

1-(4-AMİNOFENİL)-4-BENZOİL-5-FENİL-*N*-  
(5-SÜLFAMOİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL) PİRAZOL-3-  
KARBOKSAMİT' İN ÇEŞİTLİ TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Samet MERT

Yüksek Lisans

Kimya Anabilim Dalı

Haziran – 2008

1-(4-AMİNOFENİL)-4-BENZOİL-5-FENİL-N-(5-SÜLFAMOİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)  
PİRAZOL-3-KARBOKSAMİT' İN ÇEŞİTLİ  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Samet MERT

Dumlupınar Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Kimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Haziran – 2008

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

Samet MERT' in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “1-(4-Aminofenil)-4-Benzoil-5-Fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl) Pirazol-3-Karboksamit’ in Çeşitli Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

03/07/2008

Üye : Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Yasemin AKTAN TEKŞEN

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

Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**1-(4-AMİNOFENİL)-4-BENZOİL-5-FENİL-N-(5-SÜLFAMOİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL) PİRAZOL-3-KARBOKSAMİT' İN ÇEŞİTLİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Samet MERT

Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2008

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

**ÖZET**

Pirazol türevleri; günümüzde oldukça iyi tanınan, beşli halkada iki azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bu bileşikler potansiyel biyolojik aktivitelerinden dolayı yaygın olarak kullanılmakta olup, pekçok çalışmaya konu olmuştur.

Bu çalışmada başlangıç bileşiğimiz olan 1-(4-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) pirazol-3-karboksamit' in yeni türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

Bu amaçla başlangıç bileşiğinin uygun şartlarda diazonyum tuzları hazırlanarak, bu tuzların aktif 1,3-dikarbonil bileşikleri ile hidrazinil türevleri verdiği reaksiyonlar, aktive edici gruplar içeren aromatik bileşikler ile kenetlenme reaksiyonları ve bazı nükleofiller ile yerdeğiştirme reaksiyonları gerçekleştirildi.

Bir aromatik amin olan başlangıç bileşiğinin açıl klorürlerle olan reaksiyonundan da amit ve karbamat türü bileşikler sentezlendi.

Son olarak bu bileşiğin kloroaseton ve kloroasetil klorür gibi aktif bileşiklerle olan reaksiyonundan ise indol ve oksindol türü bileşikler elde edildi.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve Kütle(Mass) spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

**Anahtar kelimeler:** 1,3-dikarbonil bileşikleri, diazonyum tuzları, pirazol, pirazol karboksilik asit.

**SYNTHESIS OF SOME DERIVATIVES OF 1-(4-AMINOPHENYL)-4-BENZOYL-5-PHENYL-N-(5-SULFAMOYL-1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)-PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE AND ILLUMINATION OF THEIR STRUCTURES**

Samet MERT

Chemistry Department, M.S. Thesis, 2008

Thesis Supervisor: Assist. Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

**SUMMARY**

Pyrazole derivatives are the heterocyclic compounds which are well known recently, and they involve two nitrogen atoms at their five membered rings. Due to their potential biological activities they are used widely, and they are subjected number of studies.

In this study the synthesis of new derivatives of initial compound 1-(4-aminophenyl)-4-benzoyl-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-pyrazole-3-carboxamide performed.

For this aim, diazonium salts of initial compound prepared, and, reactions of these salts with active 1,3-dicarbonyl compounds which provide hydrazinyl derivatives, coupling reactions with aromatic compounds including activator substituents and substitution reactions with some nucleophiles are performed.

By the reaction of initial compound which is an aromatic amine with acyl chlorides the compounds like amide and carbamate are synthesized.

Finally, as a result of the reaction of this compound with active compounds like chloro acetone and chloroacetylchloride, indole and oxindole type compounds synthesized.

Structures of these compounds which are synthesized are illuminated with ,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , and mass spectroscopy methods.

**Key Words:** 1,3-dicarbonyl Compounds, Diazonium Salts, Pyrazoles, Pyrazole Carboxylic Acids.

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince tecrübelerinden yararlandığım ve her zaman desteğini hissettiğim danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI'na, Kimya Bölümü laboratuvarlarında çalışma olanağı sağlayan Kimya Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a, yardımlarından dolayı Araş. Gör. Halil İLKİMEN'e ve Kimya Bölümü değerli öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

IR spektrumlarının alınması sırasındaki yardımlarından dolayı, Fizik Bölümünden Doç. Dr. Zeki KARTAL'a ve yüksek lisans öğrencisi Gürkan KEŞAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Barış Seçkin ARSLAN'a, çalışma arkadaşlarım; doktora öğrencisi Derviş GÖK'e, yüksek lisans öğrencileri Hatice GÜNHAN'a, Makbule MADEN'e, Belma ZENGİN'e, Haris AKBAŞ'a, Hülya GÜLERYÜZ'e, Başak GÖKÇE'ye, ismini saymadığım ve emeği geçen bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, öğrenim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bana her zaman güvenen aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## 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. Yapısal Özellikleri .....	3
2.1.2. Sentezi.....	7
2.1.3. Reaksiyonları.....	8
2.1.3.1 <u>Azota elektrofilik saldırı</u> .....	8
2.1.3.2 <u>Karbona elektrofilik saldırı</u> .....	11
2.1.3.3 <u>Yükseltgenme</u> .....	15
2.1.3.4 <u>İndirgenme</u> .....	15
2.1.3.5 <u>Karbona nükleofilik saldırı</u> .....	16
2.1.3.6 <u>Hidrojene nükleofilik saldırı</u> .....	17
2.1.3.7 <u>Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu</u> .....	18
2.1.3.8 <u>Siklokatalıma reaksiyonları</u> .....	18
2.1.3.9 <u>Fotokimyasal Dönüşüm</u> .....	19
2.2. Sülfä İlaçları .....	19
2.2.1. Sülfonamidler ve glaucoma hastalığı.....	21
2.3. Diazonyum Tuzları .....	24
2.3.1. Yerdeğiştirme reaksiyonları.....	26
2.3.2. Kenetlenme reaksiyonları .....	28
2.4. Literatür Özetleri .....	33
2.4.1. MS Bileşiğinin sentez basamakları.....	38
3. ARAŞTIRMAYA GİRİŞ .....	42
3.1. Araştırmanın Amacı .....	43
4. MATERYAL ve YÖNTEM.....	44
4.1. Materyal .....	44

## İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
4.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler .....	44
4.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar .....	44
4.2. Yöntem .....	45
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	46
5.1. <u>MS</u> Bileşiği ile Asetil Aseton Reaksiyonu( <u>MS-1</u> ).....	46
5.2. <u>MS</u> Bileşiği ile Benzoil Aseton Reaksiyonu( <u>MS-2</u> ) .....	50
5.3. <u>MS</u> Bileşiği ile 1,3-Difenil-1,3-Propandion Reaksiyonu( <u>MS-3</u> ) .....	53
5.4. <u>MS</u> Bileşiği ile Etil Benzoil Asetat Reaksiyonu( <u>MS-4</u> ).....	57
5.5. <u>MS</u> Bileşiği ile Etil Aseto Asetat Reaksiyonu( <u>MS-5</u> ).....	61
5.6. <u>MS</u> Bileşiği ile Dietil Malonat Reaksiyonu( <u>MS-6</u> ) .....	65
5.7. <u>MS</u> Bileşiği ile Etil Bütiril Asetat Reaksiyonu( <u>MS-7</u> ).....	68
5.8. <u>MS</u> Bileşiği ile t-Bütiril Aseto Asetat Reaksiyonu( <u>MS-8</u> ) .....	73
5.9. <u>MS</u> Bileşiği ile $\beta$ -Naftol Reaksiyonu( <u>MS-9</u> ).....	77
5.10. <u>MS</u> Bileşiği ile Fenol Reaksiyonu( <u>MS-10</u> ) .....	80
5.11. <u>MS</u> Bileşiği ile Salisilik Asit Reaksiyonu( <u>MS-11</u> ) .....	83
5.12. <u>MS</u> Bileşiği ile Potasyum İyodür(KI) Reaksiyonu( <u>MS-12</u> ) .....	87
5.13. <u>MS</u> Bileşiği ile H <sub>2</sub> O Reaksiyonu( <u>MS-13</u> ) .....	89
5.14. <u>MS</u> Bileşiğinin Asetil Klorür ile Reaksiyonu( <u>MS-14</u> ).....	92
5.15. <u>MS</u> Bileşiğinin Etil Klor Formiyat(EKF) ile Reaksiyonu( <u>MS-15</u> ).....	96
5.16. <u>MS</u> Bileşiğinin Kloro Aseton ile Reaksiyonu( <u>MS-16</u> ) .....	99
5.17. <u>MS</u> Bileşiğinin Kloro Asetil Klorür ile Reaksiyonu( <u>MS-17</u> ).....	103
6. BULGULAR .....	108
6.1. <u>MS</u> Bileşiği ile Yapılan Reaksiyonlar .....	108
6.1.1. 4-benzoil-1-(4-(2-(2,4-dioksopentan-3-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit( <u>MS-1</u> ) .....	108
6.1.2. 4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1-fenilbutan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit( <u>MS-2</u> ) .....	109
6.1.3. 4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1,3-difenilpropan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit( <u>MS-3</u> ) .....	110
6.1.4. Etil 2-((4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)diazenil)-3-okso-3-fenilpropanoat( <u>MS-4</u> ).....	111



## İÇİNDEKİLER (devamı)

### Sayfa

6.1.5..Etil	2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksobutanoat(MS-5).....	112
6.1.6..Dietil	2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)malonat(MS-6) .....	113
6.1.7..Etil	2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksoheksanoat(MS-7).....	114
6.1.8..tert-Butil	2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksobutanoat(MS-8).....	115
6.1.9..4-benzoil-1-(4-((2-hidroksinaftalin-1-il)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-9) .....		116
6.1.10..4-benzoil-1-(4-((4-hidroksifenil)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-10) .....		117
6.1.11..5-((4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)diazenil) 2-hidroksibenzoik asit(MS-11) .....		118
6.1.12..4-benzoil-1-(4-iyodofenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-12) .....		119
6.1.13..4-benzoil-1-(4-hidroksifenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-13) .....		120
6.1.14..1-(4-asetamidofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-14) .....		121
6.1.15..Etil 4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)karbamoil)-pirazol-1-il) fenil karbamat(MS-15).....		122
6.1.16..4-benzoil-1-(2-metil-1-(2-oksopropil)-indol-5-il)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-16) .....		123
6.1.17..4-benzoil-1-(1-(2-kloroasetil)-2-oksoindolin-5-il)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit hidrat .....		124
7. TARTIŞMA ve SONUÇ .....		126
8. KAYNAKLAR DİZİNİ .....		131

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
5.1. <u>MS-1</u> Bileşiğinin IR Spektrumu .....	47
5.2. <u>MS-1</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO).....	48
5.3. <u>MS-1</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO).....	49
5.4. <u>MS-2</u> Bileşiğinin IR Spektrumu .....	51
5.5. <u>MS-2</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO).....	52
5.6. <u>MS-2</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO).....	53
5.7. <u>MS-3</u> Bileşiğinin IR Spektrumu .....	55
5.8. <u>MS-3</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO).....	56
5.9. <u>MS-3</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO).....	56
5.10. <u>MS-4</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	58
5.11. <u>MS-4</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	59
5.12. <u>MS-4</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	60
5.13. <u>MS-5</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	62
5.14. <u>MS-5</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO).....	63
5.15. <u>MS-5</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO).....	64
5.16. <u>MS-6</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	66
5.17. <u>MS-6</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO).....	67
5.18. <u>MS-6</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO).....	68
5.19. <u>MS-7</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	70
5.20. <u>MS-7</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (DMSO).....	71
5.21. <u>MS-7</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (DMSO).....	72
5.22. <u>MS-8</u> Bileşiğinin IR Spektrumu .....	74
5.23. <u>MS-8</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrum (DMSO+CDCl <sub>3</sub> ).....	75
5.24. <u>MS-8</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrum (DMSO+CDCl <sub>3</sub> ).....	76
5.25. <u>MS-9</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	78
5.26. <u>MS-9</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrum (DMSO).....	78
5.27. <u>MS-9</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrum (DMSO).....	79
5.28. <u>MS-10</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	81
5.29. <u>MS-10</u> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrum (DMSO+CDCl <sub>3</sub> ).....	81
5.30. <u>MS-10</u> Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrum (DMSO+CDCl <sub>3</sub> ).....	82
5.31. <u>MS-11</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	85

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.32. <u>MS-11</u> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	86
5.33. <u>MS-11</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	86
5.34. <u>MS-12</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	88
5.35. <u>MS-12</u> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ).....	88
5.36. <u>MS-13</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	90
5.37. <u>MS-13</u> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	91
5.38. <u>MS-13</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	92
5.39. <u>MS-14</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	93
5.40. <u>MS-14</u> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	94
5.41. <u>MS-14</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	95
5.42. <u>MS-15</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	97
5.43. <u>MS-15</u> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ).....	97
5.44. <u>MS-15</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ).....	98
5.45. <u>MS-16</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	100
5.46. <u>MS-16</u> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	101
5.47. <u>MS-16</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum (DMSO).....	102
5.48. <u>MS-17</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	104
5.49. <u>MS-17</u> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ).....	105
5.50. <u>MS-17</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ).....	106
5.51. <u>MS-17</u> Bileşiğinin Kütle(MASS) Spektrumu .....	107

**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
MASS:	Kütle spektrumu
ppm:	Milyonda bir kısım
R:	Alkil grubu

<b><u>Kısaltmalar</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
Ar:	Aril grubu
$\text{CDCl}_3$ :	Dötero kloroform
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
DMF:	Dimetil Formamit
EKF:	Etil Klor Formiyat
THF:	Tetrahidrofuran
KI:	Potasyum İyodür
g:	Gram
EN:	Erime noktası

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)**

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
<b><u>MS:</u></b>	1-(4-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-1:</u></b>	4-benzoil-1-(4-(2-(2,4-dioksopentan-3-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-2:</u></b>	4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1-fenilbutan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-3:</u></b>	4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1,3-difenilpropan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-4:</u></b>	Etil 2-((4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)diazenil)-3-okso-3-fenilpropanoat.
<b><u>MS-5:</u></b>	Etil 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksobutanoat.
<b><u>MS-6:</u></b>	Dietil 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)malonat.
<b><u>MS-7:</u></b>	Etil 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksoheksanoat.
<b><u>MS-8:</u></b>	tert-Butil 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksobutanoat.
<b><u>MS-9:</u></b>	4-benzoil-1-(4-((2-hidroksinaftalin-1-il)diazenil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-10:</u></b>	4-benzoil-1-(4-((4-hidroksifenil)diazenil)fenil)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-11:</u></b>	5-((4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)diazenil) 2-hidroksibenzoik asit.
<b><u>MS-12:</u></b>	4-benzoil-1-(4-iyodofenil)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
<b><u>MS-13:</u></b>	4-benzoil-1-(4-hidroksifenil)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-14:</u></b>	1-(4-asetamidofenil)-4-benzoil-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-15:</u></b>	Etil 4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol-1-il)fenil karbamat.
<b><u>MS-16:</u></b>	4-benzoil-1-(2-metil-1-(2-oksopropil)-indol-5-il)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit.
<b><u>MS-17:</u></b>	4-benzoil-1-(1-(2-kloroasetil)-2-oksoindolin-5-il)-5-fenil- <i>N</i> -(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit hidrat.

## 1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler kimyasal ve biyolojik açıdan önemli yapılardır. Heterosiklik bileşiklerin, çoğu ilacın yapısında bulunması bu bileşiklerin insan hayatında ne kadar önemli olduklarını gösterir. Bilindiği gibi insan DNA'sının yapısında bile heterosiklik yapılara rastlanmaktadır. Ayrıca vitaminler ve hormonlar gibi birçok doğal bileşik ile antibiyotikler, alkaloidler bunun yanı sıra diğer ilaç etken maddeleri, herbisitler, boyalar ve teknik öneme sahip diğer ürünlerin yapısında heterosiklik bileşikler bulunmaktadır. Doğal yapılardan anestetik olan kokain, narkotik olan nikotin, sıtmaya karşı kullanılan kinin sentetik yapılardan ise herbisit olarak kullanılan parakuat ve naylon hammaddesi olan kaprolaktam heterosiklik yapılardır. Penisilin ve sefalosporin antibiyotikleri ile riboflavin ve biotin gibi çeşitli vitaminler ayrıca iki önemli aminoasit olan triptofan ve histidin de heterosiklik bileşiklerdir.

Halka içerisinde en azından iki farklı atom içeren bileşiklere heterosiklik bileşikler; halkaya ise kendi başına heterohalka denir. Eğer halkadaki atomlardan en az biri karbon ise organik heterohalka; halka karbon atomu içermiyorsa inorganik heterohalka olarak sınıflandırılır. Heterosiklik halka üçlü, dördü, beşli, altılı ve daha büyük olabilir. Heteroatom ise, iki veya üç bağ yapabilen herhangi bir atom olabilir. En kararlı heterosiklik bileşikler beşli ve altılı heterosiklik bileşiklerdir[1].

Pirol, furan ve tiyofen; beşli halkada, tek heteroatom içerenlere, oksazol, tiyazol, pirazol ve imidazol, beşli halkada iki heteroatom içerenlere, piridin ve piperidin altılı halkada tek atom içerenlere, piridazin, piperazin ve morfolin ise altılı halkada iki atom içeren heterosiklik yapılara örnek olarak verilebilir. Ayrıca bir aromatik halkaya bitişik çokhalkalı heterosiklik bileşikler de bulunmaktadır. İndol, kinolin, izokinolin, benzoksazol bunların en önemlileridir[1].

DNA'nın yapısında bulunan nükleik asitler, pürin ve pirimidin halka sistemlerine sahiptirler. Bitkilerde fotosentez olayını gerçekleştiren klorofil ve insan kanında oksijenin taşınmasını sağlayan hemoglobin de porfirin halka sistemi içerir. Ayrıca gıda boyarmaddesi olarak kullanılan tartrazin de pirazol halkası içeren heterosiklik bir bileşiktir.

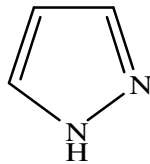
Heterosiklik kimya alanında bu güne kadar sayısız çalışma yapılmış, milyonlarca bileşik sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bu çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin çoğunun daha sonra biyolojik aktif bileşikler olduğu tespit edilmiştir. Bu yönüyle heterosiklik bileşikler biyokimyasal açıdan önem kazanmış ve birçok biyoorganik çalışmada yer almıştır. Bugünlerde çağımızın en önemli hastalıklarından olan kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunluğunu da yine heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

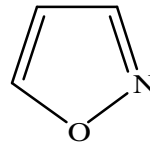
### 2.1. Pirazol

Beşli halkada iki hetero-atom bulunan bileşiklere diazoller denir; bunlar 1,2-diazoller ve 1,3-diazoller olmak üzere iki farklı şekilde olabilirler. Bu bileşiklere azol denmesinin nedeni heteroatomlardan en az birinin azot olmasıdır. 1,2- ve 1,3- konumunda iki azot içeren bileşiklere sırasıyla, pirazol ve imidazol; azotla birlikte oksijen içeren iki atomlulara oksazol ve kükürt içerenlere ise tiyazol denir [1].

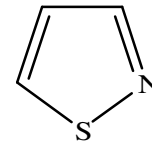
#### 1,2-diazoller



pirazol

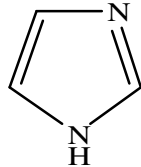


izooksazol

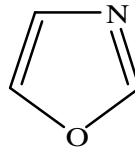


izotiyazol

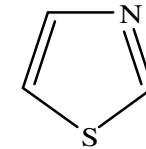
#### 1,3-diazoller



imidazol



okszazol



tiyazol

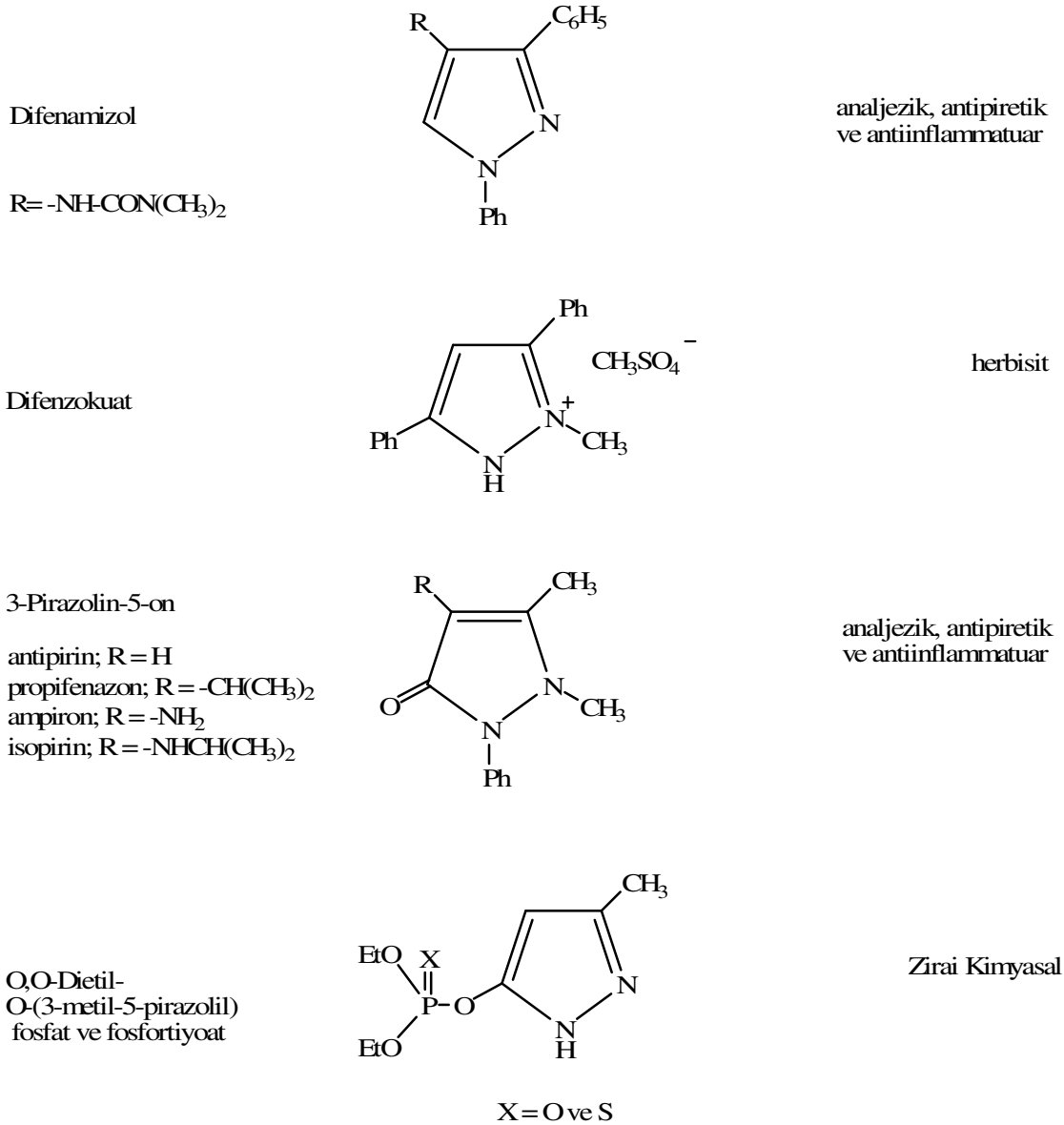
Diazollerin birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaları ve çok yönlü ilaç aktif özellik taşımaları bu bileşiklerin önemini arttırmıştır. Biz daha çok araştırmamızın temelini oluşturan pirazollerin genel özelliklerini inceleyeceğiz.

İlk pirazol türevi Knorr tarafından 1883'te elde edildi. 1887'de fenil hidrazin ile etil asetoasetatın reaksiyonu sonucu yeni yapısı 1-fenil-3-metil-5-pirazolon olarak tespit edilen bileşik sentezlendi. Knorr'un antipiretik bileşiklere olan ilgisi onu bu bileşiklerin antipiretik aktivitelerini test etmeye yönlendirmiş, bu sayede antipirini keşfetmiştir. Knorr bu bileşiklere pirazol ismi vererek pirol çekirdeğinde karbonla azotun yer değişiminden oluştuğunu belirtmiştir. Sonrasında özellikle fenil hidrazinden türeyen ve kolaylıkla elde edilebilen birçok pirazol analogu sentezlenmiştir. 1889'da 1H-pirazol-3,4,5-trikarboksilik asitin dekarboksilasyonuna kadar süstitüe olmayan pirazol sentezlenememiştir.



Fotoğrafçılıkta, boya endüstrisinde ve ilaç etken maddesi olarak önemli özelliklerinin bulunması sebebiyle pirazol halkası yıllar boyunca detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Pirazol halka sistemi birçok farmasötik aktif bileşik için ortak bir merkez olmuştur [2].

Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri aşağıda gösterilmiştir [3].



### 2.1.1. Yapısal Özellikleri

Pirazol  $\pi$  bağları içeren düzlemsel bir moleküldür. Bağ uzunlukları ve bağ açıları mikrodalga spektrumu yardımıyla ölçülmüştür. Yapı formülüyle uyumlu olarak 3. ve 4. atomlar arasındaki bağ en uzundur.

Pirazol molekülünün iyonizasyon enerjisi 9,15 eV ve benzen içerisindeki dipol momenti 1,92D olarak ölçülmüştür. Bu değer konsantrasyona bağlıdır, çünkü yüksek konsantrasyonlarda siklik dimerler oluşur. Dipol moment; molekülün merkezinden 2 ve 3 numaralı atomlar arasındaki bağa yönelmiştir [4].

Pirazollerin rezonans enerjileri 123kJ/mol olarak bulunmuştur ve bu nedenle, imidazollerle kıyaslanabilir kararlılıklarına rağmen pirazoller imidazollerden daha aromatikdir [3].

Pirazolün bağ açıları ve uzunlukları aşağıda özetlenmiştir:

Bağ uzunlukları (Å)

$$N_1-N_2 = 1.349$$

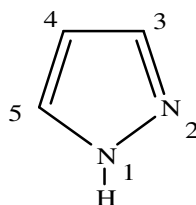
$$N_2-C_3 = 1.331$$

$$C_3-C_4 = 1.416$$

$$C_4-C_5 = 1.373$$

$$C_5-N_1 = 1.359$$

$$N_1-H = 0.998$$



Bağ açıları (°)

$$C_5-N_1-N_2 = 113.1$$

$$N_1-N_2-C_3 = 104.1$$

$$N_2-C_3-C_4 = 111.9$$

$$C_3-C_4-C_5 = 104.5$$

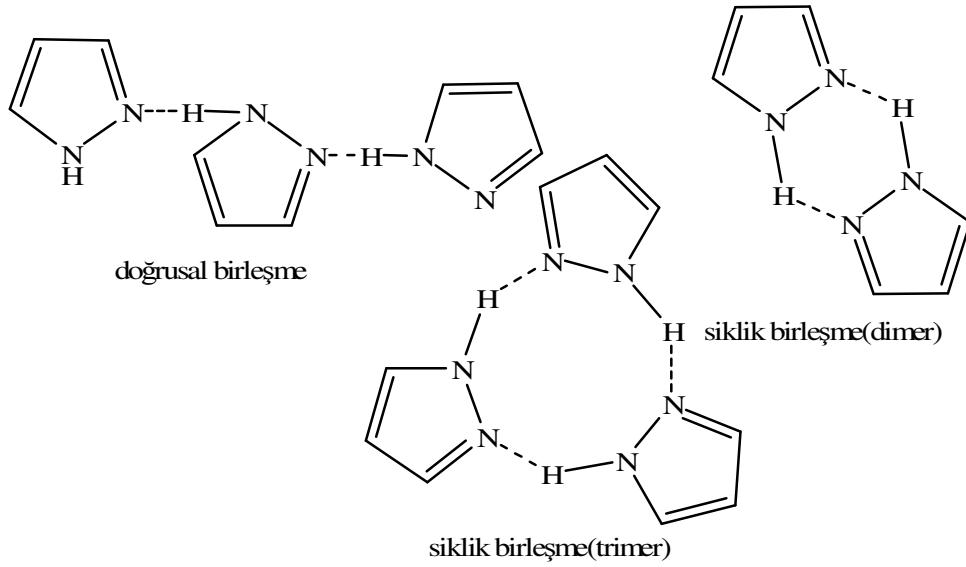
$$C_4-C_5-N_1 = 104.1$$

Pirazol bileşiğine ait spektal UV ve NMR verileri aşağıda gösterilmiştir [4].

UV(etanol)	$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$	$^{13}\text{C-NMR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$
$\lambda(\text{nm})(\epsilon)$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
201(3,53) $\pi \rightarrow \pi^*$	H-1: 12,64 H-3: 7,61	H-4: 6,31 H-5: 7,61
		C-3: 134,6 C-4: 105,8 C-5: 134,6

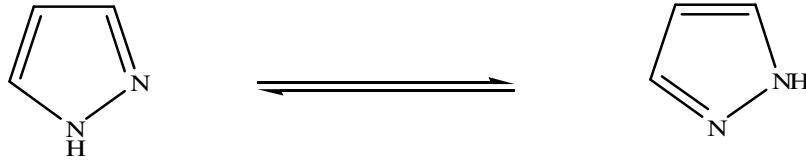
- Hidrojen Bağları

Pirazol 69-70 °C erime noktasına sahip olan renksiz bir katıdır. Pirazolün kaynama noktası (186-188 °C ) N-alkil türevlerine göre daha yüksektir(N-metilpirazol k.n.=127 °C). Pirazollerin yüksek kaynama noktasına sahip olmaları hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Fakat hidrojenin metil grubu ile yer değiştirmesi ile kaynama noktası, moleküller arası etkileşimin azalması dolayısı ile düşer. Bununla birlikte karbondaki alkil grubun varlığı kaynama noktasını yükseltir. Pirazoldeki moleküller arası etkileşim doğrusal ya da siklik olabilir [3].

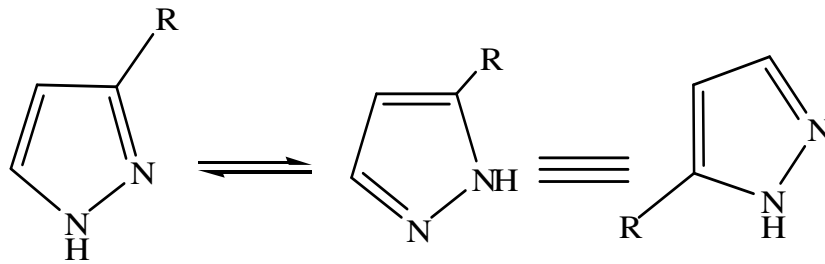


- Tautomerizm

Pirazoller, halkadaki azot atomları arasında proton hareketi ile iki tautomerik formda olabilirler. Bu iki azot atomunun ayırt edilmesi mümkün değildir.



Fakat asimetrik süstitüe pirazollerde, bir tautomerik formun diğerine baskın olmasına rağmen, tautomerlerin hızlı değişimleri nedeni ile bu iki tautomer ayırt edilemez. Bu nedenle, 3-süstitüe pirazoller ile 5-süstitüe pirazoller aynıdır. Tautomerler ancak  $^{13}\text{C}$  ve  $^{15}\text{N}$  spektrumlarının yorumlanmasıyla ayrılabilirler [3,4].



Bu tarz bileşiklerin numaralandırılması oldukça zordur ve atomlar iki numara ile belirlenir. Eğer; R= -CH<sub>3</sub> ise, bileşik 3(5) metilpirazol şeklinde isimlendirilir.

- Asitliği

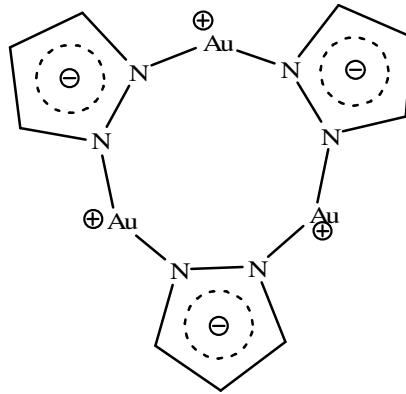
N-sübtitüe olmayan pirazoller N-H asitliği gösterirler. Pirazoller; pKa=14.21 (proton kaybı için) sahip olan oldukça zayıf asitlerdir. Bununla birlikte, elektron çekici grupların varlığı göreceli olarak asitliği artırır. N-sübtitüe olmayan pirazoller; sodyum ile reaksiyona girerek sodyum tuzlarını ve sulu gümüş nitrat çözeltisi ile kolayca çözünebilen gümüş tuzlarını oluştururlar [3,4].

- Bazlığı

Pirazollerde indüktif etki mezomerik etkiye baskındır ve bu nedenle pirazoller imidazollere göre daha az bazik özelliktedir. Pirazolün konjuge asidinin değeri 2,52 dir. Pirazol ile imidazolün bazikliği arasındaki farklılık pirazolyum iyonundaki pozitif yükün imidazolyum iyonundakinden daha az delokalize olmasından kaynaklanmaktadır. İmidazollerde 1 konumunda metil grubunun bulunması bazlığı artırırken, pirazollerde sterik etkiden dolayı bazlığın azalmasına neden olur [3,4].

- Metal kompleksleri

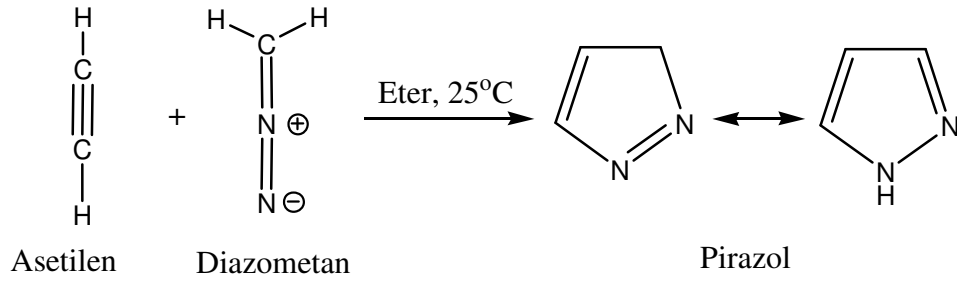
Azot atomunun elektron vericisi olması sebebiyle, pirazolün ligant olarak davrandığı birçok metal kompleksi hazırlanabilir. Örnek olarak; dikloro tetrapirazol nikel(II)kompleksi verilebilir. Aşağıdaki altın (I) kompleksinde görüldüğü gibi pirazol anyonu da ligant olarak davranabilir [4].



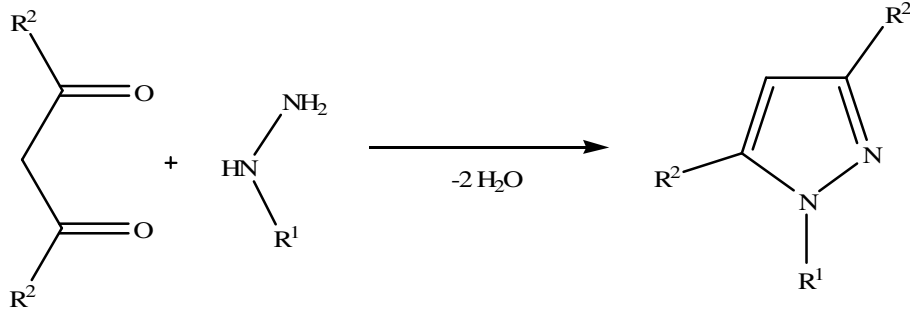
### 2.1.2. Sentezi

Pirazollerin çeşitli sentez metotları vardır. Bunların özellikle ikisi çok yönlü ve geniş uygulama alanına sahiptir.

- Eterli diazometan çözeltisinden oda sıcaklığında asetilen geçirilirse pirazol meydana gelir[1].

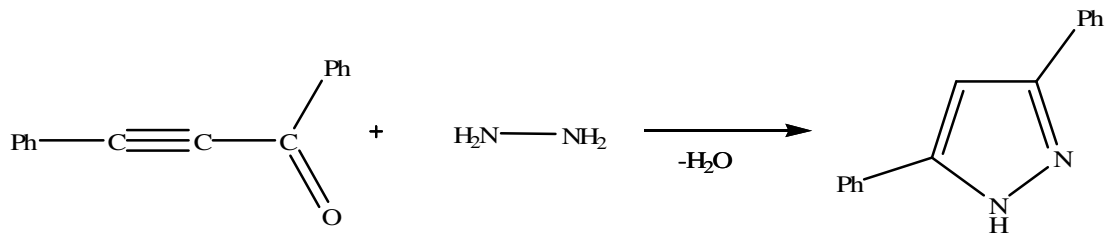


- Hidrazin, alkil veya aril hidrazinler ile 1,3-dikarbonil bileşikleri siklocondenzasyona uğratarak pirazol türevlerini verirler.



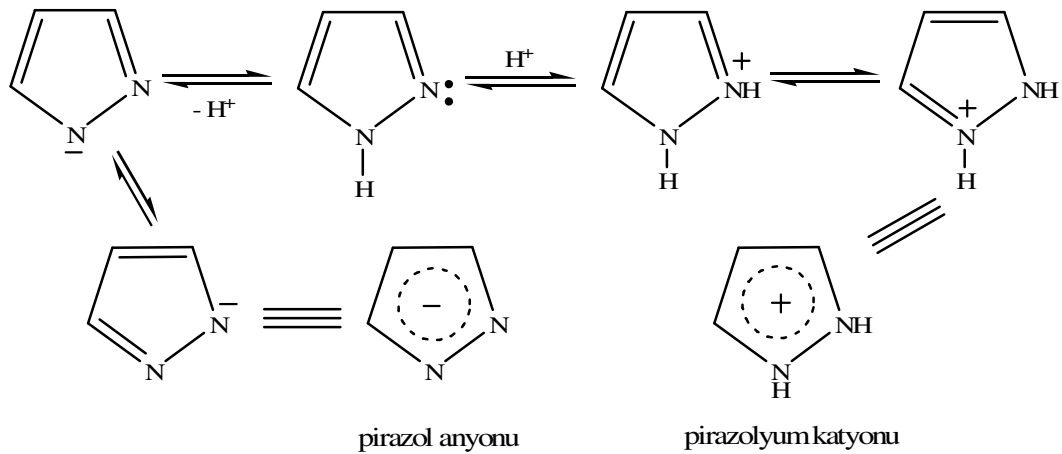
Simetrik olmayan 1,3-diketonlar yapısal izomerler karışımı verirler. Reaksiyonun mekanizması; ortamın pH'ı kadar süstitüent olan R nin yapısına da bağlıdır.

Bu sentezin başka bir çeşidinde aşağıda görüldüğü gibi asetilenik ketonlar çift fonksiyonlu elemanlar olarak kullanılabilir [4].



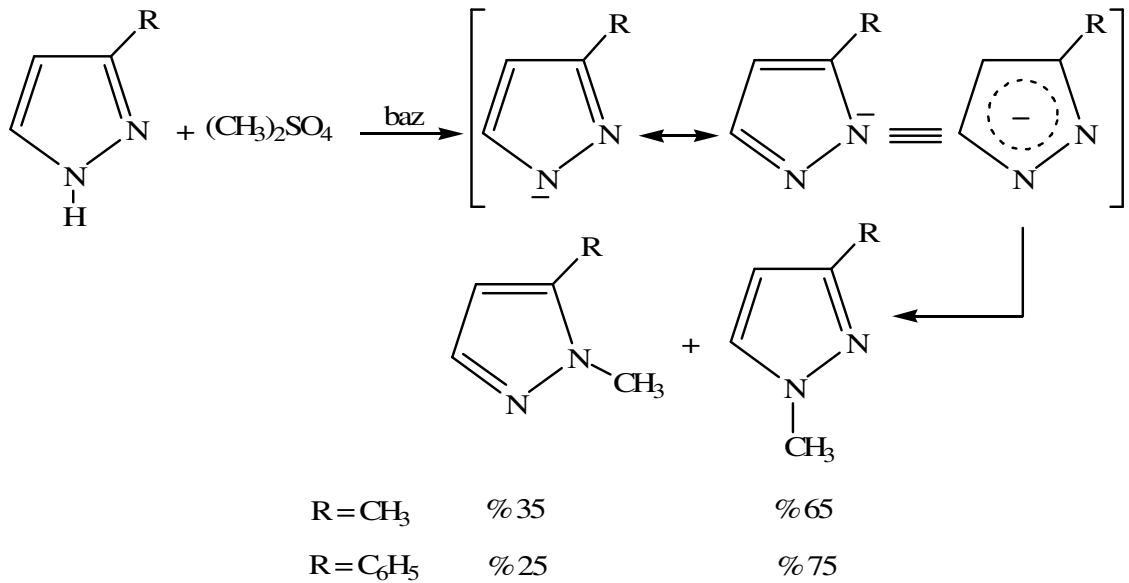
### 2.1.3. Reaksiyonları

Pirazollere karşı elektrofilik saldırı tercihen C-4 konumundan gerçekleşir. Nükleofilik saldırı C-3 ve ya C-5 konumundan olur fakat güçlü nükleofillerin protona saldırması halkayı açar. Pirazolde proton transferiyle pirazolyum kationu ve pirazol anyonu olmak üzere iki tür iyon meydana gelir [3].



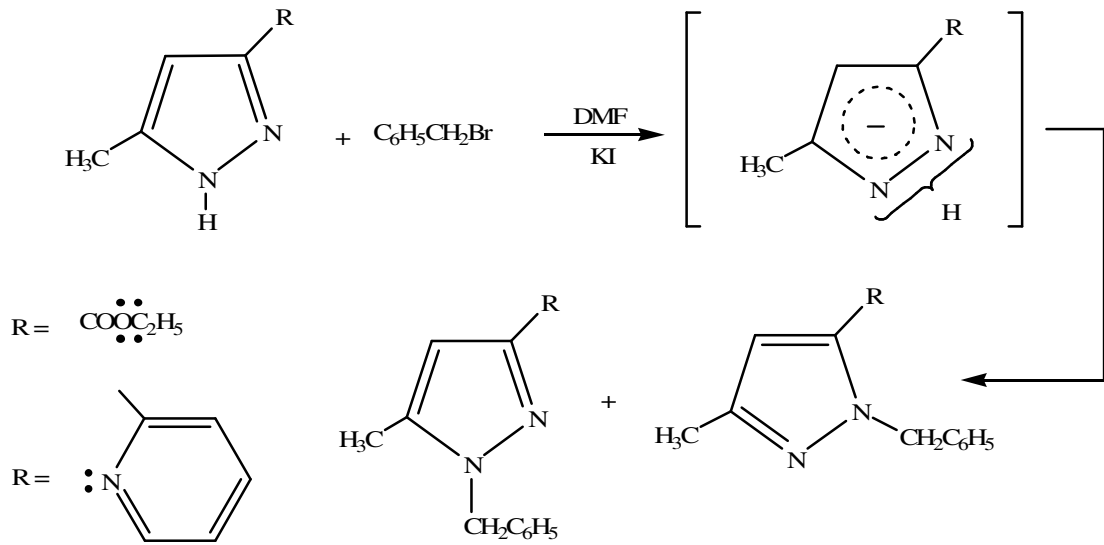
#### 2.1.3.1. Azota elektrofilik saldırı

- N-Alkilasyon



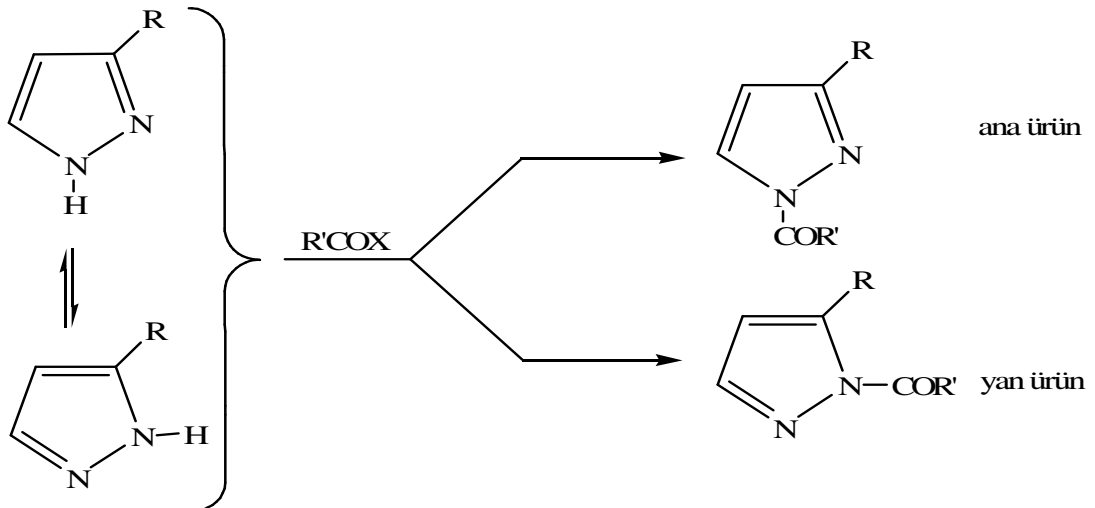
Serbest  $-NH$  grubuna sahip pirazoller metil iyodür ya da dimetil sülfatlarla kolaylıkla alkilenerek N-alkilpirazoller verir. Simetrik olmayan pirazollerde, alkil grubunun katılma konumu alkilleme ajanına ve deneysel koşullara bağlıdır. Genellikle, N-alkilasyon daha az engellenen konumda meydana gelir.

Eğer süstitüent üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti varsa, bitişikteki azotun nükleofililiğini artırır. Bu yüzden oluşan elektrostatik alan karışımın düzenlenmesini etkiler.



Bununla beraber, azot üzerinde süstitüent içeren pirazoller, alkil halojenürler ile alkilendiği zaman kuarterner tuzlarını oluştururlar [3].

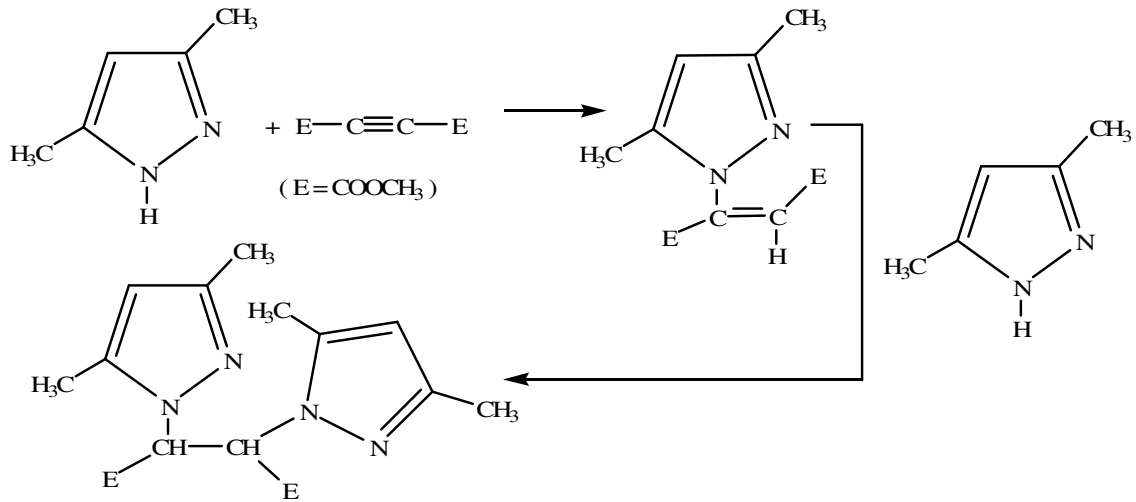
- N-Açilasyon



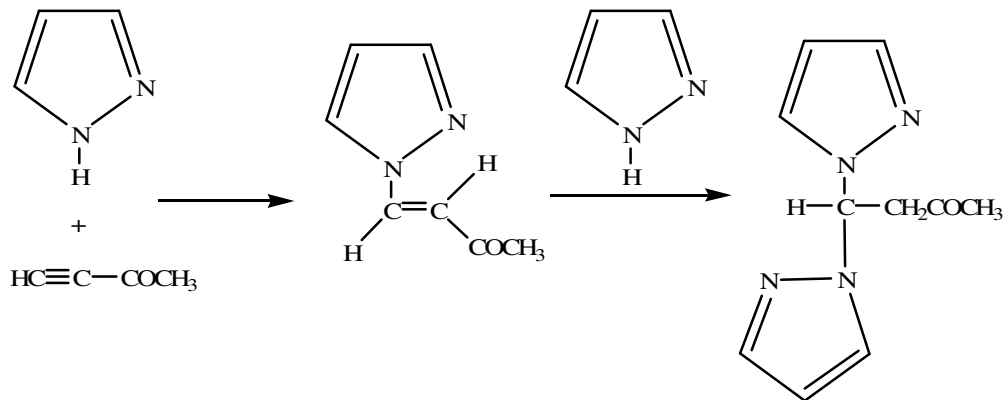
Pirazolün serbest N-H grubu, asetik anhidrit veya asetil klorür ile muamele edildiği zaman açılışya uğrar. Simetrik olmayan pirazollerde her iki azotta da açılışon meydana gelmesine rağmen, ağırlıklı olarak daha az engellenmiş azotun N-açılışon ürünü elde edilir, çünkü reaksiyon ortamında daha az kararlı izomer daha kararlı izomere dönüşür [3].

- Michael Katılması

N-sübütte pirazoller aktif alkenler ve alkinlerle Michael katılması verirler. Bununla birlikte, aktive edilmiş alkinlerle iki katılma meydana gelir. Eğer reaktif yeterli değilse reaksiyon sonunda alken ara ürünü elde edilir.



Fakat, metil etinil ketonu ile art arda gelen iki katılma, aynı karbon atomunda meydana gelir [3].



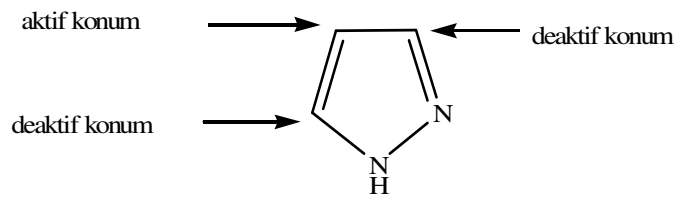


### 2.1.3.2. Karbona elektofilik saldırı

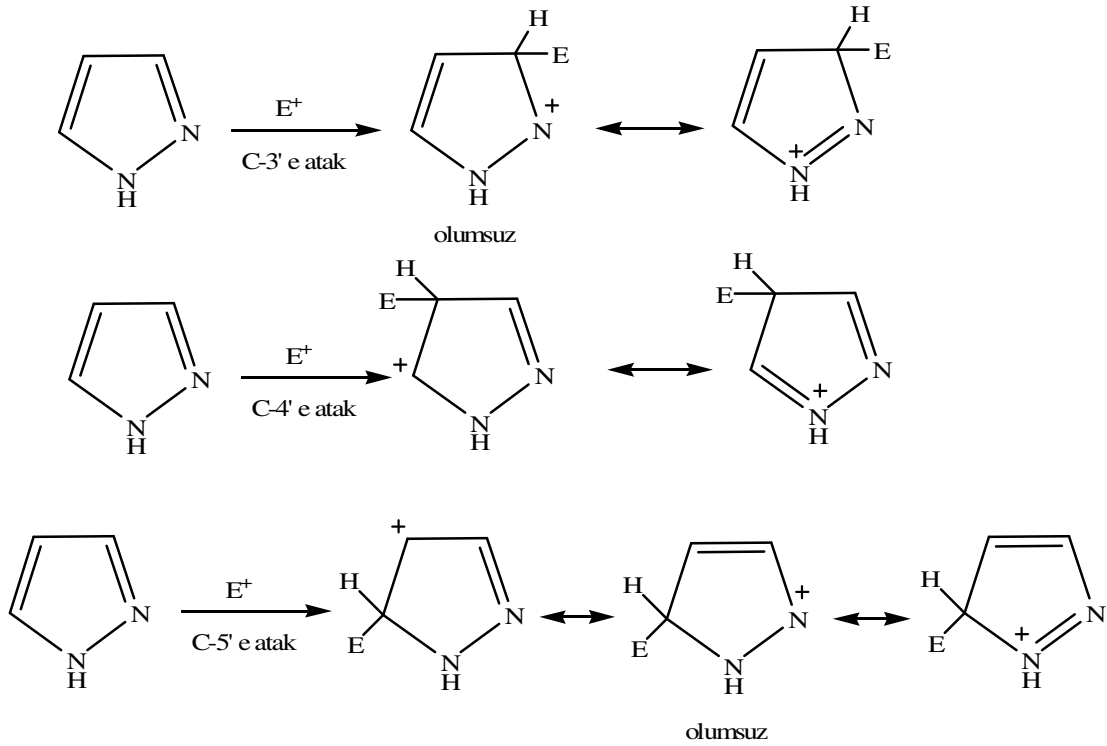
- Reaktivite ve yönlendirme

Pirazolün reaktivitesi benzenin reaktivitesine benzer ve elektrofillerle kolaylıkla reaksiyon verir. Pirazolyum katyonu elektrofille karşı aktif değildir fakat pirazol anyonu neredeyse fenoller gibi tepkime verir.

Pirazollerdeki elektofilik katılma aşağıda gösterildiği gibi 4 konumundan gerçekleşir.



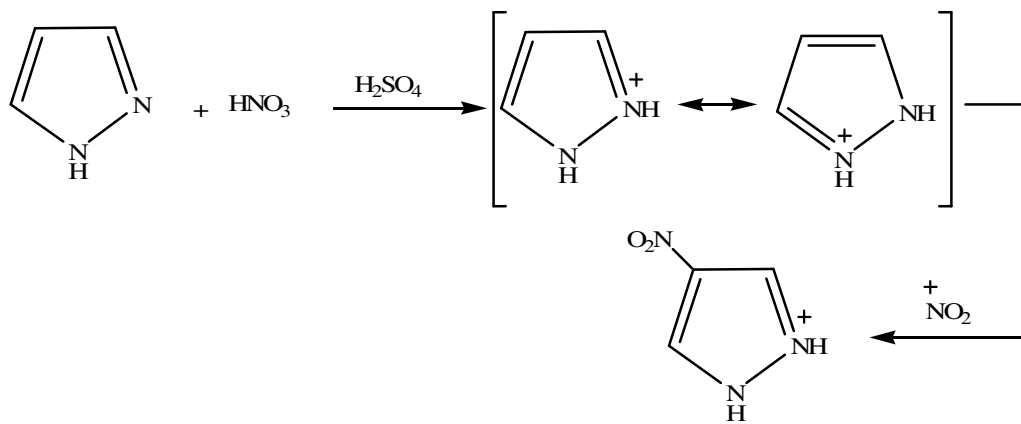
Dahası, pirazolün 4 konumuna yapılan bu saldırıyı tercih etmesinin sebebi; 3,4 ve 5 konumlarına yapılan saldırılarda oluşan ara ürünlerle de kanıtlanabilir.



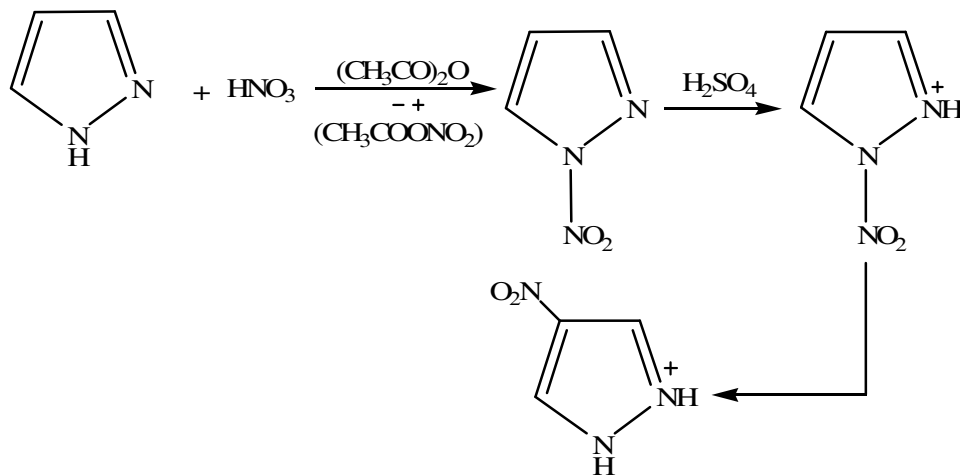
C-3 ve C-5 konumlarına yapılan saldırılarda azot üzerinde pozitif yükün bulunduğu istenmeyen rezonans yapıları oluşurken, C-4 konumundan yapılan saldırıda böyle bir durum gözlenmez. Bu nedenle elektrofilin saldırısı seçimli olarak C-4 konumundan gerçekleştirilir [3].

- Nitrolama

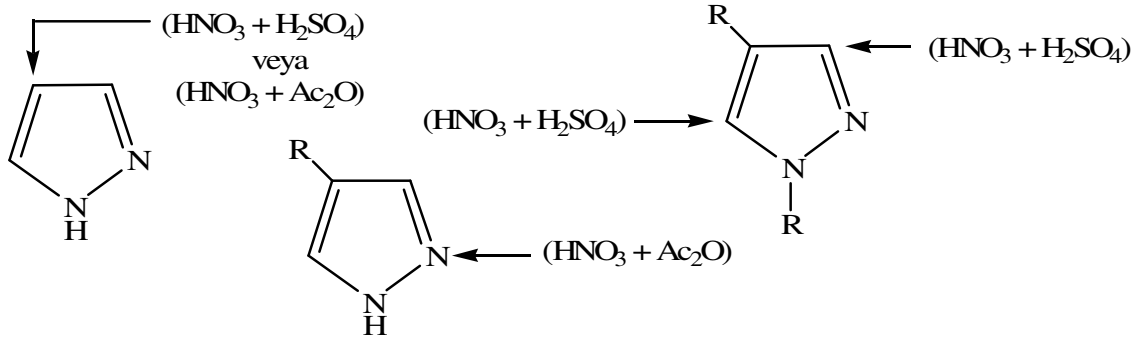
Pirazollerin, derişik nitrik asit ve sülfürik asit karışımında nitrolanması C-4 konumundan gerçekleşir.



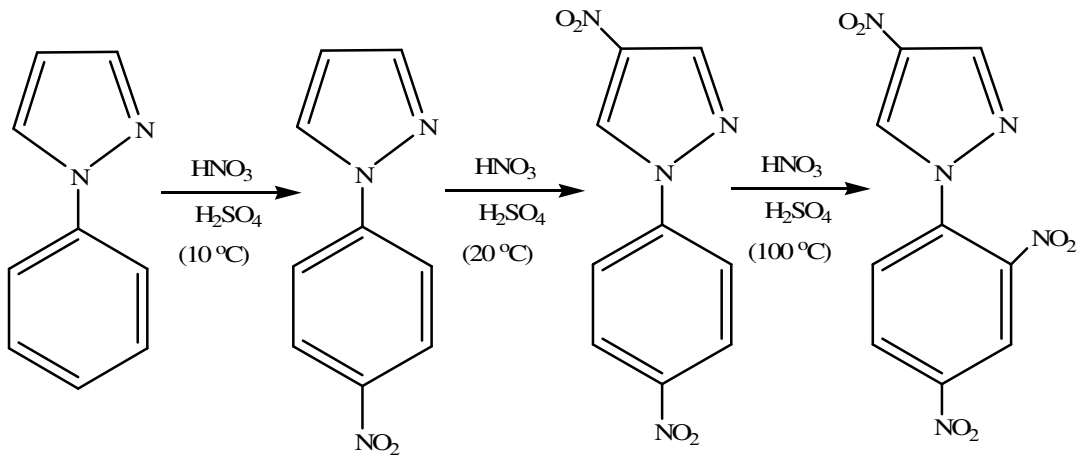
Eğer pirazol, asetik anhidrit içerisindeki derişik nitrik asit ile nitrolanırsa, nitrasyon 1 konumunda gerçekleşerek 1-nitropirazol oluşur ve bu bileşikte derişik sülfürik asit ile muamele edilirse 4-nitropirazole dönüşür. Reaksiyon nitro grubunun bir katyon ile transferi sayesinde olur. Çünkü, 1-nitropirazol bileşigi aromatik hidrokarbonlar için etkili bir nitrolama ajanıdır.



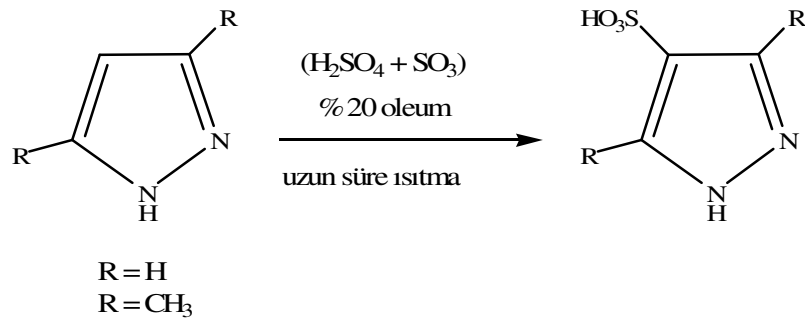
Farklı nitrat ajanları ile sübtüte pirazollerin nitrolanma konumları aşağıda gösterilmiştir.



Eğer, pirazol 1 konumundan fenil grubu ile sübtütie olmuşsa, bu grup pirazol halkası ile yarışır ve fenil halkasının para konumu nitrolanır [3].



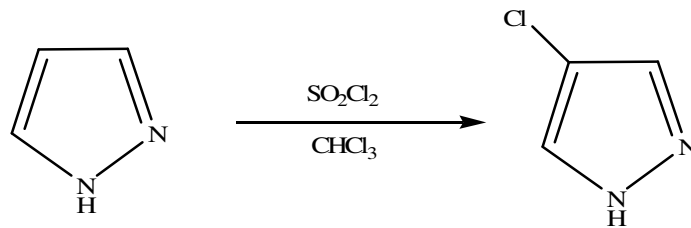
- Sülfolama



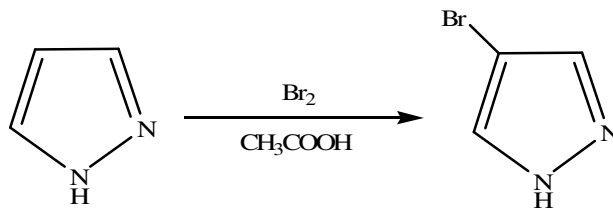
Pirazoller ancak kuvvetli reaksiyon şartlarında sülfonasyona uğrarlar ve sülfonik asit grubu 4-konumuna bağlanır [3].

- Halojenlenme

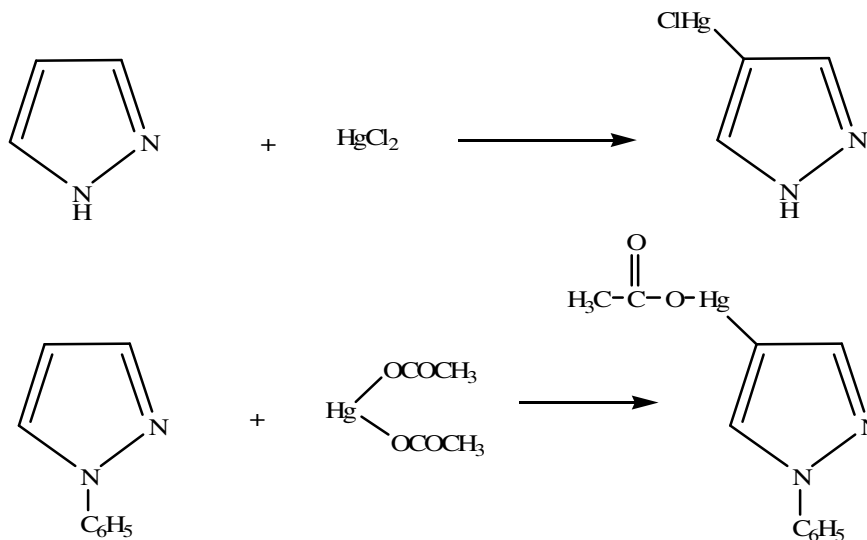
Pirazollerin halojenlenmesi genellikle 4 konumundan gerçekleşir. Pirazoller, karbontetraklorür, asetik asit ve kloroform içerisinde klorlama ajanları ( $\text{Cl}_2$  veya  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) ile klorlanabilirler.



Pirazoller, kloroform ya da asetik asit içerisinde brom ile bromlanabilirler [3].



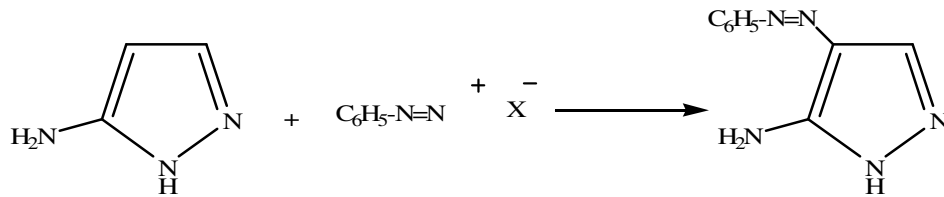
- Merkürasyon



Pirazoller civa (II) klorür ile reaksiyona sokulursa ya da 1-fenilpirazol civa asetat ile muamele edilirse merkürasyon 4-konumunda gerçekleşir [3].

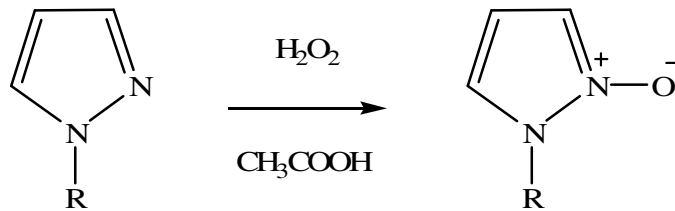
- Diazo kenetlenmesi

Pirazoller genellikle diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu vermezler. Eğer, 3 veya 5 konumunda aktive eden grup varsa, diazo kenetlenmesi 4-konumunda kolayca gerçekleşir [3].



### 2.1.3.3. Yükseltgenme

Pirazol halkası genellikle yükseltgenmeye karşı dayanıklıdır, bununla birlikte peroksitlerle pirazol 2-oksit haline dönüşebilir.



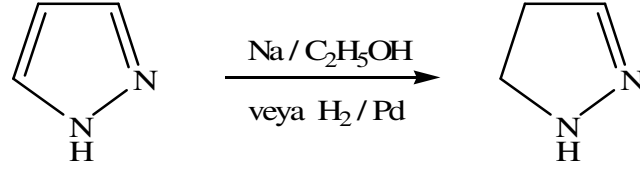
Alkil süstitüe pirazollerin, bazik  $\text{KMnO}_4$  ile yükseltgenmeleri alkil yan zincirinin karboksilik asit grubuna dönüşmesine neden olur [3].



### 2.1.3.4. İndirgenme

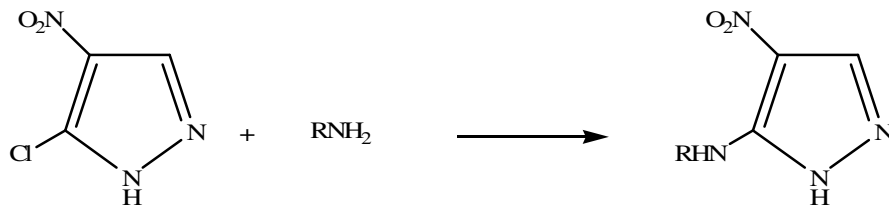
Pirazollerin; sodyum ve alkolle ya da paladyum varlığında katalitik hidrojenlenme ile

indirgenmesi sonucunda 2-pirazolinler oluşur [3].

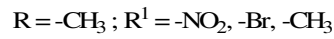
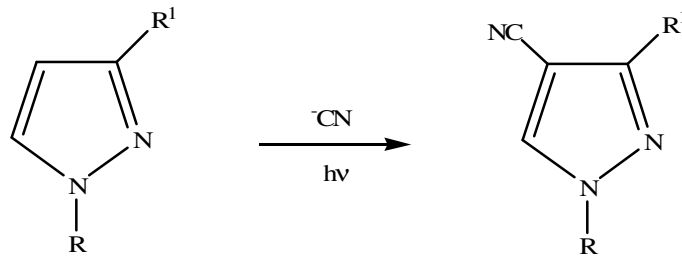


### 2.1.3.5. Karbona nükleofilik saldırı

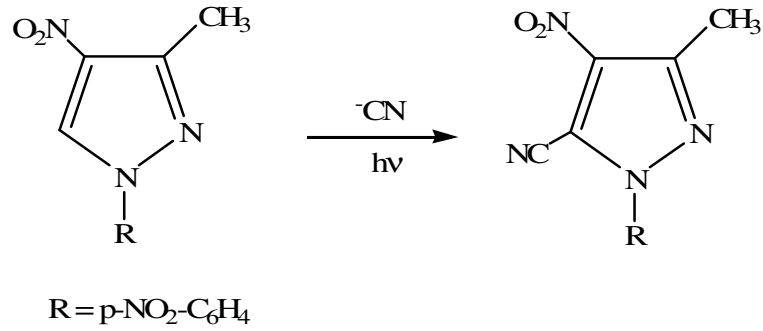
Halopirazoller nükleofilik reaksiyonlara karşı aktif değildirler. Fakat halojen atomuna alfa konumundan elektron çekici süstitüent katılması halinde nükleofilik süstitüsyona karşı aktif olurlar.



Pirazollerin ışıklı ortamda nükleofilik reaktiflerle reaksiyonu, 4-konumundaki hidrojen atomu ile nükleofilin yer değiştirdiği fotosüstitüsyona neden olur.



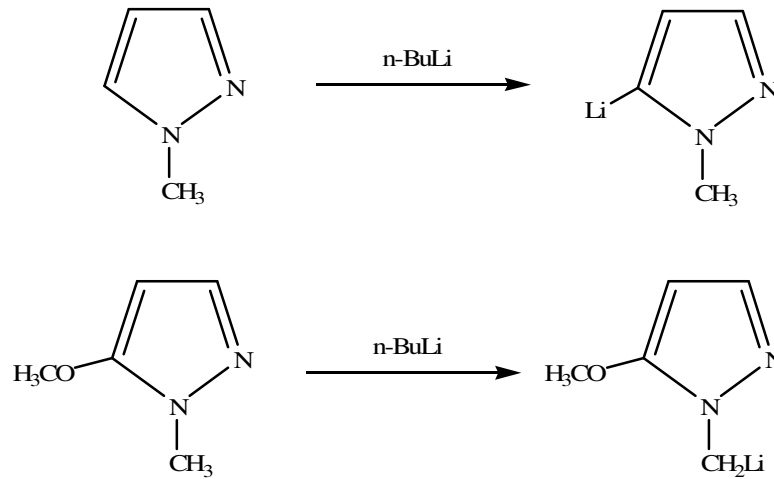
Eğer 4-konumu dolu ise nükleofil atomu 5-konumuna yerleşir [3].



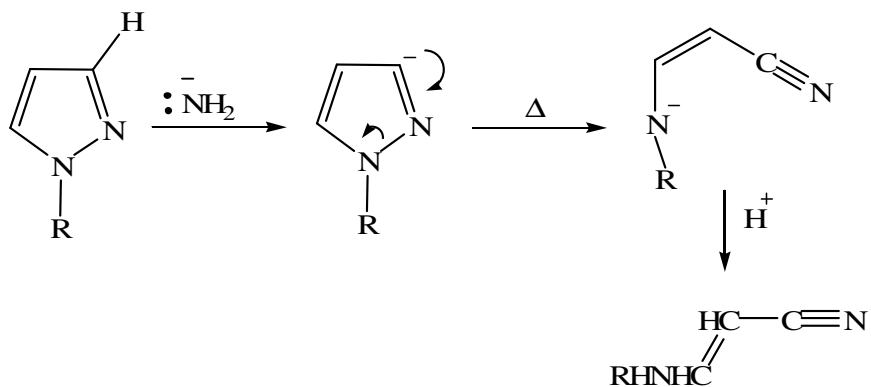
### 2.1.3.6. Hidrojene nükleofilik saldırı

- Metallerle reaksiyonu

N-süstitüe pirazoller n-bütillityum ile muamele edildiklerinde 5-konumuna lityum bağlanır. Eğer, 5-konumu dolu ise, bağlanma N-alkil grubunda gerçekleşir [3].



- Deprotonasyon ile halka yırılması

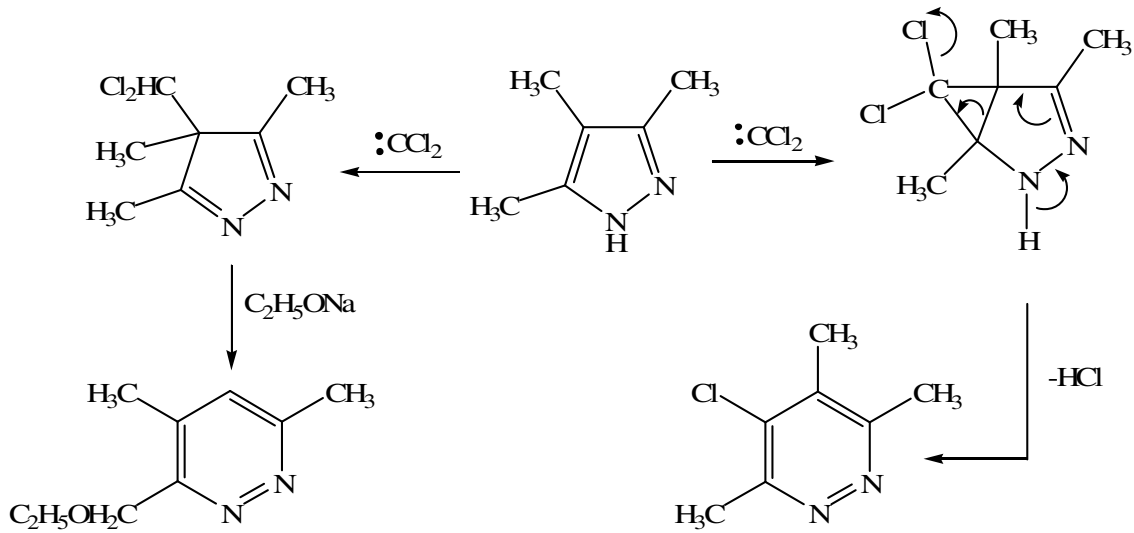


3-konumunda süstitüe olmayan pirazol halkasının C-3 konumundan,  $\text{NaNH}_2$  gibi güçlü bazlarla deprotonlanması yoluyla halka yarılr [3].

### 2.1.3.7. Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu

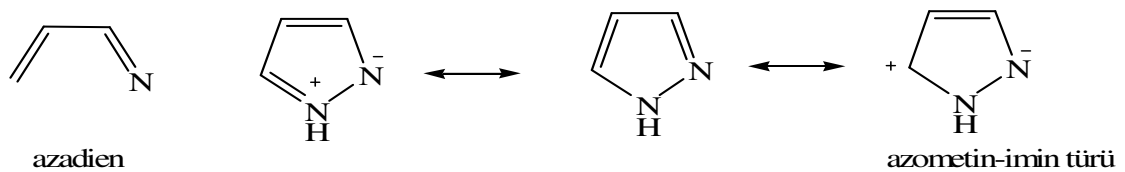
Pirazollerin nötr koşullarda diklorokarbenlerle reaksiyonları, halka genişlemesi sonucunda oluşan 5-kloropiridazinleri verir.

Bununla birlikte, bazik koşullarda reaksiyon, diklorokarbenin 4 konumuna saldırması ve 4-diklorometilpirazollerin oluşması ile gerçekleşir, bu bileşiginde sodyum etoksit ile reaksiyonu sonucu halka genişleyerek 6-etoksimetilpiridazinleri verir [3].



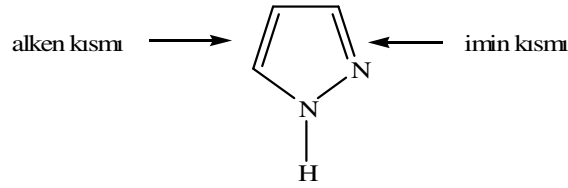
### 2.1.3.8. Siklokatılma reaksiyonları

Pirazollerin teorik olarak azadienler yada azometin iminlerin 1,3 dipolleri gibi reaksiyon vermeleri beklenir.



Buna ilave olarak, pirazoller bir alken ya da imin gibi düşünülüğünde, dienler ya da 1,3 dipollerle siklokatılma reaksiyonuna uğrarlar.

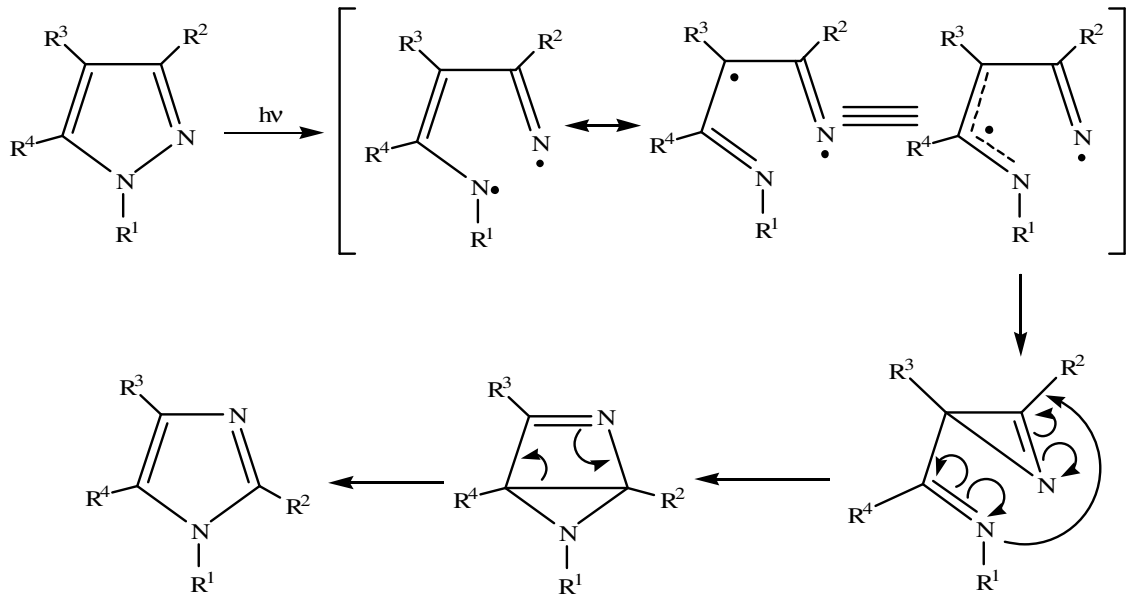




Bununla birlikte, reaksiyonlar teorik olarak mümkün gözükse de pratik olarak yeğlenmez ve pirazollerin bilinen siklik katılma reaksiyonları yoktur [3].

### 2.1.3.9. Fotokimyasal dönüşüm

Pirazoldeki N-2 ve C-3 konumları ile imidazoldeki C-2 ve N-3 konumlarının yer değiştirmesi sonucu pirazoller fotokimyasal olarak imidazollere dönüşebilirler. Fotokimyasal reaksiyon en zayıf N-N bağının yarılmasını takiben, diradikal azirin vererek halkalaşma ve imidazol oluşumu şeklinde gerçekleşir [3].

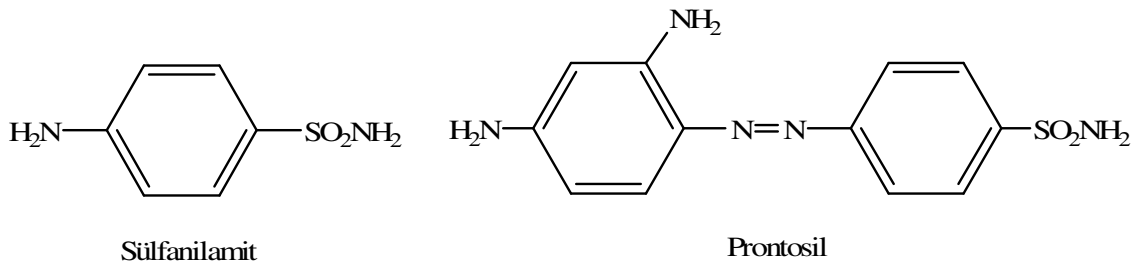


## 2.2. Sülfü İlaçları

Kemoterapi, enfeksiyona uğramış hücrelerin, kimyasal maddeler kullanılarak, sahibine zarar vermeksizin yok edilmesi diye tanımlanır. Kemoterapide kullanılmak üzere 1900'den önce yalnızca üç özel ilaç biliniyordu. Bunlar, frengi tedavisinde kullanılan, ama çoğu kez zararlı etkileri bulunan civa, sıtma tedavisinde kullanılan kınakına ağacı kabuğu ve dizanteri tedavisinde kullanılan bir Güney Afrika bitkisi olan ipecacuanha idi.

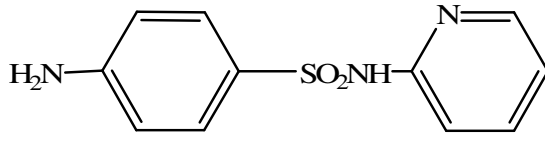
Çağdaş kemoterapi yirminci yüzyılın başlarında Paul Ehrlich'in 1907'de Tripan Kırmızısı adı verilen bir boyanın deneysel olarak, trypanosome bakterilerinin oluşturduğu bir hastalığa karşı ve 1909'da Salvarsan adlı ticari ilacın frengiye karşı iyileştirici etkisini keşfiyle başlamıştır.

Erlch ve diğerleri kemoterapide kullanılmak üzere 1909-1935 yılları arasında, boyalar dahil onbinlerce kimyasal maddeyi denemişlerdir. Ancak çok az bileşiğin ümit verici etkiler gösterdiğini gözlemlemişlerdir. 1935'e geldiklerinde şaşkıncu bir olayla karşılaşmışlardır. Bir Alman boya üreticisinin yanında çalışan bir doktorun Gerhhard Domagk'ın kızı bir iğne batması sonucu streptokoka dayalı bir enfeksiyona yakalanmıştır. Domagk, kızı ölmek üzereyken ağzından prontosil denen boyayı vermeyi düşünmüştür. Prontosil, Domagk'ın firması tarafından geliştirilmiş ve streptokokların çoğalmasını önlemesi için fareler üzerinde denenmişti. Kısa bir zaman sonra küçük kız iyileşti. Domagk'ın oynadığı kumar sadece küçük kızının hayatını kurtarmakla kalmadı, çağdaş kemoterapide yeni ve olağanüstü yararlı bir kapı açtı. Bu olaydan bir yıl sonra 1936'da Paris'teki Pasteur Enstitüsünden Ernest Fourneau bu boyanın insan vücudunda parçalanarak sülfanilamit verdiğini ve streptokok üzerinde etkili olan asıl maddenin, bu sülfanilamit olduğunu kanıtladı.

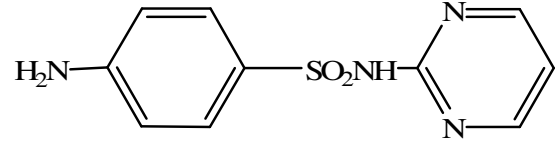


Fourneau'nun bu buluşunu yayınlaması üzerine, daha etkili kemoterapi ilaçları bulmak amacıyla, sülfanilamit benzeri başka bileşiklerle ilgili yoğun bir araştırma başladı. Sülfanilamit iskeleti içeren binlerce bileşik sentezlendi. Sülfanilamitin hayal edilebilecek her türlü türevi hazırlandı ve denendi. Ancak, en iyi sonuç  $-SO_2NH_2$  grubunun bir hidrojeni yerine başka grupların özellikle heterosiklik halkaların geçirildiği bileşiklerle elde edildi. Bunlardan en başarılı türevler aşağıda verilmiştir.

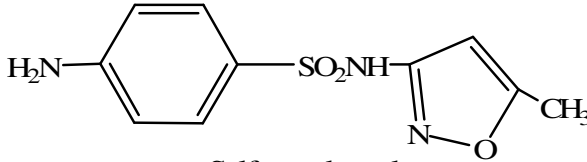
Sülfapiridinin 1938'de zatlürreye karşı etkili olduğu görüldü. Sülfasetamit, üriner yolların enfeksiyonunda 1941'de başarıyla kullanılan ilk ilaçtır. 1942'den itibaren süksinilsülfatiyazol ve benzeri bir bileşik olan ftalilsülfatiyazol bağırsak enfeksiyonlarına karşı kullanılmıştır. Sülfatiyazol ikinci dünya savaşında sayısız yaralı askerin hayatını kurtarmıştır.



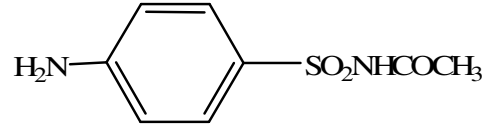
Sülfapiridin



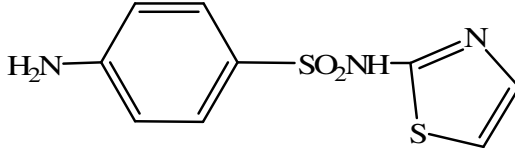
Sülfadiazin



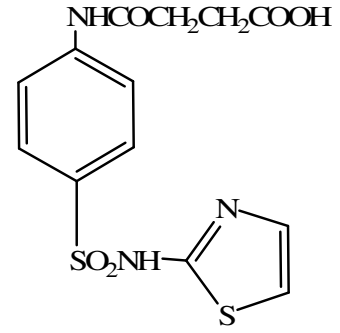
Sülfametoksazol



Sülfasetamit



Sülfatiazol



Süksinilsülfatiazol

D.D. Woods, sülfamitlerin ne yaptıklarını anlamayı sağlayan ilk araştırmaları gerçekleştirmiştir. Woods, bazı mikroorganizmaların çoğalmalarının sülfanilamid tarafından önlenmesinin p-aminobenzoik asit üzerinden olduğunu gözlemiştir. Woods, bu iki bileşiğin yapısal benzerliğine dikkat etmiş ve bazı gerekli metabolik işlemlerle birbirleri ile yarıştığı sonucuna varmıştır [5].

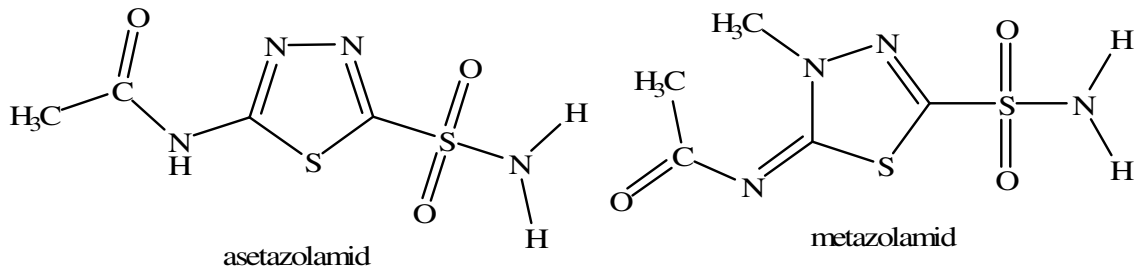
### 2.2.1. Sülfonamidler ve Glaucoma Hastalığı

2002 yılına kadar dünyada glaucoma hastası sayısı yetmiş milyona ulaşmıştır. Bu hastalığın risk faktörleri; yaş, soy, yüksek göz tansiyonu, diabet, sistemik hipertansiyon, çeşitli miyop hastalıkları ve kalıtım yoluyla aktarılmasıdır. Fakat içlerinde en belirgin olanları yaş, soy, ve yüksek göz tansiyonudur. Glaucoma, çok sayıda hastalığı içine alan bir terimdir. Bununla birlikte açık halka glaucoma hastalığı, şimdiye kadar en yaygın hastalık türü olarak bilinmektedir.

Göz hastalıkları içinde körlüğe en fazla glaucoma (% 15-20) neden olur [6]. ABD'de körlerin %10-11'i bu hastalıktan dolayı gözlerini kaybetmişlerdir [7]. Yine aynı ülkede beyazlarda en fazla körlük nedeni olan üçüncü hastalık olarak belirtilmiştir [8,9].

Glaucoma hastalığı, yüksek göz içi basıncıyla (intro ocular pressura, IOP) ortaya çıkarak, dönüşümsüz körlüğe sebep olmaktadır. Hastalığın en belirgin risk faktörü göz içi basıncının yükselmesidir. Diğer risk faktörleri miyopi, diyabet, yetersiz kan dolaşımı, yaş, yüksek göz tansiyonu, sistemik hipertansiyon ve kalıtım yolu ile aktarılması sıralanabilir. Fakat göz içi basıncının 22 mm Hg'dan daha düşük (yani normal) hastaların % 20'sinde de glaucoma hastalığına rastlanmaktadır. Glaucoma'yı en iyi tanımlayanlar, görme bölgesi ile ilgili baştaki sinirleri karakterize eden optik nöropati uzmanlarıdır. Bu hastalığın tedavisi için sülfonamid bileşikleri kullanılmaktadır.

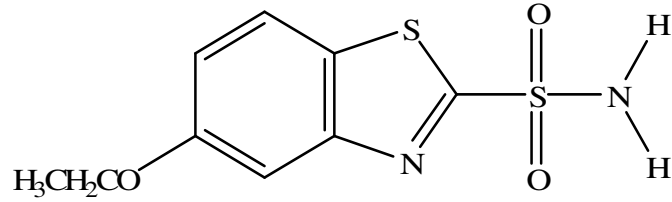
Glaucoma tedavisinde uzun zamandan beri 4 çeşit sistemik bileşik kullanılmaktadır. Bu bileşikler asetazolamid, metazolamid, etokzolamid ve diklorfenamid bileşikleridir. Sistemik inhibitörler, yükselen göz içi basıncını (IOP) düşürmekte kullanılır. Bu inhibitörler, silyer epitel enzimlerini (CA-II ve CA-IV) inhibe etmesiyle,  $\text{HCO}_3^-$  oranında bir azalma sağlar. Bu yüzden humor aköz salgılanmasında % 25-30 azalma sağladığından, bu inhibitörler glaucoma hastalığı tedavisinde kullanılırlar. Fakat bu inhibisyon, gözden daha çok diğer dokulardaki CA enzimlerini etkilediğinden, oldukça büyük yan etkilere sahip olmaktadır [10,11].



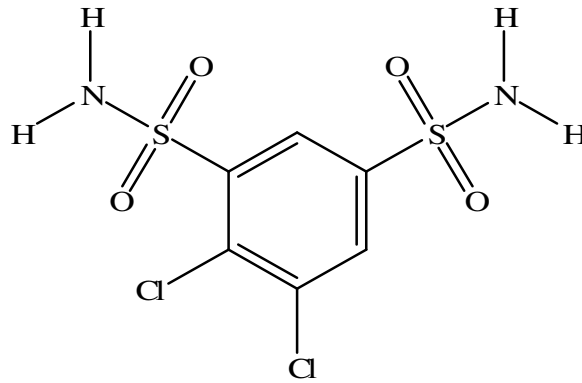
Asetazolamid ve diklorfenamid bileşikleri; mide, akciğer, böbrekler ve kandaki CA izoenzimlerini (CA-I, CA-II, CA-IV, CA-V ve CA-VII), gözdeki CA izoenzimlerinden daha çok inhibe etmektedir [10,11]. Bu da asetazolamid ve diklorfenamid bileşiklerinin topikal olarak göze uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Fakat asetazolamid ve diklorfenamid bileşikleri gibi klinikte kullanılan ilaçların hiçbiri, suda çözünürlük problemlerinden dolayı etkili konsantrasyonları sağlanamadığından henüz damla haline getirilememiştir ve ağızdan alınmaktadır.

Yüksek IOP'yi düşürürken, CA izoenzimlerinin inhibe olmaması için, göze lokal olarak uygulanabilecek ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur [12]. Bu sebepten dolayı ilk kez ilaç olarak kullanılmak üzere dorzolamid bileşiği sentezlenmiş ve 1995'te kliniklerde kullanılmıştır [13]. İkinci olarak da, yapı olarak dorzolamide benzeyen brinzolamid bileşiği sentezlenmiş ve

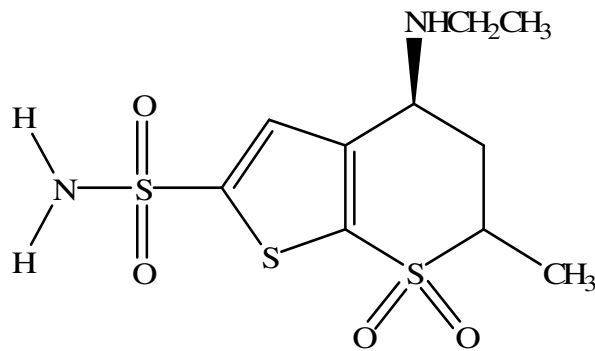
1999'da kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır. Böylece glaucoma tedavisi için kullanılan sistemik ilaçların arasına bu iki ilaç da katılmıştır. Bu iki ilaç, daha önceden ilaç olarak kullanılan bileşiklerle karşılaştırıldığında; daha az yan etkisi olmakla birlikte, lokal olarak uygulanması sebebiyle gözde yalnızca istenilen CA izoenzimlerini inhibe etmektedir [11].



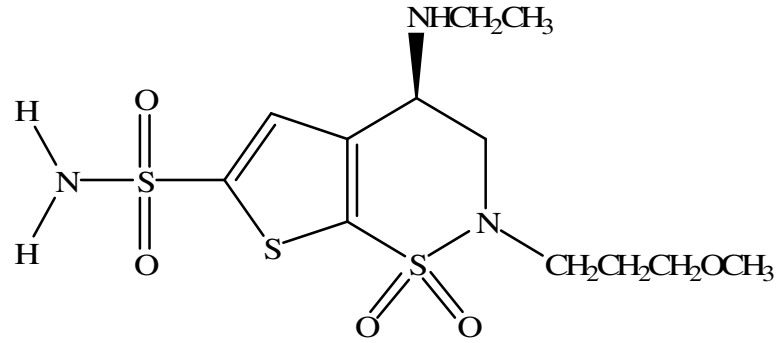
etozolamid



diklorfenamid



dorzolamid



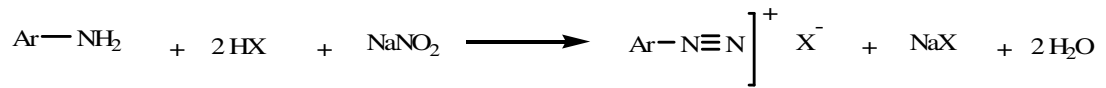
brinzolamid

Son yıllardaki çalışmalarda ise dorzolamid ve brinzolamid bileşiklerinin de; göz yanmaları, tahriş, yara oluşması ve dönüşümsüz tümör oluşumlarına sebep oldukları bulunmuştur [14,15].

### 2.3. 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 [16].

Diazolandırma başlangıç maddesi, aromatik yapıda bir primer amindir. Bu madde,  $\text{NaNO}_2$  ile  $0^\circ\text{C}$ 'de anorganik asitli sulu çözelti içinde reaksiyona sokularak diazonyum tuzu elde edilir [17].

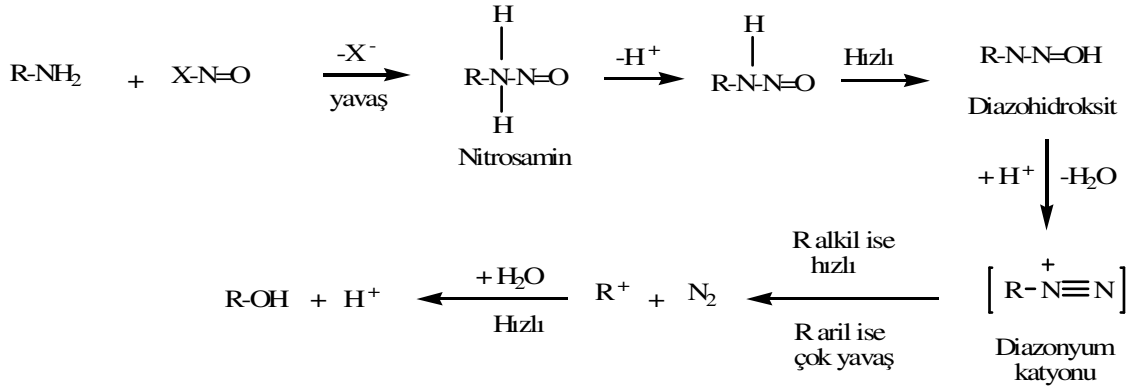


Ar : Aril

X :  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$  vs.

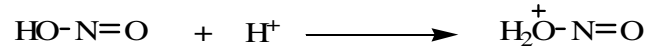
Zayıf bazik karakterdeki aminlerin diazolandırılmasında yukarıdaki denklemin gösterdiği miktardan daha fazla hidrojen iyonu gerekir. Fazla asit ilavesi, amin-amonyum dengesininin reaktif olmayan amonyum iyonları yönüne gitmesini engeller. Çok zayıf bazik aminleri diazolandırmada sülfürik asit kullanılır.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

Diazolandırma reaksiyonunun mekanizması aşağıda görüldüğü gibidir.

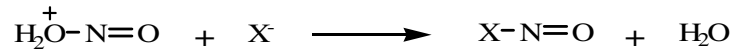


X: Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> v.b.

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



Bu madde su ile nitrosil iyonu oluşturmak üzere parçalanır ve sistemdeki X<sup>-</sup> bazı ile X-N=O katılma bileşimini 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 kasyonuna 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 diazolandırma reaksiyonlarda da görülebilir.

Diazolandırılacak aminin çözünürlüğü ve bazikliği dikkate alınarak teknikte dört ayrı yöntem uygulanır.

- Doğrudan diazolandırma

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 diazolanırma

Sülfonik veya karboksilik asit grubu içeren aminler genellikle seyreltik asitlerde zor çözünür. Bu nedenle diazolanırma 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 diazolanırılması

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 diazolanırılır.

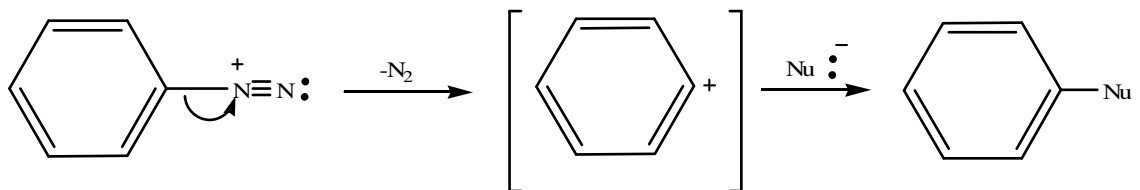
- Organik çözücülerde diazolanırma

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

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

Diazonyum bileşikleri, sulu çözeltide ve genellikle yalnız soğukta dayanıklıdır. 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 [17].

### 2.3.1. Yerdeğıştirme reaksiyonları



Diazonyum tuzlarının fazla etkin olmasının nedeni N<sub>2</sub> nin kolay ayrılabilen bir grup olmasıdır. Bu nedenle diazonyum grubu, I gibi birçok nükleofil ile kolaylıkla yer değıştirebilir.

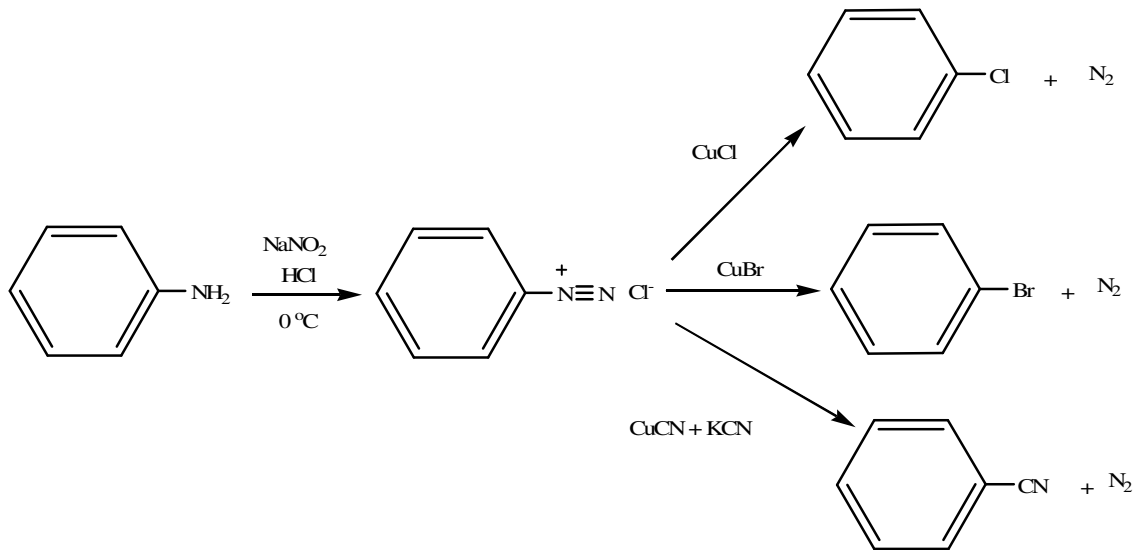


Bu yer değiştirme tepkimelerinin bazılarının radikalik mekanizma üzerinden yürüdüğü sanılmaktadır. Diğerleri ise  $S_N1$ 'e benzer bir mekanizmayla aril katyonu üzerinden yürür [16].

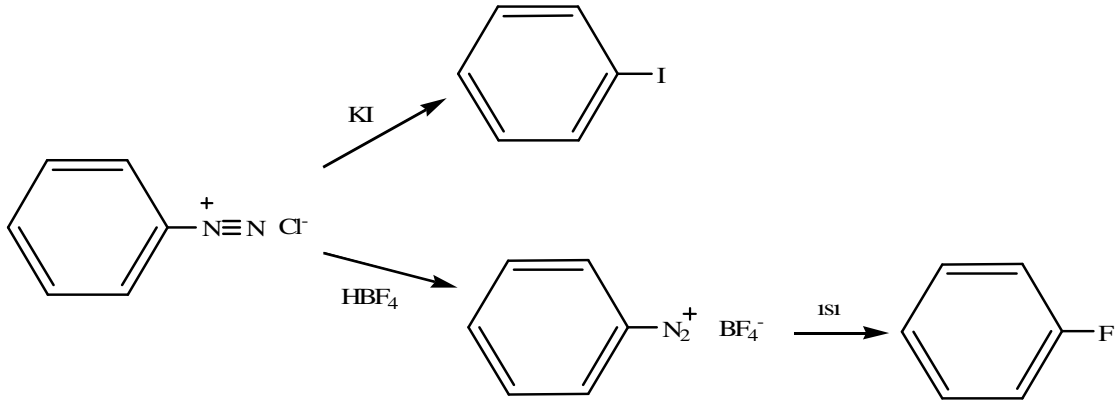
Bu yerdeğiştirme tepkimelerinde; önce soğukta diazonyum tuzu oluşturulur, nükleofilik reaktif eklenir ve karışım ısıtılır. Ürün verimleri arilamine göre hesaplandığında, genellikle %70-95 gibi yüksek verimlerdir.

Diazonyum grubu; halojenür iyonları (  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  ) ve siyanür ( $CN^-$  ) iyonuyla kolaylıkla yer değiştirerek  $N_2$  halinde ayrılır. Bu tepkimeler doğrudan elektrofilik yer değiştirme ile elde edilemeyen aril florürler, iyodürler ve nitrillerin elde edilmesine olanak sağlar. Aril bromürler ve klorürler elektrofilik yer değiştirme tepkimeleri ile elde edilebilirse de ürünler genellikle saf değildir, yan ürünler ile karışım halindedir. Diazonyum yer değiştirmesiyle elde edilen monoklor ve monobrom bileşikleri, bu yan ürünler ile kirlenmemiş saf ürünlerdir.

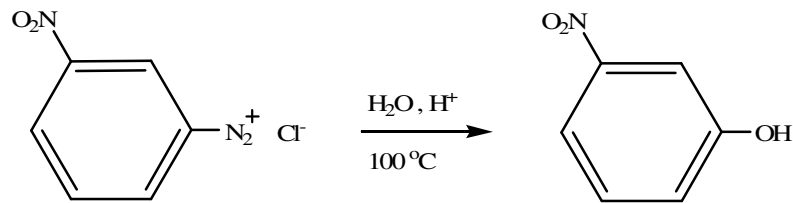
Bu tepkimelerde;  $Cl^-$ ,  $Br^-$  ve  $CN^-$  kaynağı olarak bunların bakır (I) tuzları kullanılır ve karışım 50-100 °C'ye ısıtılır. Burada  $Cu^+$  iyonu katalizör olarak davranır. Bakır (I) tuzlarının kullanıldığı bu tepkimeler ilk kez 1884'de İsviçreli kimyacı Traugott Sandmeyer tarafından gerçekleştirildiğinden Sandmeyer tepkimesi olarak bilinirler.



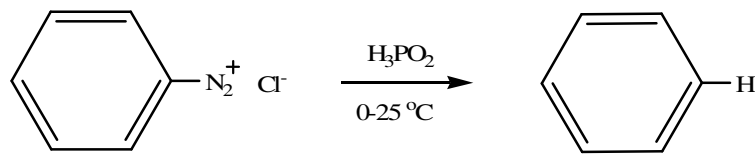
Aril iyodürler ve florürlerin eldesinde sırasıyla,  $KI$  ve floroborik asit ( $HF_4$ ) kullanılır. Bu tepkimelerde katalizöre gerek yoktur.



Diazonyum tuzlarının sıcak asit çözeltisiyle tepkimesinden fenoller elde edilebilir. Bu, fenollerin laboratuarda sentezlenmesi için bilinen çok az yöntemden biridir.



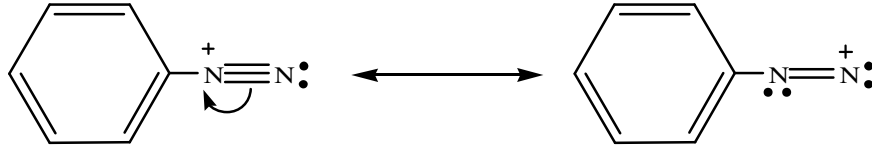
Diazonyum tuzunun hipofosforöz asit ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) ile etkileşmesi durumunda  $-\text{N}_2^+$  grubu  $-\text{H}$  ile yer değiştirir. Bu tepkime aromatik halkadan  $\text{NH}_2$  grubunun uzaklaştırılması için uygun bir yöntemdir [16].



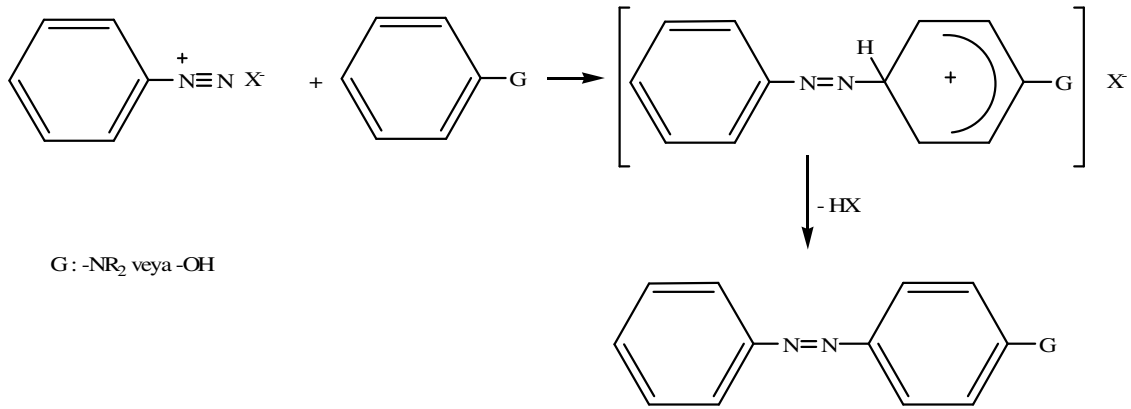
### 2.3.2. Kenetlenme reaksiyonları

Aril diazonyum iyonları zayıf elektrofillerdir. Bunlar; ancak fenoller ve arilaminler gibi oldukça etkin aromatik bileşiklerle tepkimeye girebilirler ve azo bileşikleri verirler. Bu elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesine çoğu kez diazo kenetlenme tepkimesi adı verilir [5].

Rezonans yapılarında diazonyum iyonunun her iki azotunda kısmi artı yük olduğu görülmektedir [16].



Kenetlenme tepkimelerinin mekanizması; nitrolama, sülfolama gibi elektrofilik aromatik yerdeğiştirme tepkimeleriyle aynıdır.  $S_N2$  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 [18].



Aril diazonyum katyonları ile fenoller arasındaki kenetlenme tepkimeleri, en hızlı hafif bazik çözeltilerde gerçekleşir. Bu koşullarda fenolün büyük bir kısmı fenoksit iyonu halinde bulunur. Fenoksit iyonu elektrofilik yer değiştirme tepkimelerinde fenolden daha etkindir. Eğer çözelti çok bazik olursa (  $pH > 10$  ), aril diazonyum tuzunun kendisi hidroksit iyonu ile etkileşir ve etkinliği nispeten az olan diazohidroksit ya da diazotat iyonuna dönüşür.

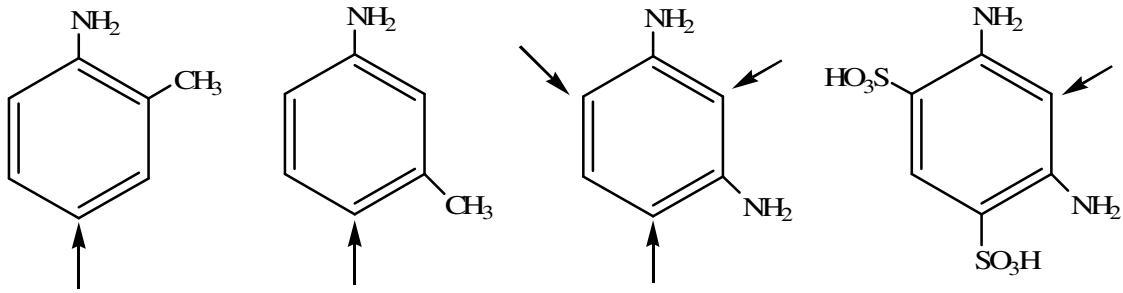
Aril diazonyum katyonları ile aminler arasındaki kenetlenmeler hafif asidik (  $pH = 5-7$  ) çözeltilerde en hızlıdır. Bu koşullarda aril diazonyum katyonunun derişimi en yüksektir ve aynı zamanda, aminin etkin olmayan aminyum tuzuna çevrilmemiş kısmı en fazladır. Eğer çözeltinin  $pH$ 'sı 5'ten küçük olursa aminin kenetlenme hızı daha yavaştır.

Fenol ve anilin türevlerinde kenetlenme, para konumu açıksa hemen tümüyle para konumunda meydana gelir. Para konumu kapalıysa kenetlenme orto konumunda gerçekleşir [5].

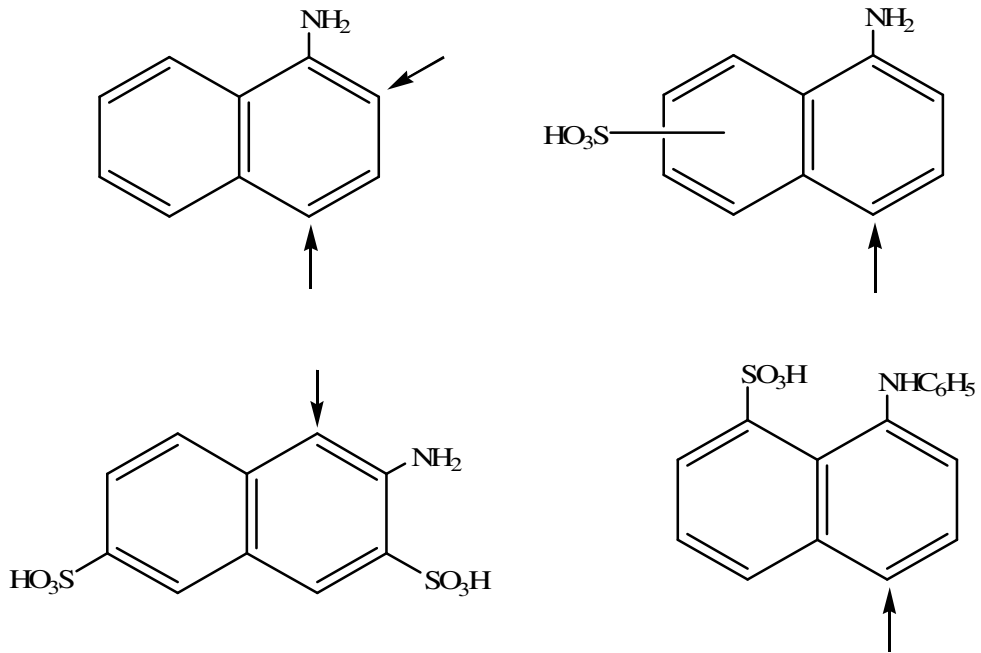
Boyarmaddelerin elde edilmesinde kullanılan kenetlenme bileşenlerini aşağıdaki şekilde sınıflandırabiliriz. Formüller üzerinde görülen ok işaretleri kenetlenme yerlerini işaret etmektedir [17].

- Aminler, diaminler ve türevleri:

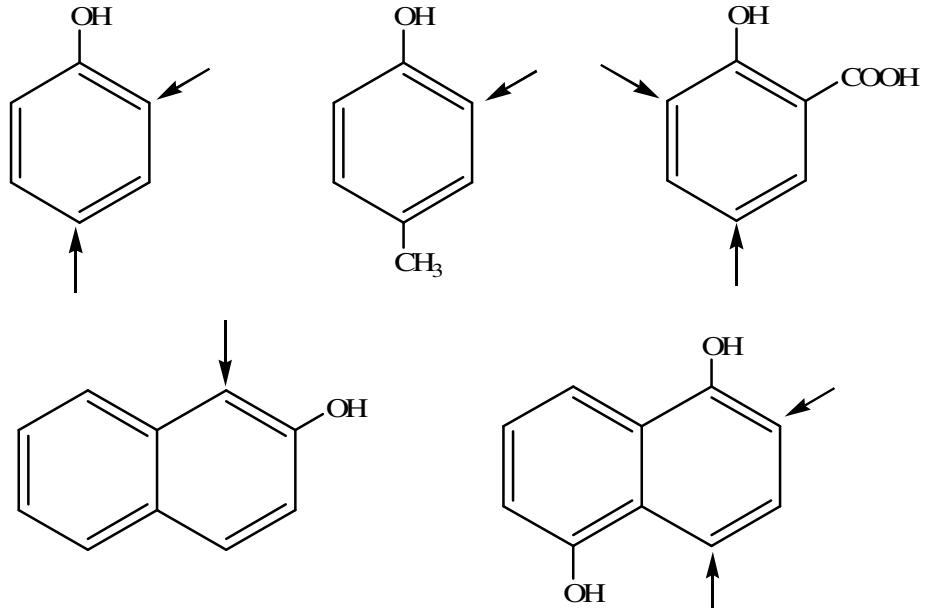
Aromatik halkada amin ve diamin süstitüentleri ile birlikte diğer süstitüentleri de içeren bileşikler kenetleme bileşeni olarak kullanılırlar.



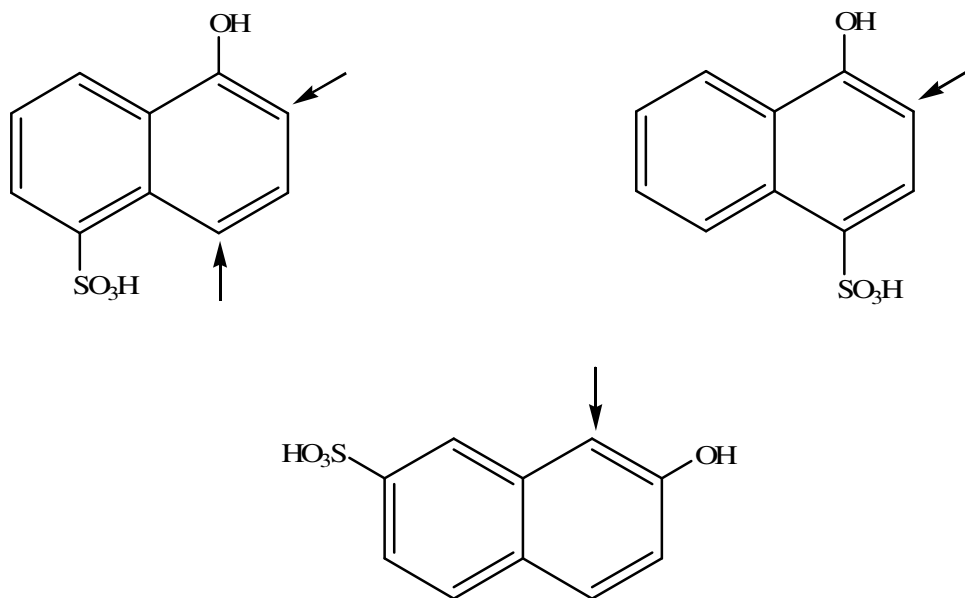
- Naftilamin ve naftilamin-sülfonik asitleri



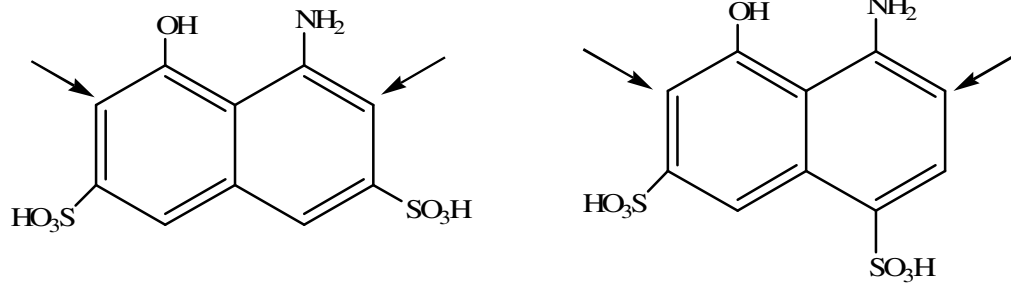
- Fenoller ve naftoller



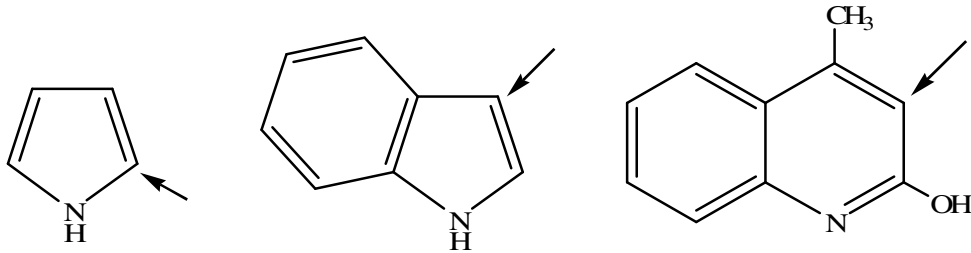
- Naftol-sülfonik asitleri



- Aminofenoller, aminofenol-sülfonik asitleri, aminonaftol-sülfonik asitler



- Heterosiklik kenetleme bileşenleri



Azo bileşikleri genellikle parlak renkli bileşiklerdir. Çünkü iki aromatik halka azo(diazendiil),  $-N=N-$ , grubuyla birbirine bağlanmış ve bu nedenle konjugasyon artmıştır.  $\pi$  elektronlarının delokalizasyonu arttığı için, ışığın soğurulması görünür bölgede meydana gelir. Azo bileşikleri, parlak renklerinden dolayı ve nispeten ucuz çıkış maddelerinden sentezlenebildiklerinden, boya olarak çok sık kullanılabilirler.

Azo boya ları çoğu kez, boyanın suda çözünebilmesi için ve liflerin polar yüzeylerine tutunabilmelerini sağlamak için bir ya da daha fazla  $-SO_3^- Na^+$  grupları içerirler [5].

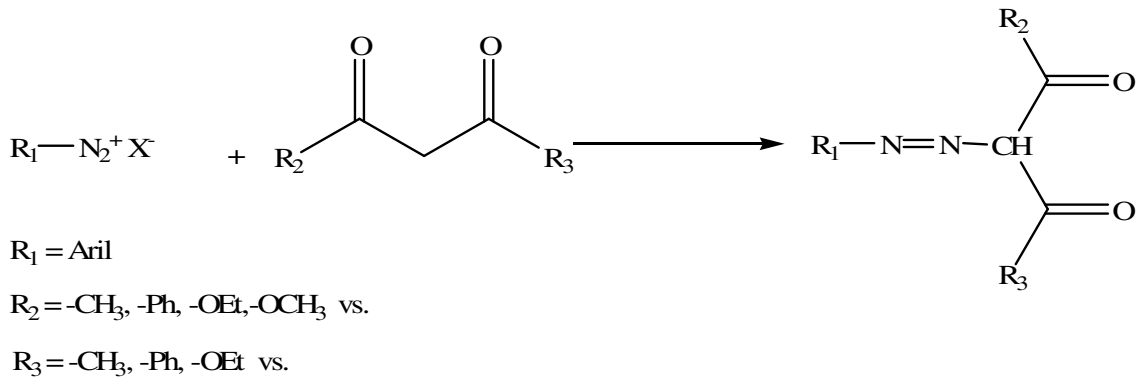
Ayrıca, diazonyum tuzlarının kenetlenme reaksiyonu verdiği diğer bileşikler ise aktif alifatik C-H bileşikleridir.

Alifatik bir yapıda elektron çeken bir atom ya da grup bulunması durumunda, bunlara komşu olan karbon üzerindeki hidrojenlerin proton halinde ayrılması kolaylaştığı için böyle yapılara aktif alifatik C-H bileşikleri adı verilir [19].

Haloketon, b-diketon, b-ketoasit, b-ketoester, b-ketoamid, malon asiti, malon esteri, malon amit, alifatik nitril, sülfon ve nitro bileşikleri, bazı doymamış hidrokarbonlar vb. nin

oluşturduğu aktif C-H bileşiklerinin aktiviteleri bunların aril diazonyum tuzları ile kenetlenemedikleri en düşük pH ile ölçülebilmektedir. Yani kenetlenmenin yürüdüğü ortam ne kadar asidik olursa alifatik C-H bileşiğinin aktivitesi o ölçüde büyük sayılmaktadır [20].

Bizim araştırmamızda aktif alifatik C-H bileşikleri olan; bazı b-diketon ve b-ketoester türevlerinin diazonyum tuzları ile verdikleri kenetlenme tepkimeleri üzerinde yoğunlaşılacaktır. Bu bileşiklerin diazonyum tuzlarıyla verdikleri reaksiyonlar aşağıdaki gibidir.



#### 2.4. Literatür Özetleri

Reaksiyonların temel başlangıç maddesi olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion; dibenzoil metan'ın okzalilklorür ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan oldukça aktif heterosiklik bir bileşiktir[21]. Bu furan türevi lakton halkası ihtiva etmesi nedeniyle heterosiklik alanda yeni bileşikler yapma imkanı verir[22,23].

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[24,25].

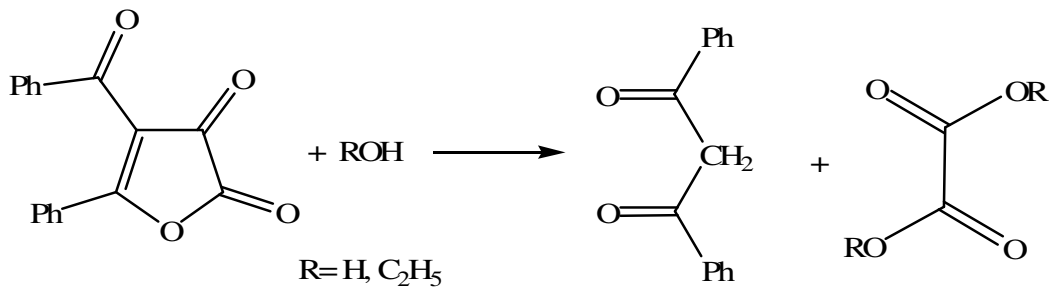
Ziegler ve arkadaşlarının dibenzoilmetanın okzalilklorürle reaksiyonu sonucu sentezledikleri 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği bu çalışmada kısaca 1 ile gösterilecektir.





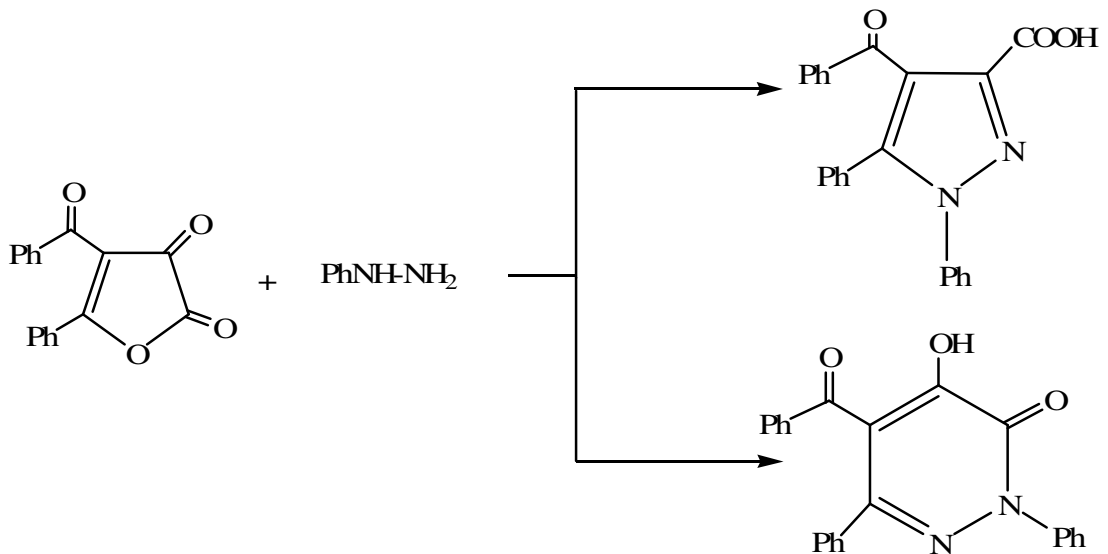
Tautomeri yüzdesi çözücü ve sıcaklığa bağlı olup genelde enol yüzdesi apolar çözücülerde daha yüksektir. Çünkü polar çözücüler molekül içi hidrojen bağımlı azaltır ve keto formuna dönüştürürler. Enol şekilleri ise hidrojen köprüleri nedeniyle altılı yapı oluşturdıklarından dayanıklılık gösterirler[27].

4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği aşırı aktifliği sebebiyle, su ve etil alkol gibi nükleofillerle parçalanarak, başlangıç maddelerine dönüşmekte, bu nedenle vakumda  $P_2O_5$  üzerinde saklanmaktadır[24,28].

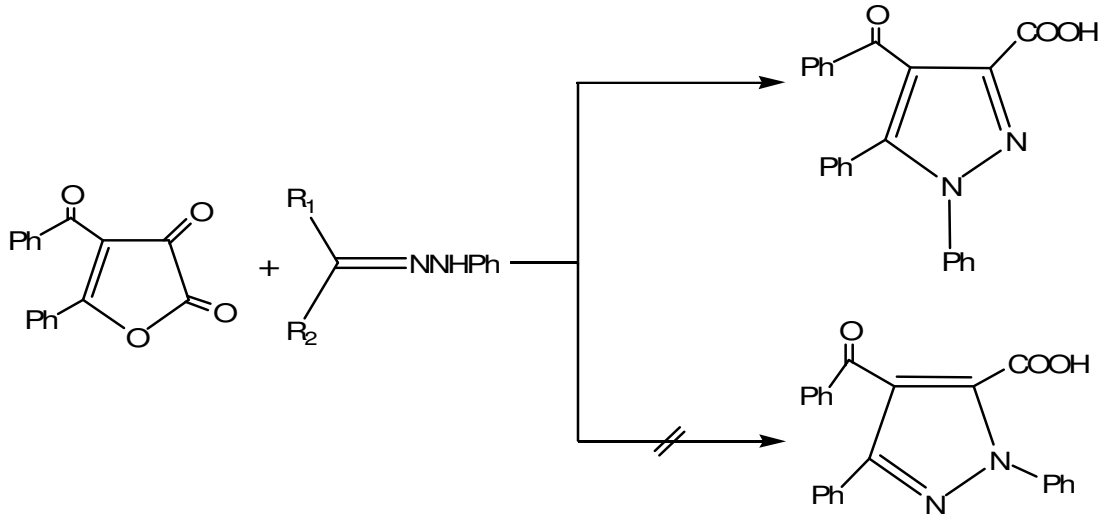


Yapılan çalışmalar sonucunda 2,3-furandion bileşiklerinin çok çeşitli reaksiyonlar verdiği görülmüştür. Fakat bizim asıl üzerinde duracağımız nokta, başlangıç maddemiz olan, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin, sübtitüe fenilhidrazin ve sübtitüe fenilhidrazinin benzaldehit hidrazonu ile verdiği reaksiyonlardır.

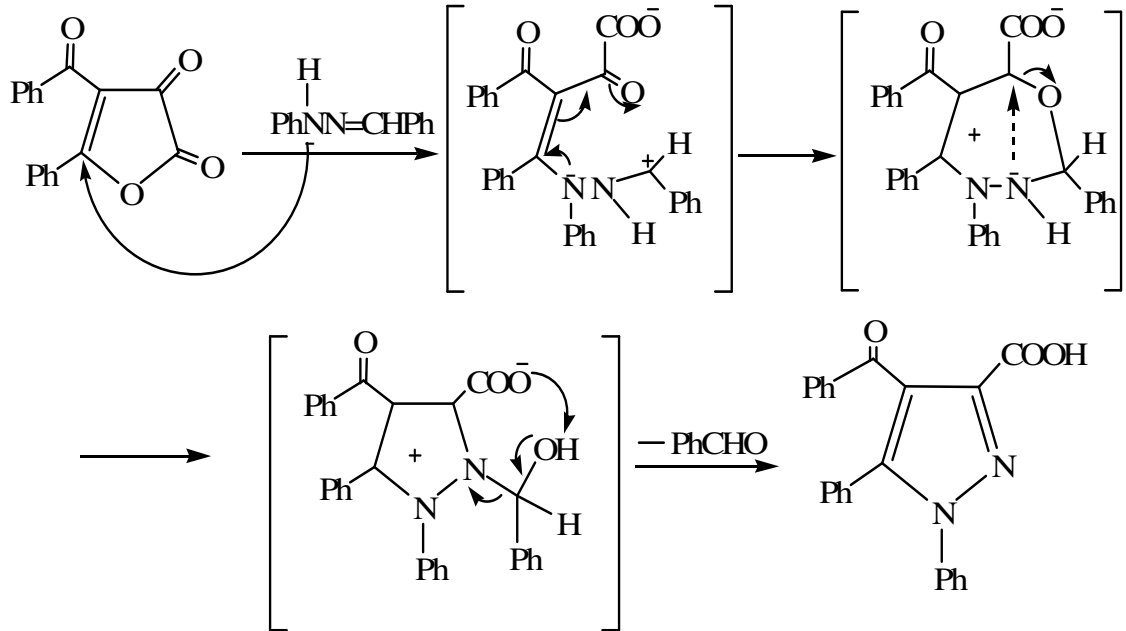
4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin fenilhidrazin ile verdiği reaksiyonda pirazol-3-karboksilli asit türevinin yanı sıra piridazin-3-on türevi de oluşmaktadır.



4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği hidrazon ile gerek benzenli ortamda, gerekse 70-80°C’de direkt olarak katı faz reaksiyonuyla pirazol-3-karboksilli asit türevini vermektedir.

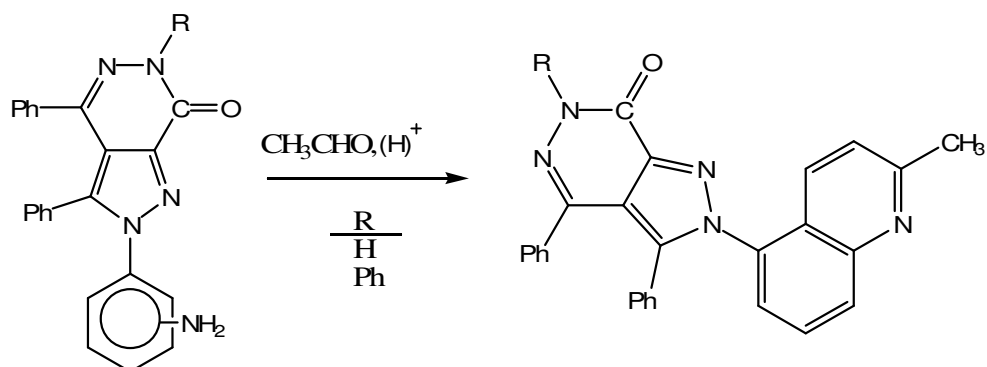
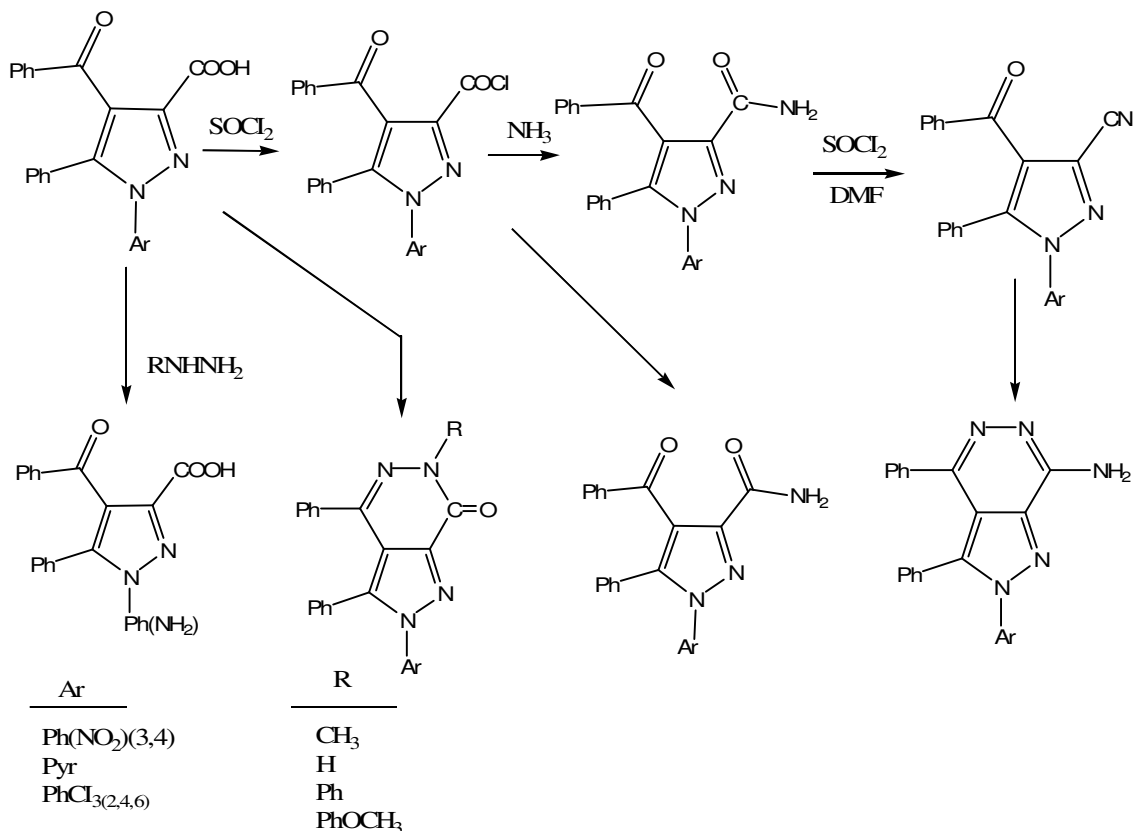


Gerçekleşen reaksiyonun mekanizması aşağıdaki gibidir[29].



Eğer çalışma, benzen yerine ksilen gibi yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerde yapılırsa, pirazol-3-karboksilli asit yerine, düz zincir yapısına sahip dibenzoilaset asidi hidrazidleri oluşmaktadır[30].

Diğer taraftan bir çok hidrazin ve hidrazonlarla yapılan bir seri araştırma ile 1 bileşiğinin bu reaksiyonunun, tekrarlanabilirliğinin ortaya koyulmasının yanı sıra oluşan pirazol asidinin ileri kademe reaksiyonlarının araştırılmasıyla, ester, amit, üreid, nitril, pirazolo-[3,4-d] piridazin, kinolinilpirazolo-[3,4-d] piridazin gibi bir kısmı heterobisiklik türevlerinde sentezi başarılmıştır [29].



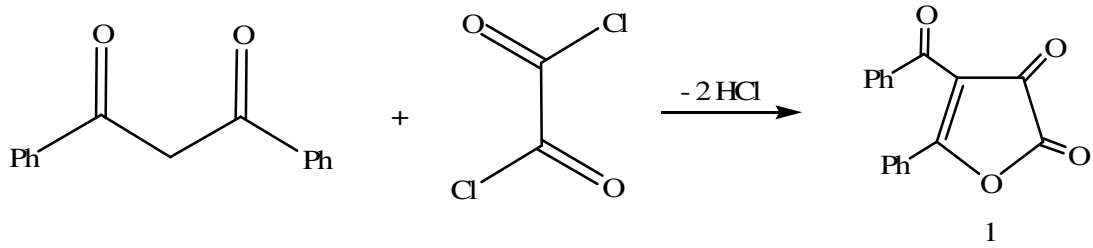
1'in hidrazinhidratla yapılan nükleofilik katılma reaksiyonu ise izole edilemeyen bir ara ürün olan N-substitue olmayan pirazol asit üzerinden direkt olarak, hızlı bir tautomer dönüşüm türleri arz eden, heterobisiklik türevini oluşturmaktadır.

Çalışmalarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan 1-(4-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-*N*-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamit(MS) bileşiği; 4-benzoil-5-fenilfuran-2,3-dion bileşiğinin sentezinden başlayıp çeşitli reaksiyon basamakları sonucu elde edilmektedir. Şimdi bu reaksiyonlar sırasıyla gösterilecektir.

#### 2.4.1. MS Bileşiğinin Sentez Basamakları

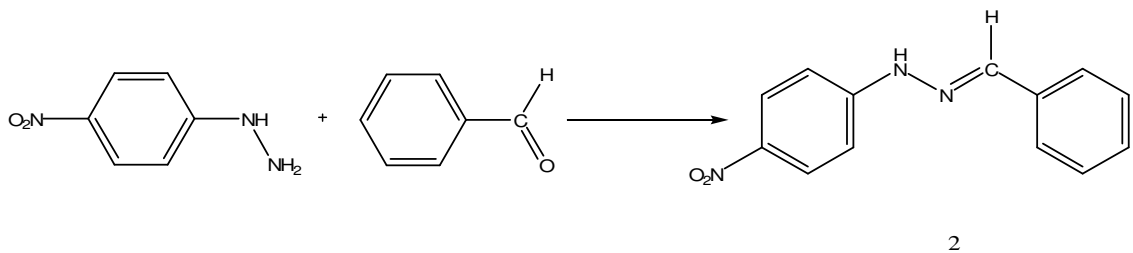
##### ➤ 4-Benzoil-5-Fenilfuran-2,3-Dion (1) Bileşiğinin Sentezi

5 g dibenzoil metan şilifli bir erlene konulur. Üzerine 50 ml mutlak eter ilave edilerek çözülür. Anorganik tuzlardan iyice ayrılması için süzülür. Sonra üzerine 2.05 ml oksalil klorür ilave edilir. CaCl<sub>2</sub> başlığı takılarak 2-3 gün bekletilir. Sarı iğnemsı kristaller halinde çöken madde vakumlanarak süzülür ve CCl<sub>4</sub>'ten kristallendirilir. Çöken kristal madde, vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulur[24].



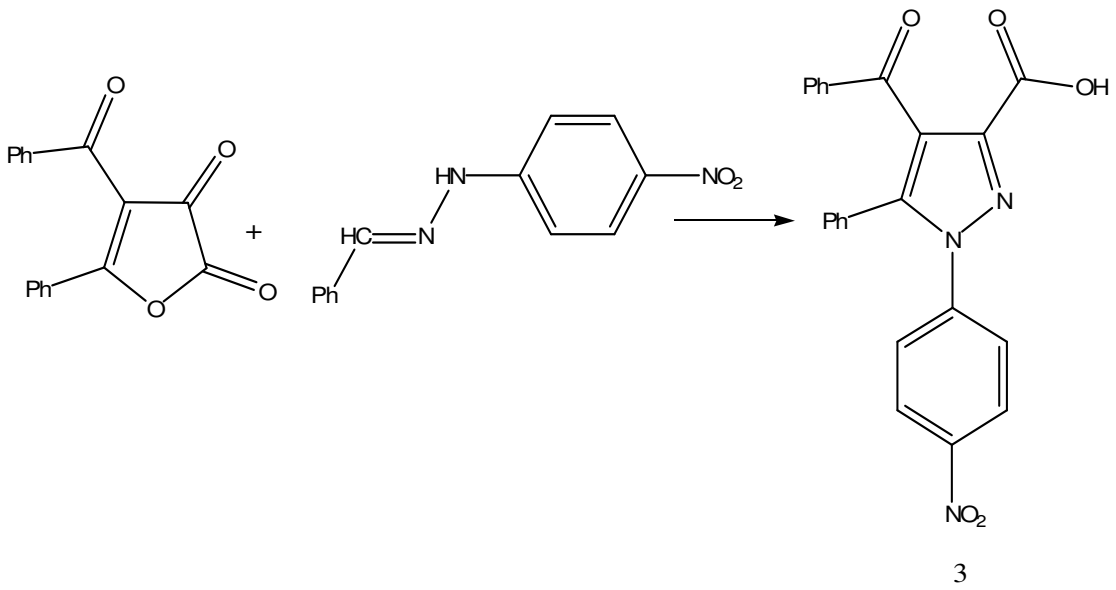
##### ➤ 4-Nitrofenilhidrazin-Benzaldehit Hidrazonu Sentezi(2)

250 ml. lik bir balonda 1g 4-Nitrofenil hidrazinin sıcakta metanol içerisindeki doymuş çözeltisi hazırlandı. Çözünmeyen safsızlıklar sıcakta süzüldü. Balon buz dolu bir kabın içine oturtularak sıcaklık 0°C'ye getirildi. Ardından eşdeğer mol oranında benzaldehit ilave edildi. 30 dakika soğukta 15-20 dakika oda sıcaklığında sürekli karıştırılarak reaksiyonun tamamlanması sağlandı. Oluşan kahverengi hidrazon çökeleği süzülerek etanolden kristallendirildi.



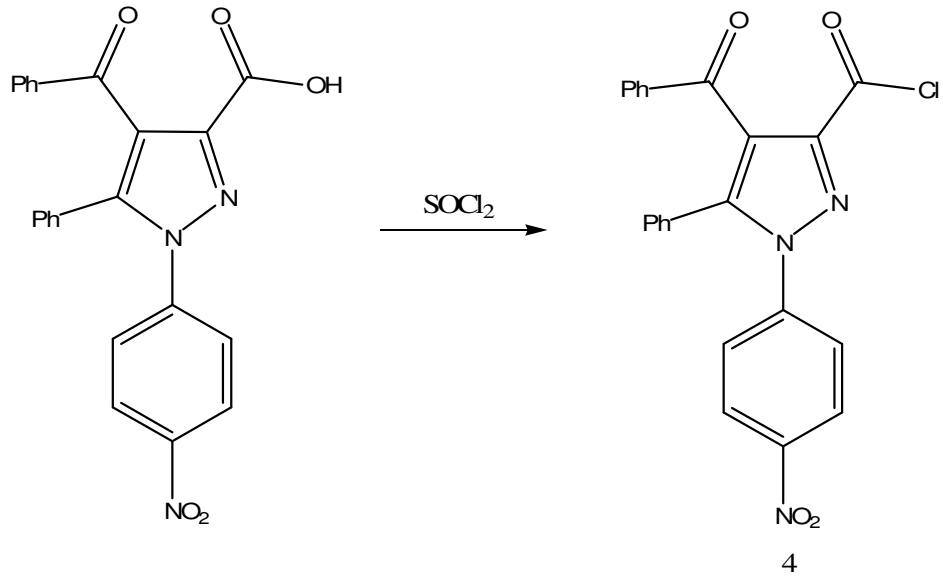
➤ 4-Benzoil-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksilik Asit (3) Sentezi

1 bileşiği ile 4-nitrofenilhidrazin benzaldehit hidrazonu 1/1 mol oranında karıştırılarak, 110-115<sup>0</sup>C'de, yağ banyosu üzerinde katı faz reaksiyonu gerçekleştirildi. Gaz çıkışı tamamen kesildikten sonra karışım soğutuldu. Toluende yıkayıp, butil alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı[31].



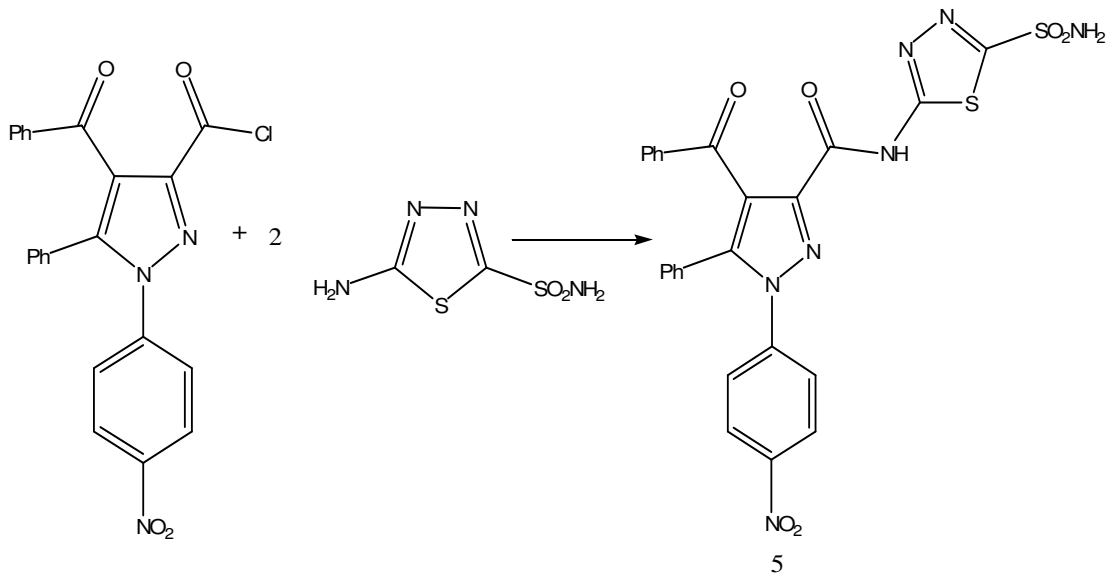
➤ 4-Benzoil-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür (4) Sentezi

50 ml'lik bir balon içerisine bir miktar 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-pirazol-3-karboksilik asit(3) bileşiği ve üzerine SOCl<sub>2</sub>'nin aşırısı ilave edildi. CaCl<sub>2</sub> başlıklı geri soğutucu altında ve 80<sup>0</sup>C'de yağ banyosu üzerinde bir süre ısıtıldı. Reaksiyona girmemiş olan tiyonil klorür evaporatörde uzaklaştırıldı. Balonun dibindeki katı mutlak eterle muamele edildi ve çözünmeyen kısım süzülerek alındı. Ele geçen ham ürün sikloheksan-karbonditetraklorür karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı[31].



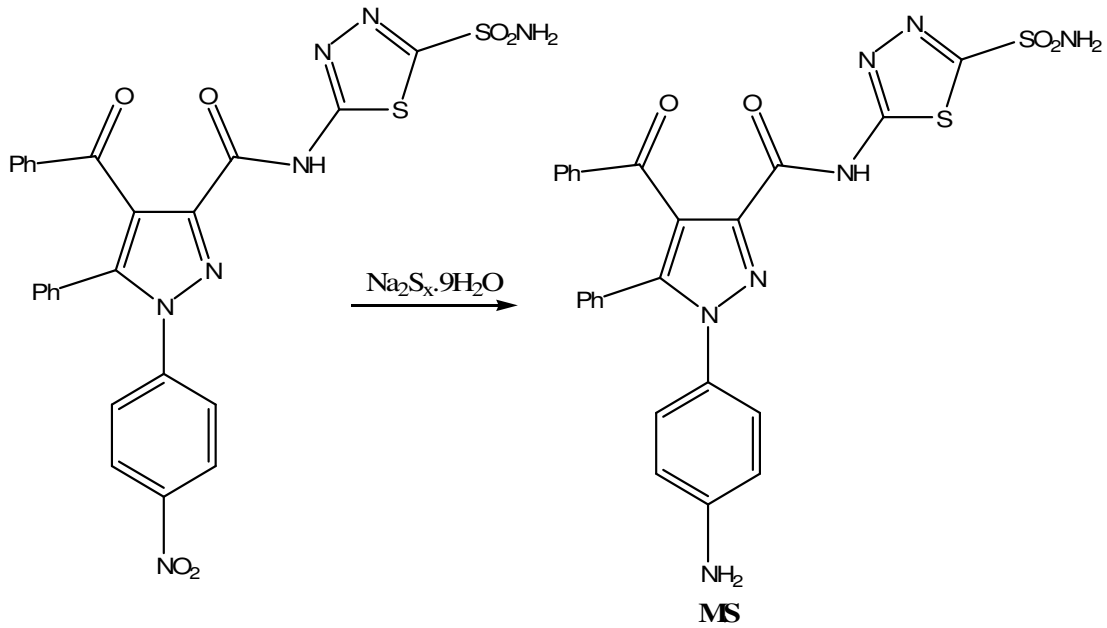
➤ 4-Benzoil-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl)-1H-Pirazol-3-Karboksamit (5) Sentezi

4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karbonil klorür(4) bileşiği ile 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid 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 etanol-su karışımında kristallendirildi ve 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(5) bileşiği elde edildi[32].



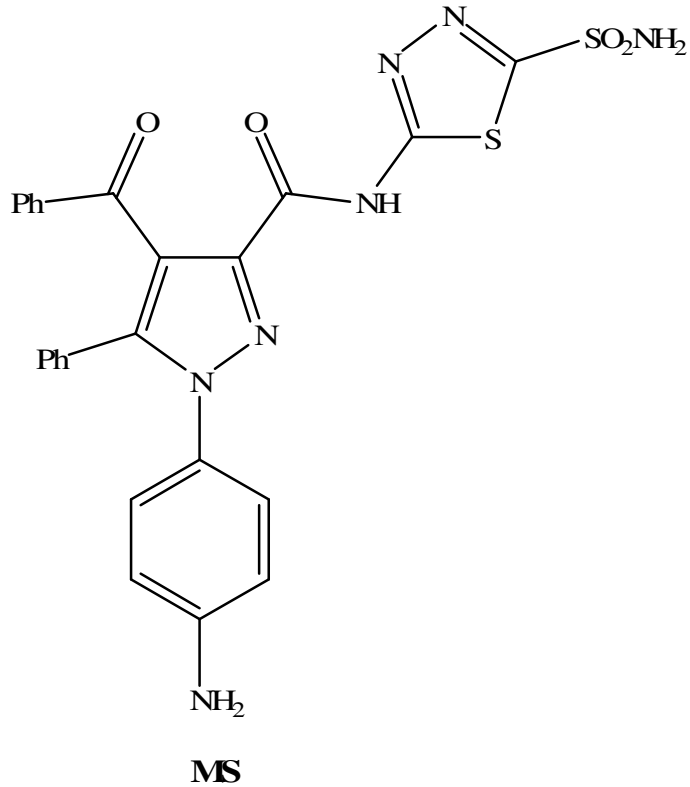
➤ 4-Benzoil-1-(4-Aminofenil)-5-Fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl)-1H-Pirazol-3-Karboksamit (MS) Sentezi

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 5 bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine, sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. 1 saat yağ banyosunda kaynatıldıktan sonra soğutulan karışıma yeterince derişik HCl eklendi. Bir magnet yardımı ile sürekli karıştırmak suretiyle 20 dakika daha kaynatıldı. Çözünmeyen kükürt süzöldü. Süzöntü aşırı miktarda amonyak ilavesinden sonra bir gece bekletildi. Dibe çöken ham ürün süzölüp su ile iyice yıkandı ve kaynar su-etil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ve MS bileşiği elde edildi[32].



### 3. ARAŞTIRMAYA GİRİŞ

Çalışmalarımızda başlangıç bileşiği olarak kullanılacak olan 1-(4-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-*N*-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamid(MS) bileşiği literatür özetleri kısmında verilen genel prosedüre göre yeniden sentezlenmiştir.



İlk aşamada MS bileşiğinin diazonyum tuzu hazırlanarak 1,3- dikarbonil bileşikleriyle ve fenol gibi çeşitli aktif bileşikler ile kenetlenme ayrıca iyot gibi halojenlerle yerdeğiştirme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

İkinci aşamada başlangıç bileşiğinin  $-NH_2$  grubu içermesi nedeniyle çeşitli açıl klorürlerle reaksiyon verebileceği düşünülmüş ve amitleşme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Son aşamada ise başlangıç bileşiğinden çıkılarak indol ve oksindol(indolinon) türevleri sentezlenmiştir.



### 3.1 Araştırmanın Amacı

Pirazol kimyası; pirazol türevlerinin antimikrobiyal[33,34], antiviral[35,36], antitümör[37-39], antiinflammatuar[40-42], antihistaminik[43], pestisidal[44,45], antifungal[46,47], antiromatizmal[48], antikonvulsant[49], antidepresan[50] ve antipiretik[51] olarak gözlenen çok yönlü biyolojik aktiviteleri dolayısıyla ve ayrıca ticari açıdan önemli boyarmadde[52-54] ajanı olarak kullanılması sebebiyle son otuz yıldan bu yana dikkatleri üzerine çekmektedir.

4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion'dan elde edilen pirazol türevleri de antipiretik, analjezik ve antiinflammatuar özellikleri şeklinde ortaya çıkan biyolojik aktiviteleri sebebiyle dikkatleri üzerine çeken önemli heterosiklik bileşiklerdir.

Ayrıca azot ve kükürt içeren birçok heterohalkalı bileşiğin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. 1,3,4-tiyadiazoller de bu yönüyle biyolojik açıdan oldukça faydalı bileşikler olarak tanımlanmaktadır[55].

Diğer yandan 1,3,4-tiyadiazollerin ve 2,5-disübstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin enzim inhibitör özelliklere sahip olmaları çeşitli araştırmacıları yeni bileşikler sentezlemeye yöneltmiştir[56,57].

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiği zamanımızda da yüksek göz içi basıncını düşürdüğü için, glaucoma hastalığı tedavisinde ilaç olarak kullanılan önemli bileşiklerin temel yapısını oluşturur. Bunun için başlangıç maddesi olarak seçilen ve glaucoma tedavisinde etkili olarak kullanılan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ile antipiretik, analjezik ve antiinflammatuar özellikleri bakımından biyolojik aktif maddeler olan çeşitli pirazol karboksilik asit türevlerinin amitleşme ürünlerinin elde edilmesi büyük önem kazanmaktadır. Bu amaçla bölümümüzde daha önceden yapılan çalışmada anti-glaucoma reaktifi olabilecek yeni bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir ve çeşitli pirazol karboksilik asitlerin 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ile amitleşme ürünleri elde edilmiştir. Bizde çalışmamızda; sentezlenen bu yeni bileşiklerin bir sonraki basamağı olan ve yine aynı etkiyi göstermesini beklediğimiz bazı yeni türevlerinin sentezini gerçekleştirdik.

Bu çalışmadaki amacımız; sentezlenen bu yeni bileşiklerin hem antiglaucoma reaktifi olarak hem de antipiretik, analjezik ve antiinflammatuar ajanlar olarak etki göstermesidir. Ayrıca daha önceden ilaç olarak kullanılan bileşiklerin yan etkilerinin fazla olması sebebiyle daha ılımlı, yan etkisi az ve diğer ilaçlara alternatif olabilecek bileşikler elde etmek ve heterosiklik kimya alanına yeni bileşikler kazandırmaktır.

## 4. MATERYAL VE YÖNTEM

### 4.1. Materyal

#### 4.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler, analitik saflıkta olup, Merck, Aldrich, Sigma ve Fluka gibi firmaların ürünleridir. Bu maddelerden dibenzoil metan, okzalil klorür, 4-nitrofenil hidrazin, benzaldehit, tiyonil klorür, sodyum sülfür nona hidrat ve kükürt MS bileşiminin sentezi için kullanılmıştır. Ayrıca yine MS bileşiminin sentezinde kullanılan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiği Diazomid® adlı ilacın etken maddesinden yola çıkılarak hazırlanmıştır. Ayrıca MS bileşiminin ileri reaksiyonları için asetil aseton, benzoil aseton, etil benzoil asetat, b-naftol, fenol, salisilik asit, t-butil aseto asetat, etil aseto asetat, dietil malonat, etil butiril asetat, etil klor formiyat, asetil klorür, kloro aseton, kloro asetil klorür, potasyum iyodür gibi reaktifler de kullanılan diğer kimyasal reaktiflerdir. Reaksiyon ortamında ve saflaştırmada çok çeşitli organik çözücüler kullanılmış ve bütün çözücüler reaksiyonda kullanılmadan önce destile edilerek saflaştırılmıştır.

#### 4.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar

Bu araştırmada elde edilen bileşiklerin IR spektrumları Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünde, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, ve Kütle(MASS) spektrumları TÜBİTAK' ta alınmıştır.

Çalışma sırasında yararlanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup, bu araç ve cihazlardan gerektiği yerde yararlanılmıştır.

- Heidolph MR 3001 Marka Isıtıcı Magnetik Karıştırıcı
- Heidolph Laborota 4003 Marka Rotary Evaporatör
- Barnstead Electrothermal 9200 Marka Erime Noktası Cihazı
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Cihazı(254/366nm)
- DC Alufolien Kiesegel 60/254 Merck TLC Levhaları
- Binder Marka Etüv (0-300<sup>0</sup>C)
- Labart DZF-6030A Marka Vakumlu Etüv
- KNF Marka Vakum Pompası
- OHAUS Adventurer Marka Hassas Terazi

## 4.2. Yöntem

Bilindiği gibi kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Yaptığımız çalışmada sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin tamamı, gerek sentezlenen bileşik gerekse reaksiyon yönünden yeni olduklarından, bunlar için gerekli sentez yöntemleri çeşitli denemeler sonucunda ortaya çıkarılmış ve reaksiyon için en uygun şartlar bulunmaya çalışılmıştır. Bunun için organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre reaksiyonların bazıları çözücü ortamında kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında bazıları ise çözücüsüz olarak katı-katı reaksiyon sonucu elde edildi. Bazı reaksiyonlarda ise sıcaklık ve pH belli değerlerde tutulmaya çalışıldı ve reaksiyonların gidişi TLC ile takip edildi. Uygun çözücülerde kristallendirme ve yıkama yöntemleriyle maddeler saflaştırıldı.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise, Kütle,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve IR spektrumlarından faydalanılmıştır. Bu spektroskopi cihazlarından elde edilen spektrumların yorumlanması ile, organik bileşiklerdeki fonksiyonel grupların tespit edilmesi ve yapıların aydınlatılması işlemleri yapılmıştır. Elde edilen spektrumların yorumlanarak değerlendirilmesinde ise bazı yardımcı kitaplar kullanılmıştır[58-62].

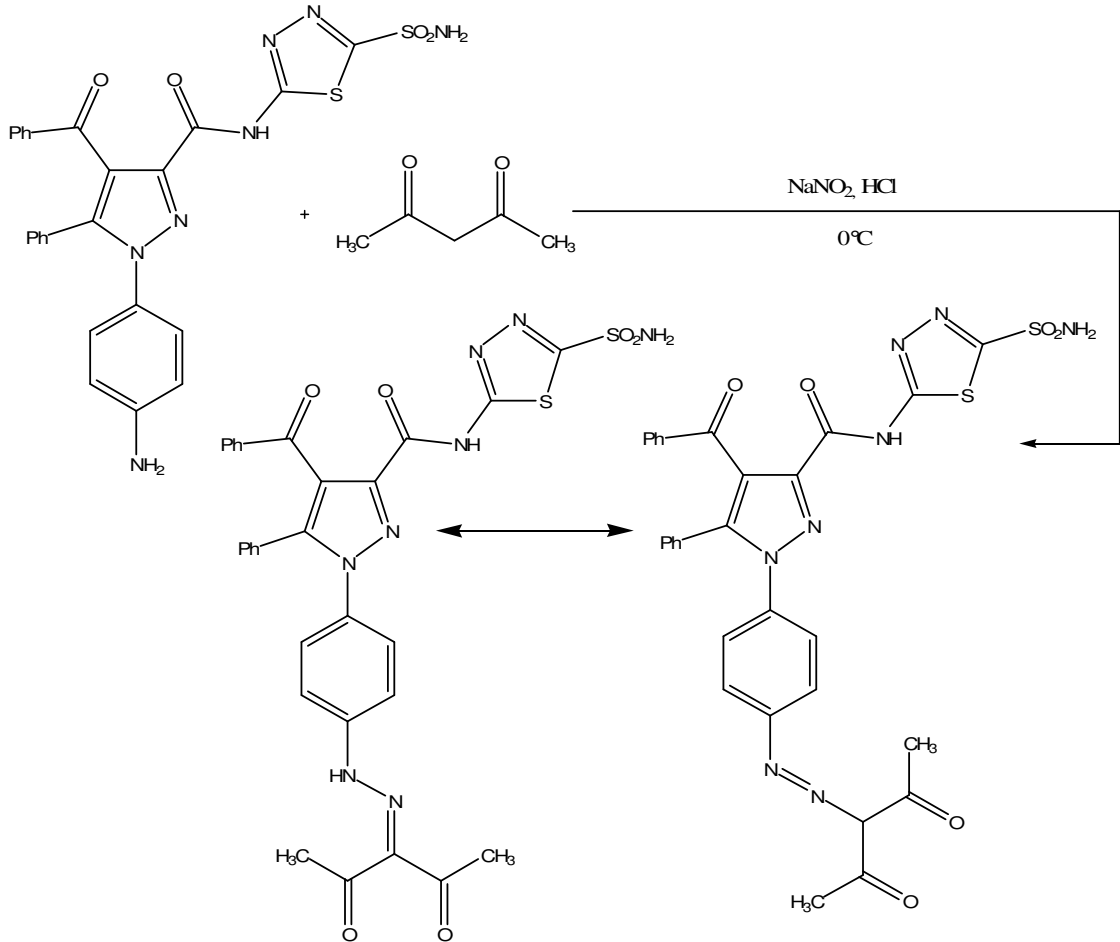
## 5.DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 5.1 MS Bileşiği ile Asetil Aseton Reaksiyonu(MS-1)

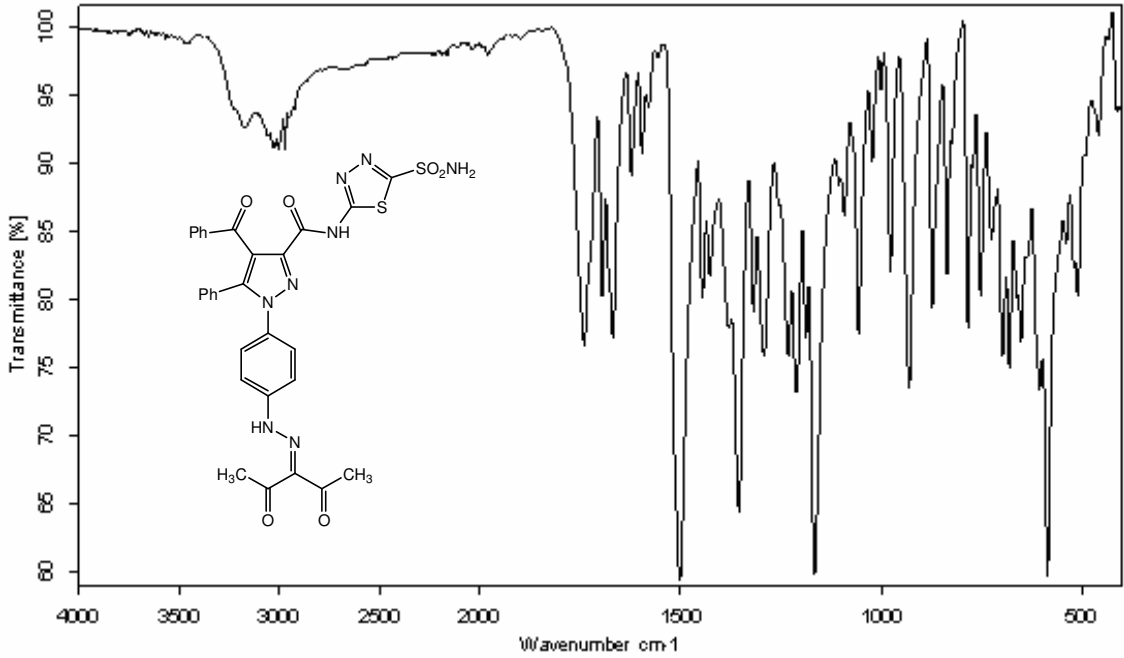
3 g. sodyum asetat 10 ml suda çözülerek üzerine 1 mmol MS bileşiği ilave edildi. Ardından maddelerin tümü çözünene kadar soğukta alkol ilave edilerek karıştırıldı. Çözeltiye 2 ml d.HCl ilave edilerek buz banyosunda 0 °C'ye kadar soğutuldu. Aynı bir kaptaki 1,2 mmol NaNO<sub>2</sub>'in 10 ml suda çözülmesiyle hazırlanan çözelti de 0°C'ye soğutulmuş, amin çözeltisinin üzerine eklendi ve diazonyum tuzu çözeltisi hazırlandı.

MS bileşiğinin hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol asetil aseton alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-1** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

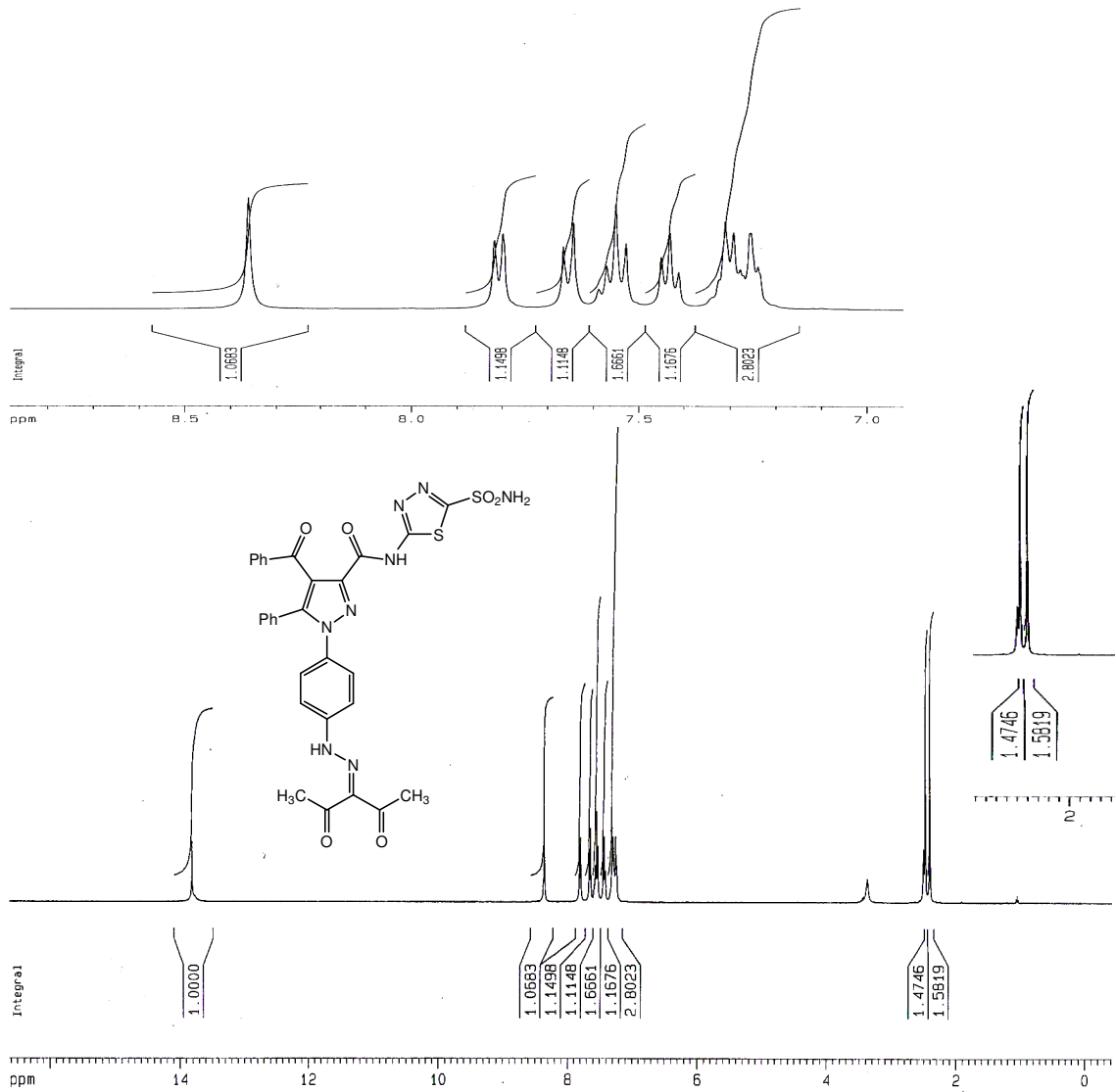


**Şekil 5.1** **MS-1** Bileşiğinin IR Spektrumu

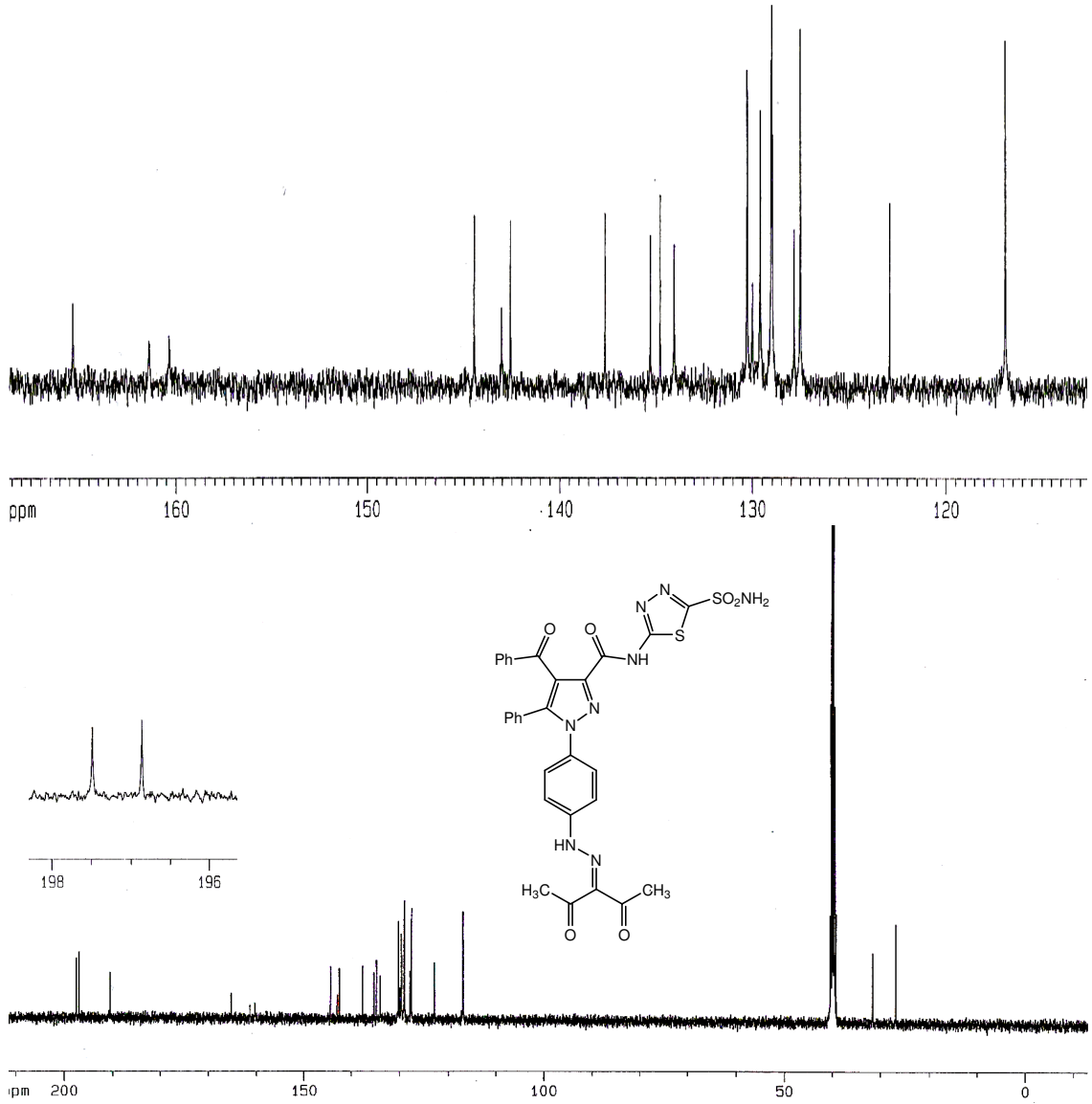
**MS-1** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.1) incelendiğinde,  $3170\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir.  $3028\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $2971\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir.  $1739\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik benzoil karboniline,  $1695\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik asetil aseton karbonilerine ve  $1686\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1622\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen N-H (amit 2.bant) eğilme titreşimidir.  $1596\text{-}1445\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak  $1354\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir[58]. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.

**MS-1** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.2) incelendiğinde;  $\delta=13,81\text{ ppm}$ 'de birer protonluk iki  $-\text{NH}$  sinyalinin çakışık geldiği görülmektedir(integralden de açıkça hesaplanabilir). Bu sinyaller amide ait  $-\text{NH}$  grubunun ve hidrazo( $-\text{NH}-\text{N}=\text{CR}_2$ ) yapısına ait  $-\text{NH}$  grubunun protonlarıdır. Ayrıca spektruma bakıldığında 3 ppm ile 4 ppm arasında asidik hidrojene ait  $-\text{CH}$  sinyali bulunmaması molekülün azo( $-\text{N}=\text{N}-\text{CHR}_2$ ) formunda değil de hidrazo

(-NH-N=CR<sub>2</sub>) formunda olduğunu kanıtlar[61].  $\delta=8,36$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,82-7,24$  ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir. Bu aromatik halkalardaki yarılmalardan yüksek frekansta gözlenen  $\delta=7,81-7,79$  ppm ve  $\delta=7,66-7,64$  ppm'deki dublet-dublet şeklindeki yarılmalar; bir taraftan pirazol halkasındaki azota diğer taraftan hidrazo(-NH-N=CR<sub>2</sub>) yapısındaki azota bağlı olan aromatik halka protonlarıdır. Bu durum bize bileşiğin para süstitüe olduğunu kanıtlar. Ayrıca  $\delta=2,48$  ppm ve  $\delta=2,41$  ppm'de gözlenen üçer protonluk iki singlet sinyal ise asetil asetondan gelen metil protonlarına aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 5.2 MS-1 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO)



Şekil 5.3 MS-1 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu (DMSO)

**MS-1** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.3) incelendiğinde;  $\delta = 197,494$  ppm ve  $\delta = 196,875$  ppm'de gelen sinyaller asetil asetondaki keton karbonlarına aittir.  $\delta = 190,562$  ppm'de gözlenen sinyal benzoil karbonilini,  $\delta = 165,336$  ppm'de gözlenen sinyal ise amit karbonilini göstermektedir.  $\delta = 161,423$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta = 160,365$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta = 144,489$  ppm ile  $\delta = 116,910$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Ayrıca

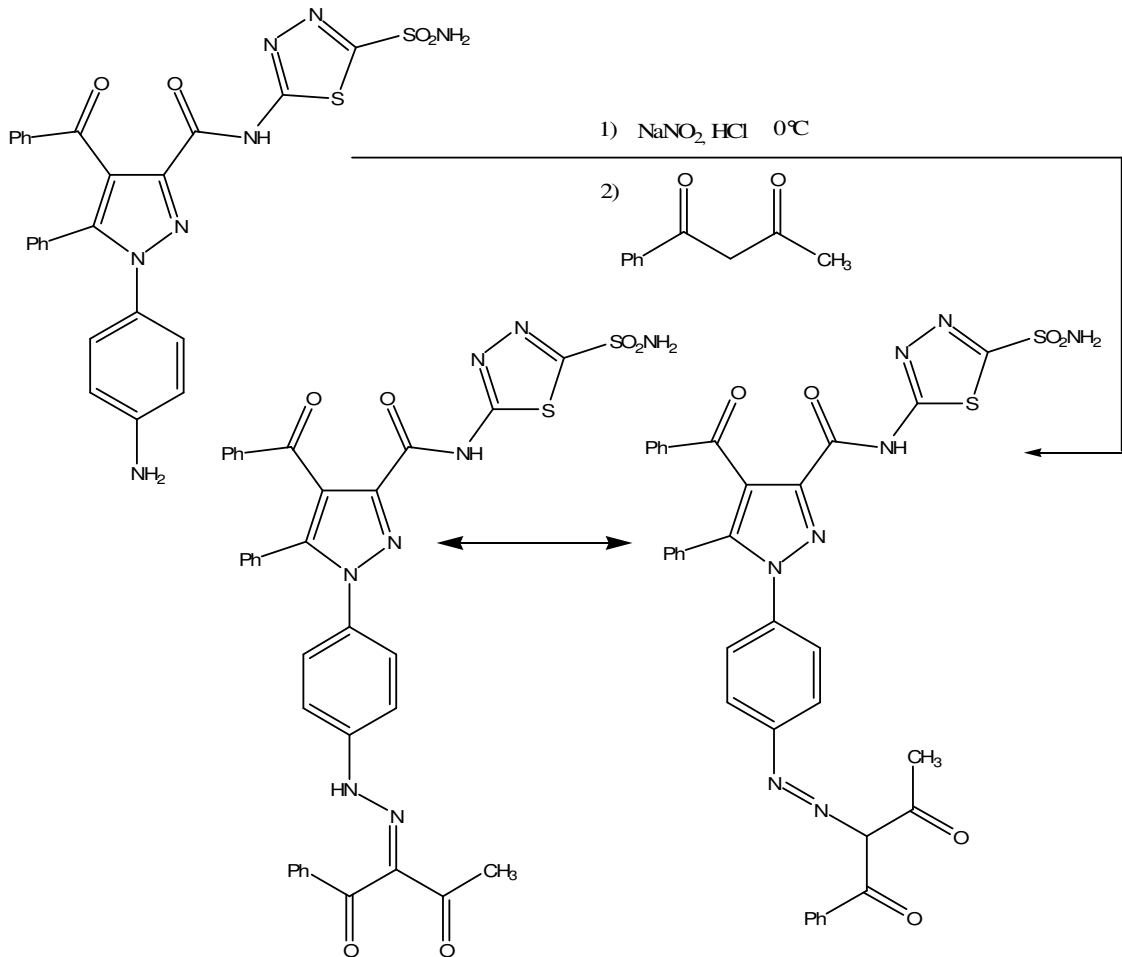
$\delta=31,711$  ppm ve  $\delta =26,873$  ppm'de gözlenen sinyaller de metil(-CH<sub>3</sub>) karbonlarının sinyalleridir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

## 5.2 MS Bileşiği ile Benzoil Aseton Reaksiyonu(MS-2)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol benzoil aseton alkolde çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

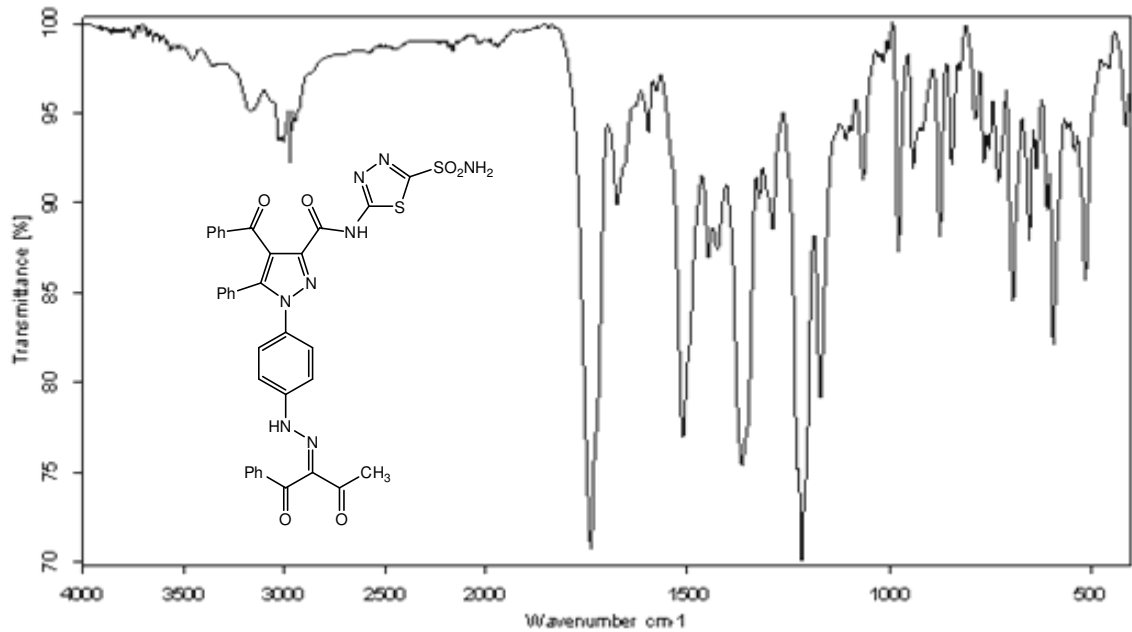
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen MS-2 bileşiğinin yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

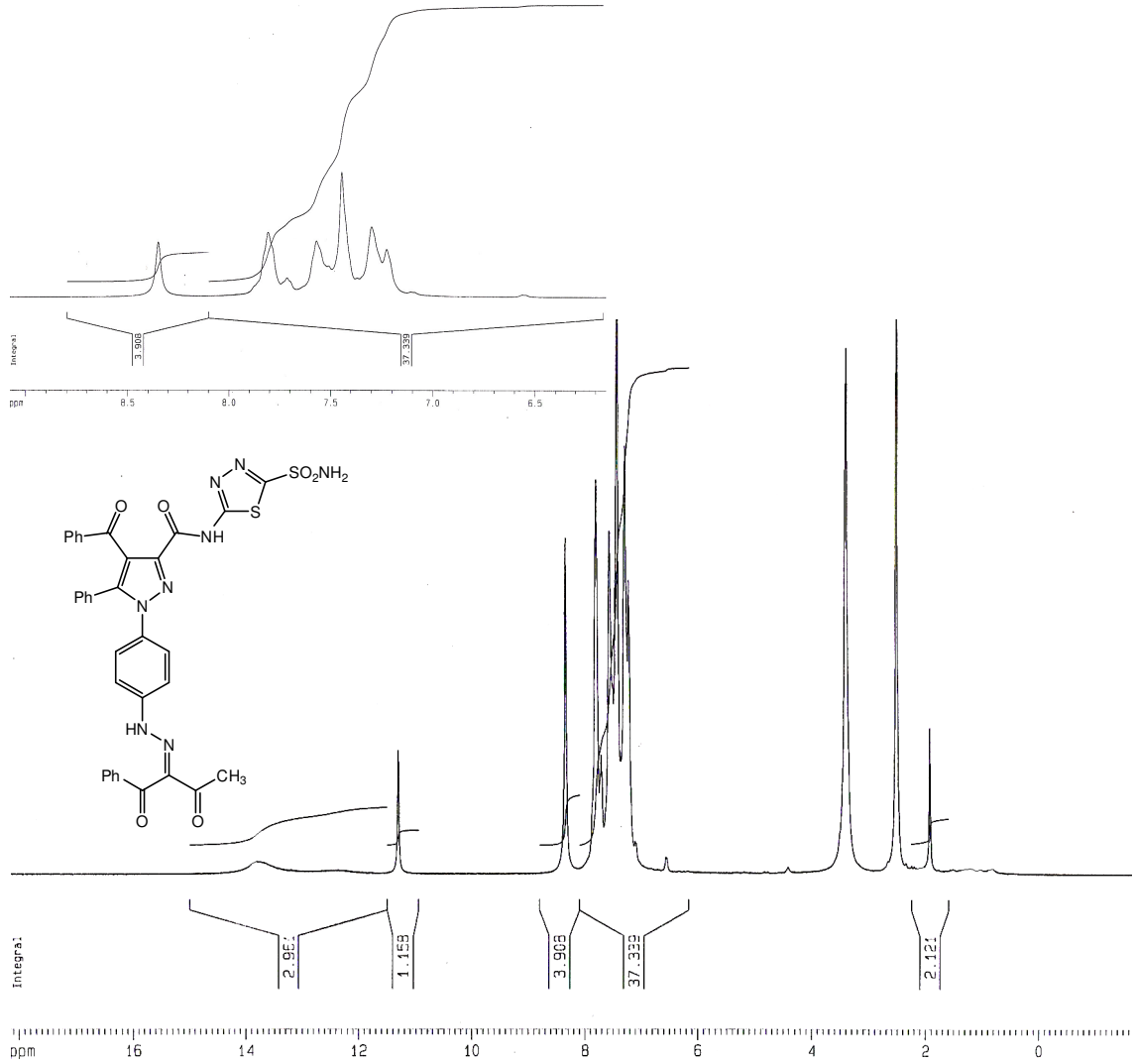


**MS-2** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.4) incelendiğinde, 3190  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir. 3005  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 2971  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine aittir. 1739  $\text{cm}^{-1}$ 'deki keskin pik keton karbonillerine ve 1674  $\text{cm}^{-1}$ 'deki keskin pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır. 1597-1447  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak 1365  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



**Şekil 5.4** **MS-2** Bileşiğinin IR Spektrumu

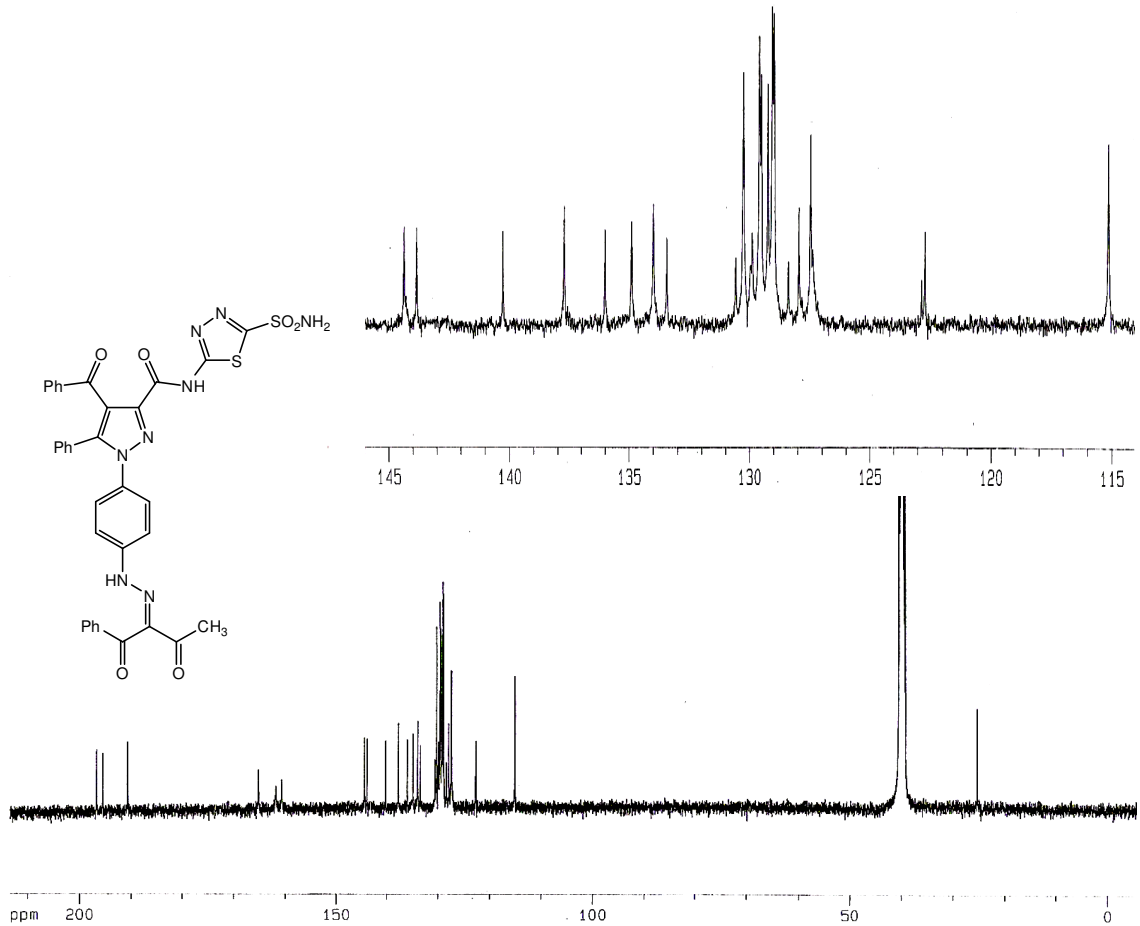
**MS-2** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.5) incelendiğinde;  $\delta=13,86$  ppm' de gözlenen sinyal amide ait -NH grubunun  $\delta=11,31$  ppm' deki ise hidrazo(-NH-N=CR<sub>2</sub>) yapısına ait -NH grubunun protonlarıdır.  $\delta=8,35$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,81-7,11$  ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir. Ayrıca  $\delta=1,92$  ppm'de gözlenen singlet sinyal ise benzoil asetondan gelen metil(-CH<sub>3</sub>) protonuna aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



**Şekil 5.5** MS-2 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO)

**MS-2** bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.6) incelendiğinde;  $\delta=196,601$  ppm'de gelen sinyal benzoil asetondaki asetil karboniline  $\delta=195,435$  ppm'de gelen sinyal ise yine aynı moleküldeki benzoil karboniline aittir.  $\delta=190,668$  ppm'de gözlenen sinyal diğer benzoil karboniline ait olup,  $\delta=165,111$  ppm'de gözlenen sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=161,743$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,701$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,381$  ppm ile  $\delta=115,156$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Ayrıca  $\delta=25,423$  ppm'de gözlenen

sinyal de benzoil asetonun metil(-CH<sub>3</sub>) karbonunun sinyalidir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



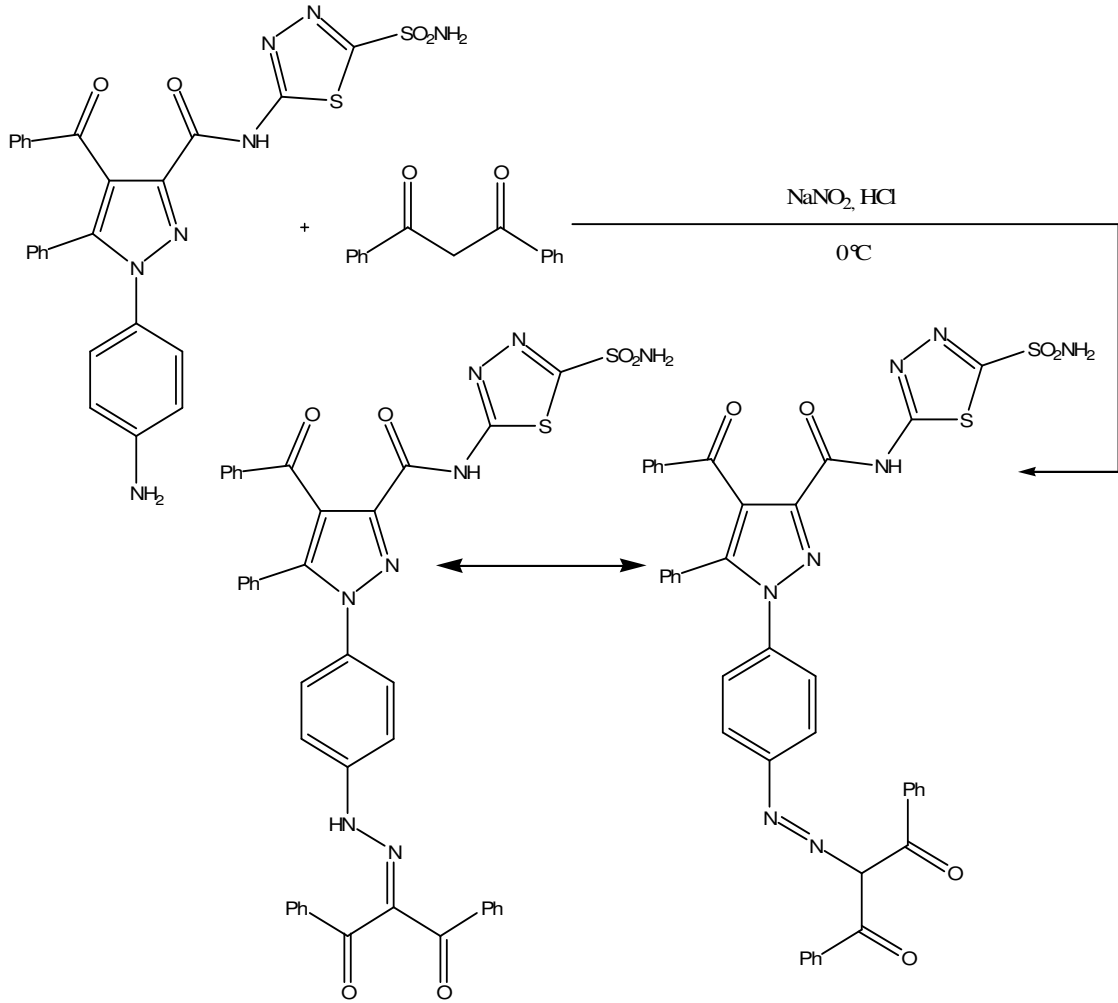
Şekil 5.6 MS-2 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(DMSO)

### 5.3 MS Bileşiği ile 1,3-Difenil-1,3-Propandion Reaksiyonu(MS-3)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

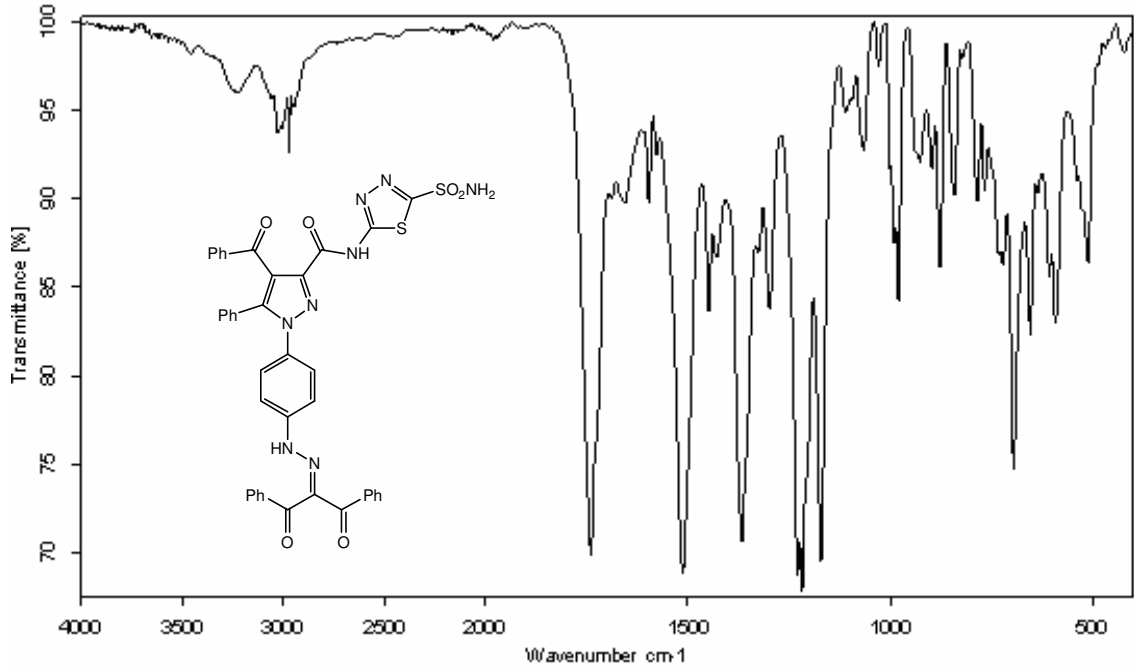
MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol dibenzoil metan alkolde çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-3** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

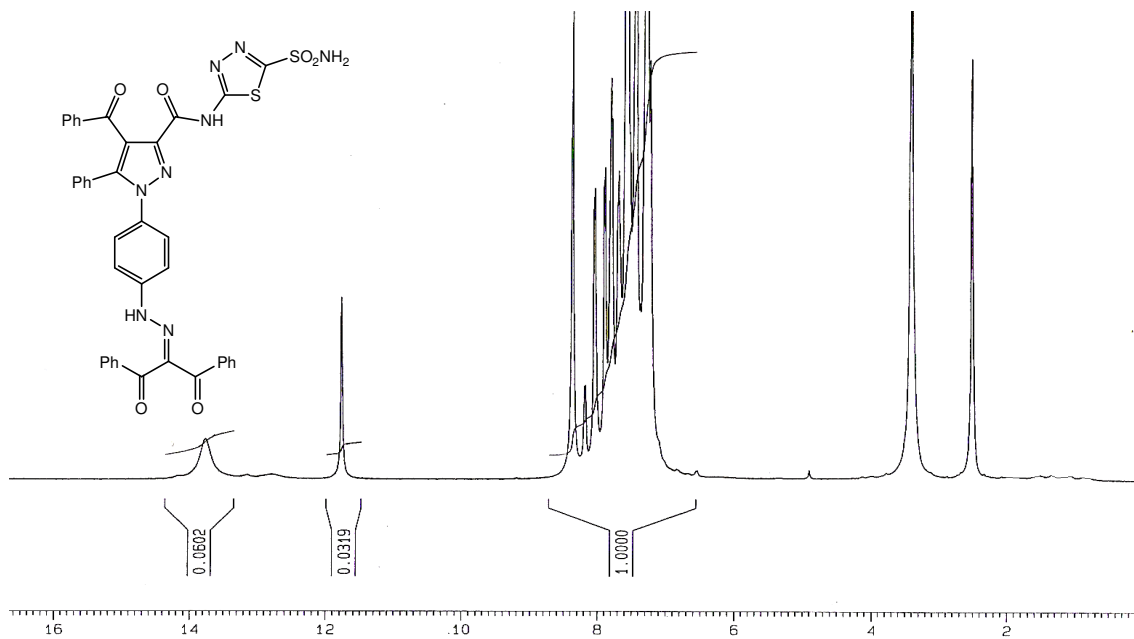
**MS-3** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.7) incelendiğinde,  $3180\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir.  $3027\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $1739\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik benzoil karbonillerine ve  $1656\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1596\text{-}1448\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak  $1366\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



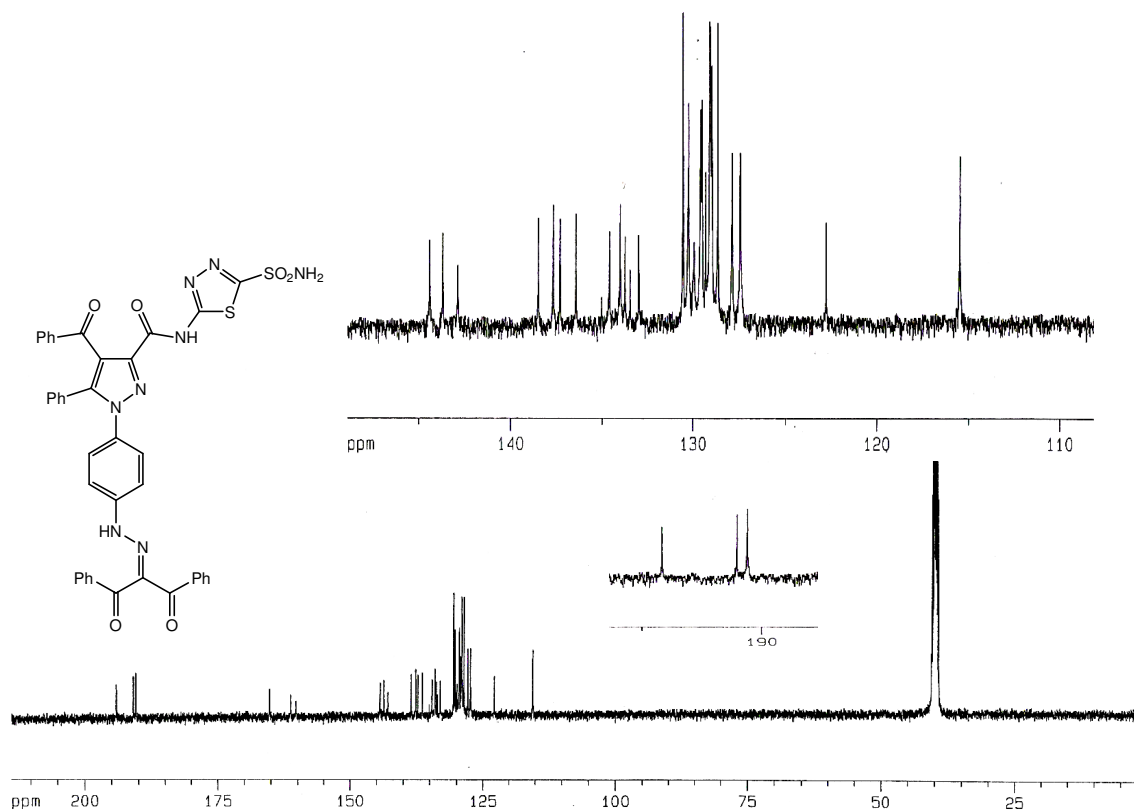
Şekil 5.7 MS-3 Bileşiğinin IR Spektrumu

**MS-3** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.8) incelendiğinde;  $\delta=13,7$  ppm'de gözlenen sinyal amide ait  $-\text{NH}$  grubunun  $\delta=11,7$  ppm'deki ise hidrazo( $-\text{NH}-\text{N}=\text{CR}_2$ ) yapısına ait  $-\text{NH}$  grubunun protonlarıdır.  $\delta=8,35$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=8,2-7,2$  ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**MS-3** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.9) incelendiğinde;  $\delta=194,168$  ppm'de,  $\delta=191,013$  ppm'de ve  $\delta=190,593$  ppm'de gelen sinyaller dibenzoil metandaki benzoil karbonilerine ve moleküldeki diğer benzoil karboniline aittir.  $\delta=165,306$  ppm'de gözlenen sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır  $\delta=161,437$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,382$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,393$  ppm ile  $\delta=115,509$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 5.8 MS-3 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu(DMSO)



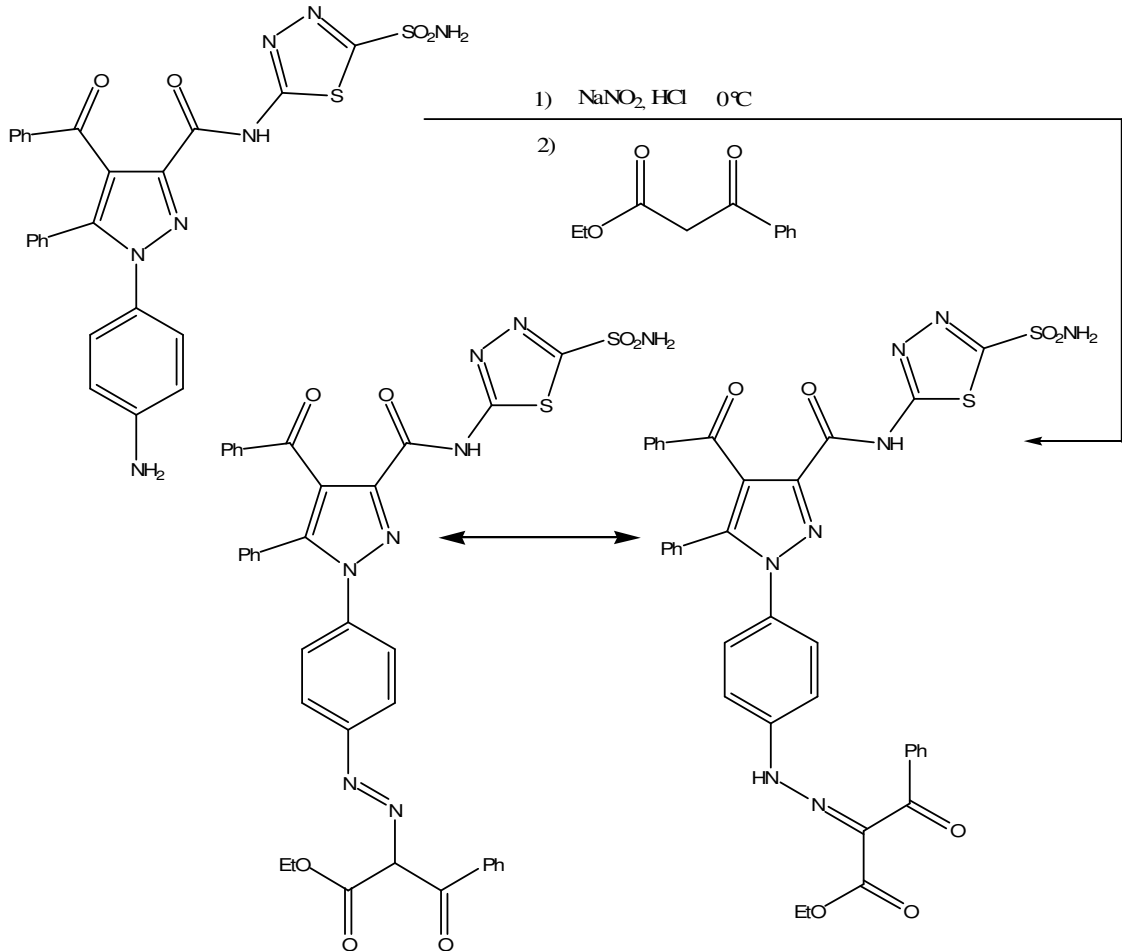
Şekil 5.9 MS-3 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu(DMSO)

#### 5.4 MS Bileşiği ile Etil Benzoil Asetat Reaksiyonu(MS-4)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol etil benzoil asetat alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

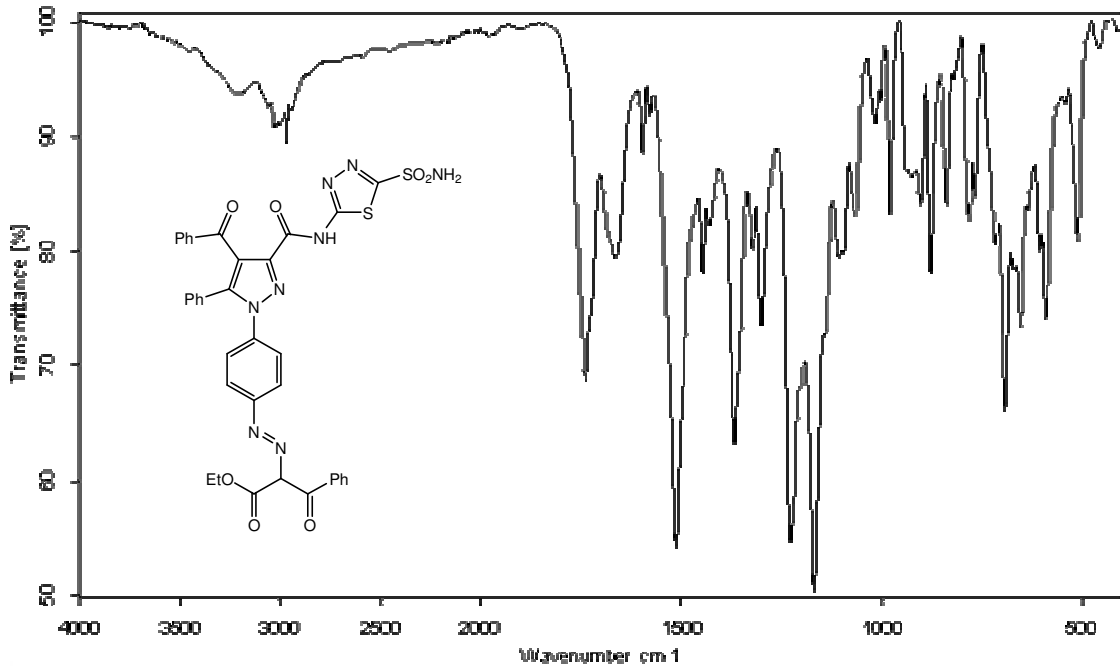
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görölmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-4** bileşiğinin yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**MS-4** Bileşiğinin IR spektrumu (şekil 5.10) incelendiğinde, 3197 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir. 3027 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pikler aromatik halkadaki C-H gerilme

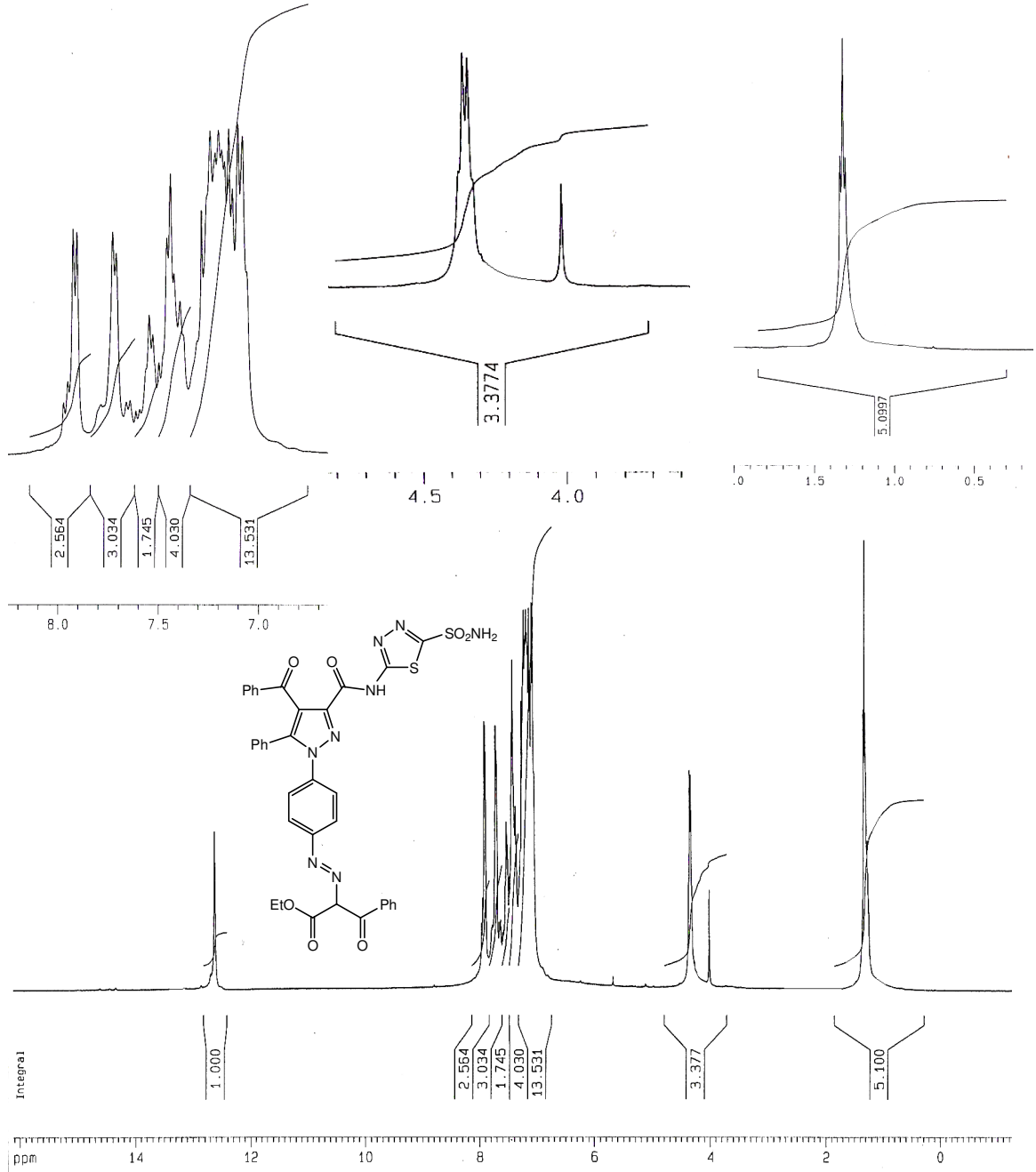
titreşimlerini gösterirken  $2971\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $1739\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik benzoil ve ester karbonilerine ve  $1664\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1597\text{-}1448\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1367\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Son olarak  $1228\text{ cm}^{-1}$  ve  $1169\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmelerine aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.10 MS-4 Bileşiğinin IR Spektrumu

**MS-4** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$ 'te alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.11) incelendiğinde;  $\delta=12,62\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal amide ait  $-\text{NH}$  grubunun sinyalidir. Bu civarda  $\text{NH}$  hidrojenine ait başka sinyal bulunmaması yapının hidrazo( $-\text{NH-N}=\text{CR}_2$ ) değil de azo( $-\text{N}=\text{N-CHR}_2$ ) formunda olduğunu göstermektedir.  $\delta=7,97\text{-}7,08\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait  $-\text{NH}_2$  protonları ise aromatik halka protonları ile çakışmıştır.  $\delta=4,36\text{-}4,02\text{ ppm}$  aralığındaki sinyallerden quartet sinyal oksijene bağlı metilenik( $-\text{CH}_2$ ) protonlara ait diğer singlet sinyal ise azo grubuna komşu  $-\text{CH}$  protonuna ait sinyallerdir  $\delta=1,34\text{-}1,25\text{ ppm}$ 'de gözlenen triplet sinyal ise moleküldeki metil( $-\text{CH}_3$ ) protonlarına ait sinyaldir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

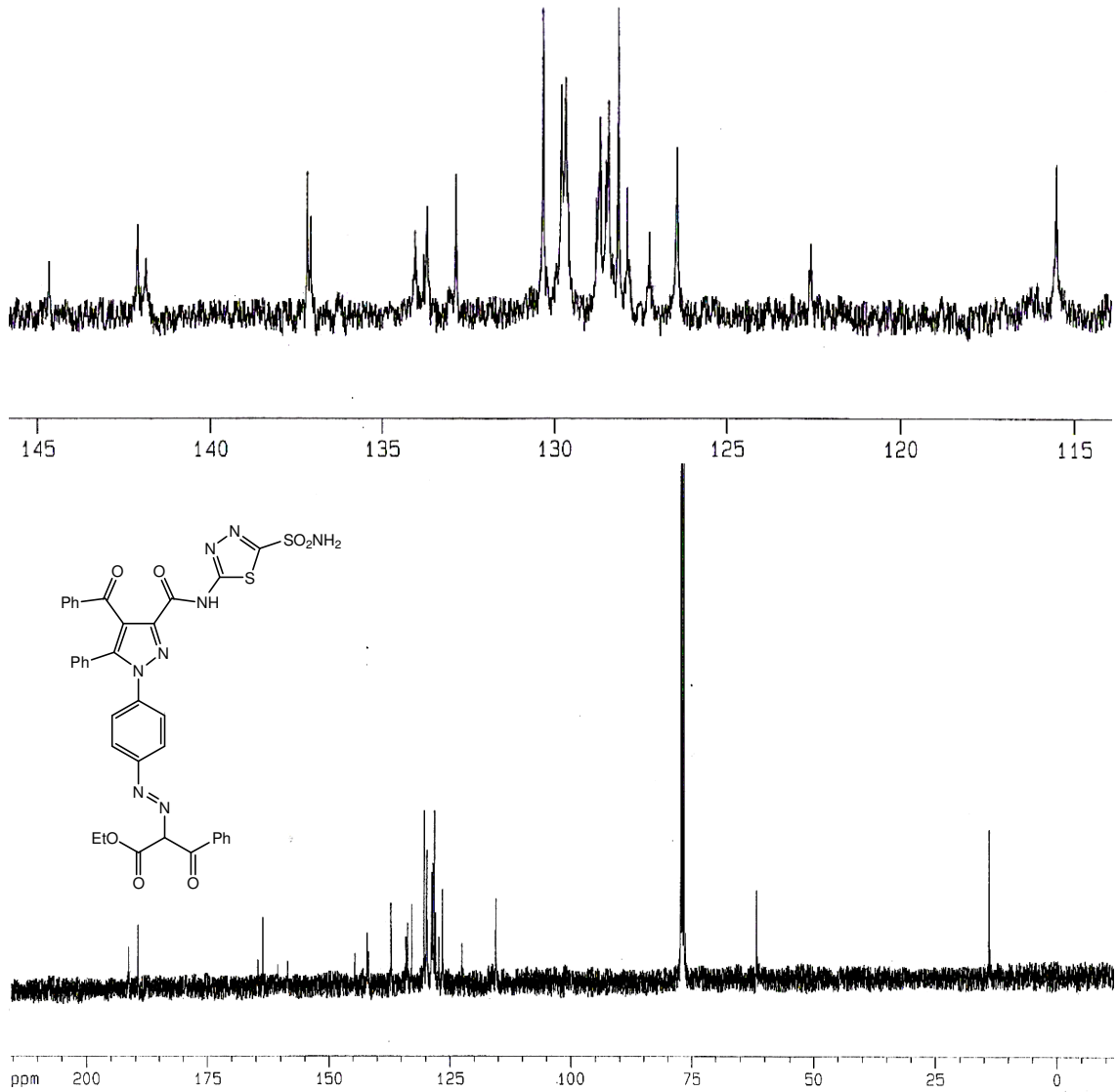




Şekil 5.11 MS-4 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(CDCl<sub>3</sub>)

MS-4 bileşiğinin CDCl<sub>3</sub>'te alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.12) incelendiğinde;  $\delta=191,398$  ppm'de ve  $\delta=189,456$  ppm'de gelen sinyaller etil benzoil asetatın gelen benzoil karboniline ve bileşikteki diğer benzoil karboniline aittir.  $\delta=164,628$  ppm'de gözlenen sinyal ester karbonilinden,  $\delta=163,595$  ppm'deki sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.

$\delta=161,670$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=158,640$  ppm' deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,655$  ppm ile  $\delta=115,513$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Azo grubuna komşu karbon üzerindeki hidrojen ise çözücü ile çakışmıştır ve  $\delta=72,945$  ppm' de sinyal vermektedir. Moleküldeki oksijene komşu olan metilenik karbon( $-\text{OCH}_2$ )  $\delta=61,720$  ppm' de sinyal vermektedir. Metil grubu karbonuna ait sinyal ise  $\delta=13,995$  ppm'de gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



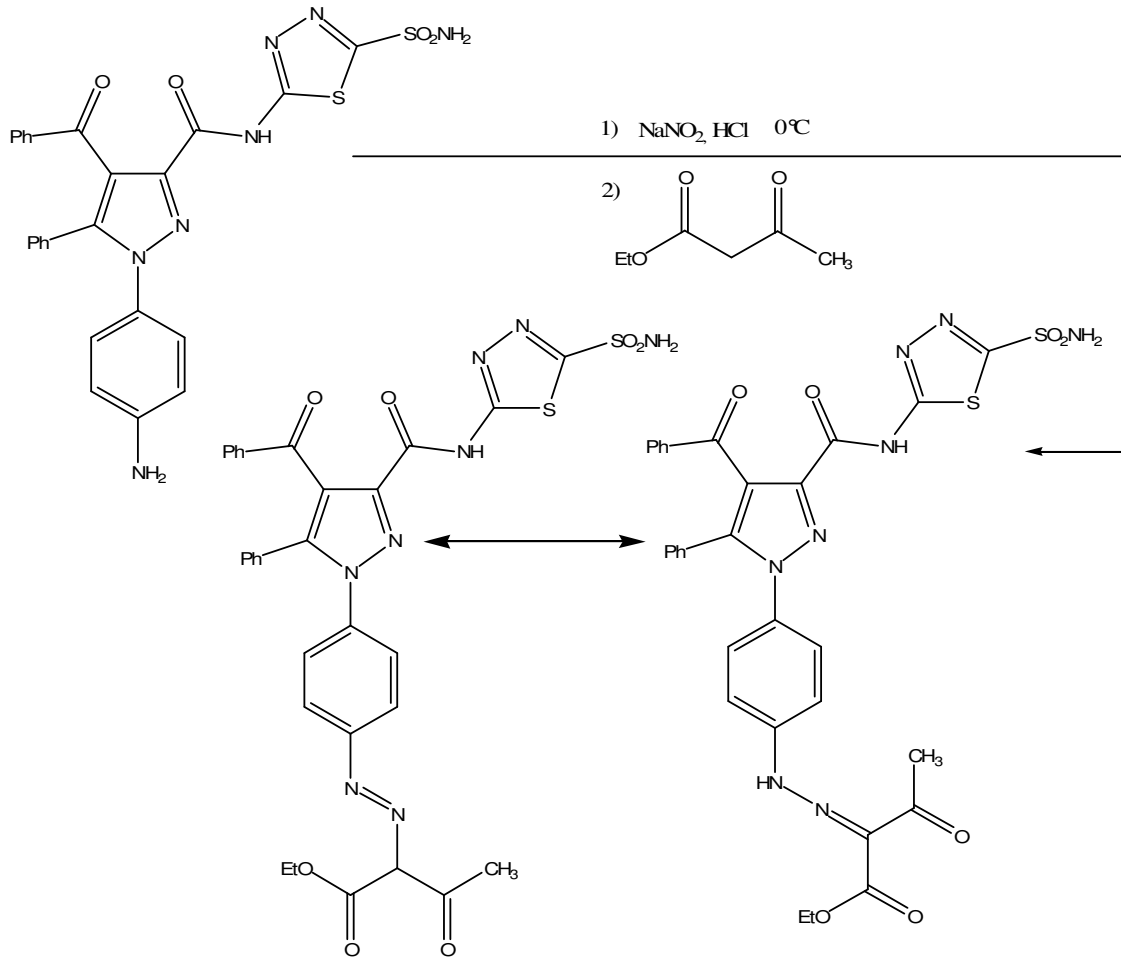
Şekil 5.12 MS-4 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu( $\text{CDCl}_3$ )

### 5.5 MS Bileşiği ile Etil Aseto Asetat Reaksiyonu (MS-5)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol etil aseto asetat alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

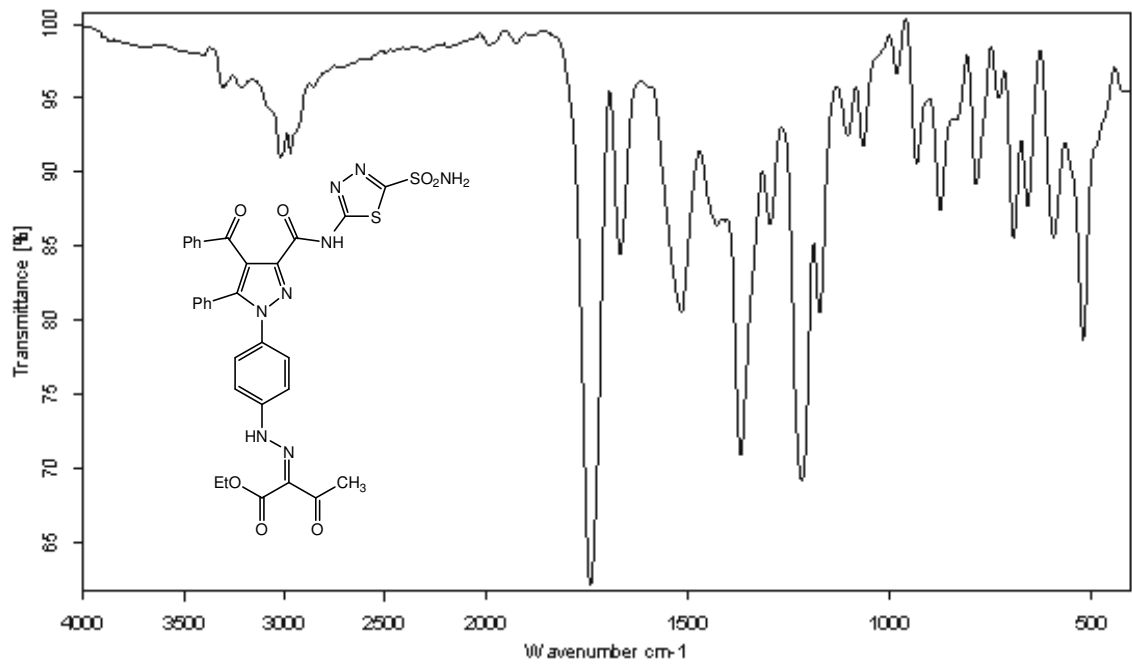
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşığdaki gibidir. Ayrıca bileşiikte azo-hidrazo tautomerisi görölmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-5** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**MS-5** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.13) incelendiğinde,  $3212\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir.  $3018\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler aromatik halkadaki C-H gerilme

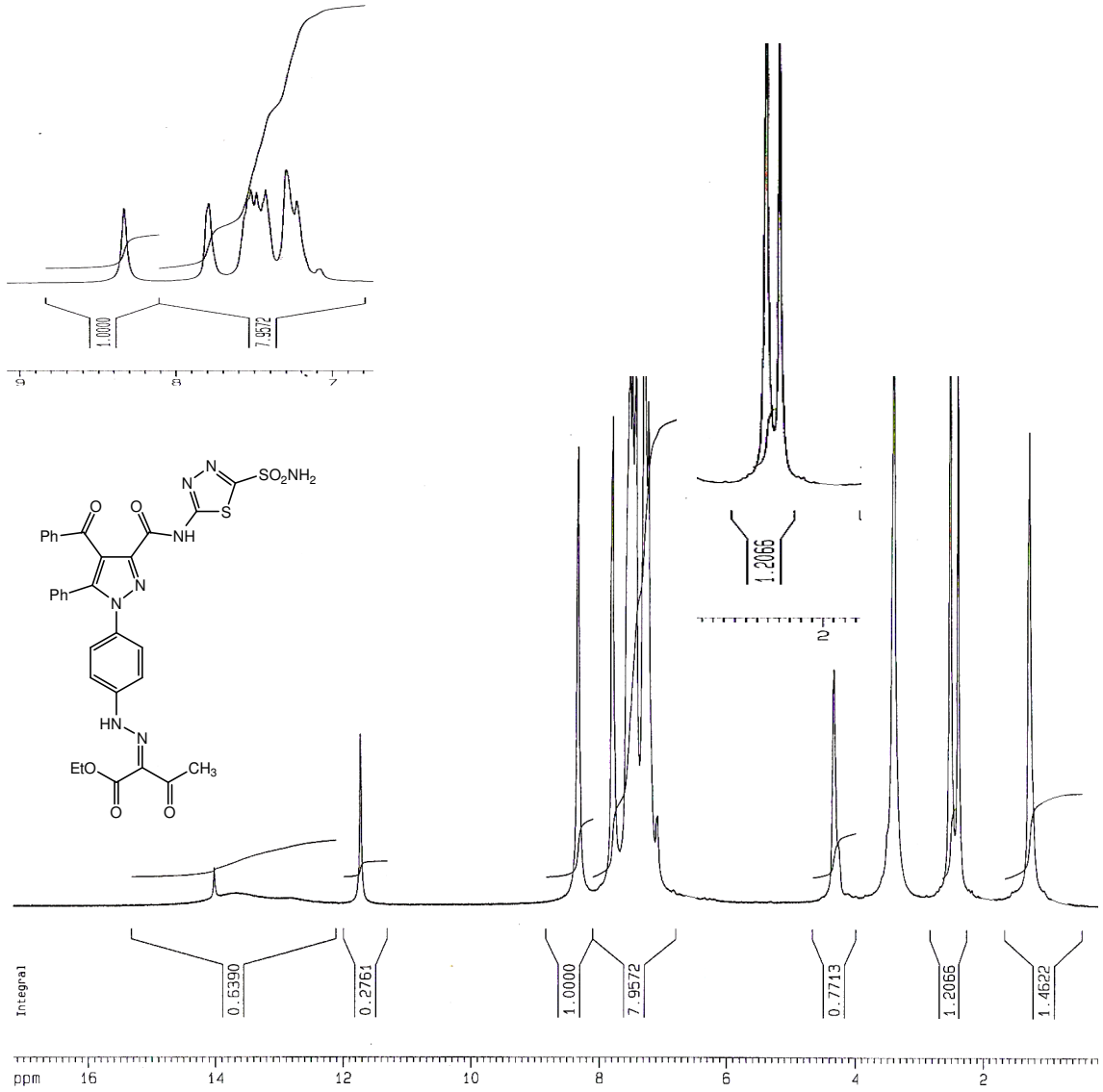
titreşimlerini gösterirken  $2971\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $1740\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik ester ve keton karbonilerine ve  $1664\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1600-1427\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1367\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Son olarak  $1216\text{ cm}^{-1}$  ve  $1172\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmelerine aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.13 MS-5 Bileşiğinin IR Spektrumu

MS-5 bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.14) incelendiğinde;  $\delta=14,02\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal amide ait  $-\text{NH}$  grubunun  $\delta=11,73\text{ ppm}$ 'deki ise hidrazo ( $-\text{NH}-\text{N}=\text{CR}_2$ ) yapısına ait  $-\text{NH}$  grubunun protonlarıdır.  $\delta=8,33\text{ ppm}$ 'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,79-7,08\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir.  $\delta=4,32-4,27\text{ ppm}$  aralığındaki sinyal oksijene bağlı metilenik karbon( $-\text{CH}_2$ ) protonlarına aittir.  $\delta=2,51\text{ ppm}$ 'deki diğer sinyal ise metilenik karbona bağlı metil protonlarına( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ait sinyallerdir.  $\delta=1,28\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise moleküldeki

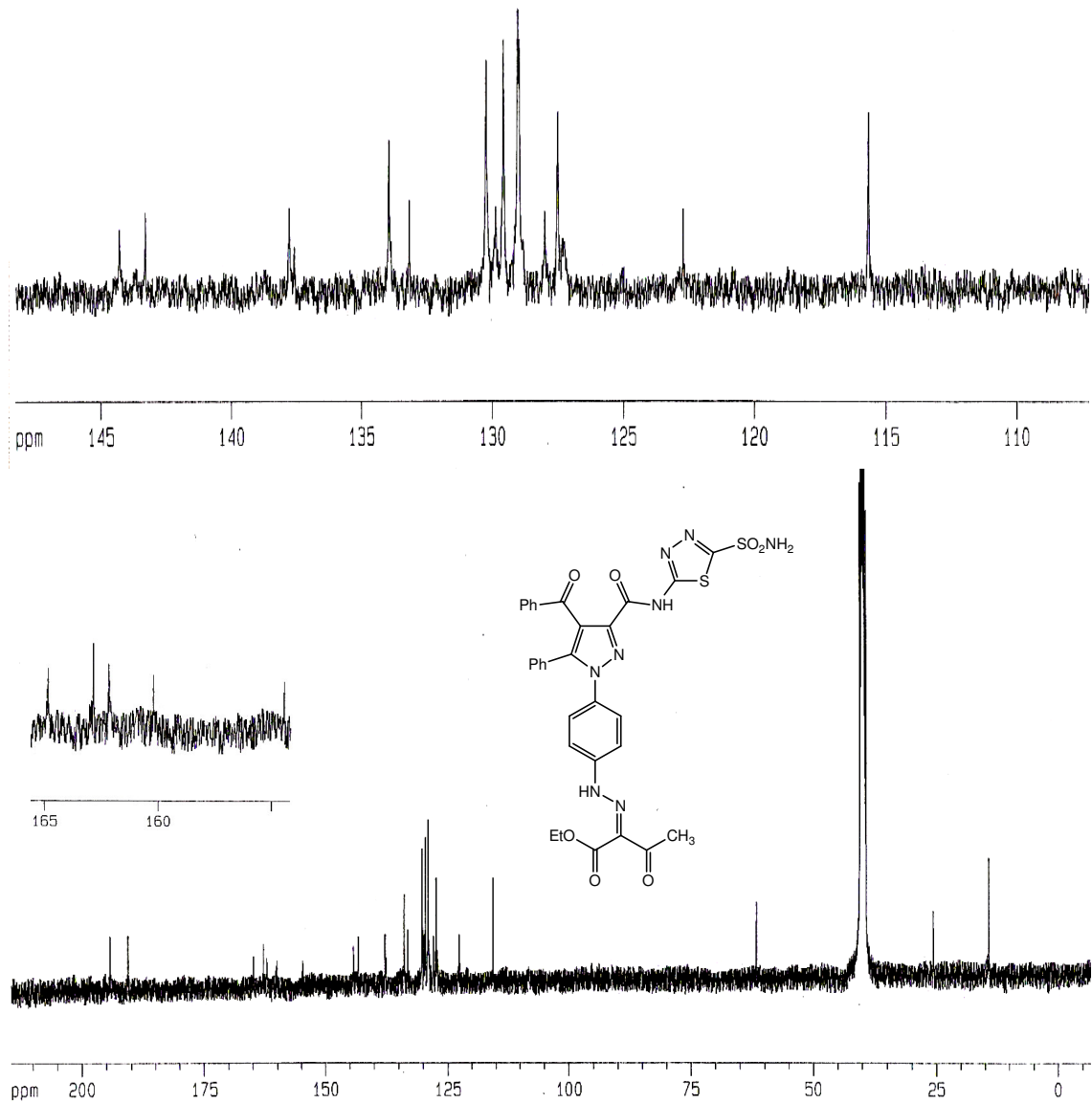
diğer metil(-CH<sub>3</sub>) protonlarına ait sinyaldir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



**Şekil 5.14** MS-5 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO)

**MS-5** bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.15) incelendiğinde;  $\delta=194,299$  ppm'de ve  $\delta=190,725$  ppm'de gelen sinyaller sırasıyla metil keton ve benzoil karboniline aittir.  $\delta=164,862$  ppm'de gözlenen sinyal ester karbonilinden,  $\delta=162,865$  ppm'deki sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=162,153$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,226$  ppm'deki sinyal ise -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=154,774$  ppm'de gözlenen sinyal ise hidrazo

(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubuna bağlı aromatik halka kuarterner karbonuna aittir.  $\delta=144,299$  ppm ile  $\delta=115,671$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir.  $\delta=61,792$  ppm'de gözlenen sinyal oksijene bağlı metilenik(-OCH<sub>2</sub>) karbona,  $\delta=25,799$  ppm'deki sinyal ise bu metilenik karbona komđu metil grubu karbonuna aittir. Moleküldeki diğer metil grubu karbonuna ait sinyal ise  $\delta=13,995$  ppm' de gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



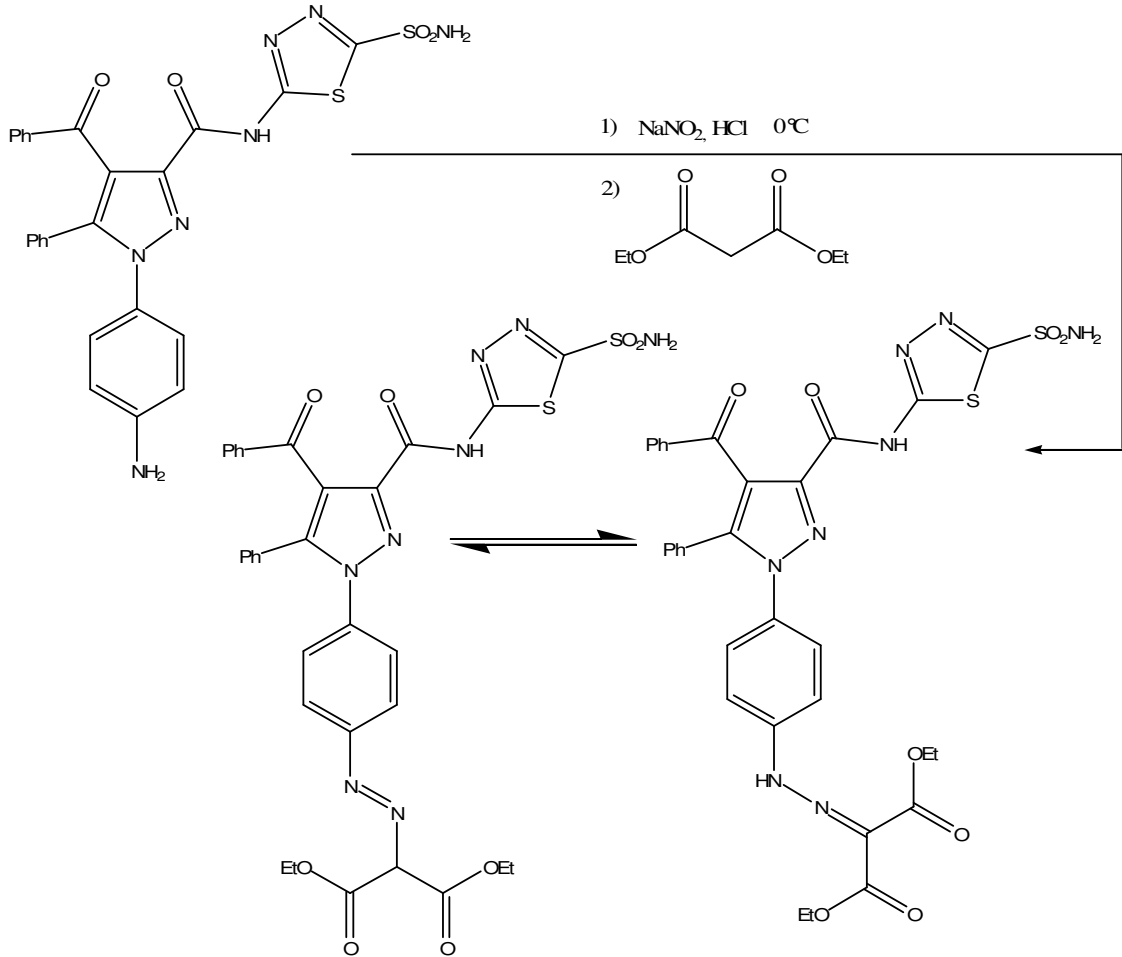
Şekil 5.15 MS-5 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(DMSO)

### 5.6 MS Bileşiği ile Dietil Malonat Reaksiyonu (MS-6)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol dietil malonat alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek tromпта süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

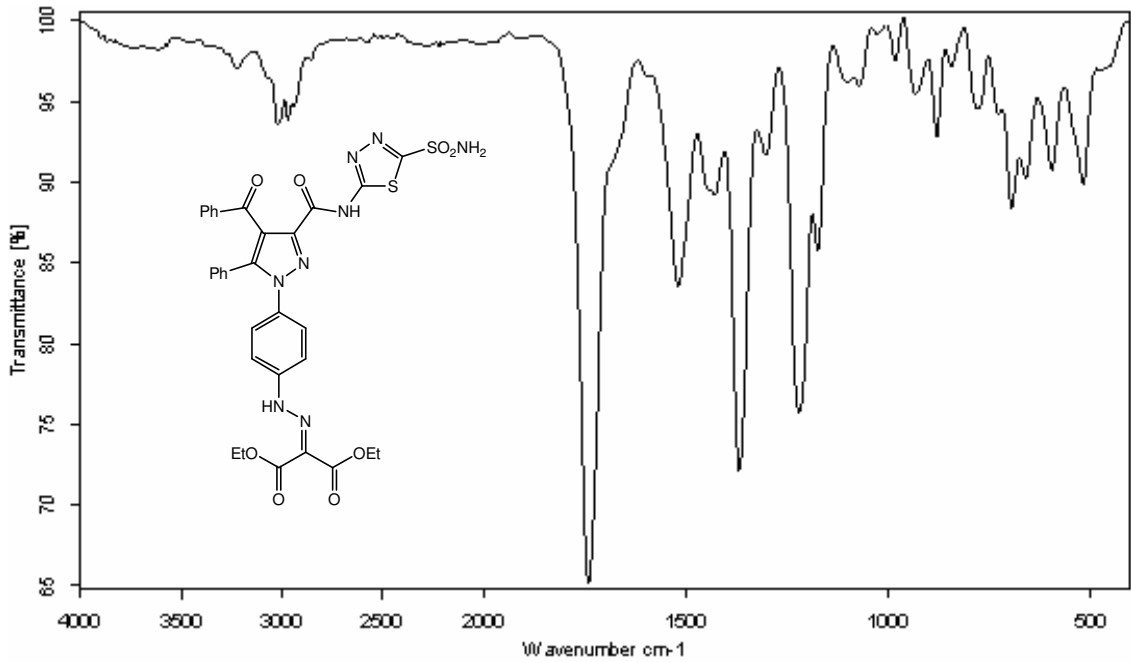
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağdaki gibidir. Ayrıca bileşiğte azo-hidrazo tautomerisi görölmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-6** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**MS-6** Bileşiğinin IR spektrumu (şekil 5.16) incelendiğinde,  $3184\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir.  $3019\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler aromatik halkadaki C-H gerilme

titreşimlerini gösterirken  $2970\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. Moleküldeki bütün karbonil grupları çakışmıştır ve  $1740\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik bu karbonil gruplarına ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1610\text{-}1429\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1367\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Son olarak  $1218\text{ cm}^{-1}$  ve  $1173\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmelerine aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.

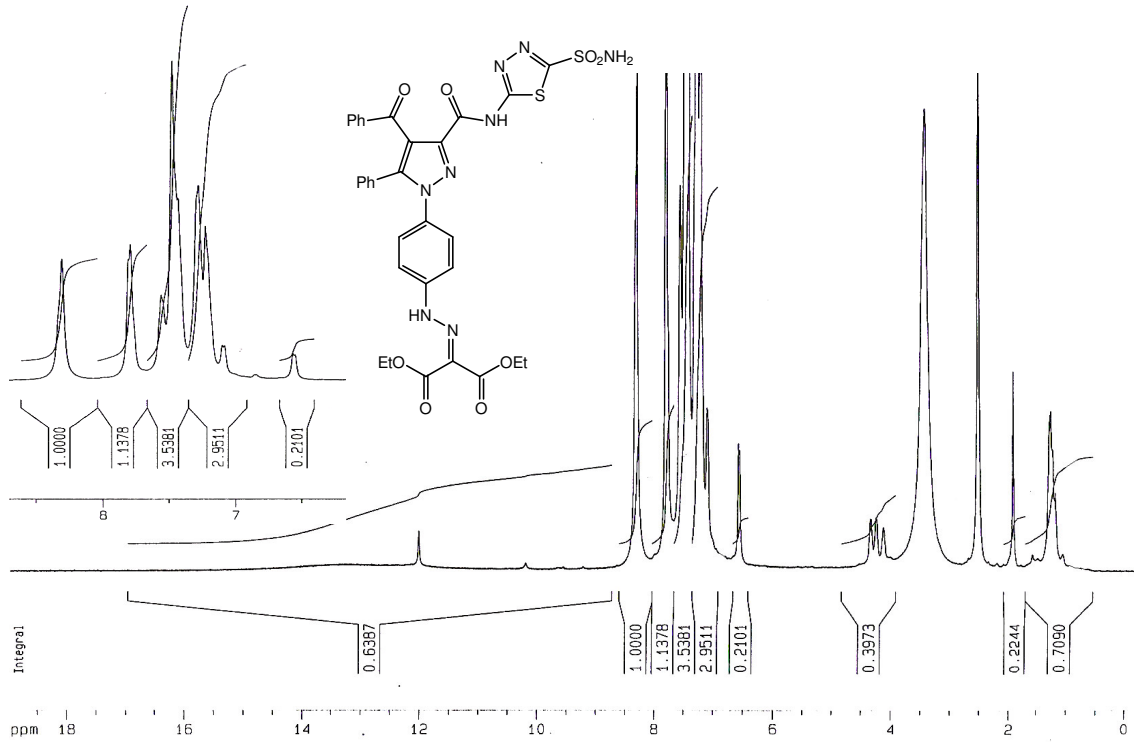


Şekil 5.16 MS-6 Bileşiğinin IR Spektrumu

MS-6 bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.17) incelendiğinde;  $\delta=12,00\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal amide ait  $-\text{NH}$  grubunun ve hidrazo ( $-\text{NH}-\text{N}=\text{CR}_2$ ) yapısına ait  $-\text{NH}$  grubunun protonlarıdır. Birleşik integral her bir  $-\text{NH}$  grubu için birer protonluk sinyal içermektedir.  $\delta=8,30\text{ ppm}$ 'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,79\text{-}6,55\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir.  $\delta=4,34\text{-}4,12\text{ ppm}$  aralığındaki sinyal oksijene bağlı metilenik karbon( $-\text{OCH}_2$ ) protonlarına aittir.  $\delta=1,92\text{ ppm}$ 'deki sinyal hidrazo yapısına ait  $-\text{CH}$  protonudur. Bu da bize molekülün iki form arasında dengede olduğunu göstermektedir.  $\delta=1,28\text{ ppm}$ 'deki diğer sinyal ise metilenik

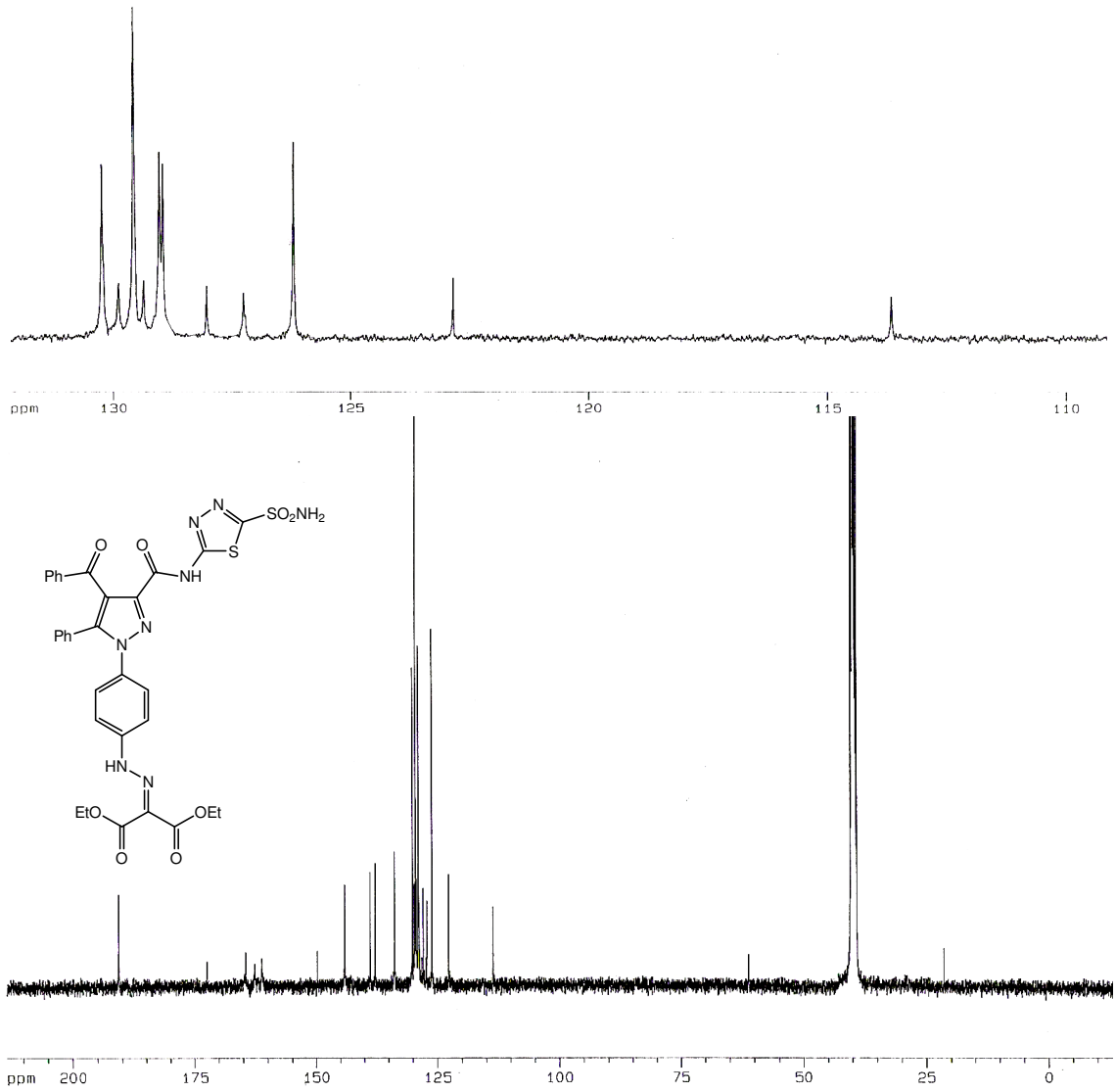


karbonlara bağılı metil protonlarına(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ait sinyallerdir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 5.17 MS-6 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO)

MS-6 bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.18) incelendiğinde;  $\delta=190,792$  ppm'de gözlenen sinyal benzoil karboniline aittir.  $\delta=172,506$  ppm'de gözlenen sinyal ester karbonillerinden,  $\delta=164,594$  ppm'deki sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=162,701$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=161,294$  ppm'deki sinyal ise -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=149,850$  ppm'de gözlenen sinyal ise hidrazo (-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubuna bağılı aromatik halka kuarterner karbonuna aittir.  $\delta=144,175$  ppm ile  $\delta=113,675$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğere aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir.  $\delta=61,308$  ppm'de gözlenen sinyal oksijene bağılı metilenik(-OCH<sub>2</sub>) karbonlara,  $\delta=21,588$  ppm'deki sinyal ise bu metilenik karbona komşu metil grubu karbonlarına aittir. Buradan da anlaşılıyor ki dietil malonat yapısının simetrik olması dolayısıyla bu yapıya ait simetrik olan karbonil pikleri, metilenik pikler, ve metil pikleri aynı frekanslarda sinyal vermektedirler. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



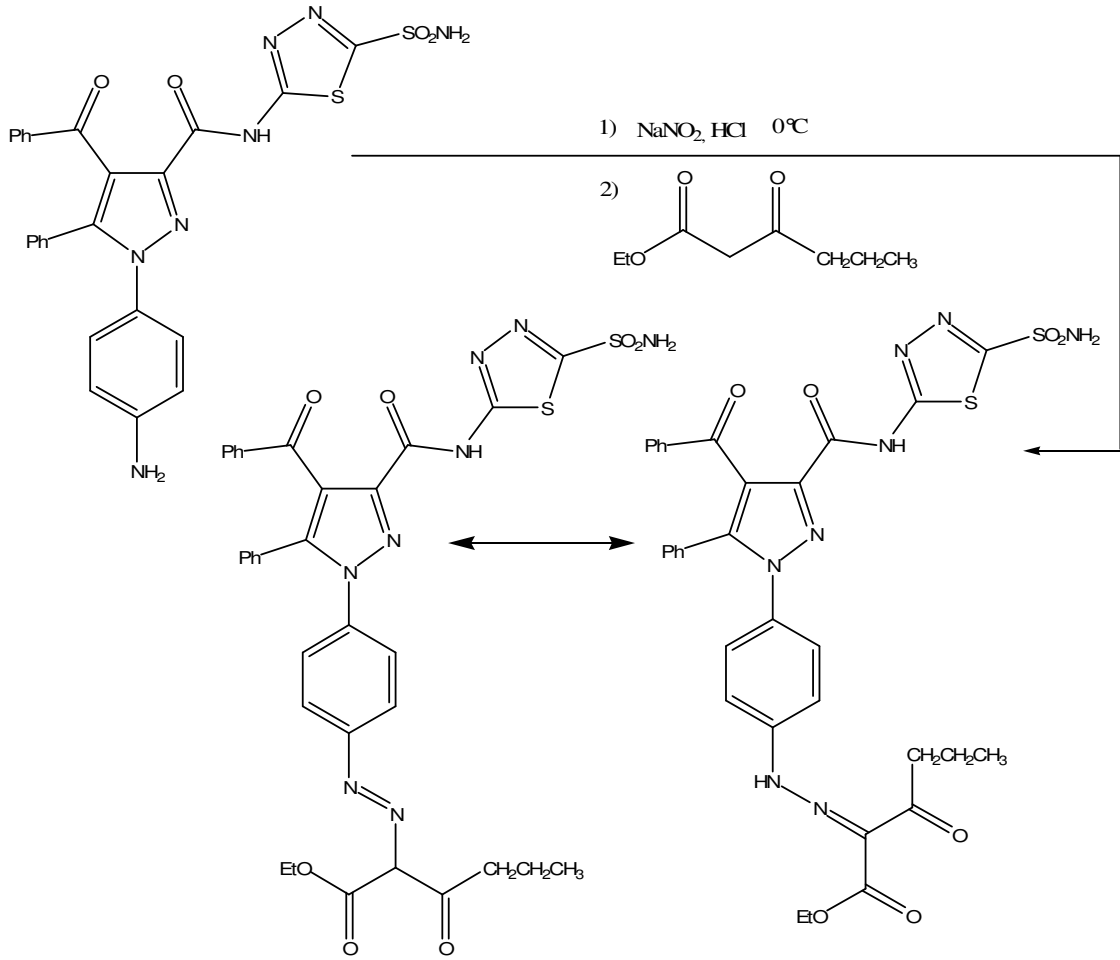
Şekil 5.18 MS-6 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu(DMSO)

### 5.7 MS Bileşiği ile Etil Bütiril Asetat Reaksiyonu(MS-7)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

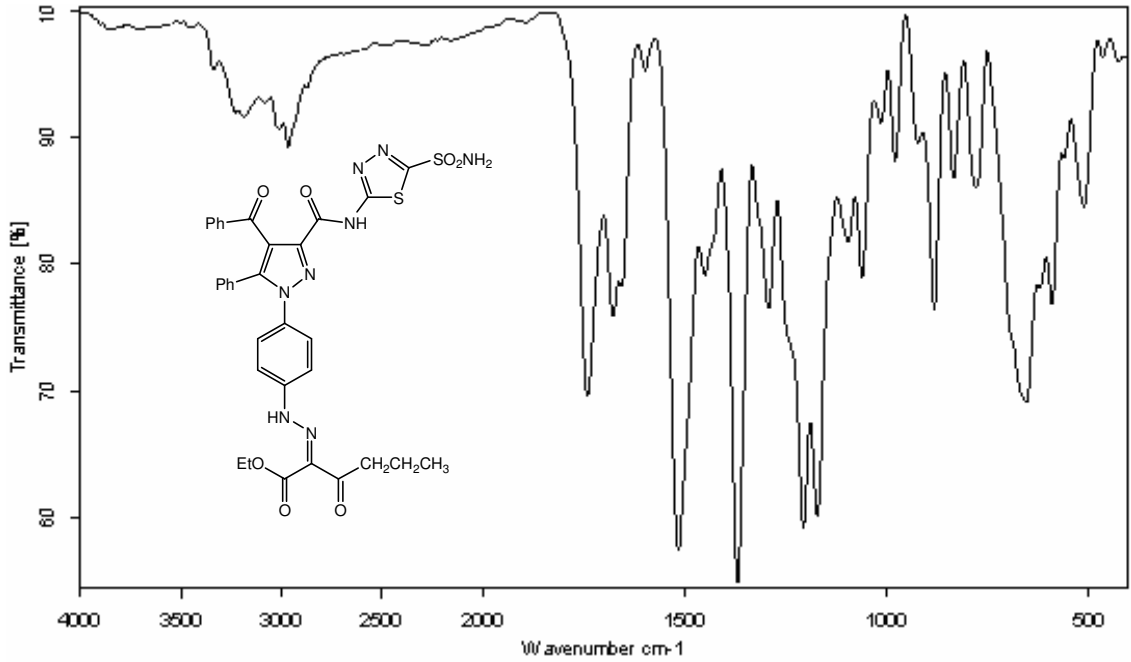
MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol etil bütiril asetat alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



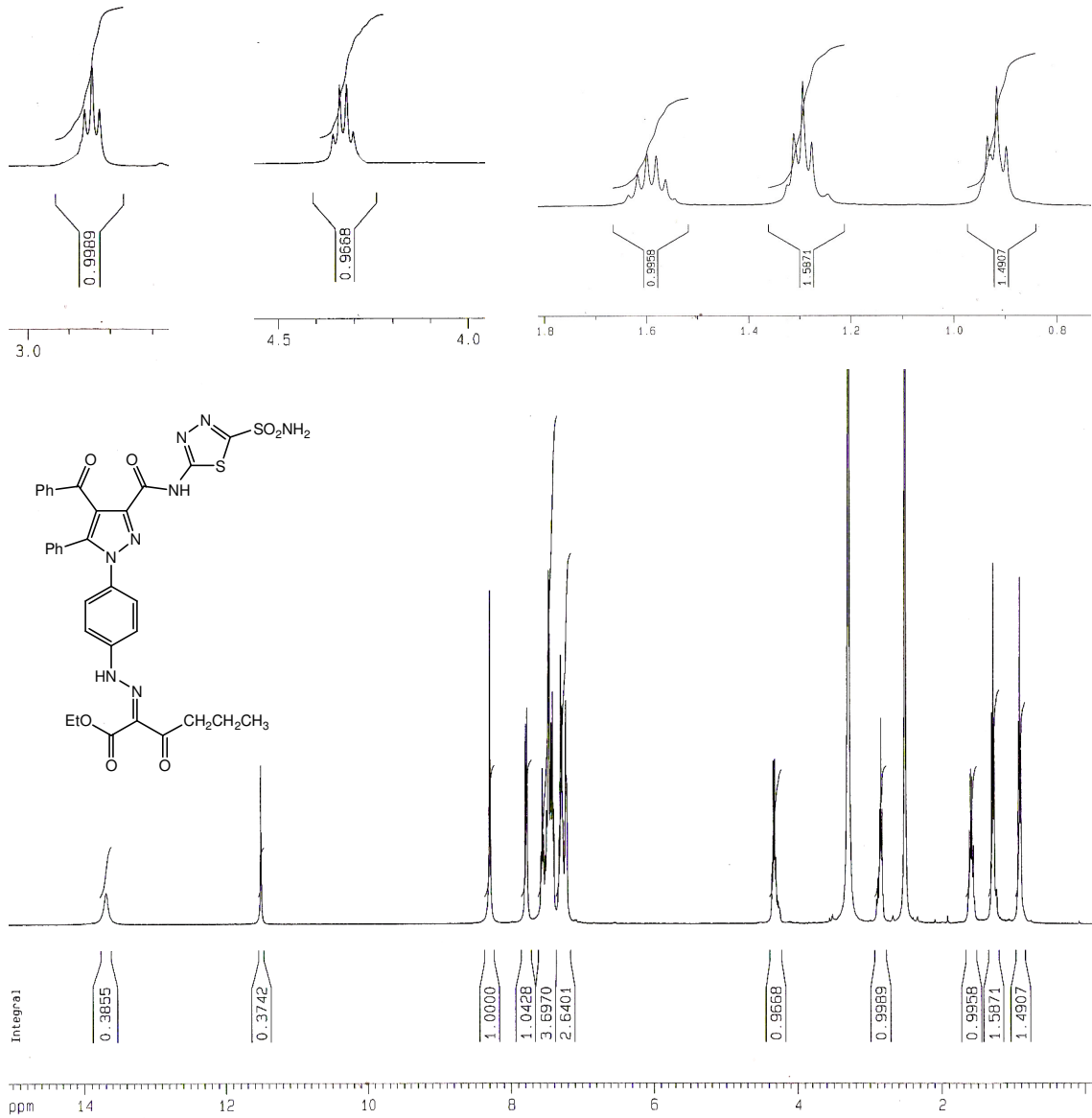
Elde edilen **MS-7** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**MS-7** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.19) incelendiğinde,  $3184\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir.  $3007\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimlerini gösterirken  $2968\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $1740\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ester karboniline ait gerilme titreşimi,  $1678\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik keton karbonillerine ve  $1656\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1598\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1368\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Son olarak  $1205\text{ cm}^{-1}$  ve  $1170\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmelerine aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.19 MS-7 Bileşiğinin IR Spektrumu

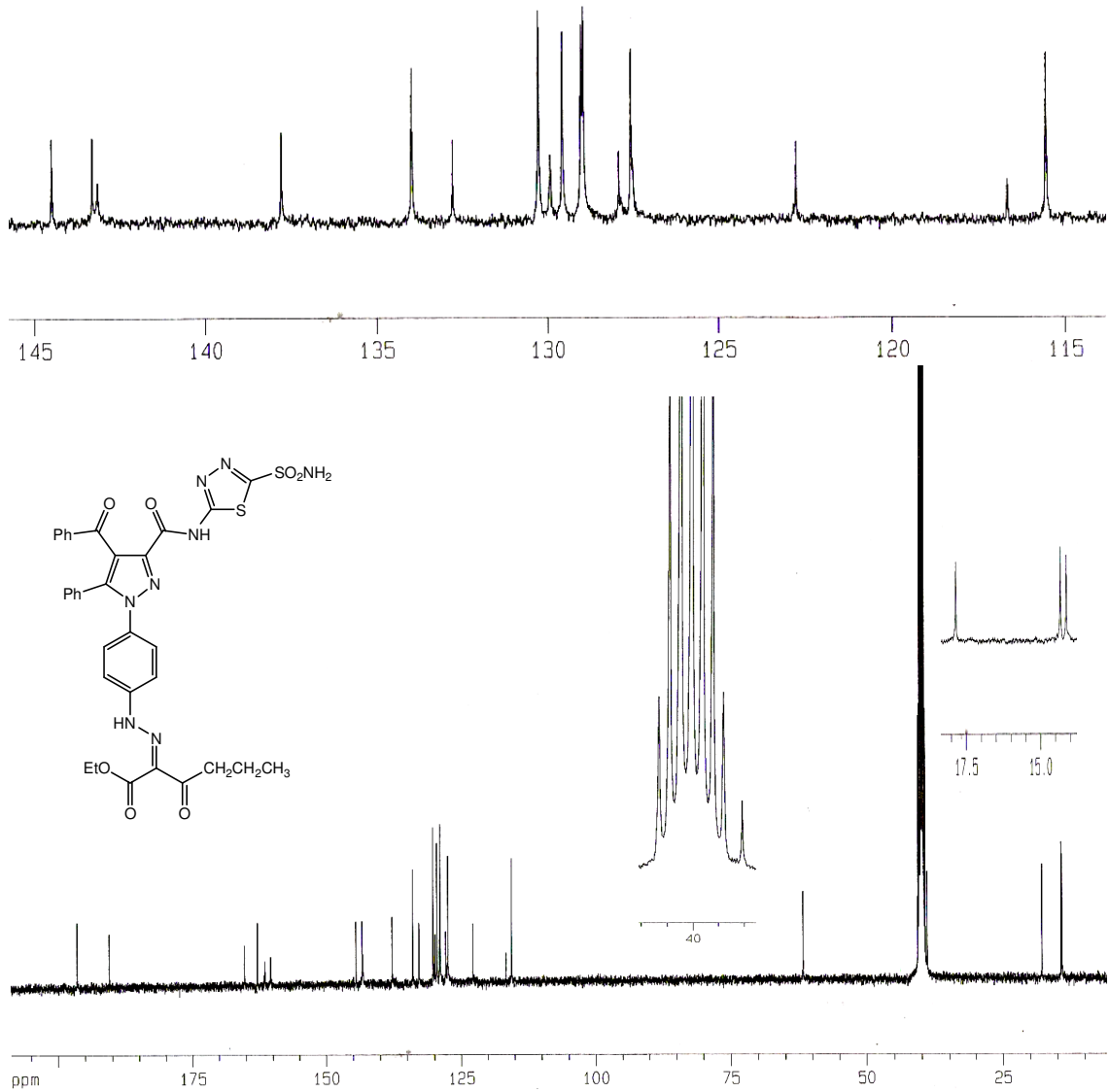
MS-7 bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.20) incelendiğinde;  $\delta=13,69$  ppm'de gözlenen sinyal amide ait  $-\text{NH}$  grubunun,  $\delta=11,51$  ppm'de gözlenen sinyal ise hidrazo ( $-\text{NH-N}=\text{CR}_2$ ) yapısına ait  $-\text{NH}$  grubu protonlarıdır.  $\delta=8,30$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,80-7,22$  ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir.  $\delta=4,35-4,26$  ppm aralığındaki quartet sinyal etoksi grubundaki oksijene bağlı metilenik karbon ( $-\text{OCH}_2$ ) protonlarına aittir.  $\delta=2,91-2,83$  ppm aralığındaki sinyal ise karbonile bağlı propil grubunun karbonil tarafındaki metilenik ( $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) protonlarına aittir.  $\delta=1,64-1,54$  ppm'deki sekstet (altılı) sinyal ise propil grubunun ortasında bulunan metilenik protonlara ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ait sinyaldir.  $\delta=1,32-1,25$  ppm'deki triplet sinyal ise etoksi grubundaki metil protonlarına ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ait sinyaldir. Son olarak  $\delta=0,93-0,90$  ppm'de gözlenen triplet sinyal ise propil grubundaki metil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) protonlarına aittir. Bu grubun sinyallerinin düşük frekansta gözlenmesinin sebebi ise kendine veya komşu karbonlarından birine oksijen veya azot gibi elektron çekici bir grubun bağlı bulunmamasıdır. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



**Şekil 5.20** MS-7 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO)

**MS-7** bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.21) incelendiğinde;  $\delta=196,468$  ppm'de gözlenen sinyal etil bütiril asetattan gelen keton karboniline,  $\delta=190,584$  ppm'de gözlenen sinyal benzoil karboniline aittir.  $\delta=165,273$  ppm'de gözlenen sinyal ester karbonillerinden,  $\delta=162,884$  ppm'deki sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=161,537$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,514$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,489$  ppm ile  $\delta=115,579$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir.  $\delta=61,733$  ppm'de gözlenen sinyal oksijene bağlı

metilenik(-OCH<sub>2</sub>) karbonlara,  $\delta=39,041$  ppm'deki sinyal ise bu metilenik karbona komşu metil grubu karbonlarına aittir. Diğer taraftan karbonile bağlı propil grubu karbonları da karbonil tarafındaki metilenik karbondan başlayarak sırasıyla  $\delta=17,862$  ppm'de(-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta=14,348$  ppm'de(-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ve  $\delta=14,146$  ppm'de(-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) sinyal vermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



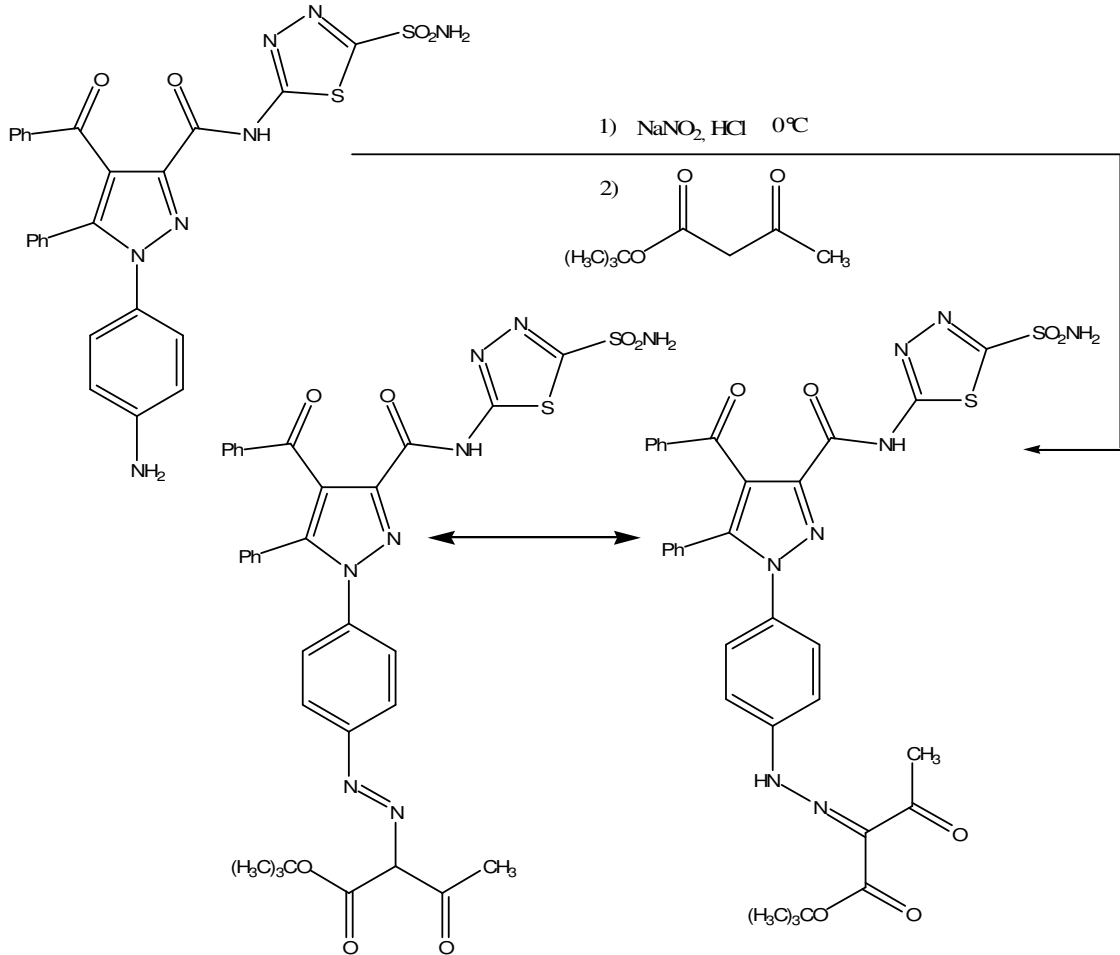
Şekil 5.21 MS-7 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(DMSO)

### 5.8 MS Bileşiği ile t-Bütil Aseto Asetat Reaksiyonu (MS-8)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol t-bütil aseto asetat alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

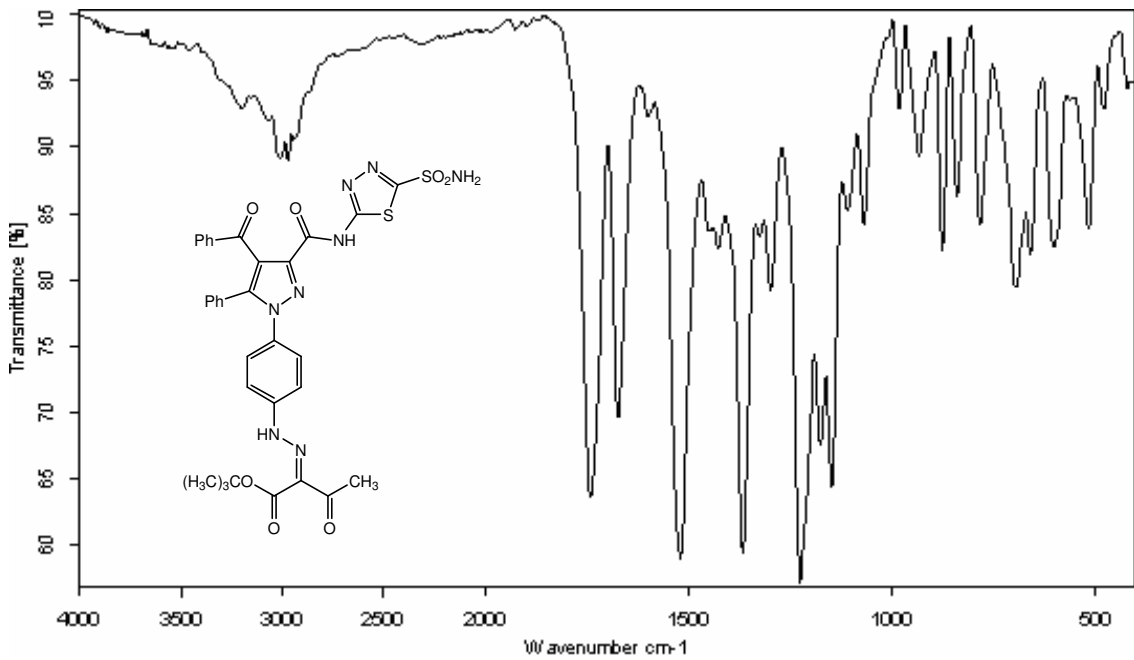
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-8** bileşiğinin yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**MS-8** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.22) incelendiğinde, 3190 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine aittir. 3025 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pikler aromatik halkadaki C-H gerilme

titreşimlerini gösterirken  $2974\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $1741\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ester ve keton karbonillerine ait gerilme titreşimi,  $1673\text{ cm}^{-1}$ 'deki diğer pik ise moleküldeki amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1600-1426\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1365\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Son olarak  $1224\text{ cm}^{-1}$  ve  $1174\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmelerine aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.

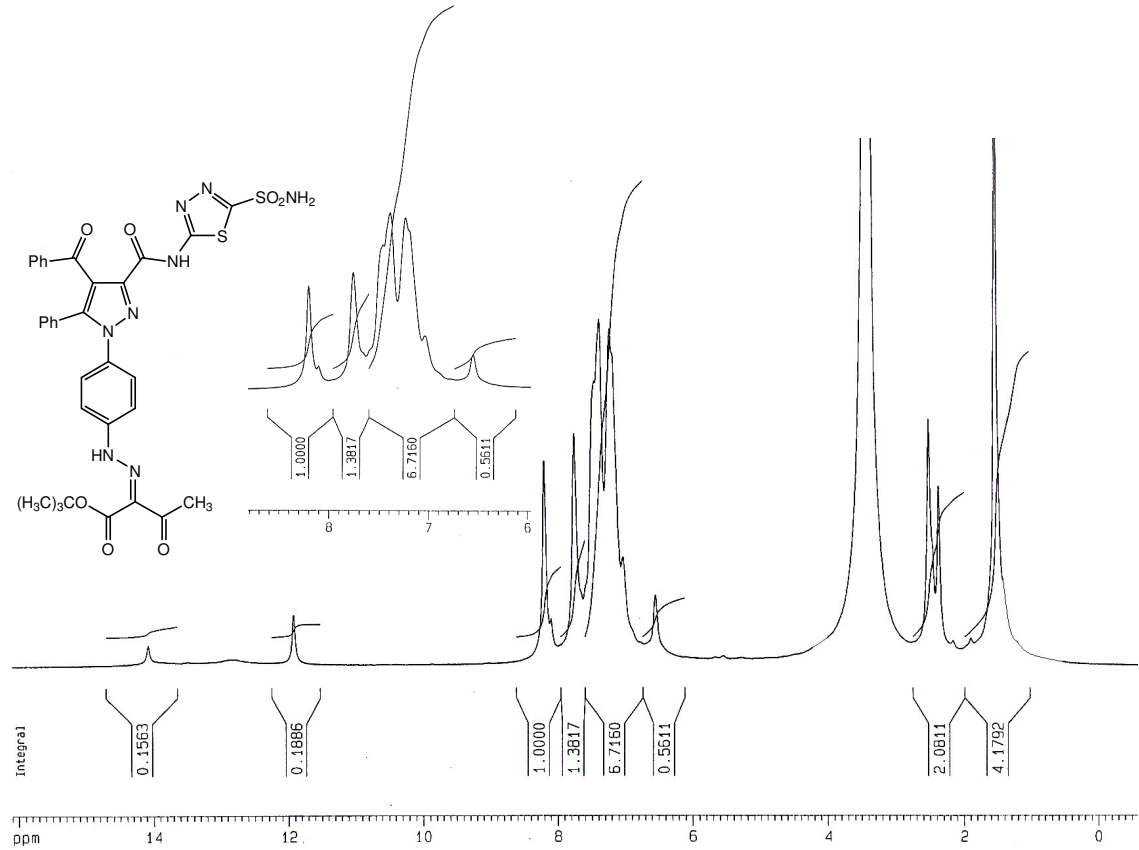


**Şekil 5.22** MS-8 Bileşiğinin IR Spektrumu

**MS-8** bileşiğinin DMSO+ $\text{CDCl}_3$ 'te alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.23) incelendiğinde;  $\delta=14,18\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal amide ait  $-\text{NH}$  grubunun,  $\delta=11,92\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal hidrazo ( $-\text{NH}-\text{N}=\text{CR}_2$ ) yapısına ait  $-\text{NH}$  grubu protonlarıdır.  $\delta=8,20\text{ ppm}$ 'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,76-6,55\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir.  $\delta=2,52-2,37\text{ ppm}$  aralığındaki üç protonluk singlet sinyal karbonile bağlı metil protonlarına aittir. Son olarak  $\delta=1,53\text{ ppm}$ 'de gözlenen dokuz protonluk singlet sinyal ise t-bütil grubundaki metil( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) protonlarına aittir. Bu grubun sinyallerinin normal alkil grubuna göre yüksek frekansta gözlenmesinin sebebi



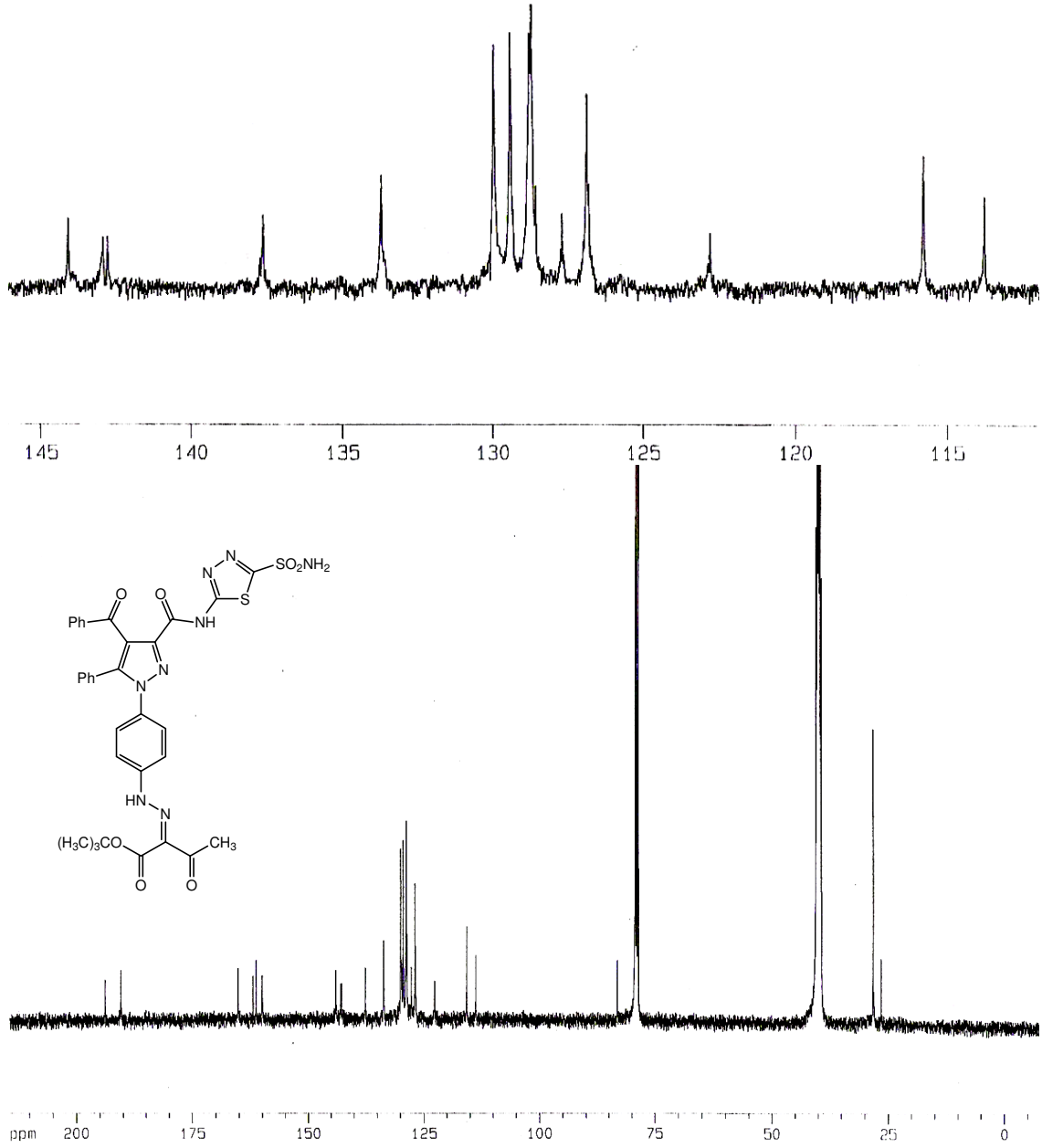
ise t-bütül grubunun oksijene komşu olmasından kaynaklanmaktadır. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 5.23 MS-8 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO+CDCl<sub>3</sub>)

MS-8 bileşiğinin DMSO+CDCl<sub>3</sub>'te alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.24) incelendiğinde;  $\delta=193,889$  ppm'de gözlenen sinyal metil keton karboniline,  $\delta=190,460$  ppm'de gözlenen sinyal benzoil karboniline aittir.  $\delta=165,261$  ppm'de gözlenen sinyal ester karbonillerinden,  $\delta=162,029$  ppm'deki sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=161,386$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,058$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,111$  ppm ile  $\delta=113,801$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir.  $\delta=81,425$  ppm'de gözlenen sinyal oksijene bağlı t-bütül grubunun kuarterner karbonuna,  $\delta=28,317$  ppm'de ise bu t-bütül grubunun metil

karbonlarına ait pik bulunmaktadır. Diğer taraftan karbonile bağlı metil grubu karbonu da  $\delta=26,664$  ppm'de sinyal vermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



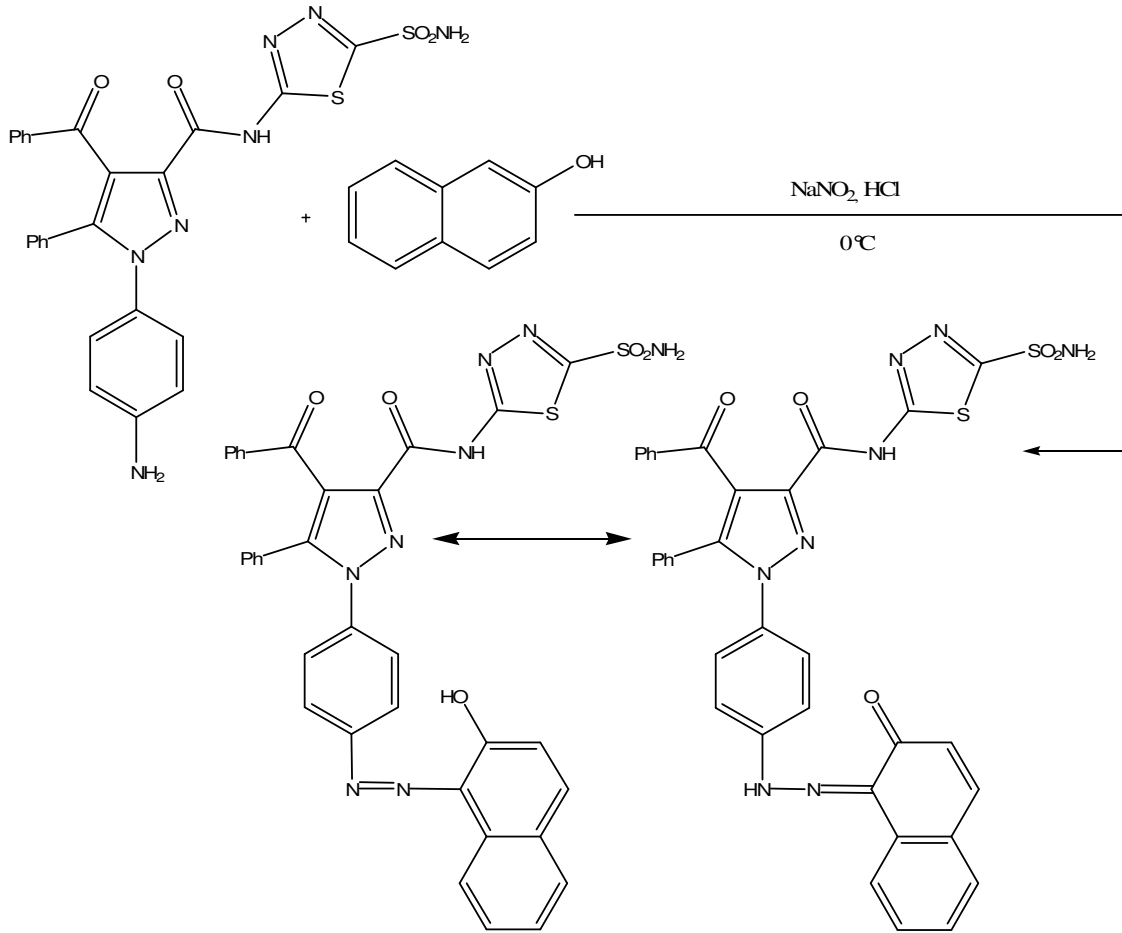
Şekil 5.24 MS-8 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu(DMSO+ $\text{CDCl}_3$ )

### 5.9 MS Bileşiği ile $\beta$ -Naftol Reaksiyonu(MS-9)

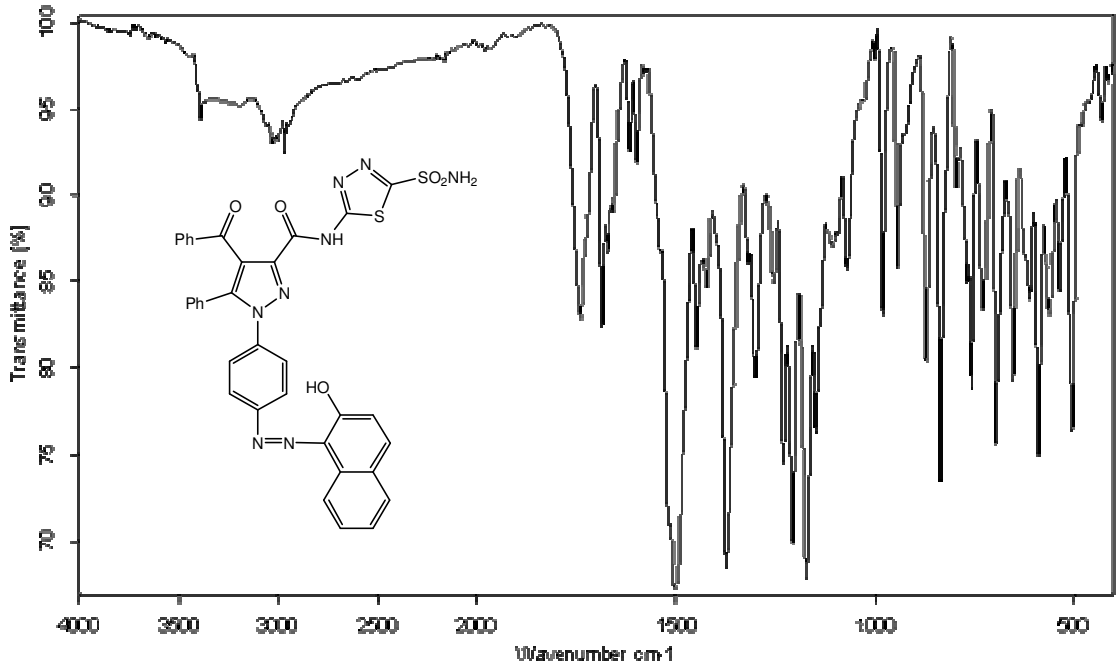
5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

MS bileşiğinin hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol  $\beta$ - Naftol alkolde çözümlenerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken koyu kırmızı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

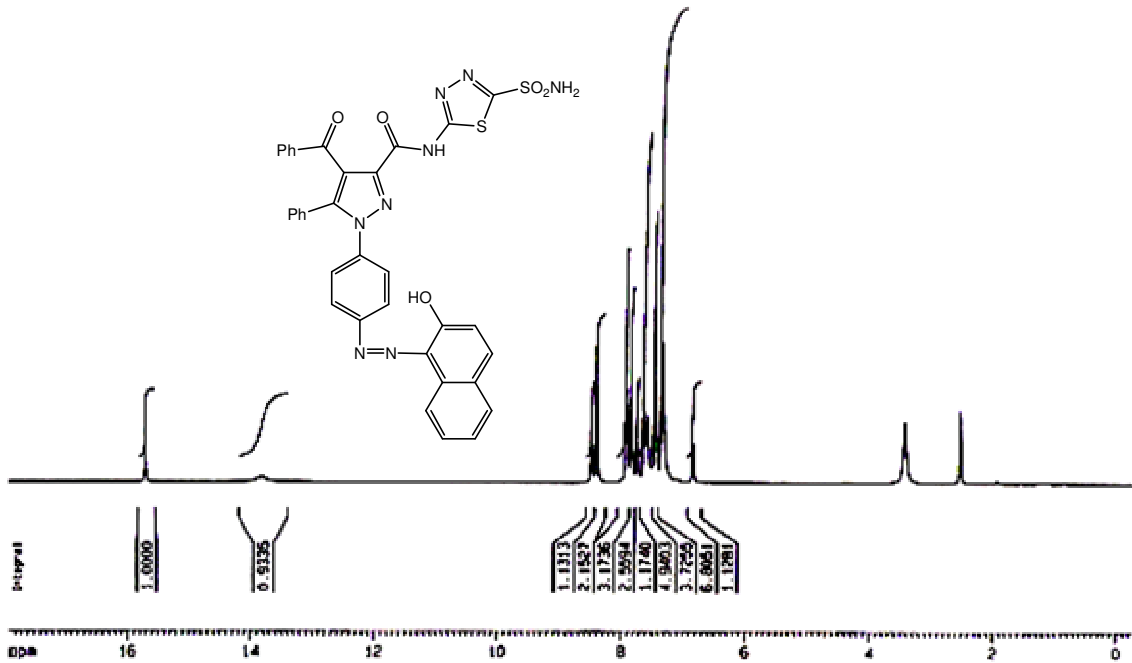
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülebilmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-9** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.



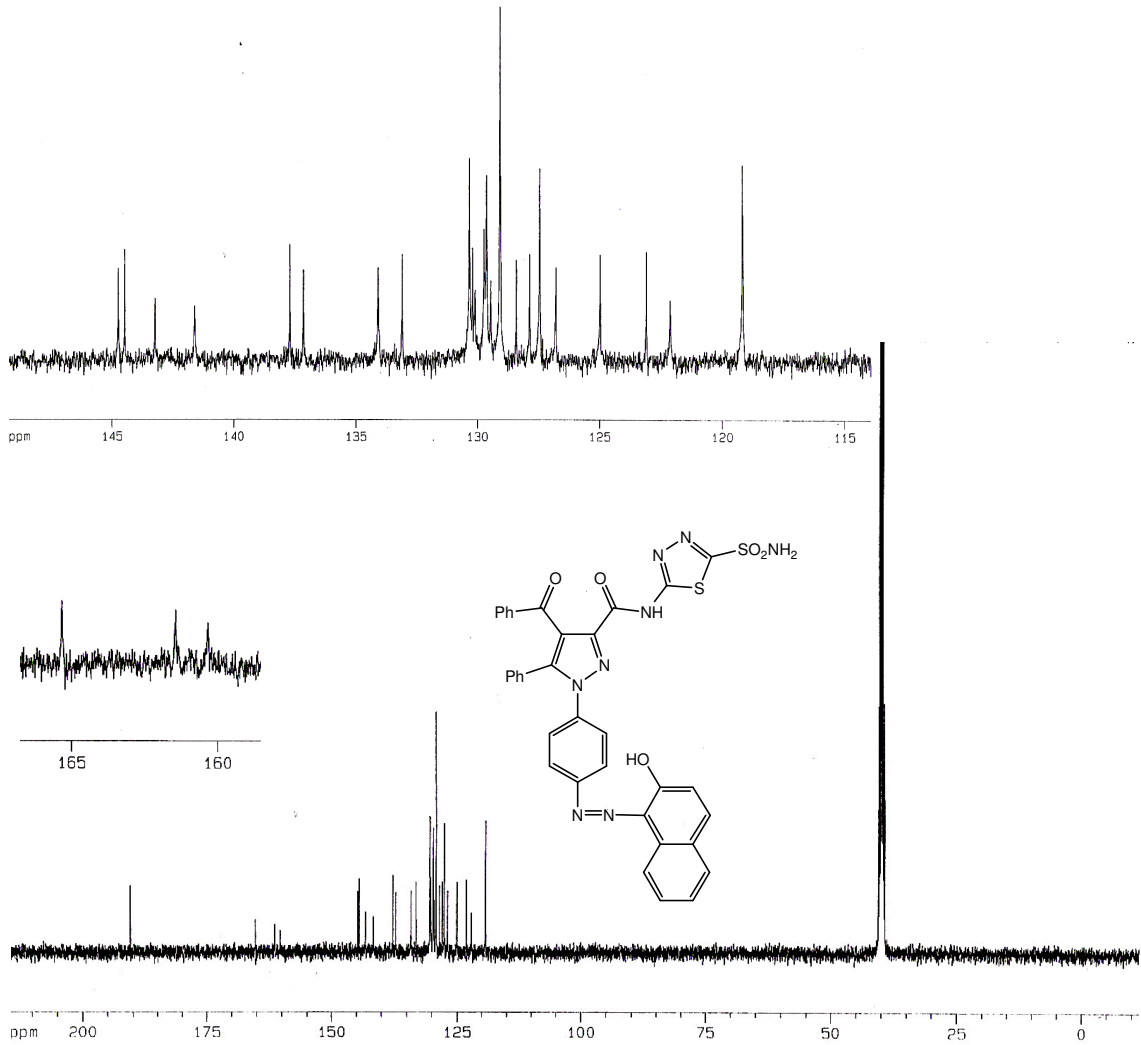
Şekil 5.25 MS-9 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 5.26 MS-9 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO)

MS-9 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.25) incelendiğinde, 3388 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik -OH grubu gerilme titreşimine aittir, 3200 cm<sup>-1</sup> civarında gözlenen yayvan bant ise -NH

gerilme titreşimini göstermektedir.  $3027\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir.  $1739\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik benzoil karboniline,  $1686\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1597\text{-}1448\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak  $1374\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.27 MS-9 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu(DMSO)

MS-9 bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.26) incelendiğinde;  $\delta=15,7'$ 'de gözlenen tek protonluk sinyal ise bileşiğe bağlı olan  $\beta$ -naftol halkasındaki hidroksil ( $-\text{OH}$ ) grubuna aittir.  $\delta=14,19\text{-}13,39\text{ ppm}$ 'de gözlenen yayvan pik ise amit grubundaki( $-\text{NH}$ )

protonuna aittir.  $\delta=8,39$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir  $\delta=8,56-6,69$  ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halkadaki protonlara ait titreşimleri göstermektedir, Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**MS-9** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.27) incelendiğinde;  $\delta=190,546$  ppm'de gelen sinyal benzoil karbonilinden,  $\delta=165,346$  ppm'de gelen sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanan sinyallerdir.  $\delta=161,441$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,354$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\beta$ -naftol halkasındaki  $-\text{OH}$  grubunun bağlı bulunduğu karbon; oksijen atomunun elektron çekici olması sebebiyle  $\delta=144,739$  ppm'de sinyal vermektedir. Diğer taraftan diazo( $-\text{N}=\text{N}-$ ) grubuna bağlı olan her iki aromatik halkadaki kuarterner karbonlar da  $\delta=144,469$  ppm'de ve  $\delta=143,224$  ppm'de sinyal vermektedirler.  $\delta=141,609$  ppm ile  $\delta=119,224$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

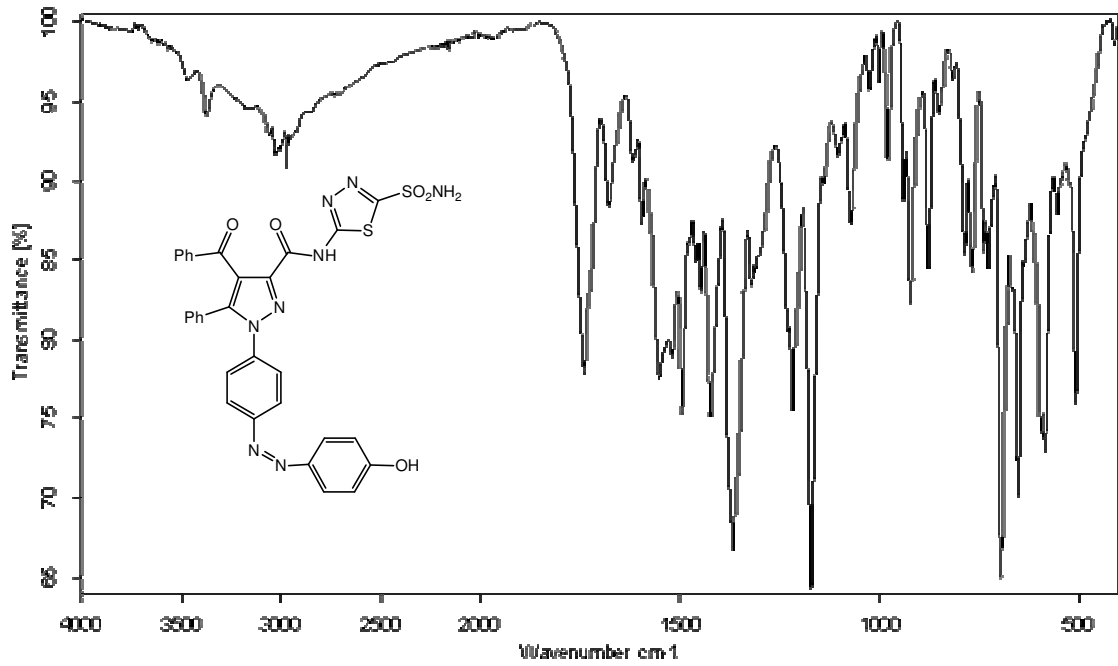
### 5.10 **MS** Bileşiği ile Fenol Reaksiyonu(**MS-10**)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

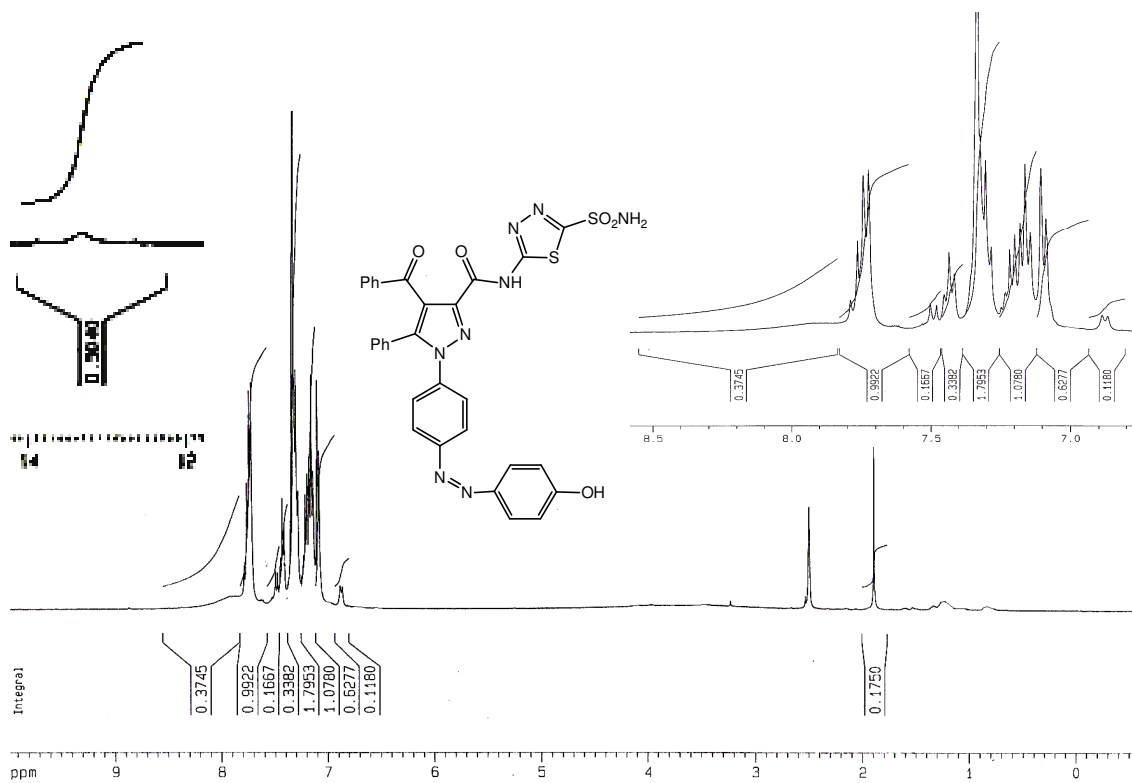
MS bileşiğinin hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol fenol alkolde çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken koyu sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

Elde edilen **MS-10** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

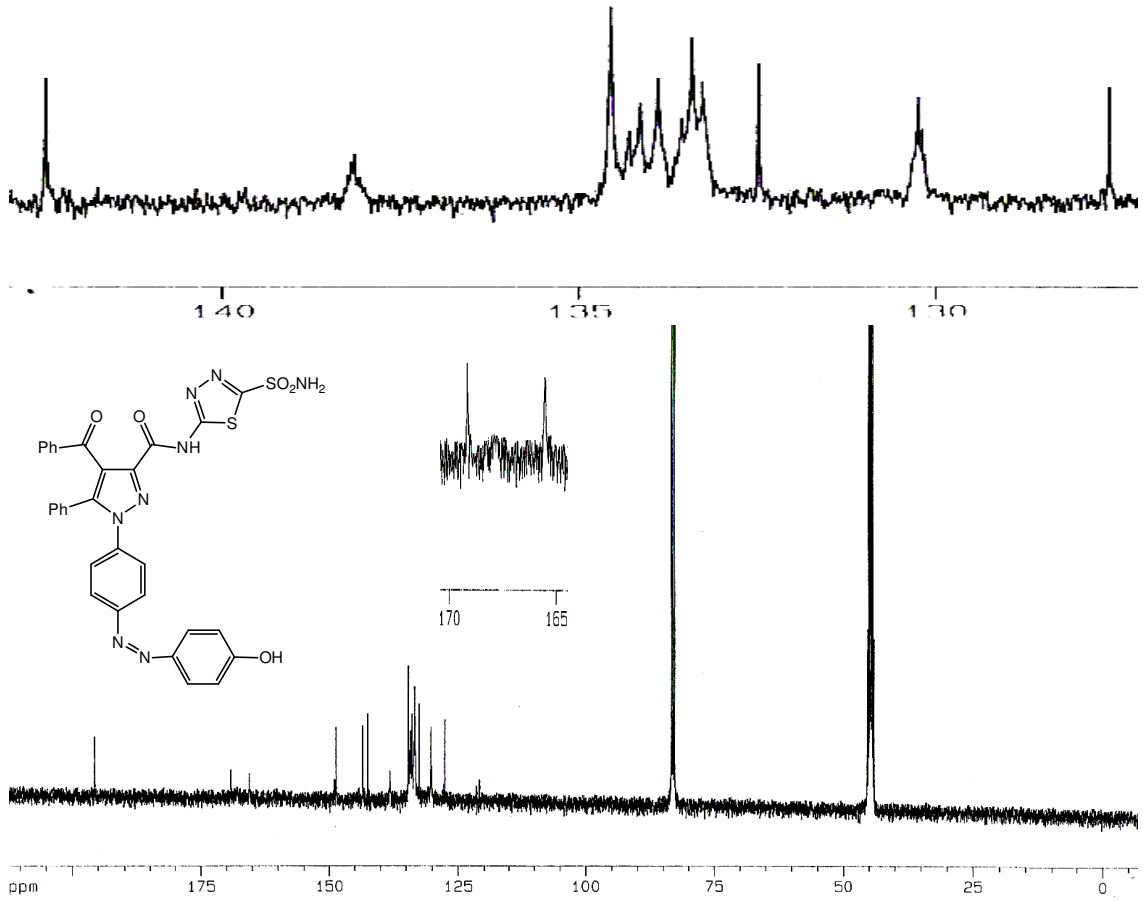
**MS-10** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.28) incelendiğinde,  $3375\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik  $-\text{OH}$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir.  $3200\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ise amidin N-H gerilme titreşimine aittir.  $3028\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir.  $1740\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik benzoil karboniline,  $1679\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1619\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise N-H (amit 2. bant) eğilme titreşimidir.  $1595-1447\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak  $1366\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.28 MS-10 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 5.29 MS-10 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO+CDCl<sub>3</sub>)



**Şekil 5.30** MS-10 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(DMSO+CDCl<sub>3</sub>)

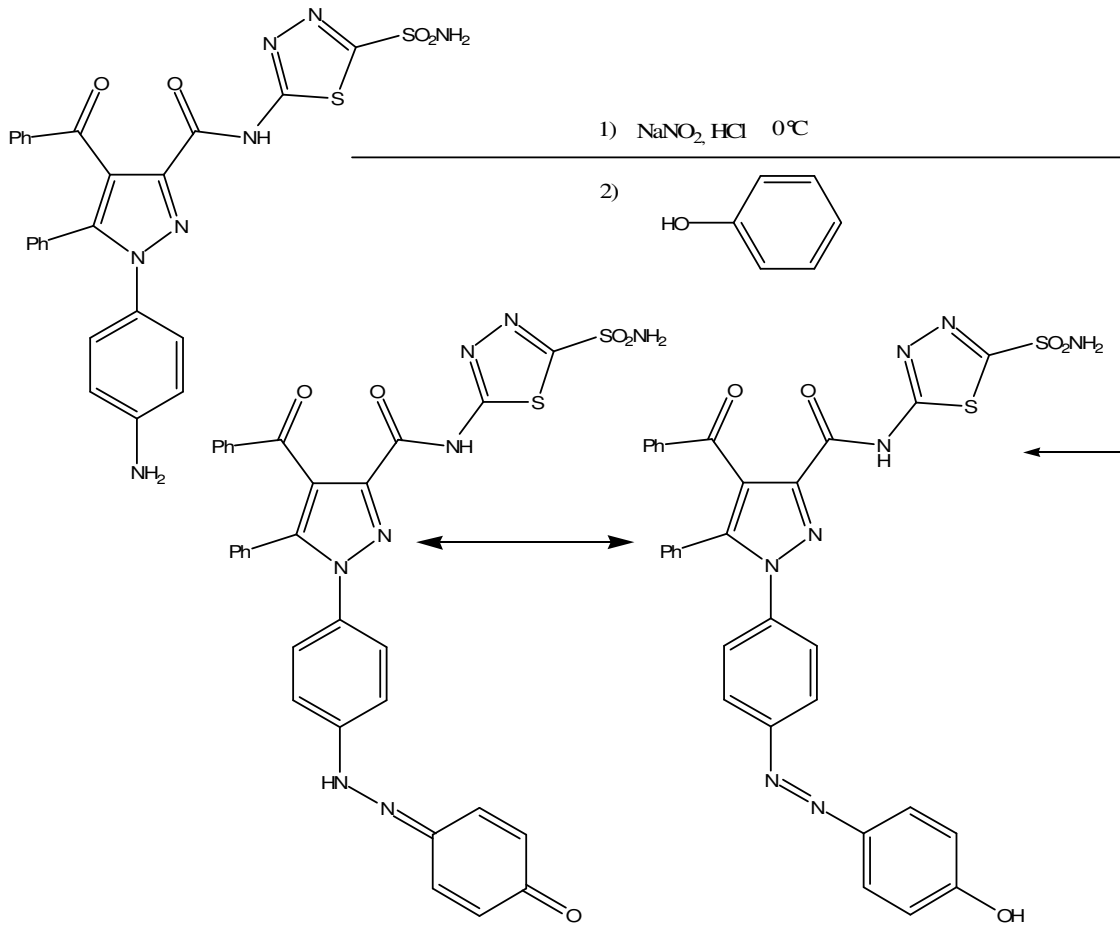
**MS-10** bileşiğinin DMSO+CDCl<sub>3</sub>'te alınmış <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 5.29) incelendiğinde;  $\delta=13,2'$ de gözlenen tek protonluk sinyal amit (-NH) protonuna aittir.  $\delta=8,55-7,83$  ppm'de gözlenen yayvan pik ise bileşiğe bağlı olan fenol halkasındaki hidroksil(-OH) grubuna aittir.  $\delta=7,79-7,72$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,50-6,89$  ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halkadaki protonlara ait titreşimleri göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**MS-10** bileşiğinin DMSO+CDCl<sub>3</sub>'te alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.30) incelendiğinde;  $\delta=195,630$  ppm'de gelen sinyal benzoil karbonilinden,  $\delta=169,180$  ppm'de gelen sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanan sinyallerdir.  $\delta=165,558$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=165,354$  ppm'deki sinyal ise -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu tarafındaki karbona aittir. Fenol halkasındaki -OH grubunun bağlı bulunduğu karbon; oksijen atomunun elektron çekici olması sebebiyle  $\delta=148,956$  ppm'de sinyal vermektedir. Diğer taraftan diazo(-N=N-) grubuna bağlı olan her iki aromatik halkadaki



kuarterner karbonlar da  $\delta=148,611$  ppm'de ve  $\delta=143,491$  ppm'de sinyal vermektedirler.  $\delta=142,484$  ppm ile  $\delta=120,896$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülebilmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.

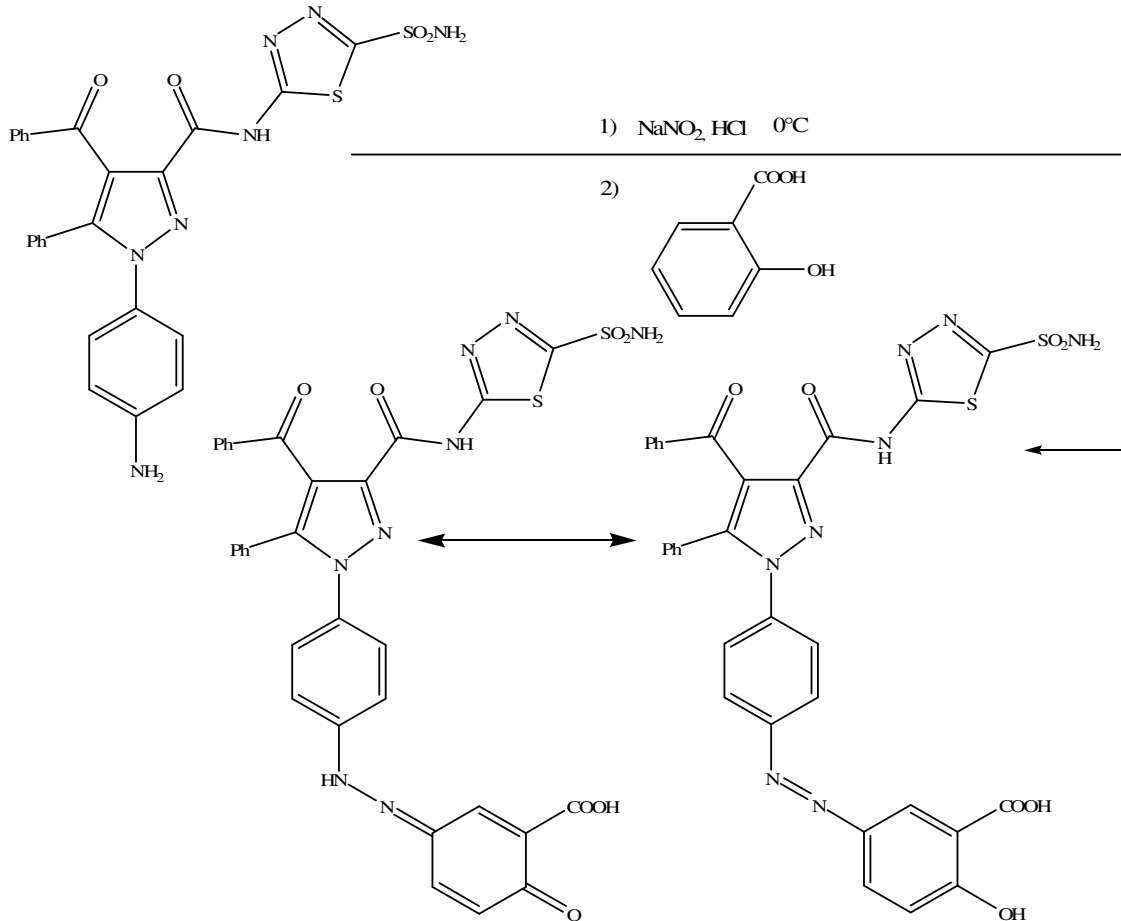


### 5.11 MS Bileşiği ile Salisilik Asit Reaksiyonu(MS-11)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

MS bileşiğinin hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol salisilik asit alkolde çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

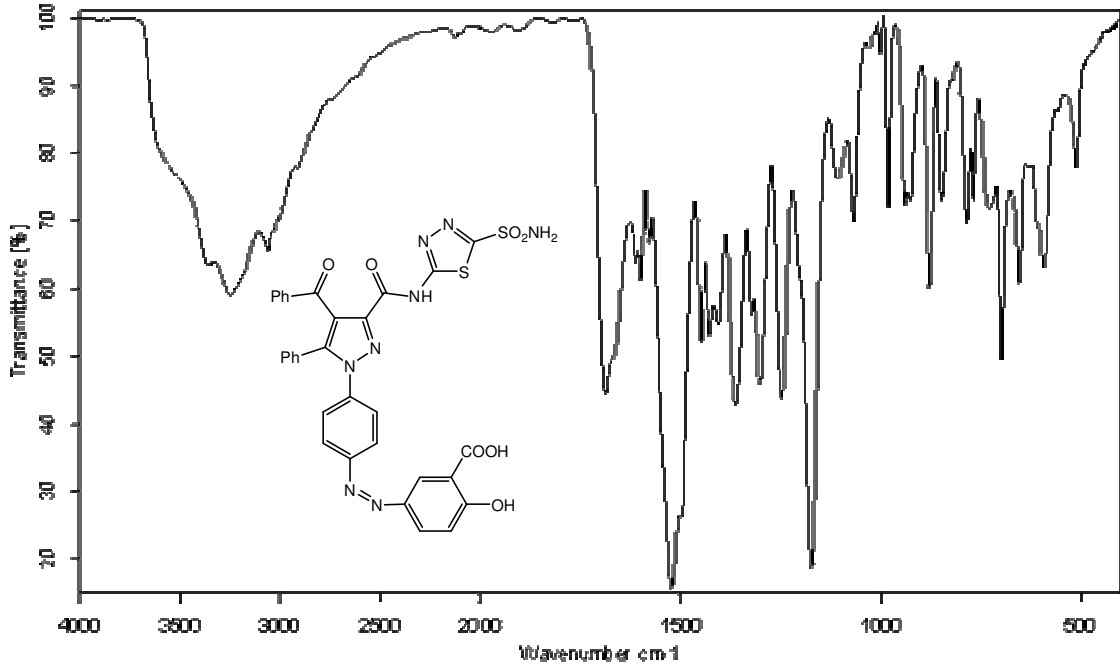
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir. Ayrıca bileşikte azo-hidrazo tautomerisi görülebilmekte olup reaksiyonda tautomerize yapılar gösterilmiştir.



Elde edilen **MS-11** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**MS-11** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.31) incelendiğinde, yaklaşık  $3600\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenen yayvan bant karboksil(-COOH) grubuna ait gerilme titreşimini  $3358\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise salisilik asitteki -OH grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir.  $3249\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik amidin N-H gerilme titreşimine aittir.  $3061\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir.  $1689\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik moleküldeki karbonil gruplarına ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır.  $1611\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise N-H (amit 2. bant) eğilme titreşimidir.  $1598\text{-}1449\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1363\text{ cm}^{-1}$ 'de

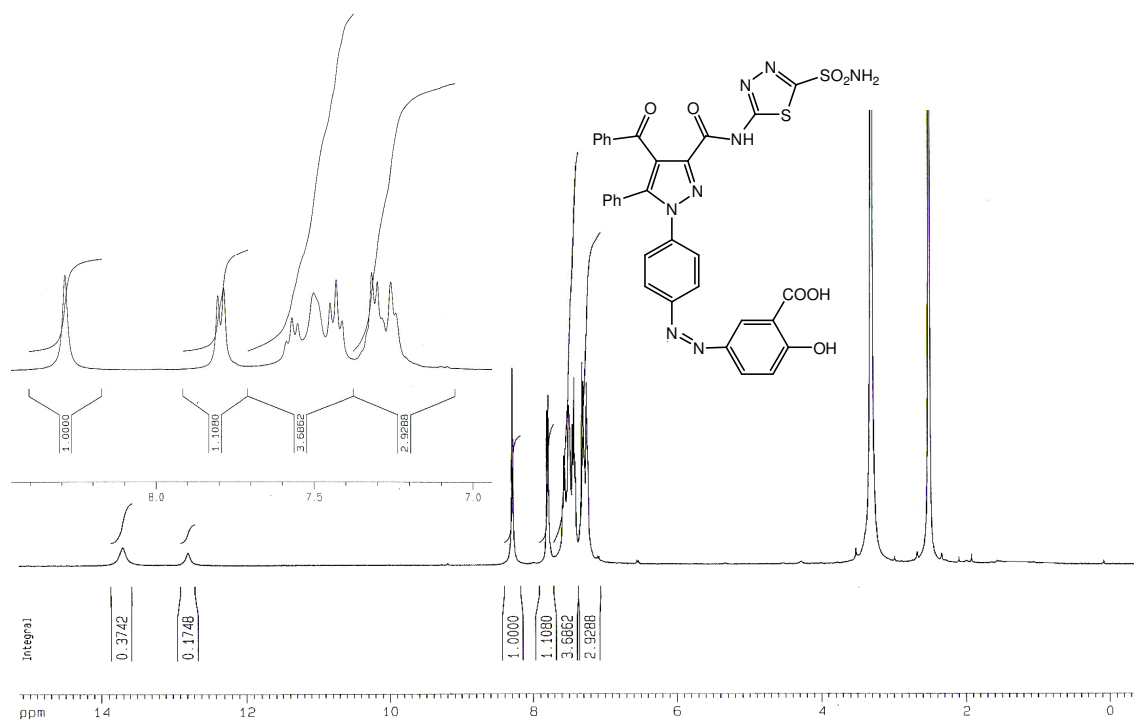
gözlenen keskin pik  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



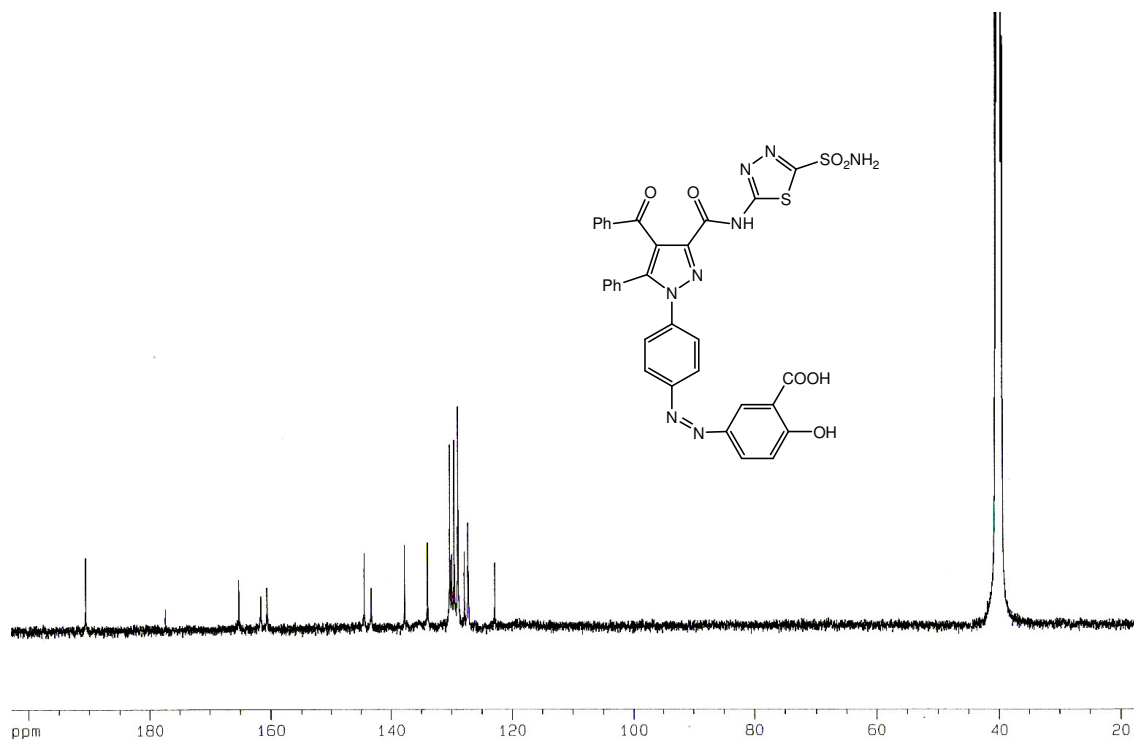
Şekil 5.31 MS-11 Bileşiğinin IR Spektrumu

**MS-11** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.32) incelendiğinde;  $\delta=13,72$  ppm'de gözlenen sinyal amit ( $-\text{NH}$ ) protonuna ve karboksil grubu protonuna aittir.  $\delta=12,79$  ppm'de gözlenen sinyal ise fenoldeki hidroksil( $-\text{OH}$ ) grubu protonuna aittir.  $\delta=8,29$  ppm'deki sinyal ise bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,80-7,24$  ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halkadaki protonlara ait titreşimleri göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**MS-11** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.33) incelendiğinde;  $\delta=190,590$  ppm'de gelen sinyal benzoil karbonilinden,  $\delta=177,550$  ppm'de gelen sinyal karboksilli asit karbonilinden ve  $\delta=165,245$  ppm'de gelen sinyal de amit karbonilinden kaynaklanan sinyallerdir.  $\delta=161,643$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,586$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki diğer karbona aittir. Fenol halkasındaki  $-\text{OH}$  grubunun bağlı bulunduğu karbon; oksijen atomunun elektron çekici olması sebebiyle  $\delta=144,469$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\delta=143,294$  ppm ile  $\delta=122,890$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 5.32 MS-11 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu(DMSO)



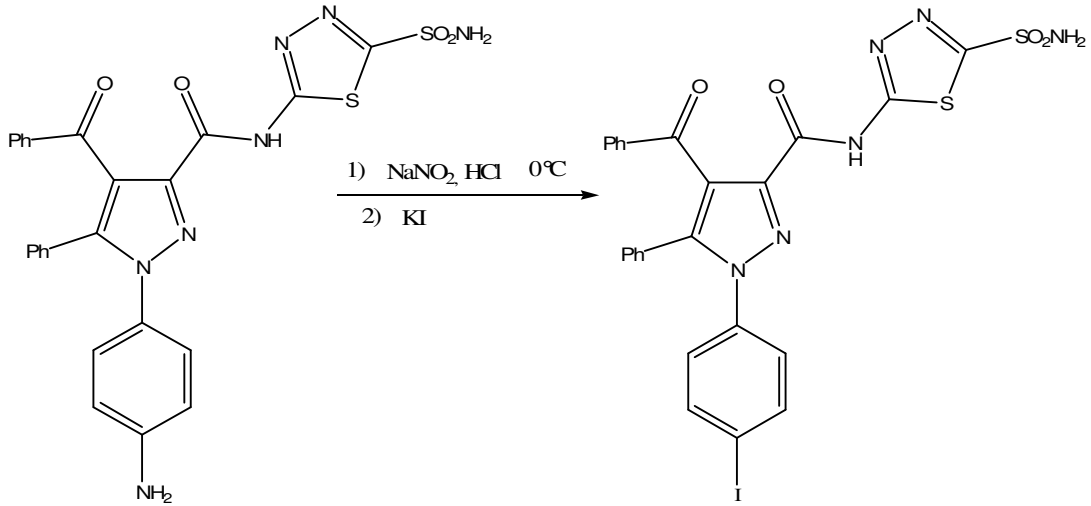
Şekil 5.33 MS-11 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu(DMSO)

### 5.12 MS Bileşiği ile Potasyum İyodür(KI) Reaksiyonu(MS-12)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

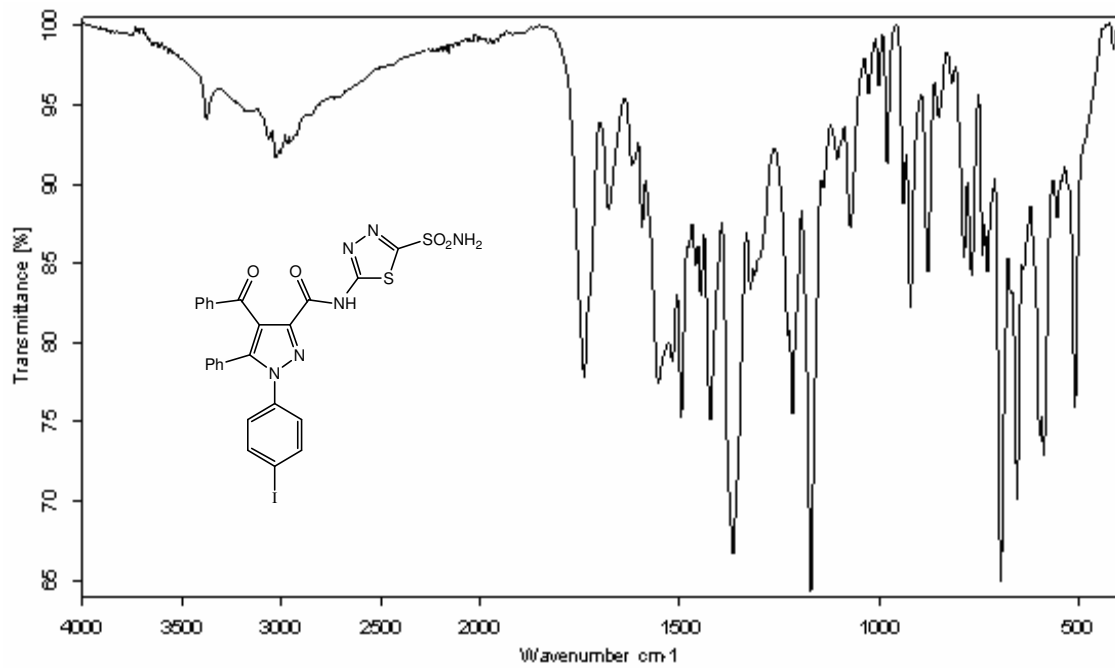
MS bileşiğinin hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine 1 mmol potasyum iyodür suda çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Reaksiyonun tamamlanması için oda sıcaklığında iki saat karıştırıldı. Çöken kirlili beyaz renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşığıdaki gibidir.

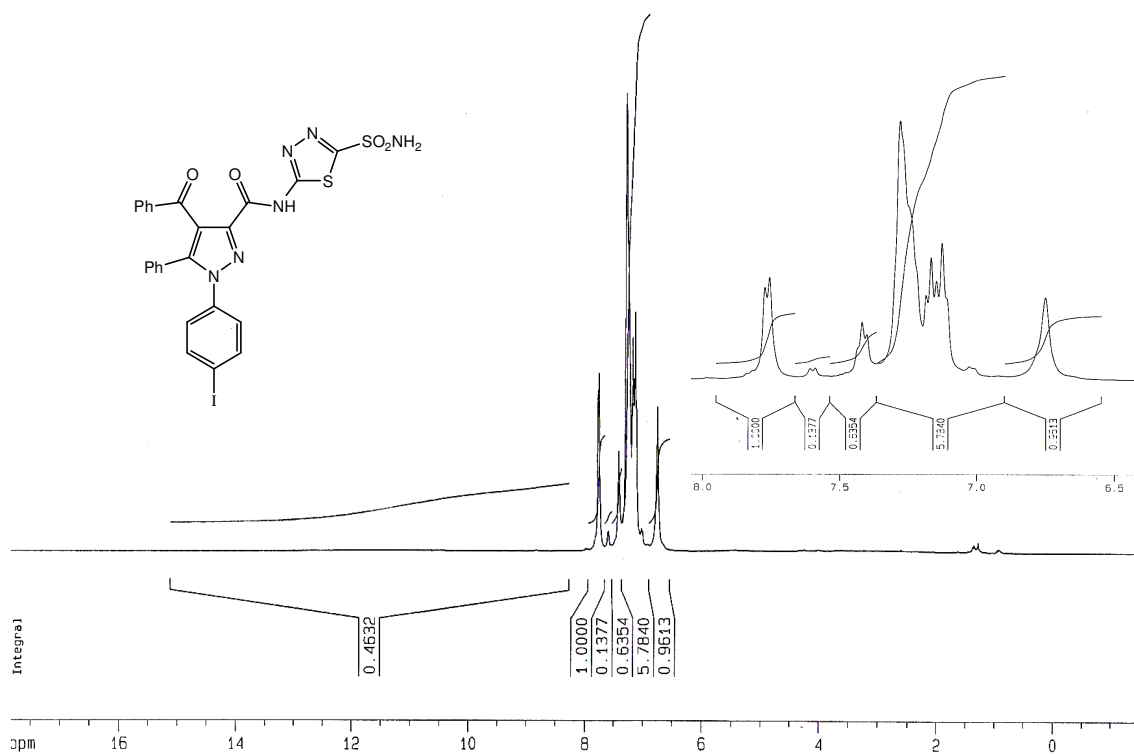


Elde edilen MS-12 bileşiğinin yapısı IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

MS-12 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.34) incelendiğinde, 3320 cm<sup>-1</sup>'deki pik amidin N-H gerilme titreşimine aittir. 3005 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir. 1740 cm<sup>-1</sup>'deki keskin pik, benzoil karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından ve 1672 cm<sup>-1</sup>'deki keskin pik ise moleküldeki amit karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından kaynaklanmaktadır. 1622 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pik ise N-H (amit 2. bant) eğilme titreşimidir. 1595-1447 cm<sup>-1</sup> aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1352 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen keskin pik -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.34 MS-12 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 5.35 MS-12 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu( $\text{CDCl}_3$ )

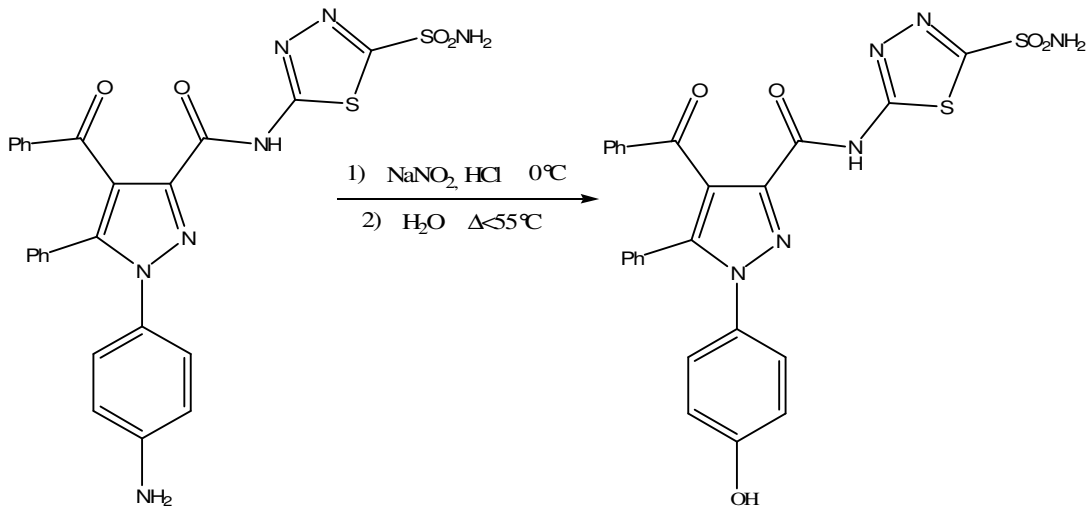
**MS-12** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$ 'te alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.35) incelendiğinde; yaklaşık olarak  $\delta=15,11-8,27$  ppm aralığında gözlenen bir protonluk yayvan pik amit ( $-\text{NH}$ ) protonuna aittir.  $\delta=7,77$  ppm'deki sinyal ise bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,61-6,75$  ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halkadaki protonlara ait titreşimleri göstermektedir. Aromatik bölgede gözlenen sinyallerin toplam 16 aromatik protona ait olduğu integralden de açıkça görülmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

### 5.13 MS Bileşiği ile $\text{H}_2\text{O}$ Reaksiyonu(MS-13)

5.1.'de verilen genel prosedüre göre MS bileşiğinin diazonyum çözeltisi hazırlanmıştır.

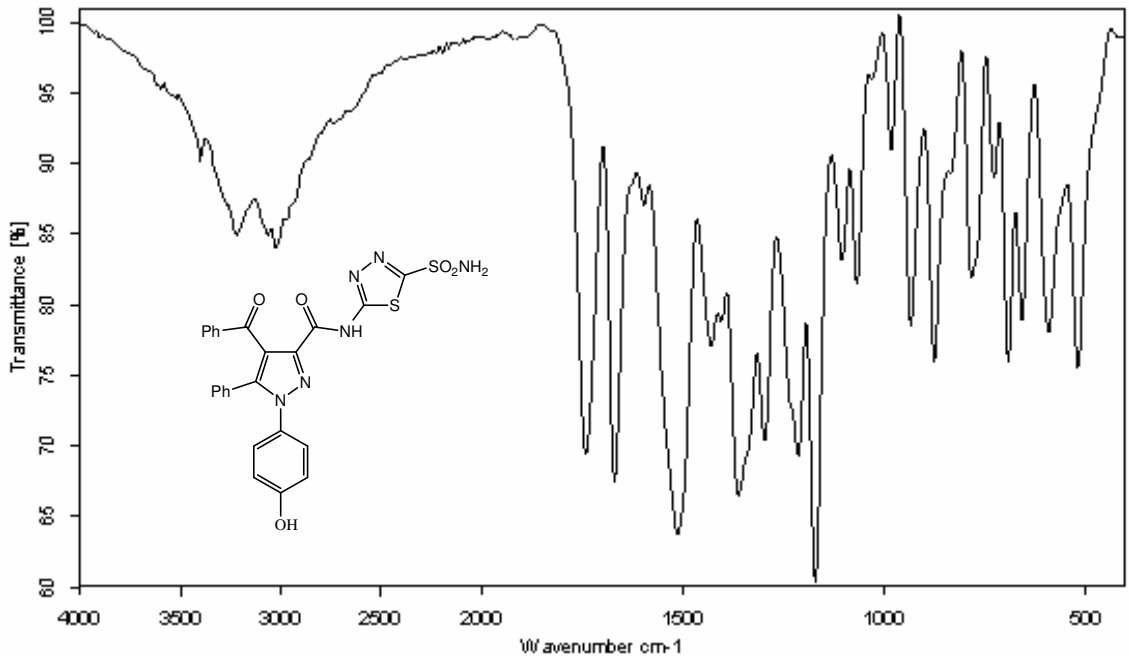
MS bileşiğinin hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine bir miktar su ilave edildi ve ardından reaksiyon kabı, sıcaklığı yaklaşık  $50^\circ\text{C}$  olan bir su banyosu içerisine oturtuldu ve bir magnet yardımıyla karıştırılarak yarım saat bu sıcaklıkta bekletildi. Bu arada sıcaklığın  $55^\circ\text{C}$ 'yi geçmemesine dikkat edildi. Reaksiyon kabı daha sonra su banyosundan çıkarılarak bir karıştırıcı üzerine alındı ve yavaş yavaş oda sıcaklığına getirilerek reaksiyonun tamamlanması için oda sıcaklığında iki saat daha karıştırıldı. Çöken açık sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



Elde edilen **MS-13** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

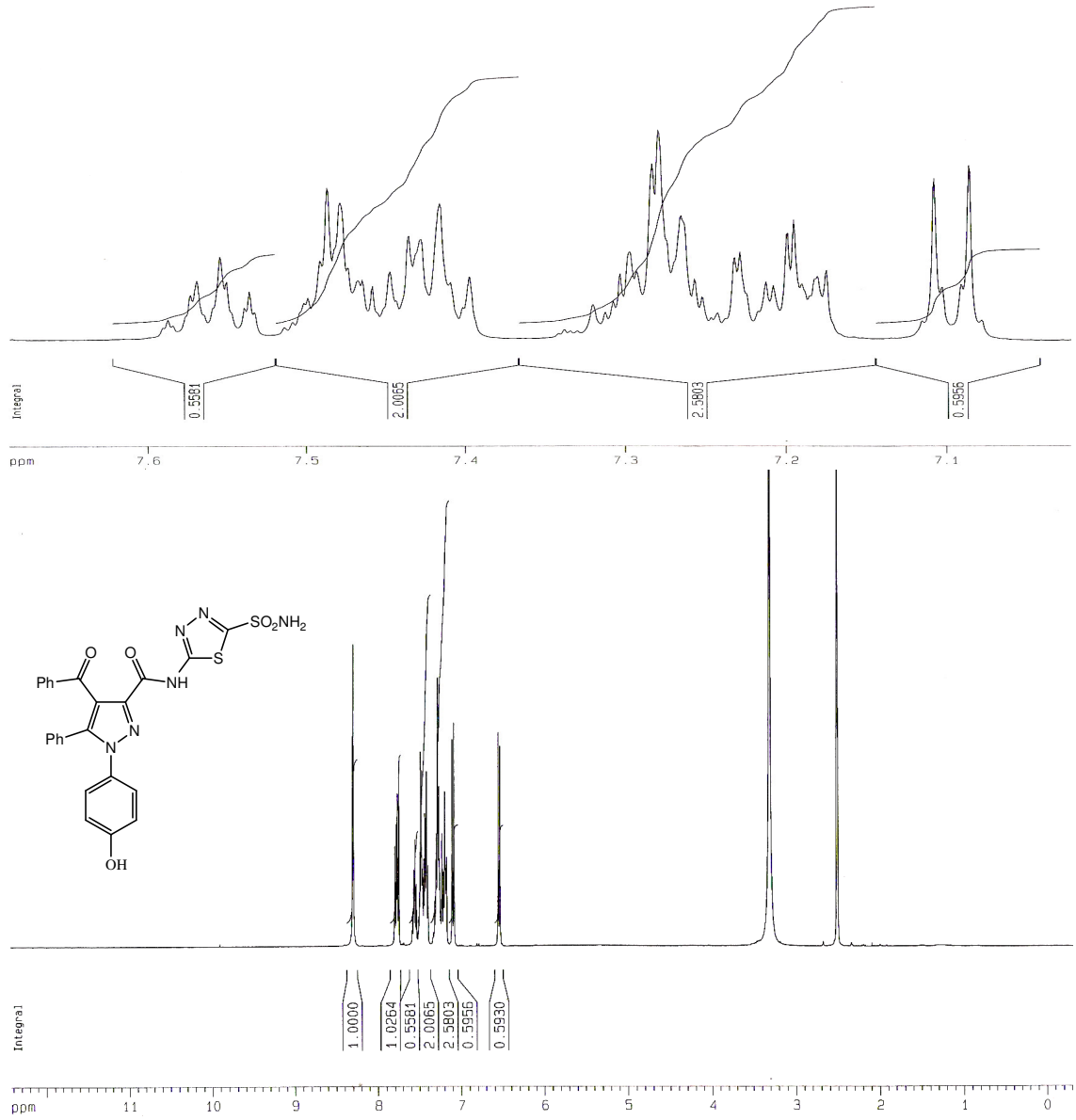
**MS-13** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.36) incelendiğinde, 3396  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik fenole ait  $-\text{OH}$  grubu gerilme titreşimine, 3219  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik ise amidin N-H gerilme titreşimine aittir. 3024  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir. 1740  $\text{cm}^{-1}$ 'deki keskin pik, benzoil karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından ve 1669  $\text{cm}^{-1}$ 'deki keskin pik ise moleküldeki amit karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından kaynaklanmaktadır. 1596-1429  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1361  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



**Şekil 5.36** MS-13 Bileşiğinin IR Spektrumu

**MS-13** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.37) incelendiğinde;  $\delta=13,1$  ppm'de gözlenen offset pik amit ( $-\text{NH}$ ) protonuna aittir.  $\delta=8,30-8,29$  ppm'deki sinyal ise bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,80-7,07$  ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir.  $\delta=6,56-6,53$  ppm'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki hidroksil( $-\text{OH}$ ) protonuna ait sinyaldir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

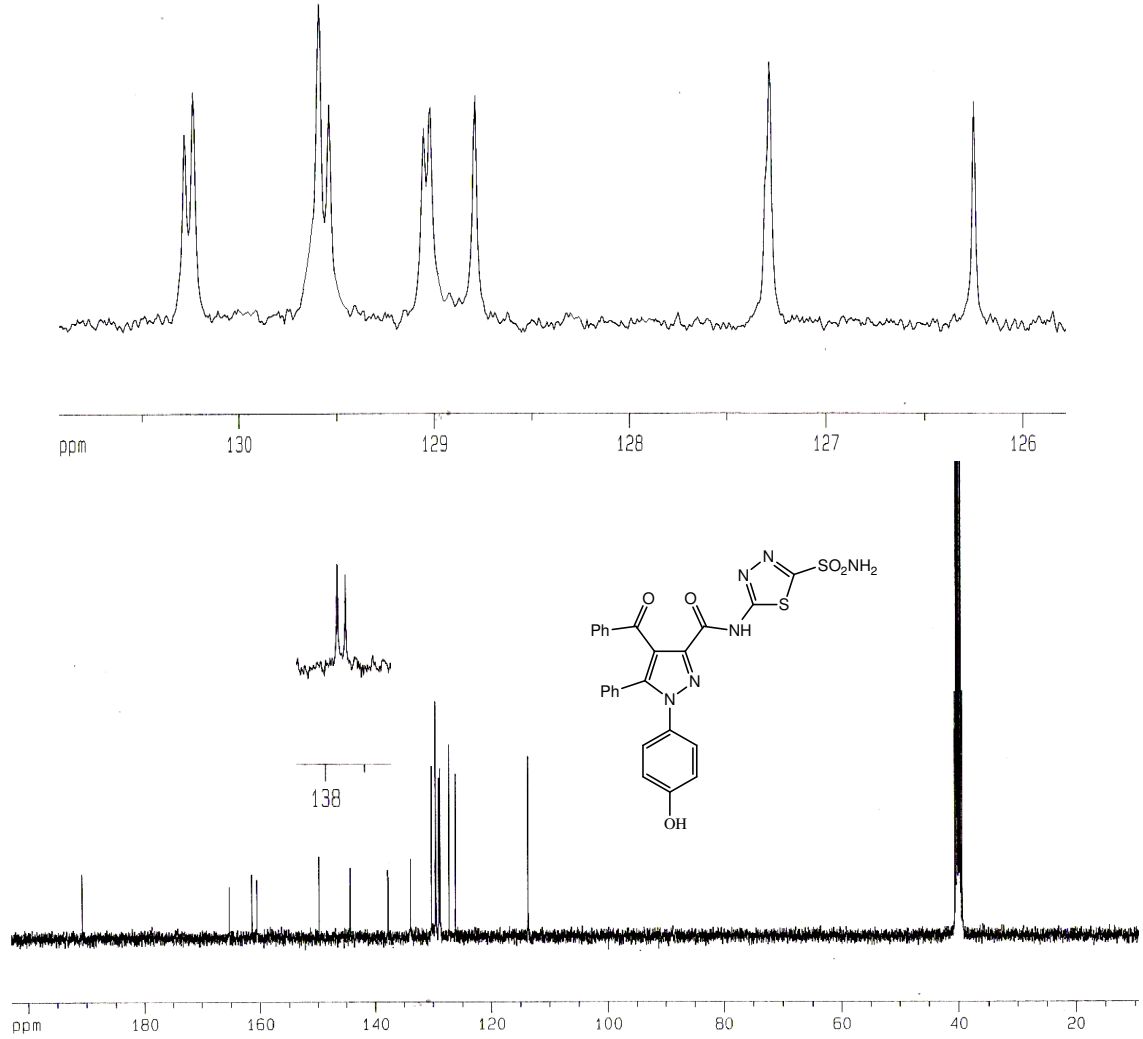




**Şekil 5.37** MS-13 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO)

MS-13 bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.38) incelendiğinde;  $\delta=190,560$  ppm'de gelen sinyal benzoil karbonilinden,  $\delta=165,288$  ppm'de gelen sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanan sinyallerdir.  $\delta=161,410$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,562$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir. Aromatik halkadaki  $-\text{OH}$  grubunun bağlı bulunduğu karbon; oksijen atomunun elektron çekici olması sebebiyle  $\delta=149,815$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\delta=144,526$  ppm ile  $\delta=113,725$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer

aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

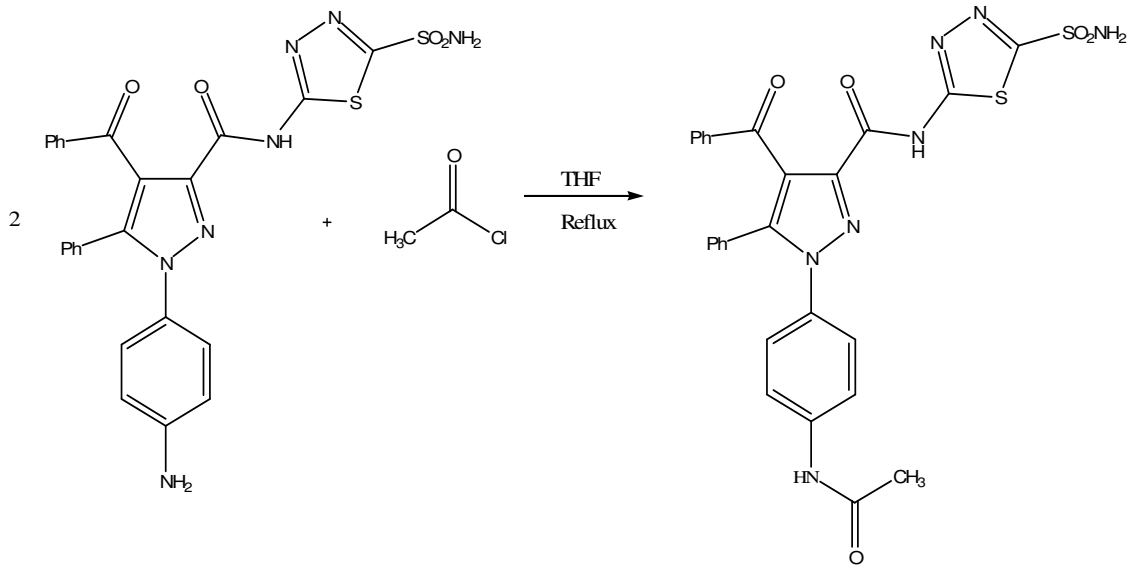


Şekil 5.38 MS-13 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(DMSO)

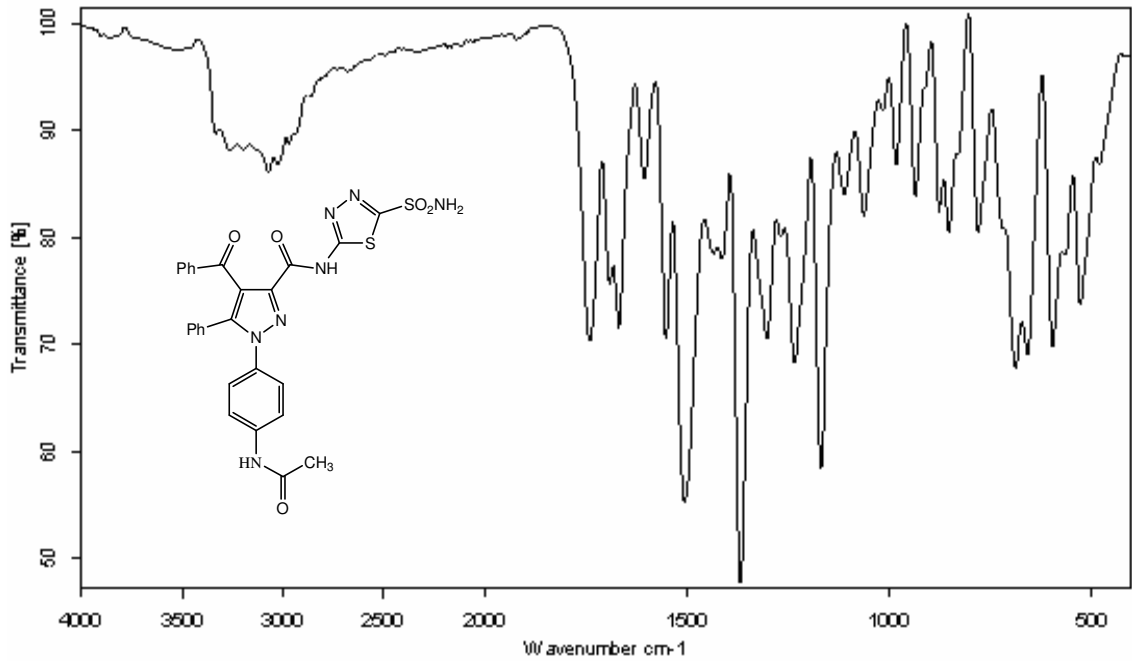
#### 5.14 MS Bileşiğinin Asetil Klorür ile Reaksiyonu(MS-14)

2 mmol MS bileşiği THF içerisinde çözüldü. Ardından 1 mmol asetil klorür ilave edilerek CaCl<sub>2</sub>'lü kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan madde eter ile muamele edilerek toz haline getirildi. Ardından ham ürün etanol-su karışımından kristallendirildi.

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



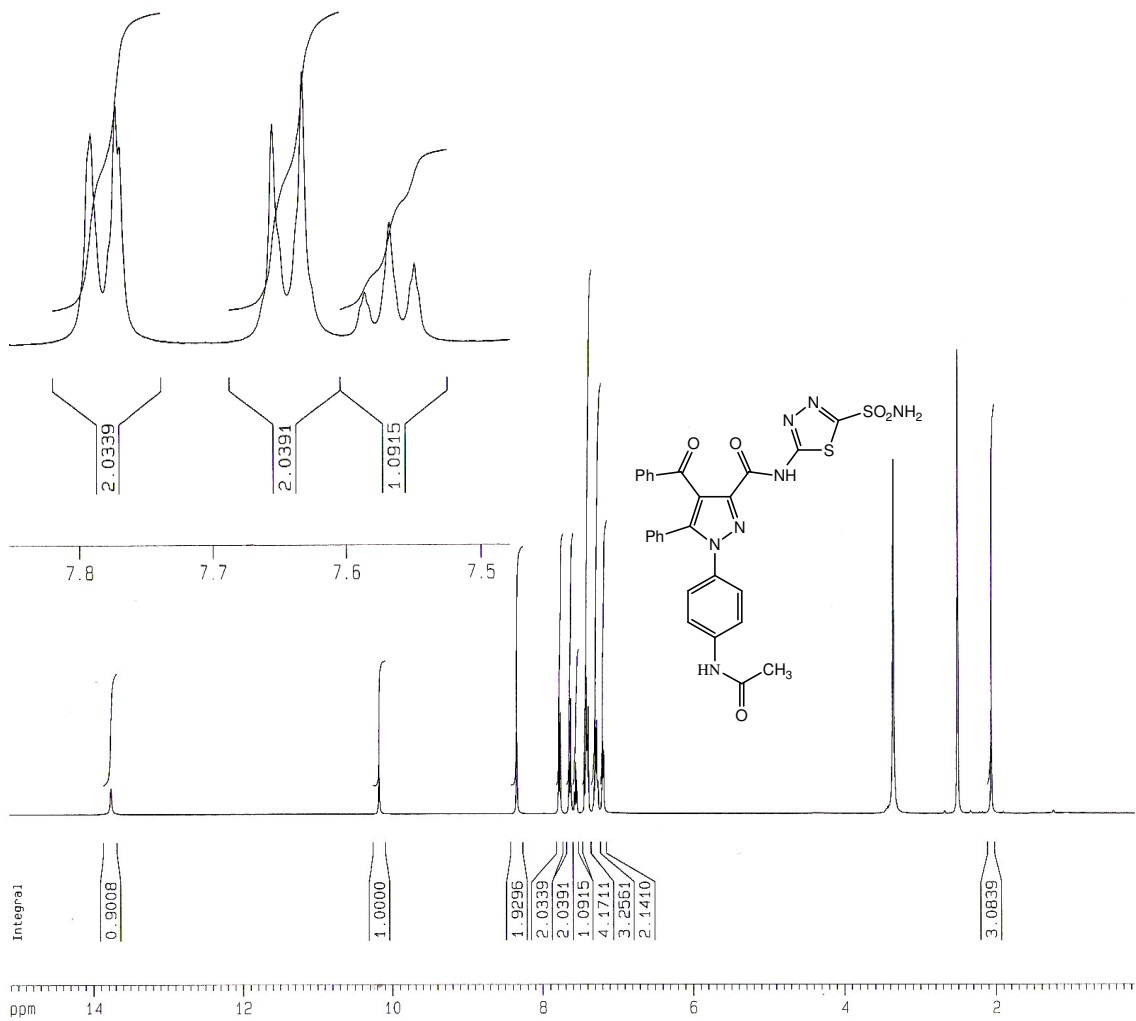
Elde edilen **MS-14** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.



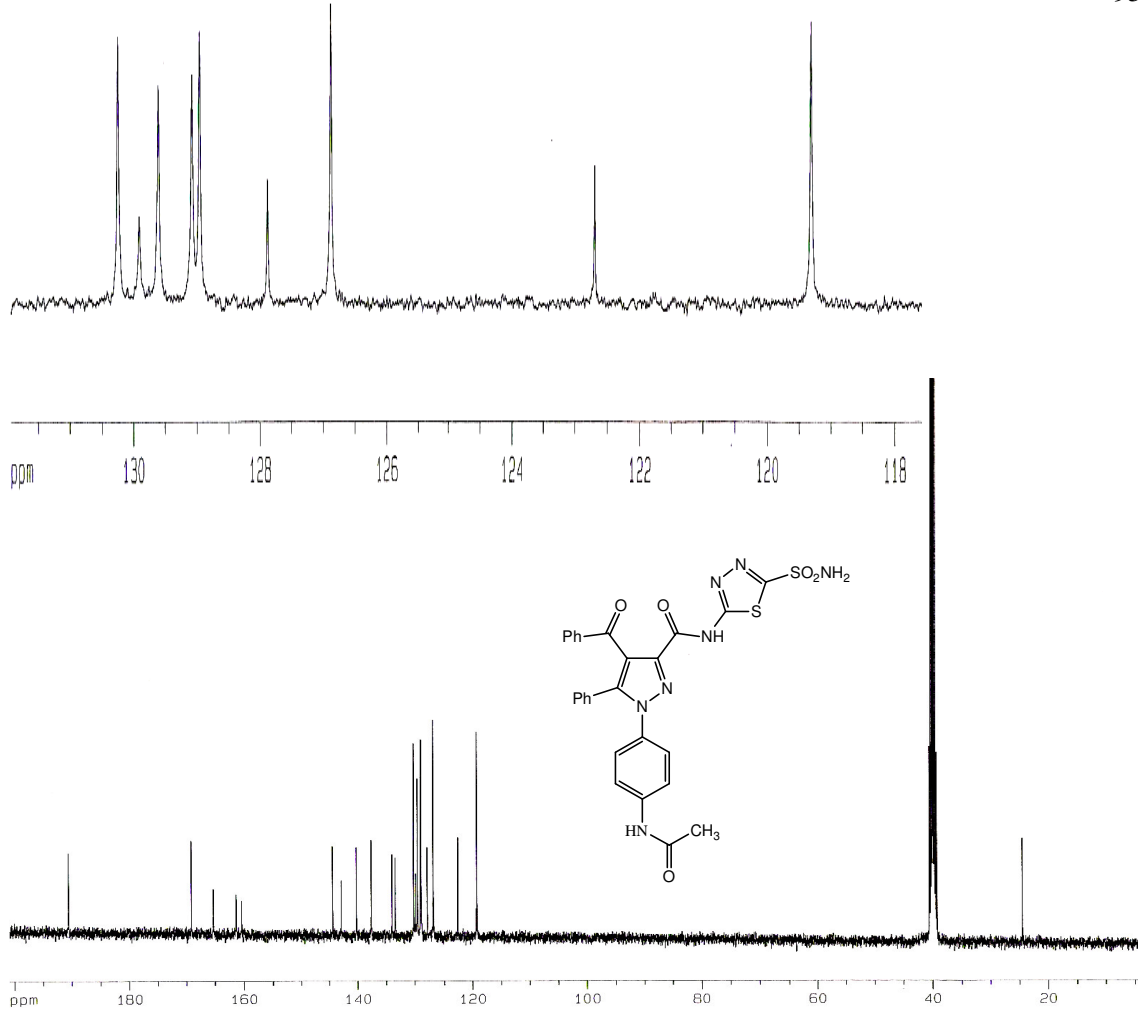
**Şekil 5.39** **MS-14** Bileşiğinin IR Spektrumu

**MS-14** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.39) incelendiğinde,  $3264\text{ cm}^{-1}$ 'de ve  $3198\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyaller amit gruplarının N-H gerilme titreşimlerine aittir.  $3026\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir.  $2971\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik

ise alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1740\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik, benzoil karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından ve  $1691\text{ cm}^{-1}$ 'deki ve  $1668\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pikler ise moleküldeki amit karbonilerine ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından kaynaklanmaktadır.  $1605\text{-}1433\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1367\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.40 MS-14 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu(DMSO)



**Şekil 5.41** MS-14 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(DMSO)

**MS-14** bileşiğinin DMSO’da alınmış <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 5.40) incelendiğinde;  $\delta=13,77$  ppm’deki bir protonluk sinyal amit(tiyadiazol) protonunun(-NH),  $\delta=10,18$  ppm’deki bir protonluk sinyal ise asetamide ait protonun(-NH) sinyalleridir  $\delta=8,35$  ppm’deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,79-7,18$  ppm’de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimleri göstermektedir. Bu aromatik halkalardaki yarılmalardan yüksek frekansta gözlenen  $\delta=7,79-7,77$  ppm ve  $\delta=7,65-7,63$  ppm’deki dublet-dublet şeklindeki yarılmalar; bir taraftan pirazol halkasındaki azota diğer taraftan asetamid yapısındaki azota bağlı olan aromatik halka protonlarıdır. Bu durum da yine bize bileşiğin para süstitüe olduğunu kanıtlar. Ayrıca  $\delta=2,06$  ppm’de gözlenen üç protonluk singlet sinyal ise asetil grubu metil(-CH<sub>3</sub>) protonlarına aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

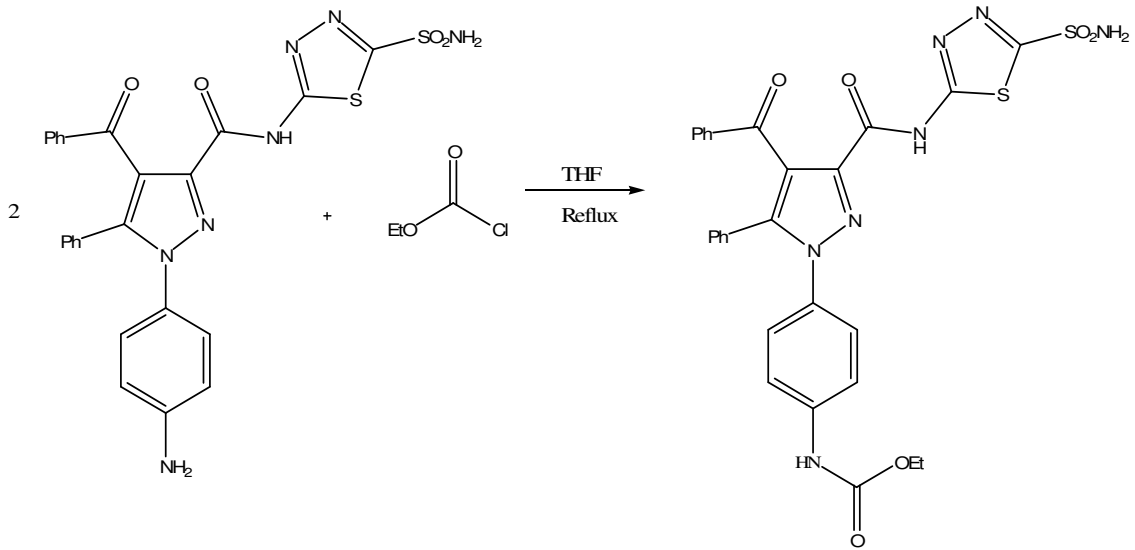
**MS-14** bileşiğinin DMSO’da alınmış <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 5.41) incelendiğinde;  $\delta=190,617$  ppm’de gözlenen sinyal benzoil karbonilinden,  $\delta=169,192$  ppm’de gözlenen sinyal

ise asetil grubu karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=165,297$  ppm'de gözlenen sinyal ise amit karbonilini göstermektedir.  $\delta=161,402$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=160,427$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,461$  ppm ile  $\delta=119,315$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Ayrıca  $\delta=24,533$  ppm'de gözlenen sinyal de asetil grubunun metil( $-\text{CH}_3$ ) karbonuna ait sinyaldir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

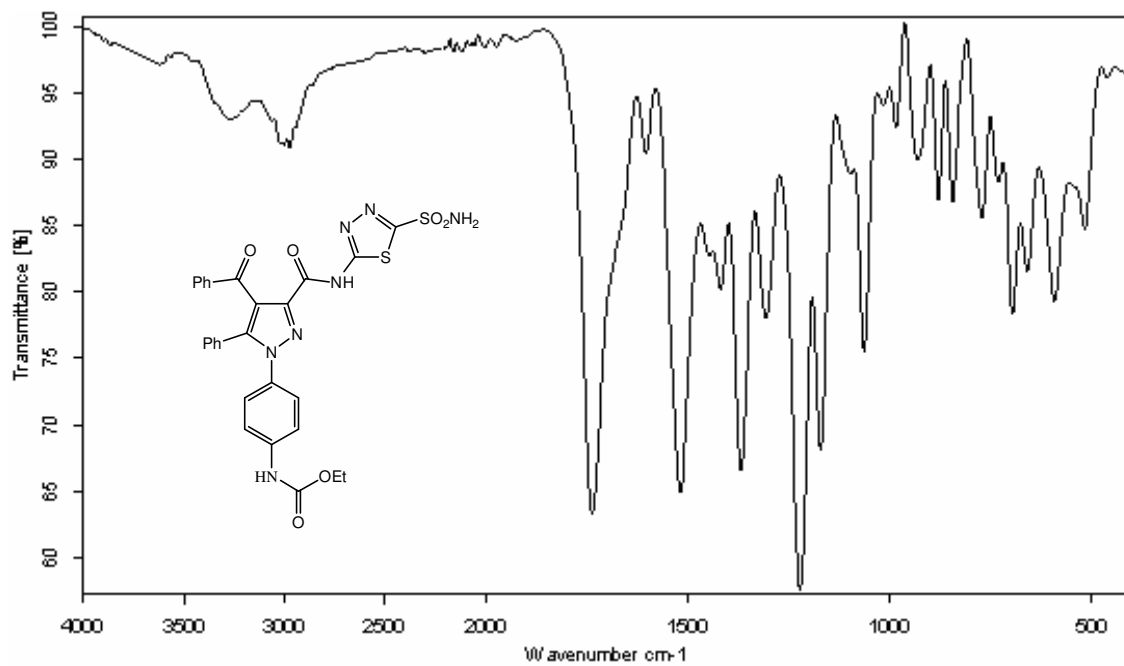
### 5.15 MS Bileşiğinin Etil Klor Formiyat(EKF) ile Reaksiyonu(MS-15)

2 mmol MS bileşiği THF içerisinde çözüldü. Ardından 1 mmol etil klor formiyat ilave edilerek  $\text{CaCl}_2$ 'lü kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan madde eter ile muamele edilerek toz haline getirildi. Ardından ham ürün etanol-su karışımından kristallendirildi.

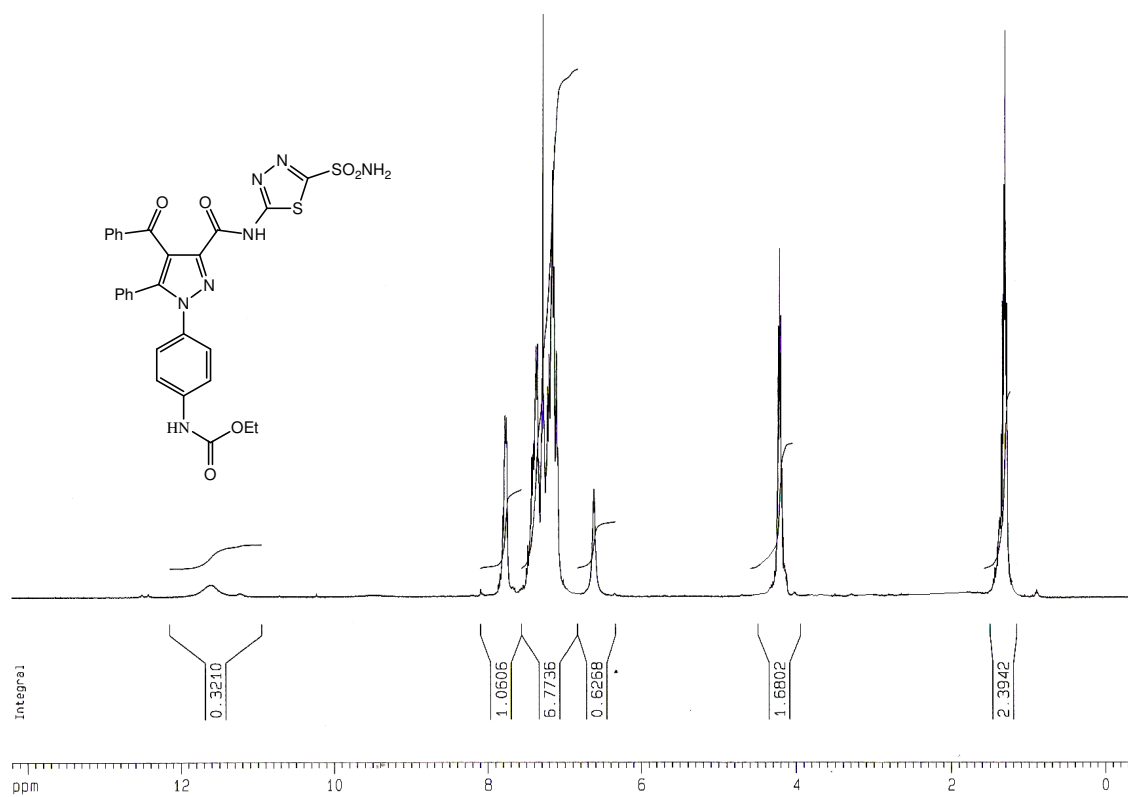
Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



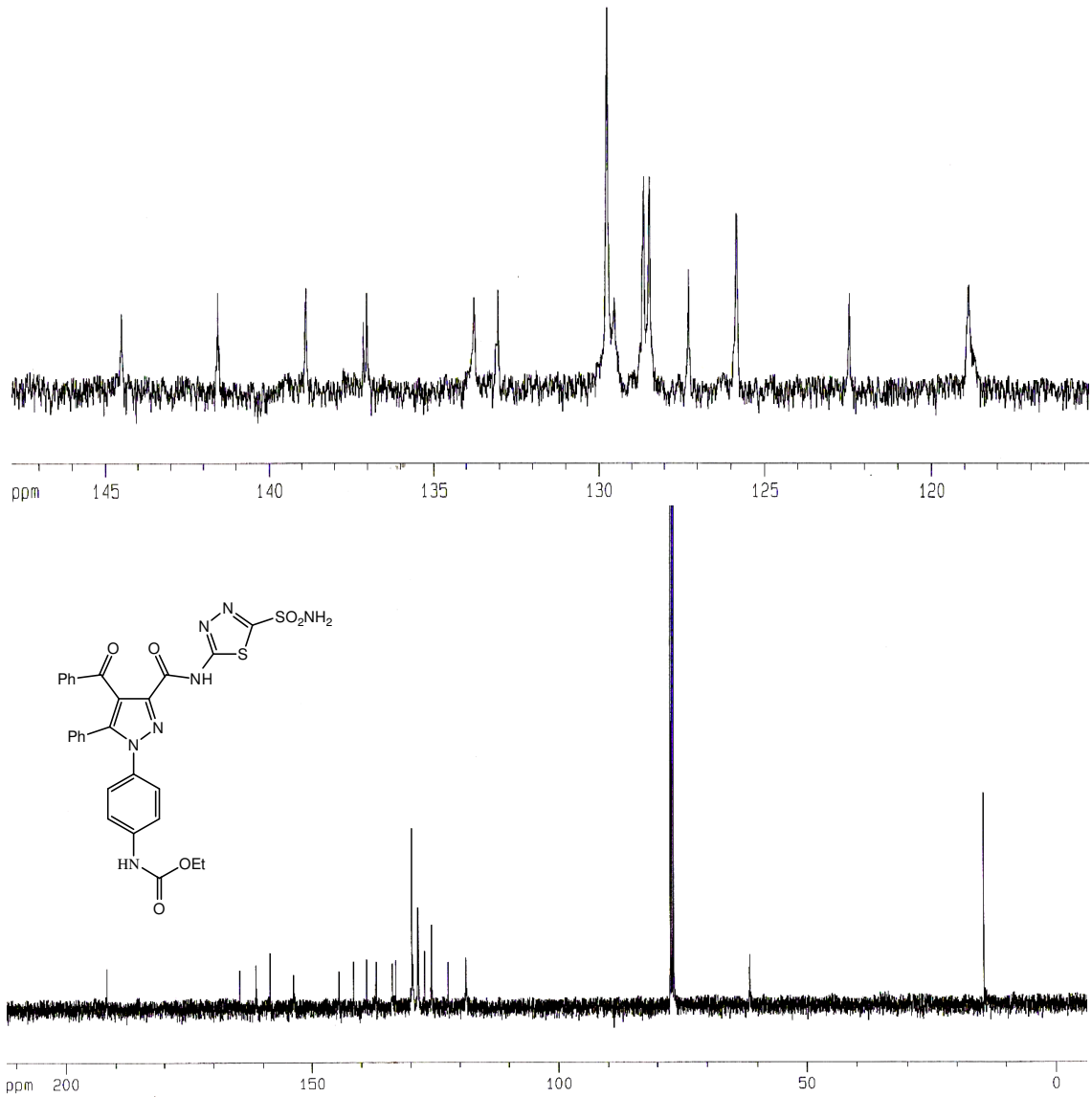
Elde edilen **MS-15** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 5.42 MS-15 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 5.43 MS-15 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 5.44 MS-15 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu( $\text{CDCl}_3$ )

**MS-15** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.42) incelendiğinde,  $3235\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal N-H gerilme titreşimlerine aittir.  $3003\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir.  $2973\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1737\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik, moleküldeki karbonil gruplarına ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından kaynaklanmaktadır.  $1603\text{-}1417\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1367\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubuna ait gerilme titreşimini



göstermektedir.  $1220\text{ cm}^{-1}$  ve  $1169\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmelerine aittir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.

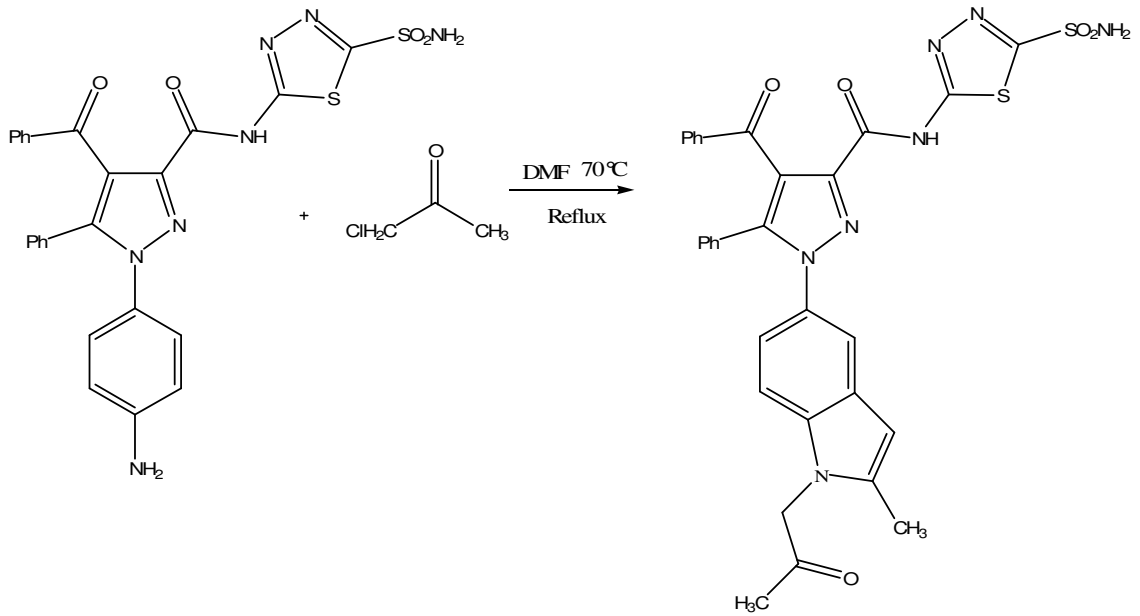
**MS-15** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$ 'te alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.43) incelendiğinde;  $\delta=11,57\text{ ppm}$ 'deki bir protonluk sinyal amit(tiyadiazol) protonuna(-NH) aittir.  $\delta=7,77\text{ ppm}$ 'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,45\text{-}7,00\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimlerden kaynaklanmaktadır.  $\delta=6,60\text{ ppm}$ 'deki bir protonluk sinyal ise karbamat protonunun(-NH) sinyalidir.  $\delta=4,32\text{-}4,15\text{ ppm}$  aralığında gözlenen sinyal ise metilenik(-OCH<sub>2</sub>) protonlara ait olup bu metilenik karbona komşu metil(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) grubu protonlarının sinyalleri de  $\delta=1,4\text{-}1,2\text{ ppm}$  aralığında gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**MS-15** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$ 'te alınmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.44) incelendiğinde;  $\delta=191,776\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal benzoil karbonilinden,  $\delta=164,681\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=161,405\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=158,554\text{ ppm}$ 'deki sinyal ise -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubu tarafındaki karbona aittir. Karbamat karbonili ise  $\delta=153,776\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir.  $\delta=144,510\text{ ppm}$  ile  $\delta=118,866\text{ ppm}$  aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. Ayrıca  $\delta=61,554\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal metilenik(-OCH<sub>2</sub>) karbona ait sinyal olup bu karbona komşu metil(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) karbonuna ait sinyal ise  $\delta=14,503\text{ ppm}$ 'de gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

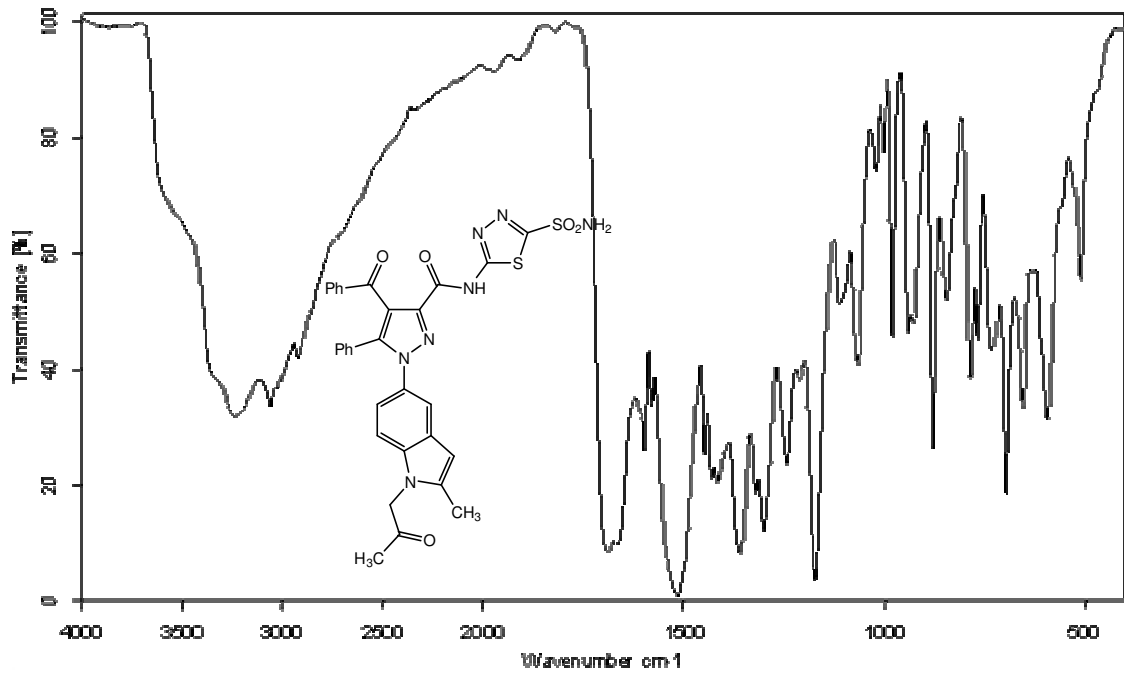
### **5.16 MS Bileşiğinin Kloro Aseton ile Reaksiyonu(MS-16)**

1mmol indirgenmiş amit bir balon içerisine alınarak bir miktar DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 1mmol kloroaseton ilave edildi. Reaksiyon  $70\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$  arasında  $\text{CaCl}_2$  başlıklı geri soğutucu altında üç gün sürdürüldü. Çözücü evaporatörde atıldıktan sonra kalan yoğun sıvı, su içerisine alınarak karıştırıldı. Toz haline gelen kahverengimsi ürün trompta süzüldü. Ardından etanol-su karışımında saflaştırılmaya çalışıldı. Çözünmeyen kısım süzülerek ayrıldı. Çözünen kısım ise daha sonra 9:1 oranında kloroform-metanol karışımından saflaştırıldı.

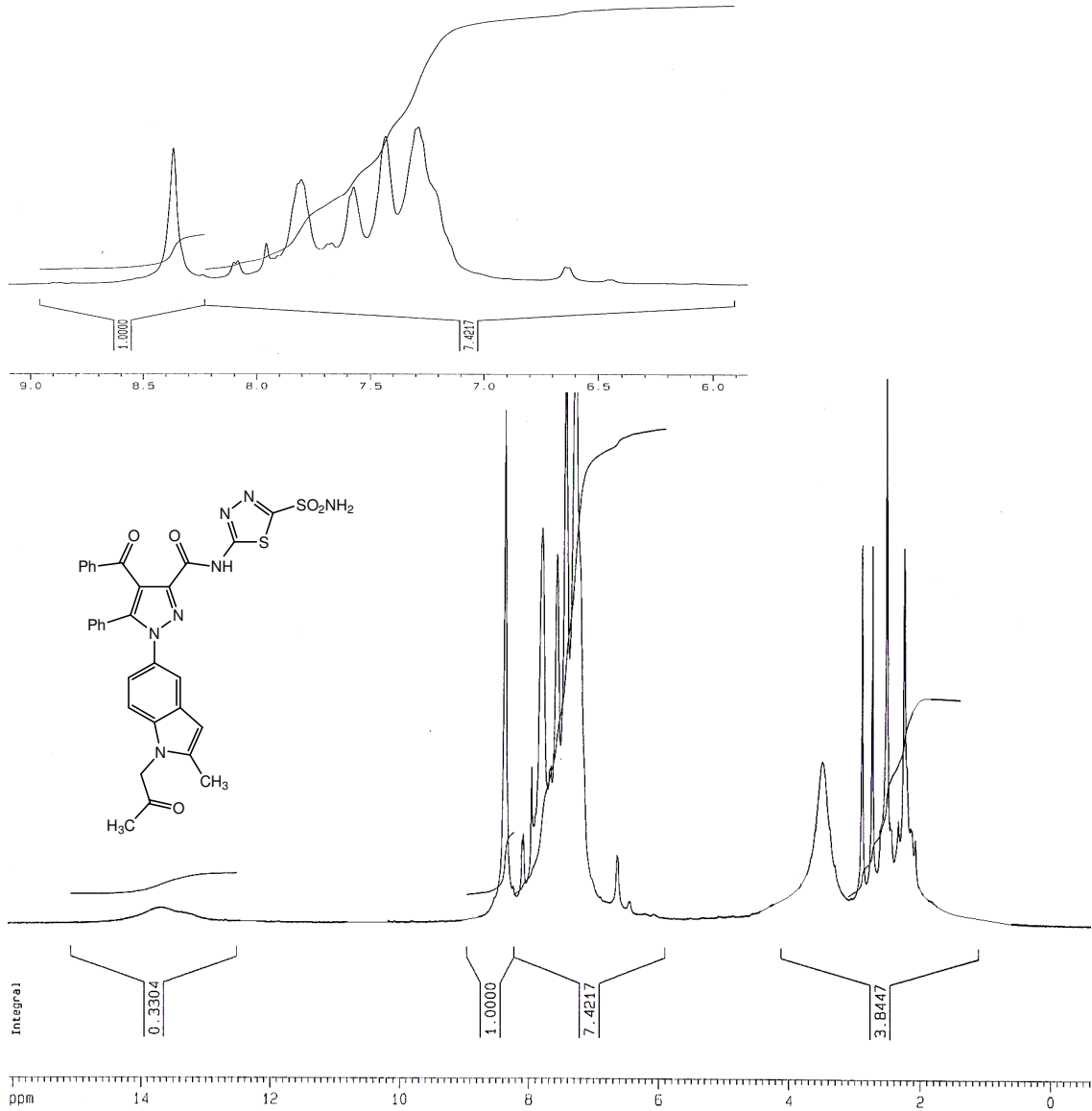
Elde edilen bileşğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



Elde edilen **MS-16** bileşğinin yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

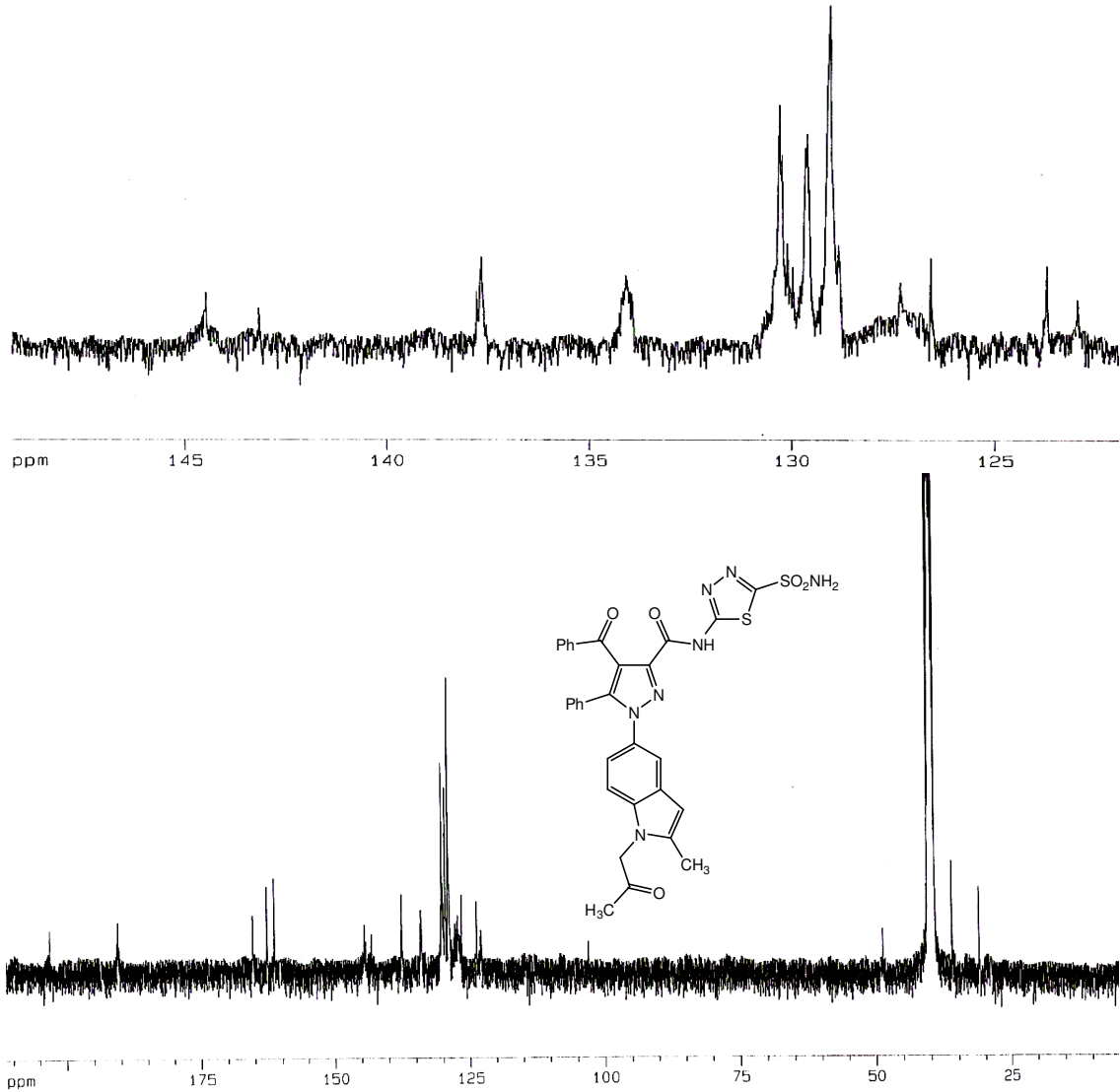


Şekil 5.45 MS-16 Bileşğinin IR Spektrumu



**Şekil 5.46** MS-16 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu(DMSO)

MS-16 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.45) incelendiğinde, 3240  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal N-H gerilme titreşimlerine aittir. 3059  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir. 2922  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1689  $\text{cm}^{-1}$ 'deki keskin pik, moleküldeki karbonil gruplarına ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından kaynaklanmaktadır. 1598-1448  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1358  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.



Şekil 5.47 MS-16 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(DMSO)

MS-16 bileşiğinin DMSO'da alınmış <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 5.46) incelendiğinde;  $\delta=15,08-12,52$  ppm aralığındaki bir protonluk yayvan sinyal amit protonuna(-NH) aittir.  $\delta=8,37$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=8,08-6,64$  ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimlerden kaynaklanmaktadır. İndol halkasının 3 konumundaki sinyal ise aromatik bölge protonları ile çakışmıştır.  $\delta=2,89$  ppm'de gözlenen sinyal ise bir taraftan azota diğer taraftan karbonile bağlı metilenik(-CH<sub>2</sub>) protonlara aittir. Ayrıca indol halkasının 2 konumuna bağlı olan metil(-CH<sub>3</sub>) protonları  $\delta=2,51$  ppm'de

gözlenirken karbonile komşu diğer metil protonları ise  $\delta=2,24$  ppm'de gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

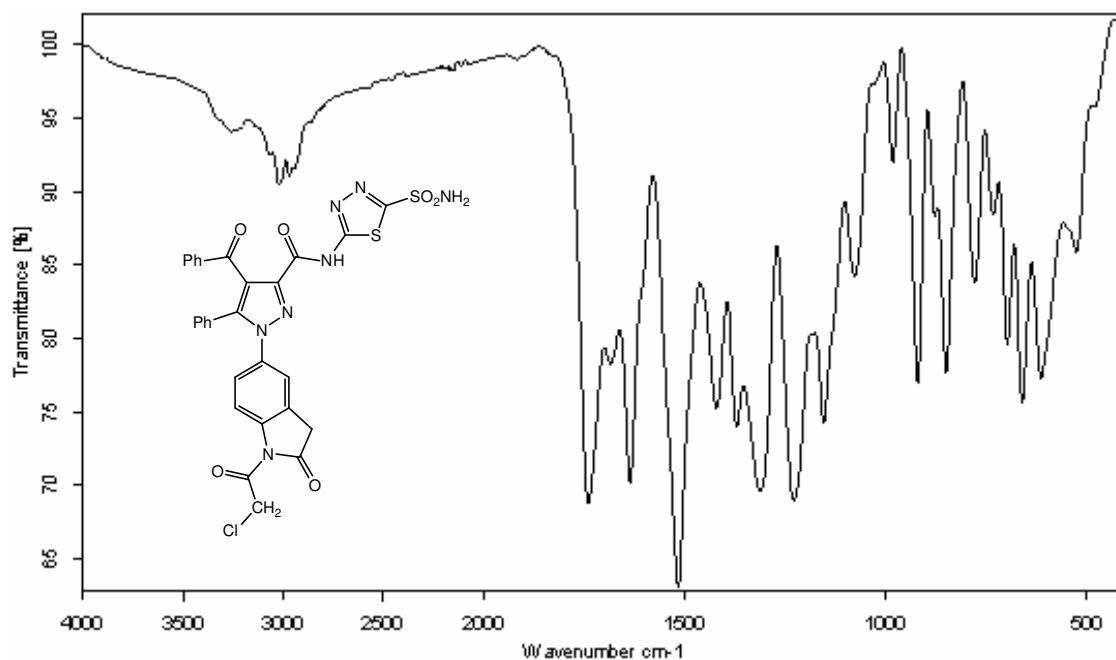
**MS-16** bileşiğinin DMSO'da alınmış  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 5.47) incelendiğinde;  $\delta=203,139$  ppm'de gözlenen sinyal asetil karbonilinden,  $\delta=190,522$  ppm'de gözlenen sinyal benzoil karbonilinden ve  $\delta=165,329$  ppm'de gözlenen sinyal ise amit karbonilinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=162,791$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=161,409$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,479$  ppm ile  $\delta=122,950$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise diğer aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir. İndol halkasının 3 konumundaki karbon da  $\delta=103,036$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\delta=48,815$  ppm'de gözlenen sinyal ise bir taraftan karbonile diğer taraftan da azot atomuna bağlı metilenik( $-\text{NCH}_2\text{C}=\text{O}$ ) karbona ait sinyaldir. İndol halkasına direk bağlı olan metil grubu karbonu  $\delta=36,269$  ppm'de gözlenirken moleküldeki diğer asetil grubu metil karbonu da  $\delta=31,248$  ppm'de gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

### 5.17 **MS** Bileşiğinin Kloro Asetil Klorür ile Reaksiyonu(**MS-17**)

1mmol indirgenmiş amit bir balon içerisine alınarak bir miktar DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 1mmol kloroasetil klorür ilave edildi. Reaksiyon  $70-80$  °C arasında  $\text{CaCl}_2$  başlıklı geri soğutucu altında üç gün sürdürüldü. Çözücü evaporatörde atıldıktan sonra kalan yoğun sıvı, su içerisine alınarak karıştırıldı. Toz haline gelen kahverengimsi ürün trompta süzüldü. Elde edilen ham ürün toluenden kristallendirildi.

Elde edilen **MS-17** bileşiğinin yapısı IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR ve Kütle spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**MS-17** Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.48) incelendiğinde,  $3275\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen sinyal N-H gerilme titreşimlerine aittir.  $3018\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimine aittir.  $2970\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1739\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik, benzoil karbonilinden  $1684\text{ cm}^{-1}$ 'deki keskin pik, moleküldeki amit karbonil gruplarına ait gerilme titreşim absorpsiyonlarından kaynaklanmaktadır.  $1600-1419\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte bağların(C=C ve C=N) gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1369\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubuna ait gerilme titreşimini göstermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısına uygundur.

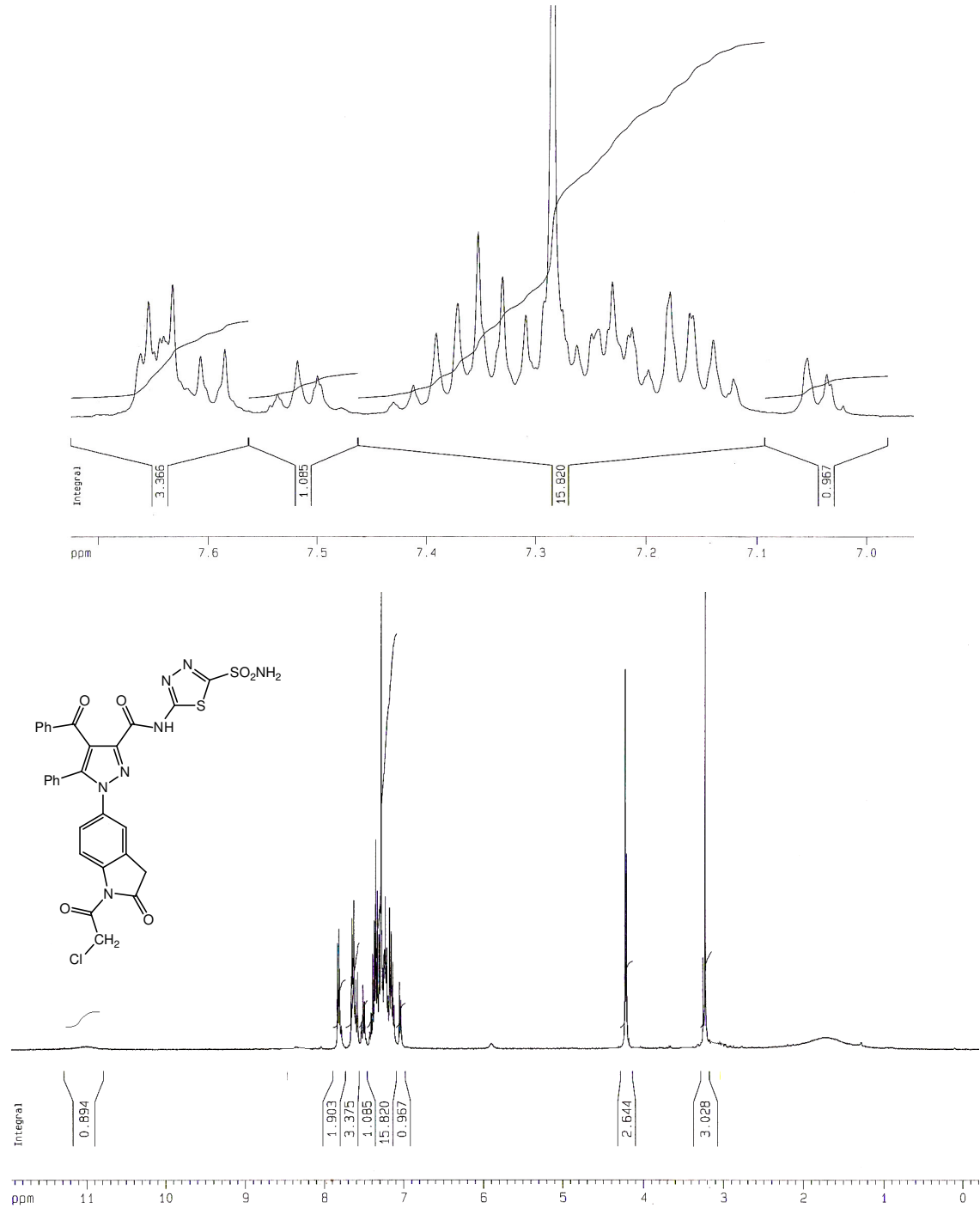


Şekil 5.48 MS-17 Bileşiğinin IR Spektrumu

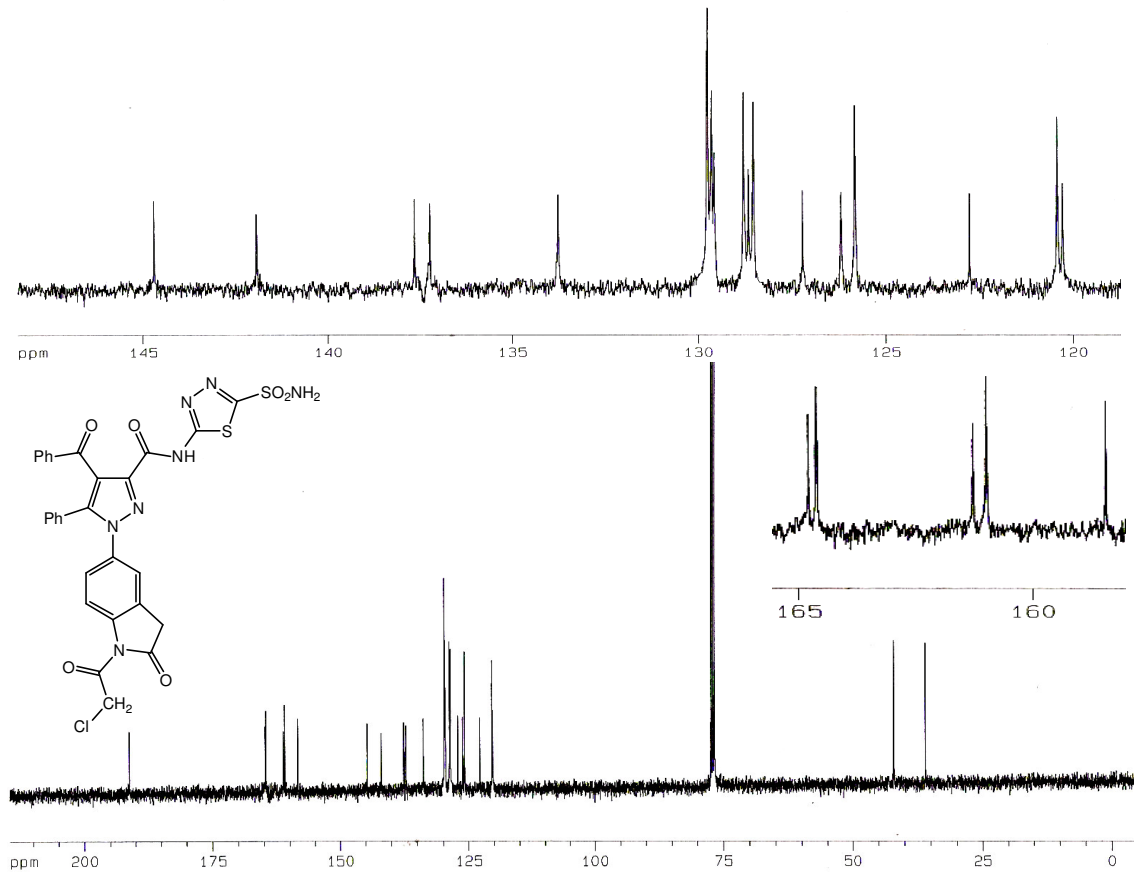
**MS-17** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$ 'te alınmış  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.49) incelendiğinde;  $\delta=11,20-10,80$  ppm aralığındaki yayvan pik amit protonuna ( $-\text{NH}$ ) aittir.  $\delta=7,83-7,79$  ppm'deki iki protonluk sinyal bileşiğe bağlı tiyadiazol halkasında bulunan sülfonamit ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) grubuna ait serbest amin protonlarını göstermektedir.  $\delta=7,66-7,03$  ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik halka protonlarına ait titreşimlerden kaynaklanmaktadır.  $\delta=4,23-4,21$  ppm'de gözlenen sinyal ise bir taraftan klor atomuna diğer taraftan karbonile bağlı metilenik ( $-\text{CH}_2$ ) protonlara aittir. Ayrıca oksindol halkasının 3 konumundaki metilenik karbona ait protonlar  $\delta=3,25-3,22$  ppm'de gözlenmektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

**MS-17** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$ 'te alınmış  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 5.50) incelendiğinde;  $\delta=191,245$  ppm'de gözlenen sinyal benzoil karboniline aittir.  $\delta=164,789$  ppm'de,  $\delta=164,626$  ppm'de, ve  $\delta=161,286$  ppm'de gözlenen sinyaller ise amit karbonillerinden kaynaklanmaktadır.  $\delta=160,995$  ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbonlardan amit tarafındaki karbona,  $\delta=158,419$  ppm'deki sinyal ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  grubu tarafındaki karbona aittir.  $\delta=144,686$  ppm ile  $\delta=120,274$  ppm aralığında gözlenen sinyaller ise aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına aittir.  $\delta=42,061$  ppm'de gözlenen sinyal ise bir taraftan karbonile diğer taraftan da klor atomuna bağlı metilenik ( $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ) karbona ait sinyaldir. İndol halkasının 3

konumundaki metilenik(-CH<sub>2</sub>) karbon ise  $\delta=36,045$  ppm'de sinyal vermektedir. Bu veriler önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır.

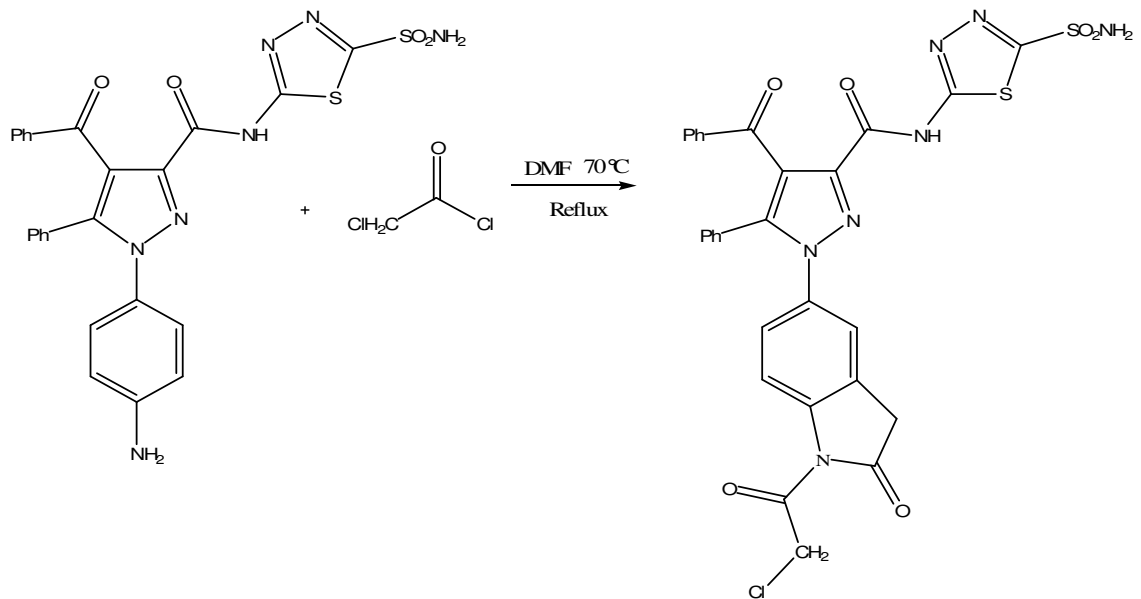


Şekil 5.49 MS-17 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

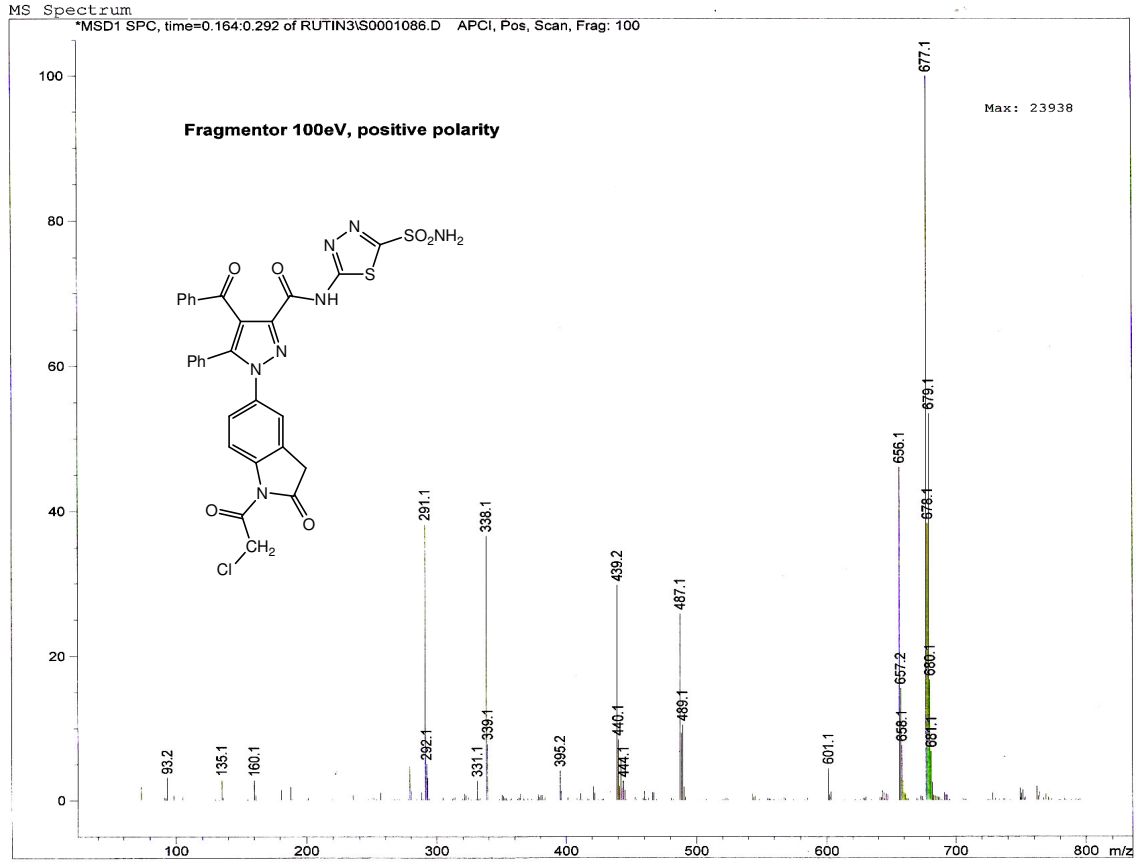


Şekil 5.50 MS-17 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu(CDCl<sub>3</sub>)

Elde edilen bileşiğin reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.





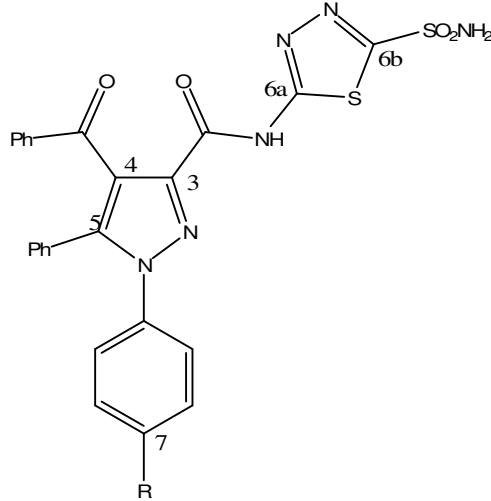


Şekil 5.51 MS-17 Bileşiğinin Kütle(Mass) Spektrumu

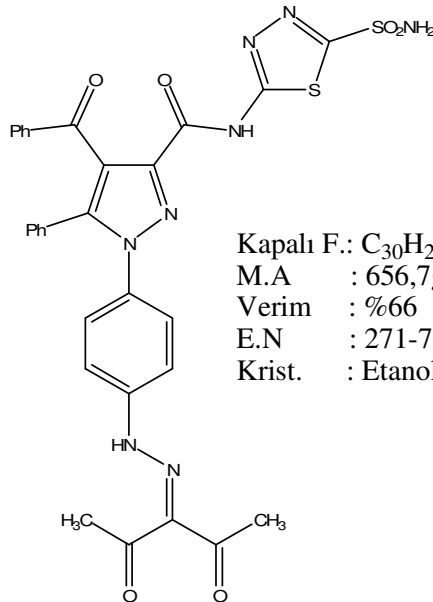
MS-17 Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 5.51), 679,1 m/z'deki keskin sinyalde(M+18) okunan değer, bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir. Su molekülü ile birlikte molekül kütlelerinin tam olarak uyması yapıyı kesin olarak doğrulamaktadır[63,64].

## 6. BULGULAR

### 6.1. MS Bileşiği ile Yapılan Reaksiyonlar



#### 6.1.1. 4-benzoil-1-(4-(2-(2,4-dioksopentan-3-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) pirazol-3-karboksamit(MS-1)



Kapalı F.: C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

M.A : 656,7g/mol

Verim : %66

E.N : 271-73 °C

Krist. : Etanol-Su

3 g. sodyum asetat 10 ml. suda çözülerek üzerine 0,545 g.(1 mmol) MS bileşiği ilave edildi. Ardından maddelerin tümü çözüne kadar soğukta alkol ilave edilerek karıştırıldı. Çözeltiye 2 ml. d.HCl ilave edilerek buz banyosunda 0°C'ye kadar soğutuldu. Ayrı bir kapta 0,083 g.(1,2

mmol) NaNO<sub>2</sub>'in 10 ml suda çözülmesiyle hazırlanan çözelti de 0°C'ye soğutularak, amin çözeltisinin üzerine eklendi ve diazonyum tuzu çözeltisi hazırlandı.

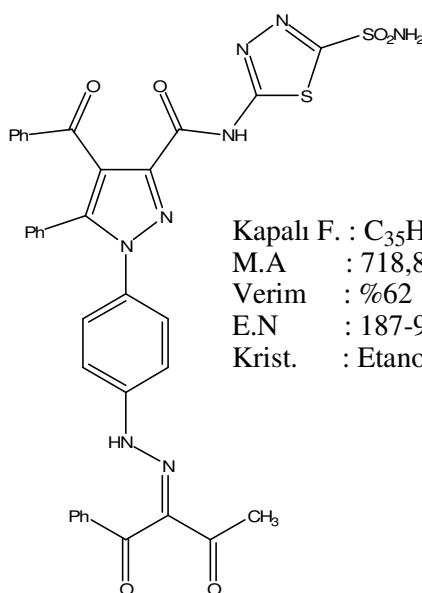
MS bileşiğinin hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine 0,103 ml.(1 mmol) asetil aseton alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3170(N-H gerilme), 3028(aromatik C-H gerilme), 2971(alifatik C-H gerilme), 1739(benzoil; C=O), 1695(asetil; C=O), 1686( amit; C=O), 1622( amit 2.bant eğilme), 1596-1445(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1354(sülfonamid; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme)[58].

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 13,81(*s*, amit -NH protonu ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) protonu çakışmış), 8,36(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,82-7,24(*m*, aromatik bölge protonları), 2,48 ve 2,41(*s*, metil(-CH<sub>3</sub>) protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 197,494 ve 196,875(asetil, C=O), 190,562(benzoil, C=O), 165,336( amit, C=O), 161,423 ve 160,365(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,489(C<sub>7</sub>), 143,056(C<sub>3</sub>), 142,591(C<sub>5</sub>), 137,680-122,908(diğer aromatik halka karbonları ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubu karbonu), 116,910(C<sub>4</sub>), 31,711 ve 26,873(metil(-CH<sub>3</sub>) karbonları).

#### 6.1.2. 4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-dioksa-1-fenilbutan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) pirazol-3-karboksamit(MS-2)



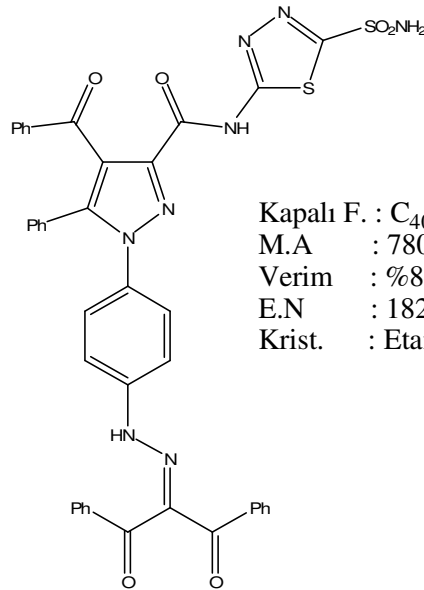
MS bileşiminin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,162 g.(1 mmol) benzoil aseton alkolde çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3190(N-H gerilme), 3005(aromatik C-H gerilme), 2971(alifatik C-H gerilme), 1739(keton; C=O), 1674(amit; C=O), 1597-1447(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1365(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 13,86(s, amit(-NH) protonu), 11,31(s, hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) protonu), 8,35(s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,81-7,11(m, aromatik bölge protonları), 1,92(s, metil(-CH<sub>3</sub>) protonu).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 196,601 ve 195,435(benzoil asetona ait ketonlar, C=O), 190,668(benzoil, C=O), 165,111(amit, C=O), 161,743 ve 160,701(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,381(C<sub>7</sub>), 143,849(C<sub>3</sub>), 140,268(C<sub>5</sub>), 137,739-122,721(diğer aromatik halka karbonları ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubu karbonu), 115,156(C<sub>4</sub>), 25,423(metil(-CH<sub>3</sub>) karbonu).

**6.1.3. 4-benzoil-1-(4-(2-(1,3-diokso-1,3-difenilpropan-2-iliden)hidrazinil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il) pirazol-3-karboksamit(MS-3)**



Kapalı F. : C<sub>40</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>  
M.A : 780,8g/mol  
Verim : %84  
E.N : 182 °C  
Krist. : Etanol-Su

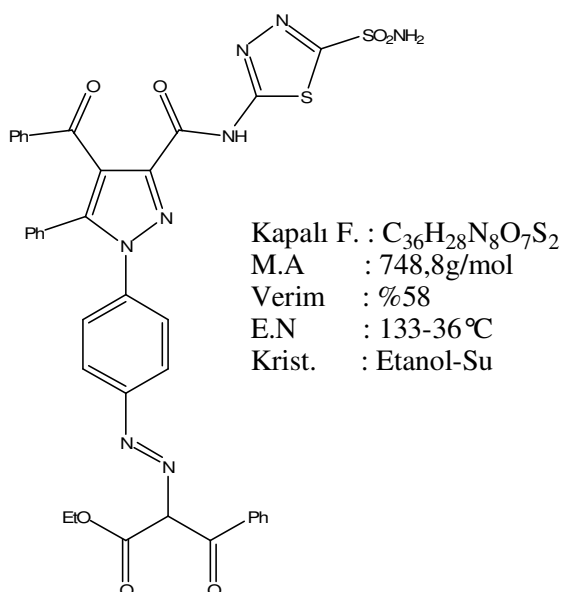
MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,224 g.(1 mmol) dibenzoil metan alkolde çözümlenerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3180(N-H gerilme), 3027(aromatik C-H gerilme), 1739(tüm benzoiller; C=O), 1656(amt; C=O), 1596-1448(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1366(sülfonamt; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 13,70(*s*, amt(-NH)) protonu), 11,70(*s*, hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) protonu), 8,35(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 8,20-7,20(*m*, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 194,168 ve 191,013(dibenzoil metan benzoilleri, C=O), 190,593(benzoil, C=O), 165,306(amt, C=O), 161,437 ve 160,382(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,393(C<sub>7</sub>), 143,689(C<sub>3</sub>), 142,895(C<sub>5</sub>), 138,497-122,794(diğer aromatik halka karbonları ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubu karbonu), 115,509(C<sub>4</sub>).

#### 6.1.4. Etil 2-((4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil) pirazol-1-il)fenil)diazenil)-3-okso-3-fenilpropanoat(MS-4)



MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,172 ml.(1 mmol) etil benzoil asetat alkolde seyreltilerek soğukta

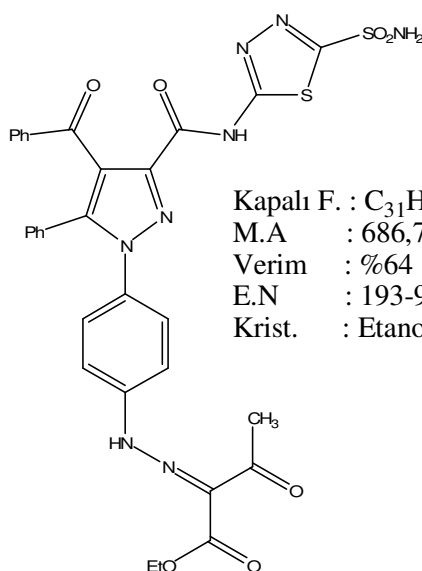
ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek tromпта süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3197(N-H gerilme), 3027(aromatik C-H gerilme), 2971(alifatik C-H gerilme), 1739(benzoil ve ester; C=O), 1664(amit; C=O), 1597-1448(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1367(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme), 1228(C-O-C asimetrik gerilmesi), 1169(C-O-C simetrik gerilmesi).

**<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 12,62(*s*, amit(-NH) protonu), 8,20-7,20(*m*, aromatik bölge protonları ve -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları çakışmış), 4,36-4,02 aralığındaki sinyaller(metilenik(-OCH<sub>2</sub>(*q*) ve diazenil(-N=N-CH-) grubu protonu(*s*) sinyali), 1,34-1,25(*t*, metil(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 191,398 ve 189,456(benzoiller, C=O), 164,628 ve 163,595(ester ve amit, C=O), 161,670 ve 158,640(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,655(C<sub>7</sub>), 142,087(C<sub>3</sub>), 141,851(C<sub>5</sub>), 137,170-122,594(diğer aromatik halka karbonları), 115,513(C<sub>4</sub>), 72,945(diazenil(-N=N-CH) grubu karbonu), 61,720(-OCH<sub>2</sub>), 13,995(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**6.1.5. Etil 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksobutanoat(MS-5)**



MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,126 ml.(1 mmol) etil aseto asetat alkolde seyreltilerek soğukta

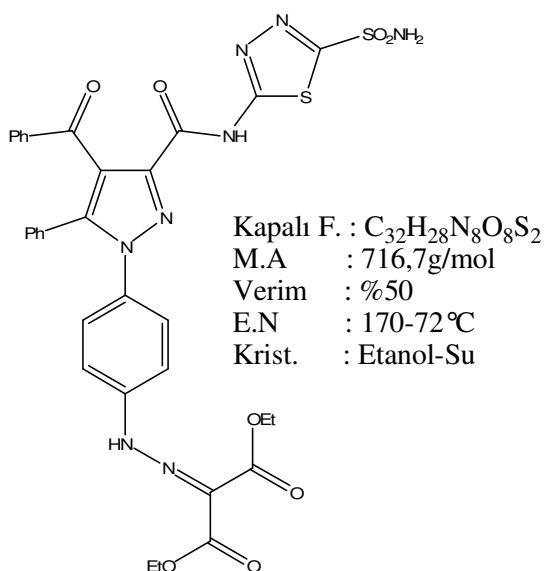
ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek tromпта süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3212(N-H gerilme), 3018(aromatik C-H gerilme), 2971(alifatik C-H gerilme), 1740(keton ve ester; C=O), 1664(amit; C=O), 1600-1427(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1367(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme), 1216(C-O-C asimetrik gerilmesi), 1172(C-O-C simetrik gerilmesi).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 14,02(*s*, amit(-NH) protonu), 11,73(*s*, hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) protonu), 8,33(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,79-7,08(*m*, aromatik bölge protonları), 4,32-4,27(*q*, metilenik(-OCH<sub>2</sub>)), 2,51(*t*, metil(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) protonları), 1,28(*s*, asetil metili(-CH<sub>3</sub>)).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 194,299(asetil, C=O), 190,725(benzoil, C=O), 164,862 ve 162,865(ester ve amit, C=O), 162,153 ve 160,226(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 154,774(C<sub>7</sub>), 144,299(C<sub>3</sub>), 143,308(C<sub>5</sub>), 137,807-122,717(diğer aromatik halka karbonları ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubu karbonu), 115,671(C<sub>4</sub>), 61,792(-OCH<sub>2</sub>), 25,799(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 13,995(asetil metil karbonu).

#### 6.1.6. Dietil 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)pirazol-1-il)fenil)hidrazono)malonat(MS-6)



MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,152 ml.(1 mmol) dietil malonat alkolde seyreltilerek soğukta

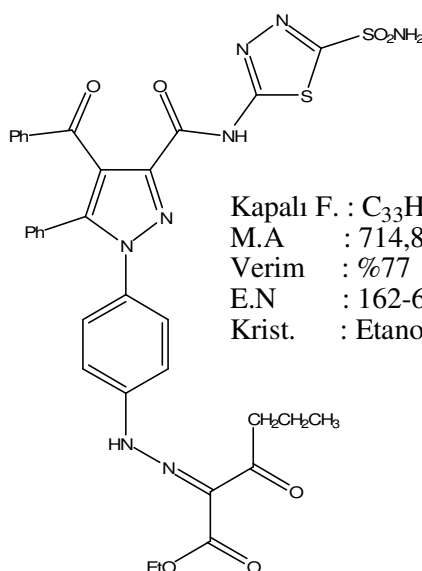
ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek tromпта süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3184(N-H gerilme), 3019(aromatik C-H gerilme), 2970(alifatik C-H gerilme), 1740(tüm karboniller; C=O), 1610-1429(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1367(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme), 1218(C-O-C asimetrik gerilmesi), 1173(C-O-C simetrik gerilmesi).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 12,00(*s*, amit(-NH)) protonu ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) protonu çakışmış), 8,30(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,79-6,55(*m*, aromatik bölge protonları), 4,34-4,12(*q*, metilenik(-OCH<sub>2</sub>)), 1,28(*t*, metil(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 190,792(benzoil; C=O), 172,506(ester; C=O), 164,594(amit; C=O), 162,701 ve 161,292(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 149,850(C<sub>7</sub>), 144,175(C<sub>3</sub>), 138,926(C<sub>5</sub>), 137,858-122,275(diğer aromatik halka karbonları ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubu karbonu), 113,675(C<sub>4</sub>), 61,308(-OCH<sub>2</sub>), 21,588(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**6.1.7. Etil 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksoheksanoat(MS-7)**



MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,16 ml.(1 mmol) etil bütiril asetat alkolde seyreltilerek soğukta



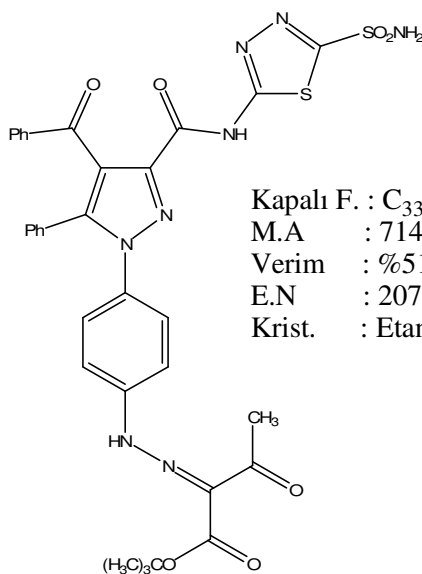
ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken sarı renkli çökelek tromпта süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3184(N-H gerilme), 3007(aromatik C-H gerilme), 2968(alifatik C-H gerilme), 1740(ester; C=O), 1678(keton; C=O), 1656(amit; C=O), 1598-1450(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1368(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme), 1205(C-O-C asimetrik gerilmesi), 1170(C-O-C simetrik gerilmesi).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 13,69(*s*, amit(-NH) protonu), 11,51(*s*, hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) protonu), 8,30(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,80-7,22(*m*, aromatik bölge protonları), 4,35-4,26(*q*, metilenik(-OCH<sub>2</sub>)protonlar), 2,91-2,83(*t*, propil(-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1,64-1,54(*h*(*altılı*), propil(-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1,32-1,25(*t*, metilenik(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) protonlar), 0,93-0,90(*t*, propil(-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 196,468(propanoil; C=O), 190,584(benzoil; C=O), 165,273(ester; C=O), 162,884(amit; C=O), 161,537 ve 160,514(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,489(C<sub>7</sub>), 143,304(C<sub>3</sub>), 143,140(C<sub>5</sub>), 133,970-116,681(diğer aromatik halka karbonları ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubu karbonu), 115,579(C<sub>4</sub>), 61,733(-OCH<sub>2</sub>), 39,041(-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 17,862(-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,348(-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,146(-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 6.1.8. tert-Bütül 2-(2-(4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)hidrazono)-3-oksobutanoat(MS-8)



Kapalı F. : C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>  
M.A : 714,8g/mol  
Verim : %51  
E.N : 207 °C  
Krist. : Etanol-Su

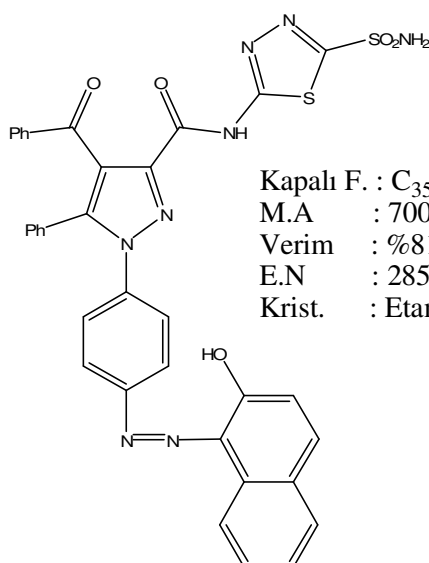
MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,163 ml.(1 mmol) t-bütül aseto asetat alkolde seyreltilerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3190(N-H gerilme), 3025(aromatik C-H gerilme), 2974(alifatik C-H gerilme), 1741(ester ve keton; C=O), 1673(amit; C=O), 1600-1426(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1365(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme), 1224(C-O-C asimetrik gerilmesi), 1174(C-O-C simetrik gerilmesi).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO+CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 14,18(s, amit(-NH) protonu), 11,92(s, hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) protonu), 8,20(s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,76-6,55(m, aromatik bölge protonları), 2,52-2,37(s, asetil(-COCH<sub>3</sub>)protonları), 1,53(s, t-bütül(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO+CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 193,889(asetil; C=O), 190,460(benzoil; C=O), 165,261(ester; C=O), 162,029(amit; C=O), 161,386 ve 160,058(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,111(C<sub>7</sub>), 142,814(C<sub>3</sub>), 142,550(C<sub>5</sub>), 137,636-115,798(diğer aromatik halka karbonları ve hidrazinil(-NH-N=CR<sub>2</sub>) grubu karbonu), 113,801(C<sub>4</sub>), 81,425(-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28,317(-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26,664(-COCH<sub>3</sub>).

#### 6.1.9. 4-benzoil-1-(4-((2-hidroksinaftalin-1-il)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-9)



Kapalı F. : C<sub>35</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>  
M.A : 700,7g/mol  
Verim : %81  
E.N : 285 °C  
Krist. : Etanol-Su

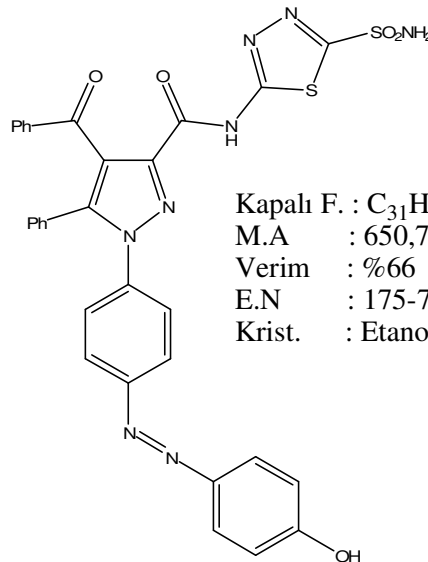
MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çöztisi hazırlandı ve bu diazonyum çöztisi üzerine 0,144 g.(1 mmol) β-naftol alkolde çözümlenerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken koyu kırmızı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3388(O-H gerilme), 3200(N-H gerilme), 3027(aromatik C-H gerilme), 1739(benzoil; C=O), 1686(amt; C=O), 1597-1448(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1374(sülfonamt; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 15,7(*s*, naftol(-OH)protonu), 14,19-13,39(*s*, amt(-NH) protonu), 8,39(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 8,56-6,69(*m*, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 190,546(benzoil; C=O), 165,346(amt; C=O), 161,441 ve 160,354(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,739(OH'ın bağılı olduğu aromatik halka karbonu), 144,469 ve 143,224(diazo grubuna bağılı olan iki aromatik halka karbonları), 141,609(C<sub>3</sub>), 137,687(C<sub>5</sub>), 137,132-122,135(diğer aromatik halka karbonları), 119,224(C<sub>4</sub>).

**6.1.10. 4-benzoil-1-(4-((4-hidroksifenil)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamt(MS-10)**



MS bileşğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çöztisi hazırlandı ve bu diazonyum çöztisi üzerine 0,094 g.(1 mmol) fenol alkolde çözümlenerek soğukta ilave edildi ve

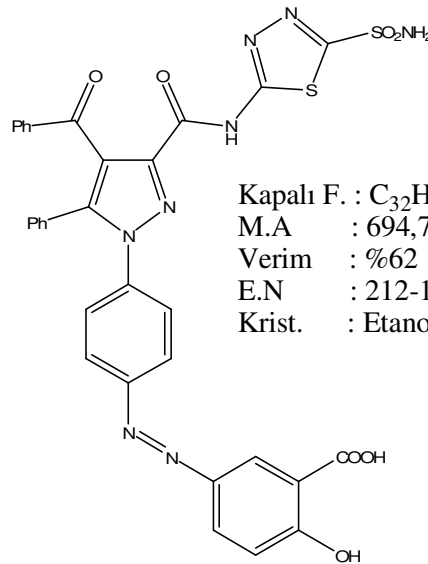
pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken koyu sarı renkli çökelek tromпта süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3375(O-H gerilme), 3200(N-H gerilme), 3028(aromatik C-H gerilme), 1740(benzoil; C=O), 1679(amit; C=O), 1595-1447(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1619(amit 2. band N-H eğilme), 1366(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO+CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 13,20(*s*, amit(-NH) protonu), 8,55-7,83(*s*, fenol(-OH) protonu), 7,79-7,72(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,50-6,89(*m*, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO+CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 195,630(benzoil; C=O), 169,180(amit; C=O), 165,558 ve 165,354(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 148,956(OH'ın bağlı olduğu aromatik halka karbonu), 148,611 ve 143,491(diazo grubuna bağlı olan iki aromatik halka karbonları), 142,484(C<sub>3</sub>), 138,151(C<sub>5</sub>), 134,568-121,533(diğer aromatik halka karbonları), 120,896(C<sub>4</sub>).

**6.1.11. 5-((4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il karbamoil)-pirazol-1-il)fenil)diazenil) 2-hidroksibenzoik asit(MS-11)**



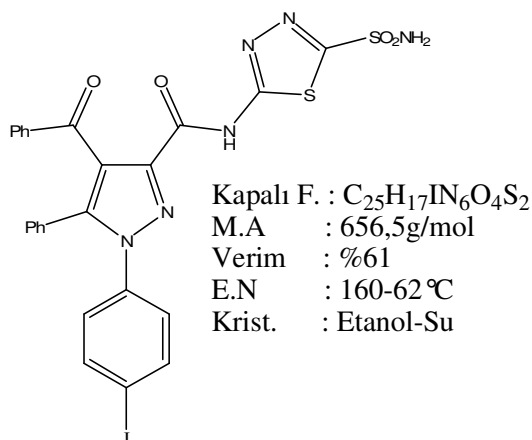
MS bileşiğinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,138 g.(1 mmol) salisilik asit alkolde çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Çöken açık sarı renkli çökelek tromпта süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3600-2800(yayvan bant karboksil(-COOH) grubu gerilme titreşimi), 3358(O-H gerilme), 3249(N-H gerilme), 3061(aromatik C-H gerilme), 1689(karbonil; C=O), 1611(ami 2. band N-H eğilme), 1598-1449(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1363(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 13,72(ami(-NH) protonu ve asit protonu(-COOH) çakışmış), 12,79(s, fenol(-OH) protonu), 8,29(s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,80-7,24(m, aromatik bölge protonları).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 190,590(benzoil; C=O), 177,550(asit; C=O), 165,245(ami; C=O), 161,643 ve 160,586(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,469(OH'ın bağılı olduğu aromatik halka karbonu), 143,294(C<sub>3</sub>), 137,791(C<sub>5</sub>), 133,982-127,358(diğer aromatik halka karbonları), 122,890(C<sub>4</sub>).

**6.1.12. 4-benzoil-1-(4-iyodofenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-12)**

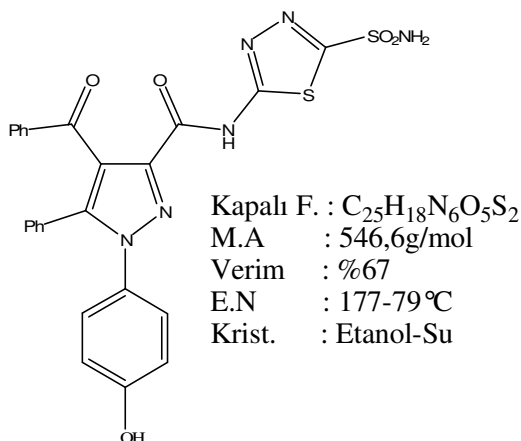


MS bileşinin; 6.1.1'de verilen genel prosedüre göre diazonyum çözeltisi hazırlandı ve bu diazonyum çözeltisi üzerine 0,166 g.(1 mmol) potasyum iyodür suda çözülerek soğukta ilave edildi ve pH 3-4 arasına ayarlandı. Reaksiyonun tamamlanması için oda sıcaklığında iki saat karıştırıldı. Çöken kirli beyaz renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3320(N-H gerilme), 3005(aromatik C-H gerilme), 1740(benzoil; C=O), 1672(karbonil; C=O), 1622(ami 2. band N-H eğilme), 1595-1447(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1352(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, \text{ppm})$ : 15,11-8,27(*s*, amit(-NH) protonu), 7,77(*s*,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  protonları), 7,61-6,75(*m*, aromatik bölge protonları).

**6.1.13. 4-benzoil-1-(4-hidroksifenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-13)**



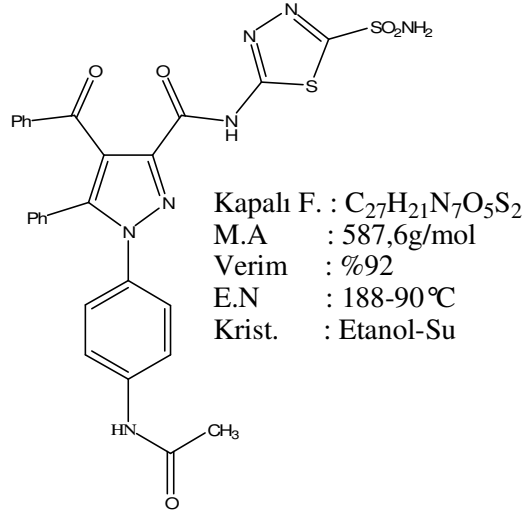
MS bileşiğinin 6.1.1.'deki prosedüre göre hazırlanan diazonyum çözeltisi üzerine bir miktar su ilave edildi ve ardından reaksiyon kabı, sıcaklığı yaklaşık 50°C olan bir su banyosu içerisine oturtuldu ve bir magnet yardımıyla karıştırılarak yarım saat bu sıcaklıkta bekletildi. Bu arada sıcaklığın 55°C' yi geçmemesine dikkat edildi. Reaksiyon kabı daha sonra su banyosundan çıkarılarak bir karıştırıcı üzerine alındı ve yavaş yavaş oda sıcaklığına getirilerek reaksiyonun tamamlanması için oda sıcaklığında iki saat daha karıştırıldı. Çöken açık sarı renkli çökelek trompta süzülerek etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v,  $\text{cm}^{-1}$ )**: 3396(O-H gerilme), 3219(N-H gerilme), 3024(aromatik C-H gerilme), 1740(benzoil; C=O), 1669(amit; C=O), 1596-1429(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1361(sülfonamit;  $\text{SO}_2$  asimetrik gerilme).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}, \delta, \text{ppm})$ : 13,1(*s*, amit(-NH) protonu), 8,30-8,29(*s*,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  protonları), 7,80-7,07(*m*, aromatik bölge protonları), 6,56-6,53(fenole ait proton(-OH)).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}, \delta, \text{ppm})$ : 190,560(benzoil; C=O), 165,288(amit; C=O), 161,410 ve 160,562( $\text{C}_{6a}$  ve  $\text{C}_{6b}$ ), 149,815(OH'ın bağlı olduğu aromatik halka karbonu( $\text{C}_7$ )), 144,526( $\text{C}_3$ ), 144,330( $\text{C}_5$ ), 142,399-122,347(diğer aromatik halka karbonları), 113,725( $\text{C}_4$ ).

**6.1.14. 1-(4-asetamidofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-14)**



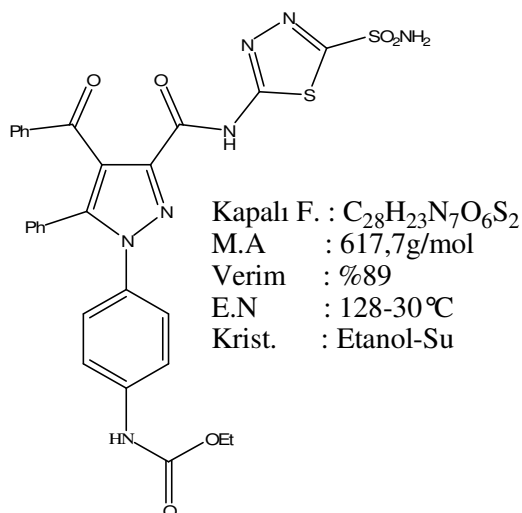
0,109 g.(2 mmol) MS bileşiği THF içerisinde çözüldü. Ardından 0,07 ml.(1 mmol) asetil klorür ilave edilerek CaCl<sub>2</sub>'lü kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan madde eter ile muamele edilerek toz haline getirildi. Ardından ham ürün etanol-su karışımından kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3264 ve 3198(N-H gerilmeleri), 3026(aromatik C-H gerilme), 2971(alifatik C-H gerilme), 1740(benzoil; C=O), 1691 ve 1668(amitler; C=O), 1605-1433(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1367(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 13,77(s, amit(-NH)) protonu), 10,18(s, amit(asetamit)(-NH) protonu), 8,35(s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,79-7,18(m, aromatik bölge protonları), 2,06(asetil grubu metil(-CH<sub>3</sub>) protonu).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 190,617(benzoil; C=O), 169,192(amit(asetamit); C=O), 165,297(amit; C=O), 161,402 ve 160,427(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,461(C<sub>3</sub>), 142,929(C<sub>5</sub>), 140,247-122,697(diğer aromatik halka karbonları), 119,315(C<sub>4</sub>), 24,533(asetil grubu(-COCH<sub>3</sub>) karbonu).

**6.1.15 Etil 4-(4-benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol-1-il)fenil karbamat(MS-15)**



0,109 g.(2 mmol) MS bileşiği THF içerisinde çözüldü. Ardından 0,095 ml.(1 mmol) etil klor formiyat ilave edilerek CaCl<sub>2</sub>'lü kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan madde eter ile muamele edilerek toz haline getirildi. Ardından ham ürün etanol-su karışımından kristallendirildi.

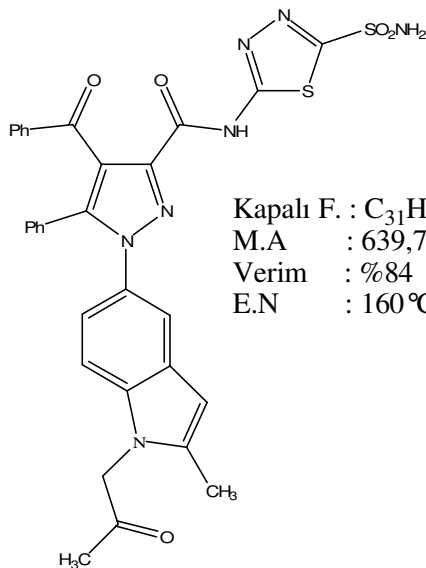
**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3235 (N-H gerilme), 3003(aromatik C-H gerilme), 2973(alifatik C-H gerilme), 1737(tüm karboniller; C=O), 1603-1417(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1367(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme), 1220(C-O-C asimetrik gerilmesi), 1169(C-O-C simetrik gerilmesi).

**<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 11,57(s, amit(-NH) protonu), 7,77(s, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,45-7,00(m, aromatik bölge protonları), 6,60(s, karbamat(-NH) protonu), 4,32-4,15(-OCH<sub>2</sub>), 1,4-1,2(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 191,776(benzoil; C=O), 164,681(amit; C=O), 161,405 ve 158,554(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 153,776(karbamat; C=O), 144,510(C<sub>3</sub>), 141,565(C<sub>5</sub>), 138,876-122,451(diğer aromatik halka karbonları), 118,866(C<sub>4</sub>), 61,554(-OCH<sub>2</sub>), 14,503(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



**6.1.15. 4-benzoil-1-(2-metil-1-(2-oksopropil)-indol-5-il)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit(MS-16)**



0,545.(1mmol) indirgenmiş amit bir balon içerisinde alınarak bir miktar DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 0,08 ml.(1mmol) kloroaseton ilave edildi. Reaksiyon 70-80 °C arasında CaCl<sub>2</sub> başlıklı geri soğutucu altında üç gün sürdürüldü. Çözücü evaporatörde atıldıktan sonra kalan yoğun sıvı, su içerisinde alınarak karıştırıldı. Toz haline gelen kahverengimsi ürün trompta süzüldü. Ardından etanol-su karışımında saflaştırılmaya çalışıldı. Çözünmeyen kısım süzülerek ayrıldı. Çözünen kısım ise daha sonra 9:1 oranında kloroform-metanol karışımından saflaştırıldı.

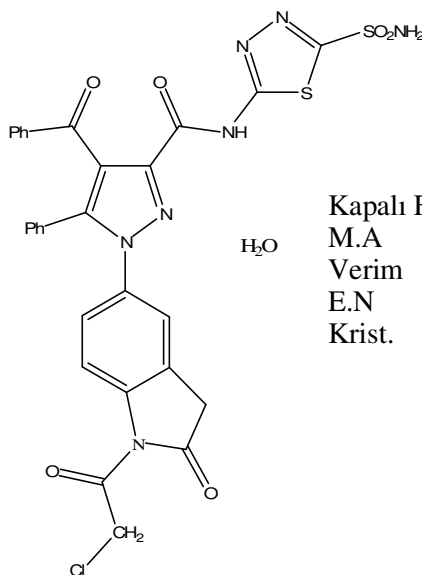
**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3240 (N-H gerilme), 3059(aromatik C-H gerilme), 2922(alifatik C-H gerilme), 1689(tüm karboniller; C=O), 1598-1448(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1358(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, δ, ppm):** 15,08-12,52(*s*, amit(-NH) protonu), 8,37(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 8,08-6,64(*m*, aromatik bölge protonları), 2,89(*s*, bir taraftan indol azotuna diğer taraftan karbonile bağlı karbon(-N-CH<sub>2</sub>-CO)protonları), 2,51(*s*, indol halkasının 2 konumuna bağlı metil protonu), 2,24(*s*, asetil grubu metil protonları(-COCH<sub>3</sub>)).

**<sup>13</sup>C-NMR(DMSO, δ, ppm):** 203,139(asetil; C=O), 190,522(benzoil; C=O), 165,329(amit; C=O), 162,791 ve 161,409(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,479(C<sub>3</sub>), 143,156(C<sub>5</sub>), 137,641-123,759(diğer aromatik halka karbonları), 122,950(C<sub>4</sub>), 103,036(indol halkası 3 konumundaki karbon),

48,815(-N-CH<sub>2</sub>-CO), 36,269(indol halkasına 2 konumundan bağlı metil(-CH<sub>3</sub>) karbonu), 31,248(asetil(CH<sub>3</sub>-CO) karbonu).

**6.1.16. 4-benzoil-1-(1-(2-kloroasetil)-2-oksoindolin-5-il)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamit hidrat(MS-17)**



Kapalı F. : C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>  
M.A : 679,1g/mol  
Verim : %85  
E.N : 138-40 °C  
Krist. : Toluen

0,545(1mmol) indirgenmiş amit bir balon içerisine alınarak bir miktar DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 0,08 ml.(1mmol) kloroasetil klorür ilave edildi. Reaksiyon 70-80 °C arasında CaCl<sub>2</sub> başlıklı geri soğutucu altında üç gün sürdürüldü. Çözücü evaporatörde atıldıktan sonra kalan yoğun sıvı, su içerisine alınarak karıştırıldı. Toz haline gelen kahverengimsi ürün tromпта süzüldü. Elde edilen ham ürün toluenden kristallendirildi.

**IR(v, cm<sup>-1</sup>):** 3275 (N-H gerilme), 3018(aromatik C-H gerilme), 2970(alifatik C-H gerilme), 1739(benzoil; C=O), 1684(amit; C=O), 1600-1419(aromatik C=C ve heteroaromatik C=N), 1369(sülfonamit; SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme).

**<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 11,20-10,82(*s*, amit(-NH) protonu), 7,83-7,79(*s*, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları), 7,66-7,03(*m*, aromatik bölge protonları), 4,23-4,21(*s*, bir taraftan klor atomuna diğer taraftan karbonile bağlı karbon(Cl-CH<sub>2</sub>-CO)protonları), 3,25-3,22(*s*, indol halkasının 3 konumuna bağlı metilenik(-CH<sub>2</sub>) proton).

**<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm):** 191,245(benzoil; C=O), 164,789, 164,626 ve 161,286(amitlere ait karboniller; C=O), 160,995 ve 158,419(C<sub>6a</sub> ve C<sub>6b</sub>), 144,686(C<sub>3</sub>), 141,918(C<sub>5</sub>), 137,621-

120,417(diğer aromatik halka karbonları), 120,274(C<sub>4</sub>), 42,061(Cl-CH<sub>2</sub>-CO), 36,045(indol halkasının 3 konumundaki metilenik(-CH<sub>2</sub>) karbon).

**Kütle(m/z):** 679,1 de gözlenen sinyal(M+18) molekülün yapısında 1 mol su içerdiğini göstermektedir.

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak kullanılan 1-(4-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit(MS) çeşitli reaksiyon basamaklarının takip edilmesi ile hazırlanmıştır. Öncelikle dibenzoil metan ile oksalil klorürün kondensasyonu sonucu furan bileşiği sentezlenmiş ve bu furan bileşiğinin 4-nitro fenil hidrazinin benzaldehit hidrazonu ile yağ banyosu üzerinde direkt reaksiyonu ile bir pirazol karboksilik asit elde edilmiştir. Elde edilen bu asidin SOCl<sub>2</sub> ile reaksiyonundan asit klorürüne geçilmiş ve bunun da 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiği ile reaksiyonuyla amit türevi elde edilmiştir. Son olarak bileşikteki nitro grubu da sodyum sülfür nona hidrat ve toz kükürt beraberliğinde indirgenerek MS bileşiği elde edilmiştir.

MS bileşiğinin kolayca ve saf olarak elde edilmesi gerekliliği nedeniyle sentezi sırasında çeşitli reaksiyon şartları denenmiştir. En son basamak olan indirgenme reaksiyonunda HCl yerine asetik asit kullanılarak daha saf bir ürün elde edilmiştir.

Bu çalışmada ağırlıklı olarak bir aromatik amin olan MS bileşiğinin diazonyum reaksiyonlarına yer verilmiştir.

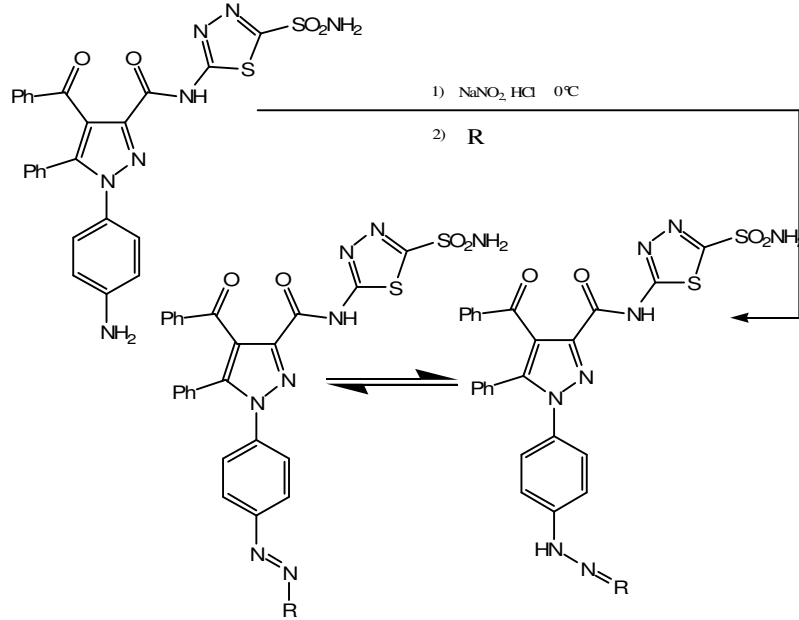
Öncelikle MS bileşiğinin uygun şartlarda diazonyum tuzu hazırlanmış ve daha sonra kenetlenme ve yerdeğiştirme reaksiyonlarına geçilmiştir.

MS bileşiğinin diazolanması sırasında sıcaklık ve pH değerine dikkat edilmiştir. Diazonyum tuzu hazırlanırken sıcaklığın 0-5°C arasında olmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca sodyum nitrit çözeltisi de çok yavaş ilave edilmiş ve nitroz asidin reaksiyon ortamında kolayca oluşabilmesi için sodyum nitrit ilavesinden önce pH değerinin asidik olmasına özen gösterilmiştir.

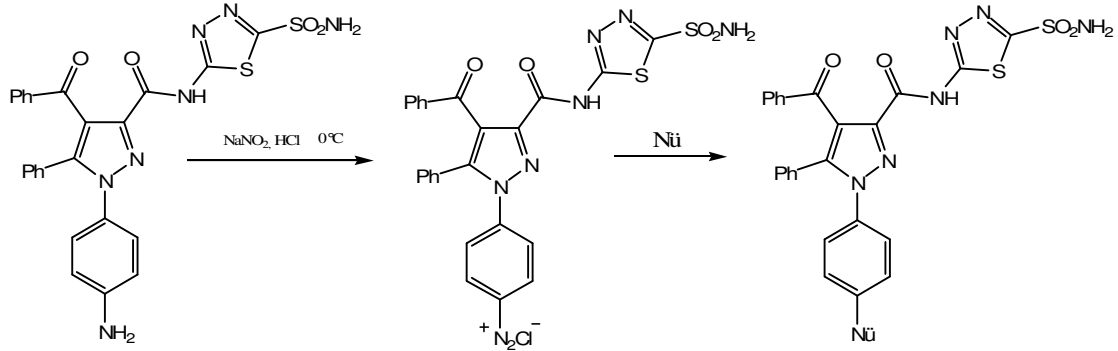
İlk aşamada diazonyum bileşiği ile asidik proton içeren 1,3-dikarbonil bileşikleri reaksiyona sokulmuş ve hidrazinil ve diazenil türevleri elde edilmiştir. 1,3-dikarbonil bileşikleri ile reaksiyon sonucu MS-1, MS-2, MS-3, MS-4, MS-5, MS-6, MS-7, MS-8 bileşikleri elde edilmiştir.

Daha sonra aktif aromatik bileşikler olan β-naftol ile MS-9, fenol ile MS-10 ve salisilik asit ile MS-11 kenetlenme ürünleri elde edilmiştir. Son olarak da diazonyum tuzu ile nükleofilik tepkimeler gerçekleştirilmiş ve bu sebeple nükleofil olarak potasyum iyodür kullanılarak MS-12, su kullanılarak ise MS-13 bileşikleri elde edilmiştir. Bu son reaksiyonda azot çıkışının tam

gerçekleştirilmesi için ısıya ihtiyaç duyulmuş ve reaksiyon yaklaşık 45-50°C civarında gerçekleştirilmiştir. Sıcaklığın 55°C'yi geçmemesine özen gösterilmiştir.



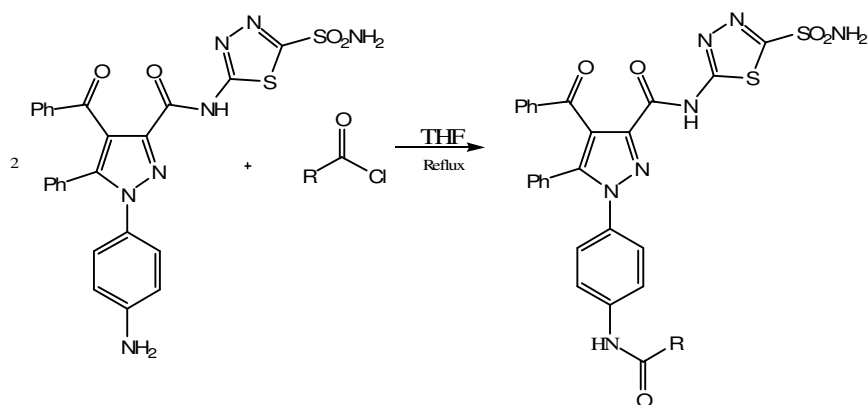
Diazonyum reaksiyonları tamamlandıktan sonra pH ayarlaması yapılmış ve genelde pH 3,5-4 arasına getirilmiştir. Bazı reaksiyonlarda ise pH 4-4,5 aralığına getirilerek daha olumlu sonuçlar alınmıştır.



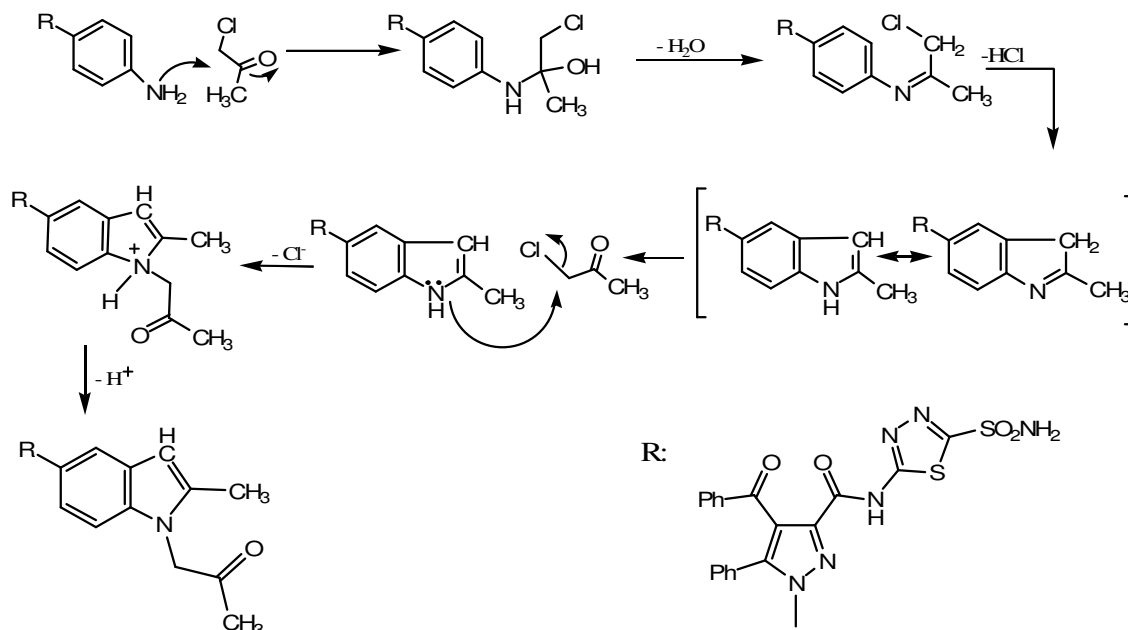
Ardından MS bileşiği ile farklı reaksiyonlar denenmiş ilk olarak bu bileşiğin asetil klorür ile reaksiyonu sonucu bir asetamit bileşiği olan MS-14 bileşiği ve etil klor formiyat ile reaksiyonundan da bir karbamat türevi olan MS-15 bileşiği elde edilmiştir.

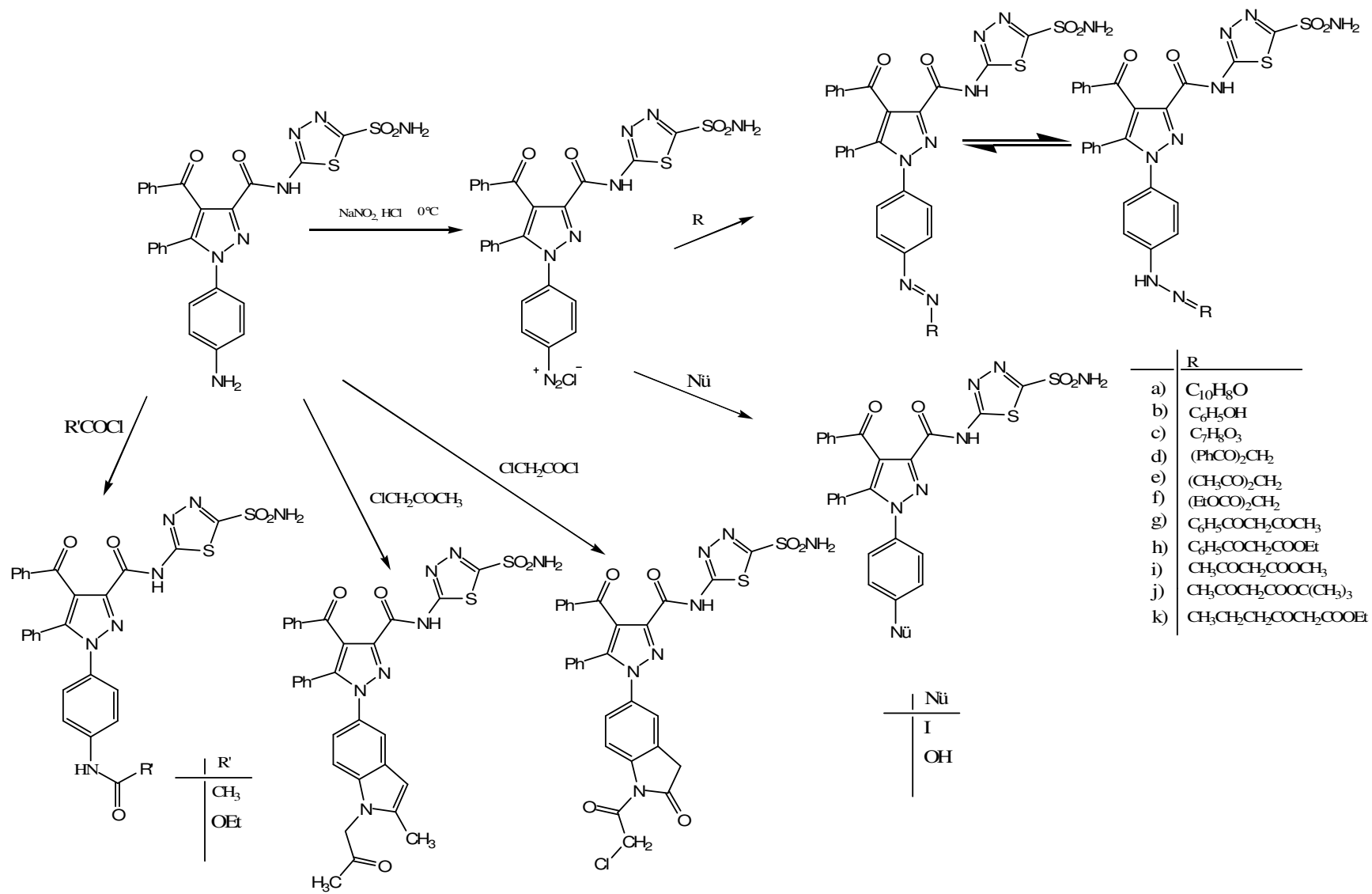
Bu reaksiyonlar da THF içerisinde gerçekleştirilmiş ve THF reaksiyondan önce taze destile edilerek kullanılmıştır. Trietilamin veya piridin yerine bu reaksiyonlarda başlangıç

bileşiği olan aminin mol miktarı iki misli alınarak bir molünün reaksiyondaki kloru tutarak tuz oluşturması sağlanmıştır.



MS bileşiğinin kloroaseton ile DMF içerisindeki reaksiyonundan indol türevi olan MS-16 ve yine aynı şartlarda kloroasetil klorür ile reaksiyonundan da oksindol türevi olan MS-17 bileşiği sentezlenmiştir. Reaksiyon süresi TLC ile takip edilmiş ve en olumlu sonucun her iki reaksiyonda da ancak üç gün sonunda alındığı görülmüştür. Bu bileşiğin oluşumuyla ilgili mekanizma aşağıda gösterilmiştir.





MS-16 bileşiminin reaksiyonunda ilk aşamada bir mol su çıkışı ile schiff bazı türü bir ara ürün oluşmakta ardından bağlanan moleküldeki klor atomunun ayrılmasını takiben nükleofilik karakterdeki aromatik halka elektronlarının, klor atomunun bağlı bulunduğu pozitif kısma saldırısı ile bir halka kapanması gerçekleşmektedir. Ardından oluşan indol molekülünün azot atomu hidrojeni ile kloroaseton molekülündeki klor atomu arasında bir mol HCl çıkışı ile de kloroaseton tekrar yapıya katılmaktadır.

MS-17 bileşiminin reaksiyonu da benzer şekilde gerçekleşmekte ve ilk aşamada bir amit bileşiği oluşmakta ve moleküldeki diğer klor atomunun çıkışıyla yine bir halka kapanması meydana gelmektedir. Son olarak azot atomu hidrojeni ile kloroasetil klorür molekülündeki klor atomu arasında bir mol HCl çıkışı ile de bir amit meydana gelmekte ve sonuç olarak kloroasetil klorür tekrar yapıya katılmaktadır.

Sonuç olarak bileşiklerin yorumlanmasında spektral veriler ve çeşitli kaynaklardan yararlanılmıştır. SM-17 bileşiminin kütle spektrumunda bileşiğin moleküler iyon pikininin 18 birim fazlası bir pik gözlenmiştir. Bu duruma neden olarak analiz esnasında veya saflaştırma aşamasında kullanılan çözücülerin içerisindeki mevcut su moleküllerinin azot atomu üzerinden yapıya bağlanması sonucu gerçekleşmiş olabilir. Bu durumu açıklamak için yapılan araştırmada, literatürde de benzer durumların rapor edildiği görülmüştür[63,64].



### KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, Palme Yayın Dağıtım, 7. Baskı, Ankara.
- [2] Li, J.J., Corey, E.J., 2005, Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, Wiley Interscience pp.292-293.
- [3] Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V., 1998, Heterocyclic Chemistry II Five-Membered Heterocycles, Springer, pp.435-455
- [4] Eicher, T. and Hauptmann, S., 2003, The Chemistry of Heterocycles, Wiley VCH, pp.179-184.
- [5] Solomons, G., Fryhle, C., 2002, Organik Kimya (Çeviri), Literatür Kitapevi, 7. Baskı, İstanbul, s.972-974.
- [6] Liesegang, T. J., 1996, Glaucoma: Changing Concepts and Future Directions, Mayo Clin. Proc., 71, 689 p.
- [7] Chiou, C. Y., 1981, Biochem. Pharm., 30, 103 p
- [8] Wilson MR and Martane JF. 1996, Epidemiology of chronic open – angle glaucoma in: The Glaucomas. Ritch R, Shields MB, Krupin, (eds), StLouis Masby, p, 735-68.
- [9] Wiggs J. L., 1995, Genetics of Glaucoma Ophthalmol Clin. Nort. Am.: 203-14 p.
- [10] Maren, T. H., 1967, Carbonic Anhydrase; chemistry, physiology and inhibition. Physiol. Rev., 47, 595 p.
- [11] Supuran, C. T. and Scozzafava, A., 2000, Carbonic Anhydrase inhibitors – Part 94. 1, 3, 4 – thiazole – 2 sulfonamide derivatives as antitumor agents. Eur. J. Med. Chem., 35, 867 – 874 p.
- [12] Maren, T. H. and Jankowska, L., 1985, Ocular pharmacology of sulfonamides: The cornea as barrier and depot. Cur. Eye. Res., 4, 399 p.
- [13] Sugrue, M. F., 1996, The preclinical pharmacology of dorzolamide hydrochloride, a topical carbonic anhydrase inhibitor. J. Ocular Pharmacol. Ther., 12, 363-376 p.
- [14] Supuran, C. T. and Scozzafava, A., 2001. Carbonic Anhydrase Inhibitors, Curr. Med. Chem., Italy, 1, 61-97 p
- [15] Conroy, C. W., 1997, Sulfonamides do not reach the retina in therapeutic amounts after topical application to the cornea. J. Ocular Pharmacol. Ther., 13, 465 – 472 p.
- [16] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S. ve Logue, M. W., 2001, Organik Kimya (Çeviri), Güneş Kitapevi, 6. Baskı, Ankara, s.521-525.
- [17] Başer, İ., İnanıcı, Y., 1990, Boyarmadde Kimyası, Marmara Üniversitesi, Teknik Eğitim Fakültesi, İstanbul, s.57-65
- [18] Zollinger, H., 2003, Color Chemistry, Wiley-VCH, 183-220, Switzerland.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [19] Küçükgüzel, Ş. G., 1997, Sübstitüe Arildiazonyum Tuzlarının Etil Aseto Asetat' la Kenetlenme Ürünleri ve Bunlardan Oluşan 2-Pirazolin-5-on Türevlerinin Sentezi ve Spektral Verileri, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, s.27.
- [20] Durgun, B., 1987, Aktif Alifatik C-H Bileşiklerinin Diazonyum Tuzları ile Kenetlenme Ürünleri, Bunlardan Türeyen Bazı Heterosiklik Yapıların Sentezi Ve Spektroskopik Verileri, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, s.18.
- [21] Tozlu, İ., 2003, Bazı Yeni Pirazol ve Fused Pirazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [22] Ott, W., Ziegler, E., Kollenz, G., 1976, Synthesis, 7, 477-478
- [23] Bosshard, P., Eugster C.H., 1966, The Development of the Chemistry of Furans, 7, 377, Acedemic Press, New York
- [24] Ziegler, E., Eder, M., Beleggratis, C. and Prewedourakis, E., 1967. Reaktionen von furandion mit o-nucleophilen. Monats. Chem. , 98, 2249-2251.
- [25] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976. Cyclocondansation von oxalyl chlorid mit 1,3-HD aktiven carbonyl-verbindingen. Synthesis, No:8, 546.
- [26] Yıldırım, İ., 1992, Bazı Furan ve Pirrol Türevi Visinal-Dion Bileşiklerinin Çeşitli Nükleofillerle Reaksiyonları, Bölüm 2, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- [27] Norman, R.O.C., 1978, Principles of Organic Synthesis, s.224, Second Ed., Chapman and Hall London.
- [28] Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W. Und Igel, HD., 1976. Zur reaction von furandion mit HD-aktiven nucleophilen. Synthesen Von Heterocyclen 1511-1514.
- [29] Şener, A., Kasımoğulları, R., Şener, M.K., Bildirici, İ., and Akçamur, Y., 2002, Studies on the Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds With Hydrazines or Hydrazones: Synthesis and Reactions of 4-Benzoyl-1-(3-Nitrophenyl)-5-Phenyl-1H-Pyrazole-3-Carboxylic Acid, J. Heterocyclic Chem., 39, 869-875.
- [30] Akçamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, HD., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M., von Scnering, HD.G., 1986. Reactionen mit cyclischen Oxalylverbindingen, XXIV. Zur Reaction von 4 – benzoil – 5 - fenil Furan - 2,3 – dion mit phenylhydrazonen bzw. Phenylhydrazin. Monatsh Chem., 117: 231-245.
- [31] 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.
- [32] Kalender, S., 2007, 5-Amino-1,3,4-Tiyadiazol-2-Sülfonamid'in Çeşitli Pirazol Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- [33] Farghaly, A. M., Habib, N. S., Khalil, M.A. and El-Sayed, O.A., 1989, Alexandria J. Pharm. Sci., 3, 90.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [34] Mahajan, R. N., Havaladar, F. H. and Fernandes, P. S., 1991, J. Indian Chem. Soc., 68, 245.
- [35] Baraldi, P. G., Manfredini, S., Romagnoli, R., Stevanato, L., Zaid, A. N. and Manservigi, R., 1998, Nucleosides and Nucleotides, 17, 2165.
- [36] Janus, S. L., Magdif, A. Z., Erik, B. P. and Claus, N., 1999, Monatsh. Chem., 130, 1167.
- [37] Suzuki, S., and Inoue, A., 1990, Jpn Kokai Tokyo Koho JP 02 172 988 [90172988]; Chem. Abstr., 113, 218276t.
- [38] Hatheway, G. J., Hansch, C., Kim, K. H., Milstein, S. R., Schmidt, C. L., Smith, R. N. and Quin, F. R., 1978, J. Med. Chem., 21, 563.
- [39] Katayama, H. and Oshiyama, T., 1997, Can. J. Chem., 75, 913.
- [40] Von Riedel, R., 1981, Arzneim Forsch/Drug Res., 31, 65.
- [41] Badawey, E. and El-Ashmawey, I. M., 1998, Eur.J.Med.Chem., 33, 349.
- [42] Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Schenone, P. and D'amico, M., 1992, Farmaco, 47, 1235.
- [43] Mishra, P.D., Wahidullah, S. and Kamat, S.Y., 1998, Indian J.Chem.Soc.Sec.B, 37, 199.
- [44] Thomson, W.T., 1997, Agricultural Chemicals-Book II Herbicides, 13th.Ed., Thomson Publications, California-USA, pp 268-269-278.
- [45] Londershausen, M., 1996, Pestic.Sci., 48, 269.
- [46] Badiger, V.V. and Bennur, S.C., 1996, Indian J.Heterocyclic Chem., 6, 63.
- [47] Chen, H.S. and Li, Z.M., 1998, Chem.J.Chinese Univ., 19, 572.
- [48] Kurowaski, M., Dunky, A. and Geddawi, M., 1987, Eur.J.Clin.Pharmacol., 307, 31.
- [49] Lepage, F. and Hublot, B., 1992, Eur.Pat.Appl.EP.459, 887; Chem.Abstr., 116, 128917.
- [50] Bailey, D.M., Hansen, P.E., Hlavac, A.G., Baizman, E.R., Pearl, J., Defelice, A.F. and Feigenson, M.E., 1985, J.Med.Chem., 28, 256
- [51] Wiley, R.H. and Wiley, P., 1964, Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives, John Wiley and Sons, New York, pp.102.
- [52] Hanson, G.A., 1958, Bull.Soc.Chim.Belg., 67, 707.
- [53] Neunhooffer, O., Alsdorf, G. and Ulrich, H., 1959, Chem.Ber., 92, 252.
- [54] Baroni, E. and Kovyrzina, K.A., 1961, Zh.Obshch.Khim., 31, 1641.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [55] Ernst, S., Richter, C., Hobert, A., Mariam, G.G., Schulze, K., 1995, Synthesis of New 1,2,4-Triazolines and 1,3,4-Thiadiazolines from Bithioureas, *J. Het. Chem*, 32 s.275-281.
- [56] Dubey, A., K., Sangwan, N., K., 1994, Synthesis antifungal activity of 5-(3,5-diphenylpyrazol-4-yloxymethyl)-2-(4-oxo-2-substituted diphenyl-3-thiazolidinyl)-1,3,4-oxadiazoles/ thiadiazoles and related compounds, *Ind. Jour. Chem.*, 33B 1043-1047.
- [57] Er, M., 1999, Bazı 2-amino-1,3,4-tiyodiazol Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 10-11.
- [58] Erdik, E., 1998, Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, Ankara, 2.Baskı.
- [59] Ay, M., 2003, Nitel ve Nicel Organik Analiz, Gazi Kitabevi, Ankara.
- [60] Gündüz, T., 2002, İnrümental Analiz, Gazi Kitabevi, Ankara.
- [61] Balcı, M., 1999, Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, METU Yayınları, Ankara.
- [62] Silverstein, R.M., Bassler, G.G., Morrill, T.C., 1991, Spectrometric Identification of Organic Compound, John Wiley&Sons, New York.
- [63] Maarten, H., Damia, B., Ben, L.M.V.B., Udo, A.T.B., 1996, Adduct ion formation by aromatic amines in thermospray mass spectrometry, *Journal of Mass Spectroscopy*, 31:527-536.
- [64] Fujii, T., Syouji, K., 1994, Production of large O-containing neutral hydrocarbon species by a CH<sub>4</sub>-O<sub>2</sub> microwave discharge, *Physical Review E*, 49(1):657-662.