

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KLORASETİL GRUBU İÇEREN HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ VE BİYOLOJİK
UYGULAMALARI**

DOKTORA TEZİ

Farmakoloji Bilim Uzmanı Engin YILMAZ

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Analitik Kimya

ŞUBAT-2010

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KLORASETİL GRUBU İÇEREN HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ VE BİYOLOJİK
UYGULAMALARI**

DOKTORA TEZİ

Farmakoloji Bilim Uzmanı Engin YILMAZ

(05117202)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :

Tezin Savunulduğu Tarih :

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI (F.Ü.)

Diğer Jüri Üyeleri :

.....

.....

.....

ŞUBAT -2010

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın doktora tezi olarak seçimi, planlanması, yürütülmesi ve hazırlanmasında bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarım süresince benden her türlü anlayış ve ilgiyi esirgemeyen, bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım, kendisiyle çalışma fırsatına sahip olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, bilim adamı sıfatı ve kişiliğiyle her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tezim süresince tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Sinan SAYDAM, Doç. Dr. Süleyman SERVİ ve Doç. Dr. İbrahim YILMAZ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında, yoğun programlarına rağmen bana zaman ayıran Ankara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Mehmet Abdulkadir AKAY'a, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü hocalarından Doç. Dr. Meral ÖZALP'a ve Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Nusret KAVAK'a teşekkür ederim.

Ayrıca, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Ekrem KILIÇ ve Melike EKİZOĞLU'na, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilimdalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Murat KARAHAN ve Doktora Öğrencisi Recep KALIN'a, ayrıca Besi Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim dalından Dr. Abdullah Dikici'ye, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Deniz EROL, Ebru (ETEM) ÖNALAN ve Derya Deveci'ye ayrı ayrı teşekkür ederim.

Beni büyük fedakârlıklara katlanarak bugünlere getiren Anne ve Babama teşekkürü bir borç bilirim.

Engin YILMAZ
ELAZIĞ – 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	IV
SUMMARY.....	III
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	III
TABLoların LİSTESİ.....	X
RESİM LİSTESİ.....	XI
SİMGELERİN DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ	2
1.1. Hidrazon Türevlerinde Tautomerizm ve Geometrik İzomeri.....	2
1.2. Schiff Bazları	4
1.2.1. Schiff Bazlarının Asit-Baz Reaksiyonları	4
1.2.2. Schiff Bazlarının Tautomerisi	5
1.3. Tiyazoller	6
1.3.1. Tiyazollerin Reaksiyonları	6
1.3.2. Tiyazollerin Alkillenmesi.....	7
1.3.3. Tiyazollerin Sülfolanması.....	7
1.3.4. Tiyazollerin Nitrolanması.....	7
1.3.5. Tiyazollerin Halojenlenmesi.....	8
1.3.6. Tiyazollerin Aminlenmesi.....	8
1.4. Tiyazollerin Sentezi	8
1.4.1. α -Halojenokarbonil Bileşiklerinden	8
1.4.2. α -Açilaminoketonlardan.....	8
1.4.3. 2-Aminotiyazolden Tiyazol Elde Edilmesi	9
1.5. Hidrazon Türevlerinin Sentezi.....	9
1.6. Protonasyon Dengeleri	10
1.6.1. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar	11
1.6.2. Birinci Grup Metotlar	11
1.6.3. İkinci Grup Metotlar	12
1.6.4. Potansiyometrik Metot	12

	<u>Sayfa No</u>
1.7. Cam Elektrot	14
1.7.1. Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini	15
1.7.2. Denge Sabitlerini Hesaplama Metotları.....	16
1.7.3. Grafiksel Metotlar	16
1.7.4. Bilgisayarla Hesaplama Teknikleri.....	17
1.8. Mikrobiyoloji.....	18
1.8.1. <i>Escherichia coli</i>	19
1.8.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	19
1.8.3. <i>Enterococcus sp.</i>	19
1.8.4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19
1.9. Antibiyotikler.....	19
1.9.1. Mikroorganizmalar	20
1.9.2. Yarı Sentez (semi sentez).....	20
1.10. Sentez	20
1.11. Difüzyon Yöntemleri	20
1.12. Titrasyon Yöntemleri	20
1.13. Literatür Araştırması	21
2. MATERYAL VE METOD.....	25
2.1. Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
2.2. Kullanılan Aletler	26
2.3. DeneySEL Kısım.....	28
2.3.1. Tiyosemikarbazon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu	28
2.3.2. Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu	39
2.3.3. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu.....	64
2.4. Potansiyometrik Titrasyonlar	91
2.4.1. Sodyum Hidroksit Çözeltisinin Kalibrasyonu	91
2.4.2. Perklorik Asit Çözeltisinin Kalibrasyonu	91
2.5. K_{su} Tayini.....	92
2.6. Hidrazon Bileşiklerinin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini.....	92
2.7. Hidrazon Bileşiklerinin Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	93
2.8. Sıvı Mikrodilüsyon Metodu.....	94
3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	96
3.1. Tiyosemikarbazon Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirmesi.....	96
3.2. Tiyazol Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirmesi	96

	<u>Sayfa No</u>
3.3. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Yapılarının Değerlendirmesi	97
3.4. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi.....	97
3.5. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	99
4. ÖNERİLER	100
KAYNAKLAR.....	101

ÖZET

Üç aşamalı olarak planlanan bu çalışmanın ilk aşamasında, kloroasetil gurubu içeren 17 adet hidrazon bileşiği sentezlenerek karakterize edilmiştir. Karakterizasyon işlemleri IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR gibi enstrümental analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamada, sentezlenen bileşiklerin protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında, 25 ± 0.1°C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum perkloratlı ortamda ve sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla incelenmiştir. Titrasyonlar sonucunda sentezlenen bileşiklerden hiçbirinin protonlanmadığı belirlenmiştir. Üçüncü aşamada ise sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri gram pozitif ve gram negatif bakteri suşlarına karşı incelenmiştir. Test edilen bileşikler arasında, *E.coli*'ye karşı en etkili bileşik 2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid dir. *P.aeruginosa*'ya karşı en etkili bileşik N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid, 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)-tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid ve 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenil-siklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid-dir. *E.faecalis*'e karşı en etkili bileşiğin 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitro-benziliden)asetohidrazid olduğu bulunmuştur. *Staphylococcus aureus* 'a karşı sentezlenen bileşikler herhangi bir etkinlik göstermemiştir.

Anahtar kelimeler: Hidrazon, Protonasyon Sabiti, Potansiyometri, Biyolojik Aktivite

SUMMARY

Synthesis, Characterization, Determination of Protonation Constants and Investigation of Biological Activities of Hydrazone Compounds Containing Chloroacetyl Group

In the first stage of this work which was planned in three stages, seventeen hydrazone compounds containing chloroacetyl group were synthesized and characterized. In the characterization, spectral techniques such as IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ were used.

In the second stage of this study, protonation constants of the synthesized compounds were determined by potentiometric titration method in %60 dioxane-%40 water media at $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ under nitrogen atmosphere and at ionic strength of 0.1 M sodium perchlorate. It has been observed that the compounds titrated in this work have not protoned.

In the third stage of the study, the biological activities of the synthesized compounds were investigated by screening against gram positive and gram negative bacteria. Among the tested compounds, the most effective ones were found to be 2-chloro-N'-(4-fluorobenzylidene)-N-(4-(3-methyl-3-phenylcyclobutyl)thiazol-2-yl)acetohydrazide against *E.coli*. N'-(4-bromobenzylidene)-2-chloro-N-(4-(3-methyl-3-phenylcyclobutyl)thiazol-2-yl)acetohydrazide, 2-chloro-N-(4-(3-methyl-3-phenylcyclobutyl)thiazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenzylidene)acetohydrazide and 2-chloro-N-(4-(3-methyl-3-phenylcyclobutyl)thiazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenzylidene)acetohydrazide against *P.Aeruginosa*. 2-chloro-N-(4-(3-methyl-3-phenylcyclobutyl)thiazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenzylidene)acetohydrazide against *E.Faecalis*.

Key words: Hydrazone, Protonation Constant, Potentiometry, Biological Activity

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1-1. <i>E.Coli</i> 'nin peptidoglikan yapısı.....	18
Şekil 2-1. Benzaldehit ile benzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	30
Şekil 2-2. 2-Brombenzaldehit ile 2-brombenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	30
Şekil 2-3. 3-Brombenzaldehit ile 3-brombenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	31
Şekil 2-4. 4-Brombenzaldehit ile 4-brombenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	31
Şekil 2-5. 2-Florbenzaldehit ile 2-florbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	32
Şekil 2-6. 3-Florbenzaldehit ile 3-florbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	32
Şekil 2-7. 4-Florbenzaldehittiyosemikarbazon ile 4-florbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	33
Şekil 2-8. 4-Hidroksibenzaldehit ile 4-hidroksibenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	33
Şekil 2-9. 2-Klorbenzaldehit ile 2-klorbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	34
Şekil 2-10. 3-Klorbenzaldehit ile 3-klorbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	34
Şekil 2-11. 4-Klorbenzaldehit ile 4-klorbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	35
Şekil 3-12. 2-Metilbenzaldehit ile 2-metilbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	35
Şekil 2-13. 3-Metilbenzaldehit ile 3-metilbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	36

Şekil 2-14. 4-Metilbenzaldehit ile 4-metilbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	36
Şekil 2-15. 2-Nitrobenzaldehit ile 2-nitrobenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	37
Şekil 2-16. 3-Nitrobenzaldehit ile 3-nitrobenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	37
Şekil 2-17. 4-Nitrobenzaldehit ile 4-nitrobenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	38
Şekil 2-18. 2-(2-Benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile Benzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	41
Şekil 2-19. 2-(2-Benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 2-20. 2-(2-Benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	42
Şekil 2-21. 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-brombenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	42
Şekil 2-22. 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	43
Şekil 2-23. 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 2-24. 2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-Brombenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	44
Şekil 3-25. 2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 2-26. 2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-brombenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	45
Şekil 2-27. 2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	45

Sayfa No

Şekil 2-28.	2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-florbenzaldehydiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	46
Şekil 2-29.	2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 2-30.	2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	47
Şekil 2-31.	2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiği ile 3-florbenzaldehydiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	47
Şekil 2-32.	2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 2-33.	2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-florbenzaldehydiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	48
Şekil 2-34.	2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 2-35.	2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ¹³ C-NMR spektrumu.....	49
Şekil 2-36.	2-(2-(4-Hidroksibeniliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-hidroksiben-zaldehydiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	50
Şekil 2-37.	2-(2-(4-Hidroksibeniliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 2-38.	2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-klorbenzaldehydiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	51
Şekil 2-39.	2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ¹ H-NMR spektrumu	51

Sayfa No

Şekil 2-40. 2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu	52
Şekil 2-41. 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-klorbenzaldehytiossemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrum	52
Şekil 2-42. 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu	53
Şekil 2-43. 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu	53
Şekil 2-44. 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-klorbenzaldehytiossemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	54
Şekil 2-45. 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu	54
Şekil 2-46. 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu	55
Şekil 2-47. 2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-metilbenzaldehytiossemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	55
Şekil 2-48. 2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu	56
Şekil 2-49. 2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu	56
Şekil 2-50. 2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-metilbenzaldehytiossemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	57
Şekil 2-51. 2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	57
Şekil 2-52. 2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	58

Sayfa No

Şekil 2-53.	2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-metilbenzaldeh-ittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	58
Şekil 3-54.	2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 2-55.	2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 2-56.	2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-nitrobenzaldeh-ittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	60
Şekil 2-57.	2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	60
Şekil 2-58.	2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	61
Şekil 2-59.	2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-nitrobenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	61
Şekil 2-60.	2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 2-61.	2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	62
Şekil 2-62.	2-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-nitrobenzaldeh-ittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	63
Şekil 2-63.	2-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	63
Şekil 2-64.	N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-ben-ziliden hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	65
Şekil 2-65.	N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	66

Şekil 2-66.	N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)aseto- hidrazid	66
Şekil 2-67.	N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid bileşiği ile 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait kar-şılaştırmalı IR spektrumu.....	67
Şekil 2-68.	N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 2-69.	N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid	68
Şekil 2-70.	N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid ile 2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklo- bütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	68
Şekil 2-71.	N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	69
Şekil 2-72.	N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid	69
Şekil 2-73.	N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid ile 2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklo- bütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	70
Şekil 2-74.	N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 2-75.	N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid	71
Şekil 2-76.	2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)- asetohidrazid ile 2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklo- bütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	71
Şekil 2-77.	2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)ase- tohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	72
Şekil 2-78.	2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)ase- tohidrazid	72

Şekil 2-79.	2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid ile 2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	73
Şekil 2-80.	2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 2-81.	2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid	74
Şekil 2-82.	2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid ile 2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	74
Şekil 2-83.	2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	75
Şekil 2-84.	2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid	75
Şekil 2-85.	2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	76
Şekil 2-86.	2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	76
Şekil 2-87.	2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	77
Şekil 3-88.	2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid ile 2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	77
Şekil 2-89.	2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	78
Şekil 2-90.	2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid	78
Şekil 2-91.	2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid ile 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	79

Şekil 2-92.	2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	79
Şekil 2-93.	2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid	80
Şekil 2-94.	2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid ile 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşı-laştırmalı IR spektrumu	80
Şekil 3-95.	2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	81
Şekil 2-96.	2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-asetohidrazid	81
Şekil 2-97.	2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)-asetohidrazid ile 2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	82
Şekil 2-98.	2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	82
Şekil 2-99.	2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)asetohidrazid	83
Şekil 2-100.	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)-asetohidrazid ile 2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	83
Şekil 2-101.	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)-asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	84
Şekil 2-102.	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)-asetohidrazid bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	84
Şekil 2-103.	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)-asetohidrazid ile 2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	85
Şekil 2-104.	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)-asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	85

Sayfa No

Şekil 2-105. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)-asetohidrazid	86
Şekil 2-106. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid	86
Şekil 2-107. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	87
Şekil 2-108. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	87
Şekil 2-109. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-(3-Nitro-benziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	88
Şekil 2-110. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	88
Şekil 2-111. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)-asetohidrazid bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	89
Şekil 2-112. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Nitro-benziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	89
Şekil 2-113. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	90
Şekil 2-114. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid	90
Şekil 3-1. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğinin <i>E.Faecalis</i> bakterisi üzerindeki etkisinin petrideki görünümü	99

TABLÖLARIN LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1-1. Çalışmada sentezlenen hidrazon türevi bileşikleri.....	3
Tablo 3-1. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri	25
Tablo 3-2. Titrasyonlarda kullanılan kimyasallar, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri	25
Tablo 3-3. Çalışmada sentezlenen tiyosemikarbazon bileşikleri.....	29
Tablo 3-4. Çalışmada sentezlenen tiyazol bileşikleri.....	40
Tablo 3-5. Hidrazon bileşiklerinin biyolojik aktivite değerleri (µg/mL)	95

RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 2.1. Titrasyon kabı ve düzeneği	27
Resim 3.1. Bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin değeriendirildiği mikrodilüsyon kabı	99

SİMGELERİN DİZİNİ

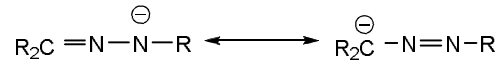
θ	Eşdeğerlik noktasından önce Gran fonksiyonu
$\bar{\theta}$	Eşdeğerlik noktasından sonra Gran fonksiyonu
sfit	BEST bilgisayar programında kullanılan standart sapma
$E_{\text{hücre}}$	Hücre potansiyeli, mV
$E^{\circ}_{\text{hücre}}$	Hücre kalibrasyon sabiti
E_j	Sıvı temas potansiyeli
F	Faraday
H_t	Toplam hidrojen iyonu konsantrasyonu
k	Nernst faktörü
K_{su}	Suyun stokiyometrik iyonlar çarpımı
pH	Hidrojen iyonu konsantrasyonunun eksi logaritması
TEA	Trietilamin
EtOH	Etanol
MIK	Minimum inhibitör konsantrasyonu
PTSA	Paratoluen sülfonikası

1. GİRİŞ

Hidrazonlar, aldehit ve keton türevi bileşikler olup türedikleri aldehit veya ketonun sonuna hidrazon kelimesi getirilerek adlandırılır. Karbamil hidrazonlar ise özel bir durum olup genel olarak semikarbazonlar ya da tiyosemikarbazonlar olarak adlandırılırlar.

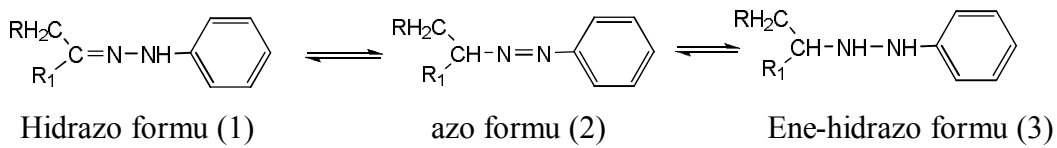
Hidrazonlar, hidrazin ile karbonil bileşiklerinin kondenzasyon reaksiyonuyla elde edilirler. Bu bileşikler karbonil bileşiğinin sonuna azin kelimesi getirilerek adlandırılırlar. Basit hidrazon türevleri genellikle sıvıdır. Yapıda bulunan karbon zinciri küçükse hidrazon bileşiği suda çözünür. Fenilhidrazonlar genellikle katıdır. Alifatiklerin çoğu düşük erime noktasına sahiptir. Hidrazon oluşumu çifte bağ oluşumunda rol oynayan azot atomunun bazikliğini azaltır. Bu yüzden fenilhidrazonlar ve semikarbazonlar kendilerini meydana getiren hidrazin ve semikarbazitlerden önemli derecede zayıf bazlardır.

p-Nitrofenilhidrazonlar ve 2,4-dinitrofenilhidrazonlar NaOH çözeltisinde çözünecek kadar asidiktirler. Öte yandan hidrazon anyonlarının tautomerik azo bileşiklerinin anyonları ile dengede olabileceğine dikkat edilmelidir.

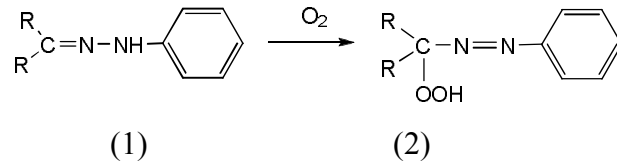


1.1. Hidrazon Türevlerinde Tautomerizm ve Geometrik İzomeri

Hidrazon (I) azo (II) ve ene-hidrazin (III) yapılarını içeren fenilhidrazonlarının izomerizasyonu birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir [1,2].



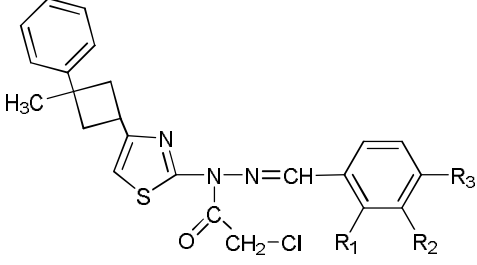
Spektroskopik veriler temelinde, fenil hidrazonların, ilgili fenilazoalkenlere nötür çözücü içerisinde kolaylıkla tautomerize oldukları bildirilmiştir. Ayrıca araştırmalarda tautomerizmden kaynaklanmayan fakat fenilhidrazonların 1-hidroperoksi-1-fenilazoalkenlere oksitlenmesinden kaynaklanan spektroskopik değişimler de gözlenmiştir [2].



Spektroskopik veriler yapı II'yi doğrular. Yakın IR ve NMR çalışmaları, bileşiklerin infrared spektrumlarında karbon-karbon çift bağı var iken polar olmayan çözücüler veya metanol gibi saf sıvılarda fenil hidrazonların hidrazo formda var oldukları bildirilmiştir. Bu farklılık polar çözücü içerisinde ene-hidrazin yapısı için tautomerik yön değişimine işaret eder. Metanol içerisinde yirmi dört fenil ve metilfenilhidrazonun polarografik eğrileri üç tautomerik formun hepsinin varlığını göstermiştir [2].

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin formülleri ve isimleri **Tablo 1.1**'de verilmiştir. Bu çalışmanın amacı, hidrazon ve tiyoüre türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, protonasyon sabitlerinin belirlenmesi ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitesinin bazı bakteriler üzerindeki etkisinin tayin edilip değerlendirilmesidir.

Tablo 1-1. Çalışmada sentezlenen hidrazon türevi bileşikleri

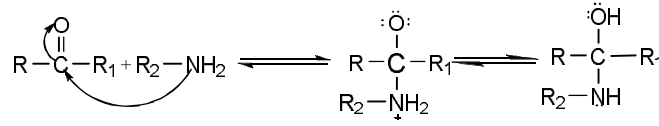
				
Kod	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik Adı
H ₁	H	H	H	N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₂	Br	H	H	N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₃	H	Br	H	N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₄	H	H	Br	N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₅	F	H	H	2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₆	H	F	H	2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₇	H	H	F	2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₈	H	H	OH	2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₉	Cl	H	H	2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₁₀	H	Cl	H	2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₁₁	H	H	Cl	2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
H ₁₂	CH ₃	H	H	2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)asetohidrazid
H ₁₃	H	CH ₃	H	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)asetohidrazid
H ₁₄	H	H	CH ₃	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)asetohidrazid
H ₁₅	NO ₂	H	H	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid
H ₁₆	H	NO ₂	H	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid
H ₁₇	H	H	NO ₂	2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid

1.2. Schiff Bazları

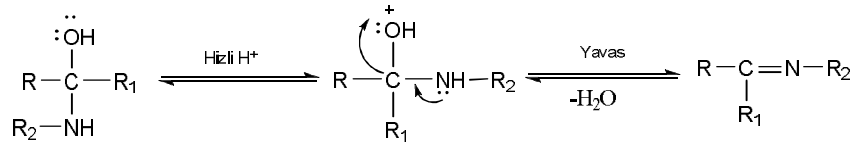
Genel olarak karbonil bileşiklerinin primer aminlerle kondenzasyonu sonucu yapısında imin grubunu (C=N) oluşturan azometin bileşikleri, ilk kez 1864'te Schiff tarafından sentezlendiği için o zamandan beri Schiff bazları olarak bilinmektedir. Schiff bazları, $R-CH=N-R'$ genel formülüyle de gösterilebilir. Bu formülde R ve R', alkil veya aril sübstitüentleridir.

Karbonil bileşikleriyle primer aminlerin reaksiyonundan elde edilen Schiff bazlarının sentezi iki ana basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbonilamin ara bileşiği meydana gelir. İkinci basamakta ise bu karbonilamin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonunda Schiff bazı oluşur. Bu mekanizma, hidrazonların, semikarbazonların ve oksimlerin oluşum mekanizmalarının benzeridir. Reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir.

I. basamak (katılma)



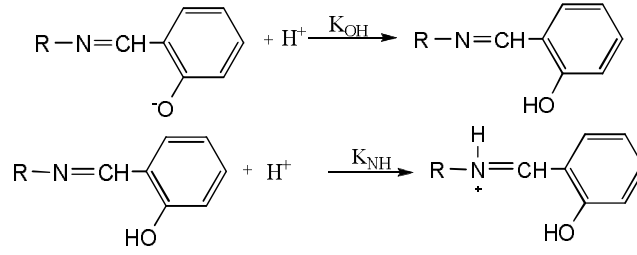
II. basamak (ayrılma)



Schiff bazı

1.2.1. Schiff Bazlarının Asit-Baz Reaksiyonları

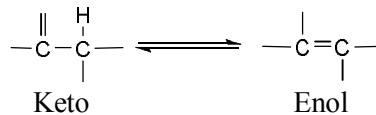
Salisilaldehit ile primer aminlerin reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazlarının yapısı incelendiğinde, fenolik oksijen ve imin azotu olmak üzere iki fonksiyonel grubun olduğu görülebilir. Bu iki grup da bazik karakterde olduğundan Schiff bazları diprotik baz gibi davranırlar. Schiff bazlarının proton ile reaksiyonları aşağıdaki şekilde gösterilebilir.



Schiff bazlarının protonasyon dengeleri olarak ifade edilen bu dengelerin denge sabitleri ise Schiff bazı protonasyon sabitleri olarak adlandırılmaktadır. Schiff bazlarının birinci protonasyonunun öncelikle imin azotunda mı, yoksa fenolik oksijende mi gerçekleştiğine dair yapılan çalışmalarda, protonasyonun çözücünün polaritesine bağlı olarak değişeceği vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, düşük polariteli çözücülerde moleküler türler daha kararlı olduğu için, protonun fenolik oksijene bağlanacağı, yüksek polariteli çözücülerde ise imin azotuna bağlanacağı gösterilmiştir. Gerçekte bu durum, Schiff bazının tautomerik dengelerinin bir sonucudur.

1.2.2. Schiff Bazlarının Tautomerisi

Schiff bazlarının tautomerik formlarını tanımlamadan önce karbonil bileşiklerinin tautomerik formlarını tanımlamak gerekir. Karbonil bileşiklerinde alfa (α) hidrojeninin asitliği, kuvvetli bir baz olmaksızın bile belirgindir. Asidik α hidrojeni taşıyan karbonil bileşikler, tautomerler adıyla bilinen iki yapıda bulunabilirler. Tautomer, birbirine dönüşebilen özel bir yapı izomeridir. İki yapının birbirine göre farkı yalnızca çift bağın ve α hidrojeninin yerinden kaynaklanır. Basit bir ketonun iki tautomeri vardır; enol ve keto tautomerler. Karbonil bileşiğinin bilinen yapısı, aynı zamanda onun keto tautomeridir. Vinil alkol yapısında olan enol (-en + -ol) tautomeri ise α karbonundan asidik bir hidrojenin karbonil oksijenine geçmesi ile oluşur. Bir hidrojen atomu farklı yerde bulunduğu için, iki tautomer birbirinin rezonans yapıları değildir. Bunlar dengede bulunan iki farklı yapıdır.

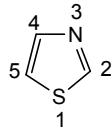


Saf bir sıvı içinde enol'e göre keto şeklinin bağıl çokluğu, IR ya da NMR spektroskopisi yardımıyla ölçülebilir. Basit aldehit ve ketonların çoğu öncelikle keto şeklinde bulunmaktadır.

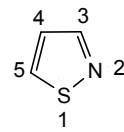
Salisilaldehit ve türevlerinin primer aminlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazları, farklı tautomerik dengeler meydana getirmektedir. Pridoksal ve salisilaldehit ile yapılan çalışmalarda, Schiff bazlarının keto ve enol formlarının bulunduğu ifade edilmiştir. Spektrofotometrik olarak yapılan bu çalışmalarda, ketoenamin ve enolimin türlerinin yüzdesinin çözücü polaritesine bağlı olarak değiştiği ve düşük polaritedeki çözücülerde, polar enolaminin tautomerisinin daha fazla bulunduğu ispatlanmıştır. Su ve dimetilformamid gibi daha yüksek dielektrik sabitine sahip çözücülerde ise ketonamin türleri baskındır. Schiff bazlarının spektrofotometrik olarak yapı aydınlatılması, tautomerik dengeler esas alınarak yapılmaktadır.

1.3. Tiyazoller

Tiyazol, 1,3-azollerden biridir. Piridin kokusunda K.n.117 °C olan bir sıvıdır. Molekül oldukça kararlı, bazlığı çok zayıf olan doğal bir halkadır. Beşli halkada bir kükürt ve bir azot atomunu 1,3 yerlerinde bulunduran bileşik *tiyazol*, 1,2 yerlerinde bulunduran bileşik ise *izotiyazol* adını alır.



Tiyazol



İzotiyazol

Aromatik karakterdeki bu bileşiklerin elektronik yapıları sp^2 hibridize oksijen atomu yerine sp^2 bihidrize kükürt atomu alınmak üzere oksazol ve izoksazol halkalarının elektronik yapısı ile aynıdır. Tiyazol ve izotiyazoldeki azot atomu bir ortaklanmamış elektron çifti içerir. Dihidrotiyazollere *Tiyazolinler* ve tetrahidrotiyazollere ise *Tiyazolidinler* adı verilir.



Δ^2 -Tiyazolidin



Δ^3 -Tiyazolidin



Tiyazolidin

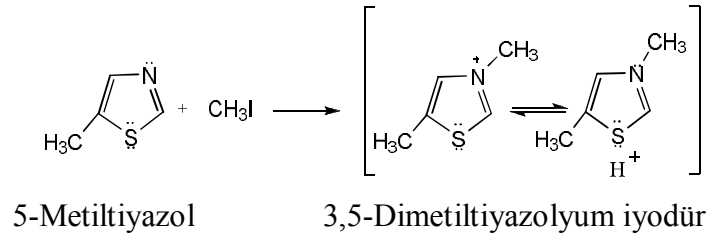
1.3.1. Tiyazollerin Reaksiyonları

Tiyazol, kimyasal reaksiyonlara karşı çok ilgisiz bir bileşiktir. Nitrolama ve sülfolama reaksiyonlarını bilinen koşullarda vermez, dumanlı sülfürik asitle ancak 350 °C'ta

sülfolanabilir. Brom ile 300 °C gibi yüksek bir sıcaklıkta ancak düşük verimle 2-bromtiyazol bileşiği oluşur. Alkil tiyazoller biraz daha ılıman şartlarda reaksiyon verebilirler. Tiyazol (pKa: 2.5), imidazol (pKa: 7.1) ve piridinden (pKa: 5.2) çok daha zayıf bazik özellik gösteren bir bileşiktir. Ancak tiyazolün bazikliği oksazolden (pKa: 0.8) biraz daha kuvvetlidir.

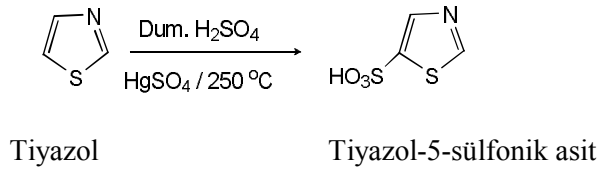
1.3.2. Tiyazollerin Alkillenmesi

Tiyazol alkil iyodür ile N-metiltiyazolonyum iyodür bileşiğini verir.



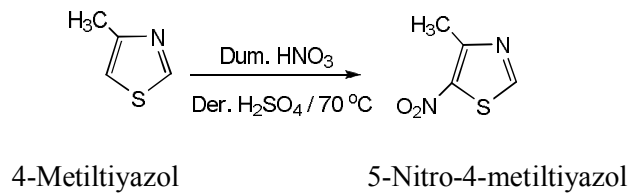
1.3.3. Tiyazollerin Sülfolanması

Tiyazol halkasının kuvvetli koşullarda sülfolanması ile tiyazol-5-sülfonik asit oluşur.



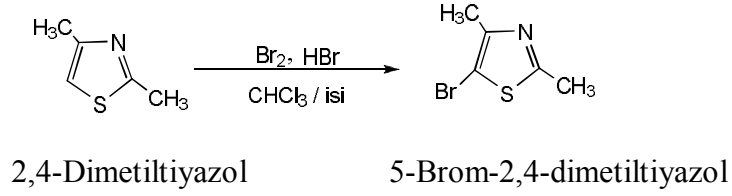
1.3.4. Tiyazollerin Nitrolanması

Tiyazolün elektrofil sübtütüsyonuna karşı düşük reaktivitesi, nitrolama reaksiyonunda da görülür. Nitrolama reaksiyonunda 160 °C’ de bile nitrolanma olmaz. Ancak 4-Metil tiyazol daha ılımlı koşullarda 5-nitro türevini oluşturur.



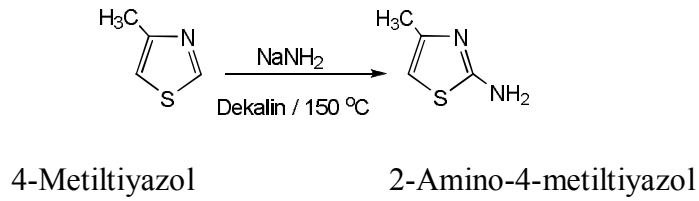
1.3.5. Tiyazollerin Halojenlenmesi

Tiyazoller elektrofilik süstitüsyon yoluyla halojenlenebilirler.



1.3.6. Tiyazollerin Aminlenmesi

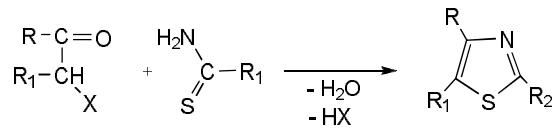
Tiyazoller, diğ er 1,3-azoller olan Oksazol ve İmidazolden farklı olarak, ikinci karbon atomu üzerinden aminlenebilirler.



1.4. Tiyazollerin Sentezi

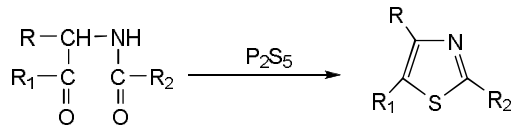
1.4.1. α -Halojenokarbonil Bileşiklerinden

α -Halojenokarbonil bileşiklerinin bir tiyoamid ile reaksiyonundan tiyazoller elde edilir.



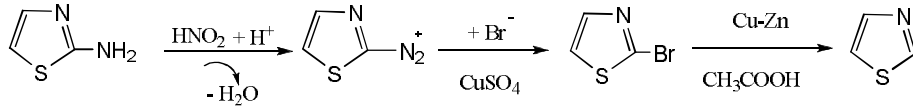
1.4.2. α -Açilaminoketonlardan

α -Açilaminoketonların P_2S_5 ile muamele edilmesinden, halka kapanması sonucu tiyazoller oluşur.



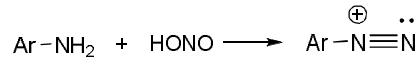
1.4.3. 2-Aminotiyazolden Tiyazol Elde Edilmesi

Tiyazol, en iyi olarak 2-aminotiyazol'ün diazolandırılması ile oluşan 2-bromotiyazolün indirgenmesinden elde edilir.

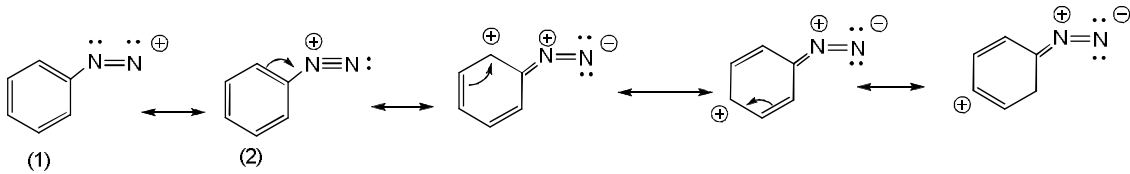


1.5. Hidrazon Türevlerinin Sentezi

1,3-Dikarbonil Bileşiklerinden Azo Kenetlemesi Yoluyla Hidrazon Türevlerinin Sentezi

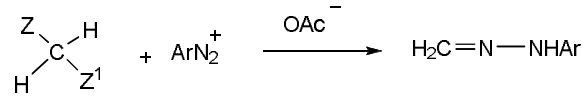


Primer aromatik aminler nitroz asit ile muamele edildiklerinde diazonyum tuzları oluşur. Reaksiyon, alifatik primer aminlerle de meydana gelir, fakat alifatik diazonyum iyonları çözeltide bile oldukça kararsızdır. Aromatik diazonyum iyonları azot atomları ve halka arasındaki rezonans etkileşmelerinden dolayı daha kararlıdır [1].



Dahası, (2) yapısı bağ uzunlukları ölçümlerinden gözlendiği gibi hibrite (1)'den daha fazla katkıda bulunur. Benzendiazonyum klorürde C-N bağ uzunluğu ~1,42 Å ve N-N bağ uzunluğu ~1,08 Å'dür ki bu değerler bir tekli ve bir üçlü bağla, örtüşmektedir [1].

Alifatik Diazonyum Kenetlenmesi: Aktive edilmiş bir metil grubu içeren alifatik bileşikler aromatik diazonyum tuzları ile aril hidrazonları vermek üzere kenetlenirler. Reaksiyon bir hidrazona kendiliğinden dönüşen kararsız bir azo bileşiğini oluşturmak üzere, metilen bileşiğinden elde edilen karbanyonun diazonyum iyonu üzerine nükleofilik saldırısı olarak kabul edilir [1,2].



Eğer C–H bağı yeterince asidik ise, sodyum asetat gibi bir bazın varlığında, diazonyum tuzu ile kenetlenir. Reaksiyon yaygın bir şekilde $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{Z}^1$ yapısındaki bileşiklerin varlığında gerçekleştirilir. Z ve Z^1 ; COOR, CHO, COR, CNOR₂, COO, CN, NO₂, SOR₁, SO₂R, SO₂OR₁, SO₂OR₂ veya benzer gruplar olabilir. β-ketoesterler, β-diketonlar, β-ketoamidler, malonik ester örnek bileşiklerdir [1]. Reaksiyon genellikle sodyum asetat ile tamponlanmış soğuk sulu çözelti içerisinde gerçekleştirilir, fakat reaksiyon ortamını pH'sı kuvvetli aktive edilmiş metil grupları için düşünülebilir. Sübstituentlerin (Z ve Z^1) kenetlenmede aktive edici etkileri azalan sırayla Hünig ve Boes'a göre düzenlenebilir [2].

$-\text{NO}_2 > -\text{CHO} > -\text{COCH}_3 > -\text{CN} > -\text{CO}_2\text{Et} > -\text{CONH}_2 > -\text{COOH} > -\text{SO}_2\text{CH}_3 > -\text{SOCH}_3 > -\text{C}_6\text{H}_5$ [1].

1.6. Protonasyon Dengeleri

Çözeltideki yüklü veya yüksüz bir baz'a, bir veya daha fazla proton bağlanması sonucu oluşan dengelerin denge sabitlerine *protonasyon sabitleri* adı verilir. Protonasyon sabitleri türlerin aktivite oranları cinsinden yazılırsa termodinamik, türlerin konsantrasyonu oranları cinsinden yazılırsa stokiyometrik, türlerden bazıları aktivite bazıları da konsantrasyon cinsinden yazılırsa karışık sabitler denir. Bu sabitler, bir A bazına J tane proton katılmasıyla ilgili dengeler incelendiğinde aşağıdaki denge reaksiyonlarından söz edilebilir.



.

.

.



Bu denge reaksiyonlarına ait protonasyon sabitleri aşağıdaki şekilde incelenirken,

$$K_1 = \{\text{HA}\}/\{\text{H}\} \cdot \{\text{A}\} \quad (1.4)$$

$$K_2 = \{\text{H}_2\text{A}\}/\{\text{H}\} \cdot \{\text{HA}\} \quad (1.5)$$

.

.

$$K_j = \{H_jA\} / \{H\} \cdot \{H_{j-1}A\} \quad (1.6)$$

stokiyometrik sabitler

$$K_1 = [HA] / [H] \cdot [A] \quad (1.7)$$

$$K_2 = [H_2A] / [H] \cdot [HA] \quad (1.8)$$

$$K_j = [H_jA] / [H] \cdot [H_{j-1}A] \quad (1.9)$$

karışık sabitler ise

$$K_1 = [HA] / \{H\} \cdot [A] \quad (1.10)$$

$$K_2 = [H_2A] / \{H\} \cdot [HA] \quad (1.11)$$

$$K_j = [H_jA] / \{H\} \cdot [H_{j-1}A] \quad (1.12)$$

şeklinde gösterilebilir.

Yukarıdaki eşitliklerde, [] konsantrasyonları, { } aktiviteleri göstermektedir. Eşitliklerde kolaylık olması açısından türlerin yükleri gösterilmemiştir.

Asit-baz dengelerini incelemek ve protonasyon sabitlerini tayin etmek için çözeltideki denge durumunu bozmadan, türlerin aktivitelerini, konsantrasyonlarını veya bütün bir çözeltinin herhangi bir özelliğini ölçen fiziksel metotlar kullanılır.

1.6.1. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar

Denge sabitlerinin belirlenmesinde temelde iki yaklaşım kullanılır. Kinetik yaklaşım, reaksiyon hız sabitlerinin belirlenmesine dayanırken, denge yaklaşımı ise denge durumunu bozmaksızın mevcut bütün türlerin serbest konsantrasyonlarını doğru ve kesin bir şekilde belirlemeye dayanır. Denge yaklaşımına dayalı olarak geliştirilmiş metotlar iki grupta toplanabilir.

1.6.2. Birinci Grup Metotlar

Çözeltide söz konusu denge reaksiyonuna iştirak eden türlerden bir veya birkaçının denge konsantrasyonunun doğrudan tayinine dayanan metotlardır. Bunlar da kendi aralarında üçe ayrılır:

1.6.2.1. Heterojen Denge Çalışmalarına Dayanan Metotlar

Farklı iki fazda bulunan türlerin konsantrasyonlarının belirlenmesine dayanan metotlardır. Çözünürlük metotları ve dağılma metotları olarak ikiye ayrılır. Çözünürlük metotları, kompleks oluşturan maddelerin yanında çok az çözünen bir tuzun tayiniyle ilgilidir. Dağılma metotları ise iyonların birbiri ile karışmayan iki çözücü arasındaki dağılımı ile ilgilidir [3].

1.6.2.2. Elektrometrik Metotlar

Elektrotlar arasındaki gerilimin değişiminden faydalanılarak çözeltideki türlerin konsantrasyonunun belirlenmesine dayanan metotlardır. Bu tip metotlar, potansiyometrik ve polarografik metotlardır. Bu çalışmanın konusu olan potansiyometrik metotlar iyonik türlerin denge konsantrasyonunun uygun bir elektrotla tayinine dayanır.

1.6.2.3. Diğer Metotlar

Renk değişiminden faydalanılarak konsantrasyonun belirlenmesine dayanan metotlardır. Kolorimetrik metot olarak da isimlendirilebilirler.

1.6.3. İkinci Grup Metotlar

Bu gruptaki metotlar, iyonik türlerin oluşmasıyla sistemin fizikokimyasal özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin ölçülmesine dayanan metotlardır. Spektrofotometrik, kondüktometrik, kriyoskopik, ebüliyoskopik ve kalorimetrik metotlar bu grup metotlar arasında sayılabilir [3].

1.6.4. Potansiyometrik Metot

Ortamdaki türlerin konsantrasyonuna bağlı olarak indikatör ve referans elektrotlar arasında oluşan potansiyelin ölçümüne dayanan metotlara potansiyometrik metot yada potansiyometri adı verilir. Potansiyometrik ölçümlerde elektrotlar arasındaki potansiyel farkının doğmasına temel iki tip olay neden olur [4].

Galvanik hücrelerin potansiyellerinin ölçülmesi, 19.yüzyılın sonlarında metal ve hidrojen iyonlarının aktivitelerini tayin etmek için ve bir takım metal iyonu ve komplekslerinin araştırılmasında kullanılmıştır [5]. Potansiyometrik metot, o zamandan beri çözelti

kimyasının çeşitli dallarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İyonlaşma dengelerinin ölçümlerinde kullanılabilecek en kolay ve en başarılı yöntemlerden biri potansiyometridir.

1) Yükseltgenme-indirgenme dengeleri

2) Membranın iki tarafında konsantrasyon farkının oluşumu.

Asit-baz reaksiyonları bilindiği gibi proton transfer reaksiyonlarıdır. Eğer kullanılan elektrot H^+ iyonuna seçici bir elektrot olursa, potansiyometri kullanılarak denge sabiti hesaplanabilir.

Yükseltgenme-indirgenme dengesinde Nernst eşitliği yazılacak olursa;



$$E = E_{E_0} + RT / nF \ln ((X)^x (Y)^y / (P)^p (Q)^q) \quad (1.14)$$

elde edilir. Burada E_{E_0} , bütün türler birim aktivitede olduğunda oluşan potansiyeldir ve standart elektrot potansiyeli adını alır. Eğer ortamın iyonik şiddeti sabit tutulacak olursa, Nernst eşitliği şu hali alır.

$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln \left(\frac{[X]^x [Y]^y}{[P]^p [Q]^q} \right) \quad (1.15)$$

Burada E_0 , formal elektrot potansiyelidir ve aşağıdaki şekilde verilir:

$$E_0 = E_{E_0} + RT / nF \ln (\gamma X^x \gamma Y^y / \gamma P^p \gamma Q^q) \quad (1.16)$$

1.15 eşitliğinden anlaşılaacağı gibi potansiyometrik yöntemle hücrenin potansiyeli ölçülerek denge sabiti hesaplanabilir. Potansiyel farkın doğmasına neden olan diğer bir olay da membranın iki tarafında konsantrasyon farkının oluşmasıdır. Titrasyon için uygun tipik potansiyometrik hücre aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

Referans yarı hücre/tuz köprüsü/deney çözeltisi/indikatör elektrot

Aktivite katsayılarının sabit sayılacağı varsayılarak Nernst eşitliği, konsantrasyon türleri cinsinden ifade edildiğinde hücrenin Emk'i şöyle yazılır.

$$E_{hücre} = E_i - E_{ref.} + E_J + E_s \quad (1.17)$$

Burada E_i ve $E_{ref.}$ sırasıyla indikatör elektrot ve referans elektrodu bulunduran hücrenin potansiyelidir. E_J ve E_s , J ve s temaslarındaki sıvı temas potansiyelleridir. Pek çok indikatör elektrot tek bir S türünün konsantrasyonuna aşağıdaki bağıntıya göre cevap verir.

$$E_i = E_i^0 + \lambda_s RT F^{-1} \ln [s] \quad (1.18)$$

Burada E_i^0 ve λs sabitlerdir. $E_{ref.}$ ve E_J değerleri deney çözeltisindeki değişimlerden etkilenmeyeceğinden dolayı hücrenin Emk.'sı aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$E_{hücre} = E_{hücre}^0 + \lambda s R T F^{-1} \ln[s] + E_J \quad (1.19)$$

Buradaki $E_{hücre}^0$ sabit ve şöyledir.

$$E_{hücre}^0 = E_i - E_{ref.} + E_J \quad (1.20)$$

E_i^0 ve E_J değerleri, E_J sabit kalması şartıyla aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$E_{hücre}^0 = E_{hücre}^0 + E_J \quad (1.21)$$

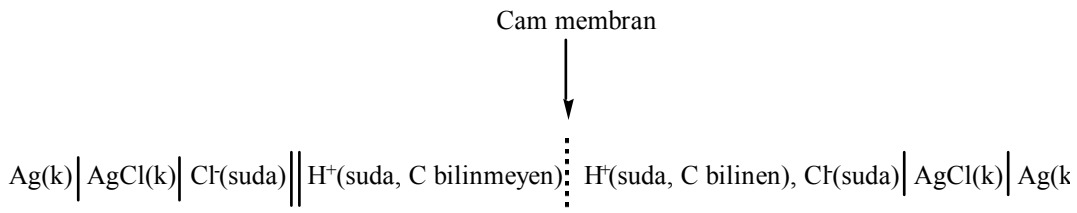
Bu şart geçerli olduğunda eşitlik 1.19 şöyle olur.

$$E_{hücre} = E_{hücre}^0 + \lambda s R T F^{-1} \ln[s] \quad (1.22)$$

Görüleceği gibi hücrenin potansiyeli ölçülerek $[S]$ değeri eşitlik (1.22)'den kolayca hesaplanabilir.

1.7. Cam Elektrot

Ticari olarak pek çok tipte cam elektrot mevcuttur. Bunların çoğunda H^+ iyonu seçici cam membran, referans hücreyle temas eden H^+ iyonu aktivitesi sabit olan çözeltiyi içeren bir tüpün ucuna yerleştirilmiştir. Deneylerde kullanılan kombine cam elektrotun şematik gösterimi aşağıda verilmiştir.



Burada potansiyelin değişmesinin nedeni; membranın iki tarafındaki konsantrasyonunun farklı olmasıdır. Özel yapılmış membranın yapısında Na_2O ve SiO_2 bulunur. Silikatın içerisinde sodyum iyonları $-SiO - Na^+$ şeklindedir. Membran mutlaka su içinde saklanmalıdır. Çünkü yüzeyde hidrat tabakasının oluşması gerekir. Membrandaki Na^+ ile çözeltideki H^+ iyonu yer değiştirir. Bu yer değiştirme, temas halinde bulunduğu çözeltideki H^+ konsantrasyonuna bağlıdır. Membranın iki tarafındaki $[H]$ birbirinden farklı olacağından, bir potansiyel meydana gelir. Fakat şu unutulmamalıdır ki, membran ne kadar iyi olursa olsun, iki yüzü birbirinin aynısı olamaz. Bu nedenle asimetri potansiyeli

dediğimiz bir potansiyel meydana gelir. Bu potansiyelin yanında tuz köprüsünden dolayı sıvı temas potansiyeli de oluşur. Asimetri ve sıvı temas potansiyeli göz önünde bulundurularak, cam elektrotla pH ölçümünü veren Nernst eşitliğini şu şekilde yazabiliriz:

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln H + E_J \quad (1.23)$$

$$[H] = \gamma_H [H] \quad (1.24)$$

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln \gamma_H + RTF^{-1} \ln [H] + E_J \quad (1.25)$$

$$E = E^0 + RTF^{-1} \ln [H] \quad (1.26)$$

$$E = E^0 - k\text{pH} \quad (1.27)$$

Burada E^0 ; sıvı temas potansiyelini, aktivite sabitinden gelen büyüklüğü, asimetri potansiyelini, iç çözeltinin aktivitesinden gelen büyüklüğü içeren bir sabit, k ise RTF ve $\ln 10$ 'u ihtiva eder. Bu sabit, elektrotun kalibrasyonu ile bulunur. Bunun için C_A konsantrasyonlu V_A hacimli kuvvetli asit, C_B konsantrasyonlu kuvvetli baz ile V_B hacimlerinde ilave edilerek titre edilir. Titrasyonun her noktasındaki H_t şu şekilde hesaplanır:

$$H_t = (C_A \times V_A - C_B \times V_B) / (V_A + V_B) \quad (1.28)$$

Hesaplanan H_t değerlerinden pH'lar hesaplanır ve ölçülen E'ler eşitlik 1.27 kullanılarak grafiğe geçirilir. Dikey eksenindeki kesim noktasından E^0 eğimden de k sabiti bulunur [6] .

1.7.1. Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini

Potansiyometrik titrasyon verilerinin lineerleştirilmesinde kullanılan başlıca metod Gran metodudur [7]. Bu metod titrimetrik verilere uygulanırken iki fonksiyon türetilir; bunlardan biri eşdeğerlik noktasından önce, diğeri eşdeğerlik noktasından sonra elde edilen verilerle ilgilidir. Bu fonksiyonlar, asidik bölgede ϕ , bazik bölgede ϕ^1 olarak tanımlanır. Herbir ϕ fonksiyonu, titrant hacmi V ile lineer olarak değişmekte ve eşdeğerlik noktasında sıfır olmaktadır. Böylece bu noktaya ulaşmak için gerekli hacim fonksiyonlarından elde edilen doğruların herhangi birinin veya her ikisinin hacimlerinin geçirildiği yatay eksen kestigi noktadan bulunabilir.

Gran tarafından türetilen ϕ, ϕ^1 fonksiyonları titre edici-titre edilen sistemin durumuna bağlı olarak değişmektedir [8]. Kuvvetli asit-kuvvetli baz, kuvvetli asit-zayıf baz, kuvvetli baz-

zayıf asit, çöktürme titrasyonları, kompleksleşme titrasyonları gibi bir çok sistemlere uygulanabilmektedir.

1.7.2. Denge Sabitlerini Hesaplama Metotları

Günümüzde denge sabitinin hesaplanmasında iki temel yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi Rossotti tarafından, verilen monogramlara dayanan lineer eğriler metodu, eğri çakıştırma metodu ve projeksiyon şerit metodu gibi grafiksel tekniklerdir. İkinci metod ise bilgisayar programlarının kullanıldığı tekniklerdir [9].

1.7.3. Grafiksel Metotlar

Bu yöntemde, çizilen grafikler yardımıyla sabitler hesaplanır. Grafikler hem doğrusal hem de eğrisel şeklinde olabilir. Lineerleştirme metodu, eğri çakıştırma metodu ve projeksiyon şerit metodu en yaygın kullanılan grafiksel metodlardır.

1.7.3.1. Lineerleştirme Metodu

Eşitlikleri bir takım doğrusal fonksiyonlara dönüştürmek mümkündür. Örneğin,

$$B = [HB]/[H].[B] \quad (1.29)$$

Eşitliğin logaritması alınır ve düzenlenirse

$$\log [HB]/[B] = \log [B] + \log [H] \quad (1.30)$$

elde edilir. Bu eşitlik Henderson-Hasselbach eşitliği olarak bilinir. $\log[H]$ 'a karşılık $\log [BH]/[B]$ grafiğe geçirilirse eğimi bir olan bir doğru elde eldir. Doğrunun dikey eksenini kestiği yerden B bulunur.

1.7.3.2. Eğri Çakıştırma Metodu

$\bar{J}$ ve $[H]$ ölçümlerinden β_1H ve β_2H değerlerinin elde edilmesinde kullanılan grafiksel metotlardan bir grubu, oluşum eğrisinin şeklinin

$$P = (K_1H / K_2H)^{1/2} = (\beta_1H / \beta_2H)^{1/2} \quad (1.31)$$

oranına ve eğrinin $\log [H]$ eksenine göre durumunun ise sadece β_2H 'a bağlı olması gerçeğine dayanır [10-12]. Bunun böyle olduğu,

$$\bar{J} = [\beta_1^H[H] + 2[\beta_2^H[H]^2]/[1 + [\beta_1^H[H] + \beta_2^H[H]^2]] \quad (1.32)$$

eşitliğindeki [H] değeri aşağıda normalize edilmiş değişken cinsinden ifade edildiğinde anlaşılır.

$$H=(\beta_2H)^{1/2} \quad (1.33)$$

eşitliği, eşitlik 1.32'de yerine konursa $\bar{J}$ için;

$$\bar{J} = \frac{\rho h + 2 h^2}{1 + \rho h + h^2} \quad (1.34)$$

eşitliği elde edilir. Eşitlikte sadece ρ değerleri için $\bar{J}$ 'ye 0-2 arası değerler verilerek, H değerleri hesaplandıktan sonra $\bar{J}$ -log H teorik oluşum eğrileri çizilir. Çizilen eğrilerle deneysel oluşum eğrisi karşılaştırılır. Bunlardan hangisi ile çakışıyorsa o teorik eğrideki β değerleri sistemin protonasyon sabitleri olarak alınır.

1.7.3.3. Projeksiyon-Şerit Metodu

Eğri çakıştırma metodu yorucu olduğundan bunun yerine projeksiyon-şerit metodu kullanılabilir [13]. Bu amaçla Eşitlik 1.34'den bir takım sabit $\bar{J}$ değerleri için hesaplanan $\log K_1^H / K_2^H - \log H$ teorik eğri takımları kullanılır. Teorik eğriler için kullanılan yatay skala kullanılarak deneysel oluşum eğrisi grafiğe alınır. Böylece log [H] ekseninde oluşum eğrisinin projeksiyonunu gösteren bir şerit elde eldir. Bu projeksiyon şeridi log H eksenine paralel olacak şekilde, teorik eğriler üzerine, şerit üzerindeki her nokta $\bar{J}$ 'nin uygun değeri için hesaplanan eğri ile çakışacak şekilde kaydırılır. Sonra ordinattan $\log K_1^H / K_2^H$ değeri hesaplanır. 1 olduğu noktadan hesaplanan β_2H 'den yararlanarak K_1H ve K_2H hesaplanır [14].

1.7.4. Bilgisayarla Hesaplama Teknikleri

Bilgisayarlı metotlarda da, grafiksel metotlarda olduğu gibi sabitlere bir takım değerler vererek hesaplanan analog büyüklüklerle, deneysel verileri mukayese etmek suretiyle sabitler için en iyi sonuçlar bulunmaya çalışılır. Nihai değerler deneysel verilere en iyi uyan değerlerdir.

Günümüzde protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında değişik prensiplere dayanan bir takım bilgisayar programları kullanılmakta ve düzenli olarak yeni programlar yayınlanmaktadır [14,15]. Bu programlar birbirleri ile karşılaştırıldığında, hiç bir programın diğerinden daha üstün olmadığı literatürde belirtilmektedir. Programlar ancak bazı detaylar yönünden birbirlerinden farklıdır [14]. Bu programların algoritması, kütle

denklikleri ve denge sabiti ifadelerini kullanarak hesaplanan verilerle, deneysel ölçümlerden elde edilen veriler arasındaki uyumu minimize etmeye dayanır [16]. Potansiyometrik verilerden protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında Motekaitis ve Martell tarafından 1982’de yayınlanan BEST ve PKAS bilgisayar programları kullanılmaktadır. Bu programlar Fortran 77 dilinde yazılmıştır [17-21]. Bu programlardaki temel algoritma aşağıdaki eşitlikle ifade edilebilir.

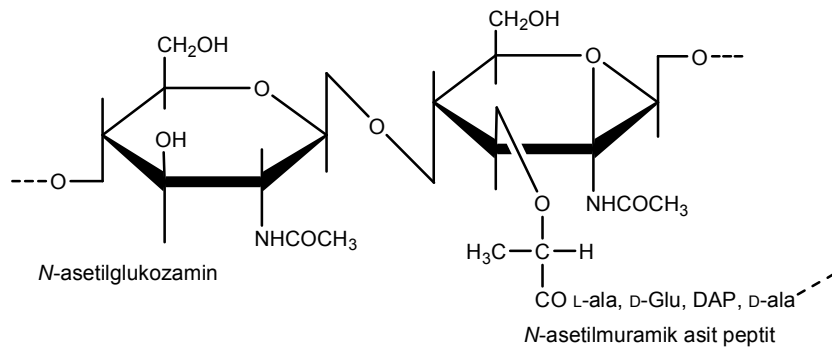
$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} e_{ij} \beta_j \prod_{k=1}^i [C_k]^{e_{kj}} \quad (1.35)$$

Bu eşitlik, i bileşenin kütlesi denklidir ve varolan türler içinde i bileşenini içeren bütün türlerin toplamını ifade etmektedir. Burada e_{ij} stokiyometrik katsayısı, β_j toplam denge sabitini, $[C_k]$ ise denge sabiti ifadesinde yer alan türlerin konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bu kütlesi denkliklerinden faydalanılarak denge sabiti değerleri BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplanır.

1.8. Mikrobiyoloji

Bakterilerin çoğunluğu 0.75-4 μm ölçülerinde prokaryotiklerdir. Bakteri hücreleri; hücre duvarı, hücre veya sitoplazmik membran ve sitoplazmadan meydana gelmişlerdir. Hücre duvarı N-asetilglukozamin ve N-asetil-3-O-1-karboksietil-glikozamin yapılarından meydana gelmiş olup bu yapılar peptit zincirlerle çapraz olarak birbirine bağlanmıştır. Bakteriler gram boyasıyla boyanıp boyanmamalarına göre gram pozitif ve gram negatif olarak ikiye ayrılırlar.

Gram pozitif bakterilerin hücre duvarları poliribitol veya poligliserolfosfat moleküllerinden oluşmuş ve oligosakkarit yapıya kovalent olarak bağlanmıştır [22].



Şekil 1-1. *E.coli*'nin peptidoglikan yapısı

1.8.1. *Escherichia coli*

Yaklaşık olarak 2-6 µm boyunda ve 1.0-1.5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak çomak şeklinde bakterilerdir. Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar ve gram negatif bakteridir. Bazı kültürlerde koka benzer küçük ve kısa, bazı kültürlerde de normalden uzun ve hatta Y harfi şeklinde dallanan filamanlı şekiller bulunabilir. Her iki şeklin birlikte bulunması olasıdır. Genellikle etraflarında bulunan kirpikleri aracılığı ile hareketli olmakla beraber hareketleri yavaştır. Hatta hareketsiz görünebilir. Çoğunlukla hemagglütinasyon yapan ve bu hemagglütinasyonun mannoz tarafından önlendiği tip 1 fibriyaları bulunur [23].

1.8.2. *Staphylococcus aureus*

Doğada oldukça yaygın olan, tozda toprakta eşya üzerinde insan ve hayvan derisinde, burun mukozası, ağız ve nazofarinks floralarında bulunan *Staphylococcus aureus* bakterilerinin günümüz için en önemli yönleri kullanılmakta olan kemoterapotik maddelerin birçoğuna hızla dayanıklılık kazanmaları ve bu nedenle eskiye oranla enfeksiyonlarına daha sık raslanmaktadır. Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar ve gram pozitiflerdir.

1.8.3. *Enterococcus sp.*

İnsan ve hayvan barsağında bulunur. Hareketsiz bakteriler olup D grubu antijenleriyle karakterize edilirler. *Enterococcuslar* 45 °C’de pH 9’da ve de % 6.5 NaCl varlığında ürerler. En tehlikeli enfeksiyonu endokardittir [24].

1.8.4. *Pseudomonas aeruginosa*

Uzunlukları çok değişik olmakla beraber 1.5-3 µm uzunluğunda ve 0.5 µm kadar genişliğinde, bazen çift çift ve bazen de kısa zincir halinde görülen sporsuz ve kapsülsüz çomakcıklardır. Çoğu kez bir uçlarında bir nadiren iki-üç adet kirpiği vardır ve çok hareketlidirler. Kolay boyanır ve gram negatif bakterilerdir [23].

1.9. Antibiyotikler

Antibiyotik bir mikroorganizma tarafından üretilerek diğer mikroorganizmaların büyümesini inhibe eden bir sübstrattır. İlk kullanılan antibakteriyal ajanlar olan sülfonamidler 1929’lu yıllarda keşfedilmiş olup halen günümüzde de kullanılmaktadır. Bu gruba giren antibakteriyaller sınırlı türdeki bakterileri öldürmektedirler. Penisilin ve diğer antibiyotik türleri 1940’lı yıllarda kullanıma girmiştir. Antibiyotikler temel olarak üç kaynaktan elde edilirler

1.9.1. Mikroorganizmalar

Antibiyotiklerin sentezinde mikroorganizmalar kullanılır. Örneğin basitrasin ve polimiksin *Bacillus* türlerinden elde edilirken, gentamisin *Micromonospora purpurea*'dan bazı penisilin ve sefalosporinler ise *Aspergillacea*'den elde edilir.

1.9.2. Yarı Sentez (semi sentez)

Molekölün bir kısmı uygun bir mikroorganizmadan fermentasyonla elde edilir. Daha sonra kimyasal olarak bu yapı düzenlenir. Bazı penisilin ve sefalosporinler bu yolla üretilmektedir [22].

1.10. Sentez

Burada antimikrobiyal etki gösterebilecek bileşikler sentetik olarak üretilirler. Antimikrobiyal etkinlik gösterebilecek maddelerin biyolojik aktiviteleri incelenirken antimikrobiyal aktivite testlerinden difüzyon yöntemleri veya titrasyon yöntemlerinden biri kullanılır.

1.11. Difüzyon Yöntemleri

Genellikle bir petri kutusundaki besiyerine incelenecek örnek veya kültürün ekiminden sonra, besiyeri üzerine incelenen kimyasalı içeren bir kâğıt disk yerleştirilir. İnkübasyondan sonra kimyasalın besiyerine difüzyonu ile oluşan üreme inhibisyon zonu belirlenerek kimyasalın etkisi tayin edilir.

1.12. Titrasyon Yöntemleri

Bu yöntemde incelenen kimyasal, sıvı besiyerine azalan oranlarda seri halde seyreltildikten sonra bakteri kültürü ortama ilave edilir. İnkübasyondan sonra kültürün hangi konsantrasyonda üremediği bulunarak duyarlılık derecesi tayin edilir.

Bu yöntemlerden biriyle test edilen bileşikler daha sonraki aşamada, bakteri kültürlerinin deney hayvanlarına enjekte edilerek *in vivo* etkinlikleri standart olarak kullanılan antibiyotiklerle karşılaştırılarak test edilebilir.

1.13. Literatür Araştırması

Olayinka [25] vd mikrodalga irritasyon tekniği ile çeşitli 2-quinoxalinone-3-hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal etkinliklerini incelemişlerdir.

Değirmencioğlu [26] vd salisilik hidrazon-1,3 tiyazol gurubu içeren ftalosiyenin türevlerini mikrodalga yöntemiyle sentezleyip çeşitli spektral yöntemlerle karakterize etmişlerdir.

Kulandasamy [27] vd bir seri bishidrazon türevlerini sentezleyip, bu bileşiklerin antikönvüzan etkilerini incelemişlerdir.

Horiuchi [28] vd bir seri thieno[2,3-d]pirimidin-4-ylhidrazon analogu sentezlemişler ve bu bileşiklerin ökaryotik hücrelerin büyümesi, gelişmesi, proliferasyonu ve ölümünden sorumlu olan siklin bağımlı kinazlar üzerindeki etkinliklerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin siklin bağımlı kinaz 4'ü güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Liu [29] vd bir seri ribavirin hidrazon türevi sentezlemişler ve sentezledikleri bileşiklerin A549 akciğer kanseri hücreleri üzerindeki etkinliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden sadece birinin A549 akciğer kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Affan [30] vd hidrazon ligandı ile organokalay (4) komplekslerini oluşturmuş ve bu komplekslerin biyolojik özelliklerini incelemişlerdir. İncelenen bileşikler arasında difenilkalay (IV) ve monofenilkalay (IV) kompleksinin *Artemia salina*'ya karşı yüksek sitotoksikite gösterdiğini tesbit etmişlerdir.

Zheng [31] vd 3-aril-1-(4-terbütilbenzil)-1H-pirazol-5-karbohidrazid hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin A549 akciğer kanserli hücrelerin büyümesini inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Gökçe [32] vd 6-süstitüe-3(2H)-piridazinon -2-asetil-2-(p-süstitüe benzal)hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar etkinliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılan asetilsalisilik asitten daha kuvvetli etki gösterdiğini tesbit etmişlerdir.

El-Sherif [33] oksijen ve azot içeren iki dişli hidrazon ligandlarını sentezleyip, bu bileşiklerin bakır ve nikel komplekslerini oluşturup, sentezlenen ligandların ve komplekslerin biyolojik aktivitelerini incelemiştir. Çalışılan bakteri türleri üzerinde, komplekslerin ligandlara göre daha potent olduğunu bulmuştur.

Li [34] vd 1-fenil-3-metil-5-hidroksipirazol -4-karbaldehit-(benzoil)hidrazon bileşliğini sentezleyip, bu bileşiğin lantanit komplekslerini oluşturmuşlardır. Sentezlenen bileşik ile oluşturulan komplekslerin hidroksi radikali üzerine serbest radikal süpürücü etkisini incelemiştir. Yapılan çalışmada komplekslerin daha etkin olduğu bulunmuştur.

Xia [35] vd arilmetil-3-aril-1H-pirazol-5-karbohidrazid hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin A549 akciğer kanserli hücreler üzerindeki etkinliklerini incelemiştir. Yapılan çalışmada, incelenen bileşiklerin hemen hemen tamamının kanserli hücrelerin büyümesini inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Özdemir [36] vd bir seri sülfonil hidrazon türevi sentezlemiş ve bu bileşiklerin kompleksleri ni oluşturmuş ve bu bileşiklerin antibakteriyal etkinliklerini incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerin 145-683 µg/ml arasında etkinlik gösterdiği bulunmuştur.

Visbal [37] vd platinyum-sterol hidrazol komplekslerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin *Leishmania mexicana* 'ya karşı biyolojik etkinliğini incelemiştir.

Chen [38] vd salisilaldehit fluorescein hidrazon bileşliğini sentezlemişler ve bu bileşiğin kolorimetrik kemosensör olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Ragavendran [39] vd iki seri ftalimid-GABA-anilid/hidrazonun farmakoforik hibridlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin antikonvulzan ve nörotoksik özelliklerini incelemiştir. Yapılan çalışmada, ftalimid anilidlerin ftalimidhidrazonlardan daha etkili olduğunu bulmuşlardır.

Dang [40] vd dietiloksalat ile hidrazon dianyonların siklolaşma reaksiyonu ile pirazol-5-dikarboksilatları rejioselektif olarak sentezlemişlerdir.

Bedia [41] vd 4-süstitüe benzoik asit gurubunu içeren hidrazid-hidrazon türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* bakterisi üzerine olan etkinliğini incelemiştir. İncelenen bileşikler arasında en etkili olanının 4-florobenzoik asit [[[5-nitro)tiyofen-2yl) metilen]hidrazid olduğu bulunmuştur.

Lonibala [42] vd salisiliden (N-benzoil)glisil hidrazon bileşiğinin protonasyon sabiti ile bu bileşiğin bazı bivalent metal iyonlarının oluşum sabitlerini incelemiştir. Yapılan çalışmada salisiliden (N-benzoil)glisil hidrazon bileşiğinde iki tane disosye protona sahip olduğunu göstermişlerdir.

Baymak [43] vd hidrazon ve N,N,N-trialkilhidrazonyum iyonlarının elektro-redüksiyonunun komşu N atomlarının birindeki iki pozitif yükte meydana geldiğini bulmuşlardır.

Przybylski [44] vd pamuk bitkisinden ekstrakte ettikleri sarı renkli bir pigment olan *Gossypol*'un hidrazonlu ve Schiff bazlı türevlerini sentezlemişler ve bu bileşikleri çeşitli enstrumental yöntemlerle karakterize etmişlerdir.

Simunek [45] vd tavşanlarda *daunorubicin* indüklü kardiyomiyopatide piridoksal-izonikotinoil hidrazonun etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada üç grup hayvan kullanılmıştır. İlk gruba salin uygulanırken, ikinci gruba (3 mg/kg i.v.) *daunorubicin* uygulanmıştır. Son gruba ise *daunorubicin* uygulaması yapılmadan 60 dakika önce piridoksal-izonikotinoil hidrazon (25 mg/kg i.p.) uygulaması yapılmıştır. Adı geçen maddeler haftada bir kez uygulanmış ve çalışma 10 hafta boyunca devam etmiştir. Bu çalışmada, kardiyomiyopatide piridoksal-izonikotinoil hidrazonun *anthracycline*-indüklü kardiyotoksisite de koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Ganjali [46] vd tiyofen-2-karbaldehit-(7-metil-1,3-benzotiyazol-2-yl) hidrazon bileşiğini polivinilklorit ile plastikleştirerek thulium için membran sensörü yapmışlardır. Thulium için dedeksiyon limitini 8×10^{-6} M olarak bulmuşlardır.

Meligy [47] vd dialdehit selüloz hidrazon türevlerinin kanalizasyon suları üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Hidrazonil gurubu içeren selüloz hidrazon türevlerinin 5mg/L konsantrasyonda uygulanmasıyla kanalizasyon sularındaki kontaminasyonunun %50 sinin uzaklaştığını bulmuşlardır.

Silva [48] vd 10H-fenotiazin-1-açilhidrazon türevlerini sentezleyip, bu bileşiklerin antinosiseptif ve antiplatelet etkinliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin analjezik etkisi olduğu gösterilmiştir.

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri **Tablo 2.1**'de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 2-1. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri

Maddenin Adı	Firmanın Adı	Saflık Derecesi(%)
2-Brombenzaldehyd	Merck	98
3- Brombenzaldehyd	Aldrich	97
4-Brombenzaldehyd	Merck	99
2-Florbenzaldehyd	Sigma-Aldrich	-
3-Florbenzaldehyd	Merck	99
4-Florbenzaldehyd	Merck	99
2-Hidroksibenzenaldehyd	Merck	99
3-Hidroksibenzenaldehyd	Aldrich	97
4-Hidroksibenzenaldehyd	Fluka chemica	98
2-Klorbenzaldehyd	Merck	98
3-Klorbenzaldehyd	Aldrich	97
4-Klorbenzaldehyd	Merck	98
2-Metilbenzaldehyd	Aldrich	97
3-Metilbenzaldehyd	Aldrich	97
4-Metilbenzaldehyd	Merck	97
2-Nitrobenzaldehyd	Aldrich	98
3-Nitrobenzaldehyd	Fluka chemica	97
4-Nitrobenzaldehyd	Merck	98
Tiyosemikarbazid	Merck	98

2.1. Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmanın potansiyometrik kısmında kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri **Tablo 2.2**'de verilmiştir. Bu maddelerin bir kısmı saflaştırılmadan bir kısmı ise saflaştırıldıktan sonra kullanılmıştır.

Tablo 2-2. Titrasyonlarda kullanılan kimyasallar, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri

Maddenin Adı	Firma Adı	Saflık Derecesi (%)
Perklorik asit	Aldrich	70
Potasyum hidrojen ftalat	Aldrich	99.5
Sodyum hidroksit	Merck	99
Sodyum klorür	Merck	99
Sodyum perklorat	Merck	99

Etil alkol

Ticari etil alkole 120 °C'de kurutulmuş CuSO_4 ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

Dioksan

Analitik saflıktaki dioksan (Merck) kullanıldı.

Su

Kullanılan bütün çözeltilerin hazırlanmasında ve titrasyonlarda deiyonize su kullanılmıştır.

Sodyum hidroksit çözeltisi

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisi, sodyum hidroksitten (Merck) % 60 dioksan-% 40 su ortamı için yaklaşık 0.1 M olacak şekilde hazırlanmış ve primer standart potasyum asit ftalata karşı Gran metoduna göre ayarlanmıştır [49].

Perklorik asit çözeltisi

Merck firmasından temin edilen % 70'lik perklorik asitten yaklaşık 0.1 M'lık çözelti hazırlanmış ve ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi kullanılarak Gran metoduna göre ayarlanmıştır [50].

Sodyum perklorat çözeltisi

Ortamin iyonik şiddetini 0.1 M'da tutmak için sodyum perklorattan (Merck) 1 M'lık çözelti hazırlanmış ve uygun hacimlerde ortama ilave edilerek kullanılmıştır.

Sodyum klorür çözeltisi

Merck firmasından temin edilen sodyum klorürden, deiyonize su kullanılarak 1 M'lık stok çözelti hazırlanmıştır.

Potasyum asit ftalat çözeltisi

120 °C'ta kurutulmuş potasyum asit ftalatın (Merck) 0.1 M'lık stok çözeltisi hazırlanmıştır.

Hidrazon Türevi Bileşiklerin Çözeltileri

Titrasyonu yapılacak olan bütün hidrazon bileşikleri kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır. Her bir hidrazon bileşiğinden 0.03 M 10 mL stok çözeltiler hazırlanmıştır.

2.2. Kullanılan Aletler

Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu aşamasında kullanılan cihazlar: IR spektrumları için; Mattson 1000 FT-IR Spectrometer, NMR spektrumları için; Varian-Gemini 400 MHz NMR cihazı, erime noktası tayini için; Gallenkamp erime noktası tayin cihazı kullanılmıştır. Titrasyonlarda ise Orion 940 otomatik titratör, Haake DC3 model sirkülasyonlu su banyosu ve titrasyon hücresi kullanılmıştır.

Potansiyometre

Potansiyometrik titrasyonlarda ölçümler ORION 940 model pH-iyonmetre ve yazıcıya bağlı ORION 960 model otomatik titratör yardımıyla yapıldı. Ölçümlerde elektrot olarak referans kısmı Ag/AgCl cam-pH elektrodu kullanıldı. Sıvı temas potansiyelini minimuma indirmek için, elektrotun referans kısmının dolgu çözeltisi olan gümüş klorürce doymuş potasyum klorür çözeltisi boşaltılarak yerine gümüş klorürce doymuş 0.01 M NaCl + 0.09 M NaClO₄ çözeltisi dolduruldu. Elektrot kullanılmadığı zamanlar saf su içerisinde saklanmıştır.

Titrasyon Kabı

Denge sabitleri sıcaklığa bağı olarak değıştiğı için titrasyonların sabit sıcaklıkta yapılması gerekmektedir. Ayrıca karbondioksitin bozucu etkisini önlemek için titrasyon kabının atmosfere kapalı olması ve içerisinde azot geçirilmesi gerekmektedir. Titrasyon kabı ve düzeneğı aşağıdaki resimde görölmektedir.



Resim 2.1. Titrasyon kabı ve düzeneğı

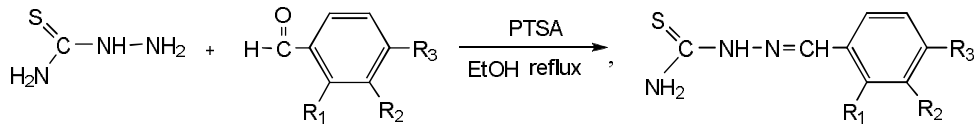
2.3. Deneysel Kısım

Bu çalışmada adları ve formülleri **Tablo.1.1**' de verilen 17 adet hidrazon bileşiği sentezlenmiş saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir.

Sentezlenen hidrazon bileşiklerinin stokiometrik protonasyon sabitleri % 60 dioksan-% 40 su ortamında potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Titrasyonlarda ortamın iyonik şiddeti sodyum perkloratla 0.1 M olacak şekilde sabit tutularak, azot atmosferinde ve 25 ± 0.1 °C'ta yapılmıştır. Elde edilen verilerden iyonlaşma sabiti (Ka) yarı nötralizasyon potansiyelinden curtipot programı ile hesaplanmıştır.

2.3.1. Tiyosemikarbazon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Tiyosemikarbazon türevlerinin sentezi aşağıda verilen reaksiyon şemasına göre yapılmıştır. Tiyosemikarbazon bileşikleri sentezlenirken 2, 3 ve 4-bromlu aromatik aldehitlerden 20 mmol diğer aromatik aldehitlerden ise 25 mmol alınmıştır.

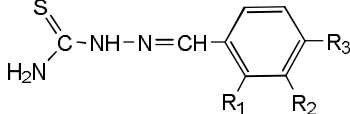


Genel Metot:

Aldehitin 25 mmolünün 20 mL mutlak etanoldeki çözeltisi üzerine 25 mmol tiyosemikarbazid ilave edildi. Karışım 60-70 °C'de 3-4 saat karıştırıldı. Oluşan çökelek süzülerek suyla bir kaç defa yıkandıktan sonra kurutuldu.

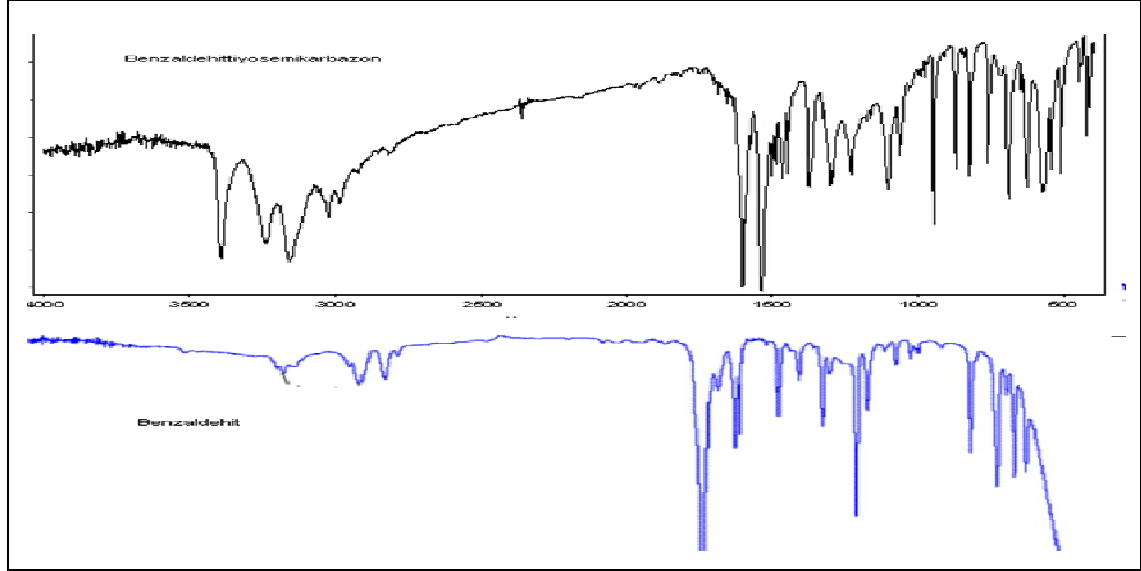
Bu çalışmada sentezlenmiş olan tiyosemikarbazon türevlerinin adları ve formülleri **Tablo 2-3**'de toplu olarak verilmiştir. Tiyosemikarbazonların karakterizasyonları, bu tür bileşiklerin benzeri laboratuvarlarımızda daha önceden yapıp karakterize edilmiş olduğu için, sadece erime noktası ve IR spektroskopisi yöntemleri ile yapılmıştır. Bu nedenle, bu bileşiklere ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınmamıştır. Karakterizasyonla ilgili detaylı bilgiler aşağıda verilmiş olup, kolay anlaşılması bakımından IR spektrumları çıkış maddelerinininki ile birlikte verilmiştir.

Tablo 2-3. Çalışmada sentezlenen tiyosemikarbazon bileşikleri

				
Kod	R ₁	R ₂	R ₃	Molekül Adı
S ₁	H	H	H	Benzaldehittiyosemikarbazon
S ₂	Br	H	H	2-Brombenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₃	H	Br	H	3-Brombenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₄	H	H	Br	4-Brombenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₅	F	H	H	2-Florbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₆	H	F	H	3-Florbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₇	H	H	F	4-Florbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₈	H	H	OH	4-hidroksibenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₉	Cl	H	H	2-Klorbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₀	H	Cl	H	3-Klorbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₁	H	H	Cl	4-Klorbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₂	CH ₃	H	H	2-Metilbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₃	H	CH ₃	H	3-Metilbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₄	H	H	CH ₃	4-Metilbenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₅	NO ₂	H	H	2-Nitrobenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₆	H	NO ₂	H	3-Nitrobenzaldehyttiyosemikarbazon
S ₁₇	H	H	NO ₂	4-Nitrobenzaldehyttiyosemikarbazon

Benzaldehittiyosemikarbazon:

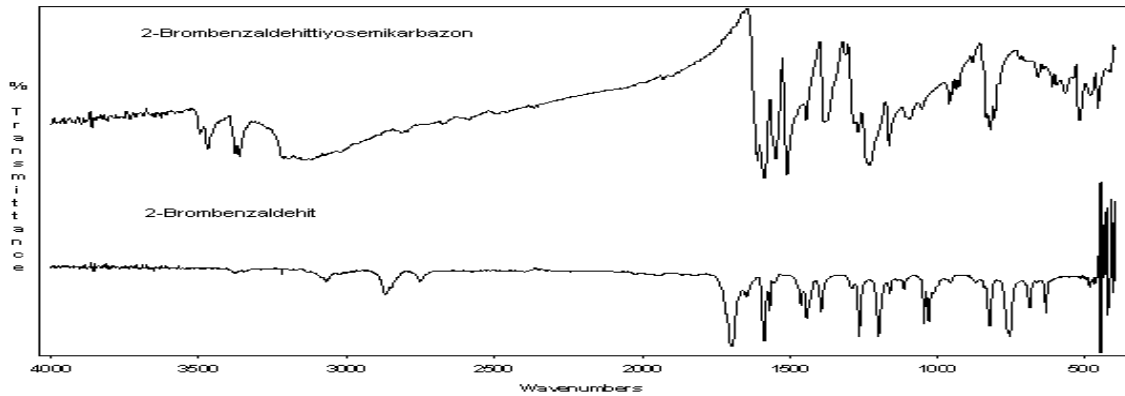
Beyaz renkli kristal, E.n: 210 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3481-3360 ($-\text{NH}_2$), 3159 ($-\text{NH}-$), 1576 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1271 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-1. Benzaldehit ile benzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-Brombenzaldehytiosmikarbazon:

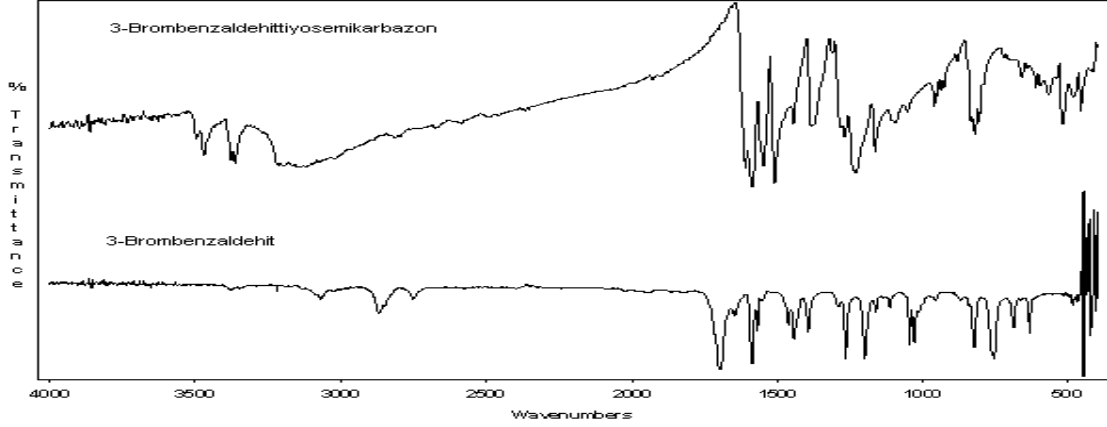
Beyaz renkli kristal, verim: % 78, E.n: 210 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3473-3376 ($-\text{NH}_2$), 3362 ($-\text{NH}-$), 1611 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1229 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-2. 2-Brombenzaldehyt ile 2-brombenzaldehytiosmikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

3-Brombenzaldehytiyosemikarbazon:

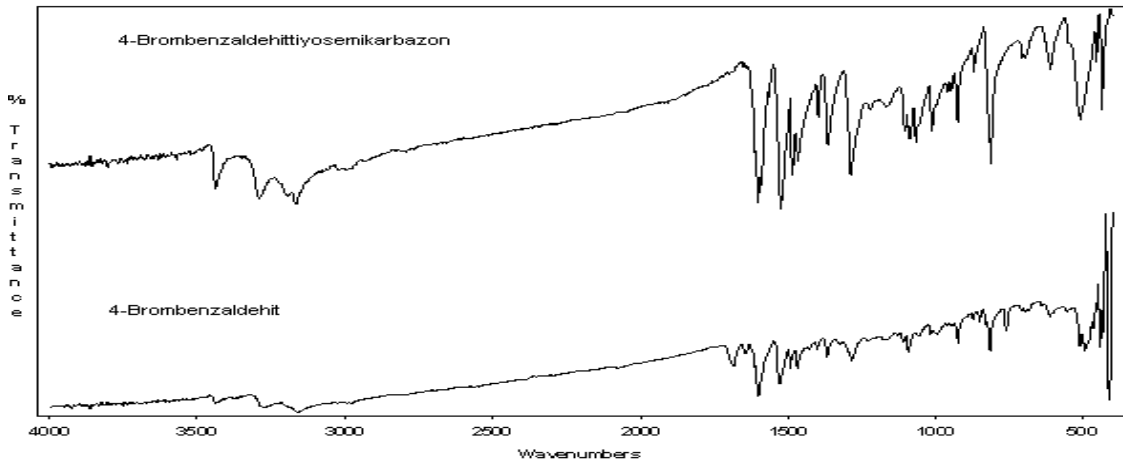
Beyaz renkli kristal, verim: % 94, E.n: 214 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3394-3240 ($-\text{NH}_2$), 3155 ($-\text{NH}-$), 1533 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1220 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-3. 3-Brombenzaldehyt ile 3-brombenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4-Brombenzaldehytiyosemikarbazon:

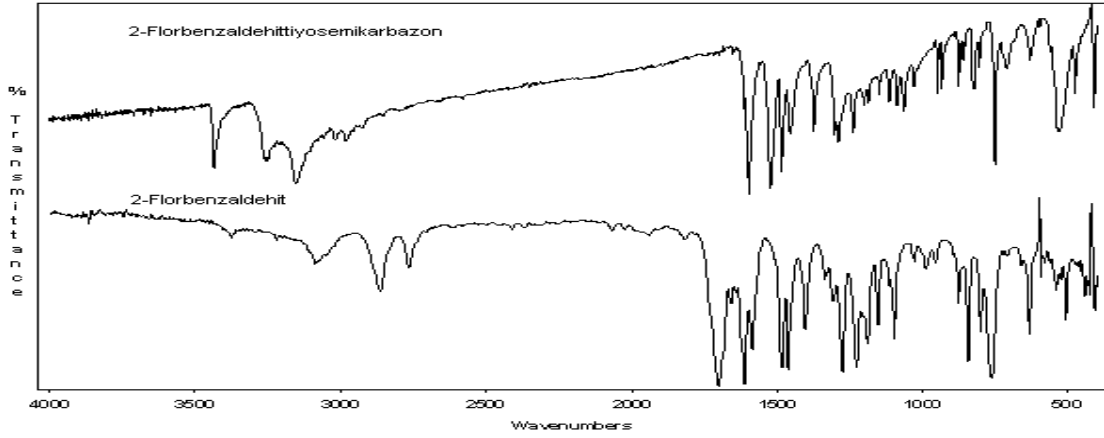
Beyaz renkli kristal, verim: % 85, E.n: 222 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3441-3291 ($-\text{NH}_2$), 3169 ($-\text{NH}-$), 1563 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1103 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-4. 4-Brombenzaldehyt ile 4-brombenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-Florbenzaldehittiyosemikarbazon:

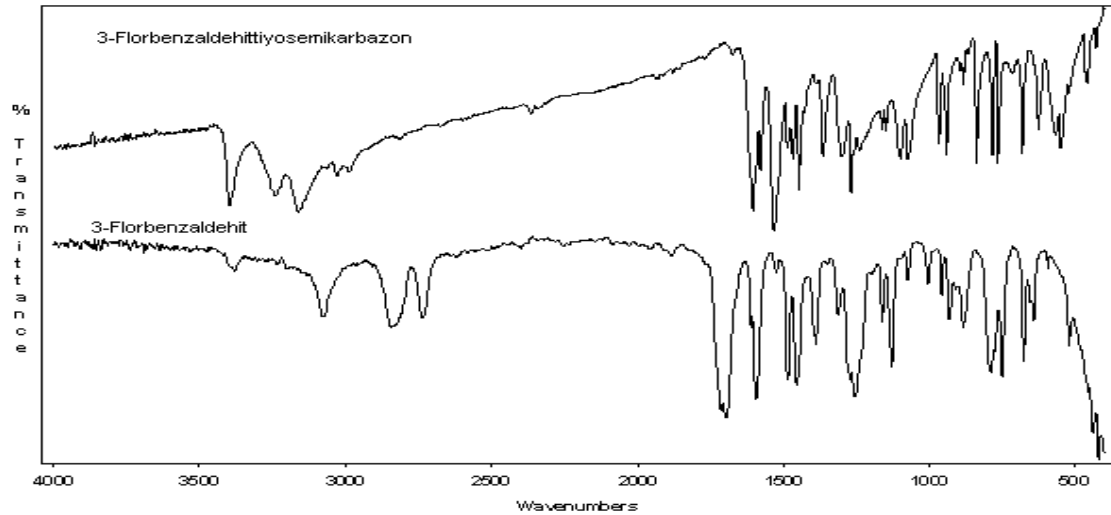
Sarı renkli kristal, verim: % 91, E.n: 188 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3437-3255 ($-\text{NH}_2$), 3151 ($-\text{NH}-$), 1595 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1288 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-5. 2-Florbenzaldehit ile 2-florbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

3-Florbenzaldehittiyosemikarbazon:

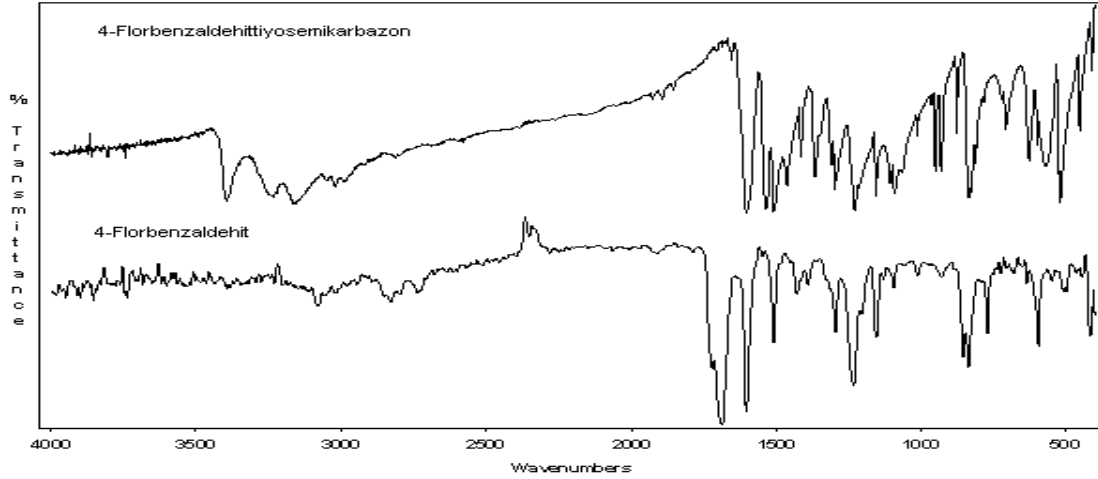
Beyaz renkli kristal, verim: % 67, E.n: 196 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3394-3237 ($-\text{NH}_2$), 3159 ($-\text{NH}-$), 1602 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1297 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir



Şekil 2-6. 3-Florbenzaldehit ile 3-florbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4-Florbenzaldehytiyosemikarbazon:

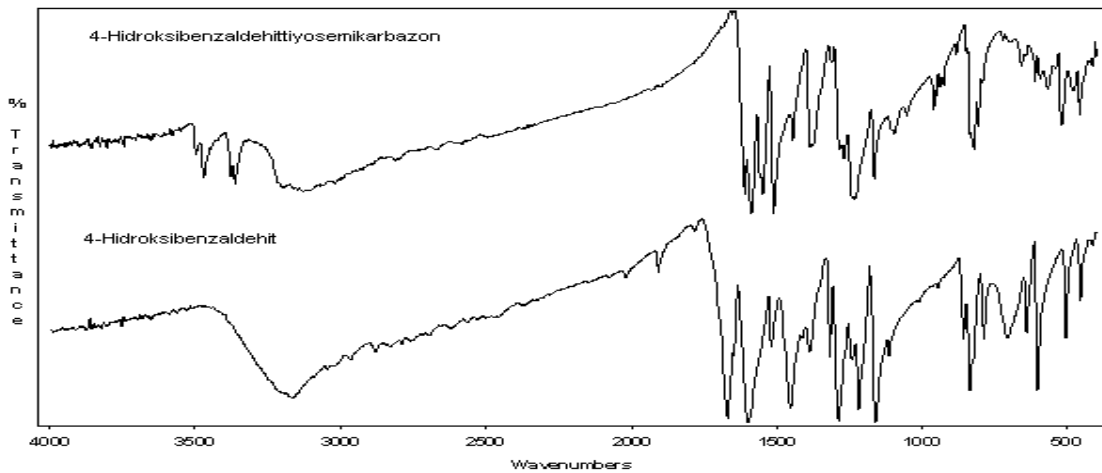
Beyaz renkli kristal, verim: % 94, E.n: 197 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3391-3237 ($-\text{NH}_2$), 3159 ($-\text{NH}-$), 1535 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1105 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-7. 4-Florbenzaldehytiyosemikarbazon ile 4-florbenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4-Hidroksibenzaldehytiyosemikarbazon:

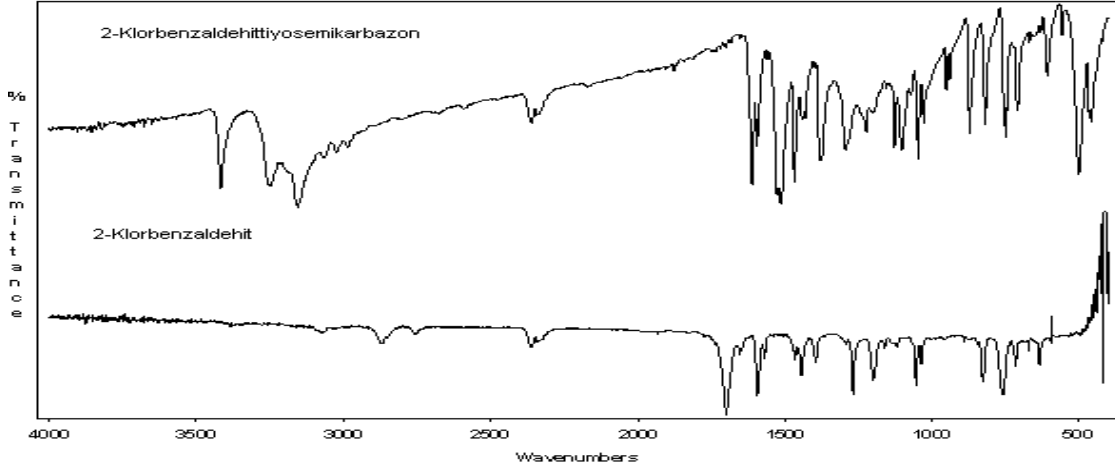
Açık sarı renkli kristal, verim: % 94, E.n: 227 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3501-3473 ($-\text{NH}_2$), 3383 ($-\text{NH}-$), 3359 ($-\text{OH}$), 1547 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1228 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-8. 4-Hidroksibenzaldehyt ile 4-hidroksibenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-Klorbenzaldehytiyosemikarbazon:

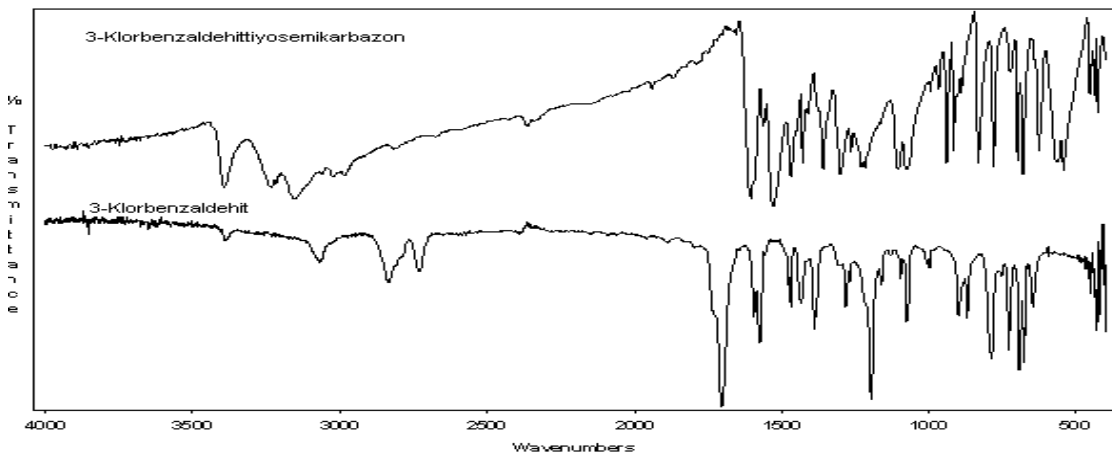
Beyaz renkli kristal, verim: % 72, E.n: 222 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3416-3252 ($-\text{NH}_2$), 3152 ($-\text{NH}-$), 1612 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1222 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-9. 2-Klorbenzaldehyt ile 2-klorbenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

3-Klorbenzaldehytiyosemikarbazon:

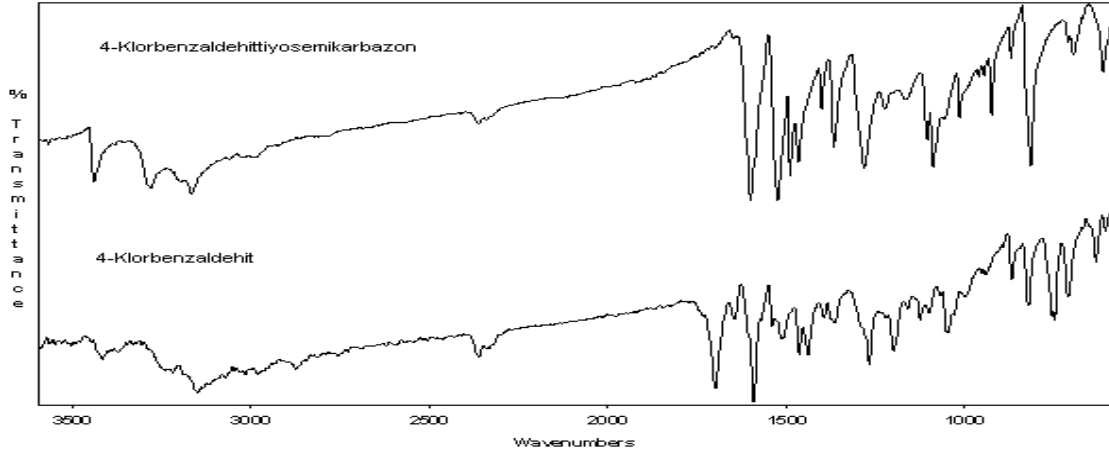
Beyaz renkli kristal, verim: % 84, E.n: 203 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3394-3234 ($-\text{NH}_2$), 3152 ($-\text{NH}-$), 1603 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1264 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-10. 3-Klorbenzaldehyt ile 3-klorbenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4-Klorbenzaldehytiyosemikarbazon:

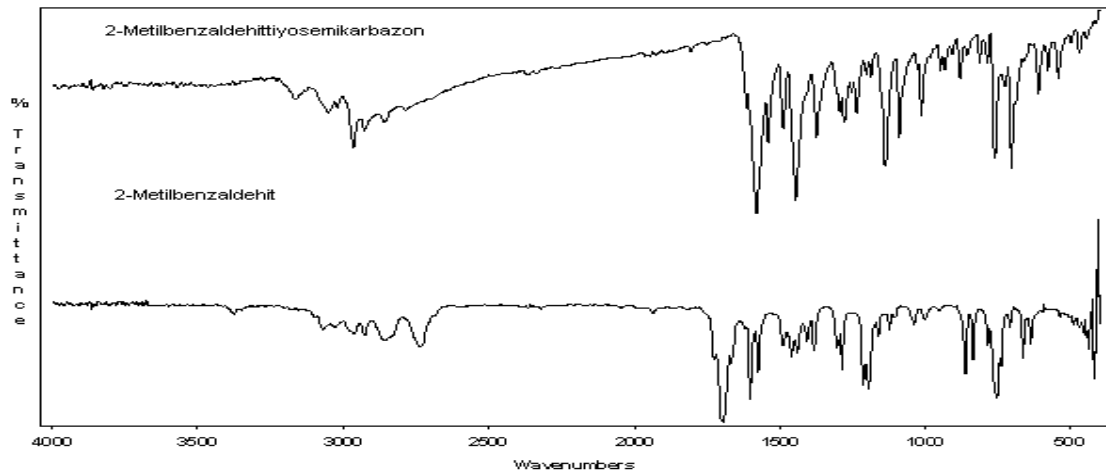
Krem renkli kristal, verim: % 76, E.n: 218 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3444-3280 ($-\text{NH}_2$), 3169 ($-\text{NH}-$), 1526 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1282 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-11. 4-Klorbenzaldehyt ile 4-klorbenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-Metilbenzaldehytiyosemikarbazon:

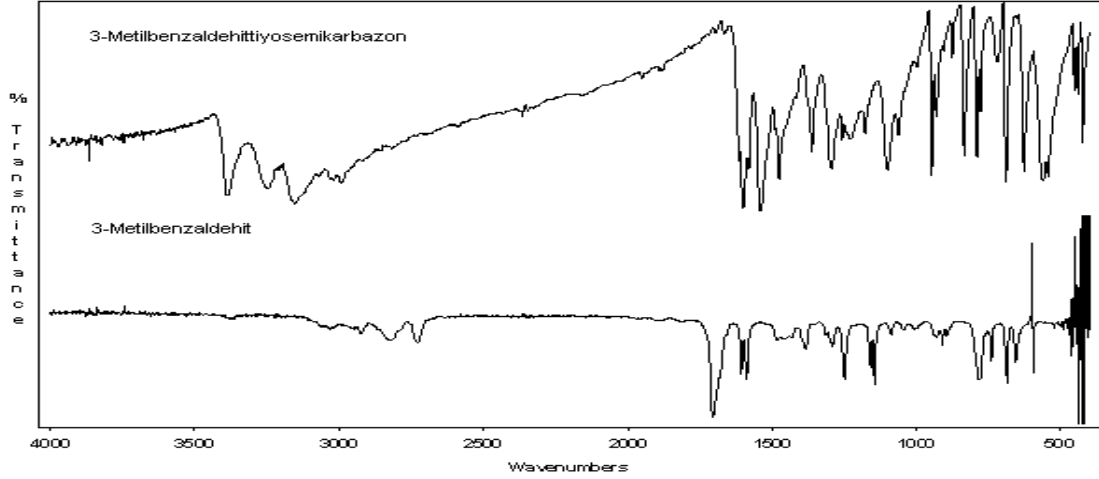
Beyaz renkli kristal, verim: % 96, E.n: 195 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3458-3423 ($-\text{NH}_2$), 3105 ($-\text{NH}-$), 1523 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1270 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-12. 2-Metilbenzaldehyt ile 2-metilbenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

3-Metilbenzaldehyosemikarbazon:

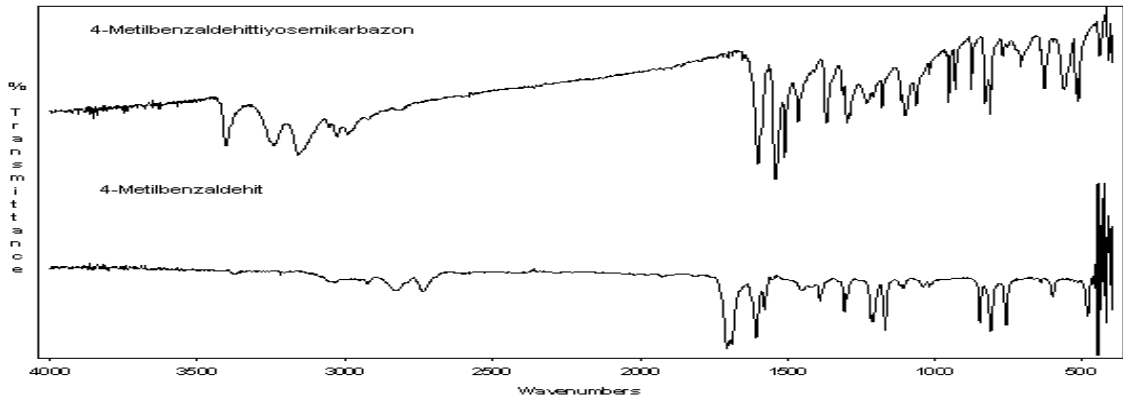
Beyaz renkli kristal, verim: % 95, E.n: 200 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3383-3248 ($-\text{NH}_2$), 3152 ($-\text{NH}-$), 1598 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1226 ($\text{C}=\text{S}$) Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşığıda verilmiştir.



Şekil 2-13. 3-Metilbenzaldehyit ile 3-metilbenzaldehyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4-Metilbenzaldehyosemikarbazon:

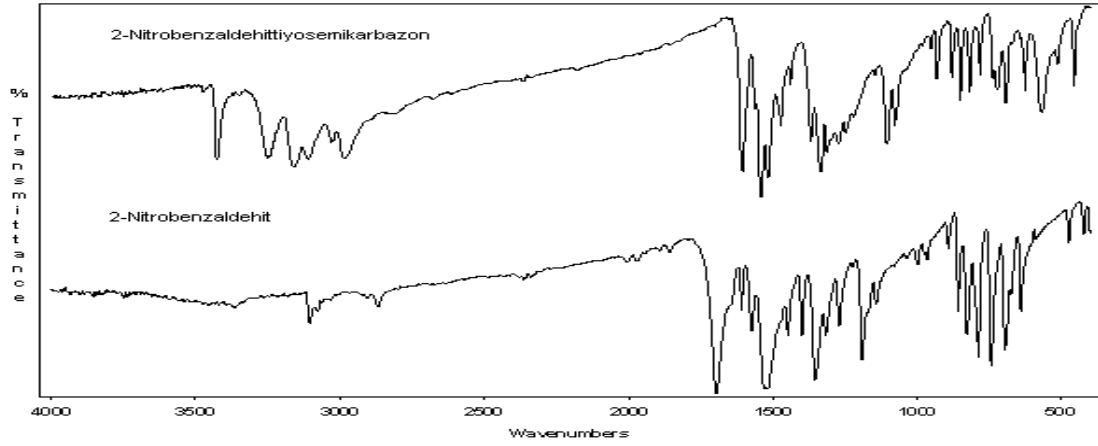
Beyaz renkli kristal, verim: % 69, E.n: 182 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3405-3244 ($-\text{NH}_2$), 3159 ($-\text{NH}-$), 1538 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1235 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşığıda verilmiştir.



Şekil 2-14. 4-Metilbenzaldehyit ile 4-metilbenzaldehyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-Nitrobenzaldehittiyosemikarbazon

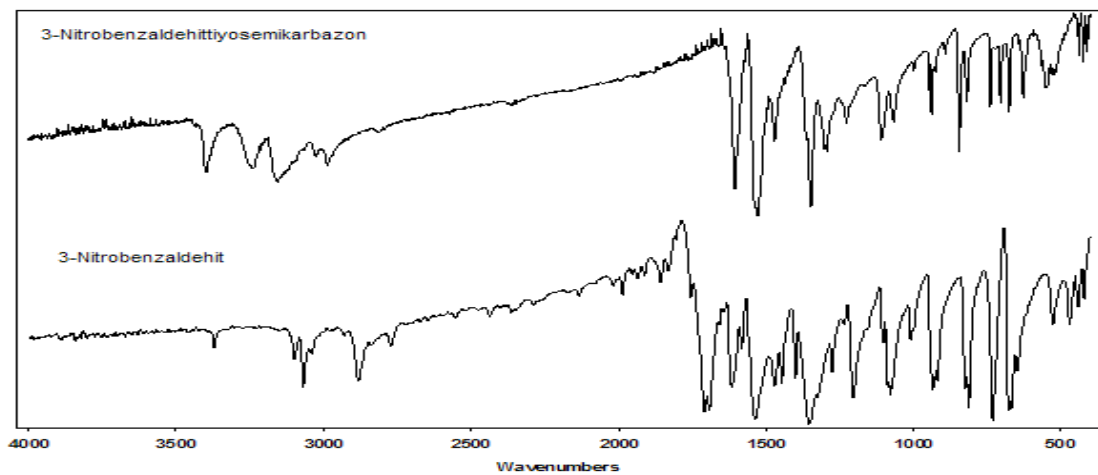
Sarı renkli kristal, verim: % 96, E.n: 249 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3426-3248 (-NH₂), 3162 (-NH-), 1560 (-C=N- azometin), 1525-1347 (-NO₂), 1245 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-15. 2-Nitrobenzaldehit ile 2-nitrobenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

3-Nitrobenzaldehittiyosemikarbazon:

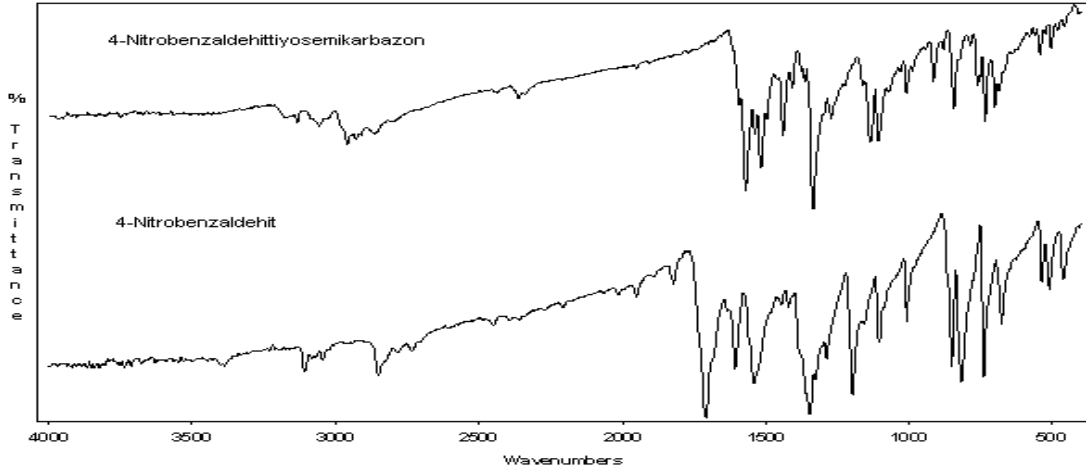
Beyaz renkli kristal, verim: % 85, E.n: 237 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3398-3244 (-NH₂), 3159 (-NH-), 1604 (-C=N- azometin), 1529-1354 (-NO₂), 1227 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-16. 3-Nitrobenzaldehit ile 3-nitrobenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

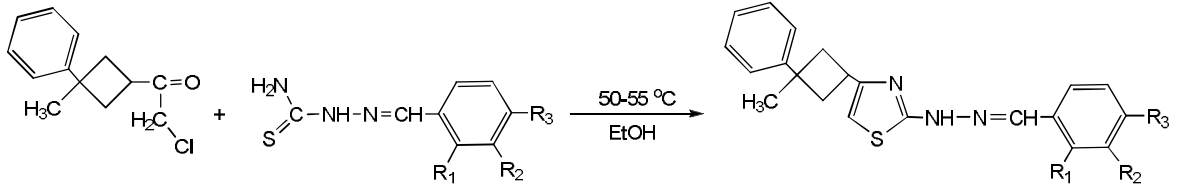
4-Nitrobenzaldehydiyosemikarbazon:

Sarı renkli kristal, verim: % 71, E.n: 239 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3490-3369 ($-\text{NH}_2$), 3152 ($-\text{NH}-$), 1579 ($-\text{C}=\text{N}-$ azometin), 1536-1347 ($-\text{NO}_2$), 1225 ($\text{C}=\text{S}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-17. 4-Nitrobenzaldehyt ile 4-nitrobenzaldehydiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

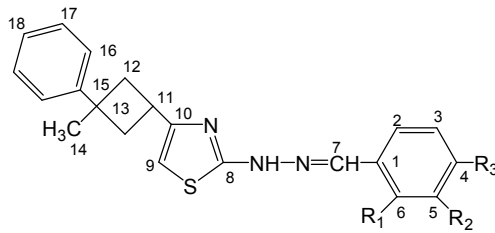
2.3.2. Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu



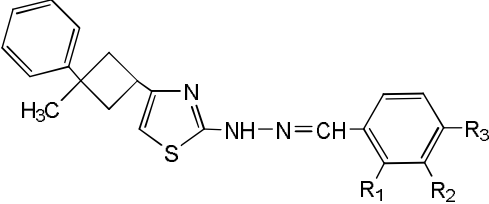
Genel Metot:

Yukarıdaki reaksiyon şemasına göre, bir önceki kısımda sentezi yapılmış olan tiyosemikarbazon bileşiklerinin 5 mmolünün 30 mL mutlak etanoldeki çözeltisi üzerine 5 mmol benzen klor-keton ilave edildi. Reaksiyon 50-60 °C'de IR ile takip edilerek devam ettirildi. Reaksiyon durdurulduktan sonra % 5'lik NH₃ çözeltisi ile nötürleştirildi. Oluşan çökelek süzülerek kurutulduktan sonra etil alkolde kristallendirildi. Bu çalışmada sentezlenen tiyazol bileşiklerinin adları ve formülleri **Tablo 2-4**'de verilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenmiş olan her bir tiyazol bileşiğine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, ilgili bileşiğin altında verilmiştir. Bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrumları değerlendirilirken aşağıdaki numaralandırma sistemi kullanılmıştır. Yapılan numaralandırma sisteminin adlandırmayla ilgisi yoktur. Numaralandırma işlemi keyfi olarak seçilmiştir.

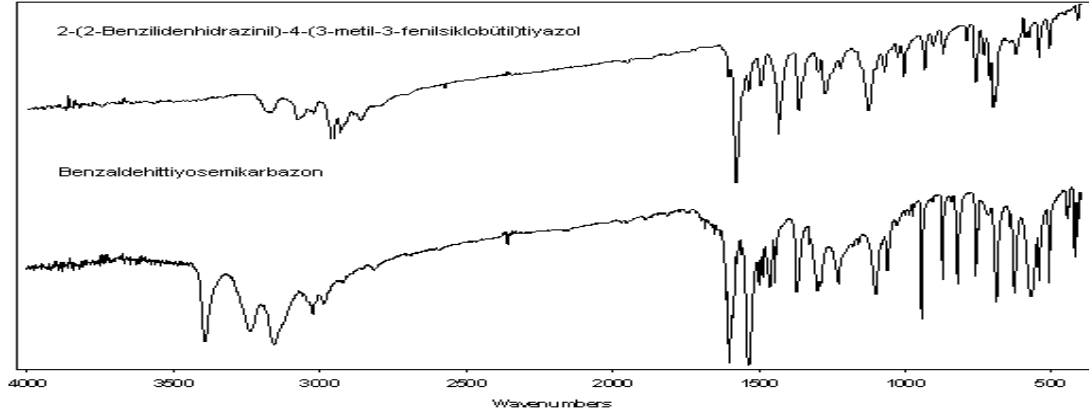


Tablo 2-4. Çalışmada sentezlenen tiyazol bileşikleri

				
Kod	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik adı
T ₁	H	H	H	2-(2-Benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol
T ₂	Br	H	H	2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₃	H	Br	H	2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₄	H	H	Br	2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₅	F	H	H	2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₆	H	F	H	2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₇	H	H	F	2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₈	H	H	OH	2-(2-(4-hidroksibenziliden)hidrazinil)-4-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol
T ₉	Cl	H	H	2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₁₀	H	Cl	H	2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₁₁	H	H	Cl	2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₁₂	CH ₃	H	H	2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol
T ₁₃	H	CH ₃	H	2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₁₄	H	H	CH ₃	2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₁₅	NO ₂	H	H	2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₁₆	H	NO ₂	H	2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol
T ₁₇	H	H	NO ₂	2-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklo-bütil)tiyazol

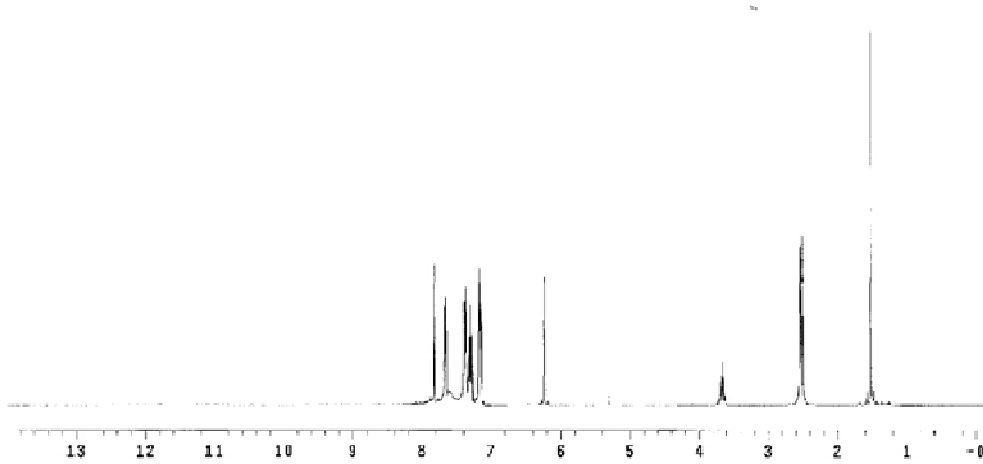
2-(2-Benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 64, E.n: 131 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3173 (-NH-), 1583 (-C=N-tiyazol), 1536 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-18. 2-(2-Benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile Benzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

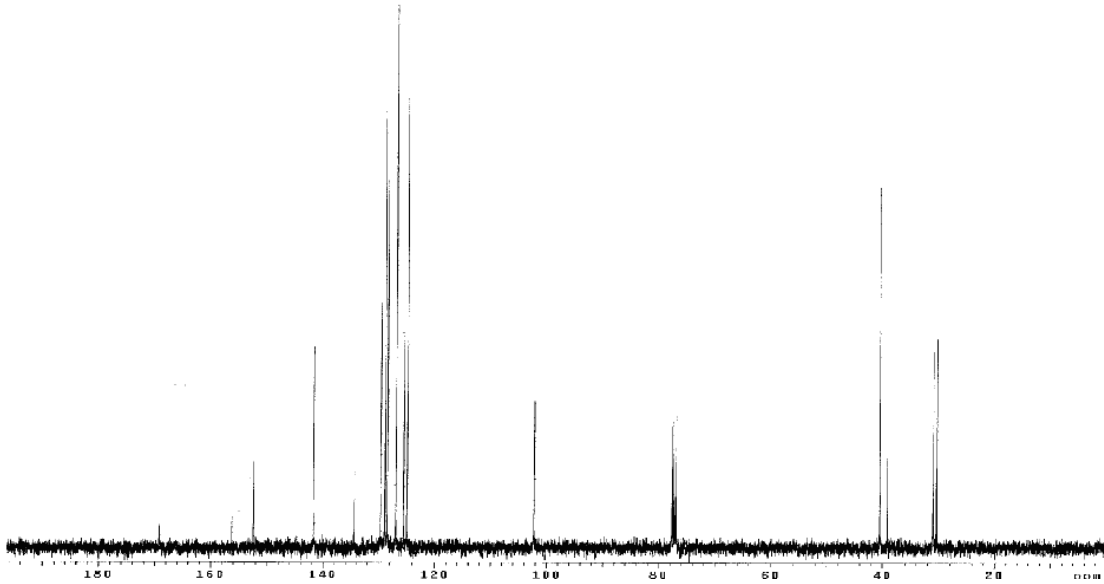
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , TMS, δ , ppm): 1.52 (s, 3H, - CH_3), 2.52 (d, $j=8.8$ Hz, 4H, - CH_2 -siklobütan), 3.67 (q, $J=8.4$, 1H, $>\text{CH}$ -siklobütan), 6.23 (d, $j=1.1$ Hz, 1H, $=\text{CH-S}$ tiyazol), 7.12-7.18 (m, 9H aromatik), 11.92 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-19. 2-(2-Benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, δ ppm): 169.13 (C_8), 156.25 (C_{10}), 152.43 (C_{15}), 141.68 (C_7), 134.46 (C_1), 129.67 (C_4), 128.92 ($\text{C}_{2,6}$), 128.44 ($\text{C}_{5,3}$), 126.92 (C_{17}), 125.56 (C_{18}), 124.95

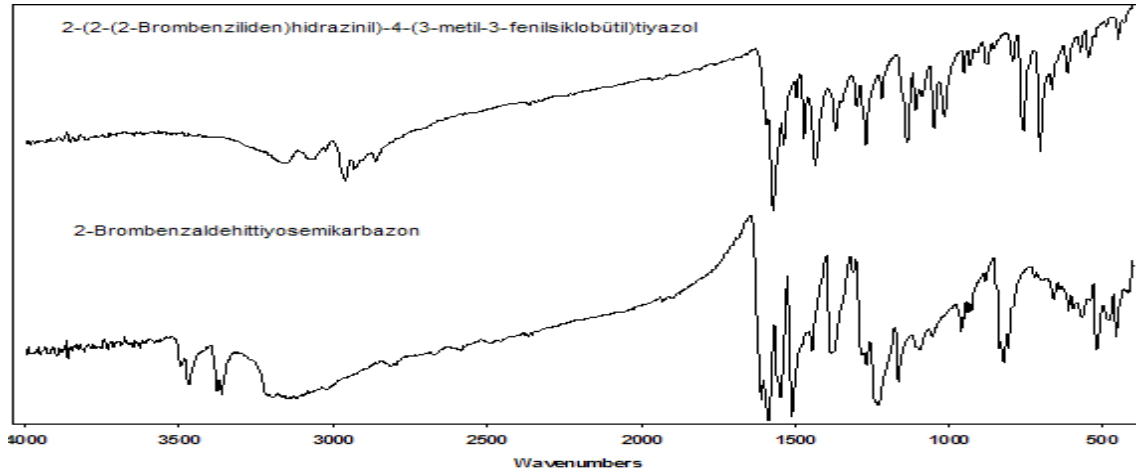
(C₁₆), 102.26 (C₉), 40.52 (C₁₂), 39.08 (C₁₃), 31.02 (C₁₁), 30.34 (C₁₄). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-20. 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

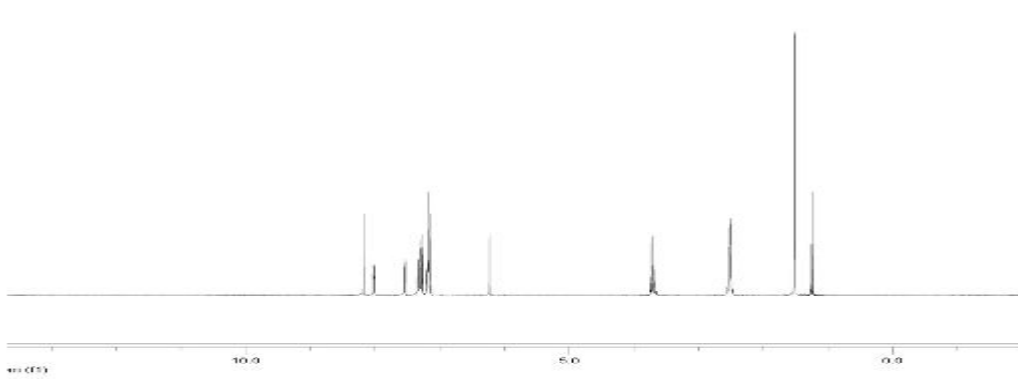
2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Yeşil renkli kristal, verim: % 46, E.n: 81°C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3169 (-NH-), 1569 (-C=N-tiyazol), 1537 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



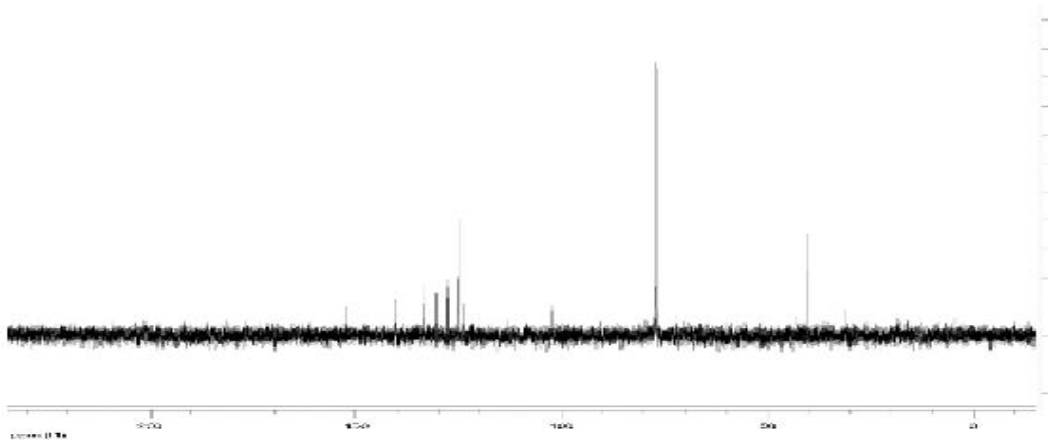
Şekil 2-21. 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-brombenzaldehyditiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR: (CDCl₃, TMS, δ, ppm) 1.52 (s, 3H, -CH₃), 2.42-2.60 (m, 4H, -CH₂-siklobütan), 3.67-3.74 (q, *J*= 8.09 Hz, 1H, >CH- siklobütan), 6.23 (s, 1H, =CH-S), 7.12-8.02 (m, 9H, aromatik), 8,17 (s,1H, -NH-). Bileşiğıe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-22. 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğıne ait ¹H-NMR spektrumu

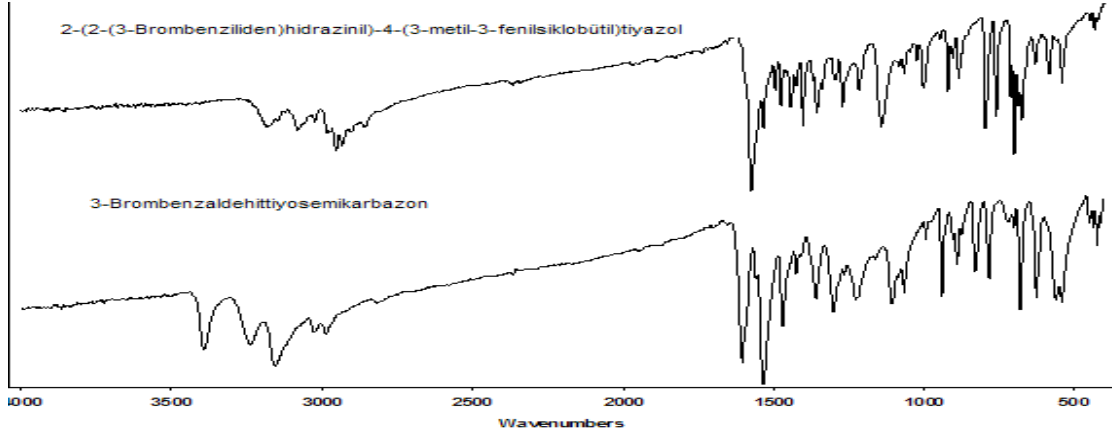
¹³C-NMR: 168.89 (C₈), 156.76 (C₁₀), 140.32 (C₇), 133.44 (C₁), 133.25 (C₆), 130.64 (C₅), 128.41 (C₁₇), 127.79 (C₃), 127.60 (C₂), 125.52 (C₁₈), 124.94 (C₁₆), 123.58 (C₆), 102.41 (C₉), 46.03 (C₁₂), 39.08 (C₁₃), 30.92 (C₁₁), 30.33 (C₁₄). Bileşiğıe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-23. 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğıne ait ¹³C-NMR spektrumu

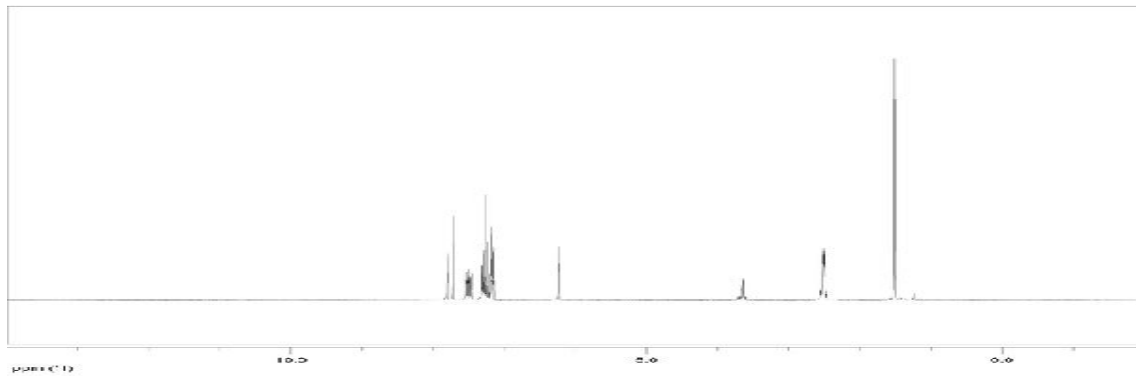
2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 77, E.n:155°C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3180 (-NH-), 1572 (-C=N-tiyazol), 1532 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-24. 2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-Brombenzaldehyditiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , TMS, δ , ppm): 1.52 (s, 3H, - CH_3), 2.49-2.51 (m, 2H, - CH_2 -siklobütan), 2.51-2.53 (m, 2H, - CH_2 -siklobütan), 3.65 (q, $J=8.43$ Hz, 1H, $>\text{CH-}$), 6.24 (d, $J=0.86$ Hz, 1H $=\text{CH-S}$, allilik uzak etkileşme), 7.08-8.02 (m, 9H, aromatik), 8.17 (s, 1H, azometin HC=N). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.

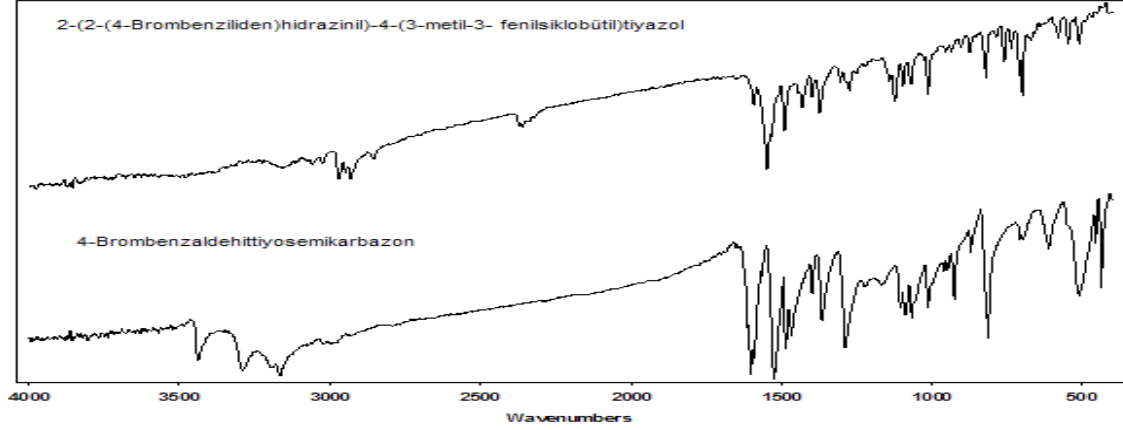


Şekil 2-25. 2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$: Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu alınamamıştır.

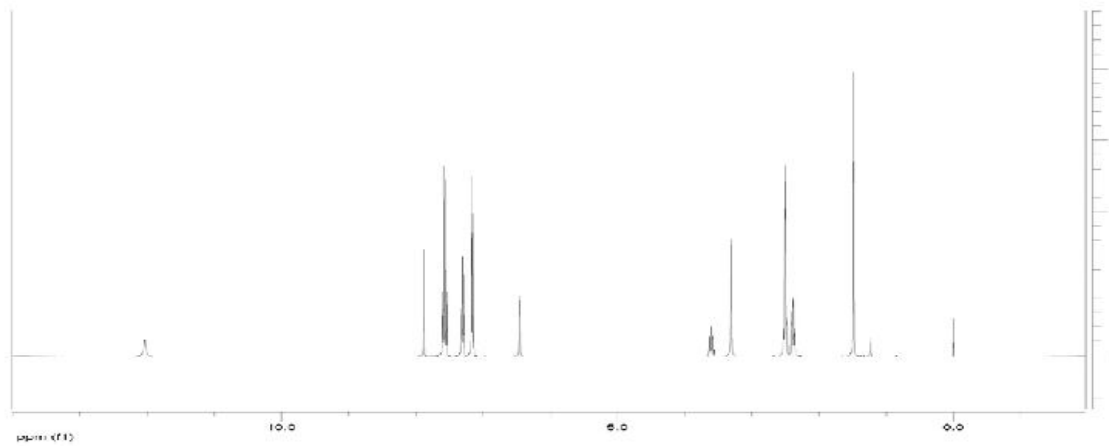
2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 63, E.n: 190°C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3164 (-NH-), 1546 (-C=N-tiyazol), 1486 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-26. 2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-brombenzaldehyttiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

^1H -NMR: (CDCl_3 , TMS, δ , ppm): 1.49 (s, 3H, - CH_3), 2.30-2.42 (m, 2H, - CH_2 -siklobütan), 2.47-2.54 (m, 2H, - CH_2 -siklobütan), 3.54-3.64 (q, $J= 8.70, 8.70$ Hz, 1H, $>\text{CH}$ -), 6.46 (s, 1H, $=\text{CH-S}$), 7.08-8.17 (m, 9H, aromatik), 12.46 (s, 1H, NH). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.

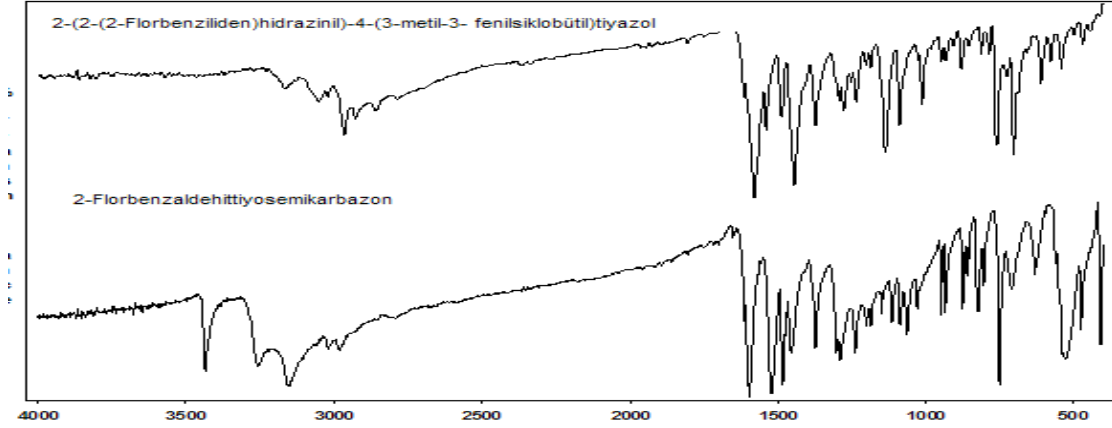


Şekil 2-27. 2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR: Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu alınamamıştır.

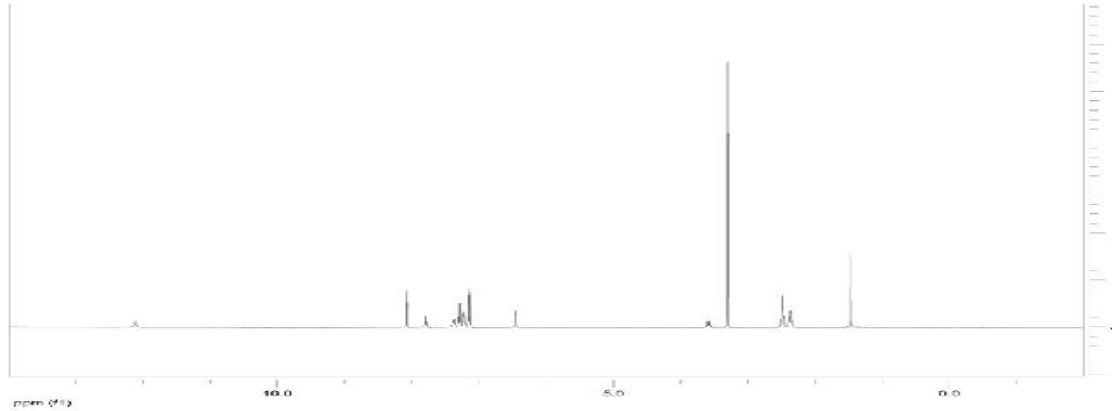
2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Yeşil renkli kristal, verim: % 68, E.n: 180 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3169 (-NH-), 1579 (-C=N-tiyazol), 1614 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



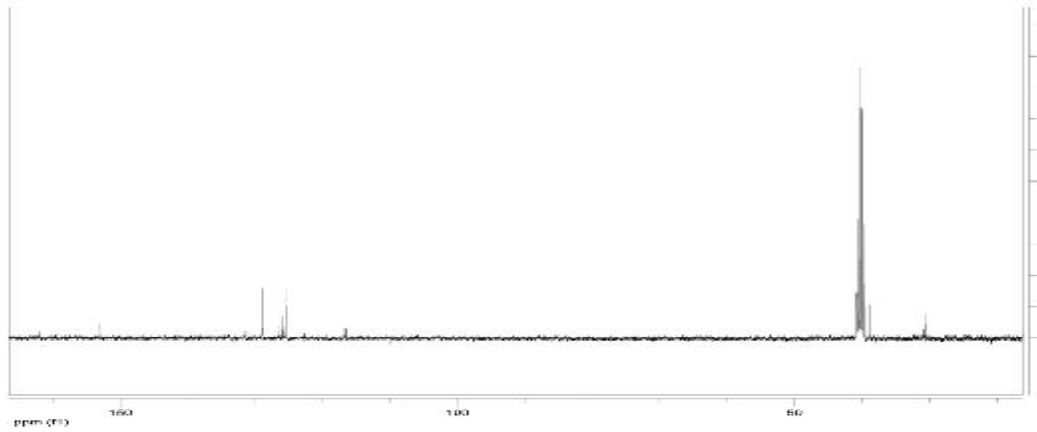
Şekil 2-28. 2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-florbenzaldehyttiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , TMS, δ , ppm): 1.47 (s, 3H, - CH_3), 2.34-2.40 (m, 2H, - CH_2 -siklobütan), 2.46-2.52 (m, 2H, - CH_2 -siklobütan), 3.54-3.64 (q, $J=8.70$ Hz, 1H, $>\text{CH-}$), 6.46 (s, 1H, $=\text{CH-S}$), 7.04-7.45 (m, 9H, aromatik), 8.07 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-29. 2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

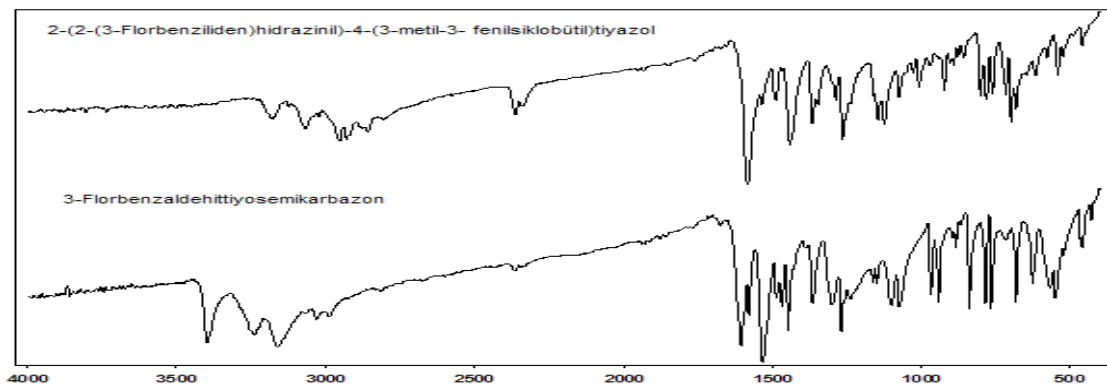
^{13}C -NMR: 161.94 (C₈), 153.01 (C₁₀), 133.87 (C₄), 131.56 (C₂), 128.87 (C₁₇), 125.51 (C₁₈), 125.23 (C₁₆), 122.81 (C₃), 116.70 (C₁), 116.49 (C₅), 102.81 (C₉), 38.89 (C₁₂), 30.91 (C₁₃), 30.69 (C₁₁), 30.41 (C₁₄). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-30. 2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

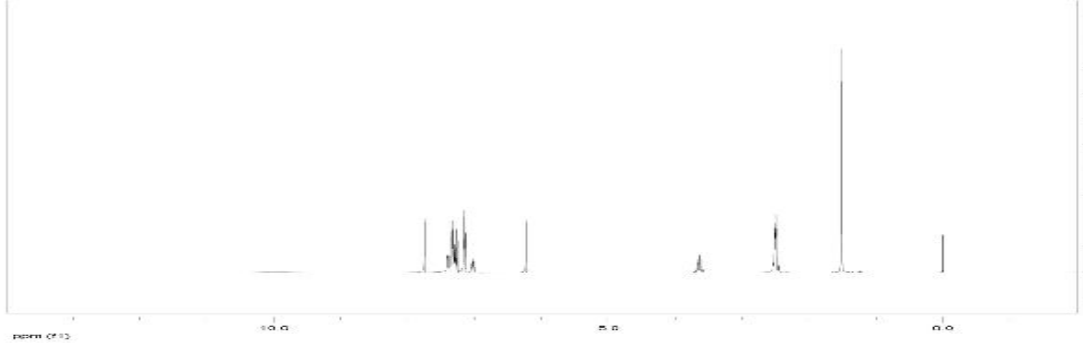
2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Mor renkli kristal, verim: % 62, E.n: 188 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3180 (-NH-), 1584 (-C=N-tiyazol), 1530 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-31. 2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiği ile 3-flor benzal-dehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1.51 (s, 3H, -CH₃), 2.46-2.54 (m, 4H, -CH₂- siklobütan), 3.60-3.69 (q, *J*=8.71 Hz, 1H >CH-), 6.22-6.23 (d, *J*= 0.79 Hz, 1H, =CH-S tiyazol), 7.00-7.48 (m, 9H, aromatik), 7.75 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.

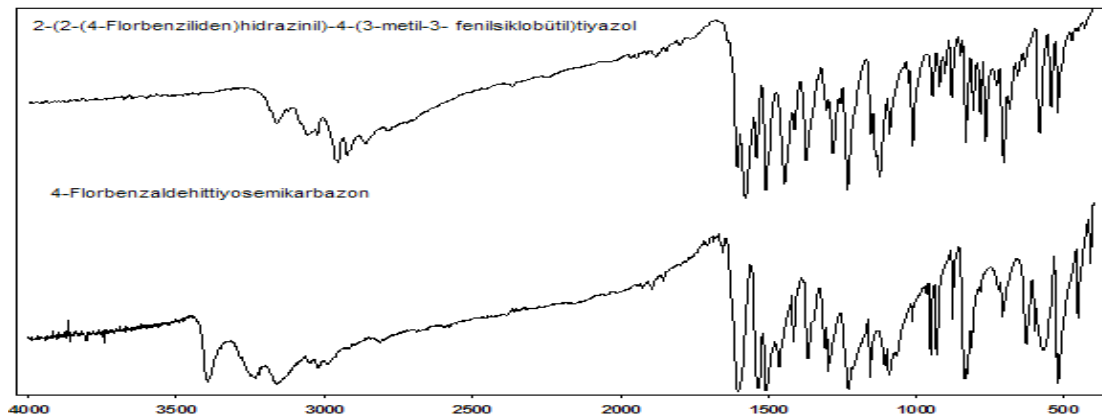


Şekil 2-32. 2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR: Bu bileşiğin ¹³C NMR spektrumu alınamamıştır.

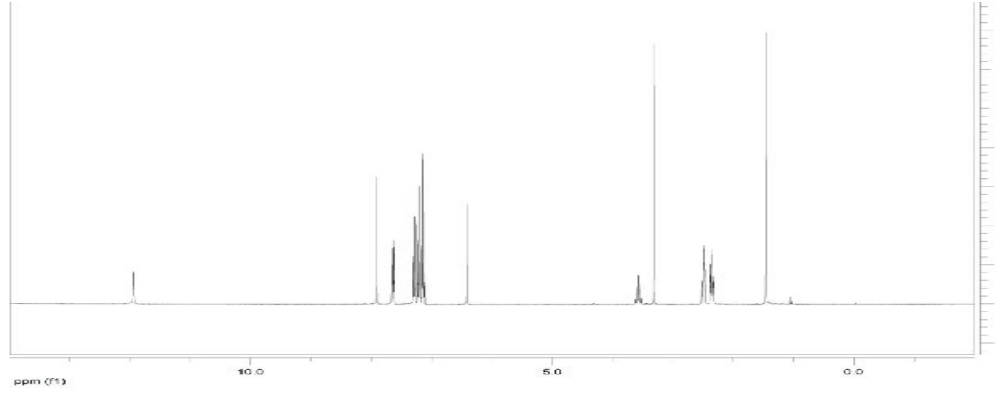
2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 63, E.n: 187 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3158 (-NH-), 1575 (-C=N-tiyazol), 1603 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



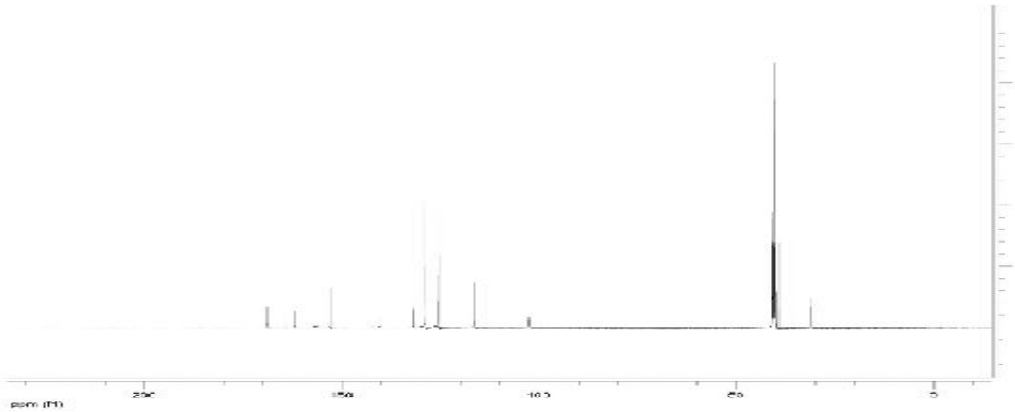
Şekil 2-33. 2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-florbenzaldehytiosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (Aseton-D, TMS, δ ppm): 1.46 (s, 3H, -CH₃), 2.33-2,38 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2.47-2,52 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 3.53-3.62 (q, *J* = 8.71 1H, >CH-), 6.41 (s, 1H, =CH-S tiyazol), 7.10-7.91 (m, 9H, aromatik), 11.94 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-34. 2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

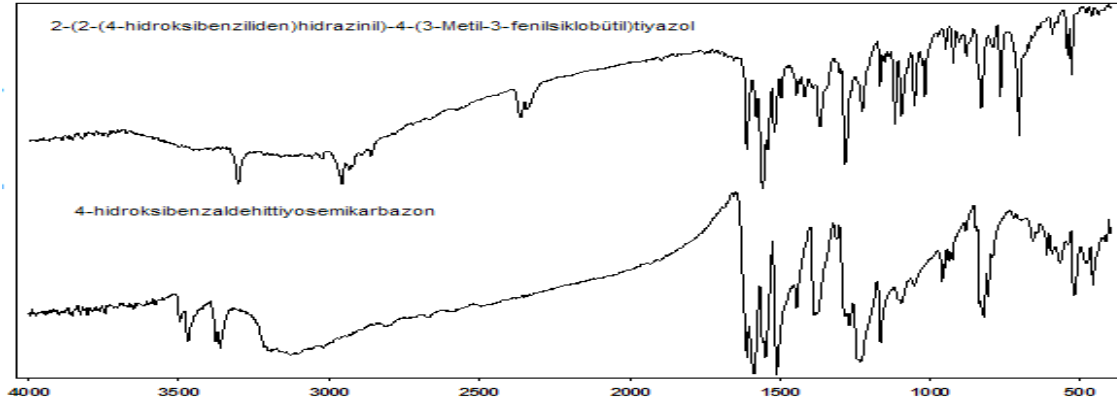
¹³C-NMR: 169.08 (C₈), 164.63 (C₄), 161.95 (C₁₀), 153.06 (C₁₅), 141.09 (C₇), 131.86 (C₂), 131.83 (C₆), 128.86 (C₁), 128.78 (C₁₇), 125.94 (C₁₈), 125.22 (C₁₆), 116.67 (C₃), 116.47 (C₅), 102.71 (C₉), 40.87 (C₁₂), 38.89 (C₁₃), 30.96 (C₁₁), 30.70 (C₁₄). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-35. 2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

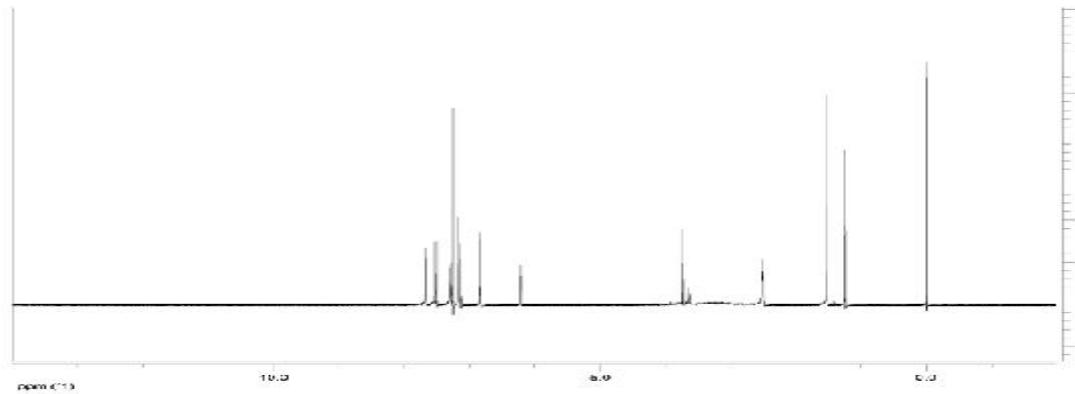
2-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazinil)-4-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 59, E.n: 134 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3301 (-NH-), 3162(OH), 1578 (-C=N-tiyazol), 1609 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-36. 2-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-hidroksibenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, δ ppm): 1.53 (s, 3H, - CH_3), 2.47-2.56 (m, 4H, - CH_2 - siklobütan), 3.59-3.79 (q, $J = 8.2$, 1H $>\text{CH}-$), 6.21 (s, 1H, $=\text{CH-S}$ tiyazol), 6.78 (s, 1H, $=\text{CH-S}$ tiyazol), 7.16-7.40 (m, 9H, aromatik), 7.25 (s, 1H, aromatik OH), 7.78 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.

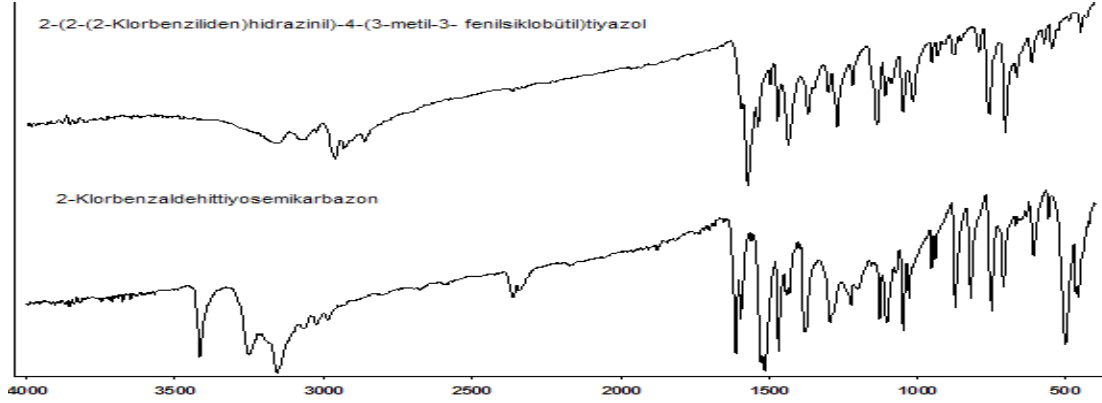


Şekil 2-37. 2-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR: Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu alınamamıştır.

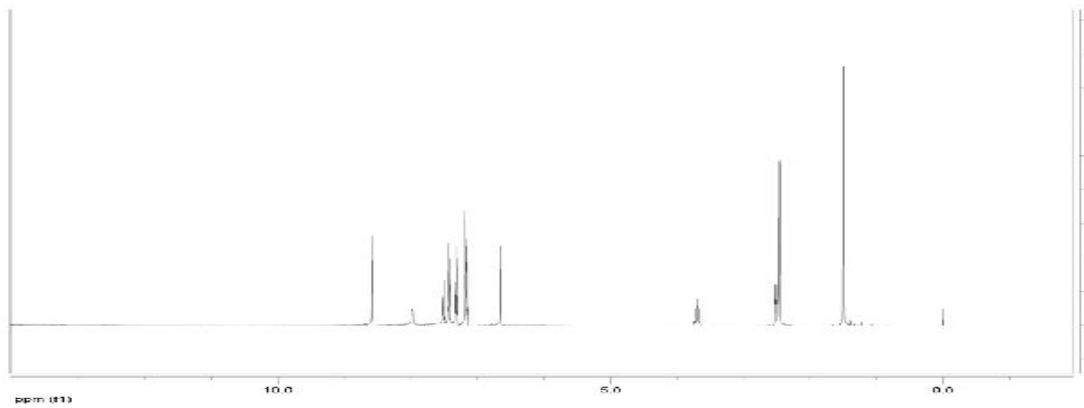
2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 59, E.n: 134 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3116 (-NH-), 1599 (-C=N-tiyazol), 1585 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



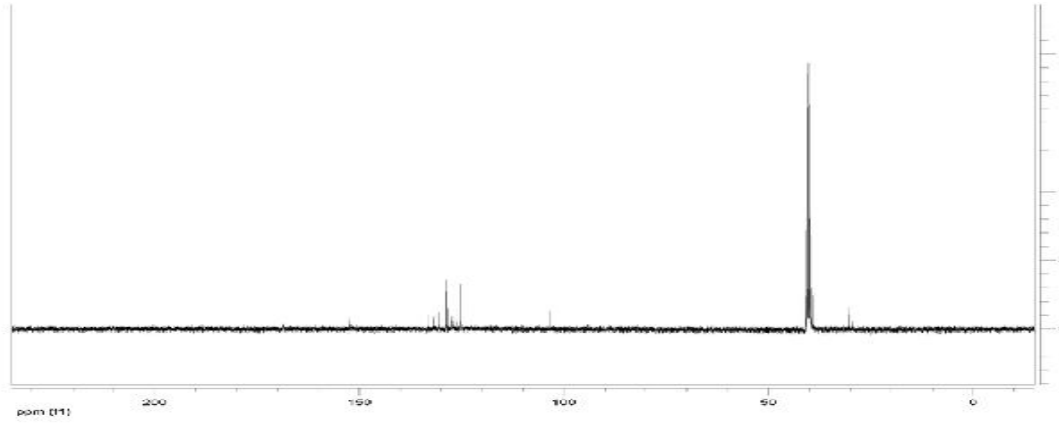
Şekil 2-38. 2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-klorsibenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, δ ppm): 1.50 (s, 3H, - CH_3), 2.45-2.47 (m, 2H, - CH_2 - siklobütan), 2.51-2.53 (m, 2H, - CH_2 - siklobütan), 3.65-3.74 (q, $J=8.01$, 1H, $>\text{CH-}$), 6.65 (s, 1H, $=\text{CH-S}$ tiyazol), 7.09-7.97 (m, 9H, aromatik), 8.58 (s, 1H, NH). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-39. 2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

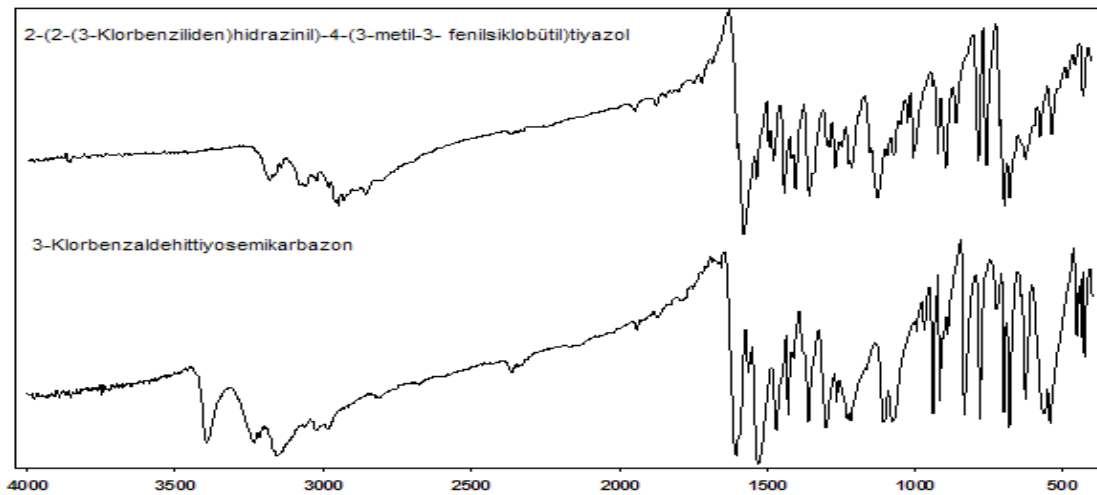
^{13}C -NMR: 168.19 (C_8), 152.39 (C_{10}), 133.39 (C_{15}), 131.90 (C_7), 131.77 (C_1), 130.62 (C_6), 128.94 (C_4), 128.85 (C_5), 128.24 (C_{17}), 127.32 (C_2), 126.17 (C_3), 125.97 (C_{18}), 125.18 (C_{16}), 103.32 (C_9), 39.09 (C_{13}), 30.52 (C_{11}), 29,59 (C_{14}). Bileşiğe ait karşılaştırmalı aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-40. 2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

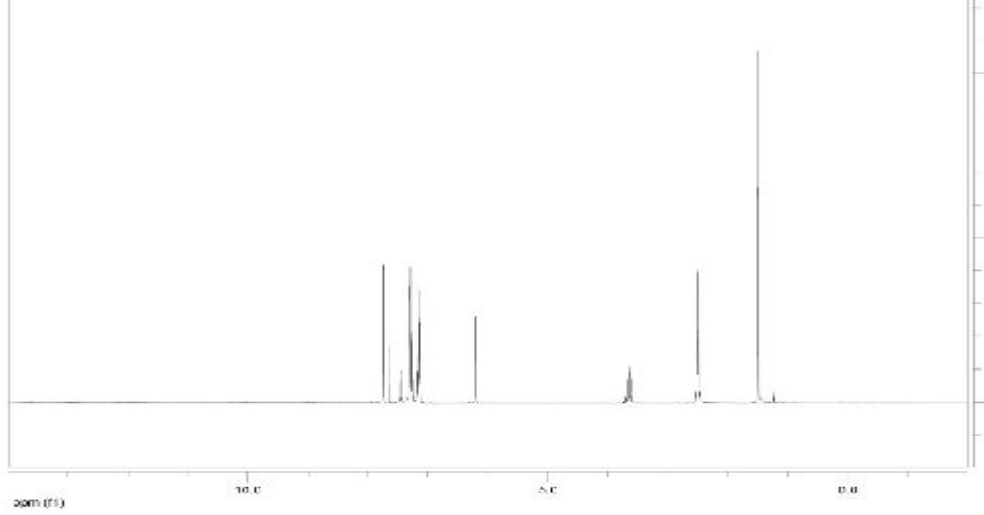
2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 63, E.n: 168 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3184 (-NH-), 1577 (-C=N-tiyazol), 1533 (-C=N- azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



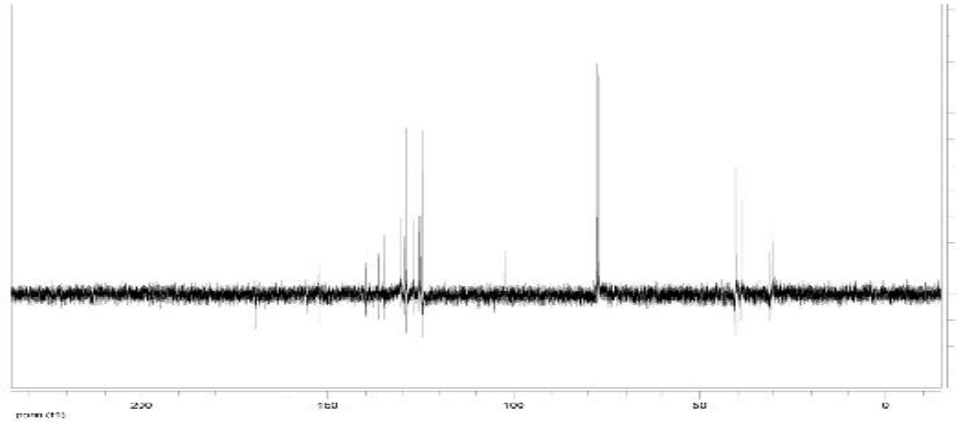
Şekil 2-41. 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-klorbenzaldehyttiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrum

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1.51 (s, 3H, -CH₃), 2.47-2.55 (m, 4H, -CH₂- siklobütan), 3.58-3.70 (q, *J*= 8.01, 1H, >CH-), 6.21 (s, 1H, =CH-S tiyazol), 7.14-7.65 (m, 9H, aromatik), 7.75 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-42. 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

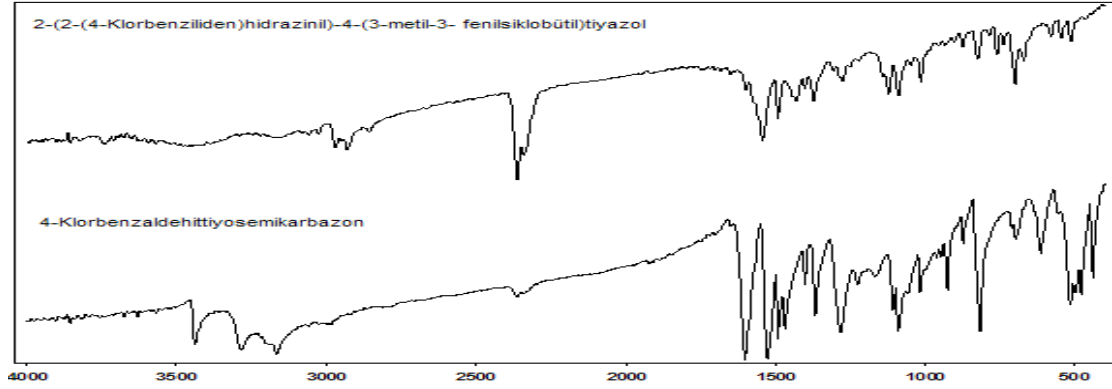
¹³C-NMR: 170.78 (C₈), 161.31 (C₁₀), 157.26 (C₁₅), 153.55 (C₇), 140.49 (C₁), 136.87 (C₅), 135.46 (C₄), 130.66 (C₃), 129.92 (C₁₇), 128.91 (C₂), 126.10 (C₆), 125.59 (C₁₈), 125.34 (C₁₆), 102.50 (C₉), 40.81 (C₁₂), 39.41 (C₁₃), 31.21 (C₁₁), 30,70 (C₁₄). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-43. 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

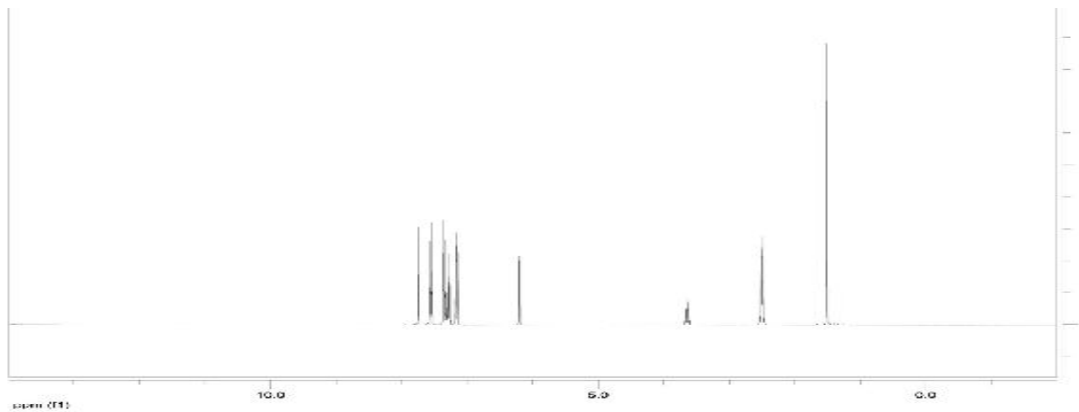
2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Beyaz renkli kristal, verim: % 87, E.n: 167 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3162 (-NH-), 1542 (-C=N-tiyazol), 1598 (-C=N- azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



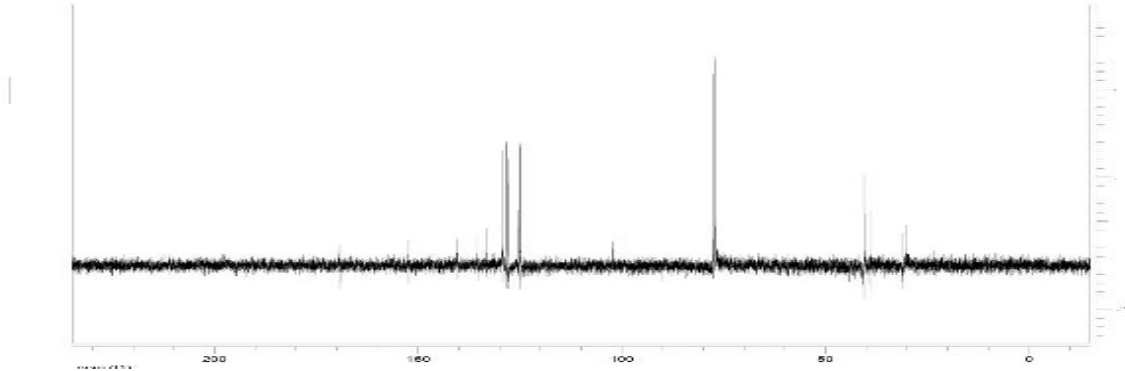
Şekil 2-44. 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-klorbenzaldehyttiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, δ ppm): 1.51 (s, 3H, - CH_3) 2.45-2.54 (m, 4H, - CH_2 - siklobütan), 3.58-3.70 (q, $J= 9.01$ 1H, $>\text{CH-}$), 6.20 (s, 1H, $=\text{CH-S}$ tiyazol), 7.10-7.55 (m, 8H, aromatik), 7.72-7.75 (m, 1H, aromatik), 7,75 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-45. 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

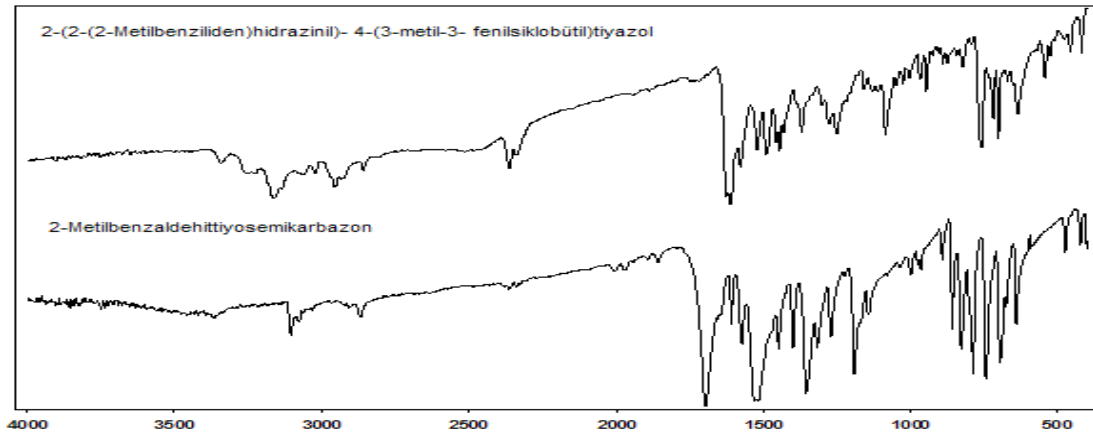
^{13}C -NMR: 169.80 (C_8), 153.15 (C_{10}), 152.87 (C_{15}), 140.84 (C_7), 135.98 (C_4), 135.86 (C_1), 134.39 (C_2), 134.16 (C_6), 129.35 (C_3), 128.64 (C_5), 128.16 (C_{17}), 125.76 (C_{18}), 125.07 (C_{16}), 102.83 (C_9), 41.18 (C_{12}), 39.77 (C_{13}), 31.63 (C_{11}), 31.10 (C_{14}). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-46. 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

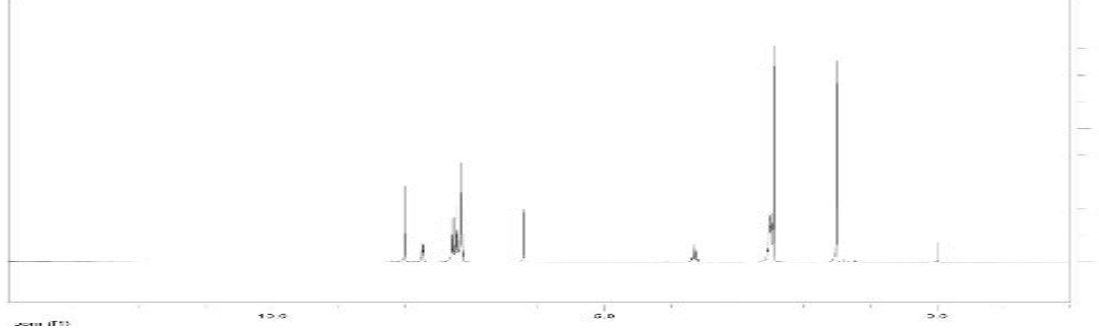
2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütül)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 40, E.n: 196 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3158 (-NH-), 1623 (-C=N-tiyazol), 1610 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



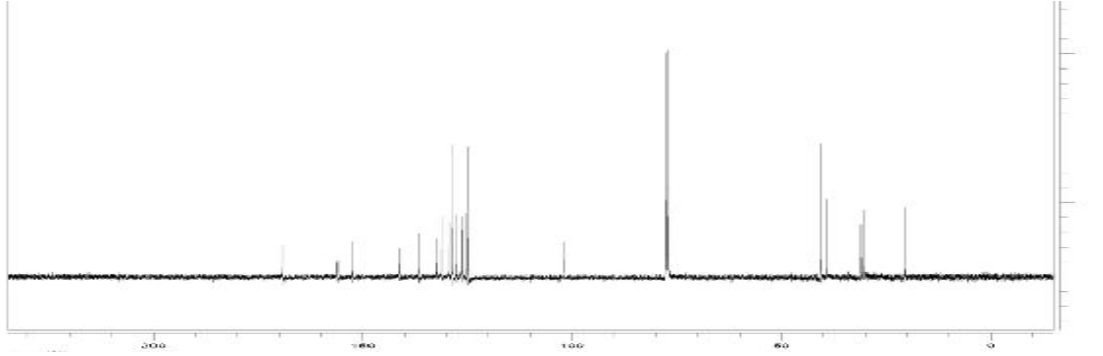
Şekil 2-47. 2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol ile 2-metilbenzaldehytiyo-semikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1.52 (s, 3H, -CH₃), 2.46 (s, 3H, -CH₃), 2.48-2.55 (m, 4H, -CH₂- siklobütan), 6.202-6.204 (d, j=0.80, 1H, =CH-S tiyazol, uzak alilik etkileşme), 7.12-7.74 (m, 9H, aromatik), 8.01 (s, 1H, NH). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-48. 2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

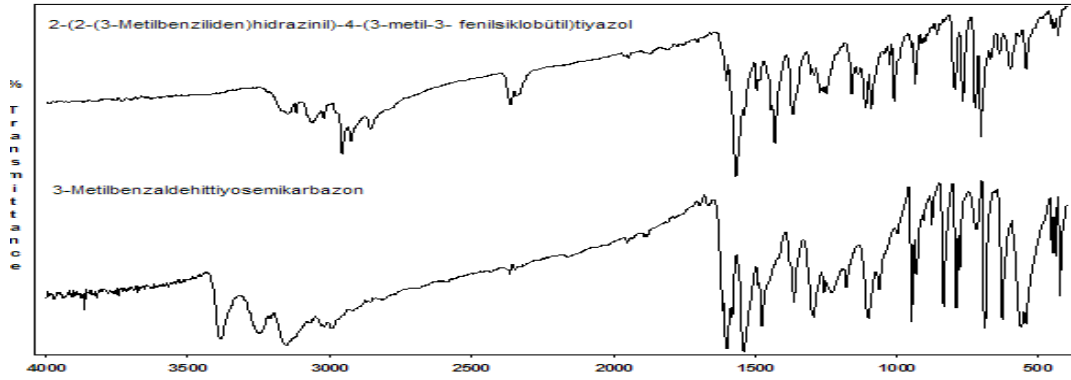
¹³C-NMR: 170.36 (C₈), 157.20 (C₁₀), 153.46 (C₁₅), 141.55 (C₇), 137.12 (C₆), 132.87 (C₂), 131.74 (C₄), 129.79 (C₅), 128.92 (C₁₇), 127.96 (C₁), 126.84 (C₃), 126 (C₁₈), 125.40 (C₁₆), 103.91 (C₉), 41.12 (C₁₂), 39.64 (C₁₃), 31.54 (C₁₁), 30.92 (C₁₄), 21.13 (C₁₉). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-49. 2-(2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

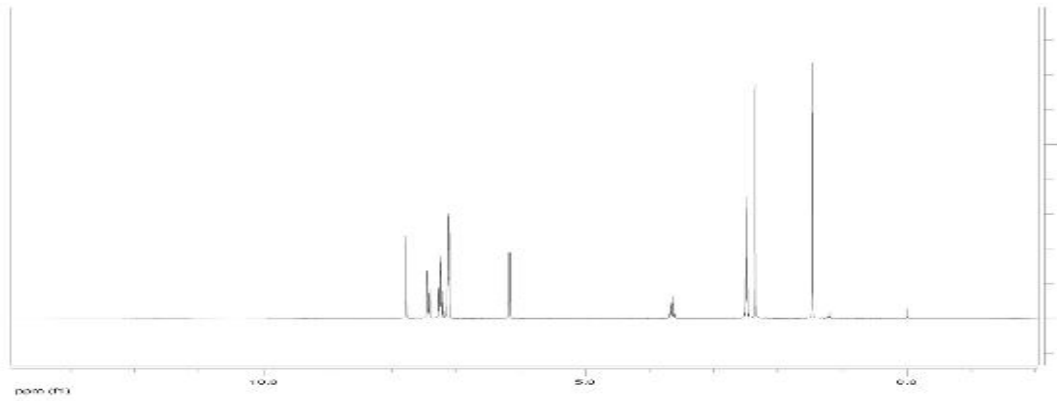
2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Kahve renkli kristal, verim: % 73, E.n: 154 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3148 (-NH-), 1567 (-C=N-tiyazol), 1536 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



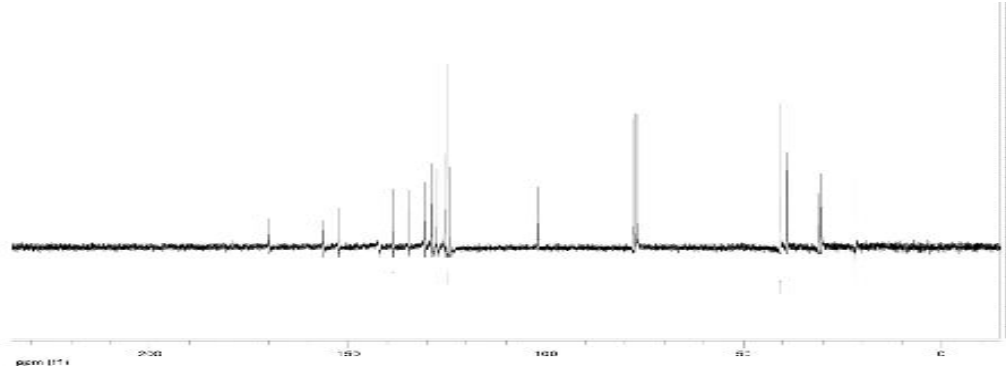
Şekil 2-50. 2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-metilbenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1.47 (s, 3H, -CH₃), 2.35 (s, 3H, -CH₃), 2.45-2.53 (m, 4H, -CH₂- siklobütan), 3.60-3.69 (q, *J*= 8.5, 1H, >CH- siklobütan), 6.17 (s, 1H, =CH-S tiyazol), 7.11-7.45 (m, 9H, aromatik), 7.78 (s, 1H, =CH- azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-51. 2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

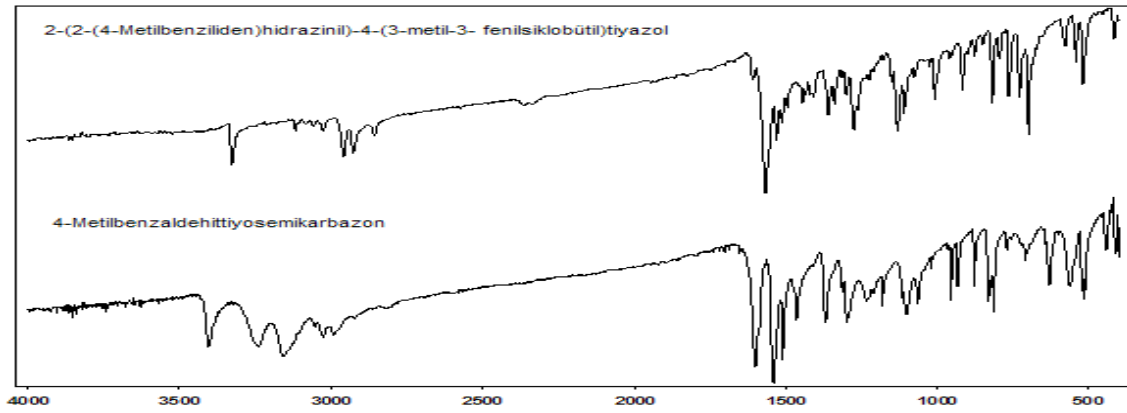
¹³C-NMR: 170.87 (C₈), 157.08 (C₁₀), 153.38 (C₁₅), 142.80 (C₇), 139.13 (C₅), 135.17 (C₁), 131.12 (C₄), 129.38 (C₆), 129.04 (C₃), 128.06 (C₁₇), 126.19 (C₂), 125.52 (C₁₈), 124.88 (C₁₆), 102.39 (C₉), 41.31 (C₁₂), 39.81 (C₁₃), 31.77 (C₁₁), 31.03 (C₁₄), 22.33 (C₁₉). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-52. 2-(2-(3-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

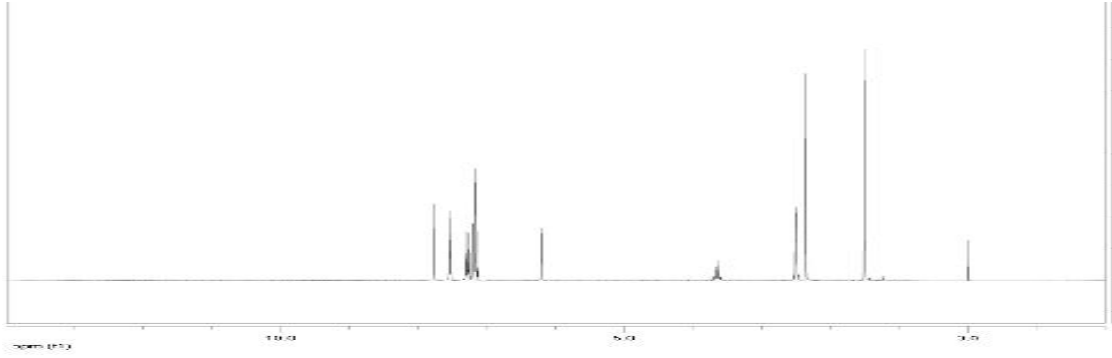
2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Turuncu renkli kristal, verim: % 56, E.n: 175 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3123 (-NH-), 1566 (-C=N-tiyazol), 1526 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



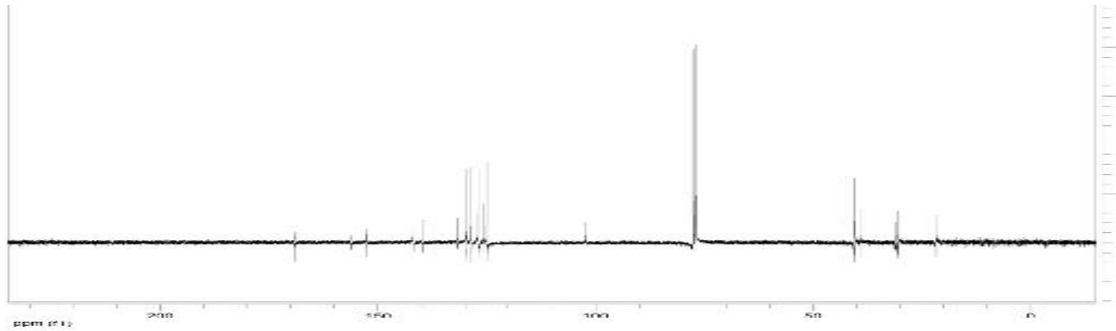
Şekil 2-53. 2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-metilbenzaldehytiosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, δ ppm): 1.51 (s, 3H, - CH_3), 2.36 (s, 3H - CH_3), 2.46-2.54 (m, 4H, - CH_2 - siklobütan), 3.60-3.69 (q, $J= 9.2$, 1H, $>\text{CH}$ - siklobütan), 6.20 (s, 1H, =CH-S tiyazol), 7.12-7.54(m, 9H, aromatik), 7.76 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-54. 2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

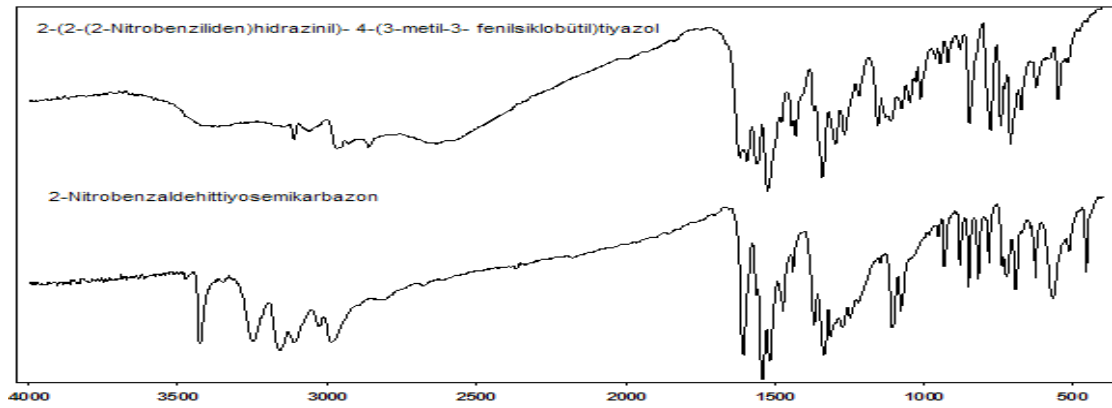
^{13}C -NMR: 168.28 (C_8), 156.42 (C_{10}), 152.46 (C_{15}), 142.02 (C_7), 139.86 (C_5), 131.73 (C_1), 129.64 (C_4), 129.64 (C_6), 139.86 (C_3), 128.43 (C_{17}), 126.89 (C_2), 125.31 (C_{18}), 124.95 (C_{16}), 102.11 (C_9), 40.49 (C_{12}), 39.07 (C_{13}), 31.11 (C_{11}), 30.33 (C_{14}), 21.68 (C_{19}). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-55. 2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

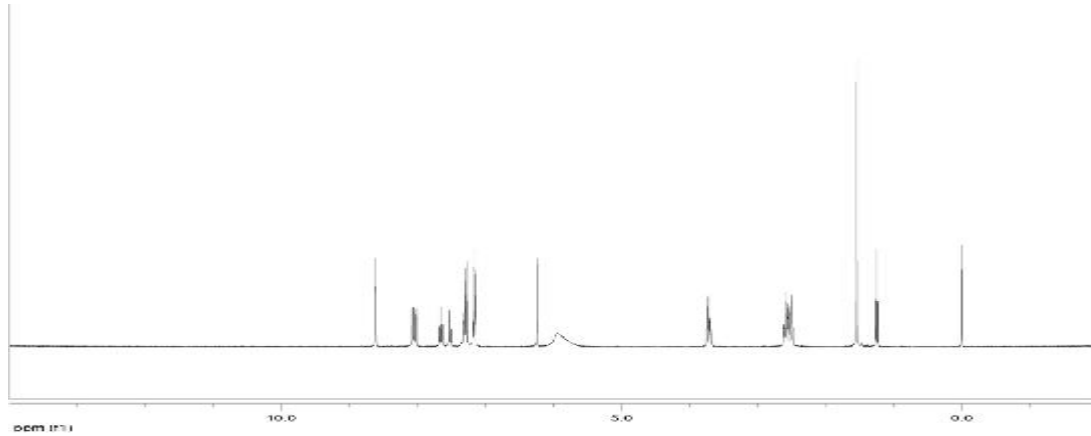
2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Vişne renkli kristal, verim: % 36, E.n: 162 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3116 (-NH-), 1590 (-C=N-tiyazol), 1519 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



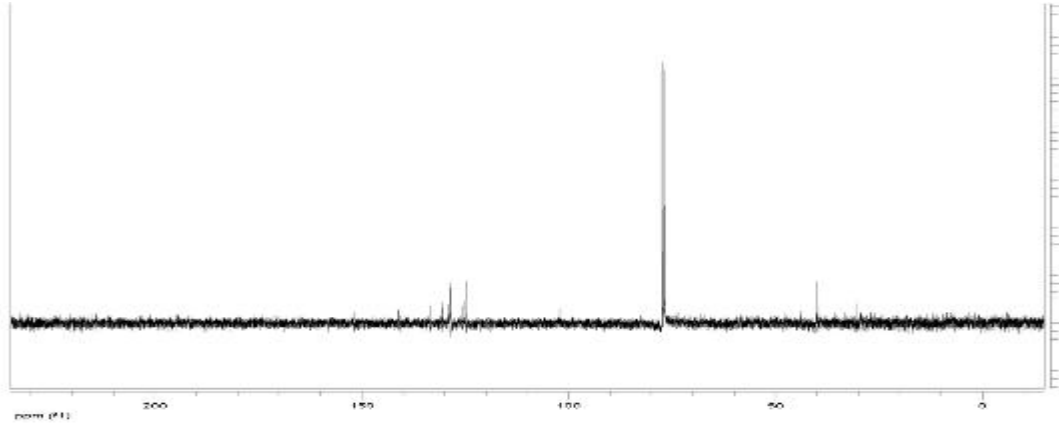
Şekil 2-56. 2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 2-nitrobenzaldehytiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1.54 (s, 3H, -CH₃), 2.43-2.66 (m, 4H, -CH₂- siklobütan), 3.62-3.80 (q, 1H, *J*=8.8, 1H, >CH- siklobütan), 6.24 (s, 1H, =CH-S tiyazol), 7.08-8.07 (m, 9H, aromatik), 8.61 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-57. 2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

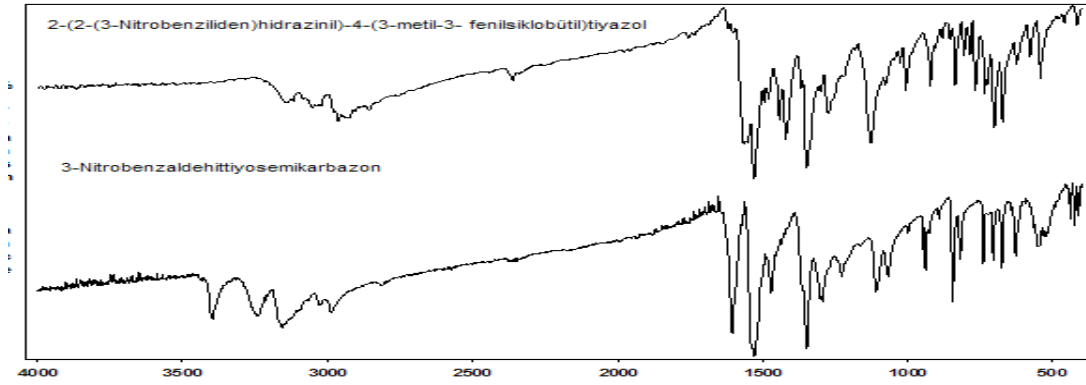
¹³C-NMR: 153.57 (C₁₅), 133.99 (C₄), 130.96 (C₂), 129.44 (C₁), 129.05 (C₁₇), 126.30 (C₁₈), 125.61 (C₁₆), 125.29 (C₅), 105.19 (C₉), 40.55 (C₁₂), 40.38 (C₁₃), 39.74 (C₁₁), 30.65 (C₁₄). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-58. 2-(2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

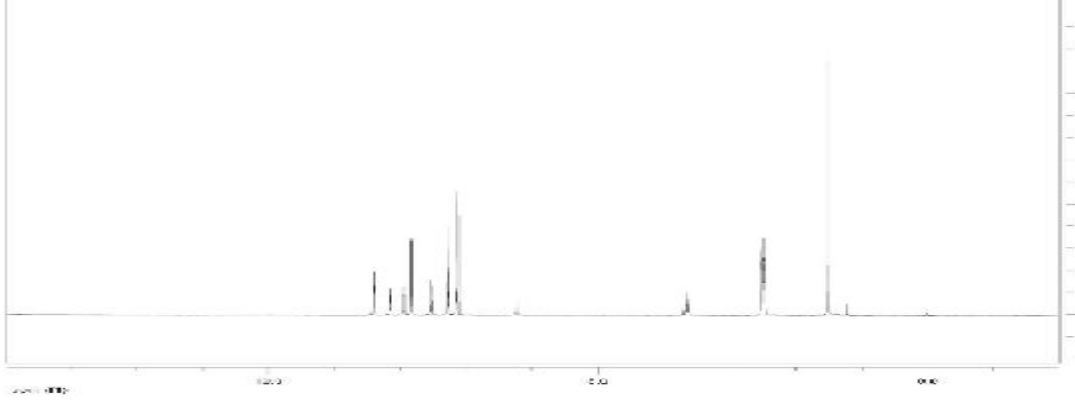
2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Sarı renkli kristal, verim: % 46, E.n: 167 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3134 (-NH-), 1560 (-C=N-tiyazol), 1526 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



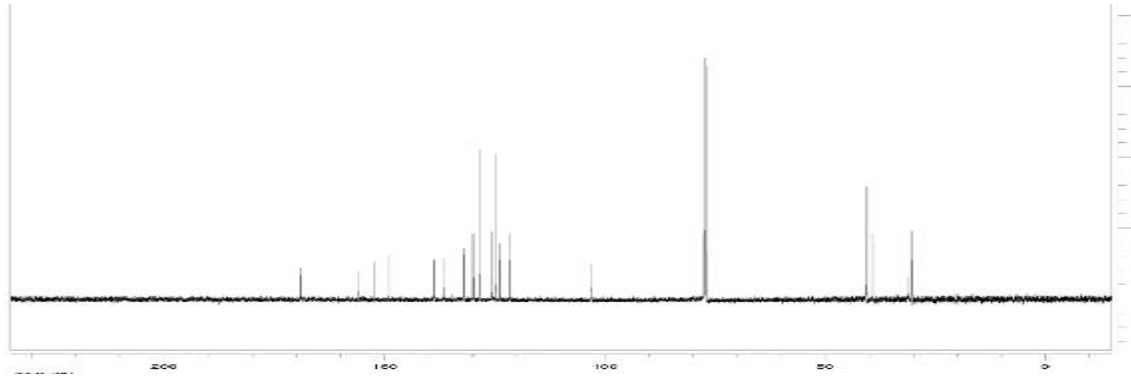
Şekil 2-59. 2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 3-nitrobenzaldehyditiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, δ ppm): 1.53 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.45-2.54 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ -siklobütan), 3.58-3.68 (q, $J= 8.45$, 1H, $>\text{CH}$ -siklobütan), 6.23 (s, 1H, $=\text{CH-S}$ tiyazol), 7.11-8.17 (m, 9H, aromatik), 8.41 (s, 1H, $-\text{NH}-$). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-60. 2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

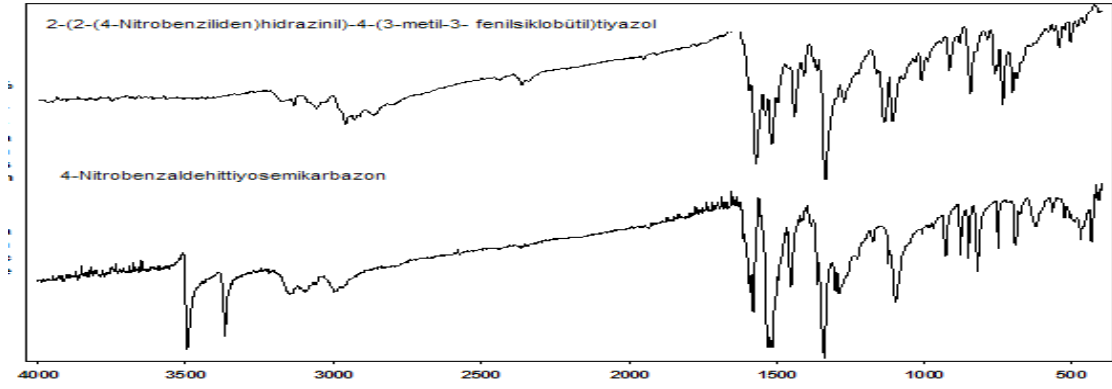
^{13}C -NMR: 169.97 (C_8), 156.69 (C_{10}), 153.09 (C_{15}), 149.78 (C_5), 139.13 (C_7), 136.88 (C_1), 132.50 (C_2), 130.39 (C_3), 128.96 (C_{17}), 126.09 (C_4), 125.33 (C_{18}), 124.29 (C_{16}), 123.30 (C_6), 104.50 (C_9), 41.01 (C_{12}), 39.56 (C_{13}), 31.32 (C_{11}), 30,81 (C_{14}). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-61. 2-(2-(3-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

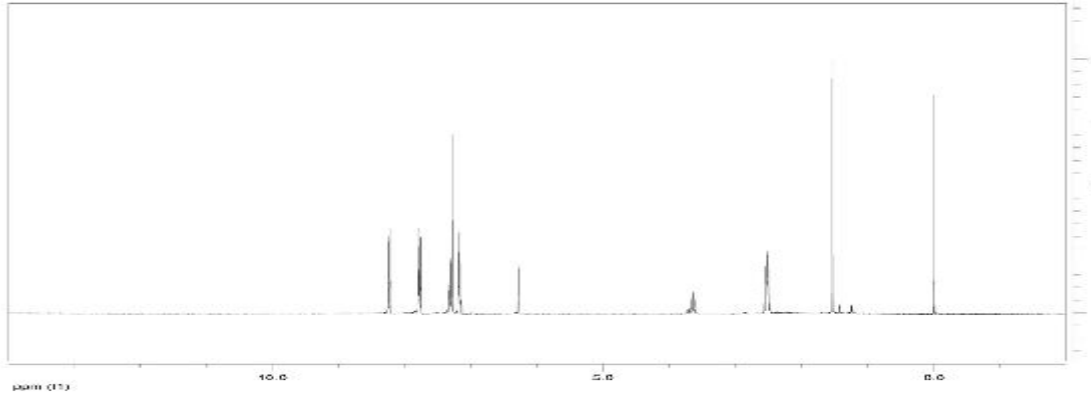
2-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol:

Kırmızı renkli kristal, verim: % 69, E.n: 200 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3134 (-NH-), 1566 (-C=N-tiyazol), 1590 (-C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-62. 2-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol ile 4-nitrobenzaldehyditiyosemikarbazon bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

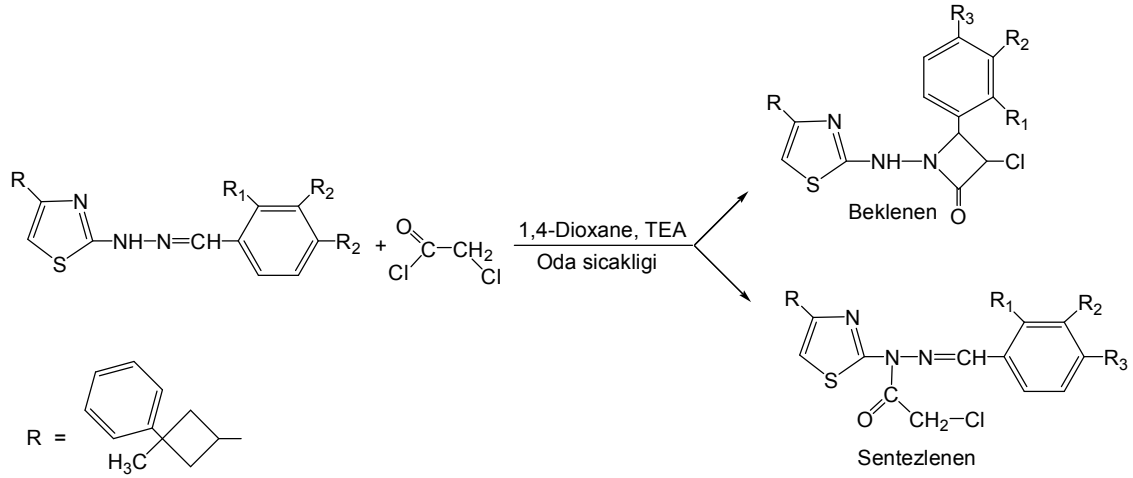
¹H-NMR (DMSO, TMS, δ ppm): 1.52 (s, 3H, -CH₃), 2.47-2.57 (m, 4H, -CH₂-siklobütan), 3.60-3.68 (q, *J*= 8.8, 1H, >CH- siklobütan), 6.28 (s, 1H, =CH-S tiyazol), 7.14-7.80 (m, 9H, aromatik), 8.22 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-63. 2-(2-(4-Nitrobenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR: Bu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu alınamamıştır.

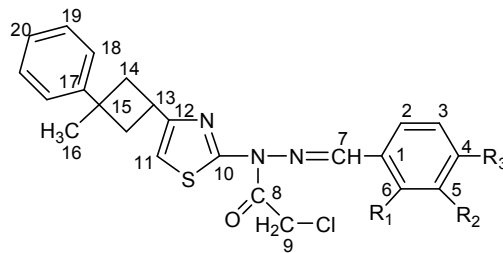
2.3.3. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu



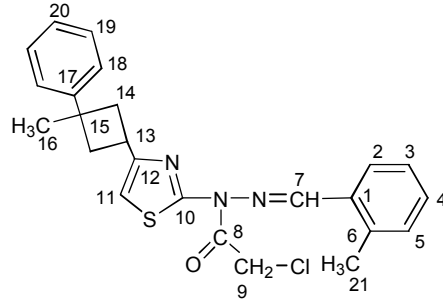
Genel Metot:

Yukarıdaki reaksiyona göre, tiyazol türevlerinden 1 mmol alınarak 20 mL dioksanda çözüldü. Üzerine 1,1 mmol trietilamin ilave edildi. Klorasetil klorürün 1,1 mmolü 10 mL dioksanda çözülerek damla damla tiyazol çözeltisinin üzerine eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında yapıldı. Reaksiyon takibi IR ile yapıldı. Reaksiyon durdurulduktan sonra % 5'lik NH₃ çözeltisi ile nötrleştirildi. Oluşan çökelek süzülerek kurutulduktan sonra etil alkolde kristallendirildi. Bu çalışmada sentezlenen hidrazon bileşikleri **Tablo 1-1**'de verilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenmiş olan her bir hidrazon bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu, ilgili bileşiğin altında verilmiştir. Bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrumları değerlendirilirken aşağıdaki numaralandırma sistemi kullanılmıştır. Yapılan numaralandırma sisteminin adlandırmayla ilgisi yoktur. Numaralandırma işlemi keyfi olarak seçilmiştir.



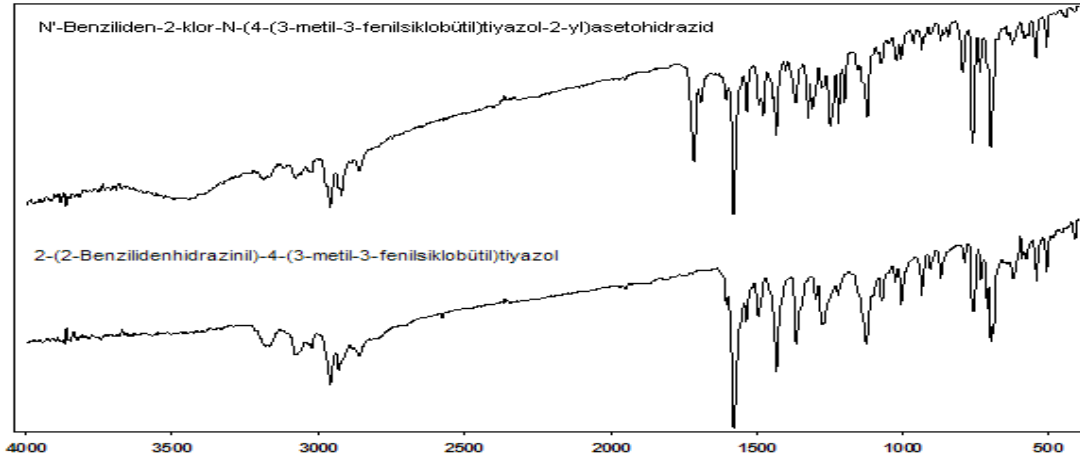
Metil grubu içeren türevlerde CH₃ grubuna ait C, 21 olarak numaralandırılmıştır.



Çalışmada, formülleri **Tablo1-1**'de verilen bileşiklerin karşılaştırılmasında kolaylık olması bakımından o-(2-), m-(3-), p-(4-) yapıları seçilmiştir. Böylece incelenen parametreler üzerinde fonksiyonel grupların etkisinin karşılaştırılması anlamlı hale getirilmeye çalışılmıştır.

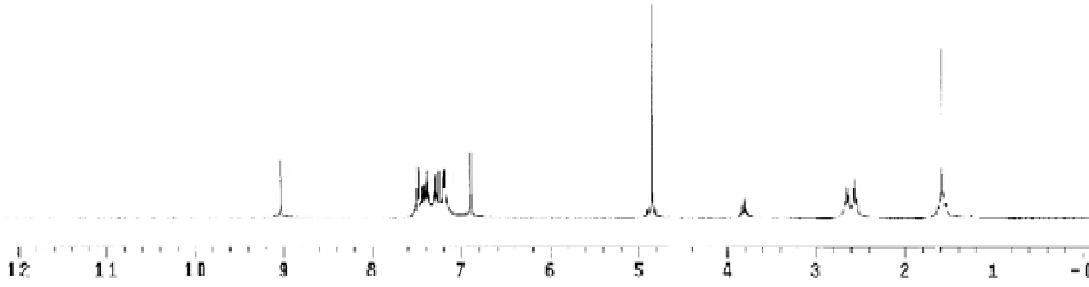
N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid:

Sarı renkli kristal, verim: %88, E.n: 131 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2967-2865 (alifatikler), 1716 (C=O), 1580 (-C=N-tiyazol), 738 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



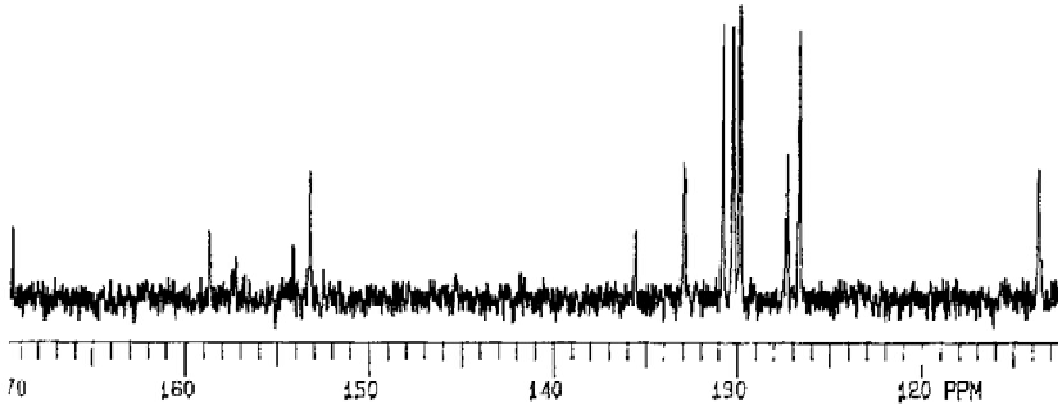
Şekil 2-64. N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-benzilidenhidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,51-2,57 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 2,63-2,68 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 3,71-3,87 (q, $j=6,96$ Hz, 1H, >CH-), 4,86 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,89 (d, $j=0,72$ Hz, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme), 7,18-7,51 (m, 9H, aromatik), 9,04 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-65. N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

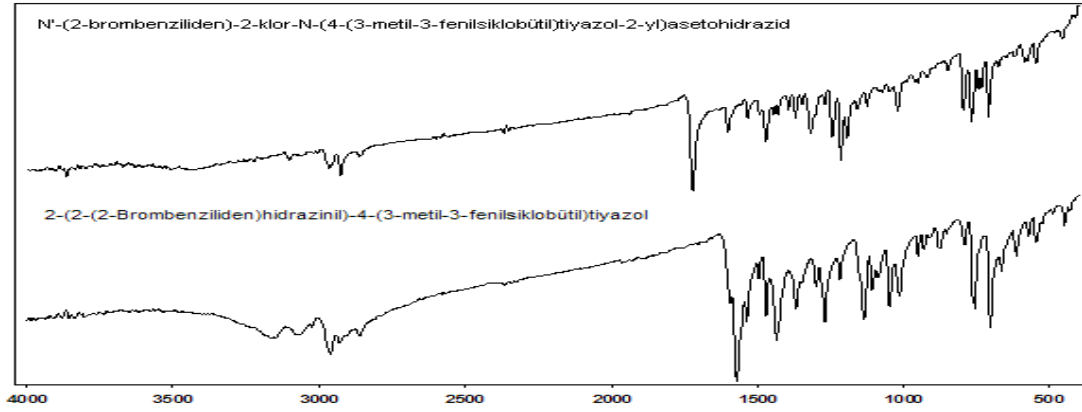
^{13}C -NMR: 169.47 (C_{10}), 158.70 (C_8), 154.12 (C_{12}), 153.19 (C_{17}), 135.60 (C_7), 132.93 (C_1), 130.78 (C_4), 130.22 ($\text{C}_{2,6}$), 129.86 (C_{19}), 127.30 ($\text{C}_{3,5}$), 126.65 (C_{20}), 113.68 (C_{18}), 79.23 (C_{11}), 45.31 (C_{14}), 43.06 (C_9), 40.79 (C_{15}), 32.79 (C_{13}), 31.98 (C_{16}). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-66. N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

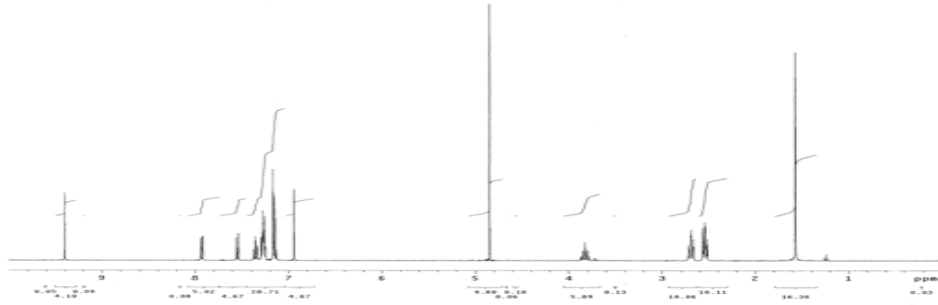
3N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid

Gümüş renkli kristal, verim: % 55, E.n: 183 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2965-2857 (alifatikler), 1721 ($\text{C}=\text{O}$), 1598 ($-\text{C}=\text{N}$ -tiyazol), 731 ($-\text{CH}_2\text{-Cl}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



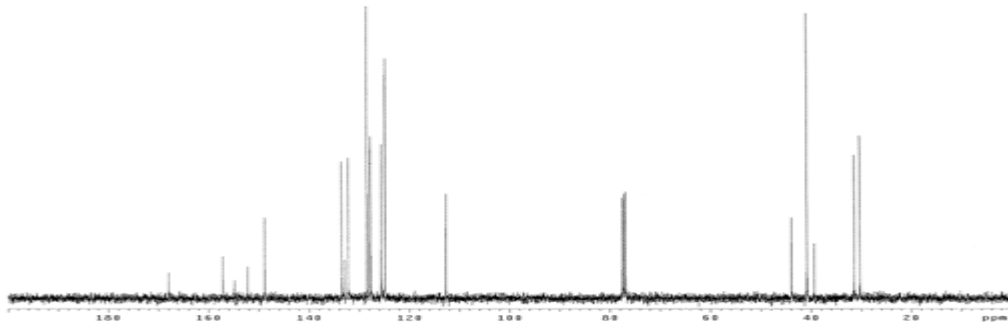
Şekil 2-67. N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiği ile 2-(2-(2-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,57 (s, 3H, -CH₃), 2,51-2,57 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 2,66-2,71 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 3,71-3,87 (q, j=6,96 Hz, 1H, >CH-), 4,85 s, 2H, -CH₂-Cl), 6,95 (d, j=0,72 Hz, 1H, =CH-S, allillik uzak etkileşme), 7,13-7,94 (m, 9H, aromatik), 9,4 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-68. N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiği-ne ait ¹H-NMR spektrumu

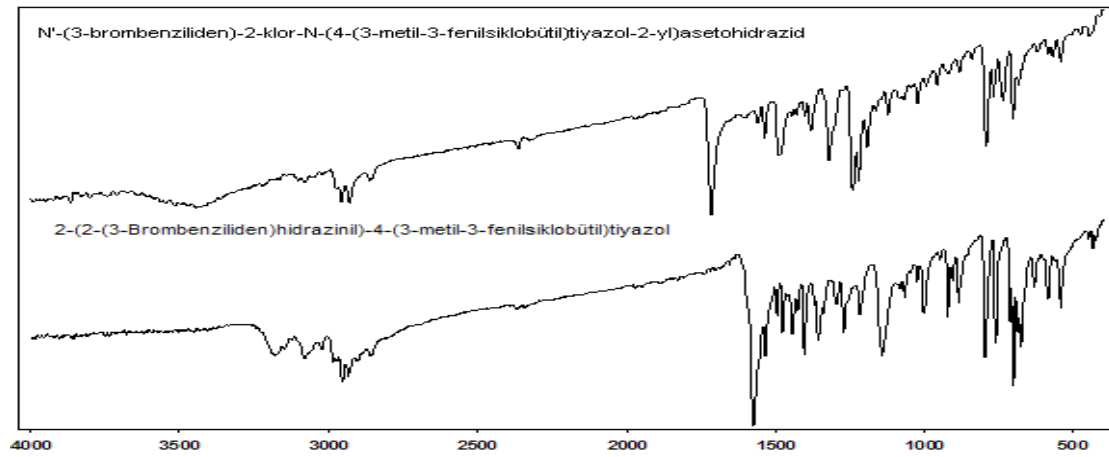
¹³C-NMR: 167.96 (C₁₀), 157.12 (C₈), 154.88 (C₁₂), 152.22 (C₁₇), 148.87 (C₇), 133.54 (C₁), 132.96 (C₅), 132.21 (C₄), 128.51 (C₁₉), 127.89 (C₃), 127.77 (C₂), 125.71 (C₂₀), 125.62 (C₁₈), 124.90 (C₆), 112.76 (C₁₁), 43.86 (C₁₄), 40.80 (C₉), 39.30 (C₁₅), 31.37 (C₁₃), 30.27 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-69. N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid:

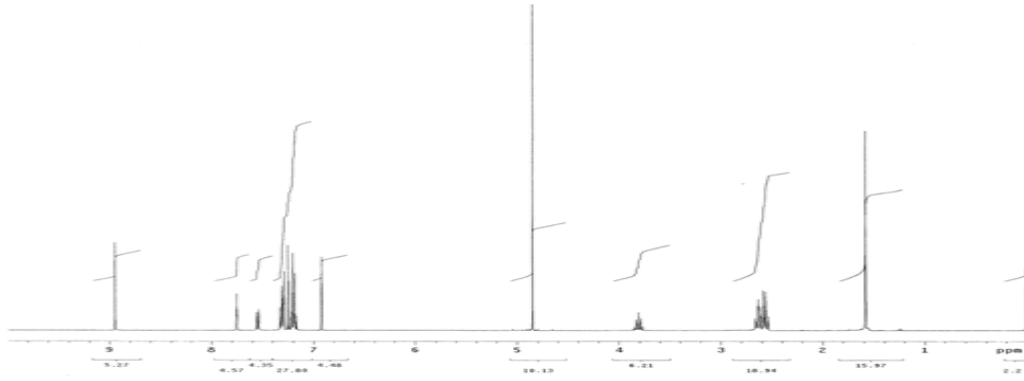
Sarı renkli kristal, verim: % 69, E.n: 156 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2973-2859 (alifatikler), 1722 (C=O), 1559 (-C=N-tiyazol), 735 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-70. N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

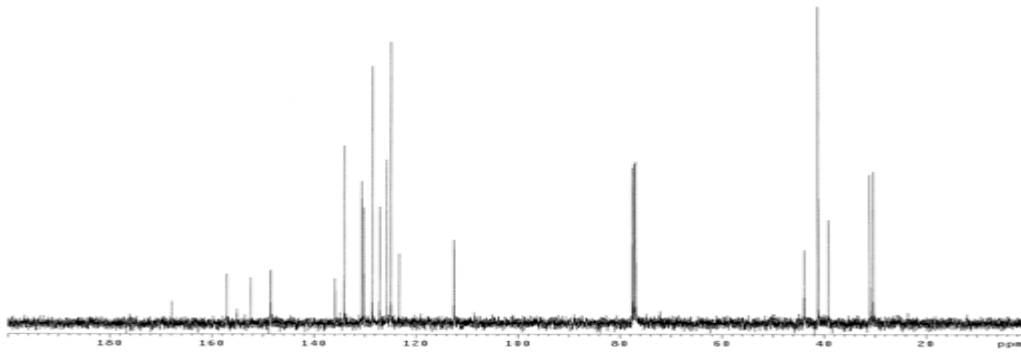
^1H -NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,54-2,66 (m, 4H, -CH₂-siklobütan), 3,77-3,89 (q, $j=8,431$ Hz, 1H, >CH-), 4,85 (s, 2H -CH₂-Cl), 6,93 (s, 1H,

=CH-S), 7,17-7,76 (m, 9H, aromatik), 8,95 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



şekil 2-71. N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

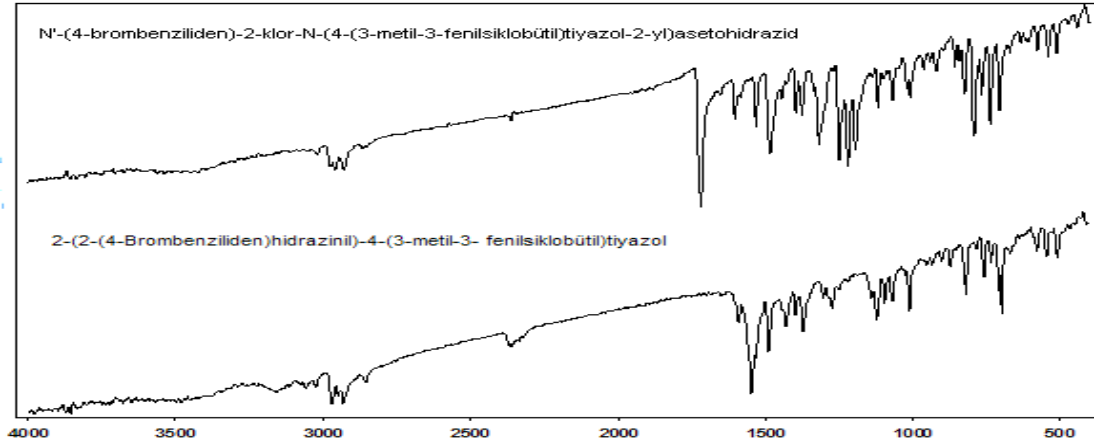
¹³C-NMR: 167.86 (C₁₀), 157.11 (C₈), 155.08 (C₁₂), 152.39 (C₁₇), 148.52 (C₇), 135.83 (C₁), 134.05 (C₁), 130.60 (C₆), 130.22 (C₃), 128.54 (C₁₉), 125.68 (C₂₀), 124.88 (C₁₈), 123.27 (C₅), 112.50 (C₁₁), 43.82 (C₁₄), 41.17 (C₉), 39.07 (C₁₅), 30.99 (C₁₃), 30.34 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



şekil 2-72. N'-(3-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

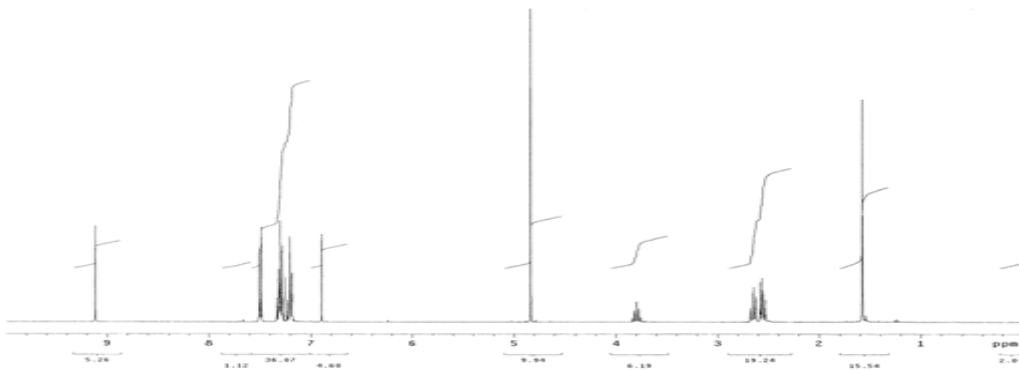
N'-(4-Brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid:

Sarı renkli kristal, verim: % 47, E.n: 152 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2980-2870 (alifatikler), 1722 (C=O), 1486 (-C=N-tiyazol), 706 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



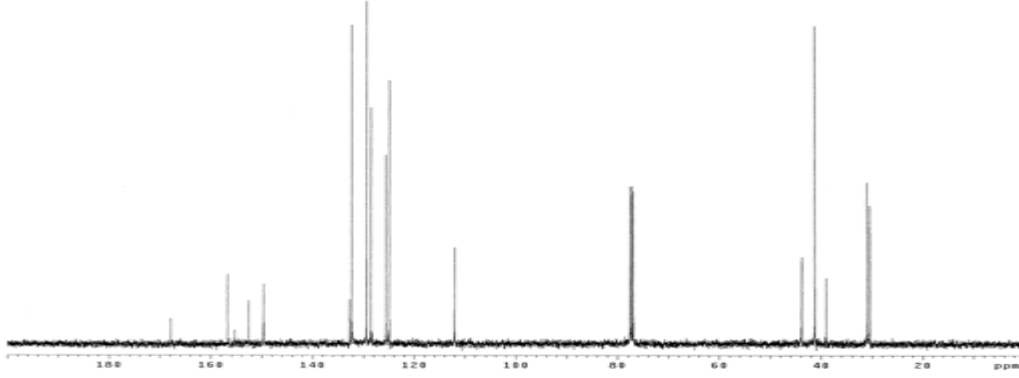
Şekil 2-73. N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,53-2,58 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2,62-2,68 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 3,75-3,84 (q, $j=8,799$ Hz, 1H, >CH-), 4,84 (s, 2H -CH₂-Cl), 6,895-6,896 (d, $j=0,733$ Hz, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme), 7,18-7,51 (m, 9H, aromatik), 9,117 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-74. N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

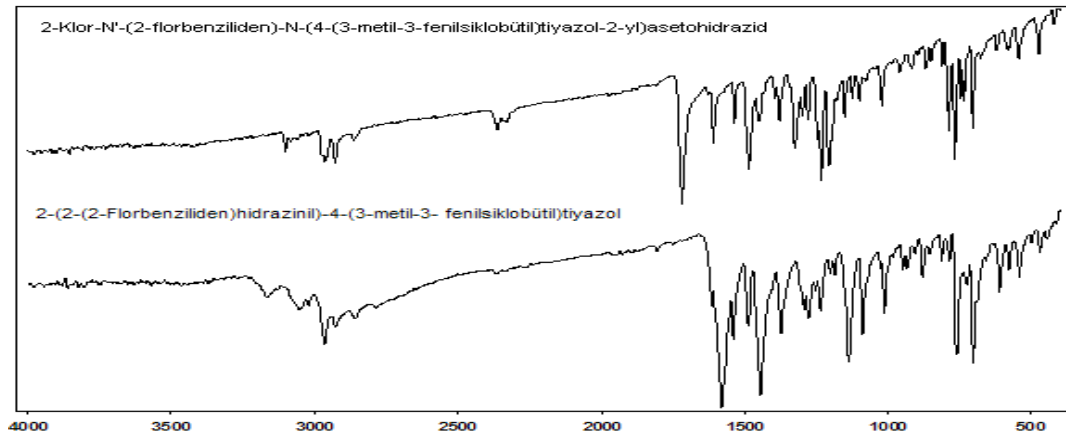
^{13}C -NMR: 167.80 (C_{10}), 156.75 (C_8), 155.33 (C_{12}), 152.56 (C_{17}), 149.64 (C_7), 132.74 (C_1), 132.35 (C_3), 129.40 (C_2), 128.54 (C_{19}), 125.62 (C_{20}), 124.93 (C_4), 112.07 (C_{11}), 43.82 (C_{14}), 41.24 (C_9), 39.02 (C_{15}), 30.95 (C_{13}), 30.43 (C_{16}). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-75. N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

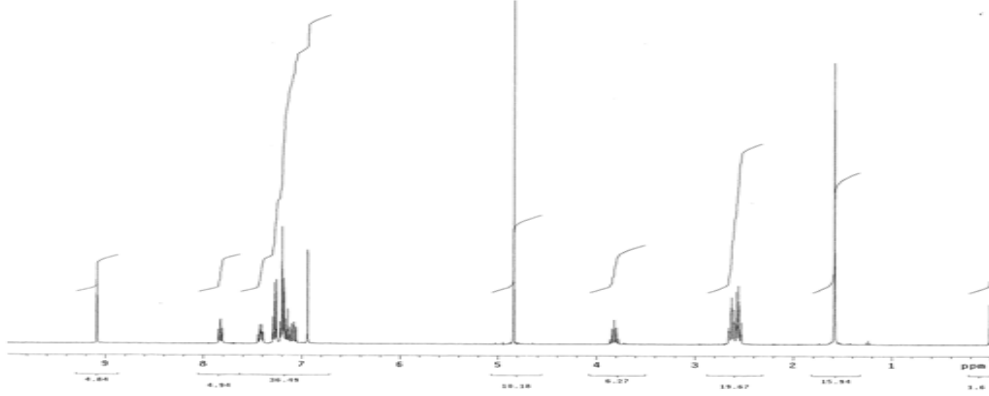
2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid:

Turuncu renkli kristal, verim: % 50, E.n: 180 °C, IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2970-2853 (alifatikler), 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1540 ($-\text{C}=\text{N}$ -tiyazol), 734 ($-\text{CH}_2\text{-Cl}$). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



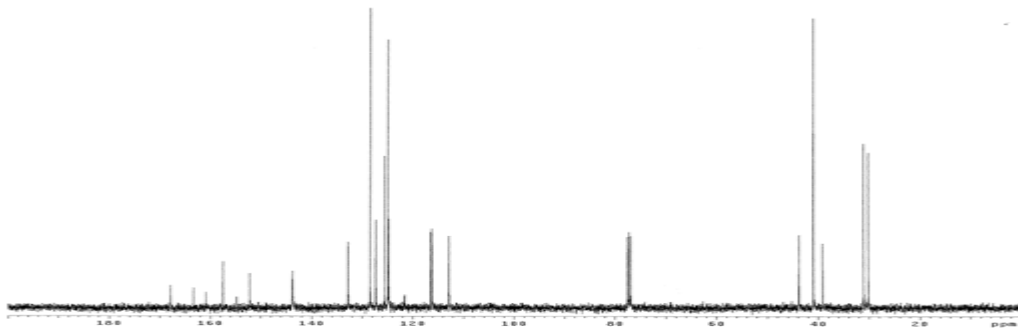
Şekil 2-76. 2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(2-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,53-2,66 (m, 4H, -CH₂-siklobütan), 3,77-3,86 (q, j=8,43 Hz, 1H, >CH-), 4,84 (s, 2H -CH₂-Cl), 6,940-6,941(d, 1H, j=0,733 Hz, =CH-S, allilik uzak etkileşme), 7,06-7,85 (m, 9H, aromatik), 9,085 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-77. 2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiği-ne ait ¹H-NMR spektrumu

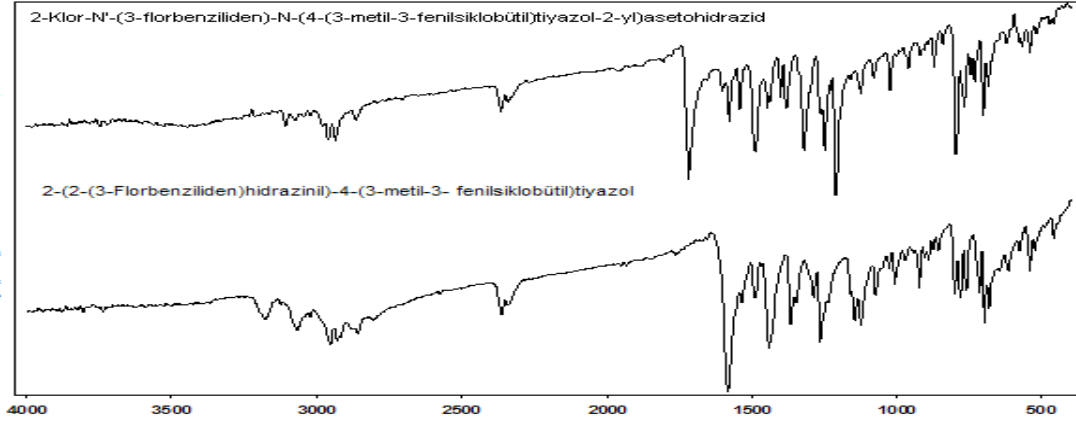
¹³C-NMR: 167.85 (C₁₀), 163.34 (C₈), 157.46 (C₆), 143.73 (C₁₇), 132.82 (C₇), 132.73 (C₄), 128.41 (C₂), 127.33 (C₁₉), 125.55 (C₂₀), 124.93 (C₁₈), 124.76 (C₃), 124.73 (C₁), 116.43 (C₅), 116.23 (C₁₁), 43.76 (C₁₄), 40.96 (C₉), 39.12 (C₁₅), 31.08 (C₁₃), 30.19 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-78. 2-Klor-N'-(2-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

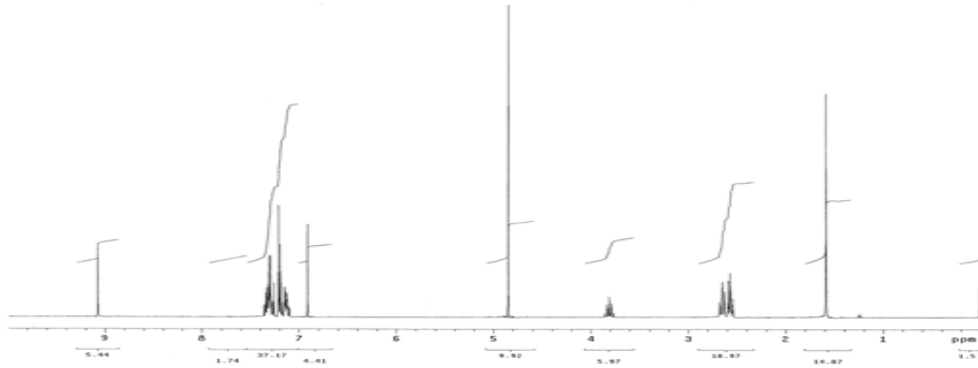
2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid:

Beyaz renkli kristal, verim: % 59, E.n: 152 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2980-2863 (alifatikler), 1718 (C=O), 1540 (-C=N-tiyazol), 730 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



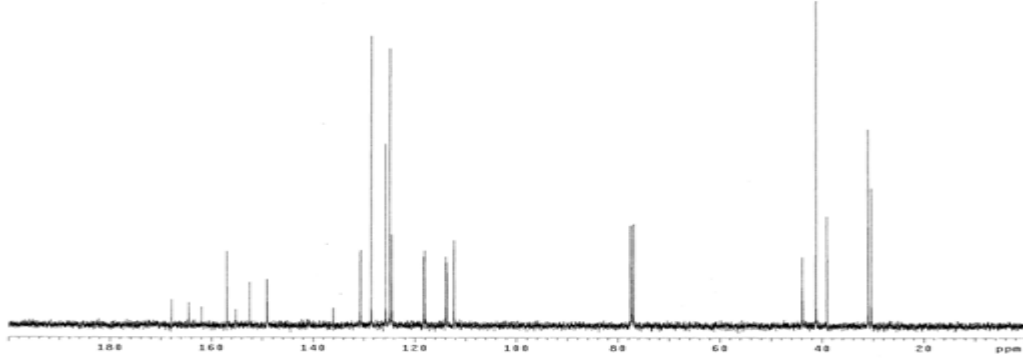
Şekil 2-79. 2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(3-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,59 (s, 3H, -CH₃), 2,54-2,60 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 2,63-2,68 (m, 2H, -CH₂- siklobütan) 3,77-3,86 (q, $j=8,799$, 1H, >CH-), 4,850 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,915-6,917 (d, $j=0,733$ Hz, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme), 7,01-7,36 (m, 9H, aromatik), 9,073-9,074 (d, $j=0,734$, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-80. 2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

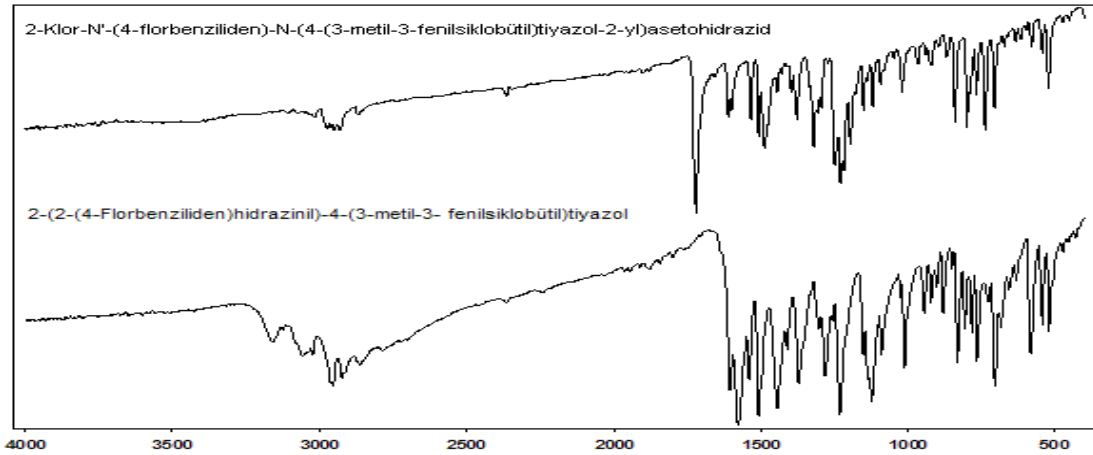
¹³C-NMR: 167.88 (C₁₀), 164.46 (156.93 (C₈), 152.46 (C₁₂), 149.04 (C₁₇), 136.09 (C₇), 136.02 (C₁), 130.73 (C₃), 130.64 (C₁₉), 128.54 (C₂₀), 125.69 (C₁₈), 124.90 (C₂), 118.07 (C₄), 113.72 (C₆), 112.30 (C₁₁), 43.83 (C₁₄), 41.20 (C₉), 39.05 (C₁₅), 30.98 (C₁₃), 30.40 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-81. 2-Klor-N'-(3-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

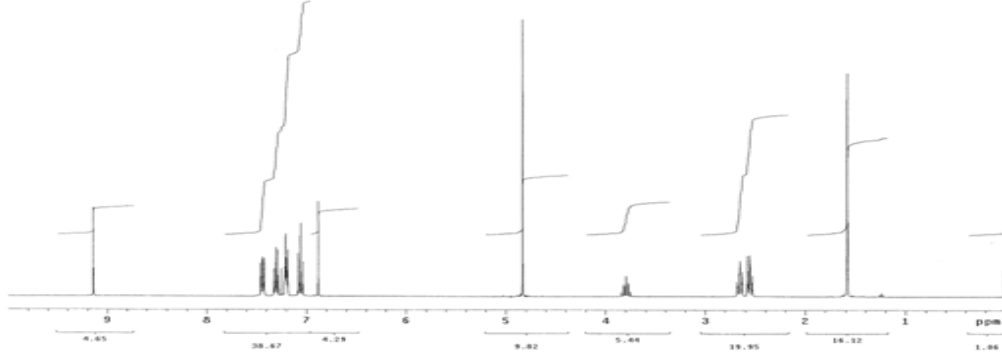
2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid:

Sarı renkli kristal, verim: % 72, E.n: 140 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2980-2870 (alifatikler), 1722 (C=O), 1538 (-C=N-tiyazol), 737 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



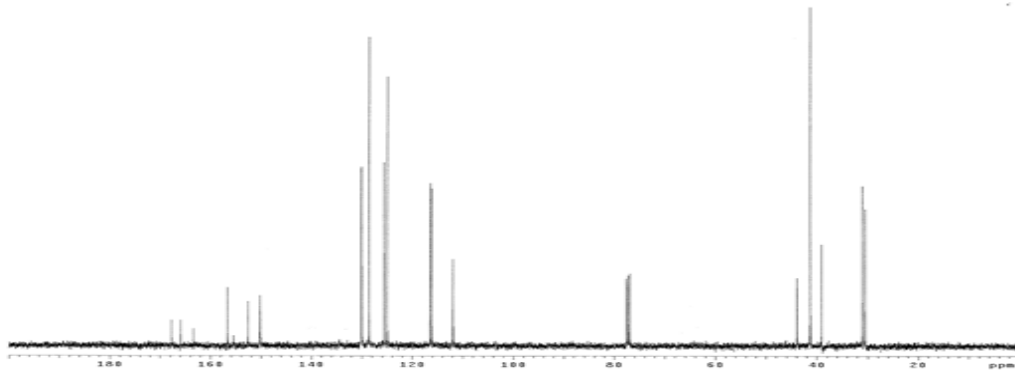
Şekil 2-82. 2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Florbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,53-2,58 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2,63-2,68 (m, 2H, -CH₂-siklobütan) 3,75-3,84 (q, j=8,782 Hz, 1H, >CH-), 4,83 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,88 (s, 1H =CH-S, allilik uzak etkileşme), 7,04-7,46 (m, 9H, aromatik), 9,143 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-83. 2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiği-ne ait ¹H-NMR spektrumu

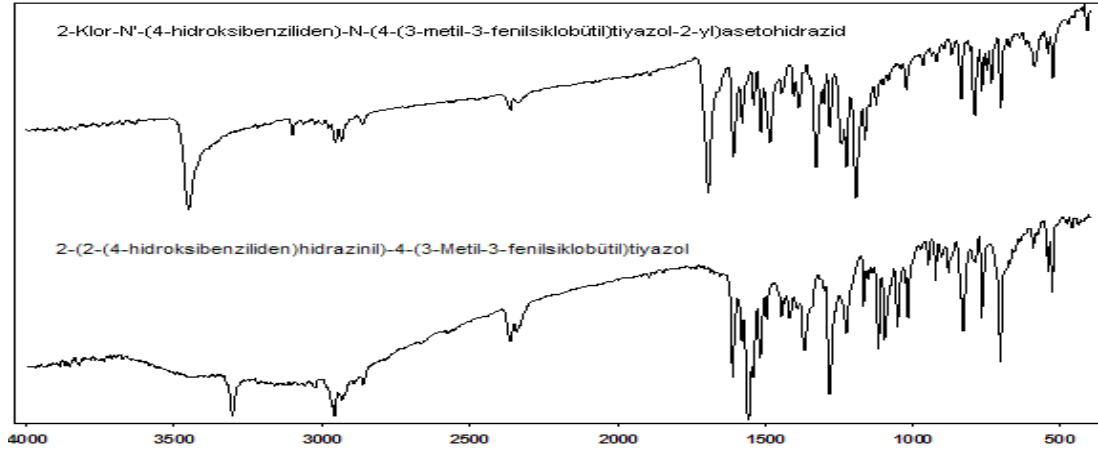
¹³C-NMR: 167.72 (C₁₀), 165.88 (C₄), 163.37 (C₈), 156.65 (C₁₂), 155.43 (C₁₇), 152.56 (C₇), 150.16 (C_{2,6}), 130.09 (C₁), 130.00 (C₁₉), 128.52 (C₂₀), 125.60 (C₁₈), 124.94 (C_{3,5}), 116.40 (C₁₁), 116.18 (C₁₄), 111.93 (C₉), 41.25 (C₁₅), 30.96 (C₁₃), 30.41 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-84. 2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

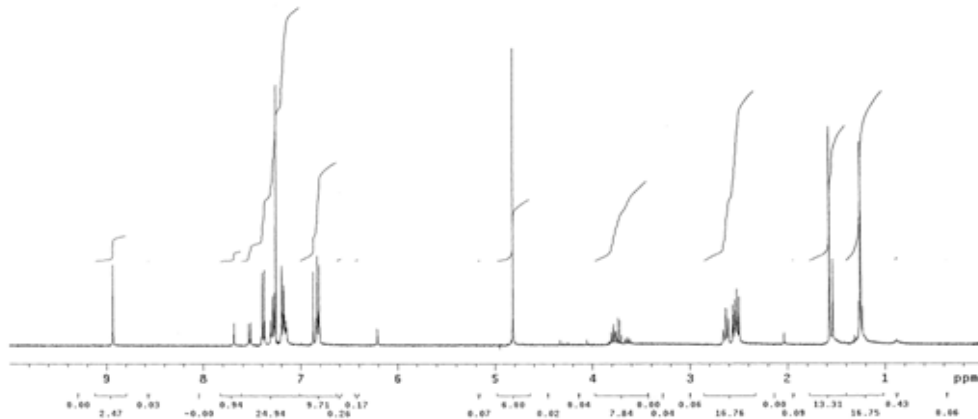
2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid:

Beyaz renkli kristal, verim: % 82, E.n: 187 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3454 (-OH), 2977-2860 (alifatikler), 1693 (C=O), 1578 (-C=N-tiyazol), 733 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



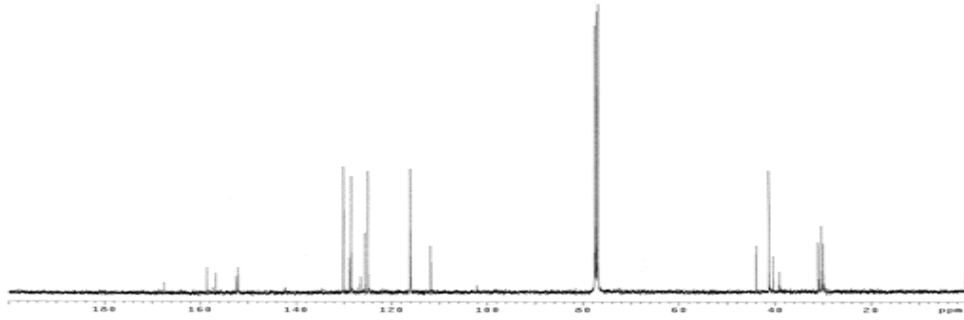
Şekil 2-85. 2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Hidroksibenziliden)hidrazinil)-4-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,48-2,58 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2,60-2,68 (m, 2H, -CH₂-siklobütan) 3,75-3,84 (q, $j=8,782$ Hz, 1H, >CH-), 4,83 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,81 (s, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme), 7,15-7,69 (m, 9H, aromatik), 7,25 (s, 1H, aromatik OH), 8,94 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-86. 2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

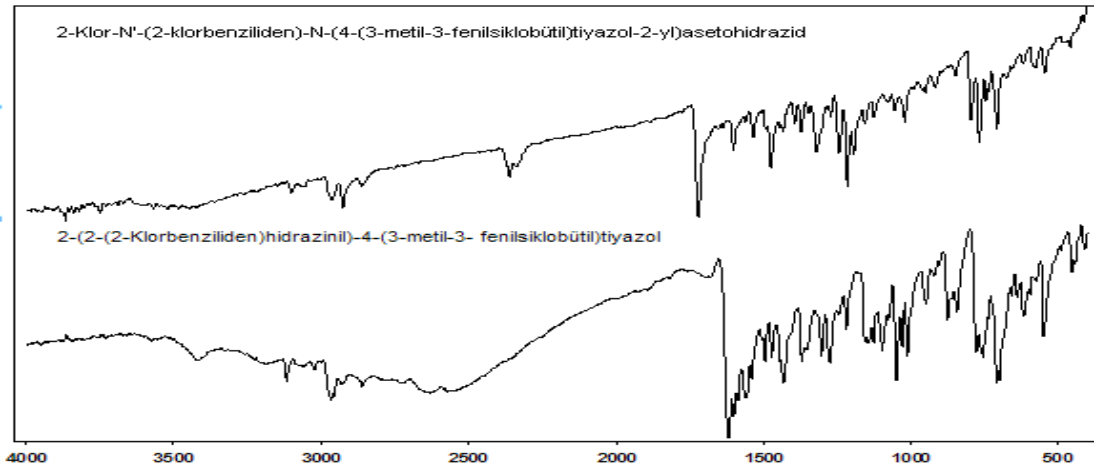
^{13}C -NMR: 167.55 (C₁₀), 158.56 (C₈), 156.73 (C₄), 152.45 (C₁₂), 152.05 (C₁₇), 130.07 (C₇), 128.78 (C_{2,6}), 128.48 (C₁₉), 126.47 (C₁), 125.56 (C₂₀), 124.93 (C₁₈), 116.10 (C_{3,5}), 111.83 (C₁₁), 43.86 (C₁₄), 43.41 (C₉), 40.35 (C₁₅), 30.98 (C₁₃), 30.26 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-87. 2-Klor-N'-(4-hidroksibenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşi-ğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

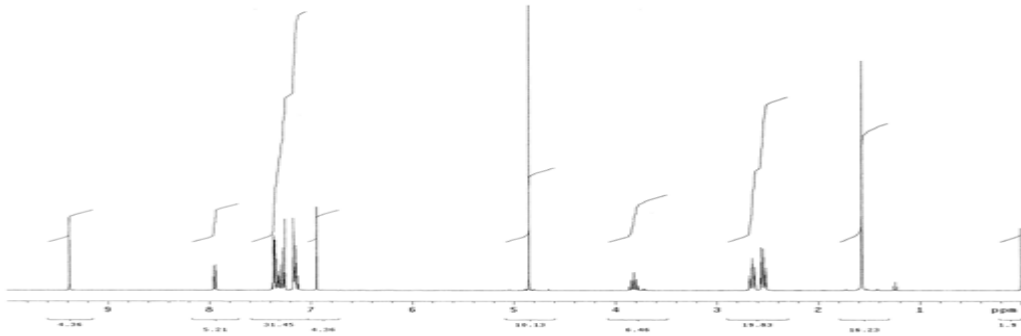
2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid

Sarı renkli kristal, verim: % 55, E.n: 187 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2962-2859 (alifatikler), 1722 (C=O), 1601 (-C=N-tiyazol), 766 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-88. 2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(2-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

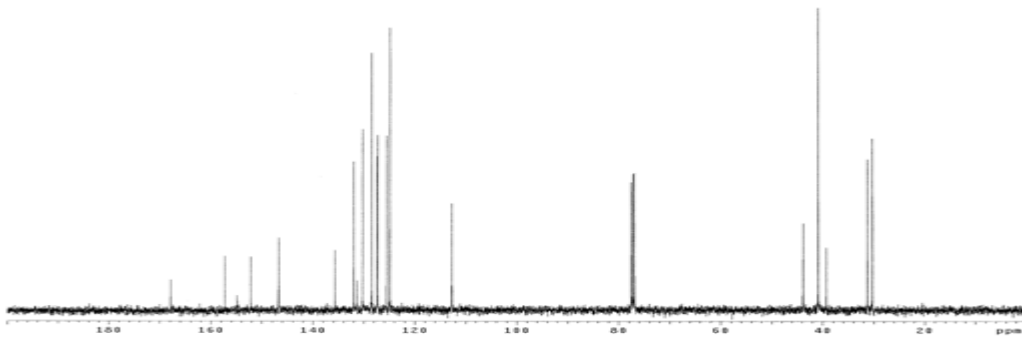
¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,57 (s, 3H, -CH₃), 2,52-2,57 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2,63-2,68 (m, 2H, -CH₂-siklobütan) 3,77-3,86 (q, j=8,782 Hz, 1H, >CH-), 4,85 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,88 (s, 1H, =CH-S, allillik uzak etkileşme), 7,13-7,96 (m, 9H, aromatik), 9,382 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-89. 2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

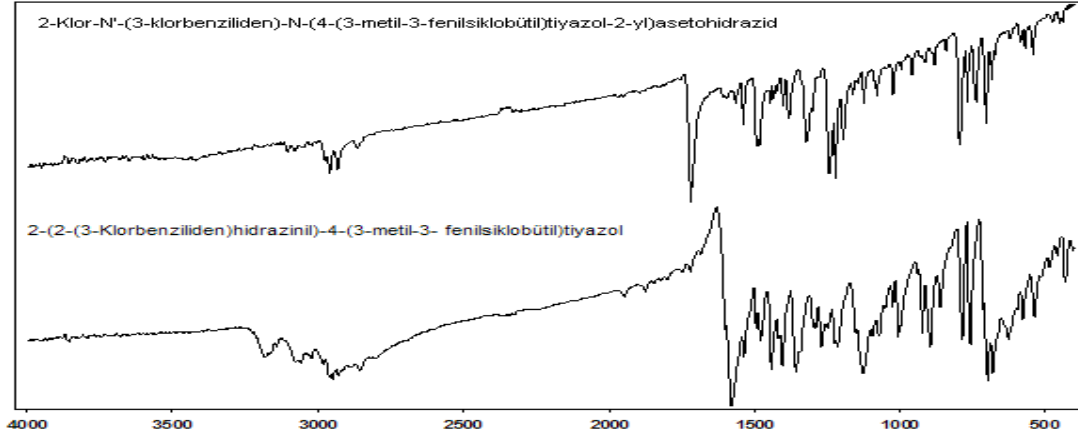
¹³C-NMR: 167.89 (C₁₀), 157.24 (C₉), 154.82 (C₁₂), 152.20 (C₁₇), 146.72 (C₇), 135.69 (C₁), 132.01 (C₆), 131.39 (C₄), 130.31 (C₅), 128.46 (C₁₉), 127.44 (C₂), 127.32 (C₃), 125.57 (C₂₀), 124.90 (C₁₈), 112.73 (C₁₁), 43.78 (C₁₄), 40.84 (C₉), 39.24 (C₁₅), 31.24 (C₁₃), 30.24 (C₁₆).

Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



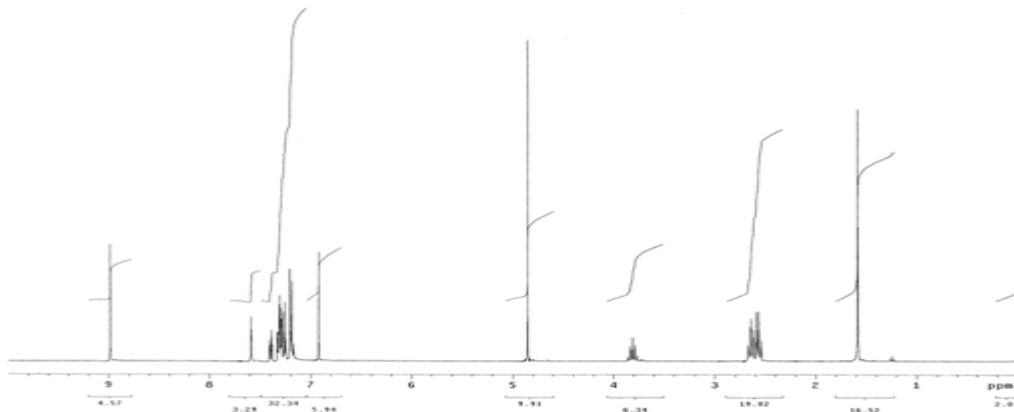
Şekil 2-90. 2-Klor-N'-(2-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid
Sarı renkli kristal, verim: % 42, E.n: 166 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2980-2863 (alifatikler), 1718 (C=O), 1535 (-C=N-tiyazol), 735 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



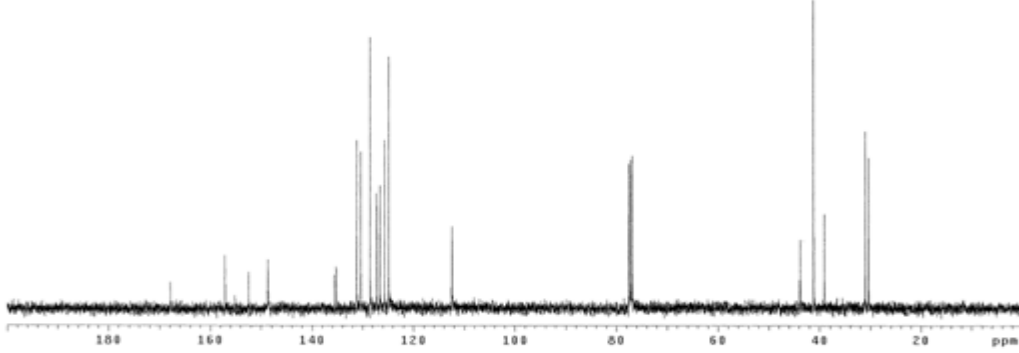
Şekil 2-91. 2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(3-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,53-2,55 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2,56-2,64 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 3,77-3,86 (q, $j=8,798$ Hz, 1H, >CH-), 4,85 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,921-6,923 (d, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme $j=0,733$ Hz), 7,18-7,59 (m, 9H, aromatik), 8,85 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-92. 2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

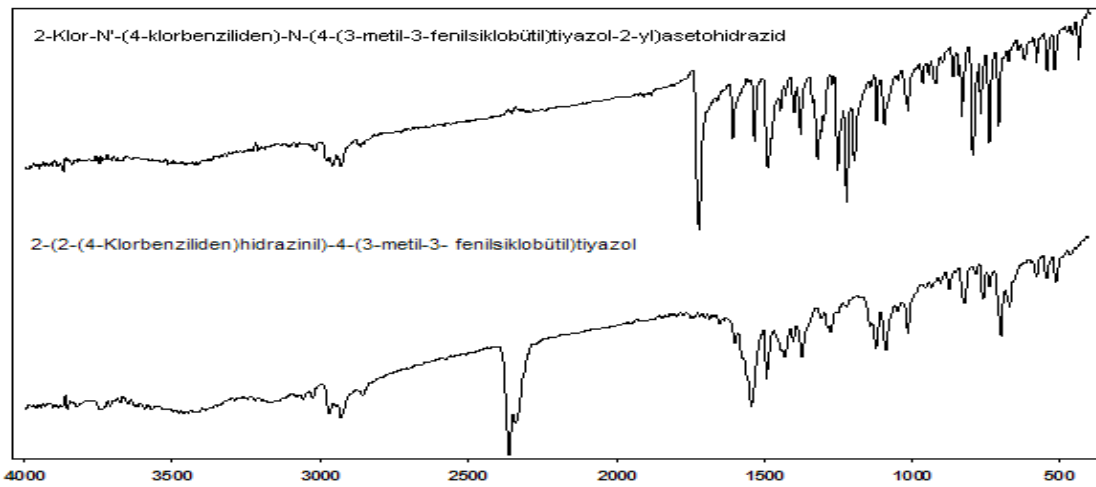
^{13}C -NMR: 167.87 (C₁₀), 157.06 (C₈), 152.40 (C₁₂), 148.68 (C₁₇), 135.61 (C₇), 135.22 (C₁), 131.14 (C₅), 130.35 (C₄), 128.54 (C₃), 127.29 (C₁₉), 126.67 (C₂), 125.69 (C₆), 124.88 (C₂₀), 112.43 (C₁₈), 43.82 (C₁₄), 41.18 (C₉), 39.06 (C₁₅), 30.99 (C₁₃), 30.35 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-93. 2-Klor-N'-(3-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

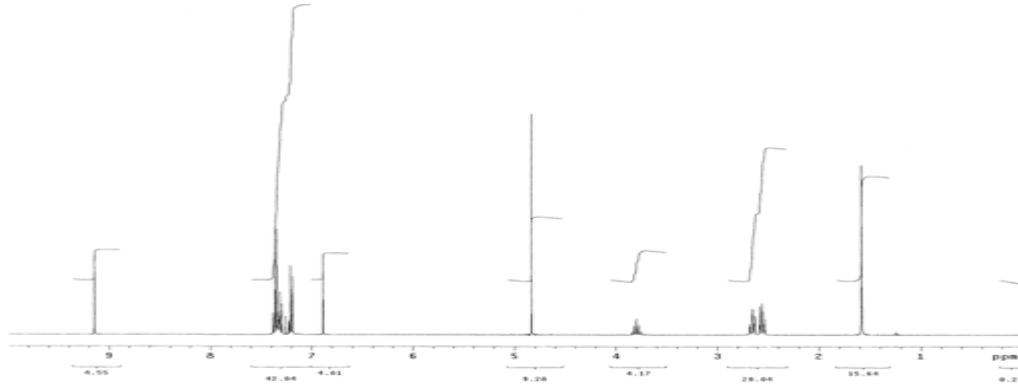
2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid

Kahve renkli kristal, verim: % 44, E.n: 156 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2980-2848 (alifatikler), 1722 (C=O), 1488 (-C=N-tiyazol), 767 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



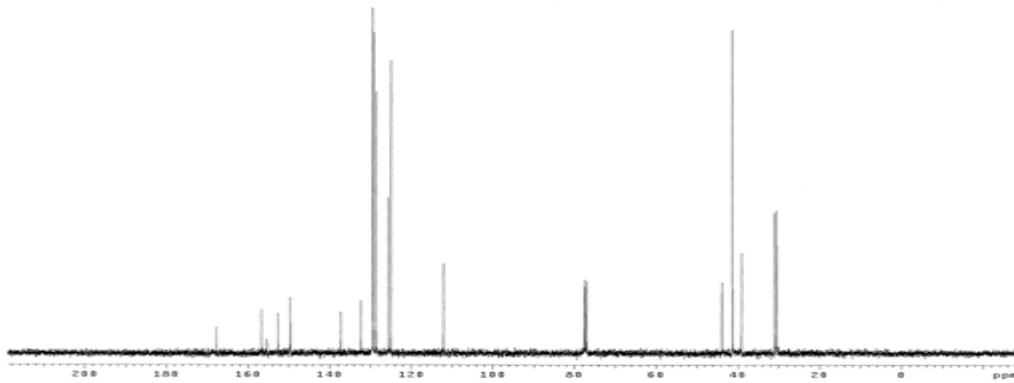
Şekil 2-94. 2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Klorbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşı-laştır-malı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,54-2,57 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2,58-2,68 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 3,76-3,84 (q, j=8,798 Hz, 1H, >CH-), 4,85 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,890-6,892 (d, 1H, =CH-S allilik uzak etkileşme j=0,733 Hz), 7,18-7,38 (m, 9H, aromatik), 9,15 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-95. 2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

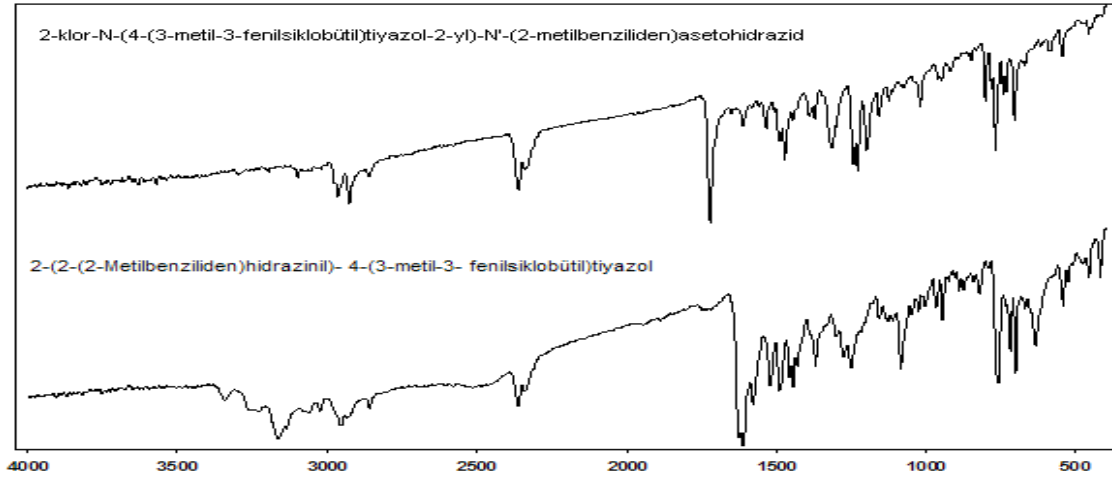
¹³C-NMR: 167.80 (C₁₀), 156.71 (C₈), 155.34 (C₁₂), 152.57 (C₁₇), 149.63 (C₇), 137.19 (C₄), 132.30 (C₁), 129.39 (C_{2,6}), 129.22 (C_{3,5}), 128.54 (C₁₉), 125.62 (C₂₀), 124.93 (C₁₈), 112.04 (C₁₁), 43.83 (C₁₄), 41.25 (C₉), 39.02 (C₁₅), 30.96 (C₁₃), 30.44 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-96. 2-Klor-N'-(4-klorbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

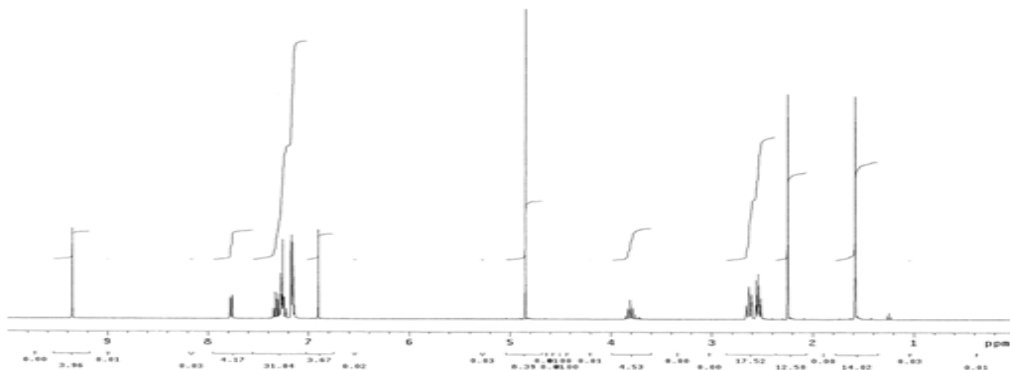
2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)asetohidrazid:

Kahve renkli kristal, verim: % 65, E.n: 141 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2966-2863 (alifatikler), 1722 (C=O), 1578 (-C=N-tiyazol), 732 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-97. 2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-Metilbenziliden)hidrazinil- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

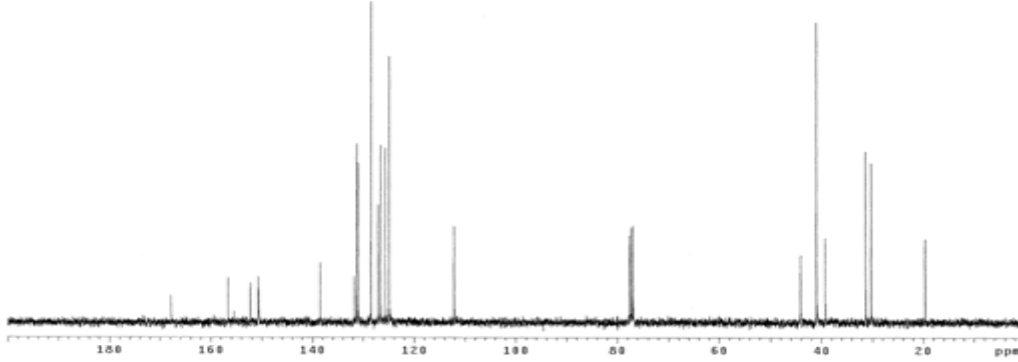
¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,25 (s, 3H, -CH₃), 2,51-2,57 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 2,61-2,66 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 3,76-3,83 (q, $j=8,782$ Hz, 1H, >CH-), 4,85 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,903-6,905 (d, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme $j=0,732$ Hz), 7,14-7,78 (m, 9H, aromatik), 9,351 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-98. 2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

^{13}C -NMR: 167.78 (C₁₀), 156.62 (C₈), 152.24 (C₁₂), 150.67 (C₁₇), 138.45 (C₇), 131.79 (C₆), 131.26 (C₂), 131.05 (C₄), 128.49 (C₅), 127.09 (C₁₉), 126.57 (C₁), 125.63 (C₃), 124.87 (C₂₀), 112.14 (C₁₈), 44.05 (C₁₄), 40.93 (C₉), 39.20 (C₁₅), 31.26 (C₁₃), 30.22 (C₁₃), 19.65 (C₂₁).

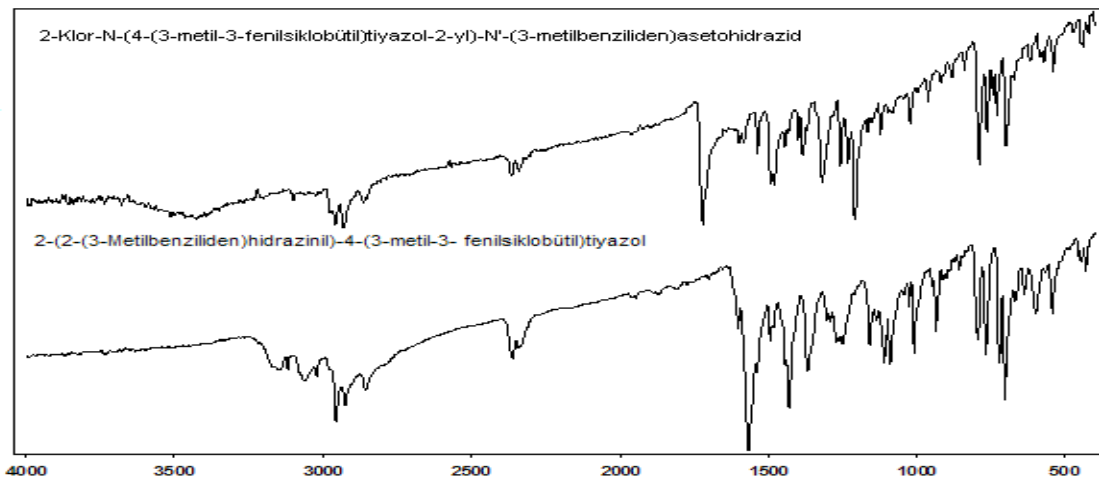
Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-99. 2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-metilbenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

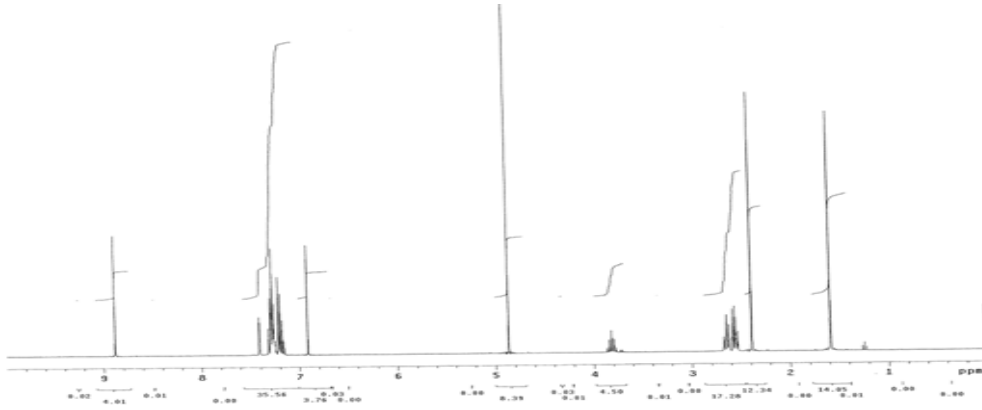
2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)asetohidrazid:

Kırmızı renkli kristal, verim: % 68, E.n: 120 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2977-2859 (alifatikler), 1722 (C=O), 1535 (-C=N-tiyazol), 743 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



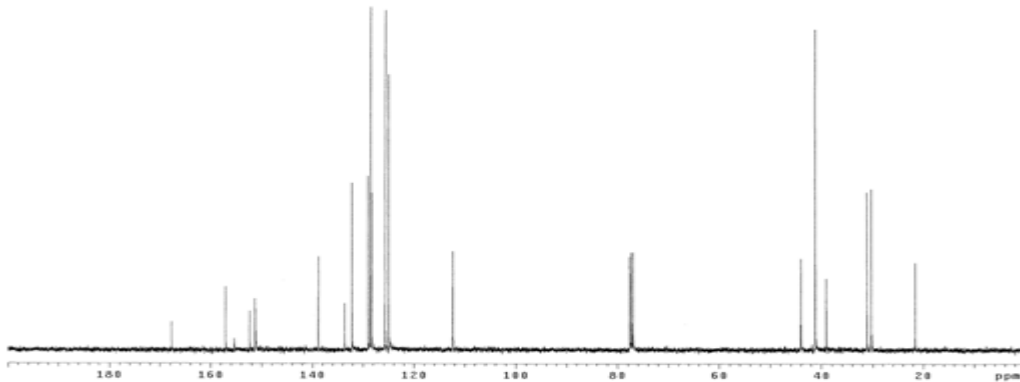
Şekil 2-100. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-(3-Metil-benziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,59 (s, 3H, -CH₃), 2,39 (s, 3H, -CH₃), 2,53-2,59 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 2,62-2,67 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 3,71-3,86 (q, j=8,416 Hz, 1H, >CH-), 4,87 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,915-6,917 (d, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme j=0,732 Hz), 7,16-7,41 (m, 9H, aromatik), 8,89 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-101. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

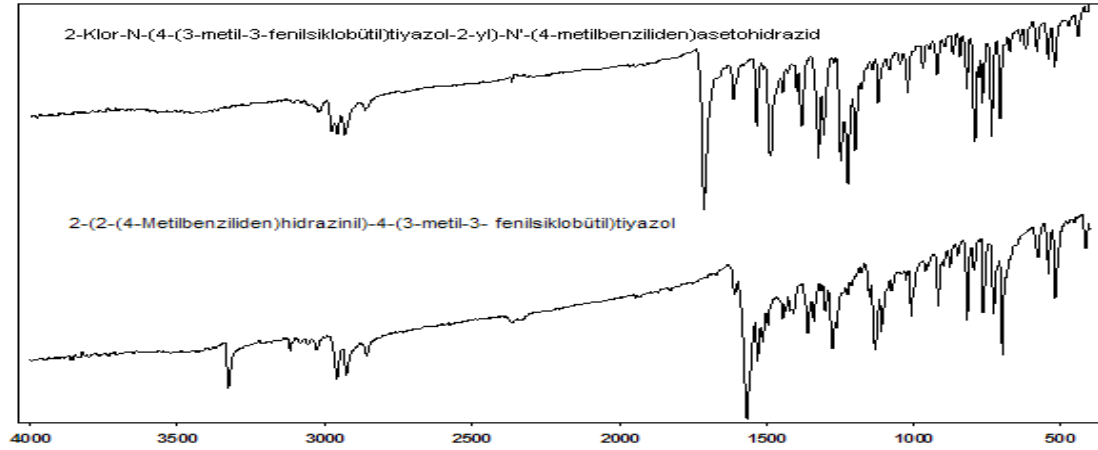
¹³C-NMR: 167.75 (C₁₀), 157.09 (C₈), 155.33 (C₁₂), 152.34 (C₁₇), 151.23 (C₇), 138.81 (C₅), 133.63 (C₁), 132.18 (C₄), 128.99 (C₆), 128.49 (C₃), 128.34 (C₁₉), 125.63 (C₂), 124.92 (C₂₀), 112.35 (C₁₈), 43.96 (C₁₄), 41.17 (C₉), 39.05 (C₁₅), 31.06 (C₁₃), 30.20 (C₁₆), 21.59 (C₂₁). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-102. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-metilbenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

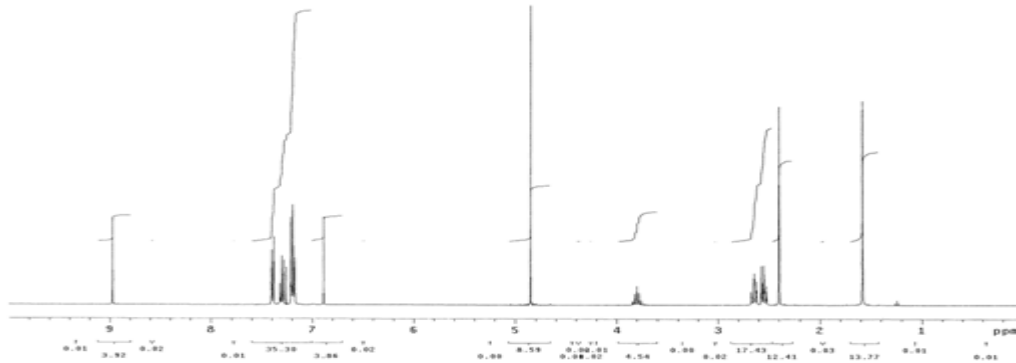
2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)asetohidrazid:

Sarı renkli kristal, verim: % 80, E.n: 161 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2984-2859 (alifatikler), 1714 (C=O), 1488 (-C=N-tiyazol), 733 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



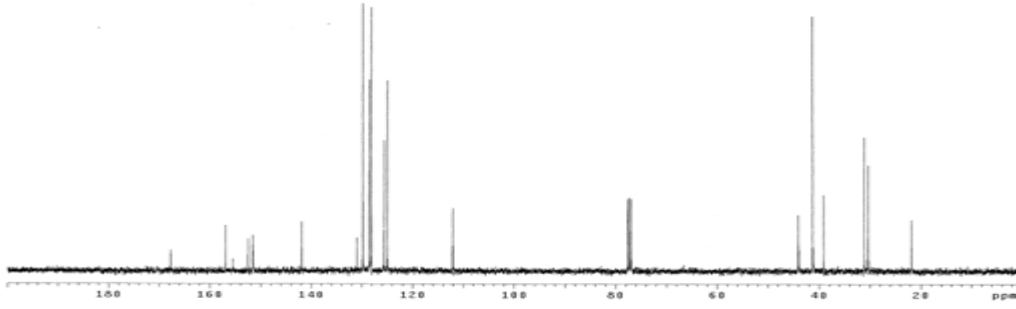
Şekil 2-103. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Metilbenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,58 (s, 3H, -CH₃), 2,40 (s, 3H, -CH₃), 2,52-2,58 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 2,62-2,67 (m, 2H, -CH₂- siklobütan), 3,76-3,85 (q, $j=8,783$ Hz, 1H, >CH-), 4,85 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,889-6,891 (d, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme $j=0,732$ Hz), 7,17-7,40 (m, 9H, aromatik), 8,973 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-104. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)asetohidrazid bileşiği-ne ait ¹H-NMR spektrumu

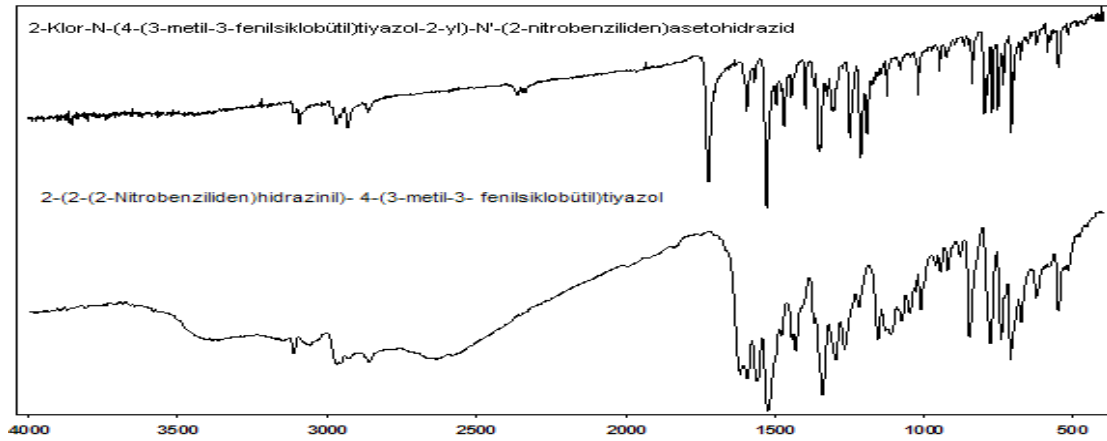
^{13}C -NMR: 167.70 (C₁₀), 156.87 (C₈), 152.43 (C₁₂), 151.55 (C₁₇), 141.80 (C₄), 130.98 (C₇), 129.81 (C₁), 128.50 (C_{3,5}), 128.11 (C₁₉), 125.58 (C_{6,2}), 124.94 (C₂₀), 112.05 (C₁₈), 43.96 (C₁₄), 41.19 (C₉), 39.02 (C₁₅), 31.01 (C₁₃), 30.28 (C₁₆), 21.80 (C₂₁). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-105. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-metilbenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

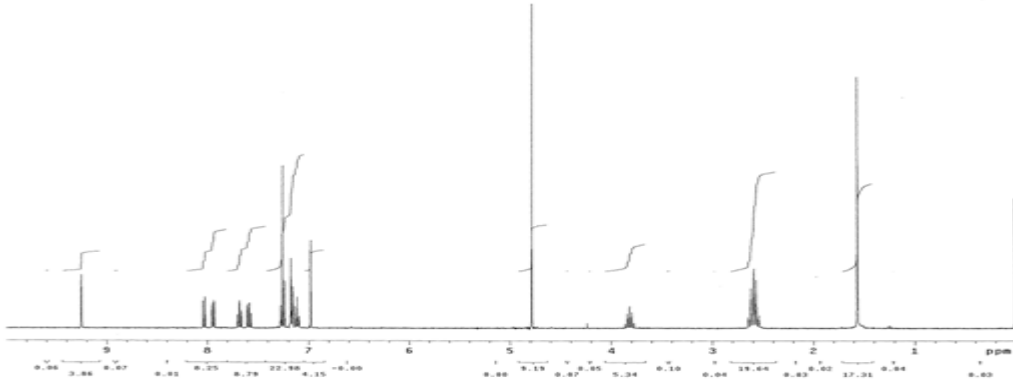
2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid:

Sarı renkli kristal, verim: % 11, E.n: 189 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2973-2866 (alifatikler), 1722 (C=O), 1591 (-C=N-tiyazol), 733 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



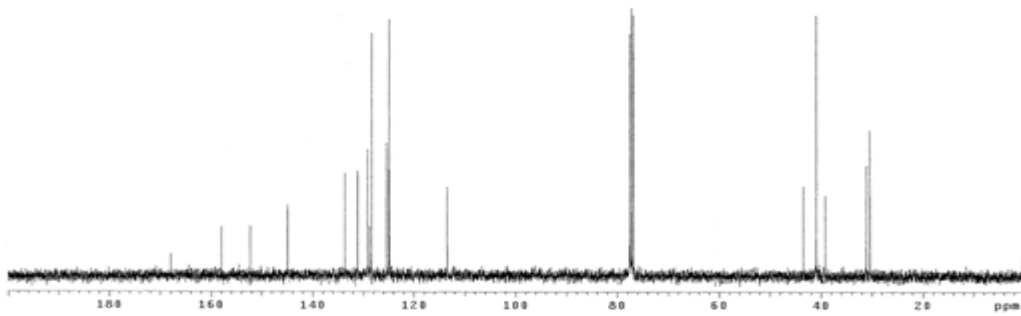
Şekil 2-106. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-(2-Nitro-benziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spekt-rumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,57 (s, 3H, -CH₃), 2,54-2,65 (m, 4H, -CH₂-siklobütan), 3,78-3,86 (q, j=8,782 Hz, 1H, >CH-), 4,79 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,979-6,981 (d, 1H, =CH-S, allilik uzak etkileşme j=0,732 Hz), 7,01-8,05 (m, 9H, aromatik), 9,25 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-107. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

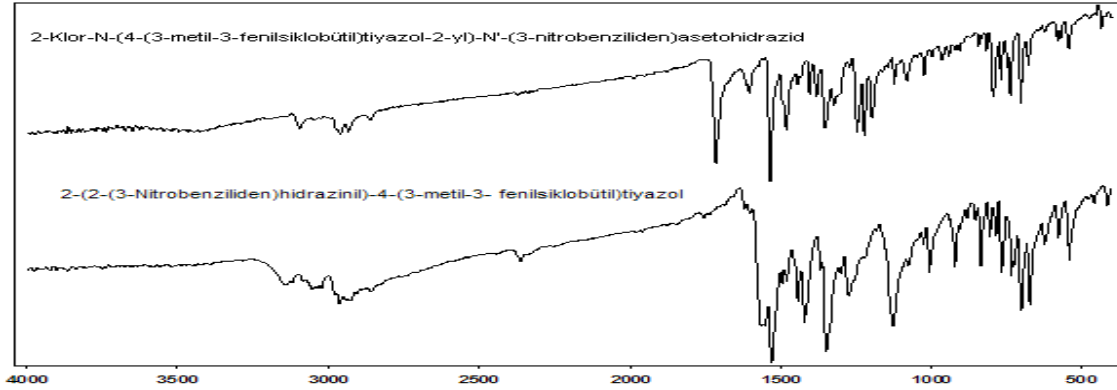
¹³C-NMR: 167.92 (C₁₀), 157.99 (C₈), 152.29 (C₁₂), 144.92 (C₁₇), 133.69 (C₆), 131.15 (C₇), 129.22 (C₃), 128.79 (C₄), 128.40 (C₂), 125.49 (C₁), 125.06 (C₁₉), 124.93 (C₂₀), 113.46 (C₁₁), 43.42 (C₁₄), 40.86 (C₉), 39.15 (C₁₅), 31.04 (C₁₃), 30.36 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-108. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

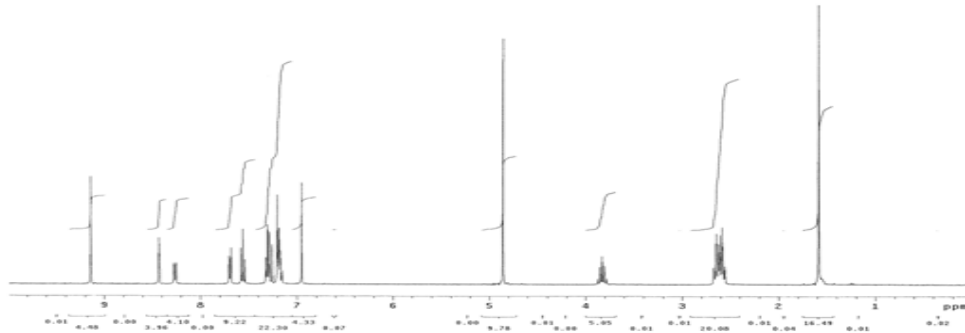
2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid:

Sarı renkli kristal, verim: % 75, E.n: 193 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2977-2859 (alifatikler), 1715 (C=O), 1533 (-C=N-tiyazol), 747 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



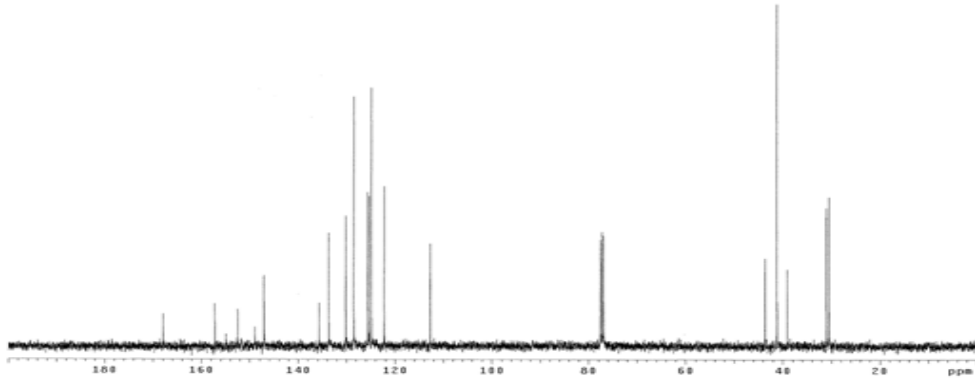
Şekil 2-109. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-(3-Nitro-benziliden)hidrazinil)- 4-(3-metil-3- fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,59 (s, 3H, -CH₃), 2,56-2,67 (m, 4H, -CH₂-siklobütan), 3,784-3,873 (q, $j=8,782$ Hz, 1H, >CH-), 4,86 (s, 2H, CH₂-Cl), 6,95 (s, 1H, =CH-S), 7,16-8,44 (m, 9H, aromatik), 9,141 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-110. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

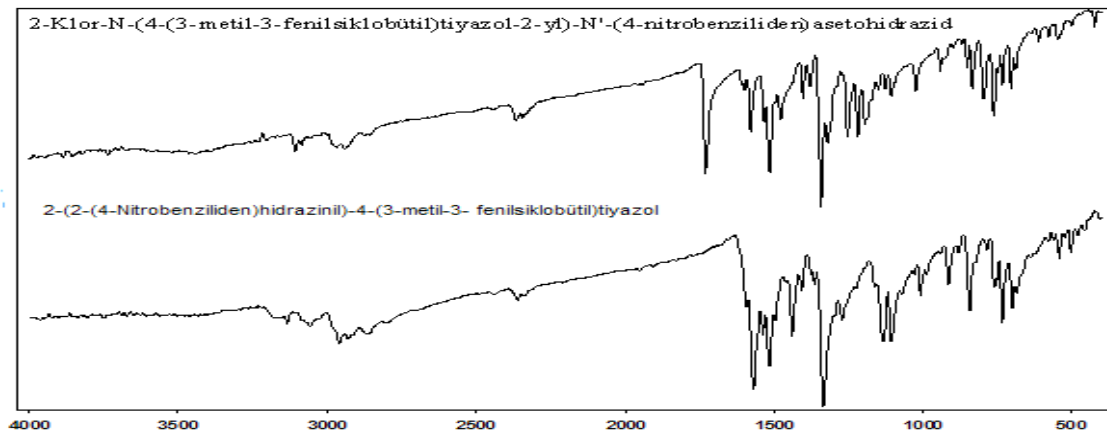
¹³C-NMR: 167.91 (C₁₀), 157.19 (C₈), 152.46 (C₁₂), 148.94 (C₁₇), 147.11 (C₅), 135.67 (C₇), 133.69 (C₁), 130.19 (C₂), 128.54 (C₃), 125.62 (C₁₉), 125.37 (C₄), 124.87 (C₂₀), 122.25 (C₁₈), 112.69 (C₆), 43.59 (C₁₄), 41.18 (C₉), 39.10 (C₁₅), 30.98 (C₁₃), 30.45 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-111. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

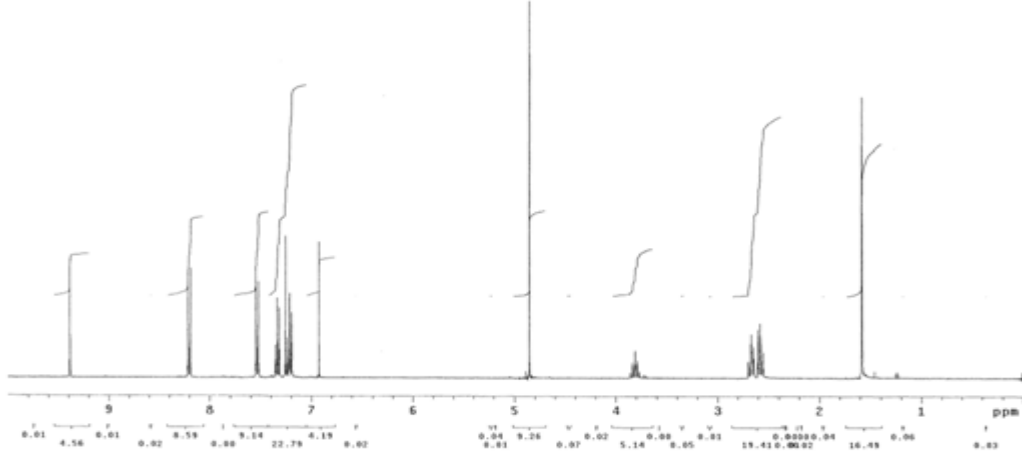
2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid:

Turuncu renkli kristal, verim: % 49, E.n: 175 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 2980-2859 (alifatikler), 1729 (C=O), 1536 (-C=N-tiyazol), 636 (-CH₂-Cl). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum aşağıda verilmiştir.



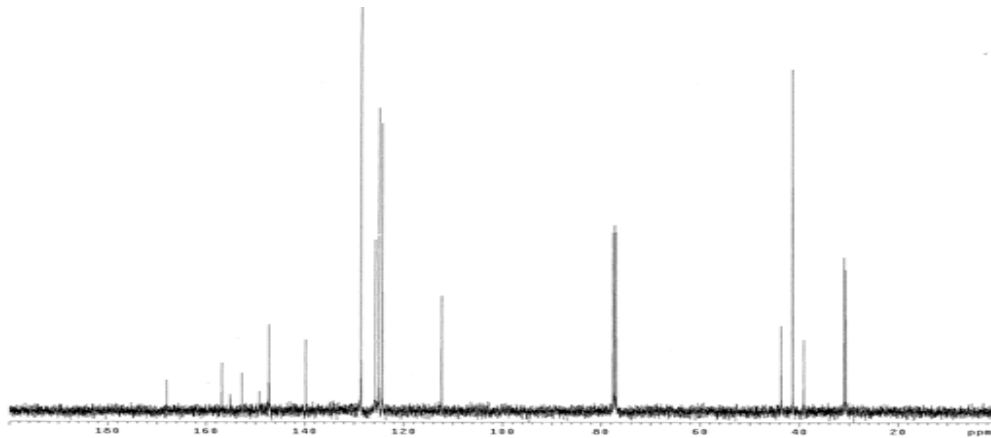
Şekil 2-112. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid ile 2-(2-(4-Nitro-benziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, δ ppm): 1,59 (s, 3H, -CH₃), 2,55-2,61 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 2,65-2,71 (m, 2H, -CH₂-siklobütan), 3,77-3,86 (q, j=8,416 Hz, 1H, >CH-), 4,86 (s, 2H, -CH₂-Cl), 6,93 (s, 1H, =CH-S), 7,20-8,22 (m, 9H, aromatik), 9,38 (s, 1H, azometin). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-113. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR: 168.02 (C₁₀), 156.78 (C₈), 155.10 (C₁₂), 152.67 (C₄), 149.16 (C₁₇), 147.27 (C₁), 139.80 (C₇), 128.59 (C₁₉), 125.67 (C₂₀), 124.93 (C₁₈), 124.30 (C_{2,6}), 112.28 (C₁₁), 43.57 (C₁₄), 41.29 (C₉), 39.04 (C₁₅), 30.91 (C₁₃), 30.57 (C₁₆). Bileşiğe ait spektrum aşağıda verilmiştir.



Şekil 2-114. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütül)tiyazol-2-yl)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

2.4. Potansiyometrik Titrasyonlar

Hidrazon bileşiklerinin protonasyon sabitlerini tayin etmek için yapılan potansiyometrik titrasyonlar, **Resim 2.1**'de verilmiş olan titrasyon hücresinde 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette gerçekleştirilmiştir. Titrant olarak ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi kullanılmıştır ve titrant ilavesi her defasında 0.05 mL olacak şekilde ayarlanmıştır. Titrasyonlar sonucunda elde edilen K_a değerleri yarı nötralizasyon noktasından hesaplanmıştır.

2.4.1. Sodyum Hidroksit Çözeltisinin Kalibrasyonu

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla potasyum asit ftalat çözeltisi hazırlanmış ve NaOH ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın zayıf asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği $\emptyset$ ve $\emptyset'$ fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine karşı grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin mL titrant eksenini kestiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir.

2.4.2. Perklorik Asit Çözeltisinin Kalibrasyonu

Hidrazon bileşiklerinin protonlanmasında kullanılan HClO_4 çözeltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, HClO_4 çözeltisi ayarlı NaOH çözeltisiyle potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın kuvvetli asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği $\emptyset$ ve $\emptyset'$ fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine karşı grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin $\text{mL}_{\text{titrant}}$ eksenini kestiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir.

Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu

Stokiyometrik protonasyon sabitlerinin tayininde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi, kombine cam-pH elektrodu hidrojen iyonu aktivitesi yerine hidrojen iyonu konsantrasyonunu ölçecek şekilde kalibre edildi. Çalışmada kullanılan deney çözeltisinin iyonik şiddeti sabit tutulduğundan, hücre potansiyeli ($E_{\text{hücre}}$) şu şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{hücre}}^{\circ'} + E_j + k \log [H] \quad (2.1)$$

Burada $E_{\text{hücre}}^{\circ'}$, hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olmayan fakat elektrotun dolgu çözeltisindeki klorür iyonu aktivitesine ve deney çözeltisindeki hidrojen iyonlarının

aktivite katsayılarına bağlı bir büyüklüğü gösterir [51]. Deney çözeltisinin iyonik şiddeti NaClO_4 ile hemen hemen sabit tutulduğundan, hidrojen iyonu aktivite katsayısı sabit kabul edilebilir. E_j , deney çözeltisi ile elektrotun dolgu çözeltisinin temas ettiği yerde ortaya çıkan sıvı-temas potansiyelidir. Elektrotun kalibrasyon eğimi olarak adlandırılan k sabiti, Nernst faktörüdür. $[\text{H}]$ ise çözeltideki serbest hidrojen iyonu konsantrasyonunu gösterir.

Kalibrasyon sabitleri $E_{\text{hücre}}^{\circ}$ ve k , 0.0851 M HClO_4 çözeltisinin 0.0966 M NaOH çözeltisiyle titrasyonu sonucunda tayin edildi. Titrasyonlarda $2.6 < \text{pH} < 3.3$ aralığında elde edilen potansiyel değerleri ($E_{\text{hücre}}$), kalibrasyon için kullanıldı.

Burada $\text{pH} = -\log[\text{H}]$ ve bu pH bölgesinde E_j değeri sabit kabul edildi. $\log[\text{H}]$ değerlerine karşı $E_{\text{hücre}}$ grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun $E_{\text{hücre}}$ eksenini kestiği yer

$$E_{\text{hücre}}^{\circ} (= E_{\text{hücre}}^{\circ} + E_j)$$

eğimi ise k sabitidir. En küçük kareler metodu ile tayin edilen $E_{\text{hücre}}^{\circ}$ ve k 'dan yararlanılarak stokiyometrik protonasyon sabitlerinin tayininde, yapılan titrasyonlarda ölçülen $E_{\text{hücre}}$ lere karşı gelen hidrojen iyonu konsantrasyonu **Eşitlik 2.2**'den hesaplanmıştır.

$$\log[\text{H}] = (E_{\text{hücre}} - E_{\text{hücre}}^{\circ}) / k \quad (2.2)$$

2.5. K_{su} Tayini

% 60 Dioksan-%40 su ortamında stokiyometrik K_{su} sabitini tayin etmek için titrasyon verileri kullanıldı. Bunun için ayarlı HClO_4 çözeltisinin ayarlı NaOH çözeltisiyle titrasyonunda bazik bölgede elde edilen verilerden ve kalibrasyon sabitlerinden serbest $[\text{H}]$, çözelti stokiyometrisinden ise $[\text{OH}]$ hesaplandı.

$$K_{\text{su}} = [\text{H}][\text{OH}]$$

bağıntısından stokiyometrik K_{su} değeri hesaplanarak $\text{p}K_{\text{su}}$ değeri **15.08** bulundu

2.6. Hidrazon Bileşiklerinin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini

Tablo 1.1'de adları ve kimyasal formülleri verilen 17 adet hidrazon bileşiğinin stokiyometrik protonasyon sabitlerini tayin etmek için aşağıda bileşimi verilen çözeltiler, % 60 dioksan-% 40 su ortamında hazırlanmış karbonatsız, ayarlı NaOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyon hücresinde 25 ± 0.1 °C'de ve azot atmosferinde titre edildi.

Ortamanın iyonik şiddeti NaClO_4 ile 0.1 M olacak şekilde ayarlandı. Titrant olarak kullanılan ayarlı NaOH çözeltisi de 0.1 M NaClO_4 lı olacak şekilde hazırlandı.

Deney çözeltisinin bileşimi:

Hidrazonların analitik konsantrasyonu	: 0,03 M
Perklorik asitin konsantrasyonu	: 0,0851 M
Dioksan hacmi	: 27,5 mL
Toplam hacim	: 50 mL

Bu şekilde hazırlanan 50 mL'lik deney çözeltisi ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile otomatik titratör kullanılarak titre edilmiştir. Otomatik titratör her 0,05 mL baz ilavesinden sonra hücre potansiyelleri ($E_{\text{hücre}}$), okuyacak şekilde programlanmıştır. $E_{\text{hücre}}$ potansiyeli ve % 60 dioksan-% 40 su ortamı için bulunan kalibrasyon sabitleri ($E^0_{\text{hücre}}$ ve k) kullanılarak hidrojen iyonu konsantrasyonları ([H]) hesaplandı.

2.7. Hidrazon Bileşiklerinin Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmanın bu aşamasında, sentezlenen hidrazon bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri incelendi. İncelemeler iki gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) ve iki gram negatif bakteri suşu (*Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) üzerinde yapıldı.

Çalışmada kullanılan hidrazon bileşikleri DMSO da çözüldü. Bakteri suşları Nutrient Buyyona aşıl原因arak 35 ± 1 °C de 24 saat inkube edilmiştir. Geliştirilen bakteriler Nutrient Buyyona'da 0,5 mcFarland bulanıklığa ayarlandı. Antibiyogram için erlende steril edilen ve 45-50 °C kadar soğutulan Muller Hinton Agara kültürleri 10 mL aşıl原因arak iyice çalkalandıktan sonra steril petrilere dökülerek homojen bir şekilde dağılması sağlanmıştır. Katılaştıran agara 5 mm çapındaki çukurlar açıldı. Her çukura farklı konsantrasyonda incelenen bileşiğin çözeltisinden eklenerek 4 °C de 1.5-2 saat bekletildikten sonra 37 °C'de 24 saat inkube edildi. Süre sonunda çukurlar etrafında üremenin olup olmadığı kontrol edildi. Üremenin olmadığı en küçük konsantrasyon minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak kabul edildi. Her bir deney üçer defa tekrarlandı. Çözücü olarak kullanılan DMSO nun bakteri üremesi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Standart antibiyotik olarak **Genta** (İ. Ulagay) kullanıldı. Bileşiklere ait MİK verileri **Tablo 2-6'**da verilmiştir.

2.8. Sıvı Mikrodilüsyon Metodu

Duyarlılık testleri U tabanlı steril mikropaklar kullanılarak da yapıldı. Her çukura 50 µL Mueller hinton broth eklendi. Sonra mikroplağın ilk kuyucuğuna incelenen bileşiğin stok çözeltisinden 50 µL eklendi ve seri seyreltme yapıldı. Son olarak her kuyucuğa incelenen bakteri kültürünün 0,5 mcFarland bulanıklığındaki süspansiyonundan 50 µL eklenerek 37 °C'lik etüvde 24 saat inkubasyona bırakıldı.. Süre sonunda bulanıklığın oluşmadığı kuyucuktaki bileşiğin konsantrasyonu MİK değeri olarak alındı [52,53].

Tablo 2-5. Hidrazon bileşiklerinin biyolojik aktivite değerleri (µg/mL)

Kod	<i>E.coli</i> ATTC 25922	<i>P.aeruginosa</i> ATTC 27853	<i>E.faecalis</i> ATTC 29212	<i>S.aureus</i> ATTC 29213
H ₁	8	2	4	-
H ₂	16	4	16	-
H ₃	-	16	-	-
H ₄	-	1	32	-
H ₅	-	2	256	-
H ₆	32	16	32	-
H ₇	1	2	256	-
H ₈	128	2	128	-
H ₉	64	4	16	-
H ₁₀	32	8	32	-
H ₁₁	-	8	-	-
H ₁₂	-	16	-	-
H ₁₃	-	512	512	-
H ₁₄	32	8	-	-
H ₁₅	32	1	2	-
H ₁₆	16	1	128	-
H ₁₇	16	16	32	-
Gentamisin	2	4	4	2

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışma üç kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda, adları ve formülleri **Tablo 1.1'**de verilen 17 adet hidrazon türevi bileşik sentezlenmiş, kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmış ve karakterizasyonları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR gibi enstrümental analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci kısımda, hidrazon türevi bileşiklerin stokiometrik protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında, 25 ± 0.1°C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M NaClO₄'lü ortamda potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Üçüncü kısımda, bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

Hidrazon türevi bileşiklerin sentezi üç aşamada yapılmıştır. Birinci aşamada karbazon türevi bileşikler, ikinci aşamada tiyazol bileşikler, üçüncü aşamada ise hidrazon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Veriler deneysel kısımda verilmiştir.

3.1. Tiyosemikarbazon Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları birbirine benzediğinden, yapı değerlendirilmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır. **Şekil. 2-3'**de 3-brombenzaldehit ile 3-Brombenzaldehittiyosemikarbazon bileşiklerine ait IR spektrumu verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3-brombenzaldehyde ait olan 1700 cm⁻¹ deki karbonil pikinin kaybolduğu ve 1532 cm⁻¹ de 3-Brombenzaldehittiyosemikarbazon'a ait olan C=N pikinin oluştuğu görülmektedir. Ayrıca 3394-3240 cm⁻¹ de -NH₂ ve 3155 cm⁻¹ de -NH-'a ait piklerin gözlenmesi yapının oluştuğunu göstermektedir. Her bileşiğe ait spektrum verileri ilgili bileşiğin altında verilmiştir. Bu bileşikler laboratuvarımızda defalarca sentezlendiğinden ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınmamıştır.

3.2. Tiyazol Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları birbirine benzediğinden yapı değerlendirilmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır. **Şekil. 2-22'**de 3-Brombenzaldehittiyosemikarbazon ile 2-(2-(3-Brombenziliden)hidrazinil)-4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol bileşiklerine ait IR spektrumu verilmiştir. Bu bileşiğe ait IR verileri incelendiğinde, 3394-3240 cm⁻¹ de görülen -NH₂ piklerinin kaybolduğu görülmüştür. Yeni

bileşiğe ait –NH- pikinin 3180 cm⁻¹'de, tiyazol grubuna ait C=N pikinin 1572 cm⁻¹ de ve azometine ait C=N pikinin 1532 cm⁻¹' de ortaya çıkması bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

Bu bileşiğe ait ¹H-NMR verileri incelendiğinde, 1.52 ppm de görülen 3 protona eşdeğer singlet CH₃ piki, 2.49-2.53 ppm de görülen 4 protona eşdeğer siklobütan halkasına ait CH₂ pikleri görülmektedir. Ayrıca 3.65 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer siklobütana ait CH piki, 6.24 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer = CH–S tiyazol piki, 7.08-8.02 ppm de görülen aromatik halkaya ait ortaya çıkan pikler bize beklenen bileşin oluştuğunu göstermektedir.

3.3. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Yapılarının Değerlendirmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları birbirine benzediğinden yapı değerlendirme ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır. N'-(2-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid bileşiğine ait IR verileri incelendiğinde, 1721 cm⁻¹ de karbonil pikinin oluştuğu görülmektedir. Ayrıca 731 cm⁻¹'de de CH₂-Cl piki oluşmuştur. Bunun yanı sıra tiyazol halkasındaki C=N pikinin 1598 cm⁻¹'e kaydığı görülür. ¹H-NMR verileri incelendiğinde, 1.57 ppm'de 3 protona eşdeğer CH₃ singlet piki, 2.51-2.71 ppm'de siklobütan halkasına ait 4 protona eşdeğer pikler görülür. Yine siklobütan halkasına ait 3.71-3.87 ppm de ortaya çıkan 1 protona eşdeğer quintet piki de görülmektedir. Yine 4.85 ppm de görülen CH₂-Cl grubuna ait 2H'e eşdeğer singlet ve 6.95 ppm de 1 protona eşdeğer = CH–S piki ve de 9.4 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer azometin piki beklenen yapının oluştuğunu göstermektedir.

C-10'a ait 167.96 ppm de görülen pik, 157.12 ppm de görülen C-8'e ait pik ve de 40.80 ppm de görülen C-9'a ait pik yapının oluştuğunu göstermektedir. Her bileşiğe ait spektrum verileri ilgili bileşiğin altında verilmiştir.

3.4. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi

Hidrazon türevi bileşiklerin protonasyon sabitleri, %60 dioksan-%40 su ortamında 25 ± 0.1°C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum perkloratlı ortamda potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Potansiyometrik tayinlere başlanmadan önce, tayin edilecek olan sabitlerin stokiyometrik protonasyon sabitleri olması istendiğinden tayinlerde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi hidrojen iyonu aktivitesi yerine, hidrojen iyonu

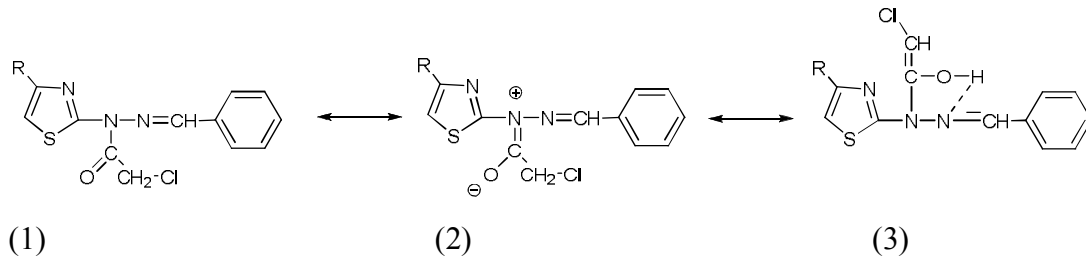
konsantrasyonunu ölçecek şekilde kalibre edilmiştir. Kalibrasyon sabitleri olan $E^0_{\text{hücre}}$ ve k değerleri kuvvetli asit-kuvvetli baz titrasyonundan elde edilen mV değerlerinin pH'ya karşı grafiğe geçirilmesiyle çizilen $E_{\text{hücre}} - \log[H]$ eğrilerinden yararlanılarak bulunmuştur. Eğrilerin lineerliği en küçük kareler metodu kullanılarak değerlendirilmiş ve regresyon katsayısı r 'nin 1'e çok yakın olduğu görülmüştür. Nernst faktörü olan k değeri, 25 °C için teorik değeri olan 59.16 mV'a çok yakın bulunmuştur. Kalibrasyon sabitleri en az üç deneyin ortalaması alınarak belirlenmiş olup, her bir titrasyon serisinden önce deneyler tekrarlanarak sonuçlar kontrol edilmiştir.

Titrasyonlarda titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisinin ayarlanmasında Gran metodu kullanılmış ve bu metotla ilgili, fonksiyonlarının doğrusal olduğu görülmüştür. Böylece hem baz çözeltilerinin ayarlanması daha doğrulukla yapılmış ve hem de bazların karbondioksit ile kirlenip kirlenmediği kontrol edilmiştir.

Kullanılan hücrenin kalibrasyonu yapıldıktan sonra **Bölüm 2.6'**da anlatıldığı gibi titrasyonlar yapılmış ve titrasyonlarda elde edilen mV değerlerinden **Eşitlik 2.27** kullanılarak pH'lar hesaplanmıştır.

N'-Benziliden-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid Bileşiğinin Protonasyon Sabitinin İncelenmesi

Bu bileşik referans olarak alınmıştır. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin protonasyon sabitlerinin incelenmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda bileşiklerin protonlanmadığı tesbit edilmiştir. Bileşikteki azot atomunun protonlanmaması (2) numaralı yapıyla açıklanabilir. İmin azotunun hidrojen bağı verdiği (3) numaralı yapıda görülmektedir. Hidrojen bağından dolayı imin azotunun bazikliği azalmakta dolayısıyla da bileşiklerde protonlanma gerçekleşmemiştir.

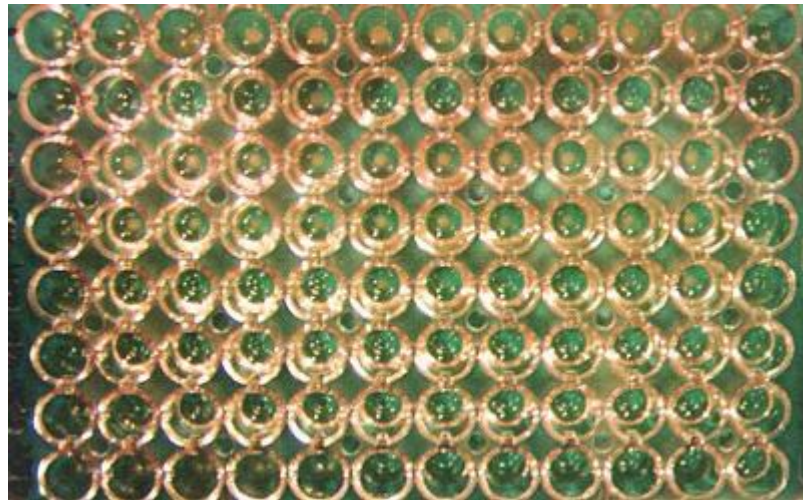


3.5. Hidrazon Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Çalışmanın bu aşamasında, sentezlenen hidrazon türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri *E.coli* ATTC 25922, *P.aeruginosa* ATTC 27853, *E.faecalis* ATTC 29212, *S.aureus* ATTC 29213 standart bakterileri üzerinde incelenmiş ve sonuçlar **Tablo 2-6'**da verilmiştir. Bu çalışmada sentezlenmiş olan bileşiklerden, çalışılan şartlarda *E.coli* bakterisi için H₇ bileşiğinin; *P.aeruginosa* bakterisi için H₁, H₄, H₅, H₇, H₈, H₁₅, H₁₆ bileşiklerinin; *E.faecalis* bakterisi için H₁₅ bileşiklerinin referans olarak kullanılan Genta'dan daha etkin olduğu bulunmuştur.



Şekil 3-1. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2- nitrobenziliden)-asetohidrazid bileşiğinin *E.faecalis* bakterisi üzerindeki etkisinin petrideki görünümü



Resim.3.1. Bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin değerlendirildiği mikrodilüsyon kabı

4. ÖNERİLER

Bu çalışmada, 17 adet hidrazon türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR gibi enstrümental cihazlarla yapılarak amaçlanan bileşiklerin doğru sentezlendiği teyid edilmiştir. Sonraki aşamada, bu bileşiklerin protonasyon sabitleri potansiyometrik yöntemle incelenmiş ve bileşiklerin protonlanmadığı görülmüştür. Çalışmanın üçüncü aşamasında ise bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda *E.coli* için 2-Klor-N'-(4-florbenziliden)-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid, *P.aeroginosa* için N'-(4-brombenziliden)-2-klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)asetohidrazid, 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid ve 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(3-nitrobenziliden)asetohidrazid ve *E.faecalis* için 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklobütil)tiyazol-2-yl)-N'-(2-nitrobenziliden)asetohidrazid olduğu görülmüştür.

1. Sentezlenen hidrazon türevlerinin metal iyonlarıyla kompleksleri oluşturularak oluşum sabitleri incelenebilir.
2. Sentezlenen hidrazon türevlerinin biyolojik aktiviteleri, bakteriler ratlara enjekte edilerek *in vivo* olarak incelenebilir.
3. Sentezlenen bileşiklerin akciğer kanserli hücreler üzerindeki etkinliği incelenebilir.
4. Hidrazon türevlerinin analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri incelenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] **March, J.**, 1972. Advanced Organic Chemistry, A Wiley-Interscience Publication, New York.,
- [2] **Patai, S.**, 1968. The Chemistry of the Amino Group, Interscience Publishers, London
- [3] **Yatmirsky, K. B. and Vasil'ev, V.P.** (Editor), 1960, Stability constants of complex compound consultants, Bureau, New York
- [4] **Tsliip, P. J., Closier, M.D., and Neville, M.C.**, 1974, J. Med. Chem 17, No. 207
- [5] **Rosotti, F. S. C. and Rosotti, H.**, 1961, "Determination of stability constants," McGraw Hill Book Company Inc, New York
- [6] **Doğan, A.**, 2000, Doktora tezi, G.Ü. Fen bilimleri enstitüsü, Ankara
- [7] **Gran, G.**,1952, Analyst 7, 661
- [8] **Rosotti, F. S. C. and Rosotti, H.**, 1965, J. Chem. Education 42, 375
- [9] **Rosotti, F. S. C. and Rosotti, H.**, 1961, "Determination of stability constants," McGraw Hill Book Company Inc, New York
- [10] **Rosotti, F.S.C., Rosotti, H. and Sillen, L. G.**, 1956, Some graphical methods for determining equilibrium constants ii . On curve-fitting methods for two-variable data, Acta Chem. Scand 186, No. 10.,
- [11] **Irwing, H., Rosotti, H.**, 1953, Methods for computing successive constans from experimental formation curves, J. Chem. Soc,
- [12] **Drysen, D., Sillen, L.G.**,1953, Studies on the extraction of metal complex. V.Two-parameter equations for a complex formation system and their application to the two-phase distribution of metal complexes, Acta Chem. Scand 663, No. 7
- [13] **Rosotti, F. S. C., Rosotti, H and Sillen, L.G.**, 1956, Some graphical methods of determining equilibrium constans III. A projection strip method for two parameter system, Acta Chem. Scand 10, 203
- [14] **Büyük, P.** 1997, Yüksek lisans tezi, G.Ü. Fen bilimleri enstitüsü, Ankara
- [15] **Leggett, D. J.**, 1985, Computational methods for the determination of formation constants, Plenum Press, New York and London
- [16] **Demirelli, H.**, 2002, Doktora tezi, G.Ü. Fen bilimleri enstitüsü, Ankara
- [17] **Martell, A. E .and Motekaitis, R.J.**, 1988, The determination and use of stability constants, VCH
- [18] **Motekaitis, R. J. and Martell, A.E.**, 1982, Can. J.Chem 60 168-173

- [19] **Motekaitis, R.J. and Martell, A.E.**, 1982, Can. J.Chem 60 2403
- [20] **Gans, P., Sabatini, A. and Vacca, A.**, 1985, J. Chem. Soc. Dalton Trans, 1195,
- [21] **Castro De, B., Lima, J.L.F.C. and Reis, S., J.**,1995, Pharm. Biomed. Anal. AP 13, 465.
- [22] **Hugo, W. B.** (Editor), 1988, Pharmaceutical microbiology, Blackwell Science
- [23] **Bilgehan, H.**, 2000, Klinik mikrobiyoloji özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları, Barış yayınları fakülteler kitabevi, İzmir
- [24] **Kayser, F.,H.**, 2005, Medical microbiology, Thieme, Stuttgart. New York
- [25] **Olayinka, O. A., Craig, A. O, Obinna, C. N, David, A. A.**, (2010). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activityof 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry 18 214–221
- [26] **Değirmencioğlu, İ., Atalay, E., Er, M., Köysal, Y., Işık, Ş., Serbest, K.**, (2010) Novel phthalocyanines containing substituted salicyclic hydrazone-1,3-thiazole moieties: Microwave-assisted synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and thermal characterization, Dyes and Pigments 84 69–78
- [27] **Kulandasamy, R., Adhikari, A.V., Stables, J.P.**, (2009) A new class of anticonvulsants possessing 6Hz activity: 3,4-Dialkyloxythiophene bishydrazones, European Journal of Medicinal Chemistry 44, 4376–4384
- [28] **Horiuchi, T., Nagata, M., Kitagawa, M., Akahane, K., Uoto, K.**,(2009). Discovery of novel thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl hydrazone-based inhibitors of Cyclin D1-CDK4: Synthesis, biological evaluation and structure–activity relationships. Part 2, Bioorganic & Medicinal Chemistry 17. 7850–7860
- [29] **Liu, W.Y., Li, H. Y., Zhao, B.X., Shin, D.S., Lian, S., Miao, J.Y.**, (2009). Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. Carbohydrate Research 344. 1270–1275
- [30] **Affan, A.M., Foo, S.W., Jusoh, I., Hanapi, S., Tliekink, E.R.T.**, (2009) Synthesis, characterization and biological studies of organotin(IV) complexes with hydrazone ligand, Inorganica Chimica Acta 362 5031–5037
- [31] **Zheng, L.W., Wu, L. L., Zhao, B. X., Dong, W.L., Miao, J.Y.**, (2009) Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone Derivatives and discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells, Bioorganic & Medicinal Chemistry 17 1957–1962
- [32] **Gökçe, M., Utku, S., Küpeli, E.**, (2009), Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry 44 3760–3764
- [33] **El-Sherif, A.A.**, (2009), Synthesis, spectroscopic characterization and biological activity on newly synthesized copper(II) and nickel(II) complexes incorporating bidentate oxygen–nitrogen hydrazone ligands, Inorganica Chimica Acta 362 4991–5000

- [34] **Li, H.G, Yang, Z.Y., Wang, B.D., Wu, J.C.,** (2009) Synthesis, crystal structure, antioxidation and DNA-binding properties of the Ln complexes with 1-phenyl-3-methyl-5-hydroxypyrazole-4-carbaldehyde-(benzoyl)hydrazone *Journal of Organometallic Chemistry* xxx xxxx
- [35] **Xia, Y., Fan, C.D., Zhao, B.X., Jing, Z.J., Shin, D.S., Miao, J.Y.,** Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells, (2008) *European Journal of Medicinal Chemistry* 43, 2347-2353
- [36] **Özdemir, U.Ö., Olgun, G.,** (2008), Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonyl hydrazone derivatives and their nickel(II) complexes *Spectrochimica Acta Part A* 70, 641-645
- [37] **Visbal, G., Marchan, E., Maldonado, A., Simoni, Z., Navarro, M.,** (2008), Synthesis and characterization of platinum-sterol hydrazone complexes with biological activity against *Leishmania (L.) mexicana*, *Journal of Inorganic Biochemistry* 102 547-554
- [38] **Chen, X., Li, Z., Xiang, Y., Aijun, T.A.,** (2008), Salicylaldehyde fluorescein hydrazone: a colorimetric logic chemosensor for pH and Cu(II), *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 4697-4700
- [39] **Ragavendran, J.V., Sriram, D., Patel, S.K., Reddy, I.V., Bharathwajan, N., Stables, J., Yogeeswari, P.,** (2007), Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore, *European Journal of Medicinal Chemistry* 42 146-151
- [40] **Dang, T.T., Dang, T.T., Langer, P.,** (2007), One-pot synthesis of pyrazole-5-carboxylates by cyclization of hydrazone 1,4-dianions with diethyl oxalate, *Tetrahedron Letters* 48, 3591-3593
- [41] **Bedia, K.K., Elçin, O., Seda, U., Fatma, K., Nathaly, S., Sevim, R., Dimoglo, A.,** (2006), Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity *European Journal of Medicinal Chemistry* 41, 1253-1261
- [42] **Lonibala, R.K., Rao, T.R., Devi, R.K.B.,** (2006), Protonation constant of salicylidene (N-benzoyl)glycyl hydrazone and its coordination behaviour towards some bivalent metal ions, *J. Chem. Sci.*, Vol. 118, No. 4, July pp. 327-334
- [43] **Baymak, M.S., Çelik, H., Lund, H., Zuman, P.,** (2006), Reduction of diprotonated form of aryl hydrazones, *Journal of Electroanalytical Chemistry* 589, 7-14
- [44] **Przybylski, P., Bejcar, G., Schilf, W., Brzezinski, B., Bartl, F.,** (2005), CP-MAS and FT-IR spectroscopic studies of new derivative of gossypol in solid, *Journal of Molecular Structure* 751, 151-155
- [45] **Simunek, T., Klimtova, I., Kaplanova, J., Sterba, M., Mazurova, Y., Adamcova, M., Hrdina R., Gersl, V., Ponka, P.,** (2005), Study of daunorubicin cardiotoxicity prevention with pyridoxal isonicotinoyl hydrazone in rabbits, *Pharmacological Research* 51, 223-231
- [46] **Ganjali, M.R., Rasoolipour, S., Rezapour, M., Norouzi, P., Adib, M.,** (2005), Synthesis of thiophene-2-carbaldehyde-(7-methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)hydrazone and its

application as an ionophore in the construction of a novel thulium(III) selective membrane sensor, *Electrochemistry Communications* 7., 989-994

- [47] **Meligy, M.G.E., Rafie, S.E., Abu-Zied, K.M.,** (2005), Preparation of dialdehyde cellulose hydrazone derivatives and evaluating their efficiency for sewage wastewater treatment, *Desalination* 173, 33-44
- [48] **Silva, G.A., Costa, L.M.M., Brito, F.C.F., Miranda, A.L.P., Barreiro, E.J., Fraga, C.A.M.,** (2004) New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10H-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12, 3149-3158
- [49] **Serjant, E. P.,** 1984, Potentiometry and potentiometric titrations, John Wiley and Sons New York
- [50] **Perrin, D.D. and Armarego, W.L.F.,** 1966, Purification of laboratory chemicals, vol. 148, Pergamon Press
- [51] **Perrin D.D. and Armarego W.L.F.,** 1966, Purification of laboratory chemicals, vol. 148, Pergamon Press
- [52] NCCLS Approved Standard M-27-A, 17 (9) Villanova, PA. 1997
- [53] NCCLS Approved Standard M7-A, 37 (2), Villanova, PA. 1997

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğmuşum. İlkokulu Salkaya İlkokulunda tamamladım. Orta Okulu Elazığ Mezre Orta Okulunda, Lise öğrenimimi Elazığ Atatürk Lisesinde tamamladıktan sonra 1998 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım. 2002 yılının Haziran ayında kimyager olarak mezun oldum. Yine aynı yıl Eylül ayında F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans programına kesin kayıt yaptırdım. 2005 yılının Ocak ayında Tezli Yüksek Lisans programını tamamladım. Aynı yıl Eylül ayında Fen Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Bilim Dalı Doktora programına başladım. Halen Fen Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Bilim Dalı Doktora programında çalışmalarına devam etmekteyim.