

4-BENZOİL-1-(3-AMİNOFENİL)-5-FENİL-
PİRAZOL-3-KARBOKSİLLİ ASİTİN BAZI YENİ
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ

AYDINLATILMASI

Hatice GÜNHAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Haziran – 2008

**4-BENZOİL-1-(3-AMİNOFENİL)-5-FENİL-PİRAZOL-3-KARBOKSİLLİ ASİTİN BAZI
YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Hatice GÜNHAN

Dumlupınar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Haziran – 2008

KABUL VE ONAY SAYFASI

Hatice GÜNHAN'ın Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı "4-BENZOİL-1-(3-AMİNO-FENİL)-5-FENİL-1H-PİRAZOL-3-KARBOKSİLLİ ASİTİN BAZI YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir

04/07/2008

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

4-BENZOİL-1-(3-AMİNOFENİL)-5-FENİL-PIRAZOL-3-KARBOKSİLLİ ASİTİN BAZI YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Hatice GÜNHAN

Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2008

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

ÖZET

Bu çalışmada, pirazol karboksilik asit ve türevlerinin çeşitli nükleofillerle yerdeğiştirme ve kenetlenme tepkimeleri araştırılmıştır. İlk olarak 1 ve 2 bileşiklerinin, diazonyum tuzlarının; su, iyot ve siyano nükleofilleriyle yerdeğiştirme reaksiyonları sonucu 4, 5, 6, 9, 10, 11 bileşikleri, fenol ve β -naftol ile kenetlenme tepkimeleri sonucu 7, 8, 12, 13 bileşikleri elde edildi. Aynı yöntemle 3 bileşiğinin β -naftol ile kenetlenme tepkimesi sonucu 14 bileşiği sentezlendi. 2 bileşiğinin, kloroaseton ile halkalanması sonucu, yeni bir indol bileşiği (15) elde edildi. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektral metotlarla aydınlatılmış olup, isimleri aşağıda verilmiştir;

4-benzoil-1-(3-hidroksi-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(3-iyado-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-[3-(4-hidroksi-fenilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(3-hidroksi-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 4-benzoil-1-(3-iyodo-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 4-benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 4-benzoil-1-[3-(4-hidroksi-fenilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 4-benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 4-benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilikasit fenilamid, 4-benzoil-1-(2-metil-1-(2-oksopropil)-1H-indol-4-il)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid.

Anahtar kelimeler: Diazolama, kenetlenme, pirazol karboksilik asitler, yerdeğiştirme.

THE SYNTHESSES OF SOME NOVEL DERIVATIVES OF 4-BENZOYL-1-(3-AMINOPHENYL)-5-PHENYL-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID AND STRUCTURAL CHARACTERIZATIONS

Hatice GÜNHAN

Chemistry Department, M.S. Thesis, 2008

Thesis Supervisor: Assist.Prof.Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

SUMMARY

In this study are investigated the substitution and coupling reactions of pyrazole carboxylic acid and its derivatives with various nucleophiles. The first 4,5,6,9,10,11 compounds synthesized the resulting substitution reactions with water, iodine and cyano nucleophiles the prepared diazonium salts of 1 and 2 compounds. 7,8,12,13 compounds are obtained resulting coupling reactions with phenole and β -naphthole of 1 and 2 compounds. The compound of 14 is synthesized the resulting coupling reaction to the compound of 3 with β -naphthole the used same methods. A novel compound of indole 15 is produced of consequently the cyclization compound of 2 with chloroacetone. The all of the compounds have been characterized by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR and mass spectral techniques. This compounds name are given at below;

4-benzoyl-1-(3-hydroxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-benzoyl-1-(3-iodophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-benzoyl-1-(3-cyanophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-benzoyl-1-(3-((4-hydroxyphenyl)diazonyl)phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-benzoyl-1-(3-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)diazonyl)phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-benzoyl-1-(3-hydroxyphenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1-(3-iodophenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1-(3-cyanophenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1-(3-((4-hydroxyphenyl)diazonyl)phenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1-(3-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)diazonyl)phenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1-(3-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)diazonyl)phenyl)-N,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1-(2-methyl-1-(2-oxopropyl)-1H-indol-4-yl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

Key words : Diazonium salt, coupling, pyrazole carboxylic acids, substitution.

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca, benden her konuda ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalıőmalarım süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, deneylerimin her aşamasında bulunarak çalışma azmimi artıran değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOğULLARI' na;

Tez çalıőmalarım boyunca hiçbir konuda yardımlarını bizden esirgemeyen bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOğAN'a ve Kimya Bölümü öğretim üyelerine, IR spektrumlarını almamızda yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Zeki KARTAL'a ve Arş. Gör. Halil İLKİMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenim hayatım boyunca benden maddi manevi desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan her şeyim, aileme sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

Tez çalıőmalarımda ve hazırlanmasında beni hiç yalnız bırakmayan maddi ve manevi desteğini gördüğüm canım arkadaşım Belma ZENGİN' e;

Tez çalıőmalarımda desteklerini gördüğüm labaratuvar arkadaşlarım Barıő Seçkin ARSLAN, Samet MERT ve Makbule MADEN' e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Pirazol Hakkında Genel Bilgiler	1
1.1.1. Pirazol'ün sentezi	3
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	5
2.1. HG Bileşiğinin Reaksiyonları.....	6
2.1.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatalımlar	6
2.1.2. H-G'in direkt siklokatalıma reaksiyonları	8
2.1.3. H-G'in nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.....	10
3. SÜLFONAMİDLER	16
3.1. Sentezi	16
3.2. Sülfonamidler ve Kullanım Alanları	17
3.2.1. Etki sürelerine göre sınıflandırılması	17
3.2.2. Özel kullanım yeri olan SA'ler	17
3.2.3. Farmakokinetik özellikleri	18
3.2.4. Klinik kullanımları	18
3.2.5. Yan etkileri.....	18
3.3. Sülfonamidler ve Glaucoma Hastalığı.....	19
3.3.1. İlaç olarak kullanılan sülfonamidler.....	19
3.3.2 Glaucoma tedavisinde kullanılan sülfonamidler	20
4. ARAŞTIRMANIN AMACI.....	21
5. MATERYAL VE YÖNTEM	22
5.1. Materyal.....	22
5.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler	22
5.1.2. Deneylerde faydalanılan araç ve cihazlar	22

İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
5.2. DeneYlerde Kullanılan Yöntemler.....	22
5.2.1. Diazolama tepkimeleri	23
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	28
6.1. (1) Bileşğinin Su İle Reaksiyonu.....	28
6.2. (1) Bileşğinin Potasyum İyodür İle Reaksiyonu.....	30
6.3. (1) Bileşğinin Bakır Siyanür İle Reaksiyonu.....	32
6.4. (1) Bileşğinin Fenol İle Reaksiyonu.....	34
6.5. (1) Bileşğinin β-naftol İle Reaksiyonu	37
6.6. (2) Bileşğinin Su İle Reaksiyonu.....	40
6.7. (2) Bileşğinin Potasyum İyodür İle Reaksiyonu.....	44
6.8. (2) Bileşğinin Bakır Siyanür İle Reaksiyonu.....	48
6.9. (2) Bileşğinin Fenol İle Reaksiyonu.....	51
6.10. (2) Bileşğinin β-naftol İle Reaksiyonu	55
6.11. (3) Bileşğinin β-naftol İle Reaksiyonu	59
6.12. (2) Bileşğinin Kloroaseton İle Reaksiyonu	62
7. BULGULAR.....	66
7.1. 4-benzoil-1-(3-hidroksi-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (4).	66
7.2. 4-benzoil-1-(3-iyado-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5).....	67
7.3. 4-benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (6).....	68
7.4. 4-benzoil-1-[3-(4-hidroksi-fenilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (7).....	69
7.5. 4-benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (8).....	70
7.6. 4-Benzoil-1-(3-hidroksi-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol- 3-karboksamid (9)	71
7.7. 4-Benzoil-1-(3-iyodo-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3- karboksamid (10).....	73
7.8. 4-Benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-Fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol- 3-Karboksamid (11).	74

İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
7.9. 4-Benzoil-1-[3-(4-hidroksi-fenilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid (<u>12</u>).....	76
7.10. 4-Benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid (<u>13</u>).	77
7.11. 4-Benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilikasit fenilamid (<u>14</u>).....	79
7.12. 4-benzoil-1-(2-metil-1-(2-oksopropil)-1H-indol-4-il)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid. (<u>15</u>).	80
8. TARTIŞMA VE SONUÇ	82
KAYNAKLAR DİZİNİ	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.1. <u>4</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	29
6.2. <u>4</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	30
6.3. <u>5</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	31
6.4. <u>5</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	32
6.5. <u>6</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	34
6.6. <u>7</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	35
6.7. <u>7</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	36
6.8. <u>7</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	36
6.9. <u>8</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	38
6.10. <u>8</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	39
6.11. <u>8</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	40
6.12. <u>9</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	41
6.13. <u>9</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	42
6.14. <u>9</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	43
6.15. <u>9</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	44
6.16. <u>10</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	45
6.17. <u>10</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	46
6.18. <u>10</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	47
6.19. <u>10</u> Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu.....	48
6.20. <u>11</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	49
6.21. <u>11</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	50
6.22. <u>11</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	51
6.23. <u>12</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	52
6.24. <u>12</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	53
6.25. <u>12</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	54
6.26. <u>12</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	55
6.27. <u>13</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	56
6.28. <u>13</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	57
6.29. <u>13</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	58
6.30. <u>13</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.....	59
6.31. <u>14</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.32. <u>14</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	62
6.33. <u>15</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	63
6.34. <u>15</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	64
6.35. <u>15</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
$^{\circ}\text{C}$:	Santigrat derece
ppm:	Milyonda bir kısım
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
cm	Santimetre
EN	Erime noktası
g	Gram
MHz	Megahertz
mm	Milimetre
mmol	Milimol
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IR	Infrared spektrumu
MASS	Kütle spektrumu
Ph	Fenil grubu
SOCl_2	Tiyoniklorür
THF	Tetra Hidro Furan
DMSO	Dimetilsülfoksit
NaNO_2	Sodyum nitrit
KI	Potasyum iyodür
CuCN	Bakır siyanür
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Bakır sülfat penta hidrat
KCN	Potasyum siyanür
NaHSO_3	Sodyum bi sülfid
H_2SO_4	Sülfürik asit
HCl	Hidroklorik asit

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)

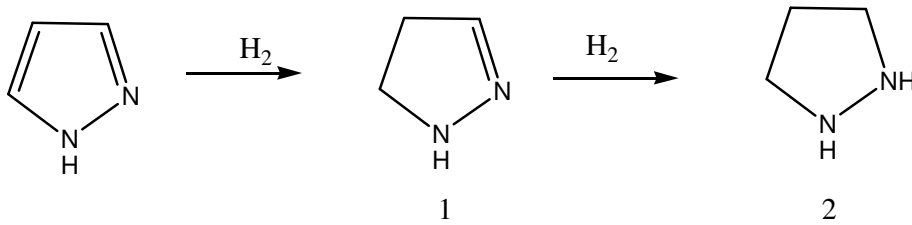
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
<u>1</u>	4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>2</u>	4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid
<u>3</u>	1-(3-Amino-fenil)-4-benzoil-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit fenilamid
<u>4</u>	4-enzoil-1-(3-hidroksi-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>5</u>	4-Benzoil-1-(3-iyado-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>6</u>	4-Benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>7</u>	4-Benzoil-1-[3-(4-hidroksi-fenilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>8</u>	4-Benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>9</u>	4-Benzoil-1-(3-hidroksi-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid
<u>10</u>	4-Benzoil-1-(3-iyodo-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid
<u>11</u>	4-Benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid
<u>12</u>	4-Benzoil-1-[3-(4-hidroksi-fenilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid
<u>13</u>	4-Benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid
<u>14</u>	4-Benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilikasit fenilamid
<u>15</u>	4-Benzoil-1-(2-metil-1-(2-oksopropil)-1H-indol-4-il)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid.

1. GİRİŞ

1.1. Pirazol Hakkında Genel Bilgiler

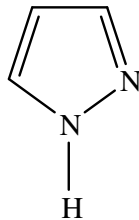
Pirazol bileşiği, birbirine komşu durumda iki azot atomu taşıyan heterosiklik bir halkadır. Azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti halkadaki mezomeriye katıldığından aromatik karakter gösterir. Bu sebeple halka elektrofilik sübtütisyona uğrayarak kolayca halo, nitro ve sülfon türevlerini verebilir. Bu sübtütisyon genellikle dördüncü karbondan gerçekleşir.

Pirazol zayıf bazik karakterde olduğu için mineral asitlerle tuz verir. Oksidantlara karşı dayanıklı olmasına rağmen katalitik yolla hidrojenlenebilir ve önce pirazolin (1) sonra pirazolidin (2) meydana gelir.



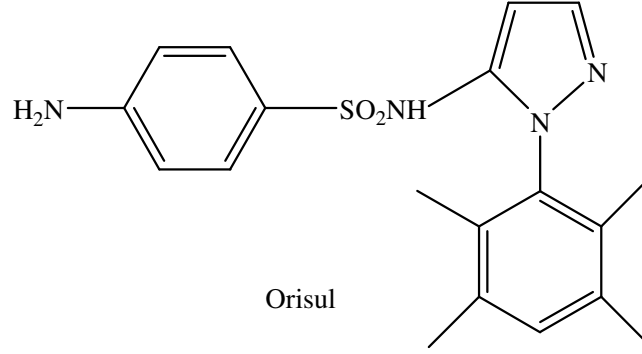
Pirazol halkası, dördüncü konumdan arilazo grubu ile de sübtütüe olabilir. Böyle yapıları elde etmek için, halka kapama olanağına sahip aktif alifatik yapıyı diazonyum tuzu ile kenetlemek ve daha sonra meydana gelen alifatik hidrazo (azo) bileşiğini hidrazin veya benzeri bir azotlu bileşik ile kondenzasyona sokmak gerekir [1].

Pirazol kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı günümüzde de kullanılır [2].

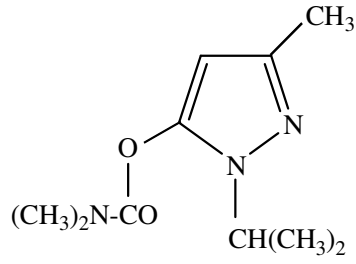


Pirazol

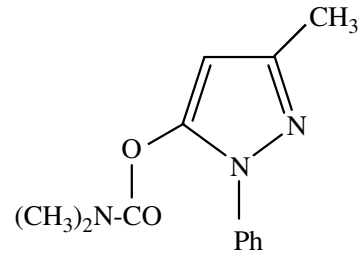
Alkil pirazoller çok önemli olan bakteriyostatik, bakteriyosidal ve fungusidal etkiler gösterirler [3]. Özellikle pirazol halkası içeren sülfonamidler, örneğin Orisul bakteriyostatik etki göstermektedir [5,6].



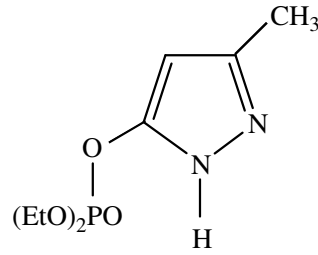
Alkil ve aril pirazollerin merkezi sinir sistemi üzerinde de etkisi olduğu bildirilmiştir [5]. Ayrıca pirazol ve pirazol türevlerinin, birçok enzim üzerindeki aktivitesi araştırılmıştır. Örneğin karaciğerde bulunan alkoldehidrogenas, tirosinaminotransferas enzimleri üzerinde inhibisyon etkisi denenmiştir [6,7]. Pirazol halkası içeren steroidal yapıdaki bileşiklerin psikofarmakolojik maddeler olabilmeleri de ileri sürülmüştür. Ayrıca, primidino pirazoller de kansere karşı mücadele amacıyla geliştirilmiştir [4]. Dimetil karbamat ve 5-hidroksipirazolun dialkil fosfatı pratikte kolin esterlerinin inhibe edilmesinde kullanılır. Özel isimleri Isolan, Pirofan ve Piroksazon olan pirazol türevleri de farmakolojik açıdan çok toksik olup bunlar sistematik insektisid olarak kullanılırlar [5].



Isolan



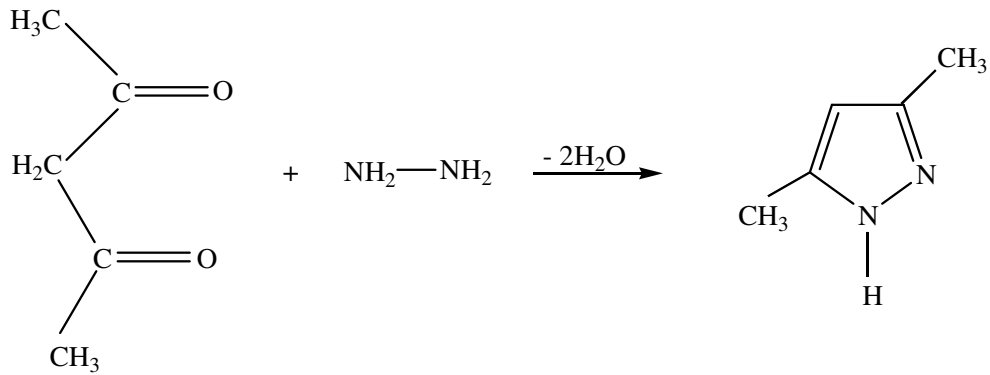
Piralon



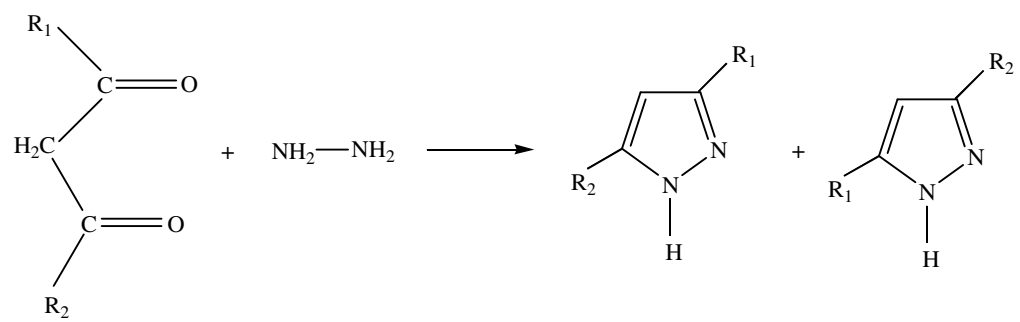
Piroksazon

1.1.1. Pirazol'ün sentezi

Pirazol ve türevlerinin en fazla kullanılan sentez yolu; bir asidin varlığında hidrazin ya da mono süstitue hidrazin ile β -diketon reaksiyonudur [8].

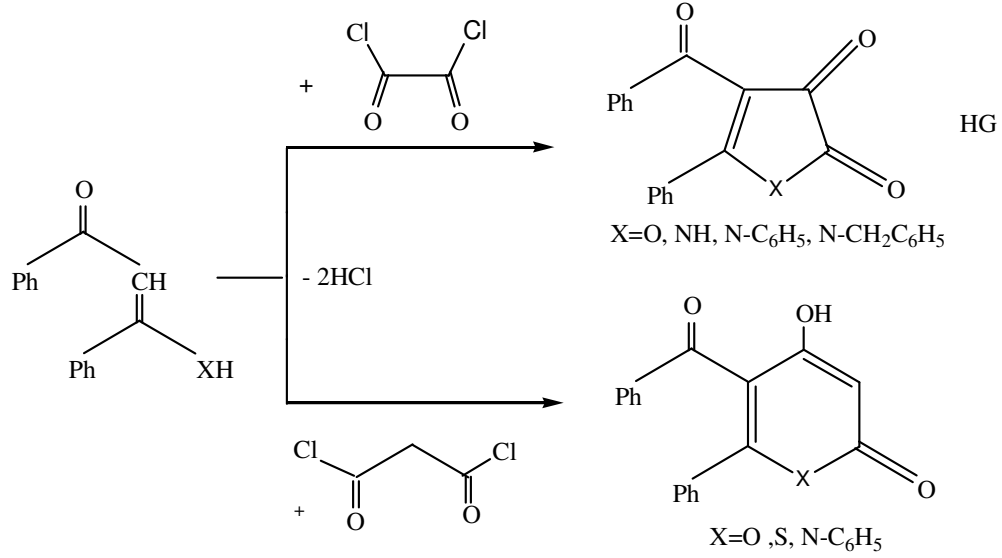


Bu metod, simetrik olmayan β -diketonların kullanımında, izomerik pirazol oluşumu nedeniyle simetrik olmayan pirazol türevi sentezlemek için uygun değildir [9].



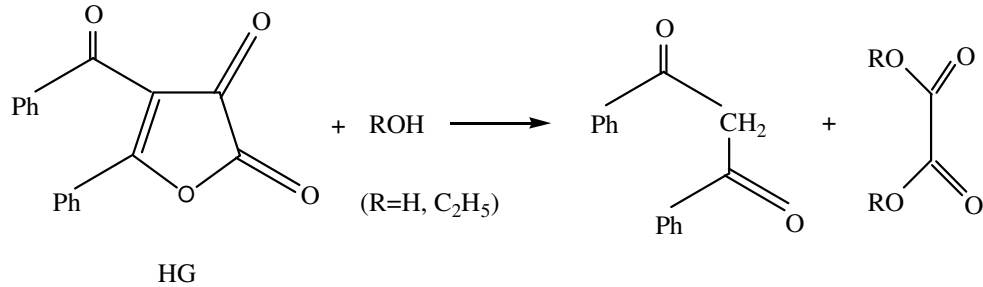
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Dibenzoilmetan veya türevlerinin okzalilklorür ile siklokondenzasyonu sonucu beşli dion oluşmakla beraber, malonilklorürle siklo kondenzasyonundan ise α -piron sistemleri elde edilir [11,12].



Dibenzoilmetanın okzalil klorürle reaksiyonu sonucu sentezlenen 4-benzoil-5-fenil- 2,3-furandion bileşiği tez içerisinde HG ile gösterilmektedir.

HG, çalışmaların temel başlangıç maddesidir. Aktif bir heterosiklik bileşik olan HG bileşiği lakton halkası ihtiva etmesi sebebiyle de bir çok heterosiklik bileşimin başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. HG bileşiği, aşırı aktifliği sebebiyle su ve etil alkol gibi nükleofillerle parçalanarak dibenzoilmetan ve okzalik asidin dietilesterine dönüşmekte, bu nedenle vakumda P₂O₅ üzerinde saklanmaktadır [11,13].



2.1. HG Bileşiminin Reaksiyonları

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar araştırdığında, HG bileşiminin üç tür reaksiyon verdiği tespit edilmiştir.

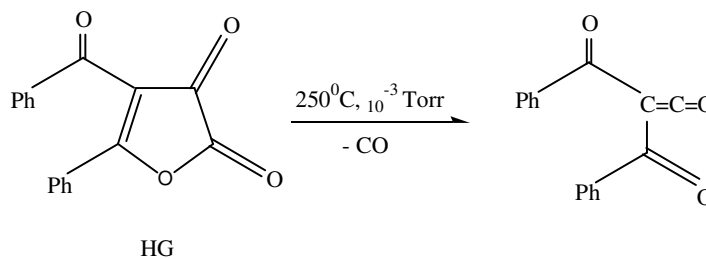
1-Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatılmalar.

2-Direkt siklokatılmalar.

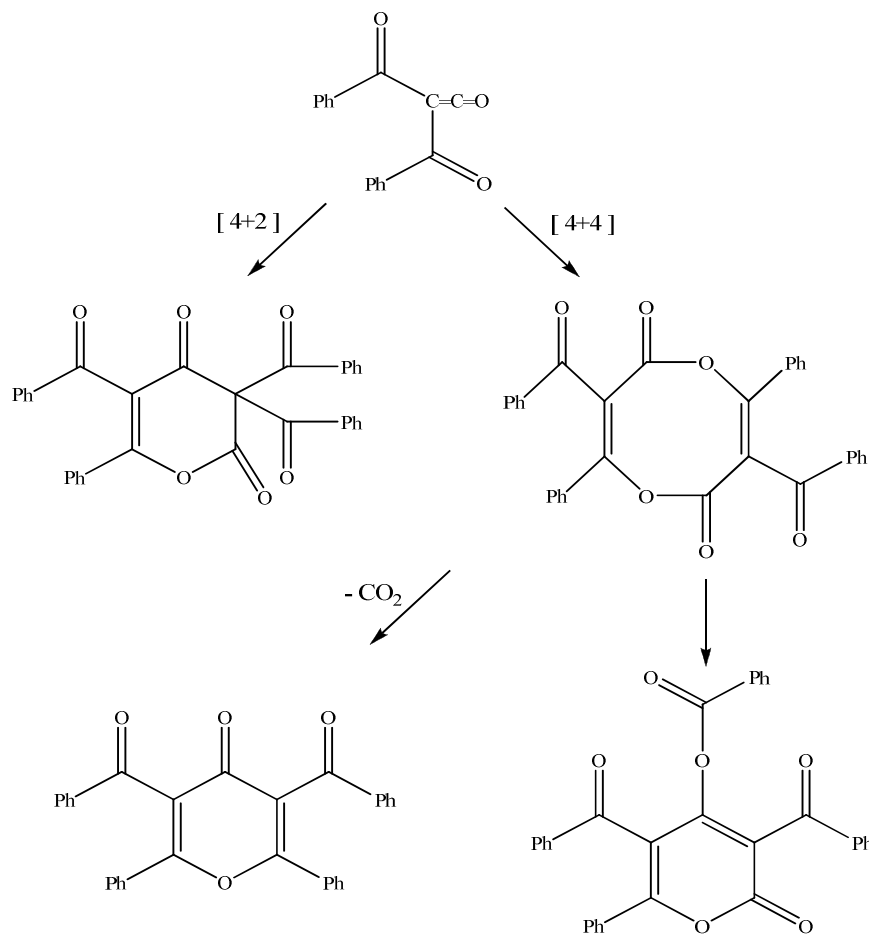
3-Nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.

2.1.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatılmalar

Bu tür siklokatılma reaksiyonları HG'nin uygun şartlardaki termolizinde 1 mol CO kaybetmesi ile oluşan diaçilketen ara kademe ürünü üzerinden gerçekleşmekte ve sonuçta [2+4] ve [4+4] siklokatılma reaksiyonları oluşmaktadır. HG'nin gaz fazı piroliz yönteminden faydalanılarak yapılan termolizinde, molekülden 1 mol CO ayrılarak dibenzoilketen oluşmuştur [14,15,16].

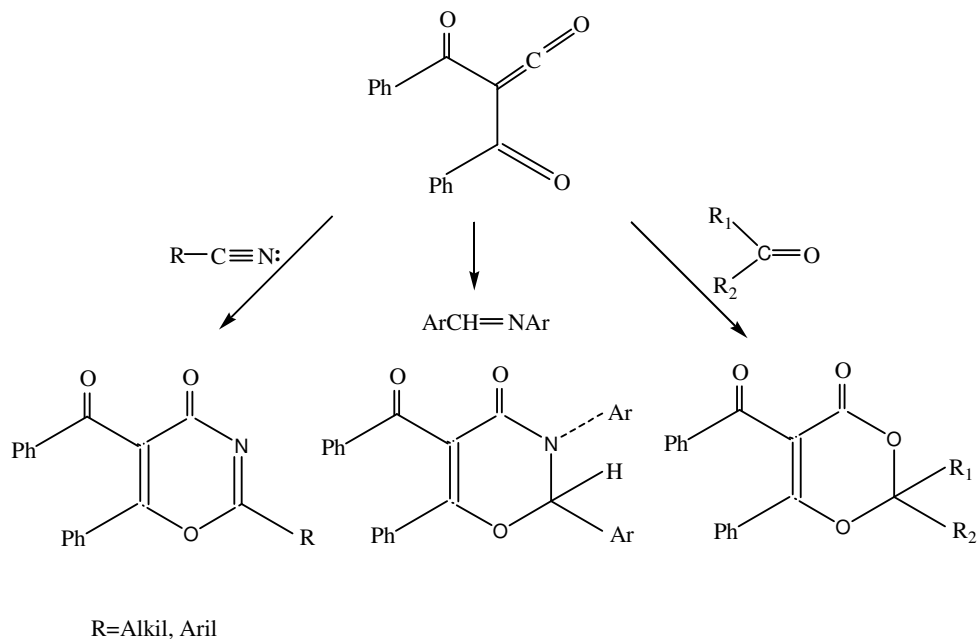


Termolizle dekarbonillendirme sonucu meydana gelen dibenzoilketen, eğer ortamda siklokatılma yapacak substrat bulamazsa, reaksiyon ortamına göre iki şekilde dimerleşir [16,17]. Örnek olarak, 130 °C' de çözeltili fazında HG'nin termolizi neticesinde, 2+4 siklokatılma ile, 3,5-dibenzoil-2,6-difenil-4-piron ve 4+4 siklokatılma ile de dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion bileşiklerinin elde edildiği tespit edilmiştir [14]. Fakat, daha sonra, X-Ray kristallografi yöntemi ile yapılan çalışmalar neticesinde dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion bileşiminin oluşmadığı, bunun yerine 4+2 siklokatılma ile 3,5-dibenzoil-6-fenil-2-piron türevi olan başka bir bileşimin oluştuğu belirlenmiştir [16].



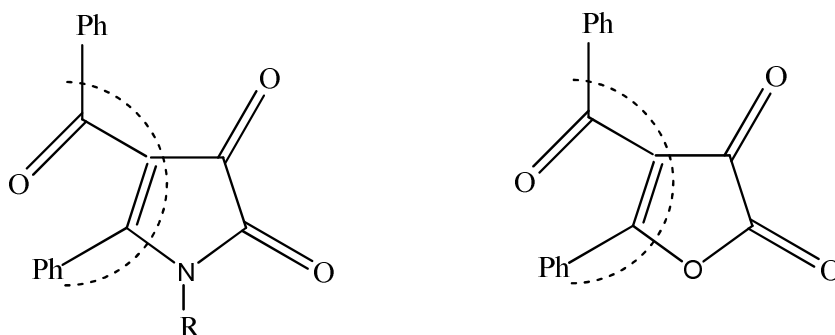
Siklokatalıma reaksiyonları, çeşitli karbosiklik ve heterosiklik bileşiklerin elde edilmesi bakımından önemlidir. Siklokatalımalardan [2+4] şeklinde olanlar Diels-Alder reaksiyonlarıdır. HG'nin termolizi ile ara kademedede oluşan dibenzoilketen üzerinden, çeşitli dienofillerle, Diels-Alder reaksiyonları sonucunda çok sayıda yeni bileşik sentezlenmiştir. HG'nin bu tür reaksiyonlarına örnek olarak nitriller, Schiff-bazları ve ketonlar verilebilir [14,17,18,19,20].

HG'nin nitriller, Schiff bazları ve ketonlarla reaksiyonlarından birçok yeni 1,3-oksazin ve 1,3-dioksin türevleri elde edilir.

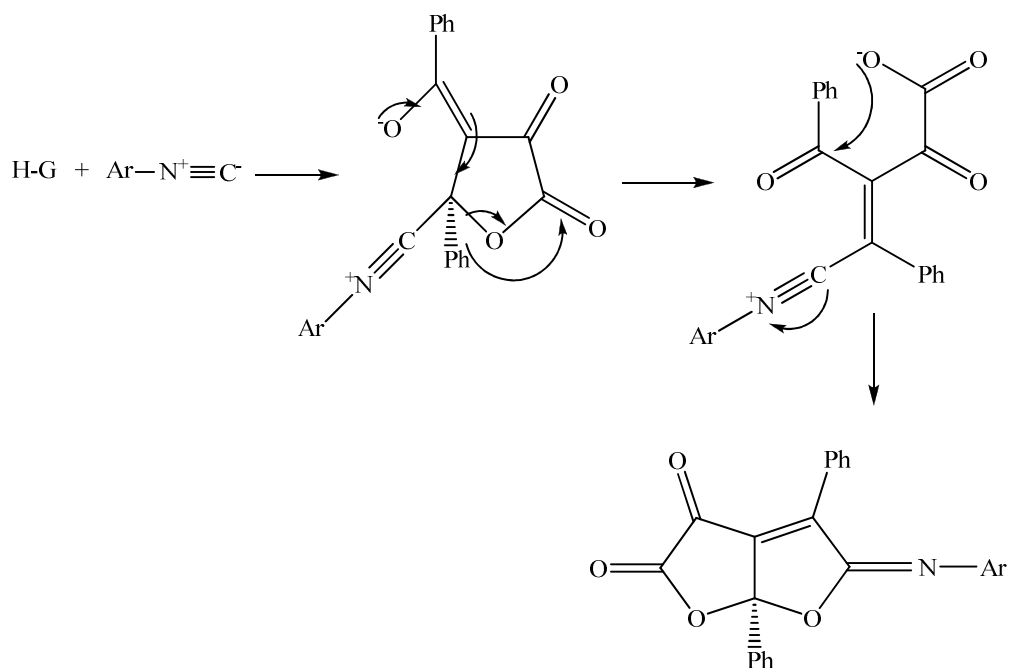


2.1.2. H-G'in direkt siklokatalma reaksiyonları

HG'nin çeşitli dienofillerle, dibenzoilketen oluşturmadan, doğrudan kendisi de siklokatalma reaksiyonları verebilmekte ve bu reaksiyonlarda HG bir heterodien gibi davranmaktadır [17].

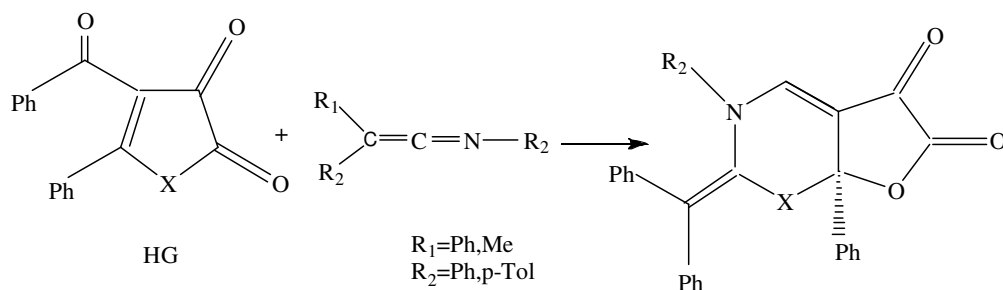


Yukarıdaki bileşikler [4+1] siklokatalma reaksiyonları vermektedir. Örnek olarak; fenilizonitril, pirol-2,3-dion ile furo-[3,4-b]-pirol türevleri verirken HG bileşiği ile furo-[2,3-b]-furan türevi bileşikler vermektedir [21,22].

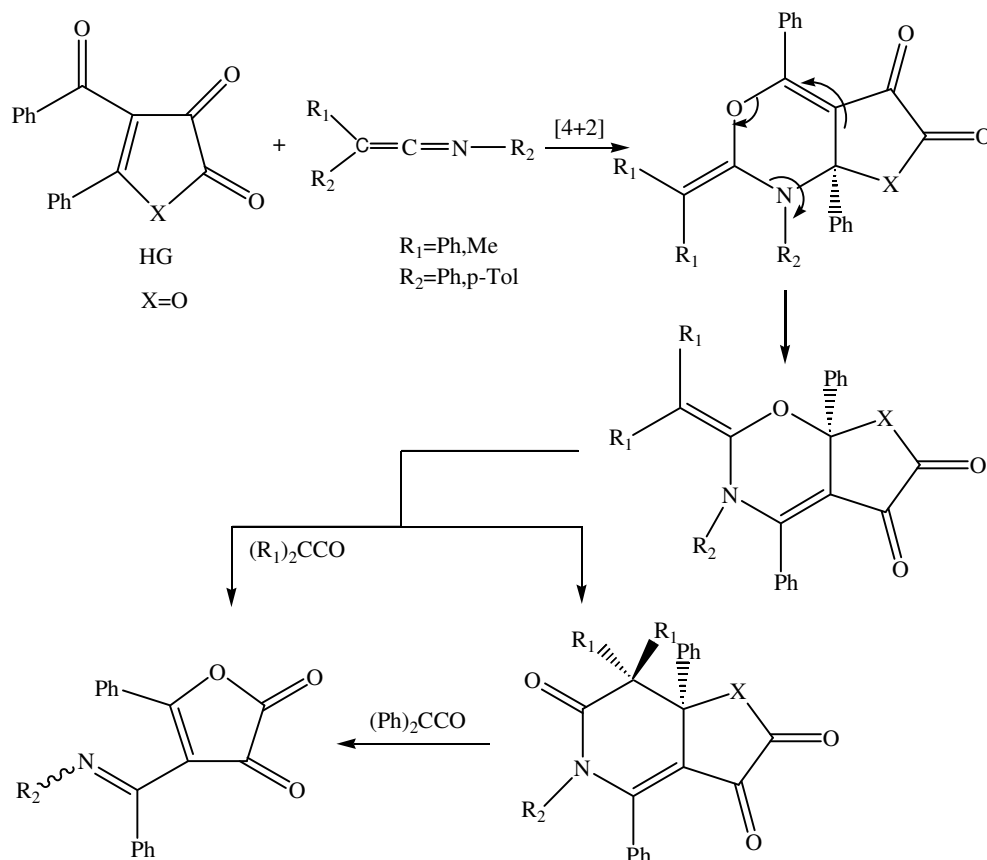


HG'nin [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarına; ketiminler, arilzosiyanatlar ve diaril- veya arilalkilkarbodiimidlerle verdiği reaksiyonlar örnek olarak gösterilebilir.

HG'nin ketiminlerle verdiği [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarına, özel çevrilmeler de eşlik ederek, sonuçta heteroanalog deazapurin sistemleri olan yeni furo-[3,2-e]-tiazin (3), furo-[3,2-e]-oksazin türevleri oluşturması örnek gösterilebilir [23].

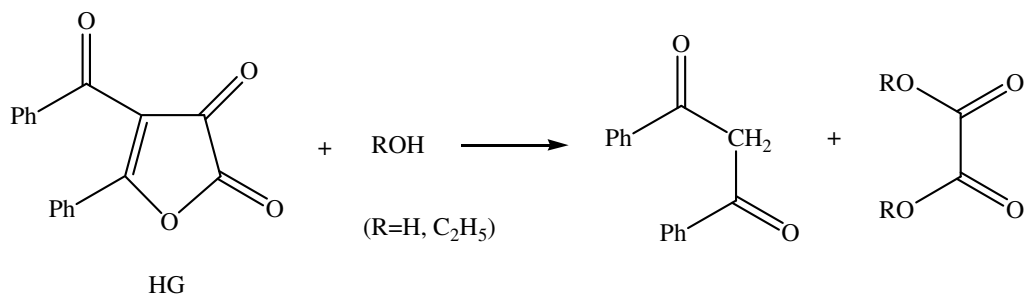


X=O



2.1.3. HG'nin nükleofillerle verdiği reaksiyonlar

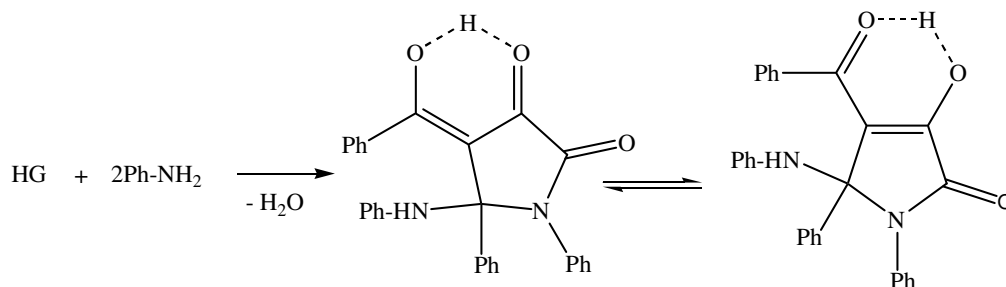
HG bileşiğinin kendisini oluşturan dibenzoilmetan ile okzalik asit ve dietilester vererek bozunmasının nedeni, su ve etil alkol gibi nükleofillerle hızlı bir şekilde etkileşmesidir [2,4,14].



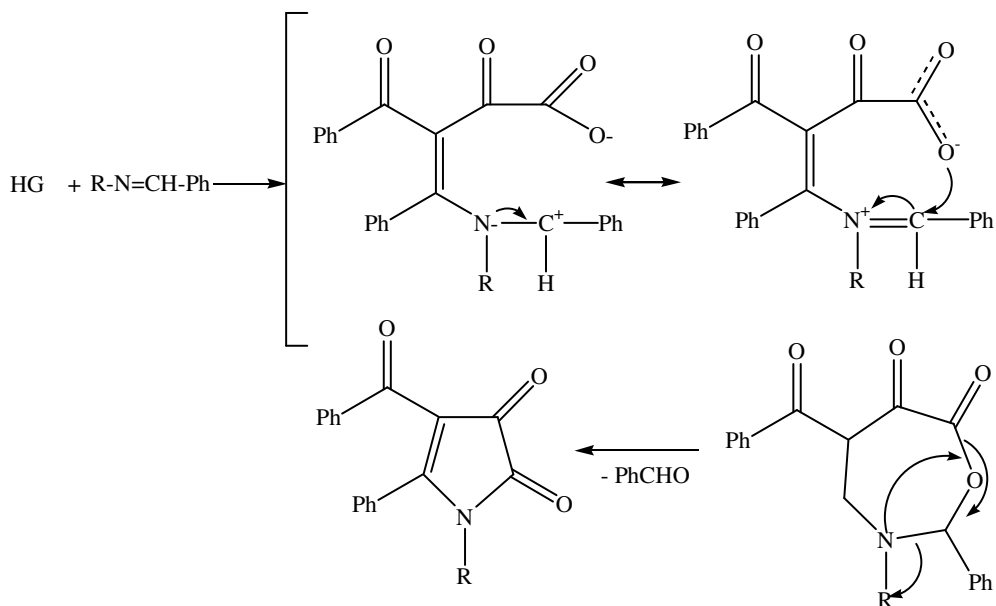
HG bileşiği nükleofillerle karşı oldukça aktiftir. Nükleofilin yapısına ve reaksiyon şartlarına göre değişen çeşitli heterosiklik bileşikler oluşur. Bunun nedeni değişik türden birçok nükleofille kolayca reaksiyon vermesidir. HG'nin bu tür reaksiyonlarına çeşitli amin, Schiff

bazı, semi ve tiyosemikarbazon, fenilhidrazin ve hidrazon, o-fenilendiamin, üre ve tiyüre ile reaksiyonları örnek olarak gösterilebilir.

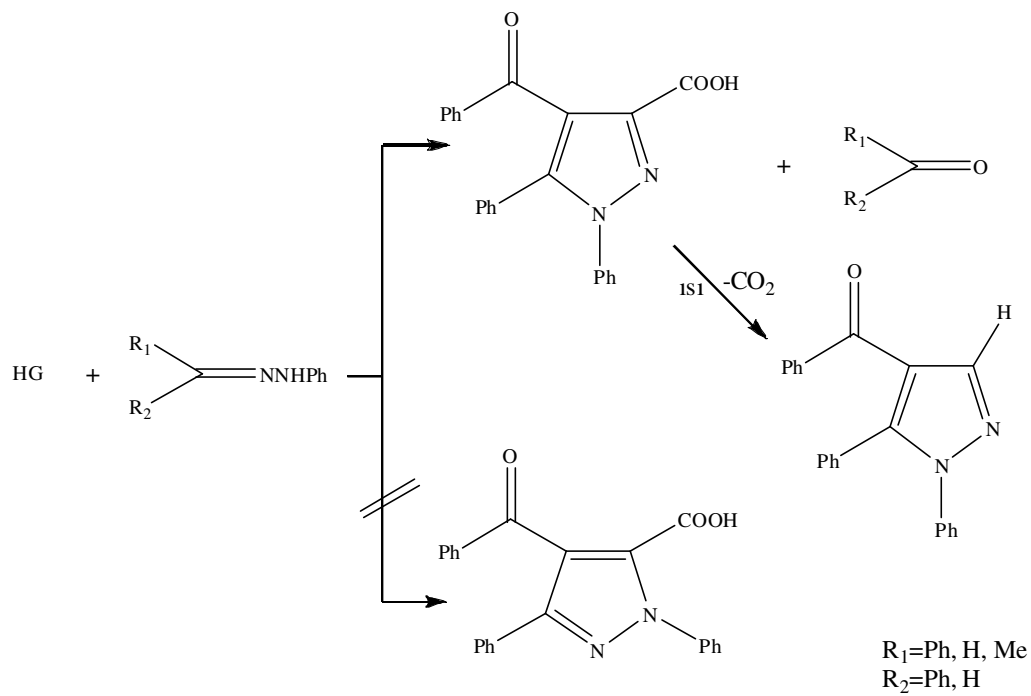
Nükleofil olarak, değişik türde aminler kullanılarak yapılan reaksiyonlar sonucu 2,3-pioldion türevleri elde edilmiştir [24].



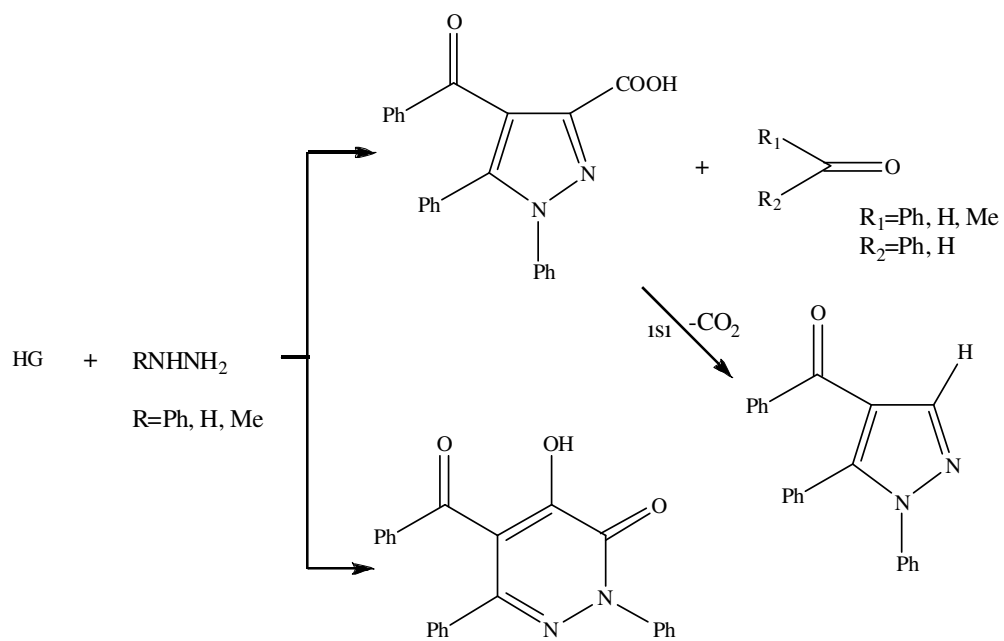
HG'nin benzalanilin Schiff bazı ile reaksiyonu sonucu, pirol-2,3-dion sınıfı bir bileşik oluşur. Bu reaksiyonda, yedili bir sistem olan 1,3-oksazepin türevi meydana gelir. Bu türev, düşük sıcaklıklarda kararlıdır. Benzaldehit ayrılmasıyla 2,3-pioldion sistemine dönüşen yedili lakton türevidir [25,26].



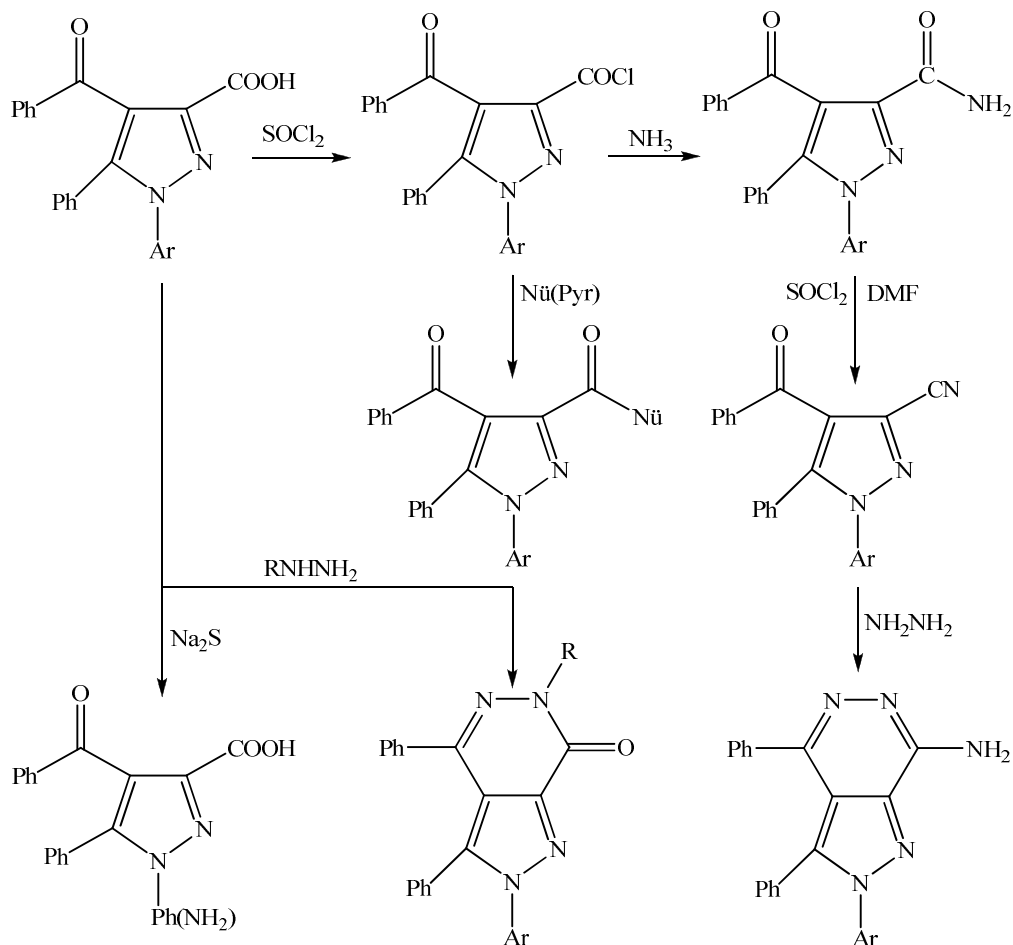
HG'nin fenil hidrazin ve fenilhidrazin'in benzaldehit hidrazonu ile gerçekleştirdiği başka bir reaksiyon pirazol 3-karboksilik asit türevini vermesidir.



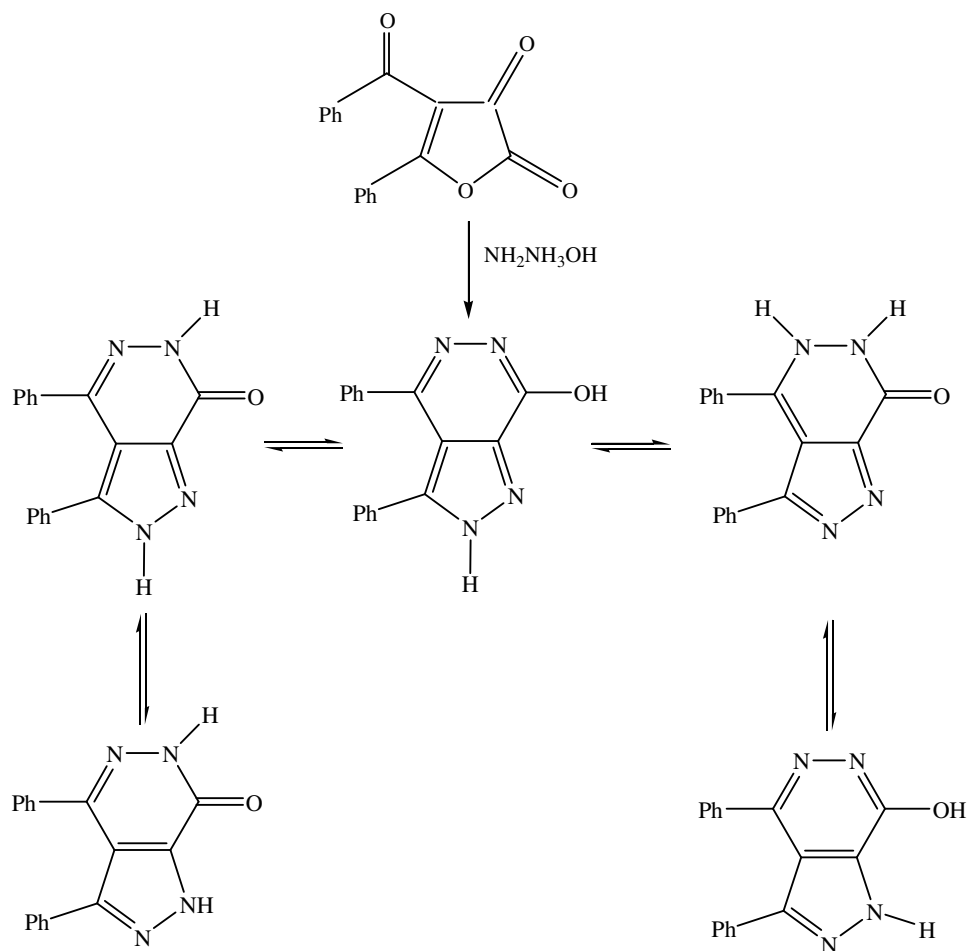
HG'nin fenilhidrazinle reaksiyonlarında pirazol-3-karboksilli asit türevi ile beraber piridazin-3-on türevi de oluşmaktadır.



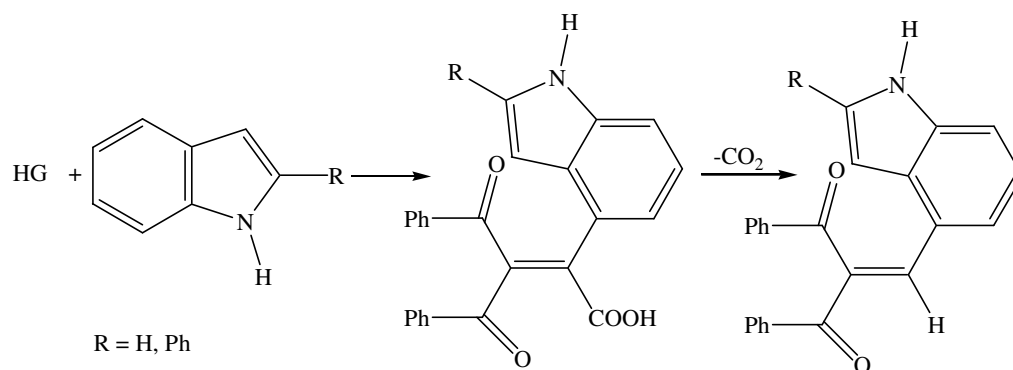
Ksilenin kaynama noktası benzenden yüksektir. Eğer reaksiyon bu çözücüyle olsaydı, pirazol-3-karboksilik asit yerine, düz zincir yapısına sahip dibenzoil aset asidi hidrazidleri oluşmaktadır [27]. Çeşitli hidrazin ve hidrazonlarla ester, amid, nitril, pirazolo-[3,4-d] piridazin, kinolinilpirazolo-[3,4-d] piridazin gibi yeni heterosiklik türevler de sentezlenmiştir [28].



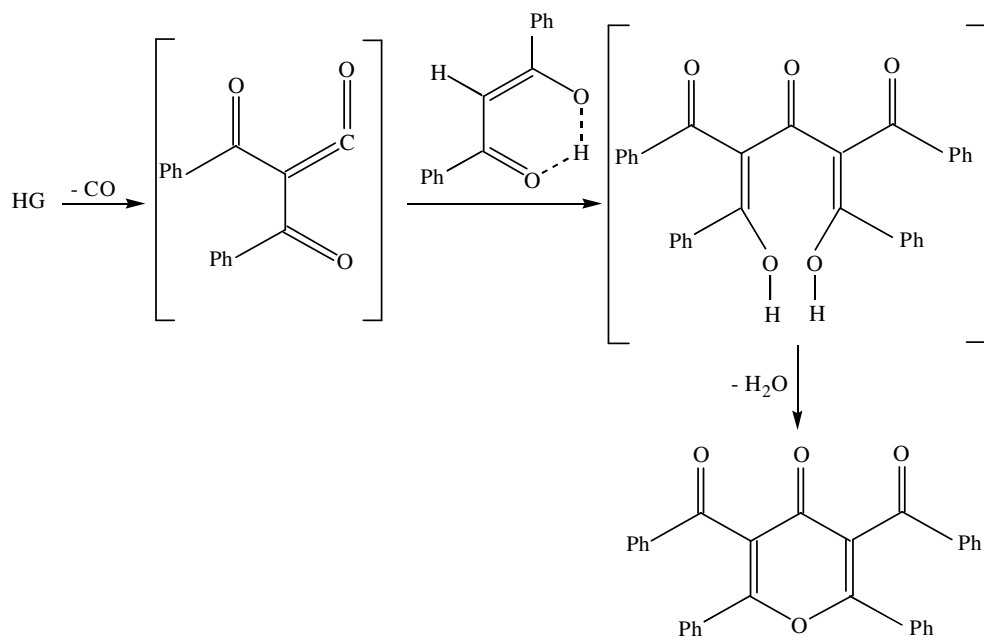
N-sübstitue olmayan pirazol asit üzerinden doğrudan, hızlı bir tautomer dönüşüm türleri arz eden, heterobisiklik türevi, HG'nin hidrazinhidratla yapılan nükleofilik katılma reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



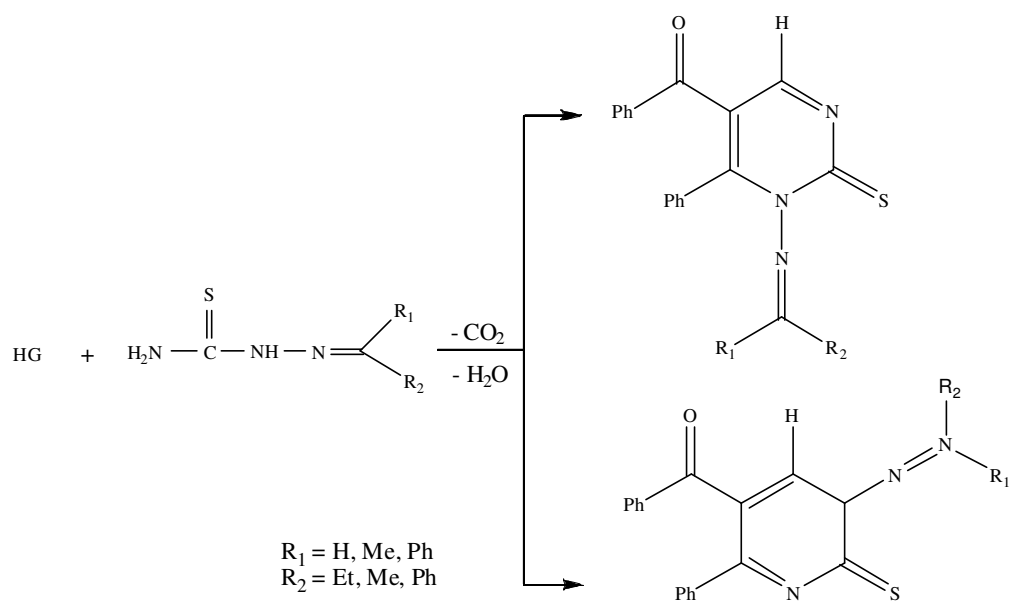
HG bazı indol türevleri ile nükleofilik katılma reaksiyonları verir [29].



Ayrıca daha önce HG'nin pirolizi ile ancak düşük bir verimle elde edilen γ -piron türevi HG'nin dibenzoilmetanla kaynar ksilendeki reaksiyonu sonucunda yüksek verimle ve tek ürün olarak sentezlenmiştir [29].



HG'nin çeşitli semi ve tiyosemikarbazonlarla yapılan, nükleofilik katılma reaksiyonları sonunda, yeni pirimidin türevi bileşikler elde edilmiştir [30].

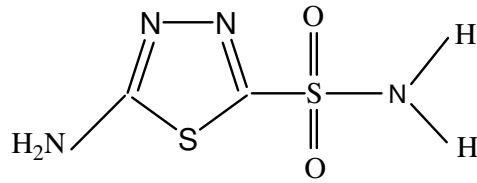


3. SÜLFONAMİDLER

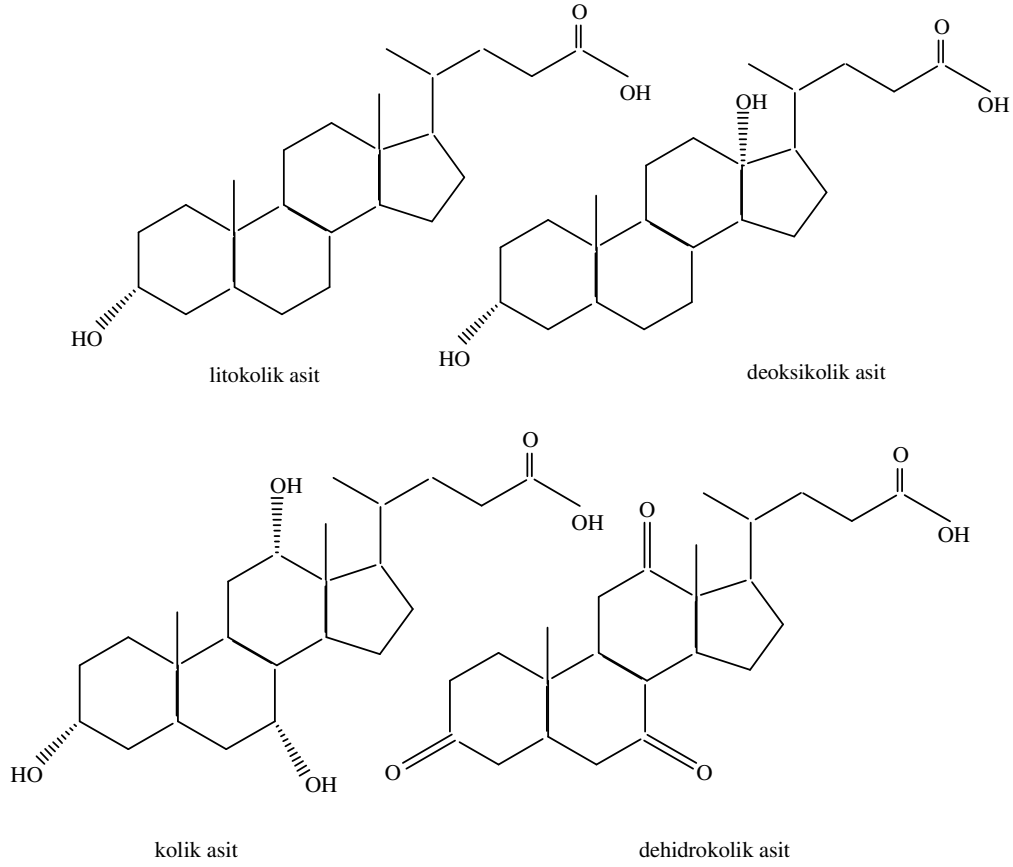
3.1. Sentezi

Karbonik anhidraz, CO_2 'in, HCO_3^- ve H^+ iyonlarına iki basamakta dönüşümlü hidrasyonunu katalizleyen, çinko iyonlu metaloenzimlerden biridir. İnsan gözünde CA-I, CA-II ve CA-IV izoenzimleri bulunur. Karbonik anhidraz inhibitörleri, aköz humorun salgılanmasıyla oluşan yüksek göz içi basıncını (IOP) düşürdükleri için, glaucoma hastalığı tedavisinde etkili olarak kullanılırlar. 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ile safra asitlerinden yeni inhibitörler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin CA izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkisi gözlenmiştir.

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid halkasına sahip bileşikler, genelde CA enzimi üzerinde iyi inhibisyon gösterdiğinden dolayı; bu çalışmada CA inhibisyonunda 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlanan sübtitüe lipid molekülünün rolü araştırılmıştır. Bunun için güçlü bir CA inhibitörü olan asetazolamidin temel bileşeni olan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bir metabolizma ürünü olan safra asitleri ile amidleşme reaksiyonları gerçekleştirmiştir. Safra asitleri olarak litokolik asit, deoksikolik asit, kolik asit ve dehidrokolik asit seçilmiştir. Doğal safra asitleri ve yapılarındaki bir, iki ve üç hidroksil gruplarının, sentezlenecek bileşikler için avantaj sağlaması düşünülür. Bu hidroksil grupları sentezlenecek bileşiğin çözünürlüğünün artmasına sebep olacak ve bunun yanı sıra safra asitlerinin metabolizma ürünü olması dolayısıyla inhibitörlerin gözdeki yan etkilerini minimuma indirecektir [31].



5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid



3.2. Sülfonamidler ve Kullanım Alanları

3.2.1. Etki sürelerine göre sınıflandırılması [32]

Kısa etkililer	Orta etkili süreli	Uzun etkililer
Sülfisoksazol	Sülfadiyazin	Sülfadoksin
Sülfasitin	Sülfametoksazol	
Sülfametiyazol	Sülfapiridin	

3.2.2. Özel kullanım yeri olan SA'ler [33,34]

Lokal : Sülfasetamid

Yanık : Ag – sülfadiyazin, Marfenil (mafenid)

Ülseratif Kolit :

- Sülfosalazin
- Mesalazin
- Olsalazin
- Balsalazin

Dermatitis herpetiformis : Sülfapiridin

Bakteriler folik asidi memeliler gibi dışarıdan alamadıklarından, kendileri PABA (para-aminobenzoik asid)'den sentezlerler. sülfonamidler, PABA analoglarıdır.

3.2.3. Farmakokinetik özellikleri [32,34]

BOS hariç (sülfodiazin iyi geçer) sıvılara geçişi iyidir.

KC'de asetillenme ve glukuronidasyon ile metabolize edilip, idrarda atılırlar.

İdrarın bazik yapılması atılımlarını arttırır, çökme meyillerini azaltır.

3.2.4. Klinik kullanımları [35,36]

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

3.2.5. Yan etkileri [33,35]

● Alerjik belirtiler : Yavaş asetilleyicilerde daha fazla.Eksfoliyatif dermatit, döküntüler, fotosensitivite, diyare.

- İdrar yollarında kristalüri, hematüri (bol su içilmeli ve idrar alkali yapılmalı)
- Kernikterus : Bilirübini albüminden ayırarak.

- Hematolojik bozukluklar : Hemolitik anemi, aplastik anemi, trombositopeni, methemoglobinemi. G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapar.

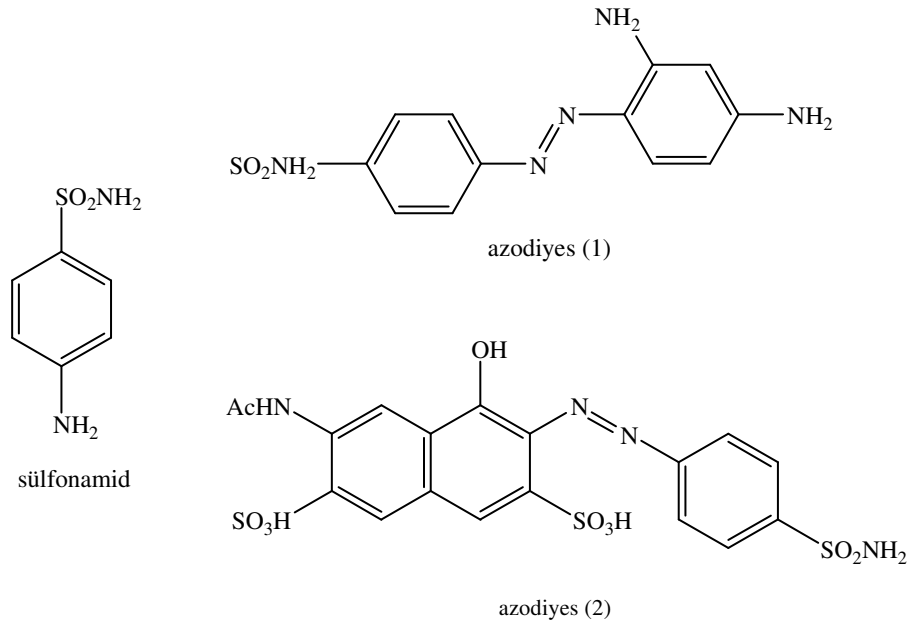
3.3. Sülfonamidler ve Glaucoma Hastalığı

Glaucoma, çok sayıda hastalığı içine alan bir terimdir. Son yıllarda dünyada glaucoma hastalığı 70 milyon civarında olmakla beraber, bu hastalığın risk faktörleri; yaş, soy, yüksek göz tansiyonu, diyabet, sistemik hipertansiyon, çeşitli miyop hastalıkları ve kalıtım yoluyla aktarılmasıdır. Fakat içlerinde en belirgin olanları yaş, soy ve yüksek göz tansiyonudur. Glaucoma hastalığının sebebi, göz içi basıncındaki bir yükselme (IOP) olmasına rağmen, göz içi basıncı 22 mm Hg'dan daha düşük (yani normal) hastalarda da glaucoma hastalığıyla karşı karşıya kalınabiliyor. Bu hastalığın tedavisi için sülfonamid bileşikleri kullanılmaktadır.

3.3.1. İlaç olarak kullanılan sülfonamidler

CA enziminin sülfonamidlerle inhibisyonu Mann ve Keilin (1940)'in sülfonamid bileşimini keşfetmesiyle başlamıştır. Bu çalışma; tansiyonu yükselten benzotiyadiazin, diüretik bileşikler, antiglaucoma ajanı olarak kullanılan sülfonamidler, bazı antitiroid ilaçları, hipoglisemik sülfonamidler ve son olarak da kanser tedavisinde kullanılan yeni bileşiklerin sentezi gibi önemli çalışmalara yol açmıştır [37,38,39,40].

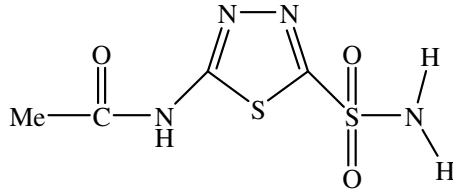
Krebs (1948)' e göre CA'nın güçlü inhibitörleri, ArSO₂NH₂'nin bir tipi olan süstitüe olmamış aromatik sülfonamidlerdir. Krebs (1948) tarafından bulunan aktif yapılar arasında, sülfonamidlerden türetilmiş azodiyes bileşikleri (1) ve (2) vardır.



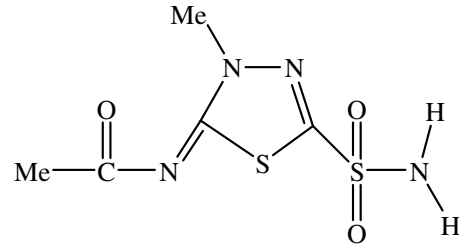
3.3.2 Glaucoma tedavisinde kullanılan sülfonamidler

Glaucoma tedavisinde kullanılan sistemik bileşikler asetazolamid, metazolamid, etozolamid ve diklorfenamid'dir.

Yükselen göz içi basıncını (IOP) düşürmekte kullanılan sistemik inhibitörler, silyer epitel enzimlerini (CA-II ve CA-IV) inhibe etmesiyle, HCO_3^- oranında bir azalma sağlar ve bu yüzden glaucoma hastalığı tedavisinde kullanılırlar. Fakat bu inhibisyon, gözden daha çok diğer dokulardaki CA enzimlerini etkilediğinden, oldukça büyük yan etkilere sahip olmaktadır [37,41].



asetazolamid



metazolamid

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Pirazol türevleri antipiretik, analjezik ve antiinflammatuar özellikleri şeklinde ortaya çıkan biyolojik aktiviteleri sebebiyle son yıllarda dikkatleri üzerine çeken önemli heterosiklik bileşiklerdir [42].

4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion "HG" in fenilhidrazin ve hidrazonlarla reaksiyonları sonucu 4-benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit yakın zamanlarda sentezlenmiştir [26]. Elde edilen bileşiğin ileri kademe reaksiyonlarının araştırılmasıyla, bir kısmı bisiklik yapıda, birçok yeni pirazol türevlerinin sentezi de gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu konu ile yakından ilgili olarak daha önce, piridin halka sistemi takılmış yeni bir pirazol karboksilik asit olan 4-benzoil-5-fenil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-karboksilik asit ve onun bisiklik yapıdaki yeni bazı heterosiklik türevlerinin hazırlanması üzerine çalışılmıştır [42].

Gerek Akçamur ve ark. [4] gerekse Şener ve Atalan [27] tarafından sentezlenen bileşiklerden bazılarının antimikrobial aktiviteleri araştırılarak, bunların biyolojik yönden aktif bileşikler oldukları ortaya çıkarılmıştır.

Diğer yandan, 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 [44].

Ayrıca, 1,3,4 tiyadiazollerin ve 2,5-disübstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin enzim inhibitör özelliklere sahip olmaları çeşitli araştırmacıları bu tür yeni bileşikler sentezlemeye yöneltmiştir [44,45].

Karbonik anhidraz inhibitörleri; aköz humorun salgılanmasıyla oluşan yüksek göz içi basıncını (IOP) düşürdükleri için, glaucoma hastalığı tedavisinde etkilidirler. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, güçlü bir CA inhibitörü olan asetazolamidin temel bileşeni 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid safra asitleri ile amidleşme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir [30].

Bu çalışmada, yukarıdaki kaynaklar dikkate alınarak; biyolojik açıdan son derece önemli olan; 4-benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit ve aynı asitin 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid halkasına bağlanarak sentezlenen, 4-benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid'in yeni türevlerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

5. MATERYAL VE YÖNTEM

5.1. Materyal

5.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler, analitik saflıkta olup, Merck, Aldrich, Sigma Fluka gibi firmaların ürünleridir. Bu ürünler; dibenzoilmetan, benzaldehit, 3-nitro-fenilhidrazin, okzalil klorür, SOCl₂, DMF, 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid, sodyum poli sülfür, toz kükürt, sodyum asetat, hidroklorik asit, amonyak, sodyum nitrit, potasyum iyodür, bakır sülfat penta hidrat, sodyum bisülfid, potasyum siyanür, fenol, β -naftol, kloroaseton'dur.

Ayrıca, saflaştırma işlemlerinde ve organik preparatların hazırlanmasında, organik kimyadaki gerekli olan her türlü çözücü kullanılmıştır.

5.1.2. Deneyleerde faydalanılan araç ve cihazlar

Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup, bu cihazlardan gerektiği yerlerde faydalanılmıştır.

- UV Lambası (254-366 nm)
- Rotary Evaporatör
- Erime Noktası Tayin Cihazı
- Vakum Pompası
- Etüv
- TLC Levhaları
- Isıtıcı magnetik karıştırıcı

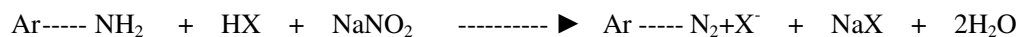
Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik laboratuvarında; ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları ise Tübitak Ankara Test ve Analiz Laboratuvarı(ATAL)'nda alınmıştır.

5.2. Deneyleerde Kullanılan Yöntemler

Çalışmalarımızda diazolama, elektrofilik aromatik yer değiştirme, kenetleme, halka kapanması yöntemleri kullanıldı. Bu kesimde diazolama yer değiştirme, ve kenetlenme tepkimelerine ilişkin bilgiler yer almaktadır.

5.2.1. Diazolama tepkimeleri

Diazolama iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamak aromatik aminin diazolanma tepkimesidir. Aromatik aminler, sulu çözültide, 5-0°C’de bir mineral asit varlığında NaNO₂ ile diazonyum tuzu haline dönüşür. Tepkime için en az 2 eşdeğer gram mineral asit gereklidir. Bu asit miktarı tepkime mekanizmasının çeşitli asit-baz dengelerinde kullanılır.



(X= Cl, Br, NO₃, HSO₄ gibi)

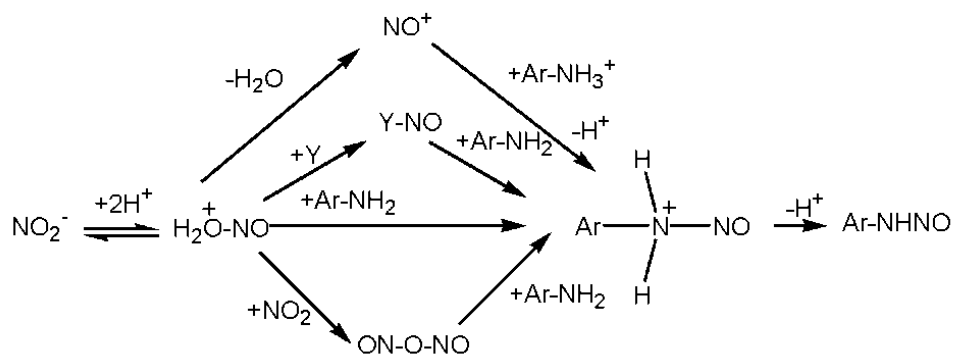
Zayıf bazik aminlerin diazolanmasında H₂SO₄ gibi daha derişik asitler kullanılır. Bu durumda diazolama maddesi nitrozil sülfattır.

Aromatik aminlerin diazolama tepkimelerinin mekanizması Hughes, Ingold ve Ridd tarafından aydınlatılmıştır [47]. Yapılan son çalışmalar da Ridd ve Williams tarafından özetlenmektedir [48].

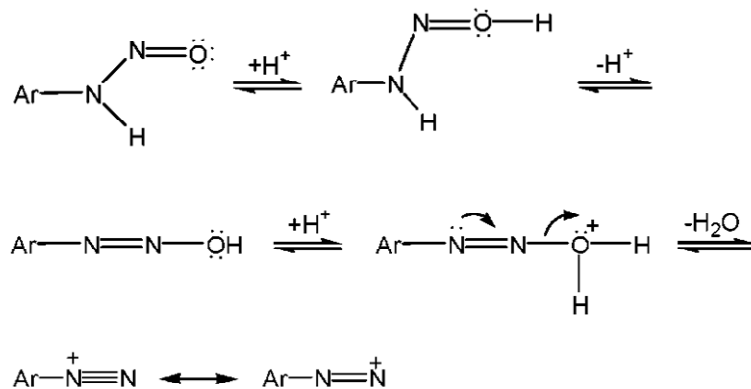
Diazolama tepkimesinde esas basamak, aminin nitrozolanma basamağıdır. İkincil alifatik ve aromatik aminlerde tepkime bu basamakta durur. Aromatik aminlerle oluşan nitrozaminler hızla diazonyum iyonuna dönüşür.

Ortamın asitliğine bağılı olarak, nitrozolama türü değışir. Protonlanan nitröz asitten, sadece derişik H₂SO₄ gibi çok kuvvetli asidik ortamda nitrozonyum iyonu (NO⁺) oluşur. Seyreltik asit koşullarında ortamdaki Y⁻ gibi nükleofille katılma ürünü oluşur. Bu katılma ürünü daha sonra amin (nükleofilik substrat) ile tepkimeye girer. Bu nedenle seyreltik HCl ya da HBr çözültülerinde nitrozolama reaktifi nitrozil klorür ya da nitrozil bromürdür. Sulu perklorik ve sülfürik asitte ise, perklorat ve bisülfat anyonları çok zayıf nükleofiller olduğı için protonlanmış nitröz asit iyonu, nitrit iyonları ile tepkimeye girerek nitrozolama reaktifi olan diazot trioksiti (nitröz asit anhidriti) oluşturur.

Nitrozolama basamakları:

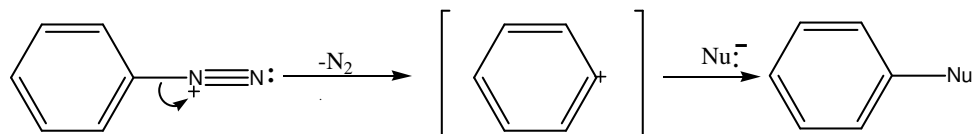


Diazonyum katyonunun oluşumu:

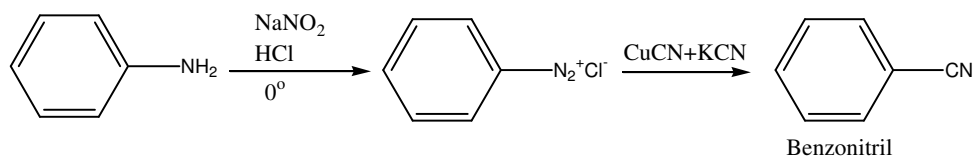


Çok derişik asit koşullarında nitrozolama reaktifi ile tepkimeye giren serbest amin değil, amonyum iyonudur.

Diazonyum tuzlarının fazla etkin olmasının nedeni; N_2^+ 'nin kolay ayrılabilen bir grup olmasıdır. Bu nedenle diazonyum grubu ($-N_2^+$), I gibi bir çok nükleofil ile kolaylıkla yerdeğiştirebilir. Bu yerdeğiştirme tepkimelerinin bazılarının radikalik mekanizma üzerinden yürüdüğü sanılmaktadır. Dięerleri ise S_N1 'e benzer bir mekanizmayla aril katyonu üzerinden yürür.



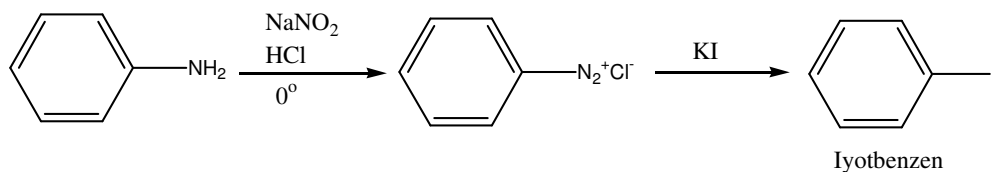
İyot ve siyanür iyonları ile yerdeğiştirme:



Diazonyum grubu iyot ve siyanür iyonlarıyla kolaylıkla yerdeğiştirerek N_2 halinde ayrılır. Bu tepkimeler doğrudan elektrofilik yerdeğiştirme ile elde edilemeyen aril iyodürler ve nitrillerin elde edilmesine olanak sağlar.

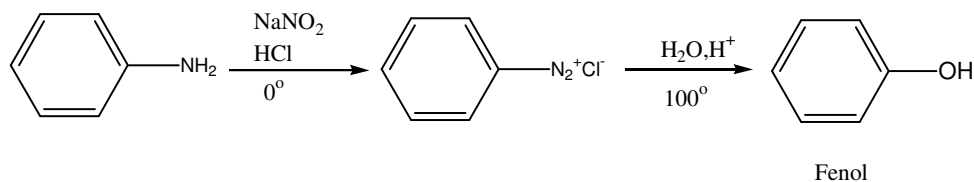
Bu tepkimelerde CN^- kaynağı olarak bunların bakır (I) tuzları kullanılır ve karışım $50\text{-}100^\circ\text{C}$ ' ye ısıtılır (burada bakır iyonu katalizör olarak davranır). Bakır (I) tuzlarının kullanıldığı bu reaksiyonlar ilk kez 1884'de İsviçreli kimyacı Traugott Sandmeyer tarafından gerçekleştirildiğinden, **Sandmeyer tepkimesi** olarak bilinirler [49].

Aril iyodürlerin eldesinde KI kullanılır. Bu tepkimelerde katalizöre gerek yoktur.



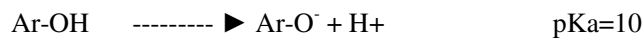
OH ile yerdeğiştirme:

Diazonyum tuzlarının sıcak asit çözeltisi ile tepkimesinden fenoller elde edilebilir. Bu, fenollerin laboratuvarında sentezlenmesi için bilinen çok az yöntemden biridir [49].



Azo kenetlenme tepkimeleri, diazonyum iyonlarının bir nükleofilik substratla verdiği aromatik elektrofilik yerdeğiştirme tepkimeleri olarak adlandırılır. Kenetlenme bileşeni ise nükleofilik substrattır. Diazonyum iyonları göreceli zayıf elektrofiller olduğu için sadece -OH, -NH₂, -NHR gibi elektron sağlayan gruplar içeren aromatik bileşikler kenetlenme bileşenleri olarak kullanılır.

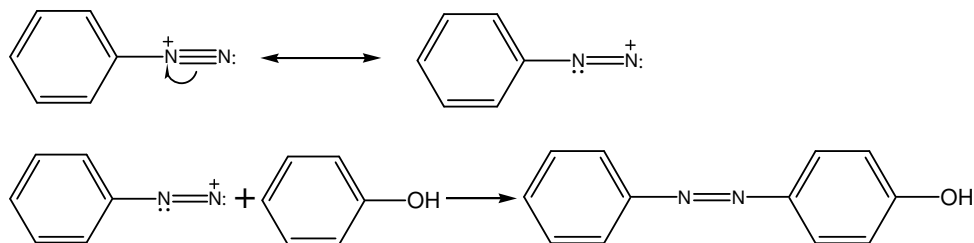
Azo kenetlenme tepkimelerinde sadece diazo bileşiklerinin dengesi değil kenetlenme bileşenlerinin de dengeleri göz önüne alınmalıdır. Genel kural olarak nükleofilik substratın etkinliği bazlık arttıkça artacağından, fenolat iyonu ve serbest amin, fenol ve amonyum iyonundan daha hızlı tepkime verecektir.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



Diazo ve kenetlenme bileşenlerinin ortamın pH'ına bağlı olan dengeleri, kenetlenme tepkimesinin hızını etkilediğinden, teknolojik açıdan önemlidir. Kenetlenme tepkimeleri, diazonyum iyonu ile kenetlenme bileşiklerine göre fenolat anyonu, enolat anyonu ya da aromatik amin yönüne doğru olmalıdır [50].

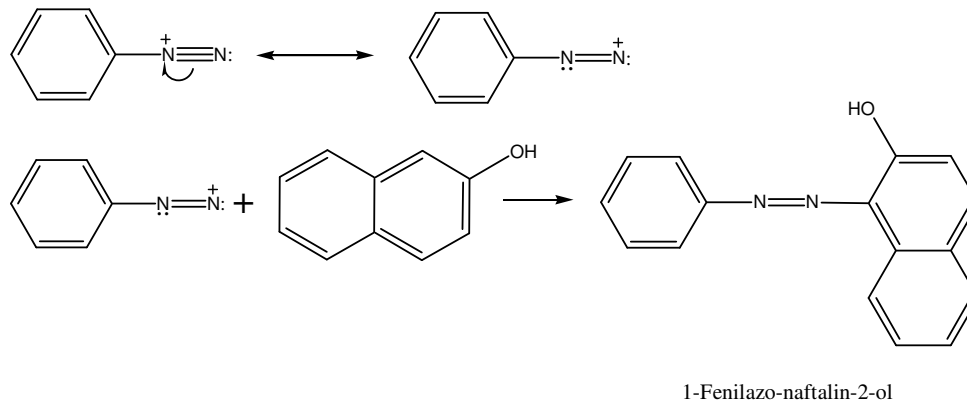
Kenetlenme tepkimesinin mekanizması, elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerinin mekanizmalarıyla aynıdır. İlk basamakta elektrofil nükleofilik substratın karbonuna bir kovalent bağla bağlanır. Ara ürün olarak α -kompleksi oluşur. Daha sonraki basamakta ise baza bir proton transferi olur. Bu mekanizma, bir seri azo kenetlenme tepkimesinin kinetik araştırmaları ile de ilk kez Zollinger tarafından doğrulanmıştır [51].

Fenol ile kenetlenme:



4-Fenilazo-fenol

β -Naftol ile kenetlenme



Çalışmalarımızda yukarıda anlatılan yöntemler dahilinde, öncelikle 4-benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-pirazol-3-karboksilik asit (1) ve 4-benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-pirazol-3-karboksamid (2) bileşiklerinin diazonyum tuzları hazırlanıp, bunların çeşitli bileşiklerle aromatik elektrofilik yerdeğiştirme ve kenetlenme ürünleri sentezlendi.

Bunun yanında halkalanma reaksiyonları, gerek bileşik gerekse reaksiyon yönünden yeni olduklarından, bunlar için gerekli sentez yöntemleri, çeşitli denemeler sonucu ortaya atılmıştır. Genel preparatif çalışma metodları dahilinde, kimyasal reaksiyonların hızı ve verimi üzerinde etkili olan, sıcaklık, zaman, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yapısı gibi etkenler göz önünde bulundurularak, en uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışıldı. Bunun için her reaksiyonda THF, DMF, benzen, toluen, ksilen v.s. gibi değişik çözücüler kullanılarak sıcaklık ve zaman taramaları yapıldı. Reaksiyonun gidişi TLC ile kontrol edildi. Her türlü ortamda çalışılmasına rağmen sonuç alınamayan denemeler oldu.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise kütle, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarından faydalanıldı.

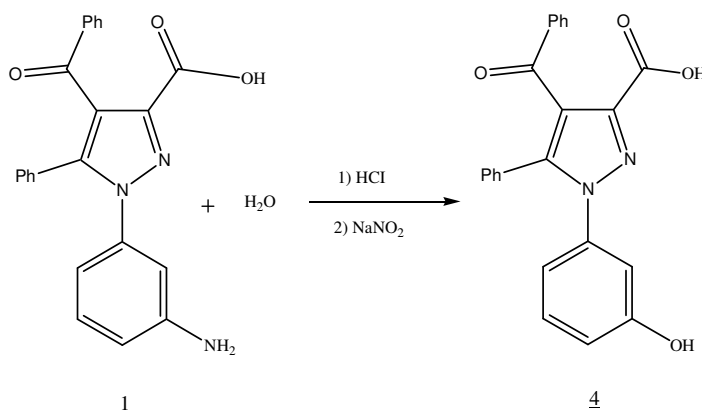
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

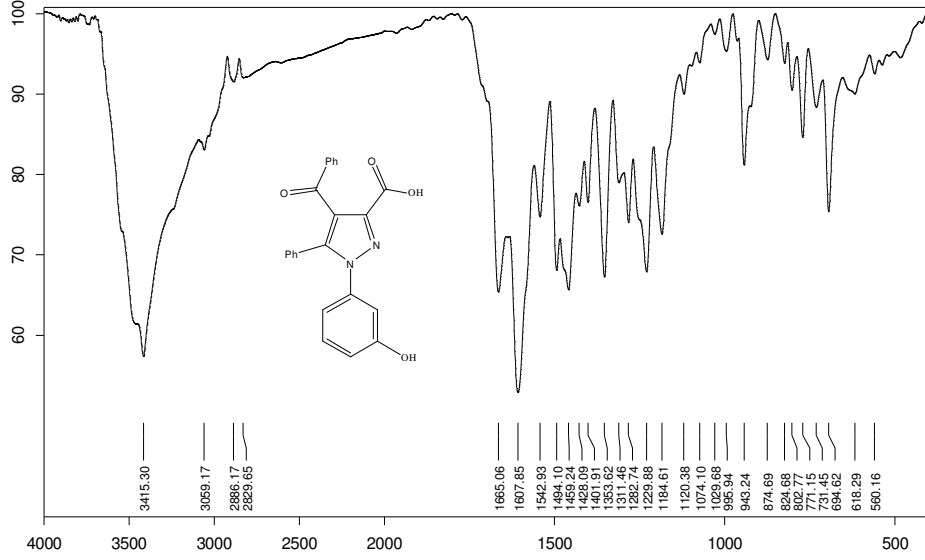
6.1. 4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (1) Bileşiğinin Su İle Reaksiyonu

4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (1) bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulurken, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO₂ yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 1 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0 °C' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

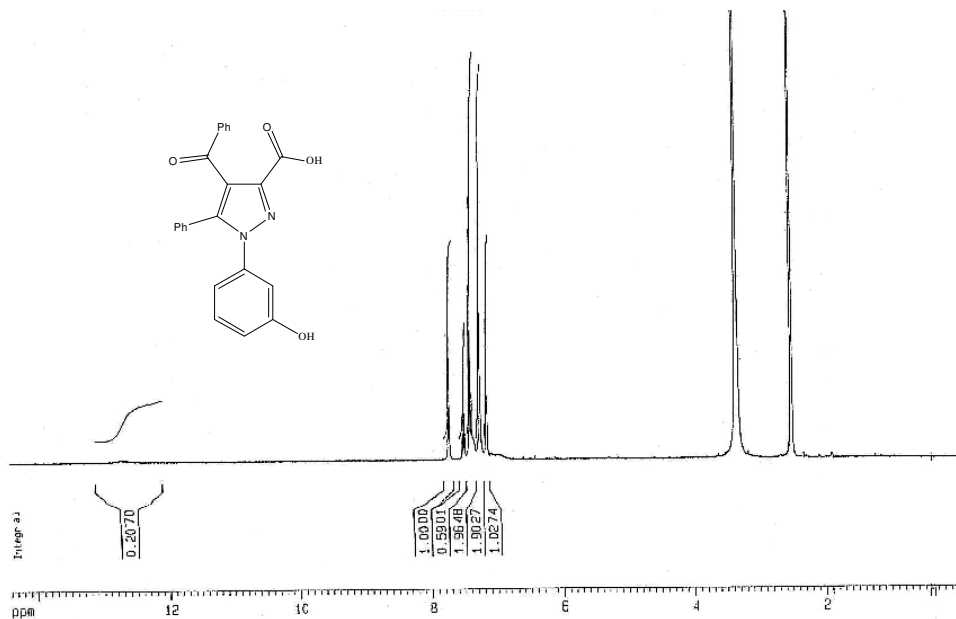
Oluşan karışım önce oda sıcaklığına getirildi, sonra 50°C sıcaklığındaki su banyosunda ısıtıldı. Sıcaklığın 55°C'yi geçmemesine dikkat edildi. Azot gazı çıkışı bittikten sonra (yaklaşık 15 dakika sonra) çözelti içerisinde bir miktar su ilave edildi. Çözeltinin pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bir gün bekleldikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımında saflaştırılarak 4 bileşiği elde edildi.





Şekil 6.1. (4) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.1’de görülen 4 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 2800-3500 cm^{-1} ’de görülen bant hem karboksilik asite ait O-H gerilmesini, hem de Ar-OH gerilmesini, göstermektedir. 3059 cm^{-1} ’de görülen band aromatik C-H gerilmesine aittir. 1665 cm^{-1} ’deki band benzoile ait C=O gerilmesinden kaynaklanırken, 1607 cm^{-1} ’de asite ait C=O gerilme bandı gözlenmektedir. 1459 cm^{-1} ve 1542 cm^{-1} ’de görülen bandlar C=C gerilmesini işaret ederken, 1229 cm^{-1} ’de görülen band ise C-O gerilmesinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.2. (4) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

4 Bileşiğinin DMSO’da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.2) incelendiğinde; $\delta=12.70$ ppm’de asitin (OH) protonuna ait sinyal görülmektedir. Ar-OH’a ait proton, aromatik protonlarla birlikte $\delta=7.15-7.95$ ppm aralığında sinyal vermektedirler.

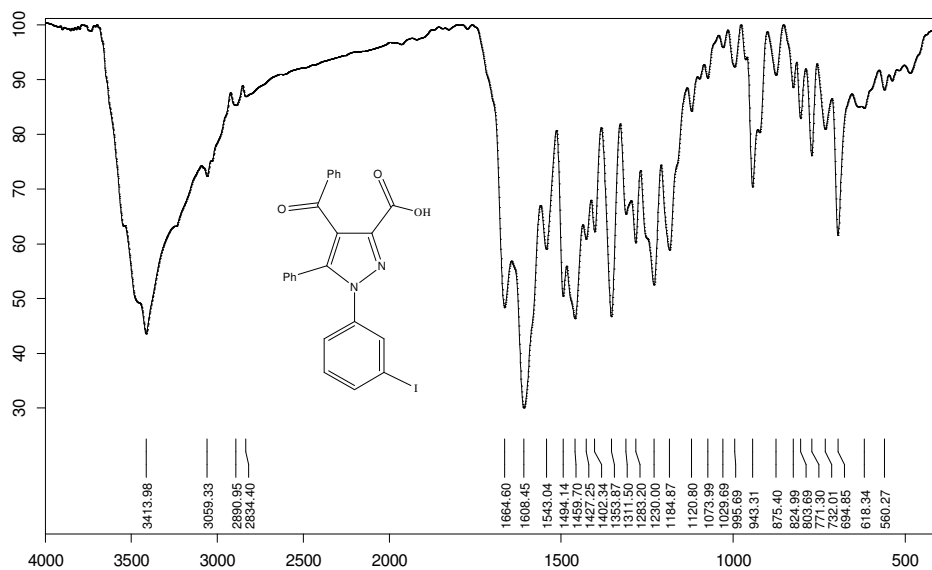
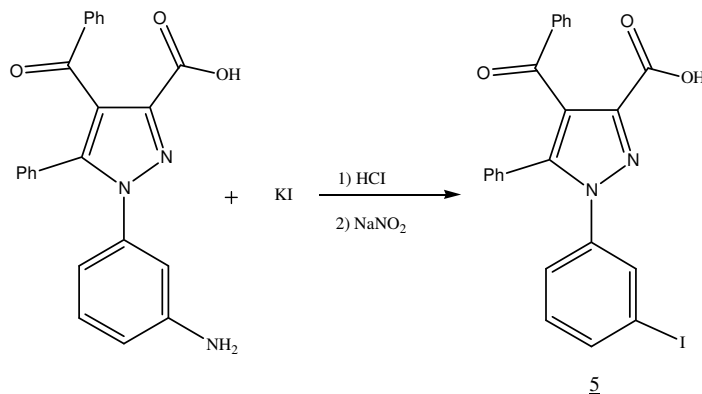
6.2. (1) Bileşiğinin Potasyum İyodür İle Reaksiyonu

1 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C’ye soğutulurken, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO₂ yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 1 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C’ nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

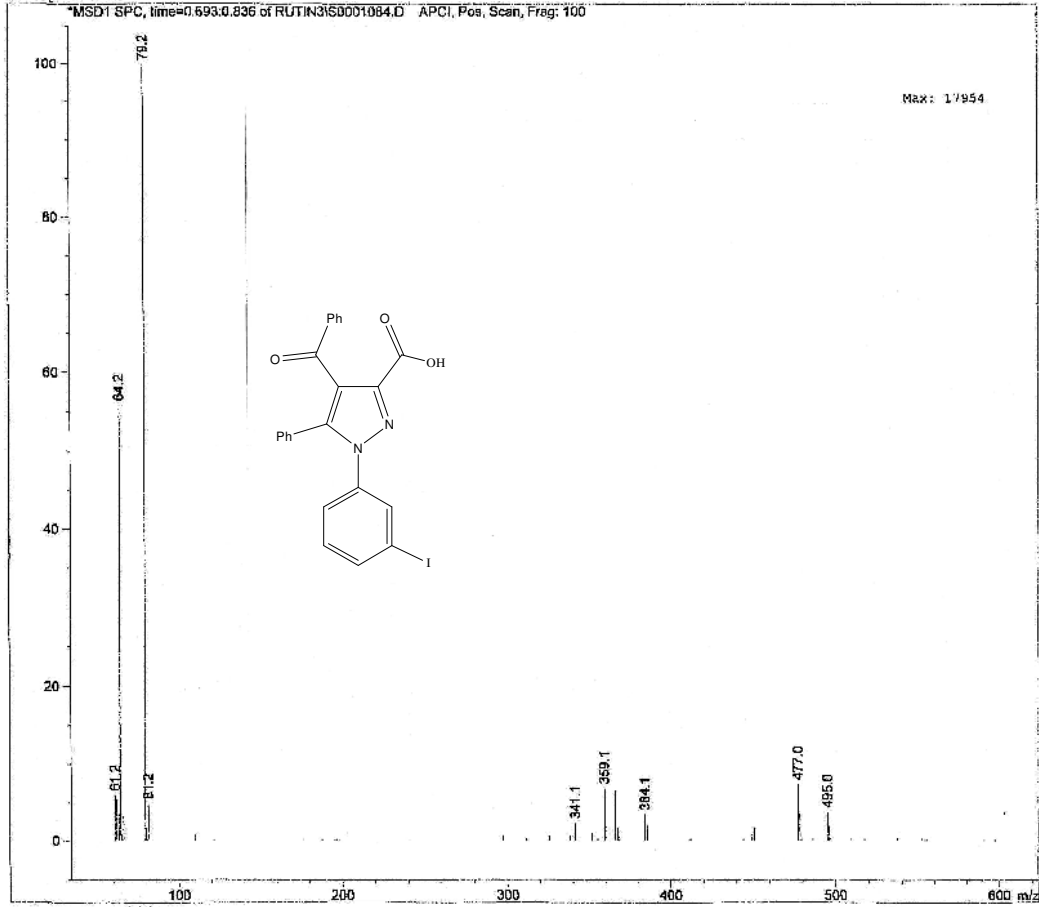
1 mmol KI 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH’ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için,

soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzüldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak 5 bileşiği elde edildi.



Şekil 6.3.(5) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.3’de görülen 5 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 2800-3500 cm^{-1} ’de görülen yayvan band asite ait O-H gerilmesini gösterirken, 3059 cm^{-1} ’deki band aromatik C-H gerilmesinden kaynaklanmaktadır. 1664 cm^{-1} ’deki band benzoile ait C=O gerilmesine, 1604 cm^{-1} ’deki band ise asite ait C=O gerilmesine aittir. 1459 cm^{-1} ve 1543 cm^{-1} ’de C=C gerilme bandları gözlenirken, 1230 cm^{-1} ’deki band C-O gerilme bandını işaret etmektedir.



Şekil 6.4. (5) Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

(5) Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 6.4), 495 m/z'deki sinyalde okunan değer, bileşiğin mol külesine tam olarak uyması, öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.

6.3. (1) Bileşiğinin Bakır Siyanür İle Reaksiyonu

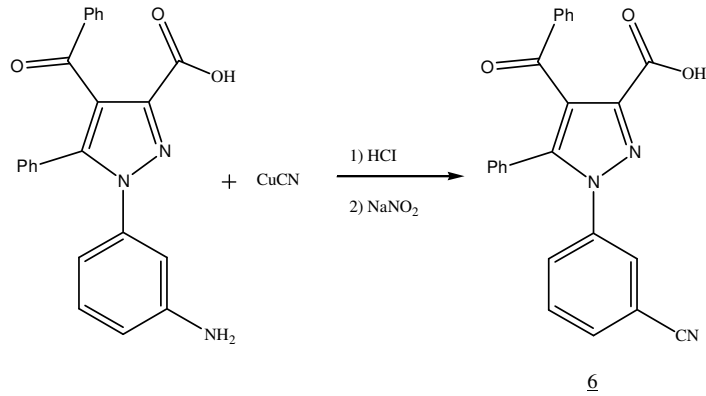
Bakır Siyanür Çözeltisinin Hazırlanışı:

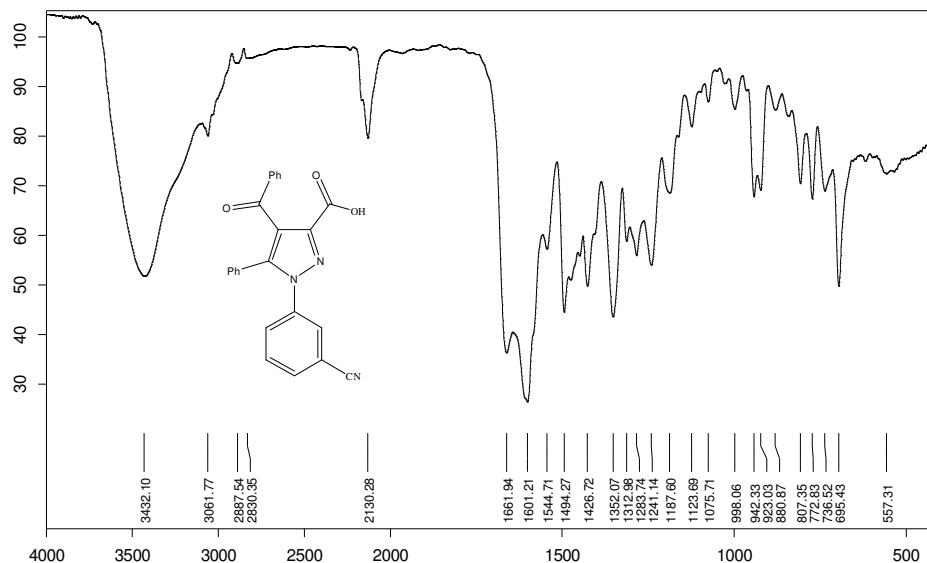
(0.3g, 1.2 mmol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1), (0.09g, 0.8 mmol) NaHSO_3 (2) ve (0.09g, 1.4 mmol) KCN (3) 3'er ml suda çözüldü ve çözelti sıcaklıkları 50-60°C arasına getirildi. Önce 2 çözeltisi 1 çözeltilisine ilave edildi, bu çözeltiliye de 3 çözeltisi ilave edilerek beyaz bir çökelek (CuCN) elde edildi. Oluşan çökelek trompta süzüldü ve sıcak suyla yıkandı. Elde edilen CuCN , 2.4 mmol KCN ile birlikte sıcak suda çözüldü. Böylece diazolama için bakır siyanür çözeltisi hazırlanmış oldu.

1 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulmuş, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO₂ yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 1 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

Önceden hazırlanmış olan 1 mmol bakır siyanür çözeltisi tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışım 50°C sıcaklıkta 15 dakika ısıtıldı. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 6 bileşiği elde edildi.





Şekil 6.5. (6) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.5'de görülen 6 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 2800-3500 cm^{-1} 'de görülen band asitin O-H gerilmesine aittir. 3061 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı gözlenirken, 2130 cm^{-1} 'de görülen band yapıdaki $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilmesini işaret etmektedir. 1661 cm^{-1} 'de benzoile ait $\text{C}=\text{O}$ gerilmesi, 1601 cm^{-1} 'de ise asite ait $\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı gözlenmektedir. 1494 cm^{-1} ve 1544 cm^{-1} 'de görülen bandlar $\text{C}=\text{C}$ gerilme bandlarını işaret ederken, 1352 cm^{-1} 'deki band C-N eğilmesinden kaynaklanmaktadır.

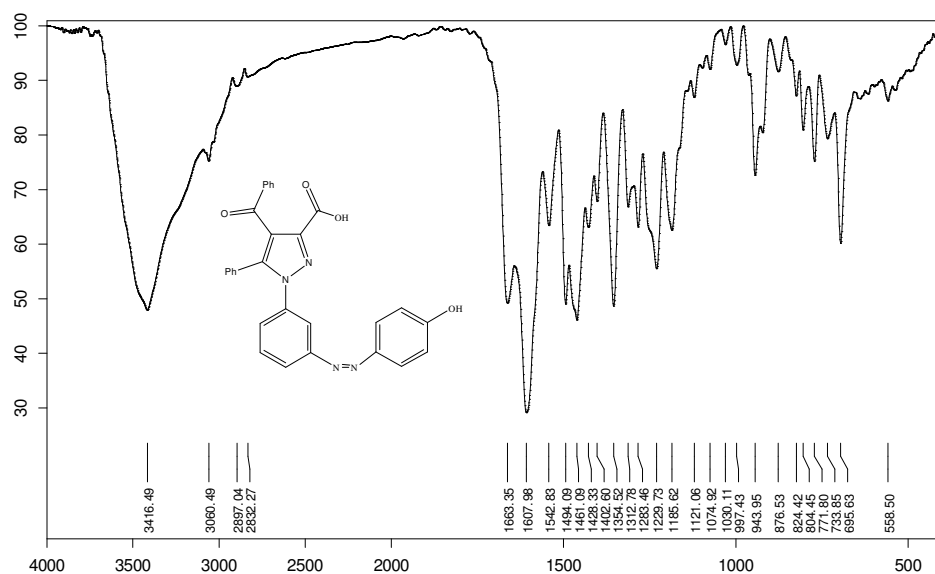
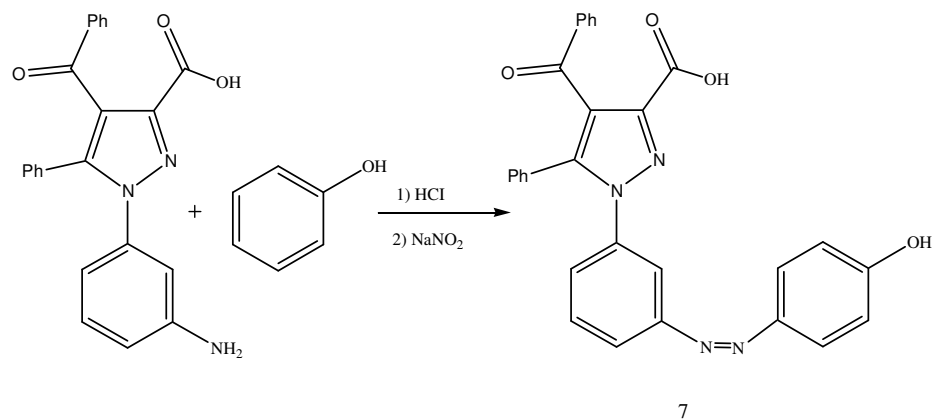
6.4. (1) Bileşiğinin Fenol İle Reaksiyonu

1 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutularak, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO_2 yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 1 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C'nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

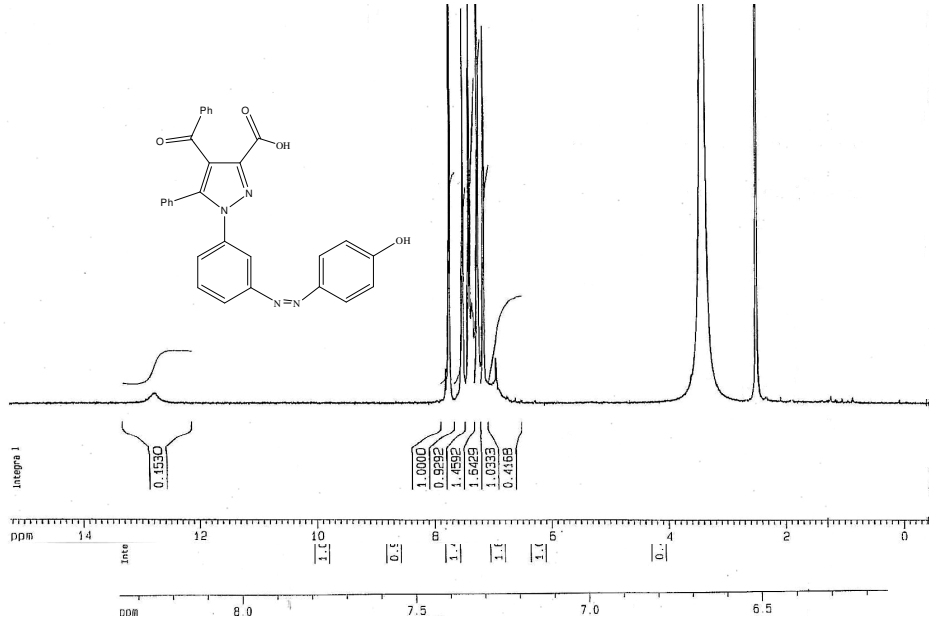
1 mmol fenol 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için,

soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzüldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 7 bileşiği elde edildi.



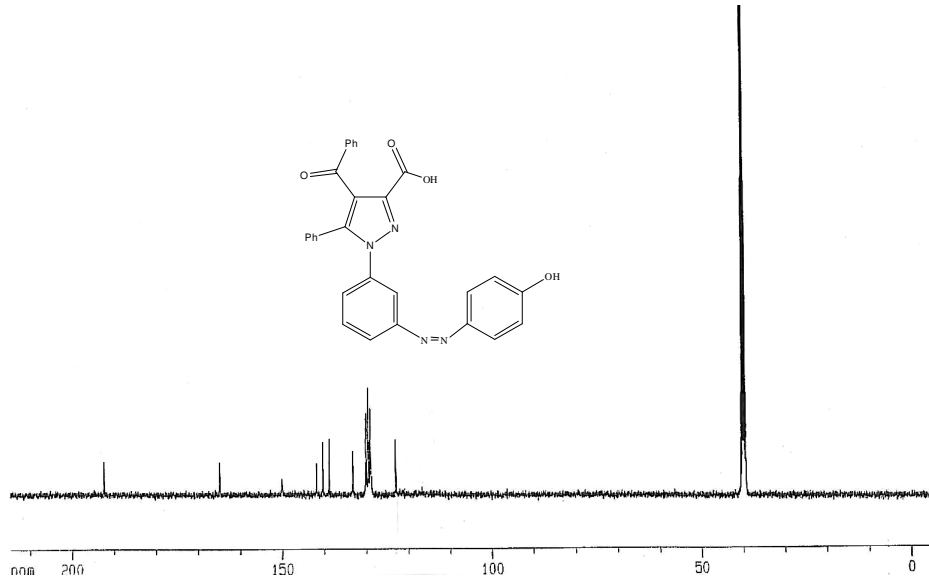
Şekil 6.6. (7) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.6'da görülen 7 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 2800-3500 cm⁻¹'de görülen band hem asite ait O-H gerilmesini hem de Ar-OH gerilmesini işaret etmektedir. 3060 cm⁻¹'deki band ise aromatik C-H gerilmesini göstermektedir. 1663 cm⁻¹'deki band benzoile ait C=O gerilmesini işaret ederken, 1607 cm⁻¹'deki band asite ait C=O gerilmesinden kaynaklanmaktadır. 1494 cm⁻¹ ve 1542 cm⁻¹'de görülen bandlar C=C gerilme bandlarına, 1354 cm⁻¹'de görülen band ise C-O gerilme bandına aittir.



Şekil 6.7. (7) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

(7) Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.7) incelendiğinde; $\delta=12.95$ ppm'de asite ait (OH) protonunun sinyali gözlenmektedir. $\delta=6.95$ ppm'deki pik Ar-OH protonunu işaret ederken, $\delta=7.15-7.85$ ppm aralığında gözlenen aromatik protonlar ise, yapının doğruluğunu desteklemektedir.



Şekil 6.8. (7) Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO)

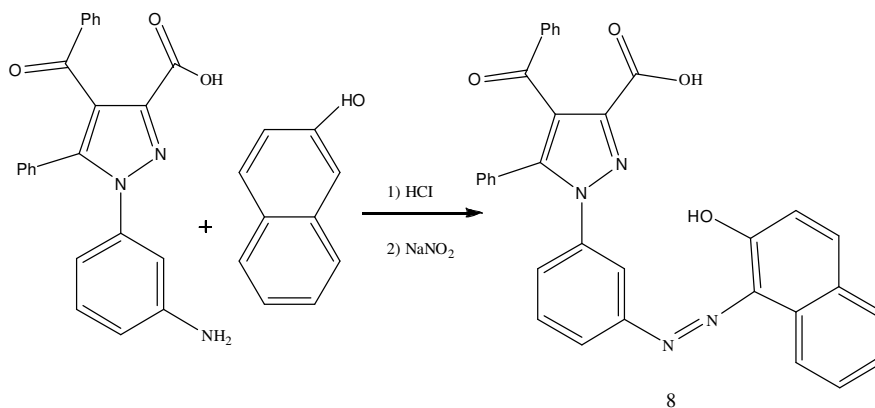
7 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.8) incelendiğinde; gözlenen toplam 23 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=192.38$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=164.92$ ppm'deki sinyal ise asit (C=O) karboniline aittir. $\delta=150.13$ ppm'deki sinyal OH'ın bağlı olduğu Ar- karbon atomunu işaret ederken, diğer aromatik karbon atomları, $\delta=116.74$ - 141.87 ppm aralığında sinyal vermektedir.

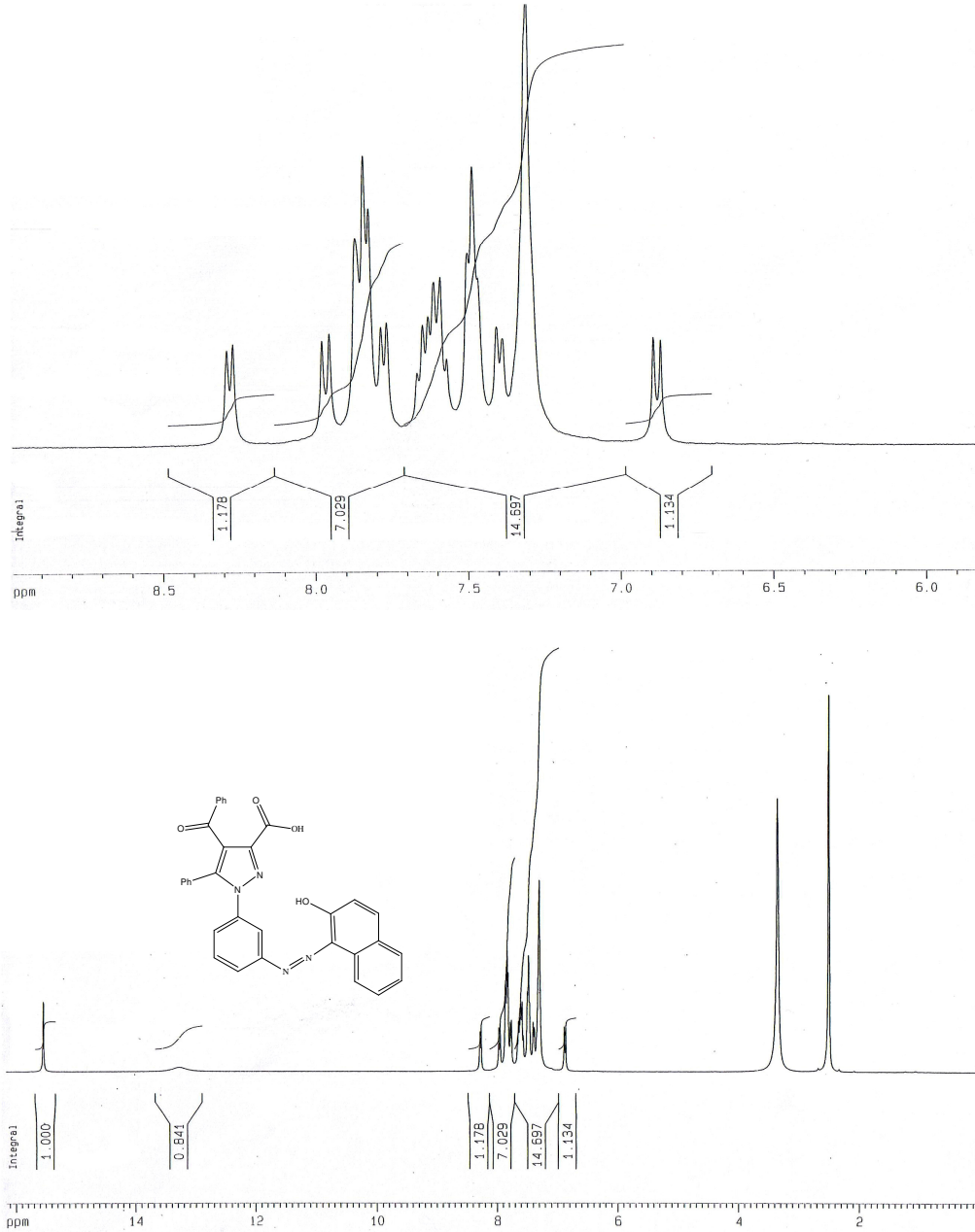
6.5. (1) Bileşiğinin β -naftol İle Reaksiyonu

1 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0 - 5°C 'ye soğutulurken, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO_2 yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 1 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C ' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

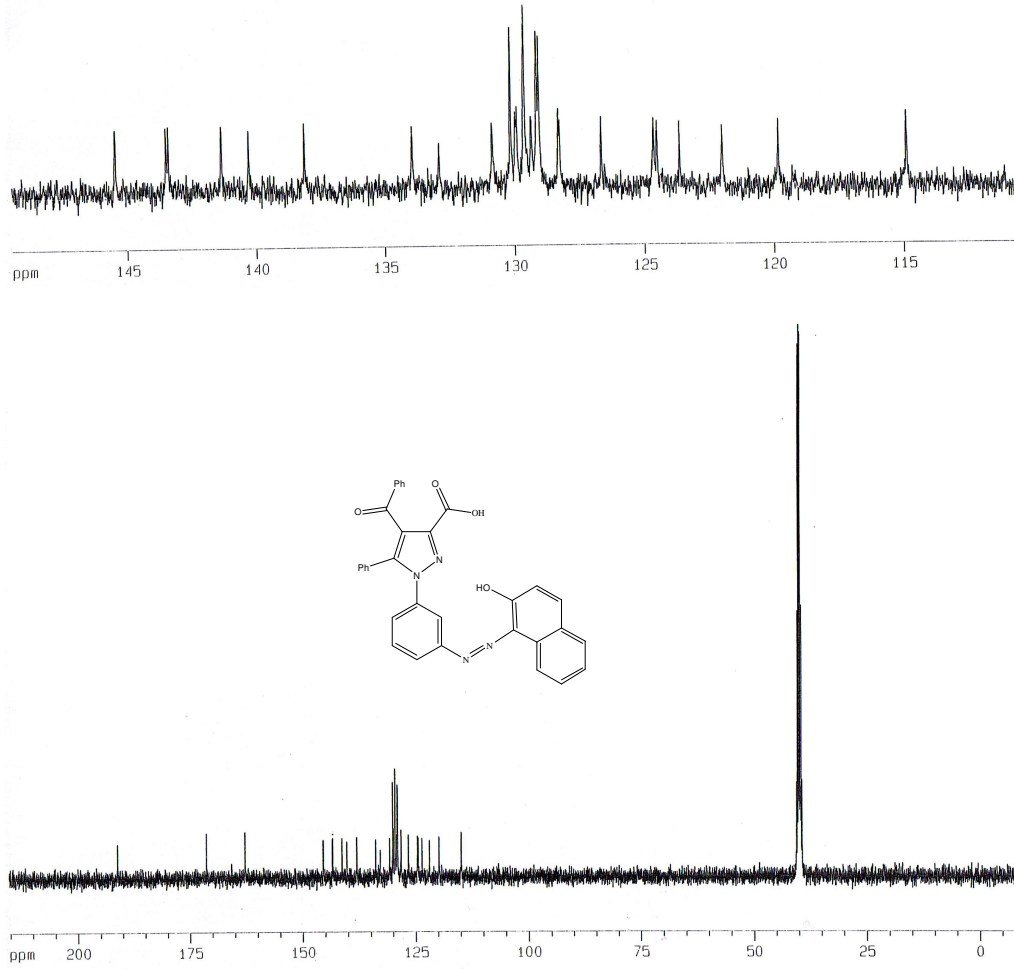
1 mmol β -naftol 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğuktadır müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 8 bileşiği elde edildi.





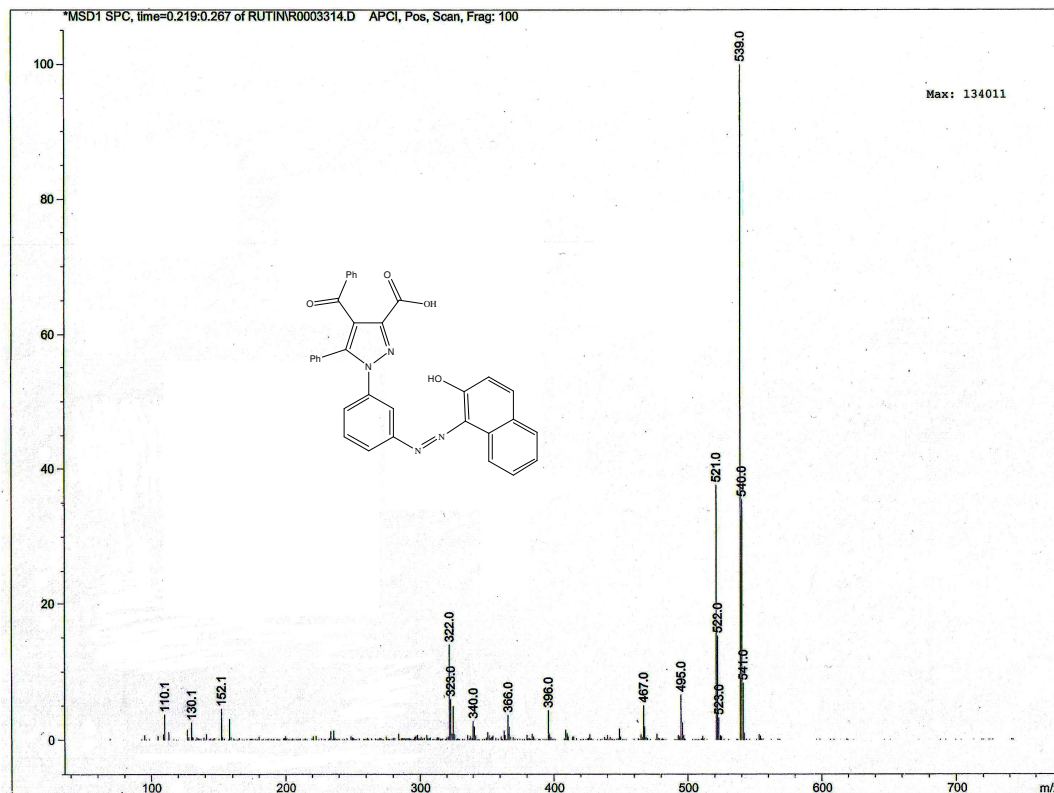
Şekil 6.9. (8) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

8 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.9) incelendiğinde; $\delta=15.60$ ppm'de gözlenen pik β -naftol (OH) protonuna aittir. $\delta=13.30$ ppm'deki geniş pik, asitin (OH) protonunu işaret ederken, $\delta=6.70-8.50$ ppm aralığında aromatik protonlardan kaynaklanan sinyaller yapı ile uyum içerisindedir.



Şekil 6.10. (8) Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO)

8 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 6.10) incelendiğinde; gözlenen toplam 29 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=191.27$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=171.37$ ppm'deki sinyal ise asit (C=O) aittir. $\delta=162.77$ ppm'deki sinyal β -naftol'e ait OH'a bağlı karbon atomundan kaynaklanmakla beraber; $\delta=114.90-145.47$ ppm aralığında gözlenen 26 sinyal diğer aromatik karbon atomlarına aittir.



Şekil 6.11. (8) Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

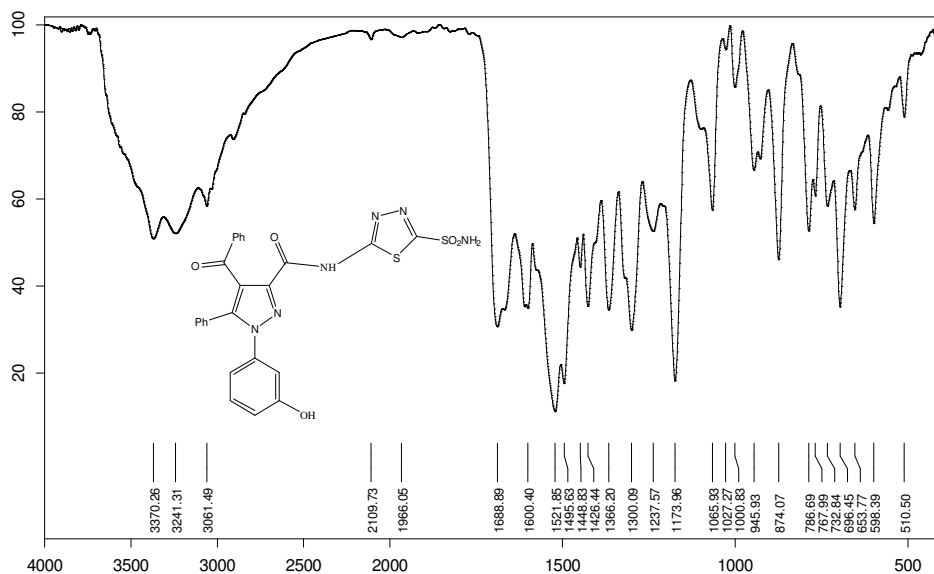
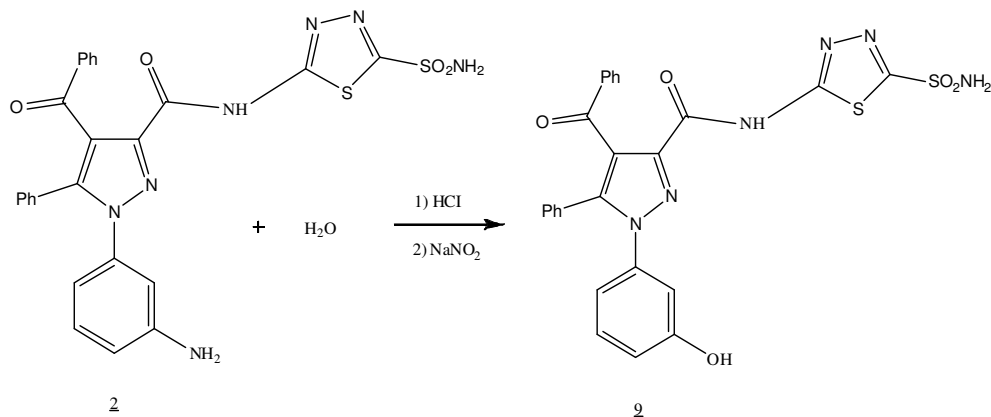
8 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 6.11) gözlenen 539 m/z'deki keskin sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

6.6. 4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-İl)-1H-pirazol-3-karboksamid (2) Bileşiğinin Su İle Reaksiyonu

4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-İl)-1H-pirazol-3-karboksamid (2) bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C' ye soğutularak, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO₂ yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 2 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

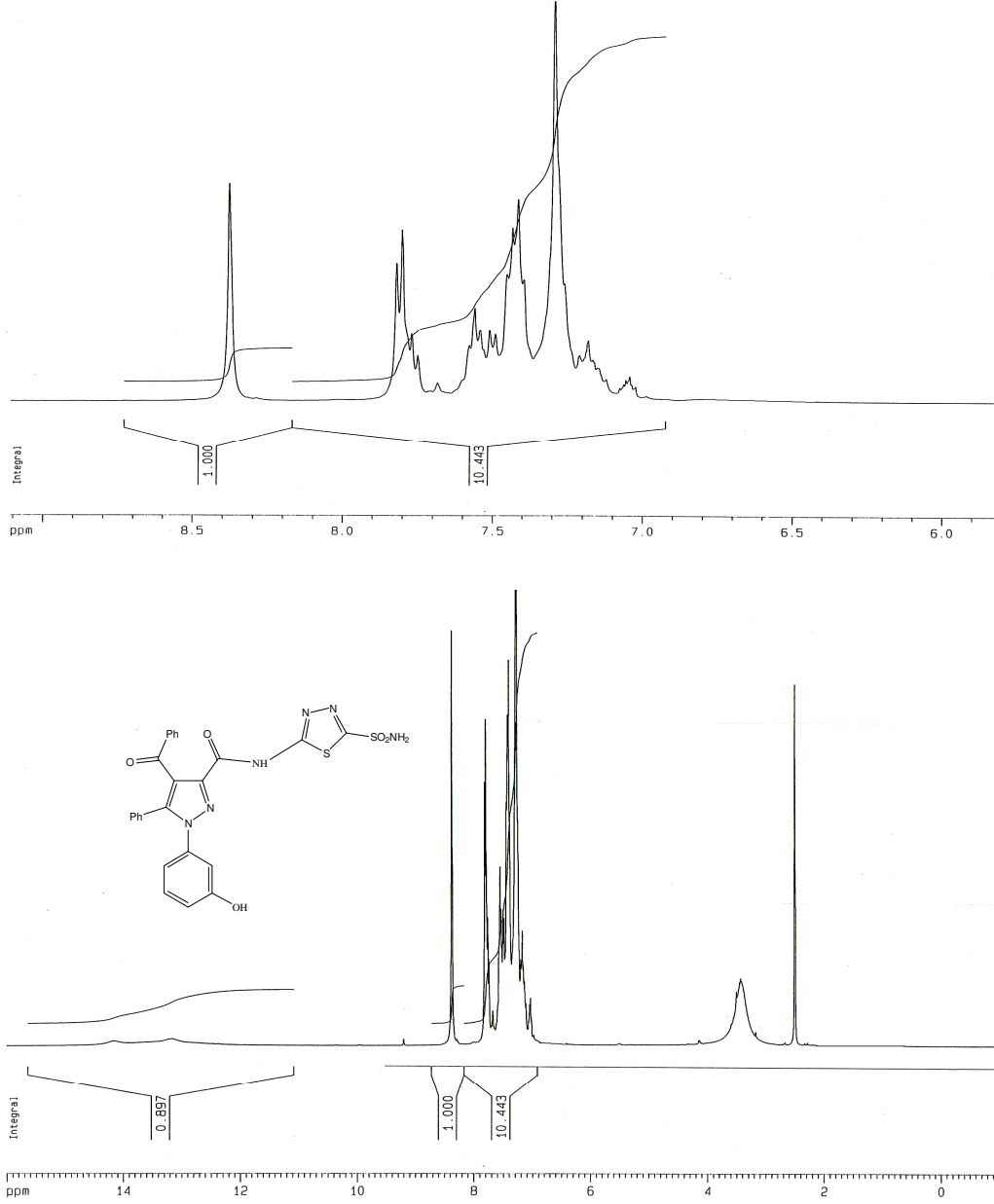
Oluşan karışım önce oda sıcaklığına getirildi, sonra 50°C sıcaklığındaki su banyosunda ısıtıldı. Sıcaklığın 55°C'yi geçmemesine dikkat edildi. Azot gazı çıkışı bittikten sonra (yaklaşık 15 dakika sonra) çözelti içerisine bir miktar su ilave edildi. Çözeltinin pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, **9** bileşiği elde edildi.



Şekil 6.12. (**9**) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.12 de görülen **9** Bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3241 cm^{-1} ve 3370 cm^{-1} de görülen çift yarılma bandı yapıdaki NH_2 varlığını kanıtlarken, 3200-3500 cm^{-1} deki geniş band Ar-OH ve N-H gerilmesini işaret etmektedir. 3061 cm^{-1} deki band, aromatik C-H gerilme bandına aittir. 1688 cm^{-1} de görülen çakışık band hem amite hem de benzoile ait C=O

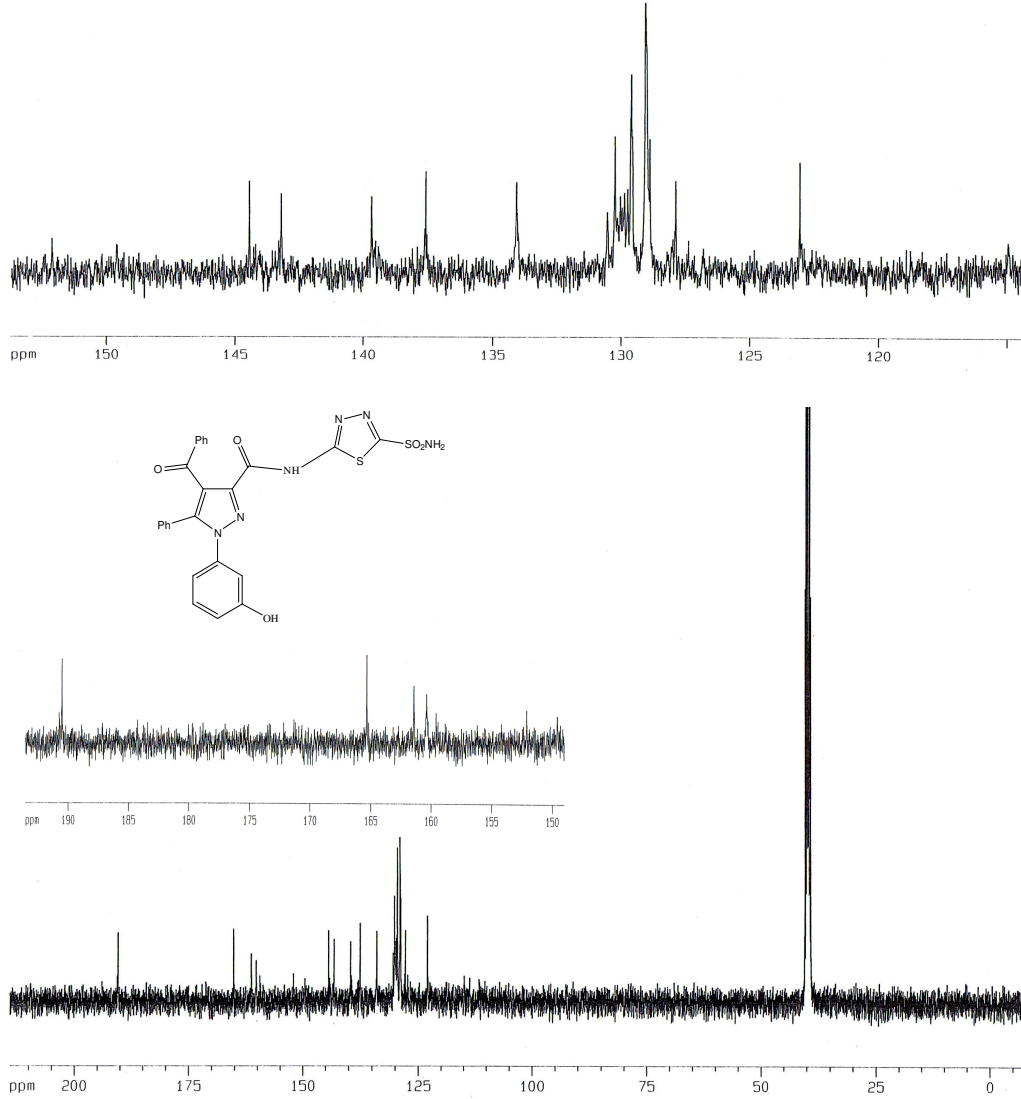
gerilme bandını gösterirken, 1601 cm^{-1} 'deki band NH_2 eğilmesini işaret etmektedir. 1495 cm^{-1} ve 1521 cm^{-1} 'de görülen bandlar $\text{C}=\text{C}$ gerilme bandlarından, 1300 cm^{-1} 'de görülen band ise $\text{O}-\text{H}$ eğilmesinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.13. (**9**) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO)

9 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 6.13) incelendiğinde; $\delta=13.20-14.20$ ppm'de amitin (NH) protonuna ait sinyal, $\delta=8.40$ ppm'de ise SO_2NH_2

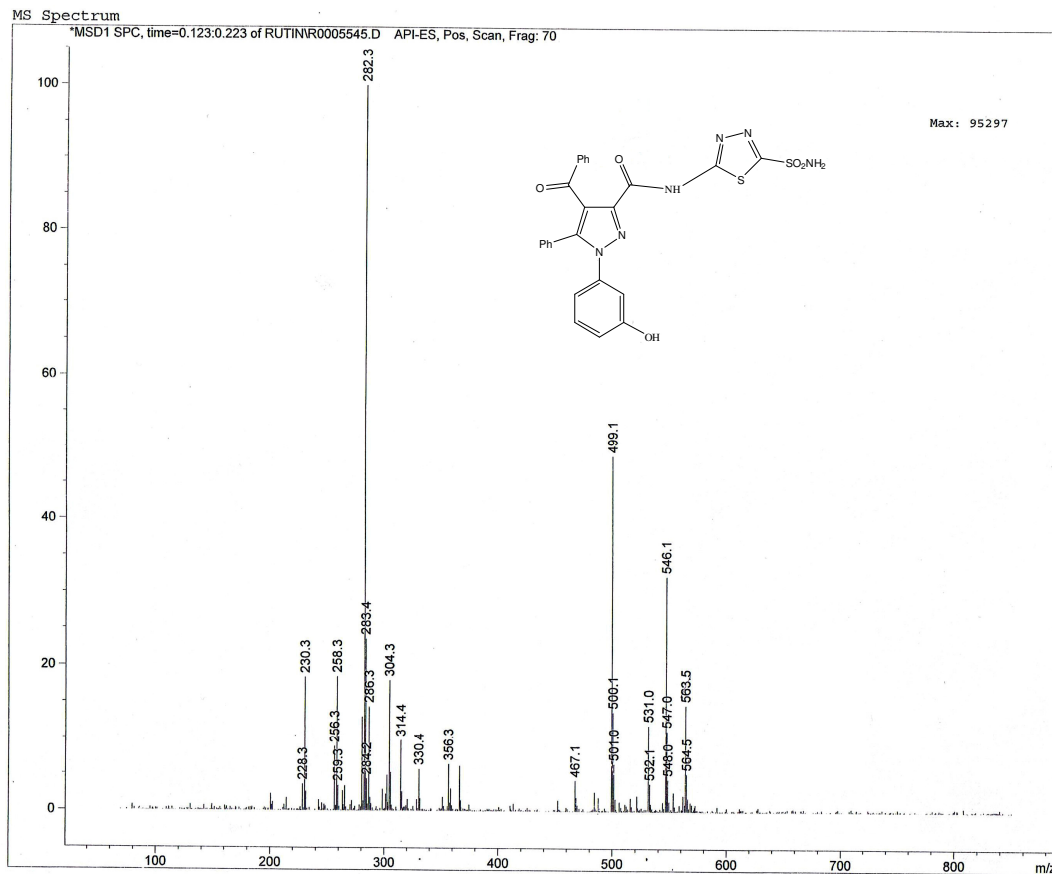
protonlarının sinyali gözlenmektedir. Yapıdaki Ar-OH protonu, aromatik protonlarla birlikte $\delta=7.10-7.90$ ppm aralığında sinyal vererek, yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 6.14. (9) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

9 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.14) incelendiğinde; gözlenen toplam 21 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.52$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=165.34$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karboniline aittir. $\delta=161.43$ ve 160.37 ppm'deki iki sinyal tiyadiazol halkasındaki iki kuarterner karbon atomunu göstermektedir. $\delta=152.13$ ppm'deki sinyal OH'a bağlı aromatik halka karbonuna aittir. Geriye kalan $\delta=123.08-$

144.48 ppm aralığında gözlenen 16 sinyal ise yapıda bulunan diğer aromatik karbon atomlarına aittir.



Şekil6.15. (9) Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

9 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 6.15) gözlenen 546 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir. 563.5 m/z' de görülen sinyal ise molekülün içinde, çözücünden kaynaklanan 1 mol su olduğunu göstermektedir.

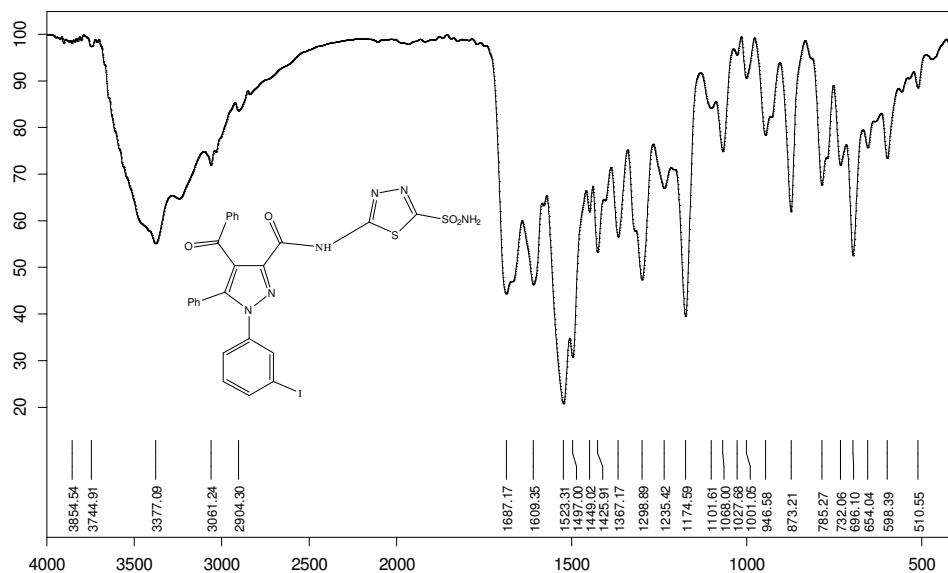
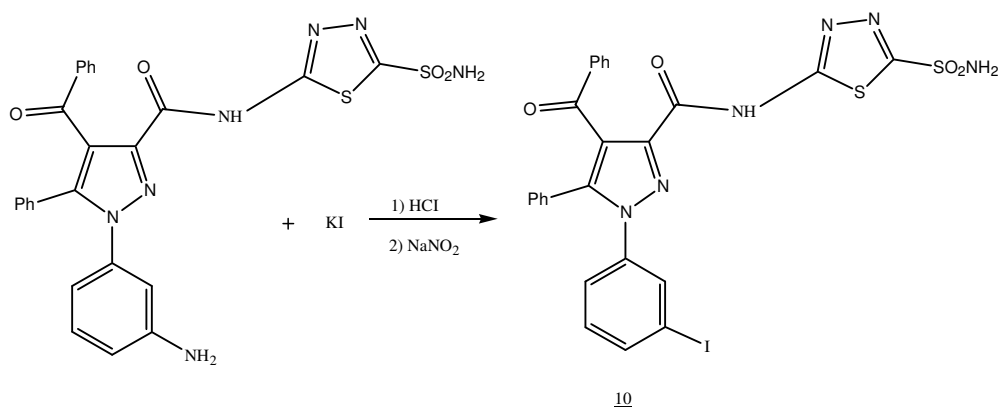
6.7. (2) Bileşiğinin Potasyum İyodür İle Reaksiyonu

2 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C' ye soğutulmuş, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO₂ yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 2 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş

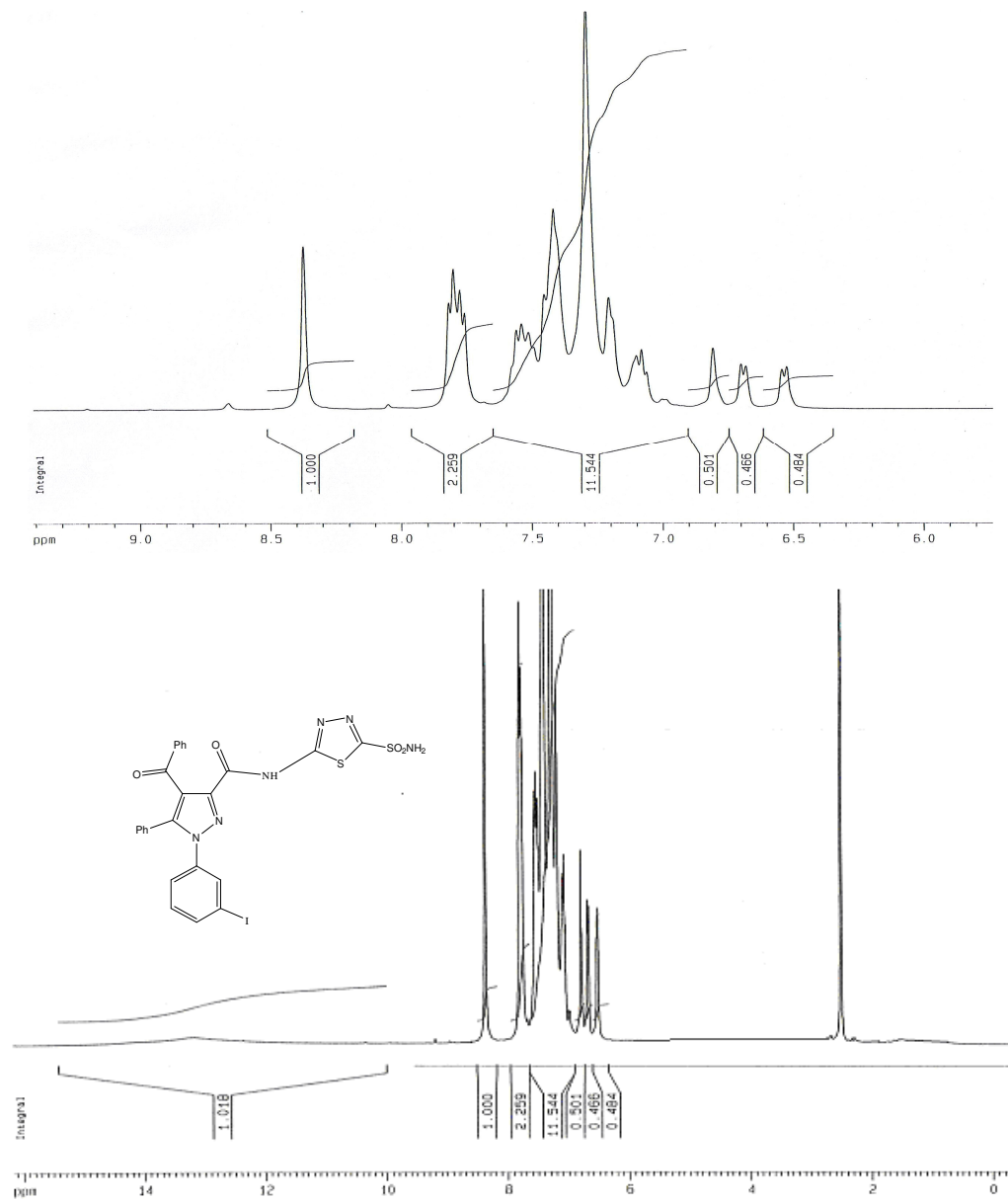
yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

1 mmol KI 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğukta soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekleldikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 10 bileşiği elde edildi.



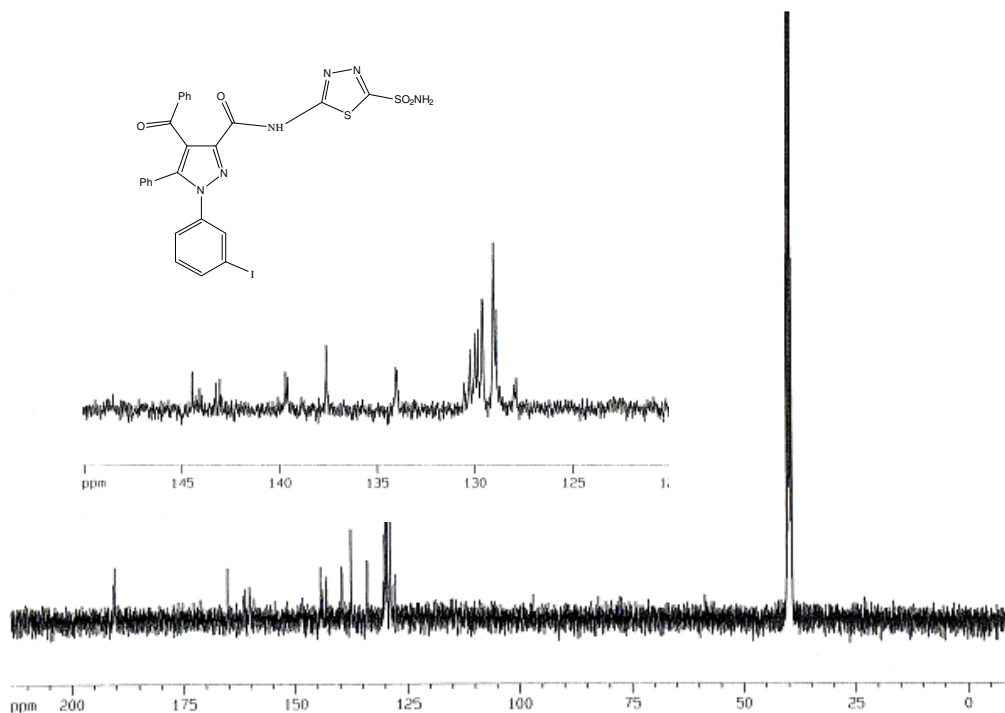
Şekil 6.16. (10) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.16'da görülen **10** bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; yapıdaki N-H gerilmesi 3200-3500 cm^{-1} 'deki orta şiddette geniş band olarak gözlenmektedir. 3061 cm^{-1} 'de görülen band ise aromatik C-H gerilmesini işaret etmektedir. 1687 cm^{-1} 'deki band amit ve benzoil (C=O) karbonilinden, 1609 cm^{-1} deki band ise NH_2 eğilmesinden kaynaklanmaktadır. 1449 cm^{-1} ile 1523 cm^{-1} 'de görülen bandlar C=C gerilme bandlarını göstermektedir.



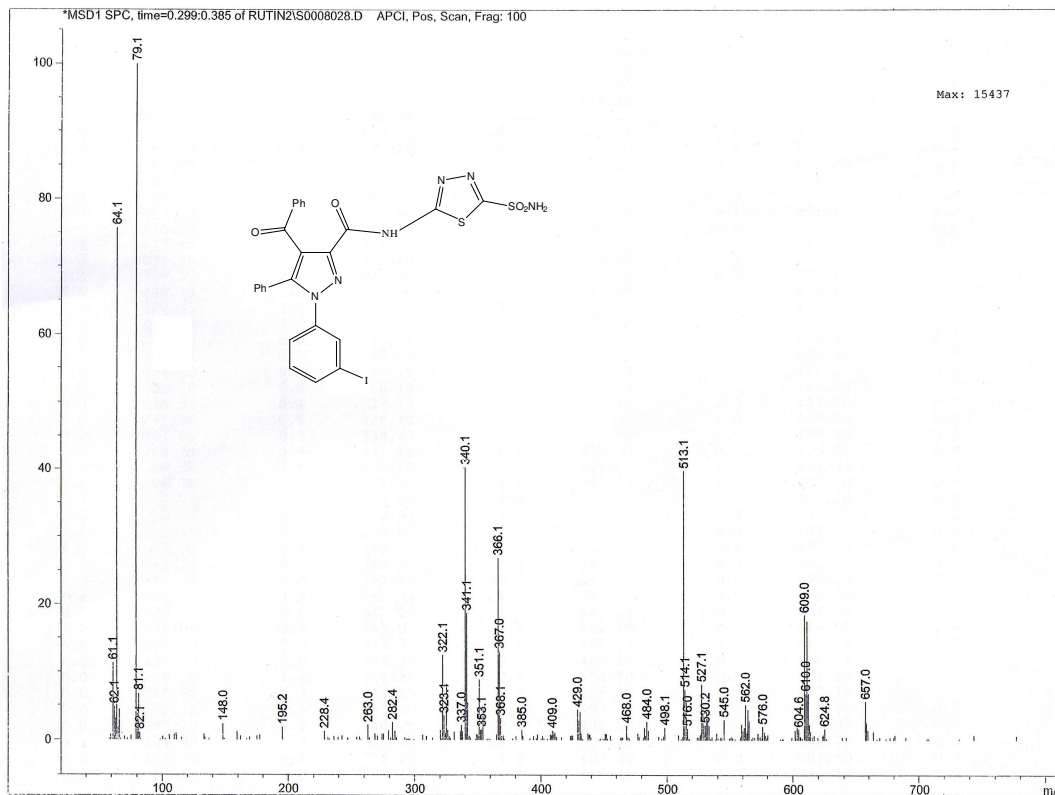
Şekil 6.17. (**10**) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO)

10 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 6.17) incelendiğinde; $\delta=13.5$ ppm'de amite ait (NH) protonunun sinyali gözlenirken, $\delta=8.35$ ppm'deki keskin pik tiyadiazol halkasındaki SO_2NH_2 protonlarını işaret etmektedir. $\delta =6.50-7.90$ ppm aralığında bulunan pikler ise yapıda bulunan aromatik protonlardan kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.18. (10) Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (DMSO)

10 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 6.18) incelendiğinde, gözlenen toplam 21 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.51$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=165.34$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karboniline aittir. $\delta=161.43$ ile 160.38 ppm'deki pikler tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomlarından ileri gelmektedir. Geriye kalan 17 pikin $\delta=144.48-122.59$ ppm aralığında gözlenmesi öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.19. (10) Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

10 Bileşiğinin Kütle Spektrumunda (Şekil 6.19) 657 m/z'deki sinyalde okunan değerin, bileşiğin mol kütesine tam olarak uyması, öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.

6.8. (2) Bileşiğinin Bakır Siyanür İle Reaksiyonu

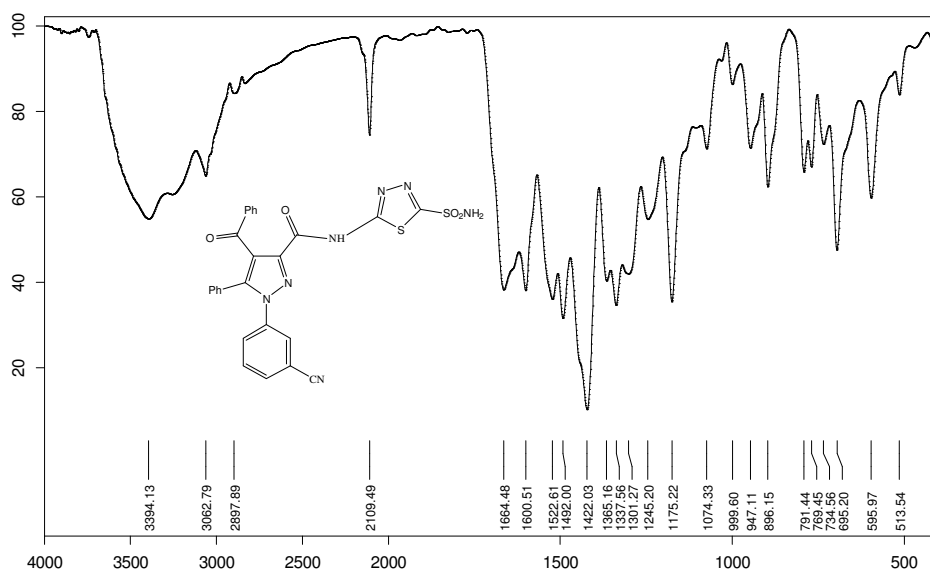
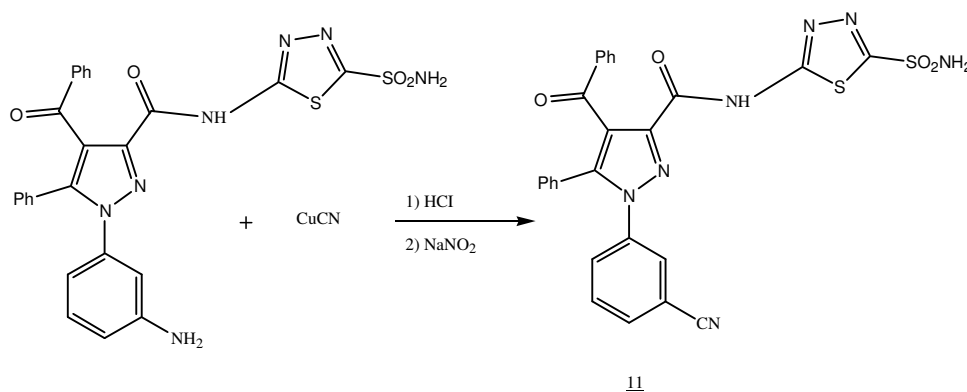
Bakır siyanür çözeltisinin hazırlanışı:

(0.3g, 1.2 mmol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1), (0.09g, 0.8 mmol) NaHSO_3 (2) ve (0.09g, 1.4 mmol) KCN (3) 3'er ml suda çözüldü ve çözelti sıcaklıkları 50-60°C arasına getirildi. Önce 2 çözeltisi 1 çözeltisine ilave edildi, bu çözeltiye de 3 çözeltisi ilave edilerek beyaz bir çökelek (CuCN) elde edildi. Oluşan çökelek trompta süzüldü ve sıcak suyla yıkandı. Elde edilen CuCN , 2.4 mmol KCN ile birlikte sıcak suda çözüldü. Böylece diazolama için bakır siyanür çözeltisi hazırlanmış oldu.

2 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulurken, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

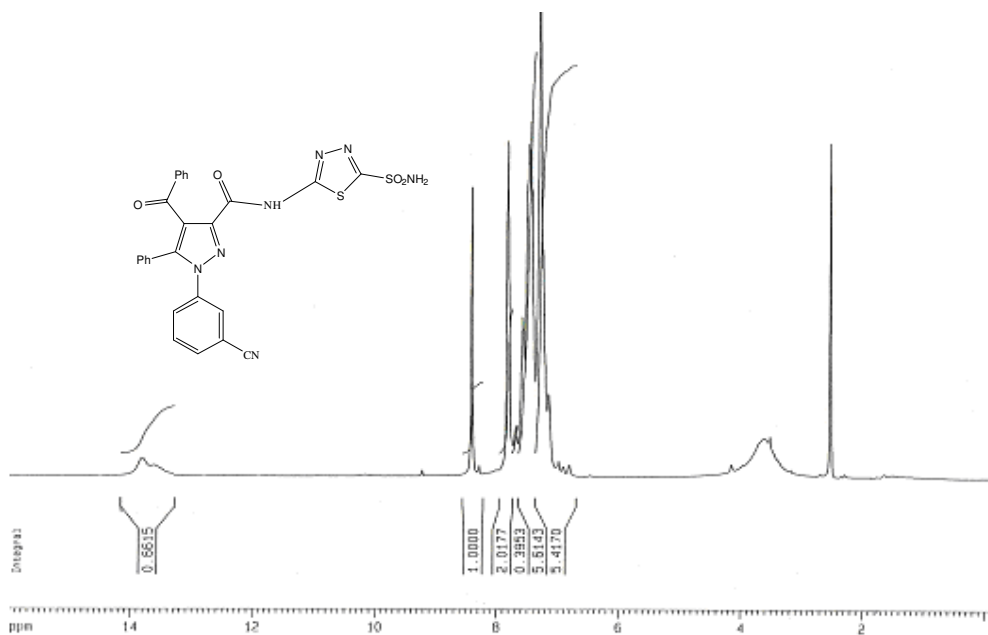
1.2 mmol NaNO_2 yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 2 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C ' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

Önceden hazırlanmış olan 1mmol bakır siyanür çözeltisi tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışım 50°C sıcaklıkta 15 dakika ısıtıldı. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 11 bileşiği elde edildi.



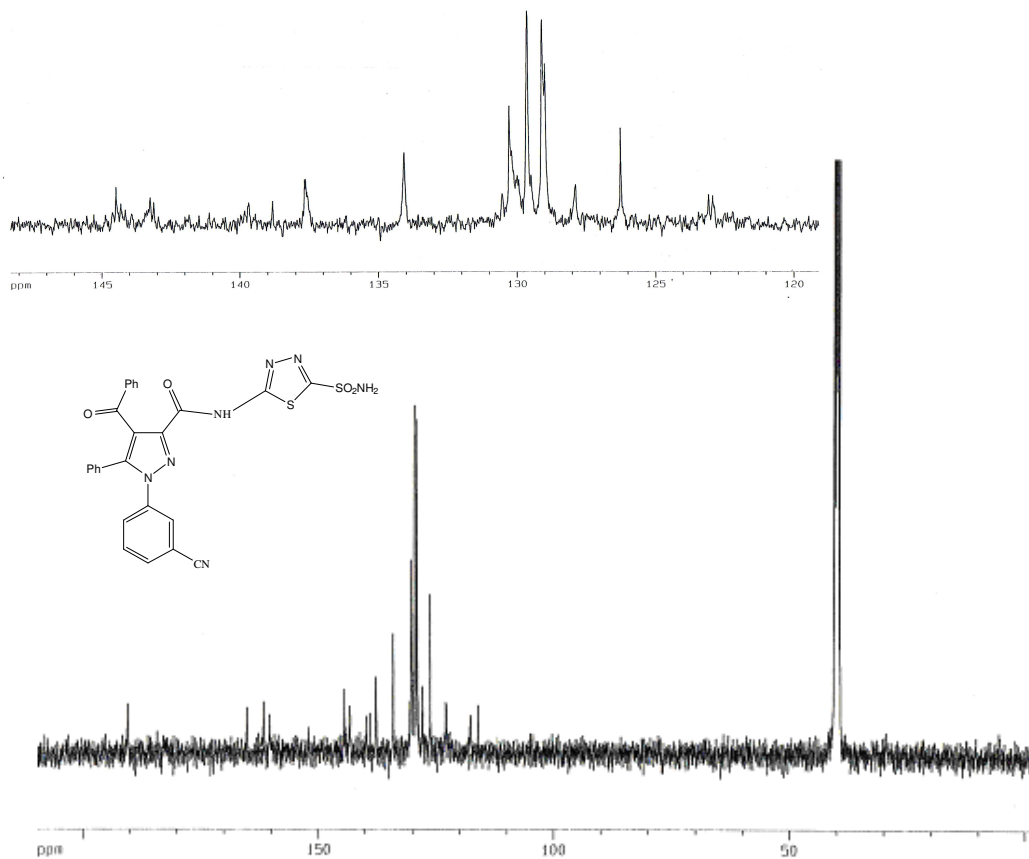
Şekil 6.20.(11) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.20'de görülen 11 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200-3400 cm^{-1} 'de görülen orta şiddetteki geniş band N-H gerilmesine ait iken, 3062 cm^{-1} 'deki band, aromatik C-H gerilmesinden kaynaklanmaktadır. 2109 cm^{-1} 'de görülen band ise yapıdaki $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilmesini işaret etmektedir. 1664 cm^{-1} 'deki çakışık band hem amit hem de benzoil $\text{C}=\text{O}$ gerilmesine aittir. 1598 cm^{-1} 'de görülen band NH_2 eğilmesini gösterirken, 1449 cm^{-1} ve 1522 cm^{-1} 'deki bandlar $\text{C}=\text{C}$ gerilmesinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.21. (11) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (DMSO)

11 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^1H -NMR spektrumu (Şekil 6.21) incelendiğinde; $\delta=13.8$ ppm'de amite ait (NH) protonunun sinyali gözlenirken; $\delta=8.55$ ppm'deki sinyal tiyadiazol halkasındaki SO_2NH_2 protonlarını işaret etmektedir. $\delta=6.70$ -7.95 ppm aralığında bulunan aromatik protonlar ise yapının doğruluğunu desteklemektedir.



Şekil 6.22. (11) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

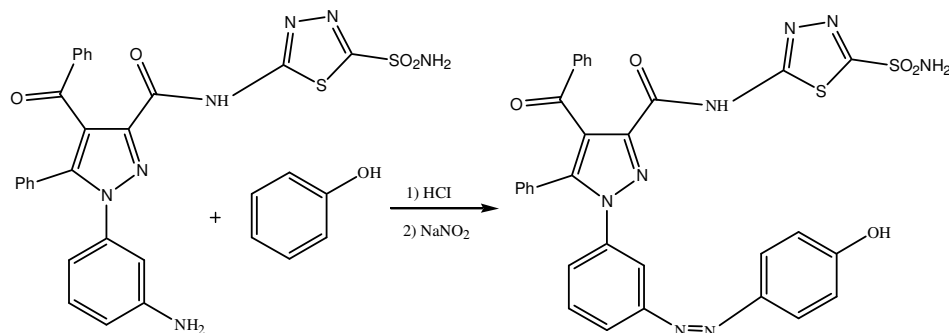
11 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.22) incelendiğinde; gözlenen toplam 22 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.52$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=165.35$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karboniline aittir. $\delta=161.42$ ile 160.42 ppm' deki iki sinyal tiyadiazol halkasındaki iki kuarterner karbon atomunu göstermektedir. $\delta=116.89$ ppm'deki sinyal aromatik halkaya bağlı C \equiv N karbonuna aittir. Geriye kalan $\delta=144.48$ - $116,13$ ppm aralığında gözlenen 17 sinyal ise yapıda bulunan diğer aromatik halka karbonlarına aittir.

6.9. (2) Bileşiğinin Fenol ile Reaksiyonu

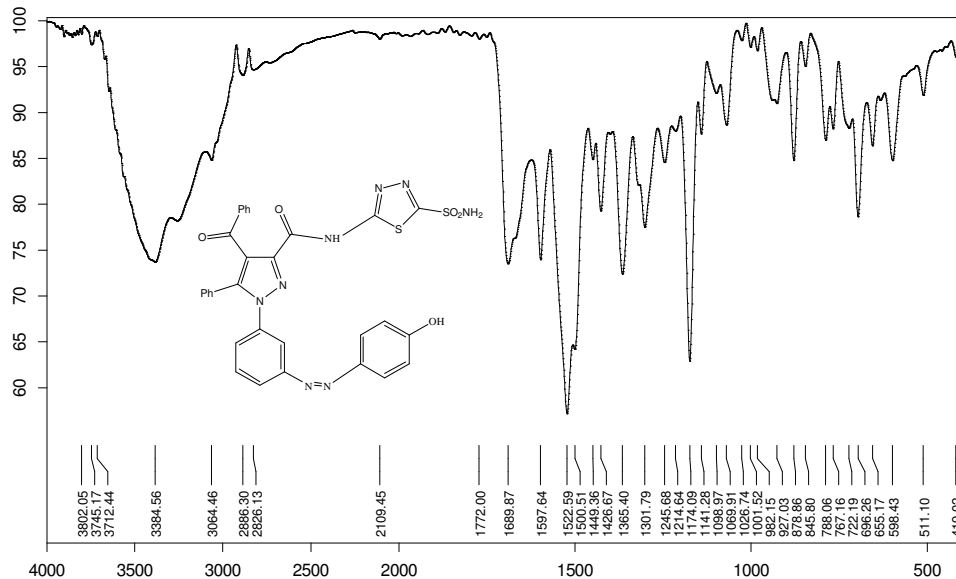
2 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda $0-5^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulurken, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO_2 yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 2 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C ' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

1 mmol fenol 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzüldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 12 bileşiği elde edildi.



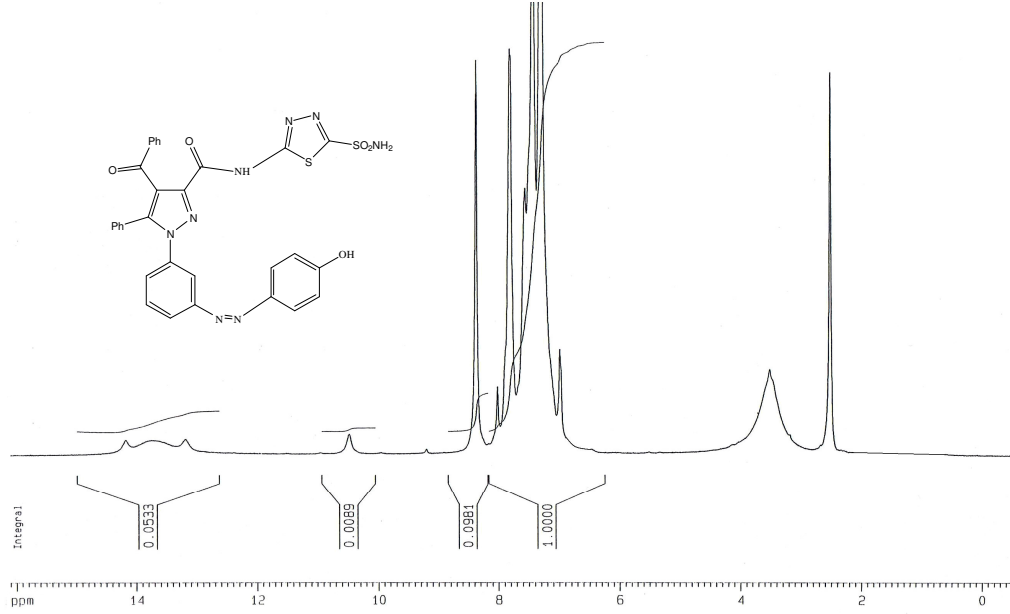
12



Şekil 6.23. (12) Bileşiğinin IR Spektrumu

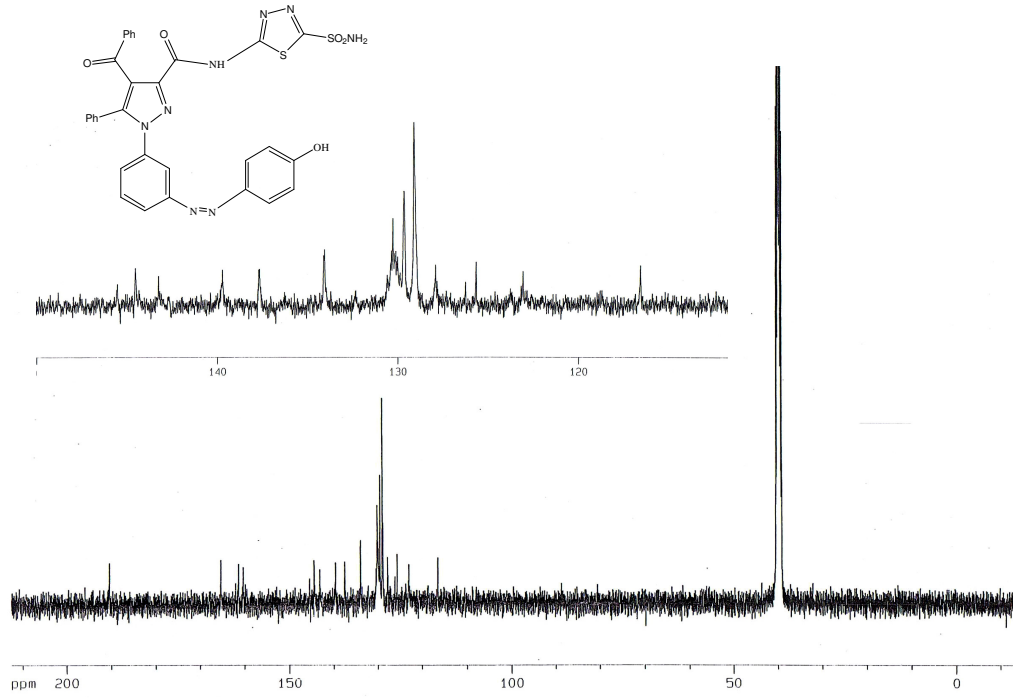
Şekil 6.23'de görülen 12 Bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200-3500 cm⁻¹'deki geniş band hem fenolün O-H gerilmesini hem de yapıdaki N-H gerilmesini göstermektedir. 3064 cm⁻¹'de gözlenen band aromatik C-H titreşim bandını işaret ederken, 1689 cm⁻¹'de görülen

çakışık band hem amite hem de karbonile ait C=O gerilmesinden kaynaklanmaktadır. 1597 cm⁻¹'de NH₂ eğilme bandı, 1449 cm⁻¹ ve 1522 cm⁻¹'de C=C gerilme bandları gözlenirken, 1174 cm⁻¹'de görülen C-O gerilme bandı yapı ile uyum içerisindedir.



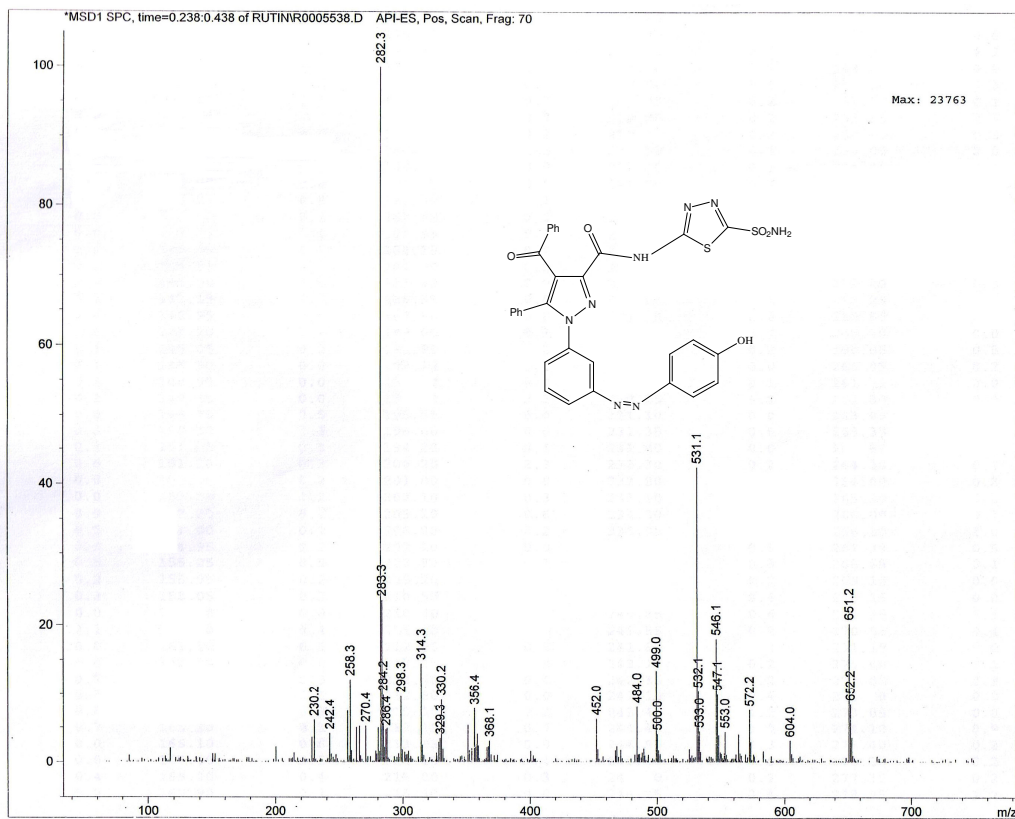
Şekil 6.24. (12) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

12 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.24) incelendiğinde; δ=13.10-14.40 ppm'de amitin NH protonuna ait sinyal görülmektedir. δ =10.50 ppm'deki pik Ar-OH protonunu işaret ederken, δ=8.40 ppm'de gözlenen sinyal tiyadiazol halkasındaki SO₂NH₂ protonlarından kaynaklanmaktadır. δ=6.90-7.90 ppm aralığında bulunan aromatik halka protonları ise yapıyı desteklemektedir.



Şekil 6.25. (12) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

12 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.25) incelendiğinde; gözlenen toplam 25 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.51$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=165.35$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karboniline aittir. $\delta=161.42$ ile 160.39 ppm'deki iki pik tiyadiazol halkasındaki kuaterner karbon atomlarından ileri gelmektedir. Geriye kalan $\delta=144.51$ - 116.58 ppm aralığındaki 21 sinyal yapıda bulunan diğer aromatik halka karbonlarına aittir.



Şekil 6.26. (12) Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

12 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 6.26) gözlenen 651 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

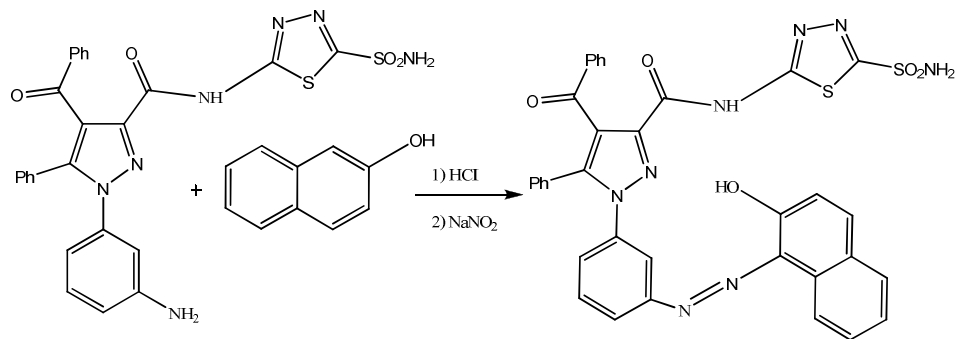
6.10. (2) Bileşiğinin ile β -naftol İle Reaksiyonu

2 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulurak, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

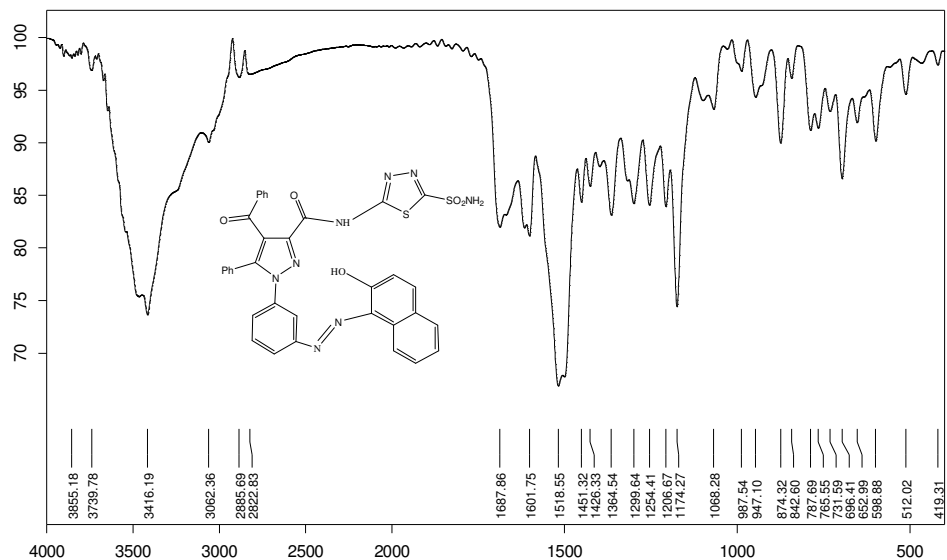
1.2 mmol NaNO_2 yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 2 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C'nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

1 mmol β -naftol 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4

arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülde ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 13 bileşiği elde edildi.

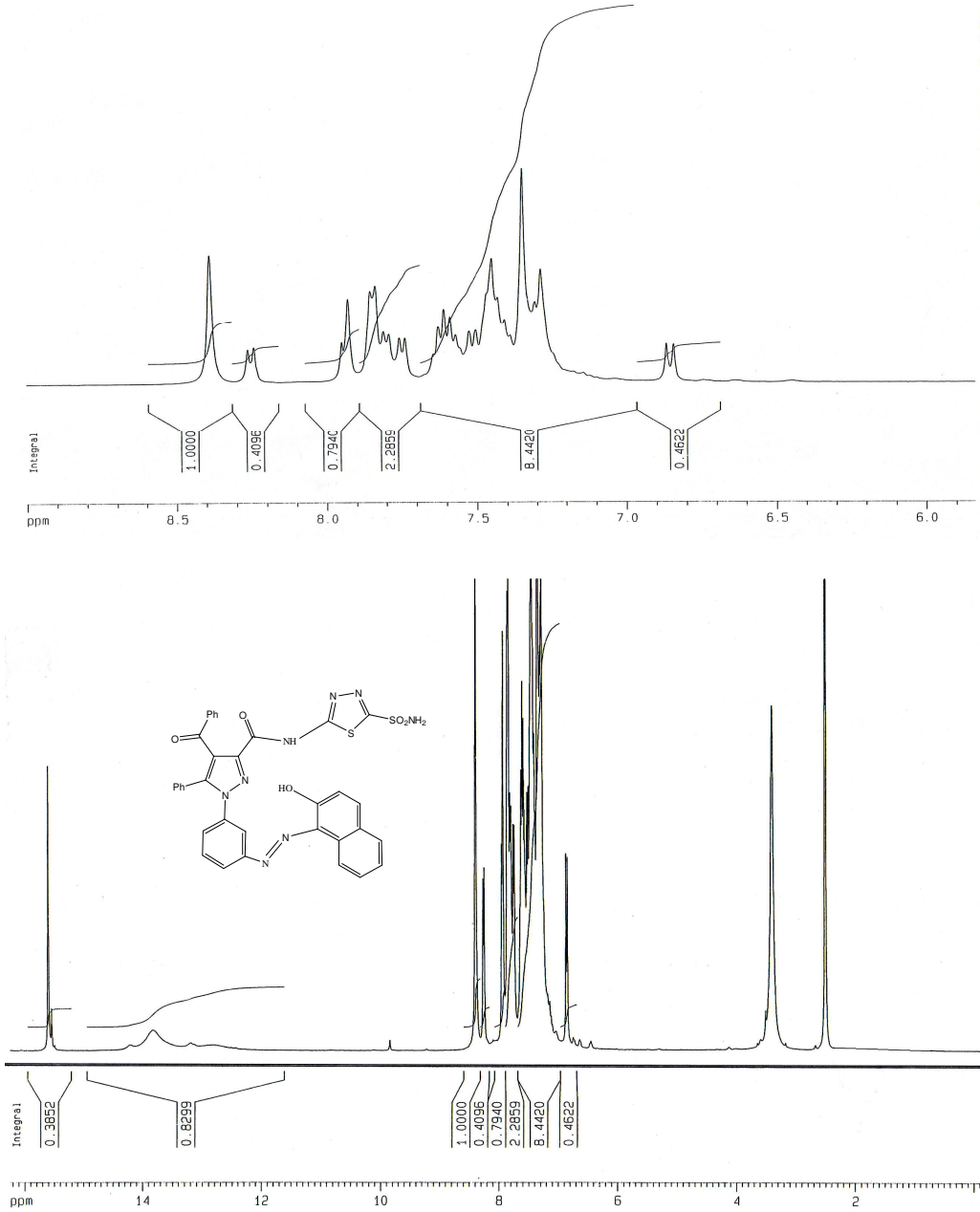


13



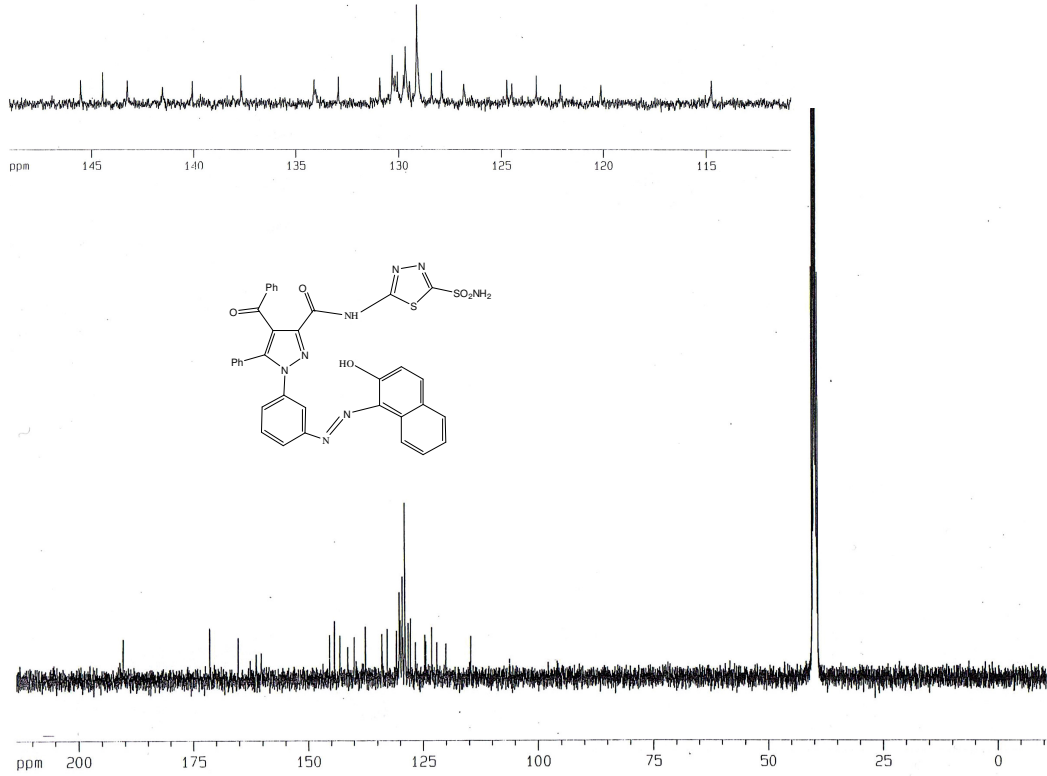
Şekil 6.27. (13) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.27’de görülen 13 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200-3500 cm^{-1} ’deki geniş band hem β -naftolün O-H gerilmesini hem de yapıdaki N-H gerilmesini göstermektedir. 3062 cm^{-1} ’de aromatik C-H titreşim bandını, 1687 cm^{-1} ’de gözlenen çakışık band ise hem amite hem de benzoile ait C=O gerilme titreşimini işaret etmektedir. 1601 cm^{-1} ’de NH_2 eğilme bandı gözlenirken, 1451 cm^{-1} ve 1518 cm^{-1} ’de C=C gerilme bandları gözlenmektedir. 1174 cm^{-1} ’de görülen C-O gerilme bandı yapı ile uyum içerisindedir.



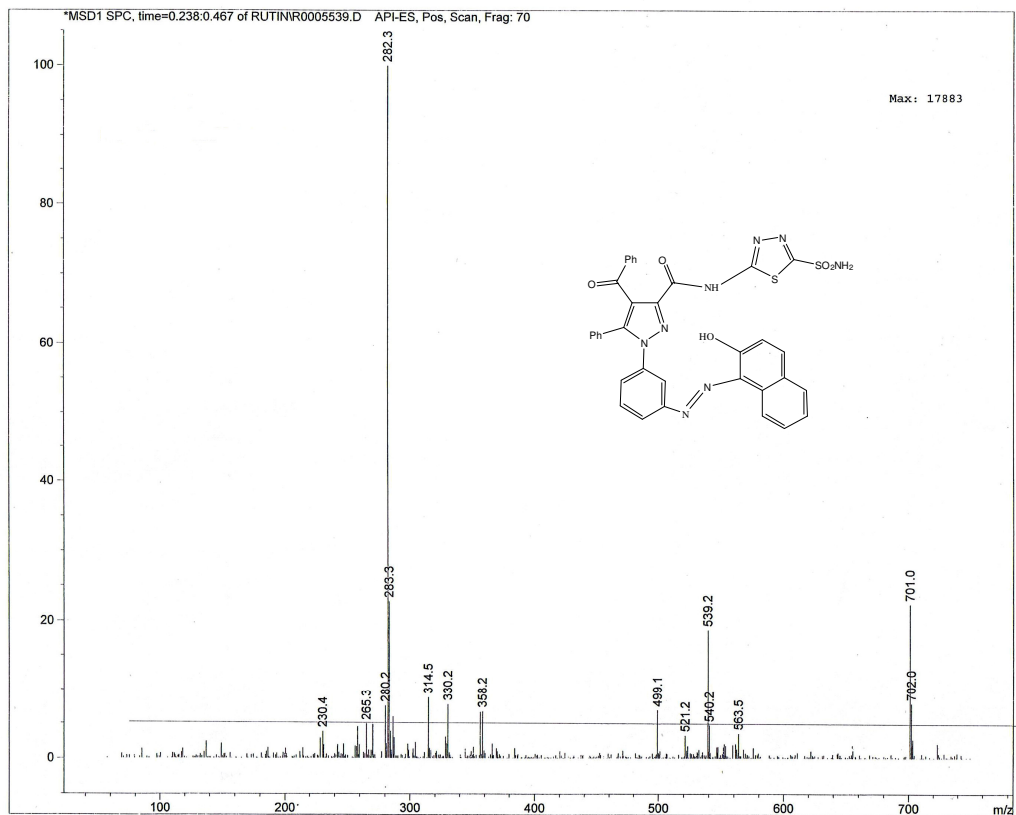
Şekil 6.28. (13) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

13 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.28) incelendiğinde; $\delta=15.6$ ppm'deki pik β -naftolün (OH) protonunu, $\delta =13.80$ ppm'deki yayvan pik ise NH protonunu işaret etmektedir. $\delta=8.40$ ppm'deki sinyal SO_2NH_2 protonlarını gösterirken, $\delta=6.80$ - 7.90 ppm aralığındaki aromatik protonlardan kaynaklanan sinyaller öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.29. (13) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

13 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.29) incelendiğinde; gözlenen toplam 31 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.54$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=165.34$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karboniline aittir. $\delta=171.53$ ppm'deki sinyal OH'a bağlı aromatik halka karbonunu, $\delta=162,44$ ile $161,34$ ppm'deki iki pik ise tiyadiazol halkasındaki kuaterner karbon atomlarını işaret etmektedir. Geriye kalan $\delta=145.53$ - 106.26 ppm aralığındaki 26 sinyal yapıda bulunan diğer aromatik halka karbonlarına aittir.



Şekil 6.30. (13) Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

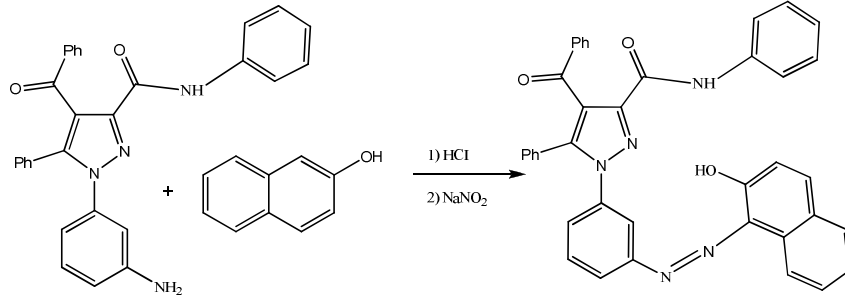
13 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 6.30) gözlenen 701 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

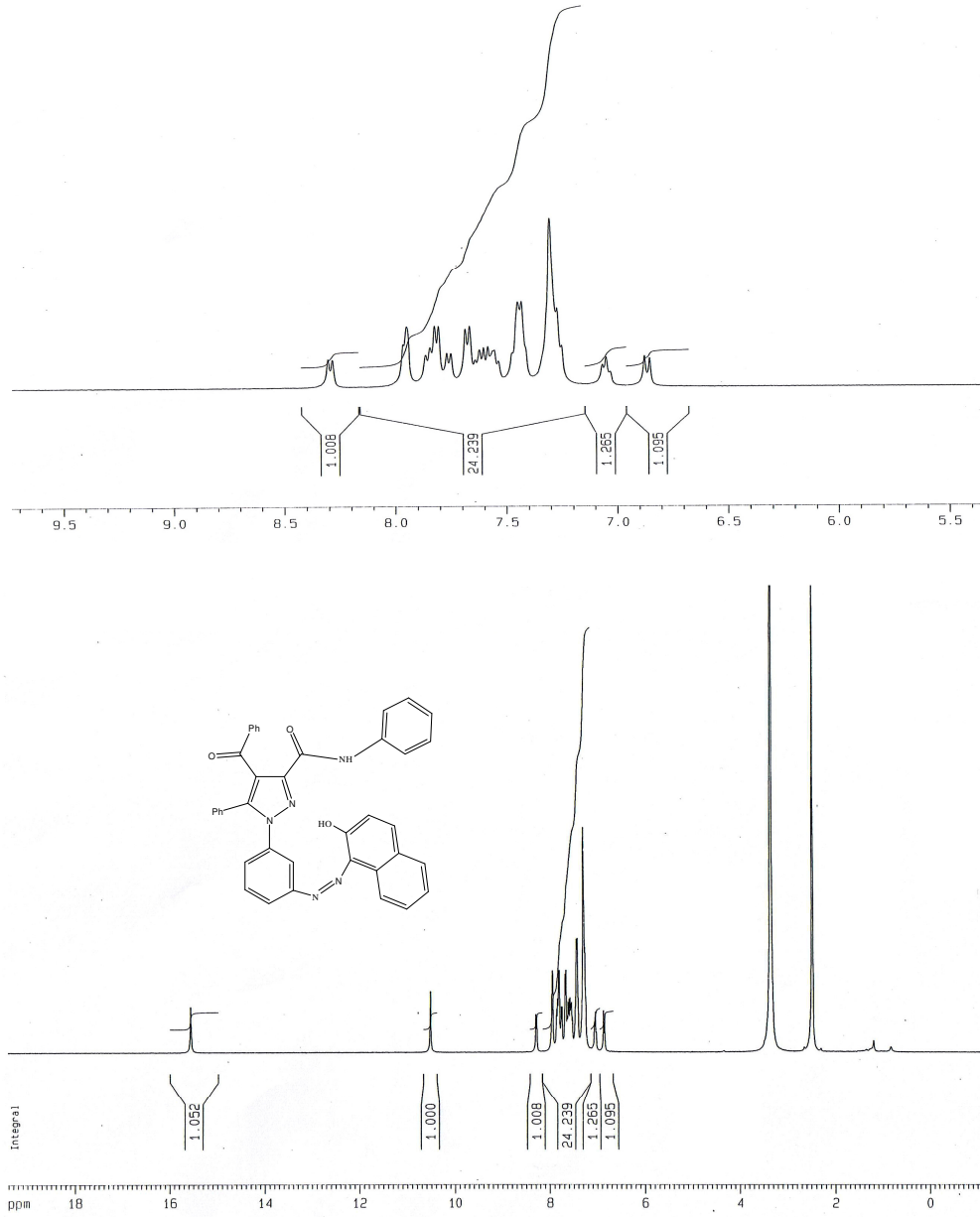
6.11. 4-benzoil-1-[3-(1-hidroksi-naftalin-2-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilikasit fenilamid (3) Bileşiğinin ile β-naftol İle Reaksiyonu

4-benzoil-1-[3-(1-hidroksi-naftalin-2-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilikasit fenilamid 3 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutularak, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO₂ yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 3 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu hazırlanmış oldu.

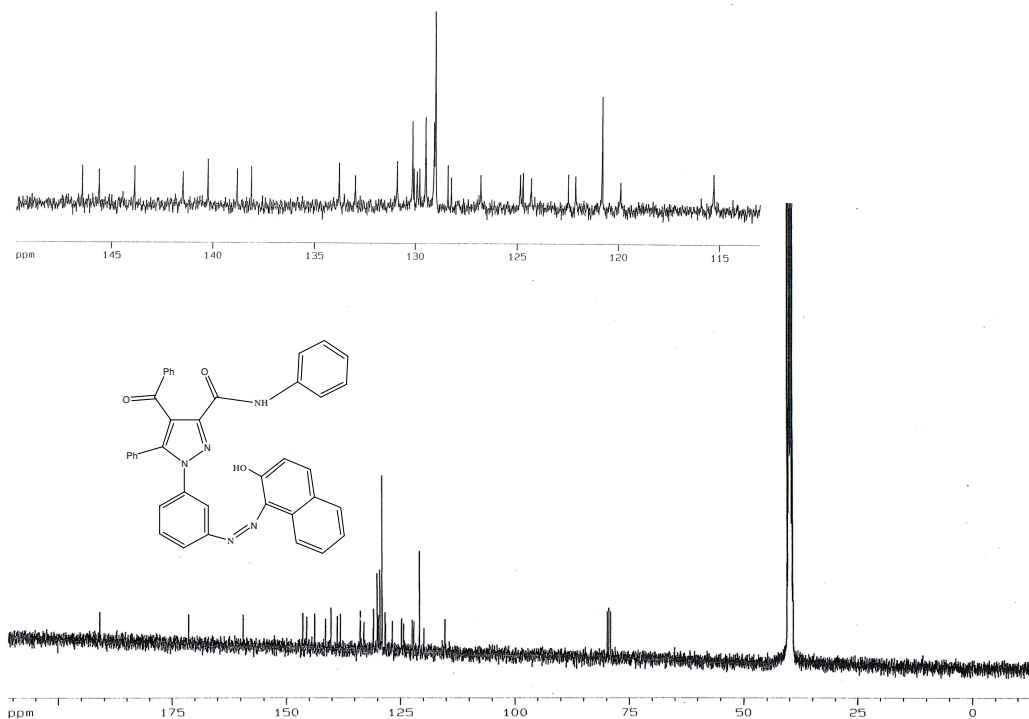
1 mmol β -naftol 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 3 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzüldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 13 bileşiği elde edildi.





Şekil 6.31. (14) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

14 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.31) incelendiğinde; $\delta=15.20$ ppm'deki pik Ar-OH protonuna ait iken, $\delta =10.30$ ppm'deki sinyal amitin NH protonundan kaynaklanmaktadır. Aromatik protonlar ise $\delta=6.90-8.15$ ppm aralığında sinyal vererek yapıyı doğrulamaktadır.

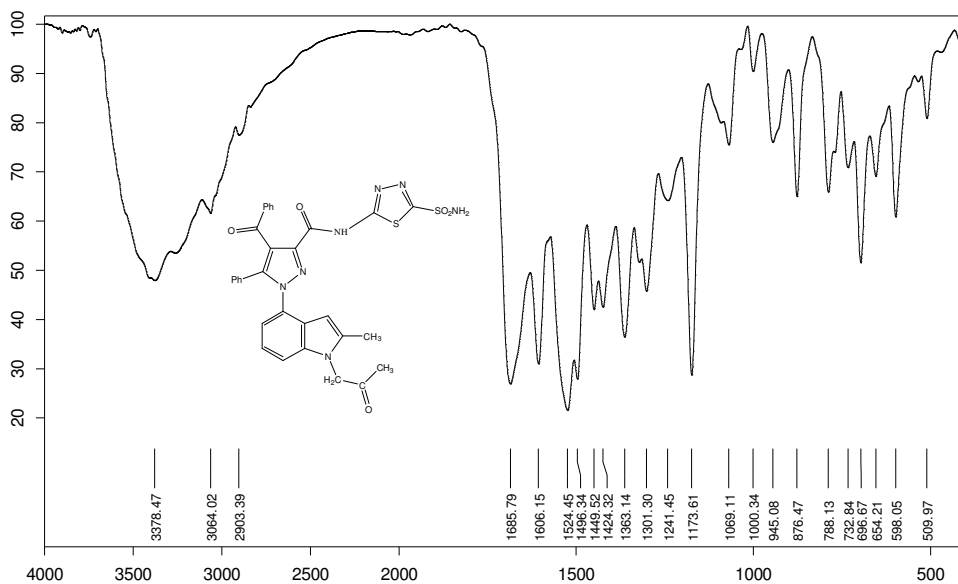
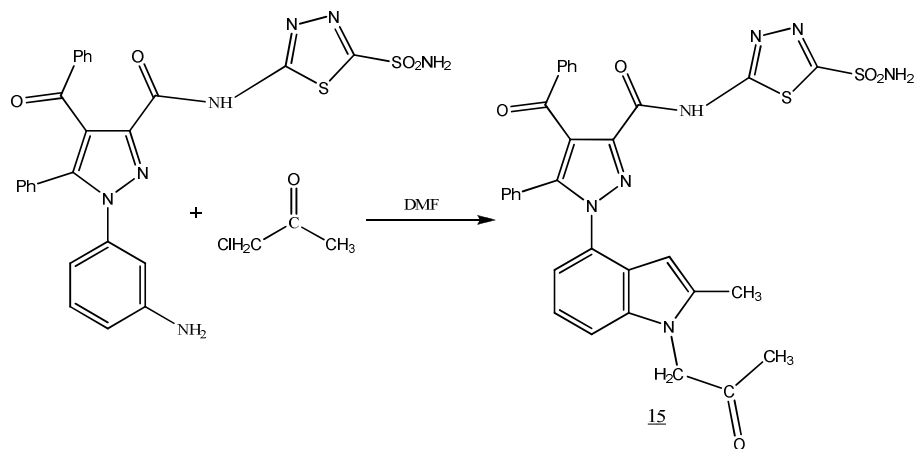


Şekil 6.32. (14) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

14 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.32) incelendiğinde; gözlenen toplam 33 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.52$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=159.89$ ppm'deki sinyal ise amit karboniline aittir. $\delta=171.62$ ppm'de görülen sinyal β -naftol halkasındaki oksijen atomuna bağlı karbon atomundan kaynaklanmakla beraber; $\delta=115.20$ - 147.25 ppm aralığında gözlenen 30 sinyal diğer aromatik karbon atomlarına aittir.

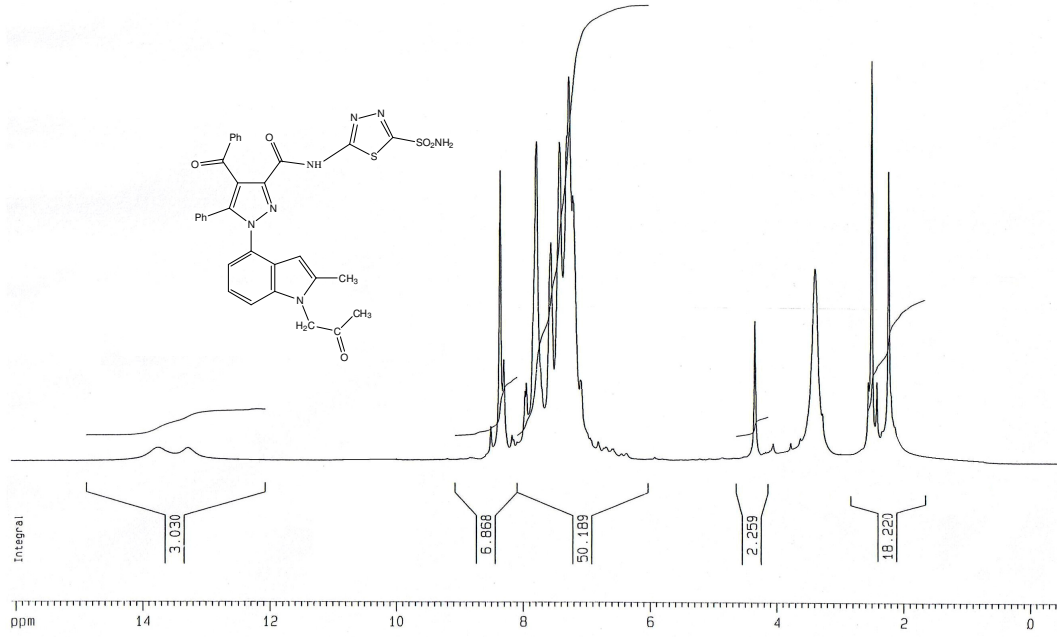
6.12. (2) Bileşiğinin Kloroaseton İle Reaksiyonu

2 bileşiğinin 1 mmolü 50 ml lik bir balona alınıp, yeteri kadar DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 1/1 oranında kloroaseton ilave edildi. 90 - 100°C sıcaklığındaki yağ banyosu içinde, geri soğutucu altında 3 gün süreyle reflux edildi. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan ürün su içerisinde temizlenip, kozeden süzüldü. Elde edilen çökelek etanol-su karışımından saflaştırılarak, 15 bileşiği elde edildi.



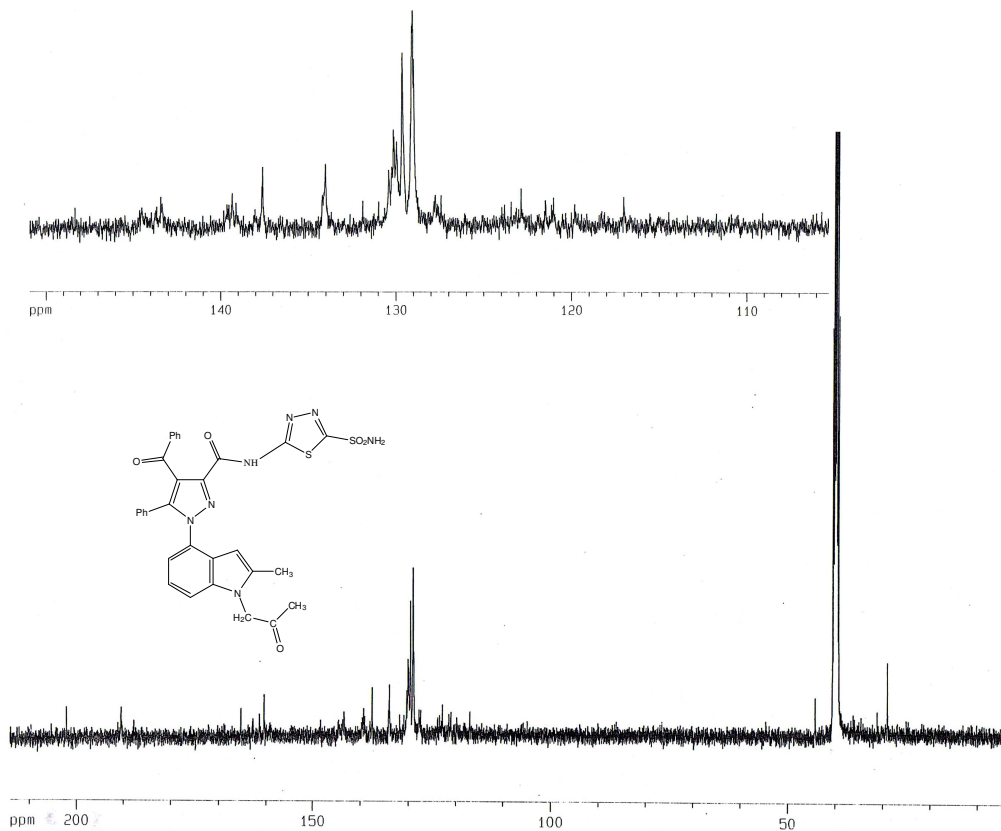
Şekil 6.33. (**15**) Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 6.33'de görülen **15** Bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200-3500 cm^{-1} 'de görülen orta şiddeteki geniş band N-H gerilmesine aittir. 3064 cm^{-1} 'de aromatik C-H titreşim bandını, 2903 cm^{-1} 'deki band ise alifatik C-H gerilmesini işaret etmektedir. 1685 cm^{-1} 'de benzoil ve asetil karboniline ait C=O gerilmesi, 1606 cm^{-1} 'de ise NH_2 eğilme bandı gözlenmektedir. 1495 cm^{-1} ve 1524 cm^{-1} 'de görülen C=C gerilme bandları ve 1174 cm^{-1} 'de görülen C-O gerilme bandı yapı ile uyum içerisindedir.



Şekil 6.34. (15) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

15 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.34) incelendiğinde; $\delta=13.60$ ppm'de amitin NH protonuna ait sinyal gözlenmektedir. $\delta=8.40$ ppm'deki sinyal SO₂NH₂ protonlarını işaret ederken, $\delta=6.90-8.15$ ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=4.40$ ppm'de ise azot ve karbonil grubuna komşu olan CH₂ protonlarına ait sinyal gözlenmektedir. $\delta=2.60$ ppm'deki pik karbonil grubuna komşu CH₃ protonlarını işaret ederken, yapıdaki diğer CH₃ protanları $\delta=2.30$ ppm'de sinyal vererek yapının doğruluğunu desteklemektedir.



Şekil 6.35. (15) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

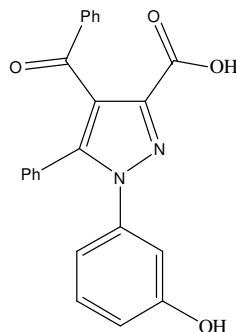
15 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.35) incelendiğinde; gözlenen toplam 27 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=202.20$ ppm'deki sinyal asetil (C=O) karboniline, $\delta=190.56$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=165.33$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karboniline aittir. $\delta=161.41$ ile 160.46 ppm'deki iki pik tiyadiazol halkasındaki kuarterner karbon atomlarından ileri gelmektedir. $\delta=143.44$ - 117.03 ppm aralığındaki 19 sinyal yapıda bulunan aromatik halka karbonlarına aittir. $\delta=44.25$ ppm'deki sinyal CH_2 karbonuna, $\delta=31.24$ ppm'deki sinyal, karbonile komşu CH_3 karbonuna ait iken, $\delta=29.08$ ppm'deki sinyal ise yapıdaki diğer CH_3 karbonunu işaret etmektedir.

7. BULGULAR

7.1. 4-benzoil-1-(3-hidroks-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (4).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiyeye 0.383 g (1 mmol) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Oluşan karışım önce oda sıcaklığına getirildi, sonra 50°C sıcaklığındaki su banyosunda ısıtıldı. Sıcaklığın 55°C'yi geçmemesine dikkat edildi. Azot gazı çıkışı bittikten sonra (yaklaşık 15 dakika sonra) çözelti içerisine bir miktar su ilave edildi. Çözeltinin pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken koyu sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %84.78)



Erime noktası	235 ⁰ C
C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	384.83 g/mol

IR

2800-3500 cm ⁻¹	(Asit ve Ar-OH)
3059 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
1665 cm ⁻¹	(Benzoile ait C=O gerilme bandı)
1607 cm ⁻¹	(Asite ait C=O gerilme bandı)
1459-1542 cm ⁻¹	(Aromatik C=C titreşim bantları)
1229 cm ⁻¹	(C-O gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

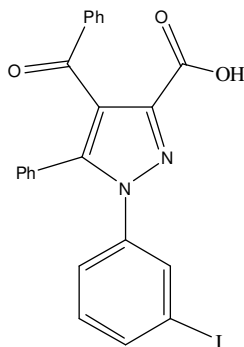
$\delta = 12.70$ ppm (Asit O-H protonu)

$\delta = 7.15-7.95$ ppm (Ar-OH protonu ve aromatik protonlar)

7.2. 4-benzoil-1-(3-iyado-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.383 g (1 mmol) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta etil alkol içerisinde çözülen 0,166 g (1 mmol) KI çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %69.7)



Erime noktası 265⁰C

C₂₃H₁₅IN₂O₃ 494.28 g/mol

IR

2800-3500 cm⁻¹ (Asite ait O-H)

3059 cm⁻¹ (Aromatik halka C-H)

1664 cm⁻¹ (Benzoile ait C=O gerilme bandı)

1608 cm⁻¹ (Asite ait C=O gerilme bandı)

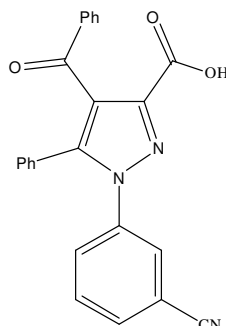
1459-1543 cm^{-1} (Aromatik C=C titreşim bantları)

1230 cm^{-1} (C-O gerilme bandı)

7.3. 4-benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (6).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.383 g (1 mmol) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C 'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO_2 'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın $0-5^{\circ}\text{C}$ 'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta etil alkol içerisinde çözülen 0,065g (1 mmol) KCN çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışım 50°C sıcaklıkta 15 dakika ısıtıldı. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken yeşil renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %87.7)



Erime noktası 255°C

$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ 393.39 g/mol

IR

2800-3500 cm^{-1} (Asite ait O-H)

3061 cm^{-1} (Aromatik halka C-H)

2130 cm^{-1} (C≡N gerilme bandı)

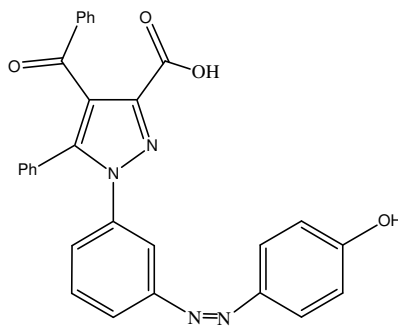
1661 cm^{-1} (Benzoile ait C=O gerilme bandı)

1601 cm ⁻¹	(Asite ait C=O gerilme bandı)
1494-1544 cm ⁻¹	(Aromatik C=C titreşim bantları)
1352 cm ⁻¹	(C-N eğilme bandı)

7.4. 4-benzoil-1-[3-(4-hidroksifenilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (7)

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.383 g (1 mmol) **1** bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta etil alkol içerisinde çözülen 0,094 g (1 mmol) fenol çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %74)



Erime noktası	286 ⁰ C
C ₂₉ H ₂₀ N ₄ O ₄	488.49 g/mol

IR

2800-3500 cm ⁻¹	(Asite ait O-H ve Ar-OH gerilmesi)
3060 cm ⁻¹	(Aromatik halka C-H)
1663 cm ⁻¹	(Benzoile ait C=O gerilme bandı)
1607 cm ⁻¹	(Asite ait C=O gerilme bandı)

1494-1542cm⁻¹ (Aromatik C=C titreşim bantları)

1354 cm⁻¹ (C-O gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 12.95 ppm (Asit OH protonu)

δ = 6.95 ppm (Ar-OH protonunu)

δ = 7.85-7.15 ppm (Aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 192.38 ppm (Benzoil C=O karbonu)

δ = 164.92 ppm (Asit C=O karbonu)

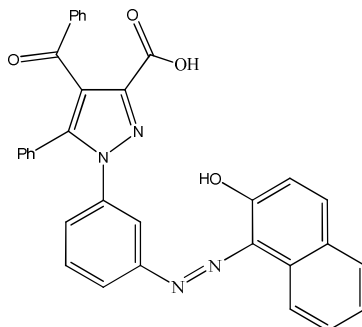
δ = 150.13 ppm (OH'ın bağlı olduğu Ar- karbonu)

δ = 116.74-141.87 ppm (Diğer aromatik karbon atomları)

7.5. 4-benzoil-1-[3-(2-hidroks-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (8).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.383 g (1 mmol) **1** bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta etil alkol içerisinde çözülen 0,144 g (1 mmol) β-naftol çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken kiremit kırmızısı renkte çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %45)



Erime noktası	261 ⁰ C
C ₃₃ H ₂₂ N ₄ O ₄	539 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 15.60 ppm (β-naftole ait O-H protonu)

δ = 13.30 ppm (Asite ait O-H protonu)

δ = 6.70-8.50 ppm (Aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 191.27 ppm (Benzoil C=O karbonu)

δ = 171.37 ppm (Asit C=O karbonu)

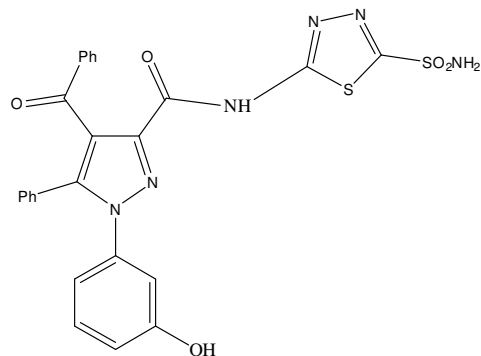
δ = 162.77 ppm (β-naftoldeki oksijene bağlı karbon)

δ = 114.90-145.47 ppm (Diğer aromatik karbonlar)

7.6. 4-Benzoil-1-(3-hidroksifenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid (9)

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.545 g (1 mmol) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Oluşan karışım önce oda sıcaklığına getirildi, sonra 50° C sıcaklığındaki su banyosunda ısıtıldı. Sıcaklığın 55°C'yi geçmemesine dikkat edildi. Azot gazı çıkışı bittikten sonra (yaklaşık 15 dakika sonra) çözelti içerisine bir miktar su ilave edildi. Çözeltinin pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken açık sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %53)



Erime noktası	200 ⁰ C
C ₂₅ H ₁₈ N ₆ O ₅ S ₂	546.58 g/mol

IR

3241-3370 cm ⁻¹	(Moleküldeki NH ₂ gerilmesi)
3200-3500 cm ⁻¹	(Ar-OH ve N-H gerilmesi)
3061 cm ⁻¹	(Aromatik halka C-H)
1688 cm ⁻¹	(Amit ve benzoile ait C=O gerilme bandı)
1601 cm ⁻¹	(NH ₂ eğilme bandı)
1495-1521 cm ⁻¹	(Aromatik C=C bağları)
1300 cm ⁻¹	(O-H eğilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13.20-14.20 ppm	(Amide ait NH protonu)
δ = 8.40 ppm	(SO ₂ NH ₂ protonları)
δ = 7.10-7.90 ppm	(Ar-OH protonu ve aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 190.52 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 165.34 ppm	(Amid C=O)

$\delta = 161.43$ ve 160.37 ppm (Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomları)

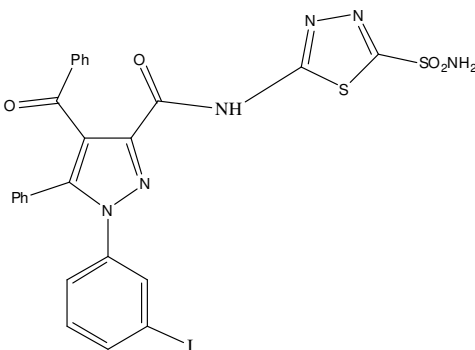
$\delta = 152.13$ ppm (OH'a bağlı karbon atomu)

$\delta = 123.08-144.48$ ppm (Aromatik karbon atomları)

7.7. 4-Benzoil-1-(3-iyodo-fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid (10).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.545 g (1 mmol) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C 'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO_2 'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın $0-5^{\circ}\text{C}$ 'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta etil alkol içerisinde çözülen 0,166 g (1 mmol) KI çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken açık sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %30)



Erime noktası 191°C

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{IN}_6\text{O}_4\text{S}_2$ 656.48 g/mol

IR

$3200-3500\text{ cm}^{-1}$ (Moleküldeki NH gerilmesi)

3061 cm^{-1} (Aromatik C-H gerilmesi)

1687 cm^{-1} (Amit ve benzoil C=O gerilme bandı)

1609 cm ⁻¹	(NH ₂ eğilme bandı)
1449-1523 cm ⁻¹	(Aromatik C=C titreşim bantları)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13.50 ppm	(Amite ait NH protonu)
δ = 8.35 ppm	(SO ₂ NH ₂ protonları)
δ = 6.50-7.90 ppm	(Aromatik protonlar)

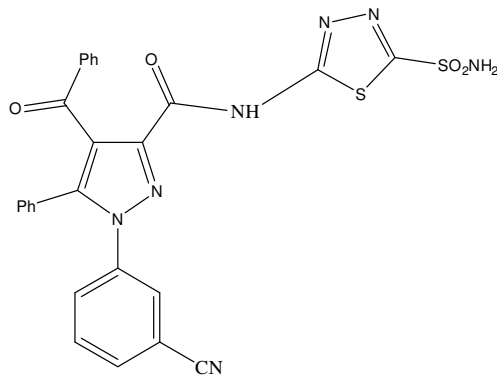
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 190.51 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 165.34 ppm	(Amid C=O)
δ = 161.43 ve 160.38 ppm	(Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomları)
δ = 144.48-122.59 ppm	(Aromatik karbon atomları)

7.8. 4-Benzoil-1-(3-siyano-fenil)-5-Fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (11).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.545 g (1 mmol) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki etil alkol içerisinde çözülen 0.065 g (1 mmol) KCN çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışım 50°C sıcaklıkta 15 dakika ısıtıldı. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken yeşil renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %34)



Erime noktası	173 ⁰ C
C ₂₆ H ₁₇ N ₇ O ₄ S ₂	555.59 g/mol

IR

3200-3400 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H gerilmesi)
3062 cm ⁻¹	(Aromatik C-H gerilmesi)
2109 cm ⁻¹	(C≡N gerilme bandı)
1664 cm ⁻¹	(Amit ve benzoil C=O gerilme bandı)
1598 cm ⁻¹	(NH ₂ eğilme bandı)
1449-1522 cm ⁻¹	(Aromatik C=C bağları)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13.80 ppm	(Amite ait N-H protonu)
δ = 8.55 ppm	(SO ₂ NH ₂ protonları)
δ = 6.70-7.95 ppm	(Aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 190.52 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 165.35 ppm	(Amid C=O)
δ = 161.42 ve 160.42 ppm	(Tiyadiazol halkasındaki iki kuarterner karbon atomu)

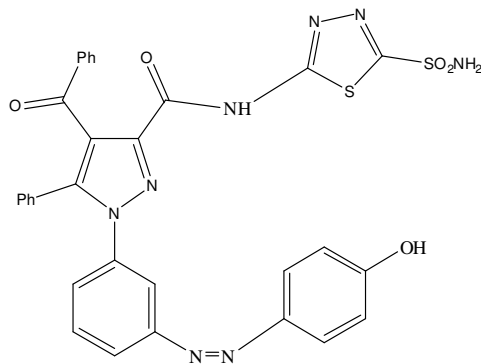
$\delta = 116.89$ ppm (C \equiv N karbonu)

$\delta = 144.48-116,13$ ppm (Aromatik karbon atomları)

7.9. 4-Benzoil-1-[3-(4-hidroksifenilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid (12)

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.545 g (1 mmol) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki etil alkol içerisinde çözülen 0,094 g (1 mmol) fenol çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken koyu sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %24)



Erime noktası 207°C

C₃₁H₂₂N₈O₅S₂ 650.69 g/mol

IR

3200-3500 cm⁻¹ (Moleküldeki N-H ve Ar-OH gerilmesi)

3064 cm⁻¹ (Aromatik C-H gerilmesi)

1689 cm⁻¹ (Amit ve benzoile ait C=O gerilme bandı)

1597 cm⁻¹ (NH₂ eğilme bandı)

1449-1522 cm⁻¹ (Aromatik C=C titreşim bantları)

1174 cm⁻¹ (C-O gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13.10-14.40 ppm (Amite ait NH protonu)

δ = 10.50 ppm (Ar-OH protonu)

δ = 8.40 ppm (SO₂NH₂ protonları)

δ = 6.90-7.90 ppm (Aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 190.51 ppm (Benzoil C=O)

δ = 165.35 ppm (Amid C=O)

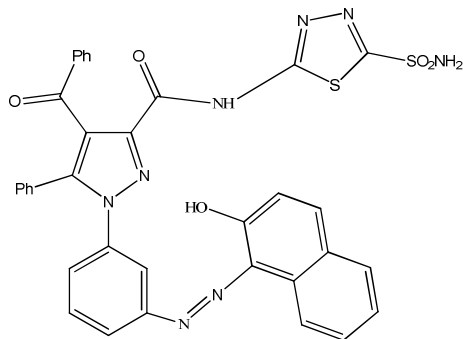
δ = 161.42 ve 160.39 ppm (Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomu)

δ = 144.51-116.58 ppm (Aromatik karbon atomları)

7.10. 4-Benzoil-1-[3-(2-hidroks-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid (13).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.545 g (1 mmol) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO₂'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta etil alkol içerisinde çözülen 0,144 g (1 mmol) β-naftol çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken kiremit kırmızısı renkte çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %43)



Erime noktası	195 ⁰ C
C ₃₅ H ₂₄ N ₈ O ₅ S ₂	700.75 g/mol

IR

3200-3500 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H ve β-naftolün O-H gerilmesi)
3062 cm ⁻¹	(Aromatik C-H gerilmesi)
1687 cm ⁻¹	(Amit ve benzoile ait C=O gerilme bandı)
1451-1518 cm ⁻¹	(Aromatik C=C titreşim bantları)
1174 cm ⁻¹	(C-O gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 15.60 ppm	(β-naftolün OH protonu)
δ = 13.80 ppm	(Amid NH)
δ = 8.40 ppm	(SO ₂ NH ₂ protonları)
δ = 6.80-7.90 ppm	(Aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 190.54 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 171.53 ppm	(OH' a bağlı aromatik karbon atomu)
δ = 165.34 ppm	(Amid C=O)

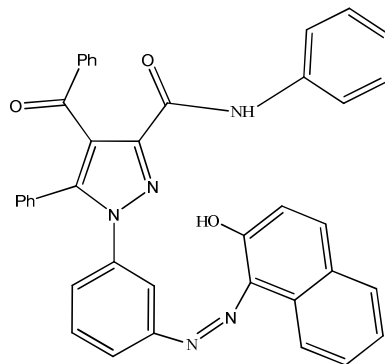
$\delta = 161.45$ ve 160.36 ppm (Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomu)

$\delta = 145.53$ - 106.26 ppm (Aromatik karbon atomları)

7.11. 4-Benzoil-1-[3-(2-hidroksi-naftalin-1-ilazo)-fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilikasit fenilamid (14).

3 g. sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 0.457 g (1 mmol) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edildi ve 0°C 'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 0.0828 g (1.2 mmol) NaNO_2 'in sulu çözeltisi damla damla eklendi. Sıcaklığın 0 - 5°C 'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta etil alkol içerisinde çözülen 0,144 g (1 mmol) β -naftol çözeltisi, daha önce hazırlanmış olan diazonyum tuzu çözeltisine sürekli karıştırarak yavaşça ilave edildi. pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen çözeltinin dibinde çöken kırmızı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımında saflaştırıldı. (Verim %35)



Erime noktası 246°C

$\text{C}_{39}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ 613,21 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

$\delta = 15.20$ ppm (Ar-OH protonu)

$\delta = 10.30$ ppm (Amite ait NH protonu)

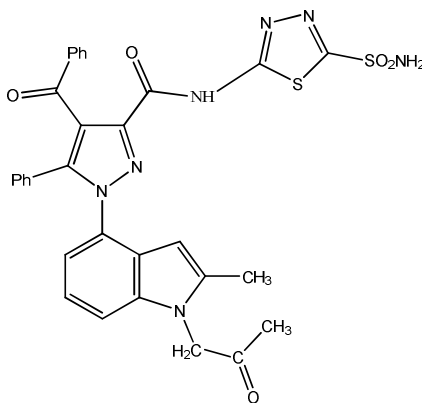
$\delta = 6.90$ - 8.15 ppm (Aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 190.52$ ppm	(Benzoil C=O)
$\delta = 171.62$ ppm	(β -naftol halkasındaki oksijen atomuna bağı karbon)
$\delta = 159.89$ ppm	(Amid C=O)
$\delta = 115.20-147.25$ ppm	(Aromatik karbon atomları)

7.12. 4-benzoil-1-(2-metil-1-(2-oksopropil)-1H-indol-4-il)-5-fenil-N-(5-suülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid. (15).

0.545 g (1mmol) 2 bileşiği, 50 ml lik bir balona alınıp, yeteri kadar DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 1/1 oranında kloroaseton ilave edildi. 90-100°C sıcaklığındaki yağ banyosu içinde, geri soğutucu altında 3 gün süreyle reflux edildi. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan ürün su içerisinde temizlenip, kozeden süzüldü. Elde edilen çökelek etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %15)



Erime noktası	203 ⁰ C
C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O ₅ S ₂	639,14 g/mol

IR

3200-3500 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H gerilmesi)
3064 cm ⁻¹	(Aromatik C-H gerilmesi)
2903 cm ⁻¹	(Alifatik C-H gerilmesi)

1685 cm ⁻¹	(Benzoil ve ketona ait C=O)
1606 cm ⁻¹	(NH ₂ eğilme bandı)
1495-1524 cm ⁻¹	(Aromatik C=C titreşim bantları)
1174 cm ⁻¹	(C-O gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13.60 ppm	(Amid NH protonu)
δ = 8.40 ppm	(SO ₂ NH ₂ protonları)
δ = 6.90-8.15 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 4.40 ppm	(CH ₂ protonları)
δ = 2.60 ppm	(Karbonil grubuna komşu CH ₃ protonları)
δ = 2.30 ppm	(Diğer CH ₃ protonları)

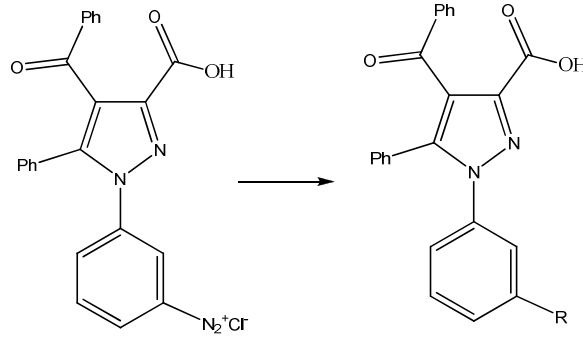
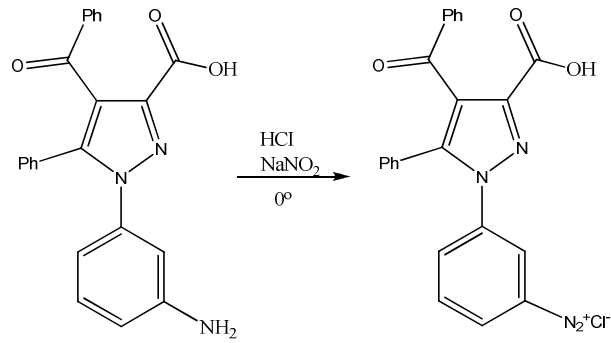
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 202.20 ppm	(Asetil C=O)
δ = 190.56 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 165.33 ppm	(Amid C=O)
δ = 161.41 ve 160.46 ppm	(Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomları)
δ = 143.44-117.03 ppm	(Aromatik karbon atomları)
δ = 44.25 ppm	(CH ₂ karbonu)
δ = 31.24 ppm	(Karbonile komşu CH ₃ karbonu)
δ = 29.08 ppm	(Diğer CH ₃ karbonu)

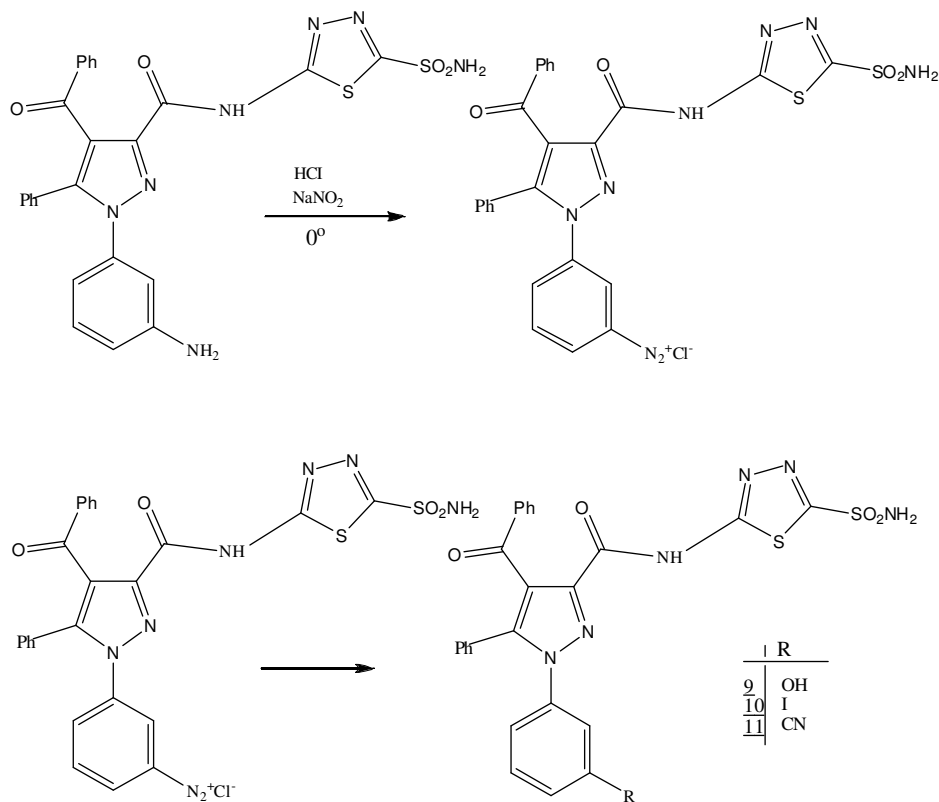
8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bu çalışmada; biyolojik açıdan oldukça önemli olan pirazol karboksilik asitlerin bazı yeni türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Elektrofilik aromatik yerdeğiştirme tepkimelerinin, gerçekleştirilebilmesi için öncelikle; 1 ve 2 bileşiğinin diazonyum tuzları hazırlandı. Oluşan bileşiklerin çeşitli nükleofillerle yerdeğiştirmesi sonucu 4, 5, 6, 9, 10,11 bileşikleri elde edildi.



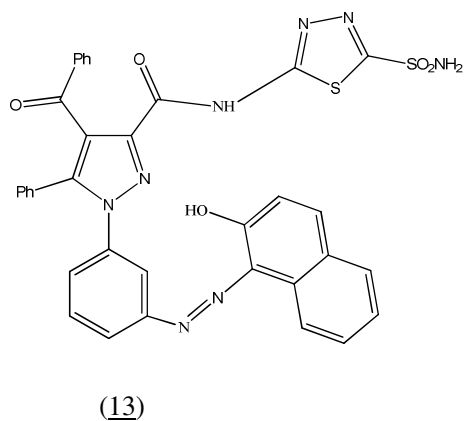
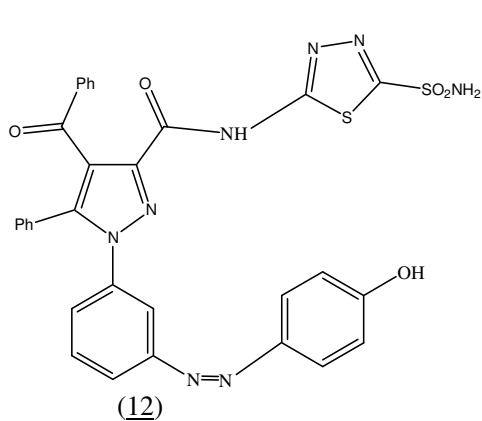
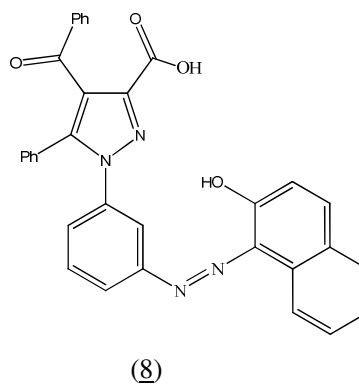
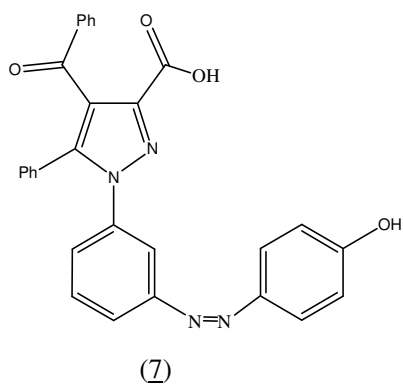
	R
<u>4</u>	OH
<u>5</u>	I
<u>6</u>	CN

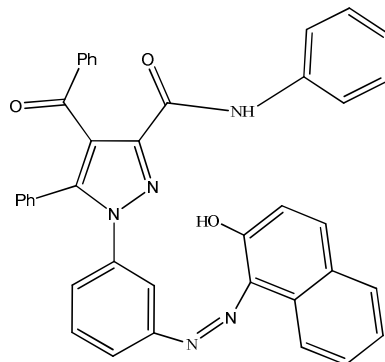


Yerdeğiştirme tepkimelerinde; iyot kaynağı olarak KI kullanılırken, siyanür kaynağı olarak, siyanürün bakır(I) tuzu çözeltisi hazırlanmıştır. Bunun nedeni, I⁻ ve CN⁻ iyonlarının nükleofilik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. I⁻ güçlü bir nükleofil olduğu için, reaksiyon sırasında katalizör kullanmaya gerek yoktur. Ancak CN⁻'nin zayıf nükleofil özelliğinden dolayı, reaksiyonda Cu⁺ iyonu katalizör olarak kullanılmış ve oluşan çözelti, diazonyum tuzuna katıldıktan sonra, 50°C'ye kadar ısıtılarak azot gazı çıkışı tamamlanmıştır [49].

H₂O ile olan yerdeğiştirme tepkimesinde de, oluşan karışım 50°C'ye ısıtılarak, azot gazı çıkışı tamamlanmıştır. Ayrıca bu bileşiğin kütle spektrumuna bakıldığında, molekül yapısında çözücünden kaynaklanan 1 mol su ihtiva ettiği gözlenmiştir.

Kenetlenme tepkimelerinin de gerçekleştirilebilmesi için yerdeğiştirme tepkimelerinde olduğu gibi, öncelikle; 1 ve 2 bileşiğinin diazonyum tuzları hazırlandı. Oluşan bileşiklerin; fenol ve β -naftol ile kenetlenmesi sonucu 7, 8, 12, 13 bileşikleri; 3 bileşiğinin de aynı yöntemle β -naftol ile kenetlenmesi sonucu 14 bileşiği elde edildi.





(14)

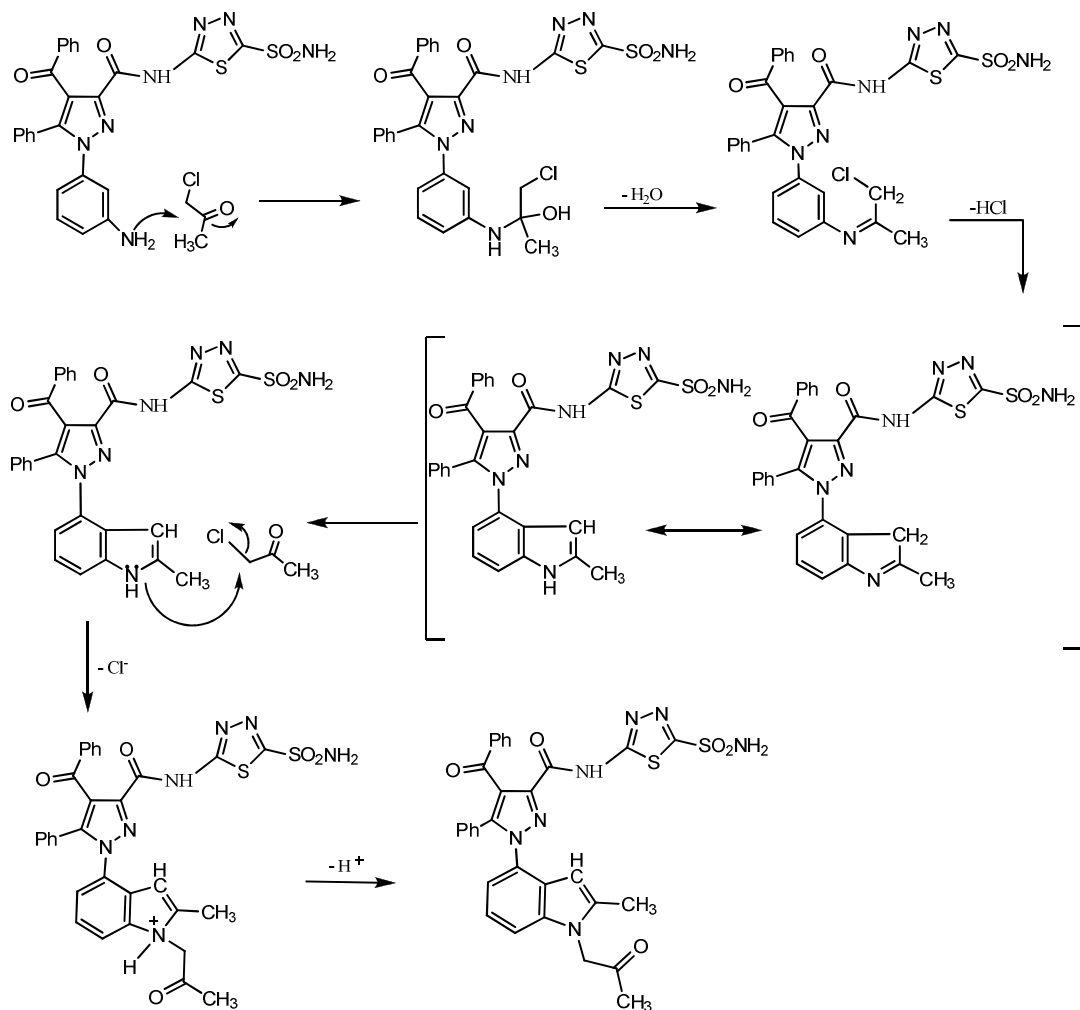
Yaptığımız deneylerde elde ettiğimiz bileşikler için en uygun reaksiyon şartları araştırıldı. Bunlardan biri diazolama sonucu oluşan ürünün çöktürülmesi işlemidir. Bunun için çeşitli pH aralıkları denendi. En iyi verimin pH=3-4 arasında olduğu gözlemlendi.

8, 13 ve 14 bileşiklerinin spektral verileri incelendiğinde bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Yapı analizlerine bakıldığında β -naftole ait OH protonunun $\delta = 4-9.5$ ppm aralığında sinyal verdiği bilinmektedir [46]. Ancak 8,13 ve 14 bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde; 8 bileşiğinde $\delta = 15.6$ ppm'de, 13 bileşiğinde $\delta = 15.6$ ppm'de, 14 bileşiğinde ise $\delta = 15.2$ ppm'de gözlenen sinyalin Ar-OH protonuna ait olduğu düşünülmektedir.

^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında ise; β -naftoldeki OH'a bağlı C atomunun $\delta = 150-160$ ppm aralığında sinyal verdiği bilinmektedir [46]. Ancak 8,13 ve 14 bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde; 8 bileşiğinde $\delta = 162.7$ ppm'de, 13 bileşiğinde $\delta = 171.53$ ppm'de, 14 bileşiğinde ise $\delta = 171.52$ ppm'de gözlenen sinyalin OH'a bağlı C atomu olduğu düşünülmektedir. Böylece tahmin edilen bileşiklerin yapıları doğrulanmaktadır.

Diğer yandan 2 bileşiğinin, sıcak ortamda kloroaseton ile DMF içerisindeki reaksiyonundan 15 bileşiği elde edildi.

15 bileşiğinin yapı spektrumları incelendiğinde; halkalanma tamamlandıktan sonra kloroaseton bileşiğinin tekrar yapıya bağlandığı anlaşılmaktadır. Halkalanma reaksiyonunun aşağıdaki mekanizmayı takip ettiği tahmin edilmektedir.



Sonuç olarak bu çalışmada antimikrobal aktiviteye sahip, farmakoloji alanında ağrı kesici, ateş düşürücü, antiinflamatuvar, olarak kullanılan pirazol kimyasına yeni bileşikler katılmış, aynı zamanda, glaucoma hastalığının tedavisinde kullanılan tiyadiazol bileşiklerinin yeni türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler tezin bulgular kısmında sırasıyla verilmiş, IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ile yapıları aydınlatılmıştır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Özeltin, E.; 4-amino pirazol türevi bileşiklerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması, farmasötik kimya anabilim dalı, .s,1-10,İstanbul, 2003.
- [2] Sener A. Kasımoğulları R., Sener M. Kasım, 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.
- [3] Shirmohammadi, M.R. 1994, Sübstıtue Fenilhidrazinlerden Pirazol Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul. 1-2.
- [4] Akçamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M., von Scnering, H. G., 1986. Reactionen mit cyclischen Oxalylverbindingen, XXIV. Zur Reaction von 4-benzoyl-5-fenil Furan-2,3-dion mit phenylhydrazonen bzw. Phenylhydrazin. Monatsh Chem., 117: 231-245.
- [5] A.N.Kost and I.I. Grandberg "Progress in Pyrazole Chemistry" in "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky and A.J. Boulton, eds, Academic Press Inc., New York, 1966, p. 347-429.
- [6] M.Reynier, H.Theorell and J.Sjovall, Chem. Abstr., 71, 67546s (1969).
- [7] L.K. Clay, W.D. Watkins, and R.C. Murphy, Chem. Abstr., 87, 47894f (1977).
- [8] Joule, J.A., Mills,K. and Smith, G.F.,1995, Heterocyclic Chemistry, Stanley Thorns Ltd.,394-405 p.
- [9] Koyuncu, Ü.G., 2003, Metil Grubunun Pirazol Molekülünde Asit Katalizli Hidrojen-Döteryum Değişimi Tepkime Hızlarına Etkisinin Teorik Olarak İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Eskişehir. 5-6.
- [10] Tozlu, İ., 2003, Bazı Yeni Pirazol ve Fused Pirazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Van. 1-2.
- [11] Ziegler, E., Eder, M., Beleggratis, C. and Prewedourakis, E., 1967. Reaktionen von Furandion mit o-nucleophilen. Monat. Chem., 98: 2249-2251.
- [12] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976. Cyclocondensation von Oxalyl Chlorid mit 1,3-H Aktiven Carbonyl-verbindingen. Synthesis, No:8, 546.
- [13] Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W. Und Igel, H., 1976. Zur reaction von furandion mit H-aktiven nucleophilen. Synthesen Von Heterocyclen 1511-1514.
- [14] Ziegler, E., Kollenz, G., Igel, H., 1971. Cycloadditionen nach Thermolyse Furandionen. Monat. Chem. 102; 1769.
- [15] Wentrup, C. And Kollenz, G., 1985. ¹³C and ¹⁷O-lakoling Studies of Novel Rearrangements with Dioxoheterocycles. Synthesis and Applications of Izotoically Labeled Compounds, 515-516.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [16] Wentrup, C., Winter, H.W., Gross, G., Netsch, K.P., Kollenz, G., Ott, W. Und Biedermann, A.G., 1984. Acyl and Thioacyl Ketenes. *Angew. Chem.*, Vol.23,No:10,800-802.
- [17] Kollenz, G. ve Akçamur, Y., 1981. Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünffiring-dionen. *İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, Seri C: 46.59-74.
- [18] Kollenz, G., Igel, H. und Ziegler, E., 1972. Synthesis Heterobicyclic Compounds., 679-680.
- [19] Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., 1973. Synthesis of 5-benzoyl-6-phenyl-1,3-oxazinones. *Organic Preparations and Procedures. Int.*, 5(6): 261-264.
- [20] Ziegler, E., Kollenz, G. and Ott, W., 1973. Reaktionen von Furandion mit Schiffshen Basen. *Synthesis*,11:679-680.
- [21] Obata, N.and Takizawa, T., 1969.A Simple Synthesis Pirandion Derivatives (1). *Tetrahedron Lett.*, 3403.
- [22] Kollenz, G., Ott, W., Ziegler, E., Peters, E.M., Peters, K., Von Schnering, H.G., Formacek,V.and Quast, H., 1984. Struktur der 1:1 addukte Von arylisocyaniden an furandion. *Liebigs Ann. Chem.*,1137-1164.
- [23] Kollenz, G., Penn, G., Ott, W., Peters, K., Peters, E.M., Von Schnering, H.G., 1987. Heteroanalogous deazapurines via novel 4+2 cycloadditione. *Heterocycles*, 26:625
- [24] Penn, G., 1984.(Diss. Univ. Graz., P. 53 ff. Terpetsching E., 1986. Dipl. Univ. Graz. Sano T., Horiguchi Y., Toda J., Imafuku K., Tsuda Y., 1984). Reaktions of Furandione with arylamin. *Chem. Pharm. Bull.* 32: 497.
- [25] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1975. Reaktionen von Furandion mit Schiffschen Basen. *Synthesis*, No: 7, 433-434.
- [26] Ott, W., 1976. Cycloadditionen von iminen furandion unter ringer weiterung. *Synthesis*, 478-479.
- [27] Şener, A. ve Atalan, E., 1996. Synthesis of some derivatives of furandion and evaliationof their microbial activity. *Bull Pure and Apple. Sei.* 15c(No:2), 85-90.
- [28] Şener, A., 1997. Reactions with various Nucleophile of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-pirazol-3-carboxylic acid, *J. Heterocycl. Chem.* 34, 221-224.
- [29] Akçamur, Y., Altural, B., Sarıpınar, E., Kollenz, G., Kappe, O., Peters, K., Peters, E.M. and Von Schnering, H.G., 1988. A Convenient Synthesis of Functionalized 1H-Pyrimidine-2-Thiones. *J. Heterocycl. Chem.*,25: 1419-1422.
- [30] Bülbül, M., Değişik Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Organik Sentezi ve İnhibisyon Kinetiğinin İncelenmesi (Doktora Tezi) Atatürk Üniv.Fen Bilimleri Enstitüsü. Erzurum. 2002-138.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [31] Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı, Hacettepe- Taş, 2000.
- [32] Hardman JG, Limbird LE, Eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth Ed. Mc GrawHill,2001.
- [33] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Ed. Mc Graw Hill, 2004.
- [34] Süzer Ö. Süzer Farmakoloji, 3. Baskı, Klinisyen Tıp Kitapevi, 2005.
- [35] Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology, Fifth Ed. Churchill Livingstone, 2003.
- [36] Maren, T.H., 1967. Carbonic Anhydrase; chemistry, physiology and inhibition. *Physiol. Rev.* 47,595.
- [37] Maren,T.H. and Janskowska, L., 1985. Ocular pharmlalogy of sülfonamides : The cornea as barrier and depot. *Cur. Eye. Res.*, 4, 399.
- [38] Drew, J., 2000, *J. Science*, 287,1960.
- [39] Owa, T. and Nagasu, T.,2000. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10, 1725.
- [40] Supuran, C.T. and Scozzafava, A.,2000. Carbonic anhydrase inhibitors- Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sülfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*,35,867-874.
- [41] Ernst, S., Richter, C., Hobert, A., Mariam, G.G., Schulze, K., Synthesis of New 1,2,4-triazolines and 1,3,4-Thiadiazolines from Bithioureas, *J. Het. Chem*, 32(1995)275-281.
- [42] Suzuki, N., Miwa, T., Abarara, S., Kanno, H., Takamori, H., Tsubokawa, M., Ryokawa, Y., Tsukada, W., Isoda, S., Synthesu and Antiallergy Activity of [1.3.4] Thiadiazolo [3,2- α]-1,2,3-triazolo [4.5-d] pyrimidin -9(3H)- one Derivatives. I, *Chem. Pharm. Bull.*, 40. (1992), 357-363.
- [43] Ram, V., J., Nath, M., Benzylmalononitriles, a versatile synthon for the synthesis of azoles and azines as antimalarials, *Ind. Jour. Chem.*, 33R, (1994), 1048-1052.
- [44] Dubey, A., K., Sangwan, N., K., Synthesis antifungal activity of 5-(3,5-diphenylpyrazol-4-yloxymethyl)-2-(4-oxo-2-substituted dphenyl-3-thiazolidinyl)-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazoles and related compounds, *Ind. Jour. Chem.*, 33B(1994) 1043-1047.
- [45] 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.
- [46] Erdik, E., 1993, Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitapevi, Ankara, 252 s.
- [47] Huges E.D., Ingold C.K., Ridd J.H., "Nitrosation, diazotisation and deamination Part I. Principle, backround and metod for the kinetic study of diazotisation", *J.Chem.Soc.*,1620 (1933).

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [48] Williams, D.L. "Nitrosation mechanism", *Adv. Phys. Org. Chem.*, 19: 381 (1983).
- [49] Fessenden. R. J. ve Fessenden, S. S., 1990. In *organic chemistry brooks Cole publishing company*, 4th edition, California, USA.1108-1114p.
- [50] Zollinger H. "Abhängigkeit des kinetischen isotopeneffektes der azokupplung von basenkonzentraion und diazo komponente" *Helv. Chim. Acta*, 38: 1597-1623,1617,1623 (1955).
- [51] Zollinger, H., "Color Chemistry Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments", Wiley-VCH, Zurich, (2003).