

BAZI AKTİF KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN
PİRAZOL-3-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİ
İLE KENETLENME REAKSİYONLARININ
ARAŞTIRILMASI VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI
Belma ZENGİN
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Haziran-2008

**BAZI AKTİF KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN PİRAZOL-3-KARBOKSİLİK ASİT
TÜREVLERİ İLE KENETLENME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Belma ZENGİN

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

Belma ZENGİN'in Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı "BAZI AKTİF KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN PİRAZOL-3-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİ İLE KENETLENME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI 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

**BAZI AKTİF KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN PİRAZOL-3-KARBOKSİLİK ASİT
TÜREVLERİ İLE KENETLENME REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Belma ZENGİN

Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2008

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

ÖZET

Pirazol karboksilik asit türevleri antipretik, analjezik ve anti-inflamatuar özellikleri sebebiyle önemli heterosiklik bileşiklerdir. Yaptığımız bu çalışmada, pirazol-3-karboksilik asit ile bazı aktif karbonil bileşiklerinin kenetlenme reaksiyonu sonucu 3-8 bileşikleri elde edildi. Bu asitin 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ile reaksiyonu sonucu oluşan amit bileşiğinin de bazı aktif karbonil bileşikleriyle kenetlenme reaksiyonları sonucu 9-14 bileşikleri elde edildi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektral yöntemlerle aydınlatılmış olup, isimleri aşağıda verilmiştir;

1-{3-[N'-(1-Asetil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-4-benzoil-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit , 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-tert-bütoksikarbonil -2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-Benzoil -1-{3-[N'-(1-etoksikarbonil -2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-etoksikarbonil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, 4-benzoil-1-(3-((2,4-dioxopentan-3-il)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sulfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit , 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amit, 2-{3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il-karbamoil)-pirazol-1-il]-fenilazo}-malonik asit dietil ester, 2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il-karbamoil)-pirazol-1-il]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-3-fenil-propionik asit etil ester, 2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il-karbamoil)-pirazol-1-il]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-bütirik asit tert-butil ester, 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amit.

Anahtar kelimeler: Kenetlenme, pirazol karboksilik asitler, 1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid.

**THE STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF COUPLING
REACTIONS OF SOME ACTIVE CARBONYL COMPOUNDS OF PYRAZOLE-3-
CARBOXYLIC ACID DERIVATES**

Belma ZENGİN

Chemistry Department, M.S. Thesis, 2008

Thesis Supervisor: Assist. Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

SUMMARY

Pyrazole carboxylic acids and derivatives are important heterocyclic compounds because of properties of their antipyretic, analgesic and anti-inflammatory. In this study of 3-8 compounds is obtained the coupling products of consequently the reactions carboxylic acid with some active carbonyl compounds. The coupling products (9-14) with some active carbonyl compounds is obtained of amide compound the occur resulting reaction of pyrazole -3-carboxylic acid with 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulphonamide. The all of the compounds have been characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR and mass spectral techniques. This compounds name are given at below;

1-{3-[N'-(1-Acetyl-2-oxo-propylidene)-hydrazino]-phenyl}-4-benzoyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-Benzoyl-1-{3-[N'-(1-benzoyl-2-oxo-propylidene)-hydrazino]-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-Benzoyl-1-{3-[N'-(1-tert-butoxycarbonyl-2-oxo-propylidene)-hydrazino]-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-Benzoyl-1-{3-[N'-(1-ethoxycarbonyl-2-oxo-2-phenyl-ethylidene)-hydrazino]-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-Benzoyl-1-{3-[N'-(1-ethoxycarbonyl-2-oxo-propylidene)-hydrazino]-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, 4-benzoyl-1-(3-((2,4-dioxopentane-3-yl)diazenyl)phenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-Benzoyl-1-{3-[N'-(1-benzoyl-2-oxo-2-phenyl-ethylidene)-hydrazino]-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (5-sulfamoyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-amide, 2-{3-[4-Benzoyl-5-phenyl-3-(5-sulfamoyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)carbamoyl]-pyrazol-1-yl]-phenylazo}-malonic acid diethyl ester, 2-({3-[4-Benzoyl-5-phenyl-3-(5-sulfamoyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)carbamoyl]-pyrazol-1-yl]-phenyl}-hydrazono)-3-oxo-3-phenyl-propionic acid ethyl ester(12), 2-({3-[4-Benzoyl-5-phenyl-3-(5-sulfamoyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)carbamoyl]-pyrazol-1-yl]-phenyl}-hydrazono)-3-oxo-butyric acid tert-butyl ester, 4-Benzoyl-1-{3-[N'-(1-benzoyl-2-oxo-propylidene)-hydrazino]-phenyl}-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (5-sulfamoyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-amide

Key words : Coupling, pyrazole carboxylic acids, 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide.

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 Hatice GÜNHAN' a;

Tez çalıőmalarımda desteklerini gördüğüm laboratuvar arkadaşlarım Barıő Seğkin 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. Araştırmaya Giriş	1
1.2. BZ Bileşiğinin Reaksiyonları	2
1.2.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatalımlar	2
1.2.2. BZ'in Direkt Siklokatalıma Reaksiyonları	4
1.2.3. BZ'nin nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.....	6
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	12
2.1. Aminopirazoller Hakkında Genel Bilgiler.....	12
2.2. Hidrazin Hidratla İndirgenme Hakkında Genel Bilgi.....	15
2.3. Alifatik Karbona Aren Diazonyum Gruplarının Kenetlenmesi	19
3. ARAŞTIRMANIN AMACI.....	24
4. MATERYAL VE YÖNTEM	25
4.1. Materyal.....	25
4.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler	25
4.1.2. Deneylerde faydalanılan araç ve cihazlar	25
4.2. Deneylerde Kullanılan Yöntemler	25
4.2.1. Diazolama Tepkimeleri	26

İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	30
5.2.(1) Bileşiğinin Asetilaseton ile Reaksiyonu	30
5.2. (1) Bileşiğinin Benzoilaseton ile Reaksiyonu.....	33
5.3. (1) Bileşiğinin t-bütilasetoasetat ile Reaksiyonu	37
5.4. (1) Bileşiğinin Etilbenzoilasetat ile Reaksiyonu.....	40
5.5. (1) Bileşiğinin Etilasetoasetat ile Reaksiyonu	44
5.6. (2) Bileşiğinin Asetilaseton ile Reaksiyonu	47
5.7. (2) Bileşiğinin Dibenzoilmetan ile Reaksiyonu.....	51
5.8. (2) Bileşiğinin Dietilmalonat ile Reaksiyonu	56
5.9. (2) Bileşiğinin Etilbenzoilasetat ile Reaksiyonu.....	60
5.10. (2) Bileşiğinin t-bütilasetoasetat ile Reaksiyonu	65
5.11. (2) Bileşiğinin Benzoilaseton ile Reaksiyonu.....	69
6. BULGULAR.....	73
6.1. 1-{3-[N'-(1-asetil-2- oxo -propiliden)-hidrazin]-fenil}-4-benzoil-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3).....	73
6.2. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2- oxo -propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, (4)	74
6.3. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-tert-bütoksi-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5)	75
6.4. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-etoksikarbonil-2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (7).....	77
6.5. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1- etoksikarbonil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (8).....	79
6.6. 4-Benzoil-1-(3-((2,4-dioxopentan-3-il)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit (9)	80
6.7. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amid (10)	82
6.8. 2-{3-[4-Benzil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol-1-il]-fenilazo}-malonik asit dietil ester (11).....	83
6.9. 2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol-1-yl]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-3-fenil-propiyonik asit etil ester (12).....	85
6.10. 2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol-1-yl]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-bütirik asit tert-butil ester (13).....	87

İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
6.11. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amid (14)	89
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	91
KAYNAKLAR DİZİNİ	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. <u>3</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	31
5.2. <u>3</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	32
5.3. <u>3</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	33
5.4. <u>4</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	35
5.5. <u>4</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	36
5.6. <u>4</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	37
5.7. <u>5</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	38
5.8. <u>5</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	39
5.9. <u>5</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	40
5.10. <u>7</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	41
5.11. <u>7</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	42
5.12. <u>7</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	43
5.13. <u>8</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	45
5.14. <u>8</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	46
5.15. <u>9</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	48
6.16. <u>9</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	49
6.17. <u>9</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	50
5.18. <u>9</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	51
5.19. <u>10</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	53
5.20. <u>10</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	54
5.21. <u>10</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	55
5.22. <u>10</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	56
5.23. <u>11</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	57
5.24. <u>11</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	58
5.25. <u>11</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	59
5.26. <u>11</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.....	60
5.27. <u>12</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	62
5.28. <u>12</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	63
5.29. <u>12</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.30. <u>12</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	65
5.31. <u>13</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	66
5.32. <u>13</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	67
5.33. <u>13</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	68
5.34. <u>13</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	69
5.35. <u>14</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	70
5.36. <u>14</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	71
5.37. <u>14</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
ppm	Milyonda bir kısım
α	Alfa
β	Beta
<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

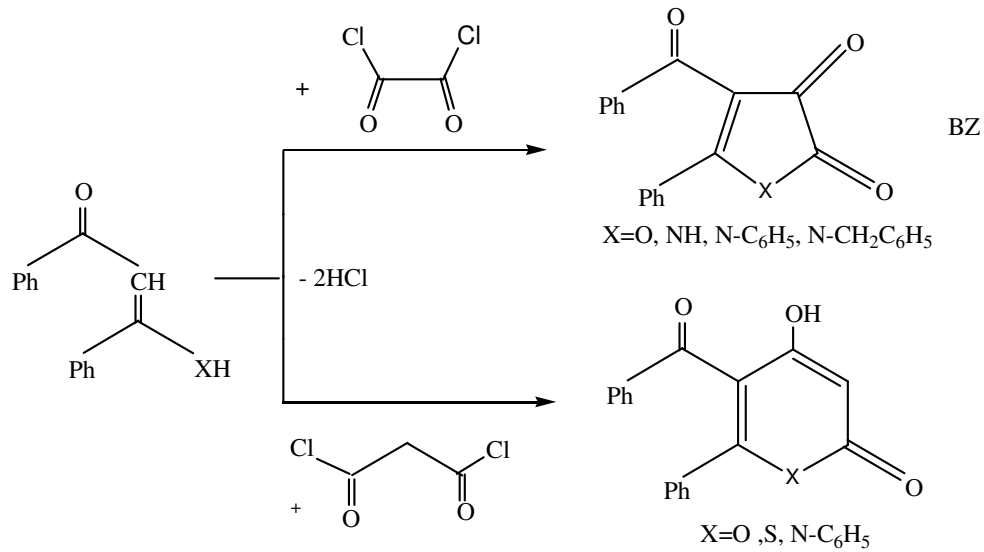
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)

<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-aminofenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid
<u>3</u>	1-{3-[N'-(1-asetil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-4-benzoil-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>4</u>	4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>5</u>	4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-tert-bütoksikarbonil -2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>7</u>	4-Benzoil -1-{3-[N'-(1-etoksikarbonil -2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>8</u>	4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-etoksikarbonil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit
<u>9</u>	4-Benzoil-1-(3-((2,4-dioxopentan-3-il)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid
<u>10</u>	4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amit
<u>11</u>	2-{3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il-karbamoil)-pirazol-1-il]-fenilazo}-malonik asit dietil ester
<u>12</u>	2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il-karbamoil)-pirazol-1-il]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-3-fenil-propionik asit etil ester
<u>13</u>	2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il-karbamoil)-pirazol-1-il]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-bütirik asit tert-butil ester
<u>14</u>	4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sülfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amit

1. GİRİŞ

1.1. Araştırmaya Giriş

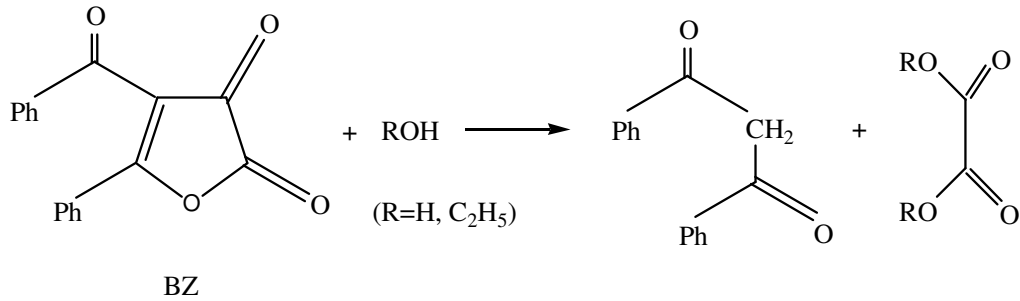
Dibenzoilmetan veya türevlerinin okzalilklorür ile siklokondenzasyonu sonucu beşli dion halkası oluşmakla beraber, malonilklorürle siklokondenzasyonundan ise α -piron sistemleri elde edilir [2,3].



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

BZ, çalışmaların temel başlangıç maddesidir. Aktif bir heterosiklik bileşik olan BZ bileşiği lakton halkası ihtiva etmesi sebebiyle de birçok heterosiklik bileşiğin başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır.

BZ bileşiği, aşırı aktifliği sebebiyle, su ve etil alkol gibi nükleofillerle parçalanarak, dibenzoilmetan ve okzalik asidin dietilesterine dönüşmekte, bu nedenle, vakumda P₂O₅ üzerinde saklanmaktadır [2,4].



1.2. BZ Bileşiğinin Reaksiyonları

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar araştırıldığında, BZ bileşiğinin üç tür reaksiyon verdiği tespit edilmiştir.

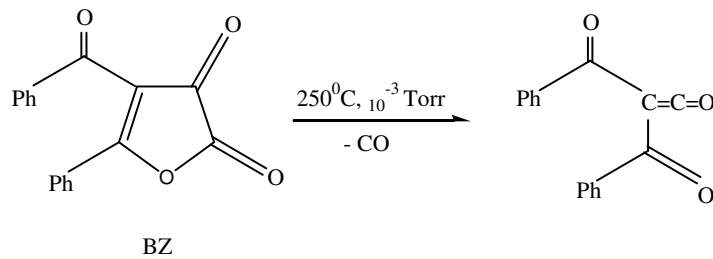
1-Termoliz sonucu gerçekleşen siklokattılmalar.

2-Direkt siklokattılmalar.

3-Nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.

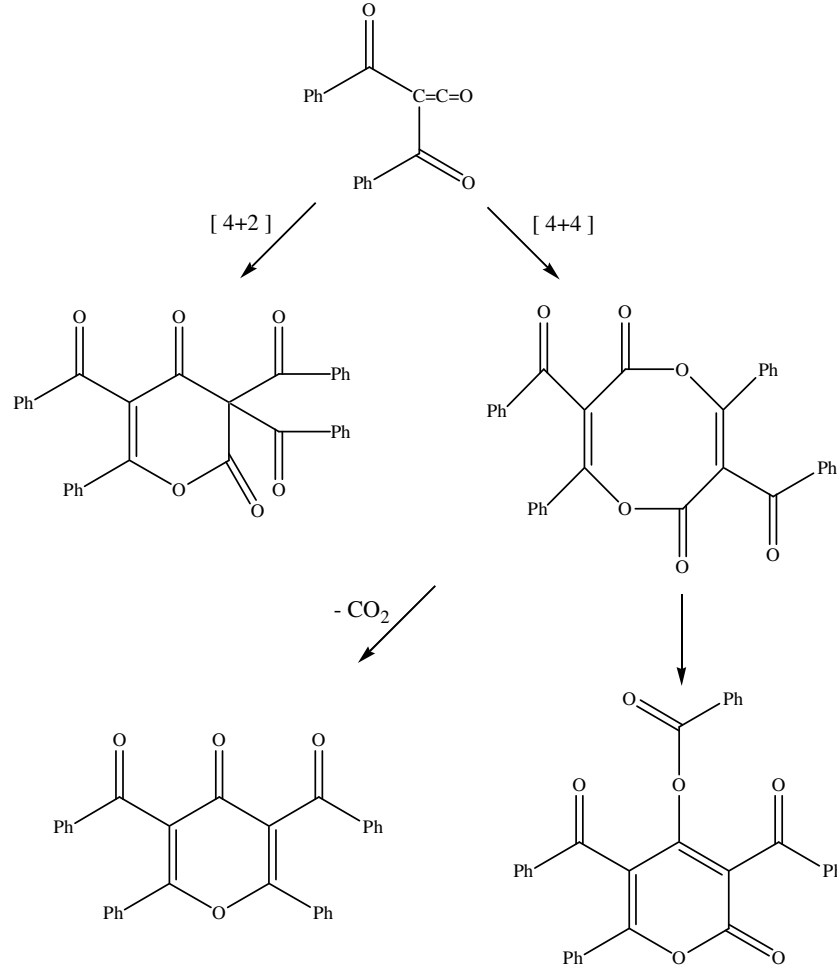
1.2.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokattılmalar

Bu tür siklokattılma reaksiyonları BZ'nin uygun şartlardaki termolizinde 1 mol CO kaybetmesi ile oluşan diaçilketen ara kademe ürünü üzerinden gerçekleşmekte ve sonuçta [2+4] ve [4+4] siklokattılma reaksiyonları oluşmaktadır. BZ'nin gaz fazı piroliz yönteminden faydalanılarak yapılan termolizinde, molekülden 1 mol CO ayrılarak dibenzoilketen oluşmuştur [5,6,7].



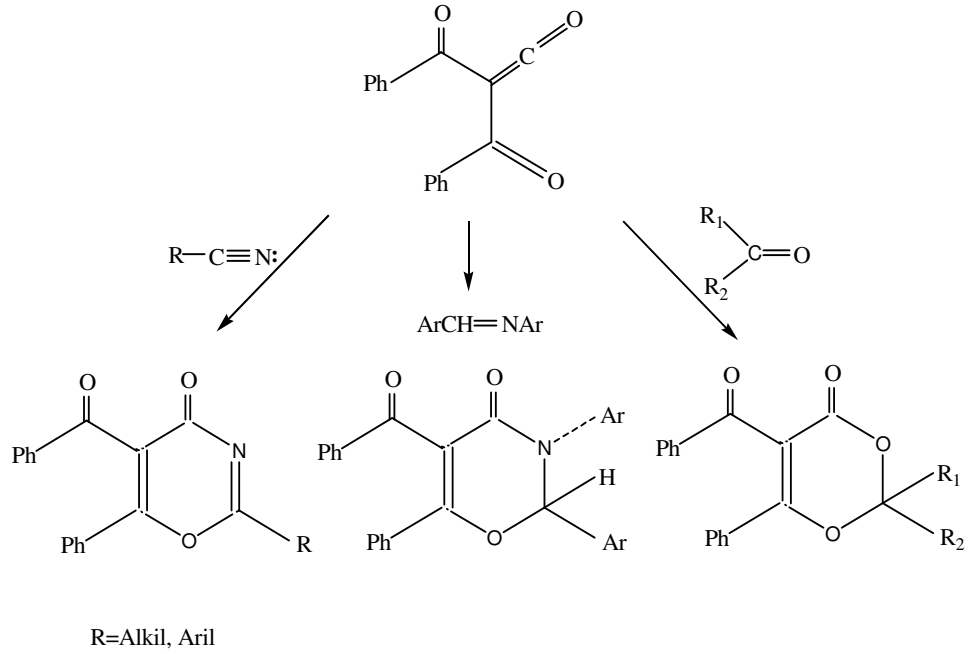
Termolizle dekarbonillendirme sonucu meydana gelen dibenzoilketen, eğer ortamda siklokattılma yapacak substrat bulamazsa, reaksiyon ortamına göre iki şekilde dimerleşir [7,8]. Örnek olarak, 130 °C' de çözelti fazında BZ'nin termolizi neticesinde, 2+4 siklokattılma ile, 3,5-dibenzoil-2,6-difenil-4-piron ve 4+4 siklokattılma ile de dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion bileşiklerinin elde edildiği tespit edilmiştir [5]. Fakat, daha sonra, X-Ray kristallografi yöntemi

ile yapılan çalışmalar neticesinde dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion bileşiğinin oluşmadığı, bunun yerine 4+2 siklokatılma ile 3,5-dibenzoil-6-fenil-2-piron türevi olan başka bir bileşiğin oluştuğu belirlenmiştir [7].



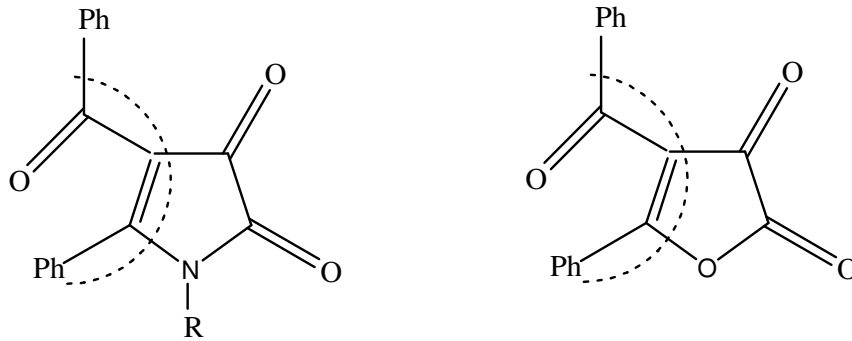
Siklokatılma reaksiyonları, çeşitli karbosiklik ve heterosiklik bileşiklerin elde edilmesi bakımından önemlidir. Siklokatılmalarından [2+4] şeklinde olanlar Diels-Alder reaksiyonlarıdır. BZ'nin termolizi ile ara kademede oluşan dibenzoilketen üzerinden, çeşitli dienofillerle, Diels-Alder reaksiyonları sonucunda çok sayıda yeni bileşik sentezlenmiştir. BZ'nin bu tür reaksiyonlarına örnek olarak nitriller, Schiff-bazları ve ketonlar verilebilir [5,8,9,10,11].

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

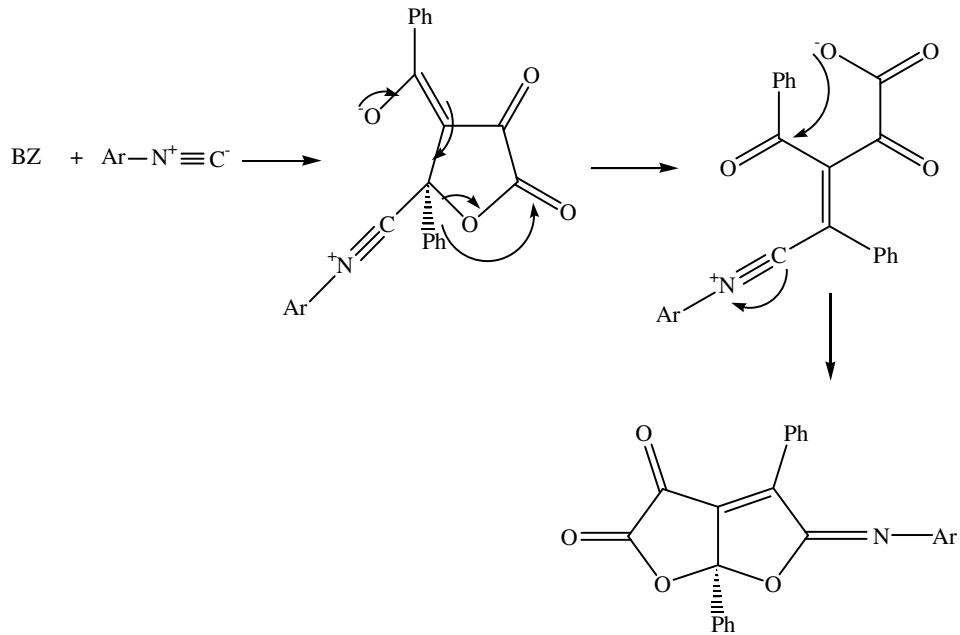


1.2.2. BZ'in Direkt Siklokatılma Reaksiyonları

BZ'nin çeşitli dienofillerle, dibenzoilketen oluşturmadan, doğrudan kendisi de siklokatılma reaksiyonları verebilmekte ve bu reaksiyonlarda BZ bir heterodien gibi davranmaktadır [8].

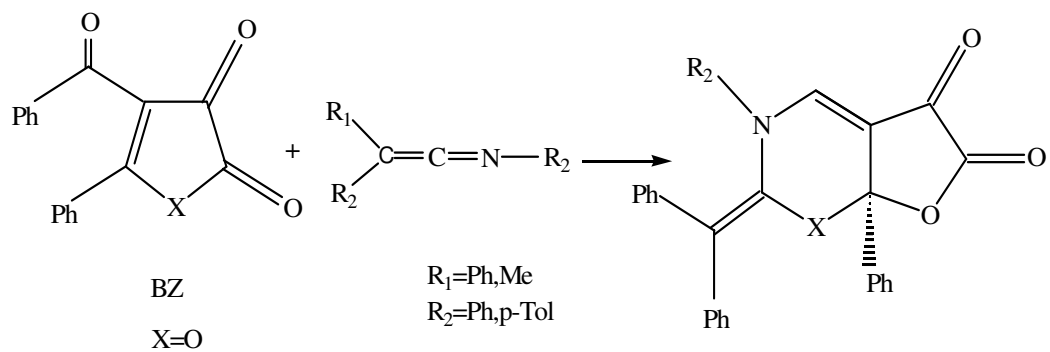


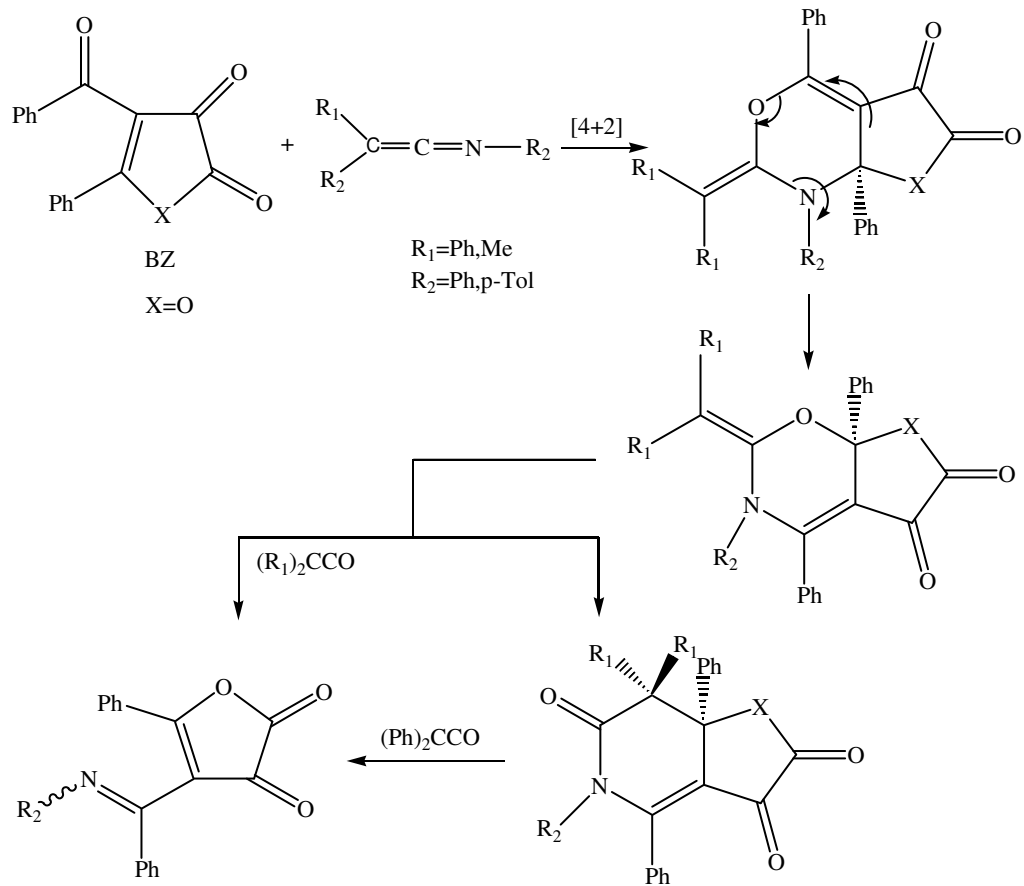
Yukarıdaki bileşikler [4+1] siklokatılma reaksiyonları vermektedir. Örnek olarak; fenilizonitril, pirol-2,3-dion ile furo-[3,4-b]-pirol türevleri verirken BZ bileşiği ile furo-[2,3-b]-furan türevi bileşikler vermektedir [12,13].



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

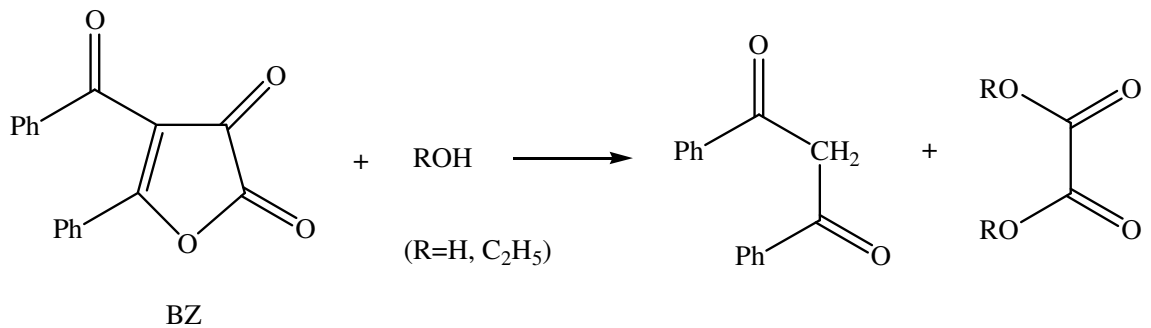
BZ'nin ketiminlerle verdiği [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarına, özel çevrilmeler de eşlik ederek, sonuçta heteroanalog deazapurin sistemleri olan yeni furo-[3,2-e]-tiazin (3), furo-[3,2-e]-oksazin türevleri oluşturması örnek gösterilebilir [14].





1.2.3. BZ'nin nükleofillerle verdiği reaksiyonlar

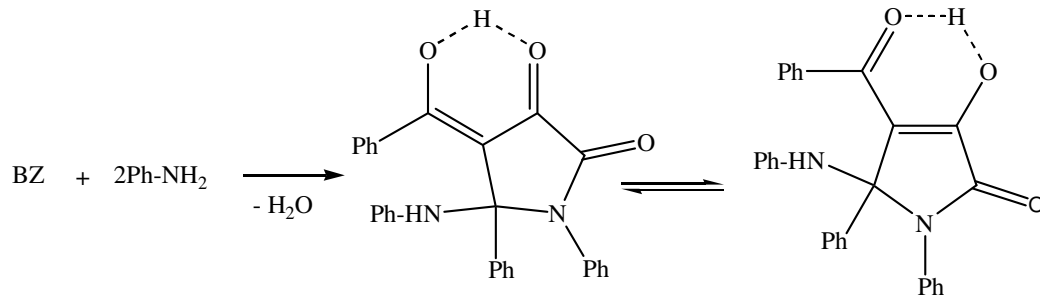
BZ bileşiğinin, kendisini oluşturan dibenzoilmetan ile okzalik asit ve dietilester vererek bozunmasının nedeni, su ve etil alkol gibi nükleofillerle hızlı bir şekilde etkileşmesidir [2,4,5].



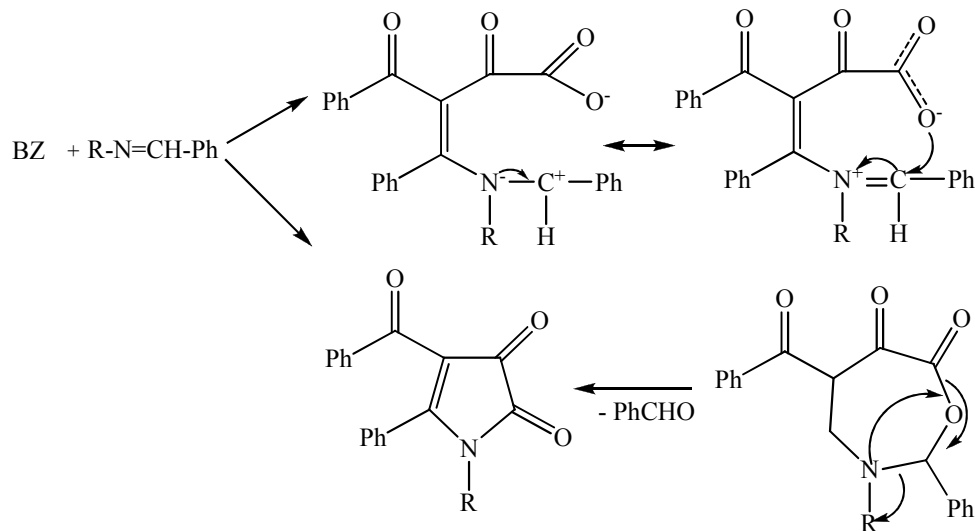
BZ bileşiği nükleofillerle karşı oldukça aktiftir. Nükleofilin yapısına ve reaksiyon şartlarına göre değişen çeşitli heterosiklik bileşikler oluşur. Bunun nedeni değişik türden birçok

nükleofille kolayca reaksiyon vermesidir. BZ'nin bu tür reaksiyonlarına çeşitli amin, Schiff bazı, semi ve tiyosemikarbazon, fenilhidrazin ve hidrazon, o-fenilendiamin, üre ve tiyoüre ile reaksiyonları örnek olarak gösterilebilir.

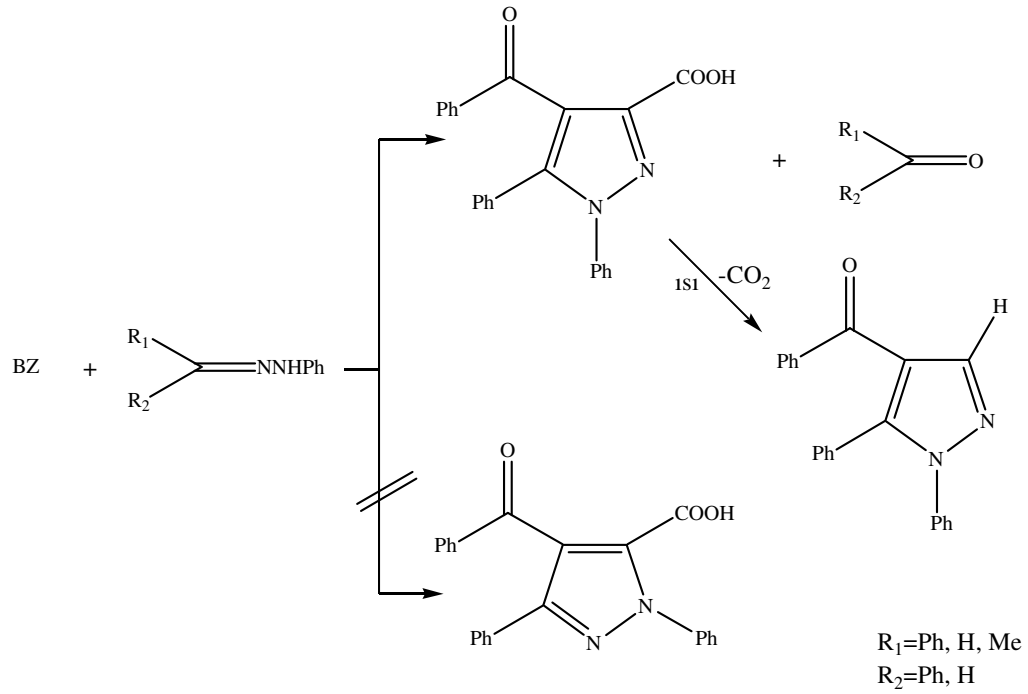
Nükleofil olarak, değişik türde aminler kullanılarak yapılan reaksiyonlar sonucu 2,3-pirolidion türevleri elde edilmiştir [15].



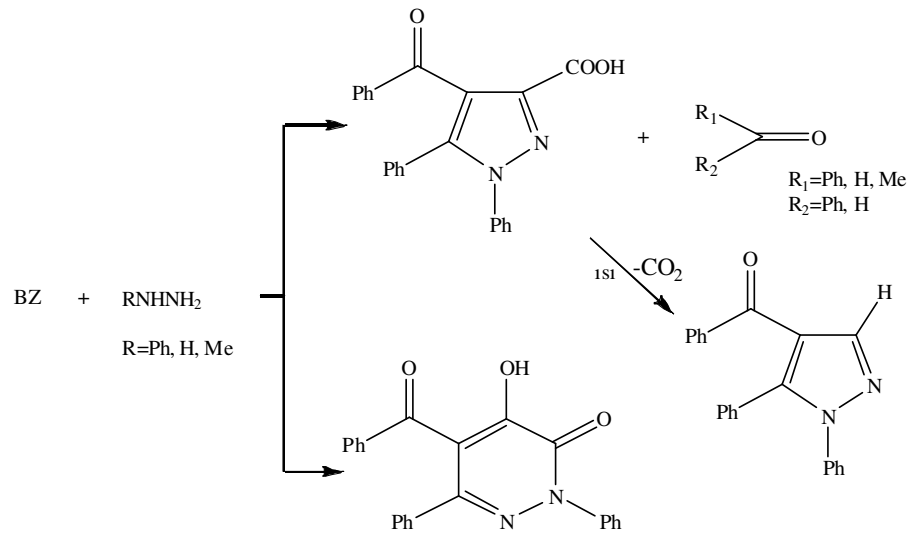
BZ'nin benzalanilin Schiff bazı ile reaksiyonu sonucu, pirol-2,3-dion sınıfı bir bileşik oluşur. Bu reaksiyonda, yedili bir sistem olan 1,3-oksazepin türevi meydana gelir. Bu türev, düşük sıcaklıklarda kararlıdır. Benzaldehit ayrılmasıyla 2,3-pirolidion sistemine dönüşen yedili lakton türevidir [16,17].



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

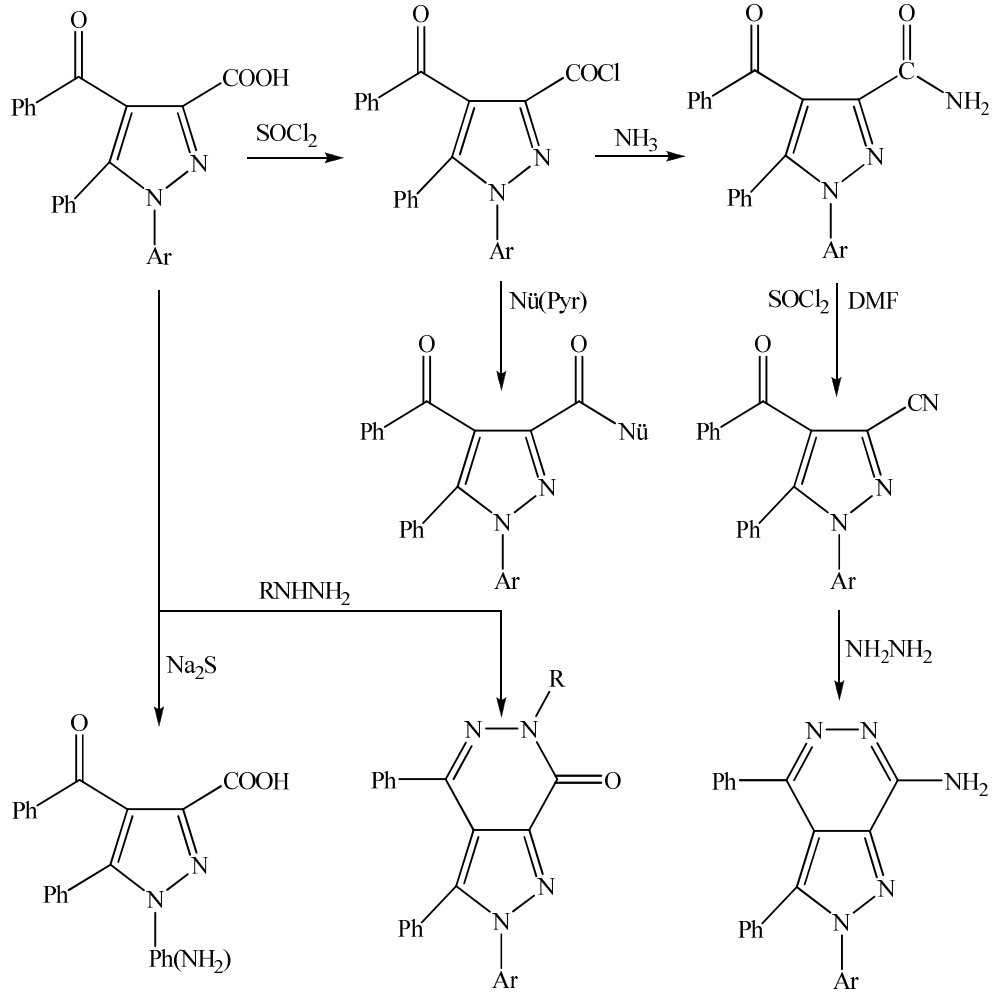


BZ'nin fenilhidrazinle reaksiyonlarında pirazol-3-karboksilli asit türevi ile beraber piridazin-3-on türevi de oluşmaktadır.



Ksilenin kaynama noktası benzenden yüksektir. Eğer reaksiyon bu çözücüyle olsaydı, pirazol-3-karboksilik asit yerine, düz zincir yapısına sahip dibenzoil aset asidi hidrazidleri oluşmaktadır. [18]. Çeşitli hidrazin ve hidrazonlarla ester, amid, nitril, pirazolo-[3,4-d]

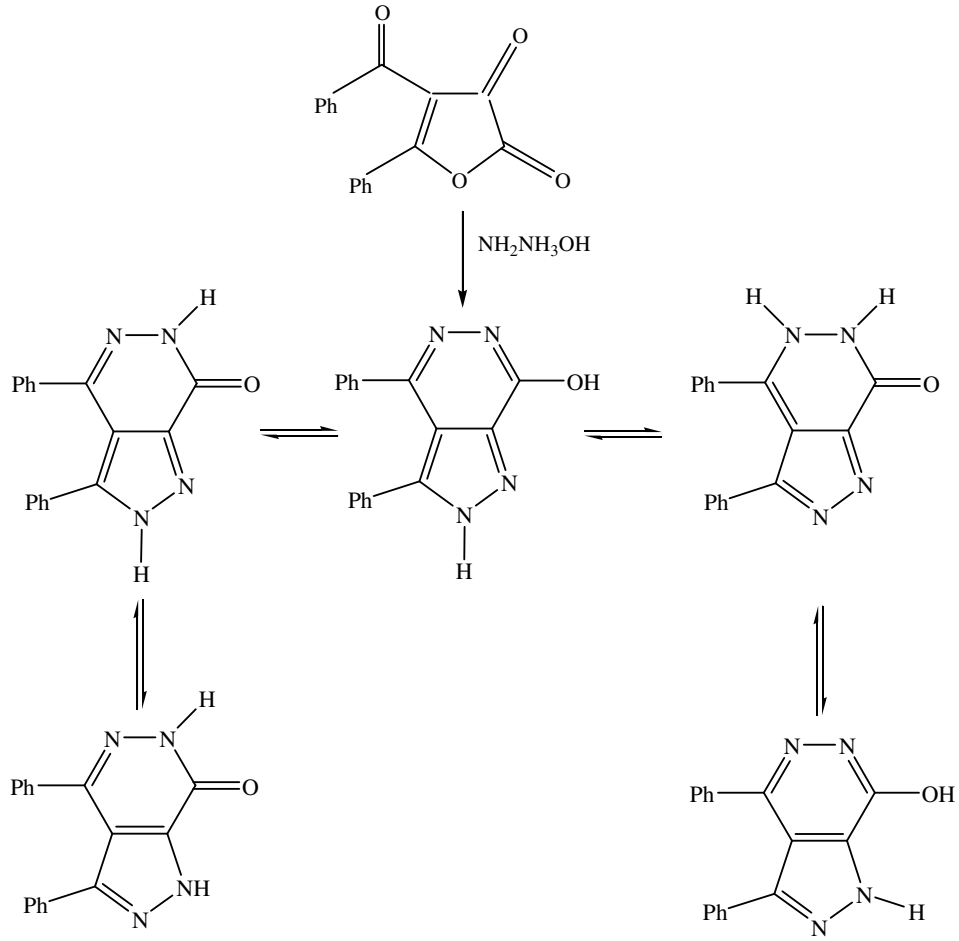
piridazin, kinolinilpirazolo-[3,4-d] piridazin gibi yeni heterosiklik türevlerde sentezlenmiştir [19].



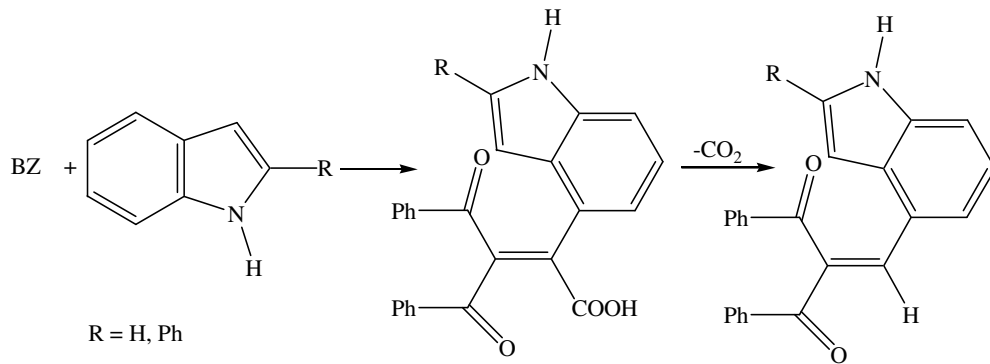
Ar = Ph(NO₂)(3,4); Pyr; PhCl₃(2,4,6)

R = CH₃; H; Ph; PhOCH₃

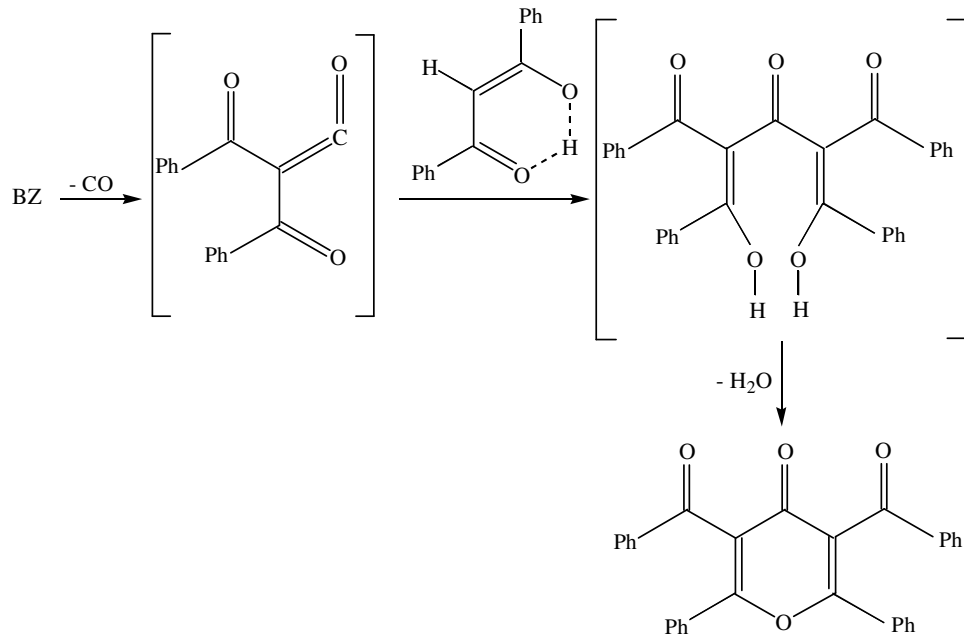
N-süstitue olmayan pirazol asit üzerinden doğrudan, hızlı bir tautomer dönüşüm türleri arz eden, heterobisiklik türevi, BZ'nin hidrazinhidratla yapılan nükleofilik katılma reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



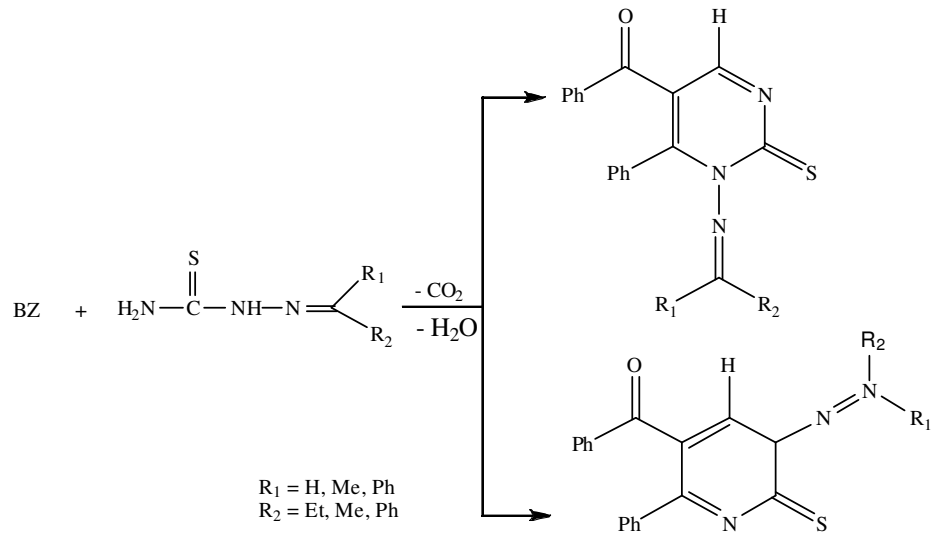
BZ bazı indol türevleri ile nükleofilik katılma reaksiyonları verir [20].



Ayrıca daha önce BZ'nin pirolizi ile ancak düşük bir verimle elde edilen γ -piron türevi BZ'nin dibenzoilmetanla kaynar ksilendeki reaksiyonu sonucunda yüksek verimle ve tek ürün olarak sentezlenmiştir [20].



BZ'nin çeşitli semi ve tiyosemikarbazonlarla yapılan, nükleofilik katılma reaksiyonları sonunda, yeni pirimidin türevi bileşikler elde edilmiştir [21].

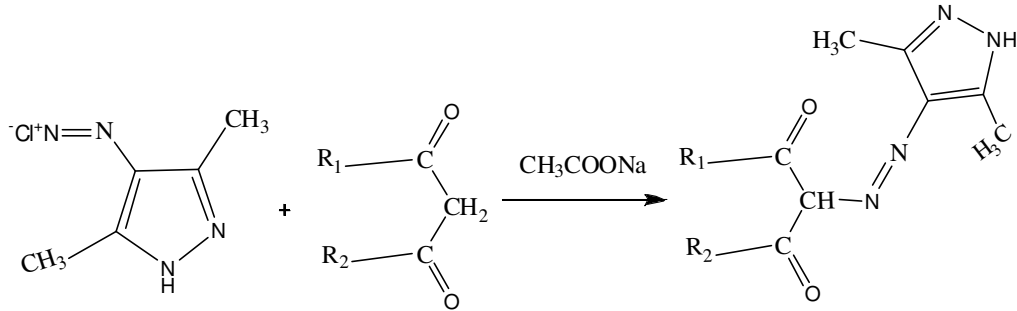
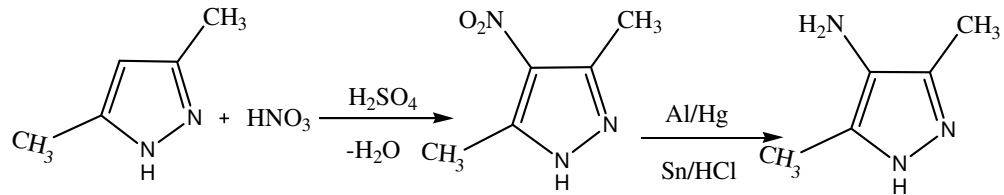


2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

2.1. Aminopirazoller Hakkında Genel Bilgiler

1914 yılında ilk kez Morgan ve Reilly [22] tarafından 4-amino-3,5-dimetilpirazol; 3,5-dimetilpirazol'ün nitrolanması ve ardından indirgenmesi ile kazanılmıştır. Araştırmacılar elde ettikleri 4-aminopirazol türevinin diazonyum tuzunu hazırlayarak sodyum asetat varlığında asetil aseton, benzoilaseton ve etilasetonla kenetleyerek 4-azopirazol türevini sentezlemişlerdir.

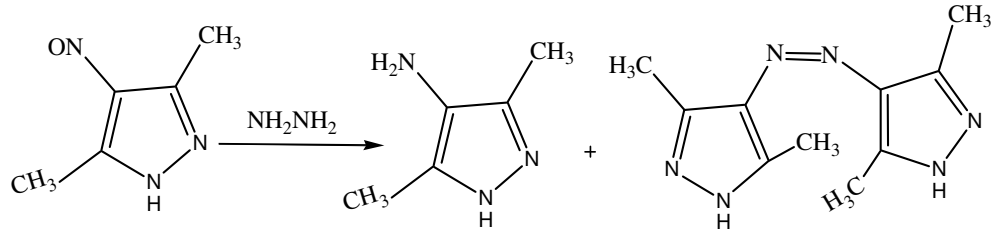
1923 yılında Morgan ve Ackerman [23] da aynı yöntemi kullanarak 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ü elde etmişlerdir.



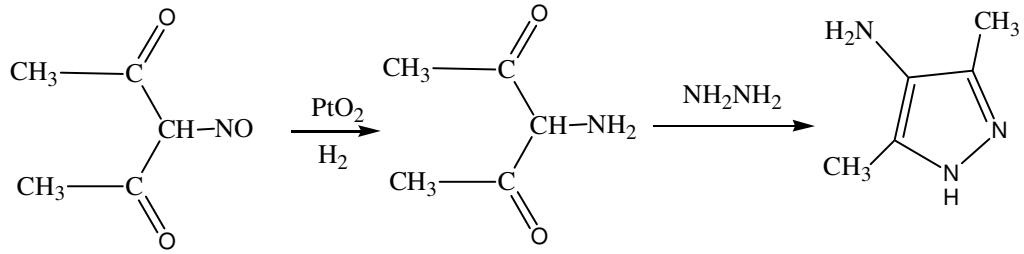
R_1 : CH_3

R_2 : CH_3 , C_6H_5 , OC_2H_5

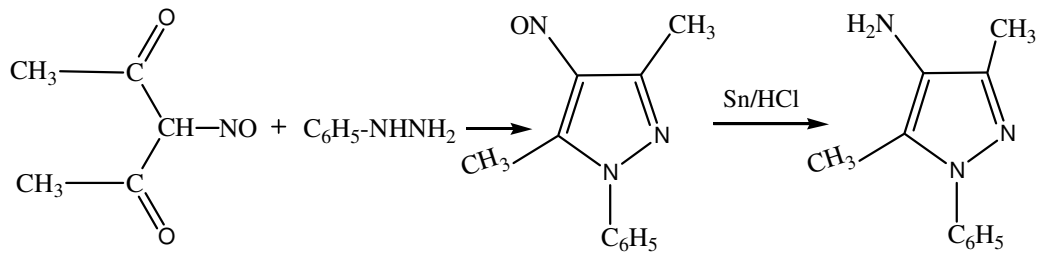
M. Ruccia [24], 1962 yılında isonitrozo-1,3-diketonu etanolde hidrazinle reaksiyona sokarak, elde ettiği ürünü m-nitrobenzaldehitte reaksiyonundan kazanılan 3,5-dimetil-4-nitrozopirazolün hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 4,4-azopirazol'ü elde etmiştir.



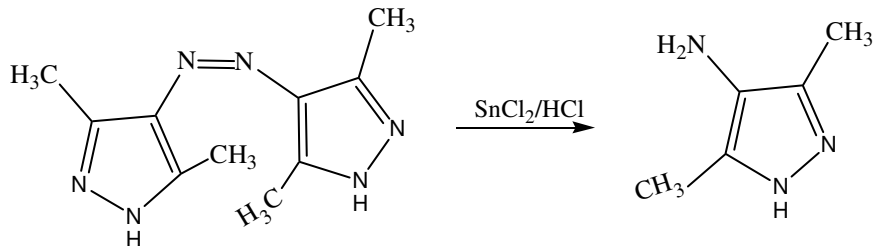
Grinsteins ve Veveris [25], isonitrosoasetilaseton'u PtO_2 katalizörlüğünde indirgeyerek 3-aminopentan-2,4-dion'u elde etmişler ve ürünün hidrazin hidrat ile siklizasyonundan 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ü kazanmışlardır.



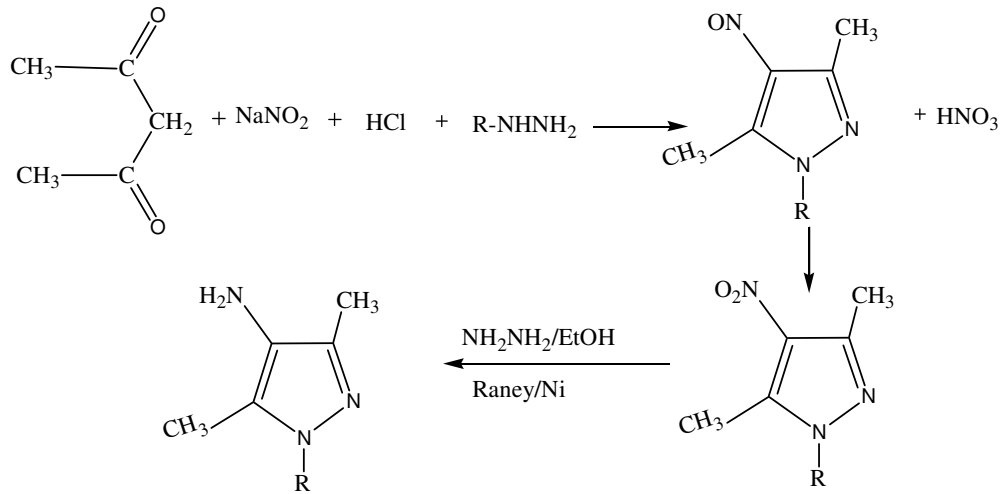
Reilly ve Macsweeney [26], isonitrosoasetilaseton'la fenilhidrazinden 4-nitrosopirazol türevini kazanmışlar ve Sn/HCl ile nitroso grubunu indirgeyerek 4-amino-1-fenil-3,5-dimetilpirazol'ü elde etmişlerdir.



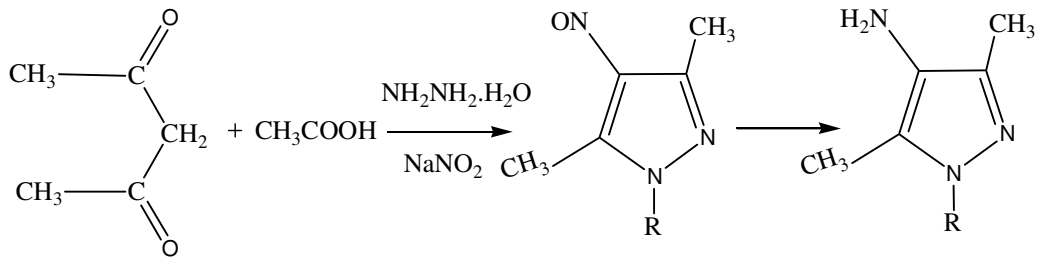
M Ruccia [24], elde ettiği 4,4'-azopirazol'ü Sn/HCl ile indirgeyerek 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ü kazanmıştır.



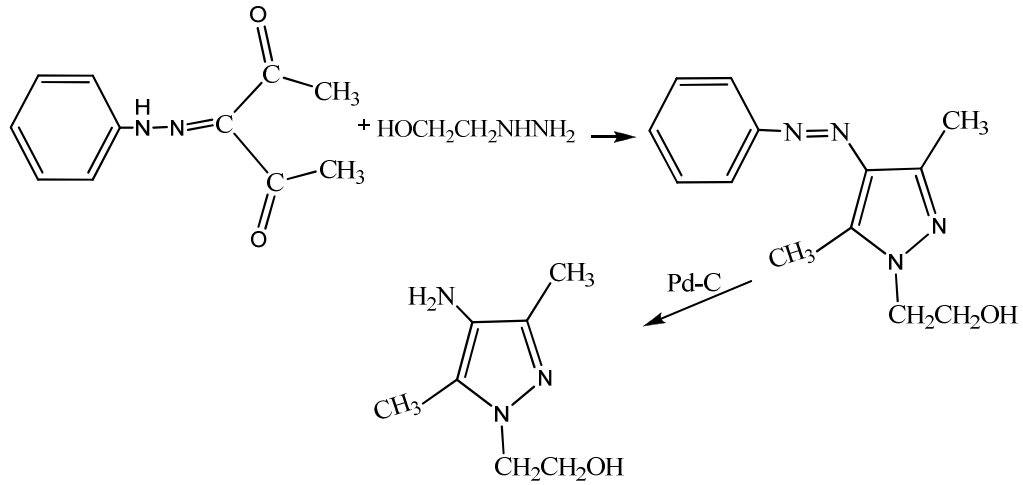
Torf ve ark. [27], asetilasetonu hidrazin, metilhidrazin ve fenilhidrazin ile reaksiyona sokarak süstitüe 3,5-dimetilpirazollerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar asetilasetonu NaNO_2 ve HCl varlığında hidrazin türevleri ile reaksiyonundan 4-nitrozopirazol türevlerini kazanmışlar. Nitrozo grubunu önce HNO_3 ile daha sonra hidrazin ve alkollü ortamda veya Raney Nikeli ile indirgeyerek, amine dönüştürmüşlerdir. $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$



Padeiskaya ve ark. [28], süstitüe 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ü kazanmak için 3,5-dimetil-4-nitrozopirazol'ü metanollü ortamda nikel ile indirgemişlerdir.



Bianchi [29], fenilazoasetilasetonu β -hidroksietilhidrazin ile glasiyel asetik asit varlığında reaksiyona sokarak 1-(β -hidroksietil)-3,5-dimetil-4-fenilazopirazol'ü elde etmiş, daha sonra ürünün metanol içinde Pd-C ile indirgenmesi sonucu 1-(β -hidroksietil)-3,5-dimetil-4-aminopirazol'ü kazanmışlardır.

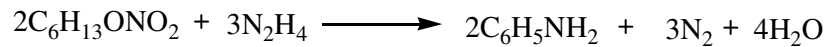
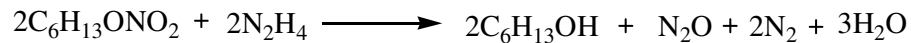


L. Fabbrini [30], 1,5-difenil-3-metil-4-(4-bifenilazo)pirazol SnCl₂ ile indirgeyerek elde edilen 1,5-difenil-3-metil-4-aminopirazol'ü elde etmiştir.

2.2. Hidrazin Hidratla İndirgenme Hakkında Genel Bilgi

Hidrazin hidrat indirgeyici olarak çeşitli fonksiyonel grupların indirgenmesi için kullanılan bir ajandır. Reaksiyon genellikle bir katalizör varlığında yürütülmektedir.

Kuhn [31], nitrit, nitroz asit esterleri ve nitro bileşiklerinin oda ısısında paladyum veya platin katalizörleri ile kantitatif bir şekilde indirgeildiğini saptamış; nitrobenzenden %100 verimle anilin, m-kloronitrobenzenden %100 verimle m-kloroanilin, m-dinitrobenzenden %75 verimle m-nitroanilini kazanmıştır.



Balcon ve Furst [32] katalizörsüz 18 saatte bile reaksiyonun yürümediğini saptayan diğer araştırmacılarıdır. Aromatik nitro gruplarını oda ısısında ya da su banyosunda hidrazin hidrata Raney nikeli katalizörünü ilave ederek amine indirgemeyi %80-90 verimle başarmışlardır.

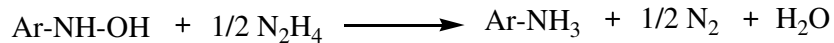
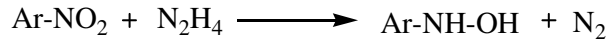
Pitre ve Lorenzotti [33], aromatik dinitro bileşiklerini hidrazin ve bir katalizör yardımıyla kısmi olarak indirgemişlerdir; dinitrobenzoik asite hidrazin, raney nikeli ilavesiyle

aminonitrobenzoik asiti, paladyum-karbon ilavesiyle 2,4-dinitrofenolden 2-nitro-4-aminofenolü ve 2,4-dinitroanilinden 3,4-diaminonitrobenzeni kazanmışlardır.

Zupancic ve Trpin [34], p-nitrofenil asetik asidi sodyumhidroksitli ortamda hidrazin ve raney nikeli ile 40 °C'de 2 saat ısıtılarak p-aminofenil asetik asite; 75-80°C'de ısı uygulayarak nitrotolueni o-aminotoluene, nitrobenzeni aniline, m-nitrobenzoik asiti m-astamidobenzoik asite indirgemişlerdir.

Rondestvedt ve Johnson [35] 1977 yılında 2-kloro-5-metilnitrobenzenden paladyum varlığında hidrazin hidrat aşırısında 2-kloro-5-metilnilini kazanmaya çalıştılar fakat ani bir patlama sonucu bu indirgemeyi gerçekleştiremeyip arilhidroksilaminin stabil kaldığını tespit etmişlerdir.

Miyata ve ark. [36] 1 yıl sonra hidrazin hidratla indirgemedede en etkili katalizörlerin β-demir(III) oksit hidroksit ve β-demir(III) oksit hidrat olduklarını tespit etmişlerdir. Bu amaçla çeşitli nitro bileşiklerinin indirgenmesini 10° C 'de yürüterek izole edilebilen hidroksil aminleri ısıyı 60°C'ye çıkararak 5-9 saat içinde aminleri elde etmiş, reaksiyon mekanizmasını şu şekilde özetlemişlerdir.



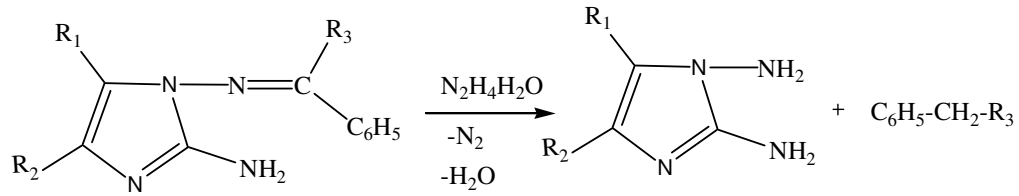
Yuste ve ark. [37] o-benzil-, N-benzil-, ve klor taşıyan aromatik nitro bileşiklerini metanollü ortamda raney nikeli ve hidrazin hidratla geri çeviren soğutucu altında 10 dakikada amine indirgemiş, Jozsef ve ark ise [79] aromatik nitro bileşiklerinden hidrazin beraberliğinde paladyum veya platin katalizörleri yardımıyla hidroksil amino bileşiklerini elde etmişlerdir. Örneğin 3,4-dikloronitrobenzenden 3,4-diklorohidroksilaminobenzeninin elde edilmesi gibi.

Pietra [39] maleik asit, krotonik asit, sorbik asit, mukanik asit ve sinnamik asit gibi etilenik bileşikleri sodyum hidroksit, hidrazin hidrat, %5 palladyum-kömürlü ortamda 100 °C'de indirgenmiş, stilbenin etanollü ortamda indirgenmesinde az miktardaki amonyanın reaksiyonu hızlandırdığını tespit etmiştir.

Takagi [38] α-eleostearik asit, β-eleostearik asit ve punikik asiti %85'lik hidrazin hidratla katalizör kullanmadan indirgemiş, ozonizasyonla çifte bağların yer değiştirmedeğini

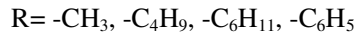
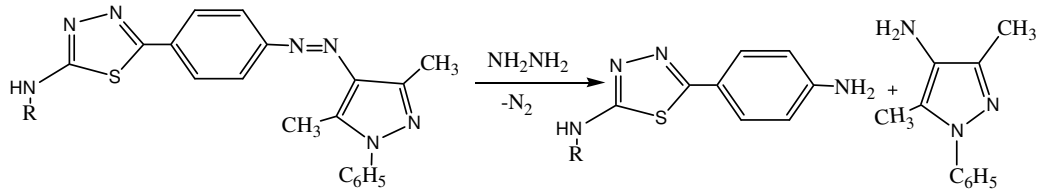
saptamış, yapıya bağlı olmadan konjuge trienlerde indirgenmenin terminal çifte bağda olduğunu bildirmiştir.

Beyer [40] ve ark 2-amino-1-benzilidenamino-4,5-disüstitüe imidazollerini %98'lik hidrazin hidratla dietilenglikolde 160-170 °C'ye kadar ısıtarak 1,2-diaminoimidazollerini elde etmiştir.

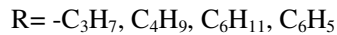
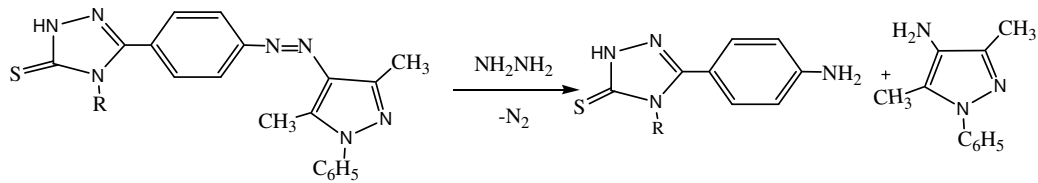


Buecheler [41] mononitro ve aminonitroantrakinonları sulu ortamda sodyum hidroksit, hidrazinle 70 °C'de ısıtarak boya ortamları olarak kullanılan mono veya diaminoantrakinonları elde etti.

Rollas [42] sentezlediği 2-aryl/alkil-süstitüe amino-5-(p-amino)fenil-1,3,5-tiyadiazollerin azo gruplarını %99'luk hidrazin hidratla katalizörsüz olarak indirgenmiştir.



S. Rollas [43] daha önce sentezlediği 2,4-dihidro-5-[p-(1-fenil-3,5dimetil-4-pirazolilazo)]-4-alkil/aryl 3H-1,2,4-triazol-3-tion yapısındaki azo gruplarını etanolü ortamda %99'luk hidrazin hidratla katalizörsüz olarak indirgemiş aromatik amin grubu taşıyan maddeler kazanmıştır.



Pietra [44] azo bileşikleri üzerinde %10 palladyum-karbon ve hidrazin hidratı deneyerek önce hidrazo bileşiklerini daha sonra aminleri elde etmiş, rutenyum-karbon katalizörü kullanıldığında indirgenmenin hidrazo safhasında kaldığını rapor etmiştir.

Pratt ve Swinden [45] bazı organik bileşiklerin hidrazinle indirgenmesini ve hidrazinin amonyağa dekompozisyonunu hızlandırdığını belirtmiştir. Azobenzenin soğuk etanoldeki çözeltisine kobald boridin katalizörünü, hidrazin hidratı ilave ederek 10 dakika kantatif bir verimle renksiz hidrazobenzeni elde etmiştir.

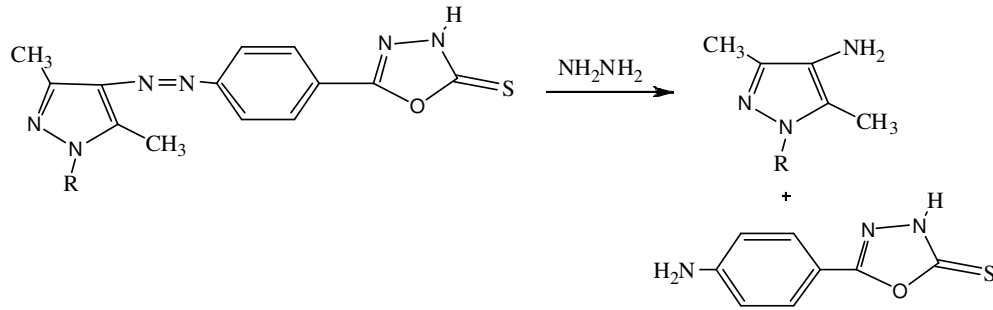
Ioffe ve ark [46] alifatik azo bileşiklerinin hidrazin hidratla indirgenmesinde raneý nikeli kullanmış sonuçta 1,2-dialkilhidrazinleri elde etmiştir. İndirgenme sırasında iki molekül hidrazinin NH:NH iki molekül amonyağa dönüştüğünü, esas indirgenme ajanının NH:NH olduğunu düşünmüşlerdir. Araştırmacılar NH:NH'nin RN:NR ile siklik bir kompleks yaptıktan sonra azot ve alkilhidrazine parçalandığını ileri sürmüşler, büyük alkil gruplarının indirgenmeyi yavaşlattığını bildirmişlerdir.

Chlost ve ark. [47] azo boyalarını katalizörlü ve hidrazin hidratlı alkali ortamda 50-100 °C'de aminofenollere indirgemişlerdir.

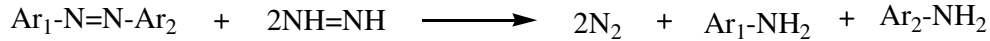
Ergenç ve Rollas [48] ise sentezledikleri azopirazollerini etanollü ortamda hidrazin hidrat aşırısı ile indirgemişler ve kantitatif verimle 4-aminopirazollerini kazanmışlardır. Maddelerin indirgenmesinde hidrazin hidrat yerine çinko ve asetik asit veya kalay(II)klorür ve hidroklorik asit kullanıldığında indirgenme ürünlerinin ortamdaki alınması ve temizlenmesi çok güç olduğundan, azopirazollerin indirgenmesinde en uygun ajanın katalizörsüz hidrazin hidrat olduğu sonucuna varmışlardır.

Özger ve Rollas [49] aynı yöntemle azo grubu içeren 1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikleri hidrazin hidratla katalizör kullanmadan indirgeyerek aminleri kazanmışlardır.

S. Rollas [50] 1983 yılında sentezledikleri 3H-1,3,4-oksadiazolin-2-tion türevli bileşiklerini hidrazin hidratla indirgeyerek 5-(p-aminofenil)-3H-1,3,4-oksadiazolin-2-tionu elde etmiştir.



Hidrazin hidratla azo grubunun indirgenmesi ile ilgili literatür araştırması sonucunda azo grubunun hidrazin hidratla katalizörsüz ve katalizör beraberliğinde indirgenmediği saptanmıştır.

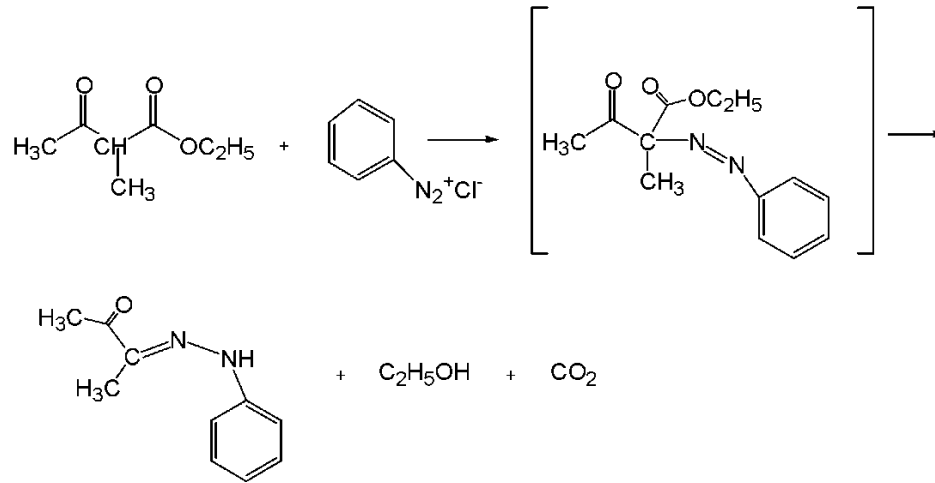


Azo bileşikleri üzerinde özellikle biyoredüksiyon konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır [51].

2.3. Alifatik Karbona Aren Diazonyum Gruplarının Kenetlenmesi

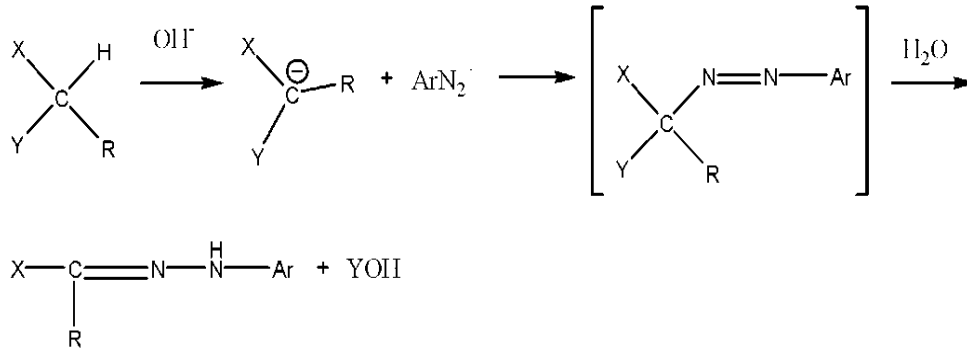
Aren diazonyum grupları, uygun aromatik karbon atomlarına kenetlenmelerinin yanı sıra uygun alifatik karbon üzerinden de kenetleme tepkimeleri verebilmektedirler. Alifatik bileşiklere kenetlenmenin gerçekleşebilmesi için, yapıda, etkinleşmiş C-H bağı içeren karbon atomu bulunması gerekmektedir. Bu durum, kenetlenmenin gerçekleşeceği karbona elektron çekici grupların bağlı olması ve buradaki metilen ya da metil hidrojenlerinin etkinleşmesi anlamına gelmektedir.

Aren diazo gruplarının alifatik karbona olan kenetleme tepkimesine Japp-Klingemann tepkimesi adı verilir. Japp-Klingemann tepkimesi ile ilgili yapılan ilk çalışmada [52] benzendiazonyum klorür ile etil 2-metilasetoasetatın tepkimesinden bir azo ester elde edilmesi düşünülmüştür. Fakat bu tepkimeden düşünüldüğü gibi azo bileşiği değil, hidrazo bileşiği elde edilmiştir [53].



Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, yukarıda verilen tepkimede olduğu gibi, önce azo bileşiğinin meydana geldiği, daha sonra karbonil grubunun ayrılması ile hidrazon yapısına dönüştüğü anlaşılmıştır [54,55].

Japp-Klingemann tepkimesi başka aktif metilen ve metil bileşiklerine de uygulanmıştır. Nitro grubu gibi yeterli derecede etkinleştirici bir grup taşıyan metil grubu Japp-Klingemann tepkimesine tabi tutulursa, yine azo bileşiği üzerinden hidrazonlar oluşmaktadır. Genel olarak Japp-Klingemann tepkimesi aşağıdaki gibi yazılabilir.



Japp-Klingemann tepkimesi diazonyum katyonu ile bir karbanyonun etkileşmesi gibi düşünülebilir. Kenetlenmenin olduğu alifatik karbon üzerindeki bir grup, eğer mümkünse ayrılır ve hidrazon ürün meydana gelir [52].

Japp-Klingemann tepkimesinin gerçekleşebilmesi için bileşiğin β -ketoester, β -diketon, siyanoasit esteri gibi etkinleştirici grup taşıyan metilen ya da metil hidrojenlerine sahip olması

gerekmektedir. Tepkime sonucu oluşan azo bileşiği, alifatik karbon üzerindeki gruplardan birinin ayrılmasıyla hidrazon bileşiğine dönüşür. Bu grupların ayrılma kolaylığı şu sırayı izlemektedir; $H > CSNHR > CONH_2 > CONHR > COOH > COR > Br = NO_2 > CN = SO_2R > R$. Ancak bazı azo bileşiklerinin kararlı olduğu ve bu nedenle ayrılmanın olmadığı görülmüştür [56,57].

Nitriller bir çok heterosiklik bileşiğin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Nitriller hidrazin hidratla tepkimeleri sonucu, kolayca aminopirazollerini oluştururlar. Pirazoller; anti-hipergilisemik, analjezik, ateş düşürücü, antibakteriyel ve uyku verici özellikler taşırlar. Bazı azo pirazol türevleri ise boyarmadde sentezinde kullanılmaktadır [58]

Zhang ve Daynard tarafından yapılan bir araştırmada, hidrazonoaminopirazollerin ilaç özellikleri araştırılmıştır. Örneğin, 4-[(4-metoksi fenil)hidrazon]-4H-pirazol-3,5-diamin bileşiğinin integrin proteinine bağlı kinaz enzimini inhibe ettiği bulunmuş ve fare üzerinde yapılan bazı deneylerde çeşitli ilaç formülasyonu gerçekleştirilmiş ve bu bileşiğin potansiyel bir ateş düşürücü olarak düşünülebileceği belirtilmiştir. Aynı bileşiğin bazı böbrek hastalıklarına karşı da etkili olduğu bulunmuştur [59].

Yine Zhang ve arkadaşları, aynı bileşiğin hücre üremesini kontrol edebileceğini belirterek ilaç dozlarını saptamışlardır [60]. Aynı zamanda, hücre bölünme hızını azaltarak, tümör büyümesini durdurabileceğini de öne sürmüşlerdir [61].

Greksak ve arkadaşları aril diazonyum tuzlarıyla malononitrili kenetleyerek elde ettikleri a-süstitüe fenilazo malononitrillerin maya hücrelerinin ve fare karaciğer mitokondriasının oksijen almalarını kolaylaştırdığı ve mikrobiyal büyüme üzerine engelleyici etki yaptığını bulmuşlardır. Bileşiğin yapıları ile bu etkileri karşılaştırılmış ve bazı süstitüentler varlığında mikrobiyal etkilerinin arttığı gözlenmiştir [62].

Zsolnai, arendiazo malononitril ve yine arendiazo grubu içeren diğer aktif metilen bileşiklerinin antimikrobiyal etkilerinin olduğunu saptamışlardır [63].

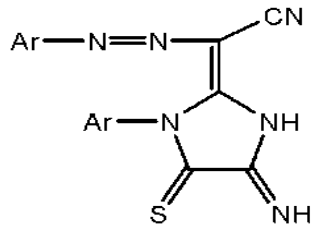
Aktif metilen bileşiği olarak malononitril, diazo bileşiği olarak o-, m-, p-süstitüe benzendiazonyum tuzlarının kullanıldığı pek çok çalışma vardır. Malononitrilin aktif grubu iki nolu karbonudur. Oluşan kenetlenme ürünleri hidrazon tautomerini yeğlemekle birlikte, adlandırmalarda azo formu kullanılmaktadır [64,65].

Kenetlenmeyle elde edilen a-(süstitüe fenilazo)malononitriller üzerinde de çok sayıda araştırma vardır. Özellikle, aromatik halkanın m- konumunda klor içeren kenetlenme

ürünlerinin ilaç endüstrisinde kullanılma potansiyeli araştırılmıştır ve araştırmalar çoğunlukla patentlidir. Örneğin, Spiegelmann a-(m-klorfenilazo)malononitrilin obezite ve obezite ile ilgili yapısal bozukluklara karşı kullanılabileceğini belirtmiştir [66]. Yine aynı bileşiğin fluoresans emisyonunda ölü ve canlı hücrelerin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir [67].

Hirata ve arkadaşları, farelerle yapılan deneylerde 2-(m-klorfenilazo)malononitril bileşiğinin Parkinson hastalığına karşı etkili olduğunu saptamışlardır [68]. Tsuchii ve arkadaşları ise 2-(m-klorfenilazo)malononitril bileşiğinin gemi boyalarında yosun tutmayı önleyici olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [69].

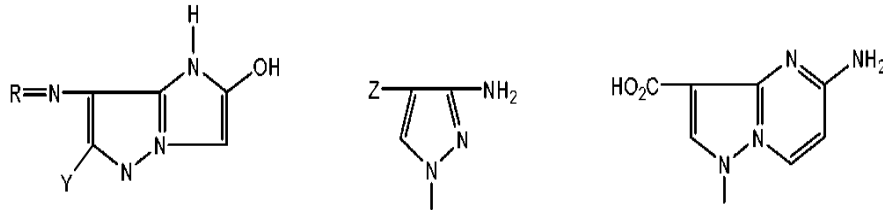
El-Sharief, yaptığı bir çalışmada 2-(4-metilfenilazo)malononitril bileşiğini sentezlemiş ve siyanotiyofomamit ile halka kapatarak şu bileşiği elde etmiştir [70].



Rageh, yaptığı bir çalışmada 2-(4-metilfenilazo)malononitril eldesi ile ilgili, 4-arilazomalononitrilden türetilmiş bazı azobileşiklerinin elektronik spektrumlarını incelemiş, çeşitli çözücülerdeki görünür bölge spektrumlarını almış ve bileşiklerin çözücülerdeki davranışlarını açıklamıştır [71].

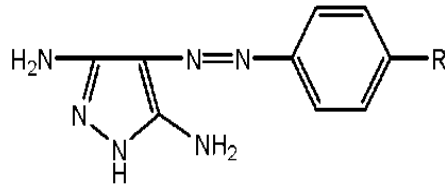
Stanovrik ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, pirazollerin eldesine ait bilgiler vermişler ve 2-(4-metilfenilazo)malononitril bileşiğinden pirazol eldesini belirtmişlerdir [72].

El-Fahham ve Hassan, RNHN=CXCN (R: substitue fenil); X: CPh, CN) bileşiği ile, Et hidrazinoasetati tepkimeye sokarak, imidazopirazoller ve pirazolaminler elde etmişlerdir (Y: OH, Ph, NH₂; Z: CN, CO₂Et) [73].



El-Fahham ve arkadaşları, aynı bileşik ile yaptıkları bir başka çalışmada, 4-Cl, 4-Me ve 4-MeO anilinlerle elde edilen 3,5-diaminopirazollerin çeşitli bileşiklerle halkalaştırılması sonucu pirazolopirimidinler ve pirimidinonlar elde etmişlerdir [74].

Wrubel ve arkadaşları, aynı bileşik ile yaptıkları bir çalışmada, 4-RC₆H₄N=NCH(CN)₂ (R: H, Me, OMe, Cl) N₂H₄ ile tepkimeye sokmuş ve aşağıdaki bileşiği elde etmişlerdir [75].



Zhang ve arkadaşları bir patent çalışmasında süstitüe arendiazonyum tuzlarını malononitril ile tepkimeye sokarak hidrazonomalononitriller elde etmişler ve bunları da hidrazinle halka kapatmasına uğratarak 4-[(4-süstitüefenil)hidrazono]-4H-pirazol-3,5-diamin bileşikleri sentezlemişler ve bunların ilaç özelliği taşıyan bileşikler sınıfına girdiğini belirterek çeşitli ilaç formülasyonları geliştirmişlerdir. Bu formülasyonlardan bazılarını fareler üzerinde denemişlerdir [76].

3. ARAŞTIRMANIN AMACI

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 [33].

4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion "BZ" in fenilhidrazin ve hidrazonlarla reaksiyonları sonucu 4-benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit yakın zamanlarda sentezlenmiştir [18]. 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 [26].

Gerek Akçamur ve ark. [18] gerekse Şener ve Atalan [20] tarafından sentezlenen bileşiklerden bazılarının antimikrobial aktiviteleri araştırılarak, bunların biyolojik yönden aktif bileşikler oldukları ortaya çıkarılmıştır.

Yakın zamanda sentezlenen ve değişik süstitüe gruplar içeren 2- ve 4- süstitüe 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerin geniş ölçüde antialerjik aktiviteye, diğer bir çalışmada ise 2-amino tiyadiazollerin, potansiyel antiviral aktiviteye sahip oldukları ve böylece inosin-5-monofosfat dehidrogenaz seviyesini azalttıkları bildirilmektedir [80,81].

Ayrıca, 1,3,4 tiyadiazollerin ve 2,5-disüstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin enzim inhibitör özelliklere sahip olmaları çeşitli araştırmacıları bu tür yeni bileşikler sentezlemeye yöneltmiştir [29,30].

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 ile reaksiyonundan 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.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Materyal

4.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, analitik saflıkta olup, Merck, Aldrich, Sigma Fluka gibi firmaların ürünleridir. Bu ürünler; etilbenzoilasetat, dibenzoilmetan, benzaldehit, 3-nitro-fenilhidrazin, okzalil klorür, SOCl_2 , tiyadiazol, sodyum poli sülfür, toz kükürt, sodyum asetat, hidroklorik asit, sodyum nitrit, benzoilaseton, etilasetoasetat, t-bütüilasetoasetat, dibenzoilmetan, asetilaseton, dietilmalonat'dır.

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

4.1.2. Deneylerde faydalanılan araç ve cihazlar

Deneylerde 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
- Isıtıcıli Magnetik Karıştırıcı

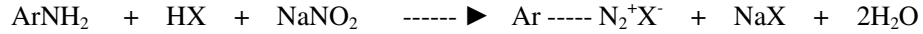
Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Laboratuvarında; $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları ise Tübitak AnkaraTest ve Analiz Laboratuvarı (ATAL)'nda alınmıştır.

4.2. Deneylerde Kullanılan Yöntemler

Çalışmalarımızda diazolama ve kenetleme yöntemleri kullanıldı. Bu kesimde diazolama, ve kenetlenme tepkimelerine ilişkin bilgiler yer almaktadır.

4.2.1. Diazolama tepkimeleri

Diazolama iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamak aromatik aminin diazolanma tepkimesidir. Aromatik aminler, sulu çözeltide, 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)

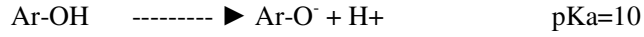
Zayıf bazik aminlerin diazolanmasında H₂SO₄ gibi daha derişik asitler kullanılır. Bu durumda diazolama maddesi nitrozil sülfattır.

Aromatik aminlerin diazolama tepkimelerinin mekanizması Hughes, Ingold ve Ridd tarafından aydınlatılmıştır [77]. Yapılan son çalışmalar da Ridd ve Williams tarafından özetlenmektedir [78].

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 bağlı olarak, nitrozolama türü değişir. Protonlanan nitröz asitten, sadece derişik H₂SO₄ gibi çok kuvvetli asidik ortamda nitrozonyum iyonu (NO⁺) oluşur.

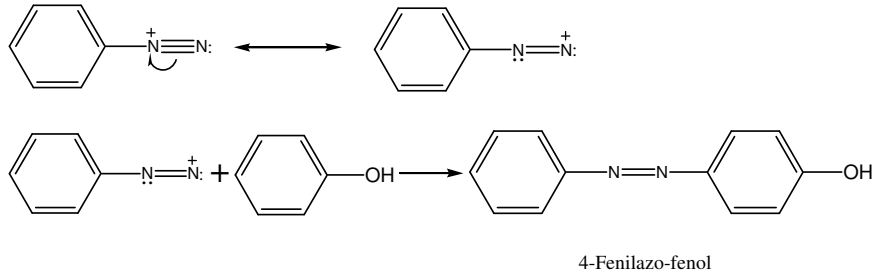
Seyreltik asit koşullarında ortamdaki Y⁻ gibi nükleofille katılma ürünü oluşur. Bu katılma ürünü daha sonra amin (nükleofilik substrat) ile tepkimeye girer. Bu nedenle seyreltik HCl ya da HBr çözeltilerinde nitrozolama reaktifi nitrozil klorür ya da nitrozil bromürdür. Sulu perklorik ve sülfirik asitte ise, perklorat ve bisülfat anyonları çok zayıf nükleofiller olduğu için protonlanmış nitröz asit iyonu, nitrit iyonları ile tepkimeye girerek nitrozolama reaktifi olan diazot trioksiti (nitröz asit anhidriti) oluşturur.



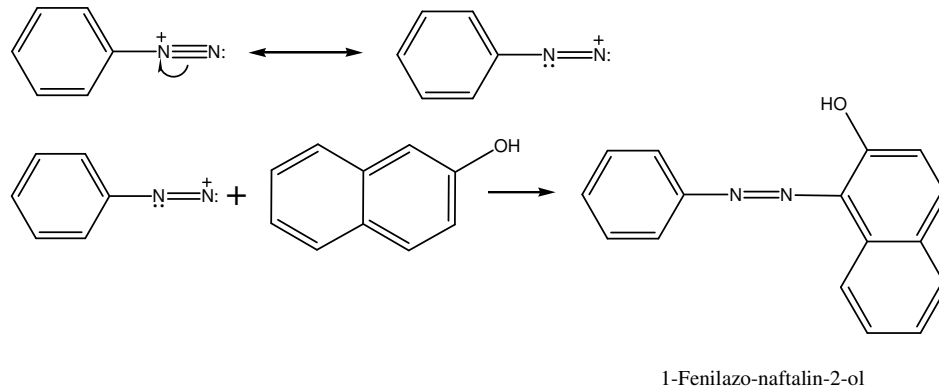
Diazo ve kenetlenme bileşenlerinin ortamın pH'sına bağlı olan dengeleri, kenetlenme tepkimesinin hızını etkilediğinden, teknolojik açıdan önemlidir. Kenetlenme tepkimeleri, diazonyum iyonu ile kenetlenme bileşiklerine göre fenolat anyonu, enolat anyonu ya da aromatik amin yönüne doğru olmalıdır [34].

Kenetlenme tepkimesinin mekanizması, elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerinin mekanizmalarıyla aynıdır. İlk basamakta elektrofil nükleofilik substratın karbonuna bir kovalent bağla bağlanır. Ara ürün olarak *a*-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 [35].

Fenol ile kenetlenme:



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 kenetlenme ürünleri sentezlendi.

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, 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, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumlarından faydalanıldı.

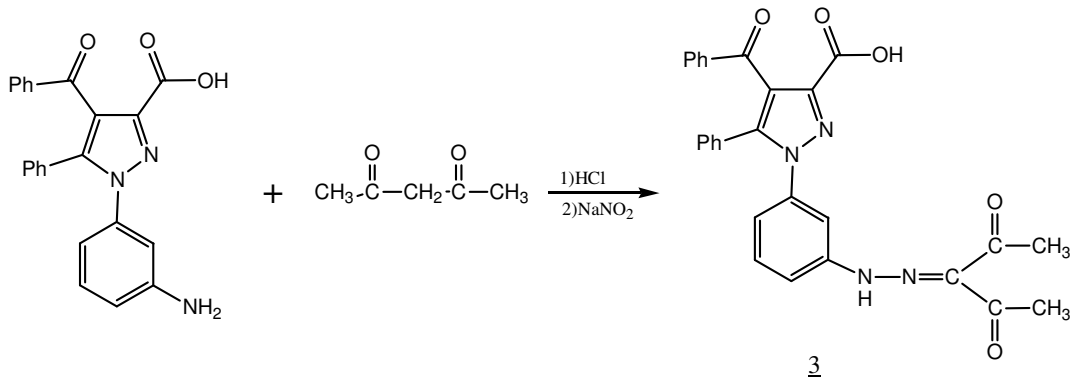
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

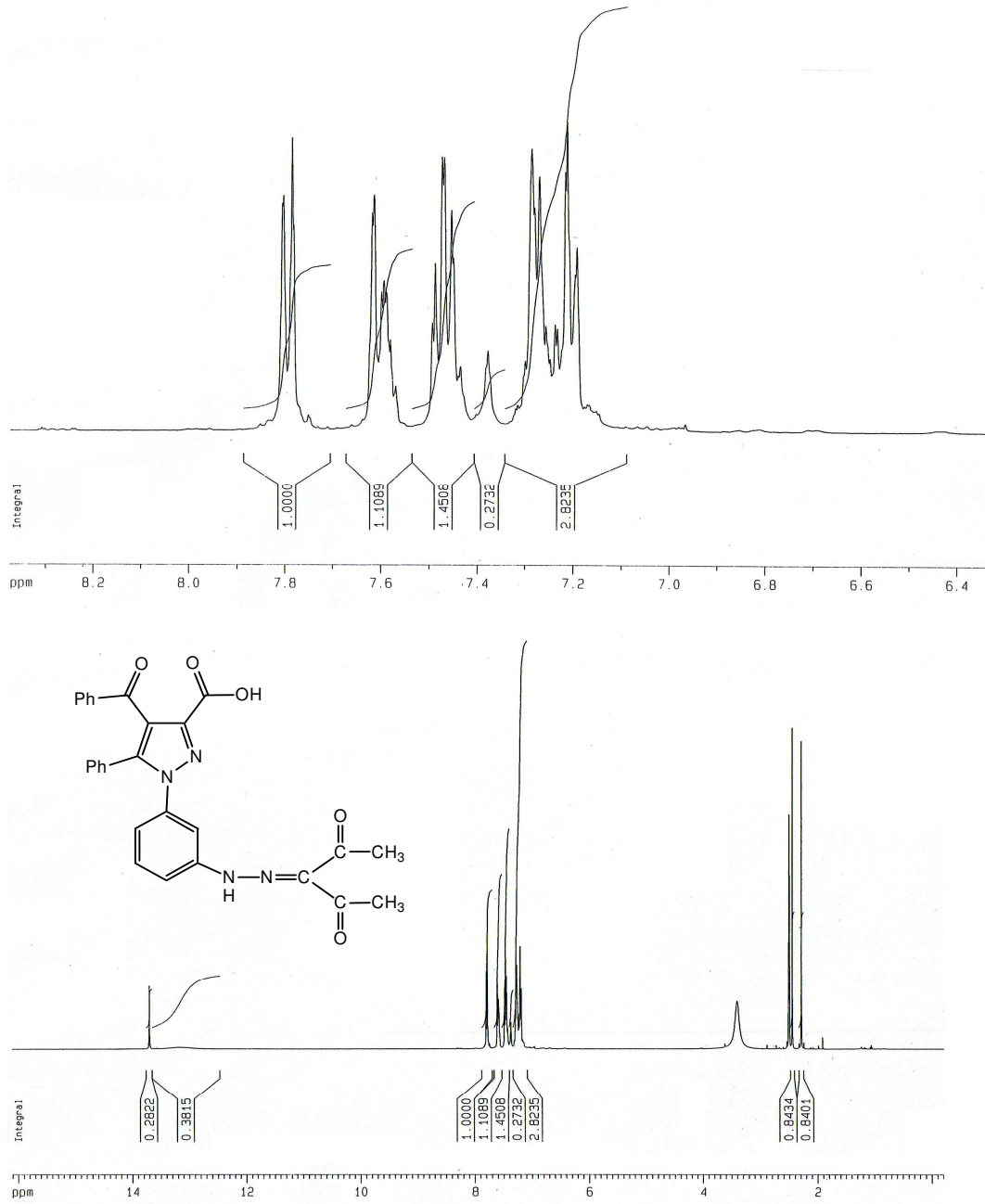
5.1. 4-benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-pirazol-3-karboksilik asit (1) Bileşiğinin Asetilaseton ile Reaksiyonu

4-benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-fenil-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 soğutularak, 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.

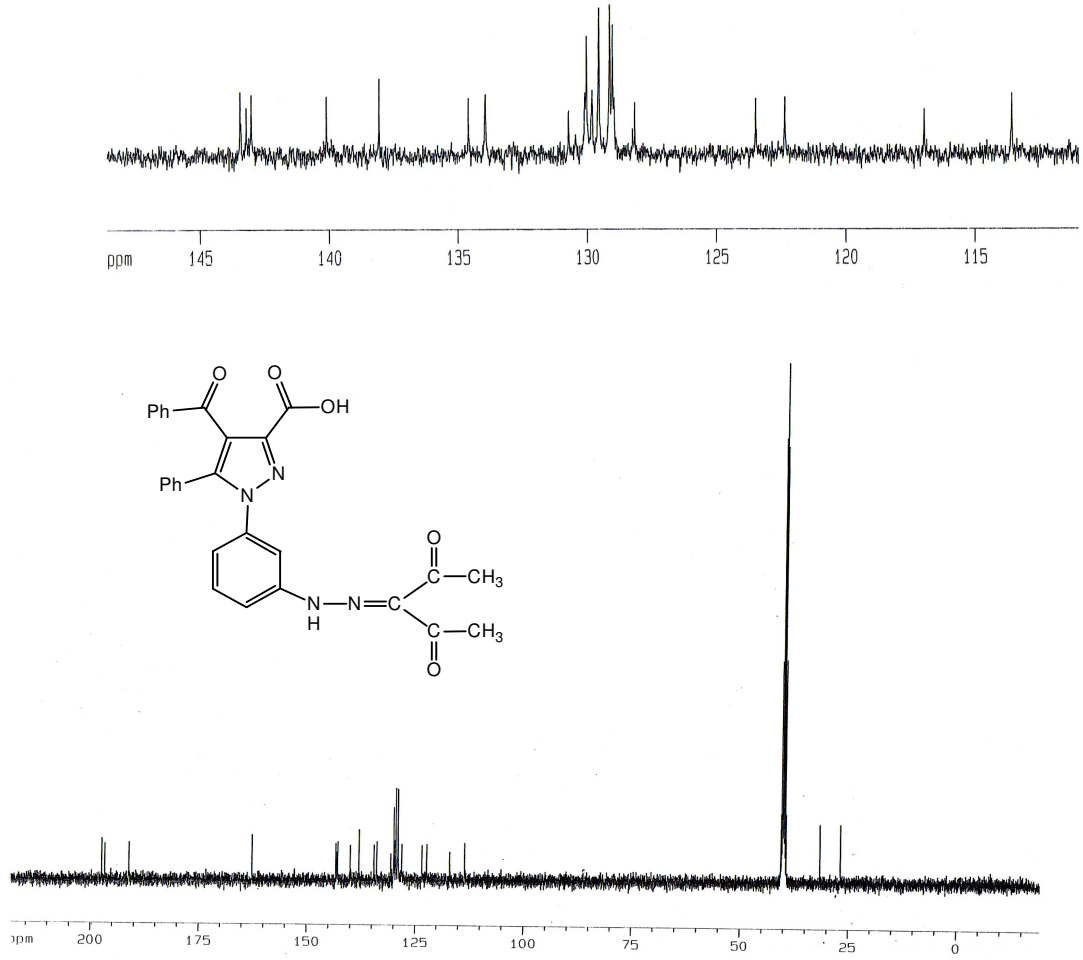
1 mmol asetilaseton 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde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





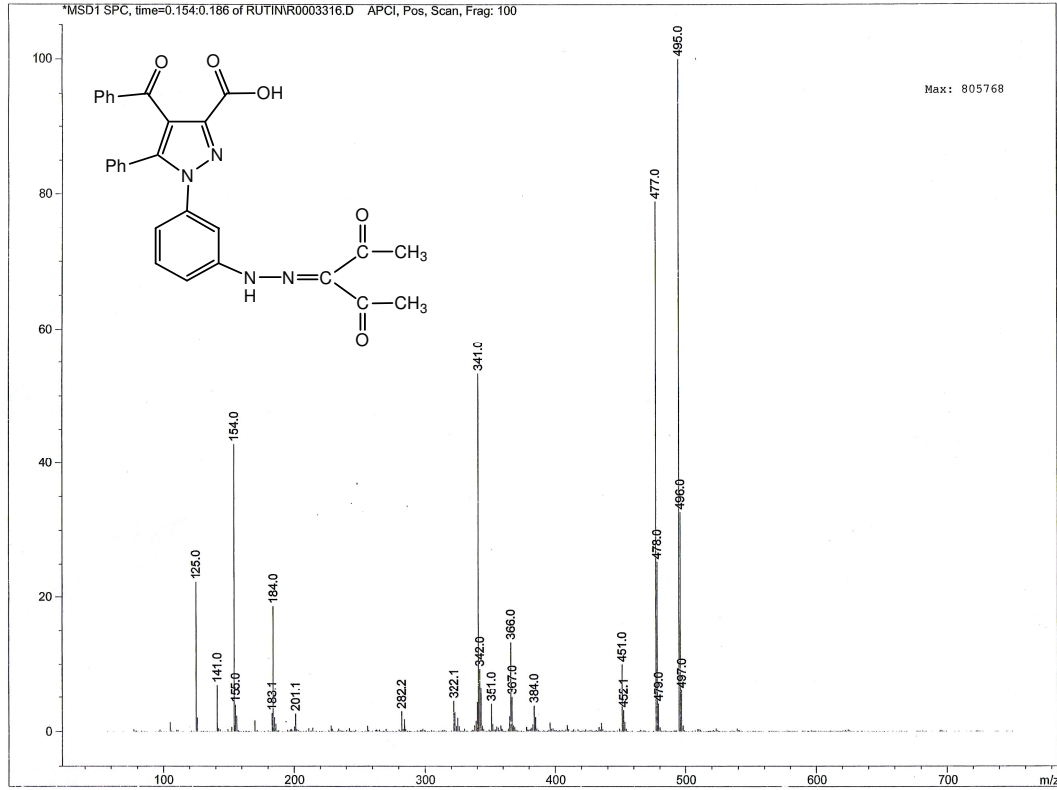
Şekil 5.1. (3) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 5.1) incelendiğinde, $\delta=13.80$ ppm'de NH-N=C protonuna ait sinyal, $\delta=13.05$ ppm'de ise asite ait (OH) protonunun sinyali gözlenmektedir. Aromatik protonlar $\delta=7.10-7.90$ ppm aralığında sinyal verirken, $\delta=2.50$ ppm ve $\delta=2.30$ ppm'de ise CH_3 protonlarına ait sinyaller görünmektedir



Şekil 5.2.(3) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

3 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.2.) incelendiğinde, gözlenen toplam 24 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=196.79$ - 197.46 ppm'deki sinyaller asetil ($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=191.28$ ppm'deki sinyal pirazol halkasının benzoil ($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=162.78$ ppm'deki sinyal ise asit ($\text{C}=\text{O}$) karboniline aittir. $\delta=113.60$ - 143.43 ppm aralığında gözlenen 15 sinyal aromatik karbon atomlarına aittir. $\delta=31.67$ ppm ve $\delta=26.88$ ppm'de görülen sinyaller ise (CH_3) karbonlarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 5.3. (3) Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

3 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.3.) gözlenen 495,0 m/z'deki keskin sinyal bileşiğin molekül kütesi ile tam olarak örtüşmektedir.

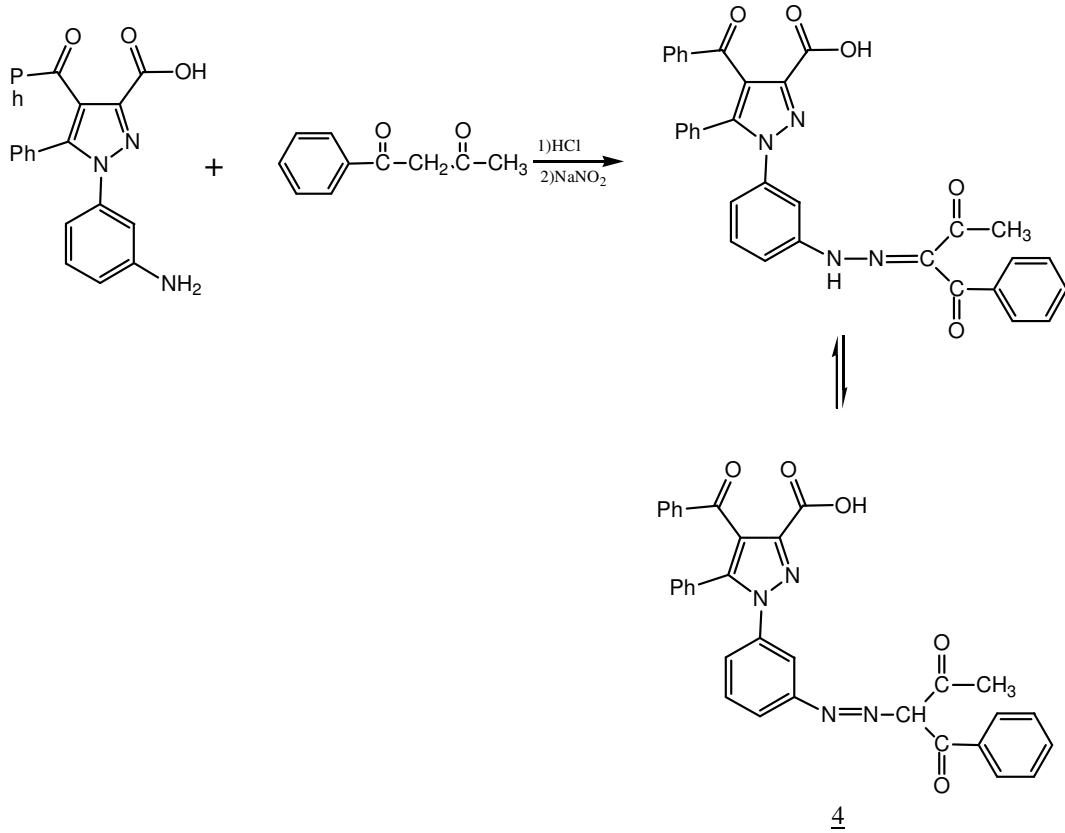
5.2. (1) Bileşiğinin Benzoilaseton ile Reaksiyonu

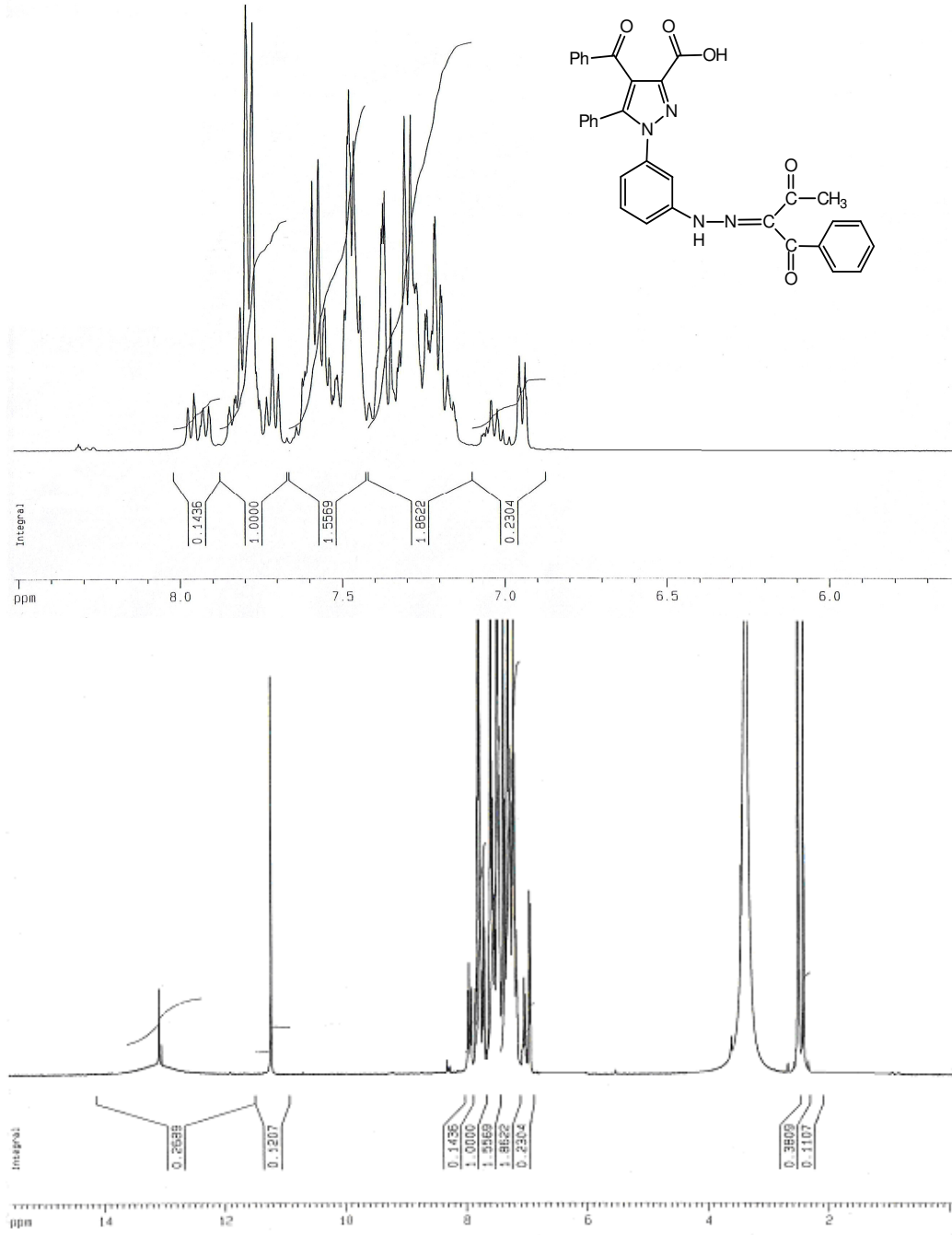
1 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulurak, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

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 benzoilaseton 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, 4 bileşiği elde edildi.

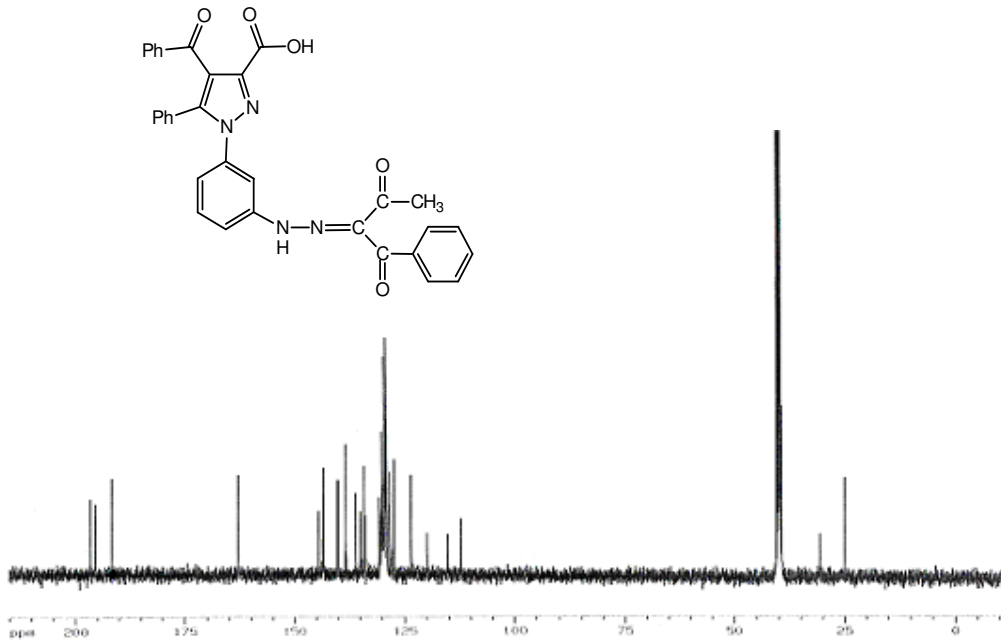
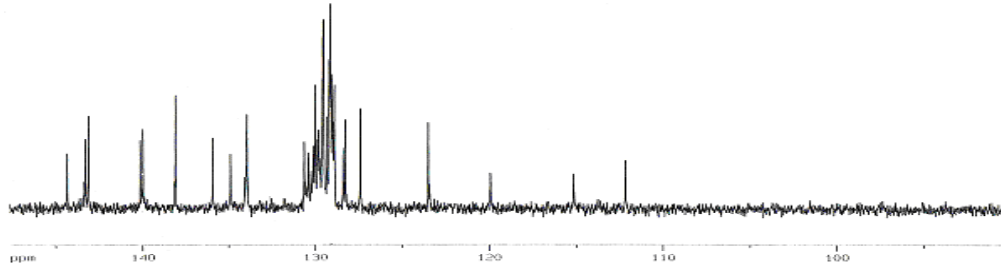




Şekil 5.4. (4) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

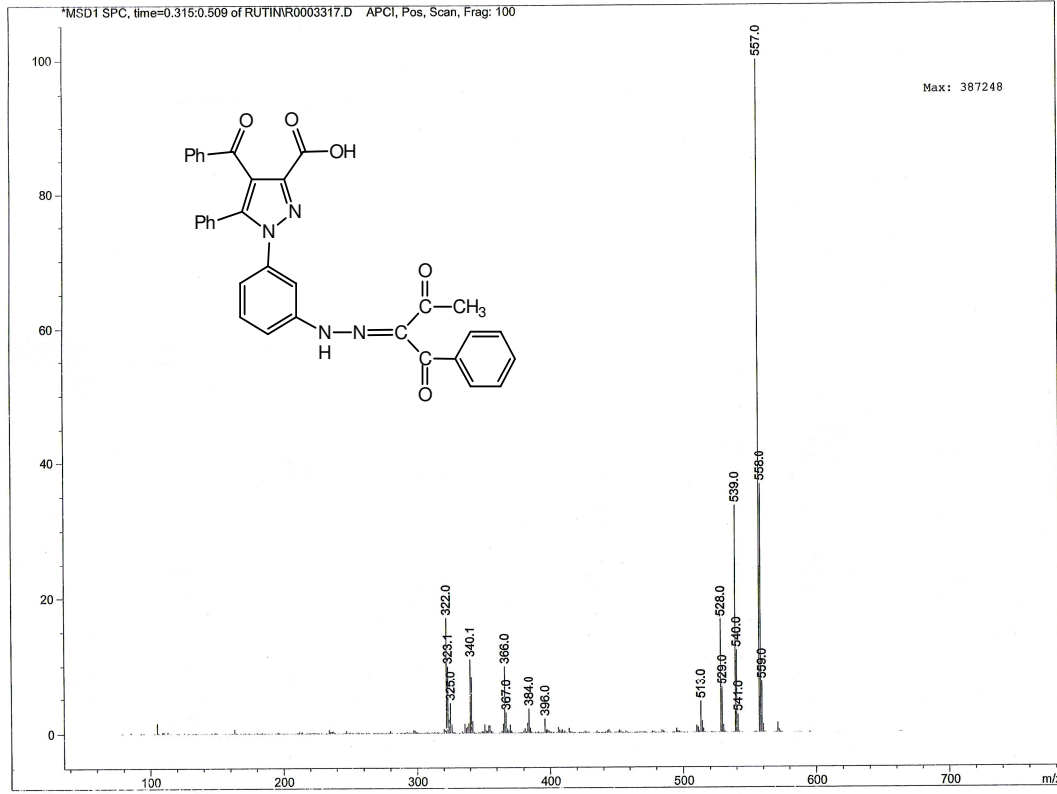
4 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.4.) incelendiğinde, $\delta=13.00$ ppm'de asite ait (OH) protonunun sinyali gözlenmektedir. $\delta=11.20$ ppm'de NH-N=C \leftrightarrow N= N-CH denge durumunda olup buradaki NH protonuna ait sinyal görülmektedir.

Aromatik protonlar $\delta=6.90-7.90$ ppm aralığında sinyal verirken, CH_3 protonları $\delta=2.50$ ppm'de sinyal vermektedir.



Şekil 5.5. (4) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4_Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.5.) incelendiğinde, gözlenen toplam 27 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=196.49$ ppm'deki sinyal asetil($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=195.43$ ppm'deki sinyal pirazol halkasının benzoil ($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=191.30$ ppm'deki sinyal benzoil ($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=162.78$ ppm'deki sinyal ise asit ($\text{C}=\text{O}$) karboniline aittir. $\delta=112.19 -144.32$ ppm aralığında gözlenen 21 sinyal aromatik karbon atomlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=25.40$ ppm'de görülen sinyal metil (CH_3), $\delta=30.67$ ppm'de gözlenen sinyal ise metin(CH) karbonunu göstermektedir.



Şekil 5.6. (4) Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

4 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.6.) gözlenen 557,0 m/z'deki keskin sinyal bileşiğin molekül kütle ile tam olarak örtüşmektedir.

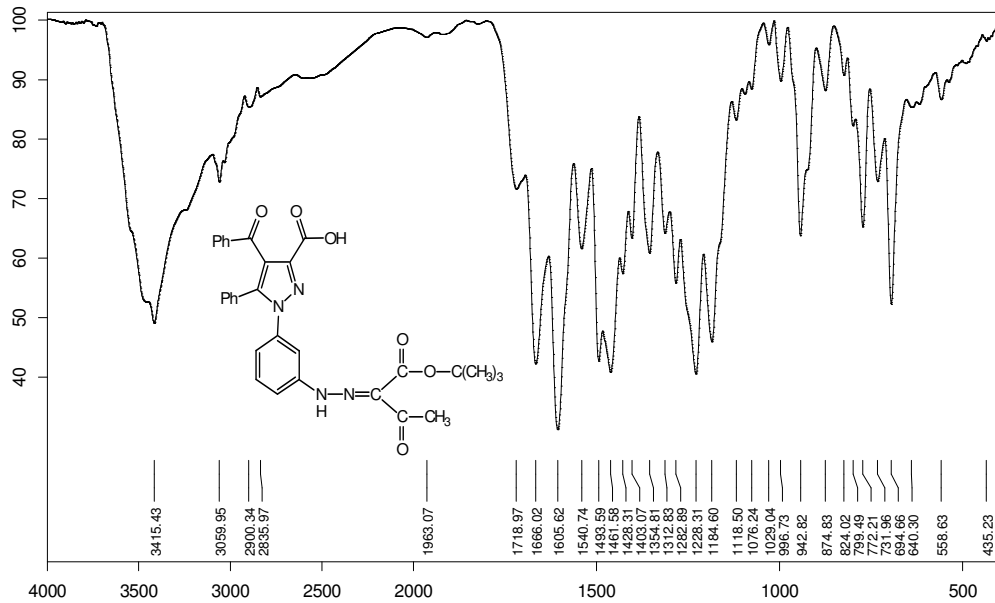
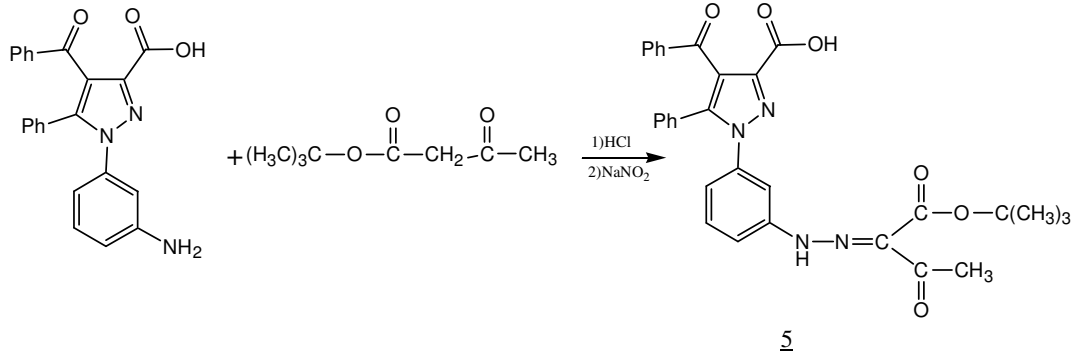
5.3. (1) Bileşiğinin t-butilasetoasetat ile Reaksiyonu

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 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.

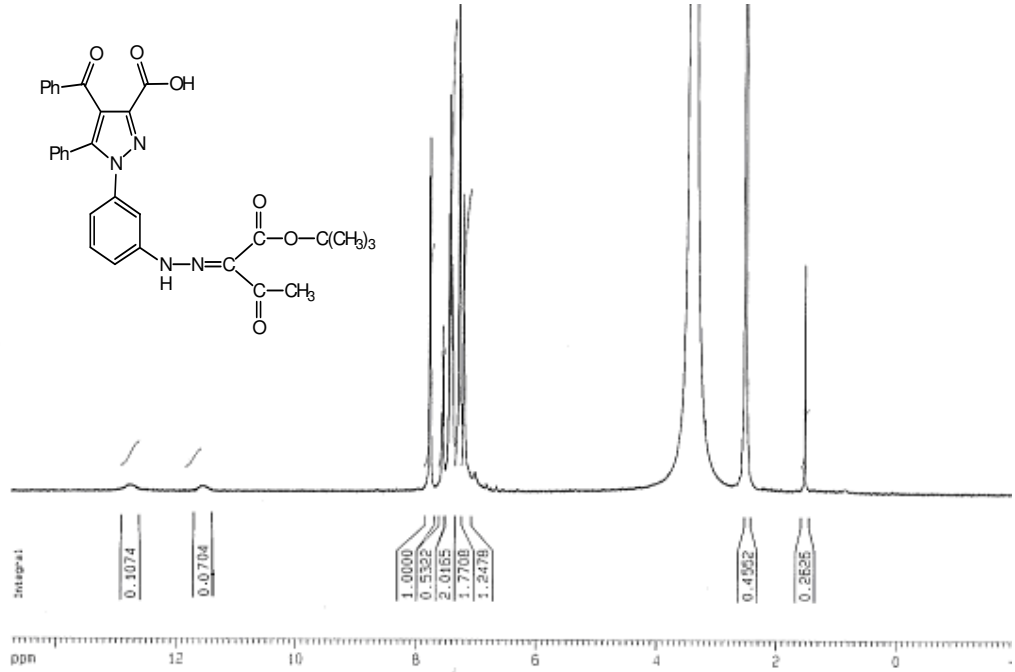
1 mmol t-butilasetoasetat 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın

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.



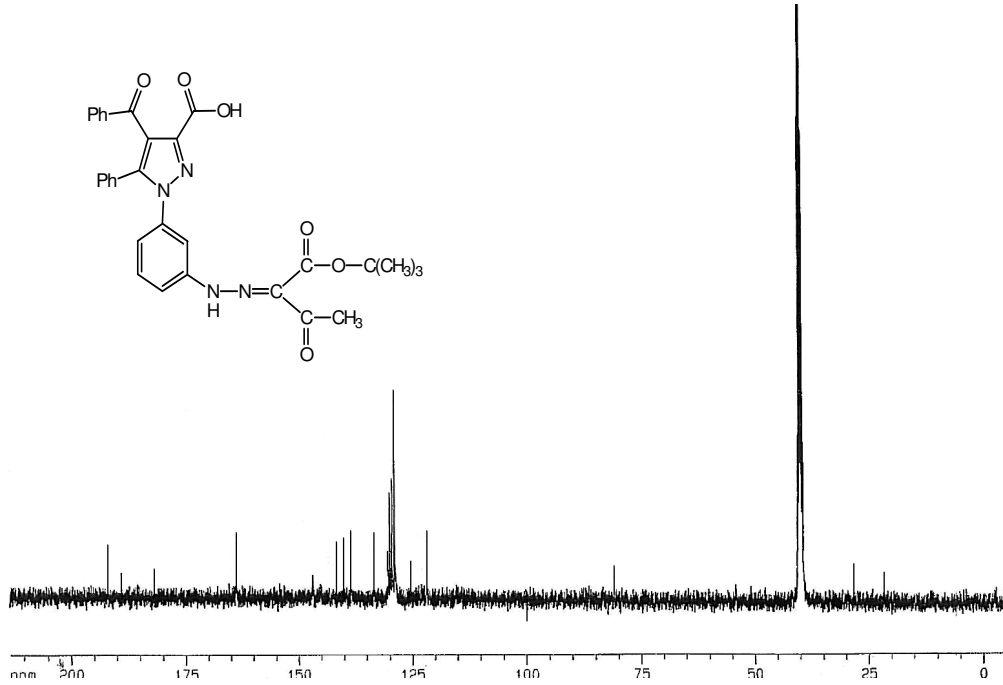
Şekil 5.7. (5) Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 5.7. görülen 5 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 2500 cm^{-1} ile 3500 cm^{-1} arasında asite ait O-H gerilme bandı gözlenmektedir. 3059 cm^{-1} 'de görülen band aromatik C-H gerilme, 2900 cm^{-1} 'de görülen band ise alifatik C-H gerilmesine aittir. 1718 cm^{-1} 'de benzoil ve asetil ait (C=O) karbonil, 1666 cm^{-1} 'de estere ait (C=O) karbonil, 1605 cm^{-1} 'de ise asit (C=O) karbonillerine ait bandlar gözlenmektedir. 1461 cm^{-1} ve 1540 cm^{-1} de görülen bandlar aromatik C=C gerilme bandlarını, 1228 cm^{-1} 'de görülen band ise C-O gerilme bandını göstermektedir.



Şekil 5.8. (5) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

5 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.8.) incelendiğinde, $\delta=12.70$ ppm'de asite ait (OH) protonunun sinyali gözlenmektedir. $\delta=11.20$ ppm'de NH protonuna ait sinyal görülmektedir. Aromatik protonlar $\delta=6.90-7.90$ ppm aralığında sinyal verirken, CH₃ protonları $\delta=1.50$ ppm'de O-C(CH₃)₃ protonları ise $\delta=2.60$ ppm'de sinyal vermektedir.



Şekil 5.9. (5) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5_Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.9.) incelendiğinde, gözlenen toplam 27 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=195.47$ ppm'deki sinyal asetil (C=O) karboniline, $\delta=191.86$ ppm'deki sinyal pirazol halkasının benzoil (C=O) karboniline, $\delta=185.38$ ppm'deki sinyal asit (C=O) karboniline aittir $\delta=163.86$ ppm'deki sinyal ise ester (C=O) karboniline aittir. $\delta=123.19-154.84$ ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik karbon atomlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=82.68$ ppm'de $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ karbon atomuna, $\delta=28.39$ ppm'de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ karbon atomlarına, $\delta=21.58$ ppm'de ise CH_3 karbon atomuna ait sinyal gözlenmektedir.

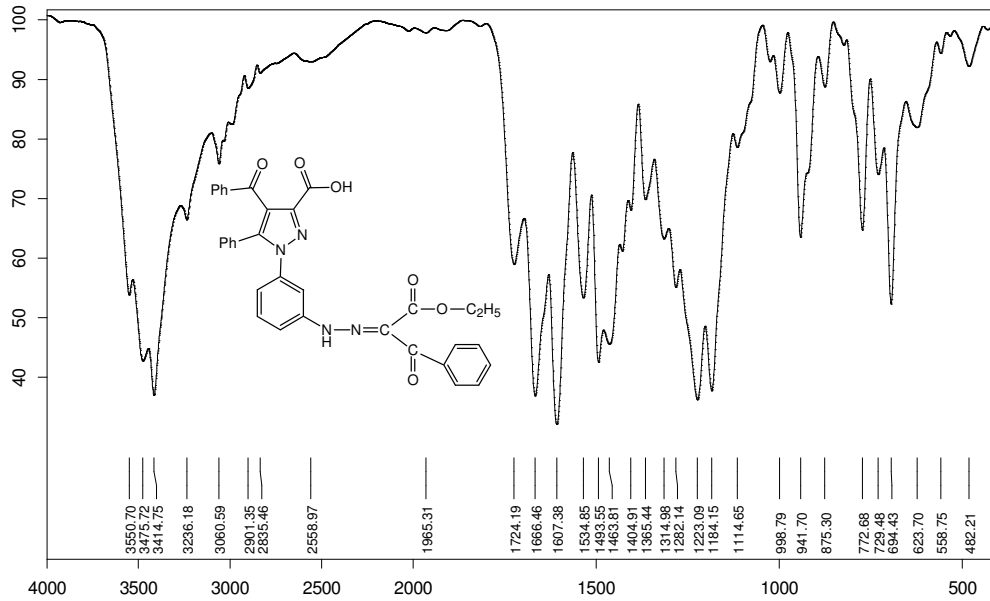
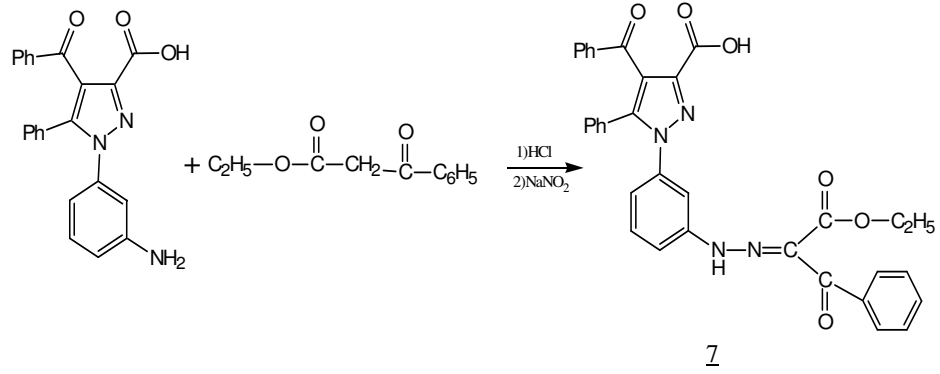
5.4. (1) Bileşiğinin Etilbenzoilasetat ile Reaksiyonu

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 $0-5^\circ\text{C}$ 'ye soğutulurken, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

1.2 mmol NaNO_2 yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 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 etilbenzoilasetat 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1_bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum

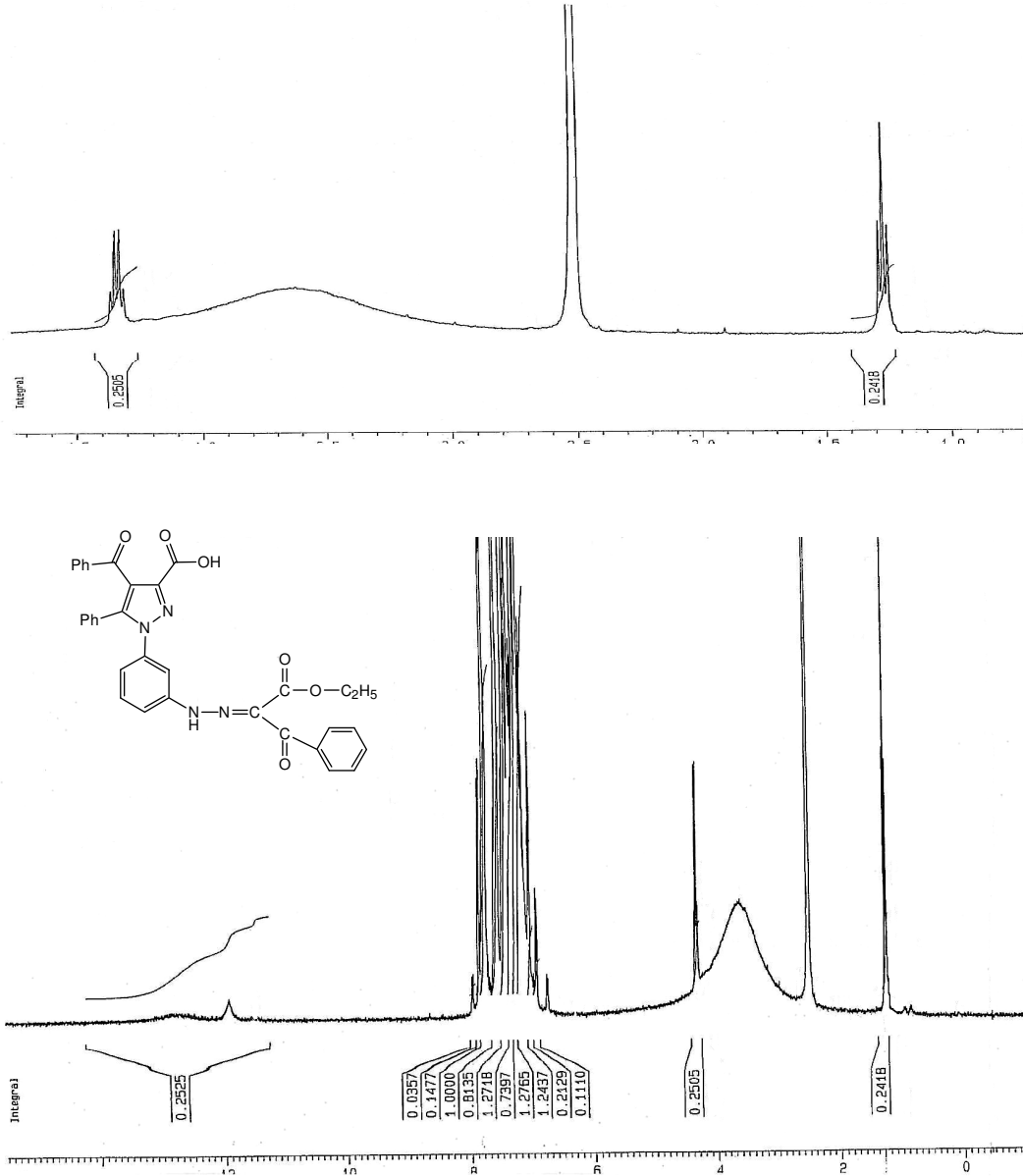
tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzüldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, **7** bileşiği elde edildi.



Şekil 5.10. (**7**) Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 5.10 da görülen **7** bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 2500 cm^{-1} ile 3500 cm^{-1} arasında asite ait O-H gerilme bandı gözlenmektedir. 3060 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı, 2835 cm^{-1} 'de ise alifatik C-H gerilmesi görülmektedir. 1724 cm^{-1} 'de benzoillere ait (C=O) karbonil, 1666 cm^{-1} 'de estere ait (C=O) karbonil, 1607 cm^{-1} 'de asit (C=O) karboniline ait

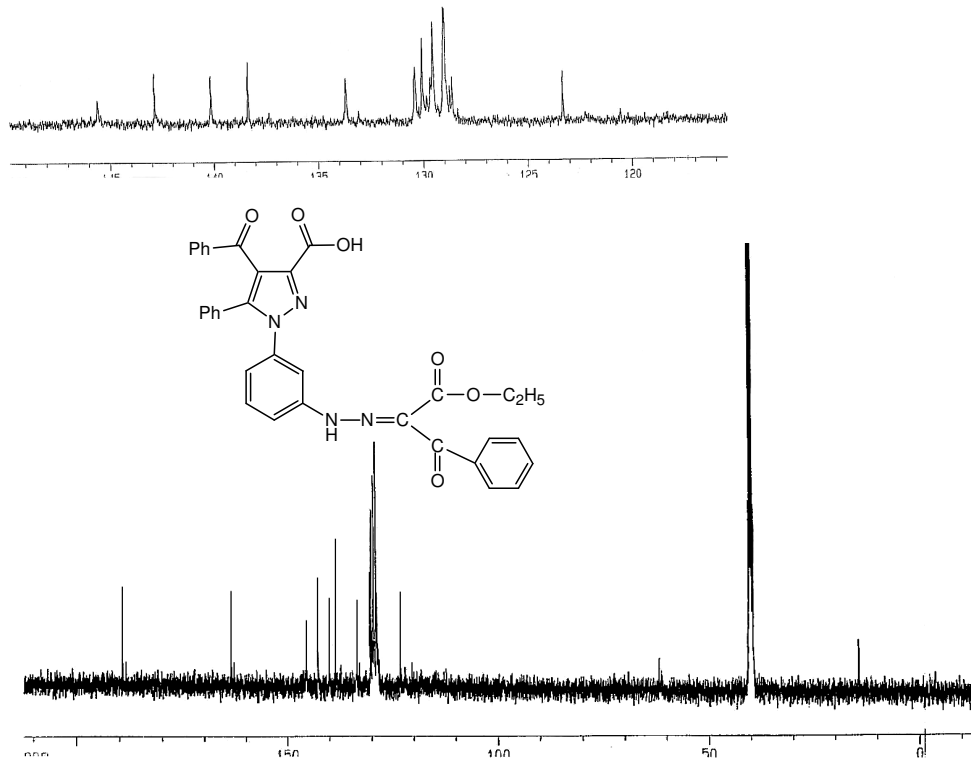
bandlar gözlenmektedir. 1463 cm^{-1} ve 1534 cm^{-1} 'de görülen bandlar aromatik C=C gerilme bandlarını, 1223 cm^{-1} 'de görülen band ise C-O gerilme bandını göstermektedir.



Şekil 5.11. (7) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

7 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 5.11.) incelendiğinde, $\delta = 12.70$ ppm'de asite ait (OH) protonunun sinyali gözlenmektedir. $\delta = 11.90$ ppm'de NH-N=C protonuna ait sinyal görülmektedir. Aromatik protonlar $\delta = 7.20$ - 7.90 ppm aralığında sinyal

verirken, $\delta=4.30$ ppm'de CH_2 protonlarına ait quartet, $\delta=1.30$ ppm'de ise CH_3 protonlarına ait triplet sinyaller gözlenmektedir.



Şekil 5.12. (7) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

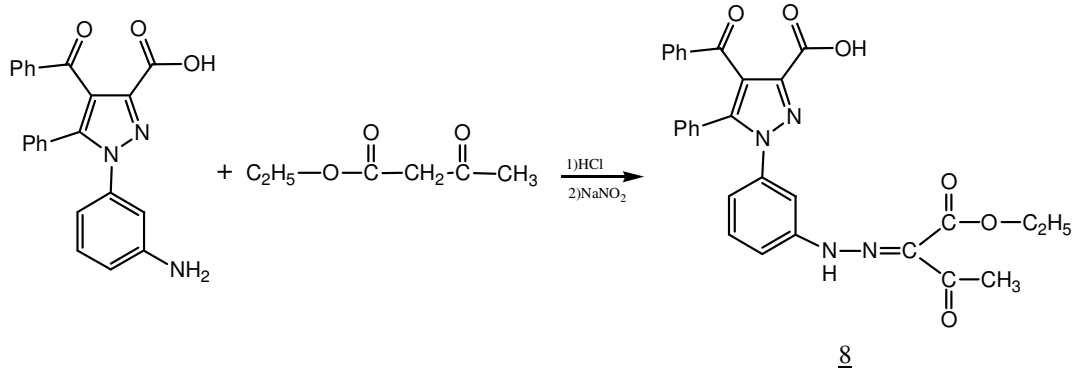
7 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.12.) incelendiğinde, gözlenen toplam 28 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=191.65$ ppm'deki sinyal pirazol halkasının benzoil ($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=189.27$ ppm'deki sinyal benzoil($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=163.46$ ppm'deki sinyal asit ($\text{C}=\text{O}$) karboniline, $\delta=162.75$ ppm'deki sinyal ise ester ($\text{C}=\text{O}$) karboniline aittir $\delta=145.60$ - 123.31 ppm aralığında gözlenen 22 sinyal aromatik karbon atomlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=61.79$ ppm'de gözlenen sinyal O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ karbon atomuna, $\delta=14.33$ ppm'de gözlenen sinyal ise CH_3 karbon atomuna aittir.

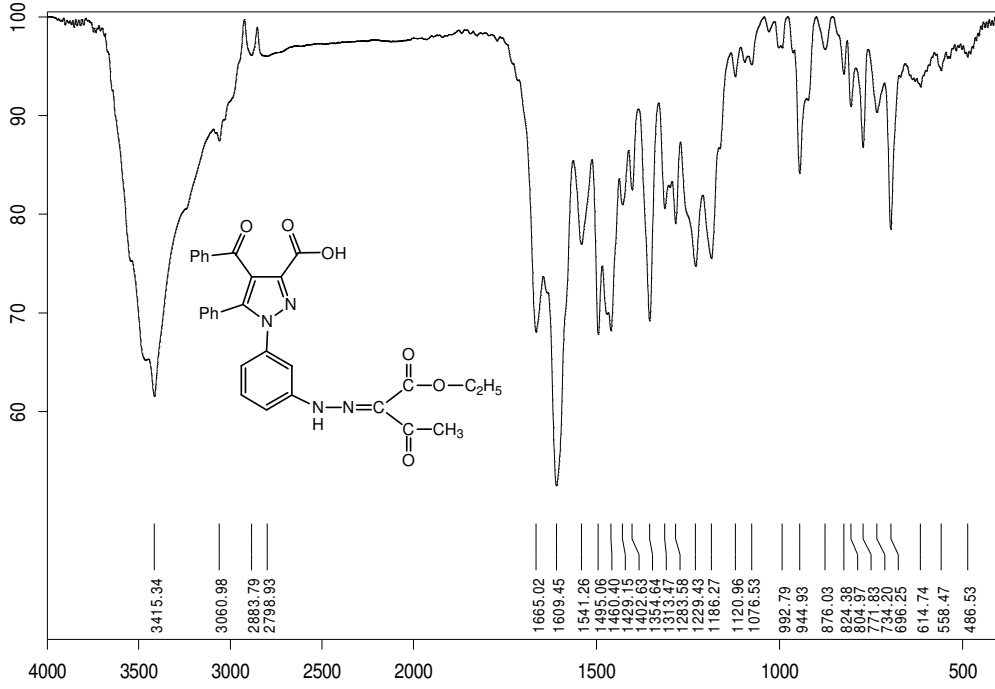
5.5. (1) Bileşiminin Etilasetoasetat ile Reaksiyonu

1 bileşiminin 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 bileşiminin 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.

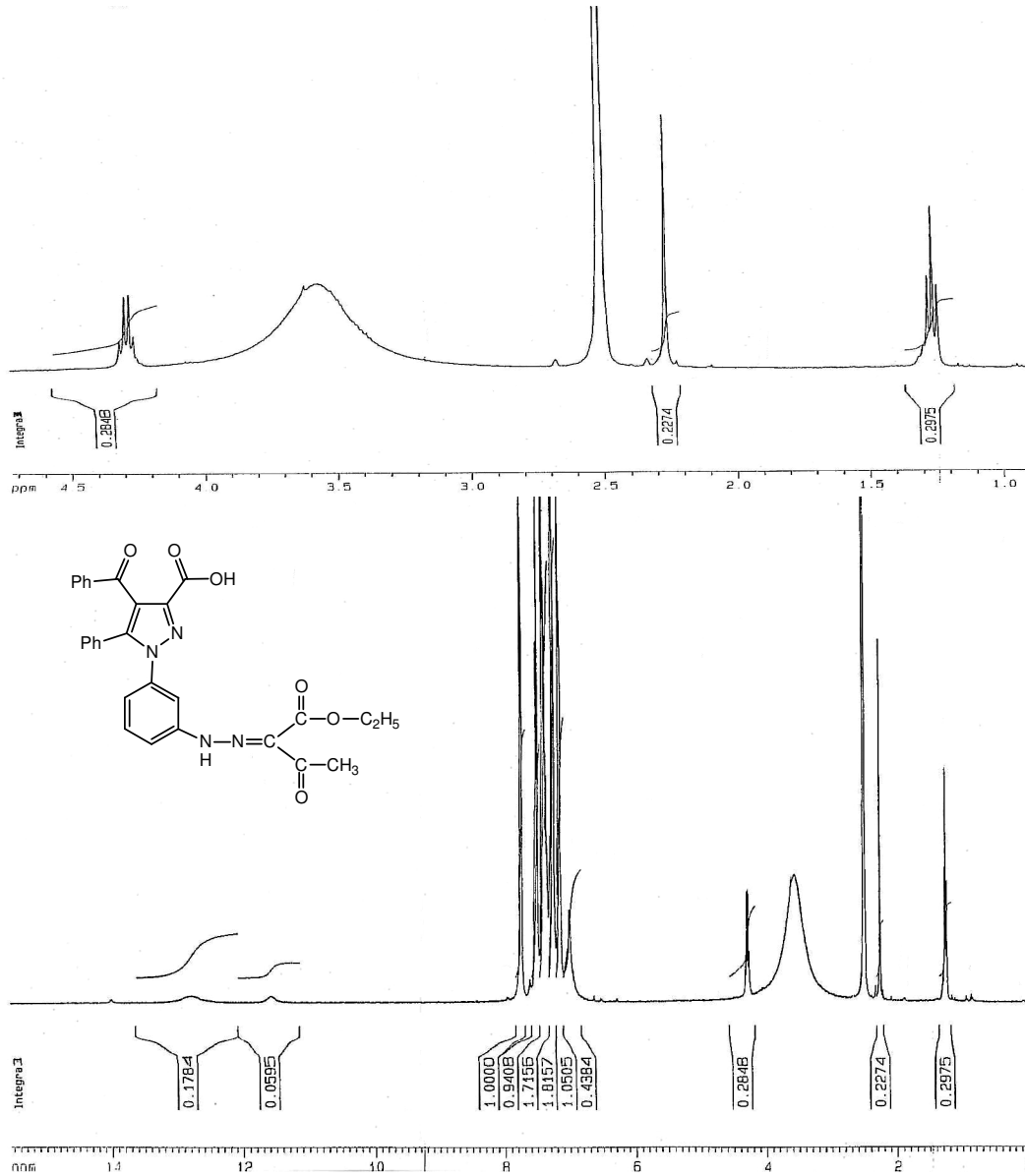
1 mmol etilasetoasetat 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 1 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde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





Şekil5.13. (8) Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 5.13. de görülen 8 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 2500 cm^{-1} ile 3500 cm^{-1} arasında asite ait O-H gerilme bandı gözlenmektedir. 3060 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesine, 2835 cm^{-1} 'de ise alifatik C-H gerilmesine ait bandlar görülmektedir. 1665 cm^{-1} 'de benzoil, asetil ve ester karbonilleri (C=O) çakışmıştır. 1609 cm^{-1} 'de ise asite ait (C=O) karbonil bandı gözlenmektedir. 1460 cm^{-1} ve 1541 cm^{-1} 'de görülen bandlar aromatik C=C gerilme bandlarını, 1186 cm^{-1} 'de görülen band ise C-O gerilme bandını göstermektedir.



Şekil 5.14. (8) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

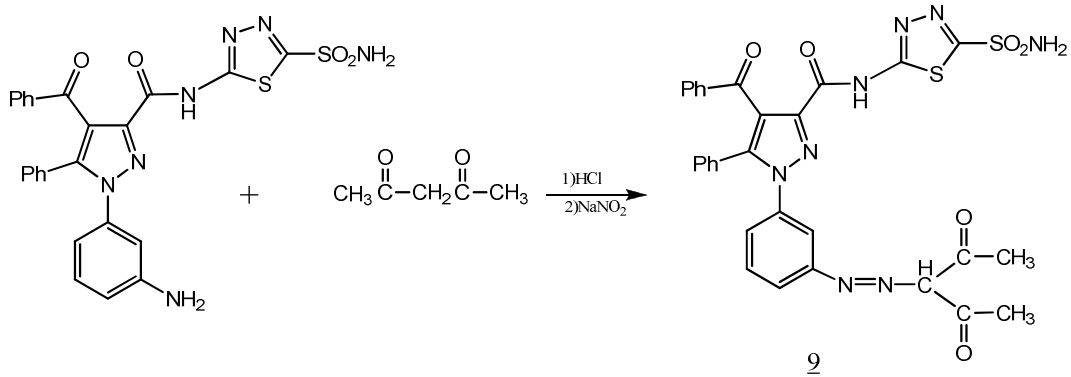
8 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 5.14.) incelendiğinde, $\delta=12.80$ ppm'de asite ait (OH) protonunun sinyali gözlenmektedir. $\delta=11.60$ ppm'de NH-N=C protonuna ait sinyal görülmektedir. Aromatik protonlar $\delta=7.10-7.80$ ppm aralığında sinyal verirken, $\delta=4.30$ ppm'de O-CH_2 protonlarına ait quartet, $\delta=1.25$ ppm'de, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ protonlarına ait triplet, $\delta=1.90$ ppm'de ise O=C-CH_3 protonlarına ait singlet sinyaller gözlenmektedir.

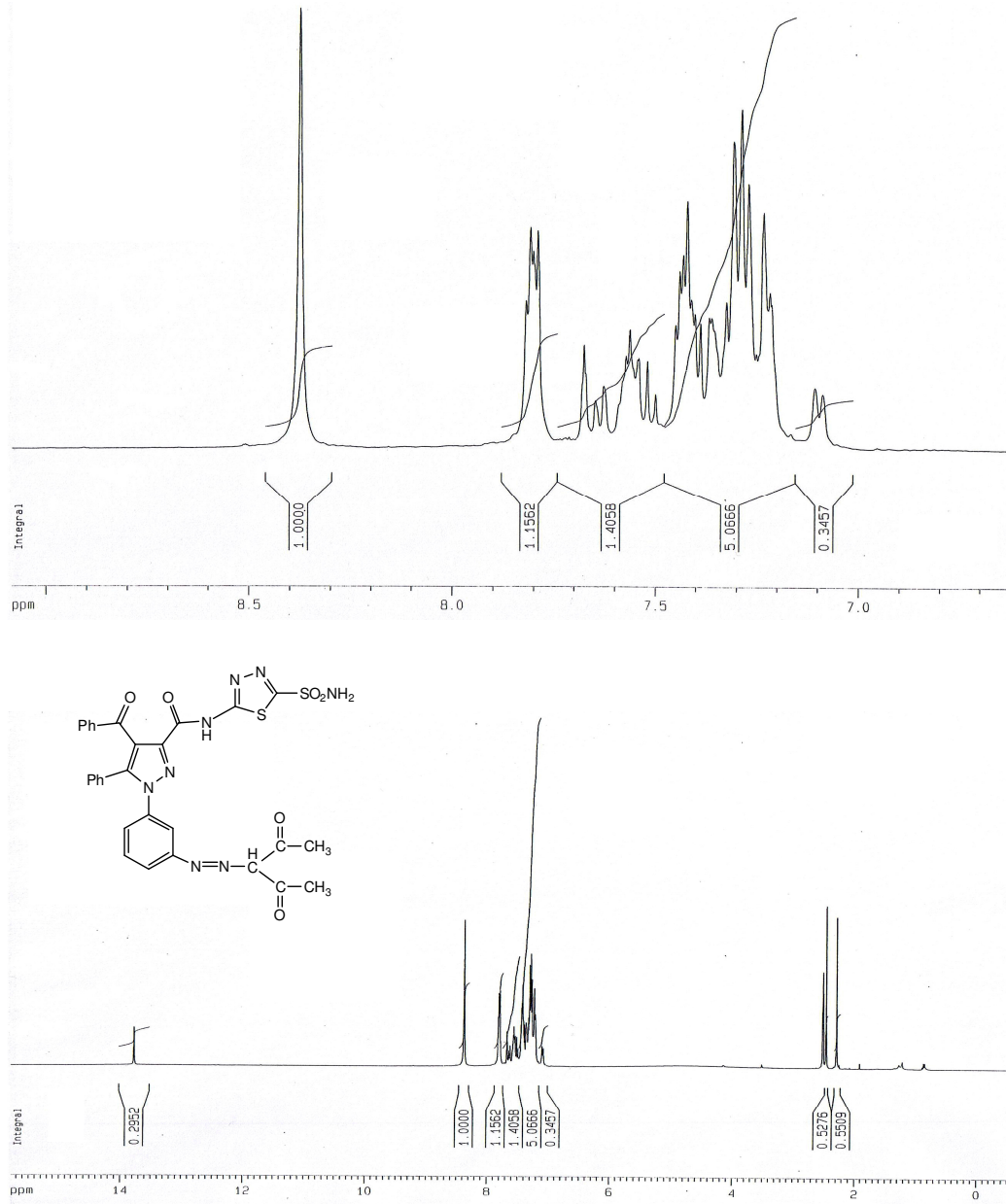
5.6. 4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-Fenil-N-(5sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-Pirazol-3-Karboksamid (2) Bileşiğinin Asetilaseton ile Reaksiyonu

4-Benzoil-1-(3-amino-fenil)-5-Fenil-N-(5sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-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.

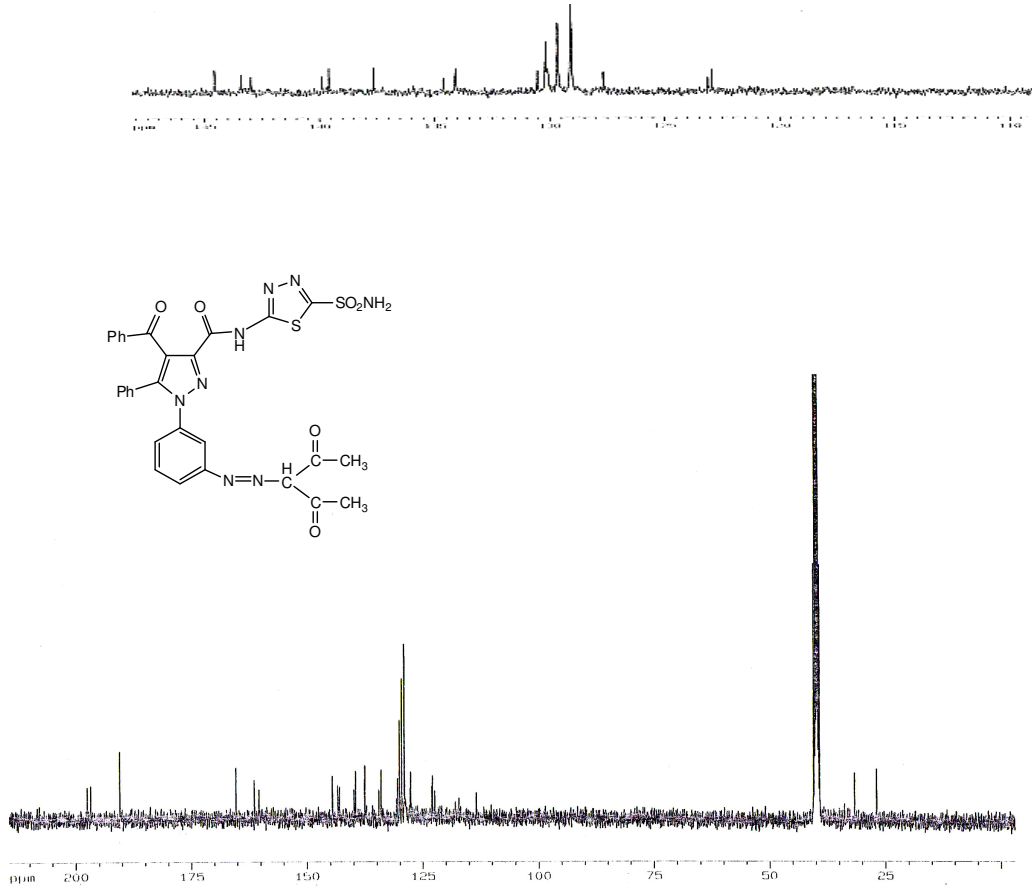
1 mmol asetilaseton 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 9 bileşiği elde edildi.





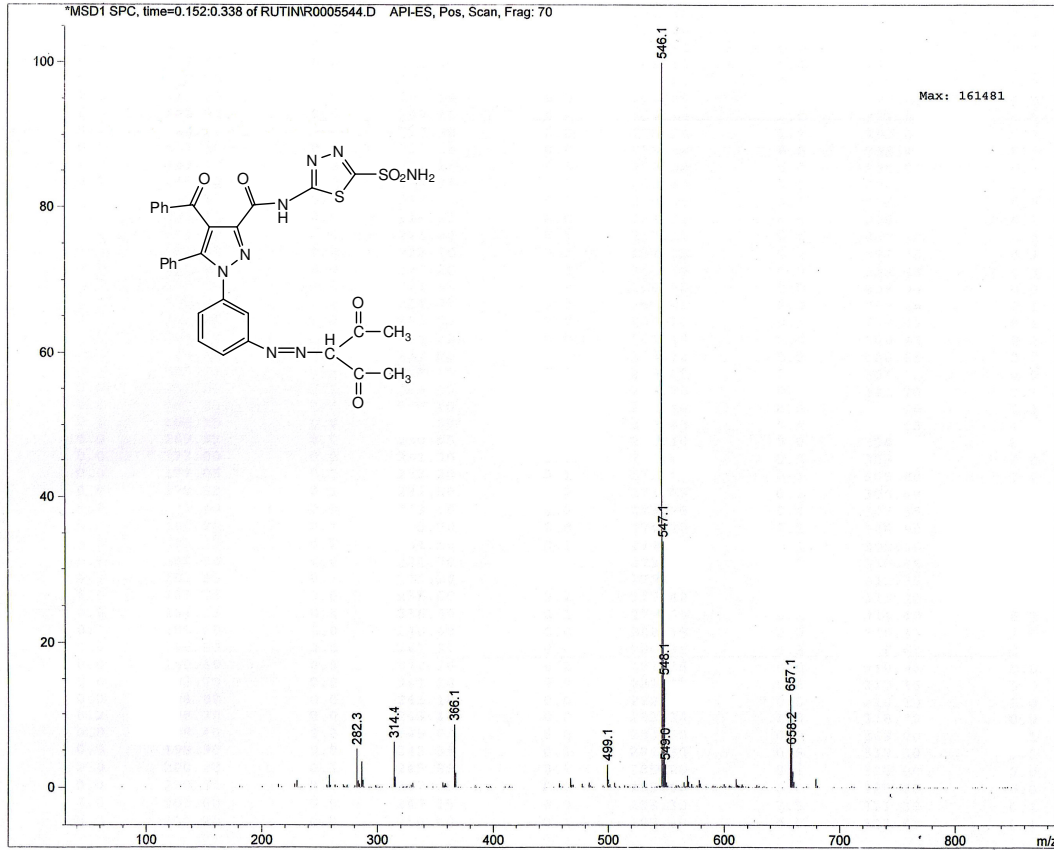
Şekil 5.16. (9) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

9 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.16) incelendiğinde, $\delta=13.80$ ppm'de amite ait NH protonuna ait sinyal görülmektedir. $\delta=8.50$ ppm'de ise sulfonamide ait NH₂ protonlarının sinyali gözlenmektedir. Aromatik protonlar ise $\delta=7.10-7.80$ ppm aralığında sinyal vermektedir. $\delta=2.60$ ppm'de CH'a ait protonun sinyali, $\delta=2.50$ ppm'de CH₃'e ait protonların sinyali gözlenmektedir.



Şekil 5.17. (9) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

9 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.17.) incelendiğinde, gözlenen toplam 24 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=197.56$ ppm ve $\delta=196.82$ ppm'deki sinyaller asetil (C=O) karboniline, $\delta=190.52$ ppm'de ki sinyal de benzoil (C=O) karboniline aittir. $\delta=165.33$ ppm'de ise amit (C=O) karboniline ait sinyal gözlenmektedir. $\delta=160.35$ ppm ve $\delta=161.39$ ppm'de ki sinyaller tiyadiazol halkasındaki iki quarterner karbon atomundan kaynaklanmaktadır. $\delta=122.93$ - 144.55 ppm aralığında gözlenen 17 sinyal aromatik karbon atomlarına aittir. $\delta=31.70$ ppm'de görülen sinyal CH karbon atomuna, $\delta=26.96$ ppm'de görülen sinyal ise CH_3 karbon atomuna aittir.



Şekil 5.18. (9) Şekil kütle (MASS) spektrumu

9 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.18.) gözlenen 657,1 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

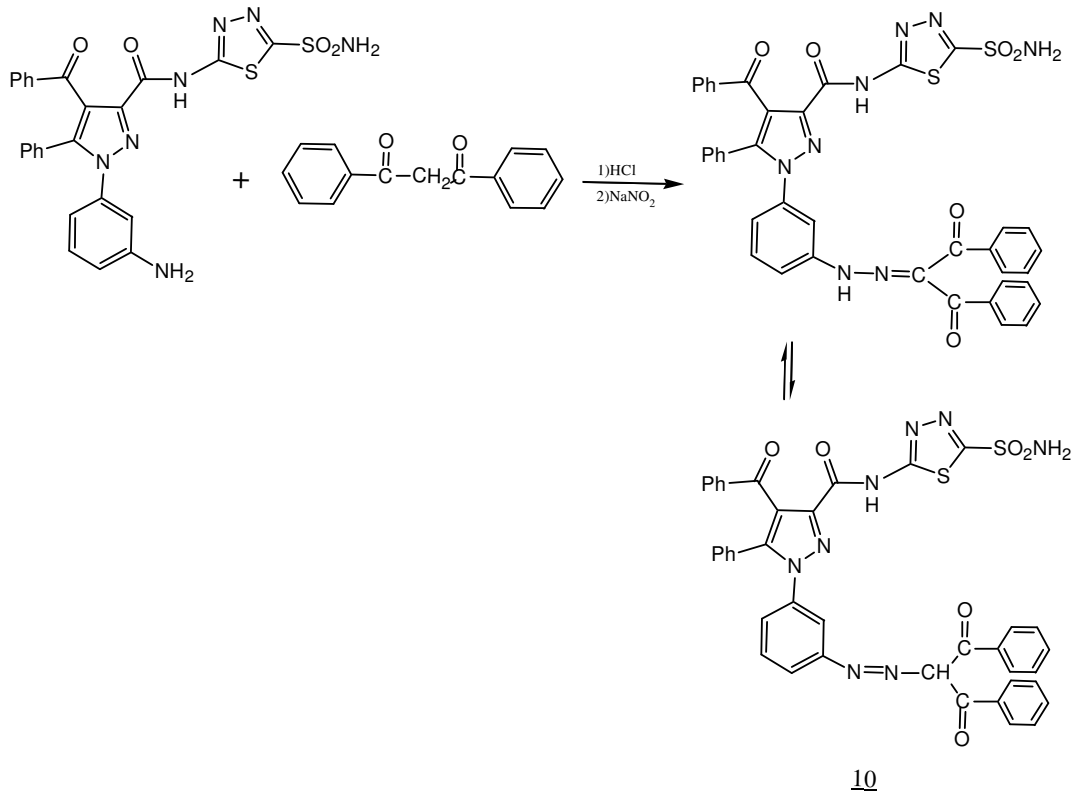
5.7. (2) Bileşiğinin Dibenzoilmetan ile Reaksiyonu

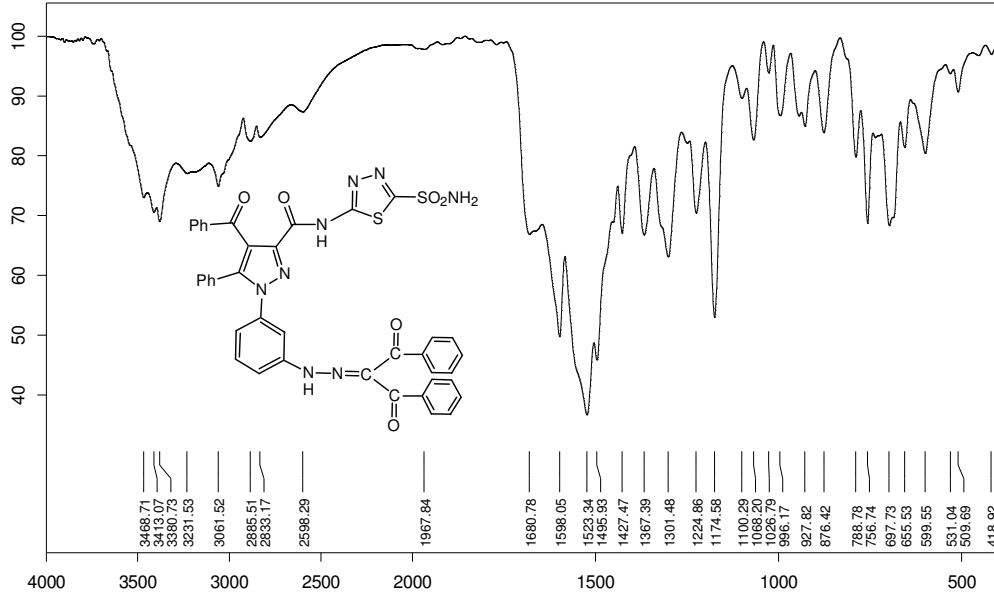
2 bileşiğinin 1 mmolü; 3 g sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisi, 2 ml hidroklorik asit ve yeteri kadar etanol içerisinde çözüldü. Hazırlanan çözelti tuz-buz banyosunda 0-5°C'ye soğutulurken, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

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 dibenzoilmetan 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

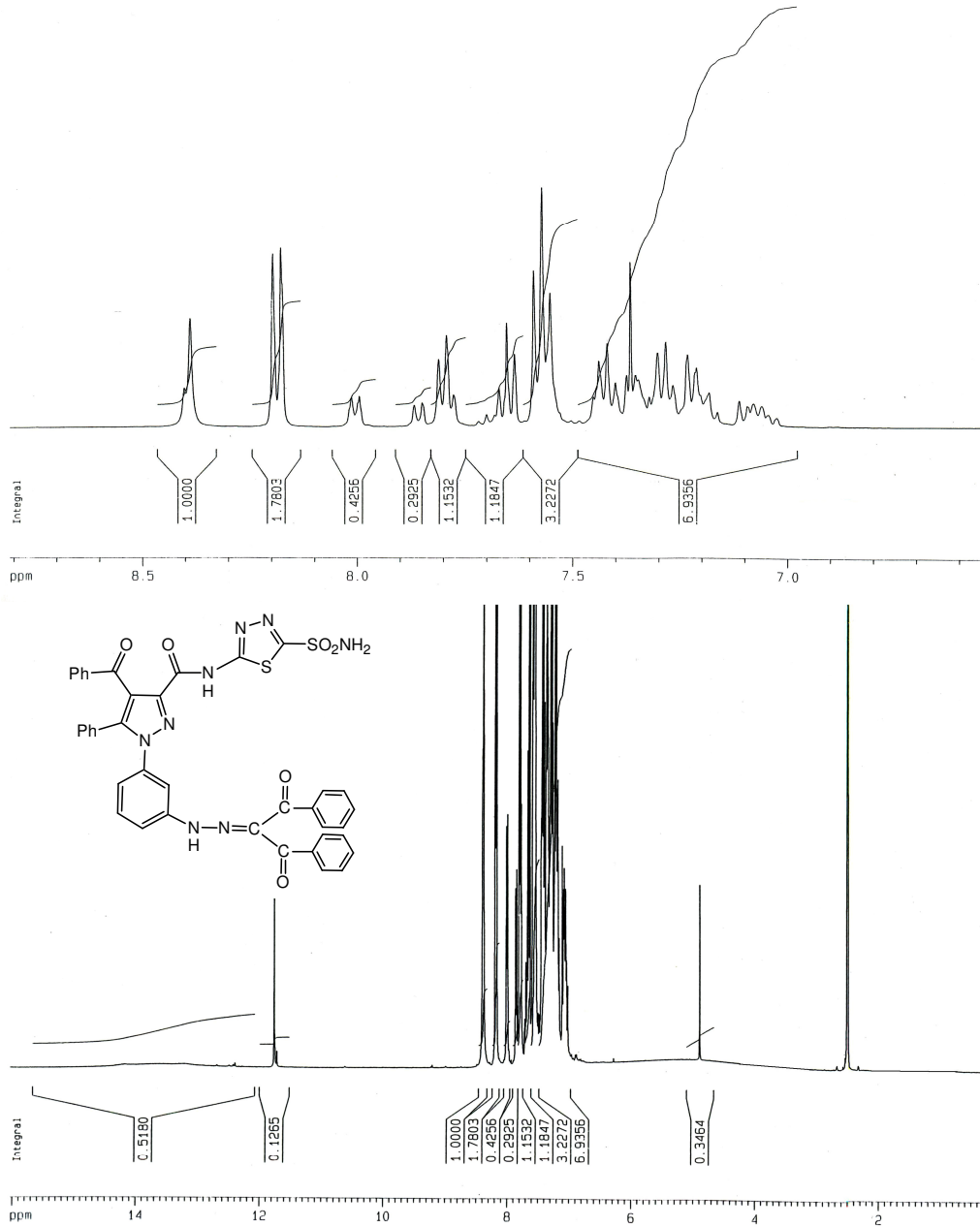
pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, soğukta bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekletildikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzüldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 10 bileşiği elde edildi.





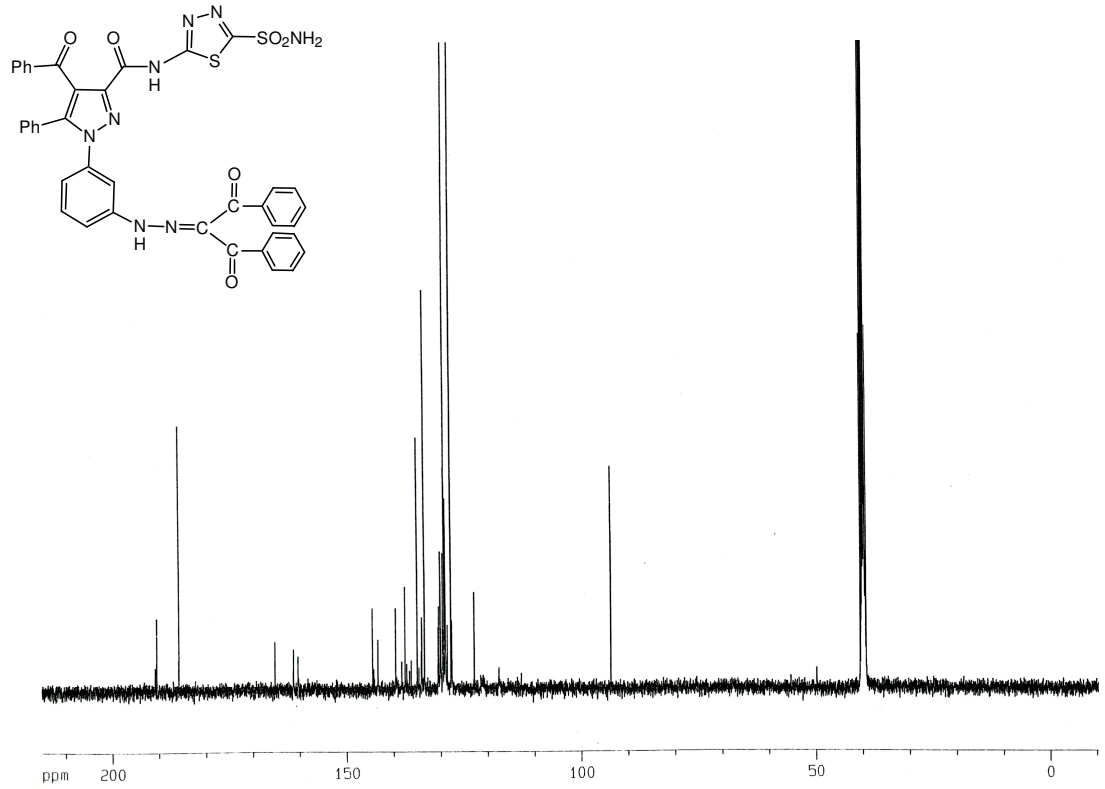
Şekil 5.19. (10) Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 5.19. de görülen 10 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200 cm^{-1} ile 3500 cm^{-1} arasında görülen orta şiddette geniş band N-H gerilme bandını göstermektedir. 3061 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı, 2838 cm^{-1} 'de ise alifatik C-H gerilmesine ait bandlar gözlenmektedir. 1680 cm^{-1} 'de görülen bandlar C=O gerilmesinden, 1598 cm^{-1} 'de görülen band ise N-H eğilmesinden kaynaklanmaktadır. 1495 cm^{-1} ile 1523 cm^{-1} arasında görülen bandlar aromatik C=C gerilme bandları, 1174 cm^{-1} 'de görülen band ise C-N gerilme bandını göstermektedir.



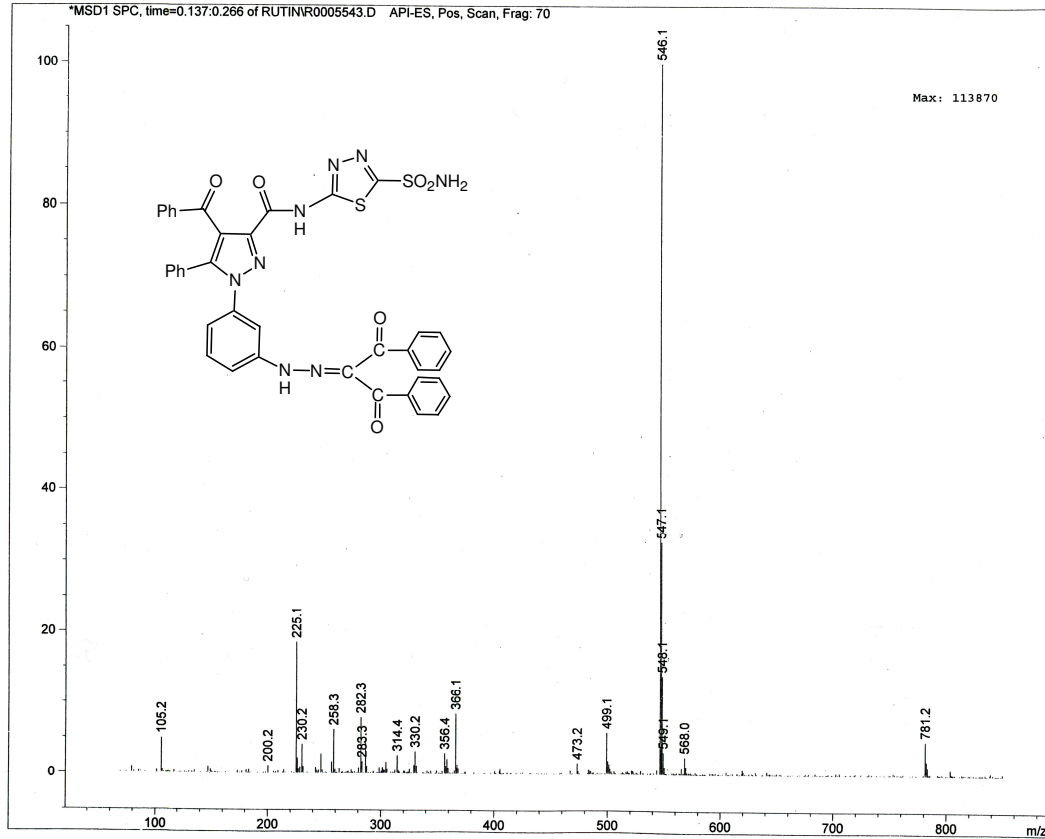
Şekil 5.20. (10) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

10 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.20.) incelendiğinde, $\delta=13.80$ ppm'de amite ait NH protonuna ait sinyal görülmektedir. Sulfonamide ait NH₂ protonlarının sinyali ise $\delta =8.40$ ppm'de gözlenmektedir. Aromatik protonlar ise $\delta=7.10-8.20$ ppm aralığında sinyal vermektedir. NH-N=C \leftrightarrow N=N-CH denge halinde olup buradaki CH protonu $\delta=4.90$ ppm'de, NH protonu ise $\delta=11.80$ ppm'de sinyal vermektedir.



Şekil 5.21. (10) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

10 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.21.) incelendiğinde, gözlenen toplam 31 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.53$ ppm ve $\delta=185.80$ ppm'deki sinyaller benzoil (C=O) karbonlarına aittir. Amit karboniline ait sinyal ise $\delta=165.35$ ppm'de gözlenmektedir. $\delta=162.48$ ppm ve $\delta=160.57$ ppm'deki iki sinyal ise tiyadiazol halkasındaki iki quarterner karbon atomundan kaynaklanmaktadır. $\delta=122.93$ - 144.53 ppm aralığında gözlenen 25 sinyal aromatik karbon atomlarına aittir. $\delta=93.73$ ppm'de CH karbon atomuna ait sinyal görünmektedir.



Şekil 5.22. (10) Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

10 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.22.) gözlenen 781,2 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütle ile tam olarak örtüşmektedir.

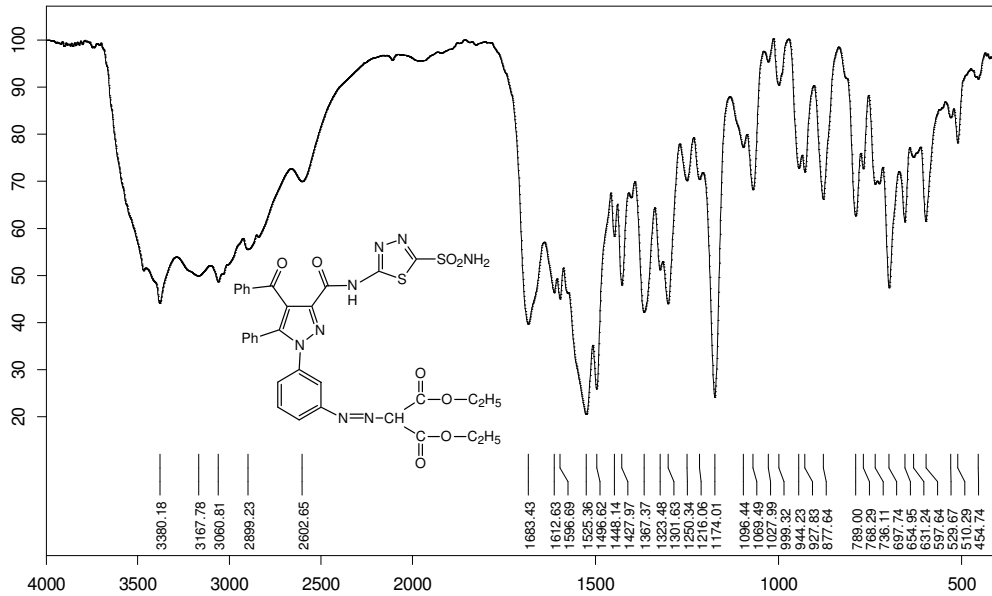
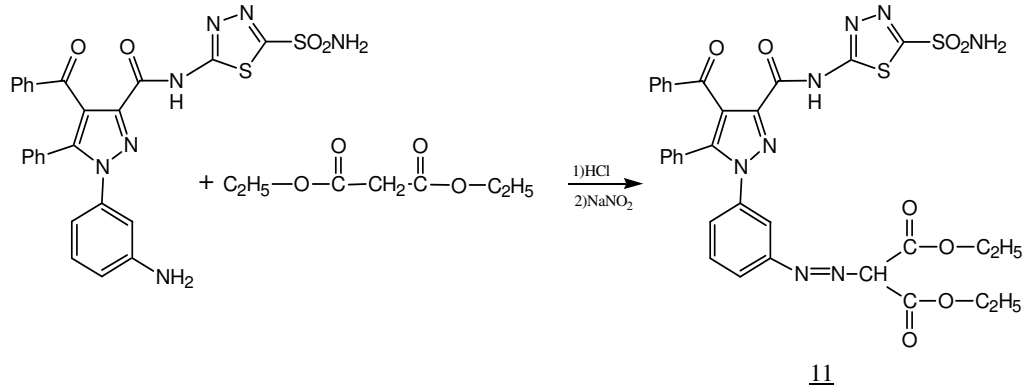
5.8. (2) Bileşiğinin Dietilmalonat ile Reaksiyonu

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°C'ye soğutuldu, 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.

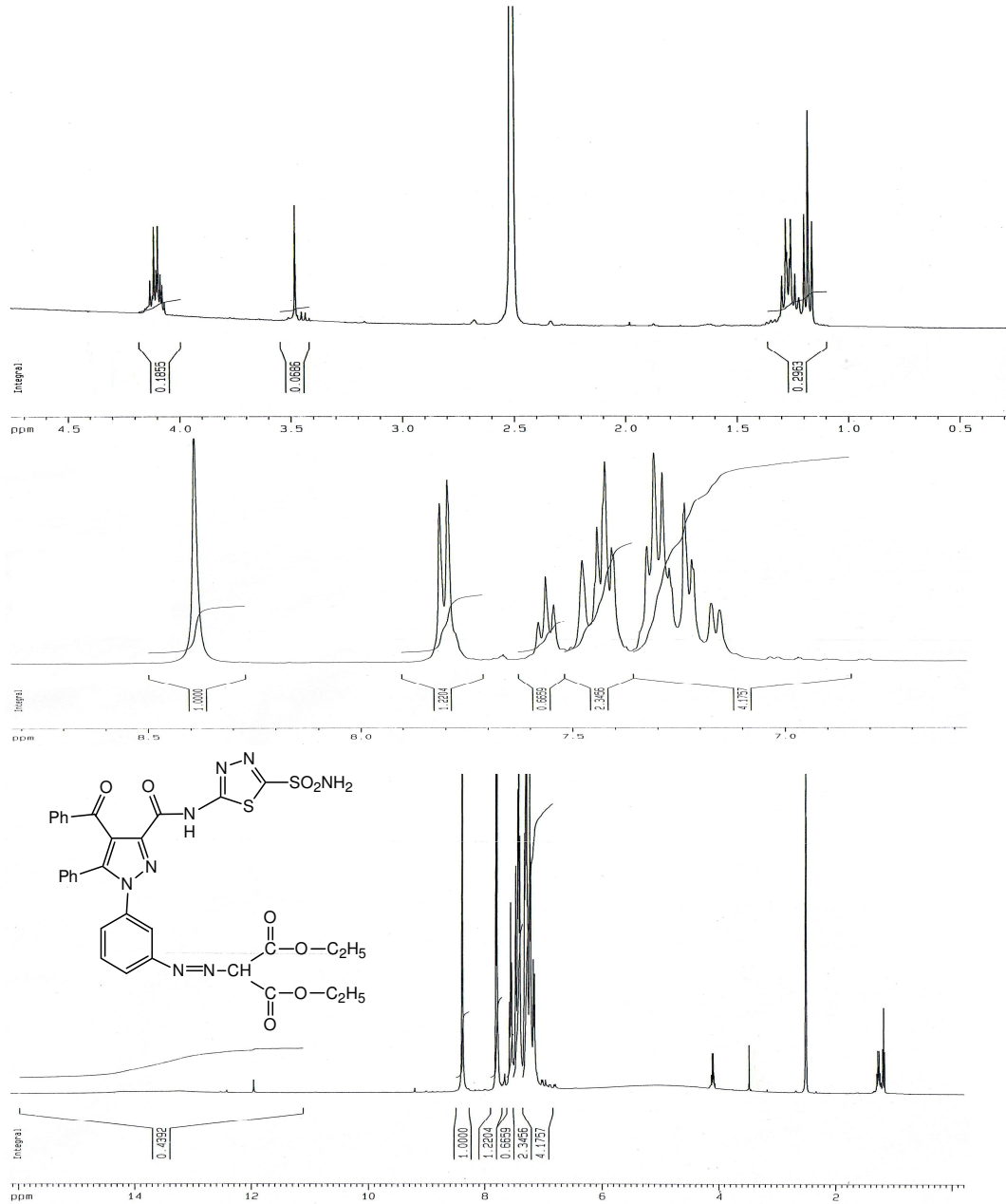
1 mmol dietilmalonat 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın

pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde hazırlanmış olan karışım, reaksiyonun tamamlanabilmesi için, oda sıcaklığında bir müddet daha karıştırıldı. Bir gün bekleldikten sonra oluşan çökelek vakumdan süzldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, 11 bileşiği elde edildi.



Şekil 5.23. (11) Bileşiğinin IR spektrumu

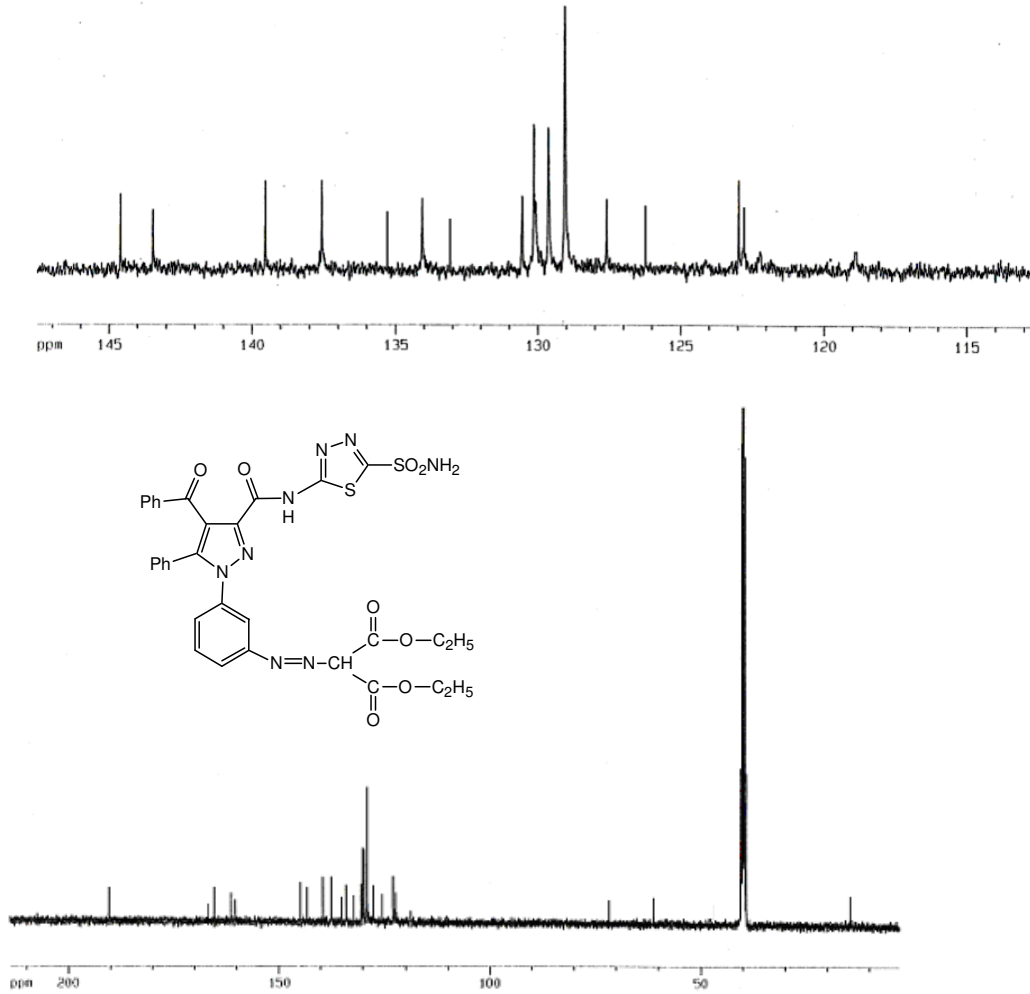
Şekil 5.23. de görülen 11 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200-3500 cm^{-1} 'de görülen orta şiddette N-H gerilme bandı, 3061 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı, 2898 cm^{-1} 'de ise alifatik C-H gerilmesi bandı gözlenmektedir. 1683 cm^{-1} 'de ester ve benzoil (C=O) karbonil bandları, 1612 cm^{-1} 'de ise amit (C=O) karbonil bandı görülmektedir. 1596 cm^{-1} 'de görülen band N-H eğilme bandına, 1496 cm^{-1} ile 1525 cm^{-1} arasında görülen bandlar aromatik C=C gerilme bandlarına, 1174 cm^{-1} 'de görülen band ise C-N gerilme bandına aittir.



Şekil 5.24. (11) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

11 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.24.) incelendiğinde, $\delta=12.00$ ppm'de amite ait NH protonunun sinyali görülmektedir. $\delta=8.50$ ppm'de sülfonamide ait NH₂ protonların sinyali gözlenmektedir. Aromatik protonlar ise $\delta=7.20-7.90$ ppm aralığında sinyal vermektedir. $\delta=4.20$ ppm'de CH₂'nin protonlarına ait quartet sinyal görülmektedir.

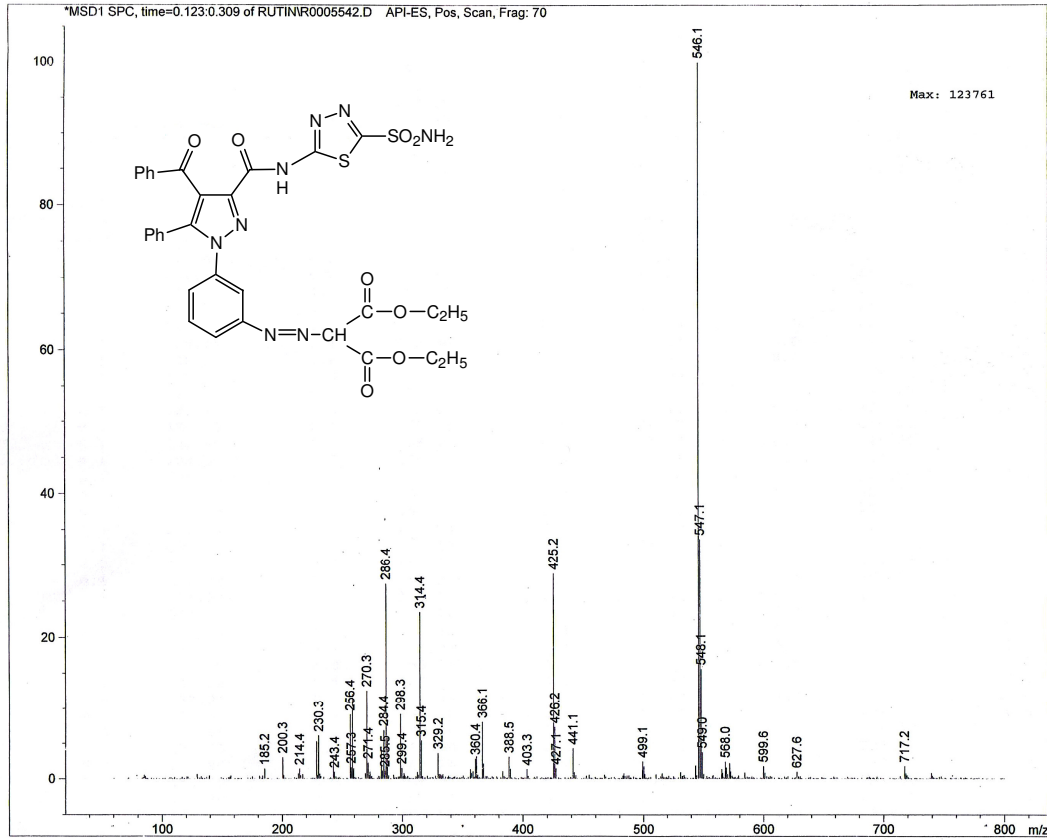
$\delta=3.60$ ppm'de CH'in protonuna ait sinyal, $\delta=1.30$ ppm'de CH₃ protonlarına ait triplet sinyal gözlenmektedir.



Şekil 5.25. (11) Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

11 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 5.25.) incelendiğinde, gözlenen toplam 25 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=190.52$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=167.70$ ppm'deki sinyal ise ester (C=O) karboniline aittir. $\delta=165.48$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karbonilinden kaynaklanmaktadır. $\delta=161.38$ ppm ve 160.90 ppm'de gözlenen iki sinyal tiyadiazol halkasındaki iki quarterner karbon atomundan ileri gelmektedir. $\delta=122.97-144.60$ ppm aralığında gözlenen 17 sinyal diğer aromatik karbon atomlarına aittir.

$\delta=60.50$ ppm'de CH_2 karbon atomuna ait sinyal gözlenmektedir. $\delta=71.22$ ppm'de CH karbon atomuna, $\delta=10.40$ ppm'de ise CH_3 karbon atomuna ait sinyaller gözlenmektedir.



Şekil 5.26. (11) Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

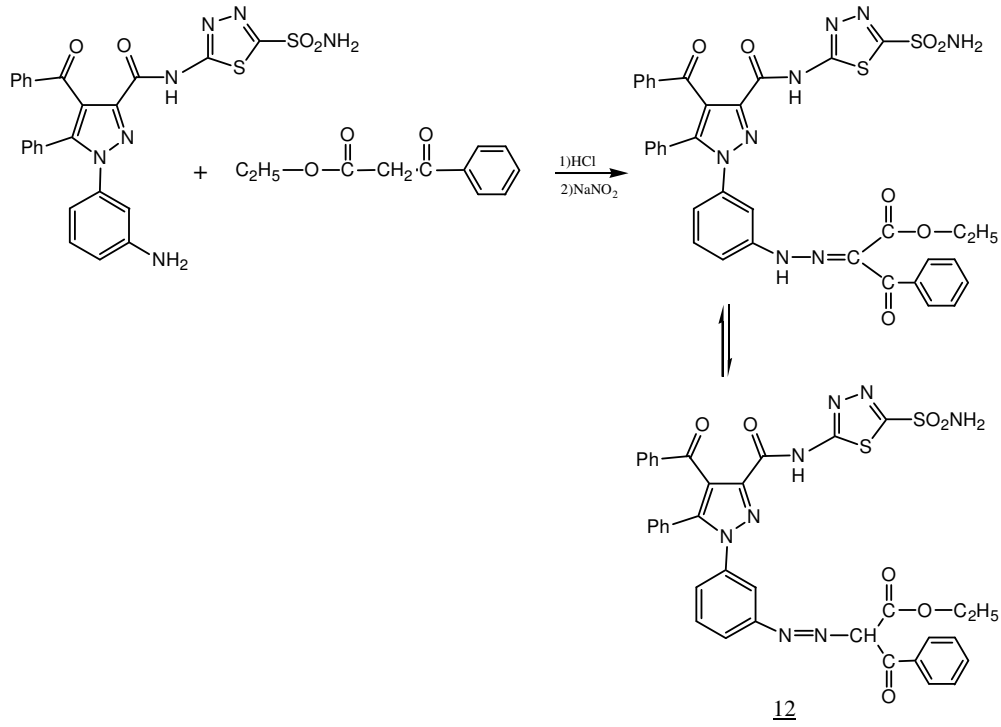
11 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.26.) gözlenen 717,2 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütle ile tam olarak örtüşmektedir.

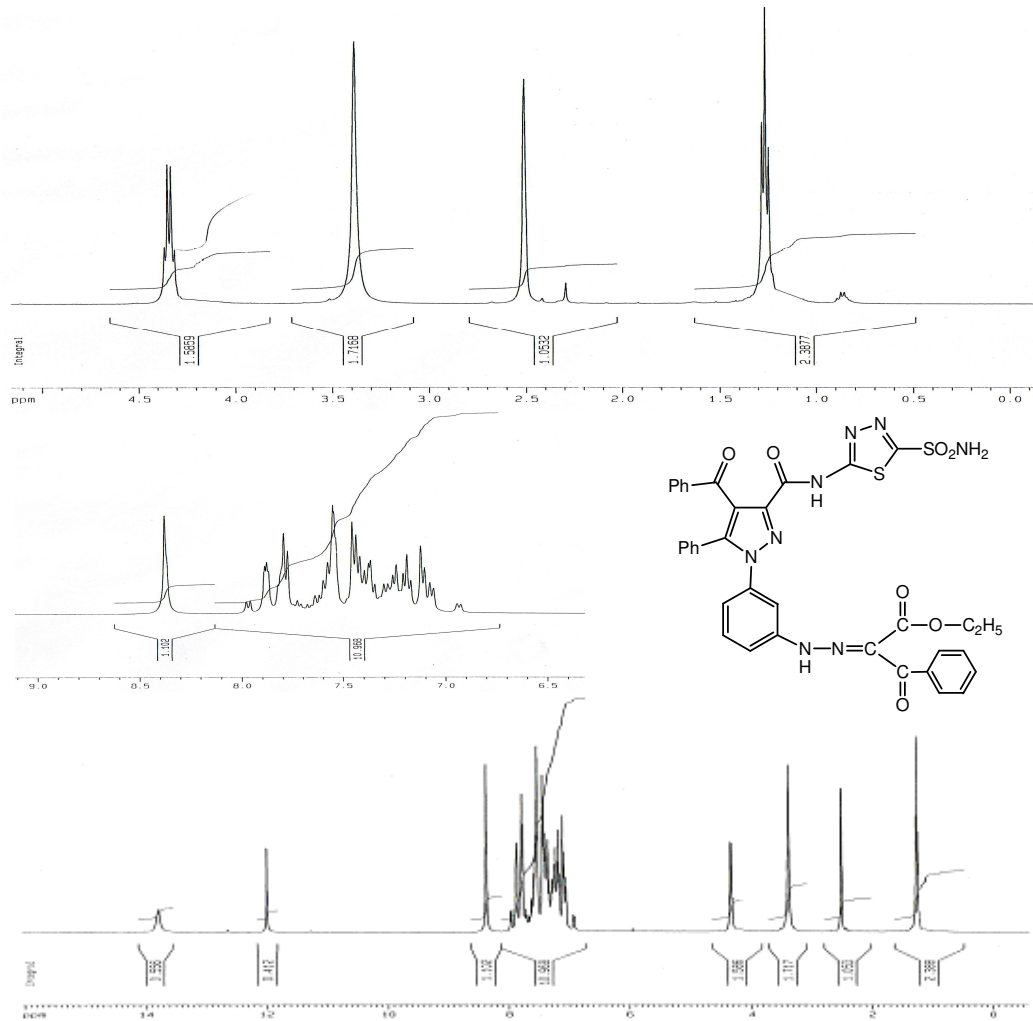
5.9. (2) Bileşiğinin Etilbenzoilasetat ile Reaksiyonu

2 bileşiğinin 1 mmölü; 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 soğutuldu, 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.

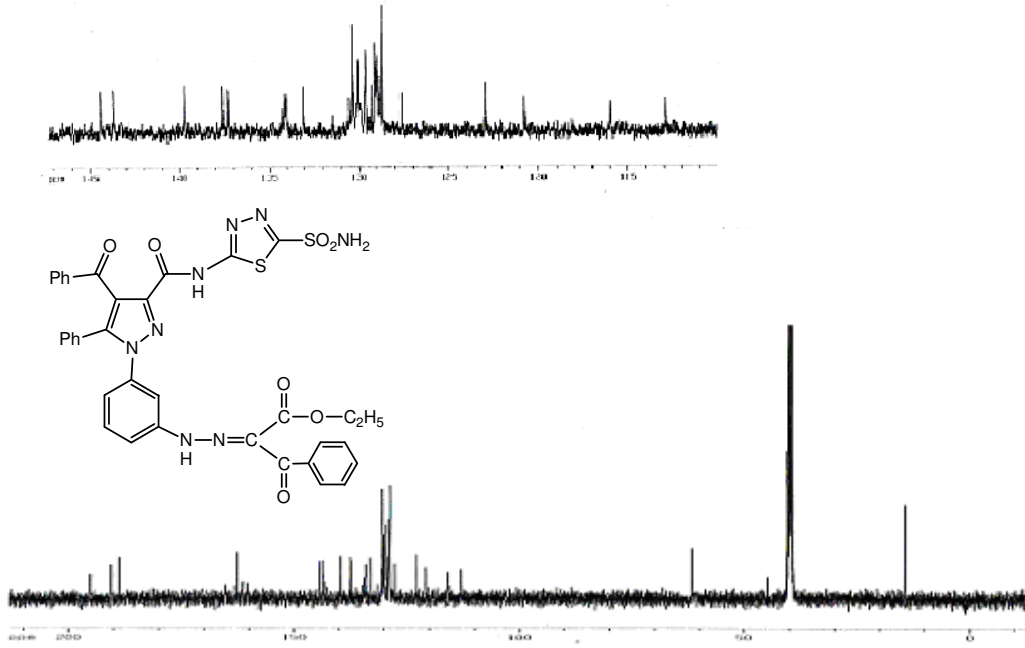
1 mmol etilbenzoilasetat 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın pH'ı 3-4 arasına ayarlandı. Bu şekilde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





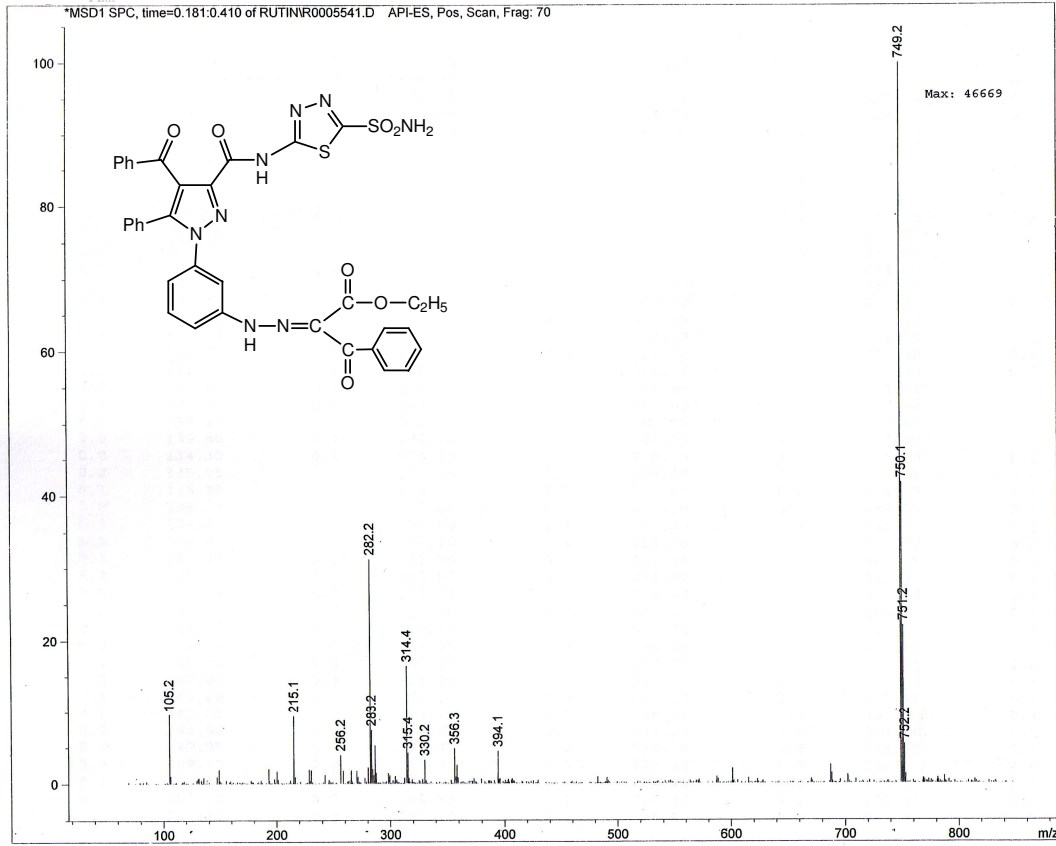
Şekil 5.28. (12) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

12 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.28.) incelendiğinde, $\delta=13.80$ ppm'de amite ait NH protonuna ait sinyal görülmektedir. $\delta=12.00$ ppm'de NH-N=C \leftrightarrow N=N-CH denge durumunda olup buradaki NH'nin protonuna ait sinyal gözlenmektedir. $\delta=8.40$ ppm'de sülfonamide ait NH₂ protonlarının sinyali görülmektedir. Aromatik protonlar ise $\delta=6.90-8.10$ ppm aralığında sinyal vermektedir. $\delta=4.40$ ppm'de O-CH₂ protonlarına ait quartet sinyal görünmektedir. $\delta=3.40$ ppm'de CH'in protonuna ait sinyal, $\delta=1.40$ ppm'de ise CH₃ protonlarına ait triplet sinyal görünmektedir.



Şekil 5.29. (12) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

12 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.29.) incelendiğinde, gözlenen toplam 30 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=192.54$ ppm'deki sinyal pirazol halkasının benzoil (C=O) karboniline, $\delta=190.46$ ppm'deki sinyal diğer benzoil karboniline aittir. Ester karboniline ait sinyal $\delta=189.26$ ppm'de gözlenirken, $\delta=162.70$ ppm'de amit karboniline ait sinyal gözlenmektedir. $\delta=115.96$ - 144.43 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik karbon atomlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=61.80$ ppm'de O- CH_2 karbon atomuna, $\delta=14.30$ ppm'de ise CH_3 karbon atomuna ait sinyaller gözlenmektedir. $\delta=46.03$ ppm'de ise CH karbon atomuna ait sinyal görülmektedir.



Şekil 5.30. (12) Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

12 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.30.) gözlenen 749,2 m/z'deki keskin sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

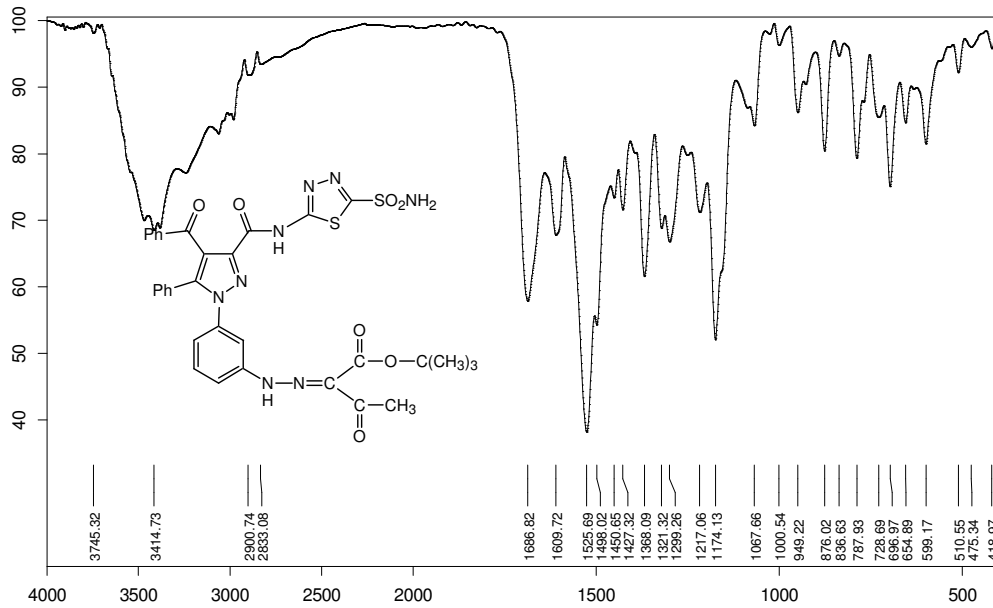
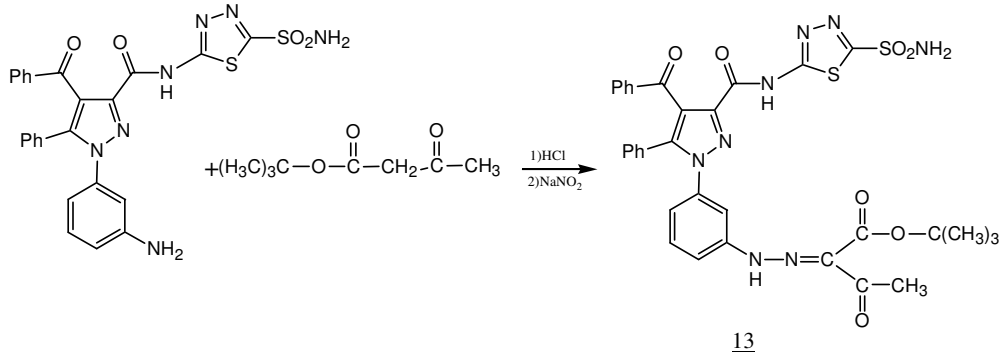
5.10. (2) Bileşiğinin t-butilasetoasetat ile Reaksiyonu

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°C'ye soğutulurken, 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.

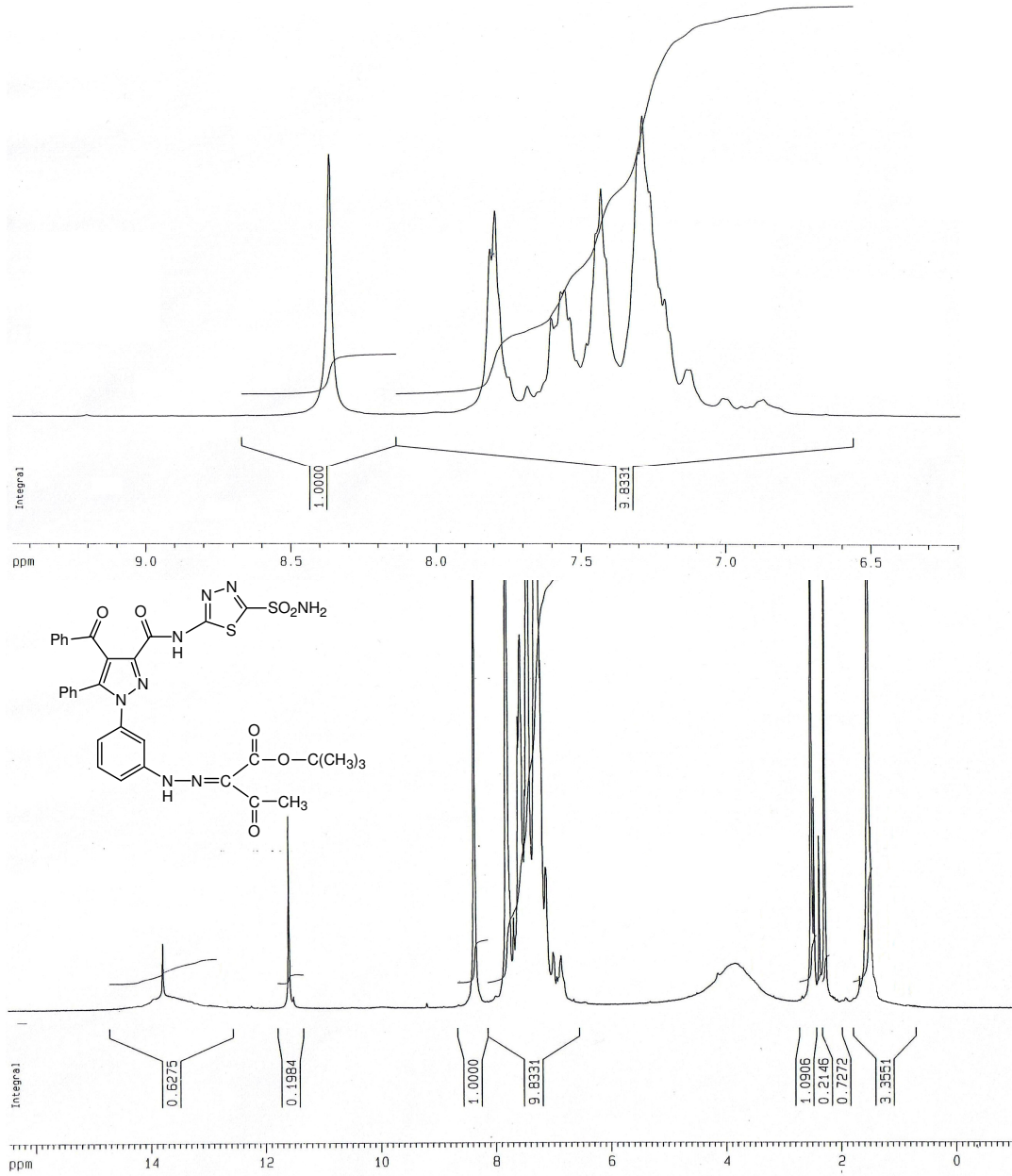
1 mmol t-butilasetoasetat 10 mL etanol içinde çözüldü. Karışım tuz-buz banyosunda soğutuldu. Soğutulan bu çözelti, daha önce 2 bileşiği ile hazırlanmış olan soğuk diazonyum tuzu çözeltisi üzerine, damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışımın

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, 13 bileşiği elde edildi.



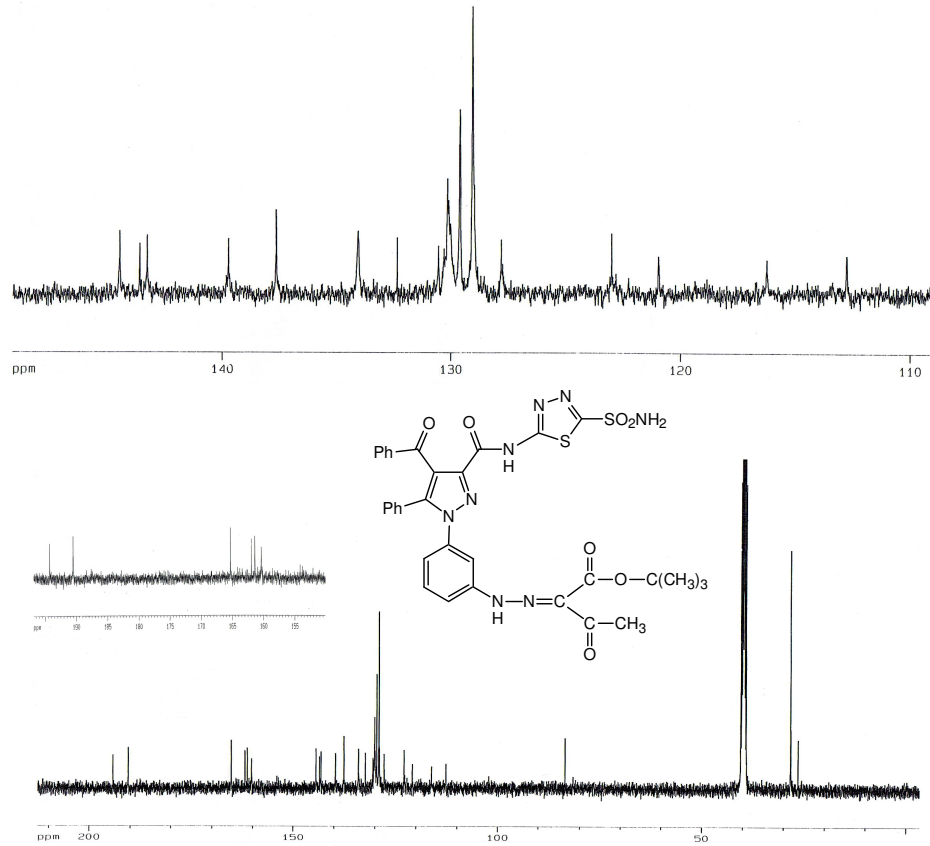
Şekil 5.31. (13) Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 5.31. de görülen 13 bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200-3500 cm^{-1} de N-H gerilme bandı gözlenmektedir. 3062 cm^{-1} de görülen band aromatik C-H gerilme bandı, 2833 cm^{-1} de görülen band alifatik C-H gerilme bandına aittir. 1686 cm^{-1} ve 1609 cm^{-1} 'de görülen bandlar C=O gerilmelerinden ileri gelmektedir. 1450 cm^{-1} ile 1525 cm^{-1} arasında görülen bandlar ise aromatik C=C gerilme bandlarıdır. 1217 cm^{-1} de görülen band C-O gerilme bandını, 1174 cm^{-1} de görülen band ise C-N gerilme bandını göstermektedir.



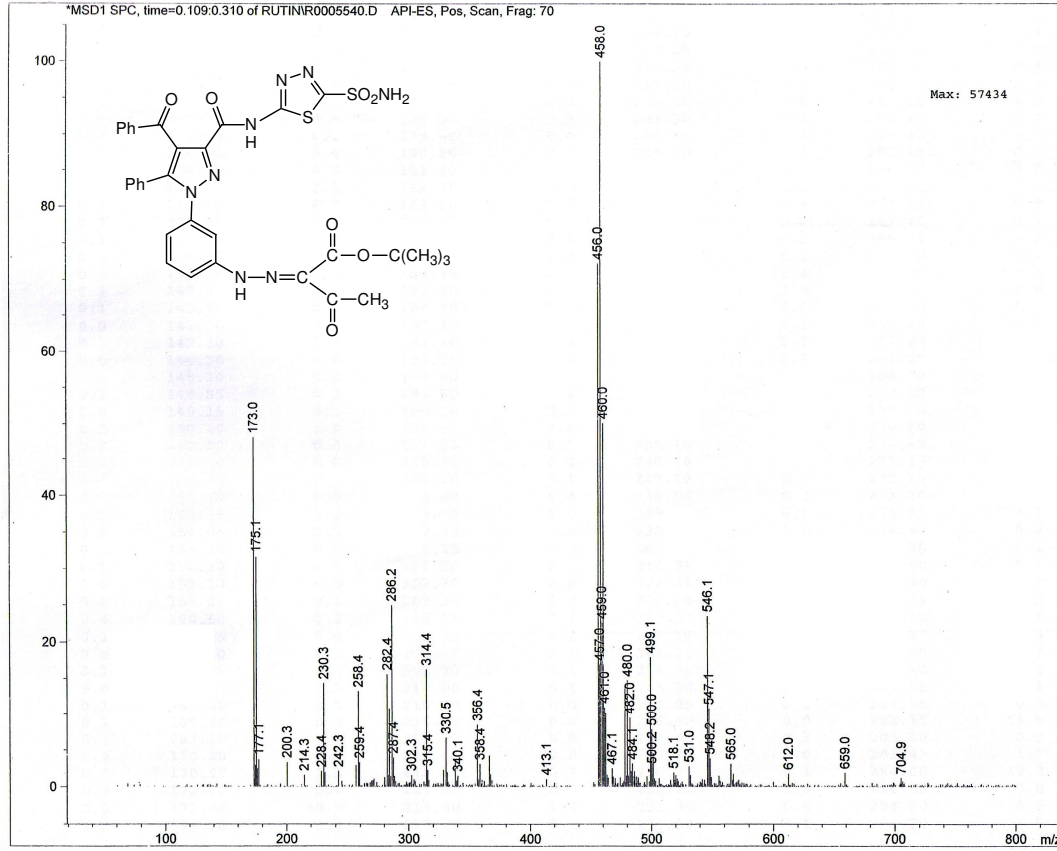
Şekil 5.32. (13) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

13 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.32.) incelendiğinde, $\delta=13.80$ ppm'de amite ait NH protonunun sinyali görülmektedir. $\delta=11.70$ ppm'de $\text{NH-N}=\text{C}$ protonuna ait sinyal gözlenmektedir. $\delta=8.40$ ppm'de sülfonamide ait NH_2 protonlarının sinyali görülmektedir. Aromatik protonlar ise $\delta=6.90-7.90$ ppm aralığında sinyal vermektedir. $\delta=2.40$ ppm'de t-bütül $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ protonlarına ait multipler, $\delta=1.50$ ppm'de CH_3 protonlarına ait sinyal gözlenmektedir.



Şekil 5.33. (13) Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

13 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 5.33.) incelendiğinde, gözlenen toplam 27 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=194.31$ ppm'deki sinyal asetil (C=O) karboniline, $\delta=190.55$ ppm'deki sinyal pirazol halkasının benzoil (C=O) karboniline aittir. $\delta=165.34$ ppm'deki sinyal ester (C=O) karbonilinden, $\delta=161.95$ ppm'deki sinyal ise amit (C=O) karbonilinden kaynaklanmaktadır. $\delta=161.39$ ppm ve $\delta=160.38$ ppm'de gözlenen iki sinyal ise tiyadiazol halkasındaki iki quarterner karbon atomuna aittir. Aromatik karbon atomları ise $\delta=112.77-144.46$ ppm aralığında sinyal vermektedir. $\delta=83.59$ ppm'de t-bütül $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ karbon atomuna ait sinyal görünmektedir. $\delta=28.24$ ppm'de karbonile bağlı CH_3 karbon atomuna ait sinyal, $\delta=26.48$ ppm'de ise $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ karbon atomuna ait sinyal gözlenmektedir.



Şekil 5.34. (13) Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

13 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 5.34.) gözlenen 714,9 m/z'deki sinyal bileşiğin molekül kütle ile tam olarak örtüşmektedir.

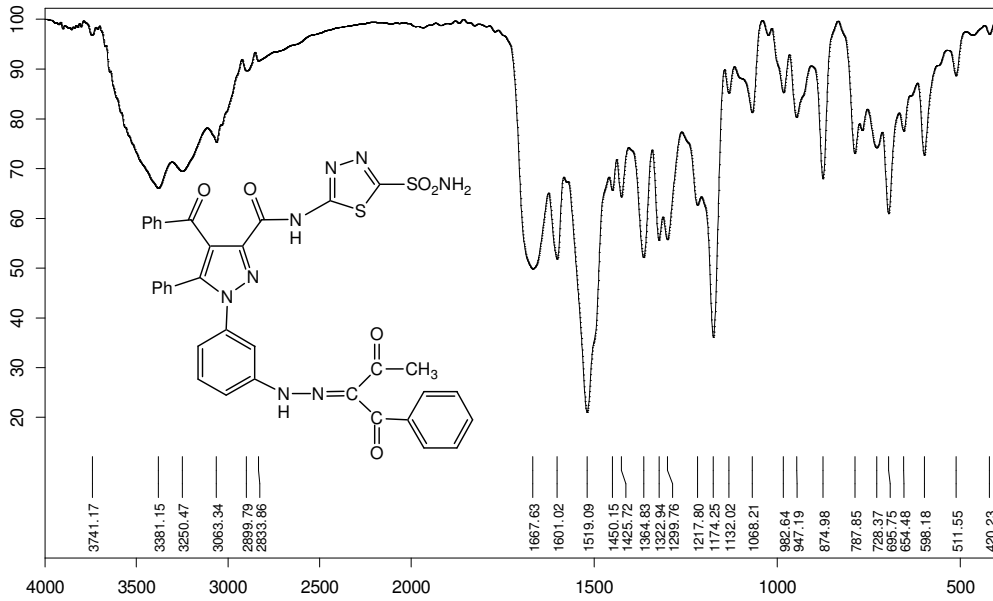
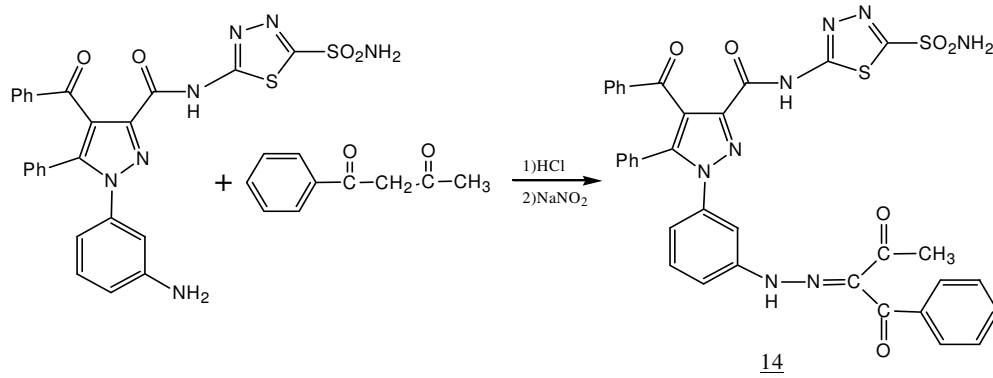
5.11. (2) Bileşiğinin Benzoilaseton ile Reaksiyonu

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^oye soğutulurak, manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

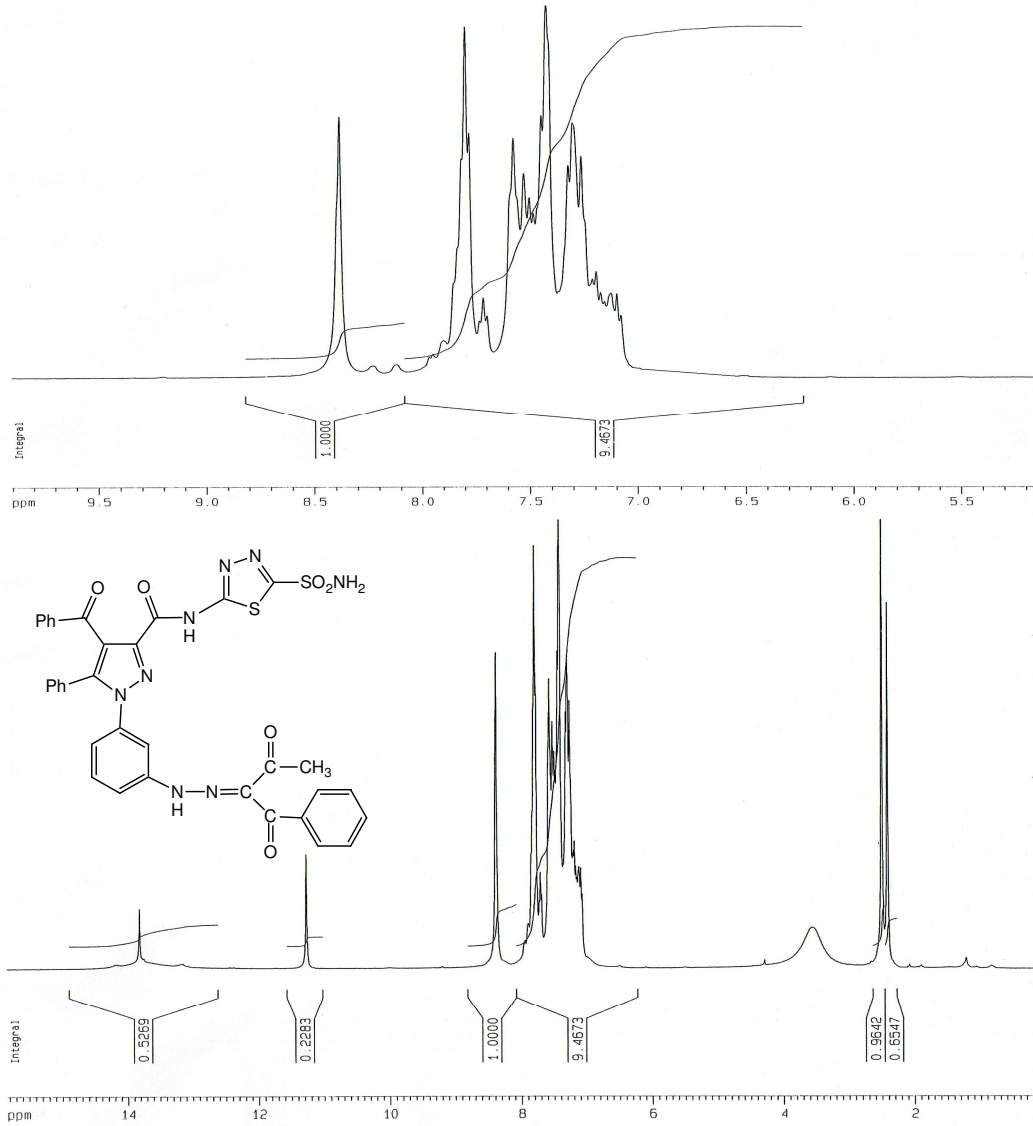
1.2 mmol NaNO₂ yaklaşık olarak 10 mL suda çözüldü. Tuz-buz banyosunda soğutuldu. Hazırlanan çözelti, 2 bileşiğinin çözeltisine sıcaklık 0°C' nin üzerine çıkmayacak şekilde, yavaş yavaş eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karıştırma işlemine yaklaşık yarım saat daha devam edildi. Böylece diazonyum tuzu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

1 mmol benzoilaseton 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 süzülür ve kurutuldu. Etanol-su karışımından saflaştırılarak, **14** bileşiği elde edildi.

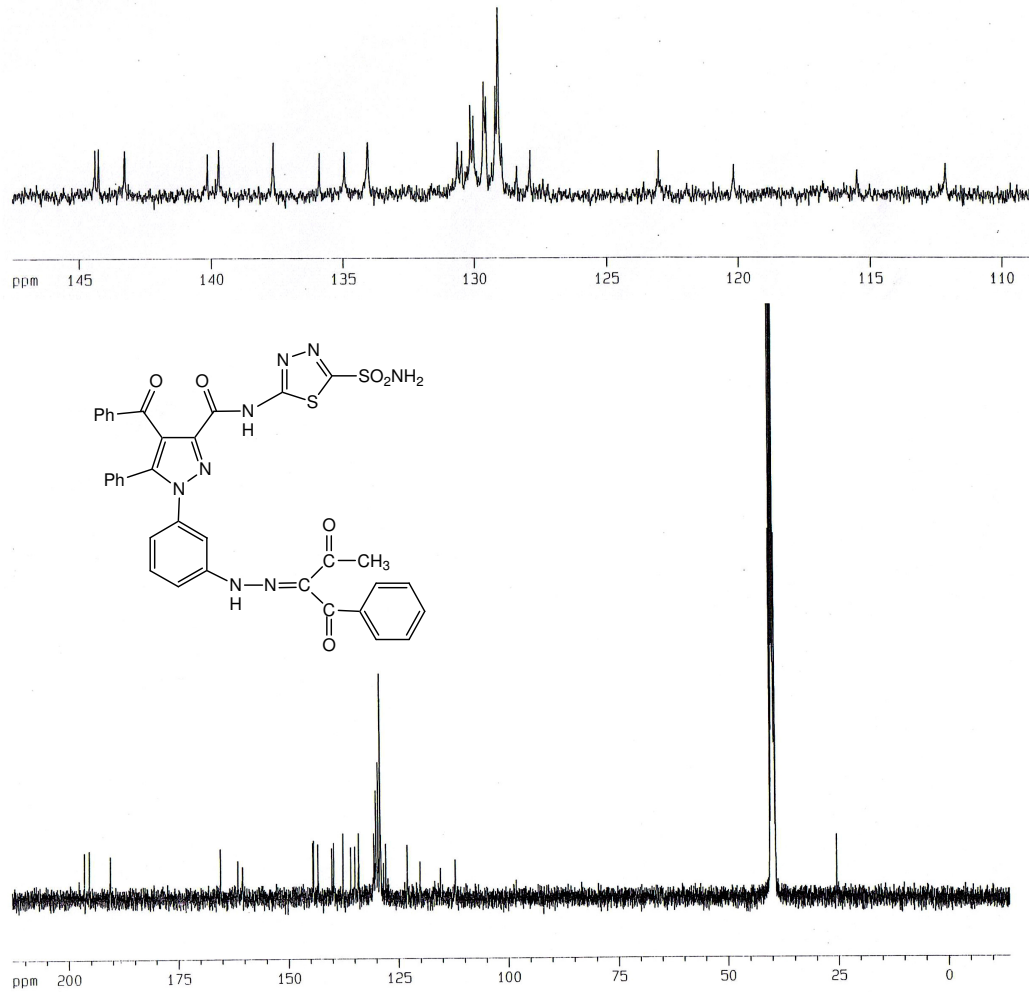


Şekil 5.35. de görülen **14** bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında; 3200 cm^{-1} ile 3500 cm^{-1} arasında N-H gerilme bandı gözlenmektedir. 3063 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı, 2833 cm^{-1} 'de ise alifatik C-H gerilme bandı görülmektedir. 1667 cm^{-1} görülen bandlar C=O gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 1450 cm^{-1} ile 1519 cm^{-1} arasında aromatik C=C gerilme bandları gözlenmektedir. 1217 cm^{-1} 'de görülen band C-O gerilme bandı, 1174 cm^{-1} 'de görülen band ise C-N gerilme bandını göstermektedir.



Şekil 5.36. (14) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

14 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 5.36.) incelendiğinde, δ=13.80 ppm'de amite ait NH protonunun sinyali görülmektedir. δ =11.30 ppm'de NH-N=C protonuna ait sinyal gözlenmektedir. Sülfonamide ait NH₂ protonları ise δ =8.40 ppm'de sinyal vermektedir. δ=7.20-7.80 ppm aralığında aromatik protonlar sinyal vermektedir. δ=2.40 ppm'de CH₃ protonlarına ait singlet sinyal görünmektedir.



Şekil 5.37. (14) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

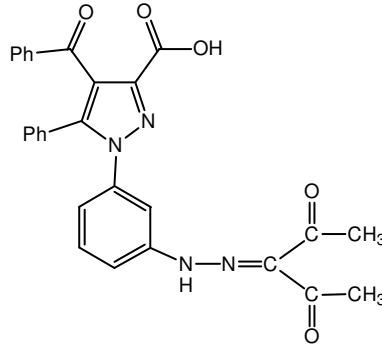
14 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 5.37.) incelendiğinde, gözlenen toplam 29 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=196.52$ ppm'deki sinyal asetil (C=O) karboniline, $\delta=195.39$ ppm'deki sinyal pirazol halkasının benzoil (C=O) karboniline aittir. $\delta=190.56$ ppm'de diğer benzoil (C=O) karboniline ait sinyal gözlenirken, $\delta=165.35$ ppm'de amit (C=O) karboniline ait sinyal görülmektedir. $\delta=161,39$ ve $\delta=160,38$ ppm'deki iki sinyal ise tiyadiazol halkasındaki iki quarterner karbon atomundan kaynaklanmaktadır. $\delta=112.14$ - 144.40 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik karbon atomlarına aittir. $\delta=25.47$ ppm'de CH_3 karbonuna ait sinyal görülmektedir.

6. BULGULAR

6.1. 1-{3-[N'-(1-Asetil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-4-benzoil-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,383 g) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki 1 mmol (0,10 g) asetilaseton etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken koyu sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %51)



Erime noktası	222 ⁰ C
C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₅	494.5 g/mol
¹H-NMR (400 MHz, DMSO)	
δ = 13.80 ppm	((NH-N=C) protonu)
δ = 13.05 ppm	(Asite ait (OH) protonu)
δ = 7.10-7.90 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 2.50 ppm ve 2.30 ppm	(Alifatik CH ₃ protonları)

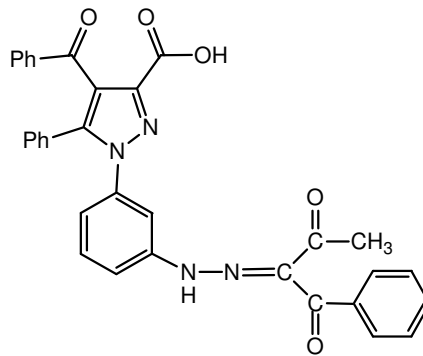
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 197.46$ ve 196.79 ppm	(Asetil C=O)
$\delta = 191.28$ ppm	(Benzoil C=O)
$\delta = 162.78$ ppm	(Asit C=O)
$\delta = 113.60-143.43$ ppm	(Aromatik karbon atomları)
$\delta = 26.88$ ve 31.67 ppm	(Alifatik CH ₃ karbon atomları)

6.2. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit, (4)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,383 g) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta 1 mmol (0,162 g) benzoilaseton etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken açık sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %85.7)



Erime noktası	126 ⁰ C
C ₃₃ H ₂₄ N ₄ O ₅	556.57 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

$\delta = 13.00$ ppm	(Asit OH protonu)
$\delta = 11.20$ ppm	(NH protonu)
$\delta = 6.90-7.90$ ppm	(Aromatik protonlar)
$\delta = 2.50$ ppm	(Alifatik CH ₃ protonları)

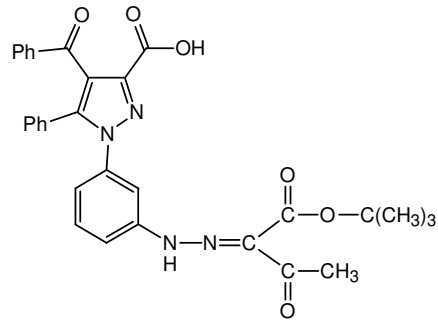
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 196.49$ ppm	(Asetil C=O)
$\delta = 195.43$ ppm	(Pirazol halkası benzoil C=O)
$\delta = 191.30$ ppm	(Benzoil C=O)
$\delta = 162.78$ ppm	(Asit C=O)
$\delta = 112.19-144.32$ ppm	(Aromatik karbon atomları)
$\delta = 30.67$ ppm	(CH karbonu)
$\delta = 25.40$ ppm	(CH ₃ karbonu)

6.3. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-tert-bütoksikarbonil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,383 g) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki 1 mmol (0,158 g) t-bütülasetoasetat etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %48.5)



Erime noktası	230 ⁰ C
C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₆	552.58 g/mol

IR

2500-3500 cm ⁻¹	(Asite ait O-H)
3059 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2900 cm ⁻¹	(Alifatik CH)
1718 cm ⁻¹	(Benzoil ve asetil C=O)
1666 cm ⁻¹	(Ester C=O)
1605 cm ⁻¹	(Asit C=O)
1461-1540 cm ⁻¹	(Aromatik C=C)
1228 cm ⁻¹	(Estere ait C-O)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 12.70 ppm	(Asite ait OH)
δ = 11.20 ppm	(NH-N=C protonu)
δ = 6.90-7.90 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 2.60 ppm	(OC(CH ₃) ₃ protonları)
δ = 1.50 ppm	(CH ₃ protonları)

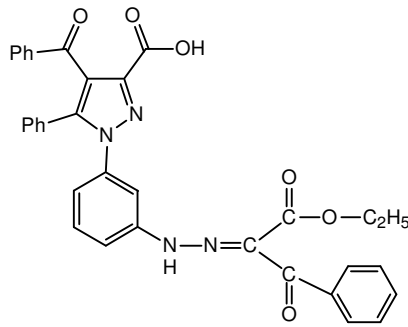
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 195.47$ ppm	(Asetil C=O)
$\delta = 191.86$ ppm	(Pirazol halkası Benzoil C=O)
$\delta = 185.38$ ppm	(Asit C=O)
$\delta = 163.86$ ppm	(Ester C=O)
$\delta = 123.19-154.84$ ppm	(Aromatik karbon atomları)
$\delta = 82.68$ ppm	(OC(CH ₃) ₃) karbon atomu)
$\delta = 28.39$ ppm	(C(CH ₃) ₃) karbon atomu
$\delta = 21.58$ ppm	(CH ₃) karbon atomu

6.4. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-etoksikarbonil-2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (7)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiyeye 1 mmol (0,383 g) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözüneceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta 1 mmol (0,192 g) etilbenzoilasetat etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %41 .5)



Erime noktası	147 ⁰ C
C ₃₄ H ₂₆ N ₄ O ₆	586.59 g/mol

IR

2500-3500 cm ⁻¹	(Asite ait O-H)
2835 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1724 cm ⁻¹	(Benzoil C=O)
1666 cm ⁻¹	(Ester C=O)
1607 cm ⁻¹	(Asit C=O)
1463-1534 cm ⁻¹	(Aromatik C=C)
1223 cm ⁻¹	(Ester C-O)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 12.70 ppm	(Asite ait OH protonu)
δ = 11.90 ppm	(NH-N=C protonu)
δ = 7.20-7.90 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 4.30 ppm	(CH ₂ protonları)
δ = 1.30 ppm	(CH ₃ protonları)

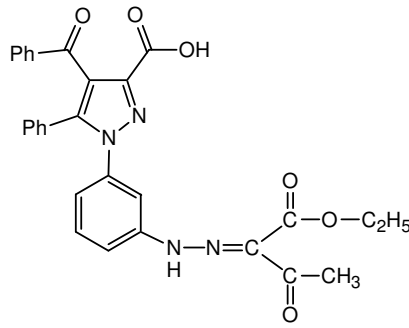
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 191.65 ppm	(Pirazol halkası Benzoil C=O)
δ = 189.27 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 163.46 ppm	(Asit C=O)
δ = 162.75 ppm	(Ester C=O)
δ = 145.60-123.31 ppm	(Aromatik karbon atomları)
δ = 61.79 ppm	(O-CH ₂ karbon atomu)
δ = 14.33 ppm	(CH ₃ karbon atomu)

6.5. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-etoksikarbonil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (8)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,383 g) 1 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki 1 mmol (0,130 g) etilasetoasetat etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken açık sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %46.7)



Erime noktası	240°C
C ₂₉ H ₂₄ N ₄ O ₆	524.52 g/mol
IR	
2500-3500 cm ⁻¹	(Asite ait O-H)
3060 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2835 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1665 cm ⁻¹	(Benzoil, asetil ve ester C=O)
1609 cm ⁻¹	(Asit C=O)
1460-1541 cm ⁻¹	(Aromatik C=C)
1186 cm ⁻¹	(C-O)

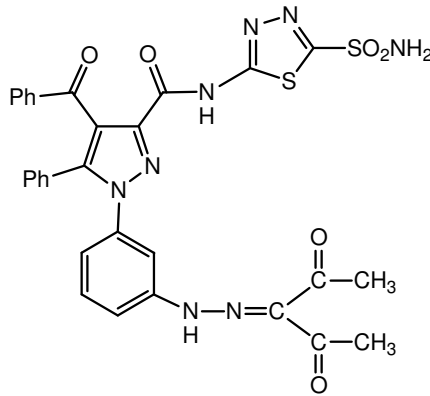
¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

$\delta = 12.80$ ppm	(Asit OH)
$\delta = 11.60$ ppm	(NH-N=C protonu)
$\delta = 7.10-7.80$ ppm	(Aromatik C=C)
$\delta = 4.30$ ppm	(O-CH ₂ protonları)
$\delta = 1.25$ ppm	(O-CH ₂ -CH ₃ protonları)
$\delta = 1.90$ ppm	(O=C-CH ₃ protonları)

6.6. 4-benzoil-1-(3-((2,4-dioxopentan-3-il)diazenil)fenil)-5-fenil-N-(5-sulfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit (9)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,545 g) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki 1 mmol (0,10 g) asetilaseton etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %49.8)



Erime noktası

174°C

$C_{30}H_{24}N_8O_6S_2$ 656.69 g/mol

IR

3200-3500 cm^{-1}	(Moleküldeki N-H)
3061 cm^{-1}	(Aromatik C-H)
2838 cm^{-1}	(Alifatik C-H)
1677 cm^{-1}	(C=O gerilme bandı)
1598 cm^{-1}	(N-H eğilme bandı)
1448-1519 cm^{-1}	(Aromatik C=C)
1175 cm^{-1}	(C-N gerilme bandı)

1H -NMR (400 MHz, DMSO)

$\delta = 13.80$ ppm	(Amite ait N-H protonu)
$\delta = 8.50$ ppm	(Sülfonamide ait NH_2 protonları)
$\delta = 7.10$ -7.80 ppm	(Aromatik protonlar)
$\delta = 2.60$ ppm	(Alifatik C-H protonu)
$\delta = 2.50$ ppm	(Alifatik $C-H_3$ protonları)

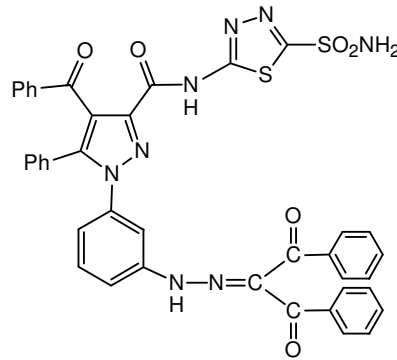
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 197.56$ ppm ve 196.82 ppm	(Asetil C=O)
$\delta = 190.52$ ppm	(Benzoil C=O)
$\delta = 165.33$ ppm	(Amit C=O)
$\delta = 160.35$ ve 161.359 ppm	(Tiyadiazol halkası quarterner karbon atomları)
$\delta = 122.93$ -144.55 ppm	(Aromatik karbon atomları)
$\delta = 31.70$ ppm	(Alifatik CH karbon atomu)
$\delta = 26.96$ ppm	(Alifatik CH_3 karbon atomu)

6.7. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-2-fenil-etiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amit (10)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,545 g) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki 1 mmol (0,226 g) dibenzoilmetan etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken limon sarısı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %88)



Erime noktası	128 ⁰ C
C ₄₀ H ₂₈ N ₈ O ₆ S ₂	780.83 g/mol

IR

3200-3500 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
3061 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2838 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1680 cm ⁻¹	(C=O)
1598 cm ⁻¹	(N-H eğilme bandı)
1495-1523 cm ⁻¹	(Aromatik C=C)
1174 cm ⁻¹	(C-N Gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

$\delta = 13.80$ ppm	(Amite ait N-H protonu)
$\delta = 8.40$ ppm	(Sülfonamide ait NH ₂ protonları)
$\delta = 7.10-8.20$ ppm	(Aromatik protonlar)
$\delta = 4.90$ ppm	(C-H protonu)
$\delta = 11.80$ ppm	(N-H protonu)

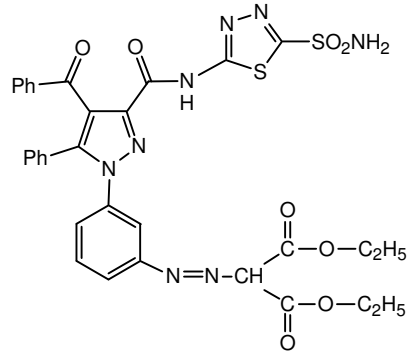
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 190.53$ ppm	(Pirazol halka benzoil C=O)
$\delta = 185.80$ ppm	(Benzoil C=O)
$\delta = 165.35$ ppm	(Amid C=O)
$\delta = 162.48$ ve 160.57 ppm	(Tiyadiazol halkası quarterner karbon atomları)
$\delta = 122.93-144.53$ ppm	(Aromatik karbon atomları)
$\delta = 93.73$ ppm	(C-H karbon atomu)

6.8. 2-{3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol-1-il]-fenilazo}-malonik asit dietil ester (11)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,545 g) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,08 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kaptaki 1 mmol (0,160 g) dietilmalonat etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken krem renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %38)



Erime noktası	181 ⁰ C
C ₃₂ H ₂₈ N ₈ O ₈ S ₂	716.75 g/mol
IR	
3200-3500 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
3061 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2898 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1683 cm ⁻¹	(Ester ve Benzoil C=O)
1612 cm ⁻¹	(Amit C=O)
1596 cm ⁻¹	(N-H eğilmesi)
1525-1496 cm ⁻¹	(C=C gerilmesi)
1174 cm ⁻¹	(C-N gerilmesi)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 12.00 ppm	(Amite ait N-H protonu)
δ = 8.50 ppm	(Sülfonamide ait NH ₂ protonları)
δ = 7.20-7.90 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 4.20 ppm	(CH ₂ protonları)
δ = 3.60 ppm	(CH protonu)

$\delta = 1.30$ ppm (CH₃ protonları)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 190.52$ ppm (Benzoil C=O)

$\delta = 167.70$ ppm (EsterC=O)

$\delta = 165.48$ ppm (Amit C=O)

$\delta = 161.38$ ve 160.90 ppm (Tiyadiazol halkası quarterner karbon atomları)

$\delta = 122.97$ - 144.60 ppm (Aromatik C=C karbonları)

$\delta = 60.50$ ppm (CH₂ karbonu)

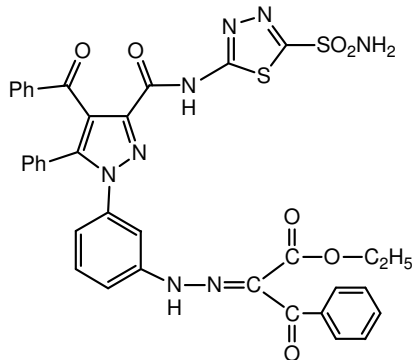
$\delta = 71.22$ ppm (CH karbonu)

$\delta = 10.40$ ppm (CH₃ karbonu)

6.9. 2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol-1-il]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-3-fenil-propionik asit etil ester (12)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,545 g) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta 1 mmol (0,192 g) etilbenzoilasetat etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken limon sarısı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %84.78)



Erime noktası	145 ⁰ C
C ₃₆ H ₂₈ N ₈ O ₇ S ₂	748.79 g/mol

IR

3200-3500 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
3062 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2829 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1670 cm ⁻¹	(C=O gerilme bandı)
1599 cm ⁻¹	(N-H eğilme bandı)
1448 cm ⁻¹	(Aromatik C=C gerilme bandı)
1218 cm ⁻¹	(C-O gerilme bandı)
1175 cm ⁻¹	(C-N gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13.80 ppm	(Amite ait N-H protonu)
δ = 12.00 ppm	(NH protonu)
δ = 8.40 ppm	(Sülfonamide ait NH ₂ protonları)
δ = 6.90-8.10 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 4.40 ppm	(CH ₂ protonları)
δ = 3.40 ppm	(CH protonu)
δ = 1.40 ppm	(CH ₃ protonları)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

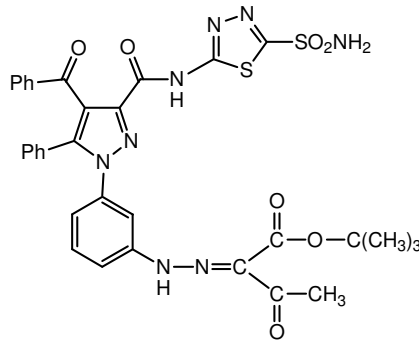
δ = 192.54 ppm	(Pirazol halkasına ait benzoil C=O)
δ = 190.46 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 189.26 ppm	(Ester C=O)

$\delta = 162.80$ ppm	(Amit C=O)
$\delta = 11.96-144.43$ ppm	(Aromatik C=C karbonları)
$\delta = 61.80$ ppm	(CH ₂ karbonu)
$\delta = 46.03$ ppm	(CH karbonu)
$\delta = 14.83$ ppm	(CH ₃ karbonu)

6.10. 2-({3-[4-Benzoil-5-fenil-3-(5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-pirazol -1-il]-fenil}-hidrazon)-3-oxo-butirik asit tert-butil ester (13)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiyeye 1 mmol (0,545 g) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta 1 mmol (0,158 g) t-bütilasetoasetat etilalkol içerisinde çözümlenerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken açık sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %84.78)



Erime noktası	217 ⁰ C
C ₃₃ H ₃₀ N ₈ O ₇ S ₂	714.77 g/mol
IR	
3200-3500 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)

3062 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2833 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1686 cm ⁻¹ ve 1609 cm ⁻¹	(C=O gerilme bandı)
1450-1525 cm ⁻¹	(Aromatik C=C gerilme bandı)
1217 cm ⁻¹	(C-O gerilme bandı)
1174 cm ⁻¹	(C-N gerilme bandı)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13.80 ppm	(Amite ait N-H protonu)
δ = 11.70 ppm	(NH protonu)
δ = 8.40 ppm	(Sülfonamide ait NH ₂ protonları)
δ = 6.90-7.90 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 2.40 ppm	(C(CH ₃) protonları)
δ = 1.50 ppm	(CH ₃ protonları)

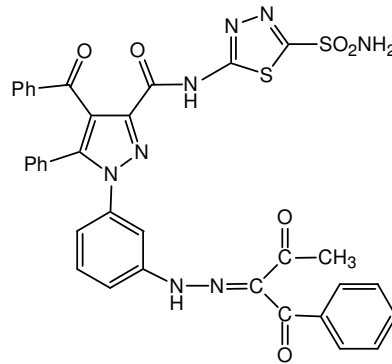
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 194.31 ppm	(Asetil C=O)
δ = 190.55 ppm	(Pirazol halka benzoil C=O)
δ = 165.34 ppm	(Ester C=O)
δ = 161.95 ppm	(Amit C=O)
δ = 112.77-144.66 ppm	(Aromatik C=C karbonları)
δ = 83.59 ppm	(OC(CH ₃) karbonları)
δ = 28.24 ppm	(Karbonile bağlı CH ₃ karbonu)
δ = 26.48 ppm	(C(CH ₃) karbonları)

6.11. 4-Benzoil-1-{3-[N'-(1-benzoil-2-oxo-propiliden)-hidrazin]-fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (5-sulfamoil-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-amit (14)

3 g sodyum asetat 10 ml su içerisinde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol (0,545 g) 2 bileşiği eklendi, tamamen çözününceye kadar etil alkol ilave edilerek 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 2 ml HCl ve 1.2 mmol (0,082 g) NaNO₂'nin sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Sıcaklığın 0-5°C'yi geçmemesine dikkat edilerek diazonyum tuzu hazırlandı.

Başka bir kapta 1 mmol (0,162 g) benzoilaseton etilalkol içerisinde çözülerek, daha önce hazırlanan diazonyum tuzu çözeltisine yavaşça ilave edildi. pH=3,5-4 arasına ayarlandı. 1 gün bekletilen karışımın dibinde çöken sarı renkli çökelek süzülerek alındı ve etanol-su karışımından saflaştırıldı. (Verim %68)



Erime noktası	174 ⁰ C
C ₃₅ H ₂₆ N ₈ O ₆ S ₂	718.76 g/mol
IR	
3200-3500 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
3063 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2833 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1667 cm ⁻¹	(C=O gerilme bandı)
1450-1519 cm ⁻¹	(C=C gerilme bandı)

1217 cm^{-1} (C-O gerilme bandı)

1174 cm^{-1} (C-N gerilme bandı)

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

$\delta = 13.80$ ppm (Amite ait N-H protonu)

$\delta = 11.30$ ppm (NH protonu)

$\delta = 8.40$ ppm (Sülfonamide ait NH_2 protonları)

$\delta = 7.80-7.10$ ppm (Aromatik protonlar)

$\delta = 2.40$ ppm (CH_3 protonları)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO)

$\delta = 196.52$ (Asetil C=O)

$\delta = 195.39$ ppm (Pirazol halkasına ait benzoil C=O)

$\delta = 190.56$ ppm (Benzoil C=O)

$\delta = 165.35$ ppm (Amit C=O)

$\delta = 161.39$ ve 160.38 ppm (Tiyadiazol halkası quarterner karbon atomları)

$\delta = 112.14-144.40$ ppm (Aromatik C=C karbon atomları)

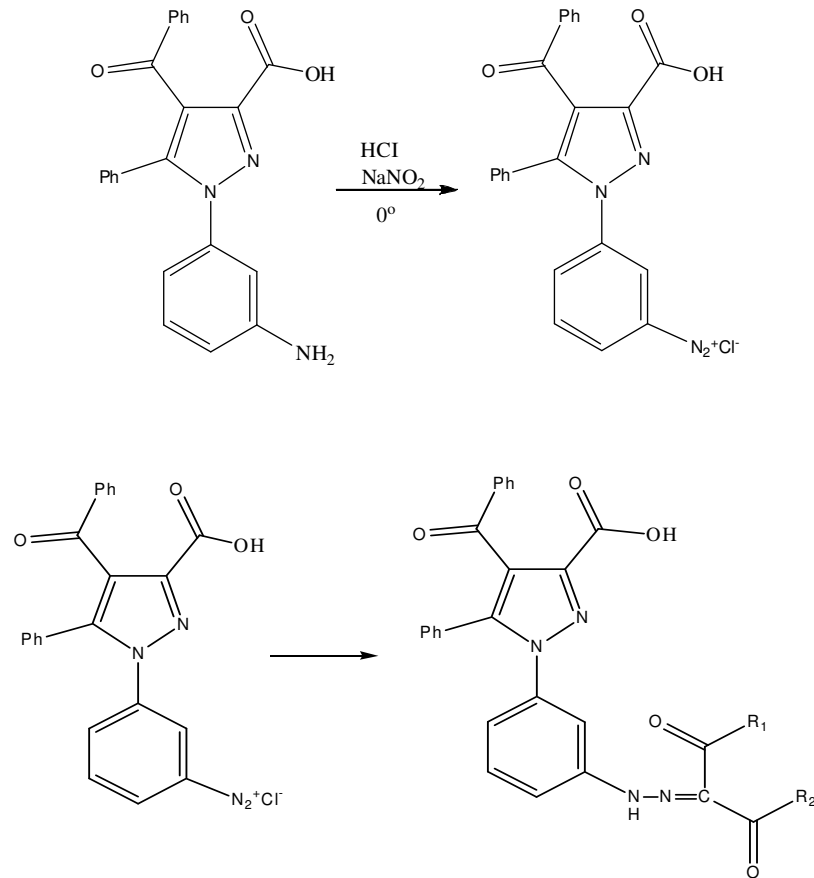
$\delta = 25.47$ ppm (CH_3 karbon atomu)

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

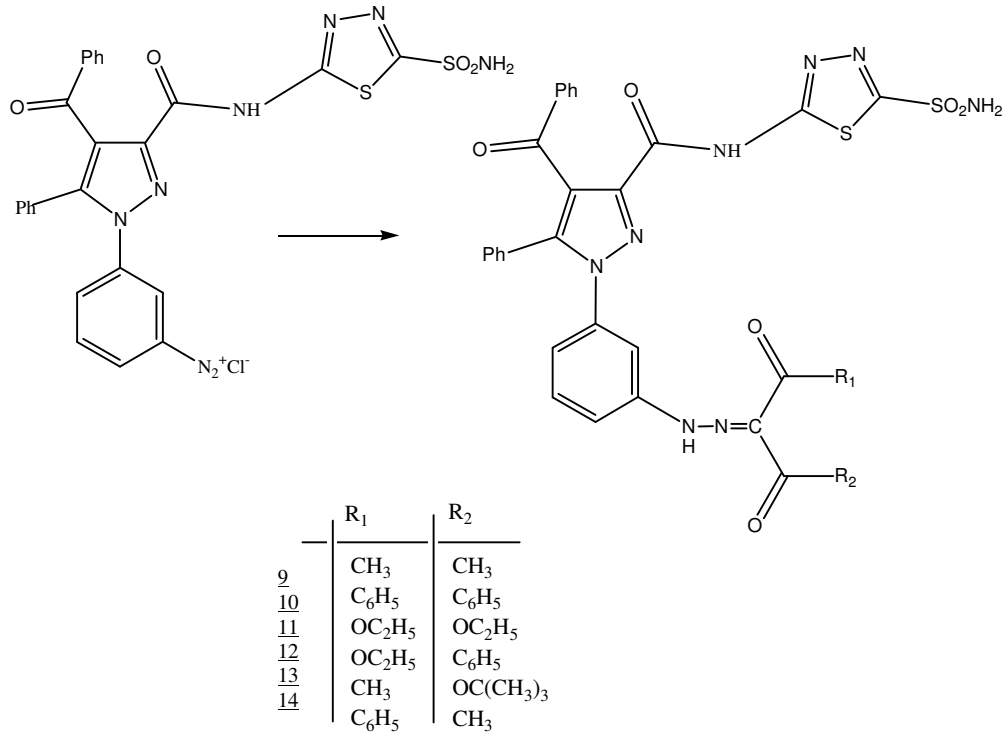
Yapılan bu çalışmada; biyolojik açıdan oldukça önemli olan pirazol karboksilik asitin yeni türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Kenetlenme tepkimelerinin, gerçekleştirilebilmesi için öncelikle; 1 ve 2 bileşiğinin diazonyum tuzları hazırlandı. Oluşan bileşiklerin çeşitli aktif karbonil bileşikleriyle kenetlenmesi sonucu 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 bileşikleri elde edildi.

Yapılan deneyler boyunca en iyi verimi elde edebilmek için farklı pH aralıkları denendi. Bu denemeler sonucu en uygun pH aralığının 3,5-4 arası olduğu belirlendi.



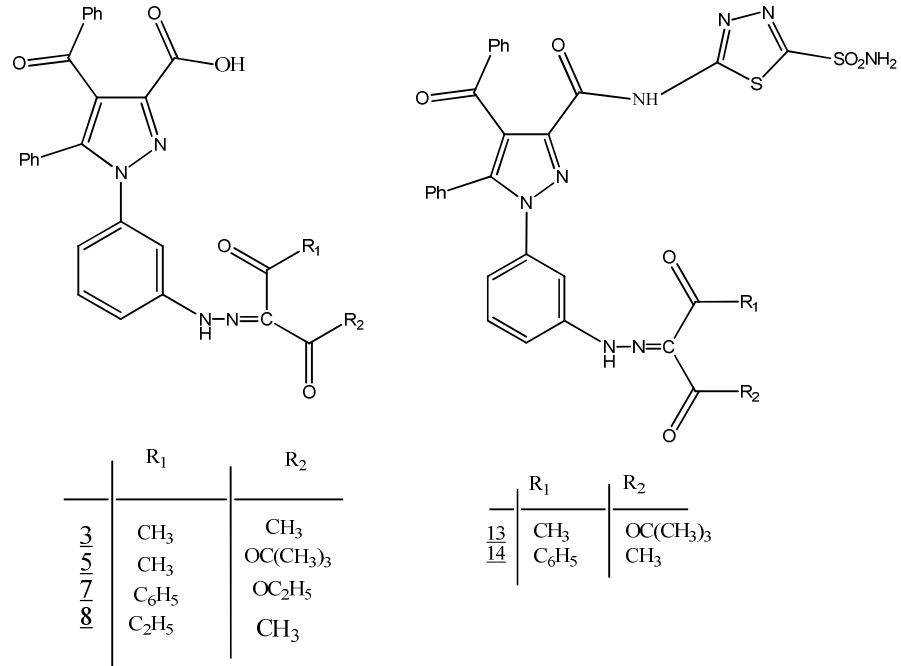
	R ₁	R ₂
<u>3</u>	CH ₃	CH ₃
<u>4</u>	CH ₃	C ₆ H ₅
<u>5</u>	CH ₃	OC(CH ₃) ₃
<u>7</u>	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅
<u>8</u>	C ₂ H ₅	CH ₃



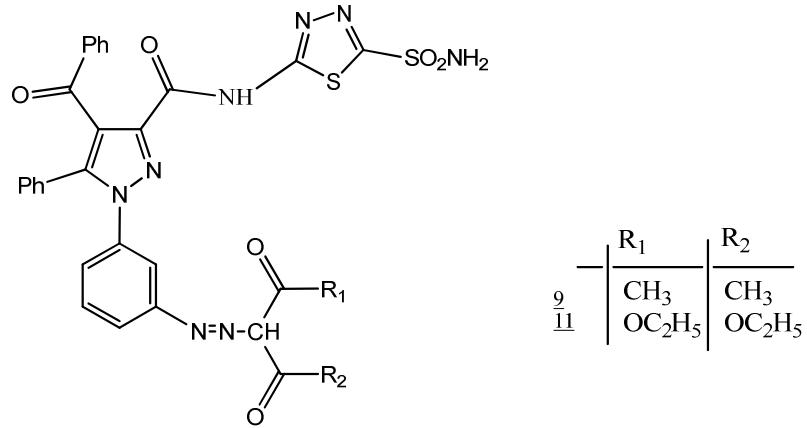
Kenetlenme tepkimesinin mekanizması, elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerinin mekanizmalarıyla aynıdır. İlk basamakta elektrofil nükleofilik substratın karbonuna bir kovalent bağla bağlanır. Ara ürün olarak *a*-kompleksi oluşur. Daha sonraki basamakta ise baza bir proton transferi olur. Bu mekanizma, bir seri azo kenetlenme tepkimesinin kinetik araştırmaları ile de ilk kez Zollinger tarafından doğrulanmıştır [35].

Fakat azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftinden dolayı; baza transfer olan proton rezonans olmaktadır. Bu sebepten dolayı oluşan ürünler denge halinde de bulunabilmektedir.

Bizim yaptığımız bu çalışmada; 3, 5, 7, 8, 13, ve 14 bileşiklerinin spektral analizlerine bakıldığında sırasıyla; $\delta = 13.80$ ppm, $\delta = 11.20$ ppm, $\delta = 11.90$ ppm, $\delta = 11.60$ ppm, $\delta = 11.70$ ppm ve $\delta = 11.30$ ppm'de N-H protonlarının gözlenmesi bu bileşiklerin yapılarının (NH-N=C) şeklinde olduğunu göstermektedir.

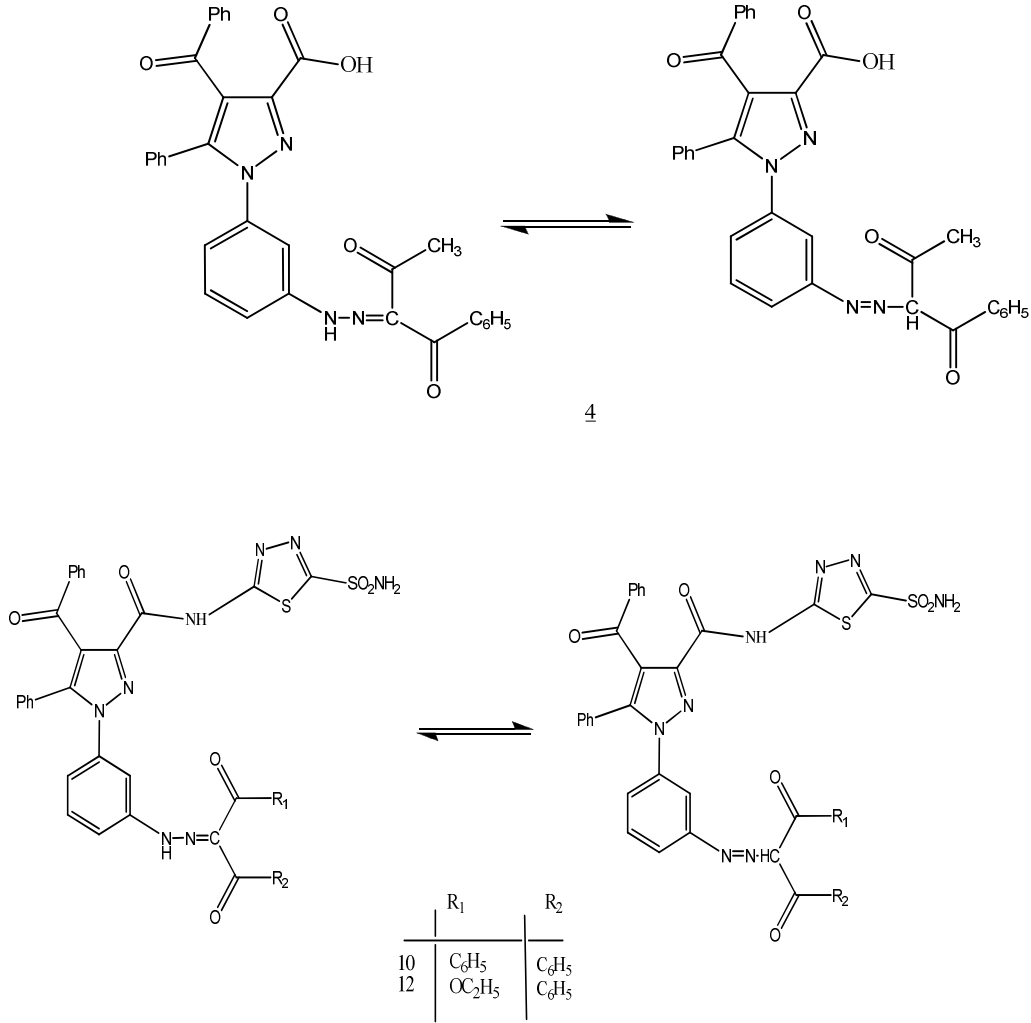


9 ve 11 bileşiklerinin spektrumlarına bakıldığında ise N-H protonları yerine $\delta = 2.60$ ppm ve $\delta = 3.60$ ppm'de C-H protonlarına ait sinyaller gözlenmektedir. Bu da bize yapının (NH-N=C) değil de (N=N-CH) yapısında olduğunu göstermektedir.



4 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 11,20$ ppm'de N-H protonu gözlenirken, ¹³CNMR spektrumunda ise $\delta = 30,86$ ppm'de CH karbon atomuna ait sinyal gözlenmektedir. 10 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında ise $\delta = 11,80$ ppm'de gözlenen N-H protonun yanı sıra $\delta = 4,90$ ppm'de C-H protonuna ait sinyal de gözlenmektedir. Yine 12 bileşiğinin ¹H-

NMR spektrumunda $\delta=12,00$ ppm'de N-H protonu gözlenirken $\delta=3,40$ ppm'de C-H protonuna ait sinyal de gözlenmektedir. Bu da bileşiklerin denge halinde bulduklarını göstermektedir.



Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada biyolojik aktiviteye sahip yeni pirazol karboksilik asit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler tezin bulgular kısmında verilmiş olup, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle (mass) spektrumları ile yapıları aydınlatılmıştır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Tozlu, İ., 2003, Bazı Yeni Pirazol ve Fused Pirazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Van. 1-2.
- [2] Ziegler, E., Eder, M., Belegatis, C. and Prewedourakis, E., 1967. Reaktionen von Furandion mit o-nucleophilen. *Monat. Chem.*, 98: 2249-2251.
- [3] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976. Cyclocondensation von Oxalyl Chlorid mit 1,3-H Aktiven Carbonyl-verbindingen. *Synthesis*, No:8, 546.
- [4] Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W. Und Igel, H., 1976. Zur reaction von furandion mit H-aktiven nucleophilen. *Synthesen Von Heterocyclen* 1511-1514.
- [5] Ziegler, E., Kollenz, G., Igel, H., 1971. Cycloadditionen nach Thermolyse Furandionen. *Monat. Chem.* 102; 1769.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Kollenz, G. ve Akçamur, Y., 1981. Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünfiring-dionen. *İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, Seri C: 46.59-74.
- [9] Kollenz, G., Igel, H. und Ziegler, E., 1972. *Synthesis Heterobicyclic Compounds.*, 679-680.
- [10] 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.
- [11] Ziegler, E., Kollenz, G. and Ott, W., 1973. Reaktionen von Furandion mit Schiffshen Basen. *Synthesis*,11:679-680.
- [12] Obata, N.and Takizawa, T., 1969.A Simple Synthesis Pirandion Derivatives (1). *Tetrahedron Lett.*, 3403.
- [13] 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.
- [14] 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
- [15] 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.
- [16] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1975. Reaktionen von Furandion mit Schiffschen Basen. *Synthesis*, No: 7, 433-434.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [17] Ott, W., 1976. Cycloadditionen von iminen furandion unter ringer weiterung. *Synthesis*, 478-479.
- [18] Akçamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M., von Scnering, H.G., 1986. Reactionen mit cyclischen Oxalylverbin dungen, XXIV. Zur Reaction von 4-benzoil-5-fenil-furan-2,3-dion mit phenyl hydrazonen bzw. Phenylhydrazin. *Monat. Chem.*, 117:231-245.
- [19] 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.
- [20] Şener, A., 1997. Reactions with various Nucleophile of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-pirazol-3-carboxylic acid, *J. Heterocycl. Chem.* 34, 221-224.
- [21] 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.
- [22] Morgan, G. T., Reilly, J., Non-aromatic diazonium salts.III. 3,5-dimethylpyrazole-4-diazonium salts and their azo derivaties. *J. Chem. Soc.* 105: 435-443,1914 (*Chem. Abst.* 8:1749,1914).
- [23] Morgan, G. T., Ackerman, I.; Substution in the pyrazole series. Halogen derivates of 3,5-dimethylpyrazole. *J. Chem. Soc.*, 123: 1308-1318;1923 (*Chem. Abst.* 17:2580,1923).
- [24] Ruccina, M.; 4-Aminopyrazoles and symmetrical 4,4-azopyrazoles from hydrazine and isonitroso 1,3-diketones. *Atti Accad. Sci. Lettere Arti Pallemo, Pt.*, 22, 119-123(1962).
- [25] Grinsteins, V., Veveries, A.; Guanidino beta-diketnes. I. Synthesis and properties of some amino and guanidino beta-diketones with the beta-diketone groups in the open chain. *Latvijās PSR; Zinatnu Akad. Vstis, Khim. Ser.* 3;463-471, 1962.
- [26] Reilley, J., Macsweeney, D.; Diazotiation in the pyrazole series. *Proc. Roy. Irish. Acad.* 39B; 497-504, 1930 (*Chem. Abst.* 25; 1523,1931).
- [27] Torf, S. F., Kudryashova N. I., Khromov-borisov, N. V., Mikhailova, T. A.; Synthesis of some pyrazole derivatives containing diethylaminoactamido or trimethylammonium groups in the 4-position. *Zh. Obshch. Khim.*, 32; 1740-1746, 1962 (*Chem. Abst.* 58;4540, 1963).
- [28] Padeikaya, E. N., Grandberg, İ.; Pyrazoles XXVII. The Synthesis and the antibacterial effect of sulfanilamidopyrazoles. *Westn. Mosk. Üniv.*, Ser. II, *Khim.* 18(1);69-73,1963.
- [29] Bianchi, M.; Hydroethylation of 3,5-dimethyl-4-aminopyrazole. *Ann. Chm.*, 56(1-2); 151-5; 1966 (*Chem. Abst.* 64; 175-171c, 1966).
- [30] Fabbrini, L.; The reaction of diazotized 4-aminobiohenyl at with alk. *Solns. Ann. Chim.* 45, 728-736 (1955).
- [31] Kuhn, L. P.; Catalytic Reduction with Hydrazine. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1510(1951).

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [32] Balcom, D, Furst, A.; Reductions with Hydrazine Hydrate Catalyzed by Raney Nickel. I. Aromatic Nitro Compounds to Amines. *J. Am. Chem. Soc.* 75, 4334(1953).
- [33] Pitre, D., Lorenzotti, E.; Partial Catalytic Hydrazine of Aromatic dinitro Compounds. *Chimia* 19(8), 462 (1965) (Chem. Abst. 63,13128h (1965).
- [34] Zupanic, B. G., Trpin, J.; Improved Method for Preparation of p-aminophenyl-acetic acid. *J. Prakt. Chem.*, 33, 307 (1966).
- [35] Rondestvedt, C. S., Johnson, T. A.; Explosion of an Arylhydroxylamine During Preparation of 2-Chloro-5-methylaniline. Failure of Palladium-Catalyzed hydrazine Reduction. *Synthesis*, 12851 (1977).
- [36] Miyata, T., Ishino, H., Hirashima, T.; Catalytic Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Hydrazine Hydrate in the Presence of Iron (III) Oxide Hydroxide. *Synthesis*, 11, 834 (1978).
- [37] Yuste, F., Saldana, M., Walls, F.; Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds Containing o- and N-Benzyl Groups with Hydrazine Hydrate and Raney Nickel. *Tetrahedron Lett.*, 23, 147 (1982).
- [38] Takagi, T., Nippon, K. Z.; Hydrazine Reduction of Conjugated Double Bonds. *Apple.* 85(5), 345 (1964).
- [39] Pietra, S.; Reduction of Ethylenic Compounds with Hydrazine and Palladized Charcoal. *Ann. Chim.* 46, 477 (1986).
- [40] Beyer, H., Hetzheim, A., Honeck, H., Ling, D., Pyl, T.; Synthesen neuer Imidazol-Derivate. *Chem. Ber.*, 101, 3151 (1968)
- [41] Buecheler, P.; Aminoantraquinones by Reduction of Nitroantraquinones. *Ger. Offen. Swiss Appl.* 7639/73, 28 May. 1973.
- [42] Rollas, S.; Reductive Cleavage of Azo compounds with Hydrazine Hydrate and some new 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J. Pgarm. Üniv. Mar.*, 1-59 (1985).
- [43] Rollas, S.; Reductive Cleavage of Azo compounds with Hydrazine Hydrate and some new 1,3,4-thiadiazole derivatives II. *M.U.J. Sci. And Tech.* 3,195 (1986).
- [44] Pietra, S.; Further Examples of Reduction by Hydrazine and Catalyst. *Ann. Chim.*, Rome 47, 410 (1957), (Chem. Abst. 51, 1931d).
- [45] Pratt, J. M., Swinden, G.; Cobalt Boride as a Heterogeneous Catalyst. *J. Chem. Soc.*, 22, 1321 (1969).
- [46] Ioffe, B. V., Sergeva, Z. I., Dumpis, J.; Preparation of 2,2-dialyl Hydrazine by Reducing Aliphatic Azo Compounds with hydrazine Hydrate. *Zh. Org. Khim.*, 1969, 5, 1735 (1969).

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [47] Chlost, M., Chlostova, O., Duba, O., Barlog, M., Vagner, M.; Substituted 4-aminophenols. Czech. 178, 694, 15 May. 1979, Appl. 75/8, 112, 01 Dec. 1975.
- [48] Ergenç, N., Rollas, S.; Bazı azopirazoller I. J. Fac. Pharm. İstanbul, 11, 138-157, (1975).
- [49] Özger, Y., Rollas, S.; Reductive Cleavage of Azo compounds with Hydrazine Hydrate and some new 1,3,4-thiadiazole derivatives III. M.U.J. Sci. And Tech. 5,133 (1988).
- [50] Rollas, S.; Synthesis of 3H-1,3,5-oxodiazoline-2-thione Derivates and Reductive Cleavage with Hydrazine Hydrate. İst. Ecz. Fak. Mec., 19, 83 (1983).
- [51] Russ, R., Rav, J., Stolz, A., Appl. And Environ. Microbiol. 66(4); 1428-1434 April 2000 The Function of Cytoplasmic Flavin Reductases in the Redution of Azo Dyes by Bacteria)
- [52] Japp ve Klingemann, fier., 20: 2942 (1887).
- [53] Tauster, in Philips, Organic Reactions, Vol.10, Chapter 2, John Wiley and sons (1959).
- [54] Japp und Klingemann, Ber., 21: 549 (1888).
- [55] Japp und Klingemann , Ann., 247: 190 (1888); J. Chem. Soc. 53, 519.
- [56] Dubenko, R., Garbenko, G., and Pel'kis, 1979, Zh. Org. Chim., 15(7):1483-1488. [CA., 91,174975r, (1979)].
- [57] Ertan, N; Uyar, T; The Synthesis of Some Novel 2-Methyl-2-substituted phenylazo-1,3-indandiones, Commun. Fac. Sci. Ank. Ser. 40B, (1994).
- [58] Karcı, F., Şener, İ., Demirçalı, A., Burukoğlu, N., "Reactions of aminoarylazopyrazoles with active methylene compounds. Part 1: Synthesis of 7-amino-3-arylazo-6-cyano-2-methylpyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines" Society of Dyers and Colourists, Color. Technol., 122: 264-269 (2006).
- [59] Zhang, Z. And Daynard, T.S.; Preparation of hydrazonodiaminopyrazoles as integrin-linked kinase inhibitors with antiproliferative activity. US patent no: 2001-335265P
- [60] Zhang, Z., at. al., antipreparation of hydrazonodiaminopyrazoles with antiproliferative activity US patent no: 2003060453.
- [61] Zhang, Z., at. al. Preparation of pyrazole compounds as cell proliferation inhibitors. US patent no: 2000-544908.
- [62] Greksak, M., Subik, J.; Baroskova, Z. Greksakova, O. Relationship between the structure of carbonylcyanide phenylhydrazones and the inhibition of growth of microorganisms and the stimulation of respiration of yeast cells and rat liver mitochondria; Folia Microbiologia, 22(5): 386395 (1977).

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [63] Zsolnai, Tibor., Attempts to discover new fungistats. *Biochemical Pharmacology*, 1383: 285-318 (1964).
- [64] Rageh, Nasr M.; Electronic spectra, solvatochromic behaviour and acidity constants of some p-arylazomalononitrile. *Canadian J. Of Analytical Sci. And Spectroscopy*, 48(3): 189-195 (2003).
- [65] Ho, Yuh Wen; Wang, Ing jing., Heterocyclic monoazo dyes derived from 3-cyano-2(1H)-pyridinethione. Part2. 2-[[4-(Arylazo)-3,5-disubstituted-pyrazol-1-yl]carbonyl]-thieno[2,3-b]pyridine derivatives., *Dyes and Pigments* 29(4): 295-304 (1995)
- [66] Spiegelman, Bruce M. USA patent no: 2004-5866359 (2004)
- [67] Fan, Jinhong; Kutsyy, Vaisberg, Eugeni A.; USA patent no: 2006-014135(2006).
- [68] Hirata, Yoko; Nagatsu, Toshiharu; *Toxicology*, 216(1): 9-14 (2005).
- [69] Tsuchii, Hiroshi; Ono, Kazugashi; Onodera, Nobuo; Wataya, Masatuka; JP patent no: 50008093.
- [70] El-Sharief, Ahmet M.Sh; et.al. *Heteroatom Chemistry*, 16(3): 218-225(2005)
- [71] Rageh, Nasr M.; Elektronik spectra, solvatochromic behaviour and acidity constant of p-arylazo malononitrile; *Canadian J. Of Analytical Sci. And Spectroscopy*, 48(3): 189-195 (2003).
- [72] Stanovnik, B.; Steve, J.; *Product Class One: Pyrazoles. Science of synthesis*, 12:15-225 (2002).
- [73] El-Fahham, Hassan Attia; *Synthesis of some new pyrazoloazo and pyrazoloazine derivatives. Egyption J. Of Farm. Sci*, 33(3-4): 561-570(1992).
- [74] El-Fahham, H.A., et.al., studies on 3,5-diaminopyrazoles; new routes for the syntesis of new pyrazoloazines and pyrazoloazoles. *Liebigs Annalen der Chemie*, (8): 819-822 (1988).
- [75] Wrubel, J. And Mayer, R.; Reaction of arylazomalononitriles with hydroxylamine to give 3,5-diamino-4-arylazoheterocycles. *Zeitschrift fuer chemie*, 24(7):256-257 (1984).
- [76] Hirsh, Bodo, p-imino-a-arylhydrazonobutyronitriles or (3-amino-a-arylazocrotonitriles (1966) Patent No: DD 44424.
- [77] 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).
- [78] Williams, D.L. "Nitrosation mechanism", *Adv. Phys. Org. Chem.*, 19:381(1983)
- [79] Jozsef, P., Geza, T., Lajos, N.: Selective Reduction of Aromatic Nitro Groups to Hydroxyamino Groups, *Appl. 1*, 448, 09 Jun 1980.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [80] Suzuki, N., Miwa, T., Aibara, S., Kanno, H., Takamori, H., Tsubokawa, M., Ryokawa, Y., Tsukada, W., Isoda, S., Synthesis 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.
- [81] 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.