

Atf İçin: Köse A, 2021. 4-((3-(Triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit Birimi İçeren Yeni Hidrazon Türevlerinin Sentezi. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(4): 2870-2879.

To Cite: Köse A, 2021. Synthesis of New Hydrazone Derivatives Bearing 4-((3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)benzohydrazide. Journal of the Institute of Science and Technology, 11(4): 2870-2879.

4-((3-(Triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit Birimi İçeren Yeni Hidrazon Türevlerinin Sentezi

Aytekin KÖSE^{1*}

ÖZET: Bu çalışmada, 4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit birimi bulunduran yedi yeni hidrazon türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Başlangıç bileşiği olarak kullanılan 4-hidroksibenzoik asit metanol içerisinde katalitik miktarda sülfürik asit ile metil esterine dönüştürüldü. Ester bileşiği, 2-bromo-3(triflorometil)piridin ile reaksiyona sokularak 4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzoikasit metil esteri elde edildi. Daha sonra Ester bileşiği hidrazin hidrat ile hidrazitine dönüştürüldü. Hidrazit bileşiği seçilmiş sübtitüe aldehytler ile katılma-eliminasyon reaksiyonuna maruz bırakılarak hedef hidrazon türevleri sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopileri ile aydınlatıldı. Toplamda dört kademe organik sentez, basit kimyasal modifikasyonlar, yüksek skalada sentezlenebilme, ucuz kimyasal reaktifler ve kısa sentez süreleri bu çalışmanın avantajları olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Hidrazit, metilparaben, S_NAr mekanizması, hidrazon, 2-bromo-3(triflorometil)piridin, kondenzasyon reaksiyonu

Synthesis of New Hydrazone Derivatives Bearing 4-((3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)benzohydrazide

ABSTRACT: In this work, seven new hydrazone derivatives containing 4-((3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy) benzohydrazide unit were synthesized. The 4-hydroxybenzoic acid used as the starting compound was converted to its methyl ester with a catalytic amount of sulfuric acid in methanol. The ester compound was reacted with 2-bromo-3-(trifluoromethyl)pyridine to give 4-((3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)benzoic acid methyl ester. The ester compound was then converted to hydrazide with hydrazine hydrate. Target hydrazone derivatives were synthesized by reacting the hydrazide compound with selected substituted aldehydes via an addition-elimination reaction. The structures of the synthesized compounds were elucidated by ¹H, ¹³C NMR and HRMS spectroscopies. In total, four steps of organic synthesis, simple chemical modifications, high-scaled synthesizing, cheap chemical reagents and short synthesis times were determined as the advantages of this study.

Keywords: Hydrazide, methylparaben, S_NAr mechanism, hydrazone, 2-bromo-3-(trifluoromethyl)pyridine, condensation reaction

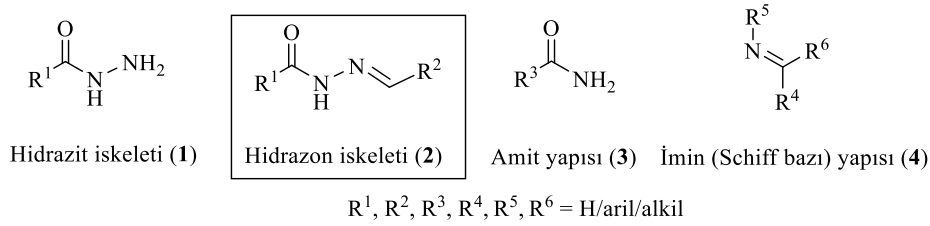
¹Aytekin KÖSE (Orcid ID: 0000-0003-2448-3716), Aksaray Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Aksaray, Türkiye, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Aytekin KÖSE, e-mail: aytekinose@aksaray.edu.tr

GİRİŞ

Reaktif azometin grubu (CO–NH–N=CH) içeren hidrazit yapısındaki bileşikler, pek çok ilaç molekülünün gelişimine ve oluşumuna katkı sağlayan önemli organik moleküllerdir. Bu grubu yapısında bulunduran ilaçlar anti-inflamasyon (Salgın-Gökşen ve ark., 2007), anti-mikobakteriyal (Mamolo ve ark., 2003), anti-mikrobiyal (Cukurovali ve ark., 2006), analjezik (Lima ve ark., 2000), anti-malaryal, anti-viral, anti-tümör (Rollas ve Küçükgül 2007; Lisina ve ark., 2008) gibi pek çok alanda kullanılmaktadır. Ayrıca monoaminoksidaz (MAO), siklooksijenaz (COX), hidrolaz gibi pek çok enzimi inhibe ettiğinden dolayı hidrazitlerin önemi her geçen gün artmaktadır (Cywin ve ark., 2003; Raghav ve Singh, 2014; Evranos-Aksöz ve ark., 2015).

Diğer taraftan hidrazitlerden elde edilen hidrazonların bilinen farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerinden dolayı çalışma alanları büyük bir hızla genişlemekte ve her geçen gün yeni yapılar sentezlenerek yeni biyokimyasal özellikleri rapor edilmektedir. Bu nedenle bu sınıfa dahil olan organik yapıların sentezi oldukça önem taşımaktadır. Hidrazonlar, imin (schiff bazı) 4 ve amit 3 birimi içeren bileşiklerdir. Bu sınıf bileşiklerin sentezleri genellikle aldehitler veya ketonlar ile hidrazitler arasında katalitik miktarda asetik asit varlığında ve çözücüsüz veya polar çözücüler içerisinde, yüksek ısıda, bir molekül su çıkışı ile gerçekleşmektedir (Siddiqui ve ark., 2012; Taha ve ark., 2013; Backes ve ark. 2014; Oliveira ve ark., 2014).



Şekil 1. Hidrazit **1**, hidrazon **2**, amit **3** ve iminlerin **4** genel yapıları.

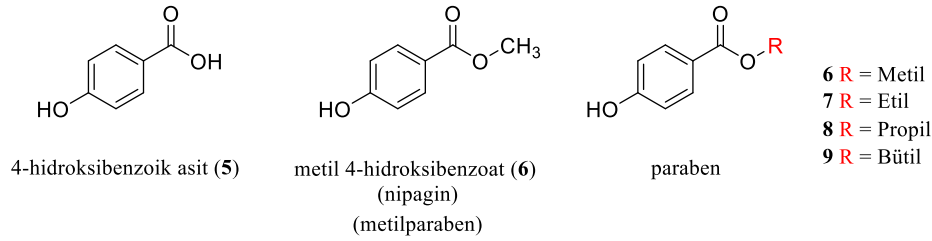
Bu tür reaksiyonlarda, R¹-R⁶ ile gösterilen gruplar sentez çalışmalarında konjugasyonun sağlanabilmesi için genellikle aromatik yapılar olarak tercih edilmekte ve sentezler buna göre tasarlanmaktadır. Hidrazit iskelet yapısındaki **1** nolu moleküle dikkat edilirse iki azot atomu birbirine tekli bağ üzerinden doğrudan bağlı durumdadır. Karbonil grubunun alfa azotu üzerindeki elektronlar karbonil ile konjuge iken beta konumdaki azotun elektronları lokalizedir. Her iki heteroatomun bu şekilde bağlı olması yapıdaki polariteyi artırmakta ve bileşiği suda daha çözünebilir hale getirmektedir. Literatürde de yapılan bazı çalışmalar bu durumu desteklemektedir (Periakaruppan ve ark., 2018).

Hidrazon türevlerinin sentezi üzerine literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda şekil 1 de gösterilen iskelet yapıdaki R grupları genellikle süstitüe aromatik bileşiklerdir. Sapura ve grubu 4-hidroksibenzoikasitten (**5**) başlayarak toplamda on sekiz adet hidrazon molekülü sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin hepsinde R² ile gösterilen aromatik halka üzerinde OCH₃, N(CH₃)₂, NO₂ grupları içeren aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonunu incelemişlerdir. Bu bileşiklerin kalitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) ve anti-mikrobiyal çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Sapura ve ark., 2014). Bhole ve Bhusari tarafından 4-hidroksibenzoik asit ile anti-hipertansif aktivite ve 3D-QSAR çalışmaları rapor edilmiştir. Şekil 1'de **2** nolu yapıdaki R² grubunda çeşitli alkil, süstitüe fenil ve heteroaril grupları bulunduran yapılar ile gerçekleştirilen çalışmada toplamda on dört molekül sentezlenmiş ve 3D-QSAR çalışmaları yardımıyla bu yapılardan bazılarının anti-hipertansif aktivite gösterdiği kan basınç seviyelerinde yapılan test ölçüm metotları ile belirlenmiştir (Bhole ve Bhusari, 2011). Nurkenov ve grubu 2- ve 4-hidroksibenzoik asitler ile farklı süstitüe aromatik aldehitleri kondanse ederek sentezledikleri yirmi üç adet fenolik yapıdaki hidrazon bileşikleri ile katepsin E ve elastaz enzimleri

üzerinde inhibisyon çalışmaları yapmışlardır. Çalışmalar neticesinde bu enzimleri inhibe edebilen bazı yapıların olduğu belirlenmiş ve bu bileşikler moleküler modelleme çalışmaları ile desteklenmiştir (Nurkenov ve ark., 2017). Burada sunulan çalışmada literatürde bilinmeyen yedi adet yeni hidrazon bileşiği sentezlendi ve bu bileşiklerin sentez metodolojisi ve yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı.

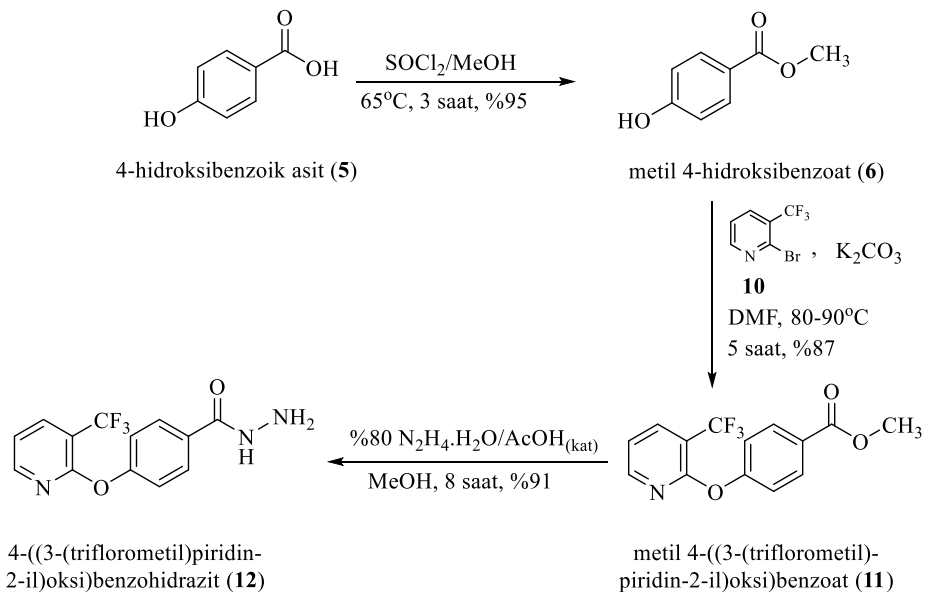
MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada yeni hidrazon türevi bileşiklerin sentezleri literatürde bilinen metotlar kullanılarak gerçekleştirildi. Tasarlanan sentez stratejisine göre, sentezlerde aromatik nükleofilik yer değiştirme ve kondenzasyon reaksiyonları kullanıldı. Hedef ürünlerin sentezi için ilk etapta dört basamaklı reaksiyon serisi planlandı ve mikro ölçekli olarak çalışıldı. İstenilen yapıları oluşturabilmek için öncelikli olarak tasarlanan sentez planında dört pozisyonundan piridinoksi türevi ile süstitüe olmuş benzohidrazitin sentezi gerçekleştirildi. Bu hidrazit birimi ve ilgili aldehytler arasında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonları neticesinde hedef hidrazon bileşikleri elde edildi.



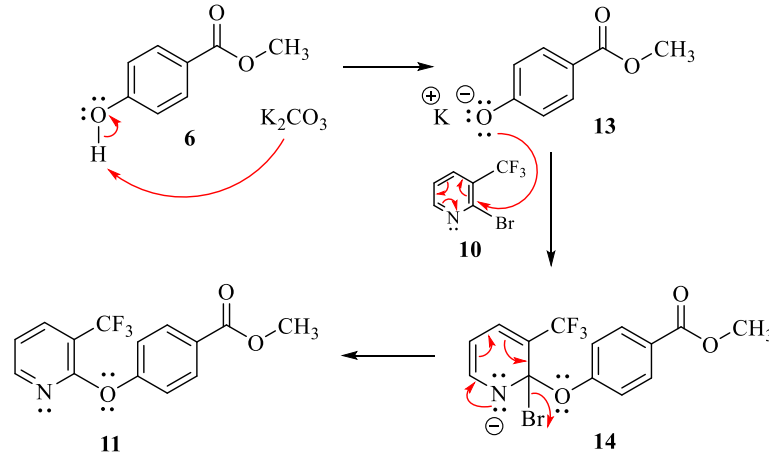
Şekil 2. 4-hidroksibenzoikasit (5) ve bunun ester formları (6-9).

Hidrazit bileşiğinin sentezi için başlangıç bileşiği olarak 4-hidroksibenzoik asit (5) kullanıldı. İlk olarak bu yapıdaki karboksilik asit, metil esterine dönüştürüldü. Ester 6, metilparaben olarak da bilinen metil 4-hidroksibenzoat bileşiğidir (şekil 2). Bu bileşiğin diğer adı ise nipagin'dir. Metil 4-hidroksibenzoat (6) bileşiği bazı kaynaklarda sadece paraben olarak ifade edilse de gerçekte metilparabendir. Paraben adı ise genel olarak 4-hidroksibenzoik asitin ester yapısındaki türevlerini (metil 6, etil 7, propil 8 veya bütil paraben 9) ifade etmek için kullanılmaktadır (Andersen, 2008). Metilparaben (6) ilaç ve kozmetikte çok sıklıkla kullanılan koruyucu bir malzemedir.



Şekil 3. Başlangıç bileşiği olarak 4-hidroksibenzoik asit (5) kullanılarak sentezi gerçekleştirilen reaksiyonların ilk üç kademesi

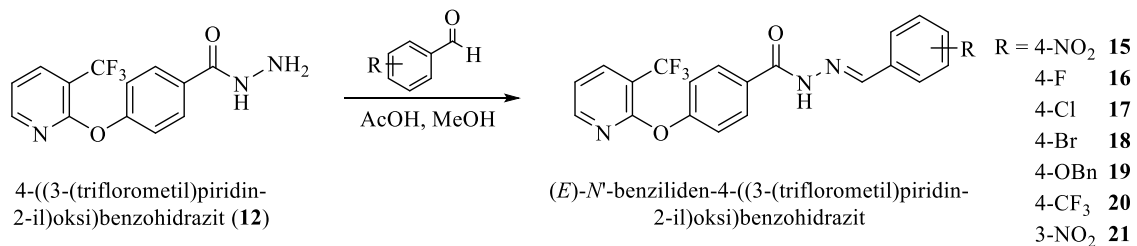
4-Hidroksibenzoik asit (**5**), metil ester yapısına metanol içerisinde tiyonil klorür kullanılarak ve 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılarak dönüştürüldü. Bu sürenin sonunda %95 verimle metil 4-hidroksibenzoat (**6**) elde edildi. Böylece, sonraki reaksiyonlar için karboksilik asit grubu korunmuş oldu. Metil 4-hidroksibenzoat (**6**) bileşiğinde bulunan hidroksil grubu, 2-bromo-3-(triflorometil)piridin (**10**) ile bazik şartlar altında S_NAr mekanizması üzerinden reaksiyona sokularak **11** nolu diaril eter yapısı elde edildi. Bunun için metil 4-hidroksibenzoat (**6**), 2-bromo-3-(triflorometil)piridin (**10**) ve potasyum karbonat, DMF içerisinde karıştırıldı ve bu karışım 80-90°C'de beş saat boyunca reaksiyona maruz bırakılarak istenilen ürün oluşumu sağlandı (Şekil 3) (Beaulieu ve ark., 2013). Hem triflorometil grubu hem de azot atomu kuvvetli elektron çekici gruplar olduğundan **10** nolu yapıdaki bromun bağlı olduğu karbon atomu oldukça elektropozitifdir.



Şekil 4. 2-Bromo-3-(triflorometil)piridin (**10**) ile metilparaben (**6**) arasında gerçekleştirilen S_NAr reaksiyonunun mekanizması

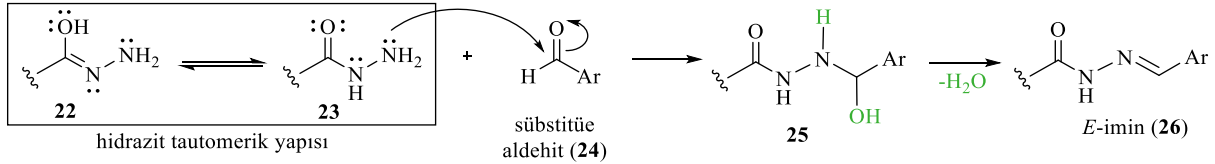
Çalışmanın bu kademesi (2. kademe) nükleofilik aromatik süstitüsyon (S_NAr) tepkimesidir. Bu reaksiyon 80-90°C'de ve polaritesi yüksek çözücülerde (DMF, DMSO, MeCN) yapılmaktadır. Bu kademedede, ester **6** bileşiğindeki fenol birimi kullanılan bazla fenoksit **13**'e dönüştürülmekte ve fenoksit anyonu **13**, 2-bromo-3-(triflorometil)piridin (**10**) bileşiğinin elektropozitif konumda olan iki numaralı karbonuna saldırmakta ve bu yapının aromatikliğini bozmaktadır. Şekil 4'te görülen mekanizma üzerinden elektronların delokalizasyonu ile aromatiklik geri kazanılırken brom atomu yapıdan ayrılmaktadır.

Bu kademenin ardından piridin-2-oksi türevi **11** nolu bileşikteki ester fonksiyonel grubu hidrazin hidrat ile yer değiştirme reaksiyonuna tabi tutuldu ve **12** nolu hidrazit türevi elde edildi. Hidrazin hidrat kullanılarak, katalitik miktarda asetik asit varlığında metanol içerisinde sekiz saat kaynatmak suretiyle elde edilen hidrazit bileşiği, hedef bileşiklerin sentezi için anahtar bileşik olarak kullanıldı. Hidrazon bileşiklerini sentezlemek için aromatik halkada çeşitli süstitüe grupların bulunduğu benzaldehit türevlerinin kullanılması planlandı.



Şekil 5. Süstitüe aldehitler kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon kademesi ve oluşan hidrazon yapıları (**15-21**)

12 nolu bileşik, sübtitüe benzaldehitler ile metanol içerisinde ve katalitik miktarda asetik asit varlığında istenilen hidrazit yapılarına dönüştürüldü (Şekil 5). Bu kademe için 4-nitrobenzaldehit, 4-florobenzenaldehyt, 4-klorobenzenaldehyt, 4-bromobenzenaldehyt, 4-benziloksimbenzenaldehyt, 4-triflorometilbenzenaldehyt ve 3-nitrobenzenaldehyt seçilerek bir molekül su çıkışı ile istenilen hidrazitlerin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerinin verimlerinin %38-96 arasında olduğu yapılan saflaştırmalar sonrası belirlendi (Çizelge 1). Kondenzasyon reaksiyonu hidrazit molekülündeki karbonil grubuna göre beta pozisyonda bulunan azot atomu üzerinden gerçekleşmektedir. Çünkü bu azot atomunun nükleofilik özelliği komşu azota göre daha fazladır.

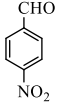
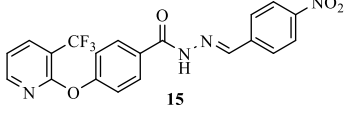
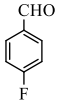
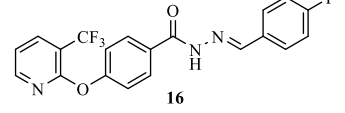
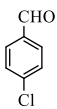
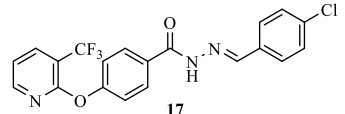
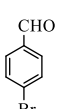
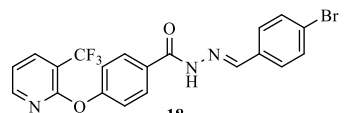
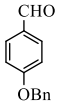
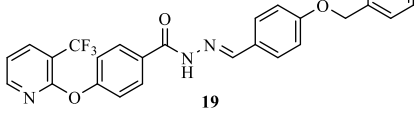
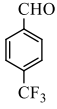
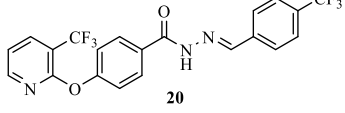
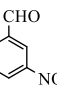
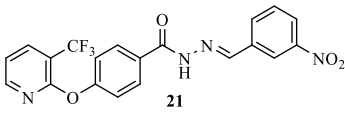


Şekil 6. Hidrazit türevi ile aromatik aldehitler arasında gerçekleştirilen kondenzasyon tepkimesi.

Hidrazit türevi bileşiklerin tautomer yapısı şekil 6'da görülmektedir. **23** nolu yapının beta pozisyonunda bulunan azot atomu, üzerindeki lokalize halde bulunan elektron çifti ile güçlü nükleofilik özelliktedir. Bu azotun aldehit karboniline atak yapması sonucu ilk olarak **25** nolu yapı oluşmaktadır. Burada oluşan hidroksil grubu molekülden, proton ile birlikte su molekülü halinde elimine olmakta ve stereospesifik olarak *E*- konfigürasyona sahip imin **26** tek ürün olarak oluşmaktadır. Bu kademeden itici gücü, yapıdan ayrılan su molekülünün kararlılığı ve oluşan çift bağın aromatik halka ile yaptığı konjugasyondur.

Çizelge 1'de, sentezlenen hidrazonların ve kullanılan aldehitlerin açık yapıları, reaksiyon süreleri, erime noktaları ve verimler görülmektedir. Toplamda dört kademe ile hedef ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezler değerlendirildiğinde; çalışma, basit kimyasal transformasyonlar, kısa reaksiyon süreleri, yüksek skalada çalışabilme imkanı, ticari olarak ucuz reaktiflerin kullanımı, reaksiyon sonrası çöktürme yöntemi (ekstraksiyon veya kolon kromatografisi gerektirmeyen) ile saflaştırılmaları, herhangi bir asimetric merkez içermediği için izomer oluşmaması ve yan ürün oluşumuna imkan vermemeleri gibi avantajlar sağlamaktadır. Çalışma, bu ürünlerin literatüre ilk kez kazandırılmaları ve potansiyel biyoaktif özelliğe sahip olmalarından dolayı önem arz etmektedir. Sentezlenen tüm yapıların karakterizasyonları spektroskopik yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi. Özellikle, 2-bromo-3-(triflorometil)piridin (**10**) bileşiğinin ana iskelet yapısına bağlanmadan önce ve bağlandıktan sonra alınan sonuç spektrumlardaki kimyasal kayma değerlerindeki değişimler, yapı aydınlatma işleminde oldukça kolaylık sağladı. Reaksiyon sonucu oluşan ürünlerdeki aromatik halka protonlarının başlangıç bileşiklerindeki aromatik halka protonlarına göre elektron yoğunluğuna bağlı olarak kimyasal kayma değerlerinde küçük değişimler gözlemlendi. Örneğin, reaksiyondan önce **6** nolu molekülde fenolik hidroksil grubu aromatik halkaya mezomerik olarak elektron sağlarken piridin grubunun bağlanmasından sonra elektronlar her iki halkaya dağılmasıyla halkalardaki elektron yoğunluğu ve buna bağlı olarak kimyasal kaymalarda farklılıklar meydana geldi. Bu durum, ¹H NMR spektrumundaki aromatik bölgenin analizinde kolaylaştırmıştır.

Çizelge 1. Aldehitlerin ve sentezlenen sonuç ürünlerin açık yapıları, erime noktaları, sentez süreleri ve saflaştırma sonrası elde edilen verimleri

Sıra	Aldehit	Hidrazon yapısı	Reaksiyon süresi (saat)	Erime noktası	Verim(%)
1			3	136-138°C	86
2			3	179-181°C	88
3			3	107-109°C	96
4			3	112-114°C	51
5			4	203-205°C	87
6			5	191-193°C	60
7			8	190-192°C	38

BULGULAR VE TARTIŞMA

Genel

Çalışmada kullanılan kimyasallar ve çözücüler ticari olarak satın alındı. Sentezlenen tüm ürünlerin karakterizasyonları spektroskopik yöntemler kullanılarak analiz edildi. NMR spektrumları 500 MHz (¹H) ve 125 MHz (¹³C) Bruker cihazı ile hem CDCl₃ hem de DMSO-*d*₆ kullanılarak gerçekleştirildi. Erime noktası ölçümü Buchi melting point B-450 aleti ile yapıldı. Kütle spektrumları, ESI yöntemi ile 70 eV voltajda ThermoFinnigan yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi cihazı ile ölçüldü. Kromatografik saflaştırmalar 60 Å (52-73 Å), 70-230 mesh ASTM, 63-200 µm silika jel ile yapıldı.

Metil 4-hidroksibenzoat (metilparaben) (6) Sentezi:

4-Hidroksibenzoik asit (5) (5.0 g, 36.20 mmol) metanol (120 mL) içerisinde çözüldü ve çözelti 0°C'ye buz banyosu yardımı ile soğutuldu. Bu çözelti üzerine tiyonil klorür (5.17 g, 3.15 mL, 43.44 mmol) yavaşça, damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra buz banyosu uzaklaştırıldı ve reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 65°C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Süre sonunda karışım oda sıcaklığına getirildi ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı etil asetat ile seyreltilerek su ile ekstraksiyon işlemine

tabi tutuldu. Sulu faz etil asetat ile üç kez yıkandıktan sonra birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat ile kurutuldu. Yüksek vakum altında çözücü uzaklaştırıldı ve metil 4-hidroksibenzoat (**6**), hafif sarı renkli katı madde olarak elde edildi (5.25 g, 34.51 mmol, %95 verim). **Erime noktası:** 123-125°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (*s*, 1H), 7.83-7.80 (*m*, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H) 6.87-6.84 (*m*, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 3.77 (*s*, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.5, 162.4, 131.8, 120.7, 115.7, 51.9.

Metil 4-((3-(triflorometil)-piridin-2-il)oksi)benzoat (**11**) Sentezi:

Metil 4-hidroksibenzoat (**6**) (1.0 g, 6.57 mmol), 2-bromo-3(triflorometil)piridin (**10**) (1.63 g, 7.23 mmol), ve potasyum karbonat (1.82 g, 13.15 mmol) DMF (20 mL) içerisinde karıştırıldı ve bu karışım 80-90°C'ye ısıtılarak reaksiyon başlatıldı. Geri soğutucu altında 5 saat boyunca reaksiyon karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ince tabaka kromatografisi yapılarak metil 4-hidroksibenzoat (**6**) bileşiğinin bittiği anlaşıldı ve reaksiyon durduruldu. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımının çözücüsü yüksek vakum ve yüksek sıcaklık altında uzaklaştırıldı. Kalıntı etil asetat ile seyreltildi ve doygun tuzlu su eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz üç kez etil asetat ile yıkandıktan sonra organik fazlar birleştirilerek sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı ve kalan kısım kolon kromatografisi ile (EtOAc-Hekzan) saflaştırıldı. Kolon sonrası beyaz renkli katı bir madde olarak metil 4-((3-(triflorometil)-piridin-2-il)oksi)benzoat (**11**) elde edildi (1.7 g, 5.72 mmol, %87 verim). **Erime noktası:** 56-58°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (*dd*, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (*m*, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.91 (*dd*, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15-7.12 (*m*, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 7.03 (*dd*, *J* = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 3.82 (*s*, 3H).

4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (**12**) Sentezi:

Metil 4-((3-(triflorometil)-piridin-2-il)oksi)benzoat (**11**) (1.0 g, 3.36 mmol) bileşiği metanol (50 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine %80'lik hidrazin hidrat (0.63 mL, 10.09 mmol) ve katalitik oranda (%10 mol) asetik asit eklendi. Karışım yaklaşık 65°C'de sekiz saat boyunca kaynatıldı. Başlangıç bileşiğinin tükendiği ince tabaka kromatografisi ile anlaşıldı ve reaksiyon durdurularak oda sıcaklığına getirildi. Reaksiyon çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı ve kalıntı çok az metanol içerisinde tekrar çözüldü. Üzerine eter ilave edilerek karıştırmak suretiyle çökmesi sağlandı. Yaklaşık yarım saatlik bir karıştırma işleminin ardından oluşan katı-sıvı karışımından, katı kısımda bulunan 4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (**12**) süzme yöntemi ile ayrıldı ve eter ile yıkanarak kurutuldu (0.91 g, 3.06 mmol, %91 verim). **Erime noktası:** 183-185°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (*bs*, 1H), 8.57 (*d*, 1H, *J* = 3.5 Hz), 8.10 (*d*, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.01 (*dd*, 1H, *J* = 7.5, 1.00 Hz), 7.44 (*dd*, 1H, *J* = 8.0, 5.0 Hz), 7.28 (*d*, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.10 (*dd*, 1H, *J* = 9.0, 3.0 Hz).

4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (**12**)'in Aldehitler ile Verdiği Kondenzasyon Reaksiyonunun Genel Sentez Prosedürü:

4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (**11**) (0.1 g, 0.34 mmol) bileşiği metanol (40 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine aldehit bileşiği (0.41 mmol) ilave edildi. Katalitik miktarda (%10 mol) asetik asit ilavesi ile reaksiyon kaynatıldı. Çizelge 1'de gösterilen sürelerde reaksiyonlar (ince tabaka kromatografisi yapılarak) durduruldu. Metanol vakumda uzaklaştırıldı ve kalan kısım çok az miktarda metanol ile seyreltildi. Bu karışıma çöktürme yöntemi uygulanarak hidrazon yapıları **15-21** saflaştırıldı. Bunun için metanolde çözünen karışımın üzerine çökme gerçekleşene kadar eter ilave edildi. Katı kısım süzme işlemi ile ayrıldı, eter ile yıkandı ve kurutulmuş miktarda tartıldı.

(*E*)-*N'*-(4-nitrobenziliden)-4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (**15**): 0.125 g, 0.290 mmol, %86 verim. **Erime noktası:** 136-138°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.13 (*bs*, 1H), 8.50 (*bs*, 1H), 8.35 (*d*, 1H, *J* = 4.0 Hz), 8.22-8.17 (*m*, 3H), 7.99 (*d*, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.92 (*d*, 2H, *J*

= 8.0 Hz), 7.30 (*dd*, 1H, $J = 7.5, 5.5$ Hz), 7.27 (*d*, 2H, $J = 8.5$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 163.1, 159.5, 156.3, 152.1, 148.3, 145.7, 141.1, 138.5 (*q*, $J = 4.4$ Hz), 130.4, 130.1, 128.4, 124.5, 123.3 (*q*, $J = 270.2$ Hz), 121.9, 119.9, 113.4 (*q*, $J = 32.6$ Hz). HRMS (M-H $^+$, ESI, 70 eV); $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{-H}^+$ hesaplanan: 429.08106; bulunan: 429.08127.

(*E*)-*N*'-(4-florobenziliden)-4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (16): 0.120 g, 0.297 mmol, %88 verim. Erime noktası: 179-181°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.24-8.21 (*m*, 2H), 8.08 (*dd*, 1H, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.92 (*d*, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.82-7.76 (*m*, 2H), 7.21-7.18 (*m*, 3H), 7.08-7.05 (*m*, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 164.8, 162.2 (*d*, $J = 248.4$ Hz), 159.5, 156.6, 150.9, 147.9, 137.4 (*q*, $J = 4.5$ Hz), 130.6 (*d*, $J = 3.1$ Hz), 129.5 (*d*, $J = 8.75$ Hz), 129.2, 122.8 (*q*, $J = 269.5$ Hz), 121.1, 118.9, 115.5, 115.3, 114.2 (*q*, $J = 33.2$ Hz). HRMS (M-H $^+$, ESI, 70 eV); $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{-H}^+$ hesaplanan: 402.08656; bulunan: 402.08673.

(*E*)-*N*'-(4-klorobenziliden)-4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (17): 0.135 g, 0.321 mmol, %96 verim. Erime noktası: 107-109°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.01 (*bs*, 1H), 8.49 (*bs*, 1H), 8.42 (*d*, 1H, $J = 4.0$ Hz), 8.28 (*d*, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.04 (*d*, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (*d*, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (*d*, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (*dd*, 1H, $J = 7.5, 5.0$ Hz), 7.33 (*d*, 2H, $J = 8.5$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 162.9, 159.5, 156.2, 152.1, 146.9, 138.4 (*q*, $J = 4.5$ Hz), 135.0, 133.7, 130.6, 130.0, 129.4, 129.1, 123.2 (*q*, $J = 270.1$ Hz), 121.8, 119.8, 113.4 (*q*, $J = 32.9$ Hz). HRMS (M-H $^+$, ESI, 70 eV); $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{-H}^+$ hesaplanan: 418.05701; bulunan: 418.05736.

(*E*)-*N*'-(4-bromobenziliden)-4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (18): 0.08 g, 0.172 mmol, %51 verim. Erime noktası: 112-114°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00 (*bs*, 1H), 8.46 (*s*, 1H), 8.42 (*d*, 1H, $J = 3.5$ Hz), 8.29 (*dd*, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 8.03 (*d*, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (*d*, 2H, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (*d*, 2H, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (*dd*, 1H, $J = 7.5, 5.0$ Hz), 7.34 (*d*, 2H, $J = 8.5$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 162.9, 159.5, 156.2, 152.1, 147.0, 138.5 (*q*, $J = 4.12$ Hz), 134.1, 132.7, 132.3, 131.7, 130.0, 129.4, 123.8, 123.2 (*q*, $J = 270.4$ Hz), 121.8, 119.9, 113.4 (*q*, $J = 32.7$ Hz). HRMS (M-H $^+$, ESI, 70 eV); $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{-H}^+$ hesaplanan: 462.00650; bulunan: 462.00687.

(*E*)-*N*'-(4-(benziloksi)benziliden)-4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (19): 0.144 g, 0.293 mmol, %87 verim. Erime noktası: 203-205°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.79 (*bs*, 1H), 8.44-8.41 (*m*, 2H), 8.31 (*dd*, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 8.01 (*d*, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.70 (*d*, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (*d*, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.42-7.32 (*m*, 6H), 7.12 (*d*, 2H, $J = 8.5$ Hz), 5.17 (*s*, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 162.7, 160.4, 159.5, 156.0, 152.1, 148.1, 138.5 (*q*, $J = 4.12$ Hz), 137.2, 130.9, 129.9, 129.2, 128.9, 128.4, 128.2, 127.6, 123.3, (*q*, $J = 270.0$ Hz), 121.8, 119.9, 115.6, 113.4 (*q*, $J = 32.8$ Hz), 69.8. HRMS (M-H $^+$, ESI, 70 eV); $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{-H}^+$ hesaplanan: 490.13785; bulunan: 490.13803.

(*E*)-*N*'-(4-(triflorometil)benziliden)-4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (20): 0.092 g, 0.203 mmol, %60 verim. Erime noktası: 191-193°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.11 (*bs*, 1H), 8.55 (*s*, 1H), 8.43 (*d*, 1H, 4.0 Hz), 8.30 (*dd*, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 8.03 (*d*, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (*d*, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.81 (*d*, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (*dd*, 1H, $J = 7.5, 5.0$ Hz), 7.35 (*d*, 2H, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 163.0, 159.49, 159.48, 156.3, 152.1, 146.4, 138.8, 138.5 (*q*, $J = 4.25$ Hz), 130.5, 130.3, 130.1, 129.8, 128.1, 126.2 (*q*, $J = 3.25$ Hz), 124.5 (*q*, $J = 270.5$ Hz), 123.2 (*q*, $J = 270.2$ Hz), 113.4 (*q*, $J = 32.9$ Hz). HRMS (M-H $^+$, ESI, 70 eV); $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{-H}^+$ hesaplanan: 452.08337; bulunan: 452.08365.

(*E*)-*N*'-(3-nitrobenziliden)-4-((3-(triflorometil)piridin-2-il)oksi)benzohidrazit (21): 0.055 g, 0.128 mmol, %38 verim. Erime noktası: 190-192°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 (*s*, 1H), 8.48 (*s*, 1H), 8.35 (*d*, 1H, $J = 3.5$ Hz), 8.31 (*d*, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.27 (*d*, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.22 (*d*, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.07 (*d*, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.74-7.71 (*m*, 1H), 7.35-7.32 (*m*, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-

d_6): δ 165.5, 165.0, 159.9, 156.8 (q , $J = 4.6$ Hz), 150.9, 148.8, 146.4, 137.5 (q , $J = 4.5$ Hz), 136.2, 132.9, 129.8, 129.3, 129.2, 124.3, 123.8, 121.8, 121.2, 118.9. **HRMS (M-H⁺, ESI, 70 eV)**; C₂₀H₁₃F₃N₄O₄-H⁺ hesaplanan: 429.08106; bulunan: 429.08115.

SONUÇ

Bu çalışmada imin yapısına doğrudan bağlı çeşitli süstitüe benziliden grubu içeren yedi yeni hidrazon türevi sentezlendi. Bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı. Sentezler aromatik nükleofilik yer değiştirme (S_NAr) ve kondenzasyon reaksiyonu üzerinden gerçekleştirildi. Sentetik hidrazon yapılarının bilinen biyokimyasal aktiviteleri düşünüldüğünde, bu çalışmada sentezlenen yedi hidrazon türevi bileşiğin daha önce sentezlenmemiş olması ve biyoaktif özelliklere sahip 4-hidroksibenzohidrazit türevlerine alternatif yapılar içermesi bakımından önem taşımaktadır. Devam eden mekanistik sentez çalışmaları neticesinde yeni hidrazon türevlerinin sentezi ve bu yapıların bir sonraki basamak olan farmakokinetik, farmakolojik ve kemoterapötik etkilerinin araştırılması planlanmaktadır.

Çıkar Çatışması

Makalenin planlanması, yürütülmesi ve yazılması sırasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Yazar Katkısı

Makalenin planlama, yürütme ve yazımının makalenin tek yazarı olarak tarafımdan yapıldığını beyan ederim.

KAYNAKLAR

- Andersen FA, 2008. Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *International Journal of Toxicology*, 27: 1–82.
- Backes GL, Neumann DM, Jursic BS, 2014. Synthesis and antifungal activity of substituted salicylaldehyde hydrazones, hydrazides and sulfohydrazides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22: 4629-4636.
- Beaulieu PL, Coulombe R, Duan J, Fazal G, Godbout C, Hucke O, Jakalian A, Joly MA, Lepage O, Llinàs-Brunet M, Naud J, Poirier M, Rioux N, Thavonekham B, Kukolj G, Stammers TA, 2013. Structure-based design of novel HCV NS5B thumb pocket 2 allosteric inhibitors with submicromolar gt1 replicon potency: Discovery of a quinazolinone chemotype. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23: 4132–4140.
- Bhole RP ve Bhusari KP, 2011. Synthesis, antihypertensive activity, and 3D-QSAR studies of some new *p*-hydroxybenzohydrazide derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 2: 119–134.
- Cukurovali A, Yilmaz I, Gur S, Kazaz C, 2006. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolyldiazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 201–207.
- Cywin CL, Firestone RA, McNeil DW, Grygon CA, Crane KM, White DM, Kinkade PR, Hopkins JL, Davidson W, Labadia ME, Wildeson J, Morelock MM, Peterson JD, Raymond EL, Brown ML, and Spero DM, 2003. The Design of potent hydrazones and disulfides as cathepsin S inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11: 733-740.
- Evrano-Aksöz B, Baysal İ, Yabanoğlu-Çiftçi S, Djikic T, Yeleği K, Uçar G, and Ertan R. 2015. Synthesis and Screening of Human Monoamine Oxidase-A Inhibitor Effect of New 2-Pyrazoline and Hydrazone Derivatives. *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 348: 743-756.
- Lima PC, Lima LM, da Silva KCM, Léda PHO, de Miranda ALP, Fraga CAM, Barreiro EJ, 2000. Synthesis and analgesic activity of novel *N*-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35: 187–203.

- Lisina SV, Brel AK, Mazanova LS, Spasov AA, 2008. Synthesis and antipyretic activity of new salicylic acid derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 42: 574-576.
- Mamolo MG, Falagiani V, Zampieri D, Vio L, Banfi E, Scialino G, 2003. Synthesis and antimycobacterial activity of (3,4-diaryl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-hydrazide derivatives. *Il Farmaco*, 58: 631-637.
- Nurkenov OA, Satpaeva ZB, Schepetkin IA, Khlebnikov AI, Turdybekov KM, Seilkhanov TM, Fazylov SD, 2017. Synthesis and biological activity of hydrazones of *o*- and *p*-hydroxybenzoic acids. Spatial structure of 5-bromo-2-hydroxybenzylidene-4-hydroxybenzohydrazide. *Russian Journal of General Chemistry*, 87: 2299–2306.
- Oliveira PFM, Baron M, Chamayou A, Andre-Barres C, Guidetti B, Baltas M, 2014. Solvent-free mechanochemical route for green synthesis of pharmaceutically attractive phenolhydrazones. *RSC Advances*, 4: 56736–56742.
- Periakaruppan P, Abraham R, Mahendran K, Ramanathan M, 2018. Simple synthesis of hydrazones with quorum quenching activity at room temperature in water. *Environmental Chemistry Letters*, 16: 1063-1067.
- Raghav N. and Singh, M, 2014. SAR studies of differently functionalized chalcones based hydrazones and their cyclized derivatives as inhibitors of mammalian cathepsin B and cathepsin H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22: 4233-4245.
- Rollas S ve Küçükgülzel ŞG, 2007. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules*, 12: 1910-1939.
- Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş Ö, Köysal Y, Kılıç E. Işık Ş, Aktay G, Özalp M, 2007. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15: 5738–5751.
- Sapra A, Kumar P, Kakkar S, Narasimhan B, 2014. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of *p*-hydroxy benzoic acid derivatives. *Drug Research*, 64: 17-22.
- Siddiqui SM, Salahuddin A, Azam A, 2012. Synthesis, characterization and antiamoebic activity of some hydrazone and azole derivatives bearing pyridyl moiety as a promising heterocyclic scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 49: 411-416.
- Taha M, Ismail NH, Jamil W, Yousuf S, Jaafar FM, Ali MI, Kashif SM, Hussain E, 2013. Synthesis, evaluation of antioxidant activity and crystal structure of 2,4-dimethylbenzoylhydrazones. *Molecules*, 18: 10912–10929.