

YENİ AKRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Harun TAŞDEMİR

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

Danışman : Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Ekim - 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Harun TAŞDEMİR tarafından hazırlanan “YENİ AKRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” adlı tez çalışması, aşağıda belirtilen jüri tarafından Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek OY BİRLİĞİ ile Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

24/10/2019

Prof. Dr. Önder UYSAL
Enstitü Müdürü, Fen Bilimleri Enstitüsü

Prof. Dr. Cengiz YENİKAYA
Anabilim Dalı Başkanı, Kimya Anabilim Dalı

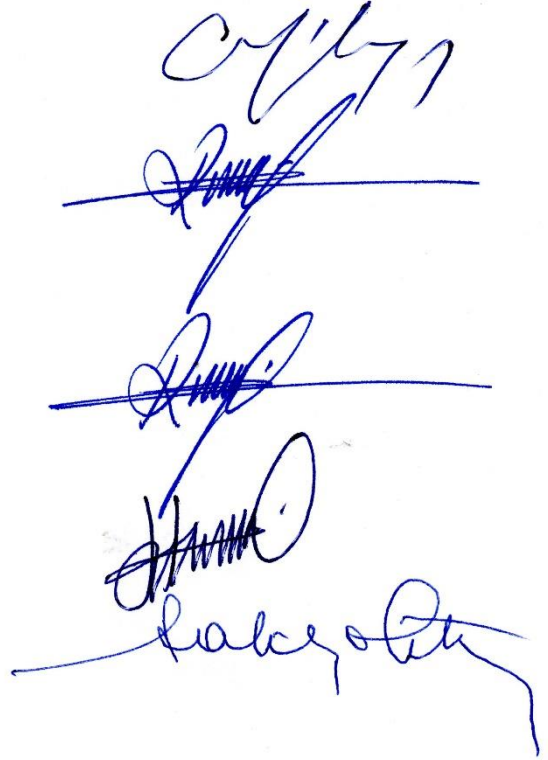
Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI
Danışman, Kimya Anabilim Dalı

Sınav Komitesi Üyeleri

Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI
Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Halil İLKİMEN
Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi


Dr. Öğr. Üyesi Salih ÖKTEN
Fen Bil. Eğt. Bölümü, Kırıkkale Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Kütahya Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının %26 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.


Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI
TEZ Danışmanı


Harun TAŞDEMİR



YENİ AKRIDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Harun TAŞDEMİR

Kimya, Yüksek Lisans Tezi, 2019

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

ÖZET

Akridinler, çoklu halka sistemi ve düzlemsel geometrik yapıya sahip olan hetero halkalı organik bileşiklerdir. Genel olarak boya ve bazı önemli ilaçların sentezlerinde kullanılırlar. Sahip oldukları biyolojik aktivitelerin araştırılması amacıyla günümüze kadar çok sayıda akridin türevi sentezlenmiş ve bu alandaki çalışmalar artarak devam etmektedir.

Bu çalışmada; çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni akridin türevlerinin sentezi amaçlandı. Çalışmanın ilk bölümünde; 1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit, 3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit, 3-(3-bromofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit ve 3-(3-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit bileşikleri sentezlendi. Çalışmanın ikinci bölümünde ise, sentezlenen bu bileşikler literatüre göre; 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion, sikloheksan-1,3-dion ve 3-aminobenzen-1-sülfonamit ile halkalandırılarak hedef moleküller olan yeni akridin türevleri sentezlendi.

Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşikler, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektroskopisi teknikleri kullanılarak karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Akridin, Akridindion, β-diketon, Karbaldehit, Heterosiklik Bileşik.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW ACRIDINE DERIVATIVES

Harun TAŞDEMİR

Chemistry, M. Sc. Thesis, 2019

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

SUMMARY

Acridines are hetero-ring organic compounds having a multi-ring system and plane geometric structure. They are generally used in the synthesis of dyes and some important drugs. Up to now, numerous acridine derivatives were synthesized to investigate their biological activities and so efforts in this area continues to increase.

In this study; synthesis of novel acridine derivatives which may have various biological activities. In the first part of the study; 1,3-diphenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde, 3-(3-nitrophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde, 3-(3-bromophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde and 3-(3-chlorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde. In the second part of the study, these compounds synthesized according to the literature; 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione, cyclohexane-1,3-dione and 3-aminobenzene-1-sulfonamide were synthesized to synthesized new acridine derivatives which are target molecules. The synthesised compounds

Were characterized by following FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C NMR and mass spectroscopic methods.

Keywords: Acridine, Acridindione, β-diketone, Carbaldehyde, Heterocyclic Compounds.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince tecrübelerini, her türlü desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, çalışmalarımın her aşamasıyla yakından ilgilenen, değerli hocam Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI' na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca derslerini aldığım ve tecrübelerinden yararlandığım tüm Kimya ve Biyokimya Bölümü hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yüksek Lisansa beraber başladığım ve laboratuvar ortamını paylaştığım aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım, Dr. Samet MERT, Hüseyin BAŞKÖY, Müjgan ALP, Gönül YILDIZ ve Ayşe ATEŞ' e teşekkür ederim.

Tez süresi boyunca manevi desteklerini esirgemeyen başta saygıdeğer müdürüm Dr. Hanife KADIOĞLU' na ve çalışma arkadaşlarım, Dr. Fazilet GÜNGÖR, Dilek BİRBEN ŞEN, Kemal KARADAL, Berda ALTUN ve Handan ÇATIR' a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, her anımda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akridin Türevleri.....	3
2.2. Akridinlerin Sentezi ve Uygulama Yöntemleri	3
2.3. Akridinlerin Tepkimeleri	12
2.3.1. Yükseltgenme tepkimesi	12
2.3.2. İndirgenme tepkimesi.....	13
2.3.3. Yer değiştirme ve katılma tepkimeleri	13
2.4. Akridin Bileşiklerinin Biyolojik Uygulamaları.....	16
2.4.1. Anti inflamatuvar	16
2.4.2. Anti tümör	16
2.4.3. Anti-kanser	17
2.4.4. Anti-viral	18
2.4.5. İnterkalatör ajan	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	20
3.1. Materyal	20
3.1.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar	20
3.1.2. Deneysel çalışmalarda kullanılan araç ve cihazlar.....	20
3.2. Yöntem.....	21
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	22
4.1. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi	22
4.1.1. 1-Fenil-2-feniletiliden hidrazin (HT) bileşiğinin sentezi	22
4.1.2. 1-(1-(3-Nitrofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (HT-1) bileşiğinin sentezi	22
4.1.3. 1-(1-(4-Bromofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (HT-2) bileşiğinin sentezi	22
4.1.4. 1-(1-(4-Klorofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (HT-3) bileşiğinin sentezi.....	23

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4.2. Pirazol-4-Karbaldehit Bileşiklerinin Sentezi	23
4.2.1. 1,3-Difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit (HT-4) bileşiğinin sentezi	23
4.2.2. 3-(3-Nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit (HT-5) bileşiğinin sentezi.....	23
4.2.3. 3-(4-Bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit (HT-6) bileşiğinin sentezi	23
4.2.4. 3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit (HT-7) bileşiğinin sentezi.....	24
4.3. Akridin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	24
4.3.1. 3-(9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-8) bileşiğinin sentezi.....	24
4.3.2. 3-(3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-9) bileşiğinin sentezi	30
4.3.3. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-10) bileşiğinin sentezi	35
4.3.4. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-11) bileşiğinin sentezi	40
4.3.5. 3-(9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-12) bileşiğinin sentezi.....	45
4.3.6. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-13) bileşiğinin sentezi.....	50
4.3.7. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-14) bileşiğinin sentezi.....	55
4.3.8. 3-(9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-15) bileşiğinin sentezi.....	60
4.3.9. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3-dimetil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-16) bileşiğinin sentezi	65
4.3.10. 3-(3,3-dimetil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-17) bileşiğinin sentezi	70
4.3.11. 3-((1E,8E)-1,8-bis (2-(2,4-dinitrofenil) hidrazono)-3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-18) bileşiğinin sentezi	75
4.3.12. 3-((1E,8E)-9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-dihidrazin-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-19) bileşiğinin sentezi.....	80
5. BULGULAR.....	85
5.1. 3-(9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-8) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	85
5.2. 3-(3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-9) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	86

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

5.3. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-10) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	87
5.4. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-11) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	88
5.5. 3-(9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-12) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	89
5.6. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-13) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	90
5.7. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-14) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	91
5.8. 3-(9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-15) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	92
5.9. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3-dimetil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-16) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	93
5.10. 3-(3,3-dimetil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-17) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	94
5.11. 3-((1 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-1,8-bis (2-(2,4-dinitrofenil) hidrazono)-3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-18) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....	95
5.12. 3-((1 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-dihidrazin-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid (HT-19) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	96
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	97
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	101
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. HT-8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	26
4.2. HT-8 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	27
4.3. HT-8 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	28
4.4. HT-8 bileşiğine ait kütle spektrumu	29
4.5. HT-9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	31
4.6. HT-9 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	32
4.7. HT-9 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	33
4.8. HT-9 bileşiğine ait kütle spektrumu	34
4.9. HT-10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	36
4.10. HT-10 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	37
4.11. HT-10 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	38
4.12. HT-10 bileşiğine ait kütle spektrumu	39
4.13. HT-11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	41
4.14. HT-11 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	42
4.15. HT-11 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	43
4.16. HT-11 bileşiğine ait kütle spektrumu	44
4.17. HT-12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	46
4.18. HT-12 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	47
4.19. HT-12 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	48
4.20. HT-12 bileşiğine ait kütle spektrumu	49
4.21. HT-13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	51
4.22. HT-13 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	52
4.23. HT-13 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	53
4.24. HT-13 bileşiğine ait kütle spektrumu	54
4.25. HT-14 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	56
4.26. HT-14 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	57
4.27. HT-14 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	58
4.28. HT-14 bileşiğine ait kütle spektrumu	59
4.29. HT-15 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	61
4.30. HT-15 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	62
4.31. HT-15 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	63

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.32. HT-15 bileşiğine ait kütle spektrumu	64
4.33. HT-16 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	66
4.34. HT-16 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	67
4.35. HT-16 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	68
4.36. HT-16 bileşiğine ait kütle spektrumu	69
4.37. HT-17 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	71
4.38. HT-17 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	72
4.39. HT-17 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	73
4.40. HT-17 bileşiğine ait kütle spektrumu	74
4.41. HT-18 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	76
4.42. HT-18 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	77
4.43. HT-18 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	78
4.44. HT-18 bileşiğine ait kütle spektrumu	79
4.45. HT-19 bileşiğine ait FT-IR spektrumu	81
4.46. HT-19 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	82
4.47. HT-19 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	83
4.48. HT-19 bileşiğine ait kütle spektrumu	84

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
[O]	Yükseltgeyici
Ar-	Aril grubu
Bu-	Butil
Et-	Etil
m-	Meta
Me-	Metil
o-	Orto
°C	Santigrat
p-	Para
Ph-	Fenil grubu
ppm	Milyonda bir kısım
R-	Alkil grubu
X	Halojen
α -	Alfa
β -	Beta
Δ	Sıcaklık değişimi
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
HT	1-fenil-2-feniletilden hidrazin
HT-1	1-(1-(3-nitrofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin
HT-2	1-(1-(4-bromofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin
HT-3	1-(1-(4-klorofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin
HT-4	1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit
HT-5	3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit
HT-6	3-(4-bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit
HT-7	3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karbaldehit
HT-8	3-(9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-9	3-(3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-10	3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
HT-11	3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-12	3-(9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-13	3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-14	3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-15	3-(9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-16	3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,3-dimetil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-17	3-(3,3-dimetil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-18	3-((1 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-1,8-bis (2-(2,4-dinitrofenil) hidrazono)-3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
HT-19	3-((1 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-9-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1,8-dihidrazin-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9 <i>H</i>)-il) benzensülfonamid
FT-IR	Infrared Spektrumu
MASS	Kütle Spektrumu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PCC	Piridinyum Klorokromat
dk	Dakika
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitre
mmol	Milimol
g	Gram
EN	Erime Noktası
KN	Kaynama Noktası
MA	Molekül Ağırlığı
POCl ₃	Fosforil Klorür
DMF	N,N- Dimetil Formamit
THF	Tetrahidrofuran

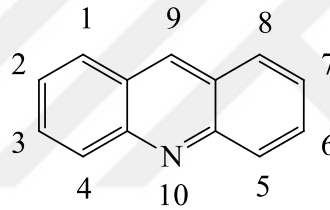
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
CDCl ₃	Dötero Kloroform
DMSO	Dimetil Sulfoksit
CAN	Serik Amonyum Nitrat
P-TSA	Toluen-4-sulfonik asit monohidrat
HAc	Asetik Asit



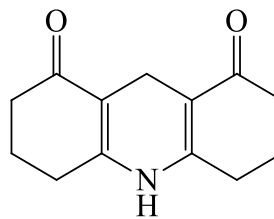
1. GİRİŞ

Hetero halkalı organik bileşiklerin üyesi olan akridin bileşiği, çoklu halka sistemi ve düzlemsel geometrik yapısına sahiptir. Akridin bileşiğinin bu özel durumu, yapısının floresans özellik göstermesini sağlamaktadır. Akridin bileşiğinin saflaştırılması, ilk kez 1871 yılında Carl Grabe ve Heinrich Caro tarafından gerçekleştirildi. Yine 1871 yılında, Carl Grabe ve Heinrich Caro, akridin bileşiğini kömür katranında bulunan antrasenden seyreltik sülfürik asitle etkileştirerek elde etmişlerdir. Fakat bu yeni tür molekülün yapısını karakterize etmek güçlüğüne neden olmuştur. Öne sürülen birçok muhtemel yapılar sonra Hinsberg'in ortaya koyduğu yapı, Kekule yapısına uyduğundan nihai yapı olarak kabul görülmüştür (Acheson, 1973). Bu bileşiğin erime sıcaklığı 110 °C, kaynama sıcaklığı 346 °C'dir. Açık sarı renkte iğnemsiz olarak kristallenir (Eicher ve Hauptmann, 1995). Bu bileşiğin bazik ve kararlı özellikte olması, pKa = 5.6 değeri ile piridin molekülüne benzer özellikler göstermektedir (wikipedia. org., 2019).



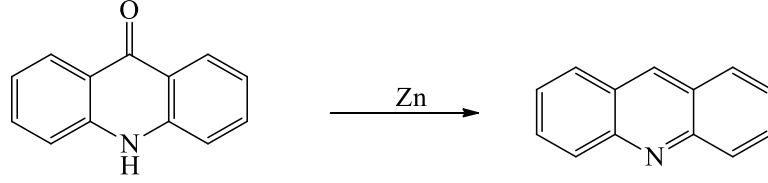
Akridin

Akrindion türevleri; antitümör (Mikata, vd., 1998), sitotoksik (Antonini, vd., 1999), antimikrobiyal (Ngadi, vd., 1990). Mantar öldürücü (Srivastava ve Nizamuddin, 2004), antimultidrug resistant (Gallo, vd., 2003), β -kanal açıcı olarak kalp rahatsızlıkları (Öcal, vd., 2002), hipertansiyon tedavisinde (Bossert ve Vater, 1989), ve kanser tedavisi için etkin olarak kullanılabilirliği rapor edilen yüksek oranda biyolojik aktiviteye sahip moleküllerdir (Gamage, vd., 1999; Pitta, vd., 2013). Akrindion türevleri, bunların yanında foto başlatıcı olarak ve organik boya lazerleri uygulamalarında da kullanılmıştır (Tu, vd., 2002).



Akrindion

Keşfin ardından akridin türevleri laboratuvar ortamında da sentezlenmiştir. 1880 yılında Carl Grabe ve Heinrich Caro, çinko katalizli ortamda akridon bileşimini indirgeyerek akridin molekülünü sentezlemişler ve damıtarak ayırmışlardır (Acheson, 1973).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akridin Türevleri

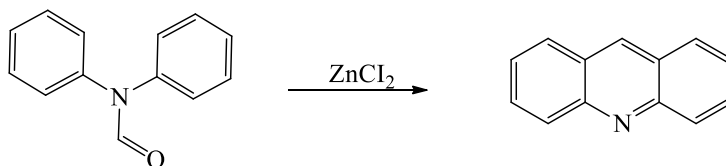
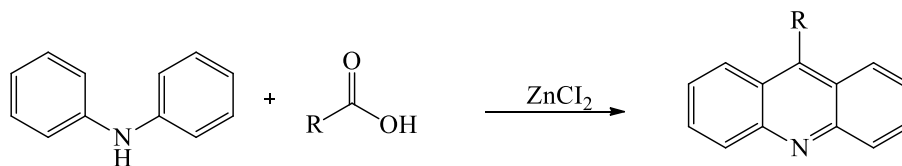
Akridinler, (C₁₃H₉N), hetero halkalı organik bileşiklerdir. Akridin terimi, C₁₃N üçlü halkasını içeren bileşikler ifade etmek için kullanılır. Diğer bir ifadeyle yapılarında azot atomu bulunduran bu üçlü halka sistemli bileşikler "Akridin veya Dibenzopiridin" olarak tanımlanmaktadır (Acheson, 1973; İkizler, 1985).

Akridin grubu üyesi olan akridindionlar, hücre yapısının önemli bir koenzimi olan NADH ile benzer özelliklere sahiptirler (Singh, vd., 1982).

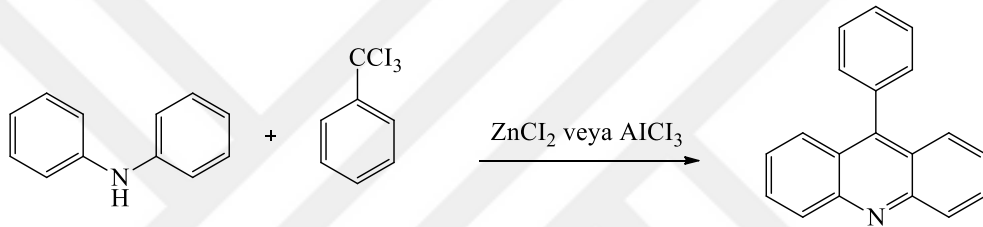
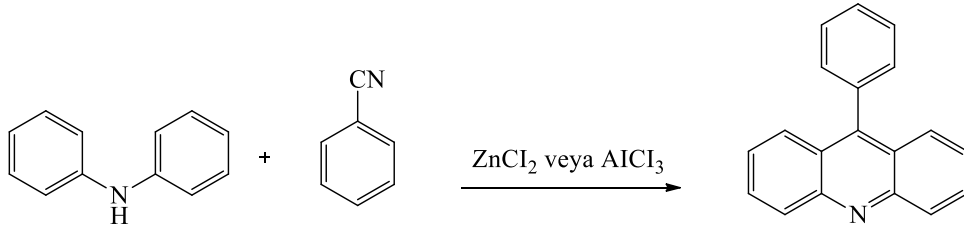
1996 da Shanmugasundaram ve ekibi, akridindion bileşiklerini sentezlemek için 1,3-sikloheksandion, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion gibi bileşikler, asetaldehit ve formaldehit ile etkileştirerek tetraketon bileşiklerini elde ettiler. Elde edilen bileşikler alifatik ve aromatik birincil aminler ile etkileştirerek akridindion türevlerini sentezlendiler. Metil alkol içerisindeki Floresans bandları 460 nm dolayındadır. Bu bileşikler Nd-YAG lazeri ile uyarıldığında geniş uygulama alanına sahip bir lazer boyası olan kumarin 102 ile karşılaştırılabilir lazer özelliklere sahip oldukları belirtilmiştir. Ayarlanma aralığının 455-514 nm olarak değiştiği görülmektedir (Shanmugasundaram vd., 1996).

2.2. Akridinlerin Sentezi ve Uygulama Yöntemleri

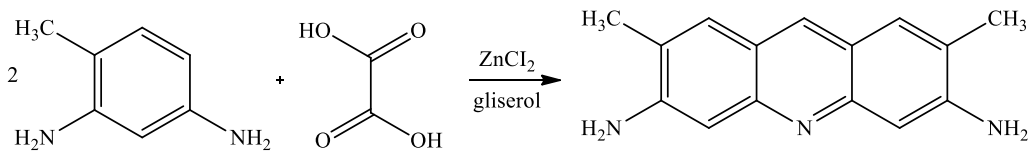
1883'te gerçekleştirilen Bernthsen sentezi, halen akridin fonkiyonlarının sentezinde kullanılmaktadır. Çinko klorür katalizörlüğünde aromatik veya alifatik karboksilik asitlerin difenilamin bileşiği ile etkileşiminden 9-süstitüe akridin ya da direkt *N*-formildifenilamin bileşiği yine çinko klorür katalizörlüğünden akridin sentezlenmektedir (Acheson, 1973).



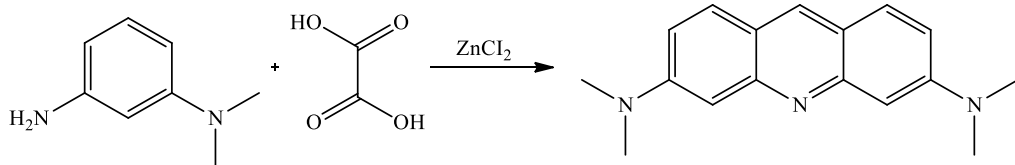
Difenilamin bileşiği, (AlCl_3) alüminyum klorür veya (ZnCl_2) çinko klorür varlığında benzonitril veya trikloro metil benzen bileşiği ile etkileşiminden 9-fenilakridin fonksiyonları sentezlenmiş ve literatüre eklenmiştir (Acheson, 1973).



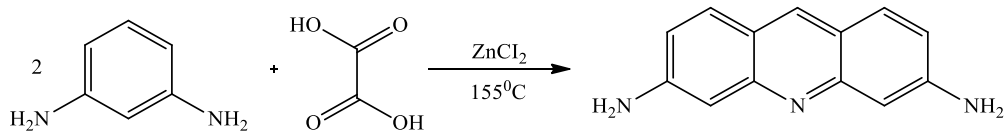
Bu bileşikler, boyarmadde olarak yaygın kullanım alanlarına sahiptir. İlk kez 1890 yılında çinko klorür ve gliserol varlığında 2,4-diaminotoluen ile oksalik asidin etkileşiminden (2,7-dimetilakridin-3,6-diamin) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Acheson, 1973).



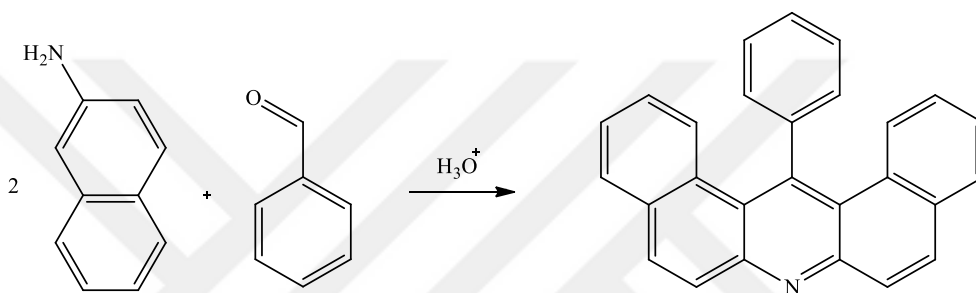
N,N-dimetilbenzen-1,3-diamin bileşiğinin oksalik asit ile etkileşiminden akridin oranj (3,6-bisdimetilaminoakridin bileşiği sentezi gerçekleştirilmiş ve halen interkalatör ajanı olarak kullanılmaktadır (Acheson, 1973).



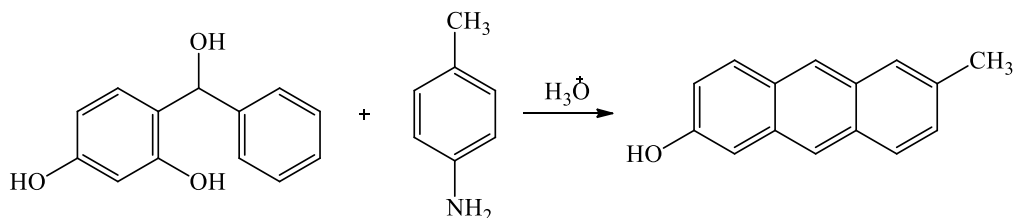
m-fenilendiamin ve oksalik asidin $155\text{ }^{\circ}\text{C}$ de çinko klorür varlığında (2:1) oranında karıştırılmasıyla proflavin (akridin-3,6-diamin) bileşiği sentezlenmiştir (Acheson, 1973).



Amin bileşiklerinin asidik ortamdaki reaksiyonlarından benzoakridin bileşikleri elde edilmektedir. Formaldehitin asidik ortamda 2-naftalamin ile etkileşiminden benzoakridin elde edilmiştir. 1-naftalamin molekülü ile formaldehitin etkileşiminden benzoakridin oluşturulamamıştır. Ancak benzaldehit bileşiği hem 1-naftalamin hemde 2-naftalamin ile benzoakridini oluşturacak uygun etkileşimi vermektedir (Acheson, 1973).

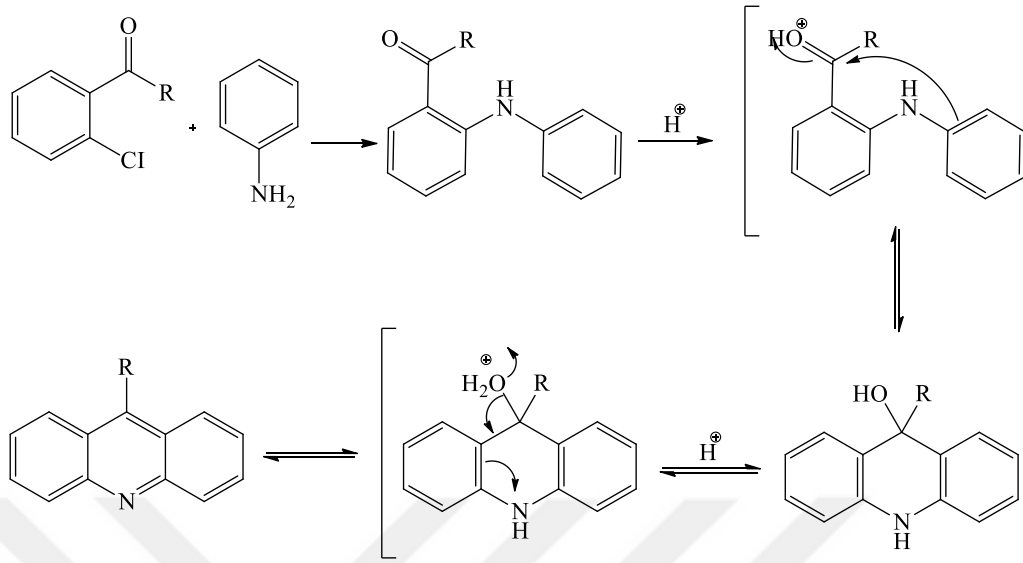


2,4-dihidroksibenzohidrol bileşiği ile p-toluidinin asidik ortamda su kaybetmesiyle halkalaşmasından 6-hidroksi-2-metil-9-fenilakridin bileşiğinin eldesi gerçekleştirilmiştir (Acheson, 1973).



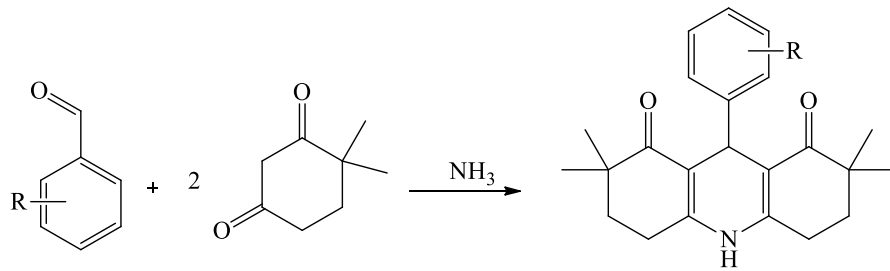
Ketonların aminler ile asidik ortamda halkalaşmasından akridin fonksiyonları da sentezlenmektedir. Kullanılan keton grupların yapısına göre 9-süstitüe akridin türevleri de elde edilmektedir. (Acheson, 1973).

Bradsher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, orto konumunda halojen bulunduran fenil keton bileşiğini ilk adım olarak bir aminle hidrojen atomu arasındaki nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonunu oluşturmakta ve sonraki adımda ise asitle karbonil karbonu protonlanır ve aromatik halka ile elektrofilik aromatik yer değiştirme etkileşimiyle elde edilen ara üründen bir mol suyun ayrılması sonucu kararlı dibenzopiridin türevi elde edilmektedir (Acheson, 1973).

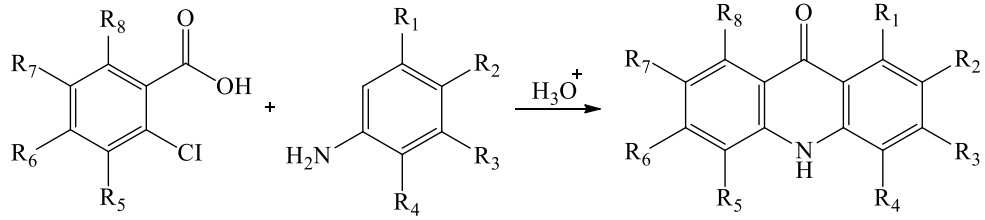


2001 yılında Sourdon ve ekibinin yapmış olduğu bir çalışmada, yeni bir dizi bis ve tetra akrinin fonksiyonlarını sentezlemişlerdir (Sourdon vd., 2001). Yapılan diğer çalışmalarda ise anti kanser özelliklerini inceleyen bu ekip, olumlu sonuçlar elde edememişlerdir (Vispè vd., 2007).

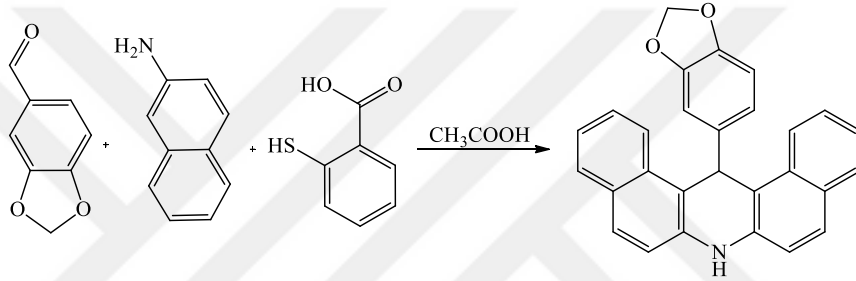
Berkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, aromatik aldehytleri kullanarak 4,4-dimetilsikloheksan-1,3-dion bileşiğini amonyağın aşırısı ile muamele edilmiş ve metanol içinde geri soğutucu altında kaynatılarak elde edilen akrindion bileşiğini yetişkin albino tavşanları üzerinde potasyum kanal açıcı olarak denenmiş ve önemli sonuçlar elde etmişlerdir (Berkan vd., 2002).



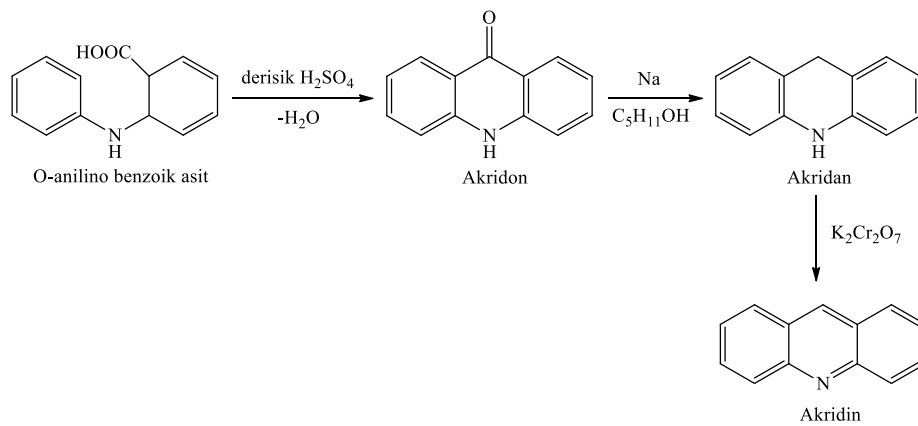
2010 da Putic ve arkadaşları, akrinin-9-on bileşiğini hem halojen sübtitüe benzen bileşikleri hem de hidroksi sübtitüe benzen bileşiklerini başlangıç maddesi olarak kullanmış ve sentezlemişlerdir. Bu bileşikler sedef hastalığında anti sedef ajanı olarak uygulanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Putic vd., 2010).



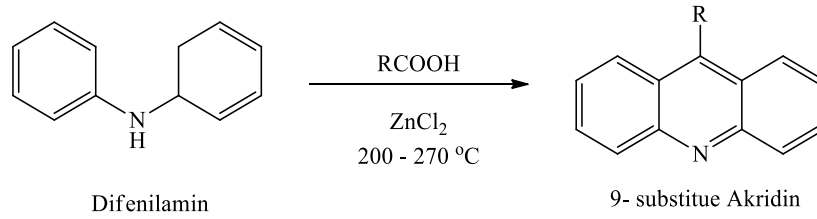
Yine 2010 yılında Jia ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise akridin türevlerini, asetik asit katalizli ortamda aldehit, amin ve karboksilik asit bileşiklerini etkileştirerek elde etmişlerdir. Yapılan bu çalışma ile akridin bileşiğinin %90 lık etanol içindeki kristalleri alınarak yapıları karakterize edilmiştir (Jia vd., 2010).



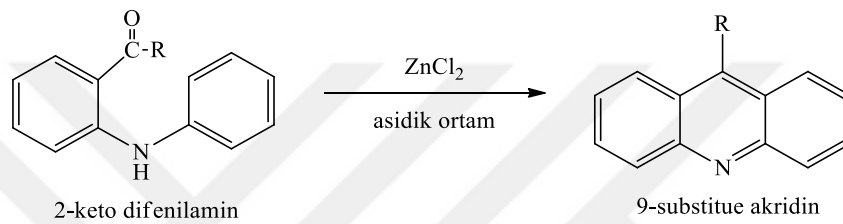
Akridin türevlerini birçok farklı sentetik yöntemler ile gerçekleştirmek mümkündür. Bu yöntemlerden biri, 2-fenilamino benzoik asit'in kuvvetli sülfürik asit katalizörlüğünde yapılan tepkimesinden bir mol su çıkmasıyla akridon türevinin sentezidir. Elde edilen bu molekülün indirgenmesinden akridan bileşiği bu bileşiğin yükseltgenmesinden akridin molekülü elde edilmiştir (İkizler, 1985).



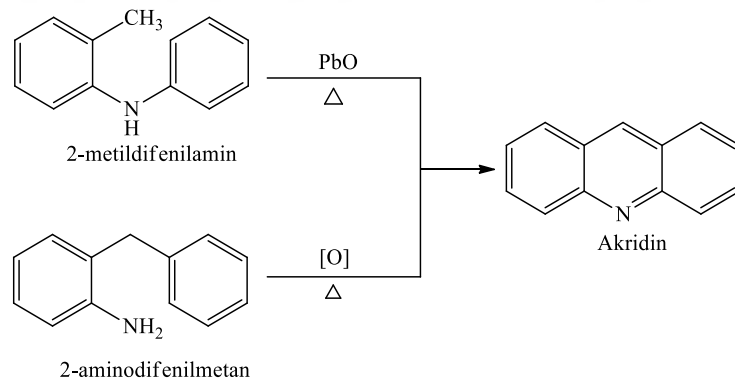
Yöntemlerden bir diğeri, difenilamin bileşiklerinin yüksek sıcaklıkta çinko klorür ($ZnCl_2$) varlığında karboksilik asit bileşikleriyle etkileşmesinden 9-süstitüe akridinlerin elde edilmesidir (Dörwald, 2005; Kumar, vd., 2012).



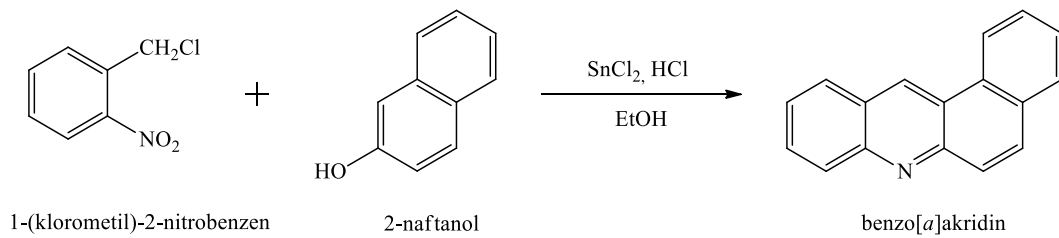
Aynı zamanda, 2-keto difenilaminin türevleri çinko klorür ve asidik ortamdaki yürütülen reaksiyonları ile 9-süstitüe akridin bileşiklerinin de sentezleri gerçekleştirilmiştir. (Acheson, 1973).



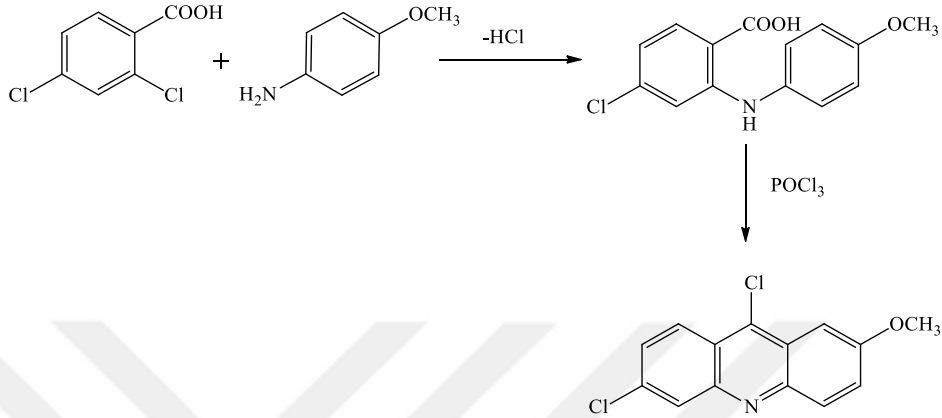
Öte yandan, 2-metil difenilaminin bileşikleri kurşun oksit ile ısıtılmasından ve 2-amino difenilmetan bileşiklerinin ısıtılıp yükseltgenmesiyle dibenzoakridin moleküllerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Tüzün, 1996).



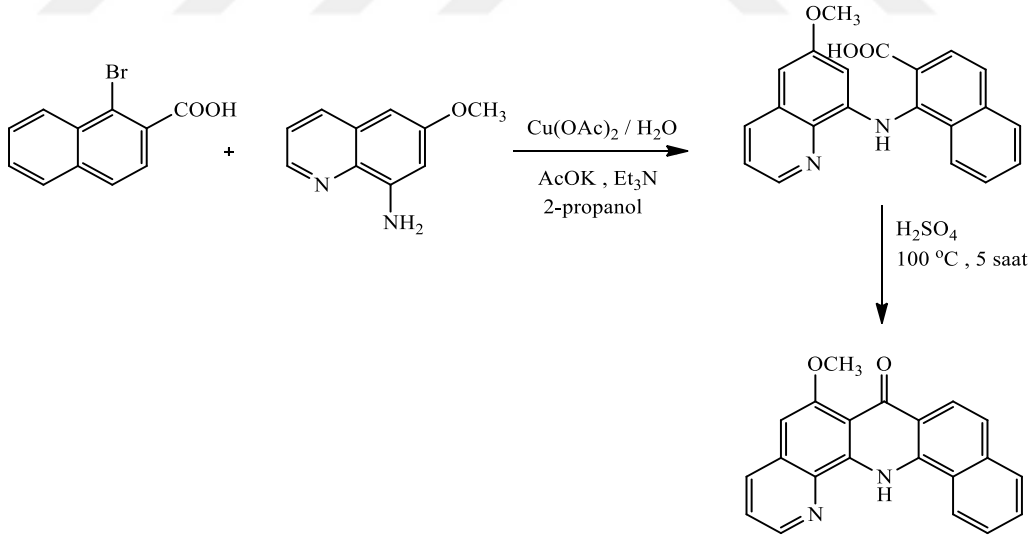
1-(klorometil)-2-nitrobenzenin 2-naftanol bileşiğiyle SnCl_2 ve asidik ortamda etkileşmesinden benzo (α) akridin molekülünün sentezi gerçekleştirilmiştir (Acheson, 1973).



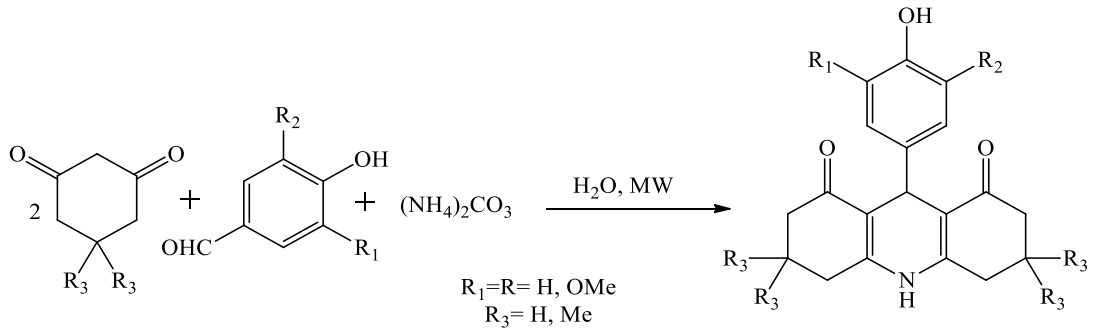
2,4-diklorobenzoik asit bileşiklerinin 4-metoksianilinle arasındaki tepkimesinden amino-benzoik asit türevleri sentezlenmiş ve sentezi gerçekleştirilen bileşikler, POCl₃ ile etkileştirilerek dibenzoakridin türevleri sentezlenmiştir (Lednicer ve Mitscher, 1977).



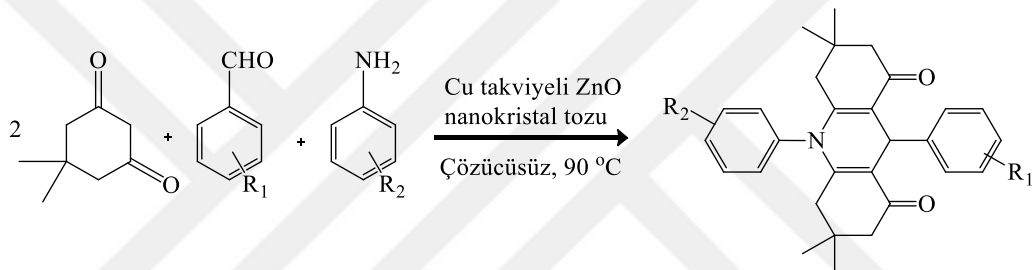
Seguin ile ekibi, yeni bir dizi akrinin sentezlemiştir. 1-bromo 2-naftoi asit ile kinolin türevi arasındaki tepkimesinden 1-((6-metoksikinolin-8-il)amino)-2-naftoik asit bileşimini sentezlemişler ve yine bu bileşiği sülfürik asit ile halkalandırarak yeni benzoakridin türevlerinin sentezlerini gerçekleştirmişlerdir (Cholewinski, vd., 2001).



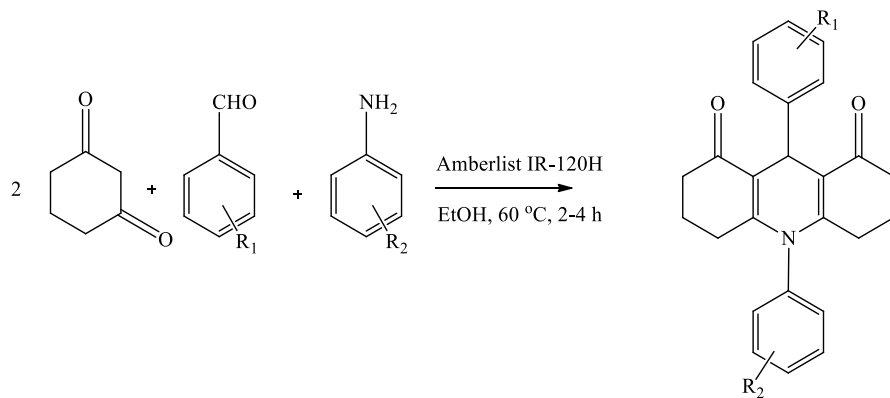
Yang ve ekibinin yürüttükleri çalışmada, aromatik aldehytin (NH₄CO₃) ortamında dimedon ile etkileşmesinden bir dizi akrinin türevi sentezlenmiştir (Yang, vd., 2011).



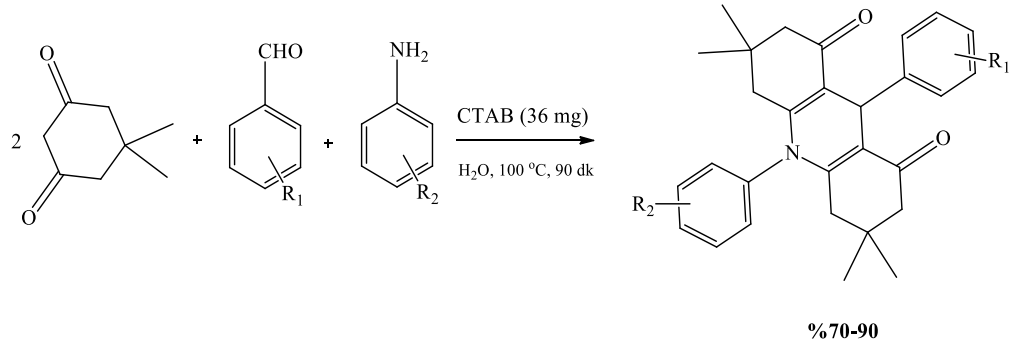
Sahar Mohseni Tavakkoli ve Heshmatollah Alinezhad, çözücüsü olmayan tepkime ortamında bakır içerikli ZnO nano kristal tozunu kullanıp 1,8-dekahidro akridindionları elde etmişlerdir (Alinezhad ve Tavakkoli, 2013).



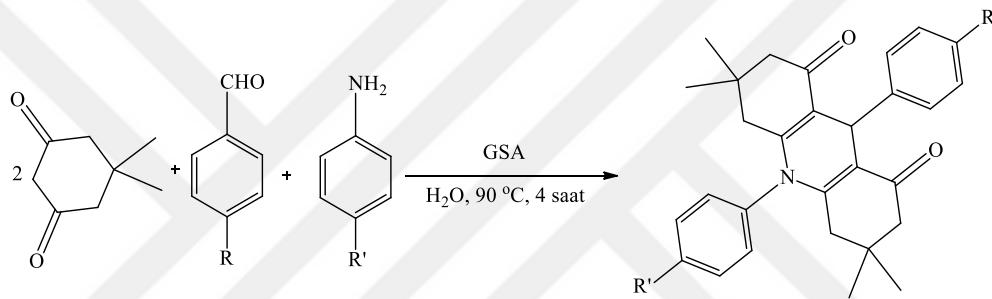
Nakhi ile ekibi, 2013 yılında Amberlist IR-120H katalizörünü kullanarak 1,8-dioakridin türevleri için yeni bir sentez yöntemi ortaya koymuşlar ve bu sentez yöntemi ile elde etmiş oldukları 1,8- dioksoakridin türevlerini kanser hücreleri üzerinde etkilerini inceleyerek önemli sonuçları literatüre kazandırdılar (Nakhi, vd., 2013).



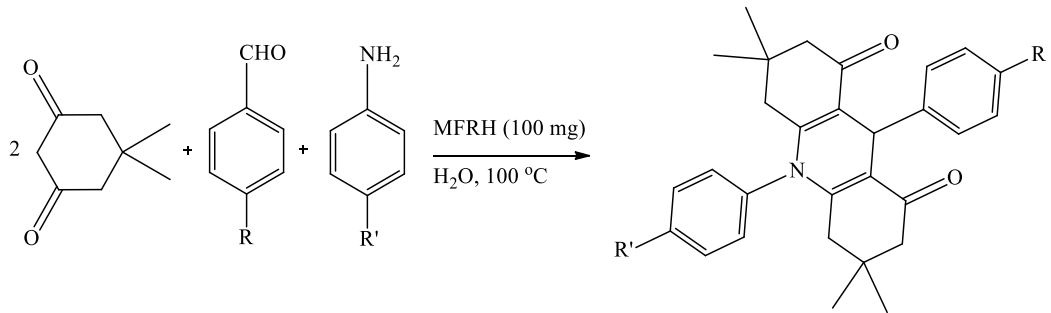
2012 de Xia ile araştırmacı ekibi bakteri ve mantarlara karşı etkili bir antiseptik özelliğine sahip olan setil trimetilamonyum bromür (CTAB) kullanmış ve su içerisinde yürütülen reaksiyonundan verimi yüksek akridindion türevlerini sentezlemişlerdir (Xia ve Zhang, 2012).



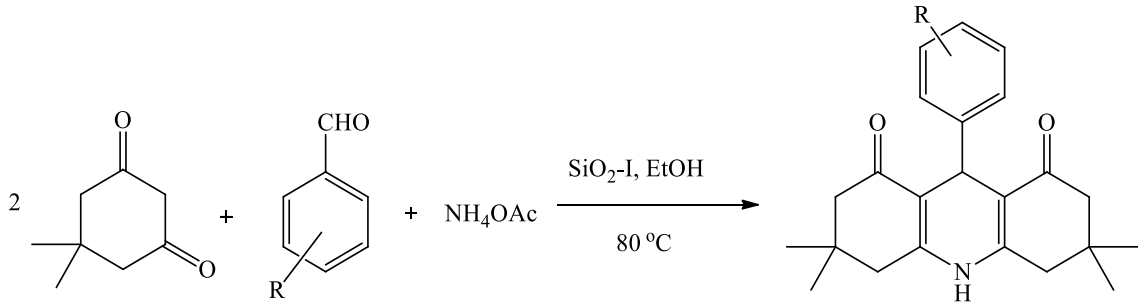
Wan ve ekibi 2013 yılında glukoz sülfonik asitin (GSA) su içerisindeki etkileşiminden verimleri yüksek akrindion bileşikleri sentezlemişlerdir (Wan, vd., 2013).



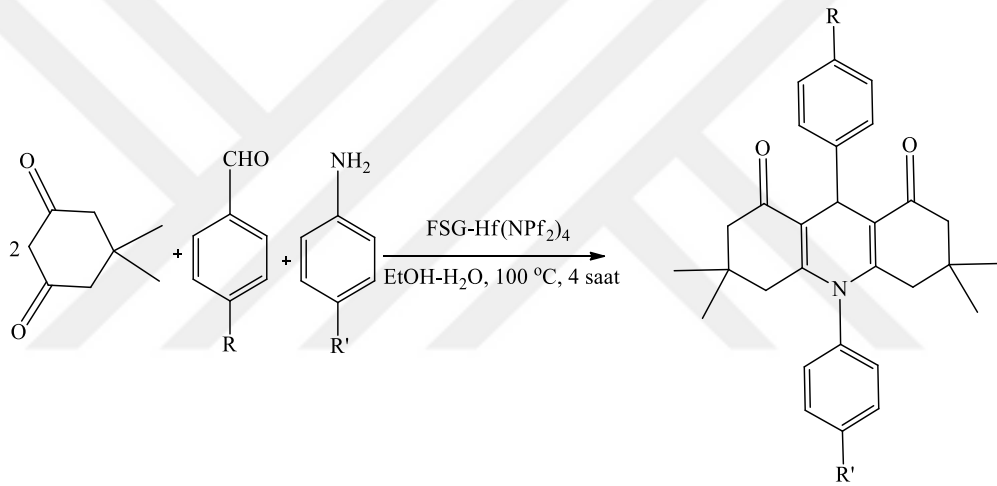
Rezaei ve çalışma ekibi, akrindion türevlerini sulu ortamda asit destekli melamin formaldehit reçinelerinden sentezini 2013 yılında rapor etmişlerdir (Rezaei, vd., 2013).



Ramesh ile ekibi, dimedon ile benzaldehitin türevlerini NH_4CO_3 varlığındaki etkileşimlerinden 9-aryl-hekzahidro-akridin-1,8-dion bileşiklerini rapor etmiştir (Ramesh ve Pasha, 2014).



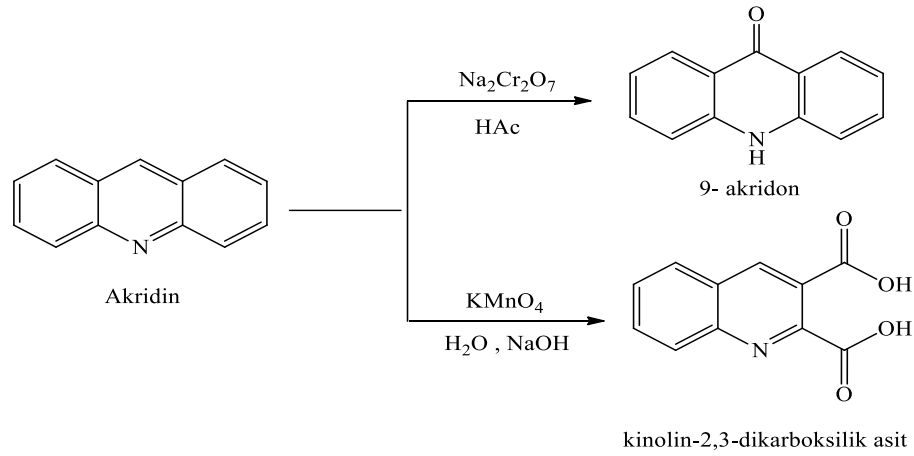
Hong ile ekibi, florlu silikajel ile hapsedilmiş olan hafniyum (IV) bis (perflorooktansülfonil)-imit (FSG-Hf (NPf₂)₄) bileşimini kullanıp 1,8-dioksiakridinlerin türevlerini sentezlemişlerdir (Hong ve Xiao, 2012).



2.3. Akridinlerin Tepkimeleri

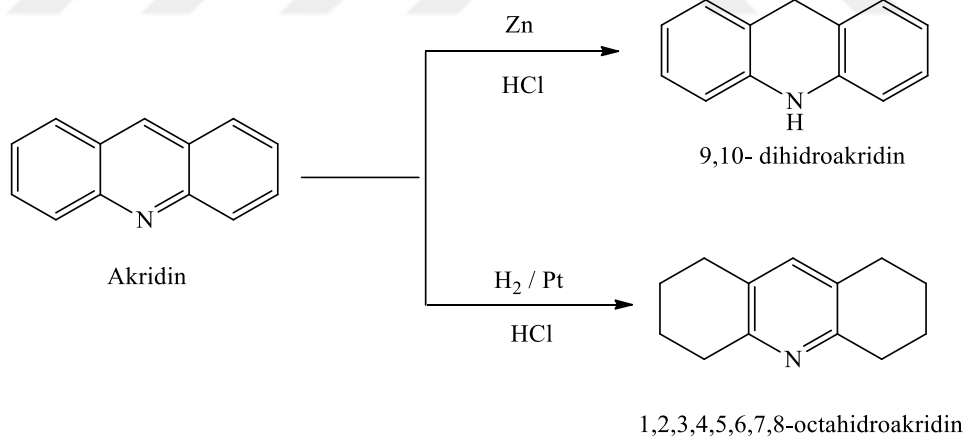
2.3.1. Yükseltgenme tepkimesi

Dibenzokridin türevlerinin yükseltgenmesi, sodyum dikromat (Na₂Cr₂O₇) ve asitli ortamdaki reaksiyonundan 9-akridon türevi elde edilmiştir. Öte yandan akridinlerin, (KMnO₄) potasyum permanganat ile bazik ortamda etkileşimlerinden benzen halkarından tekinin parçalanmasından kinolin-2,3-dikarboksilikasit eldesi sağlanmıştır (Eicher ve Hauptmann, 2003; Kumar, vd., 2012).



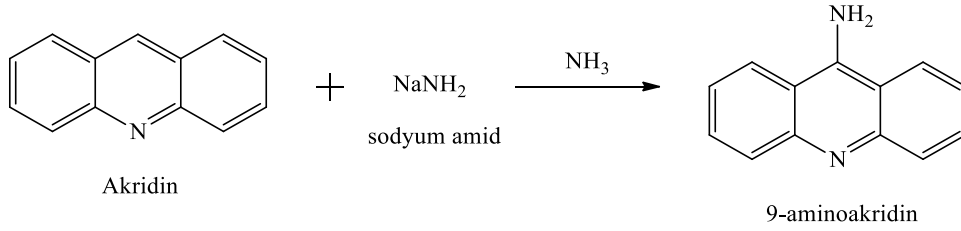
2.3.2. İndirgenme tepkimesi

Dibenzokridin bileşiğindeki azot atomunun, Zn/HCl kuvvetli bir asitle etkileşimi sonucu protonlanır ve 9,10-dihidroakridinlere indirgenmesi sağlanabilir (ancak; piridin halkası indirgenmektedir). Pt / H₂ ile etkileşime uğradığında da benzen halkalarında indirgenme meydana gelir dolayısıyla 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-akridin molekülleri oluşur (Eicher ve Hauptmann, 2003; Nishimura, 2011; Kumar, vd., 2012).

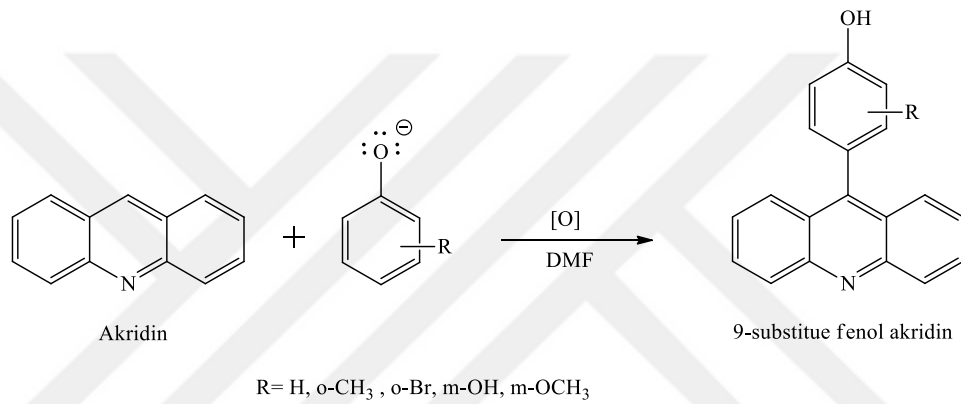


2.3.3. Yer değiştirme ve katılma tepkimeleri

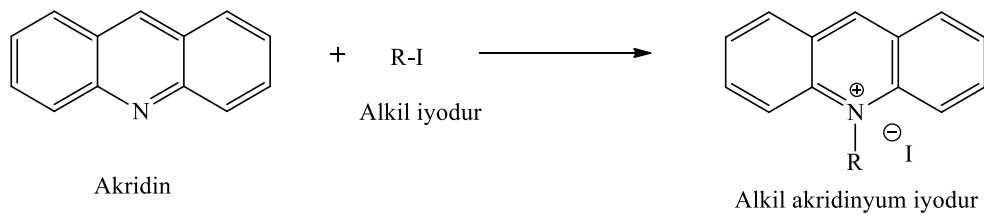
Akridinler genellikle 9-konumunda reaksiyonlar verme eğilimindedir. Akridin molekülü sodyumamit, sulu amonyak ile yer değiştirme reaksiyonu sonucunda, amin grubu 9-konumunda yapıya katılarak 9-aminoakridin bileşikleri elde edilmektedir (Kumar, vd., 2012).



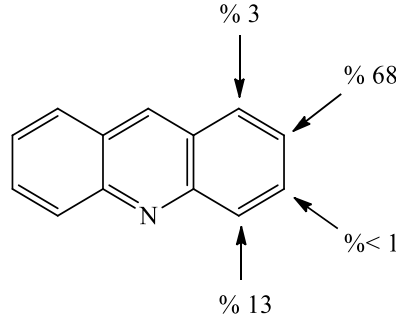
Öte yandan akridinlerin, aromatik bileşikler ile 128-138 °C da dimetilforamid varlığındaki etkileşimlerinden fenol akridin türevlerinin sentezi sağlanmıştır (Charushin ile Chupakhin, 2014).



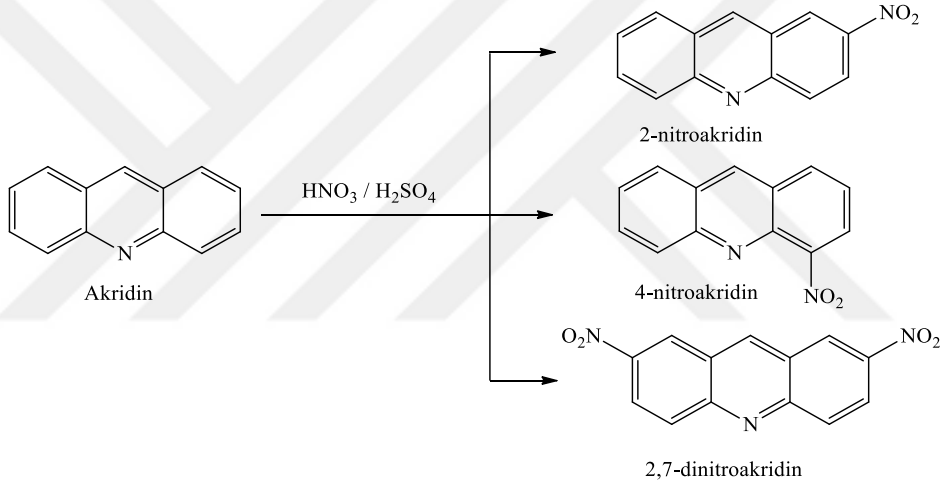
Alkilasyon: Katılma tepkimelerinde, ortamda bulunan elektrofilik gruplar akridin yapısındaki azot atomuna bağlanmasıyla akridin tuzunu oluşturmaktadır (Shchepina, vd., 2012). Dolayısıyla dibenzoakridin molekülleri alkil halojenür grubu ile etkileşerek N-alkil akridinyum halojenür bileşikleri oluşmaktadır (wikipedia.org., 2019).



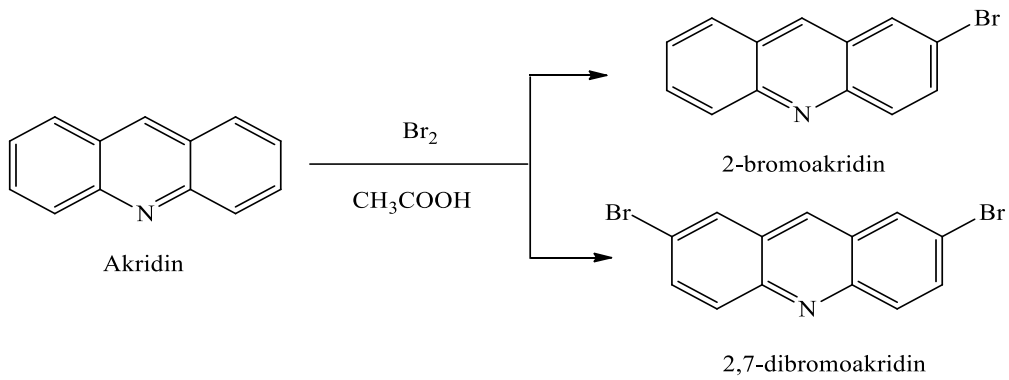
Elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları ile elektrofil gruplar, akridin molekülünün benzen halkasına katılarak yeni akridin bileşiklerini oluşturmaktadır (Shchepina, vd., 2012).



Akridinlerin, ($\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$) karışımlarında mono-nitrolanmasından 2-nitro-akridin ve 4-nitro-akridin molekülleri elde edilirken (Tüzün, 1996), akridin molekülünün di-nitrolanmasıyla 2,7-dinitro-akridin moleküllerinin oluşması sağlanmıştır (Kumar, vd., 2012).



Halojenlenme: Akridinlerin, asetik asit (HAc) ve Br_2 varlığındaki etkileşiminden, 2-bromoakridin ve/veya 2,4-dibromoakridin türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Acheson, 1973, ile Yamamura, vd., 2015).

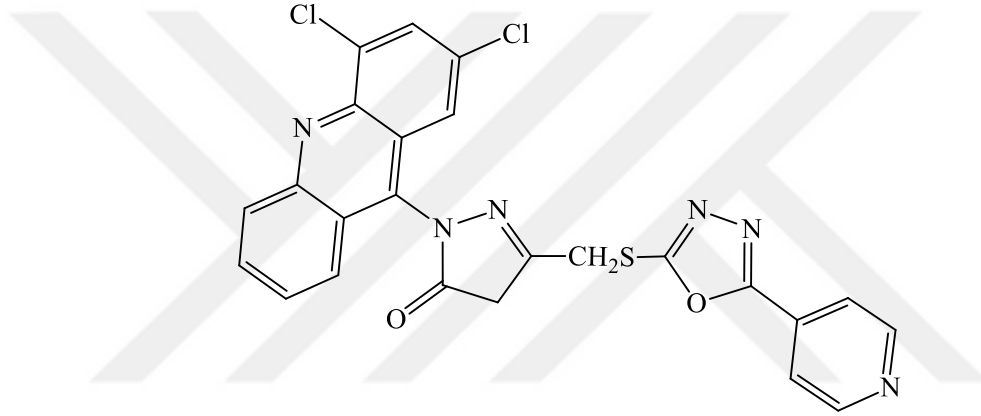


2.4. Akridin Bileşiklerinin Biyolojik Uygulamaları

Akridinler, ilaç kimyasında önemli biyolojik aktiviteye sahip olan molekül grubudur. Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalar ile akridin bileşikleri; anti-kanser, interkalatör ajan, anti-malaryal, anti-viral, anti-inflamatuar ve anti-tümör özellik gösterdikleri literatüre eklenmiştir.

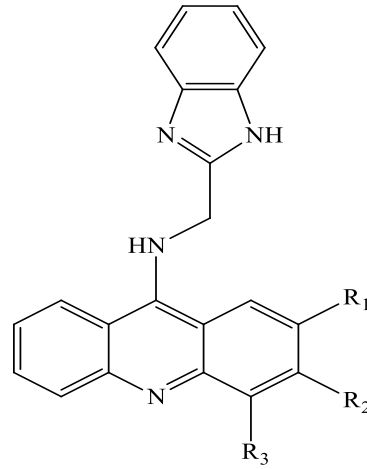
2.4.1. Anti-inflamatuar

Chandra ve ekibi, sentezledikleri akridinil-pirazolin türevlerini anti-inflamatuar ve analjezik açısından etkin aktiviteye sahip olduklarını rapor etmiştir (Chandra, vd., 2010).



2.4.2. Anti-tümör

Gao ile ekibinin 2015 yılındaki yapmış oldukları bir dizi çalışmada, benzimidazol akridin bileşiklerini sentezleyerek anti-tümör aktivitelere sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Aşağıdaki bileşiğin, R₁ pozisyonunda butil grubunu bulundurmasıyla yüksek anti-tümör aktiviteli, etil ve/veya metil grupları bulundurmasıyla düşük anti-tümör aktiviteli özellikler gösterdikleri rapor edilmiştir (Gao, vd., 2015).

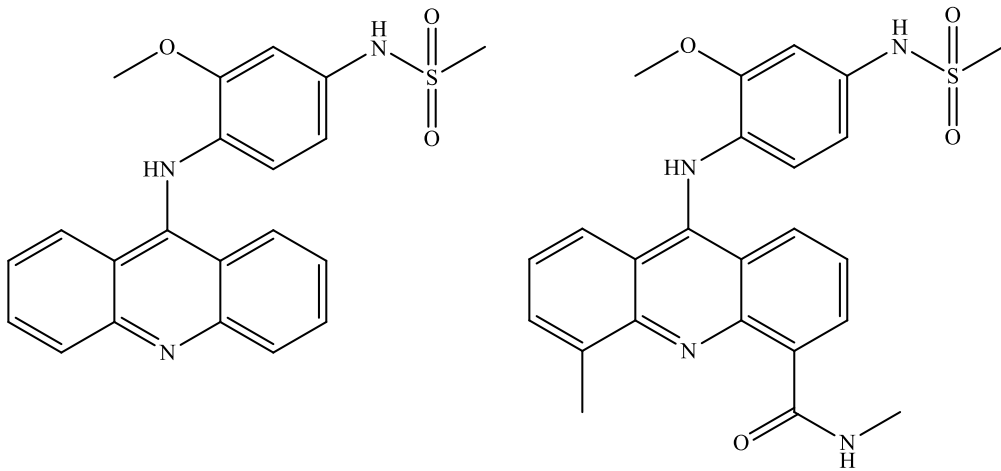


R ₁	R ₂	R ₃
H	H	H
OMe	H	H
Me	H	H
F	F	H
H	OMe	H
H	H	Me
H	H	OMe
Cl	H	H
H	Me	H
H	F	H
Et	H	H
Bu	H	H

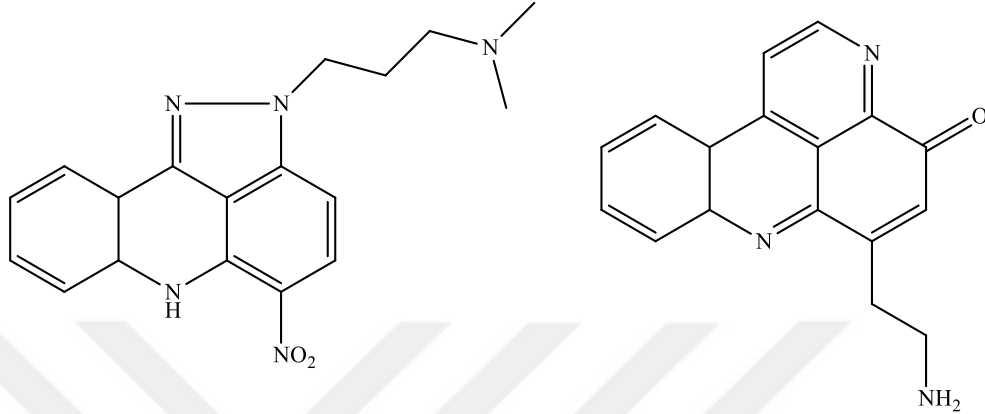
2.4.3. Anti-kanser

Akridinler, geçmişten bu güne halen kliniklerde ilaç olarak uygulanmaktadır. m-Amsakrin bileşiği bu bileşiklerden göze en çok çarpanlardan birisidir. Bu bileşik 1976 da ilk kez klinik ortamda anti-kanser ajanı olarak uygulanmıştır (Grove vd., 1982). Günümüzde lösemi tedavilerinde kullanılmakta olan bu moleküllerin farklı türdeki lösemiler üzerinde oluşan etkileri incelenerek pozitif bulgular elde edilmiştir (Mouwerik vd., 1987; Jehn vd., 1989; Harousseau vd., 1997; Brown vd., 1997). Bu bileşiklerin, katı tümörler üzerinde düşük etkiler gösterdikleri literatüre eklenmiştir (Jelic vd., 1997).

m-Amsakrin, anti-kanser özellikler gösteren bileşiktir. Dolayısıyla araştırmacıları bu alana teşvik etmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde sentezlenmiş asulakrin molekülü güçlü anti-tümör aktiviteler gösterdiği rapor edilmiştir (Skların vd., 1992).

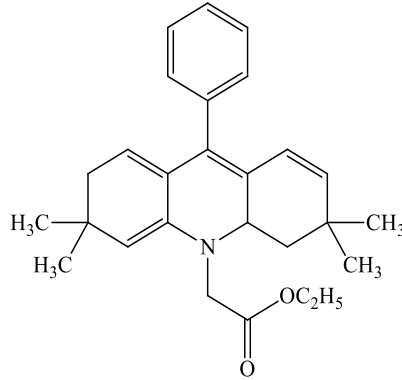


Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise pirazoloakridin ve piridoakridin türevlerinin anti kanser etkileri incelenmiş olumlu sonuçlar literatüre kazandırılmıştır (Denny, 2004; Demeunynck vd., 2001).



2.4.4. Anti-viral

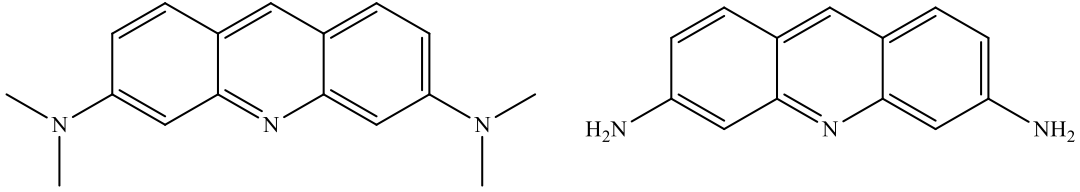
Sabbagh ile ekibi, hidrazid ve tiadiazol türevlerini kullanarak halkalı β -diketon ile aşağıda belirtilen akridin bileşiğinin sentezini gerçekleştirdiler. Dolayısıyla sentezlenen bu türevlerin, Hepatit-A Virüsüne (HAV) karşı anti-viral etkinlik gösterdikleri ve aynı zamanda referans ilaç amantadinden de etkin özellikte olduklarını rapor ettiler (Sabbagh, vd., 2009).



2.4.5. İnterkalatör ajan

Kimyasal bileşikler DNA ile birkaç yoldan etkileşir. Moleküller DNA ile kovalent, elektrostatik veya enterkalasyon yoluyla etkileşebilir (Richards vd., 2007). İnterkalasyon, uygun yapıya sahip olan bileşiklerin DNA sarmalını ayırarak kovalent bağ oluşturmadan elektrostatik kuvvetler ile DNA bazlarının boşluklarına girmeleridir. Bu olgu ilk kez 1961 yılında Leonard Lerman tarafından gerçekleştirildi. Lerman bu çalışmada, proflavin bileşiğini interkalatör ajan

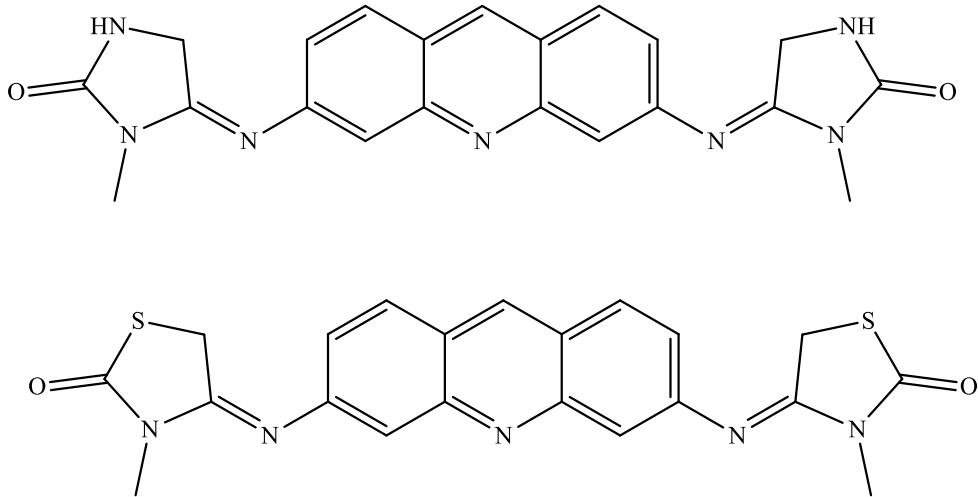
olarak denemiş ve başarılı sonuçlar elde etmiştir (Lerman, 1961 (a); Lerman, 1963 (b), Luzzati vd. 1961).



Bu bileşiklerin floresans özelliklerinin olması DNA'nın görünür hale gelmesini sağlamıştır. Halen mutajenik çalışmalarda interkalatör ajanı olarak akrinin oranj ve proflavin akrinin bileşikleri kullanılmaktadır.

Fakat akrinin oranj bunlar içerisinde pekçok uygulama alanına sahip bileşiktir. Bu bileşiğin fazla rağbet görmesinin en önemli parçası floresans mikroskobu ortamında görünebilir özelliğe sahip olabilmesidir (Philippon vd., 1994).

Janovec yaptığı bir çalışmasında proflavin türevlerini elde etmiş, elde edilen bu bileşikler interkalatör ajanı olarak kullanılmış ve önemli bulgular elde etmiştir. Yine aynı çalışmasında bu bileşiklerin anti-kanser aktiviteleri incelenerek potansiyeli yüksek anti-kanser ajanı olarak literatüre eklenmiştir (Janovec, et al., 2011).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar

Çalışmalarımızda kullanmış olduğumuz çeşitli kimyasallar; Merck, Across ve Sigma Aldrich gibi firmalardan temin edilmiştir. Bu kimyasallar; Fenilhidrazin, asetofenon, 3-nitroasetofenon, 4-bromoasetofenon, 4-kloroasetofenon, 2,4-dinitrofenilhidrazin, Hidrazin hidrat, H₂SO₄, HAc, Dimetilforamit, Fosforil klörür, PTSA, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion, HCl, NH₃, 3-aminobenzensulfonamid'tir.

Ayrıca reaksiyonlarda çözücü ve saflaştırma işlemleri sırasında; etil alkol, metil alkol, toluen, hekzan, saf su, Tetrahidrofur, DCM, CHCl₃, gibi çeşitli çözücüler denenmiş ve kullanılmıştır.

3.1.2. Deneysel çalışmalarda kullanılan araç ve cihazlar

Rotary-evaporatör	KNF
Isıtıcılı magnetik-karıştırıcı	Velp Scientifica
Vakum-pompası	IKA WERKE RV06-ML
UV lambası	Camag (254-366 nm)
Etüv(400 °C)	Binder
Erime noktası tayini cihazı	Barnstead-Electrothermal 9200
Buz Cihazı	HOSHIZAKI-FM-1200E
Hassas teraziler	Adventurer-OHAUS
Çekerocak	MK-Modkim

İnfrared Spektrometresi: Vertex 70 (FT-IR) spektrometresi ve ona eklenmiş ATR cihazı
(DPÜ, Fen- Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü)

Kütle Spektrometresi: TOF-LC-MS Waters Lct Premier XE oa- TOF Mass

Spektrometer (DPÜ, İLTEM Laboratuvarı)

H-NMR Spektrometresi: ^1H -NMR, JEOL ECZ 500R (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, ARUM Laboratuvarı)

^{13}C -NMR Spektrometresi: ^{13}C -NMR, JEOL ECZ 500R (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, ARUM Laboratuvarı)

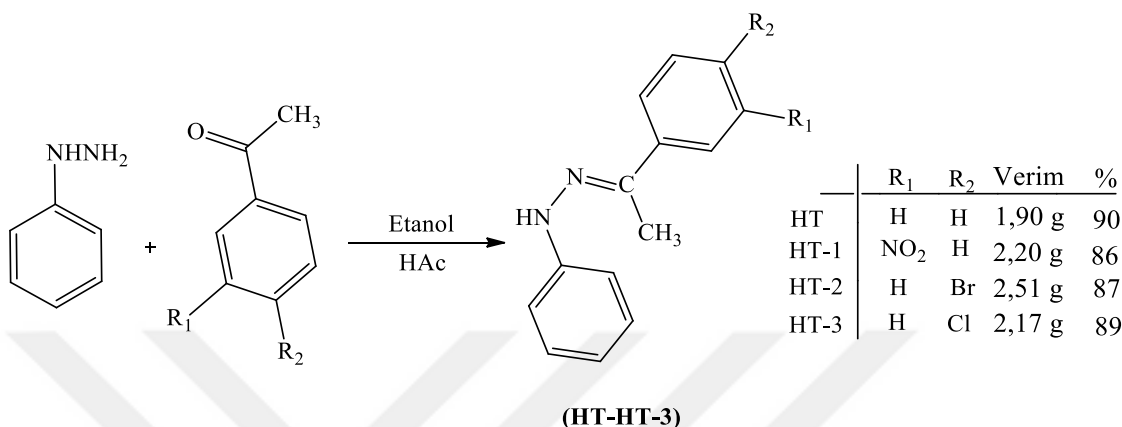
3.2. Yöntem

Organik yapılı bileşiklerin sentez yöntemleri, farklı denemeler sonucunda belirlendi. Kimyasal tepkimelerin verimi, hızları ve saflığı üzerine etki eden sıcaklık, süre, derişim, kullanılan çözücü ile reaktiflerin yapısı gibi etkenlere dikkat edilerek uygun tepkime koşulları belirlendi. Tepkimelerin ilerleyişleri TLC ile kontrol edildi. Böylece çözücülü ortamda en ideal şartların belirlenmesine gayret edildi. Tepkimelerde elde edilen bileşikleri saflaştırmak için farklı yöntemler uygulandı. Bu amaçla çeşitli çözücüler denenerek, elde edilen bileşikler için en ideal kristallendiriciler belirlendi. Kristallendirilen bileşiklerin TLC ile yeniden saflıkları kontrol edildi. Elde edilen saf ürünler için kurutma işlemleri uygulandı ve analize uygun hale getirildi. Analize hazır olan bileşiklerin ışık, ısı, nem ve çeşitli çözücülerden etkilenmemesi için gerekli şartların sağlanmasına dikkat edildi (Atasoy, 2004).

Sentezi gerçekleştirilen tüm moleküllerin yapılarının aydınlatılması için; ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR ve kütle spektrumu verilerinden yararlanıldı. Spektrumların yorumlanmasında bazı yerli ve yabancı kaynaklardan faydalanıldı (Balcı, 1999, Silverstein vd., 1991, Gündüz, 2002).

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi



4.1.1. 1-Fenil-2-feniletilden hidrazin (HT) bileşiğinin sentezi

Asetofenon 1,2 mL (10 mmol) ve fenilhidrazin 1mL (10 mmol), 15 mL C₂H₅OH içerisinde çözülerek üzerine 1-2 damla HAc ilavesiyle karışım geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Reaksiyonun gidişatı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma buzlu-su ilave edilerek çöken açık sarı renkli katı madde soğuk su ile yıkandı ve etanolde kristallendirildi. Verim %90 (1,90 g).

4.1.2. 1-(1-(3-Nitrofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (HT-1) bileşiğinin sentezi

3-Nitroasetofenon 1,65 g (10 mmol) ve fenilhidrazin 1mL (10 mmol), 15 mL C₂H₅OH içerisinde çözülerek üzerine 1-2 damla HAc ilavesiyle karışım geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Reaksiyonun gidişatı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma buzlu-su ilave edilerek çöken turuncu renkli katı madde soğuk su ile yıkandı ve toluende kristallendirildi. Verim %85 (2,20 g).

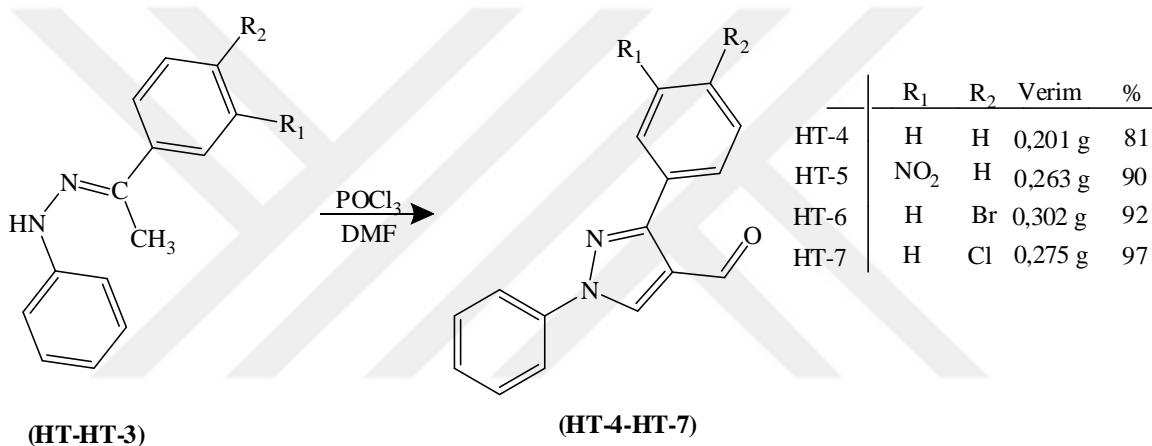
4.1.3. 1-(1-(4-Bromofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (HT-2) bileşiğinin sentezi

4-Bromoasetofenon 1,97 g (10 mmol) ve fenilhidrazin 1mL (10 mmol), 15 mL C₂H₅OH içerisinde çözülerek üzerine 1-2 damla HAc ilavesiyle karışım geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Reaksiyonun gidişatı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma buzlu su ilave edilerek çöken krem renkli katı madde soğuk su ile yıkandı ve etanolde kristallendirildi. Verim %87 (2,51 g).

4.1.4. 1-(1-(4-Klorofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (HT-3) bileşiğinin sentezi

4-Kloroasetofenon 1,54 g (10 mmol) ve fenilhidrazin 1mL (10 mmol), 15 mL C₂H₅OH içerisinde çözülerek üzerine 1-2 damla HAc ilavesiyle karışım geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Reaksiyonun gidişatı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma buzlu su ilave edilerek çöken açık kahve renkli katı madde soğuk su ile yıkandı ve etanolde kristallendirildi. Verim %89 (2,17 g).

4.2. Pirazol-4-Karbaldehit Bileşiklerinin Sentezi



4.2.1. 1,3-Difenil-1H-pirazol-4-karbaldehit (HT-4) bileşiğinin sentezi

1-Fenil-2-feniletilden hidrazin (0,210 g, 1 mmol) bileşiği önceden buz banyosunda karıştırılıp hazırlanan POCl₃ (0,55 mL, 6 mmol) ve DMF (2 mL, 26 mmol) homojen karışıma eklendi. Karışım 80 °C de ve geri soğutucu altında 5 saat süreyle kaynatıldı. Daha sonra karışım üzerine buzlu-su ilave edilerek çöken açık kahve renkli katı madde vakumda süzülerek etanolde kristallendirildi. Verim %81 (0,201 g).

4.2.2. 3-(3-Nitrofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehit (HT-5) bileşiğinin sentezi

1-(1-(3-Nitrofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (0,293 g, 1 mmol) bileşiği önceden buz banyosunda karıştırılıp hazırlanan POCl₃ (0,55 mL, 6 mmol) ve DMF (2 mL, 26 mmol) homojen karışıma eklenerek karışım 80 °C de ve geri soğutucu altında 5 saat süreyle kaynatıldı. Daha sonra karışım üzerine buzlu-su ilave edilerek çöken turuncu katı madde vakumda süzülerek etanol-su (2:1) çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %90 (0,263 g).

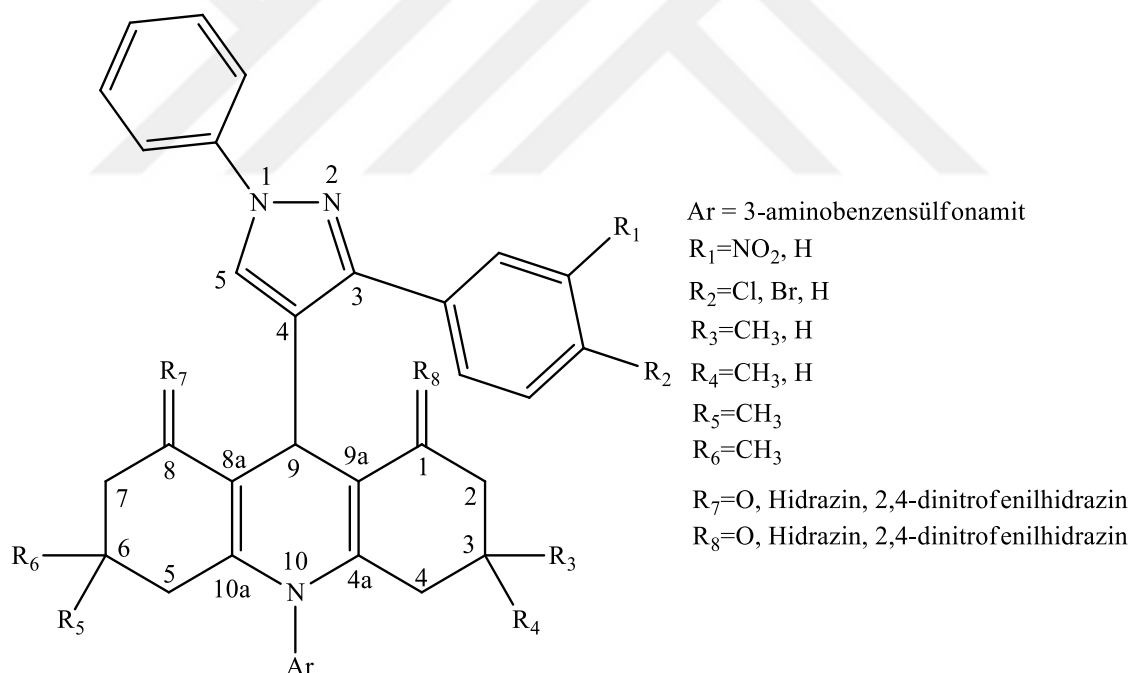
4.2.3. 3-(4-Bromofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehit (HT-6) bileşiğinin sentezi

1-(1-(4-Bromofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin (0,327 g, 1 mmol) bileşiği önceden buz banyosunda birbirine karıştırılıp hazırlanan POCl₃ (0,55 mL, 6 mmol) ve DMF (2 mL, 26 mmol) homojen karışıma eklenerek karışım 80 °C de ve geri soğutucu altında 5 saat süreyle kaynatıldı. Daha sonra karışım üzerine buzlu-su ilave edilerek çöken beyaz katı madde vakumda süzülerek etanol-su (2:1) çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %92 (0,302 g).

4.2.4. 3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (HT-7) bileşiğinin sentezi

1-(1-(4-Klorofenil) etiliden)-2-fenilhidrazin bileşiğinin (0,282 g) 1 mmol'ü, önceden buz banyosunda karıştırılıp hazırlanan POCl₃ (0,55 mL, 6 mmol) ve DMF (2 mL, 26 mmol) homojen karışıma eklenerek karışım 80 °C de ve geri soğutucu altında 5 saat süreyle kaynatıldı. Daha sonra karışım üzerine buzlu-su ilave edilerek çöken açık sarı katı madde vakumda süzülerek etanolde kristallendirildi. Verim %97 (0,275 g).

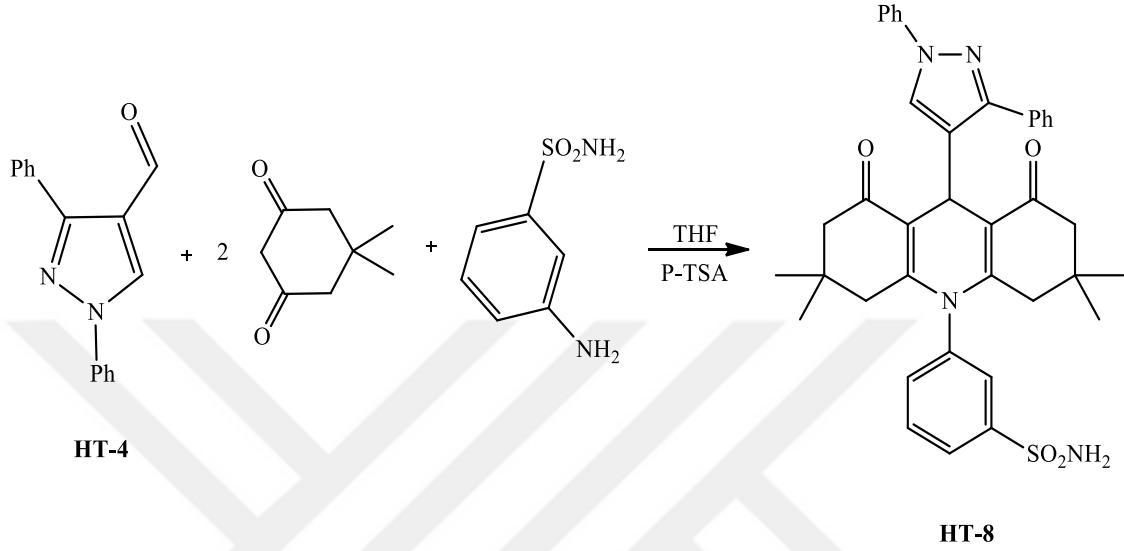
4.3. Akridin Türevi Bileşiklerin Sentezi



4.3.1. 3-(9-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioksa-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensulfonamid (HT-8) bileşiğinin sentezi

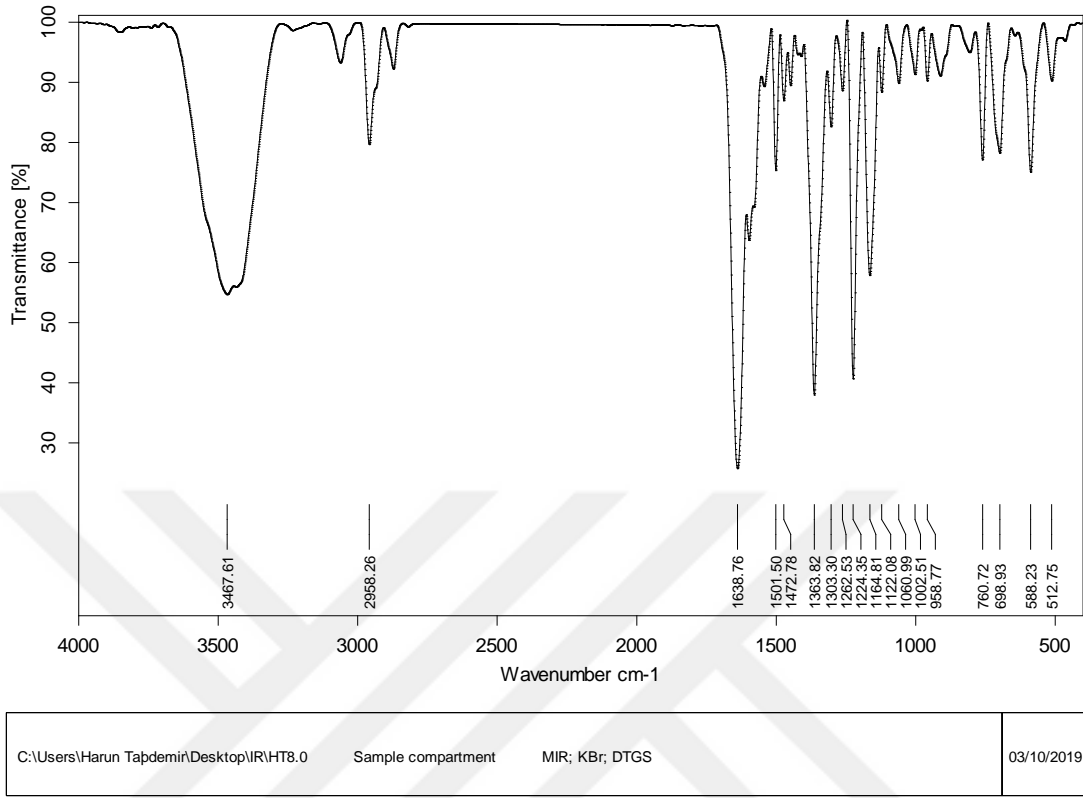
1,3-Difenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,248 g, 1 mmol) bileşiği ve 5,5-dimeti-1,3-sikloheksandion (0,280 g, 2 mmol), THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat süreyle kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzenesulfonamid (0,172 g, 1 mmol)

bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırılarak, katı madde su ile yıkandı ve etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %61 (0,394 g).



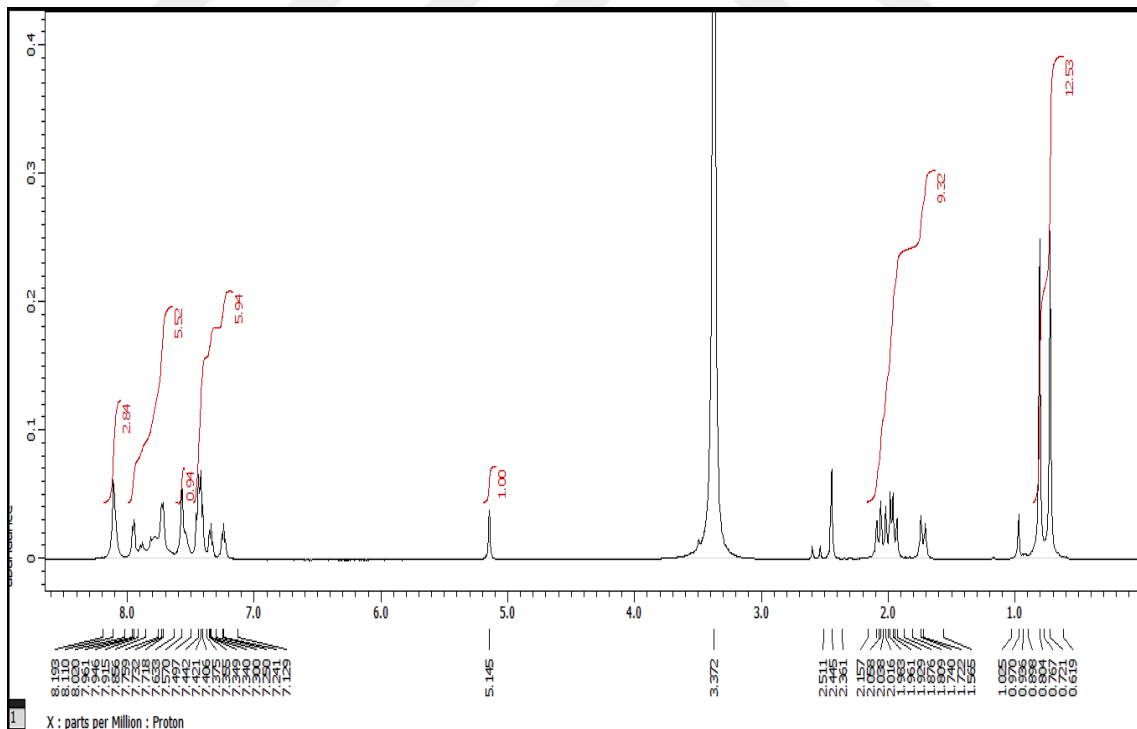
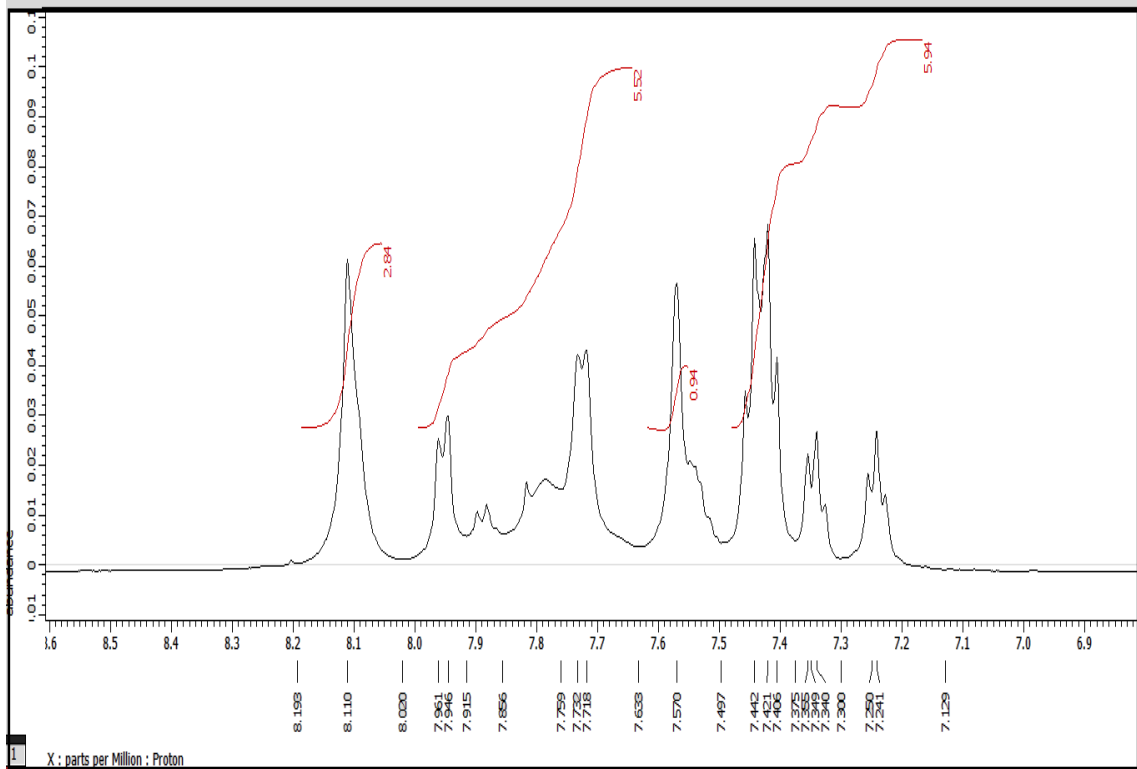
Bileşiğin yapısı FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

FT-IR (KBr, v, cm^{-1}): HT-8 bileşiğine ait spektrum (Şekil 4.1) incelendiğinde; bileşiğin yapısındaki amin (NH_2) grubuna ait gerilme titreşimleri, 3468 cm^{-1} de, aromatik (C-H) gerilme titreşimleri, 3066 cm^{-1} de, alifatik (C-H) titreşimleri ise 2958 cm^{-1} de görölmektedir. 1639 cm^{-1} deki keskin band karbonil grubunu (C=O) göstermektedir. $1600\text{-}1450 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki çoklu band ise hetero aromatik ve aromatik çiftli bağ (C=N ve C=C) gerilmelerine ait olduğu anlaşılmaktadır. 1364 cm^{-1} de görölen kuvvetli band yapıdaki $-\text{SO}_2$ grubundan meydana gelmektedir.

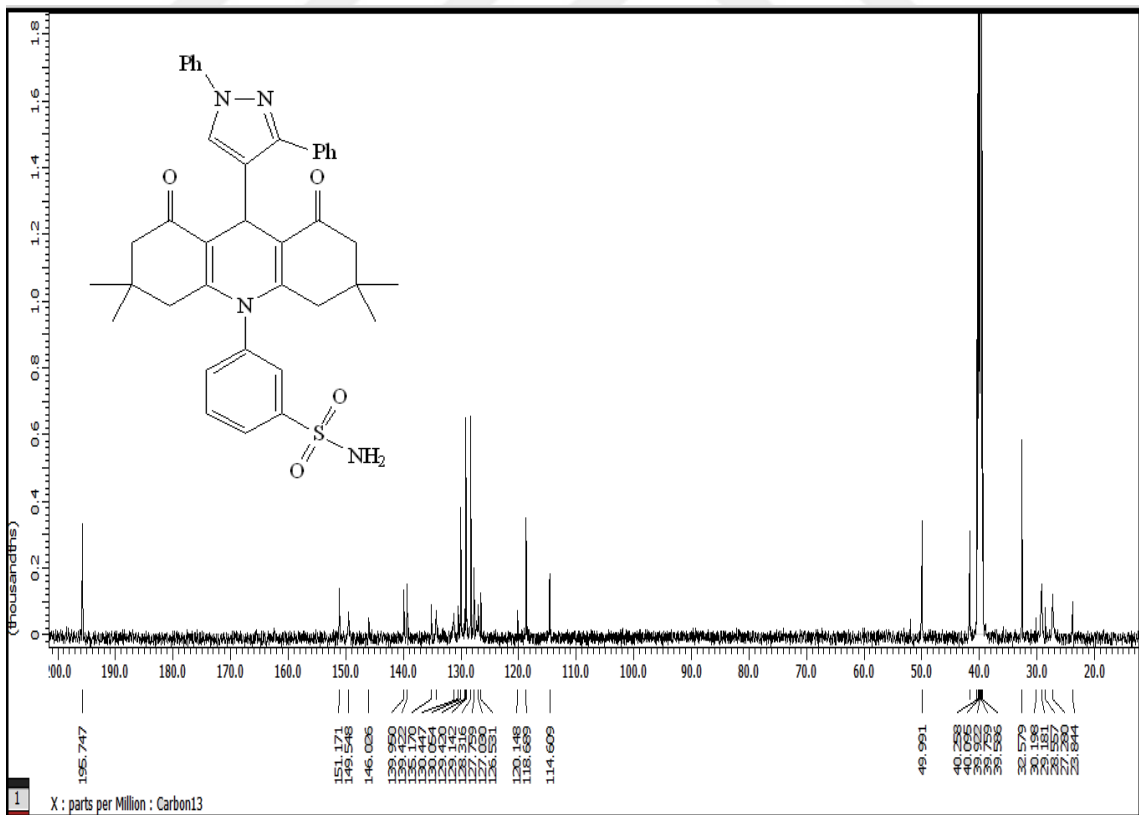
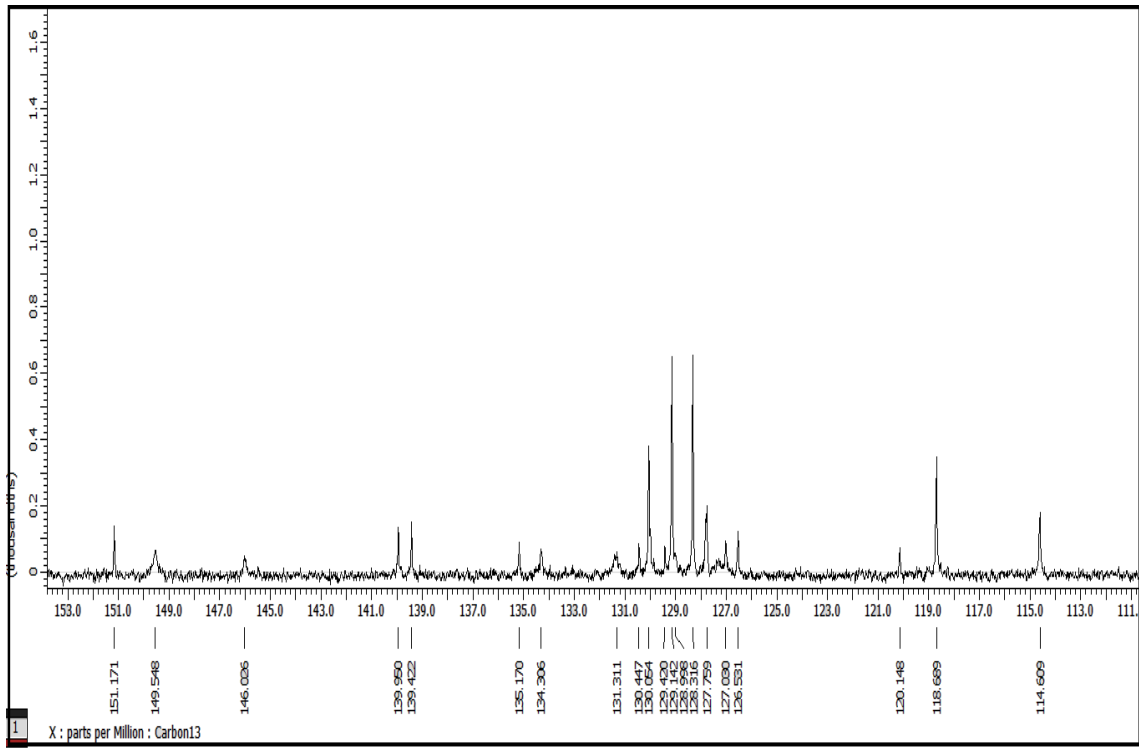


Şekil 4.1. HT-8 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-8 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.2), $\delta=7,57$ ppm' deki sinyal (1H, s) pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı protonu göstermektedir. $\delta=7,96-7,24$ ppm aralığındaki sinyal grupları (14H, m) bileşikteki aromatik halka protonlarına aittir. $\delta=5,14$ ppm deki (1H, s) sinyal ise akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı protondan kaynaklanmaktadır. $\delta=8,11$ ppm' de görülen sinyaller (2H, s) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protona aittir. $\delta=2,15-1,56$ ppm aralığında gözlenen sinyal grupları (8H, m) akridin halkasındaki (C₂, C₄, C₅ ve C₇) alifatik karbonlara ait protonlarına aittir. Bileşiğe ait 4 adet metil grubunun protonları ise $\delta=0,80$ ve $\delta=0,72$ ppm' de sinyaller (12H, s) vermiştir.



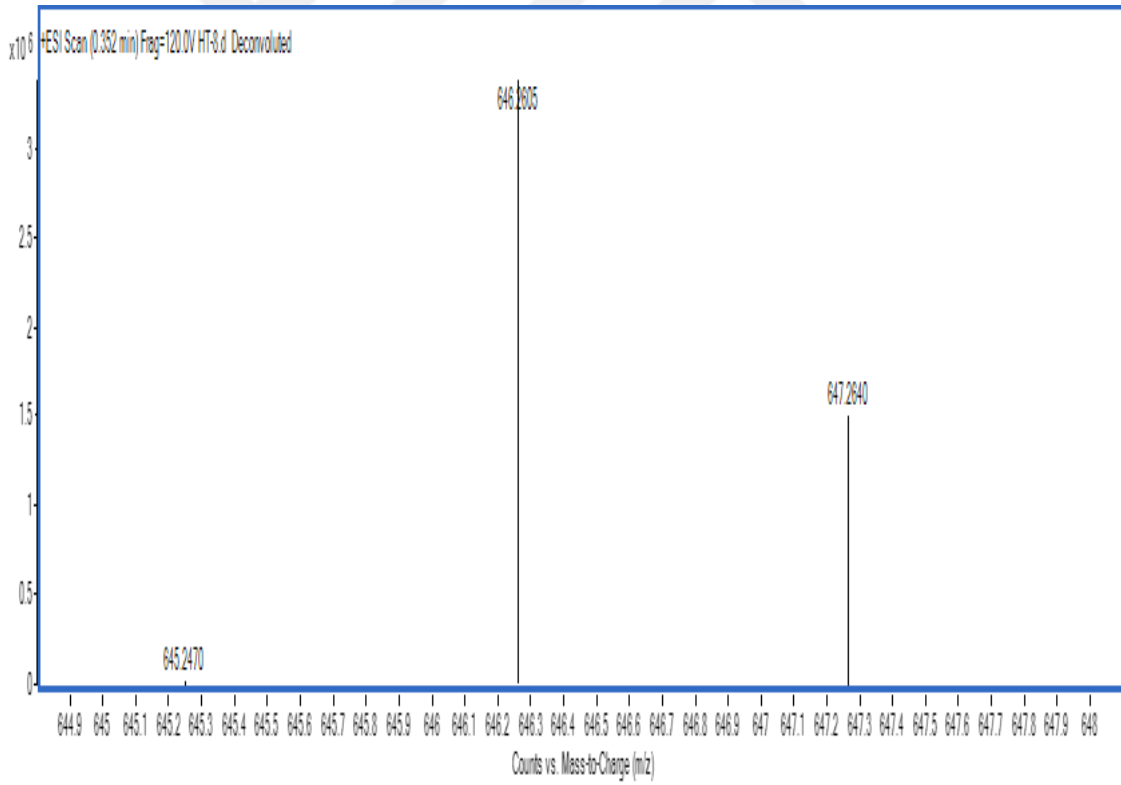
Şekil 4.2. HT-8 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.3. HT-8 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-8 bileşığının ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 4.3); $\delta=195,7$ ppm' de görülen sinyal bileşikteki keton (C=O) karbonlarına aittir, $\delta=151,1$ ppm' de görülen sinyal ise akridin halkasına ait C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarını işaret etmektedir. Pirazol halkasına ait olan C_3 ve C_4 halka karbonları $\delta=149,5$ ve $\delta=118,6$ ppm' de sinyaller vermiştir. Akridin halkasına ait 8a ve 9a halka karbonları ise $\delta=114,6$ ppm' de sinyaller verdikleri görülmüştür. $\delta=139,9$ - $120,1$ ppm aralığında görülen 12 adet sinyal grubunun diğer aromatik halka karbonlarından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Akridin halkasına ait (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ve C_3 - C_6) alifatik karbonları sırası ile $\delta=49,9$ ppm, $\delta=40,2$ ppm, $\delta=32,5$ ppm, $\delta=30,1$ ppm' de sinyaller verdikleri gözlenmiştir. Bileşikteki metil karbonlarının sinyalleri ise $\delta=27,2$ ppm' de görülmektedir.

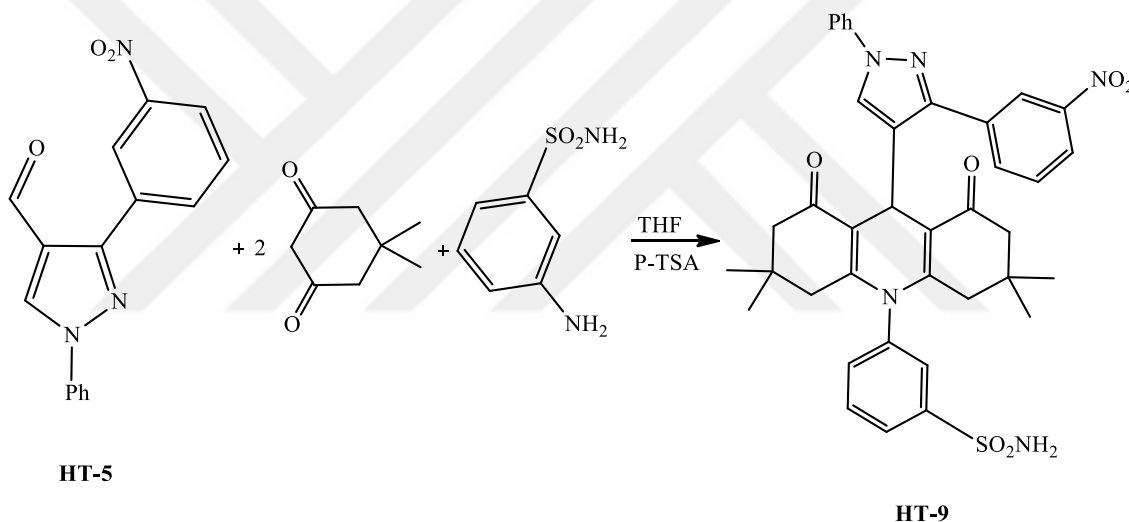
Kütle spektrumu: HT-8 bileşığıne ait kütle spektrumunda (Şekil 4.4); 646,26 m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşığın molekül kütlesi (646,26) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.4. HT-8 bileşığıne ait kütle spektrumu.

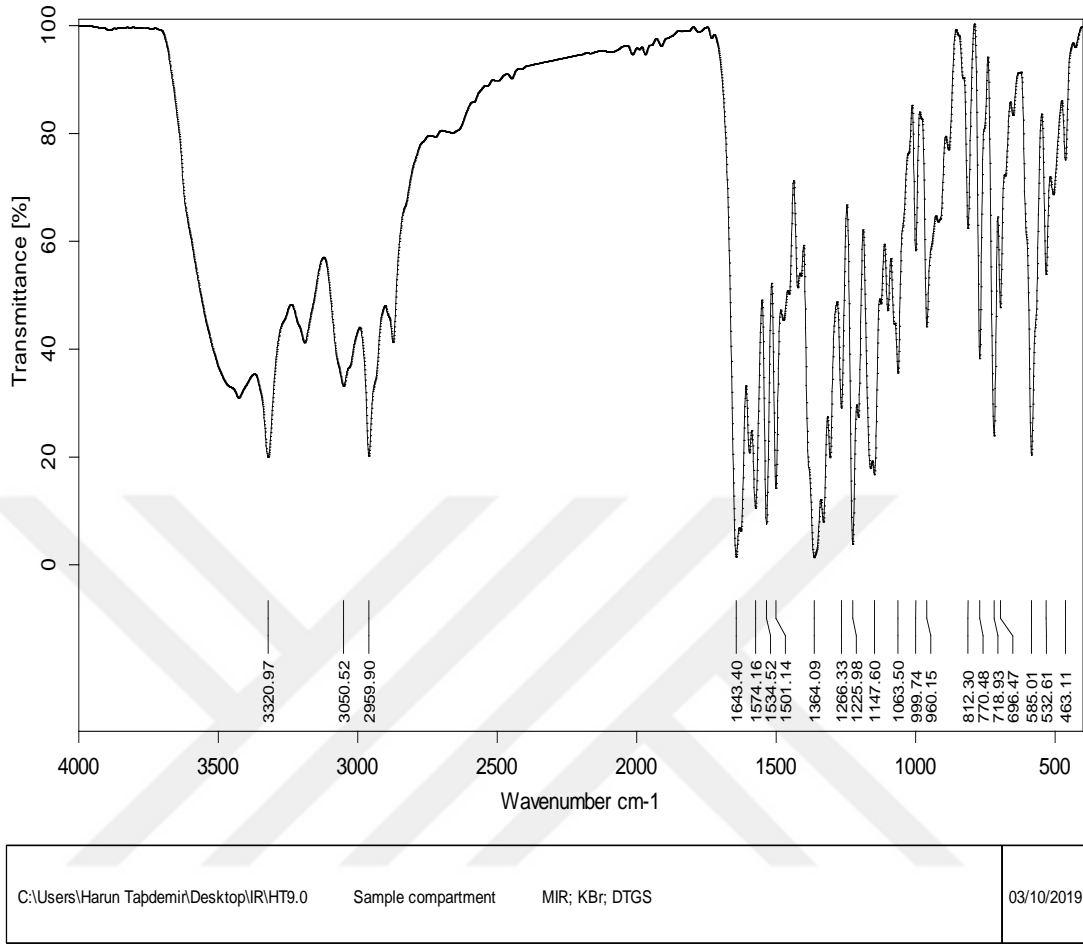
4.3.2. 3-(3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-9) bileşiğinin sentezi

3-(3-Nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,293 g, 1 mmol) bileşiği ve 5,5-dimeti-1,3-sikloheksandion (0,280 g, 2 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat süreyle kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzen-sülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkanıp daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %81 (0,562 g)



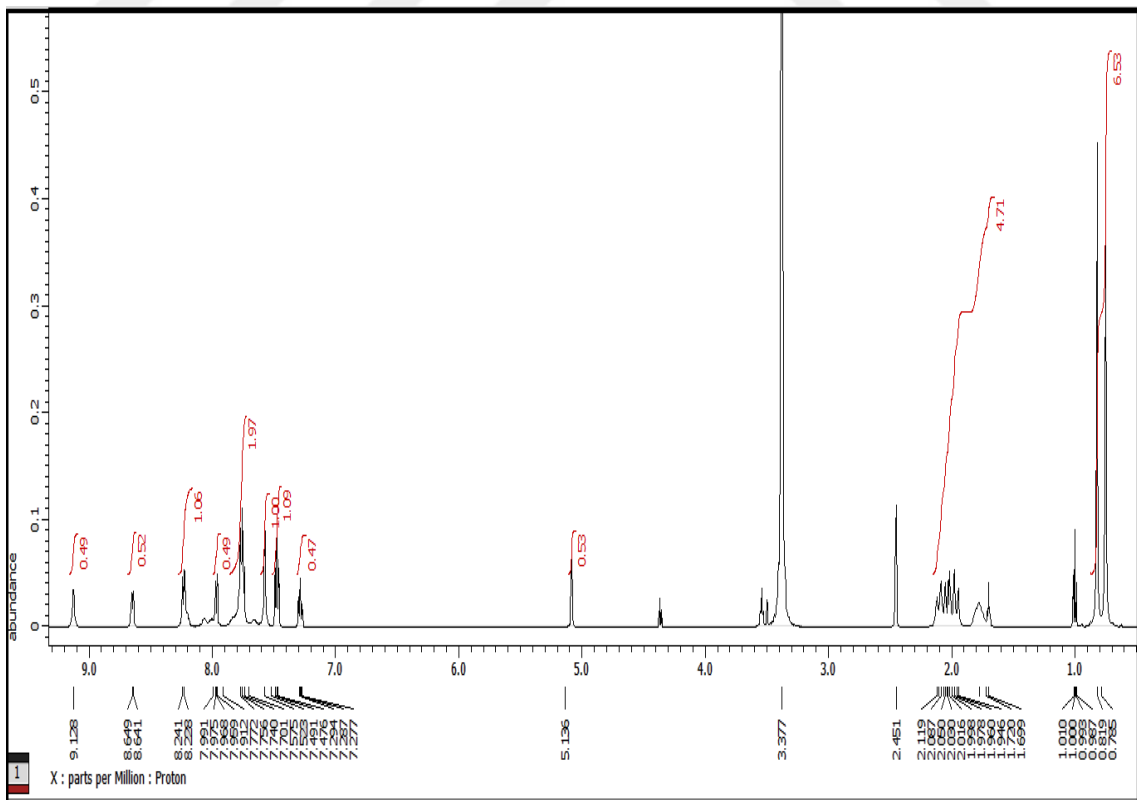
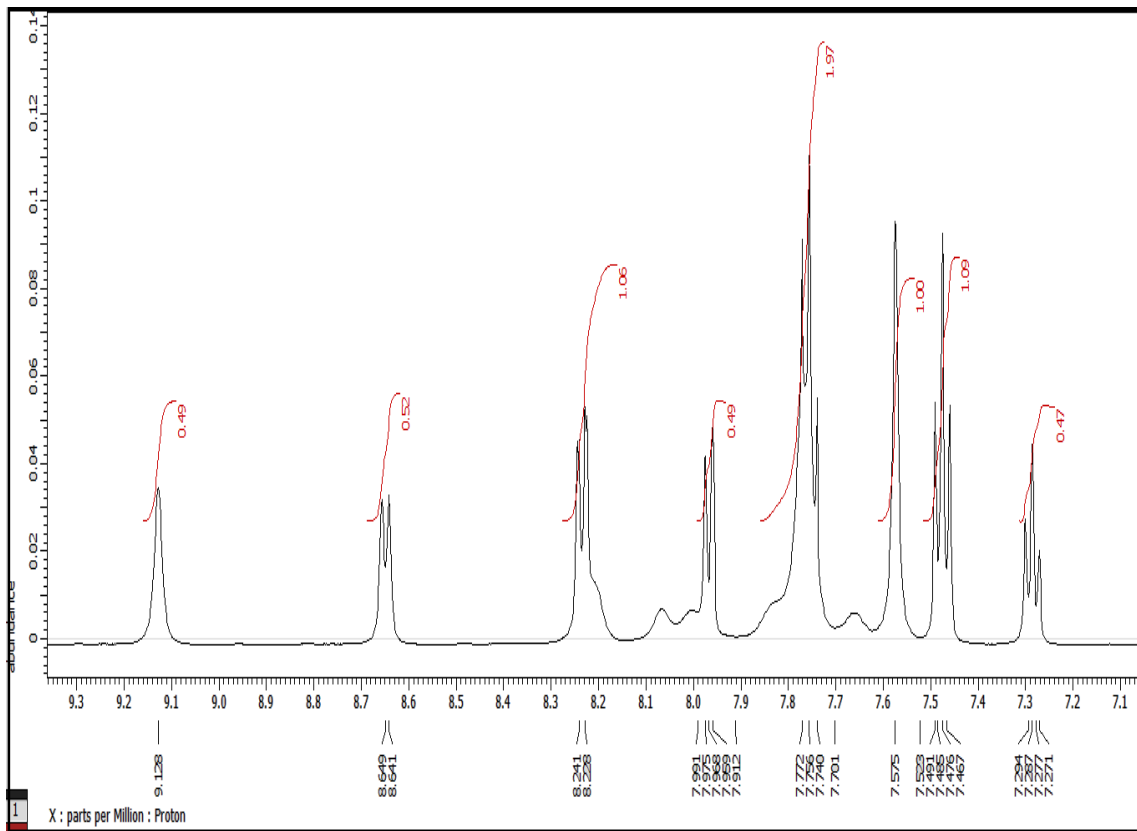
Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): HT-9 bileşiğine ait FT-IR spektrumunda (Şekil 4.5.); 3321 cm^{-1} de görülen gerilme titreşimleri bileşikteki amin (NH_2) grubuna aittir, 3051 cm^{-1} deki gerilme titreşimleri aromatik (C-H), 2960 cm^{-1} de gözlenen ise alifatik (C-H) titreşimleridir. 1643 cm^{-1} de gözlenen kuvvetli band karbonil (C=O) grubundan kaynaklanmaktadır. $1600\text{-}1450 \text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenen çoklu bandlar hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağlardan kaynaklanmaktadır. 1501 cm^{-1} deki kuvvetli band yapıya ait $-\text{NO}_2$ grubu, 1364 cm^{-1} deki kuvvetli band ise yine yapıdaki $-\text{SO}_2$ grubundan kaynaklanır.

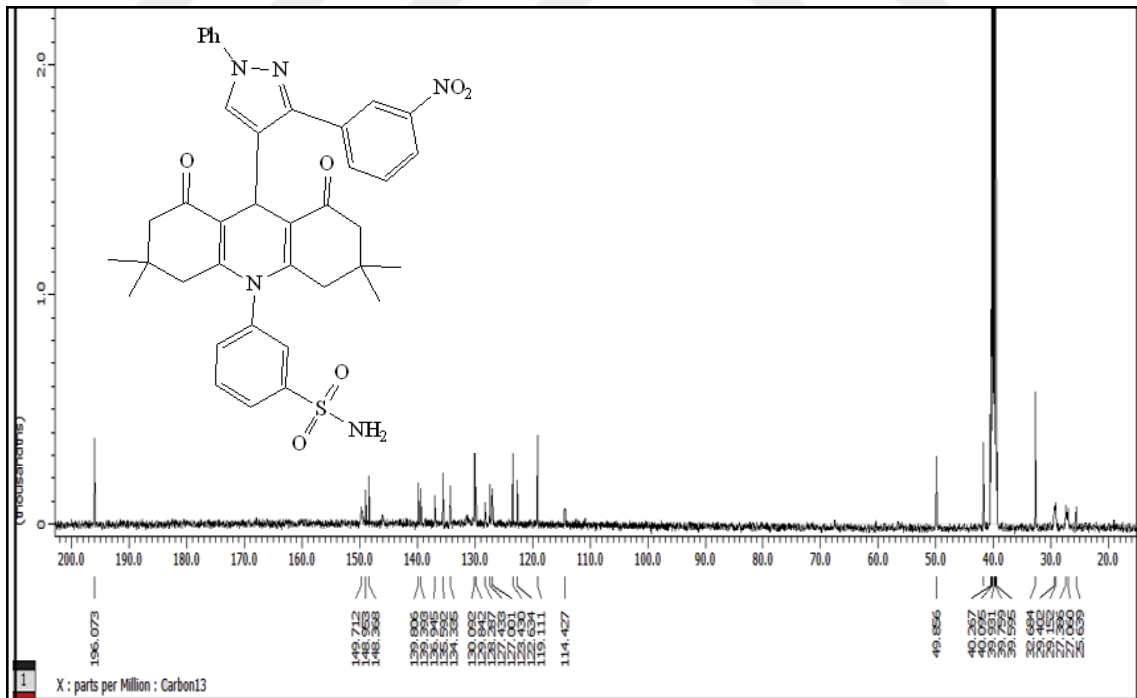
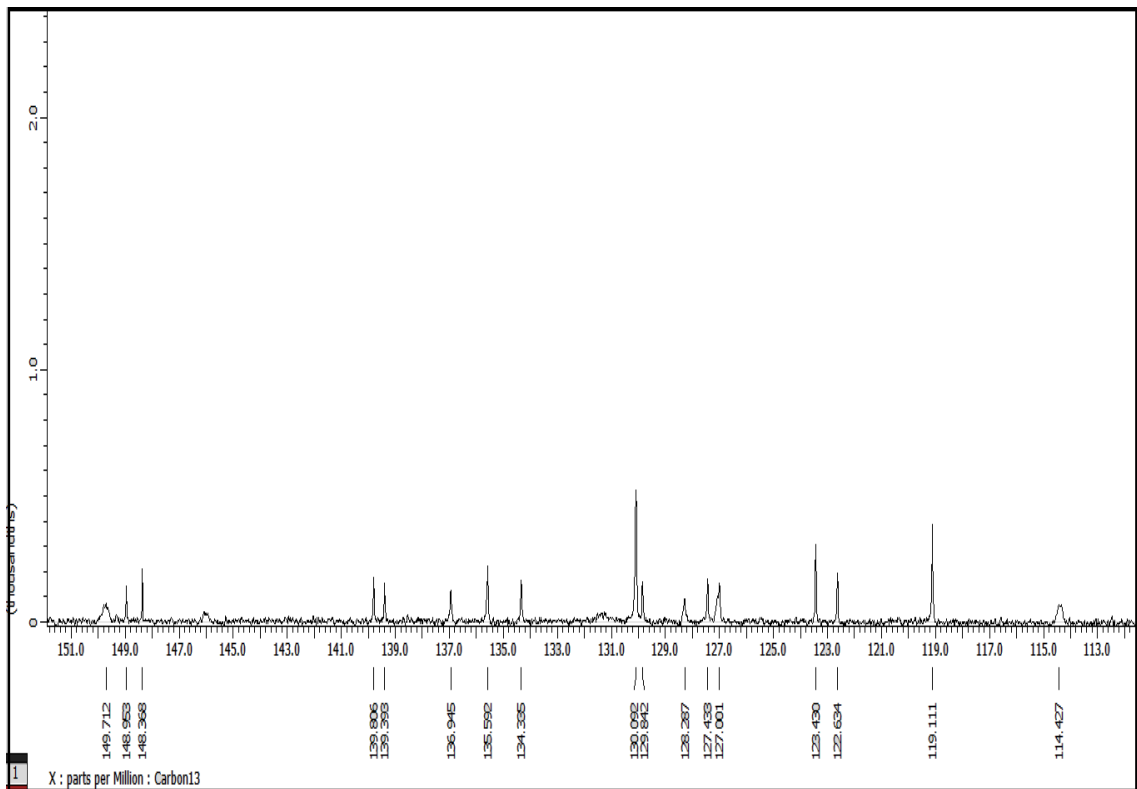


Şekil 4.5. HT-9 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-9 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.6); $\delta=9,12$ ppm' deki sinyal (1H, s) pirazol halkasına ait C₅ karbonuna bağlı protonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=8,64-7,27$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (13H, m) aromatik halka protonlarını işaret eder. $\delta=5,13$ ppm deki (1H, s) sinyal akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı protondan kaynaklanır. $\delta=8,24$ ppm' deki sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonu işaret eder. $\delta=2,11-1,69$ ppm aralığındaki gözlenen çoklu sinyaller (8H, m) akridin halkasındaki (C₂, C₄, C₅ ve C₇) alifatik karbonlara ait protonlarından kaynaklanmaktadır. Bileşiğe ait 4 adet metil grubunun protonları ise $\delta=0,81$ ve $\delta=0,78$ ppm' de sinyaller (12H, s) vermiştir.



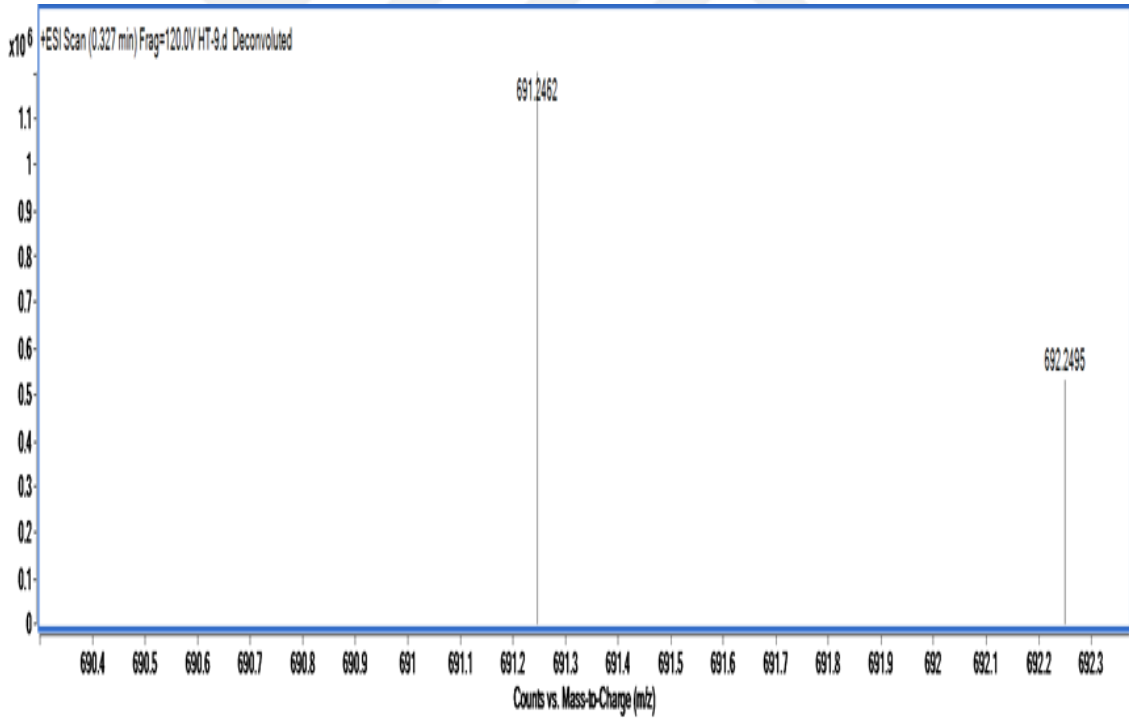
Şekil 4.6. HT-9 bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 4.7. HT-9 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-9 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 4.7); $\delta=196,0$ ppm' de görülen sinyal bileşiğe ait keton (C=O) karbonlarını, $\delta=149,7$ ve $\delta=148,9$ ppm' deki sinyaller akridin halkasına ait C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarında kaynaklanmaktadır. Nitro grubuna bağlı C₃ halka karbonu $\delta=148,3$ ppm' de sinyal vermiştir. Pirazol halkasına ait C₃ ve C₄ halka karbonları $\delta=139,8$ ve $\delta=119,1$ ppm' de sinyaller verdikleri gözlenmektedir. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonları ise $\delta=114,4$ ppm' de sinyaller vermiştir. $\delta=139,3-122,6$ ppm aralığındaki 12 adet çoklu sinyallerin diğer aromatik halka karbonlardan kaynaklanmaktadır. Akridin halka grubunun alifatik karbonları (C₂-C₇, C₄-C₅, C₉ ve C₃-C₆) sırasıyla $\delta=49,8$ ppm, $\delta=40,2$ ppm $\delta=32,6$ ppm $\delta=29,4$ ppm' de sinyaller vermiştir. Bileşiğe ait metil karbonları ise $\delta=27,3$ ve $\delta=25,6$ ppm' de sinyaller verdikleri görülmüştür.

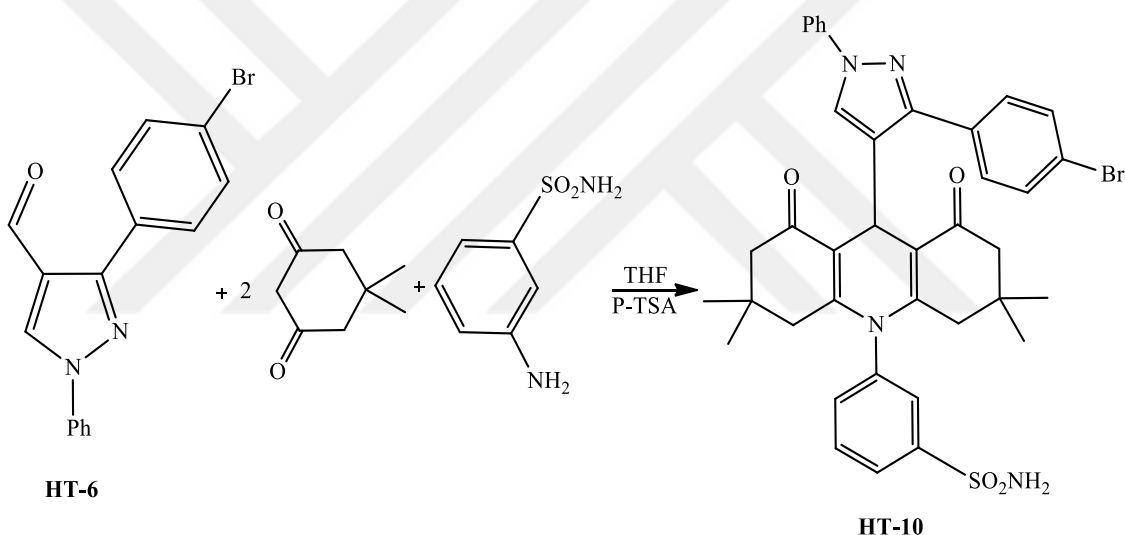
Kütle spektrumu: HT-9 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.8); 691,24 m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi (691,80) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.8. HT-9 bileşiğine ait kütle spektrumu.

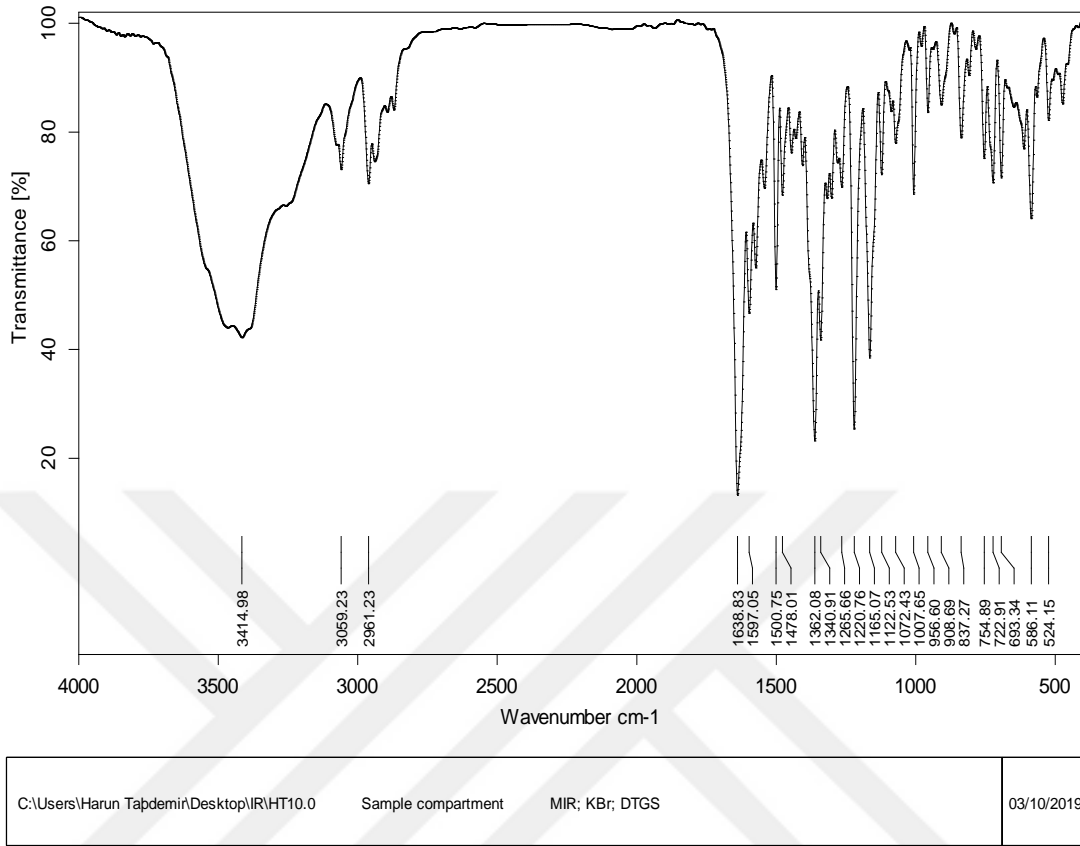
4.3.3. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioksa-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-10) bileşiğinin sentezi

3-(4-Bromofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,327 g, 1 mmol) bileşiği ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion (0,280 g, 2 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzensülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkanıp daha sonra toluen-hekzan çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %82 (0,593 g).



Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

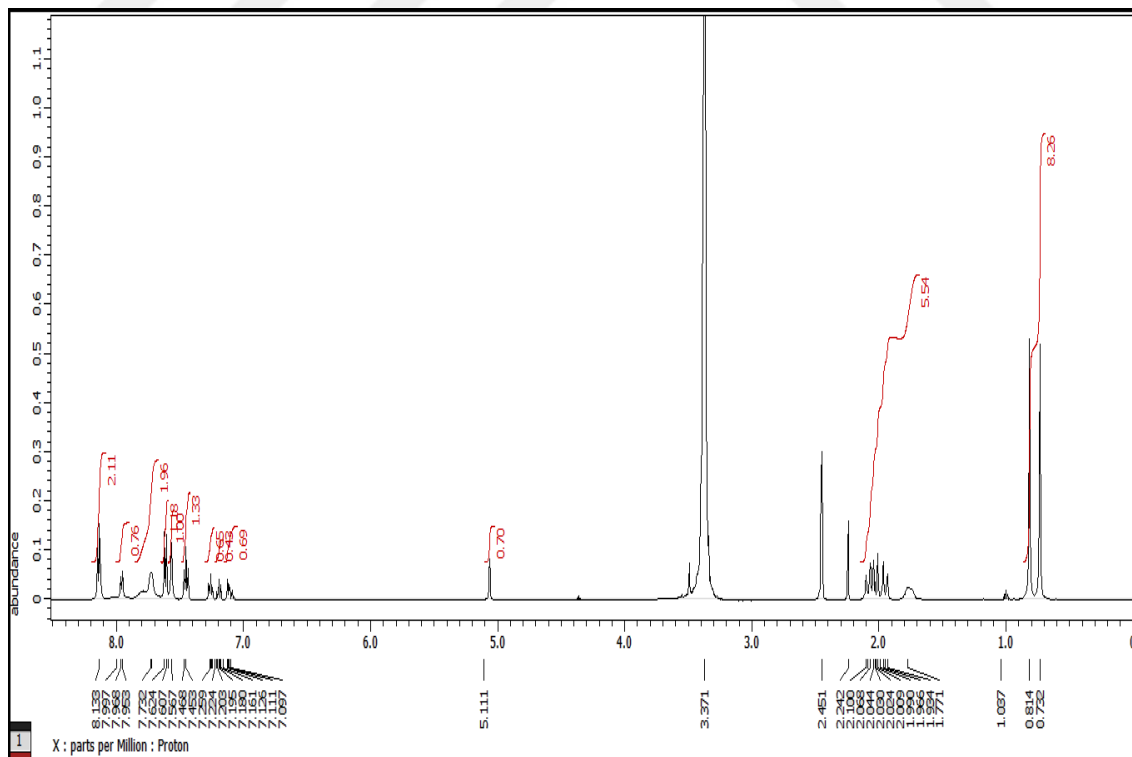
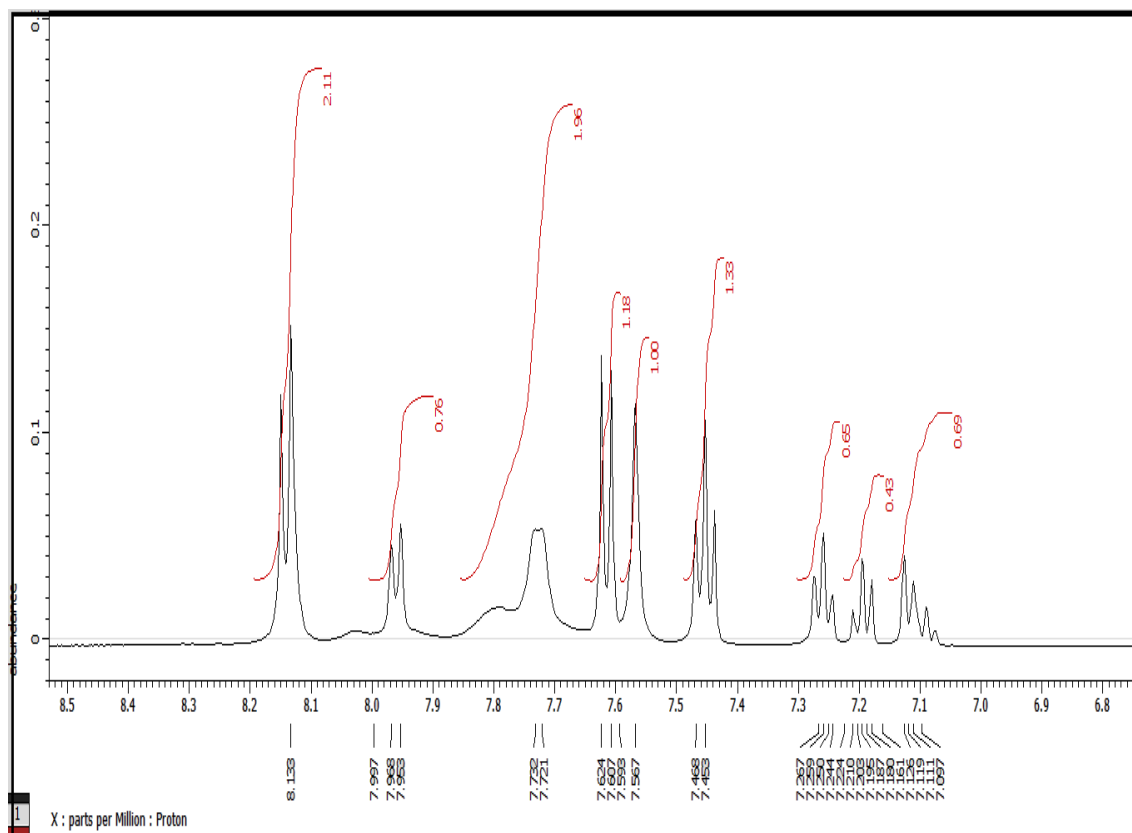
FT-IR (KBr, ν, cm⁻¹): HT-10 bileşiğinin FT-IR spektrumunda (Şekil 4.9); 3415 cm⁻¹ de gerilme titreşimleri bileşikteki amin (NH₂) grubuna aittir. 3059 cm⁻¹ deki gerilme titreşimleri aromatik (C-H), 2961 cm⁻¹ de ise alifatik (C-H) titreşimler görülmektedir. 1643 cm⁻¹ de görülen kuvvetli band karbonil (C=O) grubundan kaynaklanmaktadır. 1600-1450 cm⁻¹ arasında gözlenen çoklu bandlar hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimleridir. 1362 cm⁻¹ deki kuvvetli band ise bileşiğin yapıdaki -SO₂ grubundan kaynaklanmaktadır.



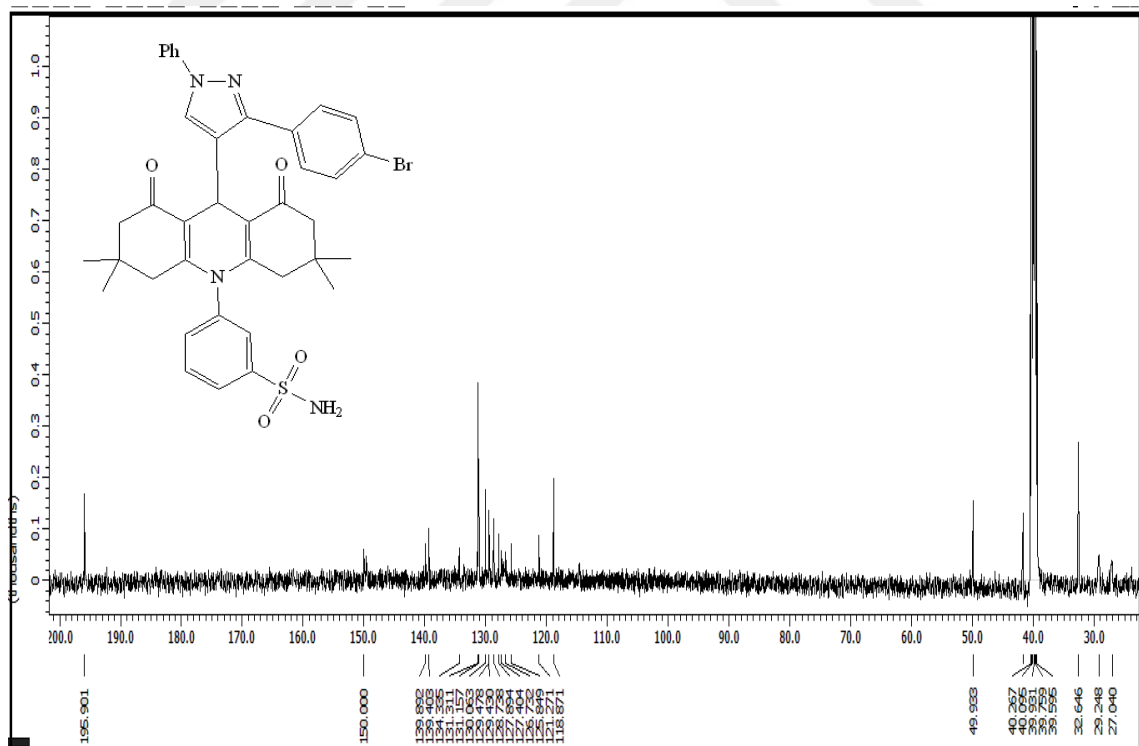
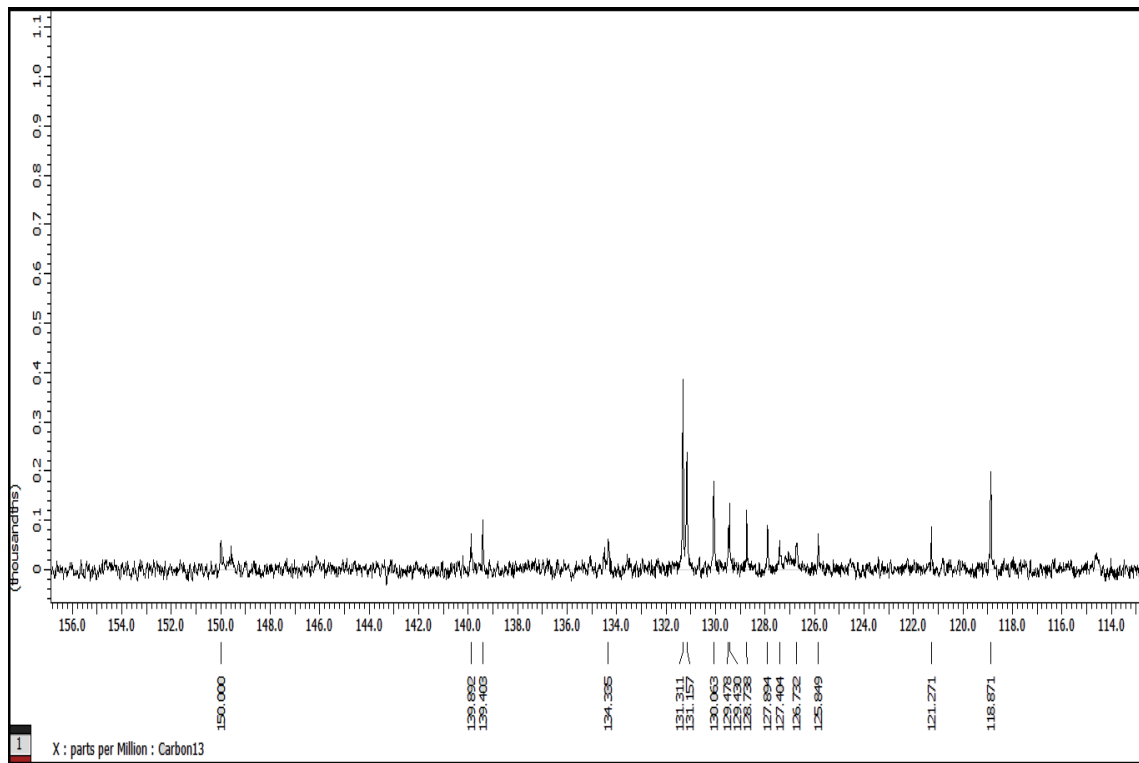
Page 1/1

Şekil 4.9. HT-10 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-10 bileşiğın spektrumunda (Şekil 4.10); pirazol halkasına ait C₅ karbonuna bağlı proton $\delta=7,56$ ppm' de (1H, s) sinyal vermiştir. Bileşiğin yapısındaki aromatik halka protonları $\delta=8,13-7,09$ ppm aralığında (13H, m) sinyaller verdiği görülmüştür. Akridin halkasının C₉ karbonuna bağlı protona ait (1H, s) sinyali $\delta=5,11$ ppm de görülmüştür. $\delta=7.62$ ppm' deki sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=2,24-1,77$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller (8H, m) akridin halkasının (C₂, C₄, C₅ ve C₇) alifatik karbonlarına ait protonlardan kaynaklanmaktadır. Bileşiğin ait 4 adet metil grubunun protonları ise $\delta=0,81$ ve $\delta=0,73$ ppm' de sinyaller (12H, s) vermiştir.



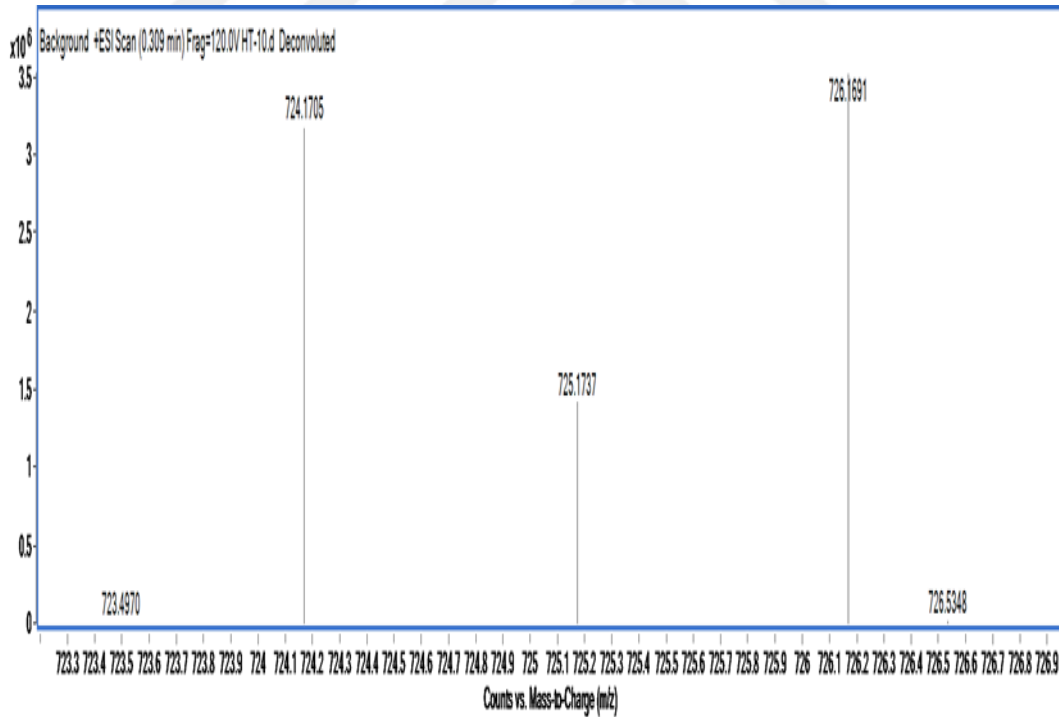
Şekil 4.10. HT-10 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.11. HT-10 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-10 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.11); $\delta=195,9$ ppm'de görülen sinyal bileşiğe ait keton (C=O) karbonlarına aittir. $\delta=150,0$ ppm'deki sinyaller akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarından kaynaklanmaktadır. Bromun bağlı olduğu C_4 karbonu $\delta=121,2$ ppm'de sinyal vermiştir. Pirazol halkasının C_3 ve C_4 halka karbonlarına ait sinyaller $\delta=149,8$ ppm'de görülmektedir. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonları ise $\delta=118,8$ ppm'de sinyaller vermiştir. $\delta=139,8$ - $125,8$ ppm aralığındaki 12 adet çoklu sinyallerin diğer aromatik halka karbonlarına ait oldukları anlaşılmaktadır. Akridin halka grubunun alifatik karbonları (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ve C_3 - C_6) sırasıyla $\delta=49,9$ ppm, $\delta=40,2$ ppm $\delta=32,6$ ppm $\delta=29,2$ ppm'de sinyaller verdikleri görülmüştür. Bileşiğin metil karbonlarının sinyalleri ise $\delta=27,0$ ppm'de görülmektedir.

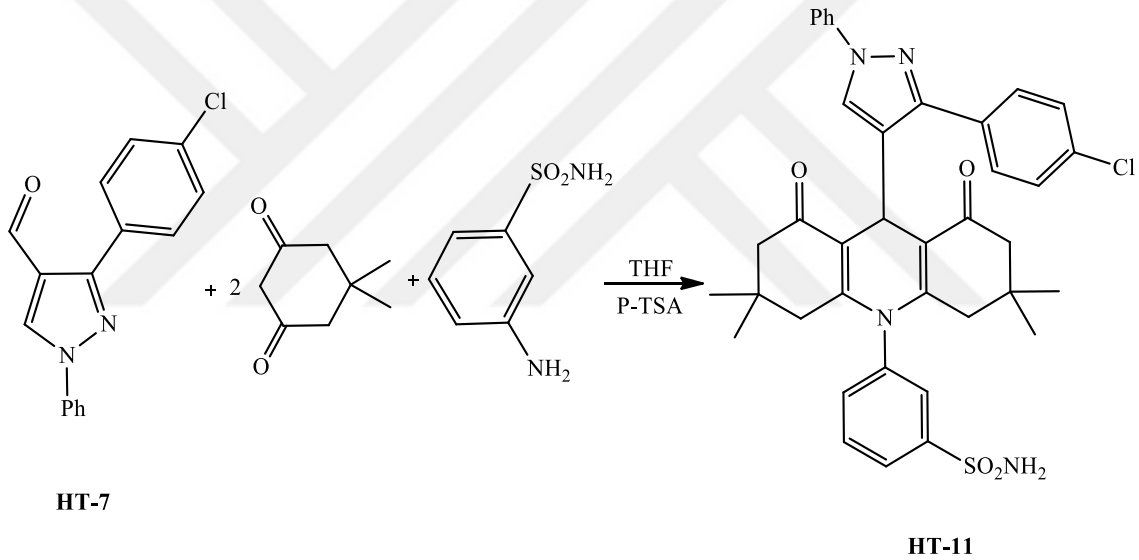
Kütle spektrumu: HT-10 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.12); $724,17 \text{ m/z}$ 'da görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ($725,69$) ile tam olarak örtüşmektedir. 726 , 725 , 723 (m/z) gibi önemli parçalanma pikleri de görülmüştür.



Şekil 4.12. HT-10 bileşiğine ait kütle spektrumu.

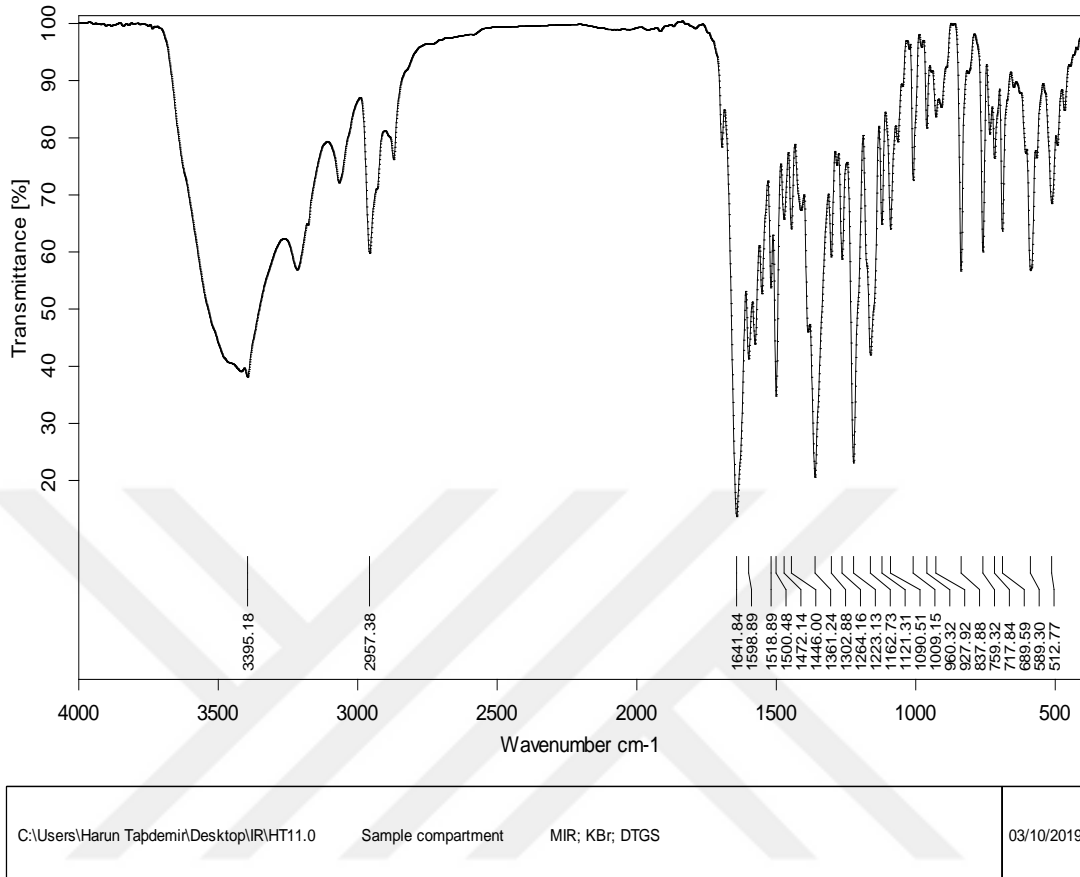
4.3.4. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-11) bileşiğinin sentezi

3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,282 g, 1 mmol) bileşiği ve 5,5-dimeti-1,3-sikloheksandion (0,280 g, 2 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzensülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkanıp daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %74 (0,502 g).



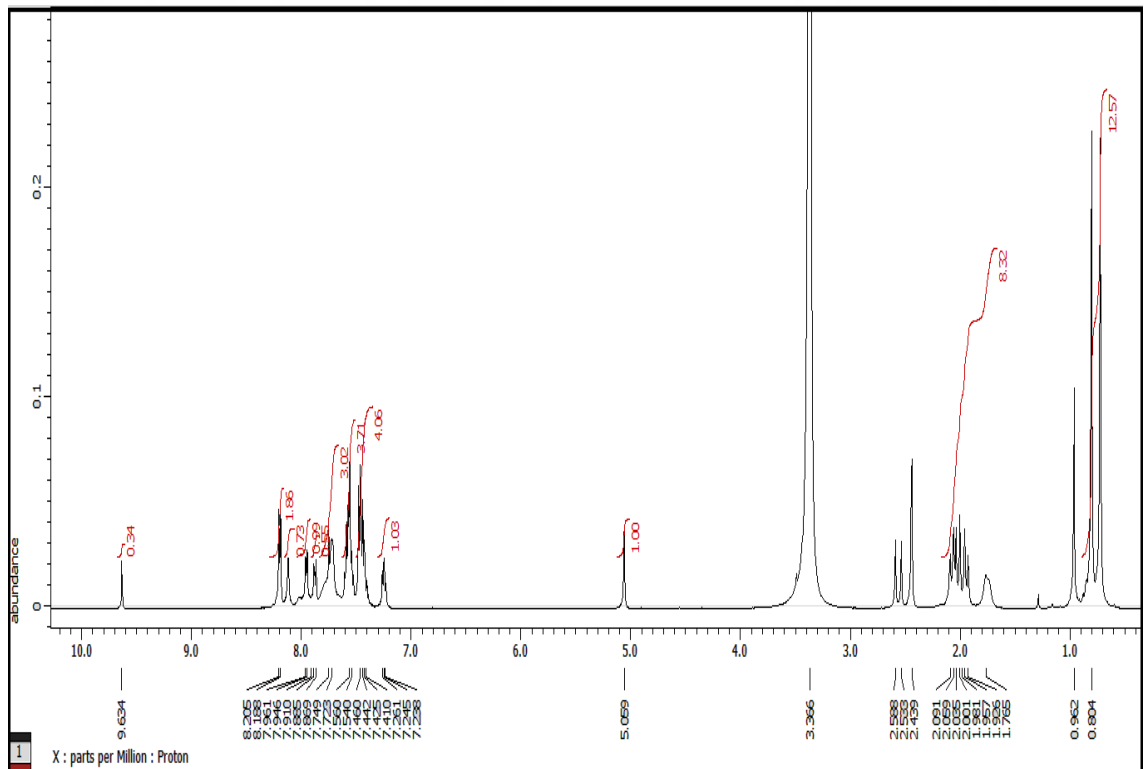
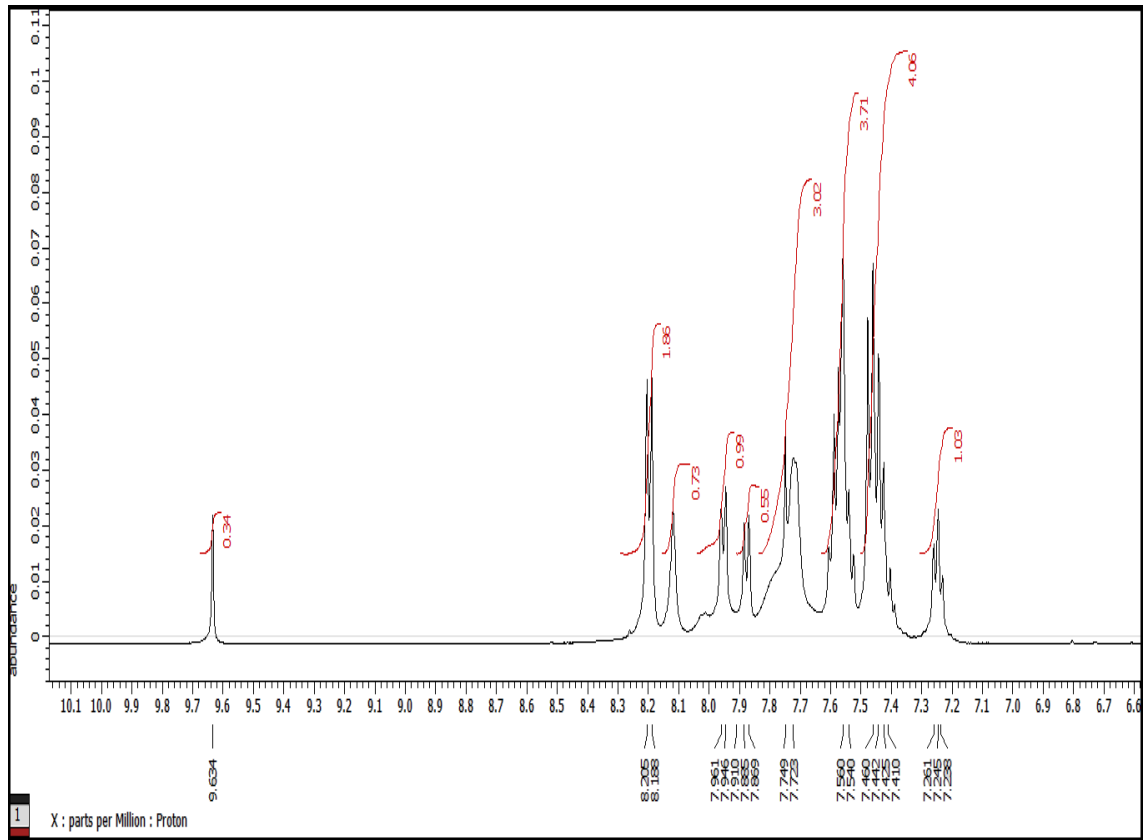
Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): HT-11 bileşiğin spektrumunda (Şekil 4.13); 3395 cm^{-1} deki gerilme titreşimleri bileşiğin yapısındaki amin (NH_2) grubuna aittir. 3062 cm^{-1} de görülen titreşimler aromatik (C-H) gerilme titreşimleridir. alifatik (C-H) titreşimleri ise 2957 cm^{-1} de görülmektedir. 1642 cm^{-1} deki kuvvetli band karbonil (C=O) gruplarından kaynaklanmaktadır. 1600-1450 cm^{-1} arasındaki çoklu bandlar ise hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimleridir. 1361 cm^{-1} deki kuvvetli band ise bileşiğin yapısındaki $-\text{SO}_2$ grubundan kaynaklanmaktadır.

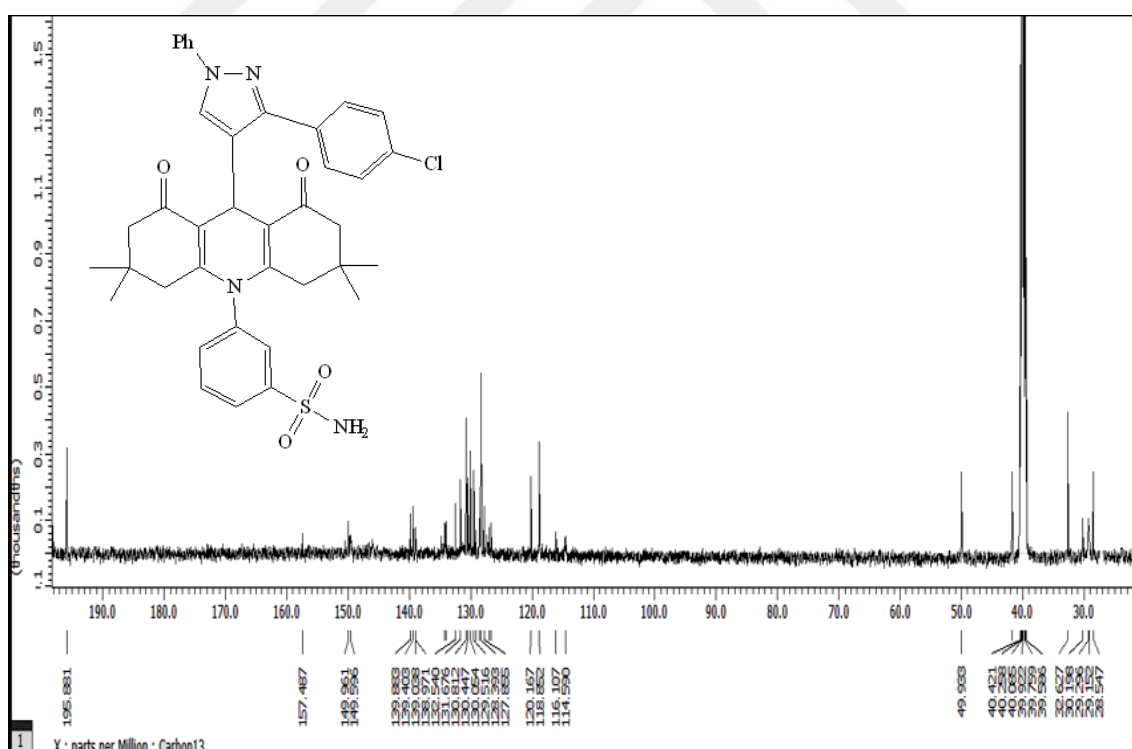
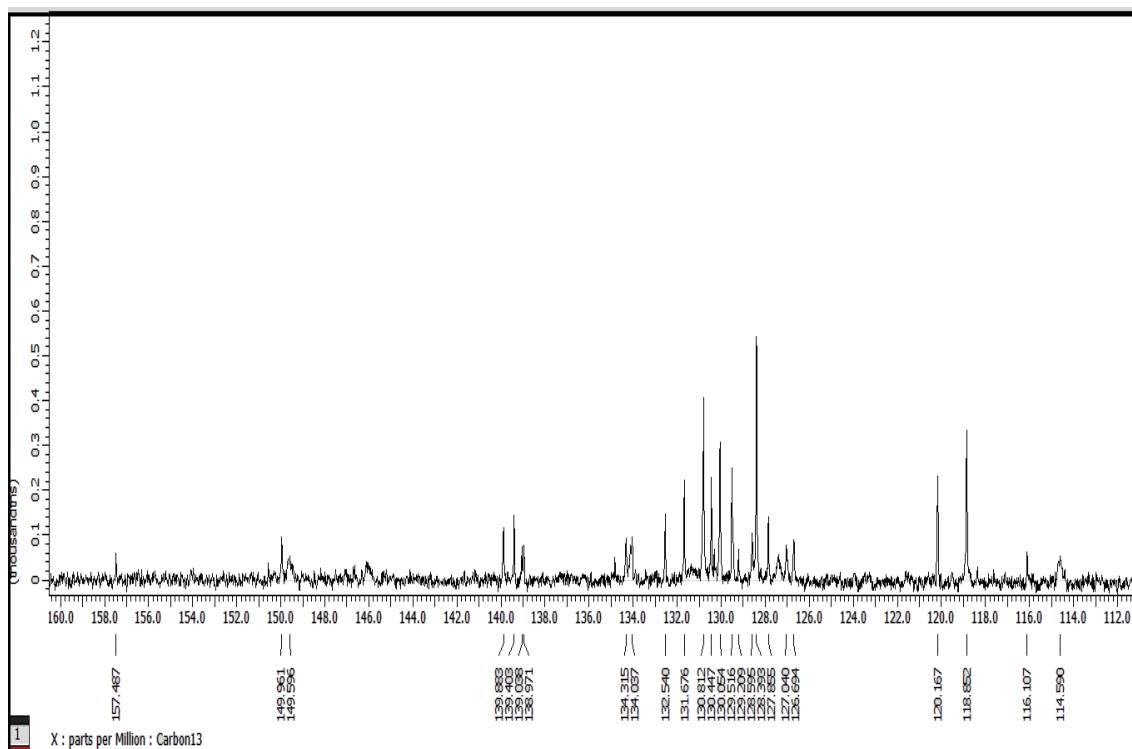


Şekil 4.13. HT-11 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-11 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.14); pirazol halkasının C₅ karbonuna ait proton $\delta=8,10$ ppm' de (1H, s) sinyal vermiştir. $\delta=9,63-7,23$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (13H, m) aromatik halka protonlarında kaynaklanmaktadır. Akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı proton $\delta=5,06$ ppm de (1H, s) sinyal verdiği görülmektedir. $\delta=8,20$ ppm' de görülen sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonlarına aittir. $\delta=2,09-1,76$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller (8H, m) ise akridin halkasına ait (C₂, C₄, C₅ ve C₇) alifatik karbonlarının protonlarından kaynaklanmaktadır. Bileşiğin ait 4 adet metil grubunun protonları ise $\delta=0,80$ ve $\delta=0,74$ ppm' de sinyaller (12H, s) vermiştir.



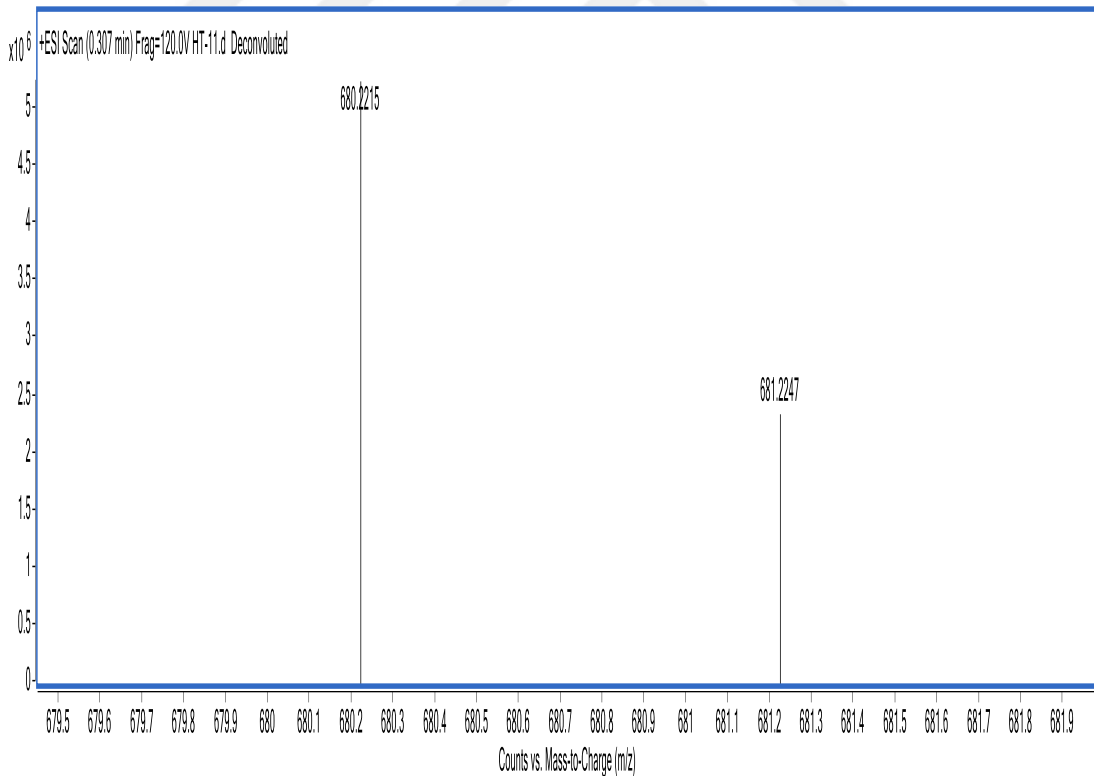
Şekil 4.14. HT-11 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.15. HT-11 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-11 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.15); $\delta=195,8$ ppm' de görülen sinyal bileşikteki keton ($\text{C}=\text{O}$) karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=157,4$ ve $\delta=149,5$ ppm' deki sinyaller akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarına aittir. Pirazol halkasının C_3 karbonu $\delta=149,9$ ppm' de sinyal vermiştir. Klor grubuna ait C_4 halka karbonunun sinyali ise $\delta=132,5$ ppm' de görülmektedir. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonları $\delta=114,5$ ppm' de sinyaller vermiştir. $\delta=139,8$ - $127,8$ ppm aralığında görülen 12 adet çoklu sinyaller diğer aromatik halka karbonlarına ait oldukları anlaşılmaktadır. Akridin halka grubunun alifatik karbonları (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ve C_3 - C_6) sırasıyla $\delta=49,9$ ppm, $\delta=40,4$ ppm, $\delta=32,6$ ppm ve $\delta=30,1$ ppm' de sinyaller vermiştir. Bileşiğin metil karbonlarının sinyalleri ise $\delta=28,5$ ppm' de gözlenmektedir.

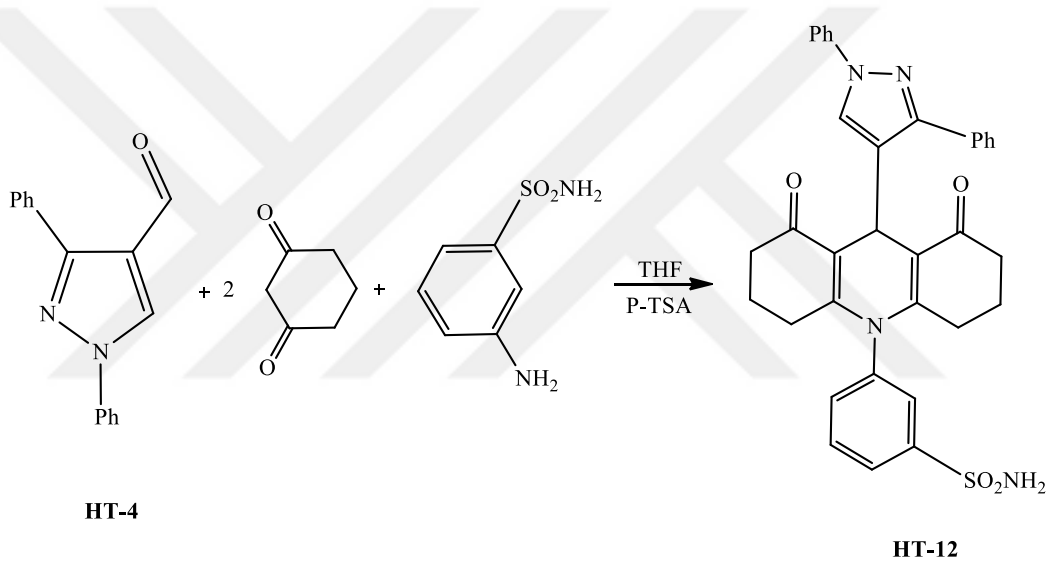
Kütle spektrumu: HT-11 bileşiğinin kütle spektrumu (Şekil 4.16) incelendiğinde; $680,22$ m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ($681,24$) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.16. HT-11 bileşiğine ait kütle spektrumu.

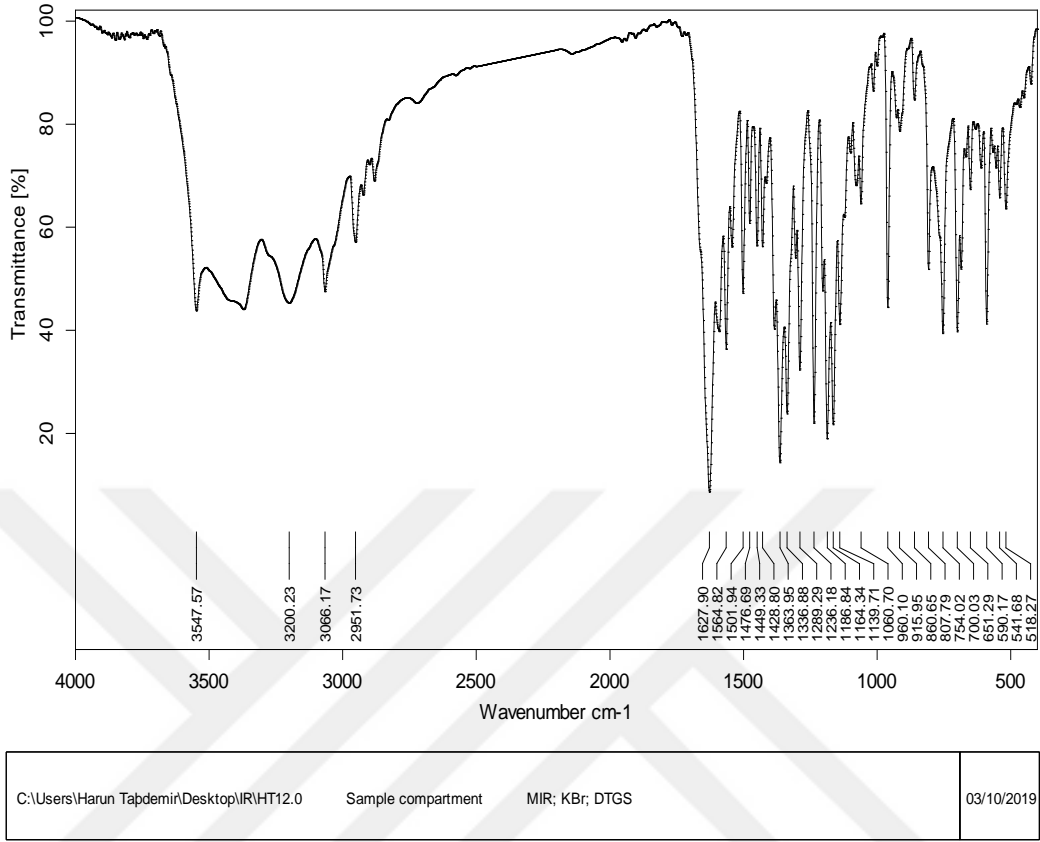
4.3.5. 3-(9-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-12) bileşiğinin sentezi

1,3-Difenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,248 g, 1 mmol) bileşiği ve 1,3-sikloheksandion (0,224 g, 2 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzensülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkanıp daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %87 (0,511 g).



Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

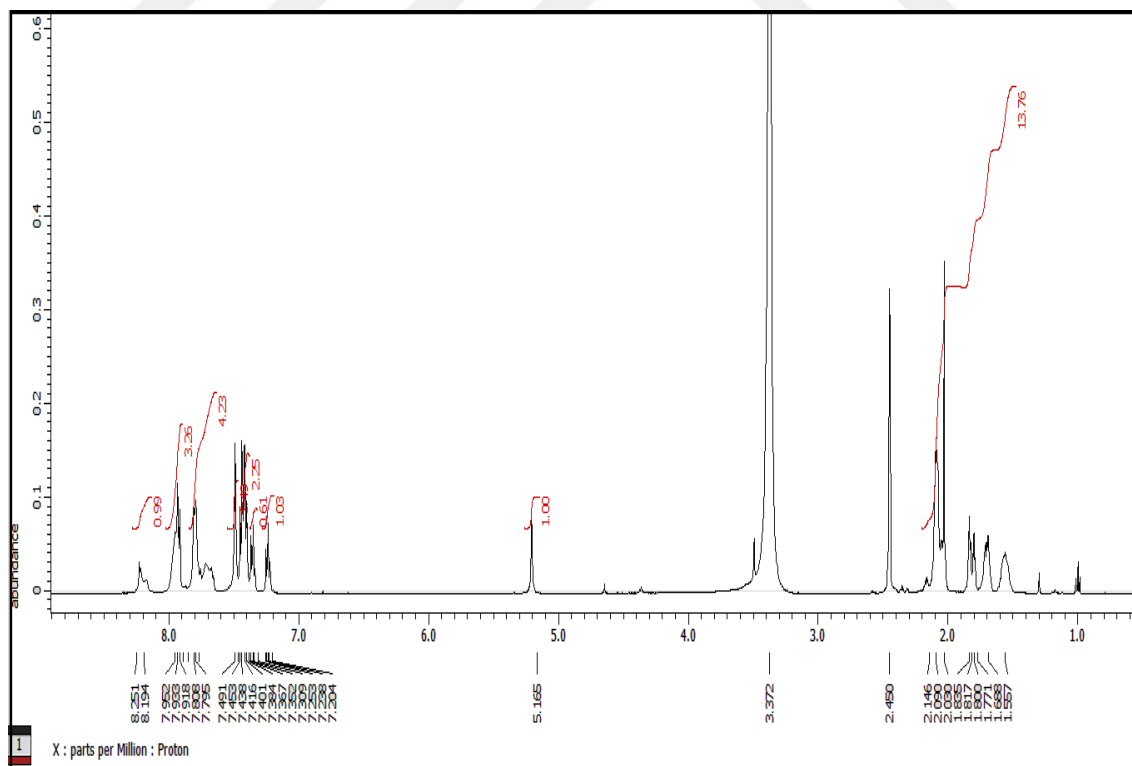
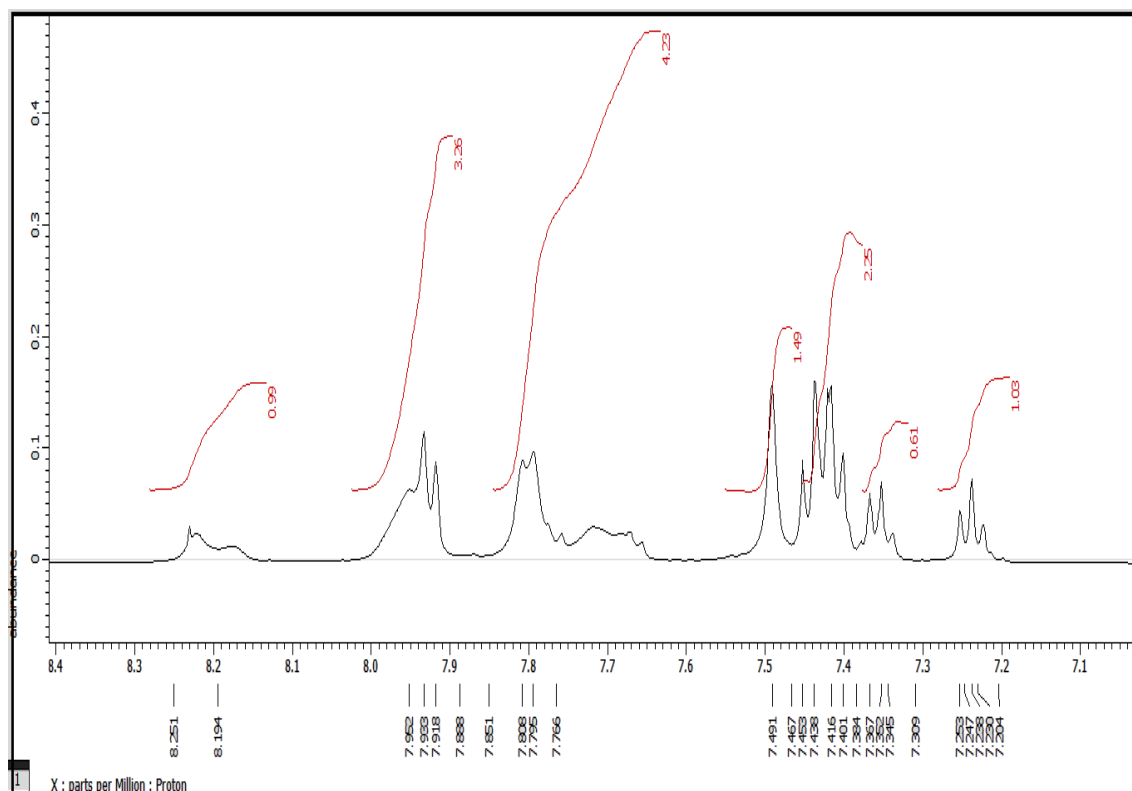
FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): HT-12 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.17); 3371 cm^{-1} ve 3201 cm^{-1} deki gerilme titreşimleri bileşiğin yapısındaki amin (NH_2) grubundan kaynaklanmaktadır. 3066 cm^{-1} de görülen titreşimler aromatik (C-H) gerilme titreşimleridir. Alifatik (C-H) titreşimleri ise 2952 cm^{-1} de görülmektedir. 1628 cm^{-1} deki kuvvetli band karbonil (C=O) gruplarından kaynaklanmaktadır. 1600-1450 cm^{-1} arasında görülen çoklu bandlar ise hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimlerinden kaynaklanır. 1364 cm^{-1} deki kuvvetli band ise bileşiğine ait $-\text{SO}_2$ grubuna aittir.



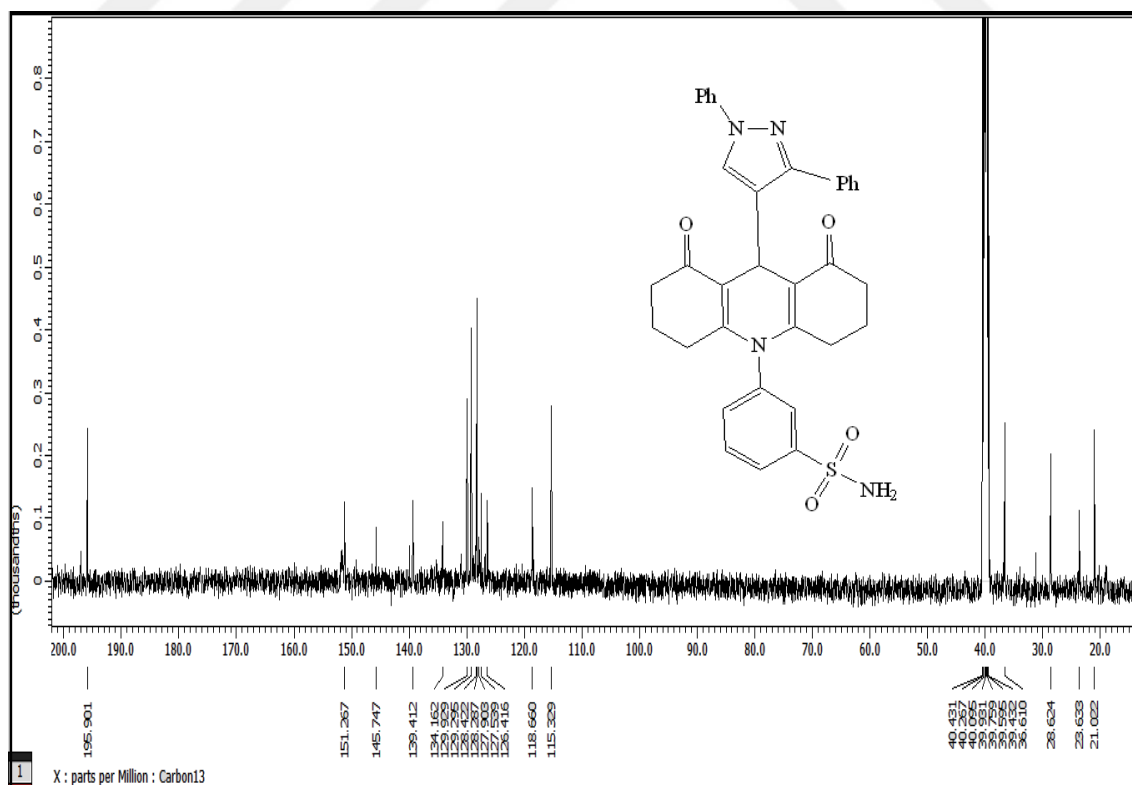
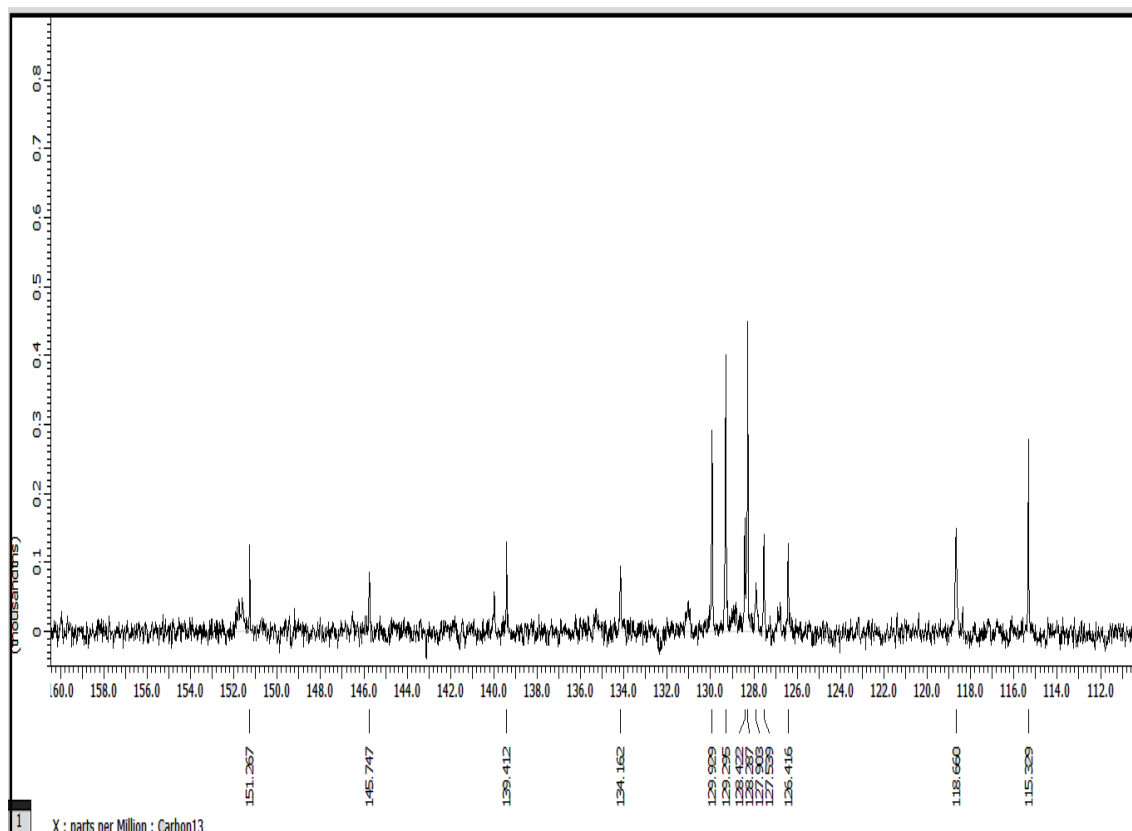
Page 1/1

Şekil 4.17. HT-12 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-12 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.18); pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı proton $\delta=7,49$ ppm' de (1H, s) sinyal vermiştir. $\delta=8,25-7,23$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (14H, m) bileşikteki aromatik halka protonlarından kaynaklanır. Akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı proton $\delta=5,16$ ppm de (1H, s) sinyal vermektedir. $\delta=7,95$ ppm' deki sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonlardan kaynaklanmaktadır. $\delta=2,14-1,56$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (12H, m) akridin halkasındaki alifatik karbonlara ait protonlardan kaynaklanmaktadır.



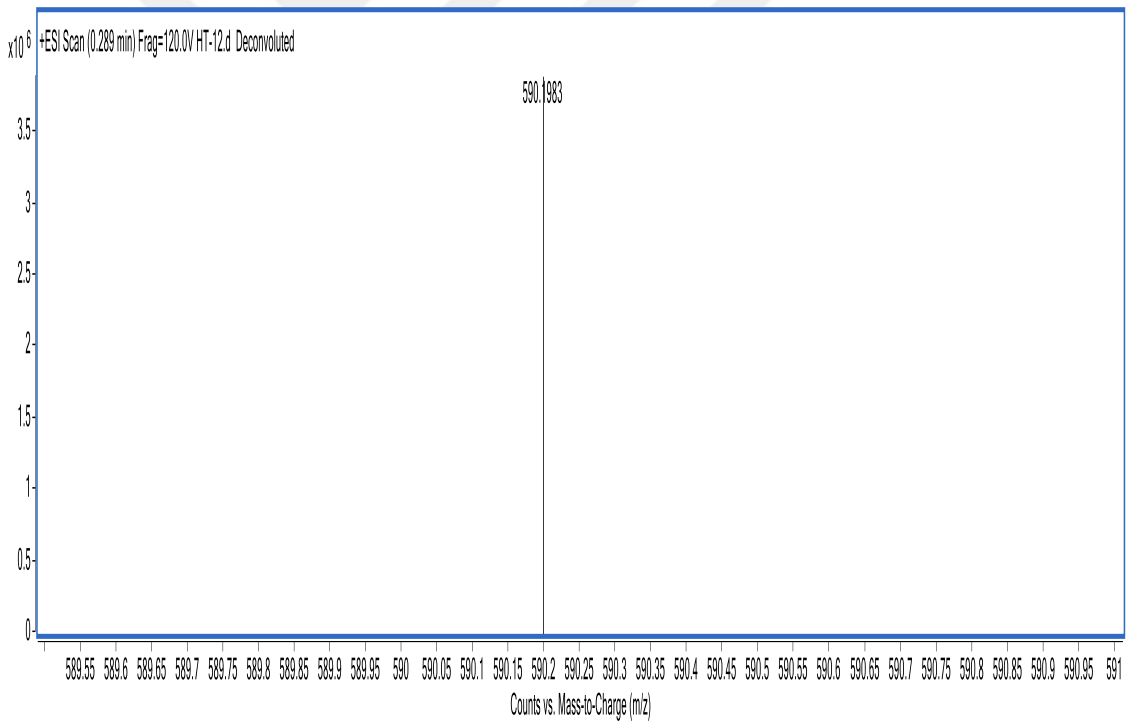
Şekil 4.18. HT-12 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.19. HT-12 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-12 bileşığının spektrumunda (Şekil 4.19); $\delta=195,9$ ppm' de görülen sinyal bileşikteki keton (C=O) karbonlarından kaynaklanır. $\delta=151,2$ ppm' deki sinyaller ise akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarına aittir. $\delta=145,7$ ppm' de görülen sinyal pirazol halkasının C₃ karbonu işaret eder. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonları $\delta=115,3$ ppm' de sinyaller vermiştir. $\delta=139,4-118,6$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller ise diğer aromatik halka karbonlarını göstermektedir. Akridin yapısındaki alifatik karbonlar (C₂-C₇, C₄-C₅, C₉ ve C₃-C₆) sırasıyla $\delta=36,6$ ppm, $\delta=28,6$ ppm, $\delta=23,6$ ppm ve $\delta=21,0$ ppm' de sinyaller verdikleri gözlenmiştir.

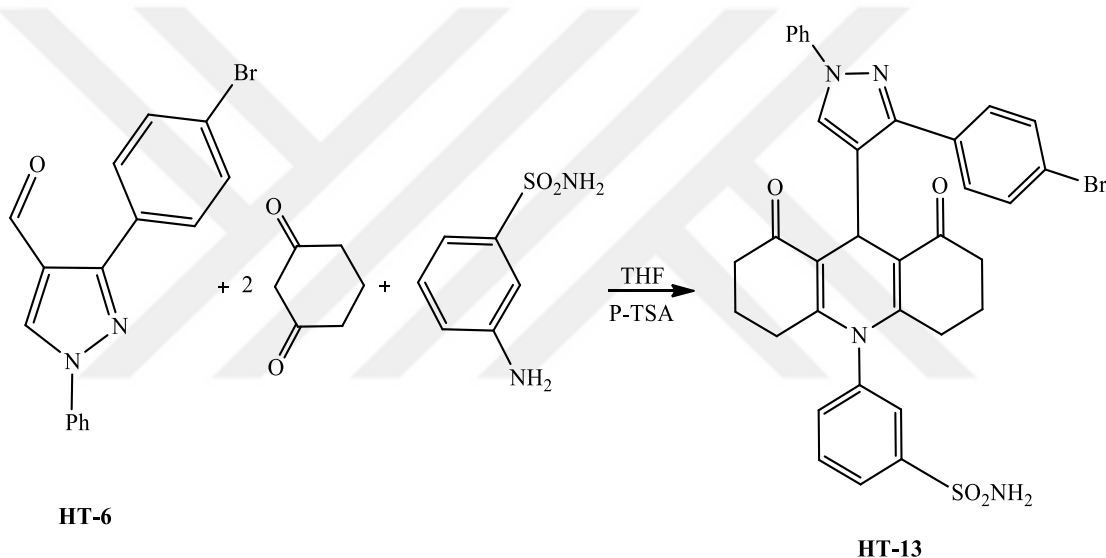
Kütle spektrumu: HT-12 bileşığının kütle spektrumu (Şekil 4.20) incelendiğinde; 590,19 m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşığın molekül kütlesi (590,69) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.20. HT-12 bileşığıne ait kütle spektrumu.

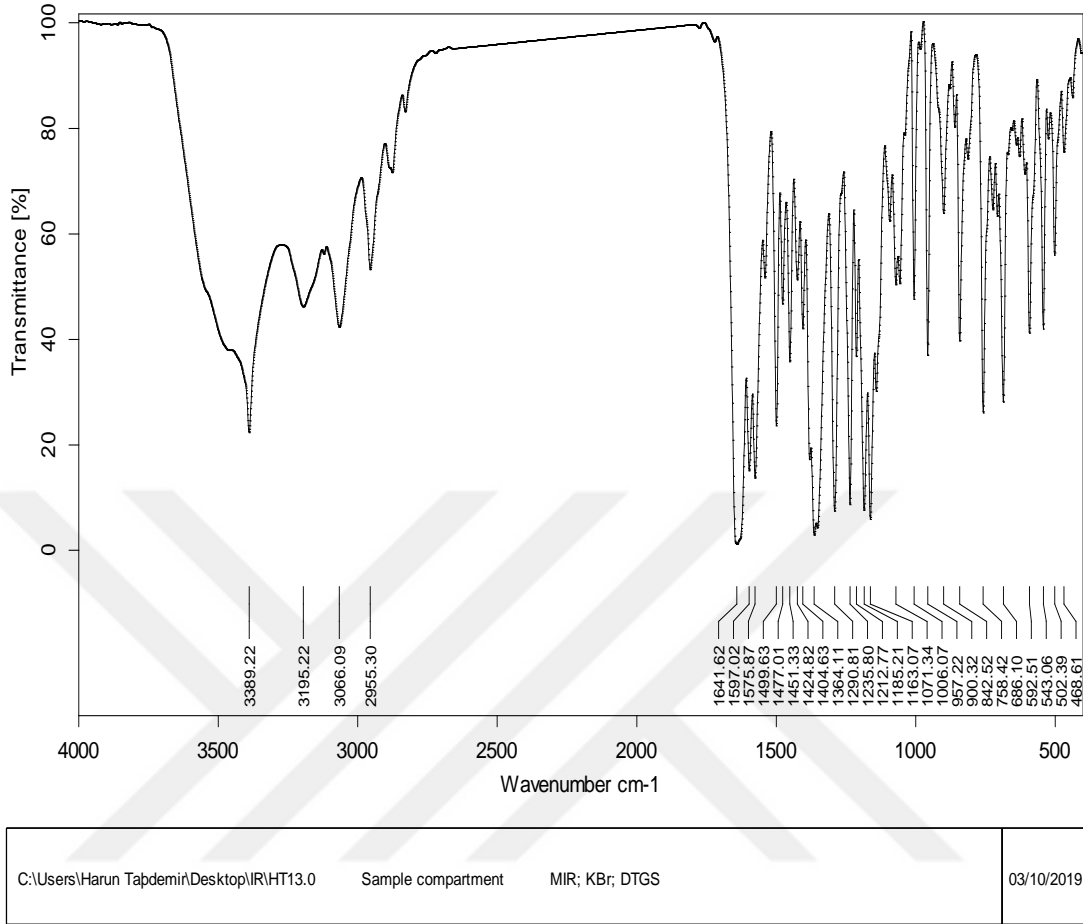
4.3.6. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-13) bileşiğinin sentezi

3-(4-Bromofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,327 g, 1 mmol) bileşiği ve 1,3-sikloheksandion (0,224 g, 2 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzen-sülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkandı daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %58 (0,389 g).



Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

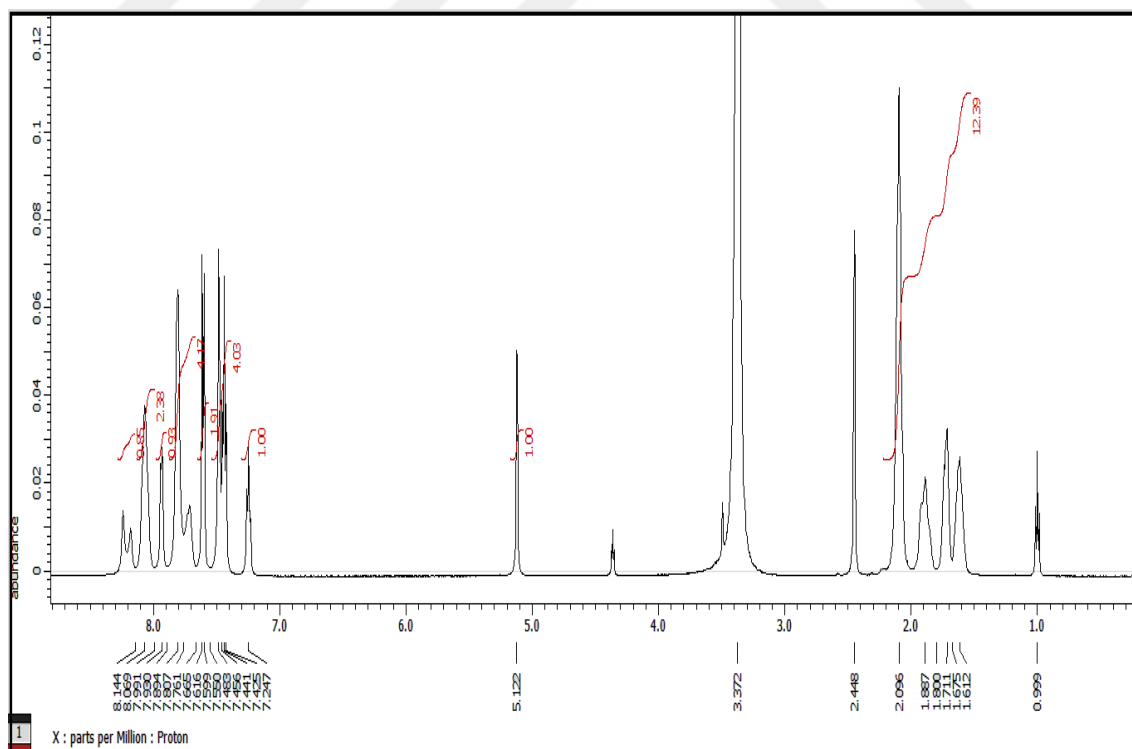
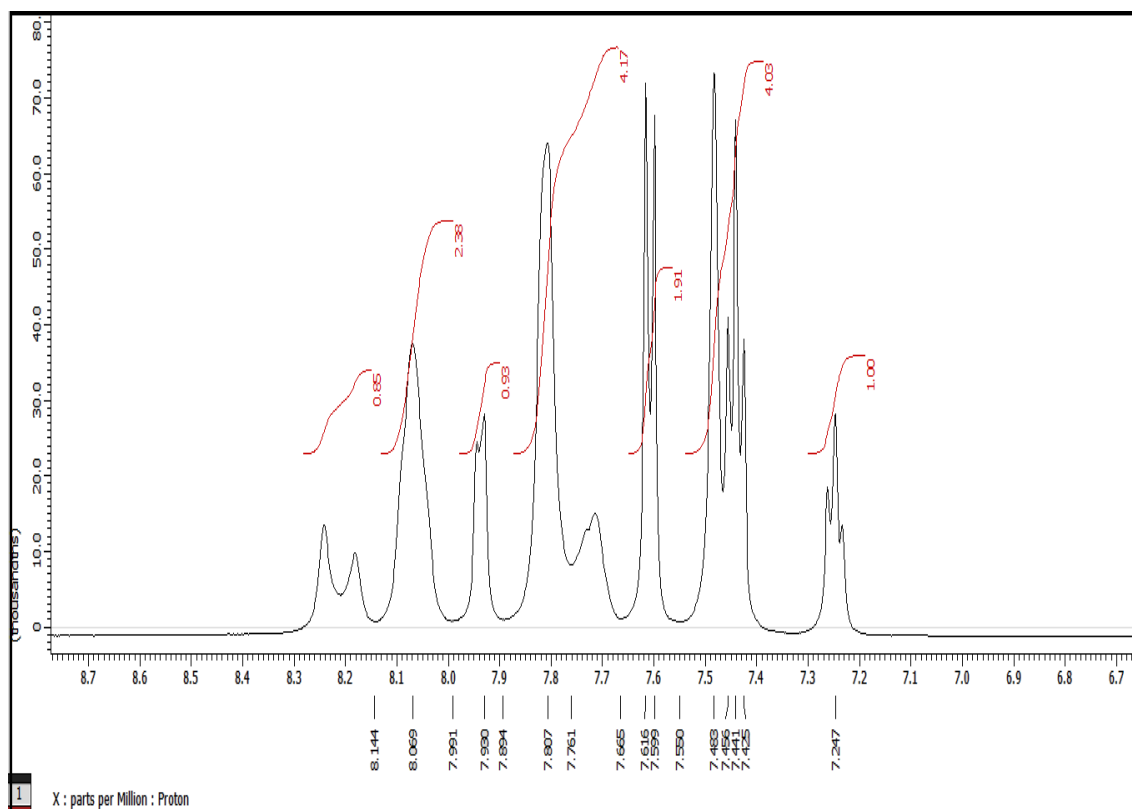
FT-IR (KBr, ν, cm⁻¹): HT-13 bileşiğine ait spektrumunda (Şekil 4.21); 3389 cm⁻¹ ve 3195 cm⁻¹ de görülen titreşimler molekül yapısındaki amin (NH₂) grubunun gerilme titreşimlerinden kaynaklanır. 3066 cm⁻¹ deki gerilme titreşimleri aromatik (C-H), 2955 cm⁻¹ de gözlenen titreşimler ise alifatik (C-H) titreşimleridir. 1642 cm⁻¹ deki kuvvetli band karbonil (C=O) gruplarından kaynaklanır. 1600-1450 cm⁻¹ arasında görülen çoklu bandlar hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağlarına ait titreşimleri. 1364 cm⁻¹ de gözlenen kuvvetli band ise bileşiğin yapısındaki -SO₂ grubunu göstermektedir.



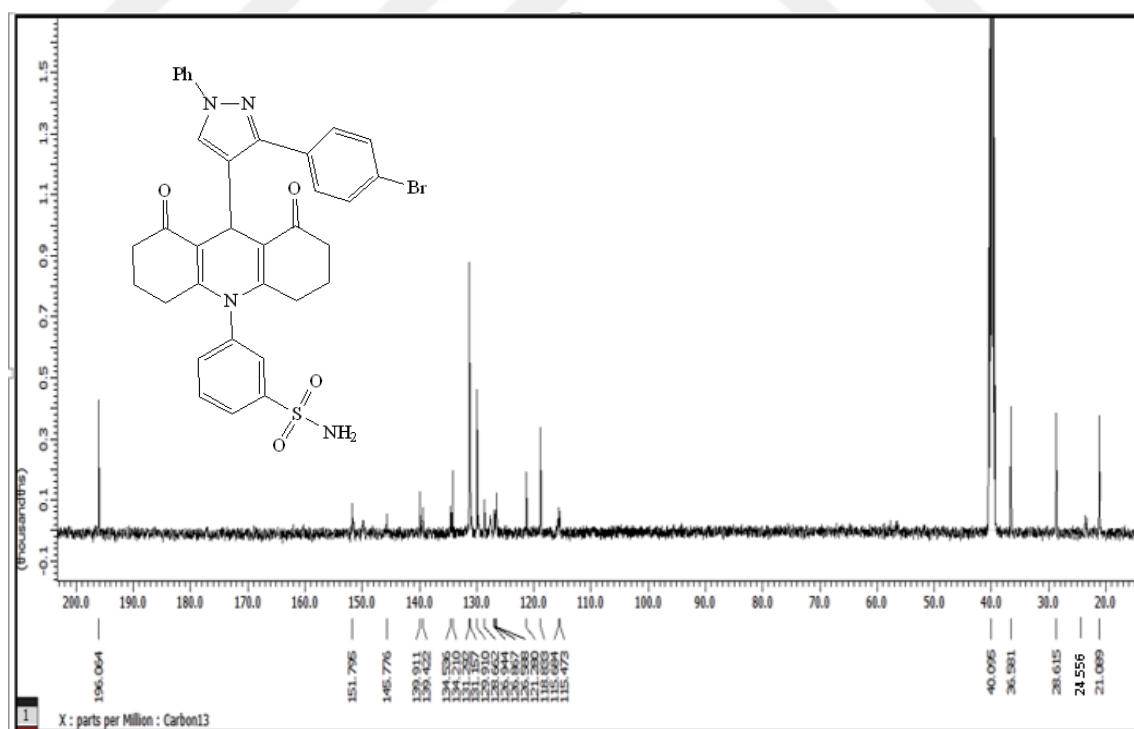
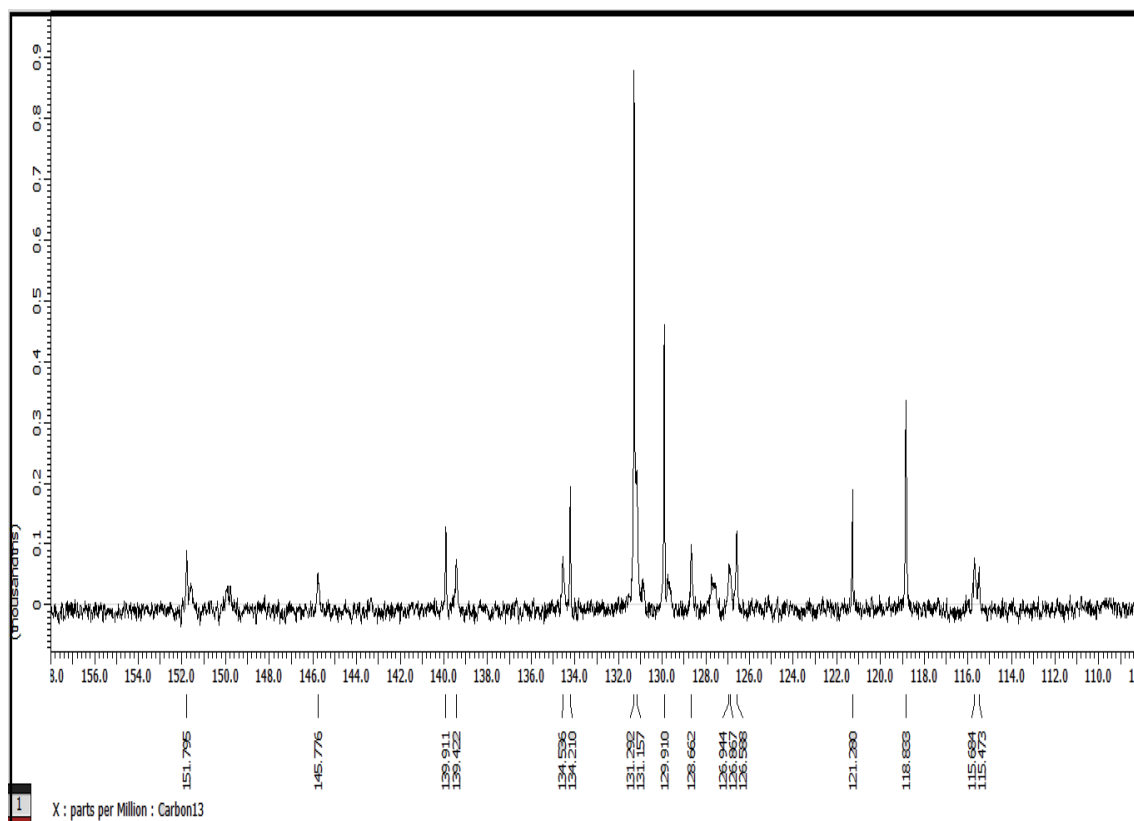
Page 1/1

Şekil 4.21. HT-13 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-13 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.22); pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı proton $\delta=7,90$ ppm' de (1H, s) sinyal vermiştir. $\delta=8,25-7,24$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (13H, m) bileşiğin yapısındaki aromatik halka protonlarından kaynaklanır. Akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı proton $\delta=5,12$ ppm de (1H, s) sinyal vermiştir. $\delta=7,61$ ppm' de görülen sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonlardan kaynaklanır. $\delta=2,09-1,61$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller (12H, m) akridin halkasının alifatik karbonlarına ait protonlardan kaynaklanmaktadır.



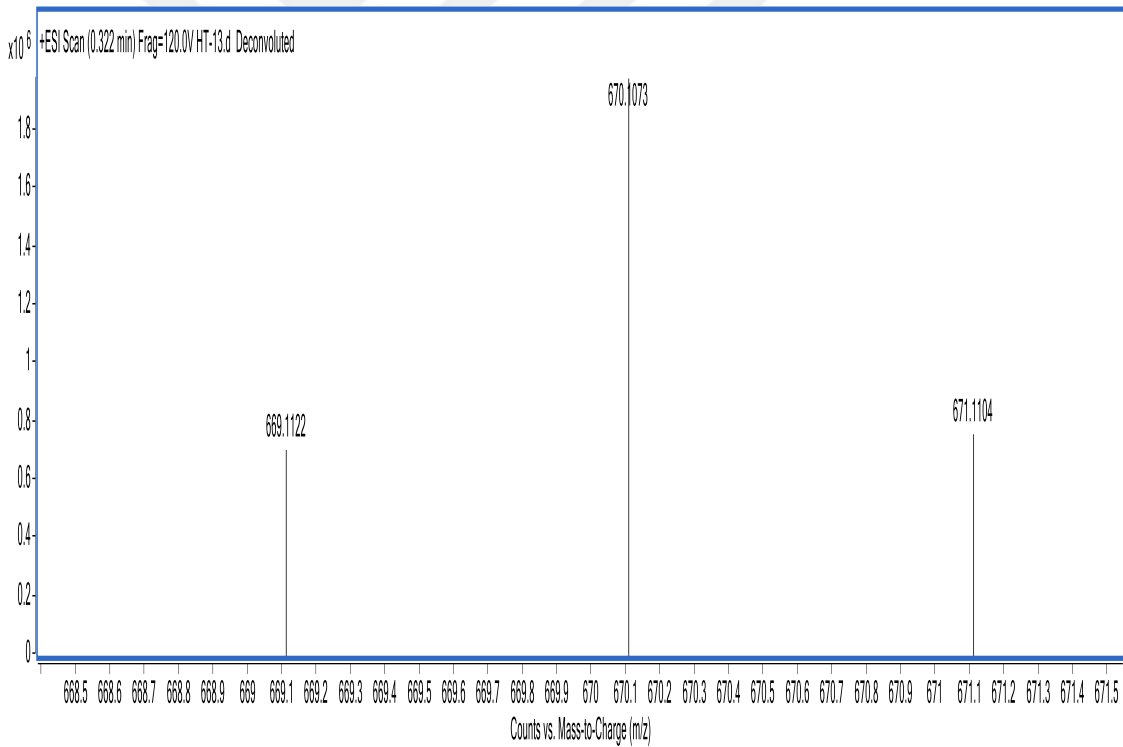
Şekil 4.22. HT-13 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.23. HT-13 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-13 bileşığının spektrumunda (Şekil 4.23); $\delta=196,0$ ppm' de görülen sinyal bileşikteki keton (C=O) karbonlarına aittir. $\delta=151,7$ ppm' deki sinyaller akrinin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarını göstermektedir. $\delta=149,9$ ppm' deki sinyal pirazol halkasının C_3 karbonuna aittir. Akrinin halkasına ait 8a ve 9a halka karbonlarının ise $\delta=118,8$ ppm' de sinyaller verdikleri görülmüştür. $\delta=139,9$ - $115,4$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller diğer aromatik halka karbonlarından kaynaklanmaktadır. Akrinin halkasının alifatik karbonları (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ve C_3 - C_6) sırasıyla $\delta=36,5$ ppm, $\delta=28,6$ ppm, $\delta=24,5$ ppm ve $\delta=21,0$ ppm' de sinyaller verdikleri görülmüştür.

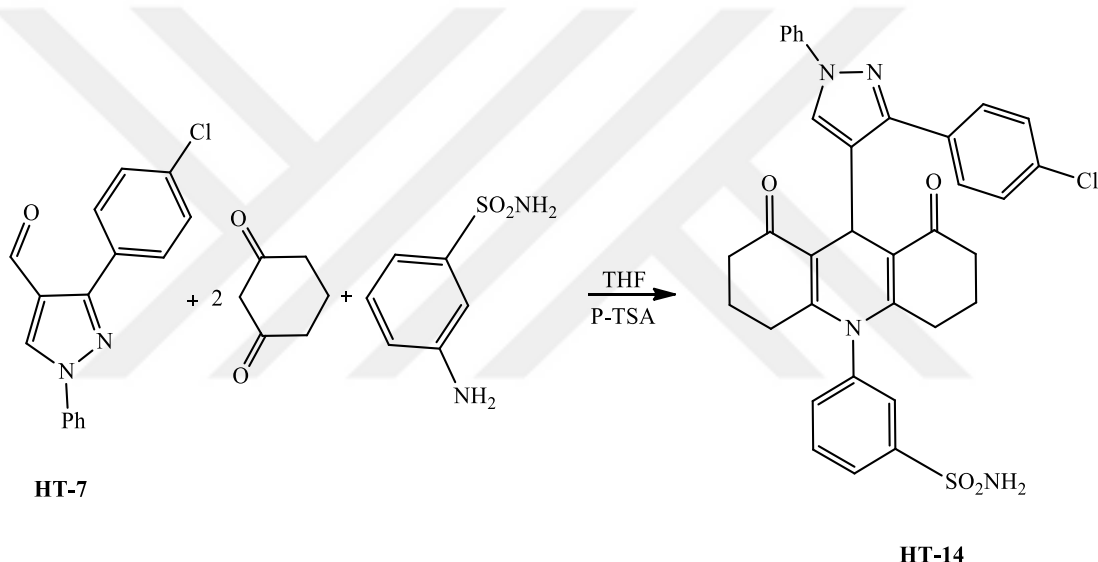
Kütle spektrumu: HT-13 bileşığının kütle spektrumu (Şekil 4.24) incelendiğinde; $670,10$ m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşığın molekül kütlesi ($669,59$) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.24. HT-13 bileşığıne ait kütle spektrumu.

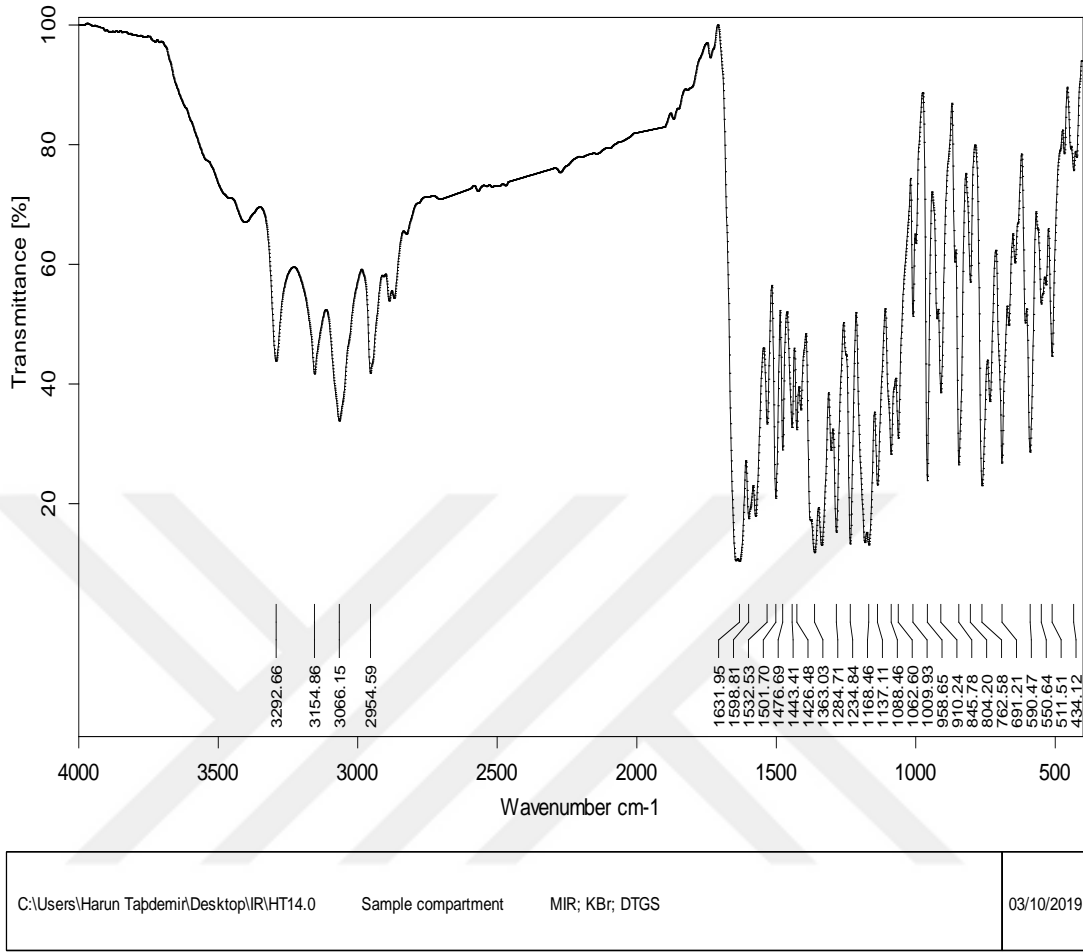
4.3.7. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-dioksa-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-14) bileşiğinin sentezi

3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,282 g, 1 mmol) bileşiği ve 1,3-sikloheksandion (0,224 g 2 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzen-sülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkandı daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %84 (0,523 g).



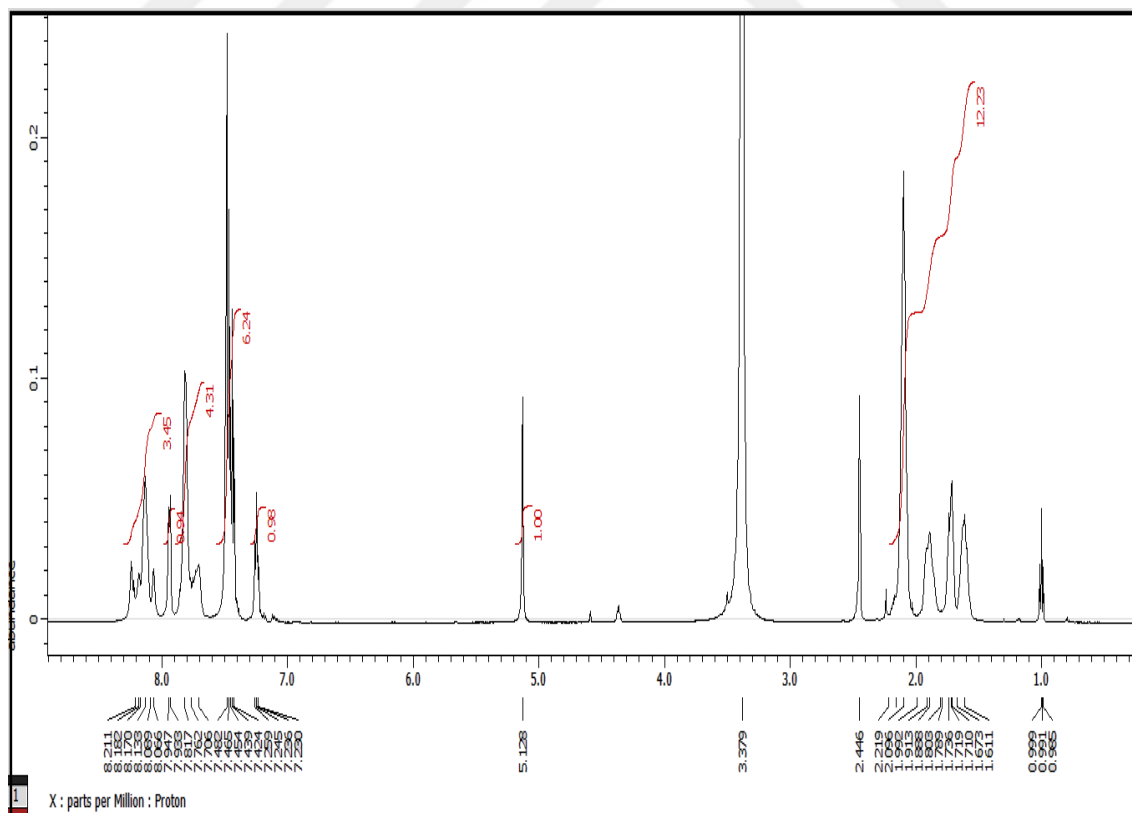
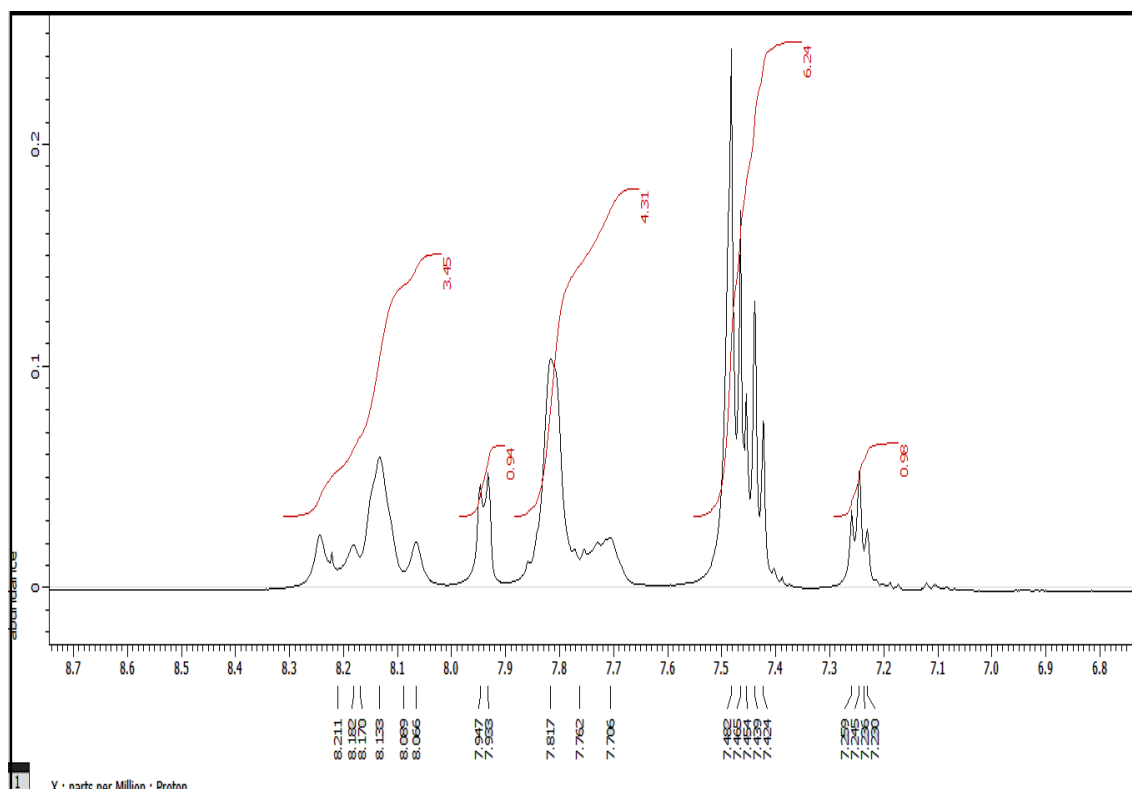
Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

FT-IR (KBr, ν, cm⁻¹): HT-14 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.25); 3293 cm⁻¹ ve 3155 cm⁻¹ deki titreşimler bileşiğin yapısındaki amin (NH₂) grubunun gerilme titreşimlerinden kaynaklanır. Aromatik (C-H) gerilme titreşimleri 3066 cm⁻¹ de, alifatik (C-H) titreşimler ise 2955 cm⁻¹ de görülmektedir. 1642 cm⁻¹ de gözlenen kuvvetli band karbonil (C=O) gruplarından kaynaklanmaktadır. 1600-1450 cm⁻¹ arasında gözlenen çoklu bandlar hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimlerini, 1363 cm⁻¹ de görülen kuvvetli band ise bileşiğin yapısındaki -SO₂ grubundan kaynaklanmaktadır.

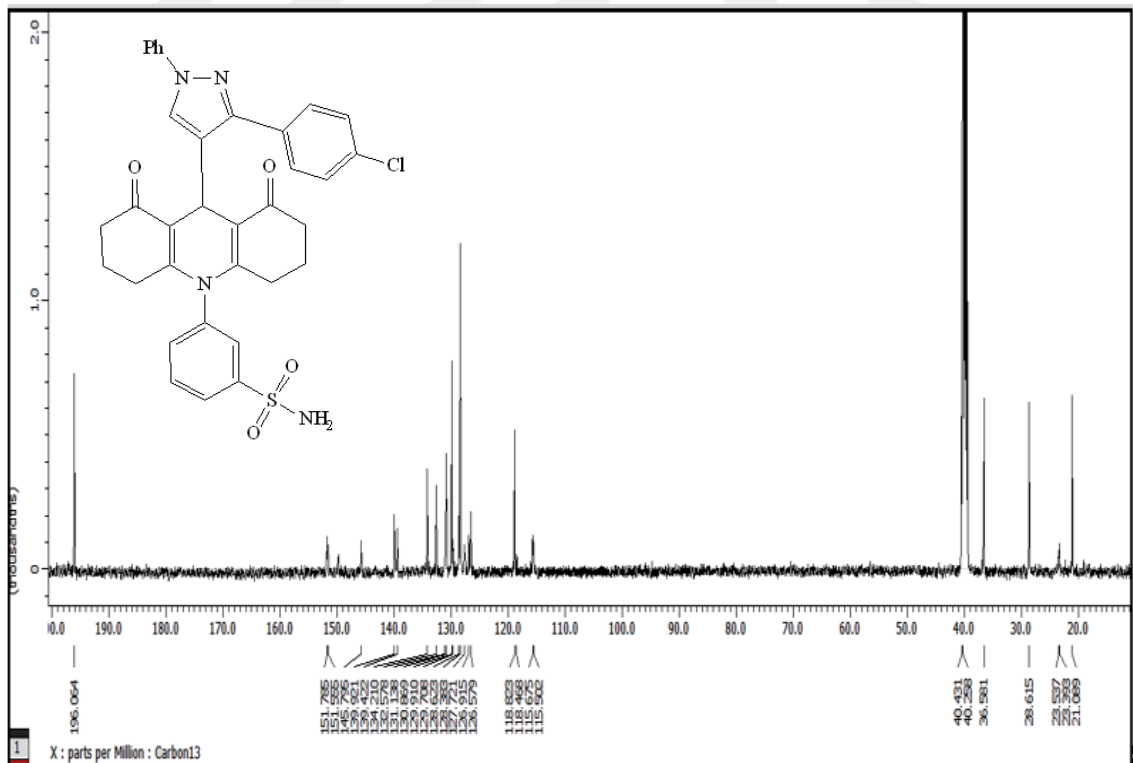
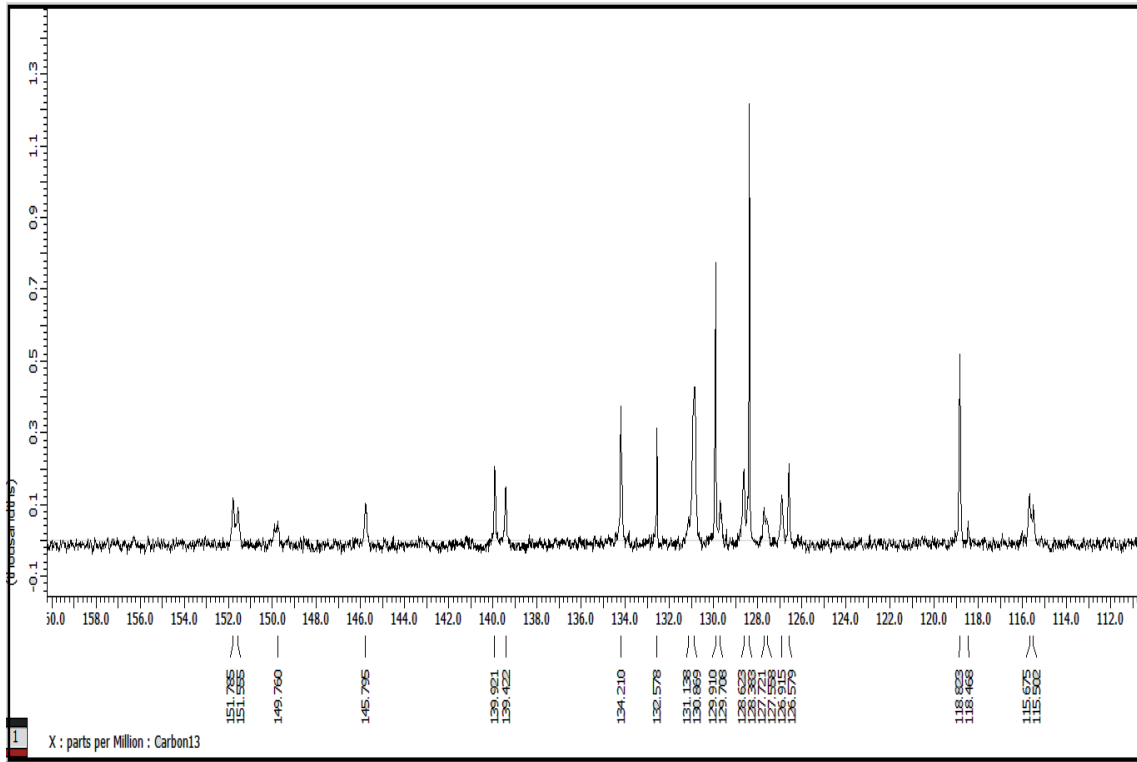


Şekil 4.25. HT-14 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-14 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.26); pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı proton $\delta=7,81$ ppm' de (1H, s) sinyal vermektedir. $\delta=8,24-7,23$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (13H, m) bileşiğin yapısındaki aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. Akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı proton $\delta=5,12$ ppm de (1H, s) sinyal verdiği görülmektedir. $\delta=7,94$ ppm' de görülen sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonlardan kaynaklanır. $\delta=2,09-1,61$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller (12H, m) bileşiğin yapısındaki alifatik karbonlara ait protonlardan kaynaklanmaktadır.



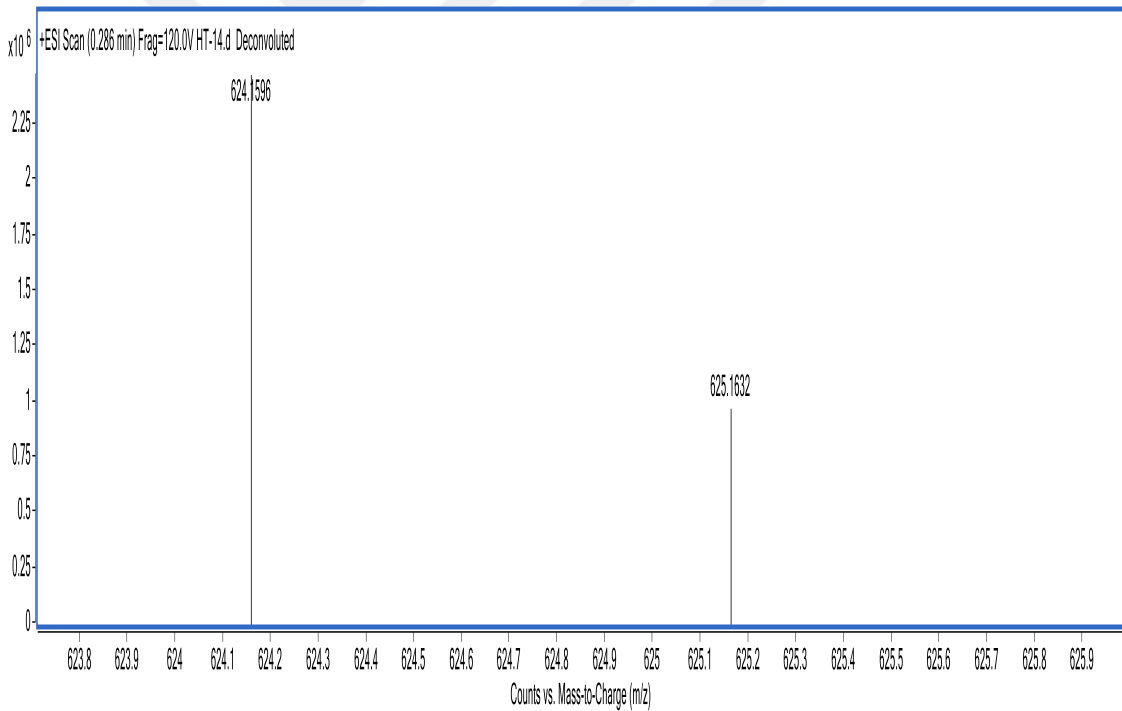
Şekil 4.26. HT-14 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.27. HT-14 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-14 bileşiğın spektrumunda (Şekil 4.27); $\delta=196,0$ ppm' de görülen sinyal bileşikteki keton (C=O) karbonlarından kaynaklanır. $\delta=151,7$ ppm' deki sinyaller akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarına aittir. Klor grubunun bağlı olduğu C_4 karbonu ise $\delta=134,2$ ppm' de sinyal verdiği görülmüştür. $\delta=149,7$ ppm' de görülen sinyal pirazol halkasının C_3 karbonunu göstermektedir. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonları ise $\delta=118,8$ ppm' de sinyaller vermiştir. $\delta=139,9$ - $126,5$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller diğer aromatik halka karbonlarını göstermektedir. Akridin halkasına ait alifatik karbonları (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ve C_3 - C_6) sırasıyla $\delta=36,5$ ppm, $\delta=28,6$ ppm, $\delta=23,5$ ppm ve $\delta=21,0$ ppm' de sinyaller verdikleri görülmektedir.

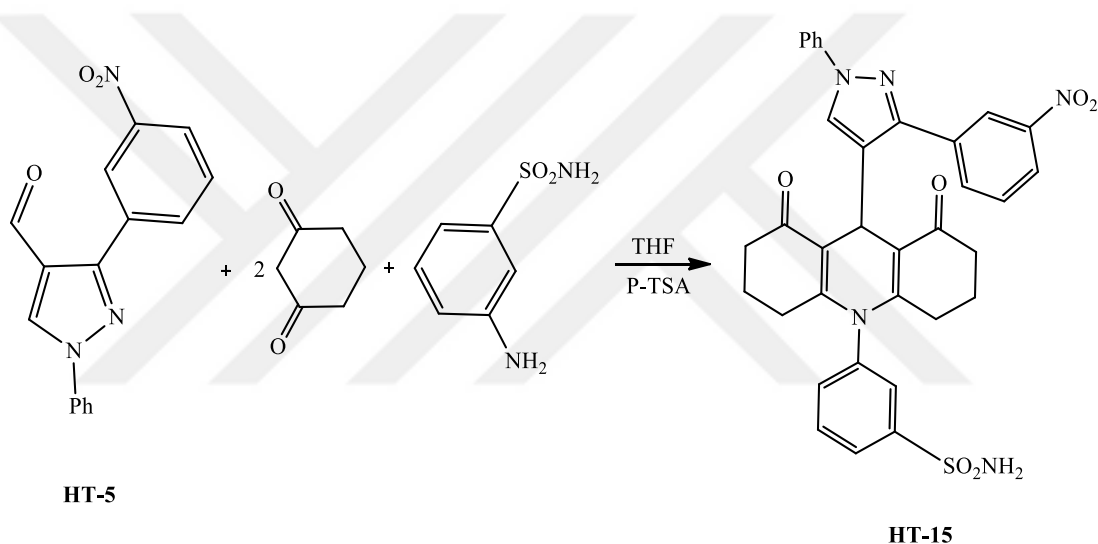
Kütle spektrumu: HT-14 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.28); $624,16$ m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşiğın molekül kütle (625,14) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.28. HT-14 bileşiğine ait kütle spektrumu.

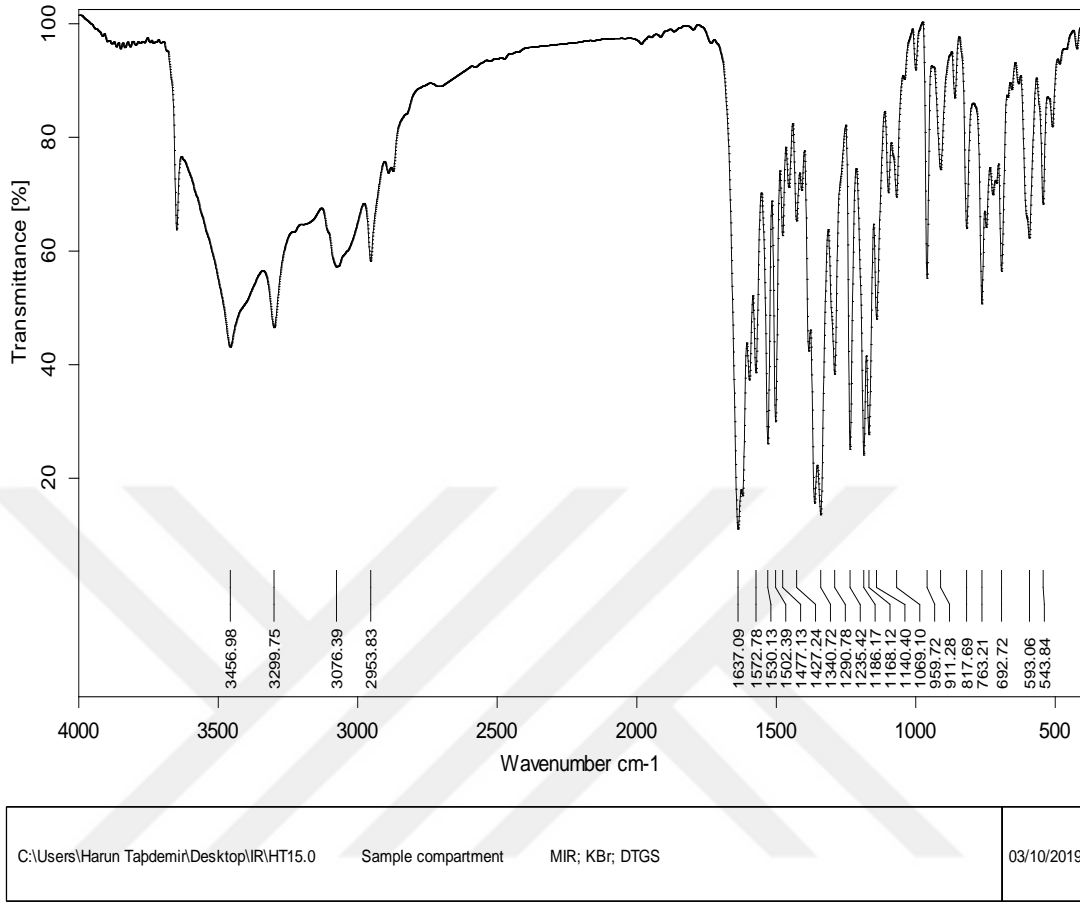
4.3.8. 3-(9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-15) bileşiğinin sentezi

3-(3-Nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,293 g, 1 mmol) bileşiği ve 1,3-sikloheksandion (0,224 g, 2 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzensülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkanıp daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %84 (0,531 g).



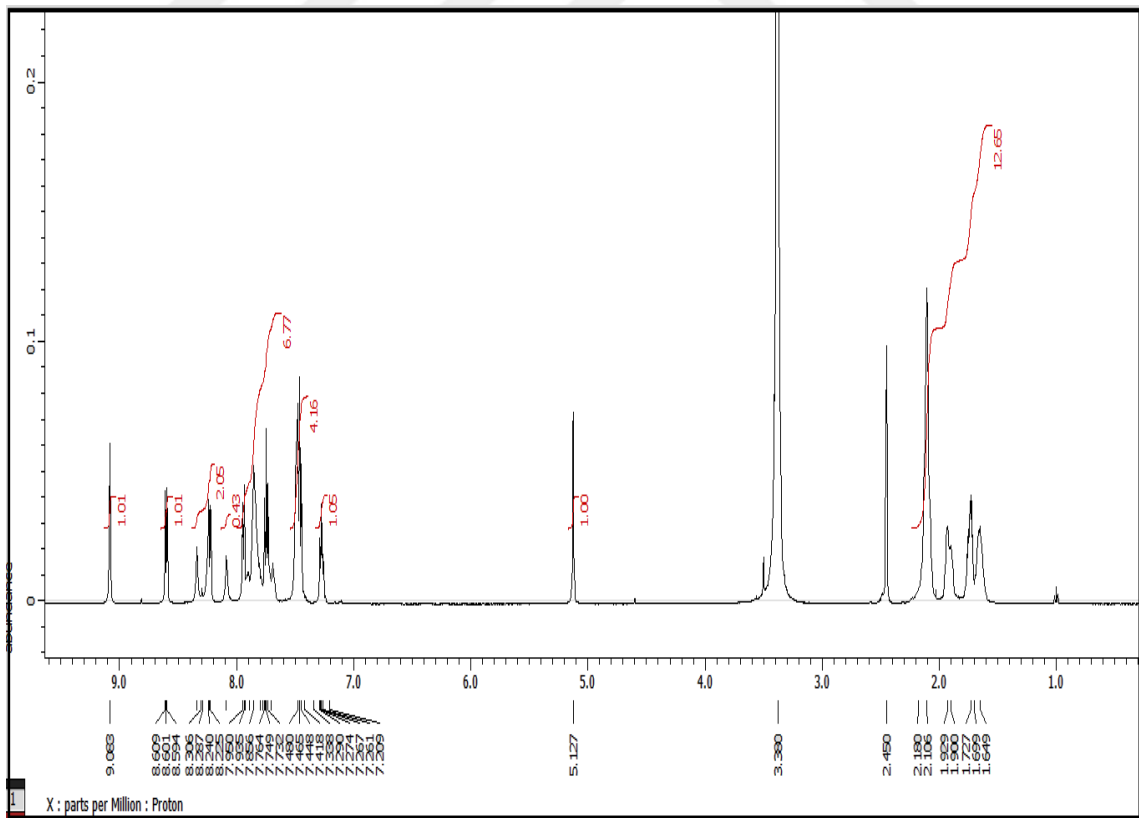
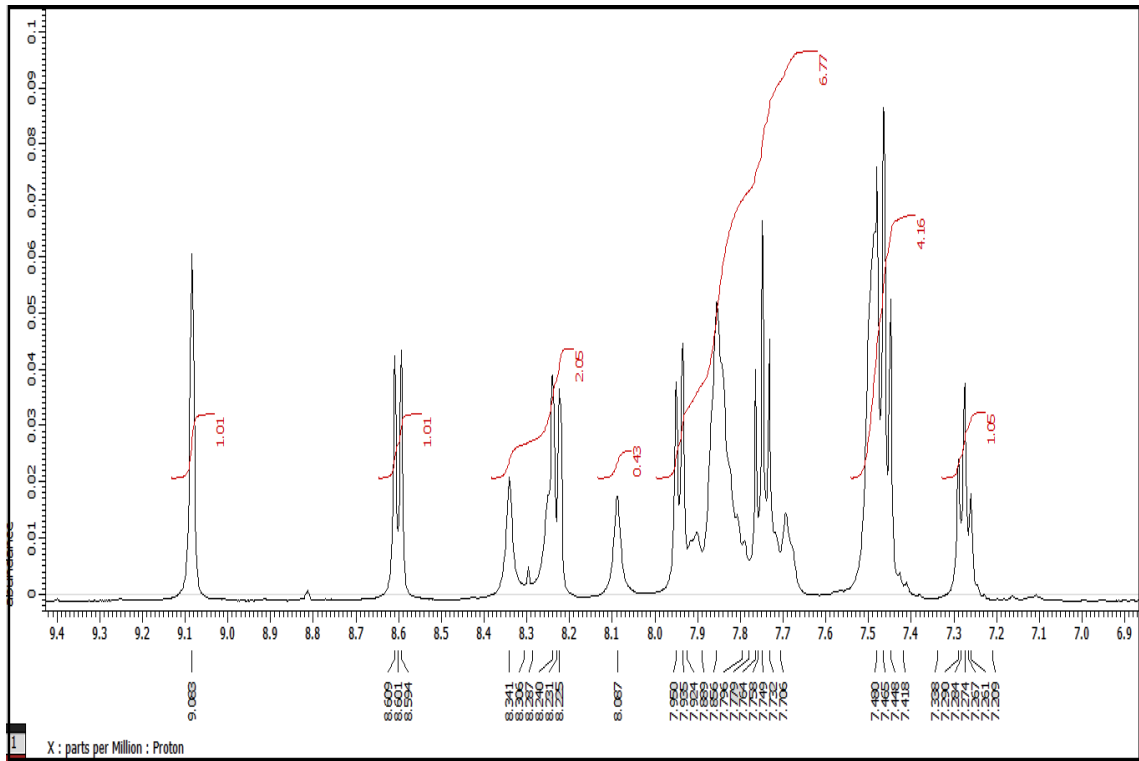
Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

FT-IR (KBr, ν, cm⁻¹): HT-15 bileşiğine ait spektrumunda (Şekil 4.29); 3457 cm⁻¹ ve 3300 cm⁻¹ de bileşiğe ait amin (NH₂) grubunun gerilme titreşimleri, 3076 cm⁻¹ de aromatik (C-H) gerilme titreşimleri, 2954 cm⁻¹ de ise alifatik (C-H) titreşimleri görülmektedir. 1637 cm⁻¹ deki kuvvetli band karbonil (C=O) gruplarından kaynaklanmaktadır. 1600-1450 cm⁻¹ arasında görülen çoklu bandlar hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağlarının gerilme titreşimlerini, 1502 cm⁻¹ de görülen kuvvetli band NO₂ titreşimlerini ve 1341 cm⁻¹ de görülen kuvvetli band bileşiğin yapısındaki -SO₂ grubundan kaynaklanır.

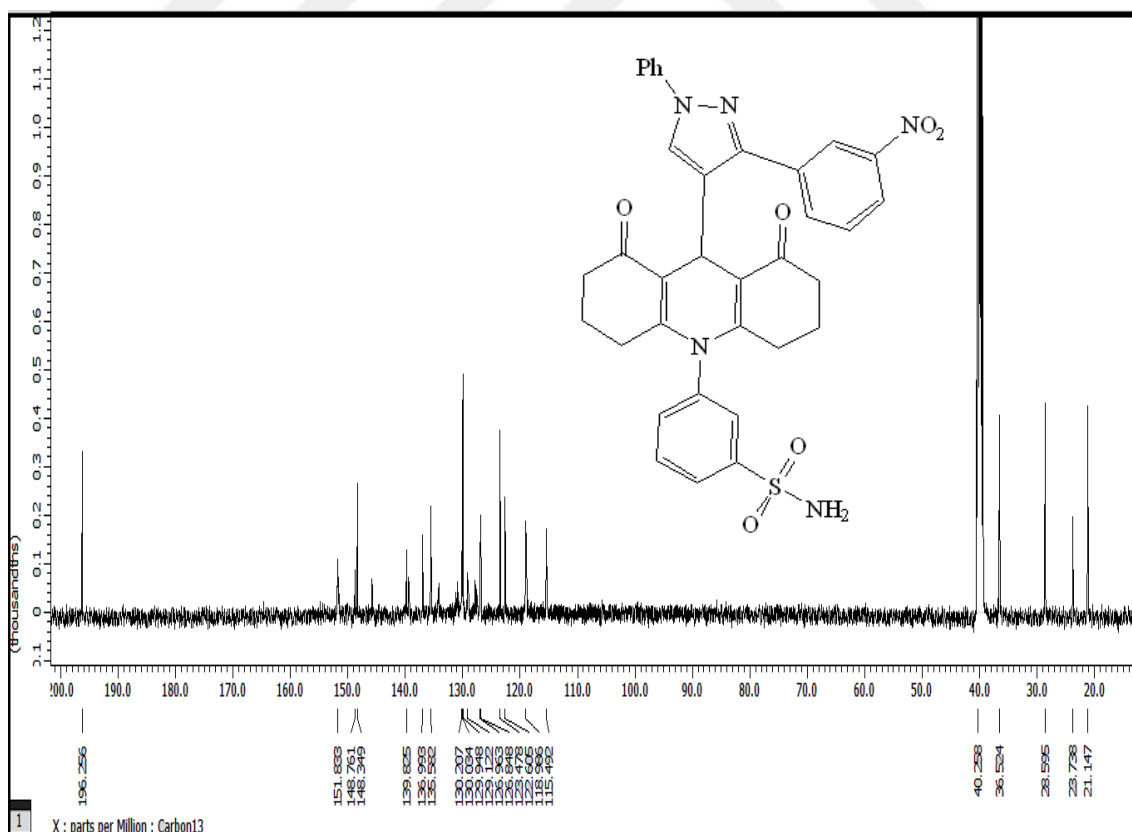
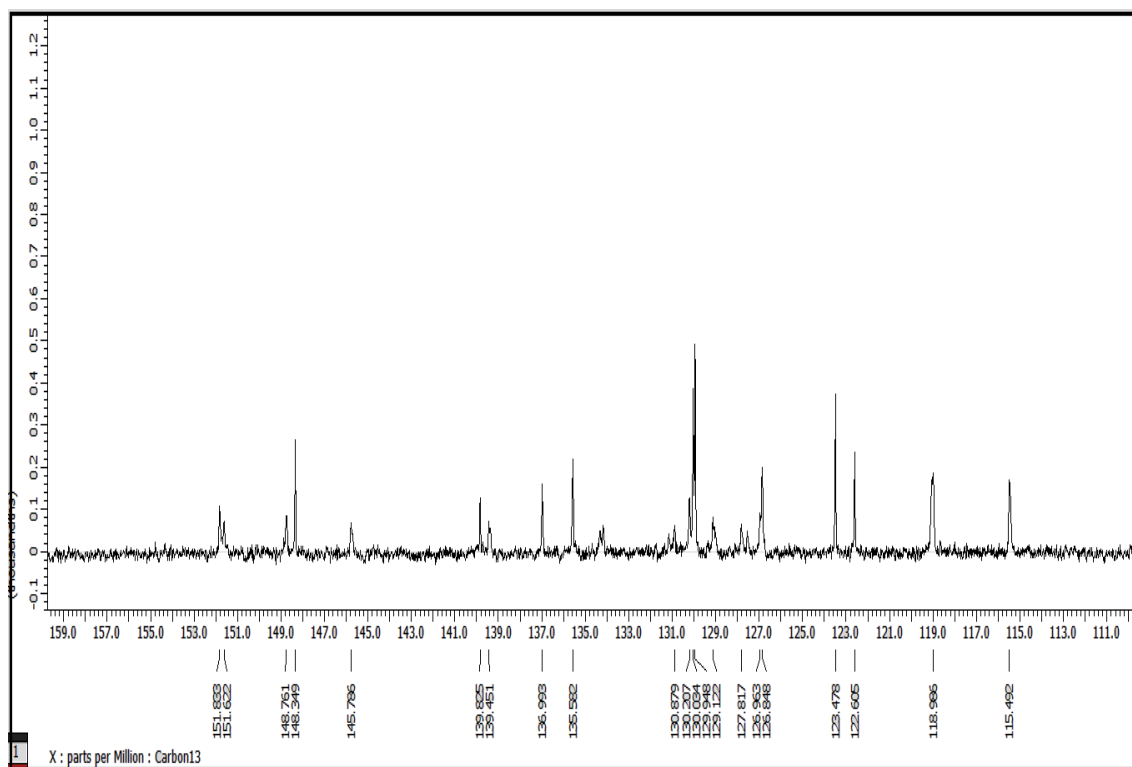


Şekil 4.29. HT-15 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-15 bileşiğine ait spektrumunda (Şekil 4.30); pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı proton $\delta=9,08$ ppm' de (1H, s) sinyal vermektedir. $\delta=8,60-7,26$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (13H, m) bileşğin yapısındaki aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. Akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı protonu $\delta=5,12$ ppm de (1H, s) sinyal verdiği görülmüştür. $\delta=8,22$ ppm' de görülen sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonlardan kaynaklanır. $\delta=2,18-1,64$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller (12H, m) bileşikteki alifatik karbonlara ait protonlardan kaynaklanmaktadır.



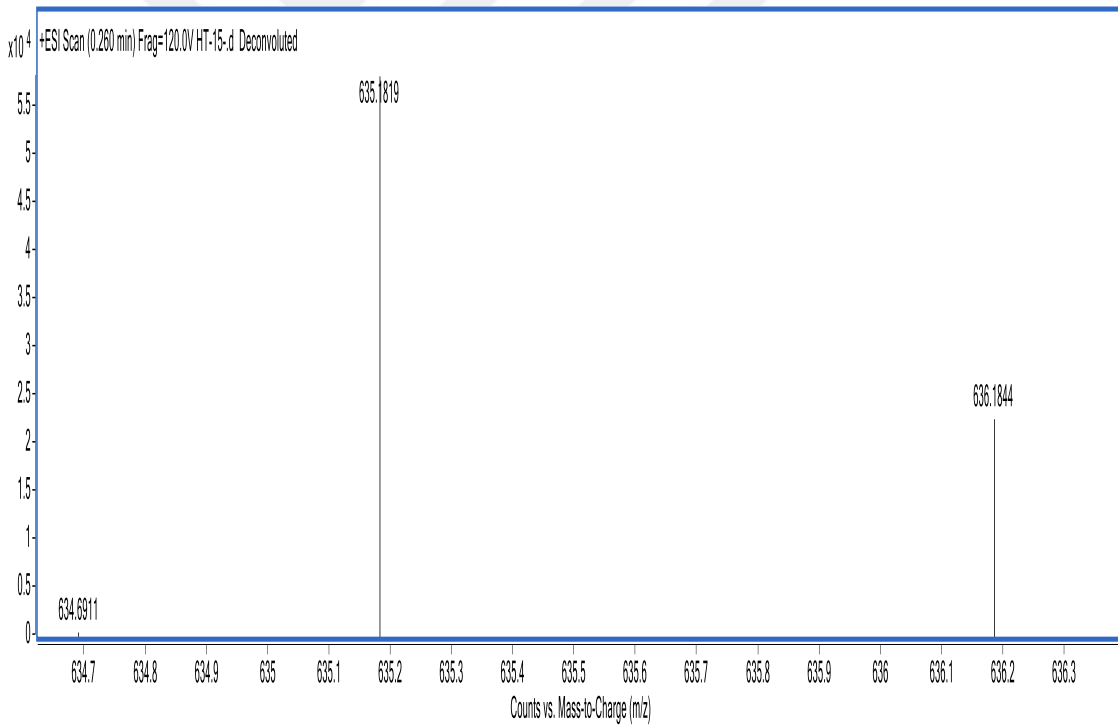
Şekil 4.30. HT-15 bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 4.31. HT-15 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-15 bileşiğine ait spektrumunda (Şekil 4.31); $\delta=196,2$ ppm' deki görülen sinyal bileşikteki keton ($\text{C}=\text{O}$) karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=151,8$ ppm' deki sinyaller akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarını göstermektedir. Nitro grubuna ait C_3 karbonu $\delta=148,3$ ppm' de sinyal vermiştir Pirazol halkasının C_3 karbonuna ait sinyal $\delta=148,7$ ppm' de görülmüştür. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonlarına ait sinyaller ise $\delta=118,9$ ppm' de gözlenmiştir. $\delta=139,8$ - $122,6$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller diğer aromatik halka karbonlarını göstermektedir. Akridin halkasına ait alifatik karbonları (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ve C_3 - C_6) sırasıyla $\delta=36,5$ ppm, $\delta=28,5$ ppm, $\delta=23,7$ ppm ve $\delta=21,1$ ppm' de sinyaller verdikleri görülmüştür.

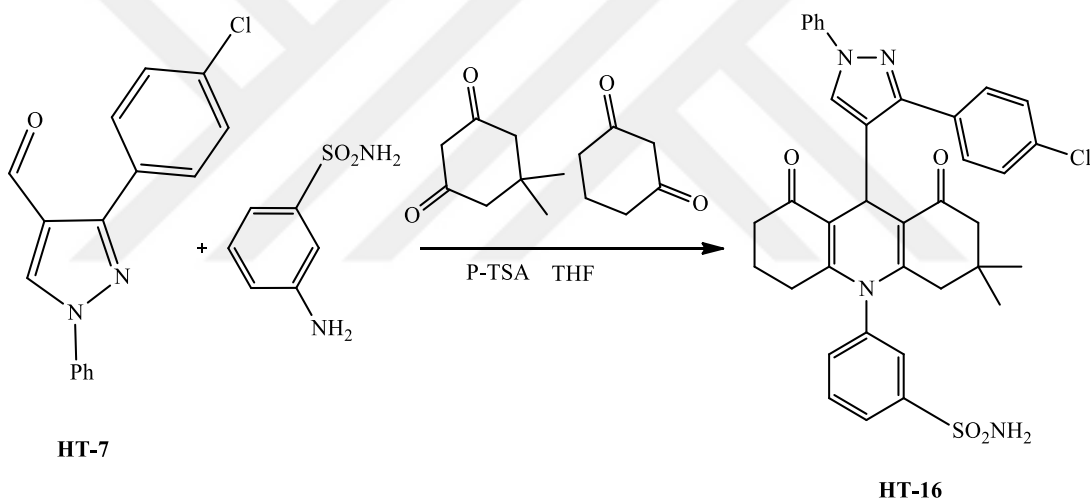
Kütle spektrumu: HT-15 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.32); $635,18 \text{ m/z}$ ' da görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ($635,69$) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.32. HT-15 bileşiğine ait kütle spektrumu.

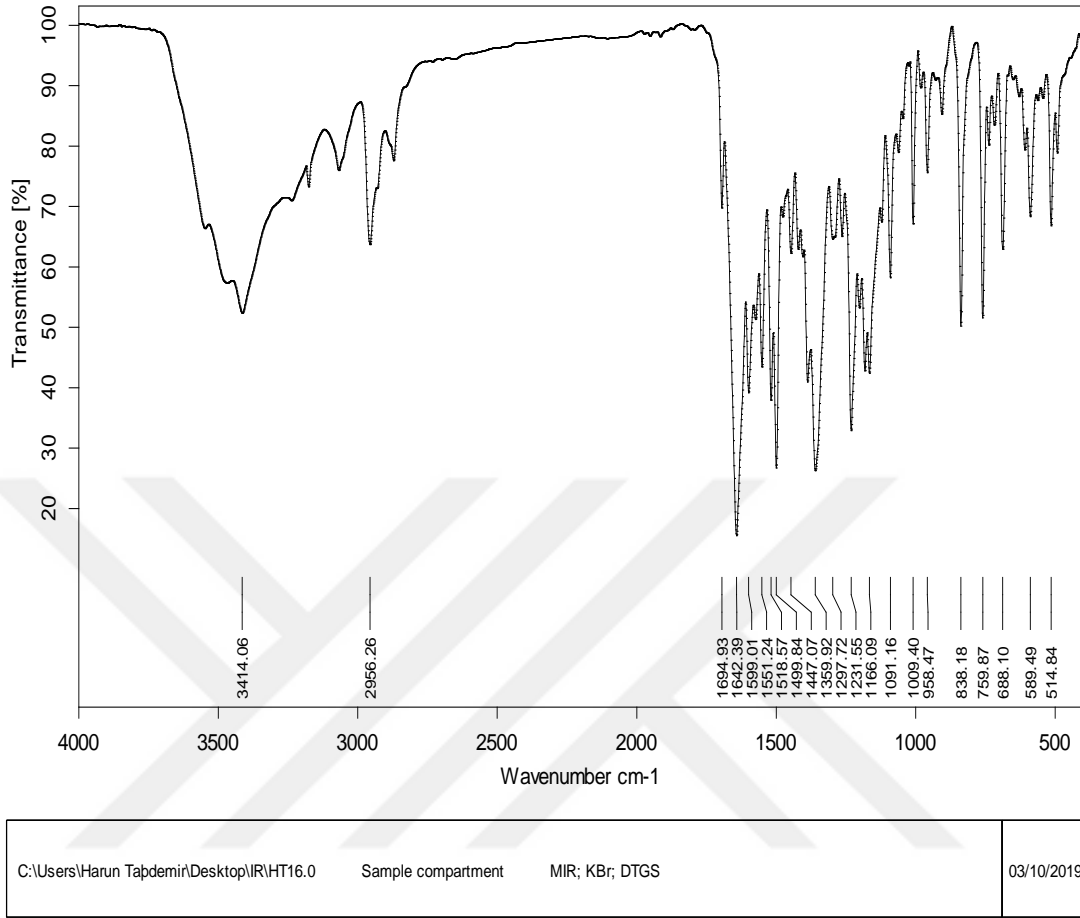
**4.3.9. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3,3-dimetil-1,8-dioks-
1,2,3,4,5,6,7,8-otahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-16)
bileşiğinin sentezi**

3-(4-Klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,282 g, 1 mmol) bileşiği, 1,3-sikloheksandion (0,112 g, 1 mmol) ve 5,5-dimeti-1,3-sikloheksandion (0,140 g, 1 mmol), THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzensülfonamid (0,172g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkanıp daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %62 (0,403 g).



Bileşiğın yapıısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

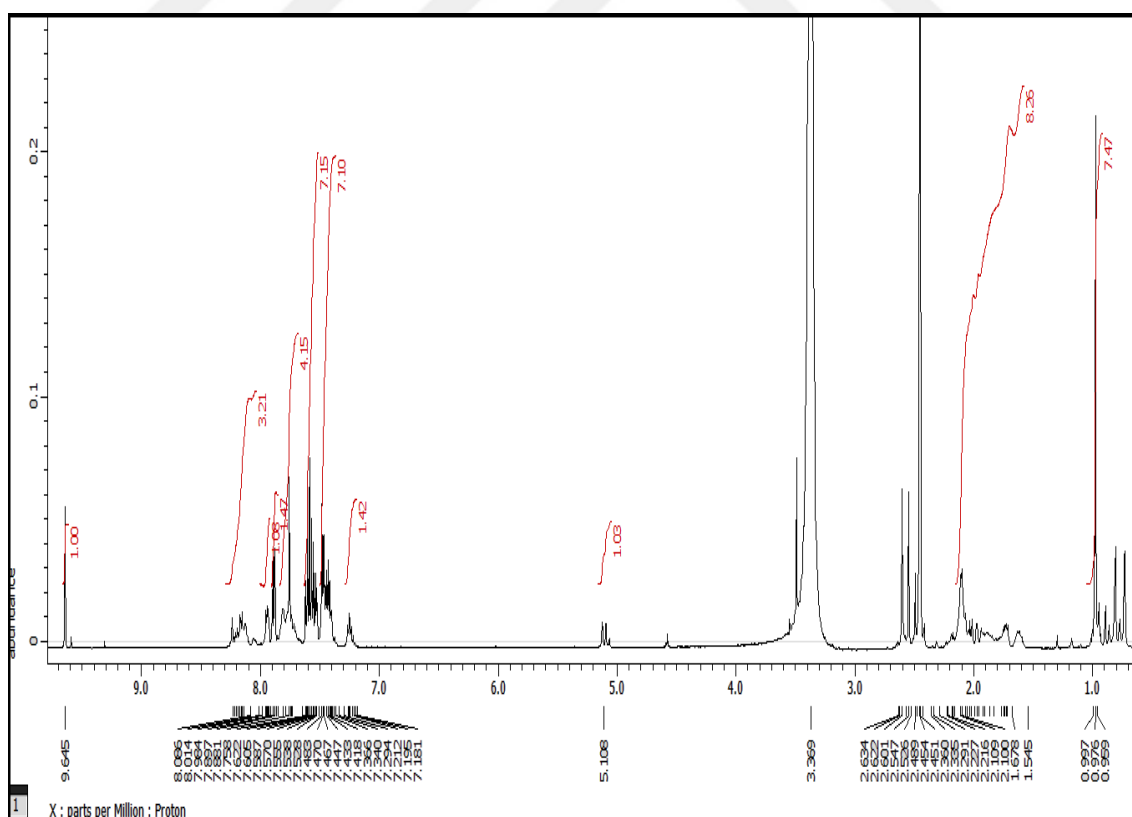
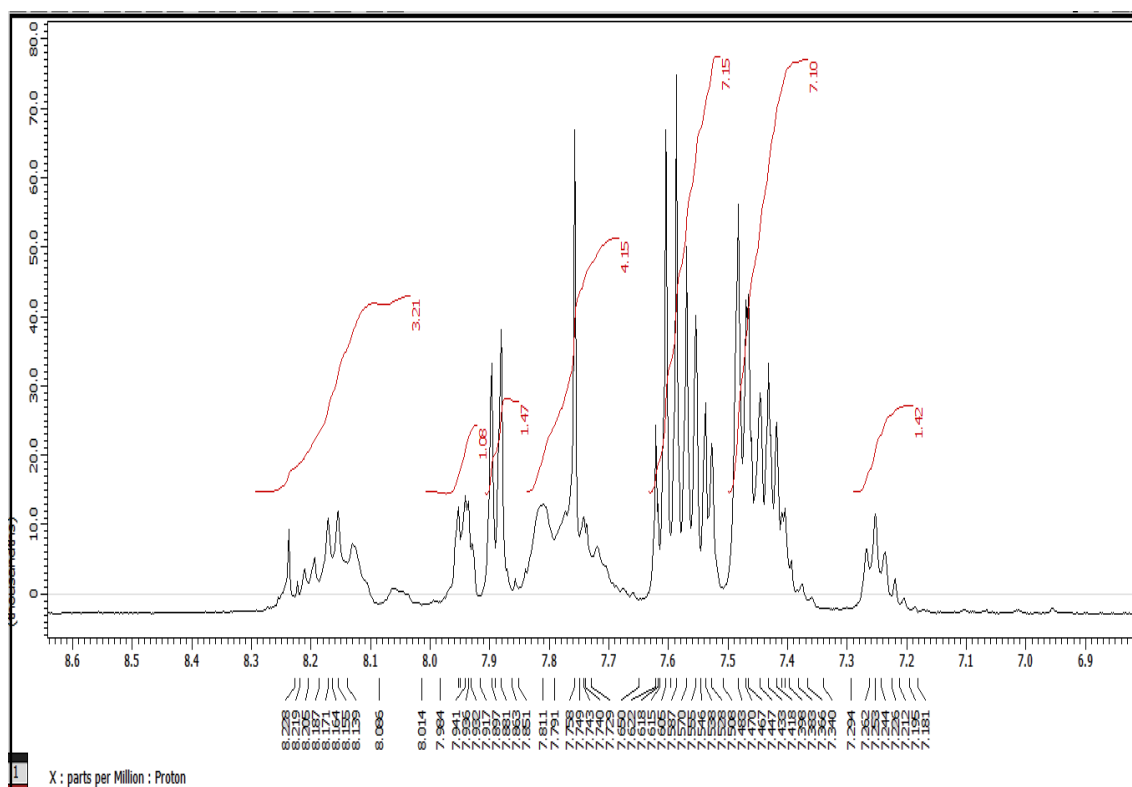
FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): HT-16 bileşiğın spektrumunda (Şekil 4.33); bileşiğın yapıısındaki amin (NH₂) grubuna ait gerilme titreşimleri 3414 cm^{-1} de görülmüştür. Aromatik (C-H) gerilme titreşimleri 3066 cm^{-1} de, alifatik (C-H) titreşimleri ise 2956 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1642 cm^{-1} deki kuvvetli band karbonil (C=O) gruplarını işaret etmektedir. 1600-1450 cm^{-1} arasındaki çoklu bandlar hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimlerini. 1360 cm^{-1} de görülen kuvvetli band ise bileşiğın yapıısındaki -SO₂ grubunundan kaynaklanmaktadır.



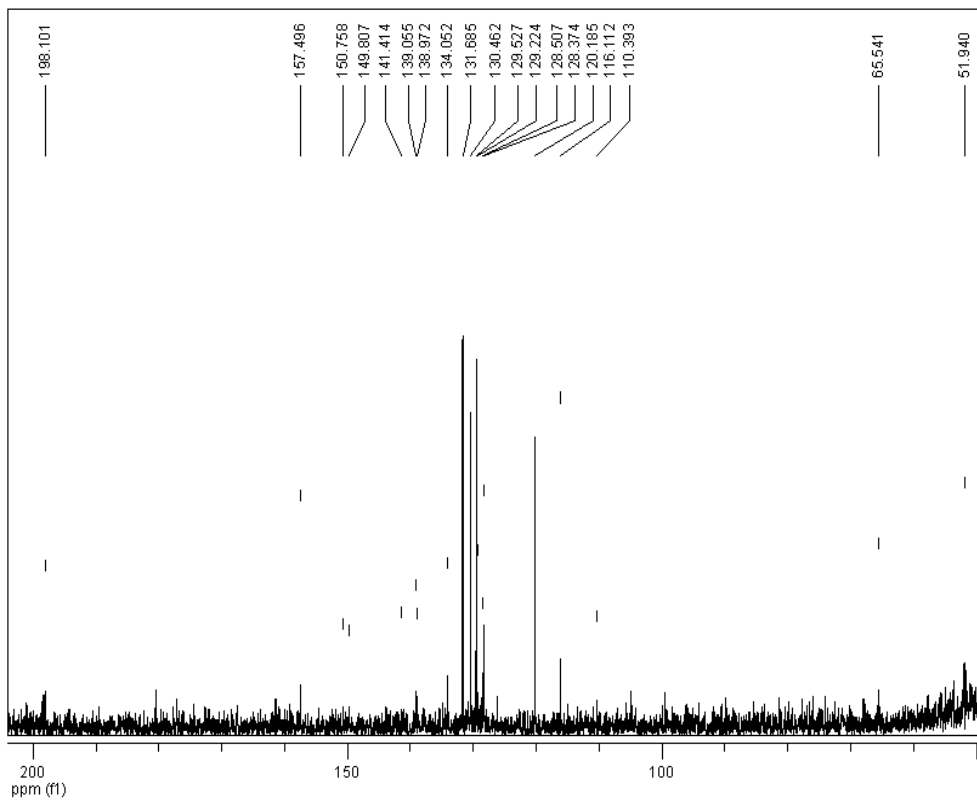
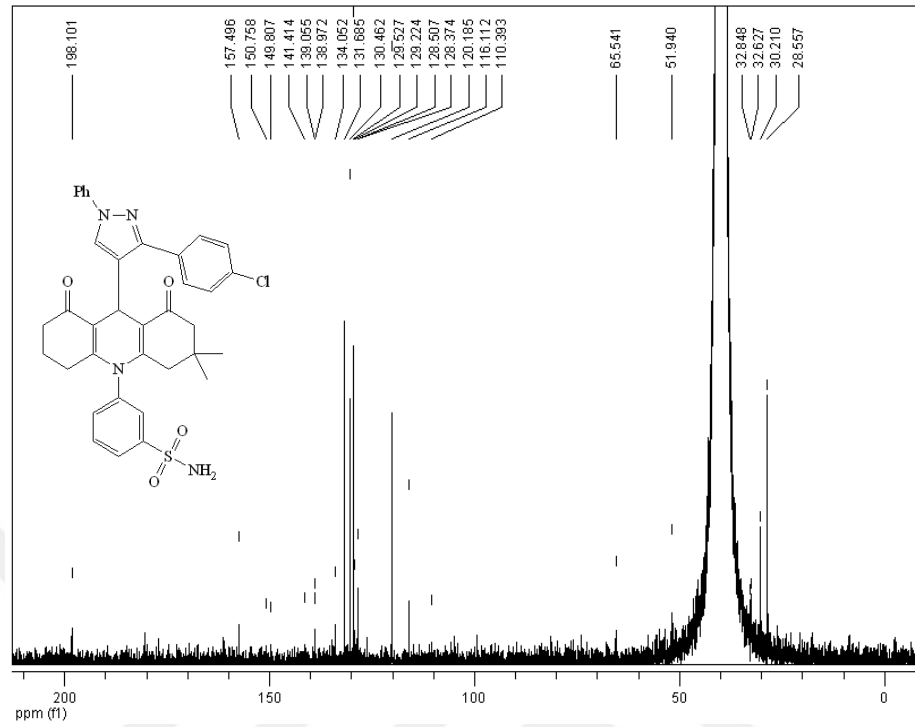
Page 1/1

Şekil 4.33. HT-16 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-16 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.34); pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı proton $\delta=9,64$ ppm’ de görülen (1H, s) sinyal vermiştir. $\delta=8,23-7,22$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (13H, m) bileşiğin yapısında bulunan aromatik halka protonlarına aittir. Akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı proton $\delta=5,10$ ppm de (1H, s) sinyal vermiştir. $\delta=8,17$ ppm’ deki sinyal (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonlarından kaynaklanır. $\delta=2,10-1,54$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (10H, m) akridin halkasının alifatik karbonlarına ait protonlarına ait olduğu anlaşılmaktadır. Bileşiğin yapısındaki 2 adet metil grubuna ait protonların sinyalleri ise $\delta=0,99$ ve $\delta=0,73$ ppm’ de (6H, s) olarak görülmektedir.



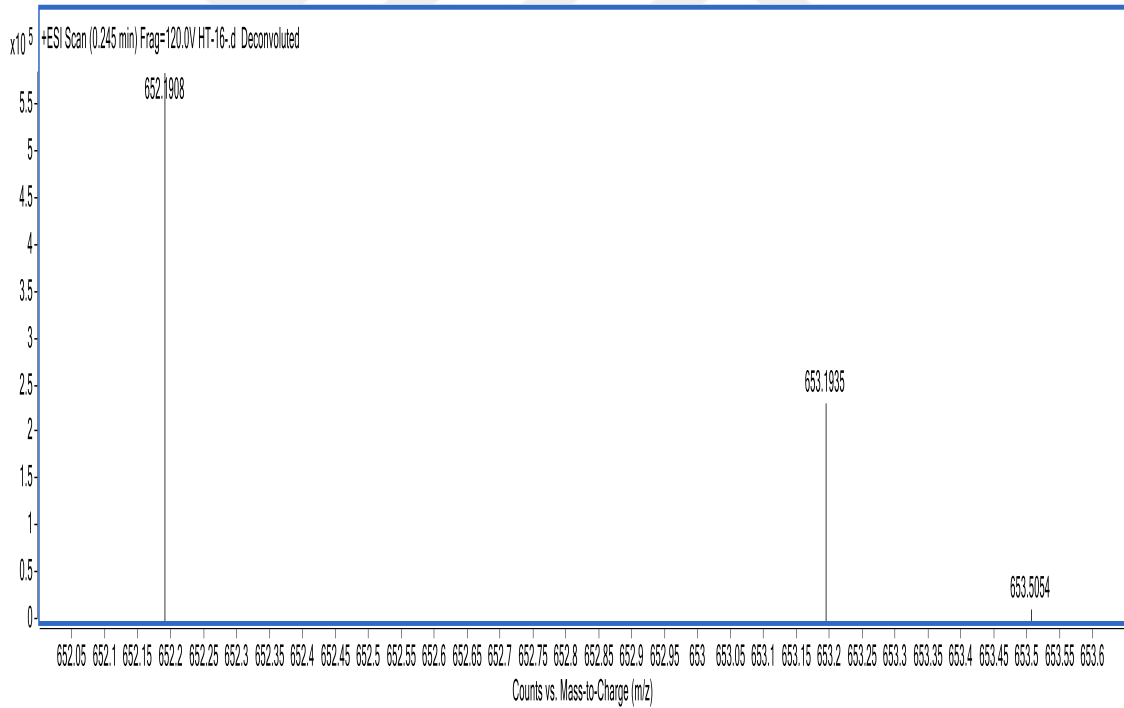
Şekil 4.34. HT-16 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.35. HT-16 bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-16 bileşiminin spektrumunda (Şekil 4.35); $\delta=198,1$ ppm' de görülen sinyal bileşikteki keton (C=O) karbonlarından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. $\delta=157,4$ ppm' deki sinyaller ise akrinin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarına aittir. Klor grubunun bağlı olduğu C₄ karbonu ise $\delta=134,0$ ppm' de sinyal verdiği anlaşılmaktadır. Pirazol halkasına ait C₃ karbonu $\delta=131,6$ ppm' de sinyal verdiği görülmüştür. Akrinin halkasının 8a ve 9a halka karbonlarının sinyalleri ise $\delta=116,1$ ppm' de görülmektedir. $\delta=139,0-120,1$ ppm aralığında göülen çoklu sinyaller ise diğer aromatik halka karbonlarından kaynaklanmaktadır. Akrinin halkasındaki alifatik karbonlar (C₂-C₇, C₄-C₅, C₉ ile C₃-C₆) sırasıyla $\delta=65,5$ ppm, $\delta=51,9$ ppm, $\delta=32,8$ ppm ve $\delta=30,2$ ppm' de sinyaller verdikleri anlaşılmıştır. Ayrıca bileşik yapısındaki metil grubu karbonlarının sinyalleri ise $\delta=28,5$ ppm' de görülmektedir.

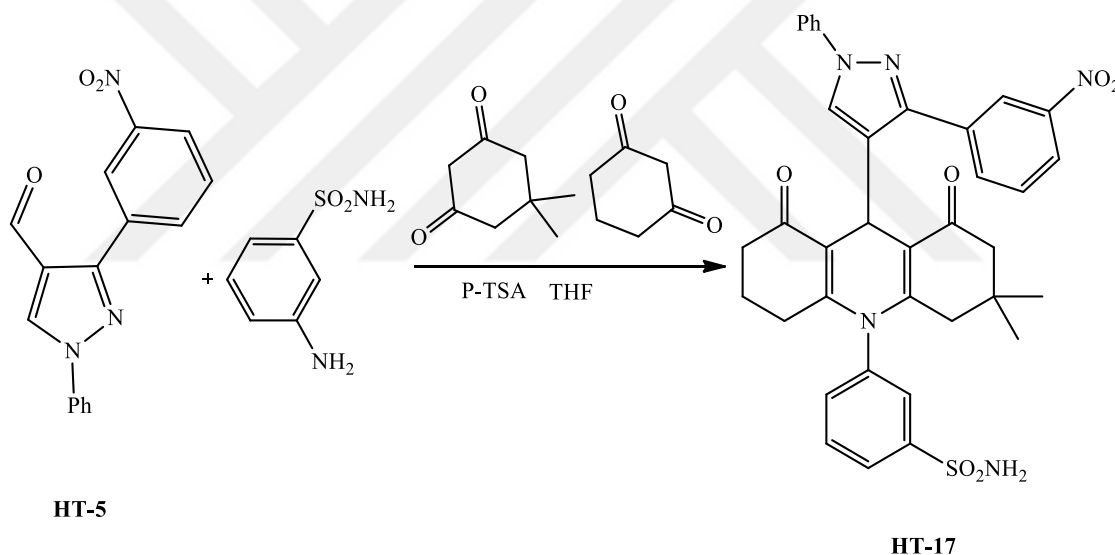
Kütle spektrumu: HT-16 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.36); 652,19 m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi (653,19) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.36. HT-16 bileşiğine ait kütle spektrumu.

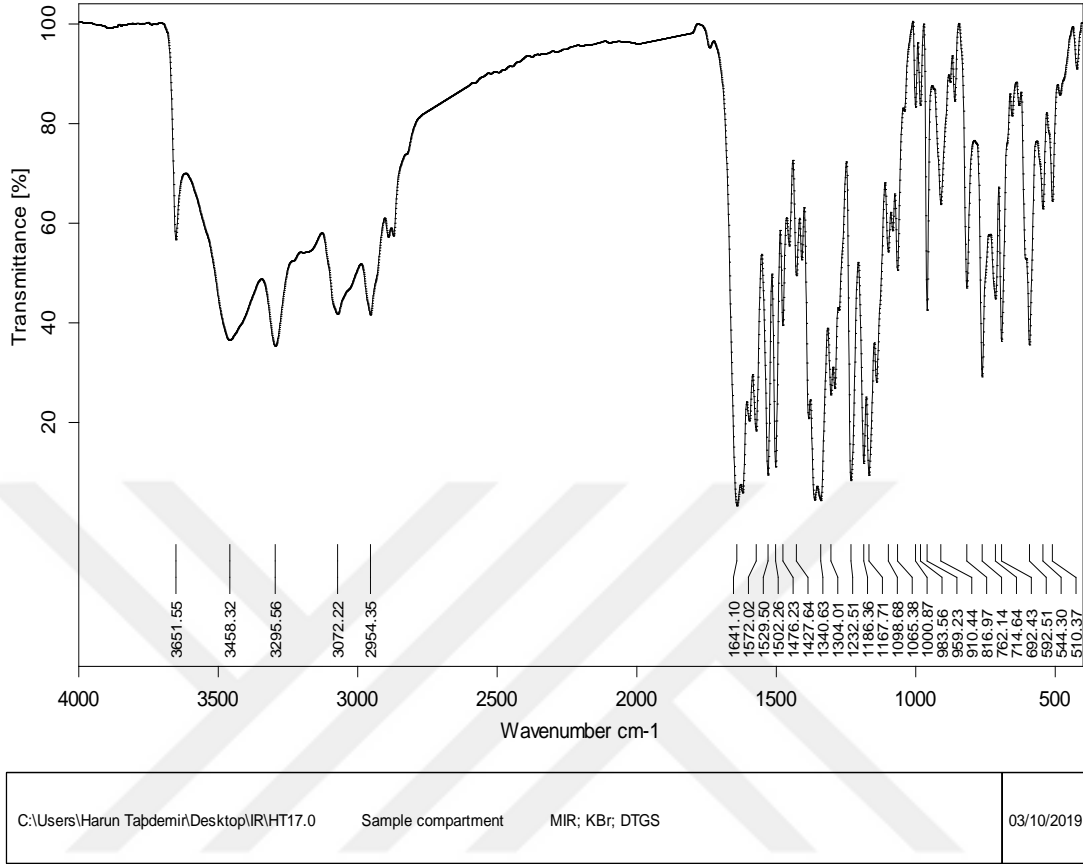
4.3.10. 3-(3,3-dimetil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-17) bileşiğinin sentezi

3-(3-Nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (0,293 g, 1 mmol) bileşiği, 1,3-sikloheksandion (0,112 g, 1 mmol) ve 5,5-dimeti-1,3-sikloheksandion (0,140 g, 1 mmol), THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışım üzerine P-TSA (0,019 g, 0,1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Daha sonra karışım üzerine 3-aminobenzenülfonamid (0,172 g, 1 mmol) bileşiği ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat daha kaynatıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile incelendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Katı madde önce su ile yıkanıp daha sonra etanol-su çözücü karışımında kristallendirildi. Verim %82 (0,548 g).



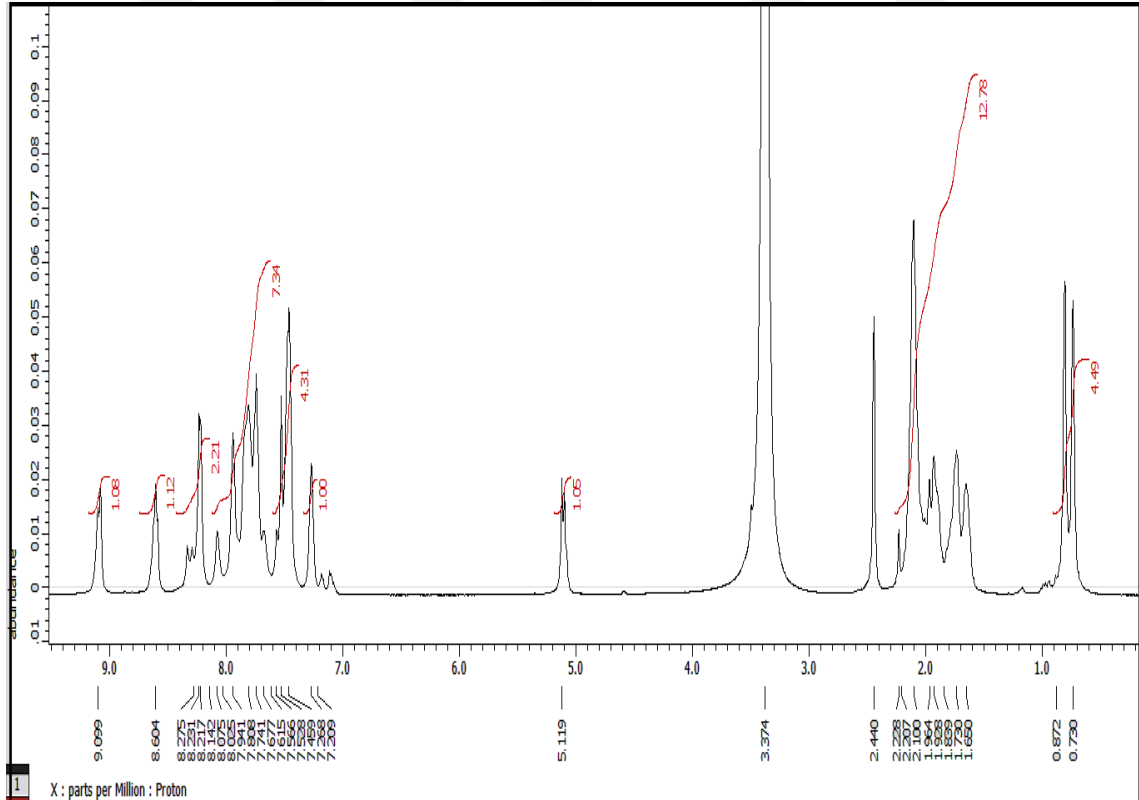
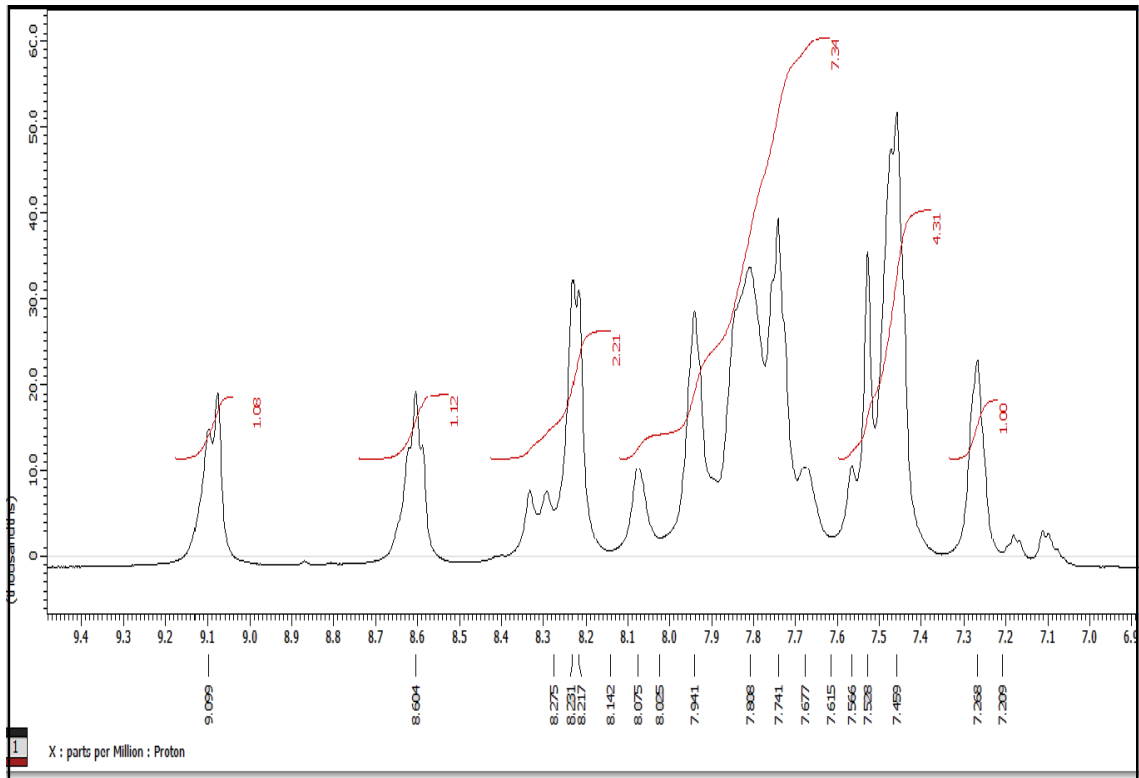
Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

FT-IR (KBr, ν, cm⁻¹): HT-17 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.37); 3458 cm⁻¹ ve 3296 cm⁻¹ de bileşiğe ait amin (NH₂) grubunun gerilme titreşimleri görülmektedir. Aromatik (C-H) gerilme titreşimleri ise 3072 cm⁻¹ de görülmektedir. 2954 cm⁻¹ de görülen band alifatik (C-H) titreşimlerinde kaynaklandığı anlaşılmaktadır. 1641 cm⁻¹ deki kuvvetli band karbonil (C=O) gruplarından olduğu görülmektedir. 1600-1450 cm⁻¹ arasında gözlenen çoklu bandlar ise hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimlerinden oluşmaktadır. 1502 cm⁻¹ deki kuvvetli band bileşiğin yapısındaki -NO₂ grubundan, 1341 cm⁻¹ deki kuvvetli band ise yine bileşikteki -SO₂ grubundan kaynaklanmaktadır.

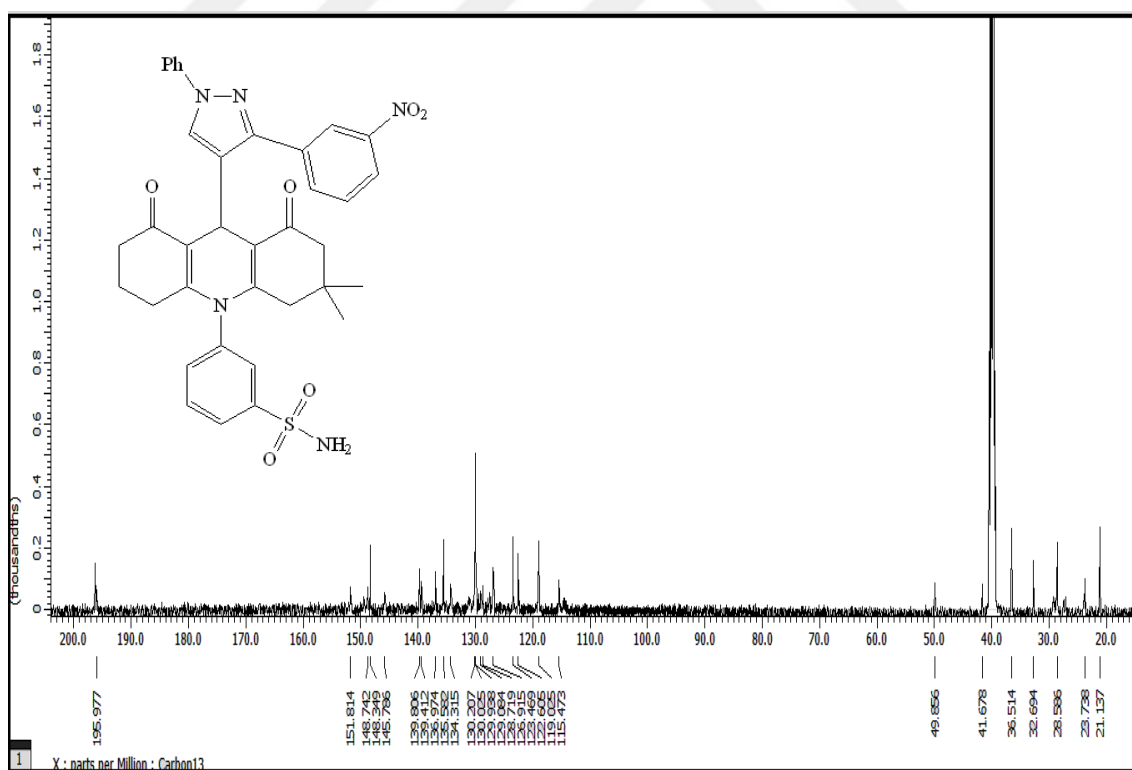
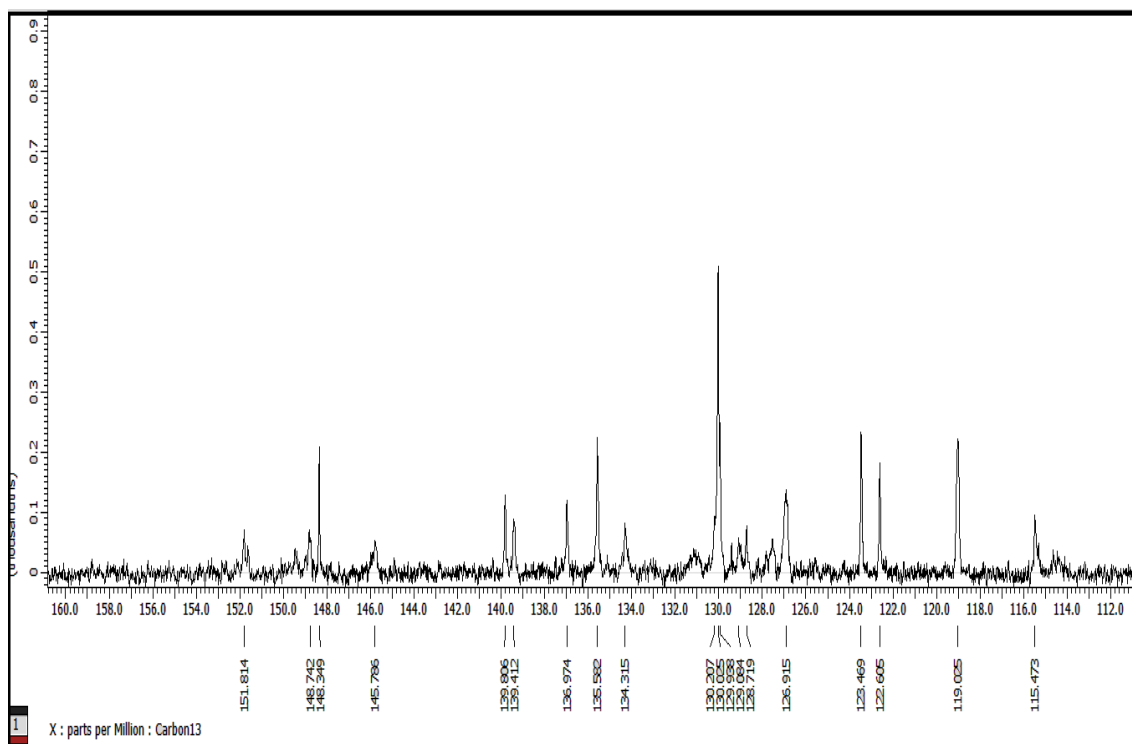


Şekil 4.37. HT-17 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-17 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.38); pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı proton $\delta=7,26$ ppm’de (1H, s) sinyal verdiği örülmektedir. $\delta=9,09-7,20$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller (13H, m) ise bileşiğin yapısına ait aromatik halka protonlarından kaynaklanır. Akridin halkasındaki C₉ karbonuna bağlı proton $\delta=5,11$ ppm (1H, s) sinyal vermiştir. $\delta=8,21$ ppm’deki sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubuna ait 2 adet protonlardan kaynaklanmaktadır. $\delta=2,20-1,68$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller (10H, m) akridin halkasının alifatik karbonlarına ait protonlardan oluşmaktadır. Ayrıca bileşikteki 2 adet metil grubunun protonları ise $\delta=0,87$ ve $\delta=0,73$ ppm’de sinyaller (6H, s) verdikleri görülmüştür.



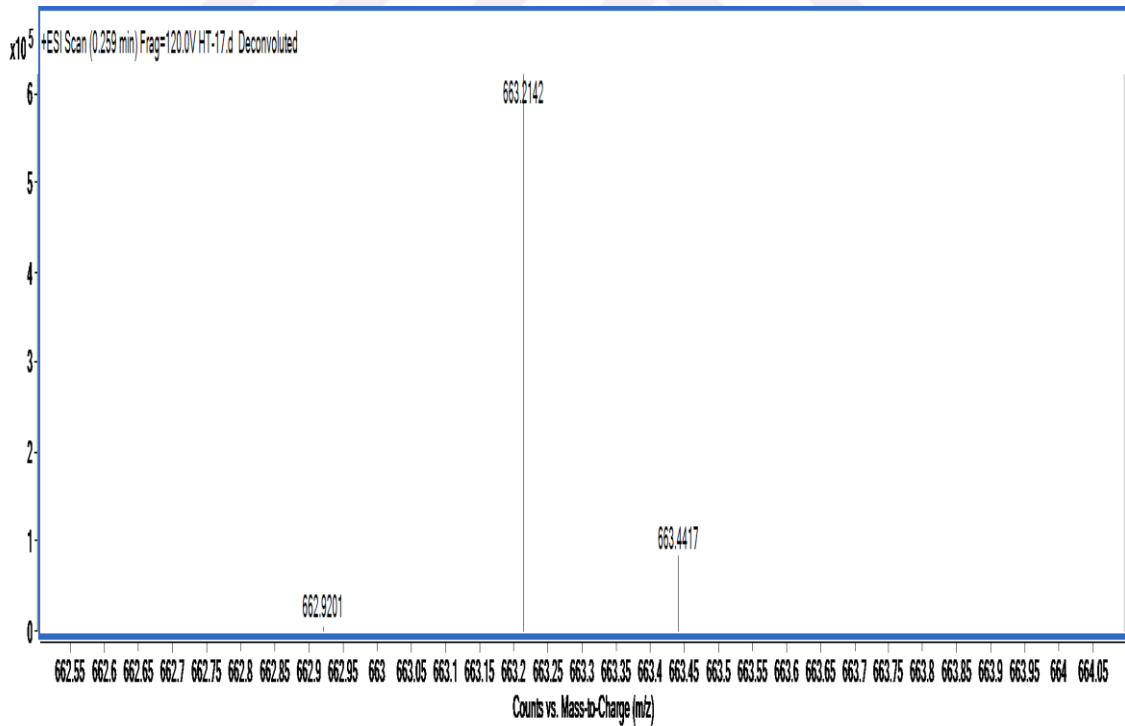
Şekil 4.38. HT-17 bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.39. HT-17 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-17 bileşiğinin spektrumunda (Şekil 4.39); $\delta=195,9$ ppm' de görülen sinyal bileşiğin keton ($\text{C}=\text{O}$) karbonlarından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. $\delta=151,8$ ppm' deki sinyaller akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarına ait olduğu anlaşılmaktadır. Nitro grubunun bağlı olduğu C_3 karbonunun sinyali ise $\delta=134,3$ ppm' de görülmektedir. $\delta=135,5$ ppm' de görülen sinyal pirazol halkasının C_3 karbonundan kaynaklanır. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonlarının sinyalleri ise $\delta=115,4$ ppm' de görülmüştür. $\delta=145,7$ - $119,0$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller ise diğer aromatik halka karbonlarından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Akridin halka grubundaki alifatik karbonlar ise (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ile C_3 - C_6) sırasıyla $\delta=49,8$ ppm, $\delta=36,5$ ppm, $\delta=32,6$ ppm ve $\delta=28,5$ ppm' de sinyaller vermiştir. Ayrıca bileşiğin yapısındaki metil grubu karbonları $\delta=23,7$ ppm ve $\delta=21,1$ ppm' de sinyaller verdikleri anlaşılmaktadır.

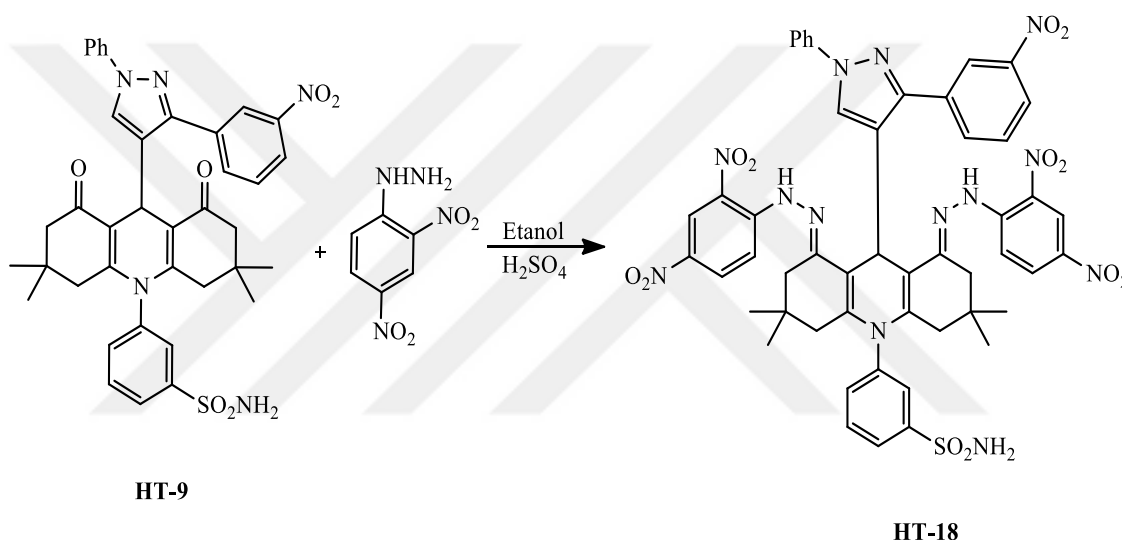
Kütle spektrumu: HT-17 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.40); $663,21 \text{ m/z}$ ' da görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ($663,74$) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.40. HT-17 bileşiğine ait kütle spektrumu.

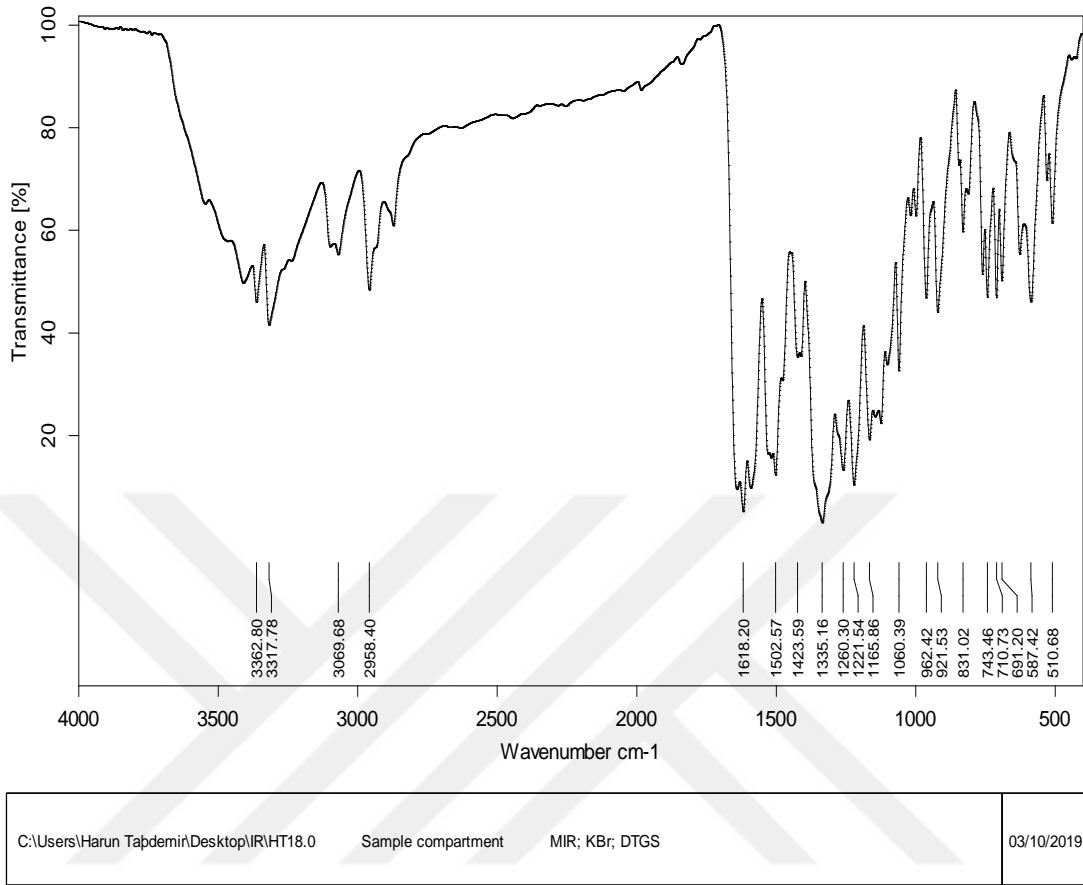
4.3.11. 3-((1E,8E)-1,8-bis (2-(2,4-dinitrofenil) hidrazono)-3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-18) bileşiğinin sentezi

HT-9 bileşiği (0,415 g, 0,6 mmol) ve 2,4-dinitrofenilhidrazin (0,19 g, 2 mmol), etanol (4 mL) ve H₂SO₄ (1 mL) içerisinde çözüldü. Karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun gidişatı TLC kontrol edildi. Daha sonra karışım üzerine 20 mL saf su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Kahve renkli katı madde önce sıcak su daha sonra hekzan ile yıkandı. Verim %46 (0,295 g).



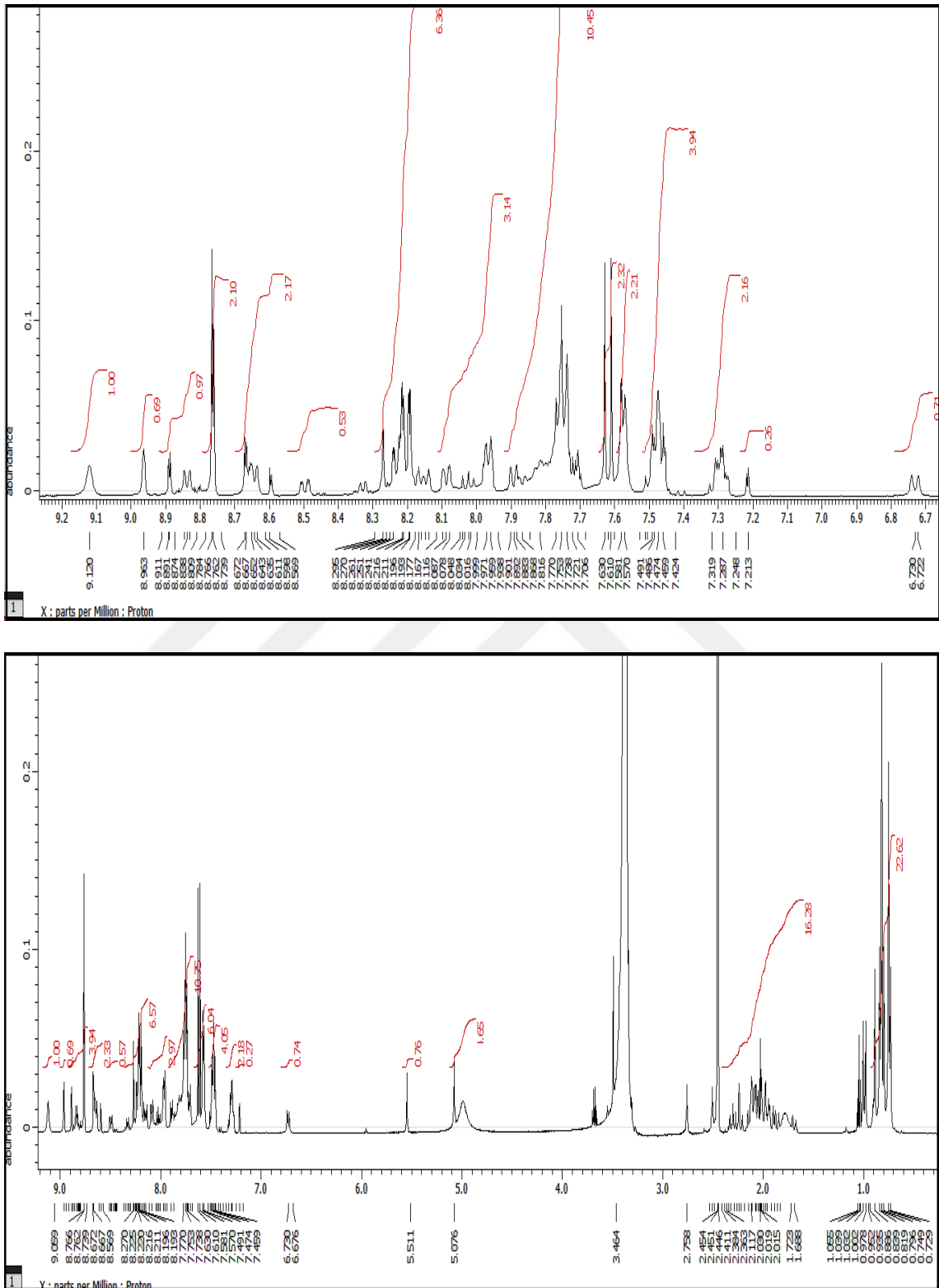
Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

FT-IR (KBr, v, cm⁻¹): HT-18 bileşiğine ait spektrumda (Şekil 4.41); 3363 cm⁻¹ ve 3318 cm⁻¹ de bileşiğin yapısına ait amin (NH₂) ve amid (NH) gruplarının gerilme titreşimleri görülmektedir, ayrıca, aromatik (C-H) gerilme titreşimleri 3070 cm⁻¹, alifatik (C-H) titreşimleri ise 2958 cm⁻¹ de görülmektedir. 1618-1424 cm⁻¹ arasında görülen çoklu bandlar ise hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimlerinden kaynaklanır. 1503 cm⁻¹ ve 1335 cm⁻¹ deki kuvvetli bandlar bileşiğin yapısında bulunan -NO₂ ve -SO₂ gruplarından kaynaklanmaktadır.

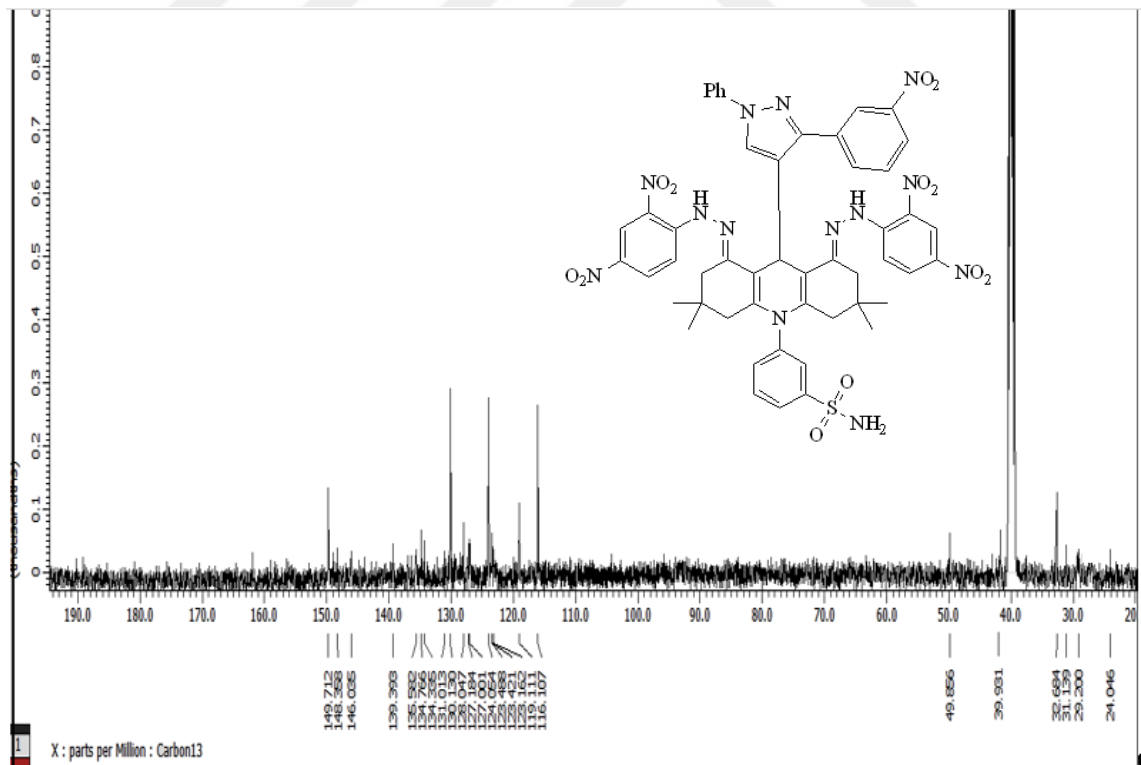
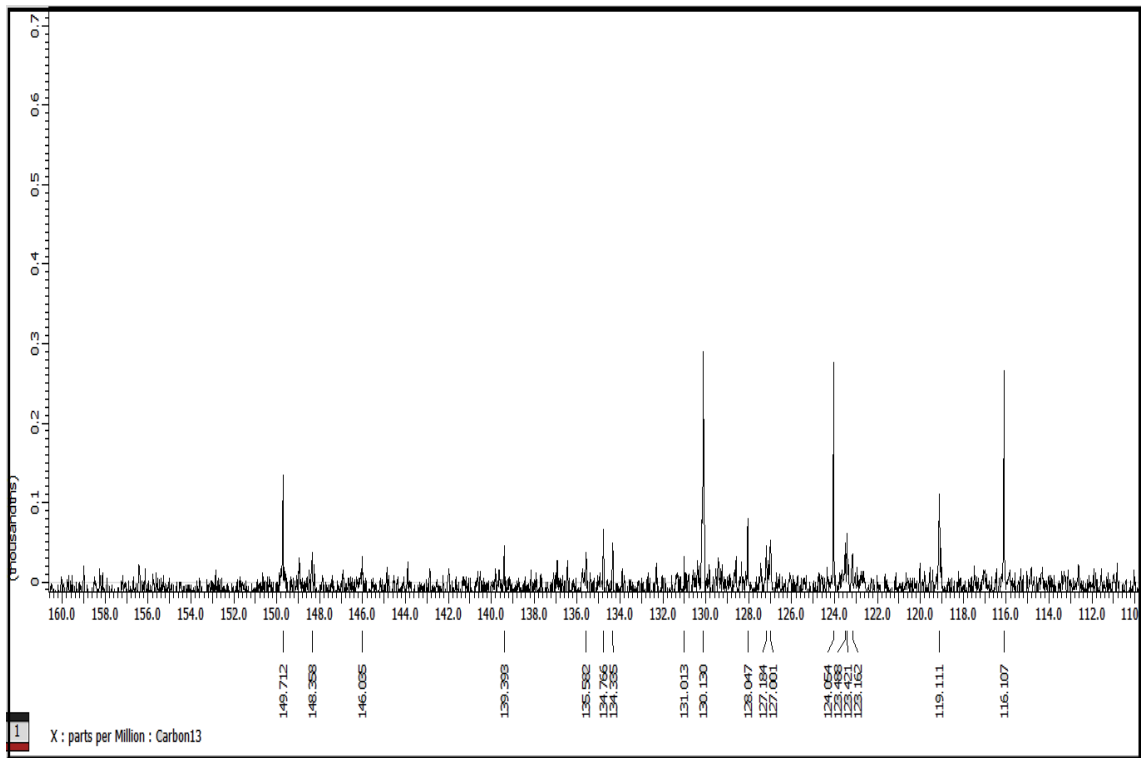


Şekil 4.41. HT-18 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-18 bileşiğine ait spektruma (Şekil 4.42) bakıldığında; pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı protona ait sinyal $\delta=8,76$ ppm' de (1H, s) olarak görülmektedir. $\delta=9,06-6,73$ ppm aralığında görülen çoklu sinyaller ise (19H, m) bileşiğin yapısındaki aromatik halka protonlarından kaynaklanır. $\delta=5,07$ ppm de akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı protonu görülmektedir. $\delta=7,63$ ppm' deki sinyaller (2H, d) amit grubunun 2 adet protonlarından olduğu anlaşılmaktadır. $\delta=7,57$ ppm' deki sinyaller ise (2H, d) sülfanilamit grubunun 2 adet protonu göstermektedir. $\delta=2,38-1,68$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise (8H, m) akridin halkasının alifatik karbonlarına ait protonlardan kaynaklanmaktadır. Bileşikte 4 adet metil grubuna ait protonların sinyalleri ise $\delta=0,96$ ve $\delta=0,72$ ppm aralığında (12H, s) verdikleri anlaşılmaktadır.



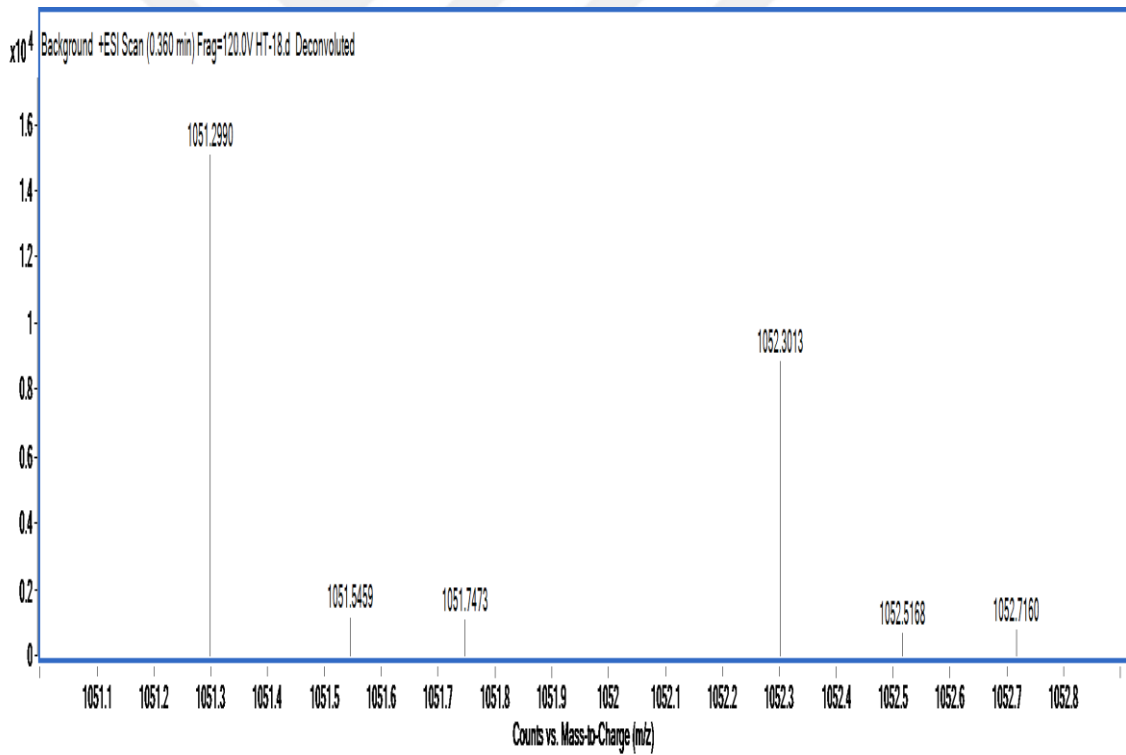
Şekil 4.42. HT-18 bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 4.43. HT-18 bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): HT-18 bileşiminin spektruma (Şekil 4.43) bakıldığında; pirazol halkasına ait C_3 karbonuna ait sinyal $\delta=149,7$ ppm' de görülmektedir. $\delta=148,3$ ppm' deki sinyaller akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarına ait olduğu düşünülmektedir. Yapıdaki $\text{C}=\text{N}$ ise $\delta=145,0$ ppm' de sinyal vermiştir. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonlarının $\delta=116,1$ ppm' de sinyaller verdikleri görülmüştür. $\delta=139,3$ - $119,1$ ppm aralığındaki sinyaller diğer aromatik halka karbonlarını göstermektedir. Akridin halkasına ait alifatik karbonları ise (C_2 - C_7 , C_4 - C_5 , C_9 ile C_3 - C_6) sırasıyla $\delta=49,8$ ppm, $\delta=39,9$ ppm, $\delta=32,6$ ppm ve $\delta=31,1$ ppm' de sinyaller vermiştir. Bileşimin metil karbonlarının sinyalleri $\delta=29,2$ ppm ve $\delta=24,0$ ppm aralığında görülmüştür.

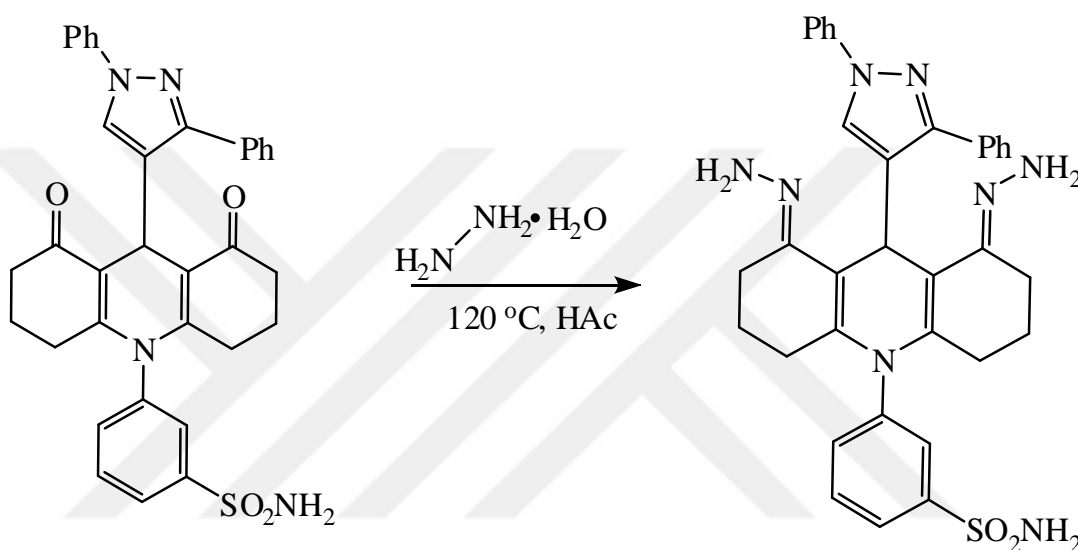
Kütle spektrumu: HT-18 bileşimine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.44); $1051,29$ m/z da görülen moleküler iyon piki, bileşimin molekül kütlesi ($1052,04$) ile tam olarak örtüşmektedir.



Şekil 4.44. HT-18 bileşimine ait kütle spektrumu.

4.3.12. 3-((1E,8E)-9-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-dihidrazin-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-19) bileşiğinin sentezi

HT-12 bileşiğinin (0,590 g, 1 mmol) ve hidrazinhidrat (0,1 mL, 2 mmol), 1 mL HAc içerisinde 120 °C de karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Daha sonra karışım üzerine 20 mL saf su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Sarı renkli katı madde önce sıcak su daha sonra hekzan ile yıkandı. Verim %82 (0,508 g).

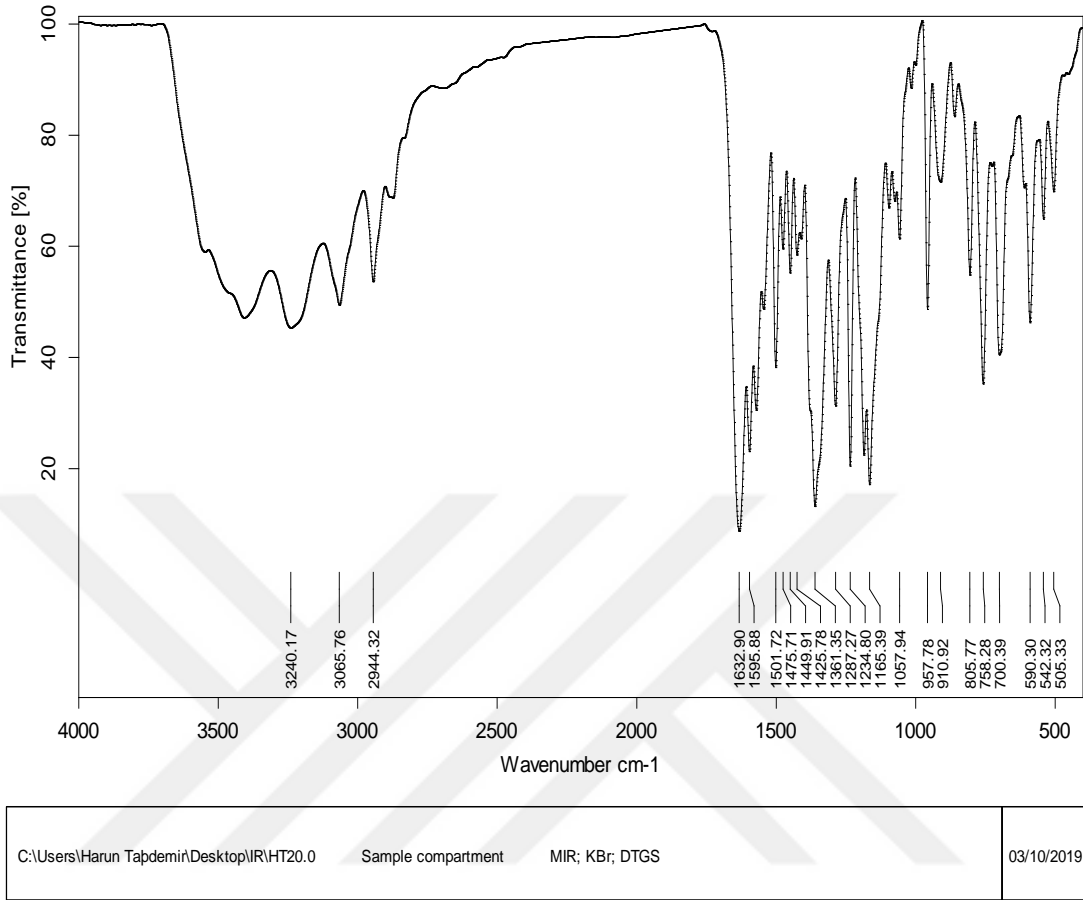


HT-12

HT-19

Bileşiğin yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

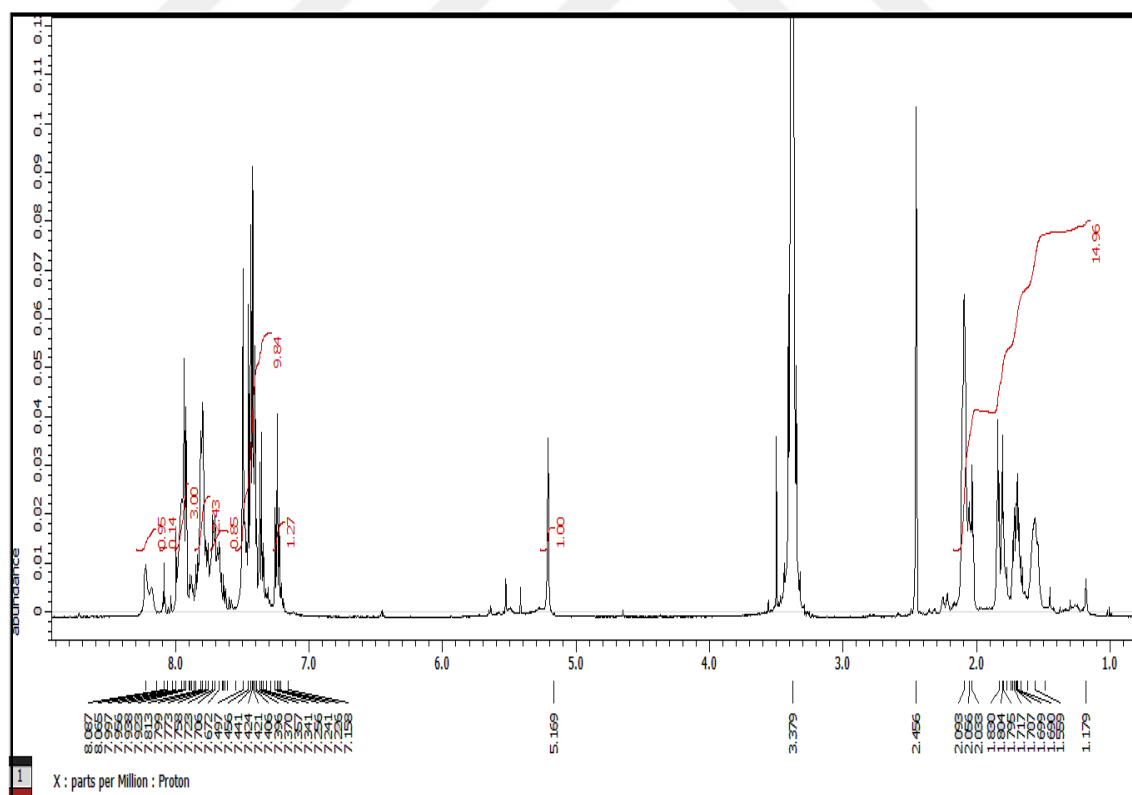
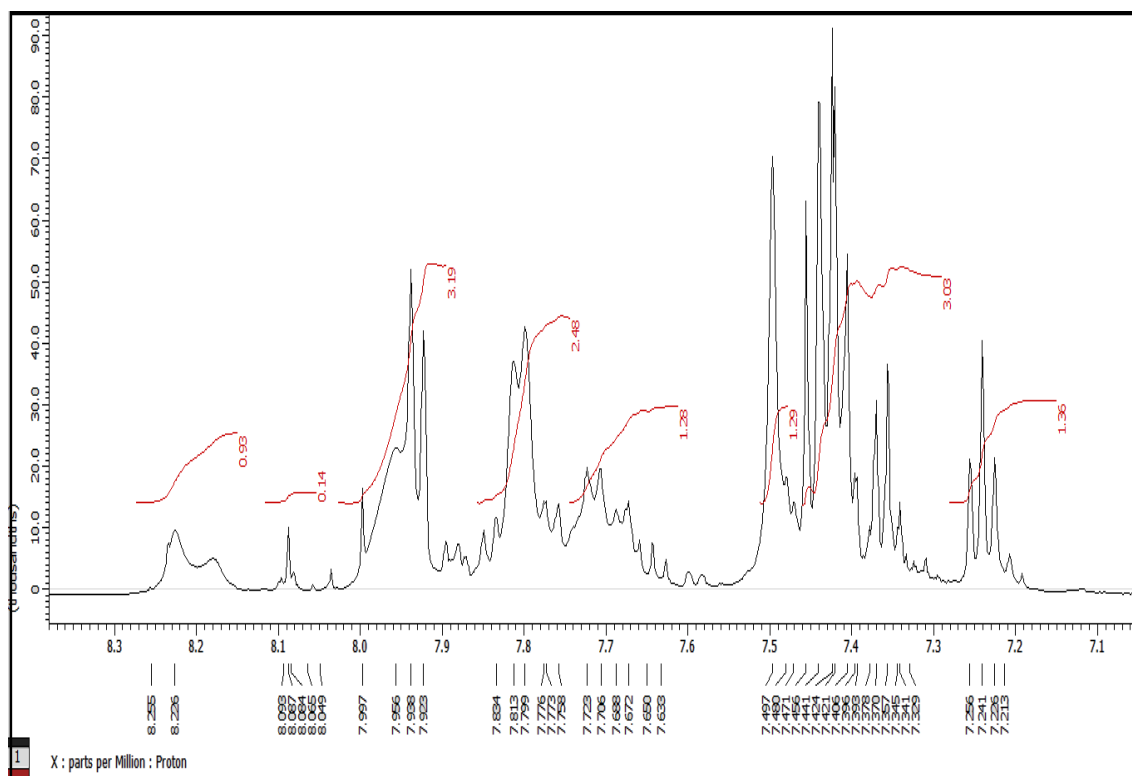
FT-IR (KBr, ν, cm⁻¹): HT-19 bileşiğine ait spektruma (Şekil 4.45) bakıldığında; 3410 cm⁻¹ ve 3240 cm⁻¹ de görülen bandlar bileşiğin yapısındaki amin (NH₂) ve amid (NH) gruplarına ait gerilme titreşimleridir. Ayrıca, aromatik (C-H) gerilme titreşimleri 3066 cm⁻¹, alifatik (C-H) titreşimleri ise 2944 cm⁻¹ de gözlenmektedir. 1633-1450 cm⁻¹ arasındaki bandlar hetero aromatik ve aromatik çiftli (C=N ve C=C) bağların gerilme titreşimlerini, 1361 cm⁻¹ de görülen kuvvetli band ise bileşiğe ait -SO₂ grubundan kaynaklanmaktadır.



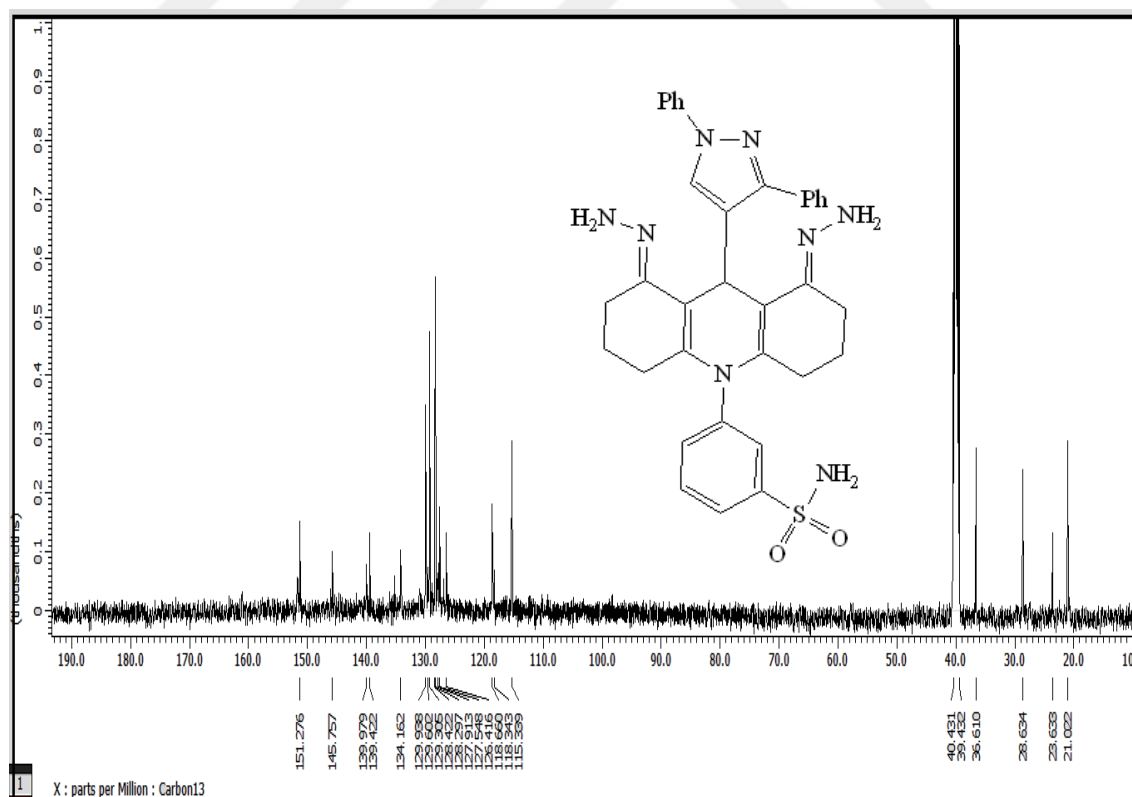
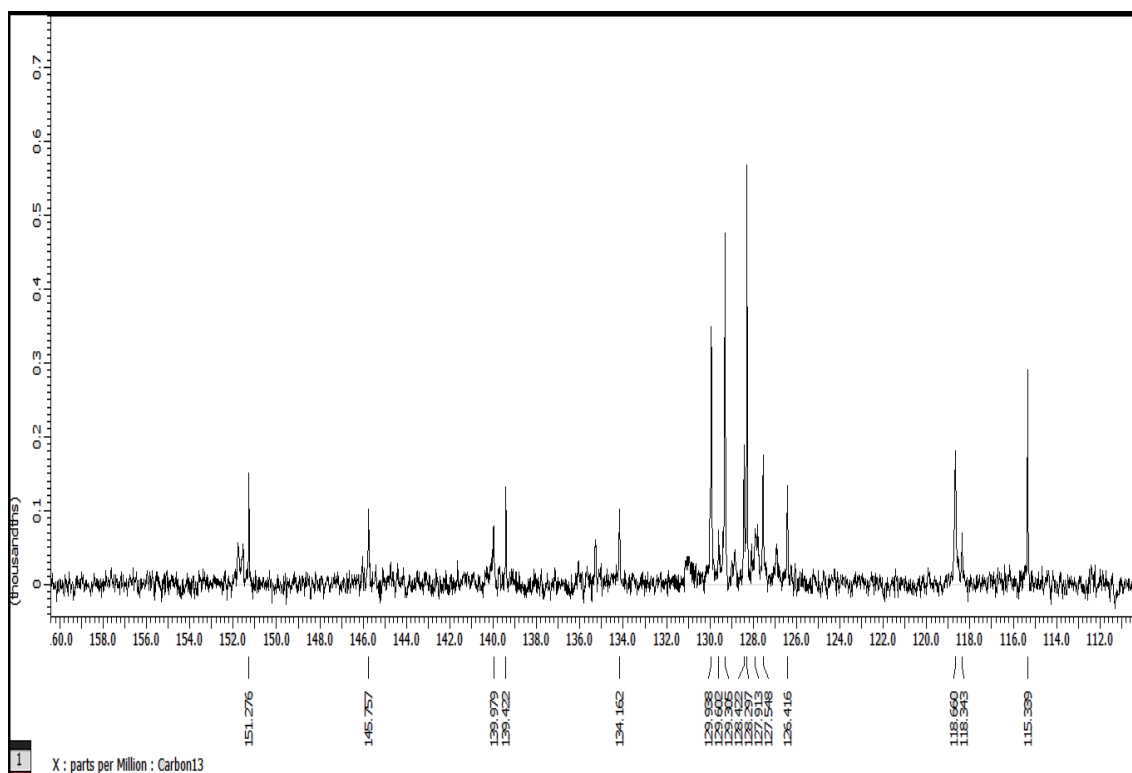
Page 1/1

Şekil 4.45. HT-19 bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-19 bileşiğine ait spektruma (Şekil 4.46) bakıldığında; pirazol halkasının C₅ karbonuna bağlı protona ait sinyal $\delta=7,49$ ppm' de (1H, s) olarak görülmektedir. $\delta=8,25-7,21$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller (14H, m) bileşiğin yapısındaki aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. Akridin halkasına ait C₉ karbonuna bağlı protonun $\delta=5,16$ ppm (1H, s) sinyal verdiği görülmektedir. $\delta=2,09-1,58$ ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise (12H, m) bileşikteki akridin halkasında bulunan alifatik protonlardan kaynaklanmaktadır. $\delta=7,79$ ppm' deki sinyaller (2H, d) sülfanilamit grubunun 2 adet protonu işaret etmektedir. $\delta=7,93$ ppm' deki (4H, d) yapıdaki N-H grubuna ait protonları göstermektedir.



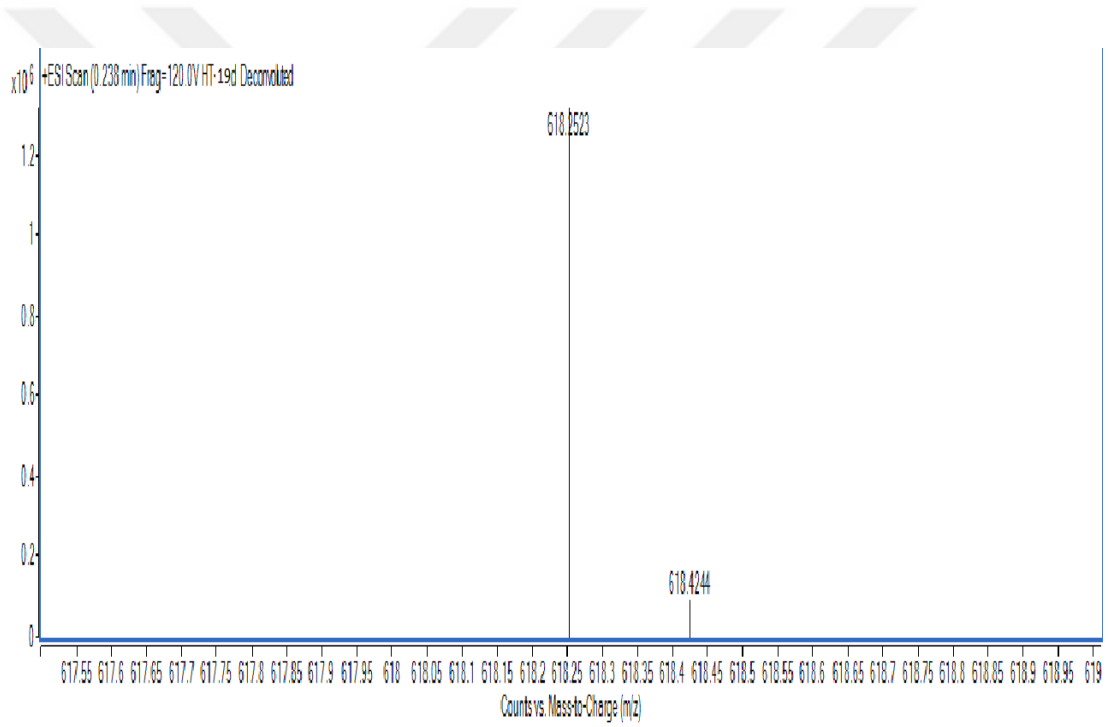
Şekil 4.46. HT-19 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.47. HT-19 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

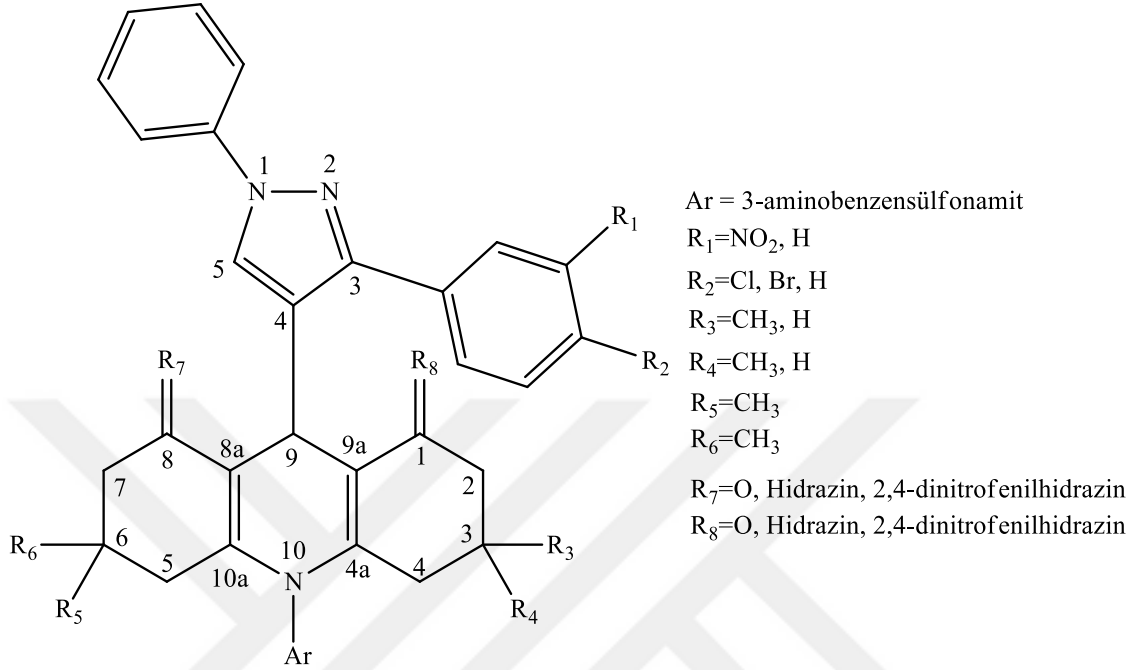
¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): HT-19 bileşiğine ait spektruma (Şekil 4.47) bakıldığında; pirazol halkasına ait C₃ karbonu $\delta=151,2$ ppm' de görülmektedir. $\delta=139,9$ ppm' deki sinyaller akridin halkasının C_{4a} ve C_{10a} halka karbonlarına ait olduğu düşünülmektedir. Yapıdaki C=N, ise $\delta=145,7$ ppm' de sinyal vermiştir. Akridin halkasının 8a ve 9a halka karbonları $\delta=115,3$ ppm' de sinyaller vermiştir. $\delta=139,4-118,3$ ppm aralığındaki sinyaller diğer aromatik halka karbonlarını göstermektedir. Akridin halkasına ait alifatik karbonları (C₂-C₇, C₄-C₅, C₉ ile C₃-C₆) sırasıyla $\delta=36,6$ ppm, $\delta=28,6$ ppm, $\delta=23,6$ ppm ve $\delta=21,0$ ppm' de sinyaller vermiştir.

Kütle spektrumu: HT-19 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 4.48); 618,25 m/z' da görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi (618,75) ile tam olarak örtüşmektedir.

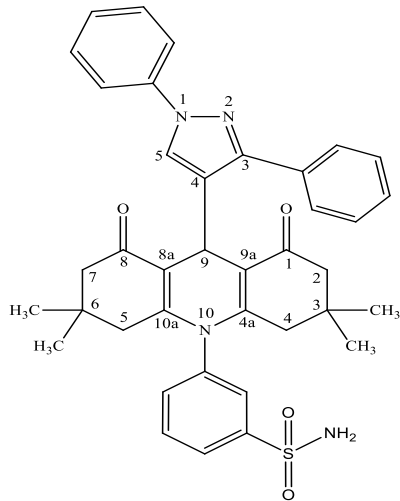


Şekil 4.48. HT-19 bileşiğine ait kütle spektrumu.

5. BULGULAR



5.1. 3-(9-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-8) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₃₈H₃₈N₄O₄S

MA: 646,80 g / mol

EN: 274-276 °C

Verimi: %61

Rengi: Sarı

HT-8 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

FT-IR (KBr, v, cm⁻¹): 3468 (Gerilme, N-H), 3066 (Gerilme, Ar-C-H), 2958 (Gerilme, alifatik-C-H), 1639 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=C, C=N), 1364 (Gerilme -SO₂).

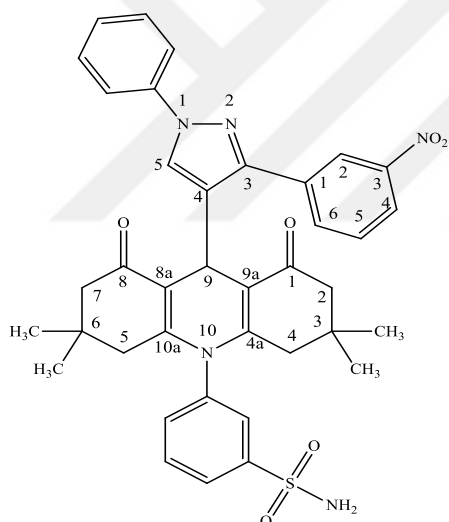
¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): 7,57 (1H, s, pirazol-C₅H), 7,96-7,24 (14H, m, aromatik-H), 5,14 (1H, s, akridin-C₉H), 8,11 (2H, s, -NH₂), 2,15-1,56 (8H, m, akridin-alifatik-H), 0,80-0,72 (12H, s, 4 metil-H).

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): 195,7 (karbonil, C=O), 151,1 (akridin, C_{4a} ve C_{10a}), 149,5 (pirazol-C₃), 114,6 (akridin, 8a ve 9a) ve 139,9-120,1 (diğer, Ar-C'ları), 49,9 (akridin-C₂, C₇), 40,2 (akridin-C₄, C₅), 32,5 (akridin-C₉), 30,1 (akridin-C₃, C₆) ve 27,2 (metil-C' lar).

Kütle spektrumu: 646,26 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (646,80) ile örtüşmektedir.

5.2. 3-(3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,8-dikso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-9)

Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₃₈H₃₇N₅O₆S

MA: 691,80 g/mol

EN: 254-255 °C

Verimi: %81

Rengi: Açık Sarı

HT-9 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3321 (Gerilme-NH₂), 3051 (Gerilme, Ar-CH), 2960 (alifatik-CH), 1643 (karbonil grupları, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1501 (-NO₂ grubu), 1364 (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): 9,12 (1H, s, pirazol-C₅H), 8,64-7,27 (14H, m, aromatik-H), 5,13 (1H, s, akridin-C₉H), 8,24 (2H, d, NH₂ Grubu), 2,11-1,69 (8H, m, akridin-alifatik-H), 0,81-0,78 (12H, s, 4 metil-H).

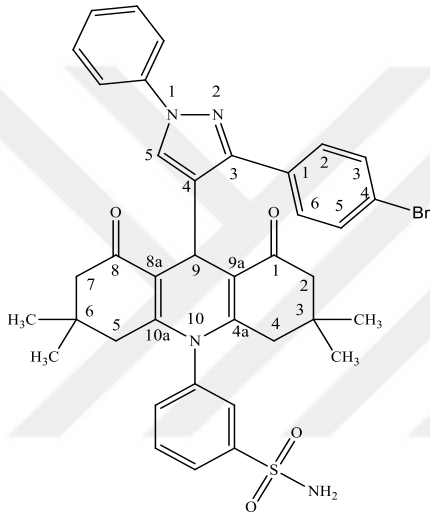
¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): 196,0 (karbonil, C=O grubu), 149,7-148,9 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 148,3 (C₃-NO₂), 139,8-119,1 (pirazol halka karbonları), 114,4 (akridin, 8a ve 9a), 139,3-

122,6 (diğer-Ar-C'ları), 49,8 (akridin-C₂, C₇), 40,2 (akridin-C₄, C₅), 32,6 (akridin-C₉), 29,4 (akridin-C₃, C₆), 27,3-25,6 (metil C'ları).

Kütle spektrumu: 691,24 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (691,80) ile örtüşmektedir.

5.3. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-10)

Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₃₈H₃₇BrN₄O₄S

MA: 725,69 g/mol

EN: 244-255 °C

Verimi: %82

Rengi: Açık Sarı

HT-10 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

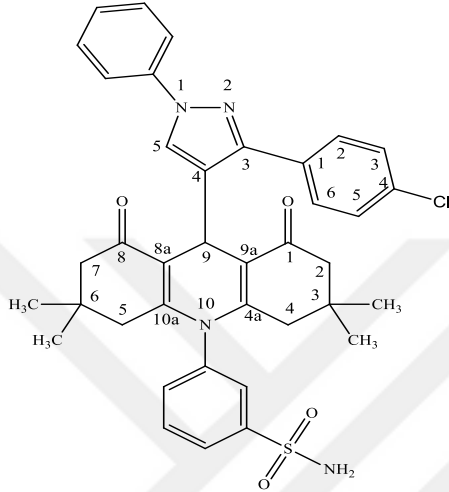
FT-IR (KBr, v, cm⁻¹): 3415 (gerilme-NH₂), 3059 (gerilme, Ar-CH), 2961 (alifatik-CH), 1643 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1362 (-SO₂).

¹H-NMR (DMSO, δ, ppm): 7,56 (1H, s, pirazol-C₅H), 8,13-7,09 (13H, m, Ar-H), 5,11 (1H, s, akridin-C₉H), 7,62 (2H, s, sülfonilamid grubuna ait 2 adet protonu), 2,24-1,77 (8H, m, akridin, alifatik-CH), 0,81-0,73 (12H, s, -CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ, ppm): 195,9 (karbonil, C=O), 150,0 (akridin, C_{4a} ve C_{10a}), 121,2 (C₄-Br), 149,8 (pirazol halka karbonları), 118,8 (akridin 8a ve 9a) ve 139,8-125,8 (diğer Ar-C'lar), 49,9 (akridin-C₂, C₇), 40,2 (akridin-C₄, C₅), 32,6 (akridin-C₉), 29,2 (akridin-C₃, C₆) ve 27,0 (metil-C'lar).

Kütle spektrumu: 724,17 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (725,69) ile örtüşmektedir.

**5.4. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-dikso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-11)
Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması**



Molekül Formülü: C₃₈H₃₇ClN₄O₄S

MA: 681,24 g/mol

EN: 254-255°C

Verimi: %74

Rengi: Sarı

HT-11 bileşiğine ait spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

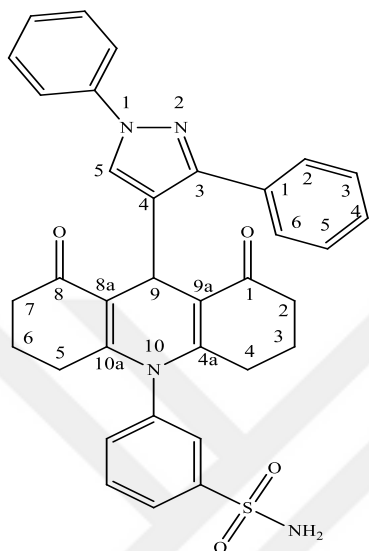
FT-IR (KBr, v, cm⁻¹): 3395 (gerilme-NH₂), 3062 (Ar-CH), 2957 (alifatik-CH), 1642 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1361 (-SO₂, grubunu).

¹H-NMR (DMSO, δ, ppm): 8,10 (1H, s, pirazol-C₃H), 9,63-7,23 (13H, m, Ar-H), 5,06 (1H, s, akridin-C₉H), 8,20 (2H, d, sülfonilamit-NH), 2,09-1,76 (8H, m, akridin, alifatik-H'ları), 0,80-0,74 (12H, s, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ, ppm): 195,8 (karbonil, C=O), 157,4-149,5 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 149,9 (pirazol-C₃), 132,5 (C₄-Cl), 114,5 (akridin-8a ve 9a), 139,8-127,8 (diğer, Ar-C'ları), 49,9 (akridin-C₂, C₇), 40,4 (akridin-C₄, C₅), 32,6 (akridin-C₉), 30,1 (akridin-C₃, C₆) ve 28,5 (metil-C' lar).

Kütle spektrumu: 680,22 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (681,24) ile örtüşmektedir.

5.5. 3-(9-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-1,8-dioksa-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-12) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₃₄H₃₀N₄O₄S

MA: 590,69 g/mol

EN: 203-204 °C

Verimi: %87

Rengi: Açık Kahverengi

HT-12 bileşiğinin ait spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

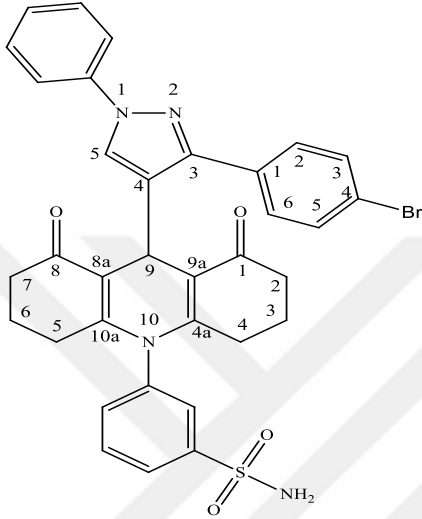
FT-IR (KBr, v, cm⁻¹): 3371 ve 3201 cm⁻¹ de (Gerilme-NH₂), 3066 (Gerilme, Ar-CH), 2952 (alifatik-CH), 1628 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1364 (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ, ppm): 7,49 (1H, s, pirazol-C₅H), 8,25-7,23 (14H, m, Ar-H), 5,16 (1H, s, akridin-C₉H), 7,95 (2H, d, sülfonilamit-NH), 2,14-1,56 (12H, m, akridin, alifatik-H'ları).

¹³C-NMR (DMSO, δ, ppm): 195,9 (karbonil, C=O), 151,2 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 145,7 (Pirazol-C₃), 115,3 (Akridin-8a ve 9a), 139,4-118,6 (diğer, Ar-C'ları), 36,6 (akridin-C₂, C₇), 28,6 (akridin-C₄, C₅), 23,6 (akridin-C₉) ve 21,1 (akridin-C₃, C₆).

Kütle spektrumu: 590,19 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (590,69) ile örtüşmektedir.

5.6. 3-(9-(3-(4-bromofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-13) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: $C_{34}H_{29}BrN_4O_4S$

MA: 669,59 g/mol

EN: 283-284 °C

Verimi: %58

Rengi: Açık Sarı

HT-13 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

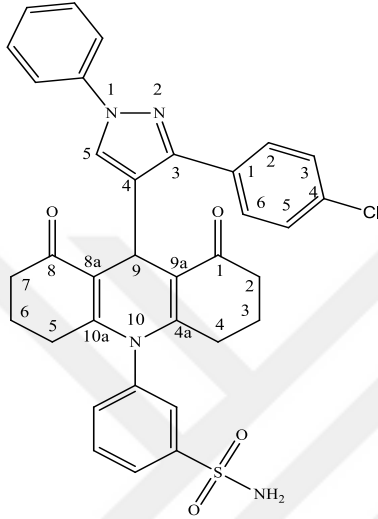
FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3389 ve 3195 (Gerilme- NH_2), 3066 (Gerilme, Ar-CH₃), 2955 (alifatik-CH), 1642 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1364 (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): 7,9 (1H, s, pirazol-C₅H), 8,25-7,24 (13H, m, Ar-H), 5,12 (1H, s, akridin-C₉H), 7,61 (2H, d, sülfonilamit-NH), 2,09-1,61 (12H, m, akridin, alifatik-H).

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): 196,0 (karbonil, C=O), 151,7 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 149,9 (pirazol-C₃), 118,8 (akridin-8a ve 9a), 139,9-115,4 (diğer, Ar-C'lar), 36,5 (akridin-C₂, C₇), 28,6 (akridin-C₄, C₅), 24,5 (akridin-C₉) ve 21,0 (akridin-C₃, C₆).

Kütle spektrumu: 670,10 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (669,59) ile örtüşmektedir.

5.7. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-14) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₃₄H₂₉ClN₄O₄S

MA: 625,14 g/mol

EN: 265-267 °C

Verimi: %84

Rengi: Açık Kahverengi

HT-14 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

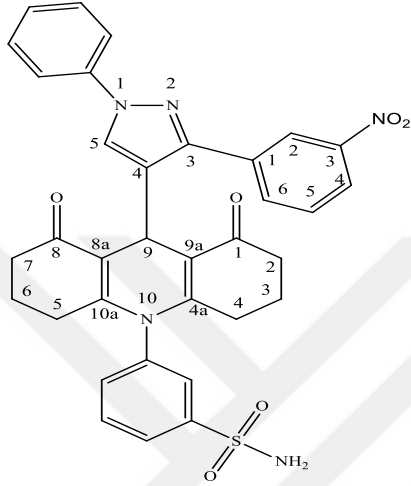
FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3293 ve 3155 (Gerilme-NH₂), 3066 (Gerilme, Ar-CH), 2955 (alifatik-CH), 1642 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1363 (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): 7,81 (1H, s, pirazol-C₅H), 8,24-7,23 (13H, m, Ar-H), 5,12 (1H, s, akridin-C₉H), 7,94 (2H, d, sülfonilamit-NH), 2,09-1,61 (12H, m, akridin, alifatik-H).

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): 196,0 (karbonil, C=O), 151,7 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 134,2 (C₄-Br), 149,7 (pirazol-C₃), 118,8 (akridin-8a ve 9a), 139,9-126,6 (diğer, Ar-C'larI), 36,5 (akridin-C₂, C₇), 28,6 (akridin-C₄, C₅), 23,5 (akridin-C₉) ve 21,0 (akridin-C₃, C₆).

Kütle spektrumu: 624,16 m/z' da görülen pik, bileşiğın moleköl kütleği (625,14) ile örtüşmektedir.

5.8. 3-(9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-15) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₃₄H₂₉N₅O₆S

MA: 635,69g/mol

EN: 266-268 °C

Verimi: %84

Rengi: Açık sarı

HT-15 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

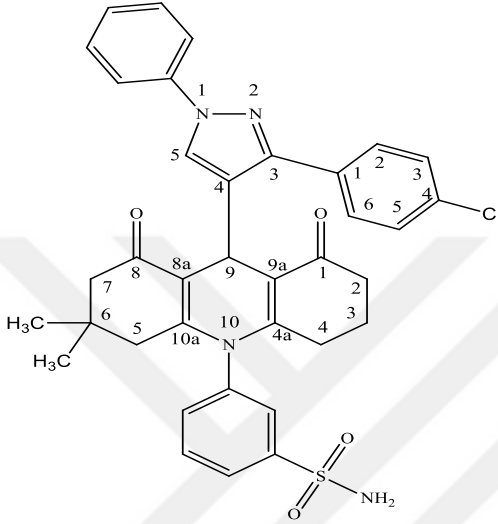
FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3457 ve 3300 (Gerilme-NH₂), 3076 (Gerilme, Ar-CH), 2954 (alifatik-CH), 1637 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1502 (NO₂ titreşimleri), 1341 (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): 9,08 (1H, s, pirazol-C₅H), 8,60-7,26 (13H, m, Ar-H), 5,12 (1H, s, akridin-C₉H), 8,22 (2H, d, sülfonilamit-NH), 2,18-1,64 (12H, m, akridin, alifatik-H'lar).

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): 196,2 (karbonil, C=O), 151,8 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 148,3 (C₃-NO₂), 148,7 (pirazol-C₃), 118,9 (akridin-8a ve 9a), 139,8-122,6 (diğer, Ar-C'ları), 36,5 (akridin-C₂, C₇), 28,5 (akridin-C₄, C₅), 23,7 (akridin-C₉) ve 21,1 (akridin-C₃, C₆).

Kütle spektrumu: 635,18 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (635,69) ile örtüşmektedir.

5.9. 3-(9-(3-(4-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3,3-dimetil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-otahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-16) Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₃₆H₃₃ClN₄O₄S

MA: 653,19g/mol

EN: 154-156 °C

Verimi: %62

Rengi: Soluk Sarı

HT-16 bileşiminin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

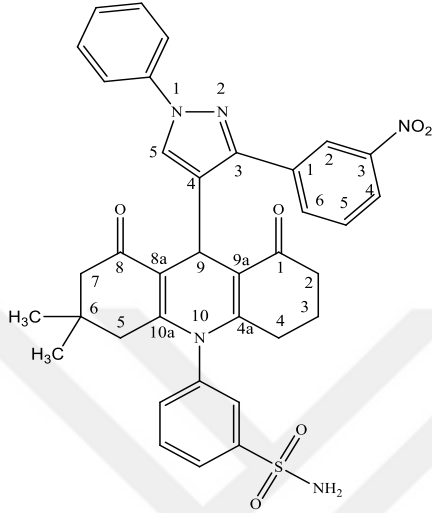
FT-IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3414 (Gerilme-NH₂), 3066 (Gerilme, Ar-CH), 2956 (alifatik-CH), 1642 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1360 (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ, ppm): 9,64 (1H, s, pirazol-C₅H), 8,23-7,22 (13H, m, Ar-H), 5,10 (1H, s, akridin-C₉H), 8,17 (2H, d, sülfonilamid grubuna ait 2 adet protonu), 2,10-1,54 (10H, m, akridin, alifatik-H), 0,99-0,73 (2 adet metil, 6H, s).

¹³C-NMR (DMSO, δ, ppm): 198,1 (karbonil, C=O), 157,4 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 134,0 (C₄-Cl), 131,6 (pirazol-C₃), 116,1 (akridin-8a ve 9a), 139,0-120,1 (diğer, Ar-C'leri), 65,5 (akridin-C₂, C₇), 51,9 (akridin-C₄, C₅), 32,8 (akridin-C₉), 30,2 (akridin-C₃, C₆) ve 28,5 (metil-C'ler).

Kütle spektrumu: 652,19 m/z' da görülen pik, bileşimin molekül kütlesi (653,19) ile örtüşmektedir.

**5.10. 3-(3,3-dimetil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9*H*)-il) benzensülfonamid (HT-17)
Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması**



Molekül Formülü: C₃₆H₃₃N₅O₆S

MA: 663,74g/mol

EN: 239-240 °C

Verimi: %82

Rengi: Soluk Sarı

HT-17 bileşiminin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

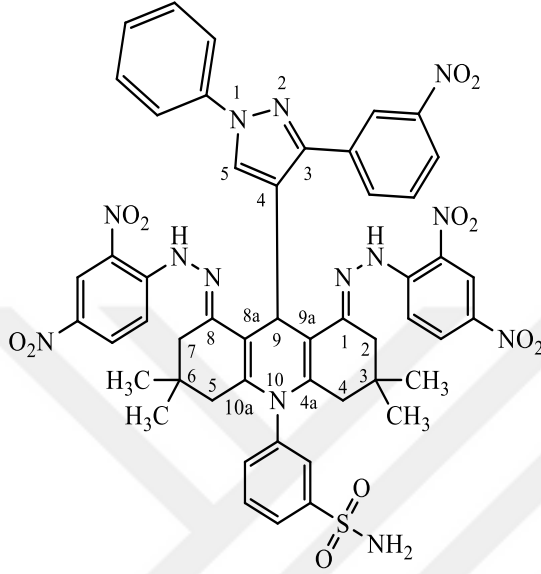
FT-IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3458 ve 3296 (Gerilme-NH₂), 3072 (Gerilme, Ar-CH), 2954 (alifatik-CH), 1641 (karbonil, C=O), 1600-1450 (Gerilme, C=N ve C=C), 1502 (-NO₂ grubu), 1341 (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ , ppm): 7,26 (1H, s,pirazol-C₅H), 9,09-7,20 (13H, m,Ar-H), 5,11 (1H, s, akridin-C₉H), 8,21 (2H, d, sülfonilamid grubuna ait 2 adet protonu), 2,20-1,68 (10H, m, akridin, alifatik-H), 0,87-0,73 (6H, s,-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm): 195,9 (karbonil, C=O), 151,8 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 134,3 (C₃-NO₂), 135,5 (pirazol-C₃), 115,4 (akridin-8a ve 9a), 145,7-119,0 (diğer, Ar-C'ları), 49,8 (akridin-C₂, C₇), 36,5 (akridin-C₄, C₅), 32,6 (akridin-C₉), 28,5 (akridin-C₃, C₆), ve 23,7-21,1 (metil-C' lar).

Kütle spektrumu: 663,21 m/z' da görülen pik, bileşimin molekül kütlesi (663,74) ile örtüşmektedir.

5.11. 3-((1E,8E)-1,8-bis (2-(2,4-dinitrofenil) hidrazono)-3,3,6,6-tetrametil-9-(3-(3-nitrofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-18) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: C₅₀H₄₅N₁₃O₁₂S

MA: 1052,04 g/mol

EN: 148-150 °C

Verimi: %46

Rengi: Kahve rengi

HT-18 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

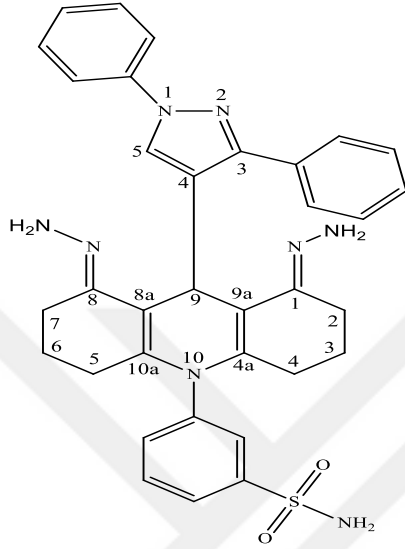
FT-IR (KBr, v, cm⁻¹): 3363 ve 3318 (Gerilme, NH₂ ve amid NH), 3070 (Gerilme, Ar-CH), 2958 (alifatik-CH), 1618-1424 (Gerilme, C=N ve C=C), 1503 (-NO₂ grubu), (-SO₂ grubu).

¹H-NMR (DMSO, δ, ppm): 8,76 (1H, s, pirazol-C₅H), 9,06-6,73 (19H, m, Ar-H). 5,07 (1H, s, akridin-C₉H), 7,63 (2H, d, amit grubuna ait 2 adet protonu), 7,57 (2H, d, sülfonilamid grubuna ait 2 adet protonu), 2,38-1,68 (8H, m, akridin, alifatik-H'lar), 0,96-0,72 (12H, s, -CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, δ, ppm): 149,7 (pirazol-C₃), 148,3 (akridin-C_{4a} ve C_{10a}), 145,0 (C=N), 116,1 (akridin-8a ve 9a), 139,3-119,1 (diğer, Ar C'ları), 49,8 (akridin-C₂, C₇), 39,9 (akridin-C₄, C₅), 32,6 (akridin-C₉), 31,1 (akridin-C₃, C₆) ve 29,2-24,0 (metil-C'lar).

Kütle spektrumu: 1051,29 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (1052,04) ile örtüşmektedir.

5.12. 3-((1E,8E)-9-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-1,8-dihidrazin-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il) benzensülfonamid (HT-19) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Molekül Formülü: $C_{34}H_{34}N_8O_2S$

MA: 618,75 g/mol

EN: 249-250 °C

Verimi: %82

Rengi: Sarı

HT-19 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3410 ve 3240 (Gerilme, NH_2 ve NH), 3066 (Gerilme, Ar-CH), 2944 (alifatik-CH), 1633-1450 (Gerilme, $C=N$ ve $C=C$), 1361 ($-SO_2$ grubu).

1H -NMR (DMSO, δ , ppm): 7,49 (1H, s, pirazol- C_5 H), 8,25-7,21 (14H, m, Ar-H), 5,16 (1H, s, akridin- C_9 H), 2,09-1,58 (12H, m, akridin, alifatik-H'ları), 7,79 (sulfanilamid, 2H, d), 7,93 (amit, 4H, d).

^{13}C -NMR (DMSO, δ , ppm): 151,2 (pirazol- C_3), 139,9 (akridin- C_{4a} ve C_{10a}), 115,3 (akridin-8a ve 9a), 139,4-118,3 (diğer, Ar-C'ları), 36,6 (akridin- C_2 , C_7), 28,6 (akridin- C_4 , C_5), 23,6 (akridin- C_9) ve 21,0 (akridin- C_3 , C_6).

Kütle spektrumu: 618,25 m/z' da görülen pik, bileşiğin molekül kütlesi (618,75) ile örtüşmektedir.

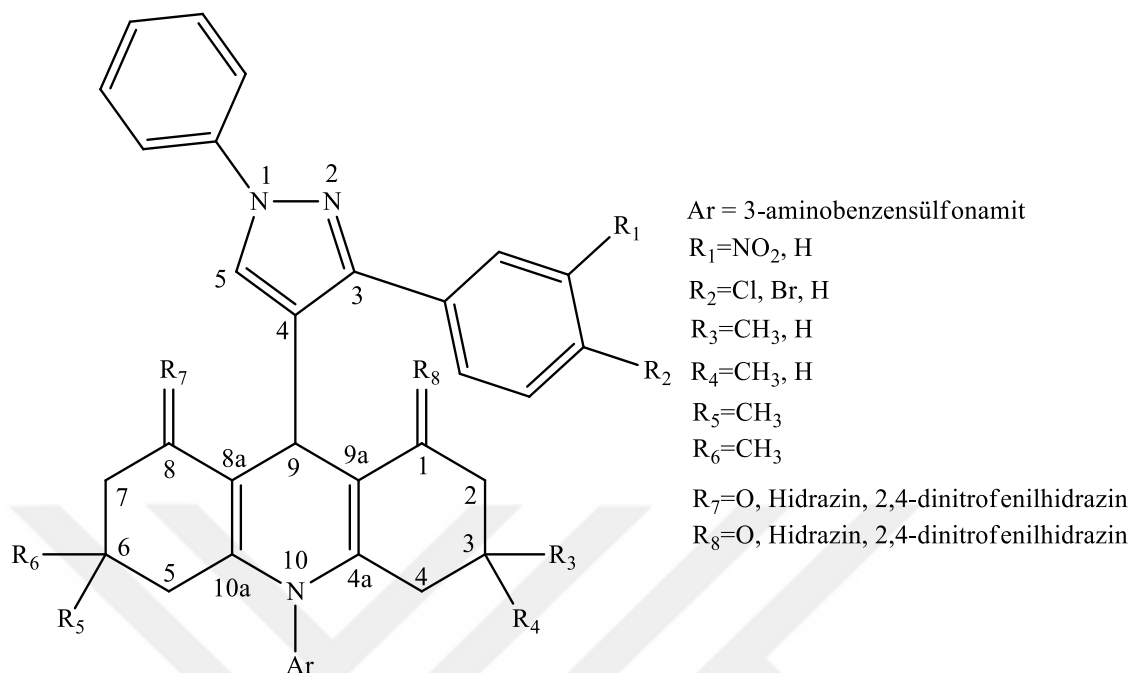
6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda çok bileşenli reaksiyon yöntemi kullanılarak literatürde rapor edilmeyen yeni pirazol-akridin türevleri sentezlendi. Reaksiyonlar THF içerisinde ve P-TSA katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde; tek bir kap içerisinde ilk olarak 1,3-diketon bileşiği olan 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion bileşiği ile pirazol-4-karbaldehit bileşiği reaksiyona girerek diketon ürününü ve oluşan ürüne bir diğer 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion bileşiği katılarak tetraketon bileşiğini oluşturmuştur. Son kademe de ise bir amin olarak 3-aminobenzensulfonamid bileşiği tetraketonla halkalaşarak pirazol-akridin bileşiğini oluşturmaktadır. Elde edilen pirazol-akridin bileşikler etanol-su çözücü karışımı ile kristallendirildi. Saflaştırılmış ürün spektroskopik (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle) spektrum metodlarından yararlanılarak yapıları aydınlatıldı.

Yapısında sülfanamid grubu içeren yeni pirazol-akridin bileşiklerinin pek çok biyolojik özellik göstereceği düşünülmektedir. Çünkü üzerinde bulundurduğu sülfamid grubu 20. yüzyılın başından bugüne ilaçların önemli temel üyesini oluşturmaktadır. Bu sülfamid ilaçları zatürrenin, üriner kanal enfeksiyonlarının, bağırsak enfeksiyonlarının, solunum yolu enfeksiyonlarının ve glukom hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.

Glukom, göz içi basıncın yükselmesiyle gözde fonksiyonel bozukluklar meydana getiren bir hastalıktır (Sourdon vd., 2001). Glukom tedavisinde başvurulan en gözde yöntemlerin başında, karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımı gelmektedir. İlk karbonik anhidraz inhibitörler 1940 lı yıllarda sentezlenmiştir. İlerleyen çalışmalarda inhibisyon etkisi yüksek olan karbonik anhidraz inhibitörleri sentezlenmiş ve halen glukom tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat yan etkisi olmayan bir inhibitör bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda farklı sülfonamid gruplarına sahip birçok pirazol-3,4-dikarboksamid türevleri sentezlenerek karbonik anhidraz (CA I ve CA II) izoenzimlerinin üzerindeki inhibisyon etkileri incelenmiştir. Bazı moleküllerin bu enzimler üzerinde kuvvetli inhibisyon etkiler gösterdikleri rapor edilmiştir (Mert vd., 2015).

Dolayısıyla sentezlerini gerçekleştirdiğimiz yeni pirazol-akridin türevlerinin de gelecekte ilaç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.



Elde edilen bileşikler için FT-IR spektrumu verileri incelendiğinde, genel olarak, amin (NH₂/NH) grupları, 3546-3414 cm⁻¹ bandlarında sinyaller vermektedir. Aromatik-CH bandlarının da 3067-3062 cm⁻¹ aralığında sinyaller verdikleri görülmüştür. 2960-2822 cm⁻¹ aralığında ise alifatik-CH çoklu band sinyallerinin görüldüğü anlaşılmaktadır. Bileşiklerdeki karbonil grupları ise genel olarak 1699-1656 cm⁻¹ aralığında sinyal vermektedir. Diğer yandan 1600-1450 cm⁻¹ aralığında görülen bandlar ise aromatik ve heteroaromatik çiftli (C=C, C=N) bağlardan kaynaklanmaktadır.

¹H-NMR spektrumu verileri incelendiğinde, pirazol halkasının C₅H protonu δ=8,24-7,48 ppm aralığındaki sinyaller bir protonluk singlet olarak gözlemlenmektedir. δ=8,65-7,21 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik halkaya ait protonları göstermektedir. δ=5,40-5,11 ppm aralığında görülen singlet sinyalin akridin halkasına ait C₉H protonundan kaynaklanmaktadır. Bileşiğin yapısında buluna metil gruplarındaki protonların ise δ=0,90-0,71 ppm aralığında singlet sinyaller verdikleri görülmüştür.

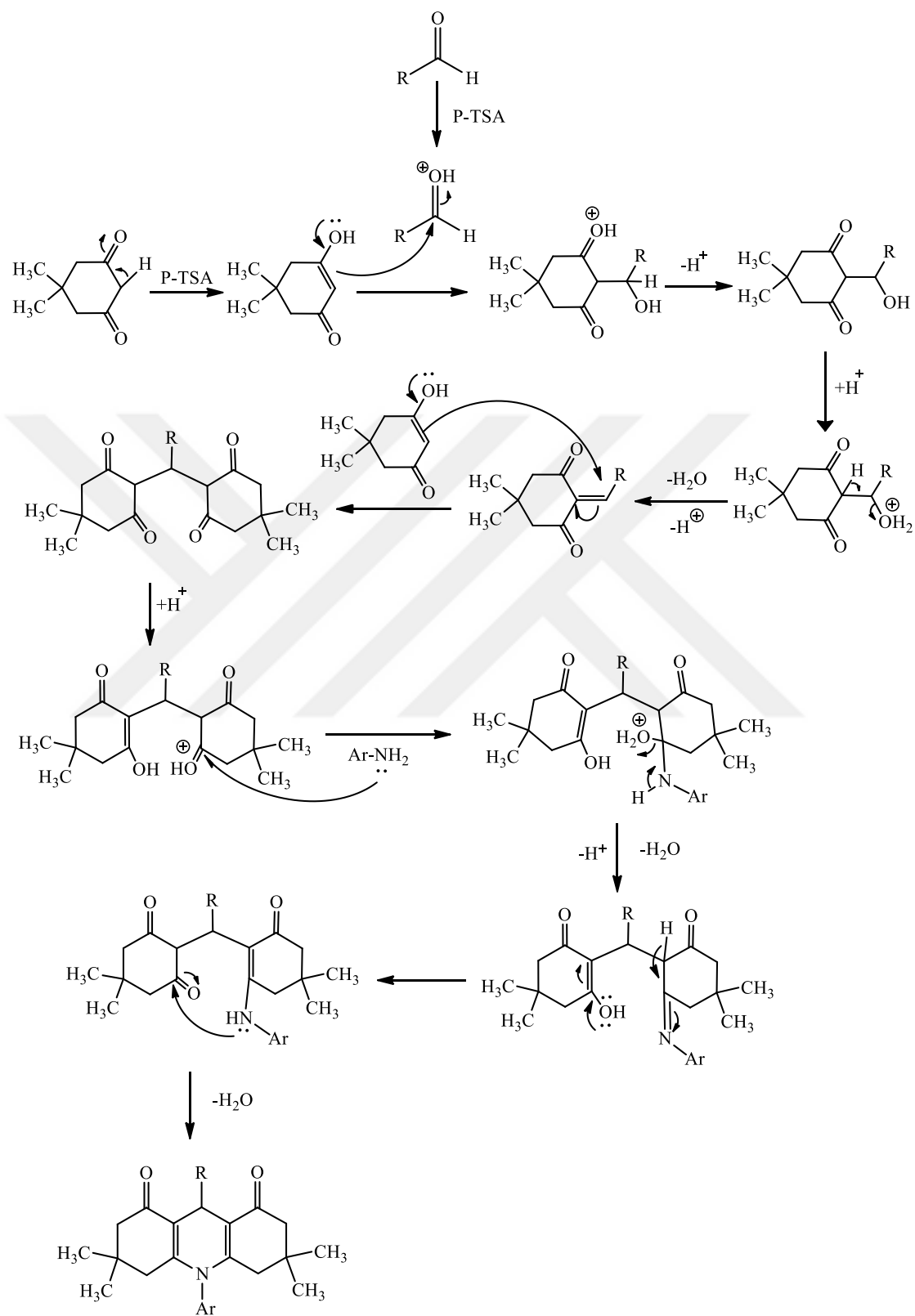
¹³C-NMR spektrum verileri incelendiğinde, keton gruplarına ait karbonillerin (C=O) δ=196,9-195,5 ppm de sinyaller verdiği gözlemlenmektedir. δ=150,0-145,7 ppm aralığındaki sinyaller akridin halkasındaki C_{4a} ve C_{10a} karbonlarını işaret etmektedir. Pirazol halkasının C₃ karbonu δ=147,5-143,0 ppm de sinyaller vermektedir. δ=142,8-140,7 ppm aralığında (C₄-Br, C₄-Cl ve C₃-NO₂) gurubuna ait sinyaller görülmektedir. δ=118,0-111,0 ppm aralığında akridin halkasındaki (C_{8a} ve C_{9a}) karbonlarına ait sinyaller görülmektedir. Yapıda bulunan diğer aromatik

karbonların ise $\delta=142,2-118,5$ ppm aralığında sinyaller verdikleri gözlenmektedir. $\delta=65,0-49,8$ ppm aralığında görülen sinyaller akrinin halkasına ait (C_2 ve C_7) karbonlarından kaynaklanır. Akrinin halkasının (C_4 ve C_5) karbonları $\delta=40,3-39,1$ ppm, C_9 karbonu ise $\delta=36,4-32,4$ ppm aralığında sinyaller vermektedir. Akrinin halkasındaki (C_3 ve C_6) karbonlarına ait sinyaller $\delta=29,3-28,1$ ppm aralığındadır. $\delta=27,9-21,0$ ppm aralığındaki sinyaller sentezlenen pirazol akrinin türevlerine ait 2 ve 4' er adet metil karbonlarını göstermektedir.

Kütle spektrum incelendiğinde; sentezlenen pirazol-akrinin türevlerinin her birine ait molekül kütleleri, spektrum sonuçları ile tam olarak örtüştüğü görülmüştür.

Tüm bu veriler ışığında, sentezlediğimiz bileşiklere ait yapılar FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrum metodları kullanılarak aydınlatılmış olup gerekli bilgileri bulgular kısmında verildi.

Sentezlenen akrinin türevlerinin halkalanma reaksiyonları aşağıda verilen mekanizmayı takip ettiği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR DİZİNİ

Acheson R. M. (1973), *The chemistry of Heterocyclic compounds: Acridines*. 2nd edition, ISBN 0-471-37753-8-48.

Alinezhad, H. ve Tavakkoli, S. M. (2013). Efficient and Convenient Synthesis of 1,8-Dioxodecahydroacridine Derivatives Using Cu-Doped ZnO Nanocrystalline Powder as a Catalyst under Solvent-Free Conditions. *The Scientific World Journal*, 1-3.

Antonini I., Polucci P., Kelland R. L., Menta E., Pescalli N., Martelli S., (1999), 2,3-dihydro-1H,7H-pyrimido[5,6,1-de]acridine-1,3,7-trione derivatives, a class of cytotoxic agents active on multidrug-resistant cell lines: Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships, *Journal Medicinal Chemistry*, 42, 2535-2541.

Atasoy, B., (2004), *Temel kimya kavramları*, BRC basım, Asil yayın dağıtım Ltd. Şti., ISBN: 975-8784-43-9, Ankara.

Balcı, M., (1999), *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, METU Yayınları, Ankara.

Berkan, Ö., Saraç, B., Şimşek, R., Yıldırım Ş., Sarioğlu Y., Şafak, C., (2002), Vasorelaxing properties of some phenylacridine type potassium channel openers in isolated rabbit thoracic arteries, *Eur. Journal Medicinal Chemistry*, 37, 519–523.

Brown, P. D., Hoffmann, T., Hansen, O. P., Boesen, A. M., Gronbaek, K., Hippe, E., Jensen, M. K., Thorling, K., Storm, H. H., Pedersen-Bjergaard, J., (1997), Long-term survival and development of secondary malignancies in patients with acute myeloid leukemia treated with aclarubicin or daunorubicin plus cytosine arabinoside followed by intensive consolidation chemotherapy in a Danish national phase III trial, *Leukemia*, 11, 37-41.

Chandra T., Garg N., Lata S., Saxena K.K., Kumar A. (2010), *Eur. Journal Medicinal Chemistry*, 45, 1772.

Charushin, V., Chupakhin, O., (2014), Metal Free C-H Functionalization Of Aromatics Nucleophilic Displacement Of Hydrogen, Volume 37 Topics In *Heterocyclic Chemistry*, ISSN: 1861-9282, ISBN: 978-3-319-07018-6, DOI: 10.1007/978-3-319-07019-3, Springer.

Cholewinski, G., Dzierzbicka, K., Koodziejczyk, A. M., (2001), Natural And Synthetic Acridines/Acridones As Antitumor Agents: Their Biological Activities And Methods Of Synthesis, *Pharmacological Reports* 2011, 63, 305-336, ISSN:1734-1140.

Demeunynck, M., Charmantray, F., Martelli, (2001), Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy, *Curr. Pharm. Design*, 7, 1703-1724

Denny, W. A., (2004), Chemotherapeutic Effects of Acridine Derivatives, *Medicinal Chemistry Rev.*, 1, 257-266.

Dörwald, F. Z., (2005), *Side reactions in organic synthesis*, ©2005 WILEY-VCH Verlag GmbH ve Co. KGaA, Weinheim, ISBN: 3-527-31021-5.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Eicher T., Hauptmann S., (1995), Structure, Reactions, Syntheses and Applications., *The Chemistry of Heterocycles.*, s. 354-358.

Eicher, T., Hauptmann, S., (2003), *The Chemistry of Heterocycles Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, ISBN: 3-527-30720-6.

Gallo, S., Atifi, S., Mahamoud, A., Santelli-Rouvier, C., Wolfart, K., Molnar, J., Barbe, J., (2003), Synthesis of aza mono, bi and tricyclic compounds. Evaluation of their anti MDR activity, *Eur. Journal Medicinal Chemistry*, 38, 19-26.

Gamage, S. A., Spicer, J. A., Atwell, G. J., Finlay, G. J., Baguley, B. C., Denny, W. A., (1999), Structure-activity relationships for substituted bis(acridine-4-carboxamides): A new class of anticancer agents, *Journal Medicinal Chemistry*, 42, 2383-2393.

Gao, C., Li, B., Zhang, B., Sun, Q., Li, L., Li, X., Chen, C., Tan, C., Liu, H., Jiang, Y., (2015), Synthesis And Biological Evaluation Of Benzimidazole Acridine Derivatives As Potential DNA-Binding And Apoptosis-Inducing Agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23 (2015) 1800–1807, Elsevier, Çin.

Grove, W. R., Fortner, C. I. Wiernik, P. H., (1982), Review of amsacrine, an investigationalantineoplastic agent, *Clin. Pharm.*, 1, 320-326.

Gündüz, T., (2002), *Enstrümental Analiz*, Gazi Kitabevi, Ankara.

Harousseau, J. L., Cahn, J. Y., Pignon, B., Witz, F., Milpied, N., Delain, M., Lioure, B., Lamy, T., Desablens, B., Guilhot, F., Caillot, D., Abgrall, J. F., Francois, S., Briere, J., Guyotat, D., Casassus, P., Audhuy, B., Tellier, Z., Hurlteloup, P. and Herve, P., (1997), *Comparison of Autologous Bone Marrow Transplantation and Intensive Chemotherapy as Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia*, *Blood*, 90, 2978-2986.

Hong M., Xiao G., (2012), FSG-Hf(NP₂)₄ catalyzed, environmentally benign synthesis of 1, 8-dioxo-decahydroaridines in water-ethanol,” *Journal of fluorine chemistry*, 144, 7-9.

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Akridin>, 2019

İkizler, A., (1985), *Heterohalkalı bileşikler*, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon.

Janovec, L., Kozurkova, M., Sabolova, D., Ungvarsky, J., Paulikova, H., Plsikova, J., Vantova, Z. and Imrich, J., (2011), Cytotoxic 3,6-bis((imidazolidinone)imino)acridines: Synthesis, DNA binding and molecular modeling, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 1790–1801.

Jehn, U., (1989), New drugs in the treatment of acute and chronic leukemia - current role of mamsa, *Bone Marrow Transplant*, 3, 53-58.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Jelic, S., Nikolic-Tomasevic, Z., Kovcin, V., Milanovic, N., Tomasevic, Z., Jovanivic, V., Vlajic, M., (1997), A two-step reevaluation of high-dose amsacrin for advanced carcinoma of the upper aerodigestive tract: A pilot phase II study, *Journal Chemother*, 9, 364-370.

Jia, R., Peng, J. ve Tu, S., (2010), *14-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-7,14-dihydrodibenzo[a,j]acridine*, Acta Cryst., E66, o3073, ISSN 1600-5368.

Kumar, R., Kaur, M., Kumari, M., (2012), Acridine: A Versatile Heterocyclic Nucleus, Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research, C.69 No. 1s. 3n9, 2012, ISSN 0001-6837 *Polish Pharmaceutical Society*.

Lednicer, D., Mitscher, L.A., (1977), *Organic chemistry of durg synthesis*, C.1, John Wiley ve Sons, Inc., ISBN 0-471-52141-8, s. 396.

Lerman, L. S., (1961), Structural considerations in the interactions of deoxyribonucleic acid and acridines, *Journal of Molecular Biology*, 3, 18-30. (b) Lerman L.S., 1963, The structure of the DNA-acridine complex, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 49, 94-102.

Luzzati, V., Masson, F. ve Lerman, L.S., (1961), Interaction of DNA and proflavine: a small-angle x-ray scattering study, *Journal Molecular Biology*, 3, 634-639.

Mert, S., Alım, Z., İşgör, M. M., Anıl, B., Kasımoğulları, R., Beydemir, Ş., (2015), Novel Pyrazole-3,4-dicarboxamides Bearing Biologically Active Sulfonamide Moiety as Potential Carbonic Anhydrase Inhibitors, *Arabian Journal Chem*, DOI: 10/1016/j.arabjc.2015.05.020.

Mikata Y., Yokoyama M., Mogami K., Kato M., Okura I., Chikira M., Yano S., (1998), Intercalator-linked cisplatin: synthesis and antitumor activity of cis-dichloroplatinum(II) complexes connected to acridine and phenylquinolines by one methylene chain, *Inorg. Chim. Acta.*, 279, 51-57.

Mouwerik, T. J. V., Caines, P. M. ve Ballentine, R., (1987), Amsacrine evaluation, *DrugIntell. Clin. Pharm.*, 21, 330-334.

Nakhi, A., Srinivas, P. T. V. A., Rahman, Md. S., Kishore, R., Seerapu, G. P. K., Kumar, K. L., Haldar, D., Rao, M. V. B., Pal, M., (2013), Amberlite IR-120H catalyzed MCR: Design, synthesis and crystal structure analysis of 1,8-dioxodecahydroacridines as potential inhibitors of sirtuins, *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 1828-1833.

Ngadi L., Galy A. M., Galy J. P., Barbe J., Cremieux A., Sharples D., (1990), Some new 1-nitro acridine-derivatives as antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 25, 67-70.

Nishimura, S., (2011), *Handbook of heterogeneous catalytic hydrogenation for organic synthesis*, John wiley & Sons, Inc., ISBN 0-471-39698-2.

Öcal, B., Saraç, B., Şimşek, R., Yıldırım, S., Sarıoğlu, Y., Şafak, C., (2002), Vasorelaxing properties of some phenylacridine type potassium channel openers in isolated, *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 519-523.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Philippon, A., Arlet, G. ve Lagrange, P. H., (1994), Origin and impact of plasmidmediated extended-spectrum beta-lactamases, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 13, 17-29.

Pitta, M. G. R., Souza, E. S., Barros, F. W. A., Filho, M. O. M., Pessoa, O., Hernandez, M. Z., Lima, M. D. C. A. D., Galdino, S. L., Pitta, I. D. R., (2013), Synthesis and in vitro anticancer activity of novel thiazacridine derivatives, *Med. Chem. Res.*, 22, 2421–2429.

Putic, A., Stecher, L., Prinz, H. ve Müller, K., (2010), Structure-activity relationship studies of acridones as potential antipsoriatic agents.1.Synthesis and antiproliferative activity of simple N-unsubstituted 10H-acridin-9-ones against human keratinocyte growth, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3299-3310.

Ramesh, K. B., Pasha, M. A., (2014), Study On One-Pot Four-Component Synthesis Of 9-Aryl-Hexahydroacridine-1,8-Diones Using SiO₂-I As A New Heterogeneous Catalyst And Their Anticancer Activity, *Bioorganic ve Medicinal Chemistry Letters* 24 (2014) 3907–3913, Elsevier, Hindistan.

Rezaei, R., Khalifeh, R., Rajabzadeh, M., Dorosty, L., Doroodmand, M. M., (2013), Melamine-formaldehyde resin supported H⁺-catalyzed three-component synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridine derivatives in water and under solvent-free conditions, *Heterocycl. Commun.*, 19, 57–63.

Richards, A. D. ve Rodgers, A., (2007), Synthetic metallomolecules as agents for the control of DNA structure, *Chem. Soc. Rev.*, 36, 471-483.

Sabbagh, O. I. E. I., Rady, H. M. (2009), *Eur. J. Med. Chem.* 44, 3680.

Shanmugasundaram, P., Murugan, P., Ramakrishnan, V. T., Srividya, N., Ramamurty, P., (1996), “Synthesis of acridinedione derivatives as laser dyes”, *Heteroatom Chemistry*, 7: 17-22.

Shchepina, N. E., Avrorin, V. V., Badun, G. A., Lewis, S. B., Ukhanov, S. E., (2012), Preparation Of Fused N-Phenyl-Substituted Pyridinium Derivatives By Direct Phenylation With Nucleogenic Phenyl Cations, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, C. 8, No. 2, May, 2012 (Russian Original C.48, No. 2, February, 2012), 0009-3122/12/4802-0301©2012 Springer Science+Business Media, Inc.

Silverstein, R. M., Bassler, G. G., Morrill, T. C., (1991), *Spectrometric Identification of Organic Compound*, John Wiley&Sons, New York.

Singh S., Chhina S., Sharma V. K., Sachdev S. S., (1982), Cationic hydrogenation of benzyl alcohols and arylenes using acridane derivatives as hindered nadh models, *Journal Chem. Soc., Chem. Commun.*, 453-454.

Skların, N. T., Wiernik, P. H., Grove, W. R., Benson, L., Mittelman, A., Maroun, J. A., Stewart, J. A., Robert, F., Doroshov, J. H., Rosen, P. J., Jolivet, J., Ruckdeschel, J. C., Robert, N. J., Velez-Garcia, E., Bergsagel, D. E., Panasci, L. C., van der Merwe, A. M., Longueville, J. J., Leiby, J., Kowal, C. D., (1992), A phase-II trial of CI-921 in advanced malignancies, *Invest. New Drugs*, 10, 309-312.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Sourdon, V., Mazoyer, S., Pique, V. ve Galy, J. P., (2001), Synthesis of new bis- and tetra-acridines, *Molecules*, 6, 673–682.

Srivastava, A., Nizamuddin, A., (2004), Synthesis and fungicidal activity of some acridine derivatives, *Indian Journal Heterocycl. Chem.*, 13, 261-264.

Tu S. J., Lu Z., Shi D., Yao C., Gao Y., Guo C., (2002), A convenient synthesis of 9-aryl-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-diones under microwave irradiation without solvent, *Synth. Commun.*, 32, 2181-2185.

Tüzün, C., (1996), *Organik kimya*, Palma Yayın Dağıtım, 7.Baskı, Ankara, ISBN:975-7477-19-2.

Vispè, S., Vandenberghe, I., Robin, M., Annereau, J. P., Crèancier, L., Pique, V., Galy, J. P. (2007), Novel tetra-acridine derivatives as dual inhibitors of topoisomerase II and the human proteasome, *Biochem Pharmacol*, 73, 1863–1872.

Wan Y., Zhang X. X., Wang C., Zhao L. L., Chen L. F., Liu G. X., Huang S. Y., Yue S. N., Zhang W. L., Wu H., (2013), The first example of glucose-containing Brønsted acid synthesis and catalysis: efficient synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthenes and tetrahydrobenzo[a]acridines in water, *Tetrahedron*, 69, 3947-3950.

Xia, J. J., Zhang, K. H., (2012), Synthesis of N-substituted Acridinediones and polyhydroquinoline derivatives in refluxing water, *Molecules*, 17, 5339-5345.

Yamamura, M., Ikuma, S., Nabeshima, T., (2015), Herringbone Structures Of 2,7-Dihalogenated Acridine Tailored By Halogen–Halogen Interactions, *Journal of Molecular Structure* 1093 (2015) 59–64, Elsevier, Japonya.

Yang, X. H., Zhang, P. H., Hu, L. H., Zhang, M., Liu, C. G., Liu, H. J., Zhou, Y. H., (2011), Synthesis And Bioactivity Evaluation Of Lignin Related High-Added-Value 1,4-Dihydropyridines And Polyhydroacridines, *Industrial Crops and Products* 38 (2012) 14– 20, doi:10.1016/j.indcrop.2011.12.035, Elsevier, Çin.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TAŞDEMİR, Harun
Doğum tarihi ve yeri : 01.09.1991 - Gebze/KOCAELİ
e-mail : harun.tasdemir@ogr.dpu.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lise	: Dilovası Teknik Lise ve Çok programlı Lisesi	2009
Lisans	: Dumlupınar Üniversitesi-Fen Edebiyat Fakültesi-Kimya Bölümü	2011
Yüksek Lisans	: Dumlupınar Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü-Kimya Bölümü	2019

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2009-2011	Eczacıbaşı Girişim Pazarlama A.Ş.	Laborant
2017-Halen	Kütahya Porselen A.Ş.	Kimya Süreç Sorumlusu

Yabancı Dil

İngilizce