



ANTİTÜMÖR AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE YENİ
PİRAZOL SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI

Müjgan ALP

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Ocak - 2017

ANTİTÜMÖR AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE YENİ
PİRAZOL SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI

Müjgan ALP

Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Ocak-2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Müjgan ALP'in Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı “ANTİTÜMÖR AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE YENİ PİRAZOL SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI” başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

17/01/2017

Üye : Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Salih ÖKTEN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal programı ile tarandığını ve benzerlik oranının % 21 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Müjgan ALP

**ANTİTÜMÖR AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE
YENİ PİRAZOL SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI**

Müjgan ALP

Kimya, Yüksek Lisans Tezi, 2017

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

ÖZET

Hetero halkalı bileşikler doğada bol miktarda bulunurlar ve yaşam için önemli bir yere sahiptirler. Pirazol halkası, farmakolojik aktiviteye sahip çeşitli ilaç moleküllerinin yapısında bulunan heterosiklik bir bileşiktir. Örneğin pirazol halkası içeren bileşiklerin son zamanlarda, HIV ve flavivirüse karşı potansiyel antiviral etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir. Ayrıca pirazollerin; antimikrobiyal, antifungal, antidepresan, antiinflamatuvar, antitümör ve antikonvülsan gibi çok önemli biyolojik aktivite gösterdikleri de bilinmektedir.

Bu çalışmada antitümör aktivite potansiyeline sahip olabilecek yeni pirazol türevlerinin sentezi amaçlandı. İlk olarak başlangıç bileşimimiz olan 1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (**M-2**) literatüre göre sentezlendi. Daha sonra bu bileşik farklı asetofenon türevleriyle etkileştirilerek yeni kalkon türevlerine dönüştürüldü. Elde edilen bu kalkon türevleri ise, çeşitli hidrazinlerle reaksiyona sokularak, halkalanma neticesinde yeni pirazolin türevi bileşikler elde edildi. Ayrıca **M-2** bileşiğinin, bazı hidrazin ve aril aminlerle reaksiyonları gerçekleştirilerek çeşitli hidrazon ve imin bileşikleri sentezlendi.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle (Mass) spektrumları yardımıyla karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik aktivite, Kalkon, Pirazol, Pirazolin, Pirazol karbaldehid, Sülfonamid.

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL BENZOTHAZOLE
SUBSTITUTED PYRAZOLE SULFONAMIDE DERIVATIVES WITH ANTITUMOR
ACTIVITY POTENTIAL**

Müjgan ALP

Chemistry, M.S.Thesis, 2017

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

SUMMARY

Heterocyclic compounds are abundant in nature and have an important place in life. The pyrazole ring is a heterocyclic compound that is found in the structure of several important drug molecules with a wide variety of pharmacological activities. For example, compounds containing the pyrazole ring have recently been reported to have potential antiviral activity against HIV and flavivirus. Also, pyrazoles are known to have antimicrobial, antifungal, antidepressant, antiinflammatory, antitumor and anticonvulsant activities.

In this work, it was aimed to synthesize novel pyrazole derivatives which may have antitumor activity potential. First, the starting compound 1-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (**M-2**) was synthesized according to the literature. Then this compound was converted to new chalcone derivatives by interaction with different acetophenone derivatives. The obtained chalcone derivatives were treated with various hydrazines to obtain new pyrazoline derivative compounds as a result of cyclization. In addition, various hydrazone and imine compounds were synthesized by reacting the **M-2** with some hydrazine and aryl amines.

Structures of the synthesized compounds were characterized by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass spectra.

Keywords: Biological activity, Chalcone, Pyrazole, Pyrazoline, Pyrazole carbaldehyde, Sulfonamide.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım bana her türlü desteği sağlayıp yol gösteren danışman hocam sayın Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI'na, Kimya Bölümü laboratuvarlarında çalışma olanağı sağlayan Kimya Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a ve Kimya Bölümü değerli öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca deneyimlerinden yararlandığım yardımlarını esirgemeyen Dr. Samet MERT'e, yüksek lisans eğitimim boyunca yanımda olup destek sağlayan Ayşe ATEŞ, Harun TAŐDEMİR, Safa ALMOUSA ve Muna ALMOUSA'ya ismini saymadığım ve emeği geçen bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, öğrenim hayatım boyunca bana maddi ve manevi destek sağlayan bana güvenip her kararımda yanımda olan eşim Osman ALP ve aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	V
SUMMARY	Vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	Xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Pirazoller	3
2.1.1. Pirazol türevlerinin sentez yöntemleri	5
2.1.2. Pirazol türevleri üzerinde yapılan çeşitli aktivite çalışmaları	7
2.2. Kalkonlar	8
2.2.1. Literatürde kalkon sentezi.....	9
2.2.2. Kalkonların reaksiyonları	12
2.2.3. Kalkonların biyolojik aktiviteleri.....	15
2.3. Sülfonamidler.....	17
2.3.1. Sülfonamidlerin kimyasal yapıları.....	18
2.3.2. Sülfonamidlerin sentezi	19
2.3.3. Sülfonamidler ve Kullanım Alanları.....	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
3.1. Materyal	23
3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler.....	23
3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar	23
3.2. Yöntem	24
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	25
4.1. M-1 Bileşiğinin Elde Edilme Reaksiyonu.....	25
4.2. M-2 Bileşiğinin Elde Edilme Reaksiyonu.....	28
4.3. M-2 Bileşiği ile Aseto Fenon Reaksiyonu (M-3).....	32
4.4. M-3 Bileşiği ile 4-Hidrazinobenzen-1-Sülfonamid Reaksiyonu (M-4)	36
4.5. M-2 Bileşiği ile 4-Metilasetofenon Reaksiyonu (M-5).....	40
4.6. M-2 Bileşiği ile 3-Nitrofenilhidrazin Reaksiyonu (M-6).....	44

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4.7. M-2 Bileşiği ile 4-Hidrazinobenzen-1-Sülfonamit Reaksiyonu (M-7)	48
4.8. M-2 Bileşiği ile 4-Aminobenzensülfonamit Reaksiyonu (M-8)	52
4.9. M-5 Bileşiği ile 4-Hidrazinobenzen-1-Sülfonamitin Reaksiyonu (M-9)	56
4.10. M-2 Bileşiği ile 4-Bromoasetofenon Reaksiyonu (M-10)	60
4.11. M-3 Bileşiği ile 2-Hidrazinobenzotiyazol Reaksiyonu (M-11)	64
4.12. M-2 Bileşiği ile 4-Floroasetofenon Reaksiyonu (M-12)	68
4.13. M-2 Bileşiği ile 5-Amino-1,3,4-Tiyadiazol-2-Sülfonamit Reaksiyonu (M-13)	72
5. BULGULAR	76
5.1. 2-(2-(1-(4-bromofenil)etiliden)hidrazino)benzo[d]tiyazol (M-1)	76
5.2. 1-benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-karbaldehid (M-2)	77
5.3. (E)-3-(1-benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1-fenil-propan-2-en-1-on (M-3)	78
5.4. 4-(1'-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3'-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-2-yl)benzenesülfonamit (M-4)	79
5.5. 3-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)1H-pirazol-4-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on (M-5)	80
5.6.(E)-2-(3-(4-bromofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazino)metil)1H-pirazol-1-il)benzo[d]tiyazol (M-6)	81
5.7. (E)-4-(2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)1H-pirazol-4-yl)metilen)hidrazin) benzensülfonamit (M-7)	82
5.8. 4-(((1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-yl)metilen)amino) benzensülfonamit (M-8)	83
5.9. 4-(1'-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3'-(4-bromofenil)-5-(p-tolyl)-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-2-yl)benzenesülfonamit (M-9)	84
5.10. (E)-3-(1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-yl)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-one (M-10)	85
5.11. 2,2'-(3'-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-1',2-diyl)bis (benzo[d]thiyazol) (M-11)	86
5.12. (E)-3-(1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-yl)-1-(4-florofenil)prop-2-en-1-one (M-12)	87
5.13. (E)-5-((1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-yl)metilen)amino)-1,3,4-thiadiazol-2-sülfonamit (M-13)	88
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	90
KAYNAKLAR DİZİNİ	95
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. M-1 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	26
5.2. M-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	27
5.3. M-1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	28
5.4. M-1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	28
5.5. M-2 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	29
5.6. M-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	30
5.7. M-2 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	31
5.8. M-2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	32
5.9. M-3 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	33
5.10. M-3 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	34
5.11. M-3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO)	35
5.12. M-3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	36
5.13. M-4 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	37
5.14. M-4 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).. ..	38
5.15. M-4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	39
5.16. M-4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	40
5.17. M-5 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	41
5.18. M-5 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	42
5.19. M-5 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	43
5.20. M-5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	44
5.21. M-6 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	45
5.22. M-6 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	46
5.23. M-6 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	47
5.24. M-6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	48
5.25. M-7 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	49
5.26. M-7 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	50
5.27. M-7 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	51
5.28. M-7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	52
5.29. M-8 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	53
5.30. M-8 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.31. M-8 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	55
5.32. M-8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	56
5.33. M-9 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	57
5.34. M-9 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	58
5.35. M-9 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	59
5.36. M-9 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	60
5.37. M-10 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	61
5.38. M-10 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	62
5.39. M-10 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	63
5.40. M-10 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	64
5.41. M-11 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	65
5.42. M-11 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	66
5.43. M-11 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	67
5.44. M-11 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	68
5.45. M-12 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	69
5.46. M-12 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	70
5.47. M-12 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	71
5.48. M-12 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	72
5.49. M-13 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	73
5.50. M-13 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	74
5.51. M-13 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	75
5.52. M-13 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**Simgeler****Açıklama**

°C:	Santigrat derece
Δ :	Sıcaklık değişimi
IR:	Infrared spektrumu
MASS:	Kütle spektrumu
ppm:	Milyonda bir kısım
R:	Alkil grubu

Kısaltmalar**Açıklama**

s:	Singlet (tekli)
d:	Dublet (ikili) yarıma
t:	Triplet (üçlü)
q:	Kuartet (dörtlü)
m:	Multiplet (Çoklu)
DMSO:	Dimetilsülfoksit
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamit
EtOH:	Etanol
CA:	Karbonik anhidraz
ml:	Mililitre
mmol:	Milimol
o-:	Orto
p-:	Para
β -:	Beta
α -:	Alfa
Ph:	Fenil grubu
TLC:	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
FTIR:	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
MA:	Molekül Ağırlığı
g:	Gram
EN:	Erime noktası

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
M-1	2-(2-(1-(4-bromofenil)etiliden)hidrazino)benzo[<i>d</i>]tiyazol
M-2	1-benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehid
M-3	(<i>E</i>)-3-(1-benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-fenil-propen-2-en-1-on
M-4	4-(1'-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-yl)-3'-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1' <i>H</i> ,2 <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-2-yl)benzenesülfonamid
M-5	3-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-(<i>p</i> -tolil)prop-2-en-1-on
M-6	(<i>E</i>)-2-(3-(4-bromofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazino)metil)1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzo[<i>d</i>]tiyazol
M-7	(<i>E</i>)-4-(2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)metilen)hidrazin) benzensülfonamid
M-8	4-(((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)metilen)amino)benzensülfonamid
M-9	4-(1'-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-yl)-3'-(4-bromofenil)-5-(<i>p</i> -tolyl)-1' <i>H</i> ,2 <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-2-yl)benzenesülfonamid
M-10	(<i>E</i>)-3-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-one
M-11	2,2'-(3'-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1' <i>H</i> ,2 <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-1',2'-diyl)bis(benzo[<i>d</i>]tiyazol)
M-12	(<i>E</i>)-3-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)-1-(4-florofenil)prop-2-en-1-one
M-13	(<i>E</i>)-5-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)metilen)amino)-1,3,4-thiadiazol-2-sülfonamid

1. GİRİŞ

Vücudumuzdaki tüm organlar hücrelerden oluşmaktadır ve hücreler vücudumuzun en küçük yapı taşlarıdır. Kas ve sinir hücreleri hariç sağlıklı olan vücut hücreleri bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Fakat hücrelerin bu yetenekleri sınırlı olup sonsuz bölünemezler. Yani her hücre belli bir bölünebilme sayısına sahiptir. Sağlıklı hücreler gerektiği yerde ve sayıda bölünebileceğini bilmekteyken buna karşın kanser hücreleri bunun farkındalığını kaybedip kontrolsüz bir şekilde bölünmeye ve çoğalmaya başlarlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri oluşturmaktadırlar. Farklı tipteki kanserlerin büyüme hızları ve yayılma biçimleri farklılık göstermektedir. Bu yüzden kanser hastalığının tedavisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

Kanser günümüzde en çok insan ölümüne sebep olan hastalıklar arasındadır ve en önemli sağlık sorunlarından birisi olup hızla artış göstermektedir. Bu hızlı artış kanserin önlenemez ve tedavi edilebilir özelliğinden dolayı teşhis ve tedavi çalışmalarının yapılmasını gerekli hale getirmektedir.

Halen artmakta olan kanser vakalarıyla birlikte son yıllarda, antitümör aktiviteye sahip seçiciliği yüksek yeni moleküllerin sentezi organik kimyanın en önemli hedefi haline gelmiştir. Bu sebeple pirazol türevlerinin antitümör aktivitesine dair birçok çalışmaya rastlanmaktadır. Güncel konular arasında kanser tedavisinde kullanılacak olan moleküllerin sentezi ve uygulamaları yer almaktadır.

Heterosiklik bileşikler kimyasal ve biyolojik olarak önemli yapıda olup çoğu ilacın yapısında bulunmaktadırlar. Bu bileşikler insan hayatında çok önemli bir yere sahiptirler. Günümüz hastalığı olan kanser tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir kısmını heterosiklik bileşikler oluşturmaktadırlar. Kanser hastalığının önüne geçebilmek için bu antitümör ilaçların geliştirilmesi çok önemlidir. Bu çalışmada da kanser inhibisyon aktivitesi göz önünde bulundurularak heterosiklik bileşiklerin önemli bir grubunu teşkil etmekte olan pirazol türevlerinin sentezi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada antitümör aktivite potansiyeline sahip, yapısında tiyazol grubu içeren yeni pirazol türevlerinin sentezi amaçlandı. Başlangıç bileşikleri olan 2-hidrazinobenzotiyazol ve 4-bromoasetofenon bileşiklerinden yola çıkarak bir seri reaksiyon sonucunda 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromoofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (**M-2**) molekülü literatüre göre sentezlendi. Daha sonra sentezlenen aldehit ile çeşitli asetofenon türevlerinin reaksiyonundan yeni kalkon türevi bileşikler elde edildi. Elde edilen bu kalkonların ise halkalanma reaksiyonları

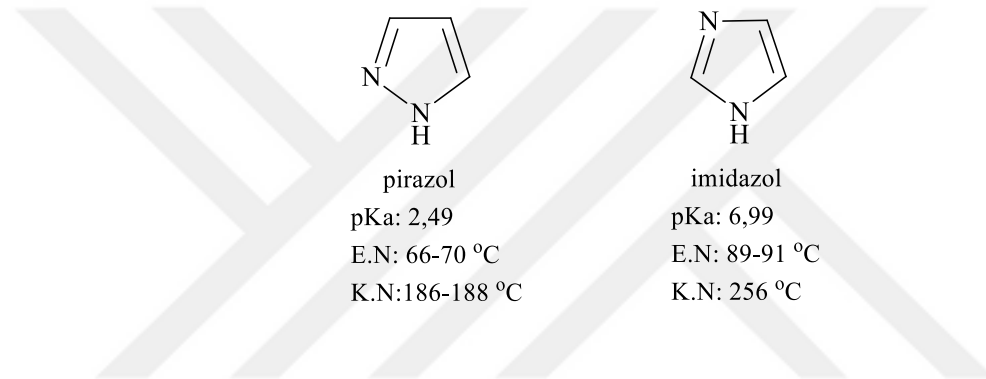
gerçekleştirildi. Bunların yanında başlangıç bileşimiz olan karbaldehit (**M-2**) çeşitli sülfonamit ve bazı hidrazin türevleri ile etkileştirilerek yeni hidrazon ve Schiff bazı türevlerine dönüştürüldü. Bileşiklerin yapıları ise FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ gibi çeşitli spektroskopik yöntemler yardımı ile karakterize edildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Pirazoller

İki azot atomu içeren beş üyeli halkalar diazollerdir. Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi “Pirazol (1,2-Diazol)” ve “İmidazol (1,3-Diazol)” olmak üzere birbiri ile izomer iki adet diazol bulunmaktadır. Yapısında üç karbon atomu ve birbirine komşu konumunda bulunan iki azot atomundan oluşan, beş üyeli halka yapısıyla karakterize edilen heterosiklik bileşiklere genel olarak pirazol denir. Pirazoller kararlı aromatik heterosiklik yapılardır (Eicher ve Hauptmann, 2003).



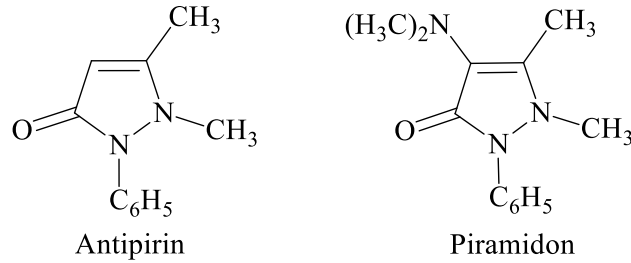
Pirazol türevi bileşikler zirai ve biyolojik aktiviteleri ile çok sayıda bileşiğin yapısında bulunan önemli birer yapıtaşı olarak öne çıkmaktadır (Bildirici, vd., 2007).

Dolayısıyla pirazollerin farmakolojik olarak, zirai ilaçlar ve analitik uygulamalarda kullanılıyor olması araştırmacıları bu alanda çalışmaya yönlendirmiştir. Örneğin, son yıllarda 2-(hidroksifenil) pirazoller ultraviyole stabilizörlerde, geçiş metallere analitik reaktif olarak kullanılmış olup ayrıca aneljezik ajanlar ve trombosit agregasyonu inhibitörleri olarakta kullanıldığı bilinmektedir (Pinto, vd., 2003).

Literatürde pirazol türevlerinin tıbbi alanlarda değişik aktiviteleri rapor edilmiştir. Bu bileşikler, antimikrobiyal (Ramalingham, vd., 1977), antifungal (Kargaokar, vd., 1996), antidepresan (Rajendra, vd., 2005), anti-inflamatuar (Fathalla, vd., 2003), antiameobik (Budakoti, vd., 2006), anti tümör ve anti konvülsan gibi birçok önemli biyolojik aktiviteye sahiptir.

Pirazol halkası bulunduran yapıların bazılarının, özellikle bir kısım pirazolo piridazin türevlerinin biyolojik aktivitelerinden dolayı bazı hastalıkların tedavisinde kullanıldıkları rapor edilmiştir (Fessenden, 1990).

Örneğin, piramidon'un ağrı kesici, antipirin'inise ateş düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir (İkizler, 1985).

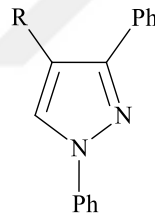


Son yıllarda ise pirazol türevlerinin antiglokom aktiviteleri de araştırılmış olup sülfonamid grubu içeren pirazol türevlerinin insan karbonik anhidraz izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri (*in vitro*) incelenerek etkili sonuçların elde edildiği görülmektedir (Kasımoğulları, vd., 2010).

Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri aşağıdaki gibidir (Gupta, vd., 1998).

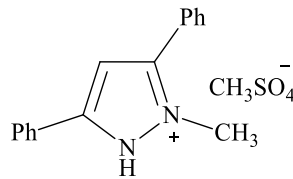
Difenamizol

R = -NH-CON(CH₃)₂



analjezik, antipiretik
ve antiinflammatuar

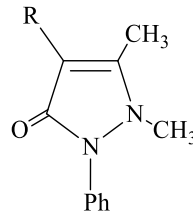
Difenzokuat



herbisit

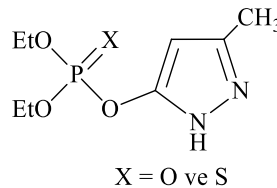
3-Pirazolin-5-on

antipirin; R = H
propifenazon; R = -CH(CH₃)₂
ampiron; R = -NH₂
isopirin; R = -NHCH(CH₃)₂



analjezik, antipiretik
ve antiinflammatuar

O,O-Dietil-*O*-(3-metil-5-pirazolil) fosfat ve fosfortiyoat

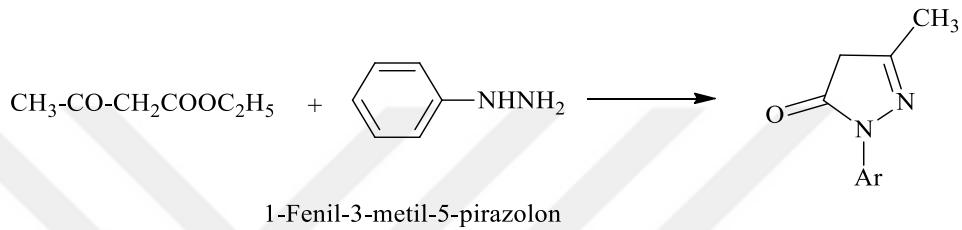


Zirai Kimyasal

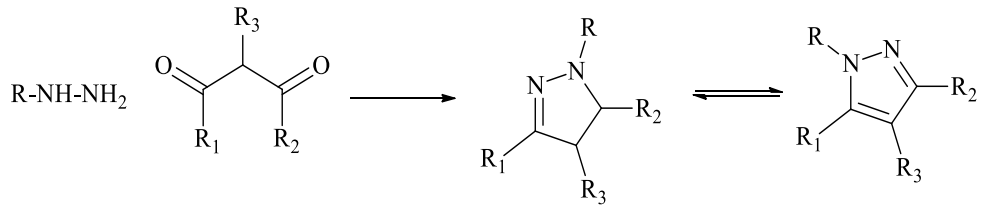
2.1.1. Pirazol türevlerinin sentez yöntemleri

Pirazol sentezi ile ilgili olarak bilinen pek çok yöntem bulunmaktadır. Pirazol sentezi ile ilgili bazı özel reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.

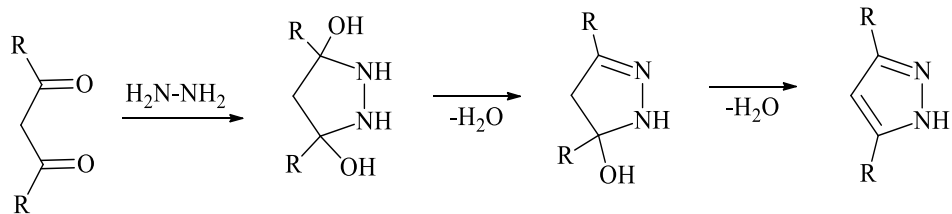
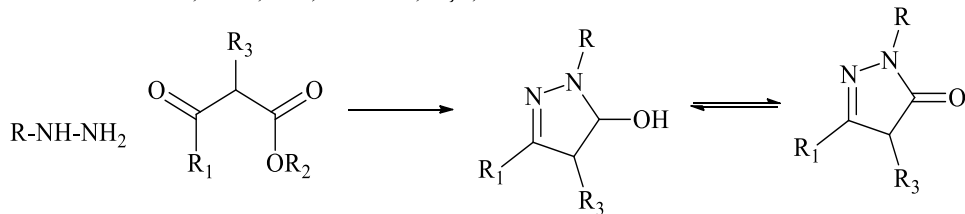
İlk kez Knorr 1883 yılında, etil asetoasetat ile hidrazinin tepkimesi sonucu 1-fenil-3-metil-5-pirazolon'u elde etmiştir. Bu bileşiğin ilaç etken maddesi olduğu anlaşılıp birçok farklı pirazol türevi sentezlenmiştir (Knorr, 1883).



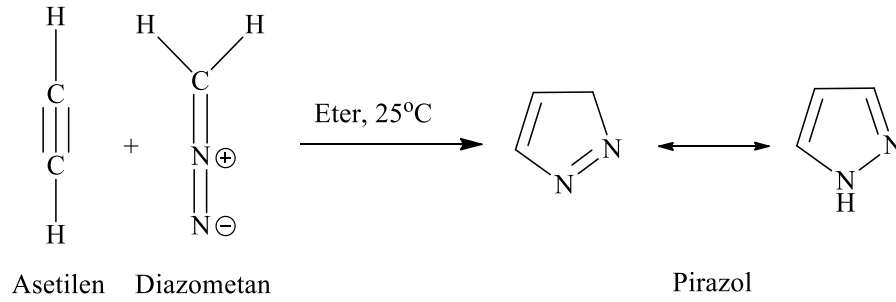
Knorr sentezi olarakta bilinen 1,3-dikarbonil bileşikleri ile hidrazin ya da süstitüe hidrazinin reaksiyonundan pirazol veya pirazol halka sistemi elde edilmiştir (Li ve Corey, 2005).



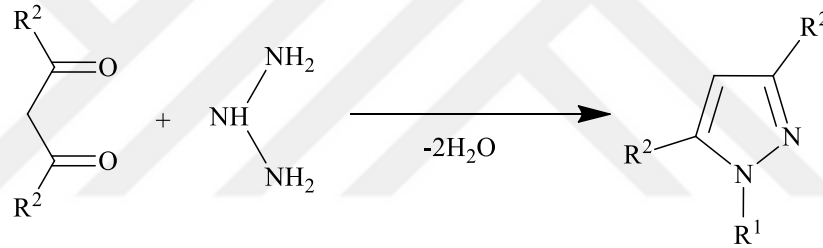
$\text{R} = \text{H, Alkil, Aril, Heto-aril, Açil, vs.}$



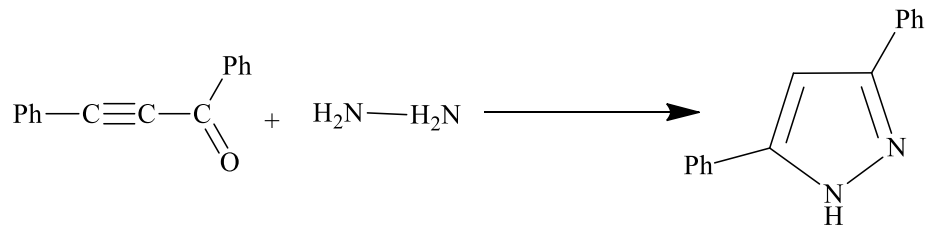
Süstitüe olmayan pirazol yapısını elde etmek için oda sıcaklığında eterli diazometan çözeltilisinden asetilen geçirilerek pirazol sentezi gerçekleştirilmiştir (Tüzün, 1996).



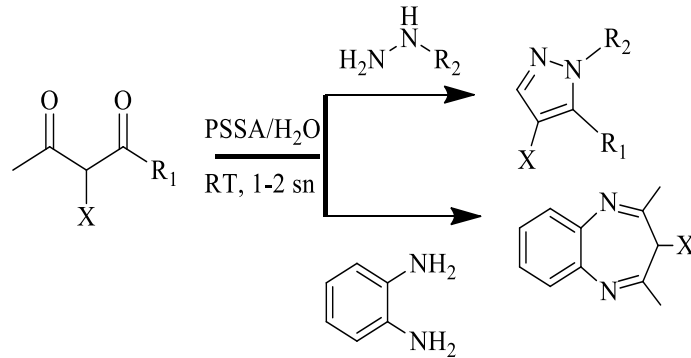
1,3-dikarbonil bileşikleri; hidrazin ya da alkil ve aril hidrazinler ile siklokonenzasyona uğrayarak pirazol türevlerini vermektedirler.



Simetrik olmayan 1,3-diketonlar yapısal izomerler karışımı verirler. Bu sentezin başka bir çeşidinde ise aşağıda görüldüğü gibi asetilenik ketonlar çift fonksiyonlu elemanlar olarak kullanılabilir (Eicher ve Hauptmann, 2003).



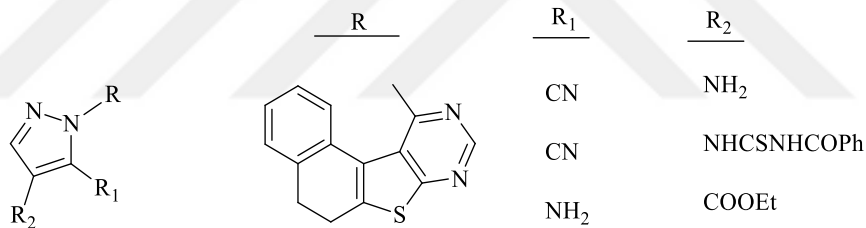
2008 yılında V. Polshettiwar ve grubunun yapmış olduğu bir çalışmada oda sıcaklığında çeşitli 1,3-diketonların ve diamminlerin kondenzasyonu sonucunda pirazol sentezini gerçekleştirdikleri bilinmektedir (Polshettiwar ve Varma, 2008).



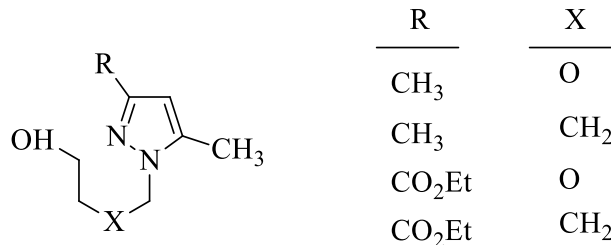
2.1.2. Pirazol türevleri üzerinde yapılan çeşitli aktivite çalışmaları

Literatür taraması sonucu pirazol ve türevlerinin aktivite çalışmalarında yaygın bir şekilde kullanıldığı görülmektedir.

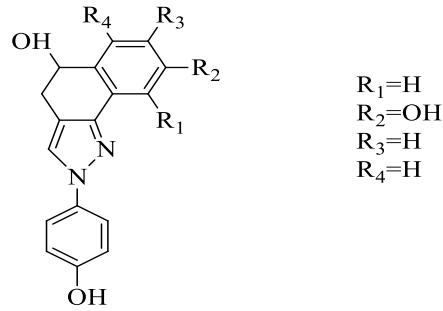
Hepatit A virüsüne karşı antiviral aktiviteye sahip olan süstitüe pirazollerin sentezi Abdel-Aziz ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Abdel-Aziz, vd., 2009).



2010 yılında Smaail Radi ve çalışma grubu tarafından sentezlenen pirazol türevleri antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilmiştir (Radi, vd., 2010).

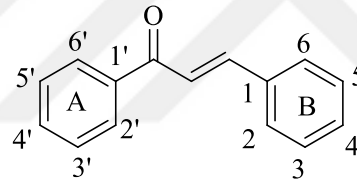


2010 yılında anti-anjiojenik özelliğe sahip trisüstitüe pirazollerin sentezi Christodoulou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Christodoulou, vd., 2010).



2.2. Kalkonlar

Kalkonlar üç karbonlu bir α,β -doymamış karbonil sistemiyle birbirine bağlanan iki aromatik halkadan (1,3-diaril-2-propen-1-on iskeleti) oluşan yapılardır (Rao, vd., 2004). Kalkon yapısındaki iki halkadan keton grubuna komşu olanı **A** simgesi ile gösterilir ve karbonlar numaralandırılırken üssü (') numaralar verilir. Diğer aromatik halka ise **B** ile simgelenir ve normal numaralandırma yapılır.



Doğal ya da sentetik kalkonların normal koşullarda kararlı yapılarının genel olarak trans konumda olduğu bilinmektedir. Genel olarak kalkon bileşikleri kloroform, benzen, karbon sülfür ve eterde çözünmekte olup etanolde az çözüldüğü bilinmektedir (Miquel, vd., 1961).

Kalkonlar, Claisen-Schmidt kondenzasyonu yoluyla elde edilmektedirler (Sebti, vd., 2001). Bitkilerden izolasyon ve kimyasal olarak sentez yolu ile biyolojik aktiviteye sahip kalkon türevleri elde edilmeye çalışılmıştır.

Doğal ya da sentetik bileşik olma özelliğine sahip kalkonlar flavonoid ailesine üye bileşiklerdir ve yüksek biyolojik aktiviteye sahiptirler (Lunardi vd., 2003). Bu özelliklerinden dolayı kalkon ve türevleri son yıllarda yoğun ilgi görmekte ve biyolojik aktiviteleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

Kalkonlar, antibakteriyel, antihelmintik, amoebisidal, antiülser, antiviral, antiprotozoal, antikanser, sitotoksik gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler (Lunardi, vd., 2003). Örneğin, (*E*)-1-(4'-hidroksifenil)but-1-en-3-on'un antitümör aktivite gösterdiği, (Duckie ve ark. 1998), 2'-

oksijenlenmiş kalkon türevlerinin, MCF-7 insan meme kanseri hücrelerine (Rao ve ark. 2004) ve tüberküloza (Lin ve ark. 2002) karşı inhibisyon etkisinin bulunduğu yapılan literatür taraması sonucu belirlenmiştir.

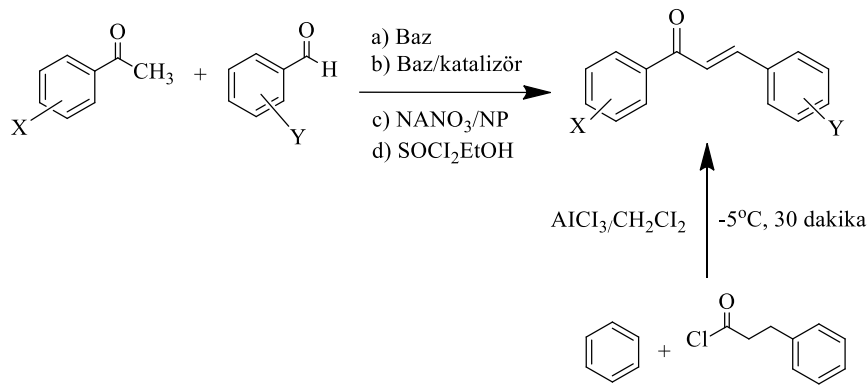
Özellikle hidroksi grubu içeren kalkonların, gıda endüstrisinde anti-oksidan olarak kullanıldıkları görülmektedir (Mukherje ve ark. 2001).

Kalkonların yapılarında α,β -doymamış sisteme sahip olmaları onları kimyasal olarak önemli hale getirmektedir ve çok sayıda hetero halkalı bileşiğin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılmalarını sağlamaktadır. Bu sebepten kalkonların, karbon-karbon, karbon-sülfür ve karbon-azot bağı oluşturmak için ideal bileşikler olduğu bilinmektedir.

Özetle kalkonlar antitümör ajanlarının bir sınıfı olup insanlarda kanser yönetiminde iyileştirici etki gösterdiklerinden dolayı son yıllarda kalkon ve türevleri ilgi odağı olmuştur. Biyolojik aktivite üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

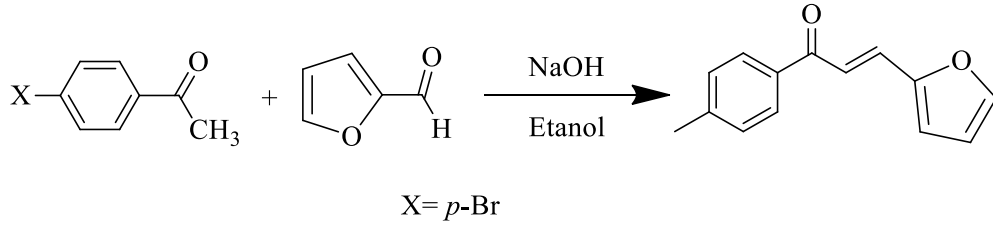
2.2.1. Literatürde kalkon sentezi

Kalkon sentezi ilk kez 1881 yılında Claisen ve Claparede tarafından gerçekleştirilmiştir. (Claisen ve Claparede, 1881). Benzaldehit hidroklorik asitli ortamda asetofenon ile reaksiyona sokularak ilk kalkon bileşiği olan benziliden asetofenon elde edilmiştir. Aşağıdaki şekilde kalkon türevlerinin sentezinde en sık kullanılan yöntemler gösterilmektedir.

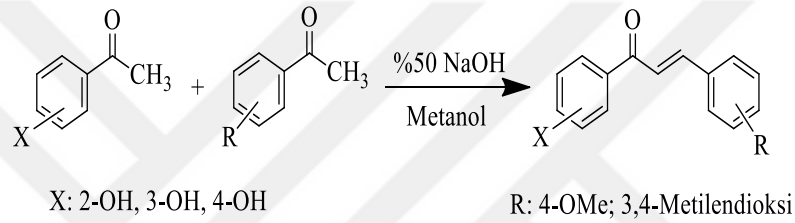


*Sulu NaOH varlığında yapılan sentezler

Laboratuvar ortamında kalkonların sentezi 1930'lu yıllara dayanmaktadır. Drake ve Gilbert (1930), etanol içerisindeki furfural ve asetofenon çözeltisine buz banyosunda sulu NaOH çözeltisini ilave ederek ve daha sonra bu karışımı 20-30 °C de 3 saat su banyosunda karıştırarak kalkon sentezini gerçekleştirmişlerdir.

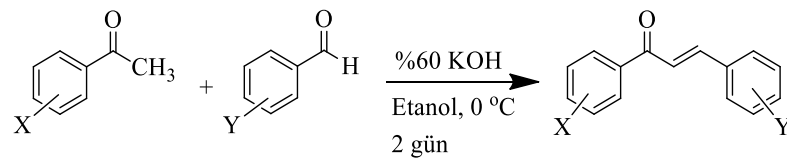


Satyanarayana ve arkadaşları bazı kalkonların sentezini, asetofenon ve benzaldehit türevlerinin % 50'lik NaOH ilavesi ile bir gece oda sıcaklığında karıştırması ile gerçekleştirmişlerdir (Satyanarayana vd. 2004).



*Sulu KOH varlığında yapılan sentezler

2002 yılında Lin ve arkadaşları asetofenon ve benzaldehit türevlerini etanol içerisinde çözüp üzerine % 60'lık KOH çözeltisi ilave ederek reaksiyonu 2 gün boyunca 0 °C'de devam ettirmişlerdir. Sonrasında bu karışımı su ile seyreltip asetik asit ile asitlendirmişlerdir. Çöken kalkonu süzerek etanol ile kristallendirip saf kalkon türevlerini elde etmeyi başarmışlardır. Elde edilen kalkonlara anti tüberküloz aktivite testleri yapılmış ve testler sonucunda sentezlenen kalkon türevlerinin bir kısmının antitüberküloz aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Lin vd., 2002).

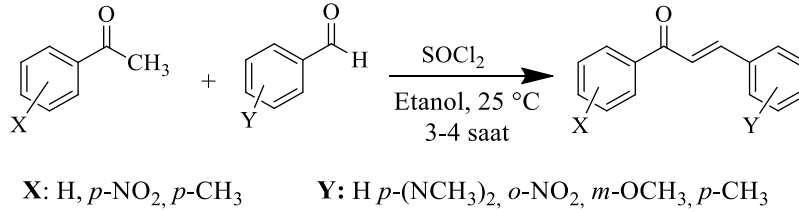


$X: o, m, p\text{-OH}; o, m, p\text{-F}; o, m, p\text{-OCH}_3; o, m, p\text{-NH}_2; o, m, p\text{-Br}$
 $Y: o, m, p\text{-OH}; o, m, p\text{-I}; o, m, p\text{-OCH}_3; o, m, p\text{-NH}_2; o, m, p\text{-Br}$

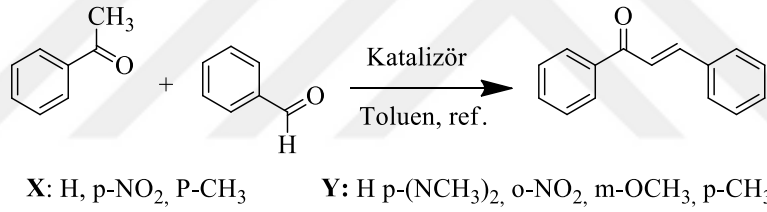
*Baz ve Katalizör kullanımı ile yapılan sentezler

Literatür taramasında farklı katalizörler kullanarak kalkonların sentezinin gerçekleştirildiği görülmektedir.

Zhiguo ve arkadaşları asetofenon ve benzaldehit türevlerini tiyonil klorür (SOCl_2) ile oda sıcaklığında 3-4 saat süreyle etkileştirerek % 65-95 arası verimlerle kalkon türevlerini elde etmişlerdir (Zhiguo vd., 2004).



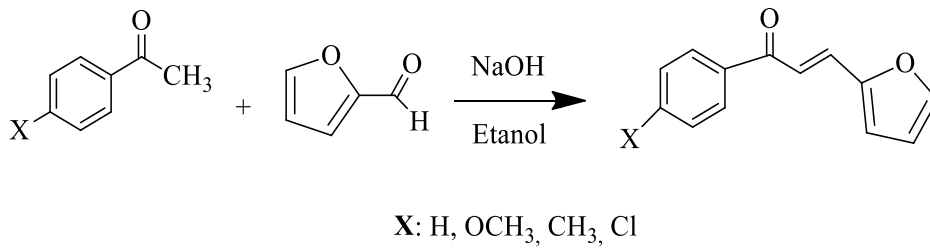
Kantam ve arkadaşları, kalkon türevlerini sentezlemek için 12 adet örnek üzerinde çeşitli katalizörler kullanmış ve bu kullandıkları katalizörlerin verim ve süre açısından karşılaştırmasını yapmışlardır (Kantam vd., 2005).



Katalizör: HT-OtBu, KOtBu, Mg-Al-F hidrotalcit, Mg-Al-NO₃ hidrotalcit, Mg-Al-CO₃ hidrotalcit

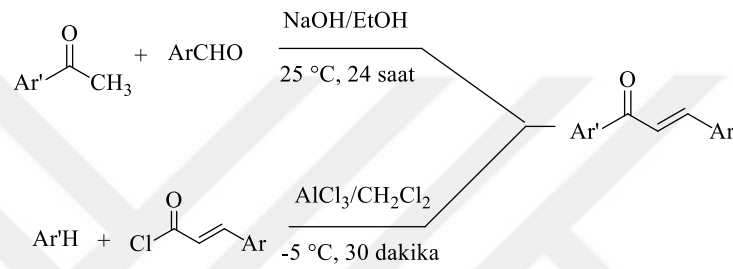
*Mikrodalga ile yapılan sentezler

Babu ve arkadaşları, kuru etanol içerisinde furaldehit ve p-asetofenon türevlerini katalitik miktardaki NaOH ile etkileştirerek mikrodalga yöntemiyle yeni kalkon türevlerini sentezlemişlerdir (Babu vd., 1997).



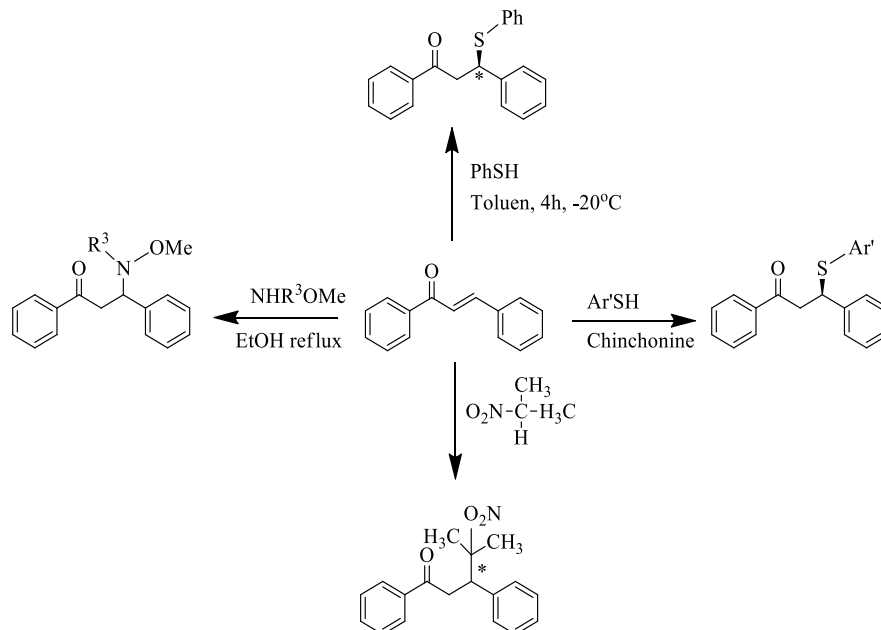
*Friedel-Crafts açilasyonu ile yapılan sentezler

Batt ve arkadaşları kalkonların sentezini iki farklı yöntemle gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları ilk çalışmada oda sıcaklığında asetofenon ve benzaldehit türevlerini NaOH ile muamele ederek kalkonları sentezlemeyi başarmışlardır. Diğer bir çalışmada ise sübstitüe aromatik bileşiklerle, yine sübstitüe sinnamoil klorürü AlCl_3 varlığında Friedel-Crafts açilasyonu yöntemiyle etkileştirerek aynı bileşikleri sentezlemeyi başarmışlardır (Batt vd., 1993).



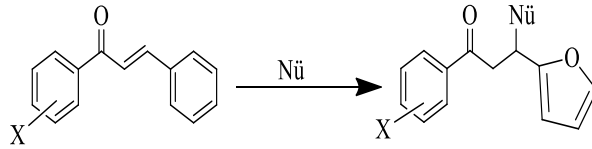
2.2.2. Kalkonların reaksiyonları

Kalkonlar genellikle sübstitüe aromatik halka ve α,β -doymamış karbonil sistemi içerirler. Bu özelliklerinden dolayı kimyasal olarak oldukça aktif bileşiklerdir. Literatür incelemesinde çoğunlukla rastlanan kalkon reaksiyonları Michael katılma reaksiyonlarıdır. Özellikle asimetrik katılma reaksiyonları kalkonların önemli bir reaksiyonudur ve günümüzde ilgi odağı haline geldiği görülmektedir.



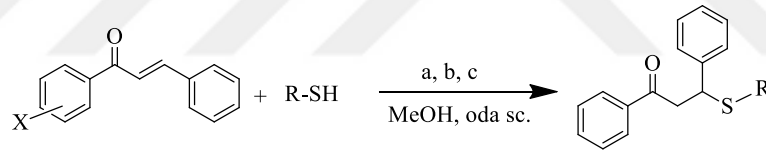
*Kalkonların Katılma Reaksiyonları

Kalkonların α,β -doymamış karbonil birimi, nükleofillerle kolayca 1,4-katılma reaksiyonu vermektedir. (Michael Katılma)



*Tiyo Grubu İçeren Katılmalar

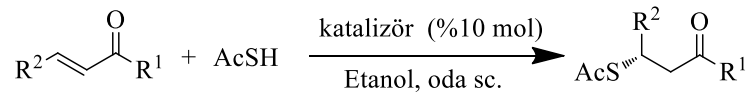
Zahouily ve arkadaşları, merkaptanların kalkonlara Michael katılma reaksiyonları için yeni katalizörler kullanmışlardır. Farklı yıllarda yapmış oldukları çalışmalarda katalizör olarak $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$, HAP, $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$, FAP ve $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2)$ 'yi kullanmış oldukları görülmektedir. Bu kullanmış oldukları katalizörlerin yüksek katalitik aktivite, seçicilik ve kolay tepkime koşulları avantajları sağladığını da rapor etmişlerdir (Zahouily vd., 2002, 2003).



X: H *p*-Cl, *m*-NO₂, *p*-NO₂, *p*-OMe, *p*-Me **R:** -Ph, -2-NH₂-C₆H₄-CH₂-CO₂Et

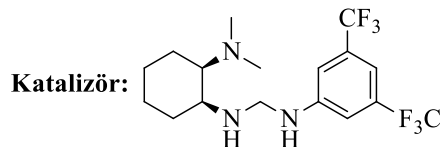
a: $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$, **b:** HAP($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), **c:** FAP($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$)

Li ve arkadaşları, kalkonlara tiyoasetik asiti kiral katalizör varlığında 1,4-katarak (Michael Katılması) çok sayıda asimetric katılma ürününü izole etmeyi başarmışlardır (Li vd., 2006).



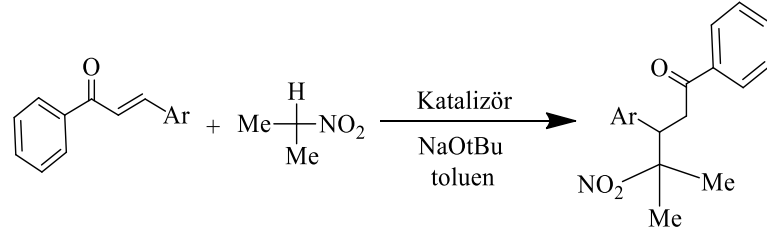
R¹: Ph, *o*-ClC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-OMeC₆H₄, *p*-OHC₆H₄, *n*-Bu, C₄H₄S

R²: H, Ph, *p*-FC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-OMeC₆H₄, C₄H₄S

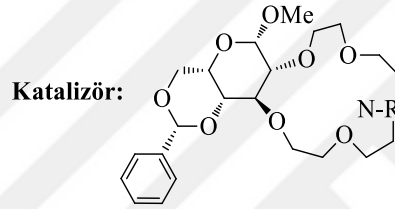


*Azot Grubu İçeren Katılmalar

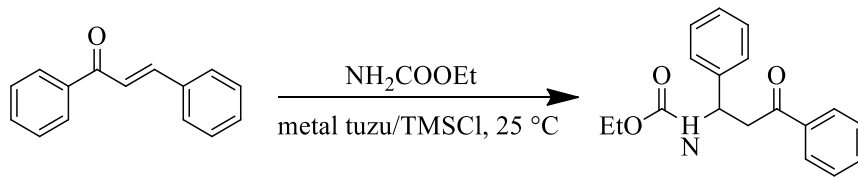
Bakö ve arkadaşları, azacrown eterleri kullanarak 2-nitrometanın kalkonlar ile katılma tepkimelerini incelemiştir (Bakö vd., 2003).



Ar: (CH₂)₃OH, (CH₂)₃OMe, (CH₂)₄P(O)Ph₂



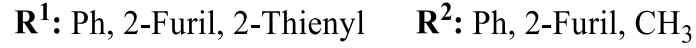
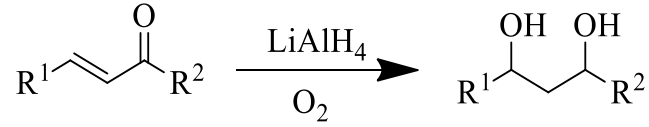
Yang ve arkadaşları, kalkonlara karbamatların metal tuzları/TMSCl varlığında Michael katılma tepkimelerini gerçekleştirmişlerdir. Metal tuzları olarak FeCl₃, RhCl₃, PdCl₂(CH₃CN)₂, RuCl₃ ve InCl₃'ü kullanmışlardır. Gerçekleştirmiş oldukları çalışmalar sonucunda ise metal tuzu olarak kullanılan InCl₃'ün en iyi sonuç verdiğini tespit etmişlerdir (Yang vd., 2007).



Metal Tuzlar : FeCl₃ PdCl₂(CH₃CN) RuCl₃ RhCl₃, 3H₂O InCl₃

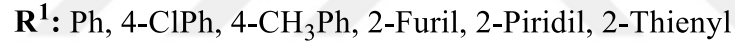
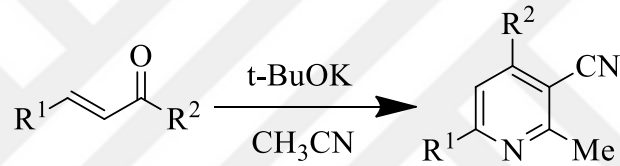
*Kalkonların İndirgenme Reaksiyonları

Csaky ve arkadaşları, birçok bileşiğin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılan 1,3-dioller LiAlH₄ kullanarak kalkonlardan tek basamakta sentezlemiştir (Csaky vd., 1999).



*Kalkonların Halka Oluşturma Reaksiyonları

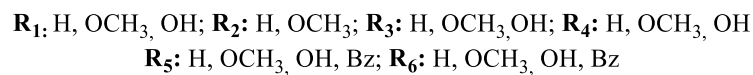
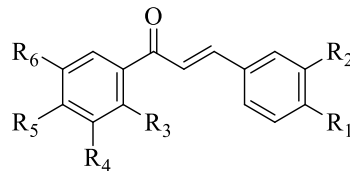
Shibata ve arkadaşları, piridin halkalı bileşikleri sentezlemek için çıkış bileşiği olarak kalkonları seçmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada 24 adet kalkon türevi çıkış bileşiği olarak kullanmışlardır. Kalkonlara *t*-BuOK varlığında CH₃CN katılması ve bunu takiben halkalaşma reaksiyonu neticesinde piridin türevleri elde edilmiştir (Shibata vd., 1990).



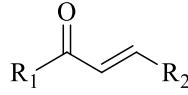
2.2.3. Kalkonların biyolojik aktiviteleri

Biyolojik aktivitelerinden dolayı son yıllarda kalkonlar ile yapılan çalışmalar artış göstermiştir.

Kayser ve arkadaşları, 19 adet yeni kalkon türevinin leishmania parazite karşı aktivitesini incelemişlerdir ve bu ölümcül parazite karşı kalkonların bazılarının pozitif aktivite gösterdiklerini belirlemişlerdir (Kayser vd., 2001).



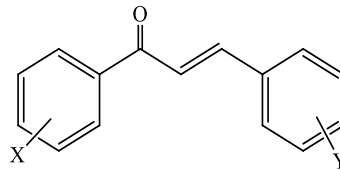
Lin ve arkadaşları, 47 adet kalkon türevinin tüberküloz bakterisine karşı aktivitelerini inceleyerek yapmış oldukları çalışma sonucunda bunlardan iki tanesinin tüberküloz bakterisine karşı % 90'ın üzerinde inhibisyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (Lin vd. 2002).



2'-Hidroksi-3-klor ve 2'-Hidroksi-3-flor kalkonların tüberküloza karşı aktiviteleri

R ₁	R ₂	2,5 mg/ml'de inhibisyon aktivitesi
2-Hidroksifenil	3-Klorofenil	90
2-Hidroksifenil	3-İyodofenil	92

Rao ve arkadaşları, 2'-oksijenlenmiş kalkon türevlerinin, laboratuvar şartlarında insan tümör hücrelerine (Jurkat, U937 gibi) ve normal hücrelere (PHA uyarılmış birincil çevresel tek çekirdekli kan hücreleri) karşı sitotoksik etkilerini araştırarak bunlardan bazılarının Jurkat hücre kültürüne karşı ve U937 hücre kültürüne karşı etkili inhibitör aktivitesi gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca bu buldukları kalkon türevlerinin normal hücreler üzerinde de inhibisyon etkisi gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ancak tümör hücreleriyle IC₅₀ (%50 inhibisyon konsantrasyonu) değerleri kıyaslandığında normal hücreler için bu değer daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (Rao vd., 2004).



2'-Oksijenlenmiş kalkon türevlerinin Jurkat ve U937 tümör hücrelerine karşı inhibisyon aktiviteleri aşağıda verilmiştir.

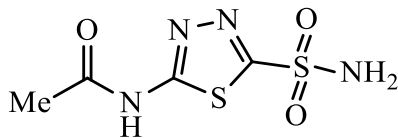
X	Y	IC ₅₀ Konsantrasyonları	
		Jurkat	U937
2,4,6-OCH ₃	-	2.5 µM	6.7 µM
2-OH-4, 6-OCH ₃	2,3-OCH ₃	1.7 µM	1.5 µM
2-OH-4-OCH ₃	2,5-OCH ₃	3.2 µM	16.0 µM
2-OH-3, 4-OCH ₃	2,3,4-OCH ₃	5.3 µM	5.3 µM

Farzana ve arkadaşları, değişik sübstientlere sahip toplam 120 adet kalkon türevinin, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Micrococcus leuteus*, *Staphylococcus Aureus* ATCC 6538, *Escherichia AATCC* 1522, *Enterobacter aerogenes* AATCC 13048, *Salmonella setubal* ATCC 19196 mikroorganizmalarına karşı biyolojik aktivitelerini disk difüzyon yöntemi ile incelemiştir. Pozitif kontrol olarak Roxithromycin ve cefixin kullanmışlar ve sentezlenen kalkonların büyük bir kısmının bu mikroorganizmalara karşı orta ve yüksek derecede aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir (Farzana vd., 2005).

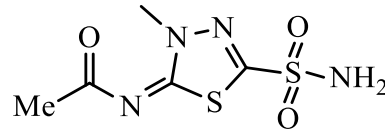
2.3. Sülfonamidler

Sülfonamidler $-SO_2NH_2$ fonksiyonel grubuna sahip olan bileşiklerdir. Sülfonamidlerin genel olarak CA-II için K_i değerleri 10^{-5} ile 10^{-10} M arasında değişmektedir. Glukom hastalığı tedavisinde CA'nın güçlü inhibitörlerinden olan asetazolamid kullanılmaktadır. Oral yoldan verilen bu ilacın oldukça fazla yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bu yan etkileri azaltmak ve daha etkili bir ilaç molekülü bulmak için birçok sülfonamid türevinin sentezlendiği ve göz epitelyumunda bulunan hCA-II üzerinde inhibisyon etkileri araştırıldığı bilinmektedir (Supuran ve Scozzafava 2001; Bülbül. vd., 2002).

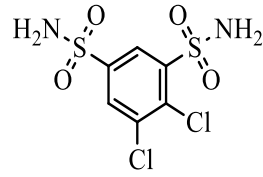
Günümüzde ise sülfonamidlerin glukom hastalığı tedavisi dışında diüretik, antibakteriyel ve antifungal ilaç olarak yaygın kullanıma sahip oldukları görülmektedir. Bu yüzden dünyanın birçok yerinde farklı gruplar tarafından yeni sülfonamid türevleri sentezlenmekte olup asetazolamid, metazolamid, etazolamid, diklorfenamid, dorzolamid ve brinzolamid gibi bazı sülfonamid türevleri aşağıda gösterilmiştir. Sülfonamidler antiglukom ilacı kullanımının yanı sıra CA-IX ile kanser dokularının direk ilişkisi olması sebebi ile de kanser teşhisinde kullanılmaktadır. Ayrıca CA enzimi inhibitörü olan bu moleküllerin yapılan birçok çalışma sonucunda antiobezite, antifungal, antibakteriyel, diüretik ilaç olarakta kullanılabilceğinin belirtildiği görülmektedir (Supuran 2008).



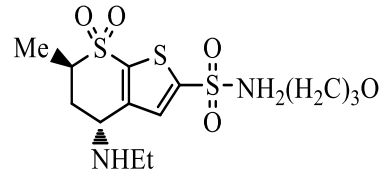
Acetazolamide



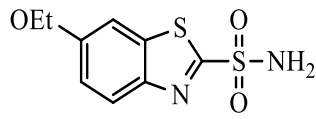
Methazolamide



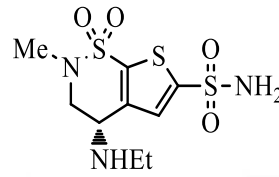
Diclorophenamide



Dorzolamide



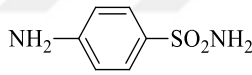
Ethoxzolamide



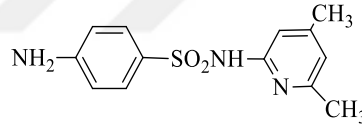
Brinzolamide

2.3.1. Sülfonamitlerin kimyasal yapıları

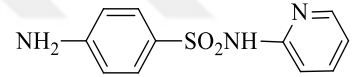
Biyolojik aktiviteye sahip bazı sülfonamid bileşiklerinin kimyasal formülleri aşağıda verilmiştir.



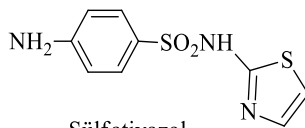
Sülfanilamid



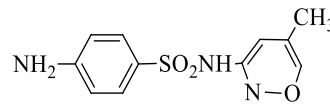
Sülfametazin



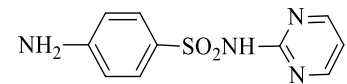
Sülfapiridin



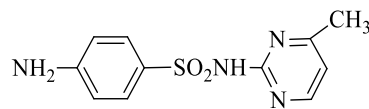
Sülfatiazol



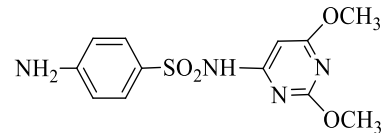
Sülfametoksazol



Sülfadiazin



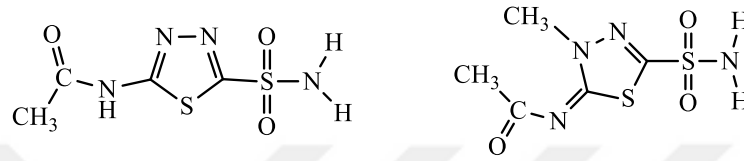
Sülfomerazin



Sülfadimetoksin

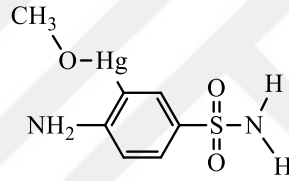
Sülfonamitler karbonik anhidraz enzim inhibitörü olarak bilinmektedirler. Canlılarda bulunan bu enzim karbonik asitin karbondioksite dönüşümünü katalizlemektedir. Farklı insan karbonik anhidraz izoenzimleriyle kompleks oluşturan bu ilaçların tam kristal yapıları, hem

sülfonamid ilaçlar ile karbonik anhidrazin inhibisyon mekanizmasını moleküler seviyede anlamak için, hem de yan etkisi az olan ilaçların rasyonel düzenlenmesi için oldukça önemli bir yere sahiptir. Karbonik anhidraz enzimi ile kompleks oluşturan bazı sülfonamid ilaçları, asetazolamid (5-asetamid-1,3,4- tiadiazol-2-sülfonamid: AZM), amsulf (3-asetoksiciva-4-aminobenzen sülfonamid: AMS) ve methazol amit (5-asetilamino-4-1,3,4-tiodozalin-2-sulfonamid MZM)'in formülleri aşağıda verilmektedir (Kannan, vd., 1977; Vingren, vd., 1993).



asetazolamid

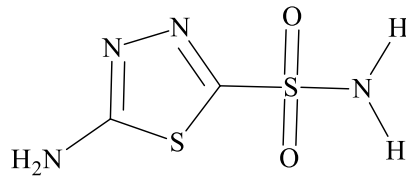
metazolamid



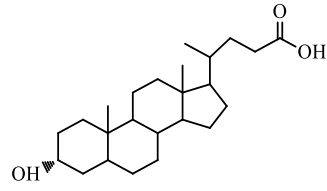
amsulf

2.3.2. Sülfonamidlerin sentezi

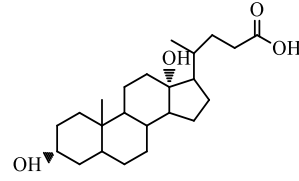
5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid halkasına sahip bileşikler, genellikle CA enzimi üzerinde inhibisyon gösterdiğinden CA inhibisyonunda 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlanan sübstitüe lipid molekülünün rolü araştırılmakta ve bunun için güçlü bir CA inhibitörü olan asetazolamidin temel bileşeni olan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamidin, bir metabolizma ürünü olan safra asitleri ile amidleşme reaksiyonları gerçekleştirmiştir. Safra asitleri olarak litokolik asit, deoksikolik asit, kolik asit ve dehidrokolik asit seçilmiştir (Bülbül, 2002).



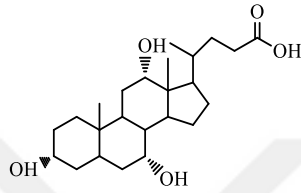
5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid



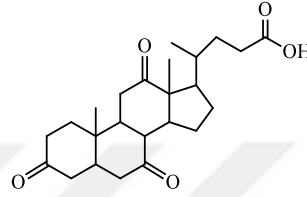
litokolik asit



deoksikolik asit



kolik asit



dehidrokolik asit

2.3.3. Sülfonamidler ve Kullanım Alanları

***Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması** (Kayaalp, vd., 2000).

Kısa Etkililer	Orta Etkili Süretiler	Uzun Etkililer
Sülfisoksazol	Sülfadiyazin	Sülfadoksin
Sülfasitin	Sülfametoksazol	
Sülfametyazol	Sülfapiridin	

***Özel kullanım yeri olan Sülfonamidler** (Hardman, vd., 2001; Katzung, 2004).

Lokal : Sülfasetamid

Yanık : Ag – sülfadiyazin, Marfenil (mafenid)

Ülseratif Kolit :

- ✓ Sülfosalazin
- ✓ Mesalazin
- ✓ Olsalazin
- ✓ Balsalazin

Dermatitis herpetiformis : Sülfapiridin

***Farmakokinetik özellikleri** (Kayaalp, 2000; Katzung, 2004).

BOS hariç (sülfodiazin iyi geçer) sıvılara geçisi iyidir.

KC'de asetillenme ve glukuronidasyon ile metabolize edilip, idrarda atılırlar. İdrarın bazik yapılması atılımlarını artırır, çökme meyillerini azaltır.

***Klinik Kullanımları** (Süzer, 2005; Rang, vd., 2003).

- ✓ Sülfizoksazol, sülfametoksazol : İdrar yolu enfeksiyonu
- ✓ Sülfadiazin (+ pirimetamin) : Akut tokzoplazmozis
- ✓ Sülfadoksin : İdrar yolu enfeksiyonu
- ✓ Sülfadoksin + pirimetamin : Sıtma (2. sıra seçenek)
- ✓ Sülfasalazin : Ülseratif kolit, diğer enflamasyonlar Barsak hastalıkları
- ✓ Na-sülfasetamid : Oftalmik solüsyon, merhem
- ✓ Mafenid ve Ag-sülfadiazin : Yanıklar

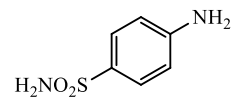
***Yan etkileri** (Hardman, vd., 2001; Süzer, 2005).

- ✓ Alerjik belirtiler : Yavaş asetilleycilerde daha fazla.Eksfoliyatif dermatit, döküntüler, fotosensitivite, diyare.
- ✓ İdrar yollarında kristalüri, hematüri (bol su içilmeli ve idrar alkali yapılmalı)
- ✓ Kernikterus : Bilirübini albüminden ayırarak.
- ✓ Hematolojik bozukluklar : Hemolitik anemi, aplastik anemi, trombositopeni, methemoglobinemi. G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapar.

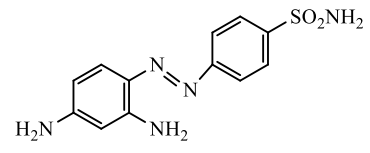
***İlaç olarak kullanılan sülfonamidler**

CA enziminin sülfonamidlerle inhibisyonu Mann ve Keilin (1940)'in sülfonamid bileşimini keşfetmesiyle başladığı bilinmektedir. Tansiyonu yükselten benzotiyadiazin, diüretik bileşikler, antiglokoma ajanı olarak kullanılan sülfonamidler olup bazı anti-tiroid ilaçları, hipoglisemik sülfonamidler ve kanser tedavisinde kullanılan yeni bileşiklerin sentezi gibi önemli çalışmalara yol açtığı görülmektedir (Maren, 1967; Maren, vd., 1985; Drew, 2000; Owa, 2000).

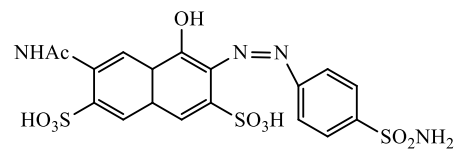
Krebs (1948)'e göre CA'nın güçlü inhibitörleri, ArSO₂NH₂'nin bir tipi olan sübstitüe olmamış aromatik sülfonamidler olup Krebs (1948) tarafından bulunan aktif yapılar arasında, sülfonamidlerden türetilmiş azoboyarmadde bileşiklerinin olduğu görülmektedir.



sülfonamid



azodiyes



azodiyes



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyleerde kullanmış olduğumuz kimyasal maddeler, Merck, Aldrich, Sigma ve Fluka gibi firmaların ürünleri olup analitik saflıktadır. Bu maddelerden 2-hidrazinobenzotiyazol, 4-bromoasetofenon, asetik asit, sodyum hidroksit, 4-hidrazinobenzen-1-sülfonamid, 3-nitrofenilhidrazin, 4-hidrazinobenzen-1-sülfonamid, 4-aminobenzensülfonamid, 4-metilasetofenon, 4-floroasetofenon kullanılan reaktiflerden bazılarıdır.

Reaksiyonların yapılması ve elde edilen ürünlerin saflaştırılmasında ise; etanol, metanol, dietileter, 2-bütanol, aseton, toluen, kloroform, benzen, ksilen, *n*-bütanol, *n*-propanol, hekzan, tetrahidrofuran, dioksan gibi çok çeşitli organik çözücüler denenmiş ve kullanılmıştır. Bütün çözücülere reaksiyonda kullanılmadan önce saflaştırılma işlemi yapılmıştır.

3.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar

Bu araştırmada sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için kullanılan IR spektrumları Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünden, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları ise Çankırı Karatekin Üniversitesinde alınmıştır.

Çalışmalar sırasında kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup bu araç ve cihazlar gerektiği yerde kullanılmıştır.

- Ohaus Adventurer Marka Hassas Terazi,
- Binder Marka Etüv (0-300°C),
- Heidolph MR 3001 Marka Isıtıcıli Magnetik Karıştırıcı,
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Cihazı (254/366nm),
- DC Alufolien Kiesegel 60/254 Merck TLC Levhaları,
- Heidolph Laborota 4003 Marka Rotary Evaporatör,
- KNF Marka Vakum Pompası,
- Barnstead Electrot 9200 Marka Erime Noktası Cihazı,
- Bruker Optics Vertex 70 Marka FTIR Cihazı,

-Agilent Marka 600 MHz NMR Cihazları,

-Agilent Technologies 1260 Infinity HPLC ve buna bağlı HPLC-TOF/MS Dedektörü, Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS Yüksek Çözünürlüklü Mass Spektroskopi Cihazları kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Kimyasal reaksiyonlarda gidişatı belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, çözücünün cinsi, reaktiflerin yapısı, reaktiflerin aktifliği, konsantrasyon ve katalizördür. Yapmış olduğumuz çalışmalarda sentezleri gerçekleştirilmiş olan bileşiklerin tamamı, sentezlenen bileşik ve reaksiyon yönünden yeni oldukları için bu bileşiklerin gerekli sentez yöntemlerinin belirlenmesi için en uygun şartlar bulunmaya çalışılmıştır. Organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre reaksiyonların bazıları katı-katı, katı-sıvı çözücüsüz reaksiyonlar sonucunda elde edildi. Bazı reaksiyonlar ise çözücü ortamında kurutma başlığı takılı olarak geri soğutucu altında gerçekleştirildi. Reaksiyonların bazılarında ise sıcaklık ve pH belli değerlerde tutularak reaksiyonların gidişatı TLC levhaları ile takip edildi. Reaksiyonlar uygun çözücülerde kristallendirme ve yıkama işlemleri yapılarak saflaştırıldı.

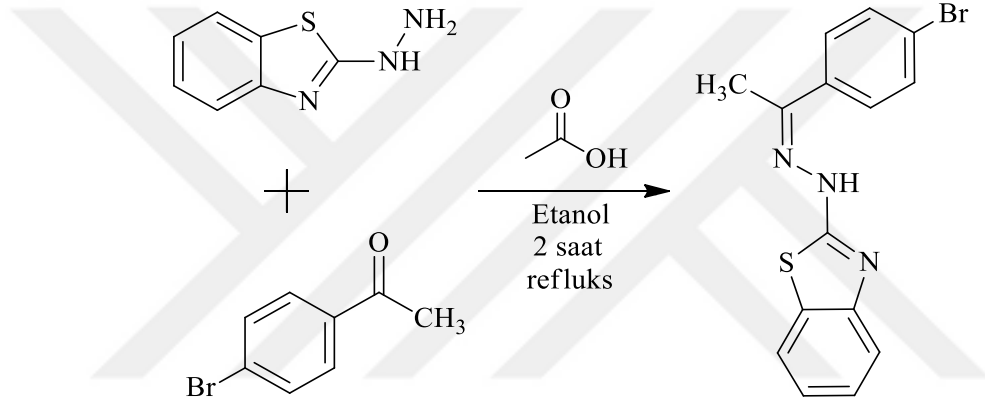
Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması işleminde $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, Kütle ve IR spektrumlarından faydalanıldı. Bu spektroskopi cihazlarından elde etmiş olduğumuz spektrumların yorumlanması ile bu organik bileşiklerdeki fonksiyonel gruplar tespit edilerek sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen spektrumların yorumlanması ve değerlendirilmesinde yardımcı kaynaklar kullanıldı.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. M-1 Bileşiğinin Elde Edilme Reaksiyonu

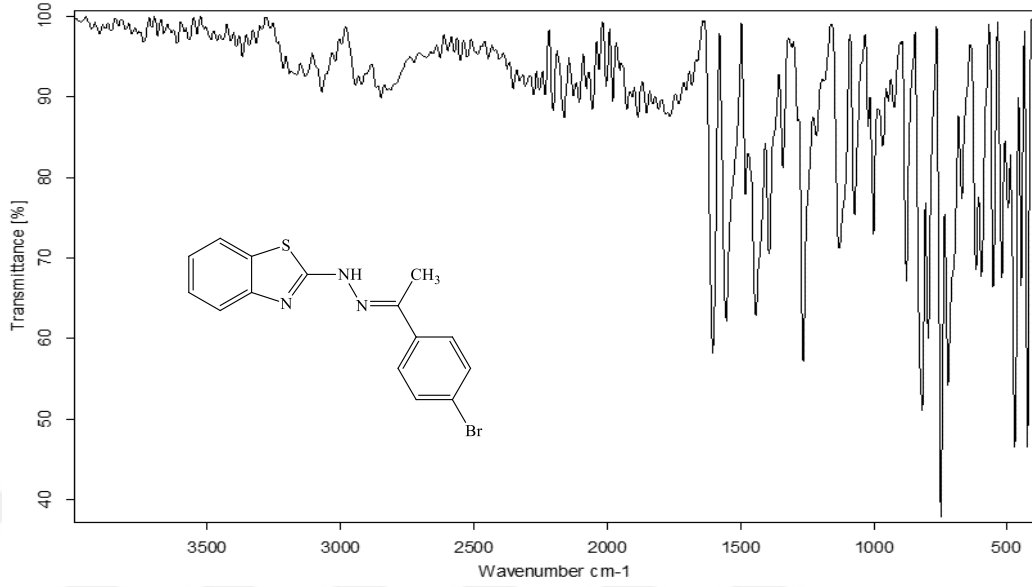
0,5 g (3 mmol) 2-hidrazinobenzotiyazol ve 0,603 g (3 mmol) 4-bromasetofenon 20 mL etanol içerisinde karıştırıldı. Üzerine 0,2 mL (1,6 mmol) asetik asit ilavesi yapılarak geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken beyaz renkli katı ham ürün tromпта süzülerek ayrıldı ve *n*-bütanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



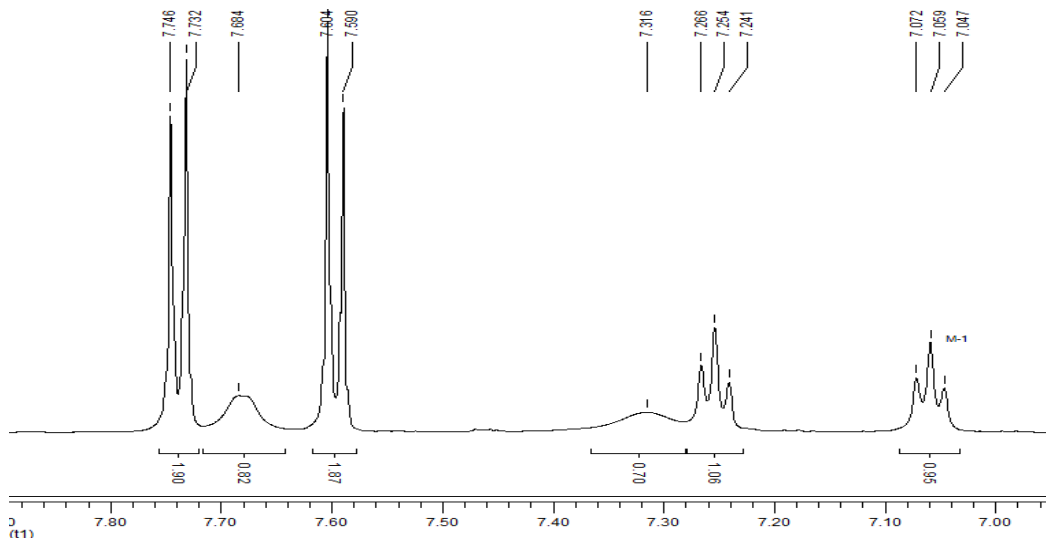
Elde edilen **M-1** bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

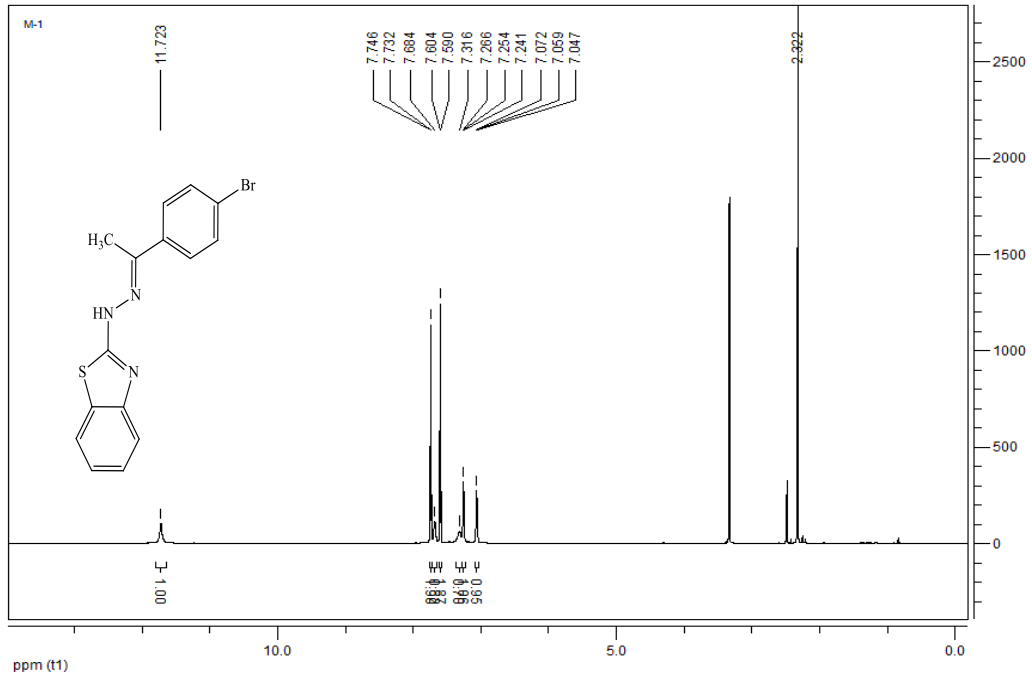
M-1 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.1) incelendiğinde; 3366 ve 3131 cm⁻¹'de gözlenen bant N-H gerilme titreşimine aittir. 3069 cm⁻¹'de gözlenen bant ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2942 cm⁻¹'deki sinyal ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir. Son olarak 1603-1441 cm⁻¹ aralığındaki bantlarda aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.1. M-1 bileşiğinin IR spektrumu.

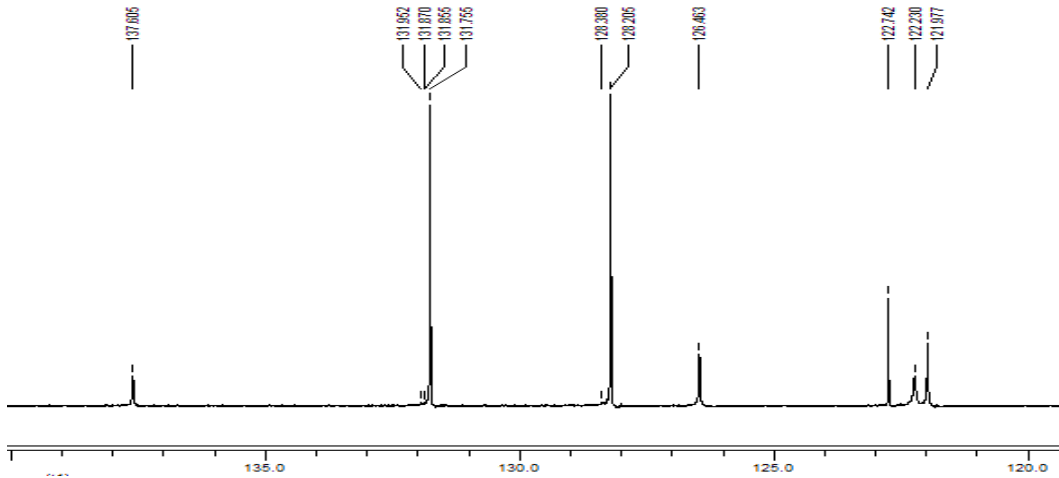
M-1 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.2) incelendiğinde; Metil grubu ($-\text{CH}_3$) protonlarının $\delta=2.32$ ppm' de, hidrazide ait NH protonunun ise $\delta=11.72$ ppm'de sinyal verdiği görülmektedir. Bromofenil halkası aromatik protonları $\delta=7.74$ ve $\delta=7.60$ ppm de ikiyeşer protonluk dubletler şeklinde gözlenmiştir. Benzotiyazol halkası H-4 ve H-7 protonları 7.68 ve 7.31 ppm'de singletler olarak gözlenirken, H-5 ve H-6 protonları ise 7.25 ve 7.05 ppm'de birer protonluk tripletler şeklinde sinyal vermiştir.

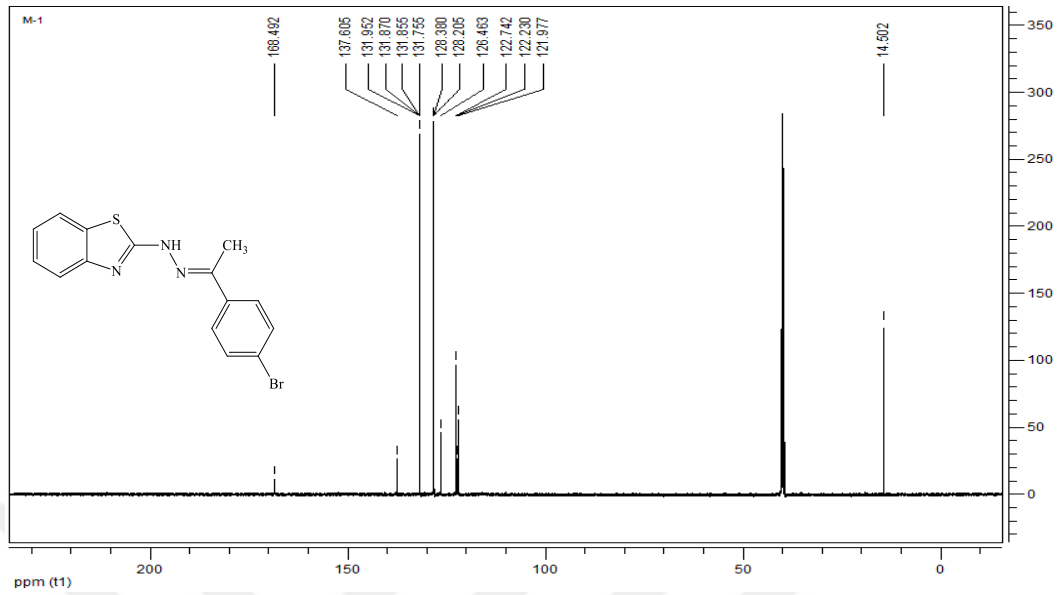




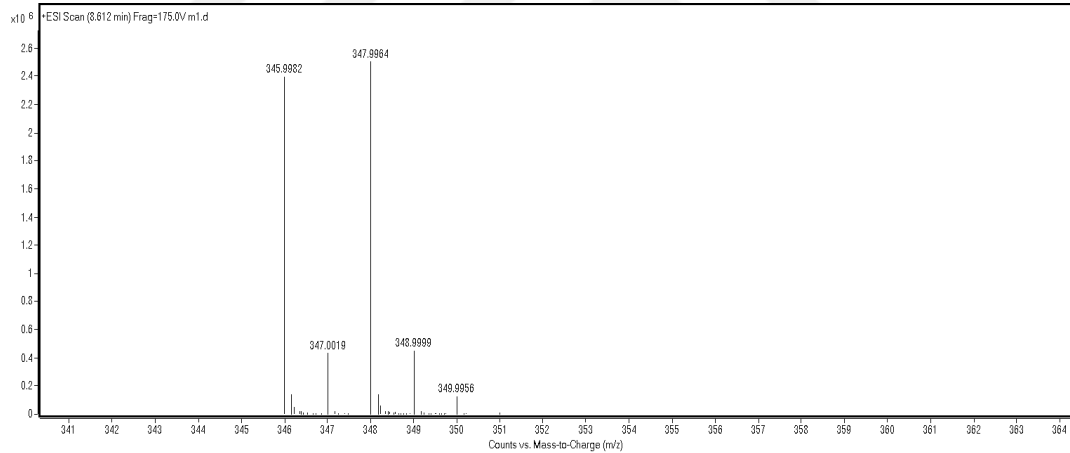
Şekil 4.2. M-1 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (D₆-DMSO).

M-1 bileşiğinin DMSO’da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.3) incelendiğinde; $\delta=168.49$ ppm’de gözlenen sinyal benzotiyazol grubu C-2 karbonuna, $\delta=137.60$ ppm’de gelen sinyal ise hidrazon grubu çiftli bağ (C=N-NH-) karbonuna aittir. $\delta=14.50$ ppm’de gözlenen sinyal metil karbonunu (-CH₃) işaret etmektedir. Diğer 10 adet aromatik halka karbonlarının ise $\delta=131.95$ - 121.97 ppm aralığında rezonans sinyalleri verdiği görülmektedir.





Şekil 4.3. M-1 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



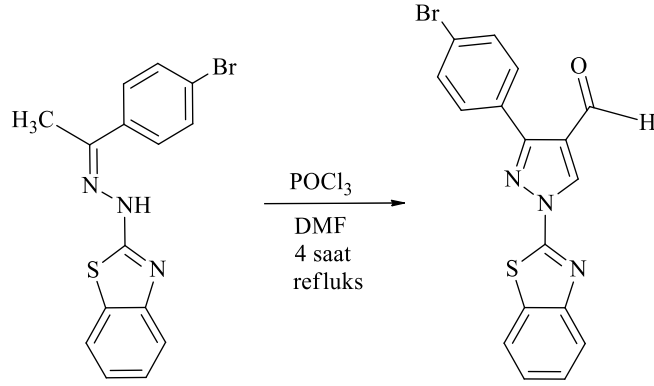
Şekil 4.4. M-1 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-1 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.4), gözlenen 347 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

4.2. M-2 Bileşiğinin Elde Edilme Reaksiyonu

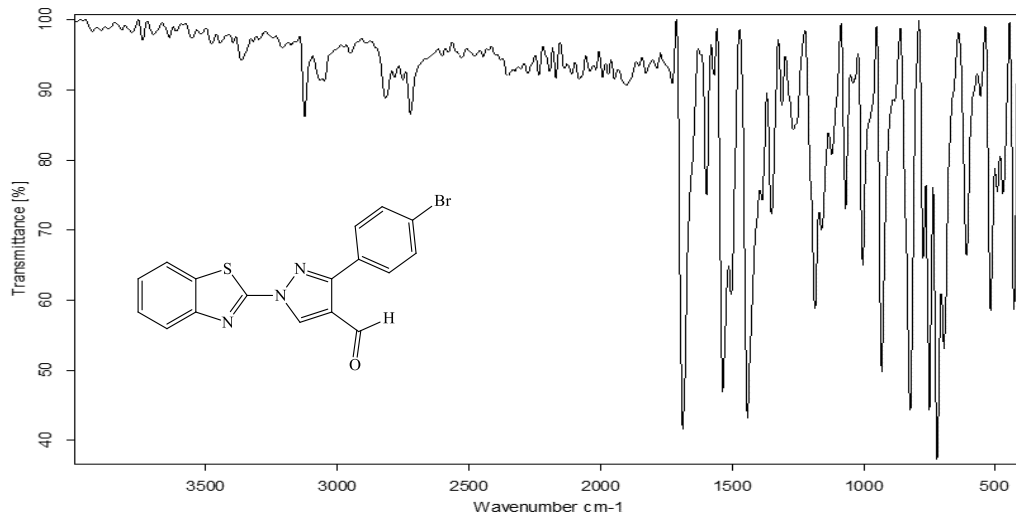
0,55 ml (6 mmol) POCl_3 ve 2 mL (26 mmol) DMF ayrı ayrı soğutuldu ve POCl_3 damla damla DMF üzerine ilave edildi. Karışıma 0,346 g (1 mmol) M-1 bileşiği eklendi ve 30 dakika buz banyosunda karıştırıldı. 70-80 °C'de geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Çöken sarı renkli katı ham ürün trompta süzülerek ayrıldı ve toluenden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



Elde edilen **M-2** bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

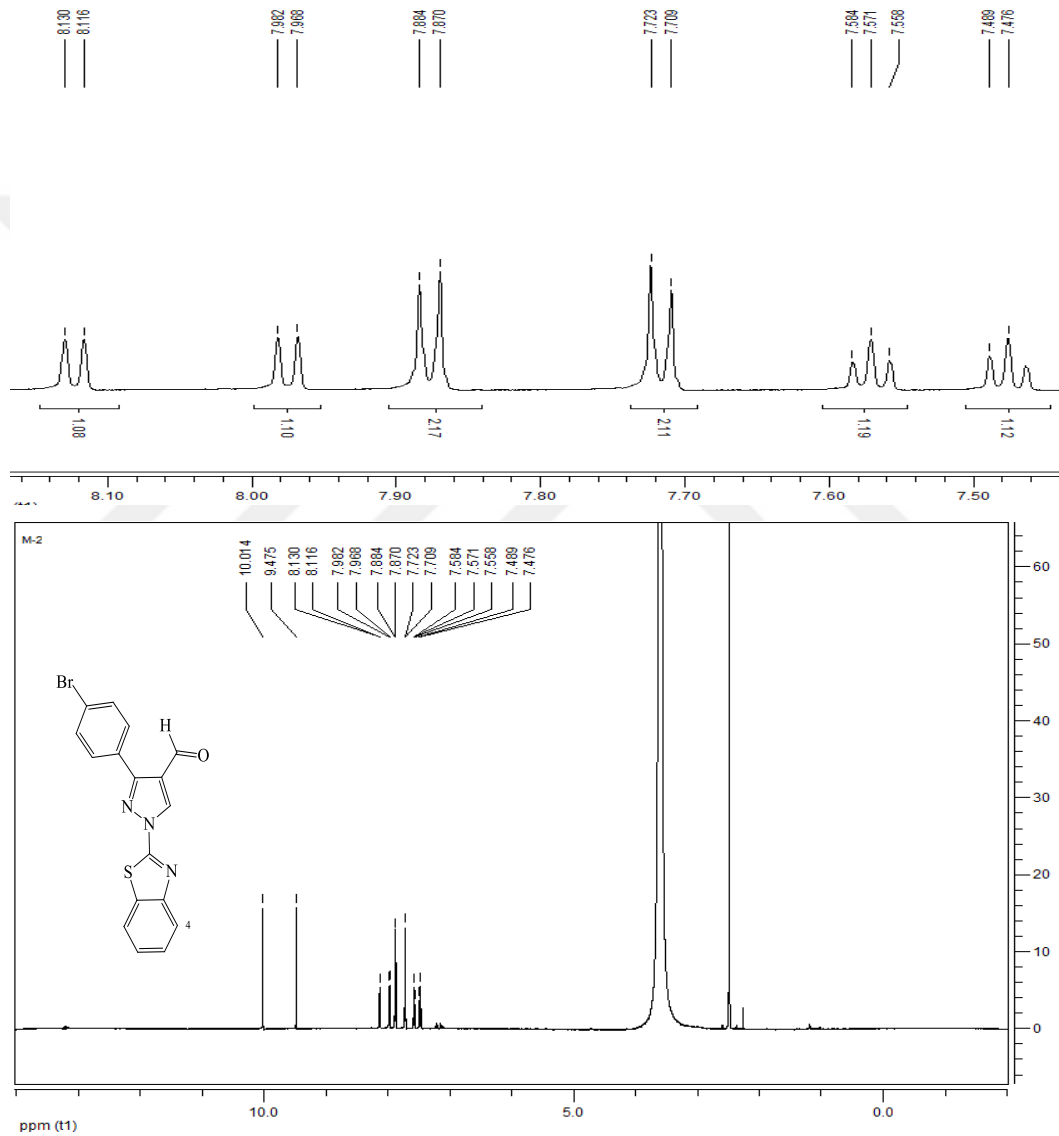
M-2 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.5) incelendiğinde; 3048 cm⁻¹'de gözlenen bant aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2816 cm⁻¹'de gözlenen bant ise aldehit C-H gerilmesine aittir. 1686 cm⁻¹'deki sinyal aldehit C=O gerilme titreşimlerine aittir. Son olarak 1596-1441 cm⁻¹ aralığındaki sinyallerde, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.5. **M-2** bileşiğinin IR spektrumu.

M-2 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹H-NMR spektrumu (Şekil 4.6) incelendiğinde; aldehit (-CHO) grubu protonu $\delta=10.01$ ppm'de, benzotiyazol H-4 protonu $\delta=8.12$ ppm'de,

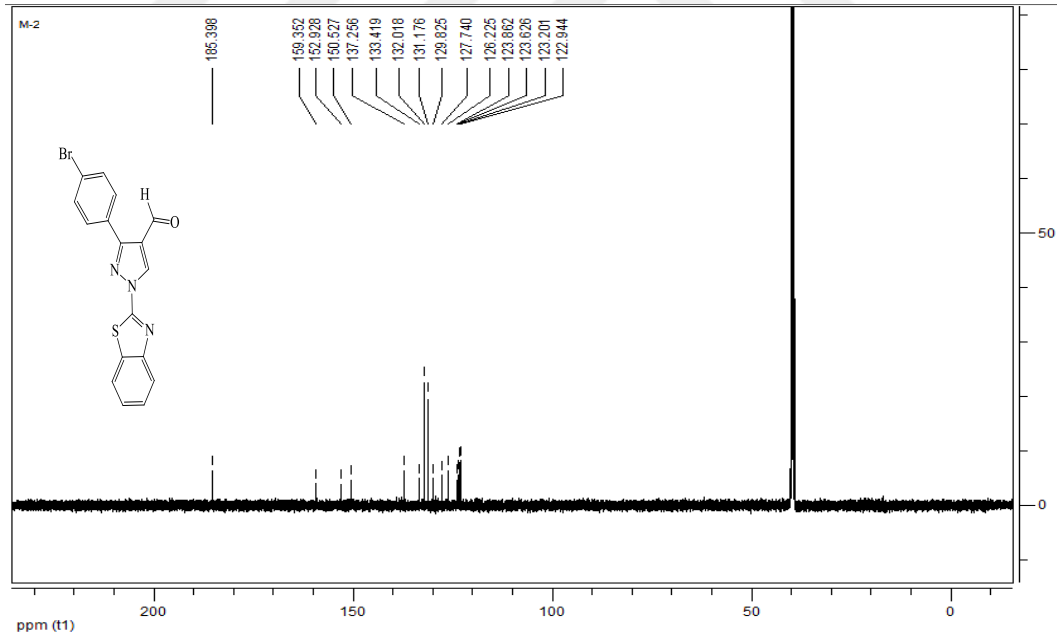
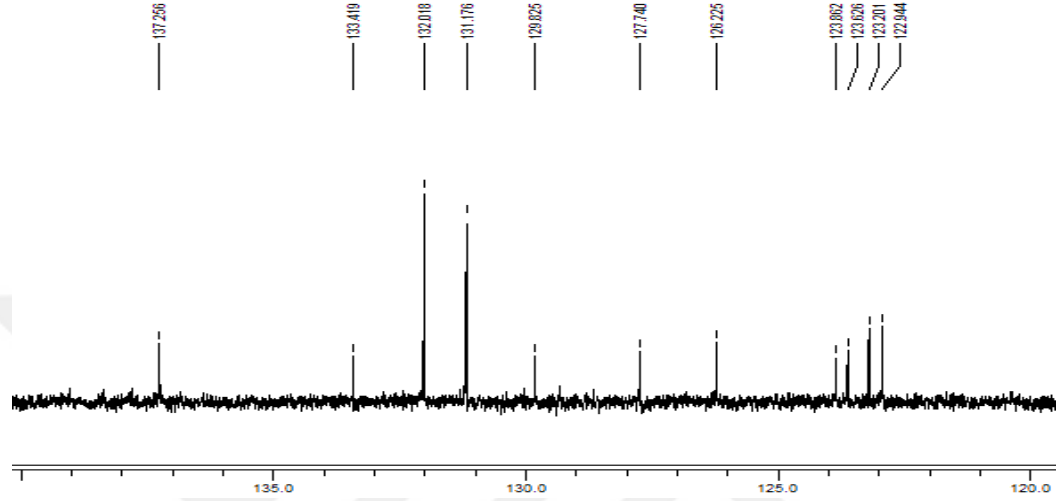
benzotiyazol H-7 protonu ise $\delta=7.98$ ppm'de dubletler şeklinde gözlenmektedir. Benzotiyazol halkası H-5 ve H-6 protonları ise 7.57 ve 7.48 ppm'de birer protonluk tripletler şeklinde gözlenmektedir. bromofenil halkasındaki aromatik protonlarda ikişer protonluk dublet sinyaller şeklinde 7.88 ve 7.71 ppm'de gözlenmiştir. Pirazol H-5 protonu da $\delta=9.47$ ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.



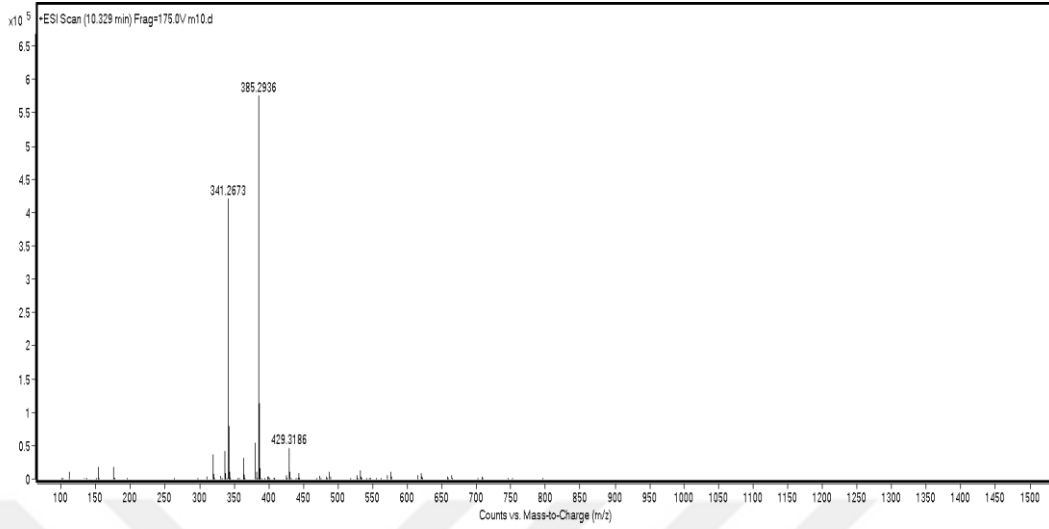
Şekil 4.6. M-2 bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).

M-2 bileşiğinin DMSO'da alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.7) incelendiğinde; $\delta=185.39$ ppm'de gelen sinyal aldehit karbonil karbonuna (C=O) aittir. Benzotiyazol grubuna ait C-9 ve C-2 karbon atomlarının sırasıyla $\delta=152.92$ ppm ve $\delta=152.35$ ppm'de rezonans sinyali

verdikleri görülmektedir. $\delta=150.52$ ppm'deki sinyal ise pirazol halkasına ait C-3 karbonunu işaret etmektedir. $\delta=137.25-122.94$ ppm aralığındaki 11 adet sinyal de diğer aromatik karbon atomlarını göstermektedir.



Şekil 4.7. M-2 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



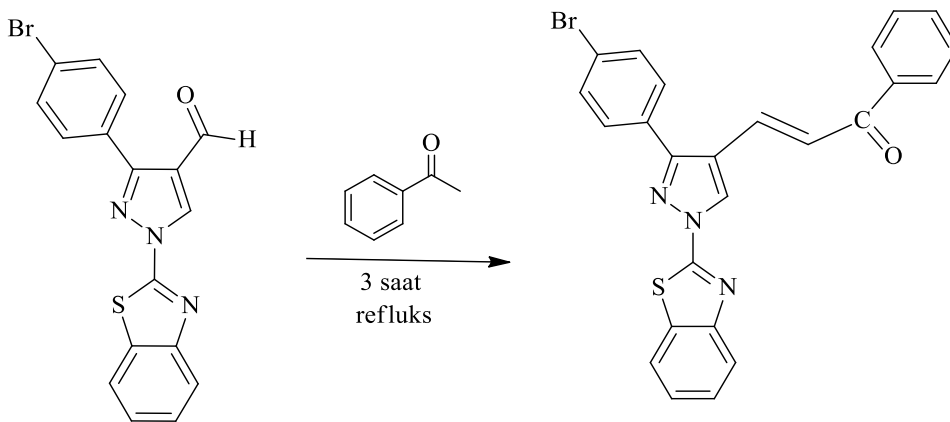
Şekil 4.8. M-2 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-2 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.8), gözlenen 385 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

4.3. M-2 Bileşiği ile Aseto Fenon Reaksiyonu (M-3)

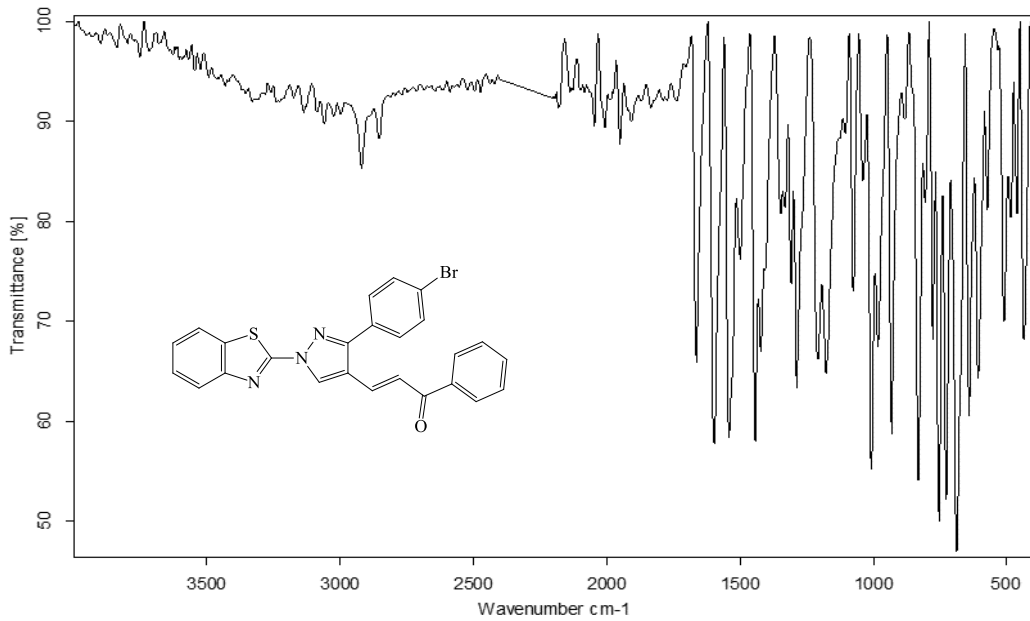
30 mL etanol içerisinde 0,12 ml (1 mmol) asetofenon, 0,04 g (1 mmol) NaOH ilave edilerek üzerine 0,384 g (1 mmol) M-2 bileşiği eklendi. Geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. 15-16 saat oda koşullarında bekletildikten sonra çöken sarı renkli katı ham ürün tromпта süzülerek ayrıldı ve metanol-toluen karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



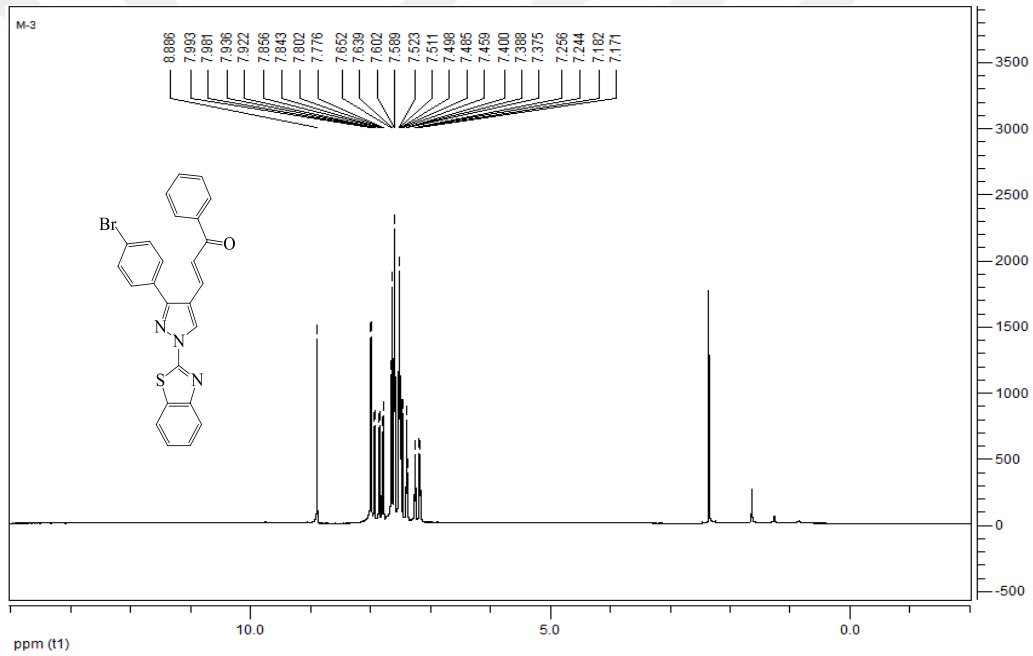
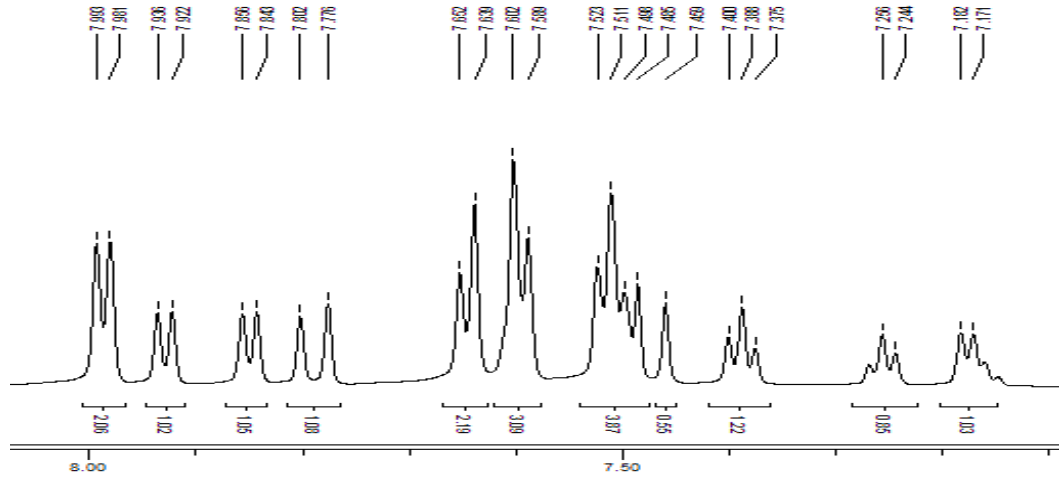
Elde edilen **M-3** bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-3 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.9) incelendiğinde; 3058 cm^{-1} 'de gözlenen bant aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2918 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir. 1663 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal keton C=O gerilmesine aittir. Son olarak $1596\text{-}1442\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki sinyallerde, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



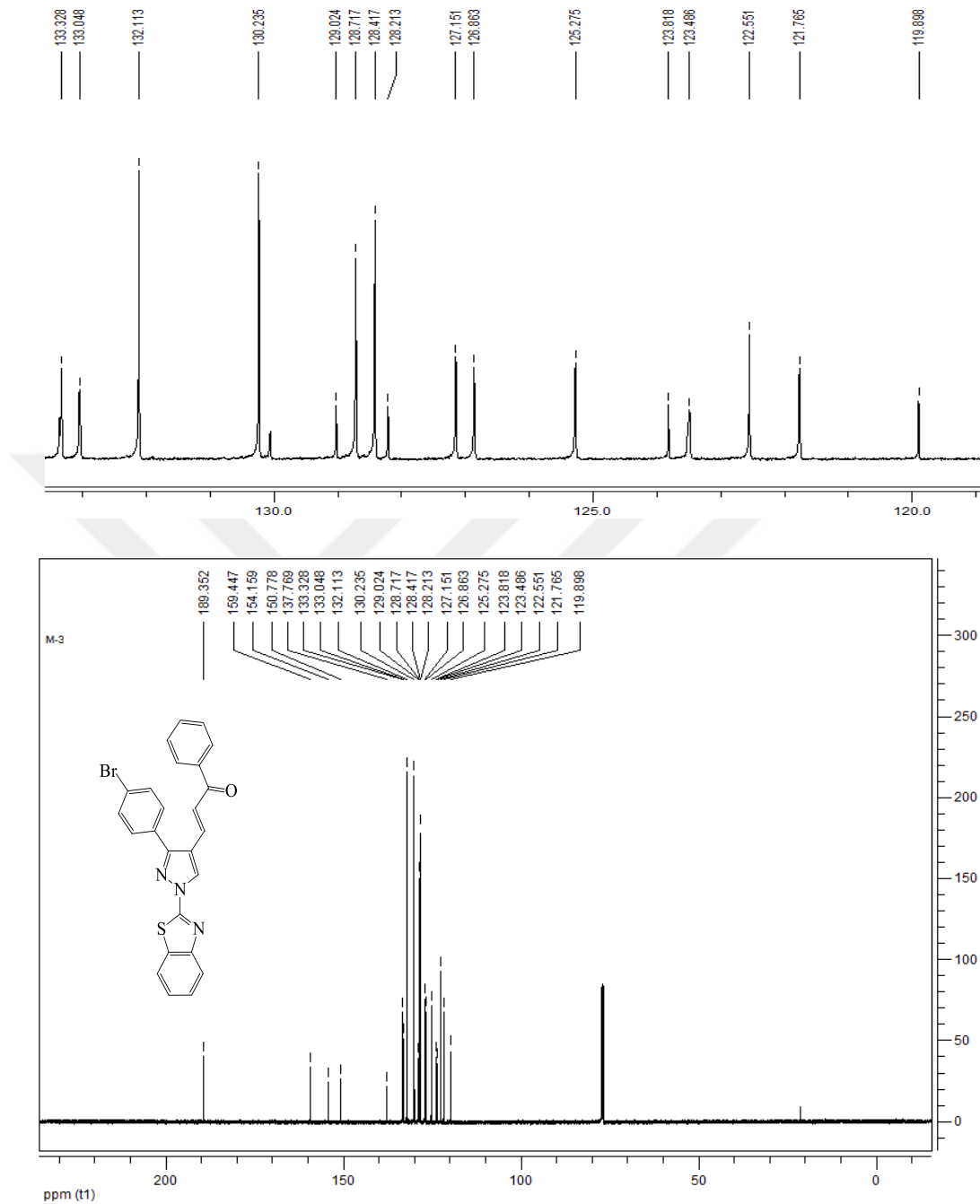
Şekil 4.9. **M-3** bileşiğinin IR spektrumu.

M-3 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.10) incelendiğinde; pirazol H-5 protonu $\delta=8.88\text{ ppm}$ 'de, benzotiyazol H-4 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta=7.93$ ve $\delta=7.85\text{ ppm}$ 'de birer protonluk dubletler şeklinde sinyal vermektedir. Benzotiyazol halkası H-5 ve H-6 protonları ise 7.25 ve 7.17 ppm 'de birer protonluk tripletler şeklinde gözlenmektedir. $\delta=7.80\text{-}7.77\text{ ppm}$ aralığında ve $\delta=7.48\text{-}7.45\text{ ppm}$ aralığında etilen CH grubu protonuna ait sinyaller birer protonluk dubletler şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca $\delta=7.99\text{-}7.37\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller ise molekülde bulunan diğer aromatik halka protonlarını işaret etmektedir.

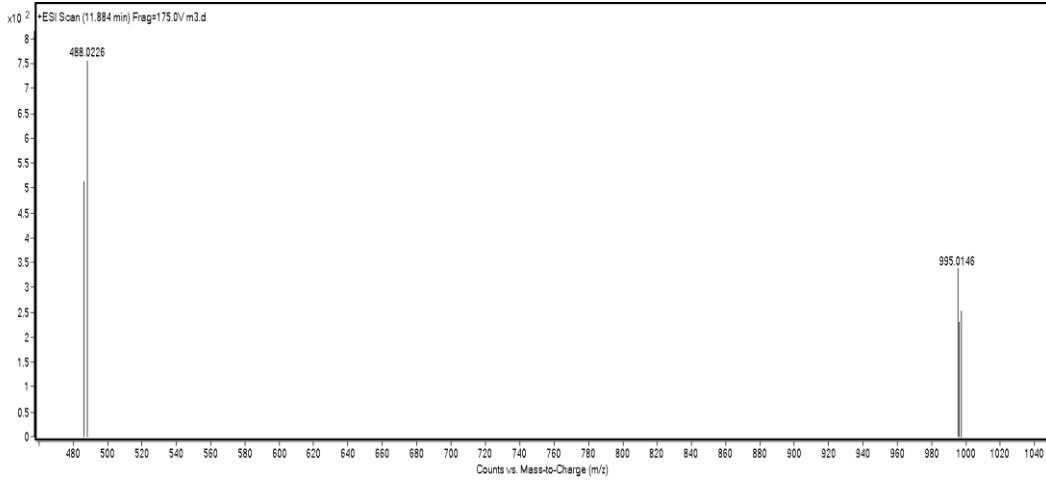


Şekil 4.10. M-3 bileşiğinin 600 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($d_6\text{-DMSO}$).

M-3 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.11) incelendiğinde; $\delta=189,35$ ppm'de gelen sinyal keton (C=O) karbonil karbonuna aittir. $\delta=159.44$ ppm'de gelen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna, $\delta=154.16$ ppm'de gelen sinyal benzotiyazol C-9 karbonuna, $\delta=150.78$ ppm'de gelen sinyal ise pirazol C-3 karbonuna karşılık gelmektedir. $\delta=137.77\text{-}119.89$ ppm aralığında gözlenen 17 adet sinyal ise diğer aromatik protonları ve kalkon grubuna ait çift bağ karbonlarını işaret etmektedir.



Şekil 4.11. M-3 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



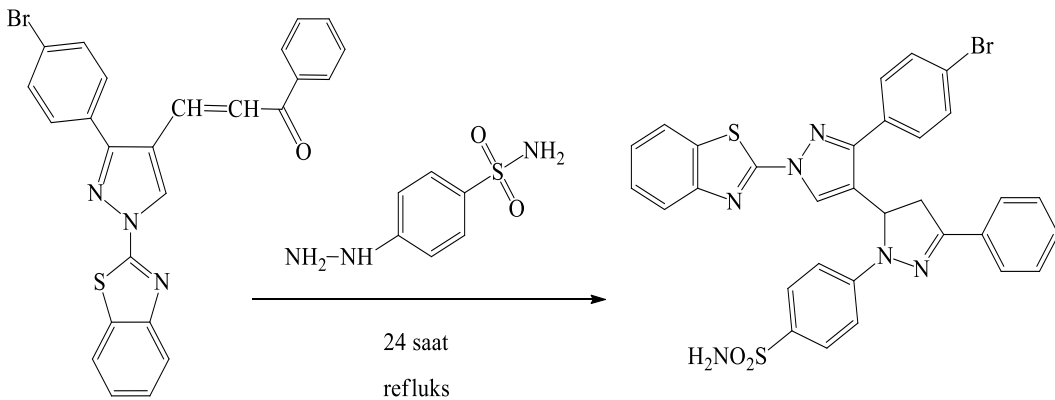
Şekil 4.12. M-3 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-3 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.12), gözlenen 488 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

4.4. M-3 Bileşiği ile 4-Hidrazinobenzen-1-Sülfonamit Reaksiyonu (M-4)

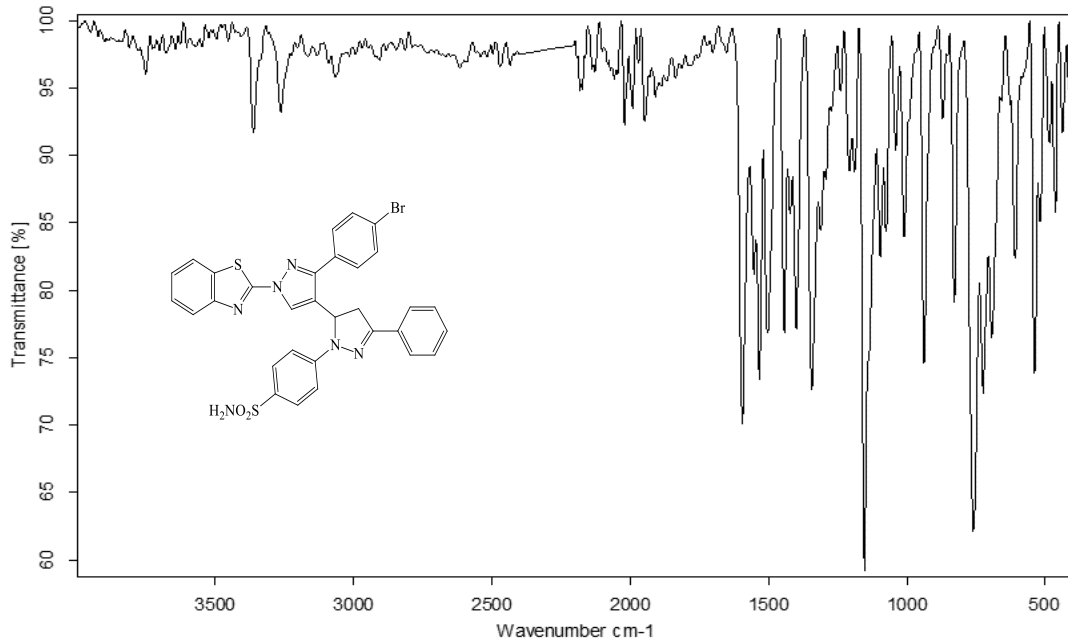
Bir balon içerisinde 0,243 g (0,5 mmol) M-3 bileşiği soğukta THF'de çözüldü. 0,112g (0,5 mmol) 4-hidrazinobenzen-1-sülfonamit ise soğukta etanol-su karışımında çözülerek üzerine eklendi ve geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Çöken beyaz renkli ham ürün tromпта süzülerek ayrıldı ve sıcak toluenden saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



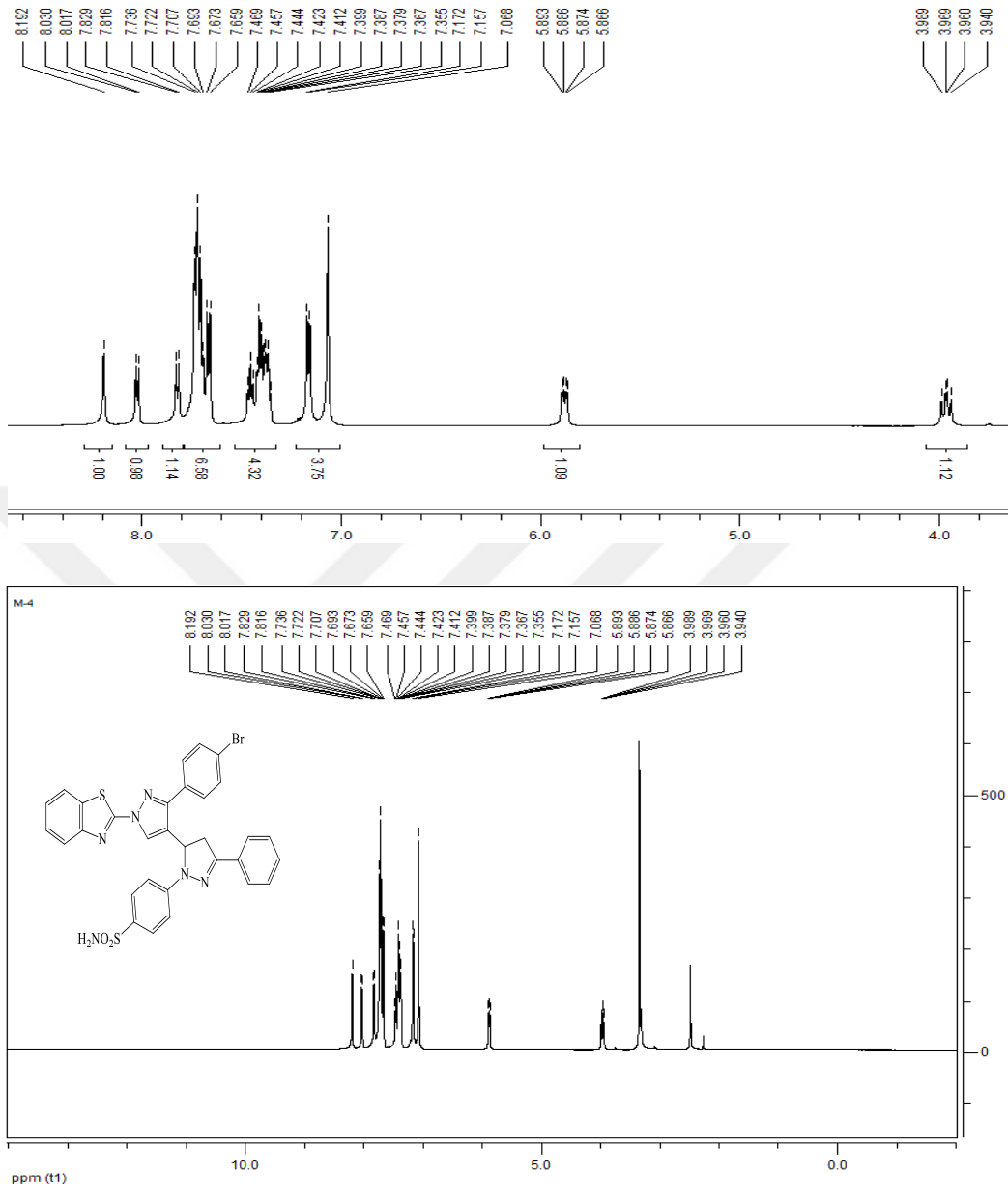
Elde edilen **M-4** Bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-4 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.13) incelendiğinde; 3360, 3261 cm^{-1} 'de gözlenen bant NH_2 gerilme titreşimlerine aittir. 3064 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2905 cm^{-1} 'deki bantlar alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir. 1594-1442 cm^{-1} aralığındaki sinyaller ise aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak 1343, 1153 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller S=O asimetrik ve simetrik gerilme titreşimlerine aittir.



Şekil 4.13. **M-4** bileşiğinin IR spektrumu.

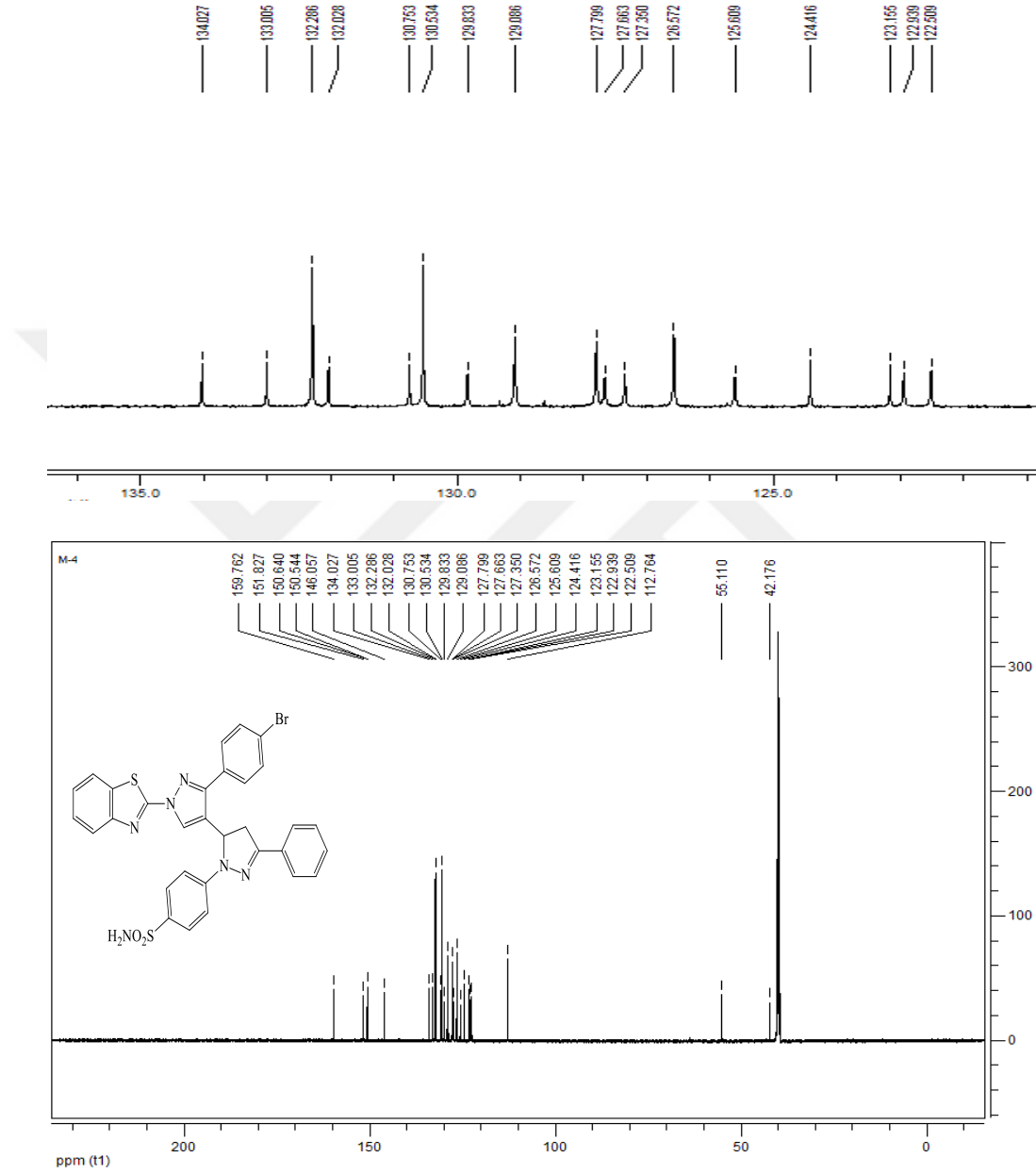
M-4 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.14) incelendiğinde; pirazol H-5 protonu $\delta=8.19$ ppm'de gözlenmektedir. Pirazolin halkası H-5 protonu $\delta=5.89-5.86$ ppm aralığında, pirazolin H-4 protonları ise $\delta=3.98-3.94$ ppm ve $\delta=3.34-3.30$ ppm aralıklarında dubletin dubleti şeklinde sinyal vermektedir. $\delta=7.06$ ppm'de gözlenen sinyal sülfonamid grubu ($-\text{NH}_2$) protonlarını işaret etmektedir. $\delta=8.03-7.15$ ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik protonlara aittir.



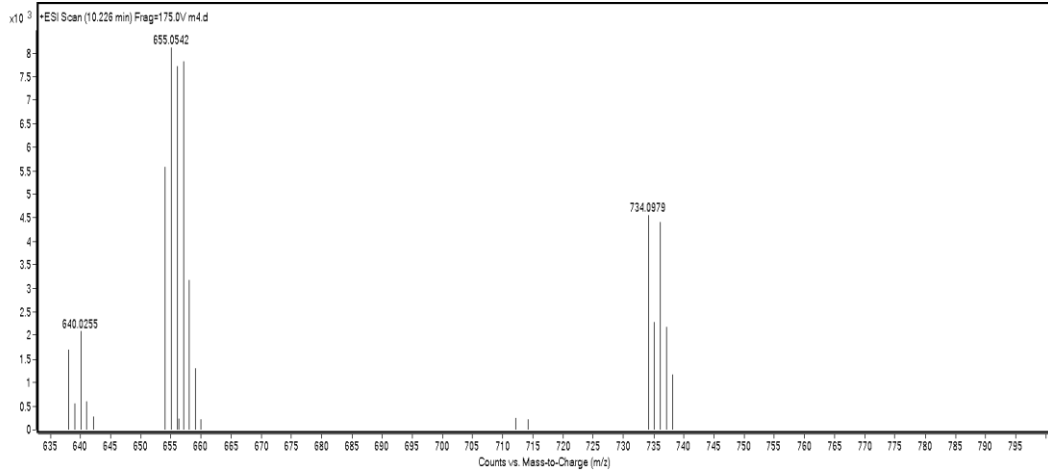
Şekil 4.14. M-4 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO).

M-4 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.15) incelendiğinde; $\delta=159.76$ ppm'de gelen sinyal benzotiyazol C-2 karbonunu, $\delta=151.82$ ppm'de gelen sinyal benzotiyazol C-9 karbonunu, $\delta=146.05$ ppm'de gelen sinyal ise pirazol C-3 karbonunu işaret etmektedir. $\delta=55.11$ ppm'de gelen sinyal pirazolin C-5 karbonunu, $\delta=42.17$ ppm'de gelen sinyal pirazolin C-4 karbonunu, $\delta=150.64$ ppm'de gelen sinyal ise pirazolin C-3 karbonunu göstermektedir. $\delta=150.54$ ppm'de gelen sinyal sülfamoilfenil C-1 aromatik halka karbonuna

aıttır. Diğer 18 adet aromatik halka karbonlarının da $\delta=134.02-112.76$ ppm aralığında rezonans sinyalleri verdiği görülmektedir.



Şekil 4.15. M-4 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



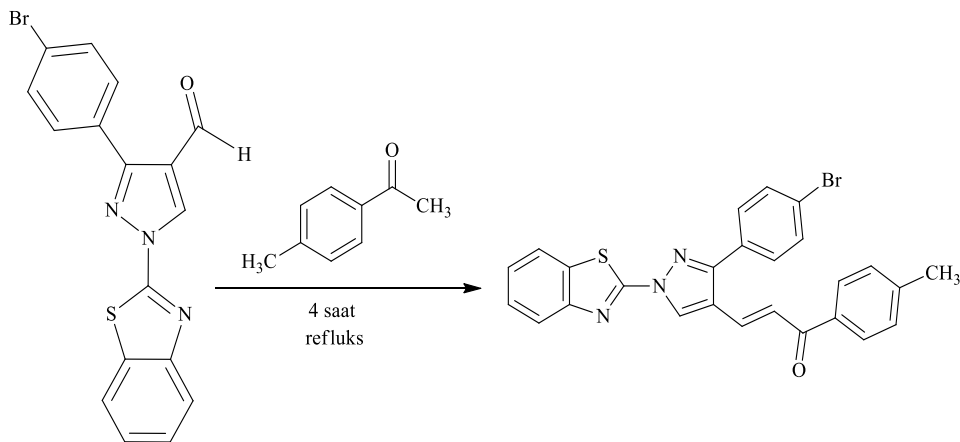
Şekil 4.16. M-4 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-4 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.16), gözlenen 655 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

4.5. M-2 Bileşiği ile 4-Metilasetofenon Reaksiyonu (M-5)

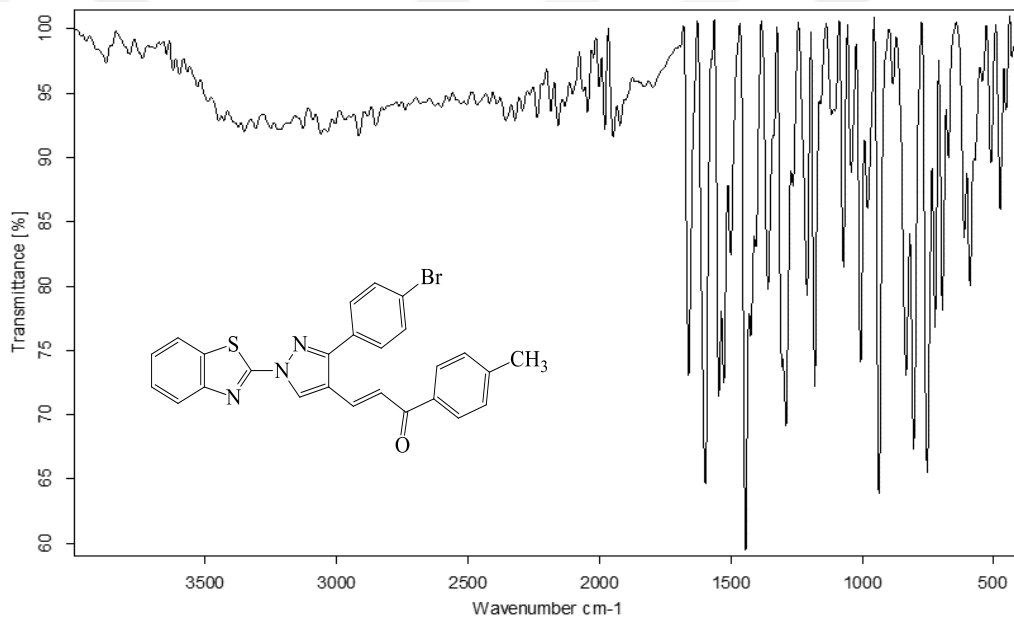
0,133 ml (1 mmol) 4-metilasetofenon ve 0,04 g (1 mmol) sodyum hidroksit 20 mL etanol içerisine alındı. Üzerine 0,384 g (1 mmol) M-2 bileşiği ilave edildi. Geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Ardından oda koşullarında 15-16 saat bekletilerek çöken açık sarı renkli katı trompta süzülerek ayrıldı ve sıcak etanolde yıkandı. Ham ürün toluenden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



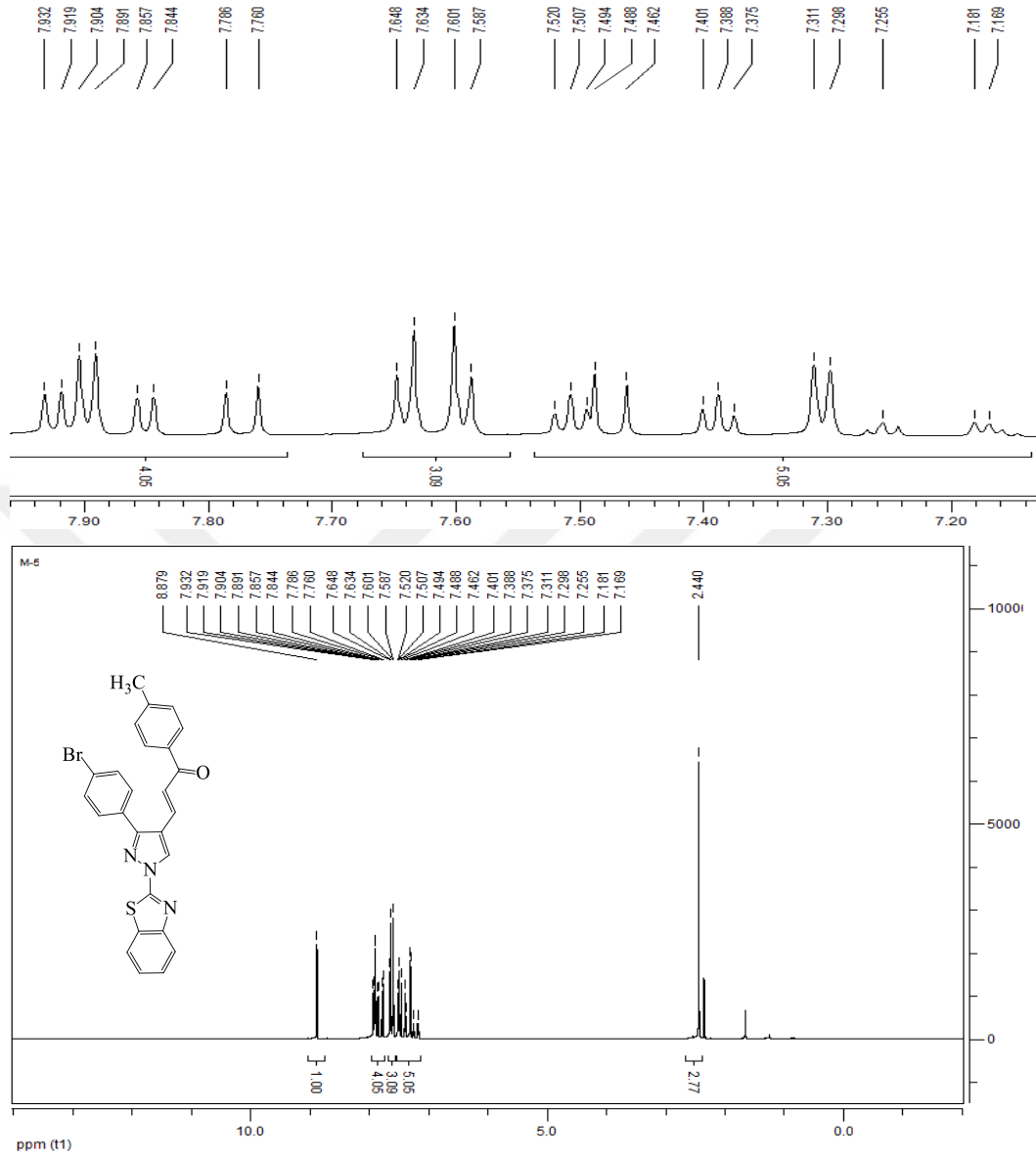
Elde edilen **M-5** bileşiminin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-5 bileşiminin IR spektrumu (Şekil 4.17) incelendiğinde; 3058 cm^{-1} 'de gözlenen bant aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 2913 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir. Keton karbonil (C=O) grubu gerilme titreşimleri ise 1660 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Son olarak $1596\text{-}1443\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bantlarda, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



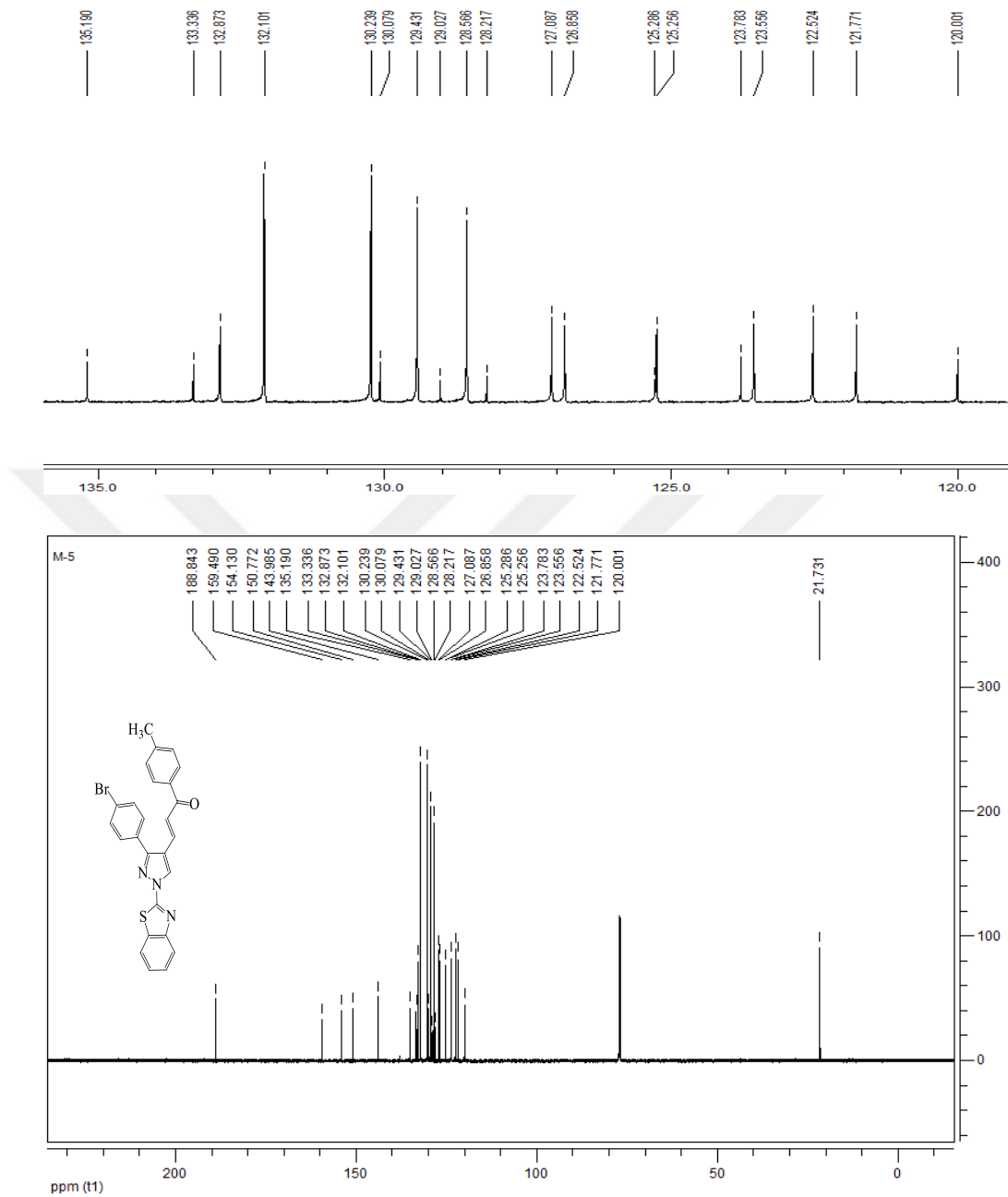
Şekil 4.17. **M-5** bileşiminin IR spektrumu.

M-5 bileşiminin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.18) incelendiğinde; pirazol CH (H-5) grubu protonu $\delta=8.87\text{ ppm}$ 'de sinlet olarak, benzotiyazol H-4 ve H-7 protonları ise sırasıyla $\delta=7.92$ ve $\delta=7.85\text{ ppm}$ 'de birer protonluk dubletler şeklinde sinyal vermektedir. Benzotiyazol halkası H-5 ve H-6 protonları ise 7.25 ve 7.16 ppm 'de birer protonluk tripletler şeklinde gözlenmektedir. Etilen (CH) grubu protonları ise $\delta=7.78\text{-}7.76\text{ ppm}$ ve $\delta=7.48\text{-}7.46\text{ ppm}$ aralığında birer protonluk dubletler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu ($-\text{CH}_3$) protonu ise $\delta=2.44\text{ ppm}$ 'de gözlenmektedir. Ayrıca $\delta=7.90\text{-}7.29\text{ ppm}$ aralığında görülen sinyaller ise diğer aromatik protonlardan kaynaklanmaktadır.

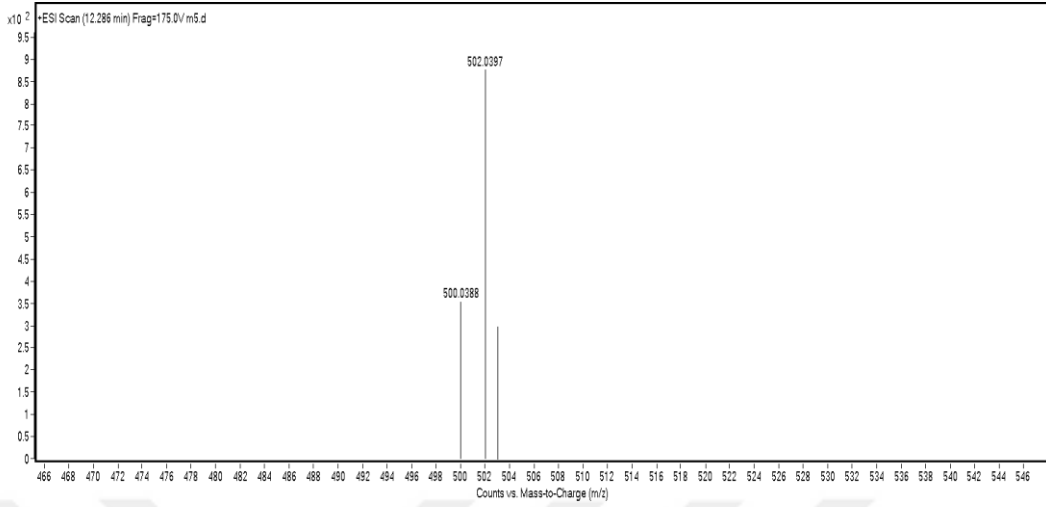


Şekil 4.18. M-5 bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).

M-5 bileşiğinin DMSO’da alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.19) incelendiğinde; $\delta=159.49$ ppm’de gelen sinyal benzotiyazol C-2 karbonunu, $\delta=154.13$ ppm’de gelen sinyal ise benzotiyazol C-9 karbonunu işaret etmektedir. $\delta=143.98$ ppm’de gelen sinyal pirazol C-3 karbonuna, $\delta=188.84$ ppm’de gelen sinyal ise keton ($\text{C}=\text{O}$) karbonil karbona aittir. Etilenik CH grubu karbonu $\delta=150.77$ ppm’de sinyal vermektedir. Metil karbonuna ait sinyal $\delta=21.73$ ppm’de gözlenmektedir. $\delta=135.19$ - 120.00 ppm aralığında gözlenen 19 adet sinyal ise diğer etilenik karbona ve aromatik halka karbonlarına aittir.



Şekil 4.19. M-5 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



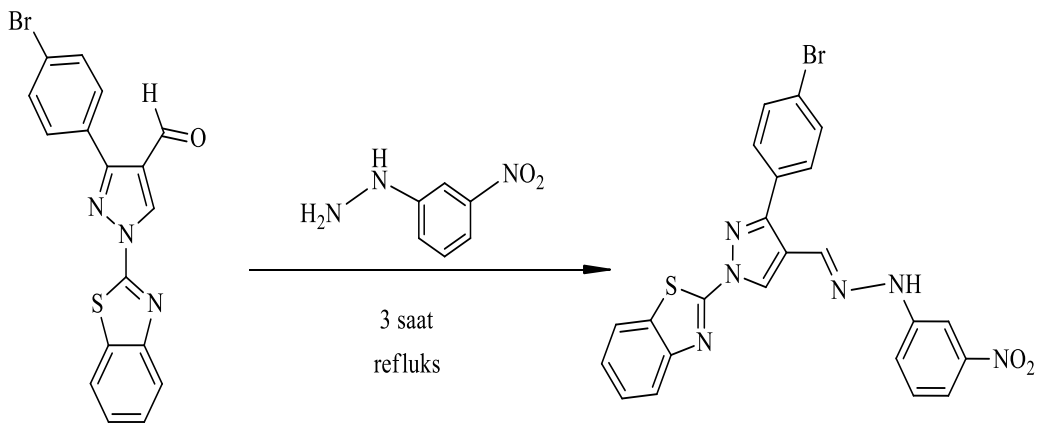
Şekil 4.20. M-5 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-5 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.20), gözlenen 500 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

4.6. M-2 Bileşiği ile 3-Nitrofenilhidrazin Reaksiyonu (M-6)

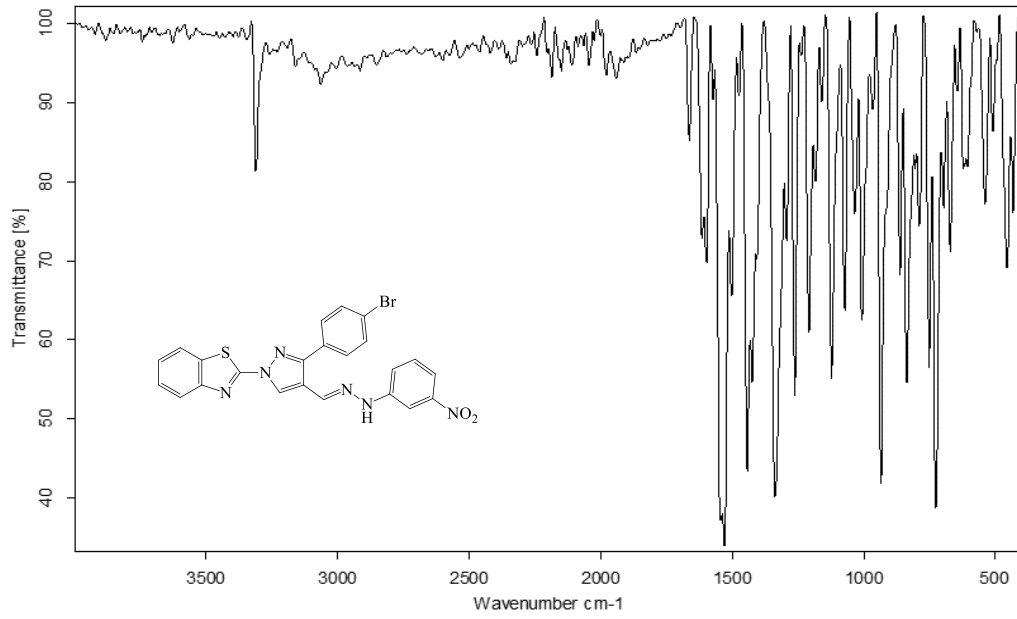
0,19 g (1 mmol) 3-nitrofenilhidrazin 20 mL etanol-metanol (1:1) karışımında çözüldü. Üzerine 0,384 g (1 mmol) M-2 bileşiği ilave edildi. Etanol-metanol karışımında geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oluşan turuncu renkli ham ürün trompta süzülerek ayrıldı ve sıcak alkol ile yıkandı. Etil asetat-DMF (5:1) karışımında kristallendirildi.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



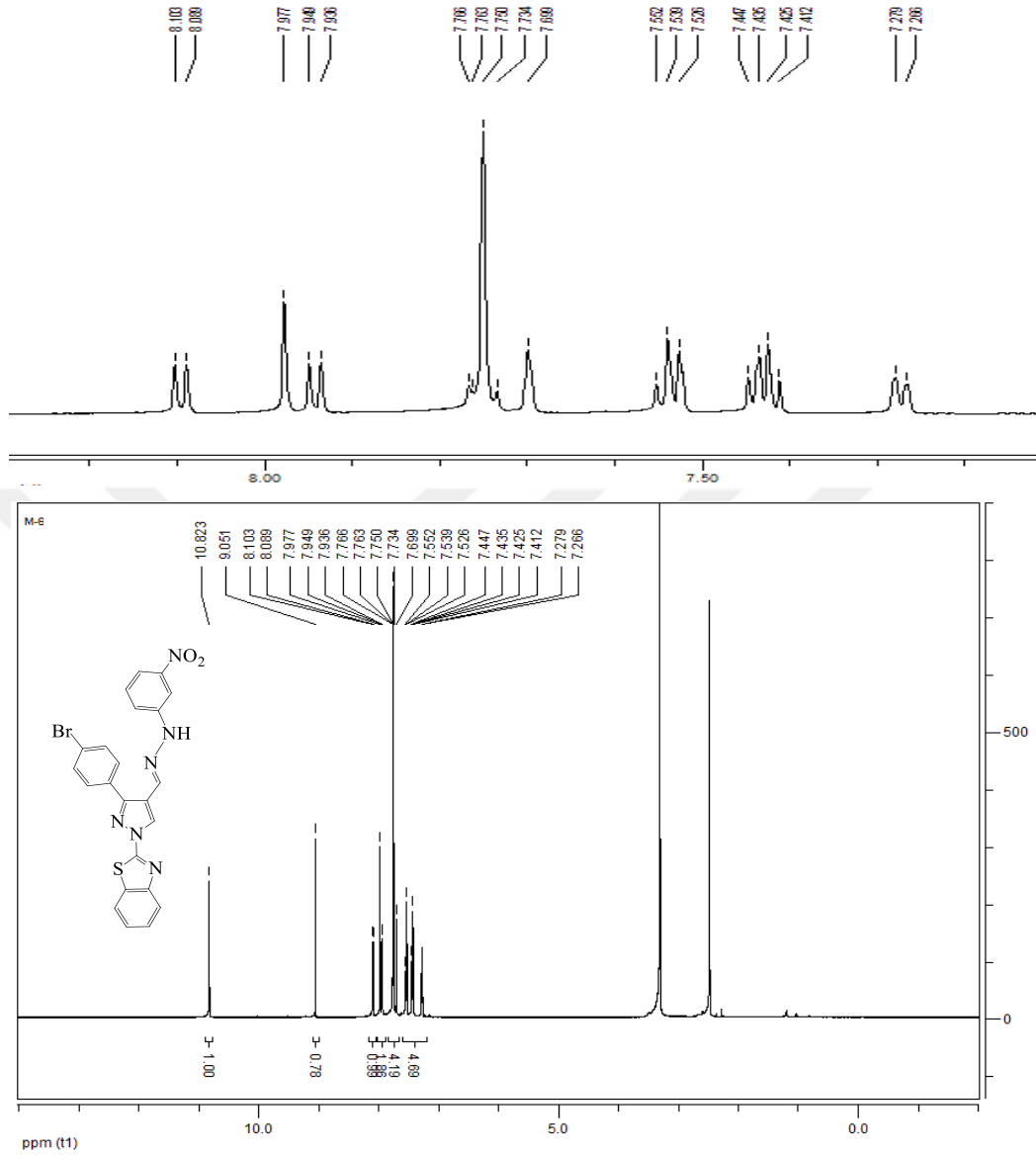
Elde edilen M-6 bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-6 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.21) incelendiğinde; 3309 ve 3159 cm^{-1} 'de gözlenen bantlar NH gerilme titreşimlerine aittir. 3062 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise aromatik halkadaki CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Alifatik CH gerilme titreşimlerine ait bant 2913 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. 1597-1442 cm^{-1} aralığındaki sinyallerde, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak NO_2 grubu gerilme titreşimleri de 1529 ve 1337 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.



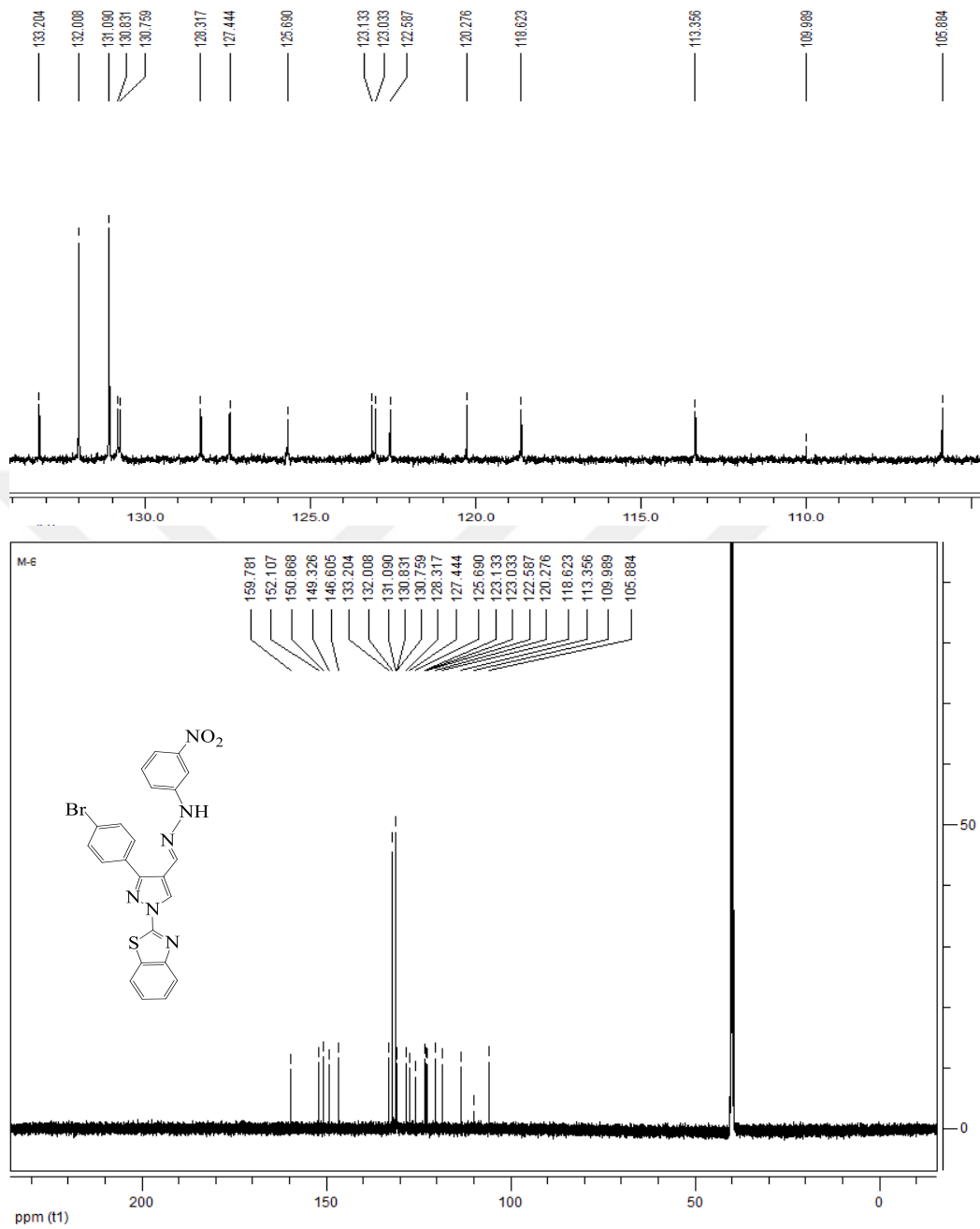
Şekil 4.21. M-6 bileşiğinin IR spektrumu.

M-6 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.22) incelendiğinde; hidrazon grubuna ait NH protonu $\delta=10.82$ ppm'de, pirazol grubu CH (H-5) protonu $\delta=7.97$ ppm'de ve hidrazon yapısındaki azota bağlı metilenik proton ($-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$) $\delta=9.05$ ppm'de sinyal vermektedir. Benzotiyazol H-4 ve H-7 protonları ise sırasıyla $\delta=8.09$ ve $\delta=7.94$ ppm'de birer protonluk dubletler şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca $\delta=7.76-7.26$ ppm aralığında gözlenen sinyaller de diğer aromatik protonlara aittir.

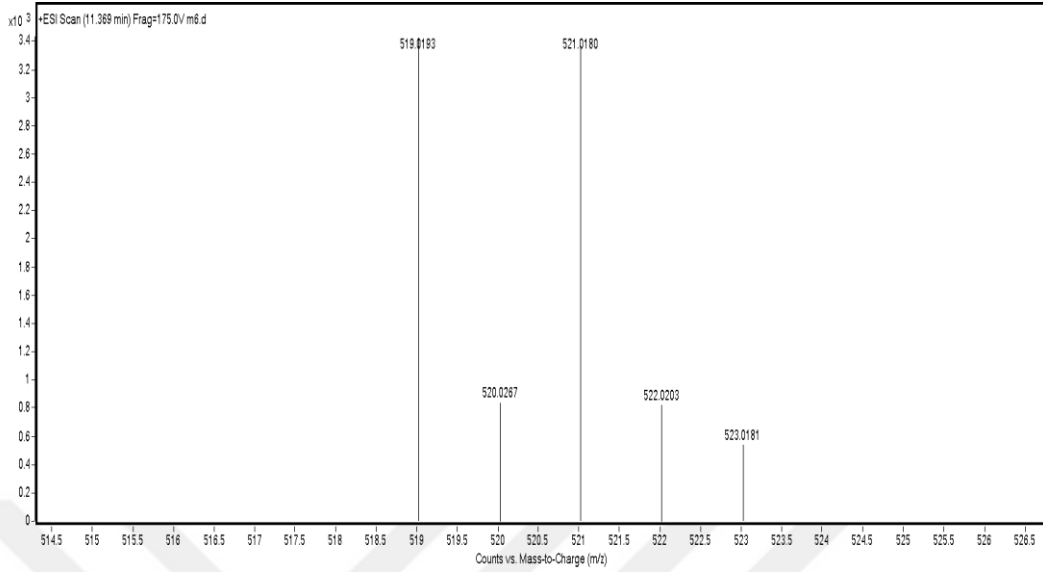


Şekil 4.22. M-6 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO).

M-6 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil4.23) incelendiğinde; $\delta=159.78$ ve $\delta=152.10$ ppm'de gözlenen sinyaller sırasıyla benzotiyazol C-2 ve C-9 karbonlarını işaret etmektedir. $\delta=149.32$ ppm'de gelen sinyal nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonuna (C-NO₂), $\delta=146.60$ ppm'de gelen sinyal ise pirazol C-3 karbonuna aittir. $\delta=150.86$ ppm' gelen sinyal hidrazon yapısındaki azota bağlı metilenik karbonu göstermektedir. $\delta=133.20-105.88$ ppm aralığında diğer aromatik halka karbonlarının rezonans sinyalleri verdiği görülmektedir.



Şekil 4.23. M-6 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



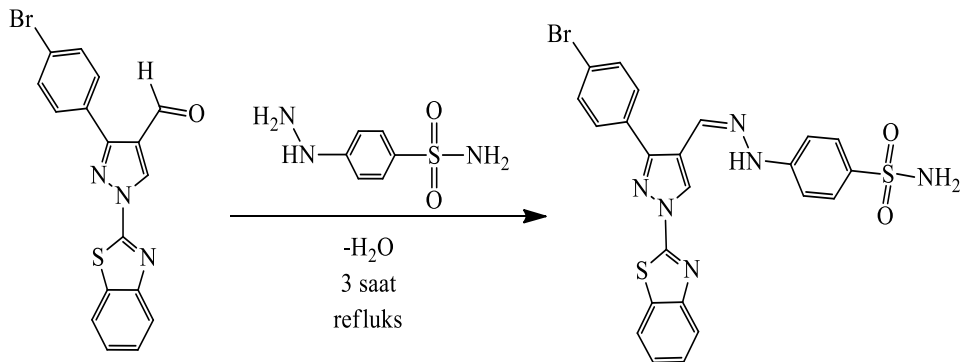
Şekil 4.24. M-6 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-6 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.24), gözlenen 520 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

4.7. M-2 Bileşiği ile 4-Hidrazinobenzen-1-Sülfonamit Reaksiyonu (M-7)

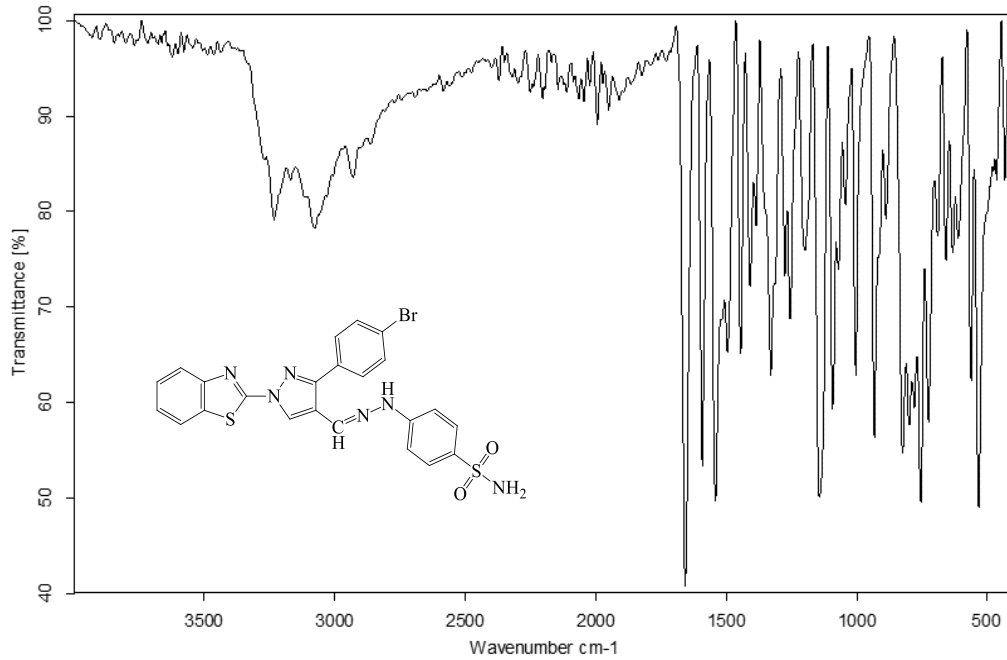
10 mL su içerisinde 0,112 g (0,5 mmol) 4-hidrazinobenzen-1-sülfonamit çözülerek üzerine 0,192 g (0,5 mmol) M-2 bileşiği ilave edildi. Etanol içerisinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oluşan açık sarı renkli ham ürün tromпта süzülerek ayrıldı. DMF-su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



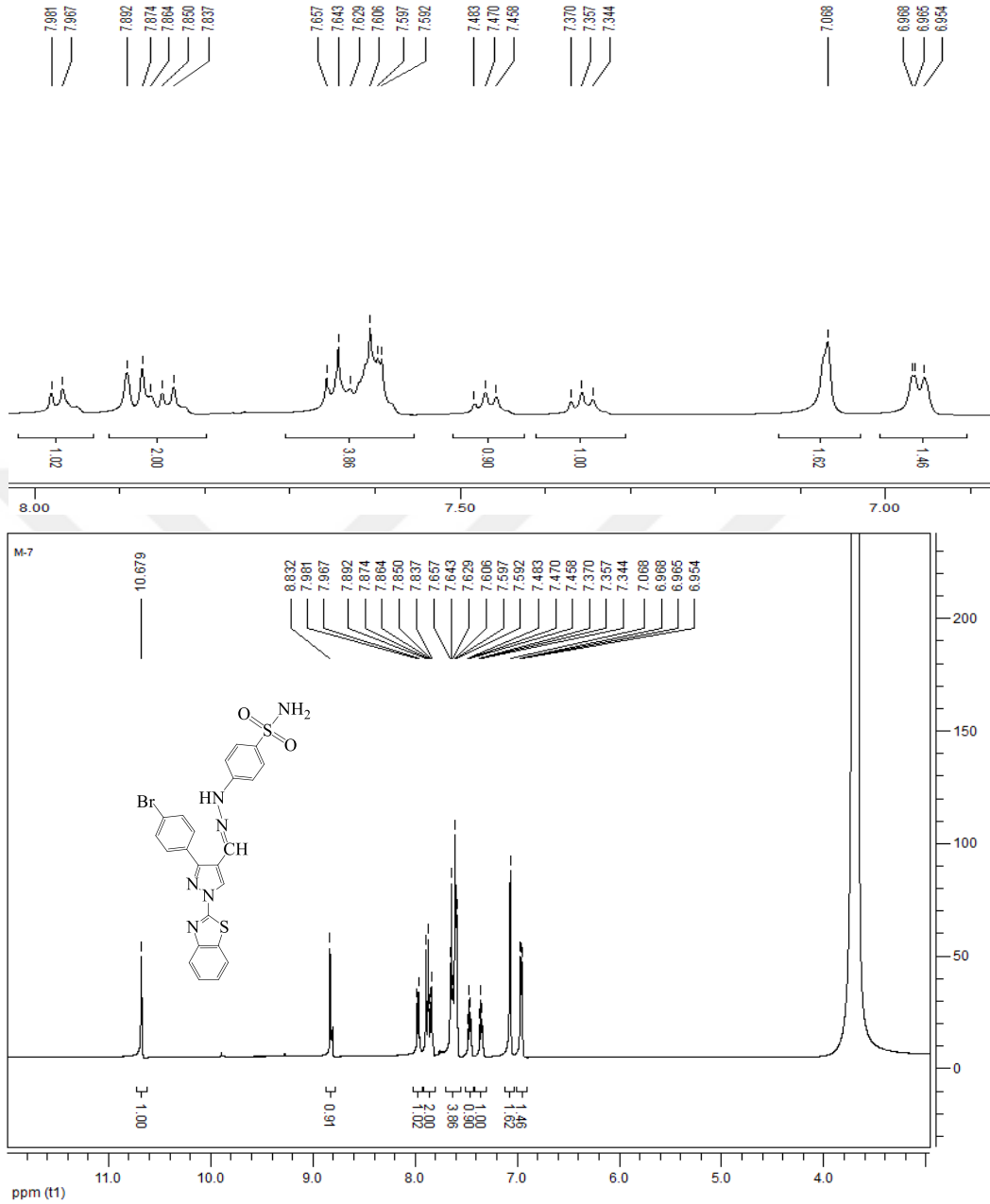
Elde edilen **M-7** bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-7 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.25) incelendiğinde; 3231 ve 3168 cm⁻¹'de gözlenen bantlar NH ve NH₂ gerilme titreşimlerine aittir. 3075 cm⁻¹'de gözlenen bant ise aromatik halkadaki CH gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2928 cm⁻¹'deki bant alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerine ait bantlar ise 1591-1444 cm⁻¹ aralığındagözlenmektedir. Son olarak 1328 ve 1142 cm⁻¹'de S=O asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri görülmektedir.



Şekil 4.25. **M-7** bileşiğinin IR spektrumu.

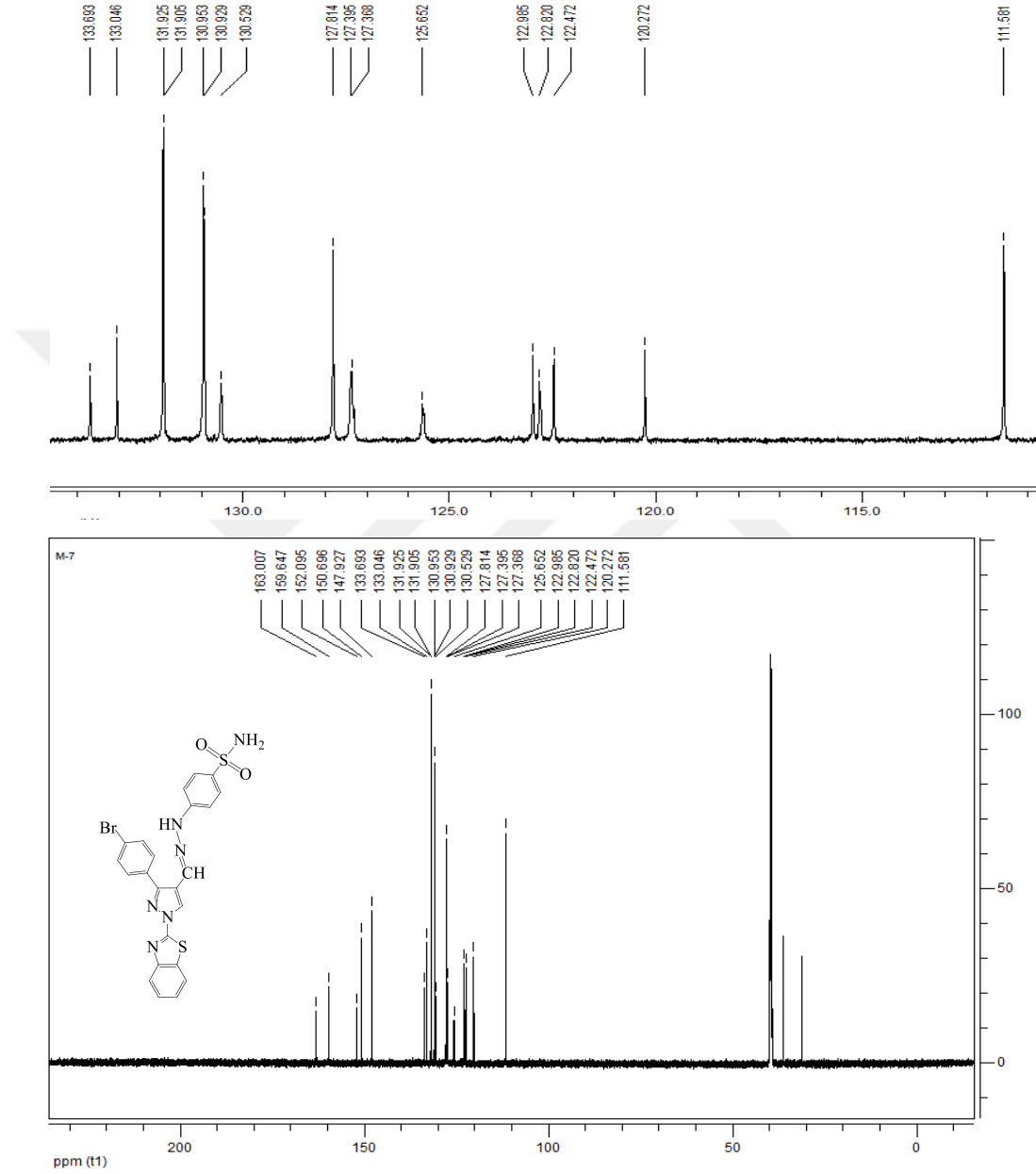
M-7 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹H-NMR spektrumu (Şekil 4.26) incelendiğinde; sülfonamid grubundaki azot atomuna bağlı protona (-SO₂NH₂) ait sinyal δ=7.06 ppm'de sinyal vermektedir. Hidrazon yapısındaki azota bağlı metilenik proton (-CH=N-NH-) sinyali δ= 8.83 ppm'de gözlenmektedir. Hidrazona ait NH protonu ise δ=10.67 ppm'de sinyal vermektedir. Son olarak δ=7.98-6.95 ppm aralığında gözlenen sinyaller diğer aromatik halka protonlarına aittir.



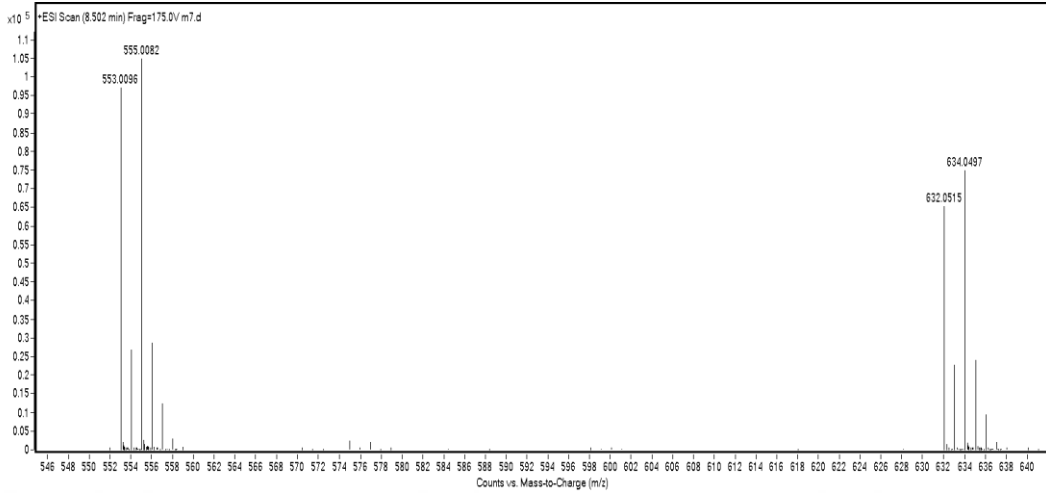
Şekil 4.26. M-7 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO).

M-7 bileşiğinin DMSO’da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.27) incelendiğinde; benzotiyazol C-2 ve C-9 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla $\delta=159.64$ ve $\delta=150.66$ ppm’de gözlenmektedir. $\delta=147.92$ ppm’de gelen sinyal pirazol C-3 karbonuna aittir. $\delta=163.01$ ppm’de gelen sinyal ise hidrazon yapısındaki azota bağlı metilenik karbonu işaret etmektedir. Sulfamoilfenil C-1 nolu aromatik halka karbonuna ait sinyal $\delta=152.09$ ppm’ de gözlenmektedir.

Diğer aromatik halka karbonları ise (16 adet) $\delta=133.69-111.58$ ppm aralığında rezonans sinyali vermektedir.



Şekil 4.27. M-7 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



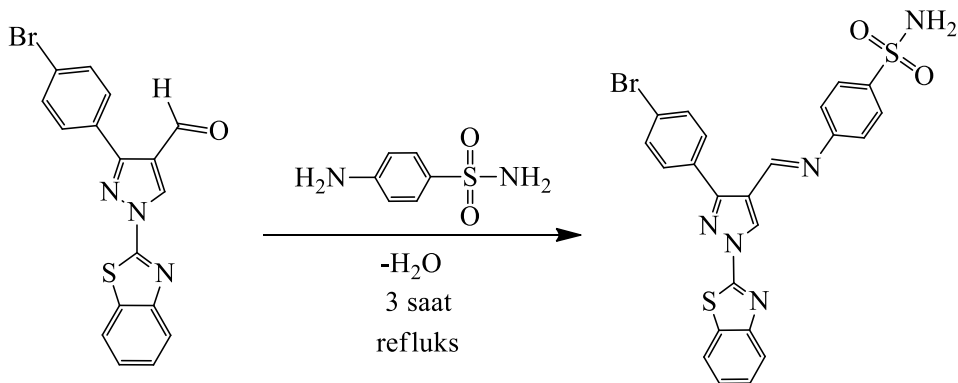
Şekil 4.28. M-7 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-7 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.28), gözlenen 553 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

4.8. M-2 Bileşiği ile 4-Aminobenzensülfonamid Reaksiyonu (M-8)

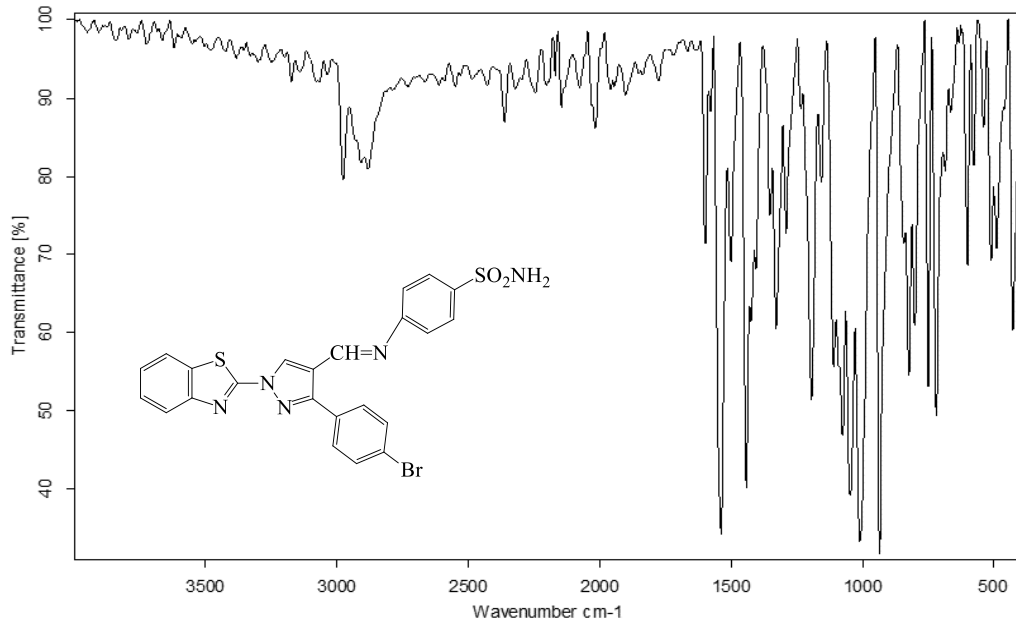
0,086 g (0,5 mmol) 4-aminobenzensülfonamid 20 mL etanol-THF (5:1) içerisinde çözüldü. Üzerine 0,192 g (0,5 mmol) M-2 bileşiği ilave edildi. 2 damla asetik asit eklenerek geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Daha sonra oda koşullarında 2 gün karıştırıldı. Oluşan beyaz renkli ham ürün trompta süzülerek ayrıldı ve etanolden saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



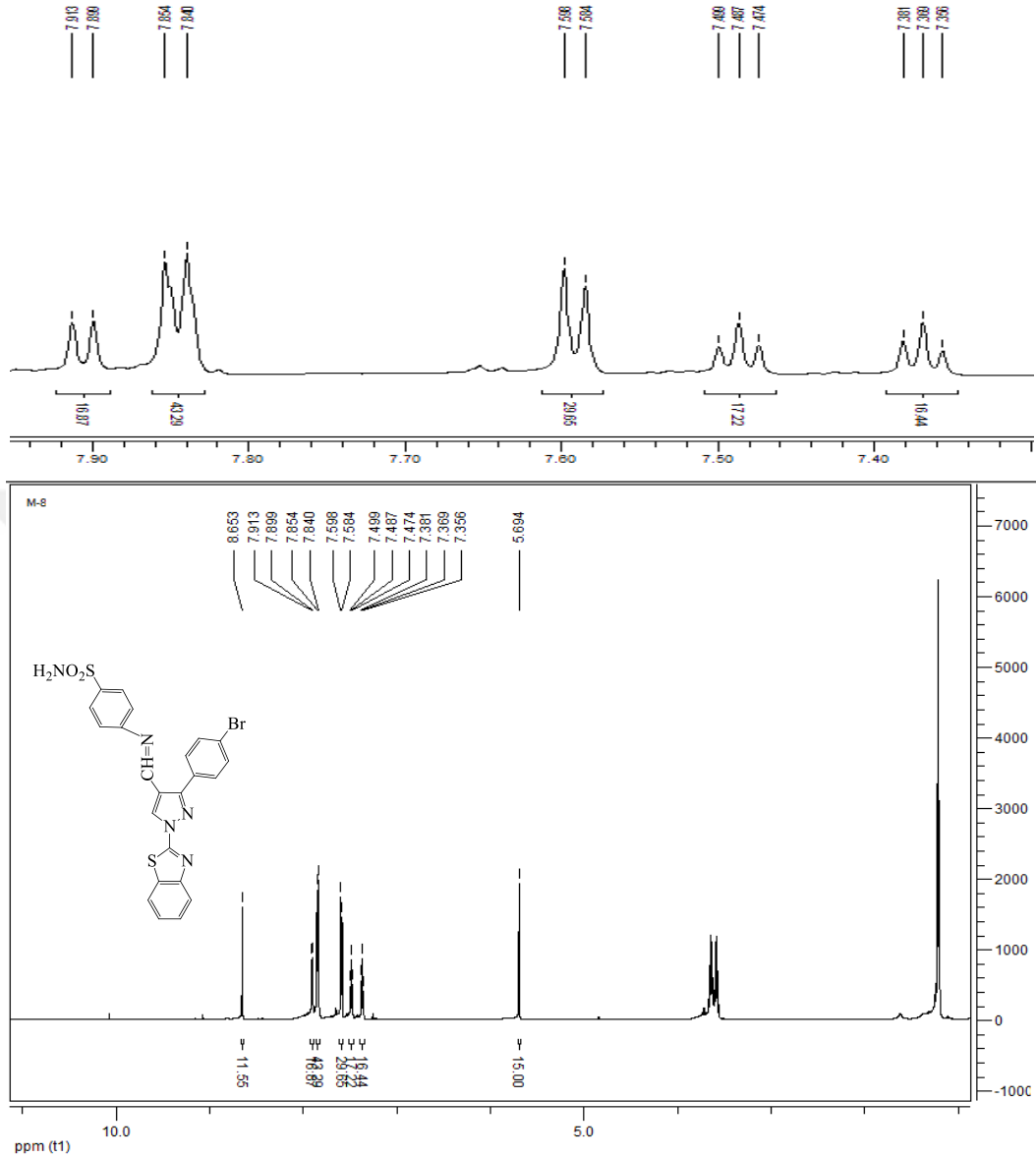
Elde edilen M-8 bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-8 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.29) incelendiğinde; 3382 ve 3171 cm^{-1} 'de gözlenen bant NH_2 gerilme titreşimine aittir. 3065 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise aromatik halkadaki CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 2975 cm^{-1} 'deki sinyal alifatik CH gerilme titreşimlerine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çifte bağların ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) gerilme titreşimleri 1598-1441 cm^{-1} aralığındagözlenmektedir. Son olarak 1328 ve 1156 cm^{-1} 'deki sinyaller de $\text{S}=\text{O}$ gerilme titreşimlerini göstermektedir.



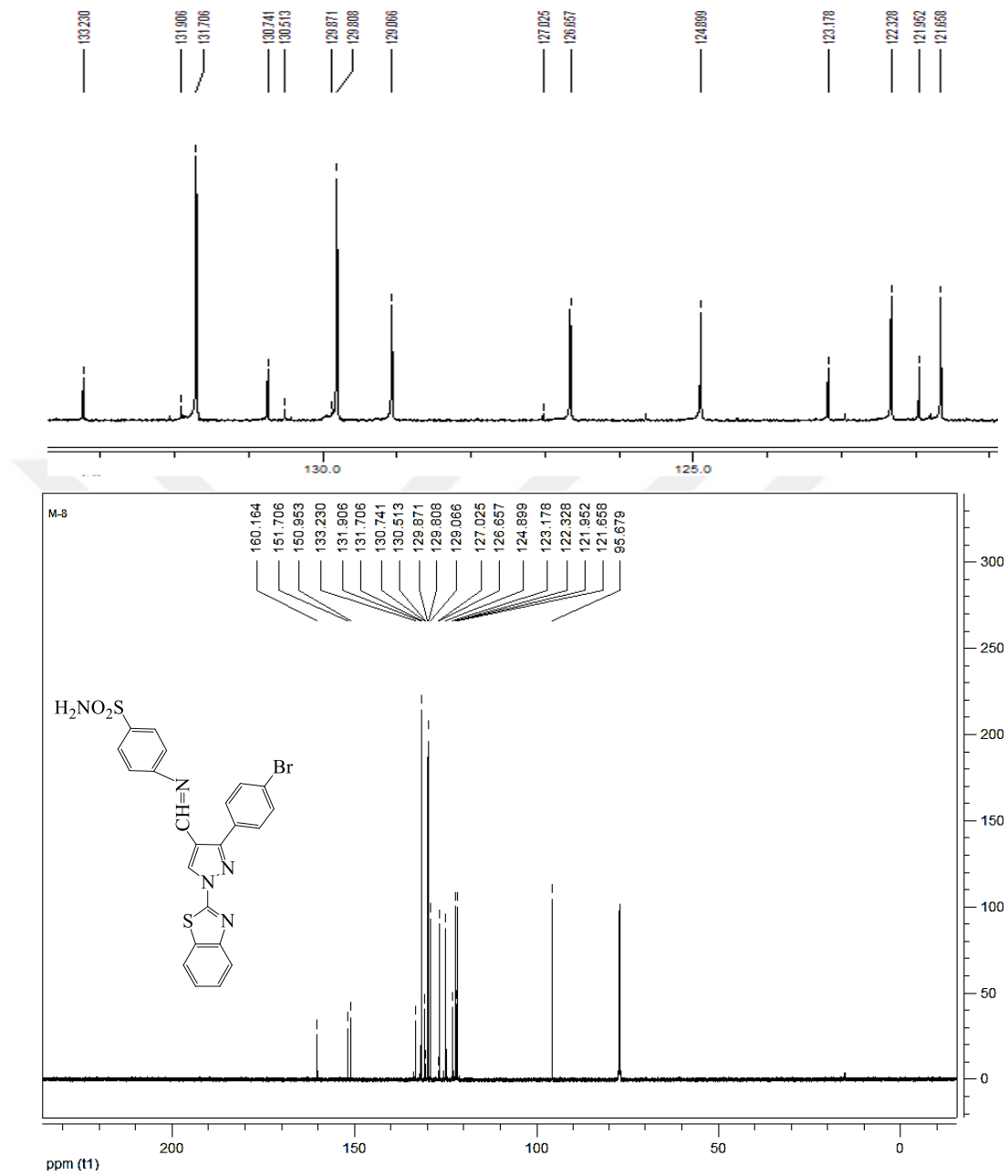
Şekil 4.29. **M-8** bileşiğinin IR spektrumu.

M-8 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.30) incelendiğinde; sülfonamid grubundaki azot atomuna bağlı protonlara ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) ait sinyal $\delta=5.69$ ppm'de görülmektedir. Azota bağlı metilenik proton ($-\text{CH}=\text{N}-$) $\delta=8.65$ ppm'de sinyal vermektedir. Benzotiyazol grubu H-4 protonu $\delta=7.91$ ppm'de sinyal verirken H-7 protonu ise diğer aromatik protonlarla çakışmıştır. Pirazol halkası CH (H5) protonu da $\delta=7.85$ ppm'de gözlenmektedir. Diğer aromatik halka protonlarının ise $\delta=7.85-7.35$ ppm aralığında sinyal verdikleri görülmektedir.

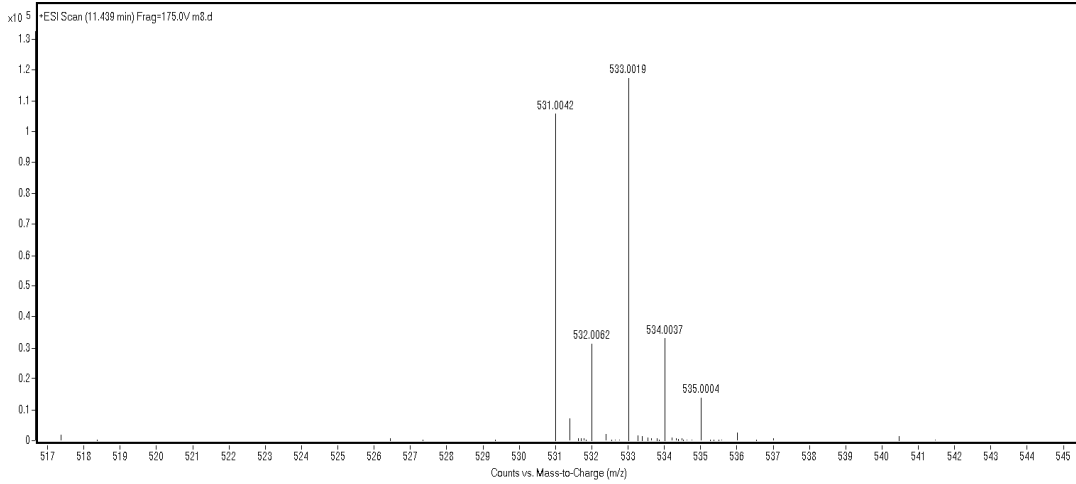


Şekil 4.30. M-8 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO).

M-8 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.31) incelendiğinde; $\delta=160.16$ ve $\delta=151.70$ ppm'de gelen sinyaller sırasıyla benzotiyazol C-2 ve C-9 karbonlarını işaret etmektedir. $\delta=150.95$ ppm'de gözlenen sinyal ise hidrazon yapısındaki azota bağlı metil karbonuna aittir. Diğer aromatik halka karbonlarının (16 adet) ise $\delta=133.23-95.67$ ppm aralığında rezonans sinyali verdiği görülmektedir.



Şekil 4.31. M-8 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



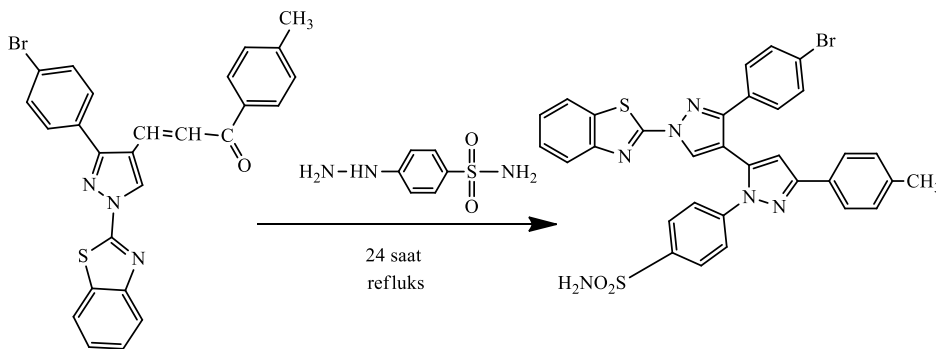
Şekil 4.32. M-8 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-8 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.32), gözlenen 535 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile örtüşmektedir.

4.9. M-5 Bileşiği ile 4-Hidrazinobenzen-1-Sülfonamitin Reaksiyonu (M-9)

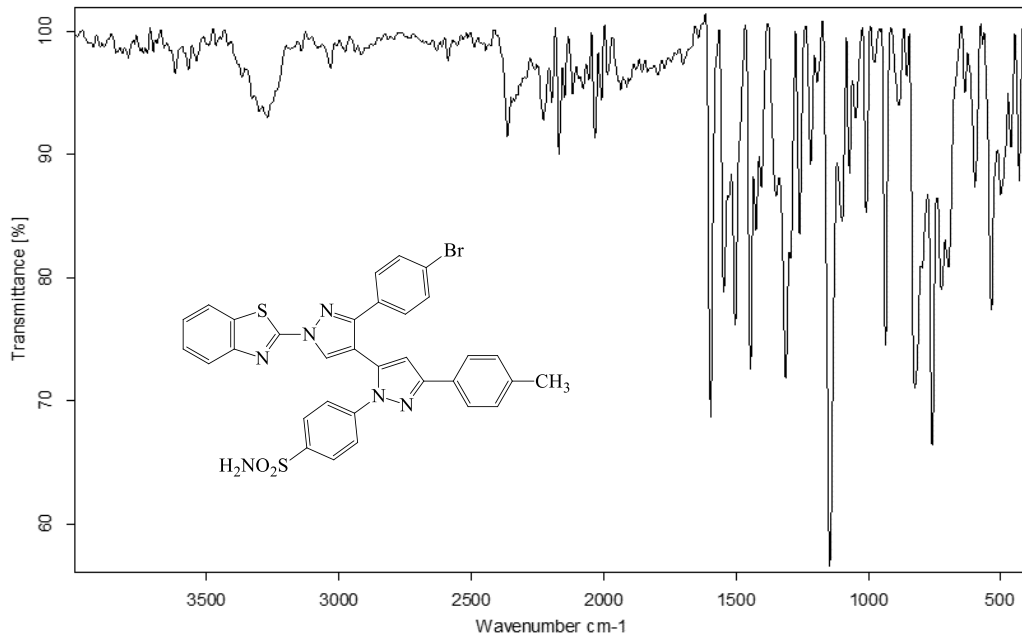
0,250 g (0,5 mmol) M-5 bileşiği soğukta 10 mL THF içerisinde çözüldü. Üzerine etanol-su karışımında (1:1) çözülen 0.112 g (0,5 mmol) 4-hidrazinobenzen-1-sülfonamit bileşiği ilave edilerek geri soğutucu altında 24 saat refluks edildi. Oluşan koyu sarı renkli katı trompta süzülerek ayrıldı Ham ürün sırasıyla sıcak toluende ve etanolde yıkanarak saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



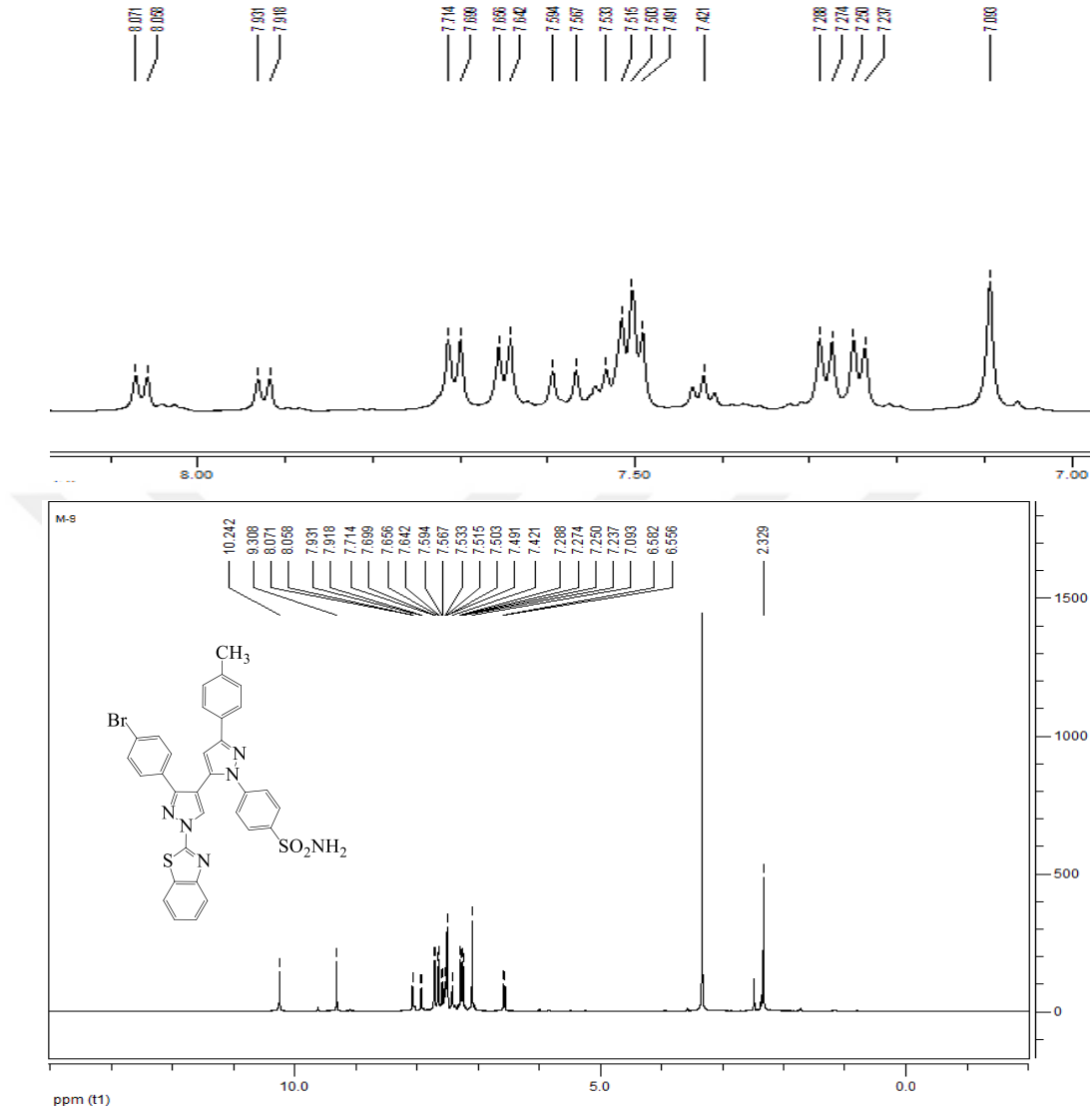
Elde edilen M-9 bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-9 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.33) incelendiğinde; 3364 ve 3268 cm^{-1} 'de gözlenen bantlar NH_2 gerilme titreşimlerine aittir. 3030 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise aromatik halkadaki CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 2975 cm^{-1} 'deki bant alifatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 1595-1445 cm^{-1} aralığındaki sinyaller de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak 1348 ve 1145 cm^{-1} 'deki bantlar $\text{S}=\text{O}$ gerilme titreşimlerini göstermektedir.



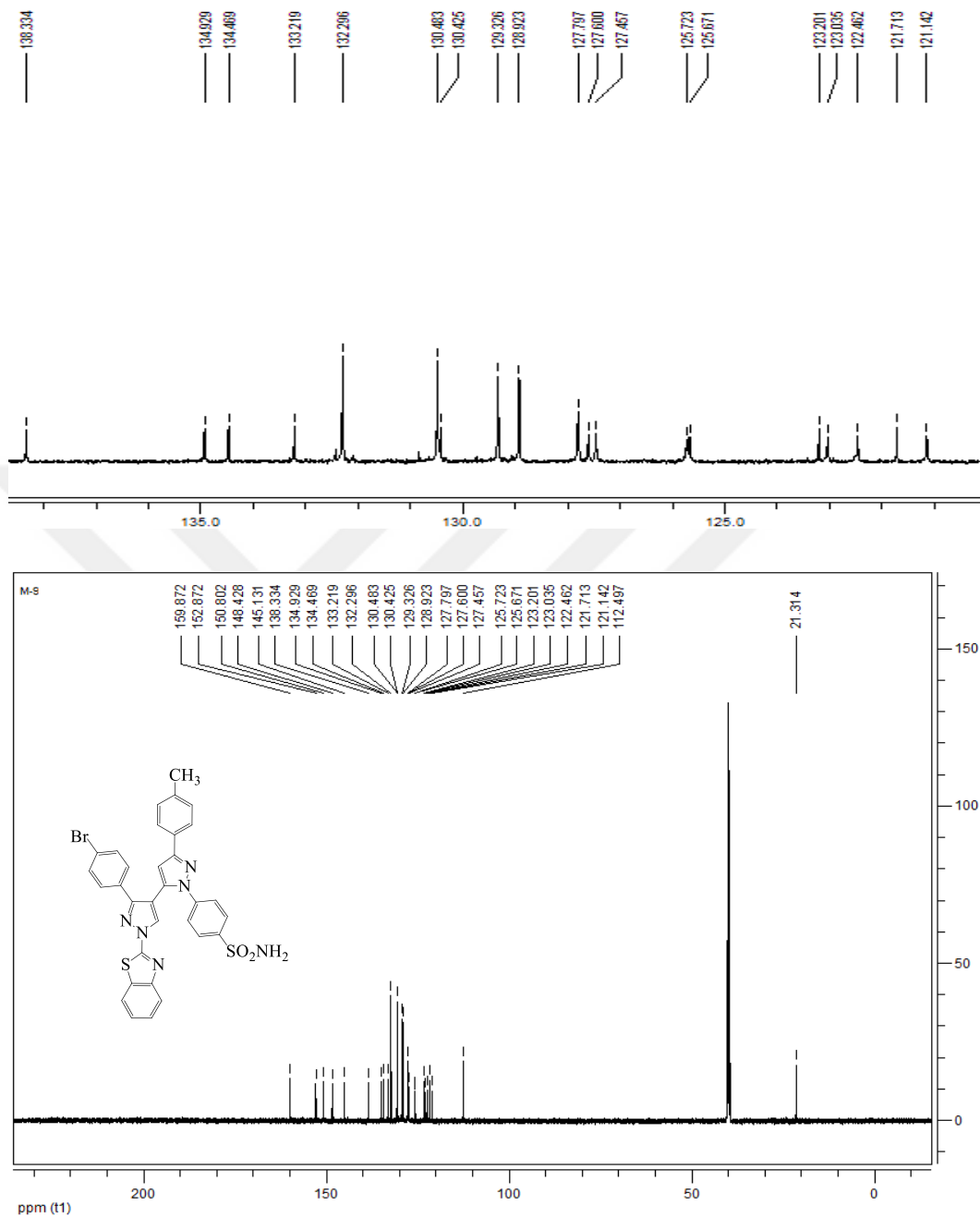
Şekil 4.33. **M-9** bileşiğinin IR spektrumu.

M-9 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.34) incelendiğinde; pirazol grubu CH (H-5) protonu $\delta=10.24$ ppm'de, diğer pirazol grubu CH (H-4) protonu ise $\delta=9.30$ ppm'de görülmektedir. Benzotiyazol H-4 ve H-7 protonları ise sırasıyla $\delta=8.09$ ve $\delta=7.94$ ppm'de birer protonluk dubletler şeklinde görülmektedir. Sülfonamid ($-\text{NH}_2$) grubu protonu ise $\delta=7.06$ ppm'de gözlenmektedir. Metil ($-\text{CH}_3$) grubu protonu $\delta=2.33$ ppm'de sinyal vermektedir. Ayrıca $\delta=7.71-6.55$ ppm aralığında gözlenen sinyaller diğer aromatik protonlara aittir.

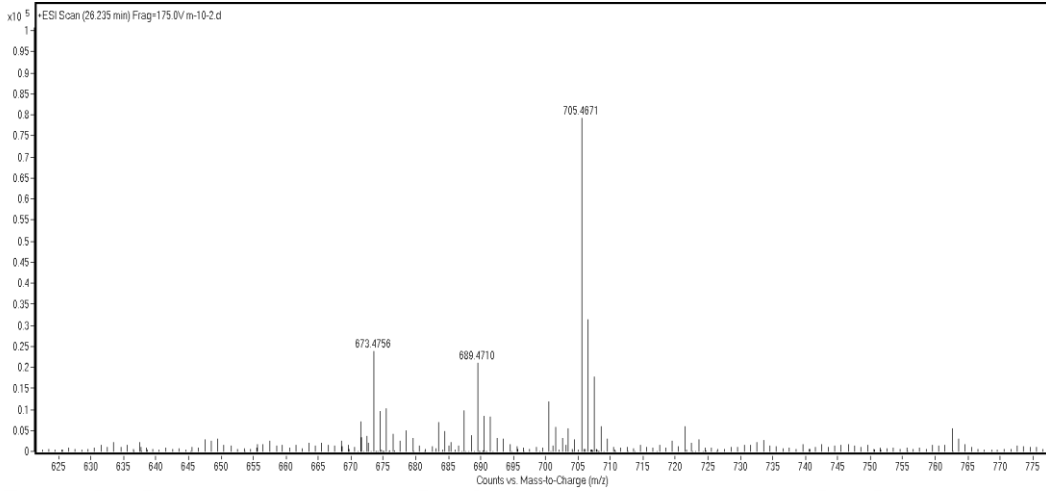


Şekil 4.34. M-9 bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).

M-9 bileşiğinin DMSO'da alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.35) incelendiğinde; $\delta=159.87$ ve $\delta=152.87$ ppm'de gözlenen sinyaller sırasıyla benzotiyazol halkası C-2 ve C-9 karbonlarına aittir. $\delta=150.80$ ppm'de görülen sinyal 4-metilfenil grubunun bağlı olduğu pirazol halkası C-3 karbonunu işaret etmektedir. $\delta=148.42$ ve $\delta=145.13$ ppm'de gözlenen sinyaller ise sülfamoil fenil halkasının sırasıyla 1 ve 4 konumundaki aromatik halka karbonlarına aittir. Metil karbonuna ait sinyal ise $\delta=21.34$ ppm'de görülmektedir. Diğer aromatik halka karbonlarını (20 adet) $\delta=138.33$ - 112.49 ppm aralığında rezonans sinyali vermektedir.



Şekil 4.35. M-9 bileşiğinin 150 MHz ¹³C-NMR spektrumu (d₆-DMSO).



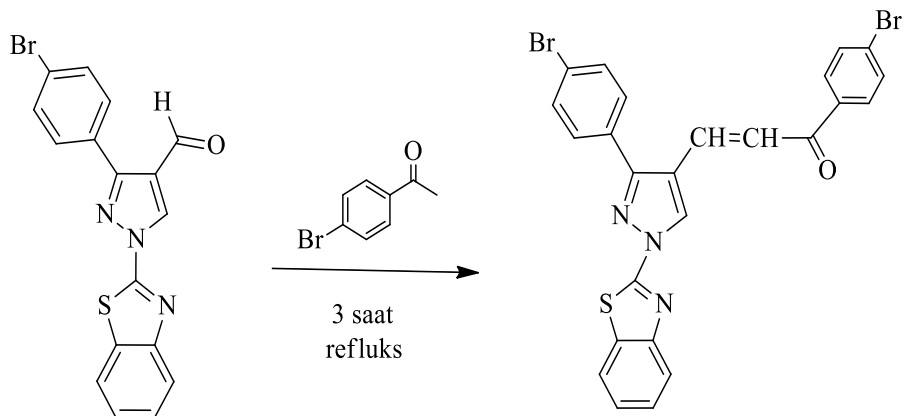
Şekil 4.36. M-9 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-9 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.36), gözlenen 705 m/z'deki pik bileşiğin yapısında iki mol H₂O molekülünün mevcut olduğunu göstermektedir.

4.10. M-2 Bileşiği ile 4-Bromoasetofenon Reaksiyonu (M-10)

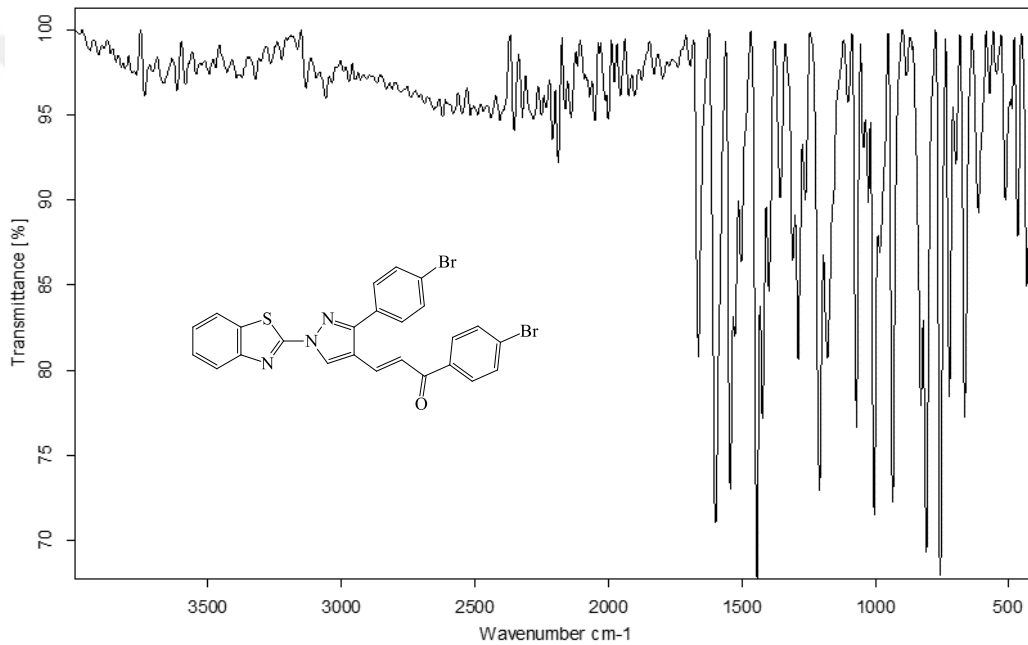
20 mL etanol içerisinde 0,199 g (1 mmol) 4-bromoasetofenon ve 0,04 g (1 mmol) sodyum hidroksit çözüldü. Üzerine 0,384 g (1 mmol) M-2 bileşiği eklendi. Karışım geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı ve oda koşullarında 15-16 saat bekletilerek çöken açık sarı renkli katı trompta süzülerek ayrıldı. Ham ürün toluen-metanol (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



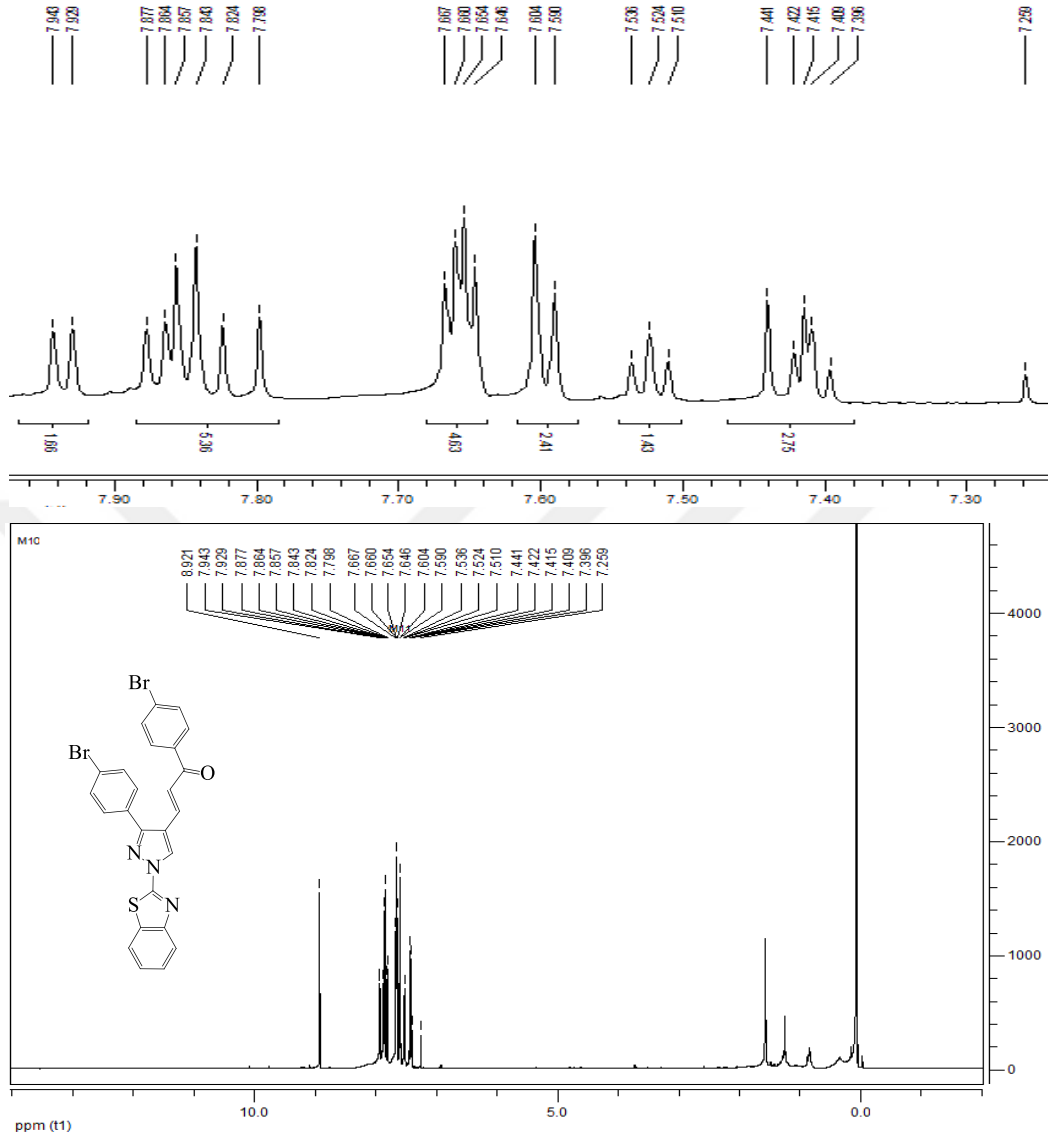
Elde edilen **M-10** bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-10 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.37) incelendiğinde; 3058 cm^{-1} 'de gözlenen bant aromatik halkadaki CH gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2971 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir. 1662 cm^{-1} 'deki bant keton C=O gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. Son olarak $1598\text{-}1443\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki sinyaller de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



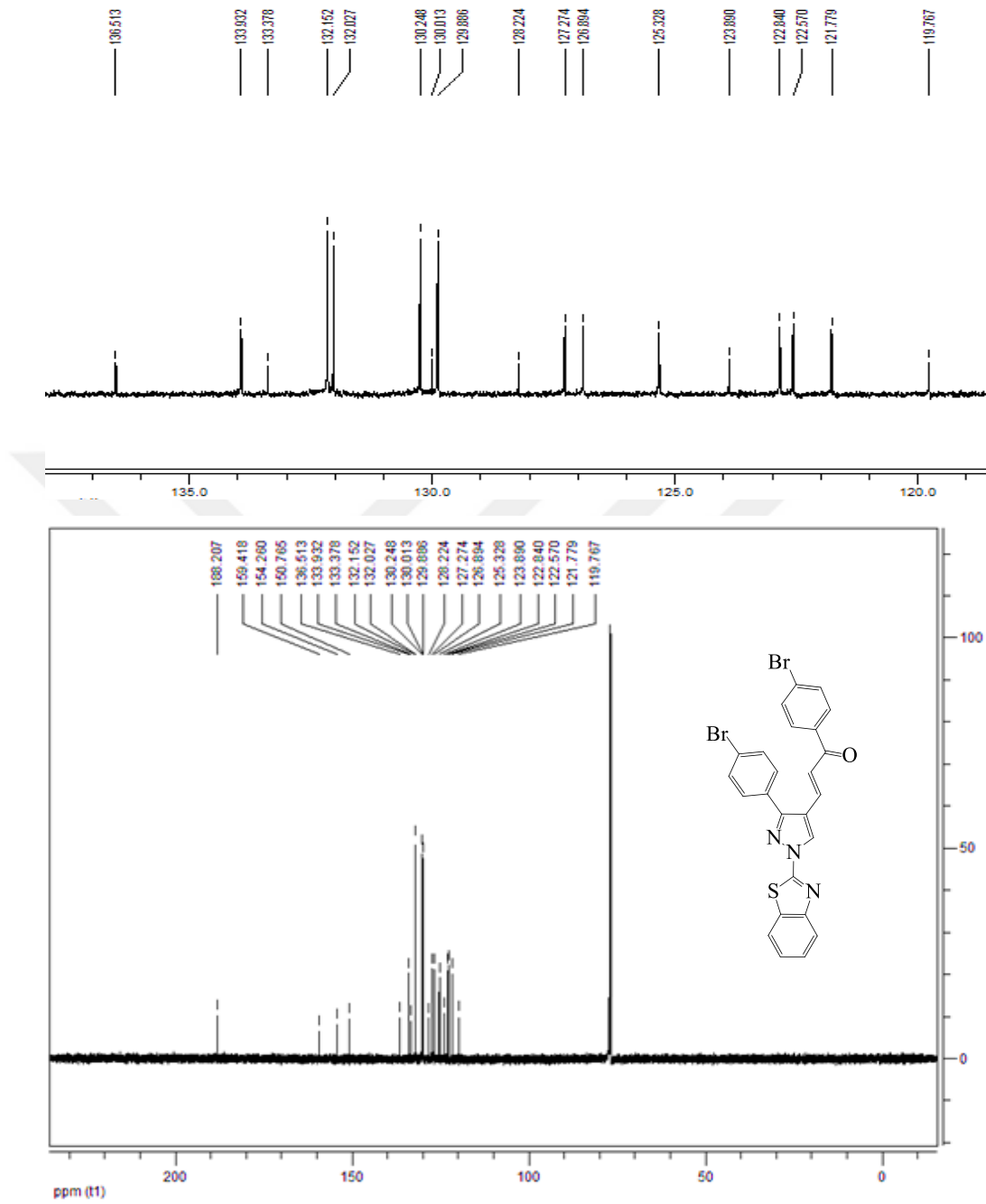
Şekil 4.37. **M-10** bileşiğinin IR spektrumu.

M-10 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.38) incelendiğinde; benzotiyazol grubu H-4 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta=7.94$ ve $\delta=7.87$ ppm'de birer protonluk dubletler şeklinde sinyal vermektedir. Pirazol grubu CH (H-5) protonu $\delta=8.92$ ppm'de gözlenmektedir. Etilenik CH grubu protonları (-CH=CH-) ise $\delta=7.82\text{-}7.79$ ve $\delta=7.44\text{-}7.41$ ppm aralığında birer protonluk dubletler şeklinde sinyal vermektedir. Ayrıca $\delta=7.85\text{-}7.39$ ppm aralığında gözlenen sinyaller dediğer aromatik protonlardan kaynaklanmaktadır.

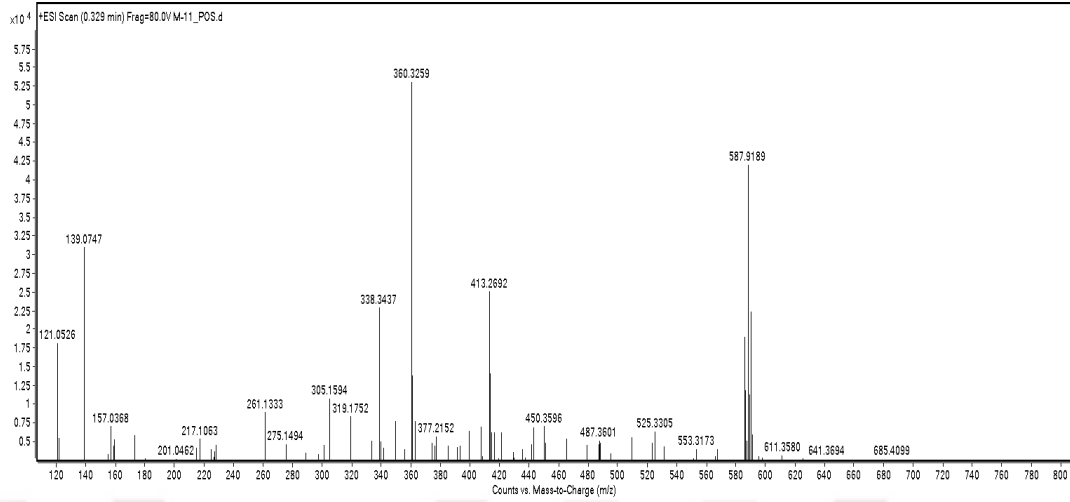


Şekil 4.38. M-10 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO).

M-10 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.39) incelendiğinde, benzotiyazol C-2 ve C-9 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla $\delta=159.41$ ve $\delta=154.26$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=150.76$ ppm'de gelen sinyal etilenik karbonlardan birine aittir. $\delta=188.2$ ppm'de gelen sinyal ise keton (C=O) karbonil karbonunu işaret etmektedir. $\delta=136.51-119.76$ ppm aralığında gözlenen 17 adet sinyal ise diğer etilenik karbona ve aromatik halka karbonlarına aittir.



Şekil 4.39. M-10 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



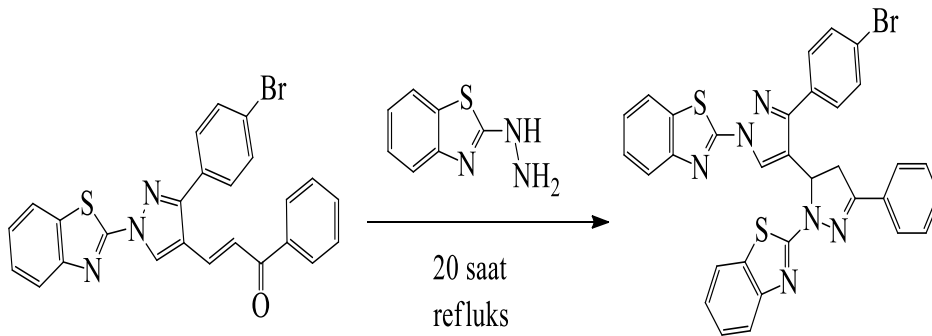
Şekil 4.40. M-10 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-10 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.40), gözlenen 588 m/z'deki pik bileşiğin yapısında bir mol Na molekülünün mevcut olduğunu göstermektedir.

4.11. M-3 Bileşiği ile 2-Hidrazinobenzotiyazol Reaksiyonu (M-11)

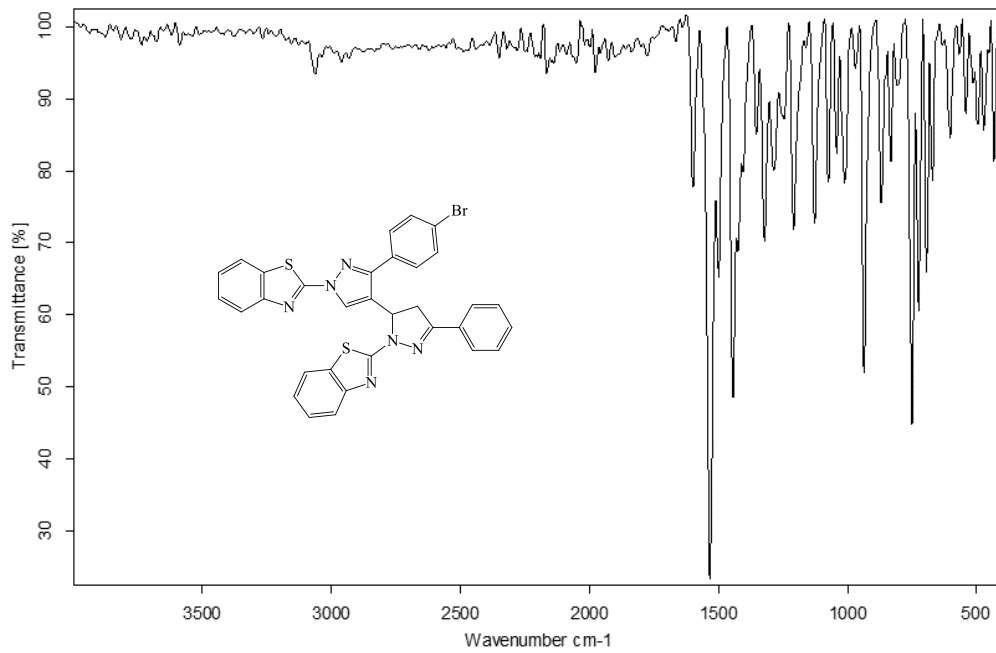
0,243g (0,5 mmol) M-3 bileşiği 10 mL THF içerisinde çözüldü. Üzerine başka bir beherde 10 mL etanolde çözülen 0,082 g (0,5 mmol) 2-hidrazinobenzotiyazol eklendi. Geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı. Oluşan beyaz renkli katı trompta süzülerek ayrıldı. Ham ürün toluenden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Elde edilen maddenin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



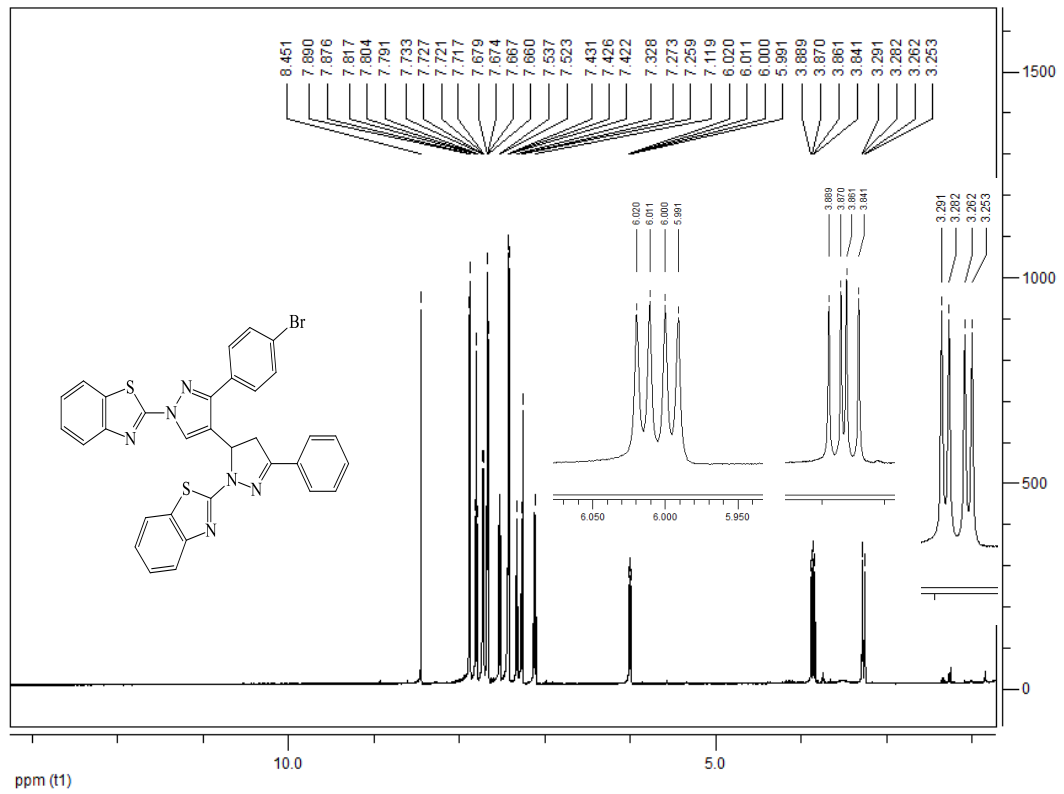
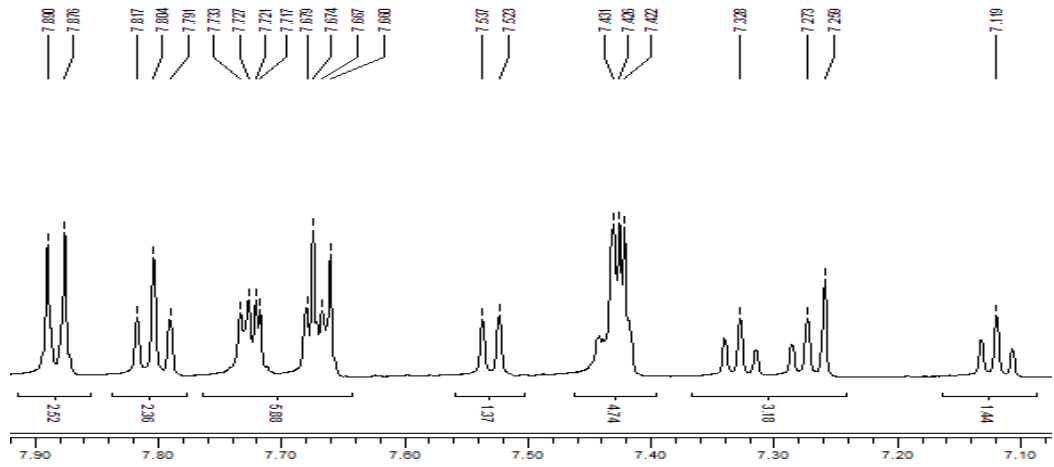
Elde edilen M-11 bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-11 bileşiminin IR spektrumu (Şekil 4.41) incelendiğinde; 3061 cm^{-1} 'de gözlenen bant aromatik halkadaki CH gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2986 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir. Son olarak $1598\text{-}1443\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki sinyaller de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.41. M-11 bileşiminin IR spektrumu.

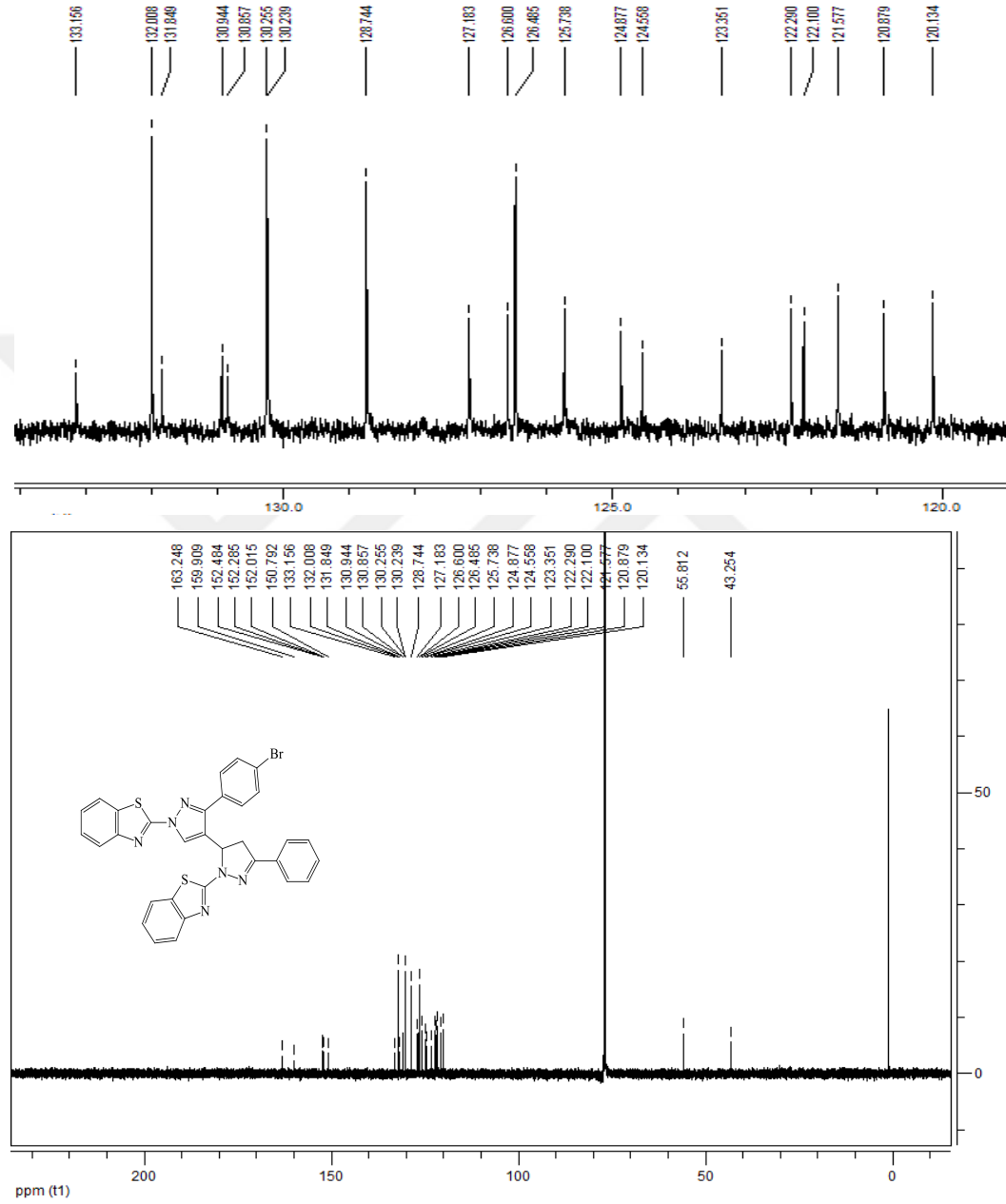
M-11 bileşiminin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.42) incelendiğinde; pirazol grubu CH (H-5) protonu $\delta=8.45\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir. Pirazolin grubu H-5 protonu $\delta=6.02\text{-}5.99\text{ ppm}$ aralığında dubletin dubleti şeklinde sinyal vermektedir. $\delta=3.88\text{-}3.84$ ve $\delta=3.29\text{-}3.25\text{ ppm}$ aralığında gözlenen dubletin dubleti şeklindeki sinyaller ise pirazolin grubu CH (H-4) protonlarına aittir. $\delta=7.89\text{-}7.10\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller de diğer aromatik protonlara aittir.



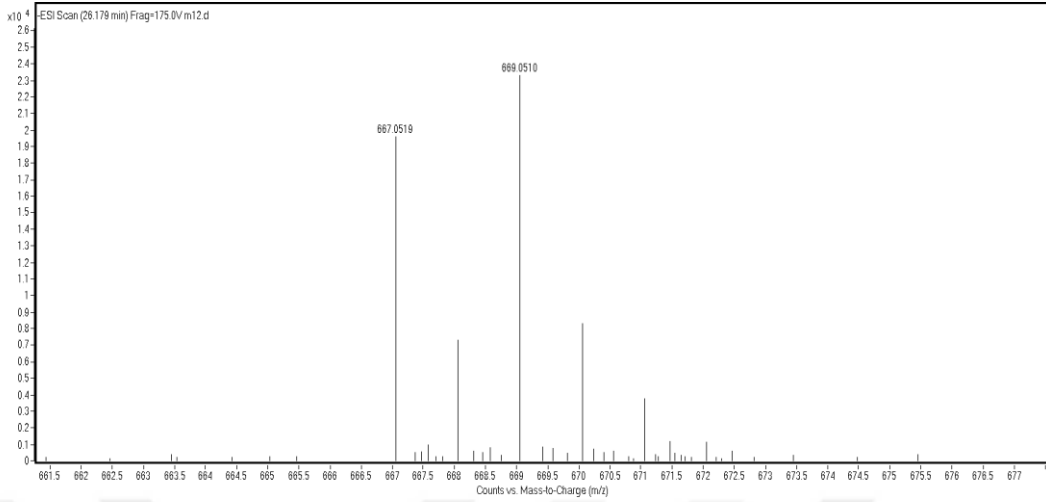
Şekil 4.42. M-11 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO).

M-11 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.43) incelendiğinde; benzotiyazol grubu C-2 ve C-9 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla $\delta=159.90$ ve $\delta=152.82$ ppm'de gözlenmektedir. $\delta=150.79$ ppm'de gelen sinyal pirazol C-3 karbonunu işaret etmektedir. Pirazolin grubu C-5, C-4 ve C-3 karbonlarına ait sinyaller ise sırasıyla $\delta=55.81$, $\delta=43.25$ ve $\delta=152.01$ ppm'de gözlenmektedir. $\delta=163.24$ ve $\delta=152.48$ ppm'de gelen sinyaller sırasıyla benzotiyazolün C-2 ve C-9 karbonlarını işaret etmektedir. Diğer aromatik halka

karbonlarının ise (20 adet) $\delta=133.15-120.13$ ppm aralığında rezonans sinyalleri verdiği görülmektedir.



Şekil 4.43. M-11 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



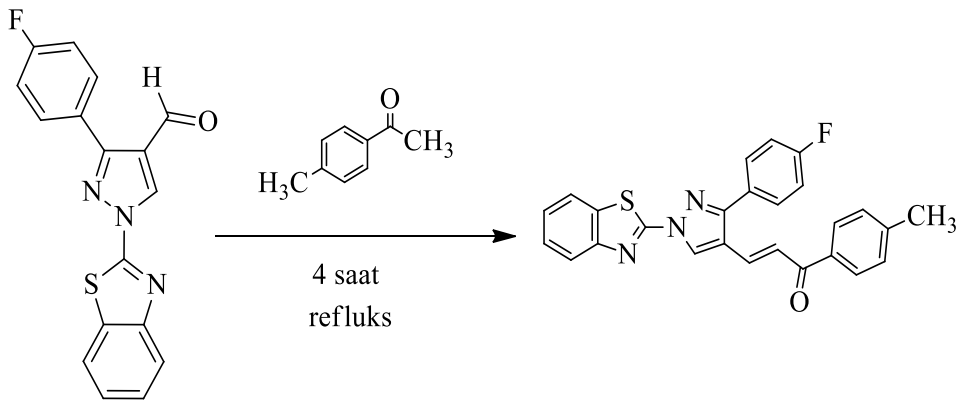
Şekil 4.44. M-11 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-11 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.44), gözlenen 669 m/z'deki pik bileşiğin yapısında iki mol H₂O molekülünün mevcut olduğunu göstermektedir.

4.12. M-2 Bileşiği ile 4-Floroasetofenon Reaksiyonu (M-12)

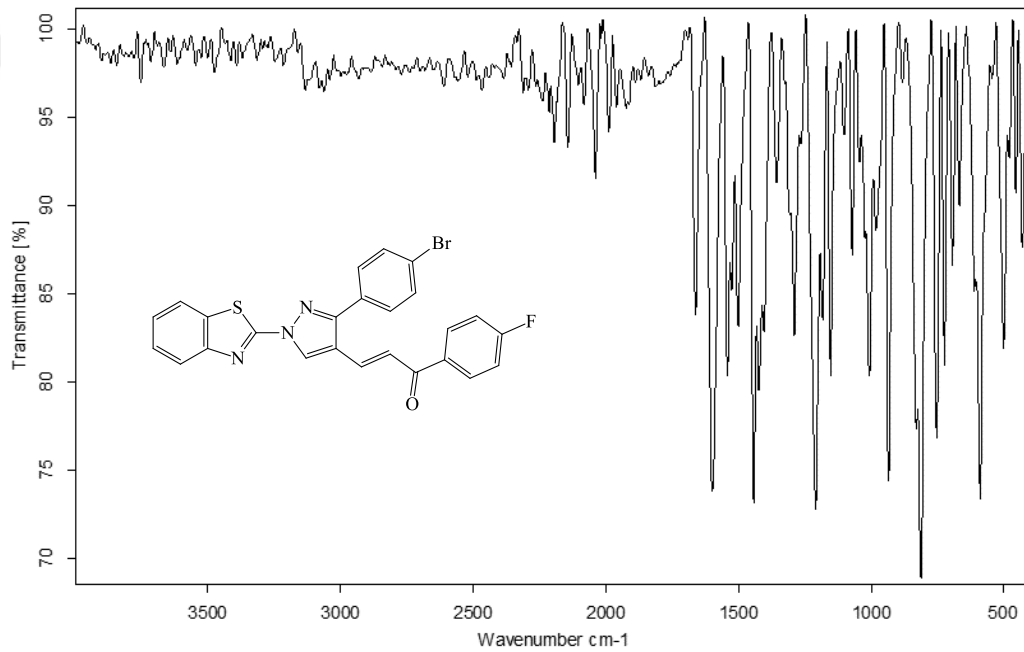
0,122 g (1 mmol) 4-floroasetofenon ve 0,04 g (1 mmol) sodyum hidroksit 30 mL etanol içerisinde çözüldü. Bir süre karıştırıldıktan sonra 0,384 g (1 mmol) M-2 bileşiği ilave edildi. Geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı ve ardından 15-16 saat oda koşullarında soğukta karıştırıldı. Çöken açık sarı renkli katı trompta süzülerek ayrıldı. Ham ürün toluen-metanol (3:1) karışımından saflaştırıldı.

Elde edilen maddenin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



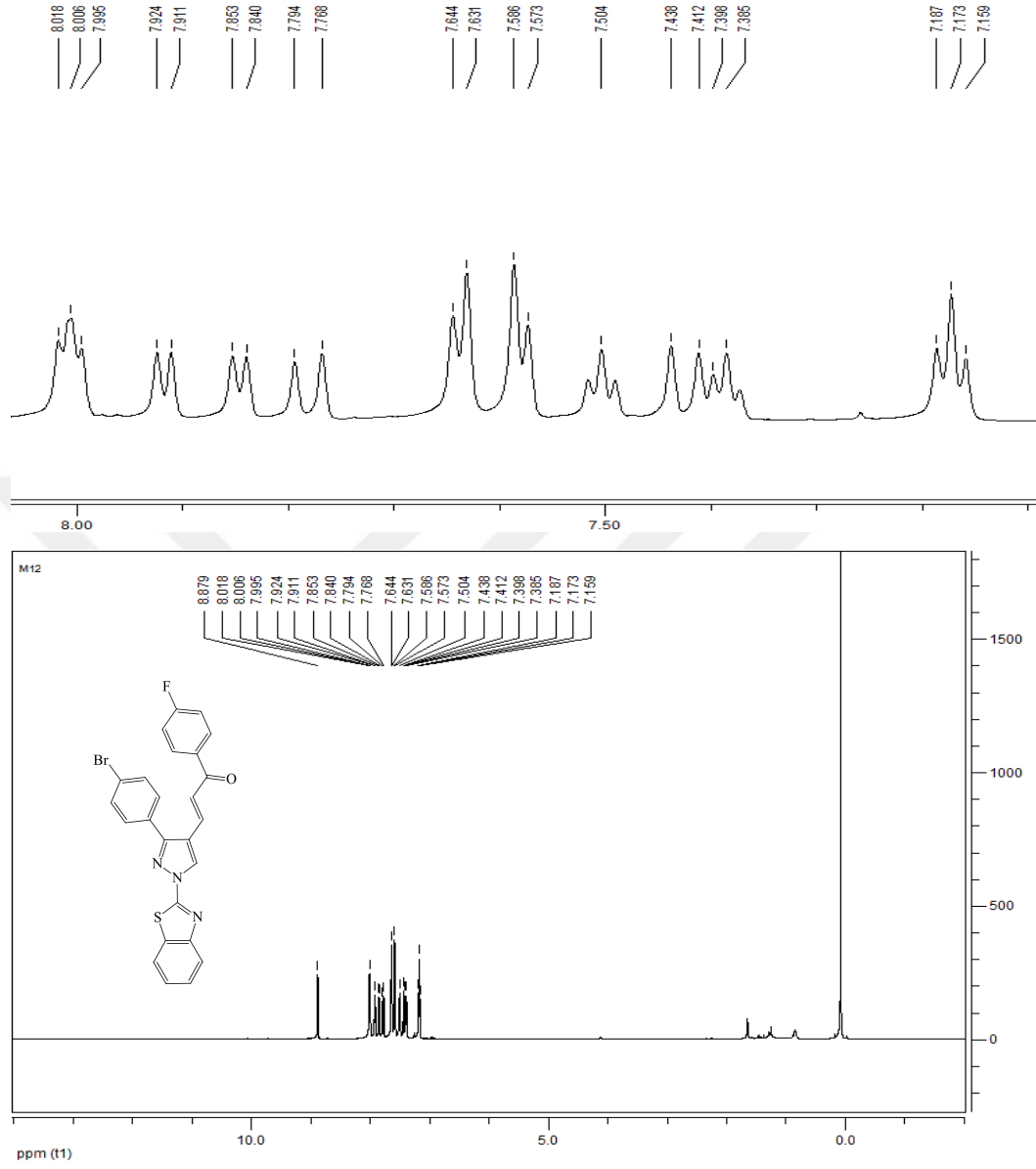
Elde edilen **M-12** bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-12 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.45) incelendiğinde; 3060 cm^{-1} 'de gözlenen bant aromatik halkadaki CH gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2930 cm^{-1} 'deki bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 1661 cm^{-1} 'deki sinyal keton C=O gerilme titreşimlerini işaret etmektedir. Son olarak $1598\text{-}1442\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki sinyaller de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



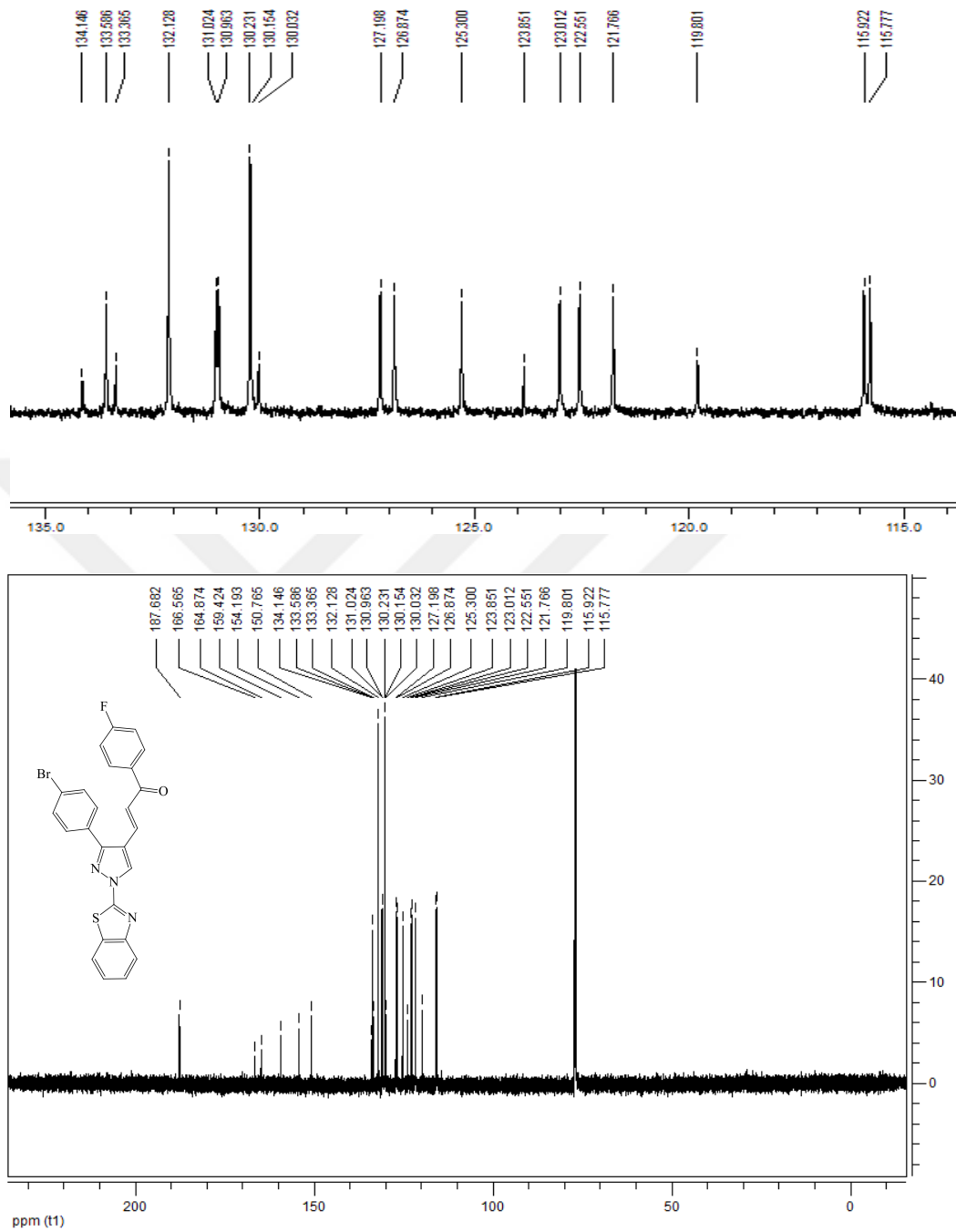
Şekil 4.45. **M-12** bileşiğinin IR spektrumu.

M-12 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.46) incelendiğinde; benzotiyazol grubu H-4 ve H-7 grubu protonları sırasıyla $\delta=7.92$ ve $\delta=7.85$ ppm'de birer protonluk dubletler şeklinde sinyal vermektedir. Pirazol grubu CH (H-5) protonu $\delta=8.87$ ppm'de gözlenmektedir. Etilenik CH grubu protonları ($-\text{CH}=\text{CH}-$) $\delta=7.79\text{-}7.76$ ppm ve $\delta=7.43\text{-}7.41$ ppm aralığında birer protonluk singletler şeklinde sinyal vermektedir. Ayrıca $\delta=8.01\text{-}7.15$ ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik protonlara aittir.

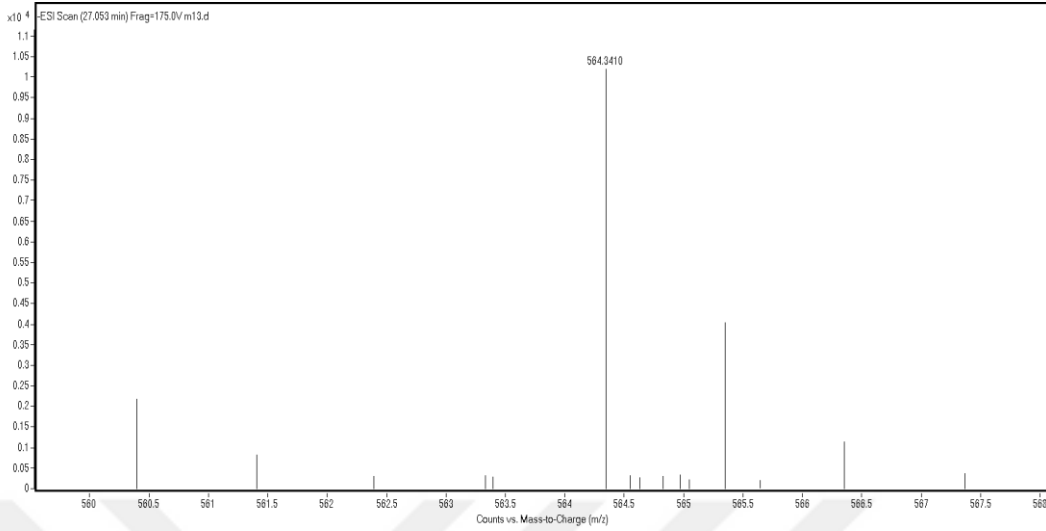


Şekil 4.46. M-12 bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO).

M-12 bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.47) incelendiğinde; benzotiyazol grubu C-2 ve C-9 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla $\delta=164.87$ ve $\delta=159.42$ ppm'de gözlenmektedir. $\delta=187.68$ ppm'de gelen sinyal ise keton (C=O) karbonil karbonunu işaret etmektedir. $\delta=154.19$ ppm'de gelen sinyal kalkon grubu etilenik karbonlarından birisine aittir. $\delta=166.56$ ppm'de gelen sinyal ise flor atomunun bağlı olduğu karbonu göstermektedir. $\delta=150.76-115.77$ ppm aralığında gözlenen 20 adet sinyal ise diğer etilenik karbona ve aromatik halka karbonlarına aittir.



Şekil 4.47. M-12 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).



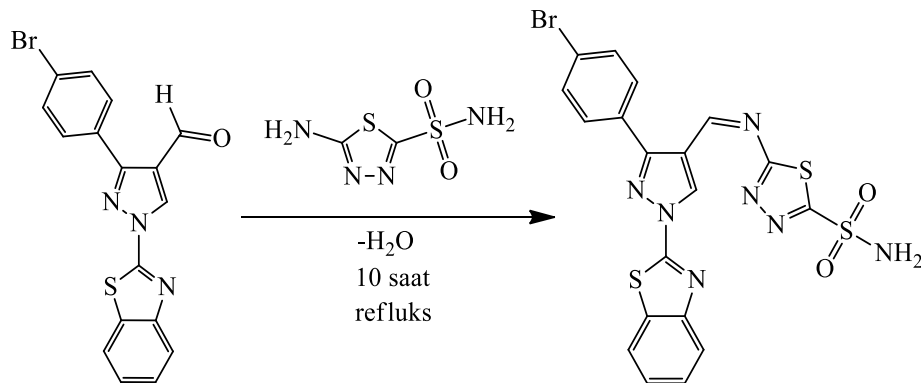
Şekil 4.48. M-12 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-12 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.48), gözlenen 564 m/z'deki pik bileşiğin yapısında 2 mol H₂O 1 mol Na molekülünün mevcut olduğunu göstermektedir.

4.13. M-2 Bileşiği ile 5-Amino-1,3,4-Tiyadiazol-2-Sülfonamid Reaksiyonu (M-13)

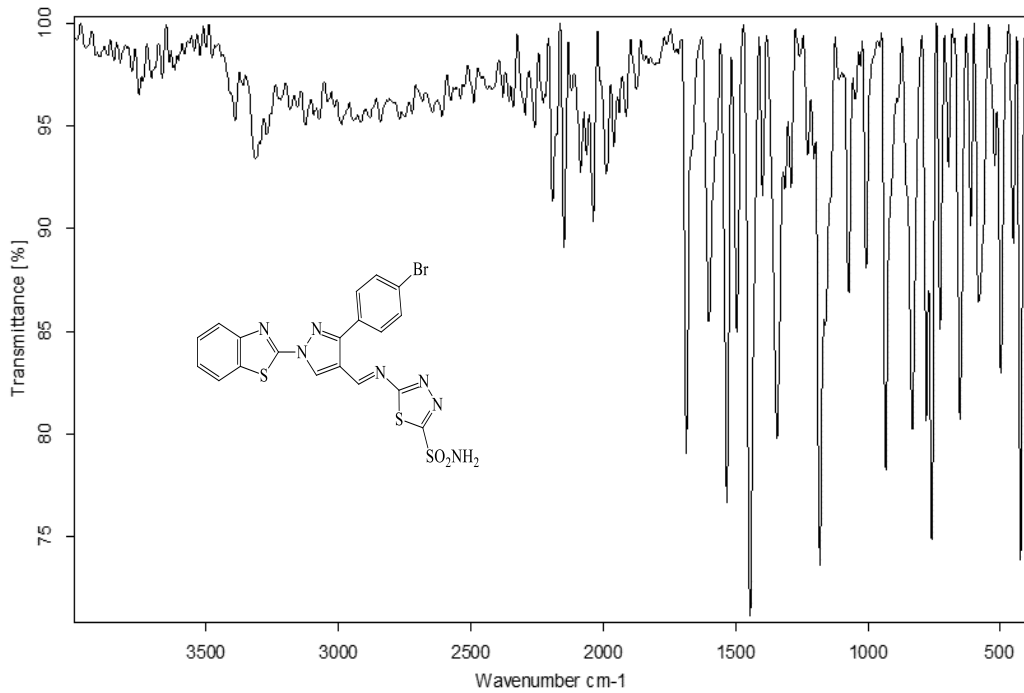
0,192 g (0,5 mmol) M-2 bileşiği 10 mL THF içerisinde çözüldü. 0,09 g (0,5 mmol) 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid etanol içerisinde çözümlenerek ilave edildi. 5 damla asetik asit ilavesinden sonra geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Buzlu su ile karıştırılarak oluşan sarı renkli çökelek trompta süzülerek ayrıldı. Ham ürün ve etanolden kristallendirildi.

Elde edilen maddenin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



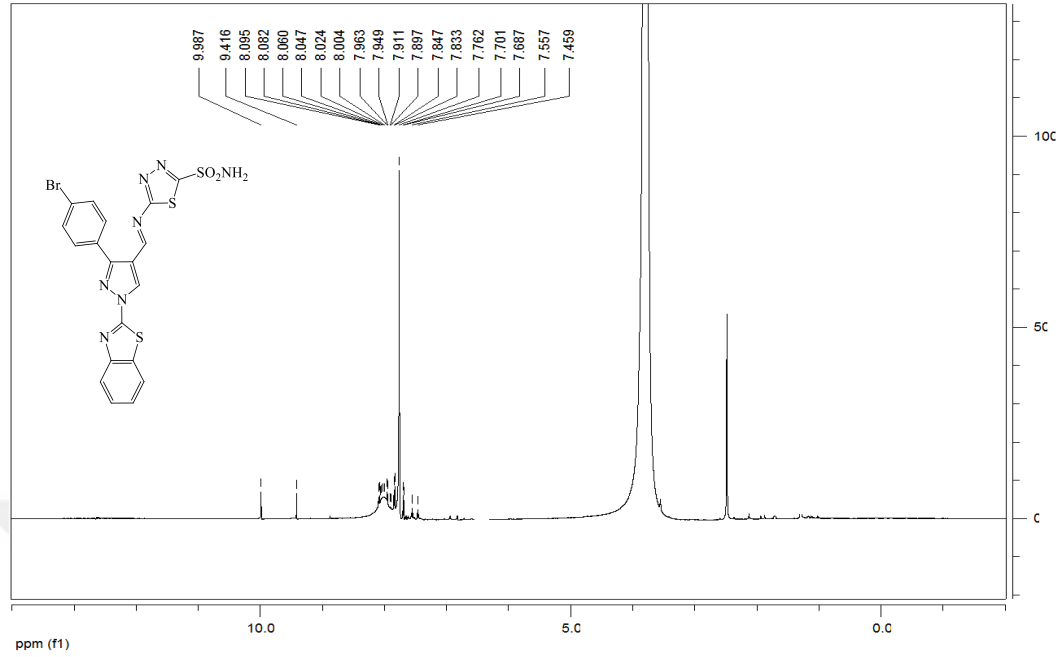
Elde edilen M-13 bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

M-13 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.49) incelendiğinde; 3398 ve 3124 cm^{-1} 'de gözlenen bant NH_2 gerilme titreşimlerine aittir. 3072 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2987 cm^{-1} 'deki sinyal alifatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 1600-1445 cm^{-1} aralığındaki sinyaller de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak 1342 ve 1181 cm^{-1} 'de gözlenen bantlar S=O gerilme titreşimlerini göstermektedir.



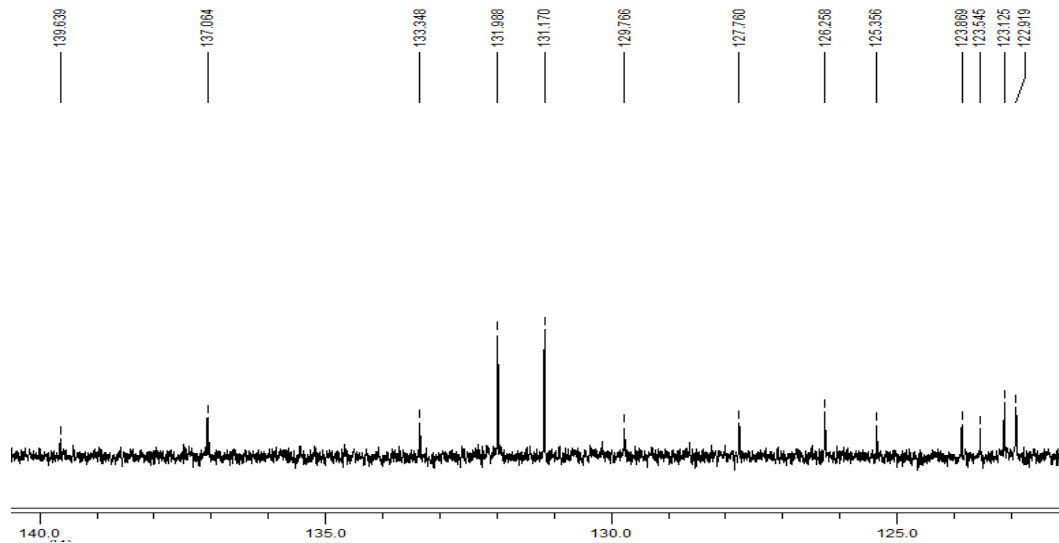
Şekil 4.49. **M-13** bileşiğinin IR spektrumu.

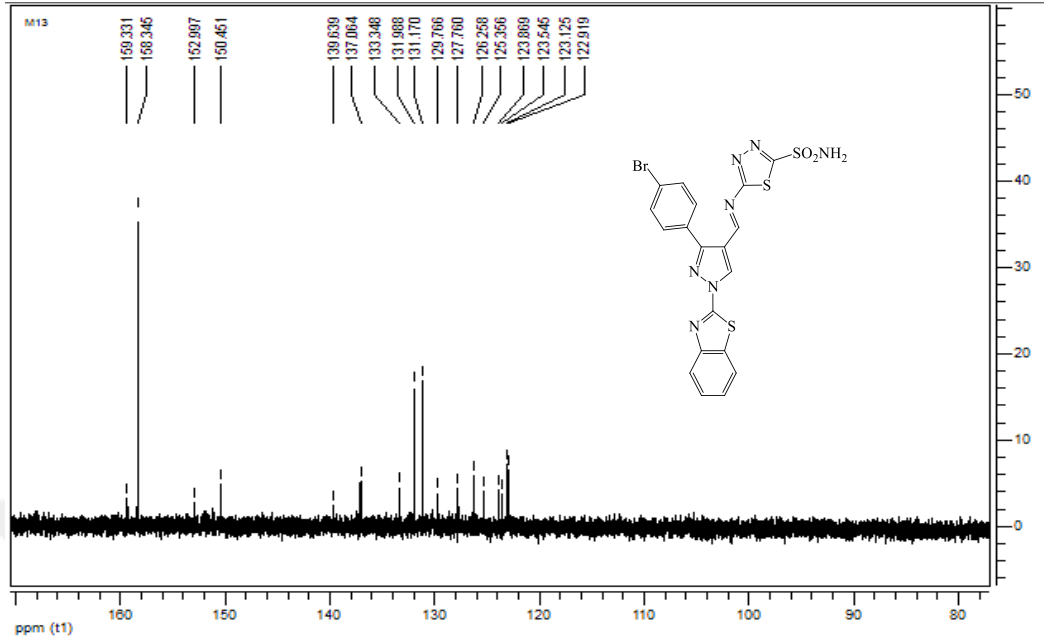
M-13 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.50) incelendiğinde; imin grubundaki azot atomuna komşu metilenik proton ($\text{CH}=\text{N}$) $\delta=9.99$ ppm'de sinyal vermektedir. Pirazol grubu CH (H-5) protonunun $\delta=9.42$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Ayrıca $\delta=8.09-7.46$ ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik protonlara aittir.



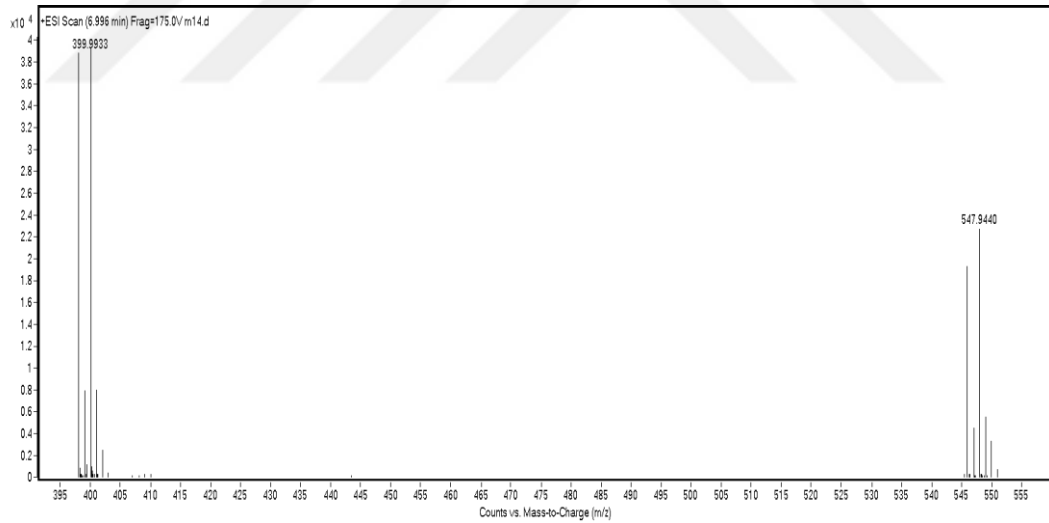
Şekil 4.50. M-13 bileşiğinin 600 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (d_6 -DMSO)

M-13 bileşiğinin DMSO'da alınmış $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.51) incelendiğinde; $\delta=159.33$ ve $\delta=150.45$ ppm'de gelen sinyaller sırasıyla benzotiyazol C-2 ve C-9 karbonlarını işaret etmektedir. $\delta=158.34$ ppm'de gelen sinyal ise etilenik (-CH=N-) karbona aittir. Tiyadiazol grubu C-2 ve C-5 karbonları sırasıyla $\delta=152.99$ ve $\delta=150.45$ ppm'de sinyal vermektedir. Diğer 12 adet aromatik halka karbonlarının ise $\delta=137.06$ - 122.91 ppm aralığında rezonans sinyalleri verdiği görülmektedir.





Şekil 4.51. M-13 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO).

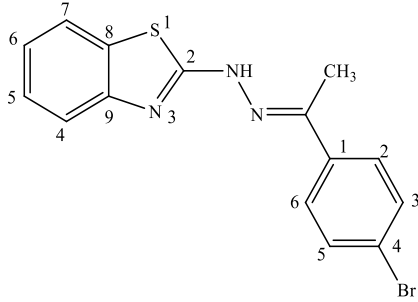


Şekil 4.52. M-13 bileşiğinin kütle spektrumu.

M-13 bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 4.52), gözlenen 547 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

5. BULGULAR

5.1. 2-(2-(1-(4-bromofenil)etiliden)hidrazino)benzo[d]tiyazol (M-1)



Kapalı F. :C₁₅H₁₂BrN₃S

MA: 346.24 g/mol

EN: 222-223 °C

Verim: % 87

IR(v, cm⁻¹):

3366 ve 3131 cm⁻¹ (NH gerilme)

3069 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)

2942 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)

1603-1441 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

¹H-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ = 11.72 ppm (1H, singlet, -NH-N=)

δ = 2.32 ppm (3H, singlet, CH₃)

δ = 7.74 (2H, dublet, J=8.6 Hz, ArH, bromofenil H3 & H5)

δ = 7.60 (2H, dublet, J=8.6 Hz, ArH, bromofenil H2 & H6)

δ = 7.68 ppm (1H, singlet, benzotiyazol H4)

δ = 7.31 ppm (1H, singlet, benzotiyazol H7)

δ = 7.25 ppm (1H, triplet, J=7.5 Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

δ = 7.05 ppm (1H, triplet, J=7.5 Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

¹³C-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ = 168.49 ppm (Benzotiyazol C2)

δ = 137.60 ppm (C=N-NH-)

δ = 14.50 ppm (-CH₃)

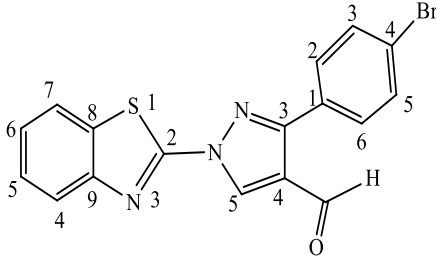
δ = 131.95; 131.87; 131.85; 131.75; 128.38; 126.46; 128.20; 122.74; 122.23; 121.97

ppm (diğer aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS):

(C₁₅H₁₂BrN₃S); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 346.24; Bulunan: 347.99).

5.2. 1-benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-karbaldehid (M-2)



Kapalı F. : C₁₇H₁₀BrN₃OS

MA: 384.25 g/mol

EN: 201-203 °C

Verim: % 73

IR(v, cm⁻¹):

3048 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)

2816 cm⁻¹ (aldehit CH gerilme)

1686 cm⁻¹ (aldehit C=O gerilme)

1596-1441 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

¹H-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ = 10.01 ppm (1H, singlet, aldehit –CHO)

δ = 9.47 ppm (1H, singlet, pirazol H5)

δ = 8.12 ppm (1H, dublet, J=7.9 Hz, benzotiyazol H4)

δ = 7.97 ppm (1H, dublet, J=8.1 Hz, benzotiyazol H7)

δ = 7.88 (2H, dublet, J=8.4 Hz, ArH, bromofenil H3 & H5)

δ = 7.71 (2H, dublet, J=8.4 Hz, ArH, bromofenil H2 & H6)

δ = 7.57 ppm (1H, triplet, J=7.7 Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

δ = 7.47 ppm (1H, triplet, J=7.6 Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

¹³C-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ = 185.39 ppm (aldehit, C=O)

δ = 152.92 ppm (benzotiyazol C9)

δ = 152.35 ppm (benzotiyazol C2)

δ=150.52 ppm (pirazol C3)

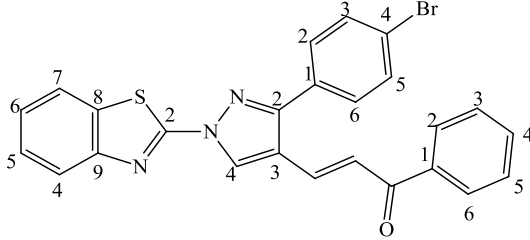
δ=137.25; 133.41; 132.01; 131.17; 129.82; 127.74; 126.22; 123.86; 123.62; 123.20;

122.94 ppm (diğer aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS):

(C₁₇H₁₀BrN₃OS); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 384.25; Bulunan: 385.29).

5.3. (E)-3-(1-benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1-fenil-propan-2-en-1-on (M-3)



Kapalı F. : C₂₅H₁₆BrN₃OS

MA: 486.38

EN: 203-205 °C

Verim: % 65

IR(v, cm⁻¹):

3058 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)

2918 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)

1663 cm⁻¹ (keton C=O gerilme)

1596-1442 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

¹H-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ = 8.88 ppm (1H, singlet, pirazol H5)

δ = 7.93 ppm (1H, dublet, J=8.1 Hz, benzotiyazol H4)

δ = 7.85 ppm (1H, dublet, J=7.9 Hz, benzotiyazol H7)

δ = 7.25 ppm (1H, triplet, J=7.4 Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

δ = 7.17 ppm (1H, triplet, J=7.5 Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

δ = 7.80-7.77 ppm (1H, dublet, J=15.6 Hz, etilen CH)

δ = 7.48-7.45 ppm (1H, dublet, J=15.6 Hz, etilen CH)

δ = 7.99-7.37 ppm (9H, multipllet, diğer ArH)

¹³C-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ= 189.35 ppm (keton, C=O)

δ= 159.44 ppm (benzotiyazol C2)

δ= 154.16 ppm (benzotiyazol C9)

δ= 150.78 ppm (pirazol C3)

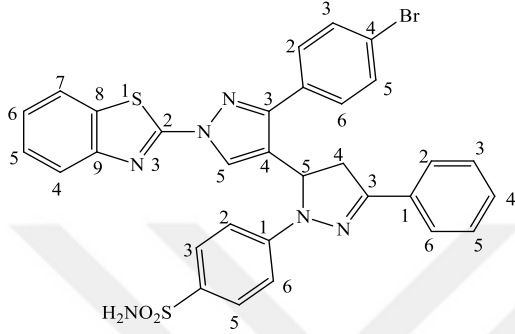
δ= 137.77; 133.32; 133.04; 132.11; 130.23; 129.02; 128.71; 128.41; 128.21; 127.15;

126.86; 125.27; 123.81; 123.48; 122.55; 121.76; 119.89 ppm (diğer aromatik ve karbon grubuna ait çift bağ karbon atomları)

Kütle (MASS):

(C₂₅H₁₆BrN₃OS); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 486.38; Bulunan: 488.02).

5.4. 4-(1'-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3'-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-2-yl)benzenesülfonamid (M-4)



Kapalı F. : C₃₁H₂₃BrN₆O₂S₂

MA: 655.59 g/mol

EN: 290-292 °C

Verim: % 56

IR(v, cm⁻¹):

3360, 3261 cm⁻¹ (NH₂ gerilme)

3064 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)

2905 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)

1594-1442 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

1343-1153 cm⁻¹ (S=O asimetrik ve simetrik gerilmeleri)

¹H-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ= 8.19 ppm (1H, singlet, pirazol, CH, H5)

δ= 7.06 ppm (2H, singlet, -NH₂)

δ= 5.89-5.86 ppm (1H, dxd, J= 7.0 Hz & J= 11.7 Hz, pirazolin CH, H5)

δ= 3.98-3.94 ppm (1H, dxd, J= 12.0 Hz & J= 17.2 Hz, pirazolin CH, H4)

δ= 3.34-3.30 ppm (1H, dxd, J= 12.2 Hz & J= 16.7 Hz, pirazolin CH, H4 (DMSO ile çakışmış))

δ= 8.03–7.15 ppm (17H, multiplet)

¹³C-NMR(DMSO, δ, ppm):

δ= 159.76 ppm (benzotiyazol, C2)

δ= 151.82 ppm (benzotiyazol, C9)

δ= 150.64 ppm (pirazolin, C3)

δ= 150.54 ppm (sülfamoilfenil, C1)

δ= 146.05 ppm (pirazol C3)

$\delta = 55.11$ ppm (pirazolin C5)

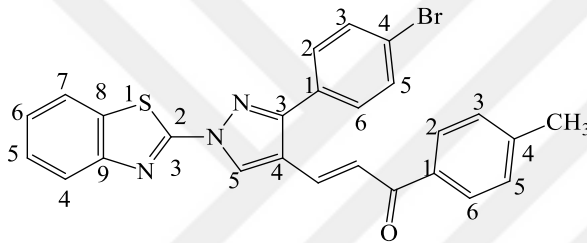
$\delta = 42.17$ ppm (pirazolin C4)

$\delta = 134.02; 133.00; 132.28; 132.02; 130.75; 130.53; 129.83; 129.08; 127.79; 127.66; 127.35; 126.57; 125.60; 124.41; 123.15; 122.93; 122.50; 112.76$ ppm (diğer aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS):

(C₃₁H₂₃BrN₆O₂S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 655.59; Bulunan: 655.05).

5.5. 3-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)1H-pirazol-4-il)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on (M-5)



Kapalı F. : C₂₆H₁₈BrN₃OS

MA: 500.41 g/mol

EN: 207-209 °C

Verim : % 66

IR(v, cm⁻¹):

3058 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)

2913 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)

1660 cm⁻¹ (keton C=O gerilme)

1596-1443 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

¹H-NMR(DMSO, δ , ppm):

$\delta = 8.87$ ppm (1H, singlet, pirazol H5)

$\delta = 7.92$ ppm (1H, dublet, $J=8.1$ Hz, benzotiyazol H4)

$\delta = 7.85$ ppm (1H, dublet, $J=7.9$ Hz, benzotiyazol H7)

$\delta = 7.25$ ppm (1H, triplet, $J=7.5$ Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

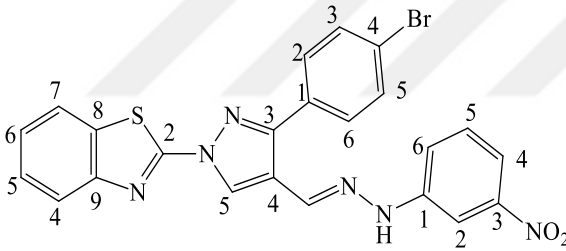
$\delta = 7.16$ ppm (1H, triplet, $J=7.4$ Hz, benzotiyazol H5 veya H6)

$\delta = 7.78-7.76$ ppm (1H, dublet, $J=15.5$ Hz, etilen CH)

$\delta = 7.48-7.46$ ppm (1H, dublet, $J=15.5$ Hz, etilen CH)

$\delta = 2.44$ ppm (3H, singlet, -CH₃)

$\delta = 7.90-7.29$ ppm (8H, multiplet, diğer ArH)

¹³C-NMR(DMSO, δ , ppm): δ = 188.84 ppm (keton C=O) δ = 159.49 ppm (benzotiyazol C2) δ = 154.13 ppm (benzotiyazol C9) δ = 150.77 ppm (etilen CH=CH) δ = 143.98 ppm (pirazol C3) δ = 135.19; 133.33; 132.87; 132.10; 130.23; 130.07; 129.43; 129.02; 128.56; 128.21; 127.08; 126.85; 125.,28; 125.25; 123.78; 123.55; 122.52; 121.77; 120.00 ppm (diğer etilenik karbon ve aromatik karbon atomları)**Kütle (MASS):**(C₂₆H₁₈BrN₃OS); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 500.41; Bulunan: 500.03).**5.6.(E)-2-(3-(4-bromofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazino)metil)1H-pirazol-1-il)benzo[d]tiyazol (M-6)**Kapalı F. : C₂₃H₁₅BrN₆O₂S

MA: 519.37 g/mol

EN: 265-267 °C

Verim: % 62

IR(v, cm⁻¹):3309 ve 3159 cm⁻¹ (NH gerilme)3062 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)2913 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)1597-1442 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)1529 ve 1337 cm⁻¹ (NO₂ gerilmeleri)**¹H-NMR(DMSO, δ , ppm):** δ = 10.82 ppm (1H, singlet, -NH) δ = 9.05 ppm (etilen, (1H, singlet, -CH=N-) δ = 7.97 ppm (1H, singlet, pirazol, (H5)) δ = 8.09 ppm (1H, dublet, $J=7.9$ Hz, benzotiyazol H4) δ = 7.94 ppm (1H, dublet, $J=8.1$ Hz, benzotiyazol H7)

$\delta = 7.76-7.26$ (10H, multiplet, diğ er ArH)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO, } \delta, \text{ ppm):}$

$\delta = 159.78$ ppm (benzotiyazol C2)

$\delta = 152.10$ ppm (benzotiyazol C9)

$\delta = 150.86$ ppm (etilen, (-CH=CH-))

$\delta = 149.32$ ppm (nitrofenil C3)

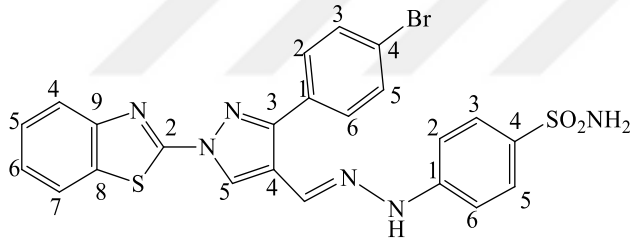
$\delta = 146.60$ ppm (pirazol C3)

$\delta = 133.20; 132.00; 131.09; 130.83; 130.75; 128.31; 127.44; 125.69; 123.13; 123.03; 122.58; 120.27; 118.62; 113.35; 109.98; 105.88$ ppm (diğ er aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS):

($\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$); (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 519.37; Bulunan: 520.02).

5.7. (E)-4-(2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)1H-pirazol-4-yl)metilen)hidrazin) benzensülfonamit (M-7)



Kapalı F. : $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}_2$

MA: 553.45 g/mol

EN: 280-282 °C

Verim: % 54

IR(ν , cm^{-1}):

3231 ve 3168 cm^{-1} (NH_2 ve NH gerilmeleri)

3075 cm^{-1} (aromatik CH gerilme)

2928 cm^{-1} (alifatik CH gerilme)

1591-1444 cm^{-1} (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

1328 ve 1142 cm^{-1} (S=O asimetric ve simetric gerilmeleri)

$^1\text{H-NMR(DMSO, } \delta, \text{ ppm):}$

$\delta = 10.67$ (1H, singlet, -NH)

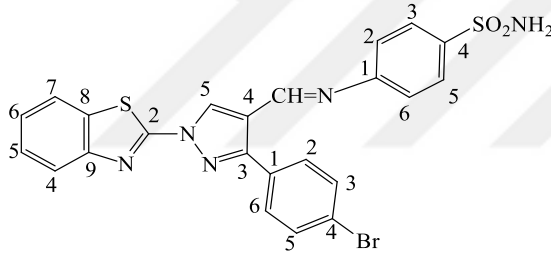
$\delta = 8.83$ (1H, singlet, hidrazinil, -CH)

$\delta = 7.06$ (2H, singlet, - NH_2)

$\delta = 7.98-6.95$ ppm (13H, multiplet)

¹³C-NMR(DMSO, δ , ppm): δ = 163.00 ppm (Hidrazon -CH) δ = 159.64 ppm (benzotiyazol C2) δ = 152.09 ppm (sülfamoilfenil C1) δ = 150.66 ppm (benzotiyazol C9) δ = 147.92 ppm (pirazol C3) δ = 133.69; 133.04; 131.92; 131.90; 130.95; 130.92; 130.52; 127.81; 127.39; 127.36;

125.65; 122.98; 122.82; 122.47; 120.27; 111.58 ppm (diğer aromatik karbon atomları)

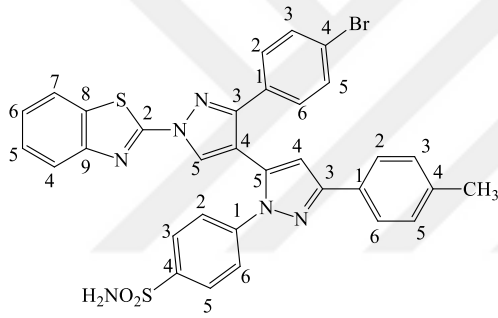
Kütle (MASS):(C₂₃H₁₇BrN₆O₂S₂); LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 553.45; Bulunan: 553.00).**5.8. 4-(((1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-yl)metilen)amino)benzensülfonamit (M-8)**Kapalı F. : C₂₃H₁₆BrN₅O₂S₂

MA: 538.44 g/mol

EN: 119-121 °C

Verim: % 51

IR(v, cm⁻¹):3382 ve 3171 cm⁻¹ (NH₂ gerilmeleri)3065 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)2975 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)1598-1441 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)1328 ve 1156 cm⁻¹ (S=O asimetrik ve simetrik gerilmeleri)**¹H-NMR(DMSO, δ , ppm):** δ = 8.65 ppm (etilen, (-CH=N-), 1H, singlet) δ = 7.91 ppm (1H, dublet, J =8.1 Hz, benzotiyazol H4) δ = 7.85 ppm (1H, singlet, pirazol, H5) δ = 5.69 ppm (2H, singlet, -NH₂) δ = 7.85-7.35 ppm (11H, multiplet, ArH)

¹³C-NMR(DMSO, δ , ppm): δ = 160.16 ppm (benzotiyazol C2) δ = 151.70 ppm (benzotiyazol C9) δ = 150.95 ppm (etilen, (-CH=CH-)) δ = 133.23; 131.90; 131.70; 130.74; 130.51; 129.87; 129.80; 129.06; 127.02; 126.65; 124.89; 123.17; 122.32; 121.95; 121.65; 95.67 ppm (diğer aromatik karbon atomları)**Kütle (MASS):**(C₂₃H₁₆BrN₅O₂S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 538.44; Bulunan: 535.00).**5.9. 4-(1'-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3'-(4-bromofenil)-5-(*p*-tolyl)-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipirazol]-2-yl)benzenesülfonamit (M-9)**Kapalı F. : C₃₂H₂₃BrN₆O₂S₂

MA: 667.60 g/mol

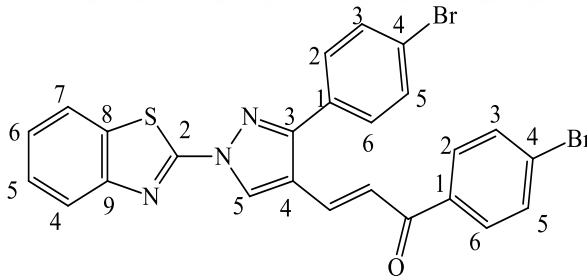
EN: 239-241 °C

Verim: % 60

IR(v, cm⁻¹):3364 ve 3268 cm⁻¹ (NH₂ gerilmeleri)3030 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)2975 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)1595-1445 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)1348 ve 1145 cm⁻¹ (S=O asimetrik ve simetrik gerilmeleri)**¹H-NMR(DMSO, δ , ppm):** δ = 10.24 ppm (1H, singlet, pirazol C5) δ = 9.30 ppm (1H, singlet, pirazol C4') δ = 8.06 ppm (1H, dublet, *J*=7.8 Hz, benzotiyazol H4) δ = 7.92 ppm (1H, dublet, *J*=8.0 Hz, benzotiyazol H7) δ = 7.06 ppm (2H, singlet, -NH₂) δ = 2.33 ppm (3H, singlet, -CH₃) δ = 7.71-6.55 ppm (14H, multiplet)

¹³C-NMR(DMSO, δ , ppm): $\delta = 159.87$ ppm (benzotiyazol C2) $\delta = 152.87$ ppm (benzotiyazol C9) $\delta = 150.80$ ppm (pirazol C3) $\delta = 148.42$ ppm (sülfamoilfenil C1) $\delta = 145.13$ ppm (sülfamoilfenil C4) $\delta = 21.34$ ppm (-CH₃) $\delta = 138.33; 134.92; 134.46; 133.21; 132.29; 130.48; 130.42; 129.32; 128.92; 127.79; 127.60; 127.45; 125.72; 125.67; 123.20; 123.03; 122.46; 121.71; 121.14; 112.49$ ppm (diğer aromatik karbon atomları)**Kütle (MASS):**

(C₃₂H₂₃BrN₆O₂S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+2H₂O]⁺ Hesaplanan: 667.60; Bulunan: 705.46).

5.10. (E)-3-(1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-yl)-1-(4-bromofenil) prop-2-en-1-one (M-10)Kapalı F. : C₂₅H₁₅Br₂N₃OS

MA: 565.28 g/mol

EN: 207-209 °C

Verim: % 66

IR(v, cm⁻¹):3058 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)2971 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)1662 cm⁻¹ (keton C=O gerilme)1598-1443 cm⁻¹ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)**¹H-NMR(DMSO, δ , ppm):** $\delta = 8.92$ ppm (1H, singlet, pirazol H5) $\delta = 7.94$ ppm (1H, dublet, $J=8.1$ Hz, benzotiyazol H4) $\delta = 7.87$ ppm (1H, dublet, $J=8.0$ Hz, benzotiyazol H7) $\delta = 7.82-7.79$ ppm (1H, dublet, $J=15.5$ Hz, etilen CH)

$\delta = 7.44-7.41$ ppm (1H, dublet, $J=15.5$ Hz, etilen CH)

$\delta = 7.85-7.39$ ppm (10H, multipllet, diğler ArH)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO, } \delta, \text{ ppm):}$

$\delta = 188.20$ ppm (keton C=O)

$\delta = 159.41$ ppm (benzotiyazol C2)

$\delta = 154.26$ ppm (benzotiyazol C9)

$\delta = 150.76$ ppm (etilen $\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$)

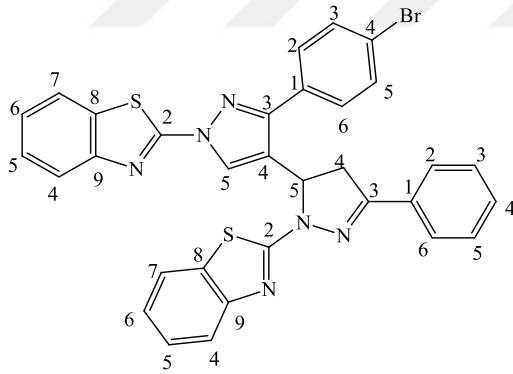
$\delta = 136.51; 133.93; 133.37; 132.15; 132.02; 130.24; 130.01; 129.88; 128.22; 127.27;$

$126.89; 125.32; 123.89; 122.84; 122.57; 121.77; 119.76$ ppm (diğler etilenik karbon ve aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS):

($\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$); (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Hesaplanan: 565.28; Bulunan: 587.91).

5.11. 2,2'-(3'-(4-bromofenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-1',2-diyl)bis (benzo[d]thiyazol) (M-11)



Kapalı F. : $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{S}_2$

MA: 633.58 g/mol

EN: 277-279 °C

Verim: % 57

IR(ν, cm^{-1}):

3061 cm^{-1} (aromatik CH gerilme)

2986 cm^{-1} (alifatik CH gerilme)

$1598-1443 \text{ cm}^{-1}$ (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

$^1\text{H-NMR(DMSO, } \delta, \text{ ppm):}$

$\delta = 8.45$ ppm (1H, singlet, pirazol, CH, H5)

$\delta = 6.02-5.99$ ppm (1H, dxd, $J = 6.4$ Hz & $J = 11.8$ Hz, pirazolin CH, H5)

$\delta = 3.88-3.84$ ppm (1H, dxd, $J = 11.8$ Hz & $J = 17.2$ Hz, pirazolin CH, H4)

δ = 3.29-3.25 ppm (1H, dxd, J = 11.7 Hz & J = 17.2 Hz, pirazolin CH, H4)

δ = 7.89–7.10 ppm (17H, multiplet)

$^{13}\text{C-NMR(DMSO, } \delta, \text{ ppm):}$

δ = 163.24 ppm (benzotiyazol C2)

δ = 152.48 ppm (benzotiyazol C9)

δ = 159.90 ppm (benzotiyazol C2)

δ = 152.28 ppm (benzotiyazol C9)

δ = 150.79 ppm (pirazol C3)

δ = 152.01 ppm (pirazolin C3)

δ = 55.81 ppm (pirazolin C5)

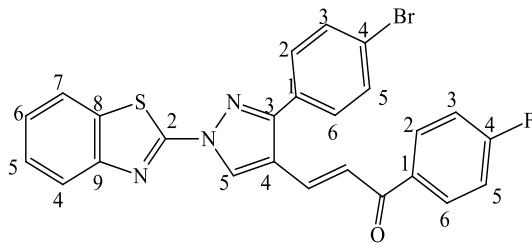
δ = 43.25 ppm (pirazolin C4)

δ = 133.15; 132.00; 131.84; 130.94; 130.85; 130.25; 130.23; 128.74; 127.18; 126.60; 126.48; 125.73; 124.87; 124.55; 123.35; 122.29; 122.10; 121.57; 120.87; 120.13 ppm (diğer aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS):

($\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{S}_2$); (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+2\text{H}_2\text{O}]^+$ Hesaplanan: 633.58; Bulunan: 669.05).

5.12. (E)-3-(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-yl)-1-(4-florofenil)prop-2-en-1-one (M-12)



Kapalı F. : $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{BrFN}_3\text{OS}$

MA: 504.37 g/mol

EN: 189-191 °C

Verim: % 70

IR(ν , cm^{-1}):

3060 cm^{-1} (aromatik CH gerilme)

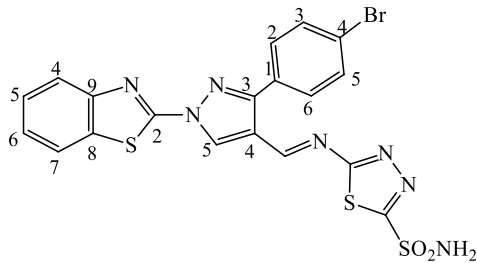
2930 cm^{-1} (alifatik CH gerilme)

1661 (keton C=O gerilme)

1598-1442 cm^{-1} (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

¹H-NMR(DMSO, δ , ppm): δ = 8.87 ppm (1H, singlet, pirazol, CH, H5) δ = 7.92 ppm (1H, dublet, J =8.1 Hz, benzotiyazol C4) δ = 7.85 ppm (1H, dublet, J =7.9 Hz, benzotiyazol C7) δ = 7.79-7.76 ppm (1H, dublet, J =15.5 Hz, etilen, (-CH=CH-)) δ = 7.43-7.41 ppm (1H, dublet, J =15.5 Hz, etilen, (-CH=CH-)) δ = 8.01-7.15 ppm (10H, multiplet)**¹³C-NMR(DMSO, δ , ppm):** δ = 187.68 ppm (keton C=O) δ = 166.56 ppm (florofenil C1) δ = 164.87 ppm (benzotiyazol C2) δ = 159.42 ppm (benzotiyazol C9) δ = 154.19 ppm (etilen CH=CHC=O) δ = 150.76; 134.14; 133.58; 133.36; 132.12; 131.02; 130.96; 130.23; 130.15; 130.03; 127.19; 126.87; 125.30; 123.85; 123.01; 122.55; 121.76; 119.80; 115.92; 115.77 ppm (diğer etilenik karbon ve aromatik karbon atomları)**Kütle (MASS):**

(C₂₅H₁₅BrFN₃OS); (LC-MS-TOF (m/z) [M+2H₂O+1Na]⁺ Hesaplanan: 504.37; Bulunan: 564.34).

5.13. (E)-5-((1-(benzo[d]tiyazol-2-yl)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-yl)metilen)amino)-1,3,4-thiadiazol-2-sülfonamit (M-13)Kapalı F. : C₁₉H₁₂BrN₇O₂S₃

MA: 546.44 g/mol

EN: 231-233 °C

Verim: % 67

IR(v, cm⁻¹):3389, 3313 ve 3124 cm⁻¹ (NH₂ gerilmeleri)3072 cm⁻¹ (aromatik CH gerilme)2987 cm⁻¹ (alifatik CH gerilme)

1600-1445 cm^{-1} (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N)

1342 ve 1181 cm^{-1} (S=O asimetric ve simetric gerilmeleri)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ , ppm):

δ = 9.98 ppm (1H, singlet, (-CH=N-))

δ = 9.41 ppm (1H, singlet, CH, H5)

δ = 8.09-7.45 ppm (10H, multiplet)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ , ppm):

δ = 159.33 ppm (benzotiyazol C2)

δ = 150.45 ppm (benzotiyazol C9)

δ = 158.34 ppm (etilen, CH=N)

δ = 152.99 ppm (tiyadiazol C2)

δ = 150.45 ppm (tiyadiazol C5)

δ = 137.06; 133.34; 131.98; 131.17; 129.76; 127.76; 126.25; 125.35; 123.86; 123.54;
123.12; 122.91 ppm (diğer aromatik karbon atomları)

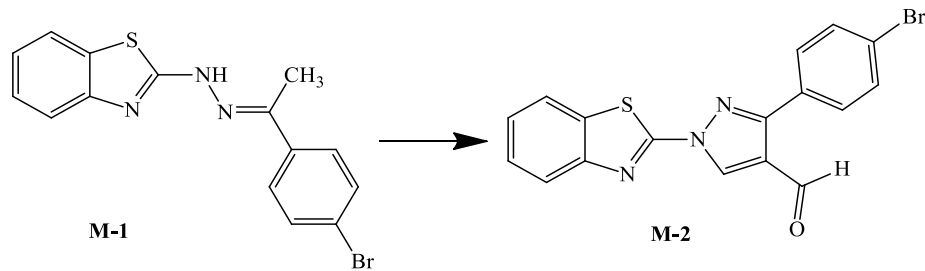
Kütle (MASS):

($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrN}_7\text{O}_2\text{S}_3$); (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 546.44; Bulunan: 547.94).

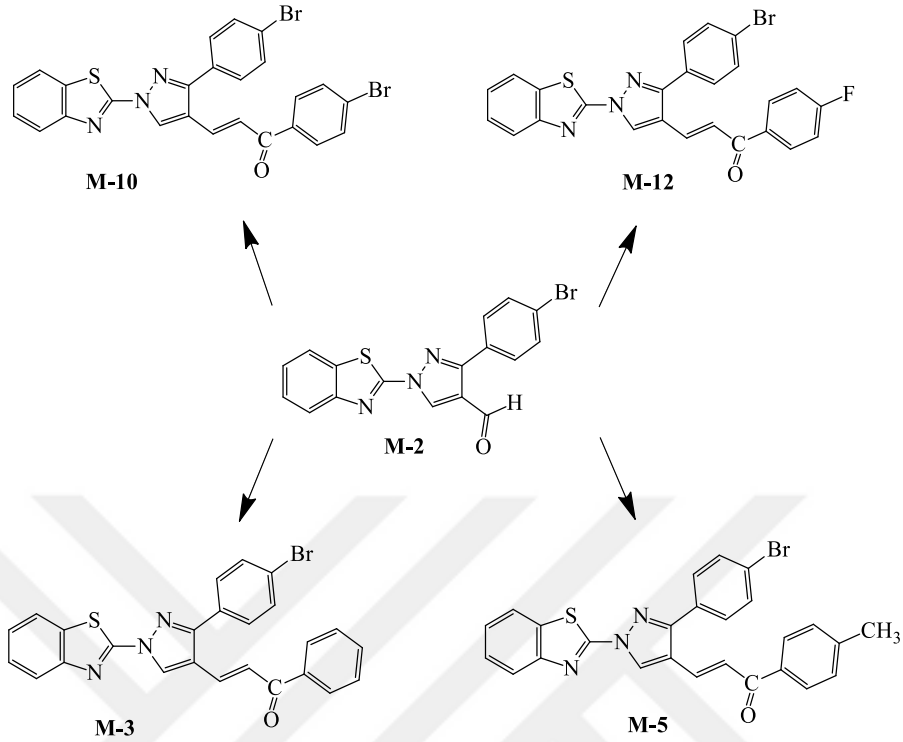
6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bu çalışmada; biyolojik açıdan oldukça önemli pirazol türevleri olan, 1-benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehid'in yeni türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bunun için öncelikle 2-hidrazinobenzotiyazol ve 4-bromasetofenon bileşikleri ile 2-(2-(1-(4-bromofenil)etiliden)hidrazino)benzo[*d*]tiyazol (**M-1**) elde edildi. Daha sonra POCl₃ ve DMF ile yağ banyosu üzerindeki katı faz reaksiyonundan da 1-benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehid (**M-2**) sentezlendi. Sentezlenen **M-2** bileşiğinin IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde spektrum değerleri ile önerilen yapıların birbiriyle uyum içerisinde olduğu ve sentezlenen bu başlangıç bileşiğinin literatürde ki benzer türevleri ile ortak karakteristik sinyaller verdiği anlaşılmaktadır. **M-1** bileşiğinin IR spektrumlarına bakıldığında yaklaşık 3366 ve 3131 cm⁻¹ de N-H gerilme titreşimine sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca **M-1** bileşiğine ait δ =11.72 ppm'de gözlenen 1H'lık sinyal hidrazona ait NH protonunu gösteren karakteristik bir sinyaldir. Pirazol karbaldehid'e (**M-2**) ait ¹H-NMR spektrumunda ise δ=10.01 ppm'de gözlenen 1H'lık sinyal aldehit –CHO protonuna ait bir sinyaldir. Söz konusu aldehit grubunun diğer spektrum değerlerine bakıldığında ¹³C NMR:185.39 ppm ve IR: 1686 cm⁻¹ deki sinyaller ve molekülün ileri kademe reaksiyonlarının başarıyla gerçekleşmesi önerilen yapının doğruluğunun bir göstergesidir.



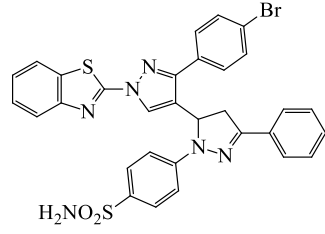
Elde edilen pirazol karbaldehid'in (**M-2**) süstitüe asetofenonlarla kondenzasyonu sonucunda yeni kalkon türevleri (**M-3**, **M-5**, **M-10** ve **M-12**) elde edildi. Sentezlenen kalkon türevlerine ait IR spektrumları incelendiğinde karbonil grubu gerilme titreşimlerine ait sinyaller 1660-1663 cm⁻¹ aralığında gözlenmektedir. Yine bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrumlarında δ=189.35-187.68 ppm aralığında gözlenen karbonil grubu sinyalleri de IR spektrumunu desteklemektedir. Ayrıca kalkon yapısındaki etilen, (-CH=CH-) protonun da δ=7.82-7.41 ppm aralığında birer protonluk dubletler şeklinde sinyal verdiği gözlenmektedir.



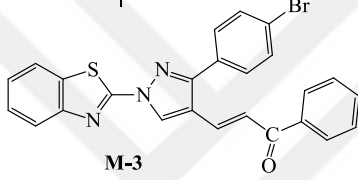
Daha sonra elde edilen kalkon türevlerinin 4-hidrazinobenzenüstülfonamit ve 2-hidrazinobenzotiyazol ile siklizasyon reaksiyonundan pirazolil-pirazolin türevi bileşikler (**M-4**, **M-9** ve **M-11**) sentezlendi. Sentezlenen pirazolil-pirazolin türevlerine (**M-4** ve **M-11**) ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, pirazolin halkasının 4 ve 5 konumunda bulunan protonların herbirinin (C_4H ve C_5H) $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda farklı yerlerde sinyal verdiği görülmektedir. Pirazolin halkasının 5 konumundaki protonlara (C_5H) ait sinyaller $\delta=6.02-5.86$ ppm, 4 konumundaki protonlara ait sinyaller ise (C_4H ve $\text{C}_4\text{H}'$) $\delta=3.98-3.84$ ppm ve $\delta=3.34-3.25$ ppm'de gözlenmektedir. Elde edilen pirazolil-pirazolin türevlerinin yapısı $^{13}\text{C-NMR}$ analizleriyle de desteklendi. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında pirazolin halkasındaki C-3 karbonlarının $\delta=152.01-150.64$ ppm, C-5 karbonlarının $\delta=55.81-55.11$ ppm, C-4 karbonlarının ise $\delta=43.25-42.17$ ppm'de sinyal verdiği görülmektedir.

Kalkon bileşiklerinin süstitüe hidrazinlerle halkalanması neticesinde yine pirazolin türevi bileşikler elde edilmiştir. Bunlardan **M-9** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları incelendiğinde $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yaklaşık 6 ppm'de ve 3-4 ppm aralığında ayrı ayrı gözlenmesi gereken pirazolin yapısına ait protonlar gözlenmemiştir. **M-9** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4 konumundaki proton 9.30 ppm'de gözlenmiş buna ilaveten aynı bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda alkil bölgesinde gelmesi gereken pirazolin karbon sinyalleride gözlenmemiştir. Dolayısıyla bu bize **M-9** bileşiğinde pirazolin yapısı yerine düzenlenme

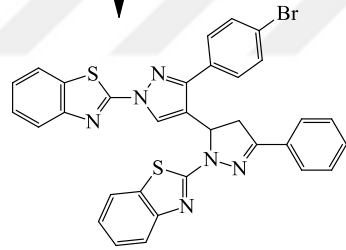
esnasında halka içerisinde bir çift bağ meydana gelerek pirazol yapısının oluşturduğunu göstermektedir.



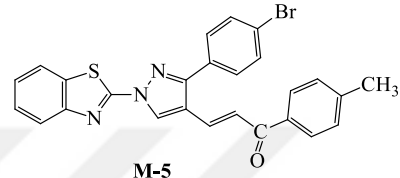
M-4



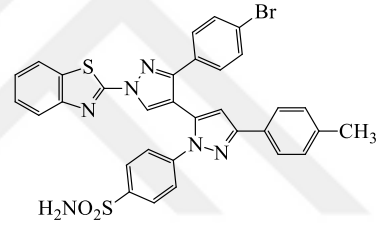
M-3



M-11

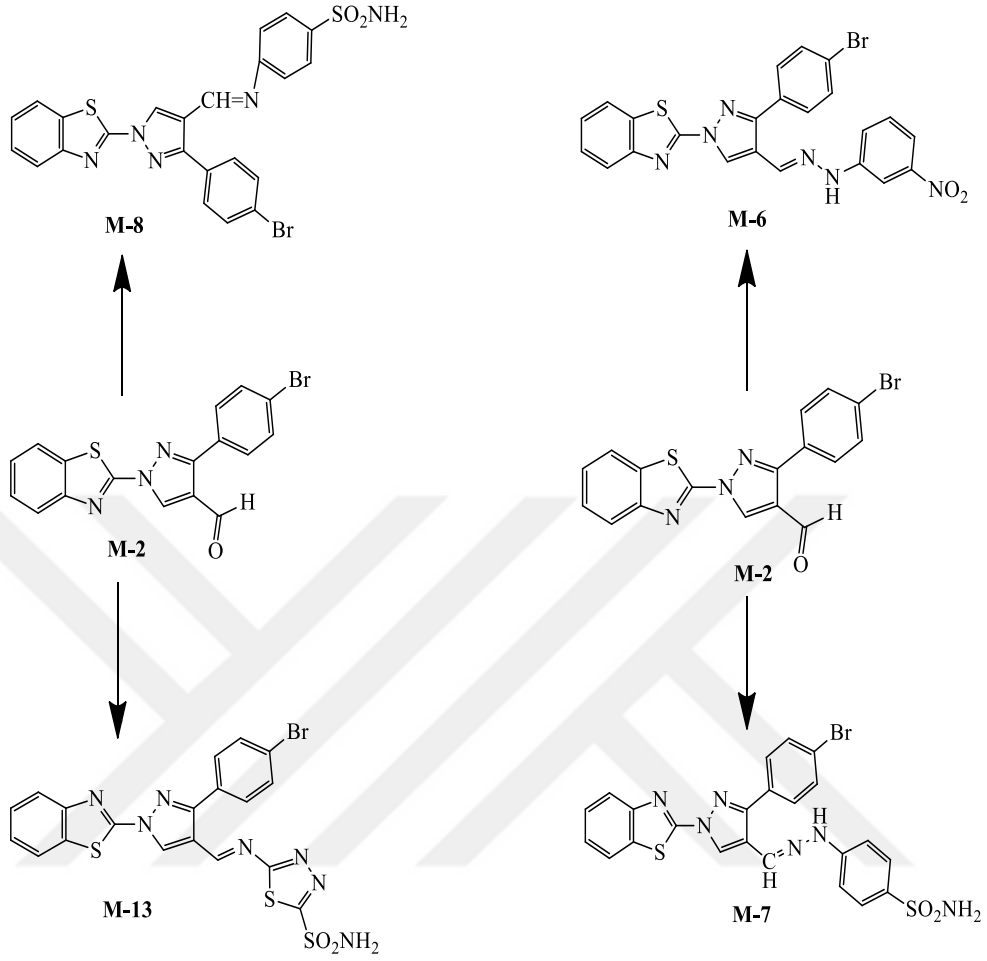


M-5

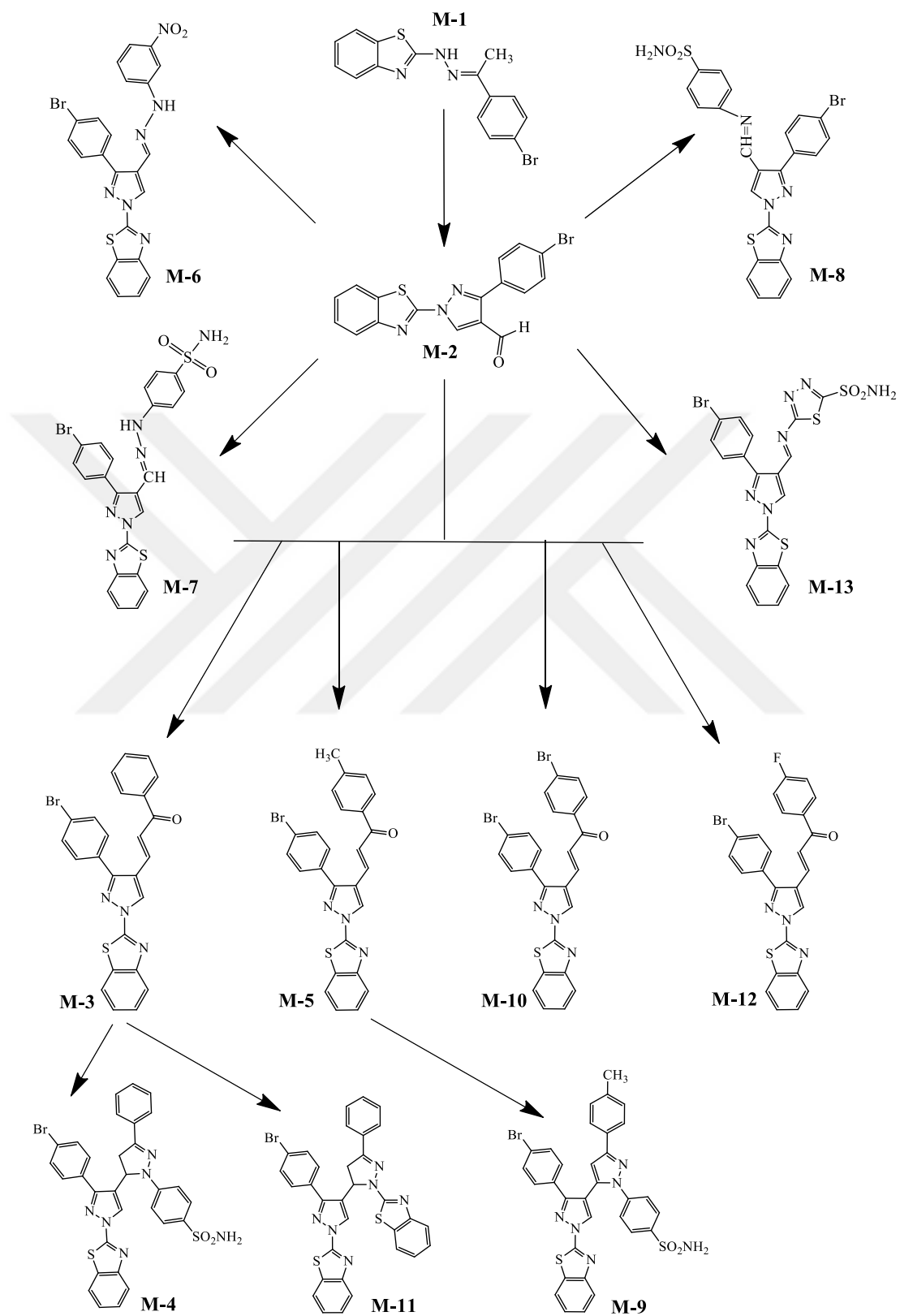


M-9

Başlangıç bileşiğimiz olan **M-2** çeşitli aminlerle reaksiyonundan schiff bazı türevleri (**M-8** ve **M-13**) hidrazinlerle reaksiyonundan da hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Schiff bazı türevlerinde gözlenen karakteristik CH grubu protonları $\delta=9.98-8.65$ ppm'de gözlenmiştir. Hidrazon türevlerinde (**M-6** ve **M-7**) ise gözlenen CH protonları $\delta=9.05-8.83$ ppm aralığında sinyal verdiği gözlenmektedir.



Sonuç olarak organik bileşiklerin ve organik kimyanın önemi her geçen gün arttığından hazırlamış olduğumuz bu tez çalışması ile organik kimya alanında yapılan çalışmalara katkıda bulunmayı amaçladık. Bu amaçla da bazı pirazol sentezi ve ileri kademe reaksiyonları gerçekleştirilerek heterosiklik kimya literatürüne yeni pirazol türevleri kazandırılmış oldu.



KAYNAKLAR DİZİNİ

Abdel-Aziz, M., El-Din, A., Abuo-Rahma, G., Hassan, A.A., (2009), "Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities", *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 3480–3487.

Bablich, H. ; Kostanecki, St. V., (1896), "Ueber Oxybenzalacetophenone". *ibid.* 29, 233.

Babu, G. ve Perumal, P.T., (1997), Convenient Synthesis of α , α' -bis(substituted furfuryldine) cycloalkanones and chalcones under microwave irradiation. *Synthetic Communications*, 27, 3677-3682.

Bakö, T., Bakö, P., Keglevich, G., Bathori, N., Czugler, M., Tatai, J., Novak, T., Parlagh, G. ve Toke, L., (2003) Enantioselective Michael addition of 2- nitropropane to chalcone analogues catalyzed by chiral azacrown ethers based on α -D-glucose and D-mannitol. *Tetrahedron Asymmetry*, 14, 1917-1923.

Balseven, H., (2011), Etil 1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-3-(4-Sülfamoil Fenilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiminin Sentezi ve Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

Balseven, H., İşgör, M.M., Mert, S., Alım, Z., Beydemir, Ş., Ok, S., Kasımoğulları, R., (2013), Facile synthesis and characterization of novel pyrazole-sulfonamides and their inhibition effects on human carbonic anhydrase isoenzymes, *Bioorg. Med. Chem.* 21, s.21-27.

Batt, D. G., Goodman, R., Jones, D. G., Kerr, J. S., Mantegna, L. R., Mcallister, C., Newton, R. C., Nurnberg, S., Welch, P. K. ve Covington, M. B., (1993) 2'- Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitors of Interleukin-1 Biosynthesis, *J. Med. Chem.*, 36, 1434, 1442.

Bildirici, İ., Şener, A., Tozlu, İ., (2007) Further derivatives of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and their antibacterial activities, *Med. Chem. Res.*, 16, 418-426.

Budakoti, A., Abid, M., Azam, A. *Eur. J. Med.*, (2006) Synthesis and antiamebic activity of new 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives and their Pd(II) complexes, *Chem.* 41, 63.

Bülbül, M., (2002) Değişik Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Organik Sentezi ve inhibisyon Kinetiğinin incelenmesi (Doktora Tezi) Atatürk Üniv.Fen Bilimleri Enstitüsü. Erzurum. 138.

Bülbül, M., Saracoglu, N., Kufrevioglu, O.I., Ciftci, M., (2002), Bile acid derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide as new carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and investigation of inhibition effects. *Bioorg Med Chem.*, 10, 2561-2567.

Chen, F., Flavin, M., Lin, Y., Nie, W., Zhou, L., Zhou, Y., (2002), Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 2795-2802.

Christodoulou, M.S., Sandra, L., Kasiotis, K.M., Haroutounian, S.A., (2010), "Novel pyrazole derivatives: synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity" *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 4338-4350.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Claisen, L. Claparede, A., (1881), "Condensationen von Ketonen mit Aldehyden". Ber. 14, 2460.

Csaky, A.G., Maximo, N., Plumet, J. ve Ramila, A., (1999), Reaction of α,β - unsaturated ketones with LiAlH_4 under oxygen: synthesis of 1,3-diols. Tetrahedron Letters, 40, 6485-6487.

Drake, L.N. ve Gilbert, H.W., (1930), Some Gamma-Nitro-Beta-Furylbutryophenones. Journal of the American Chemical Society, 52, 4965-4967.

Drew, J., (2000), International Biomedicine Management Partners, Basel, Switzerland and Orbimed Advisors LLC, New York, NY 10017-2023, USA J. Science, 287,1960.

Duckie, S., Forrest R., Hadfield J.A., Kendall A., Lawrence N.J., MCGOWN A.T. ve Rennison D., (1998) Potent Antimitotic and Cell Growth Inhibitory Properties of Substituted Chalcones. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8, 1051-1056.

Eicher, T. and Hauptmann, S., (2003), The Chemistry of Heterocycles, Wiley VCH, s.179-184.

Farzana, L.A., Samina, N., Humaria, N. ve Bushra, M., (2005), Combinatorial Synthesis and Antibacterial Evaluation of an Indexed Chalcone Library. Chemistry & Biodiversity, 2, 1656-1664.

Fathalla, O. A., Zaki, M. E., Swelam, S. A., Nofal, S. M., El-Eraky, W. I., (2003), Facile synthesis of fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidinepyrazolo [1,5-a]triazines and N-sulphonamidopyrazoles as antiinflammatory, Acta Pol. Pharm. 60, 51.

Fessenden, R. J. ve Fessenden, S. S., (1990) In organic chemistry brooks Cole-publishing company, 4th edition, California, USA. 1108-1114s.

Gupta, R.R., Kumar, M. ve Gupta, V., (1998), Heterocyclic Chemistry II Five-Membered Heterocycles, Springer, pp.435-455.

Hardman JG, Limbird LE, Eds. (2001), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth Ed. Mc GrawHill.

İkizler, A., (1985), Heterohalkalı Bileşikler, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon, s.197-200.

Kannan, K.K., Vaara, I., Notstrand, B., Lovgren, S., Borell, A., Fridborg, K. & Petef. M. (1977), Structure and Function of Carbonic Anhydrase: Comparative Studies of Sulphonamide Binding to Human Erythrocyte Carbonic Anhydrases B and C, In The Proceedings on Drug Action at the Molecular Level (Roberts, G.C.K., ed.), Macmillan Press, U.K., 73-79.

Kantam, L.M., Prakash, B.V. ve Reddy, V., (2005), Efficient Synthesis of Chalcones by a Solid Base Catalyst. Synthetic Communications, 35, 1971-1978.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Kargaokar, S. S., Patil, P. H., Shah, M. J., Parekh, H. H. Indian J. Pharm. (1996), Sci. 58, 222.
- Kasımoğulları, R., Bülbül, M., Arslan, B.S. ve Gökçe, B. (2010), Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino- 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (11), 4769–4773.
- Kasımoğulları, R., Bülbül, M., Günhan, H. and Güteryüz, H. (2009), Effects of new 5-amino-1,3,4-thiadiazole 2- sulfonamide derivatives on human carbonic anhydrase isozymes, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17 (9), 3295– 3301.
- Katzung, BG. (2004), Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Ed. Mc Graw Hill.
- Kayaalp, SO. (2000), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı, Hacettepe- Tas.
- Kayser, O. ve Kiderlen, A.F., (2001), In Vitro Leishmanicidal Activitiy of Naturally Occuring Chalcones. Phytotherapy Research, 15, 148-152.
- Knorr, L., (1883), Einwirkung von acetessiger. Ber., 16:2597.
- Kostanecki, St. V.; Rossbach, G., (1896), “Ueber die Einwirkung von Benzaldehyd auf Acetophenon”. İbid., 29, 1488.
- Kostanecki, St. V., Tambor, J., (1899), “Ueber die sechs isomeren monooxybenzalacetophenone (Monooxychalcone).” İbid., 32, 1921.
- Li, H., Zu, L., Wang, J. ve Wang, W., (2006), Organocatalytic Enantioselectivite Michael Addition of Thioacetic Acid to Enones. Tetrahedron Letters, 47, 3145-3148.
- Li, J.J., Corey, E.J., (2005), Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, Wiley Interscience pp.331-332.
- Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavın, M. T., Zhou, L. M., Nie, W. ve Chen, F. C., (2002), Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10, 2795-2802.
- Lunardi, F., Guzela, M., Rodrigues, A. T., Correa, R., Eger-Mangrich, I., Steindel, M., Grısard, E. C., Assreuy, J., Calixto, J. B. ve Santos, A. R. S., (2003), Tripanocidal and Leishmanicidal Properties of Substitution-Containing Chalcones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1449-1451.
- Maren,T.H. and Janskowska, L., (1985), Ocular pharmalogy of sülfonamides : The cornea as barrier and depot. Cur. Eye. Res., 4, 399.
- Maren, T.H., (1967), Carbonic Anhydrase; chemistry, physiology and inhibition. Physiol. Rev.. 47,595.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Mert, S., Kasımoğulları, R., İça, T., Çolak, F., Altun, A., Ok, S., (2014a), Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 78, s.86-96.

Mert, S., Kasımoğulları, R., Ok, S., (2014b), A short review on pyrazole derivatives and their applications, *J PostDoc. Res.* 2, s.64-72.

Miquel, J. F., (1961), "Isomere cis-trans des Styryl-cetones; Para et meta-hydroxy-chalcones", *Soc. Chim. France* 1369.

Mukherjee, S., Kumar V., Prasad A.K., Raj H.G., Bracke M.E., Olsen C.E., Jain, S. C. 132 ve Parmar, V.S., (2001), Synhetic And Biological Activity Evaluation Studies on Novel 1,3-Diarylpropenones, *Bioorg.Med.Chem.*9,337-345.

Owa, T. and Nagasu, T., (2000), Novel sulphonamide derivatives for the treatment of cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 10, 1725-1740.

Polshettiwar, V., Varma, R.S., (2008), Greener and rapid access to bio-active heterocycles: room temperature synthesis of pyrazoles and diazepines in aqueous medium *Tetrahedron Letter.*, s 49 (2) , 397-400.

Radi, S., Salhi, S., Radi, A., (2010), "Synthesis and preliminary biological activity of some new pyrazole derivatives as acyclonucleoside analogues", *Letters in Drug Design & Discovery*, Bentham Science Publishers Ltd, 7: 27-30.

Rajendra, P.Y., Lakshmana, R.A., Prasoona, L., Murali, K., Ravi, K.P., (2005), Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2"-hydroxy naphthalen-1"-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 5030.

Ramalingham, K., Thyvekikakath, G. X., Berlin, K. D., Chesnut, R. W., Brown, R. A., Durham, N. N., Ealick, A. E., Vender, H. D. J., (1977), *Med. Chem.* 20, 847.

Rang, HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK., (2003), *Amino acid transmitters. Ln. Pharmacology*, Fifth Ed. Churchill Livingstone.

Rao, Y. K., Fang, S. H. ve Tzeng, Y. M., (2004), Differential Effects of Synthesized 2' Oxygenated Chalcone Derivatives: Modulation of Human Cell Cycle Phase Distribution. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 2679-2686.

Satyanarayana, M., Tıwarı, P., Tripathı, B. K., Srıvastava, A. K. ve Pratap, R., (2004), Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Chalcone Based Aryloxypropanolamines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 883-889.

Sebtı, S., Solhy, A., Tahr, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J. M., Kossır, A., Oumimoun, H., (2001), Calcined Sodium Nitrate/Natural Phosphate: An Extremely Active Catalyst for the Easy Synthesis of Chalcones in Heterogeneous Media, *Tetrahedron Letters*, 42, 7953-7955.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Shibata, K., Katsuyama, I., Matsui, M. ve Muramatsu, H., (1991), Synthesis of 3-Cyano-2-Methylpyridines Substituted With Heteroaromatics. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 28, 161-165.

Supuran, C.T., (2008), Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discov.*, 7, 168-181.

Supuran, C.T., Scozzafava, A., (2001), Carbonic Anhydrase Inhibitors and their therapeutic potential. *Expert Opin. Ther. Pat.* (2000), 10, 575-600. (b) Supuran, C.T., Scozzafava, A., Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Current Med Chem. Immunol. Endo. Metab. Agents.* (2001), 1, 61-97.

Süzer, Ö., (2005), Süzer Farmakoloji, 3. Baskı, Klinisyen Tıp Kitapevi.

Şen, E., (2011), 4-Benzoil-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(4-Sulfamoilfenil)-1H-Pirazol-3-Karboksamit'in Çeşitli Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

Tambor, J., (1916), "Zur Kenntnis der Oxychalcone." *İbid.* 49, 1704.

Tüzün, C., (1996), Organik Kimya, Palme Yayın Dağıtım, 7. Baskı, Ankara.

Vingren, J., Svensson, A. & Liljas, A., (1993), Refined Structure of the Amino benzamide Complex of Human Carbonic Anhydrase II at 9A0 and Sulphonamide Modelling of Bovine Carbonic Anhydrase III, *J. Biol. Macromol.* 15: 97-100.

Yang, L., Xu, L. ve Xia, C., (2007), Efficient Catalytic aza-Michael Additions of Carbamates to Enones: Revisited Dual Activation of Hard Nucleophiles and Soft Electrophiles by InCl₃/TMSCl Catalyst System. *Tetrahedron Letters*, 48, 1599-1603.

Zahourly, M., Abrouki, Y., Rayadh, A., Sebtı, S., Dhimane, H. ve David, M., (2003), Fluorapatite: Efficient Catalyst for the Michael Addition. *Tetrahedron Letters*, 44, 2463-2465.

Zhiguo, Hu., Jun L., Zhibing D., Lili G., Dong W. ve Pingli Z., (2004), Synthesis of Chalcones Catalysed by SOCl₂/EtOH, *Journal of Chemical Research*, 158-159.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Kütahya ili Tavşanlı ilçesinde doğdu. İlkokulu 1994-1999 yılları arasında Tavşanlı Belediye İlköğretim Okulun'nda, ortaokulu 1999-2002 yılları arasında Tavşanlı İstiklal İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Lise eğitimini ise 2002-2005 yılları arasında Tavşanlı Atatürk Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği alanında lisans eğitimine başladı. 2012 yılında lisans eğitimini tamamladıktan sonra Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

