T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇEŞİTLİ YENİ BENZİLİDEN AÇİL HİDRAZONLARIN SENTEZİ

Anoud ALHONAISH

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2022

Bu çalışma, 1.02.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Doç. Dr. Amaç Fatih TUYUN
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Unvan Adı SOADI
Üniversite
Fakülte

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2021-35765 numaralı projesi ile desteklenmiştir.
Bu tez, FYL-2021-35765 numaralı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin projesi ile desteklenmiştir

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK'e teşekkür ediyorum.

Çalışma hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme ve sevdiklerime teşekkür ediyorum.

Şubat 2022 ANOUD ALHONAISH

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**
TABLO LİSTESİ ..... **xix**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xxi**
ÖZET ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**xii**
SUMMARY ..... **xxiv**
1. GİRİŞ ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2. GENEL KISIMLAR **4**
2.1. HİDRAZONLAR 4
2.1.1. Hidrazonların Özellikleri 6
2.1.2. Hidrazonların Sentez Yöntemleri 6
2.1.3. Hidrazonların Yapı-Aktivite İlişkileri 10
2.1.4. Hidrazonların Kullanım Alanları 11
2.1.4.1. Antimikrobiyal aktivite 13
2.1.4.2. Antiviral aktivite 13
2.1.4.3. Anti-TB aktivitesi 14
2.2. 1,3,4-OKSADİAZOLLER 14
2.2.1. 1,3,4-Oksadiazollerin Sentez Yöntemleri 16
2.2.2. 1,3,4-Oksadiazollerin Reaksiyonları 34
2.2.3. 1,3,4-Oksadiazollerin Kullanım Alanları 34
3. MALZEME VE YÖNTEM **36**
3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER 36
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER 37
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ 38
3.3.1. Genel Yöntem 38
3.3.1.1. 2-Fenoksi-benzaldehit Sentezi (1a) 38
3.3.1.2. 4-(2-Formilfenoksi)-benzonitril Sentezi (1b) 39

3.3.1.3. 2-(4-Klorofenoksi)-benzaldehit Sentezi (1c).....39

3.4. BENZİLİDEN AÇİL HİDRAZONLARIN SENTEZİ.....39

3.4.1. Genel Yöntem.....39

3.4.1.1. Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3a).....40

3.4.1.2. 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3b).....40

3.4.1.3. Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit Sentezi (3c).....41

3.4.1.4. Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3d) 41

3.4.1.5. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3e).....41

3.4.1.6. Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3f).....42

3.4.1.7. 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3g).....42

3.4.1.8. Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3h).....42

3.4.1.9. Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3i).....43

3.4.1.10. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3j).....43

3.4.1.11. Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3k).....43

3.4.1.12. 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3l).....44

3.4.1.13. Nikonik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3m).....44

3.4.1.14. Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3n).....44

3.4.1.15. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3o).....45

3.5. 1,3,4-OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ.....45

3.5.1. Genel Yöntem.....45

3.5.1.1. 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4a).....46

3.5.1.2. 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4b).....46

3.5.1.3. 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4c).....47

3.5.1.4. 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol Sentezi (4d).....47

3.5.1.5. 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril Sentezi (4e).....47

3.5.1.6. 4-[2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril Sentezi (4f).....48

3.5.1.7. 4-[2-(5-piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi]-benzonitril Sentezi (4g).....48

3.5.1.8. 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril Sentezi (4h).....48

3.5.1.9. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4i).....49

3.5.1.10. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4j).....49

3.5.1.11. 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol (4k).....49

3.5.1.12. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4l).....50

4. BULGULAR.....51

4.1. BENZİLİDEN AÇİL HİDRAZONLAR.....51

4.1.1. Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit (3a).....51

4.1.2. 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit (3b).....54

4.1.3. Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit. (3c).....57

4.1.4. Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit..... 61

4.1.5. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit. (3e).....64

4.1.6. Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.(3f).....67

4.1.7. 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3g).....70

4.1.8. Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3h).....73

4.1.9. Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3i).....76

4.1.10. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3j).....80

4.1.11. Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3k).....83

4.1.12. 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3l).....86

4.1.13. Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3m).....90

4.1.14. : Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3n).....94

4.1.15. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-Hidrazit (3o).....98

4.2. 1,3,4-OKSADİAZOLLER.....101

4.2.1. 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol (4a).....101

4.2.2. 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol (4b).....104

4.2.3. 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol (4c).....107

4.2.4. 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol (4d).....110

4.2.5. 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril (4e).....113

4.2.6. 4-[2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi]-benzonitril (4f).....117

4.2.7. 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril (4g).....120

4.2.8. 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril (4h).....123

4.2.9. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol (4i).....126

4.2.10. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol (4j).....129

4.2.11. 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol (4k).....132

4.2.12. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol (4l).....135

5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....139

KAYNAKLAR.....146

ÖZGEÇMİŞ.....155

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1: Hidrazonların kullanım alanları.....2

Şekil 2.1: Hidrazon birimi içeren, yaygın olarak piyasaya sunulan ilaçların etken maddelerinin formülleri.....5

Şekil 2.2: Hidrazon analoglarının yeşil kimya ve kimyasal sentez yöntemleriyle eldesi..... 7

Şekil 2.3: Kimyasal sentez yöntemleri ile hidrazonların sentezi.....8

Şekil 2.4: Yeşil sentez yöntemleri kullanılarak hidrazonların sentezi.....9

Şekil 2.5: Hidrazon türevlerinin SAR analizi.....11

Şekil 2.6: Hidrazon nanopartiküllerinin uygulamaları, türleri ve özellikleri.....12

Şekil 2.7: İyi antimikrobiyal aktivite gösteren bileşiklerin toplu gösterimi.....13

Şekil 2.8: 2-[(4-Metoksi-fenil)-hidrazonmetil]-kinolin-8-ol bileşiğinin yapısı.....13

Şekil 2.9: Antitüberküloz aktivite gösteren iki bileşik (X = Me, OMe).....14

Şekil 2.10: Oksadiazol yapısının dört farklı izomeri: 1,2,3-oksadiazol (**1)**, 1,2,4-oksadiazol (**2)**, 1,2,5-oksadiazol (**3**)ve 1,3,4-oksadiazol (**4)**.....14

Şekil 2.11: Önemli oksadiazol bileşikleri.....16

Şekil 2.12: O-C(2) bağının oluşması ile 1,3,4-oksadiazollerin sentezi.....17

Şekil 2.13: 1,2-diaçilhidrazinlerin ısıl veya asit katalizli halkalaşması ile 1,3,4-oksadiazol türevlerinin oluşması (R^1= H, alkil, aril, OEt, R^2=H, alkil, Ph).....17

Şekil 2.14: Açilhidrazin karboksilli asit türevlerinden ve açilhidrazinlerden 1,3,4-oksadiazol türevlerinin hazırlanması.....17

Şekil 2.15: 2-Amino-1,3,4-oksadiazol sentezleri.....18

Şekil 2.16: 2-Aminooksadiazollere daha iyi verimle ulaştıran bir sentez yöntemi.....19

Şekil 2.17: Açilüreden oksadiazolinon'ların sentezi.....19

Şekil 2.18: Çeşitli 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin eldesi için kullanılan yöntemler.....20

Şekil 2.19: Azo bileşiğinden oksadiazolin'in sentezi.....21

Şekil 2.20:1-(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)-1-(1H-pirol-2-il)metanamin bileşiklerinin tek kap Sentezi.....22

Şekil 2.21: 5-(2-hidroksifenil)-3-sübstitüe-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-tiyon bileşiklerinin Sentezi.....22

Şekil 2.22: 1,3,4-Oksadiazol türevleri içeren yeni triazol bileşiklerinin sentez planı.....23

Şekil 2.23: 1-[(5-(3-klorobenzo[b]tiyofen-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo]-4-arilbut-3-en-2-on türevlerinin sentezi.....24

Şekil 2.24: 2-(1,3,4-oksadiazol-2-tiyo)-1-feniletanon bileşiklerinin sentezi.....25

Şekil 2.25: 1,2,3-tiyadiazol grubu içeren 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentez şeması 25

Şekil 2.26: Tiyazol içeren 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi için genel bir şema.....26

Şekil 2.27: Pirazol içeren 1,3,4-oksadiazollerin Mannich bazları ve S-alkil analoglarının sentez şeması.....27

Şekil 2.28: 5-Sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi.....29

Şekil 2.29: EDCI katalizörü ile 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazollerin eldesi.....30

Şekil 2.30: 5,5'-metilenbis(N-metil-1,3,4-oksadiazol-2-amin) türevinin sentezi.....30

Şekil 2.31: Lewis asidi kullanarak 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol sentezi.....30

Şekil 2.32: Oksidatif siklodesülfürizasyon.....31

Şekil 2.33: Elektroliz yöntemiyle 1,3,4-oksadiazol eldesi.....31

Şekil 2.34: Çeşitli reaktifler kullanılarak oksidatif halkalaşma yöntemi ile 2,5-disübstitüe 1,3,4-oksadiazol sentezleri.....32

Şekil 2.35: Çeşitli yöntemlerle 2,5-disübstitüe 1,3,4-oksadiazollerin siklodehidrasyon tepkimeleri.....33

Şekil 3.1: 2-Arenoksibenzaldehit türevleri için genel reaksiyon şeması.....38

Şekil 3.2: 2-Fenoksi-benzaldehit' in elde edilmesi.....38

Şekil 3.3: 4-(2-Formilfenoksi)-benzonitril' in elde edilmesi.....39

Şekil 3.4: 2-(4-Klorofenoksi)-benzaldehit' in elde edilmesi.....39

Şekil 3.5: Fenoksi türevi benziliden açil hidrazonların sentezi.....40

Şekil 3.6: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.....40

Şekil 3.7: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit'in elde edilmesi.....40

Şekil 3.8: Nikotinik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.....41

Şekil 3.9: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.....41

Şekil 3.10: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.....41

Şekil 3.11: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....42

Şekil 3.12: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....42

Şekil 3.13: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....42

Şekil 3.14: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....43

Şekil 3.15: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....43

Şekil 3.16: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....43

Şekil 3.17: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....44

Şekil 3.18: Nikonik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....44

Şekil 3.19: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....44

Şekil 3.20: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.....45

Şekil 3.21: 1,3,4-Oksaziazol bileşiklerinin sentezi.....46

Şekil 3.22: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.....46

Şekil 3.23: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.....46

Şekil 3.24: 3-[5-(2-Fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-piridin' in elde edilmesi.....47

Şekil 3.25: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün elde edilmesi.....47

Şekil 3.26: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' in elde edilmesi.....47

Şekil 3.27: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' in elde Edilmesi.....48

Şekil 3.28*:* 4-{2-[5-piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' in elde edilmesi.....48

Şekil 3.29: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' in elde edilmesi.....48

Şekil 3.30: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.....49

Şekil 3.31 : 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.....49

Şekil 3.32: 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1**,**3**,**4-oksadiazol' in elde edilmesi.....49

Şekil 3.33: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi...50

Şekil 4.1: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.....52

Şekil 4.2: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.....52

Şekil 4.3: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in 13C-NMR spektrumu.....53

Şekil 4.4: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.....54

Şekil 4.5: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.....55

Şekil 4.6: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in 1H-NMR spektrumu.....55

Şekil 4.7: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu....56

Şekil 4.8: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.....57

Şekil 4.9: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.....58

Şekil 4.10: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.....59

Şekil 4.11: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.....60

Şekil 4.12: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.....60

Şekil 4.13: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IR spektrumu...61

Şekil 4.14: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{1}H-NMR Spektrumu.....62

Şekil 4.15: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.....63

Şekil 4.16: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.....64

Şekil 4.17: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IRSpektrumu.....65

Şekil 4.18: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.....65

Şekil 4.19: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMRspektrumu.....66

Şekil 4.20: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-GC-MS spektrumu.....67

Şekil 4.21: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.....68

Şekil 4.22: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.68

Şekil 4.23: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in^{13}C-NMR spektrumu.69

Şekil 4.24: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu...70

Şekil 4.25: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.....71

Şekil 4.26: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.....71

Şekil 4.27: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.....72

Şekil 4.28: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.....73

Şekil 4.29: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu... 74

Şekil 4.30: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'' in ^{1}H-NMR spektrumu.....74

Şekil 4.31: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.....75

Şekil 4.32: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu..76

Şekil 4.33: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.....77

Şekil 4.34: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in 1H-NMR spektrumu.....78

Şekil 4.35: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.....79

Şekil 4.36: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.....80

Şekil 4.37: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.....81

Şekil 4.38: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.....81

Şekil 4.39: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.....82

Şekil 4.40: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.....83

Şekil 4.41: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.....84

Şekil 4.42: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu..84

Şekil 4.43: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.85

Şekil 4.44: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.....86

Şekil 4.45: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.....87

Şekil 4.46: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu..... 88

Şekil 4.47: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.....89

Şekil 4.48: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.....89

Şekil 4.49: Nikonik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.....90

Şekil 4.50: Nikonik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu..91

Şekil 4.51: Nikonik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu..92

Şekil 4.52: Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu...93

Şekil 4.53: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.....94

Şekil 4.54: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.....95

Şekil 4.55: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.....96

Şekil 4.56: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.....97

Şekil 4.57: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.....98

Şekil 4.58: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H- NMR spektrumu.....99

Şekil 4.59: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.....100

Şekil 4.60: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kvloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.....100

Şekil 4.61: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.....101

Şekil 4.62: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....102

Şekil 4.63: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....103

Şekil 4.64: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.....103

Şekil 4.65: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu...104

Şekil 4.66: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....105

Şekil 4.67: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....106

Şekil 4.68: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.....107

Şekil 4.69: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.....108

Şekil 4.70: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....108

Şekil 4.71: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol**:**' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....109

Şekil 4.72: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.....110

Şekil 4.73: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün FT-IR spektrumu.....111

Şekil 4.74: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu....111

Şekil 4.75: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu..112

Şekil 4.76: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün GC-MS spektrumu.....113

Şekil 4.77: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.....114

Şekil 4.78: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....114

Şekil 4.79: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....115

Şekil 4.80: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.....116

Şekil 4.81: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.....117

Şekil 4.82: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....118

Şekil 4.83: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.....119

Şekil 4.84: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....119

Şekil 4.85: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.....120

Şekil 4.86: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....121

Şekil 4.87: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....122

Şekil 4.88: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.....123

Şekil 4.89: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.....124

Şekil 4.90: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....124

Şekil 4.91: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....125

Şekil 4.92: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.....126

Şekil 4.93: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu...127

Şekil 4.94: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....127

Şekil 4.95: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....128

Şekil 4.96: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.....129

Şekil 4.97: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.....130

Şekil 4.98: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR.. spektrumu.....130

Şekil 4.99: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....131

Şekil 4.100: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.....132

Şekil 4.101: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.....133

Şekil 4.102: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....133

Şekil 4.103: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.....134

Şekil 4.104: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.....135

Şekil 4.105: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.....136

Şekil 4.106: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.....136

Şekil 4.107: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol'ün ^{13}C-NMR spektrumu.....137

Şekil 4.108: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.....138

Şekil 5.1: Benziliden açil hidrazon sentezinin genel gösterimi.....140

Şekil 5.2: 1,3,4-oksadiazol sentezinin genel gösterimi.....143

Şekil 5.3: I_2 katalizli 1,3,4-oksadiazol sentezi için önerilen mekanizma.....143

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.....37

Tablo 4.1: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit.....51

Tablo 4.2: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.....54

Tablo 4.3: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.....57

Tablo 4.4: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.....61

Tablo 4.5: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.....64

Tablo 4.6: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....67

Tablo 4.7: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....70

Tablo 4.8: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....73

Tablo 4.9: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....76

Tablo 4.10: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....80

Tablo 4.11: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....83

Tablo 4.12: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....86

Tablo 4.13: Nikonik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....90

Tablo 4.14: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.....94

Tablo 4.15: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden] hidrazit.....98

Tablo 4.16: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol.....101

Tablo 4.17: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol.....104

Tablo 4.18: 2-(2-f.enoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol.....107

Tablo 4.19: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol.....110

Tablo 4.20: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril.....113

Tablo 4.21: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril.....117

Tablo 4.22: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril.....120

Tablo 4.23: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril.....123

Tablo 4.24: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol.....126

Tablo 4.25: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol.....129

Tablo 4.26: 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol.....132

Tablo 4.27: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol.....135

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

δ : Kimyasal kayma sembolü
α : Karbonil karbonunun yanındaki ilk karbon
β : Karbonil karbonunun yanındaki ikinci karbon

Kısaltmalar **Açıklama**

FT-IR : Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre
^{1}H-NMR : Proton Nükleer Manyetik Rezonans
^{13}C-NMR : Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
GC-MS : Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
DCM : Diklorometan
DMF : Dimetilformamid
TLC : İnce Tabaka Kromatografisi

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇEŞİTLİ YENİ BENZİLİDEN AÇİL HİDRAZONLARIN SENTEZİ

Anoud ALHONAISH

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

Organik bileşiklerin bir sınıfı olan benziliden hidrazonlar, kendine özgü yapısal özellikleri ve geniş farmakolojik aktifliklere sahip olmaları nedeni ile ilaç kimyasında büyük bir öneme sahiptirler. Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, aldehit grubuna göre orto pozisyonunda büyük gruplar içeren sterik engelli aldehitler ile benziliden açil hidrazonlar sentezlenmemiştir. Bu grupların anti kanser mekanizma üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu tez çalışmasında literatürden farklı olarak sterik engelli grupları bulunan benziliden açil hidrazonlar sentezlenmiştir. Benziliden açil hidrazonların sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. Birinci basamakta fenol türevleri ve 2-florobenzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann Kapling reaksiyonu ile 3 adet 2-arenoksibenzaldehit türevi bileşik elde edilmiştir. İkinci basamakta ise sentezlenen aldehit bileşikleri ile hidrazin türevlerinin reaksiyonundan **15 adet yeni benziliden açil hidrazon** sentezlenmiştir.

Yapılan literatür araştırmalarına göre, benziliden açil hidrazonlardan çıkılarak sentezlenen 1,3,4-oksadiazol türevleri de bu ilaç geliştirme çalışmalarında oldukça güçlü bir potansiyele sahip moleküller olarak dikkat çekmektedirler. Pek çok farklı yönde etki sağlayabilecek bu moleküller ile kansere karşı etkili olduğu bilinen çeşitli mekanizmalar üzerinde inhibisyon sağlanabilmektedir. Büyüme faktörleri, enzimler ve kinazlar üzerinde inhibitör olarak etki gösterdikleri çeşitli hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalar ile hali hazırda ortaya konulmuştur. Bu çalışmalara dayanarak, sentezlenen yeni benziliden açil hidrazonlardan çıkılarak **12 adet yeni 1,3,4-oksadiazol bileşiği** elde edilmiştir. Hidrazonlar I_2 katalizörü varlığında molekül içi siklizasyon ile 1,3,4-oksadiazol bileşiklerine dönüştürülmüşlerdir. Bu katalizör ile seçilen yöntem çevreye zararlı olabilecek toksik geçiş metallerini içermemekle birlikte deney koşulları da daha ılıman ve ucuz maliyetlidir. Ele geçen bileşiklerin tamamı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmış ve yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve Mass spektroskopik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Tarih girmek için burayı tıklatın., 155 . sayfa.

Anahtar kelimeler: Hidrazon , 1,3,4 oksadiazol

SUMMARY

M.Sc. THESIS

Synthesis of Various New Benzylidene Acyl Hydrazones

Anoud ALHONAISH

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

Benzylidene hydrazones, which are a class of organic compounds, have a great importance in pharmaceutical chemistry due to their unique structural properties and wide pharmacological activities. In the studies carried out in the literature so far, sterically hindered aldehydes containing large groups in the ortho position with respect to the aldehyde group and benzylidene acyl hydrazones have not been synthesized. It is thought that these groups may be effective on the anticancer mechanism. Therefore, in this thesis, unlike the literature, benzylidene acyl hydrazones with sterically hindered groups were synthesized. The synthesis of benzylidene acyl hydrazones was carried out in two steps. In the first step, 2-arenoxybenzaldehyde derivatives were obtained by the Ullmann Kapling reaction between phenol derivatives and 2-fluorobenzaldehyde. In the second step, **15 new benzylidene acyl hydrazones** were synthesized from the reaction of synthesized aldehyde compounds and hydrazine derivatives.

According to the literature studies, 1,3,4-oxadiazole derivatives synthesized from benzylidene acyl hydrazones also draw attention as molecules with a very strong potential in these drug development studies. With these molecules, which can have effects in many different directions, inhibition can be achieved on various mechanisms known to be effective against cancer. It has already been demonstrated by studies on various cell lines that they act as inhibitors on growth factors, enzymes and kinases. Based on these studies, **12 new 1,3,4-oxadiazole compounds** were obtained from the newly synthesized benzylidene acyl hydrazones. Hydrazones were converted to 1,3,4-oxadiazole compounds by intramolecular cyclization in the presence of I_2 catalyst. In the experiments conducted for this purpose, the highest efficiency was obtained with the I_2 catalyst. The method chosen with this catalyst does not contain toxic transition metals that may be harmful to the environment, and the experimental conditions are milder and cost-effective. All of the recovered compounds were purified by chromatographic methods and their structures were elucidated by IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and Mass spectroscopic methods.

Tarih girmek için burayı tıklatın., 155 pages.

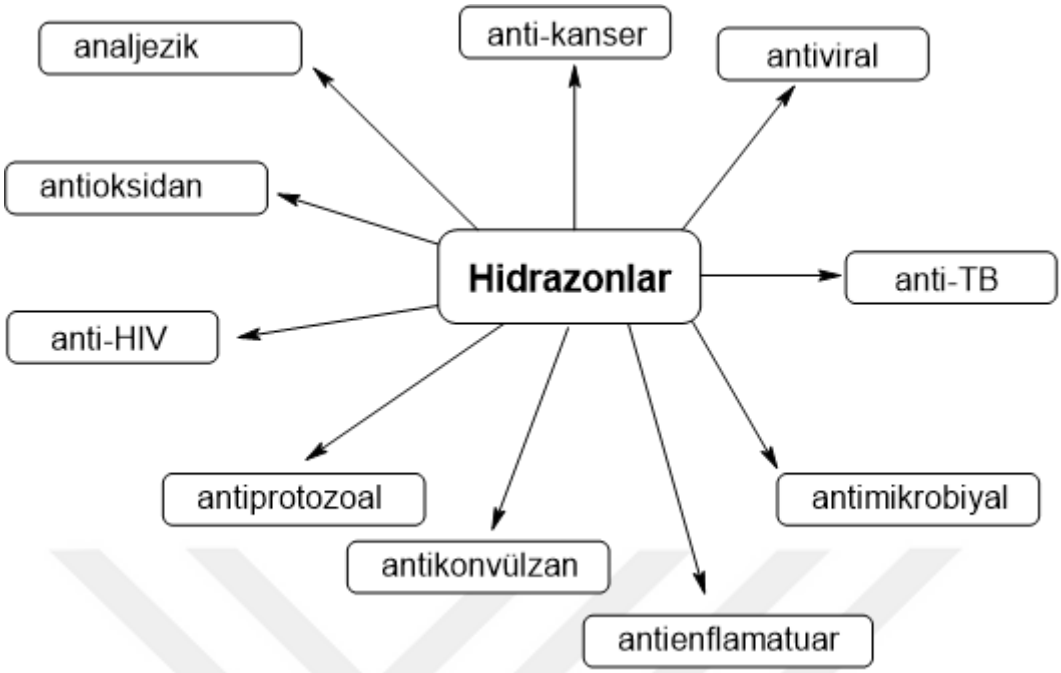
Keywords: Hydrazon , 1,3,4 oxadiazole

1. GİRİŞ

Hidrazonlar kendine özgü yapısal özellikleri ve geniş farmakolojik aktifliklere sahip olmaları nedeni ile ilaç kimyasında büyük bir öneme sahiptirler. Azometin –NHN=CH- protonuna sahip olan hidrazonlar yeni ilaçların gelişmesinde kullanılan bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Antimikrobiyal, antitüberküloz ve antitümör aktiflik göstermelerinden dolayı bu hedef yapıdaki yeni bileşikler sentezlenmekte ve biyolojik aktiflikleri incelenmektedir. Hidrazonlar birçok geçiş metali iyonu ile kolayca kompleks oluşturabilmelerinden dolayı anorganik kimyada da önemli bir rolü bulunmaktadır. Biyokimya ve anorganik kimya alanındaki araştırmacılar hidrazon komplekslerinin biyolojik öneme sahip yapılar olduklarının anlaşılmasından itibaren hidrazon kompleks yapılarına ilgiyi arttırmışlardır.(Verma et al., 2014)

Arilhidrazonlerdan elde edilen koordinasyon bileşiklerinin enzim inhibitörü olarak aktiflik gösterdikleri bulunmuştur. Bundan dolayı birçok araştırmacı bu bileşikleri hedef yapı olarak sentezlemiş ve biyolojik aktifliklerini tayin etmişlerdir.(Wang et al., 2014)

Hidrazon bileşikleri, hidrazit ve sübstitüe aldehit/ketonların çeşitli katalizörlerle reaksiyonu sonucunda elde edilirler. Literatürde sübstitüe hidrazonların sentezi ve aktiviteleriyle ilgili pek çok çalışma yer almaktadır. Son yıllarda oldukça çok sayıda aktif bileşiğin yapısında yer alan ve ilaç etken madde adayı birçok bileşiğin yapısını oluşturan, önemli bir fonksiyonel grup olan hidrazon türevi bileşikler, taşıdıkları sübstitüentlerin farklılığına göre analjezik, antiinflamatuvar, antitüberküloz, antikanser, antikonvülsan, antihipertansif, anti-HIV, antibakteriyal ve antifungal gibi önemli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler. Hidrazit ve sübstitüe aldehit/ketonların dimetilformamitteki çözeltilerinden elde edilen bileşiklerden bazılarının sıtma hastalığının tedavisinde kullanılan desferrioksaminden daha güçlü antimalaryal aktiviteye sahip olduğunu tespit edilmiştir.(Verma et al., 2014)



Şekil 1.1: Hidrazonların kullanım alanları.

Tez çalışmasında benziliden açil hidrazonlardan çıkılarak sentezlenen 1,3,4-oksadiazoller, çok sayıda hastalığın tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesinde anahtar rol oynayan beş üyeli heterosiklik bir halkadır. 1,3,4-oksadiazoller tıpta ve tarımda biyolojik aktif madde, boyarmadde, UV absorplayıcı, floresan malzeme, ısıya dayanıklı polimer ve sintilatör gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadırlar. Bu nedenle, günümüzde araştırmacılar 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi ve tıbbi uygulamaları için yenilikçi yöntemler geliştirmektedirler.(Desai et al., 2015)

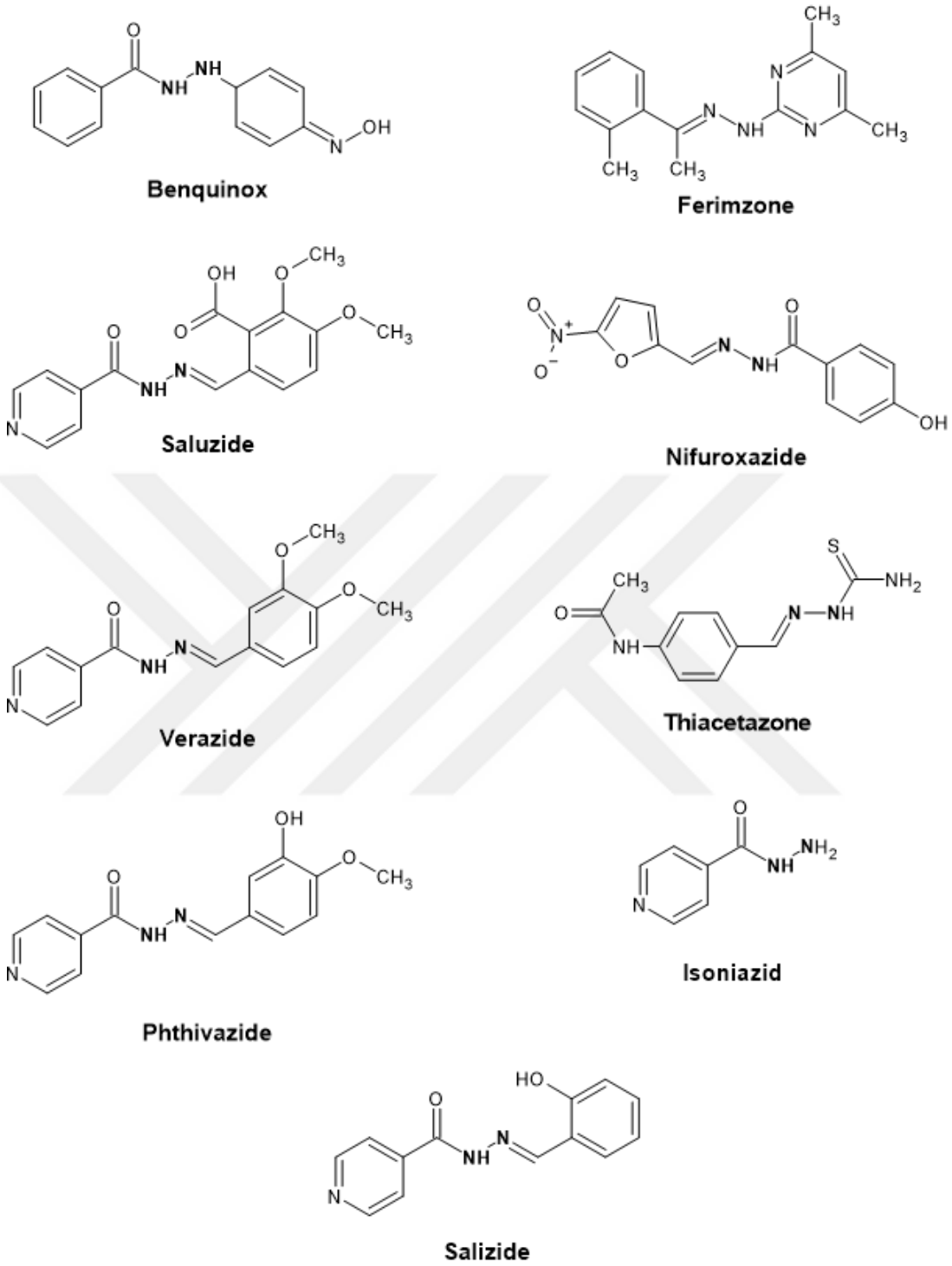
Elde ettiğimiz bu literatürlerin ışığı altında, bu tez çalışmasında birinci basamakta fenol türevleri ve 2-florobenzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann Kapling reaksiyonu ile 3 adet 2-arenoksibenzaldehit türevi bileşik elde edilmiştir. İkinci basamakta, sentezlenen aldehit bileşikleri ile hidrazin türevlerinin reaksiyonundan **15 adet yeni benziliden açil hidrazonlar** sentezlenmiştir. Üçüncü basamakta ise hidrazonlar molekül içi siklizasyon ile **12 adet yeni 1,3,4-oksadiazol bileşiklerine** dönüştürülmüşlerdir. Bu amaçla yapılan denemelerde katalizör olarak I_2 kullanılmıştır. Bu katalizör ile seçilen yöntem çevreye zararlı olabilecek toksik geçiş metallerini içermemekle birlikte deney koşulları da daha ılıman ve ucuz maliyetlidir. Ele geçen bileşikler kromatografik yöntemlerle saflaştırılmış ve yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve Mass spektroskopik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Biyolojik aktif benziliden açil hidrazon ve 1,3,4-oksadiazol yapısı, çok sayıda hastalığın tedavisi için yeni tıbbi moleküllerin geliştirilmesinde anahtar rol oynayan bileşikler olduğundan, kansere karşı biyolojik aktivite gösterme olasılıkları yüksek olduğu gibi başlangıç maddesi olarak biyolojik aktif maddelerin sentezlerinde de kullanılabileceklerdir. Böylece günümüz ilaç sektöründe çözüm bulunamayan hastalıklara karşı etkinlik gösterebilecek yeni biyoaktif bileşiklerin sentezine katkıda bulunulacak ve literatürdeki bu eksiklik giderebilecektir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. HİDRAZONLAR

Hidrazon ligandları iyi bilinen kelatlama yeteneği, yapısal çok yönlülük ve çok sayıda uygulama alanına sahip olmaları nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmektedirler. Hidrazonların azot, oksijen ve kükürt heteroatomları içeren heterosiklik gruplarla oluşturdukları metal kompleksleri, kimyasal yapı ile biyolojik aktivite arasında olası bir ilişki bulmak amacı ile üzerinde oldukça fazla çalışılan bir konudur. Bunlar arasında, azotlu gruplar içeren Schiff baz hidrazonları etkileyici kimyasal ve fiziksel özellikleri, biyolojik aktiviteleri ve ayrıca analitik uygulamaları sebebiyle ciddi dikkat çekmiştir. Hidrazonlar ve hidrazitler aktif ilaçların geliştirilmesinde önemli biyolojik ve farmakolojik profilleri nedeniyle önemli bir kısım olmuştur. Pek çok araştırmacı maksimum etki ve minimum zarar sağlayacak ilaçlarda hidrazon bileşiklerini kullanmaktadır. (Bhaskar et al., 2015; Sharma et al., 2020)



Şekil 2.1. Hidrazon birimi içeren, yaygın olarak piyasaya sunulan ilaçların etken maddelerinin formülleri.

Oldukça fazla fizyolojik aktiviteleri hidrazon türevlerinin en önemli özelliğidir. Günümüzde, pek çok enfeksiyon ile mücadelede bakterilerin ortaya çıkardığı direnç önemli bir zorluğu

oluşturmaktadır ve aktiviteleri nedeniyle pek çok hidrazon bileşiği bu amaçla hazırlanmakta ve incelenmektedir. (La et al., 2019; Mitu et al., 2012; Verma et al., 2014)

2.1.1. Hidrazonların Özellikleri

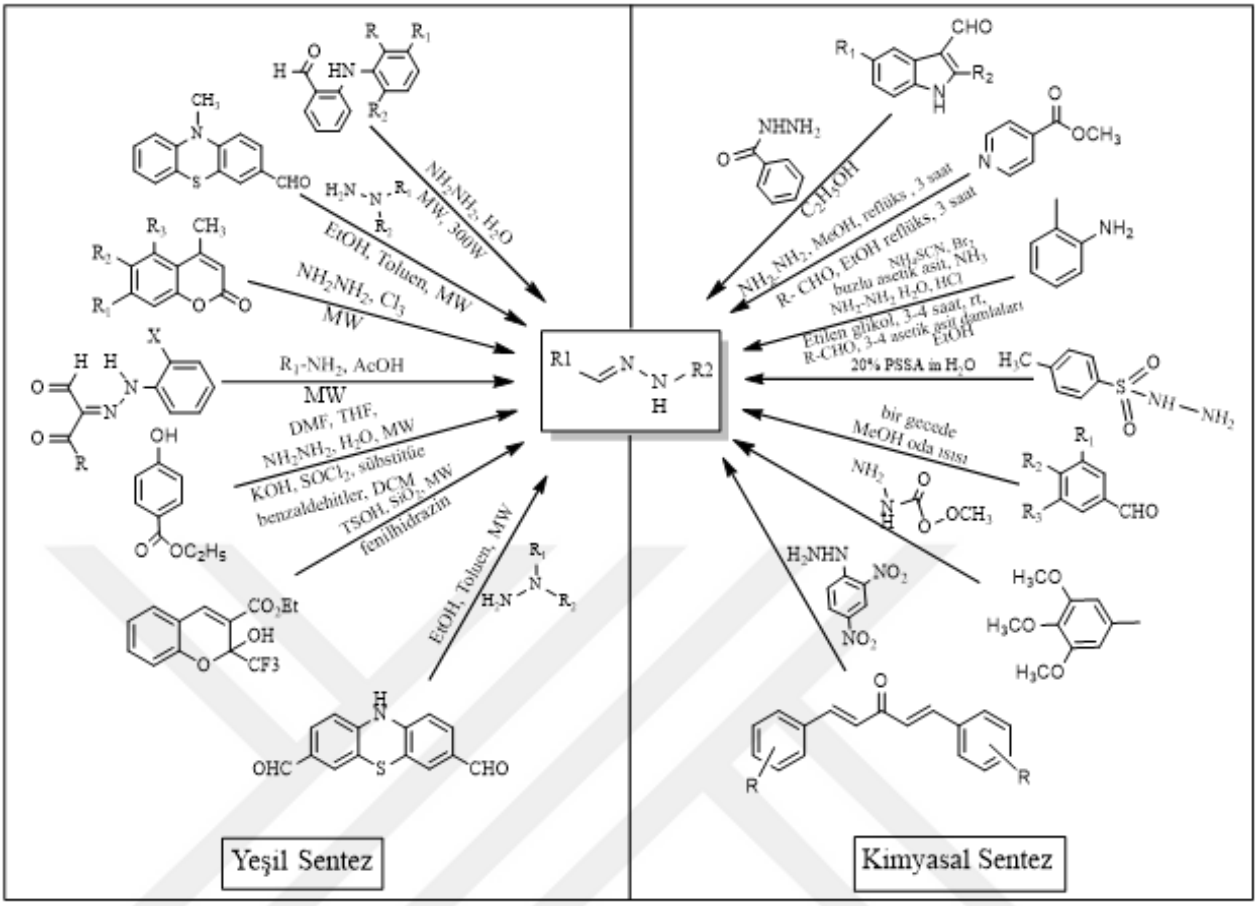
Hidrazitler ve hidrazonlar yalnızca ara basamaklarda kullanılan bileşikler olmayıp aynı zamanda kendi başlarına da çok etkili organik bileşiklerdir. İçerdikleri azot atomları nükleofilik ve karbon atomları da hem nükleofilik, hem de elektrofilik karakter göstermektedir.

Alfa konumunda hidrojen içeren hidrazonlar asidik ketonlarla karşılaştırıldığında daha kuvvetli etki göstermektedir. Salisil aldehitten türeyen Schiff bazları ve primer aminlerle analogları N_2O, NO_2, N_2S veya NSO donör atomları taşır ve çok önemli biyolojik aktivite gösterir.(D.-L. Peng & Sun, 2018; Qian, 2018; Ribeiro et al., 2017; Wang et al., 2014)

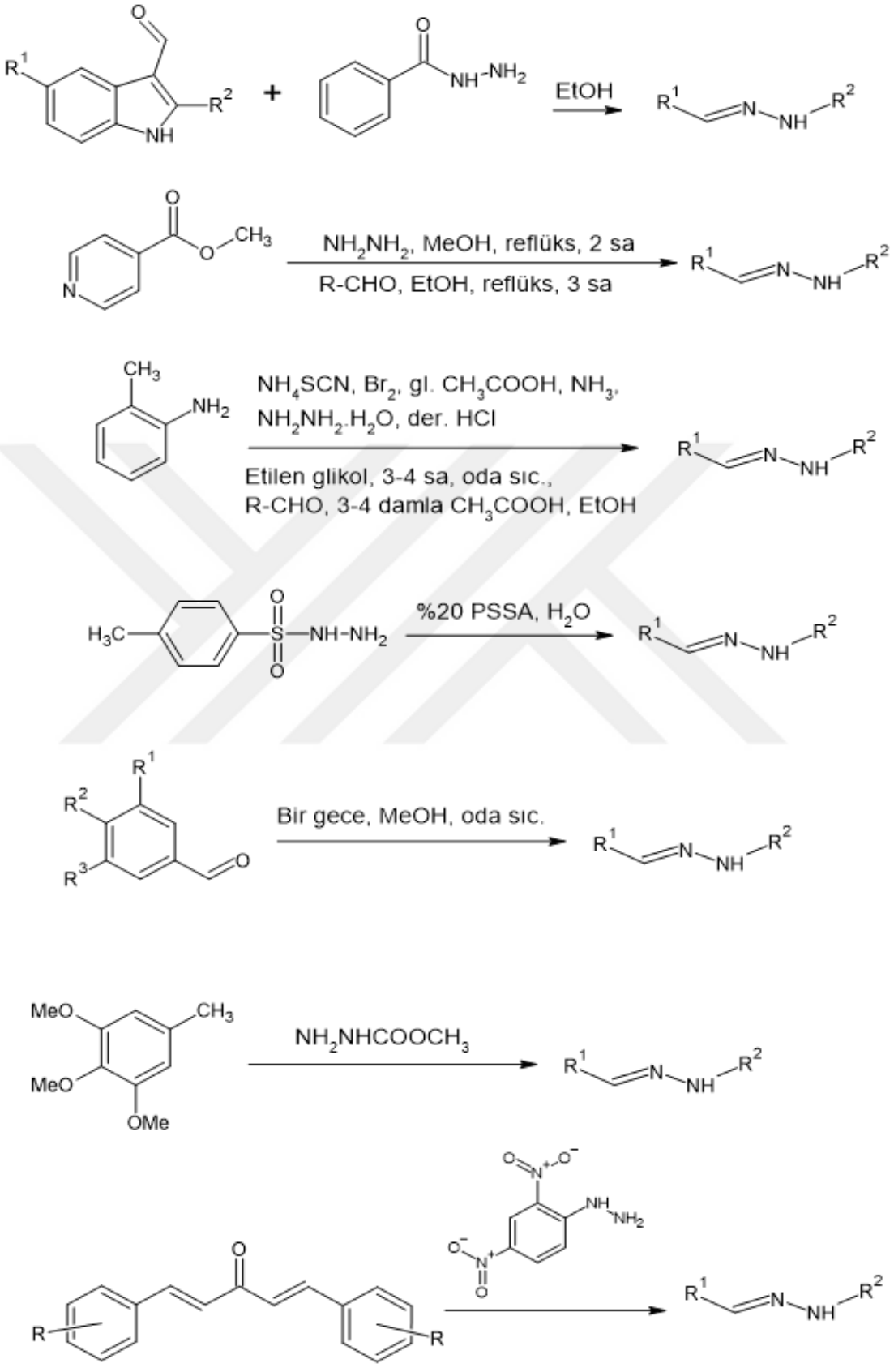
2.1.2. Hidrazonların Sentez Yöntemleri

Hidrazon sentezlerinde uygun miktarda hidrazit, ketonlar veya aldehitlerle tetrahidrofuran, glasiyal asetik asit, metanol, etanol, butanol, etanol-glasiyal asetik asit gibi çözücüler içinde geri soğutucu altında tepkimeye sokulur.(Rollas & Küçükgüzel, 2007)

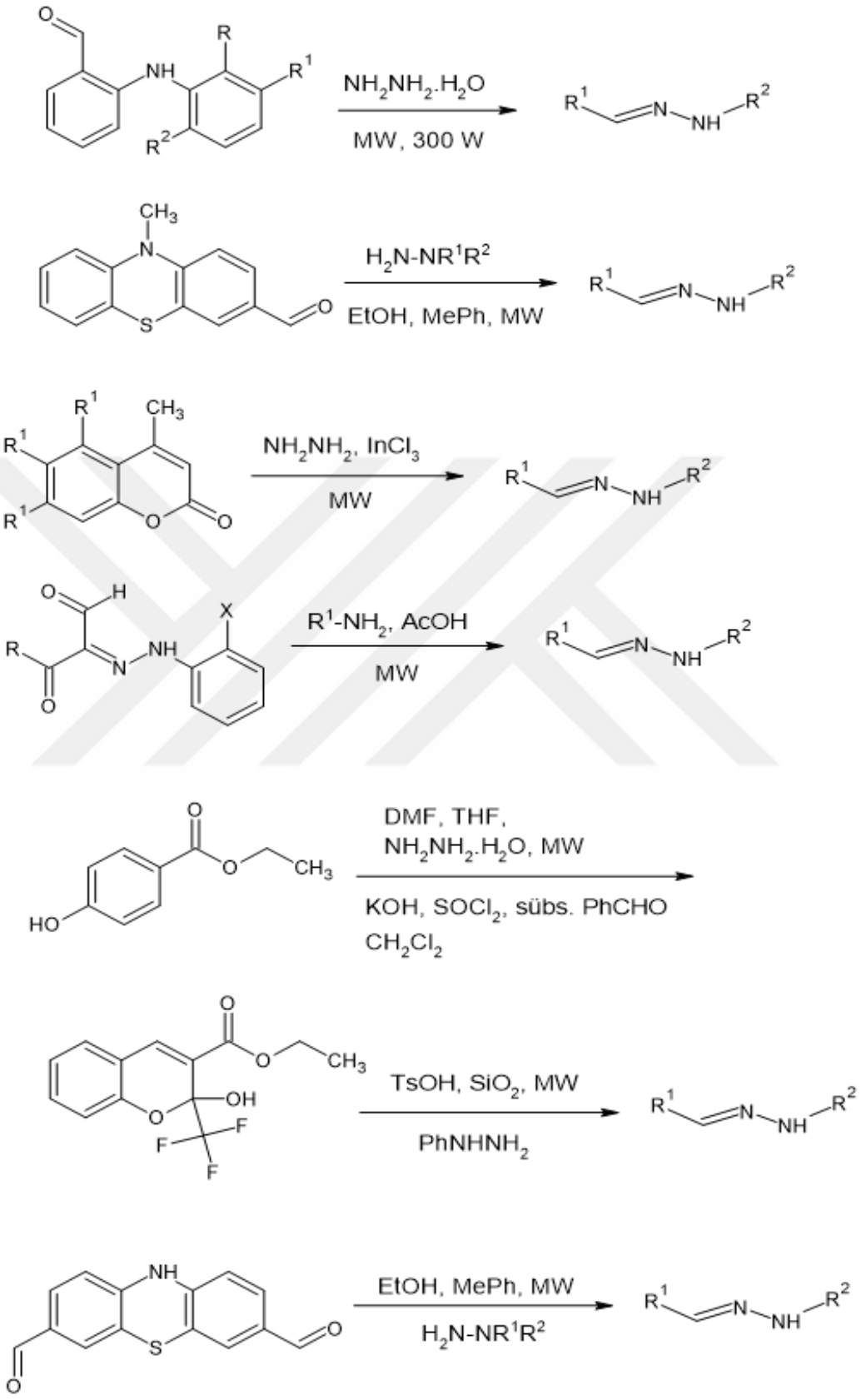
Geçmiş yıllarda geleneksel sentez yöntemlerinde zehirli kimyasallar ve çözücüler kullanmıştır. Bu problemlerin önüne geçmek amacıyla yeşil kimya gündeme gelmiştir ve sentez kimyacısına, çevreye dost bir şekilde maksimum verimle ürün eldesi yolunu açmıştır. Yeşil kimya yaklaşımları, istenen derişimde sentetik moleküllerin maksimum miktarda elde edilmesi için en ekonomik yol olarak görülmektedir. Bu kimyasal sentez yöntemi, istenen ürünleri en iyi şekilde verebilecek, yan ürünleri azaltacak, kimyasal sentezi geliştiren, çevre ile dost, yeşil çözücüleri araştıran yeni sentez yöntemleri ve cihazları geliştirebilecek ve yeni tepkimeleri ortaya koyabilecek, kimyasal süreçler ve ürünler ile yaşamış olduğumuz sorunların üstesinden gelebilecek yöntemleri araştırmaktadır. Mikrodalga yardımlı sentez (MAOS) yöntemleri laboratuar kimyacısına, geleneksel sentez yöntemleri ile karşılaştırıldığı zaman makul bir zaman içinde süreci geliştirebilecek bir sentetik yöntem sunar. Şekil 2.2'de kimyasal ve yeşil kimya kaynaklı sentez yöntemleri ile bazı hidrazon türevlerinin sentezi görülmektedir:



Şekil 2.2: Hidrazon analoglarının yeşil kimya ve kimyasal sentez yöntemleriyle eldesi.



Şekil 2.3: Kimyasal sentez yöntemleri ile hidrazonların sentezi.



Şekil 2.4: Yeşil sentez yöntemleri kullanılarak hidrazonların sentezi.

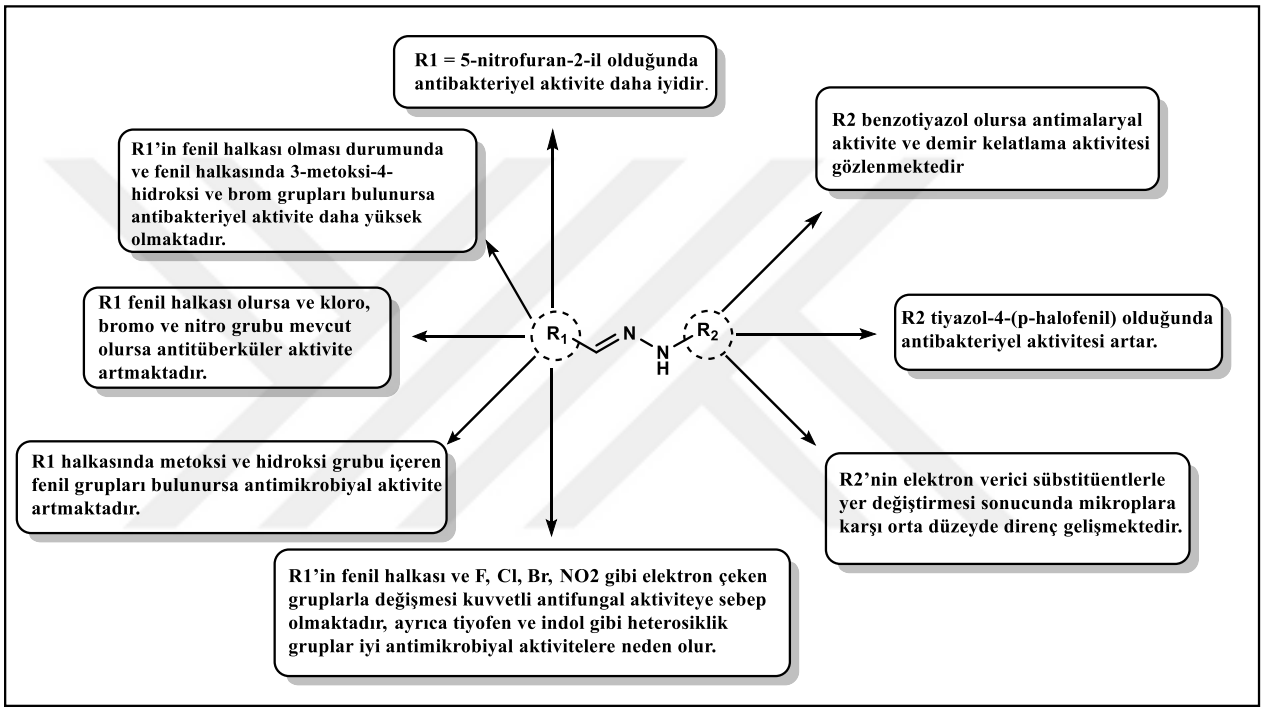
2015 yılında, Velezheva ve arkadaşları pirimidin ve indol grupları içeren hidrazitleri ve hidrazit-hidrazonları hazırlamıştır.(Velezheva et al., 2016) Yine aynı yılda Popiolek ve arkadaşları izonikotinik asit içeren yeni bir hidrazit-hidrazon serisini bildirmiştir.(Popiołek & Biernasiuk, 2017) Zha ve arkadaşları, yeni benzo-[d]-tiyazol-hidrazon türevlerinin sentezini bildirmiştir.(Zha et al., 2017) 2016 yılında, Ghiya ve arkadaşları tarafından yeni NO-sübstitüe-4-metilbenzen sülfonohidrazit türevleri bildirilmiştir.(Ghiya & Joshi, 2016) Sarkar ve çalışma arkadaşları, benzotiyazol-hidrazon türevlerini sentezlemiştir.(Souvik Sarkar et al., 2016) Gomathi ve arkadaşları yeni bir hidrazon Schiff bazı sınıfını bildirmiştir.(Gomathi & Gopalakrishnan, 2016) Torje ve arkadaşları 2012 yılında yeni bir fenotiyazin-karboksaldehit-hidrazon ve bis-hidrazon sınıfını bildirmiştir. Yang ve arkadaşları yeni floro-sübstitüe kumarin hidrazonlarının oluşturduğu yeni bir seriyi bildirmiştir.(G. Y. Yang et al., 2014) Singh ve arkadaşları, sübstitüe aroilhidrazonlarının yeni bir serisini bildirmiştir.(Singh et al., 2015) Al-Zaydi ve arkadaşları, yeni bir 2-arilhidrazonopropanal serisini yayınlamıştır.(Al-Zaydi et al., 2003) Siddiqui ve arkadaşları, son derece fonksiyonelleştirilmiş 4-metil-1H-kinolin-2-on bileşiklerinin yeni bir serisini bildirmiştir.(Siddiqui et al., 2010) Aboul-Fadl ve arkadaşlarının fenamik asit hidrazitlerinin mikrodalga yardımlı tek adım sentezi anlatılmaktadır.(Aboul-Fadl et al., 2011) Arildiazonyum tuzlarının aktif hidrojen bileşikleri ile eşleştirilmesi de hidrazonları verebilir.(Rollas & Küçükgüzel, 2007)

2.1.3. Hidrazonların Yapı-Aktivite İlişkileri

Yapı-aktivite ilişkisi bir moleküle ait 3 boyutlu yapının veya kimyasal yapının farmakolojik aktivite ile ilişkilendirilmesidir. SAR analizi, organizmada biyolojik hedef etkisini tetiklemek için uygun kimyasal grupların tespit edilmesine olanak tanır. Tıbbi kimyacılar kimyasal sentez yöntemlerini kullanarak tıbbi bileşiklere yeni kimyasal grupları ekler ve farmakolojik etkiler için modifikasyonları kontrol ederler.

Hidrazon çekirdeğinde $NHNH_2$ fonksiyonel grubu bulunur, R1'in brom içeren fenil, 3-metoksi-4-hidroksi grupları ile yer değiştirmesi mevcut analogların pek çoğunda üstün antimikrobiyal aktivite ile sonuçlanmaktadır. Bazı türevlerde, R1 5-nitrofuran-2-il ile değişir ise bileşikler daha iyi antibakteriyel aktiviteye sahip olmaktadır. R1'in F, Cl, Br ve NO_2 gibi elektron çekici gruplarla yer değişmesi halinde kuvvetli antifungal aktivite görülmektedir, bu arada tiyofen ve indol gibi heterosiklik gruplar bulunursa iyi antimikrobiyal aktivite görülmektedir.(Zha et al.,

2017) En kuvvetli antitüberküloz aktivite, R1'in klor, brom ve nitro grubu olduğu durumlarda rastlanmıştır. R2 grubu benzotiyazol olduğunda daha yüksek antimikrobiyal aktivite ve demir kelatlama yeteneği kazanılmaktadır.(Ghiya & Joshi, 2016) R2 grubunun tiyazol-4-(p-halofenil) olması durumunda antibakteriyel aktivite artmaktadır. R1 hidroksil ve metoksi grubu olursa bileşik üstün antimikrobiyal aktivite göstermektedir. R2'deki fenil halkası üzerinde elektron veren sübstitüentler bulunursa mikroplara karşı orta düzeyde direnç gelişmektedir.(Souvik Sarkar et al., 2016) Aşağıda hidrazonlara ait SAR analizi görülmektedir.



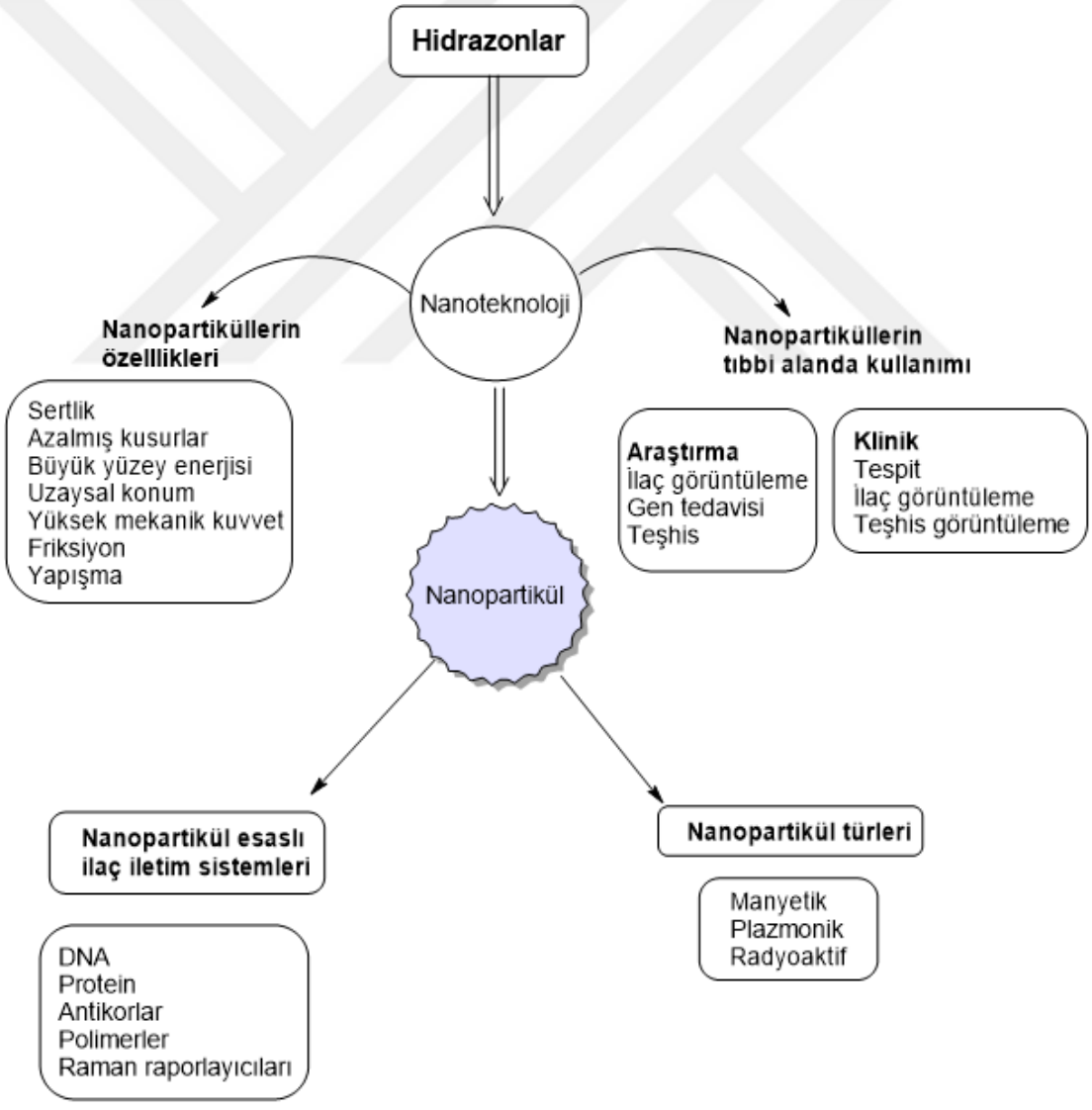
Şekil 2.5: Hidrazon türevlerinin SAR analizi.

2.1.4. Hidrazonların Kullanım Alanları

Hidrazonlar yeni ilaçların geliştirilmesi, çoklu ilaçlara direnç gösteren mikrobiyal infeksiyonlara karşı biyolojik aktif moleküllerin tasarlanması ve pek çok terapötik uygulamaya sahip geçiş metalleri ile çok dişli ligand olarak tepkimeye girmeleri bakımından büyük bir kategoriyi oluşturmaktadır. Hidrazonlar $R_1R_2C{=}NNR_3R_4$ temel yapısına sahip, çok yönlü bir bileşiği karakterize eder ve azometin Schiff bazlarının çok önemli bir grubudur. C=N koordinasyon kimyasında önemli bir ligand olarak görev yapmaktadırlar.(Burlov et al., 2018;

D. L. Peng, 2017) Azometin içeren hidrazon türü bileşikler yeni ilaçların üretimi için önemli bir bileşik grubunu meydana getirmektedir.

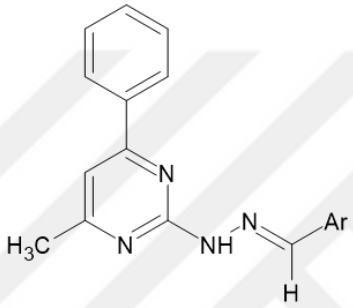
(Gurkok et al., 2009) Hidrazonlar karbonil bileşiklerindeki oksijen grubunun NNH_2 fonksiyonel grubu ile yer değiştirmesi ile oluşmaktadır. Shapiro tepkimesi ve vinil bileşiklerinin oluştuğu Bamford-Stevens tepkimesi gibi pek çok önemli tepkimede reaktif bileşik olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, Wolff-Kischner tepkimesinde ara ürün olarak görev yaparlar. Bu bileşikler çeşitli metalli bileşiklerin tanılanması ve nicel olarak belirlenmesi için yaygın şekilde kullanılır, ayrıca farklı yapılara sahip bileşiklerin hazırlanmasında ve karbonil bileşiklerinin tespiti ve izolasyonu için analitik kimyada da kullanım alanı bulurlar.(Mitu et al., 2012)



Şekil 2.6: Hidrazon nanopartiküllerinin uygulamaları, türleri ve özellikleri.

2.1.4.1. Antimikrobiyal aktivite

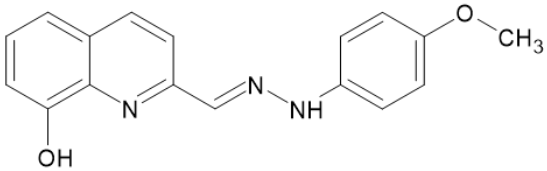
Kamal ve arkadaşları, 2019 yılında 2-ariliden-1-(4-metil-6-fenilpirimidin-2-il)hidrazin analoglarına ait yeni bir sınıfı bildirmiş ve antimikrobiyal aktiviteyi iki Gram-pozitif (B. subtilis MTCC-121 ve S. aureus MTCC-96) ve iki Gram-negatif (E. coli MTCC-1652 ve P. aeruginosa MTCC-741) bakteri dizisine karşı incelemiştir. Sentezlenmiş bileşiklerin birçoğu her iki Gram-pozitif bakteriyel diziye karşı ümit verici antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Sonuçlara göre, B. subtilis ve S. aureus'a karşı 50 mg/mL ve 100 mg/mL MIC değerleri ile ümit veren bileşikler elde edilmiştir, inhibisyon değerleri 16 mm'den 17 mm'ye kadar değişmektedir.(Kamal et al., 2019) (Ar: 3,4-dimetoksifenil, 4-bromofenil, 4-trifluorometilfenil, 4-nitrofenil).



Şekil 2.7: İyi antimikrobiyal aktivite gösteren bileşiklerin toplu gösterimi.

2.1.4.2. Antiviral aktivite

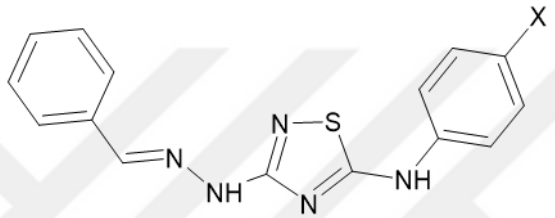
Shah ve arkadaşları, yeni bir 8-hidroksikinolin-hidrazon türevi sınıfını bildirmiş ve karakterizasyon için ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, HRMS ve FTIR tekniklerini kullanmıştır. Sentezlenmiş analogların tamamı için anti-HIV-1 aktiviteleri tayin edilmiştir. Sonuçlara göre aşağıda formülü gösterilen bileşik (IC50: 1,88 ve 6,27 mM, TI: HIVe1VB59 ve HIV-1UG070 için 73,82 ve 22,07 bulunmuştur) en üstün performansı göstermiştir. Bu bileşik, fenil halkası üzerinde 4-metoksi sübstitüsyonu içermekte olup kaynak bileşikle karşılaştırıldığında her iki HIV-1 dizisine karşı en yüksek anti-HIV-1 aktivitesi (6,5 ve 1,6 kat daha yüksek) ve seçimlilik (TI yaklaşık olarak 12 ve 3 katı) göstermiştir. Dolayısı ile bu bileşik anti-HIV-1 potansiyeli ile öncü özelliğe sahiptir.(Shah et al., 2018)



Şekil 2.8: 2-[(4-Metoksi-fenil)-hidrazonmetil]-kinolin-8-ol bileşiğinin yapısı.

2.1.4.3. Anti-TB aktivitesi

2020 yılında, Doğan ve arkadaşları yeni bir tiyadiazolil hidrazon serisi hazırlamış ve Mycobacterium tuberculosis H37Rv'ye karşı in vitro antitüberküloz aktivite için test etmiştir, bu incelemede Mikrotabaka Alamar Mavisi Testi (MABA) yöntemi kullanılmıştır. Bileşiklerin büyük çoğunluğu MIC 0,78-6,25 mg/mL aralığında iyi antitüberküloz aktivite göstermiştir. Bileşiklerden ikisi (formülleri aşağıda gösterilmektedir) 0,78 mg/mL MIC değerine sahip olmak üzere iyi antitüberküloz aktivite göstermiştir. Bu bileşiklerin gösterdiği antitüberküloz aktivitenin, olası hedef enzim olan enoil açil taşıyıcı protein redüktaz (InhA) enzimiyle etkileşimden dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir.(Doğan et al., 2020)

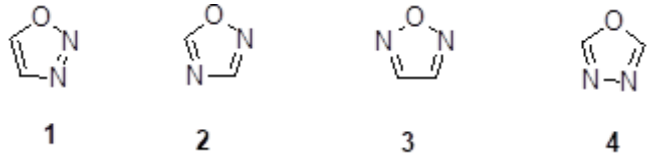


Şekil 2.9: Antitüberküloz aktivite gösteren iki bileşik (X = Me, OMe).

2.2. 1,3,4-OKSADİAZOLLER

Biyolojik aktif 1,3,4-oksadiazol yapısı içeren bileşiklerin sentezi, heterosiklik kimyanın önemli alanlarından biridir. 1,3,4-oksadiazol, çok sayıda hastalığın tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesinde anahtar rol oynayan beş üyeli heterosiklik bir halkadır. Bu nedenle, günümüzde araştırmacılar 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi ve tıbbi uygulamaları için yenilikçi yöntemler geliştirmektedirler.

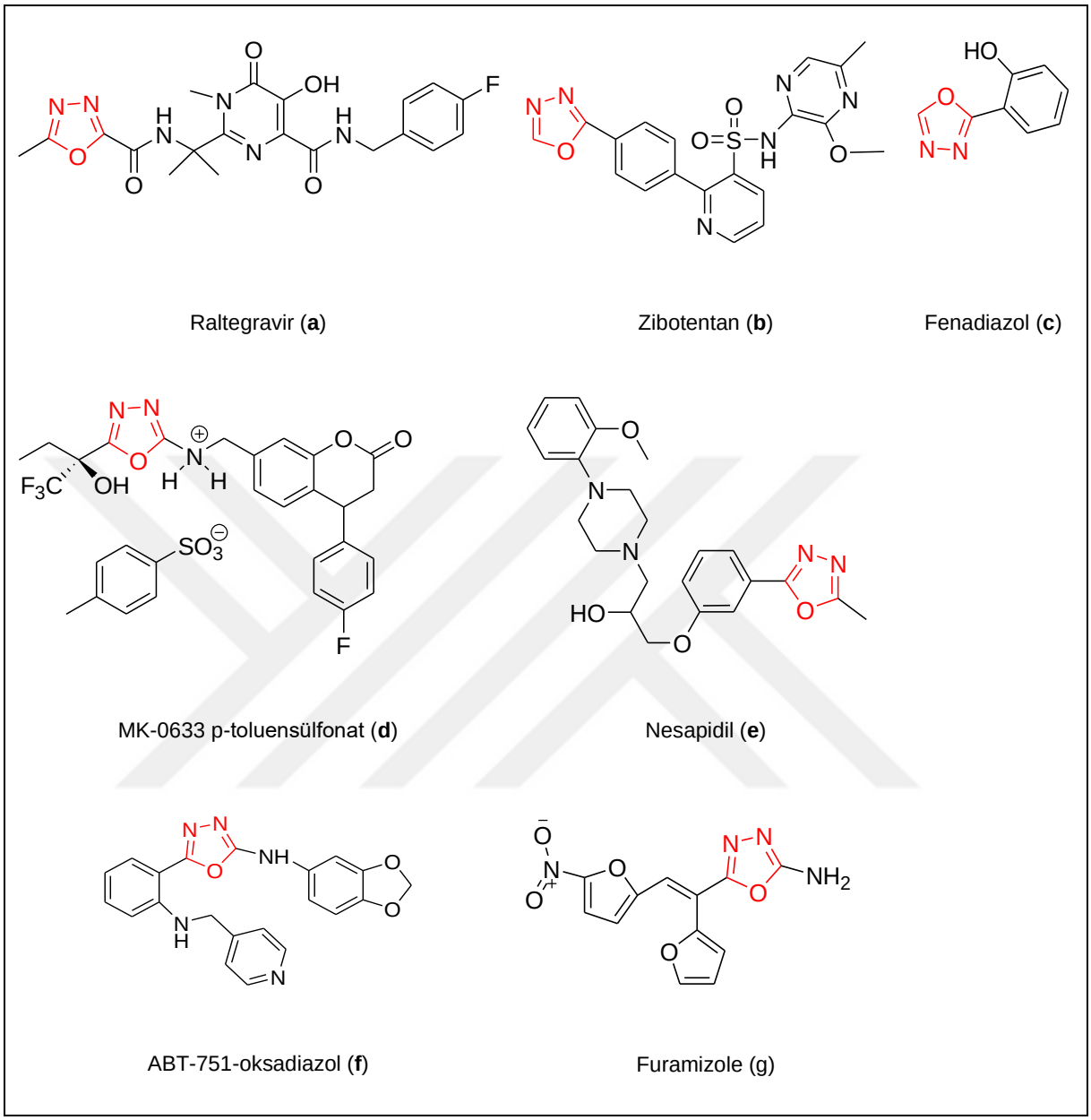
Oksadiazoller, 1,2,3-oksadiazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol ve 1,3,4-oksadiazol olmak üzere dört farklı izomerik formda bulunur. Bunlar arasında 1,3,4-oksadiazol heterosiklik yapısı, yeni ilaçların keşfi için önemli bir yapısal motiftir.



Şekil 2.10: Oksadiazol yapısının dört farklı izomeri: 1,2,3-oksadiazol (**1)**, 1,2,4-oksadiazol (**2)**, 1,2,5-oksadiazol (**3**)ve 1,3,4-oksadiazol (**4)**.

1,3,4-Oksadiazol ısıl olarak kararlı, nötral ve aromatik bir moleküldür. Diğer aromatik sistemler olarak 1,3,4-oksadiazolyum katyonları ve eksosiklik konjuge mezoiyonik 1,3,4-oksadiazoller ve 1,3,4-oksadiazolinler yer almaktadır. Aromatik olmayan, indirgenmiş başka sistemler de vardır, bunlar 2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol (1,3,4-oksadiazolin), 2,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol (1,3,4-oksadiazolin) ve 2,3,4,5-tetrahidro-1,3,4-oksadiazoldür (1,3,4-oksadiazolidin).

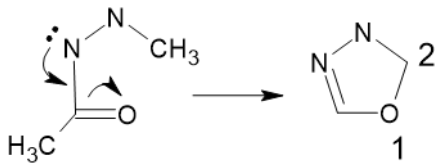
1,3,4-Oksadiazoller, fotokimyasal, termokimyasal, elektrofilik ve nükleofilik sübstitüsyon gibi reaksiyonlarda yer alırlar. 1,3,4-oksadiazol içeren bileşiklerin sentezi ve kimyasal ve biyolojik özelliklerinin araştırılması son yıllarda hızlanmıştır. Literatüre göre 1,3,4-oksadiazoller, antibakteriyel, (Holla et al., 2000; Xu et al., 2012) antibiyotik, (Spink et al., 2015) antiviral, (Omar et al., 1996) antiinflamatuar, (Moth et al., 2005) antialerjik, (Dinneswara Reddy et al., 2012) analjezik, (Bhandari et al., 2008) antikanser, (Kumar et al., 2009) antitümör, (Aboraia et al., 2006a; Bondock et al., 2012) herbisit, (Liu et al., 2014) antidepresan, (Ergün et al., 2010) ve antiproliferatif (Zheng et al., 2010) etkiler göstermektedirler. Piyasada bulunan birçok ilaç, formülasyonunda 1,3,4-oksadiazol birimi içermektedir. Örneğin halen klinik tıpta kullanılan 1,3,4-oksadiazol birimini içeren bileşikler şunlardır: bir antiretroviral ilaç olan Raltegravir (a), bir antikanser ajanı olan Zibotentan (b), hipnotik bir ilaç olan Fenadiazol (c), 5-lipoksigenaz inhibitörü olan MK-0633 p-toluensülfonat (d), bir antihipertansiyon ajanı olan Nesapidil (e) ve antibiyotik olan ABT-751-oksadiazol (f) ve Furamizole (g). Bu bileşiklere ait yapılar Şekil 2.11 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.11: Önemli oksadiazol bileşikleri.

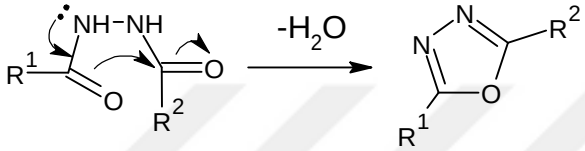
2.2.1. 1,3,4-Oksadiazollerin Sentez Yöntemleri

Halkalaşmanın yaygın olan tek yöntemi, O-C(2) bağının oluşmasıdır; genellikle bir amid grubunun karbonil oksijeninin karbon atomuna nükleofilik saldırısı ile olur, bu karbon 1,3,4-oksadiazol halkasındaki C-2 haline gelir. (Patel et al., 2014)



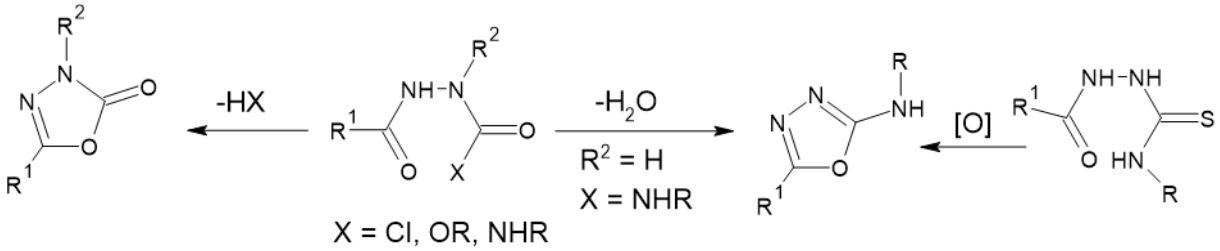
Şekil 2.12: O-C(2) bağının oluşması ile 1,3,4-oksadiazollerin sentezi.

2,5-Dialkil-, 2-alkil-5-aril- ve 2,5-diaril-1,3,4-oksadiazol bileşikleriiçin en yaygın gidiş yolu, 1,2-diaçilhidrazinlerin ısıl veya asitle katalizlenmiş halkalaşmasıdır. Yöntem monosübstitüe oksadiazollere ve esterlere de uygulanabilir.



Şekil 2.13: 1,2-diaçilhidrazinlerin ısıl veya asit katalizli halkalaşması ile 1,3,4-oksadiazol türevlerinin oluşması (R^1= H, alkil, aril, OEt, R^2=H, alkil, Ph).

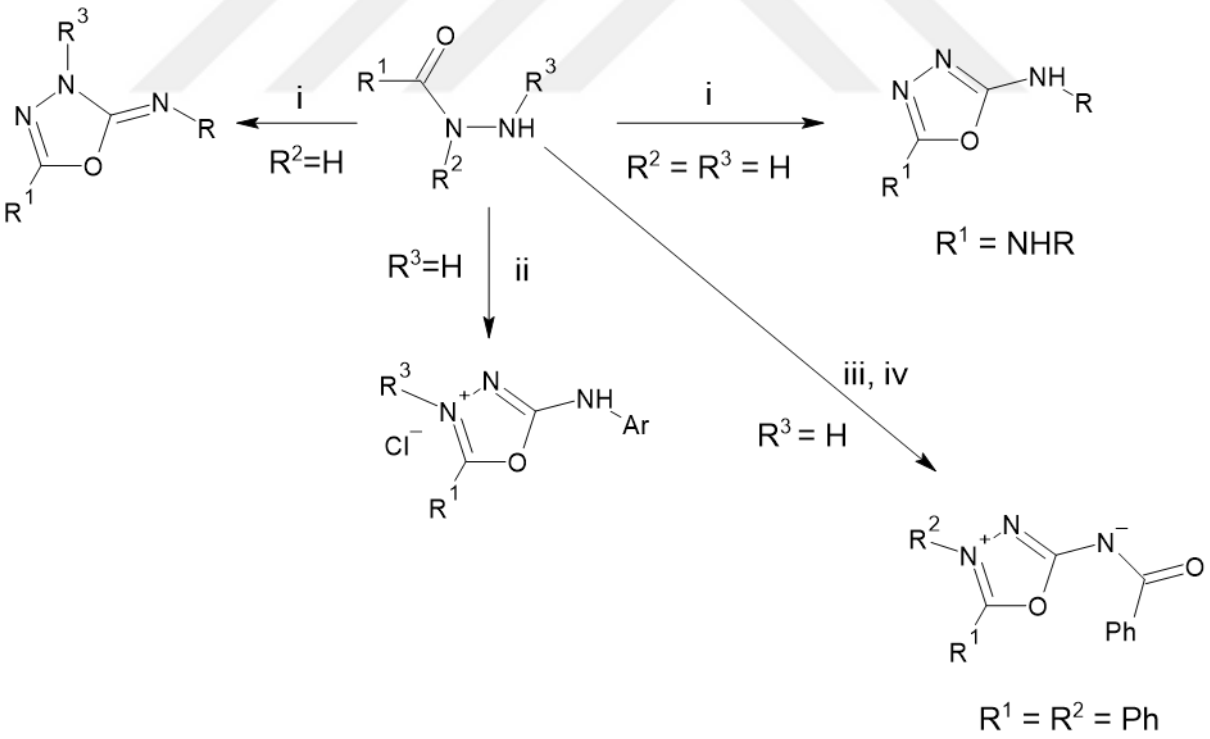
1-Fenil-1,2-diaçilhidrazinler asetik asit içinde ve bir HX asidinin varlığında oksadiazolyum tuzları vermek üzere halkalaşır. A2-1,3,4-oksadiazolin-5-on için en yaygın yöntem açilhidrazinkarboksilli asit türevlerinin ısıl halkalaşmasıdır. Asit klorürleri (X = Cl) açil hidrazinler ve fosgenden kolaylıkla sentezlenebilir ve çoğunlukla aynı ortamda iken halkalaştırılır. 1,3,4-Oksadiazolin-5-on formilhidrazin ve fosgenden bu yöntemle hazırlanmıştır.



Şekil 2.14: Açilhidrazin karboksilli asit türevlerinden ve açilhidrazinlerden 1,3,4-oksadiazol türevlerinin hazırlanması.

Tiyofosgen, açilhidrazinler ile fosgen için yukarıda anlatılan yönteme benzer şekilde tepkimeye girerek oksadiazolin-5-tiyonlar oluşturur ve bu bileşikler için önemli bir yolu işaret eder.

Semikarbazidlerin fosfor oksiklorür içinde halkalaşması aminooksadiazol verir ve termolizde amonyak kaybedilerek oksadiazolinon elde edilir. Aminooksadizollere halkalaşma tiyosemikarbazidlerin kurşun oksit gibi bir yükseltgenme aracı ile ısıtılması sonucu oluşur. Bu tepkime aminooksadiazollerin sentezinde geniş yer bulmuştur ve bazen verimler düşük olur, ayrıca 2-amino-1,3,4-oksadiazol sentezinde kullanılır. Tiyosemikarbazidlerin 5-metil esterleri metantiyol kaybederek halkalaşır ve ısıtarak aminooksadiazolleri oluşturur, ancak PPA içinde halkalaşma 2-metiltiyo-1,3,4-oksadiazolleri verir. 1-Sübstitüe 1-açilhidrazinler fosgenle tepkimeye girer ve izosidnonları oluşturur. İzosiyanür diklorürleri, formal olarak fosgenden türetilen iminler olup yukarıda bahsedildiği şekilde fosgene benzer olarak tepkime verir, istisna olarak oksadiazolin-5-on yerine 2-amino-1,3,4-oksadiazol türevleri ele geçer. Hidrazin-1,2-dikarboksilli asit türevleri ısıl olarak veya bazla etkileştirildiğinde alkoksioksadiazolinonlar veya oksadiazolidindionlar vermek üzere halkalaşır. (RN=CCl_2, ii: ArN=CCl_2, iii: PhCON=CCl_2, iv: NEt_3 / ısı.)

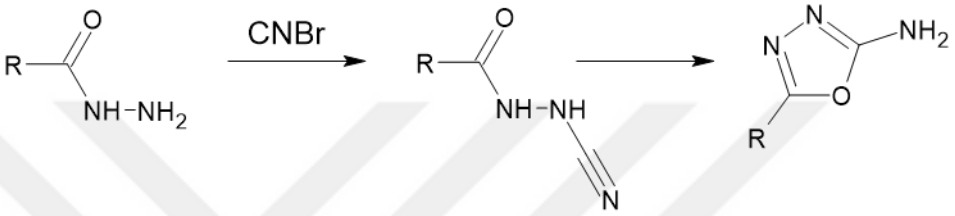


Şekil 2.15: 2-Amino-1,3,4-oksadiazol sentezleri.

Oksadiazolin-5-tiyonlar için yaygın yol, açil hidrazinler ve karbon disülfür ile tepkimeden oluşturulan ditiyokarbazatların halkalaşmasıdır. Bu yöntemle elde edilen ester hidroliz edilip

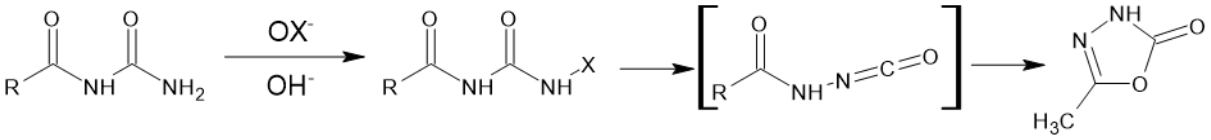
dekarboksilasyona uğratılırsa 1,3,4-oksadiazolin-5-tiyon elde edilir. Oksadiazolyum-2-tiyolatlar elde edilmek üzere, açil hidrazinler karbon disülfür ile tepkimeye girerler.

2-Aminooksadiazollere giden uygun bir yol, tiyosemikarbazidlerin yükseltgenmesine nazaran daha yüksek verimlidir ve açilhidrazinler ile siyanojen bromür arasındaki tepkimeden hazırlanan 1-açil-2-siyanohidrazinlerin alkollü veya sulu çözeltisinin halkalaşması ile oluşur. Alternatif olarak, siyanohidrazinlerin açillenmesi ile hidrazinler oluşturulabilir.



Şekil 2.16: 2-Aminooksadiazollere daha iyi verimle ulaştıran bir sentez yöntemi.

Açilüreler hipohalojenür ile alkali ortamda tepkimeye girdiklerinde N-haloüreleri oluşturur, bunlar da oksadiazolinonları verir. N-haloürenin izosiyanata dönüşümü, muhtemelen bu tepkime sırasında gerçekleşmektedir.

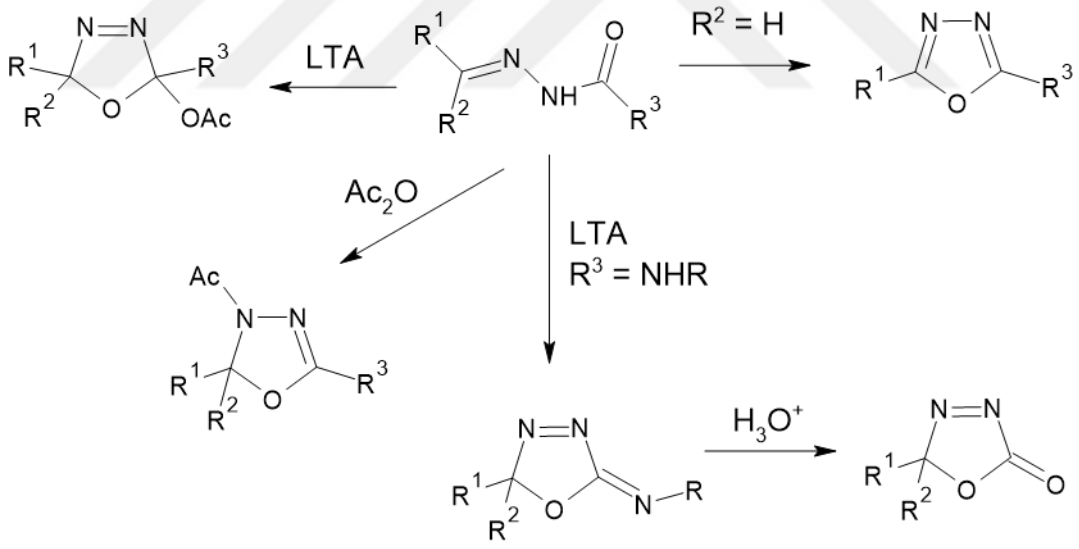


Şekil 2.17: Açilüreden oksadiazolinon'ların sentezi.

Açil hidrazonlardan çıkılarak gerçekleştirilen sentezde sübstitüe açilhidrazonlar 1,2-diaçilhidrazinlerin türevi olup oksadiazollere HX kaybederek halkalaşabilirler. İmidol eterleri açilhidrazonlar olan $R_1CONHNH_2$ ve orto esterler $HC(OR)_3$ arasındaki tepkimeden hazırlanabilir ve ısıtıldıklarında halkalaşarak monosübstitüe oksadiazol verirler. Bu tepkime monosübstitüe 1,3,4-oksadiazollerin sentezinde önemlidir, genelde orto esteri olarak etil ortoformat kullanılır ve 1,3,4-oksadiazol sentezinde kullanılır. 2,5-Disübstitüe 1,3,4-oksadiazoller orto esterleri olan $RC(OR)_3$ veya imido ester tuzları $R_1C(OR_2)=NH_2$ Cr üzerinden elde edilmektedir. Benzer bir tepkimede bir açilhidrazin $R_1CONHNH_2$ ve dimetil monotiyonmalonat tepkimesi oksadiazol verir ve imidol eterleri kullanılır.(Patel et al., 2014)

Halohidrazonlar veya halosemikarbazonlar sırasıyla hidrazonlar veya semikarbazonlardan alkali içinde halojenin etkisi ile ya da sodyum asetat varlığında asetik asit içinde bromla muamele edilerek hazırlanır ve 1,3,4-oksadiazoller vermek üzere halkalaşır. İki kutuplu bir ara ürün de önerilmiştir. Bu yöntem, halosemikarbazonlardan 2-aminooksadiazoller veya aminoesterlerin hazırlanması için uygundur, ayrıca halohidrazonlardan oksadiazol-2-karboksilli asit esterlerinin hazırlanmasında da kullanılabilir. Dihalohidrazonların termolizi ile 2-halooksadiazolinonlar elde edilir.

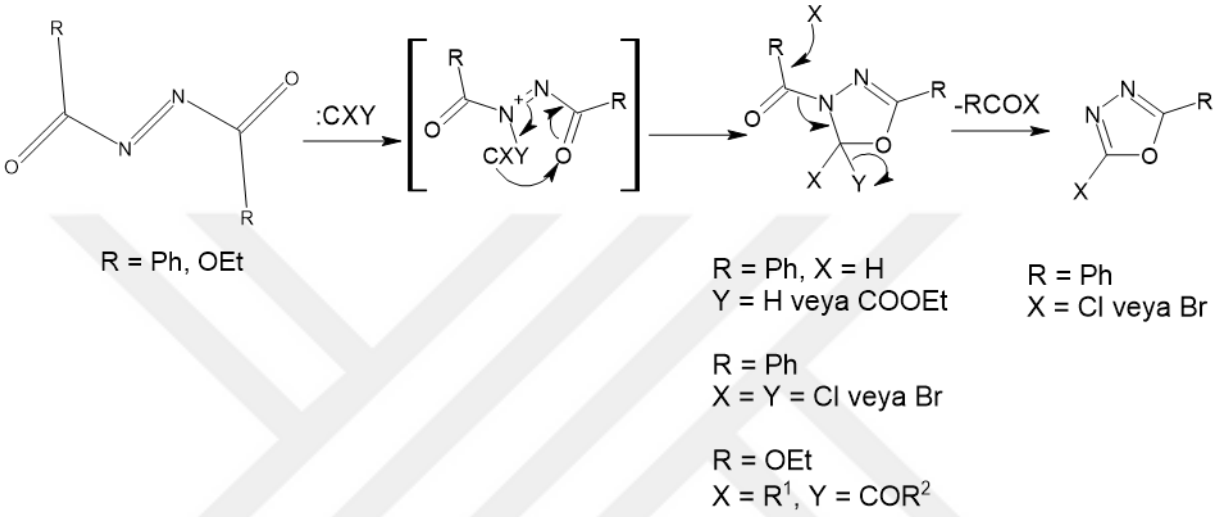
Aldehit veya keton açilhidrazonları yükseltgen halkalaşma ile oksadiazollere veya ısıl olarak kararsız olan A3-oksadiazolinlere dönüşür. Kurşun(IV) asetat (LTA) genel olarak tercih edilen bir yükseltgeme aracıdır. Keton semikarbazonları LTA ile tepkimeye girerek oksadiazoliniminleri meydana getirir, asit ortamında bunlar oksadiazolinonlara dönüşür. Keton hidrazonlarının asetik anhidrit içinde halkalaşması 4-asetil-oksadiazolinleri verir.



Şekil 2.18: Çeşitli 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin eldesi için kullanılan yöntemler.

5-Ariloksadiazolinlerin sentezi için uygulanan yöntemde açil hidrazinler aromatik aldehitler ile tepkimeye sokulmaktadır. Açilhidrazinlerin etil ortoformat ile tepkimesinde 5-etoksioksadiazolinler ele geçmektedir.

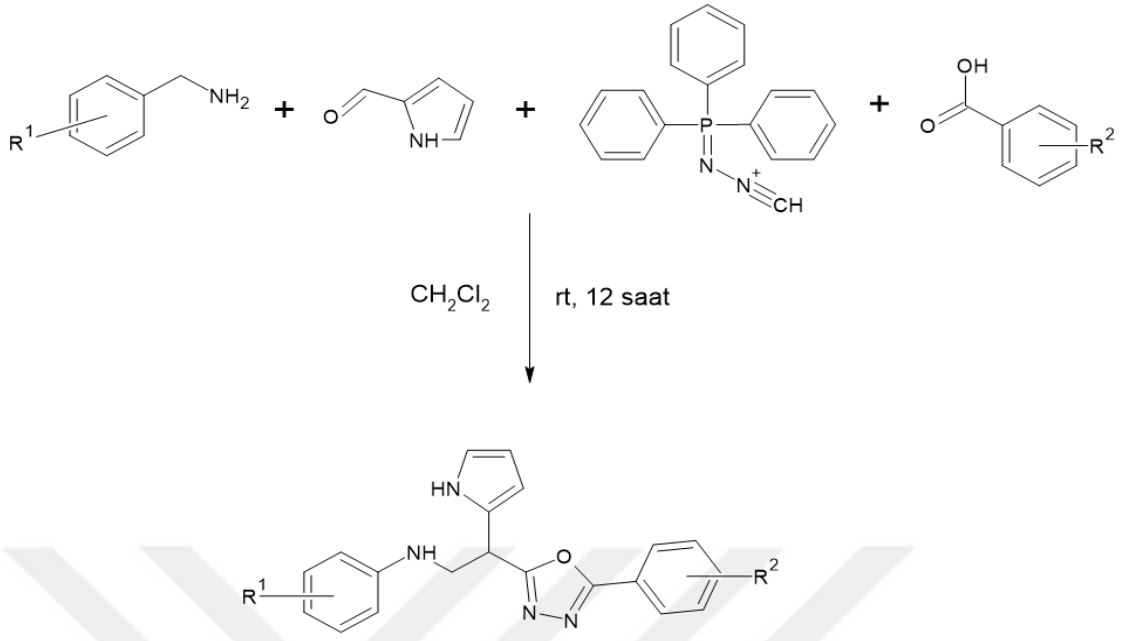
Azo bileşiği karben:CXY ile (X=H, Y=H veya CO_2Et) bir diazoalkan N_2CXY kullanılarak oksadiazolin elde edilebilir. $PhHgCX_2Br$ (X=Cl veya Br) bileşiğinden PhHgBr ayrılması sonucunda oluşan karben =CXY (X=Y=Cl veya Br), 2-halooksadazolden benzoil halojenür kaybı ile oluşan kararsız oksadiazolin üretmek üzere benzer şekilde tepkimeye girmektedir. Azo bileşiğinin ilürlerle benzer bir tepkimesi oksadiazolinleri verir.



Şekil 2.19: Azo bileşiğinden oksadiazolin'in sentezi.

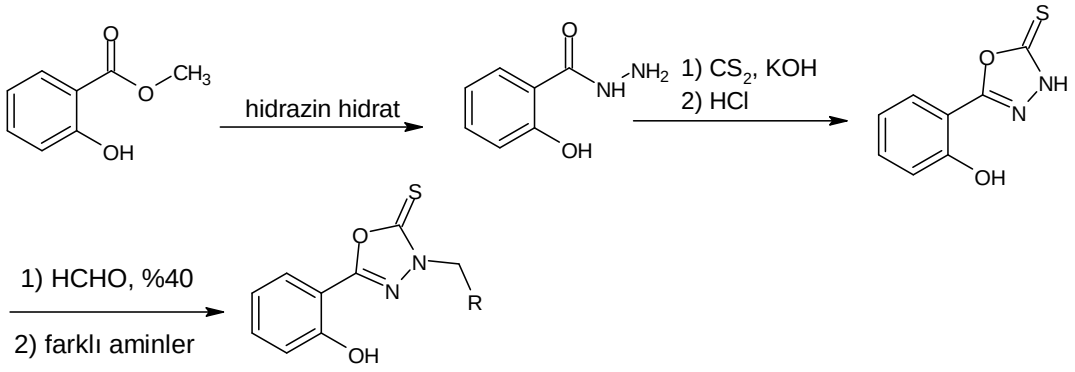
Diazoalkanlar $PhC(R_1)N_2$ gibi 1,3-dipolar bileşikler fluoroalkil ketonlar olan CF_3COR_2 bileşiklerine halkalı katılma yaparak A2-oksadiazolinleri verir. Difenilketen, difenildiazometan ile benzer bir şekilde tepkime verir. Açilhidrazonların gümüş tuzları asetil klorür ile muamele sonucunda 4-asetiloksadiazolinleri verir. Benzoil klorür ile karşılık gelen 4-benzoil-A2-oksadiazolinler elde edilir. Aldazinler $(RCH=N)_2$, LTA ile tepkimeye girerek A2-oksadiazolinleri verir, bu da uzun tepkime süreleri sonunda asetik asit kaybederek 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazolleri meydana getirir.

Ali Ramazani ve arkadaşları, uygun amin, pirol-2-karbaldehit, (N-izosiyanoimino)trifenilfosforan ve bir karboksilli asidin tek kap tepkimesi sonucu yeni 1-(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)-1-(1H-pirol-2-il)metanaminleri oluşturduğunu bildirmiş ve sitotoksik aktivitelerini incelemiştir. (Ramazani et al., 2014) R_1 = H, 2-metoksi, 4-metoksi, 4-metil, 4-fluoro, 3,4-dikloro. R_2= H, 3-kloro, 4-kloro, 3,4-dikloro, 2,4-dikloro-5-fluoro, 4-bromo, 3-metoksi. 4-Metil, 4-metoksi, 2,4-dimetoksi.



Şekil 2.20: 1-(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)-1-(1H-pirol-2-il)metanamin bileşiklerinin tek kap sentezi.

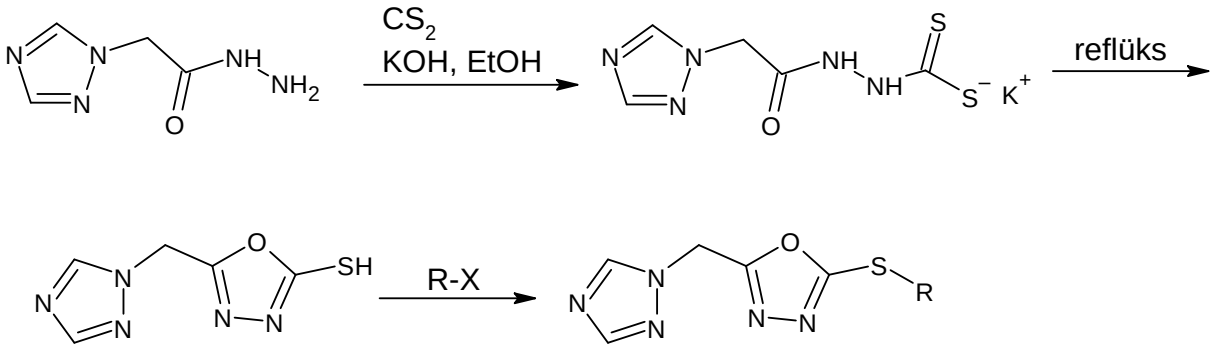
Yeni bir bileşik serisi olarak 5-(2-hidroksifenil)-3-sübstitüe-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-tiyon bileşikleri Aboraia ve arkadaşları tarafından 2005 yılında bildirilmiştir. Aşağıda belirtilen sentez prosedürü kullanılarak oksadiazol türevleri sentezlenmiştir.(Aboraia et al., 2006b) R: -NH-Ph(2-Cl), -NH-Ph(3-Cl), -NH-Ph(4-Cl), NH-Ph(2-COOH), -NH-Ph(4-COOH), -NH-Ph(4-COMe), -NH-Ph(2-OH-4-COOH).



Şekil 2.21: 5-(2-hidroksifenil)-3-sübstitüe-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-tiyon bileşiklerinin sentezi.

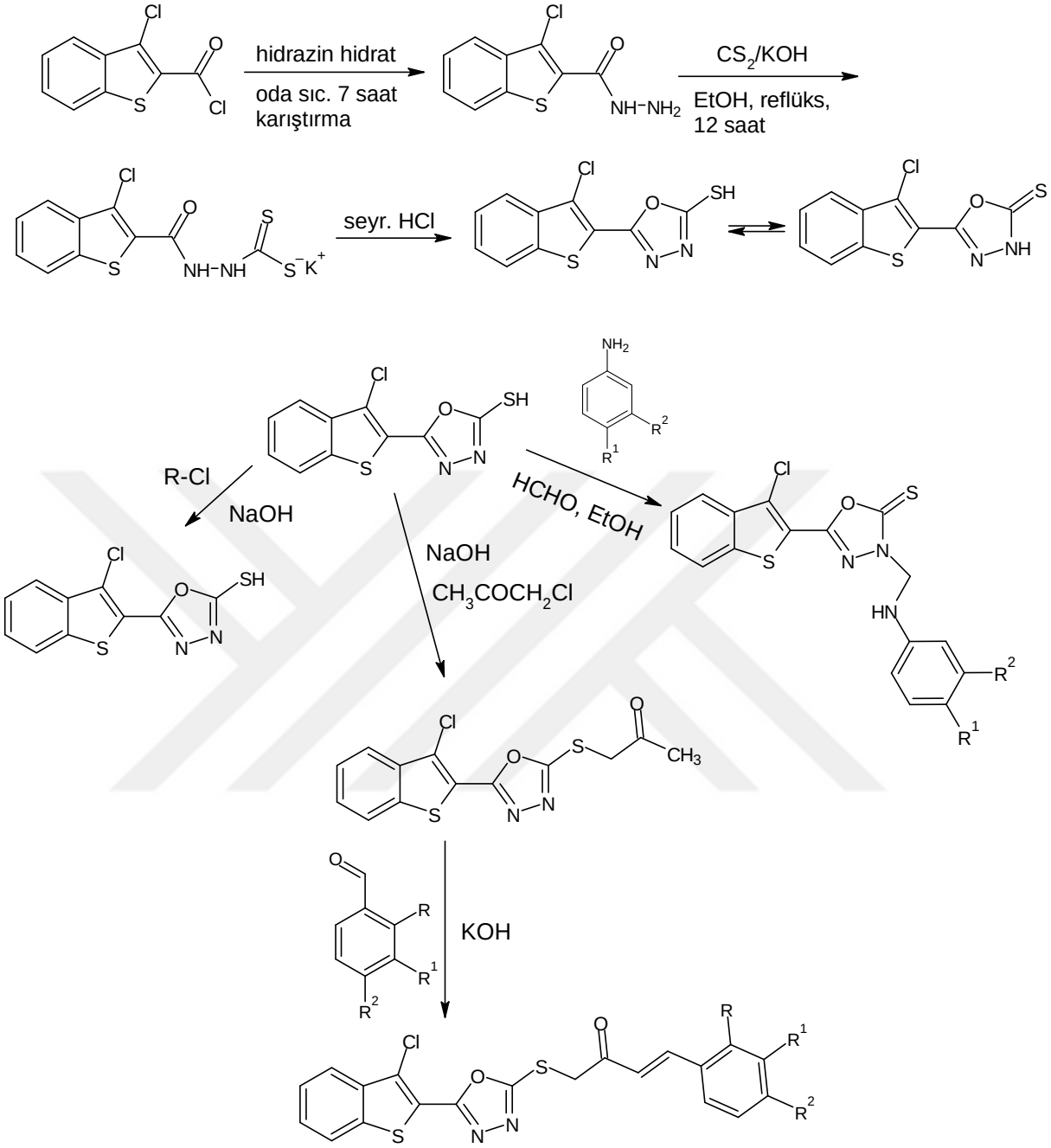
18 adet yeni 1,3,4-oksadiazol türevi (triazol çekirdeği içerir) karbon disülfür ve 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazit üzerinden çok adımlı sentez yöntemiyle elde edilmiştir. Aşağıdaki

şemada hedeflenen bileşikler için sentez yöntemi yer almaktadır. (R=4-MePhCOCH$_2$ ve 2,5-diClPhCOCH$_2$)



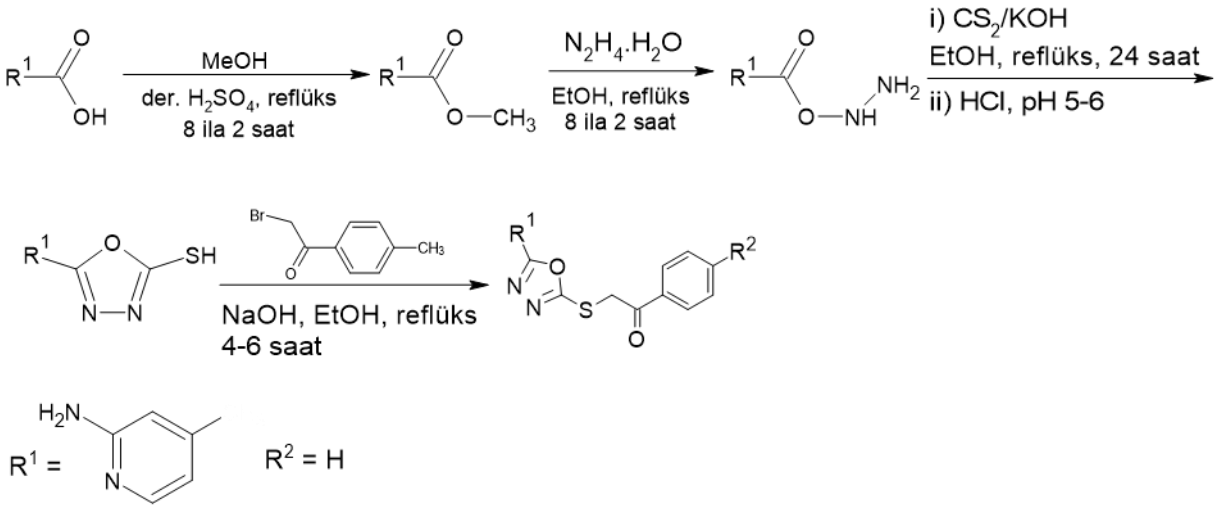
Şekil 2.22: 1,3,4-Oksadiazol türevleri içeren yeni triazol bileşiklerinin sentez planı.

Naganagowda ve Petsom, 2011 yılında bazı yeni 5-(3-kloro-1-benzotiyofen-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol türevlerinin sentezini bildirmiştir. Sentez yolu aşağıdaki şemada gösterilmiştir. (Naganagowda & Petsom, 2011)



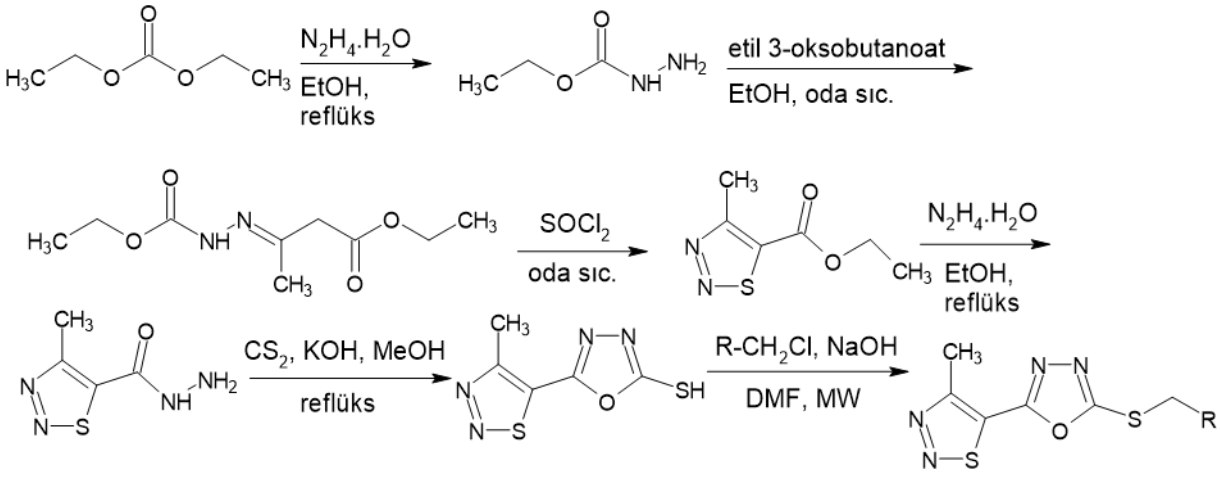
Şekil 2.23: 1-[(5-(3-klorobenzo[b]tiyofen-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo]-4-arilbut-3-en-2-on türevlerinin sentezi.

Zhang ve arkadaşları 2012 yılında yeni 2-(1,3,4-oksadiazol-2-tiyo)-1-feniletanon türevlerine ait sentez, biyolojik değerlendirme ve moleküler yerleştirme çalışmaları yapmıştır.(Zhang et al., 2012)



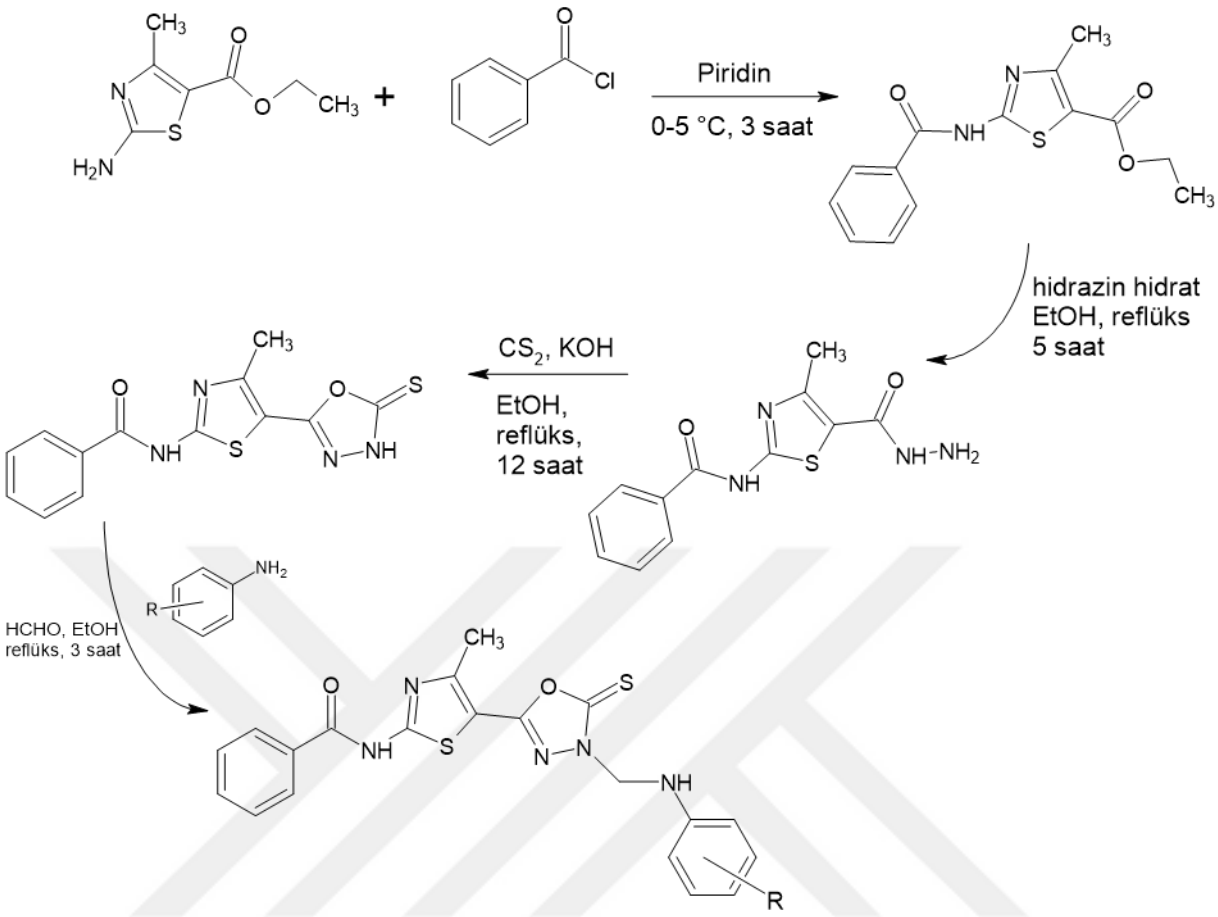
Şekil 2.24: 2-(1,3,4-oksadiazol-2-tiyo)-1-feniletanon bileşiklerinin sentezi.

Sun ve arkadaşları, 2014 yılında bazı 1,3,4-oksadiazol türevlerinin (1,2,3-tiyadiazol grubu içerir) sentezini bildirmiştir. Yazarlar mikrodalga koşulları altında çok adımlı sentez yöntemleri ile hedef bileşiklere ulaşmıştır. Aşağıdaki şemada sentezlenen bileşikler için sonuca gidiş yolları belirtilmiştir.(Sun et al., 2014)



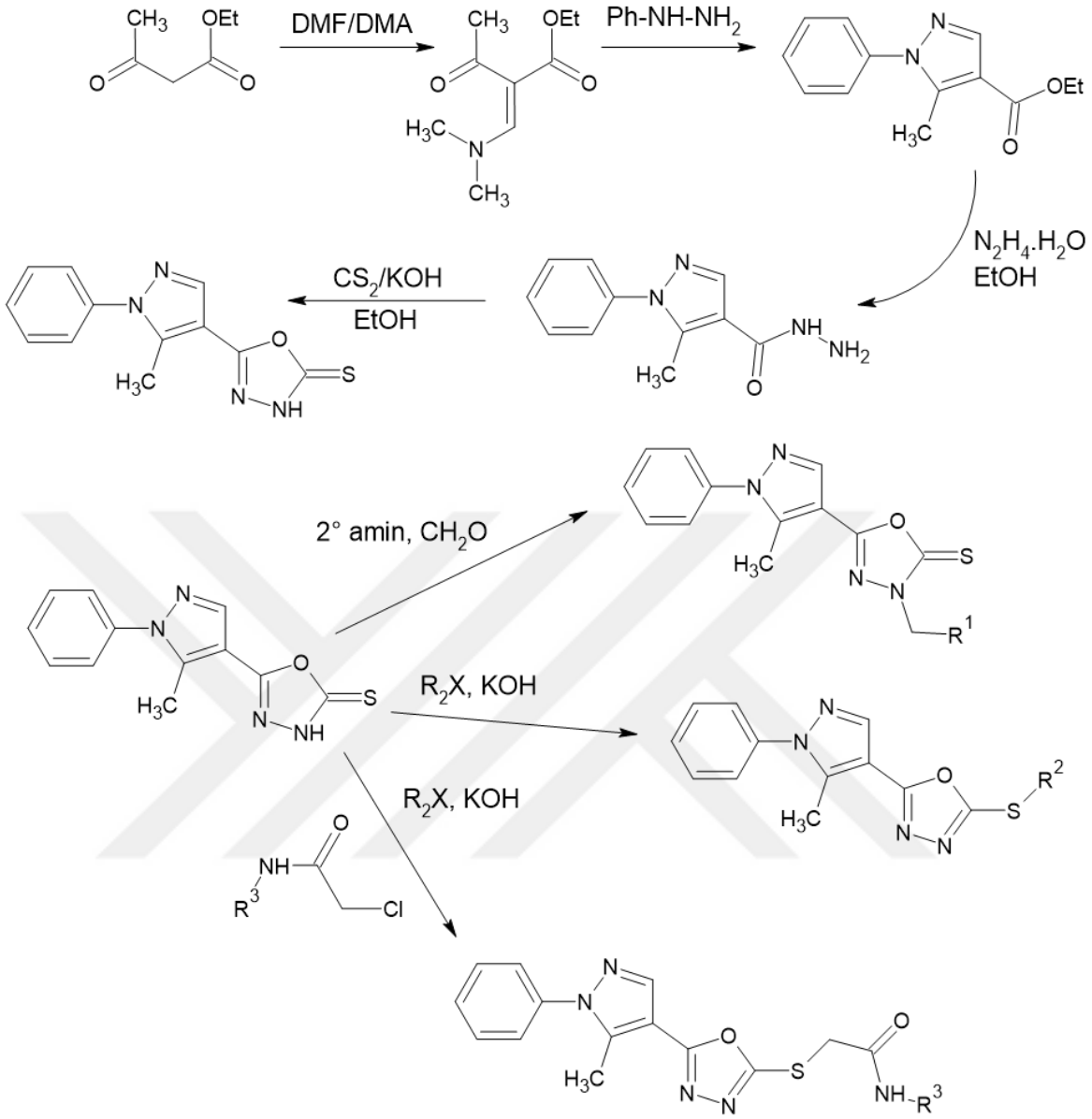
Şekil 2.25: 1,2,3-tiyadiazol grubu içeren 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentez şeması.

Desai ve arkadaşları, 2015 yılında tiyazol esaslı 1,3,4-oksadiazol türevlerinin hazırlanışını bildirmiştir. Aşağıdaki şemada sentezlenen bileşikler için hazırlanma yolları anlatılmaktadır.(Desai et al., 2015)



Şekil 2.26: Tiyazol içeren 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi için genel bir şema.

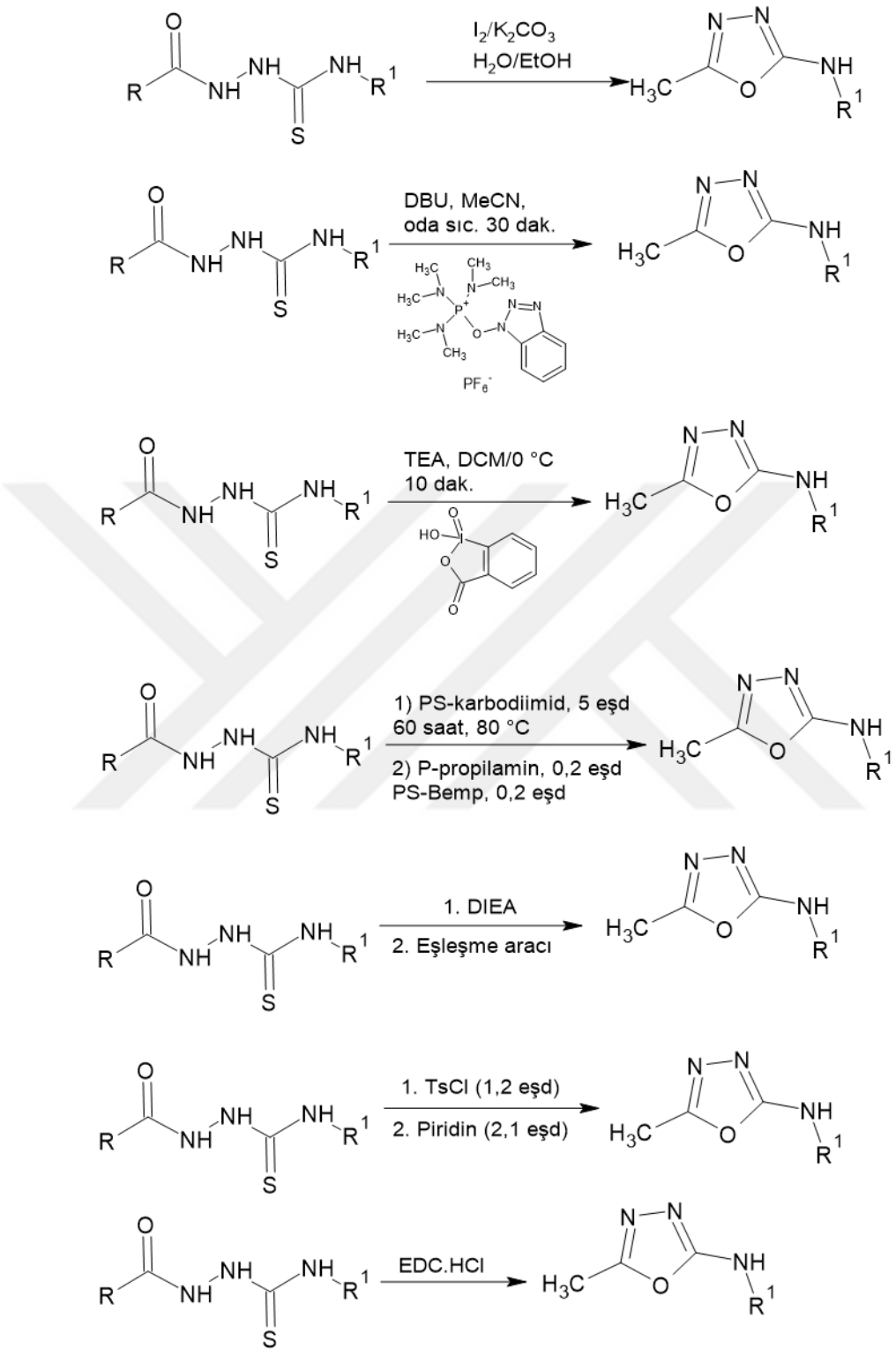
Viveka ve arkadaşları pirazol içeren 1,3,4-oksadiazol türevlerinin yeni Mannich bazlarını ve S-alkillenmiş analoglarını sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerini incelemiştir. (Viveka et al., 2015)



Şekil 2.27: Pirazol içeren 1,3,4-oksadiazollerin Mannich bazları ve S-alkil analoglarının sentez şeması.

5-Sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi N-açil-tiyosemikarbazidin molekül içi siklodesülfürizasyonu ile açıklanmıştır. Pek çok sentez yöntemi bulunmaktadır. Bunlar kısaca şöyledir: etanol ve diklorometan içinde iyot ve potasyum karbonat (yöntem 1), (Guin et al., 2012) benzotriazol-1-il-oksi-tris(dimetilamino)fosfonyum heksafluorofosfat (BOP), asetonitril içinde 1,8-diazabisikloundes-7-en (DBU) (yöntem 2), (Wan et al., 2011) yüksek değerlikli iyot reaktifi olan o-iyodoksibenzoik asit (IBX) trietilamin içindeki reaksiyonu (yöntem 3), (Chaudhari et al., 2012) reçineye bağlı PS-karbodiimid, P-propilamin ve PS-bemp gibi reçineye bağlı reaktifler (yöntem 4), (Coppo et al., 2004) baz olarak N,N-

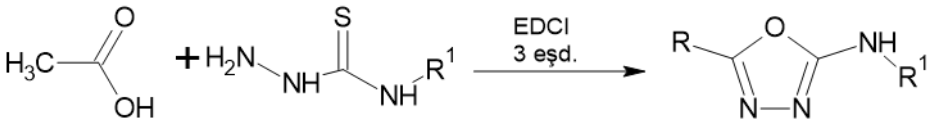
diizopropiletilamin (DIEA) varlığında N,N-diizopropilkarbodiimid (DIC), N,N-disikloheksilkarbodiimid (DCC), N,N-karbonildiimidazol (CDI), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N,-tetrametilüronyum tetrafluoroborat (TBTU) gibi çeşitli eşleşme araçlarının DMF içindeki reaksiyonları (yöntem 5),(Maghari et al., 2013) tetrahidrofuran içinde tosilklorür ve piridin yöntemi (yöntem 6), (Sarah J. Dolman et al., 2006) dimetil sülfoksit içinde eşleşme aracı olarak 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid (EDC) kullanımı (yöntem 7).(S.-J. Yang et al., 2012)



Şekil 2.28: 5-Sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi.

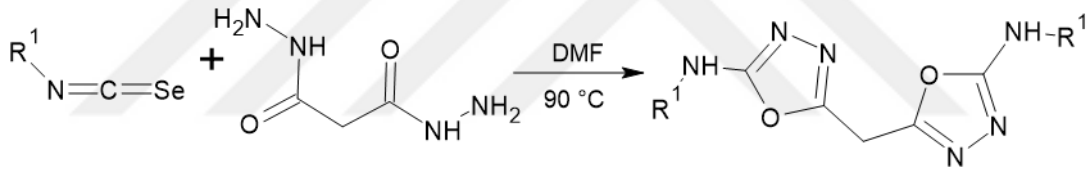
Sübstitüe 2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin Chekler ve arkadaşları tarafından uygun bir tek kap sentezi önerilmiştir, bu sentezde 3 eşdeğer N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilkarbodiimid

(EDCI) eşleşme aracı olarak kullanılmıştır, bunun 1,5 eşdeğeri N-açiltiyosemikarbazid sentezinde, diğer 1,5 eşdeğeri ise N-açil-tiyosemikarbazidin 2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiğine bisiklodesülfürizasyonunda harcanmıştır.(Piatnitski Chekler et al., 2008)

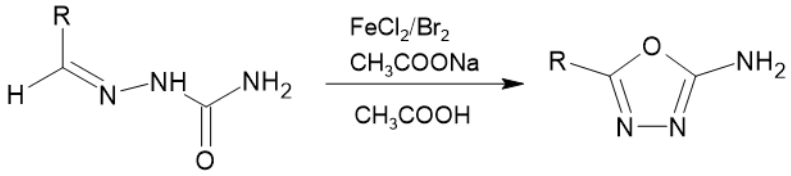


Şekil 2.29: EDCI katalizörü ile 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazollerin eldesi.

Etkili bir tek kap sentezi ile 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin izoselenosiyanatlar ve diaçilhidrazinler ile dimetil formamid içindeki siklodeselenizasyon sentezi Xie ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Rajak ve arkadaşları, 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiğine varmak üzere asetik asit içinde demir(II) klorür veya bromür ve sodyum asetat kullanarak oksidatif halkalaşma için bir yol önermiştir.(Rajak et al., 2008)

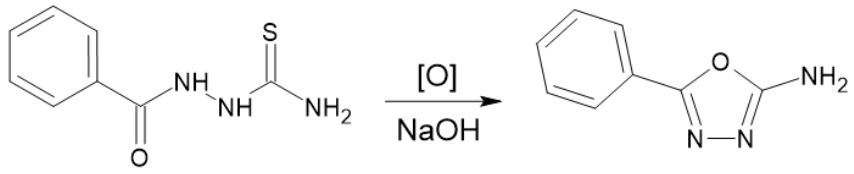


Şekil 2.30: 5,5'-metilenbis(N-metil-1,3,4-oksadiazol-2-amin) türevinin sentezi.



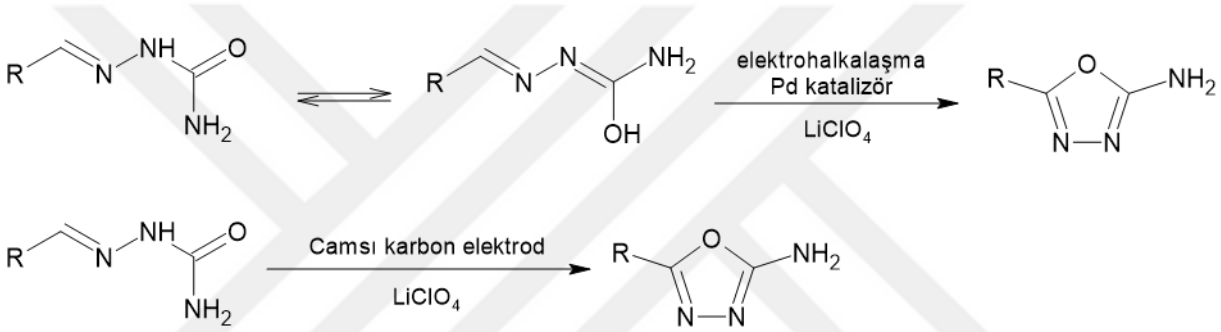
Şekil 2.31: Lewis asidi kullanarak 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol sentezi.

Meta-kloroperbenzoik asit (m-CPBA), hidrojen peroksit, çamaşır suyu, N-bromosüksinimid ve hidantoin gibi çeşitli yükseltgeme araçları ile oksidatif halkalaşma tepkimesi katalizör olarak potasyum iyodür ve baz olarak izopropil alkol içinde sodyum hidroksit olmak üzere çalışılmış ve 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşikleri Rivera ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.(Rivera et al., 2006)



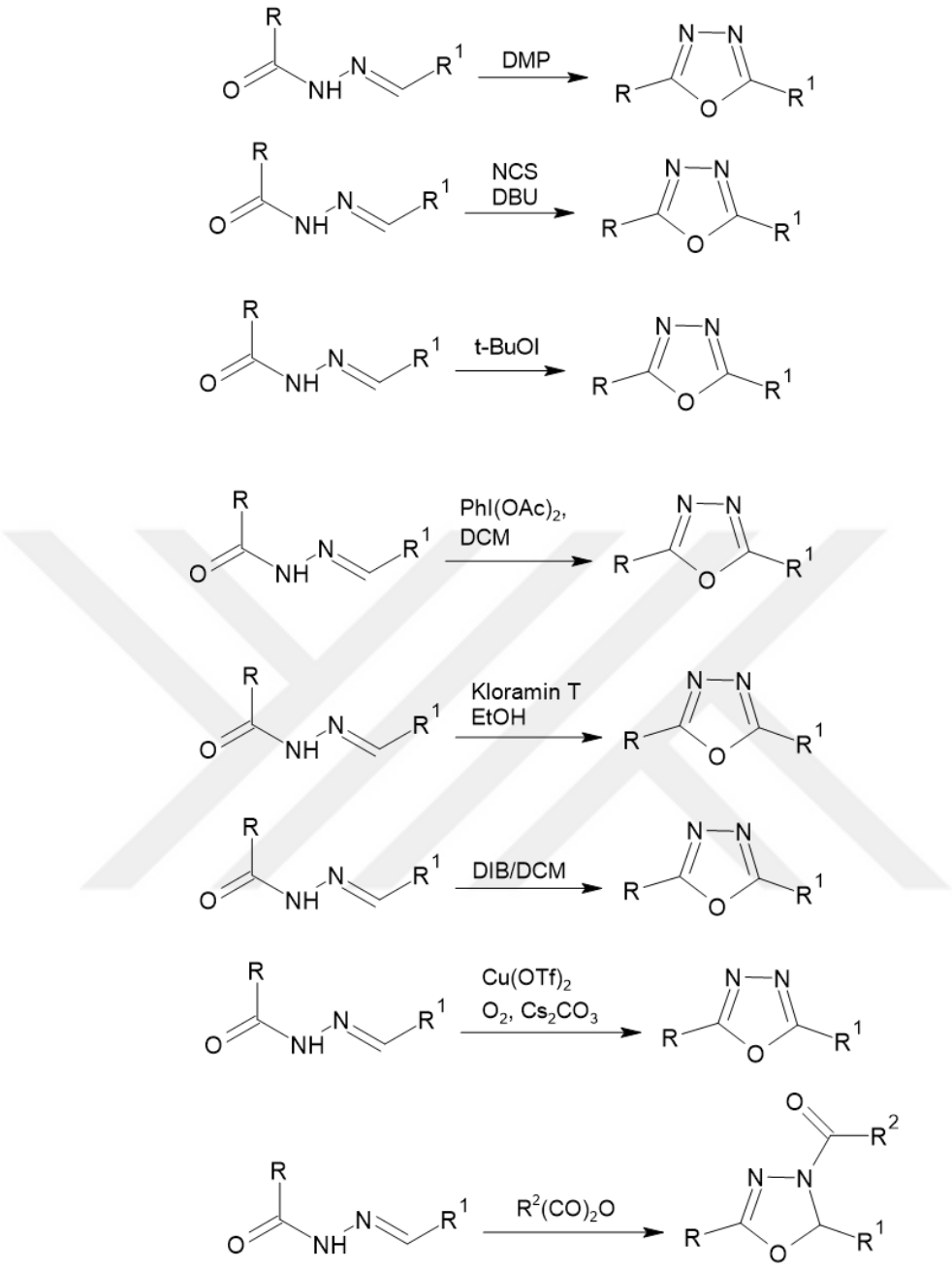
Şekil 2.32: Oksidatif siklodesülfürizasyon.

Sharma ve arkadaşları, 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol bileşiğini semikarbazondan türeterek lityum perklorat ($LiClO_4$) destek elektroliti varlığında platin elektrot gibi bir anodik elektrotta sentezlemiştir. Lotfi ve arkadaşları da camsı karbon elektrot kullanarak benzer bir sentez geliştirmiştir.(Lotfi et al., 2011)



Şekil 2.33: Elektroliz yöntemiyle 1,3,4-oksadiazol eldesi.

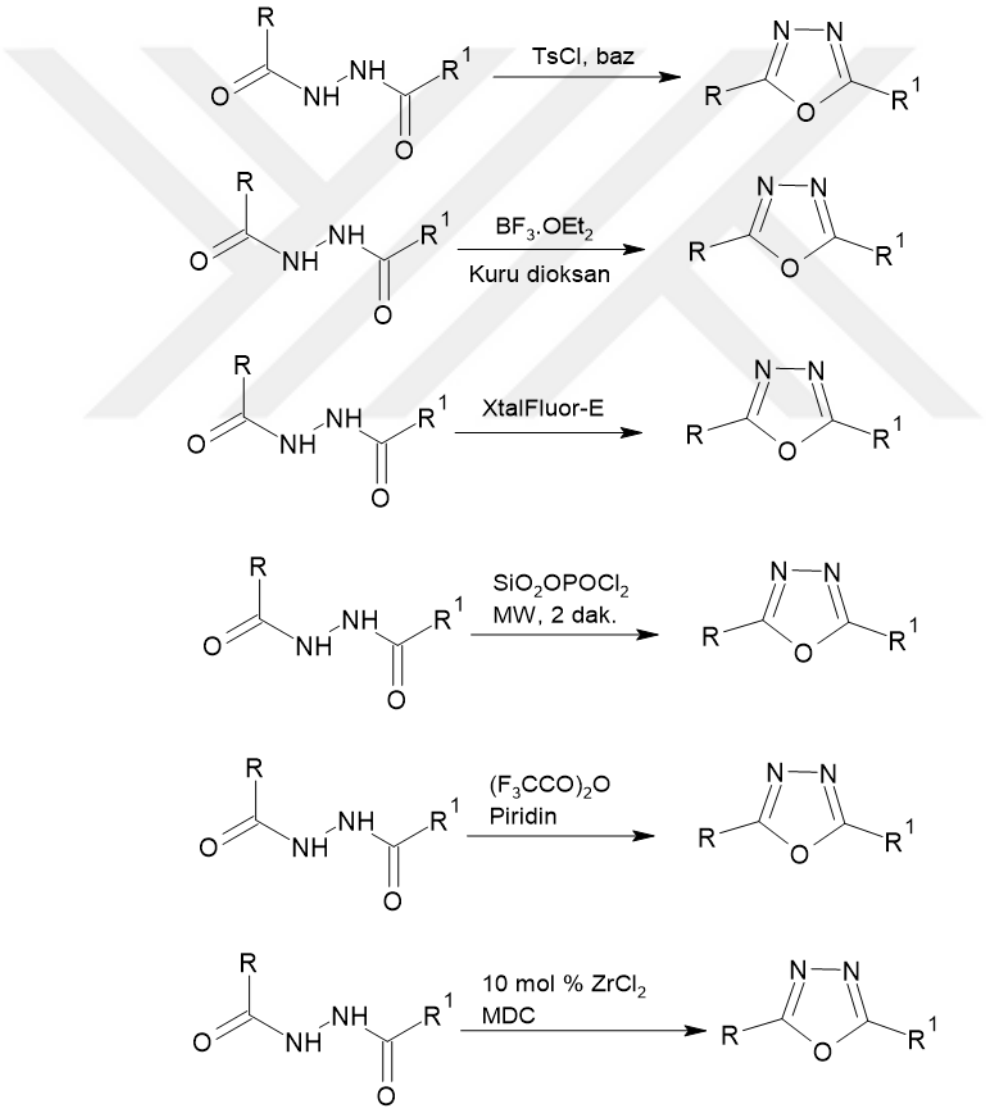
2,5-Disübstitüe-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezinde N-açilhidrazonların oksidatif halkalaşması kullanılmıştır, Dess-Martin periodinan (DMP) bileşiğinin diklorometan, dimetil formamid ve asetonitril gibi çözücüler içindeki çözeltileri (yöntem 1), (Dobrotă et al., 2009) N-klorosüksinimid (NCS) ve diklorometan içinde 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undes-7-en (DBU) karışımı (yöntem 2), (Pardeshi et al., 2010) tert-BuOCl ve NaI reaktiflerinden su, etanol ve diğer pek çok çözücüler içinde gerektiği zaman hazırlanan tert-butilhipoiyodit (t-BuOI) ile reaksiyon (yöntem 3), diklorometan içinde iyodobenzen diasetat yöntemi (yöntem 4), (Prakash et al., 2010) etanol içinde kloramin T yöntemi (yöntem 5)(Musad et al., 2011) diklorometan içinde yüksek değerlikli iyot reaktifi olan (diasetoksiiyodo)benzen (DIB) kullanımı (yöntem 6)(Rapolu et al., 2013) azot gazı ile inert ortam sağlanarak katalitik miktarda $Cu(OTf)_2$, Cs_2CO_3 ve havanın oksijeni ile yapılan bir sentez (yöntem 7). (Guin et al., 2011) İlgili bir çalışmada, Cui ve arkadaşları asetik anhidrit içinde $R_2(CO)_2O$ ile mikrodalga sentezi yapmıştır. (yöntem 8).(Cui et al., 2012)



Şekil2.34: Çeşitli reaktifler kullanılarak oksidatif halkalaşma yöntemi ile 2,5-disübstitüe 1,3,4-oksadiazol sentezleri.

Stabile, karboksilli asidin etkin bir şekilde benzohidrazit ile kondanse olarak tek kap içinde O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilüronyum tetrafluoroborat (TBTU) tüketmek suretiyle ara ürün olarak diaçilhidrazin oluşumu ve ardından tosil klorür (TsCl) varlığında 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undes-7-en (DBU), trietilamin, piridin ve potasyum karbonat gibi çeşitli bazlar ile siklodehidrasyon tepkimesine girdiğini ve 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol

bileşiğinin sentezlendiğini bildirmiştir (yöntem 1). Siklodehidrasyon için kullanılabilecek pek çok araç vardır, bunlar arasında $BF_3.OEt_2$ de bulunmaktadır (yöntem 2). XtalFluor-E ($[Et_2NSF_2]BF_4$) diklorometan ve etil asetat gibi çeşitli çözücüler içinde çözülerek kullanılabilir (yöntem 3), Mikrodalga ışıması yapılarak silika destekli diklorofosfat kullanımı bildirilmiş (yöntem 4), triflik anhidrit ve piridin ile çok düşük sıcaklıklarda çalışılmıştır (yöntem 5), ve diklorometan içinde katalizör olarak zirkonyum klorür kullanımı bildirilmiştir (yöntem 6).(Gurupadaswamy et al., 2013; Stabile et al., 2010)



Şekil 2.35: Çeşitli yöntemlerle 2,5-disübstitüe 1,3,4-oksadiazollerin siklodehidrasyon tepkimeleri.

2.2.2. 1,3,4-Oksadiazollerin Reaksiyonları

1,3,4-oksadiazollerin karbon (ikinci ve beşinci konumlar) üzerinde düşük sayılabilecek elektron yoğunluğu ve azotta (üçüncü ve dördüncü konumlar) ise nispeten daha yüksek elektron yoğunluğu bulunduğu için, tepkimelerin büyük kısmı karbon üzerine elektrofilik saldırı, ardından halka açılması, ve azot üzerine elektrofilik saldırı şeklinde gerçekleşmektedir. Nükleofillere yönelik bu reaktiflik asitle de katalizlenir ve bazik veya asidik şartlarda tepkimeleri yürütmede zorluklar çıkarır. Halka bir veya daha fazla aril grubu bulunduğu zaman daha kararlı olmaktadır. Tautomerik oksadiazoller halka azotunda elektrofillerle, halka dışındaki heteroatomlarla veya her iki merkezle tepkimeye girer. Alkil- veya aril-1,3,4-oksadiazollerin sübstitüent grubu ile tepkimeler olasıdır, ancak bunlar kullanılan reaktifler bakımından halkanın hassasiyeti ile sınırlıdır.

2.2.3. 1,3,4-Oksadiazollerin Kullanım Alanları

1,3,4-Oksadiazollerin geniş kullanım alanları vardır, özellikle tıpta ve tarımda biyolojik aktif madde, boyar madde, UV soğurucu ve flüoresan malzemeler, ısıya dirençli polimerler ve ışıldayıcılar olarak kullanımları bulunmaktadır.(Patel et al., 2014)

4-Alkil-2-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazolin-5-on bileşiklerinin ve karşılık gelen 5-tiyon bileşiklerinin leprostatik ve tüberkülostatik özellikleri vardır. 2-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazolin-5-on bileşiklerinin antitüberküloz aktivitesi kısmen de olsa izonikotinoil hidrazite metabolize olmasından ileri gelmektedir. 4-Arilaminometil-1,3,4-oksadiazolin-5-tiyon (Mannich bazları) antibakteriyel, antiproteolitik ve antikonvülzan aktivite sergilemektedir. Ağrı giderici, ateş düşürücü ve iltihap azaltma özellikleri de oksadiazolin-5-on ve oksadiazolin-5-tiyon bileşikleri için tarif edilmiştir. 2-Amino-1,3,4-oksadiazoller kas gevşetici ve mitoz bölünmeyi engelleyici özellikler göstermektedir. Ağrı kesici, antienflamatuar, kas kasılmasını önleyici, idrar söktürücü ve kusmaya karşı ilaç olarak 5-aril-2-hidroksimetil-1,3,4-oksadiazol türevleri önerilmiştir. 2-Hidroksifenil-1,3,4-oksadiazol hipnotik ve sakinleştirici olarak, 2-(1,1-difenilalkil)-1,3,4-oksadiazol bileşikleri ise ishale karşı kullanılmaktadır. 1,3,4-oksadiazolin-5-tiyon bileşiklerinden türetilen çok sayıda Mannich bazı mantara karşı özellikleri ile dikkat çekmiştir ve bazı durumlarda bakteri ve böceklere karşı da etki göstermişlerdir.

2-(1,2,4-triazol-4-il)- ve 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazoller, disülfürler ve tiyoeterler (1,3,4-oksadiazol-2-tiyollerden ve 1,3,4-oksadiazolil-2-sülfolardan türetilir) de mantar öldürücü

özelliğe sahiptir. 2,5-Diaril-, 2,5-dialkil- ve 2-alkil-5-aril-1,3,4-oksadiazol bileşikleri zararlı ot öldürücüdür, özellikle pirinç ve mısır gibi ürünlerin arasında gelişen geniş yapraklı yabani otlara karşı faydalıdır. Güncel literatürde oksadiazolinon bileşiklerinin yabani otlara karşı olan geniş bir incelemesi yıllık olarak yayınlanmaktadır. 4-Aril-A-1,3,4-oksadiazolin-5-on bileşikleri fasulyede kök oluşumunu geliştirir ve 2-(2-karboksifenil)-5-aril-1,3,4-oksadiazoller ile beraber bitki gelişme düzenleyicisi olarak görev yapar. 2,5-Diaril-1,3,4-oksadiazoller, özellikle 4-bifenil veya 1-naftil sübstitüentleri içeriyorsa, zayıf alfa ışınları, gama ışınları, hızlı nötronlar ve kozmik radyasyondaki iyonlaşmış parçacıkların ölçümlerinde sıvı ve plastik ışıldayıcı madde olarak kullanılmaktadır. 2,5-Di-m-tolil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ucuz bir ışıldayıcı madde olduğu ve ticari ürünlerle karşılaştırılabilecek özelliklere sahip bulunduğu bildirilmiştir.

1,3,4-Oksadiazol halkası içeren konjuge sistemler deterjanlarda, pamukta veya poliamid liflerde flüoresan beyazlatıcı olarak kullanım alanı bulmaktadır. En çok rastlananı 2,5-diariloksadiazollerdir. Bis-oksadiazoller tekstilden ziyade polimer liflerde ve filmlerde flüoresan beyazlatıcı olarak faydalıdır. 4-[2-(1,3,4-Oksadiazol-2-il)vinil]stilbenler pamuk, polyester, poliamid ve PVC lifleri için optik beyazlatıcılar olarak görev alır, 2,5-diaril-1,3,4-oksadiazoller ise UV soğurucu ve ışık ekranlarında kullanılır. 1,3,4-Oksadiazoller fotoğraf çalışmalarında ton geliştirici ve gelişim hızlandırıcı olarak ve elektrografik yeniden oluşturma süreçlerinde kaplayıcı olarak kullanılmaktadır. Aminooksadiazoller fotoğrafik hassaslaştırıcılar ve 2-metil-5-fenil-1,3,4-oksadiazol ise siyanin boyası ile beraber çalıştığında fotografik süper-hassaslaştırıcı olarak kullanıldığı görülmektedir. Halojenlenmiş 2-alkil-5-stiril-1,3,4-oksadiazoller litografik baskı tablalarına uygun fotohassas bileşimlerde kullanılmaktadır. Poli-1,3,4-oksadiazollerin yüksek bir ısıl kararlılığı vardır ve film malzemelerinde kullanılmaktadırlar. Isıya dayanıklı polimerler, 1,3,4-oksadiazol birimlerinin polimerlere ve ısıya dayanıklı poliamidlere katılması ile hazırlanmıştır ve 3,5-bis(4-aminofenil)-1,3,4-oksadiazol ve izoftaloil klorür bu süreçte kullanılmıştır. Antrakinon ve azo boyar maddeler ile ilgili pek çok örnekte 1,3,4-oksadiazol halkası bildirilmiştir, ancak son yıllarda bu bileşiklerin sayısı azalmıştır. 2-Alkil-5-aril-1,3,4-oksadiazollerin fotografik renk oluşturucu olarak kullanımı tarif edilmiştir. 2,5-Bis-(perfluoroalkil)-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin yüksek ısıl kararlılığa sahip olduğu ve ısıtma banyosu sıvıları ve fluorlanmış polimerler için çözücü için uygun olabilecekleri bildirilmiştir. (Patel et al., 2014)

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

- **Merck, 60F_{254} Silika Jel Tabaka:** İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.
- **UV Lamba:** İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale getirilmesinde aydınlatma olarak kullanıldı.
- **BUCHI Rotavapor R-200 Marka Döner Buharlaştırıcı:** Ürünlerin elde edilmesi ve çözücülerin geri kazanılması işleminde kullanıldı.
- **BUCHI Melting Point B-540 Marka Erime Noktası Cihazı:** Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayininde kullanıldı. Bu tayin İ.Ü.C. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı' nda yapıldı.
- **Infrared Spektrometresi (Agilent Cary 630 FTIR Spectrometer):** Sentezlenen bileşiklerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları bu cihazdan alınmıştır. Bu analiz İ.Ü.C. Kimya Bölümü Anorganik Kimya Laboratuvarı' nda yapıldı.
- **Bruker 500 MHz Gemini (^{1}H-NMR) ve Varian 125 MHz Gemini (^{13}C-NMR) Spektrofotometresi:** Nükleer magnetik rezonans (^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR) spektrumları, maddelerin kloroform-D ve DMSO çözücülerinde çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bu analizler İ.Ü.C. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yapıldı.
- **Shimadzu GC-MS QP2010 Cihazı:** GC-MS analizlerinde kullanıldı. Bu analiz İ.Ü.C. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı' nda yapıldı.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler

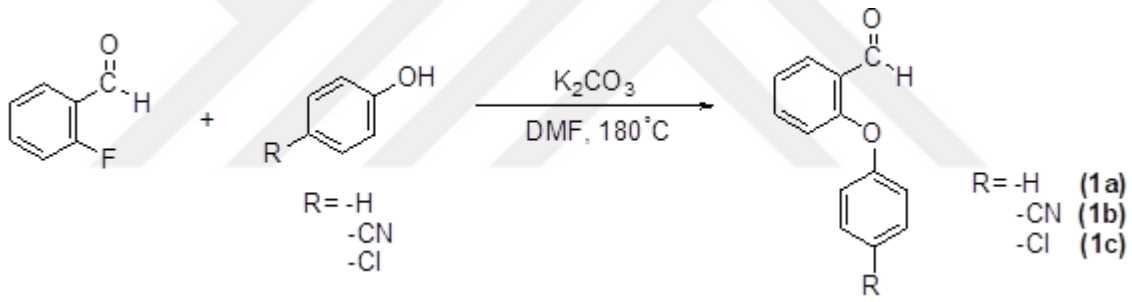
MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
2-Florobenzaldehit	Sigma	F4807
Fenol	Sigma	33517
Dimetilformamid	Merck	103053
Potasyum Karbonat	Merck	104928
Sodyum Sülfat	Merck	106649
Benzhidrazit	Sigma	B13071
4-Kloro benzhidrazit	Sigma	259616
Nikotinik asit hidrazit	Sigma	107425
Furan-2-karbohidrazit	Sigma	130443
4-Metil-1,2,3-tiyadiazol-5-karboksilik asit hidrazit	Sigma	546399
4-Kloro fenol	Sigma	185787
4-Hidroksi benzo nitril	Sigma	C94009
İyot	Sigma	326143
Sodyum karbonat	Merck	106393
Sodyum klorür	Merck	106404
Dimetil sülfoksit	Merck	102952
Etanol	Merck	100983
Silikajel 60	Merck	107739
Etil asetat	Teknik	-
Hekzan	Teknik	-
Diklormetan	Teknik	-

3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ

Benziliden açil hidrazonların sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan aldehitler Ullmann kapling reaksiyonuna göre sentezlenmişlerdir. Bu aldehitlerin eldesi için çeşitli substitue fenol türevleri ve 2-floro benzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann kapling reaksiyonundan 3 adet substitue 2-arenoksibenzaldehit sentezlenmiştir.(Satinath Sarkar & Tadigoppula, 2014)

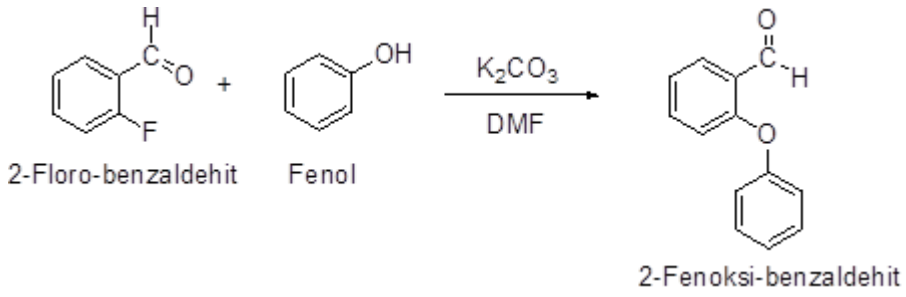
3.3.1. Genel Yöntem

50 mL'lik şilifli balonda 2-florobenzaldehit (5 mmol) ve fenol (5 mmol) 10 mL DMF içinde çözülür. Karışıma K_2CO_3 (5 mmol) ilave edilir ve 2 saat 175 ^{0}C de azot atmosferi altında reflüks edilir. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulur ve organik faz CH_2Cl_2 ile ayrılır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörden uçurulur. Ürün kolon kromatografisi ile (hekzan:etil asetat (7:3)) saflaştırılır.



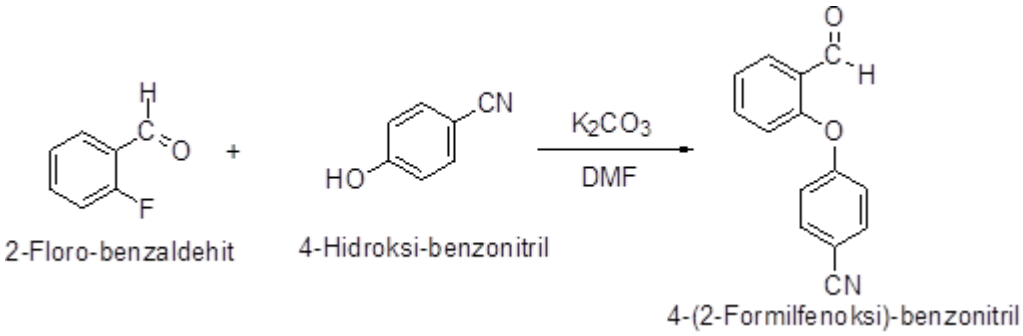
Şekil 3.1: 2-Arenoksibenzaldehit türevleri için genel reaksiyon şeması.

3.3.1.1. 2-Fenoksi-benzaldehit Sentezi (1a)



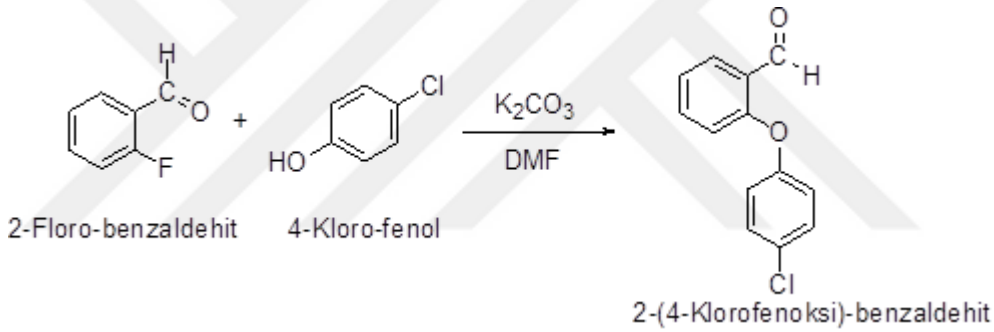
Şekil 3.2: 2-Fenoksi-benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.2. 4-(2-Formilfenoksi)-benzonitril Sentezi (1b)



Şekil 3.3: 4-(2-Formilfenoksi)-benzonitril' in elde edilmesi.

3.3.1.3. 2-(4-Klorofenoksi)-benzaldehit Sentezi (1c)



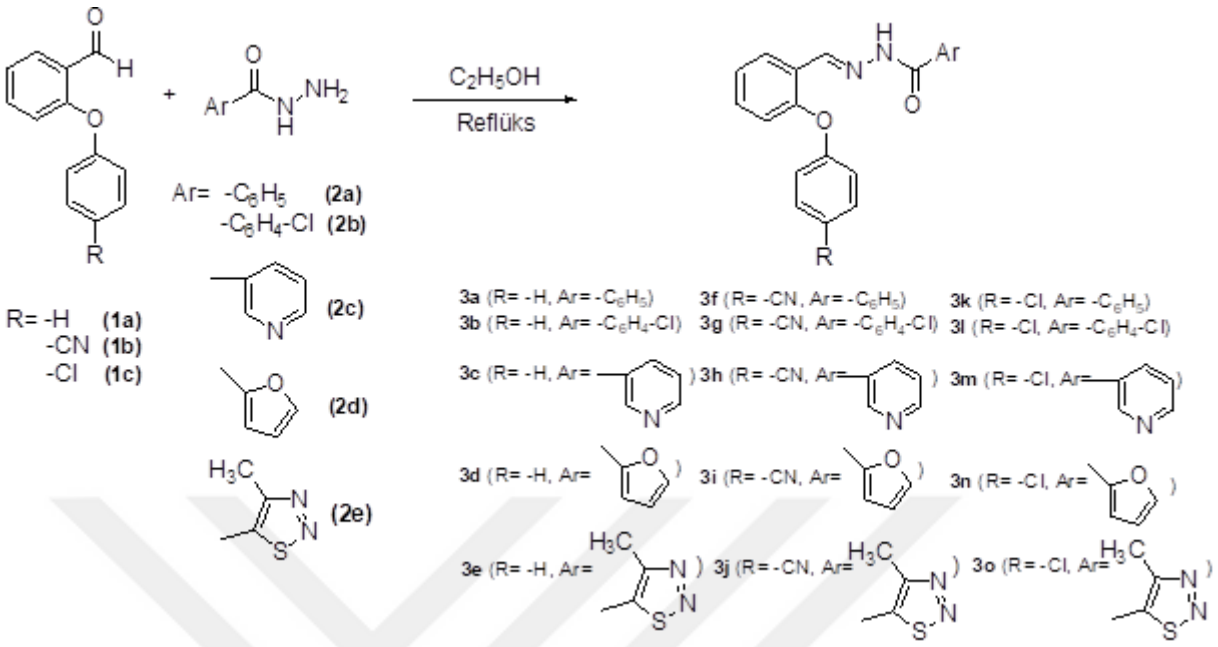
Şekil 3.4: 2-(4-Klorofenoksi)-benzaldehit' in elde edilmesi.

3.4. BENZİLİDEN AÇİL HİDRAZONLARIN SENTEZİ

Sentezlenen 2-arenoksibenzaldehitler ve çeşitli hidrazinler arasında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu ile 15 adet yeni benziliden açil hidrazon elde edilmiştir.

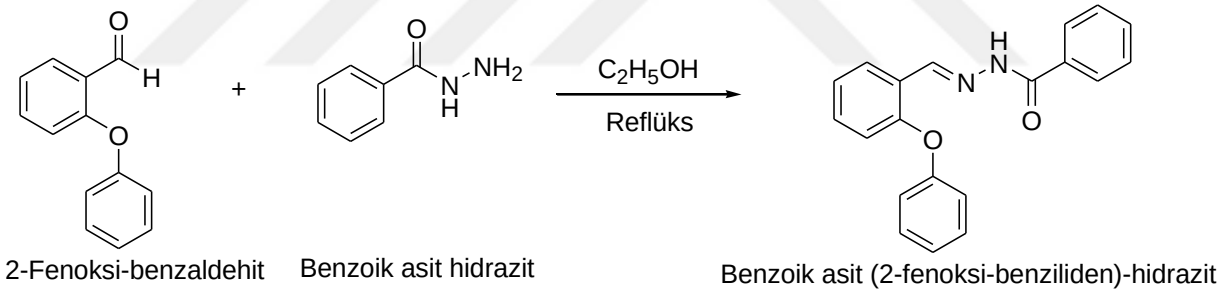
3.4.1. Genel Yöntem

Susuz etanol (10-20 mL) içerisinde karışan aldehit (2 mmol) çözeltisine hidrazin (2 mmol) ilave edilerek 2-3 saat reflüks edilir. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edilir. Reaksiyon bittiğinde karışım oda sıcaklığına soğutulur. Çöken kristallller süzülür ve sulu etanol ile yıkanır. Ele geçen ham kristaller etanolden yeniden kristallendirilerek saf hidrazonlar elde edilir.(Angelova et al., 2019)



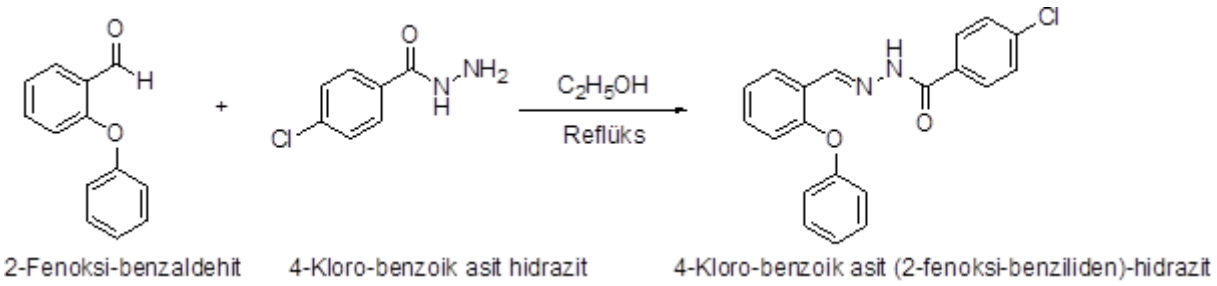
Şekil 3.5: Fenoksi türevi benziliden açil hidrazonların sentezi

3.4.1.1. Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3a)



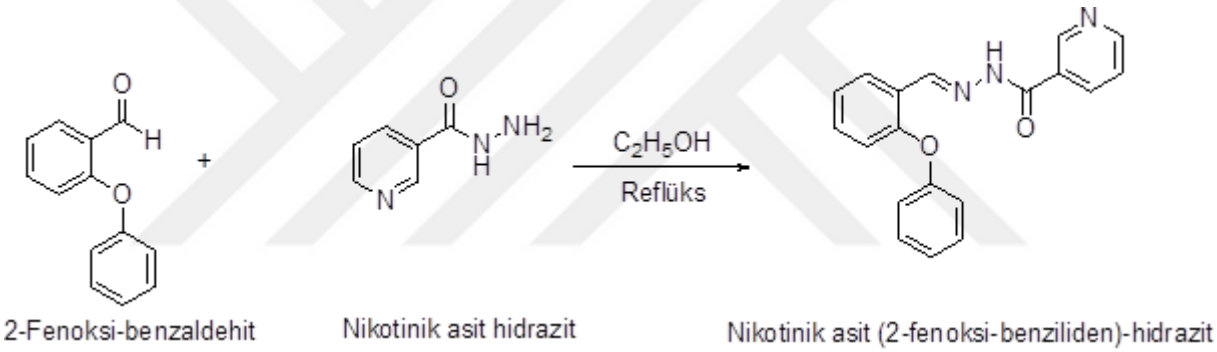
Şekil 3.6: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.2. 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3b)



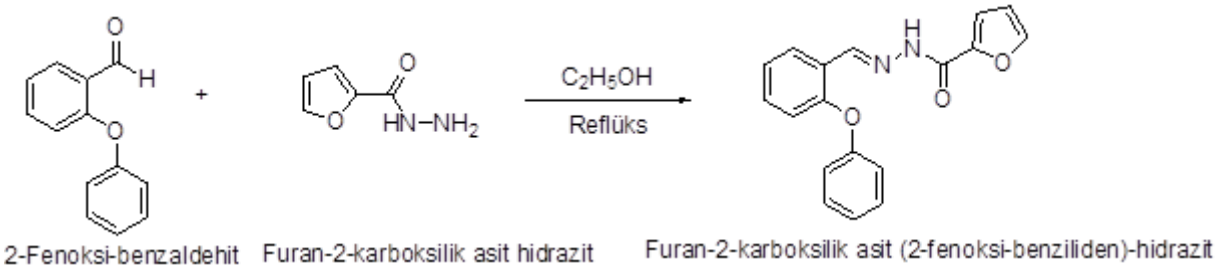
Şekil 3.7: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit'in elde edilmesi.

3.4.1.3. Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit Sentezi (3c)



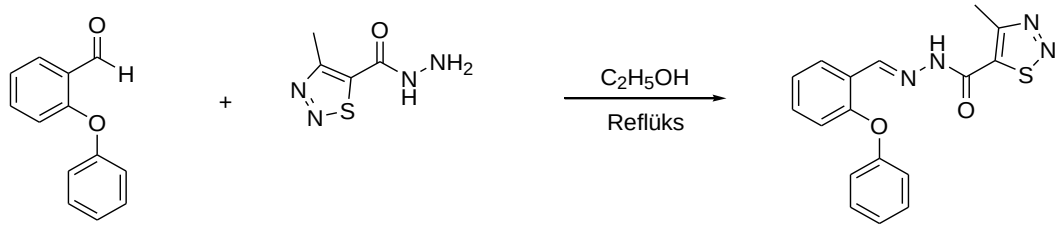
Şekil 3.8: Nikotinik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.4. Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3d)



Şekil 3.9: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.

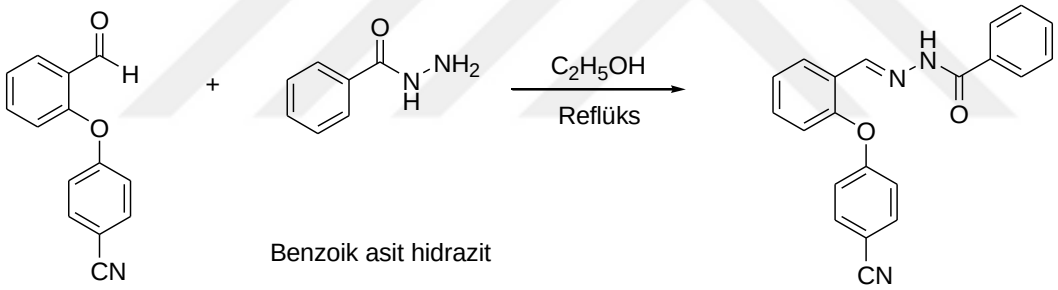
3.4.1.5. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit Sentezi (3e)



2-Fenoksi-benzaldehit | 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit hidrazit | 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit

Şekil 3.10: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in elde edilmesi.

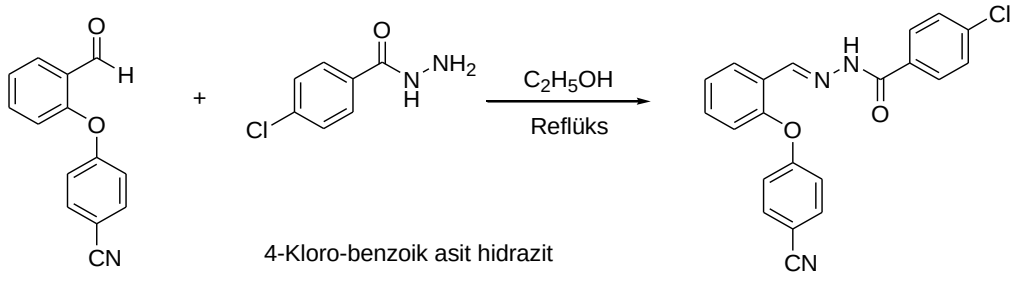
3.4.1.6. Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3f)



4-(2-Formil-fenoksi)-benzonitril | Benzoik asit hidrazit | Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit

Şekil 3.11: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

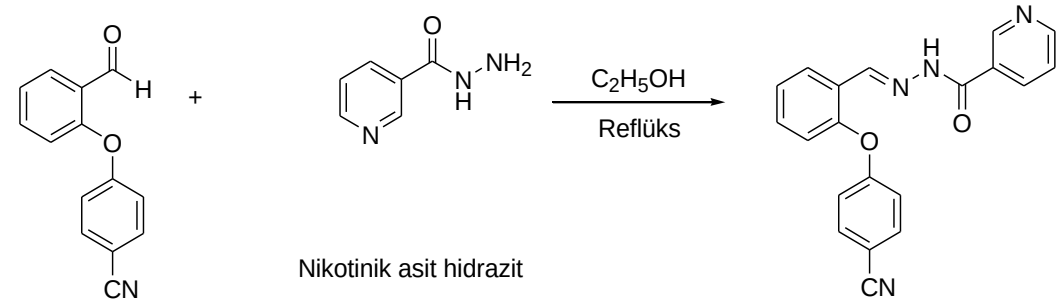
3.4.1.7. 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3g)



4-(2-Formil-fenoksi)-benzonitril | 4-Kloro-benzoik asit hidrazit | 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit

Şekil 3.12: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.8. Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3h)



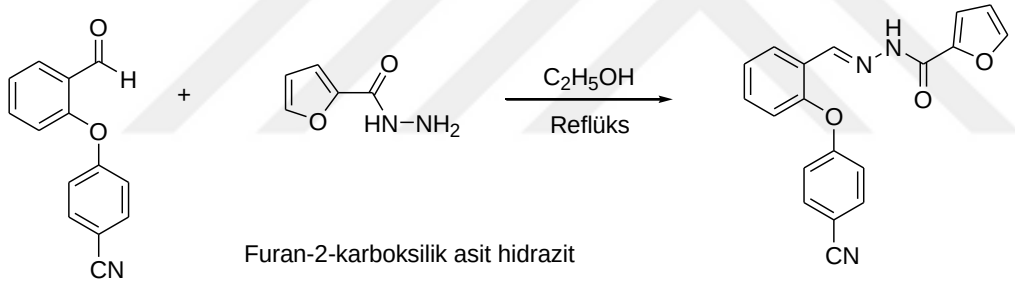
Nikotinik asit hidrazit

4-(2-Formil-fenoksi)-benzonitril

Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit

Şekil 3.13: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.9. Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3i)



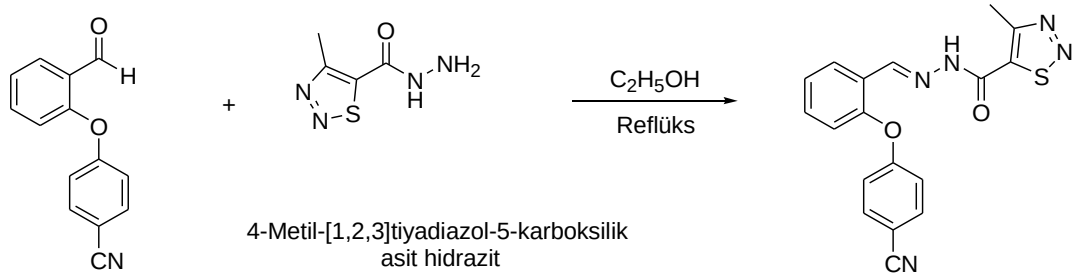
Furan-2-karboksilik asit hidrazit

4-(2-Formil-fenoksi)-benzonitril

Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit

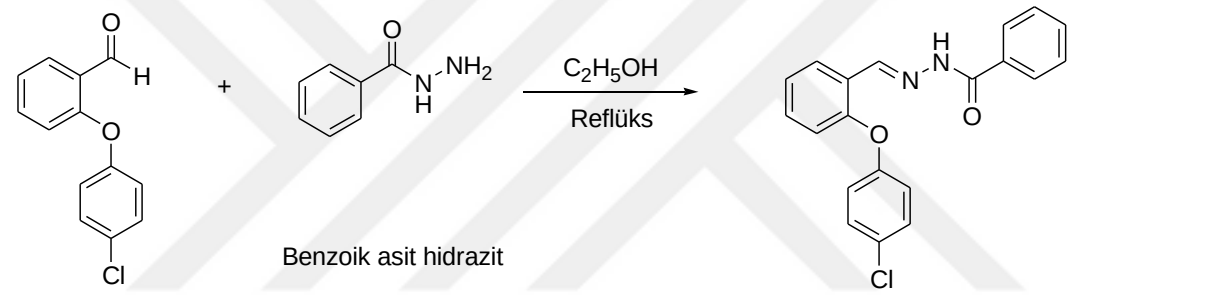
Şekil 3.14: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.10. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3j)



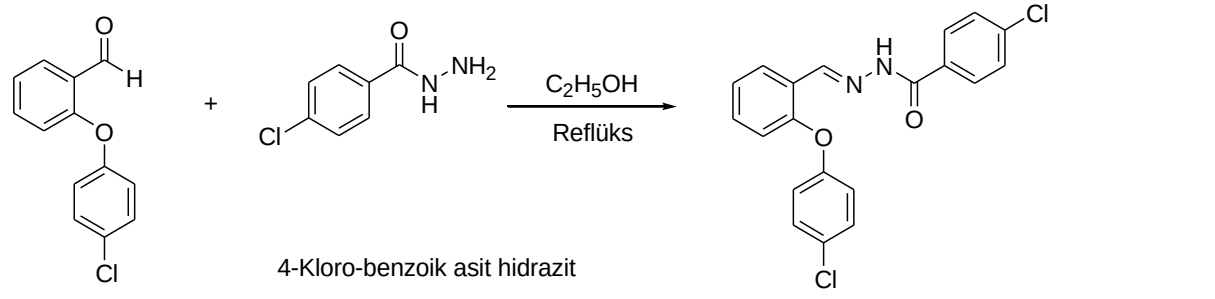
Şekil 3.15: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.11. Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3k)



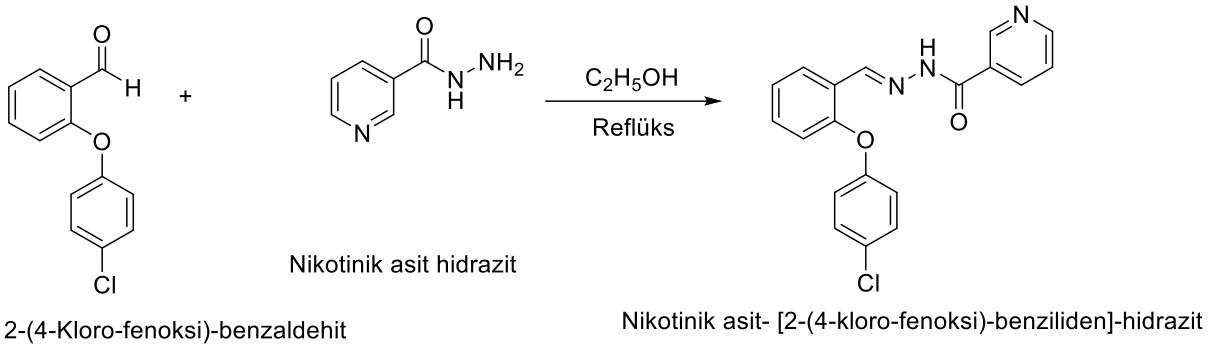
Şekil 3.16: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.12. 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3l)



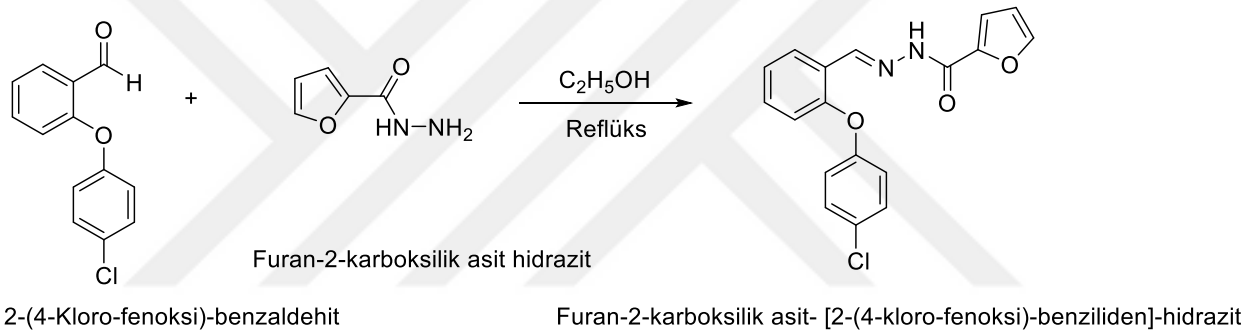
Şekil 3.17: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.13. Nikonik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3m)



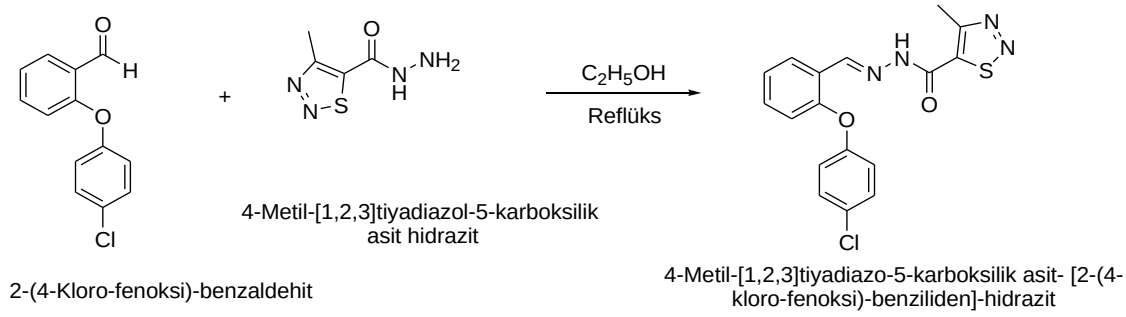
Şekil 3.18: Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.14. Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3n)



Şekil 3.19: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.4.1.15. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit Sentezi (3o)



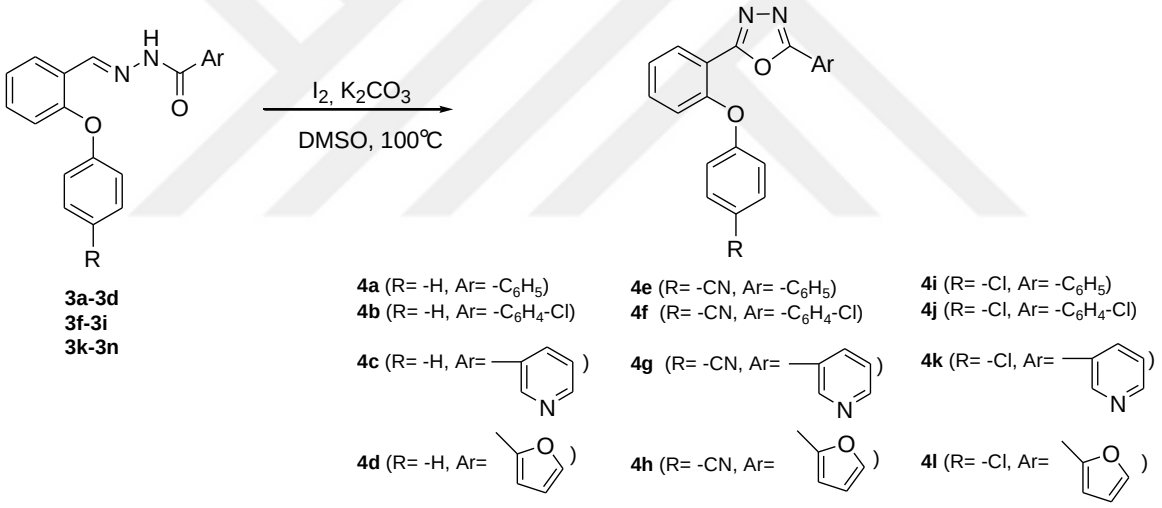
Şekil 3.20: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in elde edilmesi.

3.5. 1,3,4-OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Başlangıç maddesi olarak sentezlenen benziliden açil hidrazonların I_2 katalizli oksidatif siklizasyon yöntemi ile **12 adet orijinal 1,3,4-oksaziazol bileşiği** elde edilmiştir.

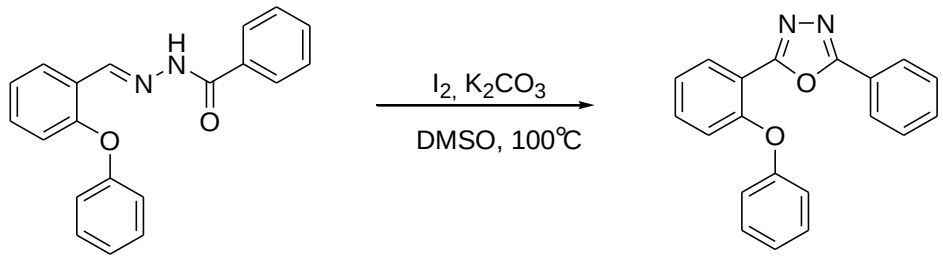
3.5.1. Genel Yöntem

Hidrazon (1 mmol) DMSO (5 mL) içerisinde çözülür ve reaksiyon karışımına K_2CO_3 (3 mmol) ve iyot (1.2 mmol) eklenerek 100 °C'de 1-4 saat karıştırılır. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edilir. Reaksiyon bittiğinde karışım oda sıcaklığına soğutulur ve %5 lik $Na_2S_2O_3$ (20 mL) ile muamele edilir. Karışım ayırma hunisine alınır ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Daha sonra doymuş NaCl ile yıkanır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörden uçurulur. Balonda kalan madde kolon kromatografisi ile saflaştırılır.(Yu et al., 2013)



Şekil 3.21: 1,3,4-Oksaziazol bileşiklerinin sentezi

3.5.1.1. 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4a)

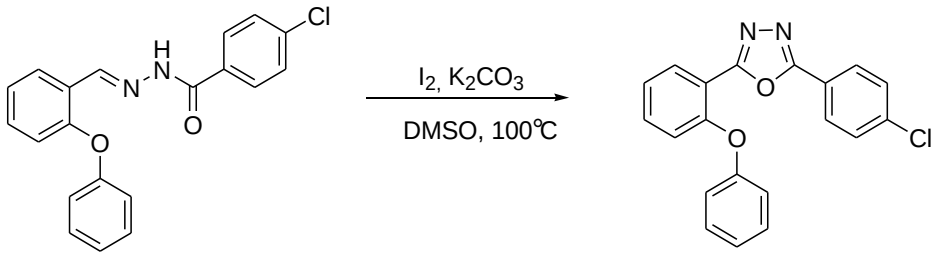


Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazid

2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol

Şekil 3.22: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.

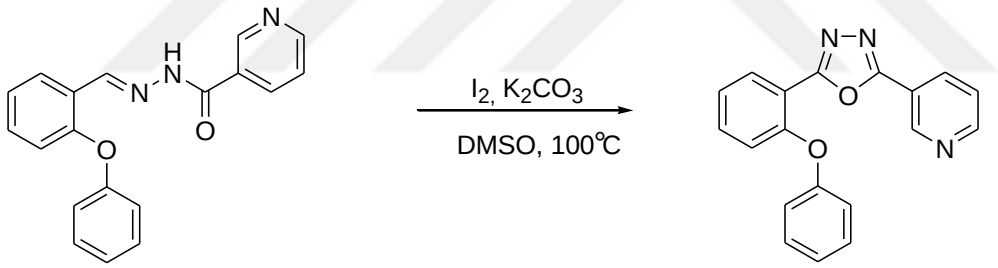
3.5.1.2. 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4b)



4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazid — 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol

Şekil 3.23: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.

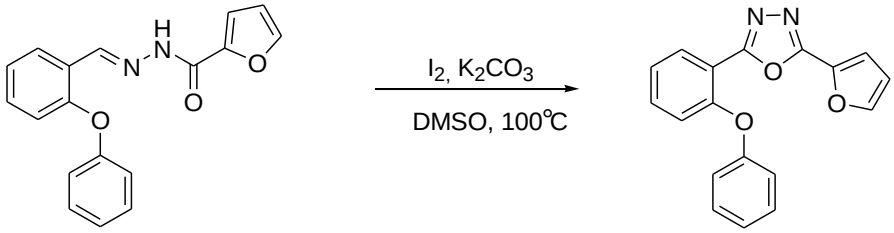
3.5.1.3. 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4c)



Nikotinik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazid — 3-[5-(2-Fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-piridin

Şekil 3.24: 3-[5-(2-Fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-piridin' in elde edilmesi.

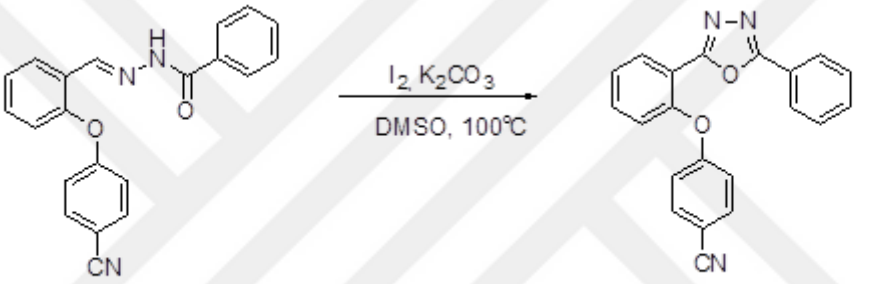
3.5.1.4. 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol Sentezi (4d)



Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazid 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol

Şekil 3.25: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün elde edilmesi.

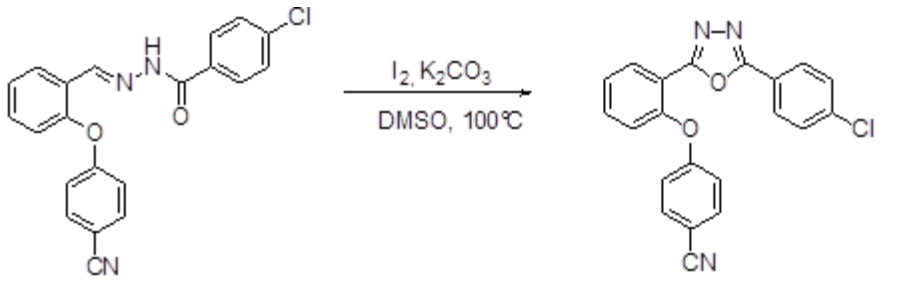
3.5.1.5. 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril Sentezi (4e)



Benzoik asit [2-(4-siyano-fenil)-benziliden]-hidrazid 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril

Şekil 3.26: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' in elde edilmesi.

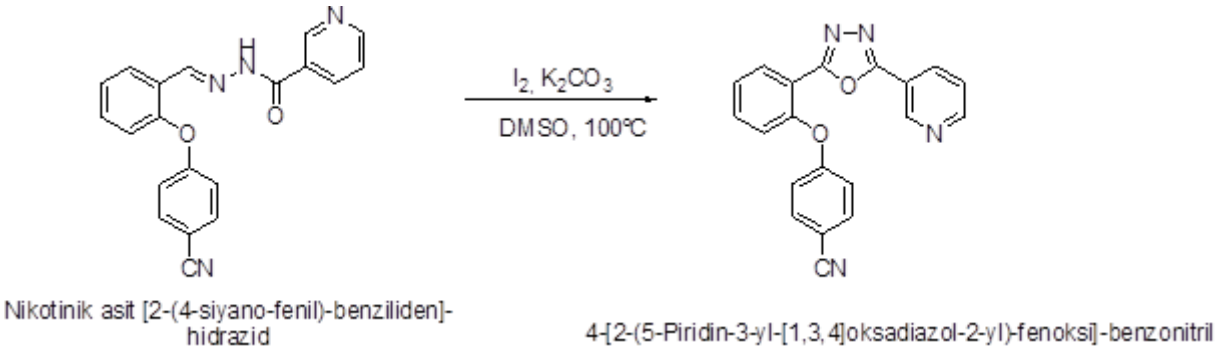
3.5.1.6. 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril Sentezi (4f)



Benzoik asit [2-(4-siyano-fenil)-benziliden]-hidrazid 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril

Şekil 3.27: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' in elde edilmesi.

3.5.1.7. 4-{2-[5-piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril Sentezi (4g)

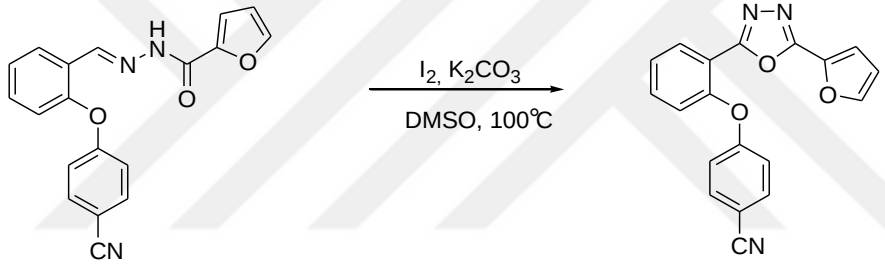


Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenil)-benziliden]-hidrazid

4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril

Şekil 3.28: 4-{2-[5-piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' in elde edilmesi.

3.5.1.8. 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril Sentezi (4h)

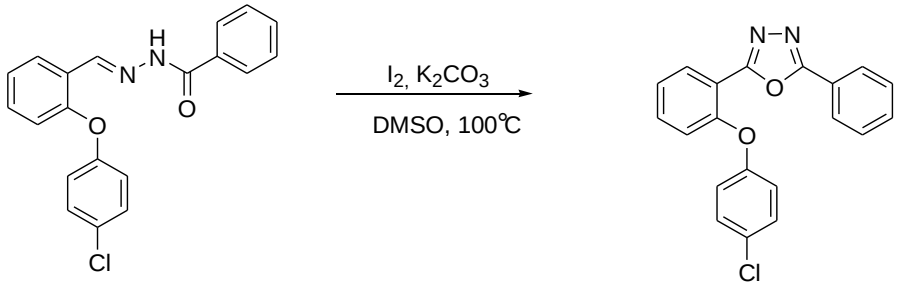


Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenil)-benziliden]-hidrazid

4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril

Şekil 3.29: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' in elde edilmesi.

3.5.1.9. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4i)

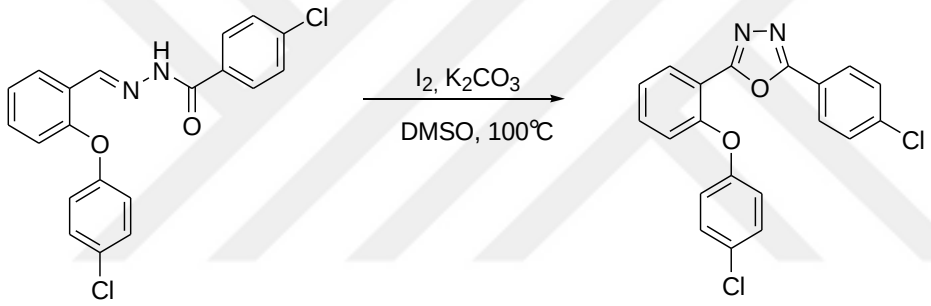


Benzoik asit [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazid

2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol

Şekil 3.30: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.

3.5.1.10. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4j)

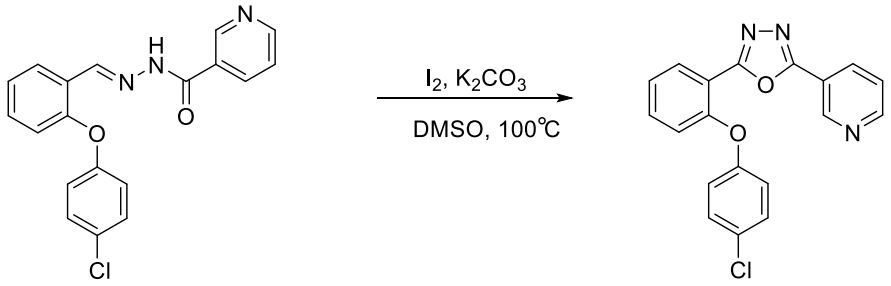


4-Kloro-benzoik asit [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazid

2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol

Şekil 3.31: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.

3.5.1.11. 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol (4k)

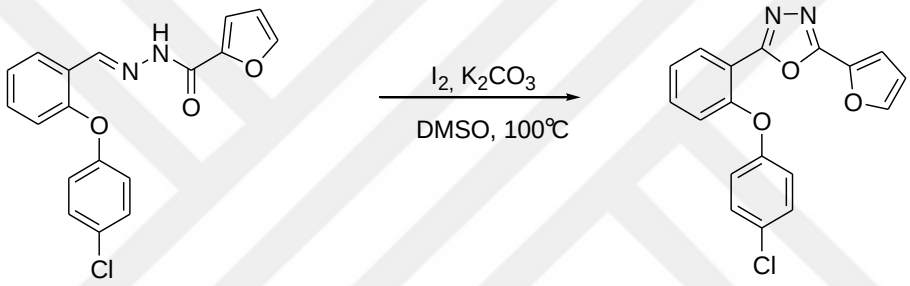


Nikotinik asit [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazid

2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol

Şekil 3.32 : 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol' in elde edilmesi.

3.5.1.12. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol Sentezi (4l)



Furan-2-karboksilik asit [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazid

2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol

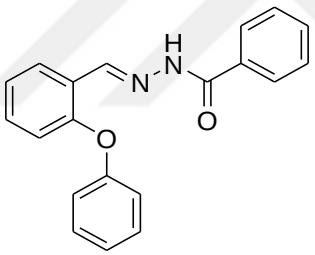
Şekil 3.33: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün elde edilmesi.

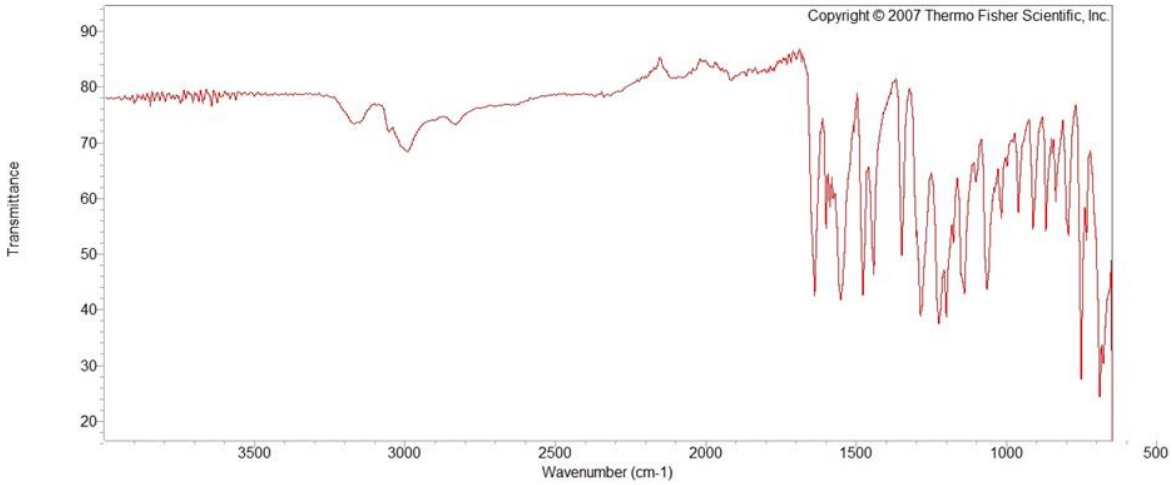
4. BULGULAR

4.1. BENZİLİDEN AÇİL HİDRAZONLAR

4.1.1. Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit (3a)

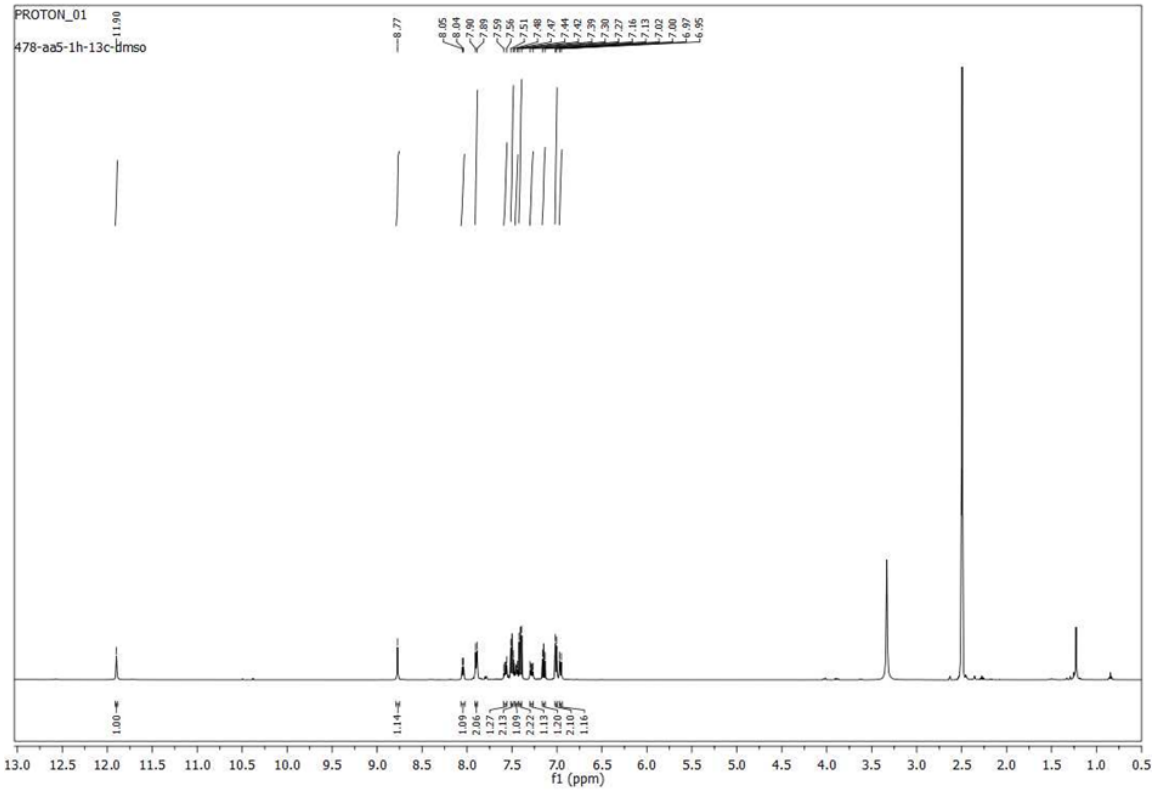
Tablo 4.1: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{16}N_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	316,12
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	182-184
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	82



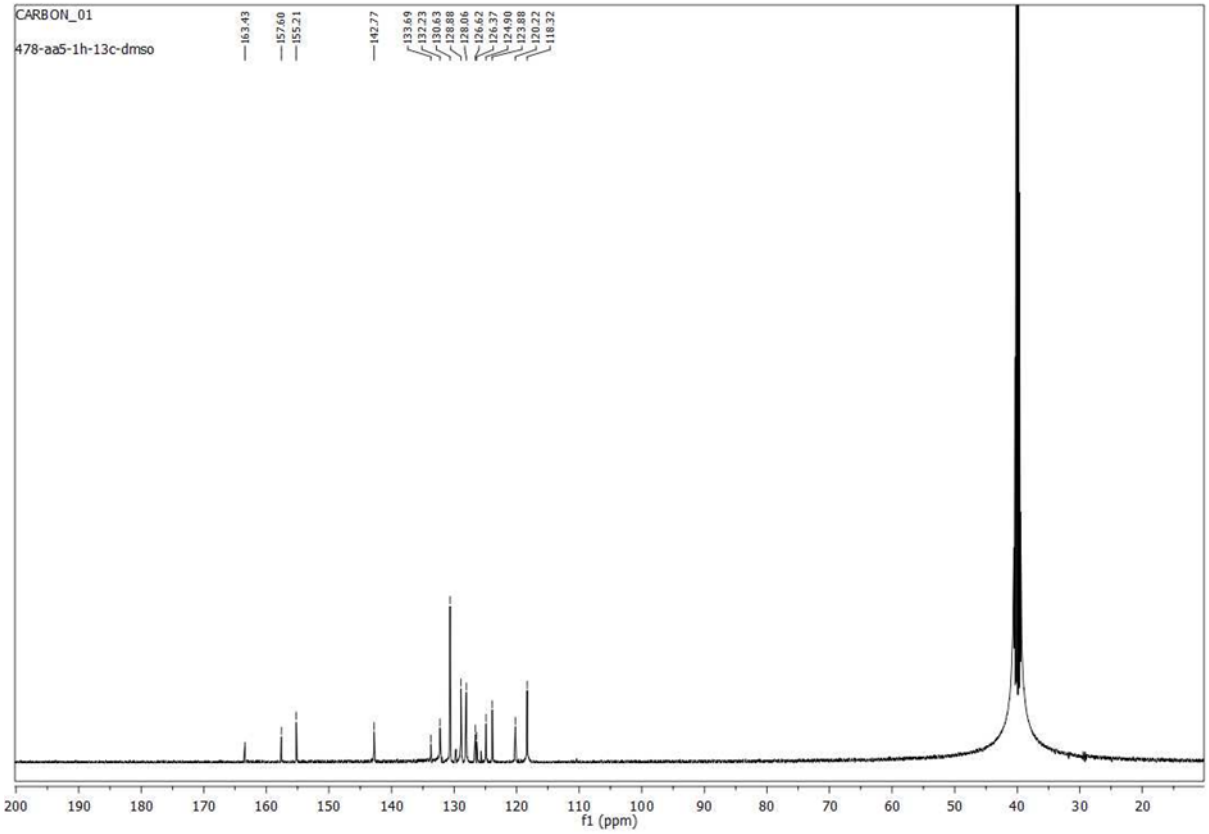
Şekil 4.1: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3166 (NH), 3052 (aromatik CH), 2993 (alifatik CH), 1643 (C=O), 1551 (C=N), 1471 (NH), 1348 (C-N), 1287 (Ar-O), 748, 690 (aromatik CH).



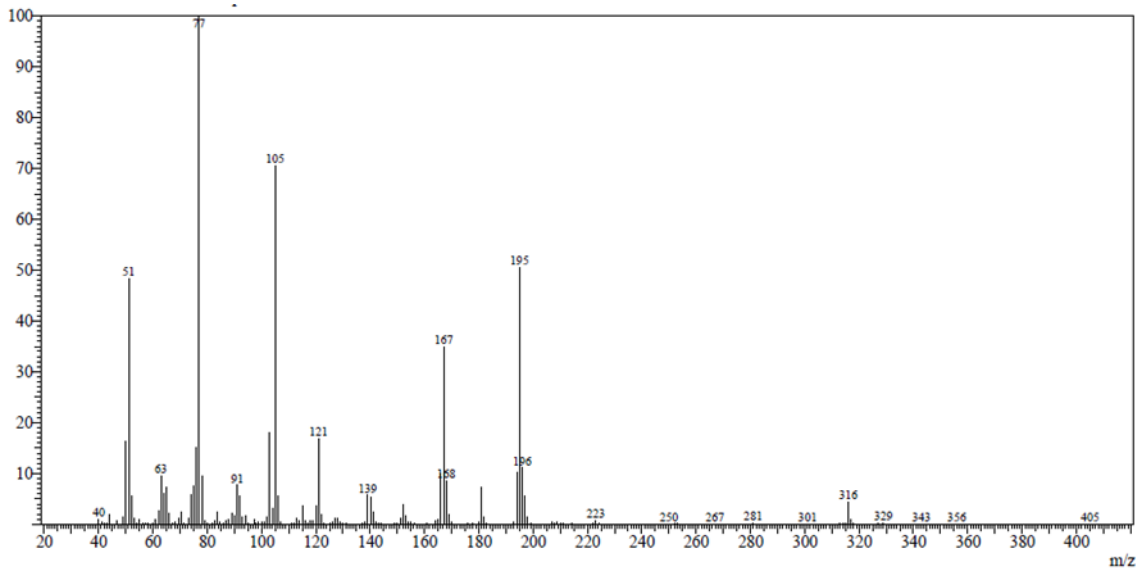
Şekil 4.2: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H, NH), 8.77 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz,1H), 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).



Şekil 4.3: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.4 (C=O), 157.6 (C=N), 155.2 (aromatik C-O), 142.7, 133.6, 132.2, 130.6, 128.8, 128.0, 126.6, 126.3, 124.9, 123.8, 120.2, 118.3.

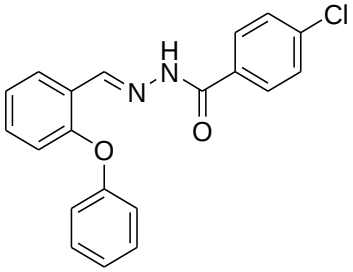


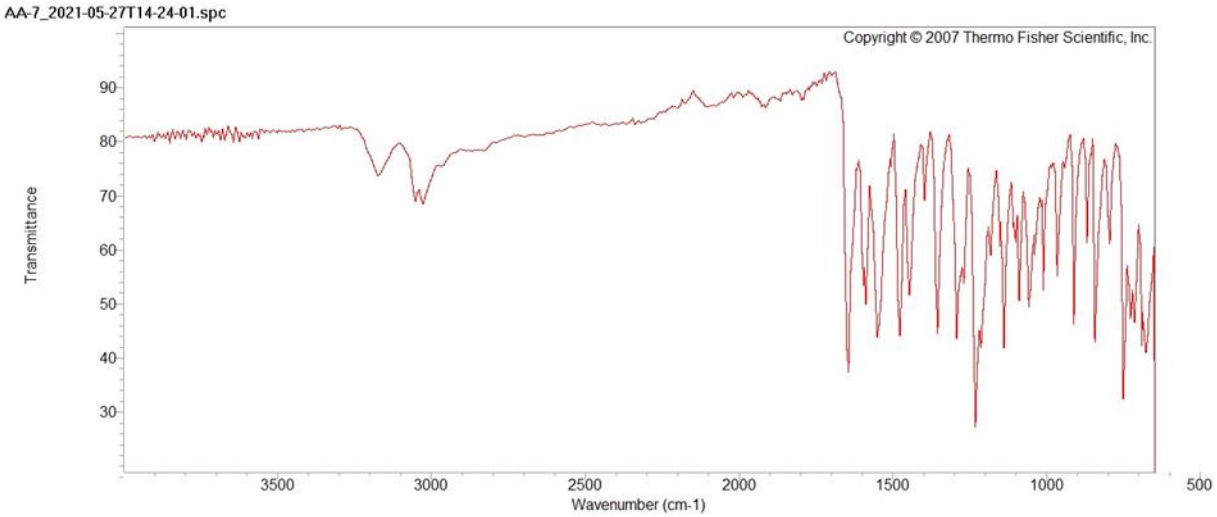
Şekil 4.4: Benzoik asit (2-fenoksi-benziliden)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 121, 139, 167, 195, 316 (M^+).

4.1.2. 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit (3b)

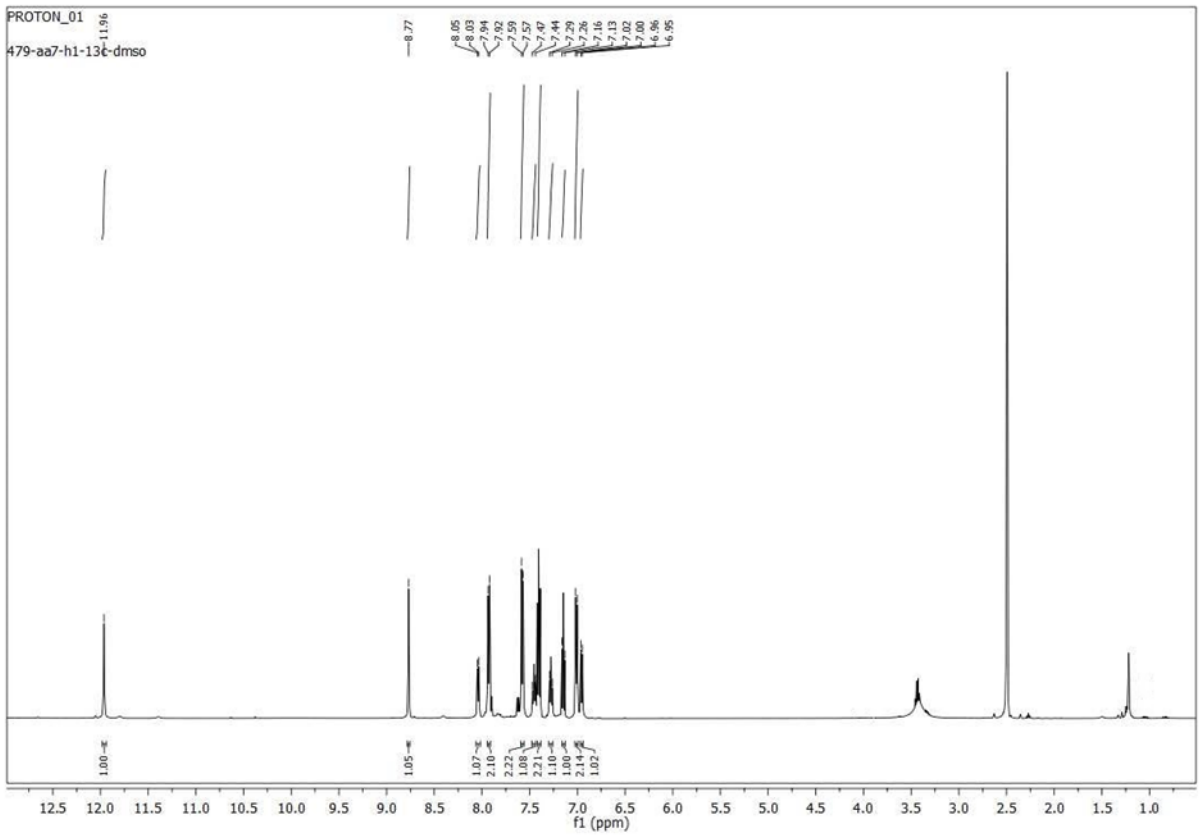
Tablo 4.2: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{15}ClN_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	350,08
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	186-187
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	85



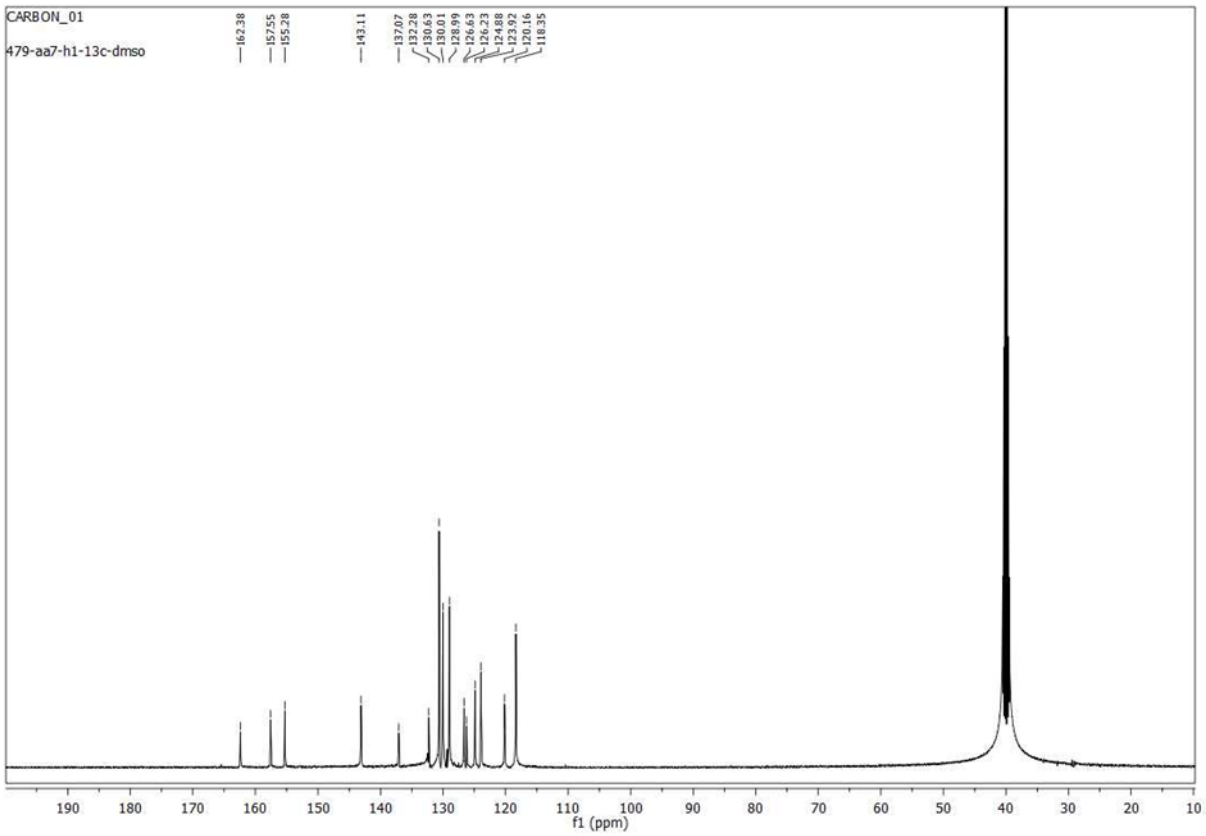
Şekil 4.5: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3175 (NH), 3055 (aromatik CH), 3030 (alifatik CH), 1646 (C=O), 1551 (C=N), 1480 (NH), 1357 (C-N), 1230 (Ar-O), 748 (aromatik CH).



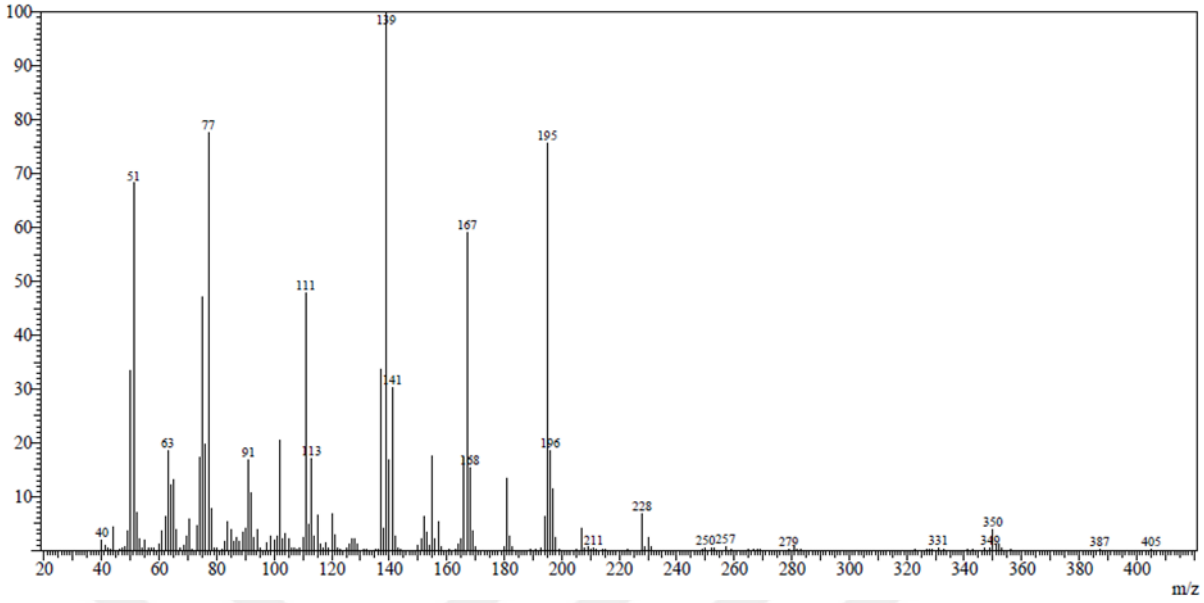
Şekil 4.6: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H, NH), 8.77 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).



Şekil 4.7: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.3 (C=O), 157.5 (C=N), 155.2 (aromatik C-O), 143.1, 137.0, 132.2, 130.6, 130.0, 128.9, 126.6, 126.2, 124.8, 123.9, 120.1, 118.3.

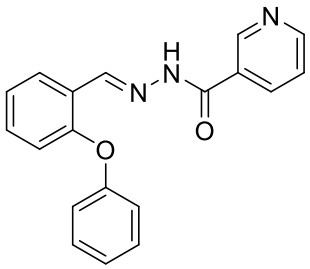


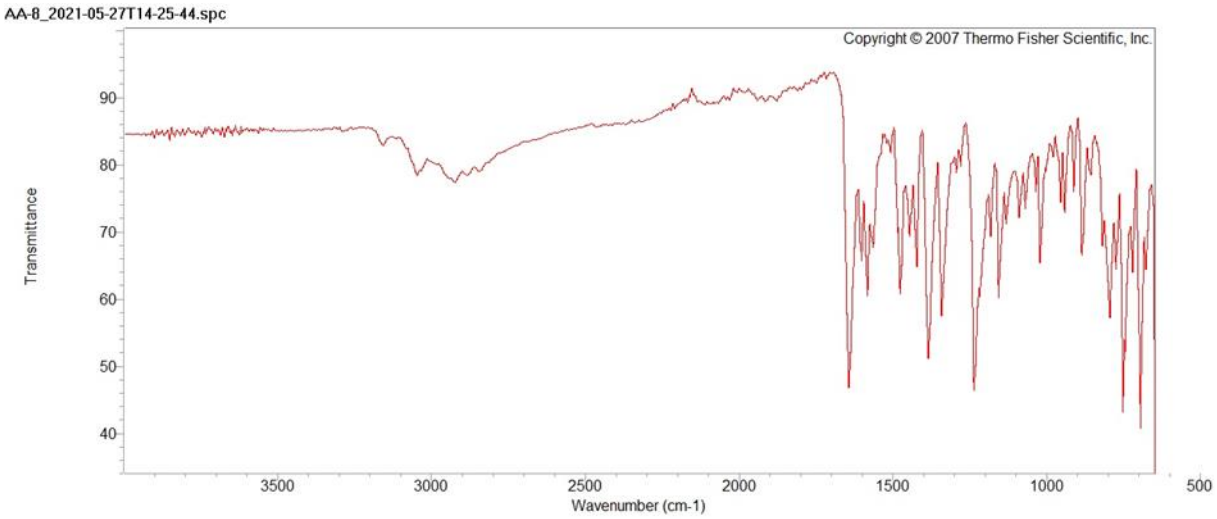
Şekil 4.8: 4-Kloro-benzoik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 139, 167, 195, 228, 350 (M^+).

4.1.3. Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit (3c)

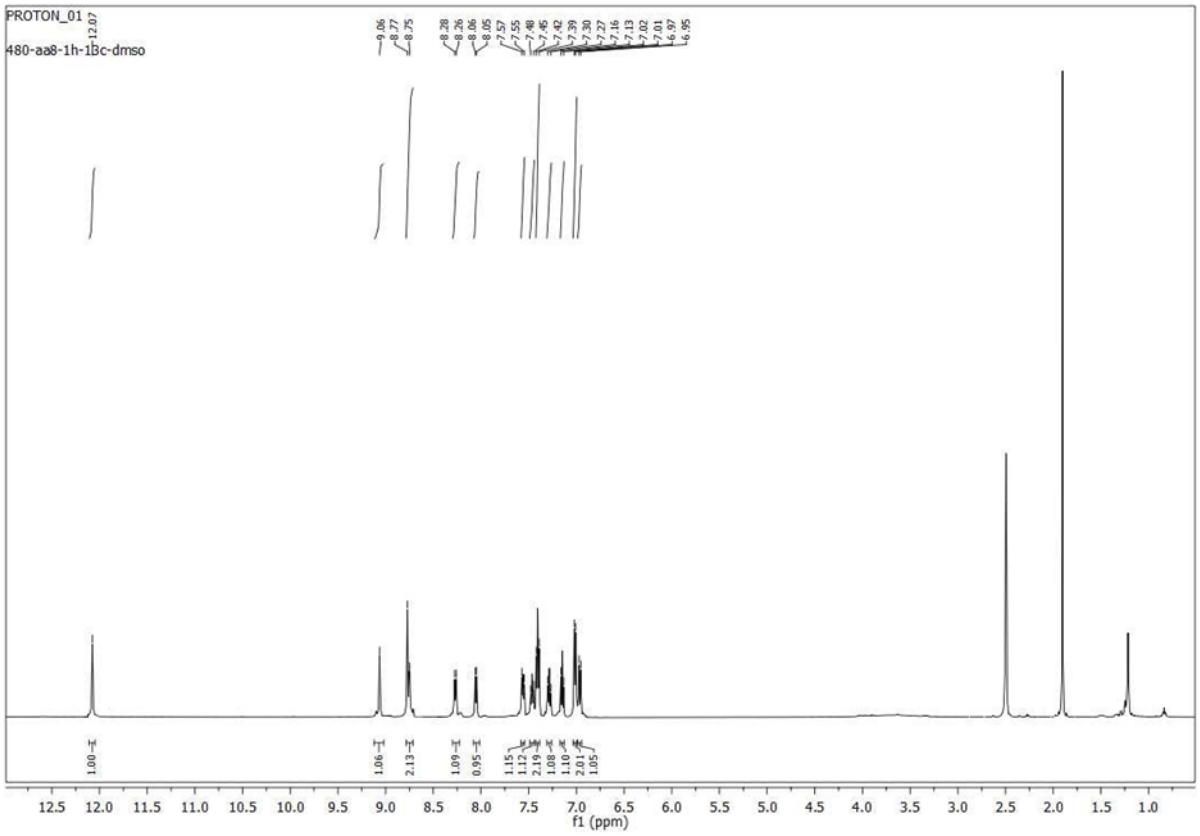
Tablo 4.3: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{15}N_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	317,12
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	176-178
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	92



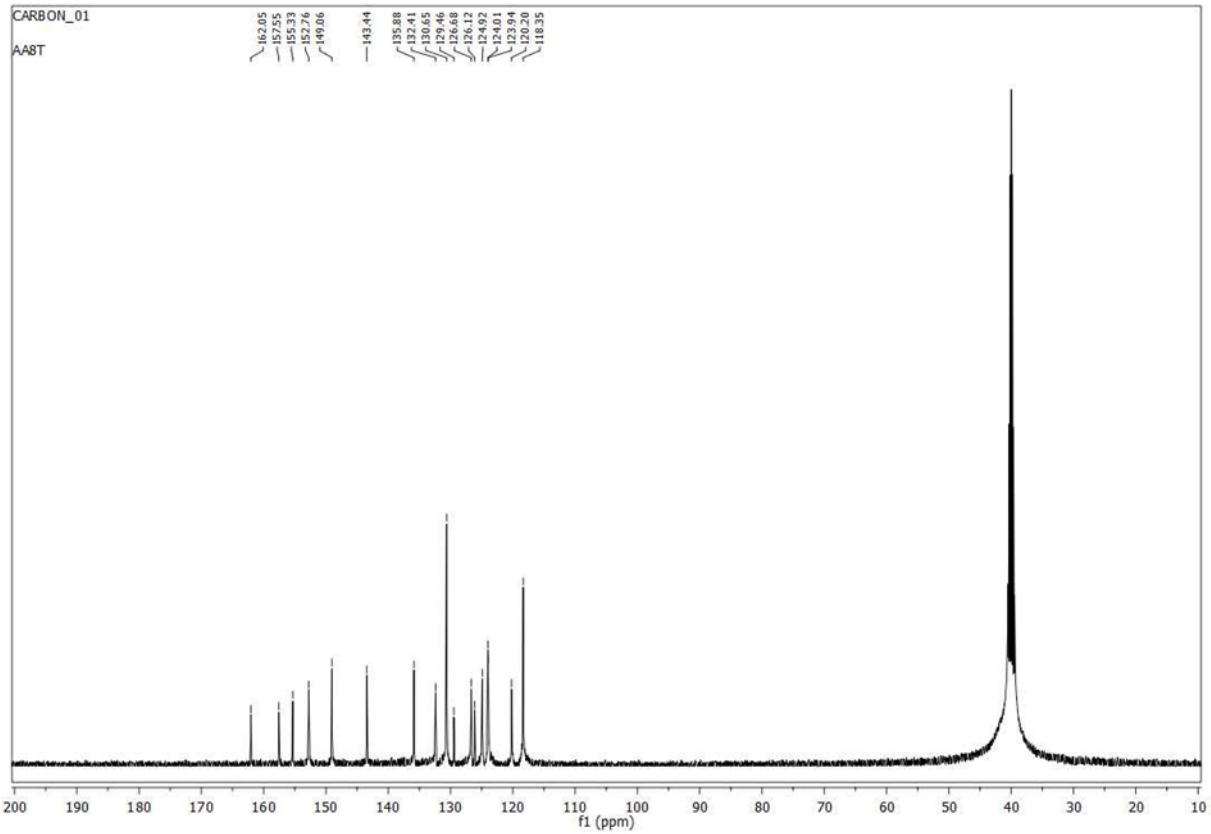
Şekil 4.9: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3160 (NH), 3052 (aromatik CH), 2938 (alifatik CH), 1643 (C=O), 1583 (C=N), 1474 (NH), 1385 (C-N), 1234 (Ar-O), 748, 696 (aromatik CH).



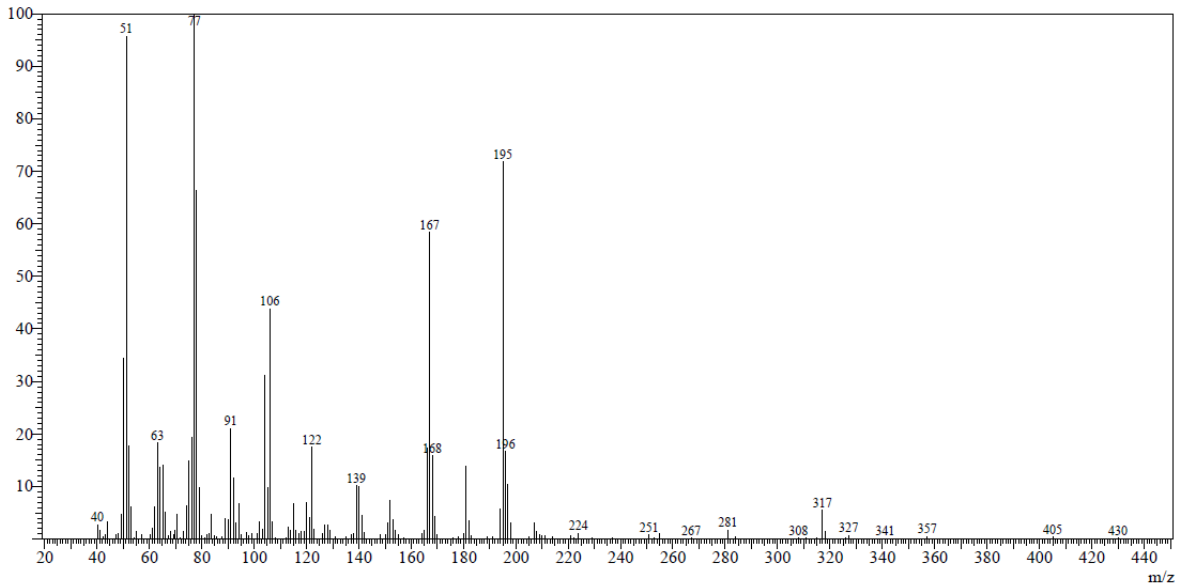
Şekil 4.10: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H, NH), 9.06 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.77- 8.75 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).



Şekil 4.11: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.05 (C=O), 157.5 (C=N), 155.3 (aromatik C-O), 152.7, 149.0, 143.4, 135.8, 132.4, 130.6, 129.4, 126.6, 126.1, 124.9, 124.0, 123.9, 120.2, 118.3.

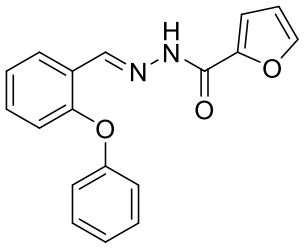


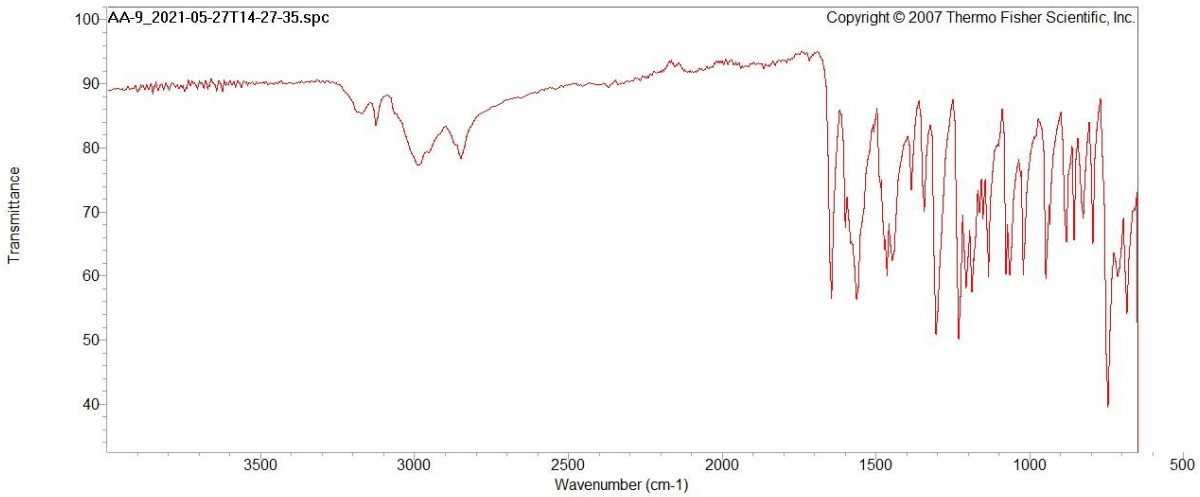
Şekil 4.12: Nikotinik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 139, 167, 195, 317 (M^+).

4.1.4. Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit (3d)

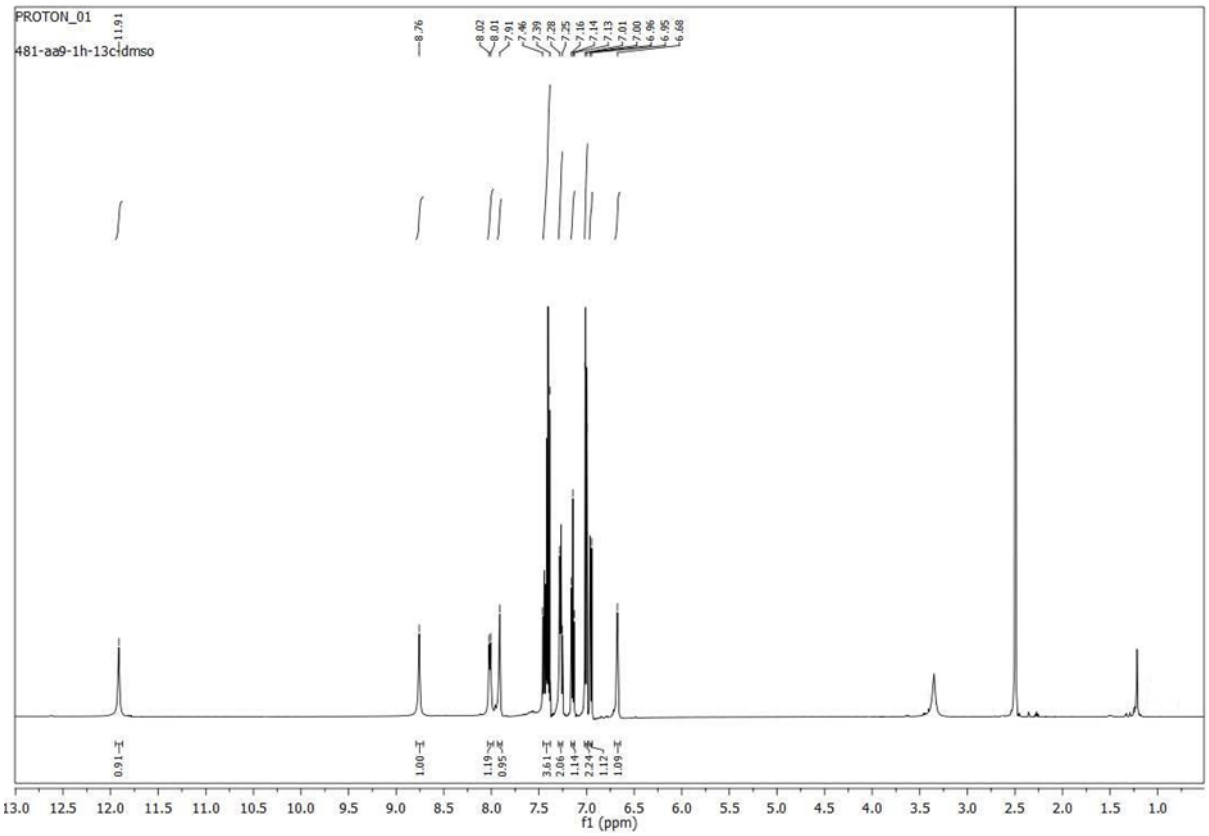
Tablo 4.4: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{14}N_2O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	306,10
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	198-200
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	85



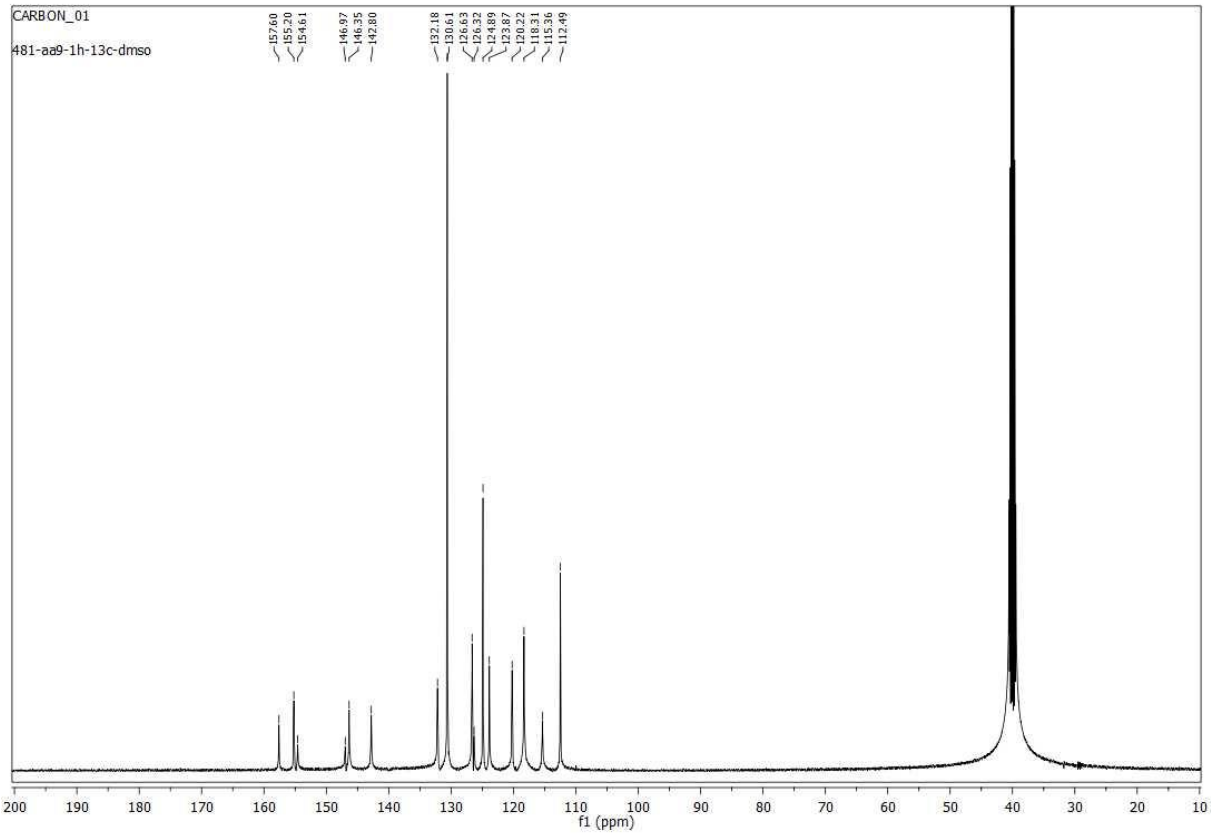
Şekil 4.13: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3178 (NH), 3126 (aromatik CH, furil), 2984 (aromatik CH), 2855 (alifatik CH), 1646 (C=O), 1590 (C=N), 1465 (NH), 1305 (C-N), 1231 (Ar-O), 748 (aromatik CH).



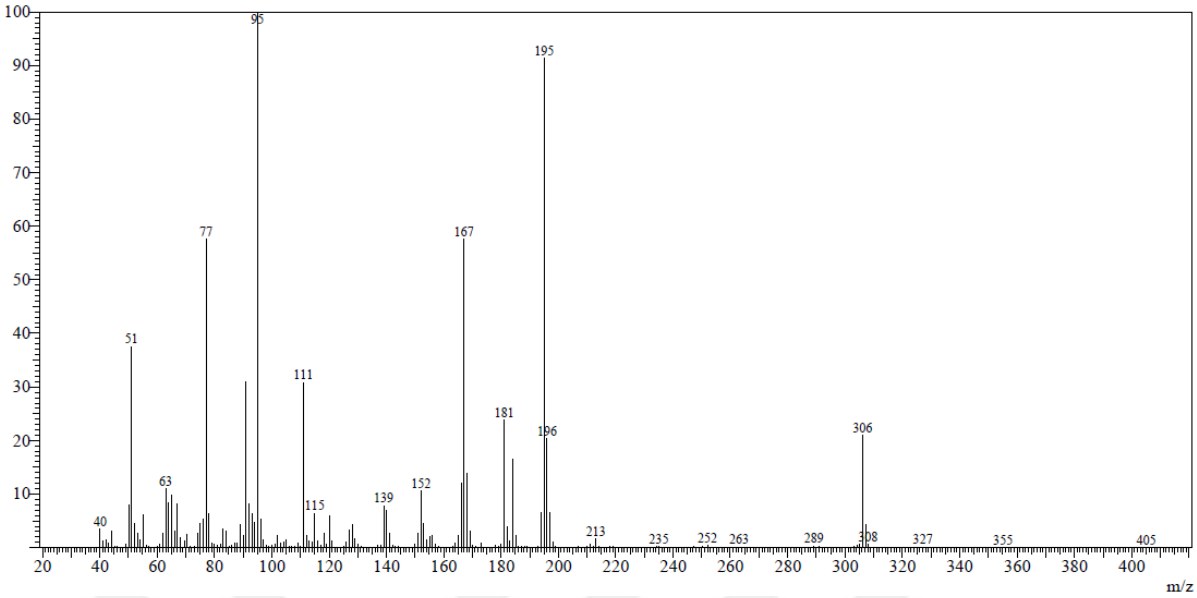
Şekil 4.14: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H, NH), 8.76 (s,1H, CH=N), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H).



Şekil 4.15: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 157.6 (C=O), 155.2 (C=N), 154.6 (aromatik C-O), 146.9, 146.3, 142.8, 132.1, 130.6, 126.6, 126.3, 124.8, 123.8, 120.2, 118.3, 115.3, 112.4.

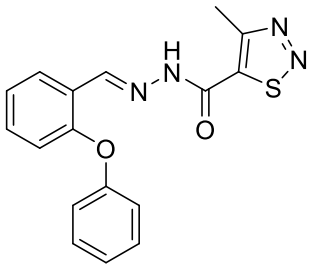


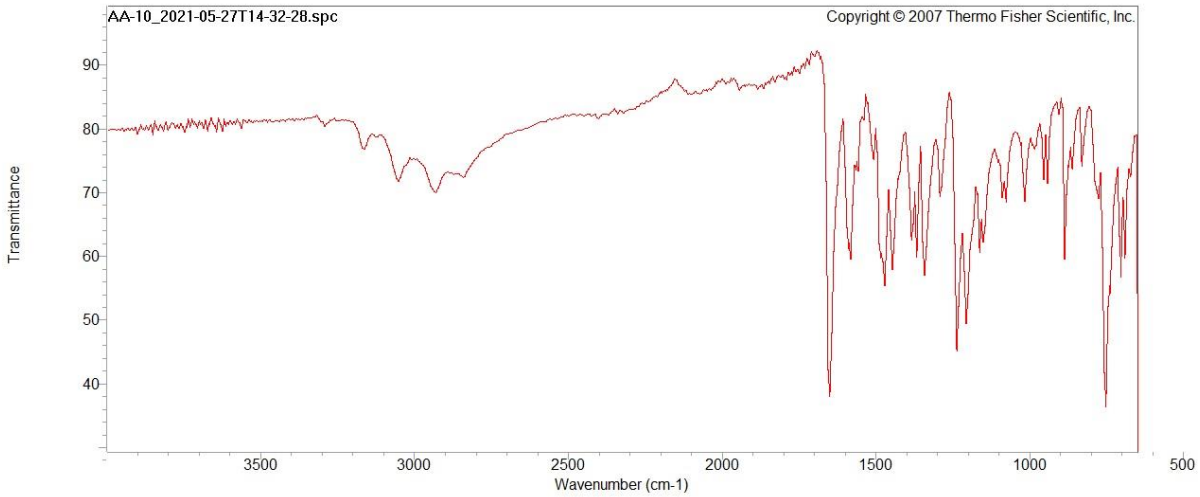
Şekil 4.16: Furan-2-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 167, 181, 195, 306 (M^+).

4.1.5. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit (3e)

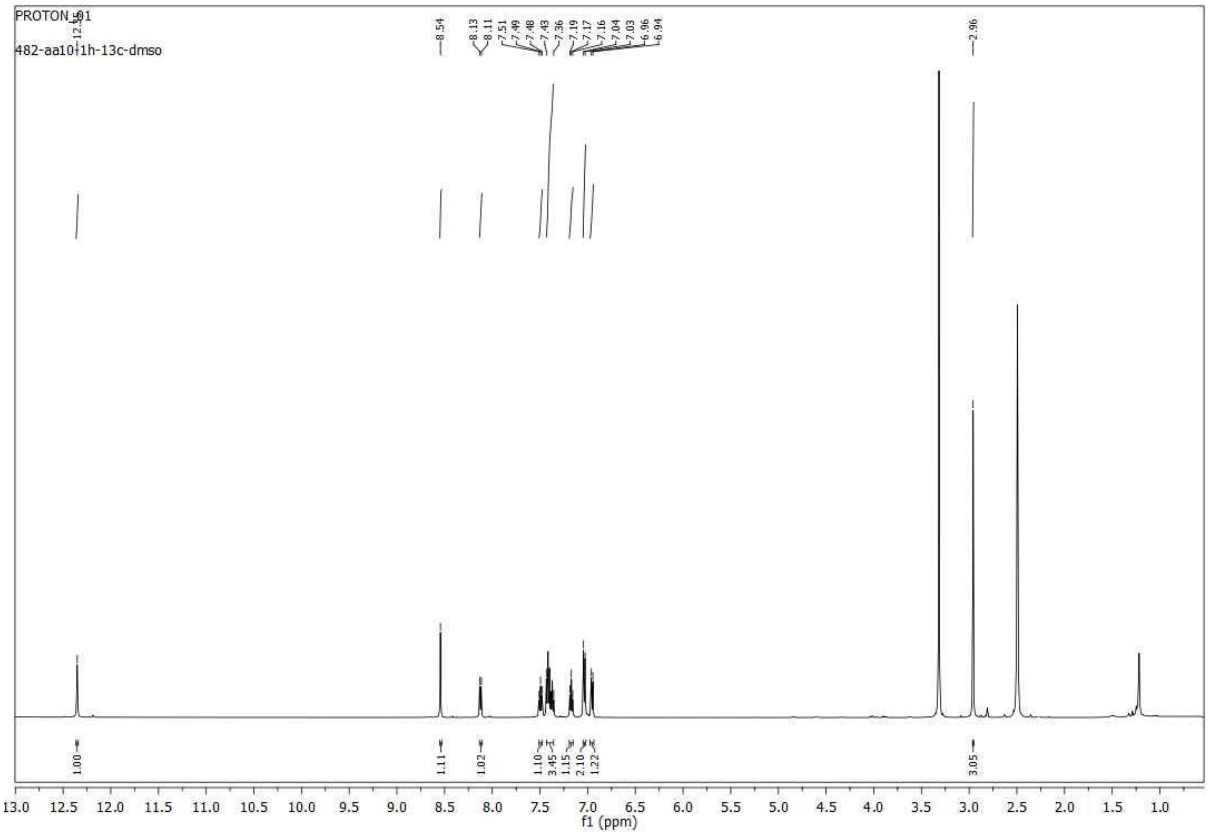
Tablo 4.5: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{14}N_4O_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	338,08
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	248-250
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	92



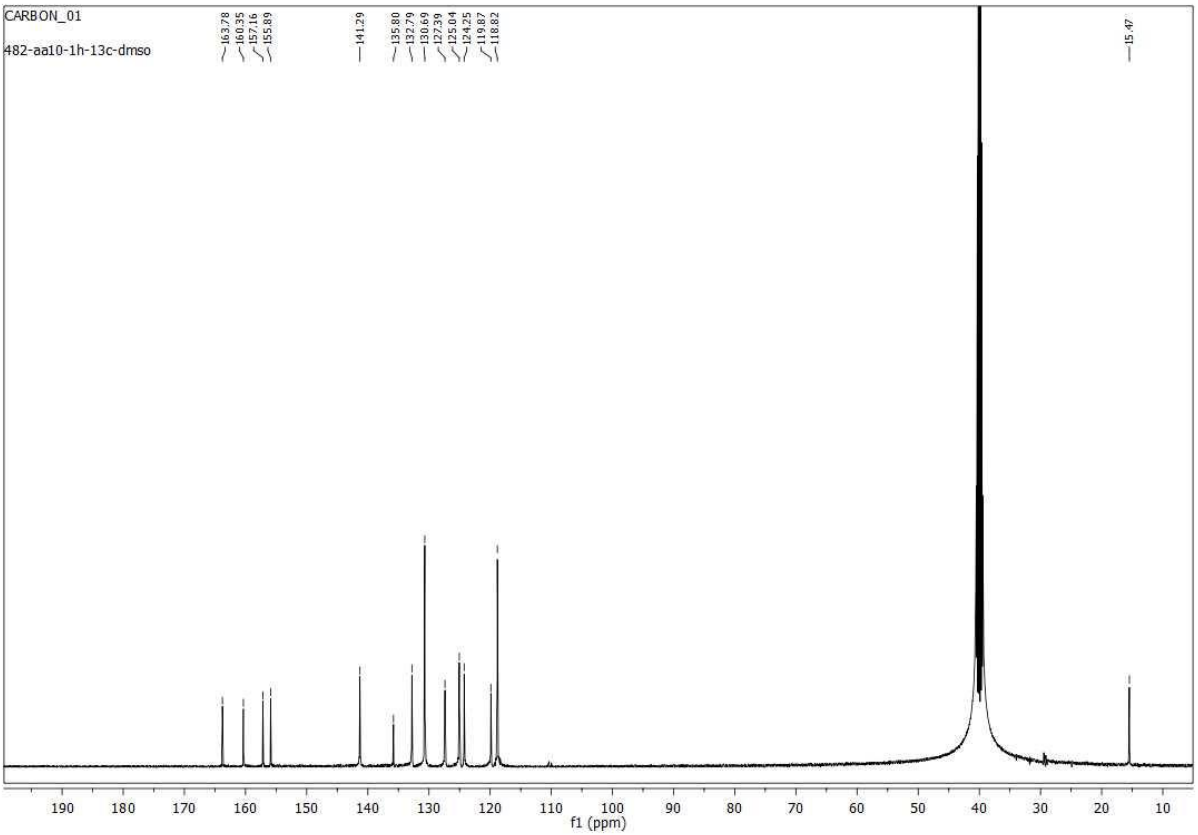
Şekil 4.17: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3162 (NH), 3052 (aromatik CH), 2935 (alifatik CH), 1652 (C=O), 1585 (C=N), 1474 (NH), 1345 (C-N), 1234 (Ar-O), 754 (aromatik CH).



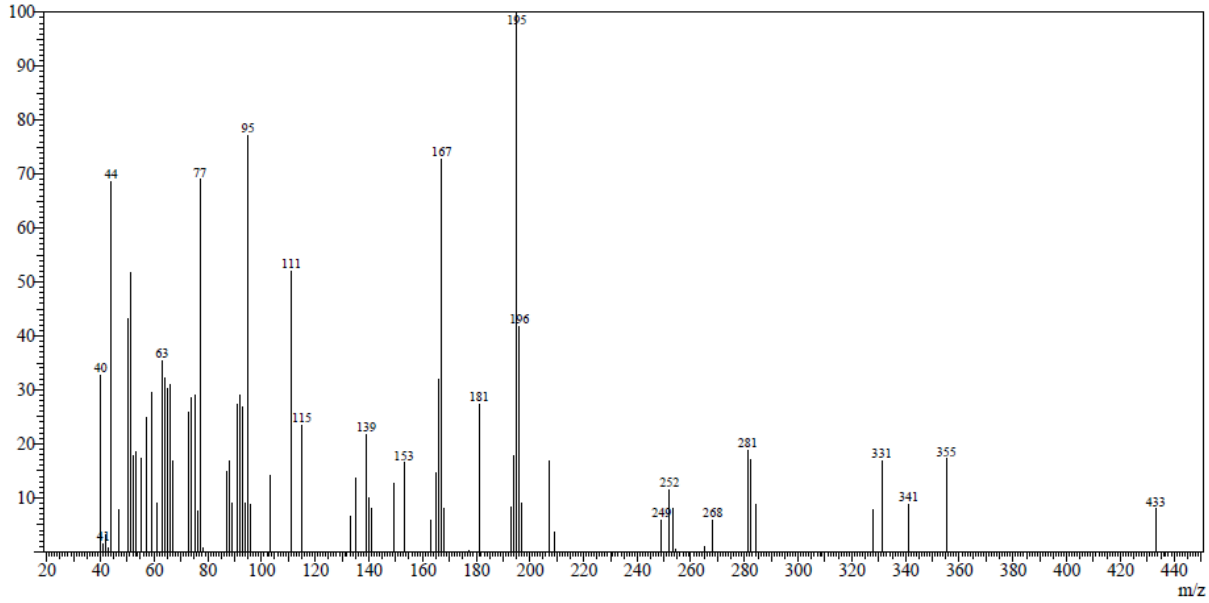
Şekil 4.18: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H, NH), 8.54 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H).



Şekil 4.19: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.7 (C=O), 160.3 (C=N), 157.1 (aromatik C-O), 155.8, 141.2, 135.8, 132.7, 130.6, 127.3, 125.0, 124.2, 119.8, 118.8, 15.4 (CH_3).

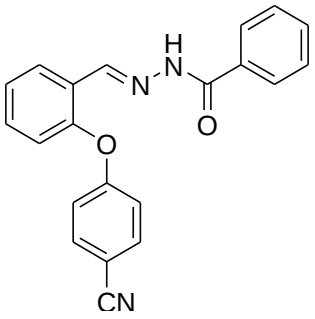


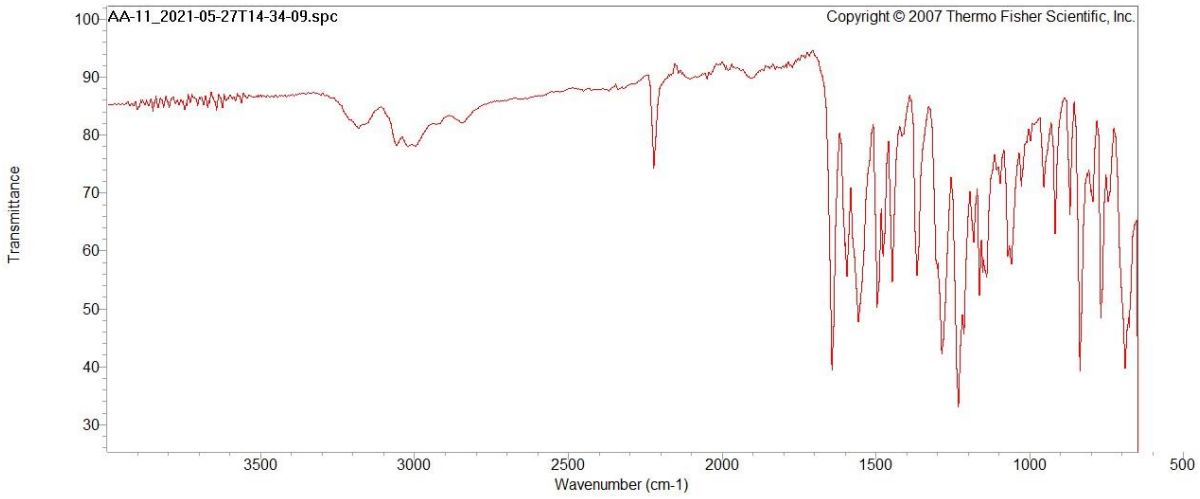
Şekil 4.20: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-fenoksi-benzilidene)-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 167, 181, 195, 341 (M^++3).

4.1.6. Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3f)

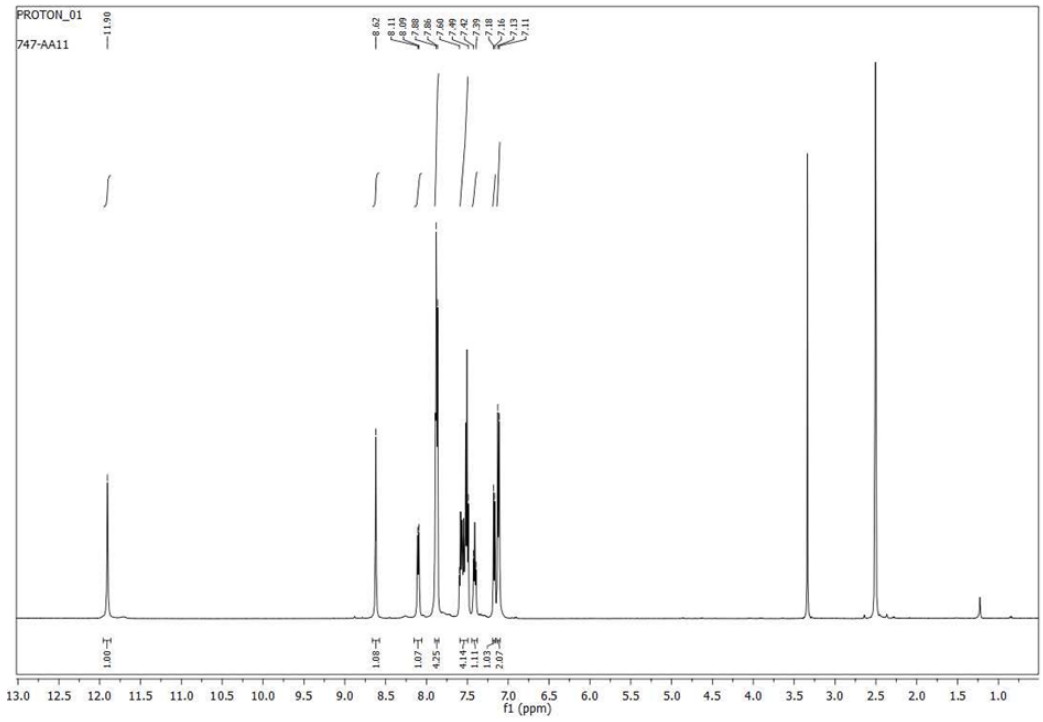
Tablo 4.6: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{15}N_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	341,12
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	186-188
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	80



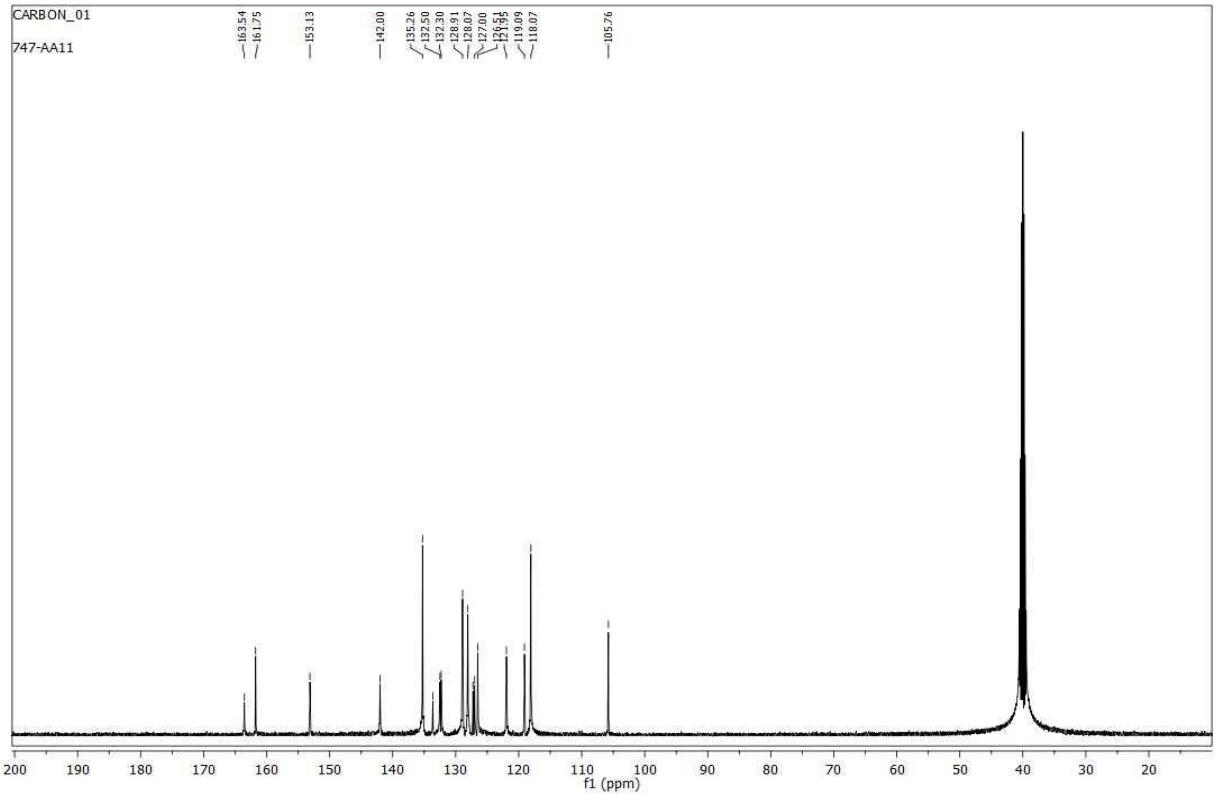
Şekil 4.21: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3184 (NH), 3058 (aromatik CH), 2990 (alifatik CH), 2224 (C≡N), 1643 (C=O), 1554 (C=N), 1496 (NH), 1370 (C-N), 1234 (Ar-O), 831, 687 (aromatik CH).



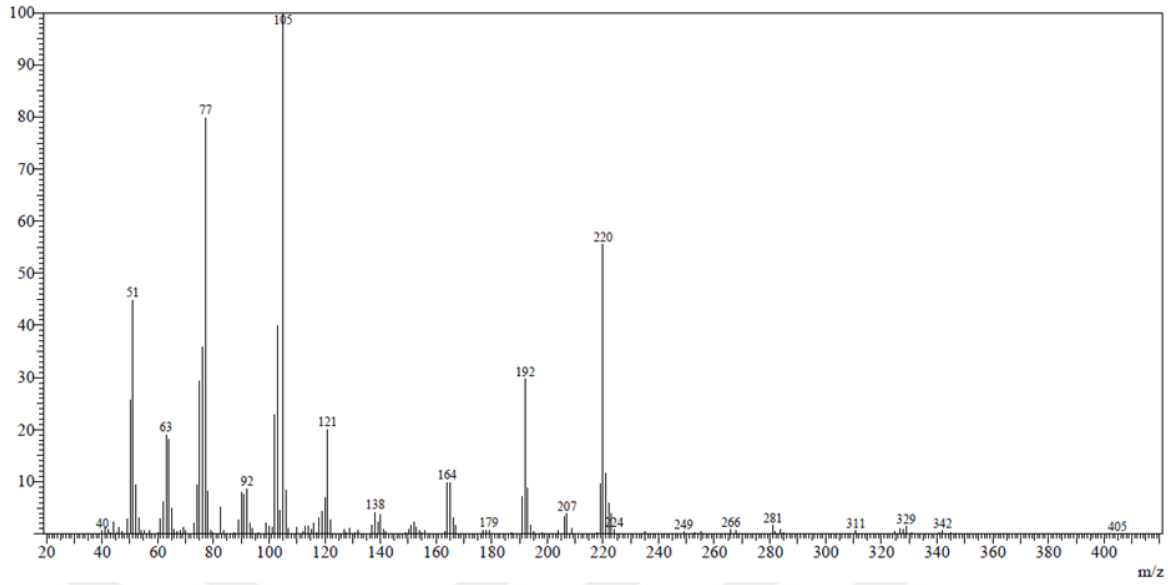
Şekil 4.22: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H, NH), 8.62 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 4H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).



Şekil 4.23: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.5 (C=O), 161.7 (C=N), 153.1 (aromatik C-O), 142.7, 135.2, 133.6, 132.5, 132.3, 128.9, 128.0, 127.2, 127.0, 126.5, 121.9, 119.0, 118.0, 105.7 (—C≡N).

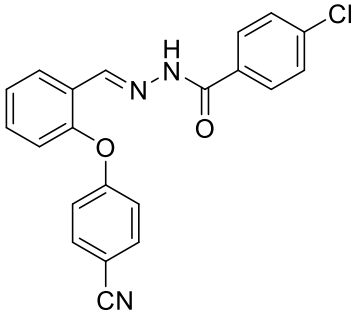


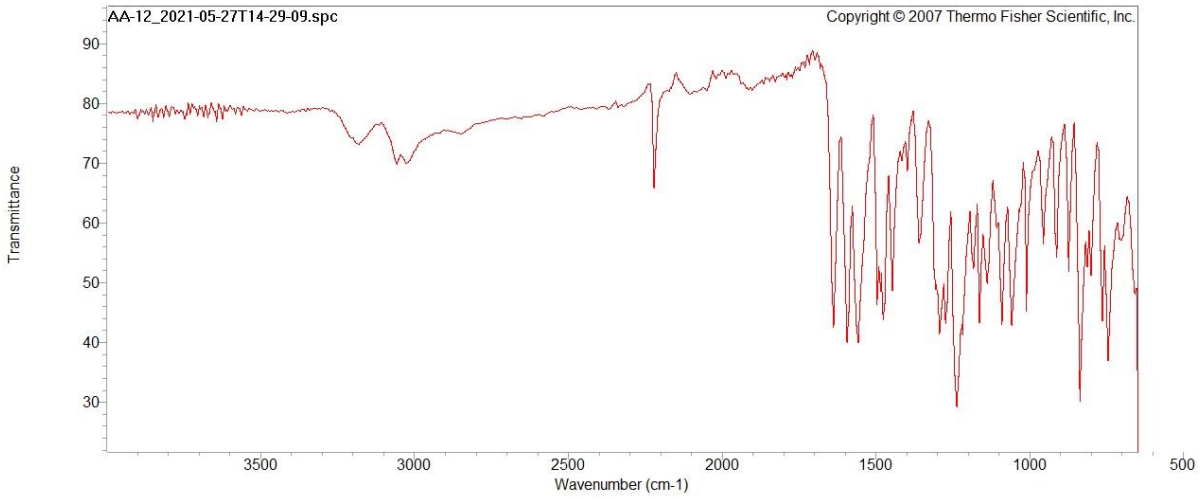
Şekil 4.24: Benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 164, 192, 220, 342 (M^++1).

4.1.7. 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3g)

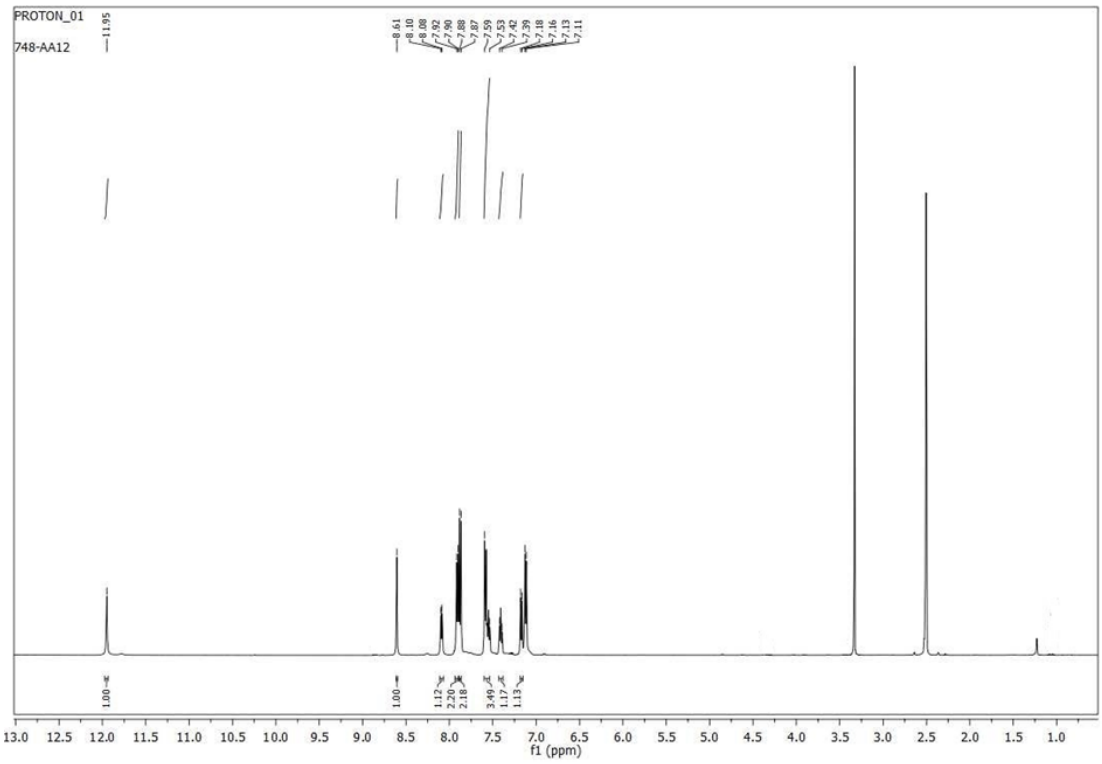
Tablo 4.7: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{14}ClN_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	375,08
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	191-193
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	88



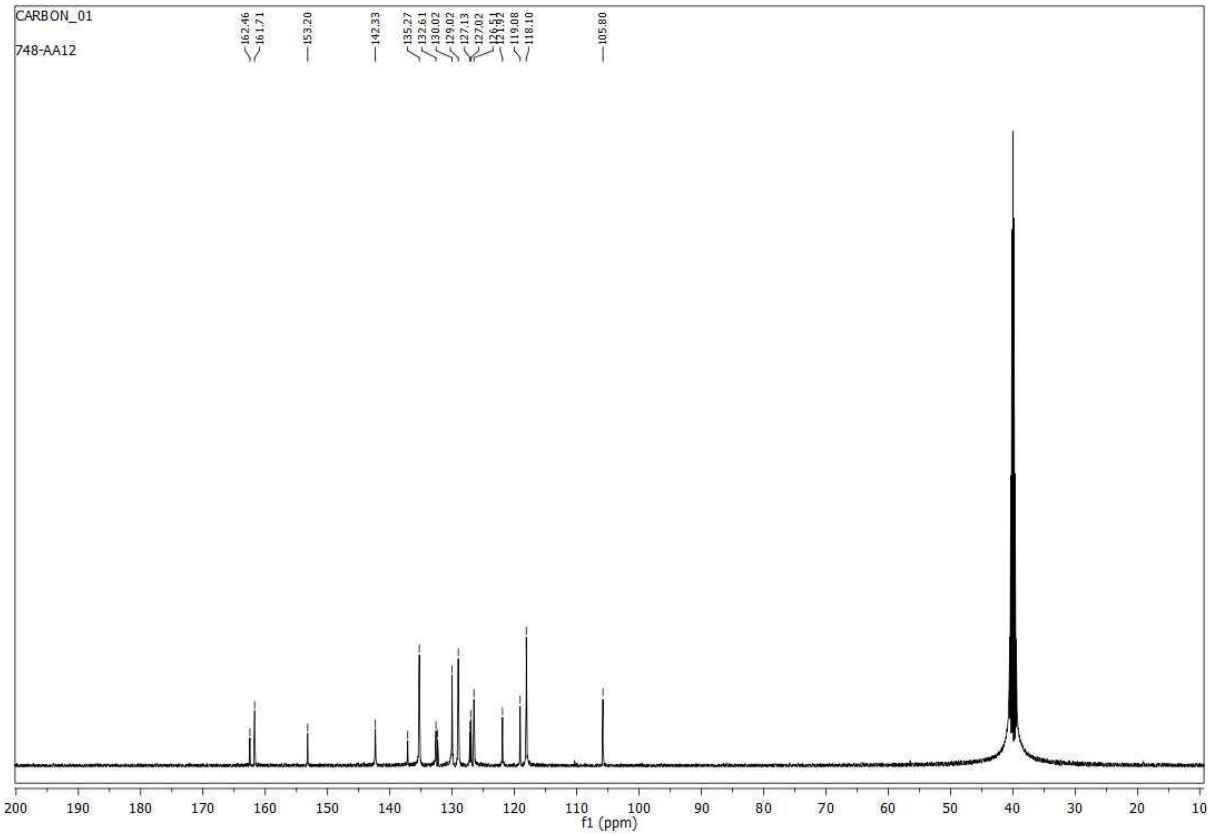
Şekil 4.25: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3184 (NH), 3058 (aromatik CH), 2990 (alifatik CH), 2222 (C≡N), 1643 (C=O), 1554 (C=N), 1496 (NH), 1370 (C-N), 1234 (Ar-O), 831, 687 (aromatik CH).



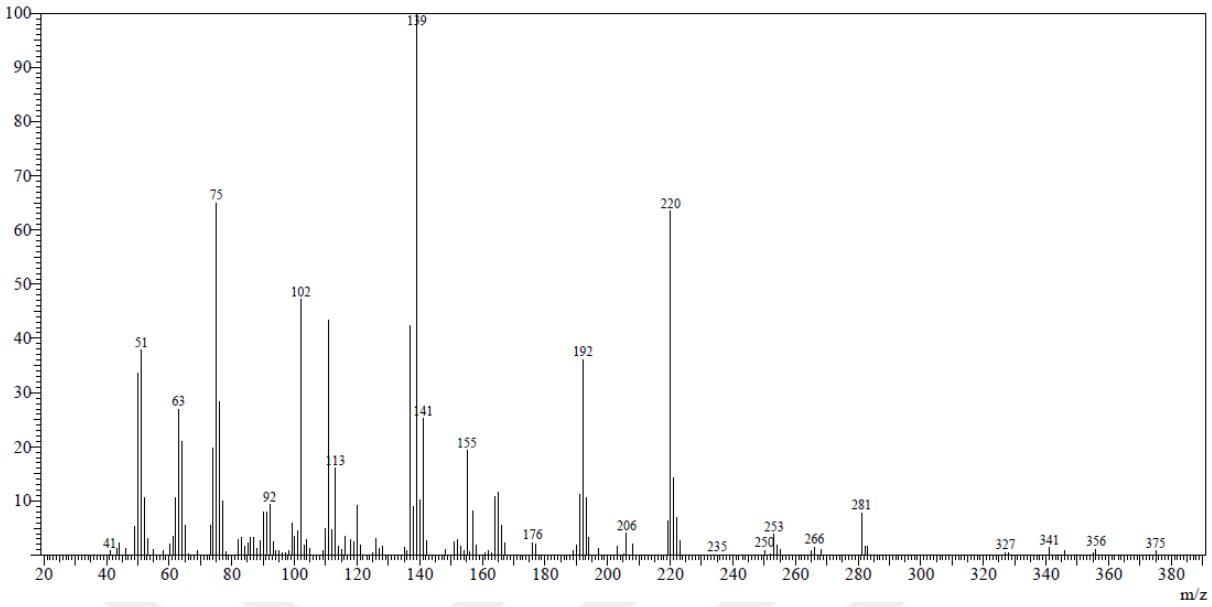
Şekil 4.26: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H, NH), 8.61 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59-7.53 7 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).



Şekil 4.27: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.4 (C=O), 161.7 (C=N), 153.2 (aromatik C-O), 142.3, 137.1, 135.2, 132.6, 132.3, 130.0, 129.0, 127.1, 127.0, 126.5, 121.9, 119.0, 118.1, 105.8 (—C≡N).

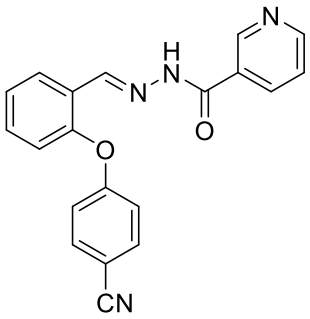


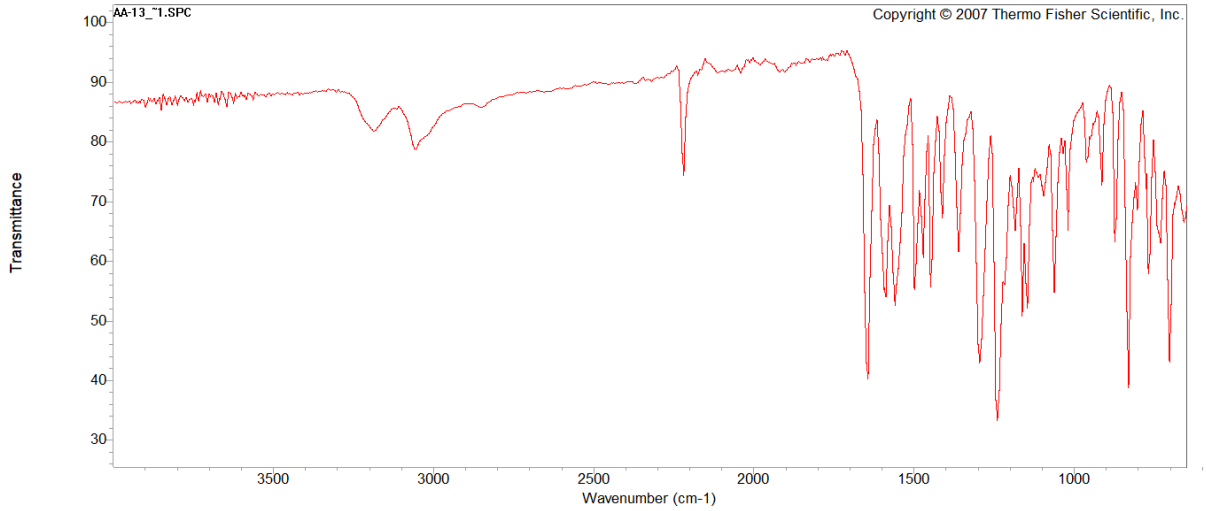
Şekil 4.28: 4-Kloro-benzoik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 192, 220, 281, 375 (M^+).

4.1.8. Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3h)

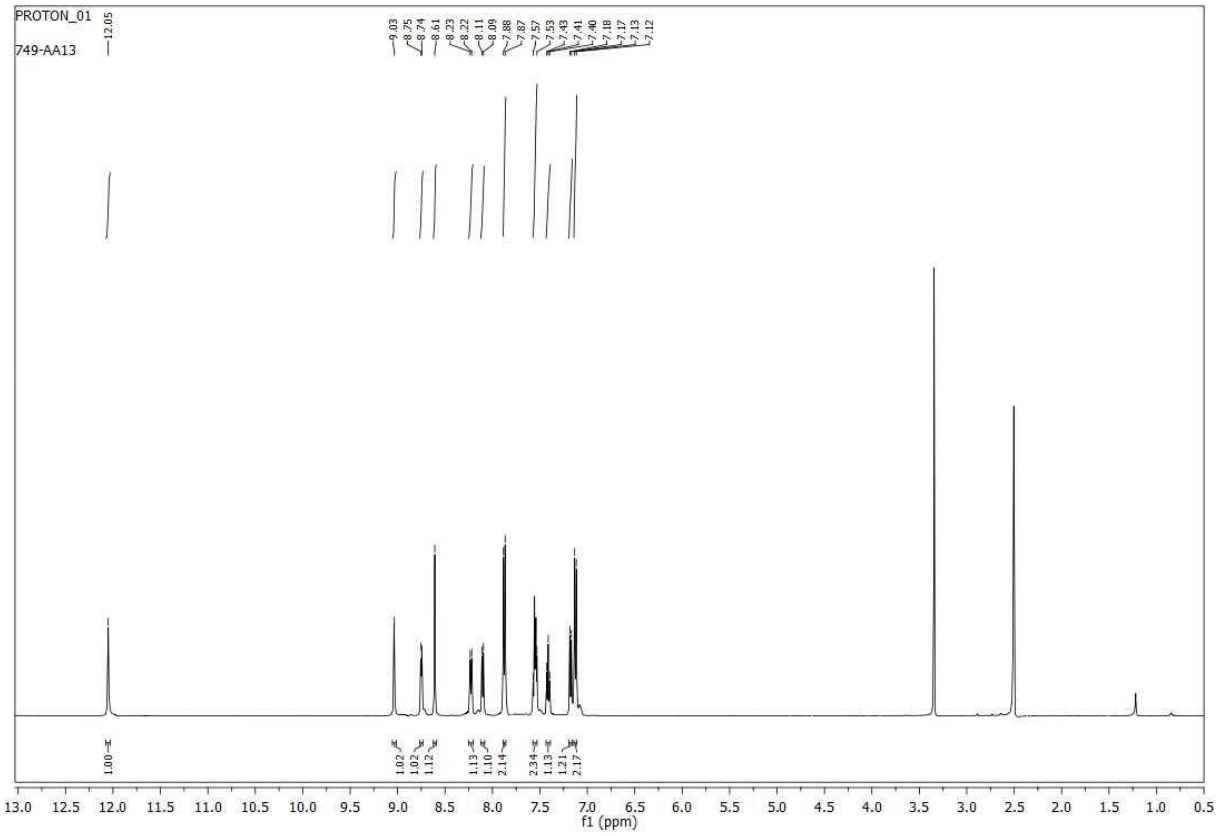
Tablo 4.8: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{14}N_4O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	342,11
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	186-188
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	90



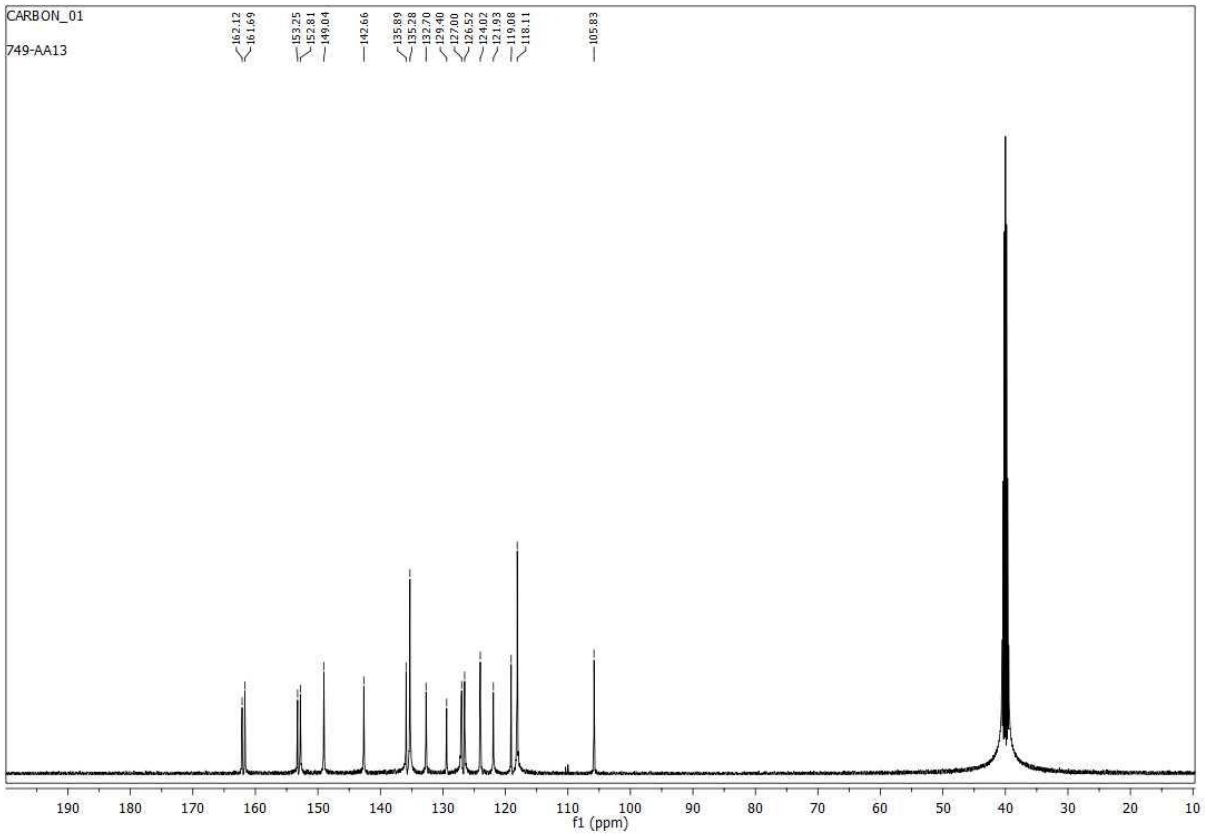
Şekil 4.29: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3187 (NH), 3055 (aromatik CH), 2222 (C≡N), 1650 (C=O), 1557 (C=N), 1446 (NH), 1363 (C-N), 1237 (Ar-O), 834, 705 (aromatik CH).



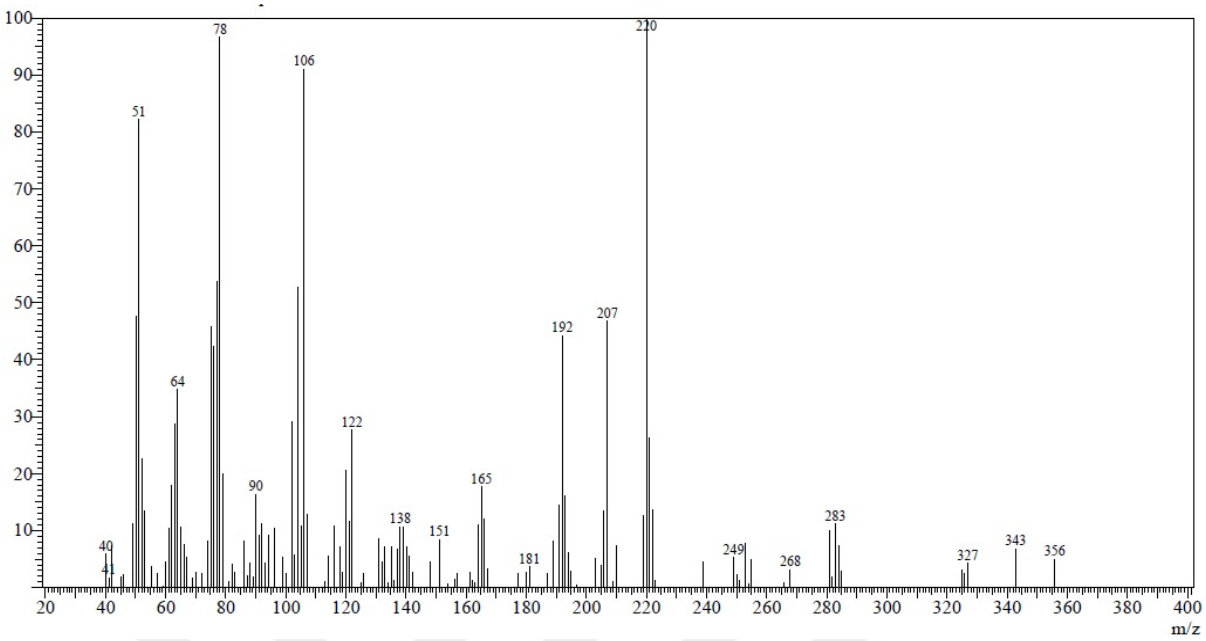
Şekil 4.30: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H, NH), 9.03 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).



Şekil 4.31: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.1 (C=O), 161.6 (C=N), 153.2 (aromatik C-O), 152.8, 149.0, 142.6, 135.8, 135.2, 132.7, 129.4, 127.0, 126.5, 124.0, 121.9, 119.0, 118.1, 105.8 (—C≡N)

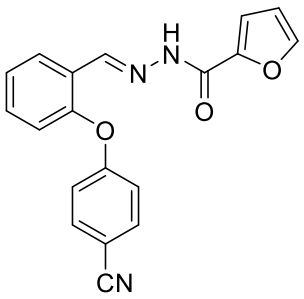


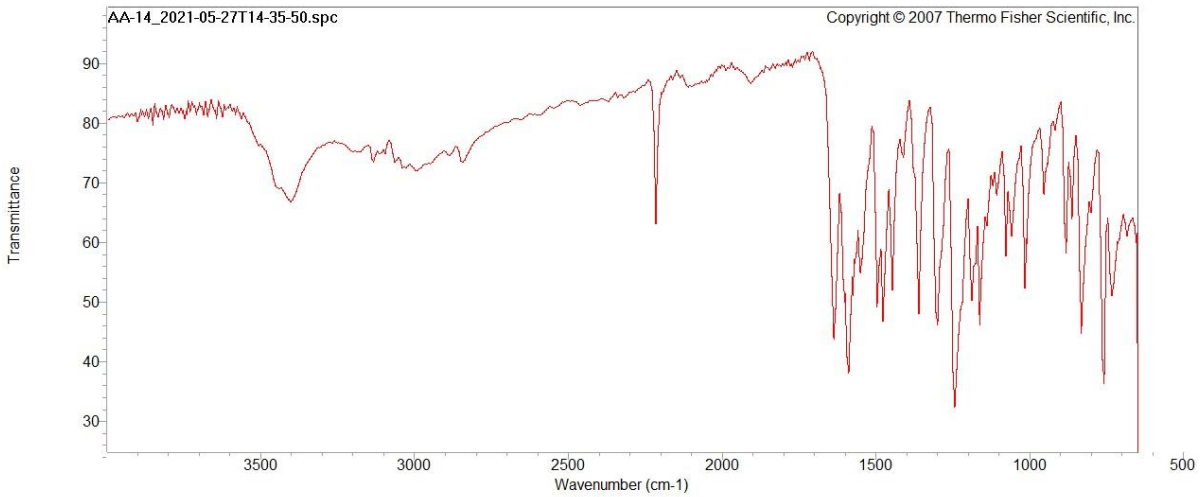
Şekil 4.32: Nikotinik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 192, 207, 220, 283, 327, 343 (M^++1).

4.1.9. Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3i)

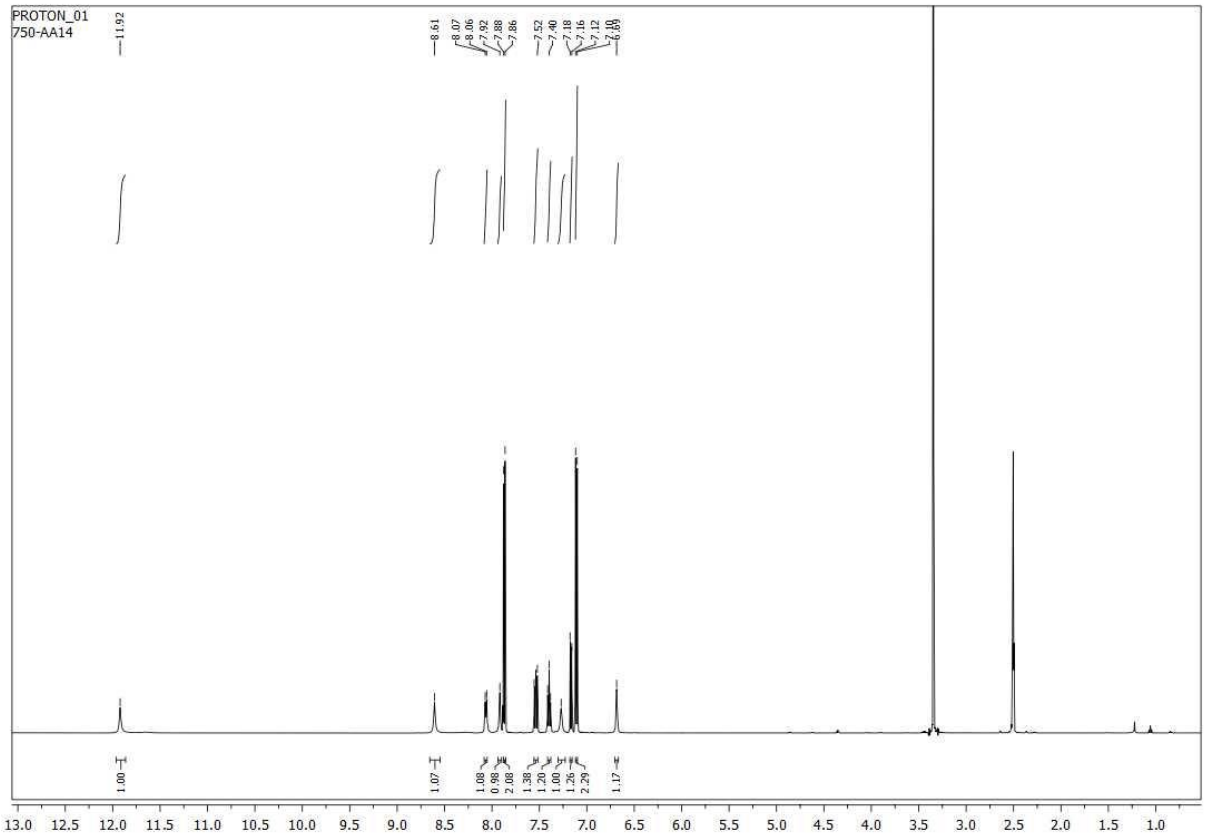
Tablo 4.9: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{13}N_3O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	331,10
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	122-124
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	85



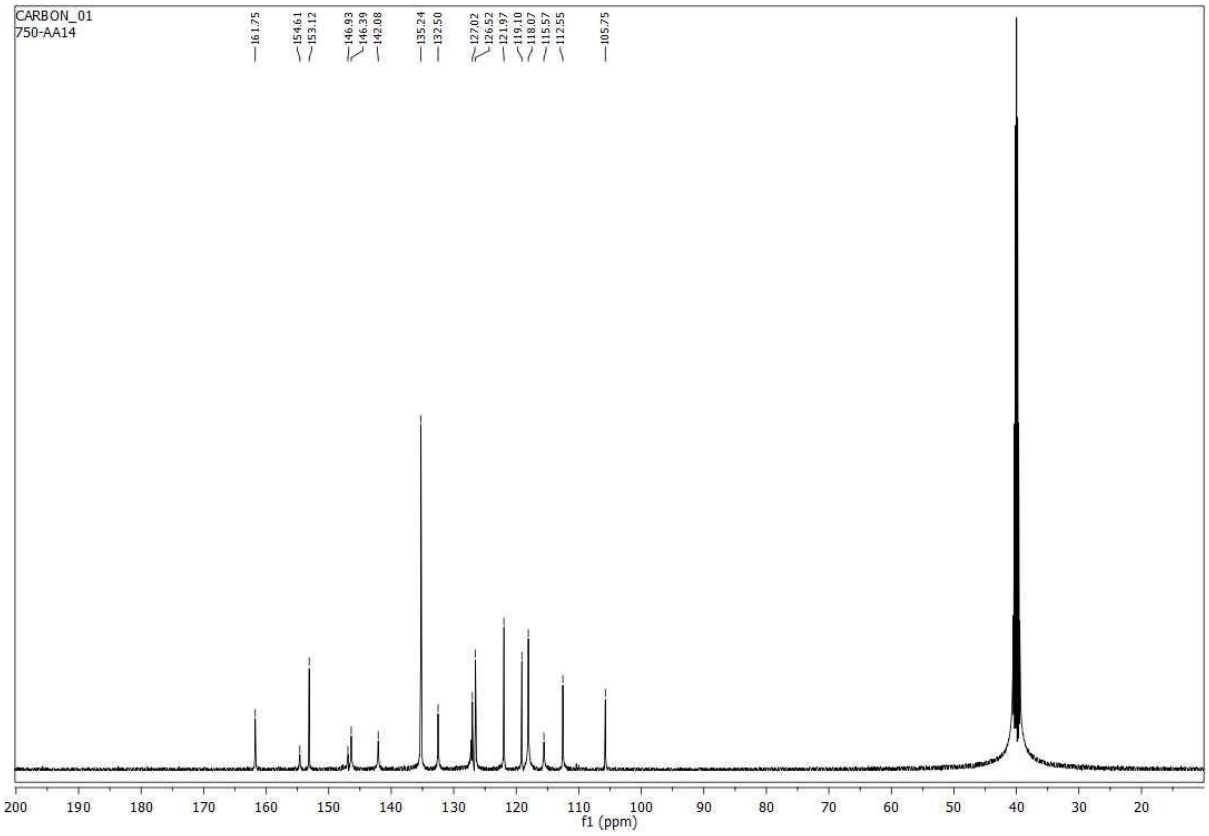
Şekil 4.33: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3402 (NH), 3135 (aromatik CH, furil), 3043 (aromatik CH), 2889 (alifatik CH), 2215 (C≡N), 1637 (C=O), 1588 (C=N), 1477 (NH), 1360 (C-N), 1243 (Ar-O), 831, 761 (aromatik CH).



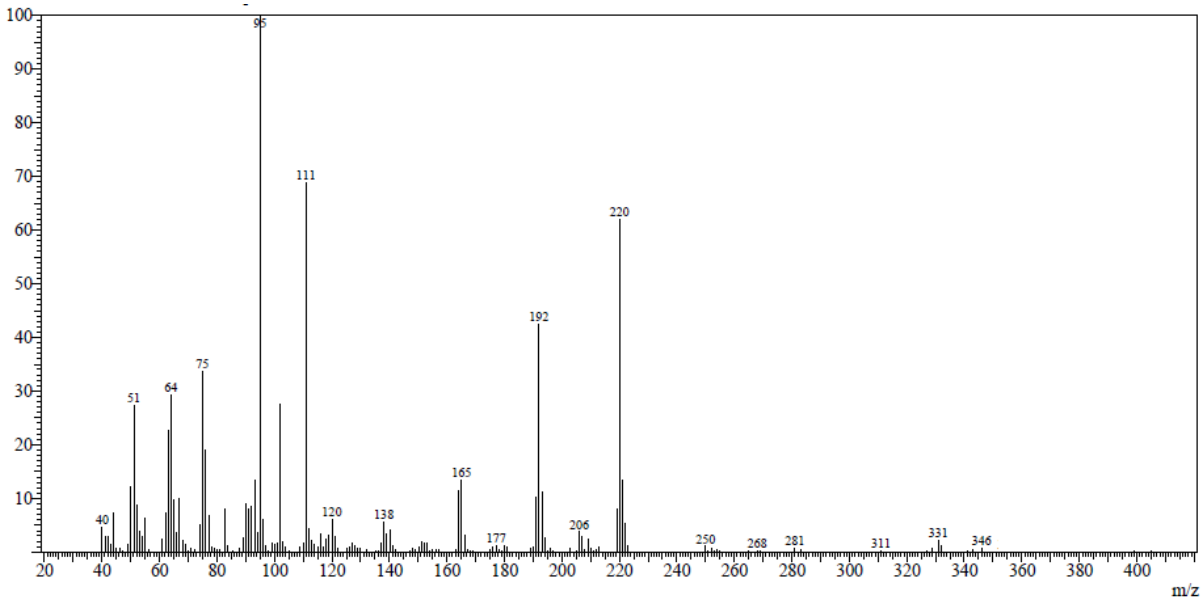
Şekil 4.34: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H, NH), 8.61 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (brs, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H).



Şekil 4.35: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.7 (C=O), 154.6 (C=N), 153.1 (aromatik C-O), 146.9, 146.3, 142.0, 135.2, 132.5, 127.0, 126.5, 121.9, 119.1, 118.0, 115.5, 112.5, 105.7 (—C≡N).

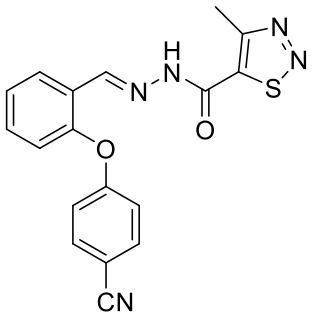


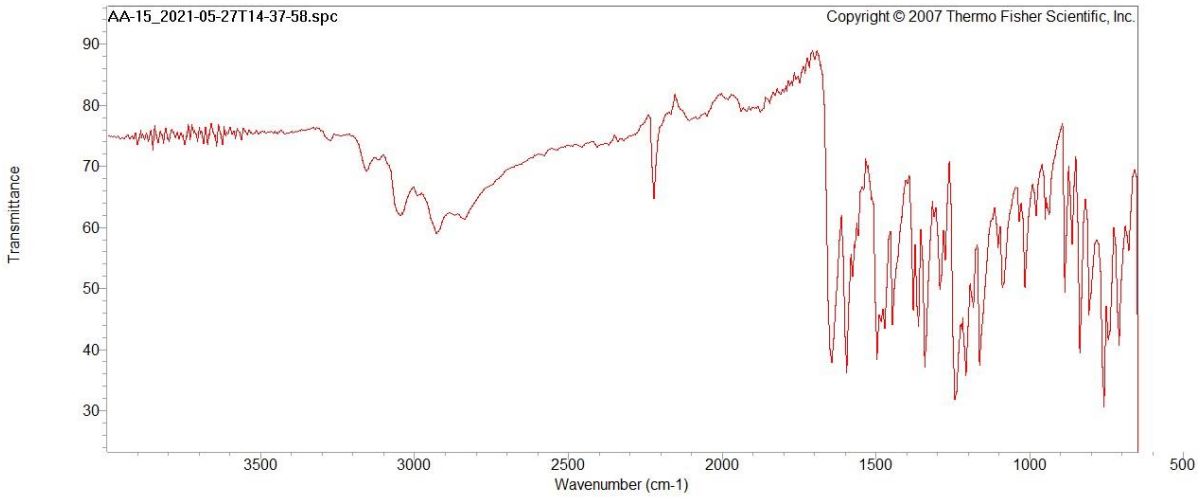
Şekil 4.36: Furan-2-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 192, 206, 220, 331 (M^+).

4.1.10. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3j)

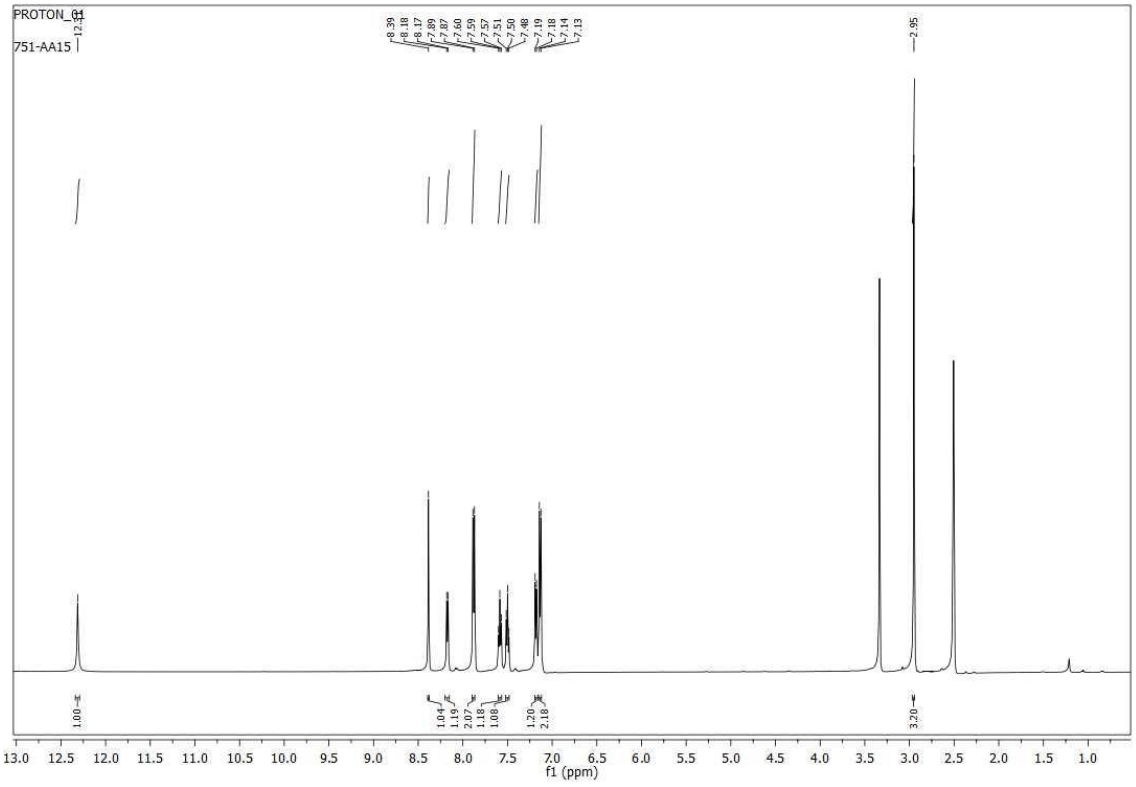
Tablo 4.10 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{13}N_5O_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	363,08
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	276-278
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	95



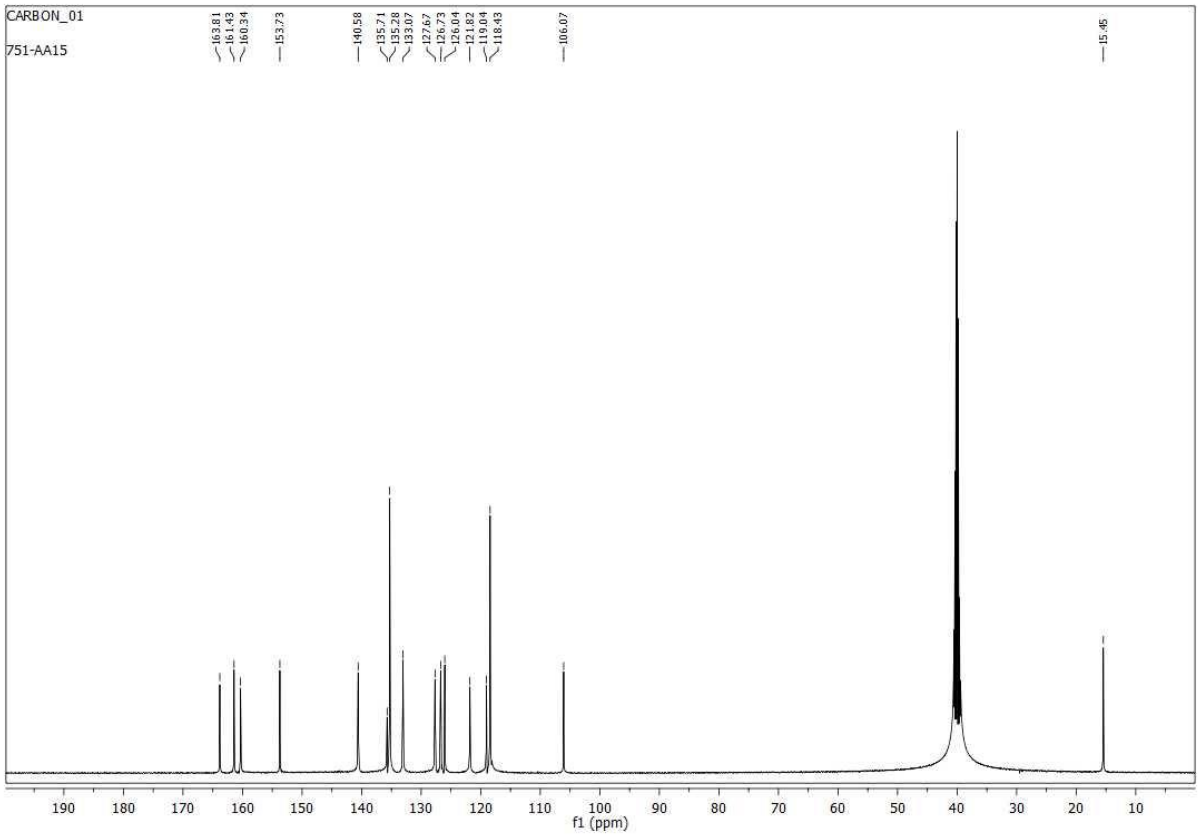
Şekil 4.37: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3160 (NH), 3046 (aromatik CH), 2926 (alifatik CH), 2221 (C≡N), 1643 (C=O), 1597 (C=N), 1443 (NH), 1342 (C-N), 1240 (Ar-O), 838, 761 (aromatik CH).



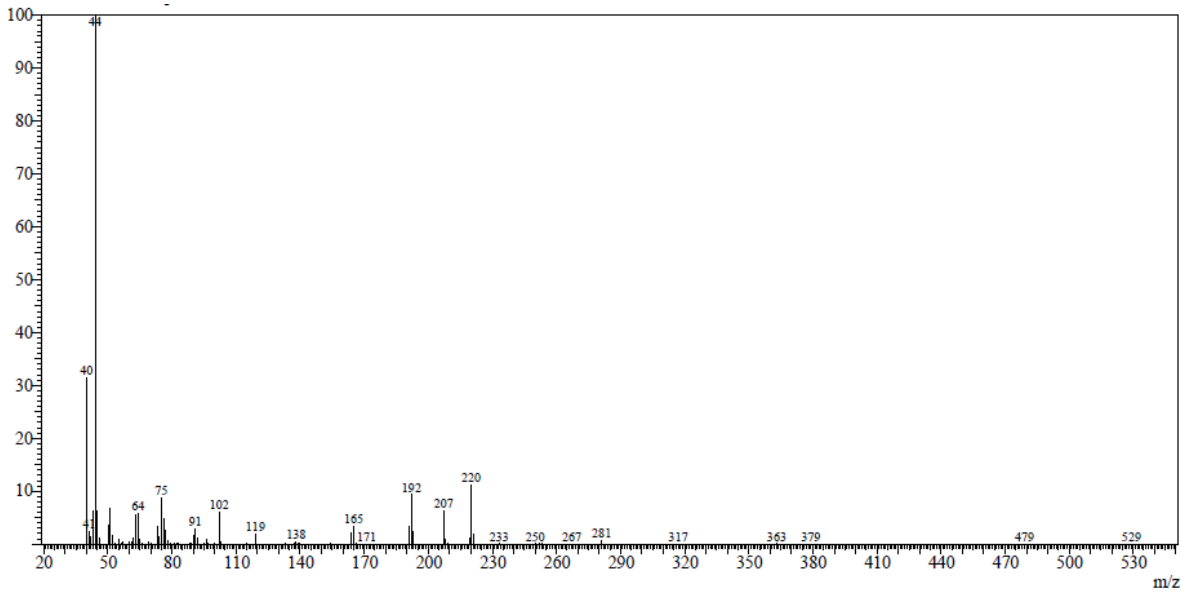
Şekil 4.38: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H, NH), 8.39 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) 2.95 (s, 3H).



Şekil 4.39: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.8 (C=O), 161.4 (C=N), 160.3 (aromatik C-O), 153.7, 140.5, 135.7, 135.2, 133.0, 127.6, 126.7, 126.0, 121.8, 119.0, 118.4, 106.0 (—C≡N), 15.4 (CH_3).

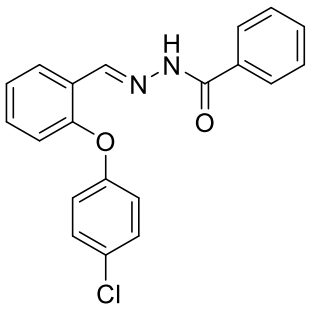


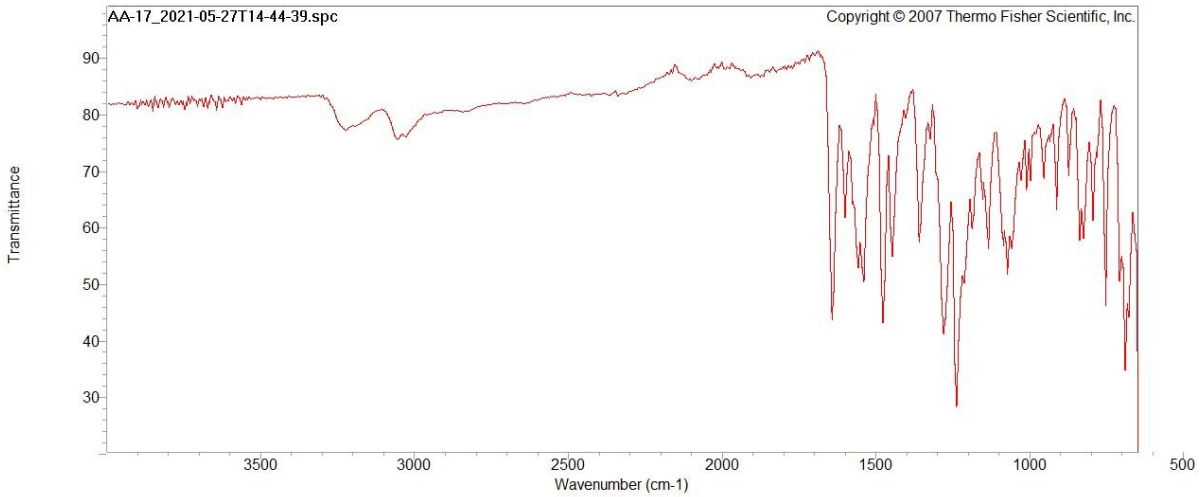
Şekil 4.40: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit [2-(4-siyano-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in GC-MS spektrumu.

GC-MS= 192, 207, 220, 281, 317, 363 (M^+).

4.1.11. Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3k)

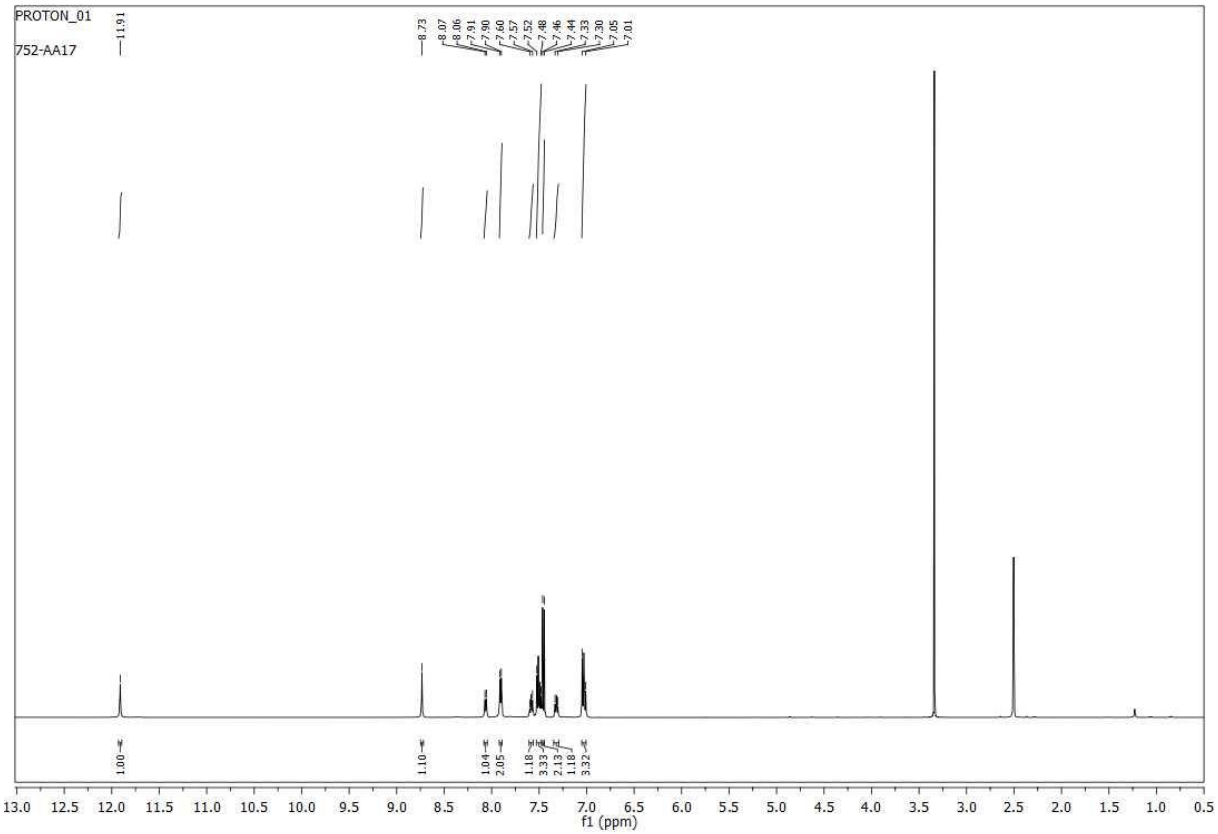
Tablo 4.11 Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{15}ClN_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	350,08
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	194-196
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	80



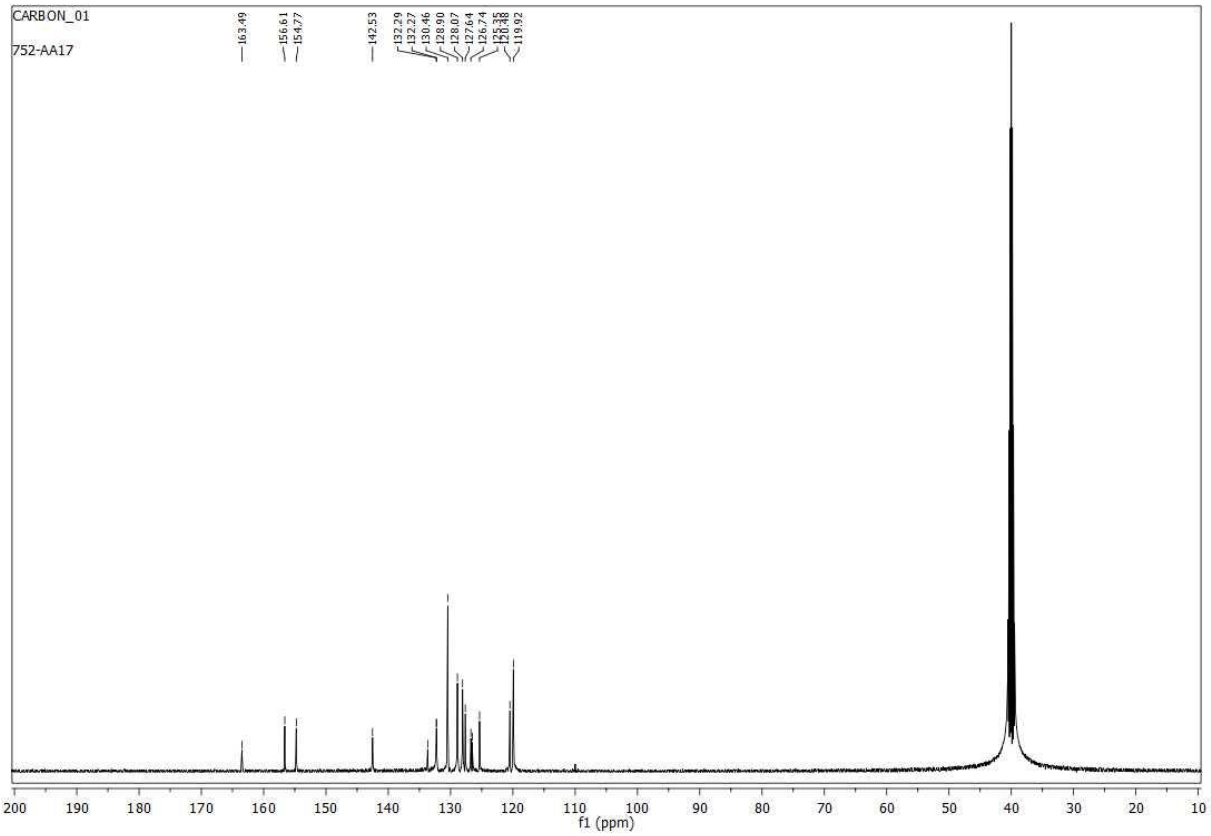
Şekil 4.41: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3221 (NH), 3058 (aromatik CH), 3027 (alifatik CH), 1640 (C=O), 1545 (C=N), 1477 (NH), 1357 (C-N), 1237 (Ar-O), 754, 687 (aromatik CH).



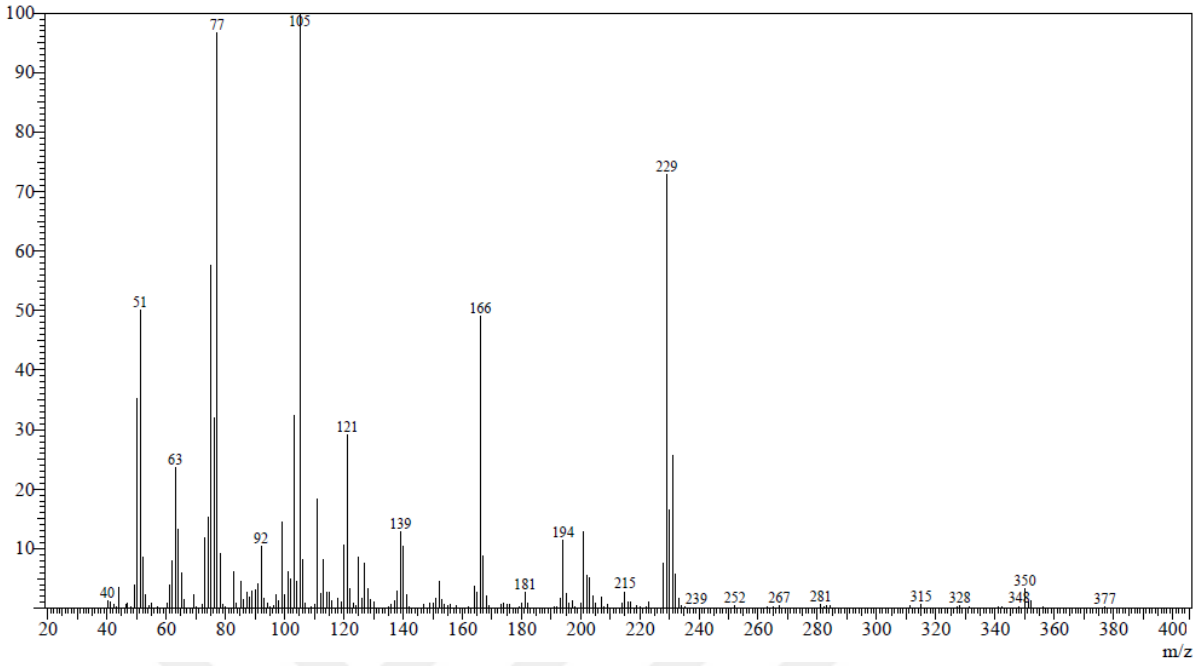
Şekil 4.42: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H, NH), 8.73 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H).



Şekil 4.43: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.4 (C=O), 156.6 (C=N), 154.7 (aromatik C-O), 142.5, 133.6, 132.2, 132.2, 130.4, 128.9, 128.0, 127.6, 126.7, 126.5, 125.3, 120.4, 119.9.

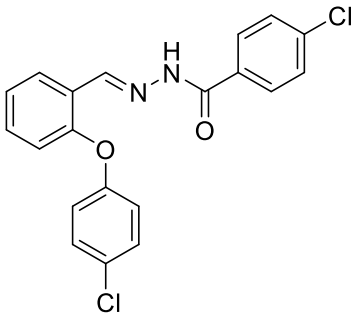


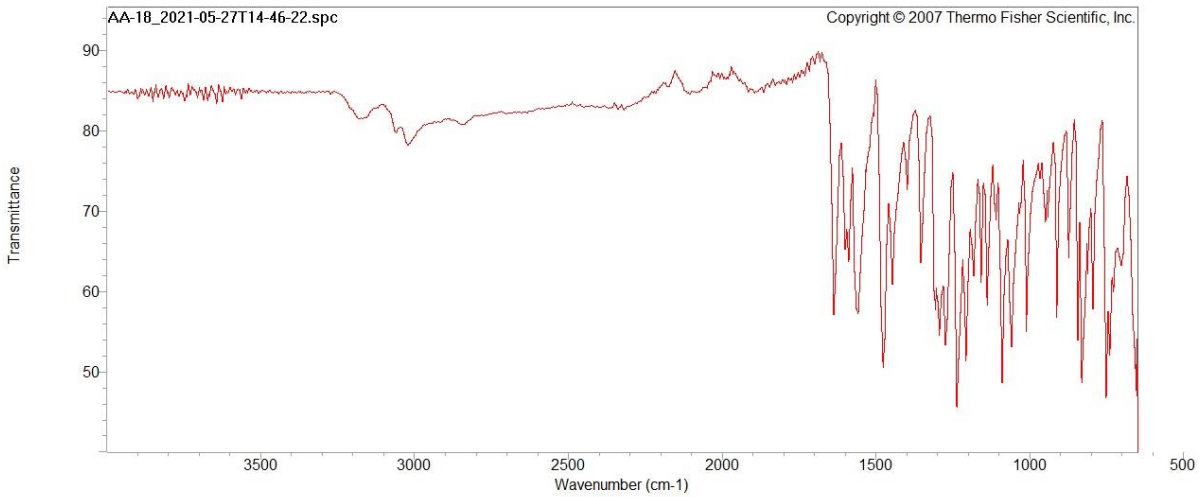
Şekil 4.44: Benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 166, 194, 229, 350 (M^+).

4.1.12. 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3l)

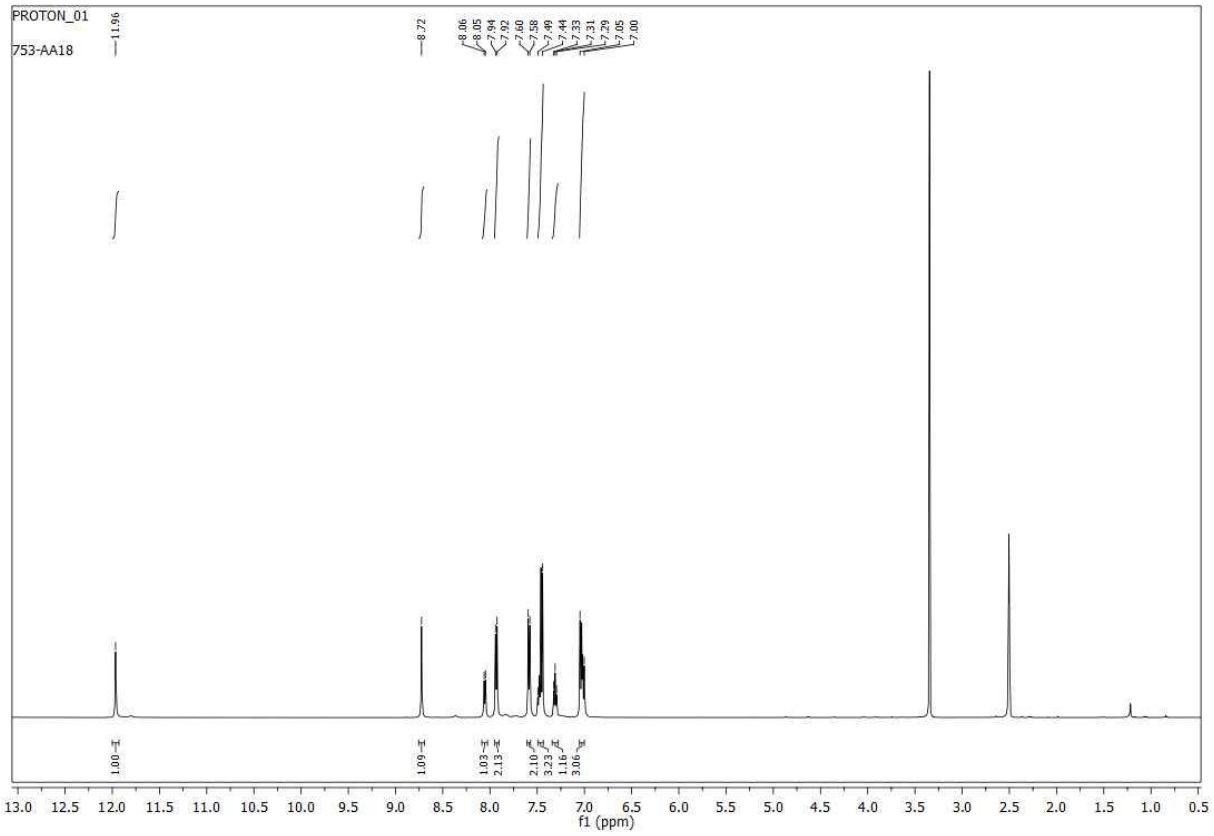
Tablo 4.12: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{14}Cl_2N_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	384,04
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	200-203
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	91



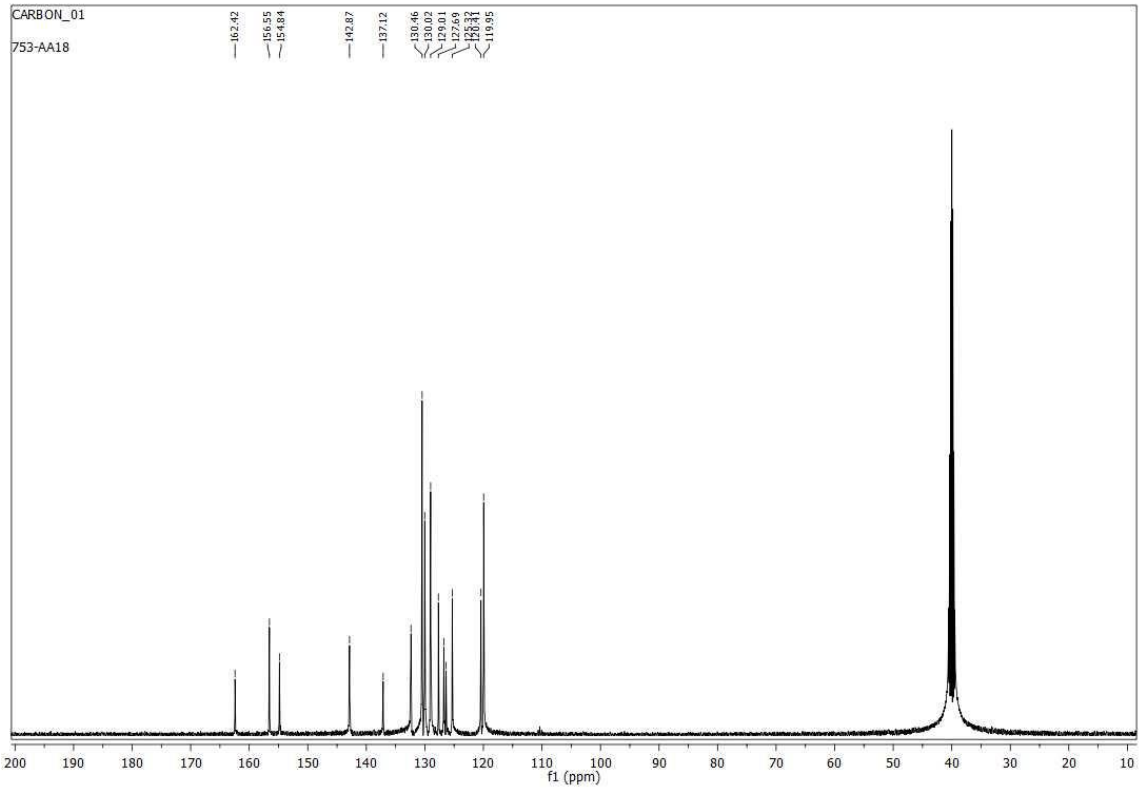
Şekil 4.45: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3172 (NH), 3061 (aromatik CH), 3021 (alifatik CH), 1637 (C=O), 1560 (C=N), 1477 (NH), 1351 (C-N), 1234 (Ar-O), 828, 754 (aromatik CH).



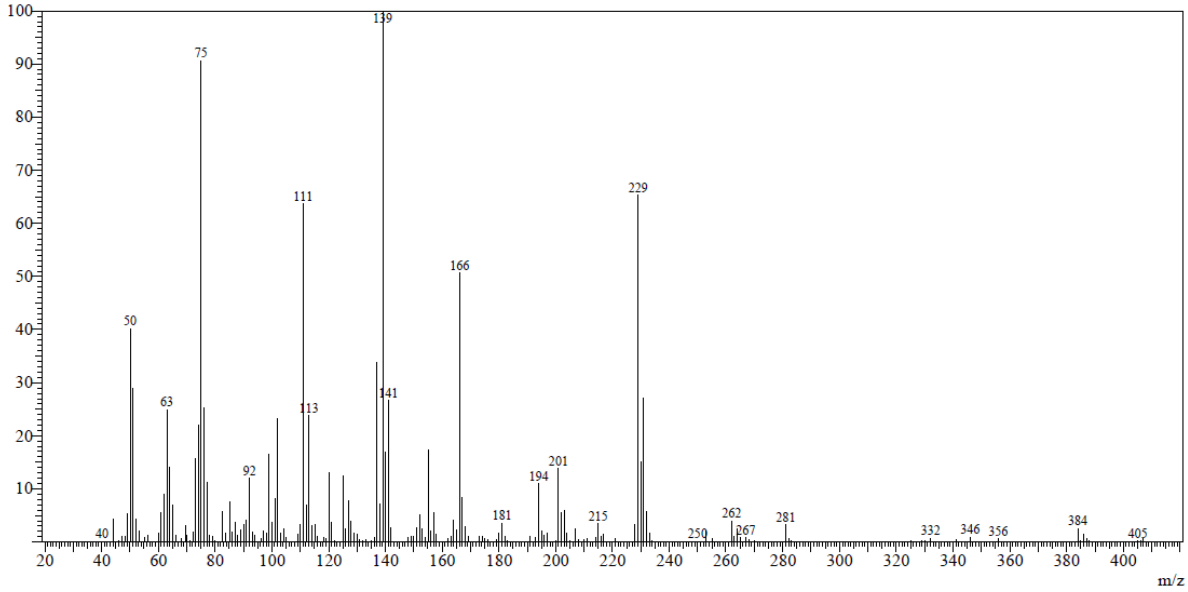
Şekil 4.46: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H, NH), 8.72 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H).



Şekil 4.47: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.4 (C=O), 156.5 (C=N), 154.8 (aromatik C-O), 142.8, 137.1, 132.3, 130.4, 130.0, 129.0, 127.6, 126.7, 126.3, 125.3, 120.4, 119.9.

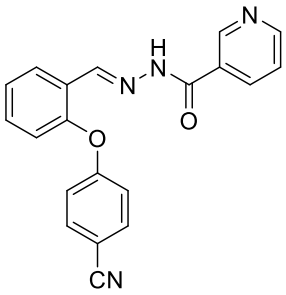


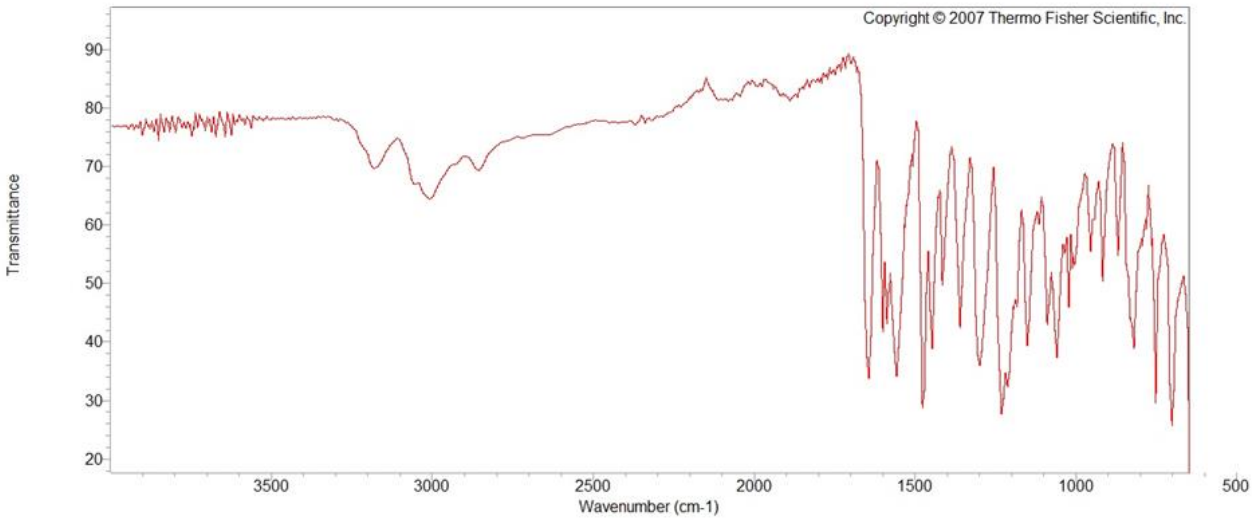
Şekil 4.48: 4-Kloro-benzoik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 166, 194, 201, 229, 384 (M^+).

4.1.13. Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3m)

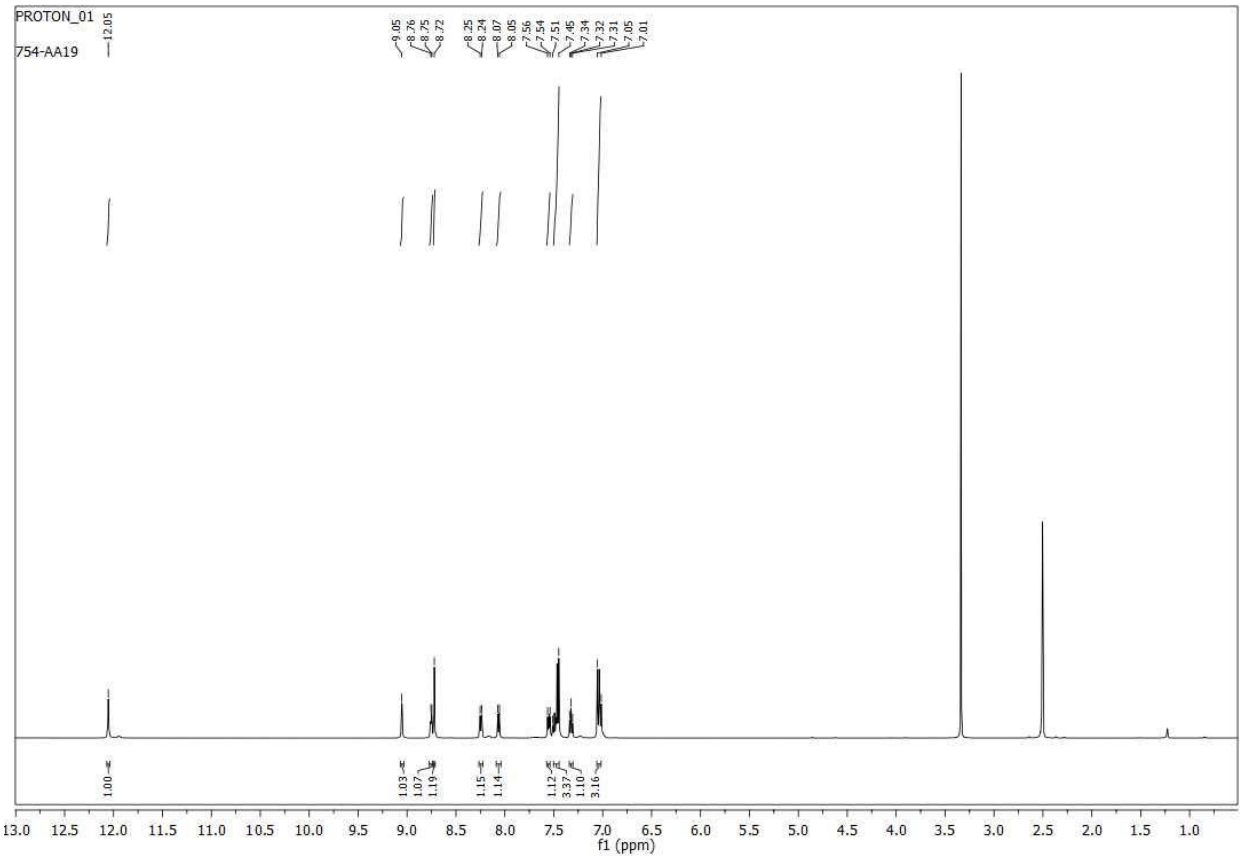
Tablo 4.13: Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{14}ClN_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	351,08
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	186-188
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	87



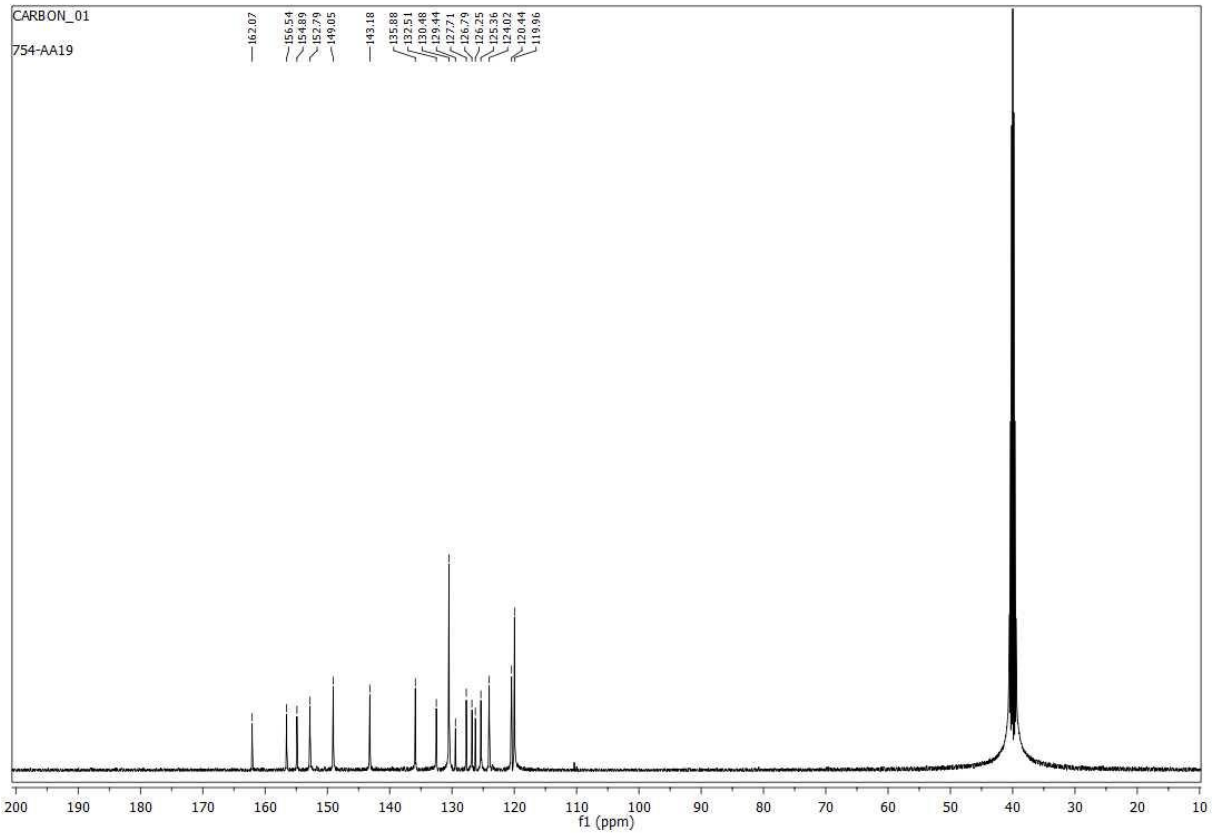
Şekil 4.49: Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3184 (NH), 3055 (aromatik CH), 3006 (alifatik CH), 1643 (C=O), 1557 (C=N), 1477 (NH), 1360 (C-N), 1228 (Ar-O), 754, 702 (aromatik CH).



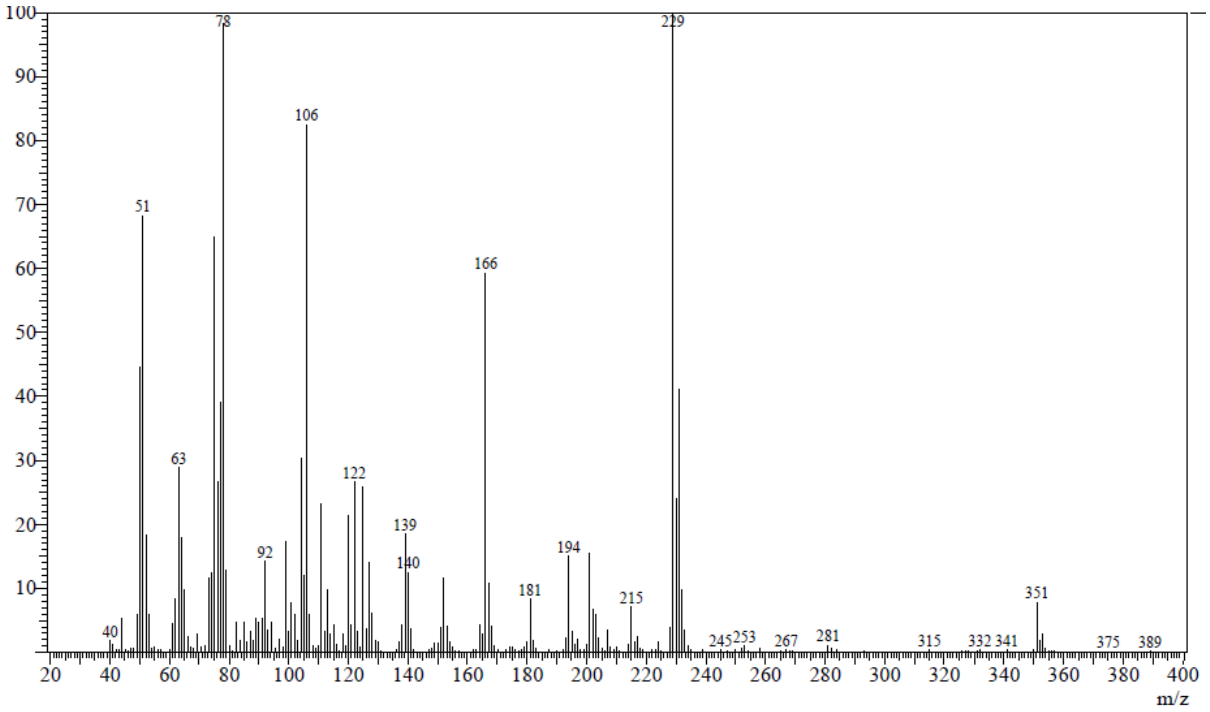
Şekil 4.50: Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H, NH), 9.05 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.76-8.75 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H).



Şekil 4.51: Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.0 (C=O), 156.5 (C=N), 154.8 (aromatik C-O), 152.7, 149.0, 143.1, 135.8, 132.5, 130.4, 129.4, 127.7, 126.7, 126.2, 125.3, 124.0, 120.4, 119.9.

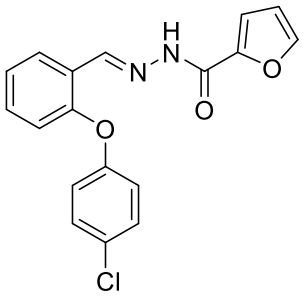


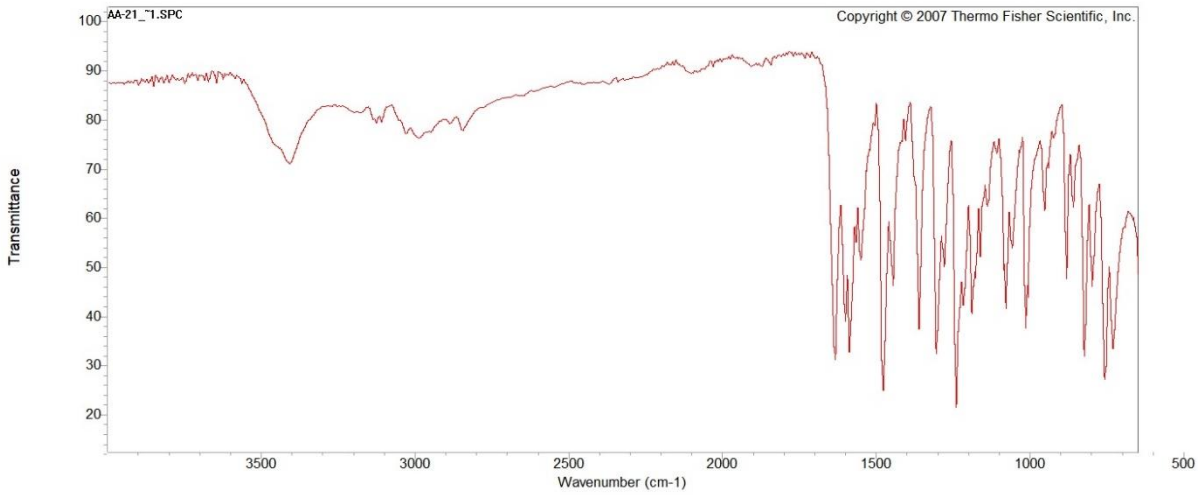
Şekil 4.52: Nikotinik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 166, 181, 194, 215, 229, 351 (M^+).

4.1.14. Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3n)

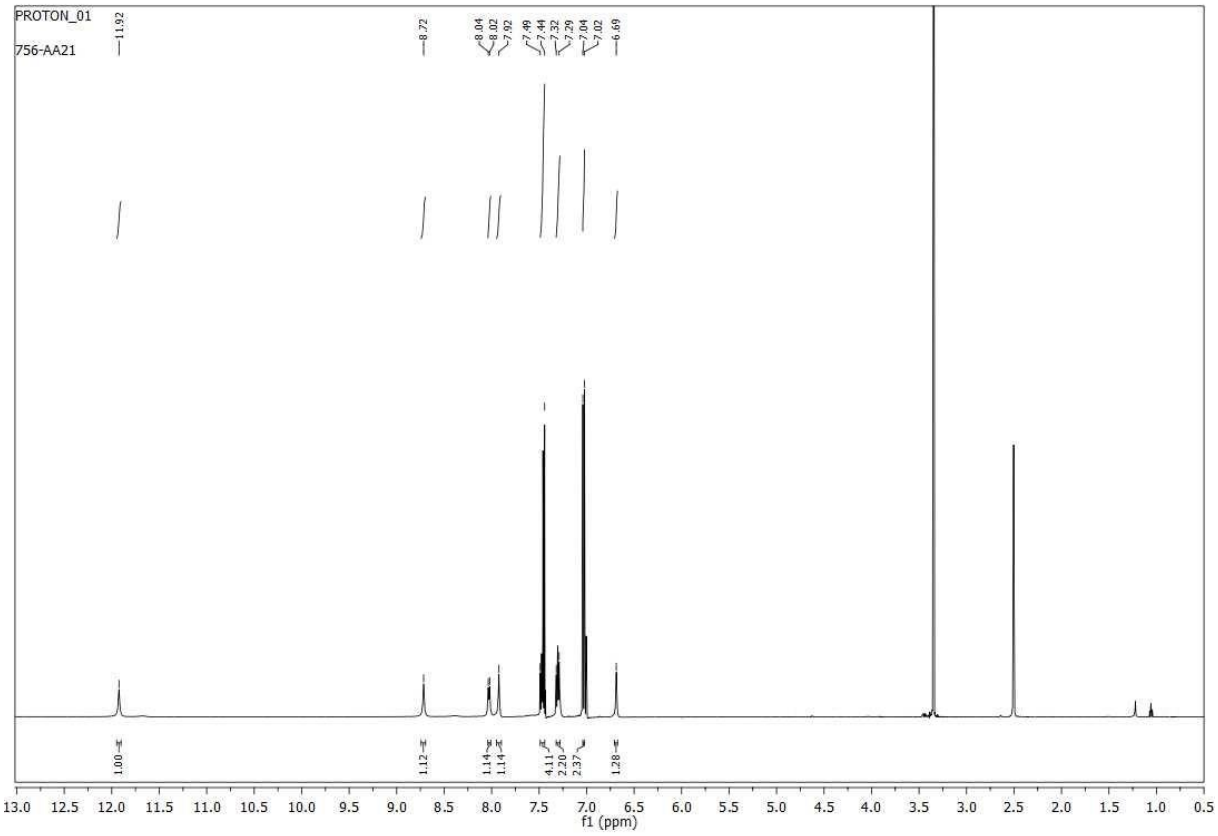
Tablo 4.14: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{13}ClN_2O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	340,06
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	184-186
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	80



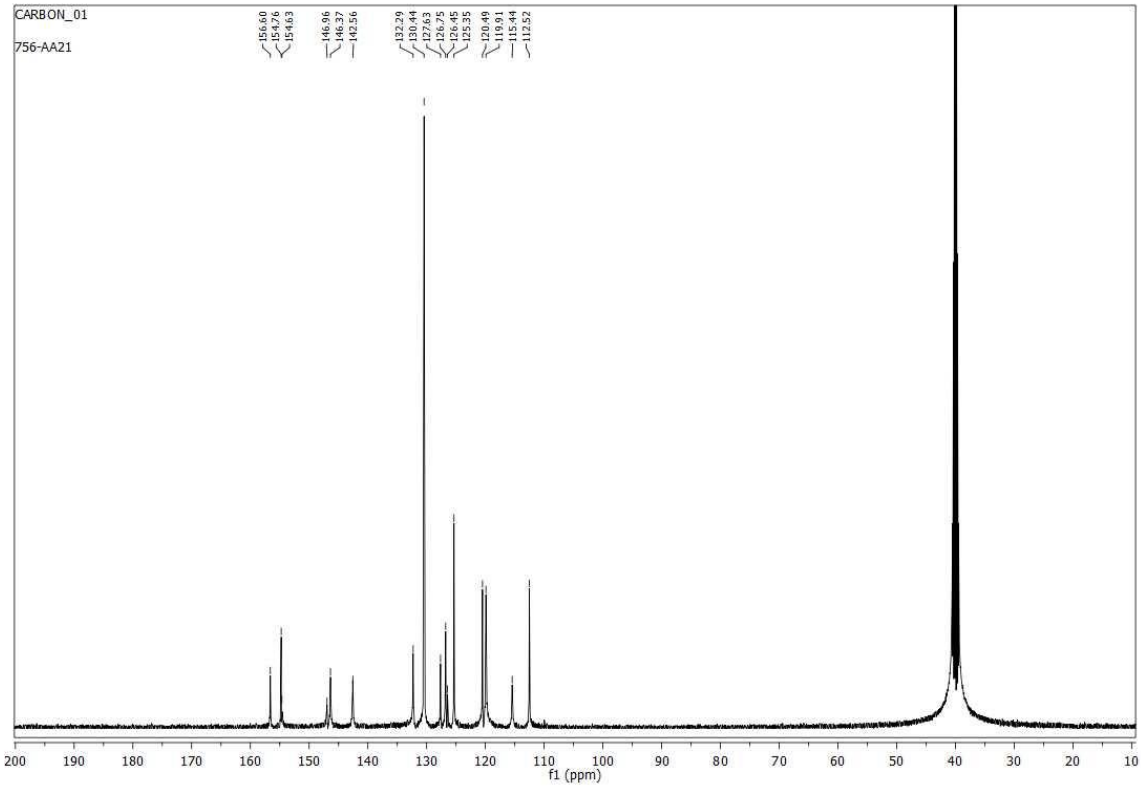
Şekil 4.53: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3150 (NH), 3049 (aromatik CH), 2923 (alifatik CH), 1652 (C=O), 1591 (C=N), 1483 (NH), 1342 (C-N), 1240 (Ar-O), 824, 751 (aromatik CH).



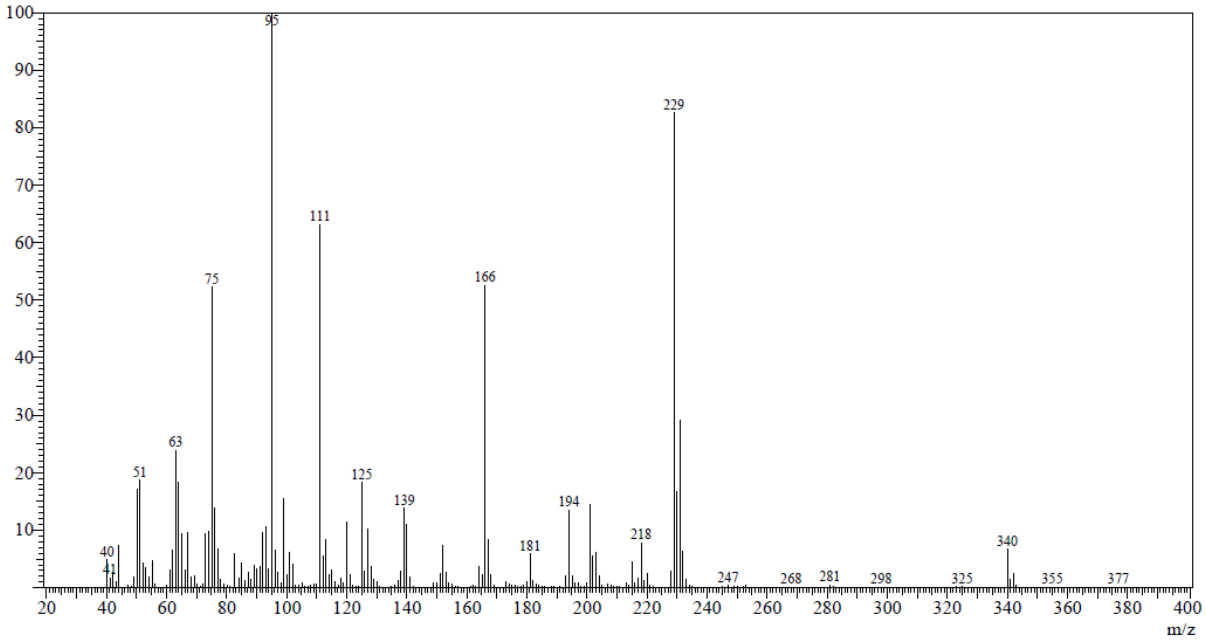
Şekil 4.54: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H, NH), 8.72 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.04-8.02 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (m, 1H).



Şekil 4.55: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156.6 (C=O), 154.7 (C=N), 154.6 (aromatik C-O), 146.9 146.3, 142.5, 132.2, 130.4, 127.6, 126.7, 126.4, 125.3, 120.4, 119.9, 115.4, 112.5.

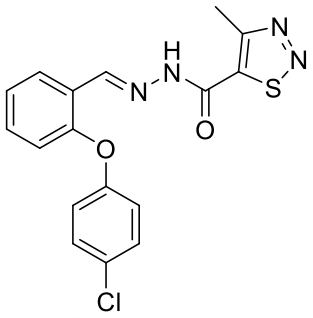


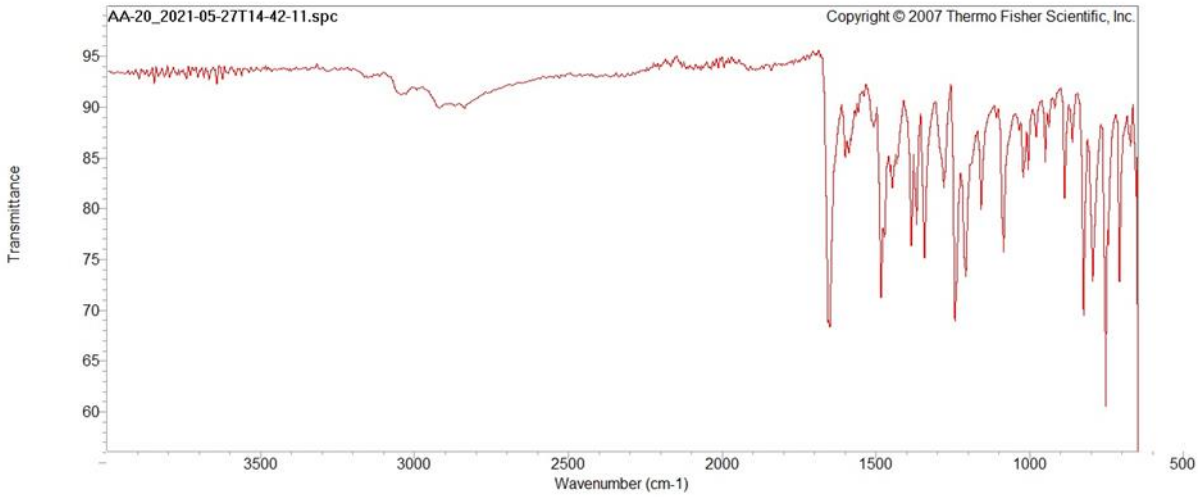
Şekil 4.56: Furan-2-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.

GC-MS: 166, 181, 194, 218, 229, 340 (M^+).

4.1.15. 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit (3o)

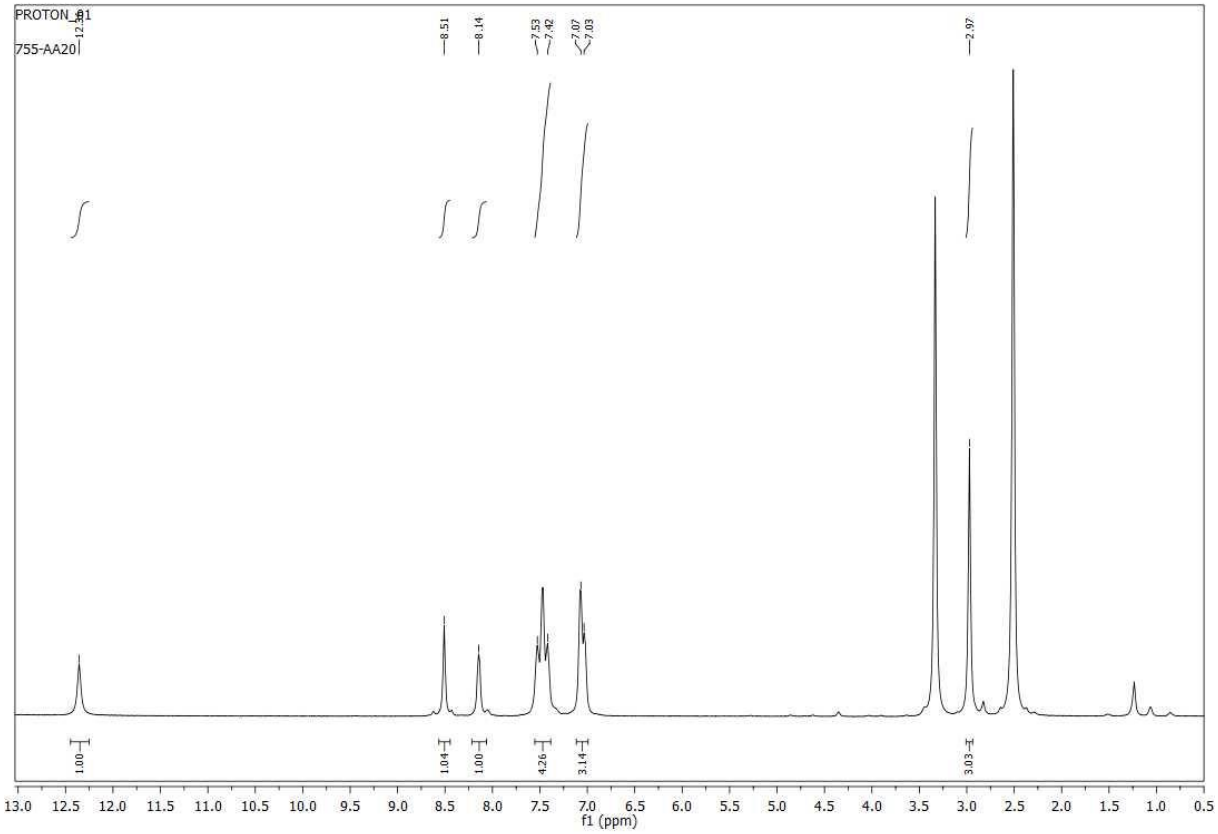
Tablo 4.15: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{13}ClN_4O_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	372,04
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	241-242
Fiziksel Hali	Beyaz toz
Verim (%)	94



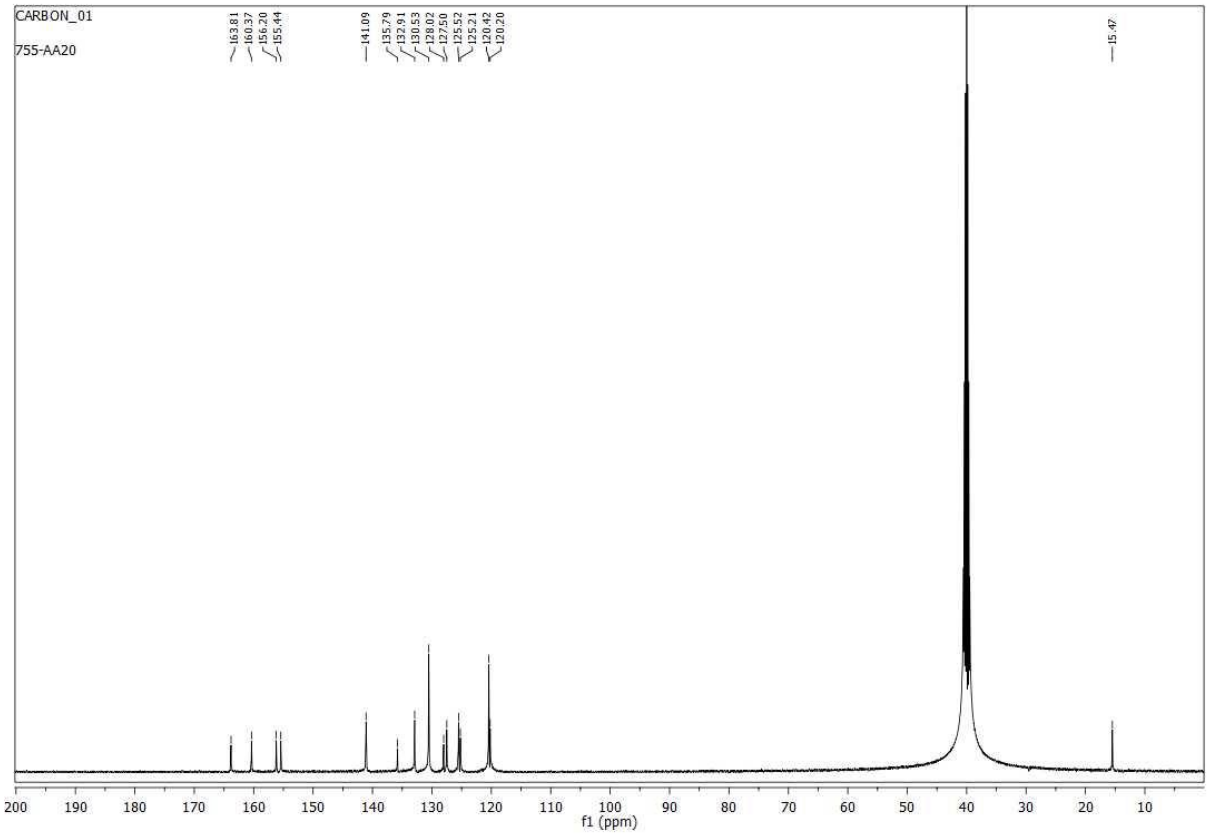
Şekil 4.57: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3150 (NH), 3050 (aromatik CH), 2940 (alifatik CH),1637 (C=O), 1591 (C=N), 1480 (NH), 1366 (C-N), 1240 (Ar-O), 825, 754 (aromatik CH).



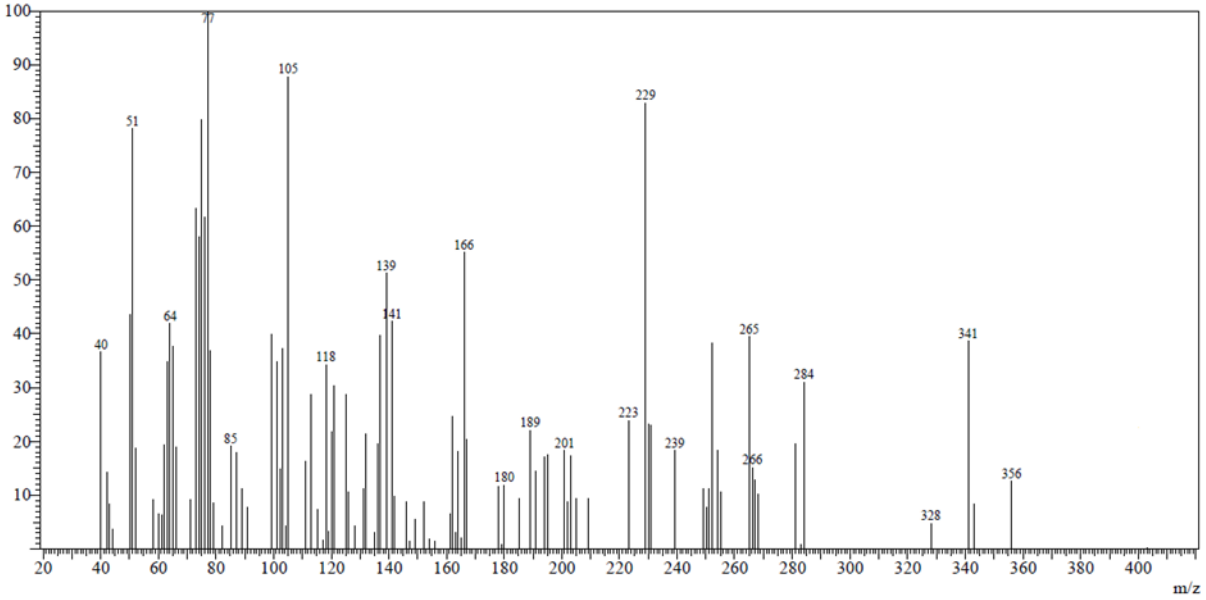
Şekil 4.58: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit' in ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H, NH), 8.51 (s,1H, C<u>H</u>=N), 8.14 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.07-7.03 (m, 3H), 2.97 (s, 3H).



Şekil 4.59: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.8 (C=O), 160.3 (C=N), 156.2 (aromatik C-O), 155.4, 141.0, 135.7, 132.9, 130.5, 128.0, 127.5, 125.5, 125.2, 120.4, 120.2, 15.4 (CH_3).



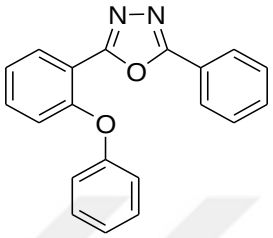
Şekil 4.60: 4-Metil-[1,2,3]tiyadiazo-5-karboksilik asit- [2-(4-kloro-fenoksi)-benziliden]-hidrazit'in GC-MS spektrumu.

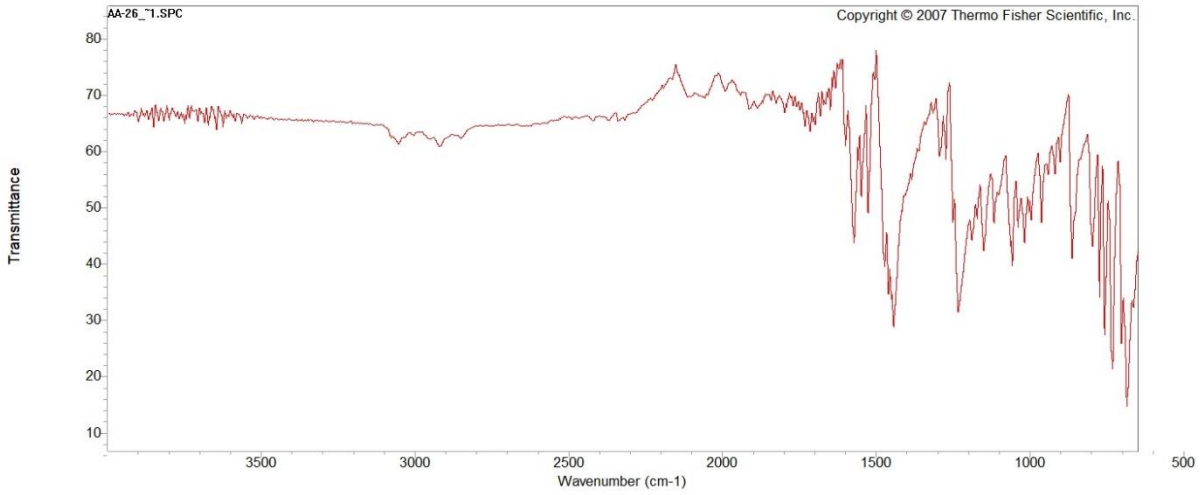
GC-MS: 229, 239, 265, 284, 328, 341, 356 **[**(M^+-1)-15].

4.2. 1,3,4-OKSADİAZOLLER

4.2.1. 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol (4a)

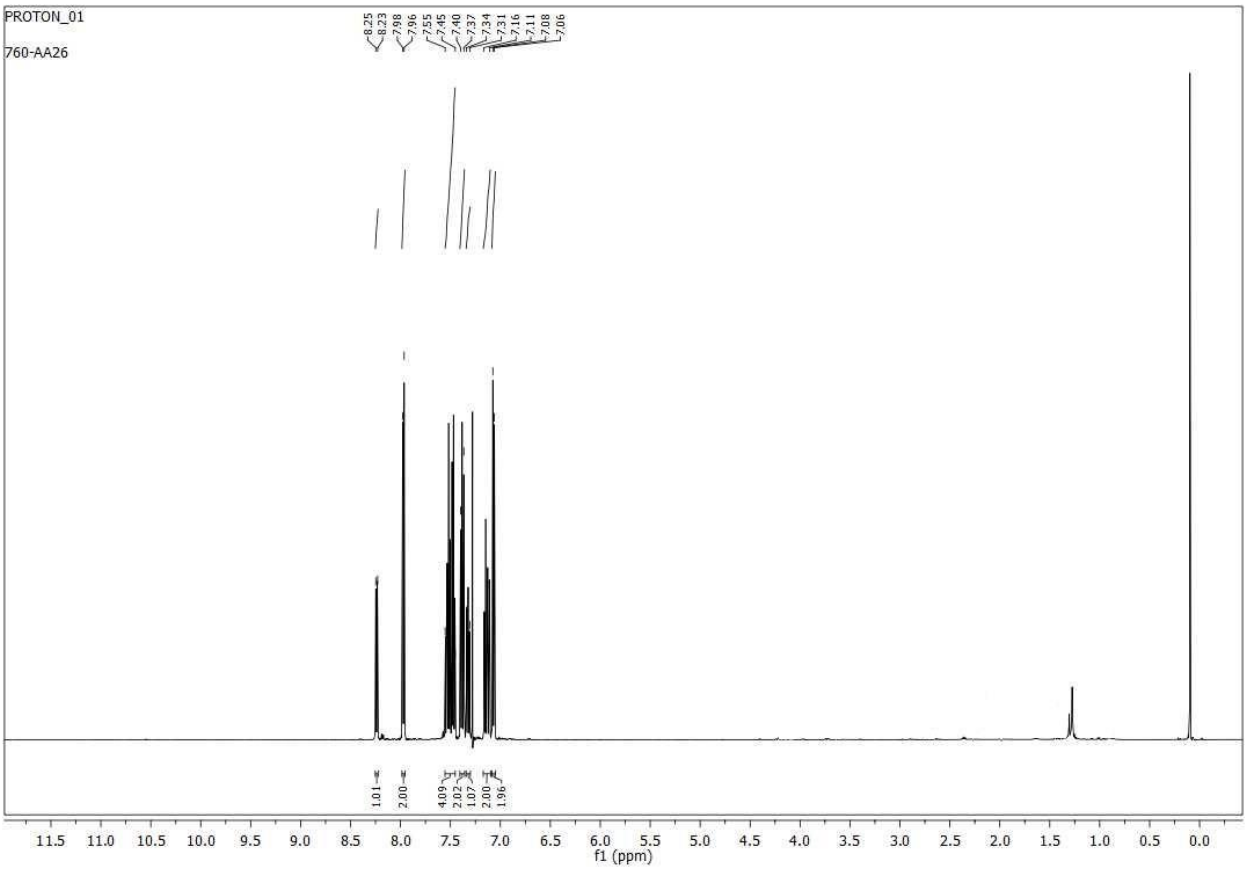
Tablo 4.16: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{14}N_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	314,11
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	121-123
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Verim (%)	90



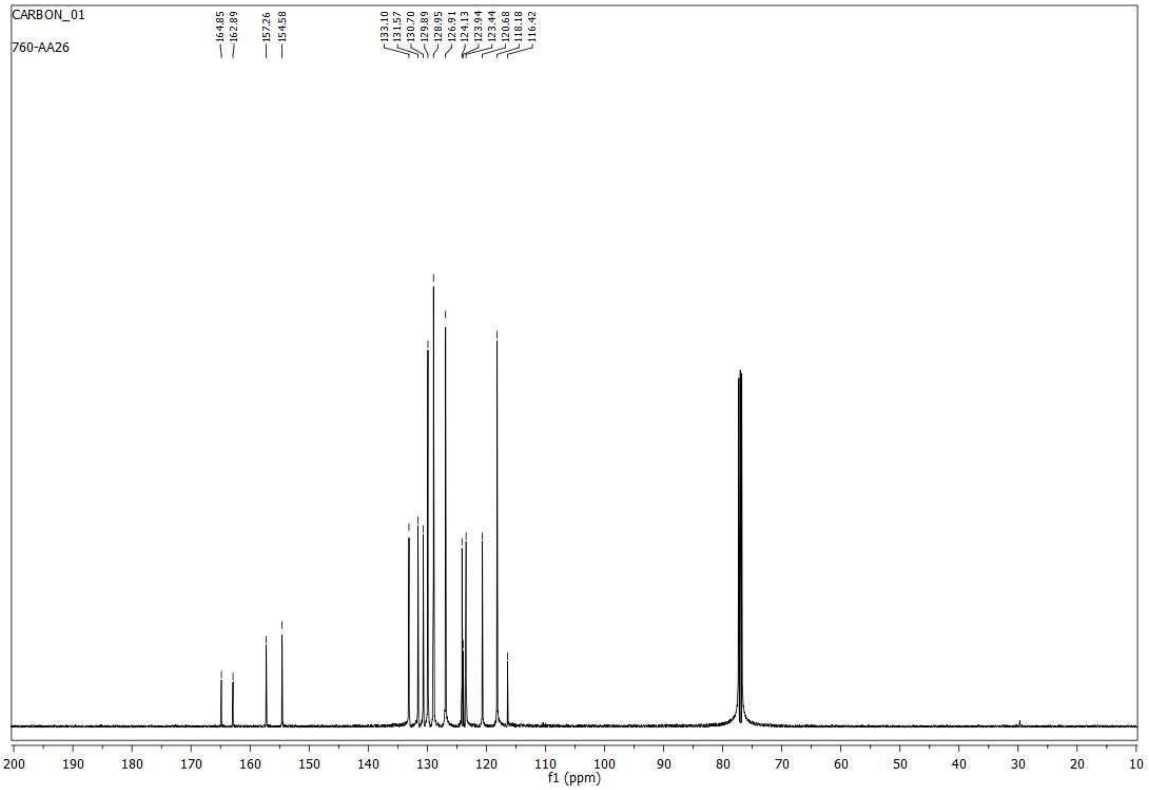
Şekil 4.61: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3052 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 1576 (C=N), 1443 (C=C), 1234 (Ar-O), 733, 684 (aromatik CH).



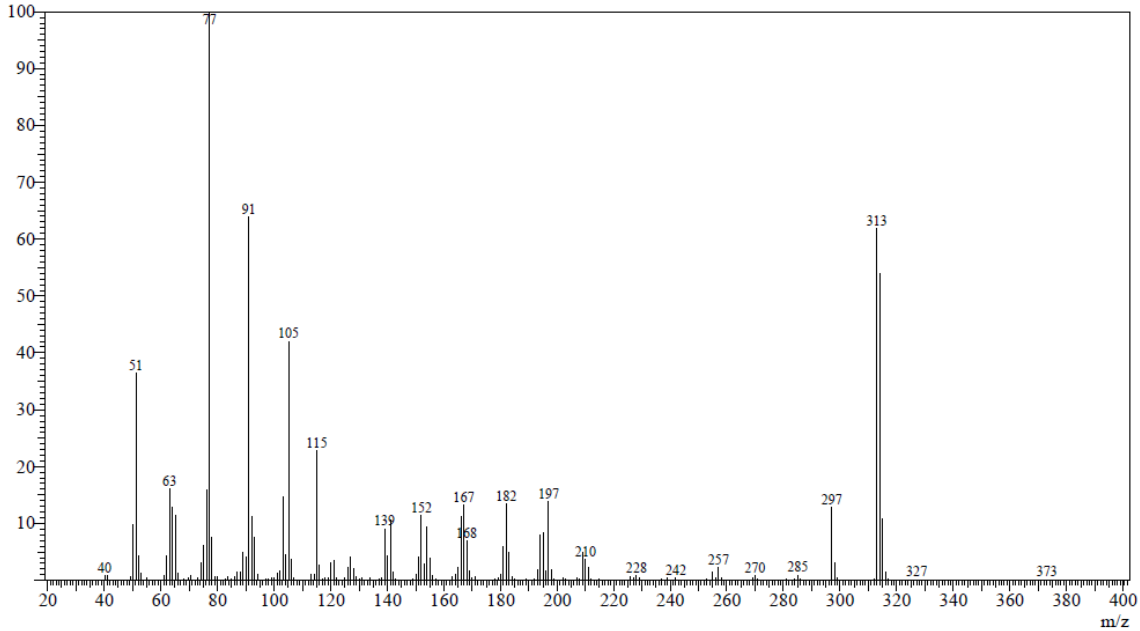
Şekil 4.62: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).



Şekil 4.63: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 162.8, 157.2, 154.5, 133.1, 131.5, 130.7, 129.8, 128.9, 126.9, 124.1, 123.9, 123.4, 120.6, 118.1, 116.4.

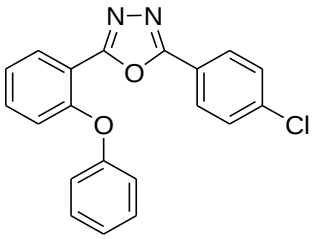


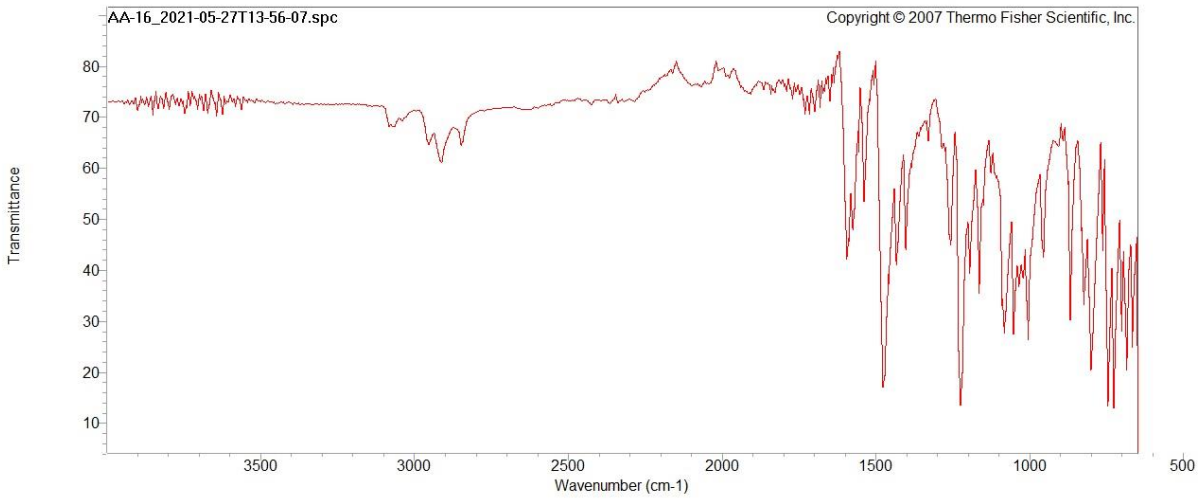
Şekil 4.64: 2-(2-Fenoksi-fenil)-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 197, 210, 297, 313 (M^+-1).

4.2.2. 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol (4b)

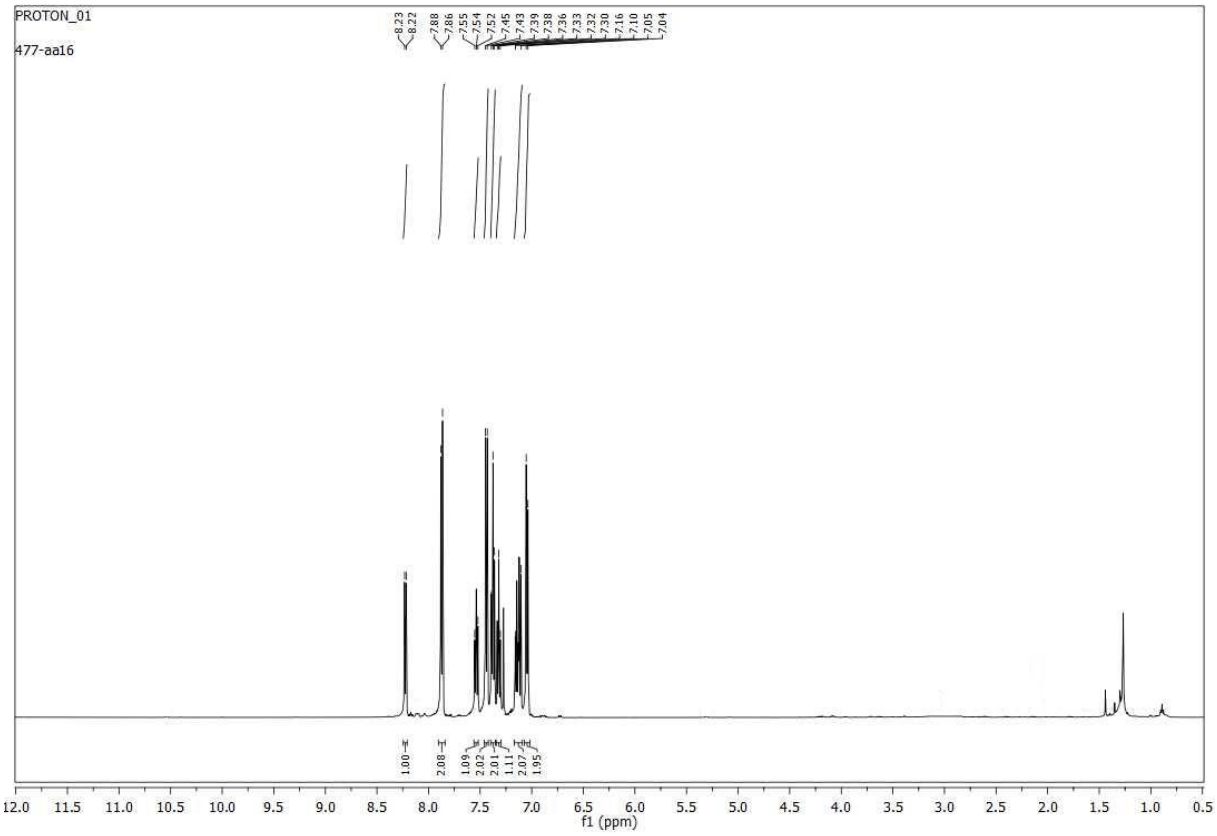
Tablo 4.17: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{13}ClN_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	348,07
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	98-100
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	72



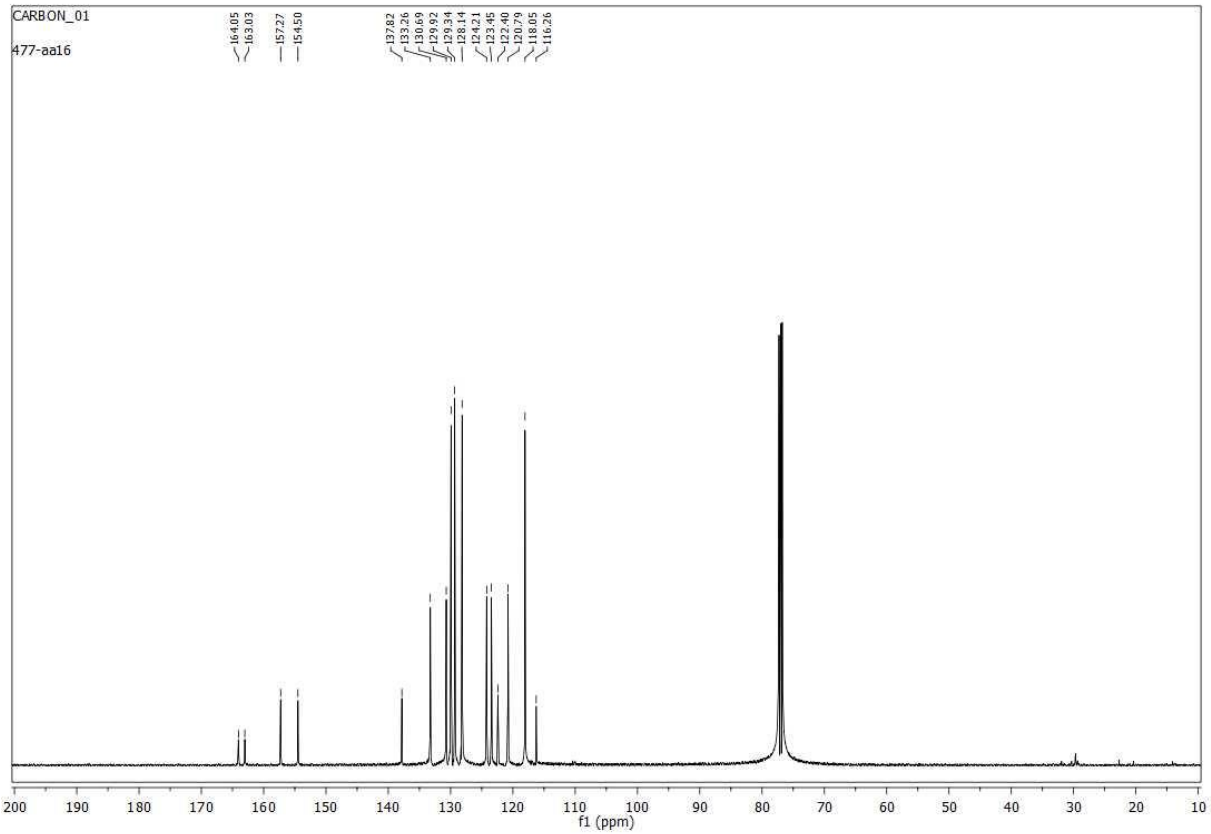
Şekil 4.65: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3073 (aromatik CH), 2916 (alifatik CH), 1594 (C=N), 1477 (C=C), 1225 (Ar-O), 801, 745, 724 (aromatik CH).



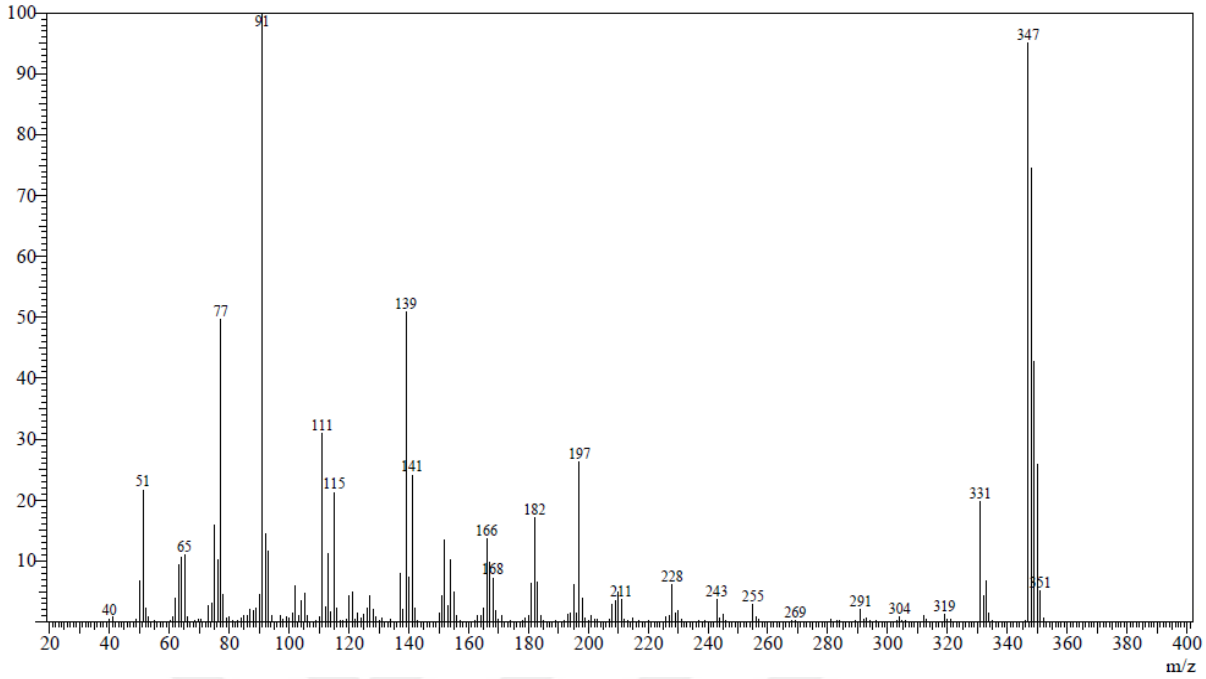
Şekil 4.66: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).



Şekil 4.67: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.0, 163.0, 157.2, 154.5, 137.8, 133.2, 130.6, 129.9, 129.3, 128.1, 124.2, 123.4, 122.4, 120.7, 118.0, 116.2.

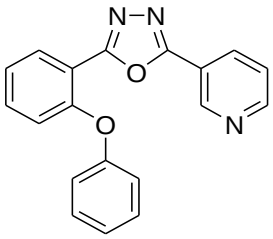


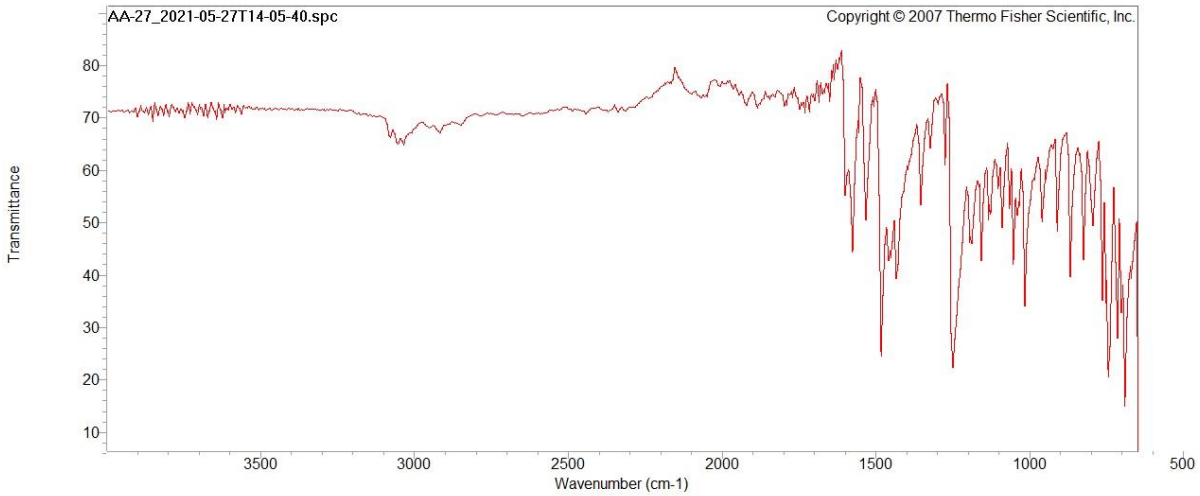
Şekil 4.68: 2-(4-Kloro-fenil)-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 197, 228, 243, 255, 331, 347 (M^+-1).

4.2.3. 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol (4c)

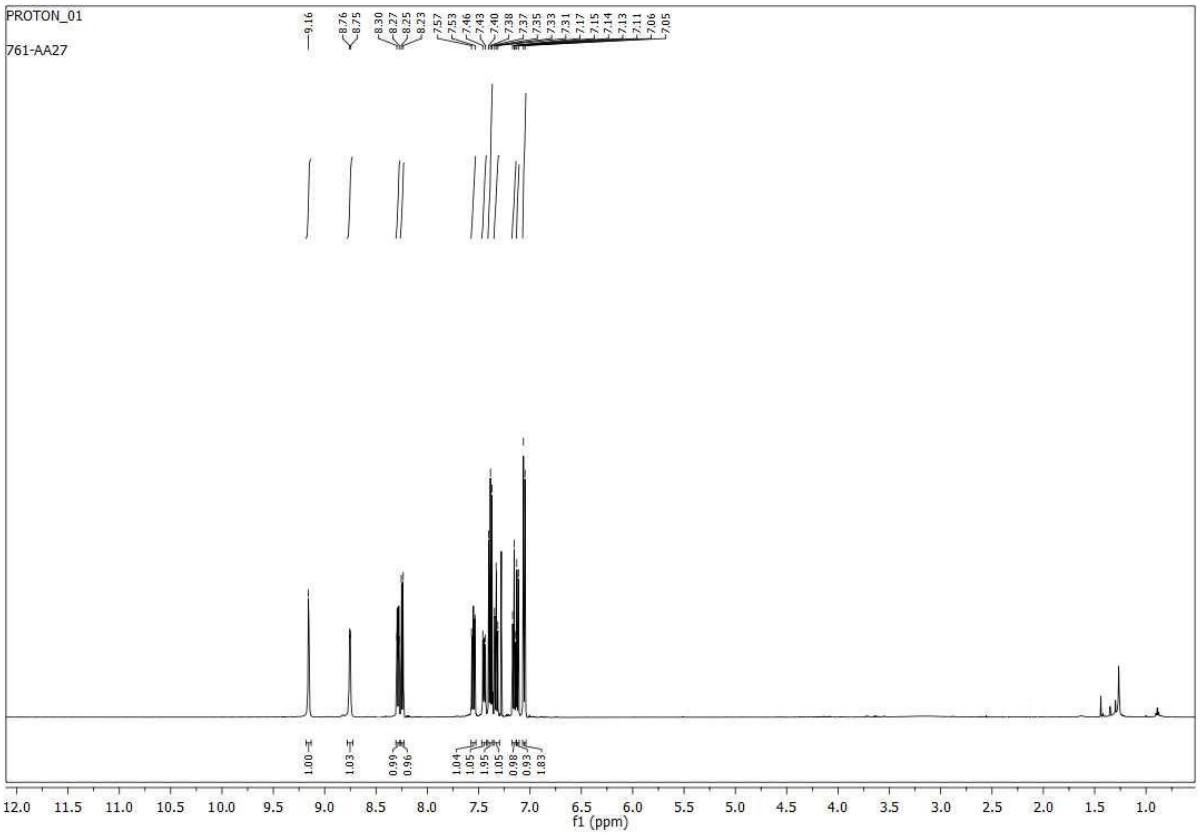
Tablo 4.18: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{13}N_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	315,10
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	120-122
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	81



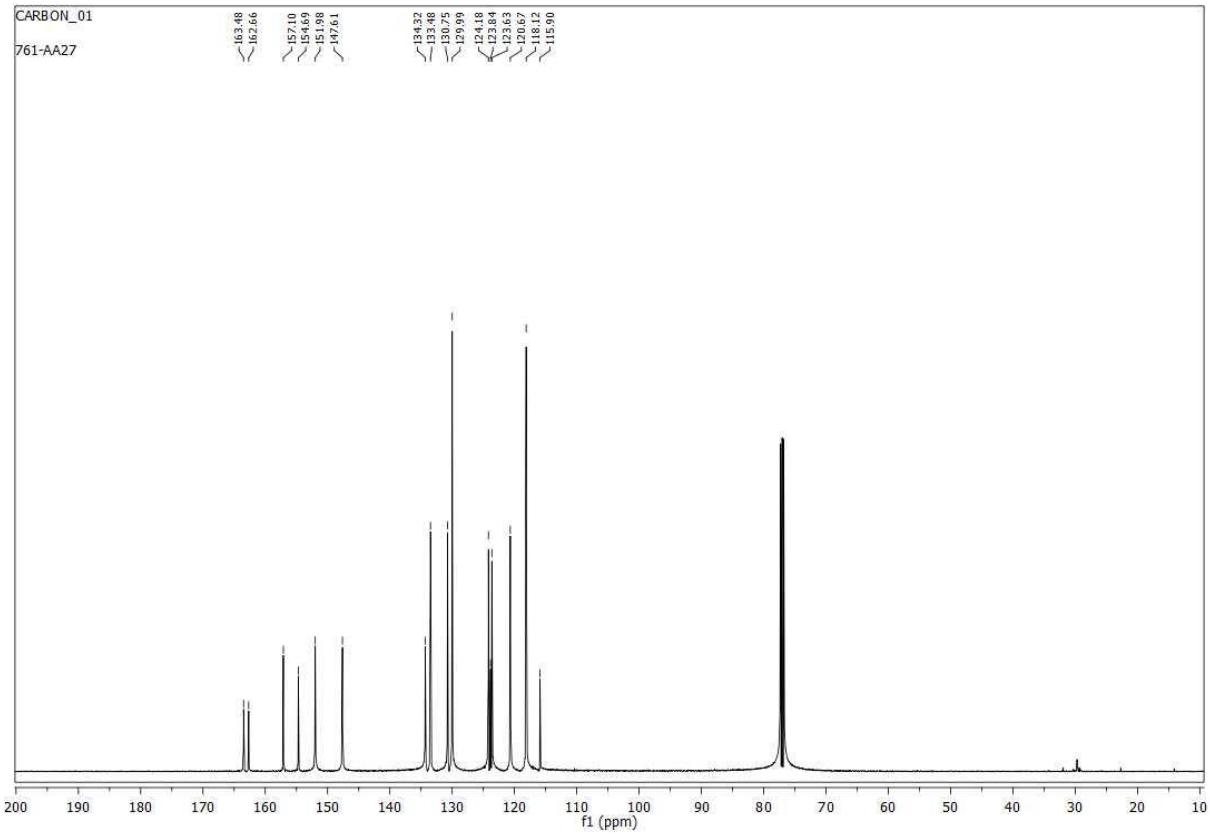
Şekil 4.69: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3052 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 1579 (C=N), 1483 (C=C), 1250 (Ar-O), 742, 690 (aromatik CH).



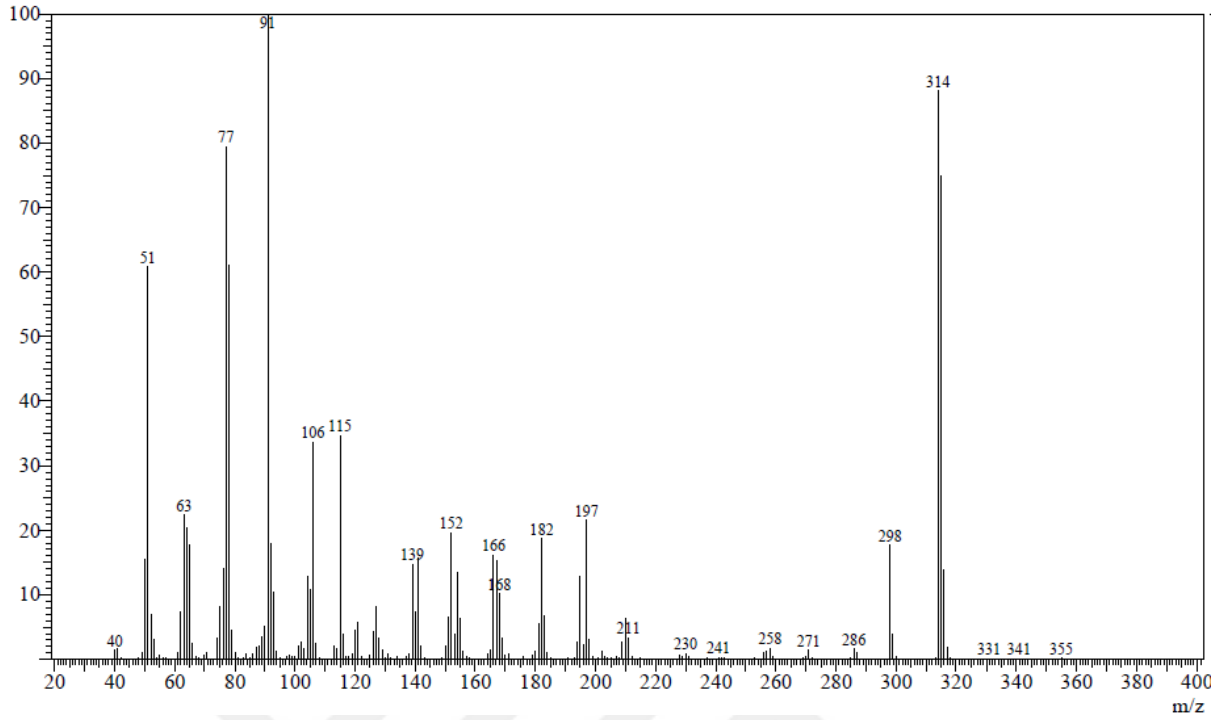
Şekil 4.70: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.29 (dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H).



Şekil 4.71: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol'ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.48, 162.66, 157.10, 154.69, 151.98, 147.61, 134.32, 133.48, 130.75, 129.99, 124.18, 123.84, 123.63, 120.67, 118.12, 115.90.

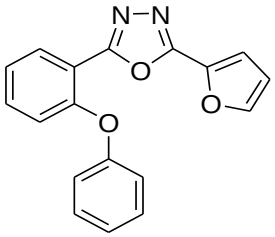


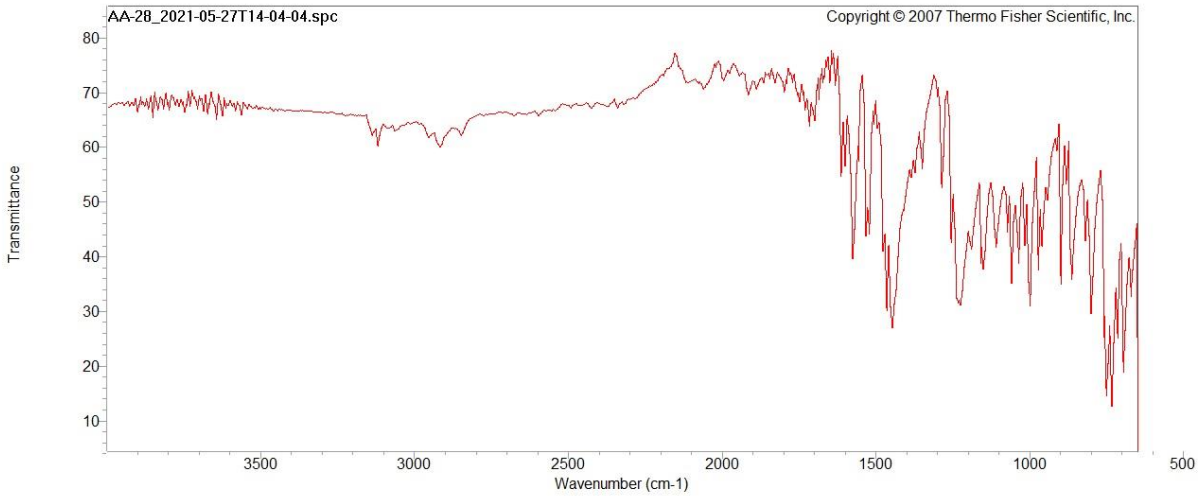
Şekil 4.72: 2-(2-fenoksi-fenil)-5-(piridin-3-yl)-[1,3,4]oksadiazol'ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 197, 211, 258, 286, 298, 314 (M^+-1).

4.2.4. 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol (4d)

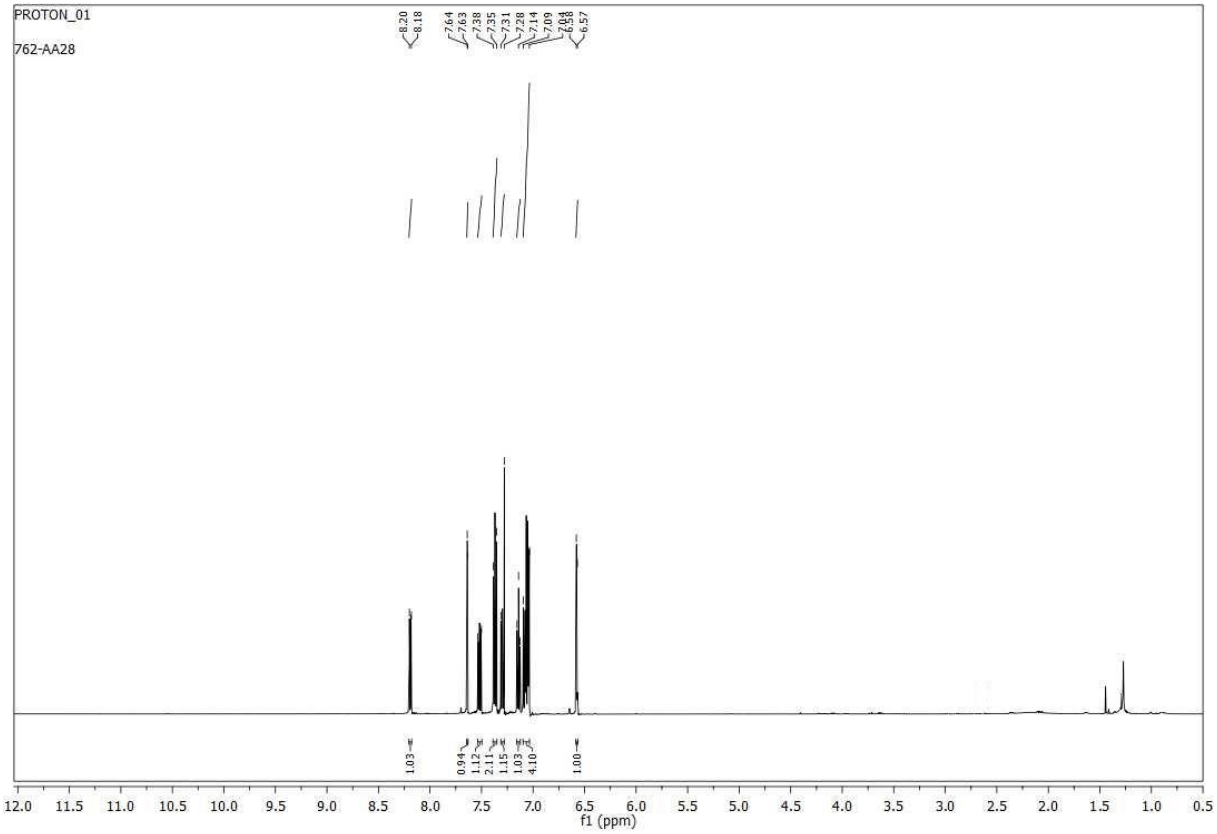
Tablo 4.19: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{12}N_2O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	304,08
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	96-97
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	86



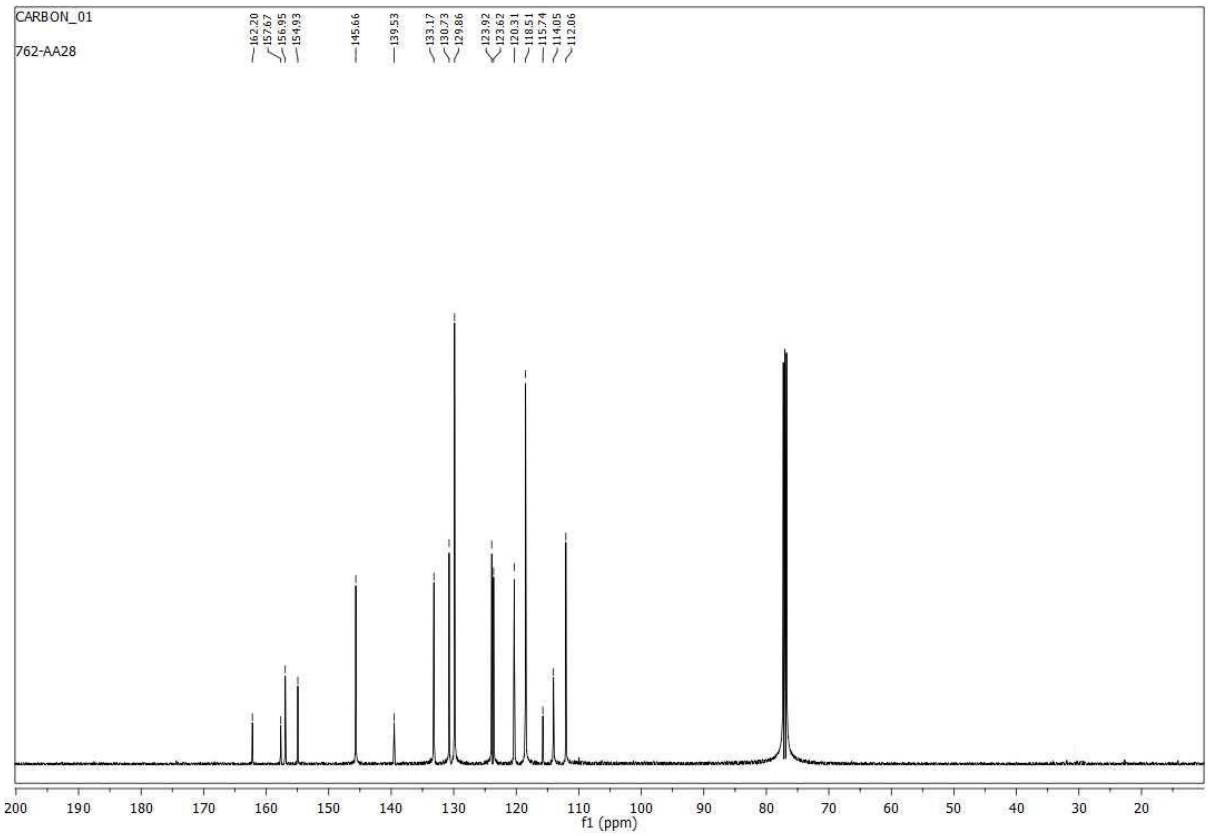
Şekil 4.73: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3122 (aromatik CH, furil), 2953 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 1573 (C=N), 1450 (C=C), 1228 (Ar-O), 736, 690 (aromatik CH).



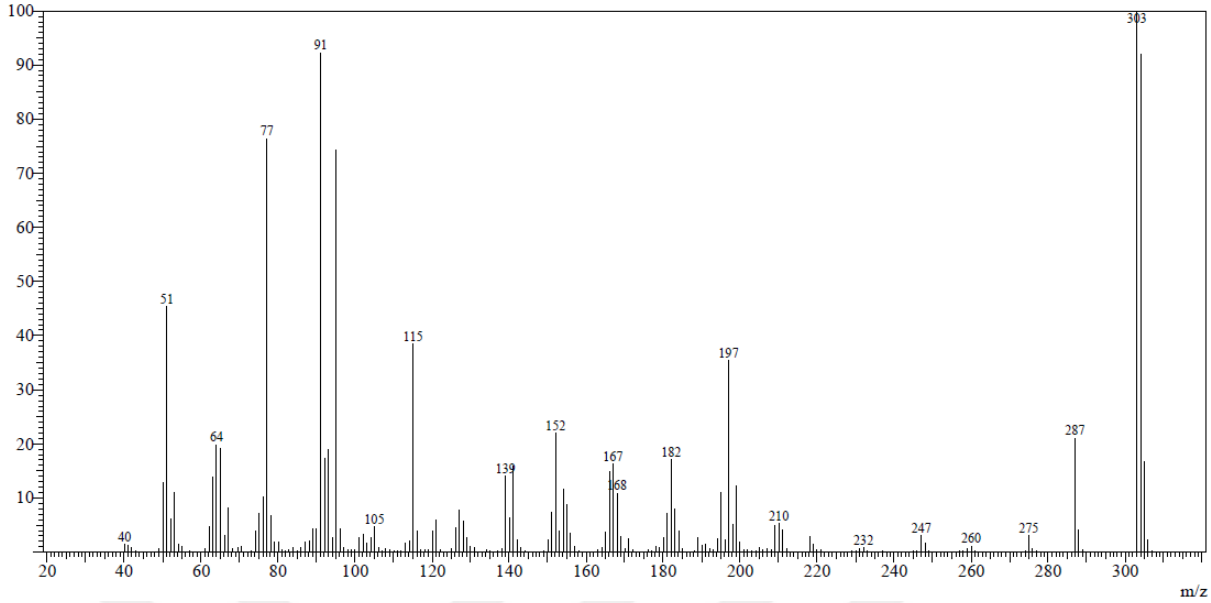
Şekil 4.74: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H) 7.09-7.04 (m, 4H), 6.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H).



Şekil 4.75: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.2, 157.6, 156.9, 154.9, 145.6, 139.5, 133.1, 130.7, 129.8, 123.9, 123.6, 120.3, 118.5, 115.7, 114.0, 112.0.

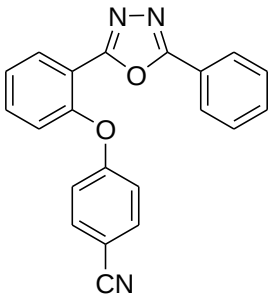


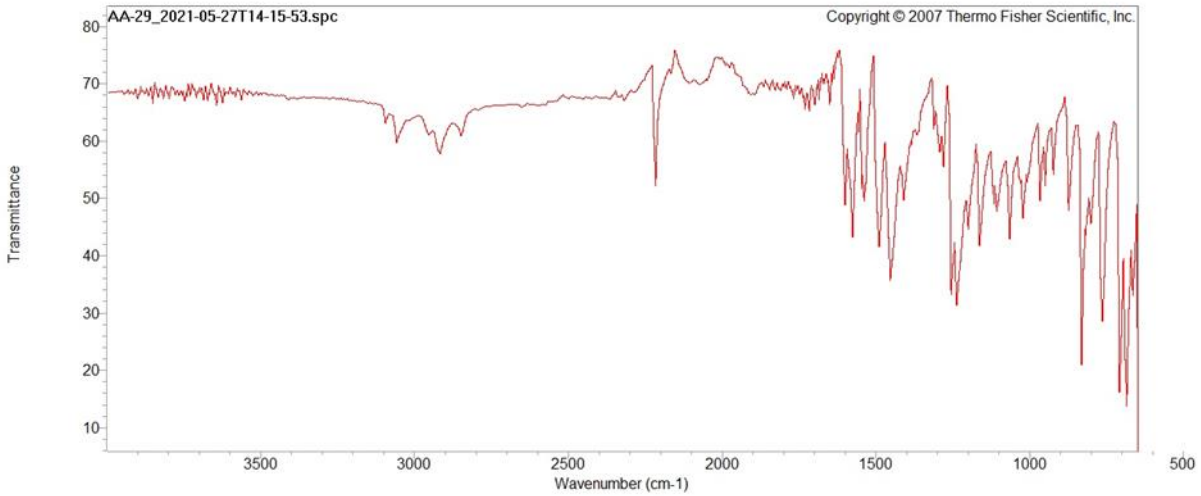
Şekil 4.76: 2-Furan-2-yl-5-(2-fenoksi-fenil)-[1,3,4]oksadizazol' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 197, 210, 247, 275, 287, 303 (M^+-1).

4.2.5. 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril (4e)

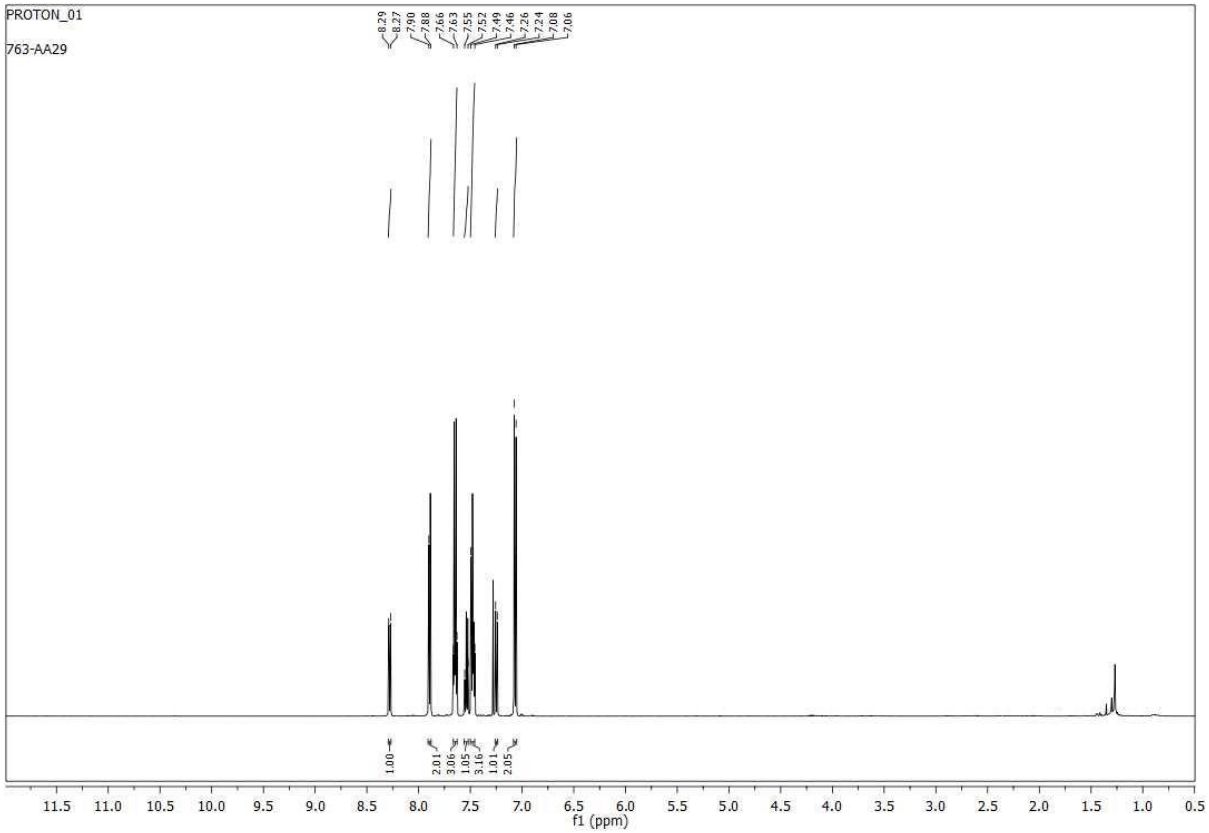
Tablo 4.20: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{13}N_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	339,10
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	144-146
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	88



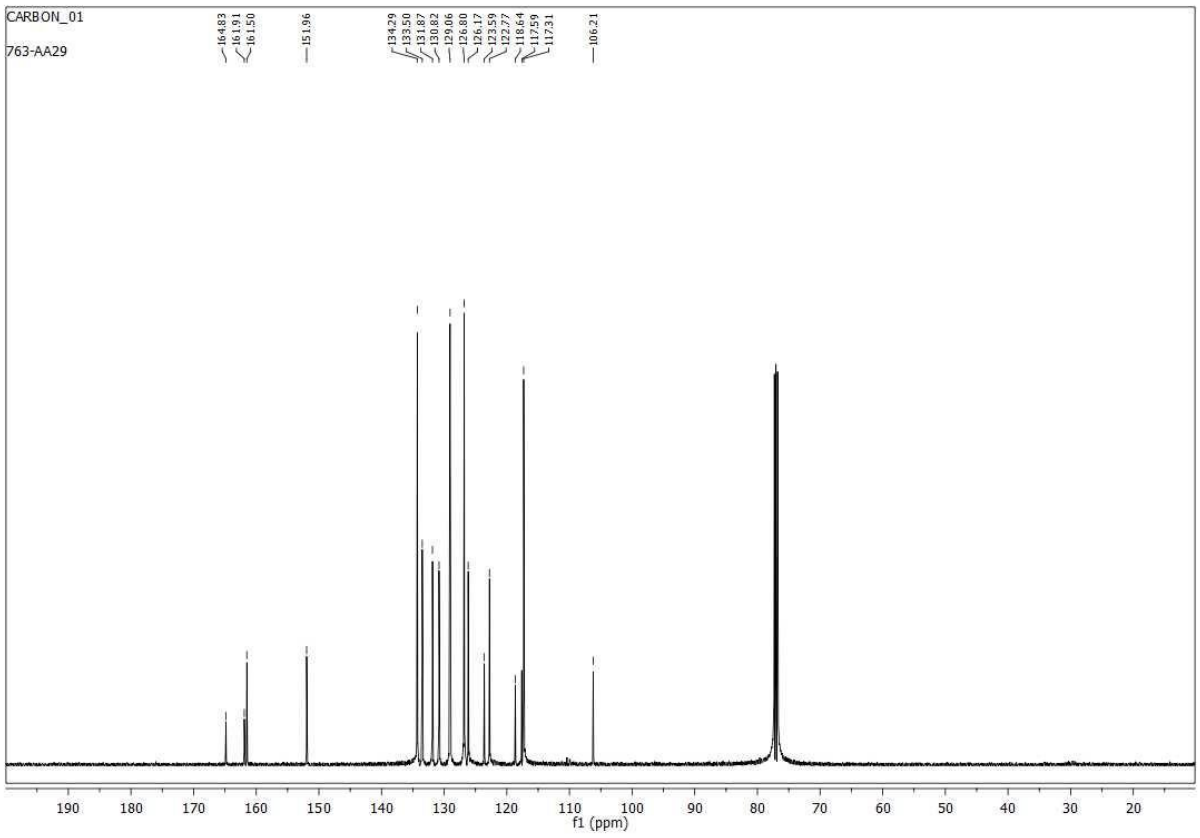
Şekil 4.77: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3061 (aromatik CH), 2916 (alifatik CH), 2218 (C≡N), 1579 (C=N), 1450 (C=C), 1234 (Ar-O), 828, 764, 687 (aromatik CH).



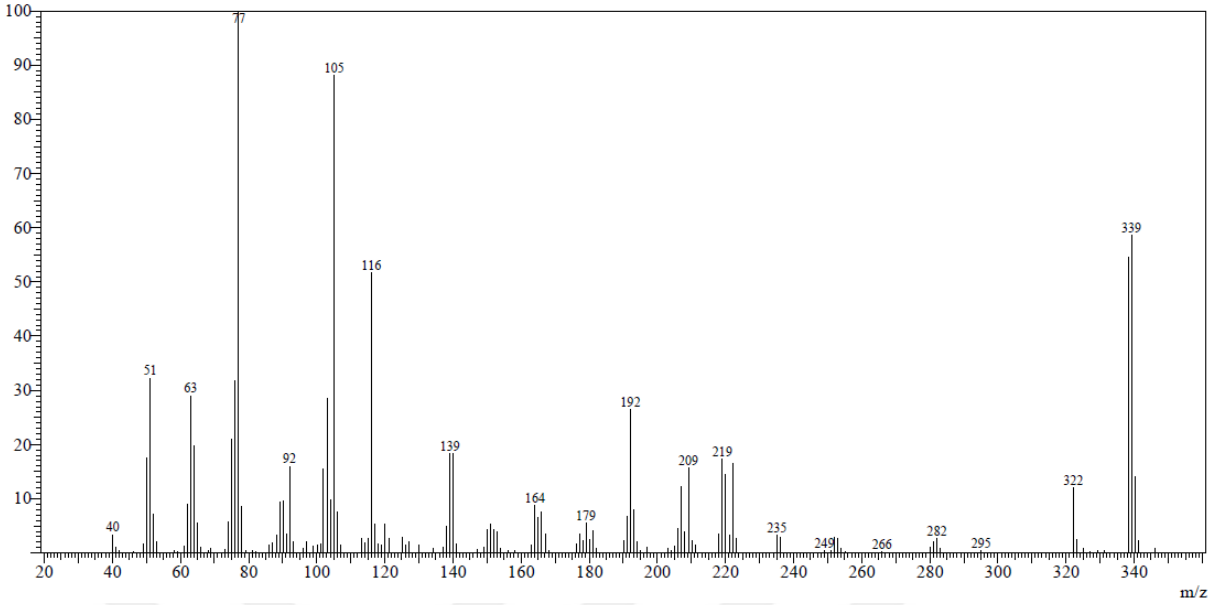
Şekil 4.78: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).



Şekil 4.79: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 161.9, 161.5, 151.9, 134.2, 133.5, 131.8, 130.8, 129.0, 126.8, 126.1, 123.5, 122.7, 118.6, 117.5, 117.3, 106.2.

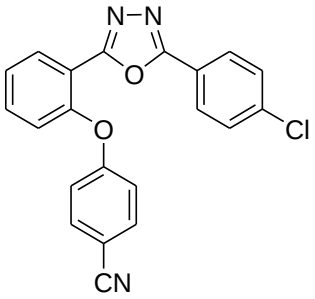


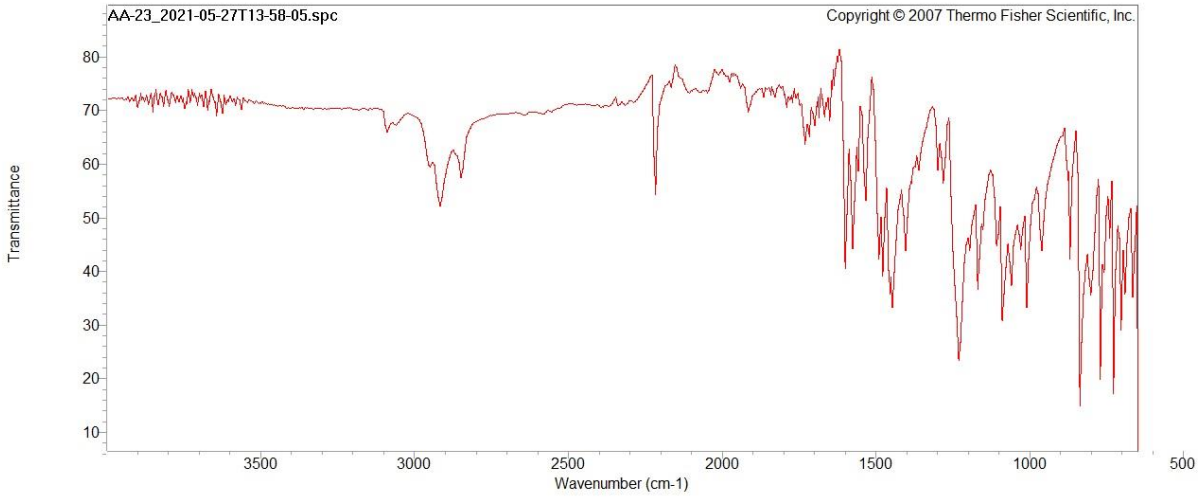
Şekil 4.80: 4-[2-(5-Fenil-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 192, 209, 219, 235, 282, 322, 339 (M^+).

4.2.6. 4-[2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi]-benzonitril (4f)

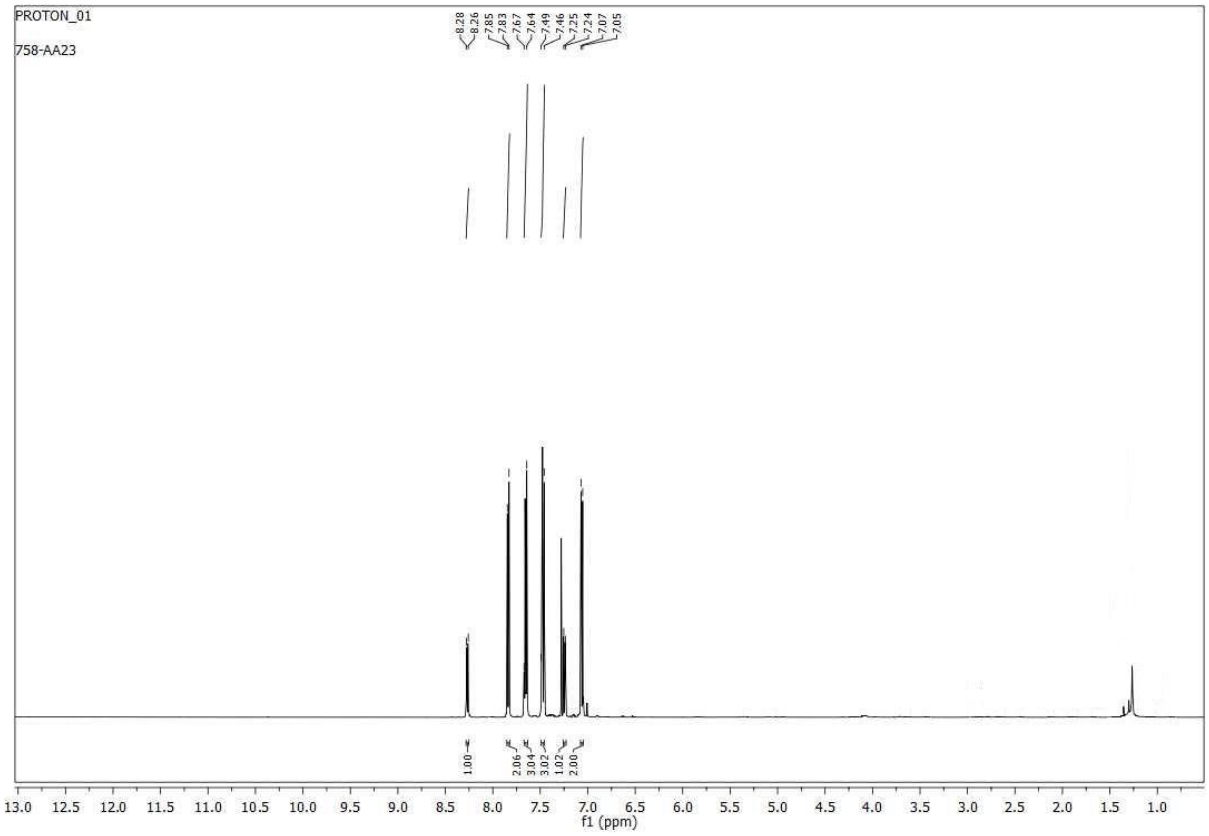
Tablo 4.21: 4-[2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi]-benzonitril.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{12}ClN_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	373,06
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	179-181
Fiziksel Hali	Açık kahverengi kristal
Verim (%)	84



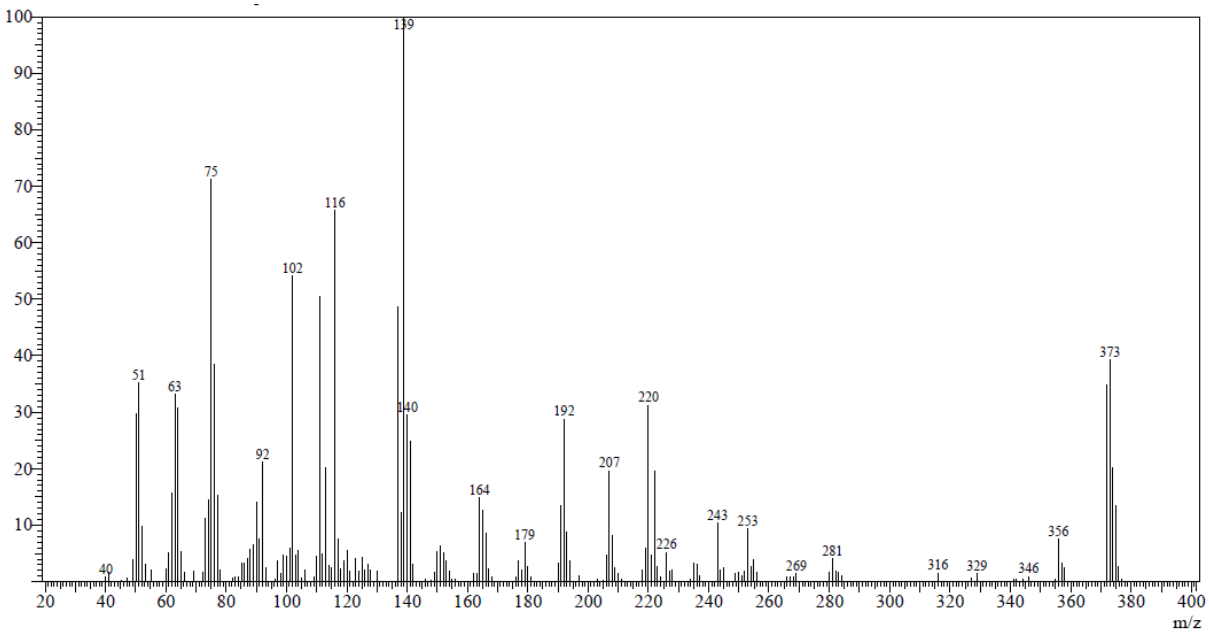
Şekil 4.81: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3092 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 2215 (C≡N), 1573 (C=N), 1446 (C=C), 1231 (Ar-O), 834, 770, 727 (aromatik CH).



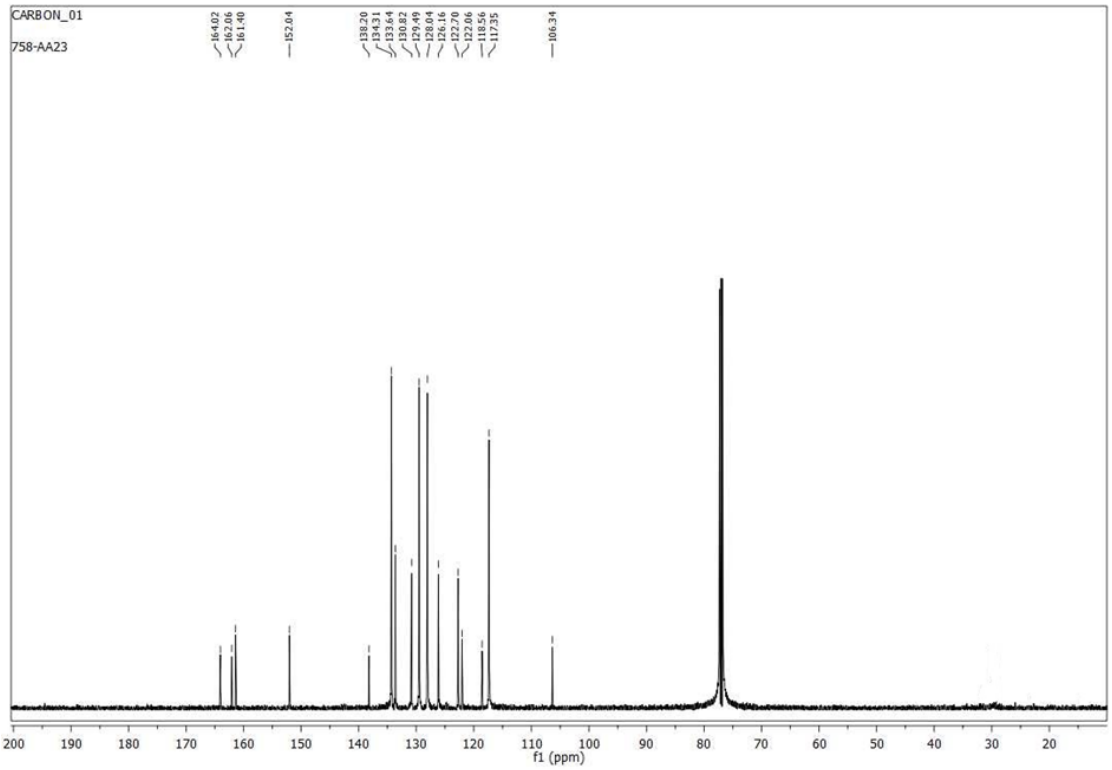
Şekil 4.82: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).



Şekil 4.83: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi]-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.

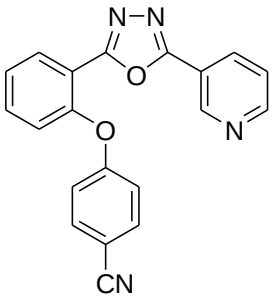
GC-MS: 192, 207, 220, 243, 253, 281, 356, 373 (M^+).

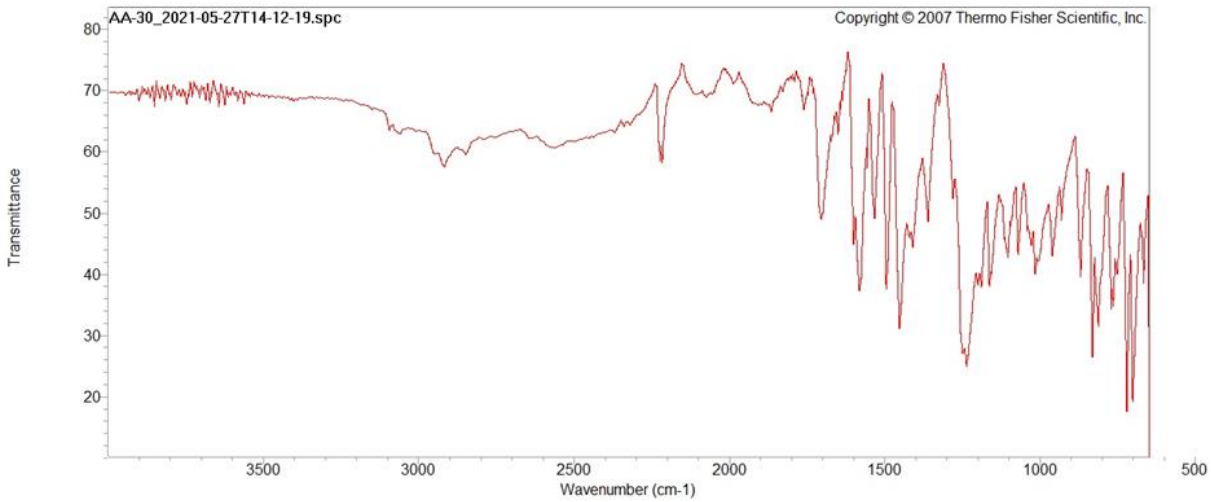


Şekil 4.84: 4-{2-[5-(4-Kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-fenoksi}-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

4.2.7. 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril (4g)

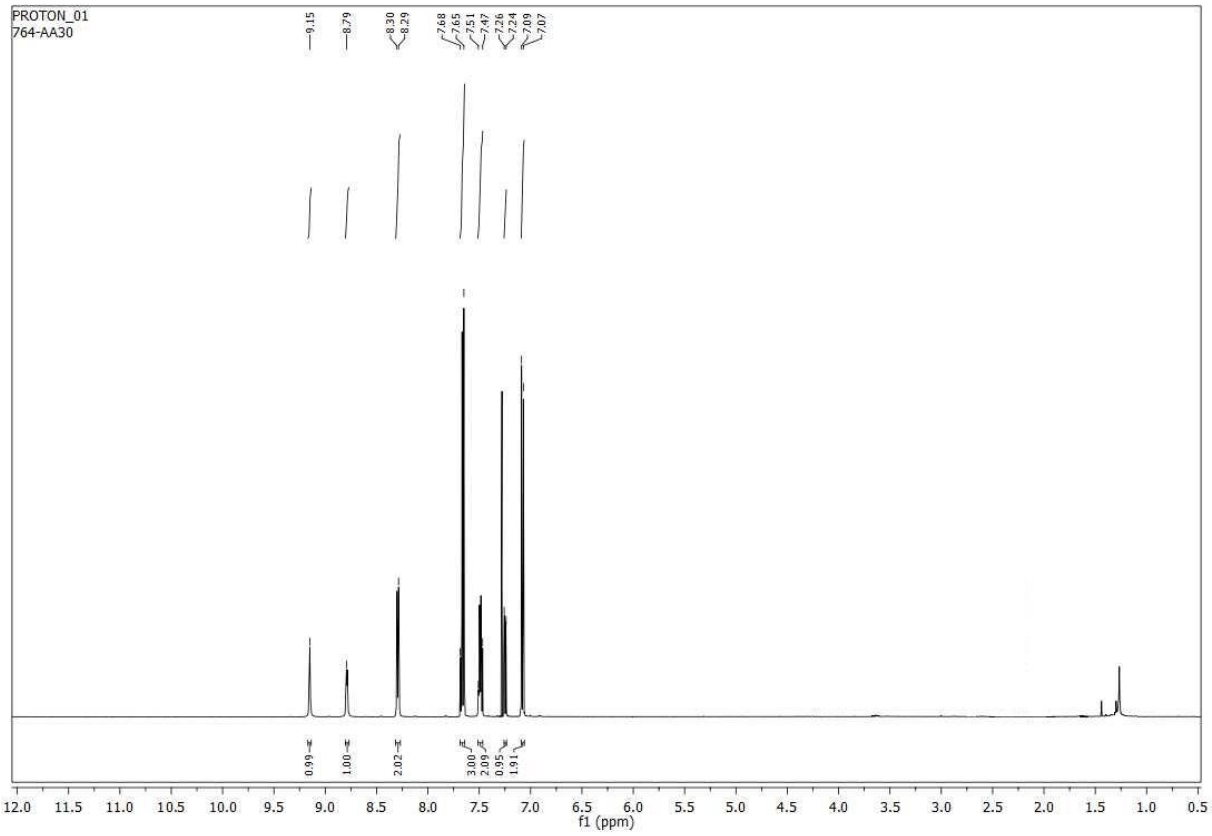
Tablo 4.22: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{12}N_4O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	340,10
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	150-152
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	87



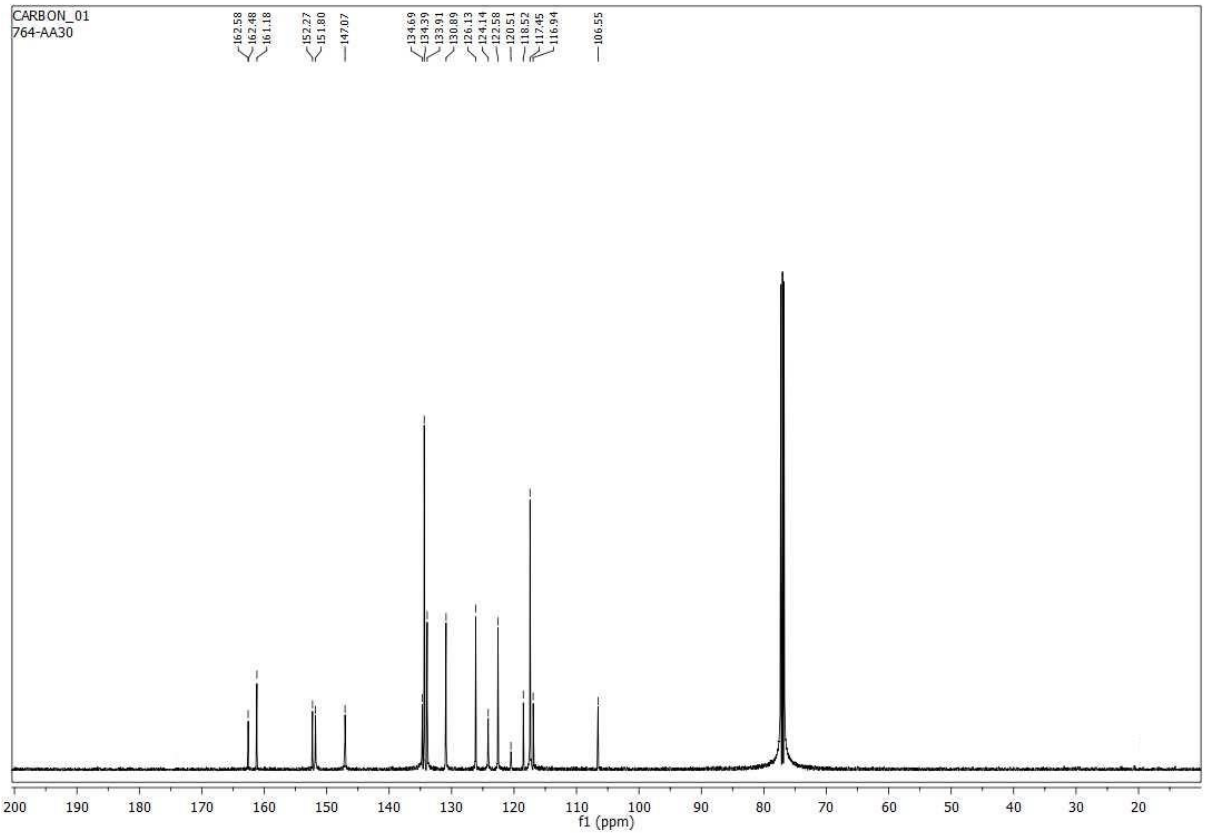
Şekil 4.85: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3061 (aromatik CH), 2913 (alifatik CH), 2221 (C≡N), 1582 (C=N), 1450 (C=C), 1237 (Ar-O), 825, 721, 689 (aromatik CH).



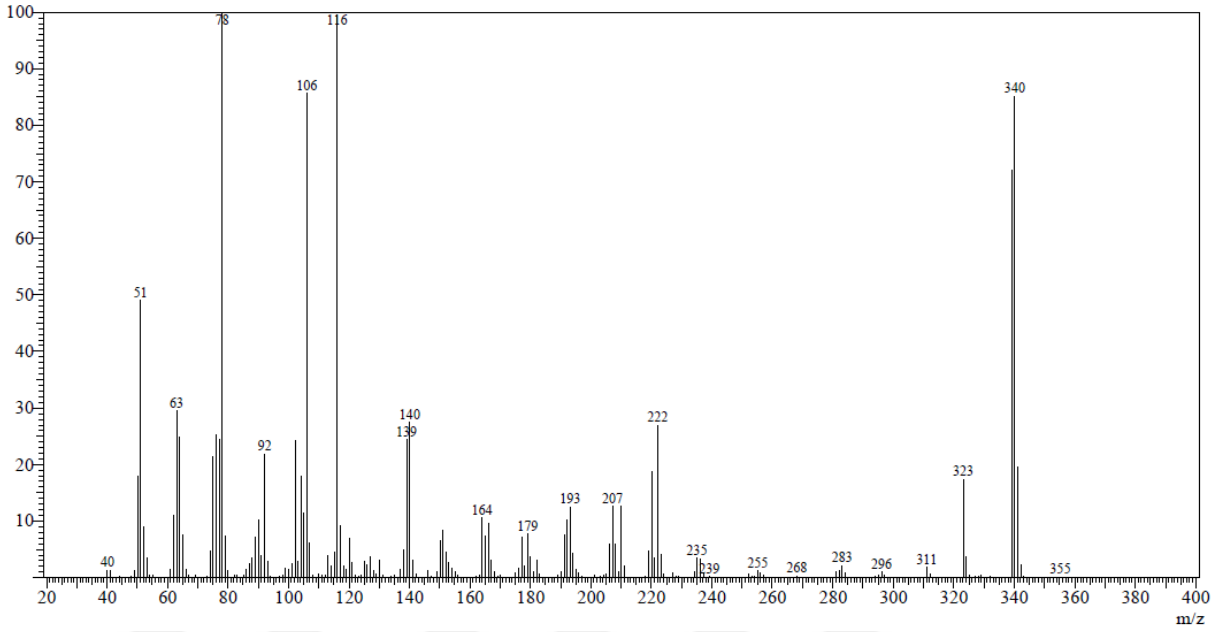
Şekil 4.86: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).



Şekil 4.87: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 162.4, 161.1, 152.2, 151.8, 147.0, 134.6, 134.3, 133.9, 130.8, 126.1, 124.1, 122.5, 120.5, 118.5, 117.4, 116.9, 106.5.

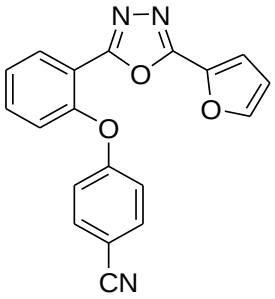


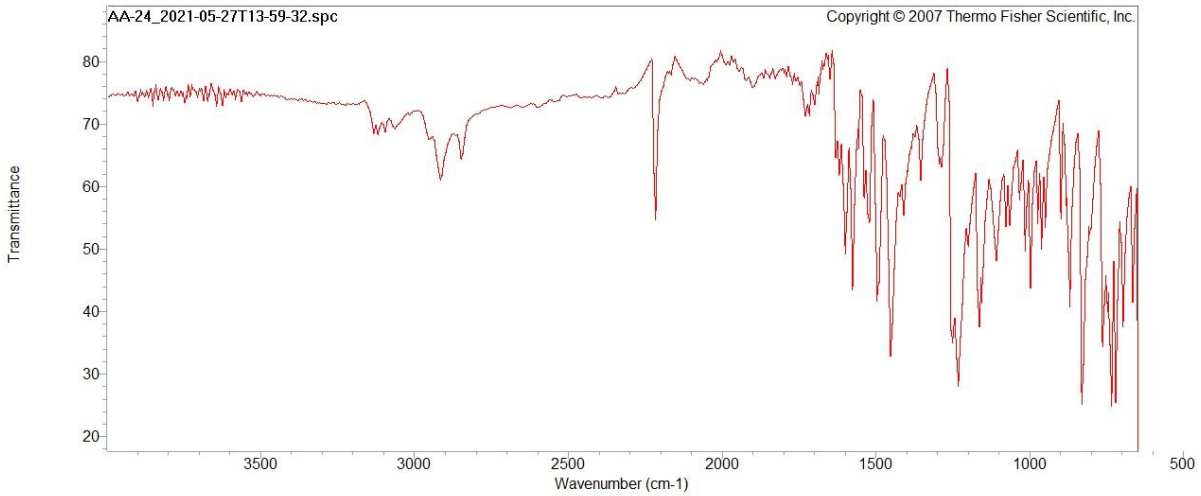
Şekil 4.88: 4-[2-(5-Piridin-3-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 193, 207, 222, 235, 283, 323, 340 (M^+).

4.2.8. 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril (4h)

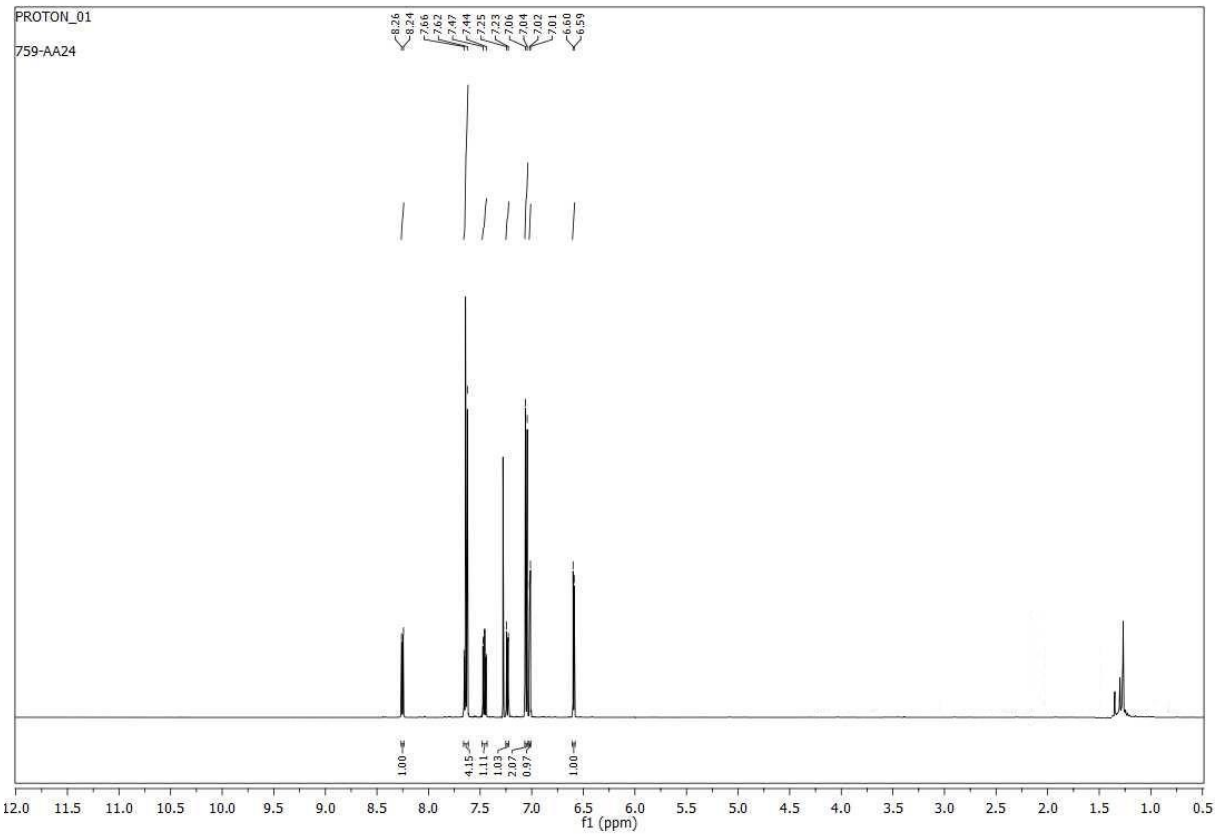
Tablo 4.23: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{11}N_3O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	329,08
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	139-140
Fiziksel Hali	Sarı kristal
Verim (%)	92



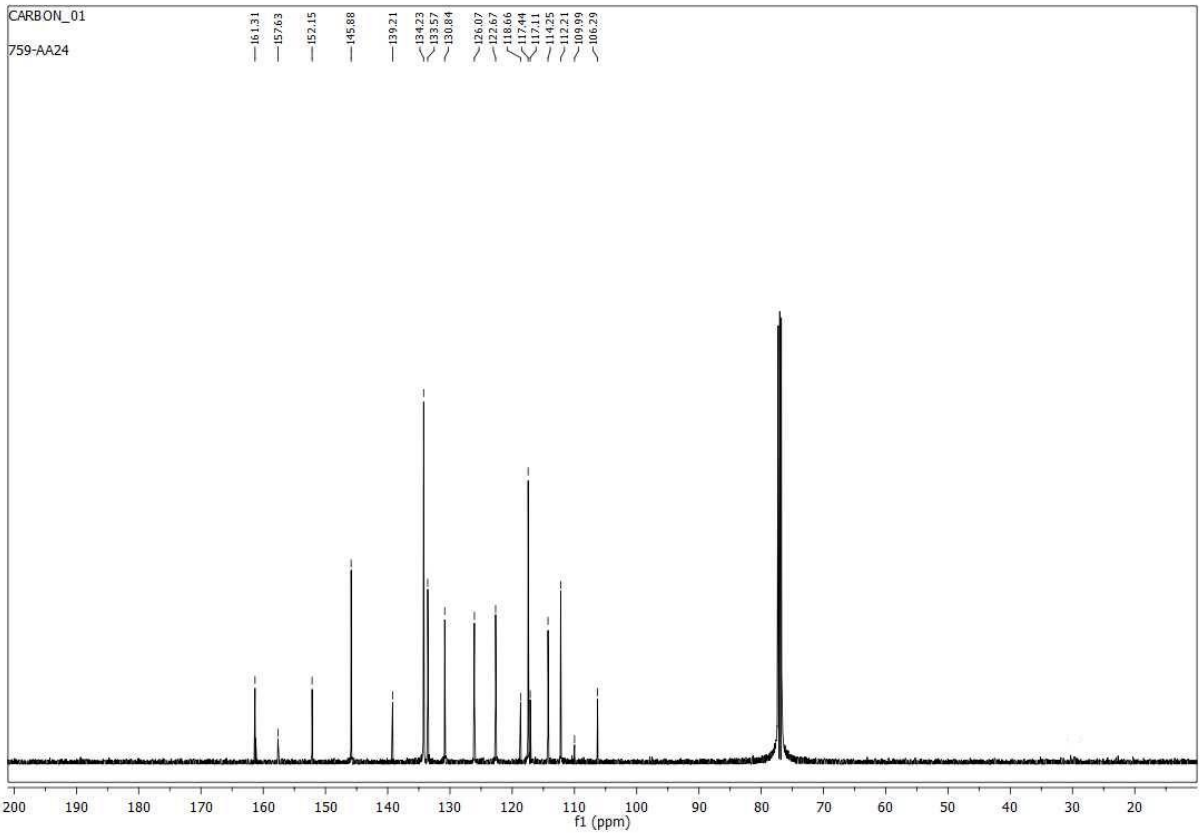
Şekil 4.89: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3122 (aromatik CH, furil), 3067 (aromatik CH), 2916 (alifatik CH), 2215 (C≡N), 1576 (C=N), 1450 (C=C), 1237 (Ar-O), 828, 736, 721 (aromatik CH).



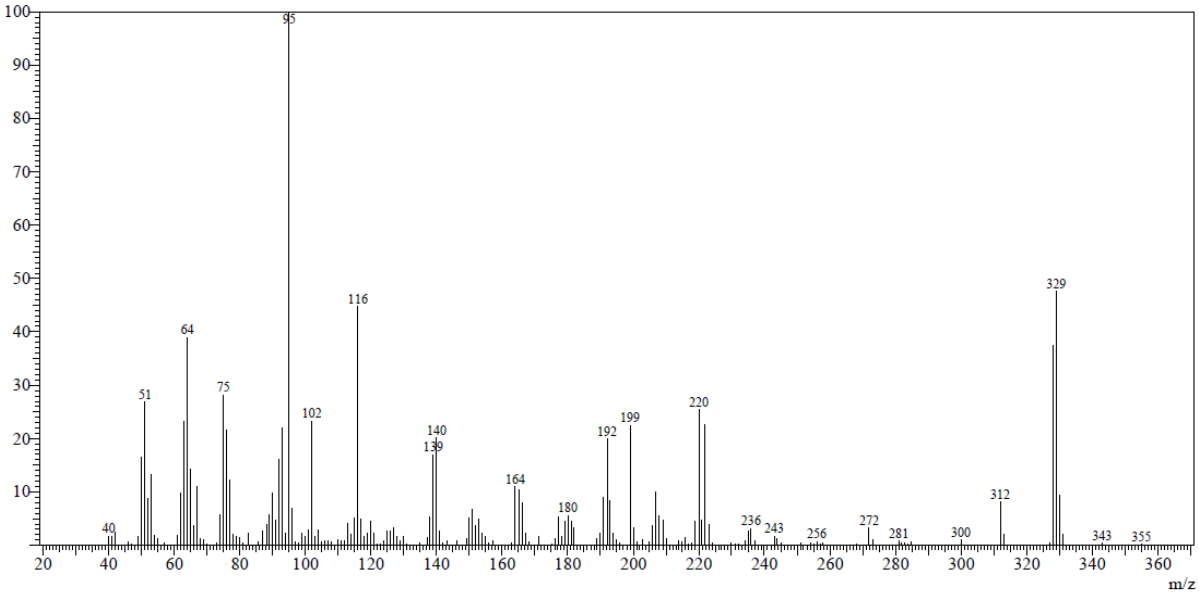
Şekil 4.90: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 4H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H).



Şekil 4.91: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 161.3, 157.6, 152.1, 145.8, 139.2, 134.2, 133.5, 130.8, 126.0, 122.6, 118.6, 117.4, 117.1, 114.2, 112.2, 109.9, 106.2.

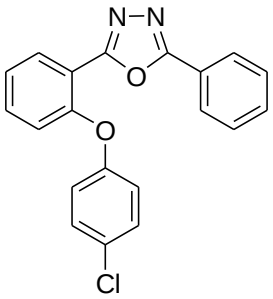


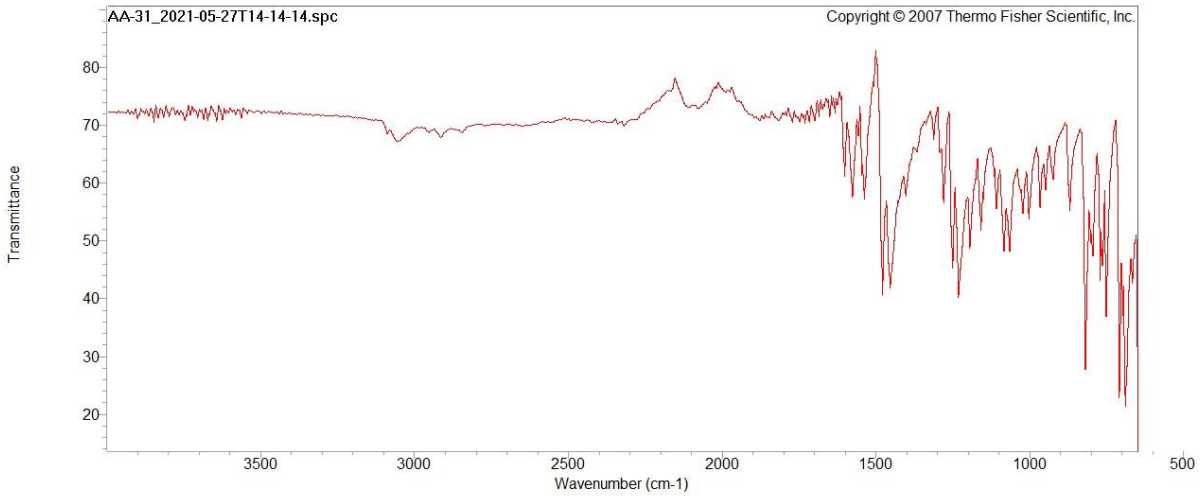
Şekil 4.92: 4-[2-(5-Furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenoksi]-benzonitril' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 192, 199, 220, 236, 272, 312, 329 (M^+).

4.2.9. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol (4i)

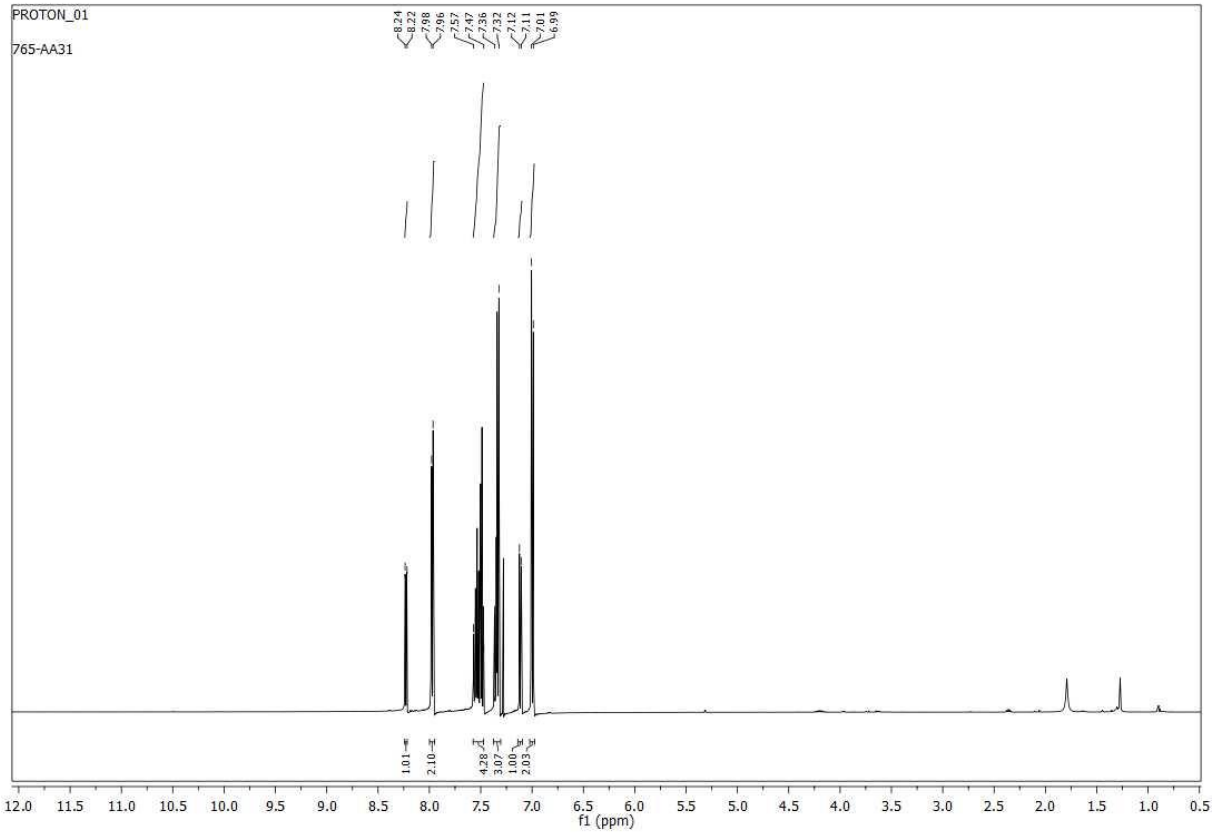
Tablo 4.24: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{13}ClN_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	348,07
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	109-110
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Verim (%)	91



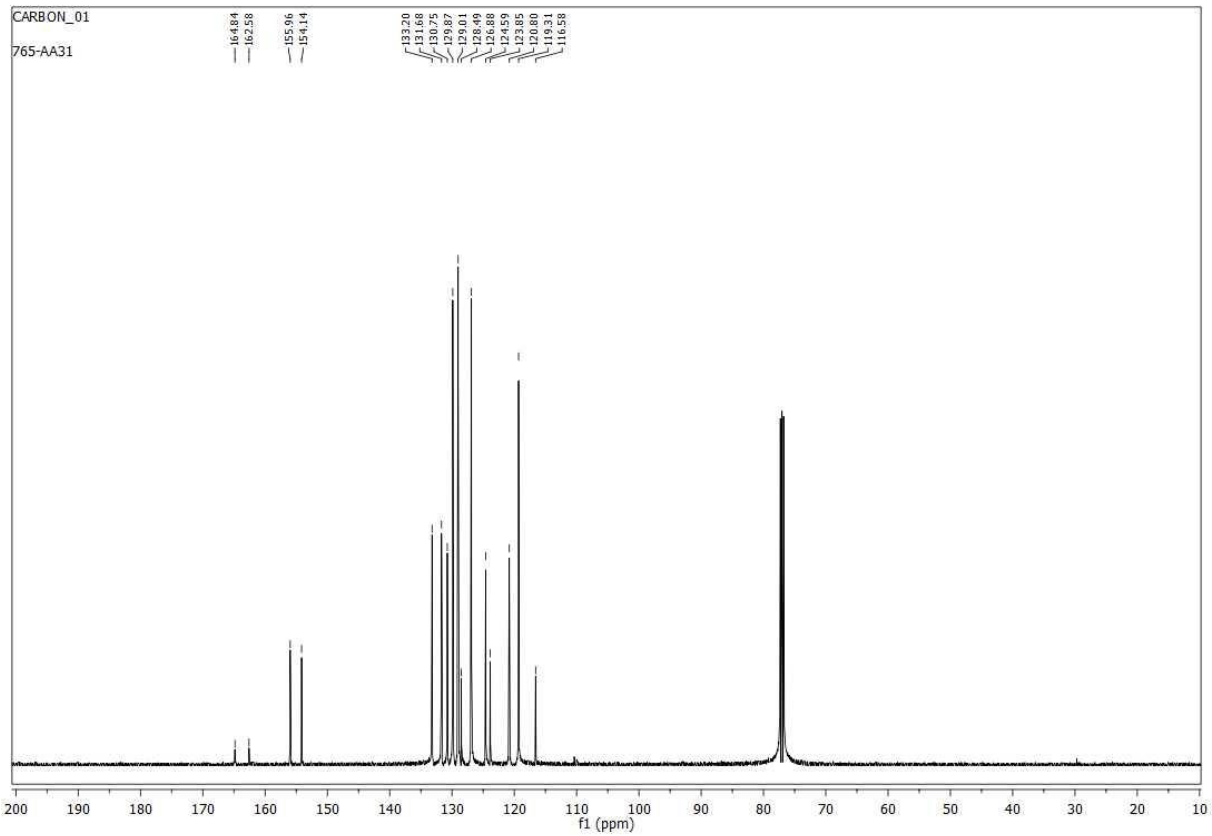
Şekil 4.93: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3052 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 1539 (C=N), 1450 (C=C), 1231 (Ar-O), 816, 751, 684 (aromatik CH).



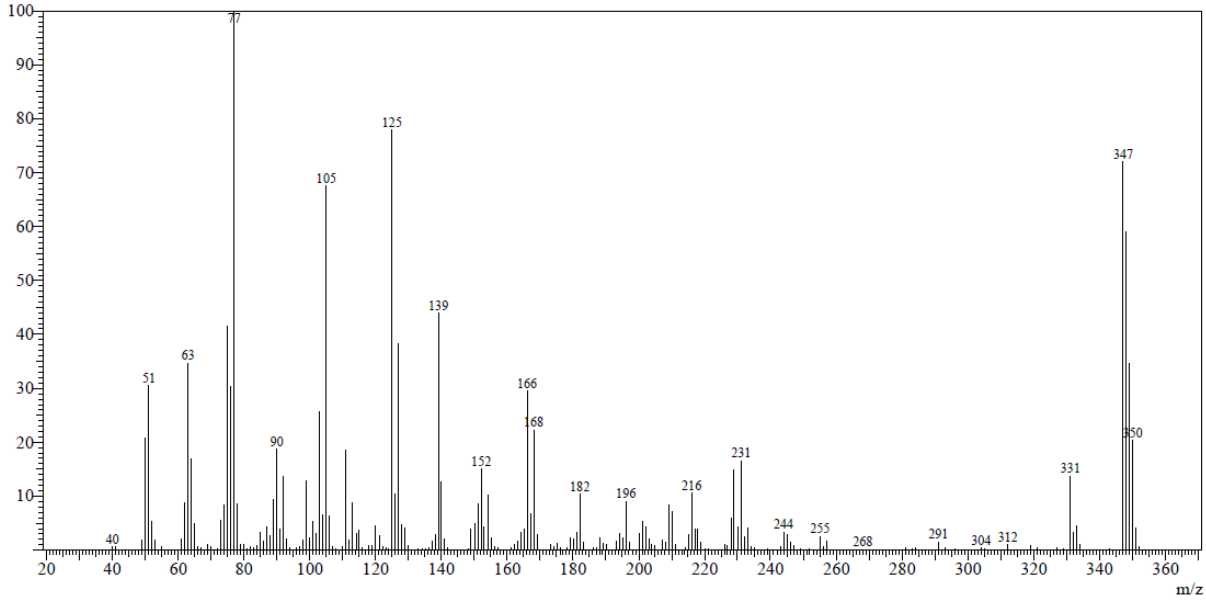
Şekil 4.94: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.57-7.47 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).



Şekil 4.95: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 162.5, 155.9, 154.1, 133.2, 131.6, 130.7, 129.8, 129.0, 128.4, 126.8, 124.5, 123.8, 120.8, 119.3, 116.5.

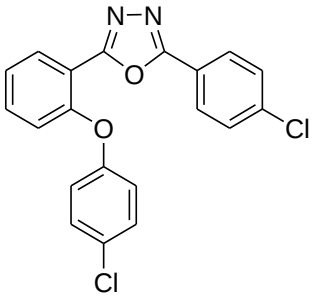


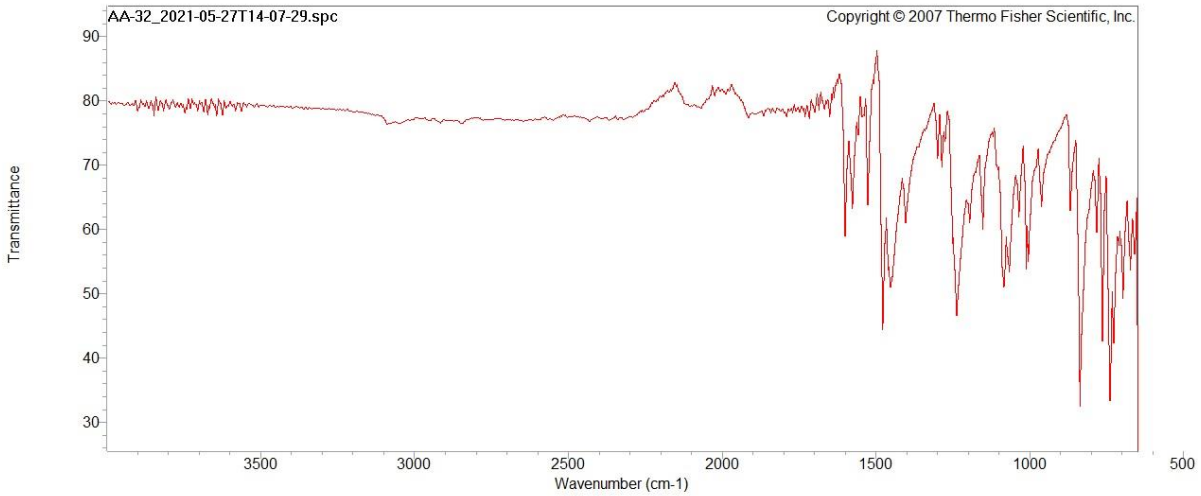
Şekil 4.96: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-fenil-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 196, 216, 231, 244, 331, 347 (M^+-1).

4.2.10. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol (4j)

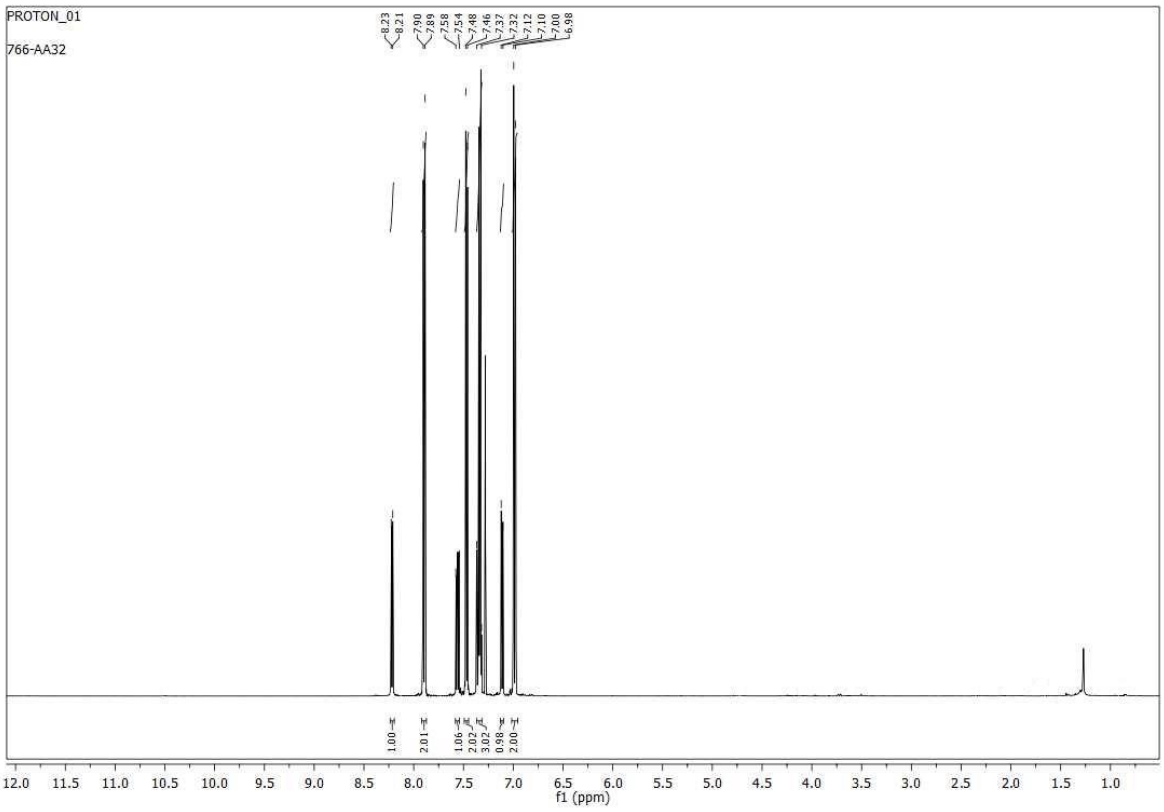
Tablo 4.25: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{12}Cl_2N_2O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	382,03
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	148-150
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Verim (%)	70



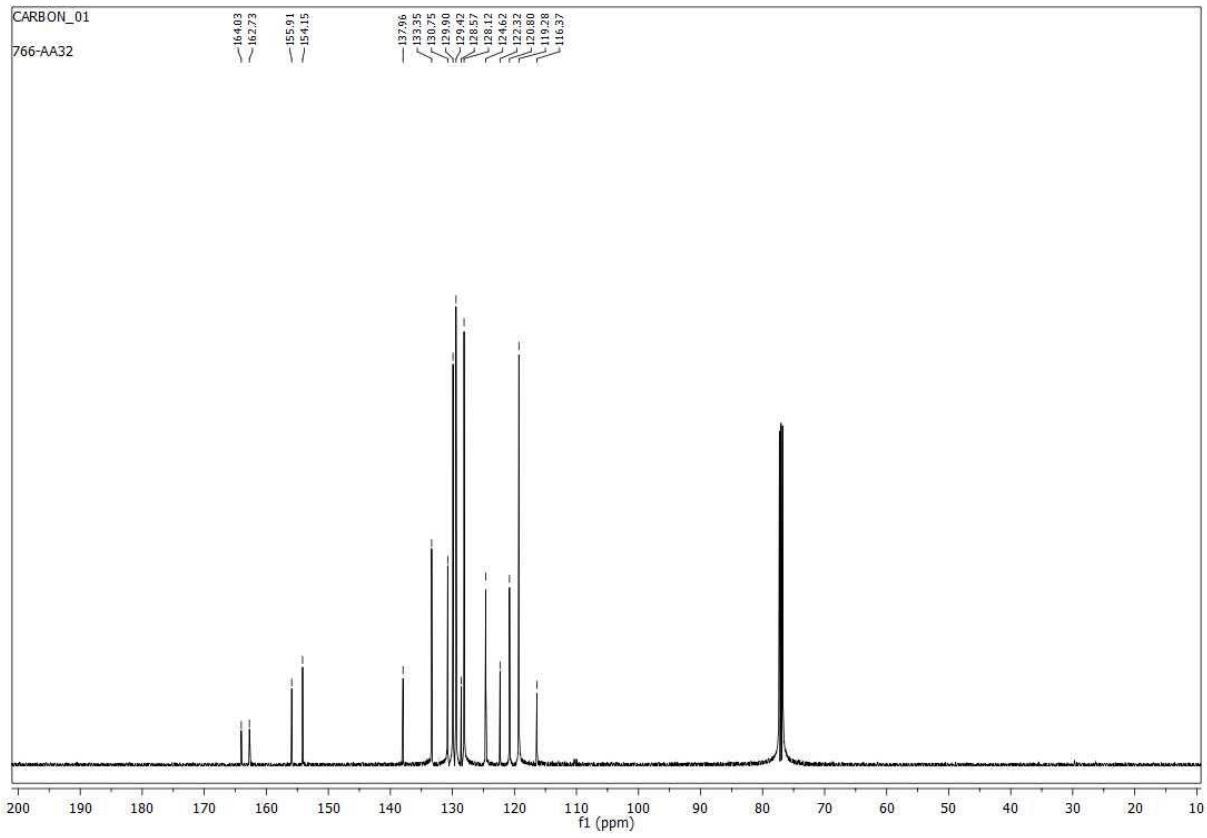
Şekil 4.97: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3086 (aromatik CH), 2913 (alifatik CH), 1579 (C=N), 1480 (C=C), 1237 (Ar-O), 834, 736 (aromatik CH).



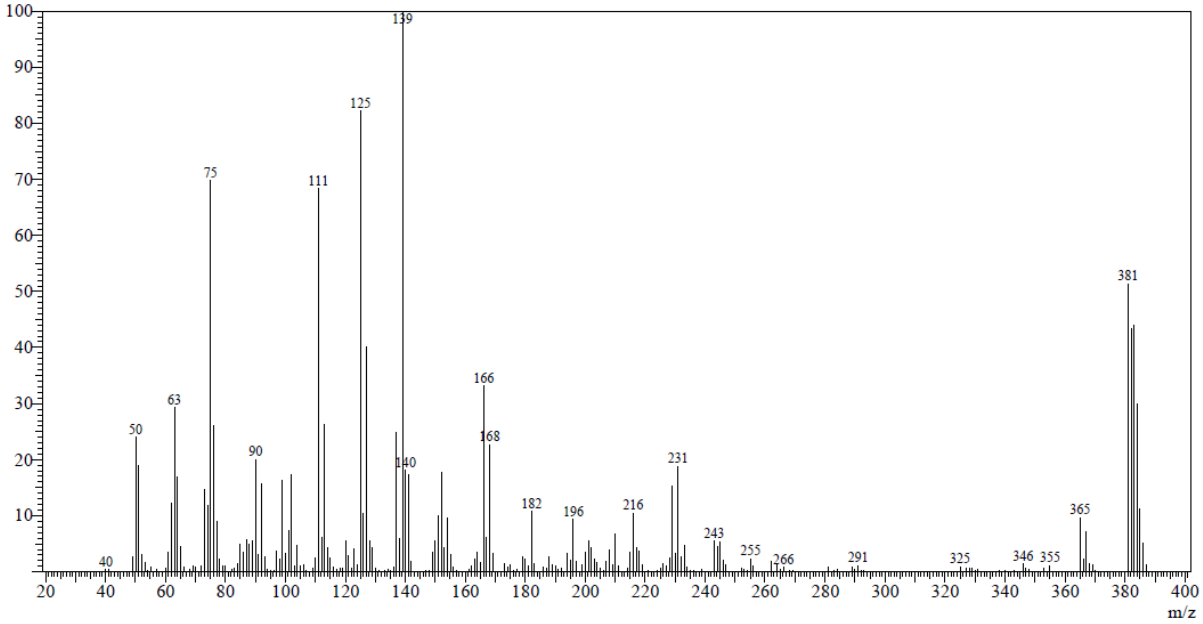
Şekil 4.98: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).



Şekil 4.99: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.0, 162.7, 155.9, 154.1, 137.9, 133.3, 130.7, 129.9, 129.4, 128.5, 128.1, 124.6, 122.3, 120.8, 119.2, 116.3.

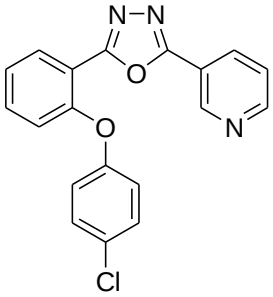


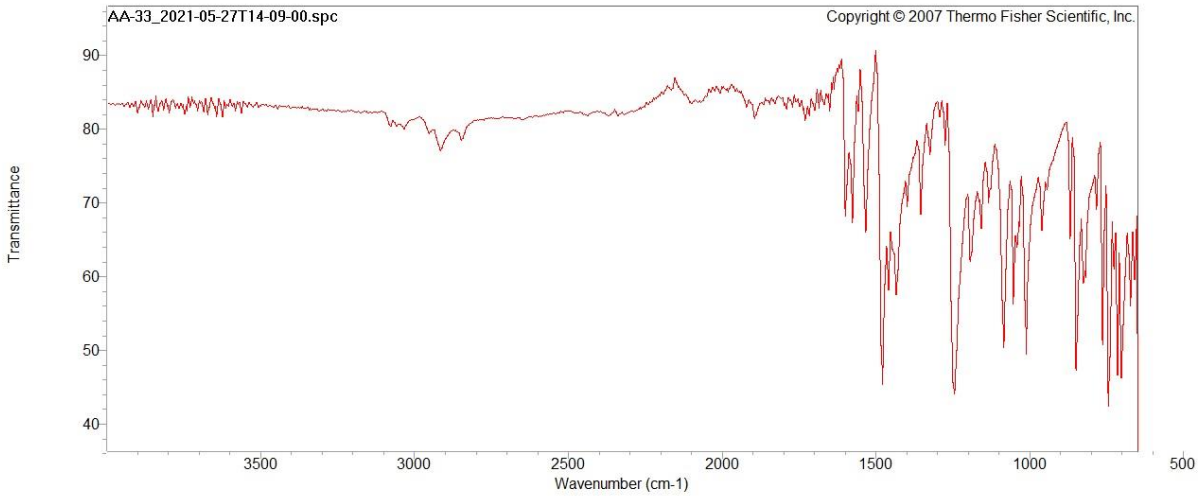
Şekil 4.100: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-(4-kloro-fenil)-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 196, 216, 231, 243, 365, 381 (M^+-1).

4.2.11. 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol (4k)

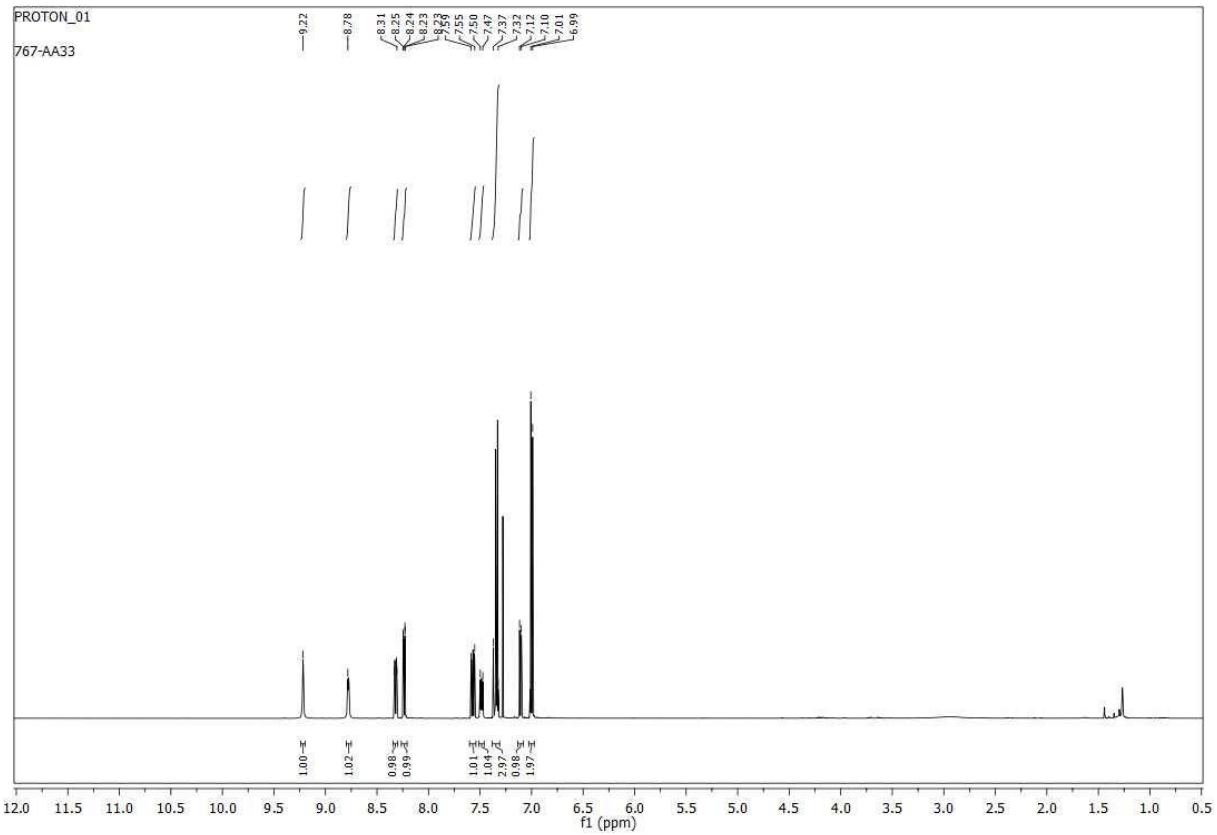
Tablo 4.26: 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{12}ClN_3O_2$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	349,06
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	122-124
Fiziksel Hali	Sarı-turuncu kristal
Verim (%)	72



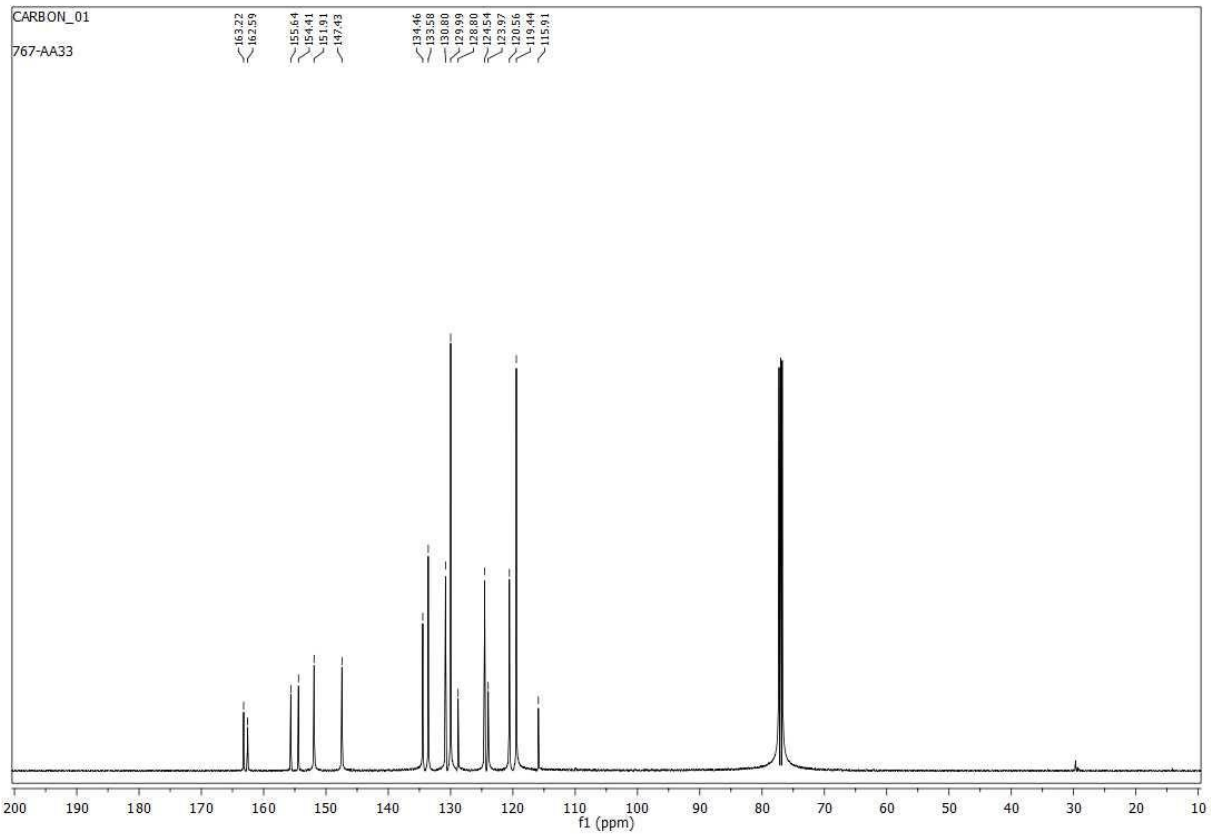
Şekil 4.101: 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol'ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3079 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 1576 (C=N), 1480 (C=C), 1247 (Ar-O), 850, 742 (aromatik CH).



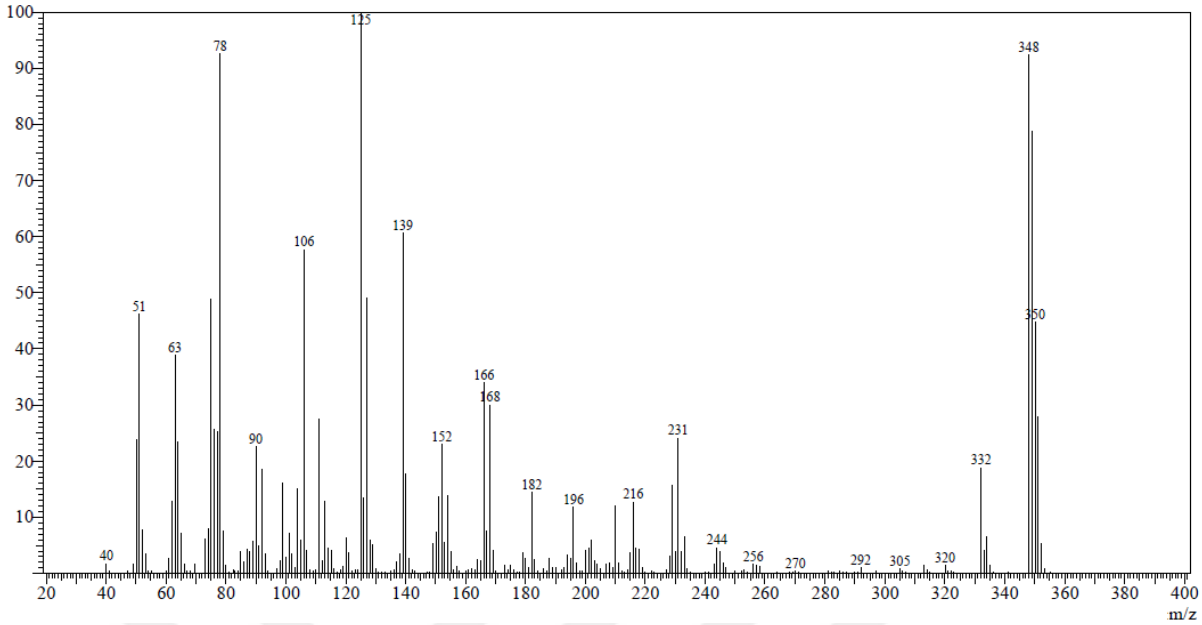
Şekil 4.102: 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).



Şekil 4.103: 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol' ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 162.5, 155.6, 154.4, 151.9, 147.4, 134.4, 133.5, 130., 129.9, 128.8, 124.5, 123.9, 120.5, 119.4, 115.9.

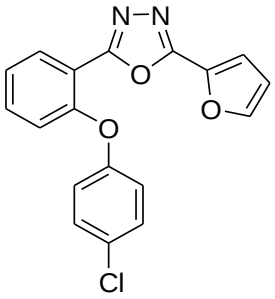


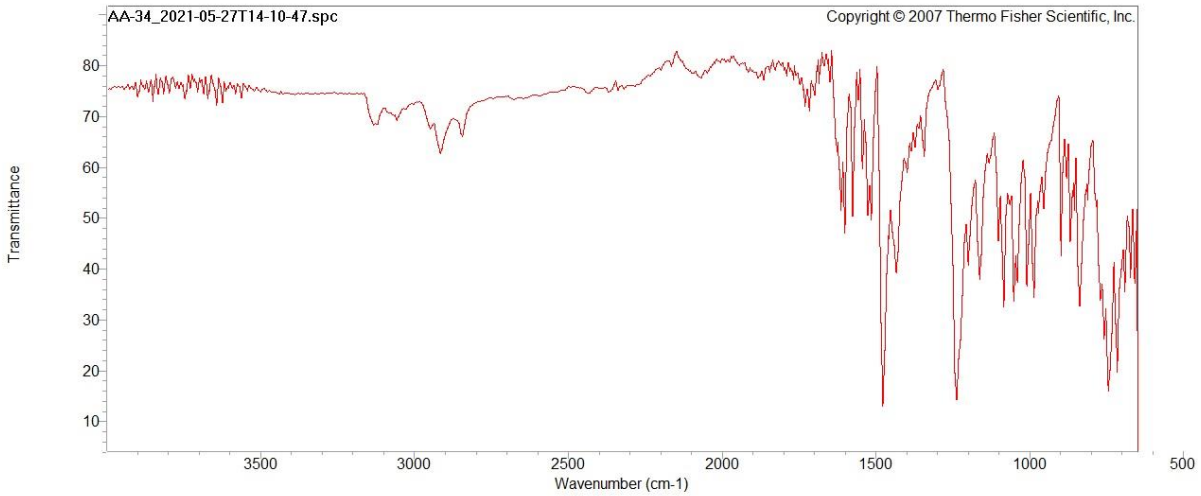
Şekil 4.104: 2-(2-(4-kloro-fenoksi)-fenil)-5-(piridin-3-yl)- 1,3,4-oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 196, 216, 231, 244, 332, 348 (M^+-1).

4.2.12. 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol (4l)

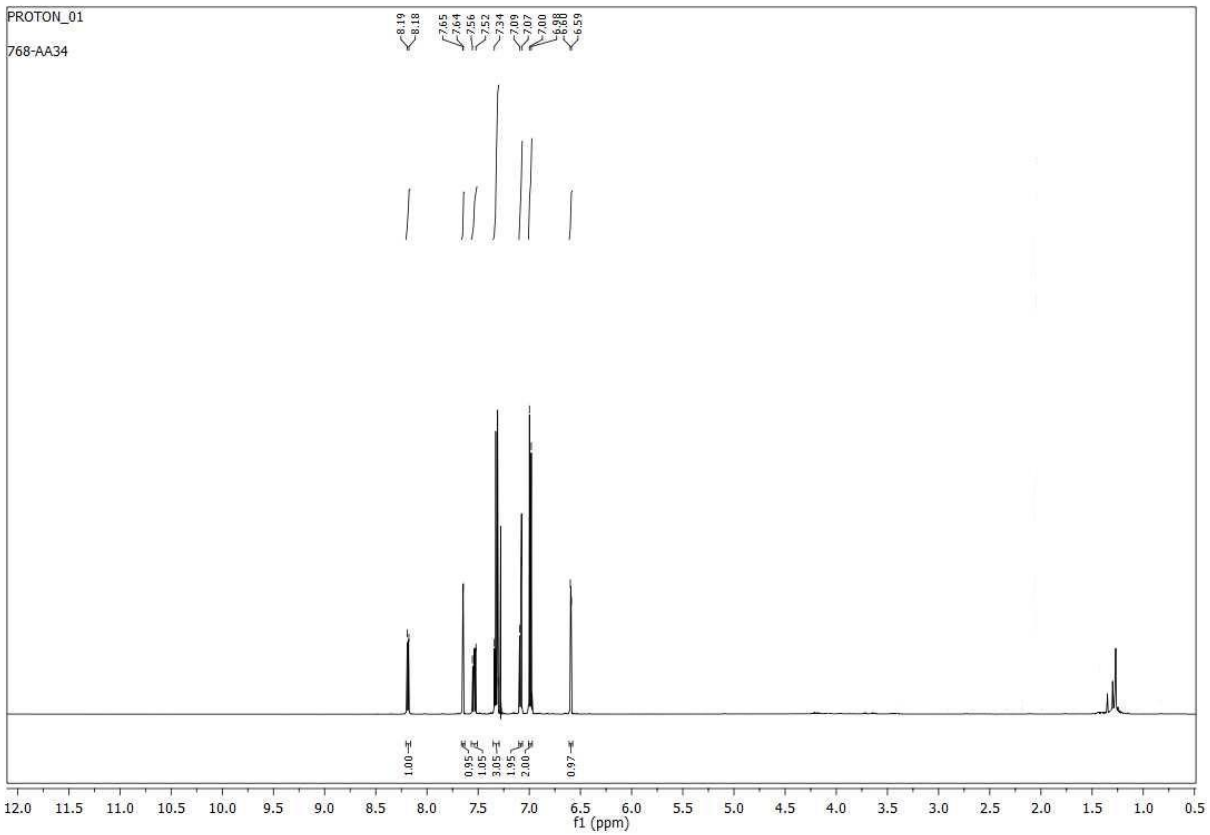
Tablo 4.27: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol.

Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{11}ClN_2O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	338,05
Erime Noktası ($^{\circ}$C)	96-97
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	89



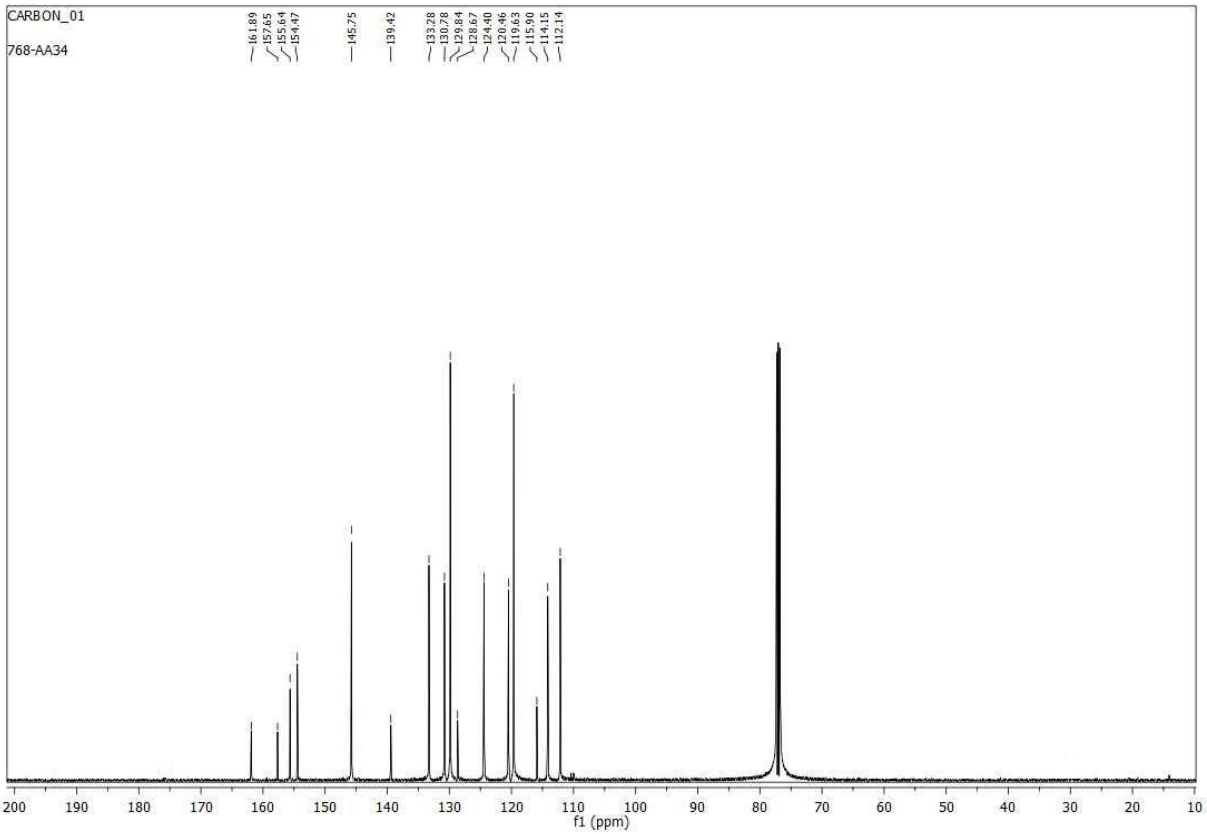
Şekil 4.105: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün FT-IR spektrumu.

FT-IR (cm^{-1}): 3132 (aromatik CH, furil), 3055 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 1576 (C=N), 1477 (C=C), 1237 (Ar-O), 838, 745 (aromatik CH).



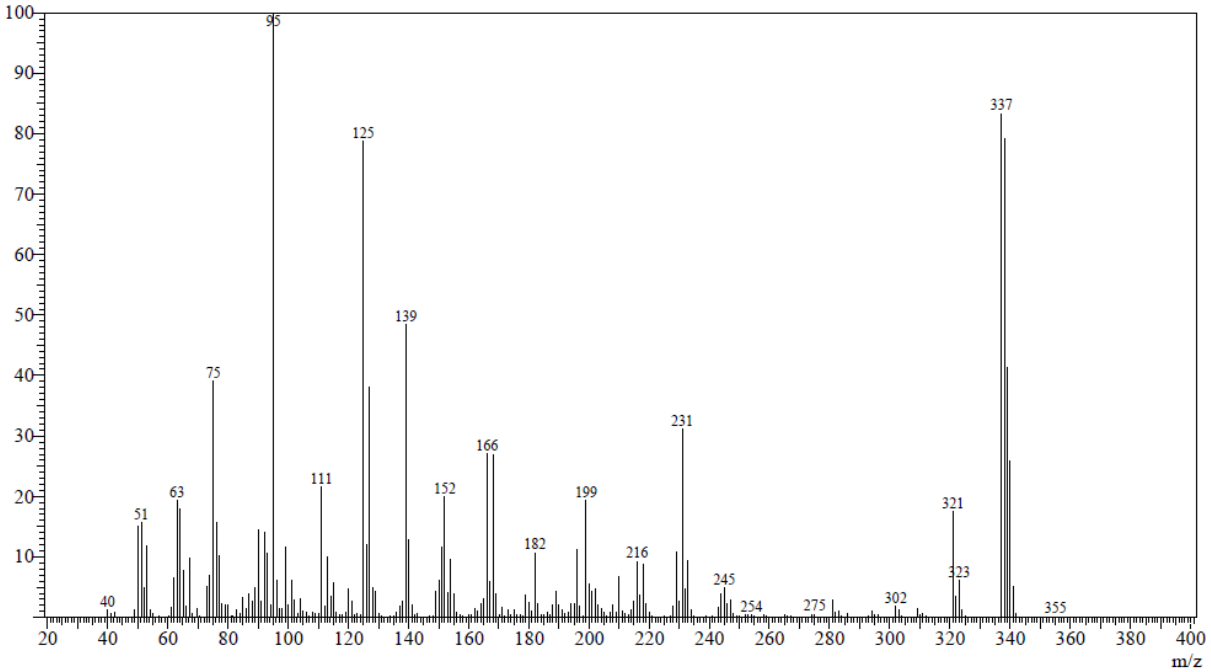
Şekil 4.106: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.60-6.59 (m, 1H).



Şekil 4.107: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol'ün ^{13}C-NMR spektrumu.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 157.6, 155.6, 154.4, 145.7, 139.4, 133.2, 130.7, 129.8, 128.6, 124.4, 120.4, 119.6, 115.9, 114.1, 112.1.



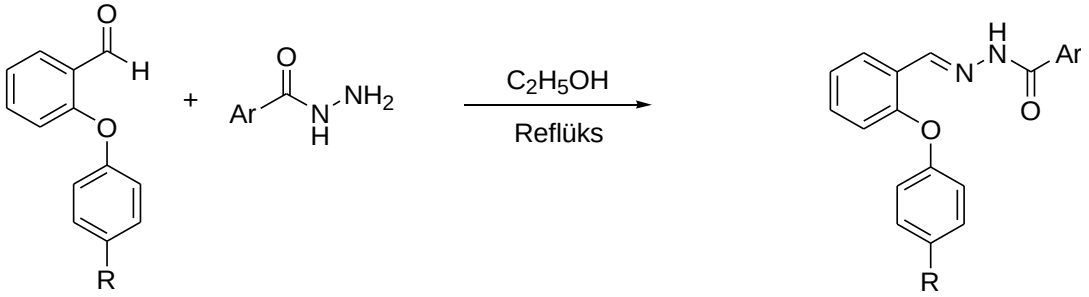
Şekil 4.108: 2-[2-(4-Kloro-fenoksi)-fenil]-5-furan-2-yl-[1,3,4]oksadiazol' ün GC-MS spektrumu.

GC-MS: 199, 216, 231, 245, 321, 323, 337 (M^+-1).

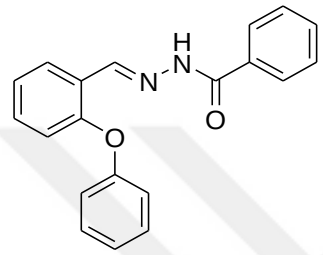
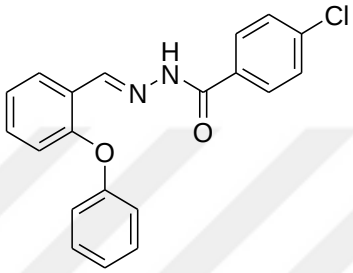
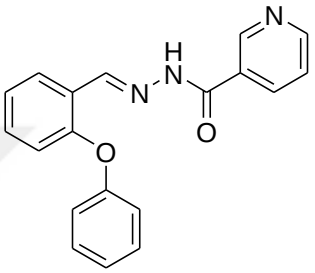
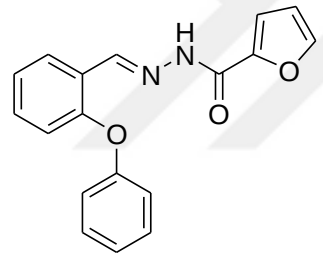
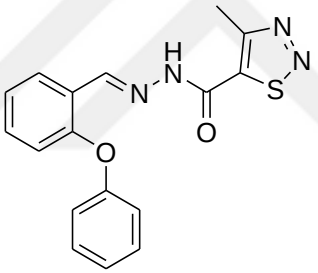
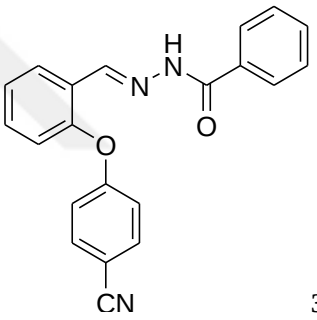
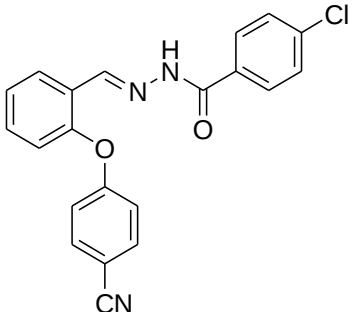
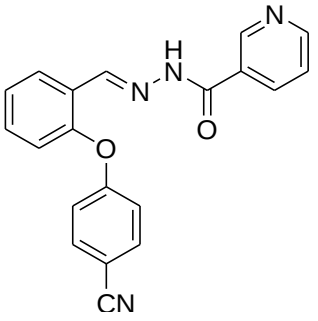
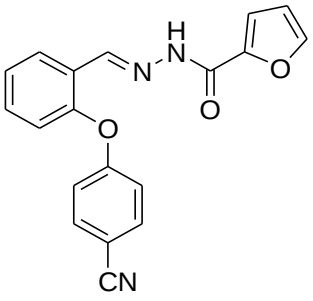
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

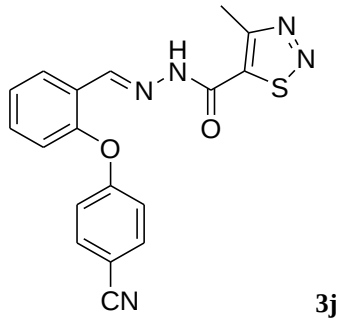
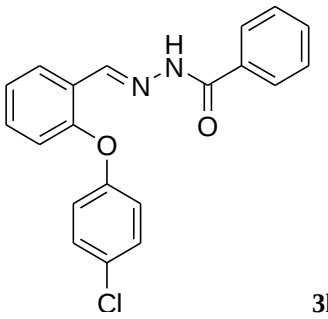
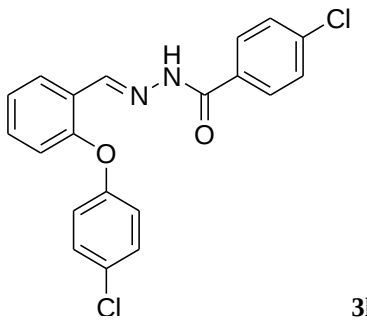
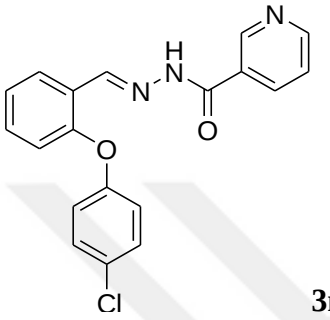
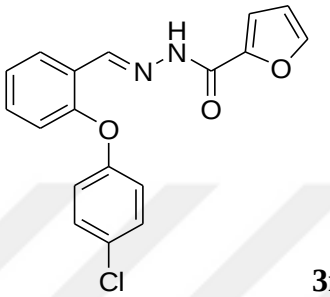
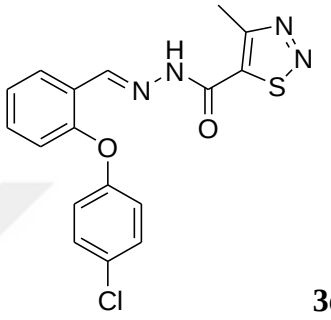
Hidrazonlar kendine özgü yapısal özellikleri ve geniş farmakolojik aktifliklere sahip olmaları nedeni ile ilaç kimyasında büyük bir öneme sahiptirler. Organik bileşiklerin bir sınıfı olan benziliden hidrazon Ar-CH=N-NH_2 yapısındadır ve temel olarak aldehit ve ketonlarla ilişkilidir. Hidrazonlar karbonil bileşiklerinin oksijeni ile –NNH_2 fonksiyonel grubunun yer değiştirmesi ile oluşur ve birçok önemli reaksiyonda reaktif olarak kullanılır. Ayrıca Wolff-Kishner indirgenmesi reaksiyonunda da ara basamak olarak yer alır. N,N'-dialkil türü hidrazonlar hidrolize olabilirler, indirgenebiler ve yükseltgenebilirler. C=N bağının C atomu organometalik nükleofillerle reaksiyona girebilir. Son yıllarda oldukça çok sayıda aktif bileşiğin yapısında yer alan ve ilaç etken madde adayı birçok bileşiğin yapısını oluşturan, önemli bir fonksiyonel grup olan hidrazon türevi bileşikler, taşıdıkları sübstitüentlerin farklılığına göre analjezik, antiinflamatuvar, antitüberküloz, antikanser, antikonvülsan, antihipertansif, anti-HIV, antibakteriyal ve antifungal gibi önemli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler.

Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, aldehit grubuna göre orto pozisyonunda büyük gruplar içeren sterik engelli aldehitler ile benziliden açil hidrazonlar sentezlenmemiştir. Bu grupların anti kanser mekanizma üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. Böylece bu tez çalışmasında literatürden farklı olarak sterik engelli grupları bulunan benziliden açil hidrazonlar sentezlenmiştir. Bu benziliden açil hidrazonların sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. Birinci basamakta fenol türevleri ve 2-florobenzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann Kapling reaksiyonu ile 3 adet 2-arenoksibenzaldehit türevi elde edilmiştir. İkinci basamakta ise sentezlenen aldehit bileşikleri ile hidrazinlerin (benzoik asit hidrazit, 4-kloro-benzoik asit hidrazit, nikotinik asit hidrazit, furan-2-karboksilik asit hidrazit ve 4-metil-[1,2,3]tiyadiazol-5-karboksilik asit hidrazit) reaksiyonundan yüksek verimlerle **15 adet yeni benziliden açil hidrazon** sentezlenmiştir. Sentezin genel gösterimi ve bileşiklerin açık formülleri aşağıdaki gibidir:



Şekil 5.1: Benziliden açil hidrazon sentezinin genel gösterimi

 **3a**	 **3b**	 **3c**
 **3d**	 **3e**	 **3f**
 **3g**	 **3h**	 **3i**

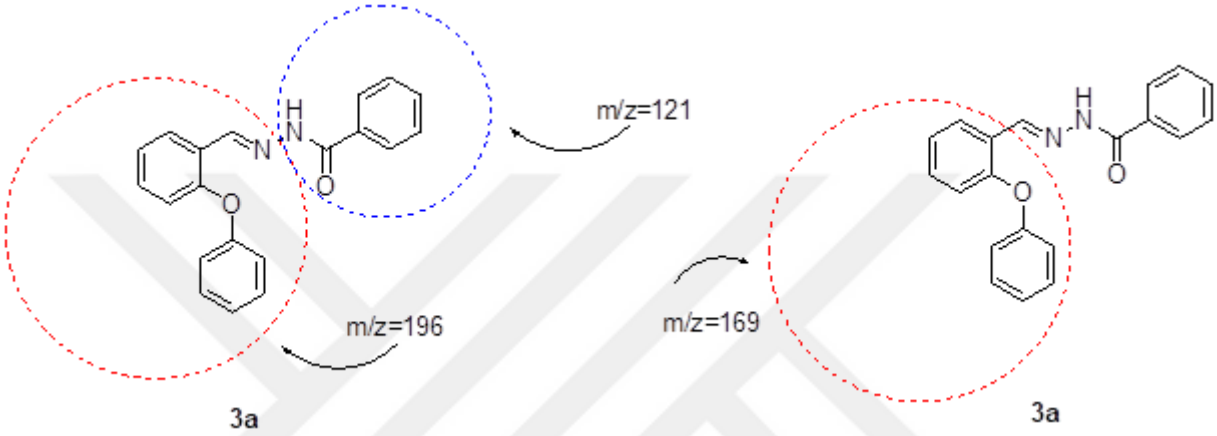
 **3j**	 **3k**	 **3l**
 **3m**	 **3n**	 **3o**

Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez aşamaları deneysel kısımda detaylı olarak verilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS gibi spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen benziliden açil hidrazonların FTIR spektrumlarına genel olarak bakıldığında 3100-3200 cm^{-1} aralığında −NH gerilimine ait band, 1640-1650 cm^{-1} aralığında C=O gerilimine ait band, 1550-1600 cm^{-1} aralığında C=N gerilimine ait band ve 1340-1400 cm^{-1} aralığında C-N gerilimine ait bandlar gözlemlenmektedir. Bu fonksiyonel gruplara ait bantların varlığı hidrazon yapısının oluştuğunun kanıtıdır.

Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde; -NH grubuna ait hidrojenler δ=11.9-12.07 ppm aralığında singlet olarak ve -CH=N grubuna ait hidrojenler δ=8.39-9.05 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmişlerdir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise δ=8.02-6.68 ppm aralığında dublet ve multiplet pikler olarak görülmektedir. **3e, 3j** ve **3o** bileşiklerinin ^{1}H NMR spektrumlarında ilaveten δ=2.90 ppm dolaylarında $–CH_3$ grubuna ait protonlar singlet olarak gözlemlenmiştir. ^{1}H NMR spektrumlarındaki bu pikler benziliden açil hidrazon oluşumunu kanıtlamaktadır. ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde, 163-156 ppm aralığında –C=O grubuna ait karbonlar ve 161-154 ppm aralığında –C=N grubuna ait karbonlar gözükmektedir. 160-145 ppm aralığında aromatik karbonlar sinyal vermektedir. **3f, 3g, 3h, 3i** ve **3j** bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarında ilaveten 105 ppm dolaylarında -C≡N grubuna ait

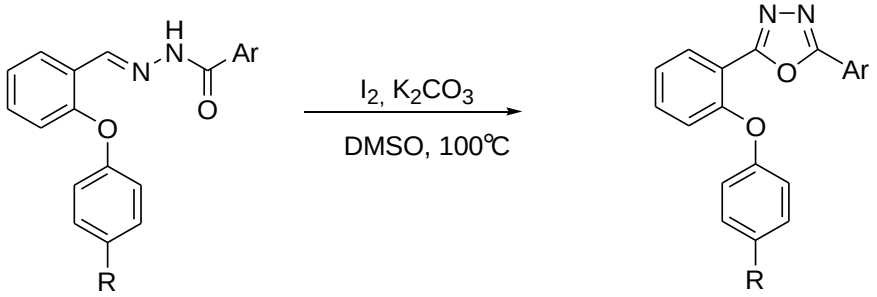
karbonlar gözlemlenmiştir. **3e, 3j** ve **3o** bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarında ise ilaveten 15 ppm dolaylarında $-CH_3$ grubuna ait karbonlar sinyal vermektedir. Bütün bu piklerin varlığı yapıların doğruluğunu desteklemektedir.

Bileşiklerin GC-MS spektrumları incelendiğinde bileşiklere ait molekül pikleri (M^+) gözükmektedir. Molekül piklerinin yanında parçalanma ürünleri de bütün bileşiklerde yer almaktadır. Aşağıda bileşik **3a**'a ait parçalanmalar örnek olarak verilmiştir:

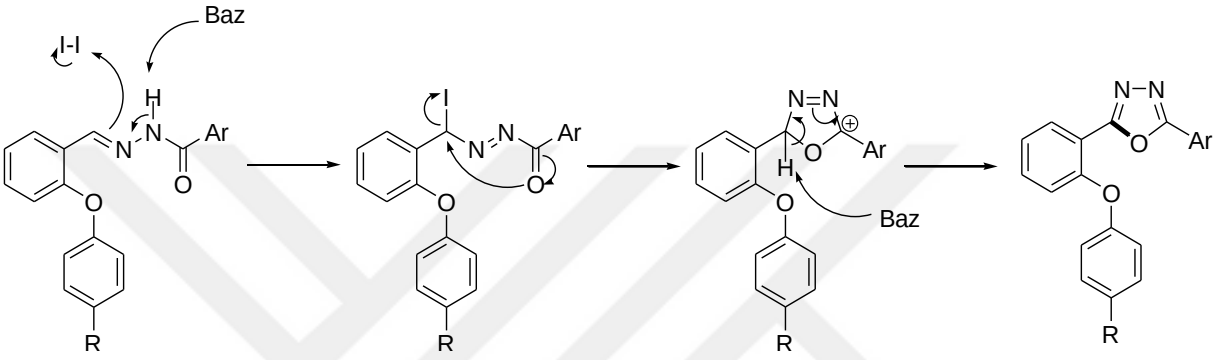


Bileşik **3a**'ya ait GC-MS spektrumu incelendiğinde, 121, 139, 167, 195, 316 (M^+)'da pikler gözükmektedir.

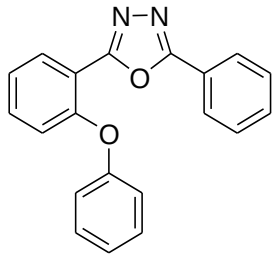
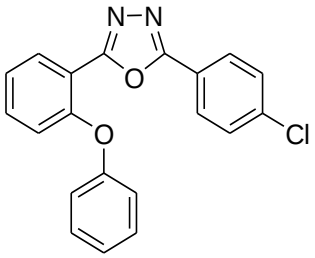
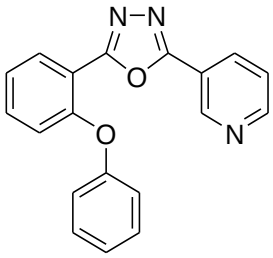
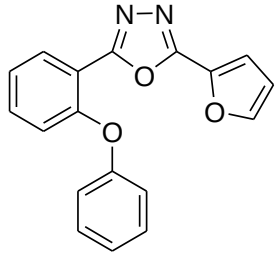
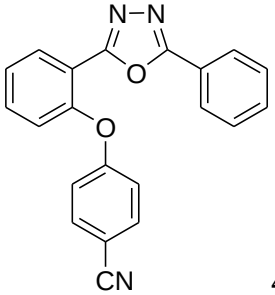
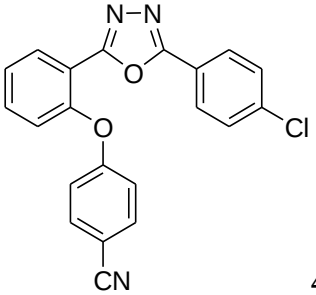
Yapılan literatür araştırmalarına göre, benziliden açil hidrazonlardan çıkılarak sentezlenen 1,3,4-oksadiazol türevleri de bu ilaç geliştirme çalışmalarında oldukça güçlü bir potansiyele sahip moleküller olarak dikkat çekmektedirler. Hali hazırda çeşitli ilaçların yapılarında kullanılan 1,3,4-oksadiazol yapısı ilaç geliştirme çalışmalarında kansere karşı da denenmektedir. Pek çok farklı yönde etki sağlayabilecek bu moleküller ile kansere karşı etkili olduğu bilinen çeşitli mekanizmalar üzerinde inhibisyon sağlanabilmektedir. Büyüme faktörleri, enzimler ve kinazlar üzerinde inhibitör olarak etki gösterdikleri çeşitli hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalar ile hali hazırda ortaya konulmuştur. Bu çalışmalara dayanarak, sentezlenen yeni benziliden açil hidrazonlardan çıkılarak biyolojik aktiviteye sahip olabilecek **12 adet yeni 1,3,4-oksadiazol bileşiği** elde edilmiştir. Hidrazonlar molekül içi siklizasyon ile 1,3,4-oksadiazol bileşiklerine dönüştürülmüşlerdir. Bu amaçla yapılan denemelerde en yüksek verim I_2 katalizörü ile elde edilmiştir. Bu katalizör ile seçilen yöntem çevreye zararlı olabilecek toksik geçiş metallerini içermemekle birlikte deney koşulları da daha ılıman ve ucuz maliyetlidir. Sentezin genel gösterimi, önerilen reaksiyon mekanizması ve bileşiklerin açık formülleri aşağıdaki gibidir:

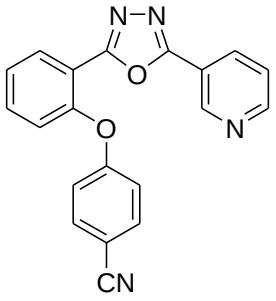
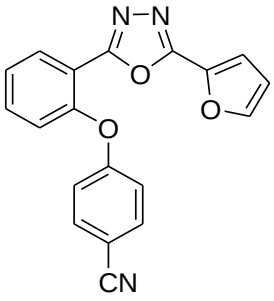
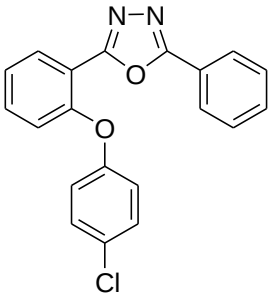
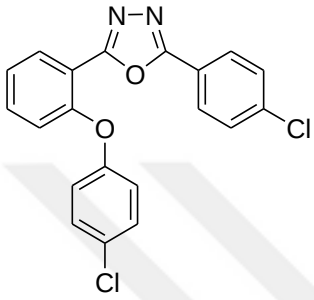
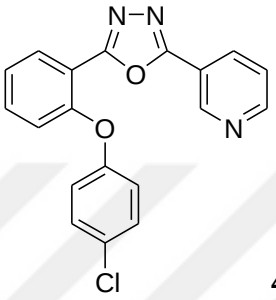
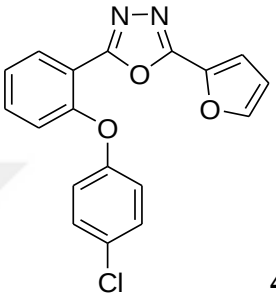


Şekil 5.2: 1,3,4-oksadiazol sentezinin genel gösterimi



Şekil 5.3: I_2 katalizli 1,3,4-oksadiazol sentezi için önerilen mekanizma

 **4a**	 **4b**	 **4c**
 **4d**	 **4e**	 **4f**

 **4g**	 **4h**	 **4i**
 **4j**	 **4k**	 **4l**

Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez aşamaları deneysel kısımda detaylı olarak verilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS gibi spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen 1,3,4-oksadiazollerin FTIR spektrumlarına genel olarak bakıldığında benzoil hidrazonlarda 3100-3200 cm^{-1} aralığında görülen −NH gerilimine ait bandların kaybolduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca yine benzoil hidrazonlarda 1640-1650 cm^{-1} aralığında görülen C=O gerilimine ait bandların 1,3,4-oksadiazollerin FTIR spektrumlarında kaybolduğu görülmüştür. 1573-1594 cm^{-1} aralığında C=N gerilimine ait bandlar ve 1443-1483 cm^{-1} aralığında aromatik C=C gerilimine ait bandlar gözlemlenmektedir. Bu gruplara ait bantların varlığı ve hidrazonlarda bulunan fonksiyonel gruplara ait piklerin kaybolması 1,3,4-oksadiazol yapısının oluştuğunun kanıtıdır.

Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde; halka kapanması olduğuna dair en büyük kanıt, benzoil hidrazonlarda δ=11.9-12.07 ppm aralığında singlet sinyal veren NH grubuna ait hidrojenlerin ve δ=8.39-9.05 ppm aralığında singlet sinyal veren -CH=N grubuna ait hidrojen piklerinin 1,3,4-oksadiazol yapılarında kaybolmasıdır. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise δ=9.22-6.58 ppm aralığında dublet ve multiplet pikler olarak görülmektedir. **3e, 3j** ve **3o** numaralı benziliden açil hidrazonlar kullanılarak yapılan halka kapanma reaksiyonları çok kez denenmesine rağmen başarılı olunamamıştır. 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde, 164-157 ppm aralığında –C=N grubuna ait karbonlar

gözükmektedir. 161-109 ppm aralığında ise aromatik karbonlar sinyal vermektedirler. **4e**, **4f**, **4g** ve **4h** bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarında ilaveten 106 ppm dolaylarında -C≡N grubuna ait karbonlar gözlemlenmiştir. Bütün bu piklerin varlığı yapıların doğruluğunu desteklemektedir.

Bileşiklerin GC-MS spektrumları incelendiğinde bileşiklere ait molekül pikleri (M^+) gözükmektedir. Molekül piklerinin yanında parçalanma ürünleri de bütün bileşiklerde yer almaktadır.

Sonuç olarak tez çalışmasında sentezlenen yeni benziliden açil hidrazon ve 1,3,4-oksadiazol bileşikleri, çok sayıda hastalığın tedavisi için yeni tıbbi moleküllerin geliştirilmesinde anahtar rol oynayan bileşikler olduğundan, kansere karşı biyolojik aktivite gösterme olasılıkları yüksek olduğu gibi başlangıç maddesi olarak biyolojik aktif maddelerin sentezlerinde de kullanılabileceklerdir. Böylece günümüz ilaç sektöründe çözüm bulunamayan hastalıklara karşı etkinlik gösterebilecek yeni biyoaktif bileşiklerin sentezine katkıda bulunulmuştur.

KAYNAKLAR

Aboraia, A. S., Abdel-Rahman, H. M., Mahfouz, N. M., & El-Gendy, M. A. (2006a). Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2- thione derivatives: Promising anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *14*(4), 1236–1246. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.09.053

Aboraia, A. S., Abdel-Rahman, H. M., Mahfouz, N. M., & El-Gendy, M. A. (2006b). Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives: Promising anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *14*(4), 1236–1246. https://doi.org/10.1016/J.BMC.2005.09.053

Aboul-Fadl, T., Abdel-Aziz, H. A., Kadi, A., Bari, A., Ahmad, P., Al-Samani, T., & Ng, S. W. (2011). Microwave-Assisted One-Step Synthesis of Fenamic Acid Hydrazides from the Corresponding Acids. *Molecules 2011, Vol. 16, Pages 3544-3551*, *16*(5), 3544–3551. https://doi.org/10.3390/MOLECULES16053544

Al-Zaydi, K. M., Borik, R. M., & Elnagdi, M. H. (2003). 2-Arylhydrazonopropanals as Building Blocks in Heterocyclic Chemistry: Microwave Assisted Condensation of 2-Arylhydrazonopropanals with Amines and Active Methylene Reagents. *Molecules 2003, Vol. 8, Pages 910-923*, *8*(12), 910–923. https://doi.org/10.3390/81200910

Angelova, V. T., Pencheva, T., Vassilev, N., Simeonova, R., Momekov, G., & Valcheva, V. (2019). New indole and indazole derivatives as potential antimycobacterial agents. *Medicinal Chemistry Research 2019 28:4*, *28*(4), 485–497. https://doi.org/10.1007/S00044-019-02293-W

Bhandari, S. V., Bothara, K. G., Raut, M. K., Patil, A. A., Sarkate, A. P., & Mokale, V. J. (2008). Design, Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory, Analgesic and Ulcerogenicity studies of Novel S-Substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as Nonulcerogenic Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *16*(4), 1822–1831. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.11.014

Bhaskar, R., Salunkhe, N., Yaul, A., & Aswar, A. (2015). Bivalent transition metal complexes of ONO donor hydrazone ligand: Synthesis, structural characterization and antimicrobial activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *151*, 621–627. https://doi.org/10.1016/J.SAA.2015.06.121

Bondock, S., Adel, S., Etman, H. A., & Badria, F. A. (2012). Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles. *European Journal of*

Medicinal Chemistry, *48*, 192–199. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.013

Burlov, A. S., Vlasenko, V. G., Koshchienko, Y. V., Makarova, N. I., Zubenko, A. A., Drobin, Y. D., Fetisov, L. N., Kolodina, A. A., Zubavichus, Y. V., Trigub, A. L., Levchenkov, S. I., & Garnovskii, D. A. (2018). Synthesis, characterization, luminescent properties and biological activities of zinc complexes with bidentate azomethine Schiff-base ligands. *Polyhedron*, *154*, 65–76. https://doi.org/10.1016/J.POLY.2018.07.034

Chaudhari, P. S., Pathare, S. P., & Akamanchi, K. G. (2012). o-Iodoxybenzoic Acid Mediated Oxidative Desulfurization Initiated Domino Reactions for Synthesis of Azoles. *Journal of Organic Chemistry*, *77*(8), 3716–3723. https://doi.org/10.1021/JO2025509

Coppo, F. T., Evans, K. A., Graybill, T. L., & Burton, G. (2004). Efficient one-pot preparation of 5-substituted-2-amino-1,3,4-oxadiazoles using resin-bound reagents. *Tetrahedron Letters*, *45*(16), 3257–3260. https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2004.02.119

Cui, Z.-N., Shi, Y.-X., Zhang, L., Ling, Y., Li, B.-J., Nishida, Y., & Yang, X.-L. (2012). *Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazole Derivatives*. https://doi.org/10.1021/jf303807a

Desai, N. C., Bhatt, N., Dodiya, A., Karkar, T., Patel, B., & Bhatt, M. (2015). Synthesis, characterization and antimicrobial screening of thiazole based 1,3,4-oxadiazoles heterocycles. *Research on Chemical Intermediates 2015 42:4*, *42*(4), 3039–3053. https://doi.org/10.1007/S11164-015-2196-X

Dinneswara Reddy, G., Park, S. J., Cho, H. M., Kim, T. J., & Lee, M. E. (2012). Antiallergic activity profile in vitro RBL-2H3 and in vivo passive cutaneous anaphylaxis mouse model of new sila-substituted 1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, *55*(14), 6438–6444. https://doi.org/10.1021/jm300421h

Dobrotă, C., Paraschivescu, C. C., Dumitru, I., Matache, M., Baciu, I., & Ruţă, L. L. (2009). Convenient preparation of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles promoted by Dess–Martin reagent. *Tetrahedron Letters*, *50*(17), 1886–1888. https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2009.02.054

Doğan, H., Doğan, Ş. D., Gündüz, M. G., Krishna, V. S., Lherbet, C., Sriram, D., Şahin, O., & Sarıpınar, E. (2020). Discovery of hydrazone containing thiadiazoles as Mycobacterium tuberculosis growth and enoyl acyl carrier protein reductase (InhA) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *188*, 112035. https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2020.112035

Ergün, Y., Orhan, Ö. F., Özer, U. G., & Gişi, G. (2010). Synergistic effect of [1H-[1,2,4]Oxadiazole[4,3-a]quinoxalin-1-one] and antidepressant drugs in the mouse forced swimming test: Possible involvement of serotonergic pathway. *European Journal of Pharmacology*, *630*(1–3), 74–78. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.021

Ghiya, S., & Joshi, Y. C. (2016). Synthesis and antimicrobial evaluation of hydrazones derived from 4-methylbenzenesulfonohydrazide in aqueous medium. *Medicinal Chemistry Research 2016 25:5*, *25*(5), 970–976. https://doi.org/10.1007/S00044-016-1543-9

Gomathi, G., & Gopalakrishnan, R. (2016). A hydrazone Schiff base single crystal (E)-Methyl N′-(3,4,5-trimethoxybenzylidene) hydrazine carboxylate: Physicochemical, in vitro investigation of antimicrobial activities and molecular docking with DNA gyrase protein. *Materials Science and Engineering: C*, *64*, 133–138. https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2016.03.084

Guin, S., Ghosh, T., Rout, S. K., Banerjee, A., & Patel, B. K. (2011). Cu(II) Catalyzed Imine C–H Functionalization Leading to Synthesis of 2,5-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles‡. *Organic Letters*, *13*(22), 5976–5979. https://doi.org/10.1021/OL202409R

Guin, S., Rout, S. K., Ghosh, T., Khatun, N., & Patel, B. K. (2012). A one pot synthesis of [1,3,4]-oxadiazoles mediated by molecular iodine. *RSC Advances*, *2*(8), 3180–3183. https://doi.org/10.1039/C2RA00044J

Gurkok, G., Altanlar, N., & Suzen, S. (2009). Investigation of Antimicrobial Activities of Indole-3-Aldehyde Hydrazide/Hydrazone Derivatives. *Chemotherapy*, *55*(1), 15–19. https://doi.org/10.1159/000166999

Gurupadaswamy, H. D., Girish, V., Kavitha, C. V., Raghavan, S. C., & Khanum, S. A. (2013). Synthesis and evaluation of 2,5-di(4-aryloylaryloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles as anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *63*, 536–543. https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.02.040

Holla, B. S., Gonsalves, R., & Shenoy, S. (2000). Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4- oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *35*(2), 267–271. https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)00154-9

Kamal, R., Kumar, R., Kumar, V., Kumar, V., Bansal, K. K., & Sharma, P. C. (2019). Synthesis, Anthelmintic and Antimicrobial Evaluation of New 2-Arylidene-1-(4-methyl-

6-phenylpyrimidin-2-yl)hydrazines. *ChemistrySelect*, *4*(2), 713–717. https://doi.org/10.1002/SLCT.201802822

Kumar, D., Sundaree, S., Johnson, E. O., & Shah, K. (2009). An efficient synthesis and biological study of novel indolyl-1,3,4-oxadiazoles as potent anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *19*(15), 4492–4494. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.172

La, M., Wang, P.-P., & Xue, L.-W. (2019). Syntheses, characterization, crystal structures, and antimicrobial activity of oxidovanadium(V) complexes with hydrazone and pyrone ligands. *Https://Doi.Org/10.1080/24701556.2019.1694038*, *50*(3), 151–155. https://doi.org/10.1080/24701556.2019.1694038

Liu, F., Wang, M., Teng, X., Zhang, P., & Jiang, L. (2014). Synthesis and biological evaluation of novel 2-(substituted isoxazol-4-yl)-5-arylamino-1,3,4-oxadiazoles. *Research on Chemical Intermediates*, *40*(4), 1575–1581. https://doi.org/10.1007/s11164-013-1062-y

Lotfi, B., Mustafa, B., Leila, B., & Salima, M. (2011). ELECTROCHEMICAL SCIENCE Electrocyclization of Semicarbazone; A Novel Route of Green Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles. *Int. J. Electrochem. Sci*, *6*. www.electrochemsci.org

Maghari, S., Ramezanpour, S., Darvish, F., Balalaie, S., Rominger, F., & Bijanzadeh, H. R. (2013). A new and efficient synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives using TBTU. *Tetrahedron*, *69*(8), 2075–2080. https://doi.org/10.1016/J.TET.2012.11.071

Mitu, L., Ilis, M., Raman, N., Imran, M., & Ravichandran, S. (2012). Transition metal complexes of isonicotinoyl-hydrazone-4- diphenylaminobenzaldehyde: Synthesis, characterization and antimicrobial studies. *E-Journal of Chemistry*, *9*(1), 365–372. https://doi.org/10.1155/2012/298175

Moth, C. W., Prusakiewicz, J. J., Marnett, L. J., & Lybrand, T. P. (2005). Stereoselective binding of indomethacin ethanolamide derivatives to cyclooxygenase-1. *Journal of Medicinal Chemistry*, *48*(10), 3613–3620. https://doi.org/10.1021/jm0494164

Musad, E. A., Mohamed, R., Ali Saeed, B., Vishwanath, B. S., & Lokanatha Rai, K. M. (2011). Synthesis and evaluation of antioxidant and antibacterial activities of new substituted bis(1,3,4-oxadiazoles), 3,5-bis(substituted) pyrazoles and isoxazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *21*(12), 3536–3540. https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2011.04.142

Naganagowda, G., & Petsom, A. (2011). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 5-(3-Chloro-1-Benzothiophen-2-YL)-1,3,4-Oxadiazole-2-Thiol and Their Derivatives. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/10426507.2011.586905*, *186*(10), 2112–2121. https://doi.org/10.1080/10426507.2011.586905

Omar, F. A., Mahfouz, N. M., & Rahman, M. A. (1996). Design, synthesis and antiinflammatory activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *31*(10), 819–825. https://doi.org/10.1016/0223-5234(96)83976-6

Pardeshi, S. P., Patil, S. S., & Bobade, V. D. (2010). N-Chlorosuccinimide/1,8-Diazabicyclo. *Synthetic Communications®*, *40*(11), 1601–1606. https://doi.org/10.1080/00397910903134592

Patel, K. D., Prajapati, S. M., Panchal, S. N., & Patel, H. D. (2014). Review of synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Synthetic Communications*, *44*(13), 1859–1875. https://doi.org/10.1080/00397911.2013.879901

Peng, D.-L., & Sun, N. (2018). Syntheses, Characterization and Crystal Structures of Schiff Base Zinc(II) Complexes with Antibacterial Activity. *Acta Chimica Slovenica*, *65*(4), 895–901. https://journals.matheo.si/index.php/ACSi/article/view/4543

Peng, D. L. (2017). Synthesis, crystal structures, and catalytic properties of two oxidovanadium(V) complexes with tridentate Schiff bases. *Russian Journal of Coordination Chemistry 2017 43:6*, *43*(6), 404–410. https://doi.org/10.1134/S1070328417060045

Piatnitski Chekler, E. L., Elokdah, H. M., & Butera, J. (2008). Efficient one-pot synthesis of substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, *49*(47), 6709–6711. https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2008.09.057

Popiołek, Ł., & Biernasiuk, A. (2017). New Hydrazides and Hydrazide-Hydrazones of 2,3-Dihalogen Substituted Propionic Acids: Synthesis and in vitro Antimicrobial Activity Evaluation. *Chemistry & Biodiversity*, *14*(8), e1700075. https://doi.org/10.1002/CBDV.201700075

Prakash, O., Kumar, M., Kumar, R., Sharma, C., & Aneja, K. R. (2010). Hypervalent iodine(III) mediated synthesis of novel unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antibacterial and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *45*(9), 4252–4257. https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2010.06.023

Qian, H. Y. (2018). Synthesis, Crystal Structures, and Biological Activity of Manganese(III)

Complexes Derived from BIS-Schiff Bases. *Russian Journal of Coordination Chemistry 2018 44:1*, *44*(1), 32–38. https://doi.org/10.1134/S1070328418010074

Rajak, H., Kharya, M. D., & Mishra, P. (2008). Synthesis and local anesthetic activity of some novel N-[5-(4-Substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-(substituted)-acetamides. *Archiv Der Pharmazie*, *341*(4), 247–261. https://doi.org/10.1002/ARDP.200700146

Ramazani, A., Khoobi, M., Torkaman, A., Zeinali Nasrabadi, F., Forootanfar, H., Shakibaie, M., Jafari, M., Ameri, A., Emami, S., Faramarzi, M. A., Foroumadi, A., & Shafiee, A. (2014). One-pot, four-component synthesis of novel cytotoxic agents 1-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)methanamines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *78*, 151–156. https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2014.03.049

Rapolu, S., Alla, M., Bommena, V. R., Murthy, R., Jain, N., Bommareddy, V. R., & Bommineni, M. R. (2013). Synthesis and biological screening of 5-(alkyl(1H-indol-3-yl))-2-(substituted)-1,3,4-oxadiazoles as antiproliferative and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *66*, 91–100. https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.05.024

Ribeiro, N., Roy, S., Butenko, N., Cavaco, I., Pinheiro, T., Alho, I., Marques, F., Avecilla, F., Costa Pessoa, J., & Correia, I. (2017). New Cu(II) complexes with pyrazolyl derived Schiff base ligands: Synthesis and biological evaluation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *174*, 63–75. https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2017.05.011

Rivera, N. R., Balsells, J., & Hansen, K. B. (2006). Synthesis of 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles using 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin as oxidant. *Tetrahedron Letters*, *47*(28), 4889–4891. https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2006.05.033

Rollas, S., & Küçükgüzel, S. G. (2007). Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules 2007, Vol. 12, Pages 1910-1939*, *12*(8), 1910–1939. https://doi.org/10.3390/12081910

Sarah J. Dolman, *,†, Francis Gosselin, †, Paul D. O'Shea, † and, & Davies‡, I. W. (2006). Superior Reactivity of Thiosemicarbazides in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Organic Chemistry*, *71*(25), 9548–9551. https://doi.org/10.1021/JO0618730

Sarkar, Satinath, & Tadigoppula, N. (2014). PhI(OAc)2–BF3–OEt2 mediated domino imine activation, intramolecular C–C bond formation and β-elimination: new approach for the

synthesis of fluorenones, xanthones and phenanthridines. *RSC Advances*, *4*(77), 40964–40968. https://doi.org/10.1039/C4RA06159D

Sarkar, Souvik, Siddiqui, A. A., Saha, S. J., De, R., Mazumder, S., Banerjee, C., Iqbal, M. S., Nag, S., Adhikari, S., & Bandyopadhyay, U. (2016). Antimalarial activity of small-molecule benzothiazole hydrazones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(7), 4217–4228. https://doi.org/10.1128/AAC.01575-15

Shah, P., Abadi, L. F., Gaikwad, S., Chaudhari, D., Kushwah, V., Jain, S., Bhutani, K. K., Kulkarni, S., & Singh, I. P. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of 8-Hydroxyquinoline-hydrazones for Anti-HIV-1 and Anticancer Potential. *ChemistrySelect*, *3*(38), 10727–10731. https://doi.org/10.1002/SLCT.201802283

Sharma, P. C., Sharma, D., Sharma, A., Saini, N., Goyal, R., Ola, M., Chawla, R., & Thakur, V. K. (2020). Hydrazone comprising compounds as promising anti-infective agents: chemistry and structure-property relationship. *Materials Today Chemistry*, *18*, 100349. https://doi.org/10.1016/J.MTCHEM.2020.100349

Siddiqui, I. R., Shamim, S., Singh, A., Srivastava, V., & Yadav, S. (2010). Moisture compatible and recyclable indium (III) chloride catalyzed and microwave assisted efficient route to substituted 1H-quinolin-2-ones. *Arkivoc*, *2010*(11), 232–241. https://doi.org/10.3998/ARK.5550190.0011.B19

Singh, S. K., Kumar, V., Singh, H. K., Kanth, P., & Singh, B. (2015). Microwave-assisted synthesis, characterisation and mesomorphic investigations of novel disubstituted aroylhydrazones. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/02678292.2015.1031717*, *42*(8), 1179–1190. https://doi.org/10.1080/02678292.2015.1031717

Spink, E., Ding, D., Peng, Z., Boudreau, M. A., Leemans, E., Lastochkin, E., Song, W., Lichtenwalter, K., O'Daniel, P. I., Testero, S. A., Pi, H., Schroeder, V. A., Wolter, W. R., Antunes, N. T., Suckow, M. A., Vakulenko, S., Chang, M., & Mobashery, S. (2015). Structure-activity relationship for the oxadiazole class of antibiotics. *Journal of Medicinal Chemistry*, *58*(3), 1380–1389. https://doi.org/10.1021/jm501661f

Stabile, P., Lamonica, A., Ribecai, A., Castoldi, D., Guercio, G., & Curcuruto, O. (2010). Mild and convenient one-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, *51*(37), 4801–4805. https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2010.06.139

Sun, G.-X., Yang, M.-Y., Sun, Z.-H., Wu, H.-K., Liu, X.-H., & Wei, Y.-Y. (2014). Synthesis and bioactivities of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives containing 1,2,3-thiadiazole

moiety. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/10426507.2014.906424*, *189*(12), 1895–1900. https://doi.org/10.1080/10426507.2014.906424

Velezheva, V., Brennan, P., Ivanov, P., Kornienko, A., Lyubimov, S., Kazarian, K., Nikonenko, B., Majorov, K., & Apt, A. (2016). Synthesis and antituberculosis activity of indole–pyridine derived hydrazides, hydrazide–hydrazones, and thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *26*(3), 978–985. https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2015.12.049

Verma, Marella, A., Shaquiquzzaman, M., Akhtar, M., Ali, M. R., & Alam, M. M. (2014). A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, *6*(2), 69. https://doi.org/10.4103/0975-7406.129170

Viveka, S., Dinesha, Shama, P., Nagaraja, G. K., Deepa, N., & Sreenivasa, M. Y. (2015). Design, synthesis, and pharmacological studies of some new Mannich bases and S-alkylated analogs of pyrazole integrated 1,3,4-oxadiazole. *Research on Chemical Intermediates 2015 42:3*, *42*(3), 2597–2617. https://doi.org/10.1007/S11164-015-2170-7

Wan, Z. K., Ousman, E. F., Papaioannou, N., & Saiah, E. (2011). Phosphonium-mediated cyclization of N-(2-aminophenyl)thioureas: efficient synthesis of 2-aminobenzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, *52*(32), 4149–4152. https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2011.05.146

Wang, L., Guo, D.-G., Wang, Y.-Y., & Zheng, C.-Z. (2014). 4-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyde series aroyl hydrazones: synthesis, thermostability and antimicrobial activities. *RSC Advances*, *4*(102), 58895–58901. https://doi.org/10.1039/C4RA11747F

Xu, W. M., Han, F. F., He, M., Hu, D. Y., He, J., Yang, S., & Song, B. A. (2012). Inhibition of tobacco bacterial wilt with sulfone derivatives containing an 1,3,4-oxadiazole moiety. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *60*(4), 1036–1041. https://doi.org/10.1021/jf203772d

Yang, G. Y., Yang, J. T., Wang, C. X., Fan, S. F., Xie, P. H., & Xu, C. L. (2014). Microwave-assisted TsOH/SiO2-catalyzed one-pot synthesis of novel fluoro-substituted coumarin hydrazones under solvent-free conditions. *Journal of Fluorine Chemistry*, *168*, 1–8. https://doi.org/10.1016/J.JFLUCHEM.2014.07.004

Yang, S.-J., Lee, S.-H., Kwak, H.-J., & Gong, Y.-D. (2012). Regioselective Synthesis of 2-Amino-Substituted 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Reagent-Based Cyclization of Thiosemicarbazide Intermediate. *Journal of Organic Chemistry*,

78(2), 438–444. https://doi.org/10.1021/JO302324R

Yu, W., Huang, G., Zhang, Y., Liu, H., Dong, L., Yu, X., Li, Y., & Chang, J. (2013). I2-Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides. *Journal of Organic Chemistry*, *78*(20), 10337–10343. https://doi.org/10.1021/JO401751H

Zha, G. F., Leng, J., Darshini, N., Shubhavathi, T., Vivek, H. K., Asiri, A. M., Marwani, H. M., Rakesh, K. P., Mallesha, N., & Qin, H. L. (2017). Synthesis, SAR and molecular docking studies of benzo[d]thiazole-hydrazones as potential antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *27*(14), 3148–3155. https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2017.05.032

Zhang, L. R., Liu, Z. J., Zhang, H., Sun, J., Luo, Y., Zhao, T. T., Gong, H. Bin, & Zhu, H. L. (2012). Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel 2-(1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)-1-phenylethanone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *20*(11), 3615–3621. https://doi.org/10.1016/J.BMC.2012.03.061

Zheng, Q. Z., Zhang, X. M., Xu, Y., Cheng, K., Jiao, Q. C., & Zhu, H. L. (2010). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 2-chloropyridine derivatives possessing 1,3,4-oxadiazole moiety as potential antitumor agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *18*(22), 7836–7841. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.09.051