



ANTİKANSER AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP OLAN 1-(BENZO[*D*]TİYAZOL-2-İL)-3-(3-NİTROFENİL)-1*H*-PİRAZOL-4-KARBALDEHİT'İN SENTEZİ VE ÇEŞİTLİ NÜKLEOFİLLERLE İLERİ KADEME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ayşe ATEŞ

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Ocak-2017

ANTİKANSER AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP OLAN 1-(BENZO[D]TİYAZOL-2-İL)-3-(3-NİTROFENİL)-1H-PİRAZOL-4-KARBALDEHİT'İN SENTEZİ VE ÇEŞİTLİ NÜKLEOFİLLERLE İLERİ KADEME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ayşe ATEŞ

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ

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

Ayşe ATEŞ'in Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı “ANTİKANSER AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP OLAN, 1-(BENZO[D]TİYAZOL-2-İL)-3-(3-NİTROFENİL)-1H-PİRAZOL-4-KARBALDEHİT'İN SENTEZİ VE ÇEŞİTLİ NÜKLEOFİLLERLE İLERİ KADEME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI” 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 %23 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Ayşe ATEŞ

ANTİKANSER AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP OLAN 1-(BENZO[D]TİYAZOL-2-İL)-3-(3-NİTROFENİL)-1H-PİRAZOL-4-KARBALDEHİT'İN SENTEZİ VE ÇEŞİTLİ NÜKLEOFİLLERLE İLERİ KADEME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ayşe ATEŞ

Kimya, Yüksek Lisans Tezi, 2017

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

ÖZET

Pirazol molekülü, birbirine komşu iki azot atomundan oluşmuş ve beş üyeli halka yapısıyla karakterize edilmiştir. İlaç etken maddesi olarak önemli özelliklerinin bulunması sebebiyle birçok farmasötik aktif bileşik için ortak bir merkez olmuştur. Son yıllarda pirazol halka sistemi kullanılarak yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda da birçok ilaç veya patentli ilaç adayı geliştirilmiştir.

Bu çalışmada tiyazol grubu içeren yeni pirazol türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. Bunun için ilk olarak başlangıç bileşiğimiz olan 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-karbaldehit molekülünün sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elde edilen bu pirazol-aldehit bileşiği de çeşitli tiyosemikarbazitlerle etkileştirilerek yeni tiyosemikarbazon türevlerine dönüştürülmüştür. Sentezlenen bu bileşiklerin ise asetik anhidritli ortamda halkalanma reaksiyonları araştırılmıştır. Aynı zamanda başlangıç bileşiğimiz olan pirazol-karbaldehidin çeşitli nükleofilik reaktiflerle ileri kademe reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları bazı spektroskopik yöntemler yardımıyla (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle) karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pirazol, Pirazol Karbaldehit, Sülfonamid, Tiyosemikarbazit, Tiyosemikarbazon.

THE SYNTHESIS OF 1-(BENZO[D]THAZOL-2-YL)-3-(3-NITROPHENYL)-1H-PYRAZOLE-4-CARBALDEHYDE HAVING ANTICANCER ACTIVITY POTENTIAL AND ITS INVESTIGATION FOR THE FURTHER STAGE REACTIONS WITH VARIOUS NUCLEOPHILES

Ayşe ATEŞ

Chemistry, M.S.Thesis, 2017

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

SUMMARY

Two adjacent atoms and comprising five membered ring structure of the molecule, characterized by pyrazole, have become a common center for many pharmaceutically active compounds, because there are significant properties as pharmaceutical active ingredient. Many drugs or patented drug candidates have been developed as a result of biological activity studies, using the pyrazole ring in recent years.

In this study, synthesis of new pyrazole derivatives containing a thiazole group is aimed. For this, firstly, synthesis of 1-(benzo[d]thiazole-2-yl)-3-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde molecule, which is our starting compound, has been carried out. Then the compound of pyrazole aldehyde which is obtained has been converted to the new thiosemicarbazone, interacting with various thiosemicarbazide. Reaction of virialisation of these synthesised compounds has been in a acetic anhydride environment. At the same time reactions of advanced step of pyrazole carbaldehyde which is our starting compound have been carried out with various nucleophilic reagents.

The structures of the synthesized compounds have been characterized with the help of same spectroscopic methods (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass)

Keywords: Pyrazole, Pyrazole Carbaldehyde, Sulfonamide, Thiosemicarbazide, Thiosemicarbazone.

TEŞEKKÜR

Öncelikle Yüksek Lisans eğitim ve araştırmalarımın her aşamasında destek ve tecrübelerini esirgemeyen, kalitesi ve babacan tavırlarıyla kendisini sevdiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI'na teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca lisans eğitimimden yüksek lisans eğitimimin sonuna kadar fikir alış-verişinde bulunduğum, akademik ve manevi desteklerini hep üzerimde hissettiğim Metin BÜLBÜL, Cengiz YENİKAYA, Orhan Murat KALFA, Sedat PAK ve tüm emeği geçen DPÜ Kimya bölümü öğretim üyesi ve elemanlarına kalpten teşekkür ederim

Laboratuvar çalışmalarım sırasında deneyimlerinden faydalandığım Samet MERT'e; deneyler sırasında destek ve motivasyon sağlayan Müjgan YALÇIN ALP, Harun TAŞDEMİR, Safa ve Muna ALMOUSA'ya; tez yazım aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Kübra TURAN, Pınar SOLA, ve Semanur ŞEN'e candan teşekkür ederim.

Tabi ki bugünlere beni getiren, eğitim hayatımda maddi-manevi her türlü desteği sağlayan ilk öğretmenlerim olan anne-babama, her zorlukta yanımda olan ailemin tüm fertlerine ve artık hayatta olmadıkları için başarıma şahit olamasa da ruhen yanımda hissettiğim canımın içi anneannem Ulviye ÇAVAŞ, babaannem Güller ATEŞ ve büyükbabam Mehmet ATEŞ'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pirazol	3
2.1.1 Pirazollerin reaksiyonları	5
2.1.1.1. Azota elektrofilik saldırı	5
2.1.2 Pirazol türevlerinin sentez yöntemleri	9
2.1.3. Pirazol türevleri üzerinde yapılan çeşitli aktivite çalışmaları	11
2.2. Tiyosemikarbazitler	14
2.2.1. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemi.....	14
2.2.2. Tiyosemikarbazitlerin biyolojik aktiviteleri	16
3. LİTERATÜR ÖZETİ.....	17
3.1. Literatürde Pirazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri	17
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
4.1. Materyal	22
4.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler	22
4.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar	23
4.2. Yöntem.....	23
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	24
5.1. 2-(2-(1-(3-nitrofenil)etilidin)hidrazino)benzo[d]tiyazol (A1) Bileşiğinin Sentezi	24
5.2. 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit (A2) Bileşiğinin Sentezi.....	24

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

5.3. 2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)hidrazin karbotiyoamit(A3) Bileşiminin Sentezi	25
5.4. 2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamit (A4) Bileşiminin Sentezi	25
5.5. <i>N</i> -(5-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)- <i>N</i> -fenilasetamit (A5) Bileşiminin Sentezi	26
5.6. 2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)- <i>N</i> -metilhidrazin-karbotiyoamit (A6) Bileşiminin Sentezi	26
5.7. <i>N</i> -(5-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)- <i>N</i> -metilasetamit Bileşiminin (A7) Sentezi	27
5.8. 2-(3-(3-nitrofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazon)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzo[<i>d</i>]tiyazol Bileşiminin (A8) Sentezi.....	27
5.9. 4-(2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)hidrazino) benzensülfonamit (A9) Bileşiminin Sentezi	28
6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	29
7. BULGULAR.....	58
7.1. 2-(2-(1-(3-nitrofenil)etilidin)hidrazino)benzo[<i>d</i>]tiyazol (A1).....	58
7.2. 1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit (A2).....	59
7.3. 2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)hidrazin karbotiyoamit (A3)	60
7.4. 2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamit (A4)	61
7.5. <i>N</i> -(5-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)- <i>N</i> -fenilasetamit (A5)	62
7.6. 2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyoamit (A6)	63
7.7. <i>N</i> -(5-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)- <i>N</i> -metilasetamit (A7)	64
7.8. 2-(3-(3-nitrofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazon)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzo[<i>d</i>]tiyazol (A8).....	65
7.9. 4-(2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)hidrazino) benzensülfonamit (A9)	66
KAYNAKLAR DİZİNİ	67

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

ÖZGEÇMİŞ



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Pirazol ve imidazol bileşiklerinin yapısı ve kimyasal özellikleri.....	3
2.2. Antipirin bileşiğinin yapısı.....	3
2.3. Pirazol, pirazolin ve tiyazol çekirdeği ihtiva eden bazı ilaçlar.....	5
2.4. Pirazollerin alkillenme reaksiyonu.....	6
2.5. Pirazollerin açillenme reaksiyonu.....	6
2.6. <i>N</i> -süstitüe pirazollerin Michael katılma reaksiyonu.....	7
2.7. Pirazollerin Nitrolanma reaksiyonu.....	7
2.8. Pirazollerin Sülfolanma reaksiyonu.....	8
2.9. Pirazollerin Halojenlenme reaksiyonu.....	8
2.10. Pirazollerin H ₂ O ₂ ile yükseltgenme reaksiyonu.....	8
2.11. Pirazollerin KMnO ₄ ile yükseltgenme reaksiyonu.....	9
2.12. Pirazollerin indirgenme reaksiyonları.....	9
2.13. Eterli diazometan çözeltilisinden, asetilenin geçirilmesiyle pirazol sentezi.....	10
2.14. Etil asetoasetat ile hidrazinin tepkimesinden pirazol sentezi.....	10
2.15. Knorr pirazol sentezi.....	11
2.16. <i>N</i> -(benzilkarbamoil)-4-(indeno[1,2- <i>c</i>]pirazol-2(4 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid bileşiği.....	11
2.17. 2-(3-(2-klorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol bileşiği.....	12
2.18.. Antimikrobiyal aktivite gösteren imidazol türevleri.....	12
2.19.. 3-(bifenil-4-il)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin bileşiği.....	12
2.20. 1-(5-(4-hidroksifenil)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-4,5-dihidropirazol-1-il)etanon bileşiği.....	13
2.21. 5-(2-kloro-3,4-dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> pirazol bileşiği.....	13
2.22. <i>N,N</i> -dimetil-4-(1-fenil-3-(<i>o</i> -tolil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) anilin bileşiği.....	13
2.23. Tiyosemikarbazitlerin yapısı, – <i>cis</i> ve – <i>trans</i> izomerleri.....	14
2.24. Aroiltiyosemikarbazit ve aroilizotiyosemikarbazit formları.....	14
2.25. Tiyosemikarbazonların sulu ortamdaki hidrolizinden tiyosemikarbazitlerin eldesi.....	15
2.26. İzotiyosiyanatlarla ya da tiyosiyanatların çeşitli hidrazin türevleriyle reaksiyonundan pirazol sentezi.....	15
2.27. Hidrazin ve potasyum tiyosiyanatın reaksiyonundan tiyosemikarbazitlerin sentezi.....	16
2.28. <i>N</i> -per- <i>O</i> -asetil-glukozil-2,4-diflorofeniltiyosemikarbazit bileşiği.....	16
2.29. <i>N</i> -per- <i>O</i> -asetil-glukozil-4-metoksifeniltiyosemikarbazit bileşiği.....	16
3.1. 1-aril-3,4,5-substitüe pirazollerin sentezi.....	17
3.2. Bazı pirazol ve izoksazol türevlerinin sentezi.....	17

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.3. 3,4-substitue pirazollerin sentezi.....	18
3.4. 1-açıl-5-hidroksi-4, 5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazollerin sentezi.....	18
3.5. 1,3,5-triaril-2-pirazolinlerin sentezi.	18
3.6. 3,4,5-metalleştirilmiş pirazollerin sentezi.	19
3.7. 5-(4-(Substitue)fenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1-pirazolil-2-toluidinometan tion ve 5-(substitue) fenil-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4,5 dihidro-1 <i>H</i> -1-pirazolil-2-metoksianilin metan tion bileşiklerinin sentezi.	20
3.8. 5-substitute-3-dimetoksifosfon-pirazoller ve 2-pirazolinlerin sentezi.	20
3.9. 1-mono- ve 1,2-diaçilpirazolidinlerin sentezi.	21
5.1. A1 bileşiğinin sentezi.	24
5.2. A2 bileşiğinin sentezi.	24
5.3. A3 bileşiğinin sentezi.	25
5.4. A4 bileşiğinin sentezi.	25
5.5. A5 bileşiğinin sentezi.	26
5.6. A6 bileşiğinin sentezi.	26
5.7. A7 bileşiğinin sentezi.	27
5.8. A8 bileşiğinin sentezi.	27
5.9. A9 bileşiğinin sentezi.	28
6.1. A1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	29
6.2. A1 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	30
6.3. A1 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	31
6.4. A1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	32
6.5. A2 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	32
6.6. A2 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	33
6.7. A2 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	34
6.8. A2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	34
6.9. A3 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	35
6.10. A3 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	36
6.11. A3 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	37
6.12. A3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	37
6.13. A4 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	38
6.14. A4 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	39
6.15. A4 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.16. A4 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	40
6.17. A5 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	41
6.18. A5 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	42
6.19. A5 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	43
6.20. A5 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	43
6.21. A6 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	44
6.22. A6 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	45
6.23. A6 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	46
6.24. A6 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	46
6.25. A7 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	47
6.26. A7 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu(d ₆ -DMSO).	48
6.27. A7 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	49
6.28. A7 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	49
6.29. A8 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	50
6.30. A8 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	51
6.31. A8 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	52
6.32. A8 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	52
6.33. A9 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	53
6.34. A9 Bileşiğinin 150 MHz ¹ H NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	54
6.35. A9 Bileşiğinin 600 MHz ¹³ C NMR Spektrumu (d ₆ -DMSO).	55
6.36. A9 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.	55
6.37. Sentezlenen bileşikler.	57

ÇİZELGELER DİZİNİ**Çizelge****Sayfa**

3.1. Ar bileşiklerinin gösterim tablosu	19
4.1. Kullanılan araç ve cihazlar	23



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
Ar	Aril
cm	Santimetre
°C	Santigrat derece
d	Dublet (ikili)
g	Gram
m	Multiplet (Çoklu)
MA	Molekül Ağırlığı
mL	Mililitre
mmol	Milimol
Ph	Fenil grubu
ppm	Milyonda bir kısım
q	Kuartet (dörtlü)
R	Alkil grubu
s	Singlet (tekli)
δ	Sigma
t	Triplet (üçlü)

Kısaltmalar

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
EN	Erime noktası
FT-IR	Fourier Transform Infrared spektrumu
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
A1	2-(2-(1-(3-nitrofenil)etilidin)hidrazino)benzo[<i>d</i>]tiyazol
A2	1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit
A3	2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen) hidrazin karbotiyoamit
A4	2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)- <i>N</i> -fenil hidrazinkarbotiyoamit

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
A5	<i>N</i> -(4-asetil-5-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)- <i>N</i> -fenilacetamid
A6	2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)- <i>N</i> -metil hidrazinkarbotiyoamid
A7	<i>N</i> -(4-asetil-5-(1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)- <i>N</i> -metilasetamid
A8	2-(3-(3-nitrofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazon)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzo [<i>d</i>]tiyazol
A9	4-(2-((1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metilen)hidrazino)benzensülfonamid

1. GİRİŞ

Kanser, en ciddi sağlık sorunlarından biridir ve her toplumda farklı sıklıklarda görölmektedir. 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre tüm dünyada 11 milyon insana farklı türde kanser teşhisi konmuş, bu tanuların 7,1 milyonu yaşamını yitirmiştir. 2020 yılı için ise, 16 milyon insana çeşitli kanser tanısı konulacağı öngörülmüştür. Fakat geçtiğimiz yıllarda bu rakam 25 milyona ulaşmıştır. 2010 yılındaki tahminler ise şöyle; 2030 yılında kanser hastası sayısının 75 milyona (26 milyon yeni tanı ile birlikte), ölenlerin sayısının ise 17 milyona çıkacağı öngörülmüştür. Elde edilen veriler dünyadaki kanser tanı, teşhis ve tedavisinin önemini açıkça ortaya koymaktadır (www.gazi.edu.tr).

Ülkemize baktığımızda 1970'li yıllarda sebebi bilinen ölümlerde dördüncü sırada kanser yer almış ve son yıllardaki kardiyovasküler sistem hastalıklarından dolayı ikinci sıraya yükselmiştir. Kanserın önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasının yanında, bu denli hızlı bir artış göstermesi, ülkemizde tanı, teşhis ve tedavisi ile ciddi bir şekilde mücadele edilmesini gerekli kılmaktadır. Kanserle daha etkin mücadele edebilmek içinse, Ulusal Kanser Enstitüsü kurulması zorunluluğu dile getirilmiştir. Böylece, bu alanla ilgili çalışmalar büyük önem kazanmış, kanser tedavisinde kullanılacak moleküllerin sentezi ve uygulamaları güncel araştırma konuları içinde yerini almıştır (www.gazi.edu.tr).

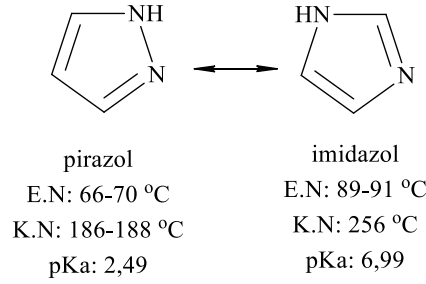
Heterosiklik bileşikler, başta biyokimya, farmasötik ve pestisid kimyası olmakla birlikte birçok bilim dalında önemli bir yere sahip olup; tıpta birçok hastalığın tedavisinde, tarımda zararlılara karşı mücadelede ve kimya endüstrisi için ara madde olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu bileşikler, biyolojik aktiviteleri nedeniyle, farmokolojide geliştirilmiş sentetik ilaç yapımında ve sentezlenen bileşiklerin yapısında etkin madde olarak kullanılmaktadır (Balseven, 2011).

Yeni nesil birçok kanser çeşidinin tedavi sürecinde büyük ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, kanser ilaçlarının büyük çoğunluğunun yüksek yan etkilere sahip olmasının yanında, kanserli hücreler bu ilaçlara karşı bağışıklık kazanabilmektedir. Bazı tedavi yöntemleri ise hem kanserli hücreleri etkilemekte hem de normal dokuların zarar görmesini engellemektedir (Goldhirsch, 1998). Dolayısıyla kanser hastalığının önüne geçebilmek için anti-kanser ilaçların geliştirilmesi çok önemli adımlardan biridir. Bu nedenle çalışmamızda kanser inhibisyon aktivitesi göz önünde bulundurarak heterosiklik bileşiklerin önemli bir grubunu teşkil eden pirazol türevlerinin incelenmesi ve anti-kanser ilaçların geliştirilmesini öncelikli olarak hedefledik.

Bu çalışmada anti-tümör aktivite potansiyeline sahip, yapısında tiyazol grubu içeren yeni pirazol türevlerinin sentezi amaçlandı. Bunun için başlangıç bileşiklerimiz olan 2-hidrazinobenzotiyazol ve 3-nitro asetofenon bileşiklerinden yola çıkarak bir seri reaksiyon sonucunda 1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (**A2**) molekülü literatüre göre sentezlendi (Abadi, 2003). Daha sonra sentezlenen aldehit türevinin çeşitli tiyosemikarbazit türevleriyle reaksiyonundan bir seri tiyosemikarbazon türevi elde edildi. Elde edilen bu karbazonların ise asetik anhidritli ortamda halkalanma reaksiyonları gerçekleştirildi. Bunların yanında başlangıç bileşiğimiz olan karbaldehit (**A2**) çeşitli sülfonamit ve bazı hidrazit türevleri ile etkileştirilerek yeni hidrazon ve şif bazı türevlerine dönüştürüldü. Bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi çeşitli spektroskopik yöntemler yardımı ile karakterize edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pirazol

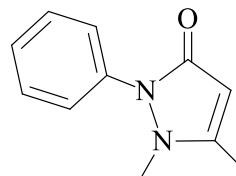


Şekil 2.1. Pirazol ve imidazol bileşiklerinin yapısı ve kimyasal özellikleri.

Şekil 2.1'den anlaşılacağı üzere pirazol, beş üyeli halkada 3 karbon atomu, 2 de azot atomu içeren (Eicher ve Hauptmann, 2003), Pirazol (1,2-Diazol) ve İmidazol (1,3-Diazol) gibi birbirinin izomeri olan heterosiklik bileşiklerin önemli sınıflarından (Yusuf, 2011) olup zayıf bir asittir. Pirazol terimini tarihte ilk olarak Alman asıllı Kimyager Ludwig Knorr kullanmıştır.

Pirazol halkası, 5 üyeli heterosiklik bileşiklerin en tipik örneği olmasına rağmen bu halkayı içeren ürünlere doğada az rastlanmaktadır (Svete, 2006). Nedeni ise canlı organizmaların N---N bağıını oluşturmada karşılaştıkları zorluklar ile açıklanmaktadır (Dabholkar ve Gavande, 2003). Doğada ilk pirazol 1959 yılında karpuz tohumunun izole edilmesinden elde edilmiştir (Noe, Fowden ve Richmond, 1959).

Bir pirazol türevi olan Fenazon (Antipirin), bir analjeziktir. 1883'te Knorr tarafından keşfedilmiş ve kuvvetli bir antipiretik tesiri olduğu anlaşılmıştır.



antipirin

Şekil 2.2. Antipirin bileşiğinin yapısı.

Pirazolin türevleri, çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli rol oynayan, elektronca zengin azot heterosikliklerdir. Bu heterosiklik bileşikler, doğada alkaloidler, vitaminler, pigmentler, bitki ve hayvan hücresi bileşenleri olarak yaygınca bulunmaktadır (Yusuf, 2011).

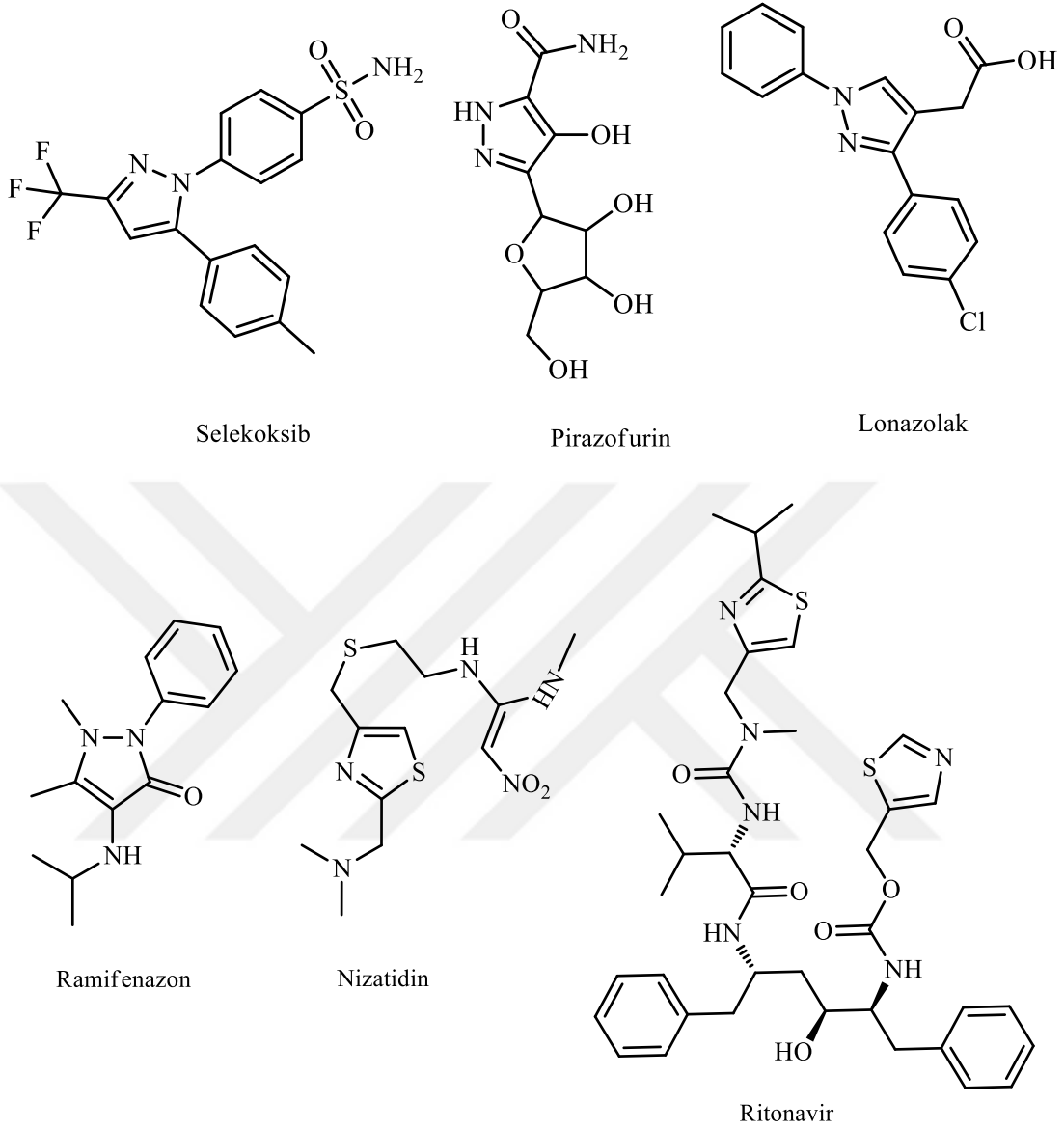
Pirazolinler ve substitue pirazolinlerin ilginç biyolojik aktiviteleri üzerine yoğunlaşmış ve bu bileşiklerin, anti-mantar (Korgaokar vd.,1996), anti-depresan, anti-konvülsan (sara hastalığında kullanılır vücuttaki istem dışı kasılmaları önler) (Palaska vd., 2001; Rajendra vd., 2005; Özdemir vd., 2007; Ruhogluo vd., 2005), anti-inflamatuar (Udupi vd., 1998), antibakteriyel (Nauduri ve Reddy, 1998), ve anti-tümör (Taylor ve Patel, 1992) özellikleri tespit edilmiştir. Pirazol kısım Selekoksib (Penning vd., 1997), Sildenafil (Terrett vd., 1996) ve Rimonabant (Seltzmann vd., 1995) gibi dünya çapında 1 milyar dolardan fazla satan ilaçlarda bulunur (Yusuf, 2011).

Antimikrobiyal aktivitesini geniş bir spektrumda gösteren, doğal bir pirazol olan C-glikozit ve Pirazofurin'in keşfinden bu yana pirazollere antimikrobiyal ajan olarak fazlasıyla önem verilmiştir (Desai, 2012).

Tiyazol ve türevleri, alerjiler (Hargrave, vd., 1983), hipertansiyon (Patt, vd., 1992), enflamasyon (Holla, vd., 2003), şizofreni (Jaen vd., 1990), bakteriyel enfeksiyonlar (Tsuji, vd., 1994), HIV enfeksiyonu (Tsuji, vd., 1994), hipnotiklerin (Ergenc, vd., 1999) tedavisi için ve son zamanlarda da bakteriyel DNA giraz B'nin (Rudolph, vd., 2001) yeni inhibitörleri olarak ve antitrombotik (Badorc, vd., 1997) aktiviteli fibrinojen reseptörleri antagonistleri olarak ağrı tedavisi (Carter, vd., 1999) için ilaç geliştirilmesinde uygulama alanı bulmuştur (Desai, 2012).

Tiyazol çekirdeği, tüm mevcut penisilinlerin ayrılmaz bir parçası olduğu gibi, bakteriyel hastalıkların tedavisinde de devrim yapmıştır. Çeşitli tiyazol içeren ilaçlar mevcuttur. Bunlardan Nizatidin, mide asidi üretimini inhibe eden ve peptik ülser hastalığı (PUD) ile gastroözofageal (GERD) reflü hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan histamin H2 reseptör antagonistidir. Niridazol Şistozomisit olarak; Sülfatiazol antibiyotik; Faretizol anti-inflamatuar ve Kombendazol ise fungusit olarak kullanılmaktadır (Desai, 2012).

Son yıllarda pirazol halka sistemi kullanılarak yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda da birçok ilaç veya patentli ilaç adayları geliştirilmiştir. Pirazol, pirazolin ve tiyazol çekirdeği ihtiva eden ticari olarak temin edilebilen ilaç adaylarının bazıları Şekil 2.3'te gösterilmiştir (Desai, 2012).



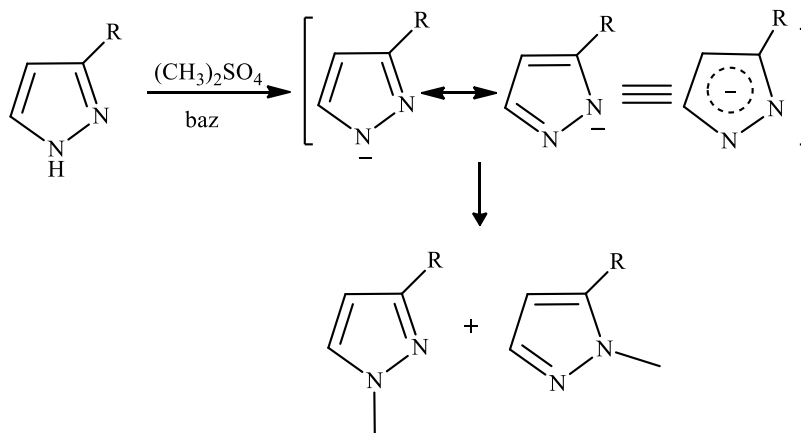
Şekil 2.3. Pirazol, pirazolin ve tiyazol çekirdeği ihtiva eden bazı ilaçlar.

2.1.1 Pirazollerin reaksiyonları

2.1.1.1. Azota elektrofilik saldırı

a-N-Alkilasyon:

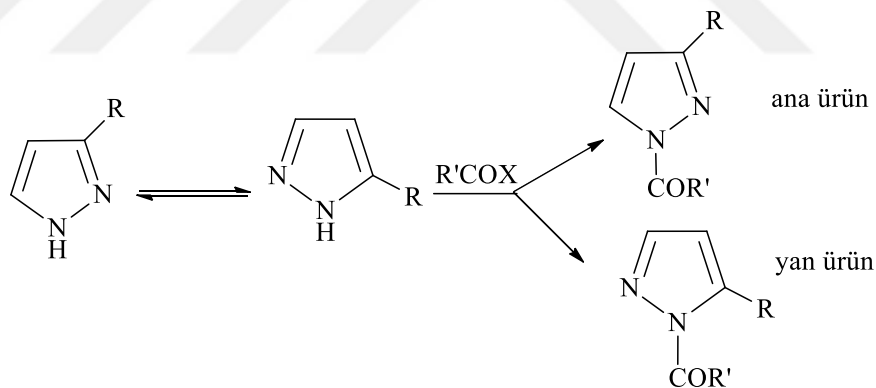
Yapılarında serbest -NH grubu bulunan pirazoller, metil iyodür ve dimetil sülfatlarla kolaylıkla alkilenirler (Gupta, vd., 1998; Mert'den 2008).



Şekil 2.4. Pirazollerin alkillenme reaksiyonu.

b-N-Açilasyon:

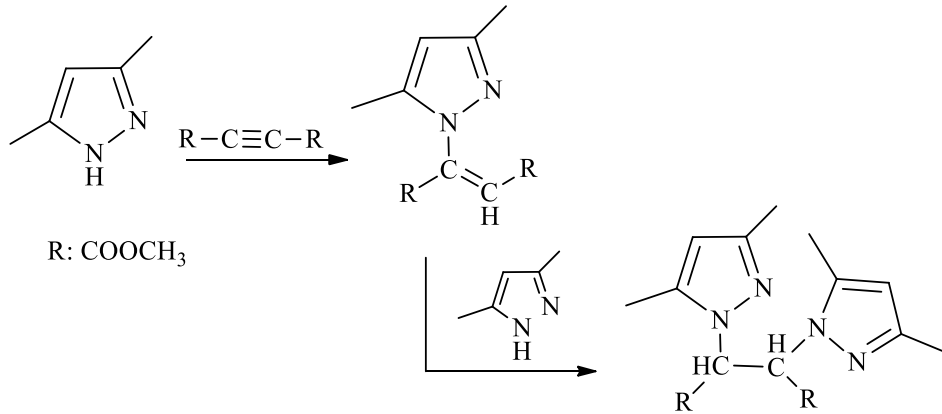
Pirazoller, içerdiği serbest –NH grubuna asetik anhidrit veya asetil klorür ilavesi sonucu açillenirler (Gupta, vd., 1998: Mert’den 2008).



Şekil 2.5. Pirazollerin açillenme reaksiyonu.

c-Michael Katılması:

Alkinler ve alkenler aktif olmaları sebebiyle *N*-süstitüe pirazollerle Michael Katılması verirler (Gupta, vd., 1998: Mert’den 2008).

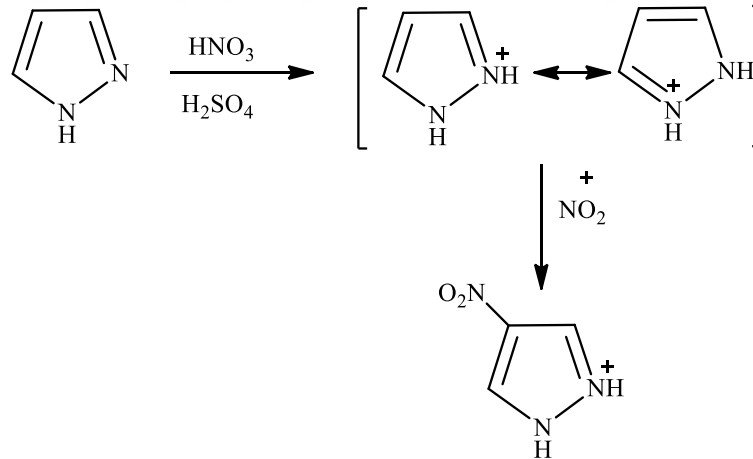


Şekil 2.6. *N*-süstitüe pirazollerin Michael katılma reaksiyonu.

2.1.1.2. Karbona elektrofilik saldırı

a-Nitrolama:

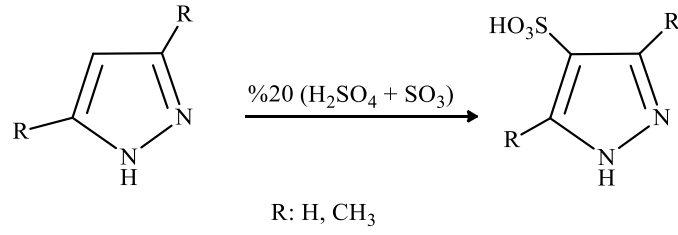
Pirazoller, derişik nitrik asit ve sülfirik asit karışımı ile reaksiyon vererek nitrolanırlar (Gupta, vd., 1998: Mert'den 2008).



Şekil 2.7. Pirazollerin Nitrolanma reaksiyonu.

b-Sülfolama:

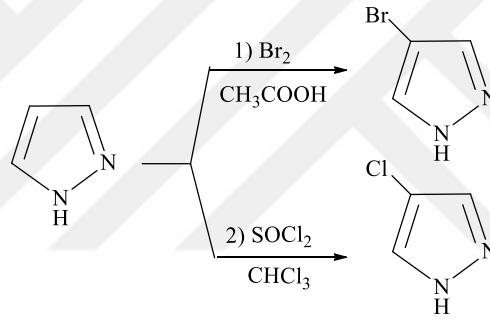
Kuvvetli reaksiyon şartlarında pirazoller, sülfolama reaksiyonu verirler ve sülfonik asit grubu C-4 konumuna bağlanır (Gupta, vd., 1998: Mert'den 2008).



Şekil 2.8. Pirazollerin Sülfolanma reaksiyonu.

c-Halojenlenme:

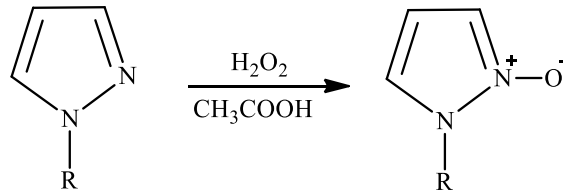
Pirazoller, karbon tetra-klorür, asetik asit ve kloroform içerisinde halojenlenebilir ve halojenler genellikle C-4 konumundan bağlanır (Gupta, vd., 1998: Mert'den 2008).



Şekil 2.9. Pirazollerin Halojenlenme reaksiyonu.

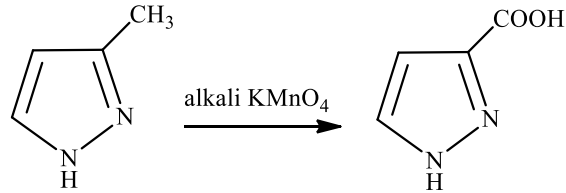
2.1.1.3. Yükseltgenme

Her ne kadar pirazol halkası yükseltgenmeye karşı dayanıklı olsa da peroksitlerle yükseltgenme reaksiyonu gerçekleştirilebilir (Gupta, vd., 1998: Mert'den 2008).



Şekil 2.10. Pirazollerin H₂O₂ ile yükseltgenme reaksiyonu.

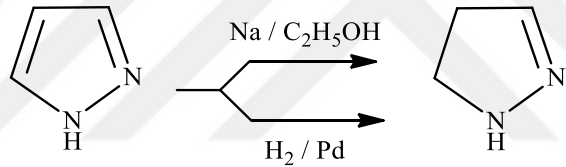
Diğer taraftan alkil süstitüe pirazoller, potasyum permanganat ile karboksilik asite yükseltgenirler (Gupta, vd., 1998: Mert'den 2008).



Şekil 2.11. Pirazollerin KMnO₄ ile yükseltgenme reaksiyonu.

2.1.1.4. İndirgenme

Pirazoller, sodyum ve alkol reaksiyonunun yanı sıra paladyum varlığında katalitik hidrojenlenme ile indirgenirler (Gupta, vd., 1998: Mert'den 2008).

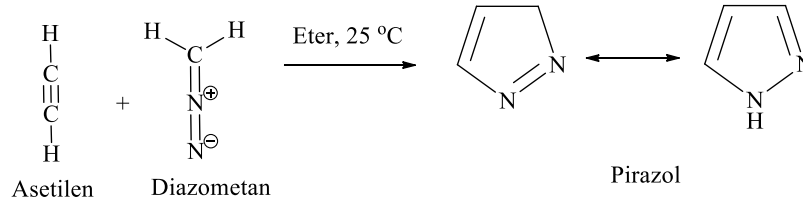


Şekil 2.12. Pirazollerin indirgenme reaksiyonları.

2.1.2 Pirazol türevlerinin sentez yöntemleri

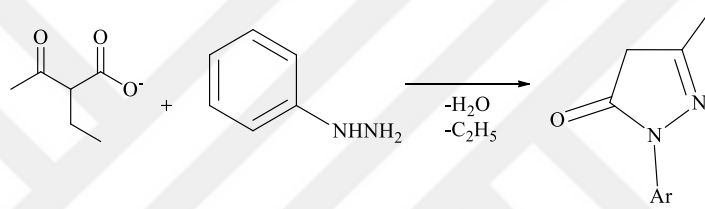
Bu bileşikler genellikle, alkollü ortamda, kalkonların hidrazin ve türevleriyle siklizasyonundan hazırlanır. Bu bileşiklerin sentezi ardında yatan esas sebep ise yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmaları ve heterosiklik türevlerinin oluşuyla ilişkilendirilmiştir (Yusuf, 2011).

25 °C de eterli diazometan çözeltisinden, asetilenin geçirilmesiyle pirazol sentezlenmiştir (Tüzün, 1996: Şen'den 2011).



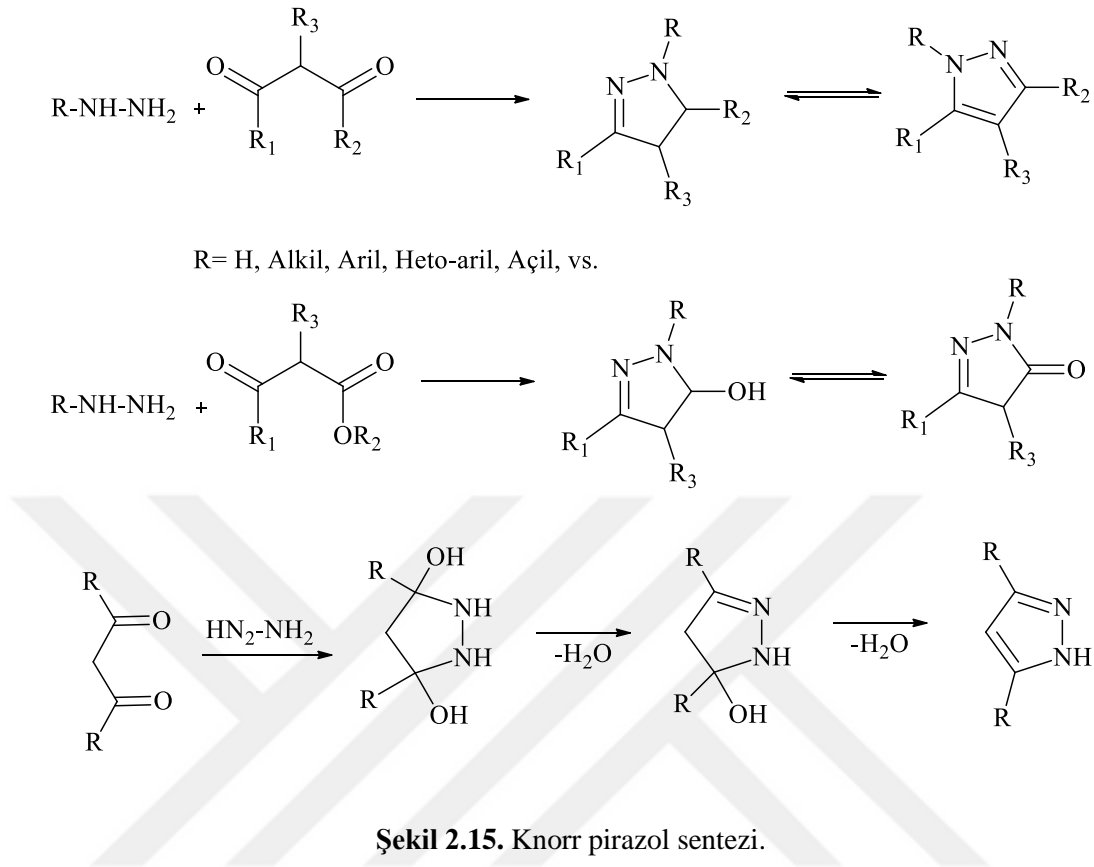
Şekil 2.13. Eterli diazometan çözeltisinden, asetilenin geçirilmesiyle pirazol sentezi.

Knorr (1883) ilk defa, etil asetoasetat ile hidrazinin tepkimesinden 1-fenil-3- metil-5- pirazolonu Şekil 2. 3'teki gibi elde etmiştir. Bu bileşiğin ilaç etken maddesi olduğu anlaşılmış böylelikle birçok pirazol türevi sentezlenmiştir (Şen, 2011).



Şekil 2.14. Etil asetoasetat ile hidrazinin tepkimesinden pirazol sentezi.

Knorr pirazol sentezi ile 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazin veya süstitüe hidrazinlerin reaksiyonundan pirazol veya pirazol halka sistemi elde edilmiştir. (Knorr, 1883).

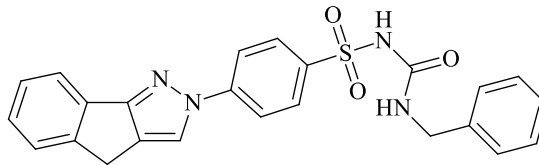


2.1.3. Pirazol türevleri üzerinde yapılan çeşitli aktivite çalışmaları

Pirazol ve türevleri, anti-mikrobiyal, anti-tüberküloz, anti-epileptik, anti-inflamatuar, anti-psikotik, anti-depresan, protein kinaz inhibitörü, anti-arterit, serebro koruyucuları, ters transkriptaz inhibitörü, COX-2 inhibitörü ve nematisid vs. olarak kabul edilebilir (Easwari, vd., 2010).

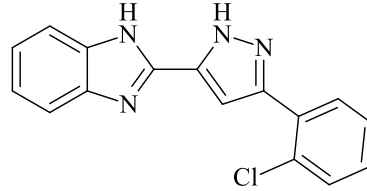
Pirazol bileşiklerinin gösterdiği çeşitli biyolojik aktivitelerden bazıları aşağıdaki gibidir:

Mohammed, vd., (2008), Şekil 2.16'daki bileşiği sentezleyerek anti-kanser aktivitesini incelemiştir (Easwari, vd., 2010).



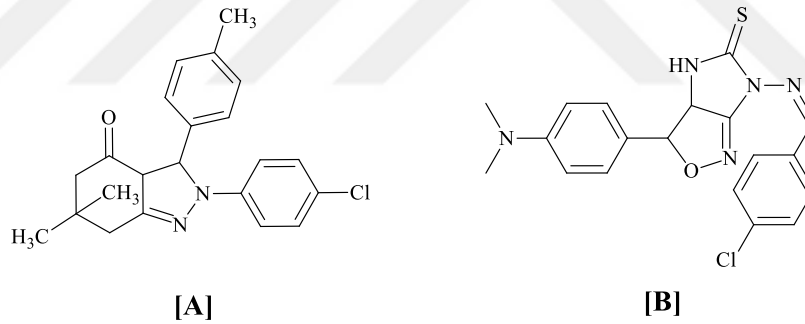
Şekil 2.16. *N*-(benzilkarbamoil)-4-(indeno[1,2-c]pirazol-2(4*H*)-il) benzensülfonamid bileşiği.

Kalirajan, vd., (2010) ise Şekil 2.17'deki bileşiği elde etmiş ve antikanser aktivitesini incelemişlerdir (Easwari, vd., 2010).



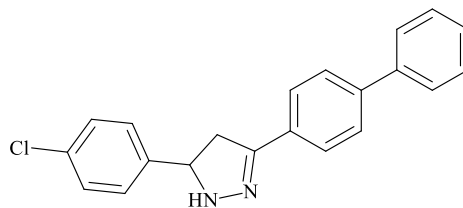
Şekil 2.17. 2-(3-(2-klorofenil)-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol bileşiği.

Vijay, vd., (2009), Şekil 2.18'deki 2-(4-klorofenil)-6,6-dimetil-3-(p-tolil)-3,3a,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4(5H)-on [A] ve (Z)-6-(4-klorobenzilidinamino)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-3a,4-dihidro-3H-imidazol [4,5-c]isoksazol-5(6H)-tion [B] bileşiklerini sentezlemişlerdir (Easwari, vd., 2010). Daha sonra bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerini incelediklerinde, antimikrobiyal aktivite gösterdikleri anlaşılmıştır.



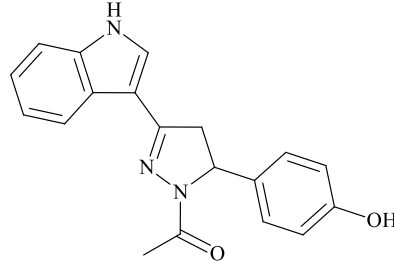
Şekil 2.18.. Antimikrobiyal aktivite gösteren imidazol türevleri.

Amir, vd., (2008), Şekil 2.19'deki bileşiği sentezleyerek biyolojik aktivitelerini incelemiş ve anti-inflamatuar ajan ve analjezik aktivitelerinin olduğunu belirtmişlerdir (Easwari, vd., 2010).



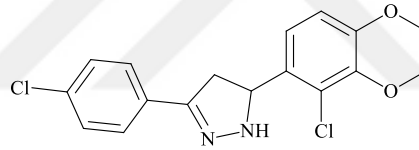
Şekil 2.19.. 3-(bifenil-4-il)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin bileşiği.

Rani, vd., (2004), Şekil 2.20'deki bileşiği sentezlemiş biyolojik aktivitelerini araştırmışlar ve anti-inflamatuar aktiviteye sahip olduğunu kaydetmişlerdir.



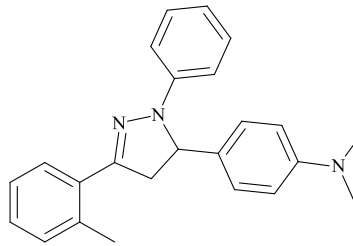
Şekil 2.20. 1-(5-(4-hidroksifenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-4,5-dihidropirazol-1-il)etanon bileşiği.

Palaska, vd., (2001), Şekil 2. 21'deki 5-(2-kloro-3,4-dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1*H* pirazol bileşiğini sentezleyerek biyolojik aktivitelerini incelemişler ve anti-depresan aktivite gösterdiğini kaydetmişlerdir.



Şekil 2.21. 5-(2-kloro-3,4-dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1*H* pirazol bileşiği.

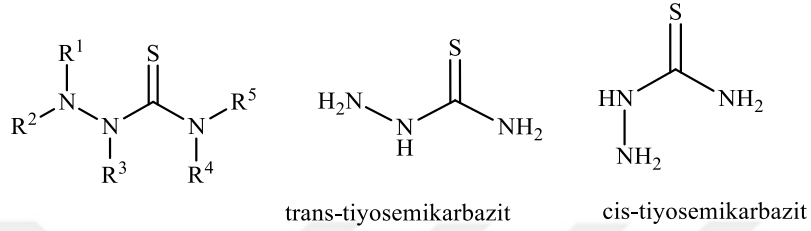
Prasad, vd., (2005), Şekil 2. 22'deki bileşiğini sentezlemişler ve biyolojik aktivite araştırmalarının sonucunda anti-depresan etkisini bulmuşlardır.



Şekil 2.22. *N,N*-dimetil-4-(1-fenil-3-(*o*-tolil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il) anilin bileşiği.

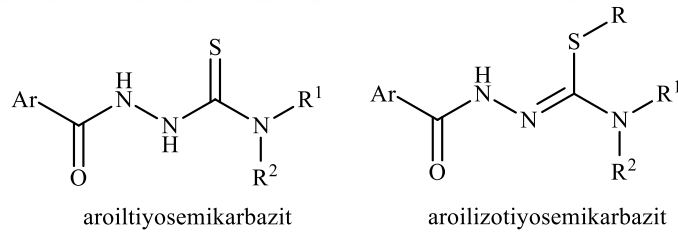
2.2. Tiyosemikarbazitler

$H_2NNHC(=S)NH_2$ kapalı formülüyle gösterilen yapı tiyosemikarbazit olarak adlandırılır. Semikarbazitlerden farklı olarak, karbon atomuna kükürt atomu bağlı bulunan organik bileşiklerin tiyo-üre sınıfındandır (Aydınöz, 2010).



Şekil 2.23. Tiyosemikarbazitlerin yapısı, –cis ve –trans izomerleri.

-cis-ve -trans- izomerisine sahip olan tiyosemikarbazitler (Güney, 2008), aroiltiyosemikarbazit ve aroilizotiyosemikarbazit formlarını Şekil 2.23'de göstermektedirler (Plumitallo, vd., 2004).

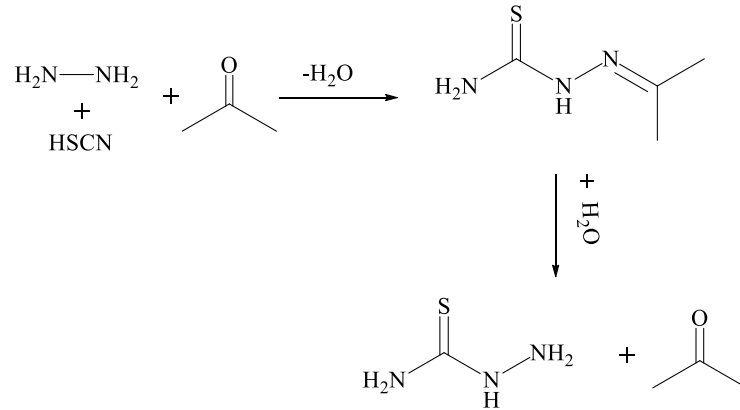


Şekil 2.24. Aroiltiyosemikarbazit ve aroilizotiyosemikarbazit formları.

2.2.1. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemi

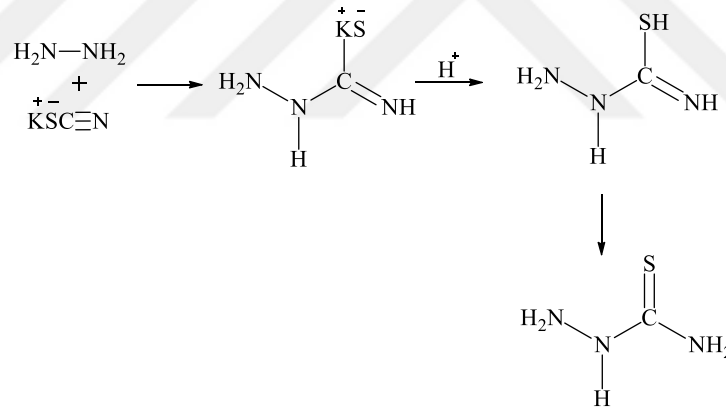
1896'da Martin Freund ilk kez tiyosemikarbazitleri, ısı kullanarak hidrazin rodanürün parçalanması ile düşük verimli olarak elde etmiştir. Potasyum karbonat ve karbondioksitle, hidrazin sülfat çözeltisi elde edilmesinin ardından bir de potasyum rodanür ile reaksiyon vererek verimin artması sağlanmıştır (Aydınöz, 2010).

Çeşitli hidrazin ve ketonların reaksiyonlarından elde edilen tiyosemikarbazonların sulu ortamdaki hidrolizlerinden ise tiyosemikarbazitlerin elde edildiği bilinmektedir (Ülküseven, 1986; Çobanoğlu, 2005).



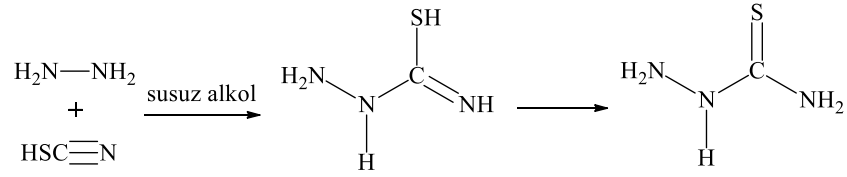
Şekil 2.25. Tiyosemikarbazonların sulu ortamdaki hidrolizinden tiyosemikarbazitlerin eldesi.

Güveli'nin (2007) belirttiği en genel sentez ise tiyosemikarbazitlerin; çeşitli izotiyosiyanatlarla ya da tiyosiyanatların çeşitli hidrazin türevleriyle farklı koşullar altında reaksiyonlarından elde ediliyor olmasıdır (Aydınöz, 2010).



Şekil 2.26. İzotiyosiyanatlarla ya da tiyosiyanatların çeşitli hidrazin türevleriyle reaksiyonundan pirazol sentezi.

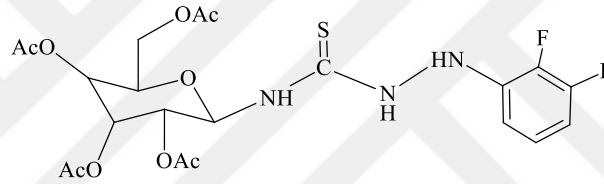
Peterson ve Westfield, (1953) hidrazin ve potasyum tiyosiyanatın susuz alkol içerisindeki reaksiyonundan tiyosemikarbazitleri sentezlemişlerdir (Aydınöz, 2010).



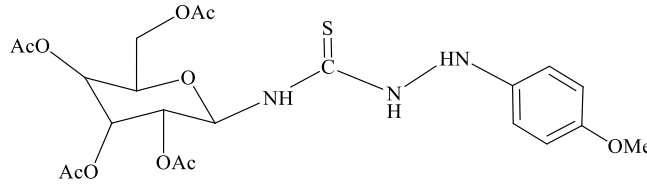
Şekil 2.27. Hidrazin ve potasyum tiyosiyanatın reaksiyonundan tiyosemikarbazitlerin sentezi.

2.2.2. Tiyosemikarbazitlerin biyolojik aktiviteleri

2008’de Ghosh tarafından *N*-per-*O*-asetil-glukozil ariltiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş ve Şekil 2.28’deki bileşiğin kandaki lipid düzeyini düşürdüğü; Şekil 2.29’daki bileşiğin ise antioksidant yönde aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aydınöz, 2010).



Şekil 2.28. *N*-per-*O*-asetil-glukozil-2,4-diflorofeniltiyosemikarbazit bileşiği.

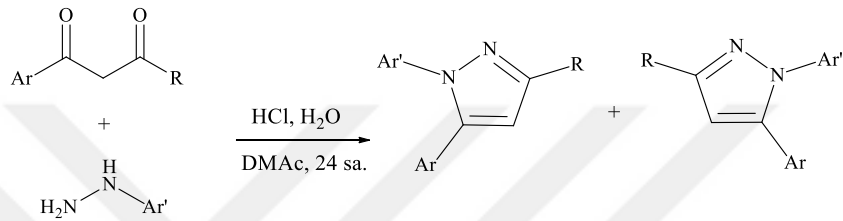


Şekil 2.29. *N*-per-*O*-asetil-glukozil-4-metoksifeniltiyosemikarbazit bileşiği.

3. LİTERATÜR ÖZETİ

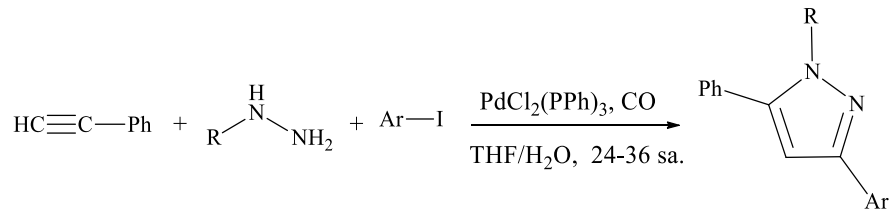
3.1. Pirazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Yüksek derecede bölgesel seçiciliği olan 1-aril-3,4,5-substitue pirazollerin sentezi Gosselin ve arkadaşları tarafından oda sıcaklığında, 1,3-diketonların aril hidrazinlerle yoğunlaştırılmasına bağlı olarak; *N,N*-dimetil asit amit içerisinde devam ettirilmiş ve iyi bir verimle çeşitli pirazoller elde edilmiştir (Easwari, 2010).



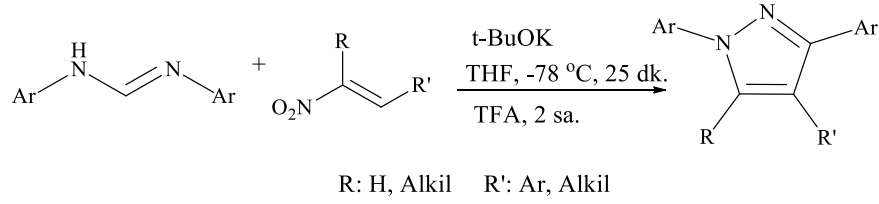
Şekil 3.1. 1-aril-3,4,5-substitue pirazollerin sentezi.

Mori ve arkadaşları, Pd katalizörlüğünde, 4 bileşenli terminal alkin bileşiğinin, hidrazin, karbon monoksit, aril iyodür ile oda koşullarındaki bileşiminden pirazol ve izoksazol türevlerini hazırlamışlardır (Easwari, 2010).



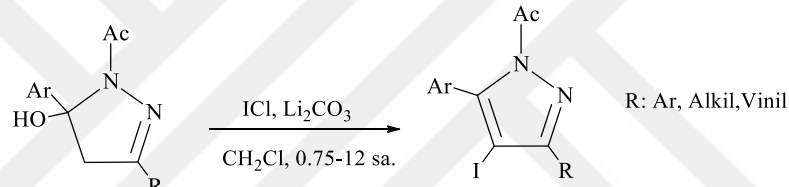
Şekil 3.2. Bazı pirazol ve izoksazol türevlerinin sentezi.

Yüksek seçiciliğe sahip 3,4- substitue pirazoller nitro olefinler varlığında hidrazonların, *t*-BuOK gibi güçlü bir baz ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. TFA gibi güçlü asitlerle nötralleştirme işleminin ardından, iyi bir verim elde edilmiştir. Kademeli reaksiyon mekanizması X.deng ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (Easwari, 2010).



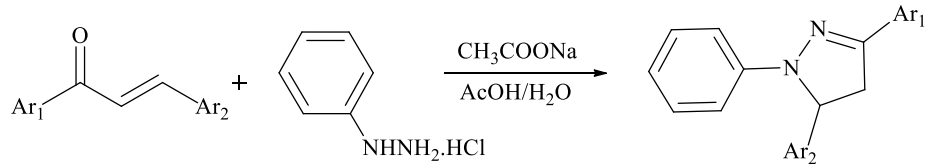
Şekil 3.3. 3,4-substitue pirazollerin sentezi.

1-açıl-5-hidroksi-4, 5-dihidro-1 *H*-pirazoller, C. Larock ve arkadaşları tarafından 2-alkin-1-on yapısına benzerliğinden iyi bir verimle hazırlanmıştır. Dihidropirazoller, ICl ve Li₂CO₃ varlığında, oda sıcaklığında, dehidrasyon ve iyonlaşma işlemlerine tabi tutularak 1-açıl-4-iyodo-1*H*-pirazoller elde edilmiştir (Easwari, 2010).



Şekil 3.4. 1-açıl-5-hidroksi-4, 5-dihidro-1 *H*-pirazollerin sentezi.

1,3,5-triaril-2-pirazolinler (Li, vd., 2007), ultrason ışınları altında, sodyum asetat-asetik asit sulu çözeltisi mevcudiyetinde, kalkon ve fenil hidrazin hidroklorürün reaksiyonundan hazırlanmıştır (Yusuf, 2011). Sentez sırasında birçok Ar grubu kullanılmıştır. Bu Ar grupları Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

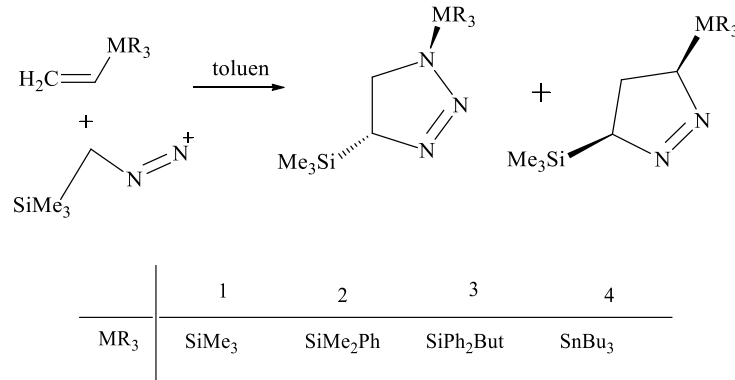


Şekil 3.5. 1,3,5-triaril-2-pirazolinlerin sentezi.

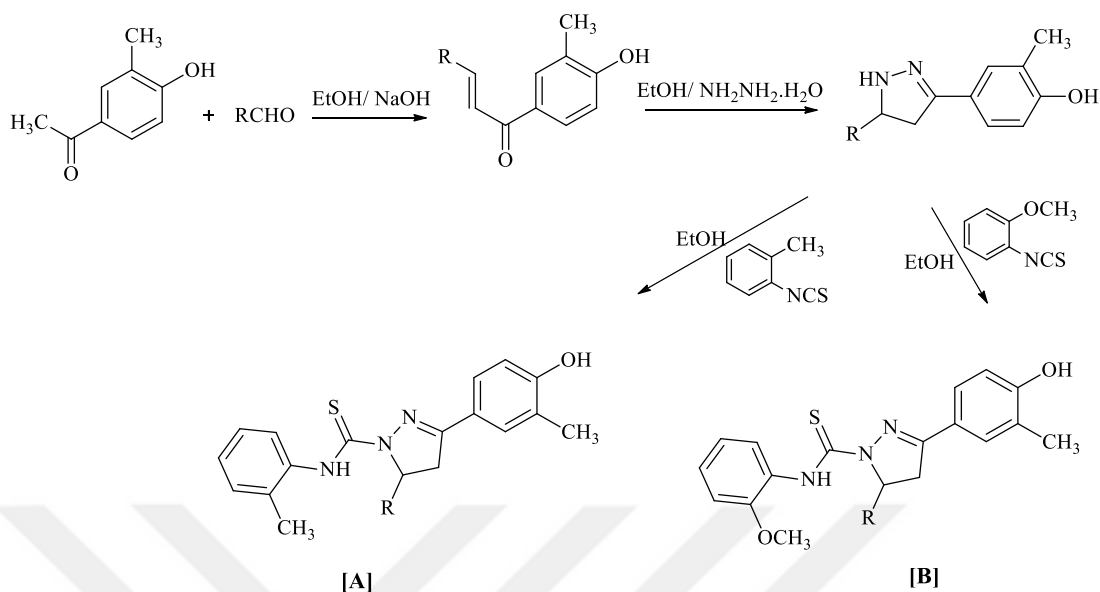
Çizelge 3.1. Ar bileşiklerinin gösterim tablosu.

	Ar ₁	Ar ₂
A	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
B	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
C	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
D	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄
E	C ₆ H ₅	3-ClC ₆ H ₄
F	C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄
G	C ₆ H ₅	3-BrC ₆ H ₄
H	C ₆ H ₅	4-O ₂ NC ₆ H ₄
İ	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅
J	3-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₆ H ₅

3,4,5- metalleştirilmiş pirazoller, *N*-fenilsidon ve trimetilsilidiazometan ile sili, disili ve silistanilasetilenlerin 1,3-dipolar sikloekleri, Gonzalez-Nogal vd., (2007) tarafından sentezlenmiştir (Yusuf, 2011).

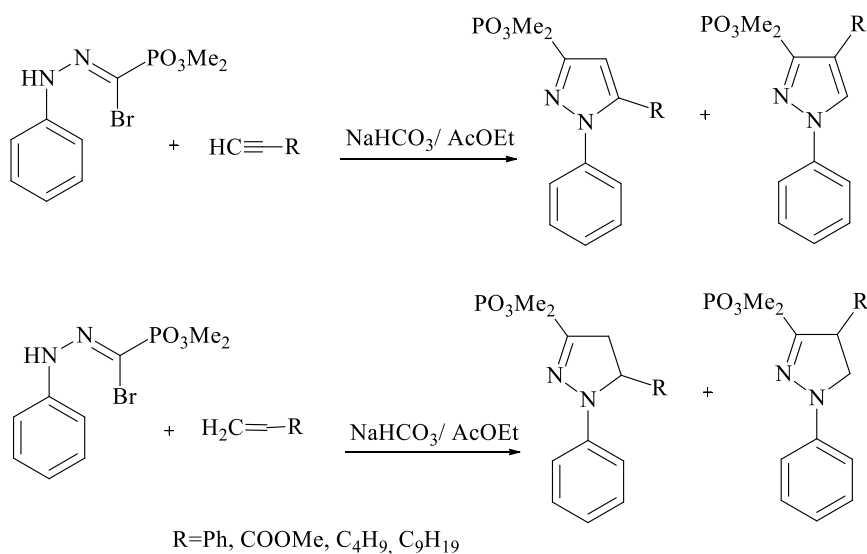
**Şekil 3.6.** 3,4,5-metalleştirilmiş pirazollerin sentezi.

Şekil 3.7'deki [A] ve [B] heterosiklikleri (Ali vd., 2007) uygun aril izosiyanatlar ile kondenzasyonunun ardından, hidrazin hidrat ve kalkon arasındaki reaksiyondan elde edilmiştir (Yusuf, 2011).



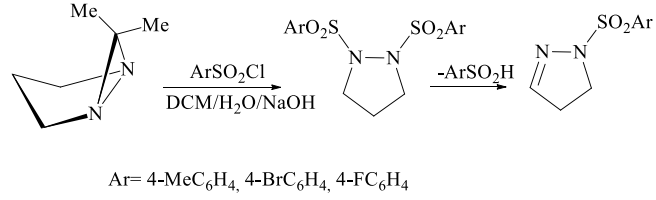
Şekil 3.7. 5-(4-(Substitue)fenil)-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-1-pirazolil-2-toluidinometan tion ve 5-(substitue) fenil-3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4,5 dihidro-1*H*-1-pirazolil-2-metoksianilin metan tion bileşiklerinin sentezi.

5-substitue-3-dimetoksifosfon-pirazoller ve 2-pirazolinlerin sentezi (Conti vd., 2007), uygun nitril iminin, mono- substitüe alkin ve alkenlere 1,3-dipolar siklokatalması yoluyla gerçekleştirilmiştir. (Yusuf, 2011).



Şekil 3.8. 5-substitue-3-dimetoksifosfon-pirazoller ve 2-pirazolinlerin sentezi.

1-arilsulfonyl-2-pirazolinin yanı sıra, 1-mono- ve 1,2-diaçilpirazolidinlerin sentezi ilginç bir yöntem olarak Alexander V. Shevton tarafından (2007) rapor edilmiştir (Yusuf, 2011).



Şekil 3.9. 1-mono- ve 1,2-diaçilpirazolidinlerin sentezi.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Materyal

4.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyleerde kullandığımız kimyasallar; analitik saflıkta olup, Merck, Aldrich, Sigma ve Fluka gibi firmalardan temin edilmiştir. Çalışmalarımızda kullandığımız reaktiflerden bazıları 3-(nitro)fenilhidrazin, hidroklorik asit, asetik asit, asetik anhidrit, p-fenilendiamin, 2-hidrazinobenzotiyazol, 3-nitrofenilasetofenon, tiyosemikarbazit, 4-fenil-3-tiyosemikarbazit, 4-metil-3-tiyosemikarbazit, 4-hidrazinobenzensülfonamit ve 4-aminobenzensülfonamit bileşikleridir.

Ayrıca; reaksiyonların yapılmasında ve elde edilen ham ürünlerin saflaştırma işlemlerinde, dietileter, aseton, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-bütanol, benzen, toluen, ksilen, dimetil formamit, hekzan, kloroform, dioksan, dimetil sülfoksit ve tetrahidrofuran gibi çeşitli organik çözücüler denenmiş ve kullanılmıştır. Bu çözücülerden her biri, kurutulmak ve destile edilmek suretiyle yeniden saflaştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları Dumlupınar Üniversitesi Fizik Bölümünde, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, Çankırı Karatekin Üniversitesi'nde; ve kütle spektrumları ise Dumlupınar Üniversitesi'nde alınmıştır.

4.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar

Kullanılan araç ve cihazlar Çizelge 4.1’de markalarıyla birlikte verilmiştir.

Çizelge 4.1. Kullanılan araç ve cihazlar.

Araç ve cihazlar	Marka
Etüv	Binder (0-300 °C)
Erieme noktası tayin cihazı	Barnstead Electrothermal 9200
Hassas terazi	Ohaus Adventurer
(FT-IR)	Bruker Vertex 70 Sample Compartment
Kütle spektrometresi (LCMS)	Agilent 6530 Accurate-Mass HRMS (QTOFESI), HPLC-TOF/MS Dedektörü.
Magnetik karıştırıcı ve ısıtıcılar	Heidolph MR 3001
¹ H NMR	Agilent 150 MHz Premium Compact
¹³ C NMR	Agilent 600 MHz Premium Compact
Rotari evaporatör	Heidolph Laborota 4003
TLC levhaları	Kieselgel 60F 254 plates (Merck)
UV lambası	Camag

4.2. Yöntem

Çalışmalarımızda tiyazol grubu içeren yeni pirazol türevlerinin sentezi amaçlandı. Bunun için ilk olarak, ileri kademe reaksiyonlarında kilit rolü oynayacak, başlangıç bileşiğimiz olan 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit literatüre göre 2 aşamada sentezlendi. İlk basamakta 2-hidrazinobenzo[d]tiyazol ve m-nitroasetofenon arasında bir reaksiyon gerçekleştirildi. Elde edilen hidrazon türevi, Vilsmeier–Haack reaktifi (DMF–POCl₃) ile muamele edilerek, 4-karboksaldehite karşılık gelen, işlevselleştirilmiş pirazol halkasına dönüştürüldü. Böylelikle pirazol-karbaldehit bileşiği, uygun şartlarda, iyi bir verimle elde edildi.

Daha sonra bu başlangıç bileşiğinin, çeşitli tiyosemikarbazitlerle kondenzasyonundan yeni tiyosemikarbazon türevleri elde edildi. Sentezlenen bu yeni bileşiklerin de (**A5** ve **A7**), asetik anhidritli ortamda halkalanma reaksiyonları gerçekleştirildi.

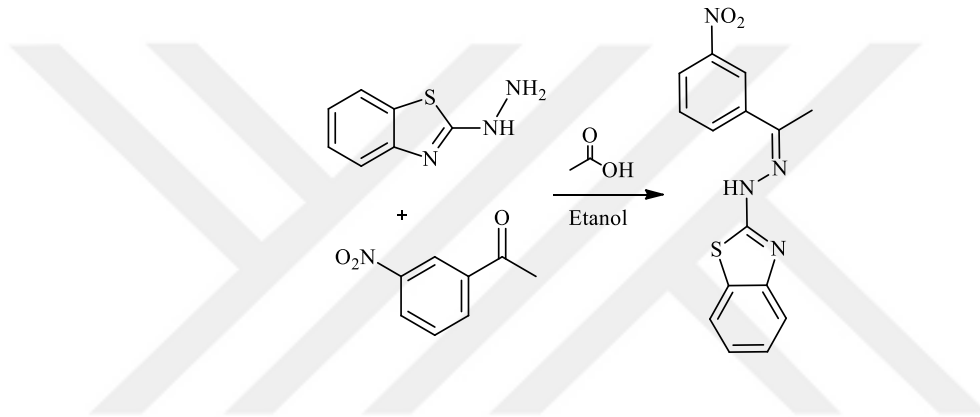
Aynı zamanda başlangıç bileşiğimiz olan pirazol-karbaldehitin çeşitli sülfonamidlerle kondenzasyonundan yeni hidrazon türevleri elde edildi.

Bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ve kütle gibi çeşitli spektroskopik yöntemler yardımı ile karakterize edildi.

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1. 2-(2-(1-(3-nitrofenil)etilidin)hidrazino)benzo[*d*]tiyazol (A1) Bileşiğinin Sentezi

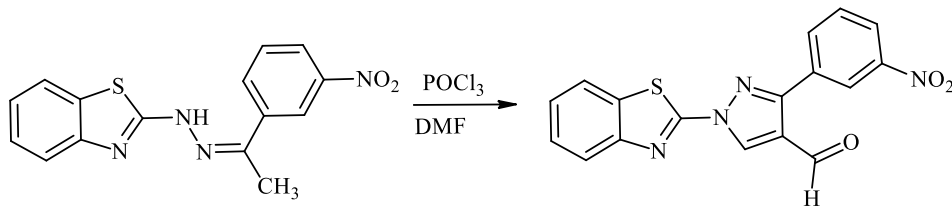
2-hidrazinobenzo[*d*]tiyazol (1 mmol, 0,165 g) ve m-nitroasetofenon (1 mmol, 0,165 g) yaklaşık 10 mL etanol içerisinde karıştırılarak çözüldü. Daha sonra üzerine asetik asit (1,6 mmol, 0,096 mL) ilavesi yapılarak 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan sarı çökelek etanol-su karışımında yıkanarak kirlilikten arındırıldı. Ardından n-bütanolde kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 5.1. A1 bileşiğinin sentezi.

5.2. 1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (A2) Bileşiğinin Sentezi

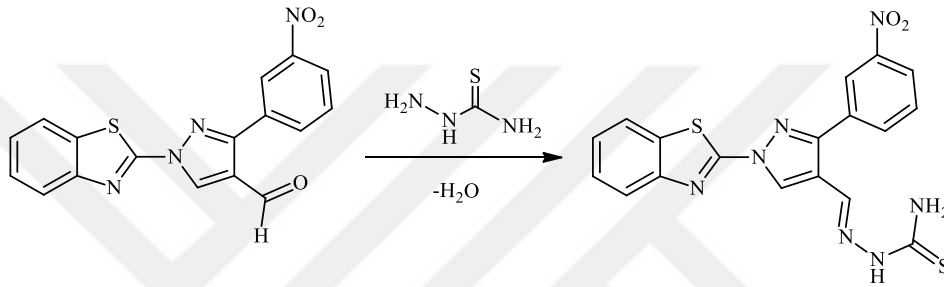
A1 bileşiği (1 mmol, 0,312 g) önceden buz banyosunda soğutulan 2 mL dimetilformamit üzerine eklendi. Aynı bir balonda soğutulan 0,55 mL fosforil klorür bu karışıma damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra 5 saat boyunca yağ banyosunda 80-90 °C'de reaksiyon gerçekleştirildi. Tekrar oda sıcaklığına soğutulan karışıma bir miktar su eklendi. Oluşan krem renkli çökelek dimetilformamit ile kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 5.2. A2 bileşiğinin sentezi.

5.3. 2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamit(A3) Bileşiğinin Sentezi

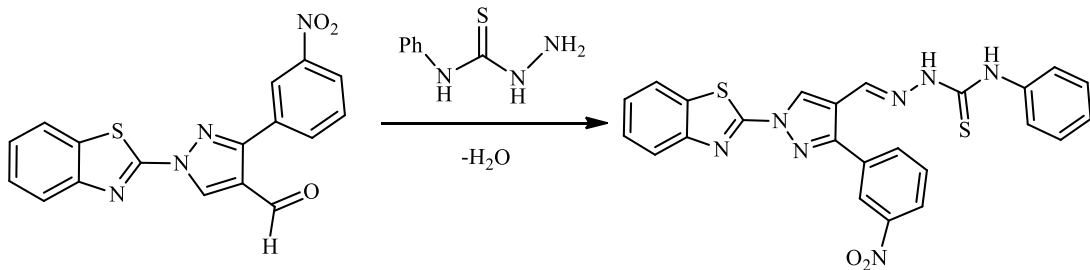
A2 bileşiği (1 mmol, 0,35 g) yaklaşık 5 mL etanol ve tetrahidrofuran içerisinde çözüldü. Üzerine ayrı bir balonda yine yaklaşık 5 ml etanol içerisinde çözülen tiyosemikarbazit (1 mmol, 0,91 g) eklendi. Karışıma 2 damla asetik asit ilave edilerek 85 °C de 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sıcak süzme yaparak elde ettiğimiz sarı çökelek 1,4-dioksan ile kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 5.3. A3 bileşiğinin sentezi.

5.4. 2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-N-fenilhidrazin karbotiyoamit (A4) Bileşiğinin Sentezi

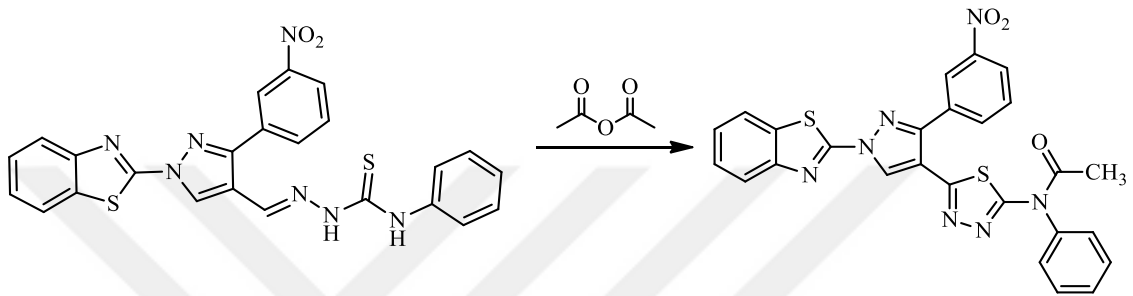
A2 bileşiği (1 mmol, 0,35 g) 5 mL etanol ve tetrahidrofuran içerisinde çözüldü. Bu karışıma ayrı bir kaptaki yine yaklaşık 5 mL etanol içerisinde çözdüğümüz 4-fenil 3-tiyosemikarbazit (1 mmol, 0,167 g) eklendi. Karışıma 2 damla asetik asit ilave edilerek 85 °C'de 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan çökelek 1,4-dioksan ile kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 5.4. A4 bileşiğinin sentezi.

5.5. *N*-(5-(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-*N*-fenilasetamit (A5) Bileşiğinin Sentezi

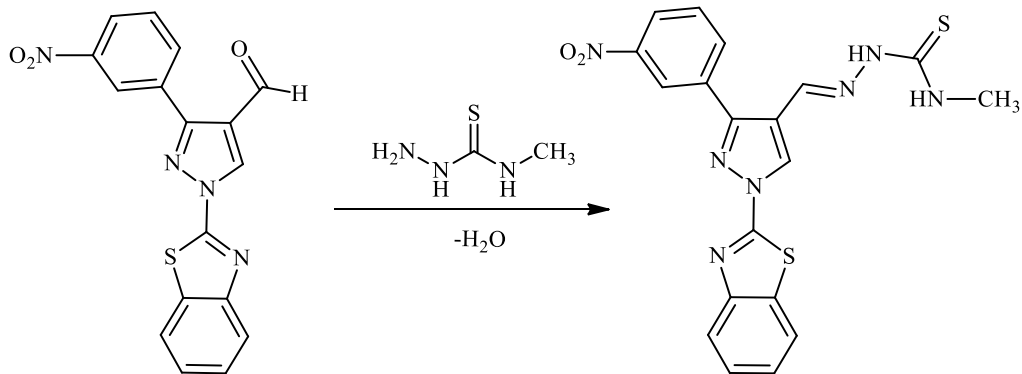
A4 bileşiği (1 mmol, 0,499 g) 15 ml asetik anhidrit ile 48 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sıcak süzme neticesinde elde ettiğimiz beyaz çökelek etanol-su karışımında yıkanarak saflaştırıldı.



Şekil 5.5. A5 bileşiğinin sentezi.

5.6. 2-((1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilen)-*N*-metilhidrazin-karbotiyoamit (A6) Bileşiğinin Sentezi

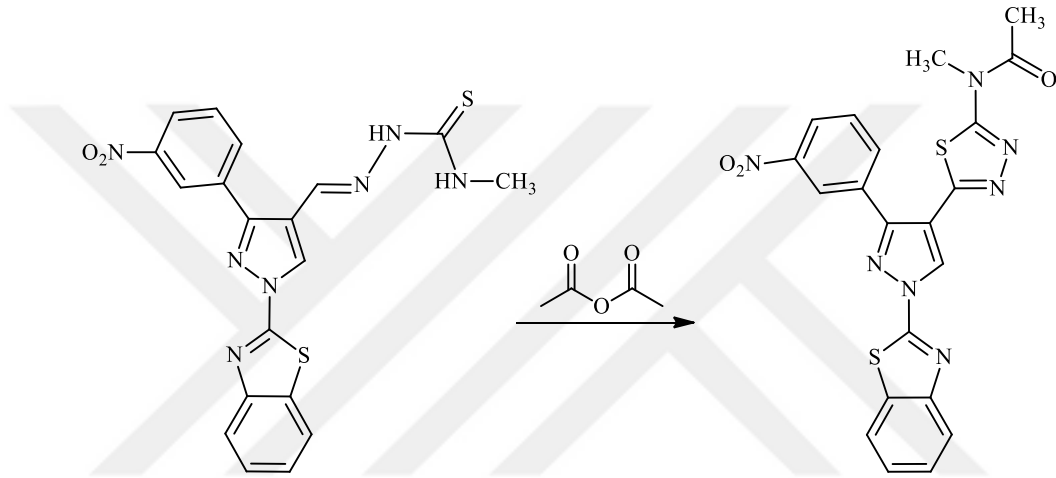
A2 bileşiği (1 mmol, 0,35 g) 5 mL etanol ve tetrahidrofuran içerisinde çözüldü. Bu karışıma ayrı bir kaptayine 5 mL etanol içerisinde çözdüğümüz 4-metil-3-tiyosemikarbazit (1 mmol, 0,105 g) eklendi. Karışıma 2 damla asetik asit ilave edilerek 85 °C de 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan açık sarı çökelek, 1,4-dioksan ile kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 5.6. A6 bileşiğinin sentezi.

5.7. *N*-(5-(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-*N*-metilasetamit Bileşiğinin (A7) Sentezi

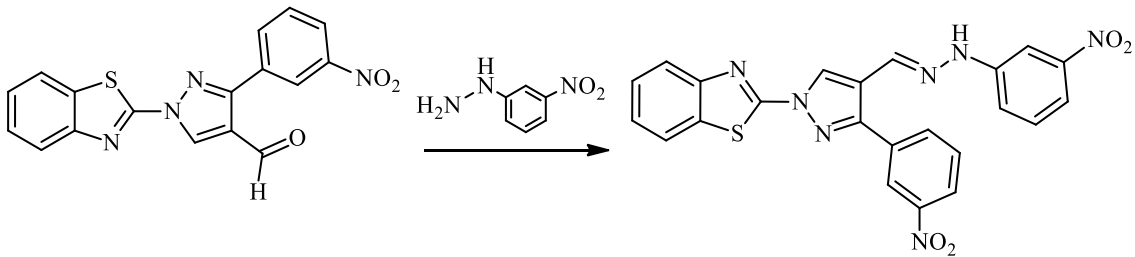
A6 bileşiği (1 mmol, 0,437 g) 15 ml asetik anhidrit ile 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sıcak süzme neticesinde elde ettiğimiz beyaz çökelek etanol-su karışımında yıkanarak saflaştırıldı.



Şekil 5.7. A7 bileşiğinin sentezi.

5.8. 2-(3-(3-nitrofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazon)metil)-1*H*-pirazol-1-il)benzo[*d*]tiyazol Bileşiğinin (A8) Sentezi

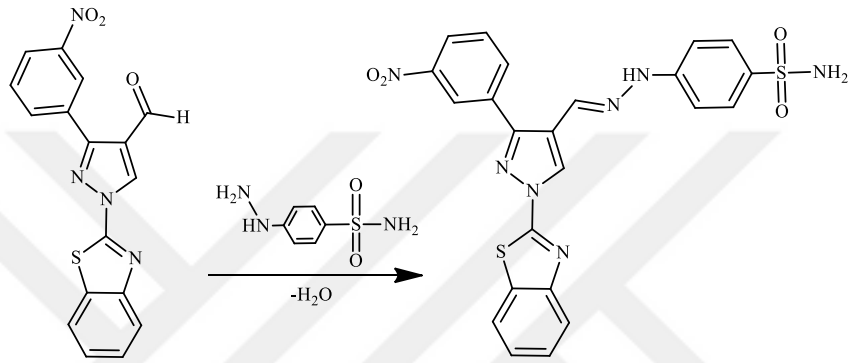
A2 bileşiği (1 mmol, 0,35 g) 5 mL etanol ve tetrahidrofuran içerisinde çözüldü. Bu karışıma ayrı bir kaptayine 5 mL etanol içerisinde çözülen 3-nitrofenilhidrazin (1 mmol, 0,153 g) eklendi. Karışıma 1 damla asetik asit ilavesinden sonra yaklaşık 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan turuncu çökelek toluen'de kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 5.8. A8 bileşiğinin sentezi.

5.9. 4-(2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)hidrazino)benzensülfonamit (A9) Bileşiğinin Sentezi

A2 bileşiği (1 mmol, 0,35 g) 5 mL etanol ve tetrahidrofuran içerisinde çözüldü. Ardından bu karışıma 4-hidrazinobenzen-1-sülfonamit (1 mmol, 0,187 g) eklendi. Karışıma 2 damla asetik asit ilavesinden sonra yaklaşık 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan (turuncu renkli) çökelek, 1,4-dioksanda kristallendirilerek saflaştırıldı.

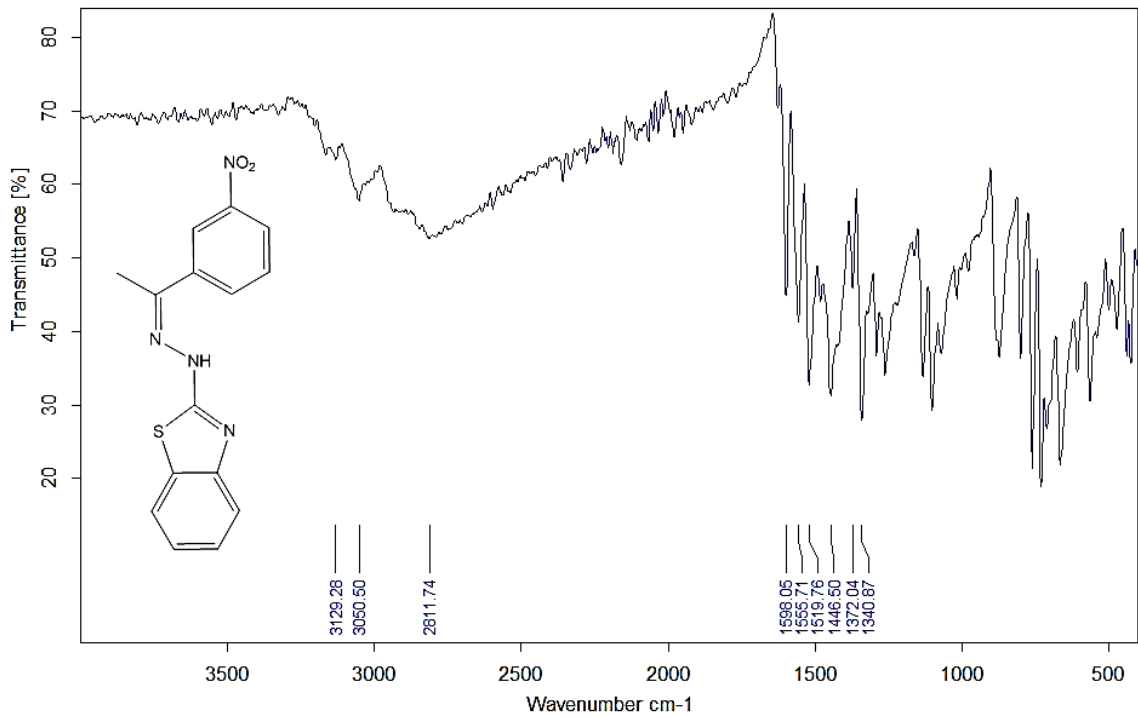


Şekil 5.9. A9 bileşiğinin sentezi.

6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

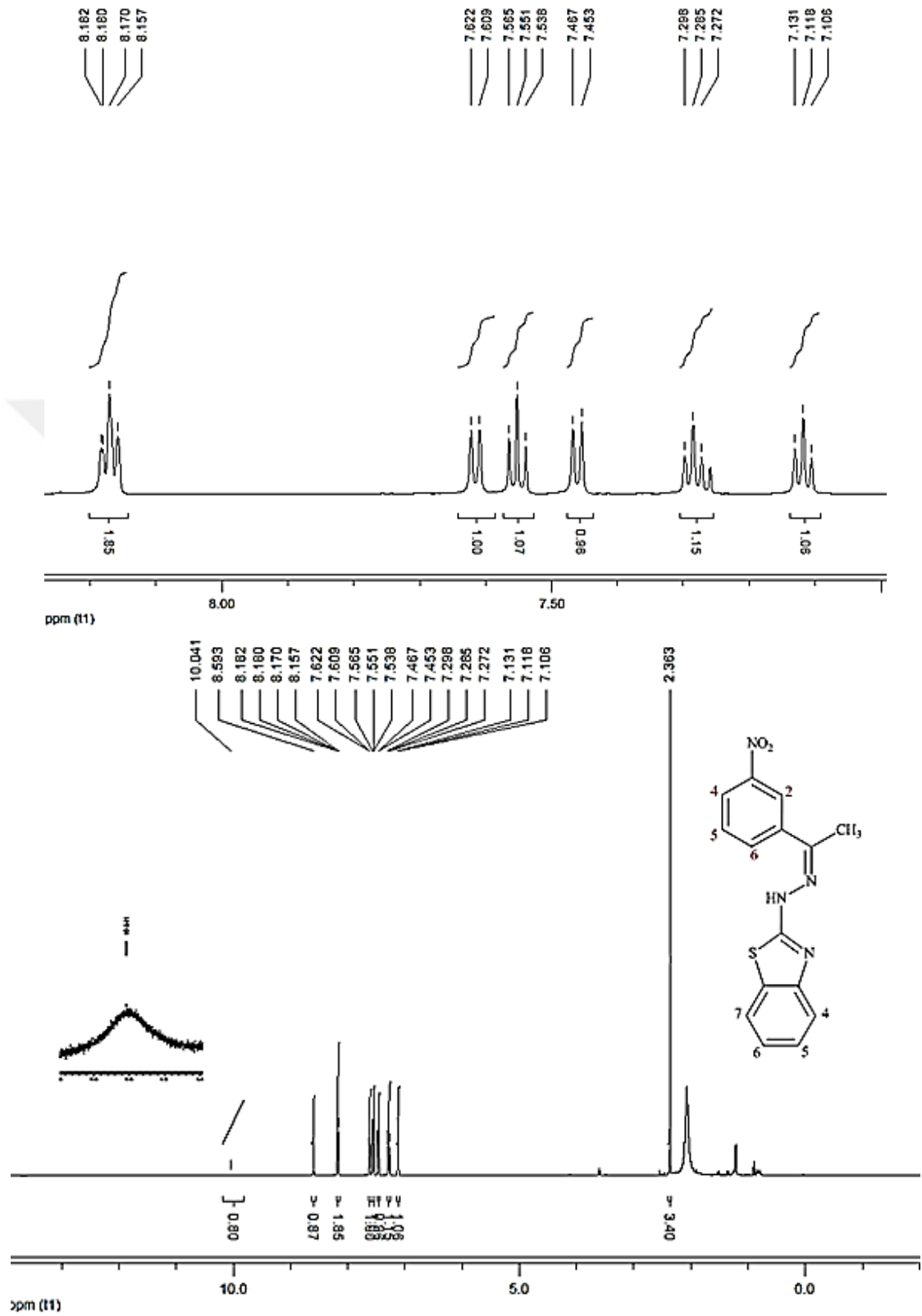
2-(2-(1-(3-nitrofenil)etilidin)hidrazino)benzo[d]tiyazol (A1)

A1 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte bulunan -NH gerilme titreşimi 3129 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Aromatik C-H gerilmesi 3050 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilmesi ise 2812 cm^{-1} 'de görülmektedir. $1598\text{-}1446\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyaller aromatik çift bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı -NO₂ grubu gerilme titreşimleri ise $1520\text{-}1341\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.



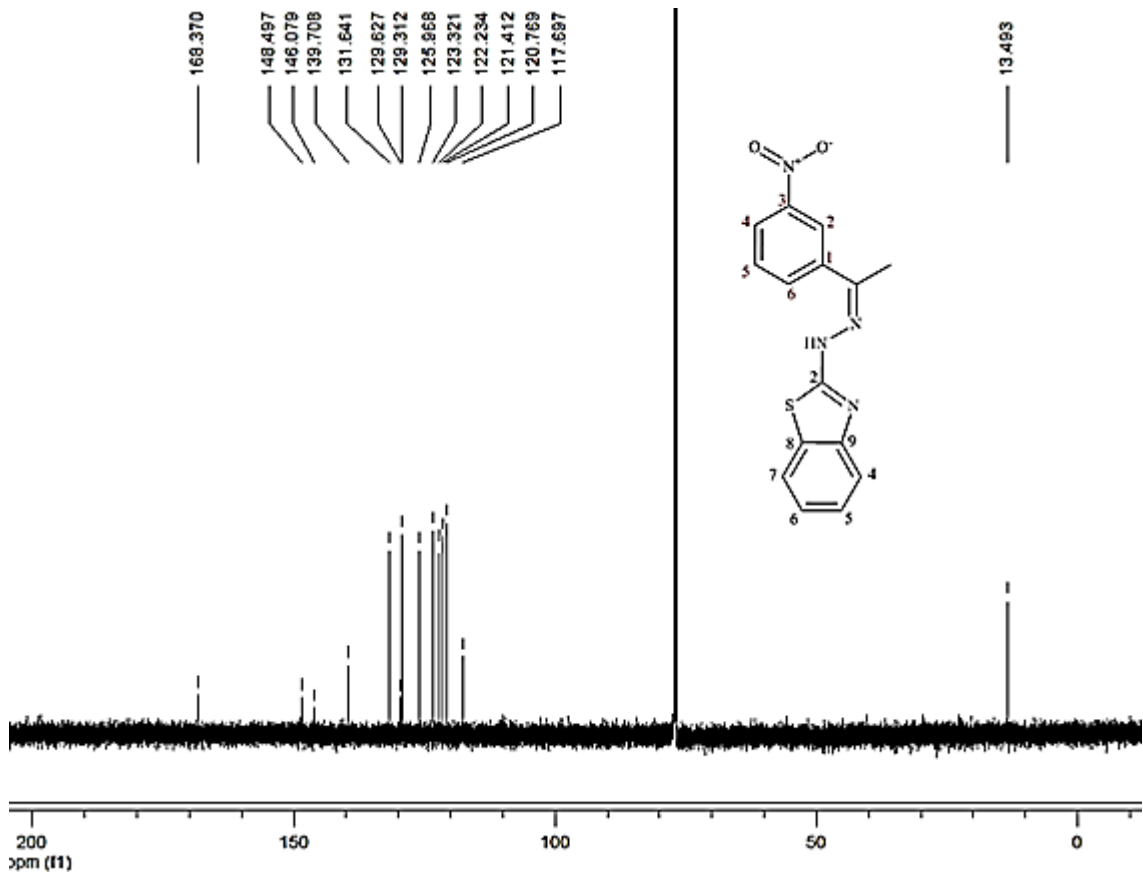
Şekil 6.1. A1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

A1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; hidrazon grubundaki -NH protonuna ait sinyalin $\delta=10.04\text{ ppm}$ de yayvan bir şekilde geldiği gözlenmektedir. Metil (-CH₃) protonlarının ise $\delta=2.36\text{ ppm}$ 'de sinyal verdiği görülmektedir. $\delta=8.59\text{ ppm}$ deki sinyal nitrofenil grubuna ait C-2H protonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=8.17\text{-}7.12\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik halka protonlarına aittir.



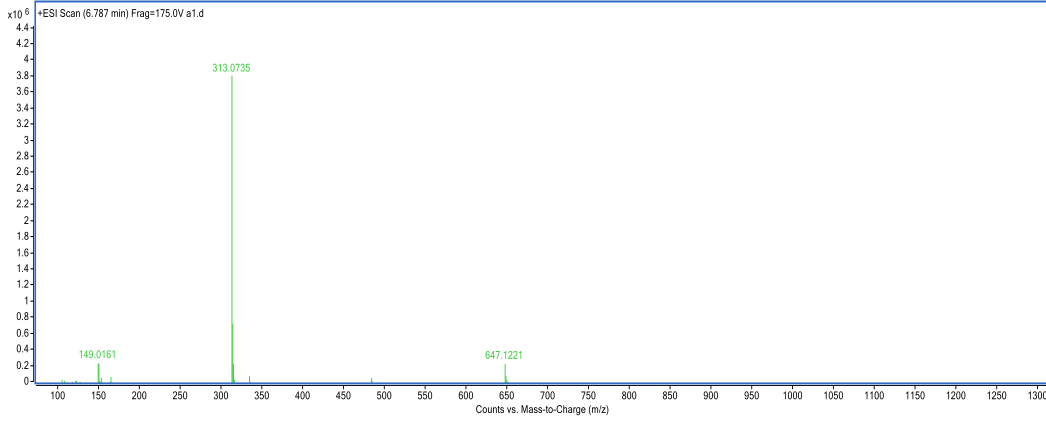
Şekil 6.2. A1 Bileşiğinin 150 MHz ^1H NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

A1 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunu (DMSO'da) incelendiğimizde; $\delta=168.37$ ppm'de gözlenen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna aittir. $\delta=148.49$ ppm'de görülen sinyal hidrazon $\text{C}=\text{N}$ karbonundan, $\delta=146.07$ ppm'de görülen sinyal ise benzotiyazol C-9 karbonundan kaynaklanmaktadır. Metil ($-\text{CH}_3$) karbonuna ait sinyal $\delta=13.49$ ppm de görülmektedir. $\delta=139.70$ - 117.69 ppm aralığında gözlenen (11 adet) sinyaller ise diğer aromatik karbon atomlarına aittir.



Şekil 6.3. **A1** Bileşiğinin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

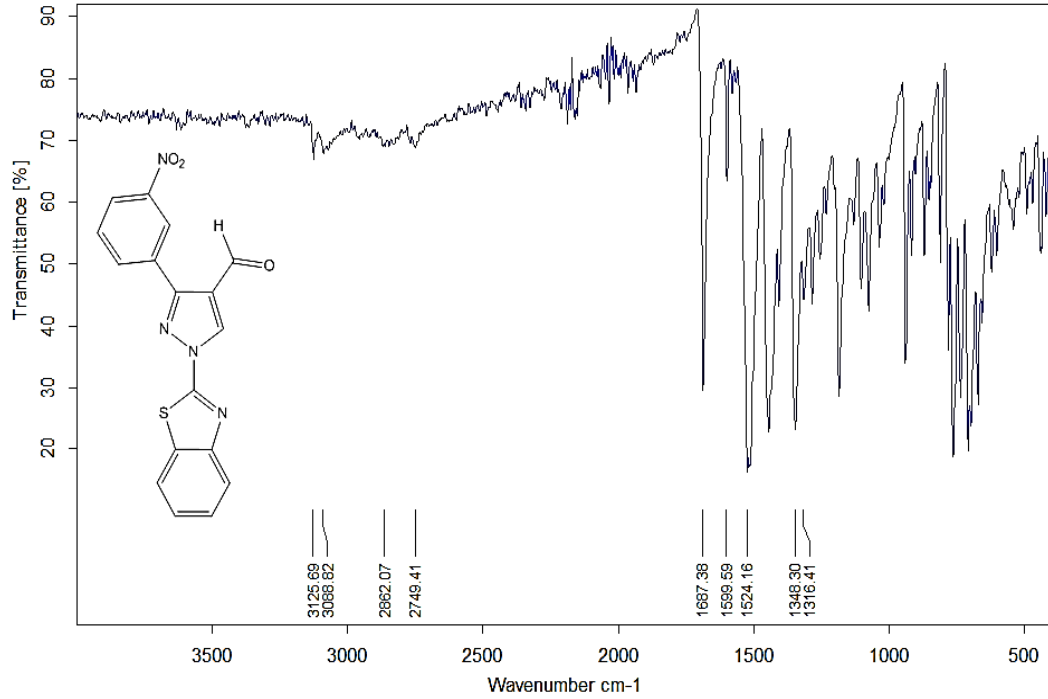
A1 bileşiğinin kütle spektrumunda gözlemlenen 313,0735 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 6.4. A1 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

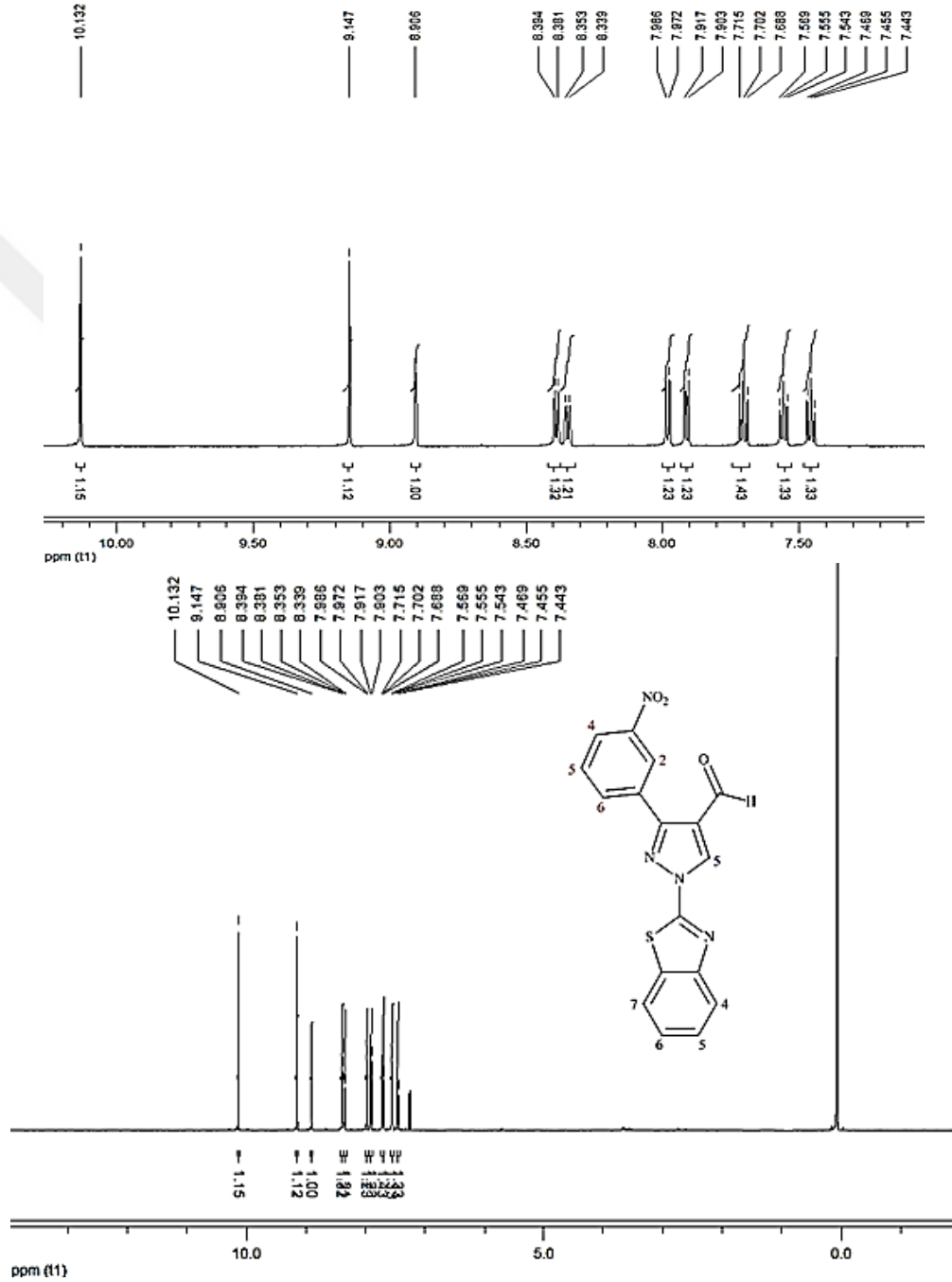
1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-karbaldehit (A2)

A2 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte bulunan aromatik C-H gerilmesi 3089 cm^{-1} , Aldehite ait karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1687 cm^{-1} de gözlenmektedir. $1600\text{-}1447\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyaller aromatik halka çift bağlarına (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı nitro (-NO₂) grubu gerilme titreşimleri $1524\text{-}1348\text{ cm}^{-1}$ 'de, aromatik C-H eğilmesi ise 1316 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.



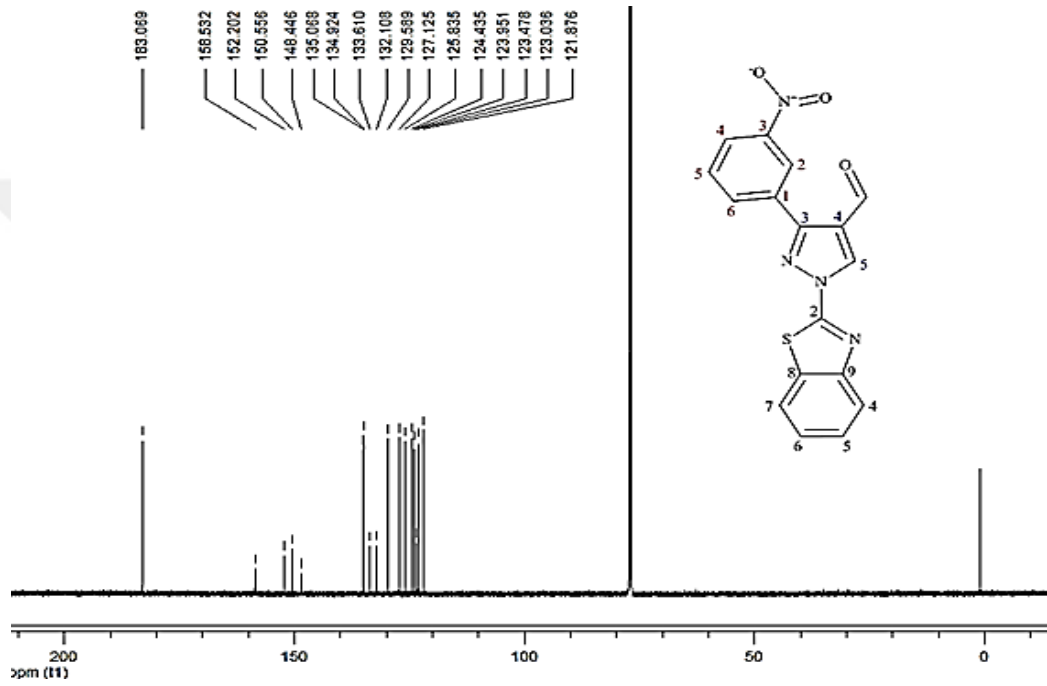
Şekil 6.5. A2 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

A2 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; aldehite ait ($-\text{CHO}$) proton $\delta=10.13$ ppm'de, nitrofenil grubuna ait C-2H protonu $\delta=9.14$ ppm'de, pirazol C-5H protonu ise $\delta=8.90$ ppm'de gözlenmektedir. $\delta=8.39-7.46$ ppm'de gözlenen sinyaller ise diğer aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır.



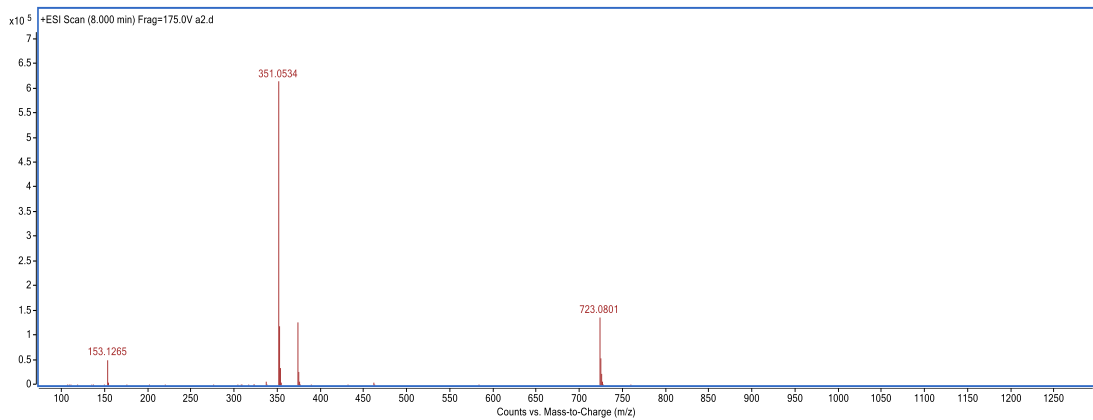
Şekil 6.6. A2 Bileşiminin 150 MHz ^1H NMR Spektrumu ($d_6\text{-DMSO}$).

A2 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; $\delta=183.06$ ppm'de görülen sinyal aldehit grubu karbonil karbonuna ($\text{C}=\text{O}$) aittir. $\delta=158.53$ ppm'de gözlenen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna, $\delta=152.20$ ppm'de gözlenen sinyal ise benzotiyazol C-9 karbonuna aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu aromatik karbon atomu ($\text{C}-\text{NO}_2$) $\delta=150.55$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=148.44$ - 121.87 . ppm aralığında gözlenen sinyaller (13 adet) ise diğer aromatik karbon atomlarına aittir.



Şekil 6.7. A2 Bileşiğinin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

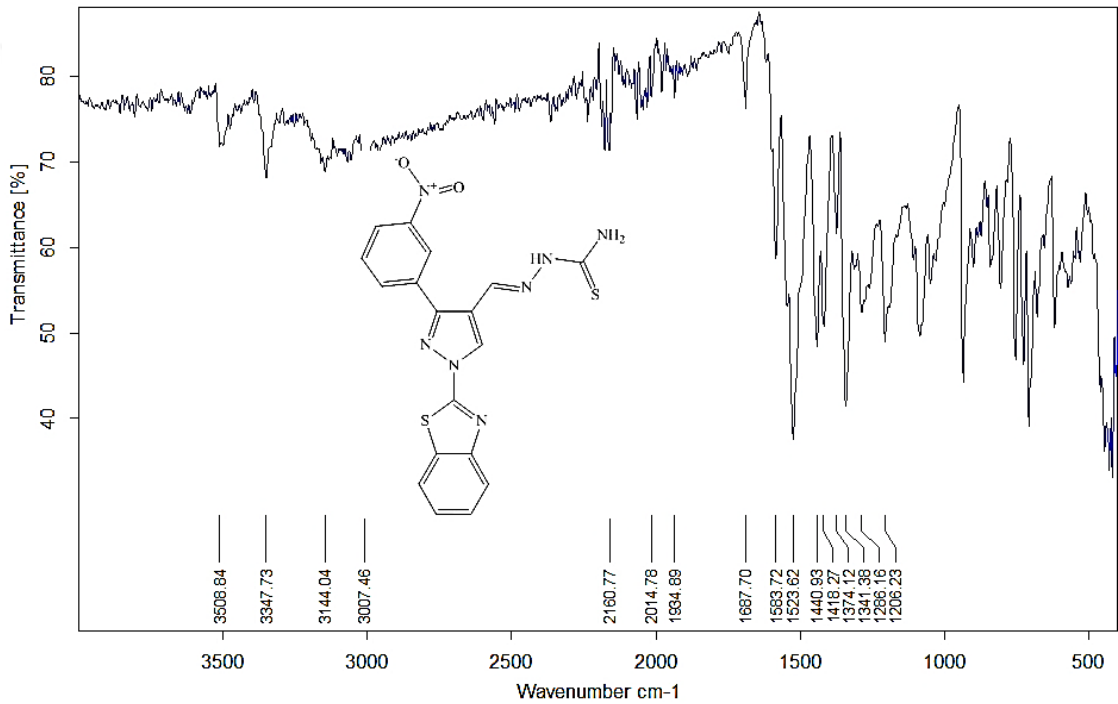
A2 bileşiğinin kütle spektrumunda gözlemlenen 351,0534 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 6.8. A2 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

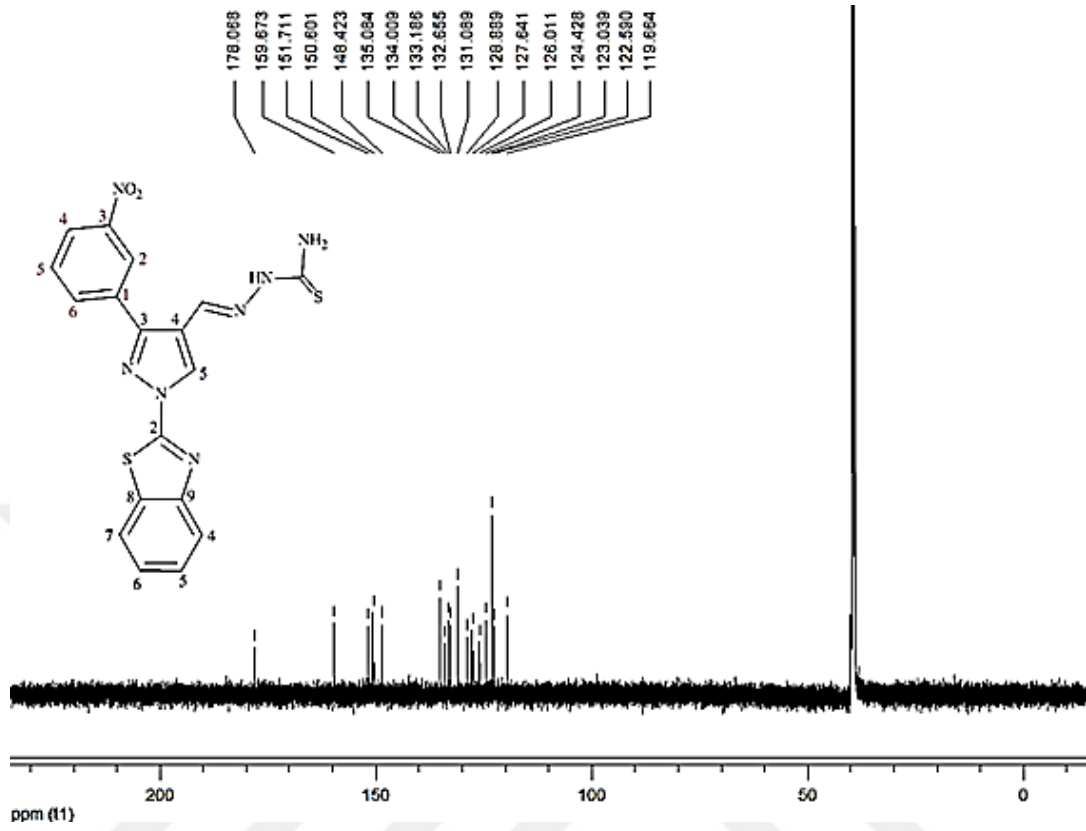
2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)hidrazin karbotiyoamit (A3)

A3 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte bulunan aromatik C-H gerilmesi 3144 cm^{-1} , alifatik C-H gerilmesi ise 3007 cm^{-1} 'de görülmektedir. Tiyon grubuna (C=S) ait gerilme titreşimi 1206 cm^{-1} de gözlenmektedir. $1584\text{-}1441\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyaller aromatik halka çift bağlarına (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı nitro (-NO₂) grubu gerilme titreşimleri ise $1524\text{-}1341\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.



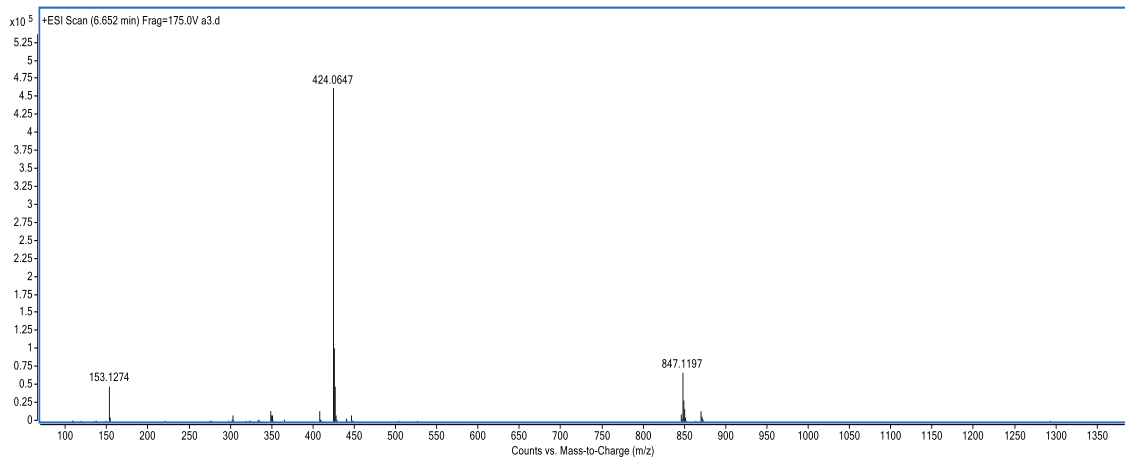
Şekil 6.9. A3 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

A3 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; nitrofenil C-2 karbonuna ait proton $\delta=9.35\text{ ppm}$ 'de, tiyoamit grubuna ait NH ve NH₂ protonları sırasıyla $\delta=11.33$ ve $\delta=8.13\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir. Hidrazon (CH=N) protonu $\delta=8.41\text{ ppm}$ 'de, pirazol C-5H protonu ise $\delta=7.96\text{ ppm}$ 'de gözlenmektedir. $\delta=8,32\text{-}7,43\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller ise diğer aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.11. A3 Bileşiğinin 600 MHz ¹³C NMR Spektrumu (d₆-DMSO).

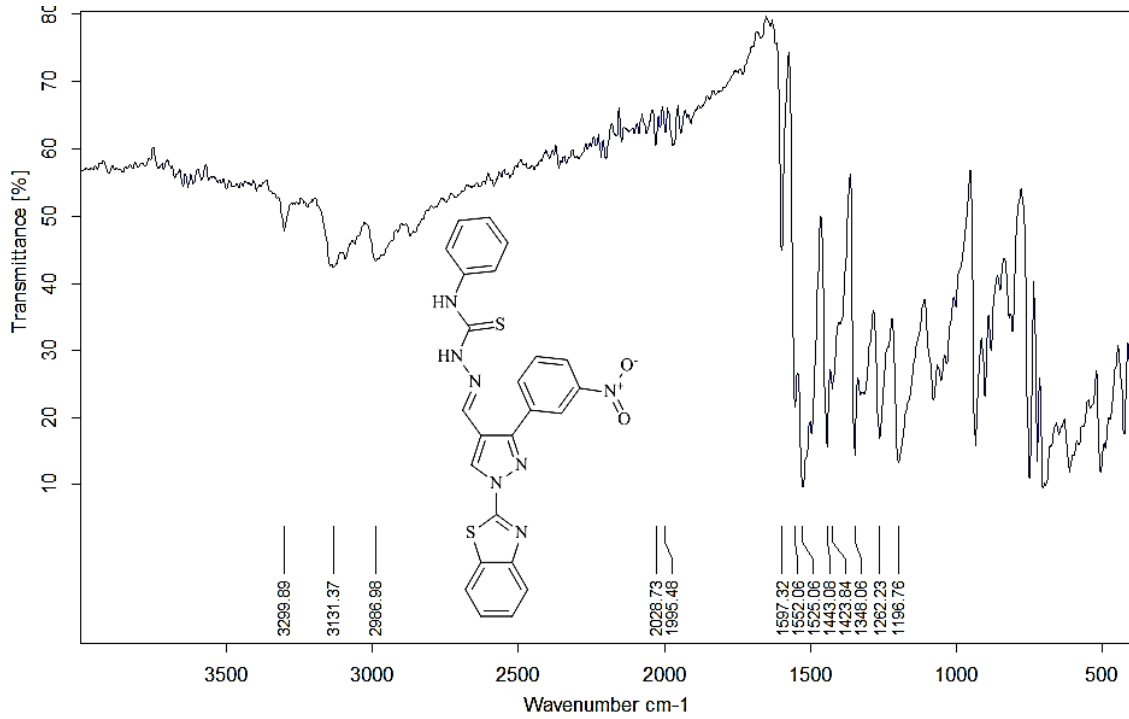
A3 bileşiğinin kütle spektrumunda gözlemlenen 424,0647 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 6.12. A3 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

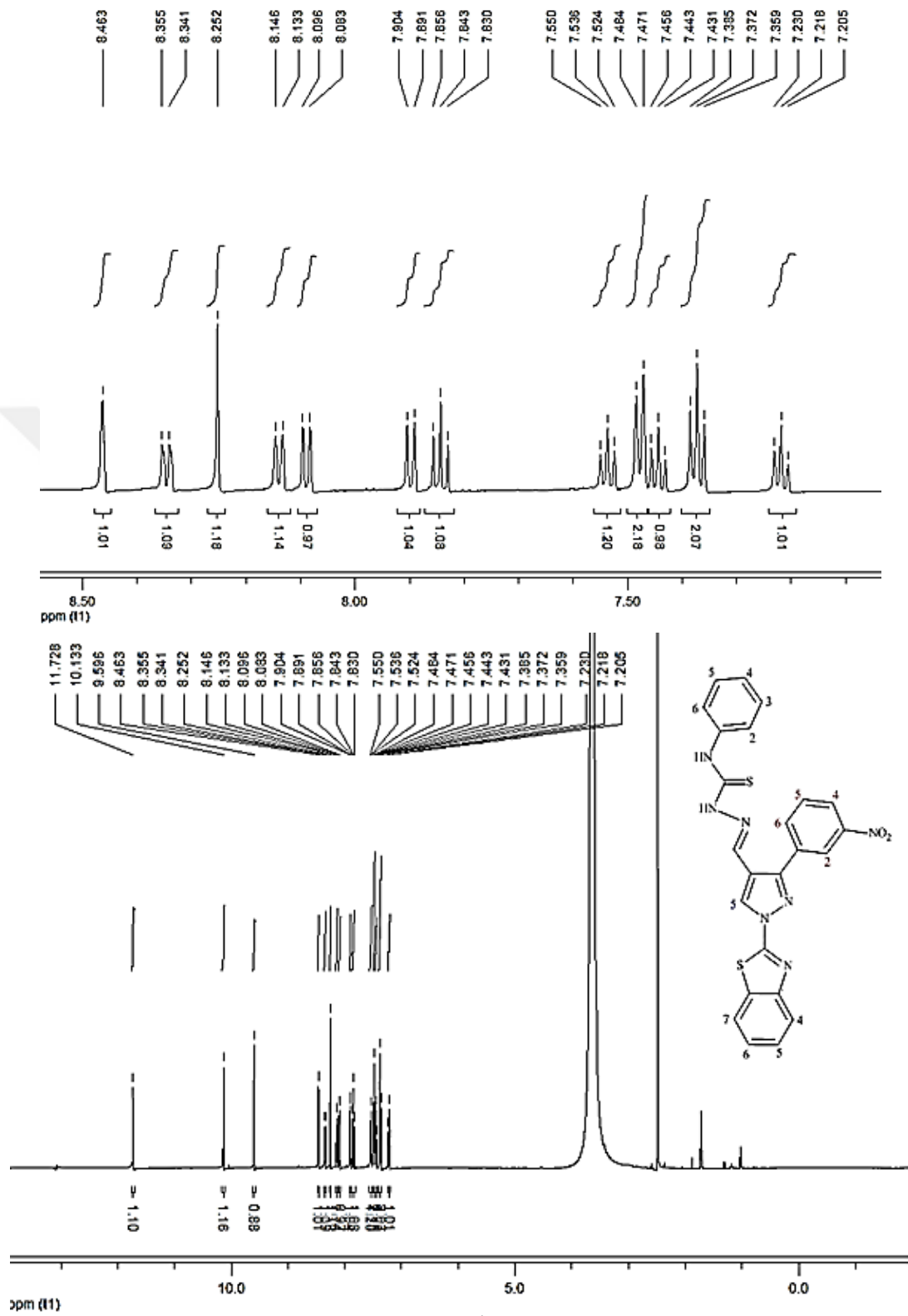
2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-N-fenilhidrazin karbotiyoamit (A4)

A4 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte bulunan tiyoamite ait (NH) gerilme titreşimi 3300 cm^{-1} 'de, aromatik C-H gerilmesi 3131 cm^{-1} , alifatik C-Hgerilmesi ise 2987 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. 1197 cm^{-1} de görülen sinyal tiyon grubuna ait (C=S) gerilme titreşimidir. $1597\text{-}1443\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyaller aromatik halka çift bağlarına (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı nitro (-NO₂) grubu gerilme titreşimleri ise $1525\text{-}1348\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.



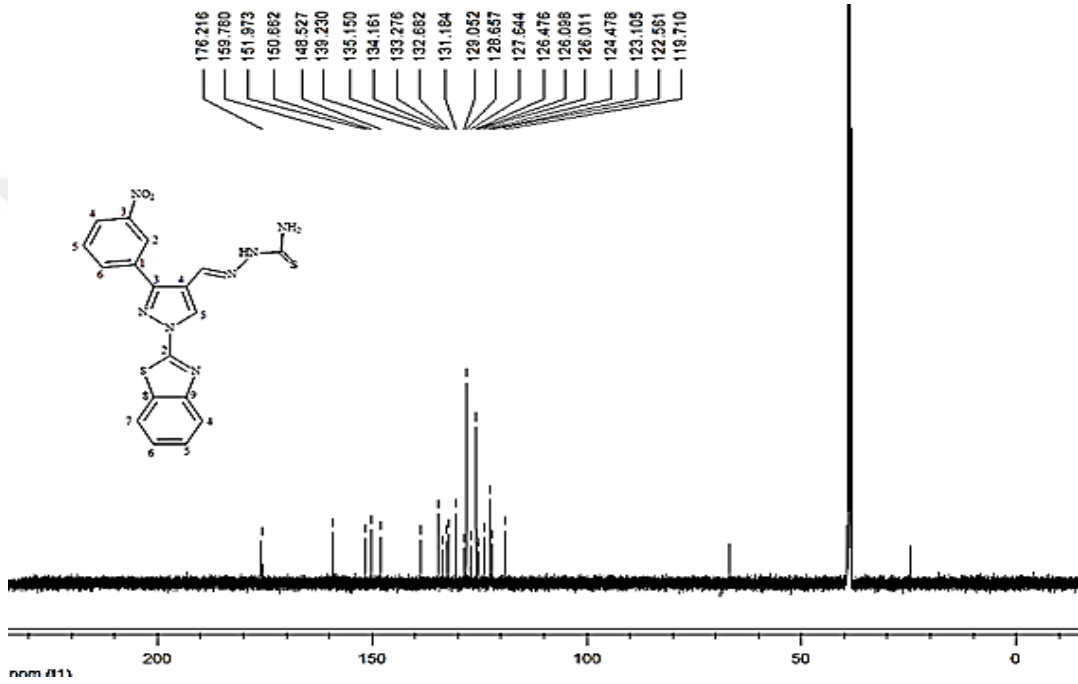
Şekil 6.13. A4 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

A4 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; nitrofenil grubuna ait C-2H protonu $\delta=9.59\text{ ppm}$ 'de, tiyoamit grubuna ait NH protonları ise $\delta=11.72$ ve $\delta=10.13\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir. Hidrazon (CH=N) protonu $\delta=8.46\text{ ppm}$ 'de, pirazol C-5H protonunun ise $\delta=8.25\text{ ppm}$ 'de sinyal verdiği gözlenmektedir. $\delta=8.35\text{-}7.22\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır.



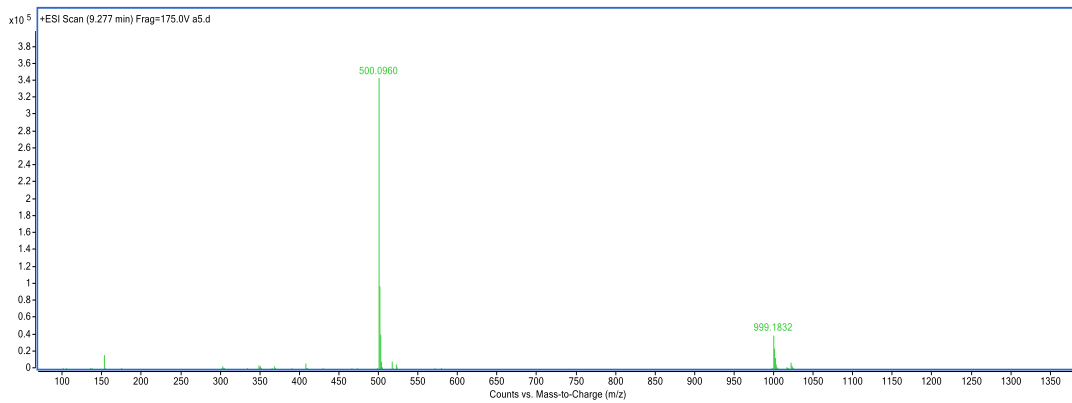
Şekil 6.14. A4 Bileşiğinin 150 MHz ^1H NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

A4 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; $\delta=176.21$ ppm'de görülen sinyal tiyon grubu ($\text{C}=\text{S}$) karbonuna aittir. $\delta=159.78$ ppm'de gözlenen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna ve $\delta=151.97$ ppm'deki sinyal ise C-9 karbonuna aittir. $\delta=150.66$ ppm'de görülen sinyal nitro grubunun bağlı olduğu ($\text{C}-\text{NO}_2$) karbonu işaret etmektedir. $\delta=148.52$ - 119.71 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomlarına (18 adet) ait sinyaller gözlenmektedir.



Şekil 6.15. **A4** Bileşiğinin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

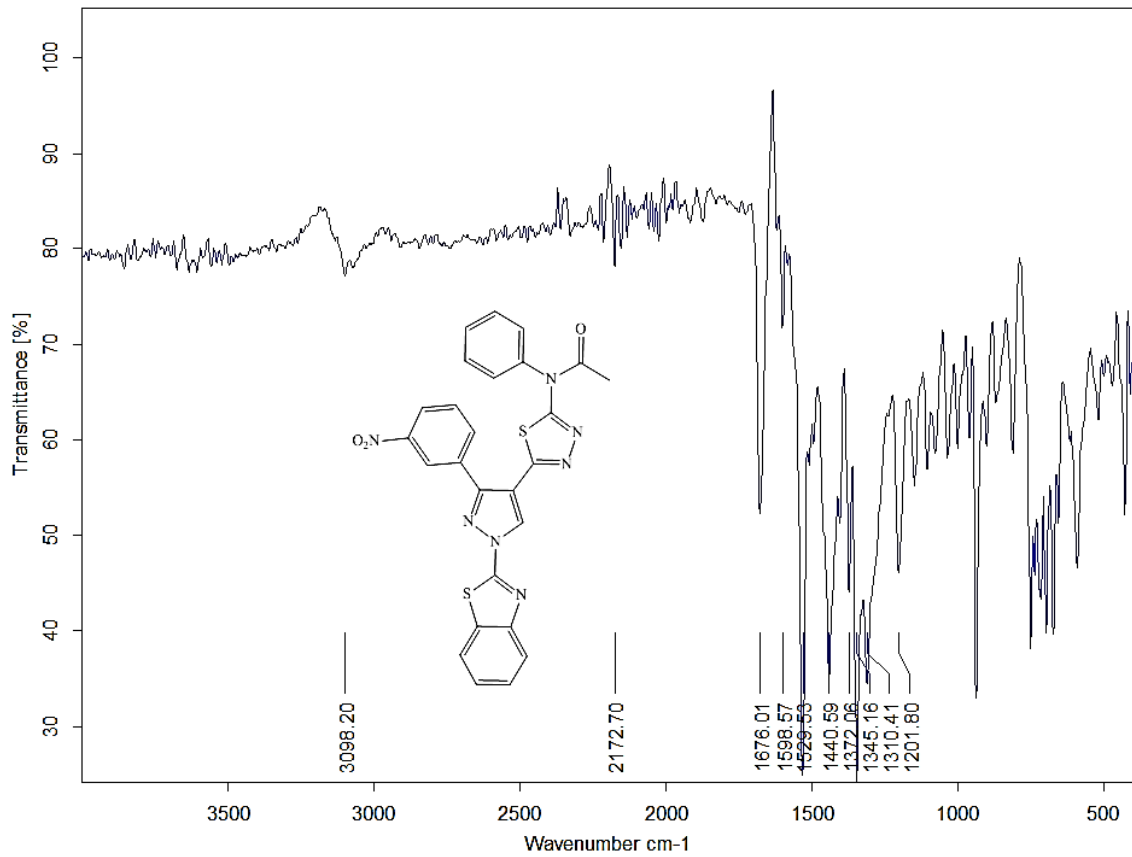
A4 bileşiğinin kütle spektrumunda gözlemlenen 500,0960 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 6.16. **A4** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

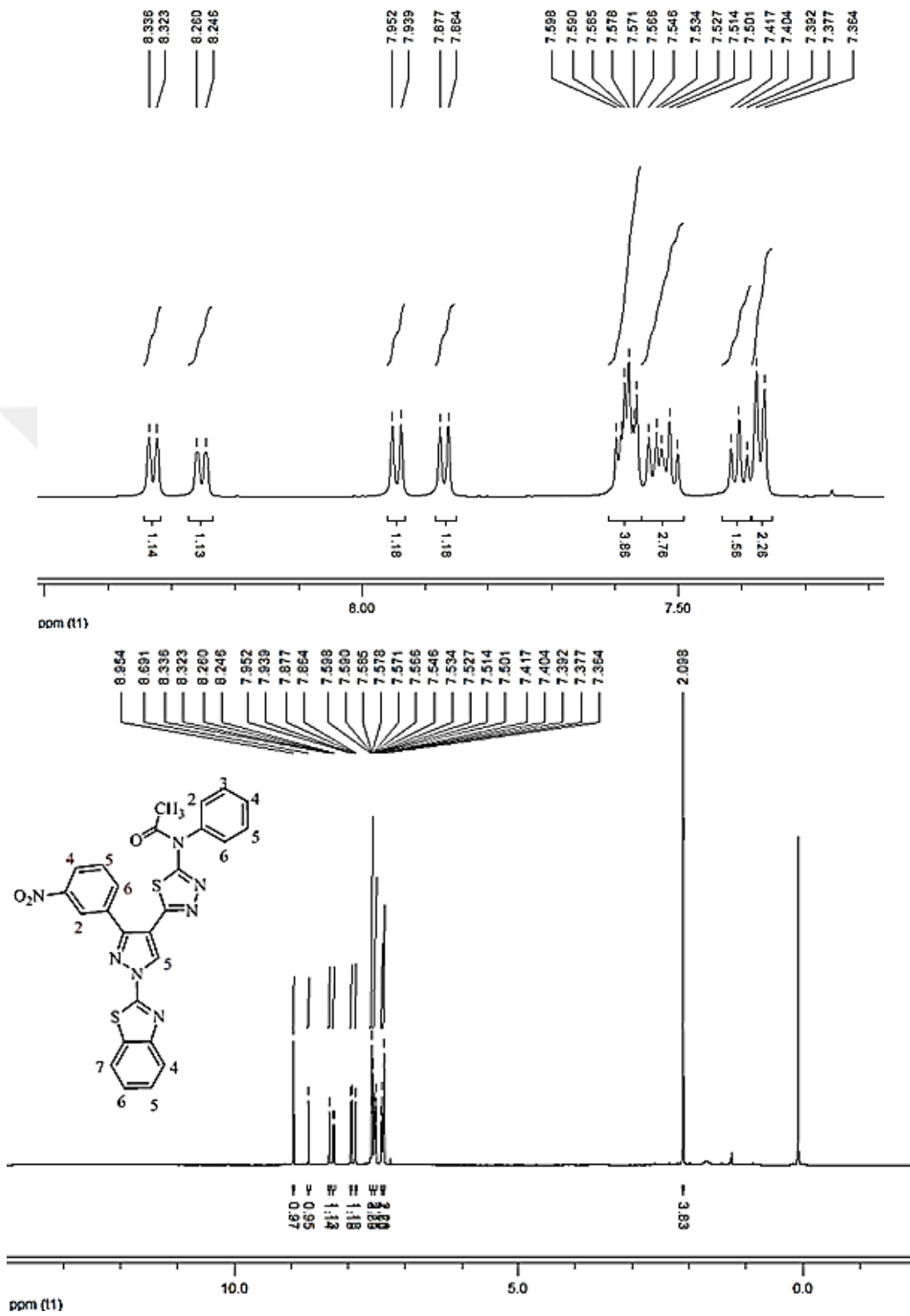
***N*-(4-asetil-5-(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-*N*-fenil asetamit (A5)**

A5 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte aromatik C-H gerilmesi 3098 cm⁻¹'de, amit grubu karbonil karbonuna ait (C=O) gerilme titreşimi ise 1676 cm⁻¹ de görülmektedir. 1599-1441 cm⁻¹'deki sinyaller aromatik halka çift bağlarına (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı nitro (-NO₂) grubu gerilme titreşimleri 1530-1345 cm⁻¹'de gözlenmektedir.



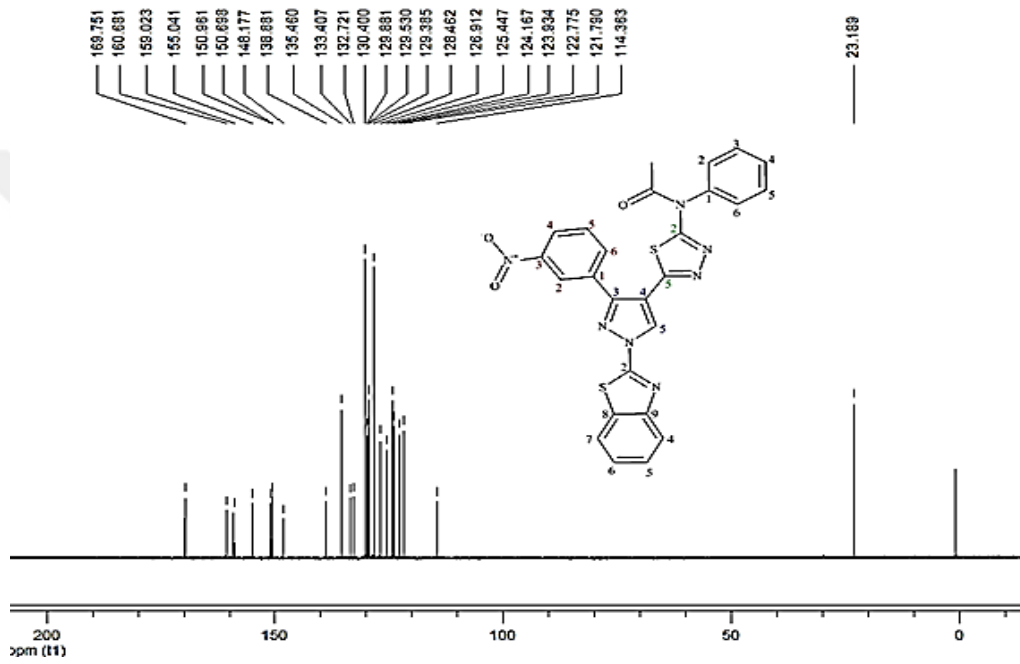
Şekil 6.17. A5 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

A5 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; nitrofenil grubuna ait C-2H protonunun δ=8.95 ppm'de, pirazol C-5H protonunun ise δ=8.69 ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Karbonil grubuna komşu metil (-CH₃) protonlarının δ=2.09 ppm'de sinyal verdiği görülmektedir. δ=8.33-7.35 ppm aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır.



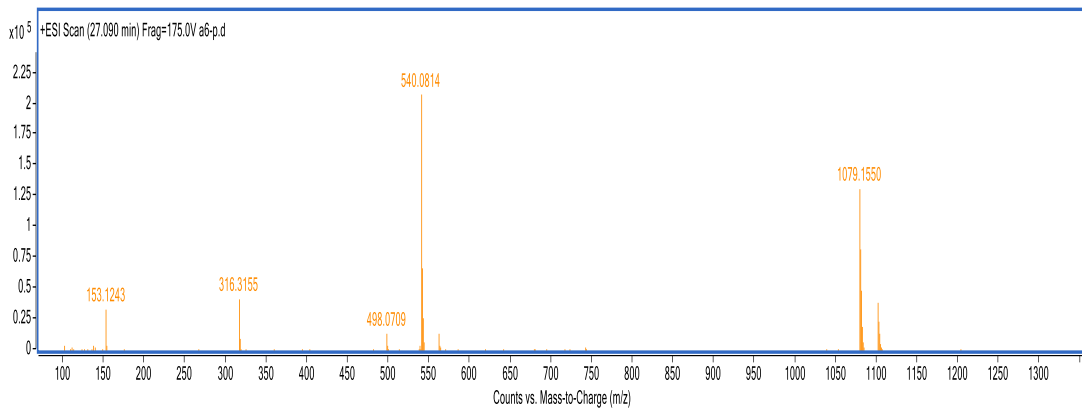
Şekil 6.18. A5 Bileşiğinin 150 MHz ^1H NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

A5 bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; $\delta=169.75$ ppm'de gözlenen sinyal, amit grubu karbonil karbonundan ($\text{C}=\text{O}$) kaynaklanmaktadır. $\delta=160.68$ ppm'de gelen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna ve $\delta=159.02$ ppm'de gelen sinyal ise C-9 karbonuna aittir. $\delta=155.04$ ppm'de görülen sinyal nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonunu ($-\text{C}-\text{NO}_2$) işaret ederken, $\delta=150.96$ - 114.36 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomlarına (21 adet) ait sinyaller gözlenmektedir.



Şekil 6.19. **A5** Bileşiminin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

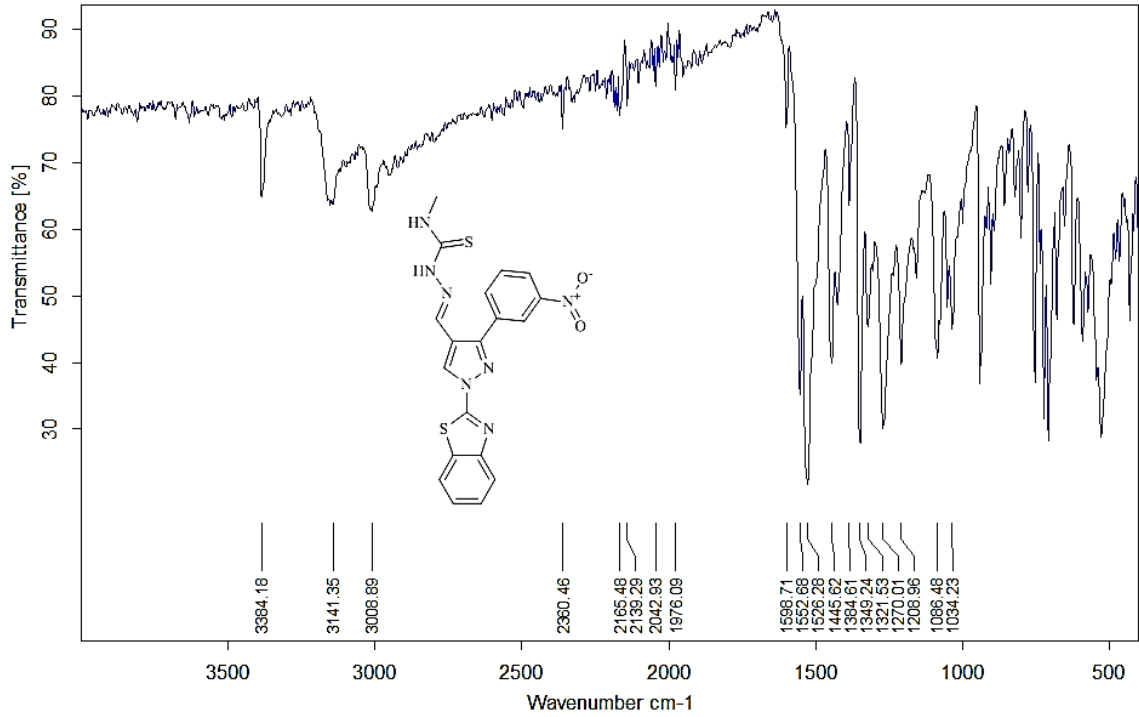
A5 bileşiminin kütle spektrumunda gözlemlenen $540,0814$ m/z 'deki sinyal bileşimin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 6.20. **A5** Bileşiminin Kütle Spektrumu.

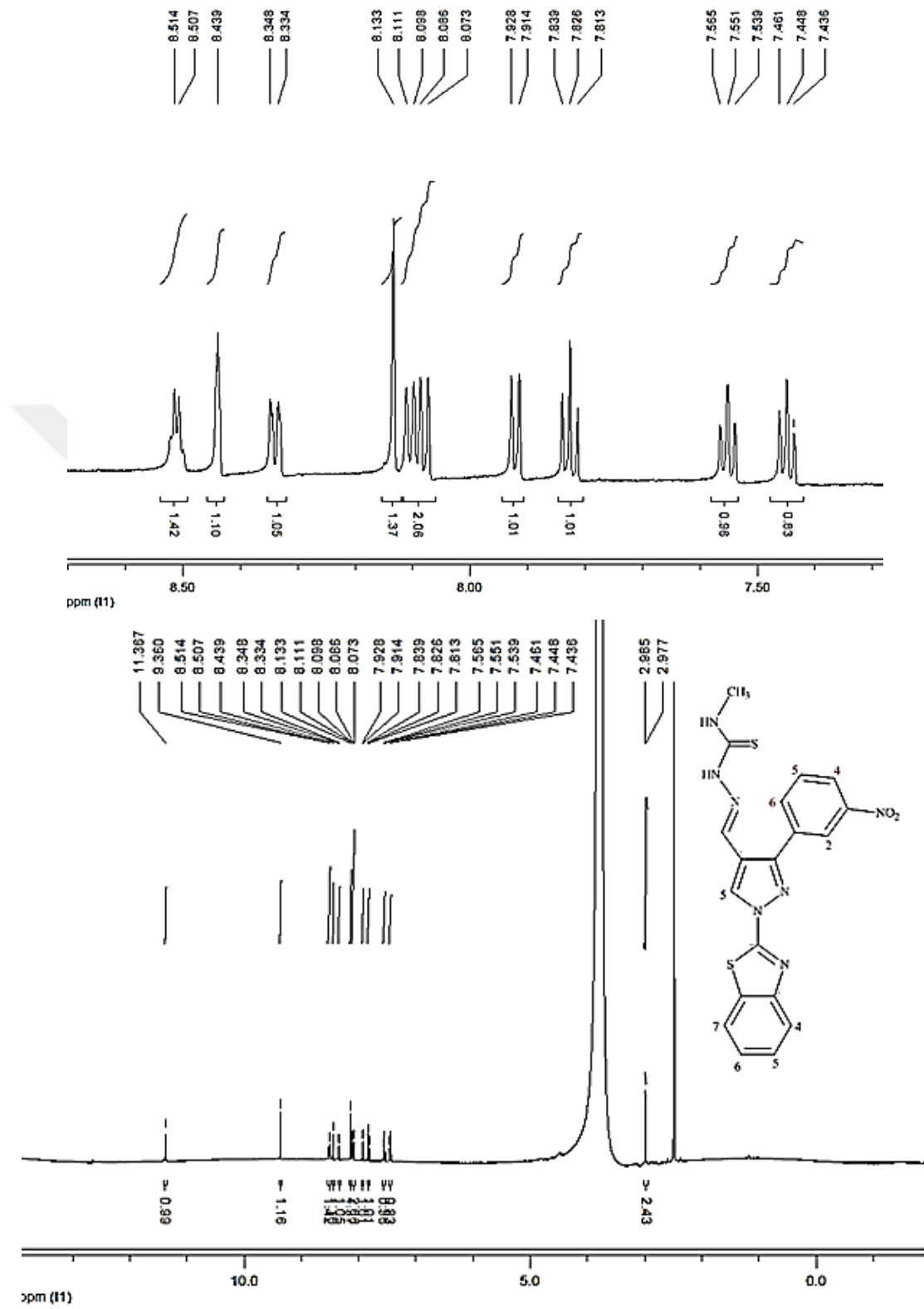
2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-N-metilhidrazin karbotiyoamit (A6)

A6 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte bulunan amin grubu (-NH) titreşimi 3384 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Aromatik C-H gerilmesi 3141 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilmesi ise 3009 cm^{-1} 'de görülmektedir. 1209 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal tiyon grubuna (C=S) ait gerilme titreşimidir. $1599\text{-}1446\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyaller aromatik halka çiftli bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimleridir. Aromatik halkaya bağlı nitro grubu (-NO₂) gerilme titreşimleri ise $1526\text{-}1349\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.



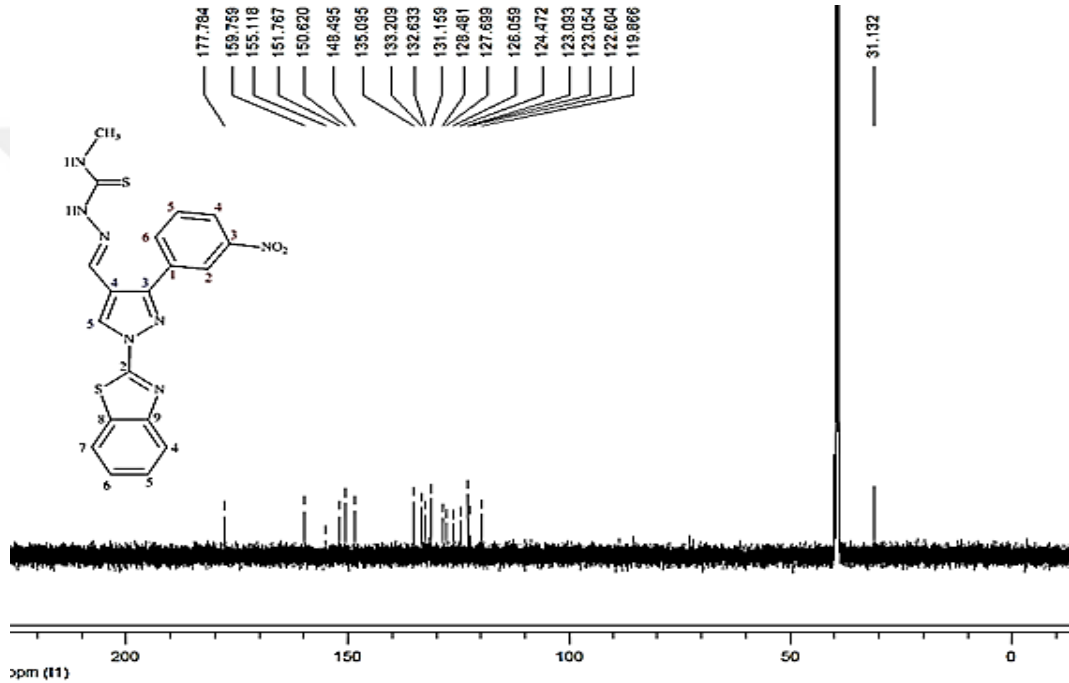
Şekil 6.21. A6 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

A6 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; nitrofenil grubuna ait C-2H protonu $\delta=9.36\text{ ppm}$ 'de, tiyoamit grubundaki -NH protonları ise $\delta=11.36$ ve $\delta=8.09\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir. Hidrazon (CH=N) protonunun $\delta=8.43\text{ ppm}$ 'de, pirazol C-5H protonunun ise $\delta=8.13\text{ ppm}$ 'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Metil (-CH₃) protonları $\delta=2.98\text{ ppm}$ 'de sinyal verirken, $\delta=8.51\text{-}7.45\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır.



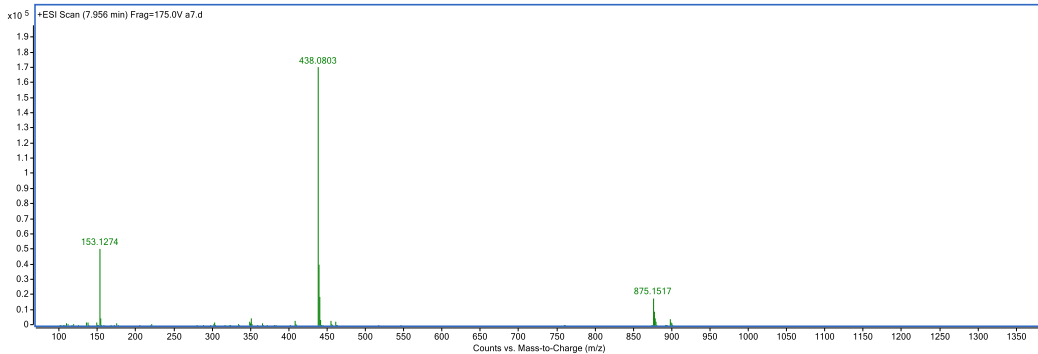
Şekil 6.22. A6 Bileşiğinin 150 MHz ^1H NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

A6 bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumunu (DMSO'da) incelendiğimizde; $\delta=177.78$ ppm'de görülen sinyal tiyon grubu (C=S) karbonunu işaret etmektedir. $\delta=159.75$ ppm'de gelen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna ve $\delta=155.11$ ppm'de gelen sinyal C-9 karbonuna aittir. $\delta=151.76$ ppm'de gözlenen sinyal nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonundan, (C-NO₂), $\delta=31.13$ ppm'de gözlenen sinyal ise metil (-CH₃) karbonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=150.62$ -119.86 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomlarına ait (14 adet) sinyaller gözlenmektedir.



Şekil 6.23. A6 Bileşiminin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu (d₆-DMSO).

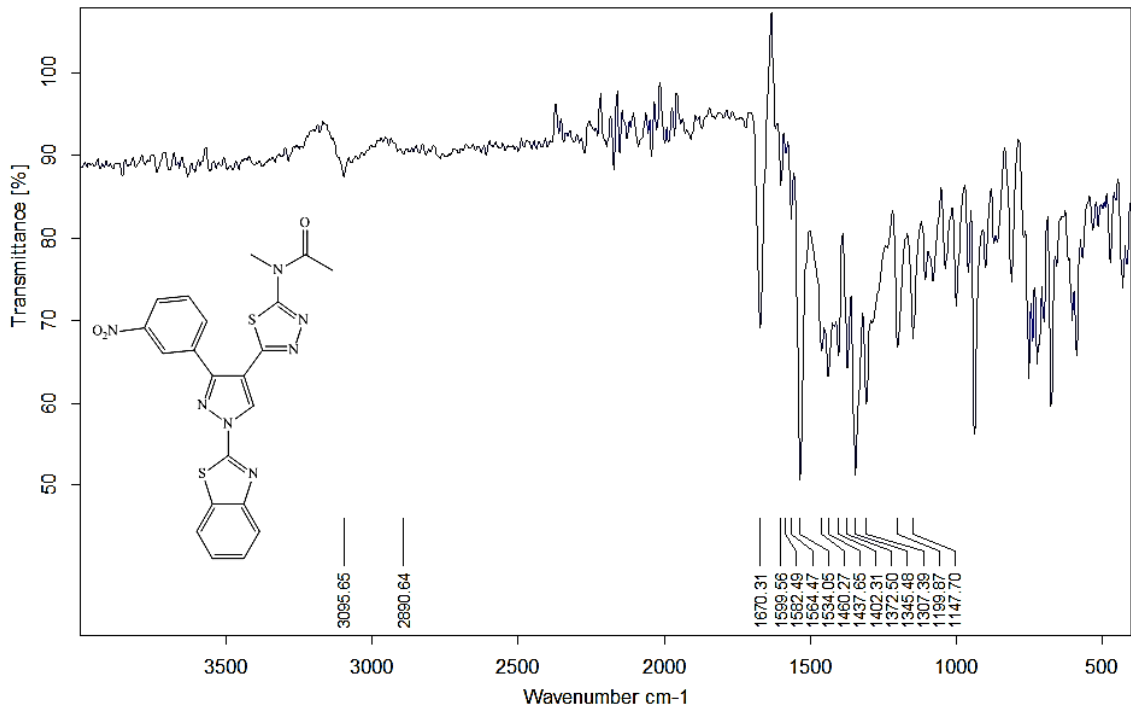
A6 bileşiminin kütle spektrumunda gözlemlenen 438,0803 m/z'deki sinyal bileşimin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 6.24. A6 Bileşiminin Kütle Spektrumu.

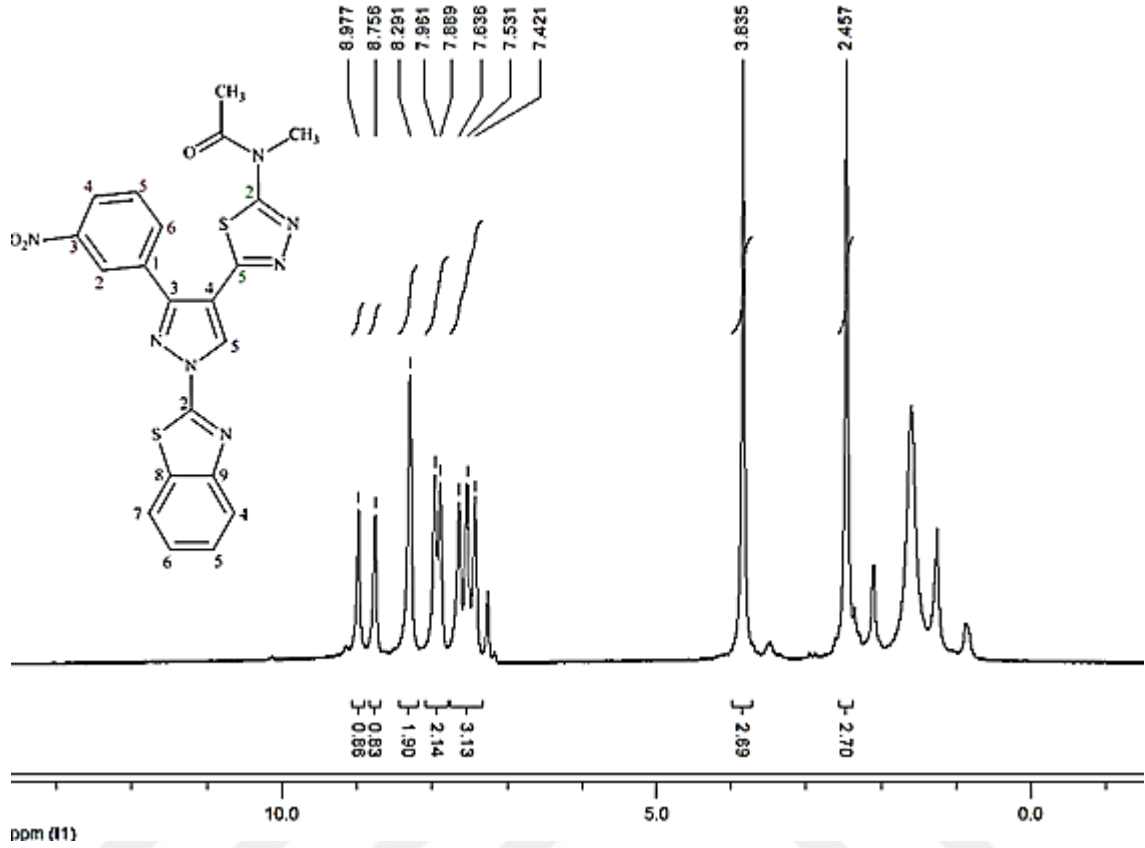
***N*-(4-asetil-5-(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-*N*-metil asetamit (A7)**

A7 bileşiminin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikteki aromatik C-H gerilmesi 3096 cm⁻¹'de, alifatik C-H gerilmesi ise 2890 cm⁻¹'de gözlenmektedir. karbonil grubuna ait (C=O, amit) gerilme titreşimi 1670 cm⁻¹ de görülmektedir. 1600-1438 cm⁻¹'deki sinyaller aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı nitro grubu (-NO₂) gerilme titreşimleri ise 1534-1345 cm⁻¹'de gözlenmektedir.



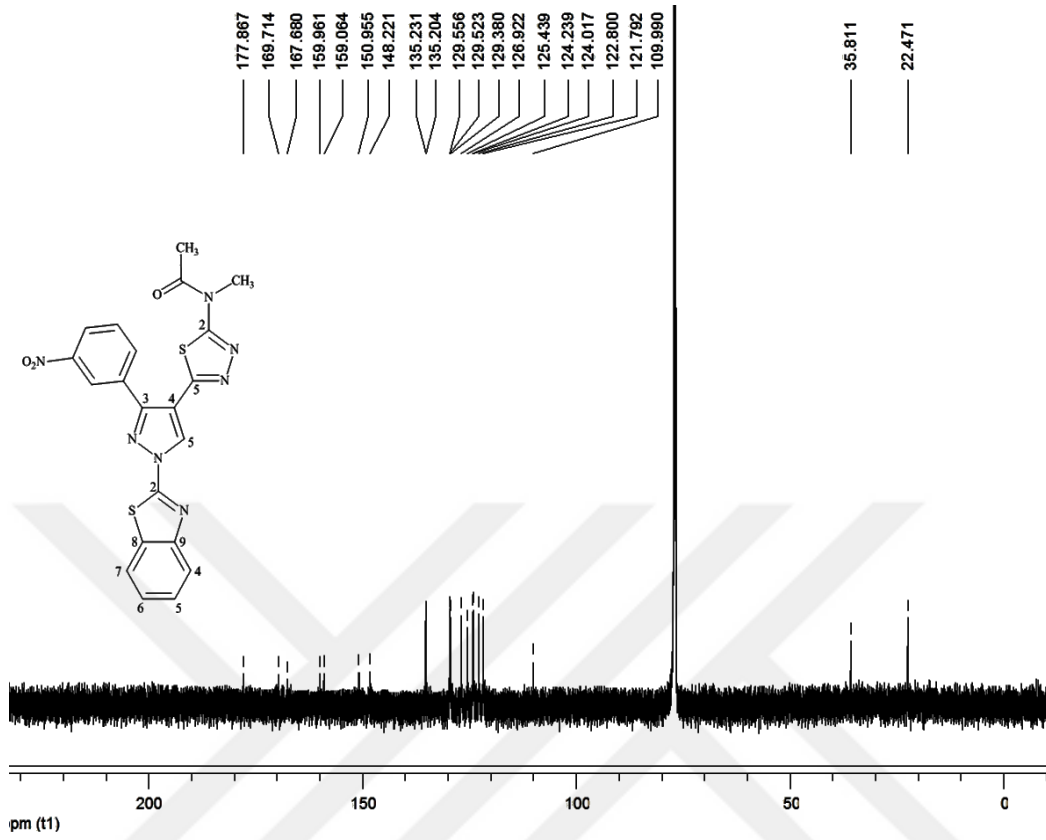
Şekil 6.25. A7 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.

A7 bileşiminin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; nitrofenil grubuna ait C-2H protonunun δ=8.97 ppm'de ve pirazol C-5H protonunun ise δ=8.75 ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Azot atomuna bağlı metil (-CH₃) protonları δ=3.83 ppm'de, karbonile komşu metil protonları (-CH₃) ise δ=2.45 ppm'de sinyal vermektedir. δ=8.29-7.53 ppm aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır.



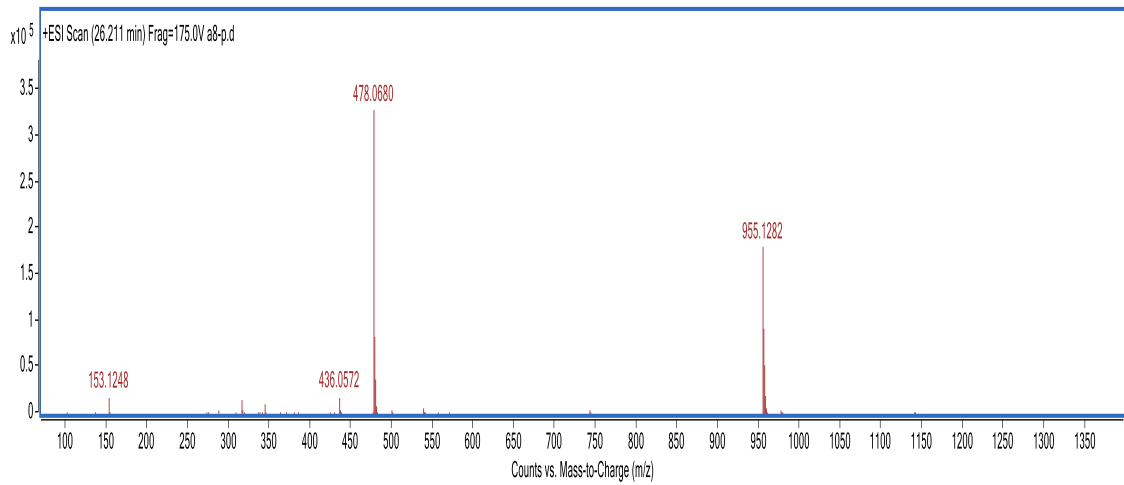
Şekil 6.26. A7 Bileşiğinin 150 MHz ¹H NMR Spektrumu(d₆-DMSO).

A7 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; 177.86 ppm'de gözlenen sinyal asetamitin karbonil karbonundan (C=O) kaynaklanmaktadır. $\delta=169.67$ ve $\delta=167.68$ ppm'de gözlenen sinyaller sırası ile tiyadiazol C-5 ve C-2 karbonlarını işaret etmektedir. $\delta=159.96$ ppm'de gelen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna ve $\delta=159.06$ ppm'de gelen sinyal C-9 karbonuna aittir. $\delta=150.95$ ppm'de görülen sinyal ise nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonuna (C-NO₂) aittir. $\delta=35.81$ ppm ve $\delta=22.47$ ppm'de gözlenen sinyaller asetamit grubundaki metil (-CH₃) karbonlarını işaret etmektedir. $\delta=148.22-114.43$ ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomlarına ait sinyaller (13 adet) gözlenmektedir.



Şekil 6.27. A7 Bileşiminin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{d}_6\text{-DMSO}$).

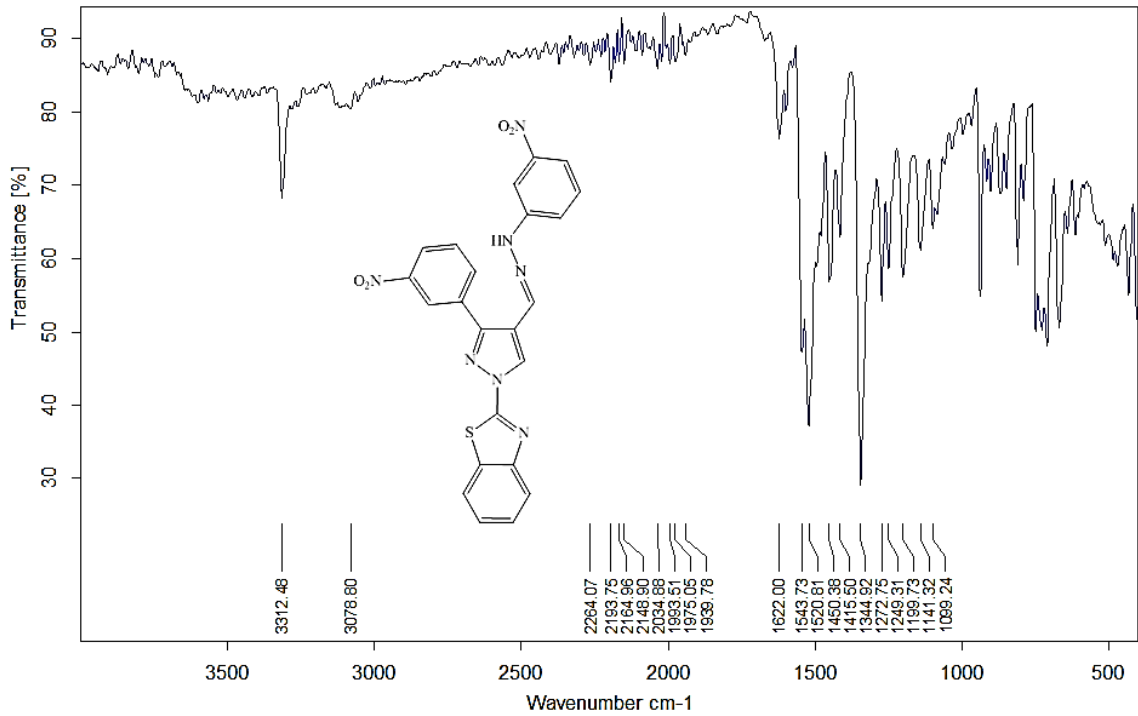
A7 bileşiminin kütle spektrumunda gözlemlenen 478,0680 m/z'deki sinyal bileşiminin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 6.28. A7 Bileşiminin Kütle Spektrumu.

2-(3-(3-nitrofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazon)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]tiyazol (A8)

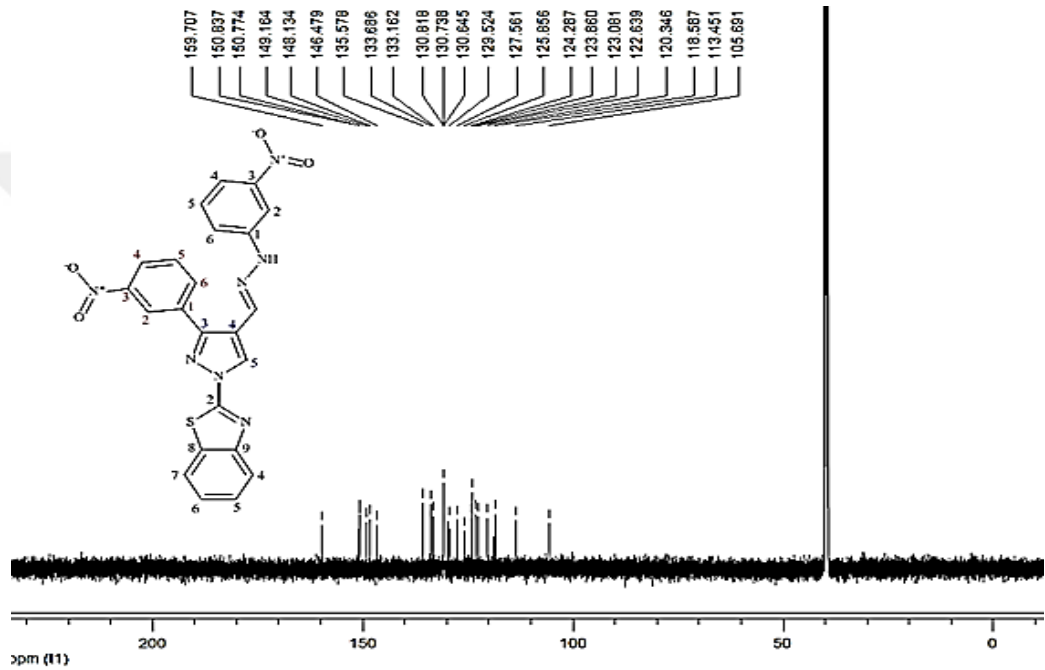
A8 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte bulunan amino grubu (-NH) titreşimi 3312 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Aromatik C-H gerilmesi 3079 cm^{-1} 'de görülmektedir. $1622\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyaller aromatik halka çiftli bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı nitro (-NO₂) grubu gerilme titreşimleri ise $1544\text{-}1345\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.



Şekil 6.29. A8 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

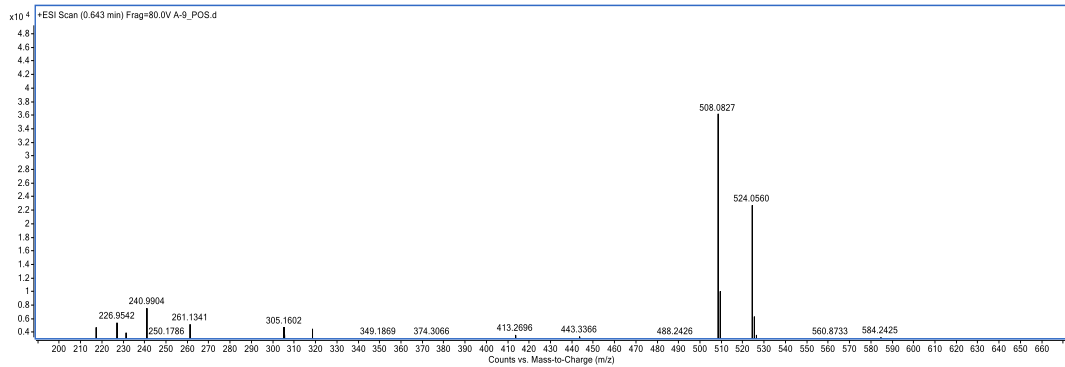
A8 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; hidrazon grubundaki NH protonu $\delta=10.84\text{ ppm}$ 'de, (CH=N) protonu ise $\delta=8.63\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir. Pirazol C-3 karbonuna bağlı nitrofenil grubuna ait C-2H protonu $\delta=9.11\text{ ppm}$ 'de sinyal verirken, diğer nitrofenil grubuna ait C-2H protonunun $\delta=7.50\text{ ppm}$ 'de sinyal verdiği görülmektedir. Pirazol C-5H protonunun $\delta=8.04\text{ ppm}$ 'de sinyal verdiği gözlenirken diğer aromatik halka protonlarının ise $\delta=8.38\text{-}7.19\text{ ppm}$ aralığında sinyal verdikleri görülmektedir.

A8 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; $\delta=159.70$ ppm'de gelen sinyalin benzotiyazol C-2 karbonuna, $\delta=150.83$ ppm'de gelen sinyalin ise C-9 karbonuna ait olduğu görülmektedir. 150.77 ppm'deki sinyal hidrazon karbonuna (CH=N) aittir. Nitro gruplarının bağlı olduğu aromatik halka karbonları (C-NO₂) ise $\delta=149.16$ ve 148.13 ppm'de sinyal vermektedirler. $\delta=146.48$ - 105.69 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomlarına (17 adet) ait sinyaller gözlenmektedir.



Şekil 6.31. **A8** Bileşiğinin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

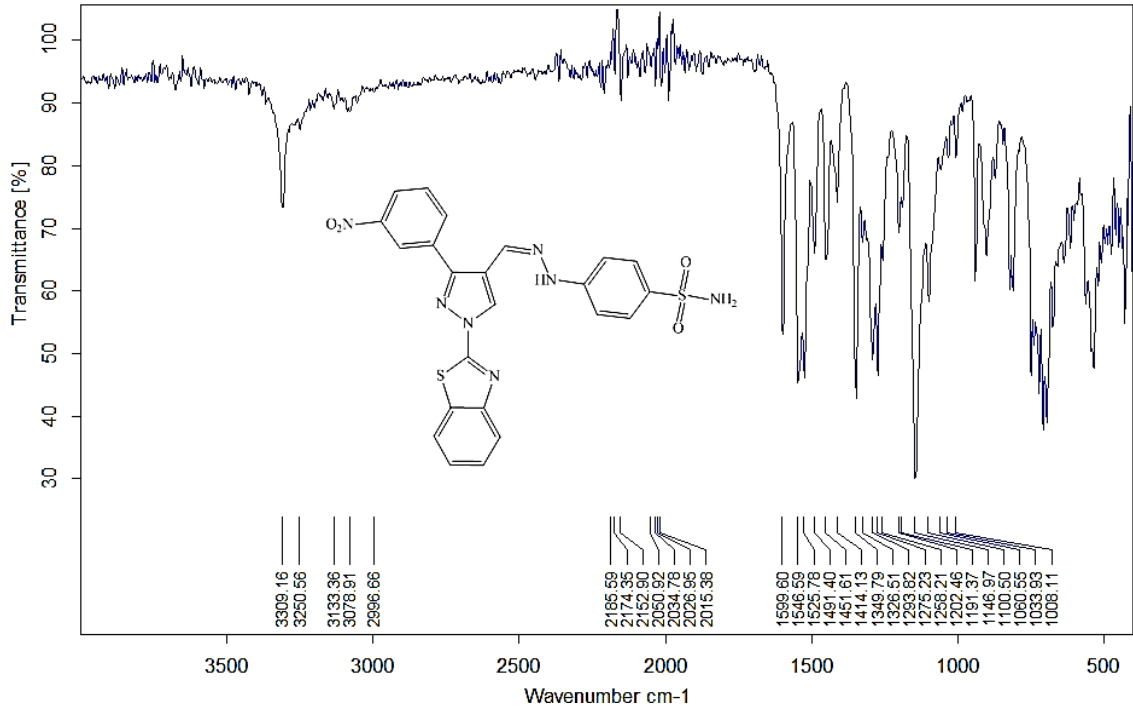
A8 bileşiğinin (MA:485.47 gr/mol) kütle spektrumunda gözlemlenen 508,0827 m/z'deki sinyal, bileşiğin yapısında bir mol sodyum iyonu içerdiğini göstermektedir.



Şekil 6.32. **A8** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

4-(2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)hidrazino)benzen sülfonamit (A9)

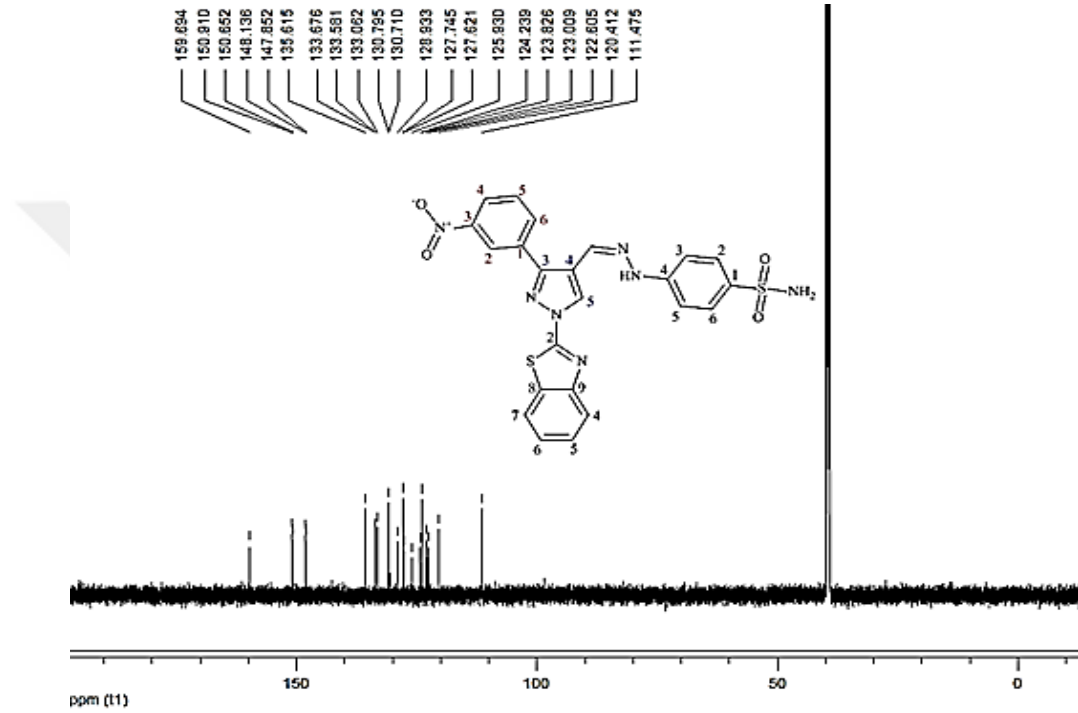
A9 bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde; bileşikte bulunan (-NH) titreşimi 3309 ve 3250 cm^{-1} de gözlenmektedir. Aromatik C-H gerilme bandı 3079 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme bandı ise 2996 cm^{-1} de görülmektedir. 1599-1451 cm^{-1} deki sinyaller aromatik çift bağlara ait (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. (-SO₂) grubu gerilme titreşimi 1147 cm^{-1} de, aromatik halkaya bağlı (-NO₂) grubu gerilme titreşimleri ise 1526-1349 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.



Şekil 6.33. A9 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

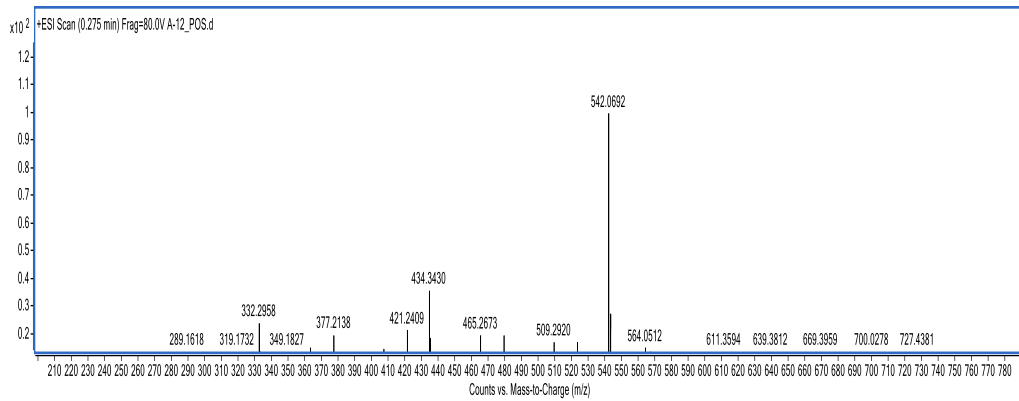
A9 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; pirazol C-3 karbonuna bağlı nitrofenil grubuna ait C-2H protonu $\delta=9.01$ ppm'de sinyal vermektedir. Hidrazon (CH=N) protonunun $\delta=8.58$ ppm'de, pirazol C-5H protonunun ise $\delta=8.00$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Hidrazonun -NH protonu $\delta=10.75$ ppm'de, sülfonamite grubundaki NH₂ protonu ise $\delta=7.05$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=8.35$ -7.43 ppm aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarından (11 adet) kaynaklanmaktadır.

A9 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunu (DMSO'da) incelediğimizde; $\delta=159.69$ ppm'de görülen sinyal benzotiyazol C-2 karbonuna ve $\delta=150.91$ ppm'de gelen sinyal C-9 karbonuna aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonu ($\text{C}-\text{NO}_2$) $\delta=150.65$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=148.14$ - 111.47 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomlarına ait (20 adet) sinyaller gözlenmektedir.



Şekil 6.35. **A9** Bileşiğinin 600 MHz ^{13}C NMR Spektrumu (d_6 -DMSO).

A9 bileşiğinin (MA:519.56 gr/mol) kütle spektrumunda gözlemlenen 542,0692 m/z'deki sinyal bileşiğin yapısında bir mol sodyum iyonu içerdiğini göstermektedir.



Şekil 6.36. **A9** Bileşiğinin Kütle Spektrumu.

Sonuç Olarak:

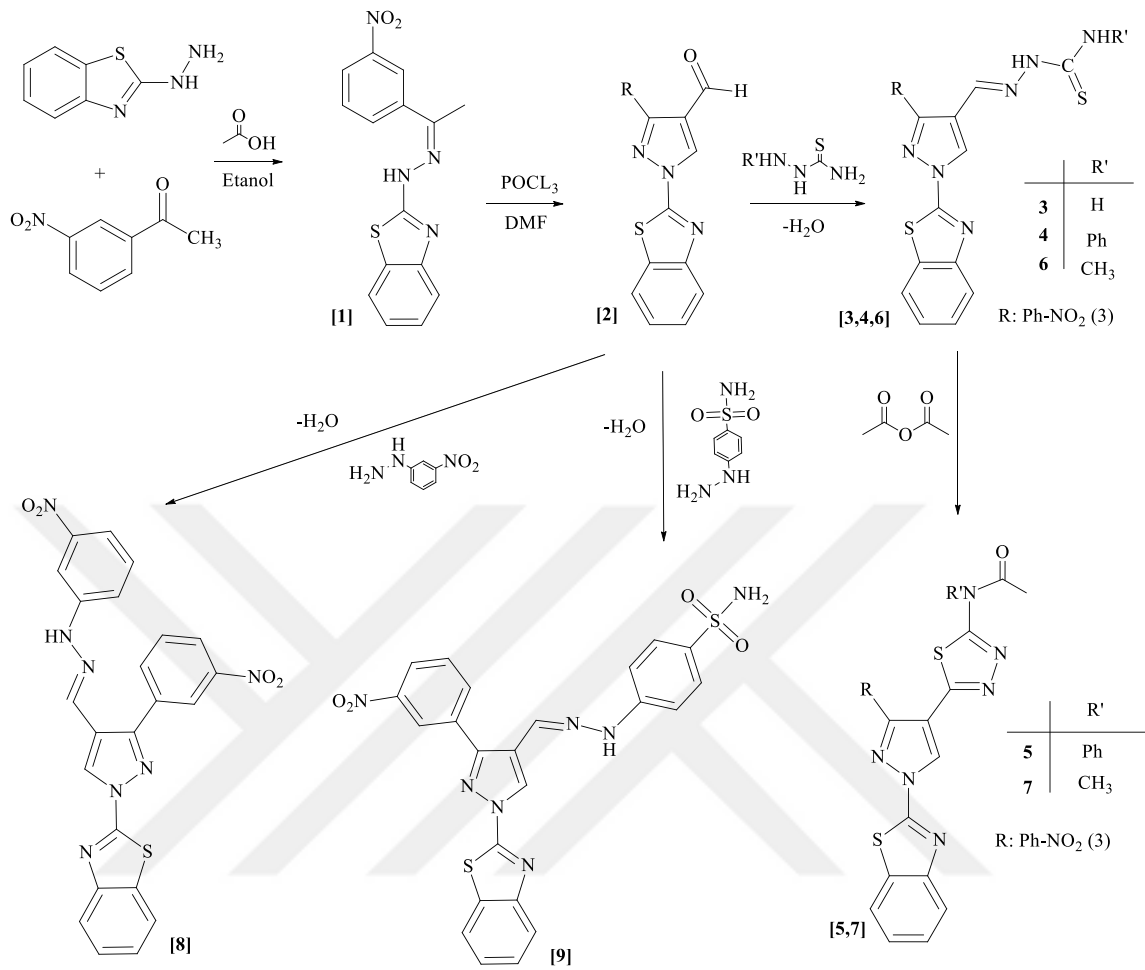
Çalışmamızda, Şekil 6.37’de gösterildiği gibi tiyazol grubu içeren yeni pirazol türevlerinin sentezi amaçlandı. Bunun için ilk olarak laboratuvarında yeniden elde ettiğimiz hidrazon türevi, Vilsmeier–Haack reaktifi (DMF–POCl₃) ile muamele edilerek, 4-karboksaldehite karşılık gelen, işlevselleştirilmiş pirazol halkasına dönüştürüldü. Böylelikle pirazol-karbaldehit (**A2**) bileşiği, uygun şartlarda, iyi bir verimle elde edildi.

Elde edilen pirazol-karbaldehit (**A2**) DMF içerisinde kristallendirilerek saflaştırıldı ve yeni bir seri karbazon ve hidrazon türevlerinin sentezi sırasında başlangıç bileşiği olarak kullanıldı.

A2 bileşiğinin, 3 farklı tiyosemikarbazit türeviyle oda şartlarındaki kondenzasyon tepkimesi sonucunda yeni karbazon türevleri (**A3**, **A4**, **A6**) sentezlendi ve 1,4-dioksan da kristallendirilerek saflaştırıldılar. Elde edilen bu bileşiklerin de asetik anhidritli ortamda riflaks işlemlerinin ardından halkalanma ürünlerinin (**A5**, **A7**) sentezi gerçekleştirildi. FT-IR, ¹³C, ¹H NMR ve Kütle Spektroskopik dataları, bileşiklerin (**A5**, **A7**) önerilen yapılarını tam olarak desteklemektedir.

A2 bileşiğinin, oda şartlarında ve asetik asit varlığında bazı hidrazin türevleriyle kondenzasyonundan ise yeni hidrazon türevleri (**A8**, **A9**) sentezlendi. Uygun çözücülerde kristallendirilen bu bileşiklerde safsızlıklardan arındırıldı.

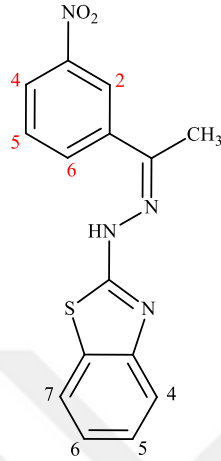
Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon süreci TLC ile takip edildi ve her bileşik için farklı erime noktalarına ulaşıldığından bileşiklerin oluştuğu kanısına varıldı. Sentezlenen tüm bileşikler için spektral datalar (FT-IR, ¹³C NMR, ¹H NMR ve Kütle Spektrumları) incelendiğinde, verilerin önerilen yapılarla uyum gösterdiği saptandı.



Şekil 6.37. Sentezlenen bileşikler.

7. BULGULAR

7.1. 2-(2-(1-(3-nitrofenil)etilidin)hidrazino)benzo[d]tiyazol (A1)



$C_{15}H_{12}N_4O_2S$

MA: 312,35 g/mol

E.N: 230-231 °C

Verim: % 88

FT-IR (ν , cm^{-1})

3129 (N-H gerilme), 3050 (aromatik C-H gerilmesi), 2812 (alifatik C-H gerilmesi), 1598-1446 (C=C ve C=N gerilme), 1520-1341 (-NO₂ gerilme), 1372 (-CH₃ eğilme)

¹H NMR (DMSO, δ ppm)

2.36 (3H, s., CH₃), 10.04 (1H, s., -NH), 8.59 (1H, s., nitrofenil C-2H) 8.17-7.12 ppm aralığında [7H, m, aromatik-H'ler: 8.17 (dd, 1H, J=4.6Hz, J=10.7Hz), 7.62 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.46 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.28 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.12 (t, 1H, J=7.6Hz)]

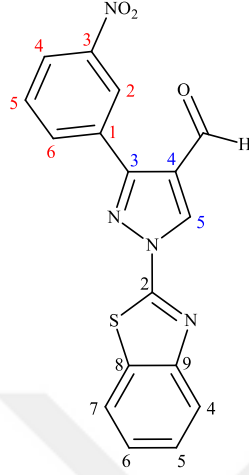
¹³C NMR (DMSO, δ ppm)

168.37 (benzotiyazol C-2), 146.07 (benzotiyazol C-9), 148.49 (hidrazon C=N), 13.49 (-CH₃), 139.70, 131.64, 129.62, 129.31, 125.96, 123.32, 122.23, 121.41, 120.76, 117.69, 109.98(11 adet diğer aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS, m/z)

Hesaplanan: 312,3508; Bulunan: 313,0735, [**M+H**]⁺

7.2. 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-karbaldehit (A2)



$C_{17}H_{10}N_4O_3S$

MA: 350,35 g/mol

E.N: 194-195 °C

Verim: % 52

FT-IR (ν , cm^{-1})

3089 (aromatik C-H gerilmesi), 2749 (alifatik C-H gerilmesi), 1687 (aldehit C=O gerilme), 1600-1447 (C=C ve C=N gerilme), 1524-1348 (-NO₂ gerilme)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

10.13 (1H, s., -CHO), 9.14 (1H, s., nitrofenil C-2H), 8.90 (1H, s., pirazol C-5H), 8.39-7.46 aralığında [7H, m, aromatik-H'ler: 8.39 (d, 1H, J=7.7Hz), 8.35 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.70 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.6Hz)]

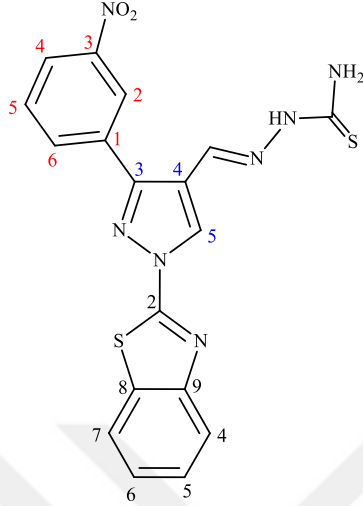
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

183.06 (aldehit C=O), 158.53 (benzotiyazol C-2), 152.20 (benzotiyazol C-9), 150.55 (nitrofenil C-NO₂), 148.44, 135.06, 134.92, 133.61, 132.10, 129.58, 127.12, 125.83, 124.43, 123.95, 123.47, 123.03, 121.87(13 adet diğer aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS, *m/z*)

Hesaplanan: 350,35; Bulunan: 351,0534, [M+H]⁺

7.3. 2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)hidrazin karbotiyomit (A3)



$C_{18}H_{13}N_7O_2S_2$

MA: 423,47 g/mol

E.N: 310-311 °C

Verim: % 80

FT-IR (ν , cm^{-1})

3509 ve 3348 (-NH₂ ve N-H gerilme), 3144 (aromatik C-H gerilmesi), 3007 (alifatik C-H gerilmesi), 1206 (tiyoamid C=S gerilme), 1584-1441 (C=C ve C=N gerilme), 1524-1341 (-NO₂ gerilme)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

8.13 (1H, s., NH ve 2H, s., NH₂), 9.35 (1H, s., nitrofenil C-2H), 8.41 (1H, s., -CH=N-), 7.96 (1H, s., Pirazol C5H), 8,32-7,43 aralığında [7H, m, aromatik-H'ler: 8.32 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.08 (d, 1H, J=7.3Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.81 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.6Hz)]

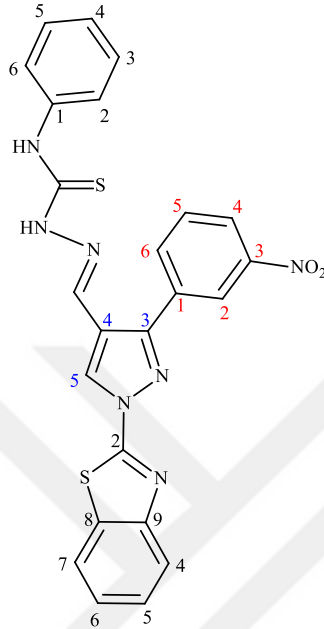
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

178.06 (tiyoamid C=S), 159.67 (benzotiyazol C-2), 151.71 (benzotiyazol C-9), 150.60 (-C-NO₂), 148.42 (hidrazon CH=N), 142.32, 135.08, 134.00, 133.18, 132.65, 131.08, 128.88, 127.64, 126.01, 124.42, 123.03, 122.59, 119.66, (14 adet diğ er aromatik karbon atomları).

Kütle (MASS, *m/z*)

Hesaplanan: 423,47; Bulunan: 424,0647, [M+H]⁺

7.4. 2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-N-fenilhidrazin karbotiyoamit (A4)



$C_{24}H_{17}N_7O_2S_2$

MA: 499,57 g/mol

E.N: 313-314 °C

Verim: %63

FT-IR (ν , cm^{-1})

3300 (N-H gerilme), 3131 (aromatik C-H gerilmesi), 2987 (alifatik C-H gerilmesi), 1197 (tiyoamit C=S gerilme), 1597-1443 (C=C ve C=N gerilme), 1525-1348 (-NO₂ gerilme)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

11.72 ve 10.13 de 2 adet (1H, s., tiyoamit NH), 9.59 (1H, s., nitrofenil C-2H), 8.46 (1H, s., -CH=N-), 8.25 (1H, s., pirazol C5H), 8.35-7.22 [12H, m, aromatik-H'ler: 8.35 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.14 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.09 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.90 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.84 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.44 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.37 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.22 (t, 1H, J=7.4Hz)]

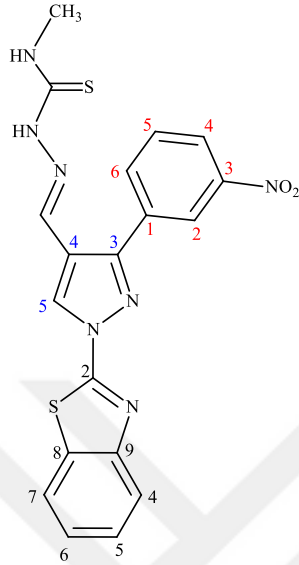
¹³C NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

176.21 (tiyoamit C=S), 159.78 (benzotiyazol C-2), 151.97 (benzotiyazol C-9), 150.66 (nitrofenil -C-NO₂), 148.52 (hidrazon CH=N-), 139.23, 135.15, 134.16, 133.27, 132.68, 131.18, 129.05, 128.65, 127.64, 126.47, 126.09, 126.01, 124.47, 123.10, 122.56, 119.71)

Kütle (MASS, m/z)

Hesaplanan: 499,57; Bulunan: 500,0960, [M+H]⁺

7.6. 2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-N-metilhidrazin karbotiyoamit (A6)



$C_{19}H_{15}N_7O_2S_2$

MA: 437,50 g/mol

E.N: 277-228 °C

Verim: % 80

***FT-IR* (ν , cm^{-1})**

3384 (N-H gerilme), 3141 (aromatik C-H gerilmesi), 3009 (alifatik C-H gerilmesi), 1599-1446 (C=C ve C=N gerilme), 1526-1349 (-NO₂ gerilme)

***¹H NMR* (DMSO-*d*₆, δ ppm)**

8.13 (1H s., Pirazol C-5H), 2.98 (3H d., tiyoamit -CH₃), 11.36 ve 8.09 de (1H s., 1H q., tiyoamit -NH), 8.43 (1H s., -CH=N), 8.51-7.45 aralığında [7H, m, aromatik-H'ler: 8.51 (d, 1H, J=4.6Hz), 8.34 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.09 (dd, 1H, J=7.8Hz, J=14.8Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.83 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.55 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.45 (d, 1H, J=7.6Hz)]

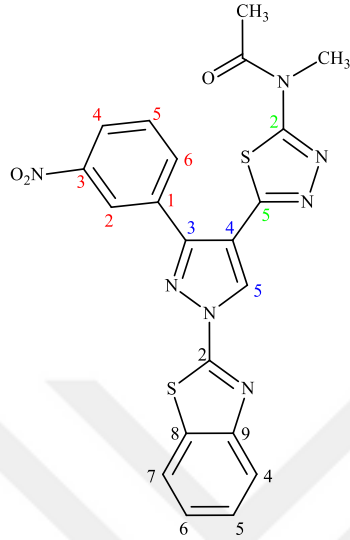
***¹³C NMR* (DMSO-*d*₆, δ ppm)**

177.78 (tiyoamit C=S), 159.75 (benzotiyazol C-2), 155.11 (hidrazon CH=N), 151.76 (benzotiyazol C-9), 150.62 (nitrofenil -CNO₂), 31.13 (-CH₃), 148.49, 135.09, 133.21, 132.63, 131.16, 128.48, 127.69, 126.06, 124.47, 123.09, 123.05, 122.60, 119.86 (13 adet diğer aromatik karbon atomları).

***Kütle* (MASS, *m/z*)**

Hesaplanan:437,50; Bulunan:438,0803, [M+H]⁺

7.7. N-(5-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-N-metilasetamit (A7)



$C_{21}H_{15}N_7O_3S_2$

MA: 477,52 g/mol

E.N:286-287 °C

Verim: % 76

FT-IR (ν , cm^{-1})

3096 (aromatik C-H gerilmesi), 2890 (alifatik C-H gerilmesi), 1670 (amit C=O gerilme), 1600-1438 (C=C ve C=N gerilme), 1534-1345 (-NO₂ gerilme)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

8.97 (1 H s., nitrofenil C-2H) 8.77 (1H s., Pirazol C-5H), 3.83 ve 2.45 de 2 adet (3H s., asetamit -CH₃), 8.29 ve 7.53 aralığında çakışık [7H, m, aromatik-H'ler: 7.92 (d, 1H, J=43.2Hz), 7.53 (m, 1H)]

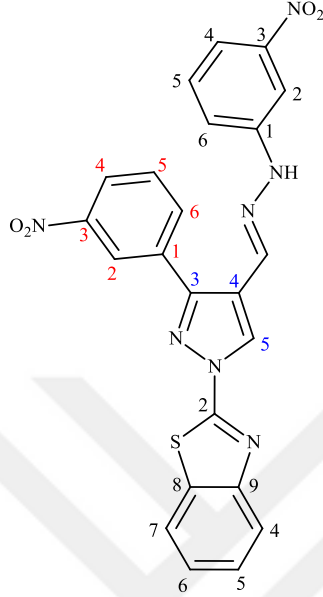
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

177.87 (asetamit C=O), 169.71 ve 167.68 (tiyadiazol C-5 ve C-2), 159.96 (benzotiyazol C-2), 159.06 (benzotiyazol C-9), 150.95 (nitrofenil -C-NO₂), 148.22, 135.23, 135.20, 129.55, 129.52, 129.38, 126.92, 125.44, 124.24, 124.01, 122.80, 121.79, 109.99 (diğer aromatik karbon atomları), 35.81 ve 22.47 de 2 adet (-CH₃).

Kütle (MASS, m/z)

Hesaplanan:477,52; Bulunan:478,0680, [M+H]⁺

7.8. 2-(3-(3-nitrofenil)-4-((2-(3-nitrofenil)hidrazon)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]tiyazol (A8)



$C_{23}H_{15}N_7O_4S$

MA: 485,47g/mol

E.N:252-253 °C

Verim: % 65

FT-IR (ν , cm^{-1})

3312 (N-H gerilme), 3079 (aromatik C-H gerilmesi), 1622-1450 (C=C ve C=N gerilme), 1544-1345 (- NO₂ gerilme)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

9.11 (1H s., nitrofenil C-2H), 7.50 (1H s., diğ er nitrofenil C-2H), 8.04 (1H s., Pirazol C-5H), 10.84 (1H s., hidrazin -NH), 8.63 (1H s., -CH=N), 8.38-7.19 aralığ ında [10H, m, aromatik-H'ler: 8.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.26 (d, 1H, J=7.7Hz), 8.10 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.85 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.55 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.50 (d, 1H, J=6.0Hz), 7.45 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.39 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.19 (d, 1H, J=8.5Hz)]

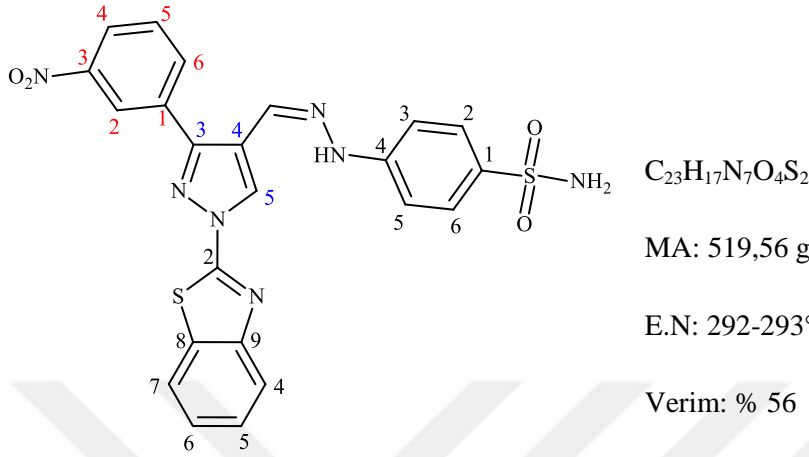
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm)

159.70 (benzotiyazol C-2), 150.83 (benzotiyazol C-9), 150.77 (hidrazon CH=N), 149.16 ve 148.13 (nitrofenil-C-NO₂ karbonları), 146.48, 135.58, 133.69, 133.16, 130.82, 130.74, 130.64, 129.52, 127.56, 125.85, 124.28, 123.86, 123.08, 122.64, 120.34, 118.58, 113.45, 105.69 (diğ er aromatik karbon atomları)

Kütle (MASS, *m/z*)

Hesaplanan:485,47; Bulunan: 508,0827, [M+Na]⁺

7.9. 4-(2-((1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)hidrazino)benzen-sulfonamit (A9)



FT-IR (ν , cm^{-1})

3309 ve 3250 (N-H ve -NH₂ gerilme), 3079 (aromatik C-H gerilmesi), 2996 (alifatik C-H gerilmesi), 1599-1451 (C=C ve C=N gerilme), 1526-1349 (-NO₂ gerilme), 1147 (-SO₂ gerilme)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

10.75 ve 7.05 (1H s., -NH ve 2H s., NH₂), 9.01 (1H, s., nitrofenil C-2H), 8.00 (1H, s., pirazol C-5H), 8.58 (1H, s., -CH=N), 8.35-6.87 aralığında [11H, m, aromatik-H'ler: 8.35 (d, 1H, J=6.1Hz), 8.19 (d, 1H, J=6.1Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.82 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.53 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.8Hz)]

¹³C NMR (DMS-d₆O, δ ppm)

159.69 (benzotiyazol C-2), 150.91 (benzotiyazol C-9), 150.65 (nitrofenil -C-NO₂), 148.14 (Hidrazon karbonu (CH=N)), 147.85, 135.61, 133.67, 133.58, 133.06, 130.79, 130.71, 128.93, 127.74, 127.62, 125.93, 124.24, 123.83, 123.01, 122.60, 120.41, 111.47 (diğer aromatik karbon atomları).

Kütle (MASS, m/z)

Hesaplanan: 519,56; Bulunan: 542,0692, [M+Na]⁺

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abadi, A.H., Eissa, A.A.H., Hassan, G.S., (2003), *Chem. Pharm. Bull.* **51**, s. 838-844.
- Ahmed MSM, Kobayashi K, Mori A, (2005), One-Pot Construction of Pyrazoles and Isoxazoles with Palladium-Catalyzed Four- Component Coupling, *Org. Lett.* **7**, s.4487-4489.
- Amir M, Kumar H, Khan S.A., (2008), Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new anti-inflammatory and analgesic agents, *Bioorg Med Chem Lett.* **18**, s.918-922.
- Aydınöz, B., (2010), Aromatik Aldehitlerden Türeyen Tiyosemikarbazonların Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Badorc, A., Bordes, M.F., De Cointet, P., Savi, P., Bernat, A., Lale, A., Petitou, M., Maffrand, J.P., Herbert, J.M., (1997), *Journal of Medicinal Chemistry* **40**, s. 3393–3401.
- Balseven, H., (2011), Etil 1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-3-(4-Sülfamoil Fenilkarbamoil)-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat Bileşiğinin Sentezi ve Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Bauer, H., Piatert, G., (1981), German Patent (1981), (DOS) 3039311, *Chem. Abstract.* **95**, 63146.
- Carter, J.S., Kramer, S., Talley, J.J., Penning, T., Collins, P., Graneto, M.J., Seibert, K., Koboldt, C.M., Masferrer, J., Zweifel, B., (1999), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **9** s. 1171–1174.
- Conti, P., Pinto, A., Tamborini, L., Rizzo, V., Micheli, C.D., (2007), Synthesis and *in Vitro* Cytotoxic Activity of Novel Pyrazole-3,4-dicarboxylates, *Tetrahedron* **63**, s.5554-5560
- Dabholkar, V. V. ve Gavande, R. P., (2003), A microwave-catalyzed rapid, efficient and ecofriendly synthesis of substituted pyrazol-5-ones, *J. Serb. Chem. Soc.*, **68** (10), s. 723–727.
- De, B., Sen, S., Easwari, T.S., (2012), Chemistry and Therapeutic Review of Pyrazole, *Asian J. Research Chem.* **5**(12), s.1482-1502
- Deng X, Mani N.S., (2008), Base-Mediated Reaction of Hydrazones and Nitroolefins with a Reversed Regioselectivity: A Novel Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted Pyrazoles, *J. Org. Chem.*, **73**, s.2412- 2415.
- Desai, N. C., Joshi, V. V., Rajpara, K. M., Vaghani, H. V., & Satodiya, H. M. (2012). Facile synthesis of novel fluorine containing pyrazole based thiazole derivatives and evaluation of antimicrobial activity. *Journal of Fluorine Chemistry*, **142**, s. 67-78.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Ergenc, V., Capan, G., Gunay, N.S., Ozkirimli, S., Gungor, M., Ozbey, S., Kendi, E., (1999), Archiv der Pharmazie – Pharmaceutical and Medicinal Chemistry 332, s. 343–347.

Ghosh, S., Misra, A.K., Bhatia, G., Khan, M.M., Khanna, A.K., (2009). Synthesis and evaluation of glucosyl aryl thiosemicarbazide and glucosyl thiosemicarbazone derivatives as antioxidant and anti-dyslipidemic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 386-389.

Goldhirsch, A., Coates, A S., Colleoni, M., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R D., (1998), Adjuvant chemoendocrine therapy in postmenopausal breast cancer: cyclophosphamide, methotrexate, ve fluorouracil dose ve schedule may make a difference, *J. Clin. Oncol.*16, s. 1358-1362.

Gonzalez-Nogal, A.M., Calle, M., Cuadrado, P., Valero, R., (2007), 1,3-Dipolar cycloadditions of silicon and tin alkynes and alkenes. Regiospecific synthesis of silyl and stannylpyrazoles and pyrazolines. *63* (1), s. 224-231.

Gosselin F, O'Shea PD, Webster RA, Reamer RA, Tillyer RD, Grabowski EJJ, (2006), Highly Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3,4,5- Substituted Pyrazoles, *Synlett*, 3267-3270.

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

Güney, A., (2008), (1-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethanonetiyo-semikarbazon) Ligantının ve Co, Zn Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon.

Güveli, Ş., (2007). Bazı Hidroksibenzaldehit N-feniltiyosemikarbazonların Nikel(II)Komplekslerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

<http://www.gazi.edu.tr/~znseferoglu/research/cancer-tr.pdf>

Kalirajan, R., Rathore, Leela., Jubie, S., Gowramma, B., Gomathy, S., Sankarand, S., Elango, K., (2010), Microwave assisted Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives of benzimidazole, *J.Pharm. Educ. Res*, 44, s.358-362.

Knorr, L., (1883), Einwirkung von acetessiger. Ber., 16:2597.

Korgaokar, S.S., Patil, P.H., Shah, M.J., Parekh, H.H., (1996), Ind. J. Pharm. Sci. 58, s.222.

Li, J.-T., Zhang, X.-H., Lin, Z.-P., (2007), Beilstein J. Chem. 3, s.13.

Li, J.J., Corey, E.J., (2005), Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, Wiley Interscience pp.331-332.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Noe, F F., Fowden, L., Richmond, P. T., (1959). "alpha-Amino-beta-(pyrazolyl-N) propionic acid: a new amino-acid from *Citrullus vulgaris* (water melon)". *Nature* **184** (4688): s. 69–70.

Mohammed S. M. Al-Saadi, (2008), Synthesis and invitro antitumor activity of some fused pyrazole and pyrazoline ring systems. *Saudi Pharma J*, 16, 135-145.

Murayama, T., Mater, N., (1981). New Processes Electrochem. Technol. 1, 192.

Palaska, E., Aytemir, M., Uzbay, I.T., Erol, D., (2001). Eur. J. Med. Chem. 36, 539

Palaska E, Aytemira M, Uzbay IT, Erola D. (2001), Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. Eur J Med Chem. 36, 539-543.78.

Patt, W.C., Hamilton, H.W., Taylor, M.D., Ryan, M.J., Taylor Jr, D.G., C.J.C. Connolly, A.M. Doherty, S.R. Klutchko, I. Sircar, B.A. Steinbaugh, B.L. Batley, C.A. Painchaud, S.T. Rapundalo, B.M. Michniewicz, S.C. Olson, (1992), Journal of Medicinal Chemistry 35, s. 2562–2572.

Peterson, J.C., Westfield, N.J., (1953). Preparation of Thiosemicarbazide, United States Patent Office, 2646447.

Penning, T.D., Talley, J.J., Bertenshaw, S.R., Carter, J.S., Collins, P.W., Docter, S., Graneto, M.J., Lee, L.F., Malecha, J.W., Miyashiro, J.M., Rogers, R.S., Rogier, D.J., Yu, S.S., Anderson, G.D., Burton, E.G., Cogburn, J.N., Gregory, S.A., Koboldt, C.M., Perkins, W.E., Seibert, K., Veenhuizen, A.W., Zhang, Y.Y., Isakson, P.C., (1997), J. Med. Chem. 40, 1347.

Plumitallo, A., Cardia, M.C., Distinto, S., DeLogu, A., Maccioni, E., (2004). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some new 1-benzoylisothiosemicarbazides. *IL Farmaco*, **59**, 945-952.

Prasad YR, Rao AL, Prasoona L, Murali K, Kumar PR. (2005), Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg Med Chem Lett.* 15, 5030-5034.

Poduzhailo, V.F., Pareyaslova, D.F., Shripkina, V.I., Verezubora, S.A., Andreeva, L.A., (1977), *Zh. Prikl. Spektrosk.* 1979 26, 357 *Chem. Abstract* 86, 162579.

Rani P, Srivastava VK, Kumar A. (2004), Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives. *Eur J Med Chem.* 39,449-452.

Rudolph, J., Theis, H., Hanke, R., Endermann, R., Johannsen, L., Geschke, F.U., (2001) Journal of Medicinal Chemistry 44, s. 619–626.

Seltzmann, H.H., Carroll, F.I., Burgess, J.P., Wyrick, C.D., Burch, D.F., (1995). J. Chem.Soc., Chem. Commun., 1549.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

Svete, J.,(2006), Utilisation of chiral enamines and azomethine imines in the synthesis of functionalised pyrazoles, *Arkivoc*, vii, 35-36.

Şahin, K., (2010), Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma 4d-Qsar Metodu İle Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin Ve Kinazolin Serilerinde Farmakofor Belirlenmesi Ve Biyoaktivite Hesabı, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

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.

Taylor, E.C., Patel, H.H., (1992). *Tetrahedron* 48, 8089.

Terrett, N.K., Bell, A.S., Brown, D., Ellis, P., (1996). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 1819.

Tsuji, K., Ishikawa, H., (1994) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 4, s. 1601–1606.

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

Ülküseven, B., Özcan, E., (1986), The Synthesis and Structural Analysis of 2-amino-1,3,4-thiadiazole's Cu(II) Complex. *Chimica Acta Turcica*, **14**, s.13-21.

Vijay V. Dabholkar ve Faisal Y. Ansari, (2009), Synthesis and characterization of selected fused isoxazole and pyrazole derivatives and their antimicrobial activity, *J. Serb. Chem. Soc.*, 74, 1219–1228.

Waldo J.P.,(2008), Mehta S, Larock RS, Room Temperature ICl-Induced Dehydration/Iodination of 1-Acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles- A Selective Route to Substituted 1-Acyl-4-iodo-1H-pyrazoles. *J. Org. Chem.*, 73, 6666-6670.

Yusuf, M., ve Jain, P., (2014), Synthetic and biological studies of pyrazolines and related heterocyclic compounds, *Arabian Journal of Chemistry*, 7(5), s. 553-596.

ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı** : Ayşe ATEŞ
2. **Doğum Tarihi** : 23.02.1990
3. **Unvanı** : Yüksek Kimyager
4. **Öğrenim Durumu** : Yüksek Lisans Mezunu

2008-2013 yılları arasında Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde (%30 İngilizce) lisansını tamamladı. 2013-2017 yılları arasında ise yine Dumlupınar Üniversitesi Kimya anabilim dalı, Organik bilim dalında yüksek lisansını tamamladı. Yüksek lisansını yaptığı sırada, hem Pedagojik Formasyon eğitimi aldı; hem de Erasmus Programı dahilinde, Litvanya Vilnius Üniversitesi'nde staj yaptı.