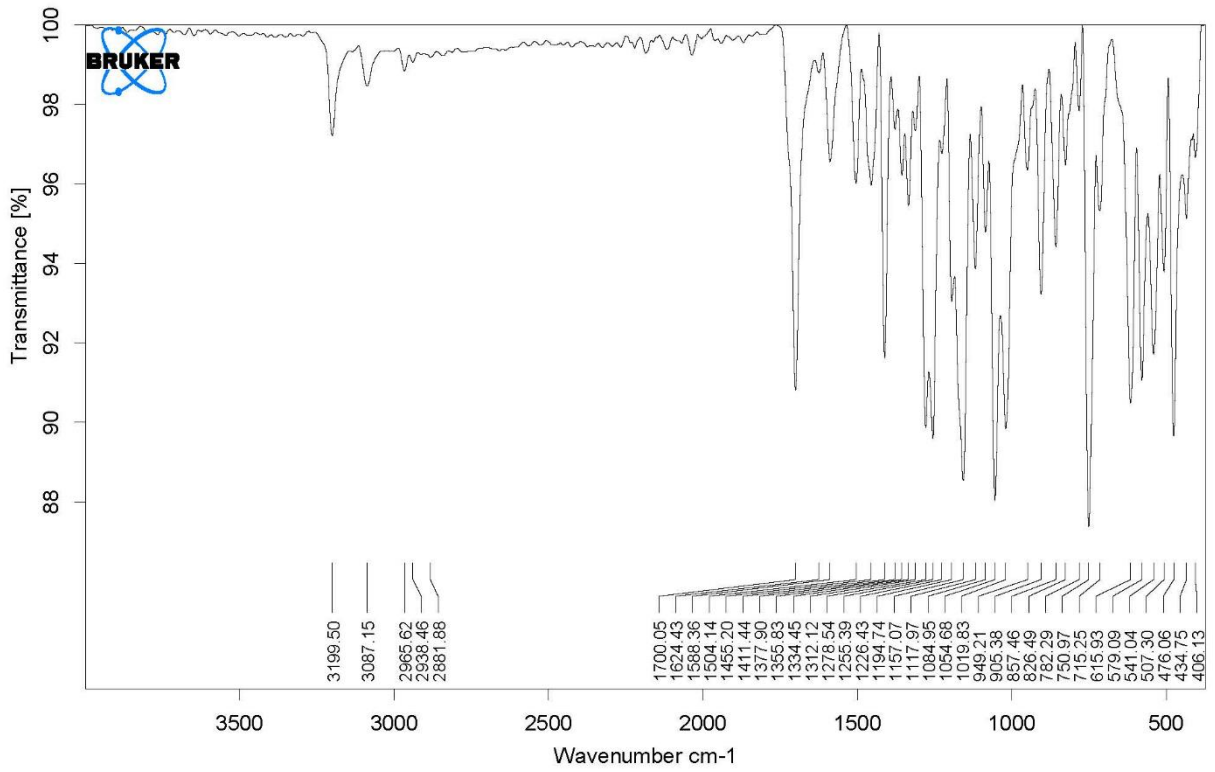
(E)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenil asetat (5)'in IR spektrumu



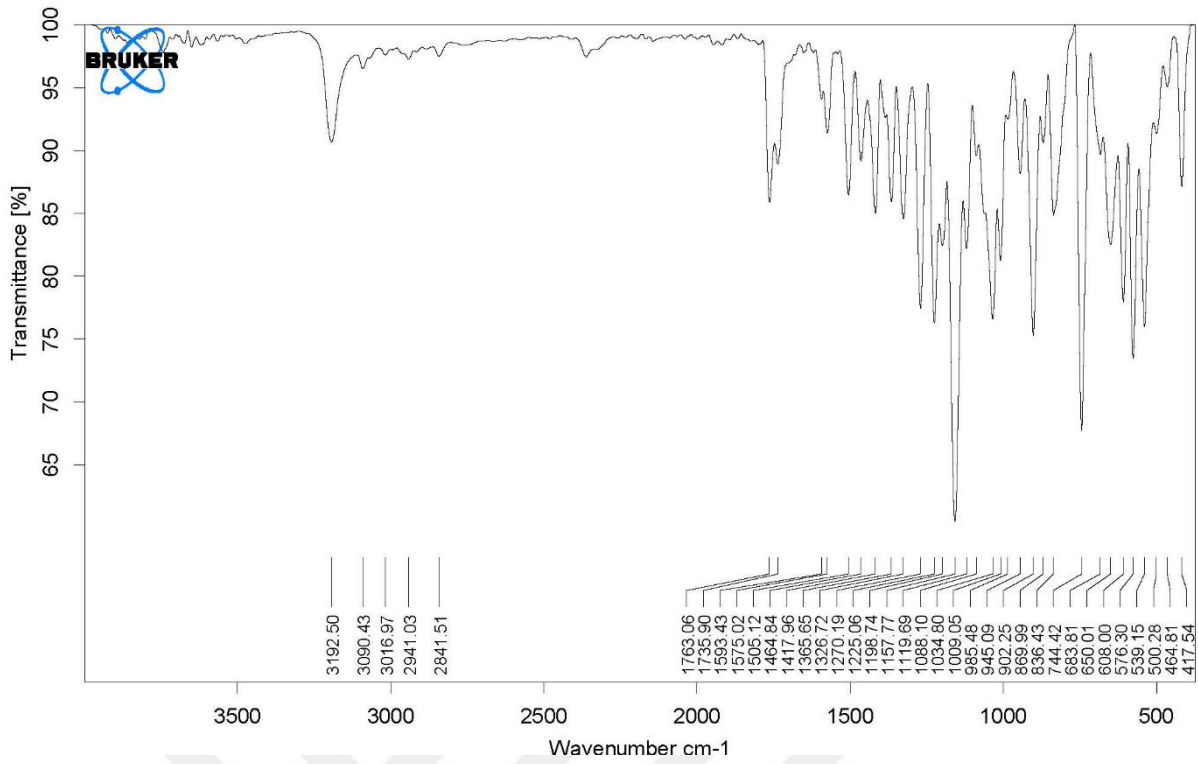
(E)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenil benzoat (6)'nın IR spektrumu



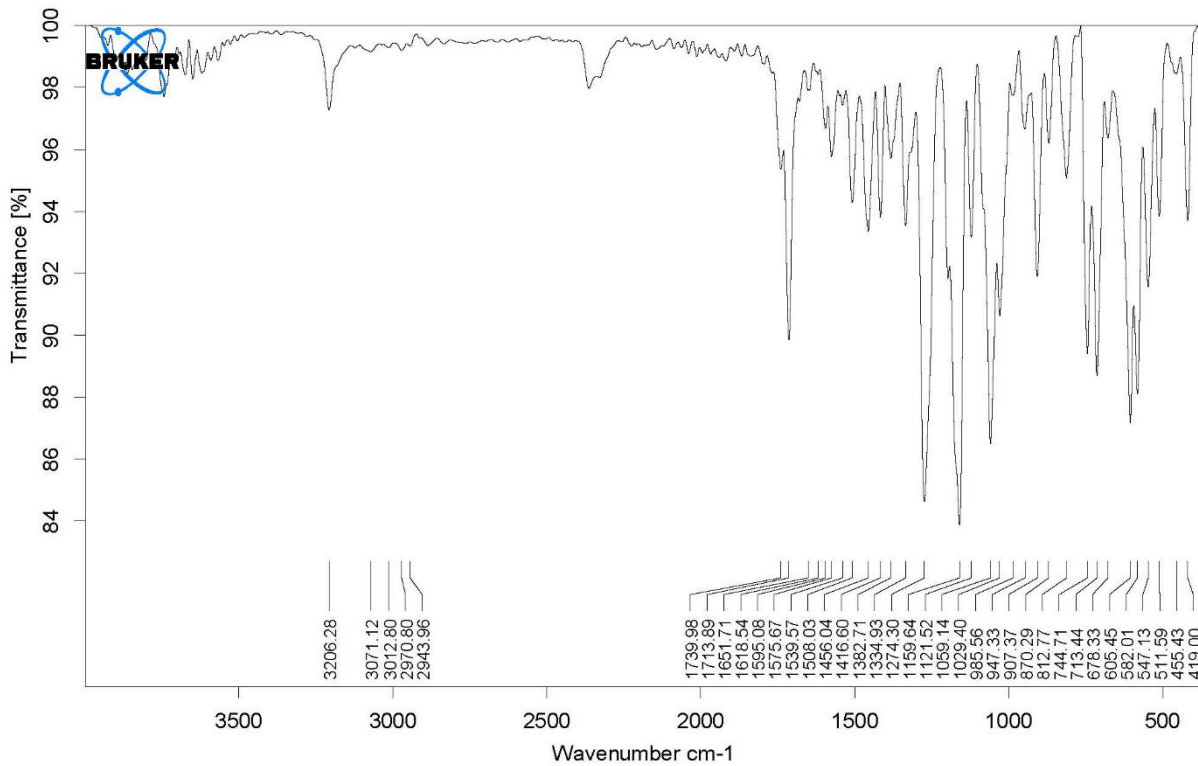
(E)-2-metoksi-4-((2-((4-metoksifenil)sülfonil)hidrazon)metil)fenil furan-2-karboksilat (7)'nin IR spektrumu



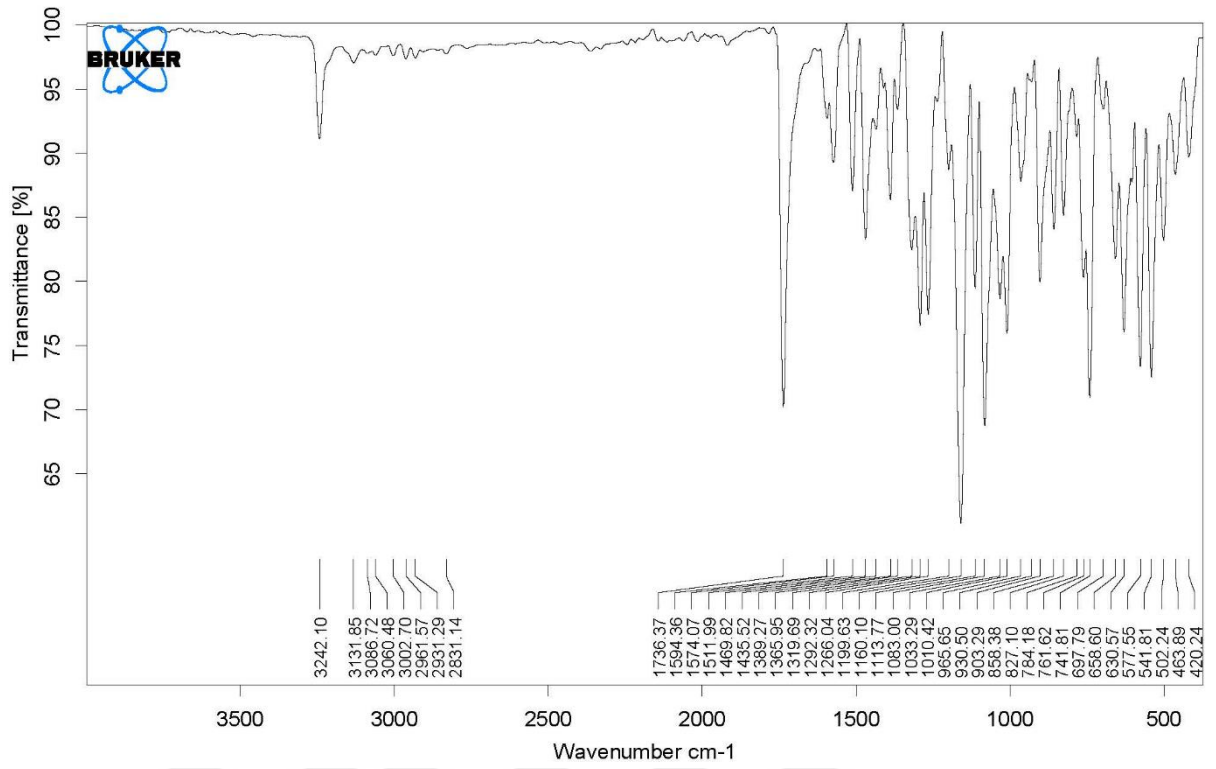
(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil asetat (8)'in IR spektrumu



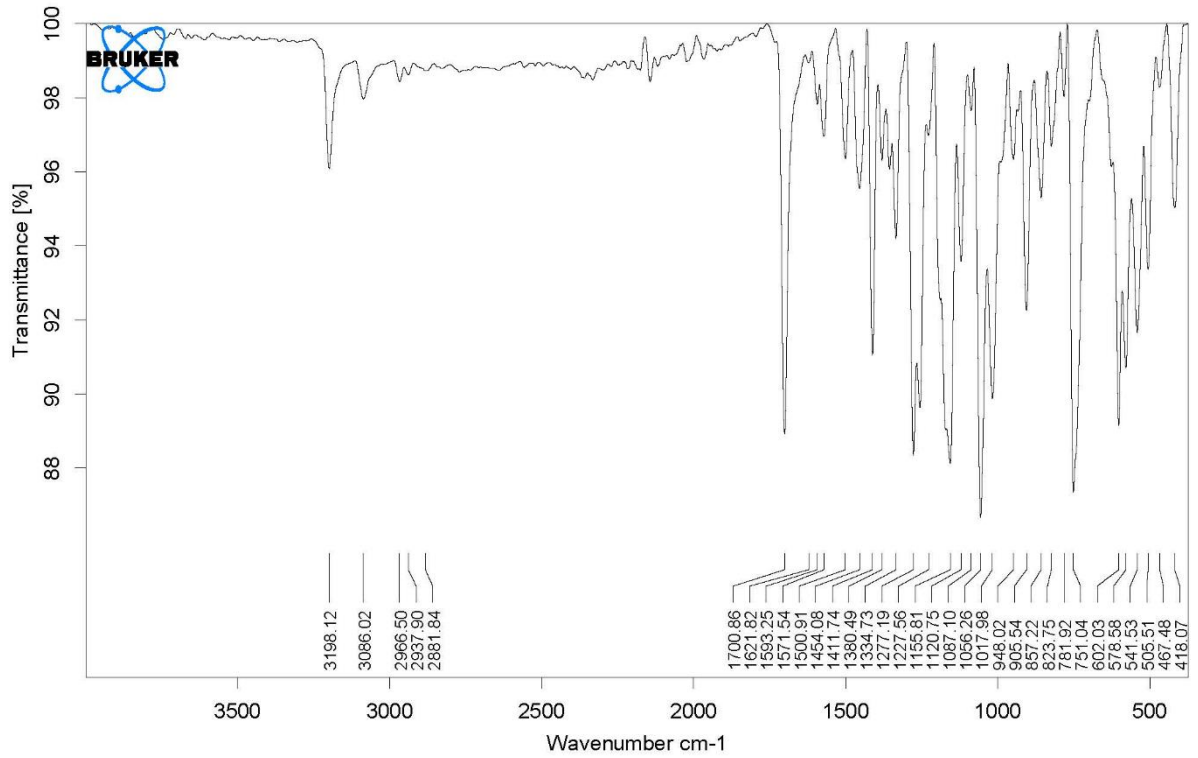
(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil benzoat (9)'un IR spektrumu



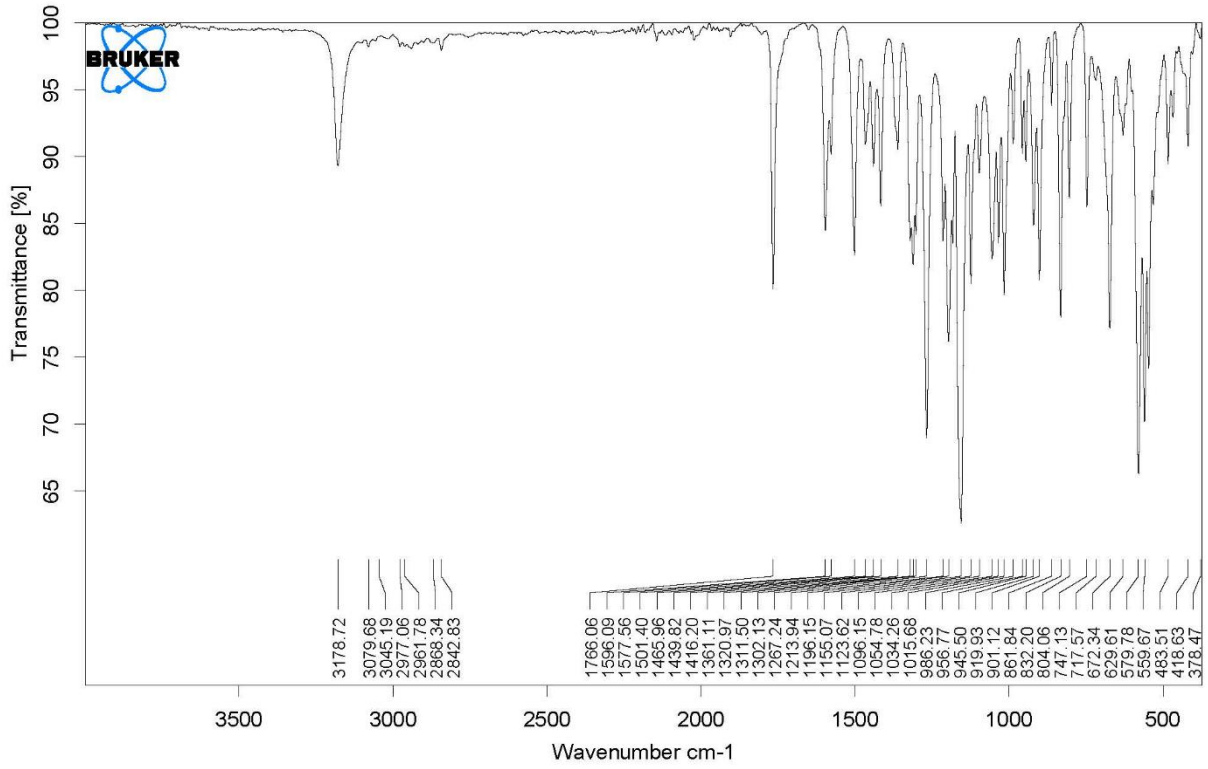
(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenilfuran-2-karboksilat (10)'un IR spektrumu



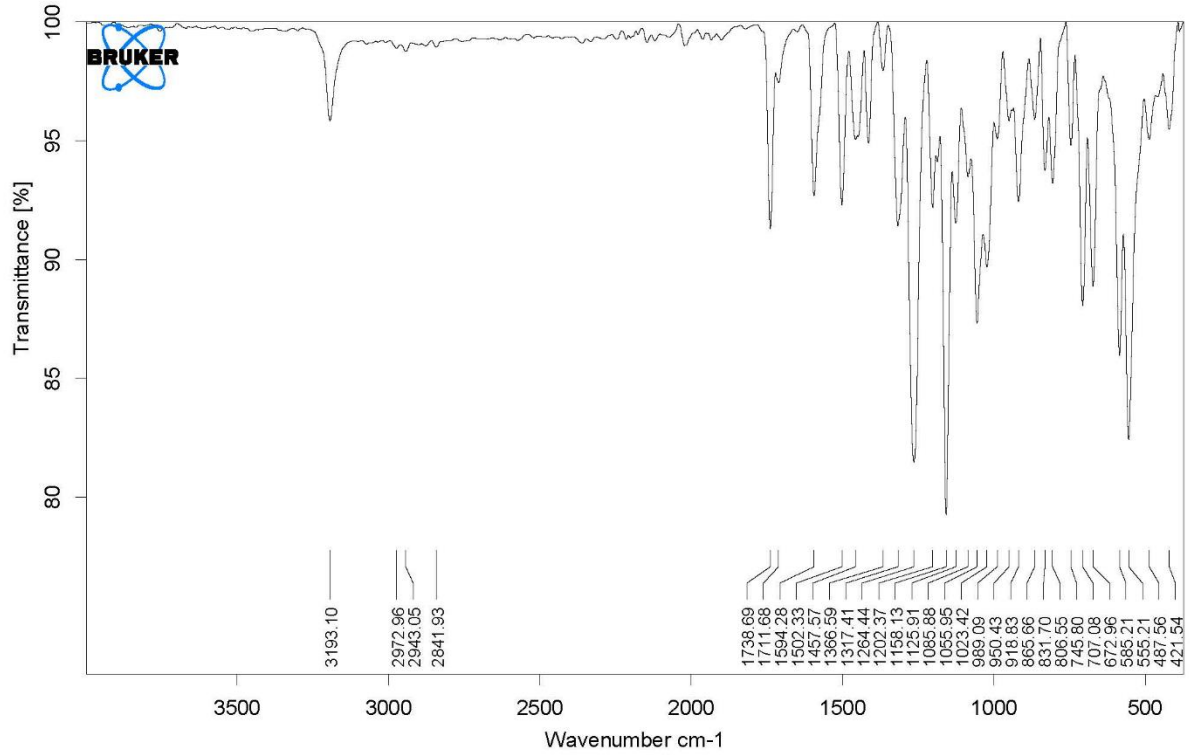
(E)-4-((2-((4-klorofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifeniltiyofen-2-karboksilat (11)'in IR spektrumu



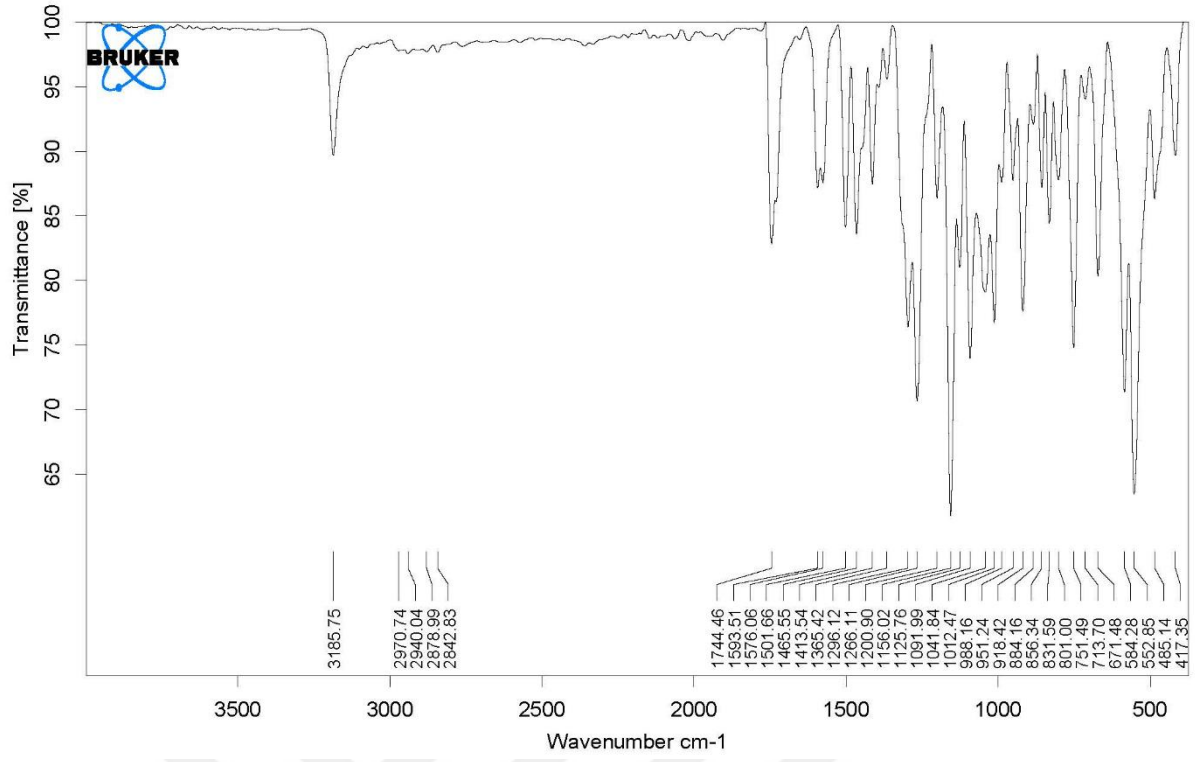
((E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil asetat (12)'nin IR spektrumu



(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil benzoat (13)'ün IR spektrumu



(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenilfuran-2-karboksilat (14)'ün IR spektrumu



(E)-4-((2-((4-bromofenil)sülfonil)hidrazon)metil)-2-metoksifenil tiyofen-2-karboksilat (15)'in IR spektrumu

Özgeçmiş

..... yılında’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini’da tamamladı..... yılında Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümüne yerleşti. yılında Kimya bölümünden mezun oldu. yılının Kasım ayında’da başladığı askerlik görevini yılının Mayıs ayında tamamladı. Daha sonra özel sektörde Kimya alanı ile ilgili çeşitli pozisyonlarda iş yaşamını sürdürdü. yılında Üniversitesinden “Pedagojik Formasyon Sertifikası”nı almaya hak kazandı. Özel sektörde bir kuruluştaki Kimya Öğretmeni olarak yaklaşık bir yıl çalıştı. yılı ocak ayında Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. yılının Şubat ayında, İli İlçesi Çok Programlı Anadolu Lisesine Kimya Öğretmeni olarak atandı. Halen bu kurumda Öğretmen olarak görev yapmaktadır.