

5-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-
SÜLFONAMİD'İN ÇEŞİTLİ PİRAZOL
KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Sevcan KALENDER

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Şubat - 2007

5-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-SÜLFONAMİD'İN ÇEŞİTLİ PİRAZOL KARBOKSİLİK
ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Sevcan KALENDER

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

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Şubat – 2007

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sevcan KALENDER'in Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı "5-AMİNO-1,3,4-TİYADIAZOL-2-SÜLFONAMİD'İN ÇEŞİTLİ PİRAZOL KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir

23/02/2007

Üye : Prof. Dr. İsmail KOCAÇALIŞKAN

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

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

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

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

5-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-SÜLFONAMİD'İN ÇEŞİTLİ PİRAZOL KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Sevcan KALENDER

Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2007

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

ÖZET

Pirazol karboksilik asit türevleri antipretik, analjezik ve anti-inflammatuar özellikleri sebebiyle önemli heterosiklik bileşiklerdir. 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid, glaucoma hastalığı tedavisi için kullanılan önemli bir bileşiktir.

Yaptığımız bu çalışmada, öncelikle pirazol karboksilik asit türevleri, SOCl_2 ile asit klorürlere dönüştürülerek aktifleştirildi. Bu klorürlerin, 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiği ile reaksiyonları sonucu amid bileşikleri sentezlendi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi ile aydınlatıldı. İsimleri aşağıda verilmiştir;

4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 4-benzoil-1,5-difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, etil-1,5-difenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-pirazol-4-karboksilat, etil 1-(3-nitrofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-pirazol-4-karboksilat, etil 1-(4-nitrofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-pirazol-4-karboksilat, 1-(3-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, 1-(4-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid, etil 1-(3-aminofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-pirazol-4-karboksilat.

Anahtar kelimeler: Pirazol karboksilik asitler, 1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid, glaucoma.

**THE SYNTHESIS OF VARIOUS PYRAZOLE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES
OF 5-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLE-2-SÜLFONAMİDE**

Sevcan KALENDER

Chemistry Department, M.S. Thesis, 2007

Thesis Supervisor: Yrd. Doç.Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

SUMMARY

Pyrazole carboxylic acid derivatives are attractive heterocyclic composites because of their antipretic, analgesic and anti-inflammatuar characteristics. 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide is an important compound that used for the treatment of glaucoma.

In our study, first of all, pyrazole carboxylic acid derivatives have been transformed to acid chlorides with SOCl_2 . Then amide compounds have been synthesized from the reaction between chloride derivatives of pyrazole carboxylic acids and 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide.

The structures of all obtained compounds have been characterized by means of IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spectroscopies and named as the followings;

4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 4-benzoyl-1,5-diphenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, ethyl 1,5-diphenyl-3-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate, ethyl 1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-3-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate, ethyl 1-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-3-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate, 1-(3-aminophenyl)-4-benzoyl-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, 1-(4-aminophenyl)-4-benzoyl-5-phenyl-N-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide, ethyl 1-(3-aminophenyl)-5-phenyl-3-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate.

Key words : Pyrazole carboxylic acids, 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide, glaucoma.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez konusunun seçiminde ve laboratuvar çalışmalarımın yürütülmesi süresince beni her konuda yönlendiren, ilgisini, yardımlarını esirgemeyen Değerli Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI'na, tez çalışmam boyunca bölümümüzün tüm olanaklarını sunan Bölüm Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a ve Kimya Bölümü öğretim üyelerine, tez çalışmalarım ve hazırlanmasında desteklerini gördüğüm kıymetli arkadaşlarım Barış Seçkin ARSLAN ile Samet MERT'e;

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

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. PİRAZOL	1
1.1.1. Pirazol'ün Tarihçesi	1
1.1.2. Pirazol'ün Sentezi	2
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	4
2.1. S-K Bileşiğinin Reaksiyonları	5
2.1.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatalımalar	5
2.1.2. S-1'in Direkt Siklokatalım Reaksiyonları	7
2.1.3. S-K'nın nükleofillerle verdiği reaksiyonlar	9
3. SÜLFONAMİDLER	15
3.1. Sentezi	15
3.2. sülfonamidler ve Kullanım Alanları	16
3.2.1. Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması	16
3.2.2. Özel kullanım yeri olan SA'ler	17
3.2.3. Farmakokinetik özellikleri	17
3.2.4. Klinik Kullanımları	17
3.2.5. Yan etkileri.....	18
3.3. sülfonamidler ve Glaucoma Hastalığı	18
3.3.1. İlaç olarak kullanılan sülfonamidler.....	18
3.3.2. Glaucoma tedavisinde kullanılan sülfonamidler	19
4. ARAŞTIRMANIN AMACI.....	21
5. MATERYAL VE YÖNTEM	22
5.1. Materyal.....	22
5.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler	22
5.1.2. Deneyleerde faydalanılan araç ve cihazlar	22
5.2. Deneyleerde Kullanılan Yöntemler.....	22

İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	24
6.1. (2) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin reaksiyonu	24
6.2. (3) bileşiği ile (1) Bileşiğinin Reaksiyonu.....	26
6.3. (4) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin reaksiyonu	30
6.4. (5) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin Reaksiyonu	32
6.5. (6) Bileşiği İle (1)'in reaksiyonu	34
6.6. (7) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin Reaksiyonu	38
6.7. (8) Bileşiğinin Nitro Grubunun İndirgenme Reaksiyonu	42
6.8. (9) Bileşiğinin Nitro Grubunun İndirgenme Reaksiyonu	46
6.9. (12) Bileşiğinin Nitro Grubunun İndirgenme Reaksiyonu	50
7. BULGULAR.....	55
7.1. 4-Benzoil-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (8).....	55
7.2. 4-Benzoil-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (9).....	56
7.3. 4-Benzoil-1,5-Difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (10).....	57
7.4. Etil-1,5-Difenil-3-(5-Sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (11).....	58
7.5. Etil 1-(3-Nitrofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (12).....	59
7.6. Etil 1-(4-Nitrofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (13).....	60
7.7. 1-(3-Aminofenil)-4-Benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (14).....	61
7.8. 1-(4-Aminofenil)-4-Benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (15).....	62
7.9. Etil 1-(3-Aminofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (16).....	63
TARTIŞMA VE SONUÇ	64
KAYNAKLAR DİZİNİ	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. β -diketon ile hidrazin reaksiyonu.....	2
1.2. Simetrik olmayan β -diketon ile hidrazin reaksiyonu	3
6.1. <u>8</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	24
6.2. <u>8</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	25
6.3. <u>8</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	26
6.4. <u>9</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	27
6.5. <u>9</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	28
6.6. <u>9</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	29
6.7. <u>10</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	30
6.8. <u>10</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3).....	31
6.9. <u>10</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3).....	32
6.10. <u>11</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	33
6.11. <u>11</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)	33
6.12. <u>11</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	34
6.13. <u>12</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	35
6.14. <u>12</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$).....	36
6.15. <u>12</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$).....	37
6.16. <u>12</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.....	38
6.17. <u>13</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	39
6.18. <u>13</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	40
6.19. <u>13</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	41
6.20. <u>13</u> Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu	42
6.21. <u>14</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	43
6.22. <u>14</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	44
6.23. <u>14</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	45
6.24. <u>14</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	46
6.25. <u>15</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	47
6.26. <u>15</u> Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	48
6.27. <u>15</u> Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (DMSO).....	49
6.28. <u>15</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.....	50
6.29. <u>16</u> Bileşiğinin IR Spektrumu.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.30. <u>16</u> Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO).....	52
6.31. <u>16</u> Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO).....	53
6.32. <u>16</u> Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
$^{\circ}\text{C}$:	Santigrat derece
IR:	Infrared spektrumu
MASS:	Kütle spektrumu
ppm:	Milyonda bir kısım
R:	Alkil grubu
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
β :	Beta
CDCl_3 :	Dötero kloroform
cm	Santimetre
DMSO:	Dimetilsülfoksit
EN:	Erime noktası
Et:	Etil
EtO.	Etoksi Grubu
g:	Gram
Me:	Metil
MHz	Megahertz
mm.	Milimetre
mmol:	Milimol
NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
Ph:	Fenil grubu
SOCl_2	Tiyoniklorür
THF	Tetra Hidro Furan
α	Alfa
λ	Gama

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)

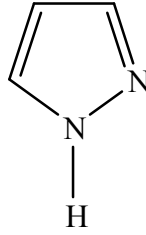
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
<u>1</u>	5-Amino-1,3,4-Tiyadiazol-2- sülfonamid
<u>2</u>	4-Benzoil-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür
<u>3</u>	4-Benzoil-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür
<u>4</u>	4-Benzoil-1,5-Difenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür
<u>5</u>	4-(Etoksikarbonil)-1,5-Difenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür
<u>6</u>	Etil 3-(Klorokarbonil)-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat
<u>7</u>	Etil 3-(Klorokarbonil)-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat
<u>8</u>	4-Benzoil-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl)-1H-Pirazol-3-Karboksamid
<u>9</u>	4-Benzoil-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl)-1H-Pirazol-3-Karboksamid
<u>10</u>	4-Benzoil-1,5-Difenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl)-1H-Pirazol-3-Karboksamid
<u>11</u>	Etil-1,5-Difenil-3-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İlkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat
<u>12</u>	Etil 1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-3-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İlkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat
<u>13</u>	Etil 1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-3-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İlkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat
<u>14</u>	1-(3-Aminofenil)-4-Benzoil-5-Fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl)-1H-Pirazol-3-Karboksamid
<u>15</u>	1-(4-Aminofenil)-4-Benzoil-5-Fenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İl)-1H Pirazol-3-Karboksamid
<u>16</u>	Etil 1-(3-Aminofenil)-5-Fenil-3-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-İlkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat

1. GİRİŞ

1.1. PİRAZOL

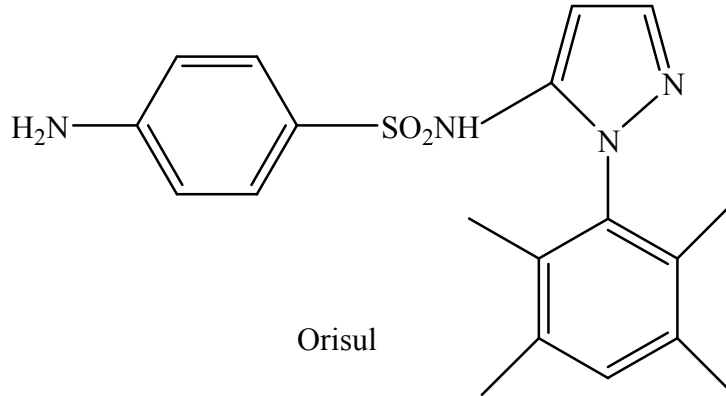
1.1.1. Pirazol'ün Tarihçesi

Pirazol kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle (Knorr,1884) başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı günümüzde de kullanılır [1].



Pirazol

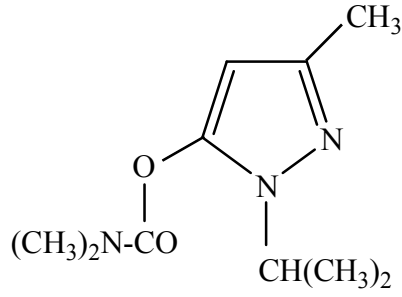
Alkil pirazoller çok önemli olan bakteriyostatik, bakteriyosidal ve fungisidal etkiler gösterirler [2]. Özellikle pirazol halkası içeren sülfonamidler, örneğin Orisul bakteriyostatik etki göstermektedir [4-5].



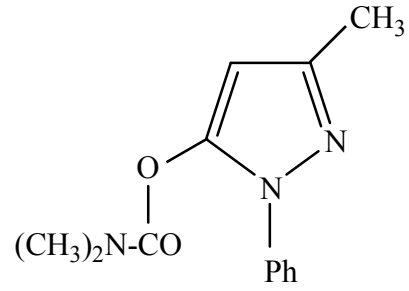
Orisul

Alkil ve aril pirazollerin merkezi sinir sistemi üzerinde de etkisi olduğu bildirilmiştir [4]. Ayrıca pirazol ve pirazol türevlerinin, birçok enzim üzerindeki aktivitesi araştırılmıştır. Örneğin karaciğerde bulunan alkoldehidrogenas, tirosinaminotransferas enzimleri üzerinde inhibisyon etkisi denenmiştir [5-6]. Pirazol halkası içeren steroidal yapıdaki bileşiklerin psikofarmakolojik maddeler olabilmeleri de ileri sürülmüştür. Ayrıca, primidino pirazoller de kansere karşı mücadele amacıyla geliştirilmiştir [3]. Dimetil karbamat ve 5-hidroksipirazolun dialkil fosfatı pratikte kolin esterlerinin inhibe edilmesinde kullanılır. Özel isimleri Isolan,

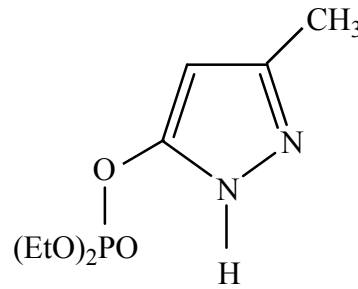
Pirolan ve Piroksazon olan pirazol türevleri de farmokolojik açıdan çok toksik olup bunlar sistematik insektisid olarak kullanılırlar [4].



Isolan



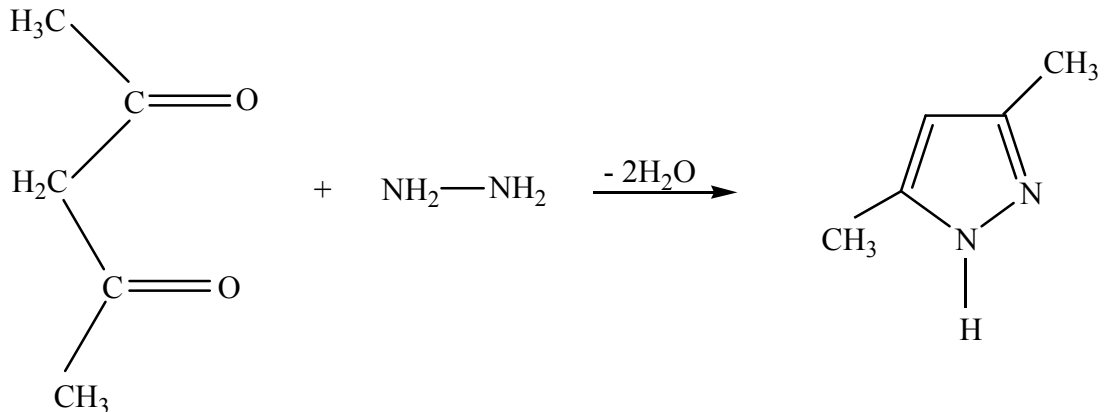
Piralon



Piroksazon

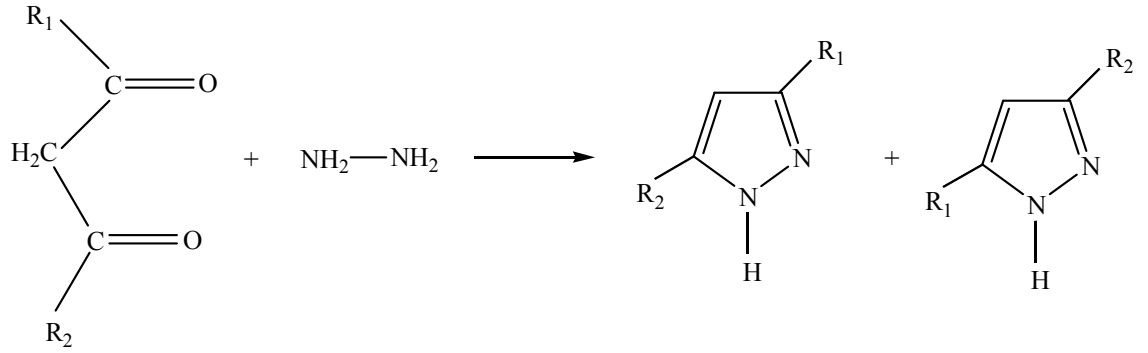
1.1.2. Pirazol'ün Sentezi

Pirazol ve türevlerinin en fazla kullanılan sentez yolu; bir asidin varlığında hidrazin yada mono sübstitue hidrazin ile β -diketon reaksiyonudur (Şekil 1.1) [7].



Şekil 1.1. β -diketon ile hidrazin reaksiyonu

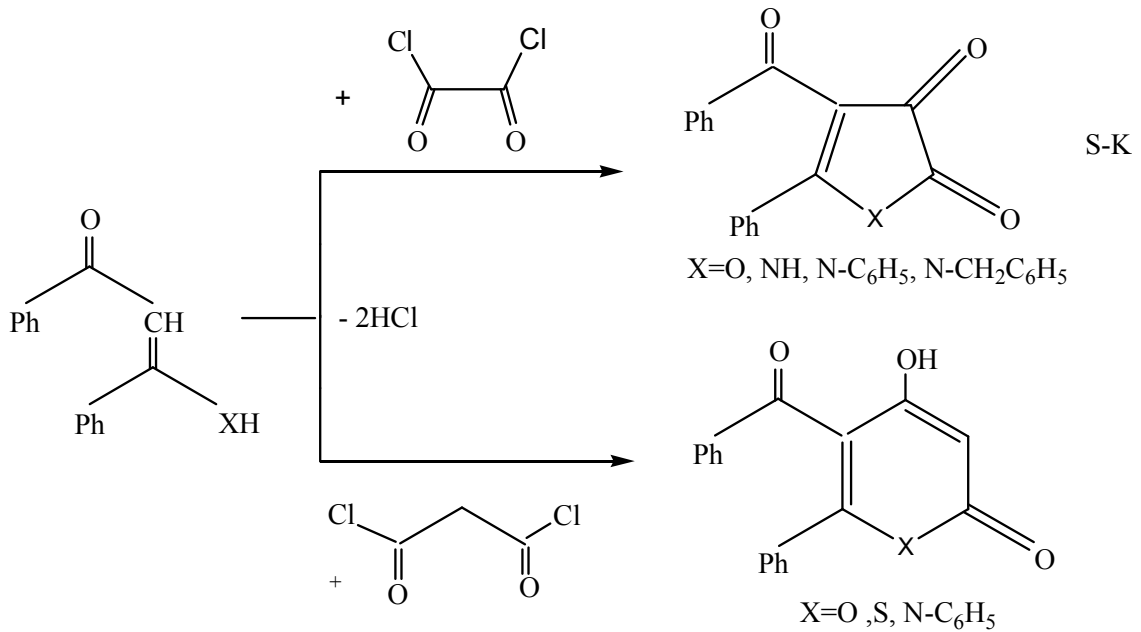
Bu metod, simetrik olmayan β -diketonların kullanımında, izomerik pirazol oluşumu nedeniyle simetrik olmayan pirazol türevi sentezlemek için uygun değildir (Şekil 1.2)[8].



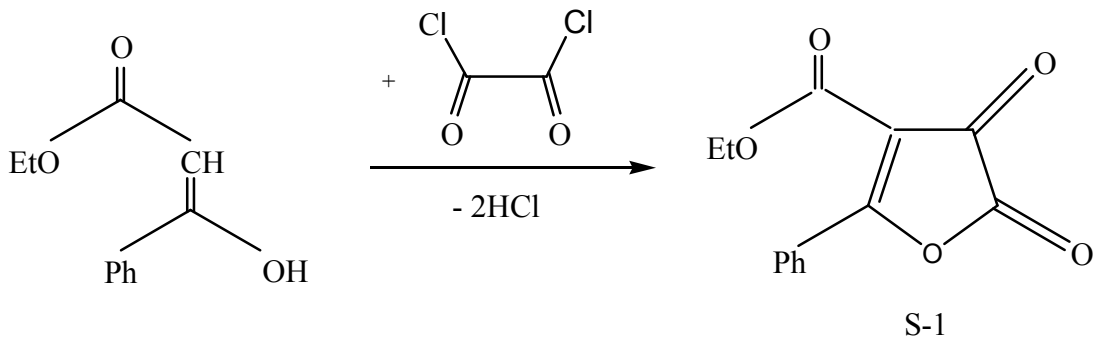
Şekil 1.2. Simetrik olmayan β -diketon ile hidrazin reaksiyonu

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Reaksiyonların temel başlangıç maddesi olan 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği konu içerisinde S-1 ile gösterilmiştir. S-1 bileşiği etilbenzoilasetat'ın okzalilklorür ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan oldukça aktif heterosiklik bir bileşiktir [9]. Dibenzoilmetan veya türevlerinin okzalilklorür ile siklokondenzasyonu sonucu beşli dion oluşmakla beraber, malonilklorürle siklokondenzasyonundan ise α -piron sistemleri elde edilir [10-11].

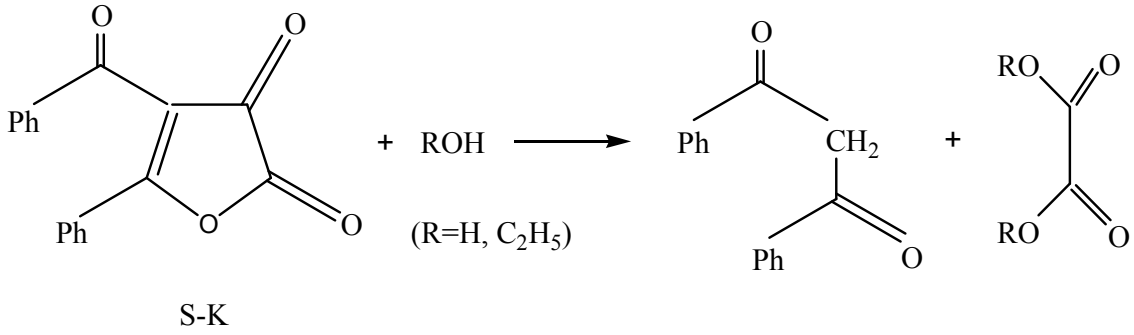


Dibenzoilmetanın okzalil klorürle reaksiyonu sonucu sentezlenen 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği S-K ile gösterilmektedir. Reaksiyonları araştırılan S-1 bileşiği, dibenzoilmetan'ın okzalilklorürle reaksiyonu sonucu sentezlenen S-K bileşiğine benzer yöntemler uygulanarak sentezlenmiştir.



S-1, çalışmaların temel başlangıç maddesidir. Aktif bir heterosiklik bileşik olan S-K bileşiği lakton halkası ihtiva etmesi sebebiyle de bir çok heterosiklik bileşiğin başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadırlar. S-1 yeni sentezlenmiş bir madde olduğundan henüz reaksiyonları geniş bir şekilde araştırılmamıştır. Ancak benzer yapıda olan S-K bileşiğinin çok çeşitli reaksiyonlar verebilen aktif bir heterosiklik bileşik olduğu bilinmektedir.

S-K bileşiği, aşırı aktifliği sebebiyle, su ve etil alkol gibi nükleofillerle parçalanarak, dibenzoilmetan ve okzalik asidin dietilesterine dönüşmekte, bu nedenle, vakumda P_2O_5 üzerinde saklanmaktadır [10-12].



2.1. S-K Bileşiğinin Reaksiyonları

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar araştırıldığında, S-K bileşiğinin üç tür reaksiyon verdiği tespit edilmiştir.

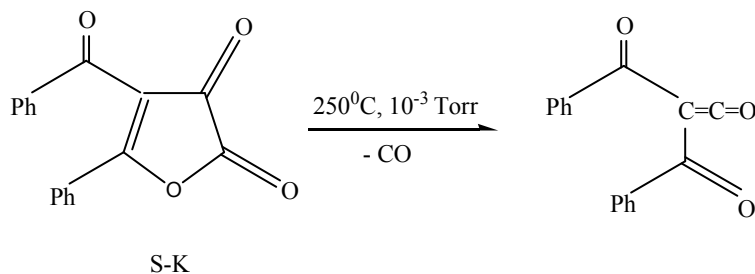
1-Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatalımlar.

2-Direkt siklokatalımlar.

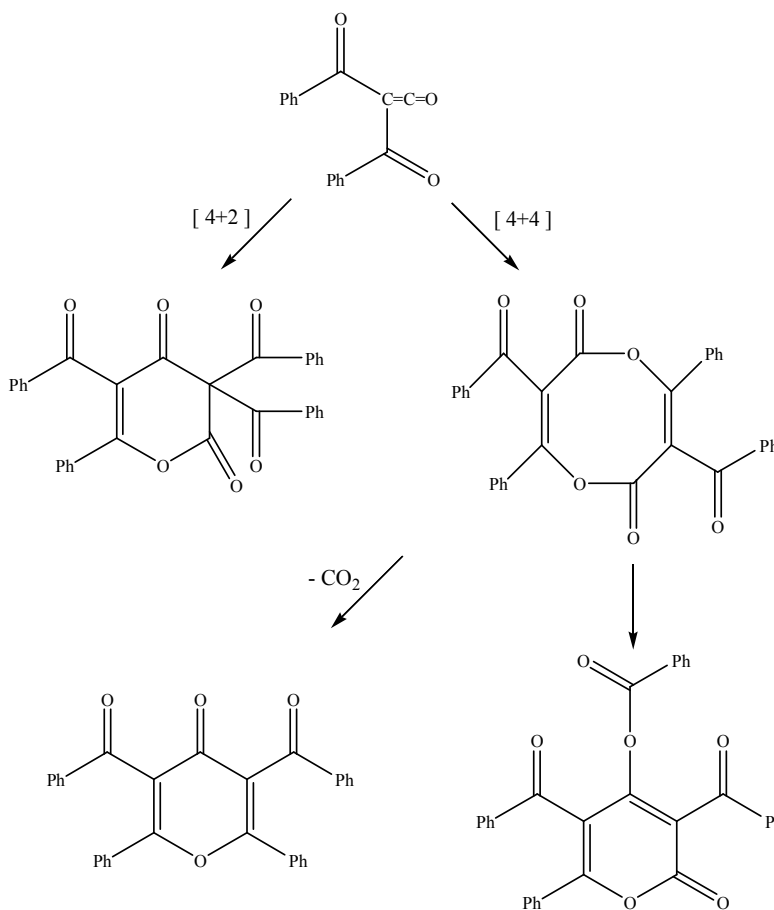
3-Nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.

2.1.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatalımlar

Bu tür siklokatalıma reaksiyonları S-K'nın uygun şartlardaki termolizinde 1 mol CO kaybetmesi ile oluşan diaçilketen ara kademe ürünü üzerinden gerçekleşmekte ve sonuçta [2+4] ve [4+4] siklokatalıma reaksiyonları oluşmaktadır. S-K'nın gaz fazı piroliz yönteminden faydalanılarak yapılan termolizinde, molekülden 1 mol CO ayrılarak dibenzoilketen oluşmuştur [13-14-15].

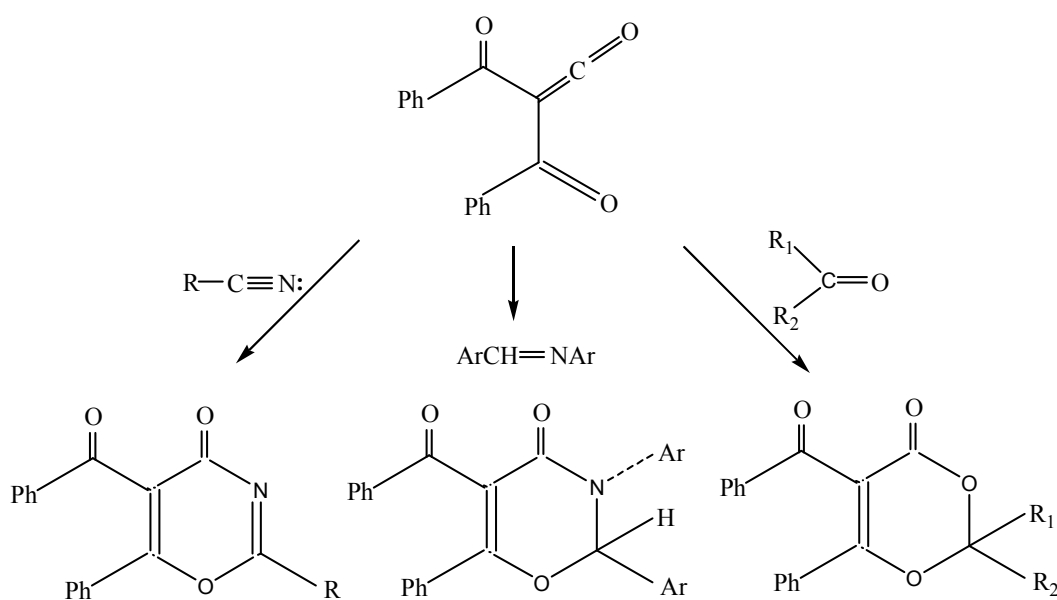


Termolizle dekarbonillendirme sonucu meydana gelen dibenzoilketen, eğer ortamda siklokatalıma yapacak substrat bulamazsa, reaksiyon ortamına göre iki şekilde dimerleşir [15-16]. Örnek olarak, 130 °C' de çözelti fazında S-K'nın termolizi neticesinde, 2+4 siklokatalıma ile, 3,5-dibenzoil-2,6-difenil-4-piron ve 4+4 siklokatalıma ile de dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion bileşiklerinin elde edildiği tespit edilmiştir [13]. Fakat, daha sonra, X-Ray kristallografi yöntemi ile yapılan çalışmalar neticesinde dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion bileşiğinin oluşmadığı, bunun yerine 4+2 siklokatalıma ile 3,5-dibenzoil-6-fenil-2-piron türevi olan başka bir bileşiğin oluştuğu belirlenmiştir [15].



Siklokatalıma reaksiyonları, çeşitli karbosiklik ve heterosiklik bileşiklerin elde edilmesi bakımından önemlidir. Siklokatalımalardan [2+4] şeklinde olanlar Diels-Alder reaksiyonlarıdır. S-K'nın termolizi ile ara kademede oluşan dibenzoilketen üzerinden, çeşitli dienofillerle, Diels-Alder reaksiyonları sonucunda çok sayıda yeni bileşik sentezlenmiştir. S-K'nın bu tür reaksiyonlarına örnek olarak nitriller, Schiff-bazları ve ketonlar verilebilir [13-16-17-18-19].

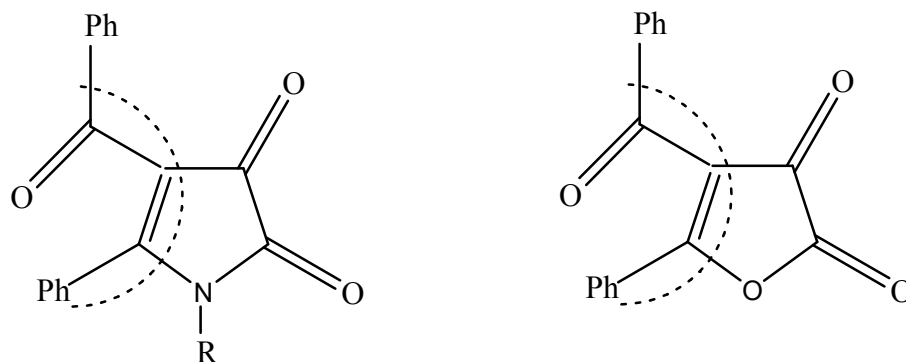
S-K'nın nitriller, Schiff bazları ve ketonlarla reaksiyonlarından birçok yeni 1,3-oksazin ve 1,3-dioksin türevleri elde edilir.



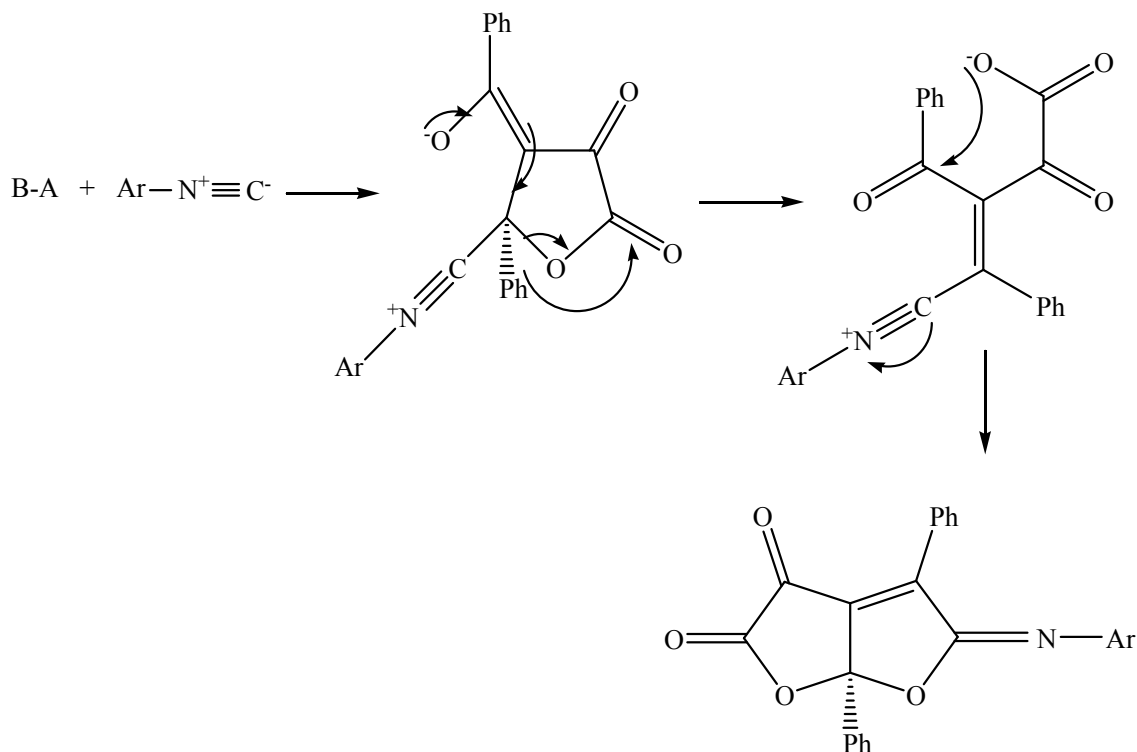
R=Alkil, Aril

2.1.2. S-1'in Direkt Siklokatalıma Reaksiyonları

S-K'nın çeşitli dienofillerle, dibenzoilketen oluşturmadan, doğrudan kendisi de siklokatalıma reaksiyonları verebilmekte ve bu reaksiyonlarda S-K bir heterodien gibi davranmaktadır [16].

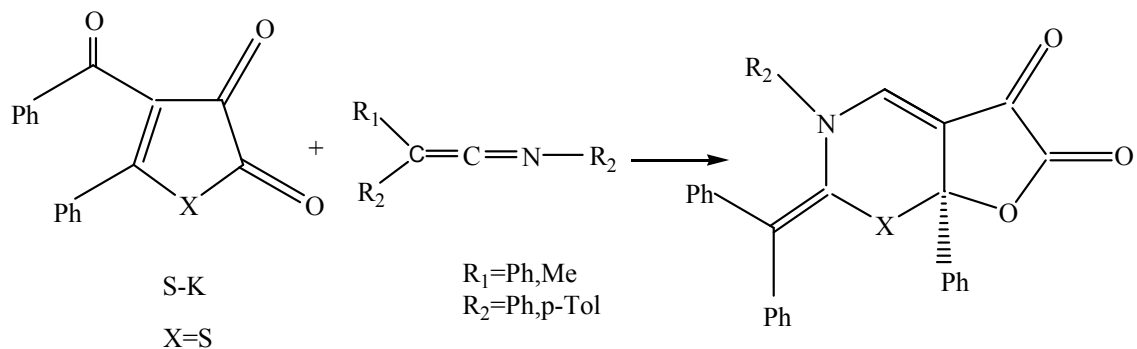


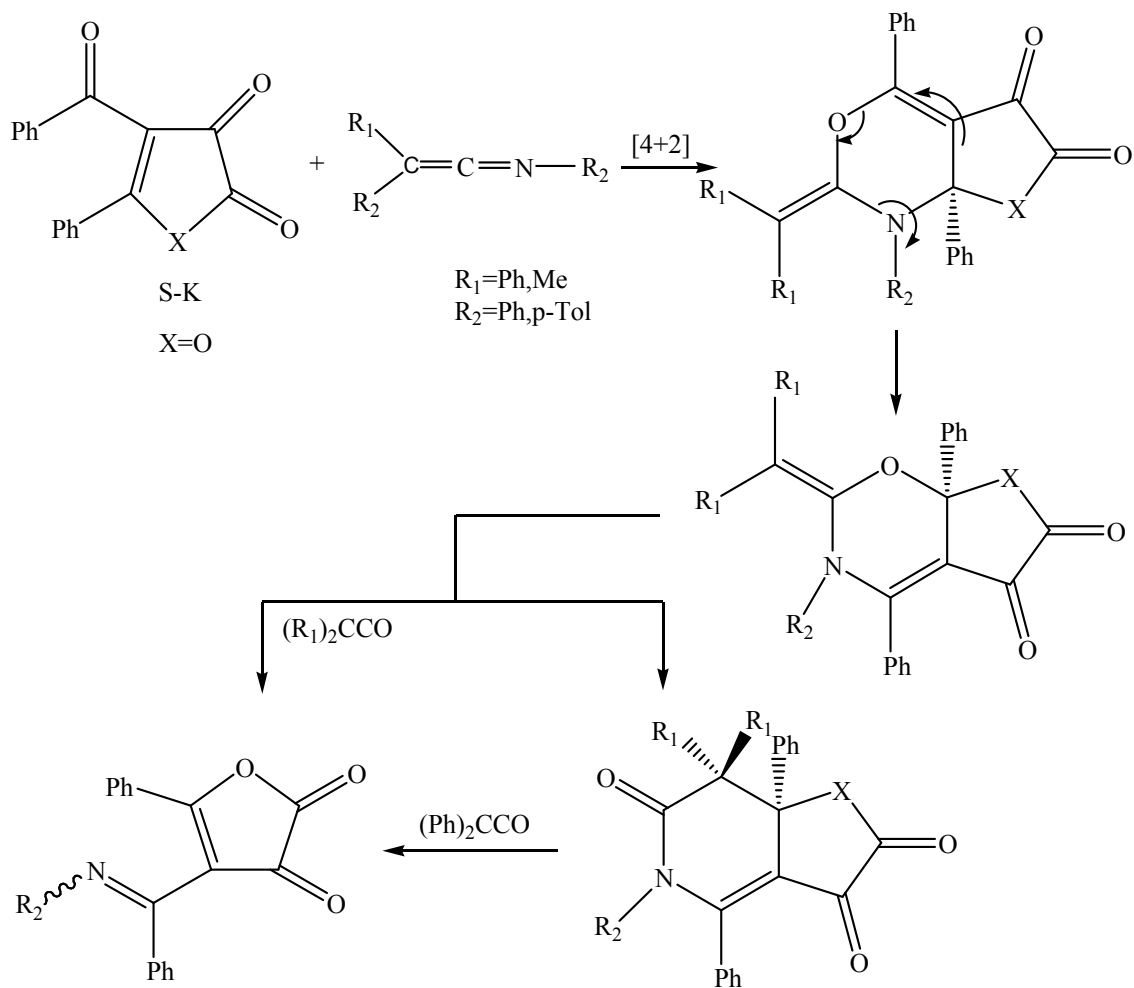
Yukarıdaki bileşikler [4+1] siklokatalıma reaksiyonları vermektedir. Örnek olarak; fenilizonitril, pirol-2,3-dion ile furo-[3,4-b]-pirol türevleri verirken S-K bileşiği ile furo-[2,3-b]-furan türevi bileşikler vermektedir [20-21].



S-K'nın [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarına; ketiminler, arilozosiyanatlar ve diaril- veya arilalkilkarbodiimidlerle verdiği reaksiyonlar örnek olarak gösterilebilir.

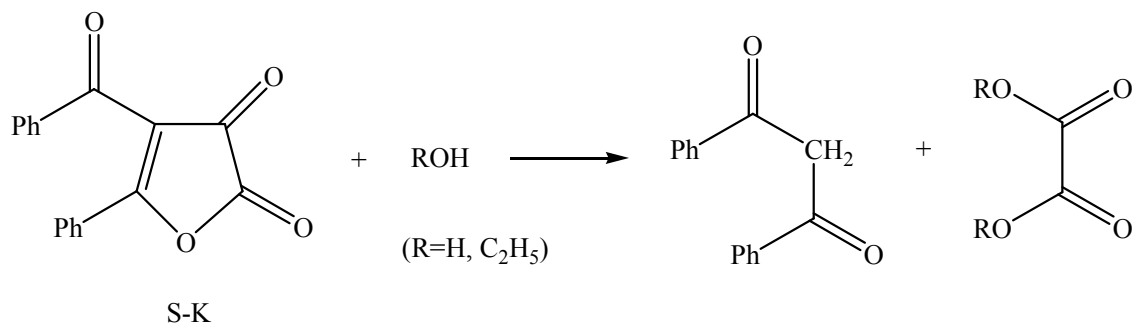
S-K'nın ketiminlerle verdiği [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarına, özel çevrilmeler de eşlik ederek, sonuçta heteroanalog deazapurin sistemleri olan yeni furo-[3,2-e]-tiazin (3), furo-[3,2-e]-oksazin türevleri oluşturması örnek gösterilebilir [22].





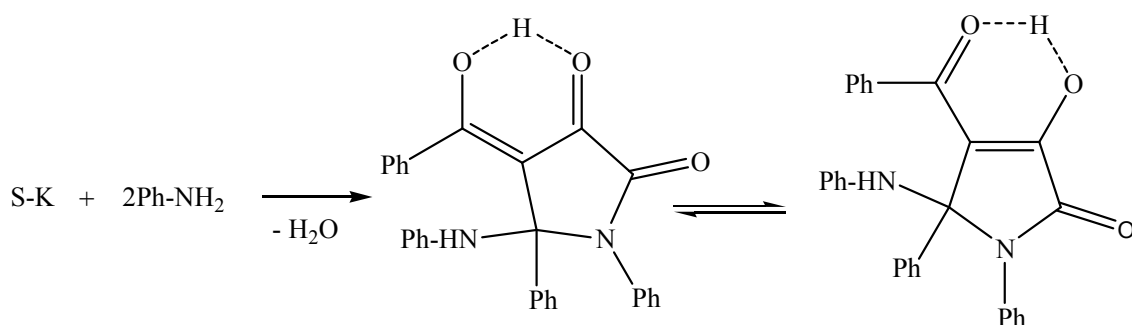
2.1.3. S-K'nın nükleofillerle verdiği reaksiyonlar

S-K bileşiğinin kendisini oluşturan dibenzoilmetan ile okzalik asit vererek bozunmasının nedeni, su ve etil alkol gibi nükleofillerle hızlı bir şekilde etkileşmesidir [10-12-13].

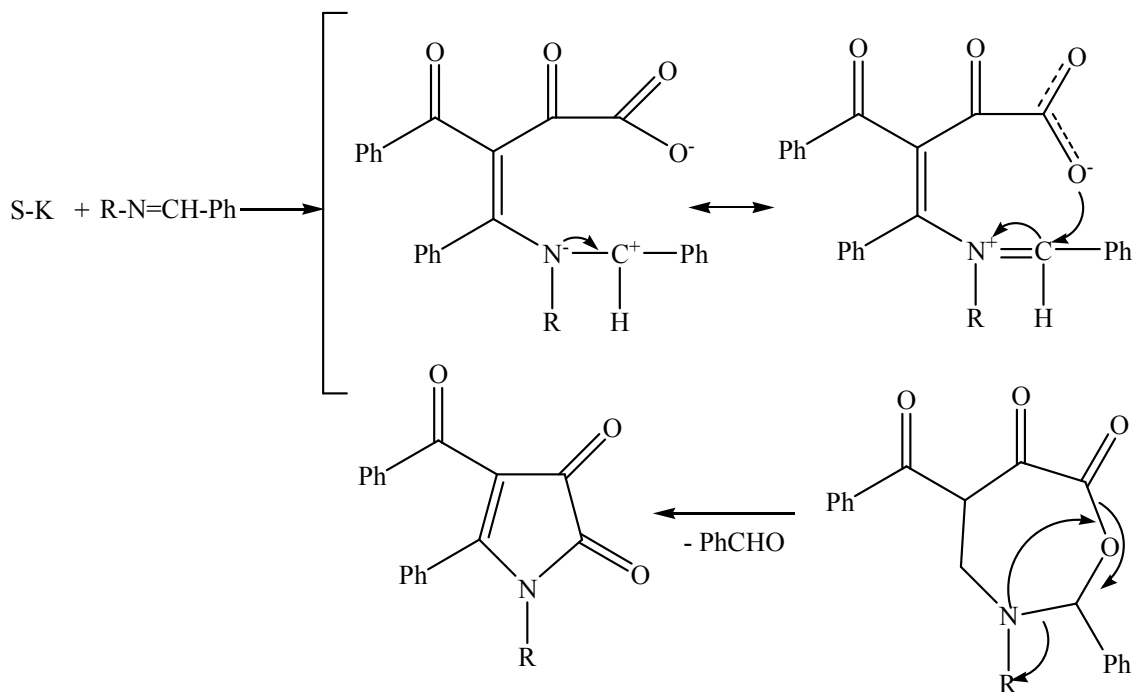


Su ve etil alkol reaksiyonlarındaki, S-K bileşiği nükleofillere karşı oldukça aktiftir. Nükleofilin yapısına ve reaksiyon şartlarına göre değişen çeşitli heterosiklik bileşikler oluşur. Bunun nedeni değişik türden birçok nükleofille kolayca reaksiyon vermesidir. S-K'nın bu tür reaksiyonlarına çeşitli amin, Schiff bazı, semi ve tiyosemikarbazon, fenilhidrazin ve hidrazon, o-fenilendiamin, üre ve tiyöüre ile reaksiyonları örnek olarak gösterilebilir.

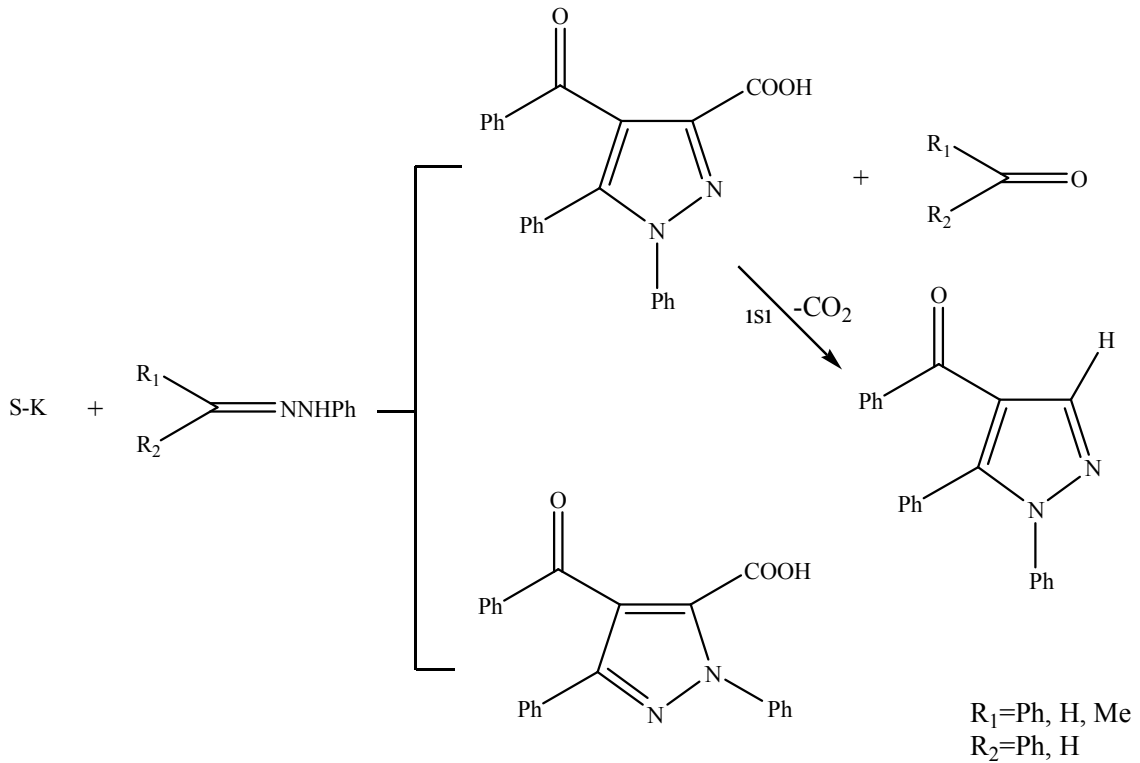
Nükleofil olarak, değişik türde aminler kullanılarak yapılan reaksiyonlar sonucu 2,3-pirolidion türevleri elde edilmiştir [23].



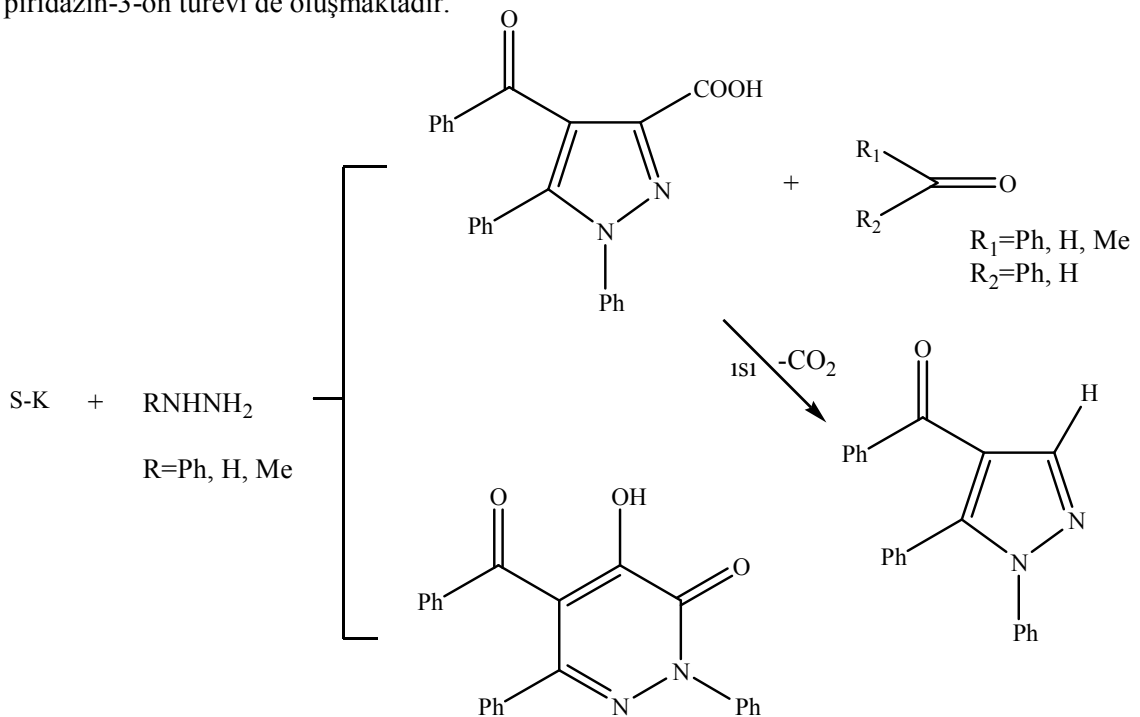
S-K'nın benzalanilin Schiff bazı ile reaksiyonu sonucu, pirol-2,3-dion sınıfı bir bileşik oluşur. Bu reaksiyonda, yedili bir sistem olan 1,3-oksaazepin türevi meydana gelir. Bu türev, düşük sıcaklıklarda kararlıdır. Benzaldehit ayrılmasıyla 2,3-pirolidion sistemine dönüşen yedili lakton türevidir [24-25].



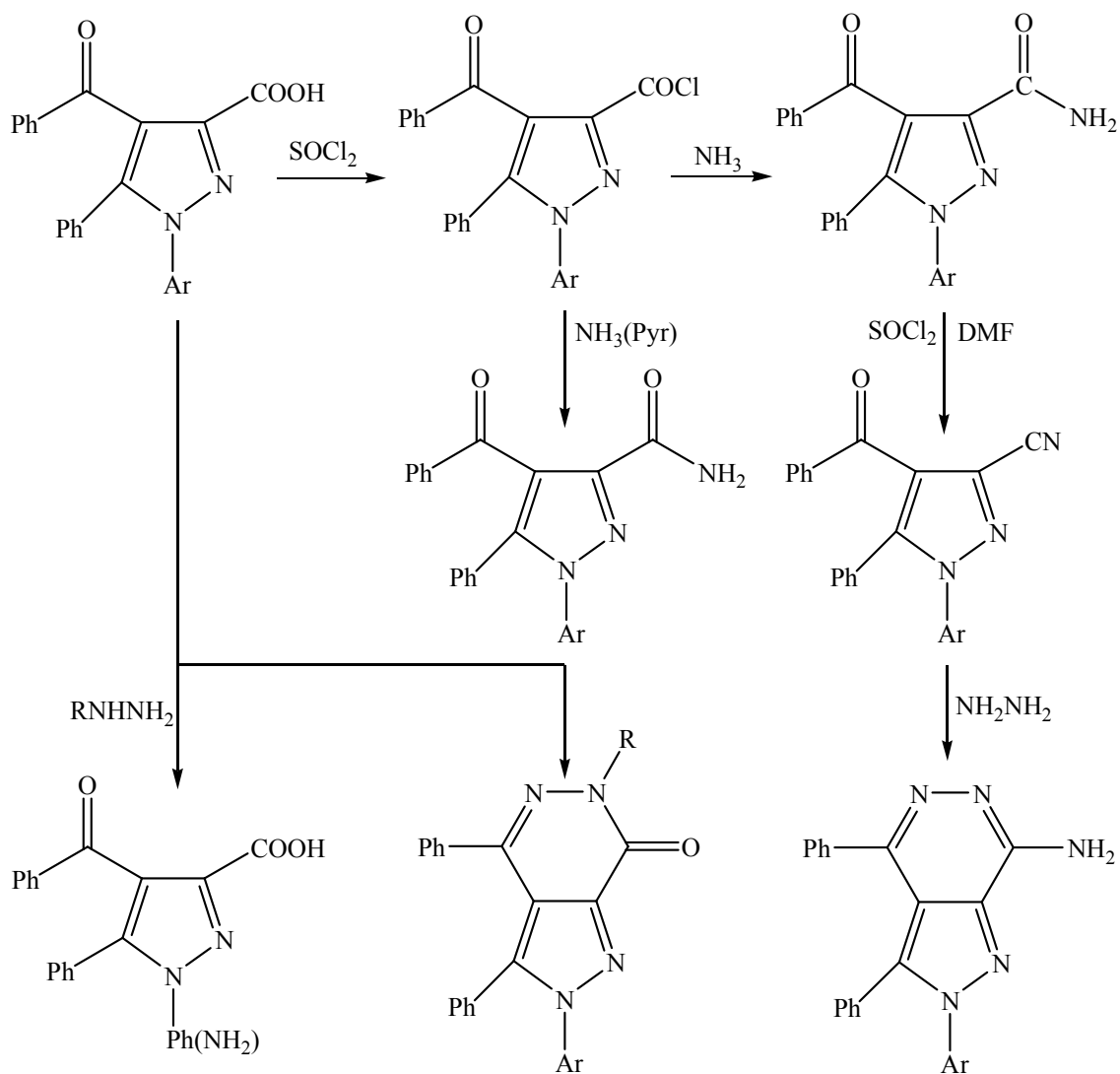
S-K'nın fenil hidrazin ve fenilhidrazin'in benzaldehit hidrazonu ile gerçekleştirdiği başka bir reaksiyon pirazol 3-karboksilik asit türevini vermesidir.



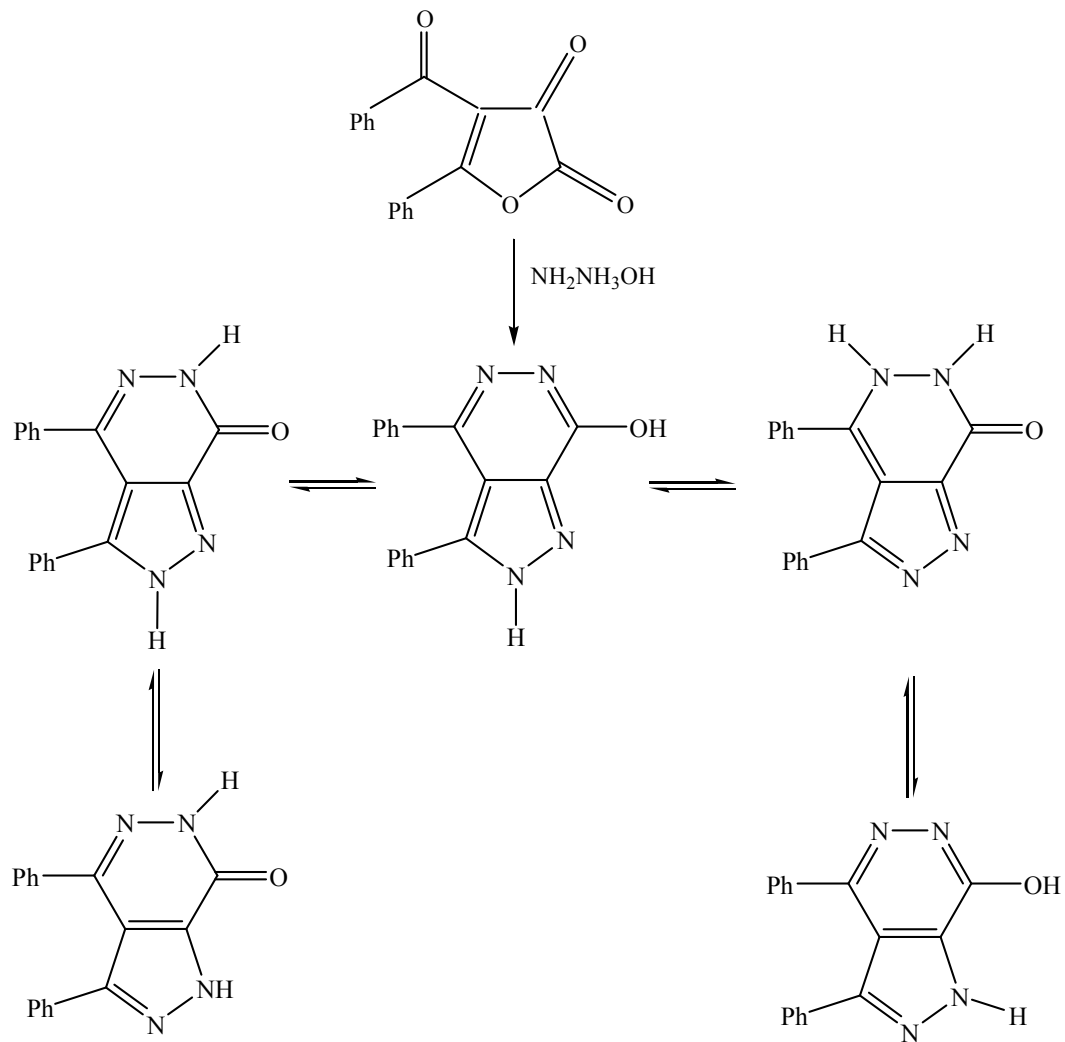
S-K'nın fenilhidrazinle reaksiyonlarında pirazol-3-karboksilli asit türevi ile beraber piridazin-3-on türevi de oluşmaktadır.



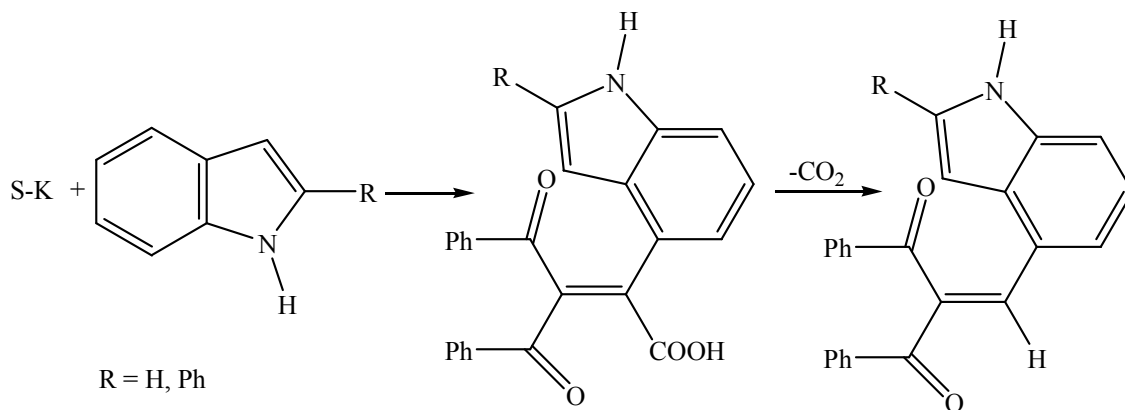
Ksilenin kaynama noktası benzenden yüksektir. Eğer reaksiyon bu çözücüyle olsaydı, pirazol-3-karboksilik asit yerine, düz zincir yapısına sahip dibenzoil aset asidi hidrazidleri oluşmaktadır. [26]. Çeşitli hidrazin ve hidrazonlarla ester, amid, nitril, pirazolo-[3,4-d] piridazin, kinolinilpirazolo-[3,4-d] piridazin gibi yeni heterosiklik türevlerde sentezlenmiştir [1].



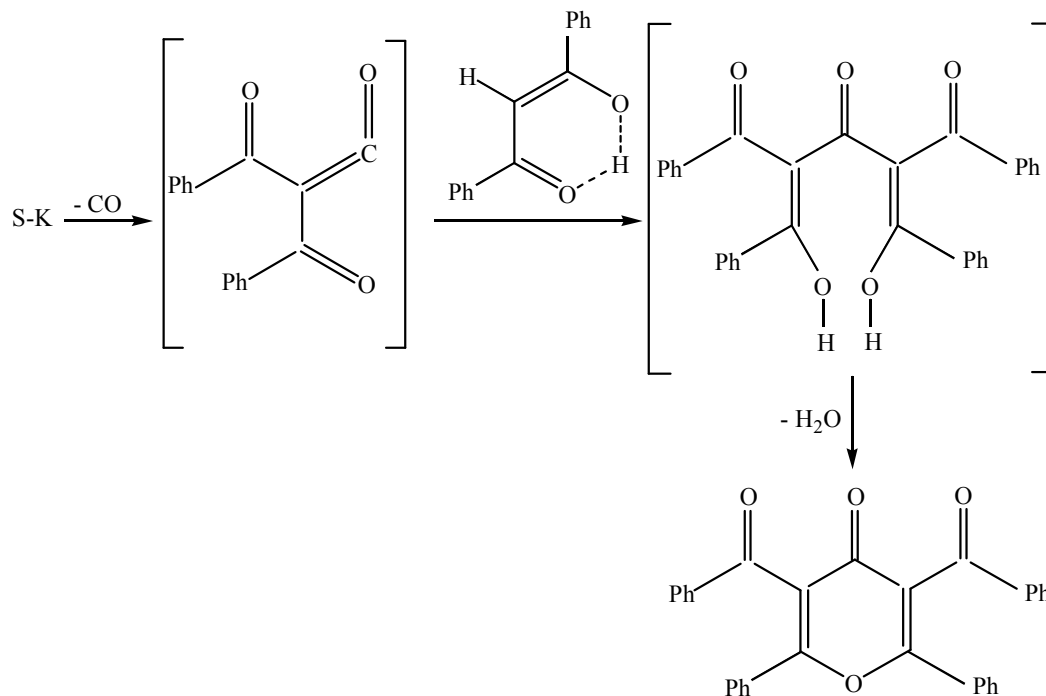
N-süstitue olmayan pirazol asit üzerinden doğrudan, hızlı bir tautomer dönüşüm türleri arz eden, heterobisiklik türevi, S-K'nın hidrazinhidratla yapılan nükleofilik katılma reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



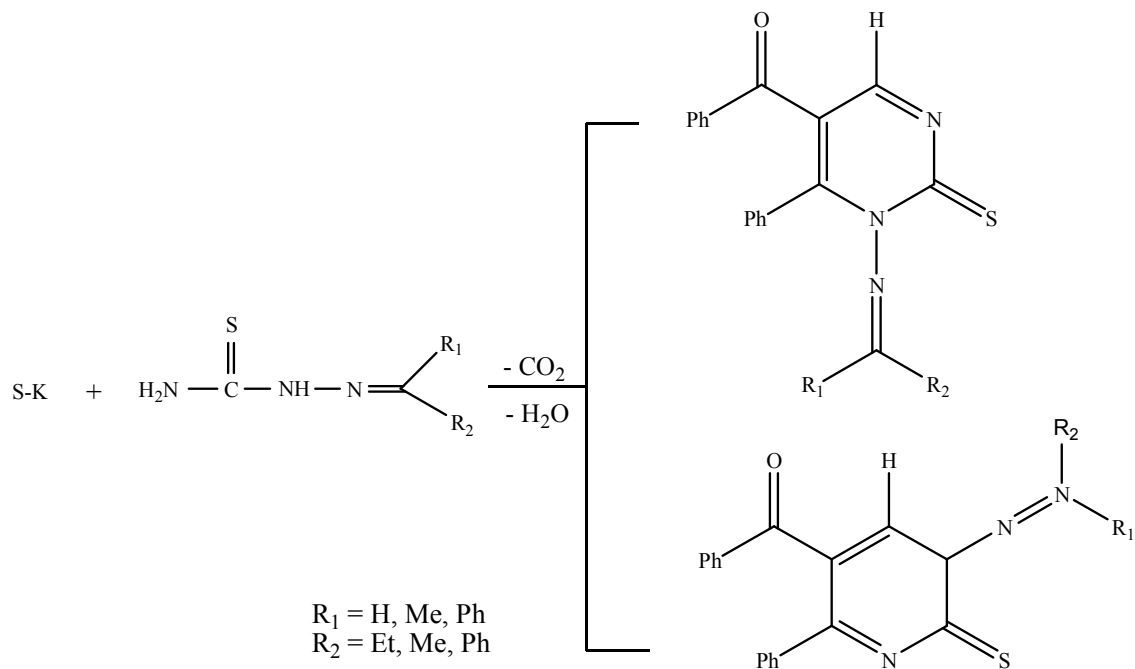
S-K bazı indol türevleri ile nükleofilik katılma reaksiyonları verir [27].



Ayrıca daha önce S-K'nın pirolizi ile ancak düşük bir verimle elde edilen γ -piron türevi S-K'nın dibenzoilmetanla kaynar ksilendeki reaksiyonu sonucunda yüksek verimle ve tek ürün olarak sentezlenmiştir [27].



S-K'nın çeşitli semi ve tiyosemikarbazonlarla yapılan, nükleofilik katılma reaksiyonları sonunda, yeni pirimidin türevi bileşikler elde edilmiştir [28].

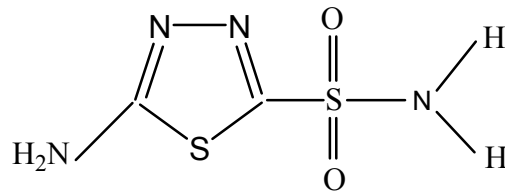


3. SÜLFONAMİDLER

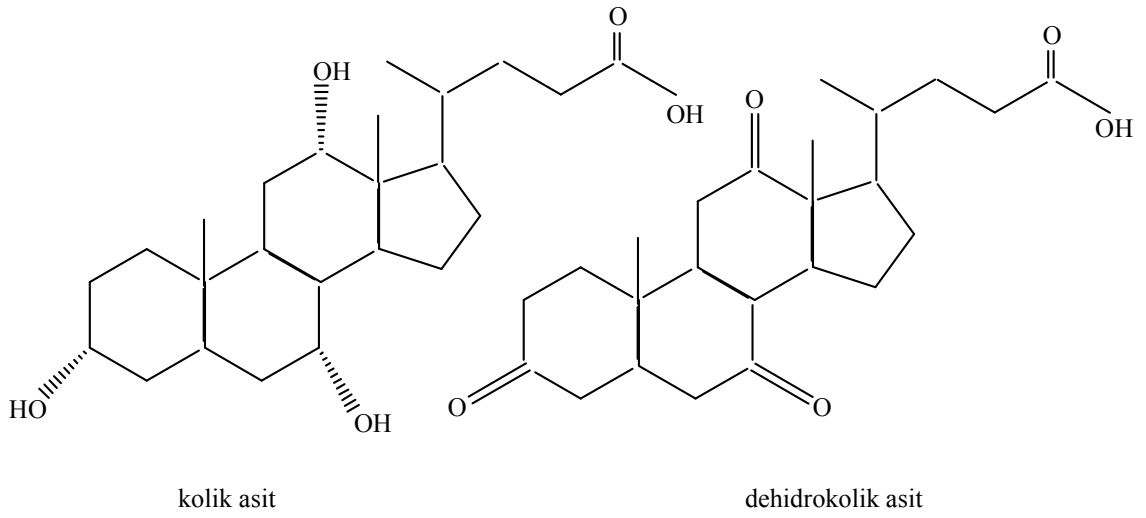
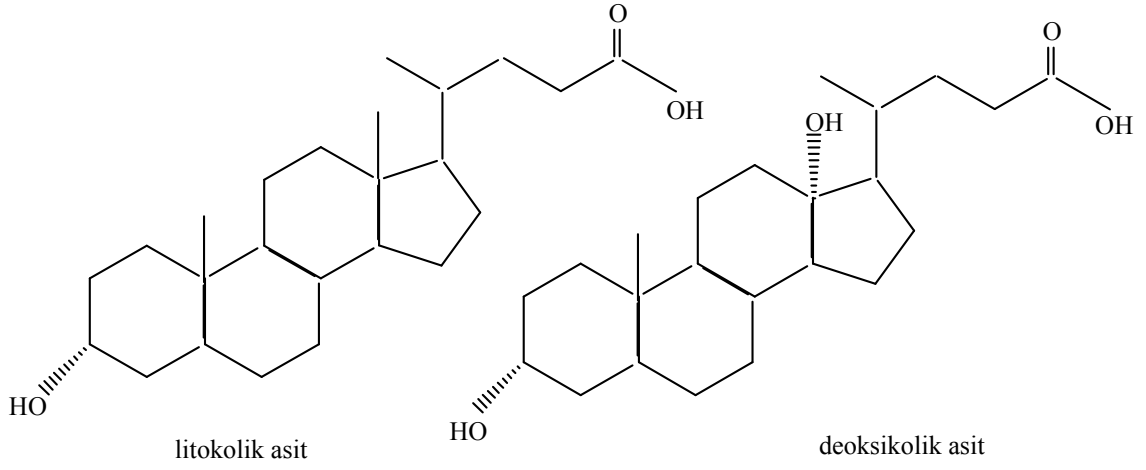
3.1. Sentezi

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

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid halkasına sahip bileşikler, genelde CA enzimi üzerinde iyi inhibisyon gösterdiğinden dolayı; bu çalışmada CA inhibisyonunda 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlanan sübtitüe lipid molekülünün rolü araştırılmıştır. Bunun için güçlü bir CA inhibitörü olan asetazolamidin temel bileşeni olan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bir metabolizma ürünü olan safra asitleri ile amidleşme reaksiyonları gerçekleştirmiştir. Safra asitleri olarak litokolik asit, deoksikolik asit, kolik asit ve dehidrokolik asit seçilmiştir. Doğal safra asitleri ve yapılarındaki bir, iki ve üç hidroksil gruplarının, sentezlenecek bileşikler için avantaj sağlaması düşünülür. Bu hidroksil grupları sentezlenecek bileşiğin çözünürlüğünün artmasına sebep olacak ve bunun yanı sıra safra asitlerinin metabolizma ürünü olması dolayısıyla inhibitörlerin gözdeki yan etkilerini minimuma indirecektir [29].



5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid



3.2. sülfonamidler ve Kullanım Alanları

3.2.1. Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması [30]

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

3.2.2. Özel kullanım yeri olan SA'ler [31-32]

Lokal : Sülfasetamid

Yanık : Ag – sülfadiazin, Marfenil (mafenid)

Ülseratif Kolit :

— Sülfosalazin

— Mesalazin

— Olsalazin

— Balsalazin

Dermatitis herpetiformis : Sülfapiridin

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

3.2.3. Farmakokinetik özellikleri [30-32]

BOS hariç (sülfodiazin iyi geçer) sıvılara geçişi iyidir.

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

İdrarın bazik yapılması atılımlarını artırır, çökme meyillerini azaltır.

3.2.4. Klinik Kullanımları [33-34]

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

3.2.5. Yan etkileri [31-33]

- Alerjik belirtiler : Yavaş asetilleyicilerde daha fazla.Eksfoliyatif dermatit, döküntüler, fotosensitivite, diyare.
- İdrar yollarında kristalüri, hematüri (bol su içilmeli ve idrar alkali yapılmalı)
- Kernikterus : Bilirübini albüminden ayırarak.
- Hematolojik bozukluklar : Hemolitik anemi, aplastik anemi, trombositopeni, methemoglobinemi. G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapar.

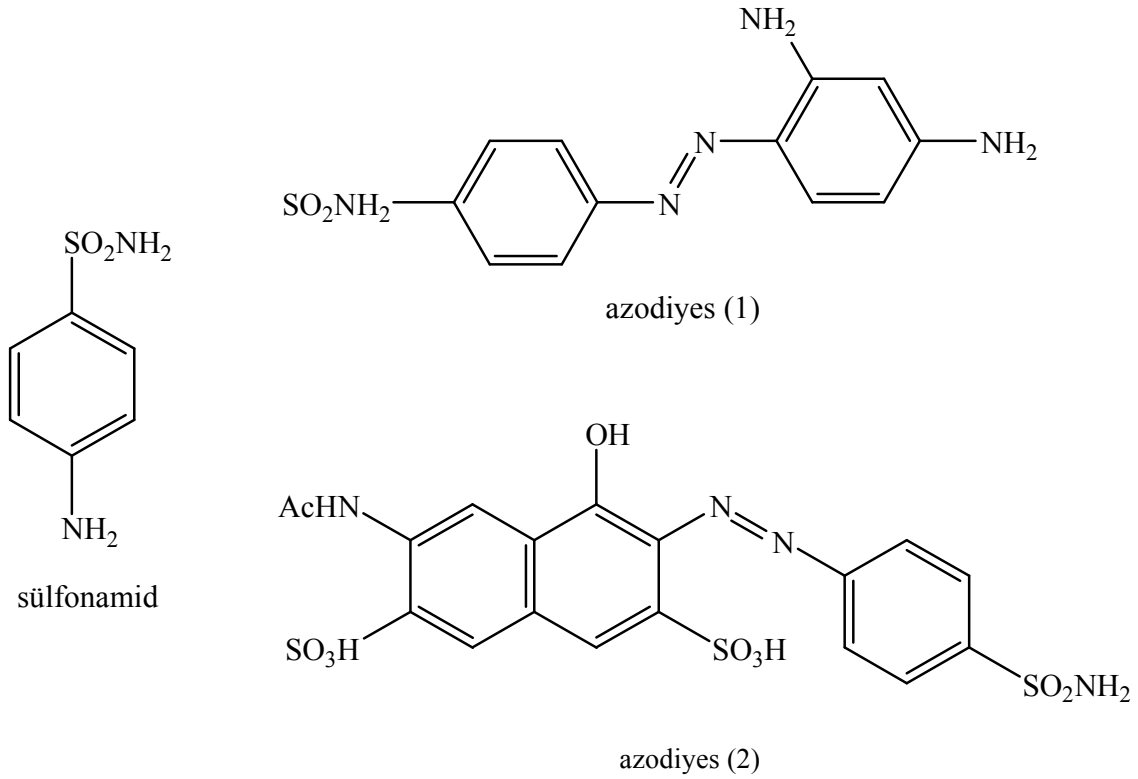
3.3. Sülfonamidler ve Glaucoma Hastalığı

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

3.3.1. İlaç olarak kullanılan sülfonamidler

CA enziminin sülfonamidlerle inhibisyonu Mann ve Keilin (1940)'in sülfonamid bileşiğini keşfetmesiyle başlamıştır. Bu çalışma; tansiyonu yükselten benzotiyadiazin, diüretik bileşikler, antiglaucoma ajanı olarak kullanılan sülfonamidler, bazı antitiroid ilaçları, hipoglisemik sülfonamidler ve son olarak da kanser tedavisinde kullanılan yeni bileşiklerin sentezi gibi önemli çalışmalara yol açmıştır [35-36-37-38].

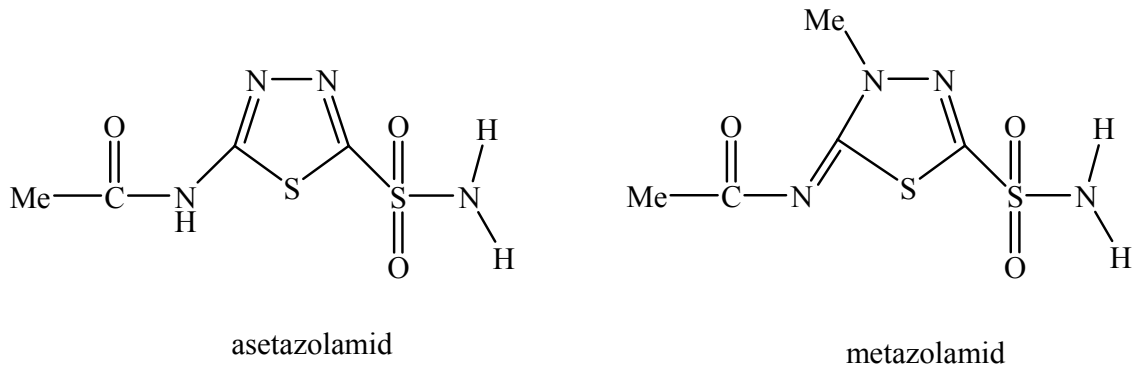
Krebs (1948)' e göre CA'nın güçlü inhibitörleri, ArSO₂NH₂'nin bir tipi olan süstitüe olmamış aromatik sülfonamidlerdir. Krebs (1948) tarafından bulunan aktif yapılar arasında, sülfonamidlerden türetilmiş azodiyes bileşikleri (1) ve (2)vardır.

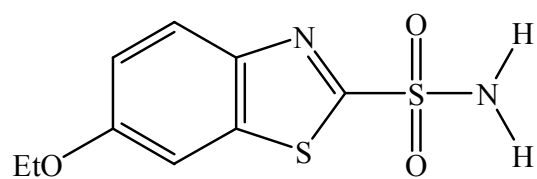


3.3.2 Glaucoma tedavisinde kullanılan sülfonamidler

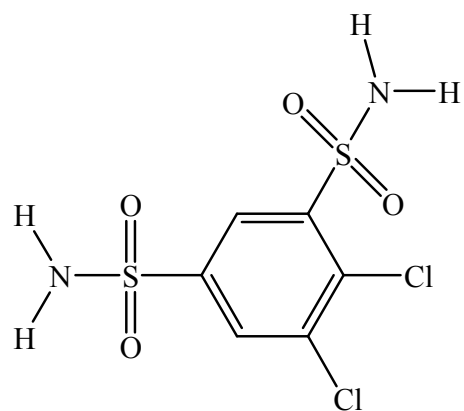
Glaucoma tedavisinde kullanılan sistemik bileşikler asetazolamid, metazolamid, etozolamid ve diklorfenamid'dir.

Yükselen göz içi basıncını (IOP) düşürmekte kullanılan sistemik inhibitörler, silyer epitel enzimlerini (CA-II ve CA-IV) inhibe etmesiyle, HCO₃⁻ oranında bir azalma sağlar ve bu yüzden glaucoma hastalığı tedavisinde kullanılırlar. Fakat bu inhibisyon, gözden daha çok diğer dokulardaki CA enzimlerini etkilediğinden, oldukça büyük yan etkilere sahip olmaktadır [35-39].





etozolamid



diklorfenamid

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Azot ve kükürt içeren birçok heterohalkalı bileşimin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. 1,3,4 tiyadiazoller de bu yönüyle biyolojik açıdan oldukça faydalı bileşikler olarak tanımlanmaktadır [40].

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 [IMPP] seviyesini azalttıkları bildirilmektedir [41-42].

Diğer yandan 1,3,4 tiyadiazollerin ve 2,5-disüstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin enzim inhibitör özelliklere sahip olmaları çeşitli araştırmacıları yeni bileşikler sentezlemeye yöneltmiştir [43-44].

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

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid halkasına sahip bileşikler, genel olarak CA enzimi üzerinde iyi inhibisyon gösterdiğinden dolayı; yapılan çalışmada CA inhibisyonunda 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlanan süstitüe pirazol karboksilik asit moleküllerinin rolü araştırılacaktır. Bunun için ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etkileri sebebiyle biyolojik aktiviteye sahip, önemli bileşikler sınıfından olan pirazol karboksilik asitler sentezlendikten sonra, güçlü bir CA inhibitörü olan asetazolamid'in temel bileşeni olan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ile reaksiyonlarının yapılması amaçlanmaktadır [29].

5. MATERYAL VE YÖNTEM

5.1. Materyal

5.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler, etilbenzoilasetat, dibenzoilmetan, benzaldehit, 4-nitro-fenilhidrazin, 3-nitro-fenilhidrazin, fenilhidrazin, okzalil klorür, SOCl_2 ve tiyadiazol'dür.

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

5.1.2. Deneyleerde faydalanılan araç ve cihazlar

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

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

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik laboratuvarında; $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları ise Tübitak'ta alınmıştır.

5.2. Deneyleerde Kullanılan Yöntemler

Temel başlangıç maddesi olarak alınan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion ve etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşikleri, dibenzoilmetan'ın ve etilbenzoilasetat'ın okzalilklorür'le kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan, oldukça aktif heterosiklik bileşiklerdir.

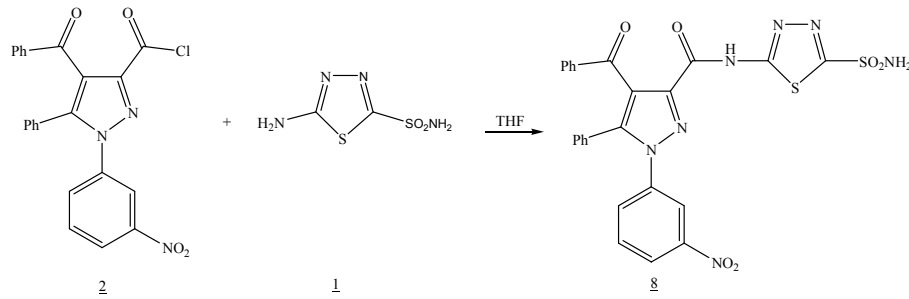
Yaptığımız çalışmada, sentezlenen bileşikler gerek reaksiyon gerekse bileşik yönünden yeni olduklarından bunlar için bir sentez metodu belirtilmedi. Ancak genel olarak karboksilik asitlerin amidleşme reaksiyonları yöntemlerinden yararlandı. Bunun yanında genel preparatif çalışma metodları dahilinde, kimyasal reaksiyonların hızı ve verimi üzerinde etkili olan, sıcaklık, zaman, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin 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.

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

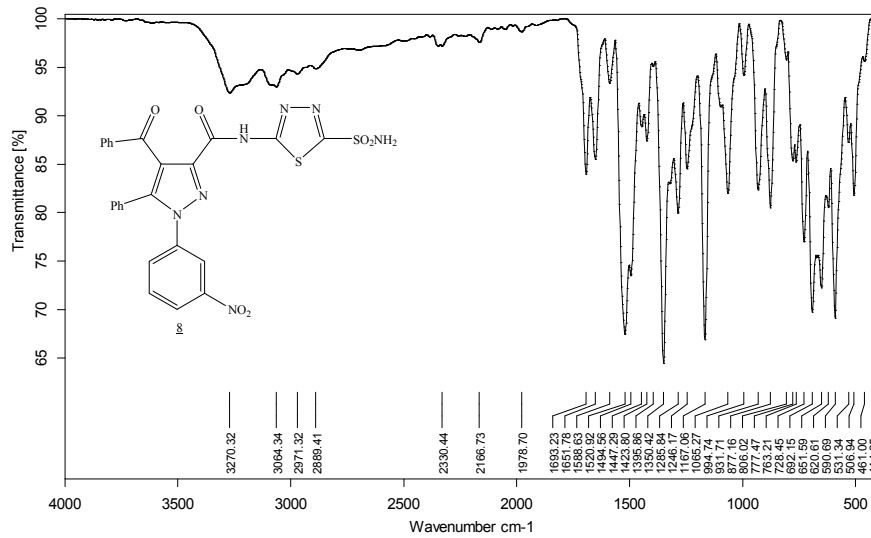
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

6.1. (2) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin reaksiyonu

(2) bileşiğinin 1 mmolü ile (1) bileşiğinin 2 mmolü THF içerisinde geri soğutucu altında yaklaşık 4-5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uçurulduktan sonra kalan katı madde alkol-su karışımında kristallendirilip 8 bileşiği elde edildi.

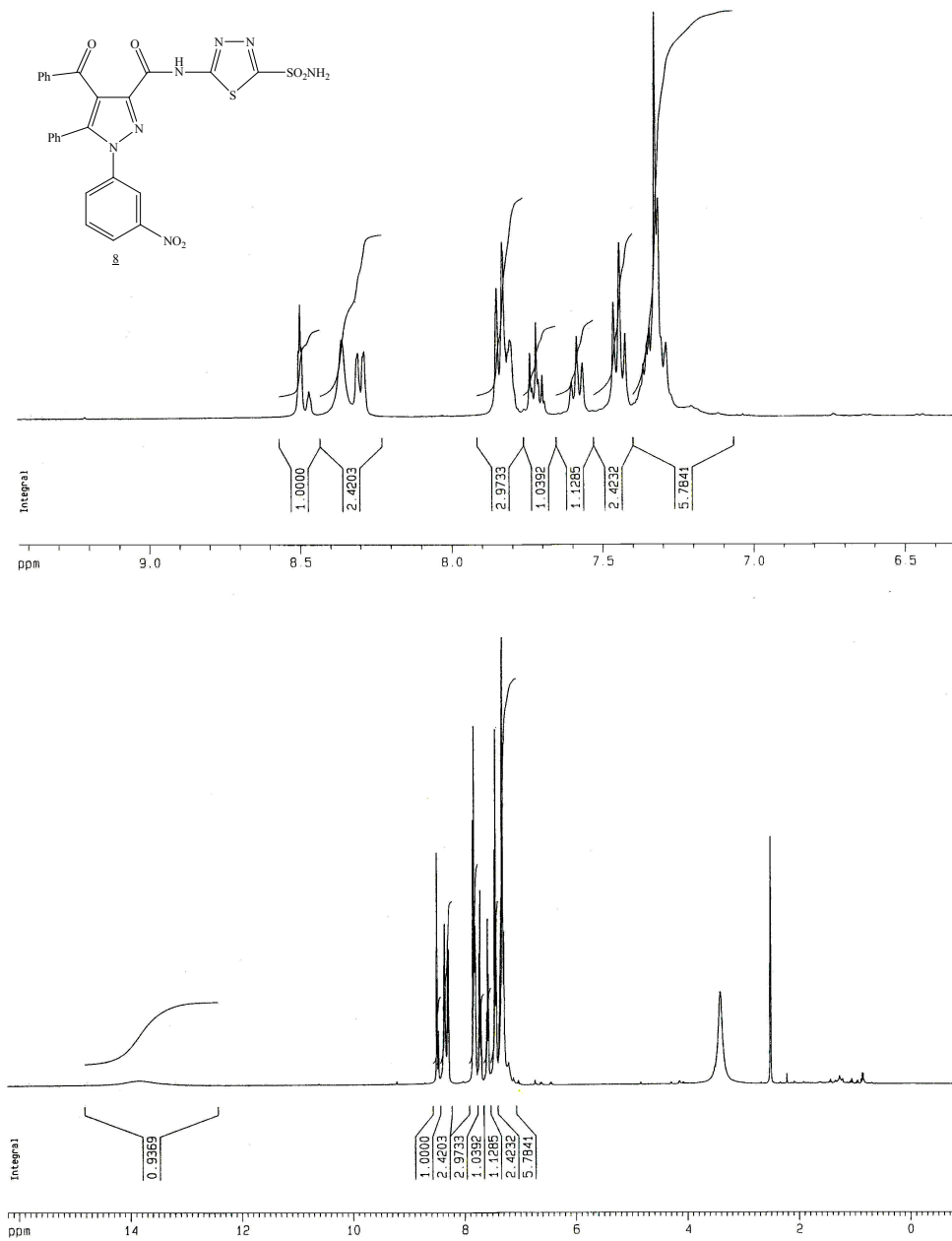


8 Bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları yardımı ile aydınlatılmış olup, tezin bulgular kısmında yer almaktadır [45].



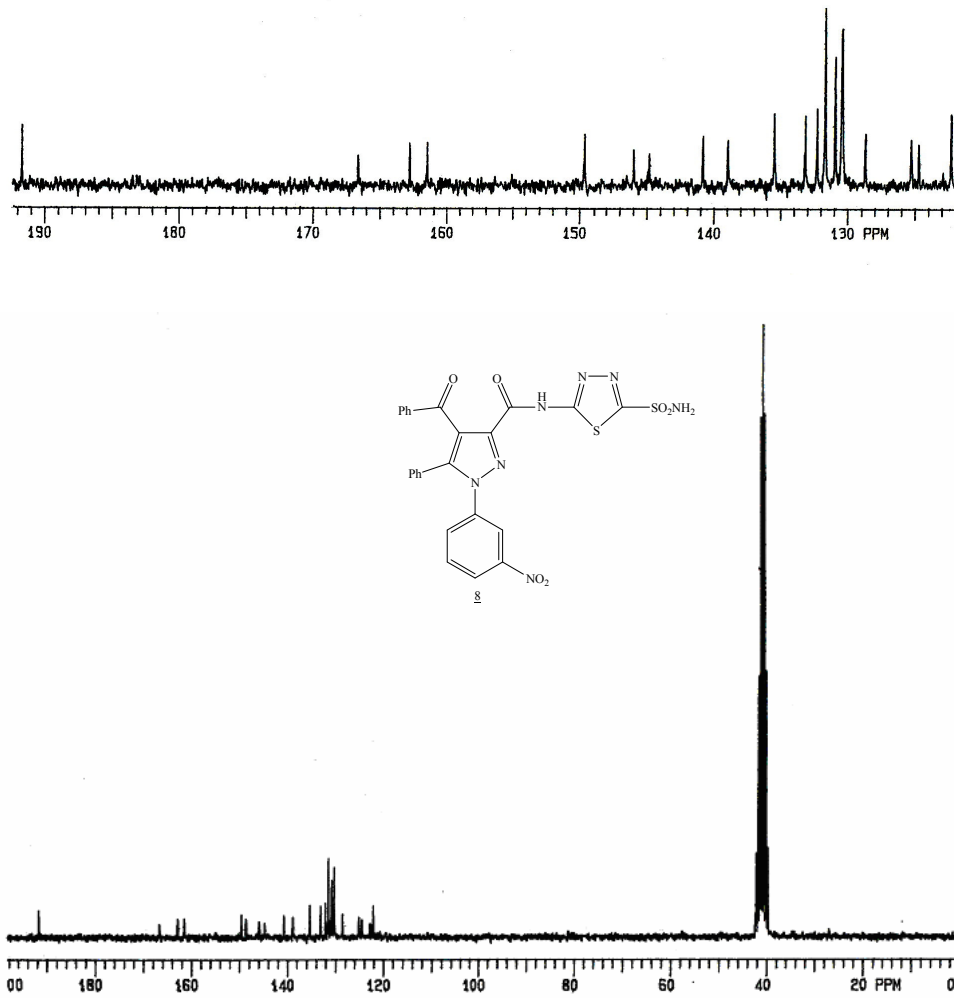
Şekil 6.1. 8 Bileşiğinin IR Spektrumu

8 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 6.1.) incelendiğinde, 3270 cm⁻¹ de gözlenen band bileşikteki amin (N-H) grubu gerilme titreşimine, 3064 cm⁻¹'deki band ise aromatik halkadaki (C-H) gerilme titreşimine aittir. 1693 cm⁻¹'deki pik benzoil karbonilinin; 1651 cm⁻¹'deki pik ise amid karboniline ait gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır. 1588-1423 cm⁻¹ aralığındaki pikler de, aromatik ve heteroaromatik çifte (C=C) bağların gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 6.2. **8** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO)

8 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.2.) incelendiğinde, $\delta=13,20$ ppm'de amid (NH) protonuna ait sinyal görülmektedir. $\delta =8,28-8,49$ ppm aralığında $-NH_2$ protonları ve nitro (NO_2) grubunun bağlı olduğu C'na komşu C-H protonları gözlenmektedir. Diğer aromatik protonlar ise $\delta=7,28-7,85$ ppm aralığında sinyal vermektedir.

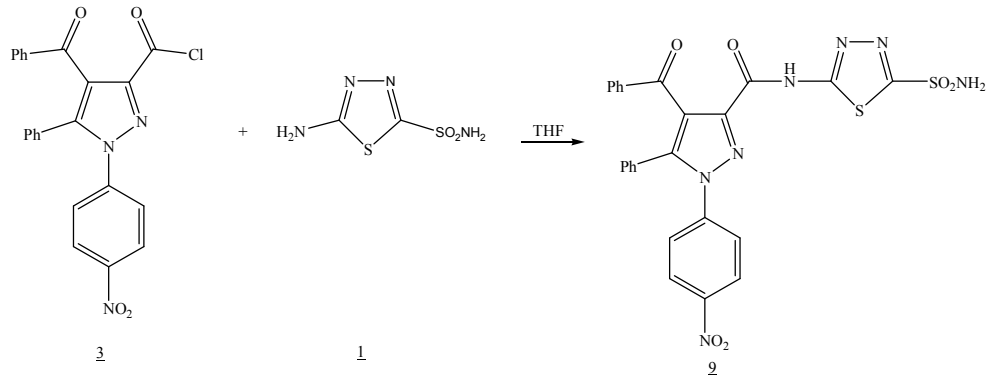


Şekil 6.3. 8 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (DMSO)

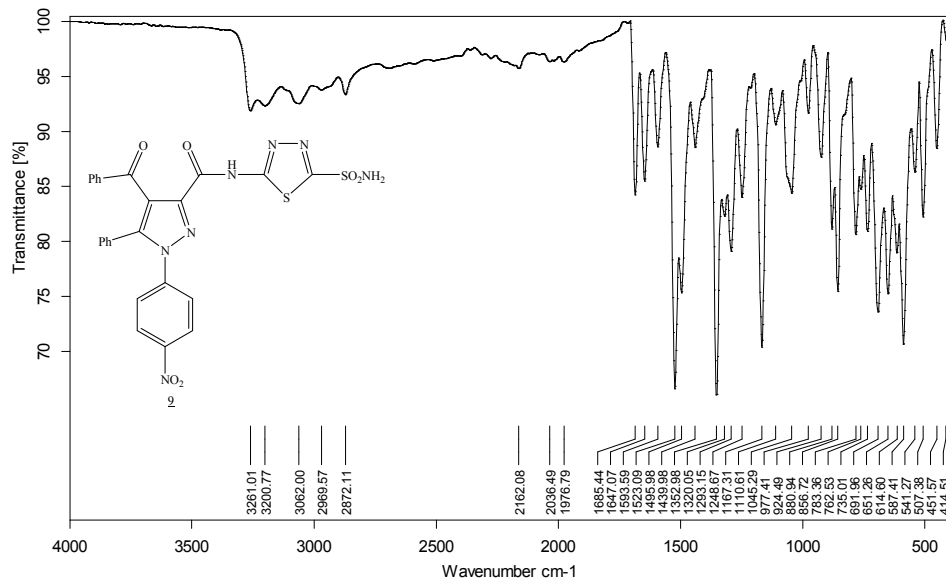
8 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 6.3.) incelendiğinde, gözlenen toplam 21 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=191,71$ ppm'deki sinyal benzoil (C=O) karboniline, $\delta=166,63$ ppm'deki sinyal ise amid karboniline aittir. $\delta=162,77$ ppm ve $161,51$ ppm'de iki kuarterner karbon atomlarının sinyalleri görülmektedir. $\delta=149,64$ ppm, $148,87$ ppm ve $145,98$ ppm'deki üç sinyal pirazol halka karbonlarından kaynaklanmakla beraber; $\delta=122,29$ - $144,84$ ppm aralığında gözlenen 14 sinyal diğer aromatik karbon atomlarına aittir.

6.2. (3) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin Reaksiyonu

(3) bileşiği ile (1) bileşiği, THF içerisinde 1/2 mol oranında karıştırıldı. Geri soğutucu altında yaklaşık olarak 5 saat reflux edildi. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra reaksiyon balonunun dibinde kalan madde etanol-su karışımında kristallendirildi ve 9 bileşiği elde edildi.

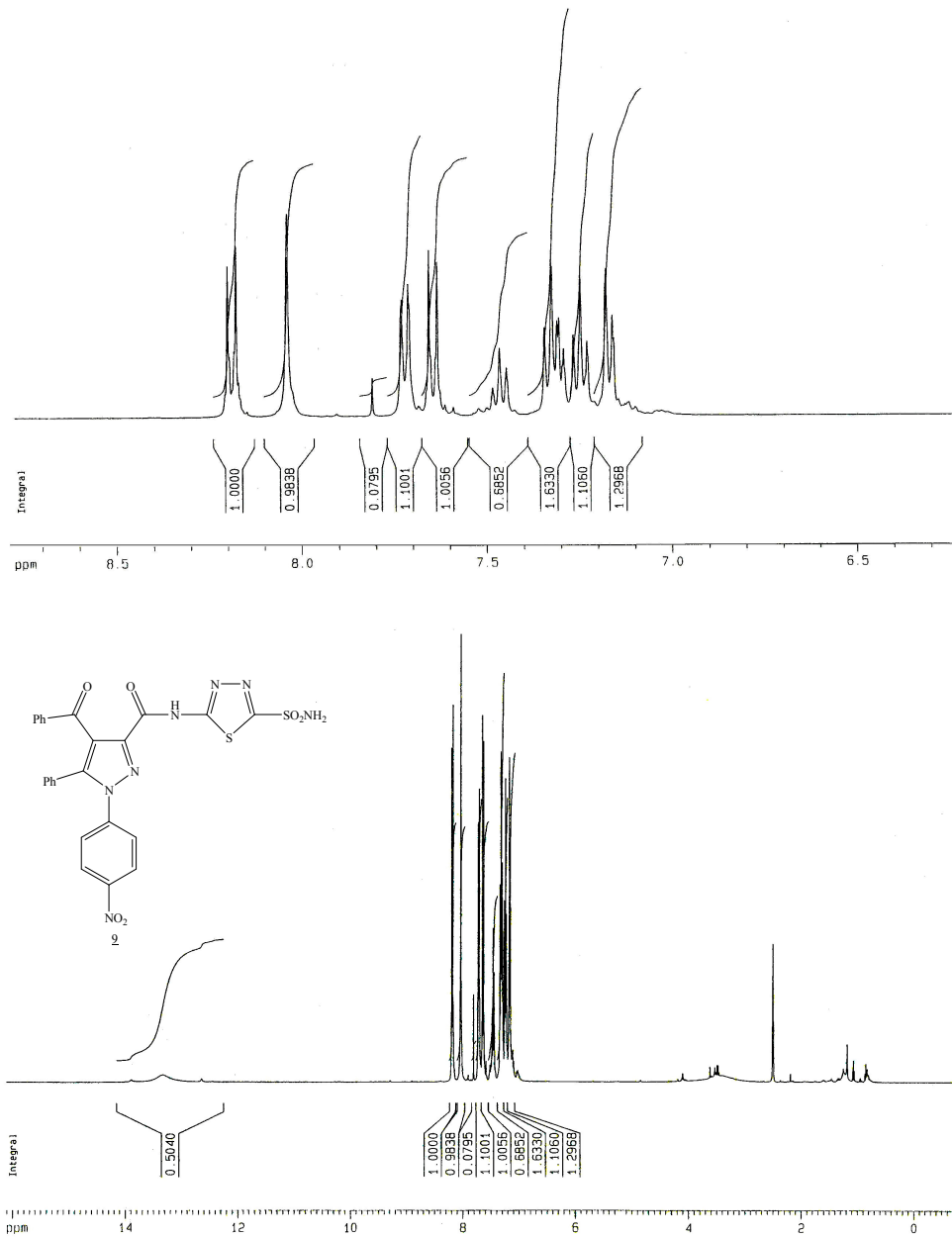


2 Bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımı ile aydınlanmıştır.



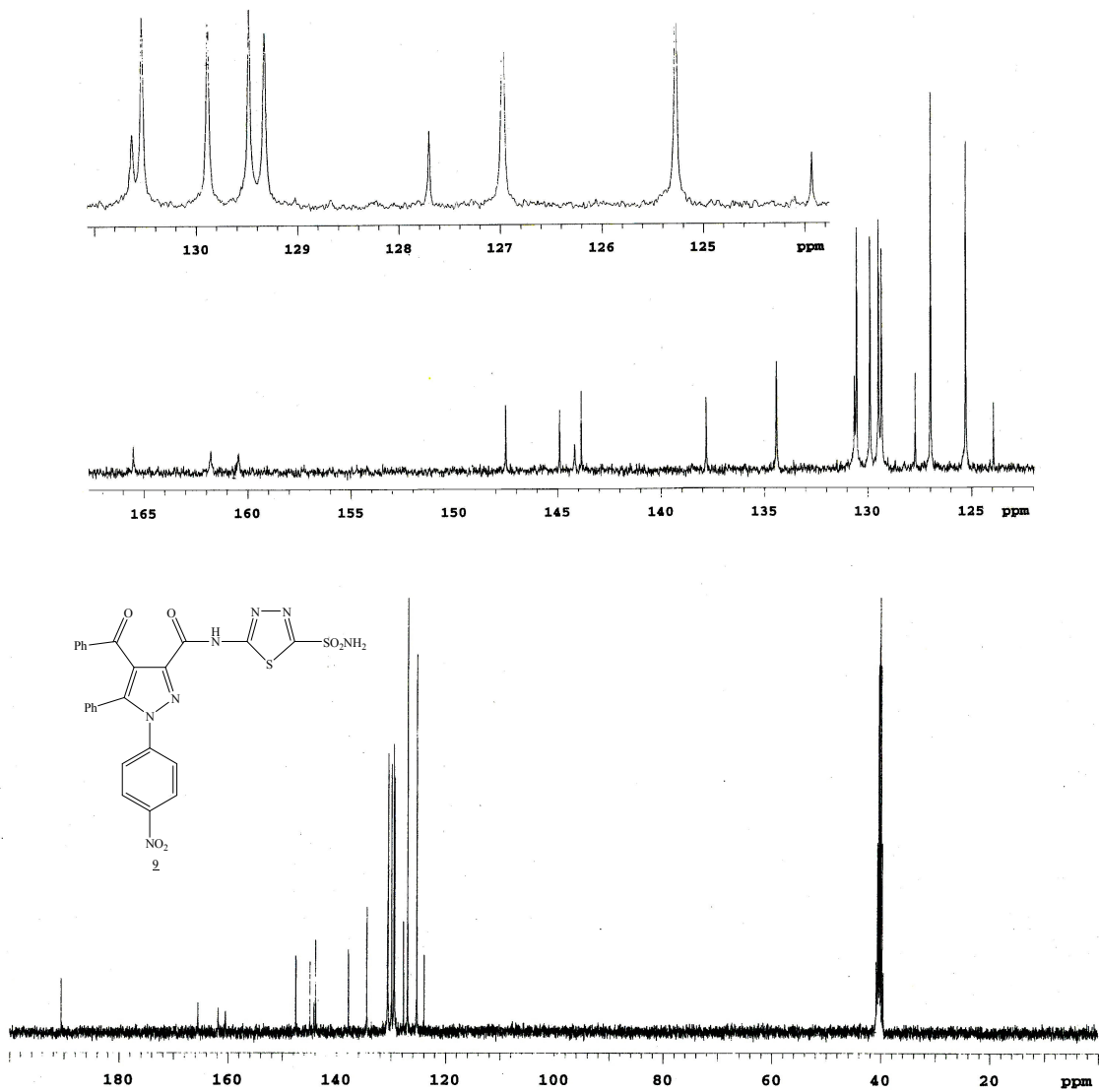
Şekil 6.4. **2** Bileşiğinin IR Spektrumu

2 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 6.4.) incelendiğinde; 3261 cm⁻¹ ve 3200 cm⁻¹'de gözlenen bandlar amin (N-H) grubu esnek titreşiminden kaynaklanmaktadır. 3062 cm⁻¹'deki band aromatik halka (C-H) gerilme titreşimini işaret eder. 1685 cm⁻¹'de gözlenen benzoil karbonili bandı, 1647 cm⁻¹'deki amid karbonili bandı ve 1593-1439 cm⁻¹ arasında gözlenen aromatik iskelet (C=C) esnek titreşim bandları yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 6.5. 9 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO)

9 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.5.) incelendiğinde, $\delta=13,22$ ppm'de amid (NH) protonu gözlenmektedir. $\delta=8,03$ ile $8,17$ ppm aralığında görülen sinyaller $-NH_2$ protonları ve nitro (NO_2) grubunun bağlı olduğu aromatik halka protonlarına aittir. Yapıda bulunan diğer aromatik protonlar ise $\delta=7,25-7,80$ ppm aralığında görülmektedir.

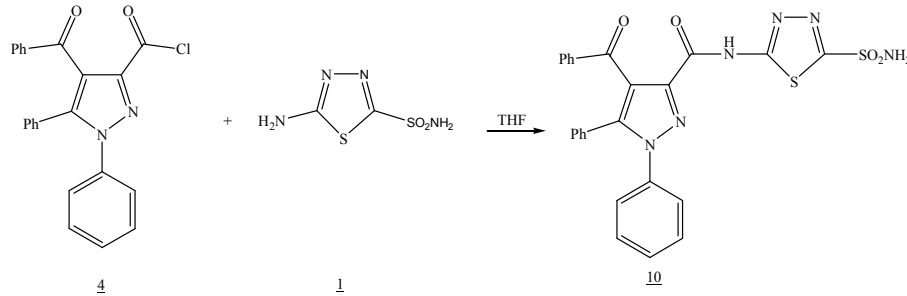


Şekil 6.6. **9** Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO)

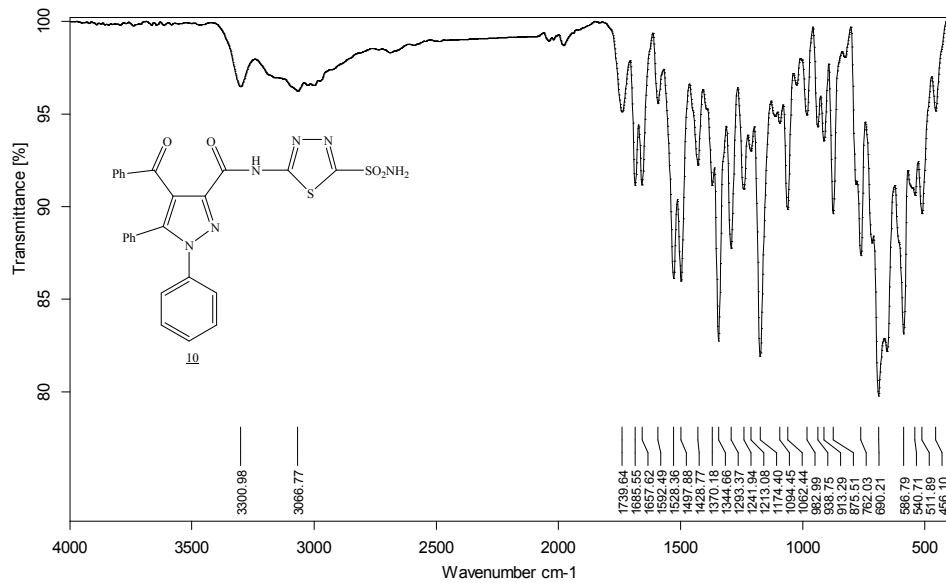
9 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.6.) görülen 19 sinyal molekülün yapısı ile tam bir uyum sağlamaktadır. $\delta=190,53$ ppm'de benzoil karbonu, $\delta=165,51$ ppm'de amid grubu karbonil karbonu gözlenmektedir. $\delta=161,78$ ile $160,43$ ppm'deki iki sinyal tiyadiazol halkasındaki kuaterner karbon atomlarına aittir. $\delta=147,50$, $144,89$ ve $144,17$ ppm'deki pikler pirazol halka karbonlarına attir. Geriye kalan $\delta=123,93$ ile $143,85$ aralığındaki 12 sinyal ise diğer aromatik halka karbonlarından ileri gelmektedir.

6.3. (4) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin reaksiyonu

(4) Bileşiğinin 1 mmolü THF’de çözüldü. Üzerine 1:2 mol oranında (1) bileşiği eklendi. Geri soğutucu altında 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan katı madde alkol-su karışımında kristallendirildi ve 10 bileşiği elde edildi.

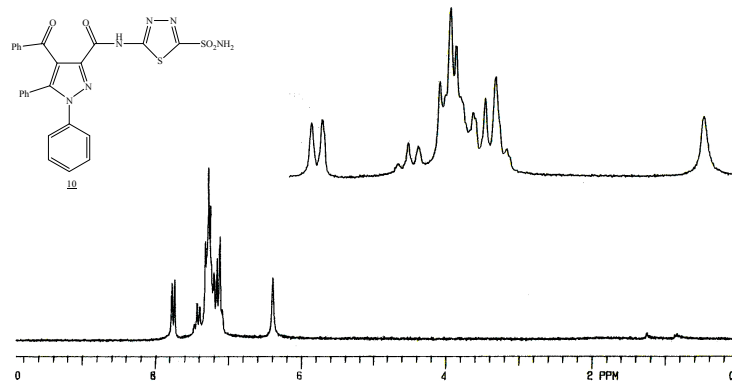


10 Bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yardımı ile aydınlatılmış olup, tezin bulgular kısmında yer almaktadır.



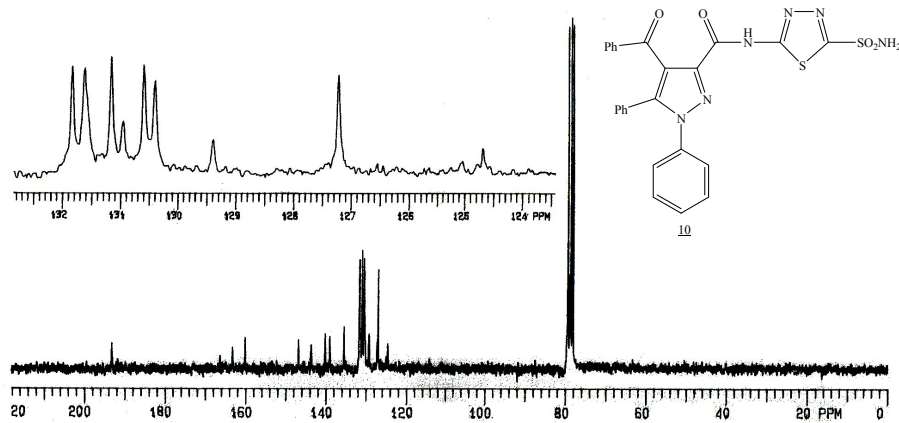
Şekil 6.7. 10 Bileşiğinin IR Spektrumu

10 Bileşiğinin IR spektrumuna (Şekil 6.7.) bakıldığında; 3300 cm⁻¹’de gözlenen band amin (N-H) gerilme titreşim bandıdır. 3066 cm⁻¹’de aromatik halkadaki (C-H) gerilme titreşim bandı görülmektedir. 1685 cm⁻¹’deki band bileşikteki benzoil karbonili, 1657 cm⁻¹’deki band ise amid karbonilinin gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır. 1592-1428 cm⁻¹ aralığında ise aromatik halkadaki çifte (C=C) bağların gerilme titreşim bandları bulunmaktadır. Elde edilen spektrum değerlerinin molekül yapısı ile tam bir uyum içinde olduğu görülmektedir.



Şekil 6.8. 10 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

10 Bileşiğinin CDCl_3 'de çekilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 6.8.) incelendiğinde; $\delta=7,07 - 7,77$ ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. NH_2 protonları ise $\delta=6,39$ ppm'de görülmektedir.

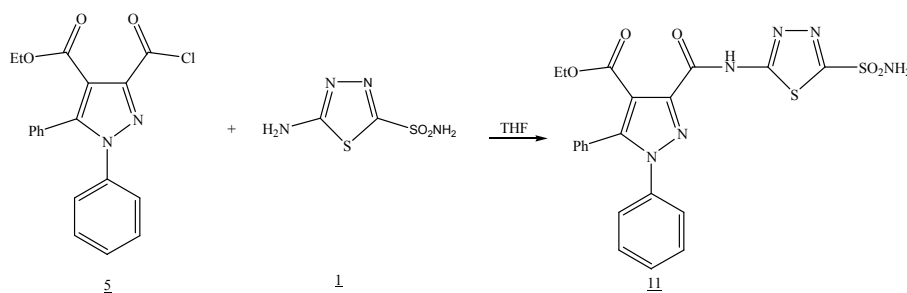


Şekil 6.9. 10 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

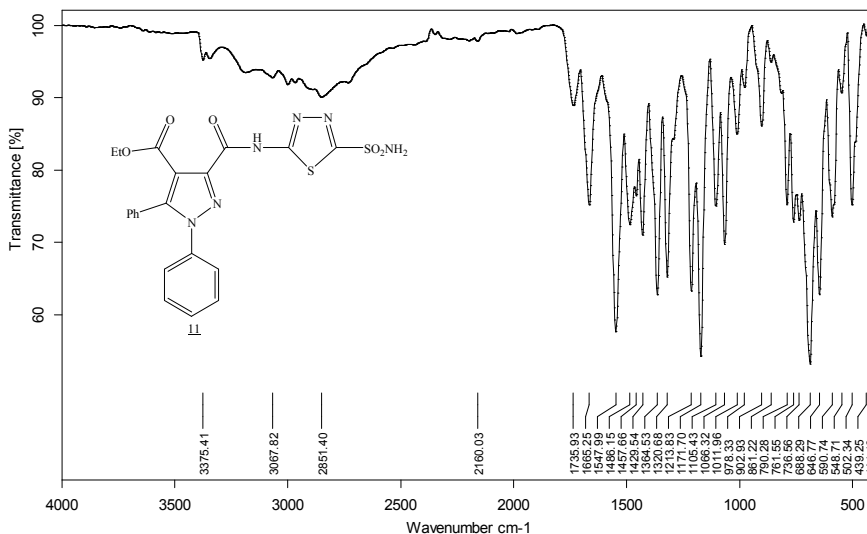
10 Bileşiğinin CDCl_3 'de çekilmiş $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 6.8.) incelendiğinde; gözlenen 19 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=193,18$ ppm'de benzoil (C=O) karbonili, $\delta=166,50$ ppm'de amid karbonili görülmektedir. $\delta=163,30 - 160,32$ ppm'de görülen iki pik tiyadiazol halkasındaki kuaterner karbon atomlarından, $\delta=147,01-143,83-140,39$ ppm'de görülen üç pik ise pirazol halka karbonlarından ileri gelmektedir. Geriye kalan $\delta=124,70-139,30$ ppm aralığındaki 12 sinyal ise diğer aromatik halka karbonlarına aittir.

6.4. (5) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin Reaksiyonu

1 mmol (5) bileşiği THF içerisinde çözüldü. Üzerine 1:2 mol oranında (1) bileşiği eklendi. Geri soğutucu altında 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uçurulduktan sonra geriye kalan ürün etanol-su karışımında kristallendirildi ve 11 bileşiği elde edildi.

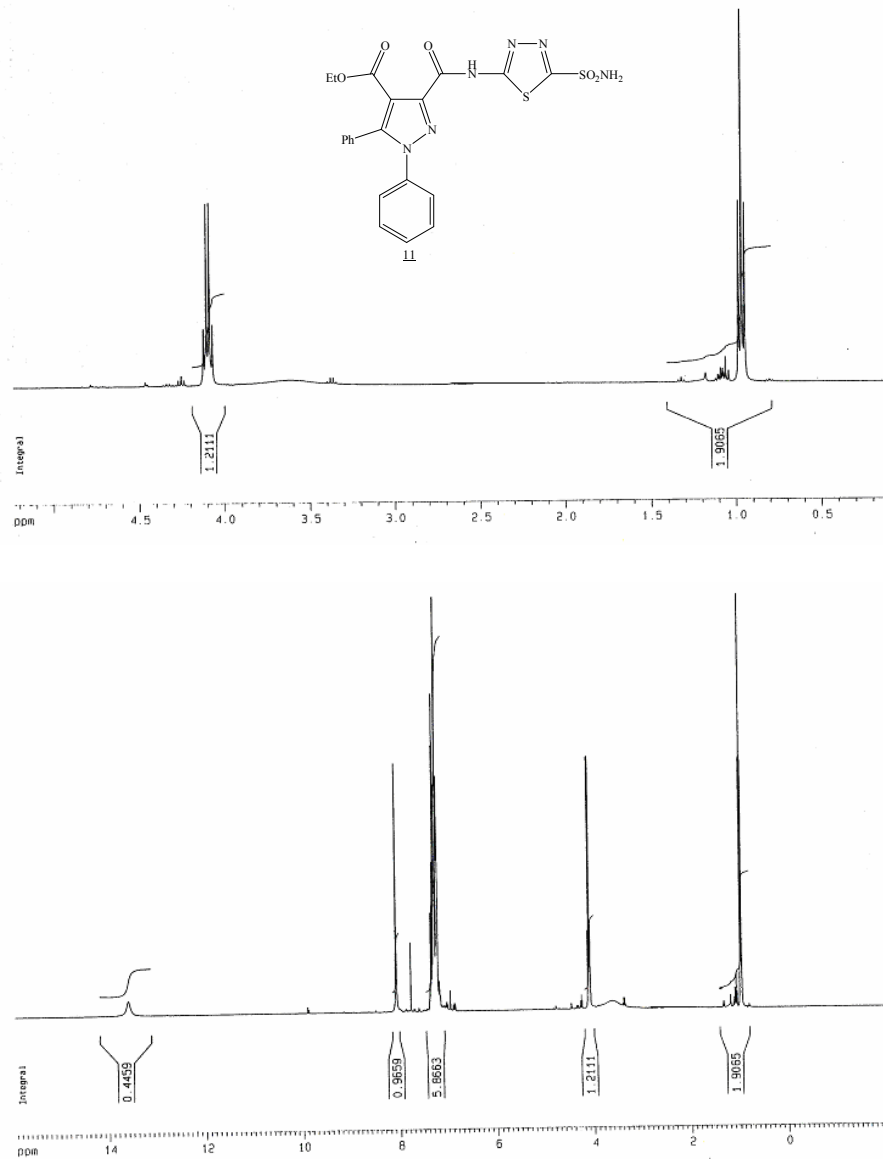


11 Bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.



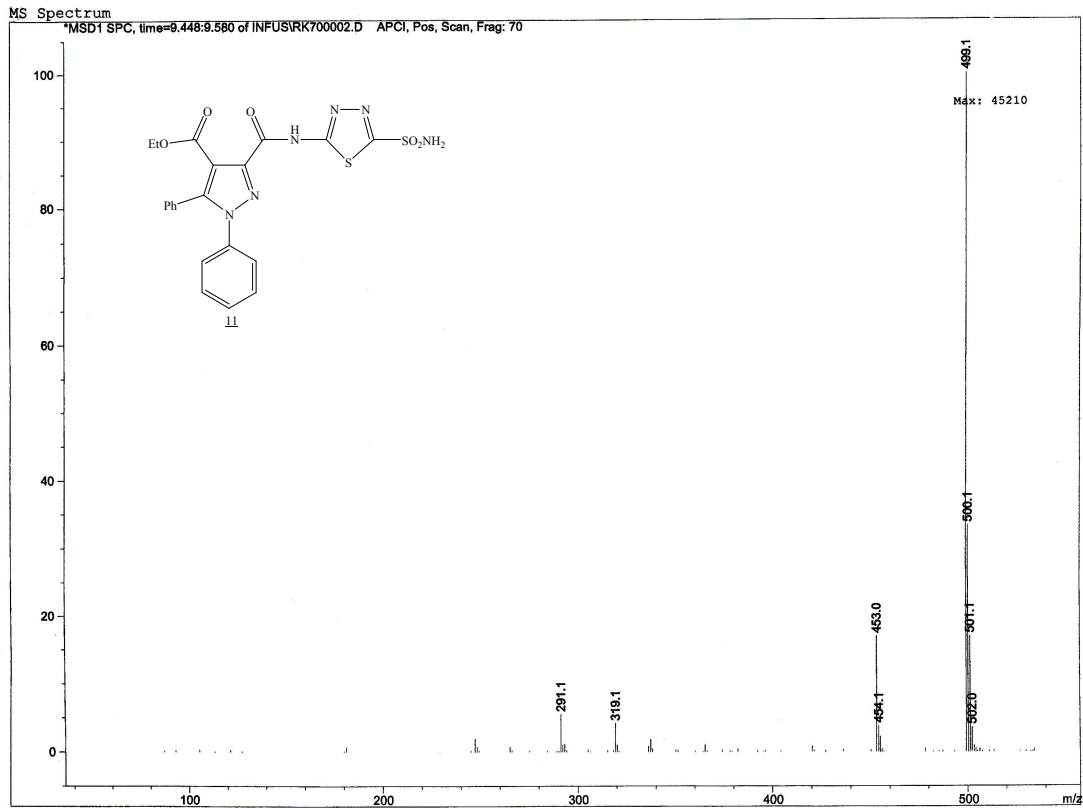
Şekil 6.10. 11 Bileşiğinin IR Spektrumu

11 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 6.10.) incelendiğinde; 3375 cm^{-1} 'deki band (N-H) gerilme titreşimini göstermektedir. Aromatik halka (C-H) gerilme titreşimi 3067 cm^{-1} 'deki banddan; alifatik C-H gerilme titreşimi 2851 cm^{-1} 'deki banddan ileri gelmektedir. 1735 cm^{-1} 'deki band ester karbonili 1665 cm^{-1} deki band ise amid karbonili gerilme titreşimi absorpsiyonlarıdır. 1547-1429 cm^{-1} arasındaki bandlar aromatik halka çifte (C=C) bağların gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1213-1011 cm^{-1} arasında gözlenen bandlar ise, ester grubunun C-O tekli bağ gerilme titreşimidir.



Şekil 6.11. **11** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

11 Bileşiğinin (CDCl₃)’de çekilmiş ¹H-NMR spektrumu (Şekil 6.11.) incelendiğinde; $\delta=13,13$ ppm’de gözlenen sinyal amid (NH) protonuna, $\delta=8,07$ ppm’deki sinyal ise NH₂ protonlarına aittir. $\delta=7,17-7,37$ ppm aralığındaki pikler multiplet olarak gözlenmektedir. Bu piklerin aromatik protonlardan kaynaklanan sinyaller olduğu görülmektedir. $\delta=4,10$ ppm’de CH₂ protonlarının ve $\delta=1,06$ ppm’de CH₃ protonlarının varlığı öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.

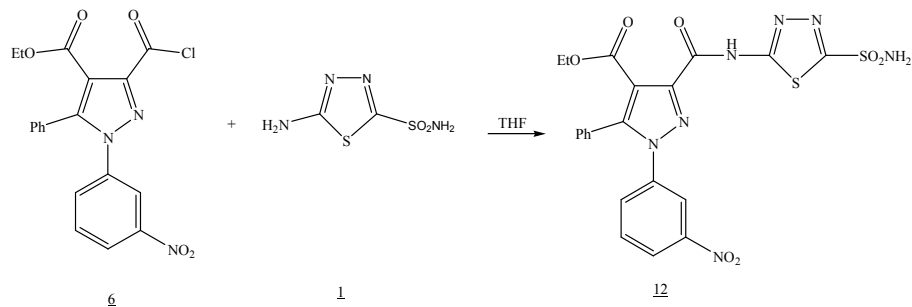


Şekil 6.12. 11 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

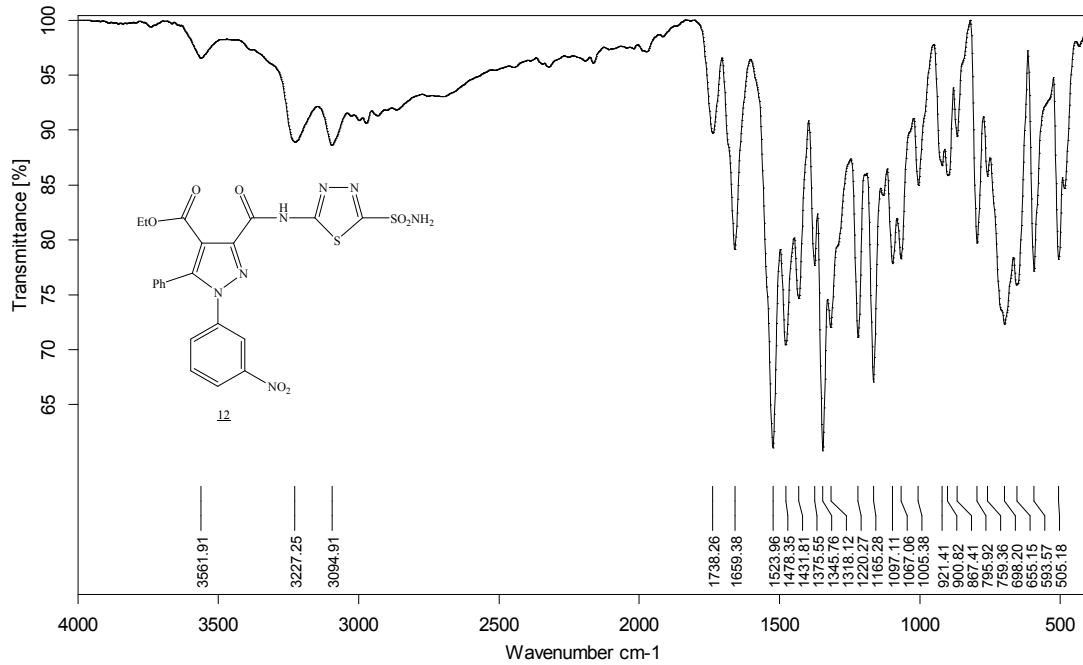
11 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumunda (Şekil 6.12.) gözlenen 499 m/z'deki keskin sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

6.5. (6) Bileşiği İle (1) Bileşiğinin reaksiyonu

1 mmol (6) bileşiği THF içerisinde çözüldü. Üzerine 1/2 mol oranında (1) bileşiği eklendi. Geri soğutucu altında 4 saat reflux edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan ürün etanol-su karışımında kristallendirildi ve 12 bileşiği elde edildi.

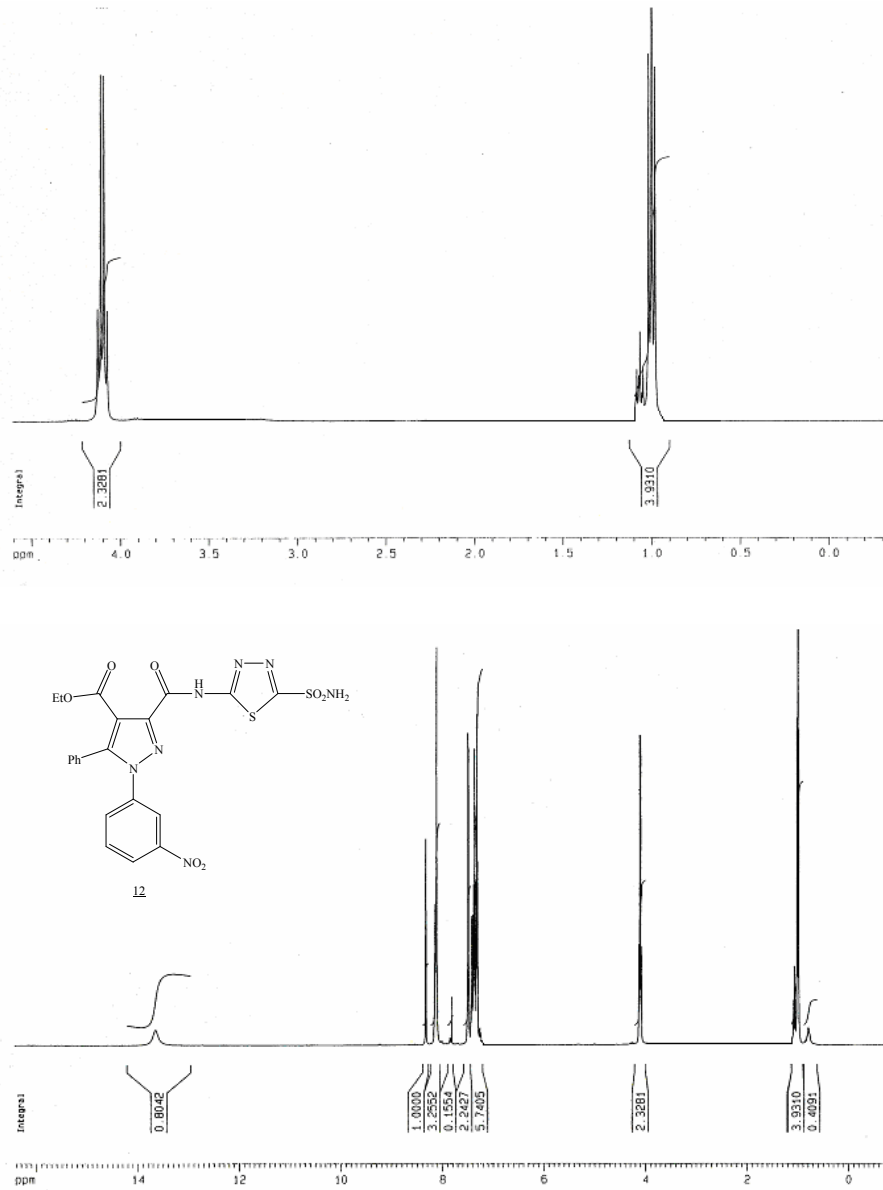


12 Bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmış olup, tezin bulgular kısmındadır.



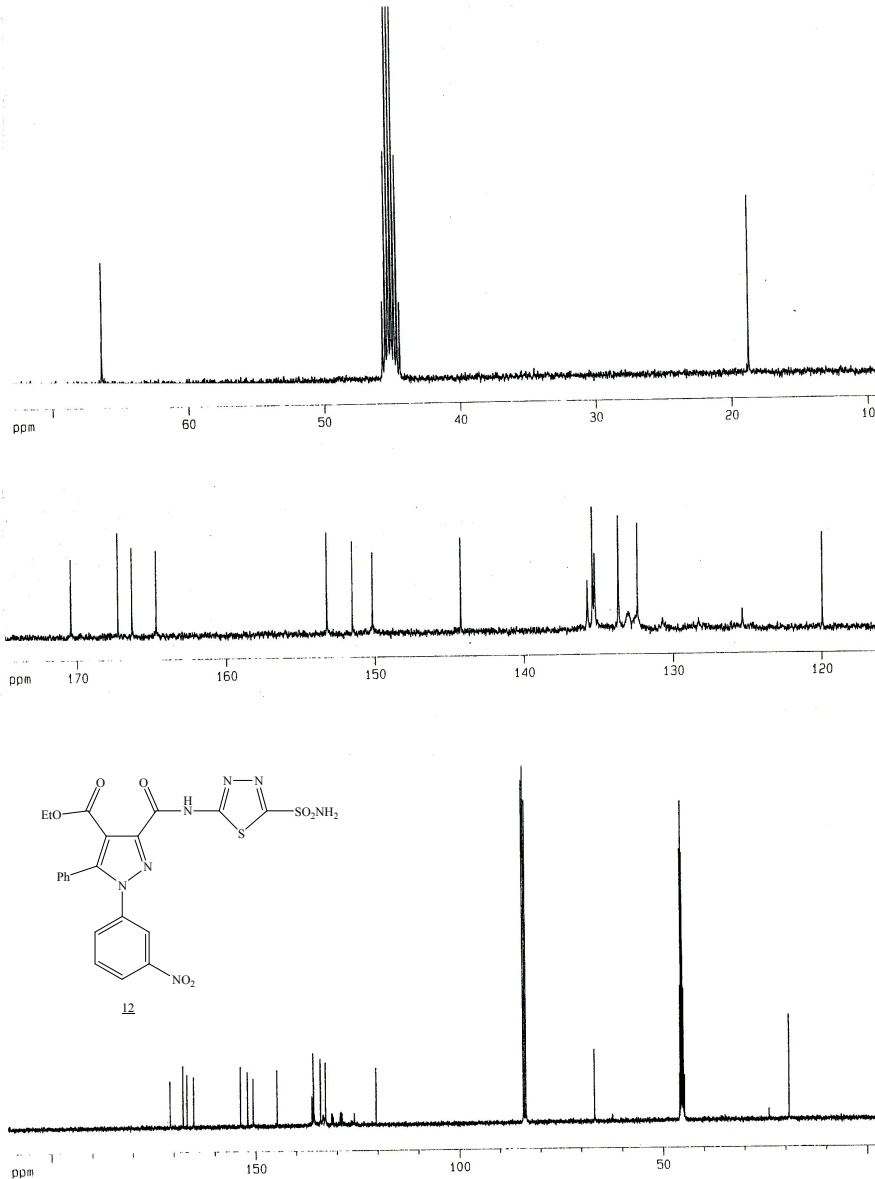
Şekil 6.13. 12 Bileşiğinin IR Spektrumu

12 Bileşiğinin IR spektrumunda (Şekil 6.13.); 3561 cm^{-1} ve 3227 cm^{-1} 'de gözlenen bandlar N-H gerilme titreşimine aittir. 3094 cm^{-1} 'deki band aromatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1738 cm^{-1} 'de ester karbonili, 1659 cm^{-1} 'de ise amid karbonili gözlenmektedir. $1523\text{-}1431\text{ cm}^{-1}$ aralığında aromatik halka çifte (C=C) bağlarının gerilme titreşim bandları ve $1220\text{-}1005\text{ cm}^{-1}$ aralığında ester grubu C-O tekli bağ gerilme titreşim bandlarının varlığı yapı ile spektrumların uyum içerisinde olduğunu göstermektedir.



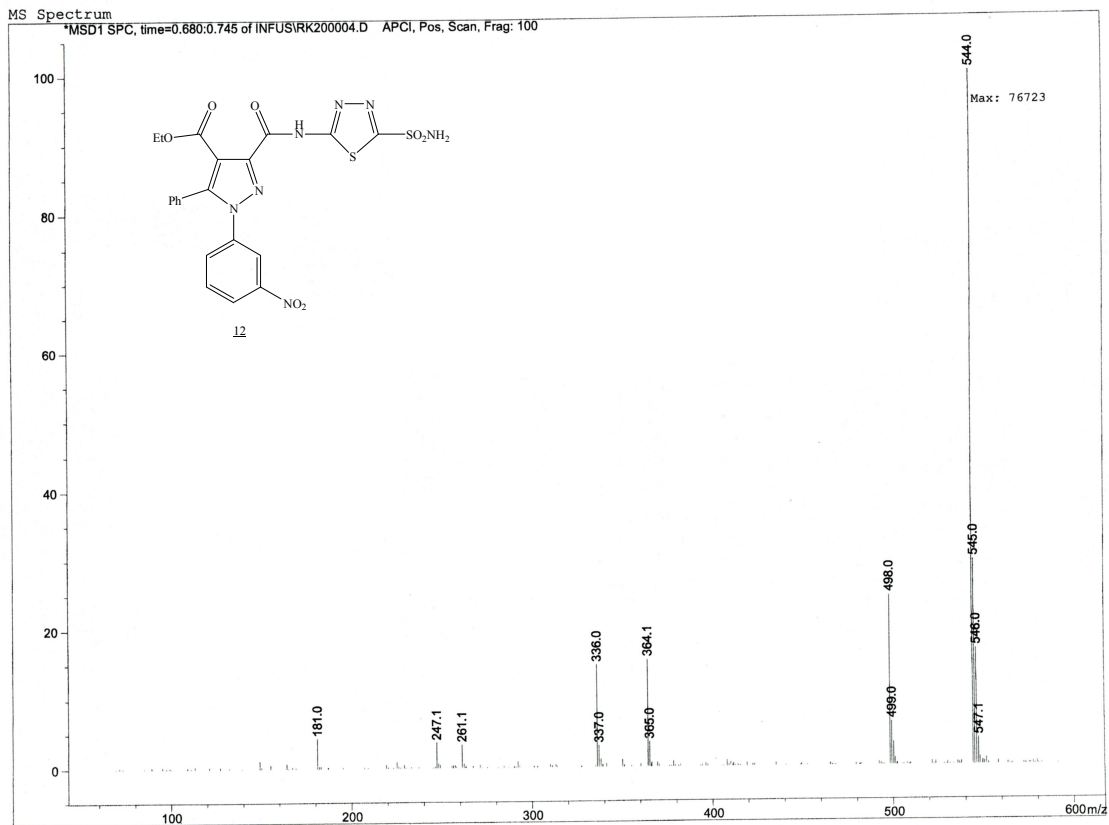
Şekil 6.14. **12** Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃+DMSO)

12 Bileşiğinin CDCl₃ ve DMSO'da alınmış ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 6.14.); $\delta=1,18$ ppm'deki sinyal CH₃ protonlarına, $\delta=4,09$ ppm'deki CH₂ protonlarına ve $\delta=7,51-7,29$ aralığında gözlenen multiyet sinyallerinde diğer aromatik halka protonlarına aittir. $\delta=8,32-8,11$ ppm aralığındaki sinyaller NH₂ protonları ve nitro (NO₂) grubunun bağlı olduğu aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=13,30$ ppm'de amid (-NH) protonunun piki görülmektedir.



Şekil 6.15. 12 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$)

12 Bileşiğinin CDCl_3 ve DMSO 'da alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 6.15.) incelendiğinde, görülen 19 sinyal molekülün yapısı ile tam bir uyum sağlamaktadır. Bu sinyallerden $\delta=170,24$ ppm'deki sinyal ester karboniline, $\delta=167,09$ ppm'deki sinyal ise amid karboniline aittir. Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon $\delta=166,15$ ile $164,51$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=153,06$ - $151,33$ ve $149,98$ ppm'deki üç pik pirazol halka karbonlarını işaret ederken; $\delta=144,08$ – $119,79$ ppm aralığındaki pikler diğer aromatik halka karbonlarını göstermektedir. $\delta=66,12$ ppm'de metilen ve $\delta=18,49$ ppm'de metil karbonlarının gözlenmesi öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.

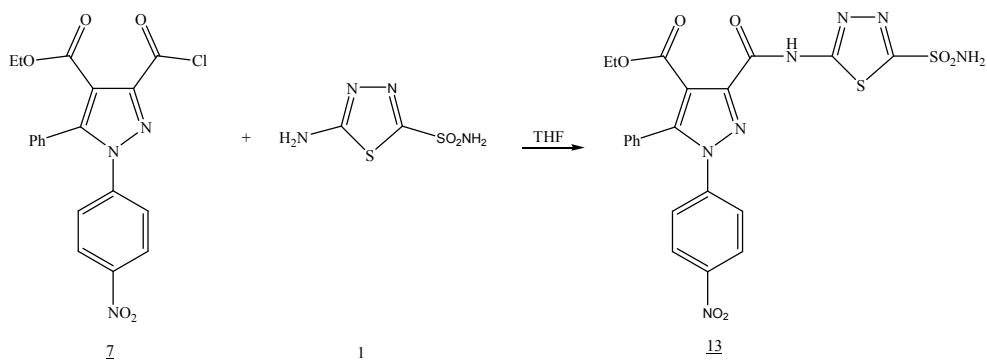


Şekil 6.16. 12 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

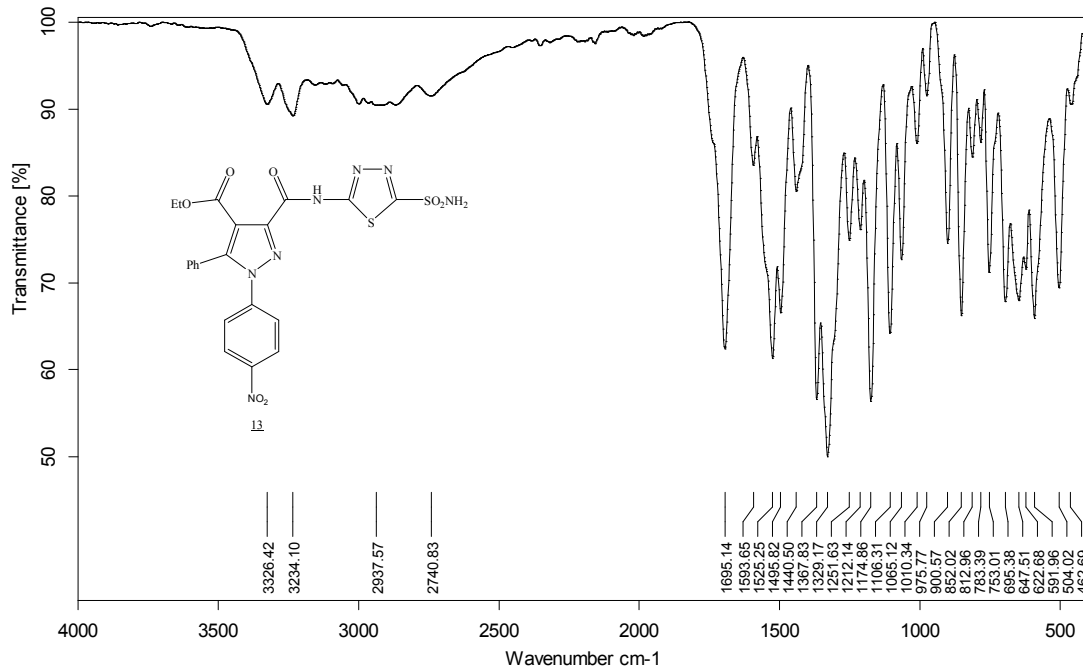
12 Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 6.16.), 544 m/z'deki keskin sinyalde okunan değerin, bileşiğin mol kütleğine tam olarak uyması yapıyı kesin olarak doğrulamaktadır.

6.6. (7) Bileşiği ile (1) Bileşiğinin Reaksiyonu

(7) Bileşiğinin 1 mmolü ile (1) bileşiğinin 2 mmolü THF içerisinde geri soğutucu altında 4 saat reflux edildi. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan ürün etanol-su karışımında kristallendirildi. 13 bileşiği elde edildi.

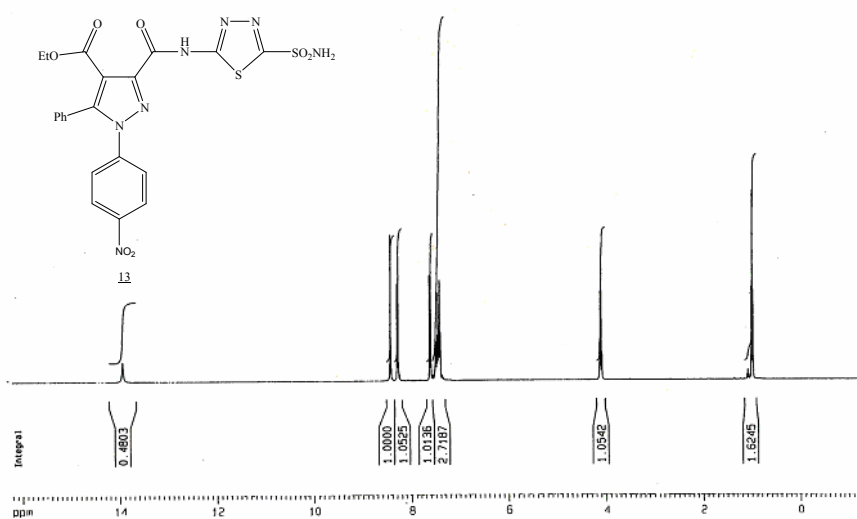
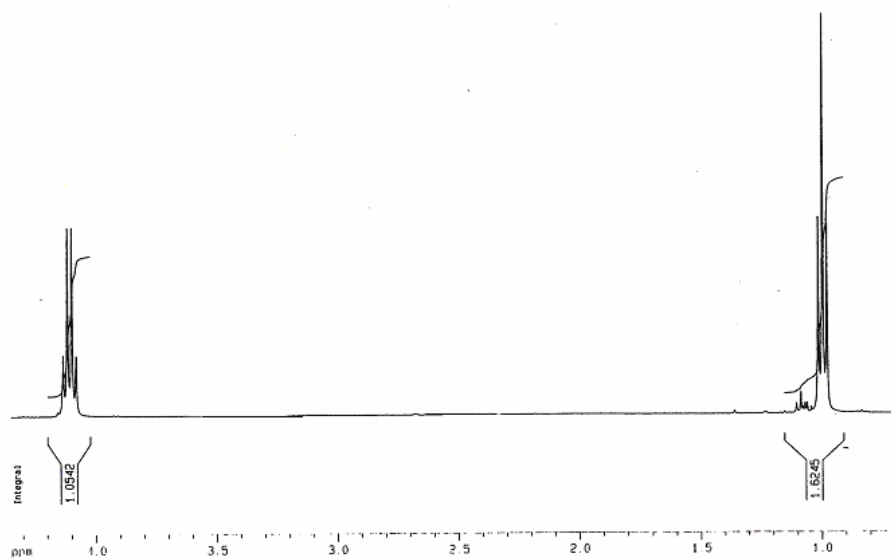


13 Bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmış olup, tezin bulgular kısmındadır.



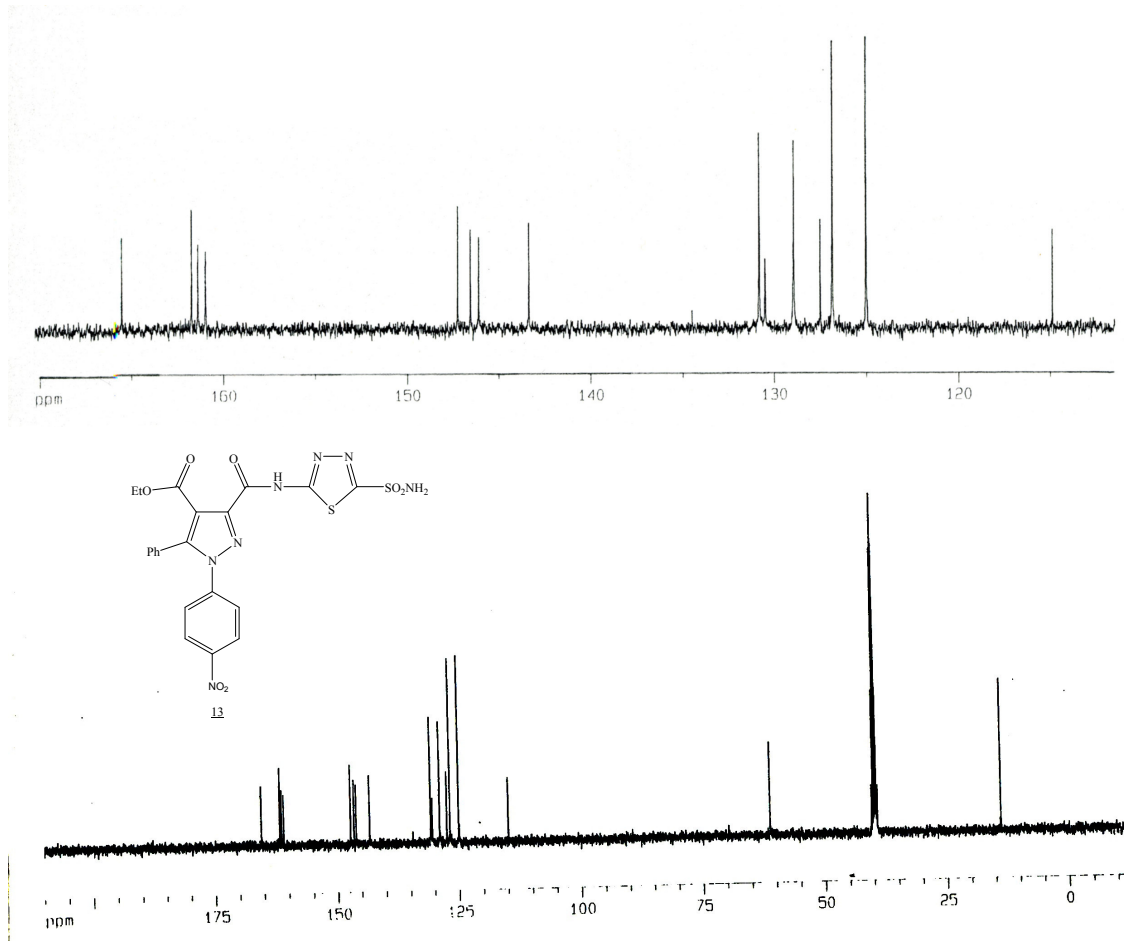
Şekil 6.17. 13 Bileşiğinin IR Spektrumu

13 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 6.17.) incelendiğinde; 3326 cm^{-1} ve 3234 cm^{-1} 'de gözlenen bandlar N-H gerilme titreşimlerinden ileri gelmektedir. 2937 cm^{-1} ve 2740 cm^{-1} 'de görülen bandlar alifatik C-H gerilme titreşimleri absorpsiyonlarıdır. 1695 cm^{-1} 'deki band ester karbonilini, 1593 cm^{-1} 'deki band ise amid karbonilini işaret etmektedir. $1525 - 1440\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bandlar, aromatik halkadaki C=C gerilme titreşimleri, $1251-1010\text{ cm}^{-1}$ aralığındakiler ise ester grubu C-O tekli bağ gerilme titreşimleridir. Elde edilen spektrum değerlerinin molekül yapısı ile tam bir uyum içinde olduğu görülmektedir.



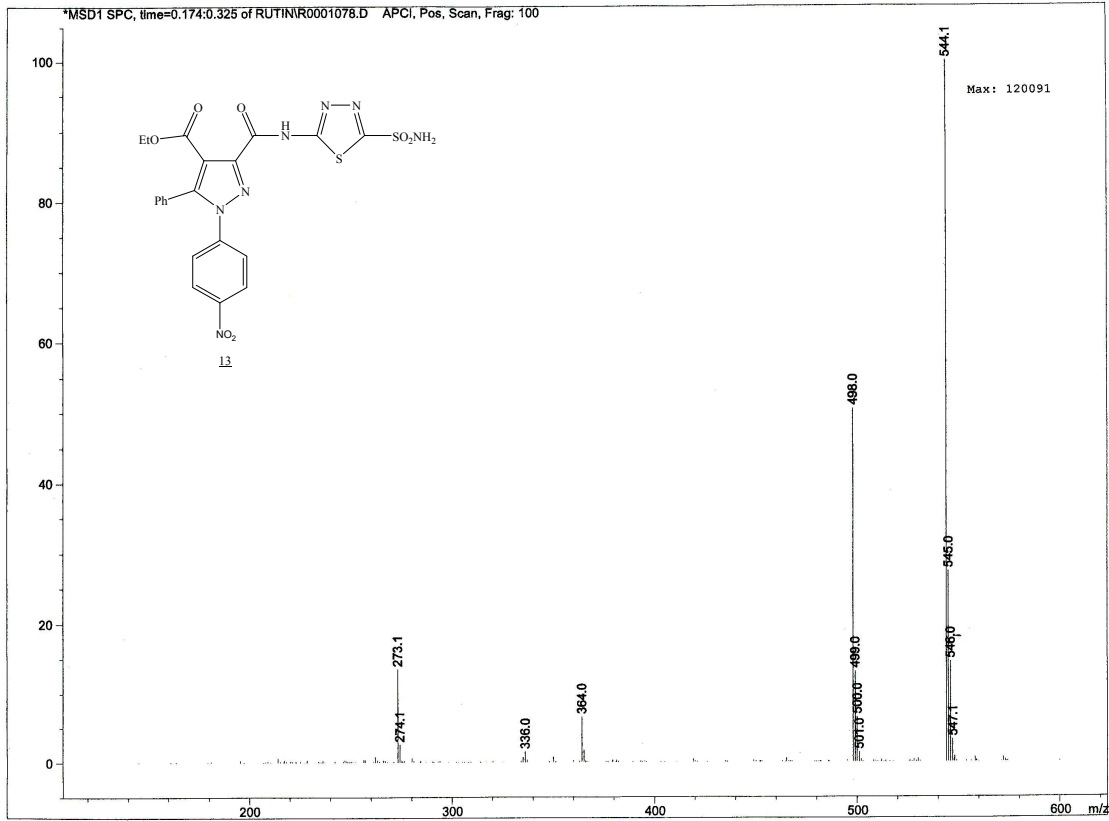
Şekil 6.18. 13 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO)

13 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 6.18.) incelendiğinde; $\delta=13,94$ ppm amid (NH) protonu görülmektedir. $\delta=8,43-8,27$ ppm aralığındaki pikler NH_2 protonlarını ve NO_2 (nitro)'nin bağlı olduğu aromatik halka protonlarının varlığını işaret etmektedir. Diğer aromatik halka protonları $\delta=7,62-7,40$ ppm aralığında sinyal vermektedir. CH_2 protonlarının $\delta=4,13$ ppm'de ve CH_3 protonlarının $\delta=1,01$ ppm'de gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 6.19. **13** Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO)

13 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 6.19.) incelendiğinde, gözlenen toplam 17 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=165,55$ ppm'de ester karbonili, $\delta=161,76$ ppm'de amid karbonili gözlenmektedir. Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomlarının sinyalleri $\delta=161,40$ ile $160,99$ ppm'dedir. Pirazol halka karbonlarının pikleri ise $\delta=147,25-146,56-146,10$ ppm'de görülmektedir. Ayrıca diğer aromatik halka karbonlarının $\delta=114,88$ ile $143,37$ ppm aralığında, metilen karbonlarının $\delta=61,23$ ppm'de ve metil karbonlarının $\delta=13,94$ ppm'de gözlenmesi öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.

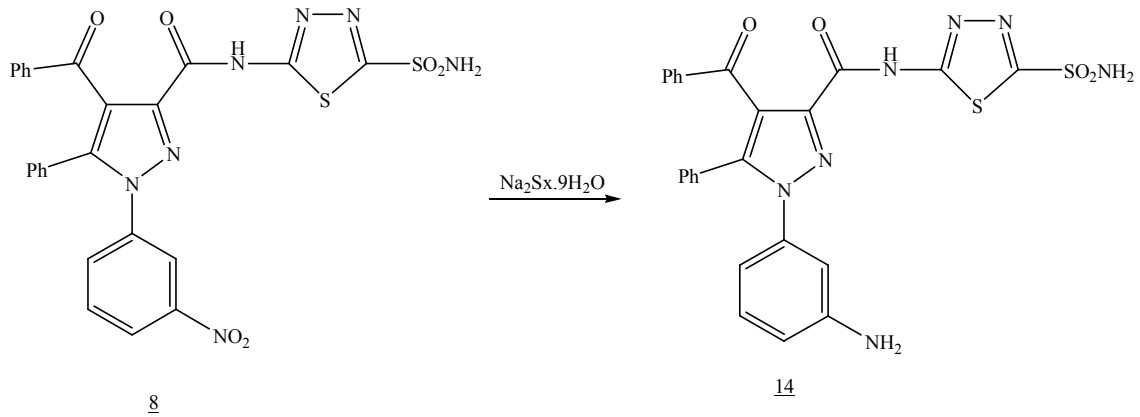


Şekil 6.20. 13 Bileşiğinin kütle (MASS) spektrumu

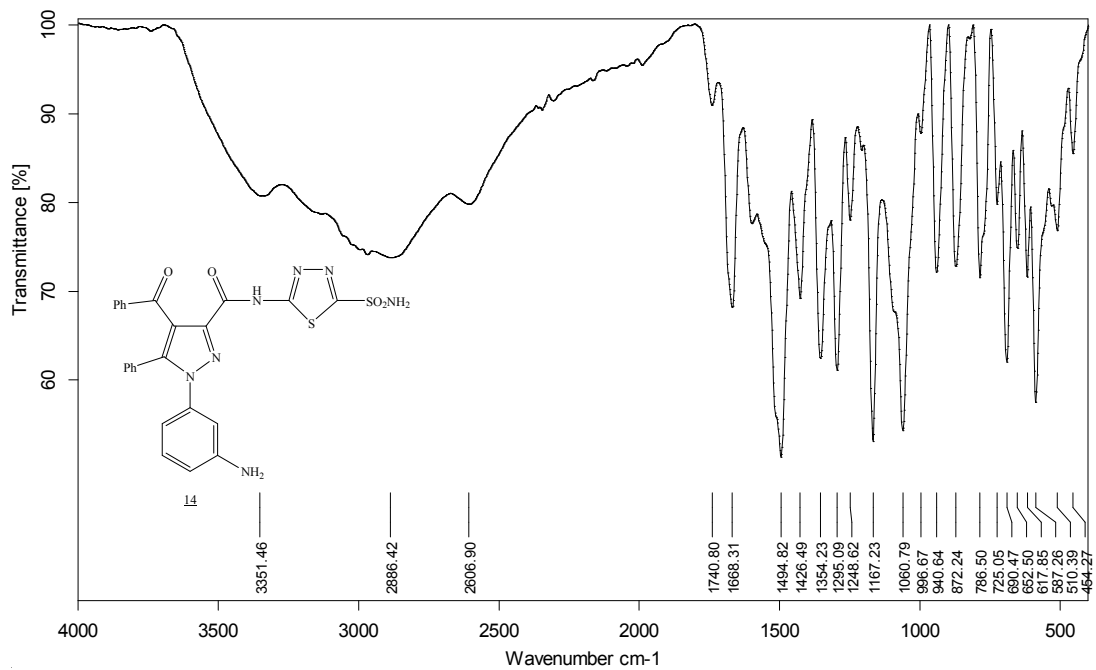
13 Bileşiğinin kütle spektrumunda gözlenen 544 m/z'deki keskin sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam örtüşmektedir şekil 6.20.

6.7. (8) Bileşiğinin Nitro Grubunun İndirgenme Reaksiyonu

Bir çeker ocakta $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (sodyum sülfür nona hidrat) ve S (toz kükürt) 1/2 mol oranında karıştırılıp su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen sodyum polisülfür çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balon içerisinde hazırlanmış 8 bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine, sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. 1 saat yağ banyosunda kaynatıldıktan sonra soğutulan karışıma yeterince derişik HCl eklendi. Bir magnet yardımı ile sürekli karıştırmak suretiyle 20 daha kaynatıldı. Çözünmeyen kükürt süzüldü. Süzüntü aşırı miktarda amonyak ilavesinden sonra bir gece beklendi. Dibe çöken ham ürün süzülüp su ile iyice yıkandı ve kaynar su-etil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ve 14 bileşiği elde edildi.

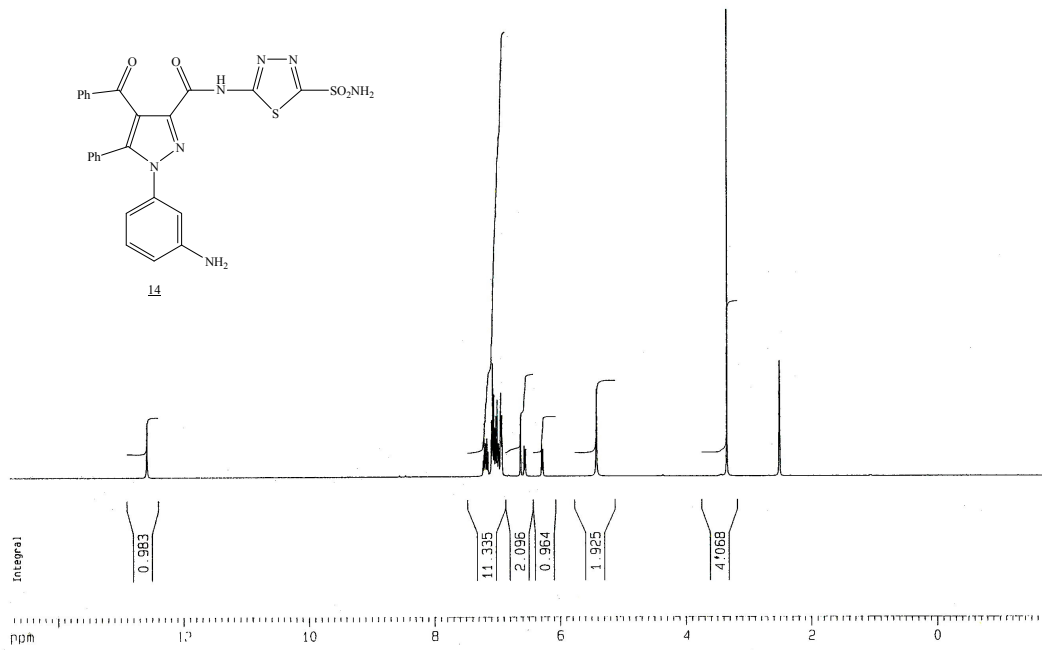


14 Bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları yardımı ile aydınlatılmıştır.

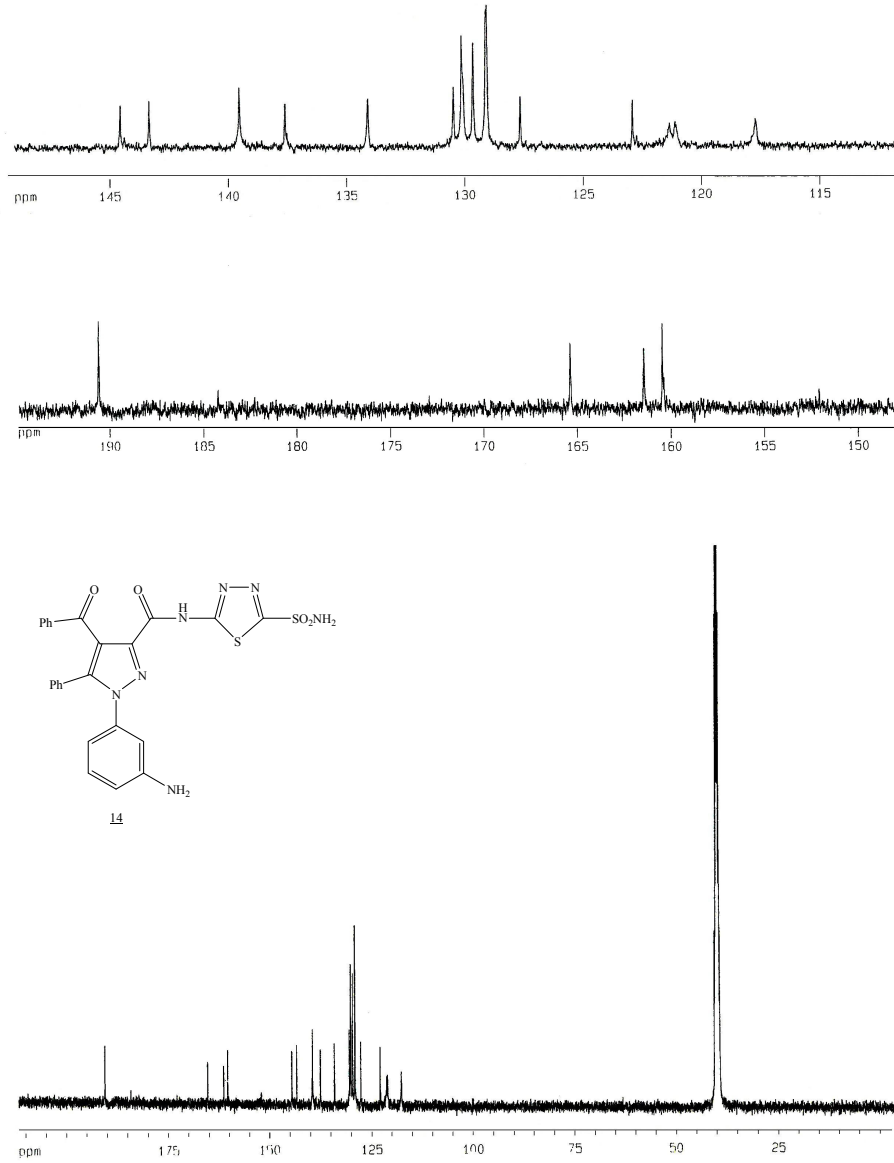


Şekil 6.21. 14 Bileşiğinin IR Spektrumu

14 Bileşiğinin IR Spektrumu (Şekil 6.21) incelendiğinde; 3351 cm^{-1} 'de görülen band N-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. Benzoil karbonili 1740 cm^{-1} 'de, amid karbonili 1668 cm^{-1} 'de görünmektedir. 1494 cm^{-1} ve 1426 cm^{-1} 'deki bandlar aromatik halka çifte (C=C) bağların gerilme titreşiminden ileri gelmektedir.

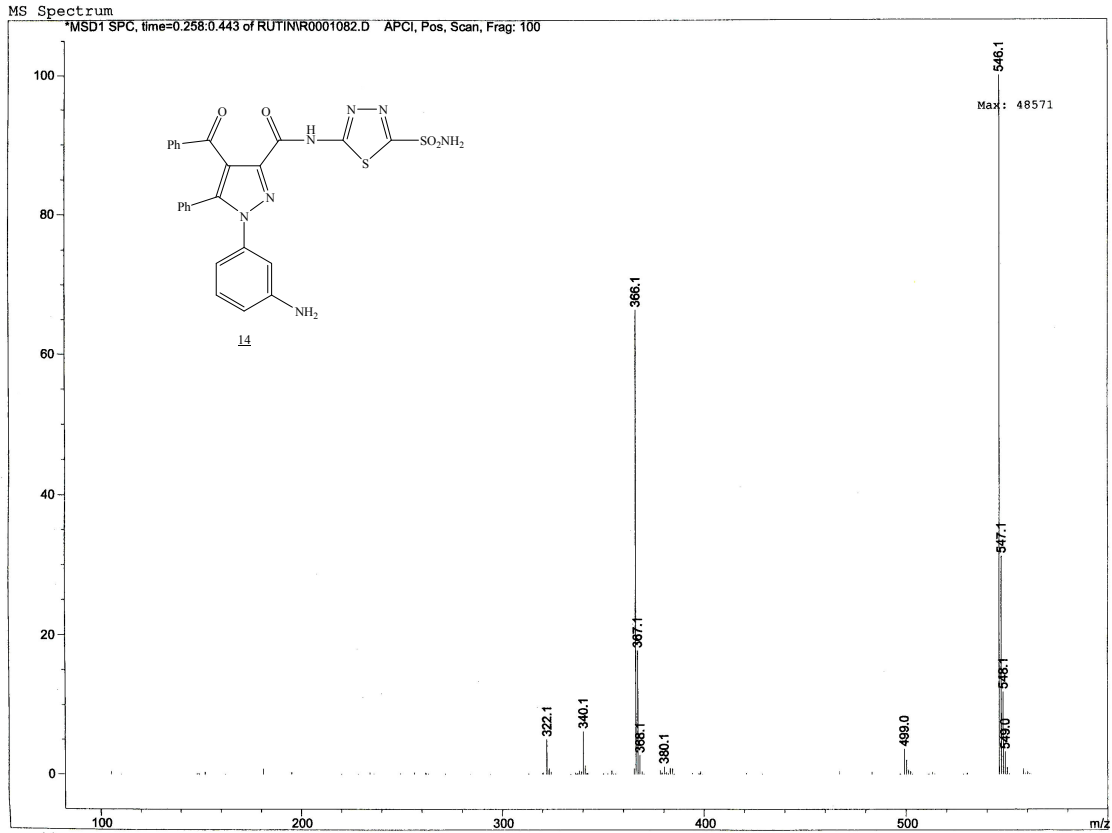


14 Bileşiğinin DMSO'da alınmış ¹H-NMR spektrumuna (Şekil 6.22.) bakıldığında; $\delta=12,58$ ppm'deki pik amid (NH) protonuna aittir. $\delta=5,42$ ppm'deki sinyal ise aromatik halkaya bağlı NH₂ protonlarını işaret ederken; $\delta=6,43-7,21$ ppm aralığında bulunan pikler, tiyadiazol halkasındaki SO₂NH₂ protonlarını ve yapıda bulunan diğer aromatik protonları göstermektedir.



Şekil 6.23. 14 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

14 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.23.) görülen 21 sinyal molekülün yapısı ile tam bir uyum sağlamaktadır. Bu sinyallerden 190,80 ppm'de benzoil karbonu, $\delta=165,28$ ppm'de ise amid grubu karbonil karbonu gözlenmektedir. $\delta=161,43$ ile 160,54 ppm'deki iki pik tiyadiazol halkasındaki kuaterner karbon atomlarından, $\delta=148,82$ -144,34-142,41 ppm'deki üç pik ise pirazol halka karbonlarından ileri gelmektedir. Geriye kalan $\delta=137,77$ -114,36 ppm aralığındaki 14 sinyal yapıda bulunan diğer aromatik halka karbonlarına aittir.

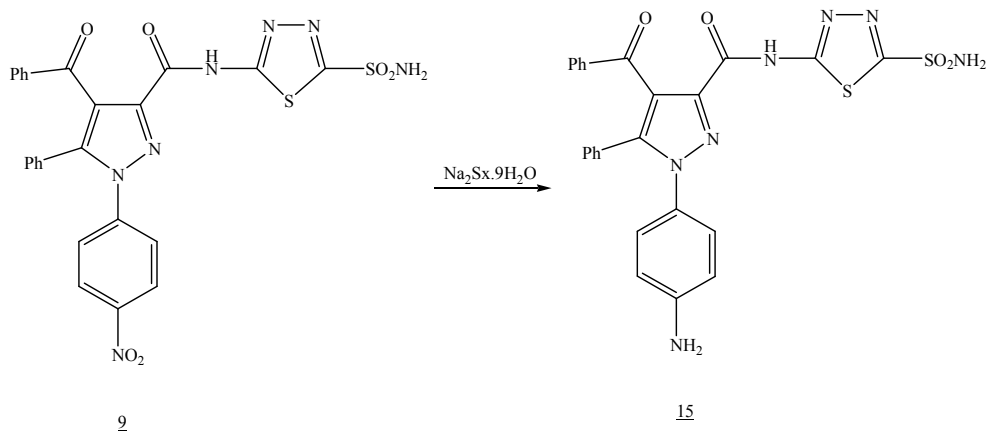


Şekil 6.24. **14** Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

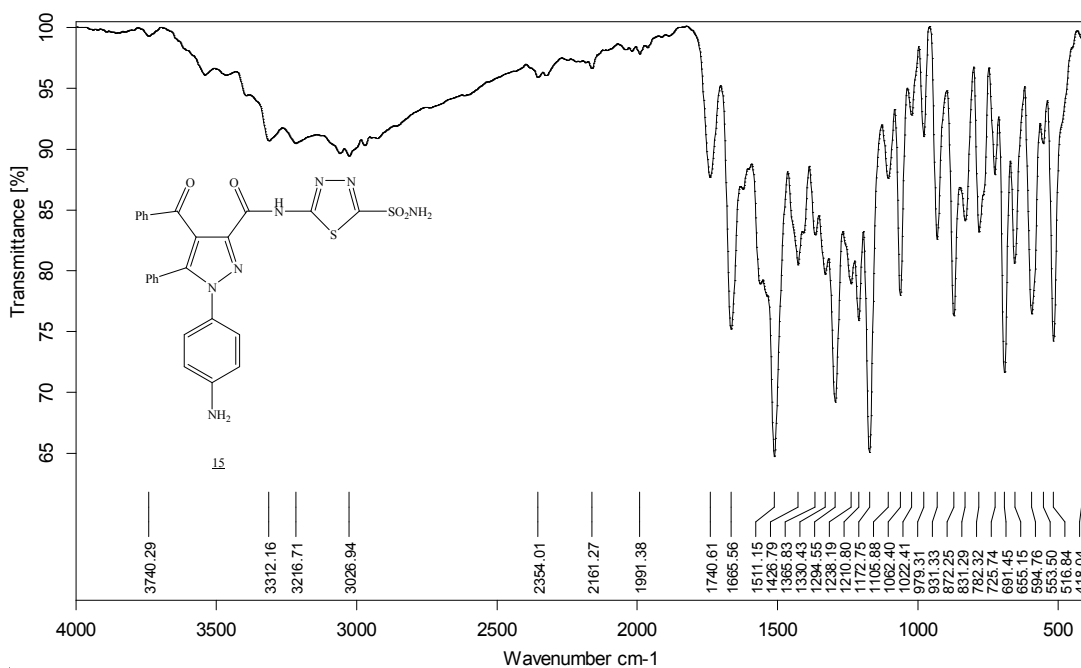
14 Bileşiğinin Kütle Spektrumunda (Şekil 6.24.) 546 m/z'deki keskin sinyalde okunan değer, bileşiğin mol kütleğine tam olarak uyması yapıyı kesin olarak doğrulamaktadır.

6.8. (9) Bileşiğinin Nitro Grubunun İndirgenme Reaksiyonu

Bir çeker ocakta $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (sodyum sülfür nona hidrat) ve S (toz kükürt) 1/2 mol oranında karıştırılıp su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen sodyum polisülfür çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balon içerisinde hazırlanmış **9** bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine, sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. 1 saat yağ banyosunda kaynatıldıktan sonra soğutulmuş karışıma yeterince derişik HCl eklendi. Bir magnet yardımı ile sürekli karıştırmak suretiyle 20 daha kaynatıldı. Çözünmeyen kükürt süzüldü. Süzüntü aşırı miktarda amonyak ilavesinden sonra bir gece bekletildi. Dibe çöken ham ürün süzülüp su ile iyice yıkandı ve kaynar su-etil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ve **15** bileşiği elde edildi.

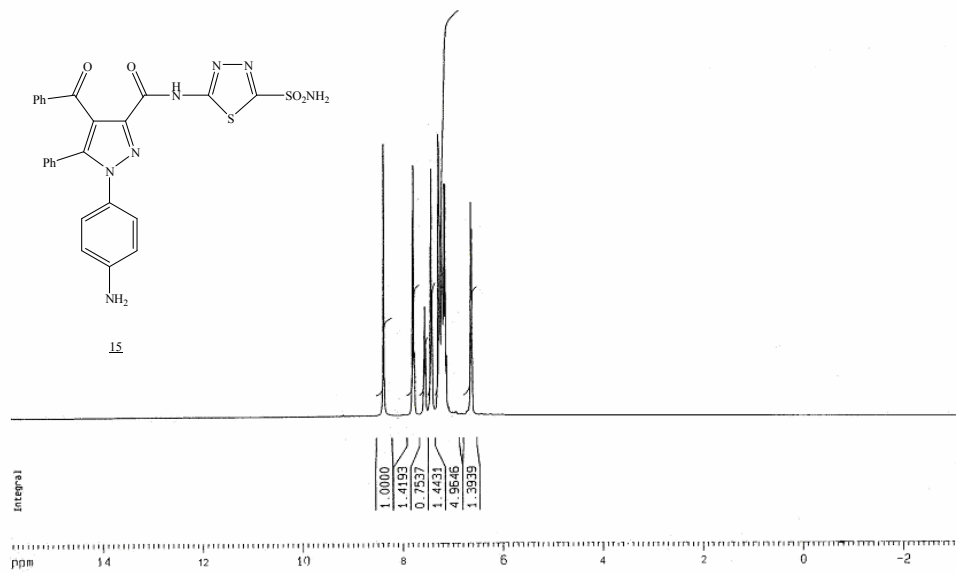


15 Bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları yardımı ile aydınlatılmış olup, tezin bulgular kısmında yer almaktadır.



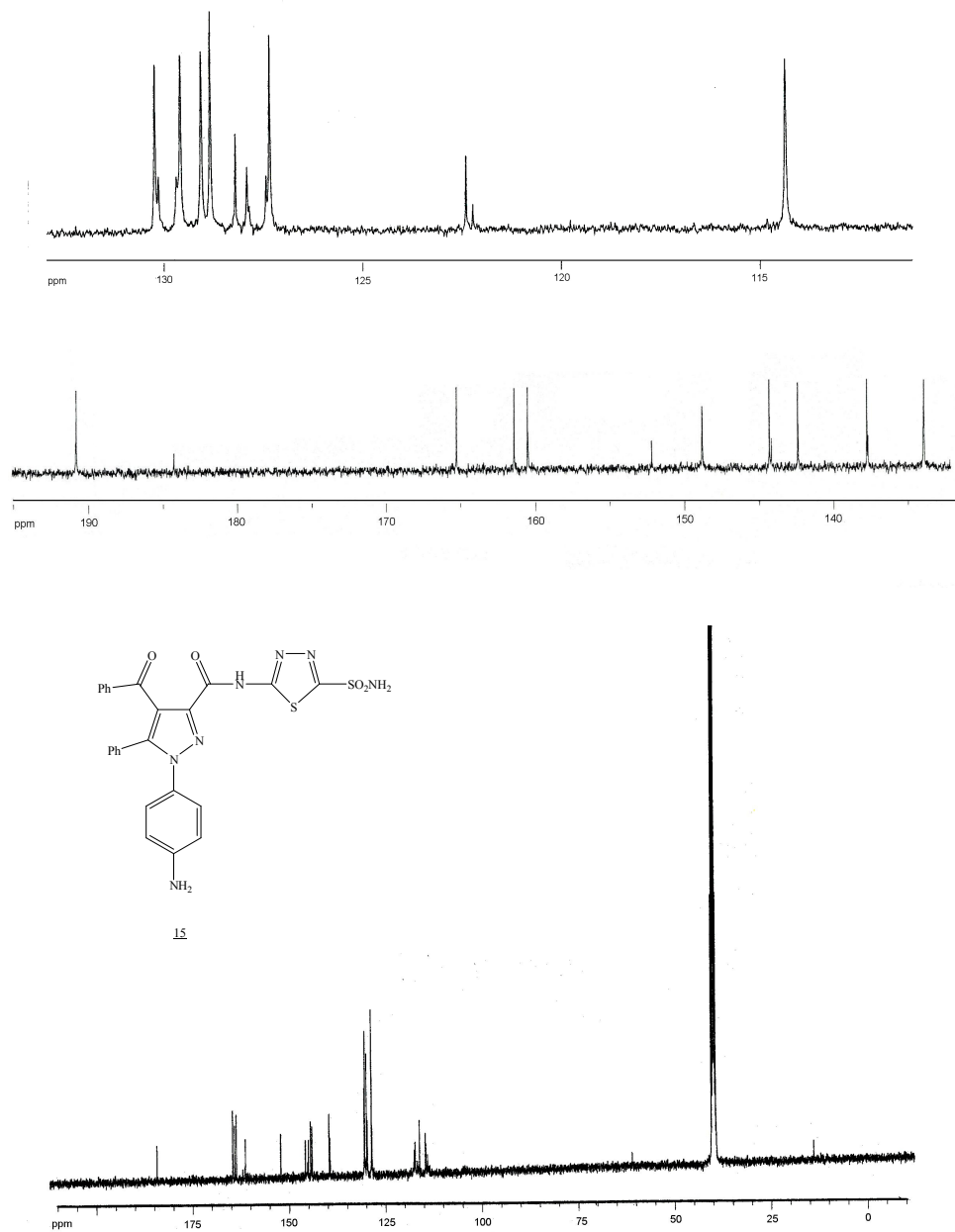
Şekil 6.25. 15 Bileşiğinin IR Spektrumu

15 Bileşiğinin IR spektrumuna (6.25.) bakıldığında; 3312 cm⁻¹ ve 3216 cm⁻¹'de gözlenen bandlar N-H grubu gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 3026 cm⁻¹'deki pik aromatik halkadaki C-H gerilme titreşimini göstermektedir. 1740 cm⁻¹'deki pik bileşikteki benzoil karbonili, 1665 cm⁻¹'de görülen ise amid karbonili gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır. 1511 cm⁻¹ ve 1426 cm⁻¹'deki bandlar aromatik halkadaki çifte (C=C) bağların gerilme titreşimine aittir.



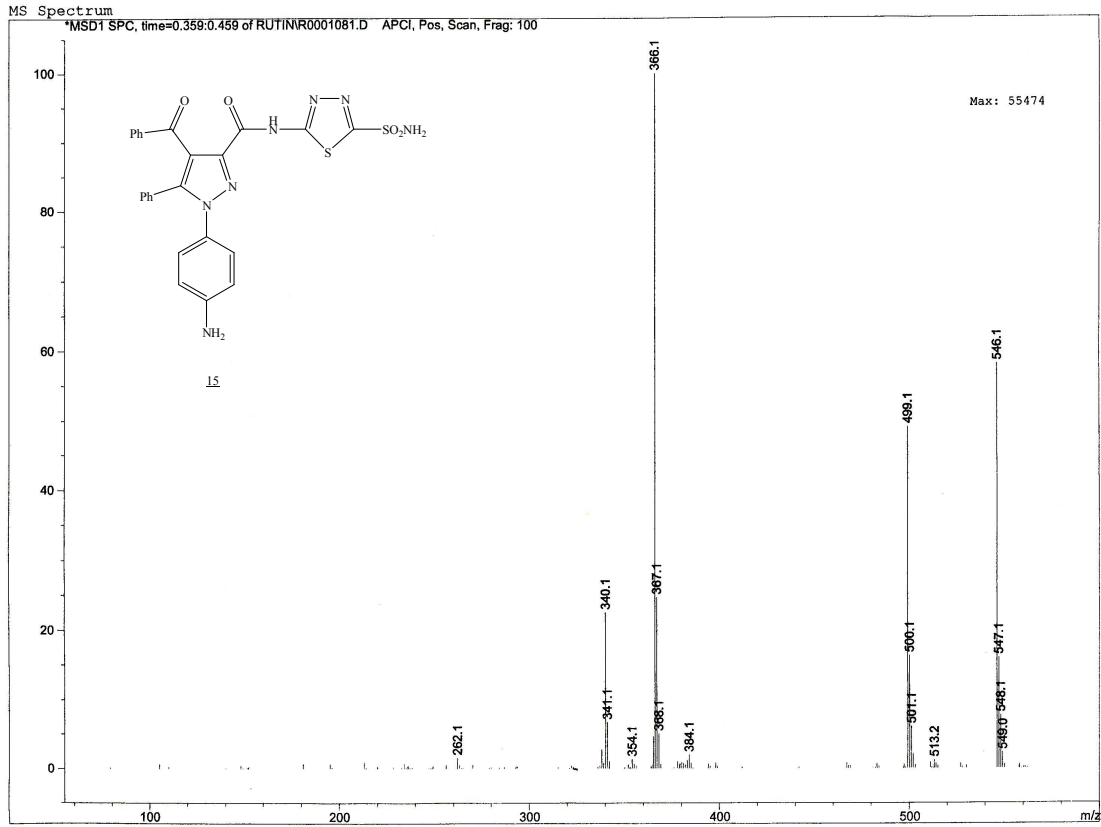
Şekil 6.26. 15 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO)

15 Bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 6.26.); $\delta=8,37$ ppm'deki pik amid (NH) grubundan, $\delta=6,51$ ppm'deki pik ise aromatik halkaya bağlı NH_2 protonlarından ileri gelmektedir. SO_2NH_2 protonları ve yapıda bulunan diğer aromatik protonlar $\delta=6,82-7,80$ ppm aralığındaki sinyallerden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.27. **15** Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

15 Bileşiğinin DMSO’da alınmış ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.27.) gözlenen 19 sinyal yapı ile uyum içindedir. Bu sinyallerden $\delta=190,58$ ppm’deki sinyal benzoil karboniline, $\delta=165,36$ ppm’deki sinyal ise amid karboniline aittir. $\delta=161,44$ ile $160,44$ ppm’deki pikler tiyadiazol halkasındaki iki kuarterner karbon atomlarından ileri gelmektedir. Pirazol halka karbonları ise $\delta=149,73$ - $144,57$ - $143,36$ ppm’de görülmektedir. Geriye kalan 12 pikin $\delta=139,54$ – $117,72$ ppm aralığında gözlenmesi öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.

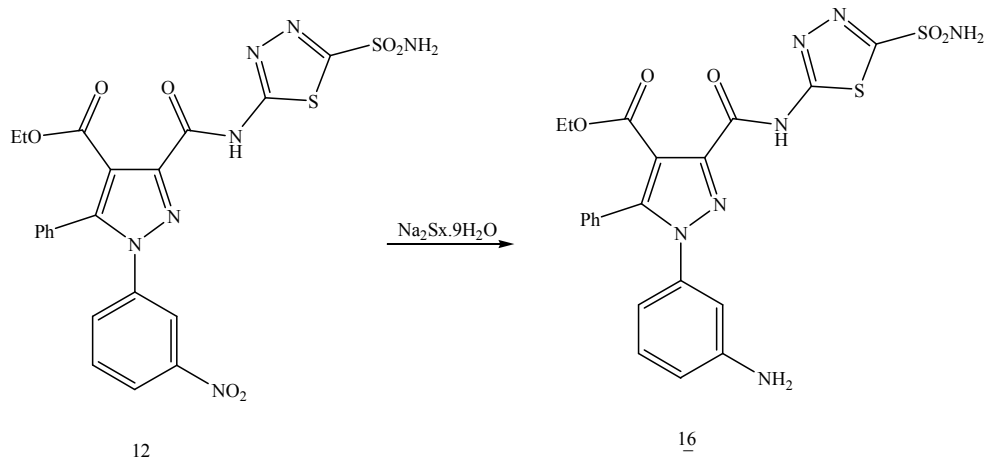


Şekil 6.28. 15 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

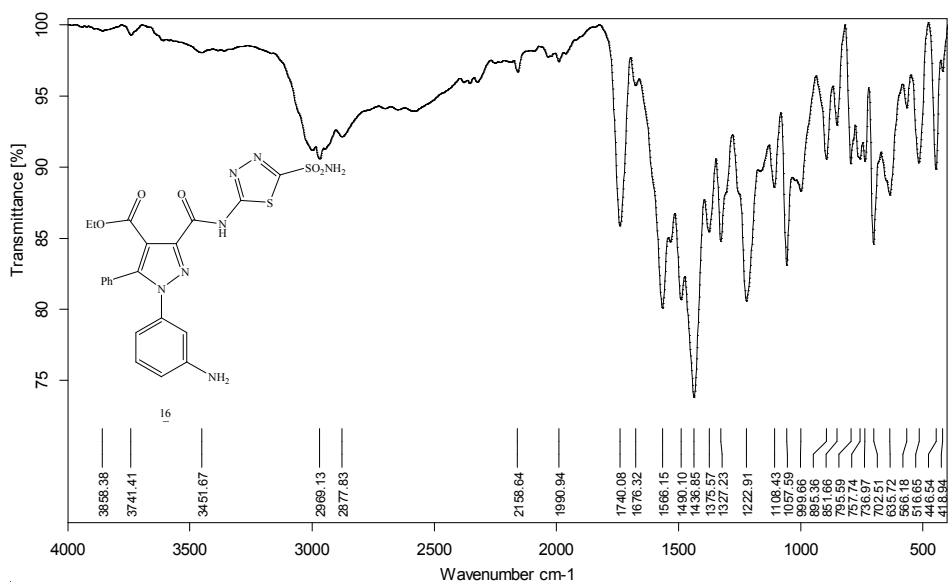
15 Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 6.28.) gözlenen 546 m/z'deki keskin sinyal bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

6.9. (12) Bileşiğinin Nitro Grubunun İndirgenme Reaksiyonu

Bir çeker ocakta $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (sodyum sülfür nona hidrat) ve S (toz kükürt) 1/2 mol oranında karıştırılıp su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen sodyum polisülfür çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balon içerisinde hazırlanmış 12 bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine, sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. 1 saat yağ banyosunda kaynatıldıktan sonra soğutulmuş karışıma yeterince derişik HCl eklendi. Bir magnet yardımı ile sürekli karıştırmak suretiyle 20 daha kaynatıldı. Çözünmeyen kükürt süzöldü. Süzöntü aşırı miktarda amonyak ilavesinden sonra bir gece bekletildi. Dibe çöken ham ürün süzölüp su ile iyice yıkandı ve kaynar su-etil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ve 16 bileşiği elde edildi.

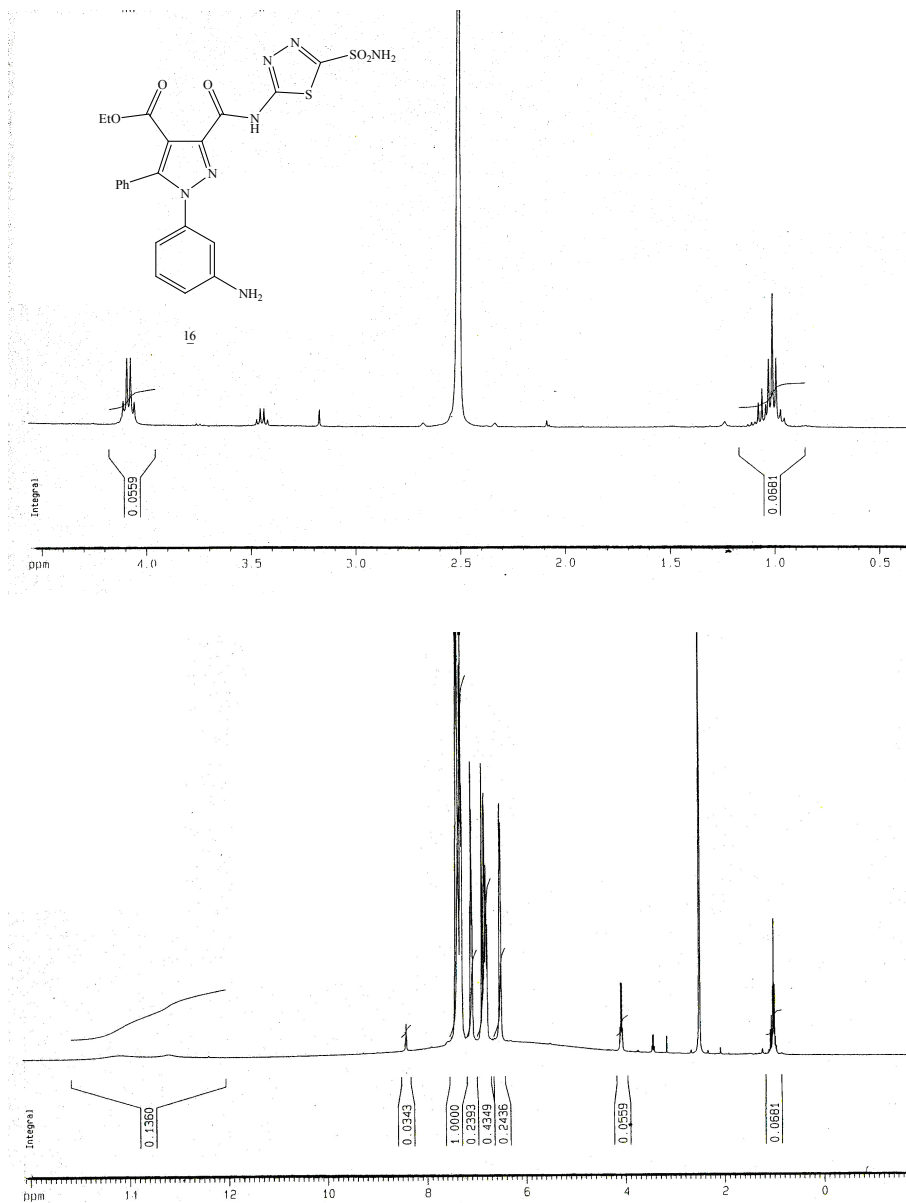


16 Bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları yardımı ile aydınlatılmış olup, tezin bulgular kısmında yer almaktadır.



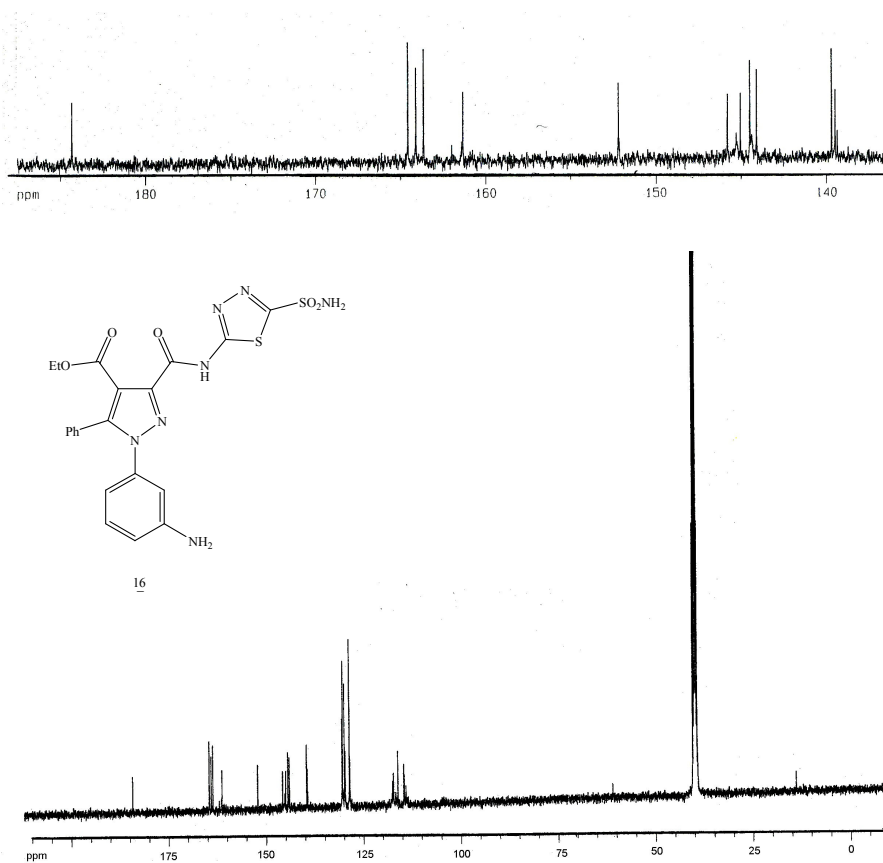
Şekil 6.29. 16 Bileşiğinin IR Spektrumu

16 Bileşiğinin IR spektrumu (şekil 6.29.) incelendiğinde, 3451 cm⁻¹'de görülen band N-H grubu gerilme titreşimine aittir. 2969 cm⁻¹'de ve 2877 cm⁻¹ de gözlenen bandlar alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Ester karbonilinin gerilme titreşim bandı 1740 cm⁻¹'de gözlenirken, amid karbonilinin ki 1676 cm⁻¹'de gözlenmektedir. 1566 - 1436 cm⁻¹ aralığında gözlenen bandlar aromatik halkadaki çifte (C=C) bağların gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır. 1222-1057 cm⁻¹ aralığındaki ester grubu C-O tekli bağ gerilme titreşim bandlarının varlığı yapı ile spektrumların uyum içerisinde olduğunu göstermektedir.



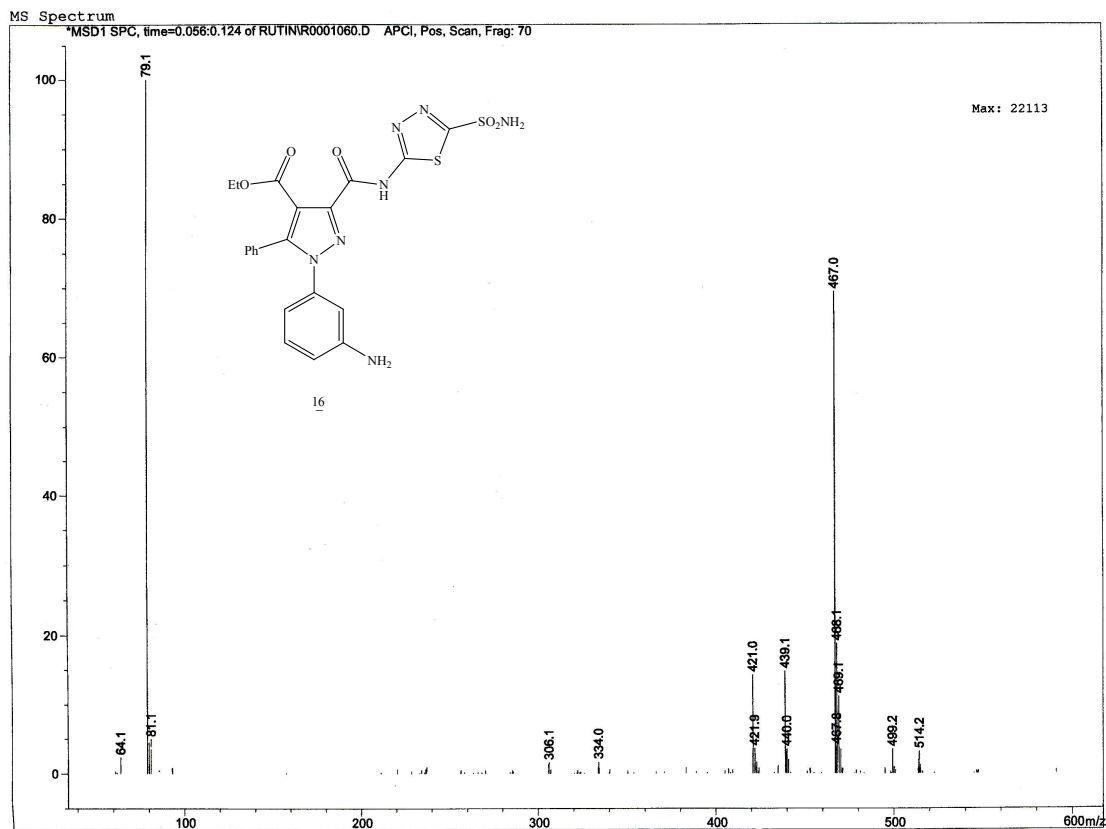
Şekil 6.30. 16 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO)

16 Bileşiğinin DMSO'da çekilmiş ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 6.30.); $\delta=1,01$ ppm'deki pik CH₃ protonuna, $\delta=4,09$ ppm'deki CH₂ protonuna aittir. $\delta=6,52$ ppm'deki sinyal aromatik halkaya bağlı NH₂ protonlarından kaynaklanmaktadır. Yapıda bulunan diğer aromatik halka protonları $\delta=6,81-7,38$ ppm aralığındaki gözlenmektedir. SO₂NH₂ protonlarının piki ise $\delta=8,42$ ppm'dedir. $\delta=13,60$ ppm'de amid (N-H) protonu görülmektedir.



Şekil 6.31. 16 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO)

16 Bileşiğinin DMSO'da alınmış ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 6.31.) görülen 19 sinyal molekülün yapısı ile tam bir uyum sağlamaktadır. $\delta=164,57$ ppm'de ester karbonili, $\delta=164,10$ ppm'de amid karbonili gözlenmektedir. Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomları $\delta=163,65$ ile $161,36$ ppm'de sinyal vermektedir. Pirazol halka karbonlarındaki üç pik $\delta=152,21-144,49-144,09$ ppm'de görülmektedir. $\delta=139,70-114,66$ ppm aralığındaki 10 pik yapıda bulunan diğer aromatik halka karbon atomlarına aittir. $\delta=62,5$ ppm'de metilen karbonları, $\delta=13,95$ ppm'de metil karbonları gözlenmektedir.



Şekil 6.32. 16 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu

16 Bileşiğinin kütle spektrumunda (Şekil 6.31.), 514 m/z'deki keskin sinyalde okunan değerin, bileşiğin mol kütleğine tam olarak uyması yapıyı kesin olarak doğrulamaktadır.

7. BULGULAR

7.1. 4-Benzoil-1-(3-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (8)

0,47 g (1 mmol) 2 bileşiği ile 0,36 g (2 mmol) 1 bileşiği THF içinde geri soğutucu altında 4-5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uçurulduktan sonra, alkol-su karışımında kristallendirildi. (Verim % 81,9)

Erime noktası 226-228⁰C

C₂₅H₁₇N₇O₆S₂ 575,58 g/mol

IR

3270 cm⁻¹ (Moleküldeki N-H)

3064 cm⁻¹ (Aromatik halka C-H)

1693 cm⁻¹ (Benzoil C=O)

1651 cm⁻¹ (Amid C=O)

1588-1423 cm⁻¹ (Aromatik C=C bağları)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13,20 ppm (Amid –NH)

δ = 8,49-8,28 ppm (-NH₂ protonları ve –NO₂'nin bağlı olduğu aromatik halka protonları)

δ = 7,85-7,28 ppm (Diğer aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 191,71 ppm (Benzoil C=O)

δ = 166,63 ppm (Amid C=O)

δ = 162,77 ppm ve 161,51 ppm (Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomları)

δ = 149,64-148,87-145,98 ppm (Pirazol halka karbonları)

δ = 144,84 - 122,29 ppm (Diğer aromatik karbonlar)

7.2. 4-Benzoil-1-(4-Nitrofenil)-5-Fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (9)

0,42 g (1 mmol) 3 bileşiği ile 0,36 g (2 mmol) 1 bileşiği THF içinde 1/2 oranında karıştırılıp, 5 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra reaksiyon balonunun dibinde kalan madde etanol-su karışımında kristallendirildi. (Verim % 73,9)

Erime noktası	275 ⁰ C
C ₂₅ H ₁₇ N ₇ O ₆ S ₂	575,58 g/mol

IR

3261-3200 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
3062 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
1685 cm ⁻¹	(Benzoil C=O)
1647 cm ⁻¹	(Amid C=O)
1593-1439 cm ⁻¹	(Aromatik C=C)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 8,17-8,03 ppm	(-NH ₂ protonları ve -NO ₂ 'nin bağlı olduğu aromatik halka protonları)
δ = 7,80-7,25 ppm	(Diğer aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 190,53 ppm	(Benzoil C=O)
δ = 165,21 ppm	(Amid C=O)
δ = 161,78 ppm ve 160,43 ppm	(Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomları)
δ = 147,50-144,89-144,17 ppm	(Pirazol halka karbonları)
δ = 143,85 - 123,93 ppm	(Diğer aromatik karbon atomları)

7.3. 4-Benzoil-1,5-Difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (10)

0,41 g (1 mmol) 4 bileşiği THF içerisinde çözülüp, üzerine 0,36 g (2mmol) 1 bileşiği eklendi ve yaklaşık 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uçurulduktan sonra kalan katı madde alkol-su karışımında kristallendirildi. (Verim % 79,0)

Erime noktası 162-163⁰C

C₂₅H₁₈N₆O₄S₂ 530,58 g/mol

IR

3300 cm⁻¹ (Moleküldeki N-H)

3066 cm⁻¹ (Aromatik C-H)

1685 cm⁻¹ (Benzoil C=O)

1657 cm⁻¹ (Amid C=O)

1592-1428 cm⁻¹ (Aromatik C=C)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 13,20 ppm (Amid – NH)

δ = 6,39 ppm (-NH₂- protonları)

δ = 7,07 – 7,77 ppm (Aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 193,18 ppm (Benzoil C=O)

δ = 166,50 ppm (Amid C=O)

δ = 163,30 ppm ve 160,32 ppm (İki kuaterner karbon atomları)

δ = 147,01-143,83-140,39 ppm (Pirazol halka karbonlarından)

δ = 139,30 - 124,70 ppm (Diğer aromatik karbon atomları)

7.4. Etil-1,5-Difenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (11)

0,41 g (1 mmol) 5 bileşiği ile 0,36 g (2mmol) 1 bileşiği THF içinde 5 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası evaporatörde uçurulduktan sonra kalan katı madde etanol-su karışımında kristallendirildi. (Verim % 82,3)

Erime noktası	190 ⁰ C
C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₅ S ₂	498,54 g/mol

IR

3375 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
3067 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
2851 cm ⁻¹	(Alifatik C=H)
1735 cm ⁻¹	(Ester C=O)
1665 cm ⁻¹	(Amid C=O)
1547-1429 cm ⁻¹	(Aromatik C=C)
1213-1011 cm ⁻¹	(Ester grubu C-O tekli bağ)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 13,13 ppm	(Amid – NH)
δ = 8,07 ppm	(-NH ₂ - protonları)
δ = 7,37 – 7,17 ppm	(Aromatik protonlar)
δ = 4,10 ppm	(-CH ₂ - protonları)
δ = 1,08 ppm	(-CH ₃ protonları)

KÜTLE (MASS)	499 m/z
---------------------	---------

7.5. Etil 1-(3-Nitrofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (12)

0,43 g (1 mmol) 6 bileşiği THF içinde içinde çözülüp üzerine 0,36 g (2mmol) 1 bileşiği eklendi ve geri soğutucu altında 4 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası uçurulup geriye kalan ürün etanol-su karışımında kristallendirildi. (Verim % 79,2)

Erime noktası	193-194 ⁰ C
C ₂₂ H ₁₇ N ₇ O ₇ S ₂	543,53 g/mol

IR

3561-3227 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
3094 cm ⁻¹	(Aromatik C-H)
1738 cm ⁻¹	(Ester C=O)
1659 cm ⁻¹	(Amid C=O)
1523-1431 cm ⁻¹	(Aromatik halka C=C)
1220-1005 cm ⁻¹	(Ester grubu C-O tekli bağ)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃+DMSO)

δ = 13,30 ppm	(Amid – NH)
δ = 8,32-8,81 ppm	(-NH ₂ protonları ve -NO ₂ 'nin bağlı olduğu aromatik halka protonları)
δ = 7,51 – 7,29 ppm	(Diğer aromatik protonlar)
δ = 4,09 ppm	(-CH ₂ - protonları)
δ = 1,18 ppm	(-CH ₃ protonları)

¹³C-NMR ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃+DMSO)

δ = 170,24 ppm	(Ester C=O)
δ = 167,09 ppm	(Amid C=O)
δ = 166,15 ppm ve 164,51 ppm	(İki kuarterner karbon atomları)
δ = 153,06-151,33-149,98 ppm	(Pirazol halka karbonlarından)
δ = 144,08 – 119,79 ppm	(Diğer aromatik karbon atomları)
δ = 66,12 ppm	(-CH ₂ - karbonları)
δ = 18,49 ppm	(-CH ₃ karbonları)

KÜTLE (MASS)	544 m/z
---------------------	---------

7.6. Etil 1-(4-Nitrofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-ilkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (13)

0,39 g (1 mmol) 7 bileşiği ile 0,36 g (2mmol) 1 bileşiği THF içinde içinde çözülüp üzerine eklendi ve geri soğutucu altında 4 saat reflux edildi. Çözücünün fazlası uçurulup, etanol-su karışımında kristallendirildi. (Verim % 73,3)

Erime noktası	214 ⁰ C
C ₂₁ H ₁₇ N ₇ O ₇ S ₂	543,53 g/mol

IR

3326-3234 cm ⁻¹	(Moleküldeki N-H)
2937-2740 cm ⁻¹	(Alifatik C-H)
1695 cm ⁻¹	(Ester C=O)
1593 cm ⁻¹	(Amid C=O)
1525-1440 cm ⁻¹	(Aromatik C=C bağları)
1251-1010 cm ⁻¹	(Ester grubu C-O tekli bağ)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

δ = 13,94 ppm	(Amid – NH)
δ = 8,43-8,27 ppm	(-NH ₂ protonları ve -NO ₂ 'nin bağlı olduğu aromatik halka protonları)
δ = 7,62 – 7,40 ppm	(Diğer aromatik protonlar)
δ = 4,13 ppm	(-CH ₂ - protonları)
δ = 1,01 ppm	(-CH ₃ protonları)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

δ = 165,55 ppm	(Ester C=O)
δ = 161,76 ppm	(Amid C=O)
δ = 161,40 ppm ve 160,99 ppm	(Tiyadiazol halkasındaki iki kuaterner karbon atomları)
δ = 147,25-146,56-146,10 ppm	(Pirazol halka karbonları)
δ = 143,37 - 114,88 ppm	(Diğer aromatik karbon atomları)
δ = 61,23 ppm	(-CH ₂ - karbonları)
δ = 13,94 ppm	(-CH ₃ karbonları)

KÜTLE (MASS)	544 m/z
---------------------	---------

7.7. 1-(3-Aminofenil)-4-Benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (14)

Çeker ocakta $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ve S 1/2 mol oranında karıştırılıp su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balonda hazırlanan 0,575 g (1 mmol) 8 bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine, sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. 1 saat yağ banyosunda karıştırıldıktan sonra, soğutuldu ve HCl eklendi. 20 dakika daha kaynatıldı. Çözünmeyen kükürt süzüldü. Süzüntü aşırı miktarda amonyak ilavesinden sonra bir gece bekletildi. Dibe çöken ham ürün süzülüp su ile iyice yıkandı ve kaynar su-etil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve 14 bileşiği elde edildi. (Verim = % 88,3)

Erime noktası	216 ⁰ C
$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$	545,59 g/mol

IR

3351 cm^{-1}	(Moleküldeki N-H)
1740 cm^{-1}	(Benzoil C=O)
1668 cm^{-1}	(Amid C=O)
1494-1426 cm^{-1}	(Aromatik C=C)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

$\delta = 12,58$ ppm	(Amid – NH)
$\delta = 5,42$ ppm	(Aromatik halkaya bağlı -NH ₂ protonları)
$\delta = 6,43 - 7,21$ ppm	(–SO ₂ NH ₂ ve diğer aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 190,80$ ppm	(Benzoil C=O)
$\delta = 165,28$ ppm	(Amid C=O)
$\delta = 161,43$ ppm ve $160,54$ ppm	(İki kuarterner karbon atomları)
$\delta = 148,82-144,34-142,41$ ppm	(Pirazol halka karbonları)
$\delta = 137,77 - 114,36$ ppm	(Diğer aromatik karbon atomları)

KÜTLE (MASS)	546 m/z
---------------------	---------

7.8. 1-(4-Aminofenil)-4-Benzoil-5-fenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamid (15)

Çeker ocakta $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ve S 1/2 mol oranında karıştırılıp su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balonda hazırlanan 0,575 g (1 mmol) 9 bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine, sürekli karıştırılarak yavaşça ilave edildi. 1 saat yağ banyosunda karıştırıldıktan sonra, soğutuldu ve HCl eklendi. 20 dakika daha kaynatıldı. Çözünmeyen kükürt süzüldü. Süzüntü aşırı miktarda amonyak ilavesinden sonra bir gece bekletildi. Dibe çöken ham ürün süzülüp su ile iyice yıkandı ve kaynar su-etil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı 0,46 g (1 mmol) 15 bileşiği elde edildi. (Verim = % 85,7)

Erime noktası	183-185 ⁰ C
$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$	545,59 g/mol

IR

3312-3216 cm^{-1}	(Moleküldeki N-H)
3026 cm^{-1}	(Aromatik C-H)
1740 cm^{-1}	(Benzoil C=O)
1665 cm^{-1}	(Amid C=O)
1511-1426 cm^{-1}	(Aromatik C=C bağları)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

$\delta = 8,37$ ppm	(Amid – NH)
$\delta = 6,51$ ppm	(Aromatik halkaya bağlı -NH ₂ protonları)
$\delta = 6,82-7,80$ ppm	(–SO ₂ NH ₂ ve diğer aromatik protonlar)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 190,58$ ppm	(Benzoil C=O)
$\delta = 165,36$ ppm	(Amid C=O)
$\delta = 161,44$ ppm ve 160,44 ppm	(İki kuaterner karbon atomları)
$\delta = 149,73-144,57-143,36$ ppm	(Pirazol halka karbonları)
$\delta = 139,54 - 117,72$ ppm	(Diğer aromatik karbon atomları)

KÜTLE (MASS)	546 m/z
---------------------	---------

7.9. Etil 1-(3-Aminofenil)-5-fenil-3-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-İlkarbamoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (16)

Çeker ocakta $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ve S 1/2 mol oranında karıştırılıp su içerisinde iyice çözününceye kadar kaynatıldı. Elde edilen $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi bir damlatma hunisine alındı. Başka bir balona 0,543 g (1 mmol) 12 bileşiğinin alkoldeki sıcak çözeltisi üzerine ilave edildi. 1 saat yağ banyosunda kaynatıldıktan sonra karışım soğutulup derişik HCl eklendi. 20 dakika daha kaynatıldı. Çözünmeyen kükürt süzöldü. Süzöntü aşırı miktarda amonyak ilavesinden sonra bir gece bekletildi. Dibe çöken ham ürün süzölüp su ile iyice yıkandı ve su-etil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı 0,41 g (1 mmol) 15 bileşiği elde edildi. (Verim = % 76,4)

Erime noktası	253-255 ⁰ C
$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$	513,54 g/mol

IR

3451 cm^{-1}	(Moleküldeki N-H)
2969-2877 cm^{-1}	(Alifatik C-H)
1740 cm^{-1}	(Ester C=O)
1676 cm^{-1}	(Amid C=O)
1566-1436 cm^{-1}	(Aromatik C=C)
1222-1057 cm^{-1}	(Ester grubu C-O tekli bağ)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

$\delta = 13,60$ ppm	(Amid – NH)
$\delta = 8,42$ ppm	(–SO ₂ NH ₂ protonları)
$\delta = 6,81-7,38$ ppm	(Diğer aromatik protonlar)
$\delta = 6,52$ ppm	(Aromatik halkaya bağlı -NH ₂ protonları)
$\delta = 4,09$ ppm	(-CH ₂ - protonları)
$\delta = 1,01$ ppm	(-CH ₃ protonları)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO)

$\delta = 164,57$ ppm	(Ester C=O)
$\delta = 164,10$ ppm	(Amid C=O)
$\delta = 163,65$ ppm ve $161,36$ ppm	(İki kuaterner karbon atomları)
$\delta = 152,21-144,49-144,09$ ppm	(Pirazol halka karbonları)
$\delta = 139,70 - 114,66$ ppm	(Diğer aromatik karbon atomları)
$\delta = 62,5$ ppm	(-CH ₂ - protonları)
$\delta = 13,95$ ppm	(-CH ₃ protonları)

KÜTLE (MASS)	514 m/z
---------------------	---------

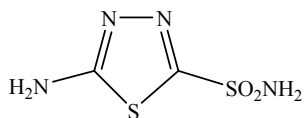
TARTIŞMA VE SONUÇ

Pirazol karboksilik asitler bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli bileşikler olmakla beraber; 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiği (tiyadiazol halkası) de yüksek göz içi basıncını düşürdüğü için, glaucoma hastalığı tedavisinde ilaç olarak kullanılan önemli bileşiklerin temel yapısını oluşturur.

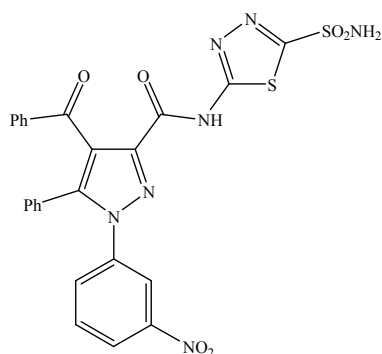
Bunun için yaptığımız çalışmada, başlangıç maddesi olarak seçilen ve glaucoma hastalığı tedavisinde etkili olarak kullanılan tiyadiazol halkası ile çeşitli pirazol karboksilik asit türevlerinin amidleşme ürünleri sentezlendi.

Öncelikle pirazol karboksilik asitlerin karboksil grupları SOCl_2 ve PCl_5 gibi reaktiflerle, 80°C 'de 4-5 saat reflux işlemi sonucunda klorlanarak aktif hale getirildi. Klorlama işleminde daha çok SOCl_2 bileşiği kullanılmaya çalışıldı. Çünkü yaptığımız denemelerde SOCl_2 'nin PCl_5 'e göre daha yüksek verimle ürün oluşturduğu ve reaksiyon ortamında fazlaca safsızlık oluşturmadığı gözlemlendi.

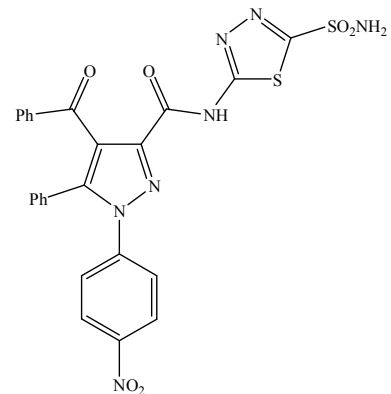
Daha sonra elde edilen asit klorürler 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (1) bileşiği ile THF içerisinde geri soğutucu altında 4-5 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen karışım sıcak iken süzüldü. Böylece ortamda oluşan tuz uzaklaştırılmış oldu. Süzütünün çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra, balonun dibinde kalan katı ürün kristallendirilerek 8, 9, 10, 11, 12, 13 bileşikleri elde edildi.



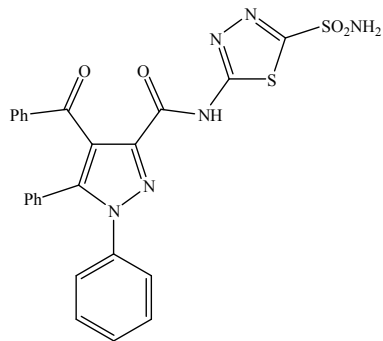
1



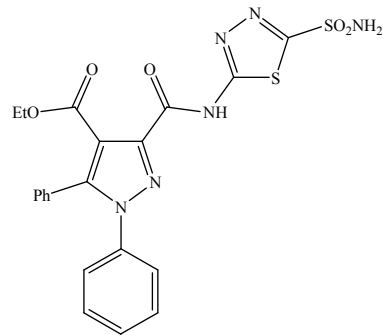
8



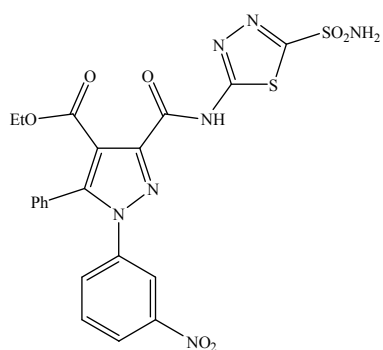
9



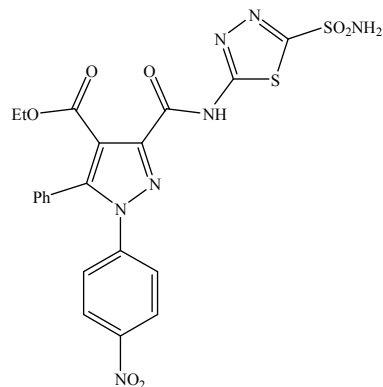
10



11

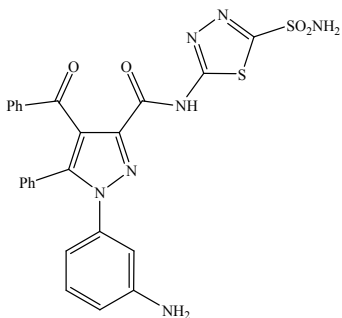


12

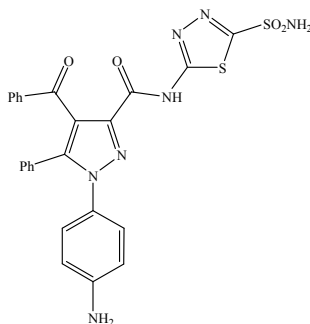


13

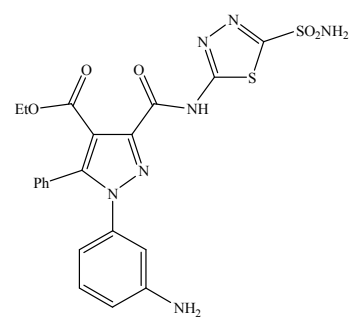
Elde edilen amid bileşiklerinden $-NO_2$ grubu içerenler indirgenerek $-NH_2$ gruplarına dönüştürüldü ve yeni türevleri sentezlendi. (14, 15, 16) Bileşiklerin sentezinde en uygun ve en verimli reaksiyon şartları bulunmaya çalışıldı.



14



15



16

Sonuç olarak bu çalışmada (1) bileşiği ile çeşitli pirazol karboksilik asit klorürlerin reaksiyonları sonucunda istenilen gayeye ulaşılmış olup, bir taraftan pirazol kimyasına yeni bileşikler katılmış, diğer taraftan glaucoma hastalığında kullanılmak üzere tiyadiazol bileşiğinin yeni türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler tezin bulgular kısmında sırasıyla verilmiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

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

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [16] Kollenz, G. ve Akçamur, Y., 1981. Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünfring-dionen. İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec., Seri C: 46.59-74.
- [17] Kollenz, G., Igel, H. und Ziegler, E., 1972. Synthesis Heterobicyclic Compounds., 679-680.
- [18] 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.
- [19] Ziegler, E., Kollenz, G. and Ott, W., 1973. Reaktionen von Furandion mit Schiffshen Basen. Synthesis,11:679-680.
- [20] Obata, N.and Takizawa, T., 1969.A Simple Synthesis Pirandion Derivatives (1). Tetrahedron Lett., 3403.
- [21] 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.
- [22] 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
- [23] 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.
- [24] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1975. Reaktionen von Furandion mit Schiffsches Basen. Synthesis, No: 7, 433-434.
- [25] Ott, W., 1976. Cycloadditionen von iminen furandion unter ringer weiterung. Synthesis, 478-479.
- [26] Akçamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M., von Snering, H.G., 1986. Reactionen mit cyclischen Oxalylverbindingen, XXIV. Zur Reaction von 4-benzoil-5-fenil-furan-2,3-dion mit phenyl hydrazonen bzw. Phenylhydrazin. Monat. Chem., 117:231-245.
- [27] Şener, A., 1997. Reactions with various Nucleophile of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-pirazol-3-carboxylic acid, J. Heterocycl. Chem. 34, 221-224.
- [28] 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.
- [29] Bülbül, M., Değişik Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Organik Sentezi ve İnhibisyon Kinetiğinin İncelenmesi (Doktora Tezi) Atatürk Üniv.Fen Bilimleri Enstitüsü. Erzurum. 2002-138.
- [30] Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı, Hacettepe- Taş, 2000.
- [31] Hardman JG, Limbird LE, Eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth Ed. Mc GrawHill,2001.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [32] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Ed. Mc Graw Hill, 2004.
- [33] Süzer Ö. Süzer Farmakoloji, 3. Baskı, Klinisyen Tıp Kitapevi, 2005.
- [34] Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology, Fifth Ed. Churchill Livingstone, 2003.
- [35] Maren, T.H., 1967. Carbonic Anhydrase; chemistry, physiology and inhibition. *Physiol. Rev.* 47,595.
- [36] Maren,T.H. and Janskowska, L., 1985. Ocular pharmacology of sulfonamides : The cornea as barrier and depot. *Cur. Eye. Res.*, 4, 399.
- [37] Drew, J., 2000, *J. Science*, 287,1960.
- [38] Owa, T. and Nagasu, T.,2000. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10, 1725.
- [39] Supuran, C.T. and Scozzafava, A.,2000. Carbonic anhydrase inhibitors- Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*,35,867-874.
- [40] Ernst, S., Richter, C., Hobert, A., Mariam, G.G., Schulze, K., Synthesis of New 1,2,4-triazolines and 1,3,4-Thiadiazolines from Bithioureas, *J. Het. Chem*, 32(1995)275-281.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Dubey, A., K., Sangwan, N., K., Synthesis antifungal activity of 5-(3,5-diphenylpyrazol-4-yloxymethyl)-2-(4-oxo-2-substituted diphenyl-3-thiazolidinyl)-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazoles and related compounds, *Ind. Jour. Chem.*, 33B(1994) 1043-1047.
- [44] Er, M., 1999, Bazı 2-amino-1,3,4-tiyodiazol Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Trabzon. 10-11.
- [45] Erdik, E., 1993, Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitapevi, Ankara, 252 s.