

4-BENZOİL-1-(3-NİTROFENİL)-5-FENİL-N-(4-  
SÜLFAMOİLFENİL)-1H-PİRAZOL-3-  
KARBOKSAMİT'İN ÇEŞİTLİ TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE YAPILARININ  
AYDINLATILMASI

Elvan Şen

Yüksek Lisans

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz – 2011

4-BENZOİL-1-(3-NİTROFENİL)-5-FENİL-N-(4-SÜLFAMOİLFENİL)-1H-PİRAZOL-3-  
KARBOKSAMİT'İN ÇEŞİTLİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ  
VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Elvan ŞEN

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

Danışman: Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Temmuz – 2011

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

Elvan ŞEN' in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “4-Benzoil-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(4-Sülfamoilfenil)-1H-Pirazol-3-Karboksamit’ in Çeşitli Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğın ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

25 /07 /2011

Üye : Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI (Danışman)

Üye : Doç. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ

Üye : Doç. Dr. Metin BÜLBÜL

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

Prof. Dr. Atalay KÜÇÜKBURSA

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**4-BENZOİL-1-(3-NİTROFENİL)-5-FENİL-N-(4-SULFAMOİLFENİL)-1H-PIRAZOL-3-KARBOKSAMİT'İN ÇEŞİTLİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Elvan ŞEN

Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2011

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

**ÖZET**

Süstitue pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirler ve hem tıbbi alanda hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu yüzden, bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemler giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, başlangıç bileşiğimiz olan 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin, sülfonamit ile amitleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Nitro grubu sodyum polisülfürle indirgendi, elde edilen aromatik amin grubu, 0 °C'de NaNO<sub>2</sub> ve HCl ile reaksiyona sokularak diazonyum tuzuna dönüştürüldü. Oluşan diazonyum bileşiğinin, aktif hidrojen içeren çeşitli 1,3-dikarbonil bileşikleri ve β-naftol ile kenetlenmesi neticesinde yeni sülfonamit türevleri elde edildi.

Elde edilen bileşiklerin yapıları; IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve Kütle spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Diazonyum Tuzları, Pirazol, Pirazol Karboksilik Asit, Sülfonamit.

**SYNTHESIS OF SOME DERIVATIVES OF 4-BENZOYL-1-(3-NITROPHENYL)-5-PHENYL-N-(4-SULFAMOYLPHENYL)-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE AND ILLUMINATION OF THEIR STRUCTURES**

Elvan ŞEN

Chemistry Department, M.S. Thesis, 2011

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

**SUMMARY**

Substituted pyrazoles exhibit a wide variety of biological and pharmacological activities and they have a broad application area both in medical and agrochemical industries. Therefore, methods developed for synthesizing these compounds are getting more importance.

In this study, which is the starting compound 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid the reaction was amide formation with sulfonamides.

On the other hand, primary aromatic amine group, put on 0 °C by reaction with NaNO<sub>2</sub> and HCl was converted to salt diazonium. Diazonium of compounds, the active hydrogen containing various 1,3-dicarbonyl compounds and  $\beta$ -naphthol with clenching new sulfonamides derivatives were obtained as a result.

Structures of resultant compounds examined with IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and MASS spectroscopy methods

**Key Words:** Diazonium Salts, Pyrazoles, Pyrazole Carboxylic Acids, Sulfonamide .

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarımda iki yıl boyunca, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, her türlü konuda ilgi ve desteğini gördüğüm, çalışma azmimi artıran sayın danışman hocam Sayın Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI'na, Kimya Bölümü laboratuvarlarında çalışma olanağı sağlayan Kimya Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a, teşekkürlerimi sunuyorum.

Bütün öğrenim hayatım boyunca benden maddi manevi desteğini esirgemeyen sevgili babam Hasan ŞEN, sevgili annem Neziha ŞEN ve canım kardeşim Yakup ŞEN'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Deneyleşimin her aşamasında bulunarak bana yol gösteren, bilgi ve yardımını esirgemeyen doktora öğrencisi Samet MERT'e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım esnasında yanımda olan ve her konuda yardımını gördüğüm, yakınlığını her zaman hissettiğim değerli arkadaşım Havva BALSEVEN'e çok teşekkür ederim.

NMR ve Kütle spektrumlarının alınmasında büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Salim OK'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

IR spektrumlarının alınması sırasında bölümdeki cihazların kullanılmasında bana yardımcı olan, Fizik Bölümünden Doç. Dr. Zeki KARTAL'a ve yüksek lisans öğrencisi Aytaç GÜNAL'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Pirazol .....	2
2.1.1. Pirazollerin sentez yöntemleri .....	3
2.1.2. Pirazol türevleri üzerinde yapılan çeşitli aktivite çalışmaları .....	5
2.1.2.1. <u>Antitümör aktivite:</u> .....	5
2.1.2.2. <u>Antimikrobiyal Aktivitesi:</u> .....	6
2.1.2.3. <u>Anti-İnflamatuvar Etkinlik:</u> .....	7
2.1.2.4. <u>Antiviral Aktivite:</u> .....	8
2.1.3. Literatürde pirazol türevlerinin sentez yöntemleri: .....	8
2.2. Pirazol Karboksilik Asit.....	9
2.3. Sülfonamidler .....	14
2.3.1. Sülfonamidlerin kimyasal yapıları.....	15
2.3.2. Etki mekanizmaları .....	16
2.3.3. Farmakolojisi .....	17
2.3.4. Karbonik anhidraz enzimi üzerindeki etkisi .....	18
2.4. Diazonyum Tuzları .....	18
2.4.1. Yerdeğiştirme reaksiyonları .....	21
2.4.2. Sandmeyer tepkimeleri.....	21
2.4.3. Kenetlenme reaksiyonları .....	22
3. ARAŞTIRMAYA GİRİŞ .....	25
3.1. Araştırmanın Amacı.....	25
4. MATERYAL VE YÖNTEM .....	27
4.1. Materyal .....	27

## İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
4.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler.....	27
4.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar.....	27
4.1.3. Yöntem .....	28
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	29
5.1. 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3- karboksamit bileşiğinin sentezi (ES-1) .....	29
5.2. 1-(3-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3- karboksamit (ES-2) sentezi .....	33
5.3. ES-2 Bileşiği İle β-Naftol Reaksiyonu (ES-3) .....	36
5.4. ES-2 Bileşiği İle Asetilaseton Reaksiyonu (ES-4) .....	40
5.5. ES-2 Bileşiği İle Dibenzoilmetan Reaksiyonu (ES-5).....	45
5.6. ES-2 Bileşiği İle Benzoil aseton Reaksiyonu (ES-6).....	49
5.7. ES-2 Bileşiği İle Etilbenzoilasetat Reaksiyonu (ES-7).....	53
5.8. ES-2 Bileşiği İle Sodyumazit Reaksiyonu (ES-8).....	56
6. BULGULAR .....	61
6.1. <u>ES</u> Bileşiği ile Yapılan Reaksiyonlar.....	61
6.1.1. 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3- karboksamit (ES-1).....	61
6.1.2. 1-(3-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3- karboksamit (ES-2).....	61
6.1.3. 4-benzoil-1-(3-((2-hidroksinaftalen-1-il)diazenil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4- sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit (ES-3).....	63
6.1.4. 4-benzoil-1-(3-((E)-((Z)-2-hidroksi-4-oksopent-2-en-3-il)diazenil)fenil) -5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit (ES-4)....	64
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
6.1.5. 4-benzoil-1-(3-(2-(1,3-diokso-1,3-difenilpropan-2-iliden)hidrazinil)fenil) -5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit (ES-5).....	65
6.1.6. (Z)-4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1-fenilbütan-2-iliden)hidrazinil)fenil) -5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit (ES-6).....	66
6.1.7. Etil-2-(2-(3-(4-benzoil-5-fenil-3-(4-sülfamoilfenil)karbamoil)-1 <i>H</i> - pirazol-1-il)fenil)hidrazon)-3-okso-3-fenilpropanoat (ES-7).....	66
6.1.8. 1-(3-azidofenil)-4-benzoil-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3- karboksamit (ES-8).....	68
7. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	69
KAYNAKLAR.....	72



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. <u>ES-1</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	30
5.2a. <u>ES-1</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	30
5.2b. <u>ES-1</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	31
5.3a. <u>ES-1</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	31
5.3b. <u>ES-1</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	32
5.4 <u>ES-1</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	32
5.5. <u>ES-2</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	33
5.6a. <u>ES-2</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	34
5.6b. <u>ES-2</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	34
5.7a. <u>ES-2</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	35
5.7b. <u>ES-2</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	35
5.8 <u>ES-2</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	36
5.9. <u>ES-3</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	37
5.10a. <u>ES-3</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	38
5.10b. <u>ES-3</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	38
5.11a. <u>ES-3</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO).....	39
5.11b. <u>ES-3</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	39
5.12. <u>ES-3</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	40
5.13. <u>ES-4</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	41
5.14a. <u>ES-4</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	42
5.14b. <u>ES-4</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	42
5.15a. <u>ES-4</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	43
5.15b. <u>ES-4</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	43
5.16. <u>ES-4</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	44
5.17. <u>ES-5</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	46
5.18b. <u>ES-5</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	46
5.18a. <u>ES-5</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	47
5.19b. <u>ES-5</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	47
5.19a. <u>ES-5</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	48
5.20. <u>ES-5</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	48
5.21. <u>ES-6</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	49

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)**

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
5.22a. <u>ES-6</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	50
5.22b. <u>ES-6</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	50
5.23a. <u>ES-6</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	51
5.23b. <u>ES-6</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	51
5.24. <u>ES-6</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	52
5.25. <u>ES-7</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	53
5.26a. <u>ES-7</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	54
5.26b. <u>ES-7</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO) .....	54
5.27a. <u>ES-7</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	55
5.27b. <u>ES-7</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO) .....	55
5.28. <u>ES-7</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	56
5.29. <u>ES-8</u> Bileşiğinin IR Spektrumu .....	57
5.30a. <u>ES-8</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrum (DMSO) .....	58
5.30b. <u>ES-8</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrum (DMSO) .....	58
5.31a. <u>ES-8</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrum (DMSO) .....	59
5.31b. <u>ES-8</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrum (DMSO) .....	59
5.32. <u>ES-8</u> Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	60

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
$^{\circ}\text{C}$ :	Santigrat derece
$\Delta$ :	Sıcaklık değişimi
IR:	Infrared spektrumu
ppm:	Milyonda bir kısım
R:	Alkil grubu

<b><u>Kısaltmalar</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
Ar:	Aril grubu
DMSO:	Dimetilsulfoksit
Et:	Etil
Eter:	Dietileter
Me:	Metil
MHz:	MegaHertz
ml:	Mililitre
mmol:	Milimol
NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
o-:	Orto
p-:	Para
$\beta$ :	Beta
$\alpha$ :	Alfa
Ph:	Fenil grubu
TLC:	İnce Tabaka Kromatografisi
THF:	Tetrahidrofuran
KI:	Potasyum İyodür
g:	Gram
EN:	Erime noktası

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
<u>ES-1:</u>	4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit
<u>ES-2:</u>	1-(3-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-kaboksamit
<u>ES-3:</u>	4-benzoil-1-(3-((2-hidroksinaftalen-1-il)diazeniyil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit
<u>ES-4:</u>	4-benzoil-1-(3-((E)-(Z)-2-hidroksi-4-okso-2-en-3-il)diazenil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit (ES-4)
<u>ES-5:</u>	4-benzoil-1-(3-(2-(1,3-diokso-1,3-difenilpropan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit
<u>ES-6:</u>	(Z)-4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1-fenilbütan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit
<u>ES-7:</u>	Etil-2-(2-(3-(4-benzoil-5-fenil-3-(4-sülfamoilfenil)karbamoyl)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil)hidrazon)-3-okso-3-fenilpropanat
<u>ES-8:</u>	1-(3-azidofenil)-4-benzoil-5-fenil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit

## 1. GİRİŞ

Organik kimyada yapı olarak farklılık gösteren birçok bileşik vardır. Bu bileşiklerden bir kısmı halkalı yapıya sahiptir. Halkada bulunan atomlardan karbon atomu dışında bir veya daha fazla heteroatom bulunduran yapılara heterosiklik bileşikler denir. Heteroatom ise, “başka atom” anlamında olup organik moleküllerde reaksiyon veren fonksiyonlu grup olarak adlandırılan kısımdır. Halkalı yapılarda karbondan farklı olarak halkada bulunan heteroatom oksijen, kükürt, azot ve çok az da bor, arsenik, fosfor, silisyum, selen ve tellür olup iki veya üç bağ yapabilen herhangi bir atomdur [1,2].

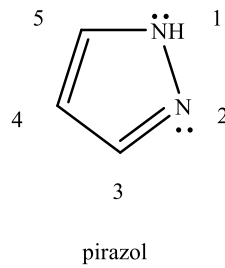
Heterosiklik bileşikler geniş uygulama alanına sahip olup organik kimya ve diğer kimya alanlarında araştırma konusu olarak önem taşımaktadır. Özellikle biyolojik aktiviteye sahip olmaları, farmakolojide geliştirilmiş sentetik ilaç yapımında kullanılıp, sentezlenen birçok bileşiğin yapısında etkin madde olarak heterosiklik bileşikler mevcuttur. Ayrıca bitkilerde, penisilin ve antibiyotik ilaçlarda bulunan heterosiklik bileşiklerle çalışmalar yapılmıştır ve hastalıkları tedavi edici yönleri olduğu görülmüştür. Bu da canlı yaşamı için büyük bir ilerlemedir çünkü yaşamın çeşitli yerlerinde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra antimikrobiyal, antidepresan, nöroprotektif, antikonvulsan, antiinflamatuar, analjezik, antiartrit, anestezik, hipoglisemik, hipotansif, insektisit, herbisit gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip bazı halkalı bileşiklerin türevlerinin özellikleri incelemeler yapılmış ve heterosiklik yani halkalı bileşiklerin bağlandığı yapının biyolojik, farmakolojik aktivitesini daha çok arttırdığı görülmüştür.

Heterosiklik bileşiklerin günümüzde sentetik kimyada araştırılıp geliştirilmesinin yanı sıra doğada da yaygın olarak bulunmaktadır. Bunlardan bazıları canlılar için gerekli olan temel yapılardadır. Biyolojik önem sahip olan temel yapılara örnek olarak canlı yapısında var olan DNA ve RNA verilebilir. Pirimidin, pürin bazları, nükleik asitler genetik bir yapı olan DNA’yı oluşturan kısımlardır ve halkalı yapıya sahip. Yine hava oksijenin taşınmasında görevli olan hemoglobin, fotosentez pigmenti klorofil ve canlı yaşamı için gerekli olan çeşitli vitaminler de halka sistemi içerip heterosiklik bileşiklere örnektir. Görüldüğü gibi heterosiklik bileşikler birçok biyolojik materyalde karşımıza çıkmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Pirazol

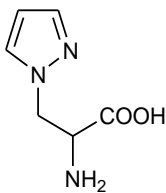
Terim olarak pirazol ilk Ludwig Knorr tarafından verilmiştir. Pirazol, birbirine komşu konumda bulunan iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan, beş üyeli halka yapısı ile karakterize edilen heterosiklik serinin basit aromatik halkalı organik bileşikler sınıfına dahildir [3]. Kararlı aromatik bir yapı olup, erime noktası 70 °C ve kaynama noktası ise 188 °C dir [2].



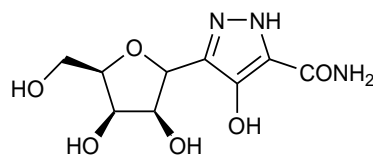
Pirazol yapı olarak heterohalkada  $\pi$ -elektronları bulundurur. N atomu elektronegativitesinden dolayı halka elektronlarını çeker ve C(3) ile C(5) kısmen elektropozitif olur böylece nükleofilik katılmalara uygun hale gelir [3]. En yüksek bağ derecesi C(3)-N ve C(4)-C(5) atomları arasında bulunmuştur. En düşük bağ derecesi ise heteroatomlar arasındadır. Azotların nükleofilliği ve sterik ulaşılabilirlikleri, uygun halka süstitüsüyonu yoluyla çeşitlendirilebilir [4].

Litaratür taramalarında görülmektedir ki azda olsa doğal birçok maddenin yapısında pirazol halkası bulunmaktadır [5]. İlk doğal pirazol 1959 da karpuz tohumlarından izole edilmiştir [3].

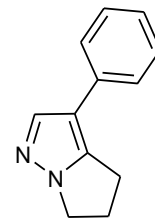
Doğal ürünler içeren pirazol halka örnekleri S-3-pirazolilalanin, pirazomisin ve 4,5-dihidro-3-fenil-6H-pirrol[1,2-b]pirazol' dür.



(s)-3-pirazolilalanin



Pirazomisin



4,5-Dihidro-3-fenil-6H-pirrol[1,2-b]pirazol

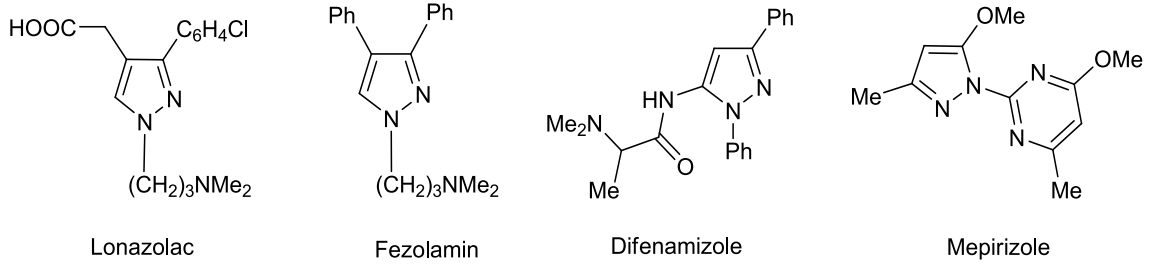
Bu tür bileşiklerin hazırlanması için geliştirilen pratik yöntemler, sentetik organik kimyada da büyük ilgi görmektedir.

Litaratürde Pirazol türevlerinin zirai ve tıbbi alanlarda değişik biyolojik aktivitelerine rastlanmaktadır. Bu yapılar heterosiklik bileşiklerin en iyi bilinen azotlu bileşikleri olup farmakolojide; antimikrobiyal [6,7,8], antikanser [9], anti-inflamatuar [10], antidepresan [11], antikonvülsan [12,13], antihiperglisemik [14], antipiretik [15], antibakteriyel [16], antifungal aktiviteleri [17], CNSregulants [18], anti diyabetik (yüksek şekeri önleyici) [19], ağrı kesici [20], iltihap giderici [21], ateş düşürücü [22,23] ve seçici enzim inhibitör aktiviteleri [24] olarak bilinir.

Bu tür bileşikler zirai alanda ise, pestisit kimyasında önemli bir konum işgal etmektedir. Pirazol bileşiklerinin bitki zararlılarına karşı, böcek öldürücü [25,26] ve mantar öldürücü [27] aktivite gösterdikleri iyi bilinmektedir [28].

Ayrıca pirazol bileşiklerinin koordinasyon kimyasında da ligand olarak kullanıldıkları literatürde mevcuttur [29,30].

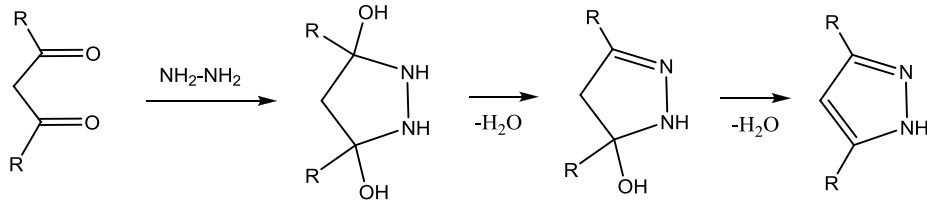
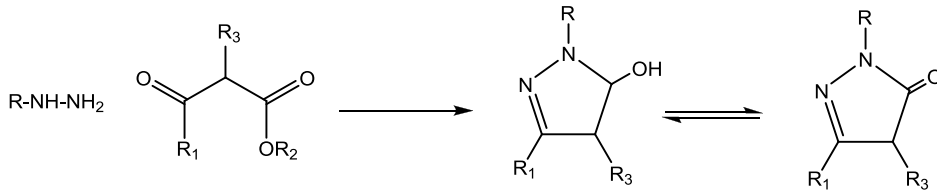
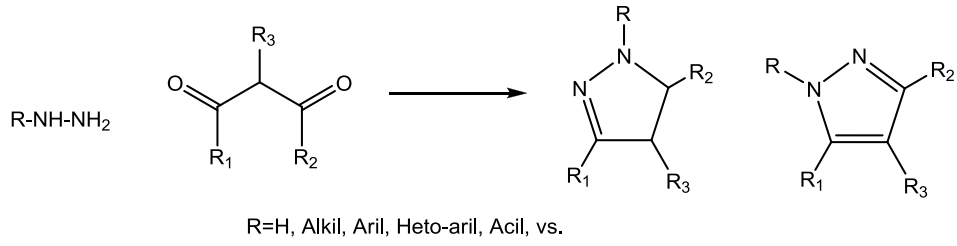
Biyolojik aktivite gösteren sentetik pirazol türevlerinden bazıları lonazolac, fezolamin, difenamizole ve mepirizole olup kimyasal yapıları aşağıdaki şekildedir [31].



### 2.1.1 Pirazollerin sentez yöntemleri

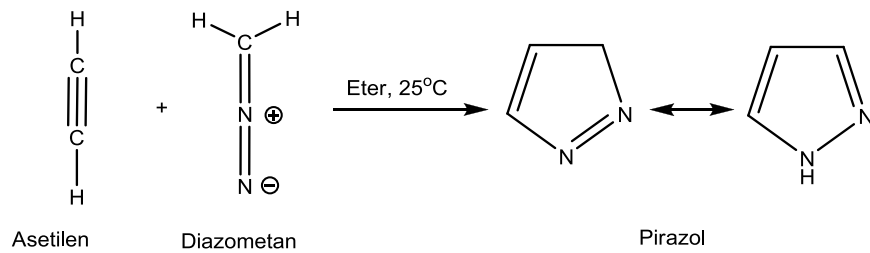
Pirazol sentezi ile ilgili bilinen pek çok yöntem vardır. Sentezle ilgili bazı özel reaksiyonlar aşağıda verilmiştir.

- 1,3-dikarbonil bileşikleri ile hidrazin yada sübstütie hidrazinin reaksiyonundan pirazol veya pirazol halka sistemi elde edilir. Bu yöntem Knorr pirazol sentezi olarak bilinir [32].



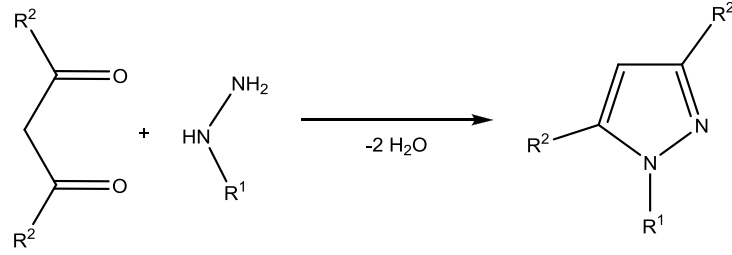
İlk kez 1883 yılında Knorr, etil asetoasetat ile hidrazinin tepkimesi sonucu 1-fenil-3-metil-5-pirazolonu elde etmiştir. Bu bileşiğin ilaç etken madde olduğu anlaşıldığında birçok farklı pirazol türevleri sentezlenmiştir ve bu günümüzde de devam etmektedir [33].

- Pirazolün kendisini elde etmek için kullanılan özel bir reaksiyon olan, Eterli diazometan çözeltisinden oda sıcaklığında asetilen geçirilerek pirazol sentezlenmiştir [1].



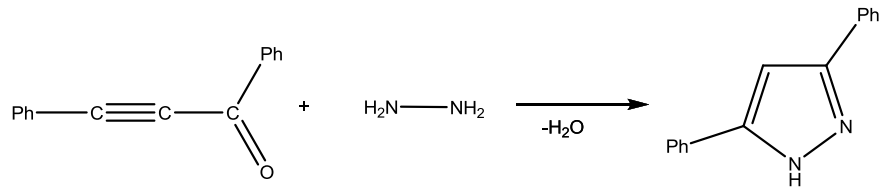
- Alkil veya aril hidrazinler ile 1,3-dikarbonil bileşikleri siklokonenzasyona uğrayarak pirazol türevlerini verirler.





Simetrik olmayan 1,3-diketonlar yapısal izomerler karışımı verirler. Reaksiyonun mekanizması; ortamın pH'ı kadar süstitüent olan R nin yapısına da bağlıdır.

Bu sentezin başka bir çeşidinde aşağıda görüldüğü gibi asetilenik ketonlar çift fonksiyonlu elemanlar olarak kullanılabilir [34].

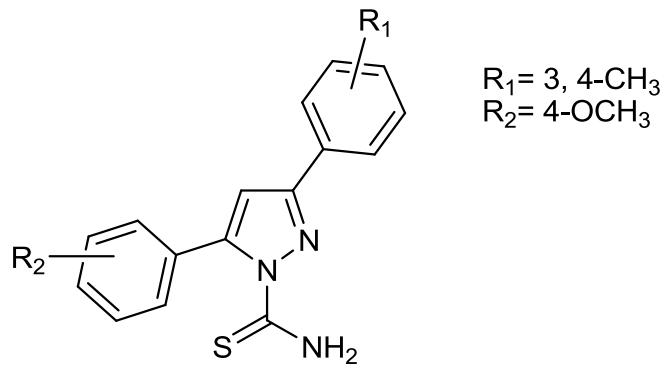


## 2.1.2 Pirazol türevleri üzerinde yapılan çeşitli aktivite çalışmaları

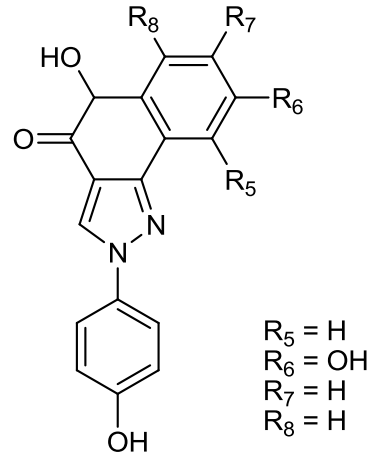
Literatür taraması pirazol ve türevlerinin sahip oldukları potansiyel biyolojik aktiviteleri nedeniyle yaygın olarak araştırma konusu olduğunu göstermektedir.

### 2.1.2.1 Antitümör aktivite:

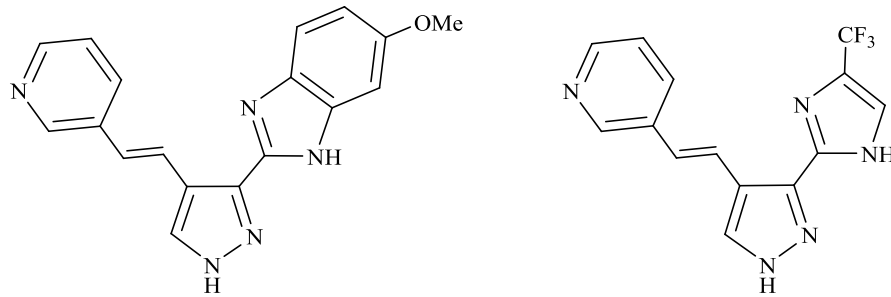
Peng-cheng LV. ve arkadaşları 2010 yılında bir dizi pirazol türevi sentezleyip antitümör aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir [35].



Michael S. Christodoulo ve arkadaşları 2010 yılında yapmış oldukları çalışmada yeni sentezlenmiş trisubstitüe pirazol türevlerinin anti-anjiogenik etkinlik özelliğine sahip olduğunu göstermişlerdir [36].

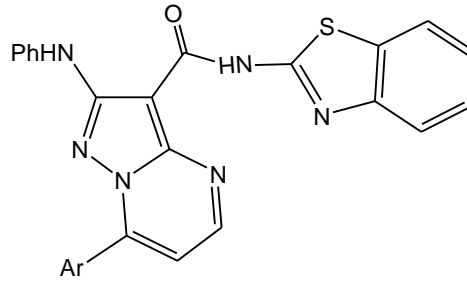


Ronghui Lin ve grubu 2007 yılında 3,4-disubstitüe pirazol türevler, sentezlemişlerdir. Analogları güçlü ve selektif inhibitör etkinlikleri ve çeşitli insan hücrelerinde invitro hücre çoğalmasını engellediğini göstermiştir [37].

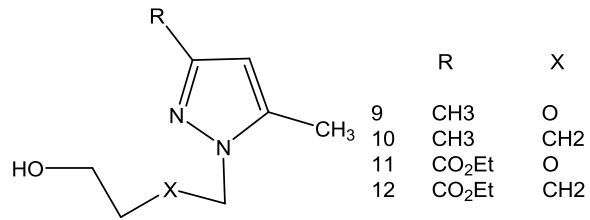


### **2.1.2.2 Antimikrobiyal aktivitesi:**

Samir Bondockve arkadaşları 2010 yılında bir dizi süstitüe pirazol türevleri sentezlemişlerdir. Verilen bileşik güçlü in-vitro antifungal aktivite sergilemekte olduğu bulunmuştur [38].

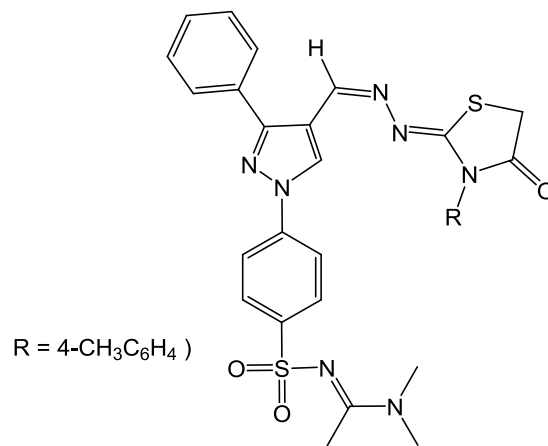


Smaail Radive çalışma grubu 2010 yılında yeni pirazol türevleri sentezlemişlerdir ve bunlar antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilmiştir [39].



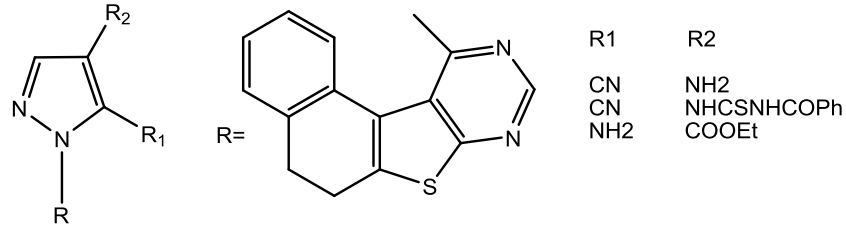
### 2.1.2.3 Anti-inflamatuar etkinlik:

Adnan A. Bechit ve çalışma grubu tarafından 2008 yılında 1*H*-pirazol'un tiyazol ve tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen aşağıdaki bileşik *E.coli* ye karşı belirgin antimikrobiyal aktivite göstermiştir [40].



### 2.1.2.4 Antiviral aktivite:

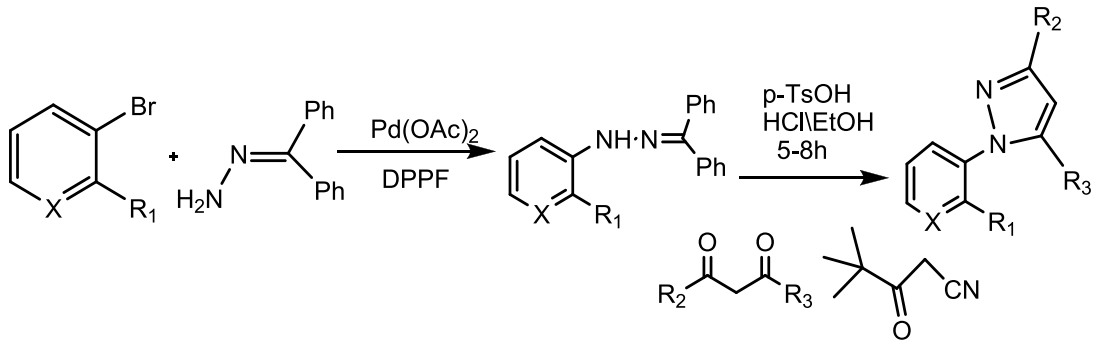
Aymn E. Rashad ve çalışma grubu sübstütie pirazol türevleri sentezlemiştir. Yapılan çalışmalarda sentezlenen türevler hepatit A virüsüne karşı antiviral aktiviteye sahip olup umut verici olduğunu göstermektedir [41].



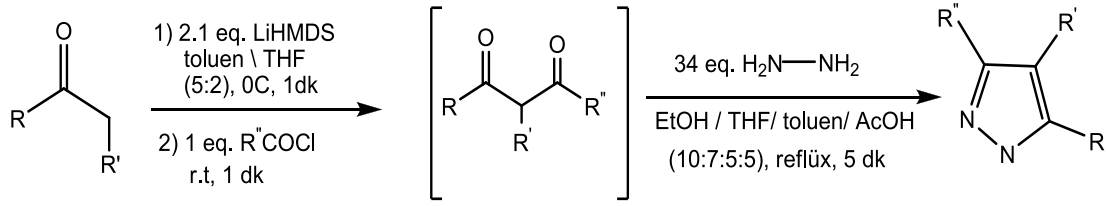
### 2.1.3 Literatürde pirazol türevlerinin sentez yöntemleri:

Pirazollerin sentezine yönelik güçlü gelişmeler olmasına rağmen yaygın olarak bilinen en önemli yöntem hidrazinin *1,3*-diketon ve türevleri ile olan siklocondenzasyon reaksiyonudur.

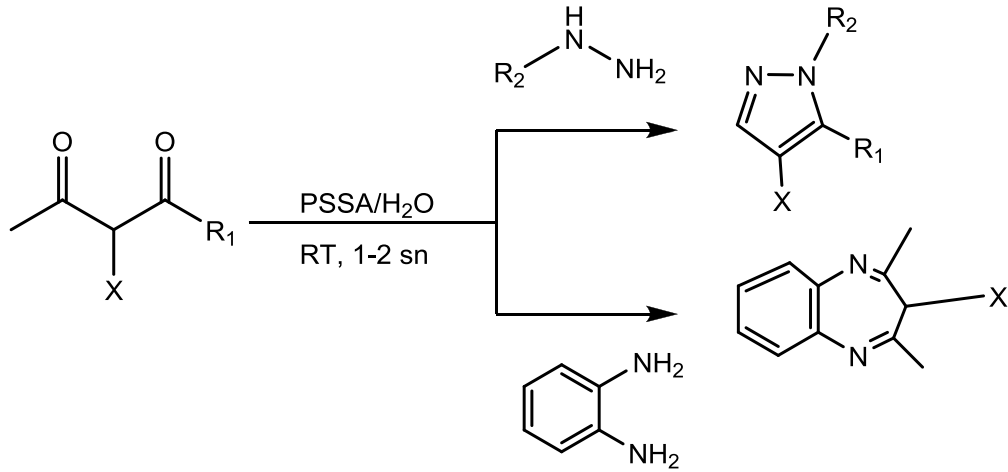
N. Haddad ve grubunun 2002 yılında pirazollerin çok yönü sentezinden biri olan aril benzofenon hidrazonlarla *1,3*-bifonksiyonel substratların yani *1,3*-diketonların ve türevleri ile asidik ortamda siklocondenzasyonu gerçekleştirerek yeni aril pirazol türevleri sentezlemiştir [42].



2006 yılında S. T. Heler ve grubunun yapmış olduğu çalışmada keton ve asit klorürlerden *1,3*-diketonları sentezleyip, hidrazin ile reaksiyonu sonucunda çeşitli pirazol türevleri elde etmişlerdir. Bu yöntem daha önce ulaşılmayan pirazol sentezine olanak sağlar.[43].



V. Polshettiwar ve grubu 2008 yılında yaptıkları çalışmada çeşitli 1,3-diketonları ve diaminleri kullanarak hidrazin ve hidrazitlerle kondenzasyonu sonucu pirazollerin oda sıcaklığında çok kısa sürelerde sentezini gerçekleştirmişler [44].



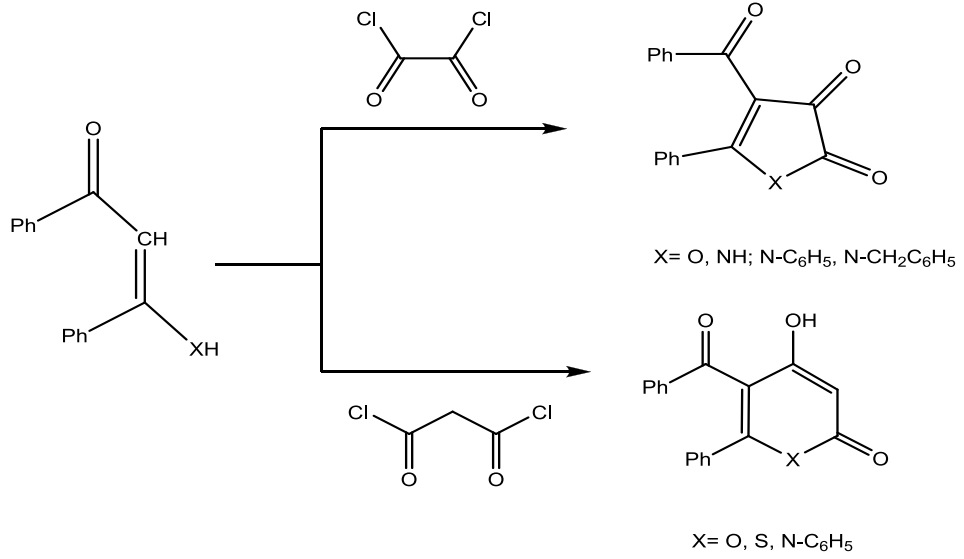
## 2.2 Pirazol Karboksilik Asit

Pirazol bileşiminin farklı sentez yöntemleri ve çeşitli türevlerinin yanı sıra ilgi çeken bir diğer araştırma konusunda pirazol karboksilik asitlerdir.

Karboksilik asit ve türevlerinin genel reaksiyonları nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarıdır. Asit klorürleri ise en etkin türevler olduğu için nükleofillerle reaksiyona girerek, diğer karboksilik asit türevlerini oluşturmaktadır [46,47]. Nükleofilik katılma reaksiyonları ilk olarak Akçamur ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [48].

Daha önce yapılan çalışmalarda dibenzoil metan veya türevlerinin okzalil klorür ile siklokondenzasyonu sonucu beşli dion, malonil klorür ile siklo kondenzasyonundan ise  $\alpha$ -piron sistemleri elde edildiği bilinmektedir [49,50].

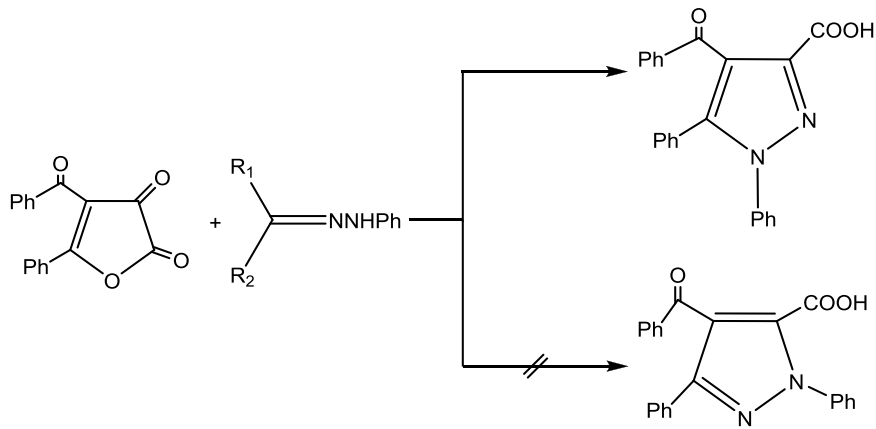
Ziegler ve arkadaşlarının dibenzoilmetanın okzalil klorürle reaksiyonu sonucu bazı pirazol karboksilik asit türevlerinin çıkış maddesi olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşimini sentezlemişlerdir.



4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion'dan elde edilen pirazol karboksilik asit türevleri ortaya çıkan çeşitli biyolojik aktiviteleri sebebiyle dikkatleri üzerine çeken önemli heterosiklik bileşiklerdir.

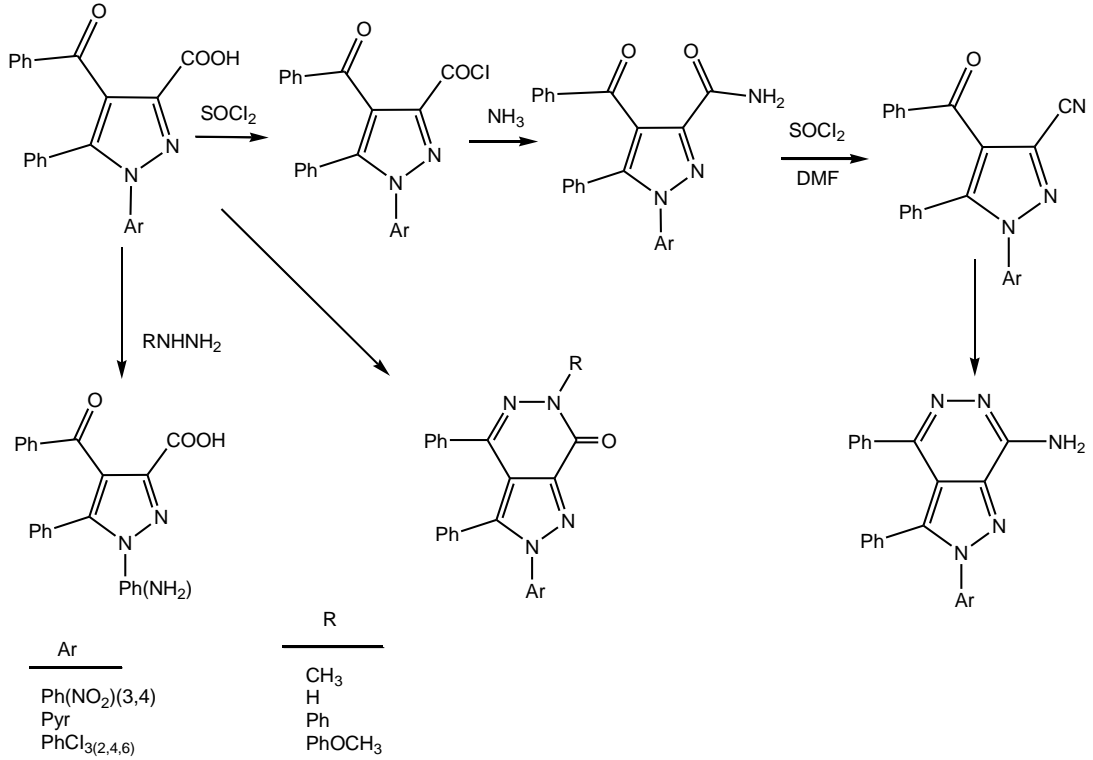
Furan bileşiği lakton halkası ihtiva etmesi nedeniyle heterosiklik alanda yeni bileşikler yapma imkanı verir [45].

Pirazol-3-karboksilli asit türevi eldesinin ilginç bir reaksiyonunda 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion'nun fenil hidrazin ve fenilhidrazinin benzaldehit hidrazonu ile verdiği reaksiyonlardır. Burada hidrazon, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion ile gerek benzenli ortamda ve gerekse 70-80 °C'de direkt olarak bir pirazol-3-karboksilli asit türevini vermektedir [15].

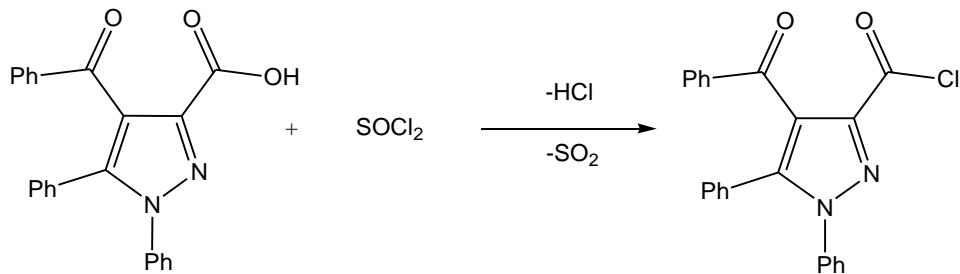


Hidrazin ve hidrazonlarla yapılan bir seri araştırma ile 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin bu reaksiyonunun, tekrarlanabilirliğinin ortaya koyulmasının yanı sıra oluşan pirazol

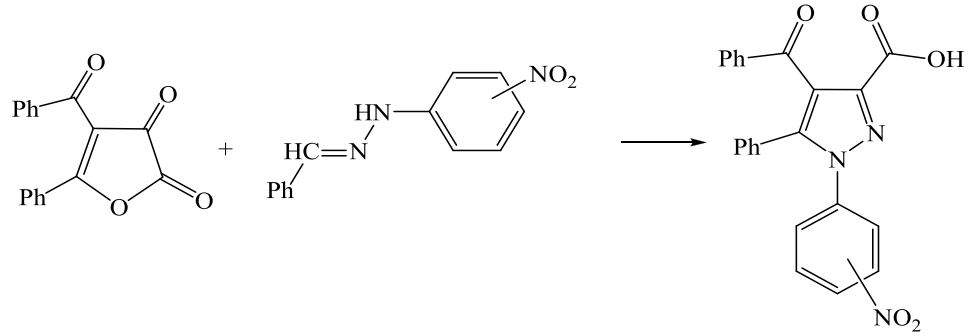
asidinin ileri kademe reaksiyonlarının araştırılmasıyla, ester, amit, üreid, nitril, pirazolo-[3,4-d] pirdazin, kinolinilpirazolo-[3,4-d]pirdazin gibi bir kısmı heterobisiklik türevlerinde sentezi başarılıdır [15].



Y. Akçamur ve arkadaşları 1997 yılında yapmış oldukları çalışmada pirazol karboksilik asit türevlerini sentezlemişlerdir [51].

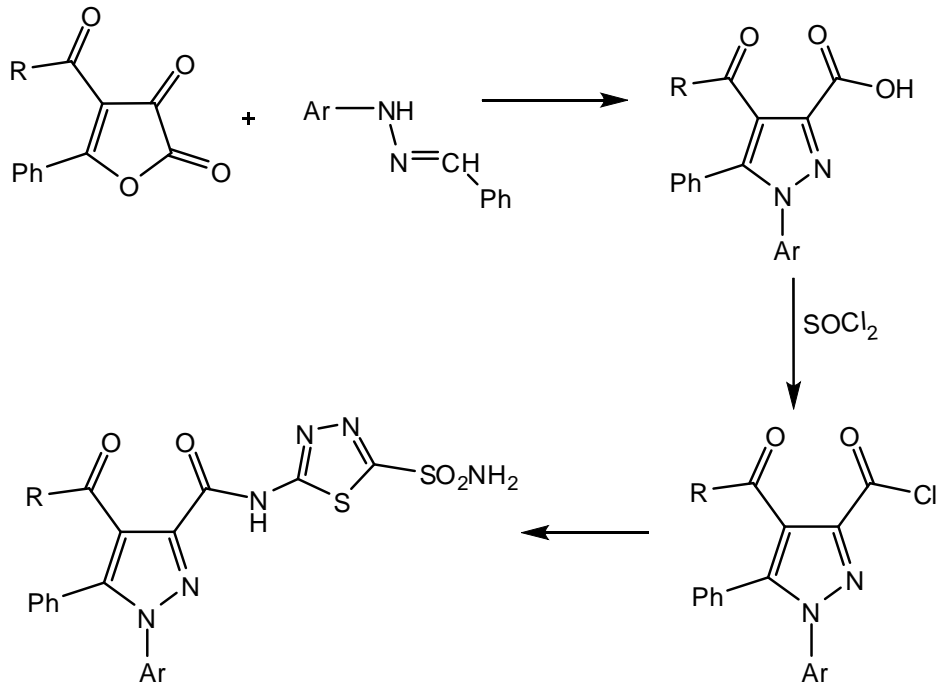


R. Kasımoğulları tarafından 2001 yılında yapılan doktora çalışmasında, başlangıç maddesi olan 4-benzoyl-5-fenil-2,3-furandion bileşiği, çeşitli nitrofenilhidrazinhidrazonlarıyla tepkimeye sokulmuş ve farklı pirazol-3-karboksilik asit türevleri sentezlenmiştir [52].



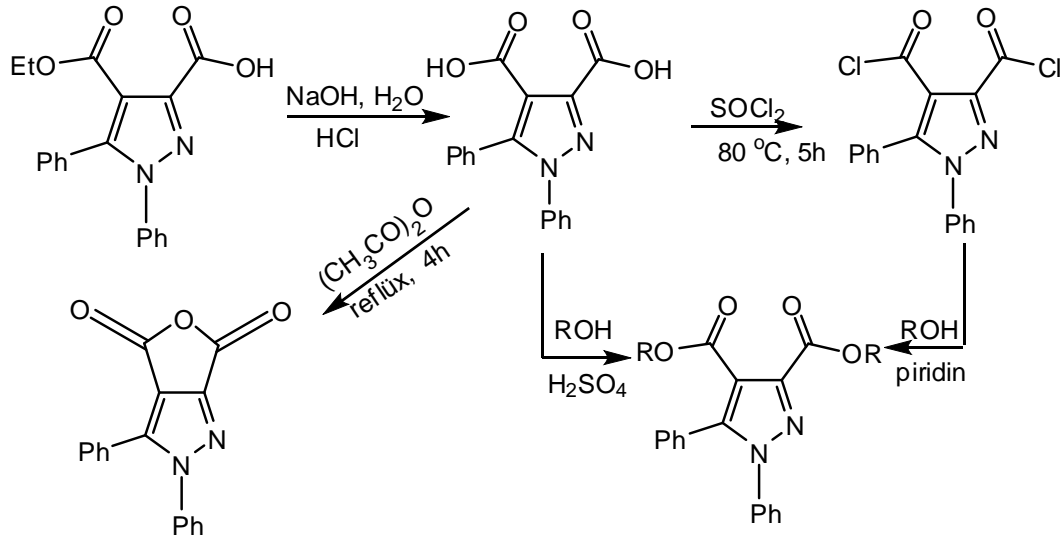
Pirazol-3-karboksilik asit türevleri genel olarak iyi bilinen azot içeren heterosiklik bileşikler olup sentezleri için çeşitli prosedürler geliştirilmiştir [52,53].

Yine Rahmi Kasımoğulları ve grubu tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada pirazol karboksilik asitlerin 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid türevleri sentezlendi ve bu bileşiklerin glokom hastalığını tetikleyen karbonik anhidraz enzimleri (CA-I, CA-II) üzerine inhibisyon etkileri araştırıldı [54].

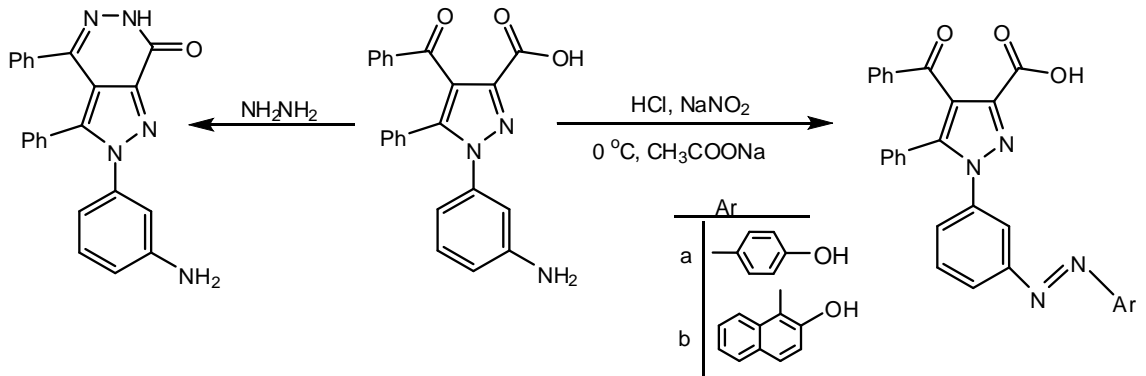


Literatürde, 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3,4-dikarboksilik asitlerin türevlerinin reaksiyonları ile ilgili çok fazla araştırma olmamasına rağmen R. Kasımoğulları ve grubu tarafından 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada bisiklik yapıya sahip pirazollerin yeni türevlerini sentezlemişlerdir [55].

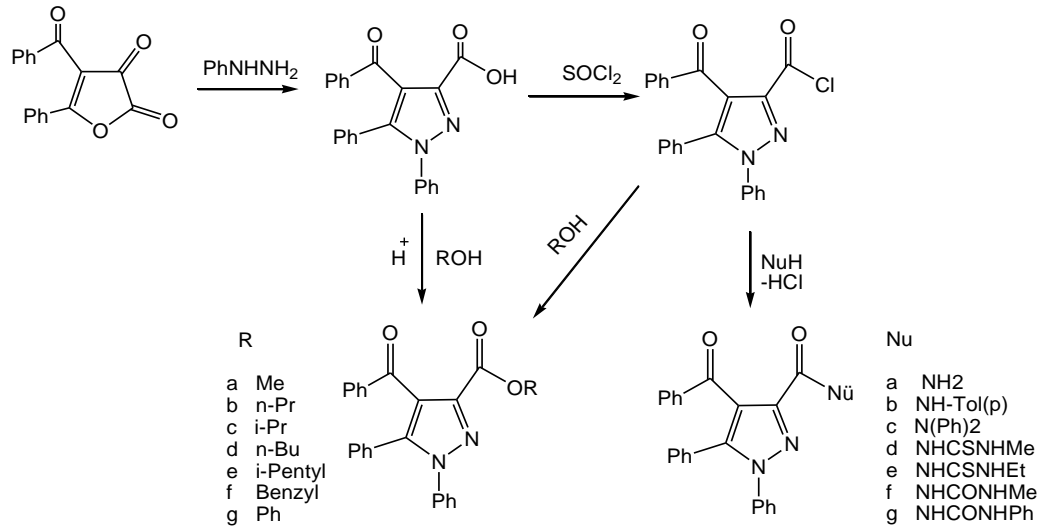




Aynı grup tarafından 2010 yılında yapılan bir diğer çalışmada da yeni pirazol-3-karboksilik asit türevleri sentezlenerek pirazol kimyasına kazandırılmıştır [56].



Ayrıca Ahmet Şener ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yeni bir pirazol-3-karboksilik asit türevi sentezlemişler ve bunu kolayca açıl klorürüne dönüştürerek çeşitli nükleofillerle yeni karboksamit ve karboksilat türevlerini elde etmişlerdir [15,51].



### 2.3 Sülfonamidler

Sülfonamidler, ilk modern antibiyotikler arasında olup antibakteriyal ilaçlardır. İnsan sağlığı, ilaç ve veterinerlik uygulamalarında geniş etki alanına sahip olmaları nedeniyle geçmişte ve günümüzde sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiflikleri incelenmiştir.

1930'larda sülfonamid hızla gelişmiş ve 10 yıl içinde 5400 değişik sülfonamid türevinin önemli bir bölümü de klinikte denenmiştir.

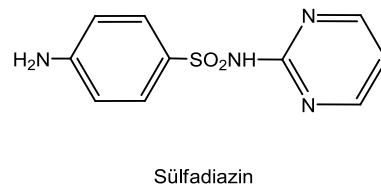
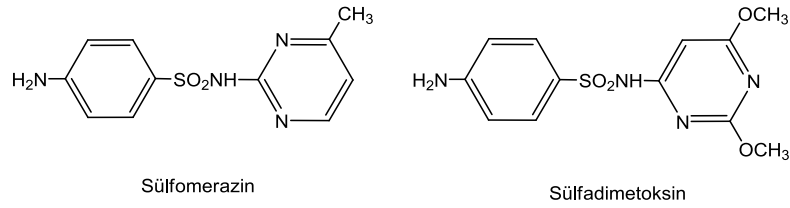
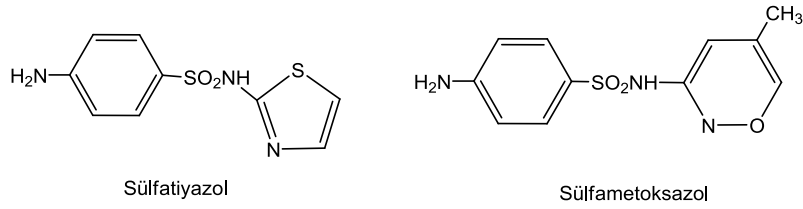
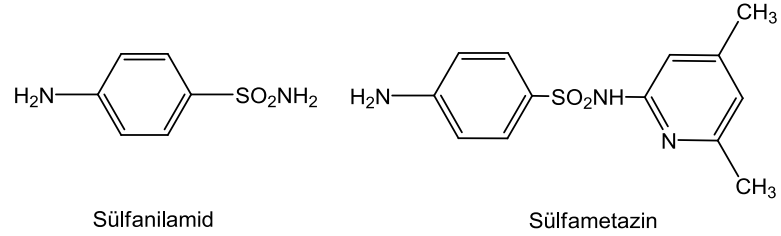
Penisilin'in ilk keşfedildiği 1942 yılına kadar sülfonamidler kemoterapinin en etkili kemoterapötik ilacı olarak yaygın biçimde kullanılmışlardır.

İkinci dünya savaşını izleyen yıllarda, bir yandan değişik antibiyotiklerin ardarda ve etkili biçimde klinik kullanıma girmeleri diğer yandan sülfonamidlerin yan etkilerinin çokluğu, antibakteriyel spektrumlarının darlığı ve kolay direnç kazanılması gibi zayıf yönleri bu ilacı giderek gözden düşürmüş, enfeksiyon tedavisinde kullanımları azalmış ve kullanım alanını iyice sınırlandırmıştır.

1970 ortalarında bir bakteriolitik ajan olan trimetoprim ile kombine edilen sülfonamidler (sulfamethoxazole) yeniden hekimliğin hizmetine girmiş, daha geniş biçimde kullanım alanı bulmuşlardır.

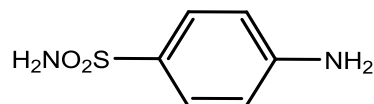
Bazı sülfonamidler ve tedavi edici etkileri sırasıyla şu şekilde örnek verilebilir: Trimetoprim sülfametoksazol zatürreye, Pirimetamin-sülfadiazin serebraltoksoplazmaya, Trimetoprim sülfametoksazol üriner sistem enfeksiyonlarına, gümüş sülfadiazin yanmış

hastalardaki bakteri enfeksiyonlarına, sodyum sülfasetamit göz ve kulak enfeksiyonlarına ve sülfadoksin-sülfalan-kininin sıtmaya iyi geldiği bilinmektedir. Sülf ilaçlarının antimikrobiyal olarak ilk keşfedileni sülfanilamittir [57].



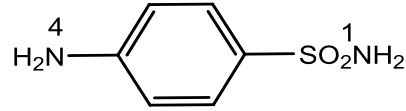
### 2.3.1 Sülfonamidlerin kimyasal yapıları

Sülfonilamid, benzen halkası üzerinde para konumunda amino ve sülfonamid grubu bulundurulur.  $R-SO_2NH_2$  kimyasal yapısına sahip olup, R olarak ifade edilen kısım genellikle aromatik veya heteroaromatik halka sistemleridir [58].



Benzen halkası yerine yapıya diğer bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların süstitüsüyonu aktiviteyi azaltır veya yok eder.

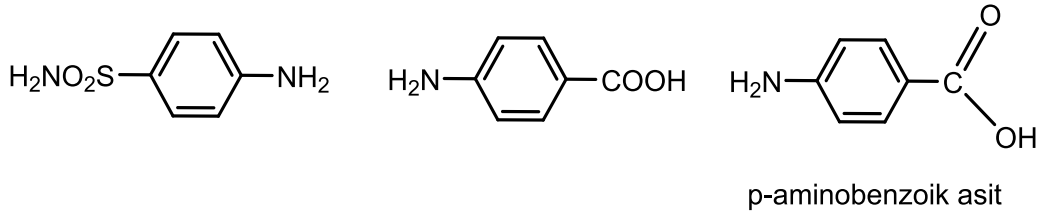
Bu bileşiklerde ana grubu, p-aminobenzen-sülfonilamid yapısı oluşturur ve aşağıdaki şekilde formüle edilir.



Süstitüe sülfonamidler, aromatik amino grubu azotu (N4) ve amido grubu azotu (N1) üzerinden süstitüsyonlarla hazırlanmaktadır. N1-süstitüe türevleri ilaç olarak kullanım alanı bulan en önemli sülfonamidler arasında yer alır. Fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerde büyük ölçüde değişikliğe yol açarak sülfonamid bileşiğinin klinik kullanımının artmasına neden olmaktadır [59].

### 2.3.2 Etki mekanizmaları

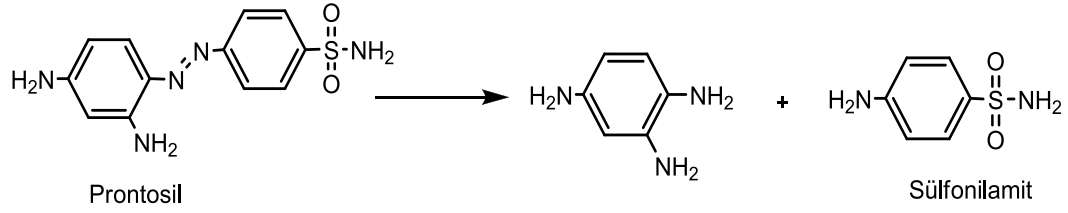
Sülfanilamid, sülfö ilaçlarının ana bileşiği olup moleküler yapıları bakteri organizmalarında tetrahidrofolik (THF) asit sentezi için gerekli olan p-amino benzoik asid (PABA) molekülünün yapısına benzeyen ve bakteri gelişmesini ve aktivitesini durduran bu moleküller bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde, AIDS hastalarında oluşan enfeksiyonların, yanık sonucu oluşan enfeksiyonların, sıtma ve menenjit hastalıklarının tedavisinde antibakteriyal ilaç olarak kullanılmakta, ayrıca, diabet, gut, hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların fonksiyonel grubunu oluşturmaktadır [60].



Sülfonamid ve PABA'nın kimyasal yapıları

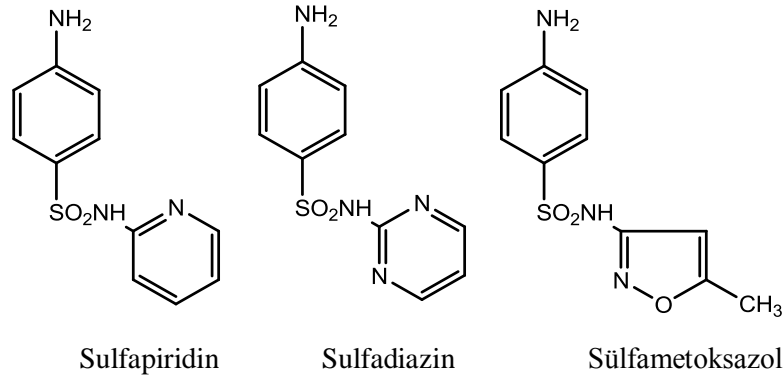
### 2.3.3 Farmakolojisi

Sülfonamidin tesadüfen keşfedilmesiyle bakterileri boyamak amacıyla kullanılan prontosil adlı boyanın etkili bir antibakteriyel madde olduğu bulundu. Daha sonra etkili maddenin prontosilin kendisi değil, hücrede bundan oluşan sülfonilamid olduğu anlaşıldı.



Bu buluş, farmakolojik özellikleri geliştirmek için, temel yapı üzerinde çeşitli değişiklikler yapılmak suretiyle hızlı ve sistematik olarak yayıldı. Bu değişikliklerin bazıları, tamamen farklı etkinlik gösteren yeni ilaçların bulunmasına yol açmıştır [62].

Ancak, en iyi sonuç -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubunun bir hidrojeni yerine başka grupların, özellikle heterosiklik halkaların geçirildiği bileşiklerle elde edildi. Aşağıda bu bileşiklerden bazı örnekler verilmektedir.



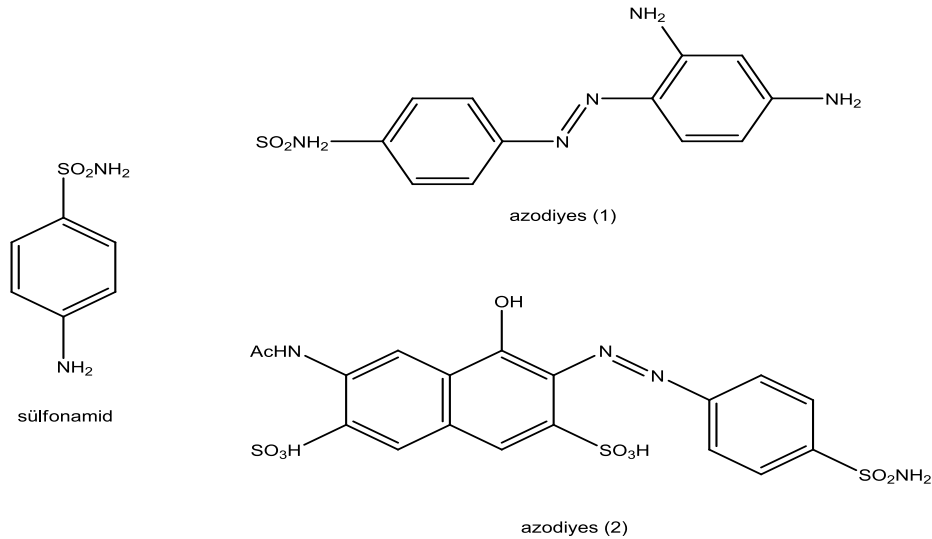
Sülfonamidler ağızdan alındığında sindirim kanalında iyi emilerek vücut sıvılarına ve dokularına dağılırlar. Alındıktan 2-4 saat sonra en yüksek plazma düzeyine erişir [61]. Geri dönüşümlü bir şekilde plazma albüminine bağlanırlar. Bu proteine bağlanmış haliyle ilaç inaktif durumdadır [61]. .

### 2.3.4 Karbonik anhidraz enzimi üzerindeki etkisi

Sülfonamidler karbonik anhidraz enzim inhibitörü olarak da bilinirler. Karbonik Anhidrazin sülfonilamid ile inhibisyonunun Mann ve Keilin ile keşfi bazı önemli ilaçların dizayn edilebilmesini sağlamıştır.

Canlılarda bulunan bu enzim karbonik asitin karbondioksit'e dönüşümünü katalizler. Farklı insan karbonik anhidraz izoenzimleriyle kompleks oluşturan bu ilaçların tam kristal yapıları, hem sülfonamid ilaçlar ile moleküler seviyede karbonik anhidrazın inhibisyon mekanizmasını anlamak için hem de yan etkisi en az olan ilaçların rasyonel düzenlemesi için oldukça önemlidir.

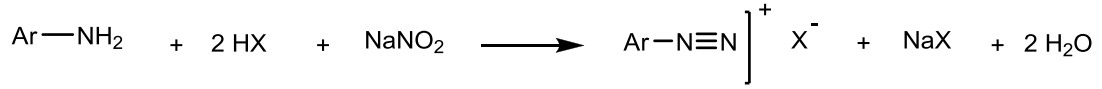
Krebs (1948)'e göre CA'nın güçlü inhibitörleri,  $ArSO_2NH_2$ 'nin bir tipi olan sübtitüe olmamış aromatik sülfonamidlerdir. Krebs (1948) tarafından bulunan aktif yapılar arasında, sülfonamidlerden türetilmiş azodiyes bileşikleri (1) ve (2) vardır [63,64,65,66].



### 2.4 Diazonyum Tuzları

Diazonyum adı, Fransızca olan azot kelimesinden gelir. Diazonyum tuzları, 1858'de Johan Peter Griess tarafından keşfedilmiş ve ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Griess'in keşfinden sonraki beş yıl içinde de kumaşlar için kullanılan azo boyar maddeleri ticari olarak üretilmeye başlanmıştır [67].

Diazolamada başlangıç maddesi, aromatik yapıda bir primer amindir. Bu madde ile  $NaNO_2$ 'in,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de anorganik asitli sulu çözelti içinde reaksiyona sokulmasıyla diazonyum tuzu elde edilir [68].

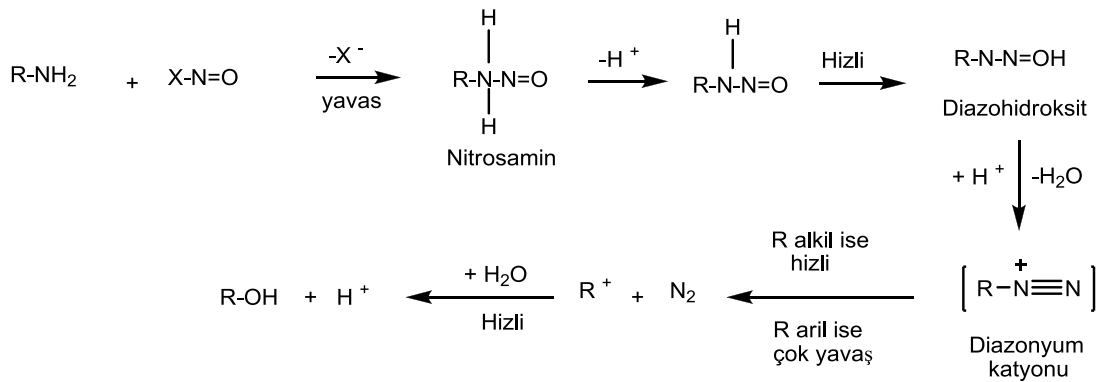


Ar : Aril

X : Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> vs.

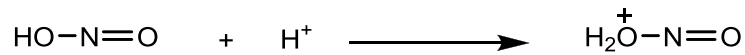
Zayıf bazik karakterdeki aminlerin diazolanmasında, yukarıdaki denklemin gösterdiği miktardan daha fazla hidrojen iyonu gerekir. Fazla asit ilavesi, amin-amonyum dengesininin reaktif olmayan amonyum iyonları yönüne gitmesini engeller. Çok zayıf bazik aminleri diazalamada sülfürik asit kullanılır. Burada diazolama maddesi, kolayca meydana gelen nitrosil sülfürik asittir.

Diazolama reaksiyonunun mekanizması aşağıda görüldüğü gibidir.

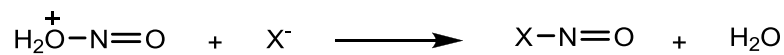


X : Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> v.b.

Amino grubunun nitrosolandırılması, diazolama reaksiyonunda temel basamaktır. Nitrosolandırmada elektrofil komponent olarak rol oynayan, nitrosil iyonu (NO<sup>+</sup>) dur. Çözeltide nitrit asidi, nitroso asityum katyonu şeklinde bulunur.



Bu madde, su ile nitrosil iyonu oluşturmak üzere parçalanır ve sistemdeki X bazı ile X-N=O katılma bileşiğini meydana getirir.



Sekonder aromatik ve alifatik aminlerde nitrosolandırma reaksiyonu, nitrosaminlerin oluşumu ile nitroso kademesinde kalır. Primer aminlerde ise önce nitrosamin daha sonra diazohidroksit üzerinden diazonyum kationuna dönüşür. Denklemden de görüldüğü gibi alifatik aminlerle oluşan diazonyum tuzu, azot molekülünün kolayca ayrılmasıyla bozunur. Buna karşılık, aromatik diazonyum tuzlarında bu reaksiyon oldukça yavaştır. Özellikle çözelti halindeyken stabildir. Buna karşılık katı haldeki diazonyum tuzları patlayıcıdır. Bu olay yüksek konsantrasyonlarda çalışılan diazolama reaksiyonlarında da görülebilir.

Diazolanacak aminin çözünürlüğü ve bazikliği dikkate alınarak teknikte dört ayrı diazolama yöntemi uygulanır.

- **Doğrudan diazolama**

Primer aromatik amin sulu HCl ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içinde çözülür veya süspansiyonu yapılır. Üzerine sulu derişik NaNO<sub>2</sub> ilave edilir. 1 ekivalent amine karşı 2,5-3 ekivalent asidin fazlası konur ve reaksiyon 0-5 °C'de gerçekleştirilir.

- **İndirekt diazolama**

Sülfonik veya karboksilik asit grubu içeren aminler genellikle seyreltik asitlerde zor çözünür. Bu nedenle diazolanmada amin, zayıf alkali çözeltide çözündürülür. Hesaplanan miktarda NaNO<sub>2</sub> çözeltisi ilave edilir. Bu karışıma soğutmak suretiyle ve karıştırarak asit eklenir.

- **Zayıf bazik aminlerin diazolanması**

Zayıf bazik amin derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de çözündürülür. Katı halde NaNO<sub>2</sub> ve derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> den kolayca elde edilebilen nitrosilsülfat asidiyle diazolanır.

- **Organik çözücülerde diazolanma**

Suda çok zor çözünen veya hiç çözünmeyen aminler, buzlu sirkede veya su ile seyreltilebilen alkol gibi bir çözücüde çözündürülür. Asit ilavesinden sonra doğrudan diazolama yöntemindeki gibi reaksiyona devam edilir.

Bütün reaksiyonlarda; temperatur, pH ve diazolanacak çözeltinin konsantrasyonu reaksiyonun yürüyüşünü etkiler.

Diazonyum bileşikleri, sulu çözeltide ve genellikle yalnız soğukta dayanıklıdırlar. Sıcakta bozunurlar. Azot çıkışı ile birlikte tekabül eden fenollere dönüşürler. Bazı aminler 40



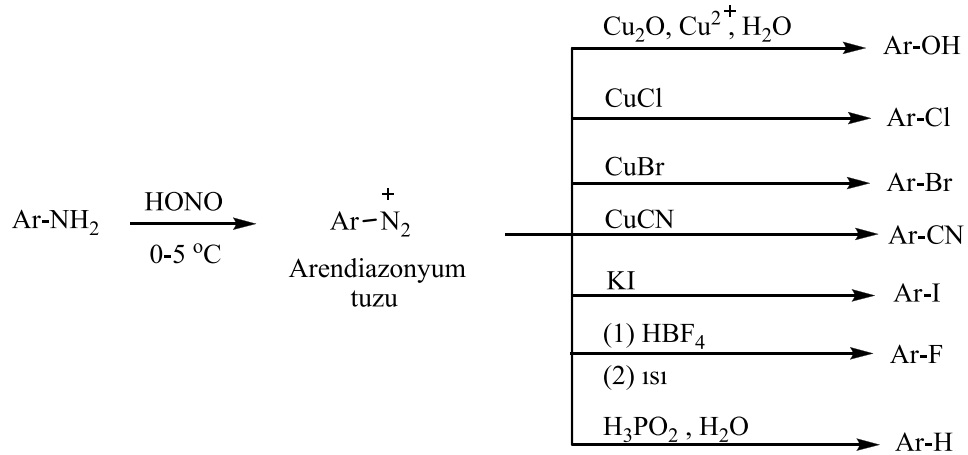
°C'ye kadar diazolanabilir. Işık ve ağır metal iyonları diazonyum bileşiğinin bozunmasını hızlandırır [68].

#### 2.4.1 Yerdeğiştirme reaksiyonları

Diazonyum tuzları aromatik bileşiklerin sentezi için çok kullanışlı ara ürünlerdir. Çünkü diazonyum grubu -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH ve -H dahil, pek çok atom ve grupla yer değiştirebilir.

Diazonyum tuzları hemen hemen her zaman aromatik birincil aminlerin diazolanması ile elde edilirler. Birincil arilaminler ise, doğrudan nitrolama tepkimeleri ile elde edilen nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle sentezlenebilirler.

Diazonyum tuzlarının çoğu 5-10 °C un üzerinde kararsızdırlar ve kurutulduklarında patlarlar. Çoğu diazonyum tuzu, izole edilmeden yer değiştirme tepkimeleri verebilir. Karışıma CuCl, CuBr, KI, vb. gibi reaktifler ilave etmek ve hafifçe ısıtmak yeterlidir. Bu arada yer değiştirme tepkimesi gerçekleşir ve azot gazı açığa çıkar.

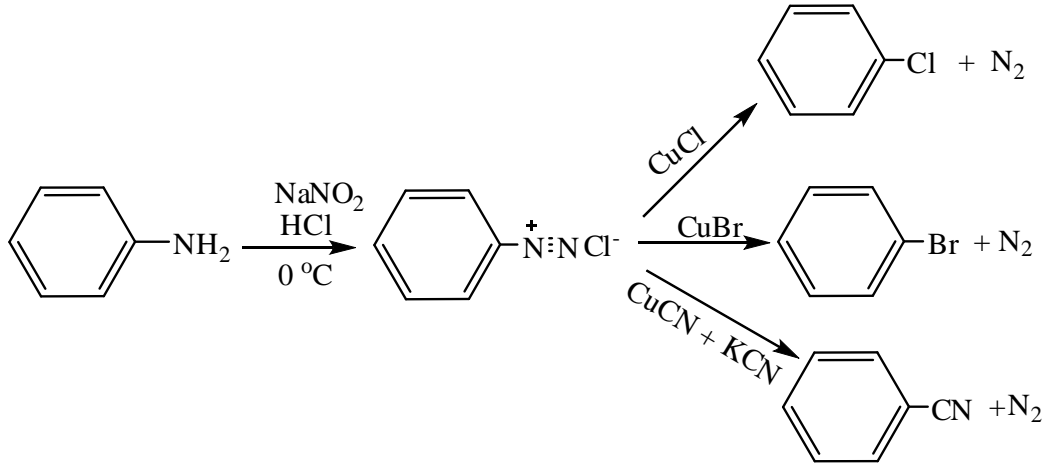


Yalnızca -F ile yer değiştirmede diazonyum tuzunu izole etmemiz gerekir. Bunun için karışıma HBF<sub>4</sub> ekleriz ve az çözünen, nispeten kararlı arendiazonyum floroborat, ArN<sub>2</sub><sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup> çökeğini elde ederiz [69].

#### 2.4.2 Sandmeyer tepkimeleri

Diazonyum tuzları bakır(I) klorür, bakır(I) bromür ve bakır(I) siyanür ile tepkimeye girerek, sıra ile -Cl, -Br ve -CN ile diazonyum grubunun yer değiştirmiş olduğu ürünleri verirler. Bu tepkimeler genellikle Sandmeyer tepkimeleri olarak bilinir. Bu tepkimeler tam

olarak bilinmese de iyonlar üzerinden değil, radikaller üzerinden yürüdükleri düşünülmektedir [69].

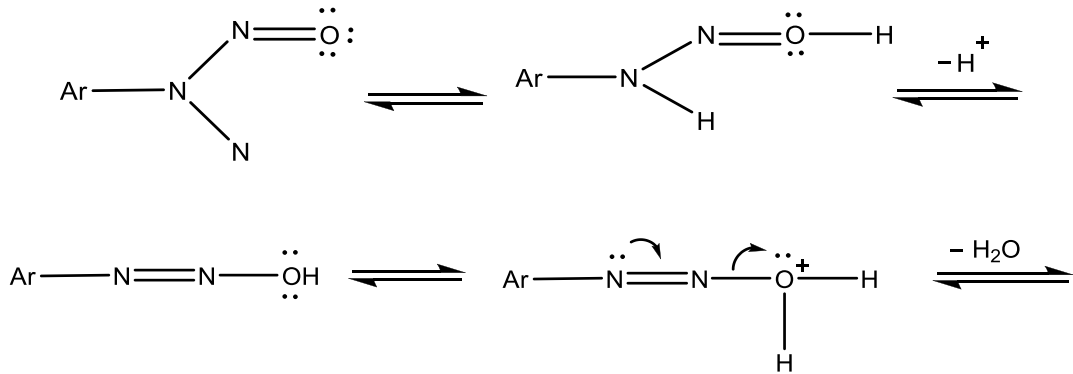


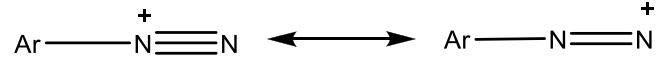
### 2.4.3 Kenetlenme reaksiyonları

Diazonyum iyonlarının bir nükleofilik substratla verdiği elektrofilik aromatik yerdeğiştirme tepkimeleri azo kenetlenme tepkimeleri olarak adlandırılır. Nükleofilik substrata ise kenetlenme bileşeni denir. Diazonyum iyonları göreceli olarak zayıf elektrofiller olduğu için sadece  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}$  gibi elektron sağlayan grupları bulunan aromatik bileşikler kenetlenme bileşeni olarak kullanılırlar.

Azo kenetlenme tepkimelerinde diazo bileşiklerinin ve kenetlenme bileşenlerinin dengeleri göz önüne alınmalıdır. Genel kural olarak, nükleofilik substratın etkinliği bazlık arttıkça artacağından fenolat iyonu ve serbest amin, fenol ve amonyum iyonundan daha hızlı reaksiyon verecektir. Daha etkin türlerin oluşumu ortamın pH'sına bağlıdır.

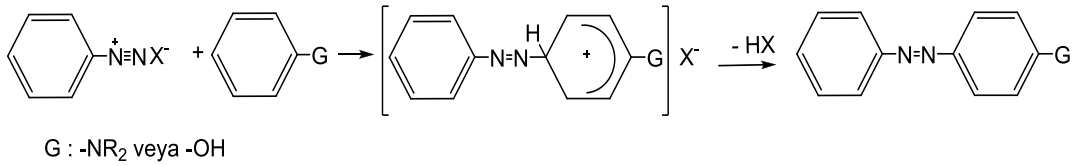
Diazonyum katyonunun oluşumu:



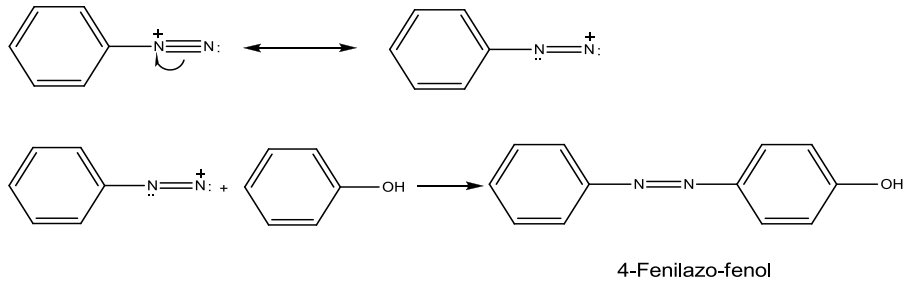


Diazo ve kenetlenme bileşenlerinin ortamın pH'sına bağlı olan bu dengeleri kenetlenme tepkimesinin hızını etkilediğinden dolayı önemlidir. Kenetlenme tepkimeleri, diazonyum iyonu ile kenetlenme bileşenine göre fenolat anyonu, enolat anyonu ya da aromatik amin yönüne doğru olmalıdır. Ortamın pH aralığı aromatik aminler için 4-9 arası, enoller için 7-9 arası, fenoller için ise 9 civarındadır [70].

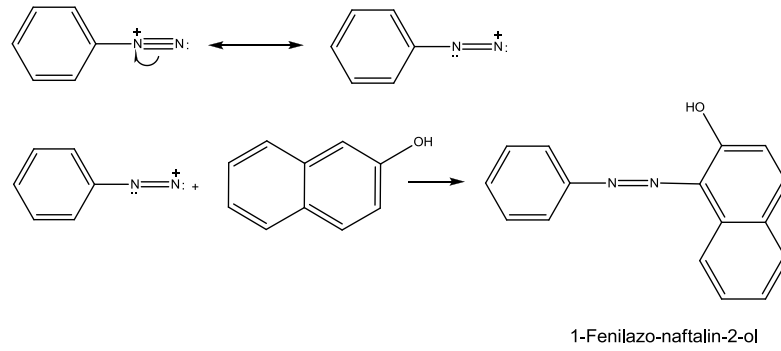
Kenetlenme tepkimelerinin mekanizması; nitrolama, sülfolama gibi elektrofilik aromatik yerdeğiştirme tepkimeleriyle aynıdır. S<sub>N</sub>2 mekanizması olarak adlandırılan bu yer değiştirmelerin ilk basamağında elektrofil, nükleofilik substratın karbonuna bir kovalent bağla bağlanır ve ara ürün oluşur. Daha sonra baza bir proton transferi olur. Bu mekanizma, ilk olarak Zollinger tarafından doğrulanmıştır [71].



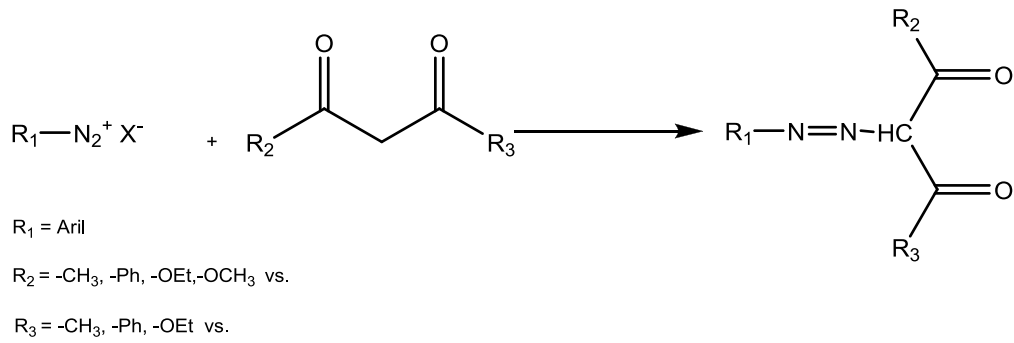
- **Fenol ile kenetlenme**



- **β-Naftol ile kenetlenme**



Bizim araştırmamızda aktif alifatik C-H bileşikleri olan; bazı  $\beta$ -diketon ve  $\beta$ -ketoester turevlerinin diazonyum tuzları ile verdikleri kenetlenme tepkimeleri uzerinde yoğunlaşıldı. Bu bileşiklerin diazonyum tuzlarıyla verdikleri reaksiyonlar genel olarak aşağıdaki gibidir.



### 3. ARAŞTIRMAYA GİRİŞ

#### 3.1 Araştırmanın Amacı

Diazonyum tuzları organik sentezlerde çok önemli rol oynamaları ve ticari olarak önemli boyarmadde ajanları olmaları sebebiyle uzun zamandan beri yüksek ilgi odağı olmuşlardır [72,73]. Bilindiği gibi aromatik primer amin grubu içeren bileşikler, soğukta  $\text{NaNO}_2$  ve  $\text{HCl}$  ile etkileştirilmeleri sonucunda diazonyum tuzlarını oluştururlar. Oluşan bu diazonyum klorürler çeşitli nükleofillerle yer değiştirme ve aromatik bileşiklerle de kenetlenme ürünleri verirler. Aren diazonyum grupları, uygun aromatik karbon atomlarına kenetlenmelerinin yanı sıra, uygun alifatik karbon üzerinden de kenetleme tepkimeleri verebilmektedirler [74]. Alifatik bileşiklere kenetlenmenin gerçekleşebilmesi için, yapıda, etkin C-H bağı içeren karbon atomu bulunması gerekmektedir. Dolayısıyla,  $\beta$ -diketonlar ve  $\beta$ -ketoesterlerdeki asidik protonun kolayca ayrılabilmesi rezonans stabilize bir anyonun oluşmasına ve bu anyonun iyi bir nükleofil gibi davranmasına neden olmaktadır. Bu anyonun arildiazonyum klorürlerle kenetlenmesi, 2-arilazo–hidrazo türevlerini vermekte, bunlardan da azo–hidrazo süstitüe değişik heterosiklik bileşikler elde edilmektedir.

Yapıların tartışmalı oluşu (azo–hidrazo) yanında, bu bileşiklerin boya endüstrisinde önemli bir yer teşkil etmeleri, ayrıca değişik biyolojik aktiviteye sahip olan heterosiklik bileşiklerin sentezine imkan vermeleri, kenetlenme ürünlerini üzerlerinde en fazla araştırma yapılan bileşikler arasına sokmaktadır [75].

Diğer yandan süstitüent olarak heteroaril grupları takılmış pirazol türevlerinin biyolojik aktivitelerinin arttığı ve aynı şekilde gruplar bulunduran bir kısım pirazolo-piridazin bileşiklerinin bazı hastalıkların tedavisinde (ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici olarak) kullanıldığı bilinmektedir.

Bunun yanında Rahmi Kasımoğulları ve grubu tarafından sentezlenen çeşitli pirazol karboksilik asitlerin sülfonamid türevlerinin antiglokom aktiviteleri araştırılmış ve oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiştir [76,77].

Bu çalışmada, yukarıda ifade edilen tüm veriler de dikkate alınarak, 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asitin yeni sülfonamid türevleri ve diazo bileşikleri verip vermeyeceğinin araştırılması amaçlandı. Bunun için reaksiyonların temel başlangıç maddeleri olan, 4-benzoil-5-fenilfuran-2,3-dion bileşiği ve 3-nitrofenilhidrazinbenzaldehit hidrazonu yeniden sentezlendi. Daha sonra bu maddelerin 1/1 mol oranında katı faz reaksiyonu gerçekleştirilerek pirazol-3-karboksilik asit türevi elde edildi. Bu bileşik ise tiyonil klorürle

reaksiyona sokularak asit klorürüne dönüştürüldü. Asit klorürün sülfonamitle reaksiyonu neticesinde, pirazol karboksilik asidin sülfonamit türevi elde edilmiş oldu. Son olarak nitro grubu indirgenip diazolandı ve çeşitli 1,3-dikarbonil bileşikleri ve  $\beta$ -naftol ile kenetlenme reaksiyonları gerçekleştirildi.

## 4. MATERYAL VE YÖNTEM

### 4.1 Materyal

#### 4.1.1 Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler; analitik saflıkta olup, Merck, Aldrich, Sigma ve Fluka gibi firmaların ürünleridir. Bu maddelerden dibenzoil metan, okzalil klorür, 3-nitrofenil hidrazin, benzaldehit, tiyonil klorür, sodyum sülfür nona hidrat ve kükürt **ES-1** bileşiğinin sentezi için kullanılmıştır. Ayrıca **ES-2** bileşiğinin ileri reaksiyonları için asetil aseton, benzoil aseton, etil benzoil asetat,  $\beta$ -naftol, dibenzoil metan, sodyum azit gibi reaktifler de kullanılan diğer kimyasal reaktiflerdir.

Ayrıca; reaksiyonlarda ve saflaştırma işlemlerinde organik kimyada çözücü olarak kullanılan her türlü organik çözücü denenmiş ve kullanılmıştır. Kullanılan çözücüler şu şekilde sıralayabiliriz: dietileter, aseton, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, toluen, hekzan, kloroform, tetrahidrofuran. Bu çözücülerden her biri, kurutulmak ve destile edilmek suretiyle yeniden saflaştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları Dumlupınar Üniversitesi Fizik Bölümünde,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve Kütle spektrumları ise King Fahd Petrol ve Mineraller Üniversitesi (KFUPM) Doğal Bilimler Fakültesinde (Suudi Arabistan) alınmıştır.

#### 4.1.2 Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar

Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup, bu cihazlar gereken yerlerde kullanılmıştır.

UV lambası:	Camag
Rotary Evaporatör:	Heidolph Laborota 4003
Erime noktası tayin cihazı:	Barnstead Electrothermal 9200
Etüv:	Binder (0-300 °C)
TLC levhaları	Kieselgel 60F 254 plates (Merck);
Magnetik karıştırıcı ve ısıtıcılar:	Heidolph MR 3001
Vakumlu etüv:	Labart
Hassas terazi:	Ohaus Adventurer
IR:	Bruker Vertex 70 Sample Compartment

### 4.1.3 Yöntem

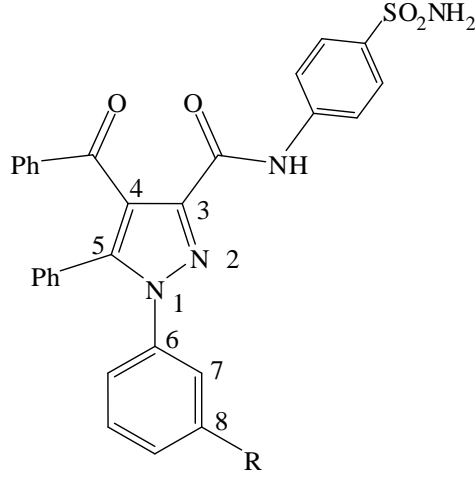
Yaptığımız çalışmada elde edilen bileşiklerin sentez yöntemleri çeşitli denemeler sonucunda ortaya atıldı. Kimyasal reaksiyonların verimi ve hızı üzerinde etkili olan sıcaklık, zaman, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yapısı gibi etkenler göz önünde bulundurularak, en uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışıldı. Bunun için her reaksiyonda, değişik çözümler kullanılarak, sıcaklık, zaman taramaları yapıldı. Reaksiyonların gidişatı TLC ile takip edildi. Çözelti ortamında herhangi bir netice alınmaması durumunda çözümlü ortamda direkt reaksiyon (katı faz) denemeleri yapıldı. Her türlü ortamda çalışılmasına rağmen sonuç alınamayan denemeler oldu.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve Kütle spektrumlarından faydalanıldı. Bu spektroskopik cihazlarından elde edilen spektrumların yorumlanması ile organik bileşiklerdeki fonksiyonel grupların tespit edilmesi ve yapılarının aydınlatılması işlemleri yapıldı. Elde edilen spektrumların yorumlanmasında ise çeşitli korelasyon tabloları ve bazı yardımcı kitaplardan yararlandı.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında gözlenen 207 ppm ve 20 ppm' deki sinyaller, spektrumların alınması esnasında tüplerin temizlenmesi için kullanılan asetondan kaynaklanan pikler olup, safsızlık olarak değerlendirilmiş ve yorumlarda ifade edilmiştir.

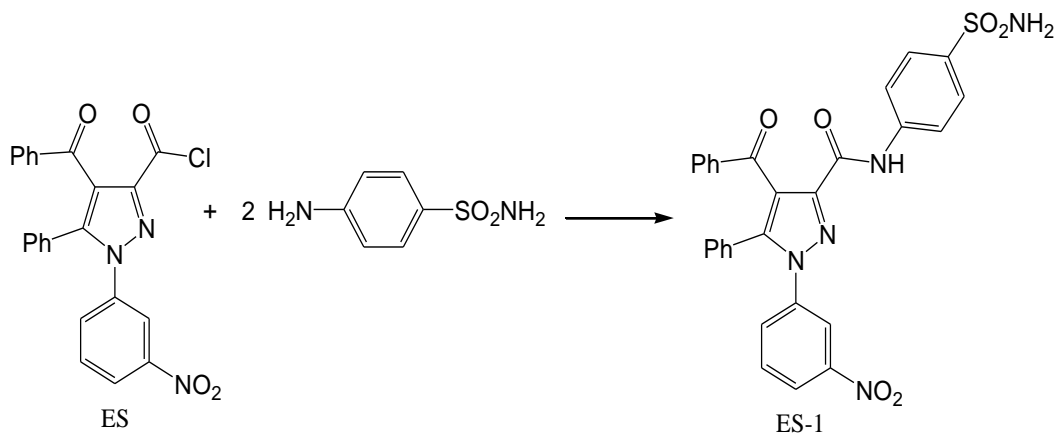


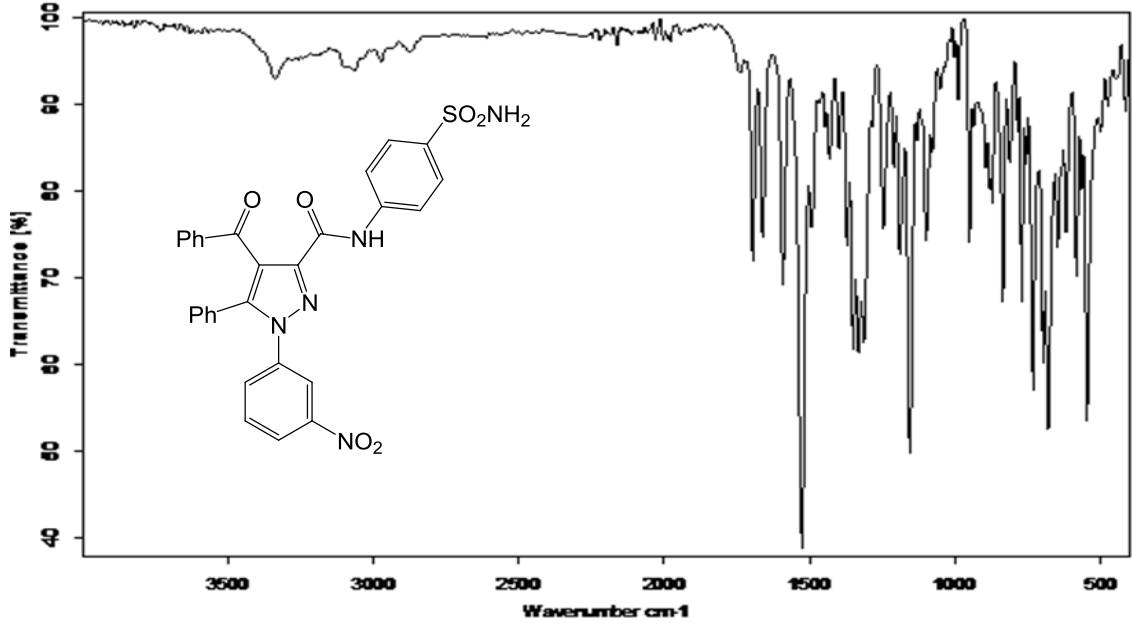
## 5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR



### 5.1. 4-Benzoil-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(4-Sülfamoilfenil)-1H-Pirazol-3-Karboksamit Bileşiğinin Sentezi (ES-1)

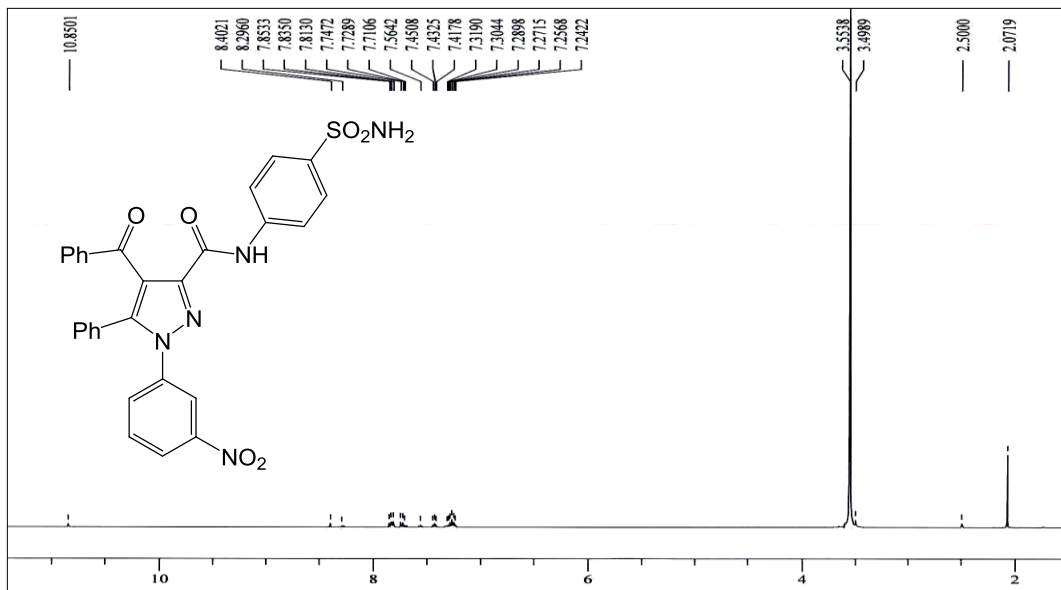
4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit tiyonil klorür ile etkileştirilerek açil klorürüne (**ES**) dönüştürüldü. ES bileşiği ile 4-aminobenzensülfonamid bileşiği, THF içerisinde 1/2 mol oranında karıştırıldı. Geri soğutucu altında yaklaşık olarak 5 saat reflux edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon balonunun dibinde kalan madde su ile yıkandı ve propanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



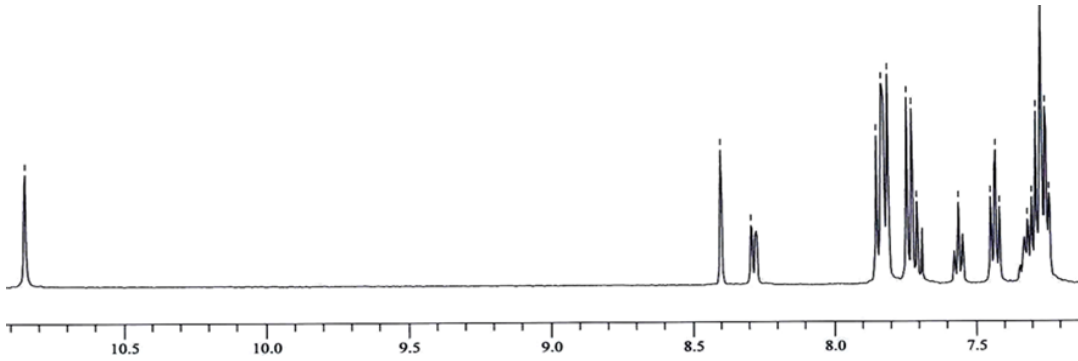


Şekil 5.1 ES-1 bileşiğinin IR spektrumu

**ES-1** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.1) incelendiğinde,  $3335\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen band bileşikteki amin (N-H) grubu gerilme titreşimine,  $3063\text{ cm}^{-1}$ 'deki band ise aromatik halkadaki (C-H) gerilme titreşimine aittir.  $1694\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik benzoil karboniline;  $1661\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1591\text{-}1446\text{ cm}^{-1}$ 'de aralığındaki pikler aromatik ve heteroaromatik çifte bağ (C=C ve C=N) gerilme titreşimini göstermektedir



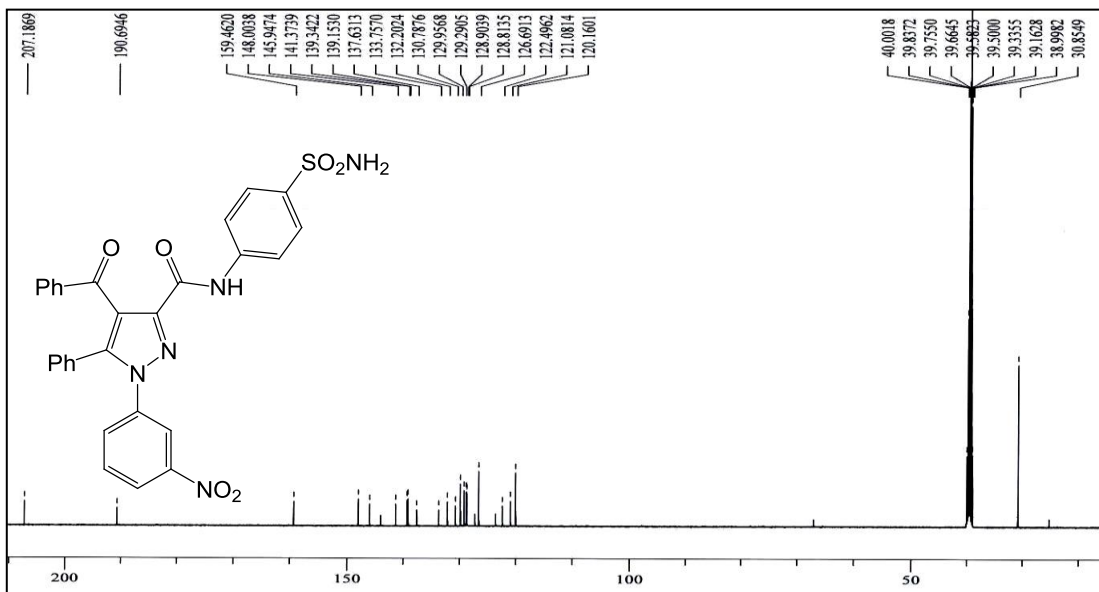
Şekil 5.2a ES-1 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)



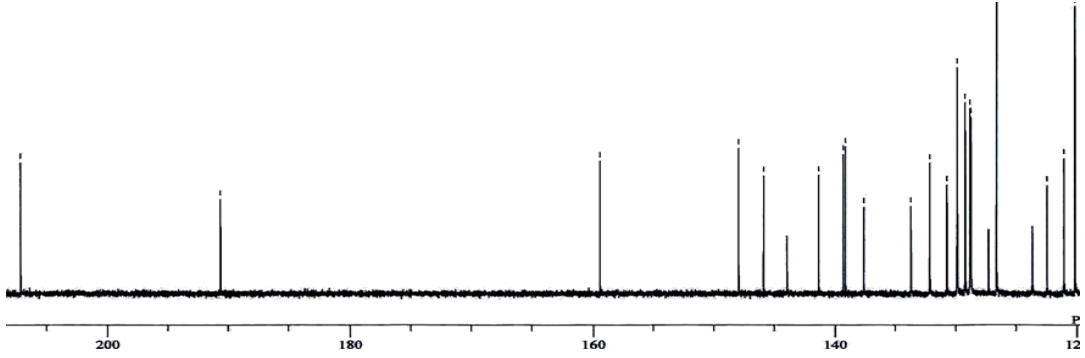
Şekil 5.2b ES-1 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO)

**ES-1** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.2a) incelendiğinde;  $\delta=10.84$  ppm'deki sinyal amit protonuna ( $-\text{CONH}-$ ) aittir.  $\delta=8.40$  ppm'deki sinyal sülfonamid grubunda bulunan kükürt atomuna komşu azota bağlı amin protonundan ( $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ) kaynaklanmaktadır.  $\delta=8.29$ - $7.26$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik protonlara ait titreşimleri göstermektedir.

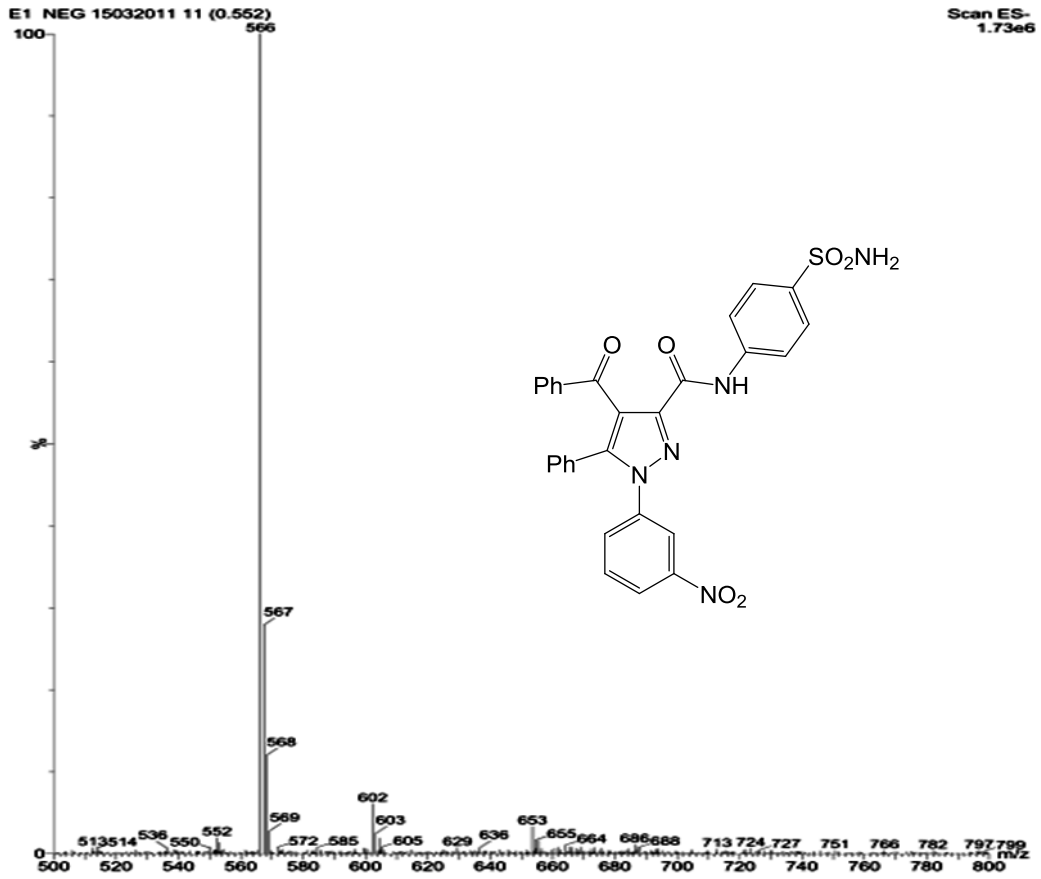
**ES-1** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.3a) incelendiğinde;  $\delta=190.68$  ppm'de gelen sinyal benzoil karboniline ( $\text{Ph-C=O}$ ),  $\delta=159.45$  ppm'de gelen sinyal amid grubu karbonil karboniline ( $\text{O=C-NH}$ ),  $\delta=147.99$  ppm (pirazol C-3),  $145.94$  ppm (Pirazol C-5),  $120.15$  ppm (Pirazol C-4) karbon atomlarına aittir.  $141.36$ – $121.06$  ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir.



Şekil 5.3a ES-1 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5.3b ES-1bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)

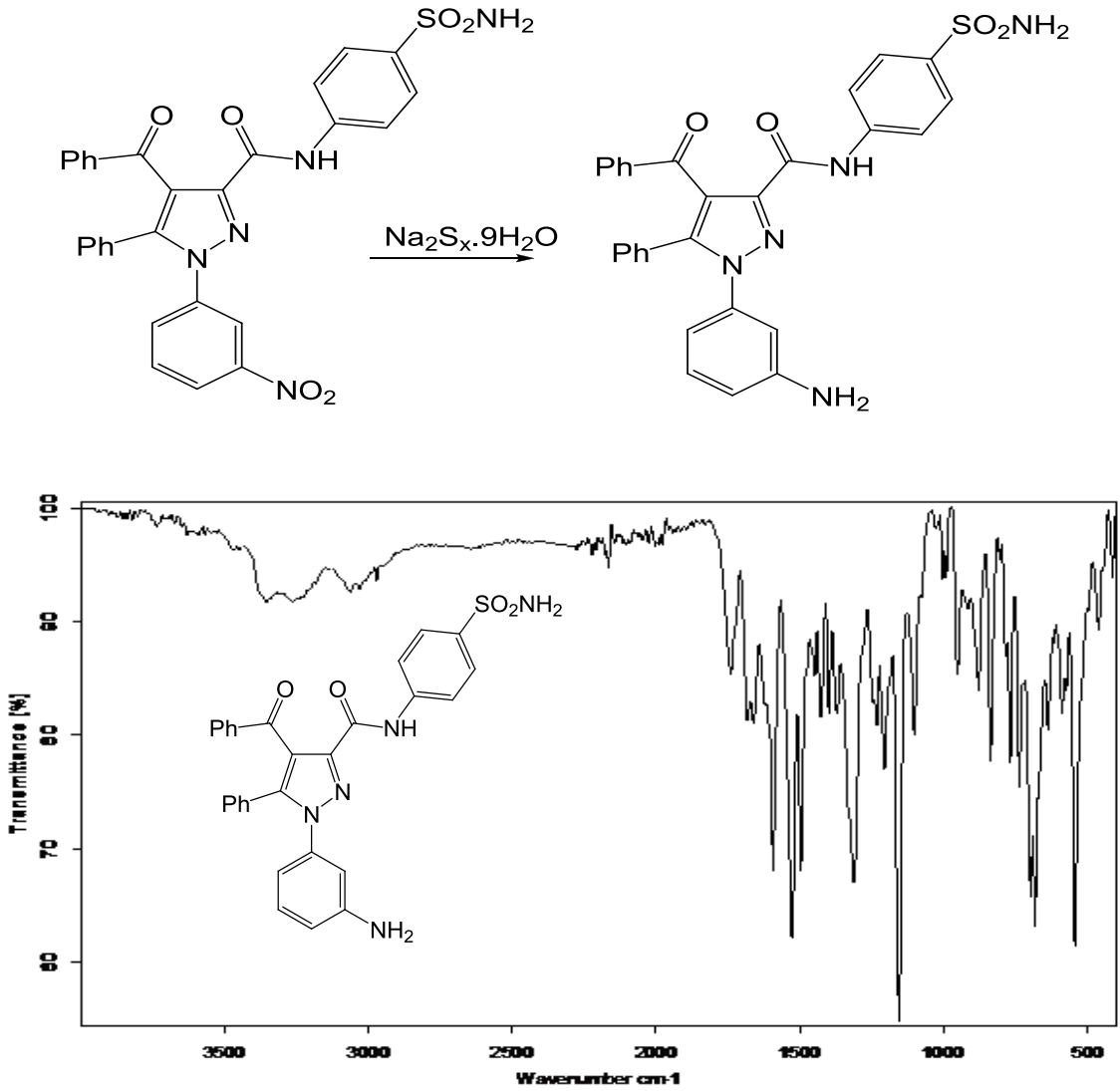


Şekil 5.4 ES-1bileşiğinin kütle spektrumu

**ES-1** Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.4), gözlenen 566 (M+1) m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

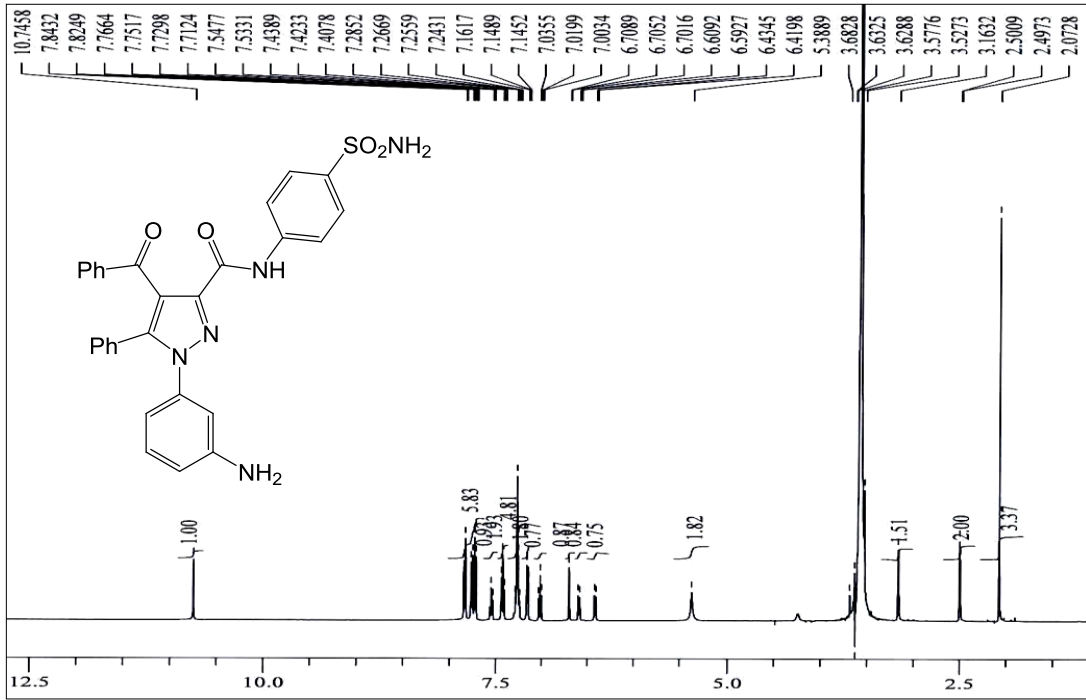
### 5.2.1 (3-Aminofenil)-4-Benzoil-5-Fenil-N-(4-Sülfamoilfenil)-1H-Pirazol-3-Karboksamit (ES-2) Sentezi

Bir çeker ocakta  $\text{Na}_2\text{S}_x \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (sodyum sülfür nona hidrat) ve S (toz kükürt) 1/2 mol oranında karıştırılıp su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen sodyum polisülfür çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balon içerisinde hazırlanmış ES-1 bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine, sodyum polisülfür çözeltisi sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. Bir saat kaynatıldıktan sonra soğutulan karışıma yeterince derişik asetik asit eklendi. Çözünmeyen kükürt süzöldü. Süzgeç kağıdındaki madde metanolde kaynatıldı ve çözünmeyen kükürt süzöldü. Tekrar metanol ile kaynatılıp su ilavesiyle ham ürün çöktüröldü.

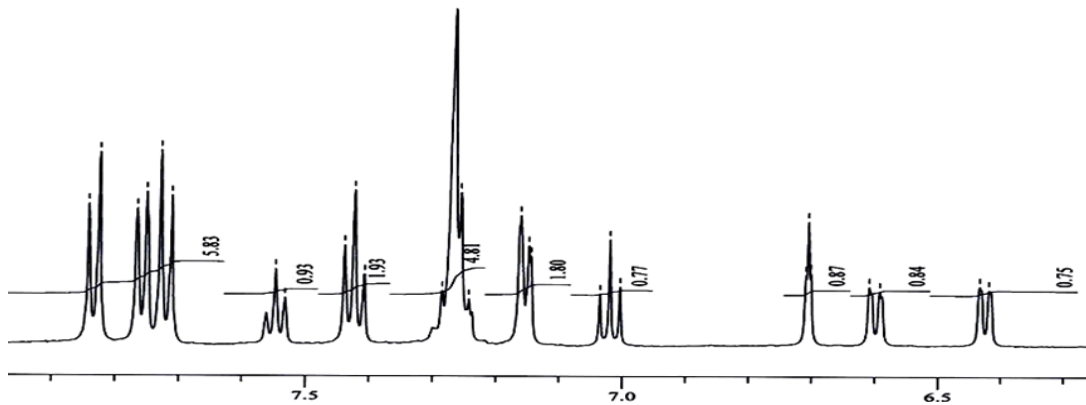


Şekil 5.5 ES-2 bileşiğinin IR spektrumu

**ES-2** Bileşinin IR spektrumu (Şekil 5.6a) incelendiğinde, 3354  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen band N-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 3062  $\text{cm}^{-1}$ 'deki band ise aromatik halkadaki (C-H) gerilme titreşimine aittir. Benzoil karbonili 1682  $\text{cm}^{-1}$ 'de, amid karbonili 1660  $\text{cm}^{-1}$ 'de görünmektedir. 1591-1448  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.

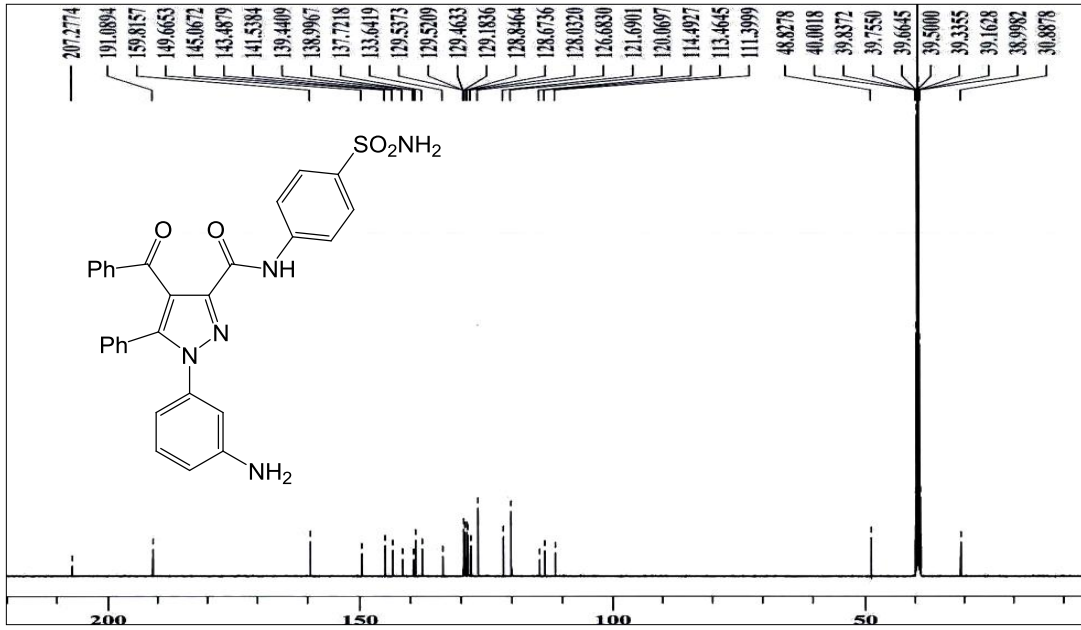


Şekil 5.6a ES-2 bileşinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)

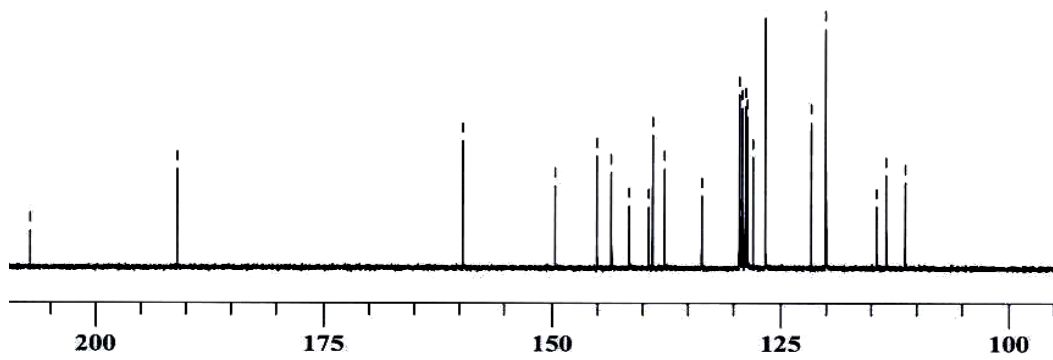


Şekil 5.6b ES-2 bileşinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)

**ES-2** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.6a) incelendiğinde;  $\delta=10.75$  ppm'deki pik amid protonuna ( $\text{CONH}$ ) aittir.  $\delta=5.39$  ppm'deki sinyal aromatik halkaya bağlı  $\text{NH}_2$  protonlarını işaret ederken;  $\delta=7.84$  ppm'deki iki protonluk sinyal, sülfonamid protonlarını ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ),  $\delta=7.83\text{-}6.44$  ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarını göstermektedir.



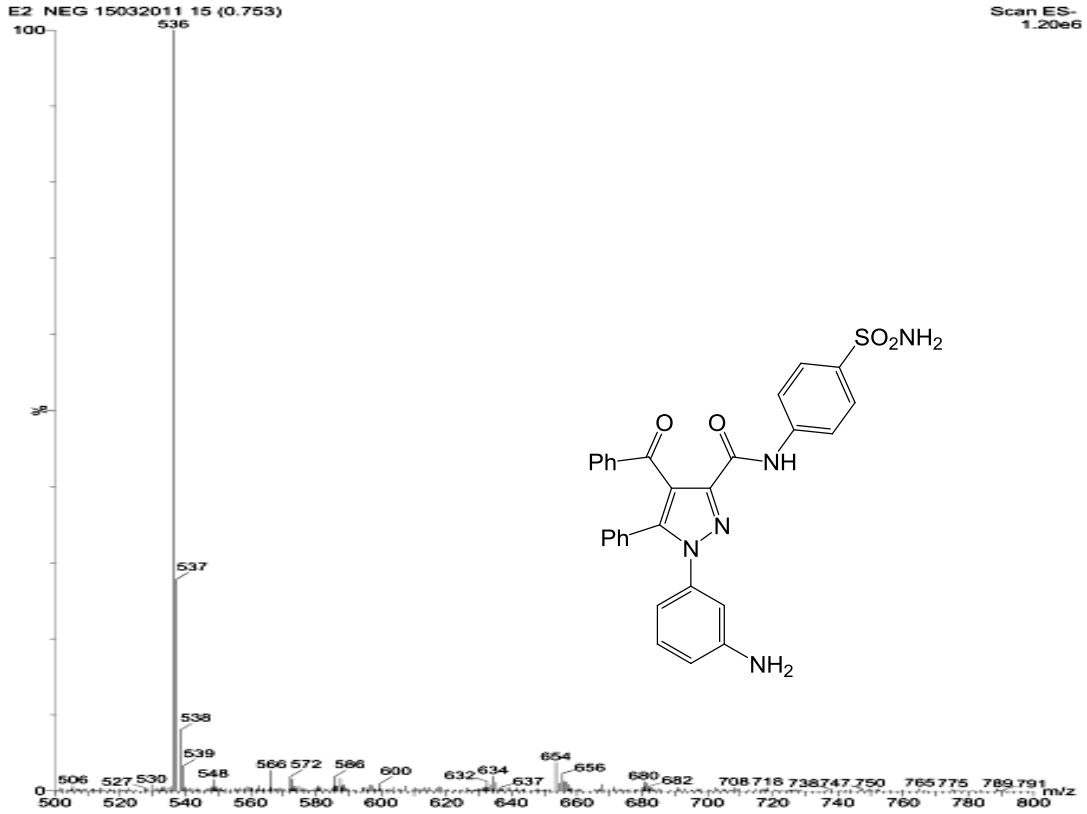
Şekil 5.7a ES-2 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (DMSO)



Şekil 5.7b ES-2 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (DMSO)

**ES-2** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.7a) incelendiğinde;  $\delta=191.07$  ppm'de gelen sinyal benzoil karboniline ( $\text{Ph-C=O}$ ),  $\delta=159.80$  ppm'de gelen sinyal amid grubu karbonil karboniline ( $\text{O=CNH}$ ),  $\delta=149.65$  ppm (pirazol C-3),  $\delta=145.06$  ppm (Pirazol

C-5), 120.06 ppm (Pirazol C-4) karbon atomlarına aittir. 141.53–121.68 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir.



Şekil 5.8 ES-2 bileşiğinin kütle spektrumu

**ES-2** Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.8), gözlenen 536 (M+1) m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

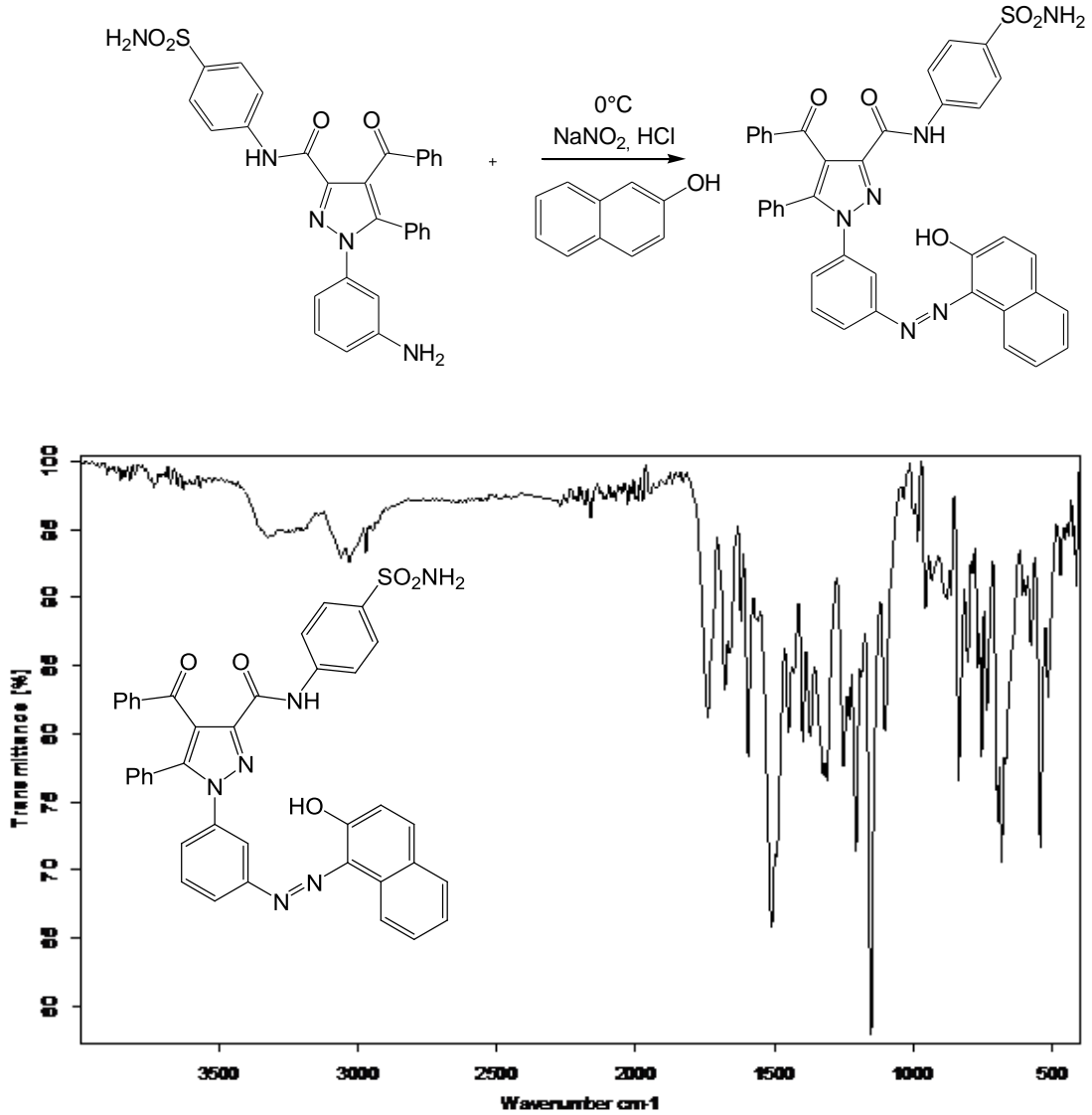
### 5.3 ES-2 Bileşiği İle $\beta$ -Naftol Reaksiyonu (**ES-3**)

1 mmol ES-2 bileşiği metanolde çözüldü ve soğutuldu. Üzerine 2 ml HCl ilave edildi. Hazırlanan çözelti buz banyosunda 0 °C'ye kadar soğutuldu (I). Ayrı bir kap içerisinde 1.5 mmol NaNO<sub>2</sub>'in sulu çözeltisi hazırlanarak 0 °C'ye soğutuldu (II). (II) çözeltisi sıcaklık 5 °C'yi geçmeyecek şekilde (I) çözeltisinin üzerine damla damla ilave edildi ve ES-2 bileşiğinin diazonyum tuzu hazırlandı.

1 mmol  $\beta$ -Naftol üzerine bir miktar etanol eklenerek soğutuldu ve hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine damla damla ilave edildi. Önceden hazırlanıp soğutulan 1.5 g sodyumasetatın sulu çözeltisi hızlı bir şekilde karışıma ilave edildi. Oluşan kırmızı renkli

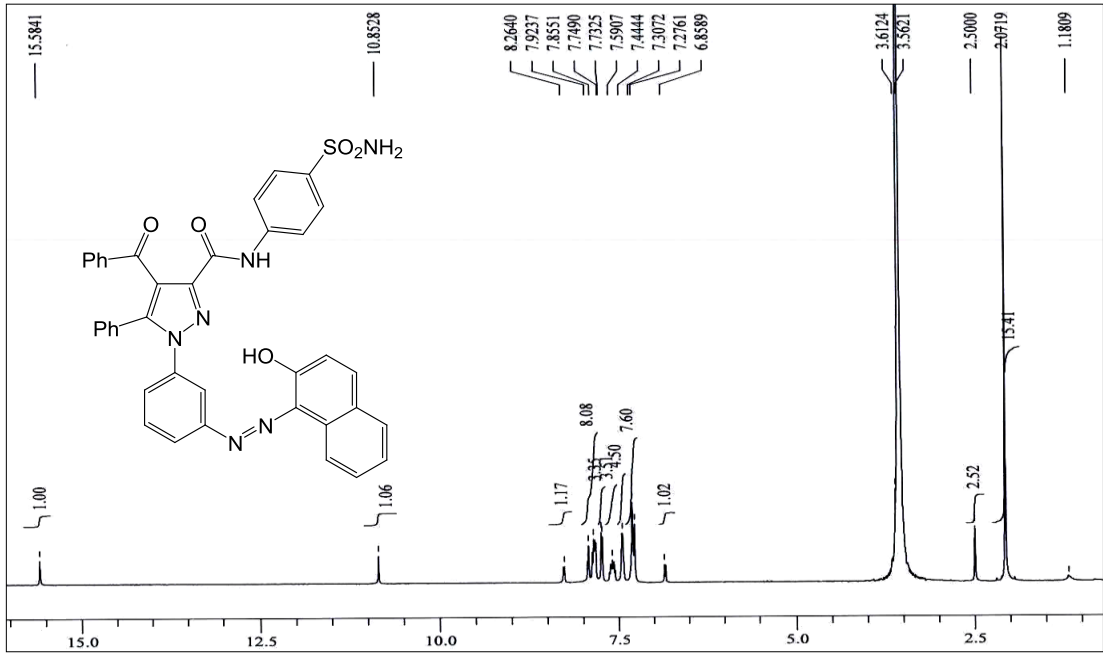


çökelek tromпта süzöldü ve asetik asitten kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen bileşiğın reaksiyon denklemi aşığıdaki gibidir.



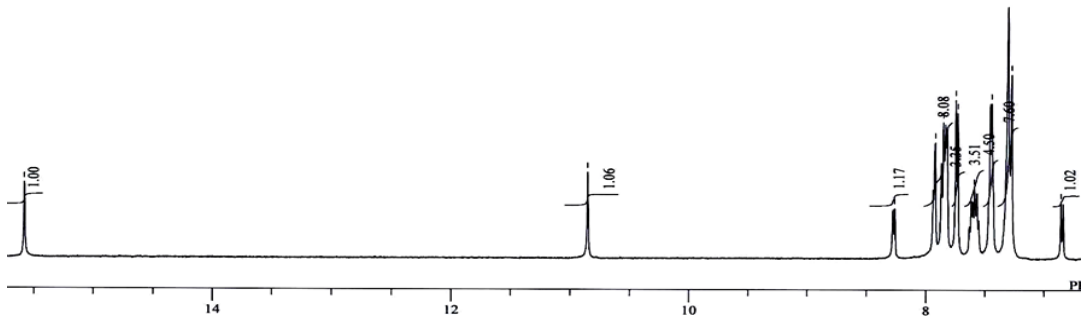
Şekil 5.9 ES-3 bileşiğının IR spektrumu

**ES-3** Bileşiğının IR spektrumu (Şekil 5.9a) incelendiğinde, 3324 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen geniş bant OH ve NH gerilme, 3060 ve 3030 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerine aittir. 1678 cm<sup>-1</sup>'deki keskin pik benzoil karboniline, 1660 cm<sup>-1</sup>'deki keskin pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır. 1620-1449 cm<sup>-1</sup> aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 5.10a ES-3 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)

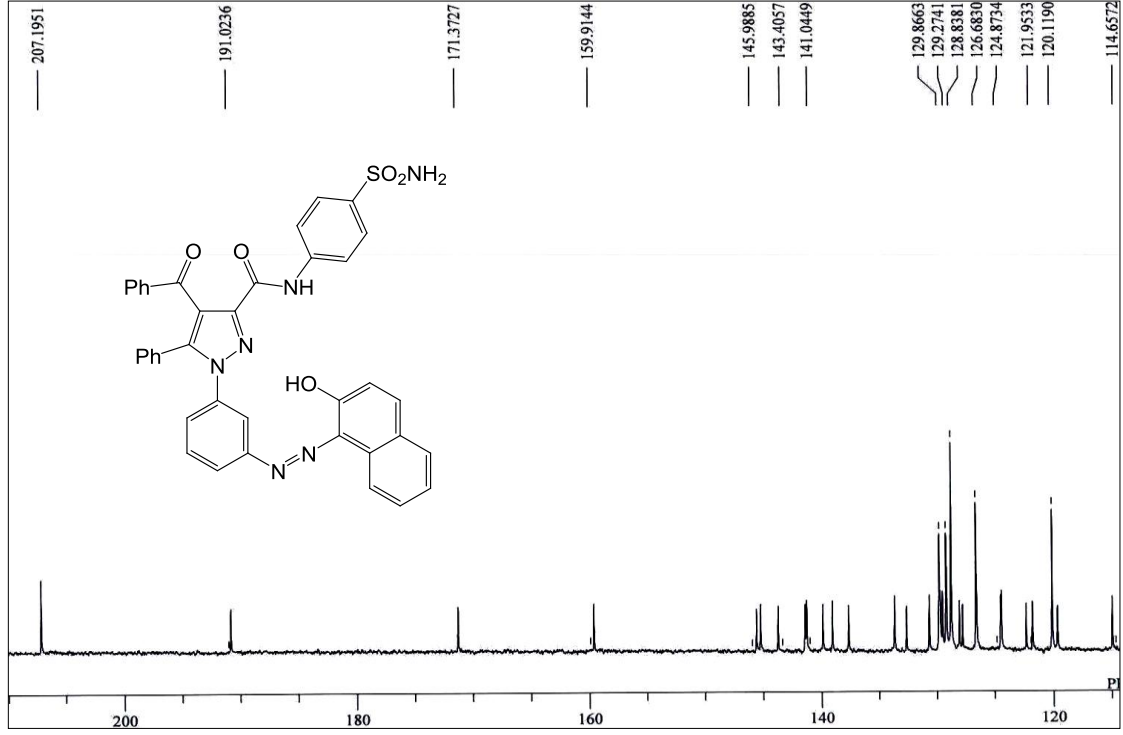
**ES-3** bileşiğinin DMSO’da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.10a) incelendiğinde;  $\delta=15.58$  ppm’de gözlenen tek protonluk sinyal  $\beta$ -naftol halkasındaki hidroksil grubuna ( $-\text{OH}$ ) aittir.  $\delta=10.85$  ppm’de gözlenen pik amit grubundaki ( $-\text{CONH}$ ) protonuna aittir.  $\delta=8.27$  ppm’deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı sülfonamid grubunda bulunan amin protonuna ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ),  $\delta=7.94$ - $6.85$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik protonlara ait titreşimleri göstermektedir.



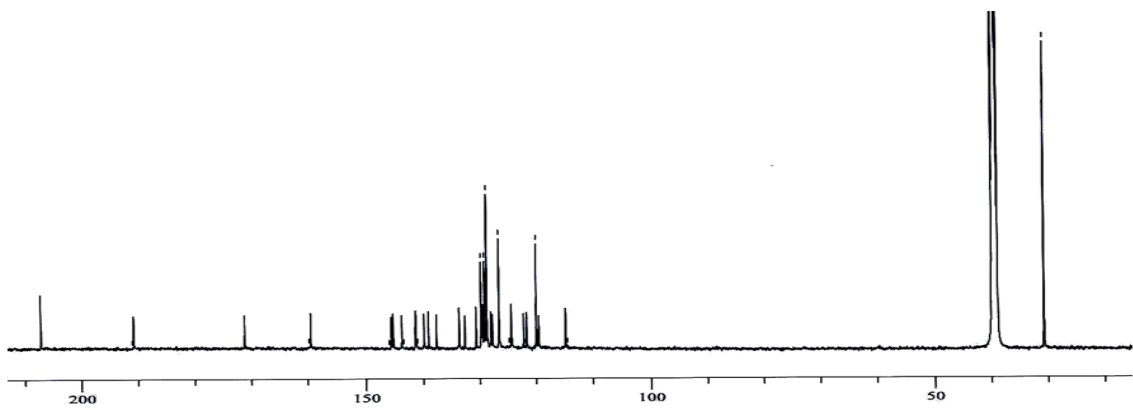
Şekil 5.10b ES-3 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)

**ES-3** bileşiğinin DMSO’da alınmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.11a) incelendiğinde;  $\delta=190.84$  ppm’de gelen sinyal benzoil karboniline ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta=171.30$  ppm’deki sinyal ise  $\beta$ -naftol’e ait  $\text{OH}$ ’a bağlı karbon atomundan kaynaklanmaktadır.  $\delta=159.63$  ppm’de gelen sinyal

amid grubu karbonil karboniline ( $O=C\text{NH}$ ),  $\delta=145.62$  ppm (pirazol C-3), 145.27 ppm (pirazol C-5), 120.11 ppm (pirazol C-4) karbon atomlarına aittir. 141.45–119.66 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir.

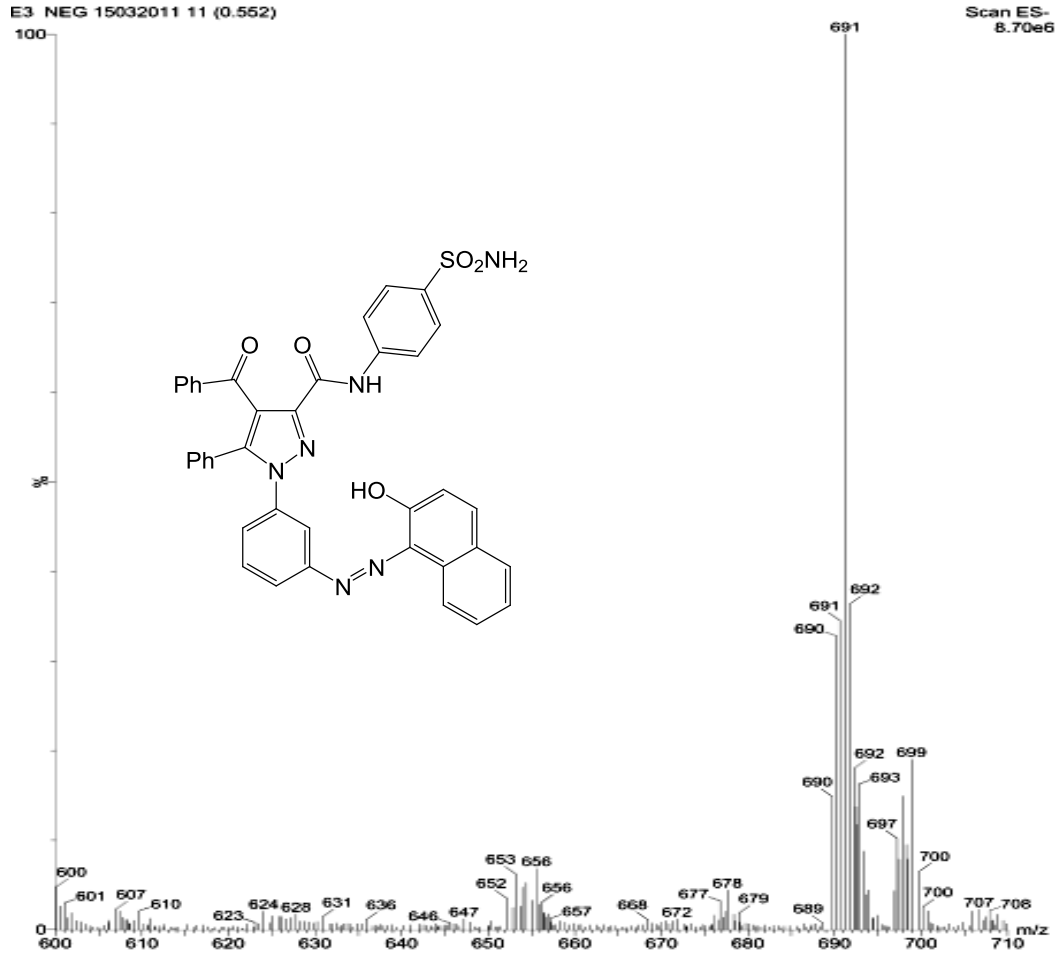


Şekil 5.11a ES-3 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5.11b ES-3 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)

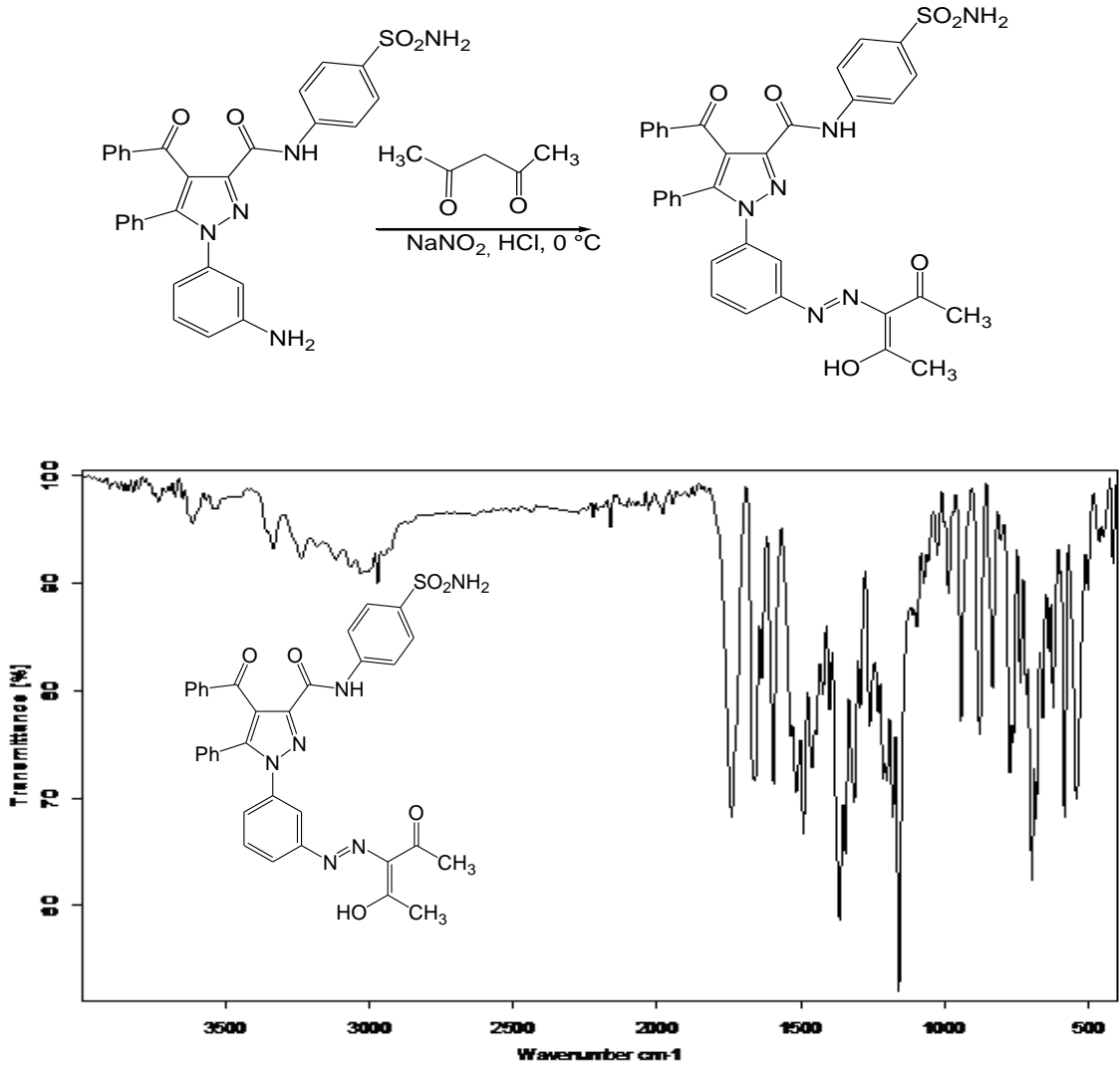
**ES-3** Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.12), gözlenen 691 ( $M+1$ )  $m/z$ 'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 5.12 ES-3 bileşiğinin kütle spektrumu

#### 5.4 ES-2 Bileşiği İle Asetilaseton Reaksiyonu (ES-4)

Bölüm 5.3 de verilen yönteme göre ES-2 bileşiğinin diazonyum tuzu hazırlandı. 1 mmol asetilaseton üzerine bir miktar etanol eklenerek soğutuldu ve hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine damla damla ilave edildi. Önceden hazırlanıp soğutulan 1.5 g sodyumasetatın sulu çözeltisi hızlı bir şekilde karışıma ilave edildi. Oluşan renkli çökelek trompta süzüldü ve metanolde saflaştırıldı.



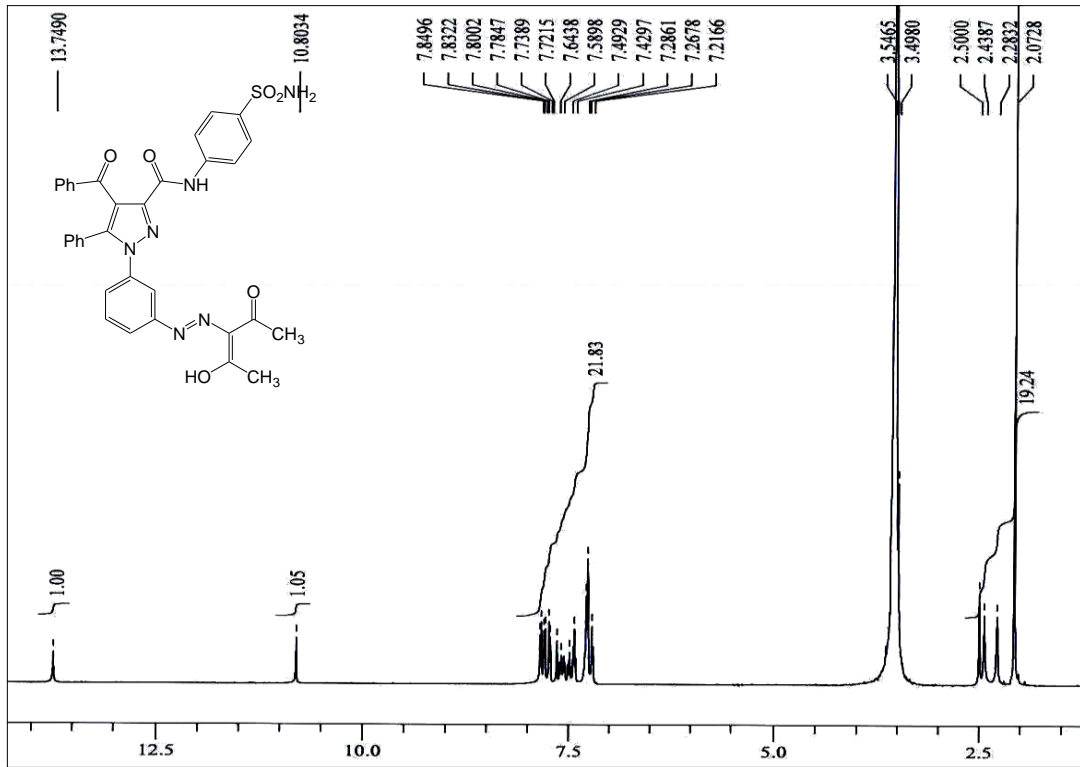
Şekil 5.13 ES-4 bileşiğinin IR spektrumu

**ES-4** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.13) incelendiğinde, 3333-3237 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir. 3029 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2971 cm<sup>-1</sup>'deki bant alifatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1740 cm<sup>-1</sup> ve 1658 cm<sup>-1</sup> de geniş bant bileşikteki karbonil karbonlarına aittir. 1635-1461 cm<sup>-1</sup> aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların (C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.

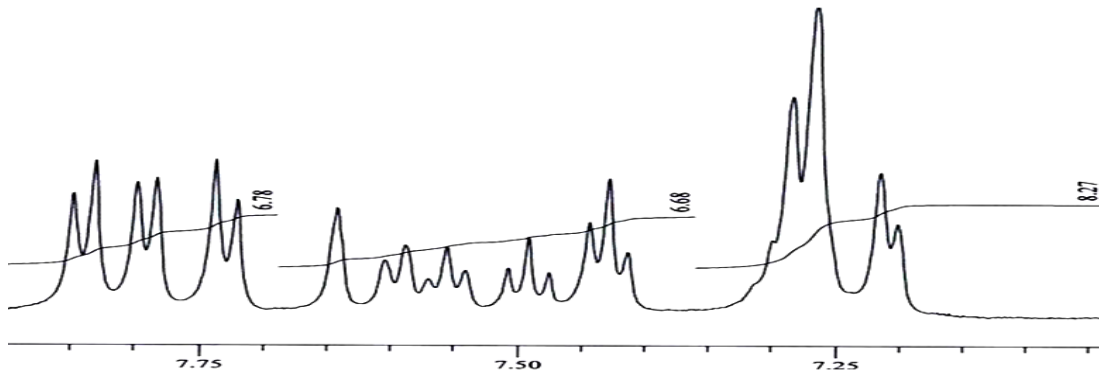
**ES-4** bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 5.14a) incelendiğinde; δ=10.80 ppm'de gözlenen singlet sinyal amide ait -NH grubunun protonudur (-CONH-). δ=7.85 ppm'deki singlet sinyal bileşiğe bağlı sülfonamit grubuna ait amin protonlarını (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) göstermektedir. δ=7.83-7.21 ppm'de aralığında gözlenen sinyaller aromatik

protonlara ait titreşimleri göstermektedir. Ayrıca  $\delta=2.44$  ppm ve  $\delta=2.28$  ppm'de gözlenen sinyaller ise asetil asetondan gelen metil protonlarına ( $\text{COCH}_3$ ) aittir.

$^1\text{H-NMR}$  Spektrumunda 13.75 ppm'de gözlenen enol sinyalinden dolayı ES-4 bileşiğinin keto-enol tautomer yapısında olduğunu göstermektedir. Burada enol formu daha baskın bir şekilde ortaya çıkmaktadır.

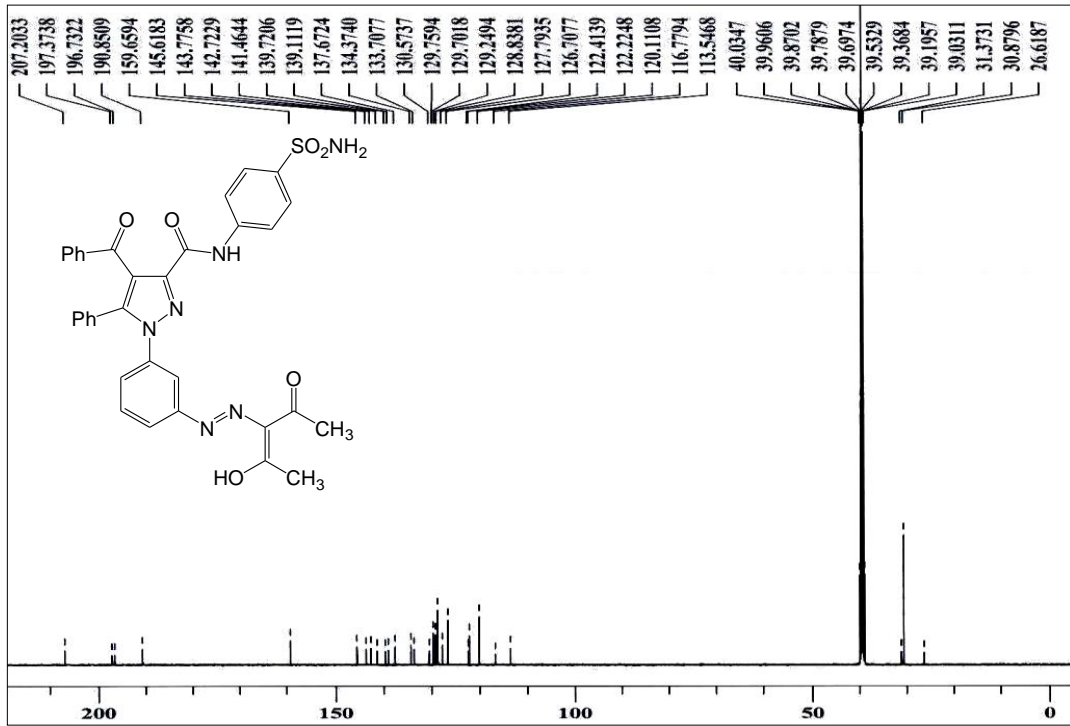


Şekil 5.14a ES-4 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)

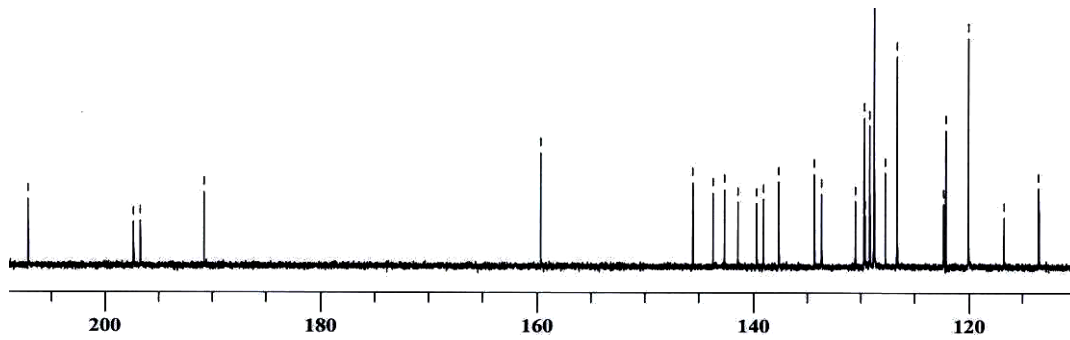


Şekil 5.14b ES-4 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)

**ES-4** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.15a) incelendiğinde;  $\delta=190.84$  ppm'de gelen sinyal benzoil karboniline ( $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ),  $\delta=159.65$  ppm'de gelen sinyal amid grubu karbonil karboniline ( $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{NH}$ ),  $\delta=141.46$  ppm'deki sinyal ( $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$ ) grubunda bulunan azota bağlı karbona aittir.  $\delta=145.61$  ppm (pirazol C-3),  $145.76$  ppm (Pirazol C-5),  $120.10$  ppm (Pirazol C-4) karbon atomlarına aittir.  $139.71$ – $116.77$  ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir.  $\delta=31.38$  ve  $26.62$  ppm'deki sinyaller asetil gruplarında bulunan metil ( $-\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) karbonlarına,  $\delta=196.72$  ve  $197.36$  ppm'deki sinyaller ise asetil asetondaki keton gruplarının karbonil karbonlarına aittir.

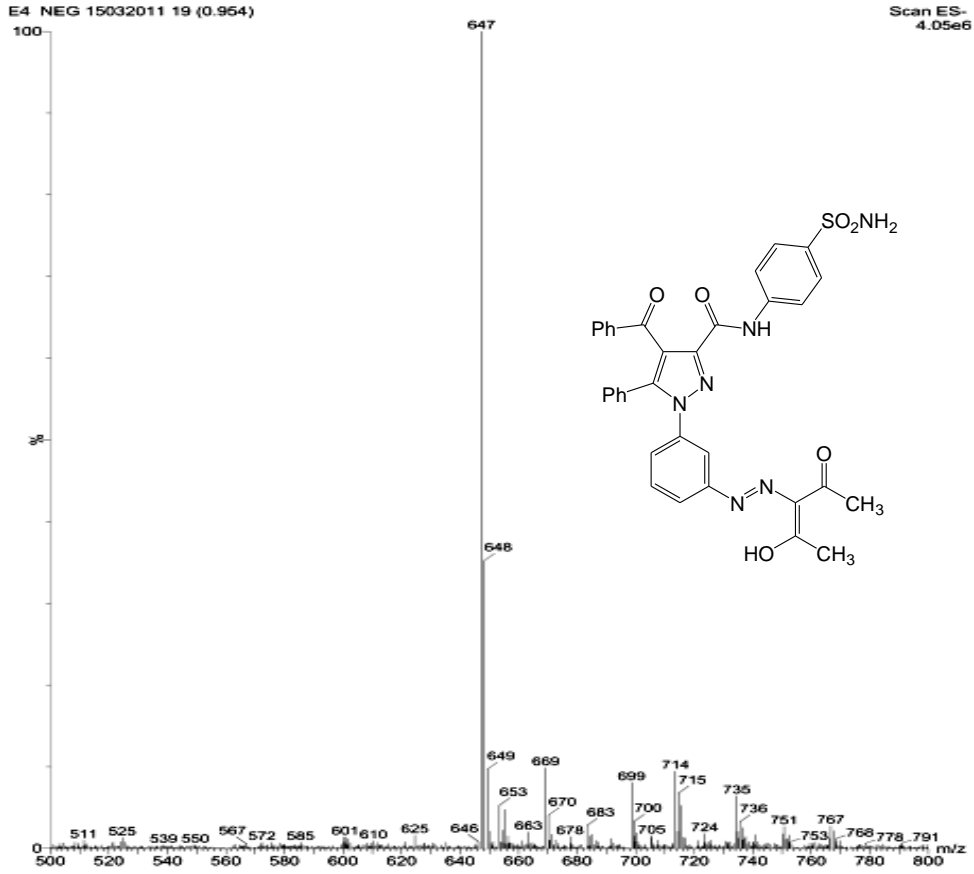


Şekil 5.15a ES-4 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5.15b ES-4 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)

**ES-4** Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.16), gözlenen 648 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

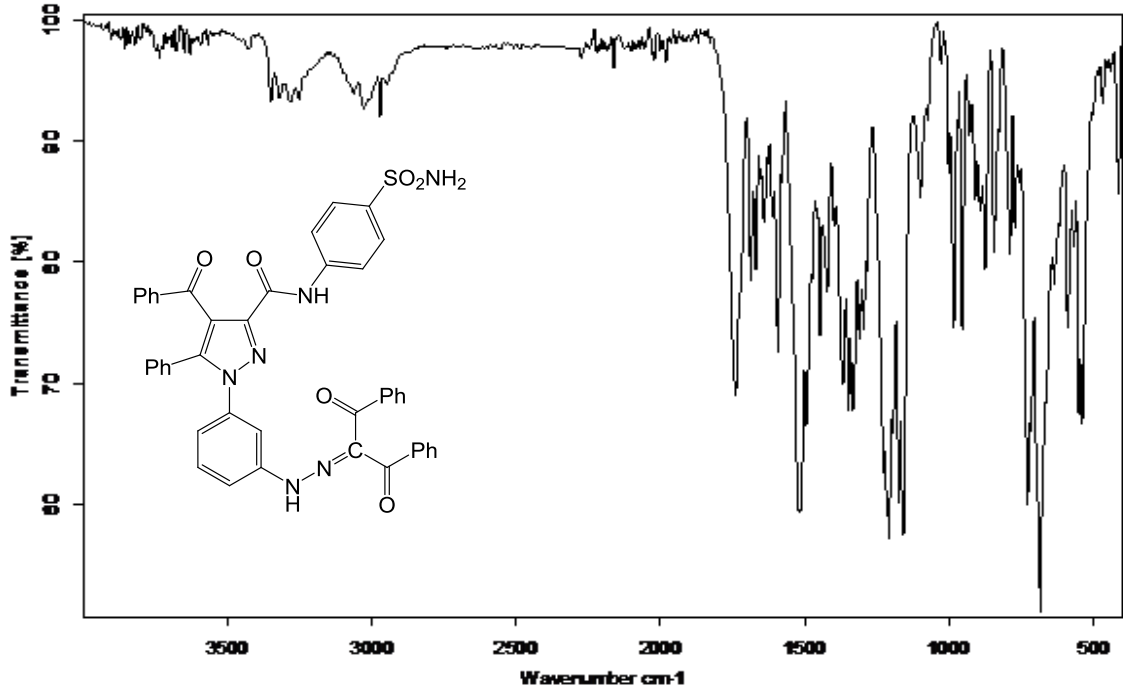


**Şekil 5.16** ES-4 bileşiğinin kütle spektrumu

Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi bileşiğin enol-azo veya keto hidrazo tautomer yapıları olabileceği düşünülmektedir. Ancak spektral verilerden bu bileşiğin sadece enol-azo formunun mevcut olduğu anlaşılmaktadır.

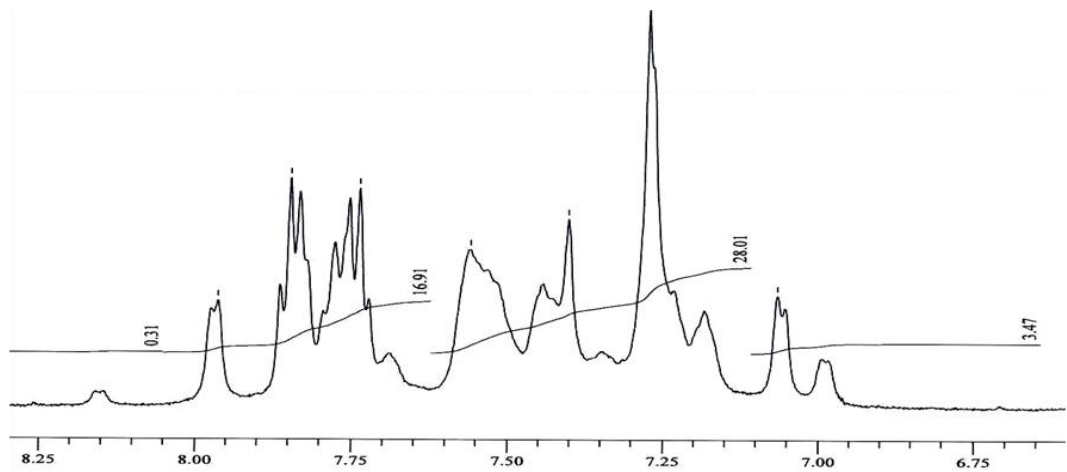




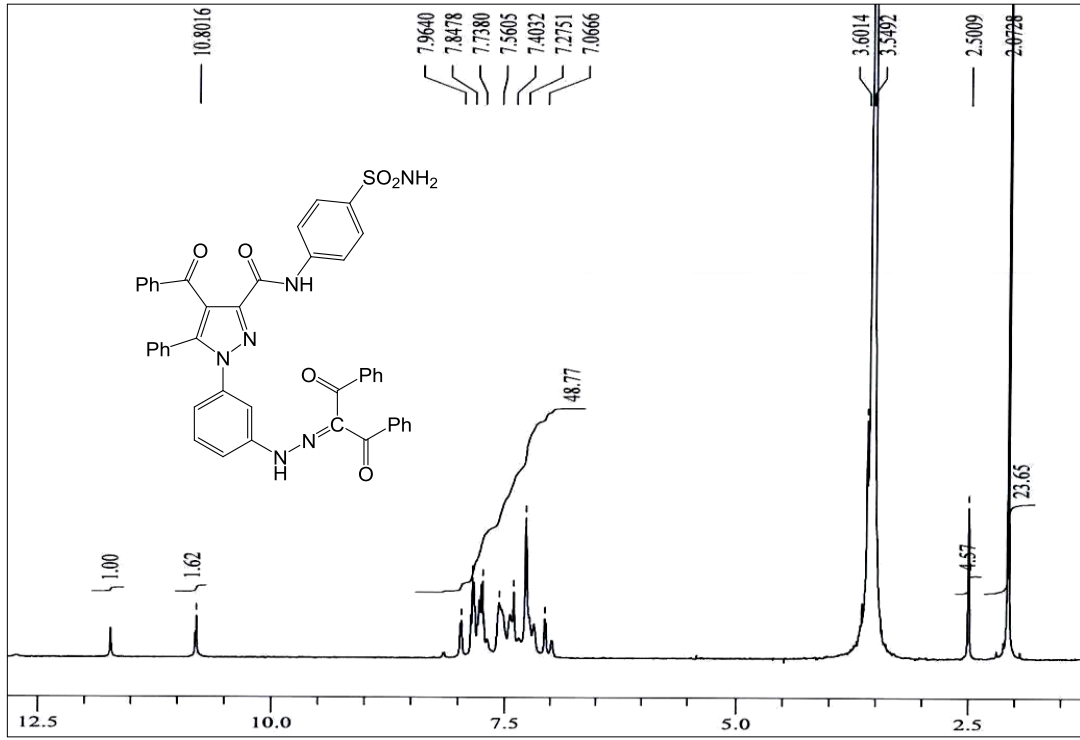


Şekil 5.17 ES-5 bileşiğinin IR spektrumu

**ES-5** bileşiğinin DMSO’da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.18a) incelendiğinde;  $\delta=7.96\text{-}6.99$  ppm aralığında aromatik protonların sinyalleri görülmektedir.  $\delta=7.85$  ppm’de ise sülfonamit protonlarının ( $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ) sinyali gözlenmektedir.  $\delta=10.80$  ppm’de gözlenen singlet sinyal amit grubunun ( $-\text{CONH}-$ ) protonuna aittir.  $\delta=11.72$  ppm’de gözlenen singlet sinyal Ar-NH-N protonundan kaynaklanmakta olup yapının keto-hidrazo şeklinde olduğunu göstermektedir.

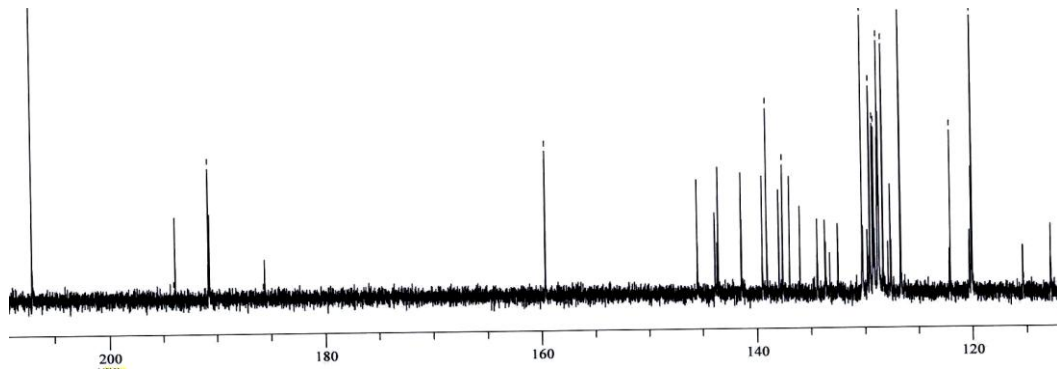


Şekil 5.18b ES-5 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO)

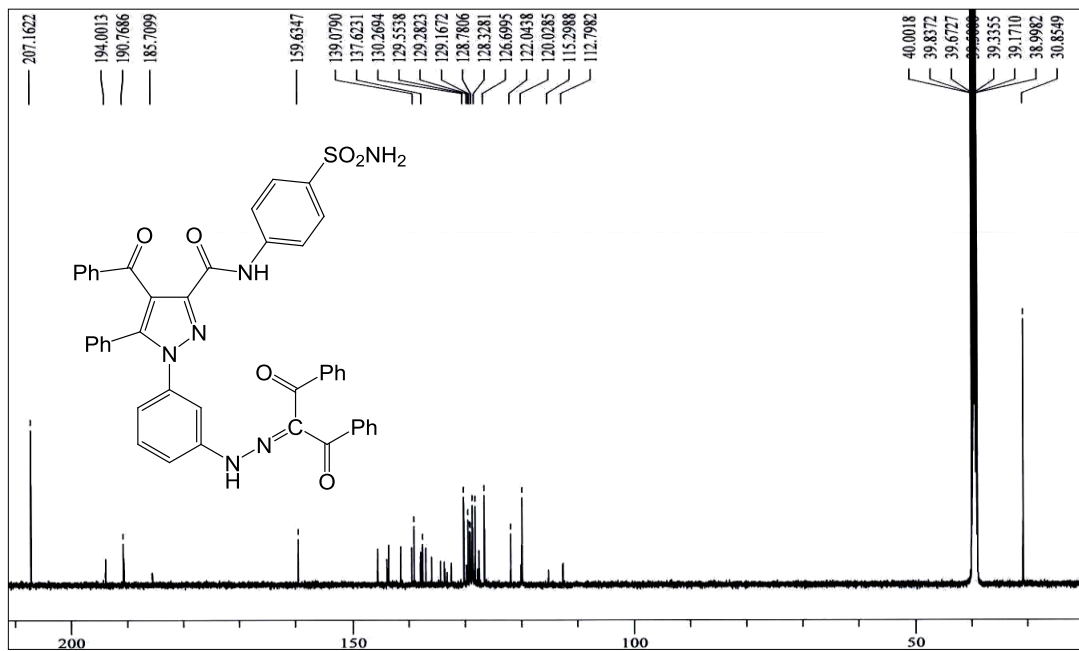


Şekil 5.18a ES-5 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO)

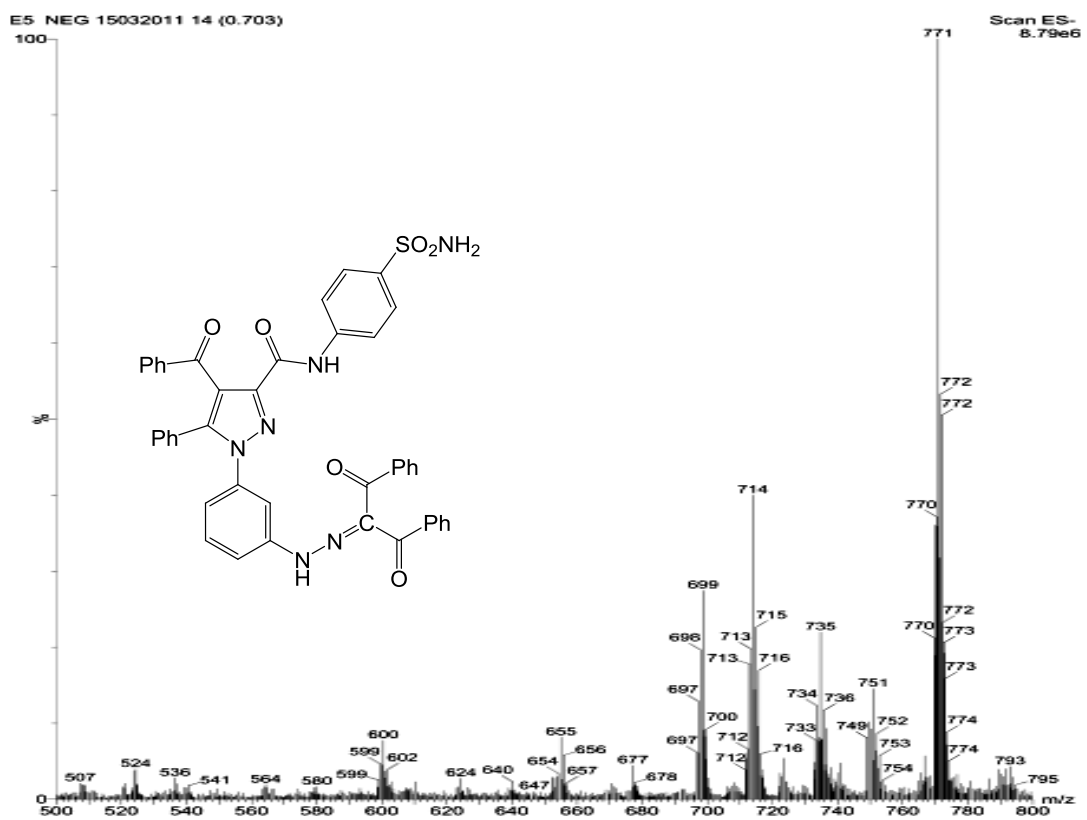
**ES-5** bileşiğinin DMSO’da alınmış  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.19a) incelendiğinde;  $\delta=194.00$ ;  $190.76$ ;  $185.70$  ppm’de gözlenen sinyaller benzoil gruplarının karbonil karbonlarına ( $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) aittir.  $\delta=159.65$  ppm’de gelen sinyal amid grubu karbonil karboniline ( $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{NH}$ ),  $\delta=145.57$  ppm (pirazol C-3),  $143.91$  ppm (Pirazol C-5),  $120.11$  ppm (Pirazol C-4) karbon atomlarına aittir.  $141.46$ – $115.35$  ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir.  $\delta=143.61$  ppm’deki sinyal ise ( $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$ ) grubunda bulunan azota bağlı karbona aittir.



Şekil 5.19b ES-5 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5.19a ES-5 bileşiminin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (DMSO)

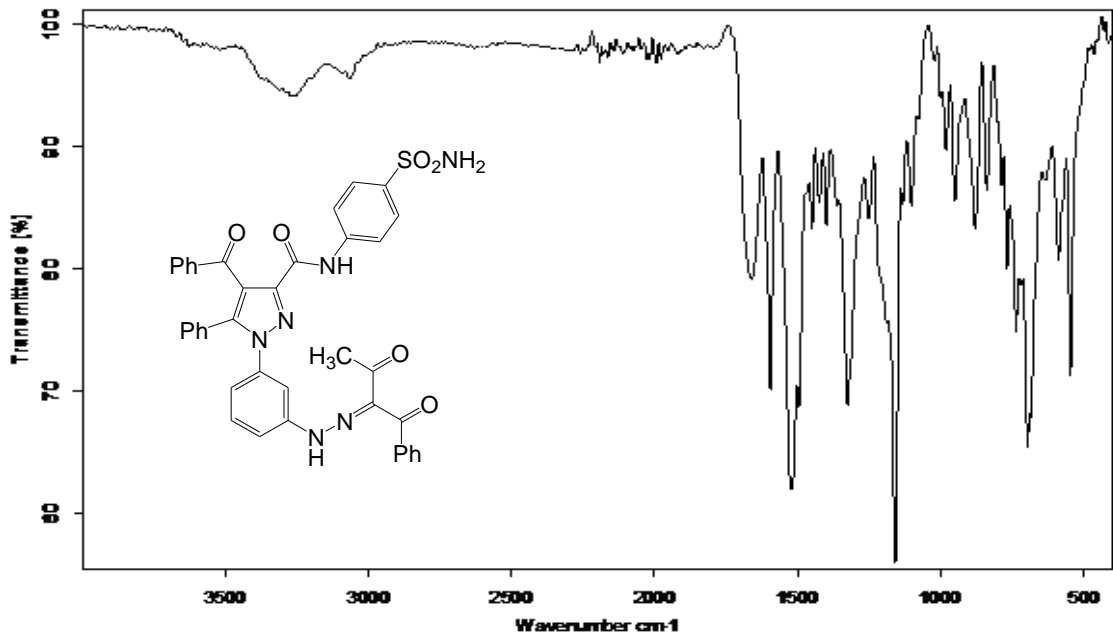
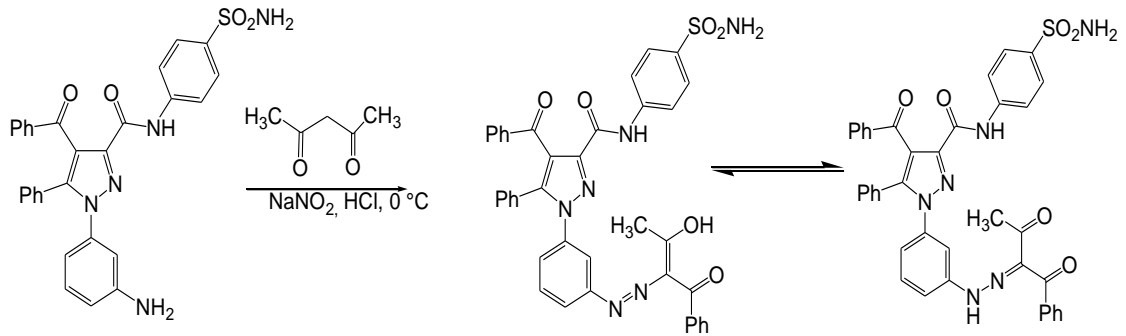


Şekil 5.20 ES-5 bileşiminin kütle spektrumu

**ES-5** Bileşiminin kütle spektrumunda (Şekil 5.20), gözlenen 771 (M+1)' deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

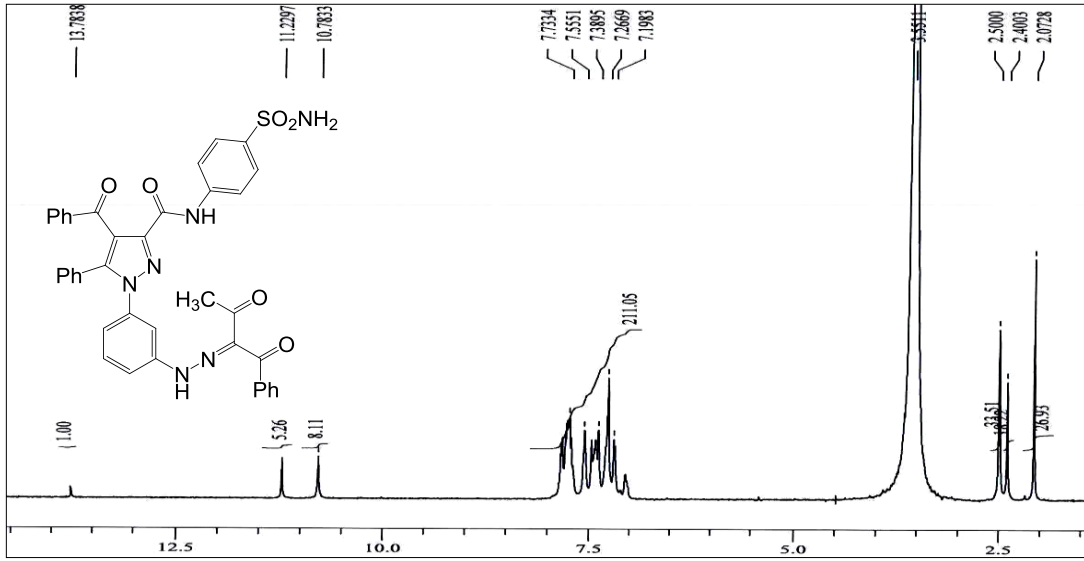
### 5.6 ES-2 Bileşiği İle Benzoil Aseton Reaksiyonu (ES-6)

Bölüm 5.3. de verilen yöntemle göre **ES-2** bileşiğinin diazonyum tuzu hazırlandı. 1 mmol benzoil aseton üzerine bir miktar etanol eklenerek soğutuldu ve hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine damla damla ilave edildi. Önceden hazırlanıp soğutulmuş 1.5 g sodyumasetatın sulu çözeltisi hızlı bir şekilde karışıma ilave edildi. Oluşan sarı renkli çökelek trompta süzülür ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

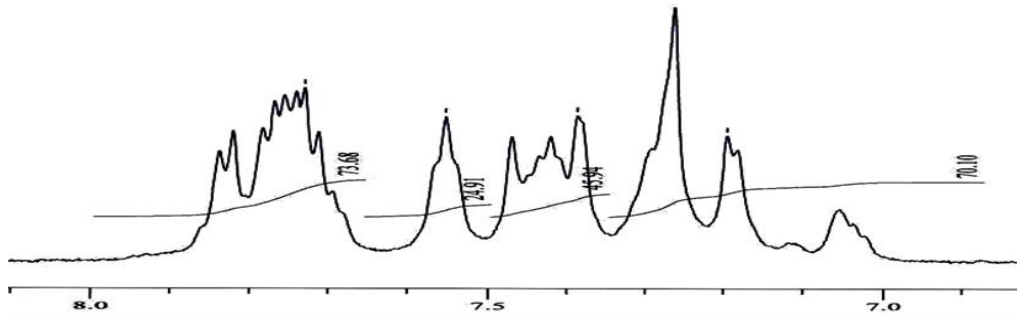


Şekil 5.21 ES-6 bileşiğinin IR spektrumu

**ES-6** bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.21) incelendiğinde; 3271  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen bant N-H gerilme, 3063  $\text{cm}^{-1}$  deki bant ise aromatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1661  $\text{cm}^{-1}$ 'de geniş bant karbonil gruplarına (C=O) ait titreşimleri göstermektedir. 1594-1449  $\text{cm}^{-1}$  arasında aromatik C=N ve C=C gerilme, 2970  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir.



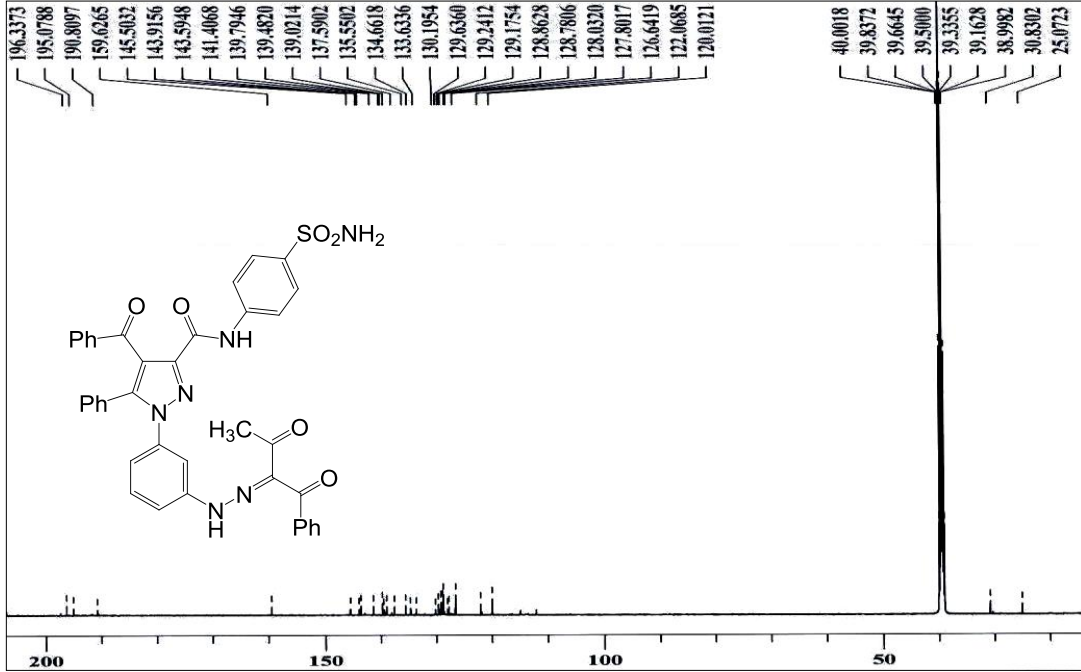
Şekil 5.22a ES-6 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO)



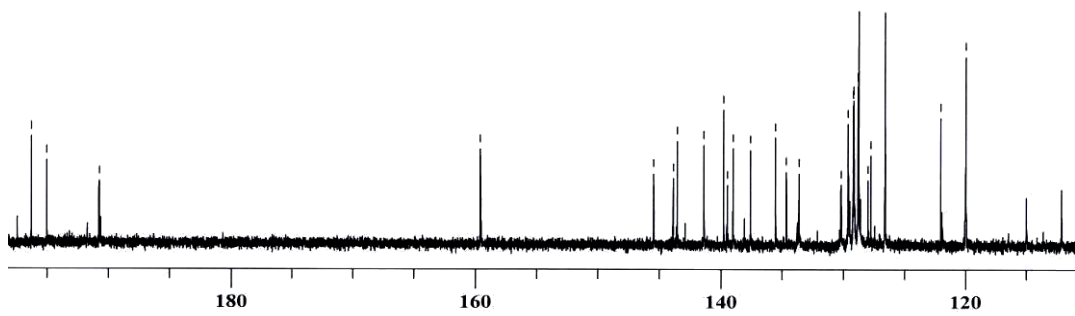
Şekil 5.22b ES-6 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO)

**ES-6** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.22a) incelendiğinde;  $\delta=10.78$  ppm deki singlet sinyal amit grubunun protonundan (-CONH-) kaynaklanmaktadır.  $\delta=7.84$  ppm de ise kükürt atomuna komşu olan azota bağlı protonun (-SO<sub>2</sub>NH-) sinyaline aittir.  $\delta=13.77$  ppm deki sinyal bileşiğin enol-azo formundaki OH grubuna,  $\delta=11.22$  ppm deki sinyal ise keto-hidrazo formundaki Ar-NHN protonuna aittir. Yani bu bileşikte bir keto-enol dengesi mevcuttur (integral değerlerine baktığımızda yaklaşık olarak %15 enol, %85 keto formu

gözlenmektedir).  $\delta=2.40$  ppm'deki singlet sinyal asetil grubunda bulunan metil protonu ( $-\text{COCH}_3$ ) sinyali olup,  $\delta=7.82-7.05$  ppm aralığında aromatik protonların sinyalleri görülmektedir.



Şekil 5.23a ES-6 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)

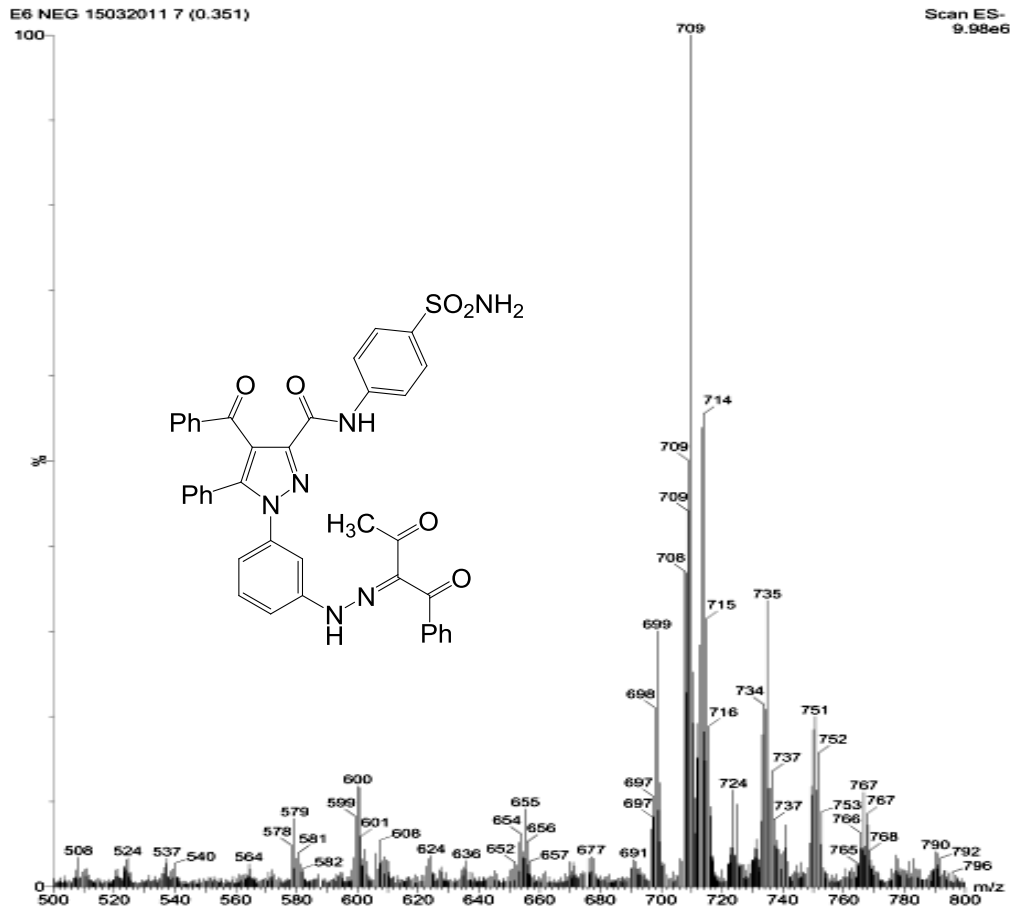


Şekil 5.23b ES-6 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO)

**ES-6** Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (DMSO) (Şekil 5.23a) incelendiğinde;  $\delta=196.32$  ve  $195.06$  ppm'de gelen sinyal ( $\text{OH}-\text{C}-\text{CH}_3$ ) grubunda bulunan benzoil asetondaki asetil karboniline ve bu molekül tautomer yapı gösterdiğinden dolayı  $197.46$  ppm de gelen sinyal ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ) grubunda bulunan benzoil asetondaki asetil karboniline aittir.  $\delta=190.80$  ppm'de gelen sinyal ise yine aynı moleküldeki benzoil karbonilinden ileri gelmektedir.  $\delta=190.68$

ppm’de gözlenen sinyal diğer benzoil karboniline ait olup,  $\delta=159.61$  ppm’de gözlenen sinyal ise amit karbonillerinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=145.49$  ppm (pirazol C-3), 143.91 ppm (Pirazol C-5), 120.04 ppm (Pirazol C-4) karbon atomlarına aittir. 141.40–115.01 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir. 143.59 ppm de gözlenen sinyal  $N=C-C=O$  grubunda bulunan azota bağlı karbondan kaynaklanmaktadır. Ayrıca  $\delta=25.07$  ppm’de gözlenen sinyal de benzoil asetonun metil karbonunun ( $-\underline{C}H_3$ ) sinyalidir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**ES-6** Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.24), gözlenen 709 (M+1) m/z’deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

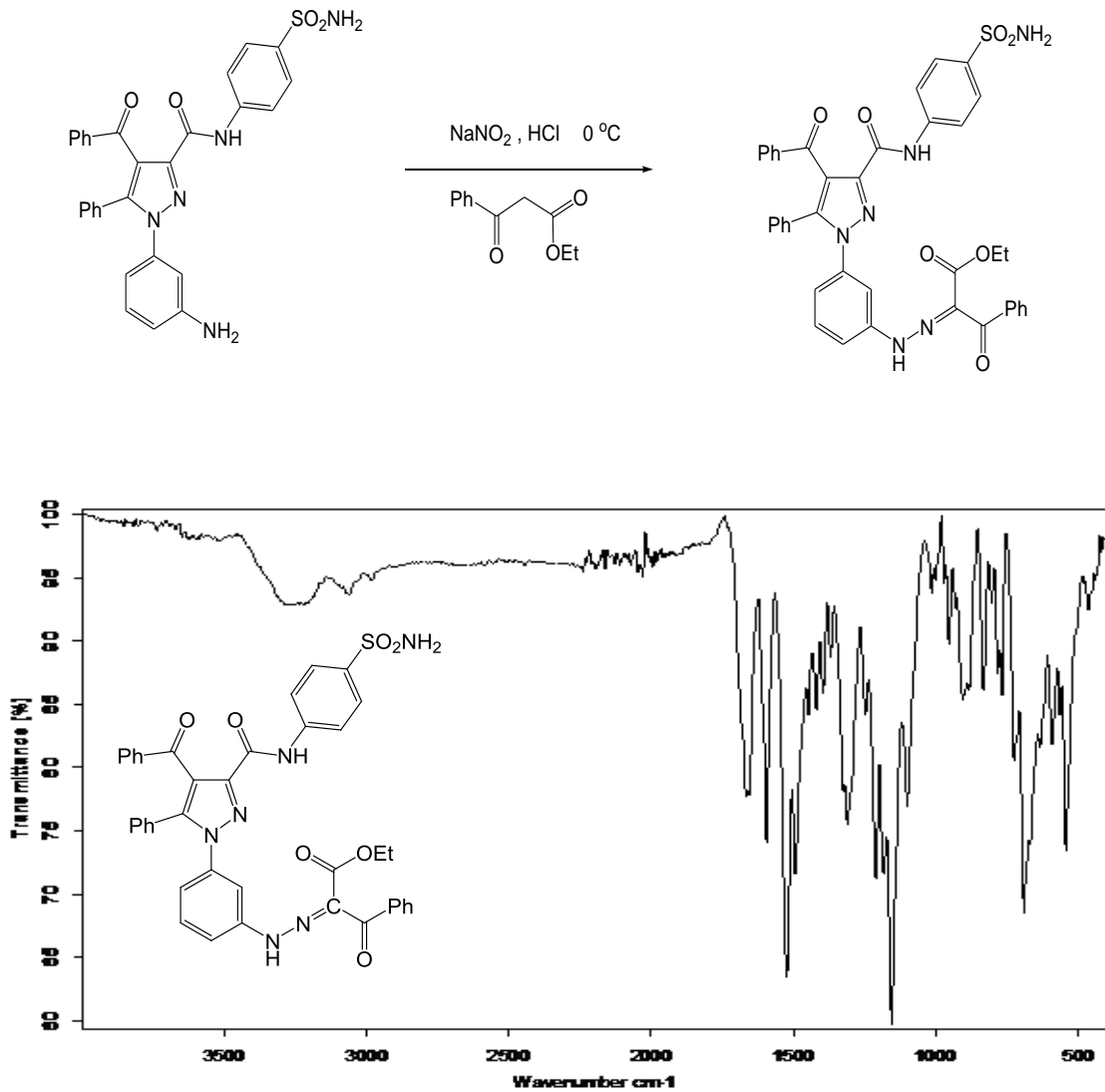


Şekil 5.24 ES-6 bileşiğinin kütle spektrumu



### 5.7 ES-2 Bileşiği İle Etilbenzoilasetat Reaksiyonu (ES-7)

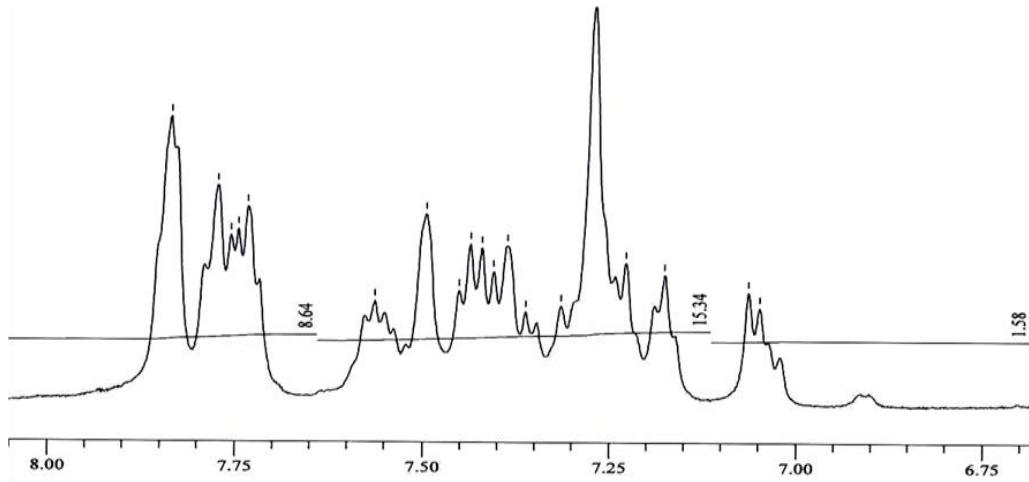
Bölüm 5.3 de verilen yönteme göre ES-2 bileşiğinin diazonyum tuzu hazırlandı. 1 mmol etilbenzoilasetat üzerine bir miktar etanol eklenerek 0 °C' ye soğutuldu ve hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine damla damla ilave edildi. Önceden hazırlanıp soğutulan 1.5 g sodyumasetatın sulu çözeltisi hızlı bir şekilde karışıma ilave edildi. Oluşan sarı renkli çökelek trompta süzülde ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



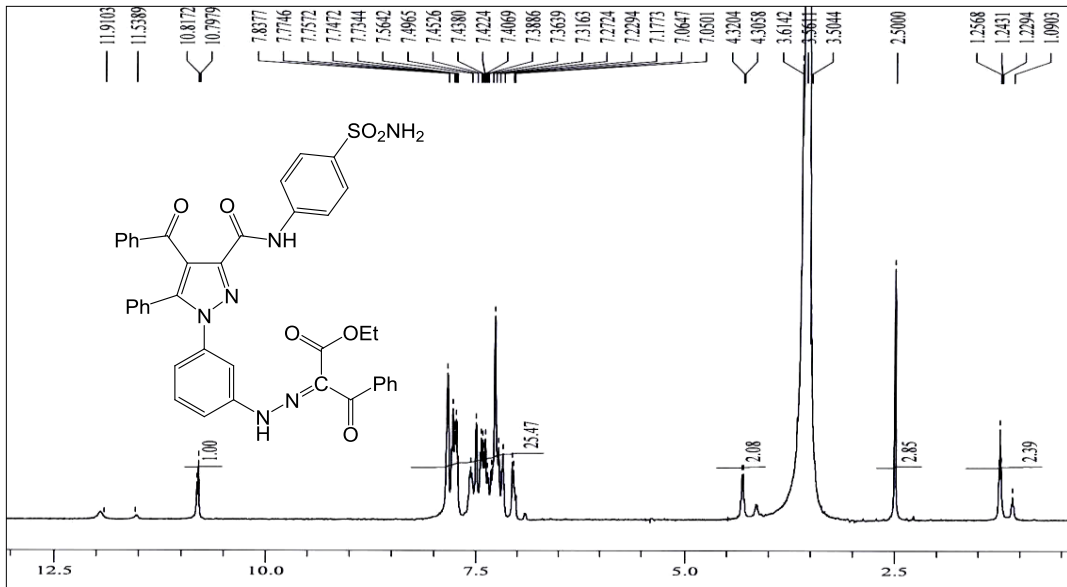
Şekil 5.25 ES-7 bileşiğinin IR spektrumu

ES-7 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.25) incelendiğinde, 3273 cm<sup>-1</sup>'de görülen bant N-H gerilme, 3060 cm<sup>-1</sup> deki bantlar aromatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.

1655  $\text{cm}^{-1}$ 'de geniş bant karbonil gruplarının (C=O) gerilme titreşimini gösterir. 1593-1419  $\text{cm}^{-1}$  arasında aromatik C=N ve C=C gerilme titreşimleri gözlenmektedir.



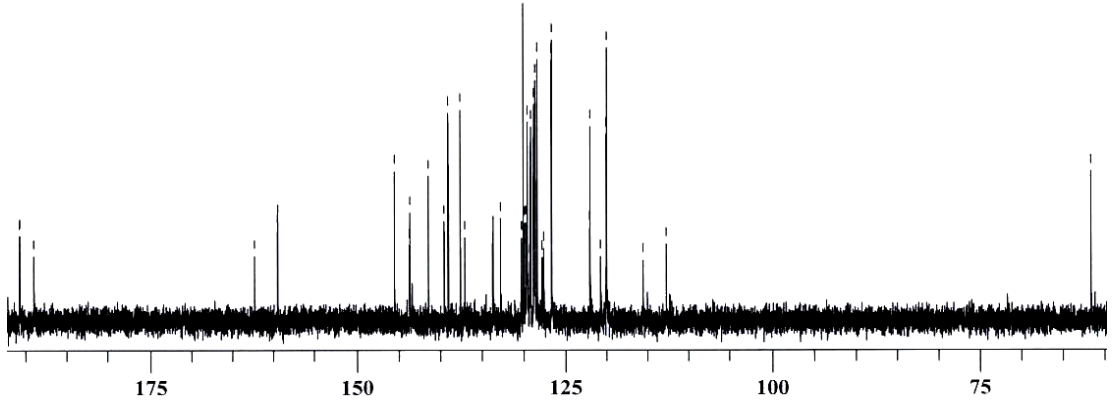
Şekil 5.26a ES-7 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO)



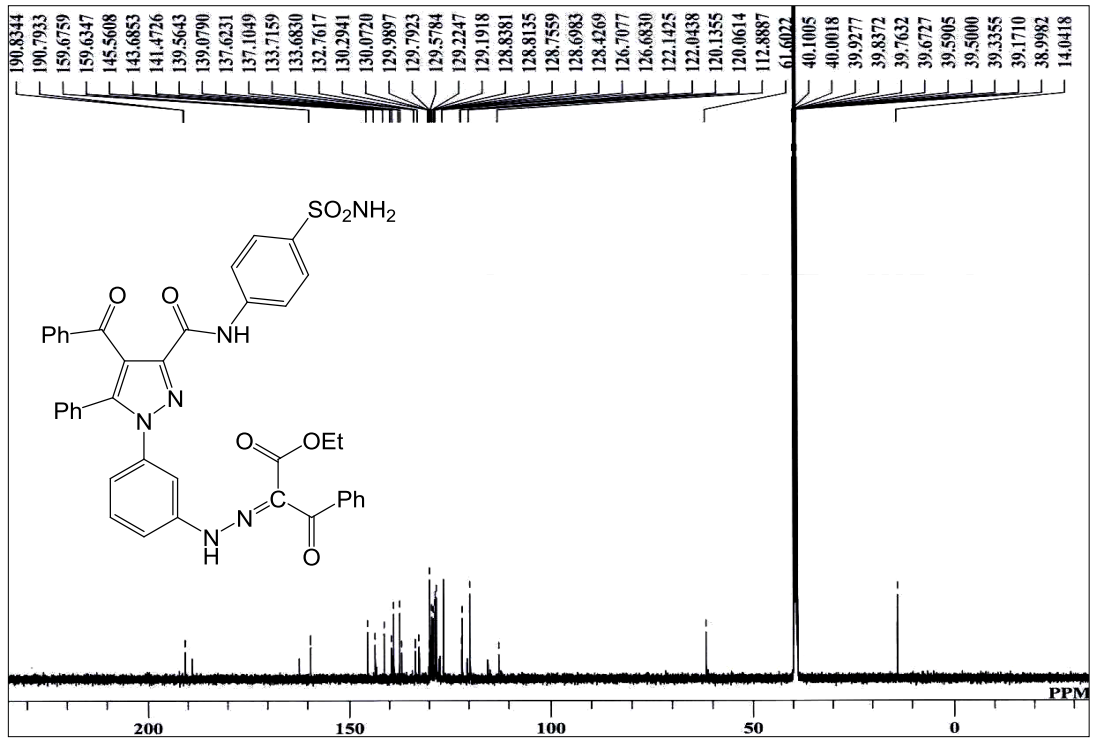
Şekil 5.26b ES-7 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO)

**ES-7** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.26a) incelendiğinde;  $\delta=10.79$  ppm'de gözlenen singlet sinyal amit grubunun protonuna (-CONH-) aittir.  $\delta=7.84$  ppm'de ise kükürt atomuna komşu olan azota bağlı protonun (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) sinyali gözlenmektedir.  $\delta=11.95$  ppm'de gözlenen singlet sinyal Ar-NHN protonundan kaynaklanmaktadır.  $\delta=4.31$  ppm quartet sinyal O-CH<sub>2</sub> grubunda oksijene bağlı metilenik

protonlarına,  $\delta=1.24$  ppm'de gözlenen triplet sinyal  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$  grubunda bulunan metil protonlarına ( $-\text{CH}_3$ ) ait sinyaldir.  $\delta=7.83\text{-}6.90$  ppm aralığında aromatik protonların sinyalleri görülmektedir.



Şekil 5.27a ES-7 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (DMSO)

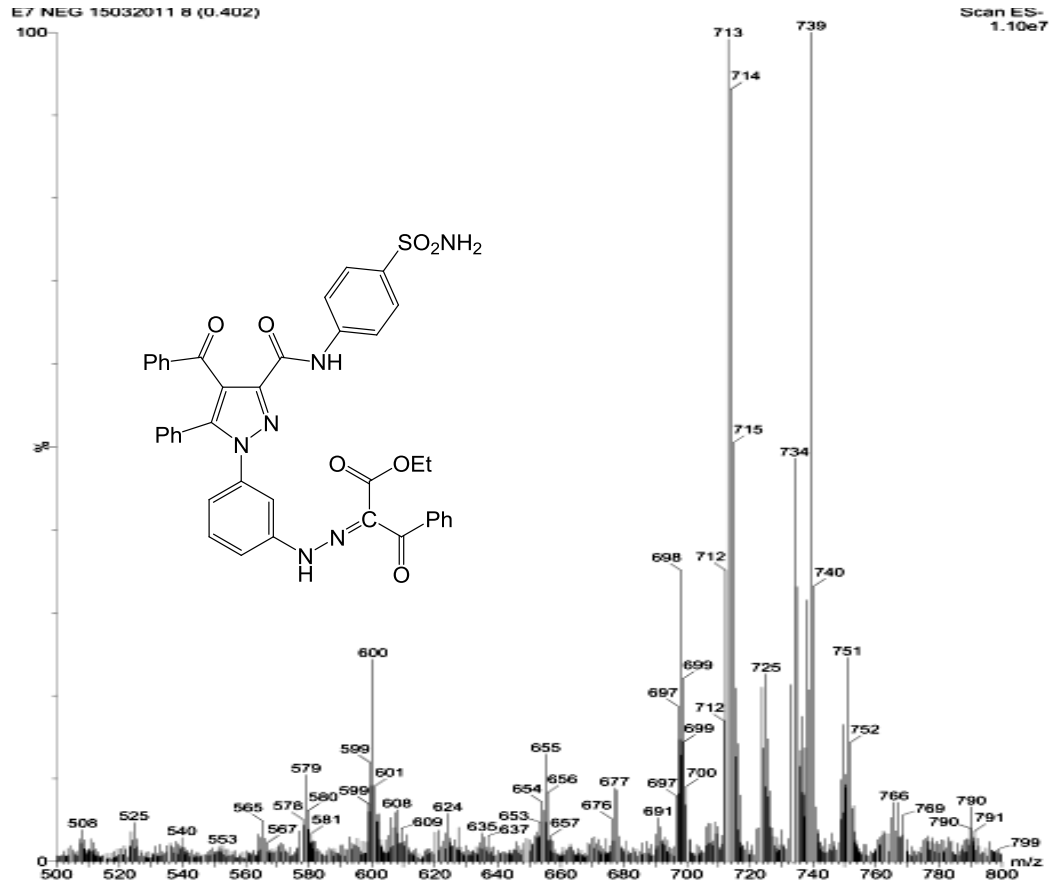


Şekil 5.27b ES-7 bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (DMSO)

**ES-7** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.27a) incelendiğinde;  $\delta=190.82$ ;  $189.09$  ppm'de gelen sinyaller etil benzoil asetatın gelen benzoil karboniline ( $\text{Ph-C=O}$ ) ve bileşikteki diğer benzoil karboniline aittir.  $\delta=162.45$  ppm'de gözlenen sinyal ester

karbonilinden ( $O=\underline{C}-O$ ),  $\delta=159.66$ ;  $159.62$  ppm'deki sinyal amid grubu ( $O=\underline{C}NH$ ) karbonil karbonundan kaynaklanmaktadır.  $\delta=145.55$  ppm (pirazol C-3),  $143.67$  ppm (Pirazol C-5),  $120.13$  ppm (Pirazol C-4) karbon atomlarına aittir.  $141.47-115.66$  ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir. Moleküldeki oksijene komşu olan metilenik karbonu ( $-O\underline{C}H_2$ )  $\delta=61.60$  ppm'de sinyal vermektedir. Metil grubu karbonuna ( $O-CH_2-\underline{C}H_3$ ) ait sinyal ise  $\delta=14.05$  ppm'de gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**ES-7** Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.28), gözlenen  $739$  ( $M+1$ )  $m/z$ 'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

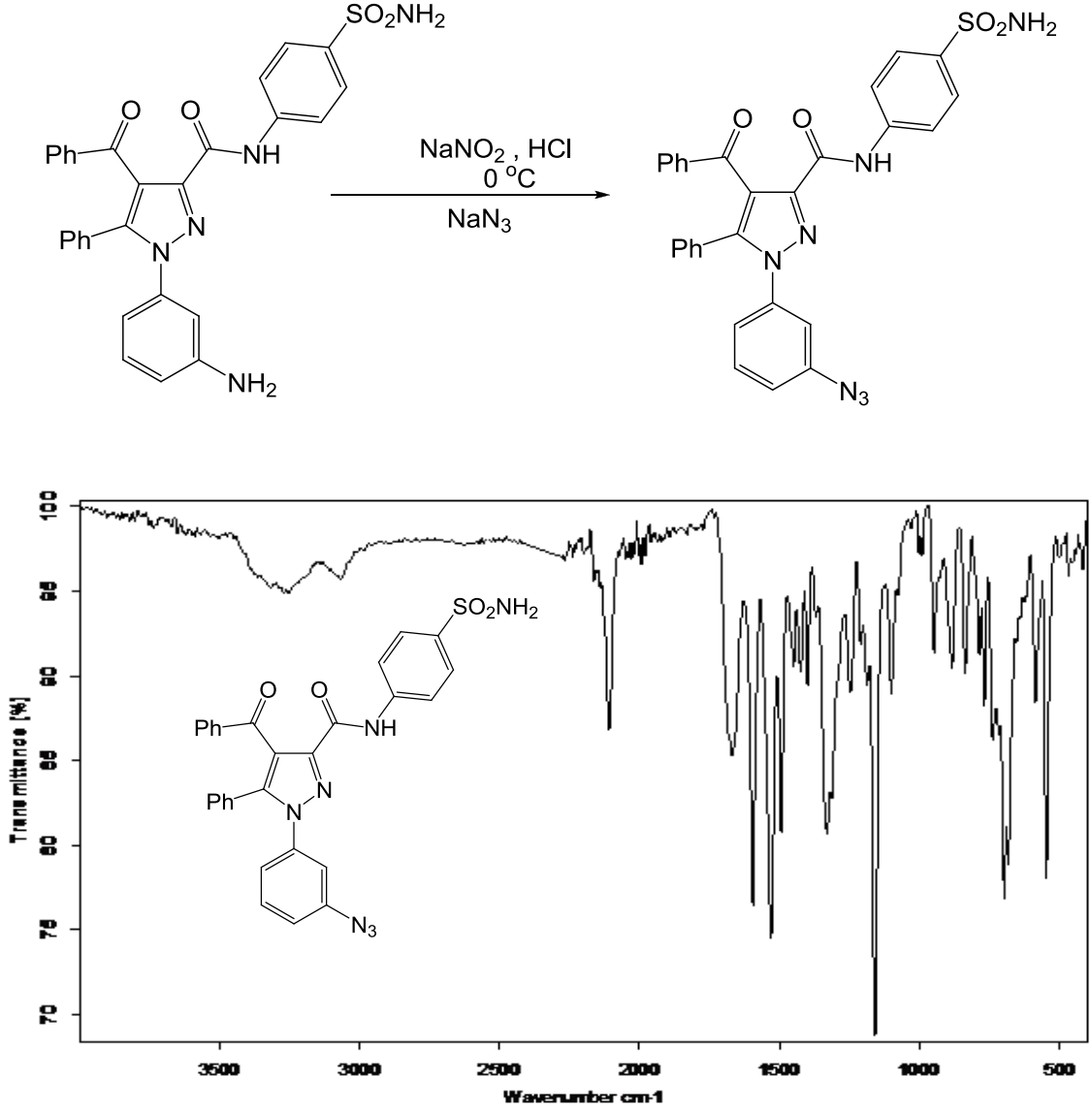


Şekil 5.28 ES-7 bileşiğinin kütle spektrumu

### 5.8 ES-2 Bileşiği İle Sodyumazit Reaksiyonu(ES-8)

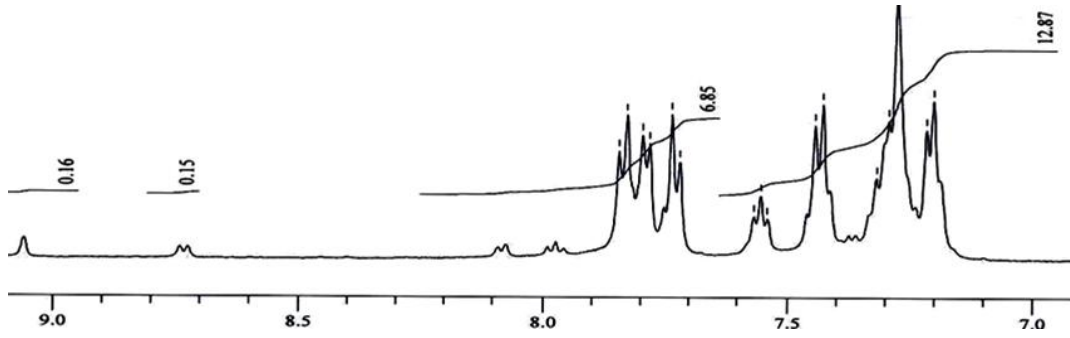
Bölüm 5.3 de verilen yönteme göre **ES-2** bileşiğinin diazonyum tuzu hazırlandı.  $1$  mmol sodyumazit üzerine bir miktar su eklenerek  $0$  °C' ye soğutuldu ve hazırlanan diazonyum

tuzu çözeltisine damla damla ilave edildi. Önceden hazırlanıp soğutulan 1.5 g sodyumasetatın sulu çözeltisi hızlı bir şekilde karışıma ilave edildi. Oluşan renkli çökelek trompta süzüldü ve kurumaya bırakıldı.

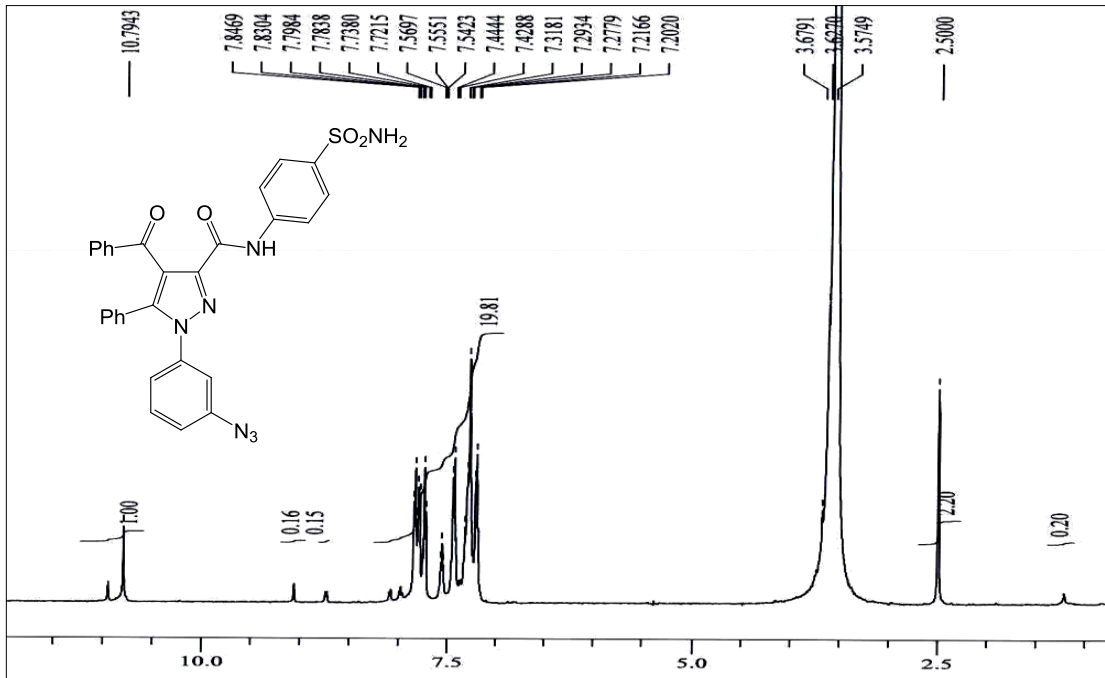


Şekil 5.29 ES-8 bileşiğinin IR spektrumu

**ES-8** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.29) incelendiğinde,  $3252\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen bant N-H gerilme,  $3065\text{ cm}^{-1}$  deki bantlar aromatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1668\text{ cm}^{-1}$ 'deki geniş bant karbonil gruplarının gerilme titreşimini gösterirken,  $1594\text{-}1493\text{ cm}^{-1}$  arasında aromatik C=N ve C=C gerilme titreşimleri gözlenmektedir.  $2162\text{ cm}^{-1}$ 'de ise karakteristik azit sinyali net bir şekilde gözlenmektedir.

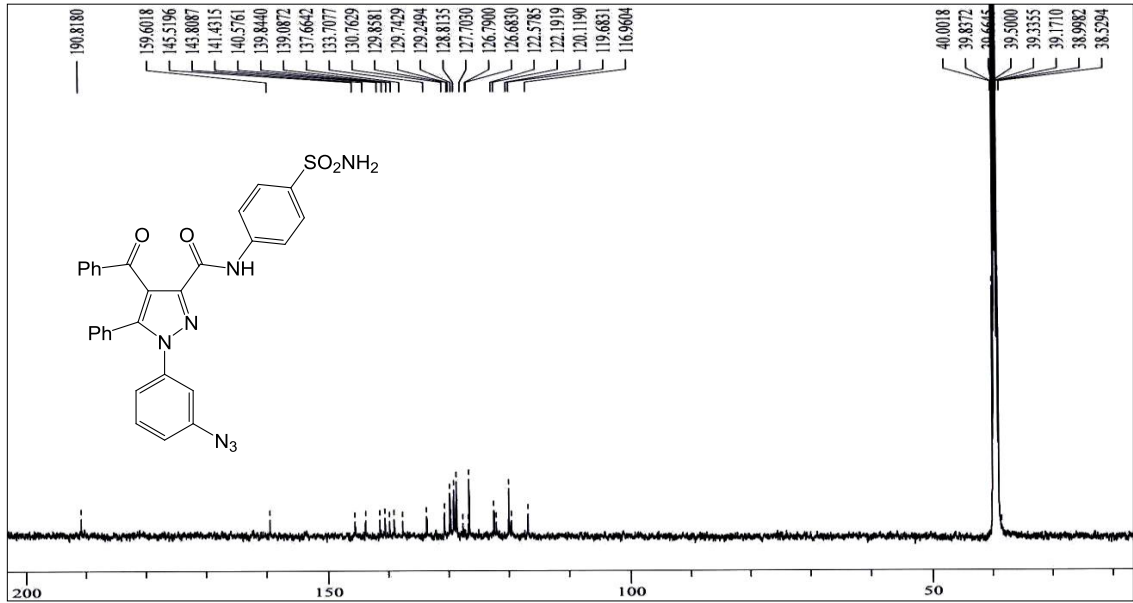


Şekil 5.30b ES-8 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO)

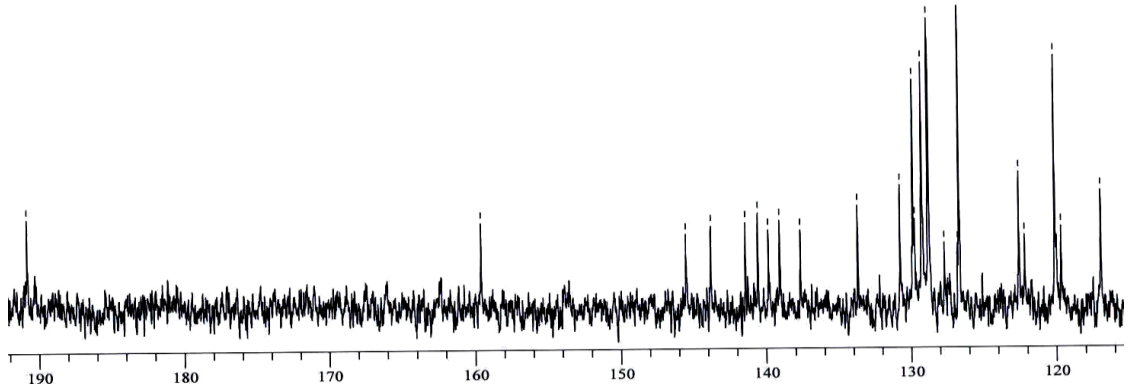


Şekil 5.30a ES-8 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO)

**ES-8** bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 5.30a) incelendiğinde;  $\delta=7.85$  ppm'deki sinyal sülfonamid protonlarının ( $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ ) sinyalidir.  $\delta=10.79$  ppm'de gözlenen singlet sinyal amit grubunun protonuna ( $-\text{CONH}-$ ) aittir.  $\delta=7.83-7.20$  ppm aralığında aromatik protonların sinyalleri görülmektedir.

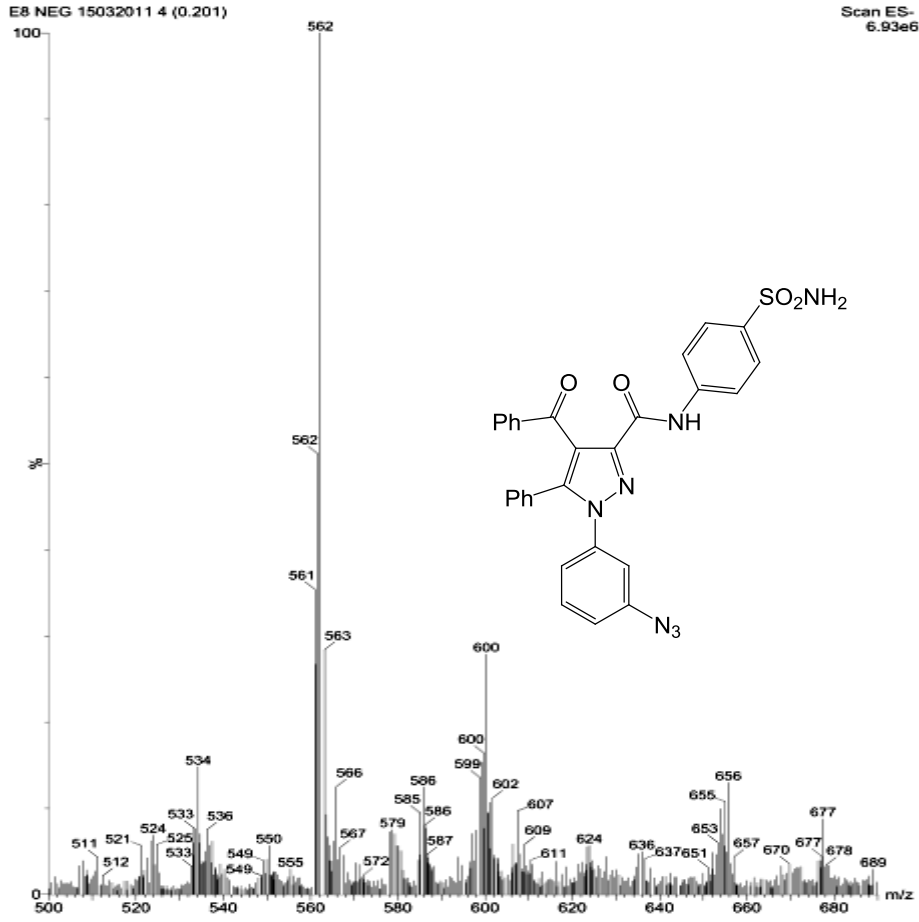


Şekil 5.31a ES-8 bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5.31b ES-8 bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (DMSO)

**ES-8** bileşiğinin DMSO’da alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.31a) incelendiğinde;  $\delta=190.80$  ppm’de gelen sinyal benzoil karboniline (Ph-C=O),  $\delta=159.59$  ppm’de gelen sinyal amid grubu karbonil karbonuna (O=CNH) aittir.  $\delta=145.51$  ppm (pirazol C-3), 143.80 ppm (Pirazol C-5), 120.11 ppm (Pirazol C-4) karbon atomlarına aittir. 141.43–119.67 ppm aralığında ise diğer aromatik karbon atomları sinyal vermiştir.



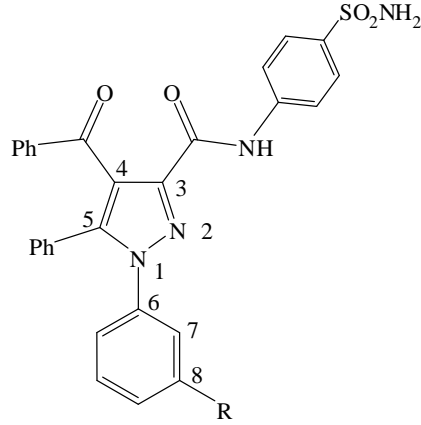
Şekil 5.32 ES-8 bileşiğinin kütle spektrumu

**ES-8** Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.32), gözlenen 563 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

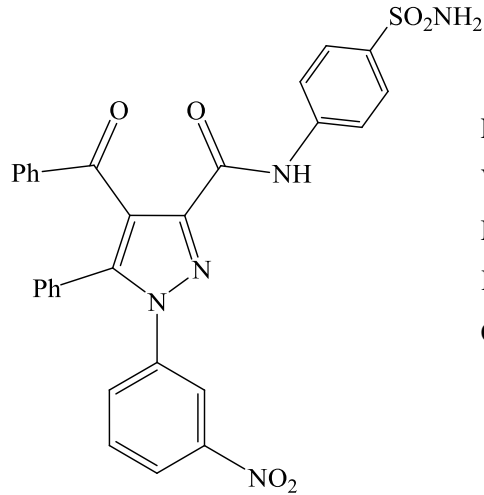


## 6. BULGULAR

### 6.1 ES Bileşiği ile Yapılan Reaksiyonlar



#### 6.1.1 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-N-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit (ES-1)



E.N: 144-146 °C

Verim: % 92

MA: 567 g/mol

Kris: Propanol

$C_{28}H_{22}N_5O_5S_1$

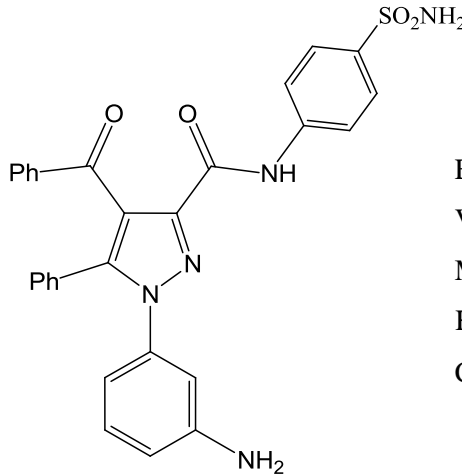
0.5 g (1.158 mmol) 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karbonil klorür bileşiği THF içerisinde çözüldü. Üzerine 1:2 mol oranında (0.395 g) 4-aminobenzen sülfonamit bileşiği eklendi. Geri soğutucu altında 5 saat reflux edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon balonunun dibinde kalan madde su ile yıkandı ve propanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3335 (N-H gerilme), 3063-2972 (aromatik C-H gerilme), 1739 (benzoil; C=O), 1661 (amit; C=O), 1525-1431 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1332 (sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetric gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ, ppm):** 10.84 (*s*, amit -CONH- protonu), 8.40 (*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 8.29-7.26 (*m*, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ, ppm):** 190.68 (benzoil, Ph-C=O), 159.45 (amit, O=C-NH), 147.99 (C<sub>3</sub>), 120.15 (pirazol C-4), 145.94 (pirazol C-5), 141.36, 139.33, 139.14, 137.62, 133.75, 132.19, 130.78, 129.95, 129.28, 128.89, 128.89, 128.81, 127.34, 126.68, 123.69, 122.49, 121.07 (diğer aromatik halka karbonları)

### 6.1.2 1-(3-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit (ES-2)



E.N: 245,5-247 °C

Verim: % 89

MA: 537 g/mol

Kris: Metanol

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>

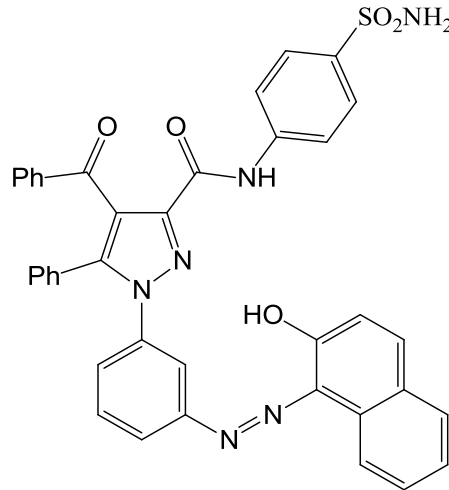
Çeker ocakta, bir beher içinde 2.50 g, (10.4 mmol) Na<sub>2</sub>S.9H<sub>2</sub>O (sodyum sülfür nona hidrat) ve 0.7 g (21.8 mmol) S (toz kükürt) 1:2 mol oranında karıştırılıp 50 ml su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen sodyum polisülfür çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balon içerisinde hazırlanmış 0.5 g (0.931 mmol) ES-1 bileşiğinin etanolde çözülmüş sıcak çözeltisi üzerine, sodyum polisülfür çözeltisi sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. Bir saat kaynatıldıktan sonra soğutulan karışıma 2 ml derişik asetik asit ve 20 ml su karışımı ilave edildi. Karışım buz banyosundan alınarak süzgeç kağıdı ile süzüldü. Katı madde süzgeç kağıdından metanol ile alınarak kaynatıldı ve tekrar süzgeç kağıdı ile süzülerek kükürt ayrıldı, kalan sıvı kısım (metanol+katı madde) bulanıklık görülüne kadar kaynatıldı. Bulanıklık görüldüğünde su ilave edilerek çöktürüldü. Katı madde kroze ile süzülerek metanolde saflaştırıldı.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3354 (N-H gerilme), 3062-2971 (aromatik C-H gerilme), 1739 (benzoil; C=O), 1662-1660 (amit; C=O), 1516-1425 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1324 (sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ, ppm):** 5.39 (aromatik halkaya bağlı -NH<sub>2</sub>), 10.75 (s, amit -NH protonu), 7.84 (s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7.83-6.44 (m, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ, ppm):** 191.07 (benzoil, Ph-C=O), 159.80 (amit, O=C-NH), 149.65 (C<sub>3</sub>), 113.46 (C<sub>4</sub>), 143.48 (C<sub>5</sub>), 141.53, 139.43, 138.99, 137.71, 133.63, 129.53, 129.51, 129.18, 128.84, 128.66, 128.02, 126.67, 121.68, 120.06, 114.46 (diğer aromatik halka karbonları)

### 6.1.3 4-benzoil-1-(3-((2-hidroksinaftalen-1-il)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit (ES-3)



E.N: 241-242,4 °C

Verim: % 90

MA: 692 g/mol

Kris: Asetik asit

C<sub>38</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>

0.1g (1 mmol) ES-2 bileşiği 5 ml metanolde çözüldü ve buz banyosunda 0 °C'ye kadar soğutuldu. Üzerine 2 ml HCl ilave edildi (I). Ayrı bir kap içerisinde 0.0203 g (1.5 mmol) NaNO<sub>2</sub>'in sulu çözeltisi hazırlanarak 0 °C'ye soğutuldu (II). (II) çözeltisi sıcaklık 5 °C'yi geçmeyecek şekilde (I) çözeltisinin üzerine damla damla ilave edildi ve ES-2 bileşiğinin diazonyum tuzu hazırlandı.

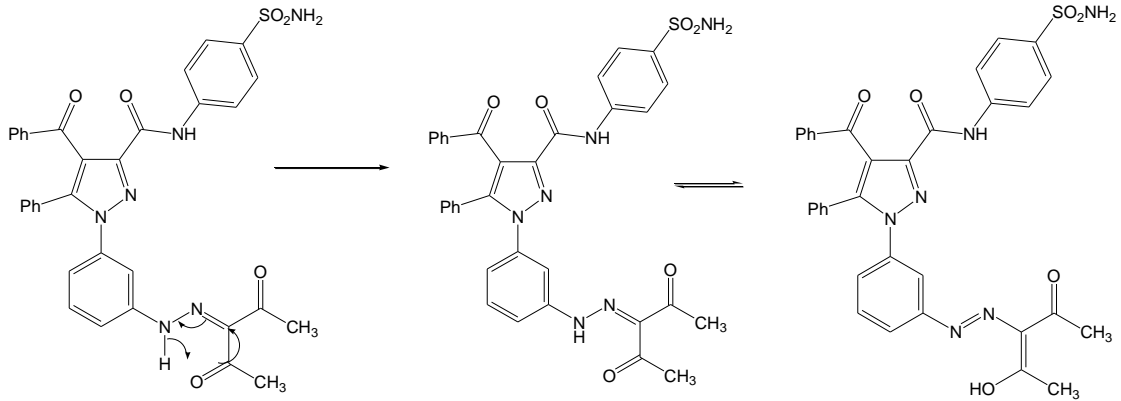
0.0265 ml (1 mmol) β-naftol üzerine, bir miktar etanol eklenerek soğutuldu ve hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine damla damla ilave edildi. 1.5 g (18.285 mmol) sodyum asetatın sulu çözeltisi hazırlanarak hızlı bir şekilde karışıma eklendi. Oluşan renkli çökelek trompta süzüldü ve asetik asitten saflaştırıldı.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3324 (OH ve NH gerilme), 3060 ve 3030 (aromatik C-H gerilme), 1739 (benzoil; C=O), 1660 (amit; C=O), 1593-1449 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1369 (sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme)

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ, ppm):** 15.58 (*s*, naftol (-OH) protonu), 10.85 (*s*, amit (-NH) protonu), 8.27 (*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7.94-6.85 (*m*, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ, ppm):** 190.84 (benzoil; Ph-C=O), 171.30 (naftole ait OH-C), 159.63 (amit; O=CNH), 145.62 (C<sub>3</sub>), 120.11 (C<sub>4</sub>), 143.76 (C<sub>5</sub>), 141.45, 141.31, 139.90, 139.08, 137.68, 133.70, 132.67, 130.71, 129.86, 129.82, 12976, 129.56, 129.26, 129.22, 128.83, 128.11, 127.84, 126.68, 126.62, 124.54, 124.47, 122.35, 121.80, 120.11, 114,96 (diğer aromatik halka karbonları).

#### 6.1.4 4-benzoil-1-(3-((E)-(Z)-2-hidroksi-4-okso-pent-2-en-3-il) diazenil)fenil)-5-fenil-N-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit (ES-4)



E.N: 189-190,1 °C      Verim: % 93      Kris: metanol

MA: 648 g/mol      C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>

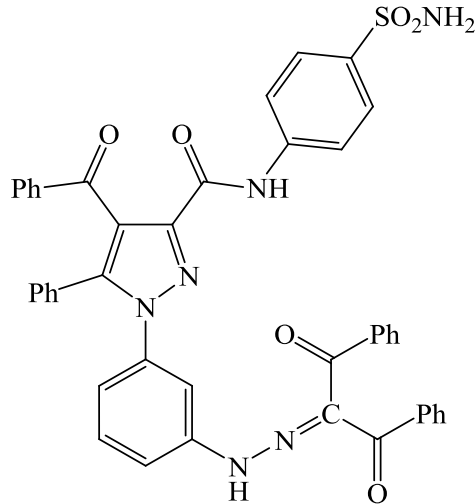
ES-2 bileşiminin; 6.1.2'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0.185 g (1 mmol) asetil aseton alkolde çözülerek soğukta ilave edildi. Oluşan renkli çökelek trompda süzüldü ve metanolde kristallendirilerek saflaştırıldı.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3333-3237 (N-H gerilme), 3029 (aromatik C-H gerilme), 2971 (alifatik C-H gerilme), 1740 ve 1658 (C=O), 1594-1423 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1364 (sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme)

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO,  $\delta$ , ppm):** 10.80 (*s*, amit -NH protonu), 7.85 (*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7.83-7.21 (*m*, aromatik bölge protonları), 13.75 (*s*, enol hidroksilinden gelen protondan), 2.28 ve 2.44 (*s*, asetil aseton metil(-CH<sub>3</sub>) protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO,  $\delta$ , ppm):** 196.72 ve 197.36 (asetil, C=O), 190.84 (benzoil, C=O), 159.63 (amit, C=O), 145.61 (C<sub>3</sub>), 143.76 (C<sub>5</sub>), 139.71, 139.10, 137.66, 134.37, 133.70, 130.57, 129.75, 129.24, 128.83, 127.78, 126.70, 122.41, 122.20 (diğer aromatik halka karbonları), 120.10 (C<sub>4</sub>), 31.38 (OH-C-CH<sub>3</sub>), 26.62 (O=C-CH<sub>3</sub>).

**6.1.5 4-benzoil-1-(3-(2-(1,3-diokso-1,3-difenilpropan-2iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit (ES-5)**



E.N: 233,5-234,3 °C

Verim: % 72

MA: 771 g/mol

Kris: etanol

C<sub>43</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>

ES-2 bileşiminin; 6.1.2'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0.0414 g (1 mmol) dibenzoilmetan alkolde çözülerek soğukta ilave edildi. Oluşan renkli çökelek trompta süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı.

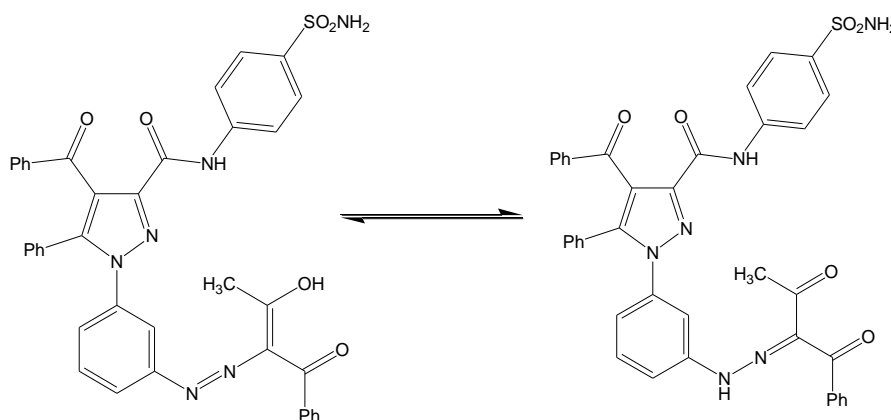
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3424-3280 (N-H gerilme), 3062 (aromatik C-H gerilme), 1739 (benzoil; C=O), 1687 (amit; C=O), 1592-1447 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1332 (sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO,  $\delta$ , ppm):** 10.80 (*s*, amit(-NH) protonu), 11.72 (*s*, Ar-NHN protonundan protonu), 7.85 (*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7.96-6.99 (*m*, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO,  $\delta$ , ppm):** 194.00 (benzoil, C=O), 190.75 (dibenzoil metan benzoillerine ait C=O), 159.65 (amit, C=O), 145.57 (C<sub>3</sub>), 120.02 (C<sub>4</sub>), 143.91 (C<sub>5</sub>), 141.46, 141.43, 139.49, 139.07, 139.95, 137.61, 136.97, 136.01, 134.41, 133.70, 133.65, 133.27, 132.51, 130.26,

130.21, 129.77, 129.62, 129.54, 129.28, 129.20, 129.16, 129.13, 129.10, 128.82, 128.77, 128.70, 128.32, 127.84, 127.61, 127.57, 126.69, 126.66, 122.13, 122.04, 120.27, 120.11 (diğer aromatik halka karbonları)

**6.1.6 (Z)-4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1-fenilbütan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit (ES-6)**



E.N: 163-165.2 °C      Verim: % 88      Kris: etanol  
 MA: 709 g/mol      C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>

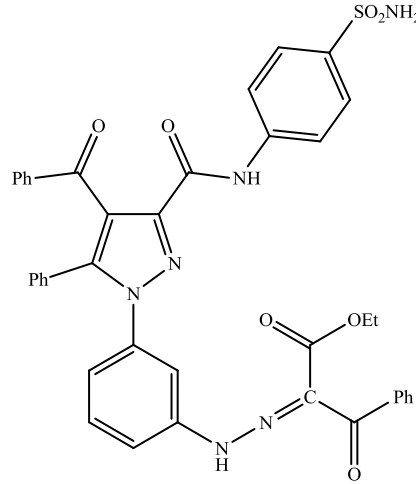
ES-2 bileşiminin; 6.1.2'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0.030 g (1 mmol) benzoil aseton alkolde çözülerek soğukta ilave edildi. Oluşan renkli çökelek trompta süzüldü ve etanol de kristallendirilerek saflaştırıldı.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3271 (N-H gerilme), 3063 (aromatik C-H gerilme), 1661 (keton; C=O), 1694 (amit; C=O), 1520-1449 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1324 (sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme)

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ, ppm):** δ=13.77 (s, enol formundaki OH), 11.22 (s, Ar-NHN) protonu), 10.78 (s, amit(-NH) protonu), 7.84 (s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7.82-7.05 (m, aromatik bölge protonları), 2.40 (s, asetil grubunda metil(-CH<sub>3</sub>) protonu).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ, ppm):** 196.46-195.72 (benzoil asetona ait ketonlar, C=O), 190.80 (benzoil, C=O), 159.61 (amit, C=O), 145.49 (C<sub>3</sub>), 120.01 (C<sub>4</sub>), 143.91 (C<sub>5</sub>), 139.78, 139.47, 139.01, 137.58, 135.54, 134.65, 133.63, 130.24, 130.19, 129.63, 129.60, 129.52, 129.24, 129.16, 129.85, 128.78, 128.65, 128.02, 127.79, 126.63, 122.02, 120.04 (diğer aromatik halka karbonları), 25.07 (-C=O-CH<sub>3</sub>).

**6.1.7 Etil-2-(2-(3-(4-benzoil-5-fenil-3-(4-sülfamoilfenilkarbamoil)-1H-pirazol-1-il)fenil)hidrazon)-3-okso-3-fenilpropanoat (ES-7)**



E.N: 231-232 °C

Verim: % 91

MA: 739 g/mol

Kris: etanol

C<sub>39</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>

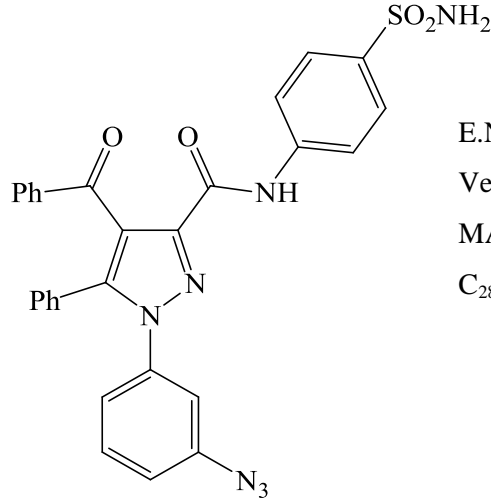
ES-2 bileşiminin; 6.1.2'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0.032 g (1 mmol) etil benzoil asetat alkolde çözülerek soğukta ilave edildi. Oluşan renkli çökelek trompta süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3273 (N-H gerilme), 3060 (aromatik C-H gerilme), 1655 (C=O), 1593-1419 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1368 (alifatik C-H eğilme)

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ, ppm):** 10.79 (*s*, amit(-NH) protonu), 7.84 (*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonu), 11.95 (Ar-NHN protonundan), 4.31 aralığındaki sinyaller metilenik (-OCH<sub>2</sub>), 1.24 (*t*, metil(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) protonu, 7.83-6.90 (aromatik proton sinyaller).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ, ppm):** 190.82; 190.78 (benzoiller, C=O), 162.45 (ester, C=O), 159.66 (amit, C=O), 145.55 (C<sub>3</sub>), 120.05 (C<sub>4</sub>), 143.67 (C<sub>5</sub>), 139.55, 139.52, 139.07, 137.61, 137.10, 133.71, 132.75, 130.28, 130.06, 129.98, 129.79, 129.67, 129.64, 129.63, 129.57, 129.30, 129.21, 129.18, 128.83, 128.80, 128.75, 128.69, 128.4, 127.85, 127.60, 126.70, 126.67, 122.1, 122.04, 120.79, 120.13 (diğer aromatik halka karbonları), 61.60 (-OCH<sub>2</sub>), 14.05 (-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**6.1.8 1-(3-azidofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(4-sülfamoilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit (ES-8)**



E.N: 160-163 °C

Verim: % 87

MA: 563 g/mol

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>

ES-2 bileşiminin; 6.1.2'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0.012 g (1 mmol) sodium azid alkolde çözülerek soğukta ilave edildi. Oluşan renkli çökelek trompta süzülerek kurumaya bırakıldı.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3252 (N-H gerilme), 3065 (aromatik C-H gerilme), 1668 (C=O), 1594-1493 (aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1329 (sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme),

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ, ppm):** 10.79 (s, amit(-NH) protonu), 7.85 (s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonu 7.79-7.20 (aralığındaki sinyaller aromatik protonların).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ, ppm):** 190.80 (benzoil, C=O), 145.51 (C<sub>3</sub>), 120.00 (C<sub>4</sub>), 143.80 (C<sub>5</sub>), 140.56, 139.84, 139.07, 137.65, 133.69, 130.75, 12.92, 129.85, 129.74, 129.24, 129.16, 128.81, 128.77, 127.69, 126.78, 126.68, 122.57, 122.18, 120.11 (diğer aromatik halka karbonları)







(HO-C-CH<sub>3</sub> ve O=C-CH<sub>3</sub>) gruplarının varlığı gösterirken E-6'nın tautomerik yapının varlığını onaylamaktadır.

FT-IR spektroskopisi; Spektral veriler deneysel ve bulgular kısmında açıklanmıştır. IR verilerine bakıldığında NH gerilmesinin yüksek dalga boyunda gelmesi, her bir bileşik için yapının karakteristik özelliğini gösterir. Beklenildiği gibi (Ar-C=C ve C=N) yapılarına ait pikler aynı bölgede tek bir pik olarak görülür. 2971 cm<sup>-1</sup>, 2970 cm<sup>-1</sup> ve 2980 cm<sup>-1</sup>'deki pikler, sırasıyla; E-4, E-6 ve E-7'ye ait alifatik CH gerilmesine aittir. 2162 cm<sup>-1</sup> de tek pik E-8 yapısında N<sub>3</sub> varlığını doğrulamaktadır. Böylece, FT-IR ve NMR sonuçları bileşiklerin fonksiyonel gruplarının varlığını onaylamaktadır.

Aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin kütle (MASS) spektrumunda gözlenen m/z sinyalleri her bir bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada yeni pirazol türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu yapılmıştır. <sup>1</sup>H NMR, kütle (MASS), <sup>13</sup>C-NMR ve FT-IR spektroskopilerinin analiz sonuçları bileşiklerin sentezini doğrulamaktadır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ve özellikleri arasında güçlü bir ilişki vardır. E-6 da tautomerik yapıya sahipken E-5-E-7 hidrojen bağı etkileşim göstermiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, Palme Yayın Dağıtım, 7. Baskı, Ankara.
- [2] İkizler, A., 1985, Heterohalkalı Bileşikler.
- [3] Eicher, T., Hauptmann, S., 2003, Edition IIInd, 'The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications, Wiley-VCH, ISBN 3527307206.
- [4] Halcrow, M.A., 2005, The synthesis and coordination chemistry of 2,6-bis(pyrazolyl)pyridines and related ligands-Versatile terpyridine analogues, *Coordination Chemistry Reviews.*, 249 (24): 2880–2908.
- [5] Svete, J., 2006, Utilisation of chiral enamines and azomethine imines in the synthesis of functionalised pyrazoles, *Arkivoc*, vii, 35-36.
- [6] Lévai, A., Silva, A.M.S., Cavaleiro, J.A.S., Alkorta, I., Elguero, J., Ve Jeko, J., Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3-Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine, 2006, *Eur. J. Org.Chem.*, 44, 2825–2832.
- [7] Saikia, A., Barthakur, M.G., Borthakur, M., Saikia, C.J., Bora, U., ve Boruah, R.C., 2006, Conjugate base catalysed one-pot synthesis of pyrazoles from *b*-formyl enamides, *Tetrahedron Letters.*, 47, 43-46.
- [8] Boyne, M.; Stratton, C.; Johnson, F., and Tonge, P., 2006, *ACS Chem. Biol.*, 1, 43.
- [9] Magedov, I.V.; Manpadi, M.; Van slambrouck, S.; Steelant, W.F.A.; Rozhkova, E.; Przheval'skii, N.M.; Rogelj, S.; Kornienko, 2007, *J. Med. Chem.*, 50, 5183–5192.
- [10] Rovnyak, G.C.; Millionig, R.C., Schwartz, J., and Shu, V., 1982, *J. Med. Chem.*, 25, 1482–1488
- [11] Palaska, E., Aytimir, M., Uzbay, IT., Erol, D., 2001, *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 539-543.
- [12] Ozdemir, Z., Kandilici, B., Gumusel, B., Calis, U., and Bilgin, A., 2007, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 373-379.
- [12] Ruhogluo, O., Ozdemir, Z., Calis, U., Gumusel, B., and Bilgin, A., 2005, *Arzneimittelforschung.*, 55, 431-436.
- [14] Hees, K.L., Fitzgerald, J.J., Steiner, K.E., Mattes, J.F., Mihan, B., Tosi, T., Mondoro, D., and McCaleb, M. L. J., 1996, *Med. Chem.*, , 39, 3920-3928.
- [15] Şener, A., Kasımoğulları, R., Şener M.K., Bildirici, I., Akcamur, Y., 2002, *J Heterocyclic Chem.*, 39:869-8
- [16] Liu, X.H., Cui, P., Song, B.A., Bhadury, P.S., Zhu, H.L., Wang, S.F., 2008, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 4075–4082.
- [17] Akbas, E., Berber, I., 2005, *Eur J Med Chem.*, 40:401.

### KAYNAKLAR (devamı)

- [18] P., Schmidt, K., Eichenberger, and M., Wilhelm, 1961, *Angew. Chem.*, 73, 15.
- [19] Kees, K.L., Fitzgerald, J.J., Jr., Steiner, K.E., Mattes, J.F., Mihan, B., Tosi, T., Mondoro, D. ve McCaleb, M.L., 1996, New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and pyrazolones, *J. Med. Chem.*, 39 (20), 3920 -3928.
- [20] Katoch-Rouse, R., Pavlova, O.A., Caulder, T., Hoffman, A.F., Mukhin, A.G., ve Horti, A.G., 2003, Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Evaluation of SR141716 Analogues: Development of Central Cannabinoid Receptor Ligands with Lower Lipophilicity, *J. Med. Chem.*, 46 (4), 642-645.
- [21] Bekhita, A.A., ve Abdel-Aziemb, T., 2004, Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-inflammatory antimicrobial agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*, 12, 1935–1945.
- [22] Behr, L.C., Fusco, R., ve Jarboe, C.H., 1967, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, Ed. Weissberger, A., Interscience Publishers, New York.
- [23] Wiley, R.H.; Wiley, P., 1964, *Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives*, John Wiley and Sons, New York.
- [24] Wachter, G.A., Hartmann, R.W., Sergejew, T., Grun, G.L., Ledergerber, D., 1996, *J. Med. Chem.*, 39, 834–841
- [25] Siddall, T.L., Ouse, D. G., Benko, Z.L., Garvin, G.M., Jackson, J.L., McQuiston, J.M., Ricks, M.J., Thibault, T.D., Turner, J.A., VanHeertum, J.C., ve Weimer, M.R., 2002, Synthesis and herbicidal activity of phenyl-substituted benzoylpyrazoles, *Pest. Manag. Sci.*, 58, 1175–1186.
- [26] Londershausen, M., 1996, Approaches to new parasiticides *Pestic. Science.*, 48, 269–92.
- [27] Chen, H. S., ve Li, Z. M., 1998, One pot synthesis and biological activity of 2,5-dipyrazolyl 1,3,4-oxadiazoles, *Chemical Journal of Chinese Universities* 19 (4), 572-573.
- [28] Martins, M.A.P., Pereira, C.M.P., Beck, P., Machado, P., Teixeira, M.V.M., Bonacorso, H.G. ve Zanatta, N., 2003, Microwave-assisted synthesis of 5-trichloromethyl substituted 1-phenyl-1*H*-pyrazoles and 1,2-dimethylpyrazoliumchlorides, *Tetrahedron Letters.*, 44, 6669-6672.
- [29] Röder, J.C., Meyer, F., ve Pritzkow, H.Z., 2002, A Homoleptic Zirconium Complex with Four Bulky η<sup>2</sup>-Pyrazolato Ligands, *Naturforsch.*, 57b, 773-776.
- [30] Singer, R.A., Doré, M., Sieser, J.E., ve Berliner, M.A., 2006, Development of nonproprietary phosphine ligands for the Pd-catalyzed amination reaction, *Tetrahedron Letters.*, 47 (22), 3727-3731.
- [31] Sahoo, C.K., An Approach Towards the Synthesis of Furo[3,4-*c*]Pyrazole, Department of Chemistry National Institute of Technology Rourkela, 769008, ORISSA

### KAYNAKLAR (devamı)

- [32] Li, J.J., Corey, E.J., 2005, Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, Wiley Interscience pp.331-332.
- [33] Knorr, L., 1883, Einwirkung von acetessiger. Ber., 16:2597.
- [34] Eicher, T., and Hauptmann, S., 2003, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley VCH, pp.179-184.
- [35] Lv., Peng-Cheng, Zhu Hai-L., Li Huan-Qiu, Sun J, Zhou Y, 2010, 'synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents', *Bioorg. Med. Chem.*, 18: 4606–4614.
- [36] Christodoulou, M.S., Sandra, L., Kasiotis, K.M., Haroutounian, S.A., 2010, 'Novel pyrazole derivatives: synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity' *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 4338-4350.
- [37] Lin, R., Chiu, G., Yu, Y., Connolly, P.J., Li, S., Lu Y, Mary, A., Angel, R., Fuentes-Pesquera, Stuart, L.E., and Lee, M. Greenberger., 2007, 'Design, synthesis, and evaluation of 3,4-disubstituted pyrazole analogues as anti-tumor CDK inhibitors', *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 4557–4561.
- [38] Bondock, S., Fadaly, W., Metwally, M A., 2010, 'Synthesis and antimicrobial activity of some new Thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety', *Eur. J. Med. Chem.*, 1e: 10.
- [39] Radi, S., Salhi, S., Radi, A., 2010, 'Synthesis and preliminary biological activity of some new pyrazole derivatives as acyclonucleoside analogues', *Letters in Drug Design & Discovery*, Bentham Science Publishers Ltd, 7: 27-30.
- [40] Barsoum, F.F., Girgis, A. S., 2009, 'Facile synthesis of bis(4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamides) and their thio-analogues of potential PGE2 inhibitory properties', *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 2172–2177.
- [41] Abdel-Aziz, M., El-Din, A., Abuo-Rahma, G., Hassan, A.A., 2009, 'Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities', *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 3480–3487.
- [42] Haddad, N., Baron, J., 2010, 'Novel pyrazole derivatives: synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity' *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 4338-4350.
- [43] Heller, T.S., Natarajan, R.S., 2006, '1,3-Diketones from Acid Chlorides and Ketones: A Rapid and General One-Pot Synthesis of Pyrazoles' *Org. Lett.*, 8, 2675-2678.
- [44] Polshettiwar, V., Varma, R.S., 2008, Greener and rapid access to bio-active heterocycles: room temperature synthesis of pyrazoles and diazepines in aqueous medium *Tetrahedron Letter.*, s 49 (2), 397-400.
- [45] Bosshard, P., Eugster, C.H., 1966, *The Development of the Chemistry of Furans*, 7, 377 Acedemiss Press, New York

### KAYNAKLAR (devamı)

- [46] Gürol, O., Beytiye, Ö., 1986, Biltav Yayınları, Organik Kimya II, Ankara
- [47] Fessenden, R.J., ve Fessenden, S.S., 1990, In organic chemistry brooks Cole publishing company, 4th edition, California, USA.1108-1114s.
- [48] Akçamur, Y., Altural, B., Sarıpınar, E., Kollenz, G., Kappe, O., Peters, K., Peters, E.M. and Von Schnering, HD.G., 1988, A Convenient Synthesis of 1H-Pyrimidine-2-Thiones. *Journal of Heterocyclic chem.*, 25: 1419-1422.
- [49] Ziegler, E., Eder, M., Belegatis, C. and Prewedourakis, E., 1967, Reaktionen von furandion mit o-nucleophilen. *Monats. Chem.*, 98, 2249-2251.
- [50] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976, Cyclocondensation von oxalyl chlorid mit 1,3-HD aktiven carbonyl-varbindungen. *Synthesis.*, No:8, 546.
- [51] Akçamur, Y., A., Şener, A.M., İpekoğlu, and G., Kolenz, 1997, Functionalization and Cyclization Reactions 4-Benzoyl-1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxic Acid, *J.Heterocycl. Chem.*, 34,221-223-224.
- [52] Kasımoğulları, R., 2001, 4-Benzoil-5-Fenil-1-(3- ve 4-Nitro Fenil) Pirazol-3-Karboksilik Asitlerin Sentezi ve Reaksiyonları, Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- [53] Yıldırım, İ., 1992, Bazı Furan ve Pirrol Türevi Visinal-Dion Bileşiklerinin Çeşitli Nükleofillerle Reaksiyonları, Bölüm 2, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- [54] Kasımoğulları, R., Bülbül, M., Küfrevioğlu, İ.Ö., 2008, Amide derivatives with pyrazole carboxylic acids of 5-amino-1,3,4-thiadiazole 2-sulfonamide as new carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and investigation of inhibitory effects, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.*, December; 23(6): 895–900.
- [55] Kasımoğulları, R., and Arslan, S. B., 2010, Synthesis and Characterization of Some Pyrazole Derivatives of 1,5-Diphenyl-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylic Acid, *J. Heterocyclic Chem.*, 47, 1040.
- [56] Kasımoğulları, R., Zengin, B., Maden, M., Mert, S., Kazaz, C., 2010, Synthesis of new derivatives of 1-(3-aminophenyl)-4-benzoyl--5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ., *J. Serb. Chem. Soc.*, 75 (12) 1625–1635.
- [57] Hass, M.A., 1996, “Physiological Effects of Novel Bioactive Agent”, *Pharmacology*, 53: 320-327 .
- [58] Gund, P., 1977, “Three-dimensional Pharmacophoric Pattern Searching”, *Prog. Mol. Subcell Biol.*, 5: 117-143.
- [59] Doğu, H., 1994, Türkiyede satılan bazı sülfo grubu ilaçların fizikokimyasal parametrelerinin tayinleri üzerinde çalışmalar, 51s.

### KAYNAKLAR (devamı)

- [60] Ildız, G. Ö., 2008, Sülfon ve Sülfonamid Gruplu Moleküllerin Konformasyonlarının ve Titreşim Enerjilerinin Kuantum Kimyasal Yöntemler ile İncelenmesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [61] Yüce, K., 1988, Antibiyotikler Ve İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Yöntemleri
- [62] Uyar, T., 2005, Organik Kimya, 9. Baskı Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, s. 343-344.
- [63] Maren, T.H., and Janskowska, L., 1985, Ocular pharmacology of sulfonamides : The cornea as barrier and depot. *Cur. Eye. Res.*, 4, 399.
- [64] Supuran, C.T. and Scozzafava, A., 2000, Carbonic anhydrase inhibitors- Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 867-874.
- [65] Drew, J., 2000, *J. Science*, 287, 1960.
- [66] Owa, T., and Nagasu, T., 2000, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10, 1725.
- [67] Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., ve Logue, M. W., 2001, Organik Kimya (Çeviri), Güneş Kitapevi, 6. Baskı, Ankara, s.521-525.
- [68] Başer, İ., İnanıcı, Y., 1990, Boyarmadde Kimyası, Marmara Üniversitesi, Teknik Eğitim Fakültesi, İstanbul, s.57-65.
- [69] Solomons, G., Fryhle, C., 2002, Organik Kimya (Çeviri), Literatür Kitapevi, 7. Baskı, İstanbul, s.972-974.
- [70] Yen, M.S., Wang, I.J., 2004, "Synthesis and absorption spectra of heterarylazo dyes derived from coupler 4-aryl-3-cyano-2-aminothiophenes", *Dyes and Pigments.*, 61(3): 243-250.
- [71] Zollinger, H., 2003, "Color Chemistry", *Wiley-VCH*, Switzerland, 183-220.
- [72] Ergenç, N., Rollas, S., 1975, " the coupling products of aliphatic active C-H compounds with diazonium salts I", *J. Fac. Pharm.*, İstanbul, 11, 8.
- [73] Greenwood, D., Hutching, M.G., Lemble, B., 1986, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2, 1107,
- [74] Ergenç, N., Demir, S., Rollas, S., Özdemir, F., Özçekiç, H., *İbid*, 1976, 12, 132.
- [75] Stevens, H.R., Ward, F.W., 1924, *J. Chem. Soc.*, 125, 1324.
- [76] Kasimoğulları, R., Bülbül, M., Mert, S. and Güteryüz, H., 2011, Synthesis of 5-Amino-1,3,4-Thiadiazole-2-Sulphonamide Derivatives and Their Inhibition Effects on Human Carbonic Anhydrase Isozymes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chem.*, ;26(2):231-237.
- [77] Kasimogullari, R., Bülbül, M., Arslan, B.S., Gokce, B., 2010, *European Journal of Medicinal Chemistry.*, 45, 4769-4773.