

BAŞLIK SAYFASI

**TİYOFEN SÜBSTİTÜE YENİ HİDRAZİD-HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Nargiz JAFAROVA

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Emel ERMİŞ

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ağustos 2021

ÖZET

TİYOFEN SÜBSTİTÜE YENİ HİDRAZİD-HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Nargiz JAFAROVA

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ağustos 2021

Danışman: Doç. Dr. Emel ERMİŞ

Bu tez çalışmasında, tiyofen sübstitüe 14 adet yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşik **(3a-3n)** başarıyla sentezlenmiştir. Ayrıca, **(3a-3n)**'nin indirgenme reaksiyonu ile tiyofen sübstitüe 13 adet yeni hidrazid türevi **(4a-4n)** iyi verimlerle elde edilmiştir. Sentezlenen bütün bileşikler UV-görünür bölge, FTIR, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopik teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. **(3f)**'nin kimyasal yapısı tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile doğrulanmıştır. Aynı zamanda, **(3a-3n)** ve **(4a-4n)** bileşiklerinin beşer adet Gram (+) ve Gram (-) bakteri ve 2 adet maya (*Candida*) türüne karşı antimikrobiyal aktivite taraması yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite testlerinden elde edilen sonuçlar, incelenen bileşiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı orta ve iyi derecede aktif, hafif aktif veya aktif olmadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Tiyofen, Hidrazid-Hidrazon, Kristalografi, Antimikrobiyal

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF THE NEW THIOPHENE SUBSTITUTED HYDRAZIDE-HYDRAZONE COMPOUNDS

Nargiz JAFAROVA

Department of Chemistry

Programme in Organic Chemistry

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, August 2021

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Emel ERMİŞ

In this study, thiophene substituted 14 novel hydrazide-hydrazone derivative compounds (**3a-3n**) were successfully synthesized. In addition, 13 new thiophene substituted hydrazide derivatives (**4a-4n**) were obtained in good yields by the reduction reaction of (**3a-3n**). All synthesized compounds were characterized by using the UV-Vis, FTIR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic techniques. The chemical structure of (**3f**) was confirmed by single crystal X-ray diffraction method. At the same time, the antimicrobial activity screening of (**3a-3n**) and (**4a-4n**) were performed against five Gram (+) and Gram (-) bacteria and (*Candida*) species. The results from the antimicrobial activity tests show that the investigated compounds are moderately to good active, slightly active or not active against the tested microorganisms.

Keywords: Thiophene, Hydrazide-Hydrazone, Crystallography, Antimicrobial

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, çalışmalarımı büyük bir titizlik ile takip edip, her zaman yanımda olan değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Emel ERMİŞ'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım için Fen Fakültesi ve Kimya Bölümü imkanlarından yararlanmamı sağlayan Fen Fakültesi Dekanlığı'na ve Kimya Bölüm Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları için Sayın Prof. Dr. Mehmet Burçin MUTLU'ya, kristalografi analizleri için Sayın Doç. Dr. Hakan ÜNVER'e, NMR analizleri için Sayın Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e ve teknisyen Betül AYDIN'a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Tez çalışmamın değerlendirilmesinde jüri üyesi olarak katılma nezaketini gösteren Sayın Doç. Dr. Müjgan YAMAN'a ve Doç. Dr. Hakan ÜNVER'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte her zaman yanımda olan, yardım ve desteğini eksik etmeyen, beni motive eden arkadaşlarım Hasan NASİROV'a ve Nizami SHAMİYEV'e teşekkür ederim. Çalışmalarım boyunca yanımda olan, laboratuvarında birlikte güzel vakit geçirdiğim çalışma arkadaşlarım Esra SEVİMLİ'ye, Zainab AHMED'e ve Araş. Gör. Pınar KAPÇI'ya teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ANNEM'e ve her zaman beni destekleyen kardeşime teşekkür ederim.

Nargiz JAFAROVA

13/08/2021

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Nargiz JAFAROVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Schiff Bazı Bileşikler ve Sentez Yöntemleri.....	3
2.1.1. Schiff bazlarının kullanım alanları.....	5
2.1.1.1. Organik sentezler için çok yönlü bir öncü olarak Schiff bazları.....	5
2.1.1.2. Biyo-prosedürlerin ara ürünleri olarak Schiff bazları.....	6
2.2. Hidrazon; Hidrazid ve Hidrazid-Hidrazon Bileşikleri.....	8
2.2.1. Hidrazon bileşikler ve sentez yöntemleri	9
2.2.1.1. Doğal hidrazonlar	12
2.2.1.2. Hidrazonların kullanım alanları.....	13
2.3. Hidrazid Bileşikler ve Sentez Yöntemleri.....	14
2.3.2. Doğal hidrazidler	15
2.3.3. Hidrazidler kullanım alanları	16
2.3.3.1. Hidrazid türevlerinin COVID-19'a karşı aktivitesi	17
2.4. Hidrazid-Hidrazon Türevleri ve Sentez Yöntemleri	19
2.4.2. Hidrazid-hidrazon türevlerinin kullanım alanları.....	22

2.4.2.1. Hidrazid-hidrazon türevlerinin antimikrobiyal ve antibakteriyel özelliği.....	22
2.4.2.2. Hidrazid-hidrazon türevlerinin antikanser özelliği.....	24
2.4.2.3. Hidrazid-hidrazon türevlerinin antitüberküloz aktivitesi.....	25
2.4.2.4. Antikonvülsan aktivite	27
2.5. Tiyofen Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri	28
2.2.2.1. Paal-Knorr tiyofen sentezi.....	30
2.2.2.2. Fiesselmann tiyofen sentezi.....	30
2.2.2.3. Gewald aminotiyofen sentezi.....	31
2.2.2.4. Hinsberg tiyofen sentezi	31
2.2.2.5. Tiyofen biyosentezi.....	31
2.2.3. Tiyofenin biyolojik aktivitesi.....	33
2.6. Literatür Taraması	35
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	44
3.1. Madde ve Malzemeler.....	44
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	44
3.3. Yöntem	45
3.3.1. Başlangıç maddesi 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-ilbenzaldehit (1)' in sentezi	45
3.3.2. Hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin sentezi	46
3.3.3. Hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin indirgenme reaksiyonları ile hidrazid bileşiklerinin (4a-4n) sentezi	48
3.3.4. Kristalografik çalışmalar	50
3.3.5. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları.....	50
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	52
4.1. 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzaldehit (1).....	52
4.2. (E)-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3a).....	52
4.3. (E)-2-fluoro-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3b).....	53
4.4. (E)-2-kloro-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3c)	53

4.5. (E)-3-bromo- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3d).....	53
4.6. (E)-3-hidroksi- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3e)	54
4.7. (E)- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-3-metoksibenzohidrazid (3f).....	54
4.8. (E)-3-amino- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3g)	55
4.9. (E)- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-4-nitrobenzohidrazid (3h).....	55
4.10. (E)-4-fluoro- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3i).....	56
4.11. (E)-4-kloro- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3j).....	56
4.12. (E)-4-bromo- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3k).....	57
4.13. (E)- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-4-metoksibenzohidrazid (3l)	57
4.14. (E)- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-4-metilbenzohidrazid (3m).....	58
4.15. (E)-4-(<i>tert</i> -Bütil)- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3n).....	58
4.16. <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4a).....	59
4.17. 2-Fluoro- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4b)	59
4.18. 2-Kloro- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4c)	59
4.19. 3-Bromo- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4d)	60
4.20. <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-3-metoksibenzohidrazid (4f)	60
4.21. 3-Amino- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4g).....	61
4.22. <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-4-nitrobenzohidrazid (4h)	61
4.23. 4-Fluoro- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4i).....	62
4.24. 4-Kloro- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4j).....	62
4.25. 4-Bromo- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4k)	63
4.26. <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-4-metoksibenzohidrazid (4l).....	63

4.27. <i>N'</i> -(2-Hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-4-metilbenzohidrazid (4m)	63
4.28. 4-(<i>tert</i> -Bütil)- <i>N'</i> -(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4n).....	64
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	65
5.1. Sentez ve Spektroskopik Karakterizasyon	65
5.1.1. X-Işını kristalografi sonuçları	67
5.1.2. FTIR spektroskopisi.....	69
5.1.3. ¹ H ve ¹³ C NMR spektroskopisi.....	69
5.1.4. Bileşiklerin UV-görünür bölge absorpsiyon spektrumları.....	77
5.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	84
KAYNAKÇA.....	86
EKLER	111

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. Sentezlenen tiyofen sübstitüe yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin molekül formülleri	47
Tablo 3.2. <i>Tiyofen sübstitüe hidrazid bileşiklerinin molekül formülleri</i>	49
Tablo 5.1. (3a-3n) Bileşiklerinin reaksiyon koşullarının ve fiziksel özellikleri	66
Tablo 5.2. (4a-4n) Bileşiklerinin reaksiyon koşullarının ve fiziksel özellikleri	66
Tablo 5.3. (3f) için X-ışını analizinden elde edilen kristal verileri	68
Tablo 5.4. (3f) için bağ mesafeleri (Å) ve bağ açıları (°)	68
Tablo 5.5. (3a-3n) için UV-görünür bölge elektronik geçiş verileri ($C = 2,5 \times 10^{-5}$ M).....	80
Tablo 5.6. (4a-4n) için UV-görünür bölge elektronik geçiş verileri ($C = 5 \times 10^{-5}$ M)	83
Tablo 5.7. (3a-3n) bileşikleri için antimikrobiyal aktivite sonuçları	85
Tablo 5.8. (4a-4n) bileşikleri için antimikrobiyal aktivite sonuçları	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Tiyofen süstitüe (3a-3n) ve (4a-4n) bileşiklerinin sentez tasarımı	2
Şekil 2.1. Schiff bazının genel yapısı	3
Şekil 2.2. Schiff bazı sentezi için genel reaksiyon	3
Şekil 2.3. Alifatik aldehitlerin Aldol benzeri kondenzasyonu.....	4
Şekil 2.4. Organik sentezde Schiff bazlarının uygulamaları	6
Şekil 2.5. Schiff bazları yoluyla amino asitten ketoasite ve tam tersi transaminasyon reaksiyonu	7
Şekil 2.6. Glikoz ile protein glikasyonu	7
Şekil 2.7. Bazı Schiff bazı bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri.....	8
Şekil 2.8. Yapı bazlı ilaç tasarımı için umut verici bir iskelet olarak Aza-türevleri (Angelova vd., 2016)	9
Şekil 2.9. Hidrazon yapısı.....	9
Şekil 2.10. Etil fenil ketonun Wolf-Kishner indirgenmesi ile propilbenzene indirgenmesi.....	10
Şekil 2.11. Arilhidrazonların dehidrojenatif sentezi.....	11
Şekil 2.12. N-tert-butildimetilsilhidrazon türevlerinin sentezi.....	11
Şekil 2.13. N-metil/fenil süstitüeti taşıyan benzil hidrazonların sentezi	11
Şekil 2.14. Keto-N-açilhidrazonların sentezi	12
Şekil 2.15. Fenilasetik asit hidrazid türevi NG-061	12
Şekil 2.16. <i>Agaricus mantarlarından elde edilen Leucoagaricone (a) ve Schaefferal A ve B (b) doğal hidrazon bileşikleri</i>	13
Şekil 2.17. Farilhidrazonlar A ve B	13
Şekil 2.18. Hidrazonun uygulama alanları	14
Şekil 2.19. <i>Bazı hidrazon türevleri ve biyolojik aktiviteleri</i>	14
Şekil 2.20. Hidrazidlerin genel yapısı	15
Şekil 2.21. Dioksazon ve aminin Ir veya Fe katalizi altında moleküller arası N- N eşleşmesi ile hidrazid sentezi	15
Şekil 2.22. Doğal hidrazid örnekleri.....	16
Şekil 2.23. <i>Sargassum vachellianum alglerin'den izole edilen 11 üyeli makrosiklik hidrazid</i>	16

Şekil 2.24. <i>Dinohidrazidler A ve B</i>	16
Şekil 2.25. İzo-nikotinoil hidrazid türevlerinin Favpiravir ve Hidroksiklorokin ile karşılaştırılması: Ligandlar ve (6LU7) arasındaki 2D digram hidrojen bağı (Hosny ve Sherif, 2020)	18
Şekil 2.26. <i>Hidrazid-hidrazonların (açıl hidrazonların) genel yapısı</i>	19
Şekil 2.27. Diflunisal türevi hidrazid-hidrazon sentezi	20
Şekil 2.28. 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri için öncü hidrazid-hidrazonların sentezi.....	21
Şekil 2.29. Diklofenak asidden türetilmiş hidrazid-hidrazonların sentezi.....	21
Şekil 2.30. Salisilaldehitten türetilmiş bazı hidrazid-hidrazonların sentezi	22
Şekil 2.31. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı hidrazid-hidrazon türevi bileşikler.....	23
Şekil 2.32. Antibakteriyal aktivite sergileyen bazı hidrazid-hidrazon türevi bileşikler.....	24
Şekil 2.33. <i>Hidrazid-hidrazon parçası içeren bazı antikanser ilaçları</i>	25
Şekil 2.34. Meme kanserine karşı aktivite gösteren hidrazid-hidrazon türevi bileşikler.....	25
Şekil 2.35. Anti-prostat aktivitesi gösteren hidrazid-hidrazon türevi.....	25
Şekil 2.36. <i>İmidazo[1,2-b]piridazin türevi yeni hidrazid-hidrazon bileşiklerinin sentezi</i>	26
Şekil 2.37. Antikonvülsan aktivite gösteren bazı hidrazid-hidrazon türevi bileşikler.....	28
Şekil 2.38. <i>Bazı aromatik bileşiklerin rezonans enerjileri ve tiyofen yapısı</i>	28
Şekil 2.39. Doğal olarak oluşan tiyofenlerin sınıflandırılması	29
Şekil 2.40. Paal-Knorr Tiyofen Sentezi.....	30
Şekil 2.41. Fiesselman tiyofen sentezi.....	31
Şekil 2.42. Gewald yöntemiyle 2-aminotiyofen sentezi.....	31
Şekil 2.43. Hinsberg tiyofen sentezi	31
Şekil 2.44. Farklı tiyofenlerin biyosentezi (İbrahim vd., 2015)	33
Şekil 2.45. Tiyofen yapısı içeren bazı ilaçlar (Kamboj vd., 2012).....	35
Şekil 2.46. 5-Nitrofuran-2-karboksilik asit türevi hidrazid-hidrazon bileşikleri.....	36
Şekil 2.47. <i>Kimyasal öncü HBPA ve HBPAMFF'den türetilmiş hidrazid-hidrazon bileşikleri ve bakır kompleksleri</i>	36
Şekil 2.48. Antikanser aktivite sergileyen salisil açıl hidrazon türevleri	37

Şekil 2.49. <i>Zn(II)'ye duyarlı furan-2-karbohidrazid-5-(2-tiyenil)-salisilaldehit Schiff bazı sentezi</i>	37
Şekil 2.50. Antikandidal aktivite sergileyen N'-(ariliden)-4-[(benzotiyazol-2-il)tiyo]bütanoilhidrazid türevleri.....	38
Şekil 2.51. Anakardik asit türevi hidrazid-hidrazon bileşikleri.....	38
Şekil 2.52. Antikanser etki sergileyen kumarin türevi hidrazid-hidrazon türevlerinin sentezi	39
Şekil 2.53. <i>Antileşmanyal aktivite sergileyen 5-nitroheterosiklik benzohidrazid türevi bileşikler</i>	40
Şekil 2.54. <i>S.aureus'a karşı önemli aktiviteye sahip izonikotinoil hidrazid-hidrazon türevi</i>	40
Şekil 2.55. <i>Salmonella typhimurium'a karşı ilginç aktivite gösteren benzimidazoller. R = CI (1); Br (2)</i>	41
Şekil 2.56. İmidazo[1,2-a]pirazin-2-karboksilik asit türevi hidrazid-hidrazonlar.....	41
Şekil 2.57. 6-Nitro-3,4-metilendioksifenil-N-açilhidrazon türevi.....	42
Şekil 2.58. 2-Arilkinolin-4-karboksilik asit hidrazid-hidrazonlar	42
Şekil 2.59. <i>1-(4-kloro-fenil)-1H-[1,2,3] triazol-4-karboksilikasit(4-bromobenziliden)-hidrazid</i>	43
Şekil 2.60. Analjezik etki sergileyen [(4'-N,N-dimetilaminobenziliden-3-(3',4'-metilendioksofenil)-propionilhidrazin] bileşiği	43
Şekil 3.1. 2-Hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzaldehit (1) sentezi	45
Şekil 3.2. <i>Tiyofen süstitüe yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin (3a-3n) sentezi</i>	46
Şekil 3.3. Tiyofen süstitüe hidrazid bileşiklerinin sentezi.....	48
Şekil 5.1. % 30 olasılık seviyesinde (3f) için X-ışını analizinden elde edilen molekül yapısı	67
Şekil 5.2. (3a) bileşiği için olası tautomer formları.....	78
Şekil 5.3. (3a-3n)'nin farklı polariteye sahip çözücülerde kaydedilen deneysel UV-görünür bölge spektrumları (C= 2,5x10 ⁻⁵ M)	79
Şekil 5.4. (4a-4n)'nin farklı DMSO ve DMF içerisinde kaydedilen deneysel UV-görünür bölge spektrumları (C= 5x10 ⁻⁵ M)	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

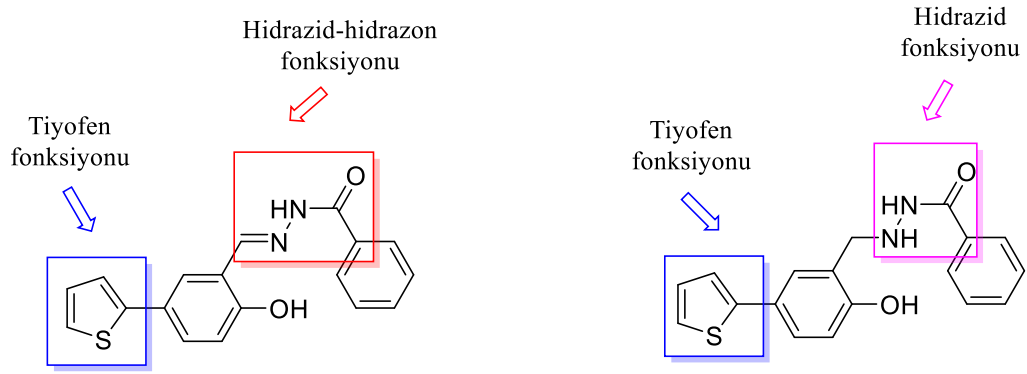
FTIR	: Fourier Transform Kızılötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
UV-Vis	: Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi
pH	: Hidronyum iyonu aktifliğinin eksi logaritması
DMF	: N,N-Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EtOH	: Etanol
MeOH	: Metanol
NaBH ₄	: Sodyumborhidrür
DCM	: Diklorometan
EtOAc	: Etilasetat
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
<i>S</i>	: Singlet
<i>D</i>	: Doublet
<i>Dd</i>	: Doublet'in doubleti
<i>T</i>	: Triplet
<i>M</i>	: Multiplet
Δ	: Kimyasal kayma
%	: Yüzde
mmol	: Milimol
ppm	: Milyonda bir
<i>O</i>	: Orto
<i>M</i>	: Meta
<i>P</i>	: Para
mL	: Mililitre
kJ	: Kilo joule
<i>N</i>	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)
°C	: Derece (Santigrat)
E.N.	: Erime noktası
<i>G</i>	: Gram
Mg	: Miligram
Nm	: Nanometre

1. GİRİŞ

Hidrazidler, hidrazonlar ve hidrazid-hidrazonlar büyük ilgi gören birçok biyoaktif heterosiklik bileşiğin gelişmesine yol açan öncü yapılardır ve ilaç adayı yeni bileşiklerin geliştirilmesi için önemli bir bileşik sınıfını oluştururlar. Bu nedenle, birçok araştırmacı tarafından önemli hedef yapılar olarak çeşitli hidrazid-hidrazon bileşikleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal, analjezik, antiinflamatuvar, antioksidan, antiproliferatif, antitüberküler, antimalaryal, anti-HIV, antiplatelet, antikonvülsan ve antileişmanyal (anti-leishmanial) gibi çeşitli biyolojik aktiviteler açısından araştırılmıştır. Hidrazid-hidrazonlar, daha güvenli ve etkili bileşikler elde etmek amacıyla gelecekteki gelişmeler açısından potansiyel başlangıç maddeleri olarak değerlendirilmektedir.

Diğer taraftan, heterosiklik bileşikler içerisinde özel bir yere sahip olan tiyofen ve türevleri birçok özelliklerinden dolayı son yıllarda farmasötik kimya ve malzeme bilimi alanlarında büyük ilgi görmüştür. Tiyofen türevleri, antimikrobiyal, sitotoksik, antikanser, fototoksik, böcek ve bitki öldürücü ilaç, antileişmanyal, antimutajenik, antiinflamatuvar aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkiler sergilemektedir. Pek çok tiyofen türevi kemoterapötik ajanlar olarak geliştirilmiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimya, biyokimya ve ilaç endüstrisi alanlarında çeşitli uygulamalara sahip olan heterosiklik halka içeren hidrazid-hidrazon bileşikleri, son yıllarda hesaplamalı ve deneysel çalışmalar açısından yoğun ilgi görmektedir. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında, çeşitli biyolojik aktiviteler sergilemesi ümit edilen tiyofen birimi taşıyan yeni hidrazid-hidrazon türevlerini tasarlamak ve sentezlemek ilginç olacaktır.

Bu bağlamda, bu tez çalışmasında biyolojik aktivite potansiyeli yüksek olduğu düşünülen tiyofen süstitüe yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.1). Elde edilen hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin indirgenmesi sonucunda yeni N-süstitüe hidrazid bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca, sentezlenen bütün bileşiklerin beşer adet Gram (+) ve Gram (-) bakteri ve 2 adet maya (*Candida*) türüne karşı antimikrobiyal aktivite taraması yapılmıştır.



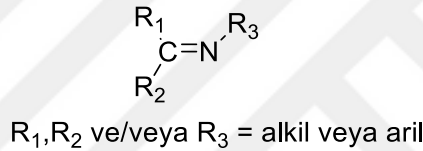
Şekil 1.1. Tiyofen süstitüe (**3a-3n**) ve (**4a-4n**) bileşiklerinin sentez tasarımı

2. KURAMSAL TEMELLER

Bu bölümde, çalışmamızın temelini oluşturan Schiff bazı bileşikleri, hidrazon, hidrazid, hidrazid-hidrazon bileşikleri ve tiyofen türevlerinin kimyasal özellikleri, sentezi ve kullanım alanları ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

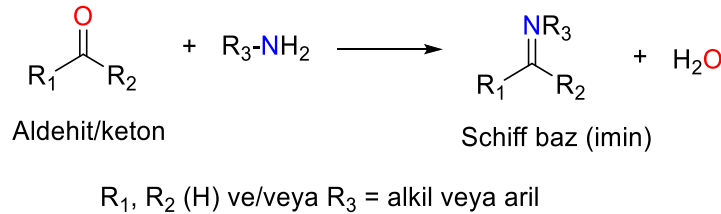
2.1. Schiff Bazı Bileşikler ve Sentez Yöntemleri

Schiff bazları, imin veya azometin ($-\text{HC}=\text{N}-$) fonksiyonel grubu taşıyan organik bileşikler sınıfıdır (Schiff, 1864). İlk defa 1864 yılında Nobel ödüllü Alman Kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlenmiş ve Schiff'in onuruna, amino grupları (NH_2 , NH_2OH , NH_2-NH_2 vb.) içeren maddeler ile karbonil grupları (aldehitler ve bazı ketonlar) arasındaki reaksiyona Schiff bazı reaksiyonu, elde edilen bileşiklere ise Schiff bazı adı verilmiştir (Şekil 2.1). Ayrıca bu bileşikler, iminler veya azometinler olarak da bilinirler (Omidi ve Kakanejadifard, 2020).



Şekil 2.1. Schiff bazının genel yapısı

Schiff bazları, sentetik organik kimya için çok önemli öncü yapılardır. Bu bileşikler, birincil ve ikincil aminlerin aldehit ve keton gibi bir karbonil bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonundan elde edilir (Şekil 2.2). Hugo Schiff tarafından bildirilen bu klasik sentez, azeotropik damıtma altında bir karbonil bileşiğinin bir amin ile kondenzasyonunu içerir. Daha sonra, sistemde oluşan suyu tamamen uzaklaştırmak için sodyum sülfat ve moleküler elek gibi kurutucu maddeler kullanılır (Westheimer ve Taguchi, 1971).

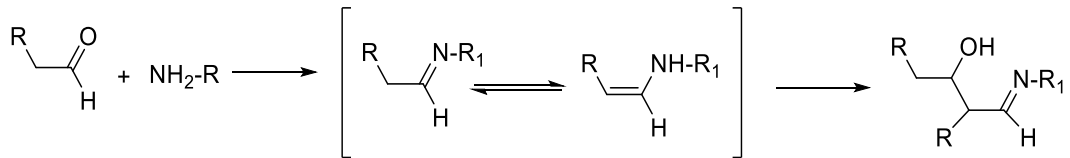


Şekil 2.2. Schiff bazı sentezi için genel reaksiyon

Aromatik aldehitler ve aminler arasındaki Schiff bazı reaksiyonlarında, *p*-konumunda elektron çekici substitüentler içeren aldehitlerin karbonil reaktivitesi arttığı

için reaksiyon hızının arttığı, elektron çekici gruplar içeren aromatik aminlerin ise reaksiyon hızını azalttığı bildirilmiştir (Pratt ve Kamlet, 1961; Hasanoğlu, 2009). Birincil aminler ile kondenzasyon reaksiyonuyla Schiff bazı sentezinde aldehitlerin reaktivitesi ketonlara göre daha yüksektir. Ketonlardaki karbonil grubu etrafındaki alkil (-R) gruplarının yarattığı sterik engel ve elektron sağlayan etkinin, aldehitlere kıyasla karbonil reaktivitesini düşürdüğü bilinmektedir. Diğer taraftan, konjuge sisteme sahip olan aromatik aldehitlerden elde edilen Schiff bazları daha kararlı ve hidrolize karşı dirençli iken, alifatik aldehitlerden türetilen Schiff bazları daha kararsızdır ve hızlı bir şekilde polimerleşebilme olasılığı bulunmaktadır (Oskay, 1990; Demircioğlu, 2017). Alifatik ve aromatik ketonlardan Schiff bazı eldesinde reaksiyon verimini arttırmak için katalizör kullanımı, açığa çıkan su ile azeotrop karışım oluşturan bir çözücü seçimi, uygun pH aralığı (yaklaşık pH 3-4) ve sıcaklık gibi reaksiyon koşullarının ayarlanması gerekmektedir. Aromatik ketonlar kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda yüksek sıcaklık, katalizör kullanılması ve daha uzun reaksiyon süreleri gerekir (Layer, 1963; Qin vd, 2013; Solomons ve Fryhle, 2002; Demircioğlu, 2017). Son zamanlarda, Schiff baz sentezi için çözücü içermeyen kil, mikrodalga ışınlama, su süspansiyon ortamı, sıvı kristaller, moleküler elekler, kızılötesi ve ultrasonik ışınlama dahil olmak üzere çeşitli yeni teknikler yayınlanmıştır (Varma vd., 1997; Schmeyerers vd., 1998; Vass vd., 1999; Tanaka ve Shiraishi, 2000; Andrade vd., 2004; Vazques vd., 2004; Gopalakrishnan vd., 2007; Guzen vd., 2007).

Schiff bazlarının sentezi sırasında, alifatik aldehitler kullanılırsa, aldol tipi reaksiyondan kaynaklanan bir kondenzasyon ürününün oluşumuna yol açabilen bir yarışmalı reaksiyon meydana gelebilir (Şekil 2.3) (Qin vd., 2013).



Şekil 2.3. Alifatik aldehitlerin Aldol benzeri kondenzasyonu

90'lı yıllarda, tetrametil ortosilikat veya trimetil ortoformat gibi dehidre çözücüler kullanılarak in-situ olarak su giderimi sağlayan katı fazda imin oluşumuna yönelik bir yöntem geliştirilmiştir (Love ve Ren, 1993; Look vd., 1995). Chakraborti ve meslektaşları, 2004 yılında bu yöntemlerin etkinliğinin yüksek oranda elektrofilik karbonil bileşiklerinin ve güçlü nükleofilik aminlerin kullanımına bağlı olduğunu

göstermiştir (Chakraborti vd., 2004). Alternatif olarak, aldehitlerin karbonil grubunu aktive etmek, aminlerin nükleofilik saldırısını katalize etmek ve sistemi kurutmak için Brensted-Lowry veya Lewis asitleri olarak işlev gören maddelerin kullanımı önerilmiştir. Schiff bazlarının sentezi için kullanılan Brensted-Lowry veya Lewis asitlerine örnek olarak ZnCl_2 , TiCl_4 , $\text{MgSO}_4\text{-PPTS}$, Ti(OR)_4 , alümina, H_2SO_4 , NaHCO_3 , MgSO_4 , $\text{Mg(ClO}_4)_2$, H_3CCOOH , Er(OTf)_3 , $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Al}_2\text{O}_3$, HCl verilebilir almaktadır (Branchaud, 1983; Armstrong vd., 1997; Liu vd., 1999; Roman ve Andrei, 2001; Samec ve Backvall 2002; Baricordi, 2004; Naemi vd., 2006; Kulkarni vd., 2009).

2.1.1. Schiff bazlarının kullanım alanları

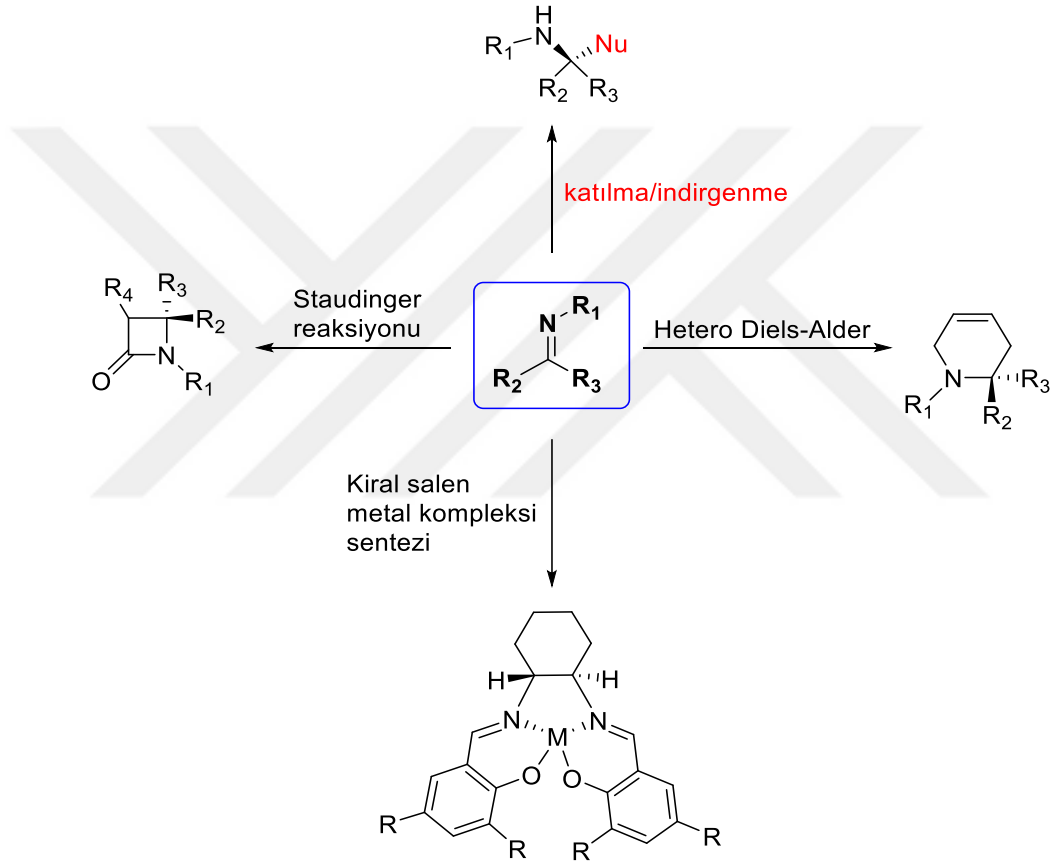
Schiff bazı yapısındaki azometin bağlantısı (HC=N), bu bileşiklere önemli biyolojik aktivite özelliği kazandırmıştır ve bu bileşikler sergiledikleri antikanser (Kose vd., 2015; Aguiara vd., 2016), antibakteriyel (Güngör vd., 2014), antifungal ve antimikrobiyal (Güngör vd., 2014; Singh ve Dash, 1998) gibi çeşitli biyolojik etkiler nedeniyle oldukça ilgi görmüşlerdir. Schiff bazları, optoelektronik uygulamalarda potansiyel olan fotokromik malzemelerin en önemli sınıfını oluşturmaktadır (Wanga vd., 2010; Fukuda vd., 2009; Amimoto ve Kawato, 2005). Son yıllarda, farklı elektron veren ve elektron çeken gruplara sahip çeşitli süstitüentleri içeren Schiff bazı ligandlarının doğrusal olmayan optik (NLO) davranışları ve elektrokimyasal özellikleri, potansiyel uygulamalar için araştırılmıştır (Tanak, 2012; Tanak, 2014). Ayrıca, Schiff bazı ligandları sentetik esneklikleri, seçicilikleri ve geçiş metal iyonlarına karşı duyarlılıkları nedeniyle inorganik kimyada önemli bir rol oynar (Booyesen vd., 2014, Gündüzalp vd., 2016). Ligand atomları olarak azot, oksijen ve kükürt içeren heterosiklik bileşiklerden türetilen Schiff bazlarının metal kompleksleri, klinik ve farmakolojik alanlarda biyolojik uygulamalar için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Booyesen vd., 2014, Gündüzalp vd., 2016; Azam vd., 2007; Aljahdali vd., 2013; Chandra vd., 2015).

2.1.1.1. Organik sentezler için çok yönlü bir öncü olarak Schiff bazları

Organik kimyada Schiff bazlarının önemli uygulamalarının bulunduğu dört farklı reaksiyon türünü tanımlayabiliriz (Şekil 2.4):

- i) Karbon-karbon bağının asimetric oluşumuna odaklanan C=N bağının indirgenmesi (Barluenga vd., 2004; Kobayashi vd., 2011; Guizzetti vd., 2010; Noble ve Anderson, 2013; Verkade vd., 2008);

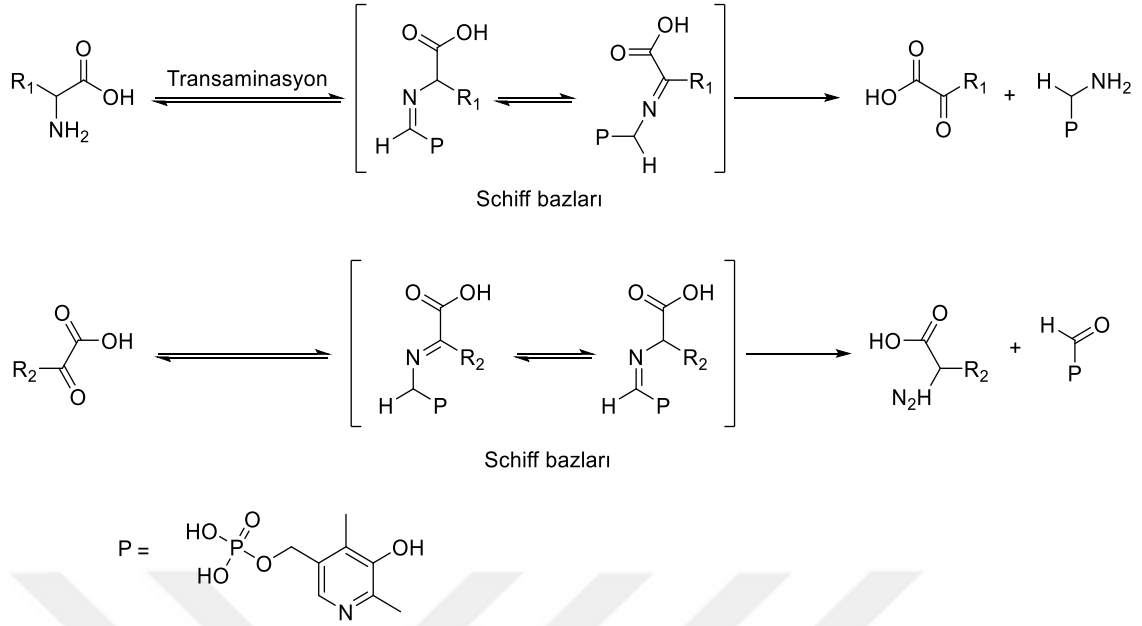
- ii) Heterosiklik bileşiklerin oluşumu için Hetero Diels-Alder reaksiyonları (Masson vd., 2013; Ali vd., 1985; Smith vd., 2010; Ueno vd., 2009; Kouznetsov, 2009; Jorgensen, 2000; Boger vd., 1987);
- iii) Asimetrik sentezde kiral salen metal komplekslerinin kullanımı (Yoon vd., 2003; Cozzi, 2004; Katsuki, 2004; Matsunaga vd., 2013; Whiteoak vd., 2012; Haak vd., 2010; Jacobsen, 2000);
- iv) β -Laktamların hazırlanması için Staudinger reaksiyonları (Allen ve Tidwell, 2012; D'hooghe vd., 2008; David vd., 2003; Palomo vd., 2004; Tidwell, 2008).



Şekil 2.4. Organik sentezde Schiff bazlarının uygulamaları

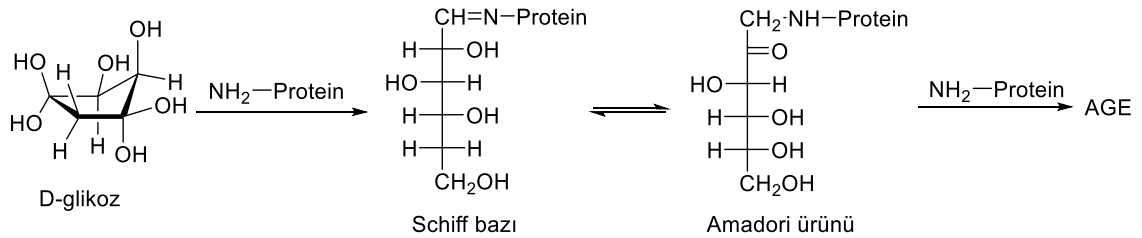
2.1.1.2. Biyo-prosedürlerin ara ürünleri olarak Schiff bazları

Schiff bazlarının biyo-prosedürlerde önemini belirtmek için yaşamın çok temel süreçlerinden biri olan transaminasyon reaksiyonundan bahsetmek yeterlidir (Şekil 2.5) (Qin, 2013).



Şekil 2.5. Schiff bazları yoluyla amino asitten ketoasite ve tam tersi transaminasyon reaksiyonu

Son zamanlarda kimyagerlerin ve biyologların ilgisini çeken diğer önemli biyo-süreçler, albüminin glikasyonu, diyabetin habercisi olan önemli biyobelirteçlerin oluşumuna veya şeker ile şeker arasındaki reaksiyona ilişkindir (Şekil 2.6) (Qin, 2013; Cohen, 2013).

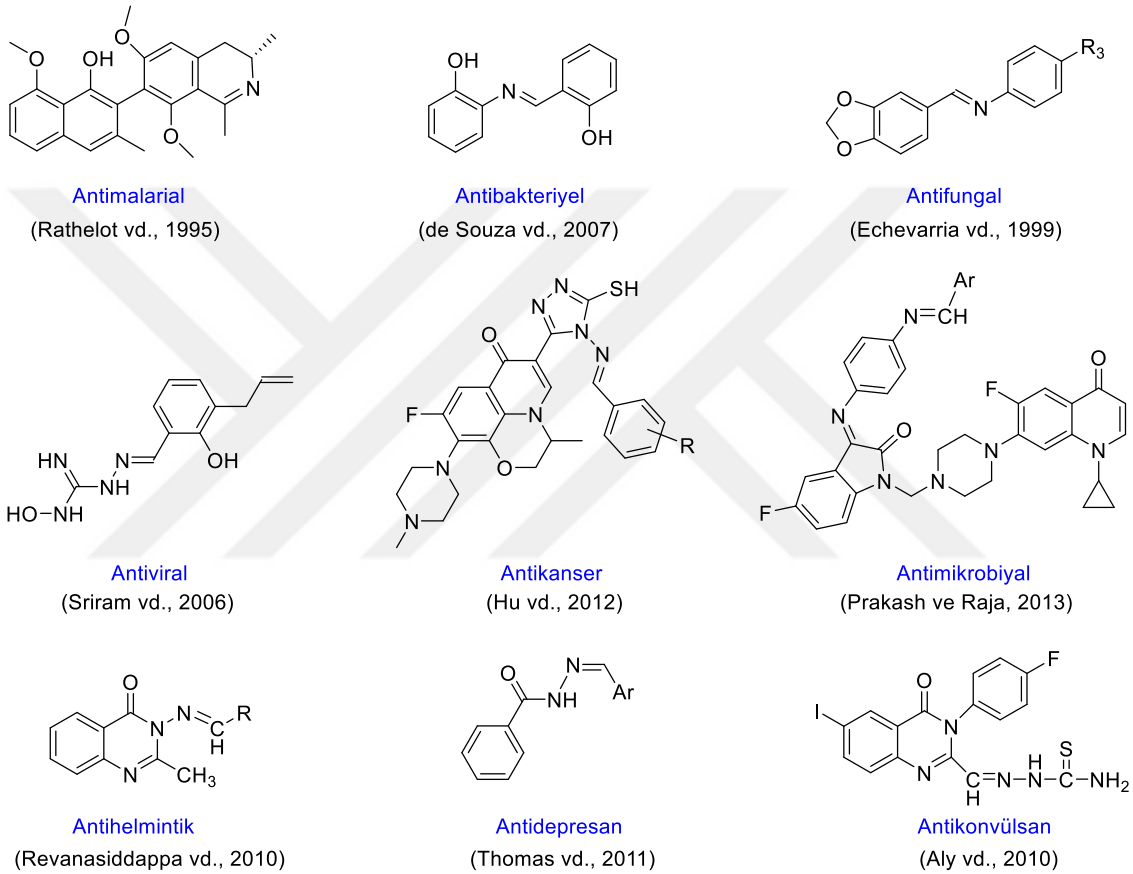


Şekil 2.6. Glikoz ile protein glikasyonu

AGE'ler (Advanced Glycation Endproducts), kardiyovasküler hastalık (Yamagishi, 2011), Alzheimer (Grillo ve Colombatto, 2008) ve benzeri birçok patolojik hastalıkların tedavisinde önemli rol oynar.

Son dönemlerde, Schiff bazları ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış ve bu araştırmaların sonuçları Schiff bazlarının yüksek biyolojik aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Schiff bazı türevleri, antienflamatuar (Sathe vd., 2011; Sondhi vd., 2006; Pandey vd., 2012; Chandramouli vd., 2012), analjezik (Sondhi vd., 2006; Chinnasamy vd., 2011), antimikrobiyal (Mounika vd., 2010; Prakash ve Raja, 2013; Venkatesh vd., 2011), antikonvülsan (Aly vd., 2010; Chaubey ve Pandeya, 2012), antitüberküloz

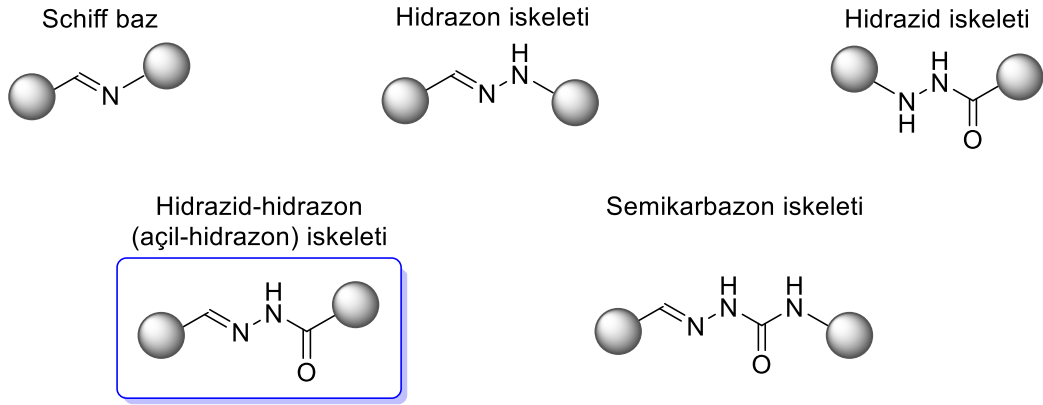
(Aboul-Fadl vd., 2003), antikanser (Miri vd., 2013; Hu vd., 2012; Ali vd., 2006), antioksidan (Wei vd., 2006), antelmintik (Avaji vd., 2009), antifungal (Echevarria vd., 1999; Guo vd., 2007), antiviral (Wang vd., 1990; Siriram vd., 2006), antibakteriyel (de Souza vd., 2007), antimalarial (Rathelot vd., 1995), antidepresan (Thomas vd., 2016), antihelmintik (Rathelot vd., 1995; Revanasiddappa vd., 2010; Kundu vd., 2009) ve benzeri gibi geniş biyolojik aktivite yelpazesi nedeniyle tıbbi ve farmasötik alanlarda önem kazanmıştır.



Şekil 2.7. Bazı Schiff bazı bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri

2.2. Hidrazon; Hidrazid ve Hidrazid-Hidrazon Bileşikleri

Azot hetero atomu içeren Schiff bazı, hidrazon, hidrazid ve hidrazid-hidrazon (N-açilhidrazon) bileşikleri ilaç tasarımında aday bileşiklerin elde edilmesi için kullanılan önemli öncü maddeler olarak karşımıza çıkmaktadır (Angelova vd., 2016). Bu bileşiklerin yapısı Şekil 2.8’de verilmiştir.

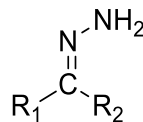


Şekil 2.8. Yapı bazlı ilaç tasarımı için umut verici bir iskelet olarak Aza-türevleri (Angelova vd., 2016)

2.2.1. Hidrazon bileşikleri ve sentez yöntemleri

Hidrazonlar bir azometin $-NHN=CH-$ grubu içeren $R_1R_2C=N-NH_2$ genel formülü ile gösterilen organik bileşikler sınıfıdır ve oksijen atomunun $-NNH_2$ fonksiyonel grubu ile değiştirildiği aldehit ve keton türevleri olarak kabul edilirler (Ali, 2012).

Taşıdıkları azometin $-NHN=CH-$ fonksiyonel grubu sayesinde hidrazonlar, ilaç tasarımı ve geliştirilmesi için önemli bir bileşik sınıfını oluştururlar. Hidrazonlar, hidrazin veya hidrazidlerin aldehitler ve ketonlarla reaksiyona girmesiyle elde edilir. Bu bileşikler, Wolff-Kishner reaksiyonunda ara madde olarak ortaya çıkar. Hidrazonlar ayrıca, Japp-Klingemann reaksiyonu ile β -ketoasitlerden veya β -ketoester ve arildiazonyum tuzlarından sentezlenebilirler. Hidrazonlardaki $C=N$ çift bağı, metal kompleksleri, organokataliz ve organik bileşiklerin sentezi için ligandlar olarak hareket ettikleri için ilaç tasarımında önemli bileşiklerdir. Hidrazonun $C=N$ bağı ve bir elektron çifti içeren uç azot atomu fiziksel ve kimyasal özelliklerden sorumludur. Hidrazondaki C atomu hem elektrofilik hem de nükleofilik karaktere sahiptir ve amino tipi azot daha reaktif olmasına rağmen her iki N atomu da nükleofilik karakterdedir. Bu özelliklerinden dolayı hidrazonlar organik sentezlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ali, 2012). Hidrazon türevlerinin kimyasal yapısı Şekil 2.9’da gösterilmiştir.



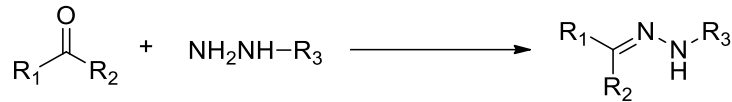
Şekil 2.9. Hidrazon yapısı

Hidrazonlar üç ana sentetik yolla sentezlenebilir:

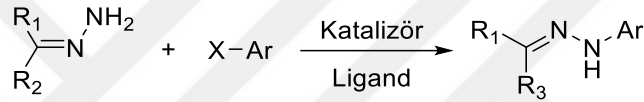
- a) Aril diazonyum tuzları ile β -keto esterler veya asitler arasındaki Japp-Klingemann reaksiyonu ile sentezi (Japp ve Klingemann, 1887);



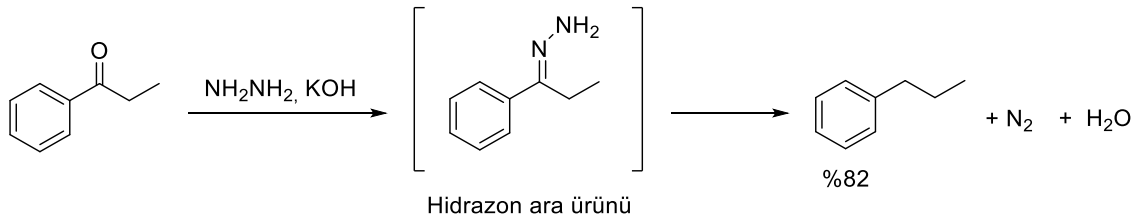
- b) Hidrazinlerin ketonlar veya aldehitler ile kondenzasyonu (Day ve Whiting, 1988);



- c) Siyano grubu içeren aril halojenürler ve sübstituent içermeyen hidrazonlar arasındaki N-arilasyon reaksiyonu (Wagaw vd., 1998; Lefebvre vd., 2010).

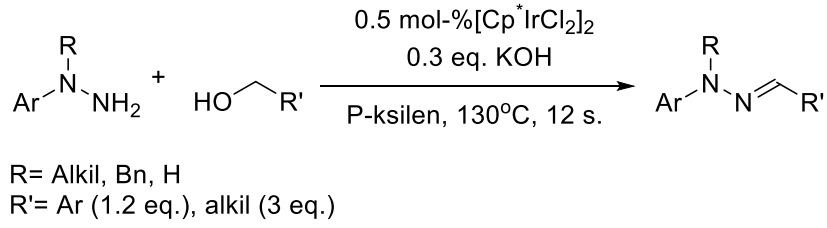


Hidrazonlar, aynı zamanda ketonun hidrazin ve baz ile ısıtılarak metilen grubuna indirgenmesini içeren Wolf-Kishner indirgenmesinde ara ürün olarak oluşur (Şekil 2.10) (Solomons ve Fryhle, 2016).



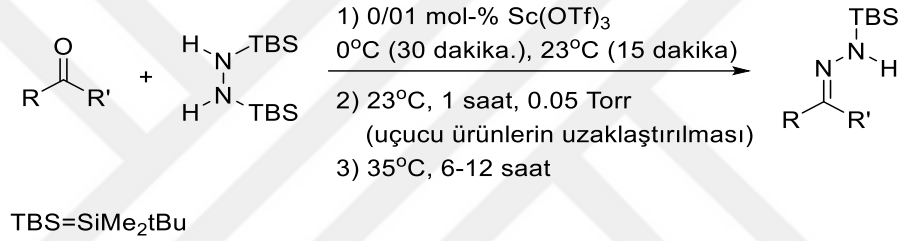
Şekil 2.10. Etil fenil ketonun Wolf-Kishner indirgenmesi ile propilbenzene indirgenmesi

Li ve arkadaşları tarafından, arilhidrazinlerin ve alkollerin katalitik akseptör içermeyen dehidrojenatif bağlanması yoluyla N-alkillenmiş yan ürünler oluşmadan arilhidrazonların doğrudan sentezini mümkün kılan bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemin katalitik akseptör içermeyen dehidrojenatif eşleşme reaksiyonlarının gelişimi için yeni bir ufuk sağlayacağı vurgulanmıştır (Şekil 2.11) (Li vd., 2014).



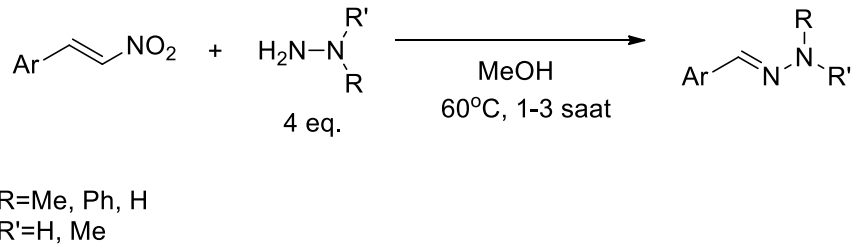
Şekil 2.11. Arilhidrazonların dehidrojenatif sentezi

Karbonil içeren bileşiklerden N-tert-butildimetilsililhidrazon (TBSH) türevlerinin hazırlanması için pratik bir yöntem Furrow ve Myers tarafından geliştirilmiştir (Şekil 2.12). Bu ürünlerin, Wolff-Kishner indirgemesi ve Barton vinil iyodür hazırlanmasına paralel dönüşümlerde hidrazonlara alternatif olarak hizmet ettiği gösterilmiştir (Furrow, 2004).



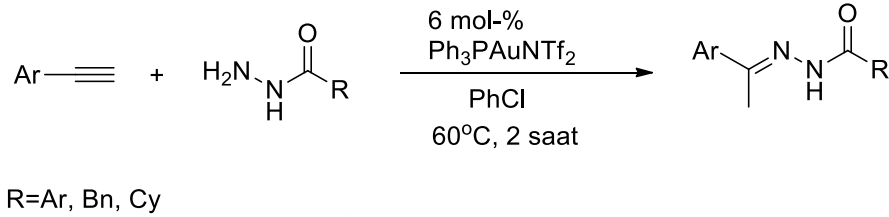
Şekil 2.12. N-tert-butildimetilsililhidrazon türevlerinin sentezi

Nitrostirenlere aminlerin ve hidrazinlerin Michael katılması reaksiyonu ile hafif, katalitik olmayan koşullar altında bir retro-aza-Henry tipi işlem yoluyla N-alkil/aril sübstitüenti içeren benzil iminler ve N-metil/fenil sübstitüenti taşıyan benzil hidrazonlar elde edilebilir. Kallitsakis ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu yöntem, biyolojik olarak önemli N-metil pirazollerı tek basamakta basit bir şekilde karşılık gelen nitrostirenler ve metilhidrazinlerden başlayarak elde etmek için yararlı bir yoldur (Şekil 2.13) (Kallitsakis vd., 2018).



Şekil 2.13. N-metil/fenil sübstitüeti taşıyan benzil hidrazonların sentezi

Alkinlerin çeşitli hidrazidlerle altın katalizli hidrohidrazidasyonu ile hafif koşullar altında, çok iyi verimlerle çok çeşitli sübstitüentler içeren keto-N-açilhidrazonlar elde edilmiştir. Zimin ve arkadaşları tarafından rapor edilen bu çalışmada, reaksiyonların yüksek fonksiyonel grup toleransı sergilediği ve reaktantlardaki sübstitüentlerin elektronik ve sterik etkilerine karşı duyarsız olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.14) (Zimin vd., 2018).

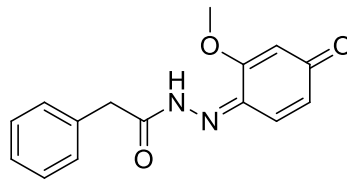


Şekil 2.14. Keto-N-açilhidrazonların sentezi

2.2.1.1. Doğal hidrazonlar

Hidrazon türevleri, azot-azot bağı içeren bileşiklerdir. Bu tür moleküller doğada nispeten azdır ve bitkilerden, deniz organizmalarından ve mikroorganizmalardan izole edilmiştir. Bu bileşiklerin, dikkate değer yapısal çeşitlilik ve ilgili biyolojik aktiviteler sergilediği bilinmektedir.

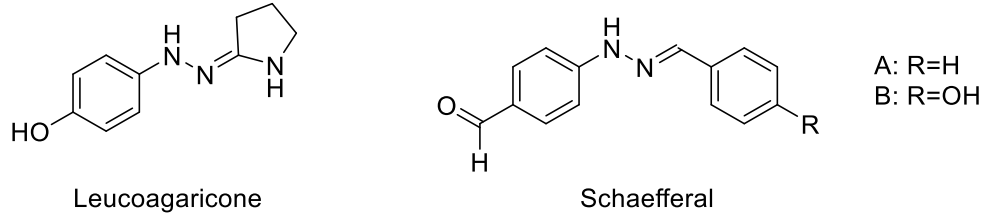
1999 yılında, yeni bir mantar metaboliti olan fenilasetik asit hidrazid türevi NG-061, *Penicillium minioluteum* F4627'nin fermantasyon suyundan izole edilmiştir (Şekil 2.15) (İto vd., 1999). NG-061, bir sıçan feokromositoma hücre hattı PC12' de NGF'nin nörit büyümesi üzerindeki nörotrofik etkisini arttırmış ve taklit etmiştir.



Şekil 2.15. Fenilasetik asit hidrazid türevi NG-061

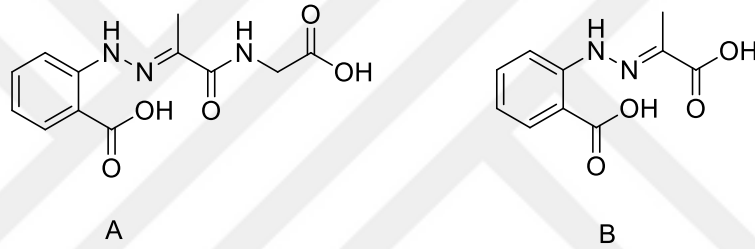
Bir mantar cinsi *Agaricus*'dan birkaç doğal hidrazon ve hidrazit elde edilmiştir. 1985 yılında, *Agaricus xanthoderma*'dan *Leucoagaricone* izole edilirken (Şekil 2.16 (a)), 2010 yılında yenilebilir mantarlar *Agaricus silvicola* ve *Agaricus arvensis*'in metanol ekstresinden *Schaefferal A* ve *B* (Kileci-Ksoll vd., 2010) izole edilmiştir (Şekil 2.16 (b)). Bu kromojenler, belirli *Agaricus* türlerinin kapaklarını *Schaeffer* çapraz

reaksiyonu ile işlemden geçirdikten sonra turuncudan kırmızıya bir rengin gelişmesinden sorumludur.



Şekil 2.16. *Agaricus* mantarlarından elde edilen Leucoagaricone (a) ve Schaefferal A ve B (b) doğal hidrazon bileşikleri

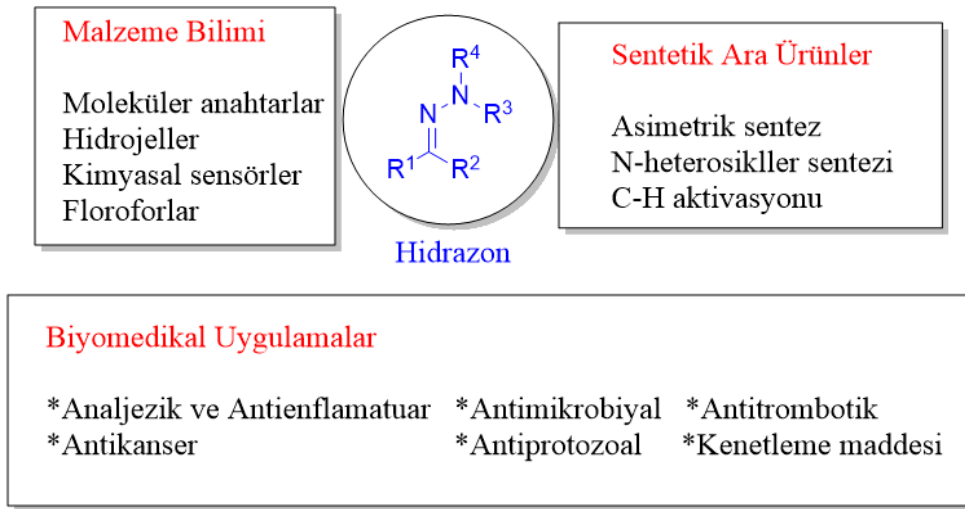
2011 yılında keşfedilen farilhidrazonlar A ve B, *Cordyceps sinensis* tırtıl mantarını kolonize eden *Isaria farinosa* mantarının fermantasyon suyundan izole edilmiştir (Ma vd., 2011) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Farilhidrazonlar A ve B

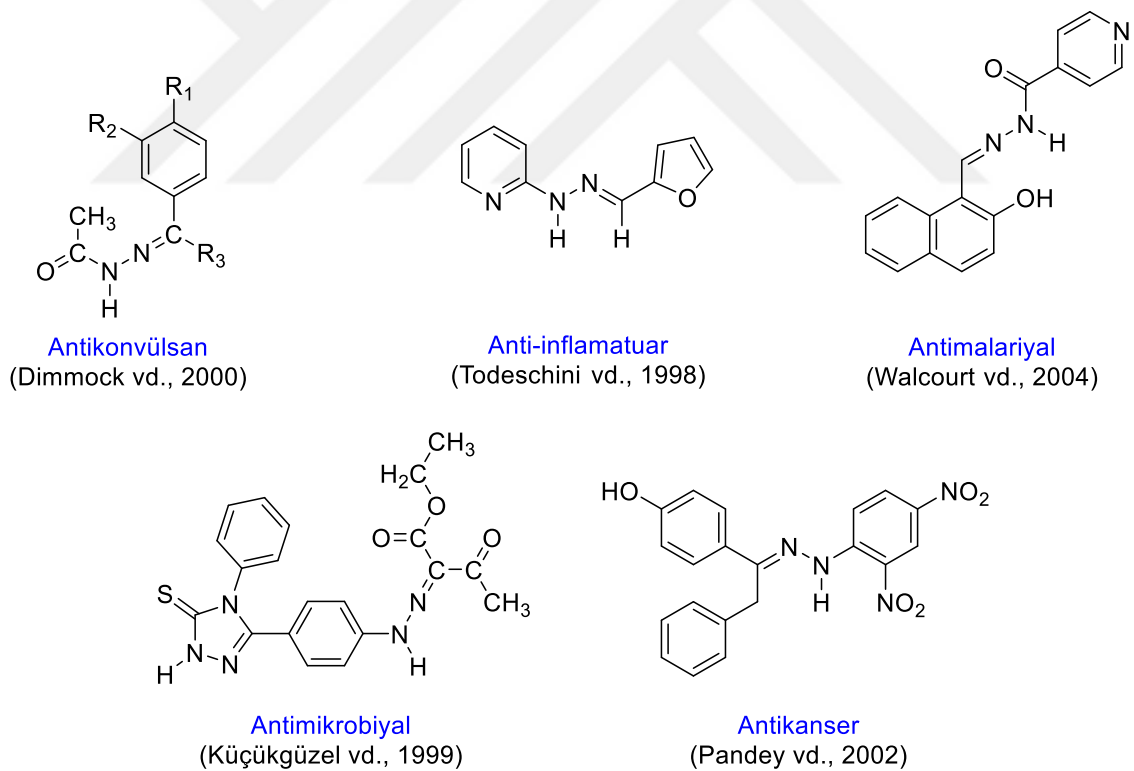
2.2.1.2. Hidrazonların kullanım alanları

Hidrazon türevleri sentetik ara maddeler olarak organik sentezde, malzeme bilimi ve biyomedikal uygulamalarda oldukça geniş bir yer tutmaktadır (Şekil 2.18) (Vargas vd., 2020).



Şekil 2.18. Hidrazonun uygulama alanları

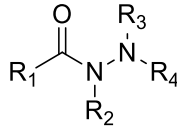
Literatürden seçilmiş bazı hidrazon türevleri ve biyolojik aktiviteleri Şekil 2.19’da verilmiştir.



Şekil 2.19. Bazı hidrazon türevleri ve biyolojik aktiviteleri

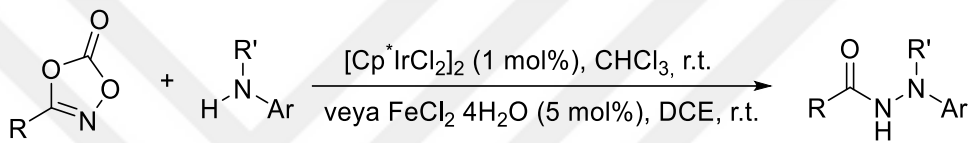
2.3. Hidrazid Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri

Hidrazidler, sübstiüentlerinden birinin bir açıl grubu olduğu dört sübstitüente sahip bir azot-azot kovalent bağı içeren organik bileşikler sınıfıdır (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Hidrazidlerin genel yapısı

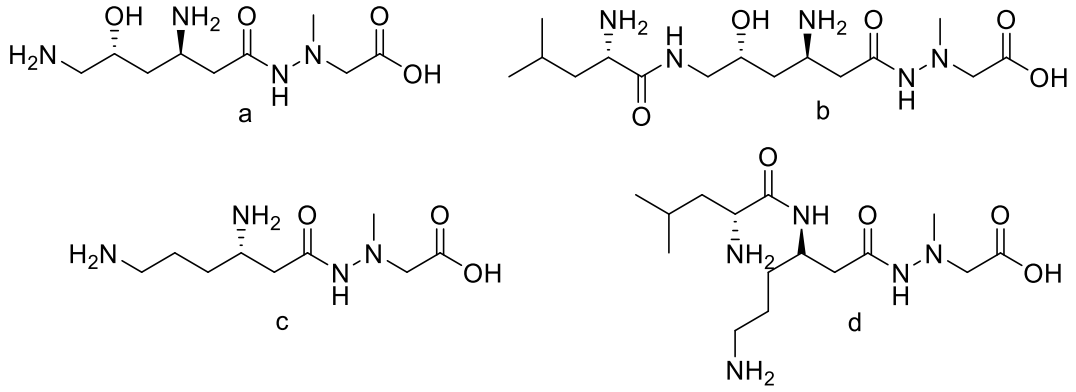
Hidrazidler, yüksek reaktivitesi nedeniyle hazırlanması zor olan bazı aminlerin, aldehidlerin ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde önemli ara maddelerdir. Bu nedenle, hidrazidlerin sentezi organik kimya için büyük öneme sahiptir. Wang ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada, kolaylıkla temin edilebilen karboksilik asit ve amin öncülerinin iridyum veya demir katalizörleri eşliğinde hidrazid sentezi için basit ve etkili sentez yöntemi geliştirilmiştir (Şekil 2.21) (Wang vd., 2021).



Şekil 2.21. Dioksozolon ve aminin Ir veya Fe katalizi altında moleküller arası N-N eşleşmesi ile hidrazid sentezi

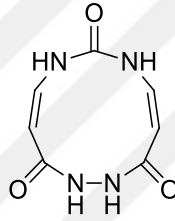
2.3.2. Doğal hidrazidler

Azot-azot bağı içeren hidrazin, hidrazon ve hidrazid türevleri doğada nispeten az olan moleküllerdir ve bitkilerden, deniz organizmalarından ve mikroorganizmalardan izole edilmiştir (Goff vd., 2014). Streptomyces türlerinden çeşitli antibakteriyel ve antifungal doğal hidrazidler izole edilmiştir. 1970 yılında, negamycin (Şekil 2.22 a), üç Streptomyces purpeofuscus suşunun (M890-C2, MA91-M1 ve MA104-M1) kültür filtratından izole edildi. Bileşik (a), Pseudomonas cinsi dahil dirençli Gram negatif bakterilere karşı güçlü bir inhibisyon sergilemiştir (Hamada vd., 1970). 1971'de lösilnegamysin (Şekil 2.22 b) Streptomyces sp.'den izole edildi. Erken büyüme fazı sırasında M890-C2 ve bileşik (a)'nın bir biyosentetik öncüsü olarak önerildi (Kondo vd., 1971). Bileşik (b), (a)'dan 16 kat daha az aktifti. 1977'de 3-epi-deoksinegamisin (Şekil 2.22 c) ve lösil-3 epideoksinegamisin (Şekil 2.22 d) Streptomyces goshikiensis MD967-A2' den izole edildi. Bileşik (c), (+)-negamisine kıyasla Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Proteus vulgaris ve Pseudomonas fluorescens'e karşı çok dar bir antimikrobiyal spektrumla önemli bir antibiyotik aktivitesi sergiledi (Goff vd., 2014; Kondo vd., 1976; Uehara vd., 1976).



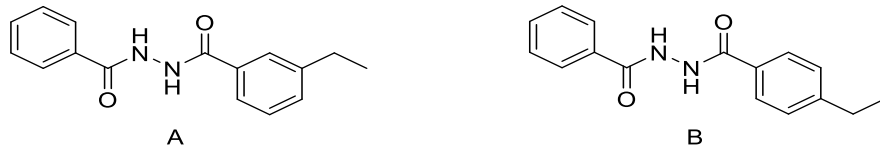
Şekil 2.22. Doğal hidrazid örnekleri

1999 yılında, Güney Çin Denizi'nde toplanan *Sargassum vachellianum* alglerin'den orijinal 11 üyeli makrosiklik hidrazid izole edilmiştir (Xu vd., 1999) (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. *Sargassum vachellianum* alglerin'den izole edilen 11 üyeli makrosiklik hidrazid

Deniz süngeri *Xeospongia*'dan dinohidrazidler A ve B izole edilmiştir. Bu hidrazid türevi bileşiklerin, insan endotelial ve kanser hücrelerinin (HL60 lösemi ve B16 melanom) büyümesini orta derecede inhibe ettiği belirtilmiştir (Maru vd., 2010) (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. Dinohidrazidler A ve B

2.3.3. Hidrazidlerin kullanım alanları

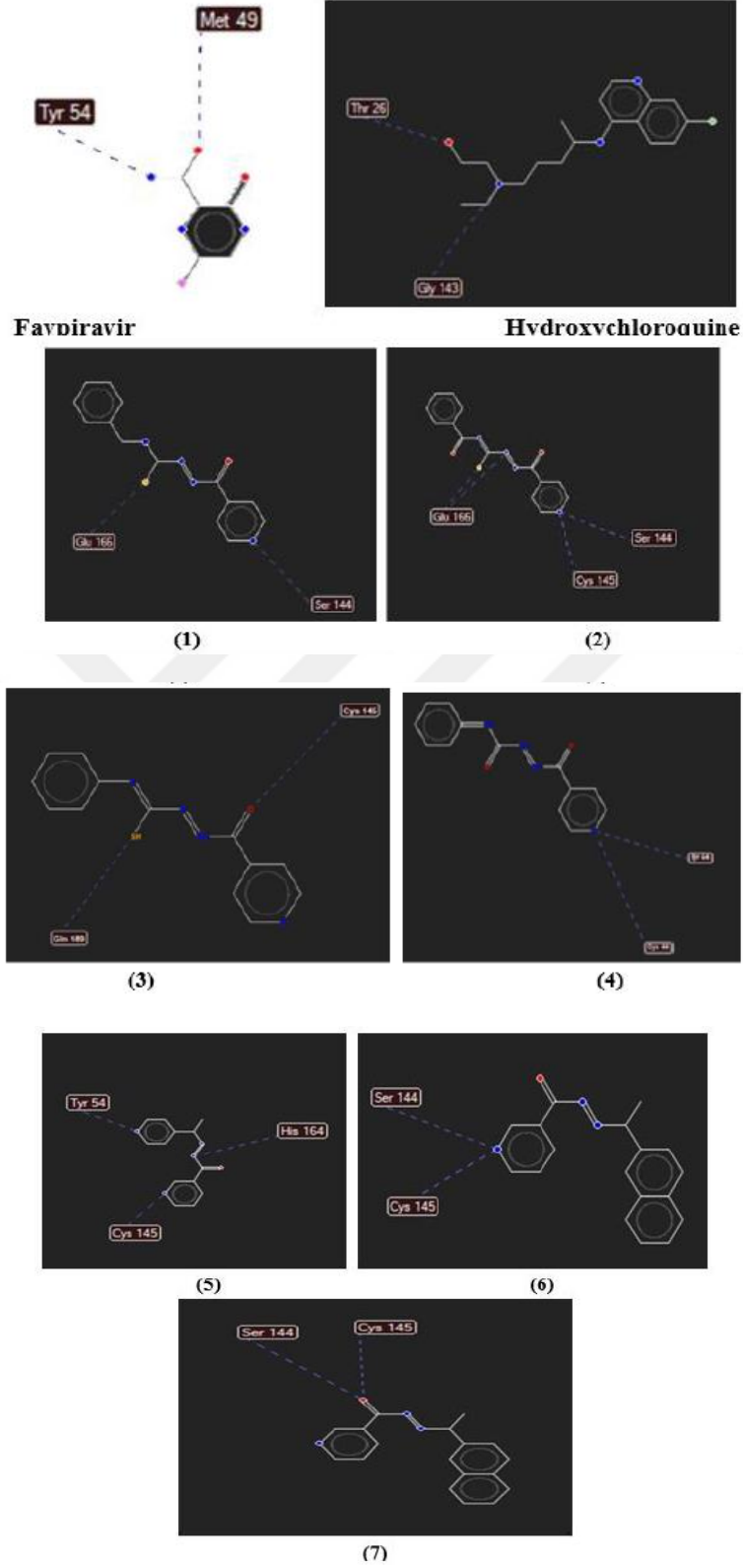
Hidrazid türevi bileşikler geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir. Bu bileşiklerin, antidepresan, antikonvülsan, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antimalaryal, antikanser ve antimikrobiyal gibi pek çok biyolojik etki sergilediği bilinmektedir (Narang vd., 2012; Kocatepe vd., 2006; Abdel-Aziz vd., 2010; Bairwa vd., 2010; Rollas

vd., 2002; Pavan vd., 2010; Marastoni vd., 2005; Tabanca vd., 2013; Turan-Zitouni vd., 2012).

2.3.3.1. Hidrazid türevlerinin COVID-19'a karşı aktivitesi

Koronavirüs (COVID-19) salgını, günümüzde dünyanın karşı karşıya kaldığı en büyük sağlık felaketlerinden birisidir. COVID-19 veya koronavirüs nedeniyle hayatın ne zaman normale döneceği kesin olarak bilinmemektedir. Bu salgın sadece bir sağlık krizi değil, aynı zamanda tüm dünyada zorlu ekonomik, sosyal ve politik sorunların da en büyük sebebidir. Hastalığa neden olabilecek birçok farklı türde Koronavirüs türü olup, yeni tanımlanan türe COVID-19 adı verilmiştir. COVID-19'dan sorumlu virüs, 2003 yılında ortaya çıkan SARS'a neden olana benzese de COVID-19 SARS'tan daha hızlı yayılmakta ve daha şiddetli hastalığa neden olabilmektedir. Bilim camiasında bu hastalığın yayılmasını yavaşlatmak için bir yarış olmakla birlikte, bugüne kadar COVID-19 için onaylanmış bir ilaç bulunamamıştır. Bu nedenle, COVID-19 salgını durdurmak için antiviral etki gösteren maddeleri aramak bugün için önemli bir gereksinimdir ve bilim insanları tarafından bu alanda birçok araştırma yapılmaktadır (Lee ve Hsueh, 2020; Hosny ve Sherif, 2020).

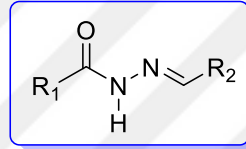
Moleküler docking (yerleştirme), yeni ilaçların tasarlanmasında kullanılan güçlü bir araçtır. 2020 yılında Hosny ve Sherif tarafından bir dizi izo-nikotinoil hidrazid türevi, COVID-19 tedavisinde kullanılan iki iyi bilinen ilaç Favpiravir ve Hidroksiklorokin ile karşılaştırılarak Moleküler docking (yerleştirme) yoluyla incelenmiştir. Moleküler yerleştirme, Molegro sanal docker programı tarafından COVID-19'un proteaz enzimi üzerinde gerçekleştirildi. Sonuçlar, incelenen tüm moleküllerin moleküler yerleştirmeden sonra proteazın aktif bölgelerinde bulunduğunu göstermiştir. Test edilen izo-nikotinoil hidrazid türevleri için Favpiravir'den daha yüksek bir yerleştirme puanı belirlenmiştir. Yerleştirme puanı sıralamasına göre, test edilen bileşikler arasında Hidroksiklorokin üçüncü sırada, Favpiravir ise son sırada yer almıştır. Özellikle test edilen bileşikler arasında, *N*-(2-izo-nikotinoilhidrazin-karbontioil)benzamid (2) ve (*E*)-*N*-(1-feniletilden)-nikotinohidrazidinin (7) enol formu en yüksek yerleştirme puanını (-123,23 ve -123,12 kcal/mol) göstermiştir. Hosny ve Sherif tarafından rapor edilen bu çalışma sonucunda, (2) ve (7) numaralı hidrazid türevlerinin koronavirüsün ana proteaz enziminin potansiyel inhibitörleri olabileceği belirtilmiştir (Hosny ve Sherif, 2020).



Şekil 2.25. İzo-nikotinoil hidrazid türevlerinin Favpiravir ve Hidroksiklorokin ile karşılaştırılması: Ligandlar ve (6LU7) arasındaki 2D digram hidrojen bağı (Hosny ve Sherif, 2020)

2.4. Hidrazid-Hidrazon Türevleri ve Sentez Yöntemleri

Heterosiklik bileşiklerin kimyası uzun zamandır çok ilgi çeken çalışma alanlarından biri olmuştur. Açıl hidrazonlar olarak da adlandırılan hidrazid-hidrazon türevi bileşikler de geniş biyolojik aktivite yelpazeleri nedeniyle kimya ve biyoloji alanlarında son yıllarda oldukça dikkat çeken bileşikler sınıfıdır. Hidrazid-hidrazon türevleri (-CO-NHN=CH-), farklı farmasötik uygulamalarından sorumlu olan karbonil grubuna bağlı bir azometin grubu (-NH-N=CH-) içermeleri nedeniyle farmakoloji alanında oldukça büyük ilgi görmektedir. Hidrazid-hidrazon türevleri sadece ara ürünler olarak değil, aynı zamanda kendi başlarına da çok etkili organik bileşikler olarak önem taşımaktadırlar (Popiolek, 2016). Şekil 2.26'da hidrazid-hidrazon bileşiklerinin genel formülü verilmiştir.



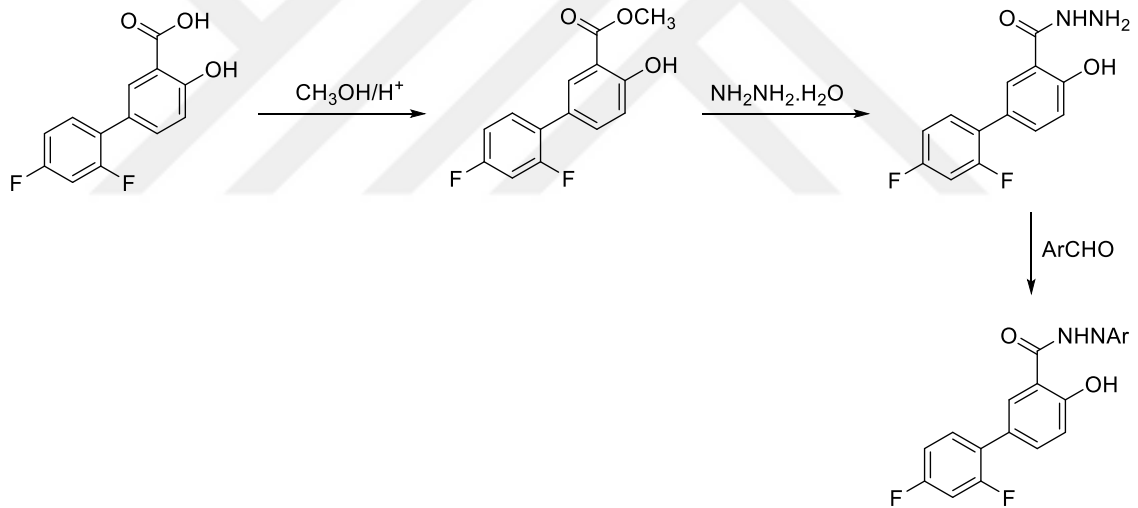
Şekil 2.26. Hidrazid-hidrazonların (açıl hidrazonların) genel yapısı

-CONH-, -C=N gibi iki karbon fonksiyonelliği içeren hidrazin-hidrazonlar boya endüstrisinde de son derece önemli bileşiklerdir. Azot atomundaki ortaklanmamış elektron çiftinin rezonansı, hidrazon karbon atomunu elektronca zengin hale getirir ve bu karbon atomunun nükleofilikliği, daha önceden literatürde çok yer almamış olmasına rağmen, günümüzde iyi bilinmekte olup sentezlerde yaygın olarak yararlanılmaktadır. Bu bileşiklerin en önemli reaktivitesi, hidrazon karbon atomunun nükleofilliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, eşleşme reaksiyonu, Mannich reaksiyonu ve halojenasyonlar gibi çeşitli reaksiyonlar bu karbon aracılığıyla kolayca gerçekleştirilmiştir. Son zamanlarda, Michael tipi katılma reaksiyonu olarak adlandırılan reaksiyonlarda da elverişli fonksiyonel gruplar olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, hidrazonda bulunan azot atomu alkilleme ve açılme reaktifleri için temel bölge olarak tanımlanmaktadır. Diğer taraftan çeşitli araştırmalar, sert nükleofillerin esas olarak hidrazid-hidrazondaki azot atomuna atakda bulunurken, yumuşak nükleofillerin esas olarak karbon atomuna atakta bulunduğunu göstermiştir (Abdel-Zaher vd., 2007; Bala vd., 2013).

Hidrazid-hidrazon türevlerini sentezlemenin temel yolu, etanol, metanol veya bütanol gibi çeşitli organik çözücülerde farklı aldehitler veya ketonlar ile karboksilik

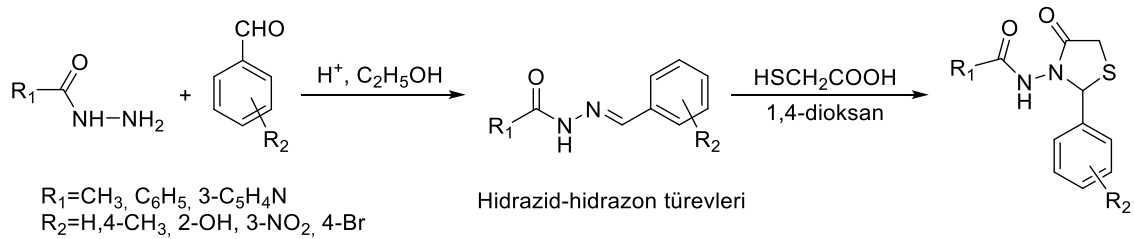
veya heterokarboksilik asitlerin uygun hidrazidlerinin ısıtılmasıdır (Bala vd., 2013; Popiolek vd., 2013; Popiolek vd., 2015; Popiolek ve Biernasiuk, 2016). Sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerinin moleküler yapısı, spektral yöntemlerle kolaylıkla doğrulanabilmektedir (Popiolek, 2016). Hidrazid-hidrazonlar, çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezinde çok önemli ara maddeler olarak işlev görmekle birlikte, ancak kendileri de önemli biyolojik aktivitelere sahip çok etkili organik bileşiklerdir. Bu bileşikler ara ürün olarak kullanıldığında, azometin grubunun aktif hidrojen bileşeni ($-\text{CONHN}=\text{CH}$) kullanılarak çeşitli eşleşme ürünleri sentezlenebilmektedir (Bala vd., 2013).

2003 yılında, Küçükgül ve meslektaşları tarafından bir dizi diflunisal hidrazid-hidrazon türevi sentezlenmiştir ve bu bileşikler *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel aktivite açısından değerlendirilmiştir (Şekil 2.27) (Küçükgül vd., 2003; Bala vd., 2013).



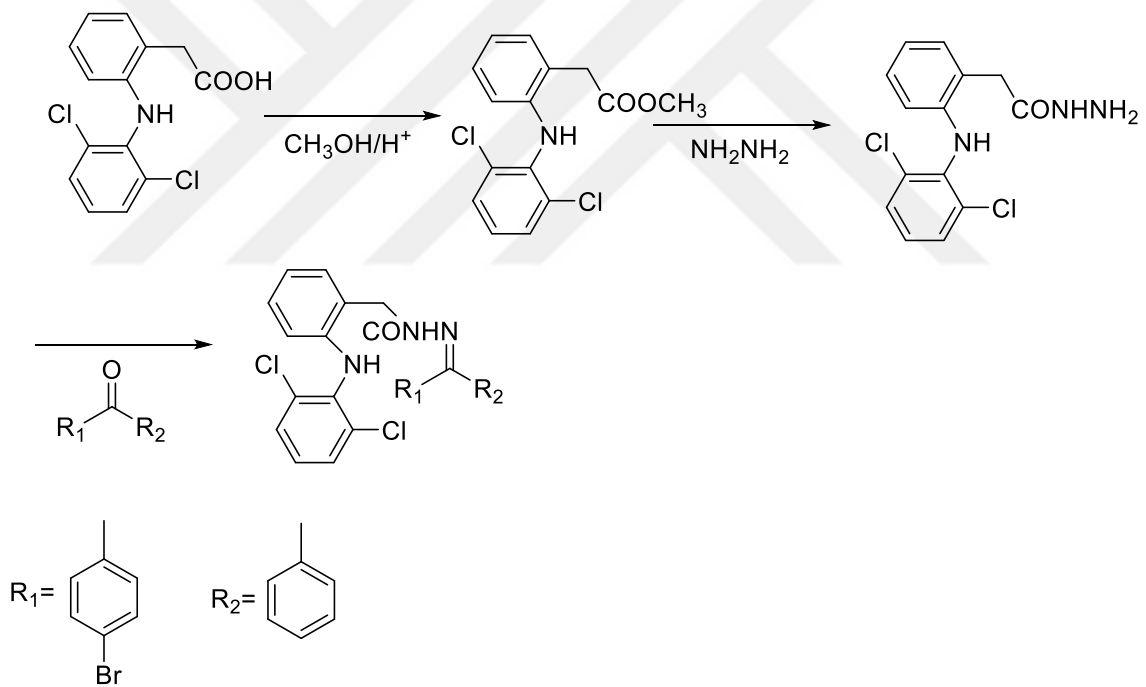
Şekil 2.27. Diflunisal türevi hidrazid-hidrazon sentezi

Popiolek ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin sentezinde kullanılmak üzere, bazı karboksilik asit hidrazidlerin çeşitli aladehit ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonundan N-süstitüe hidrazid-hidrazon türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.28) (Popiolek vd., 2014; Popiolek vd., 2016).



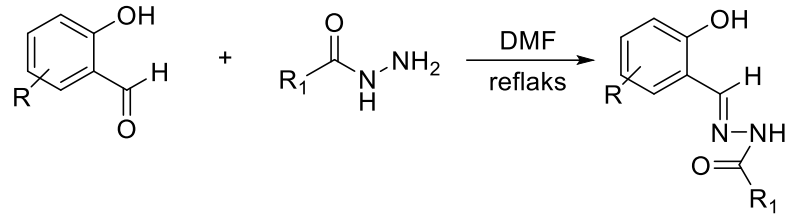
Şekil 2.28. 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri için öncü hidrazid-hidrazonların sentezi

Sriram ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada, bir dizi diklofenak asit hidrazon bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 2.29) ve bileşikler Mycobacterium tuberculosis' e karşı in-vitro ve in-vivo antimikobakteriyel aktiviteler açısından değerlendirilmiştir. Bileşiklerin çoğunun, diklofenak ve siprofloksasine karşı daha iyi in-vitro antimikobakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur (Sriram vd., 2006; Bala vd., 2013).



Şekil 2.29. Diklofenak asitten türetilmiş hidrazid-hidrazonların sentezi

2006 yılında Melnyk ve arkadaşları tarafından antimalaryal aktivite açısından değerlendirilmek üzere, salisilaldehit türevi bazı açilhidrazonları sentezlenmiştir (Şekil 2.30). Bu açilhidrazon demir kompleksleri klorokin dirençli bir Plasmodium falciparum suşunun büyümesini engelleme yeteneği açısından test edilmiştir. Bu yeni açilhidrazon bileşiklerinin desferrioksaminden önemli ölçüde daha aktif olduğu gösterilmiştir (Melnyk vd., 2006).



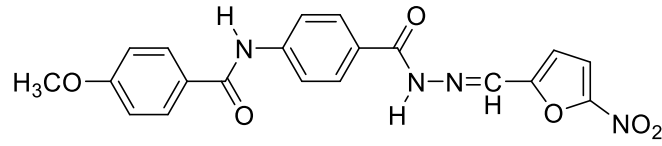
Şekil 2.30. Salisilaldehitten türetilmiş bazı hidrazid-hidrazonların sentezi

2.4.2. Hidrazid-hidrazon türevlerinin kullanım alanları

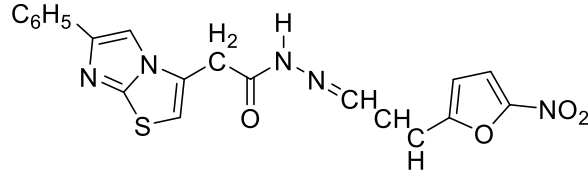
Mevcut ilaçlara karşı kazanılan direnç dünya çapında hızla büyük bir sorun haline gelmektedir. Bu dirençle başa çıkmak için yeni bileşikler tasarlama ve sentezleme ihtiyacı günümüzün en önemli araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Bu bağlamda, hidrazid-hidrazonlar, yeni ilaç parçalarının geliştirilmesi için önemli bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Hidrazonlar (-NHN=CH-) ve hidrazid-hidrazonlar (-CO-NHN=CH-), yeni ilaçların geliştirilmesinden sorumlu olan bir azometin grubu (-N=CH-) içermektedir. Hidrazidler ve hidrazonlar, geniş ilgi gören birçok biyoaktif heterosiklik bileşiğin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu nedenle, birçok araştırmacı önemli hedef yapılar olarak çeşitli hidrazid-hidrazon bileşiklerini sentezlemiş ve antimikrobiyal, analjezik, antiinflamatuvar, antioksidan, antiproliferatif, antitüberküler, antimalaryal, anti-HIV, antiplatelet, antikonvülsan ve anti-leishmanial gibi biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Bu özellikleri nedeniyle, hidrazid-hidrazonlar daha güvenli ve etkili bileşikler elde etmek için potansiyel fonksiyonel gruplar olarak değerlendirilebilmektedir (Bala vd., 2013; Abdel-Fattah vd., 2000; Yildir vd., 1995; Vittorio vd., 1995; Vicini vd., 2002; Loncle vd., 2004; Sridhar vd., 2002; Todeschini vd., 1998; Kaymakçioğlu vd., 2002; Maccari vd., 2005; Rando vd., 2002; Suriyati vd., 2007).

2.4.2.1. Hidrazid-hidrazon türevlerinin antimikrobiyal ve antibakteriyel özelliği

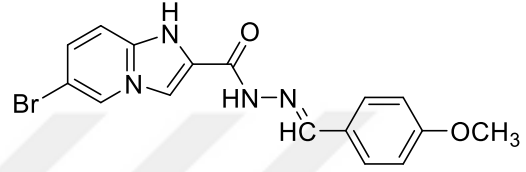
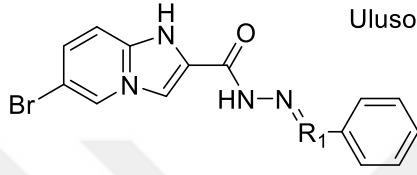
İlaca dirençli mikrobiyal enfeksiyonların son birkaç on yılda çarpıcı biçimde artan yaygınlığı ciddi bir sağlık sorunu haline geldi. Sonuç olarak, yeni antimikrobiyal ajanların araştırılması, farmasötik kimyacılar için önemli ve zorlu bir görev olarak kalmaktadır. Bu açıdan hidrazid-hidrazon türevi bileşikler umut vericidir. Çünkü hidrazid-hidrazon yapısı içeren bileşiklerin biyolojik özellikleri arasında antimikrobiyal aktivite bilimsel literatürde en sık karşılaşılanıdır. Şekil 2.31'de literatürden seçilmiş mikrobiyal aktivite gösteren bazı hidrazid-hidrazon türevi bileşikler verilmiştir.



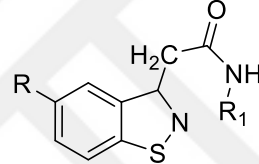
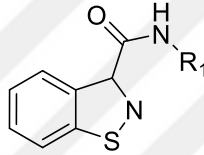
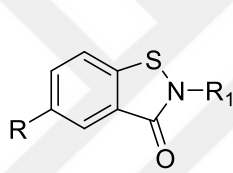
Küçükgül vd., 1999



Ulusoy vd., 2000



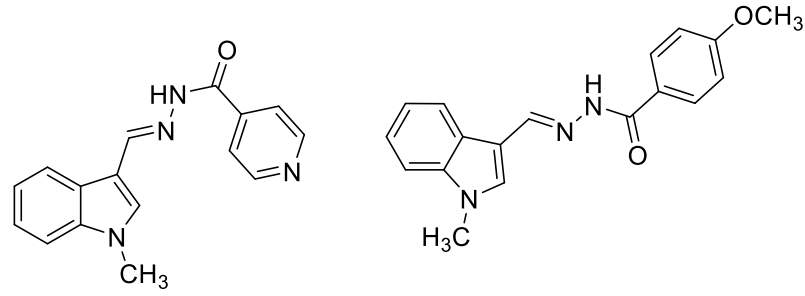
Turan-Zitouni vd., 2001



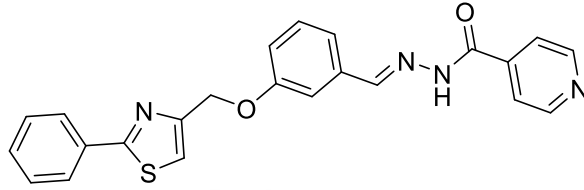
Vicini vd., 2003

Şekil 2.31. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı hidrazid-hidrazon türevi bileşikler

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisi, özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan veya diğer ilişkili hastalıkları olan hastalarda zordur (Coates vd., 2002). Günümüzde kullanılan antibakteriyel ajanların bazılarının hidrazid-hidrazon yapısı içerdiği bilinmektedir (McCalla vd., 1970; Chatterjee ve Ghosh, 1979; Ali, 1983; McOsker ve Fitzpatrick, 1994; Munoz-Davila, 2014). Bu nedenle, hidrazid-hidrazon türevleri arasında yeni antibakteriyel ajanlar aramak mantıklıdır.



Shrinzadeh vd., 2011



Moldovan vd., 2011

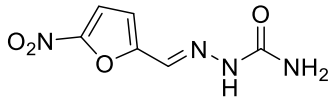


Kaki vd., 2014

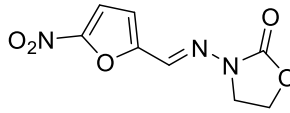
Şekil 2.32. Antibakteriyal aktivite sergileyen bazı hidrazid-hidrazon türevi bileşikler

2.4.2.2. Hidrazid-hidrazon türevlerinin antikanser özelliği

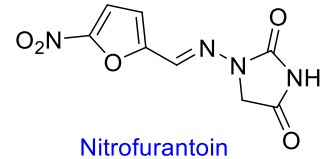
Kanser dünya genelinde önde gelen ölümcül hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır. GLOBOCAN veri tabanına göre dünya çapında 2020 yılında 19,3 milyon kanser vakası tespit edilmiş ve bunlardan 10 milyonu ölümle sonuçlanmıştır. Kanser türleri arasında, en sık teşhis edilen kanser türü meme kanseri olup (toplam vakaların %11,7'si), onu akciğer kanseri (%11,4), kolorektum kanseri (%10), prostat kanseri (%7,3), mide kanseri (%5,6), karaciğer kanseri (%4,7), rahim ağzı kanseri (%3,6) ve diğer kanser türleri (%46) takip etmektedir (http-1). Günümüzde kanser nedeniyle artan mortalite ve morbidite oranları göz önüne alındığında, bu hastalıkla başa çıkmak için yeni kanser ilaçlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Nitrofurazon (McCalla vd., 1970), furazolidon (Chatterjee ve Ghosh 1979; Ali, 1983) ve nitrofurantoin (McOske ve Fitzpatrick, 1994; Munoz ve Davila, 2014) gibi yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanların tipik hidrazid-hidrazon fonksiyonel grubu içerdiği bilinmektedir (Şekil 2.33).



Nitrofurazon



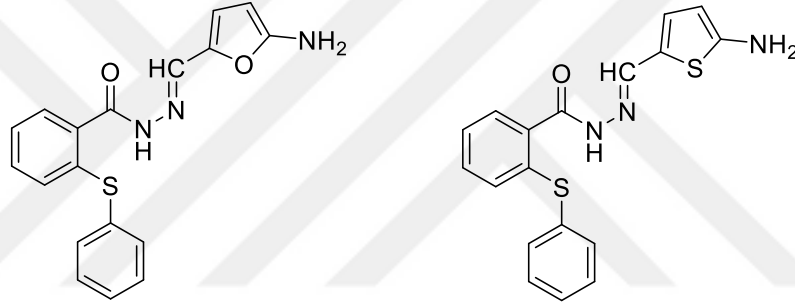
Furazolidon



Nitrofurantoin

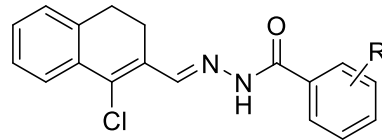
Şekil 2.33. Hidrazid-hidrazon parçası içeren bazı antikanser ilaçları

2017 yılında Mousavi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Şekil 2.34’de verilen 2-(feniltiyo)benzoil hidrazon türevlerinin (Almasirad ve Shafiee, 2011) meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksik olduğu bulunmuştur. İn-vivo çalışmalarda, sırasıyla 10 ve 1 mg/Kg/gün dozlarında bu bileşiklerle tedavi edilen farelerde tümörün büyümesinin önemli ölçüde engellendiği gözlemlenmiştir. Bu bulgu nedeniyle, bu bileşiklerin insan kanserleri, özellikle de meme kanseri için umut verici kemoterapötik adaylar olabileceği belirtilmiştir (Mousavi vd., 2017).



Şekil 2.34. Meme kanserine karşı aktivite gösteren hidrazid-hidrazon türevi bileşikler

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra erkeklerde tanısı konan en yaygın ikinci kanser türüdür (%14,1). Şekil 2.35’de verilen dihidronaftalen türevi hidrazid-hidrazon bileşikleri 2019 yılında Arjun ve meslektaşları tarafından sentezlenmiştir. Molecular docking (yerleştirme) ve deneysel çalışmalar değerlendirildiğinde, bu bileşiklerin prostat kanserinin tedavisinde yeni bir ufuk açabileceği bildirilmiştir (Arjun vd., 2019).



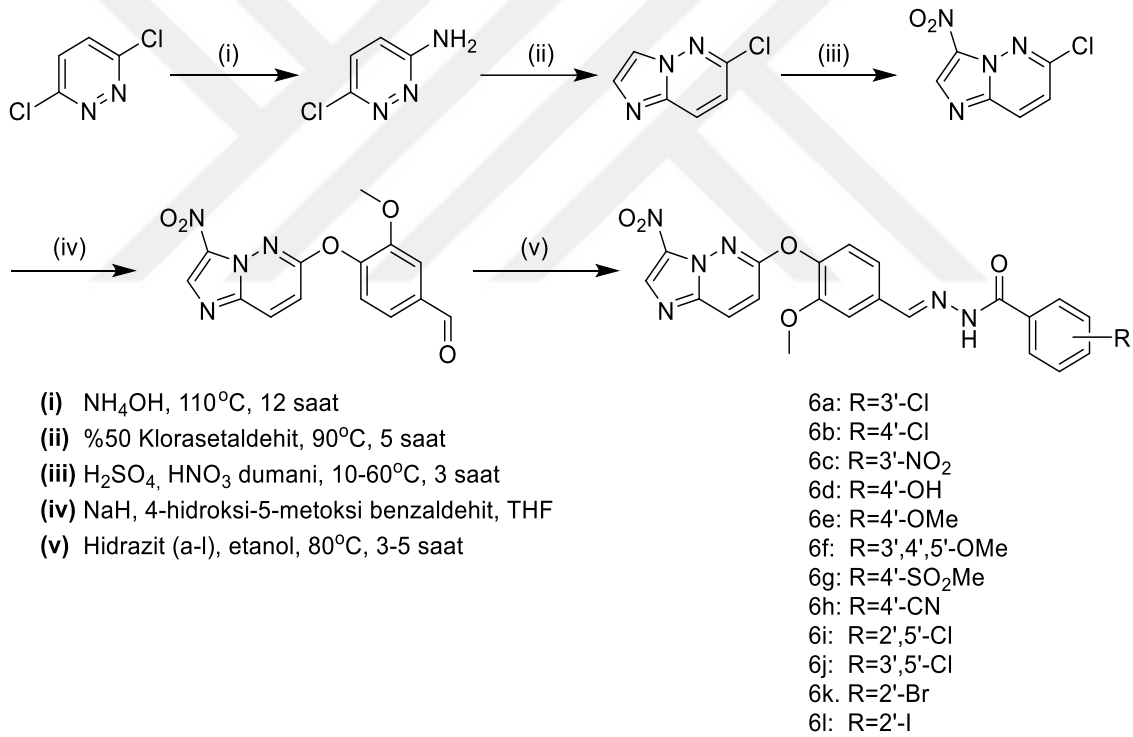
Şekil 2.35. Anti-prostat aktivitesi gösteren hidrazid-hidrazon türevi

2.4.2.3. Hidrazid-hidrazon türevlerinin antitüberküloz aktivitesi

Tüberküloz (TB) bugün dünya çapında en tehlikeli enfektif hastalıklardan olup, AIDS ile ilişkili en büyük enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. İstatistiklere

göre, tüberküloz dünyanın herhangi bir yerinde dakikada dört kişiyi öldürmekte ve yılda yaklaşık iki milyon ölüme neden olmaktadır. Dünya nüfusunun üçte birinin şu anda TB basili ile enfekte olduğu ve önümüzdeki 10 yıl içinde 30 milyon insanın öleceği tahmin edilmektedir. HIV enfeksiyonunun varlığı, ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) suşlarının yayılması ve uzun kompleks tedavilere zayıf uyum sıklıkla tüberküloz tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, düşük toksisiteye sahip yeni, güçlü ve hızlı etkili antimikrobakteriyel ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bundan dolayı, bu alandaki çalışmalar günden güne artmaktadır (Narang vd., 2012; http-2).

2017 yılında, Paidi ve meslektaşları tarafından bir dizi yeni imidazo[1,2-b]pyridazine türevi hidrazid-hidrazon bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.36). Sentezlenen tüm bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı in-vitro antitüberküloz aktivite taraması gerçekleştirilmiştir (Paidi vd., 2017).



Şekil 2.36. *İmidazo[1,2-b]piridazin türevi yeni hidrazid-hidrazon bileşiklerinin sentezi*

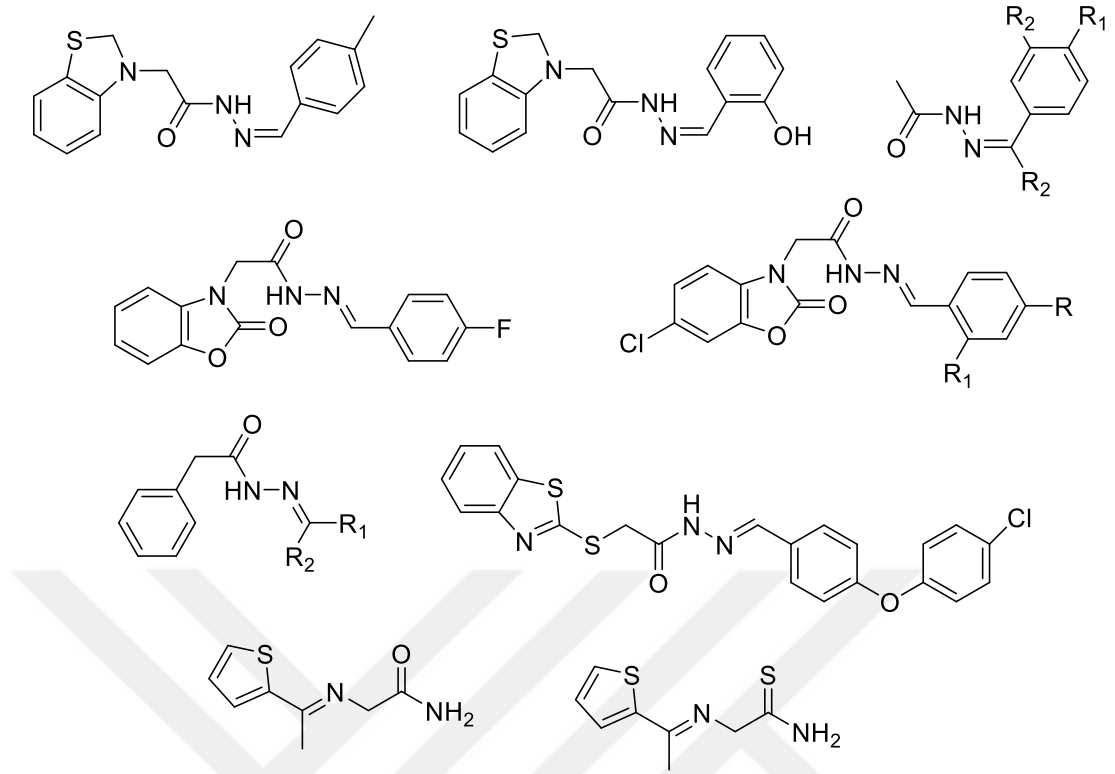
Bu bileşiklerden 6c, 6d, 6f, 6g, 6i, 6j ve 6k bileşikleri, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı çok etkili sonuçlar verirken, 6b, 6e, 6h ve 6l bileşikleri ise standart ilaçlar olan pirazinamid, siprofloksasine kıyasla eşdeğer aktivite göstermiştir. Bileşik 6a'nın, *M. tuberculosis* suşuna karşı standart ilaç streptomisin ile benzer aktivite gösterdiği bulunmuştur (Paidi vd., 2017).

2.4.2.4. Antikonvülsan aktivite

Epilepsi inme, Alzheimer ve migrenden sonra en sık görülen dördüncü sorun olarak kabul edilen kronik nörolojik bir durumdur. Çok sayıda klasik ve yeni geliştirilmiş antikonvülsan ilaç çoğunlukla nöbet başlangıcının bastırılması için kullanılırken, epileptik hastaların %20'den fazlası farmakolojik tedaviye yanıt vermemektedir (Angelova vd., 2016; Jain vd., 2011). Ayrıca, antikonvülsan ilaçlar sedasyon, denge ve koordinasyon kaybı, baş ağrısı, bulanık görme veya gastrointestianl sorunları da dahil olmak üzere çok sayıda yan etki gösterir. Bu nedenle, daha güvenli ve etkili olabilecek yeni epilepsi ilaçlarının geliştirilmesine halen ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda, antikonvülsan aktiviteye sahip yeni tasarlanmış bileşiklerin aktivite taraması, dirençli epilepsiye, epileptogenezin baskılanması veya geciktirilmesine, hastalığın ilerlemesine ve ayrıca eşlik eden psikiyatrik komplikasyonlara karşı faydalı potansiyel ilaçlar üzerine odaklanmıştır (Angelova vd., 2016).

Karmaşık bir yapısal bağlayıcı olan bir hidrazid-hidrazon iskelesi, potansiyel antiepileptik ajanların geliştirilmesi için umut verici bir araç olarak değerlendirilmektedir (Angelova vd., 2016). Hidrazid-hidrazonların beyin enzimleri üzerindeki etkileri önemli ölçüde değişir (Wood ve Peesker, 1973), öyle ki hidrazid türevlerinin yönlendirilmiş sentezi, potansiyel toksik etkilerle bağlantılı diğer hücrel tepkilere müdahale etmeden antikonvülsan etkilerinde spesifik değişikliklere yol açabilir (Angelova vd., 2016).

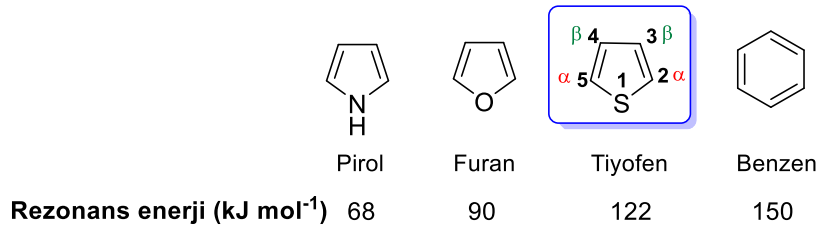
Antikonvülsan etkileri belirlenmiş literatürden seçilmiş bazı hidrazid-hidrzon türevleri Şekil 2.37'de verilmiştir (Angelova vd., 2016).



Şekil 2.37. Antikonvülsan aktivite gösteren bazı hidrazid-hidrazon türevi bileşikler

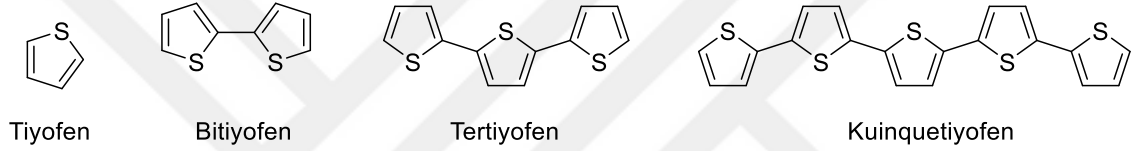
2.5. Tiyofen Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri

Tiyofen C_4H_4S moleküler formülüne sahip, kükürt heteroatomu içeren beş üyeli aromatik heterosiklik bir bileşiktir. Bu beş üyeli heterosiklik halkadaki kükürt atomu eşleşmemiş bir çift elektronu ile π sistemine katkıda bulunarak aromatikliği sağlar (Mishra vd., 2011). Tiyofen deneysel olarak 122 kJ mol^{-1} rezonans enerjisi ile stabilize edilir. Beş üyeli heterosiklik halkalardan pirol, furan ve tiyofenin rezonans enerjileri benzenle kıyasla daha düşüktür, bu nedenle benzen bu beş üyeli aromatik halkalardan daha aromattır (Şekil 2.38). Tiyofenin rezonans enerjisi beş üyeli heterosiklik bileşikler olan pirol ve furandan daha yüksektir. Beş üyeli aromatik heterosiklik bileşiklerin gerçek rezonans enerji değerleri yapılan varsayımlara göre değişmekle birlikte göreceli sıralama her zaman aynıdır (Joule, 2015).



Şekil 2.38. Bazı aromatik bileşiklerin rezonans enerjileri ve tiyofen yapısı

“Tiyofen” kelimesi, Yunanca “theion” kükürt ve “phaino” parlaklık anlamına gelen sözcüklerinden türetilmiştir. Tiyofen türevleri, petrolde bulunan organosülfür içeren bileşiklerin yanı sıra fosil yakıtlardan türetilen diğer birkaç ürünün önemli bir kısmını oluşturur ve petrol damıtmasının yan ürünleri olarak oluşur (Chaudhary vd., 2012; Mishra vd., 2011). Bunun yanı sıra, bitkilerde ve mantarlarda da tiyofen türevleri bulunmaktadır. Doğal olarak bulunan tiyofenler, Tagetes, Echinops, Artemisia, Balsamorhiza, Blumea, Pluchea, Porophyllum ve Eclipta gibi Asteraceae familyasına ait bitkilerden türetilen karakteristik ikincil metabolitlerdir. Doğal kaynaklardan izole edilen tiyofen türevleri, tiyofenler, bitiyofenler, tertiyofenler ve kuinquetiyofenler dahil olmak üzere yapılarındaki tiyofen halkalarının sayısına göre sınıflandırılabilir (Şekil 2.39) (İbrahim vd., 2015).



Şekil 2.39. Doğal olarak oluşan tiyofenlerin sınıflandırılması

Tiyofen ve türevleri, bitkilerin farklı yerlerinde organik maddelerin üretimi ve depolanmasını sağlayan kimyasal savunma mekanizmasının bir parçası olarak üretilir. Bu bileşikler, kovucu olarak davranabilir, toksik maddeler olarak hareket edebilir veya otçul hayvanlar üzerinde beslenmeyi önleyici etkilere sahip olabilir (Gil vd., 2002). Doğal tiyofenler, bitki dokularında depolanabilen veya toprağa salınabilen poliasetilenlerden türetilir (Tang vd., 1987). Bu bileşikler aynı zamanda, güneş ışığı veya UV radyasyonu (300-400 nm) tarafından aktive edilen ve nematodlar, böcekler, mantarlar ve bakteriler gibi patojenleri öldüren toksinler gibi davranabilirler (Champagne vd., 1984; Gil vd., 2002).

2012 ile 2017 yılları arasında Mars'ta Gale kraterinde gezici Curiosity tarafından 3,5 milyar yıllık Mars toprak çökeltilerinde (Murray Formasyonu, Pahrump Tepeleri) nanomol seviyelerinde tiyofenik, aromatik ve alifatik bileşikler dahil olmak üzere çeşitli piroliz ürünleri gaz analizleri ile tespit edilmiştir (Voosen ve Paul, 2018; Eigenbrode vd., 2018). Bu buluş, kızıl gezegendeki uzun ve zorlu organik madde arayışında Mars Bilim Laboratuvarı'nın (MSL) misyonu için önemli bir kilometre taşı temsil etmiştir. Mars'ta görsel çamurtaşı örneklerinin 500° ila 820°C arası sıcaklıkta ısıtılması ile elde edilen piroliz örneklerinde bazı tiyofen bileşikleri gaz kromatografisi-kütle

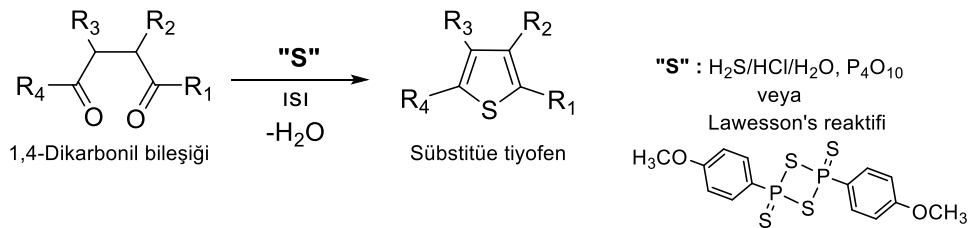
spektrometresi analizleriyle de gözlemlenmiştir. Makromoleküllerde karbon-kükürt bağlarının varlığı, organik maddenin çok uzun süre korunmasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir (Eligenbrode vd., 2018).

Tiyofenin tarihi, 1844 yılında Laurent'in tiyonessal (tetrafenil tiyofen) senteziyle başlar. Dibenzotiyofen, 1870 yılında Stenhouse tarafından keşfedilmiştir. Tiyofenin keşfinden üç yıl önce Clasein, konsantre sülfürik asit eklendiğinde kömür katranı benzenin fenilglioksilik asit ile mor bir renk ürettiğini bulmuştur. Victor Meyer, daha sonraları bu rengin tiyofen varlığı nedeniyle oluştuğunu ifade etmiştir. Tiyofen ilk kez 1882 yılında Victor Meyer tarafından, taş kömürü katranı ve ham petrolün fraksiyonlu damıtılmasıyla elde edilen ticari benzen fraksiyonundan izole edilerek keşfedilmiştir (Meyer, 1882; Chaudhary vd., 2012; Joule, 2015).

Günümüzde tiyofenin iyi bilinen başlıca sentez yollarına Paal-Knorr Tiyofen sentezi, Fiesselmann Tiyofen sentezi, Gewald Aminotiyofen sentezi ve Hinsberg sentezini örnek verebiliriz.

2.2.2.1. Paal-Knorr tiyofen sentezi

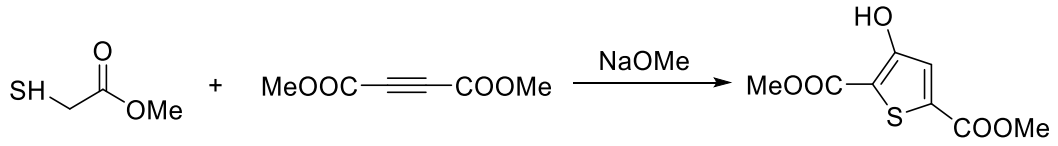
Bu reaksiyon Paal-Knorr tiyofen sentezi olarak da bilinir. Paal ve Knorr, Paal-Knorr pirol sentezi olarak bilinen 1,4-diketonlar ve birincil aminler arasındaki kondenzasyon reaksiyonlarının ilk örneklerini ayrı ayrı tanımlamışlardır (Paal, 1885). Paal-Knorr tiyofen sentezi, 1,4-diketonların fosforpentasülfür, bis(trimetilsilil)sülfür (Feeman vd., 1994) veya Lawesson's reaktifi (LR) (Shridar vd., 1997) gibi bir kükürt kaynağı kullanılarak gerçekleştirilir (Campaigne ve Foye, 1952; Joule, 2015; Mishra vd., 2011).



Şekil 2.40. Paal-Knorr Tiyofen Sentezi

2.2.2.2. Fiesselmann tiyofen sentezi

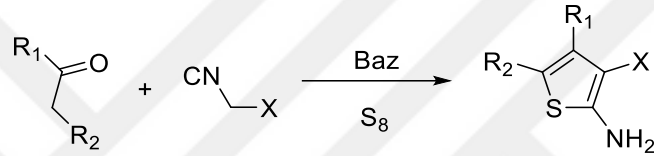
İlk kez Fiesselmann tarafından bildirilen bu yöntemle, bir baz varlığında metil tiyoglikolat ve α,β -asetilenik ester arasındaki kondenzasyon reaksiyonundan 3-hidroksi-2,5-tiyofen dikarboksilatlar elde edilir (Mishra vd. 2011; Khalif, 2020).



Şekil 2.41. Fiesselmann tiyofen sentezi

2.2.2.3. Gewald aminotiyofen sentezi

1966 yılında Gewald tarafından rapor edilen bu yöntem, 2-aminotiyofenleri hazırlamak için kullanılan en temel yöntemlerden biridir. Bir β -ketonitril ile bir α -CH₂ grubuna sahip olan bir ketonun baz katalizli kondenzasyonu ve ardından elementel kükürt ile halkalaşması sonucu 2-aminotiyofen türevleri sentezlenebilir (Gewald vd., 1966; Mishra vd. 2011; Khalif, 2020).

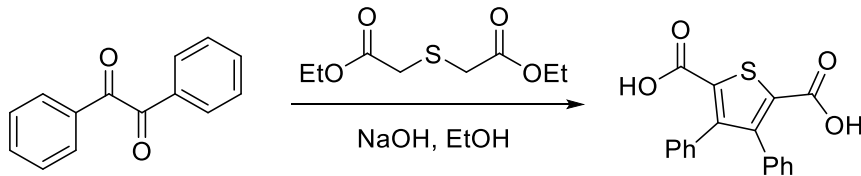


Şekil 2.42. Gewald yöntemiyle 2-aminotiyofen sentezi

Gewald aminotiyofen reaksiyonu, 5-alkoksi-2-aminotiyofen (Pinto vd., 2000), 2,4-diaminotiyofen (Mittelbach vd., 1986), 4-alkil-2-aminotiyofen (Noe vd., 1996) ve 5-alkil-2-aminotiyofen (Stannety vd., 1989) gibi farklı süstitüe 2-aminotiyofenleri sentezlemek için kullanılmıştır.

2.2.2.4. Hinsberg tiyofen sentezi

Hinsberg sentez yöntemiyle, kuvvetli bir baz varlığında 1,2-dikarbonil bileşikleri ve dietil 2,2'-tiyodisasetat arasında meydana gelen iki ardışık aldol kondenzasyonu sonucunda 2- ve 5-konumlarında karboksilik asit ve ester grupları bulunan tiyofen türevleri elde edilir (Hinsberg, 1910; Joule, 2015; Mishra vd. 2011; Khalif, 2020).



Şekil 2.43. Hinsberg tiyofen sentezi

2.2.2.5. Tiyofen biyosentezi

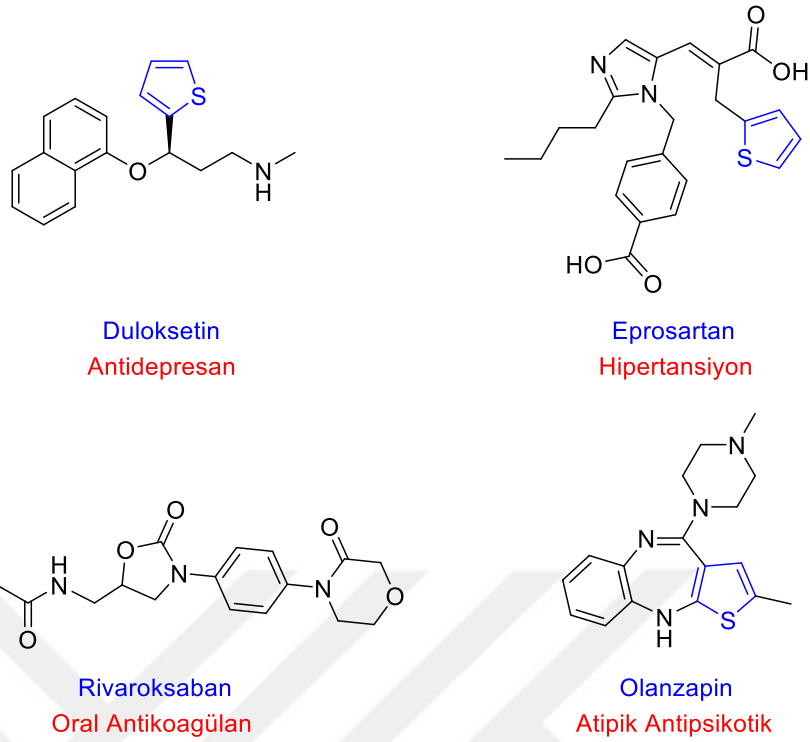
Doğal olarak oluşan ilk tiyofen türevi olan α -tertiyofen, 1947 yılında Tagetes erecta'dan izole edilmiştir (Zechmeister ve Sease, 1947; İbrahim vd., 2015). O

zamandan beri, bir, iki veya üç tiyofen halkası ve değişken sayıda çift veya üçlü bağ taşıyan yan zincirler (Bohlmann ve Zdero, 1985; Kagan, 1991) içeren 150'den fazla tiyofen bazlı doğal ürün, Asteraceae ve mantarlardan karakterize edilmiştir (Bohlmann, 1988; Sorensen, 1977). Oleik asit, asetilen ara maddeleri yoluyla tiyofenlerin biyosentezinde bir öncü olarak önerilmiştir (Margl vd., 2001). Asetilenik doğal ürünler, bir karbon-karbon üçlü bağı veya alkinil fonksiyonel grubu içeren tüm bileşikleri içerir. Üç yağ asidi krepeninik asit, stearolik asit ve taririk asit dahil olmak üzere çoğu asetilenik doğal ürünün temel yapı taşları olarak tanımlanmıştır (Minto ve Blacklock, 2008). Oleik asit, krepeninik asit ve zincir kısaltma işlemlerini içeren tekrarlanan desatürasyon aşamaları yoluyla trideca-3,5,7,9,11-pentan-1-ene (PYE)' ye dönüştürölür (Margl vd., 2001). PYE, daha sonra bitki dokusunda biriken çeşitli farklı tiyofenlere dönüştürölür (Şekil 2.44) (Jacobs vd., 1995; İbrahim vd., 2015).

yıllarda, özellikle heterosiklik organik bileşikler umut verici aday moleküller haline gelmiştir. Heterosiklik bileşikler, doğada yaygın bir şekilde dağılmıştır ve birçoğu düzenli klinik kullanımda olan çok sayıda farmakolojik olarak aktif heterosiklik bileşik vardır. Tiyofen çekirdeği, dikkate değer farmakolojik aktiviteler sergileyen en önemli heterosiklik bileşiklerden biridir (Mishra vd., 2011).

Tiyofen türevlerinin ilaç tasarımı ve farmakolojik açıdan önemli moleküllerin sentezindeki rolü 1950'den beri muazzam bir şekilde artmıştır. O dönemde tiyofenin ekonomik ticari kaynaklarının ortaya çıkması, kimyasal özelliklerinin daha fazla araştırılmasına yol açmıştır. 1960'larda başlayan yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesi, yeni tiyofen türevlerinin sentezi için yeni prosedürlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Tiyofen kimyası hakkındaki bilgilerin artışıyla eş zamanlı olarak, tıbbi kimya rasyonel ilaç tasarımı ile olgunlaşmaya başlamış ve sonuç olarak birçok yeni tiyofen türevi sentezlenmiştir. Tiyofen, organik kimyada çok sayıda bileşiğin sentezi için ara ürünler olarak kullanılır ve bu bileşiklerin antimikrobiyal, antipsikotik, anti-inflamatuar, anti-anksiyete, antikanser, analjezik ve antikonvülsan gibi dikkate değer biyolojik aktiviteleri vardır (Kombaj ve Randhawa, 2012; Jha vd., 2012).

Antikonvülsan (antiepileptik) ilaçlar grubunda bulunan sodyum fetenilat, tiagabin ve etizolam yapılarında aktif farmakofor olarak tiyofen birimi içerirler ve bu ilaçlar halihazırda sara (epilepsi) tedavisinde kullanılan ilaçlardandır (Kulandasamy vd., 2009).



Şekil 2.45. Tiyofen yapısı içeren bazı ilaçlar (Kamboj vd., 2012)

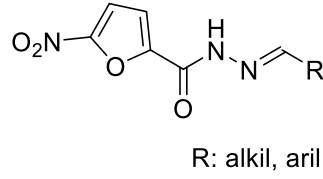
Tiyofen ve türevleri biyolojik ve farmakolojik uygulamalar dışında, organik güneş pilleri, süper kapasitörler, elektrokromik malzemeler, organik ışık yayan diyotlar ve transistörler gibi pek çok ileri teknolojik malzemenin üretilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kingsborough ve Swager, 1998; Pietrangelo vd., 2008; Ermiş vd., 2013; Asatkar vd., 2014; Han vd., 2015; Hacıoğlu vd., 2016; Ermiş, 2018).

2.6. Literatür Taraması

Bazı hidrazid-hidrazon türevleri ve kullanım alanları ile ilgili son dönemlerde yapılan seçilmiş literatür çalışmaları aşağıda kronolojik sırayla sunulmuştur.

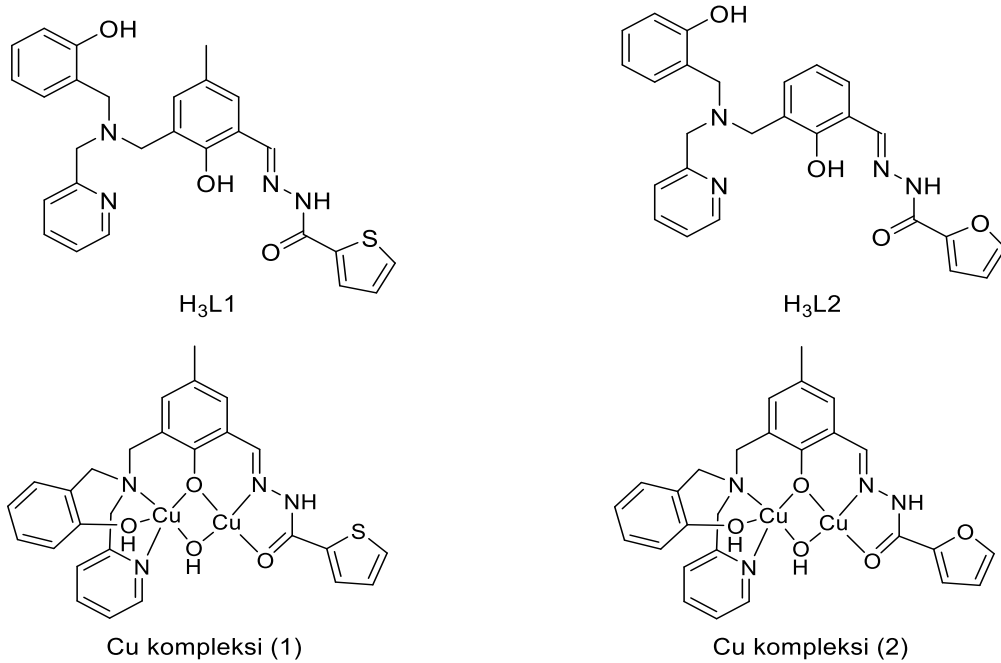
2020 yılında Popiolek ve arkadaşları tarafından, 19 yeni 5-nitrofuran-2-karboksilik asit hidrazid-hidrazon türevi bileşik sentezlenmiş (Şekil 2.46) ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonuçları, sübstituent olarak alkil zincirleri içeren hidrazid-hidrazon türevlerinin Gram-negatif bakterilere karşı, aril sübstitüentleri içeren hidrazid-hidrazonlardan daha yüksek aktivite sergilediğini göstermiştir. Gerçekleştirilen yapı-aktivite analizi, sentezlenen 5-nitrofuran-2-karboksilik asit türevi hidrazid-hidrazonların, özellikle kısa alkil zincirli ve *orto*-konumunda halojen atomu barındıran fenil sübstitüentlerine sahip bileşiklerin umut

verici antimikrobiyal ajanlar olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (Popiolek vd., 2020).



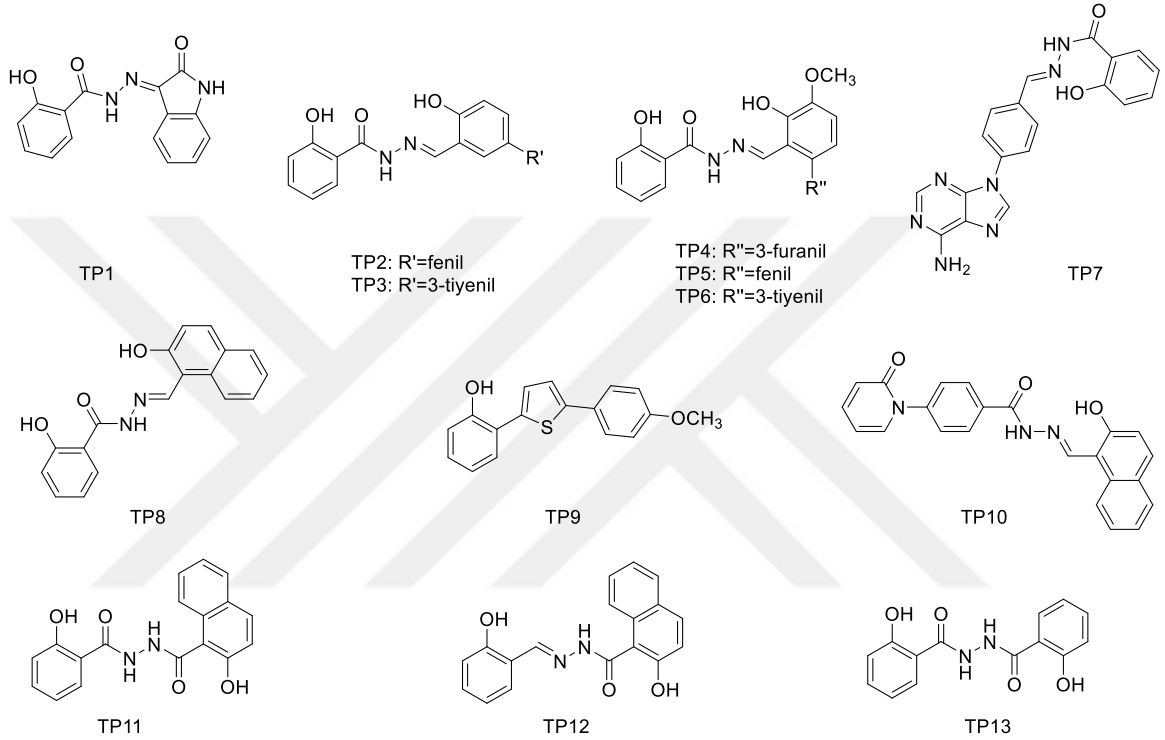
Şekil 2.46. 5-Nitrofuran-2-karboksilik asit türevi hidrazid-hidrazon bileşikleri

Rada ve meslektaşları tarafından 2019 yılında, iki yeni hidrazonik çift dişli ligand ve bunların μ -hidrokso dibakır-(II) kompleksleri hazırlanmış ve karakterize edilmiştir (Şekil 2.47). Bu bileşikler, arilhidrazon kısımlarında bulunan aromatik grubun doğasına göre farklılık gösterir: H₃L1 ve kompleks 1 bir tiyofen halkasına sahipken, H₃L2 ve kompleks 2 daha polar furan heterohalkasını içermektedir. X-ışını kırınımı analizleri ile her iki koordinasyon bileşiğinin yapısal açıdan çok benzer olduğu ve katı halde dimerik düzenlemeler içerdiği belirlenmiştir. Burada sunulan sonuçlar, hem arilhidrazonların hem de bakır komplekslerinin, yeni nesil yüksek derecede aktif potansiyel antitümör ajanların geliştirilmesi için umut verici yapılar olabileceğini göstermiştir (Rada vd., 2019).



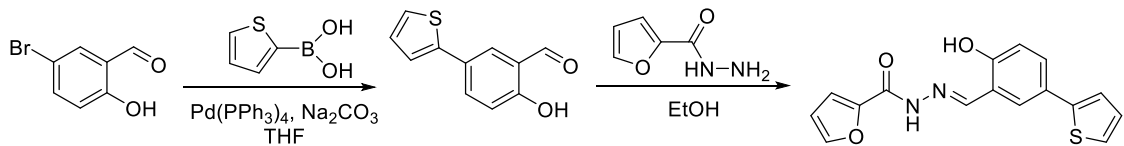
Şekil 2.47. Kimyasal öncü HBPA ve HBPAMFF'den türetilmiş hidrazid-hidrazon bileşikleri ve bakır kompleksleri

2019 yılında Misko ve meslektaşları salisilik asit türevi farklı aromatik halkalar içeren 13 adet yeni salisil açıl hidrazon türevi sentezlemişler ve bu bileşiklerin tümör hücrelerine karşı aktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.48). Sentezlenen hidrazid-hidrazon türevlerinin iyi derecede antikanser etkilerinin olduğu belirlenmiş ve özellikle TP6'nın Panc1 pankreas kanseri hücre hattında büyümeyi önleyici en büyük etkiyi sergilediği bulunmuştur (Misko vd., 2019).



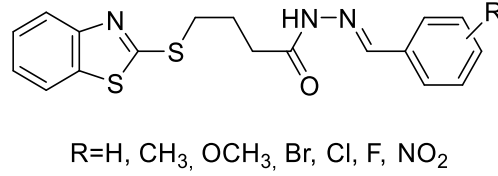
Şekil 2.48. Antikanser aktivite sergileyen salisil açıl hidrazon türevleri

Feng ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları çalışmada, nötr pH'da sulu çözelti içinde Zn(II)'nin tayini için floresan kemosensörü olarak furan-2-karbohidrazid-5-(2-tiyenil)-salisilaldehit Schiff bazının sentezi rapor edilmiştir (Şekil 2.49). Hazırlanan bu hidrazid-hidrazon türevi kemosensörün, Zn(II)'yi yaygın metal iyonlarının çoğundan ayırt edebildiği ve Zn(II)'ye karşı 77 nmol L⁻¹'lik bir dedeksiyon limiti ile iyi bir hassasiyet sergilediği bulunmuştur (Feng vd., 2017).



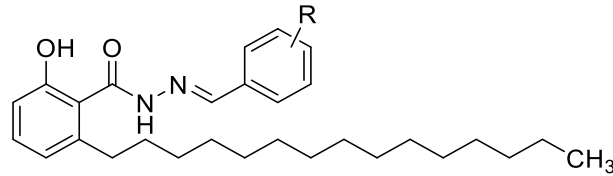
Şekil 2.49. Zn(II)'ye duyarlı furan-2-karbohidrazid-5-(2-tiyenil)-salisilaldehit Schiff bazı sentezi

Yurttaş ve meslektaşları tarafından 2016 yılında, azol parçası ve hidrazon grubu taşıyan bir dizi yeni *N'*-(ariliden)-4-[(benzotiyazol-2-il)tiyo]bütanoilhidrazid türevi sentezlenmiştir (Şekil 2.50). Bu çalışmada, elde edilen bileşiklerin antifungal aktivitesi bir dizi klinik ve flukonazoya dayanıklı *Candida* suşuna karşı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Bileşiklerin, MIC aralığı: 50 ve 200 mg/mL arasında değişen farklı oranlarda antikandidal aktivitesi sergilediği bulunmuştur (Yurttaş vd., 2016).



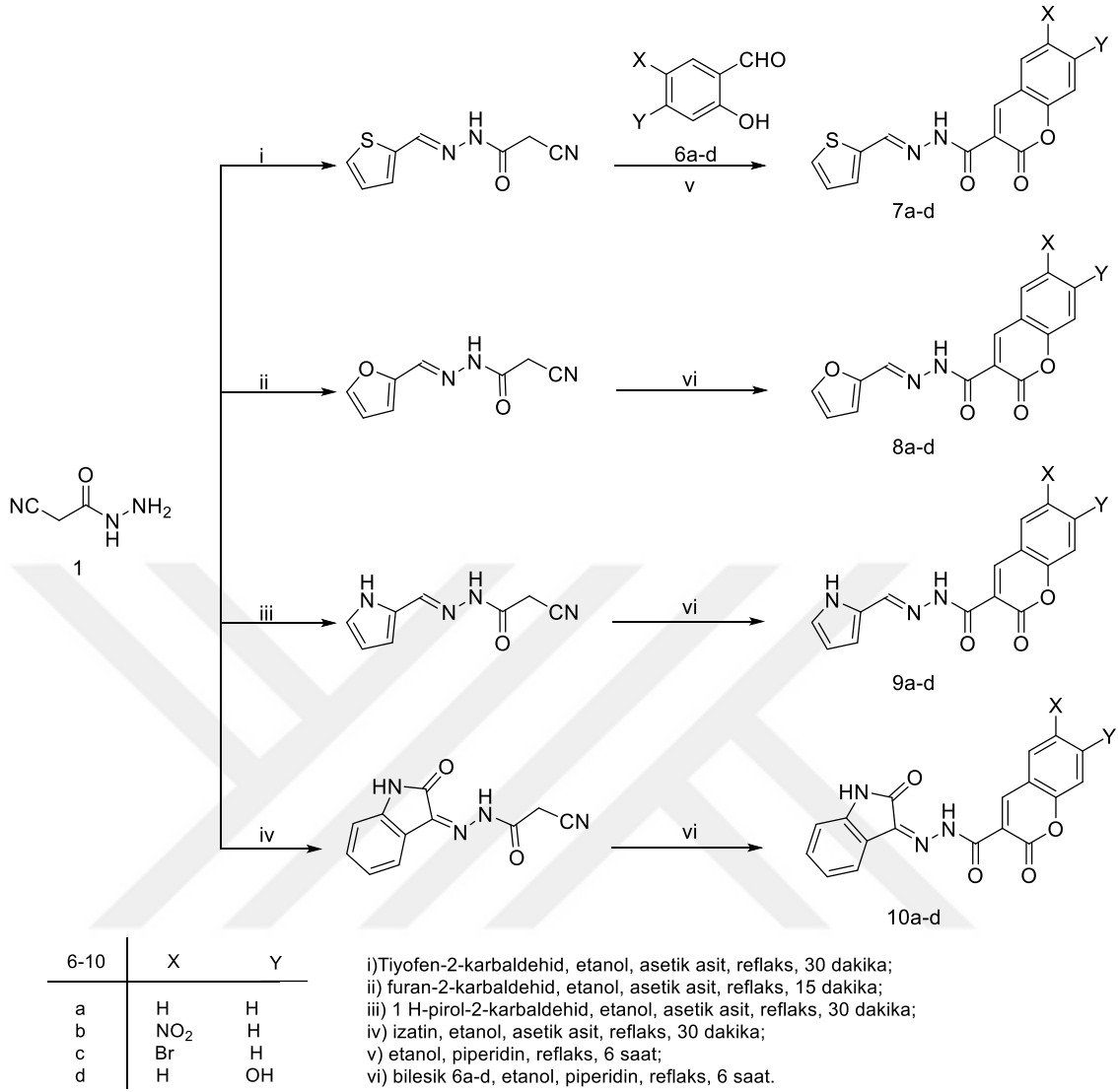
Şekil 2.50. Antikandidal aktivite sergileyen *N'*-(ariliden)-4-[(benzotiyazol-2-il)tiyo]bütanoilhidrazid türevleri

2015 yılında Rambabu ve arkadaşları tarafından, anakardik asit türevi hidrazid-hidrazon türevleri sentezlenmiş (Şekil 2.51) ve elde edilen bileşikler iki Gram-negatif (*P.aeruginosa* ve *E.coli*) ve iki Gram-pozitif (*S.aureus* ve *S.pyogenes*) bakteri suşuna karşı test edilmiştir. 3,4-dimetoksi-, 4-metilsülfonil- ve 3,4,5-trimetoksi gruplarını içeren türevlerin standart ilaç ampisiline göre daha iyi antibakteriyel aktivite sergilediği gözlenmiştir. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerinin çoğunun, standart ilaç Greseofulvin'e karşı orta ila zayıf mantar aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir (Rambabu vd., 2015).



Şekil 2.51. Anakardik asit türevi hidrazid-hidrazon bileşikleri

İlaç direnci kanser tedavisi için önemli bir engeldir, bunun üstesinden gelmek için 2014 yılında Nasr ve meslektaşları hidrazid-hidrazon parçası taşıyan on altı kumarin bileşiği sentezlemiştir (Şekil 2.52). Daha sonra bu bileşikler, in-vitro olarak ilaca dirençli insan pankreas karsinomu (Panc-1) hücrelerine ve ilaca duyarlı (hepatik karsinom; Hep-G2 ve lösemi; CCRF) hücre hatlarına karşı değerlendirilmiştir.

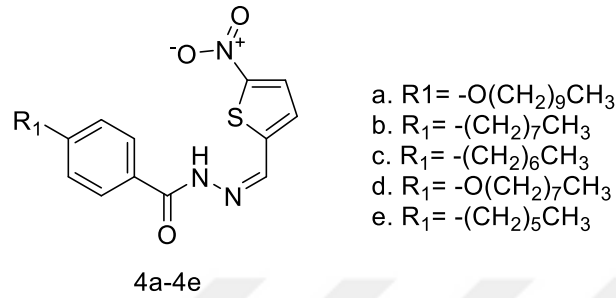


Şekil 2.52. Antikanser etki sergileyen kumarin türevi hidrazid-hidrazon türevlerinin sentezi

Sentezlenen bileşiklerden 6-bromo-kumarin hidrazid-hidrazon türevlerinin (7c, 8c ve 10c) dirençli Panc-1 hücrelerine karşı doksorubisinden (DOX) daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. 7c tüm diğer kumarin hidrazid-hidrazon türevleri ile karşılaştırıldığında, test edilen tüm hücrelere karşı önemli sitotoksosite gösterirken (IC₅₀: 3,60-6,50 mM), 8c ve 10c'nin sırasıyla 2.02 µM ve 2,15 µM IC₅₀ ile yalnızca dirençli Panc-1 hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Nasr vd., 2014).

2013 yılında Bhole ve meslektaşları tarafından bir dizi yeni 5-nitroheterosiklik benzohidrazid türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.53). Geliştirilen 3D QSAR modelleri, Leishmania donovani inhibisyonunda bileşiklerin farklı fizikokimyasal özelliklerinin önemini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, elektrostatik ve hidrofobik

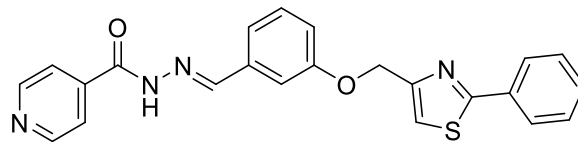
tanımlayıcıların aktiviteye önemli ölçüde katkıda bulunduğu, sterik tanımlayıcının ise aktiviteye olumsuz katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir. Moleküler modelleme çalışması, bileşiklerin aktif bağlanma bölgesindeki önemli etkileşimleri ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, bileşiklerde bulunan alifatik zincirlerin aktif bölge tortularına karşı iyi afinite gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 2.53. Antileşmanyal aktivite sergileyen 5-nitroheterosiklik benzohidrazid türevi bileşikler

Sentezlenen hidrazid-hidrazon bileşiklerinden (4c), (4d) ve (4e) bileşiklerinin, QSAR çalışmalarından beklendiği gibi anti-leşmanyal aktivite sergilediği belirlenmiştir. Bileşik (4a), (4b) ve (4c) en yüksek anti-leşmanyal aktivite sergilerken, (4d) ve (4e) bileşiklerinin orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Bhole vd., 2013).

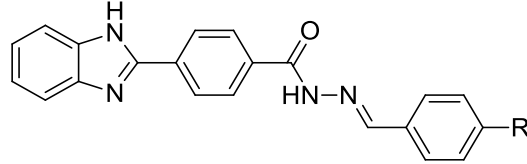
Moldovan ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları çalışmada, bir dizi yeni izonikotinoil hidrazid-hidrazon türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivite taraması gerçekleştirilmiştir. Tüm bileşikler, çeşitli Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere test edilmiştir. Bütün bileşikler, Gram-negatif suşlar üzerinde zayıf ila orta antibakteriyel aktivite gösterirken, bileşik 6'nın (Şekil 2.54) Gram-pozitif bakteriyel büyüme inhibisyonu sergileyen tek bileşik olduğu belirlenmiştir (Moldovan vd., 2011).



Şekil 2.54. *S.aureus*'a karşı önemli aktiviteye sahip izonikotinoil hidrazid-hidrazon türevi

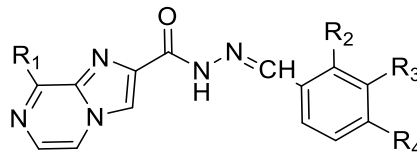
2010 yılında Özkay ve meslektaşları tarafından bir dizi yeni benzimidazol bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin in vitro tarama sonuçları, bazılarının önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sentezlenen türevler arasında, bileşik 1 ve 2, *Salmonella typhimurium*'un büyümesi üzerinde, kloramfenikol

aktivitesinden iki kat daha iyi veya eşit antibakteriyel etki göstermiştir (Şekil 2.55). Bu bileşiklerin, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* veya *Pseudomonas aeruginosa* gibi diğer Gram-negatif bakteri suşlarına karşı iyi derecede aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Özkay vd., 2010).



Şekil 2.55. *Salmonella typhimurium*'a karşı ilginç aktivite gösteren benzimidazoller. R = Cl (1); Br (2)

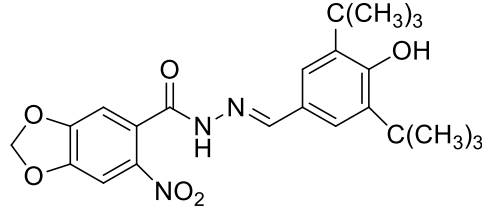
Ahmet Özdemir ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları çalışmada, bir dizi imidazo[1,2-a]pirazin-2-karboksilik asit türevi hidrazid-hidrazonlar sentezlenmiş ve çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı aktiviteleri araştırılmıştır (Şekil 2.56). Sentezlenen tüm bileşiklerin, test edilen diğer bakterilere göre *P. vulgaris*'e karşı daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin, referans ilaç olarak Chloramphenicol ile karşılaştırıldığında *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. typhimurium*, *P. Aeruginosa* ve *Klebsiella spp*'ye karşı orta düzeyde aktivite sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca, sentezlenen hidrazid-hidrazonlar BACTEC 460 radyometrik sistemi ve BACTEC12B ortamı kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı antitüberküloz aktivitesi açısından değerlendirilmiş ve test edilen bileşiklerin tümünün *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı etkisiz olduğu gözlenmiştir (Özdemir vd., 2009).



Şekil 2.56. İmidazo[1,2-a]pirazin-2-karboksilik asit türevi hidrazid-hidrazonlar

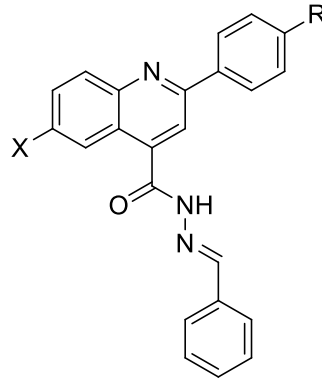
Antiinflamatuvar, antinosiseptif ve antioksidan aktiviteler için yeni ilaç adayları geliştirmek amacıyla, 2007 yılında Duarte ve arkadaşları tarafından 6-nitro-3,4-metilendioksifenil-N-açilhidrazon türevleri sentezlenmiş ve aktiviteleri incelenmiştir (Şekil 2.57). Antioksidan aktivite sonuçları, hidrazid-hidrazon türevlerinden 6-nitrobenzo[1,3] dioksol-5-karboksilik asit (3,5-di-tert-butyl-4-hidroksibenziliden)

hidrazidin serbest radikallere karşı önemli bir antioksidan aktivite profiline sahip olduğu gösterilmiştir (Duarate vd., 2007).



Şekil 2.57. 6-Nitro-3,4-metilendioksifenil-N-açilhidrazon türevi

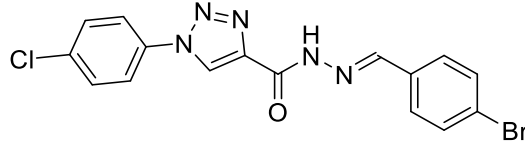
Kamel A. Metwally ve arkadaşları 2006 yılında yayınladıkları çalışmada, bazı 2-arilkinolin-4-karboksilik asit hidrazid-hidrazon türevlerinin sentezini ve Gram pozitif ve Gram negatif bazı bakteri türlerine karşı antimikrobiyal aktivite taramasını rapor etmişlerdir (Şekil 2.58). Test edilen bileşikler arasında, ariliden kısmında nitro sübstüenti taşıyan bileşikler, en güçlü antifungal ve antibakteriyel aktiviteyi E. coli'ye karşı göstermiştir. Bununla birlikte, bileşiklerin hiçbirisi S.aureus'a karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Ayrıca, bu bileşikler arasından X= Br ve R= 4-OMe sübstitüentlerini taşıyan hidrazid-hidrazon türevinin nistatin standardına benzer bir mantar önleyici aktivite sergilediği gözlenmiştir (Metwally vd., 2006).



Şekil 2.58. 2-Arilkinolin-4-karboksilik asit hidrazid-hidrazonlar

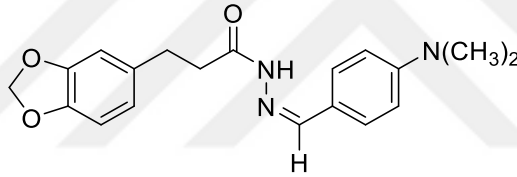
Cunha ve meslektaşları tarafından 2003 yılında, N-sübstitüe-fenil-1,2,3-triazol-4-açilhidrazon türevleri sentezlenmiş ve bunların kollajen ve araşidonik asit kaynaklı trombosit agregasyonu üzerindeki topaklanma önleyici profilleri incelenmiştir. Şekil 2.59'da verilen 1-(4-kloro-fenil)-1H-[1,2,3] triazol-4-karboksilikasit(4-bromobenziliden) hidrazid türevinin kolajen ve araşidonik asit kaynaklı trombosit

agregasyonu üzerinde en yüksek inhibitör etkiyi oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 2.59) (Cunha vd., 2003).



Şekil 2.59. 1-(4-kloro-fenil)-1H-[1,2,3] triazol-4-karboksilikasit(4-bromobenziliden)-hidrazid

2000 yılında Lima ve meslektaşları tarafından doğal safrolden bir dizi *N*-açırlarilhidrazon bileşikleri sentezlenmiş ve analjezik aktivite değerlendirmesi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, [(4'-*N,N*-dimetilaminobenziliden-3-(3',4'-metilendioksofenil)-propionilhidrazin] bileşiğinin (Şekil 2.60) en aktif analjezik etki gösteren türev olduğu ve standart olarak kullanılan dipiron ve indometasinden daha güçlü etki gösterdiği belirtilmiştir (Lima ve diğerleri, 2000).



Şekil 2.60. Analjezik etki sergileyen [(4'-*N,N*-dimetilaminobenziliden-3-(3',4'-metilendioksofenil)-propionilhidrazin] bileşiği

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Madde ve Malzemeler

Bu tez çalışmasında kullanılan benzohidrazid (%98), 2-florobenzohidrazid (%99), 2-klorobenzohidrazid (%98), 3-bromobenzohidrazid (%98), 3-hidroksibenzohidrazid (%97), 3-metoksibenzohidrazid (%98), 3-aminobenzohidrazid (%98), 4-nitrobenzohidrazid (%98), 4-florobenzohidrazid (%96), 4-klorobenzohidrazid (%98), 4-bromobenzohidrazid (%98), 4-metoksibenzohidrazid (%97), 4-metilbenzohidrazid (%97), 4-(tert-butil)benzohidrazid (%97), 5-bromosalisilaldehit (%98), 2-(tributylkalay)tiyofen, bis(trifenilfosfin)paladyum (II) diklorür [$\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$] (%98), dimetilsülfoksit (DMSO), N,N-dimetilformamit (DMF), metanol (MeOH), etanol (EtOH), etilasetat (EtOAc), diklorometan (DCM), kloroform (CHCl_3), hekzan, dietileter (Et_2O), sodyumborhidrür (NaBH_4) gibi maddeler ticari olarak satın alınmıştır. Bütün kimyasal maddeler ve çözücüler saflaştırma işlemine gerek duyulmadan kullanılmıştır. 2-Hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzaldehit (**1**) literatürde bildirilen yöntemle göre sentezlenmiş ve hidrazin-hidrazon türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Sentez çalışmalarında kullanılan bütün cam malzemeler borasilikattan yapılmış ve ısıya dayanıklı cam malzemelerdir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

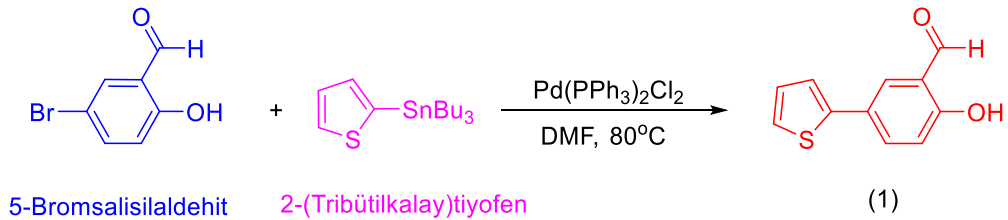
Sentezlenen bütün bileşiklerin erime noktaları, Sanyo Gallenkamp erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Bileşiklerin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi kullanılarak kaydedilmiştir. SHIMADZU UV-3150 UV-VIS-NIR spektrofotometre cihazı, bileşiklerin farklı organik çözücülerdeki UV-görünür bölge spektrumlarını elde etmek amacıyla kullanılmıştır. FTIR ve UV-görünür bölge spektroskopik analizler Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan cihazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin ^1H (300 MHz) ve ^{13}C (75 MHz) Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektrumları, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Doping ve Narkotik Maddeler Analiz Laboratuvarında (DOPNA-LAB) bulunan Bruker Fourier 300 MHz NMR spektrometresi kullanılarak kaydedilmiştir. Bileşik **3f**' nin tek kristal X-ışını analizi için Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezinde (AÜBİBAM) bulunan Bruker AXS APEX CCD kırınım cihazı kullanılmıştır.

3.3. Yöntem

Tez çalışması kapsamında, 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-ilbenzaldehit (1) başlangıç maddesinden yola çıkılarak yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin eldesi için kullanılan sentez yöntemleri ve karakterizasyon çalışmaları aşağıda sırasıyla özetlenmektedir.

3.3.1. Başlangıç maddesi 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-ilbenzaldehit (1)' in sentezi

Başlangıç maddesi 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-ilbenzaldehit (1), literatürde verilen deneysel prosedüre göre sentezlenmiştir (Şekil 3.1) (Kingsborough ve Swager, 1998; Ermiş vd., 2018; Aydın, 2020). 100 mL'lik iki boyunlu bir balonda, 5-bromosalisilaldehit (2,847 g, 14,16 mmol) ve bis-(trifenilfosfin) paladyum (II) diklorür [$\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$] (0,497 g, 0,708 mmol) susuz DMF (25 mL) içinde azot atmosferi altında karıştırıldı. Daha sonra, 2-(tribütilkalay)tiyofen (6,75 mL, 21,24 mmol) bir damlatma hunisi yardımıyla balondaki karışıma ilave edilerek reaksiyon karışımı, 80 °C sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi, ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanılarak izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım soğutuldu ve doymuş NH_4Cl (100 mL) ilave edildi. Karışım dietil eter (Et_2O , 5x25 mL) ile ekstrakte edildikten sonra, organik fazlar toplanarak doymuş potasyum florür (KF) çözeltisi ve su ile birkaç kez yıkandı. Ardından, susuz MgSO_4 eklenerek organik faz kurutuldu ve sonra MgSO_4 'ı uzaklaştırmak için süzüldü. Eter buharlaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün, önce hekzan (3x20 mL) ile yıkandı ve diklorometan:hekzan (1:7) karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işleminden sonra, sarı renkli parlak katı ürün (1) %53 (1,495 g) verimle (E.n. 106-109 °C) elde edildi.

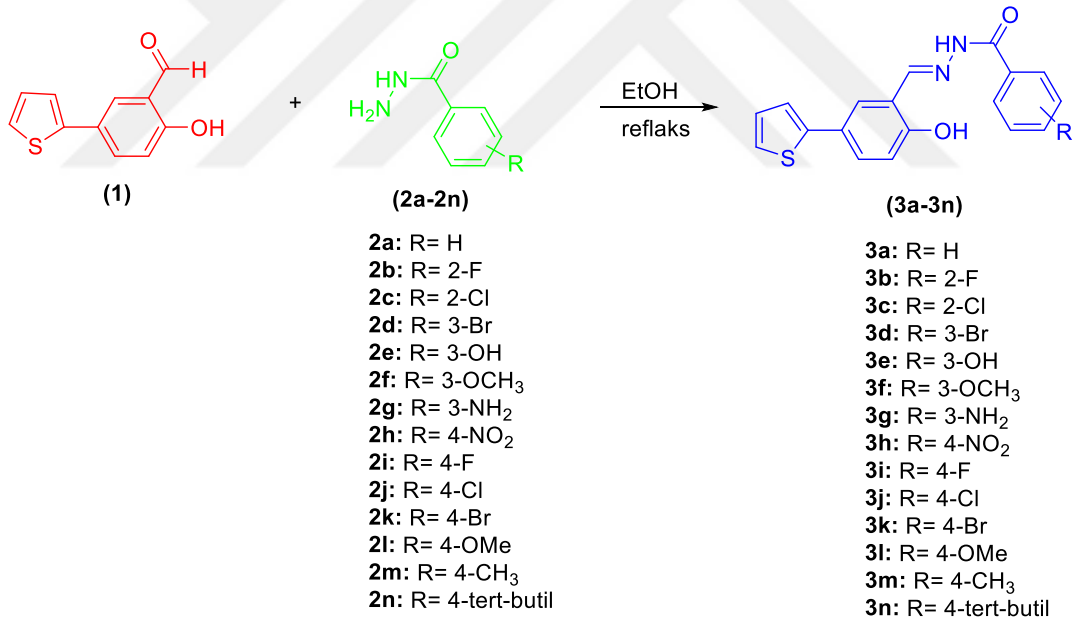


Şekil 3.1. 2-Hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzaldehit (1) sentezi

3.3.2. Hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin sentezi

Bu çalışmada, başlangıç maddesi 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzaldehit (**1**) ve çeşitli sübstitüe benzohidrazidler arasındaki kondenzasyon reaksiyonu aracılığıyla 14 adet yeni hidrazid-hidrazon türevi (**3a-3n**) sentezlenmiştir (Şekil 3.2). Elde edilen tiyofen sübstitüe hidrazid-hidrazon türevlerinin molekül formülleri Tablo 3.1’de verilmiştir.

Sentez yöntemi (3a-3n): 2-Hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzaldehit (**1**) (500 mg, 1,0 mmol) ve ilgili hidrazid (**2a-2n**) (1,0 mmol) 20 mL etanol içerisinde çözündükten sonra, reaksiyon karışımı geri soğutucu altında sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve etanol uzaklaştırıldı. Ham ürünler, sırasıyla etanol ve hekzan ile birkaç kez yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu.



Şekil 3.2. Tiyofen sübstitüe yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin (**3a-3n**) sentezi

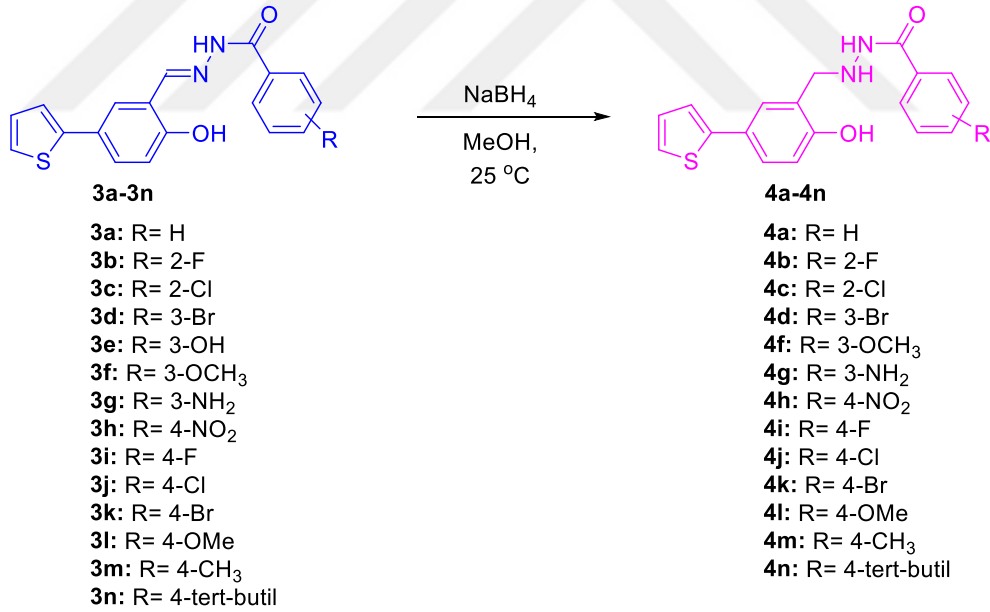
Tablo 3.1. Sentezlenen tiyofen süstitüe yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin molekül formülleri

Hidrazid-hidrazon türevi bileşikler		
3a	3b	3c
3d	3e	3f
3g	3h	3i
3j	3k	3l
3m	3n	

3.3.3. Hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin indirgenme reaksiyonları ile hidrazid bileşiklerinin (4a-4n) sentezi

Çalışmanın bu bölümünde, elde edilen hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin (**3a-3n**) indirgenmesiyle tiyofen sübtitüe yeni hidrazid bileşikleri (**4a-4n**) sentezlenmiştir (Şekil 3.3).

Sentez yöntemi: Hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin (**3a-3n**) (500 mg, 1,0 mmol) kuru metanol (MeOH) (20 mL) içerisindeki çözeltisine küçük miktarlar halinde NaBH_4 (0,90 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3-5 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, MeOH uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürüne 100 mL su ilave edilerek 3 defa 20 mL kloroform (CHCl_3) ile indirgenmiş ürün ekstrakte edildi. Kloroform fazı tuzlu su (2x25 mL) ile yıkandı, MgSO_4 ile kurutuldu ve MgSO_4 süzülerek uzaklaştırıldı. Ardından, CHCl_3 vakumda buharlaştırılarak (**4a-4n**) ürünleri elde edildi.



Şekil 3.3. Tiyofen sübtitüe hidrazid bileşiklerinin sentezi

Tablo 3.2. *Tiyofen süstitüe hidrazid bileşiklerinin molekül formülleri*

Tiyofen-süstitüe hidrazid bileşikleri		
4a	4b	4c
4d	4f	4g
4h	4i	4j
4k	4l	4m
4n		

3.3.4. Kristalografik çalışmalar

3f Bileşiğinin tek kristal X-ışını analizi Doç. Dr. Hakan ÜNVER tarafından yapılmıştır. Bileşik **3f**'nin tek kristal X-ışını kırınım verileri, MoK α ışını kullanılarak 296 K'da $\lambda = 0,71073$ Å'da grafit monokromatör ve bir rotasyon anodu olan Bruker AXS APEX CCD difraktometre cihazı yardımıyla toplandı. Verilerin değerlendirilmesi Bruker SMART programı (SMART, 2000) ile yapılmış olup, kristal yapının çözülmesi ShelXT programı ve direkt yöntemlerle Olex2 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Dolomanov vd., 2009). Arıtım işlemi için ShelXL programı kullanılmıştır (Sheldrick, 2015). Bileşik (**3f**)'nin moleküler yapısı ve geometrik parametreleri MERCURY programı kullanılarak elde edilmiştir (Macrae vd., 2006).

3.3.5. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları

Bu tez çalışmasında sentezlenen bütün bileşiklerin antimikrobiyal aktivite deneyleri, Prof. Dr. Mehmet Burçin MUTLU tarafından Eskişehir Teknik üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan bakteriler deneyden 1 gün önce -85°C stoklardan çıkarılarak, Mueller Hinton Agar (MHA) besiyerlerine ekilmiştir. Bakteriler 37°C'de 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. Saflıkları çizgi ekim yöntemi ile kontrol edilen kültürlerden birer koloni alınarak Mueller Hinton Broth (MHB) besiyerine inoküle edilmiş, 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Gelişen kültürlerden belirli miktarlarda alınarak yeni hazırlanmış MHB tüplerine belirli miktarlarda aktararak bulanıklıkları McFarland No:0,5 (BaCl₂ %1,75, 0,36 N H₂SO₄ içinde) tüpüne göre ayarlanmıştır. Bu şekilde yaklaşık 10⁸ cfu/mL'lik (mililitredeki koloni oluşturan ünite) bakteri konsantrasyonu elde edilmiştir (Williams ve Wilkins, 1999; Koneman vd., 1997; Wayne, 2012; Committe vd., 2003).

Antibakteriyel aktivite deneylerinde maddelerimizin, 5 adet Gram (+) ve 5 adet Gram (-) bakteri ve 2 adet maya (Candida) türüne karşı olan etkileri standart antibakteriyel maddeler ampisilin ve kloramfenikol ile antifungal madde olan ketakonazol eşliğinde çalışılmıştır.

Numunelerden 3'er mg tartılarak steril DMSO'da çözülmüş ve stok çözeltileri (1 mg/mL) hazırlanmıştır. Önceden 100'er µL steril MHB aktarılmış "U tipi" 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plaklarında çift katlı seri dilüsyonları hazırlanmıştır. 1 mg/mL ile 1,95 µg/mL aralığında madde konsantrasyonları elde edildikten sonra,

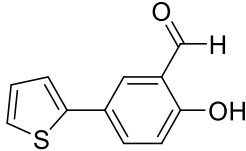
otomatik multikanal pipetör kullanılarak 100'er µL bakteri kültürlerinden ilave edilmiştir. Plakların kapakları kapatılarak uygun sıcaklıklarda, 24-48 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Plaklar incelenerek, minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) belirlenmiştir. Standart antimikrobiyal madde olarak kloramfenikol ve ampisilin kullanılmıştır. Plakta son kuyucuk sütunu sterilit kontrolü olarak, mikrotitrasyon petrisindeki 11. sütun ise üreme kontrolü olarak kullanılmıştır. Deneyler çift paralel olarak yapılmış, MİK değerleri ortalama olarak verilmiştir (Williams ve Wilkins, 1999; Koneman vd., 1997; Wayne, 2012; Committee vd., 2003).

Candida türleri antibakteriyel deneyde anlatıldığı şekilde test edilmiştir. Standart antimikrobiyal madde olarak ketakonazol kullanılmıştır. Bu deneylerde farklı olarak, Potato Dextrose Broth besiyeri kullanılmıştır. Deneyler çift paralel olarak yapılmış, MİK değerleri ortalama olarak verilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

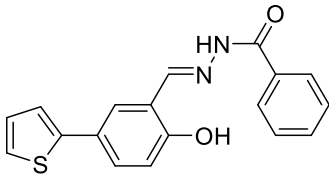
Sentezlenen tiyofen sübstitüe hidrazid-hidrazonların ve indirgenmiş hidrazid bileşiklerinin spektroskopik karakterizasyonlarından elde edilen veriler aşağıda sırasıyla verilmiştir.

4.1. 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzaldehit (1)



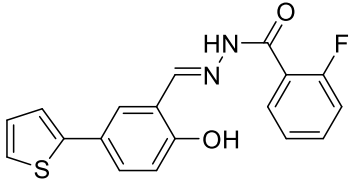
(1) sarı renkli bir katı olarak elde edildi (1,495 g, %53 verim). E.n. 106-109°C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 601-3440 ($\nu\text{O-H}$), 3104-2921 ($\nu\text{Ar C-H}$), 2852 ($\nu\text{Ald C-H}$), 1667 ($\nu\text{C=O}$), 1649-1479 ($\nu\text{Ar C=C}$), 1280-1171 ($\nu\text{C-O}$), 824-717 ($\nu\text{C-S-C}$), 698. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 10,88 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=7,2$, $J=2,4$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J=2,4$), 7,45 (d, 1H, $J=5,0$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=3,6$ Hz), 7,06 (dd, 1H, $J=5,0$, $J=3,6$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=8,4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 191,39; 160,65; 142,75; 133,79; 128,92; 125,90; 125,50; 125,40; 123,43; 122,87; 118,61. Bulunan: C, 64,46; H, 3,99; S, %15,32. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$: C, 64,69; H, 3,95; O, 15,67; S, %15,70.

4.2. (E)-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3a)



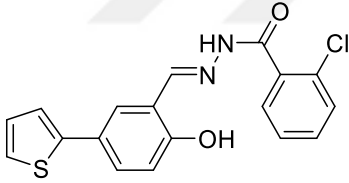
3a sarı renkli bir katı olarak elde edildi (54,9 mg, %70 verim). E.n. 192-195 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3648 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3250 ($\nu\text{N-H}$, orta ve yayvan), 3101 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2813, 1650 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1610 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1551-1487 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1292 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1264 ($\nu\text{C-N}$, s), 1240, 957, 822 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 707, 692. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,20 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,97 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,62-7,4 (m, 4H), 7,48 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,89; 157,33; 148,16; 143,27; 132,96; 132,66; 129,22; 129,13; 128,93; 128,07; 126,23; 126,03; 125,04; 123,16; 119,66; 117,67.

4.3. (E)-2-fluoro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3b)



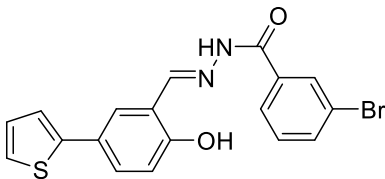
3b beyaz renkli bir katı olarak elde edildi (62,3 mg, %75 verim). E.n. 169-172 °C. FTIR (KBr, cm⁻¹) 3658 (νO-H, zayıf and yayvan), 3265 (νN-H, orta ve yayvan), 3066 (νArC-H, m), 2356, 1654 (νC=O, vs), 1622 (azometin νC=N, vs), 1564-1488 (νArC=C, s), 1296 (fenolik νC-O, s), 1229 (νC-N, s), 1179, 959, 821 (Th halkası νC-S, m), 779, 690. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,49 (dd, *J* = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 4H), 7,12 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,79; 158,03; 157,40; 156,48; 147,77; 142,43; 133,61; 130,74; 129,31; 128,81; 125,99; 125,16; 123,16; 119,75; 117,63; 117,34; 116,89; 116,60.

4.4. (E)-2-kloro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3c)



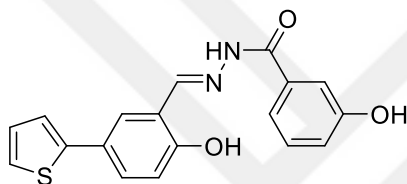
3c sarı renkli bir katı olarak elde edildi (59,1 mg, %68 verim). E.n. 196-199°C. FTIR (KBr, cm⁻¹) 3664 (νO-H, zayıf ve yayvan), 3194 (νN-H, orta ve yayvan), 3051 (νArC-H, m), 1893, 1653 (νC=O, vs), 1622 (azometin νC=N, vs), 1592-1473 (νArC=C, s), 1281 (fenolik νC-O, s), 1258 (νC-N, s), 1182, 1053, 882 (Th halkası νC-S, m), 744, 689. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,27 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,41 (m, 11H), 7,13 – 7,03 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,89; 162,89; 157,45; 147,84; 143,42; 135,25; 132,06; 131,03; 130,29; 129,91; 129,35; 128,84; 127,77; 126,06; 125,06; 123,14; 119,75; 117,67.

4.5. (E)-3-bromo-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3d)



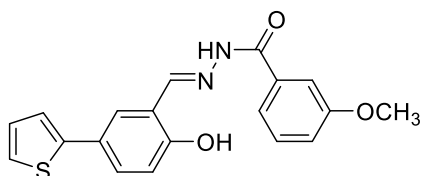
3d sarı renkli bir katı olarak elde edildi (79,7 mg, %81 verim). E.n. 231-233 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3533-3399 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3207 ($\nu\text{N-H}$, orta ve yayvan), 3028 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2595, 1649 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1620 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1561-1485 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1291 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1267 ($\nu\text{C-N}$, s), 807 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 726, 685. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,26-12,25 (d, 1H), 11,29-11,28 (d, 1H), 8,73-8,72 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,6, 3,2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161,90; 157,46; 148,04; 143,40; 135,51; 135,16; 131,28; 130,68; 129,29; 128,84; 127,39; 125,99; 125,94; 125,09; 123,17; 122,28; 119,81; 117,64.

4.6. (E)-3-hidroksi-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3e)



3e sarı renkli bir katı olarak elde edildi (64,9 mg, %78 verim). E.n. 217-219 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3546 ($\nu\text{O-H}$, orta and yayvan), 3232 ($\nu\text{N-H}$, orta ve yayvan), 3092 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2875, 1640 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1624 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1580-1483 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1282 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1260 ($\nu\text{C-N}$, s), 1208, 1097, 810 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 713, 487. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,16 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 4H), 7,12 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,50; 157,96; 157,48; 147,87; 143,42; 134,65; 130,10; 129,08; 128,84; 126,29; 125,96; 125,05; 123,14; 119,77; 119,47; 118,67; 117,65; 115,05.

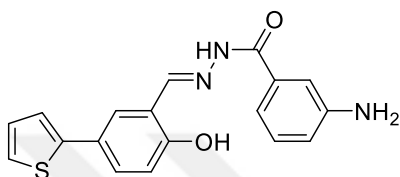
4.7. (E)-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-3-metoksibenzohidrazid (3f)



3f sarı renkli bir katı olarak elde edildi (62,8 mg, %73 verim). E.n. 193-196 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3697 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3169 ($\nu\text{N-H}$, orta ve yayvan), 3050 ($\nu\text{ArC-}$

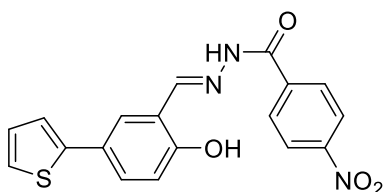
H, m), 2830, 1644 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1622 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1584-1425 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1298 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1249 ($\nu\text{C-N}$, s), 1185, 1040, 875, 816 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 712, 683. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,18 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,86 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 – 7,40 (m, 7H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,18; 159,73; 157,48; 147,88; 143,42; 134,66; 130,21; 129,14; 128,83; 126,17; 125,97; 125,06; 123,15; 120,36; 119,80; 118,18; 117,64; 113,43; 55,84.

4.8. (E)-3-amino-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3g)



3g sarı renkli bir katı olarak elde edildi (54,4 mg, %66 verim). E.n. 201-204 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3444 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3363 ($\nu\text{N-H}$, orta ve yayvan), 3024 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2602, 1644 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1622 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1603-1439 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1278 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1264 ($\nu\text{C-N}$, s), 1179, 1086, 832 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 745, 685. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,05 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 4H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164,22; 157,48; 149,41; 147,61; 143,43; 134,11; 129,41; 128,98; 128,83; 126,36; 125,94; 125,05; 123,15; 119,79; 117,74; 117,63, 115,14; 113,46.

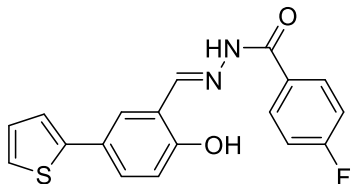
4.9. (E)-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-4-nitrobenzohidrazid (3h)



3h turuncu renkli bir katı olarak elde edildi (54,8 mg, %49 verim). E.n. 259-263 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3658 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3216 ($\nu\text{N-H}$, orta ve yayvan), 3049 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2850, 1648 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1622 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1548-1483 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1288 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1286 ($\nu\text{C-N}$, s), 1178, 1109, 850 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 821, 594. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,43-12,42 (d, 1H), 11,21-11,20 (d, 1H), 8,75-8,74 (d, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 2H), 8,21 – 8,17 (m, 2H), 7,89 (t, $J = 2,7$ Hz,

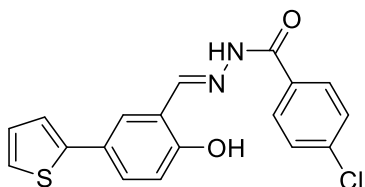
1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,12 (q, $J = 4,3, 3,3$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,7, 2,9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161,81; 157,44; 149,85; 148,29; 143,36; 139,03; 129,71; 129,45; 128,87; 126,00; 125,71; 125,16; 124,20; 123,20; 119,82; 117,65.

4.10. (E)-4-fluoro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3i)



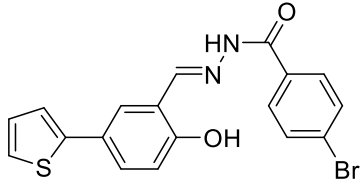
3i sarı renkli bir katı olarak elde edildi (44,4 mg, %54 verim). E.n. 247-251 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3658 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3247 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3070 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2918, 1648 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1625 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1554-1487 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1289 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1275 ($\nu\text{C-N}$, s), 1258, 1164, 847 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 825, 697. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21-12,20 (d, 1H), 11,34-11,33 (d, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 8,06–8,01 (m, 2H), 7,86 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,61 (dt, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 3H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 166,41; 162,35; 157,42; 147,68; 143,39; 130,98; 130,86; 129,17; 128,87; 125,95; 125,12; 123,17; 119,81; 117,63; 116,21; 115,92.

4.11. (E)-4-kloro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3j)



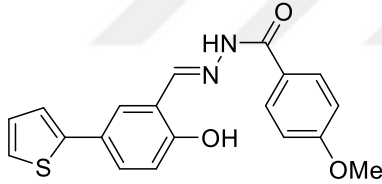
3j sarı renkli bir katı olarak elde edildi (35,7 mg, %51 verim). E.n. 262-265 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3658 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3236 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3106 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 3065, 1644 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1622 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1553-1486 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1296 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1286 ($\nu\text{C-N}$, s), 1183, 954, 840 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 694, 600. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25-12,24 (d, 1H), 11,31-11,30 (d, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 2H), 7,86 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,63 (td, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 3H), 7,49 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 162,36; 157,42; 147,83; 143,38; 137,30; 132,03; 130,10; 129,15; 128,87; 125,96; 125,13; 123,19; 119,81; 117,63.

4.12. (E)-4-bromo-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3k)



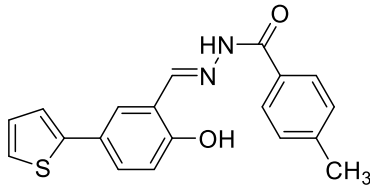
3k sarı renkli bir katı olarak elde edildi (34 mg, %48 verim). E.n. 252-255 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3669 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3231 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3066 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 1645 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1621 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1549-1483 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1369 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1286 ($\nu\text{C-N}$, s), 953, 875, 817 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 746, 692. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,80 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162,03; 156,98; 147,41; 147,37; 142,93; 131,93; 131,63; 129,80; 128,78; 128,41; 125,84; 125,51; 124,68; 122,73; 119,36; 117,18.

4.13. (E)-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-4-metoksibenzohidrazid (3l)



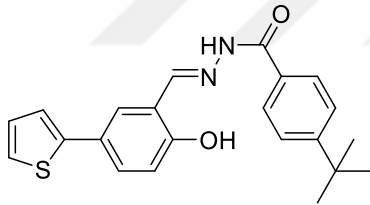
3l sarı renkli bir katı olarak elde edildi (20 mg, %36 verim). E.n. 239-242 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3662 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3208 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3032 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2838, 1642 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1625 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1522-1432 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1264 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1275 ($\nu\text{C-N}$, s), 1180, 962, 820 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 705. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,09 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 5,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162,80; 162,69; 157,41; 147,25; 143,42; 130,11; 128,96; 128,86; 126,20; 125,91; 125,22; 125,10; 123,16; 119,82; 117,61; 114,30; 55,96.

4.14. (E)-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)-4-metilbenzohidrazid (3m)



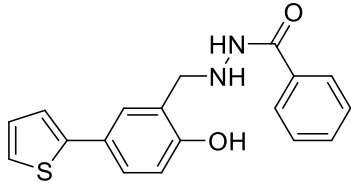
3m sarı renkli bir katı olarak elde edildi (45,4 mg, %55 verim). E.n. 232-236 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3658 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3240 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3064 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2849, 1647 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1621 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1553-1485 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1291 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1286 ($\nu\text{C-N}$, s), 1190, 948, 815 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 693, 608. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,13 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 16,5, 5,8$ Hz, 3H), 7,12 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,23; 157,43; 147,52; 143,41; 142,60; 130,37; 129,57; 129,05; 128,86; 128,18; 126,16; 125,92; 125,11; 123,17; 119,81; 117,62; 21,56.

4.15. (E)-4-(tert-Bütil)-N'-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benziliden)benzohidrazid (3n)



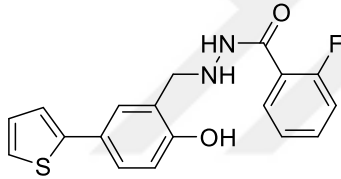
3n sarı renkli bir katı olarak elde edildi (40,3 mg, %43 verim). E.n. 185-188 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3427 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3257 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3075 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2963, 1647 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1622 (azometin $\nu\text{C=N}$, vs), 1550-1491 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1285 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1286 ($\nu\text{C-N}$, s), 1200, 1150, 848 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 768, 693. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,14 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 3H), 7,49 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 1,33 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,32; 157,41; 155,45; 155,42; 147,49; 143,40; 130,48; 128,04; 125,93; 125,86; 125,12; 123,18; 119,82; 117,62; 31,37.

4.16. *N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4a)



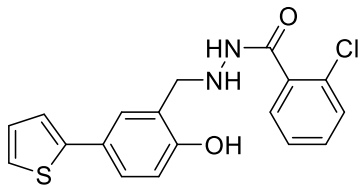
4a sarı renkli bir katı olarak elde edildi (55,1 mg, %90 verim). E.n. 188-190 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3359 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3273 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3050 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2872, 1643 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1578-1494 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1262 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 ($\nu\text{C-N}$, s), 821 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 721, 691. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,17 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 2H), 7,54 – 7,29 (m, 7H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,99 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,87; 156,21; 144,49; 133,59; 131,76; 128,79; 128,70; 127,54; 125,95; 125,27; 125,21; 124,39; 122,28; 116,10; 50,83.

4.17. 2-Fluoro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4b)



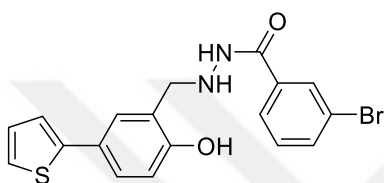
4b beyaz renkli bir katı olarak elde edildi (53,2 mg, %91 verim). E.n. 162-165 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3373 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3301 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3075 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2956, 1644 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1570-1458 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1266 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 (fenolik $\nu\text{C-N}$, s), 1100, 814 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 754, 691. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,94 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 3H), 7,42 – 7,37 (m, 3H), 7,31 – 7,22 (m, 4H), 7,07 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,98 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,23; 161,18; 156,12; 144,54; 132,94; 132,84; 130,45; 128,70; 127,48; 125,91; 125,19; 124,90; 124,39; 122,28; 116,70; 116,41; 116,01; 50,64.

4.18. 2-Kloro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4c)



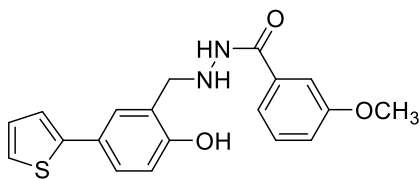
4c sarı renkli bir katı olarak elde edildi (12,1 mg, %65 verim). E.n. 187-189 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3430 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3245 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3050 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2733, 1645 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1531-1425 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1271 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 ($\nu\text{C-N}$, s), 809 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 747, 696. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,98 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 – 7,27 (m, 7H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,3$, 1,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,99 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,50; 156,12; 144,57; 135,84; 131,44; 130,79; 130,05; 129,58; 128,68; 127,58; 127,45; 125,87; 125,31; 125,18; 124,36; 122,29; 115,98; 60,23.

4.19. 3-Bromo-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (**4d**)



4d sarı renkli bir katı olarak elde edildi (15,9 mg, %72 verim). E.n. 207-209 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3669 ($\nu\text{O-H}$, zayıf ve yayvan), 3309-3197 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3102 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 1635 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1562-1459 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1286 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1263 ($\nu\text{C-N}$, s), 917, 815 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 751, 684. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 6H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,02 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,60; 159,55; 156,24; 147,75; 144,49; 134,97; 129,94; 128,71; 127,59; 125,96; 125,20; 124,38; 122,28; 119,77; 117,66; 116,11; 112,59; 55,67.

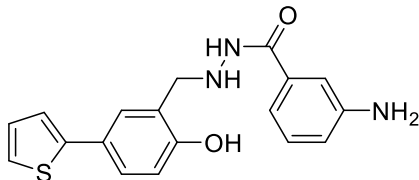
4.20. *N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-3-metoksibenzohidrazid (**4f**)



4f beyaz renkli bir katı olarak elde edildi (53,4 mg, %86 verim). E.n. 171-175 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3433 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3309-3221 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3099 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 1637 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1569-1467 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1262 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 ($\nu\text{C-N}$, s), 1033, 815 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 771, 690. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,61 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 – 7,73 (m, 6H), 7,52 – 7,50 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,21 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-

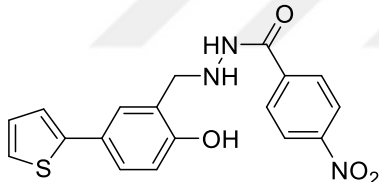
d_6) δ 165,61; 159,57; 156,23; 144,49; 134,99; 129,94; 128,70; 127,59; 125,97; 125,26; 125,22; 124,39; 122,28; 119,77; 117,66; 116,12; 112,61; 55,69; 50,81.

4.21. 3-Amino-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4g)



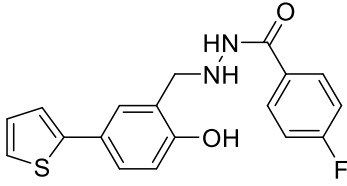
4g sarı renkli bir katı olarak elde edildi (42,6 mg, %77 verim). E.n. 156-159 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3382 (ν O-H, orta ve yayvan), 3311-3216 (ν N-H, güçlü), 3108 (ν ArC-H, m), 1634 (ν C=O, vs), 1583-1460 (ν ArC=C, s), 1262 (fenolik ν C-O, s), 1246 (ν C-N, s), 1166, 815 (Th halkası ν C-S, m), 752, 686. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,95 – 9,94 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 3H), 7,08 – 6,99 (m, 3H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,97 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 166,77; 156,24; 149,16; 144,52; 134,45; 129,14; 128,71; 127,34; 125,91; 125,30; 125,22; 12,37; 122,31; 116,97; 116,11; 114,56; 113,15; 51,02.

4.22. *N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-4-nitrobenzohidrazid (4h)



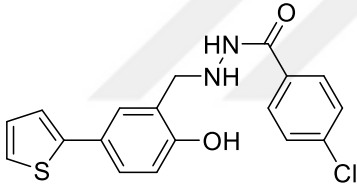
4h turuncu renkli bir katı olarak elde edildi (39,6 mg, %75 verim). E.n. 250-254 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3433 (ν O-H, orta ve yayvan), 3263-3221 (ν N-H, güçlü), 3066 (ν ArC-H, m), 2352, 1644 (ν C=O, vs), 1524-1493 (ν ArC=C, s), 1282 (fenolik ν C-O, s), 1259 (ν C-N, s), 1111, 816 (Th halkası ν C-S, m), 688. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,49 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,02 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,79; 156,15; 149,40; 144,45; 139,24; 131,14; 129,89; 129,08; 128,73; 127,58; 125,93; 125,12; 124,38; 124,10; 124,00; 122,27; 116,10; 50,42.

4.23. 4-Fluoro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4i)



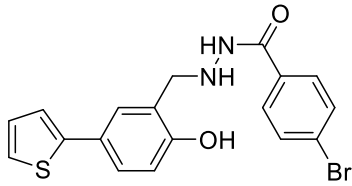
4i sarı renkli bir katı olarak elde edildi (28,8 mg, %65 verim). E.n. 204-207 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3437 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3311-3240 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3111 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 1634 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1510-1453 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1263 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1244 ($\nu\text{C-N}$, s), 906, 816 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 764, 606. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,07 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,98; 164,87; 162,69; 156,19; 144,49; 130,23; 130,11; 128,70; 127,57; 125,95; 125,26; 125,22; 124,40; 122,28; 116,10; 115,90; 115,62; 50,77.

4.24. 4-Kloro-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4j)



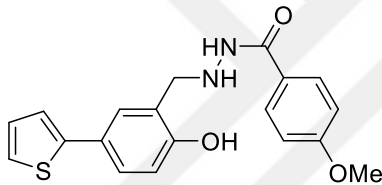
4j sarı renkli bir katı olarak elde edildi (18 mg, %65 verim). E.n. 223-226 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3433 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3298-3237 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3106-2924 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 1644 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1567-1492 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1261 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 ($\nu\text{C-N}$, s), 1095, 1012, 842 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 703. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,18 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 3H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164,90; 156,13; 144,42; 130,22; 130,10; 130,00; 129,96; 128,75; 127,57; 125,97; 125,21; 124,41; 122,31; 116,08; 115,93; 115,65; 50,71.

4.25. 4-Bromo-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4k)



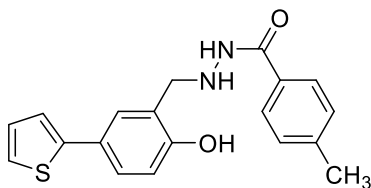
4k sarı renkli bir katı olarak elde edildi (20,4 mg, %84 verim). E.n. 254-257 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3424 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3299-3238 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3111 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2875, 1645 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1569-1467 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1263 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1129 ($\nu\text{C-N}$, s), 820 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 615. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,54 – 7,51 (m, 3H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H).

4.26. *N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-4-metoksibenzohidrazid (4l)



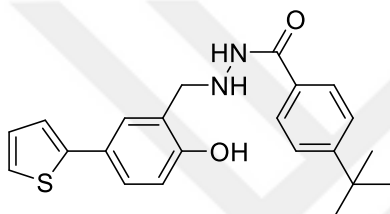
4l sarı renkli bir katı olarak elde edildi (33,1 mg, %77 verim). E.n. 197-200 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3432 ($\nu\text{O-H}$, güçlü ve yayvan), 3309 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3104 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2879, 1641 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1569-1467 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1255 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 ($\nu\text{C-N}$, s), 1033, 815 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,04 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), (m, 2H), 3,79 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,58; 162,07; 156,26; 147,24; 144,50; 129,36; 128,70; 127,51; 127,47; 125,94; 125,71; 125,28; 125,21; 124,38; 122,28; 116,14; 114,01; 55,82; 51,04.

4.27. *N'*-(2-Hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)-4-metilbenzohidrazid (4m)



4m sarı renkli bir katı olarak elde edildi (30,8 mg, %67 verim). E.n. 188-192 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3421 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3312-3241 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3108-2873 ($\nu\text{ArC-H}$, m), 2885, 1647 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1546-1493 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1260 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 ($\nu\text{C-N}$, s), 817 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,11 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,30– 7,23 (m, 3H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,84; 156,22; 144,49; 141,65; 130,75; 129,32; 128,72; 127,55; 125,94; 125,27; 125,20; 124,39; 122,29; 116,11; 50,92; 21,45.

4.28. 4-(*tert*-Bütil)-*N'*-(2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il)benzil)benzohidrazid (4n)



4n sarı renkli bir katı olarak elde edildi (41 mg, %80 verim). E.n. 171-174 °C. FTIR (KBr, cm^{-1}) 3550 ($\nu\text{O-H}$, orta ve yayvan), 3366-3253 ($\nu\text{N-H}$, güçlü), 3179 ($\nu\text{ArC-H}$, w), 2961 ($\nu\text{ArC-H}$, s), 2872, 1637 ($\nu\text{C=O}$, vs), 1542-1494 ($\nu\text{ArC=C}$, s), 1286 (fenolik $\nu\text{C-O}$, s), 1246 ($\nu\text{C-N}$, s), 844 (Th halkası $\nu\text{C-S}$, m), 814, 690. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,10 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,27 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,85; 156,23; 154,53; 144,50; 130,83; 128,70; 127,51; 127,38; 125,94; 125,56; 125,27; 125,20; 124,39; 122,29; 116,10; 50,89; 31,39.

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, antimikrobiyal aktivite potansiyeli olabileceği öngörülen 14 adet tiyofen sübtitüe yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin **(3a-3n)** sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin indirgenme reaksiyonları sonucunda 13 adet tiyofen sübtitüe yeni hidrazid bileşikleri **(4a-4n)** sentezlenmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bütün bileşiklerin spektroskopik karakterizasyonları aşağıda sırasıyla değerlendirilmiştir.

5.1. Sentez ve Spektroskopik Karakterizasyon

Bu çalışmada öncelikle, başlangıç maddesi 2-hidroksi-5-(tiyofen-2-il) benzaldehit **(1)** (Kingsborough ve Swager, 1998; Ermiş vd., 2018) ve çeşitli sübtitüe aril hidrazidler **(2a-2n)** arasındaki kondenzasyon reaksiyonları aracılığıyla tiyofen sübtitüe yeni hidrazid-hidrazon türevi bileşikler **(3a-3n)** sentezlenmiştir. Daha sonra, **(3a-3n)** bileşiklerinin kuru MeOH içerisinde NaBH_4 kullanılarak indirgenmesiyle tiyofen sübtitüe yeni hidrazid bileşikleri **(4a-4n)** elde edilmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin kimyasal yapıları UV-görünür bölge, FTIR, ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi yöntemleriyle karakterize edilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin **(3a-3n ve 4a-4n)** reaksiyon koşulları, verimleri ve erime noktaları sırasıyla Tablo 5.1 ve Tablo 5.2’de verilmiştir. Hidrazid-hidrazon türevlerinin **(3a-3n)** ürün verimleri incelendiğinde, 2- ve 3-konumlarında sübtitüent içeren bileşiklerin ürün verimlerinin, 4-konumunda sübtitüent içerenlerden daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 5.1). Bu durumun, 4-konumunda sübtitüent içeren başlangıç hidrazidlerinin ve elde edilen ürünlerin geometrilerindeki simetriden dolayı çözücü içerisindeki çözünürlük problemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. **(3a-3n)** bileşiklerinin ürün verimlerinin, bir asit katalizörü kullanılması veya reaksiyon ortamına moleküler elek veya magnezyum sülfat gibi kurutucu maddelerin eklenmesi ile yükseltilebileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan, Tablo 5.2’den indirgenmiş hidrazid bileşiklerinin **(4a-4n)** iyi verimlerle (%65-91) sentezlendiği görülmektedir. Bileşiklerin erime noktası aralıkları dar olup saf bir şekilde elde edildiklerini göstermektedir (Tablo 5.1 ve Tablo 5.2).

Tablo 5.1. (3a-3n) Bileşiklerinin reaksiyon koşullarının ve fiziksel özellikleri

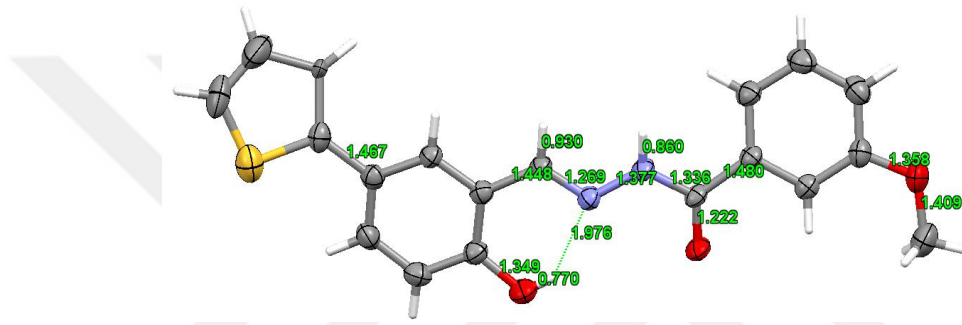
Bileşik	Süstitüent (R)	Reaksiyon koşulu	Reaksiyon süresi	Verim (%)	Erime noktası (°C)
3a	H	EtOH, 78 °C	15 dk.	70	192-195
3b	2-F	EtOH, 78 °C	15 dk.	75	169-172
3c	2-Cl	EtOH, 78 °C	15 dk.	68	196-199
3d	3-Br	EtOH, 78 °C	15 dk.	81	231-233
3e	3-OH	EtOH, 78 °C	15 dk.	78	217-219
3f	3-OCH ₃	EtOH, 78 °C	15 dk.	73	193-196
3g	3-NH ₂	EtOH, 78 °C	15 dk.	66	201-204
3h	4-NO ₂	EtOH, 78 °C	30 dk.	49	259-263
3i	4-F	EtOH, 78 °C	30 dk.	54	247-251
3j	4-Cl	EtOH, 78 °C	35 dk.	51	262-265
3k	4-Br	EtOH, 78 °C	180 dk.	48	252-255
3l	4-OCH ₃	EtOH, 78 °C	30 dk.	36	239-242
3m	4-CH ₃	EtOH, 78 °C	30 dk.	55	232-236
3n	4- <i>tert</i> -butil	EtOH, 78 °C	60 dk.	43	185-188

Tablo 5.2. (4a-4n) Bileşiklerinin reaksiyon koşullarının ve fiziksel özellikleri

Bileşik	Süstitüent (R)	Reaksiyon koşulu	Reaksiyon süresi	Verim (%)	Erime noktası (°C)
4a	H	MeOH, 25 °C	3 saat 25 dk.	90	188-190
4b	2-F	MeOH, 25 °C	3 saat 15 dk.	91	162-165
4c	2-Cl	MeOH, 25 °C	6 saat 10 dk.	65	187-189
4d	3-Br	MeOH, 25 °C	3 saat 55 dk.	72	207-209
4f	3-OCH ₃	MeOH, 25 °C	5 saat 20 dk.	86	171-175
4g	3-NH ₂	MeOH, 25 °C	4 saat 30 dk.	77	156-159
4h	4-NO ₂	MeOH, 25 °C	3 saat 45 dk.	75	250-254
4i	4-F	MeOH, 25 °C	3 saat 25 dk.	65	204-207
4j	4-Cl	MeOH, 25 °C	2 saat 40 dk.	65	223-226
4k	4-Br	MeOH, 25 °C	3 saat 30 dk.	84	254-257
4l	4-OCH ₃	MeOH, 25 °C	3 saat 10 dk.	77	197-200
4m	4-CH ₃	MeOH, 25 °C	3 saat	67	188-192
4n	4- <i>tert</i> -butil	MeOH, 25 °C	3 saat 20 dk.	80	171-174

5.1.1. X-Işını kristalografi sonuçları

Bu çalışmada, **(3f)**'nin geometrik yapısı tek kristal X-ışını kristalografisi ile incelenmiştir. X-ışını analizi için uygun **(3f)** kristalleri etanolun buharlaştırılmasıyla, birkaç gün içinde elde edildi. **(3f)** için X-ışını yapıları Şekil 5.1'de ve kristallografik parametreler Tablo 5.4'de verilmiştir. **(3f)** triklinik sistemde P-1 uzay grubunda kristallenmiştir. **(3f)** bileşiğinde fenolik hidroksi (-OH) grubu ve azometin (-HC=N-) azotu arasındaki molekül içi hidrojen bağı (O-H...N) 1,976 Å olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, **(3f)**'nin kristal yapıda molekül içi hidrojen bağı (O-H...N) ile kararlı kılınan keto-fenol-imin tautomer formunu tercih ettiğini göstermiştir.



Şekil 5.1. % 30 olasılık seviyesinde **(3f)** için X-ışını analizinden elde edilen molekül yapısı

Tablo 5.3. (3f) için X-ışını analizinden elde edilen kristal verileri

Empirical formula	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₁
Formula weight	352.40
Temperature/K	296.15
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a/Å	9.4366(4)
b/Å	9.6418(5)
c/Å	21.9196(10)
α /°	89.756(3)
β /°	80.448(3)
γ /°	62.577(3)
Volume/Å ³	1739.78(15)
Z	2
ρ_{calc} /g/cm ³	1.345
μ /mm ⁻¹	0.206
F(000)	736.0
Crystal size/mm ³	0.153 × 0.124 × 0.08
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)
2 θ range for data collection/°	3.782 to 56.958
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -29 ≤ l ≤ 29
Reflections collected	34714
Independent reflections	8678 [R _{int} = 0.0538, R _{sigma} = 0.0564]
Data/restraints/parameters	8678/0/459
Goodness-of-fit on F ²	1.054
Final R indexes [I >= 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0749, wR ₂ = 0.2346
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1475, wR ₂ = 0.2880
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.76/-0.73
CCDC numarası	1954870

Tablo 5.4. (3f) için bağ mesafeleri (Å) ve bağ açıları (°)

Bağ türü	Bağ uzunlukları (Å)	Bağ türü	Bağ açıları (°)
H1...N1	1,976(5)	N1-H1-O1	141,0(6)
C4-C5	1,467(7)	H1-O1-C8	113,0(4)
H1-O1	0,770(6)	C7-C11-N1	121,1(3)
O1-C8	1,349(6)	C11-N1-N2	116,9(3)
C7-C11	1,448(5)	N1-N2-C12	120,0(3)
C11-N1	1,269(6)	N2-C12-C13	116,1(3)
N1-N2	1,377(4)	C17-O3-C19	118,2(4)
N2-C12	1,336(6)		
C12-O2	1,222(4)		
C12-C13	1,480(5)		
C17-O3	1,358(6)		
O3-C19	1,409(6)		
C11-H11	0,930		
H2-N2	0,860		

5.1.2. FTIR spektroskopisi

Tiyofen süstitüe hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin (**3a-3n**) ve indirgenmiş hidrazid türevlerinin (**4a-4n**) FTIR spektrumları EK1-EK27’de sırasıyla verilmiştir. (**3a-3n**)’nin fenolik O–H titreşimleri, 3697-3399 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. 3363-3169 cm^{-1} arasında ortaya çıkan titreşim bantları N-H bağlarına atanmıştır. (**3a-3n**) için aromatik halkaların varlığı, 3106-3024 cm^{-1} aralığında ortaya çıkan aromatik C–H ve 1592-1425 cm^{-1} bölgesinde gözlemlenen aromatik C=C titreşim bantları ile kanıtlanmıştır. (**3a-3n**)’in FTIR spektrumlarında 1654-1640 cm^{-1} ’de ortaya çıkan bantlar karbonil grubuna ait C=O titreşim bantlarıdır. Hidrazid-hidrazon türevlerinin (**3a-3n**) azometin grubunu (-HC=N-) işaret eden karakteristik titreşim bantları 1625-1610 cm^{-1} arasında gözlenmiştir.

Tiyofen süstitüe hidrazid-hidrazon türevi bileşiklerin (**3a-3n**) indirgenmesiyle elde edilen yeni hidrazid bileşiklerinin (**4a-4n**) FTIR spektrumlarında, 3600-3382 cm^{-1} aralığında fenolik O–H gruplarına ait geniş bir bant gözlenmiştir. 3369-3197 cm^{-1} aralığında ortaya çıkan bantlar, (**4a-4n**) için sırasıyla amid ve ikincil amin gruplarına ait –N–H titreşimlerine ait olup indirgenmenin başarıyla gerçekleştiğini doğrulamaktadır. (**4a-4n**) için aromatik C–H titreşimleri 3111-2924 cm^{-1} bölgesinde gözlenirken, C=C titreşim bantları 1614-1457 cm^{-1} bölgesinde ortaya çıkmıştır. Hidrazid türevlerinin C=O titreşim bantları 1645-1634 cm^{-1} bölgesinde kaydedilmiştir. 1246-1129 cm^{-1} aralığında ortaya çıkan titreşim bantları ise amin gruplarının C–N titreşimlerine atanabilir.

5.1.3. ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi

Tiyofen süstitüe yeni hidrazid-hidrazon bileşikleri (**3a-3n**) ve indirgenmiş hidrazid türevleri (**4a-4n**) için DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları EK28-EK80’de sırasıyla sunulmuştur.

EK28’e göre, (**3a**) bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 12,20-7,01 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH protonun ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 12,20 ppm’de ve –NH grubunun proton rezonans sinyali δ 11,40 ppm’de tekli pik olarak gözlenmiştir. Azometin grubuna (–HC=N–) ait CH proton rezonans sinyali δ 8,72 ppm’de tekli pik şeklinde ortaya çıkmıştır. (**3a**)’nın ^1H NMR spektrumunda δ 7,97-7,01 ppm aralığında gözlemlenen proton rezonans sinyalleri

aromatik protonlara atanmıştır. **(3a)** bileşiği için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 163,89-117,67 ppm aralığında belirlenmiş olup yapıyı desteklemektedir (EK29).

(3b)'nin DMSO- d_6 'da kaydedilen ^1H NMR rezonans sinyalleri spektrumda δ 12,15-7,01 ppm aralığında gözlenmiştir (EK30). δ 12,15 ppm'de ortaya çıkan tekli pik fenolik –OH protonuna ve δ 11,19 ppm'de gözlenen tekli proton rezonans sinyali –NH grubuna atanmıştır. δ 8,61 ppm'deki tekli pik azometin grubundaki (–HC=N–) protonun rezonans sinyali olarak değerlendirilmiştir. **(3b)**'nin aromatik protonlardan kaynaklanan rezonans sinyalleri ^1H NMR spektrumunda δ 7,87-7,01 ppm aralığında belirlenmiştir. **(3b)**'nin ^{13}C NMR spektrumu yapıyla uyumlu olup karbon rezonans sinyalleri δ 160,79-116,60 ppm aralığında gözlenmiştir (EK31).

EK32'den görüldüğü gibi, **(3c)** için DMSO- d_6 içinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 12,27-7,03 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH ile –NH grubunun ^1H NMR proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 12,27 ppm ve δ 11,22 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. δ 8,62 ppm'de ortaya çıkan tekli pik azometin grubuna (–HC=N–) ait CH protonuna atanmıştır. **(3c)**'nin ^1H NMR spektrumunda δ 7,91-7,03 ppm aralığında ortaya çıkan rezonans sinyalleri aromatik protonlara aittir. EK33'e göre, **(3c)**'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 168,89-117,67 ppm aralığında belirlenmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını desteklemektedir.

(3d) bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR spektrumunda, eşdeğer olmayan protonların kimyasal kaymaları δ 12,26-7,01 ppm aralığında gözlenmiştir (EK34). Spektrumda δ 12,26 ve 12,25 ppm'de ortaya çıkan ikili pik fenolik –OH protonuna aittir. Hidrazid grubundaki –NH proton rezonans sinyali δ 11,29 ve 11,28 ppm'de ikili pik olarak gözlenmiştir. δ 8,73 ve 8,72 ppm'de ortaya çıkan ikili pik azometin grubundaki –HC=N– protonun rezonans sinyali olarak değerlendirilmiştir. Bu sinyallerin ikili pik şeklinde ortaya çıkmasının DMSO- d_6 içerisinde meydana gelen tautomerleşme nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Aromatik protonlara ait rezonans sinyalleri, ^1H NMR spektrumunda δ 8,15-7,01 ppm aralığında gözlenmiştir. EK35'den görülebileceği gibi, **(3d)** bileşiği için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 161,90-117,64 ppm aralığında ortaya çıkmış olup bileşiğin yapısını doğrulamaktadır.

EK36'ya göre, **(3e)** için DMSO- d_6 'da kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 12,16-7,01 ppm aralığında gözlenmiştir. Fenolik –OH ile –NH grubunun ^1H

NMR proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 12,16 ppm ve δ 11,46 ppm'de tekli pik olarak kaydedilmiştir. Spektrumda δ 9,86 ppm'de gözlenen pik hidrazid yarısındaki fenil halkasında bulunan –OH protonuna aittir. Azometin grubuna ait –HC=N– proton rezonans sinyali δ 8,73 ppm'de gözlenirken, δ 7,86-7,01 ppm aralığında ortaya çıkan rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanmıştır. EK37'den görülebileceği gibi, **(3e)**'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 163,50-115,05 ppm aralığında gözlenmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını desteklemektedir.

(3f) için EK38'de verilen ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, bileşiğe ait proton rezonans sinyalleri δ 12,18-3,86 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH protonun ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 12,18 ppm'de gözlenirken, hidrazid yapısındaki –NH grubunun proton rezonans sinyali δ 11,42 ppm'de belirlenmiştir. δ 8,75 ppm'de gözlenen tekli pik azometin grubundaki –HC=N– protonun rezonans sinyali olarak değerlendirilmiştir. **(3f)**'nin ^1H NMR spektrumunda δ 7,86-7,02 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanmıştır. Metoksi –OCH₃ süstitüentine ait alifatik protonlar δ 3,86 ppm'de tekli pik şeklinde gözlenmiştir. **(3f)** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu yapıyla uyumlu olup rezonans sinyalleri δ 163,18-55,84 ppm aralığında kaydedilmiştir (EK39).

EK40'da verilen ^1H NMR spektrumuna göre, **(3g)** bileşiğinin proton rezonans sinyalleri δ 12,05-5,37 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Fenolik –OH ile –NH grubunun ^1H NMR proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 12,05 ppm ve δ 11,48 ppm'de tekli pik şeklinde kaydedilmiştir. Azometin grubuna ait –HC=N– proton rezonans sinyali spektrumda δ 8,69 ppm'de gözlenirken, aromatik protonlara ait sinyaller δ 7,81-6,80 ppm aralığında belirlenmiştir. Hidrazid yarısındaki fenil halkasında bulunan –NH₂ protonları δ 5,37 ppm'de rezonans olmuştur. EK41'e göre, **(3g)**'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 164,22-113,46 ppm aralığında belirlenmiş olup bileşiğin yapısını doğrulamaktadır.

(3h) bileşiği için EK42'de verilen ^1H NMR spektrumuna göre, kimyasal kayma değerleri DMSO-*d*₆ içerisinde δ 12,43-7,00 ppm aralığında kaydedilmiştir. Fenolik –OH protonun ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 12,43-12,42 ppm'de gözlenirken, hidrazid yapısındaki –NH grubunun proton rezonans sinyali δ 11,21-11,20 ppm'de ikili pik olarak kaydedilmiştir. Spektrumda δ 8,75 ve 8,74 ppm'de gözlenen ikili pik azometin grubundaki –HC=N– protonun rezonans sinyali olarak değerlendirilmiştir. Bu

sinyallerin ikili pik şeklinde ortaya çıkması, DMSO- d_6 içerisinde meydana gelen olası tautomerleşmeye atfedilmiştir. **(3h)**'nin aromatik protonlarına ait rezonans sinyalleri δ 8,40-7,00 ppm aralığında gözlenmiştir. EK43'den görülebileceği gibi, **(3h)**'nin ^{13}C NMR spektrumu yapıyla uyumlu olup karbon rezonans sinyalleri δ 161,81-117,65 ppm aralığında gözlenmiştir.

(3i) için DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kaymaları δ 12,21-7,00 ppm aralığında gözlenmiştir (EK44). Fenolik –OH ile –NH grubunun ^1H NMR proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 12,21-12,20 ppm ve δ 11,34-11,33 ppm'de ikili pik olarak ortaya çıkmıştır. Azometin grubuna ait –HC=N– proton rezonans sinyali spektrumda δ 8,71-8,70 ppm'de ikili pik şeklinde gözlenirken, aromatik protonlara ait sinyaller δ 8,06-7,00 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Fenolik –OH ile –NH grubu ve –HC=N– protonlarına ait sinyallerin ikili pik şeklinde ortaya çıkmış olması, DMSO- d_6 içerisinde meydana gelen tautomerizasyona bağlanmıştır. **(3i)** için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 166,41-115,92 ppm aralığında gözlenmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını desteklemektedir (EK45).

EK46'dan görülebileceği gibi, **(3j)**'nin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 12,25-7,00 ppm aralığında gözlenmiştir. Fenolik –OH ile –NH grubunun ^1H NMR proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 12,25-12,24 ppm ve δ 11,31-11,30 ppm'de ikili pik şeklinde belirlenmiştir. Spektrumda δ 8,71 ve 8,70 ppm'de gözlenen ikili pik azometin grubuna ait –HC=N– protonuna atanmıştır. Bu sinyallerin tekli pik şeklinde ortaya çıkması beklenirken, yan yana ikili pik şeklinde görünmesinin DMSO- d_6 içerisinde meydana gelen tautomerleşmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. δ 7,98-7,00 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara aittir. EK47'ye göre, **(3j)**'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 162,36-117,63 ppm aralığında belirlenmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını doğrulamaktadır.

(3k) bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR spektrumunda, eşdeğer olmayan protonların kimyasal kaymaları δ 11,80-6,55 ppm aralığında gözlenmiştir (EK48). Fenolik –OH protonu için ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 11,80 ppm'de belirlenmiştir. Hidrazid grubundaki –NH proton rezonans sinyali δ 10,85 ppm'de tekli pik şeklinde ortaya çıkmıştır. δ 8,26 ppm'de gözlenen tekli pik azometin grubuna ait –HC=N– protonuna atanırken, δ 7,46-6,55 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri

aromatik protonlara atfedilmiştir. **(3k)** bileşiği için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 162,03-117,18 ppm aralığında kaydedilmiştir (EK49).

EK50'de verilen ^1H NMR spektrumuna göre, **(3l)**'nin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen proton rezonans sinyalleri δ 12,09-3,84 ppm olarak belirlenmiştir. Fenolik –OH protonuna ait proton rezonans sinyali δ 12,09 ppm'de tekli pik şeklinde kaydedilmiştir. Hidrazid yapısındaki –NH protonu δ 11,45 ppm'de bir tekli pik şeklinde rezonans olmuştur. Azometin grubuna ait –HC=N– proton rezonans sinyali spektrumda δ 8,68 ppm'de gözlenirken, aromatik protonlara ait sinyaller δ 7,95-6,99 ppm aralığında kaydedilmiştir. Metoksi –OCH₃ süstitüentine ait alifatik protonlar δ 3,84 ppm'de tekli pik şeklinde gözlenmiştir. EK51'den görülebileceği gibi, **(3l)** için ^{13}C NMR spektrumu yapıyla uyumlu olup karbon rezonans sinyalleri δ 162,80-55,96 ppm aralığında belirlenmiştir.

(3m) için DMSO- d_6 içinde kaydedilen ^1H NMR rezonans sinyalleri δ 12,13-2,39 ppm aralığında gözlenmiştir (EK52). Fenolik –OH protonu için ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 12,13 ppm olarak belirlenmiştir. –NH grubunun proton rezonans sinyali δ 11,42 ppm'de tekli pik şeklinde ortaya çıkmıştır. Spektrumda δ 8,70 ppm'de ortaya çıkan tekli pik azometin grubuna ait –HC=N– protonuna atanmıştır. δ 7,88-7,00 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara atfedilirken, δ 2,39 ppm'de kaydedilen sinyal alifatik –CH₃ protonlarına atanmıştır. EK53'e göre, **(3m)** bileşiğinin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 163,23-21,56 ppm aralığında kaydedilmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını doğrulamaktadır.

EK54'den görüldüğü gibi, **(3n)** bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 12,14-1,33 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH ile –NH grubunun ^1H NMR proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 12,14 ppm ve δ 11,40 ppm'de tekli pik şeklinde ortaya çıkmıştır. Azometin grubuna ait –HC=N– proton rezonans sinyali δ 8,69 ppm'de tekli pik olarak kaydedilmiştir. **(3n)**'nin ^1H NMR spektrumunda δ 7,89-7,00 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara atfedilmiştir. Hidrazid yarısındaki fenil halkasında bulunan *tert*-bütil (–C(CH₃)₃) grubuna ait protonların rezonans sinyalleri δ 1,33 ppm'de tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. EK55'den görülebileceği gibi, **(3n)** için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 163,32-31,37 ppm aralığında belirlenmiş olup bileşiğin kimyasal yapısı ile uyumludur.

EK56'ya göre, **(4a)** bileşiği için DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 10,17-3,99 ppm aralığında gözlenmiştir. Fenolik –OH protonuna ait ^1H NMR rezonans sinyali δ 10,17 ppm'de kaydedilmiştir. Hidrazid yapısındaki –NH protonları sırasıyla δ 9,92 ppm ve 5,63 ppm'de tekli pik şeklinde ortaya çıkmıştır. **(4a)**'nın ^1H NMR spektrumunda δ 7,82-6,83 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara aittir. Alifatik –CH₂ protonları ise δ 3,99 ppm'de rezonans olmuştur. EK57'den görülebileceği gibi, **(4a)**'nın ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 165,87-50,83 ppm aralığında belirlenmiş olup bileşiğin yapısını desteklemektedir.

(4b) bileşiğinin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 9,94-3,98 ppm aralığında belirlenmiştir (EK58). Fenolik –OH protonuna ait ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 9,94 ppm'de kaydedilirken, hidrazid yapısındaki –NH gruplarının proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,87 ve 5,68 ppm'de tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. δ 7,54-6,84 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanırken, δ 3,98 ppm'de belirlenen kimyasal kayma değeri alifatik –CH₂ protonlarına atfedilmiştir. **(4b)** bileşiğinin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri yapı ile uyumlu olup δ 163,23-50,64 ppm aralığında kaydedilmiştir (EK59).

(4c) bileşiği için EK60'da verilen ^1H NMR spektrumuna göre, ilgili protonların kimyasal kayma değerleri DMSO- d_6 içerisinde δ 9,98-3,99 ppm aralığında kaydedilmiştir. Fenolik –OH protonuna ait tekli pik için ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 9,98 ppm olarak belirlenmiştir. Hidrazid yapısındaki –NH protonlarının rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,86 ve 5,67 ppm'de tekli pik şeklinde ortaya çıkmıştır. **(4c)**'nin aromatik protonlarına ait rezonans sinyalleri δ 7,55-6,79 ppm aralığında gözlenirken, alifatik –CH₂ protonları δ 3,99 ppm'de rezonans olmuştur. EK61'e göre, **(4c)** için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 165,50-50,58 ppm aralığında kaydedilmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını doğrulamaktadır.

EK62'den görülebileceği gibi, **(4d)** için DMSO- d_6 içinde kaydedilen ^1H NMR rezonans sinyalleri δ 10,21-4,02 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH protonuna ait ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 10,21 ppm'de gözlenirken, hidrazid yapısındaki –NH gruplarının proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,96 ve 5,65 ppm'de tekli pik şeklinde kaydedilmiştir. **(4d)**'nin ^1H NMR spektrumunda δ 7,55-6,86 ppm aralığında ortaya çıkan rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanırken, δ 4,02 ppm'de görülen

rezonans sinyali alifatik $-\text{CH}_2$ protonlarına atfedilir. **(4d)** için EK63’de verilen ^{13}C NMR spektrumuna göre, karbon rezonans sinyalleri δ 165,60-55,67 ppm aralığında ortaya çıkmış olup yapıyı desteklemektedir.

(4f)’nin $\text{DMSO}-d_6$ içinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 10,61-4,21 ppm aralığında belirlenmiştir (EK64). δ 10,61 ppm’de gözlenen tekli pik fenolik $-\text{OH}$ protonuna aittir. Sırasıyla δ 10,36 ve 6,08 ppm’de kaydedilen tekli pikler hidrazid yapısındaki $-\text{NH}$ protonlarının rezonans sinyallerine atfedilmiştir. **(4f)**’nin ^1H NMR spektrumunda δ 7,97-7,28 ppm aralığında ortaya çıkan rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanmıştır. Alifatik $-\text{CH}_2$ protonları δ 4,44 ppm’de rezonans olurken, metoksi $-\text{OCH}_3$ süstitüentine ait alifatik protonların kimyasal kayma değeri δ 4,21 ppm olarak belirlenmiştir. EK65’den görülebileceği gibi, **(4f)**’nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 165,61-50,81 ppm aralığında kaydedilmiştir.

EK66’ya göre, **(4g)** için $\text{DMSO}-d_6$ ’da kaydedilen ^1H NMR rezonans sinyalleri δ 9,95-3,97 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik $-\text{OH}$ protonuna ait ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 9,95 ppm’de gözlenirken, hidrazid yapısındaki $-\text{NH}$ gruplarının proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,94 ve 5,56 ppm’de tekli pik şeklinde ortaya çıkmıştır. Spektrumda δ 7,53-6,67 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara aittir. δ 3,97 ppm’de kaydedilen rezonans sinyalleri alifatik $-\text{CH}_2$ protonlarına atanırken, δ 5,23 ppm’de gözlenen tekli pik $-\text{NH}_2$ protonlarına atfedilmiştir. **(4g)** bileşiği için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 166,77-51,02 ppm aralığında gözlenmiştir (EK67).

EK68’den görülebileceği gibi, **(4h)** bileşiğinin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 10,49-4,02 ppm aralığında belirlenmiştir. Spektrumda δ 10,49 ppm’de gözlenen tekli pik fenolik $-\text{OH}$ protonuna atfedilmiştir. Hidrazid yapısındaki $-\text{NH}$ protonlarının rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,88 ve 5,76 ppm’de tekli pik olarak ortaya çıkmıştır. δ 8,30-7,05 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanırken, δ 4,02 ppm’de gözlenen tekli pik alifatik $-\text{CH}_2$ protonlarına atfedilmiştir. EK69’a göre, **(4h)** bileşiği için ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 163,79-50,42 ppm aralığında kaydedilmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını doğrulamaktadır.

(4i)'nin DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR rezonans sinyalleri δ 10,19-3,98 ppm aralığında belirlenmiştir (EK70). Fenolik –OH protonu için ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 10,19 ppm olarak belirlenmiştir. Hidrazid yapısındaki –NH grupları için proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,90 ve 5,63 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. (4i)'nin aromatik protonları için rezonans sinyalleri δ 7,88-6,83 ppm aralığında kaydedilmiştir. δ 3,98 ppm'de gözlenen rezonans sinyalleri alifatik –CH₂ protonlarına atanmıştır. EK71'den görülebileceği gibi, (4i)'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 165,98-50,77 ppm aralığında kaydedilmiştir.

EK72'den görülebileceği gibi, (4j)'nin DMSO- d_6 içinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 10,18-3,97 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH protonuna ait ^1H NMR kimyasal kayma değeri tautomerizasyon nedeniyle δ 10,18 ppm'de ikili pik şeklinde gözlenirken, hidrazid yapısındaki –NH gruplarının proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,96 ve 5,62 ppm'de ikili pik şeklinde kaydedilmiştir. Spektrumda δ 7,85-6,82 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanırken, δ 3,97 ppm'de ortaya çıkan rezonans sinyali alifatik –CH₂ protonlarına atfedilmiştir. (4j)'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 164,90-50,71 ppm aralığında gözlenmiştir (EK73).

(4k) bileşiği için DMSO- d_6 içinde kaydedilen ^1H NMR rezonans sinyalleri δ 10,24-3,98 ppm aralığında belirlenmiştir (EK74). Fenolik –OH protonu için ^1H NMR rezonans sinyali tautomerizasyondan dolayı δ 10,24 ppm'de ikili pik olarak gözlenmiştir. Hidrazid yapısındaki –NH protonlarının rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,89 ve 5,64 ppm'de gözlenmiştir. δ 7,82-6,83 ppm aralığında ortaya çıkan rezonans sinyalleri aromatik protonlara atanırken, δ 3,99 ppm'de gözlenen ikli rezonans sinyali alifatik –CH₂ protonlarına atfedilmiştir.

EK75'den görülebileceği gibi, (4l) bileşiği için kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 10,04-3,79 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH protonu için ^1H NMR rezonans sinyali δ 10,04 ppm'de gözlenmiştir. Hidrazid yapısındaki –NH protonlarının rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,94 ve 5,57 ppm'de kaydedilmiştir. (4l)'nin ^1H NMR spektrumunda δ 7,79-6,82 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara aittir. δ 3,98 ppm'de gözlenen rezonans sinyalleri alifatik –CH₂ protonlarına atanırken, δ 3,79 ppm'de ortaya çıkan sinyal alifatik –OCH₃ protonlarına

atfedilmiştir. EK76'ya göre, **(4l)**'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 165,58-51,04 ppm aralığında kaydedilmiştir.

(4m)'nin DMSO- d_6 içinde kaydedilen ^1H NMR rezonans sinyalleri δ 10,11-2,33 ppm aralığında belirlenmiştir (EK77). Fenolik –OH protonuna ait ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 10,11 ppm'de kaydedilirken, hidrazid yapısındaki –NH gruplarının proton rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,92 ve 5,60 ppm'de ortaya çıkmıştır. Aromatik protonlara ait proton rezonans sinyalleri δ 7,71-6,83 ppm aralığında kaydedilmiştir. Alifatik –CH₂ protonları δ 3,98 ppm'de rezonans olurken, alifatik –CH₃ protonları δ 2,33 ppm'de kaydedilmiştir. EK78'den görülebileceği gibi, **(4m)**'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 165,84-21,45 ppm aralığında belirlenmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını desteklemektedir.

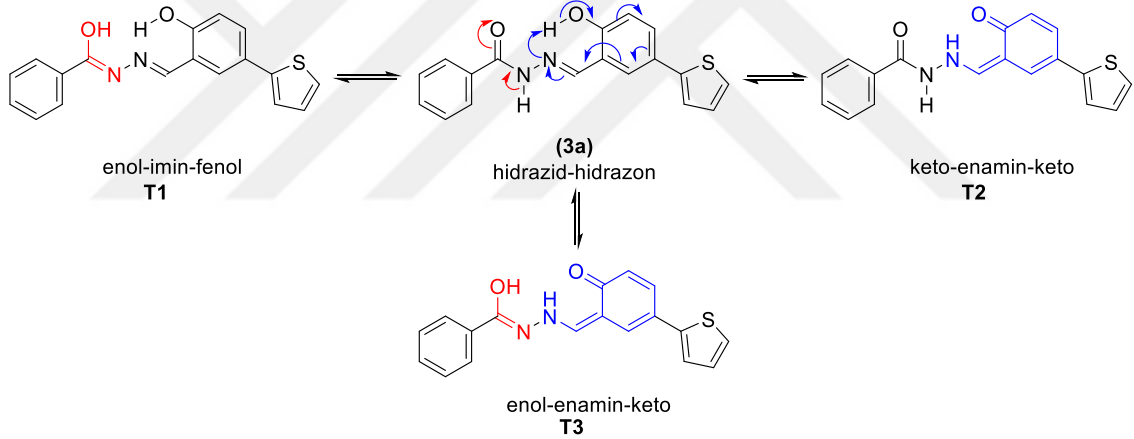
EK79'a göre, **(4n)** için DMSO- d_6 içinde kaydedilen ^1H NMR kimyasal kayma değerleri δ 10,10-1,27 ppm aralığında belirlenmiştir. Fenolik –OH protonu için ^1H NMR kimyasal kayma değeri δ 10,10 ppm olarak kaydedilmiştir. Hidrazid yapısındaki –NH protonlarının rezonans sinyalleri sırasıyla δ 9,96 ve 5,62 ppm olarak belirlenmiştir. Spektrumda δ 7,74-6,83 ppm aralığında gözlenen rezonans sinyalleri aromatik protonlara aittir. δ 3,98 ppm'de ortaya çıkan rezonans sinyalleri alifatik –CH₂ protonlarına atanırken, δ 1,27 ppm'de gözlenen sinyal *tert*-bütil (–C(CH₃)₃) grubuna ait protonlara atfedilmiştir. **(4n)**'nin ^{13}C NMR rezonans sinyalleri δ 165,85-31,39 ppm aralığında gözlenmiş olup bileşiğin kimyasal yapısını desteklemektedir (EK80).

5.1.4. Bileşiklerin UV-görünür bölge absorpsiyon spektrumları

(3a-3n) ve **(4a-4n)** için UV-görünür bölge absorpsiyon spektrumları farklı polaritelere sahip organik çözücülerde (DMSO, DMF ve EtOAc), oda sıcaklığında ve 200-650 nm dalga boyu aralığında **(3a-3n)** için $2,5 \times 10^{-5}$ ve **(4a-4n)** için $5,0 \times 10^{-5}$ M derişimde kaydedilmiştir. UV-görünür bölge absorpsiyon spektrumları, **(3a-3n)** bileşikleri için Şekil 5.3'de ve **(4a-4n)** için Şekil 5.4'de verilmiştir. Aynı zamanda, UV-görünür bölge elektronik geçiş verileri **(3a-3n)** için Tablo 5.5'de ve **(4a-4n)** için ise Tablo 5.6'de sunulmuştur.

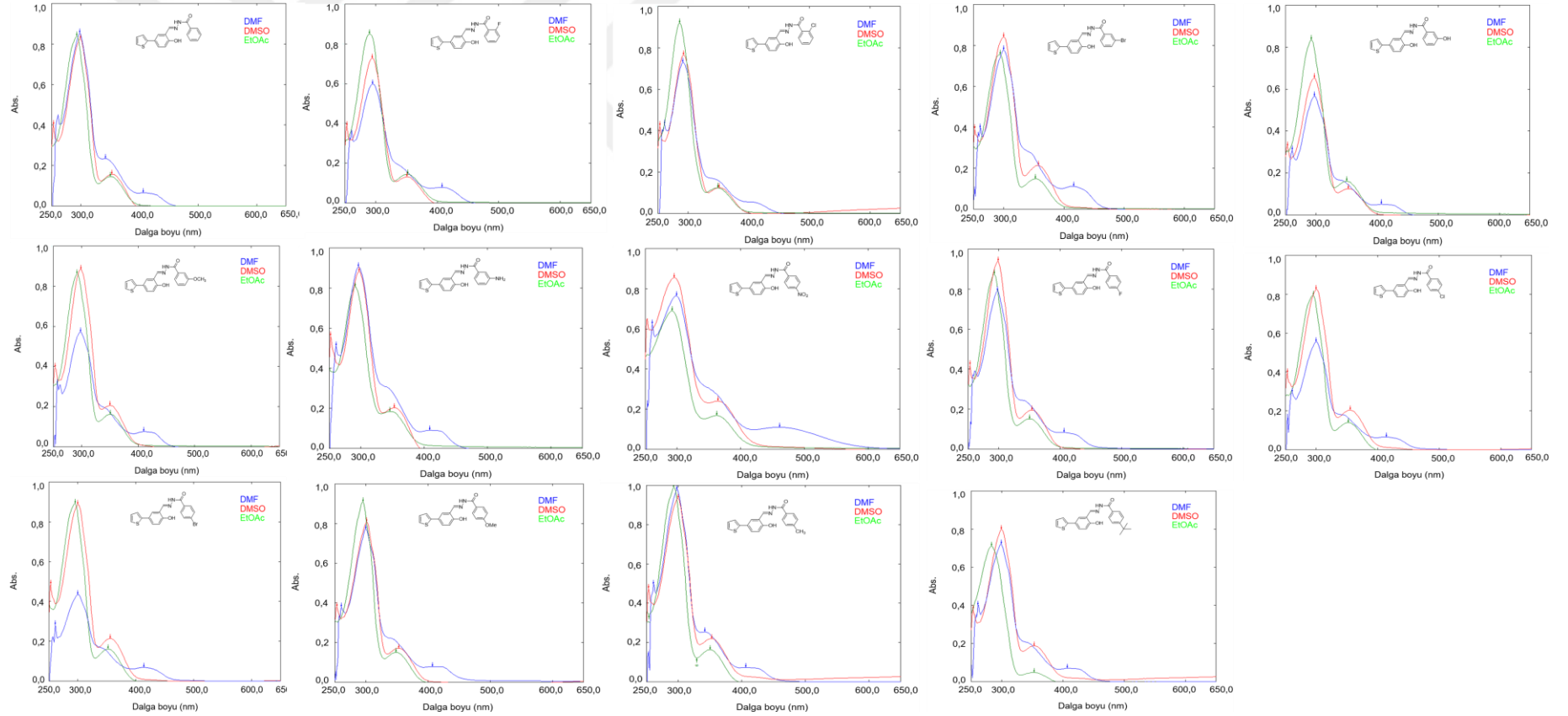
Şekil 5.3'e göre, **(3a-3n)**'in DMSO, DMF ve EtOAc içerisinde kaydedilen UV-görünür bölge spektrumlarında genellikle üç veya dört elektronik bant gözlenmiştir. Spektrumlarda 295-300 nm aralığında gözlenen bantlar, hidrazid grubunun (C=O)

karbonil parçasını içeren $n-\pi^*$ geçişinden kaynaklanan karakteristik R bantları ve aromatik tiyofen ve fenil halkalarındaki delokalizasyondan kaynaklanan $\pi-\pi^*$ elektronik geçişlerine atanabilir (Şekil 5.3). 340-360 nm bölgesinde gözlenen geçişler, hidrazid-hidrazon yapısında hidrazid azotu üzerindeki ortaklanmamış elektronların azometin grubu ($-\text{HC}=\text{N}-$) aracılığıyla aromatik fenil halkasına ve karbonil ($\text{C}=\text{O}$) grubu ile fenil halkası arasındaki konjugasyonlara işaret eden $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ elektronik geçişlerine aittir. Diğer taraftan, **(3a-3n)** bileşiklerinin DMSO ve EtOAc'dan farklı olarak, DMF içerisinde kaydedilen UV-görünür bölge spektrumlarında, 400-465 nm aralığında ortaya çıkan yeni ve düşük yoğunluklu bantların bileşiklerin olası tautomer formunun yol açtığı $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklandığı söylenebilir (Şekil 5.3) (Tablo 5.5). (Sıdır vd., 2015; Bartyzel, 2017; Nadhiya ve Kumeresan, 2017); Bozkurt vd., 2020). Hidrazid-hidrazon türevleri **(3a-3n)** için olası tautomer formları (T1-T3) **(3a)** bileşiği için Şekil.5.2'de verilmiştir.



Şekil 5.2. **(3a)** bileşiği için olası tautomer formları

UV-görünür bölge spektrumlarına göre, hidrazid-hidrazon bileşiklerinin DMSO içerisinde tautomerleşme göstermediği, DMF içerisinde ise tautomerleşme meydana geldiği gözlenmiştir (Şekil 5.3). Diğer taraftan, bazı hidrazid-hidrazon türevlerinin (**3d**, **3h**, **3i**, **3j**) DMSO- d_6 içerisinde kaydedilen ^1H NMR spektrumlarında tautomerizasyon meydana geldiği saptanmıştır. Çözücü içerisinde uzun süre bekledikten sonra kaydedilen ^1H NMR spektrumlarında (EK34, EK42, EK44, EK46) $-\text{OH}$, $-\text{NH}$ ve $-\text{HC}=\text{N}-$ proton sinyallerinin ikli pik şeklinde kaydedilmiş olması, tautomerleşme meydana geldiğini göstermektedir.

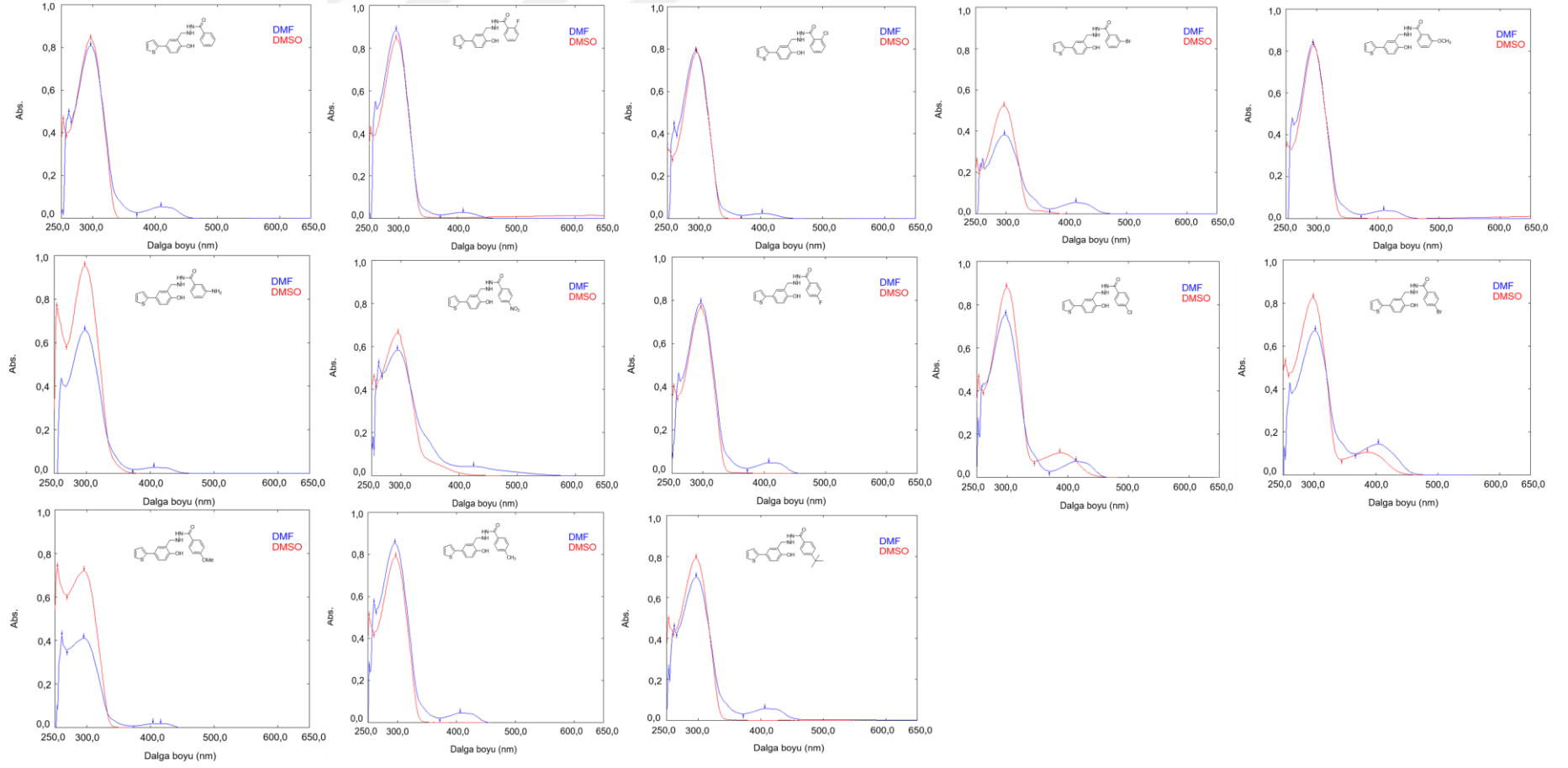


Şekil 5.3. (3a-3n) 'nin farklı polariteye sahip çözücülerde kaydedilen deneysel UV-görünür bölge spektrumları ($C = 2,5 \times 10^{-5} M$)

Tablo 5.5. (3a-3n) için UV-görünür bölge elektronik geçiş verileri ($C = 2,5 \times 10^{-5} M$)

Bileşik	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l	3m	3n
Çözücü	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)	$\lambda_{\max}$ (nm) (Abs.)
DMSO ($\epsilon=47,00$)	353,00 (0,157) 299,00 (0,826) 253,00 (0,400)	351,00 (0,131) 294,00 (0,728) 253,00 (0,388)	351,00 (0,125) 292,00 (0,765) 253,00 (0,422)	358,00 (0,213) 300,00 (0,841) 252,00 (0,392)	353,00 (0,125) 297,00 (0,653) 253,00 (0,326)	350,00 (0,205) 299,00 (0,884) 253,00 (0,396)	353,00 (0,203) 297,00 (0,884) 252,00 (0,561)	364,00 (0,240) 295,00 (0,854) 253,00 (0,649)	354,00 (0,195) 299,00 (0,938) 253,00 (0,421)	355,00 (0,203) 300,00 (0,824) 253,00 (0,396)	356,00 (0,214) 300,00 (0,887) 253,00 (0,486)	353,00 (0,171) 301,00 (0,809) 253,00 (0,380)	353,00 (0,219) 300,00 (0,933) 253,00 (0,476)	353,00 (0,188) 299,00 (0,798) 253 (0,378)
DMF ($\epsilon=38,25$)	406,00 (0,065) 342,00 (0,234) 298,00 (0,853) 261,00 (0,447)	408,00 (0,079) 332,00 (0,202) 295,00 (0,598) 230,00 (0,163)	334,00 (0,171) 291,00 (0,729) 261,00 (0,431)	416,00 (0,112) 300,00 (0,777) 335,00 (0,224) 261,00 (0,396)	407,00 (0,051) 333,00 (0,173) 297,00 (0,566) 261,00 (0,307)	410,00 (0,076) 336,00 (0,199) 298,00 (0,572) 257,00 (0,314)	409,00 (0,090) 335,00 (0,314) 296,00 (0,905) 261,00 (0,510)	461,00 (0,110) 345,00 (0,312) 299,00 (0,765) 261,00 (0,623)	406,00 (0,084) 336,00 (0,245) 298,00 (0,790) 261,00 (0,390)	414,00 (0,066) 335,00 (0,186) 300,00 (0,556) 261,00 (0,295)	414,00 (0,069) 335,00 (0,174) 300,00 (0,435) 261,00 (0,282)	407,00 (0,079) 335,00 (223) 300,00 (0,772) 260,00 (0,379)	406,00 (0,073) 342,00 (0,254) 298,00 (0,979) 261,00 (0,496)	407,00 (0,070) 333,00 (0,215) 299,00 (0,721) 261,00 (0,401)
EtOAc ($\epsilon=6,00$)	350,00 (0,146) 293,00 (0,838) 248,00 (0,317)	352,00 (0,144) 290,00 (0,849) 246,00 (0,321)	349,00 (0,123) 286,00 (0,919) 247,00 (0,371)	353,00 (0,148) 294,00 (0,755) 246,00 (0,317)	350,00 (0,161) 292,00 (0,835) 247,00 (0,328)	351,00 (0,161) 292,00 (0,860) 247,00 (0,330)	346,00 (0,184) 291,00 (0,807) 248,00 (0,414)	362,00 (0,169) 292,00 (0,689) 247,00 (0,495)	350,00 (0,151) 293,00 (0,874) 251,00 (0,325)	352,00 (0,139) 295,00 (0,794) 247,00 (0,315)	352,00 (0,161) 295,00 (0,892) 248,00 (0,410)	348,00 (0,151) 295,00 (0,909) 246,00 (0,328)	350,00 (0,163) 293,00 (0,988) 246,00 (0,380)	353,00 (0,048) 283,00 (0,711) 243,00 (0,308)

Şekil 5.4'e göre, **(4a-4n)**'nin DMSO ve DMF içerisinde kaydedilen absorpsiyon spektrumlarında genellikle iki veya üç elektronik bant gözlenmiştir. 250-310 nm aralığında ortaya çıkan bantlar, hidrazid yapısındaki karbonil grubunun (C=O) karakteristik $n-\pi^*$ geçişleri ile tiyofen ve fenil halkalarındaki delokalizasyondan kaynaklanan $\pi-\pi^*$ elektronik geçişlerine atanmıştır. Hidrazid-hidrazon bileşiklerinin **(3a-3n)** indirgenmesiyle elde edilen hidrazid bileşiklerinin **(4a-4n)** UV-görünür bölge absorpsiyon spektrumlarında, azometin $\pi-\pi^*$ geçiş bantları ve azometin grubu ile aromatik fenil halkası arasındaki konjugasyon bantlarının kaybolduğu gözlenmiştir (Şekil 5.4) (Tablo 5.6). Diğer taraftan, **(4a-4n)** bileşiklerinin DMF ve **(4i-4j)** bileşiklerinin DMSO içerisinde kaydedilen UV-görünür bölge spektrumlarında, 400-425 nm aralığında ortaya çıkan yeni ve düşük yoğunluklu bantların hidrazid grubundaki tautomerleşmenin yol açtığı $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ elektronik geçişlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 5.4. (4a-4n) 'nin farklı DMSO ve DMF içerisinde kaydedilen deneysel UV-görünür bölge spektrumları ($C= 5 \times 10^{-5} M$)

Tablo 5.6. (4a-4n) için UV-görünür bölge elektronik geçiş verileri ($C= 5 \times 10^{-5} M$)

Bileşik	4a	4b	4c	4d	4f	4g	4h	4i	4j	4k	4l	4m	4n
Çözücü	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)	λ_{max} (nm) (Abs.)
DMSO ($\epsilon=47,00$)	297,00 (0,841) 253,00 (0,458)	296,00 (0,842) 253,00 (0,427)	297,00 (0,783) 250,00 (0,339)	352,00 (0,250) 297,00 (0,522) 261,00 (0,430)	295,00 (0,823) 251,00 (0,260)	298,00 (0,952) 254,00 (0,763)	295,00 (0,661) 254,00 (0,451)	297,00 (0,763) 253,99 (0,394)	389,00 (0,113) 299,00 (0,879) 253,00 (0,458)	386,00 (0,105) 299,00 (0,824) 254,00 (0,522)	296,00 (0,719) 254,00 (0,734)	297,00 (0,788) 252,00 (0,505)	297,00 (0,790) 253,00 (0,488)
DMF ($\epsilon=38,25$)	410,00 (0,053) 297,00 (0,808) 262,00 (0,491)	410,00 (0,028) 296,00 (0,883) 260,00 (0,545)	403,00 (0,024) 296,00 (0,789) 261,00 (0,439)	416,00 (0,055) 298,00 (0,383) 261,00 (0,265)	410,00 (0,038) 294,00 (0,833) 260,00 (0,477)	406,00 (0,028) 298,00 (0,656) 262,00 (0,434)	425,00 (0,042) 294,00 (0,584) 262,00 (0,518)	408,00 (0,049) 297,00 (0,788) 260,00 (0,460)	414,00 (0,074) 298,00 (0,752) 258,00 (0,423)	404,00 (0,144) 302,00 (0,671) 261,00 (0,423)	416,00 (0,018) 404,00 (0,018) 295,00 (0,410) 261,00 (0,424)	407,00 (0,045) 296,00 (0,853) 260,00 (0,567)	407,00 (0,058) 297,00 (0,699) 262,00 (0,453)

5.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen hidrazid-hidrazon türevi (**3a-3n**) ve indirgenmiş hidrazid bileşiklerinin (**4a-4n**) 5 adet Gram (+) ve 5 adet Gram (–) bakteri ve 2 adet maya (*Candida*) türüne karşı antimikrobiyal aktivite taraması gerçekleştirilmiş ve minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) µg/mL olarak belirlenmiştir. Deneyler çift paralel olarak yapılmış ve MİK değerleri ortalama olarak verilmiştir. Standart antimikrobiyal madde olarak kloramfenikol, ampisilin ve ketakonazol kullanılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite deneyleri Prof. Dr. Mehmet Burçin MUTLU tarafından Eskişehir Teknik üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde yapılmıştır. Elde edilen aktivite sonuçları (**3a-3n**) için Tablo 5.7’de, (**4a-4n**) için Tablo 5.8’de verilmiştir.

(**3a-3n**) için antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde, hidrazid-hidrazon türevlerinin orta ve iyi derecede aktivite ve hafif aktivite sergilediği veya aktivite göstermediği belirlenmiştir (Tablo 5.7). (**3a-3n**) bileşikleri genel olarak test edilen bakteri ve maya türlerine karşı hafif aktivite sergilerken (MİK= 125, 250, 500 µg/mL), **3j**’nin *Enterococcus faecalis*’a karşı neredeyse hiç aktivite göstermediği belirlenmiştir (MİK= 1000 µg/mL). **3j**, **3k** ve **3n** *Bacillus cereus* ve *Bacillus subtilis*’a karşı orta ve iyi derecede aktivite (MİK= 62,5 µg/mL) gösterirken, bu bileşiklerin *Bacillus cereus*’a karşı standart ilaç ampisilinden (MİK= 125 µg/mL) daha iyi aktivite (MİK= 62,5 µg/mL) sergiledikleri gözlenmiştir (Tablo 5.7). Hidrazid-hidrazon türevleri arasından **3g** ve **3n** *Proteus vulgaris*’e karşı orta seviyede aktivite (MİK= 62,5 µg/mL) sergilerken, **3j** ve **3k** bileşikleri bu bakteriye karşı iyi derecede aktivite (MİK 31,25 µg/mL) göstermiştir. Diğer taraftan, indirgenmiş hidrazid bileşiklerinin (**4a-4n**) antimikrobiyal aktivite sonuçları, bu bileşiklerin orta ve iyi derecede aktivite ve hafif aktivite sergilediğini göstermiştir (Tablo 5.8). Hidrazid türevleri (**4a-4n**) genel olarak test edilen bakteri ve mayalara karşı hafif aktivite (MİK= 250 µg/mL) gösterirken, *Bacillus cereus* ve *Bacillus subtilis*’a karşı orta ve iyi derecede aktivite (MİK= 125 µg/mL ve 62,5 µg/mL) sergilemiştir. **4b**, **4c**, **4d**, **4g**, **4i**, **4j** ve **4l** bileşiklerinin *Bacillus cereus*’a karşı standart ilaç ampisilinden (MİK= 125 µg/mL) daha iyi aktivite (MİK= 62,5 µg/mL) sergiledikleri belirlenmiştir (Tablo 5.8). Ayrıca, **4j**’nin *Proteus vulgaris*’e karşı orta seviyede aktivite (MİK= 62,5 µg/mL) sergilediği belirlenmiştir.

Tablo 5.7. (3a-3n) bileşikleri için antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşik	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l	3m	3n	Ampicillin	Kloramfenikol	Ketakonazol
Mikroorganizma	MİK (µg/mL)																
<i>Staphylococcus aureus</i>	250	500	500	250	500	250	250	250	250	250	250	125	250	250	7,81	7,81	NA
<i>Bacillus cereus</i>	250	250	125	125	250	250	500	250	500	62,5	62,5	250	250	62,5	125	15,62	NA
<i>Bacillus subtilis</i>	250	125	125	125	250	250	500	250	500	62,5	62,5	250	250	62,5	31,25	31,25	NA
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	250	250	250	250	-	-	-	-	250	250	-	-	250	62,5	62,5	NA
<i>Enterococcus faecalis</i>	250	250	250	250	250	500	500	250	1000	250	250	250	250	250	31,25	15,62	NA
<i>Proteus vulgaris</i>	125	250	250	250	125	125	62,5	125	250	31,25	31,25	250	125	62,5	7,81	15,62	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250	500	500	500	500	250	125	250	125	500	250	250	125	250	15,62	15,62	NA
<i>Escherichia coli</i>	250	500	500	500	500	500	250	250	250	500	500	250	250	500	7,81	7,81	NA
<i>Salmonella typhimurium</i>	250	250	250	250	250	250	250	250	125	250	125	250	250	250	15,62	3,9	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	500	250	500	250	250	250	250	125	250	250	250	250	250	3,9	7,81	NA
<i>Candida krusei</i>	250	250	500	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	NA	NA	15,62
<i>Candida glabrata</i>	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	125	NA	NA	31,25

NA: Not Appiled

Tablo 5.8. (4a-4n) bileşikleri için antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşik	4a	4b	4c	4d	4f	4g	4h	4i	4j	4k	4l	4m	4n	Ampicillin	Kloramfenikol	Ketakonazol
Mikroorganizma	MİK (µg/mL)															
<i>Staphylococcus aureus</i>	250	250	250	250	250	250	500	500	250	250	500	250	250	7,81	7,81	NA
<i>Bacillus cereus</i>	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5	125	62,5	125	125	125	15,62	NA
<i>Bacillus subtilis</i>	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5	125	62,5	125	125	31,25	31,25	NA
<i>Streptococcus faecalis</i>	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	62,5	62,5	NA
<i>Enterococcus faecalis</i>	250	125	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	31,25	15,62	NA
<i>Proteus vulgaris</i>	125	125	125	125	125	125	125	125	62,5	250	125	125	125	7,81	15,62	NA
<i>Klebsiella pneumonie</i>	500	500	500	250	500	500	500	500	125	250	500	500	250	15,62	15,62	NA
<i>Escherichia coli</i>	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	7,81	7,81	NA
<i>Salmonella typhimurium</i>	250	500	250	250	500	500	250	250	250	250	250	250	250	15,62	3,9	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	500	250	250	500	500	250	250	250	250	250	250	250	3,9	7,81	NA
<i>Candida krusei</i>	250	250	250	250	250	250	500	250	250	250	250	250	250	NA	NA	15,62
<i>Candida glabrata</i>	250	125	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	NA	NA	31,25

NA: Not Appiled

KAYNAKÇA

- Aboul-Fadl, T., Mohammed, F. A. H., & Hassan, E. A. S. (2003). Synthesis, antitubercular activity and pharmacokinetic studies of some Schiff bases derived from 1- alkylisatin and isonicotinic acid hydrazide (INH). *Archives of Pharmacal Research*, 26(10), 778–784.
- Aguiara, A.C.V., Moura, R.O., Junior, J.F.B.M., Rocha, H.A.O., Camara, R.B.G., Schiavona, M.S.C. (2016). Evaluation of the antiproliferative activity of 2-amino thiophene derivatives against human cancer cells lines. *Biomed. Pharmacother* (84) 403-414.
- Ali, B. H. (1983). Veterinary Research Communications, 6 (1983) 1--11. *Elsevier Scientific Publishing Company*, 6, 10.
- Ali, F. E., Bondinell, W. E., Dandridge, P. A., Frazee, J. S., Garvey, E., Girard, G. R., Kaiser, C., Ku, T. W., Lafferty, J. J., Moonsammy, G. I., Oh, H. J., Rush, J. A., Setler, P. E., Stringer, O. D., Venslavsky, J. W., Volpe, B. W., Yunger, L. M., & Zirkle, C. L. (1985). Orally Active and Potent Inhibitors of γ -Aminobutyric Acid Uptake. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28(5), 653–660.
- Ali, S. M. M., Abul Kalam Azad, M., Jesmin, M., Ahsan, S., Rahman, M. M., Khanam, J. A., Islam, M. N., & Shahriar, S. M. S. (2012). In vivo anticancer activity of Vanillin semicarbazone. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(6), 438–442.
- Allen, A. D., & Tidwell, T. T. (2012). New directions in ketene chemistry: The land of opportunity. *European Journal of Organic Chemistry*, 6, 1081–1096.
- Almasirad, A., Samiee-Sadr, S., Shafiee, A. (2011). Synthesis and antimycobacterial activity of 2-(Phenylthio) benzoylarylhydrazones derivatives. *Iran J Pharm Res* 10(4), 727–731.
- Aly, M. M., Mohamed, Y. A., El-Bayouki, K. A. M., Basyouni, W. M., & Abbas, S. Y. (2010). Synthesis of some new 4(3H)-quinazolinone-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones and their metal complexes and a study on their anticonvulsant, analgesic, cytotoxic and antimicrobial activities e Part-1. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3365–3373.

- Aljahdali, M.S., Abdou El-Sherif, A., Hilal, R.H., Abdel-Karim, A.T. (2013). Mixed bivalent transition metal complexes of 1,10-phenanthroline and 2-aminomethylthiophenyl-4-bromosalicylaldehyde Schiff base: spectroscopic, molecular modeling and biological activities. *Chem. Eur. J.* 4 (4), 370-378.
- Andrade C.K.Z., Takada S.C.S., Alves L.M., Rodrigues J.P., Suarez P.A.Z., Brandão R.F., Rodrigo F., Soares V.C.D. (2004). Molecular sieves in ionic liquids as an efficient and recyclable medium for the synthesis of imines. *Synlett.* 12, 2135–2138. s
- Angelova, V., Karabeliov, V., Andreeva-Gateva, P. A., & Tchekalarova, J. (2016). Recent Developments of Hydrazide/Hydrazone Derivatives and Their Analogs as Anticonvulsant Agents in Animal Models. *Drug Development Research*, 77(7), 379–392.
- Amimoto, K., Kawato, T.J. (2005). Photochromism of organic compounds in the crystal state. *Photochem. Photobiol.* C6, 207-226
- Amsterdam, D. (1997). Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. *Antibiotics in Laboratory Medicine.*; V. Lorian (ed.), 4th edition, Williams & Wilkins, Maple Press., Maryland, USA.
- Arch, P. (1995). (2-Benzothiazolylthio)acetyl]hydrazine: 549, 547–549.
- Armstrong, J. D., Wolfe, C. N., Keller, J. L., Lynch, J., Bhupathy, M., Volante, R. P., & De Vita, R. J. (1997). A novel synthesis of disubstituted ureas using titanium(IV) isopropoxide and sodium borohydride. *Tetrahedron Letters*, 38(9), 1531–1532.
- Article, O. R., & Journal, O. A. (2019). *Letters in Applied NanoBioScience applications*. 8(4), 723–731.
- Asatkar, A. K., Senanayak, S. P., Bedi, A., Panda, S., Narayan, K. S., & Zade, S. S. (2014). Zn(ii) and Cu(ii) complexes of a new thiophene-based salphen-type ligand: Solution-processable high-performance field-effect transistor materials. *Chemical Communications*, 50(53), 7036–7039.
- Avaji, P. G., Vinod Kumar, C. H., Patil, S. A., Shivananda, K. N., & Nagaraju, C. (2009). Synthesis, spectral characterization, in-vitro microbiological evaluation and cytotoxic

- activities of novel macrocyclic bis hydrazone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(9), 3552–3559.
- Aydın, A. (2020). *Aminofenol ve Aminopiridin türevi yeni azometin bileşiklerinin sentezi, karakterizasyonu ve teorik hesaplamaları*. Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Azam, F., Singh, S., Khokhra, S.L., Prakash, O. (2007). Synthesis of Schiff bases of naphtha [1,2-d] thiazol-2-amine and metal complexes of 2-(2'-hydroxy) benzylideneaminonaphthothiazole as potential antimicrobial agents. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 8 (5), 446-452.
- Bala, S., Uppal, G., Kajal, A., Kamboj, S., & Sharma, V. (2013). *Bioactivity-therapeutic Potential in Present Scenario*. 18(1), 65–74.
- Baricordi, N., Benetti, S., Biondini, G., De Risi, C., & Pollini, G. P. (2004). A new “one-pot” synthesis of 2-substituted 3-nitro pyrrolidines through a multicomponent domino reaction. *Tetrahedron Letters*, 45(7), 1373–1375.
- Barluenga, J., Aznar, F., & Valdés, C. (2004). N-Trialkylsilylimines as Coupling Partners for Pd-Catalyzed C-N Bond-Forming Reactions: One-Step Synthesis of Imines and Azadienes from Aryl and Alkenyl Bromides. *Angewandte Chemie - International Edition*, 43(3), 343–345.
- Benabdellah, M., Aouniti, A., Dafali, A., Hammouti, B., Benkaddour, M., Yahyi, A., & Ettouhami, A. (2006). Investigation of the inhibitive effect of triphenyltin 2-thiophene carboxylate on corrosion of steel in 2M H₃PO₄ solutions. *Applied Surface Science*, 252(23), 8341–8347.
- Bhole, R., Patil, P., Agale, P., & Wate, S. (2013). Design and synthesis of some new heterocyclic benzylidene hydrazide derivatives for their antileishmanial activity. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(2), 131–137.
- Branchaud, B. P. (1983). Studies on the Preparation and Reactions of Tritylsuffenimines. *Journal of Organic Chemistry*, 48(20), 3531–3538.

- Brehme, R. ve Nikolajewski, E. (1982). Enamin-Analogue Reaktionen von Aldehyd-N,N-Dimethylhydrazonen. *Tetrahedron Lett.* 23, 1131–1134.
- Britton E.C., Mich M., Bryner F. (1933). Method of making imides of ketones. *U.S. Patent* 1,938,890.
- Boger D.L., Weinreb S.M. (1987). Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis. *Academic Press: New York, NY, USA, Volume 47.*
- Booyesen, I.N., Maikoo, S., Akerman, M.P., Xulu, B. (2014). Novel ruthenium(II) and (III) compounds with multidentate Schiff base chelates bearing biologically significant moieties. *Polyhedron* 79, 250-257.
- Bozkurt, E., Sıcak, Y., Oruç-Emre, E.E., Karaküçük İyidoğan, A. ve Öztürk, M. (2020). Design and Bioevaluation of Novel Hydrazide-Hydrazones Derived from 4-Acetyl-N-Substituted Benzenesulfonamide. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, Vol. 46, No. 5, 702–714.
- Campaigne, E. and Foye, W.O. (1952). The synthesis of 2, 5-diarylthiophenes. *The Journal of Organic Chemistry*, 17, 1405-1412.
- Chakraborti, A. K., Bhagat, S., & Rudrawar, S. (2004). Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron Letters*, 45(41), 7641–7644.
- Champagne, D. E., Arnason, J. T., Philogène, B. J. R., Campbell, G., & McLachlan, D. G. (1984). Photosensitization and feeding deterrence of *Euxoa messoria* (Lepidoptera: Noctuidae) by α -terthienyl, a naturally occurring thiophene from the Asteraceae. *Experientia*, 40(6), 577–578.
- Chandrasekhar, K. B., & Rajasekhar, N. (2015). Synthesis, characterization and antibacterial evaluation of some novel hydrazone derivatives of 3-chloro-4-hydroxy-benzoic acid. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 54B(7), 902–907.
- Chandra, S., Gautam, S., Rajor, H.K., Bhatia, R. (2015). Syntheses, spectroscopic characterization, thermal study, molecular modeling, and biological evaluation of novel

- Schiff's base benzil bis(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol) with Ni(II) and Cu(II) metal complexes. *Spectrochim. Acta. A* 137, 749-760.
- Chandramouli, C., Shivanand, M. R., Nayanbai, T. B., Bheemachari, B. ve Udupi, R. H. (2012). Synthesis and biological screening of certain new triazole schiff bases and their derivatives bearing substituted benzothiazole moiety. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 4, no. 2, 1151– 1159.
- Chaubey, A. K. ve Pandeya, S. N. (2012). Synthesis and anticonvulsant activity (Chemo Shock) of Schiff and Mannich bases of Isatin derivatives with 2-Amino pyridine (mechanism of action). *International Journal of PharmTech Research*, vol. 4, no. 4, 590–598.
- Chaudhary, A., Jha, K. K., & Kumar, S. (2012). Journal of Advanced Scientific Research Biological Diversity of Thiophene: A Review. *J Adv Sci Res.*, 3(33), 3–10.
- Cheng, J., & Deming, T. J. (2011). synthesis of polypeptides by ROP of NCAs. *Peptide-Based Materials*, 310(June 2011), 1–26.
- Chinnasamy, R. P., Sundararajan, R. ve Govindaraj, S. (2010). Synthesis, characterization, and analgesic activity of novel schiff base of isatin derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, vol. 1, no. 3, 342–347.
- Claisen L. (1896). Ueber eine eigenthümliche Umlagerung (in German). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 29, 2931–2933.
- Clay, K.-. (1997). Yield (%) b. *Science*, 38(12), 2039–2042.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2012). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, M27-S4; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Wayne, PA, USA.*
- Cohen, M. P. (2013). Clinical, pathophysiological and structure/function consequences of modification of albumin by Amadori-glucose adducts. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1830(12), 5480–5485.

- Committee, E.; Testing, S.; Microbiology, C.; Escmid, I.D. (2003). *EUCAST DISCUSSION DOCUMENT E. Dis 5. 1*.
- Corbett, P. T., Leclaire, J., Vial, L., West, K. R., Wietor, J. L., Sanders, J. K. M. and Otto, S. (2006). Dynamic Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* *106*, 3652–3711.
- Cozzi, P. G. (2004). Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: Practical aspects. *Chemical Society Reviews*, *33*(7), 410–421.
- Cunha, A. C., Figueiredo, J. M., Tributino, J. L. M., Miranda, A. L. P., Castro, H. C., Zingali, R. B., Fraga, C. A. M., De Souza, M. C. B. V., Ferreira, V. F., & Barreiro, E. J. (2003). Antiplatelet properties of novel N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *11*(9), 2051–2059.
- Da Silva, C. M., Da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., De Resende, M. A., Martins, C. V. B., & De Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, *2*(1), 1–8.
- David, O., Meester, W. J. N., Bieräugel, H., Schoemaker, H. E., Hiemstra, H., & Van Maarseveen, J. H. (2003). Intramolecular Staudinger ligation: A powerful ring-closure method to form medium-sized lactams. *Angewandte Chemie - International Edition*, *42*(36), 4373–4375.
- Day, A. C. ve Whiting, M. C. Acetone Hydrazone. (1988). *Org. Synth.* *6*, 10–12.
- Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. (2003). *Clin. Microbiol. Infect.*
- D’Hooghe, M., Van Brabandt, W., Dekeukeleire, S., Dejaegher, Y., & De Kimpe, N. (2008). Highly stereoselective synthesis of β -lactams utilizing α -chloroimines as new and powerful chiral inductors. *Chemistry - A European Journal*, *14*(21), 6336–6340.
- Dobbs A.P., Rossiter S. (2005). Imines and their N-substituted derivatives: NH, NR, and N-Haloimines. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Alan, R.K., Taylor, R.J.K., Eds.; *Elsevier: Oxford, UK*, 419–450

- Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H. (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.*, 42, 339-341.
- Drevet, J. G., Laborde, Y., & Vincent, J. (1980). Diagnostic D'Une Nevralgie Crurale Chez Un Sujet Soumis a Un Traitement Anti-Coagulant. *Revue Medicale Des Alpes Francaises*, 9(5), 107–109.
- Duarte, C. D., Tributino, J. L. M., Lacerda, D. I., Martins, M. V., Alexandre-Moreira, M. S., Dutra, F., Bechara, E. J. H., De-Paula, F. S., Goulart, M. O. F., Ferreira, J., Calixto, J. B., Nunes, M. P., Bertho, A. L., Miranda, A. L. P., Barreiro, E. J., & Fraga, C. A. M. (2007). Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-N-acylhydrazone derivatives: Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15(6), 2421–2433.
- Echevarria, A., Nascimento, M. D. G., Gerônimo, V., Miller, J., & Giesbrecht, A. (1999). NMR Spectroscopy, Hammett Correlations and Biological Activity of Some Schiff Bases Derived from Piperonal. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 10(1), 60–64.
- Eigenbrode, J. L., Summons, R. E., Steele, A., Freissinet, C., Millan, M., Navarro-González, R., Sutter, B., McAdam, A. C., Franz, H. B., Glavin, D. P., Archer, P. D., Mahaffy, P. R., Conrad, P. G., Hurowitz, J. A., Grotzinger, J. P., Gupta, S., Ming, D. W., Sumner, D. Y., Szopa, C., ... Coll, P. (2018). Organic matter preserved in 3-billion-year-old mudstones at Gale crater, Mars. *Science*, 360(6393), 1096–1101.
- Elassar A., Abdel-Zaher, D.H., Al-Awadi, N.A., Elnagdi, M.H. (2007). Chemistry of carbofunctionally substituted hydrazones. *ARKIVOC*, 272-315.
- Ermiş, E., Durmuş, K., Aygüzer, Ö. U., Berber, H., & Güllü, M. (2018). A new 2,2'-oxydianiline derivative symmetrical azomethine compound containing thiophene units: Synthesis, spectroscopic characterization (UV–Vis, FTIR, ¹H and ¹³C NMR) and DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1168, 115–126.

- Ermiş, E., Yiğit, D., & Güllü, M. (2013). Synthesis of poly(N-alkyl-3,4-dihydrothieno[3,4-b][1,4]oxazine) derivatives and investigation of their supercapacitive performances for charge storage applications. *Electrochimica Acta*, 90, 623–633.
- Fay, D. L. (1967). *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 23(11), 1131–1134.
- Fay, D. L. (1967). *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 1005–1007.
- Freeman, F., Lee, M. Y., Lu, H., Wang, X., & Rodriguez, E. (1994). 1-Thia-Cope Rearrangements during the Thionation of 2-endo-3-endo-Bis(aryl)bicyclo[2.2.1]hept-5-enes. *Journal of Organic Chemistry*, 59(13), 3695–3698.
- Furrow, M. E. (2004). Practical Procedures for the Preparation of N-tert-Butyldimethylsilylhydrazones and Their Use in Synthetic Organic Chemistry. *Department of Chemistry and Chemical Biology*, 126(17), 379.
- Fukuda, H., Amimoto, K., Koyama, H., Kawato, T. (2009). A different photo-sensitivity of isostructural crystals of N-(3,5-dihalosalicylidene)-2,6-dimethylaniline analogues: search for the definite reaction room in the crystal to exhibit photochromism. *Tetrahedron Lett.* 50, 5376-5378.
- Gasparini, G., Dal Molin, M., Lovato, A., & Prins, L. J. (2012). Dynamic Covalent Chemistry. In *Supramolecular Chemistry*.
- Gewald, K. (1965). Gronowitz. *Chemische Berichte*, 98(11), 3571–3577.
- Gil, A., Ghersa, C. M., & Perelman, S. (2002). Root thiophenes in *Tagetes minuta* L. accessions from Argentina: Genetic and environmental contribution to changes in concentration and composition. *Biochemical Systematics and Ecology*, 30(1), 1–13.
- Gopalakrishnan, M., Sureshkumar, P., Kanagarajan, V., & Thanusu, J. (2007). New environmentally-friendly solvent-free synthesis of imines using calcium oxide under microwave irradiation. *Research on Chemical Intermediates*, 33(6), 541–548.
- Grillo, M. A., & Colombatto, S. (2008). Advanced glycation end-products (AGEs): Involvement in aging and in neurodegenerative diseases. *Amino Acids*, 35(1), 29–36.

- Guizzetti, S., & Benaglia, M. (2010). Trichlorosilane-mediated stereoselective reduction of C=N bonds. *European Journal of Organic Chemistry*, 29, 5529–5541.
- Guo, Z., Xing, R., bna, S., Zhong, Z., Ji, X., Wang, L., & Li, P. (2007). Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydrate Research*, 342(10), 1329–1332.
- Guzen, K. P., Guarezemini, A. S., Órfão, A. T. G., Cella, R., Pereira, C. M. P., & Stefani, H. A. (2007). Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Letters*, 48(10), 1845–1848.
- Gündüzalp, A.B., Ozsen, I., Alyar, H., Alyar, S., Ozbek, N. (2016). Biologically active Schiff bases containing thiophene/furan ring and their copper(II) complexes: synthesis, spectral, nonlinear optical and density functional studies. *J. Mol. Struct.* 1120, 259-266.
- Güngör, O., Gürkan, P. (2014). Synthesis and characterization of higher amino acid Schiff bases, as monosodium salts and neutral forms. Investigation of the intramolecular hydrogen bonding in all Schiff bases, antibacterial and antifungal activities of neutral forms. *J. Mol. Struct.* 1074. 62-70.
- Haak, R. M., Wezenberg, S. J., & Kleij, A. W. (2010). Cooperative multimetallic catalysis using metallosalens. *Chemical Communications*, 46(16), 2713–2723.
- Hacioglu, S. O., Yiğit, D., Ermis, E., Soylemez, S., Güllü, M., & Toppare, L. (2016). Syntheses and Electrochemical Characterization of Low Oxidation Potential Nitrogen Analogs of Pedot as Electrochromic Materials. *Journal of The Electrochemical Society*, 163(10), 293–299.
- Han, R., Lu, S., Wang, Y., Zhang, X., Wu, Q., & He, T. (2015). Influence of monomer concentration during polymerization on performance and catalytic mechanism of resultant poly(3,4-ethylenedioxythiophene) counter electrodes for dye-sensitized solar cells. *Electrochimica Acta*, 173, 796–803.
- M'nHidai, M., & Mizobe, Y. (1995). Recent Advances in the Chemistry of Dinitrogen Complexes. *Chemical Reviews*, 95(4), 1115–1133.

- Hosny, N., & Sherif, Y. E. (2020). Molecular Docking Study on Some Isonicotinoyl Hydrazide Derivatives as Potential Inhibitors of COVID-19. *Letters in Applied NanoBioScience*, 9(3), 1217–1224.
- Houben J., Fischer W. (1929). Formation of aromatic nitriles by basic hydrolysis of trichloromethyl aryl ketimines. Acidic hydrolysis yields ketones. *J. Prakt. Chem.* 123, 262–313.
- Hu, G., Wang, G., Duan, N., Wen, X., Cao, T., Xie, S., & Huang, W. (2012). Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazole Schiff–Mannich bases derived from ofloxacin. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(3), 312–317.
- Ito, M., Sakai, N., Ito, K., Mizobe, F., Hanada, K., Mizoue, K., Bhandari, R., Eguchi, T., & Kakinuma, K. (1999). A novel fungal metabolite NG-061 enhances and mimics neurotrophic effect of nerve growth factor (NGF) on neurite outgrowth in PC12 cells. *Journal of Antibiotics*, 52(3), 224–230.
- Jacobs, J. J., Arroo, R. R., De Koning, E. A., Klunder, A. J., Croes, A. F., & Wullems, G. J. (1995). Isolation and characterization of mutants of thiophene synthesis in *Tagetes erecta*. *Plant Physiology*, 107(3), 807–814. <https://doi.org/10.1104/pp.107.3.807>
- Jacobsen, E. N. (2000). Asymmetric catalysis of epoxide ring-opening reactions. *Accounts of Chemical Research*, 33(6), 421–431.
- Jain, J., Kumar, Y., Sinha, R., Kumar, R., & Stables, J. (2010). Menthone Aryl Acid Hydrazones: A New Class of Anticonvulsants. *Medicinal Chemistry*, 7(1), 56–61.
- Japp, F. R., & Klingemann, F. (1887). Ueber Benzolazo- und Benzolhydrazofettsäuren. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20(2), 2942–2944.
- Jha, K. K., Kumar, S., Tomer, I., Mishra, R. (2012). Thiophene: The molecule of diverse medicinal importance. *Journal of Pharmacy Research*, 5 (1), 560-566.

- Jiang, L., Jin, L., Tian, H., Yuan, X., Yu, X., & Xu, Q. (2011). Direct and mild palladium-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines from alcohols and amines under ambient conditions. *Chemical Communications*, 47(38), 10833–10835.
- Jin, Y., Yu, C., Denman, R. J., & Zhang, W. (2013). Recent advances in dynamic covalent chemistry. *Chemical Society Reviews*, 42(16), 6634–6654.
- Jorgensen, K. A. (2000). Catalytic asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds and imines. *Angewandte Chemie - International Edition*, 39(20), 3558–3588.
- Journal, O. A. (2020). *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 10(3), 5556–5563.
- Joule, J. A. (2015). 39 Topics in Heterocyclic Chemistry: Thiophenes. *International Publishing Switzerland: Springer*.
- Kagan, J. (1990). Naturally occurring di- and trithiophenes. *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe*, 56, 87–169.
- Kallitsakis, M. G., Tancini, P. D., Dixit, M., Mpourmpakis, G., & Lykakis, I. N. (2018). Mechanistic Studies on the Michael Addition of Amines and Hydrazines to Nitrostyrenes: Nitroalkane Elimination via a Retro-aza-Henry-Type Process. *Journal of Organic Chemistry*, 83(3), 1176–1184.
- Kamboj, A., & Randhawa, H. (2012). Pharmacological action and sar of thiophene derivatives: A review. *Journal of Pharmacy Research*, 55(55), 2676–2682.
- Katsuki, T. (2004). Unique asymmetric catalysis of cis- β metal complexes of salen and its related Schiff-base ligands. *Chemical Society Reviews*, 33(7), 437–444.
- Kaymakçioğlu, B. K., & Rollas, S. (2002). Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Farmaco*, 57(7), 595–599.
- Kileci-Ksoll, R., Winklhofer, C., & Steglich, W. (2010). Synthesis of schaefferals A and B, unusual phenylhydrazine derivatives from mushrooms of the genus agaricus. *Synthesis*, 13, 2287–2291.

- Kingsborough, R. P., & Swager, T. M. (1998). Electroactivity Enhancement by Redox Matching in Cobalt Salen-Based Conducting Polymers. *Advanced Materials*, 10(14), 1100–1104.
- Klenc, J., Raux, E., Barnes, S., Sullivan, S., Duszynska, B., Bojarski, A. J., & Streckowski, L. (2009). Synthesis of 4-Substituted 2- (4-Methylpiperazino) pyrimidines and Quinazoline Analogs as Serotonin 5-HT 2A Receptor Ligands. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(November), 1259–1265.
- Knorr, L. (1885). Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 18(1), 299–311.
- Kobayashi, S., Mori, Y., Fossey, J. S., & Salter, M. M. (2011). Catalytic enantioselective formation of C-C bonds by addition to imines and hydrazones: A ten-year update. *Chemical Reviews*, 111(4), 2626–2704.
- Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger VE P.C. ve Winn W.C. (1997). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Lippincott-Raven Pub, Philadelphia, USA, 785-856.
- Kouznetsov, V. V. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, 65(14), 2721–2750.
- Kose, M., Ceyhan, G., Tumer, M., Demirtas, I., Gonul, I., McKee, V. (2015). Monodentate Schiff base ligands: their structural characterization, photoluminescence, anticancer, electrochemical and sensor properties, *Spectrochim. Acta. A* 137 477-485.
- Kucukguzel S.G., Mazi, A., Sahin, F., Ozturk, S., Stables J. (2003). Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *Eur. J. Med. Chem.* 38, 1005-1013.
- Kulandasamy, R., Adhikari, A.V. and Stables, J.P. (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of some new bishydrazones derived from 3,4-dipropyloxythiophene. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3672–3679.
- Kulkarni, A., Patil, S. A., & Badami, P. S. (2009). Synthesis, characterization, DNA cleavage and in vitro antimicrobial studies of La(III), Th(IV) and VO(IV) complexes with Schiff

- bases of coumarin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(7), 2904–2912.
- Kundu, A., Shakil, N. A., Saxena, D. B., Pankaj, Kumar, J., & Walia, S. (2009). Microwave assisted solvent-free synthesis and biological activities of novel imines (Schiff bases). *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 44(5), 428–434.
- Largerion, M., & Fleury, M. B. (2013). Bioinspired oxidation catalysts. *Science*, 339(6115), 43–44.
- Layer, R. W. (1963). The chemistry of imines. *Chemical Reviews*, 63 (5), 489-510.
- Lee, P. I., & Hsueh, P. R. (2020). Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 365–367.
- Lefebvre, V., Cailly, T., Fabis, F., & Rault, S. (2010). Two-step synthesis of substituted 3-aminoindazoles from 2-bromobenzonitriles. *Journal of Organic Chemistry*, 75(8), 2730–2732.
- Lehn, J. M. (2012). Constitutional Dynamic Chemistry: Bridge from Supramolecular Chemistry to Adaptive Chemistry. *Springer, Berlin*, vol. 322, book section *Constitutional Dynamic Chemistry: Bridge from Supramolecular Chemistry to Adaptive Chemistry*. 1–32.
- Lemke T.L., Sanduja R. Mroue M. M. Lyer S., Alam M., Hossain M.B., van der Helm D.J. (1990). *Pharm. Sci.* 79, 840- 844.
- Li, F., Sun, C., & Wang, N. (2014). Catalytic acceptorless dehydrogenative coupling of arylhydrazines and alcohols for the synthesis of arylhydrazones. *Journal of Organic Chemistry*, 79(17), 8031–8039.
- Lima, P. C., Lima, L. M., Da Silva, K. C. M., Léda, P. H. O., De Miranda, A. L. P., Fraga, C. A. M., & Barreiro, E. J. (2000). Synthesis and analgesic activity of novel N-

- acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(2), 187–203.
- Liu, G., Cogan, D. A., Owens, T. D., Tang, T. P., & Ellman, J. A. (1999). Synthesis of enantiomerically pure N-tert-butanefulfinyl imines (tert-butanefulfinimines) by the direct condensation of tert-butanefulfinamide with aldehydes and ketones. *Journal of Organic Chemistry*, 64(4), 1278–1284.
- Loncle, C., Brunel, J. M., Vidal, N., Dherbomez, M., & Letourneux, Y. (2004). Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(12), 1067–1071.
- Look, G. C., Murphy, M. M., Campbell, D. A., & Gallop, M. A. (1995). Trimethylorthoformate: A mild and effective dehydrating reagent for solution and solid phase imine formation. *Tetrahedron Letters*, 36(17), 2937–2940.
- Love, B. E., & Ren, J. (1993). Synthesis of Sterically Hindered Imines. *Journal of Organic Chemistry*, 58(20), 5556–5557.
- Ma, C., Li, Y., Niu, S., Zhang, H., Liu, X., & Che, Y. (2011). N-Hydroxypyridones, phenylhydrazones, and a quinazolinone from *isaria farinosa*. *Journal of Natural Products*, 74(1), 32–37.
- Maccari, R., Ottanà, R., & Vigorita, M. G. (2005). In vitro advanced antimycobacterial screening of isoniazid-related hydrazones, hydrazides and cyanoboranes: Part 14. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(10), 2509–2513.
- Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M., van de Streek, J. (2006). Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.*, 39, 453–457.
- Marastoni, M., Baldisserotto, A., Trapella, C., McDonald, J., Bortolotti, F., & Tomatis, R. (2005). HIV protease inhibitors: Synthesis and activity of N-aryl-N'-hydroxyalkyl hydrazide pseudopeptides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(5), 445–451.
- Margl, L., Eisenreich, W., Adam, P., Bacher, A., & Zenk, M. H. (2001). Biosynthesis of thiophenes in *Tagetes patula*. *Phytochemistry*, 58(6), 875–881.

- Maru, N., Ohno, O., Yamada, K., & Uemura, D. (2010). Dinohydrazides a and b, novel hydrazides from a symbiotic marine dinoflagellate. *Chemistry Letters*, 39(6), 596–597.
- Masson, G., Lalli, C., Benohoud, M., & Dagousset, G. (2013). Catalytic enantioselective [4 + 2]-cycloaddition: A strategy to access aza-hexacycles. *Chemical Society Reviews*, 42(3), 902–923.
- Matsunaga, S., & Shibasaki, M. (2013). Multimetallic schiff base complexes as cooperative asymmetric catalysts. *Synthesis (Germany)*, 45(4), 421–437.
- Mc Osker, C. C., & Fitzpatrick, P. M. (1994). Nitrofurantoin: Mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 33, 23–30.
- McCalla, D. R., Reuvers, A., & Kaiser, C. (1970). Mode of Action of Nitrofurazone. *Journal of Bacteriology*, 104(3), 1126–1134.
- Metwally, K. A., Abdel-Aziz, L. M., Lashine, E. S. M., Hussein, M. I., & Badawy, R. H. (2006). Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(24), 8675–8682.
- Melnyk, P., Leroux, V., Sergheraert, C., Grellier, P. (2006). Design, synthesis and in-vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorg. Med. Chem.* 16, 31–35.
- Meyer, V. (1882). *Ber Dtsch Chem Ges.* 15, 2893-2894.
- Miller, B. L., Wiley, J. and Hoboken, S. (2010). Dynamic Combinatorial Chemistry, Drug Discovery, Bioorganic Chemistry and Materials Science.
- Minto, R. E., & Blacklock, B. J. (2008). Biosynthesis and function of polyacetylenes and allied natural products. *Progress in Lipid Research*, 47(4), 233–306.
- Miri, R., Razzaghi-Asl, N., & Mohammadi, M. K. (2013). QM study and conformational analysis of an isatin Schiff base as a potential cytotoxic agent. *Journal of Molecular Modeling*, 19(2), 727–735.

- Mishra, R., Tomar, I., Singhal, S., & Jha, K. K. (2011). Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review. *Der Pharma Chemica*, 3(4), 38–54.
- Misko, T. A., Liu, Y. T., Harris, M. E., Oleinick, N. L., Pink, J., Lee, H. Y., & Dealwis, C. G. (2019). Structure-guided design of anti-cancer ribonucleotide reductase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 438–450.
- Mittelbach, M. (1987). Synthesen mit Nitrilen, LXXV Zur Reaktivität der Dimeren von Malononitril und Cyanessigester gegenüber Dimethylformamid-dimethylacetal. *Monatshefte Für Chemie Chemical Monthly*, 118(5), 617–626.
- Mohamad, S., Ibrahim, P., & Wahab, H. A. (2007). Effects of isoniazid on viability, cell morphologies and acid fastness properties of Mycobacterium avium NCTC 8559 during the growth cycle. *Chemotherapy*, 53(4), 263–266.
- Moldovan, C., Oniga, O., Meda, R., Tiperciuc, B., Verite, P., Pîrnău, A., Crişan, O., & Bojiţă, M. (2011). Synthesis and antimicrobial screening of novel 2, 3 or 4-[2-aryl-thiazol-ylmethoxy (oxo-ethoxy)]-benzaldehyde isonicotinoyl hydrazone analogs. *Farmacia*, 59(5), 659–668.
- Mosher, H., Blanz, J.E. (1957). Notes—Reduction of o-bromoanisole by lithium dineopentylamide. *J. Org. Chem.* 22, 445–446.
- Mounika, K., Pragathi, A., & Gyanakumari, C. (2010). Synthesis, Characterization and Biological Activity of a Schiff Base Derived from 3-Ethoxy Salicylaldehyde and 2-Amino Benzoic acid and its Transition Metal Complexes. *Journal of Scientific Research*, 2(3), 513.
- Mousavi, E., Tavakolfar, S., Almasirad, A., Kooshafar, Z., Dehghani, S., Afsharinasab, A., Amanzadeh, A., Shafiee, S., & Salimi, M. (2017). In vitro and in vivo assessments of two novel hydrazide compounds against breast cancer as well as mammary tumor cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 79(6), 1195–1203.
- Munoz-Davila, M. J. (2014). Role of old antibiotics in the era of antibiotic resistance. highlighted nitrofurantoin for the treatment of lower urinary tract infections. *Antibiotics*, 3(1), 39–48.

- Naeimi, H., Salimi, F., & Rabiei, K. (2006). Mild and convenient one pot synthesis of Schiff bases in the presence of P2O5/Al2O3 as new catalyst under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 260(1–2), 100–104.
- Narang, R., Narasimhan, B., & Sharma, S. (2012). A Review on Biological Activities and Chemical Synthesis of Hydrazone Derivatives. *Current Medicinal Chemistry*, 19(4), 569–612.
- Nasr, T., Bondock, S., & Youns, M. (2014). Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazone-hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 539–548.
- Noble, A., & Anderson, J. C. (2012). *Nitro-Mannich Reaction*.
- Omidi, S., & Kakanejadifard, A. (2020). A review on biological activities of Schiff base, hydrazone, and oxime derivatives of curcumin. *RSC Advances*, 10(50), 30186–30202.
- Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., & Tunali, Y. (2009). Synthesis and biological activities of new hydrazone derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(3), 825–831.
- Özkay, Y., Tunali, Y., Karaca, H., & Işıkdağ, I. (2010). Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3293–3298.
- Paidi, K., Tatipamula, V., Kolli, M., & Pedakotla, V. (2017). Benzohydrazone incorporated Imidazo [1,2-b] pyridazine: Synthesis, Characterization and in vitro Anti-tubercular Activity. *International Journal of Chemical Sciences*, 15(3), 172.
- Palomo, C., Aizpurua, J., Ganboa, I., & Oiarbide, M. (2012). Asymmetric Synthesis of Lactams Through the Staudinger Reaction and Their Use as Building Blocks of Natural and Nonnatural Products. *Current Medicinal Chemistry*, 11(14), 1837–1872.
- Pandey, A., Rajavel, R., Chandraker, S., & Dash, D. (2012). 145028.Pdf. 9(4), 2524–2531.
- Paulsen, H. (1965). Fragmentierung von α -Mesyloxy-carbonsäurehydraziden. *Synthese von 5-Desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäurelacton*. 187, 908–919.

- Pavan, F. R., Maia, P. I. d. S., Leite, S. R. A., Deflon, V. M., Batista, A. A., Sato, D. N., Franzblau, S. G., & Leite, C. Q. F. (2010). Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti - Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 1898–1905.
- Pietrangelo, A., Sih, B. C., Boden, B. N., Wang, Z., Li, Q., Chou, K. C., Maclachlan, M. J., & Wolf, M. O. (2008). Nonlinear optical properties of schiff-base-containing conductive polymer films electro-deposited in microgravity. *Advanced Materials*, 20(12), 2280–2284.
- Popiołek, Ł. (2017). Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Medicinal Chemistry Research*, 26(2), 287–301.
- Popiołek, Ł., Biernasiuk, A., & Malm, A. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 190(2), 251–260.
- Popiołek, Ł., Rysz, B., Biernasiuk, A., & Wujec, M. (2020). Synthesis of promising antimicrobial agents: hydrazide-hydrazones of 5-nitrofuran-2-carboxylic acid. *Chemical Biology and Drug Design*, 95(2), 260–269.
- Post, A., Cheng, C. C., & City, K. (1955). *Org.* 1399. 1399–1401.
- Prakash, C. R., & Raja, S. (2013). Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some novel 5-substituted Schiff and Mannich base of isatin derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(3), 337–344.
- Publication, A. (1970). Acetone Hydrazone. *Organic Syntheses*, 50(September), 3.
- Qin, W., Long, S., Panunzio, M., & Biondi, S. (2013). Schiff bases: A short survey on an evergreen chemistry tool. *Molecules*, 18(10), 12264–12289.
- Rada, J. P., Bastos, B. S. M., Anselmino, L., Franco, C. H. J., Lanznaster, M., Diniz, R., Fernández, C. O., Menacho-Márquez, M., Percebom, A. M., & Rey, N. A. (2019). Binucleating Hydrazonic Ligands and Their μ -Hydroxodicopper(II) Complexes as

- Promising Structural Motifs for Enhanced Antitumor Activity. *Inorganic Chemistry*, 58(13), 8800–8819.
- Rando, D. G., Sato, D. N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C. Q. F., Do-Amaral, A. T., Ferreira, E. I., & Tavares, L. C. (2002). Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-Nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 10(3), 557–560.
- Rasmussen, B., Sørensen, A., Beeren, S. R., & Pittelkow, M. (2013). Dynamic combinatorial chemistry. *Organic Synthesis and Molecular Engineering*, 393–436.
- Rathelot, P., Vanelle, P., Gasquet, M., Delmas, F., Crozet, M. P., Timon-David, P., & Maldonado, J. (1995). Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30(6), 503–508.
- Raue, R., Brack, A. and Lange, K. (1991). Salt-free Synthesis of Azo and Hydrazone Dyes Under CO₂, Pressure. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 30, 1643–1644.
- Reddelien, G. (1913). Über Selbstkondensation bei Anilen. (Studien über Zinkchlorid als Kondensationsmittel III). *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 46(3), 2712–2717.
- Revanasiddappa, H. D., Prasad, K. S., Kumari, L. S. ve Jayalakshmi, B. (2010). Synthesis and biological activity of new schiff bases containing 4(3H)-quinazolinone ring system. *International Journal of ChemTech Research*, vol. 2, no. 2, 1344–1349.
- Robertson G.M. (1995). Imines and their N-substituted derivatives: NH, NR and N-haloimines. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, 1st ed.; Katritzky, A.R., Meth-Cohn, O., Rees, C.W., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. Volume 3, 403–423.
- Rollas, S., Gulerman, N., & Erdeniz, H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Farmaco*, 57(2), 171–174.

- Romani, G., & Andree, M. (2001). *NEW SCHIFF BASES FROM ortho-HYDROXY ARYL ALDEHYDES*. 20(2), 131–136.
- Rowan S., Cantrill S., Cousins G., Sanders J. and Stoddart J. (2002). *Dynamic Covalent Chemistry. Angew. Chem., Int. Ed.* 41, 898–952.
- Samec, J. S. M., & Bäckvall, J. E. (2002). Ruthenium-catalyzed transfer hydrogenation of imines by propan-2-ol in benzene. *Chemistry - A European Journal*, 8(13), 2955–2961.
- Sathe, B. S., Jaychandran, E., Jagtap. V. A. ve Sreenivasa, G. M. (2011). Synthesis characterization and anti-inflammatory evaluation of new fluorobenzothiazole schiff 's bases. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, vol. 3, no. 3, 164–169.
- Savini, L., Chiasserini, L., Travagli, V., Pellerano, C., Novellino, E., Cosentino, S., & Pisano, M. B. (2004). New α -(N)-heterocyclchydrazones: Evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(2), 113–122.
- Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 131(1), 118–119.
- Schmeyers, J., Toda, F., Boy, J., & Kaupp, G. (1998). Quantitative solid – solid synthesis of azomethines Jens Schmeyers , a Fumio Toda , a Juergen Boy b and Gerd Kaupp * , b. *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 2*, 4, 989–993.
- Sheldrick, G.M. (2015). SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographia*, A71, 3-8.
- Shiraishi, Y., Ikeda, M., Tsukamoto, D., Tanak, S., & Hirai, T. (2011). One-pot synthesis of imines from alcohols and amines with TiO₂ loading Pt nanoparticles under UV irradiation. *Chemical Communications*, 47(16), 4811–4813.
- Shivhare S., Mishra R., Gharia A. and Gautam M.D., (2012). Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Cu(II) and Ni(II) complexes with Schiff base derived from N-aminorhodanine and salicyladehyde. *barty* 394 – 397

- Singh, W.M., Dash, B.C. (1998). Synthesis of some new Schiff bases containing thiazole oxazole nuclei and their fungicidal activity. *Pesticides* 22 (11), 33-37.
- Singh, M., & Raghav, N. (2011). Biological activities of hydrazones: A review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 26–32.
- SMART, Bruker AXS, 2000.
- Smith, C. D., Gavrilyuk, J. I., Lough, A. J., & Batey, R. A. (2010). Lewis acid catalyzed three-component hetero-Diels-Alder (Povarov) reaction of N-arylimines with strained norbornene-derived dienophiles. *Journal of Organic Chemistry*, 75(3), 702–715.
- Snell, E.E. ve Jenkins, W.T. (1959). The mechanism of the transamination reaction. *J. Cell. Comp. Phys.* 54, 161–177.
- Sondhi, S. M., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O., & Meijer, L. (2006). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(11), 3758–3765.
- Solomons, T.W.G. and Fryhle, C.B. (2002). Organik Kimya. (Çev: Okay G. ve Yıldırım Y.). İstanbul: Literatür Yayıncılık
- Sridhar, S. K., Pandeya, S. N., Stables, J. P., & Ramesh, A. (2002). Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 129–132.
- Sriram, D., Yogeewari, P., Devakaram, R. (2006). Synthesis, in vitro and in vivo antimycobacterial activities of diclofenac acid hydrazones and amides. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3113–3118.
- Sriram, D., Yogeewari, P., Myneedu, N. S., & Saraswat, V. (2006). Abacavir prodrugs: Microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(8), 2127–2129.
- Stork, G. ve Benaim, J. (1988). *Org. Synth.* 6, 242–244.

- Studer, A., & Curran, D. P. (2016). Catalysis of Radical Reactions: A Radical Chemistry Perspective. *Angewandte Chemie - International Edition*, 55(1), 58–102.
- Tabanca, N., Ali, A., Bernier, U. R., Khan, I. A., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Oruç-Emre, E. E., Unsalan, S., & Rollas, S. (2013). Biting deterrence and insecticidal activity of hydrazide-hydrazones and their corresponding 3-acetyl-2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles against *Aedes aegypti*. *Pest Management Science*, 69(6), 703–708.
- Taguchi, K., & Westheimer, F. H. (1971). Catalysis by Molecular Sieves in the Preparation of Ketimines and Enamines¹. *Journal of Organic Chemistry*, 36(11), 1570–1572.
- Takahashi, H. T., Novello, C. R., Ueda-Nakamura, T., Filho, B. P. D., De Mello, J. C. P., & Nakamura, C. V. (2011). Thiophene derivatives with antileishmanial activity isolated from aerial parts of *Porophyllum ruderale* (Jacq.) Cass. *Molecules*, 16(5), 3469–3478.
- Tanaka, K., & Shiraishi, R. (2000). Clean and efficient condensation reactions of aldehydes and amines in a water suspension medium. *Green Chemistry*, 2(6), 272–273.
- Tanak, H., Agar, A.A., Büyükgüngör, O. (2012). Quantum-chemical, spectroscopic and Xray diffraction studies of (E)-2-[(2-Bromophenyl)iminomethyl]-4-trifluoromethoxyphenol, *Spectrochim. Acta Part A* 87, 15-24.
- Tanak, H., Agar, A.A., Büyükgüngör, O. (2014). Experimental (XRD, FT-IR and UV-Vis) and theoretical modeling studies of Schiff base (E)-N'-((5-nitrothiophen-2-yl)methylene)-2-phenoxyaniline, *Spectrochim. Acta Part A* 118, 672-682.
- Tang, C. S., Wat, C. K., & Towers, G. H. N. (1987). Thiophenes and benzofurans in the undisturbed rhizosphere of *Tagetes patula* L. *Plant and Soil*, 98(1), 93–97.
- Thienylharnstoffe, H., & Stanetty, P. (1989). *Herbizide Thienylharnstoffe, II*. 72, 65–72.
- Thomas, A. B., Nanda, R. K., Kothapalli, L. P., & Hamane, S. C. (2016). Synthesis and biological evaluation of Schiff's bases and 2-azetidinones of isonocotinyl hydrazone as potential antidepressant and nootropic agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, 79–90.
- Tidwell, T. T. (2008). Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis. *Angewandte Chemie - International Edition*, 47(6), 1016–1020.

- Todeschini, A. R., De Miranda, A. L. P., Da Silva, K. C. M., Parrini, S. C., & Barreiro, E. J. (1998). Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 33(3), 189–199.
- Turan-Zitouni, G., Altintop, M. D., Özdemir, A., Demirci, F., Mohsen, U. A., & Kaplancikli, Z. A. (2013). Synthesis and antifungal activity of new hydrazide derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28(6), 1211–1216.
- Ueno, S., Ohtsubo, M., & Kuwano, R. (2009). [4+2] Cycloaddition of o-xylylenes with imines using palladium catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, 131(36), 12904–12905.
- Varma R.S., Dahiya R., Kumar S. (1997). Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* 38, 2039–2042.
- Vass, A., Dudás, J., & Varma, R. S. (1999). Solvent-free synthesis of N-sulfonylimines using microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, 40(27), 4951–4954.
- Vázquez, M. Á., Landa, M., Reyes, L., Miranda, R., Tamariz, J., & Delgado, F. (2004). Infrared irradiation: Effective promoter in the formation of N-benzylideneanilines in the absence of solvent. *Synthetic Communications*, 34(15), 2705–2718.
- Venkatesh, P. (2011). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of various schiff bases complexes of Zn(II) and Cu(II) ions. *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*, vol. 1, no. 1, 8–11.
- Verkade, J. M. M., Van Hemert, L. J. C., Quaedflieg, P. J. L. M., & Rutjes, F. P. J. T. (2008). Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. *Chemical Society Reviews*, 37(1), 29–41.
- Vicini, P., Incerti, M., La Colla, P., & Loddo, R. (2009). Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1801–1807.

- Vicini, P., Zani, F., Cozzini, P., & Doytchinova, I. (2002). Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: Synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37(7), 553–564.
- Voosen, P. (2018). NASA rover hits organic pay dirt on Mars. Science. *NASA rover hits organic pay dirt on Mars | Science | AAAS (sciencemag.org)*
- Wagaw, S., Yang, B. H., & Buchwald, S. L. (1998). A palladium-catalyzed strategy for the preparation of indoles: A novel entry into the Fischer indole synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 120(26), 6621–6622.
- Wang, H., Jung, H., Song, F., Zhu, S., Bai, Z., Chen, D., He, G., Chang, S., & Chen, G. (2021). Nitrene-mediated intermolecular N–N coupling for efficient synthesis of hydrazides. *Nature Chemistry*, 13(4), 378–385.
- Wang, P. H., Lien, E. J., Keck, J. G., & Lai, M. M. C. (1990). Design, synthesis, testing, and quantitative structure-activity relationship analysis of substituted salicylaldehyde Schiff bases of 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate as new antiviral agents against coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(2), 608–614.
- Wanga, Q., Cai, L., Gao, F., Zhou, Q., Zhan, F., Wang, Q. (2010). Photochromism of Schiff base compounds derived from N,N'-bis(2-aminophenyl)isophthalamide: structure and photosensitivity. *J. Mol. Struct.* 977, 274-278.
- Wei, D., Li, N., Lu, G., & Yao, K. (2006). Synthesis, catalytic and biological activity of novel dinuclear copper complex with Schiff base. *Science in China, Series B: Chemistry*, 49(3), 225–229.
- Whiteoak, C. J., Salassa, G., & Kleij, A. W. (2012). Recent advances with π -conjugated salen systems. *Chemical Society Reviews*, 41(2), 622–631.
- Woodward, R. B., & Eastman, R. H. (1946). Tetrahydrothiophene (“thiophane”) derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 68(11), 2229–2235.
- Wynberg, H., & Kooreman, H. J. (1965). The Mechanism of the Hinsberg Thiophene Ring Synthesis^{1, 2}. *Journal of the American Chemical Society*, 87(8), 1739–1742.

Xu S.H., Cen Y.Z., Li Y.L., Xu S.Y. (1999). *Chin. Chem. Lett.* 10, 401-402.

Yamagishi, S. ichi. (2011). Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Experimental Gerontology*, 46(4), 217–224.

Yoon, T. P., & Jacobsen, E. N. (2003). Privileged chiral catalysts. *Science*, 299(5613), 1691–1693.

Yurttaş, L., Kaplancıklı, Z. A., Göger, G., & Demirci, F. (2016). Synthesis and anticandidal evaluation of new benzothiazole derivatives with hydrazone moiety. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(5), 714–720.

Zechmeister, L., & Sease, J. W. (1947). A Blue-Fluorescing Compound, Terthienyl, Isolated from Marigolds. *Journal of the American Chemical Society*, 69(2), 273–275.

Zhou, N., Liu, J., Yan, Z., Wu, Z., Zhang, H., Li, W., & Zhu, C. (2017). Synthesis of cyclohexylidenehydrazine-fused polycyclics via a photocatalytic radical cascade reaction of 2-ethynylaldehyde hydrazones. *Chemical Communications*, 53(12), 2036–2039.

Zhou, X. P., Wu, Y., & Li, D. (2013). Polyhedral metal-imidazolate cages: Control of self-assembly and cage to cage transformation. *Journal of the American Chemical Society*, 135(43), 16062–16065.

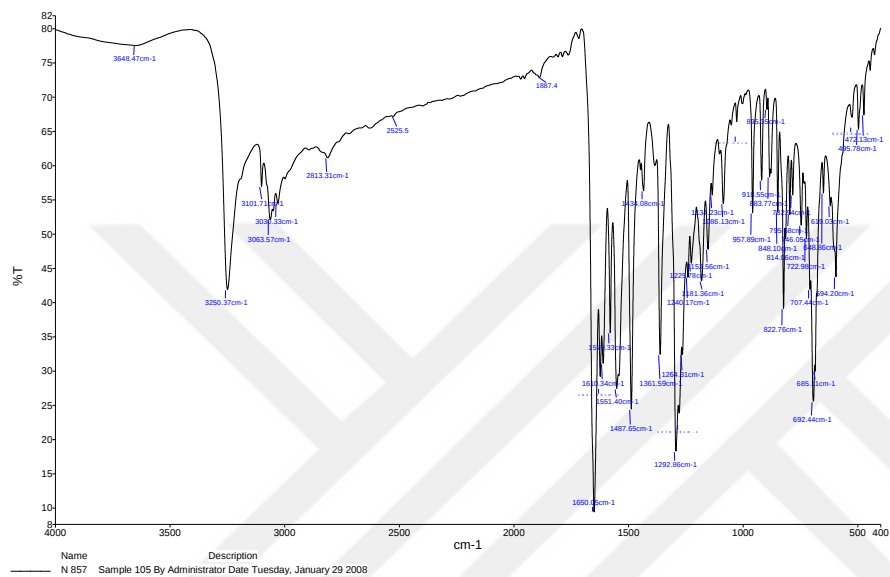
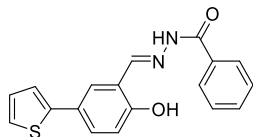
Zimin, D. P., Dar’In, D. V., Rassadin, V. A., & Kukushkin, V. Y. (2018). Gold-Catalyzed Hydrohydrazidation of Terminal Alkynes [Rapid-communication]. *Organic Letters*, 20(16), 4880–4884.

http-1: <http://www.who.org>. (Erişim tarihi: 13.05.2021).

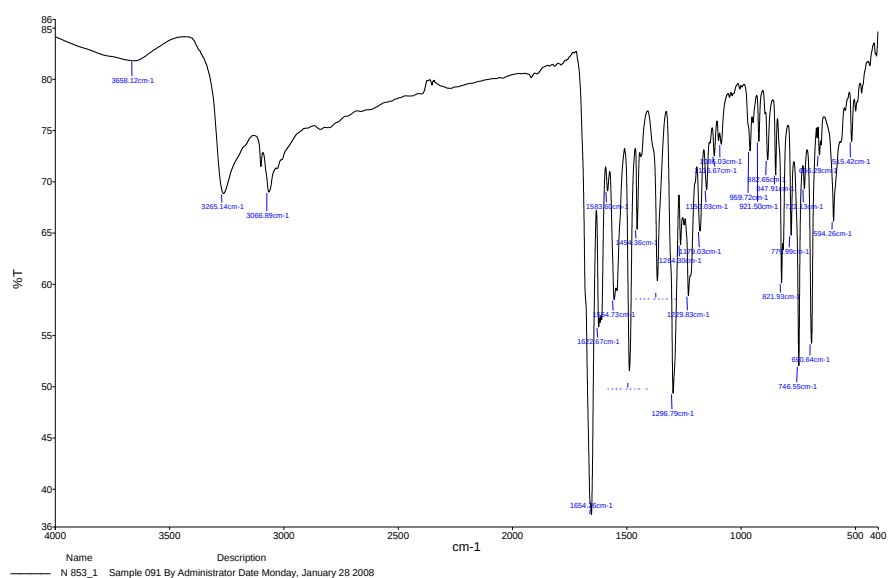
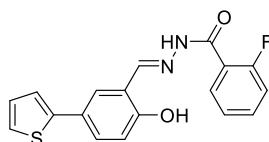
http-2: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/tb.html>. (Erişim tarihi: 15.05.2021).

EKLER

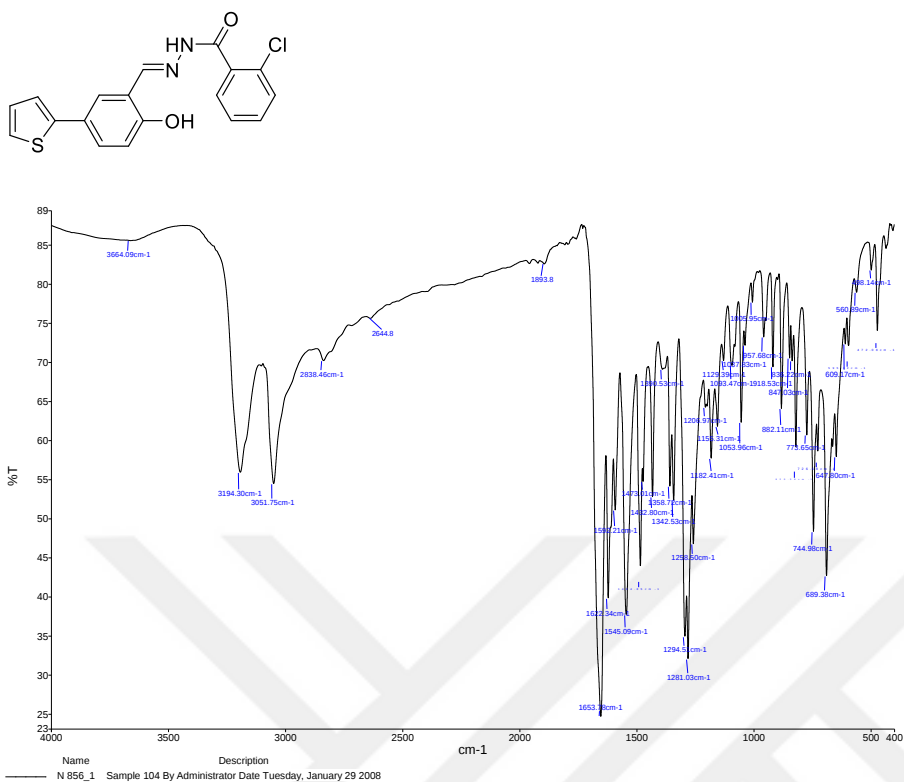
EK1. (3a) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



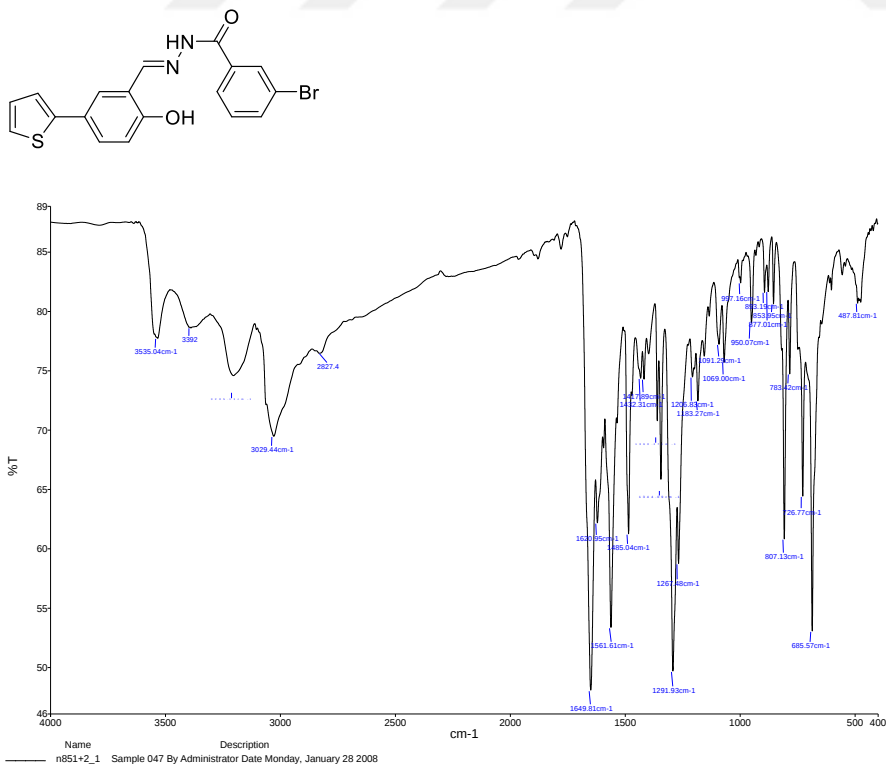
EK2. (3b) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



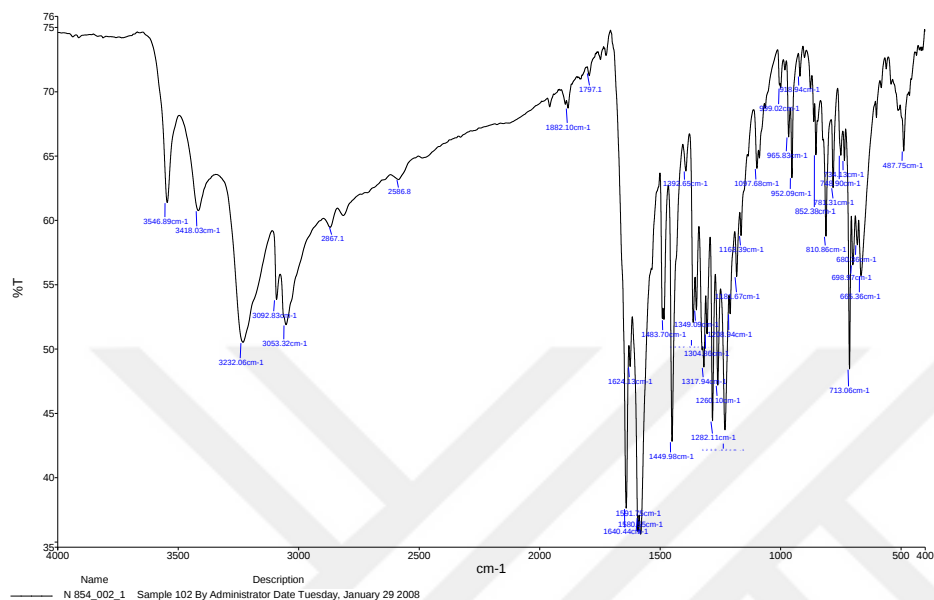
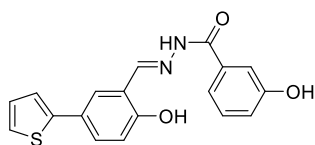
EK3. (3c) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



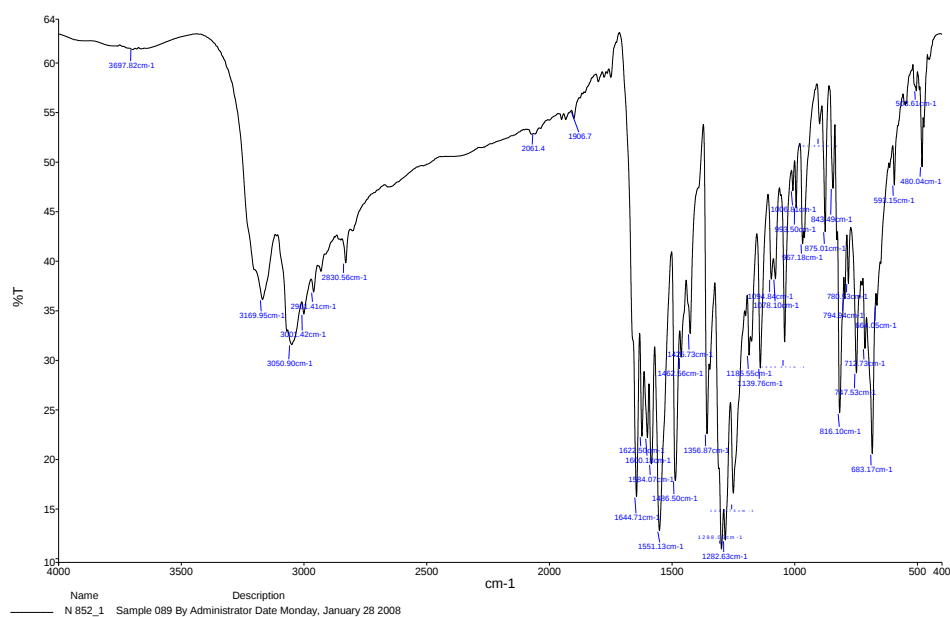
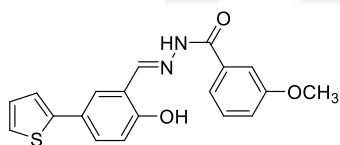
EK4. (3d) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



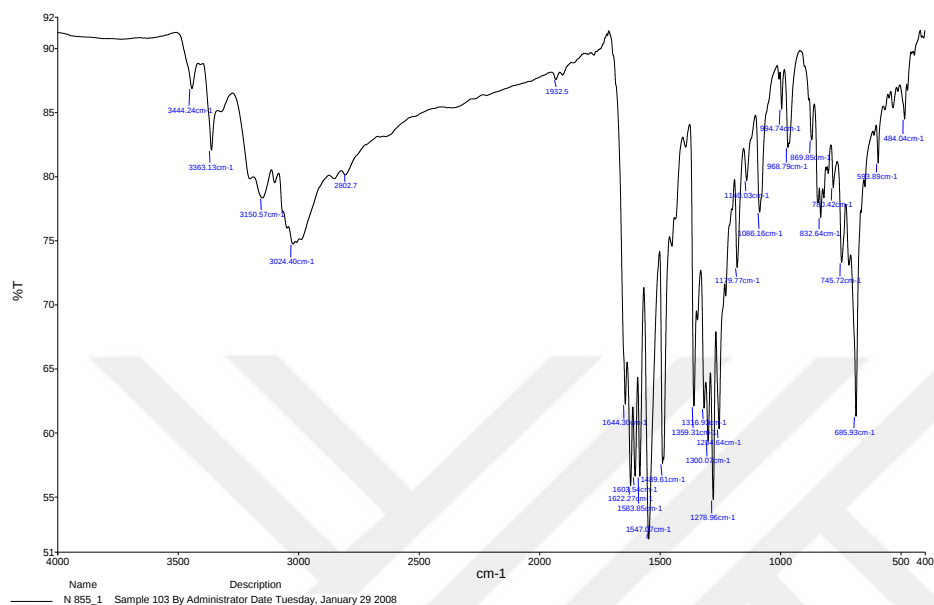
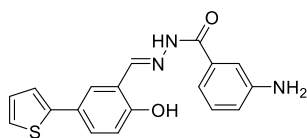
EK5. (3e) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



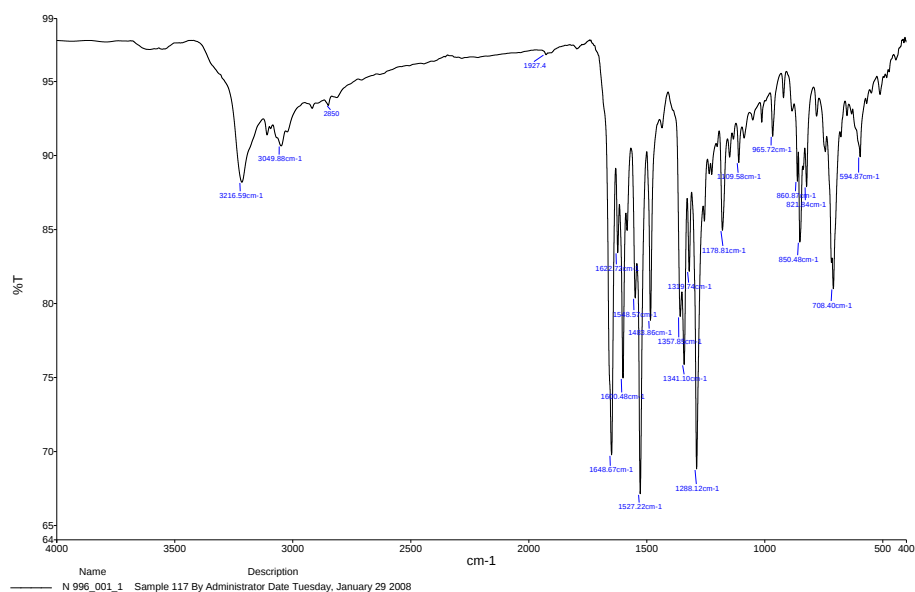
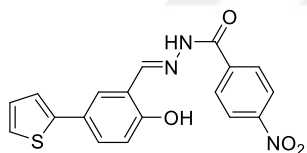
EK6. (3f) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



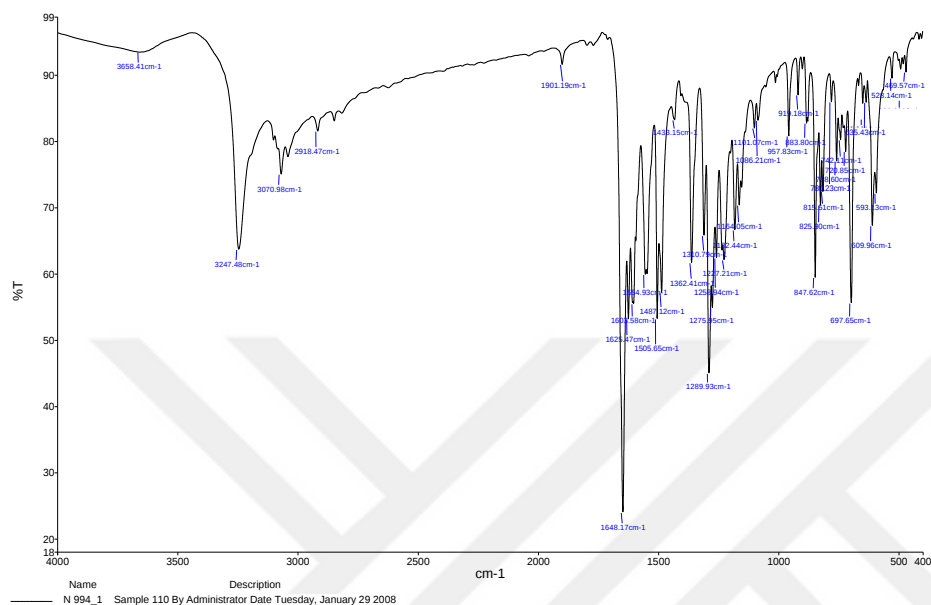
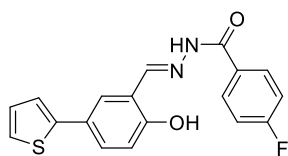
EK7. (3f) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm⁻¹) (Perkin Elmer Spectrum 100)



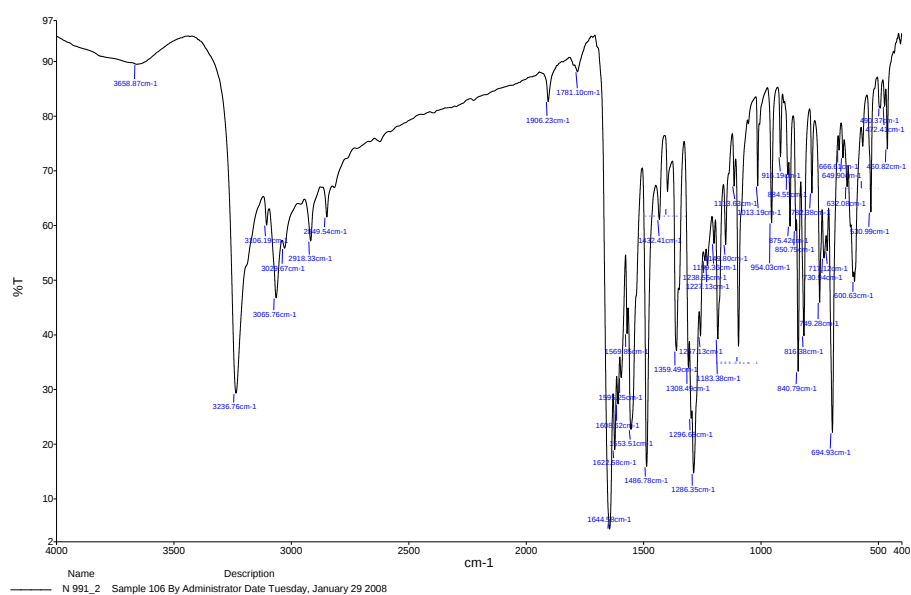
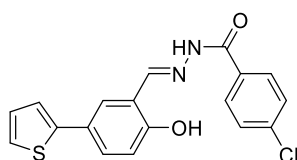
EK8. (3h) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm⁻¹) (Perkin Elmer Spectrum 100)



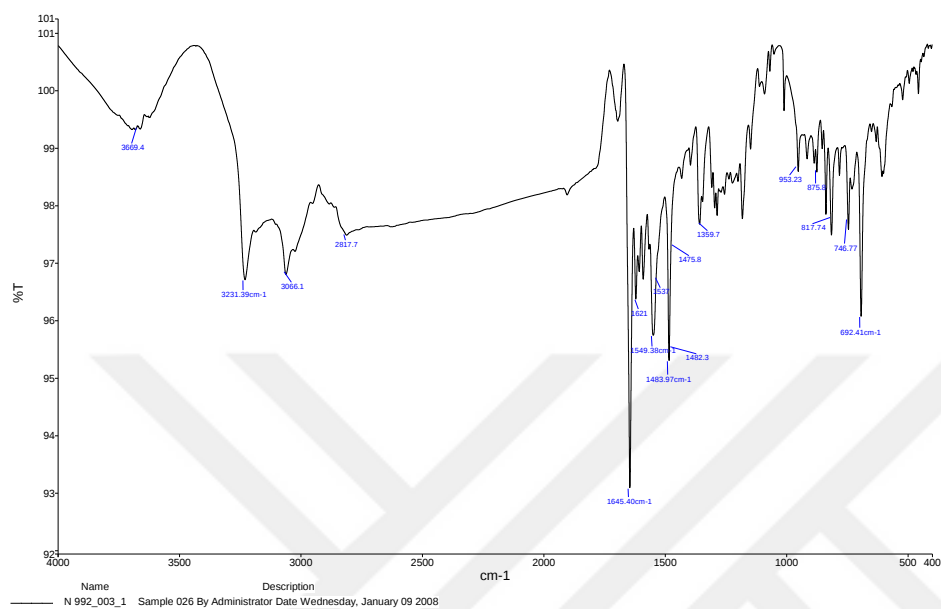
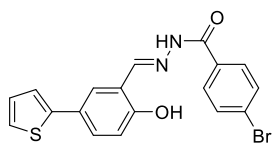
EK9. (3i) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



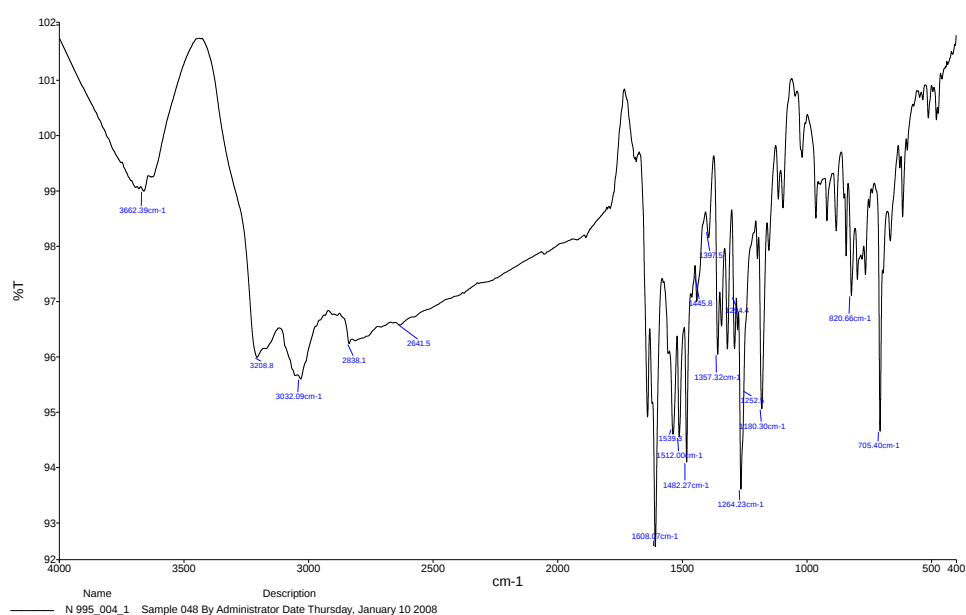
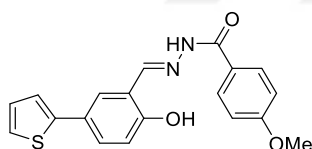
EK10. (3j) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



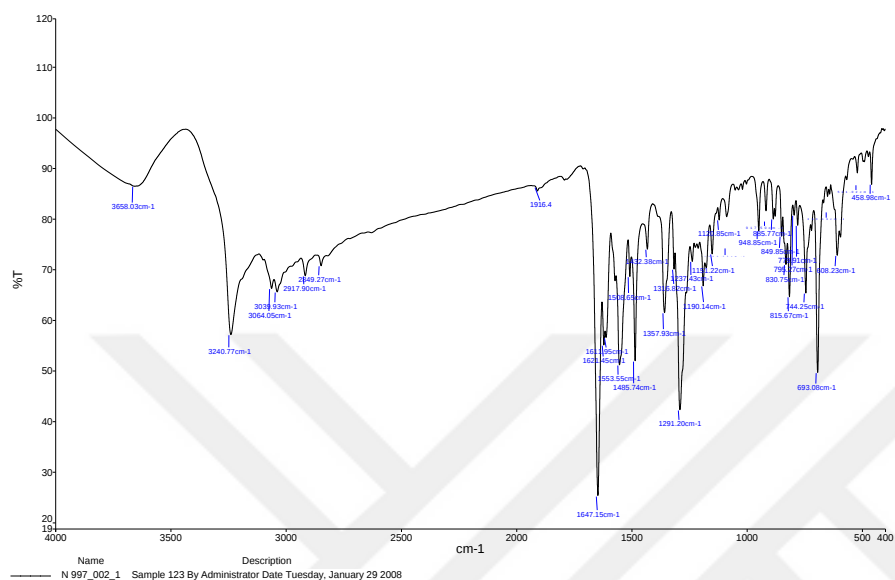
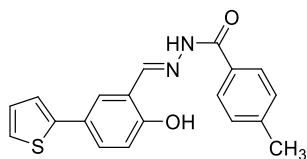
EK11. (3k) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



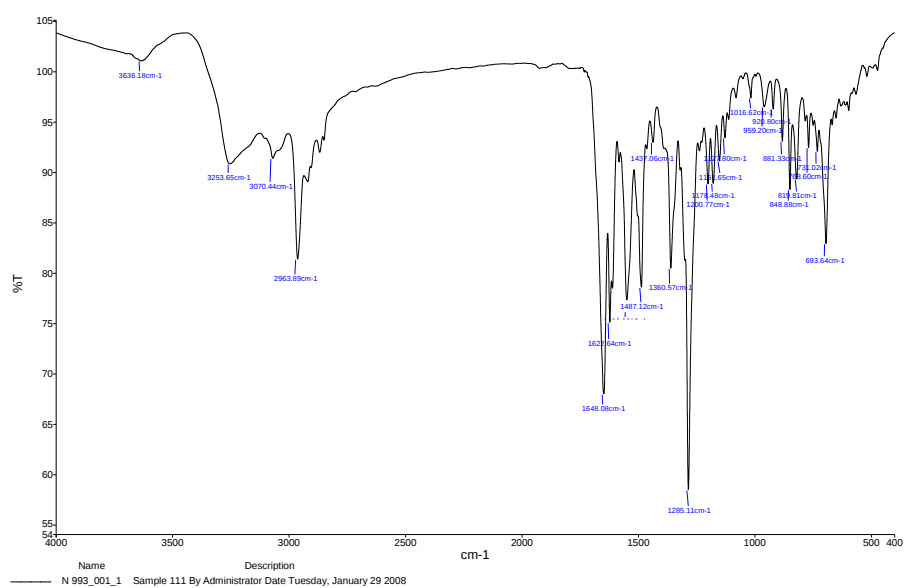
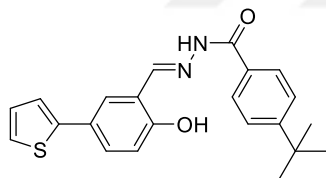
EK12. (3l) 'in FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



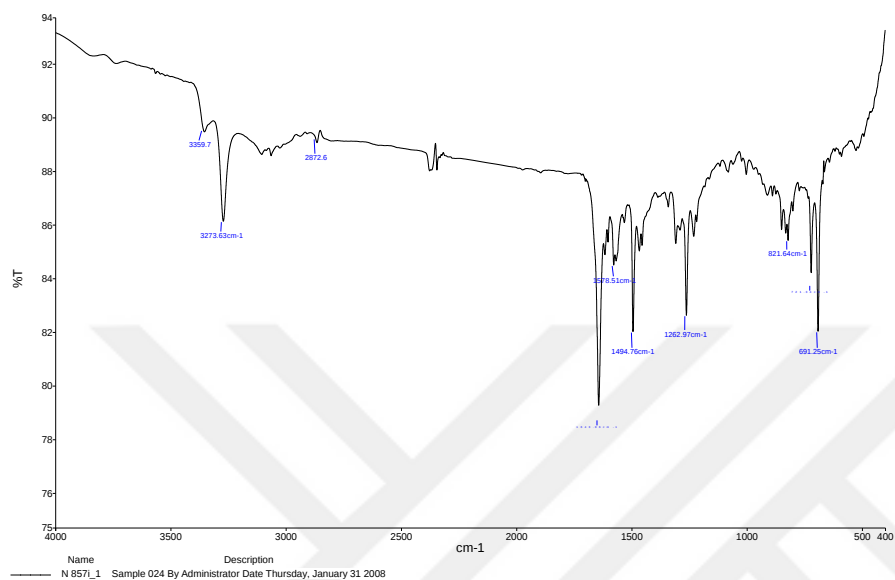
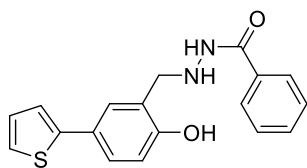
EK13. (3m) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



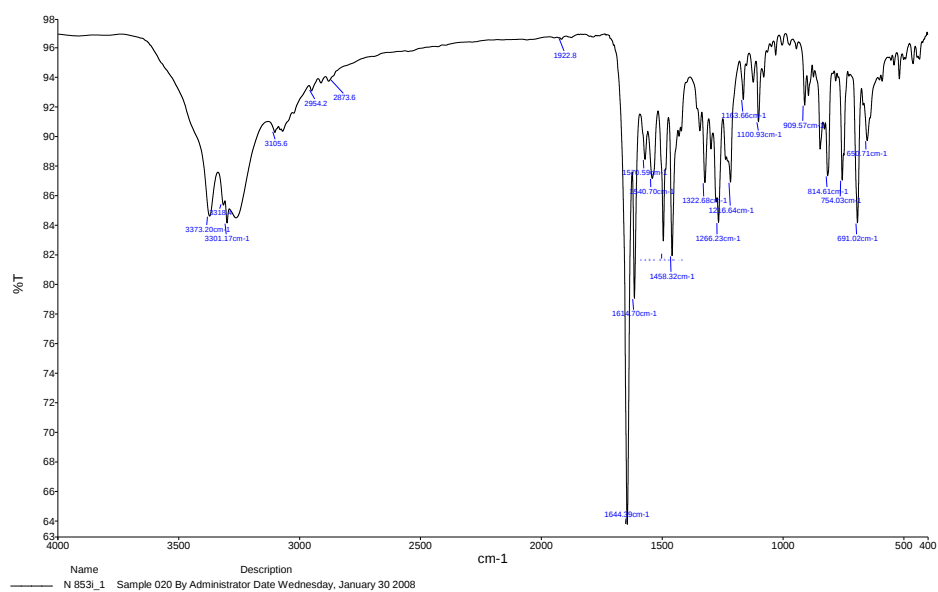
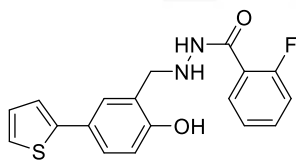
EK14. (3n) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



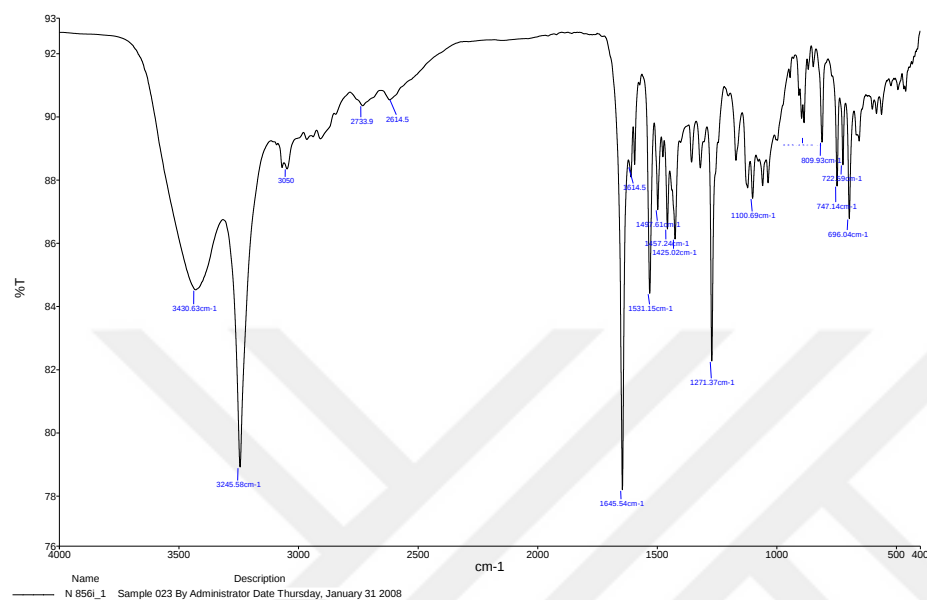
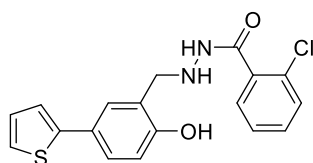
EK15. (4a) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



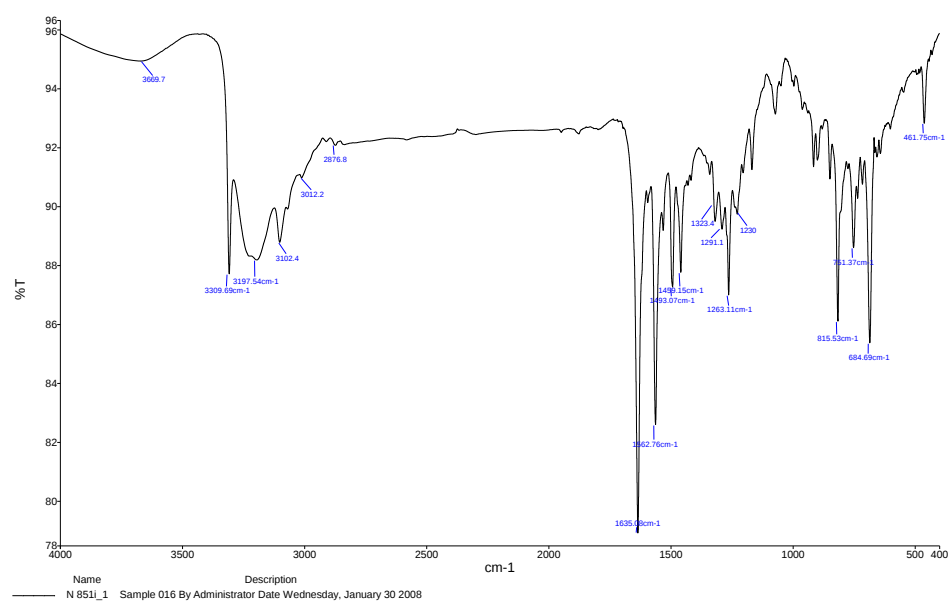
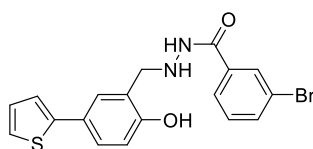
EK16. (4b) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



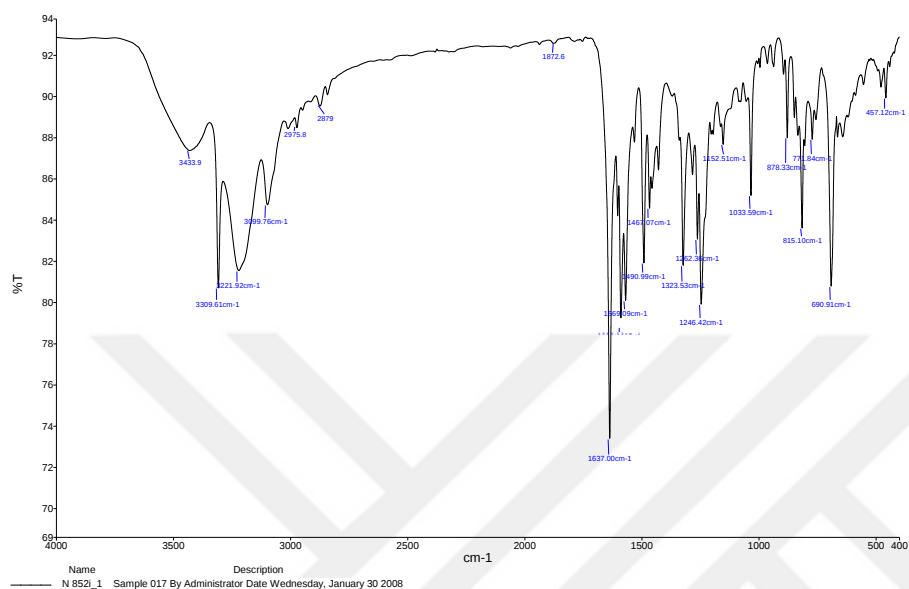
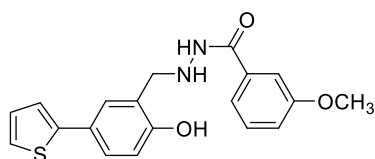
EK17. (4c) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



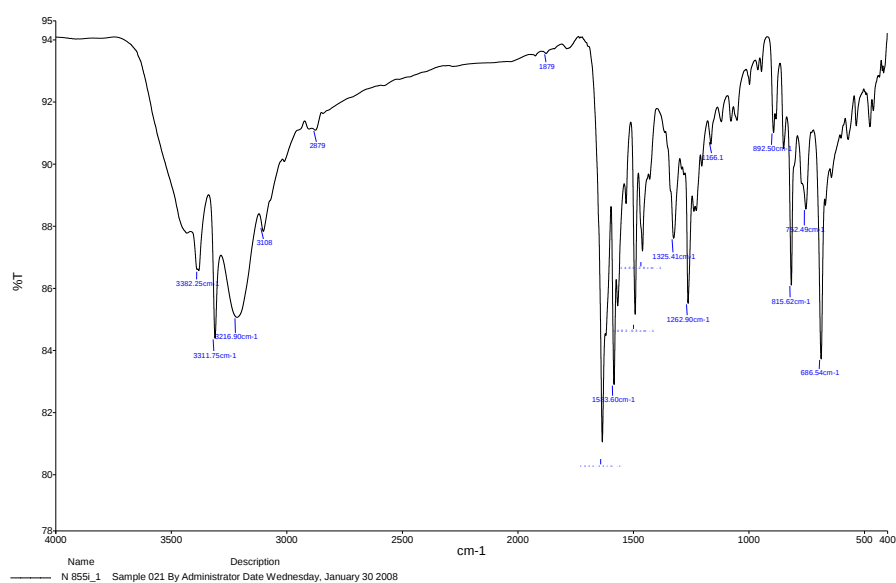
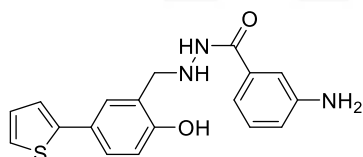
EK18. (4d) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



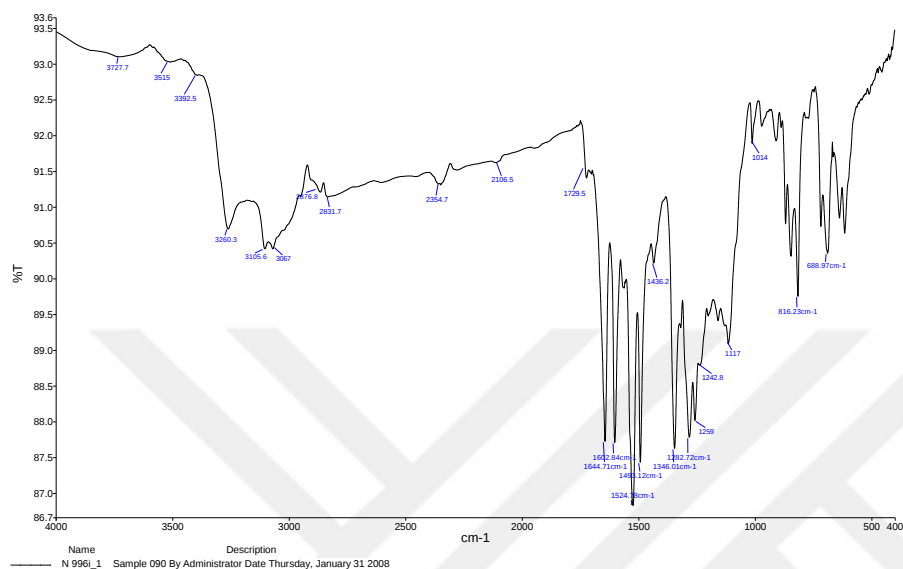
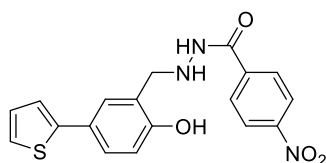
EK19. (4f) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



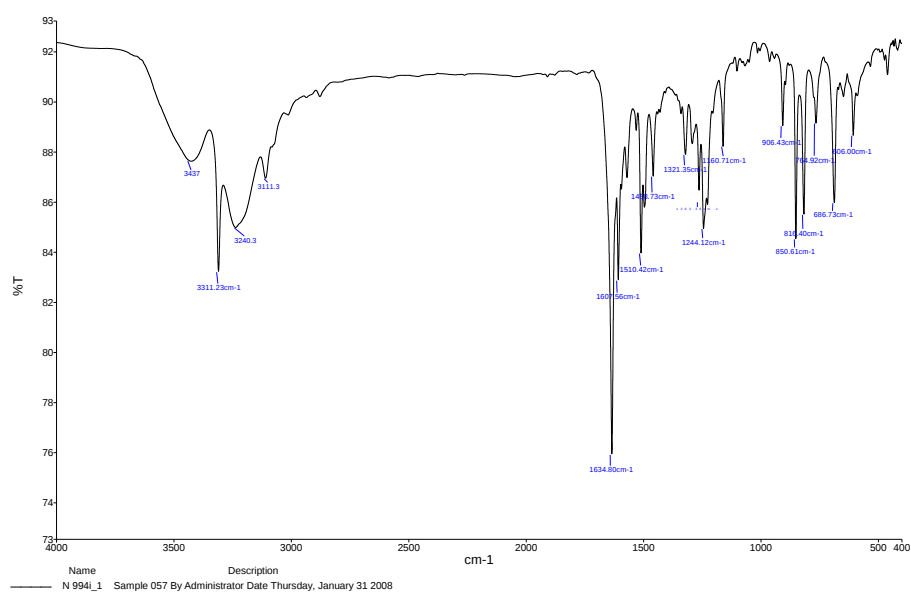
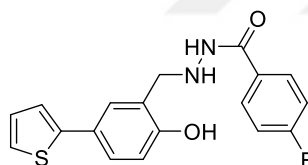
EK20. (4g) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



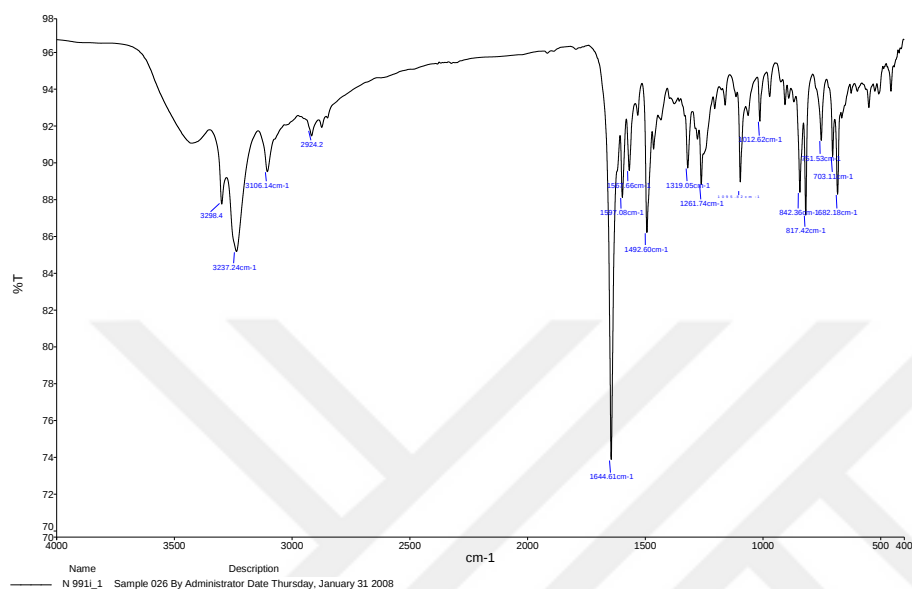
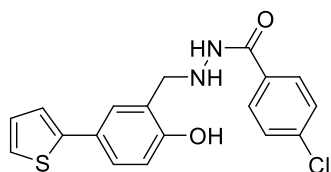
EK21. (4h) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



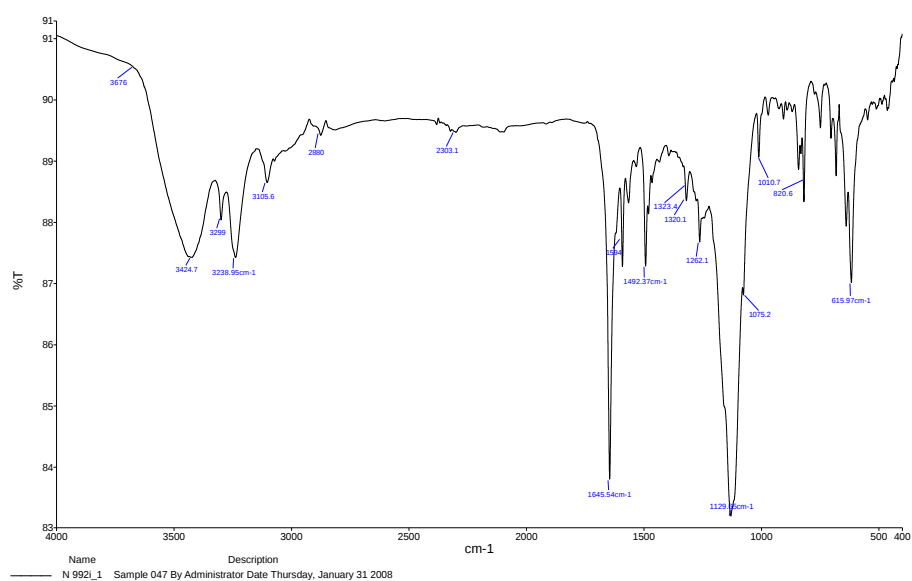
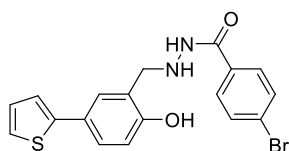
EK22. (4i) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



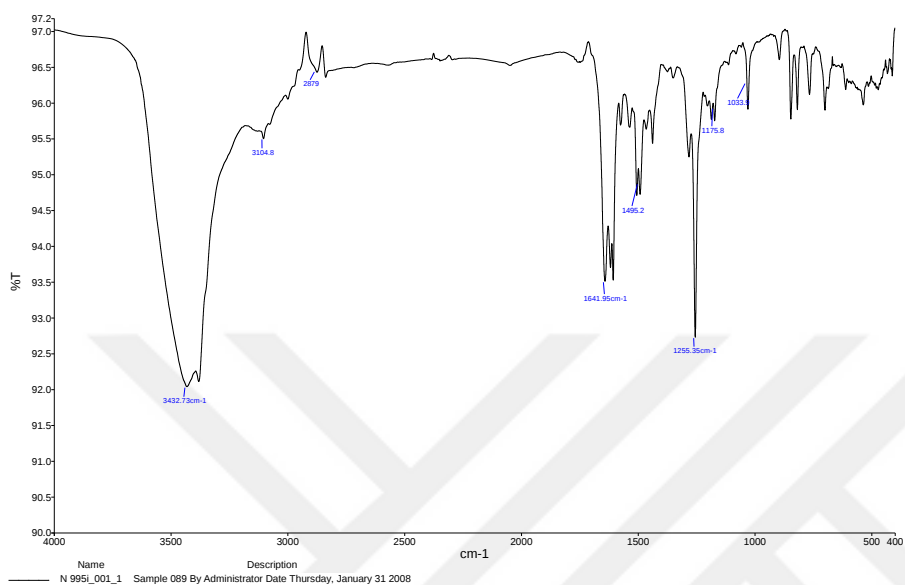
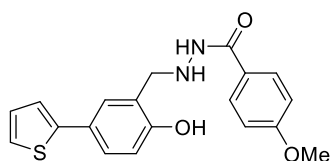
EK23. (4j) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



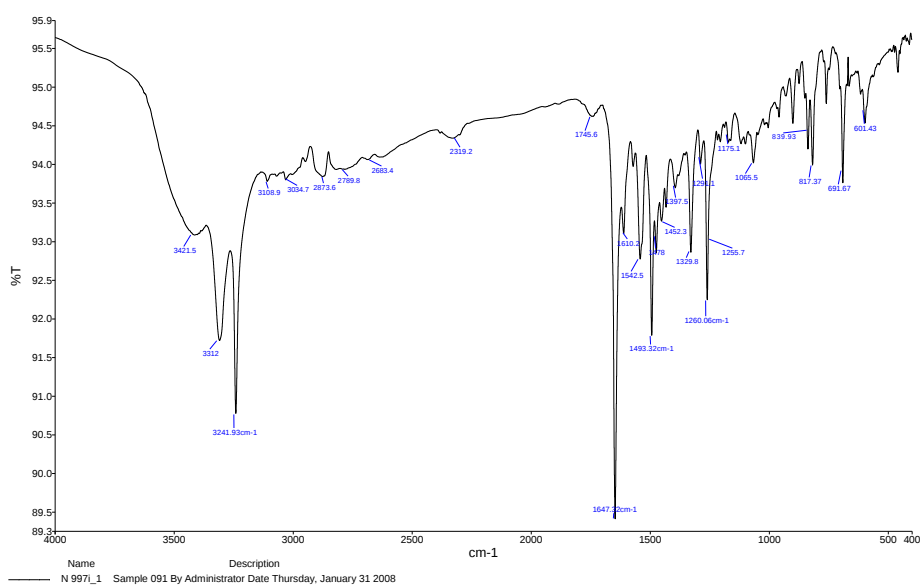
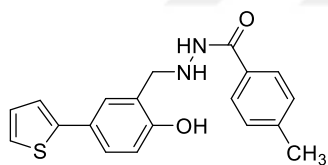
EK24. (4k) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



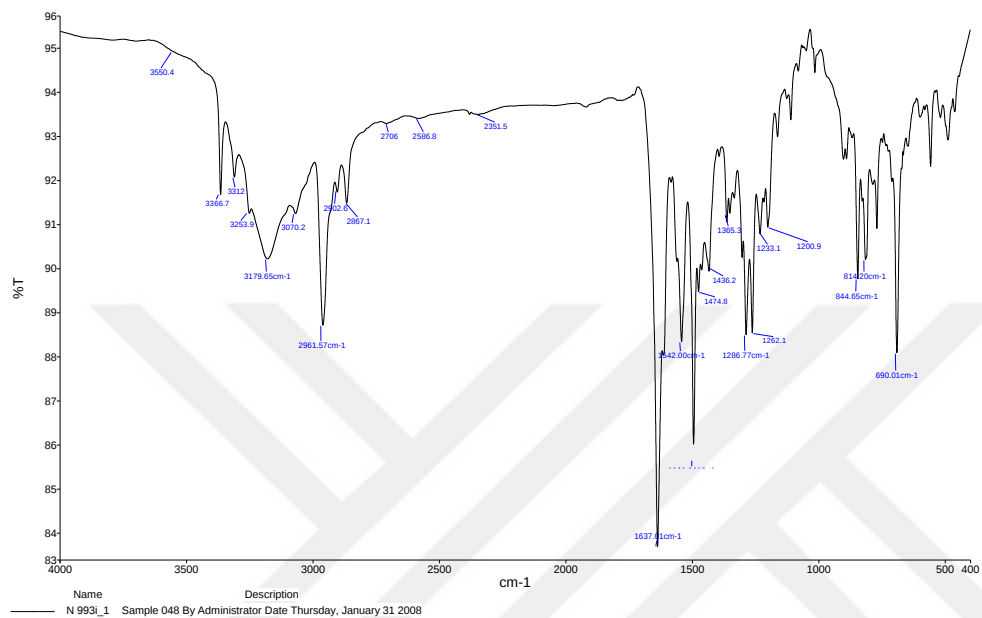
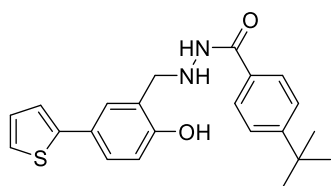
EK25. (4l) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



EK26. (4m) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)

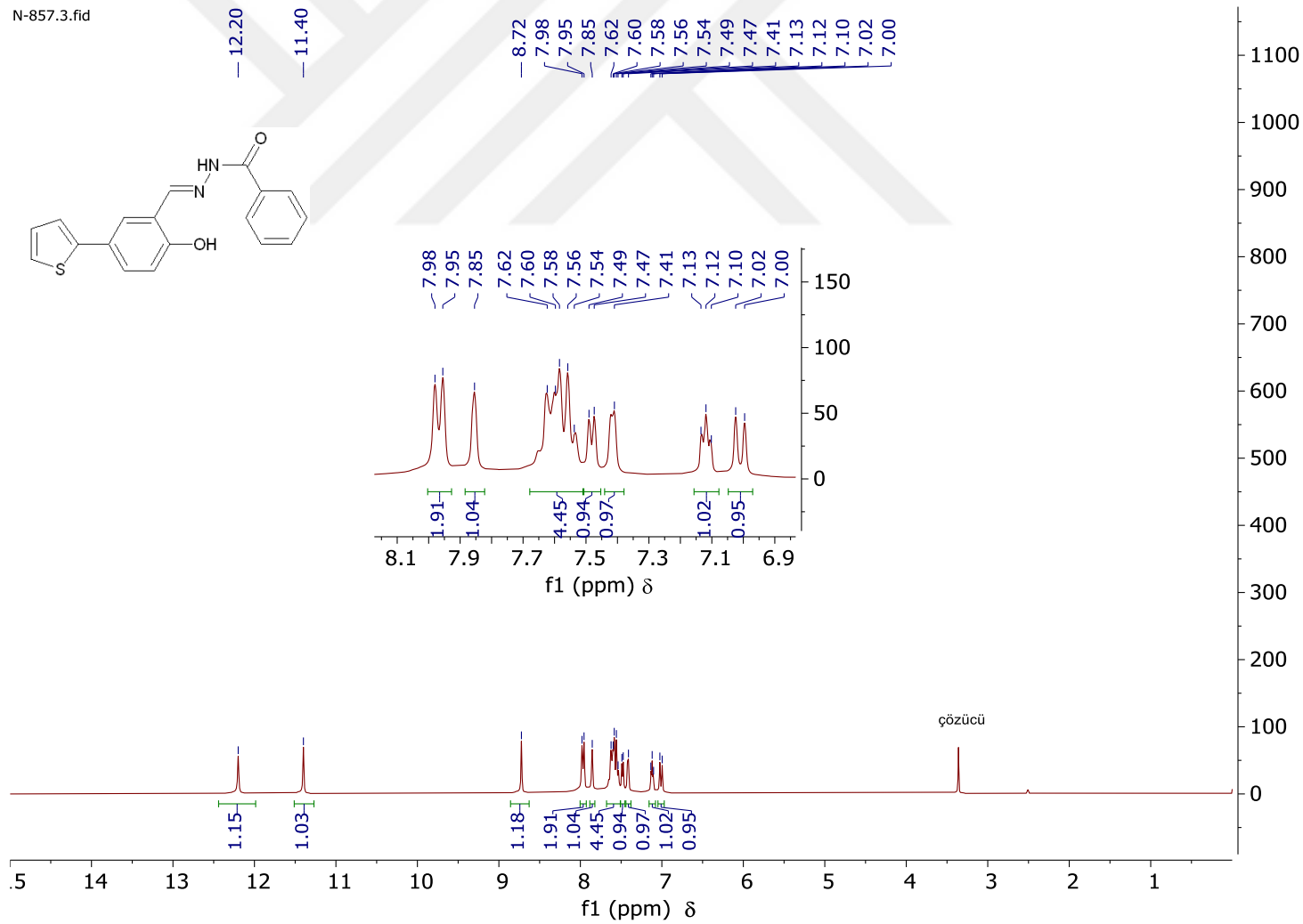


EK27. (4n) 'nin FTIR spektrumu (KBr, cm^{-1}) (Perkin Elmer Spectrum 100)



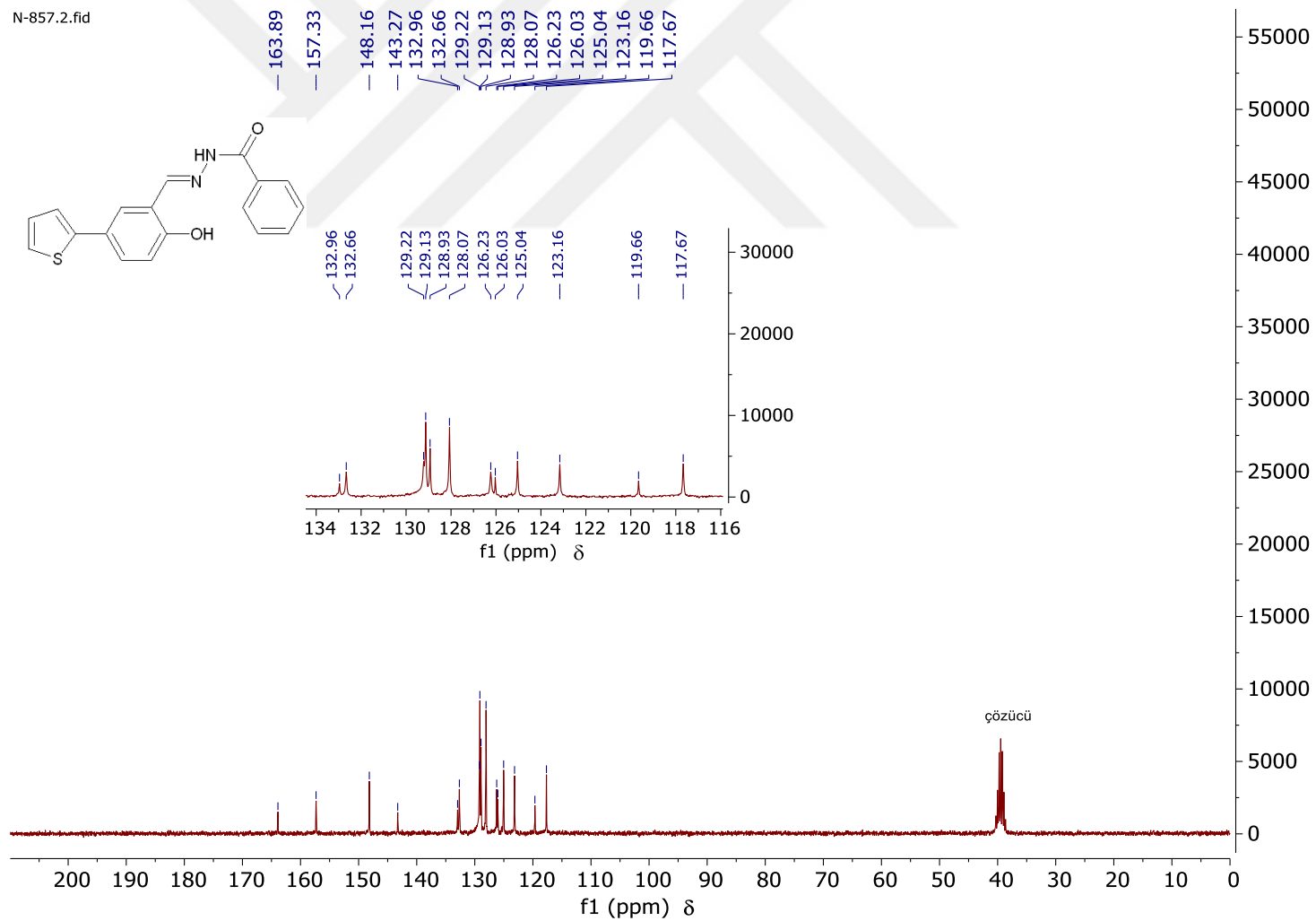
EK28. (3a)'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

N-857.3.fid



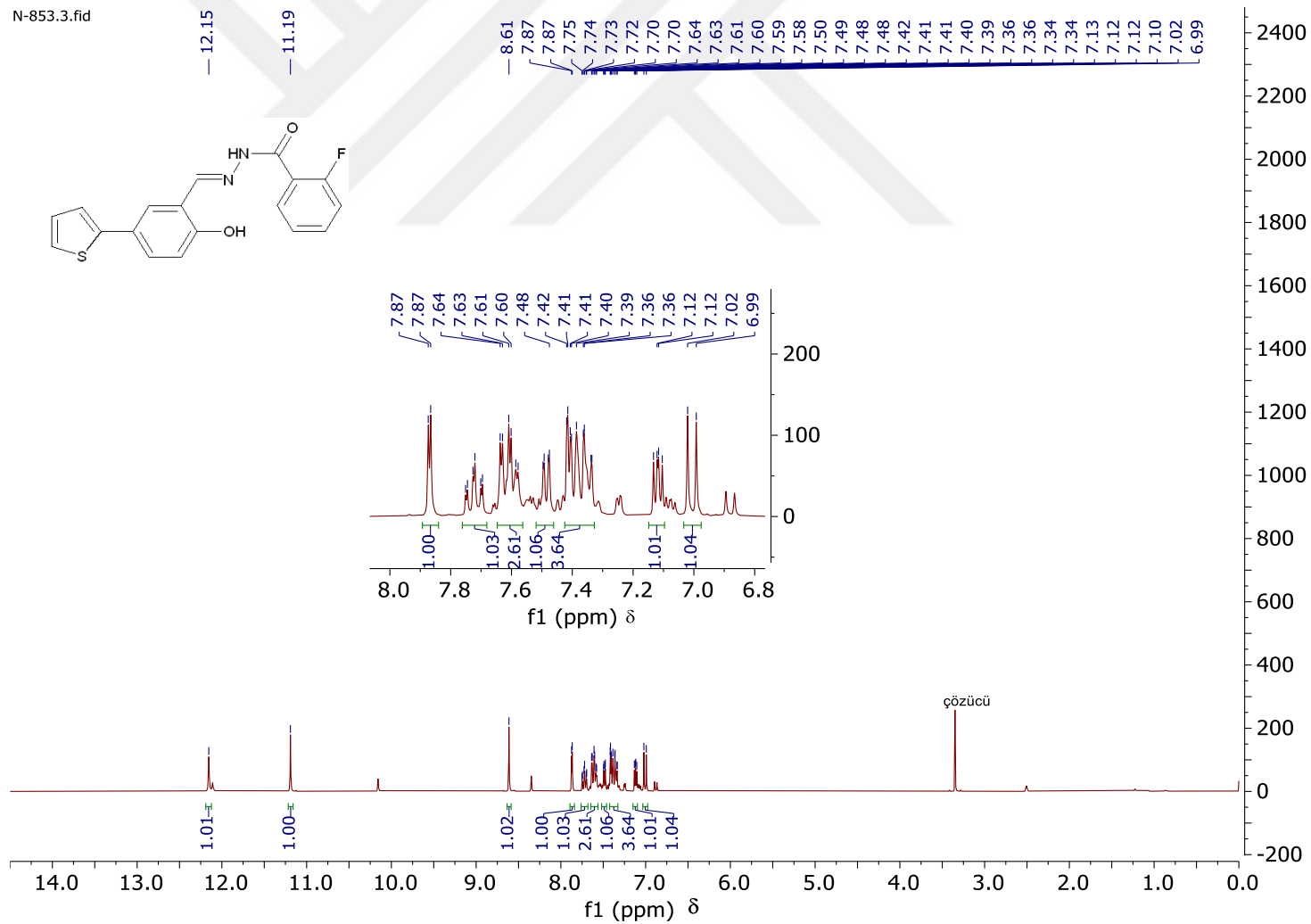
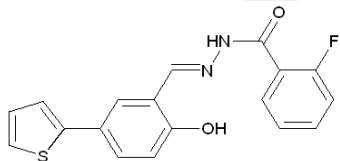
EK29. (3a)'nın ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-857.2.fid



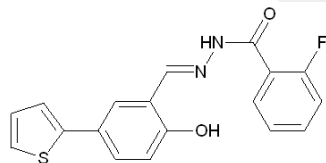
EK30. (3b) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-853.3.fid



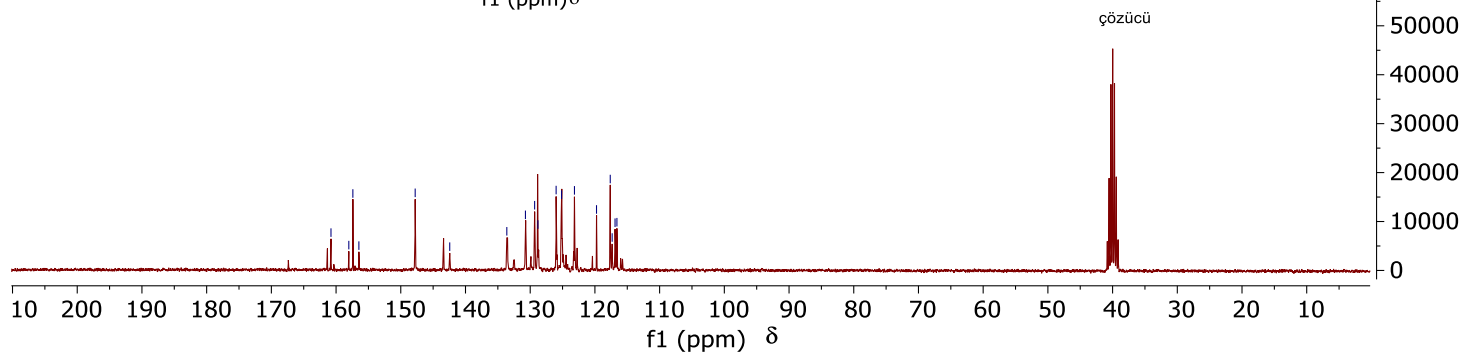
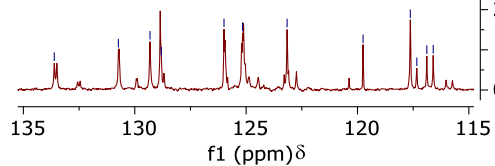
EK31. (3b)'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-853.4.fid



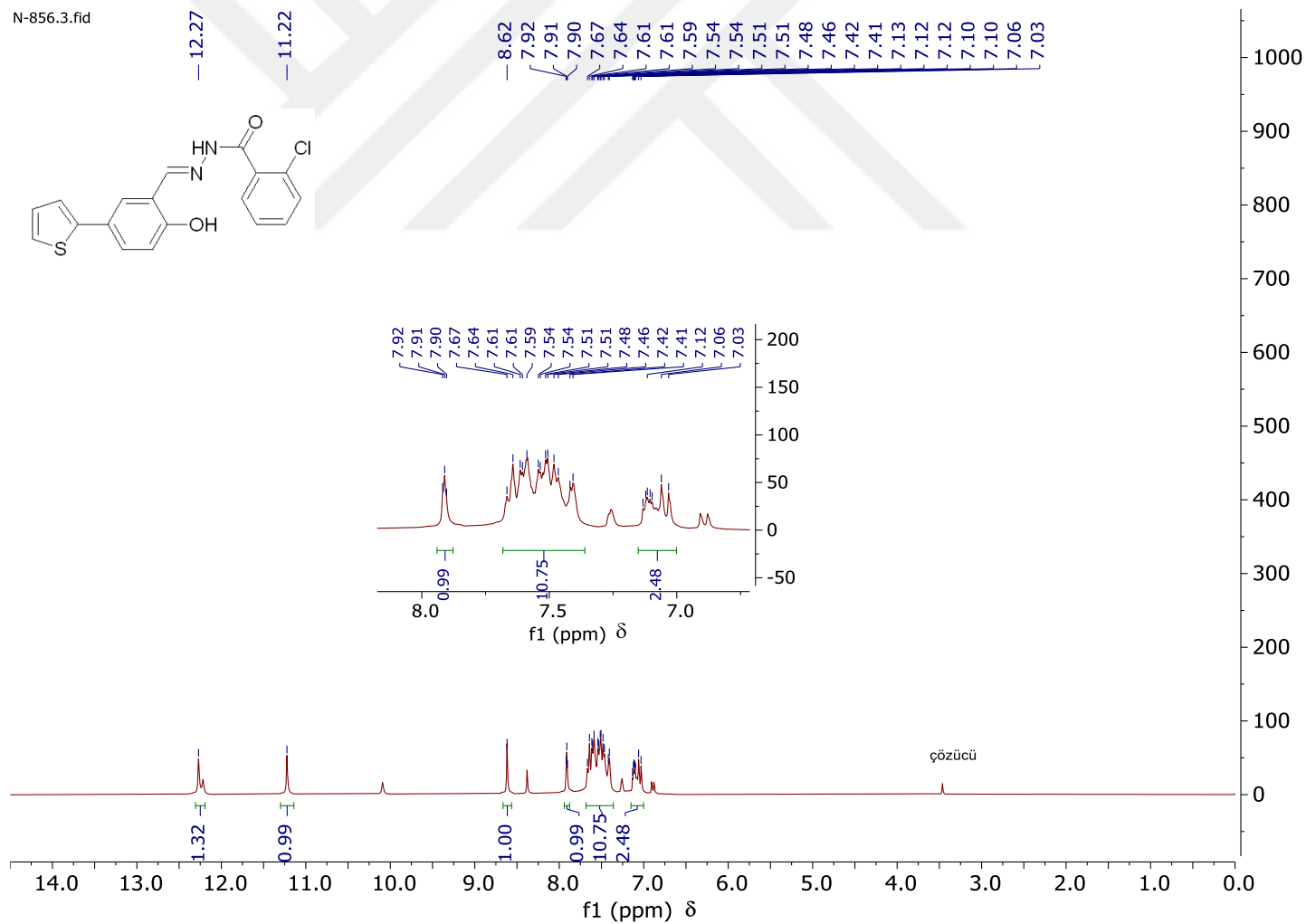
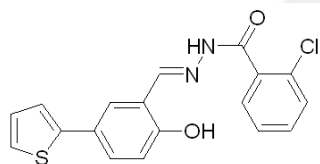
160.79
158.03
157.40
156.48
147.77
142.43
133.61
130.74
129.31
128.81
125.99
125.16
123.16
119.75
117.63
117.34
116.89
116.60

133.61
130.74
129.31
128.81
125.99
125.16
123.16
119.75
117.63
117.34
116.89
116.60



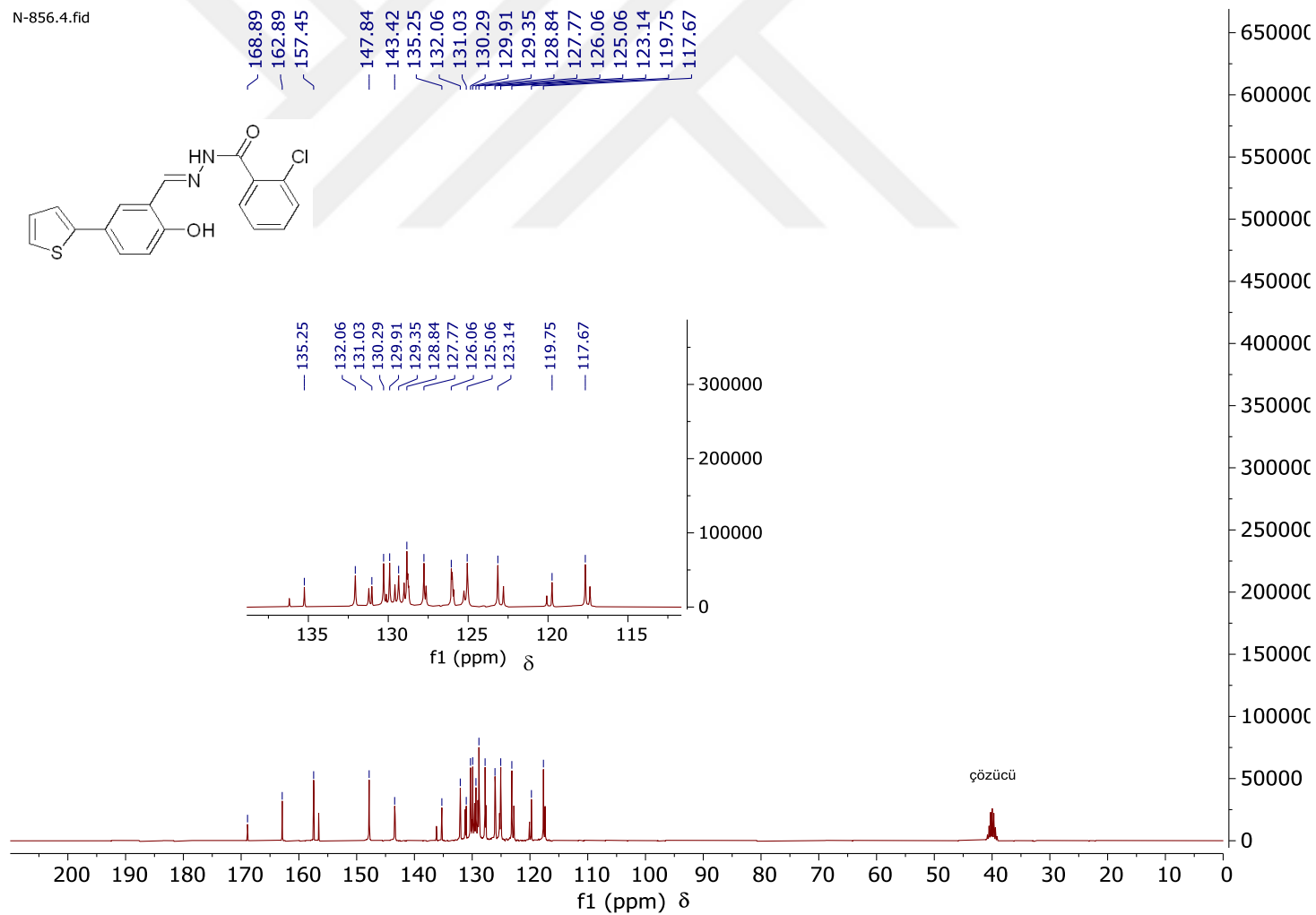
EK32. (3c) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-856.3.fid

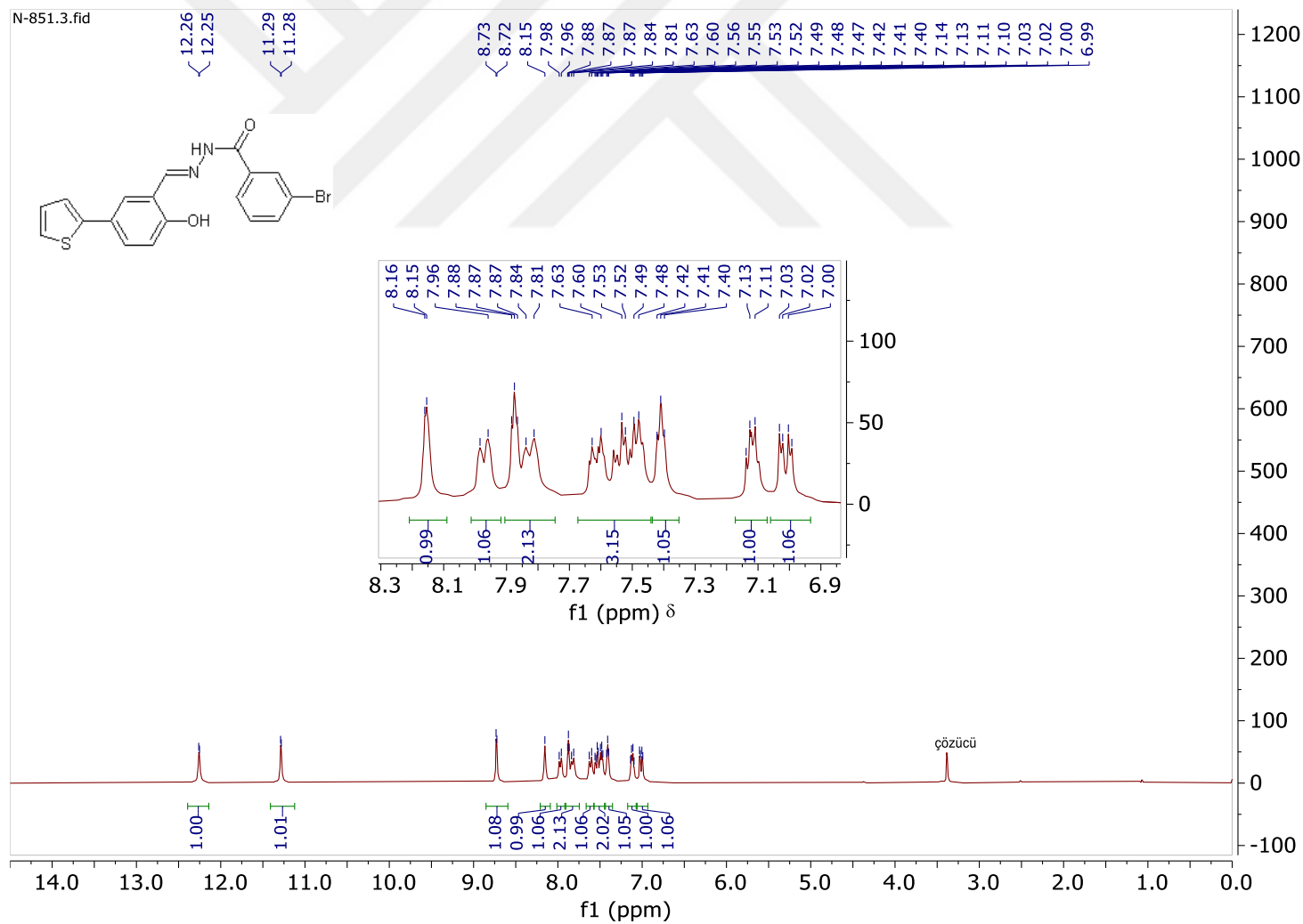


EK33. (3c) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-856.4.fid



EK34. (3d) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)



N-851.4.fid

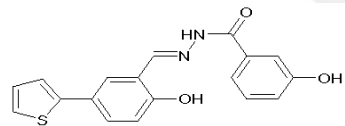


N-854.3.fid

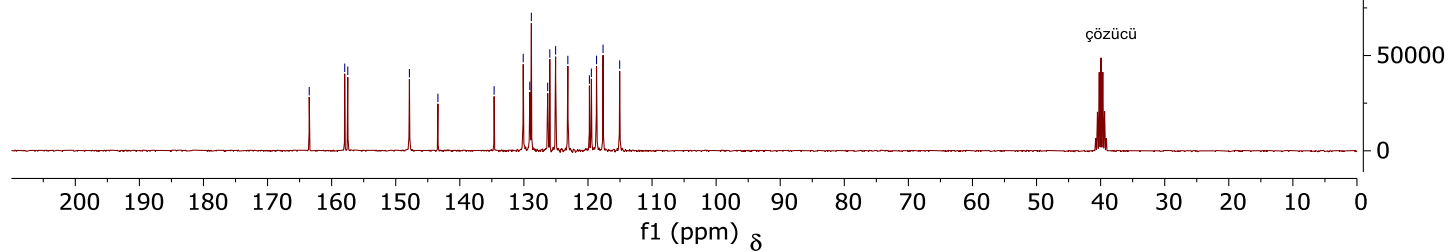
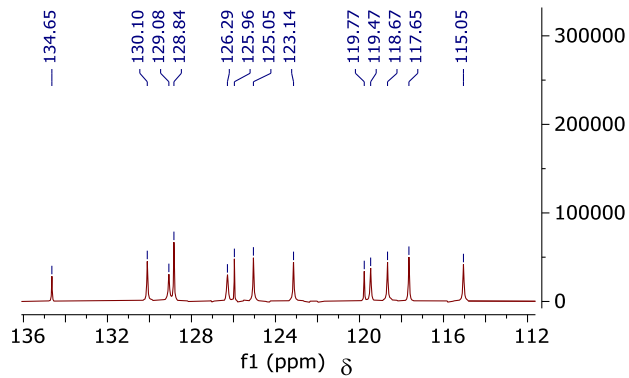


EK37. (3e)'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

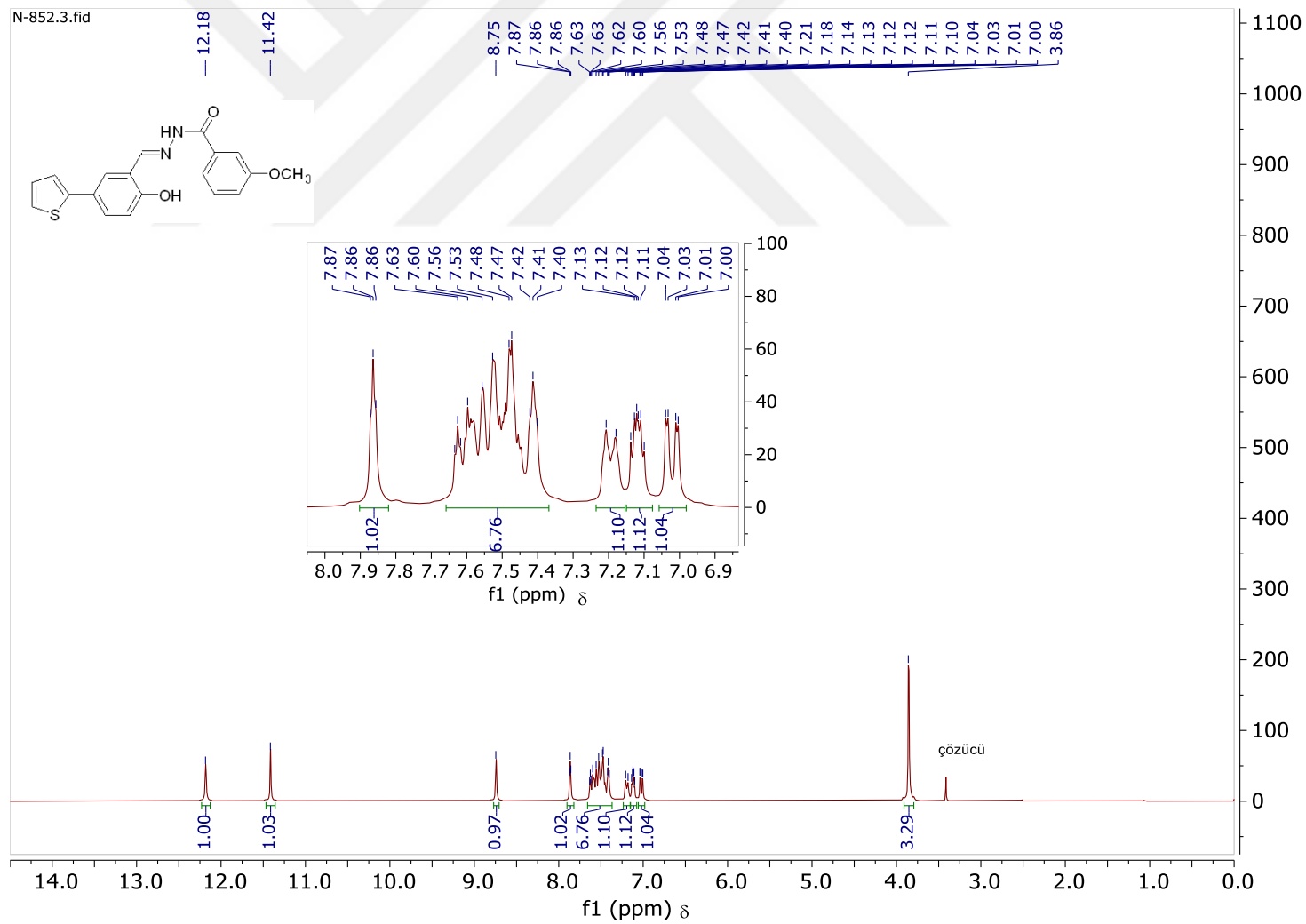
N-854.4.fid



163.50
157.96
157.48
147.87
143.42
134.65
130.10
129.08
128.84
126.29
125.96
125.05
123.14
119.77
119.47
118.67
117.65
115.05



EK38. (3f) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

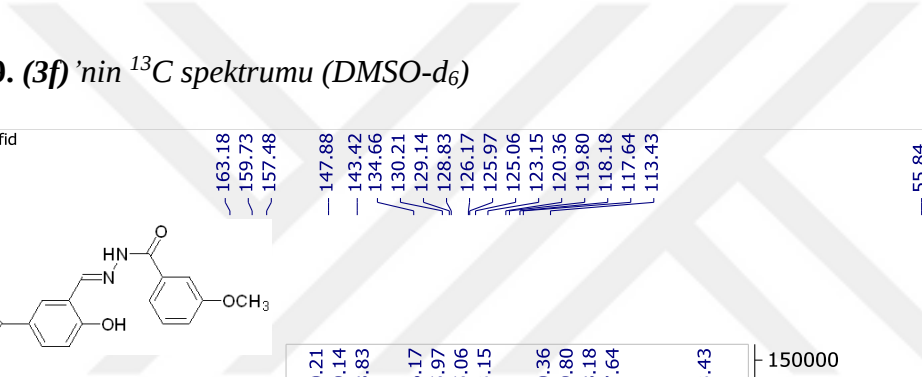


0. (3f) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

Chemical structure of 3f is shown: COc1ccc(cc1)C(=O)N=NC2=CC=C(C=C2)O

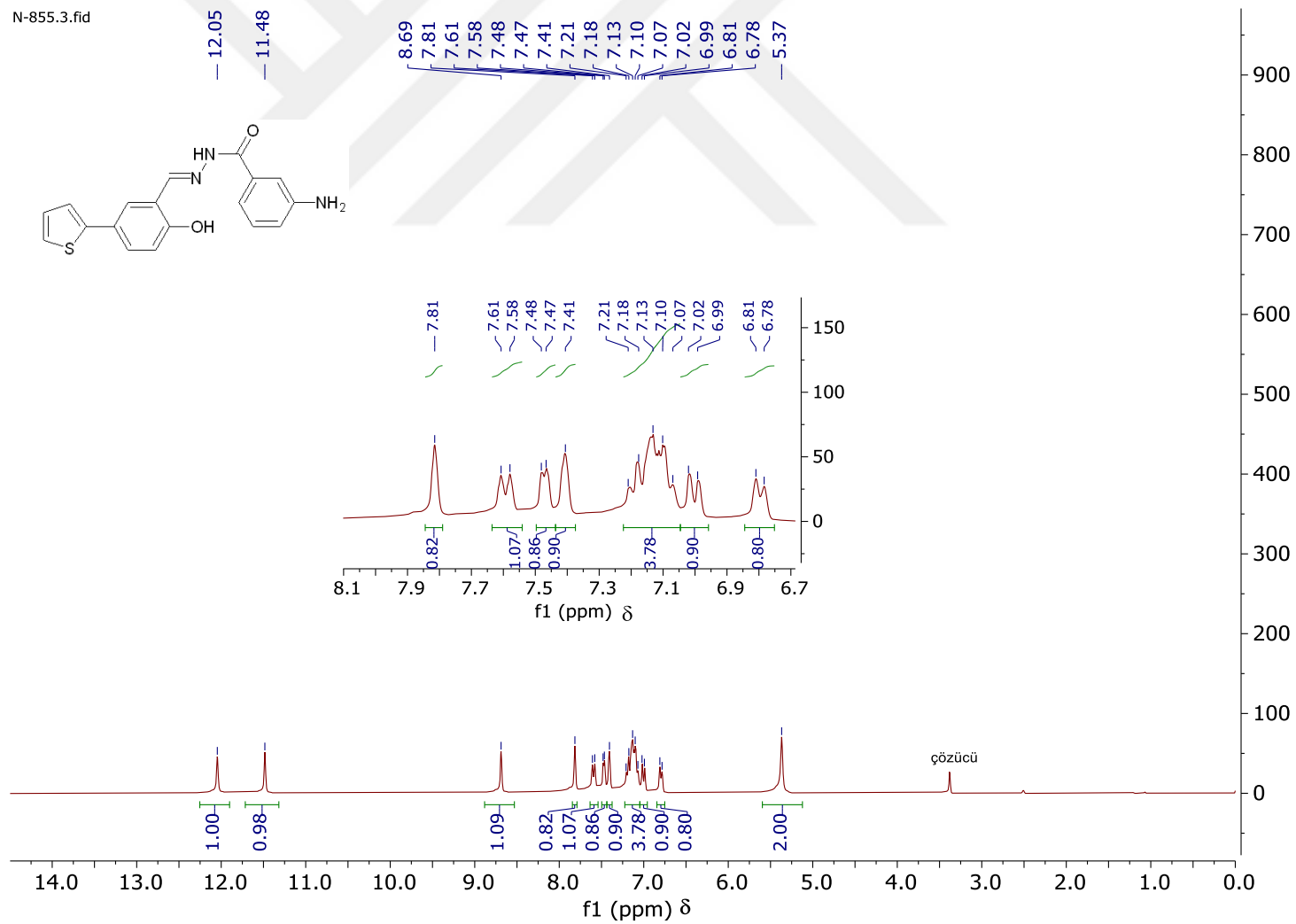
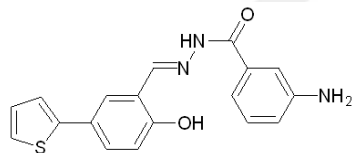
^{13}C NMR spectrum (DMSO- d_6) data:

Chemical Shift (δ , ppm)
163.18
159.73
157.48
147.88
143.42
134.66
130.21
129.14
128.83
126.17
125.97
125.06
123.15
120.36
119.80
118.18
117.64
113.43



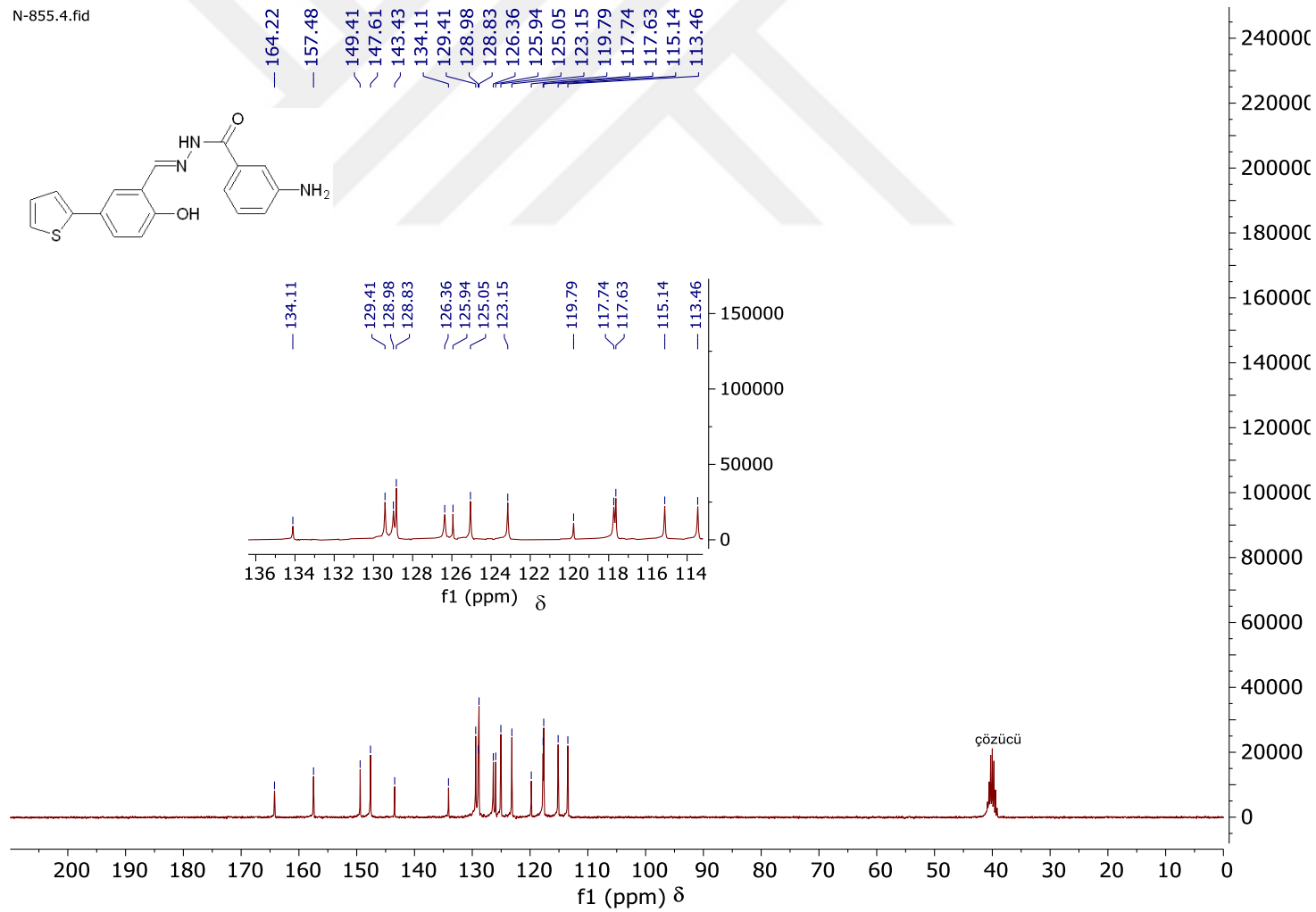
EK40. (3g)'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

N-855.3.fid

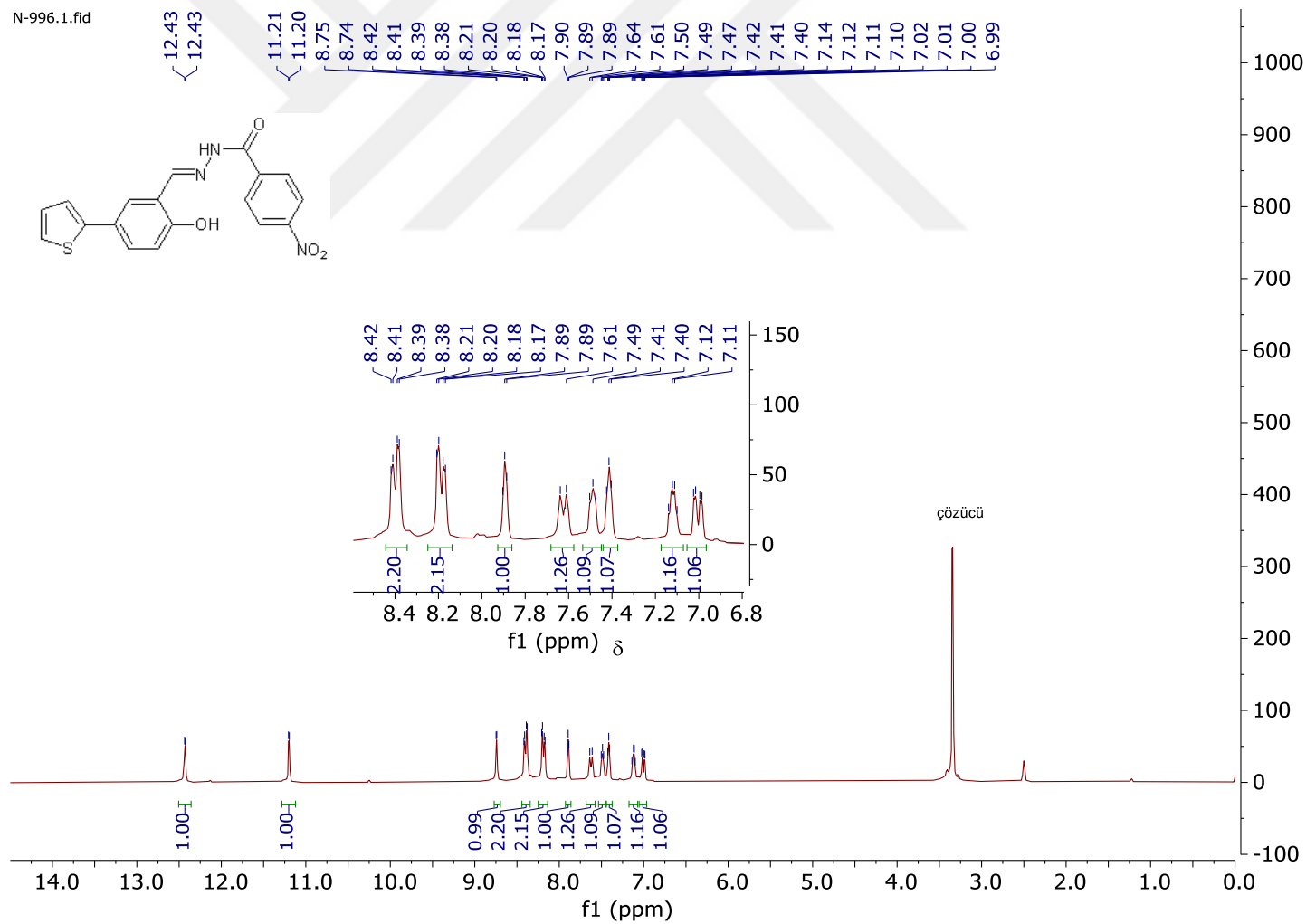


EK41. (3g)'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-855.4.fid

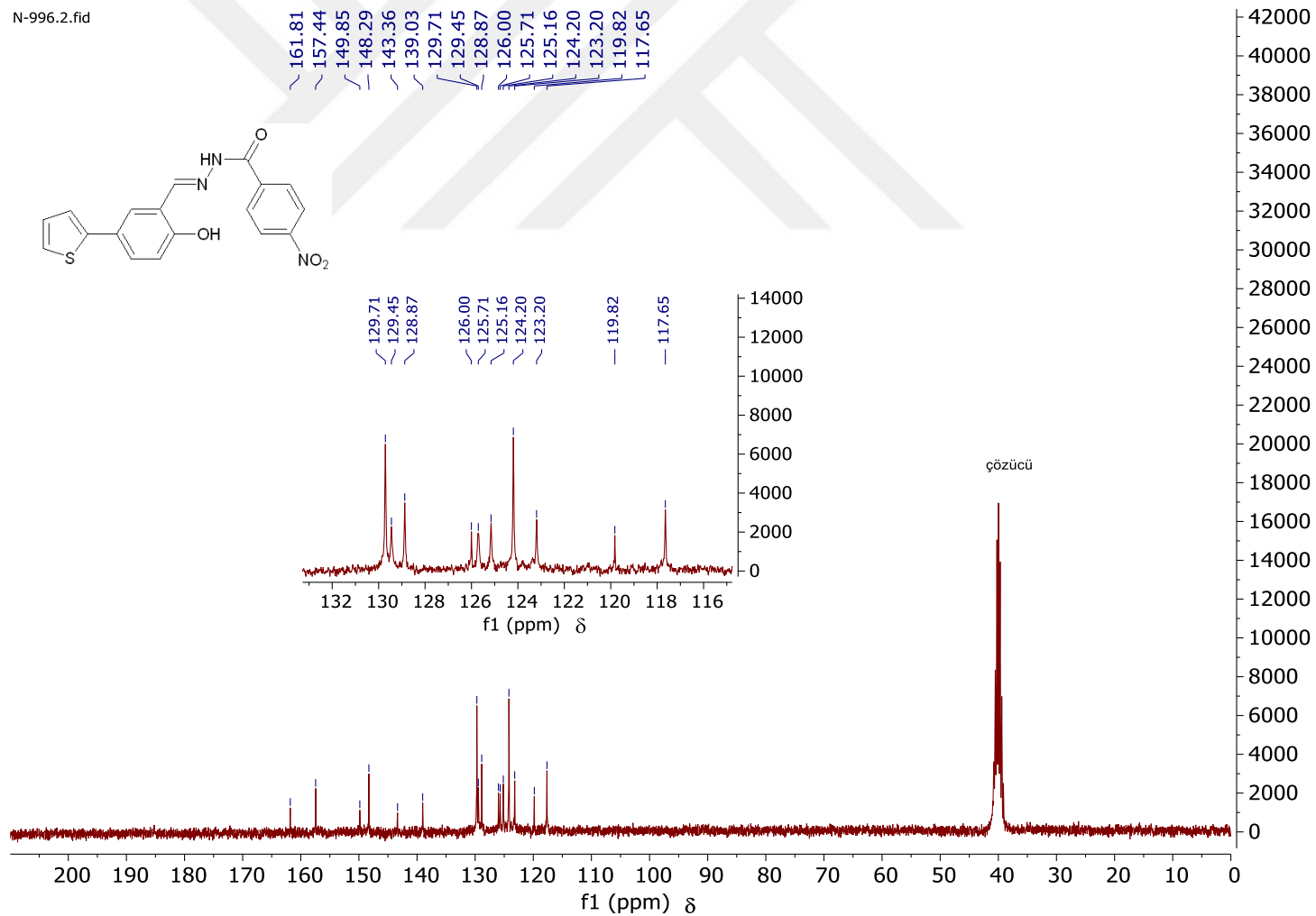


EK42. (3h) 'in ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)



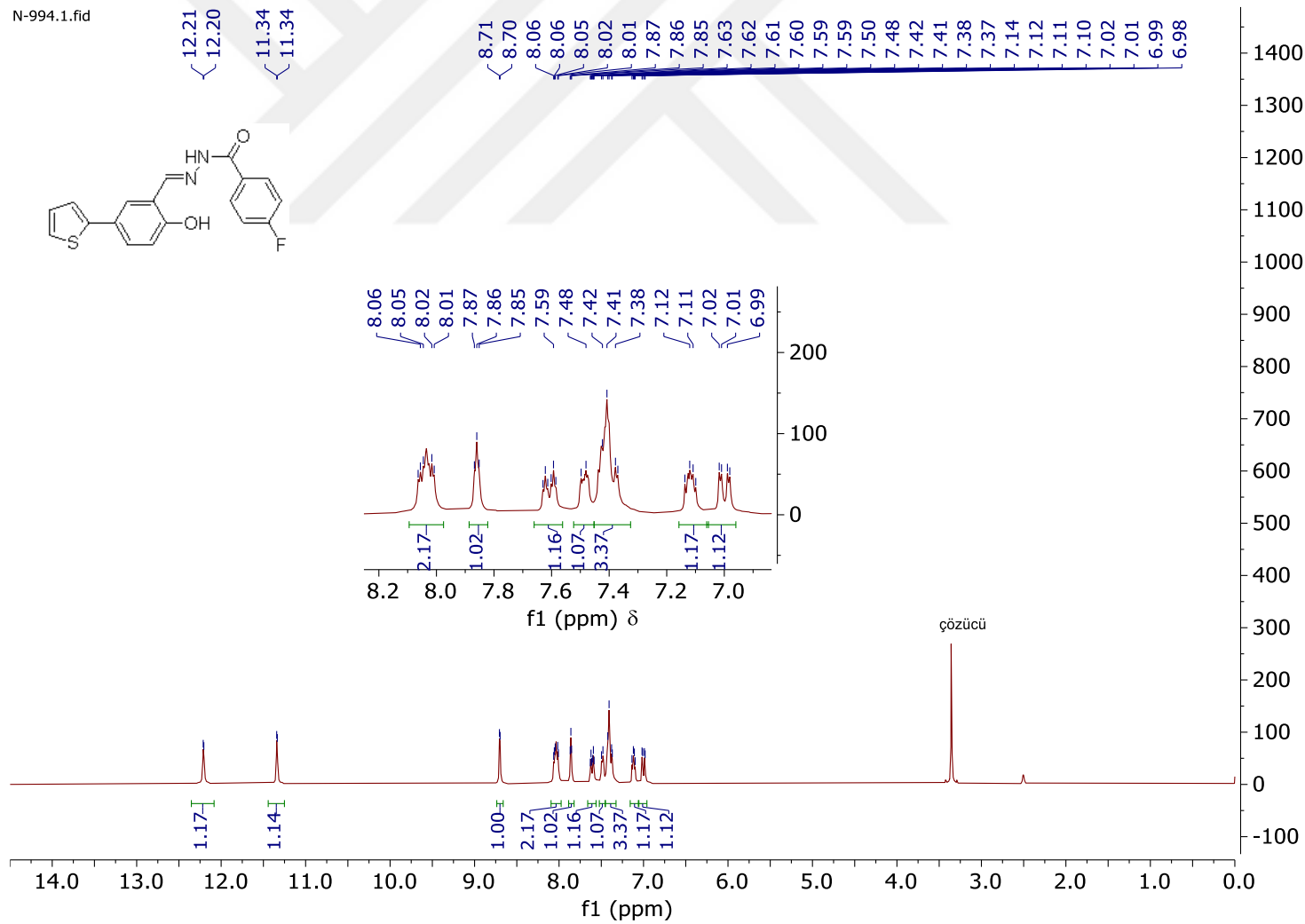
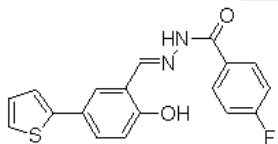
EK43. (3h)' in ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-996.2.fid



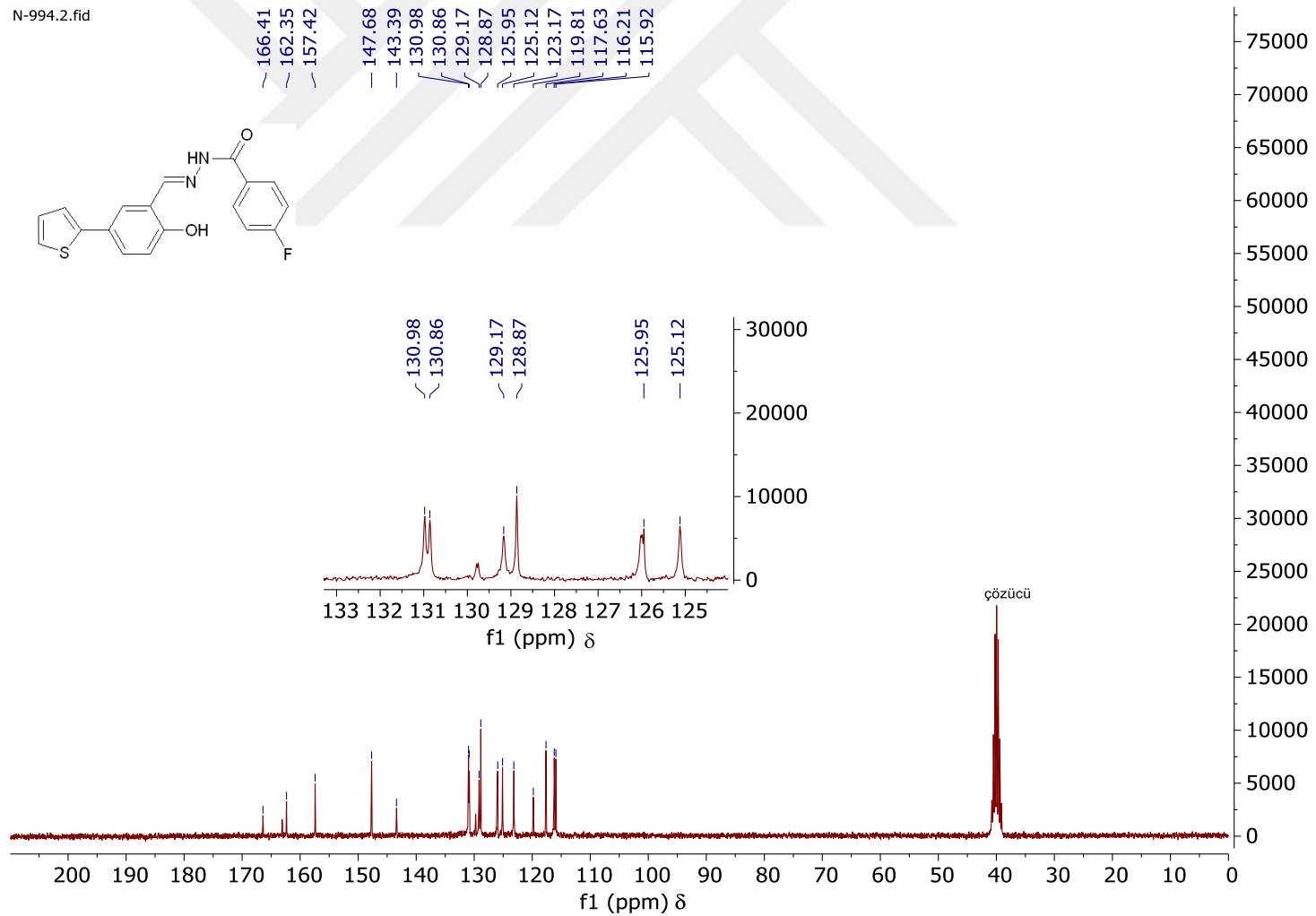
EK44. (3i) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-994.1.fid



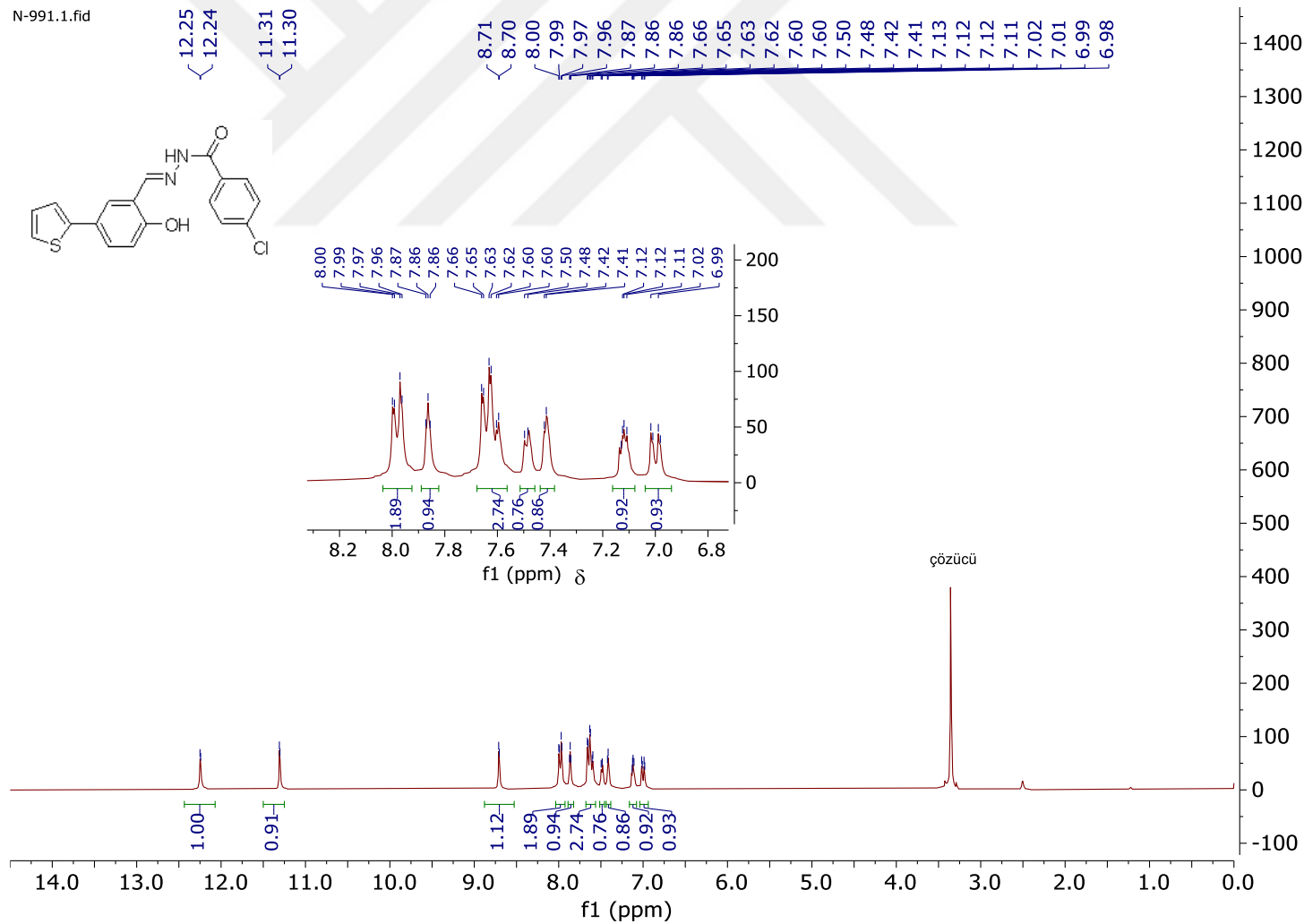
EK45. (3i) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-994.2.fid



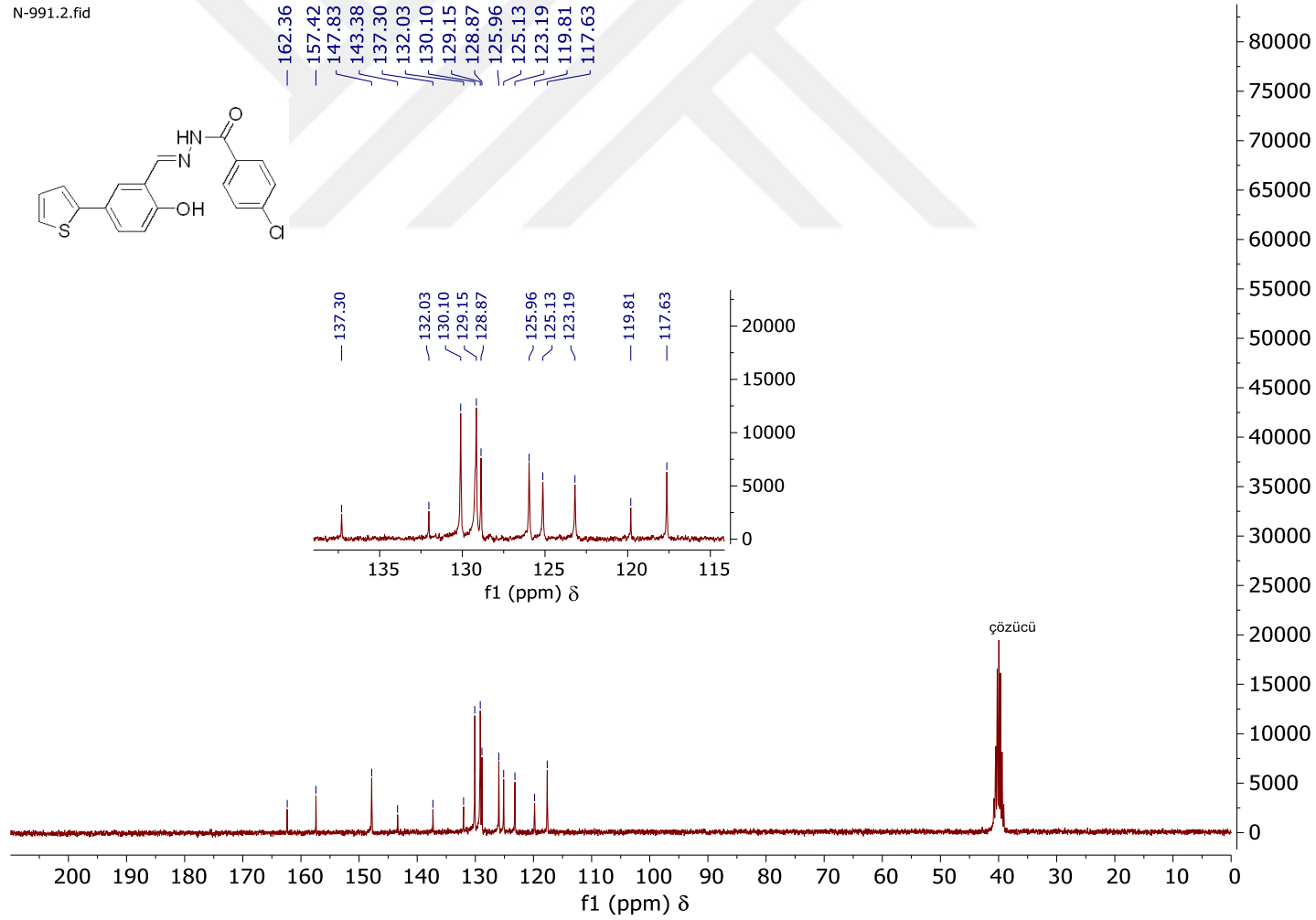
EK46. (3j) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-991.1.fid

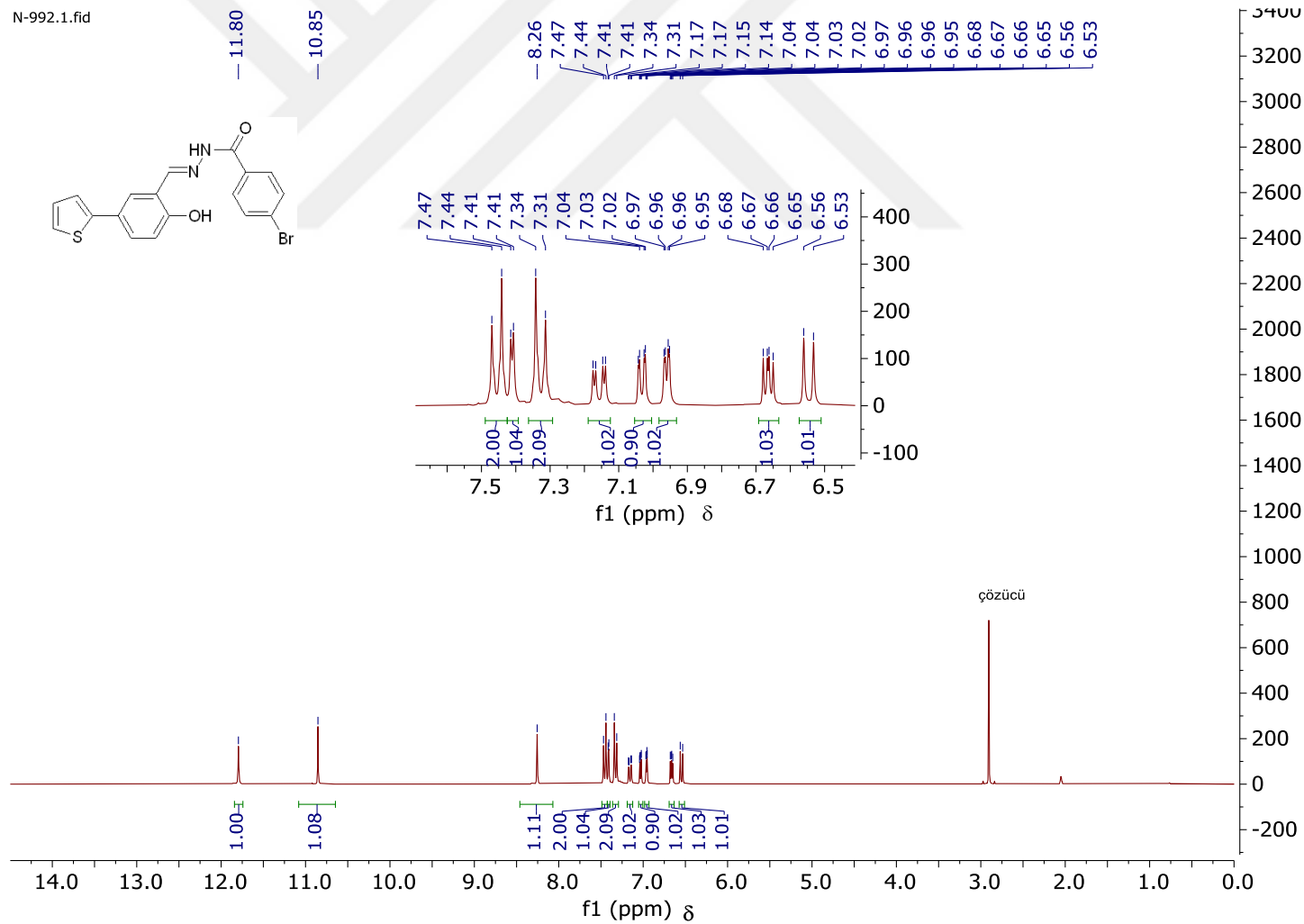


EK47. (3j) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-991.2.fid

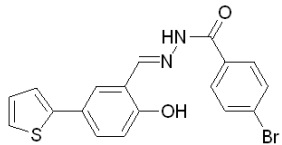


EK48. (3k) 'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

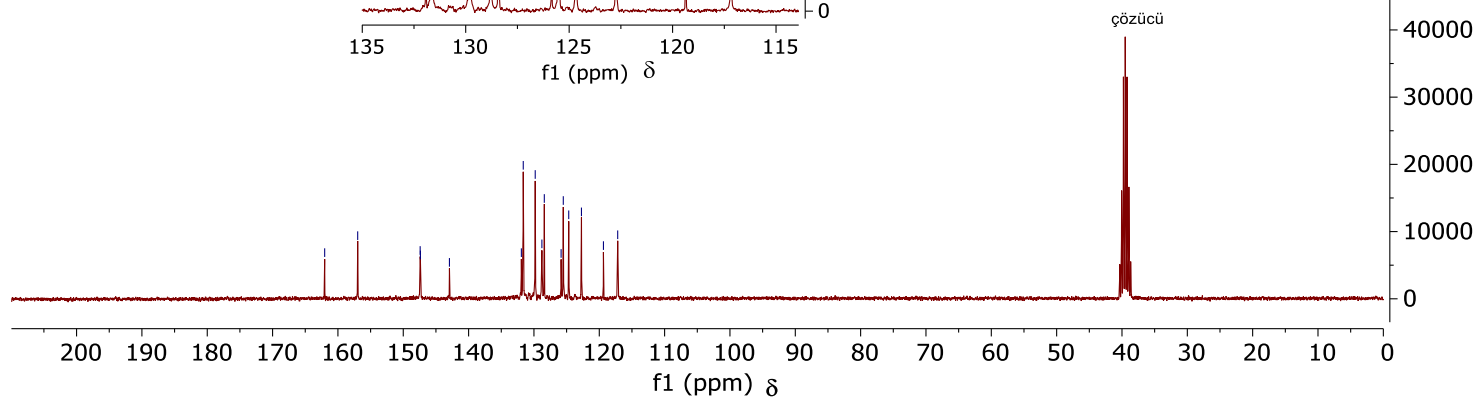
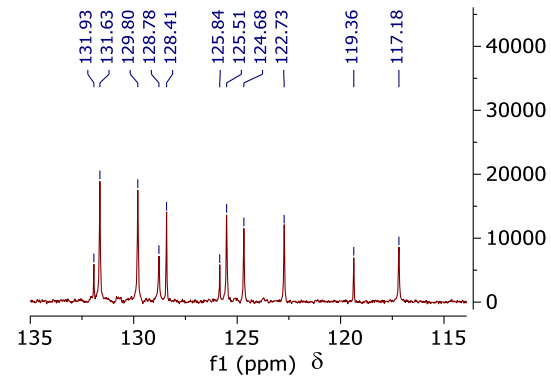


EK49. (3k) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-992.2.fid

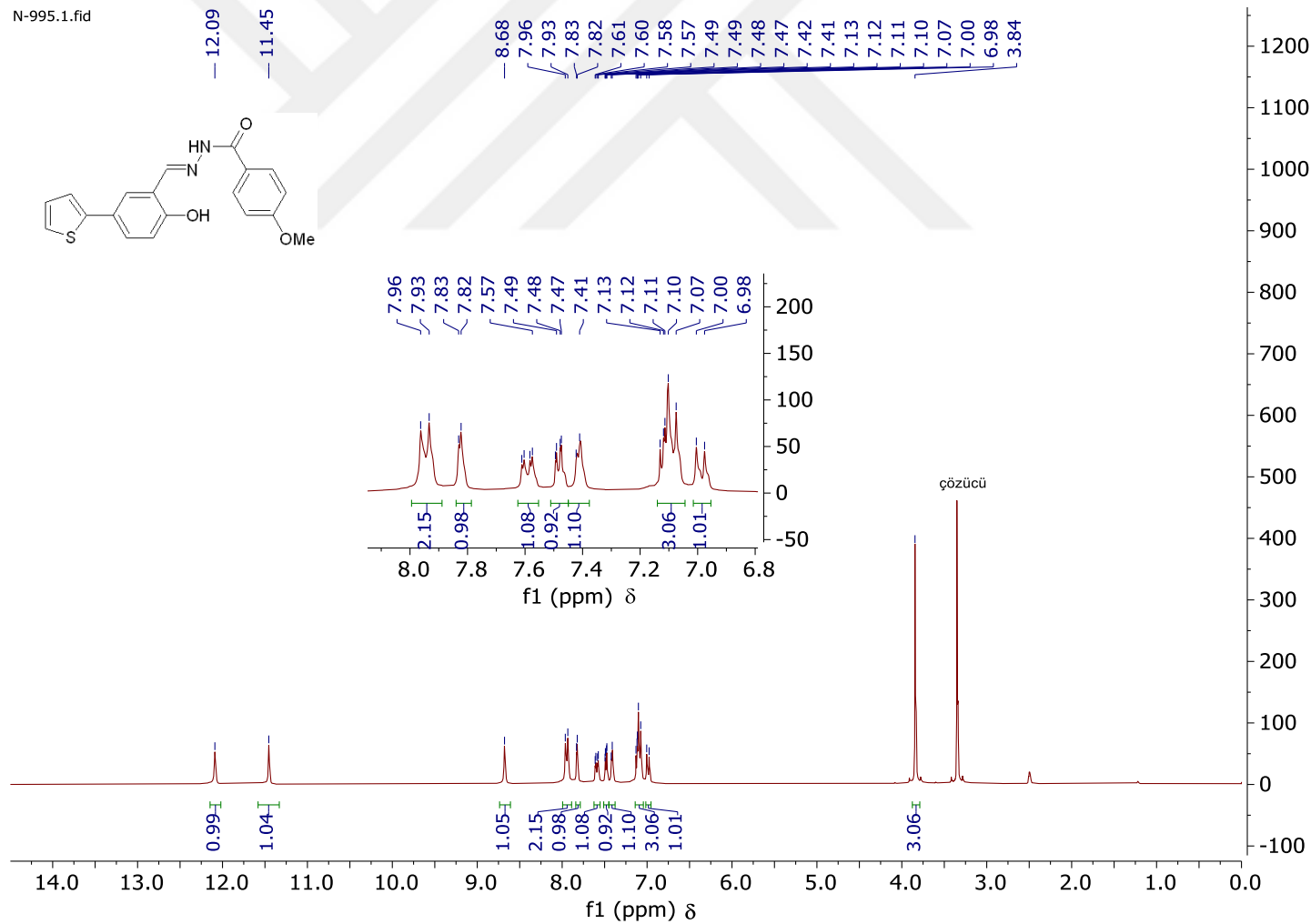
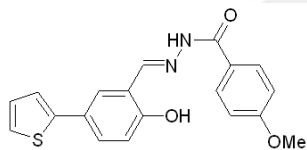


162.03
156.98
147.41
147.37
142.93
131.93
131.63
129.80
128.78
128.41
125.84
125.51
124.68
122.73
119.36
117.18



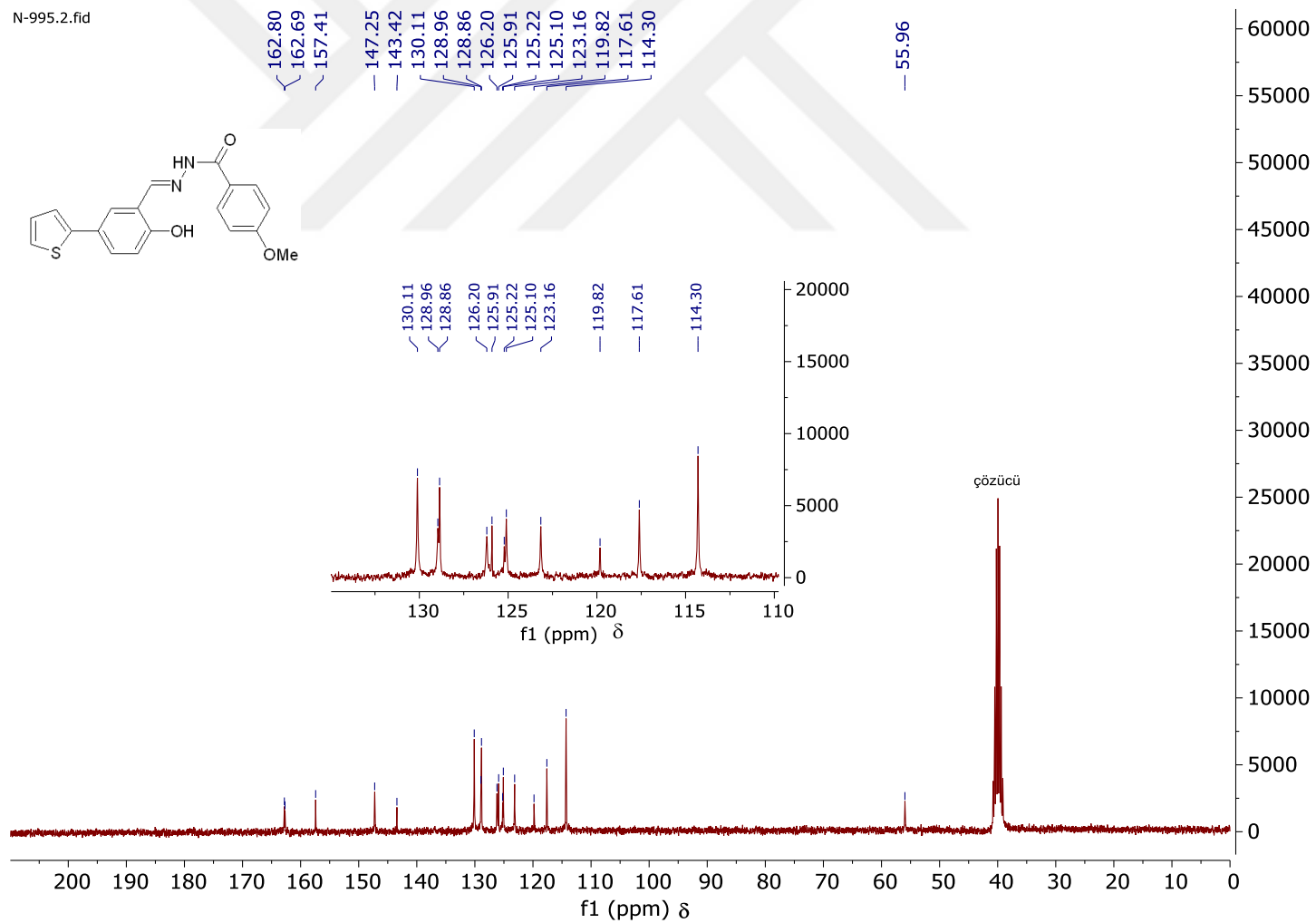
EK50. (3l) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-995.1.fid



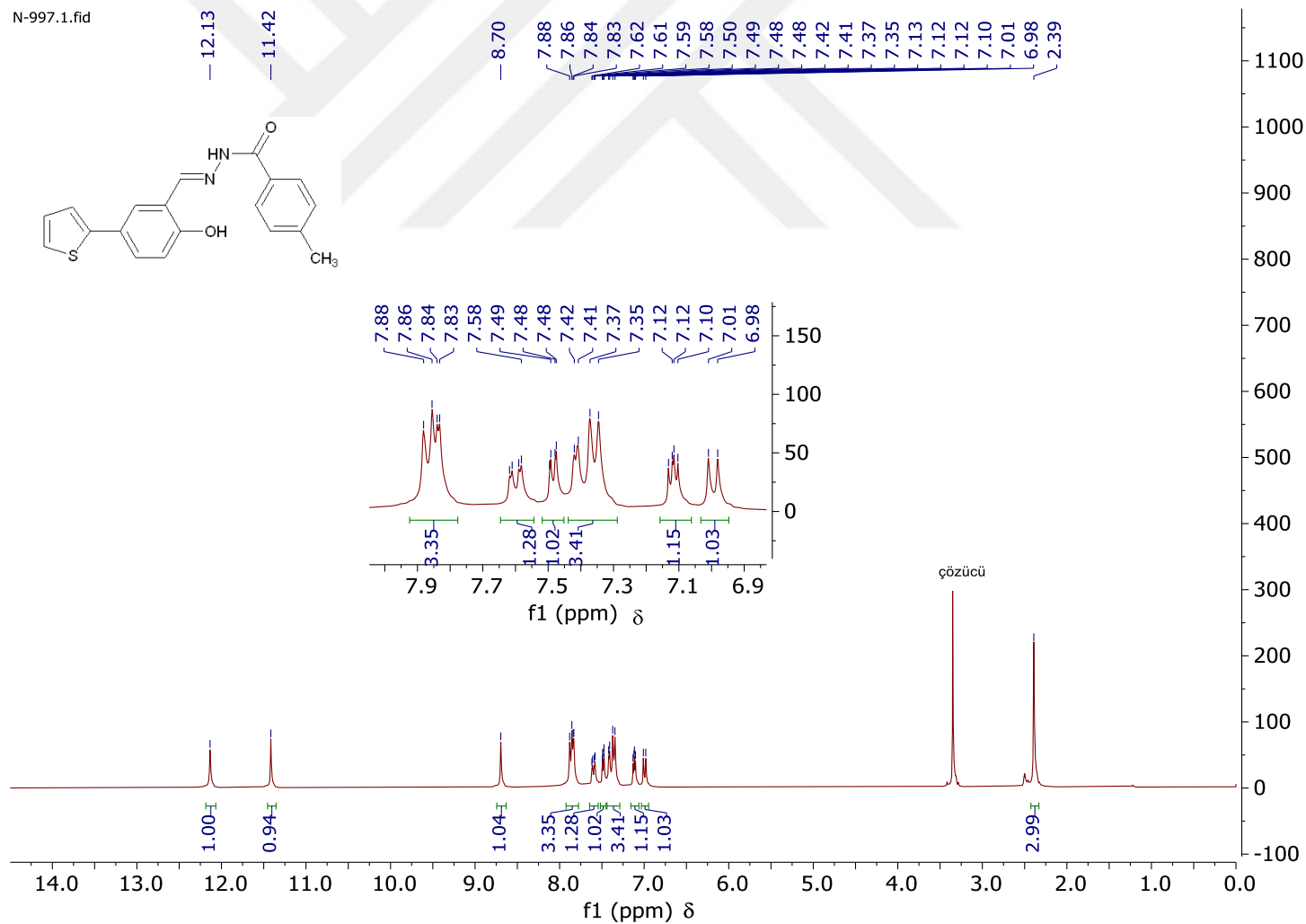
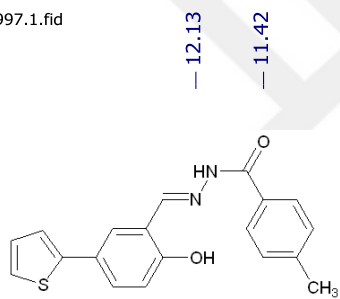
EK51. (3I) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-995.2.fid



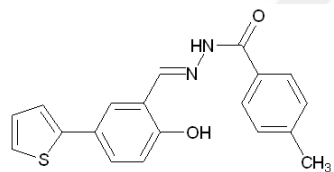
EK52. (3m) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-997.1.fid



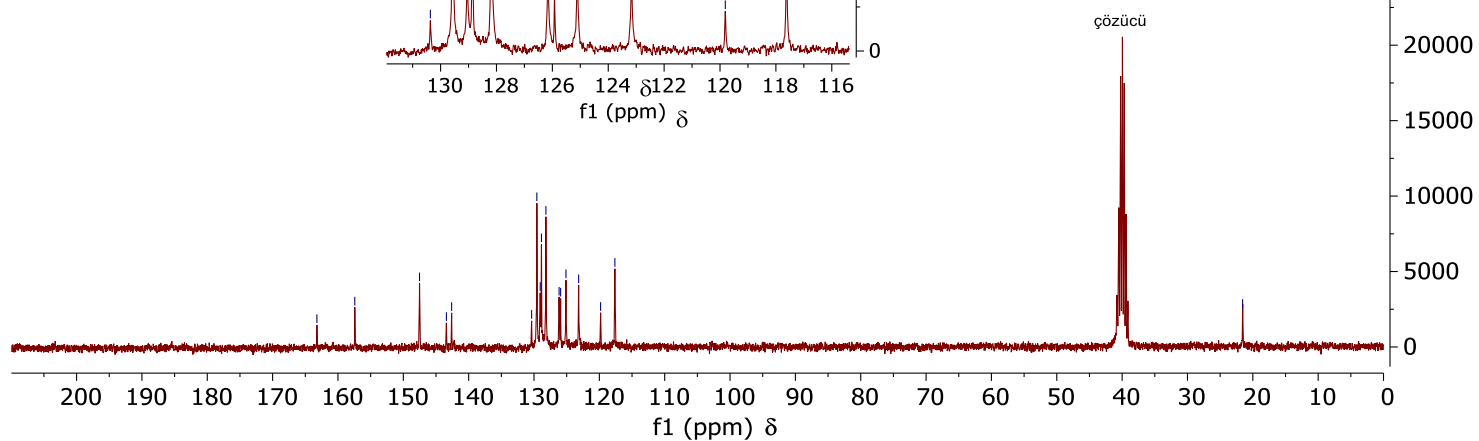
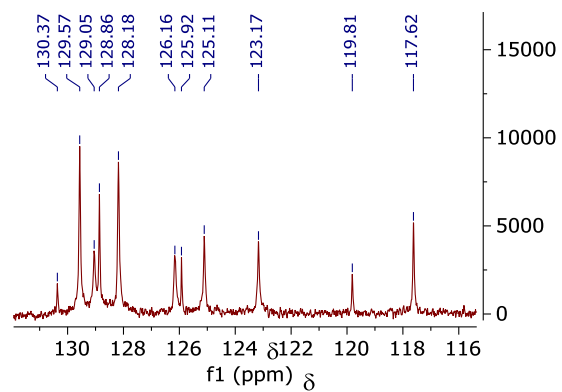
EK53. (3m) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

N-997.2.fid

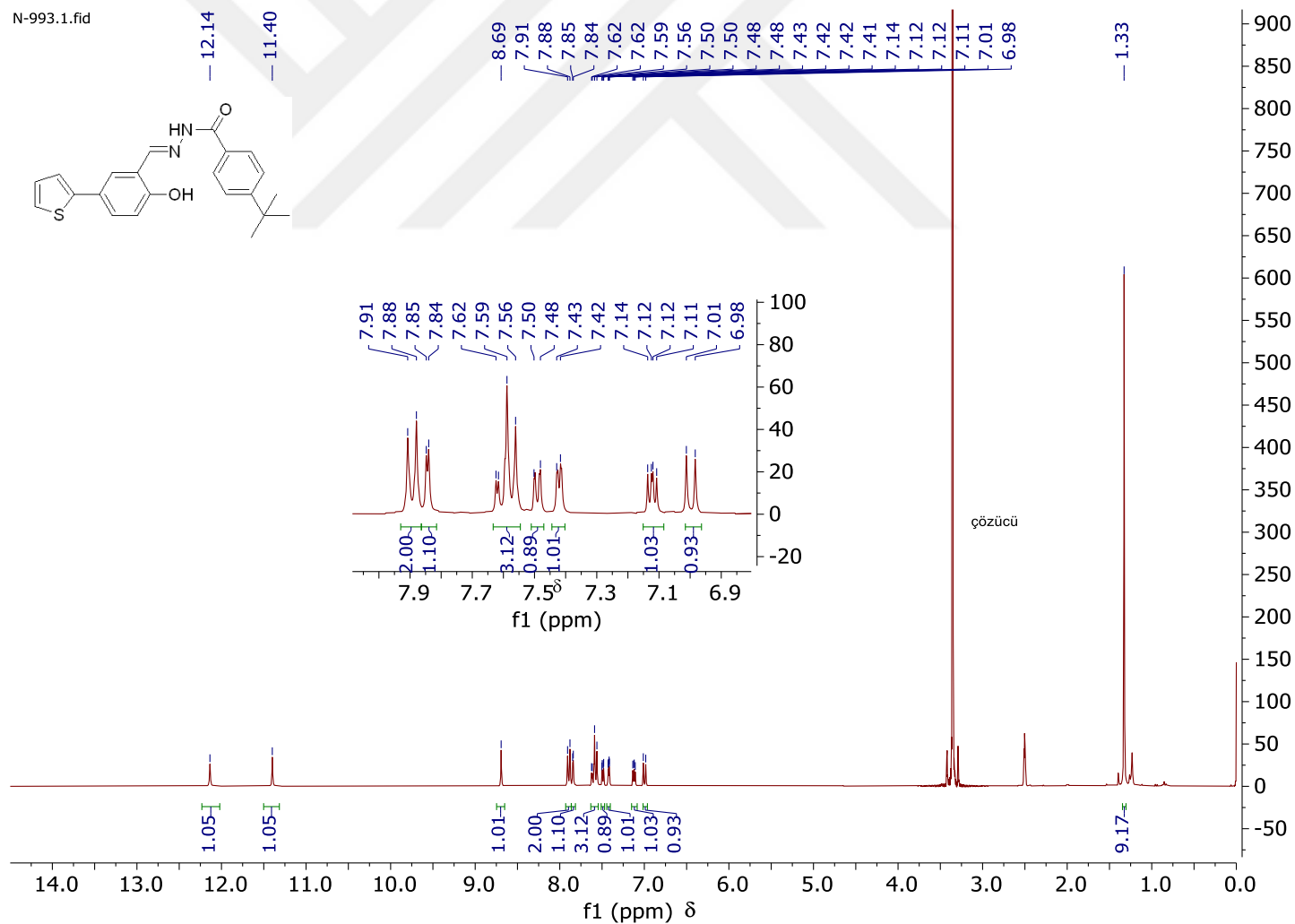


163.23
157.43
147.52
143.41
142.60
130.37
129.57
129.05
128.86
128.18
126.16
125.92
125.11
123.17
119.81
117.62

21.56

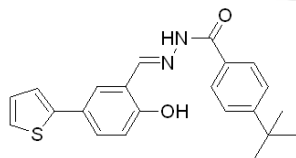


EK54. (3n) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

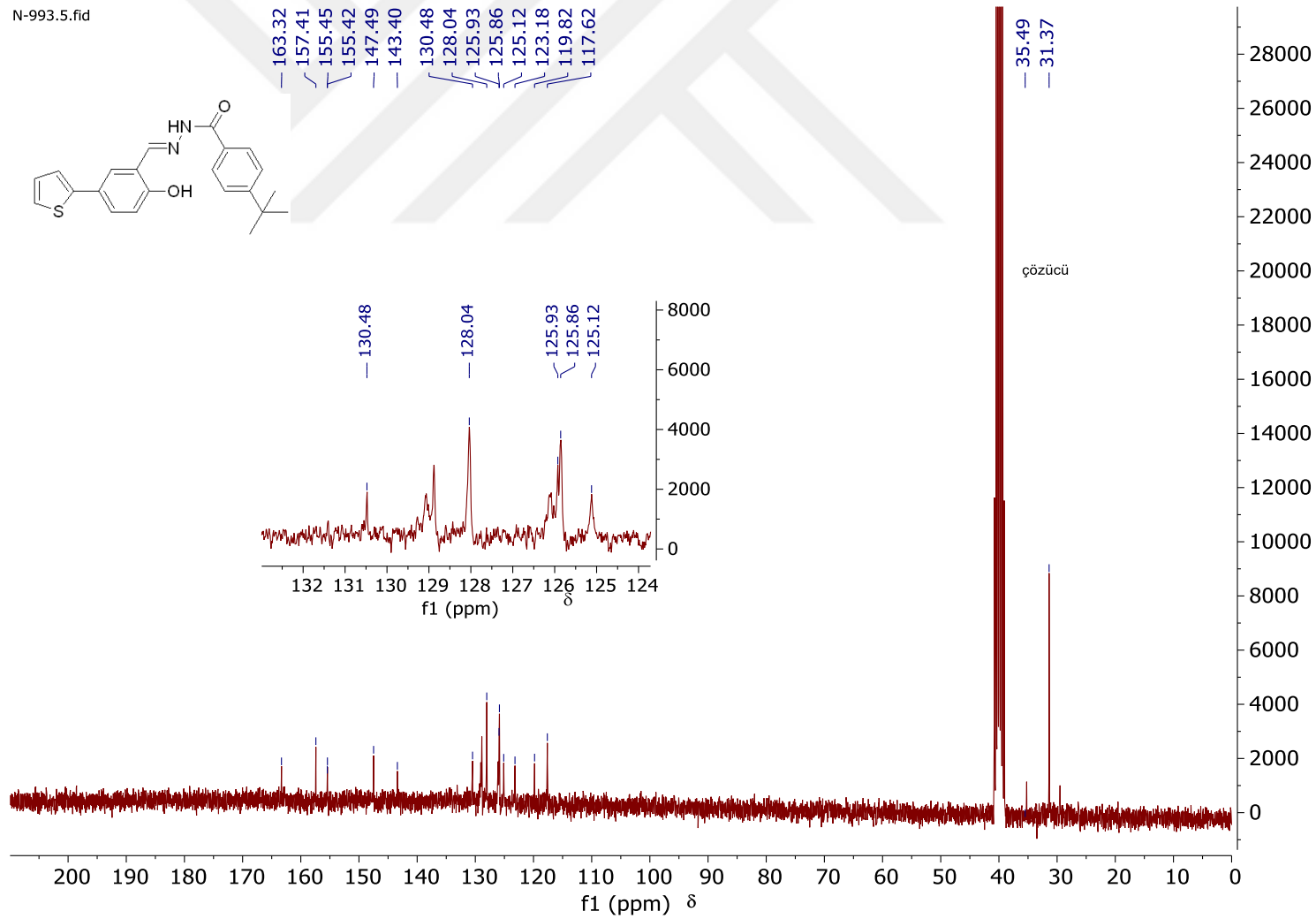
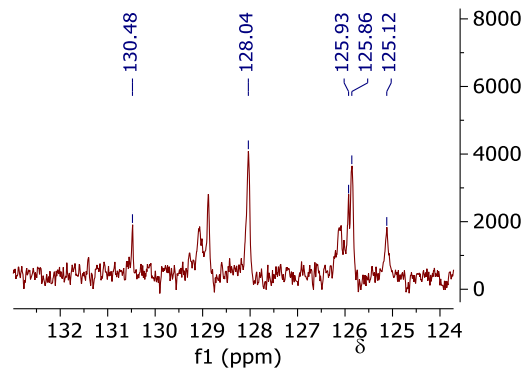


EK55. (3n) 'nin ^{13}C spektrumu (DMSO- d_6)

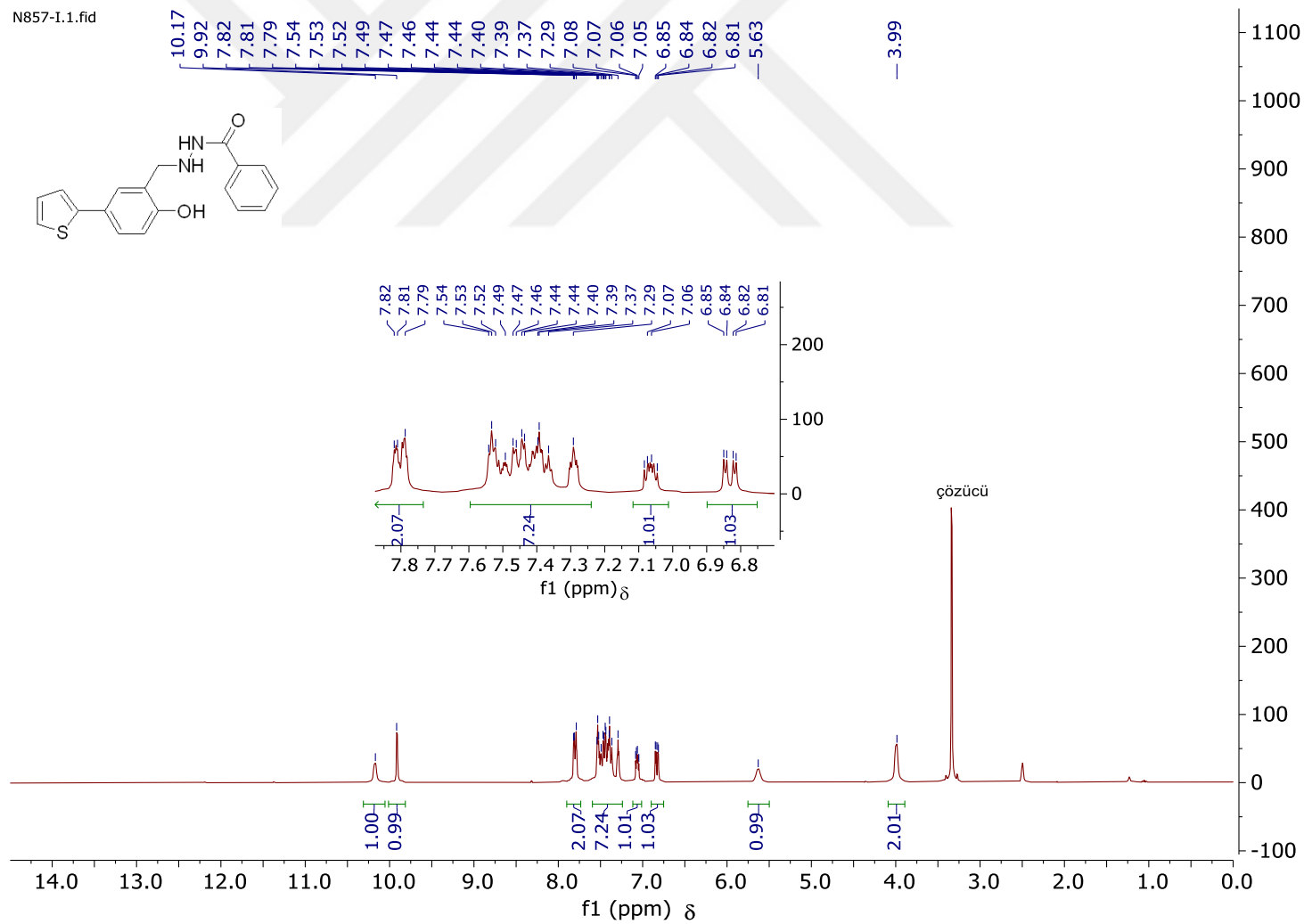
N-993.5.fid



163.32
157.41
155.45
155.42
147.49
143.40
130.48
128.04
125.93
125.86
125.12
123.18
119.82
117.62

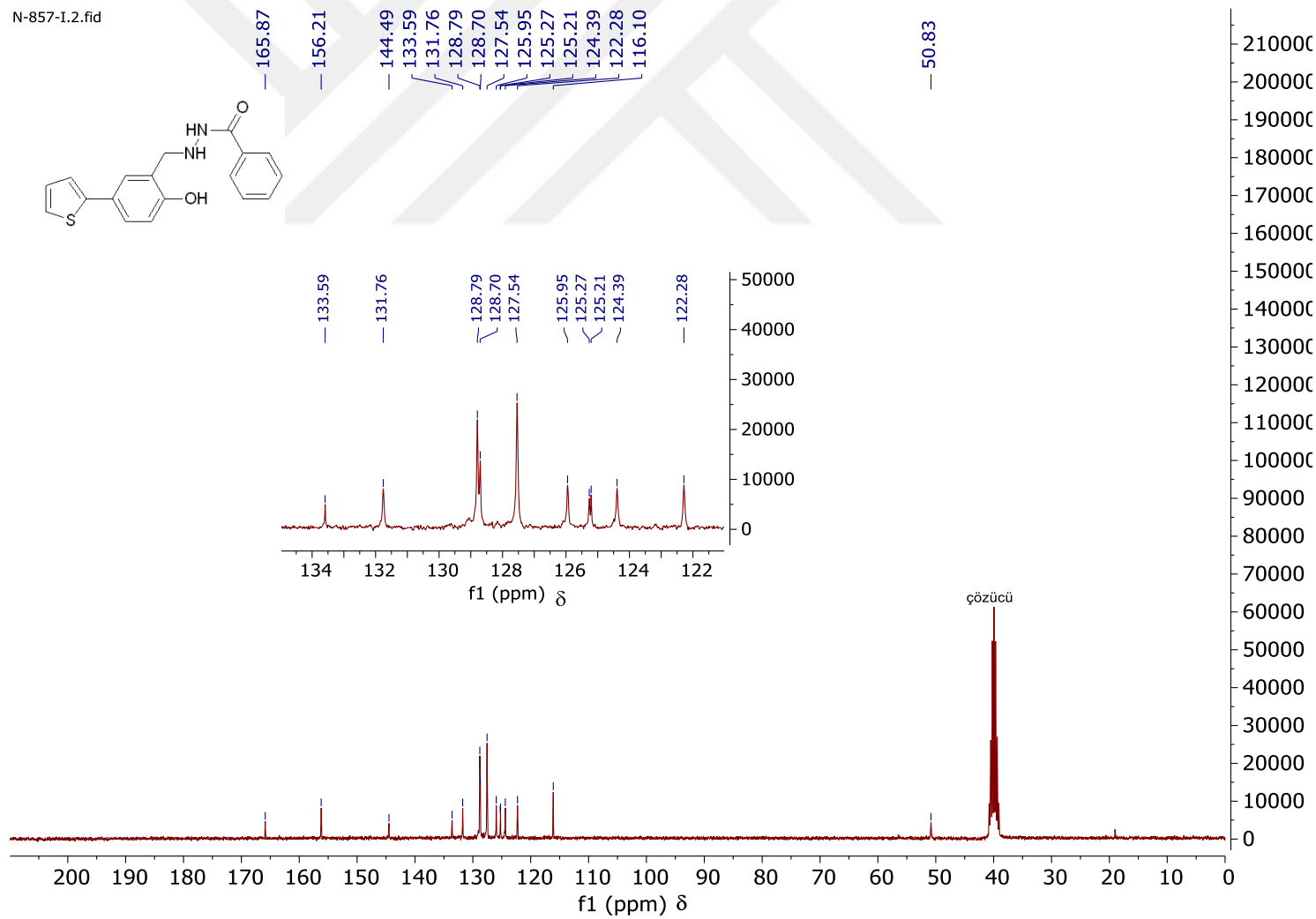


EK56. (4a)'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

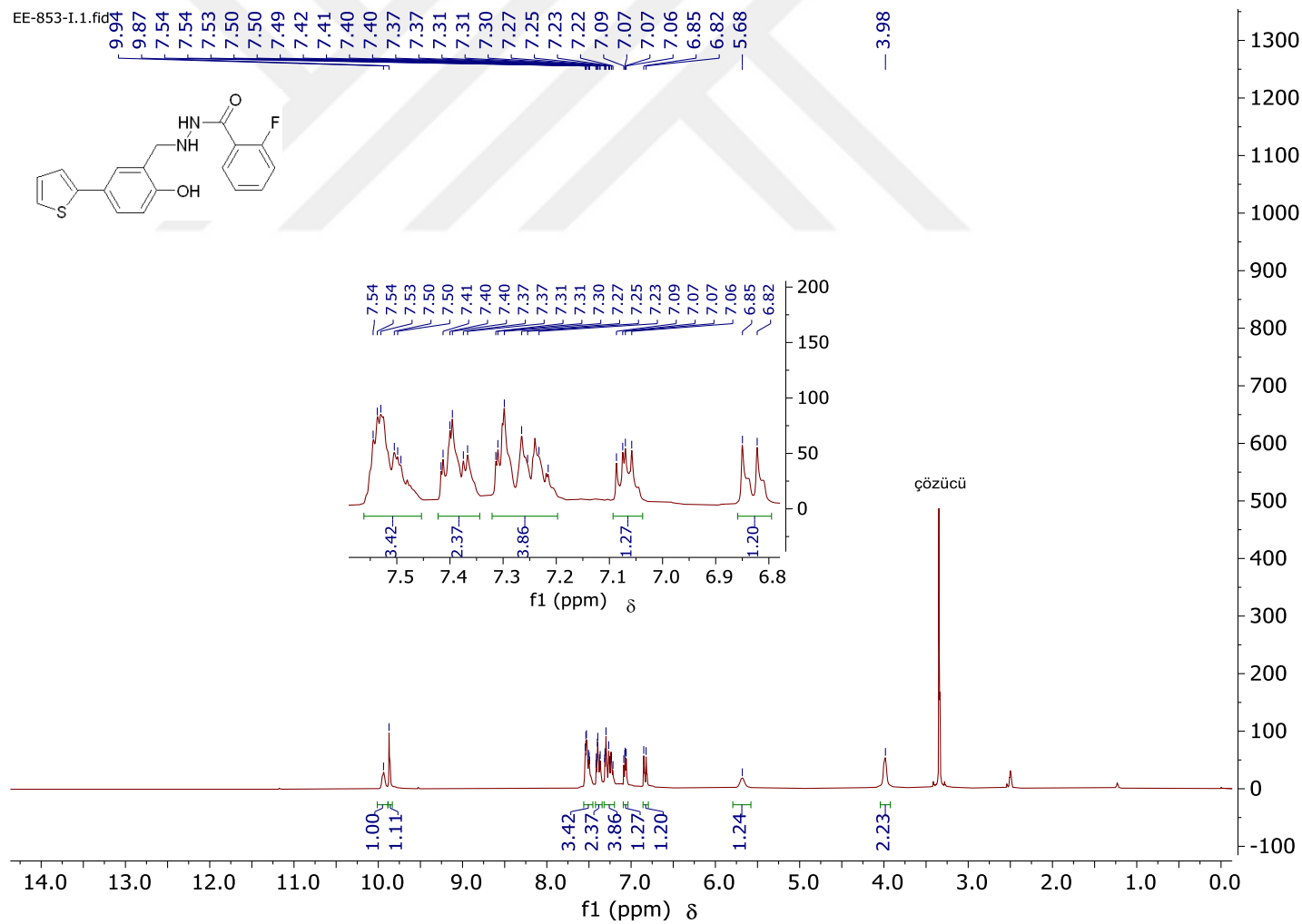


EK57. (4a)'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-857-1.2.fid

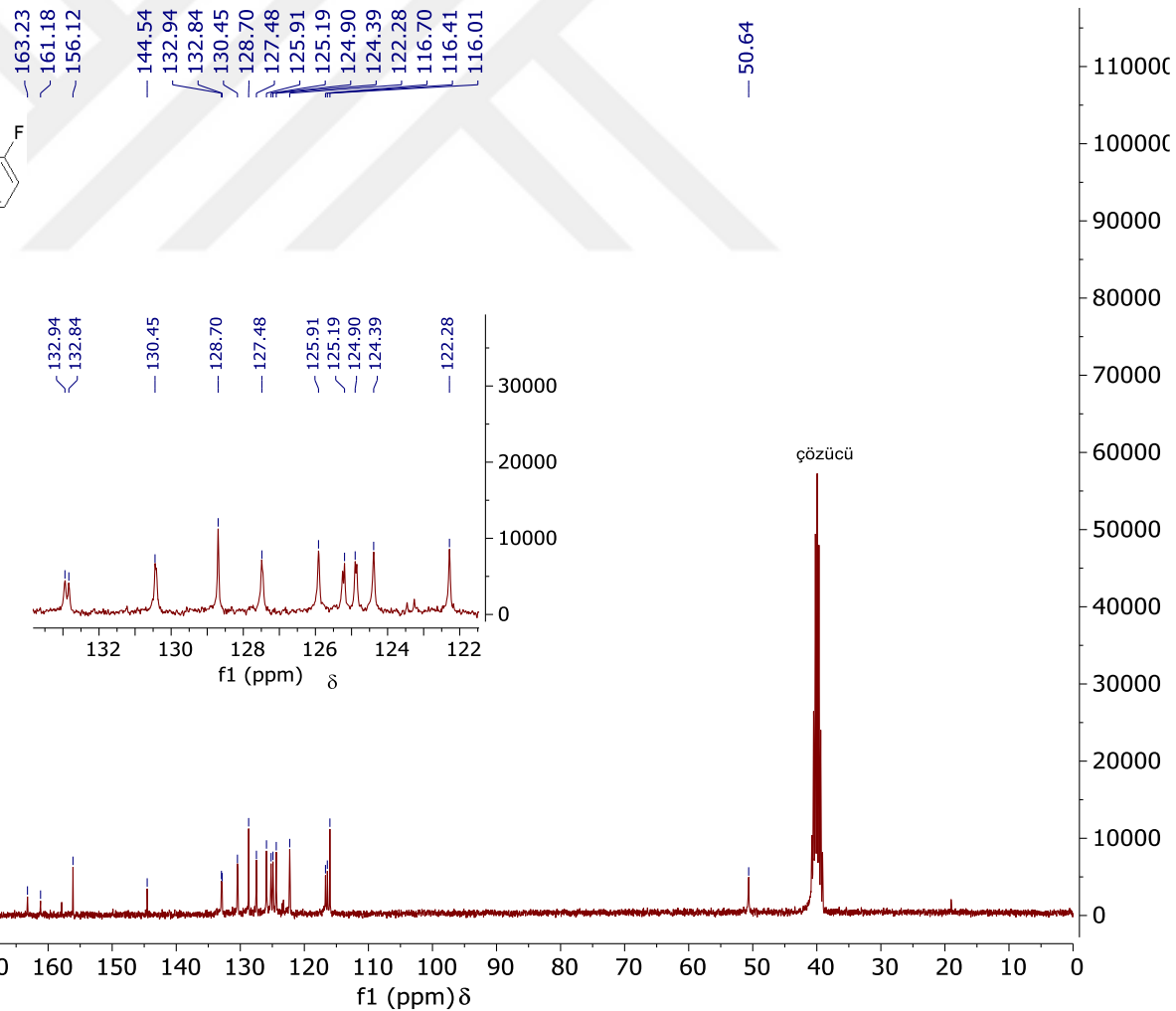
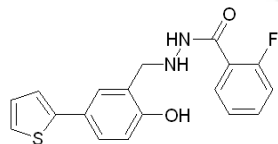


EK58. (4b)'nin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



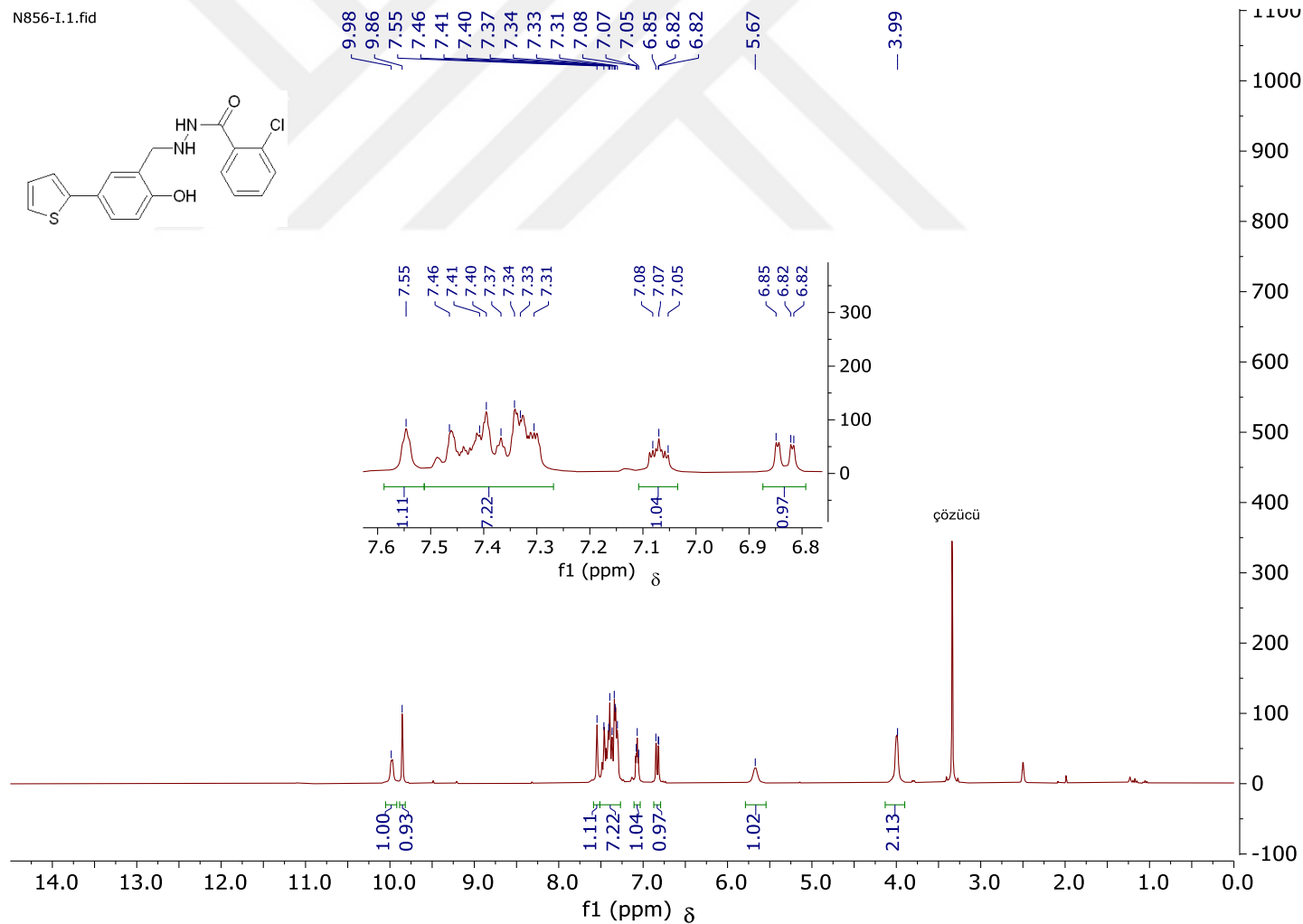
EK59. (4b)'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N853-I.5.fid



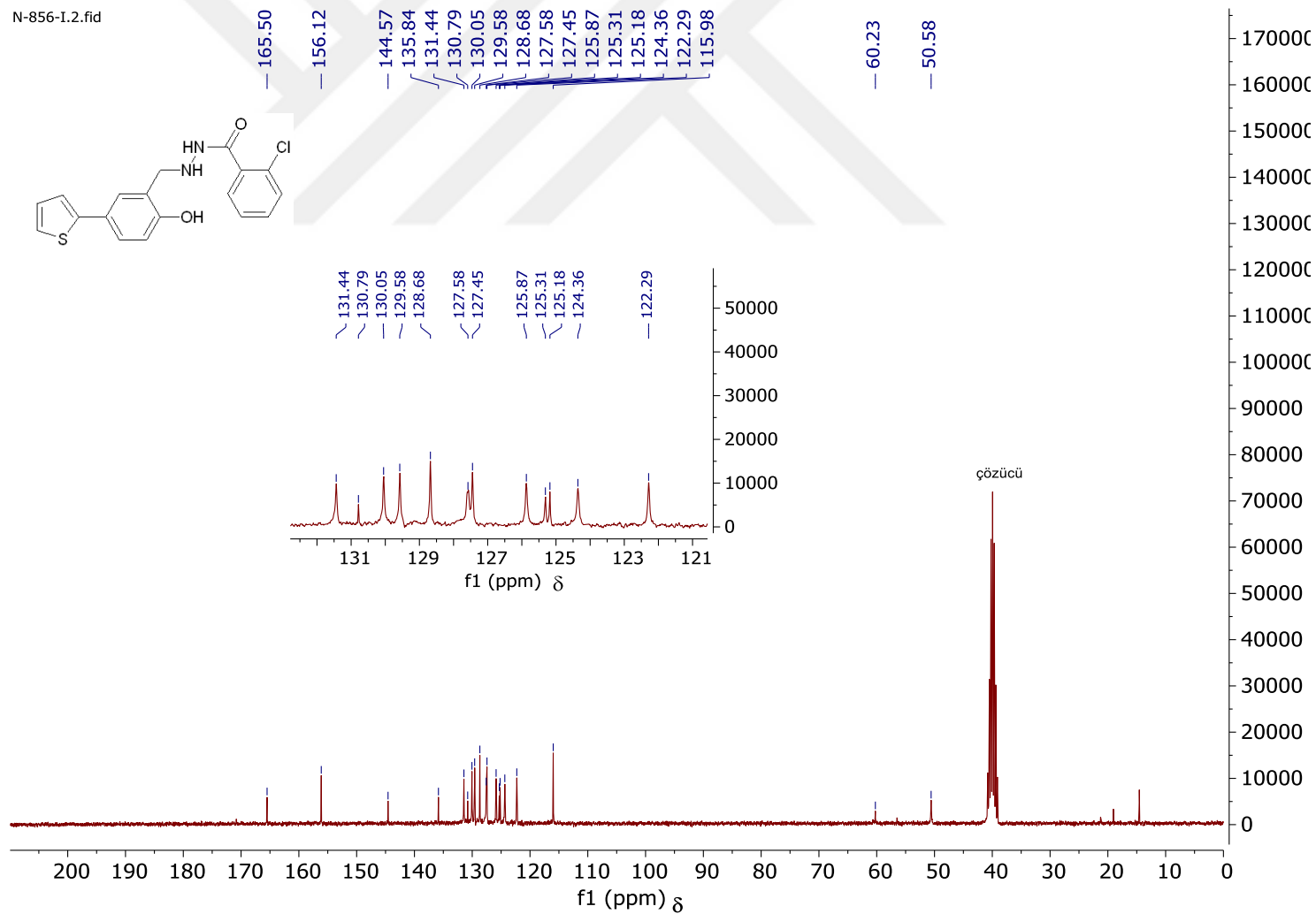
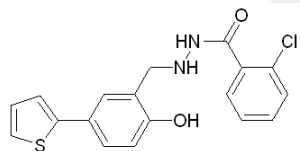
EK60. (4c) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N856-I.1.fid



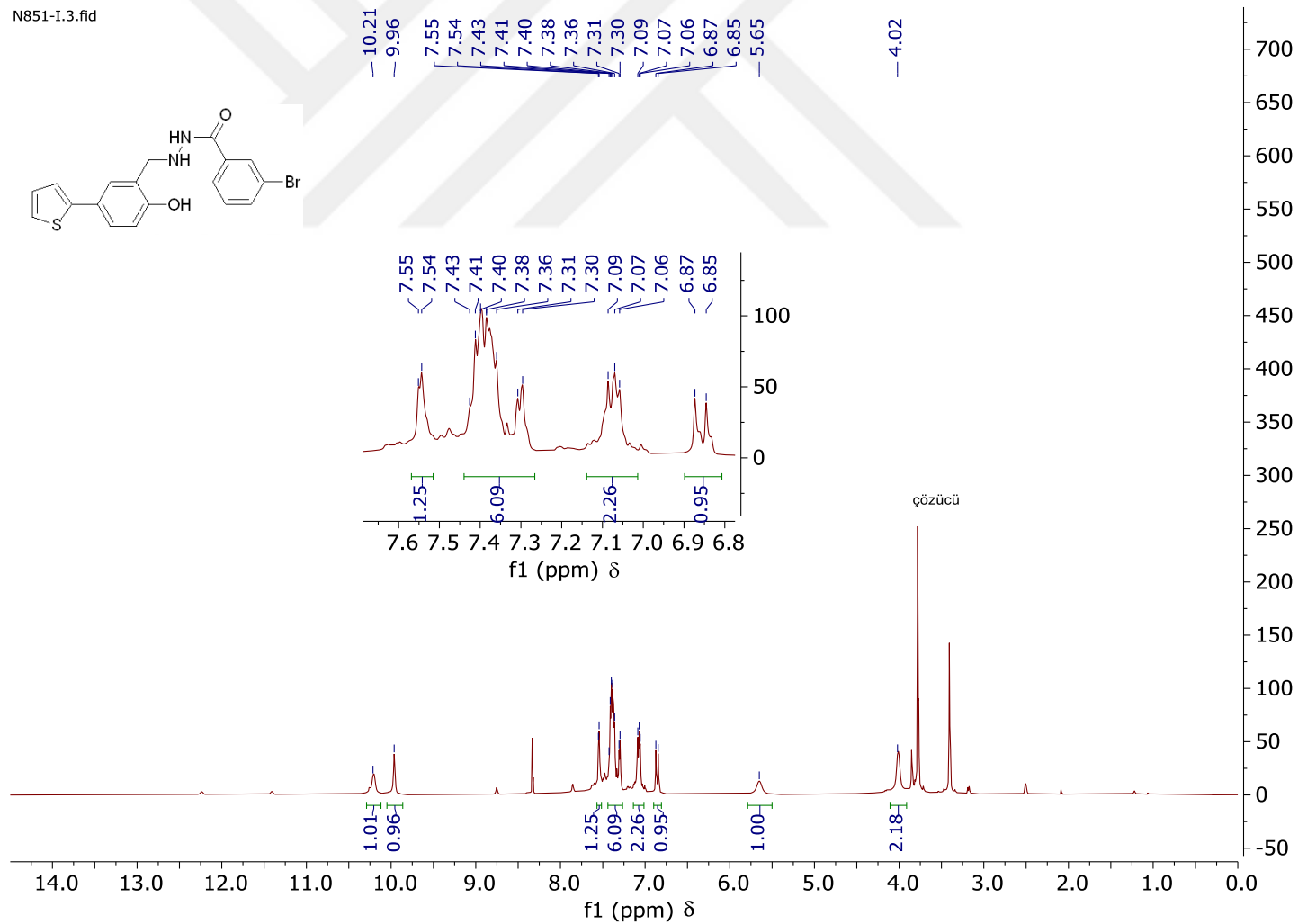
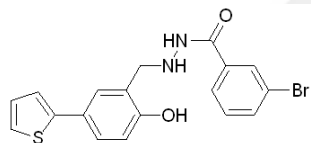
EK61. (4c) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-856-1.2.fid



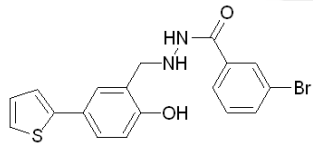
EK62. (4d) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N851-1.3.fid



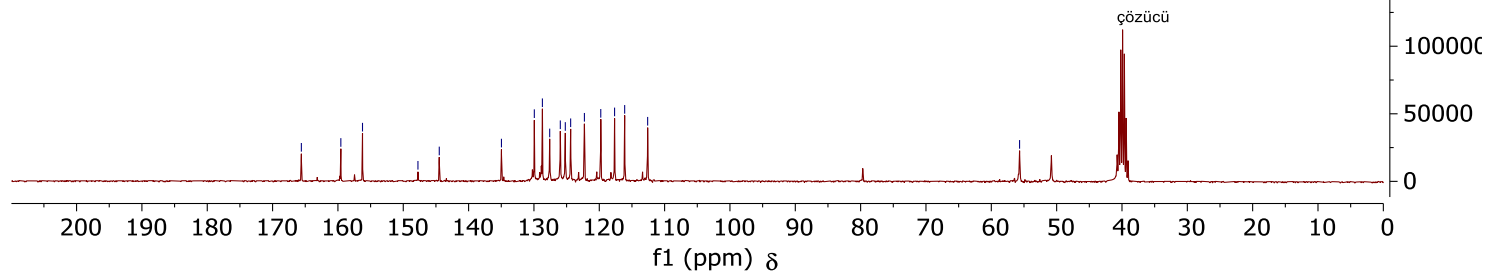
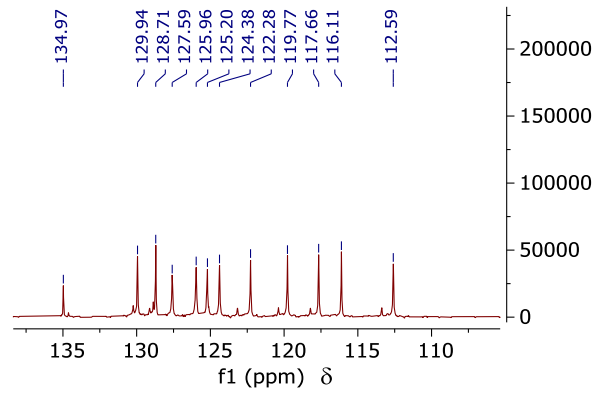
EK63. (4d) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N851-1.2.fid

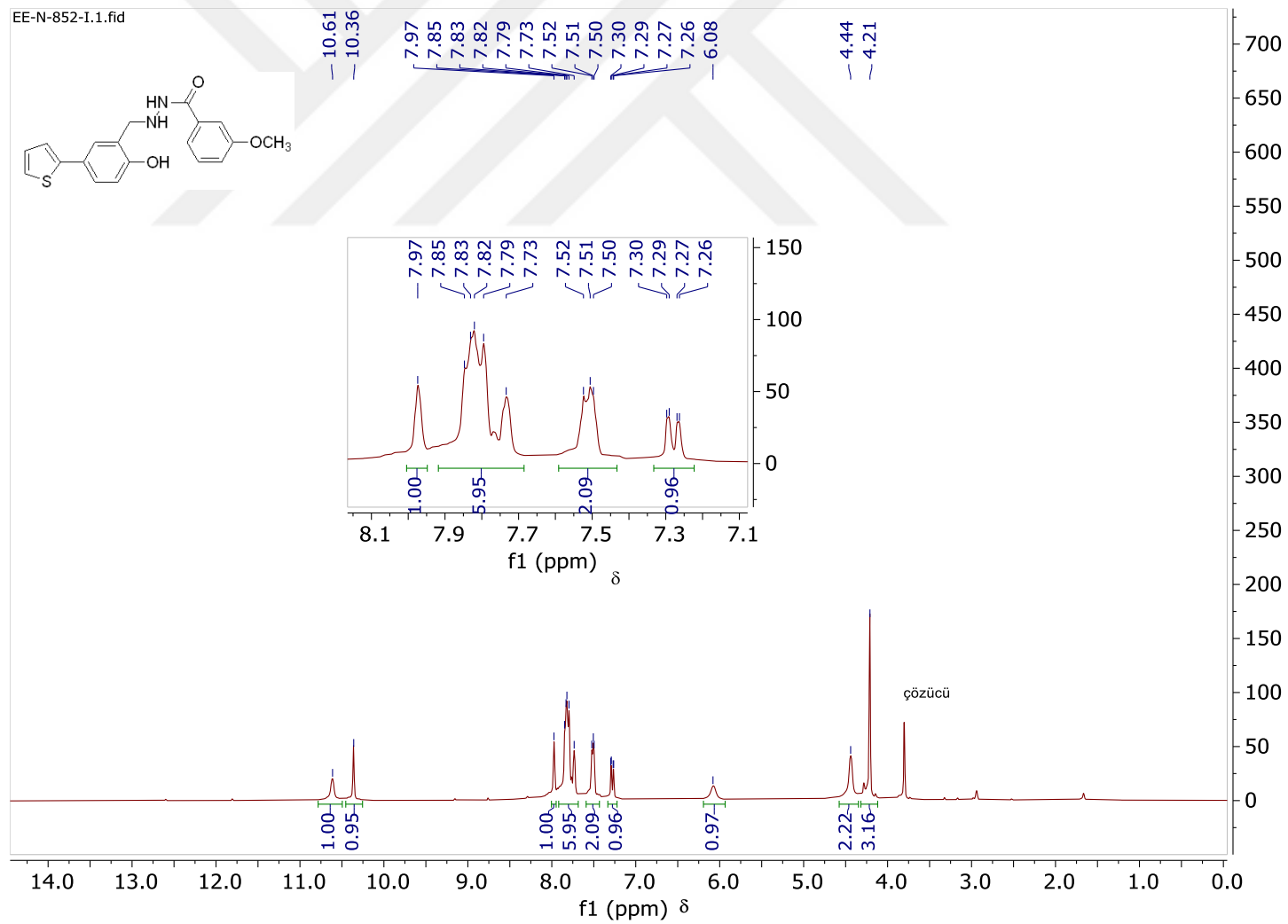


165.60
159.55
156.24
147.75
144.49
134.97
129.94
128.71
127.59
125.96
125.20
124.38
122.28
119.77
117.66
116.11
112.59

55.67

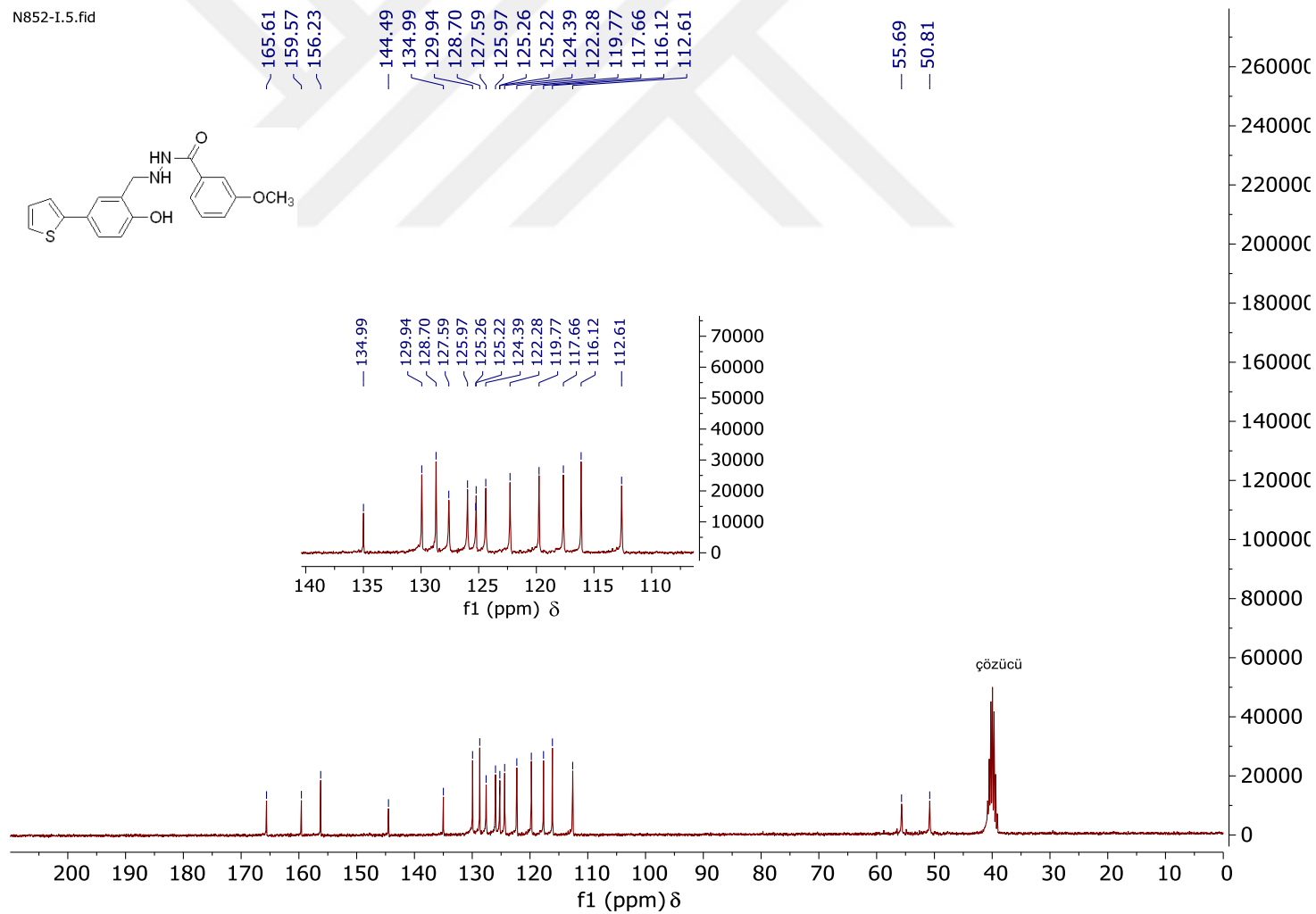
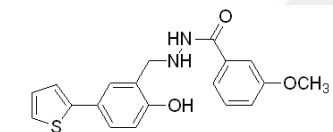


EK64. (4f) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)



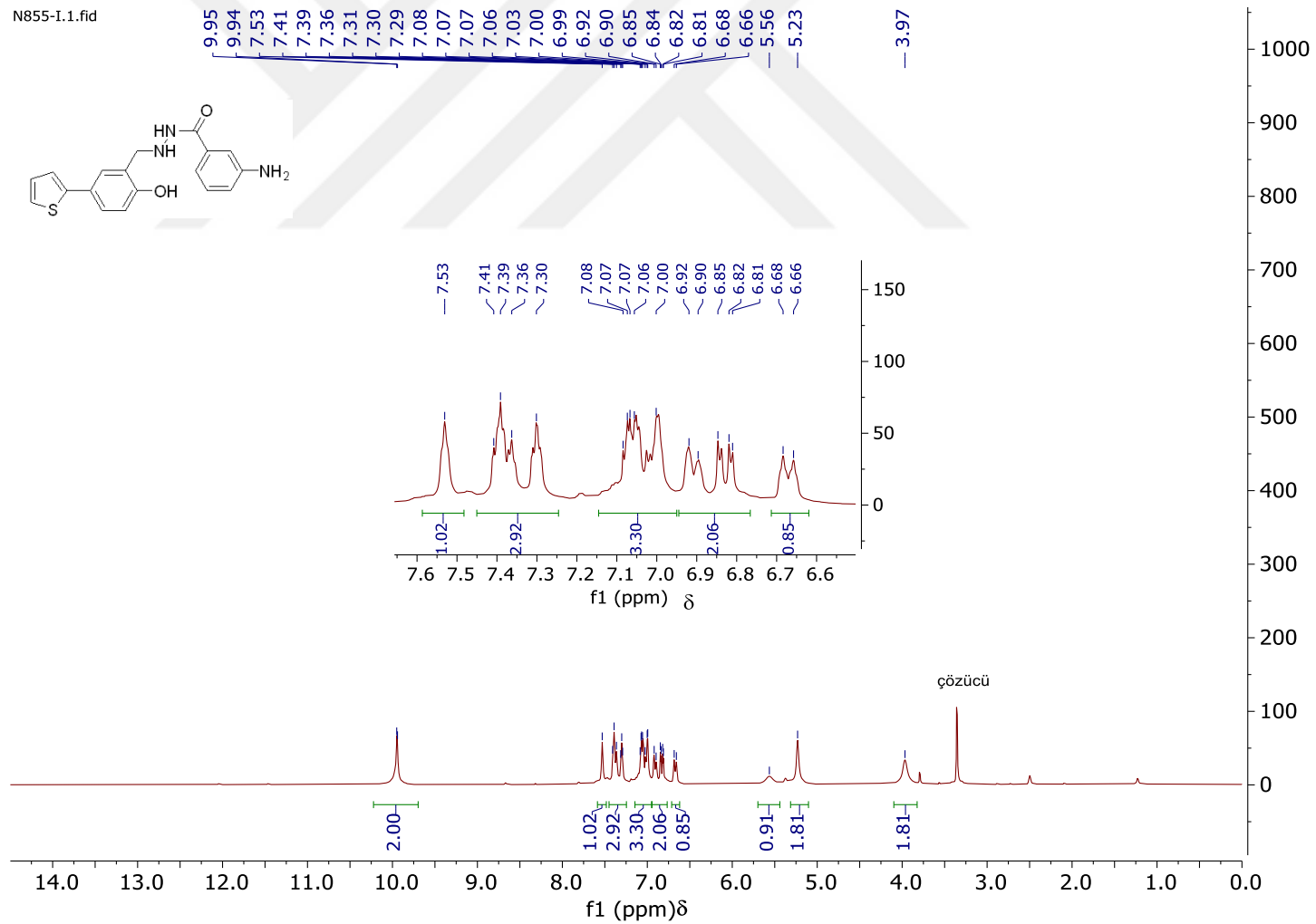
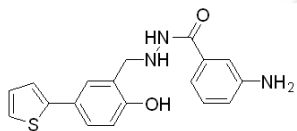
EK65. (4f) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N852-1.5.fid



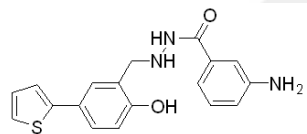
EK66. (4g) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N855-I.1.fid



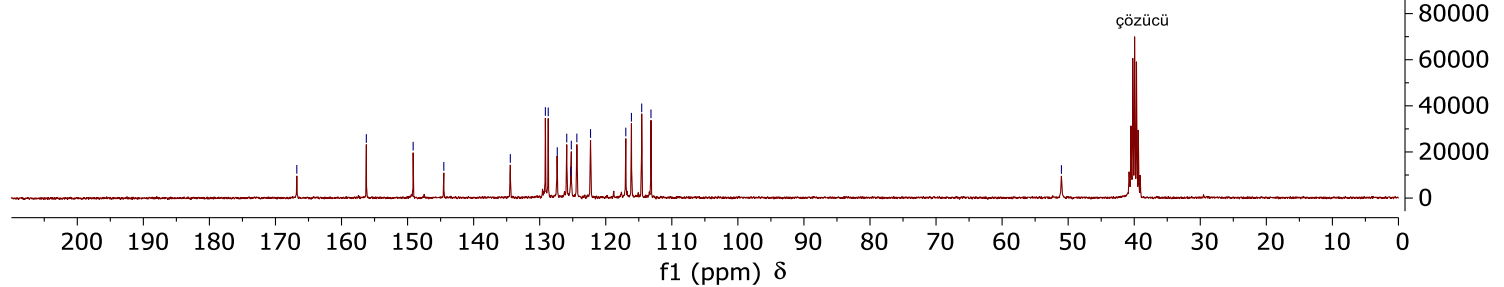
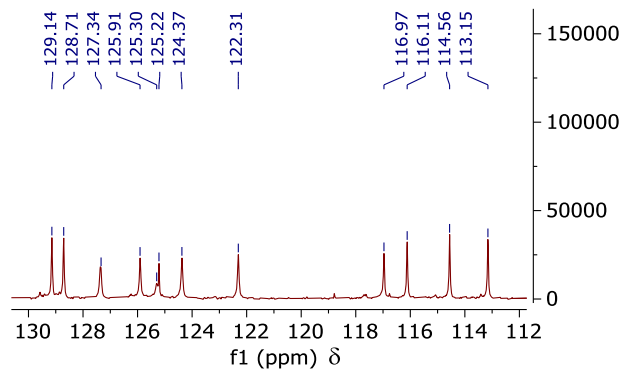
EK67. (4g)'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-855-1.2.fid



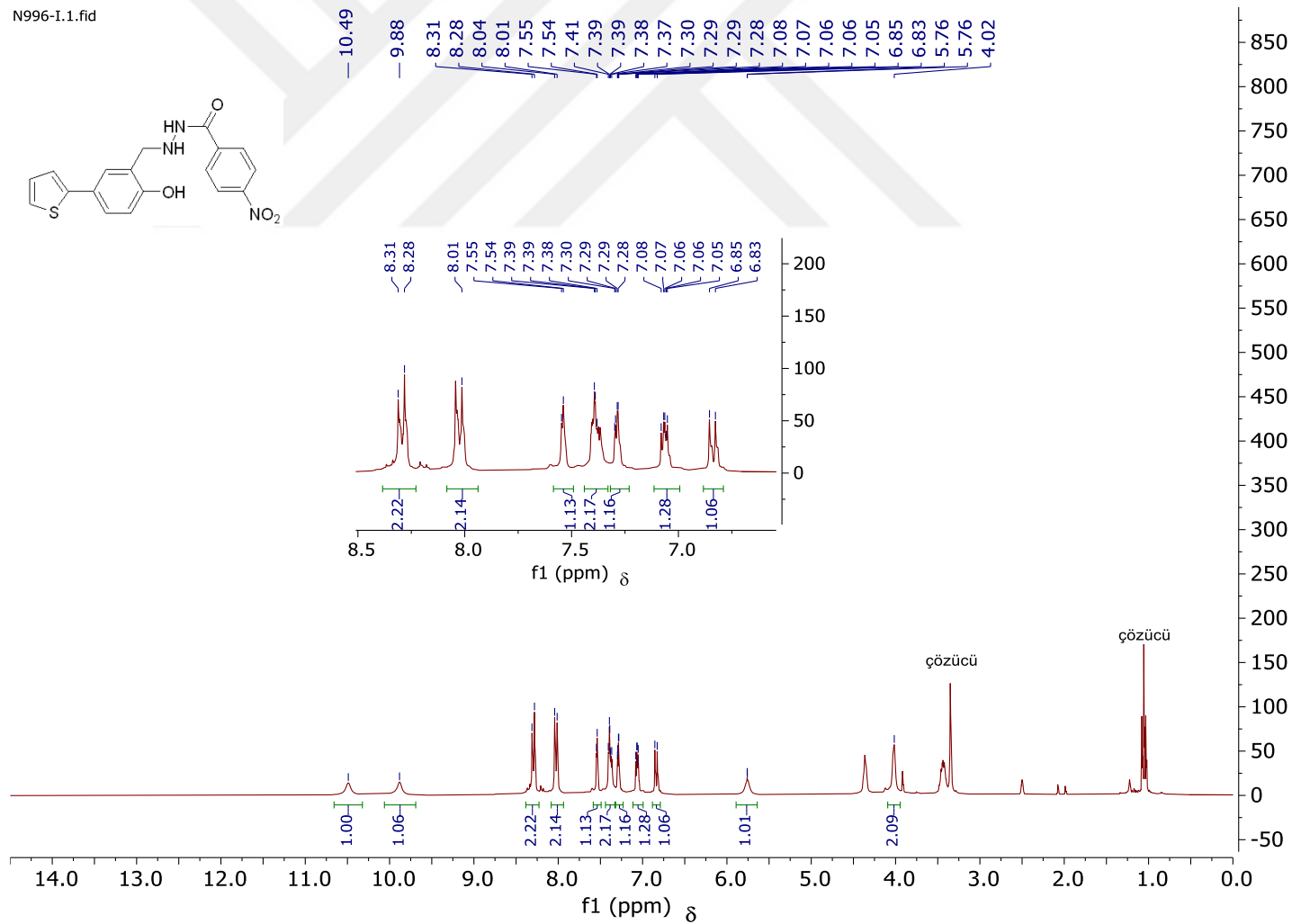
166.77
156.24
149.16
144.52
134.45
129.14
128.71
127.34
125.91
125.30
125.22
124.37
122.31
116.97
116.11
114.56
113.15

51.02

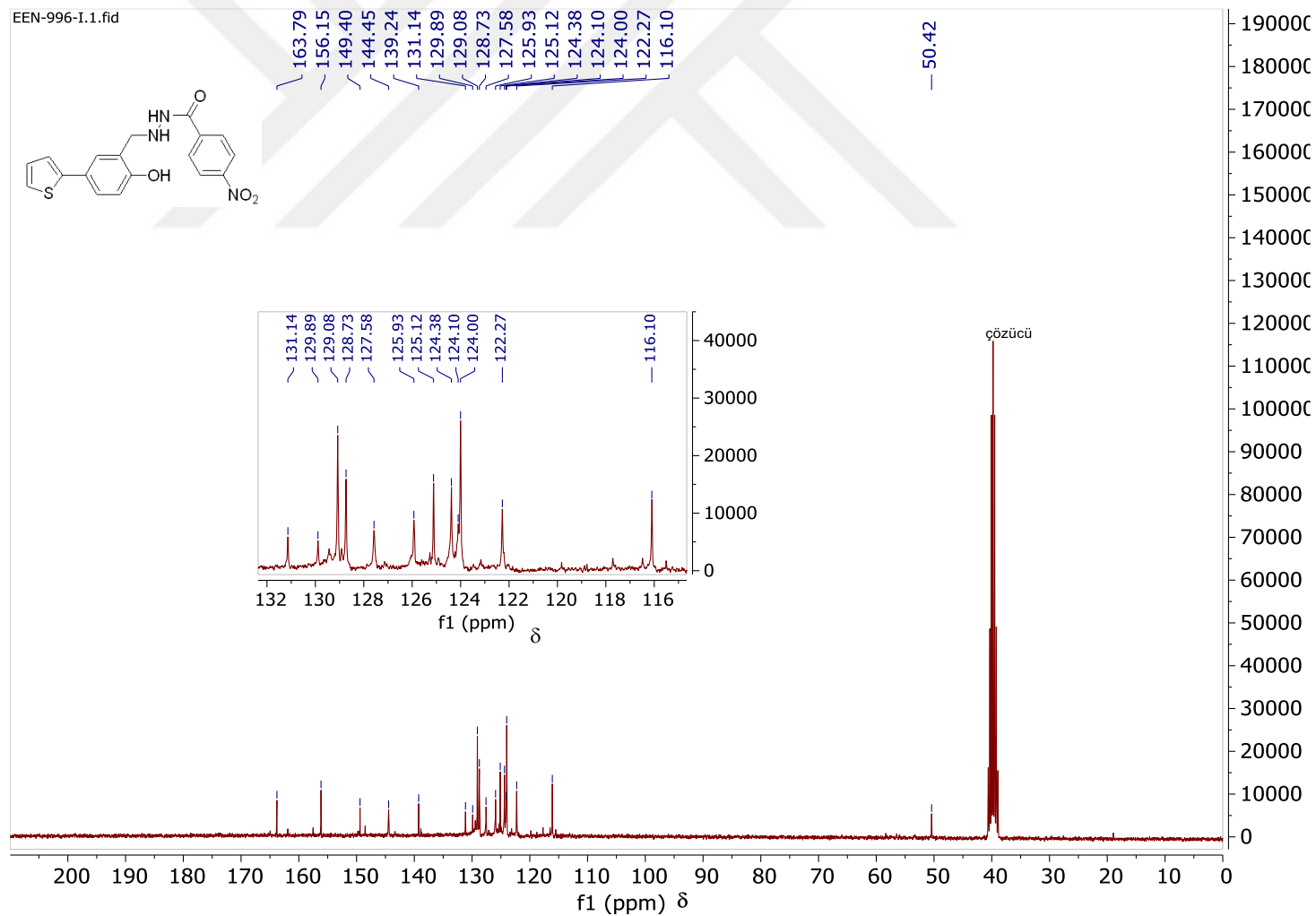


EK68. (4h) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N996-I.1.fid

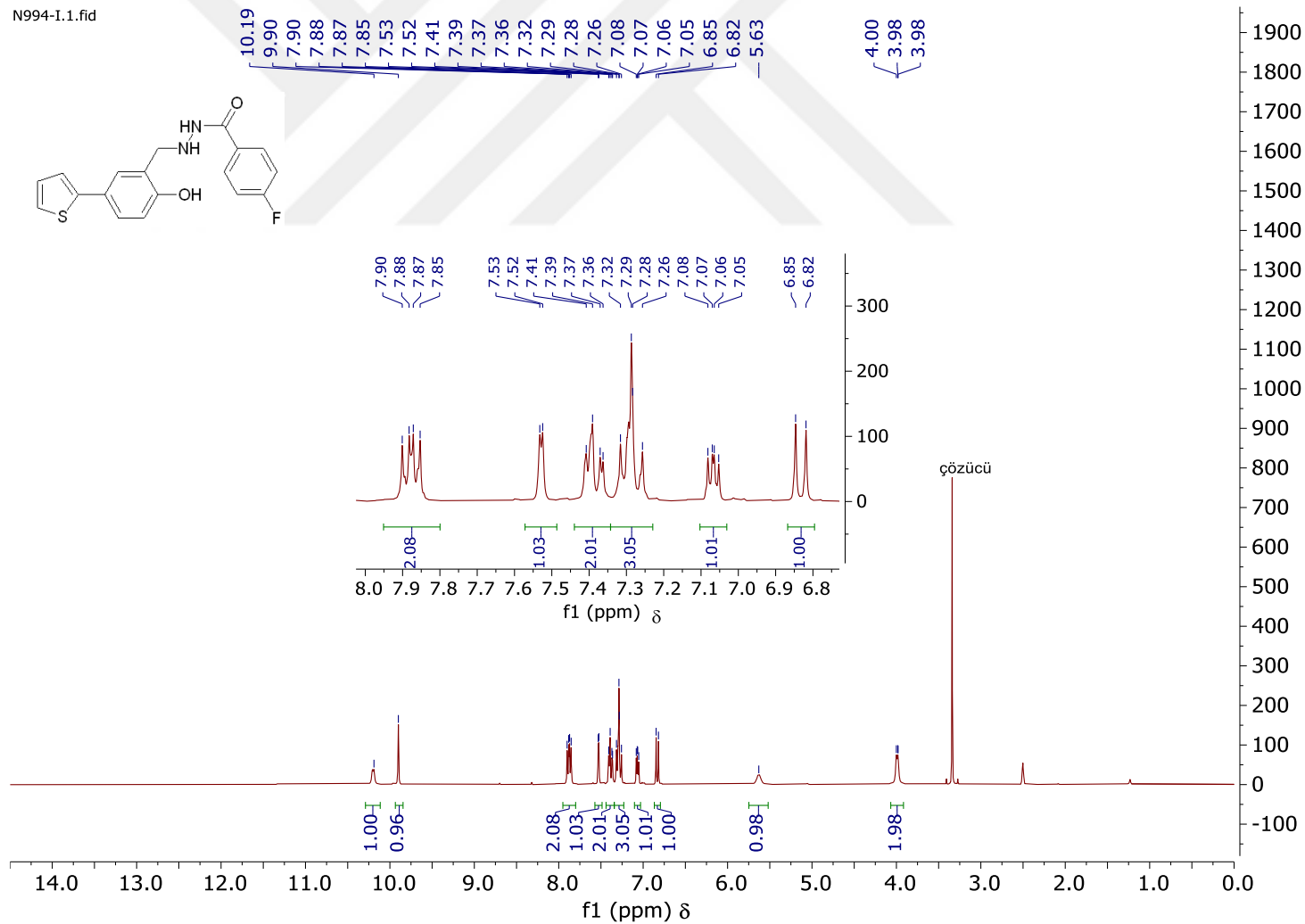
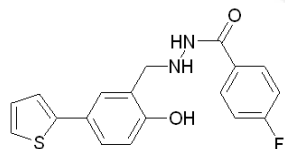


EK69. (4h) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)



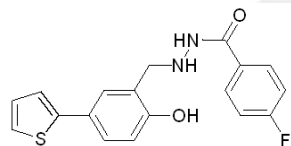
EK70. (4i) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N994-I.1.fid



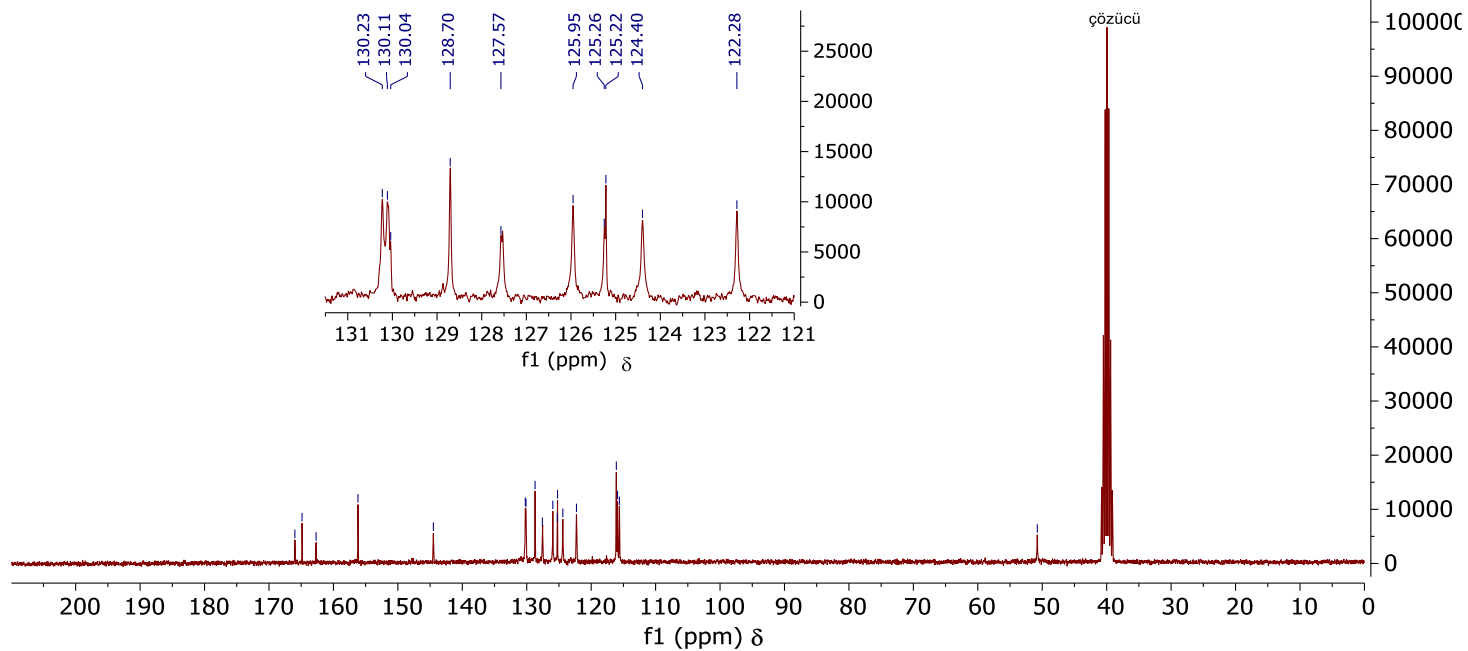
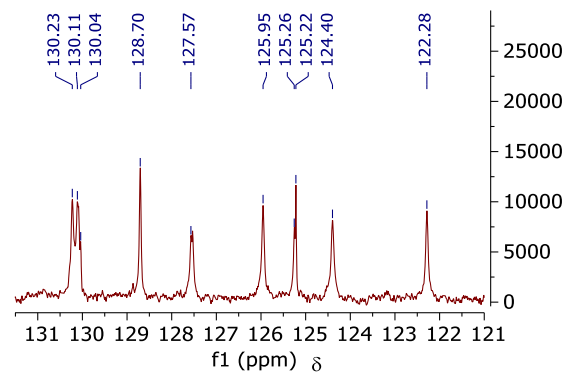
EK71. (4i) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-994-I-.2.fid



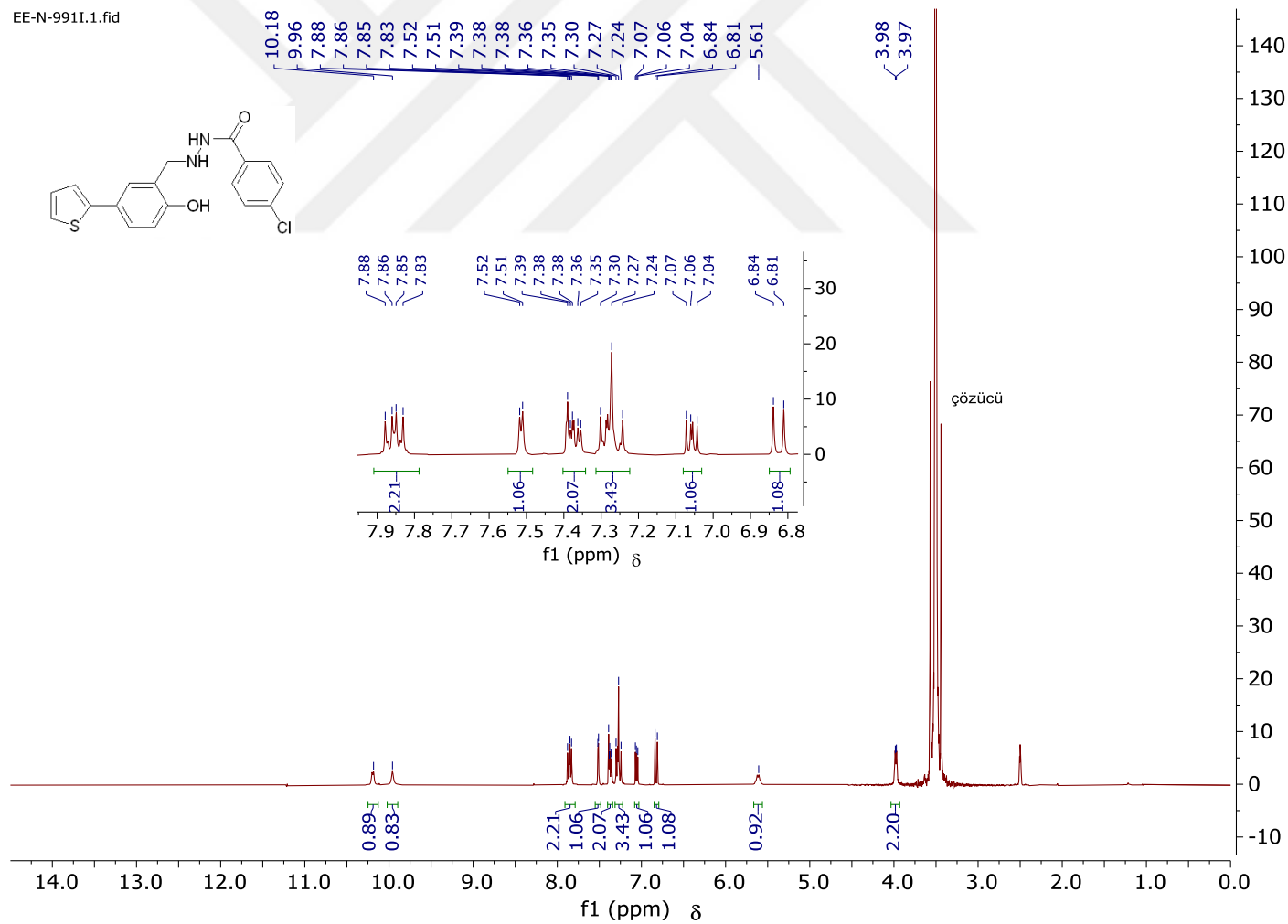
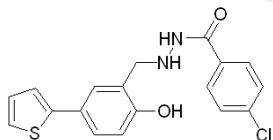
165.98
164.87
162.69
156.19
144.49
130.23
130.11
128.70
127.57
125.95
125.26
125.22
124.40
122.28
116.10
115.90
115.62

50.77



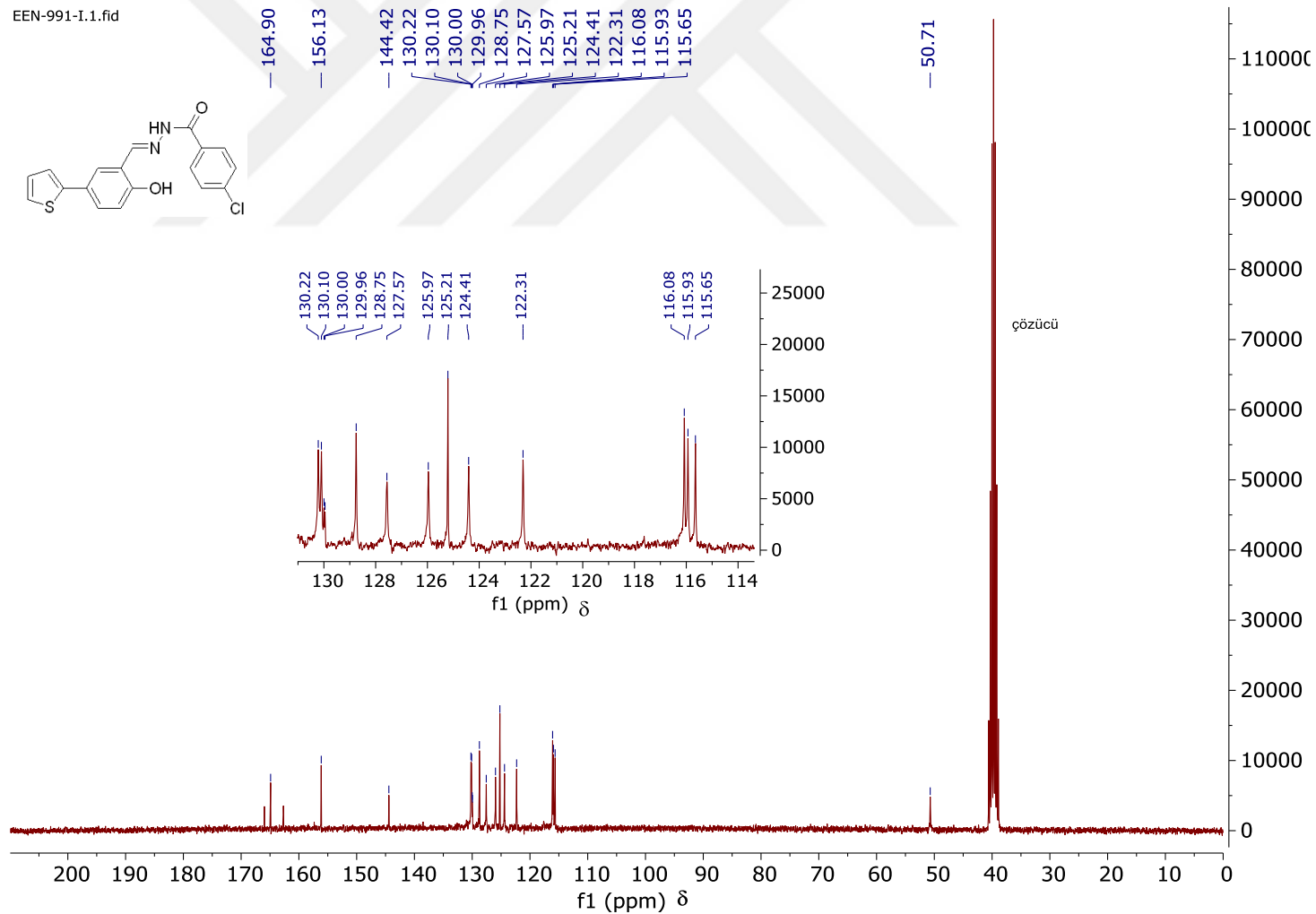
EK72. (4j) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EE-N-9911.1.fid

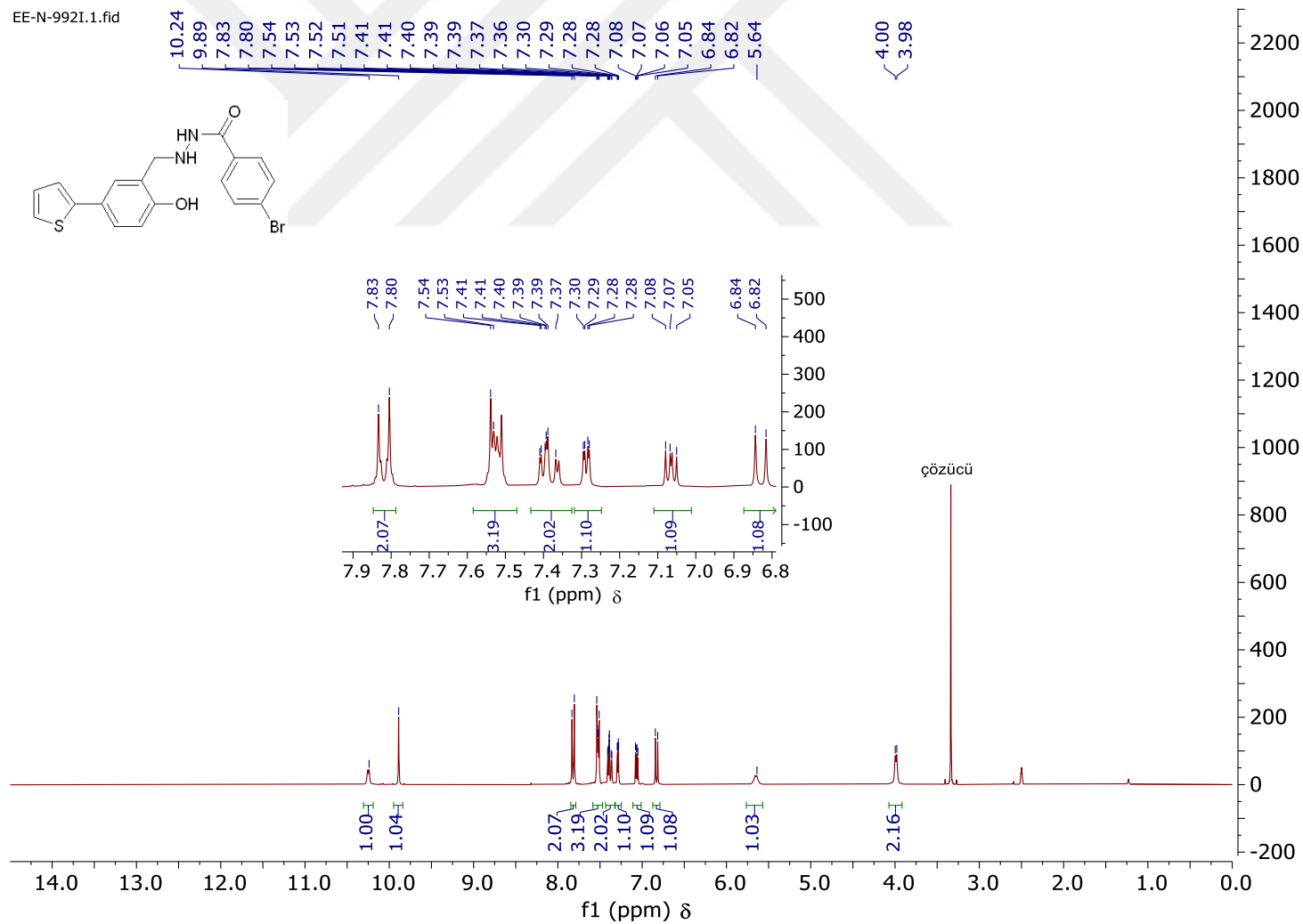


EK73. (4j) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EEN-991-1.1.fid

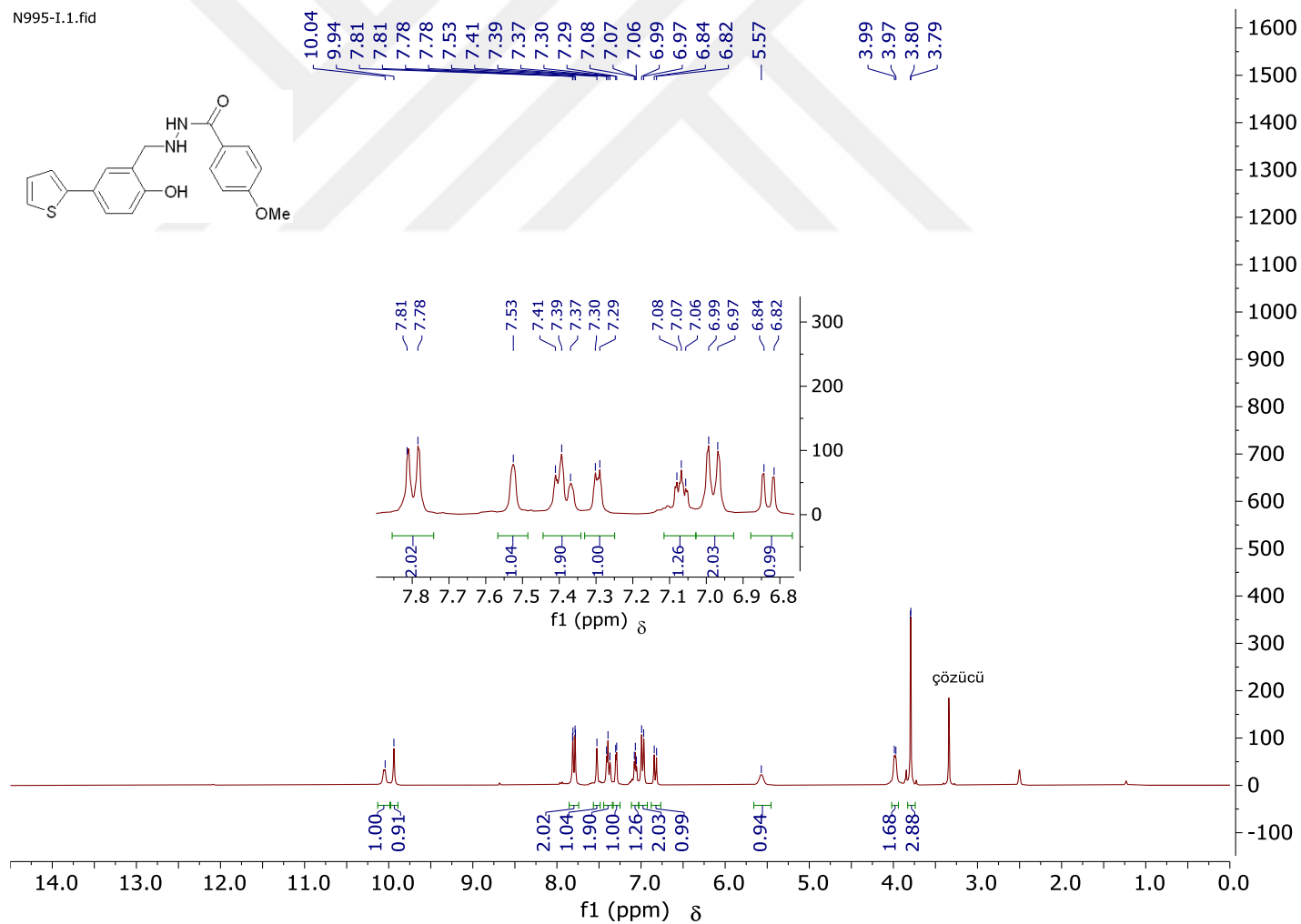


EK74. (4k) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)



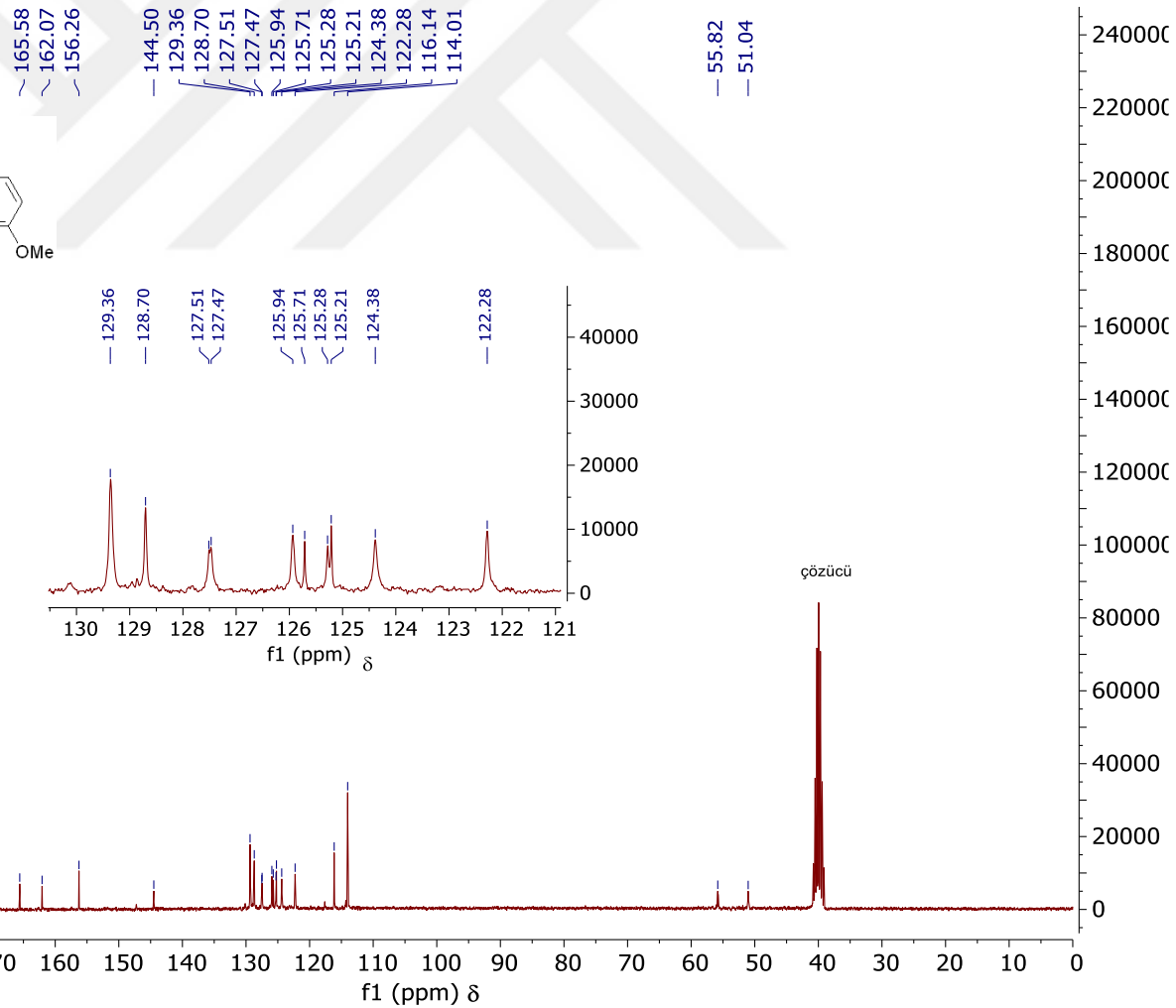
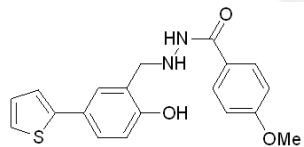
EK75. (4I) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N995-I.1.fid



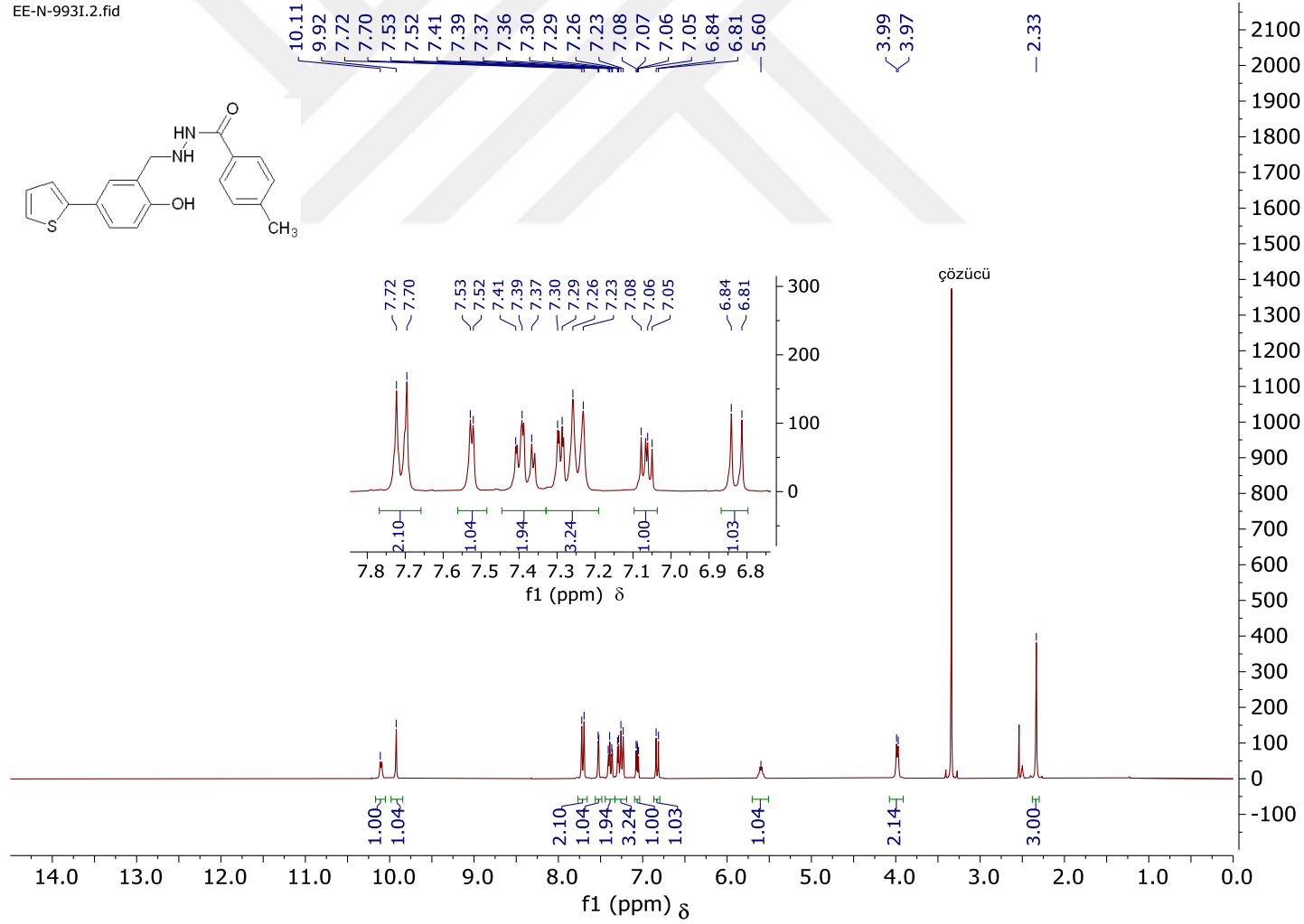
EK76. (4I) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N-995-1.2.fid



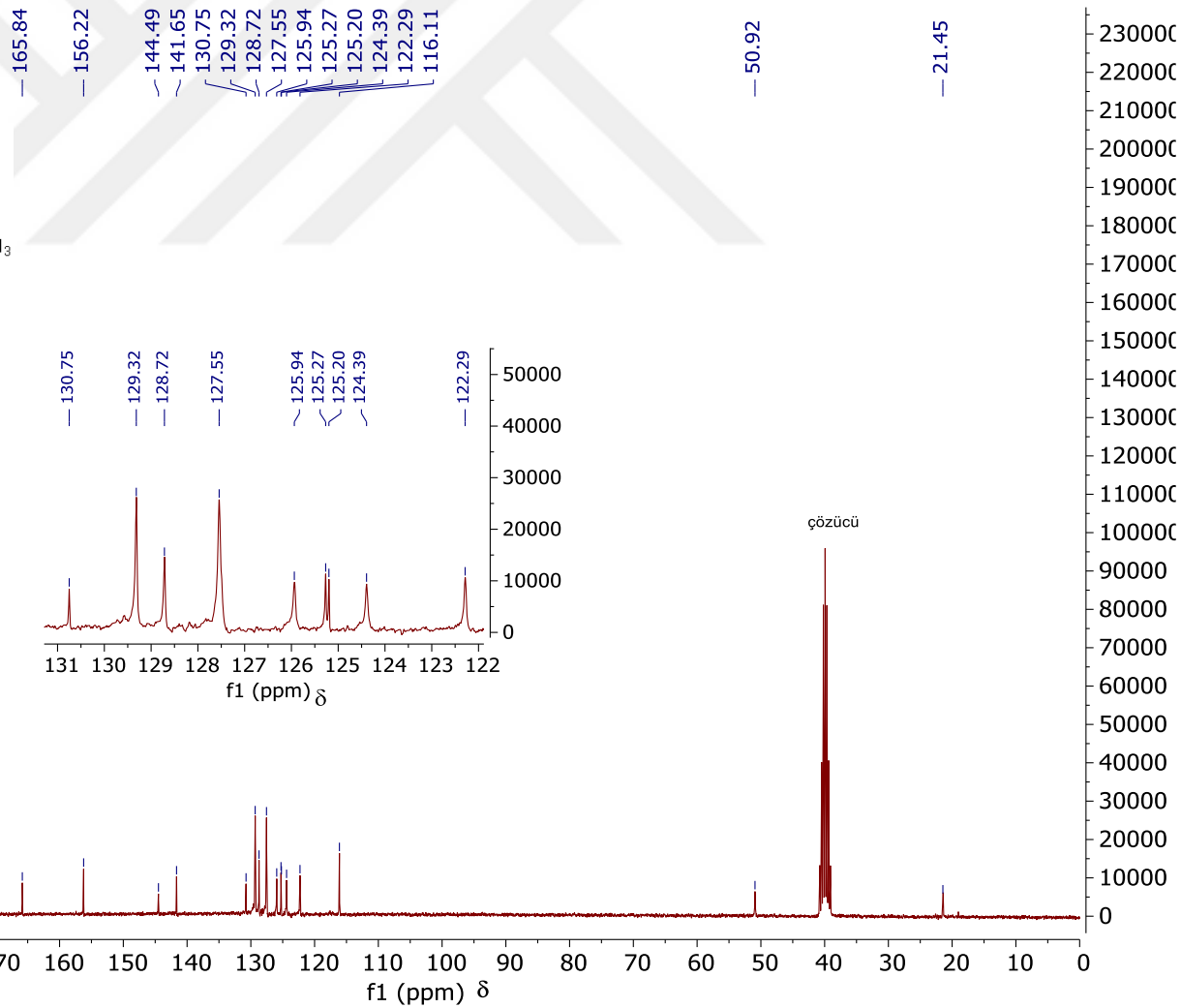
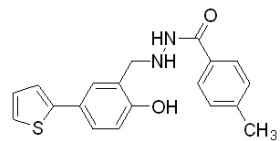
EK77. (4m) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EE-N-9931.2.fid



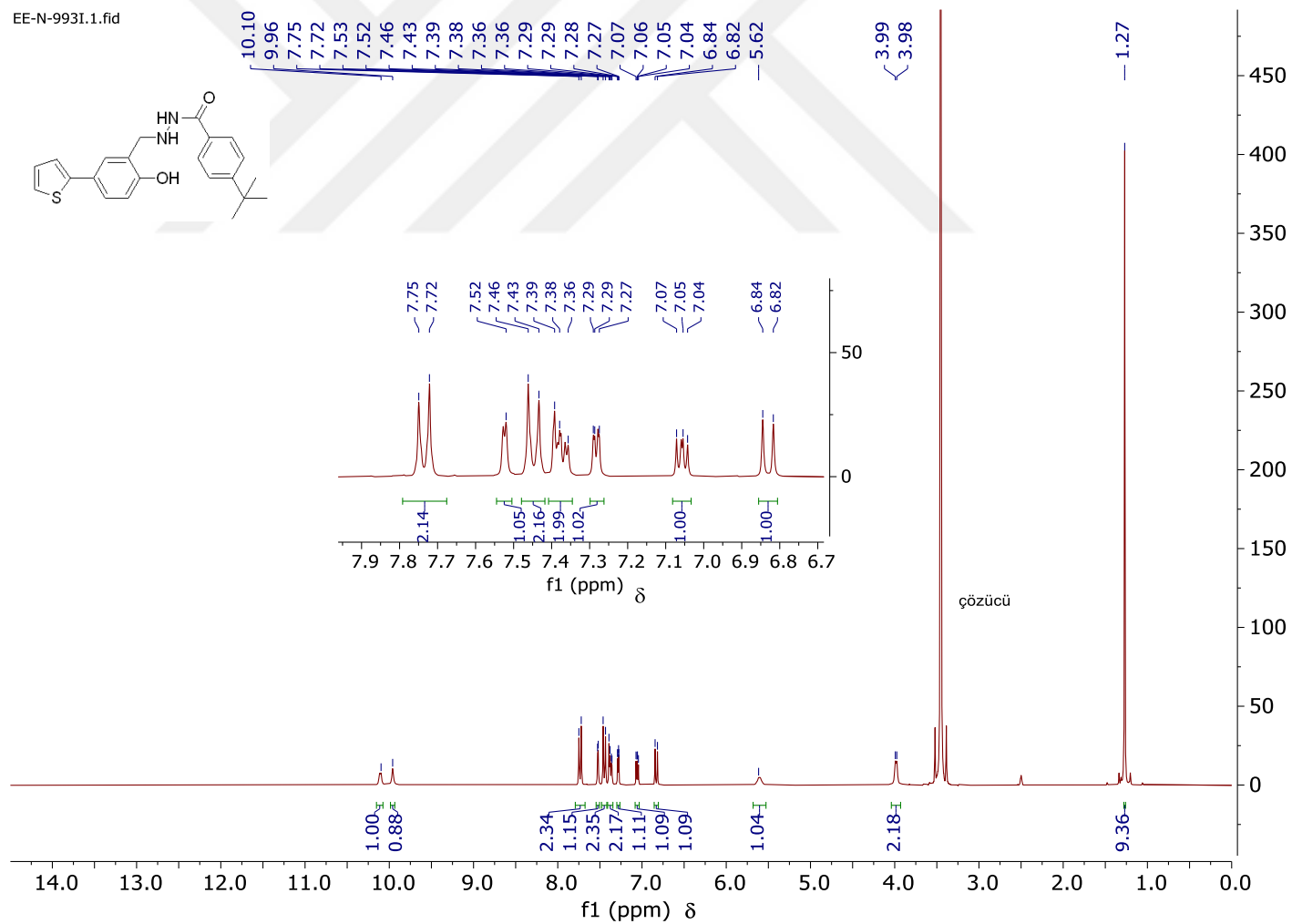
EK78. (4m) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EEN-997-I.1.fid



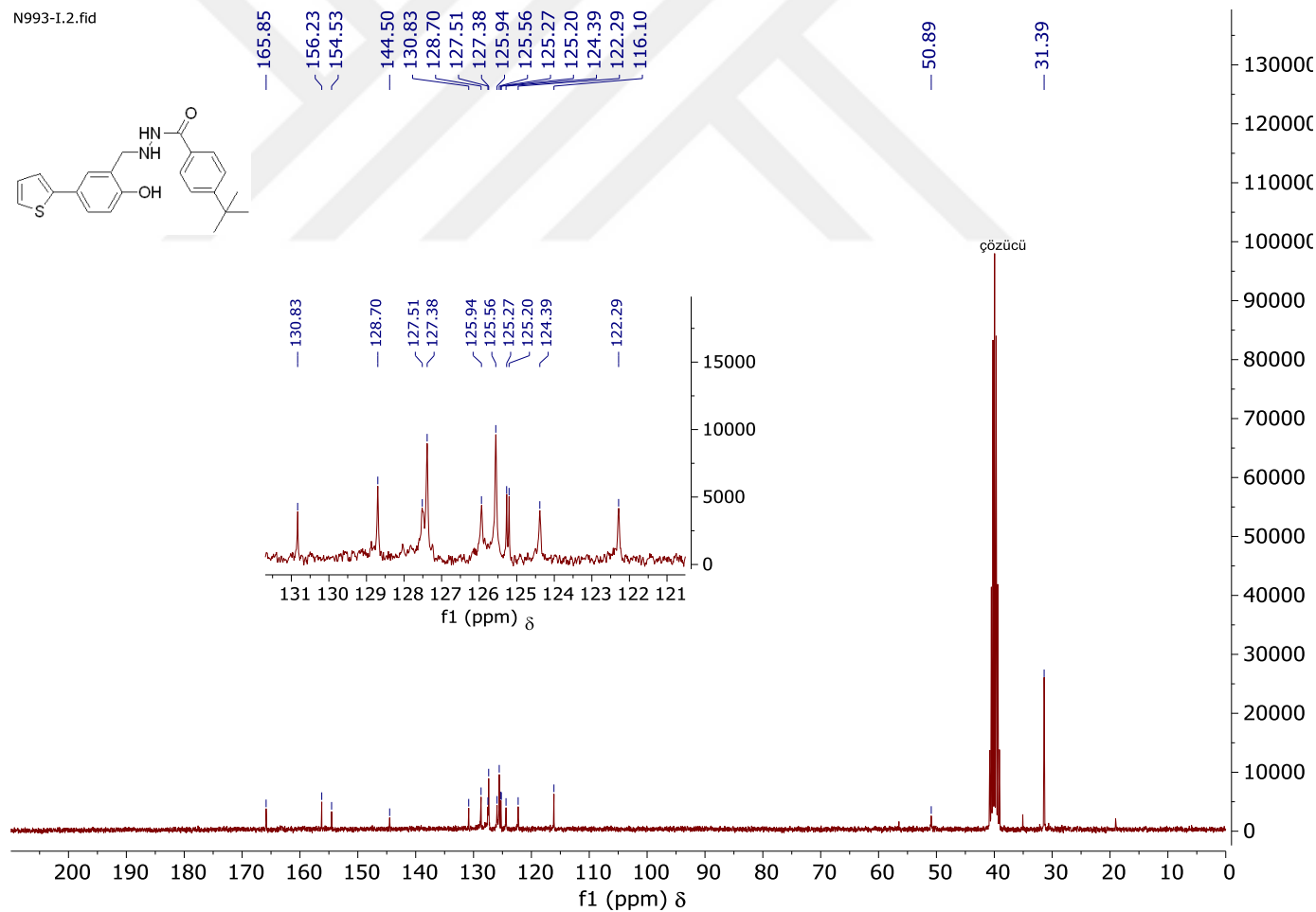
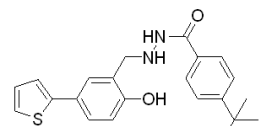
EK79. (4n) 'nin ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EE-N-9931.1.fid



EK80. (4n) 'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

N993-I.2.fid



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad Nargiz JAFAROVA

Eğitim Bilgileri

2019-2021 Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,
Organik Kimya Anabilim Dalı, Tezli Yüksek Lisans
Eskişehir/Türkiye

2015-2019 Bakü Devlet Üniversitesi, Kimya Fakültesi, Kimya
Öğretmenliği Bölümü, Lisans
Bakü/Azerbaycan

2004-2015 Tam orta öğretim, Gence 44№ Okul, Gence/Azerbaycan

Tarih 13.08.2021.