



BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE PİRAZOL-4-KARBALDEHİDİN,
ÇEŞİTLİ AKRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Safa AL MOUSA

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Ocak –2017

BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE PİRAZOL-4-KARBALDEHİDİN, ÇEŞİTLİ AKRİDİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Safa AL MOUSA

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

Ocak - 2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Safa AL MOUSA'nın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE PİRAZOL-4-KARBALDEHİDİN,ÇEŞİTLİ AKRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU" başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

17/01/2017

Üye : Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Salih ÖKTEN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../2017 gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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 Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının % 23 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Danışman Adı Soyadı

Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

İmza

Öğrenci Adı Soyadı

Safa AL MOUSA

İmza

BENZOTİYAZOL SÜBSTİTÜE PİRAZOL-4-KARBALDEHİDİN, ÇEŞİTLİ AKRIDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Safa AL MOUSA

Kimya bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2017

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

ÖZET

Akridin, Heterosiklik bir organik bileşiktir. Akridin ve türevleri ilaç kimyasında ve organik kimyada önemli bir rol oynar. Akridin ve türevleri ilk olarak, ilaç ve antibakteriyel metaryal olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda özellikle anti-tümör ajan olarak kemoterapik ilaçlarda kullanmak amacıyla birçok akridin türevi ve sentez metodları geliştirilmiştir.

Pirazoller, anti-inflamatuar, antiviral, antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahip bileşikler sınıfındandır.

Yaptığımız çalışmalarda, pirazol, akridin, benzotiyazol ve sülfonamit gibi farklı sübstitüe biyoaktif gruplar içeren yeni pirazol-akridin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bu biyoaktif grupların, ilaç yapımında ve biyoloji alanında etkili olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada, başlangıç bileşiğimiz olan 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit bileşiği ve sikloheksan-1,3-dion bileşikleri, diklormetan içerisinde ve *p*-TSA katalizörlüğünde, geri soğutucu altında kaynatıldı. Bir süre sonra reaksiyon karışımına farklı amin türevleri ilave edildi. Böylece akridin türevleri olan (SA-1), (SA-2), (SA-3), (SA-4), (SA-5), (SA-6), (SA-7) bileşikleri elde edildi.

Elde edilen bileşiklerin yapılar; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Kütle Spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Akridin, Benzotiyazol, Pirazol, Pirazol-4-karbaldehit, Tiyazol, sülfanomit.

**THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BENZOTHIAZOLE
SUBSTITUTED PYRAZOLE-4-CARBALDEHYDE AND DIFFERENT ACRIDINE
DERIVATIVES**

Safa AL MOUSA

Chemistry Department, M. S. Thesis, 2017

Thesis Advisor: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

SUMMARY

Acridine is a heterocyclic organic compound. Acridine and its derivatives have important roles in drug design and organic chemistry. Acridine and its derivatives was used firstly drug and antibacterial material. Recently, so many acridine derivatives and synthesis methods were developed to use in chemotherapeutic drugs as anti-tumor agents.

Pyrazoles is a compound class of having different pharmacological properties such as anti-inflamatuary, anti-viral, antimicrobial and anticancer activities.

In our study, the synthesis of new pyrazole-acridine derivatives containing substituted bioactive groups such as pyrazole, benzothiazole and sulfonamides. The affects of these bioactive groups are knwon in drug production and biological fields.

In this study, 1-(benzo[d]thiazole-2-yl)-3-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde compound as starting compound and cyclohexane-1,3-dione compounds were refluxed in dichloromethane in the presence of *p*-TSA as catalyst. After a while, different amine derivatives were added to reaction mixture. Thus acridine derivatives such as (SA-1), (SA-2), (SA-3), (SA-4), (SA-5), (SA-6), (SA-7) were obtained.

The structures of obtained compounds have determined with of IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MASS spectral data.

Keywords: Acridine, Benzothiazole, Pyrazole, Pyrazole-4-carbaldehyde, Thiazole, sulfanomide.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan başta danışman hocam Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI'na teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim aşamasında dersini aldığım ve bilgilerinden faydalandığım Metin BÜLBÜL ve Cengiz YENİKAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında manevi desteğini hep yanımda hissettiğim bana her konuda yardımcı olan değerli kardeşim Muna AL MOUSA'ya, arkadaşlarım Ayşe ATEŞ ve Müjgan ALP'e teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca bana her konuda destek olan ve beni bu yaşa getiren, her şeyim, aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pirazol	2
2.1.1. Pirazol sentez yöntemleri	4
2.1.2. Pirazol-4-karbaldehit.....	7
2.1.3. Pirazollerin biyolojik aktiviteleri.....	9
2.2. Tiyazol.....	14
2.2.1. Benzotiyazol.....	15
2.3. Akridin	17
2.3.1. Akridinin sentez yöntemleri	18
2.3.2. Akridin biyolojik aktiviteleri	20
2.4. Sülfonamitler.....	22
3. LİTERATÜR ÖZETLERİ.....	25
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
4.1. Materyal	28
4.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler	28
4.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar	28
4.2. Yöntem.....	29
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	30
5.1. 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-karbaldehit (SA).....	30
5.2. SA Bileşiği İle Yapılan Reaksiyonlar	34
5.2.1. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-fenil-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8 (2H,5H)-dion (SA-1)	34
5.2.2. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-(4-florofenil)-3,4,6, 7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2H,5H)-dione (SA-2)	38

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

5.2.3. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-10-(3-florofenil)-3,4,6, 7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (SA-3)	43
5.2.4. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-10-(naftalen-2-il)-3,4,6, 7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (SA-4)	47
5.2.5. 3-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-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)benzensulfonamit (SA-5).....	51
5.2.6. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-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)benzensulfonamit (SA-6).....	55
5.2.7. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-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)benzoik asit (SA-7)	59
6. BULGULAR.....	65
6.1. SA Bileşği İle Yapılan Reaksiyonlar	66
6.1.1. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-10-fenil-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (SA-1)	66
6.1.2. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-10-(4-florofenil)-3,4,6, 7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dione (SA-2).....	67
6.1.3. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-10-(3-florofenil)-3,4,6, 7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (SA-3)	68
6.1.4. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-10-(naftalen-2-il)-3,4,6, 7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (SA-4)	70
6.1.5. 3-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-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)benzensulfonamit (SA-5).....	71
6.1.6. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-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)benzensulfonamit (SA-6).....	72
6.1.7. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-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)benzoik asit (SA-7)	73
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	75
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. SA Bileşiğinin IR spektrumu.	31
5.2. SA Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	32
5.3. SA Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	33
5.4. SA Bileşiğinin kütle spektrumu.	34
5.5. SA-1 Bileşiğinin IR spektrumu.	35
5.6. SA-1 Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	36
5.7. SA-1 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	37
5.8. SA-1 Bileşiğinin kütle spektrumu.	38
5.9. SA-2 Bileşiğinin IR spektrumu.	40
5.10. SA-2 Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	41
5.11. SA-2 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	42
5.12. SA-2 Bileşiğinin kütle spektrumu.	43
5.13. SA-3 Bileşiğinin IR spektrumu.	44
5.14. SA-3 Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	45
5.15. SA-3 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	46
5.16. SA-3 Bileşiğinin kütle spektrumu.	47
5.17. SA-4 Bileşiğinin IR spektrumu.	48
5.18. SA-4 Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	49
5.19. SA-4 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	50
5.20. SA-4 Bileşiğinin kütle spektrumu.	51
5.21. SA-5 bileşiğinin IR spektrumu.	52
5.22. SA-5 bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	54
5.23. SA-5 bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	55
5. 24. SA-6 Bileşiğinin IR spektrumu.	56
5.25. SA-6 Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	58
5.26. SA-6 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	59
5.27. SA-7 Bileşiğinin IR spektrumu.	61
5.28. SA-7 Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	62
5.29. SA-7 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).	63
5.30. SA-7 Bileşiğinin kütle spektrumu.	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

°C:	Santigrat derece
IR:	Infrared spektrumu
ppm:	Milyonda bir kısım
R:	Alkil grubu
Ar:	Aril grubu

Açıklama

Kısaltmalar

s:	Singlet (tekli)
d:	Dublet (ikili) yarıma
t:	Triplet (üçlü)
p:	Pentet (Beşli)
m:	Multiplet (Çoklu)
mL:	Mililitre
mmol:	Milimol
o-:	Orto
p-:	Para
β-:	Beta
α-:	Alfa
Ph:	Fenil grubu
TLC:	İnce Tabaka Kromatografisi
MA:	Molekül Ağırlığı
g:	Gram
EN:	Erime noktası
TEMPO:	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil
TCT:	2,4,6- trikloro[1,3,5]triazin
DKM:	Diklor metan
DMF:	Dimetil formamit

1. GİRİŞ

Bilindiğın üzere kimyasal bileşikler moleküllerden oluşur ve molekül yapısına, atom sayısına ve türüne göre sınıflandırılır. Bu bileşikler;

- Zincir yapılı (asiklik) bileşikler,
- Halkalı yapılı (siklik) bileşikler, olmak üzere iki ana yapıdan oluşurlar.

Halkalı bileşiklerde halkayı oluşturan atomların hepsi aynı elementi içeriyorsa, bu bileşiklere izosiklik bileşikler denir. Bu elementler sadece karbon atomlarından oluşuyorsa bu bileşiklere, *Karbosiklik* veya *Homosiklik bileşikler* denir. Halka, yapısında karbon atomlarının yanında en az bir heteroatom içeriyorsa bu bileşikler *Heterosiklik* veya *Organik Heterosiklik* bileşikler olarak adlandırılır. Eğer halka yapısında karbon atomu içermiyorsa, bunlara *İnorganik Heterosiklik bileşikler* adı verilir (Eicher ve Hauptmann, 2003).

Heterosiklik bileşikler yapısında içerdiği heteroatom sayısına ve türüne, halka büyüklüğüne göre sınıflandırılabilir. Heterosiklik bileşiklerin en küçüğü üçlü üyeli, en önemliler ise beş ve altı üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Yedi, sekiz, dokuz ve daha büyük üyelilere sahip heterosiklik bileşikler de mevcuttur. Örnek olarak pirazol, imidazol, tiyazol, piridin, kinolin ve akridin türevleri verilebilir (Eicher ve Hauptmann, 2003).

Alerjik aşırı duyarlılık veya iltihaplanmanın bir sonucu olarak açığa çıkan Histamin zehrinin etkisini azaltmak için, İmidazol halkası içeren birçok antihistaminler geliştirilmiştir.

Penisilin, yapısında tiyazol halkası içeren önemli antibiyotik bileşiklerden birisidir.

Pek çok doğal bileşiğın yapısında bulunan kinolin ve izokinolin halkalarına örnek olarak Papaverin (Afyonda bulunur ve kas gevşeticisi olarak kullanılır.) ve Kinin (kina ağacı kabuğunda bulunur ve sıtma hastalığında kullanılır) verilebilir (Hart vd., 2011).

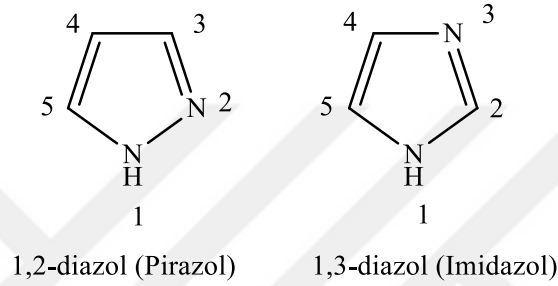
Pirazol ve türevleri ise farmakolojide önemli bir stratejik konuma ve geniş biyolojik aktivitelere sahiptir. Bundan dolayı pirazol türevlerinin sentezi ve tasarlanması dikkat çekicidir (Rauf ve Farshari, 2012).

Akridin türevleri ise tıbbi ve organik kimyada biyolojik aktivitelerinden dolayı büyük bir önem sahiptir (Kumar vd., 2012).

2. GENEL BİLGİLER

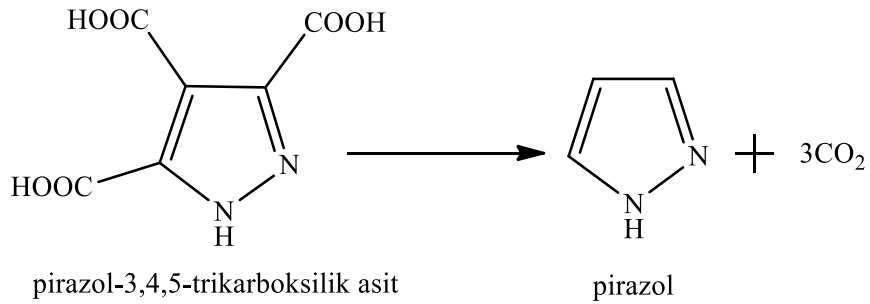
2.1. Pirazol

Pirazol, en önemli beş üyeli heterosiklik bileşiklerden biridir, iki komşu azot üç karbon atomlardan oluşan beş üyeli halka sistemidir (Du vd., 2013). Pirazol türevleri *Diazol* olarak da adlandırılır. 1,2-konumda bulunan azot atomları 1,2-diazol (Pirazol); 1,3-konumda bulunan azot atomları ise 1,3-diazol (İmidazol) olarak adlandırılır (Tüzün, 1996).



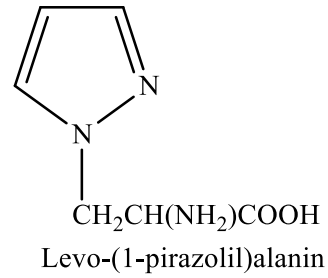
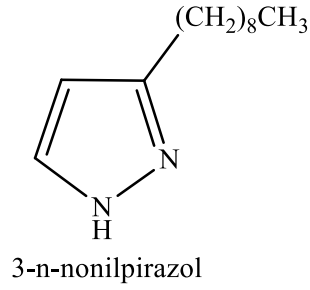
1883 yılında Alman kimyager Ludwig Knorr tarafından ilk defa 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiği keşfedilmiş ve bu bileşiğin ateş düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Günümüzde bu bileşik antipirin olarak adlandırılır. Etil asetat bileşiğinin fenil hidrazin ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. (Wiley, 1964; Kumar, 2013).

Pirazol bileşiği, ilk olarak Buchner tarafından keşfedilmiş ve pirazol-3,4,5-trikarboksilik asit bileşiğinin dekarboksilasyonu sonucunda pirazol elde edilmiştir (Wiley vd., 1967).

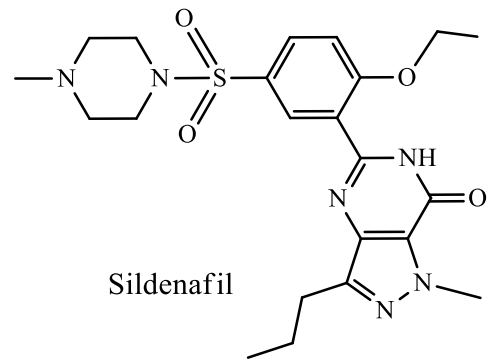
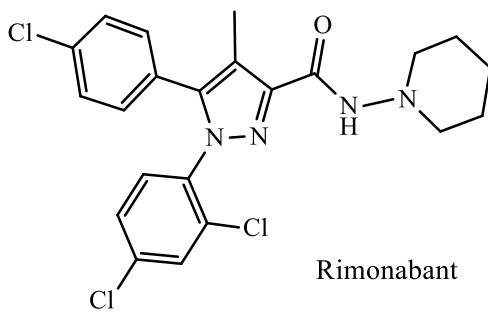
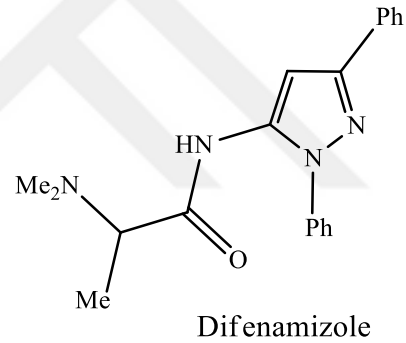
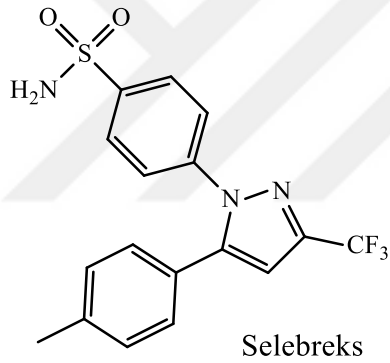


İlk doğal pirazol türevi 1954 yılında Japon araştırmacı tarafından 3-n-nonilpirazol, *Houttuynia Cordata*'dan (Tropik Asya'da yetişen, Piperaceae ailesinden bir bitki) izole edilmiş ve antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir (Wiley vd., 1967; Kumar, 2013).

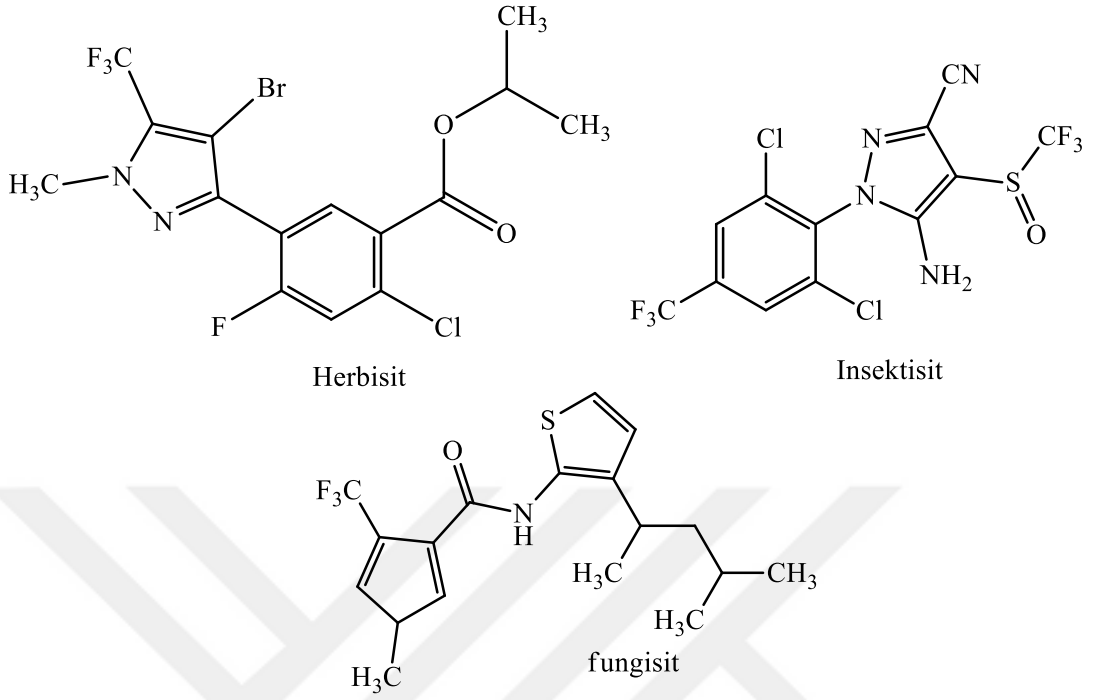
Pirazol amino asit olan, levo-β-(1-pirazolil) alanin ise karpuz tohumundan (*Citrullus Vulgaris*) izole edilmiştir (Wiley vd., 1967; Kumar, 2013).



Pirazol türevleri, çok iyi farmakolojik etkilere ve biyolojik faaliyetlere sahiptir. Ayrıca tıbbi ve pestisit kimyasında önemli yer işgal etmişlerdir. Antimikrobiyal, antikanser, anti-tuberkular, anti-inflamatuar, antidepresan, antikonvulsan, antihiperglisemik, antioksidan, ateş düşürücü (antipiretik) ve antihelmintik gibi özellikler göstermiştir. Yapısında pirazol halkası içeren çeşitli ilaçlara örnek olarak; Selebreks, Sildenafil (Viagra), Rimonabant ve difenamizol vb. verilebilir (Kumar, 2013).

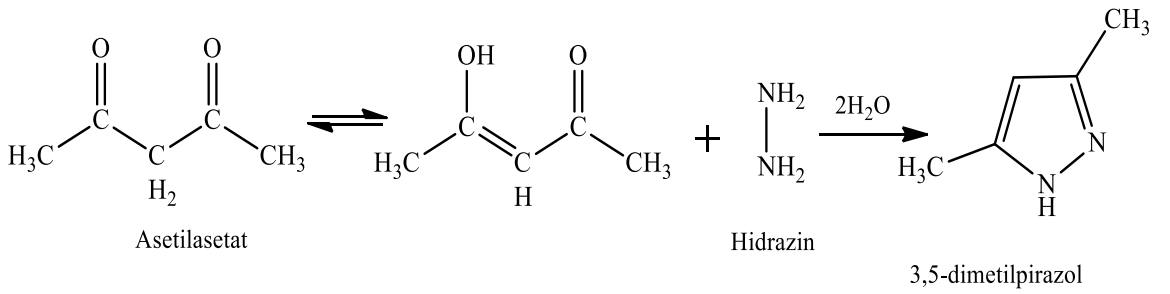
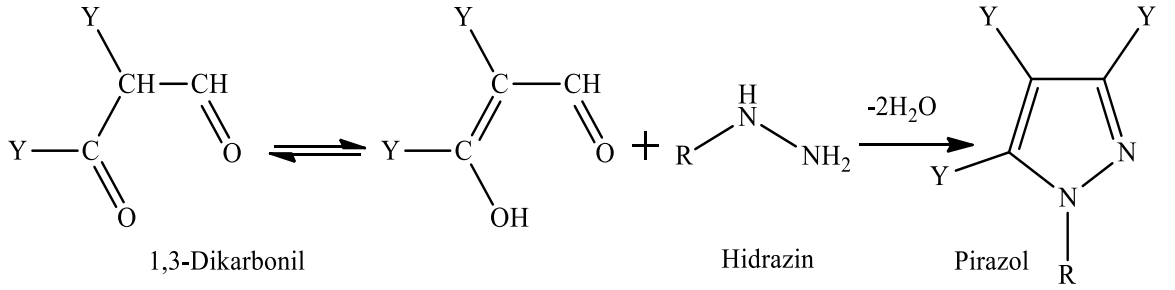


Buna ek olarak pirazol türevleri, tarımda birçok uygulama alanı bulmuştur. Herbisit, fungusit ve insektisit aktiviteleri bu alanda yer almaktadır. Böylelikle pirazol türevleri fazlaca dikkat çekmiştir (Du vd., 2013).

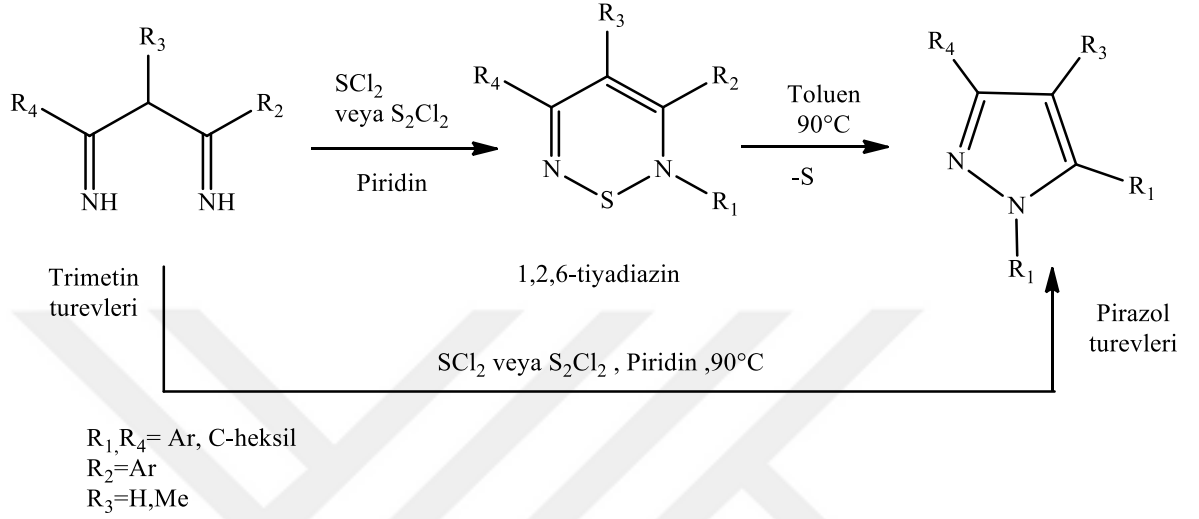


2.1.1. Pirazol sentez yöntemleri

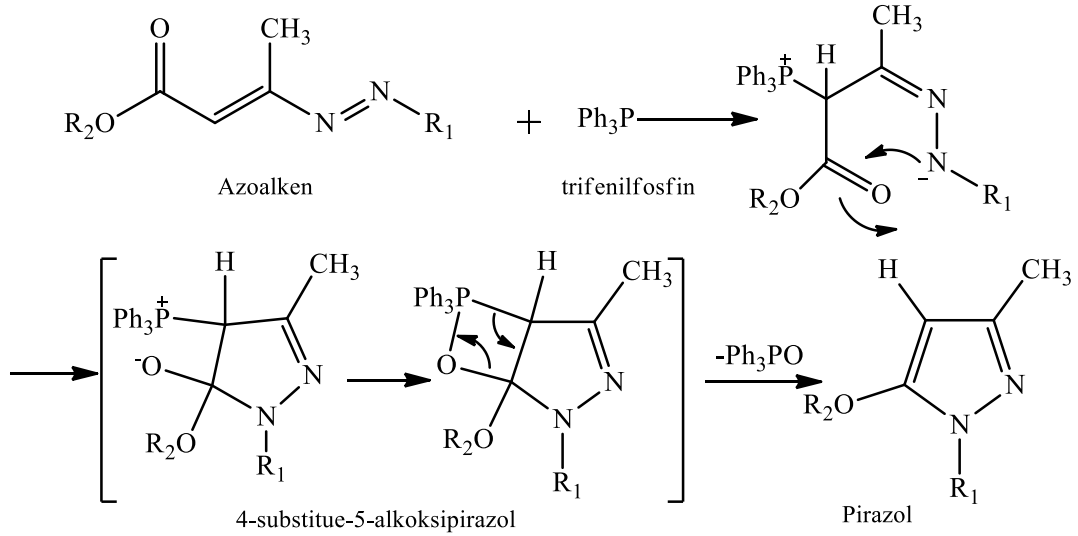
- Pirazol ve türevlerinin elde edilmesinde, 1,3-dikarbonil bileşiklerinin, hidrazin ya da türevleri ile reaksiyonundan genel bir yöntem geliştirilmiştir (İkizler, 1984).



• Pirazol türevlerinin eldesinde farklı yöntemler kullanabilir. Pirazol türevleri tiyadiazinden elde edilebildiği gibi, trimetin türevlerinden de doğrudan olarak elde edilebilir (Kartritzky, 1996).

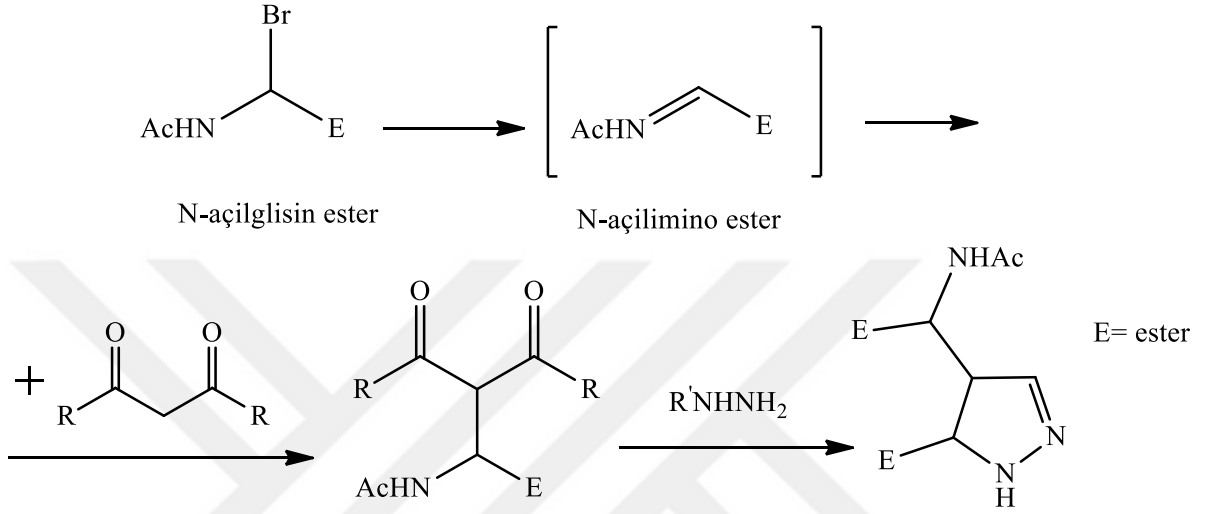


• Bu reaksiyonda, konjuge azoalkenler ile trifenilfosfin halkalanma reaksiyonundan 4-süstitüe-5-alkoksipirazoller ara ürün olarak sentezlenmiş ve oluşan üründen trifenilfosfin oksit molekülü çıkarak pirazol türevi elde edilmiştir (Suschitzky vd., 1995).

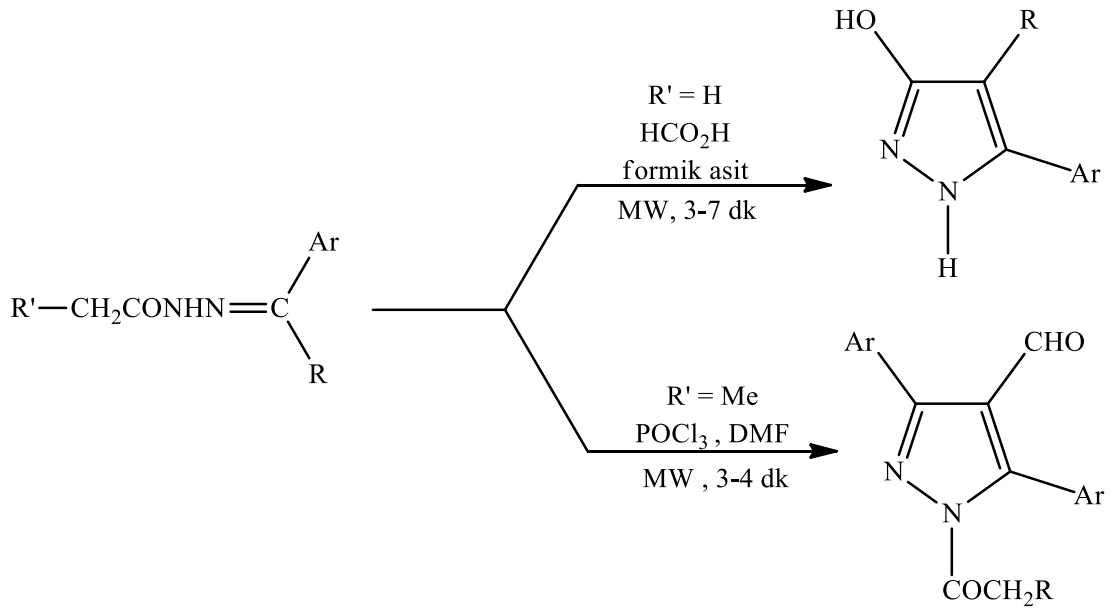


$\text{R}_1 = \text{H}, \text{EtOCO}, \text{Me}_3\text{COCO}, \text{PhNHCO}$.
 $\text{R}_2 = \text{Me}, \text{Et}$.

• Diğer bir ilginç yöntem ise; N-açilglisin ester'in alkillenmesiyle N-açilimino ester oluşmuş ve oluşan ürünün 1,3-dikarbonil bileşikleriyle alkilasyonundan ve hidrazin ile reaksiyona sokarak pirazol türevleri elde edilmiştir (Katritzky, 1995).



• Hidrazonların, formik asit varlığında, mikro dalga ışınları altındaki kondenzasyonundan (3-7 dakika arasında) veya Vilsmeier reaktifi (POCl_3/DMF) ile reaksiyonundan (3-4 dakika) pirazol sentezlenmektedir (Katritzky, 2005).

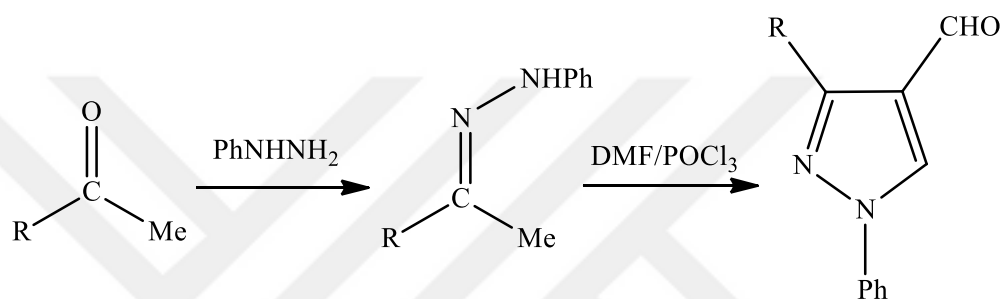


2.1.2. Pirazol-4-karbaldehit

Birçok pirazol-4-karbaldehit sentez yöntemi vardır. Aşağıda pirazol-4-karbaldehit sentezi için bazı önemli reaksiyonlardan bahsedilmiştir.

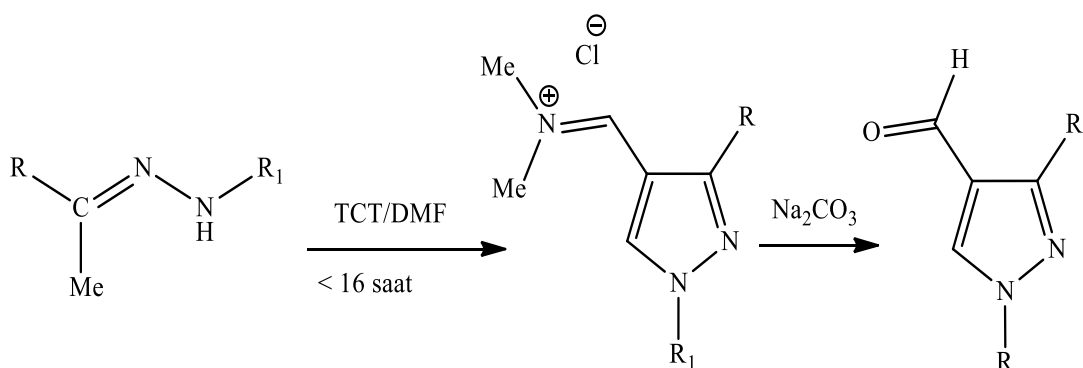
1.Vilsmeier-Haack reaksiyonu:

Aril(alkil) metil keton ile fenilhidrazinin reaksiyonundan hidrazon sentezlenmiş, elde edilen hidrazonun da Vilsmeier-Haack reaktifiyle reaksiyonundan 3-aril(alkil)-1-fenil-1*H*-pirazol-karbaldehit elde edilmiştir (Abdel-wahab vd., 2011).



R= Ph, 4-NO₂C₂H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-HOC₆H₄, 3-HOC₆H₄, 2-HOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2-4-ClC₆H₃, (CH₃)₂CHCH₂, n-C₃H₇, n-C₄H₉, CH₂Ch(CH₃)₂, CH(CH₃)₂, sikloheksil.

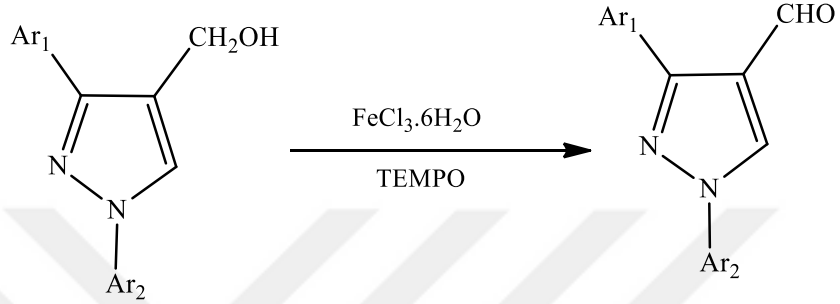
3-aril(alkil)-fenil-1*H*-pirazol-karbaldehit, metil keton hidrazonun 2,4,6-trikloro[1,3,5]triazin (TCT) ile DMF içerisinde oda koşullarındaki tepkimesi sonucu iyi bir verimle elde edilmiştir (Abdel-wahab vd., 2011).



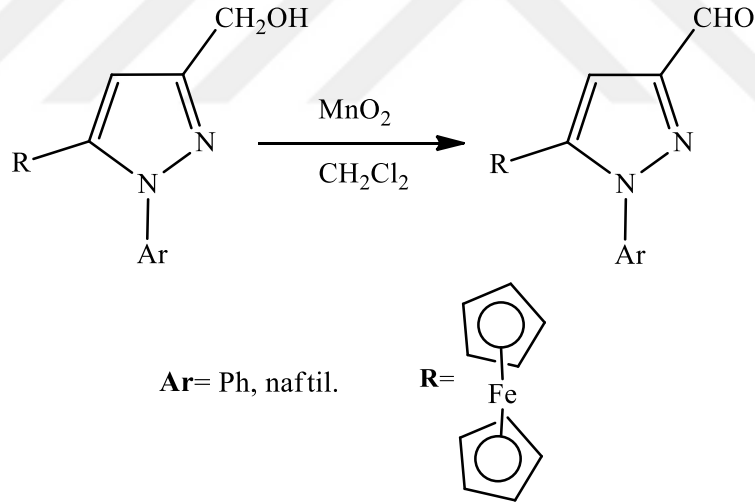
R= Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 3,4,4-(MeO)₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, (CH₃)₃C-; **R**₁= Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄.

2. Alkollerin oksidasyonu:

(1,3-diaril-1*H*-pirazol-4-il)metanol bileşiği, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde ve serbest radikal 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksil (TEMPO) ile oksidasyonundan 1,3-diaril-1*H*-pirazol-4-karbaldehit elde edilmiştir (Abdel-wahab vd., 2011).

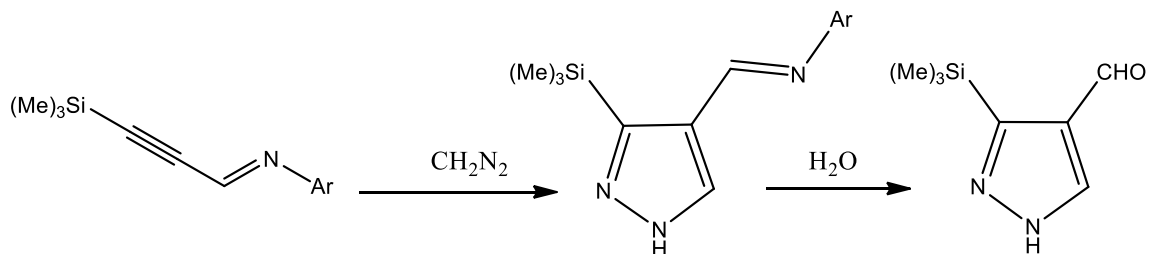


Alkollerin oda sıcaklığında CH_2Cl_2 içinde MnO_2 ile oksidasyonundan pirazol-4-karbaldehit türevi elde edilmiştir (Abdel-wahab vd., 2011).

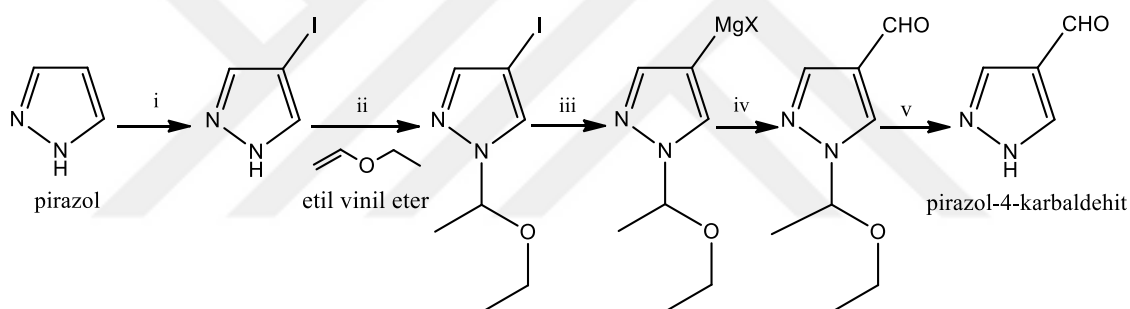


3. Pirazollerin diğer reaksiyonları:

α,β -asetilenik aldiminin, diazometan ile reaksiyonundan 4-arilaminometil-3-trimetilsililpirazol sentezlenmiş ve elde edilen pirazolün hidrolizinden 3-trimetilsilil-1,2-pirazol-4-karbaldehit elde edilmiştir (Abdel-wahab vd., 2011).



Pirazol-4-karbaldehitin, pirazolden sentezlenebilmesi için birden çok basamaklı reaksiyon gerekmektedir İlk olarak pirazolün iyodlandırılmasıyla 4-iodopirazol bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen ürüne asit katalizörlüğünde etil vinil eter eklenerek 1-(1-etoksietil)-4-iodo-1*H*-pirazol bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşik de, Grignard reaktifi ile reaksiyon vermiş ardından, DMF ve HCl / Et₂O muamele edilerek pirazol-4-karbaldehit türevi elde edilmiştir (Taydakov vd., 2011).

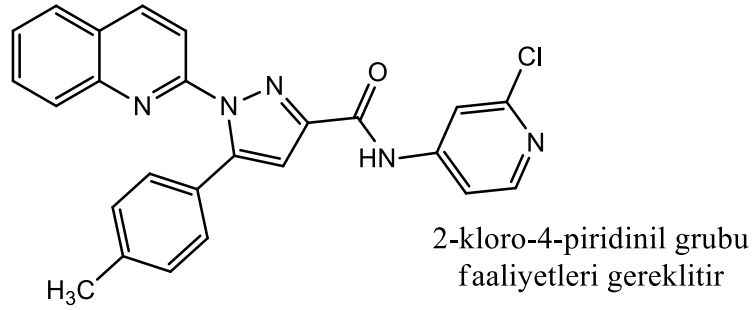


(i) I₂, HIO₃, AcOH, H₂SO₄, 60°C (ii) benzen, HCl, 50°C (iii) EtMgBr, THF 5°C (iv) DMF 0°C (v) HCl, Et₂O, rt.

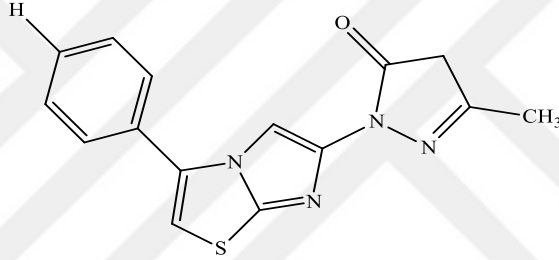
2.1.3. Pirazollerin biyolojik aktiviteleri

- **Antikanser aktivitesi:**

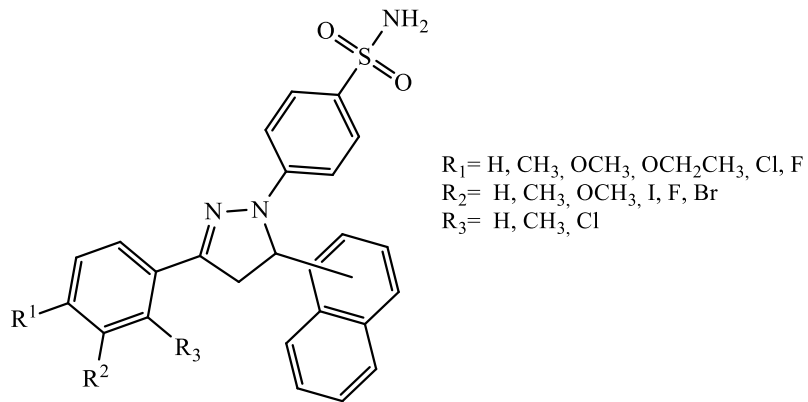
Cankara P. vd., tarafından 2014 yılında yeni amit grubu ile süstitüe 5-(p-tolil)-1-(kinolin-2-il) pirazol-3-karboksilik asit sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazı kanser hücreleri üzerinde anti-proliferatif (hücre bölünmesini engelleyen) aktivitesi tespit edilmiştir. Bu bileşikte yer alan (2-kloro-4-piridinil) grubu sitotoksik aktivite göstermiştir (Naim vd., 2016).



Ali vd., 2014 yılında 6-hidrazinil imidazol[2,1-b] tiyazollerle farklı dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonundan, yapısında imidazol[2,1-b]tiyazol bulunan pirazol bileşiklerini sentezlemiştir ve bu bileşiklerin antikanser aktivite gösterdiği saptanmıştır (Naim vd., 2016).

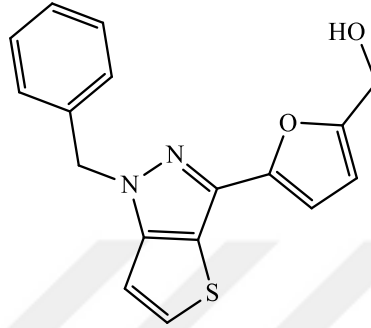


Yan vd., 2015 yılında, yapısında dihidro pirazol grubu içeren yeni bir seri sülfonamid türevleri sentezlemiştir. Bu bileşiklerin antikanser aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Yan vd., 2105).

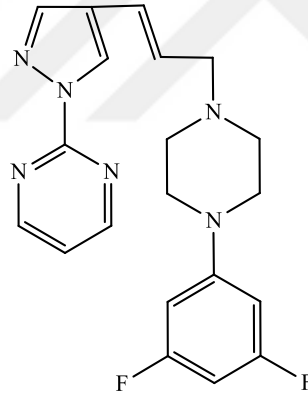


- **Anti-proliferatif aktivitesi:**

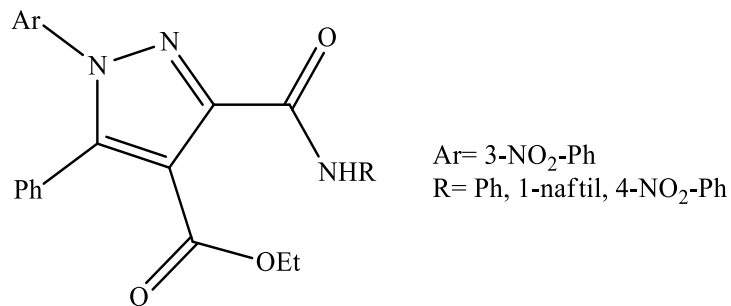
Yu S.M vd., 2000 yılında tieno[3,2-c] pirazol türevleri sentezlemişlerdir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin sıçanda bulunan düz kas hücreleri üzerinde anti-proliferatif aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Li ve Zhao, 2014).



Hırotani vd., 2002 yılında yeni bir seri pırmidinilpirazol türevleri sentezleyip anti-proliferatif aktivitelelerini incelemişlerdir (De vd., 2012).

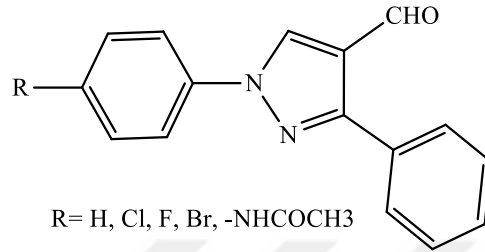


Kasımoğulları R. vd., 2015 yılında yeni bir seri pırazol-3-karboksilik asit türevleri sentezlemişler ve bu bileşikler anti-proliferatif aktivite göstermiştir (Kasımoğulları vd., 2015).

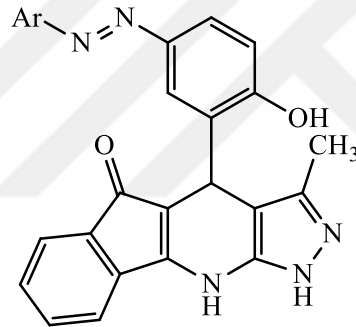


• **Anti-inflamatuar aktivitesi:**

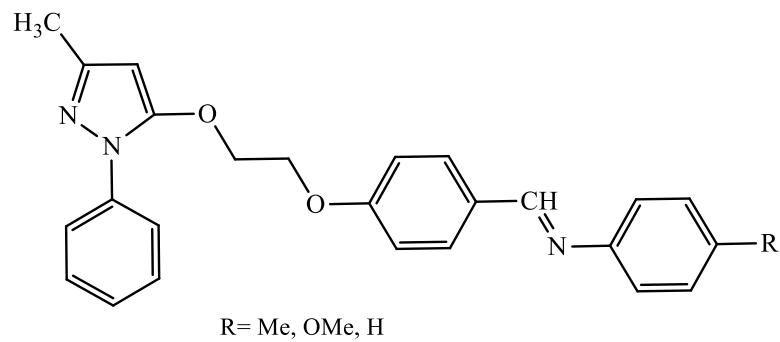
Panner S.T. vd., tarafından 2011 yılında 1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin anti-inflamatuar aktivite gösterdiği anlaşılmıştır (De vd., 2012).



Mohammad vd., 2012 yılında bir seri pirazolpiridin bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin anti-inflamatuar aktivite gösterdiğini belirtmiştir (Li ve Zhao, 2014).

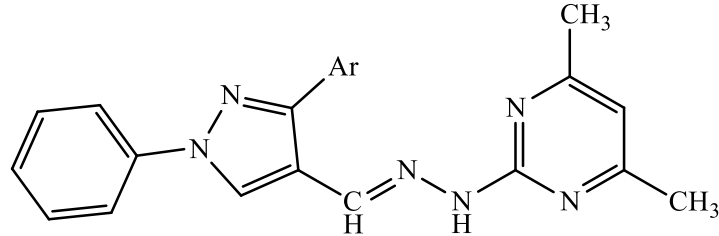


Tewari A.K. vd., 2014 yılında yeni bir seri pirazol türevi sentezleyip anti-inflamatuar aktivitesini incelemiştir (Tewari vd., 2014).



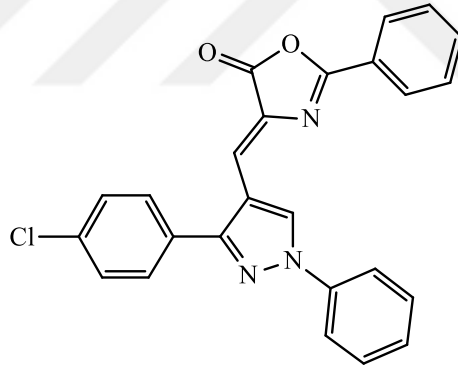
- **Antimikrobyal aktivitesi:**

Kamal R. vd., 2015 yılında yapısında pirimidin ve pirazol grupları içeren yeni hidrazon türevleri sentezlemiş ve bunlar güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Kamal vd., 2015).

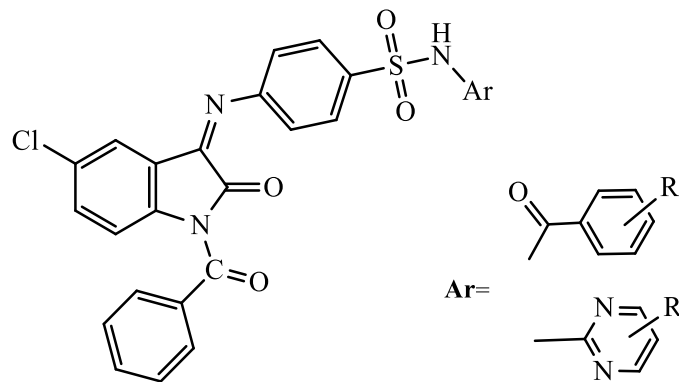


Ar= Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 2-OMePh, 4-NO₂Ph, 3-NO₂Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-FPh, 2-naftil

Argada vd., 2008 yılında pirazol türevleri içeren 2,4-disübstitüeoksazol-5-on bileşiğini sentezlemişlerdir. Elde edilen bu yeni bileşikler de güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Naim vd., 2016).

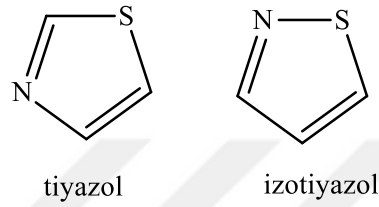


Kumar M.vd., 2014 yılında bir seri N-sübstitübenzensülfonamit türevlerini sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin laboratuvar ortamında antimikrobiyal ve antikanser aktivite gösterdiğini belirtmiştir (Kumar vd., 2014).

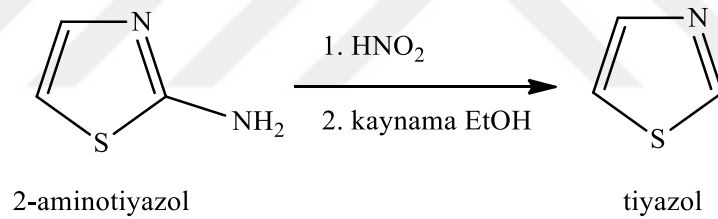


2.2. Tiyazol

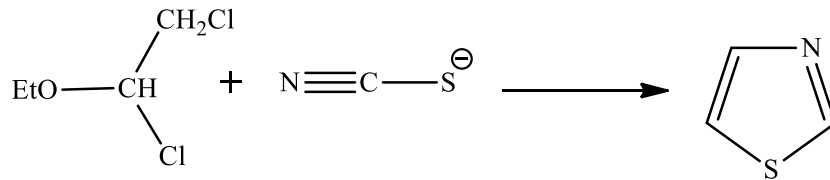
Hantzsch A.R. ve Weber J.H. tarafından 1887 yılında tiyazoller keşfedilmiştir (Metzger, 1979). Beş halkalı bileşiği iki heteroatom (N, S) içerir aynı zamanda 1,3-azollerden sayılır. Tiyazol renksiz piridin kokulu suda çözünebilen aromatik bir bileşiktir. Kimyasal forümlü ise $(CH)_3NS$, şeklindedir. E.N= $-33^{\circ}C$, K.N = $118^{\circ}C$ (Metzger, 1979; Tüzün, 1996; Eicher ve Hauptmann, 2003).



1889 yılında Popp G. tarafından ilk defa tiyazol sentezlenmiştir. 2-aminotiyazol'un HNO_2 ile diazotlama reaksiyonunun ardından etanol'de kaynatılması neticesinde indirgenme işlemi gerçekleşmiştir. Böylece tiyazol elde edilmiştir (Metzger, 1979).

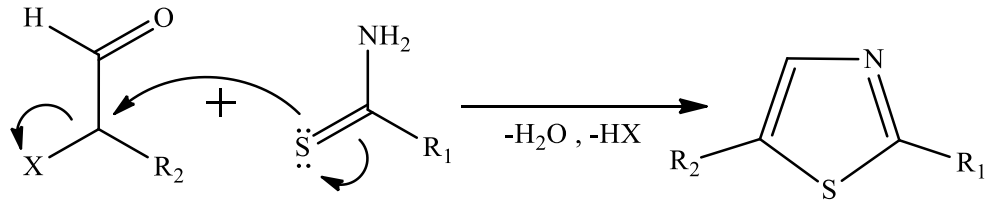


Ancak Hantzsch ve Arapides ilk tiyazol α,β -dikloroeter ile baryum tiyosiyanat'tan sentezlemiştir (Metzger, 1979).

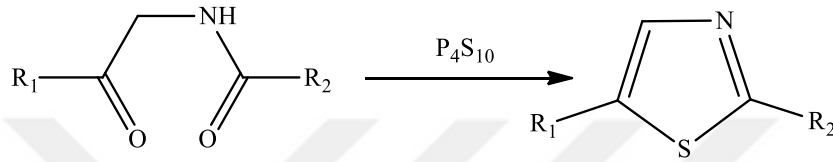


Tiyazol'un diğer sentez yöntemini de yine Hantzsch kullanmıştır.

α -halokarbonil bileşikleri ve tiyazoamid siklokonenzasyon reaksiyonu ile tiyazol türevleri sentezlemiştir (Eicher ve Hauptmann, 2003).



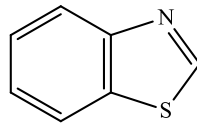
α -(açılamino) ketonların P_4S_{10} ile reaksiyona girmesi sonucunda tiyazol elde edilmiştir (Eicher ve Hauptmann, 2003).



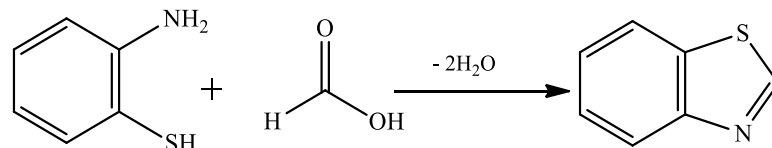
Benzotiyazol, tiyazol türevlerinden biridir. Biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı bilimsel açıdan büyük ilgi çekmektedir (Rouf ve Tanyeli, 2014).

2.2.1. Benzotiyazol

Benzotiyazol, Hofmann tarafından keşfedilmiştir (Metzger, 1979). Tiyazol'un monobenzo- türevi "Benzotiyazol" olarak tanımlanır. Benzotiyazol (1,3-benzotiyazol) renksiz bir sıvı, K.N= 227°C, suda az çözünür ve kokusu kinolin kokusuna benzeyen bir bileşiktir (Eicher ve Hauptmann, 2003).

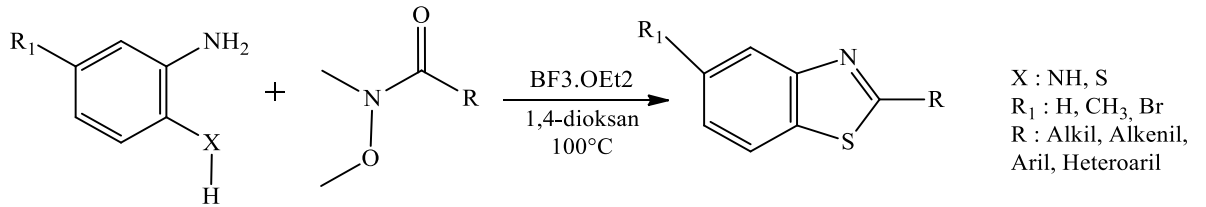


Benzotiyazolü elde etmek için farklı yöntemler kullanılmıştır: o-aminotiyazofenol'un formik asit ile reaksiyonu bu yöntemlerden birisidir. Bu yöntemle o-aminotiyazofenol türevleri ile farklı karboksilik asitler kullanılarak benzotiyazol elde edilmiştir (İkizler, 1984; Eicher ve Hauptmann, 2003).

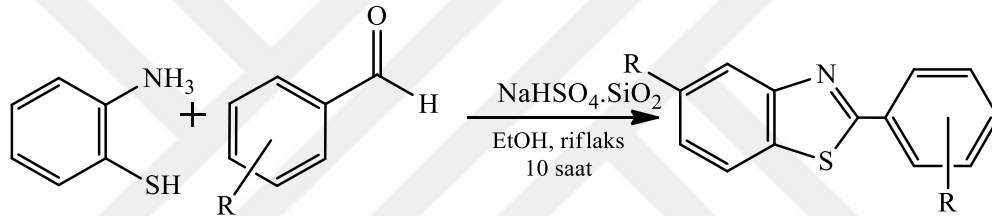


2-sübstütie benzotiyazolü elde etmek için amit, o-diaminoaren veya o-aminotiofenol, $BF_3 \cdot OEt_2$ (katalizör olarak) ile reaksiyon gerçekleştirilmiştir. 1,4-dioksan çözücü olarak

kullanılmıştır. 60 dakikalık bir reaksiyon sonucunda %75-94 verim elde edilmiştir (Bommegowda, 2013).

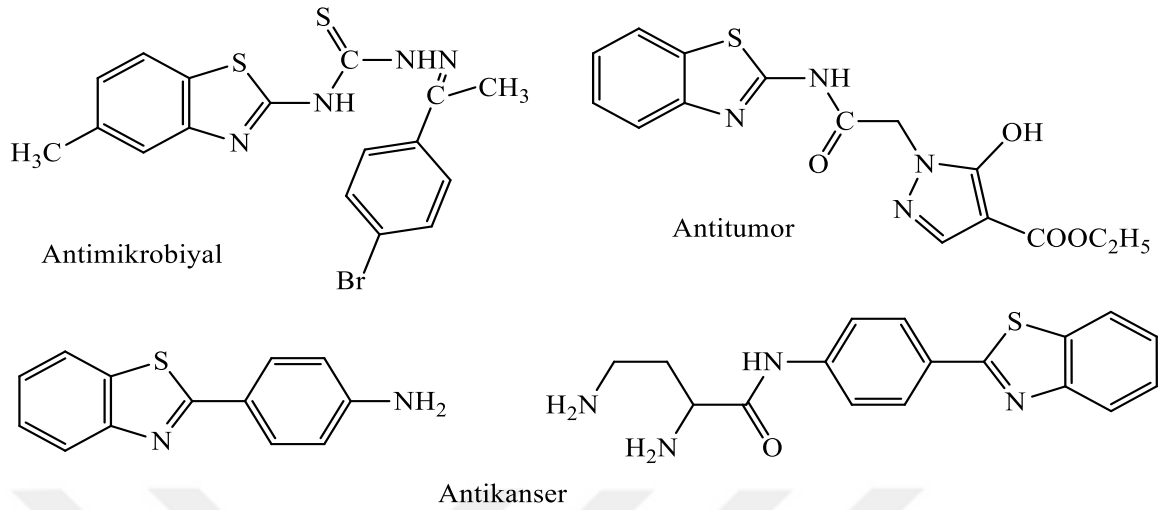


Hazırlanan katalizör (NaHSO₄.SiO₂) kullanılarak da sübstitüe benzotiyazol sentezlenebilir. EtOH içerisinde 2-aminotiyazol ve aldehit ile 10 saat riflaks sonucunda sübstitüe benzotiyazol elde edilmiştir (Ravi, Kumar vd., 2013).



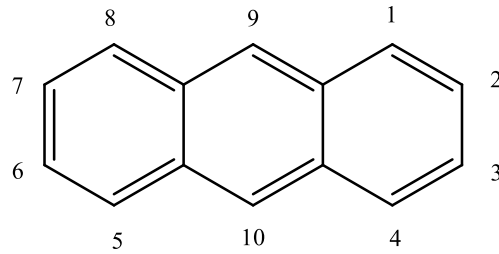
Benzotiyazol organik bileşiklerin en önemli sınıflarından biridir. Biyolojik aktiviteleri ve tedavi edici özellikleri sayesinde tıbbi alanda büyük bir önem taşımaktadır. Benzotiyazol'un heterosiklik yapısı, Antimikrobiyal, antikanser, antielmintik ve antidiyabetik aktiviteleri gibi biyolojik özellikler göstermesine yardımcı olur. (Ravi kumar vd., 2013).

Benzotiyazol türevleri kullanılarak yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda antimikrobiyal, antitümor ve antikanser gibi birçok ilaç bulunmuştur. (Gabr vd., 2014; Keri vd., 2015).



2.3. Akridin

Akridinler, yapısında azot içeren heterosiklik bileşiklerin en önemli sınıflardan biridir. Akridin düzlemsel, aromatik ve üç halkalı bir bileşiktir (Zhang vd., 2014). Sistematığe göre bir başka adı da benzo[b,e]piridindir. Akridin, piridin türevlerindendir. Kimyasal formülü $C_{13}H_9N$, E.N= 110°C, K.N= 346°C, Renksiz ve iğne şeklindedir. Floresan çözeltisinde ise mavi renk göstermektedir (Acheson, 1973; Eicher ve Hauptmann, 2003; Zhang vd., 2014).



1870 yılında Carl Grabe ve Heinrich Caro akridin bileşiğinin sentezi ve uygulamaları üzerindeki geniş çalışmaları sonucunda akridin izole etmeyi başarmışlardır. Akridin türevlerinin çoğu antimalariyal, antiprotozoal, antibakteriyal ve antileişmaniyal gibi biyoaktif bir önem taşımaktadır. Akridin türevleri farmakolojide kullanılmaktadır. Örneğin göz cerrahisinde antiseptik olarak kullanılır (Zhang vd., 2014).

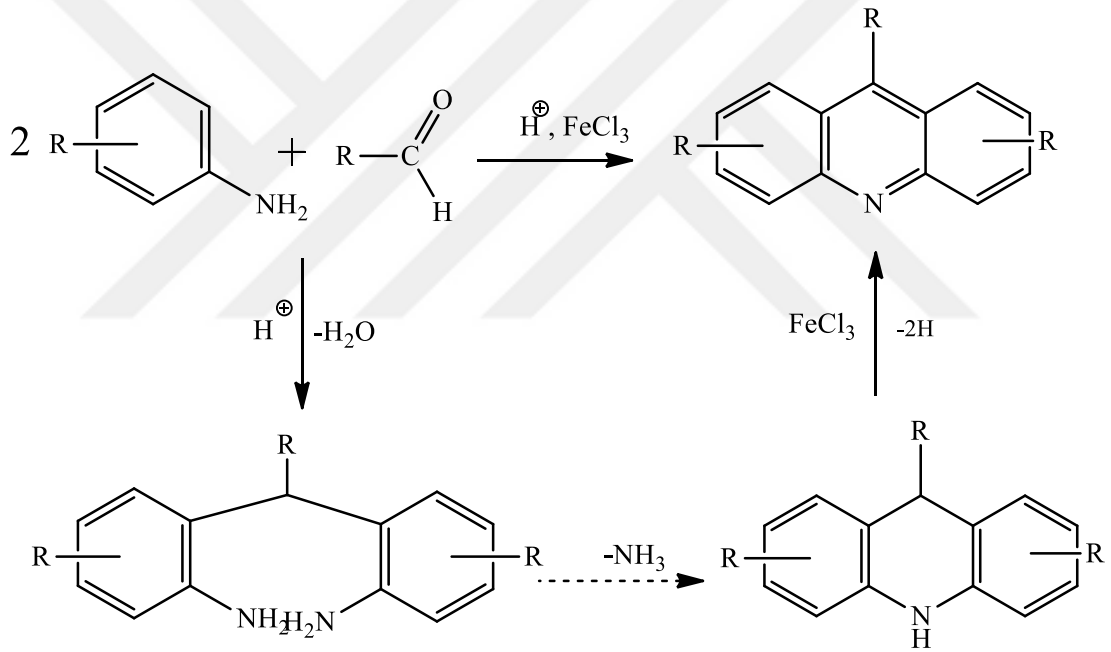
Ayrıca akridin türevlerinden olan 9-fenilakridinin antikanser etkisi vardır. Bu etki insandaki kanser hücrelerinde görülmüştür (Zhang vd., 2014).

2.3.1. Akridinin sentez yöntemleri

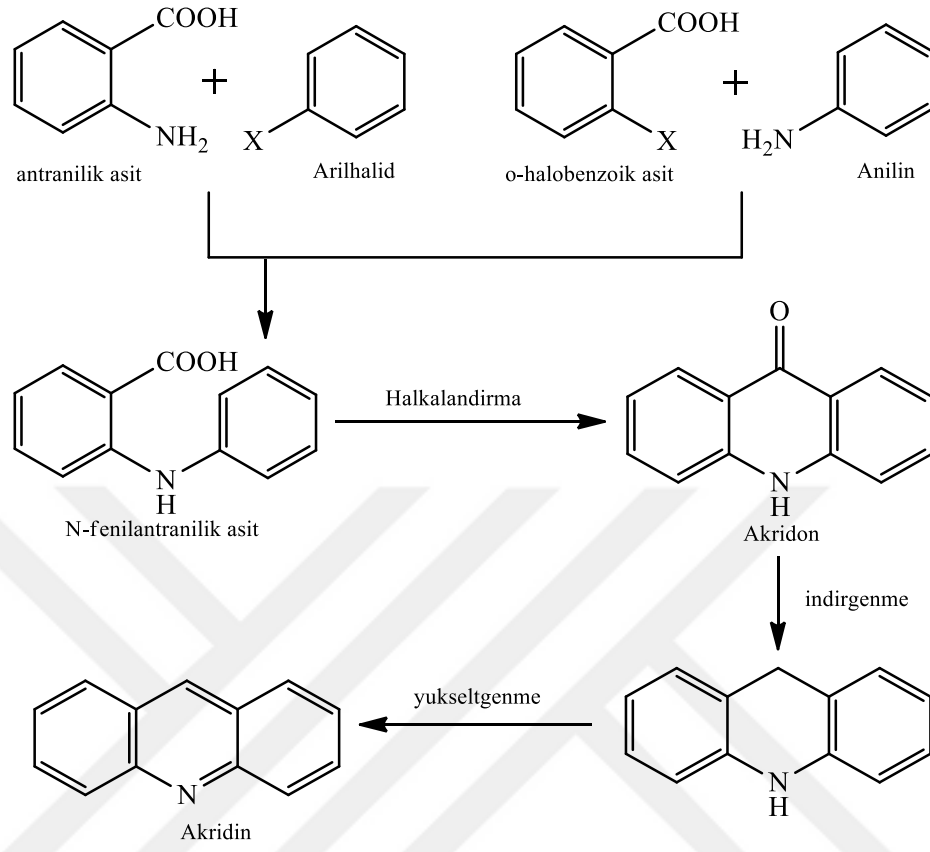
Akridin ilk yıllarda yüksek sıcaklık, güçlü asidik ortam, pahalı katalizör ve nadir reaktifler veya yöntemler gibi sert koşullar altında sentezlenmişlerdir.

Son yıllarda ise akridin ve türevlerini sentezlenmek için farklı yöntemler denenmiştir (Zhang vd., 2014).

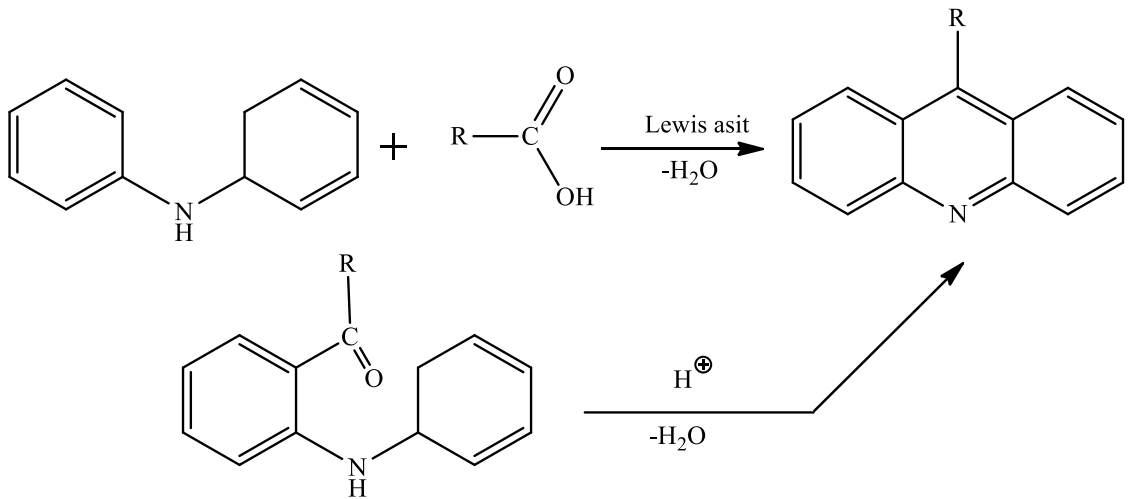
- Akridin sentezi için kullanılan yöntemlerinden biri: Primer arilamin ve aromatik aldehit veya karboksilik asit kullanarak asidik ortamda ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HCl}$) gerçekleştirilen reaksiyondur. Bu reaksiyona *Ullmann sentezi* denir (Eicher ve Hauptmann, 2003; Kumar vd., 2012).



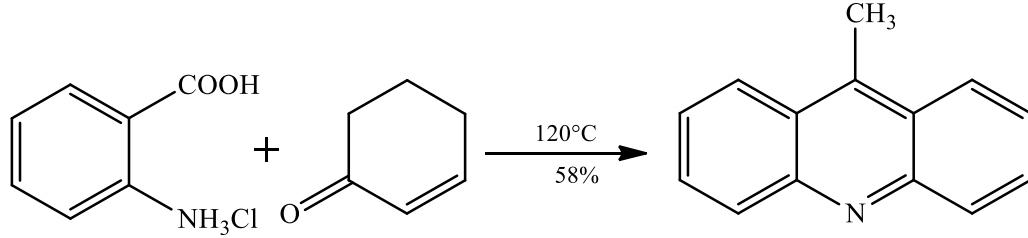
Süstitüe karboksilik asit ile arilhalid veya arilaminin reaksiyonundan sentezlenmiştir.



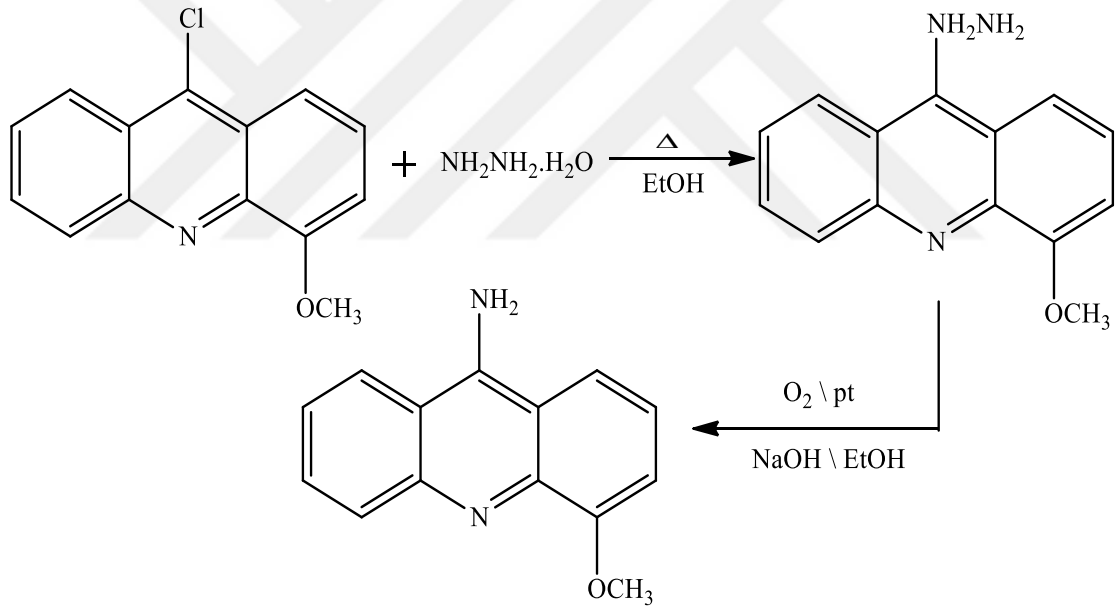
• Bu reaksiyon akridin sentezinde kullanılan ilk yöntemlerden birisidir. Aromatik veya alifatik karboksilik asit bileşiğinin difenilamin ve Lewis asitleri (ZnCl_2 veya AlCl_3) ile $200 - 270^\circ\text{C}$ 'deki reaksiyonundan akridin türevleri elde edilmiştir. Bu reaksiyona *Berntsen sentezi* adı verilmiştir (Acheson, 1973; Eicher ve Hauptmann, 2003; Kumar vd., 2012).



• *Friedlander sentezinde* antranilik asit ve sikloheks-2-enon, 120° C deki reaksiyonundan akrinin türevleri sentezlenmiştir (Kumar vd., 2012).

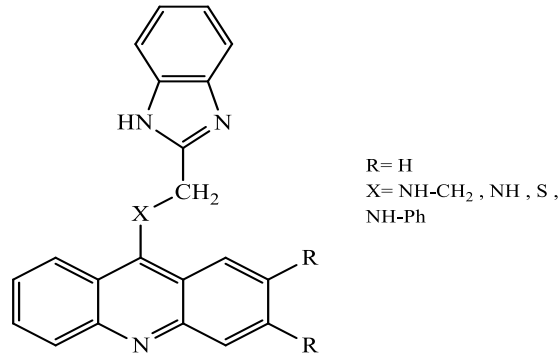


• 1965 yılında Albert adlı bilim adamı tarafından 9-kloroakridin'den 9-hidrazinakridin'i elde edilmiştir. Bu reaksiyonda 9-kloroakridin bileşiği ile hidrazin ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşiğin oksijen, Pt ve sodyum hidroksit ile oksidasyonundan akrinin türevleri sentezlenmiştir (Acheson, 1973).

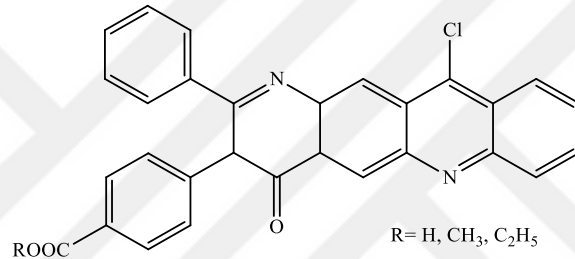


2.3.2. Akrinin biyolojik aktiviteleri

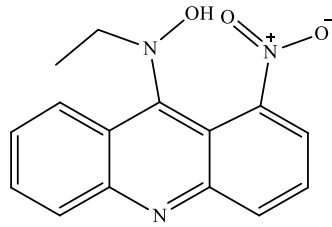
Gao vd., 2015 yılında bir seri benzimidazolakridin türevi sentezlemiş ve anti-proliferatif aktivitelerini incelemişlerdir (Gao vd., 2015).



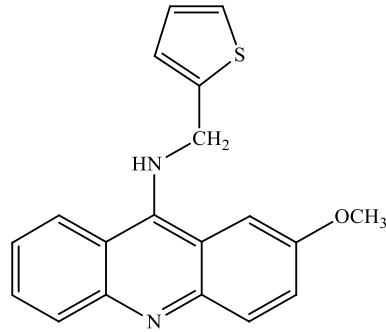
Patel vd., 2006 yılında 11-kloropirimido-[4,5-*b*]akridin-4(3*H*)-on türevleri sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir (Kumar vd., 2012).



Narayanan vd., 2005 yılında 1-nitro-9-hidroksietilaminoakridin türevlerinin antikanser aktivitesini açıklamışlar ve yüksek tedavi edici etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir (Kumar vd., 2012).



Sondhi vd., 2010 yılında yeni bir seri bileşik sentezlemişlerdir. 9-kloro-2,4-sübstitüe akridin veya 9-izotiosyanatu-2,4-sübstitüe akridin bileşiklerinin çeşitli aminler ile reaksiyonundan akridin türevlerini elde etmişler ve bileşiğin anti-inflamatuar aktivitesini incelemişlerdir (Kumar vd., 2012).

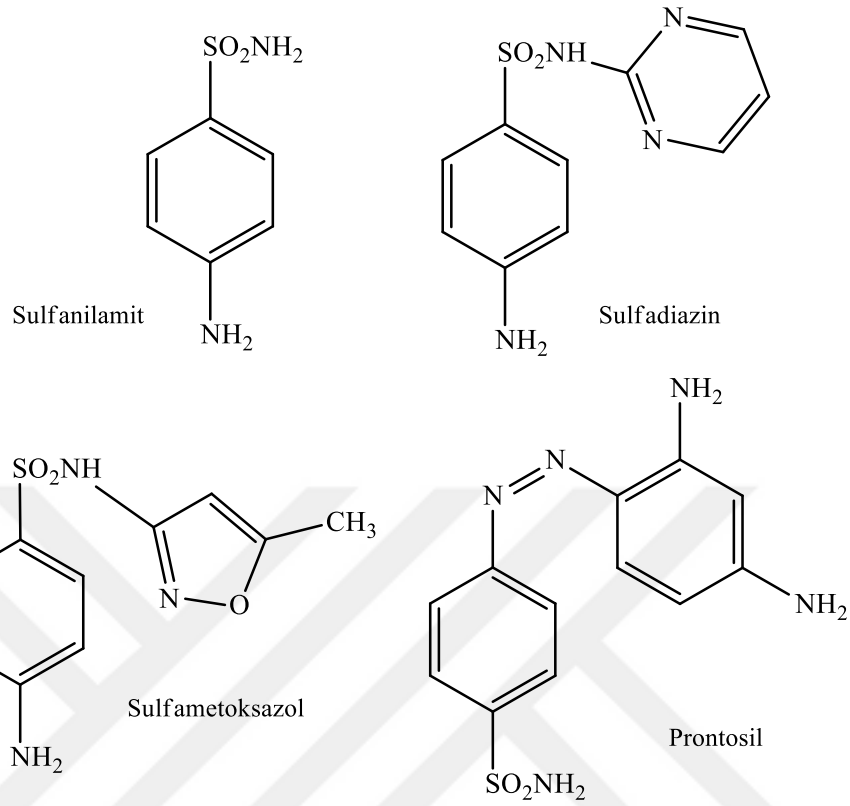


2.4. Sülfonamitler

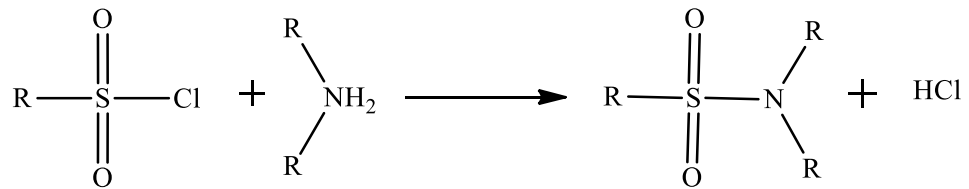
Sülfonamitler (Sülfä ilaçları) sistematik olarak kullanılan ilk ilaçlardır. Sülfonamitlerin çeşitli hastalıklara karşı önleyici etki gösterdileri ve kemoterapotik ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir (Kolaczek vd., 2014).

Sülfonamitler, genelde sülfonamit azotu üzerinde heteroaril grubu bulunan sülfanilik asit (yani *p*-aminobenzen Sülfonik) türevleridir (Tüzün, 1996). Sülfonamitler beyaz renkli, kokusuzdurlar. Tatları acıdır ve kristal toz yapıdadırlar. Alkil ortamda asitlerinden daha iyi çözünürler, sodyum tuzlarının çözünmesi daha kolaydır (Sağduyu, 1990).

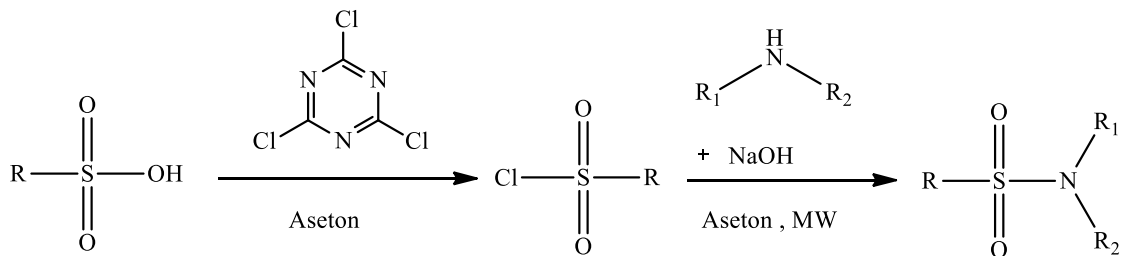
Sülfonamitin kimyasal formülü RSO_2NHR şeklindedir, R bir organik grubu, SO_2 sülfonil grubu ve amin grubu reaktif gruplardır (en.wikipedia.org/wiki/sulfonamide). Kimi zaman bir grubun kimi zaman her iki grubun (H)'lerinden birinin yerine getirilen eklerle değişik sülfonamitler (sülfanilamit, sülfadiazin, sülfametoksazol, prontosil vd) elde edilmiştir (Sağduyu, 1990).



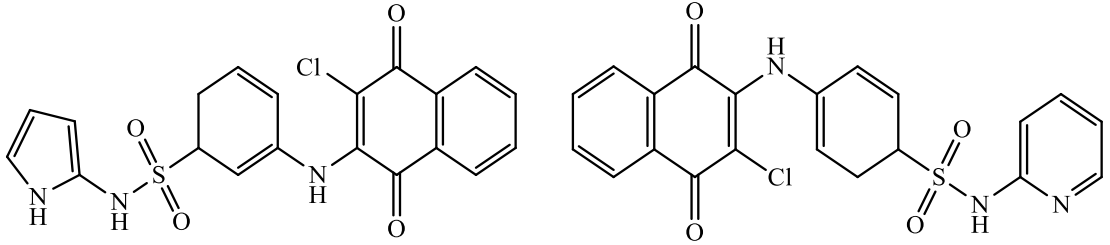
Sülfonamidler laboratuvarda birçok yöntem ile hazırlanabilirler. Sülfonamidlerin klasik yöntemi ise sulfonilklörür türevlerinin aminler ile reaksiyonundan sülfonamidlerin sentezlenmesidir (en.wikipedia.org/wiki/sulfonamide).



Mikrodalgada sulfonik asit'ten sulfonilklörür ara ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Bazık ortamda sulfonilklörür türevlerinin aminlerle reaksiyonundan ise iyi verimle sülfonamidler elde edilmiştir (Kolaczek vd., 2014).

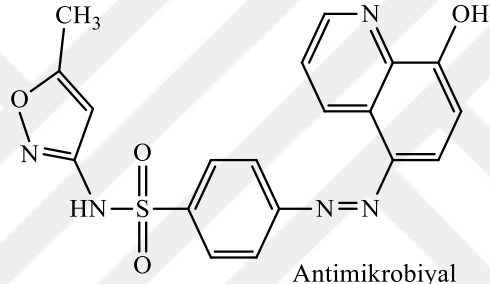


Sülfonamidlerin çoğu ilaçların yapısında bulunur ve birçok biyolojik aktiviteye sahiptirler. Aşağıda bu aktivitelerin bazılarına örnekler verilmiştir (Sahoo vd., 2015; Pingaew vd., 2015).



Antimalariyal

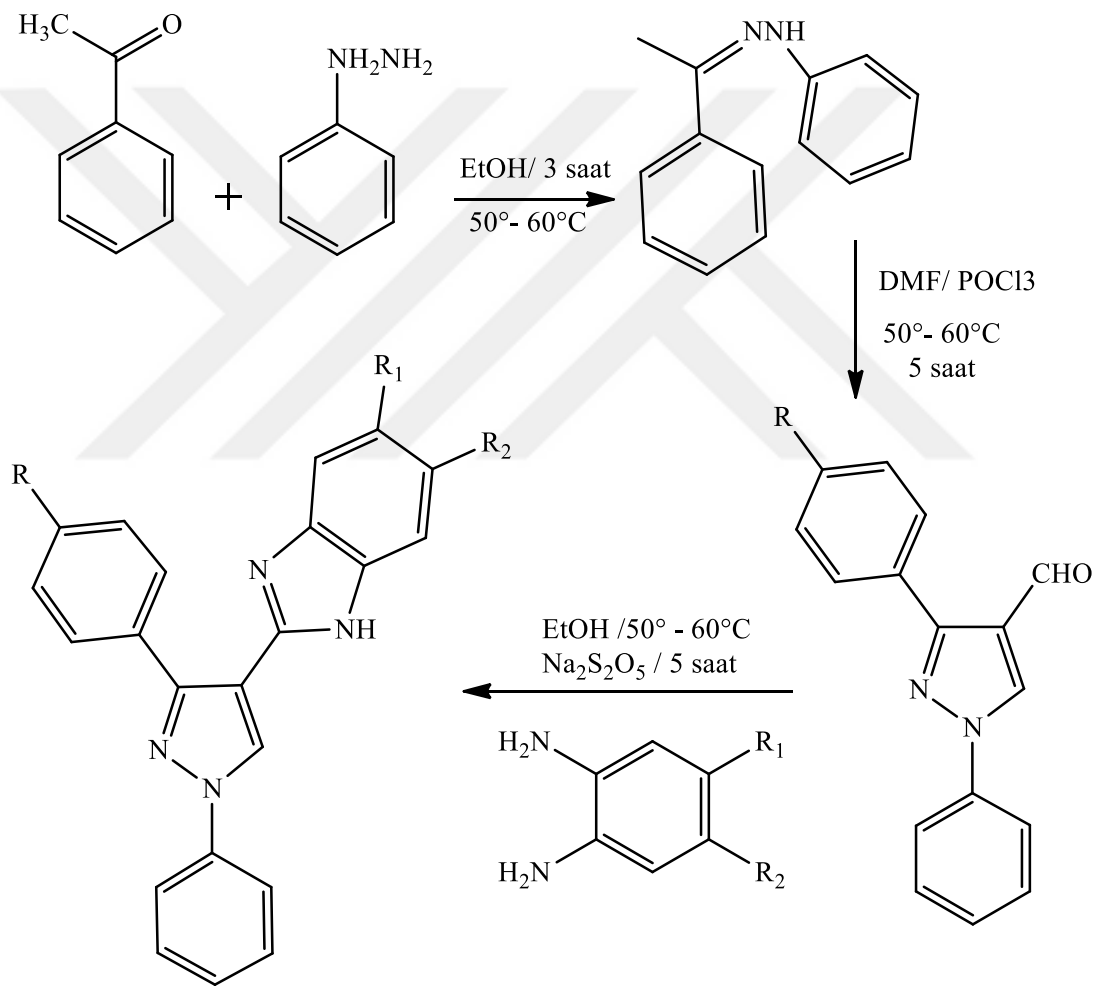
Antikanser



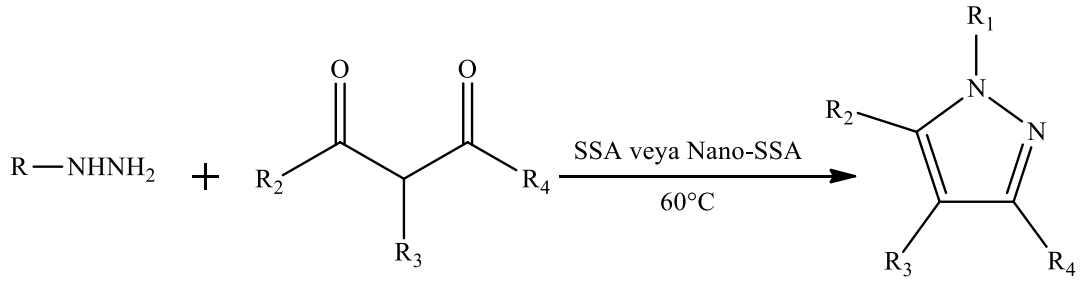
Antimikrobiyal

3. LİTERATÜR ÖZETLERİ

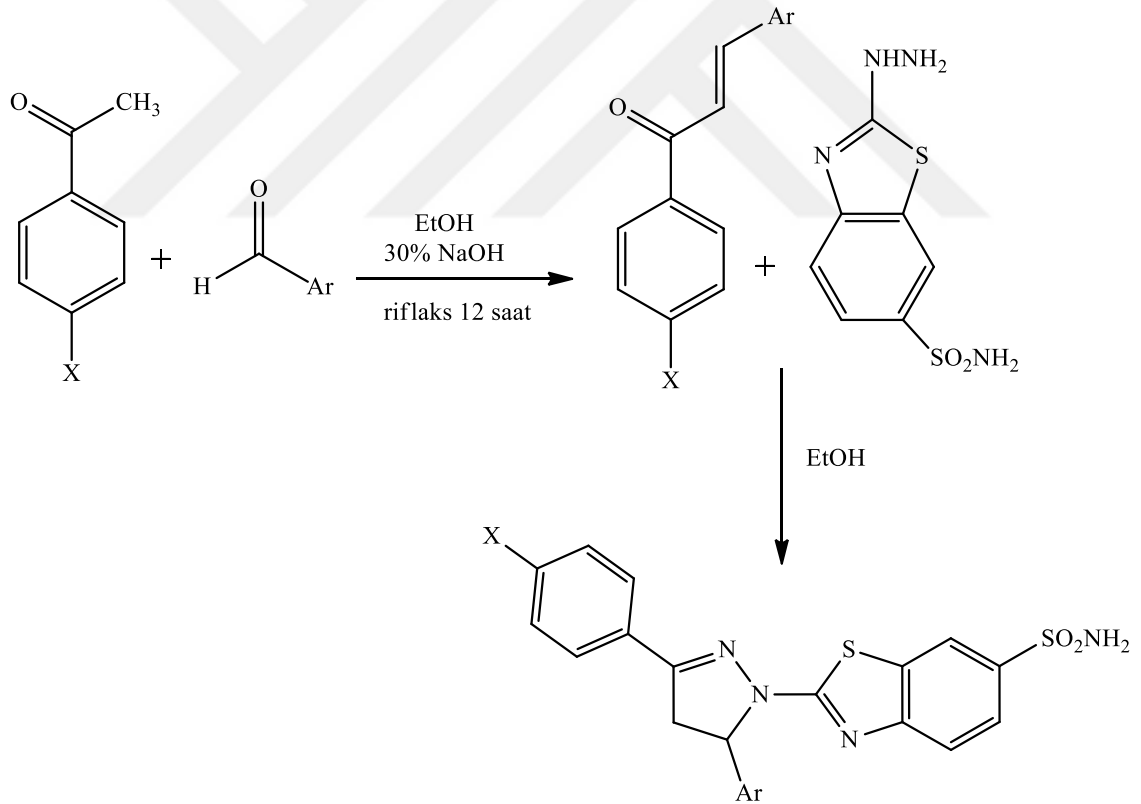
Reddy vd., 2-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sübstitüe asetofenon fenilhidrazon ile EtOH'de çözülmüş ve 50 - 60 °C'de 3 saat riflaks işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşik DMF/POCl₃ ile aldehit'e dönüştürülmüştür. Son kademede ise aldehit'in o-fenilendiamin ile sodyum metabisulfat (Na₂S₂O₅) varlığında pirazol türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin antiproliferatif ve sitotoksik aktiviteleri bulunmuştur (Reddy vd., 2015).



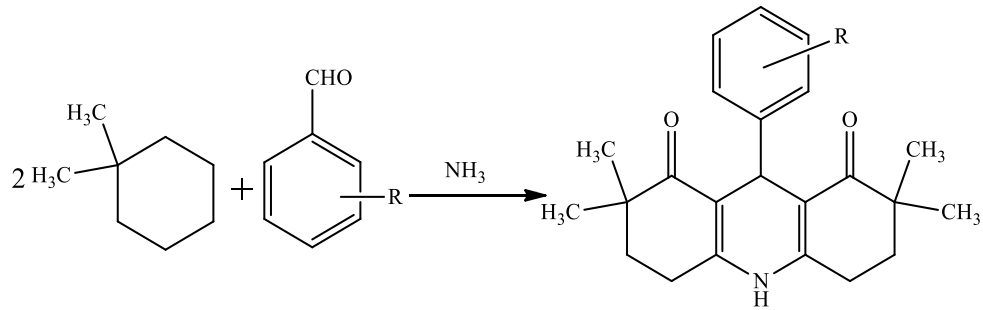
Emtiazi H.vd pirazol türevlerini sentezlemişlerdir. 60°C'de 1,3-diketon hidrazin ile Nano-silika sülfurik asit (Nano-SSA) veya silika sülfurik asit (SSA) varlığında reaksiyon gerçekleştirilerek pirazol türevleri elde edilmiştir (Emtiazi vd., 2015).



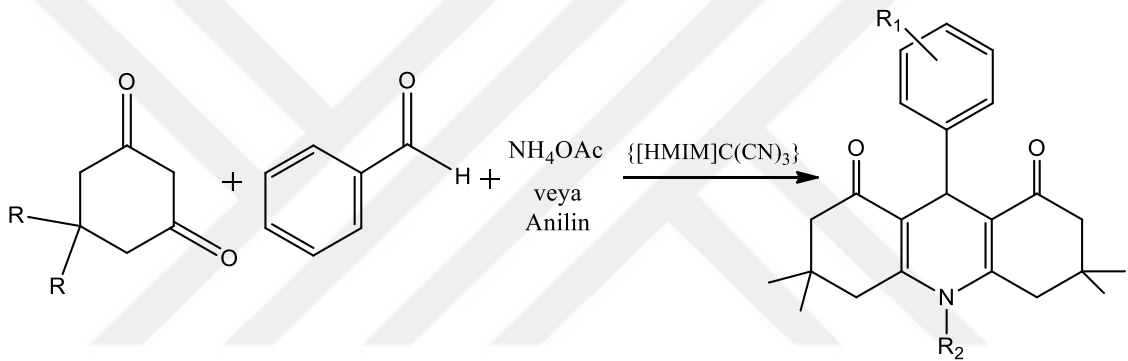
Kharbanda vd., yapısında bir dizi benzotiyazol içeren pirazolinler sentezlemişlerdir. NaOH varlığında sübtitüe asetofenon'un sübtitüe arilaldehit ile reaksiyonundan kalkon bileşiği elde edilmiştir. EtOH içerisinde kalkon ve 2-hidrazinilbenzotiyazol-6-sulfonamit ile reaksiyona girmiştir. Böylece 2-(3,5-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)benzotiyazol-6-sulfonamit elde etmişler ve elde edilen bileşiklerin anti-inflamatuvar aktivitelerini incelenmişlerdir (Kharbanda vd., 2014).



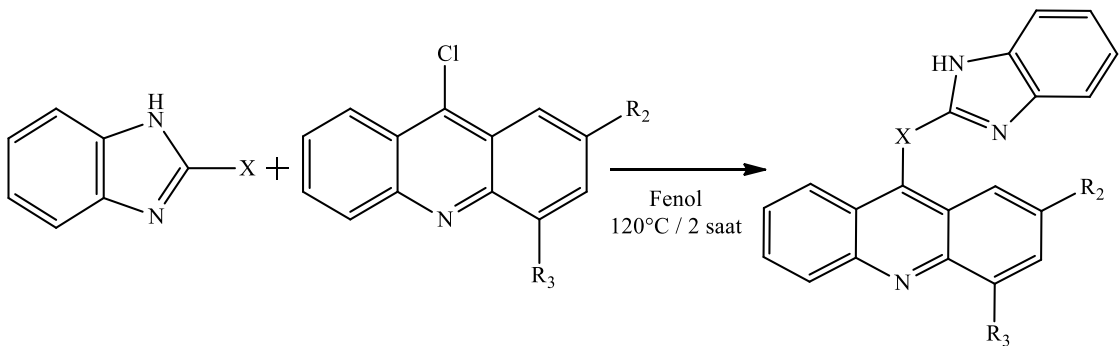
Berkan vd., akridin türevleri içeren bazı bileşikleri sentezlemişlerdir. NH₃ varlığında 4,4-dimetil-1,3-sikloheksandion ve aromatik aldehitin reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Berkan vd., 2002).



Zolfigol vd., 1,8-dioksodekahidroakridin türevlerini sentezlemişlerdir. 1,3-diketon, aromatik aldehit ve ammoniyum asetat (NH_4OAc) veya sübstitüe anilin $\{[\text{HMIM}]\text{C}(\text{CN})_3\}$ varlığında akridin türevlerini elde etmişlerdir (Zolfigol vd., 2016).



Gao vd., yeni bir dizi benzimidazol-akridin türevleri sentezlemişlerdir. 60°C 'de 9-kloakridin veya türevleri, fenol ile 1 saat karıştırılmıştır. Daha sonra benzimidazol türevleri karışıma ilave edilmiştir ve 120°C 'de 2 saat riflaks işlemine tabi tutulmuştur. Böylece benzimidazol akridin türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin antiproliferatif aktivitelerini incelemişlerdir (Gao vd., 2015).



4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Materyal

4.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneylerde kullanılan tüm kimyasal maddeler ve çözücüler, Merk, Aldrich, Sigma ve Fluka gibi firmalardan temin edilmiştir. Bu maddeler 2-hidrazinobenzotiyazol, 4-bromoasetofenon, asetik asit, fosforil triklorid, *p*-toluensulfonik asit, anilin, 4-floroanilin, 3-floroanilin, sulfonamit, 3-aminobenzene-1-sulfonamit, 2-naftilamin, 4-aminobenzoik asit şeklindedir.

Ayrıca; reaksiyonlarda ve saflaştırma işlemlerinde çeşitli organik çözücü denenmiş ve kullanılmıştır. Kullanılan çözücüler ise şu şekilde sıralayabiliriz: dimetil formamit, diklormetan, dietileter, metanol, etanol, bütanol, toluen, hekzan, kloroform. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan IR Spektrumları Dumlupınar Üniversitesinde, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları ise Çankırı Karatekin Üniversitesinde alınmıştır.

4.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar

Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiştir:

Magnetik karıştırıcı ve ısıtıcılar	Heidolph MR 3001
Rotari evaporatör	Ika werke RV06-ML
Erime noktası tayin cihazı	Barnstead Electrothermal 9200
Etüv	Binder (0-300 °C)
UV lambası	Camag
Vakum pompası	KNF
Hassas terazi	Ohaus Adventurer
TLC levhaları	Kieselgel 60F 254 plates
IR cihazı	Bruker Optics Vertex 70 Marka
¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR cihazı	Agilent Marka 600 MHz
Kütle Spektroskopi cihazı	HPLC-TOF/ MS

4.2. Yöntem

Başarılı reaksiyonlar oluşturabilmenin önemli faktörleri; seçilen çözücü, katalizör, sıcaklık ve reaksiyon süresidir.

Yaptığımız çalışmada sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin tamamı için, uygun sentez yöntemleri ortaya çıkarıldı ve reaksiyonların gidişatı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip edildi. Elde edilen bileşikleri saflaştırmak için yıkama, kristallendirme, ekstraksiyon, vb. uygun yöntemler kullanıldı.

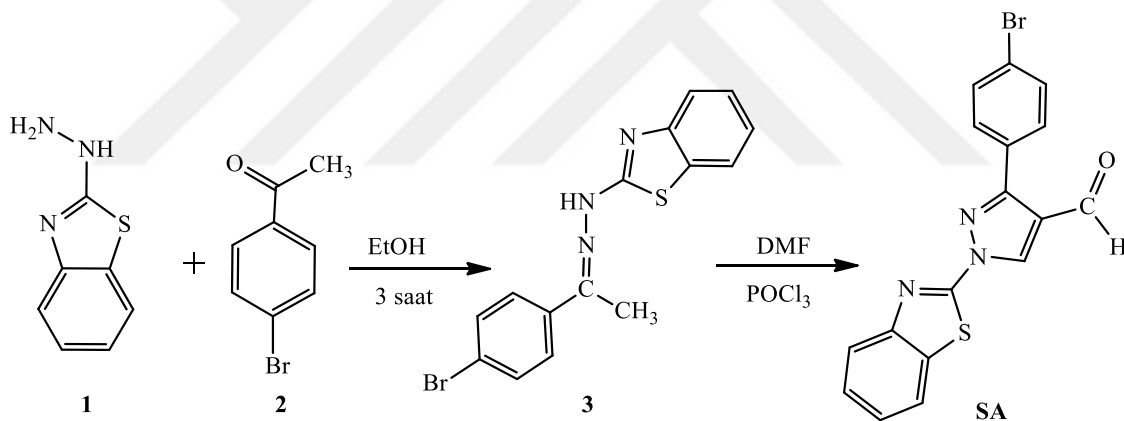
Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise, IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumlarından faydalanıldı. Bu spektroskopi cihazlarından elde edilen spektrumların yorumlanarak değerlendirilmesinde bazı yardımcı kitaplar kullanılmıştır (Erdik, 1993).

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1. 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (SA)

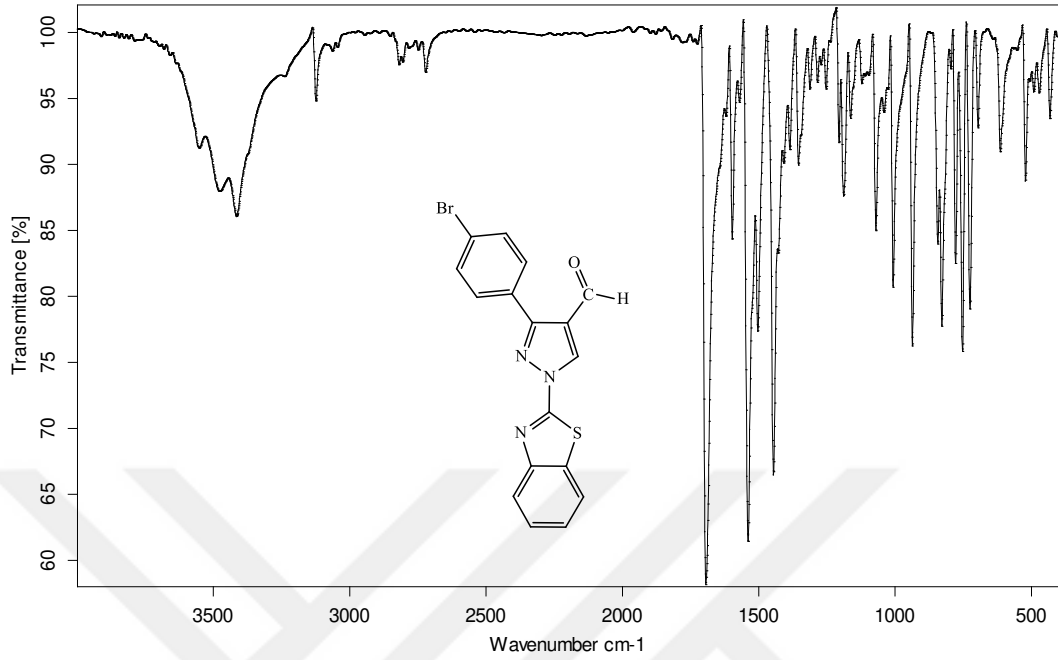
20 mL EtOH içerisine, 2-hidrazinobenzotiyazol (1) (1 g, 6 mmol) ve 4-bromoasetofenon (2) (1.206 g, 0.6 mmol) konuldu. Birkaç dakika karıştırıldıktan sonra 0.4 mL asetik asit ilave edilip 3 saat riflaks edildi. Çöken hidrazon bileşiği (3), 2:1 oranında etanol - su ile yıkandı ve bütanolde kristallendirilerek saflaştırıldı.

1.1 mL POCl₃ ve 4 mL DMF ayrı kaplarda 20 dakika buz banyosunda soğutuldu ve POCl₃ üzerine DMF damla damla eklendi. Karışımın üzerine, daha önce elde edilen hidrazon bileşiğinden (3) 0.692 g (2 mmol) ilave edildi. 30 dakika buz banyosunda, sonra oda sıcaklığında bekletilen karışım 5 saat 70 - 80 °C'de yağ banyosunda ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışımın üzerine buzlu su ilave edildi ve bir gece beklemeye bırakıldı. Oluşan kahve renkli çökelek süzüldü ve bol suyla yıkandı. Daha sonra toluende kristallendirilerek saflaştırıldı.



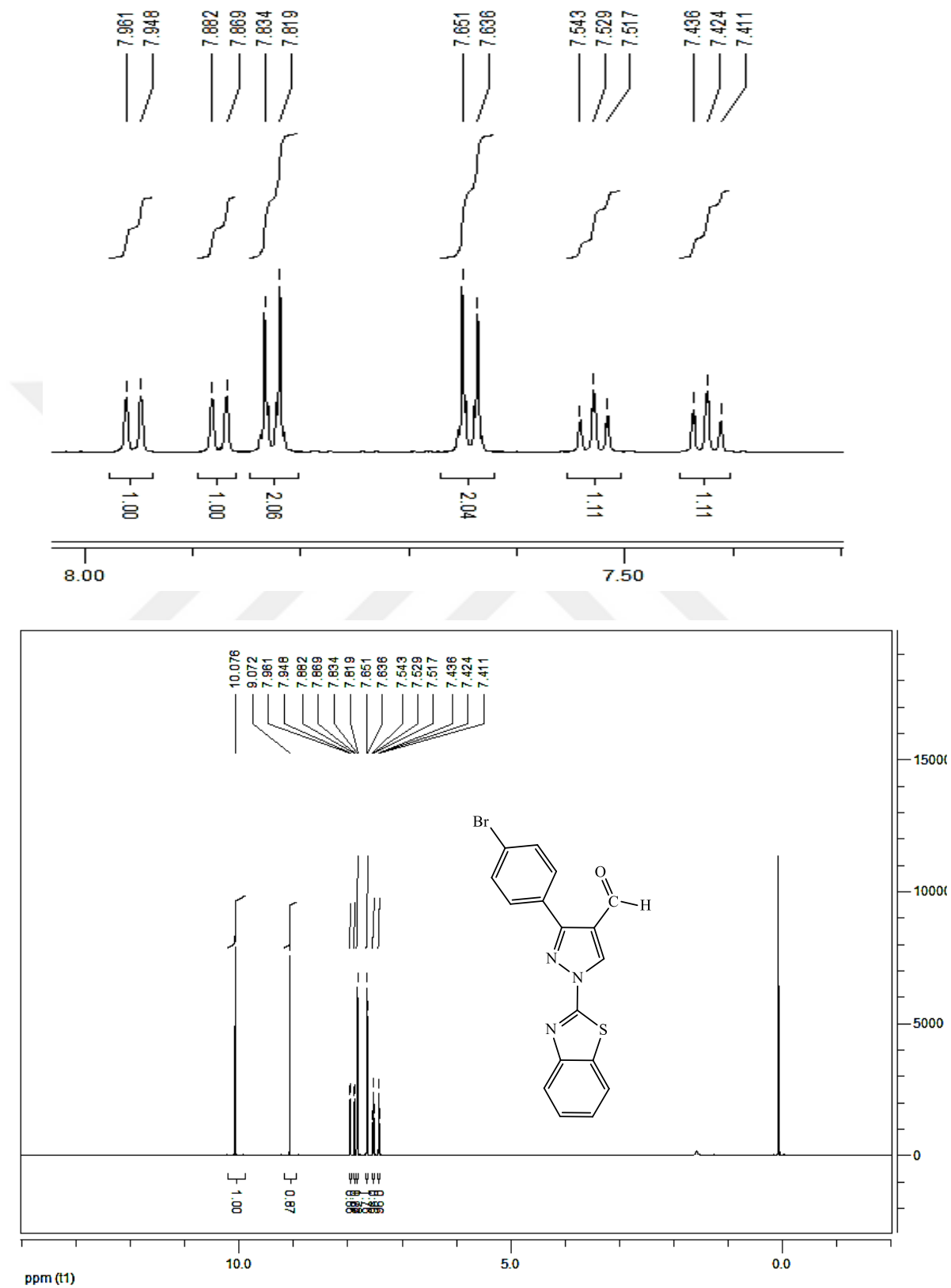
Elde edilen bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları ile aydınlatıldı

SA Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.1) incelendiğinde; 3071 ve 3044 cm⁻¹ gözlenen bandlar aromatik halka C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 1690 cm⁻¹ deki band aldehit karbonili (C=O) gerilme titreşimine aittir. 1600 - 1450 cm⁻¹ aralığındaki bandlar ise aromatik çift bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.

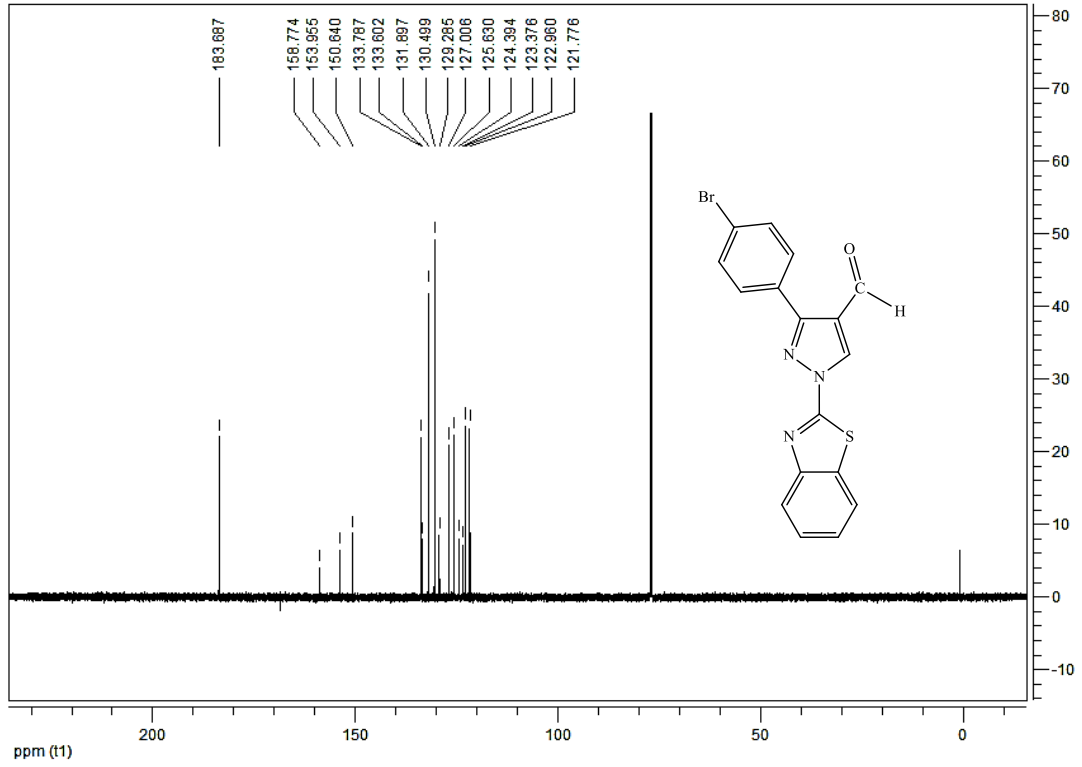


Şekil 5.1. SA Bileşiğinin IR spektrumu.

SA Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.2) incelendiğinde; $\delta=10.07$ ppm de (s, 1H) gözlenen sinyal, aldehit (CHO) protonuna aittir. $\delta=9.07$ ppm de (s, 1H) pirazol halkası $\text{C}_5\text{-H}$ konumundaki protonun sinyal verdiği görülmektedir. $\delta=7.96$ ppm - 7.41 ppm aralığında gelen sinyaller (m, 8H) ise aromatik halka protonlarına aittir.



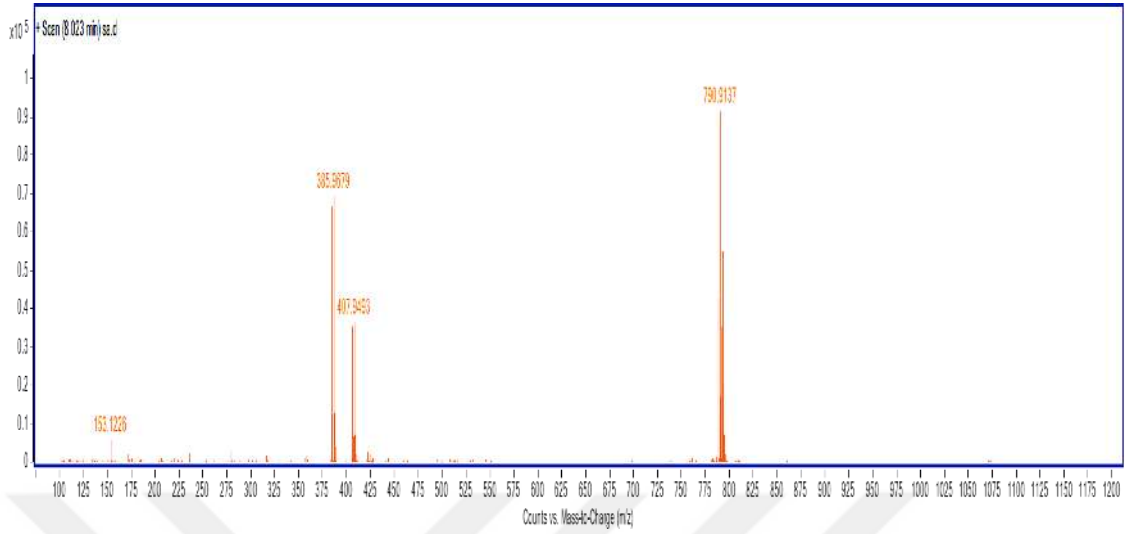
Şekil 5.2. SA Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 5.3. SA Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).

SA Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.3) incelendiğinde; $\delta=183.6$ ppm deki sinyal aldehit karbonil karbonuna ($\text{C}=\text{O}$) aittir. $\delta=158.77$ ve 153.95 ppm'de gözlenen sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasındaki C_2 ve C_9 konumunda bulunan karbonları işaret etmektedir. $\delta=150.64$ ppm deki sinyal pirazol halkası C_3 konumundaki karbondan kaynaklanmaktadır. $\delta=133.78$ ppm - 121.77 ppm aralığındaki sinyaller ise diğer aromatik karbon atomlarına (11 adet) aittir.

SA Bileşiğinin kütle spektrumu (Şekil 5.4) incelendiğinde; gözlenen 385.96 m/z'deki pik bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

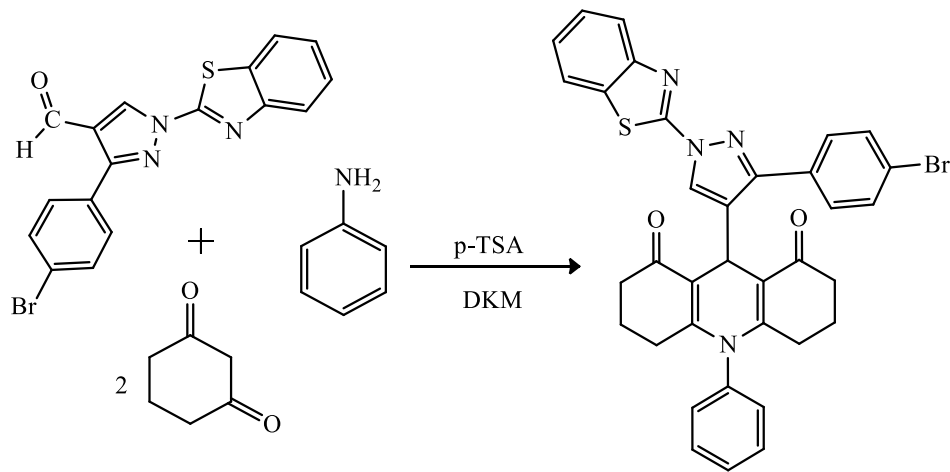


Şekil 5. 4. SA Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.2. SA Bileşiği İle Yapılan Reaksiyonlar

5.2.1. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-fenil-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8 (2H,5H)-dion (SA-1)

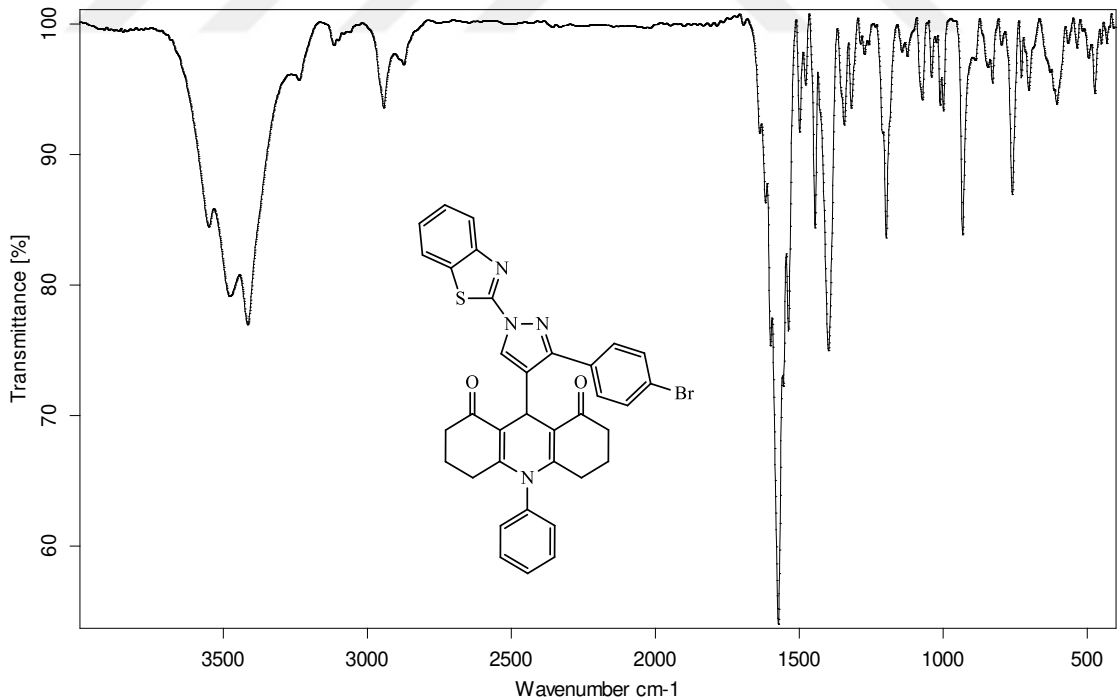
10 mL diklor metan (DKM) içerisinde, pirazol-4-karbaldehit (SA) bileşiği (0.192 g, 0.5 mmol), sikloheksan-1,3-dion (0.112 g, 1 mmol) ve p-toluen sülfonik asit (p-TSA, 0.0095 g, 0.05 mmol) çözüldü. 2 saat riflaks edilen karışıma anilin (0.046 g, 0.5 mmol) ilave edilerek riflaks işlemine 2 saat daha devam edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan beyaz çökelek eterle yıkanarak saflaştırıldı.



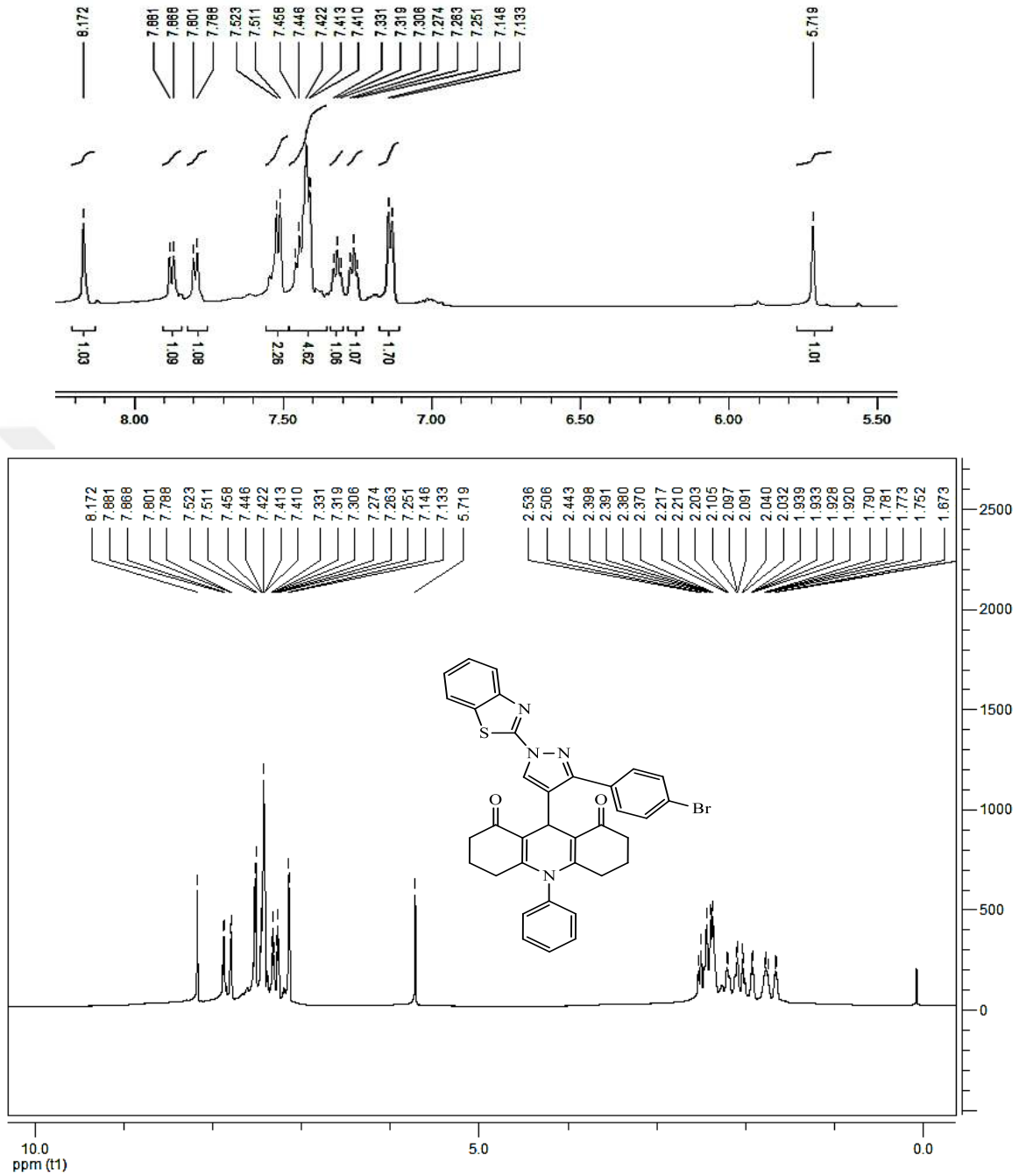
Elde edilen bileşiğin yapısı IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektrumları ile aydınlatıldı.

SA-1 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.5) incelendiğinde; 3093 cm^{-1} deki bandlar aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2944 ve 2873 cm^{-1} de ki bandlar ise alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1638 cm^{-1} de band keton karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimini göstermektedir. 1600 - 1450 cm^{-1} aralığında ki bandlar ise aromatik çift bağlara (C=C, C=N) ait gerilme titreşimlerinden ileri gelmektedir.

SA-1 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.6) incelendiğinde; $\delta=8.17\text{ ppm}$ de (s, 1H) gözlenen sinyal $\text{C}_5\text{-H}$ konumundaki pirazol halka protonuna aittir. $\delta=7.88\text{ ppm}$ - 7.13 ppm aralığındaki sinyaller (m, 13H) aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta= 5.71\text{ ppm}$ deki sinyal (s, 1H) akrinin halkası $\text{C}_7\text{-H}$ konumundaki protona, $\delta= 2.53\text{ ppm}$ - 2.09 ppm deki sinyaller ise (m, 8H) $\text{C}_2\text{-C}_2'\text{-H}$ ve $\text{C}_4\text{-C}_4'\text{-H}$ konumundaki protonlara aittir (integralden de açıkça hesaplanabilir). $\delta= 2.04\text{ ppm}$ – 1.65 ppm (m, 4H) akrinin halkası $\text{C}_3\text{-C}_3'\text{-H}$ konumundaki protonları işaret etmektedir.



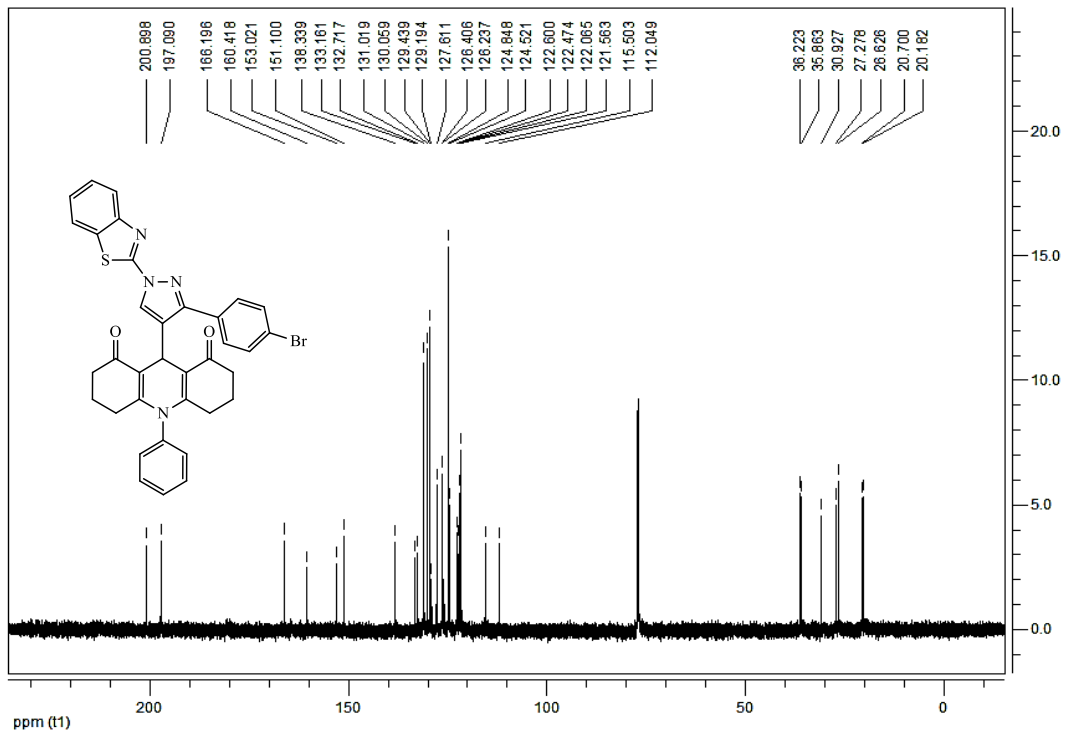
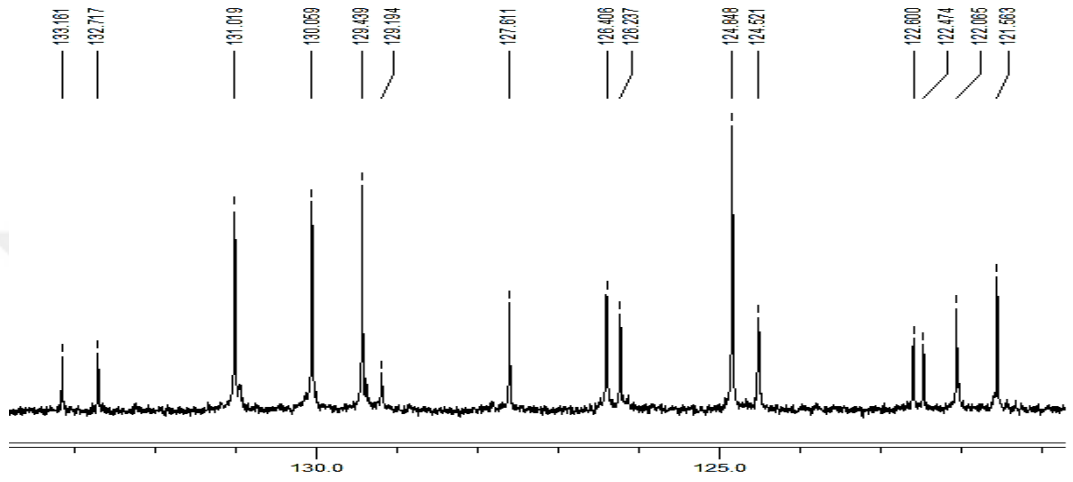
Şekil 5.5. SA-1 Bileşiğinin IR spektrumu.



Şekil 5.6. SA-1 Bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).

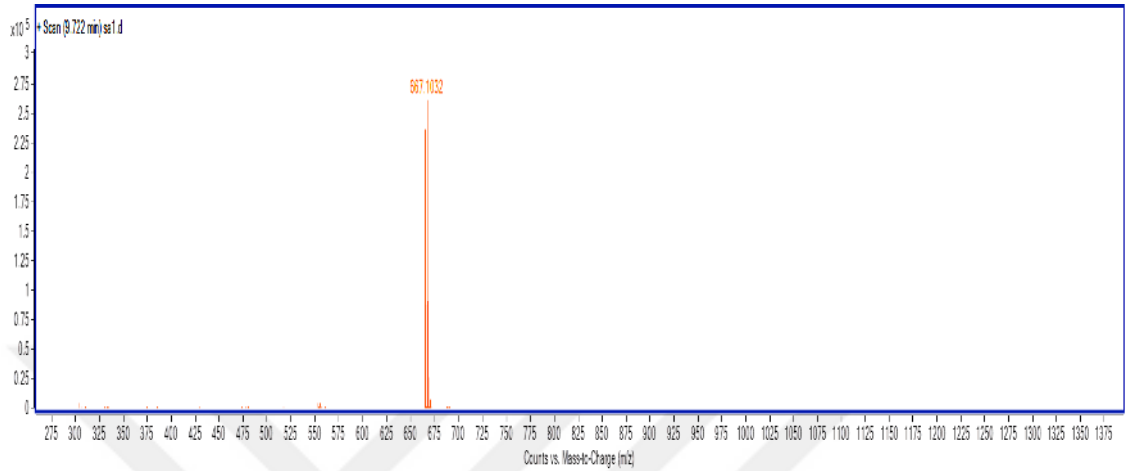
SA-1 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃'de alındı, Şekil 5.7) incelendiğinde; δ= 200.89 ppm ve 197.09 ppm deki sinyaller keton karbonil karbonlarını (C=O) işaret etmektedir. δ= 166.19 ppm ve δ=160.41 ppm deki sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasındaki C₂ ve C₉ karbonlarına aittir. δ= 153.10 ppm ve 151.10 ppm deki sinyaller akrinin halkasındaki C₅-C_{5'} konumunda bulunan çiftli bağ karbonlarını göstermektedir. δ= 138.33 ppm - 112.04 ppm deki

sinyaller de diğer aromatik karbon atomlarından (18 adet) kaynaklanmaktadır. $\delta=36.22$ ppm ve 35.86 ppm de akridin halkasındaki C_2-C_2' , $\delta= 30.92$ ppm de C_7 , $\delta= 27.27$ ve 26.62 ppm de C_4-C_4' , $\delta=20.70$ ve 20.18 ppm ise C_3-C_3' konumunda ki karbon atomlarının sinyal verdiği görülmektedir.



Şekil 5.7. SA-1 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).

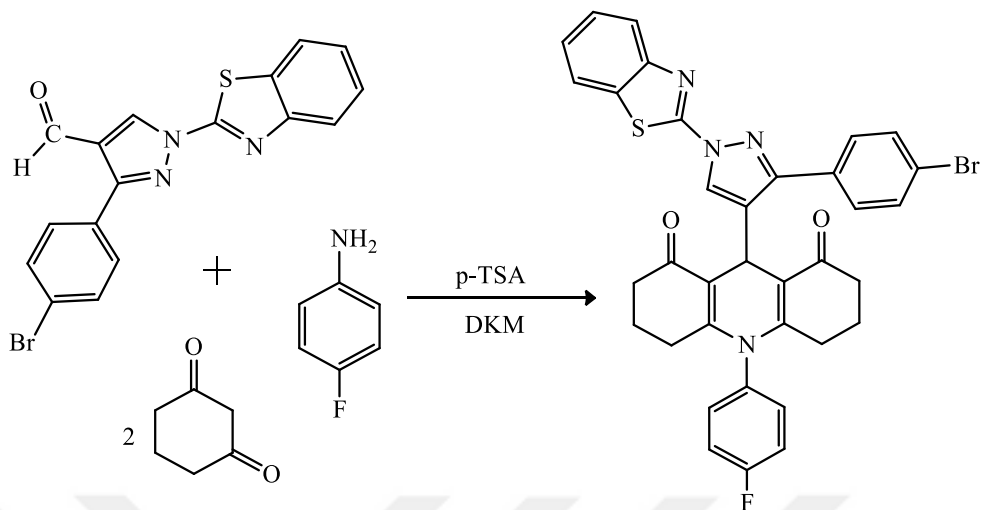
SA-1 Bileşiğinin kütle spektrumu (Şekil 5.8) incelendiğinde; gözlenen 667.10 m/z'deki pik [M+18], bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.



Şekil 5.8. SA-1 Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.2.2. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-(4-florofenil)-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2H,5H)-dione (SA-2)

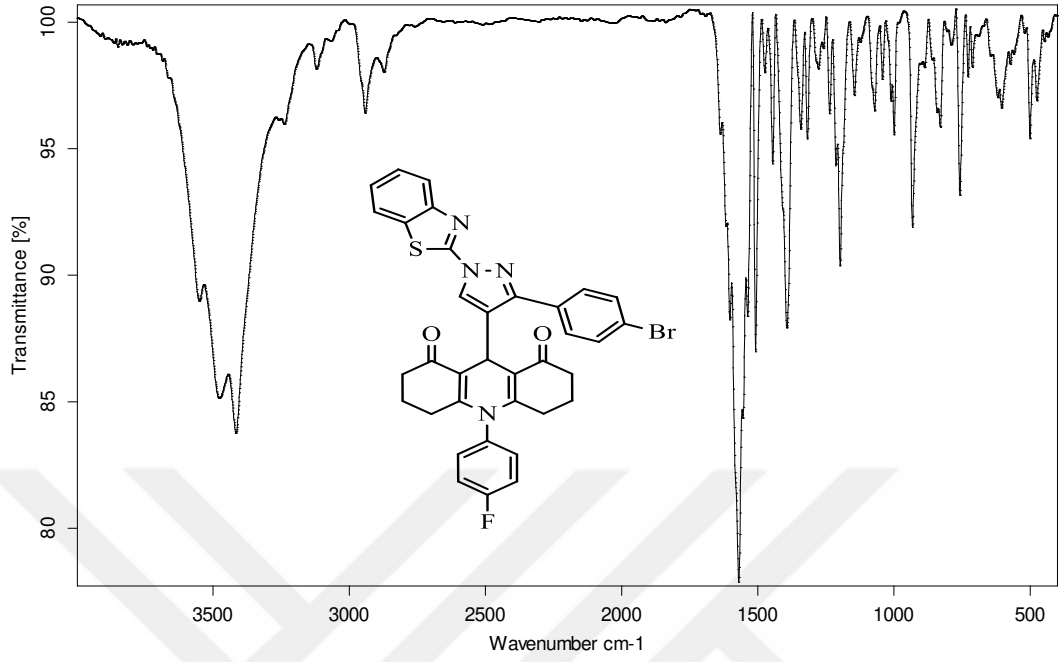
10 mL diklor metan (DKM) içerisinde, pirazol-4-karbaldehit (**SA**) bileşiği (0.192 g, 0.5 mmol), sikloheksan-1,3-dion (0.112 g, 1 mmol) ve p-toluen sülfonik asit (p-TSA, 0.0095 g, 0.05 mmol) çözüldü. 2 saat riflaks edilen karışıma 4-floroanilin (0.055 g, 0.5 mmol) ilave edilerek 2 saat daha riflaks işlemine devam edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan beyaz çökelek eterle yıkandı ve süzüldü. Sonra etanol ile kristallendirerek saflaştırıldı.



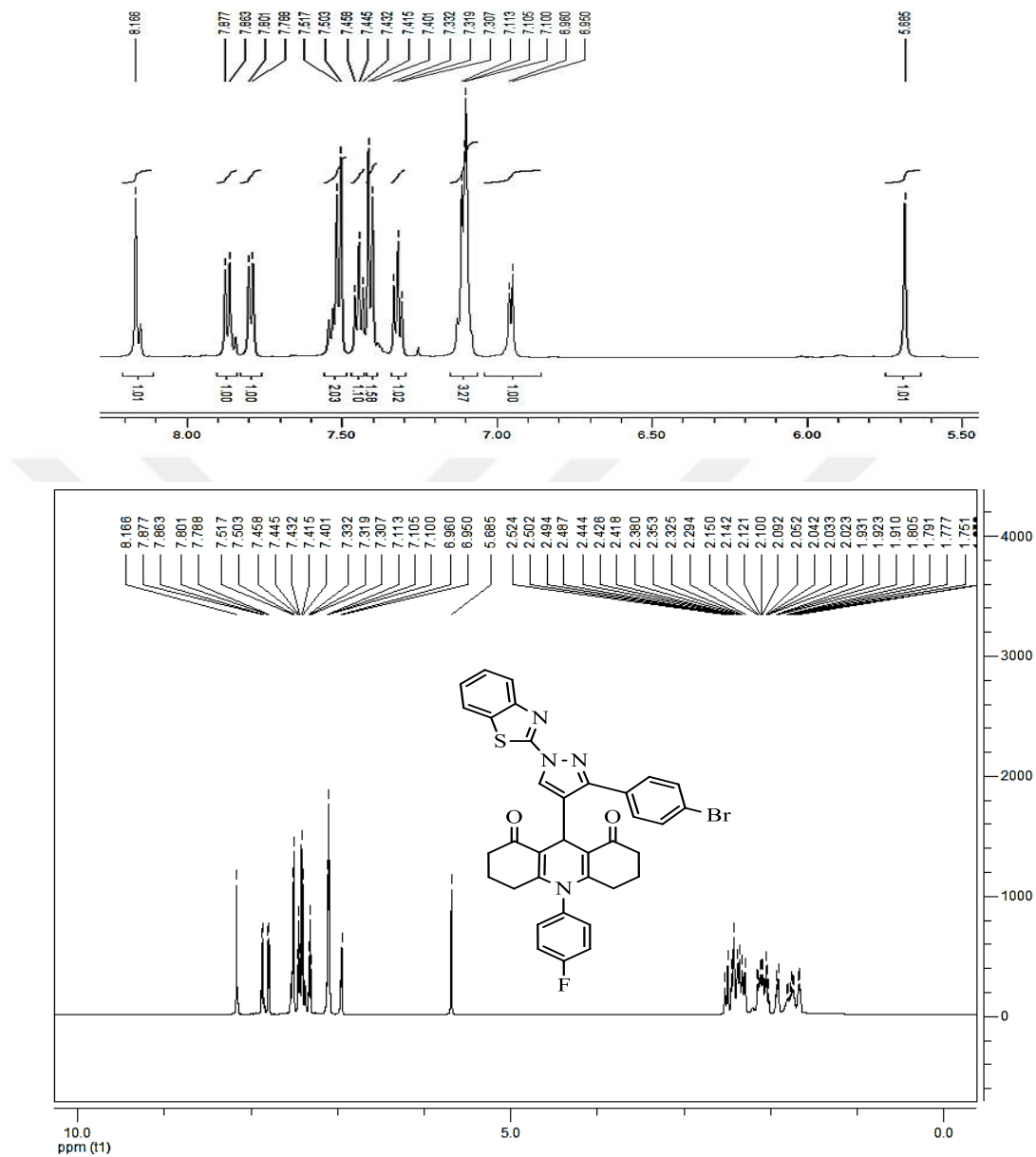
Elde edilen bileşiğin yapısı IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektrumları ile aydınlatıldı.

SA-2 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.9) incelendiğinde; 3063 ve 3037 cm^{-1} deki bandlar aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2940 ve 2865 cm^{-1} de ki bandlar ise alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1638 cm^{-1} de band keton karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimini göstermektedir. 1600 ve 1450 cm^{-1} aralığında ki bandlar ise aromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimlerinden ileri gelmektedir.

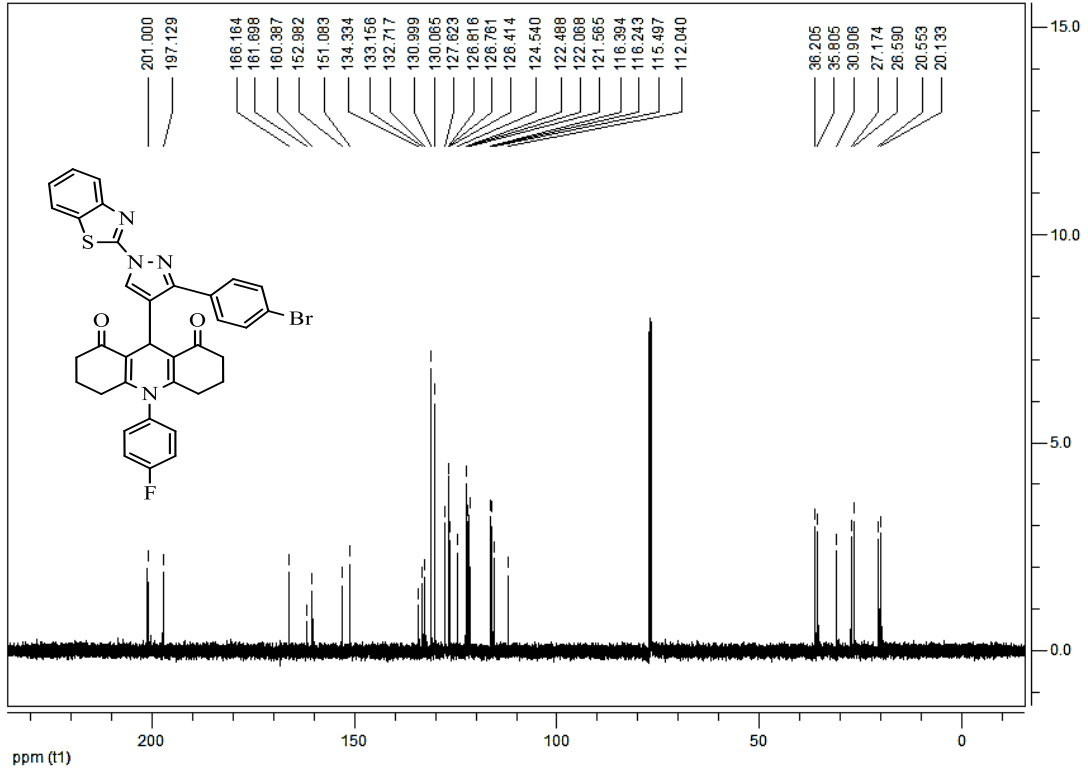
SA-2 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.10) incelendiğinde; $\delta=8.16$ ppm de (s, 1H) görülen sinyal $\text{C}_5\text{-H}$ konumundaki pirazol halka protonuna aittir. $\delta=7.87$ ppm - 6.95 ppm aralığındaki sinyaller (m, 12H) aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.68$ ppm deki sinyal (s, 1H) akrinin halkası $\text{C}_7\text{-H}$ konumundaki protonuna, $\delta=2.52$ ppm- 2.02 ppm.deki sinyaller ise (m, 8H) $\text{C}_2\text{-C}_2'\text{-H}$ ve $\text{C}_4\text{-C}_4'\text{-H}$ konumundaki protonlara aittir (integralden de açıkça hesaplanabilir). $\delta=1.93$ ppm – 1.65 ppm deki sinyaller (m, 4H) akrinin halkası $\text{C}_3\text{-C}_3'\text{-H}$ konumundaki protonları işaret etmektedir.



Şekil 5.9. SA-2 Bileşiğinin IR spektrumu.



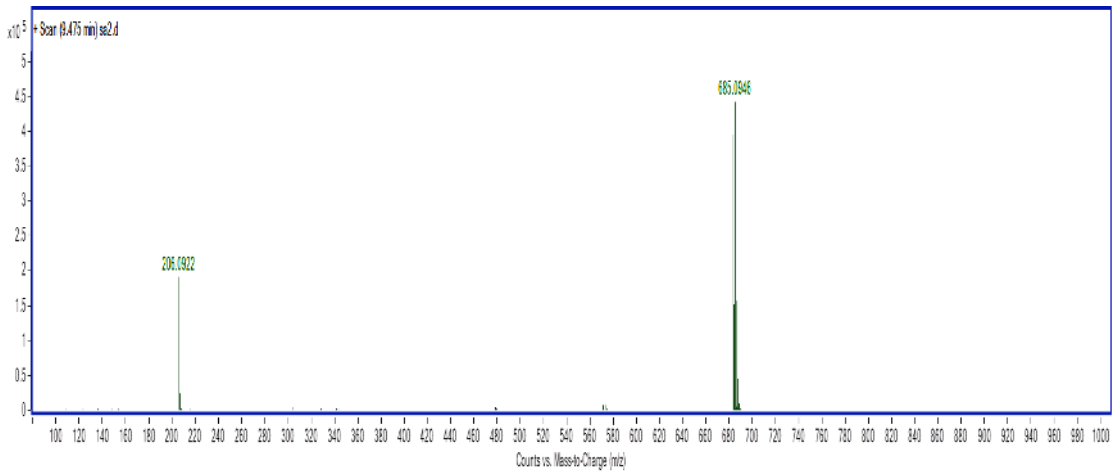
Şekil 5.10. SA-2 Bileşiğinin 600 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 5.11. SA-2 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).

SA-2 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.11) incelendiğinde; $\delta=201.0$ ppm ve $\delta=197.12$ ppm deki sinyaller keton karbonil karbonlarını ($\text{C}=\text{O}$) işaret etmektedir. $\delta=166.16$ ppm ve 160.38 ppm de görülen sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasında bulunan C_2 ve C_9 karbonlarına aittir. $\delta=161.69$ ppm deki gözlenen sinyal florun bağlı olduğu karbon atomundan ($\text{C}-\text{F}$) kaynaklanmaktadır. $\delta=152.98$ ppm ve 151.08 ppm deki sinyaller akridin halkasındaki $\text{C}_5-\text{C}_5'$ konumunda bulunan çift bağ karbonlarını göstermektedir. $\delta=134.33$ ppm - 112.04 ppm deki sinyaller de diğer aromatik karbon atomlarına (17 adet) aittir. $\delta=36.20$ ppm ve 35.80 ppm de akridin halkasındaki $\text{C}_2-\text{C}_2'$, $\delta=30.90$ ppm de C_7 , $\delta=27.17$ ppm ve 26.59 ppm de $\text{C}_4-\text{C}_4'$, $\delta=20.55$ ppm ve 20.13 ppm'de ise $\text{C}_3-\text{C}_3'$ konumunda ki karbon atomlarının sinyal verdiği görülmektedir.

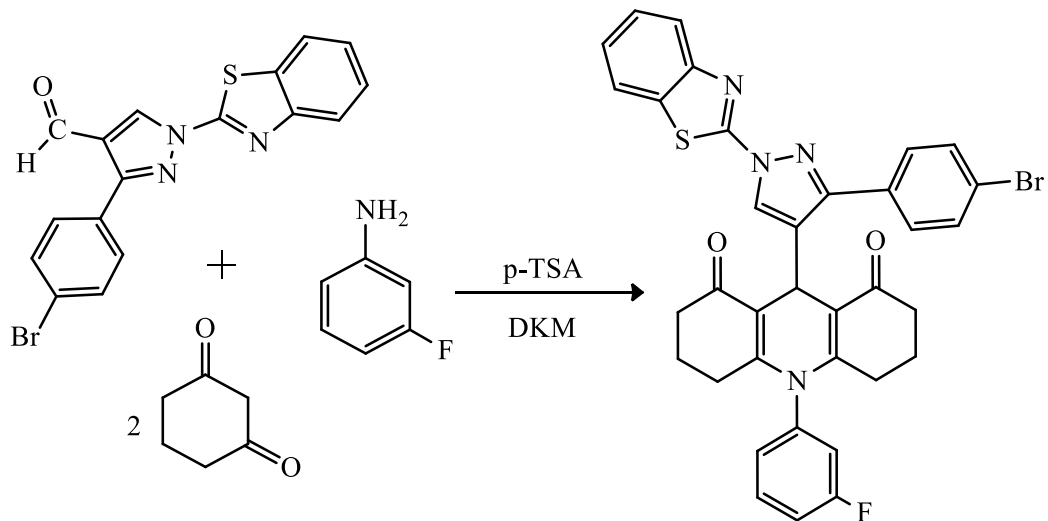
SA-2 Bileşiğinin kütle spektrumu (Şekil 5.12) incelendiğinde; gözlenen 685.09 m/z'deki pik $[\text{M}+18]$, bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.



Şekil 5.12. SA-2 Bileşiğinin kütle spektrumu.

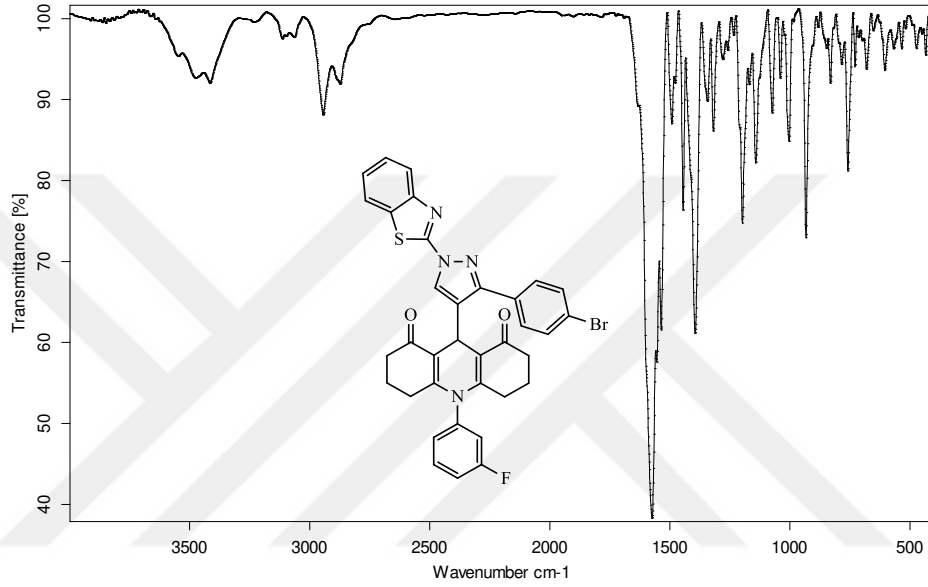
5.2.3. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-(3-florofenil)-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2H,5H)-dion (SA-3)

10 mL diklor metan (DKM) içerisinde, pirazol-4-karbaldehit (SA) bileşiği (0.192 g, 0.5 mmol), sikloheksan-1,3-dion (0.112 g, 1 mmol) ve p-toluen sülfonik asit (p-TSA, 0.0095 g, 0.05 mmol) çözüldü. 2 saat riflaks edilen karışıma 3-floroanilin (0.055 g, 0.5 mmol) ilave edilerek 2 saat daha riflaks işlemine devam edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan turuncu çökelek eterle yıkanarak saflaştırıldı.



Elde edilen bileşiğin yapısı IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektrumları ile aydınlatıldı.

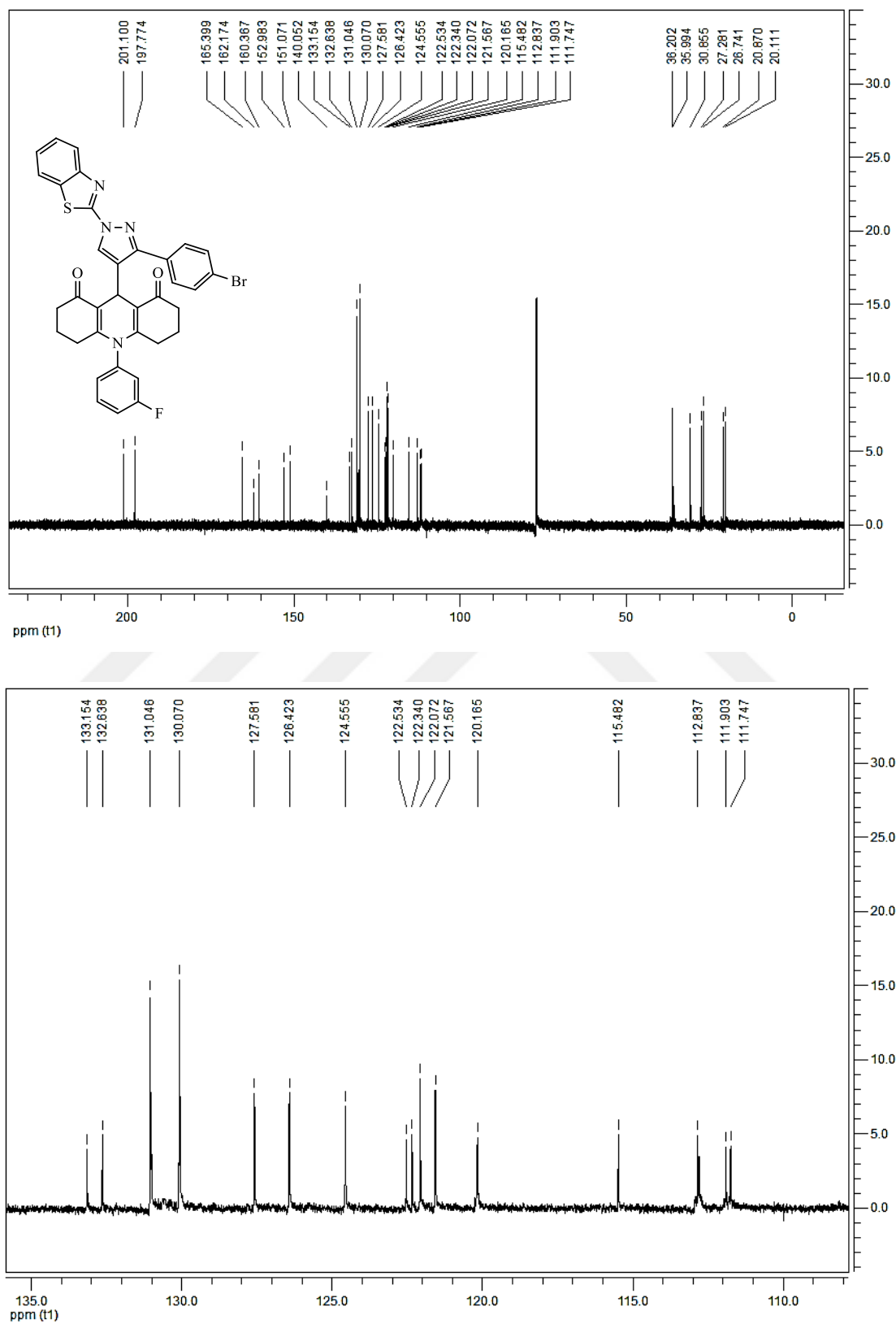
SA-3 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.13) incelendiğinde; 3097 ve 3063 cm^{-1} deki bandlar aromatik C-H gerilme titreşimine aittir. 2936 ve 2873 cm^{-1} deki bandlar ise alifatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1631 cm^{-1} de band keton karbonil grubu (C=O) gerilme titreşiminin varlığını göstermektedir. 1600-1450 cm^{-1} aralığında ki bandlar ise aromatik çift bağlara (C=C, C=N) ait gerilme titreşimini işaret etmektedir.



Şekil 5.13. SA-3 Bileşiğinin IR spektrumu.

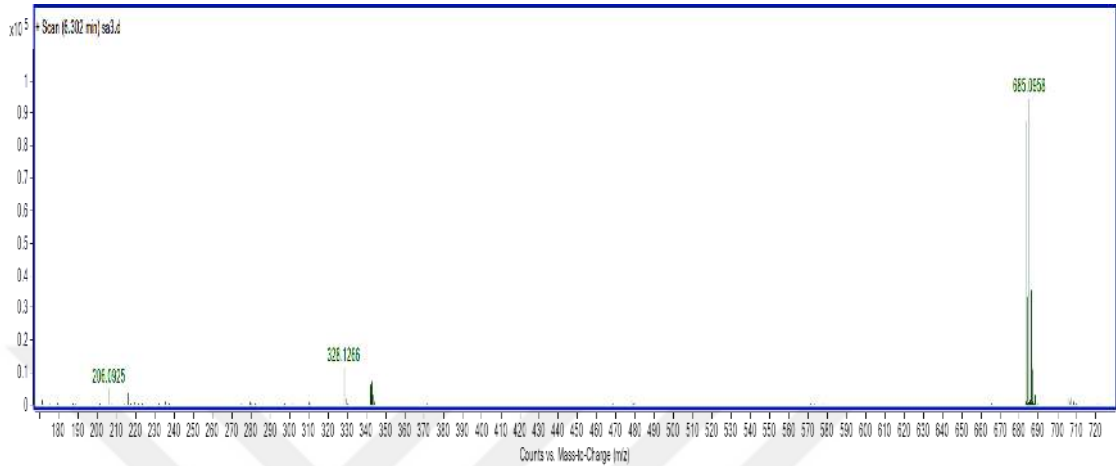
SA-3 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.14) incelendiğinde; $\delta=8.15$ ppm de (s, 1H) görülen sinyal C_5 -H konumundaki pirazol halka protonuna aittir. $\delta=7.87$ ppm - 6.86 ppm aralığındaki sinyaller (m, 12H) aromatik halka protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.68$ ppm deki sinyal (s, 1H) akrinin halkası C_7 -H konumundaki protonu, $\delta=2.51$ ppm - 2.11 ppm deki sinyaller ise (m, 8H) C_2 - C_2' -H ve C_4 - C_4' -H konumundaki protonlara işaret etmektedir (integralden de açıkça hesaplanabilir). $\delta=2.06$ ppm – 1.70 ppm (m, 4H) akrinin halkası C_3 - C_3' -H konumundaki protonlara aittir.

SA-3 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.15) incelendiğinde; $\delta=201.10$ ppm ve 197.77 ppm keton karbonil karbonuna (C=O) aittir. $\delta=165.39$ ppm ve 160.36 ppm de gözlenen sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasında bulunan C_2 ve C_9 karbonlarına aittir. $\delta=162.17$ ppm deki görülen sinyal ($\text{C}-\text{F}$) karbonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=152.98$ ppm ve 151.07 ppm deki sinyaller akrinin halkasındaki C_5 - C_5' konumunda bulunan çift bağ karbonlarını göstermektedir. $\delta=140.05$ ppm - 111.74 ppm deki sinyaller de diğer aromatik karbonlarını göstermektedir.



Şekil 5.15. SA-3 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).

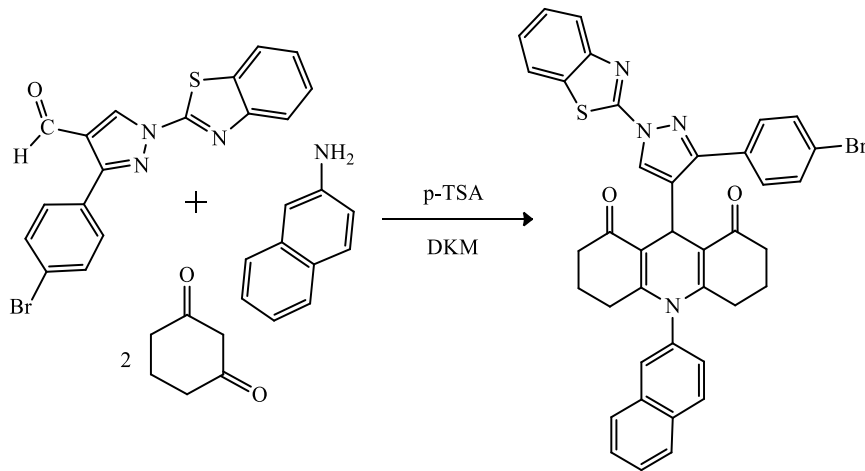
SA-3 Bileşiğinin kütle spektrumu (Şekil 5.16) incelendiğinde; gözlenen 685.09 m/z'deki pik [M+18], bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.



Şekil 5.16. SA-3 Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.2.4. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-(naftalen-2-il)-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2H,5H)-dion (SA-4)

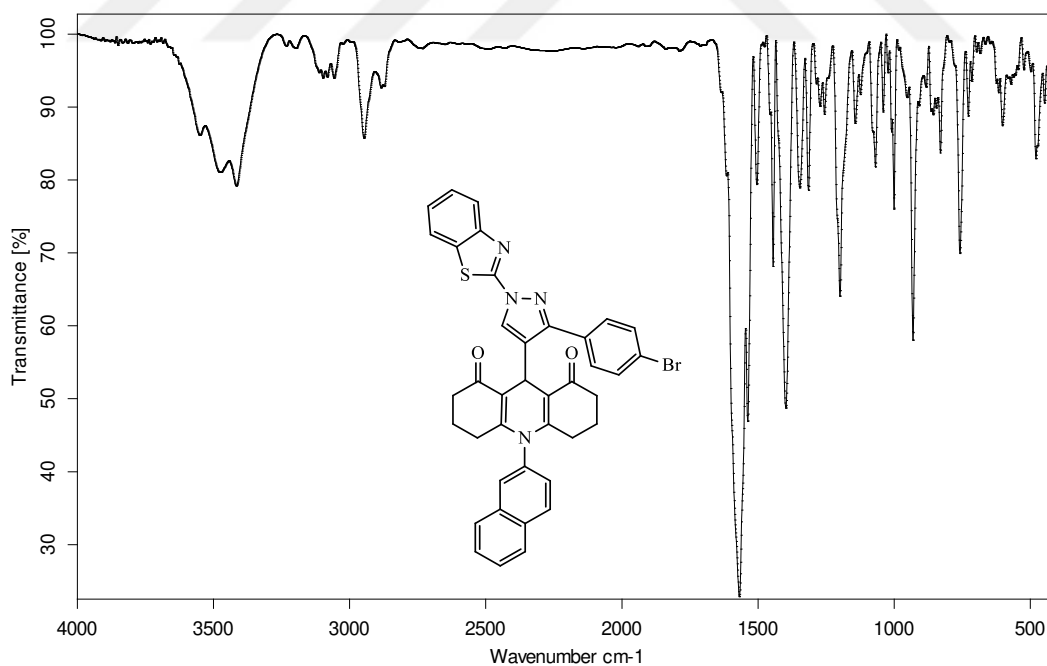
10 mL diklor metan (DKM) içerisinde, pirazol-4-karbaldehit (SA) bileşiği (0.192 g, 0.5 mmol), sikloheksan-1,3-dion (0.112 g, 1 mmol) ve p-toluen sülfonik asit (p-TSA, 0.0095 g, 0.05 mmol) çözüldü. 2 saat riflaks edilen karışıma 2-naftilamin (0.071 g, 0.5 mmol) ilave edilerek 2 saat daha riflaks işlemine devam edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan beyaz çökelek eterle yıkandı. Daha sonra ekstraksiyon işlemiyle saflaştırıldı.



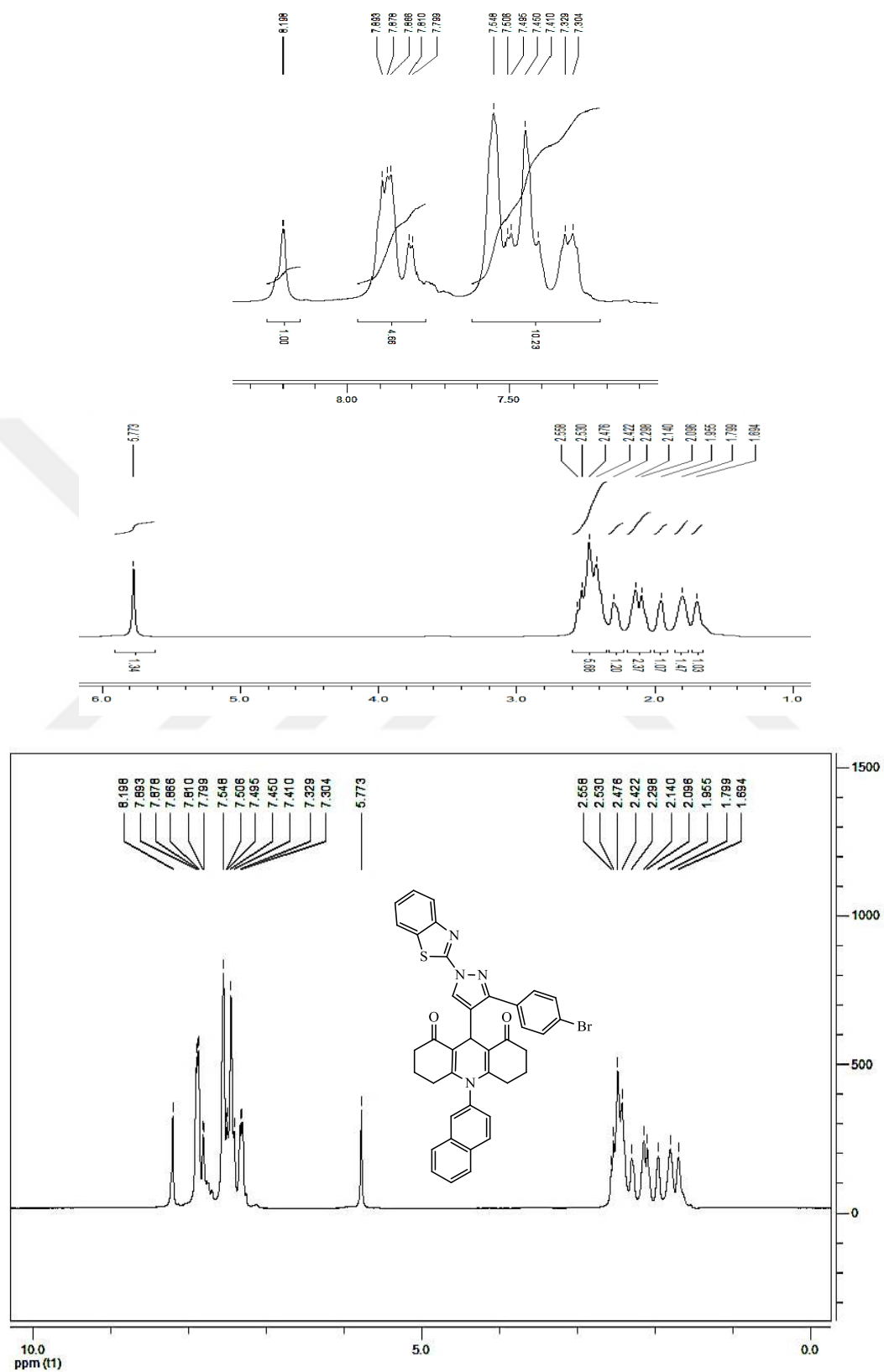
Elde edilen bileşiğin yapısı IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve kütle spektrumları ile aydınlatıldı.

SA-4 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.17) incelendiğinde; 3097 ve 3056 cm^{-1} deki bandlar aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2944 ve 2873 cm^{-1} deki bandlar alifatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1634 cm^{-1} de band keton karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimini görülmektedir. 1600-1450 cm^{-1} aralığında ki bandlar ise aromatik çift bağlara (C=C, C=N) ait gerilme titreşimlerinden ileri gelmektedir.

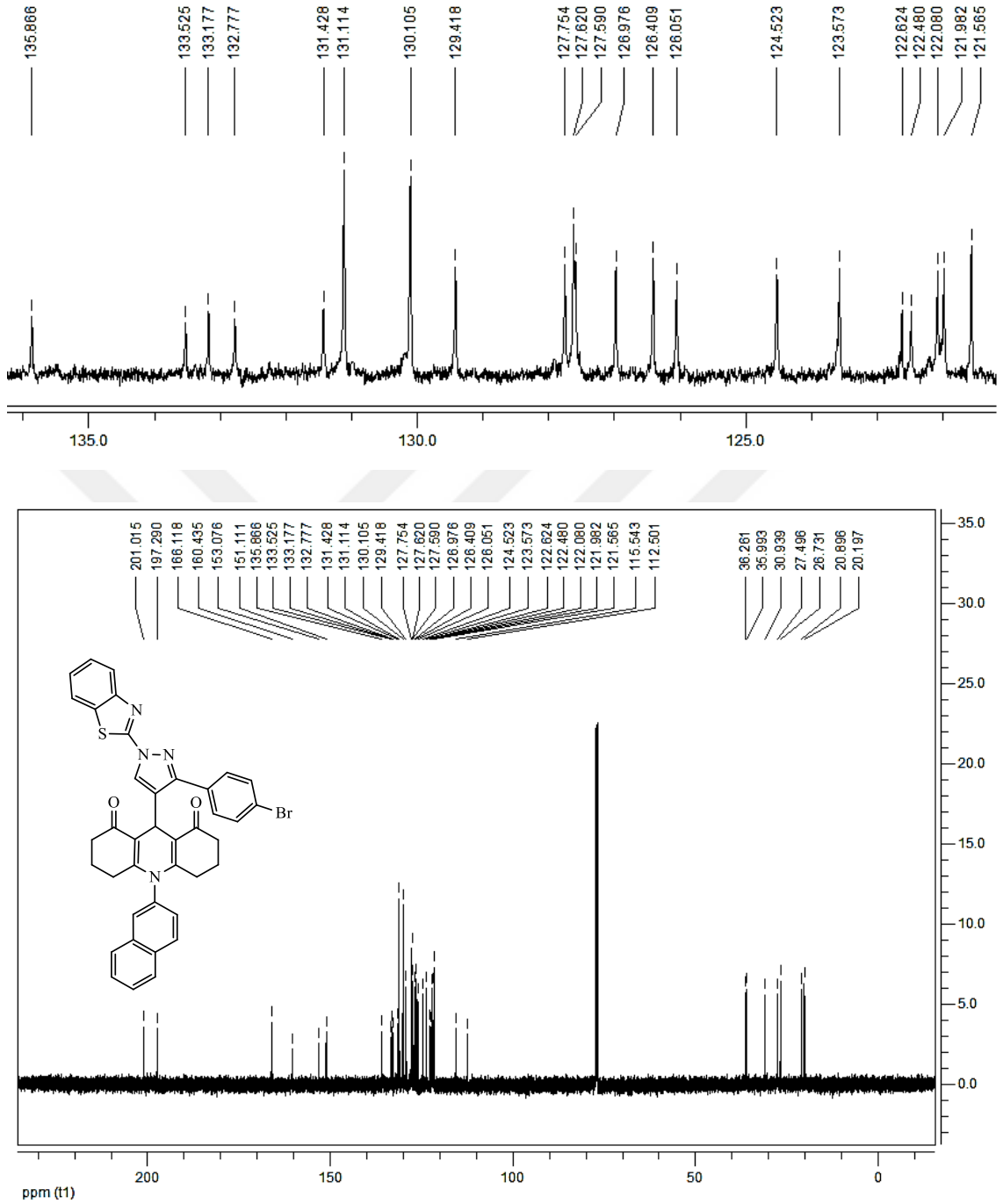
SA-4 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.18) incelendiğinde; $\delta=8.19$ ppm de (s, 1H) görülen sinyal C_5 -H konumundaki pirazol halka protonuna aittir. $\delta=7.89$ ppm- 7.30 ppm aralığındaki sinyaller (m, 15H) aromatik halkası protonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=5.77$ ppm deki sinyal (s, 1H) akridin halkası C_7 -H konumundaki protonu, $\delta=2.55$ ppm - 2.09 ppm deki sinyaller ise (m, 8H) C_2 - C_2' -H ve C_4 - C_4' -H konumundaki protonları işaret etmektedir (integralden de açıkça hesaplanabilir). $\delta=1.95$ ppm – 1.69 ppm'de (m, 4H) akridin halkası C_3 - C_3' -H konumundaki protonların sinyal verdiği görülmektedir.



Şekil 5.17. SA-4 Bileşiğinin IR spektrumu.



Şekil 5.18. SA-4 Bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).

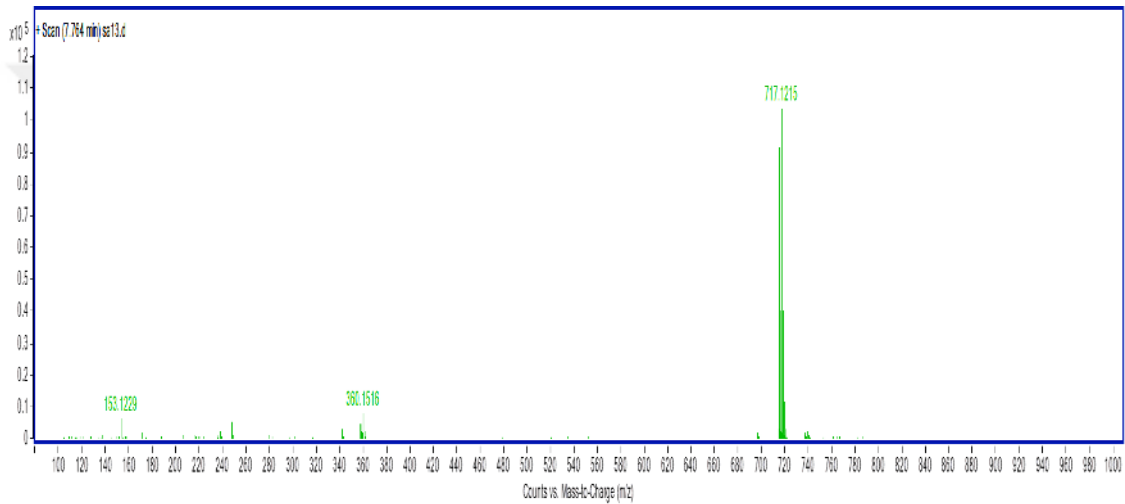


Şekil 5.19. SA-4 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).

SA-4 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.19) incelendiğinde; $\delta=201.01$ ve 197.90 ppm deki sinyaller keton karbonil karbonlarını ($\text{C}=\text{O}$) göstermektedir. $\delta=166.11$ ppm ve $\delta=160.43$ ppm deki sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasındaki C_2 ve C_9 karbonlarını işaret etmektedir. $\delta=153.07$ ppm ve 151.11 ppm deki sinyaller akrinin

halkasındaki C₅-C₅' konumunda bulunan çiftli bağ karbonlarını göstermektedir. δ = 135.86 ppm - 112.50 ppm deki sinyaller de diğer aromatik karbon atomlarından (23 adet) kaynaklanmaktadır. δ =36.26 ppm ve 35.99 ppm de akridin halkasındaki C₂-C₂', δ = 30.93 ppm de C₇, δ = 27.49 ve 26.73 ppm de C₄-C₄', δ =20.89 ve 20.19 ppm ise C₃-C₃' konumunda ki karbon atomlarının sinyal verdiği görülmektedir.

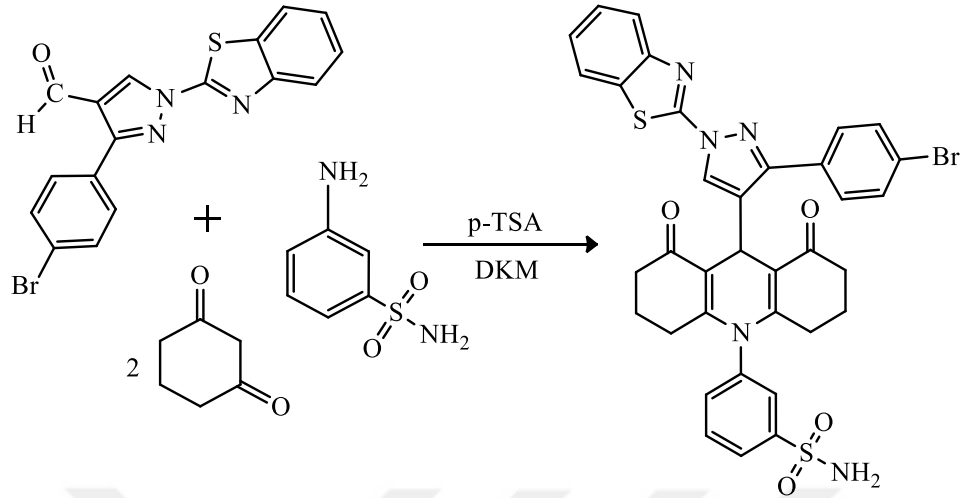
SA-4 Bileşiğinin kütle spektrumu (Şekil 5.20) incelendiğinde; gözlenen 717.12 m/z'deki pik [M+18], bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.



Şekil 5.20. SA-4 Bileşiğinin kütle spektrumu.

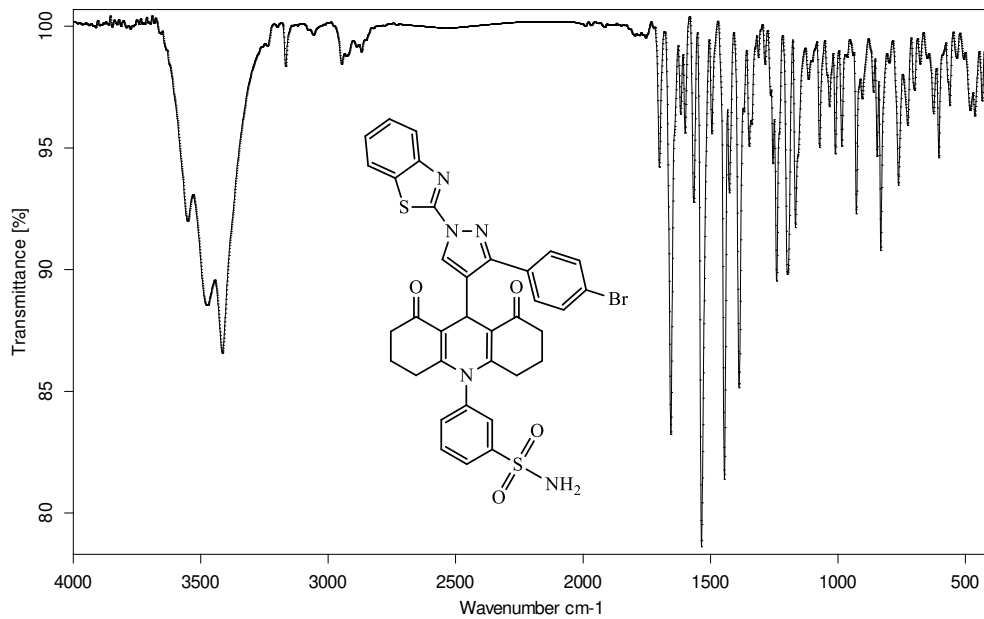
5.2.5. 3-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il)benzensulfonamit (**SA-5**)

10 mL diklor metan (DKM) içerisinde, pirazol-4-karbaldehit (**SA**) bileşiği (0.192 g, 0.5 mmol), sikloheksan-1,3-dion (0.112 g, 1 mmol) ve p-toluen sülfonik asit (p-TSA, 0.0095 g, 0.05 mmol) çözüldü. 2 saat riflaks edilen. karışıma 3-sulfonamit (0.086 g, 0.5 mmol) ilave edilerek 2 saat daha riflaks işlemine devam edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan sarı çökelek eterle yıkandı. Daha sonra ekstraksiyon işlemiyle yapıldı ve 2:1 oranında etanol-su yıkandı saflıklardan arındırıldı.



Elde edilen bileşiğin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile aydınlatıldı.

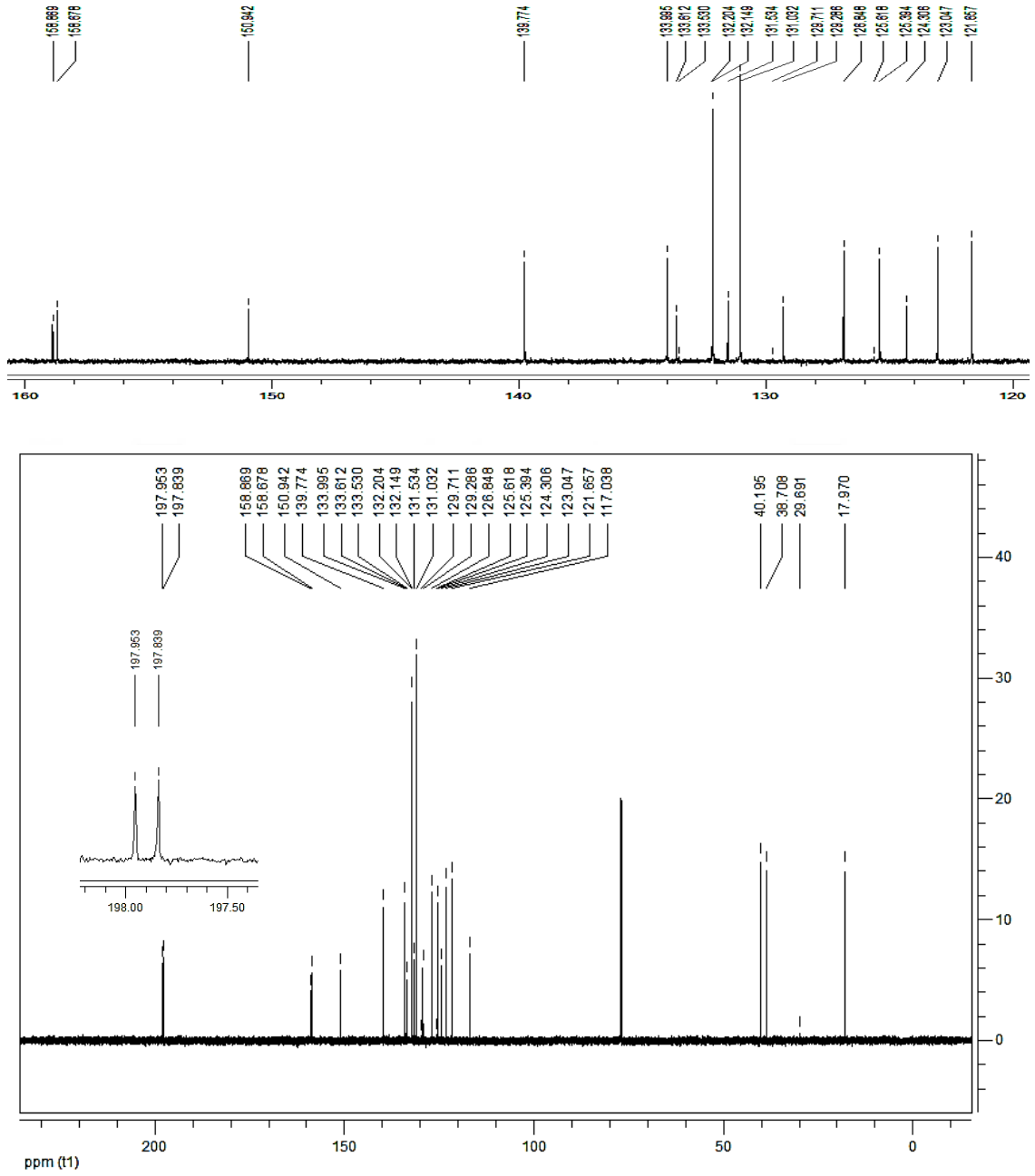
SA-5 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.21) incelendiğinde; 3469 cm^{-1} deki band sülfonamit grubunda bulunan (NH_2) gerilme titreşimine aittir. 3086 ve 3059 cm^{-1} deki bandlar aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2947 , 2929 ve 2868 cm^{-1} deki bandlar ise alifatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1657 cm^{-1} de band keton karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimini göstermektedir. 1600 - 1450 cm^{-1} aralığında ki bandlar ise aromatik çift bağlara (C=C , C=N) ait gerilme titreşimlerinden ileri gelmektedir.



Şekil 5.21. SA-5 Bileşiğinin IR spektrumu.

SA-5 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.22) incelendiğinde; $\delta=7.98$ ppm de (s, 1H) gözlenen sinyal $\text{C}_5\text{-H}$ konumundaki pirazol halka protonunu göstermektedir. $\delta=7.49$ ppm'de (s, 2H) görülen sinyal sulfonamit grubunda bulunan NH_2 protonlarına aittir. $\delta=7.97$ ppm - 7.37 ppm aralığındaki sinyaller (m, 12H) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=5.66$ ppm (s, 1H), $\delta=2.75$ ppm (t, 4H, $J= 6.5$ Hz), $\delta=2.69$ ppm (t, 4H, $J= 6.5$ Hz) ve $\delta=2.08$ ppm'de (p, 4H, $J= 6.6$ Hz) görülen sinyaller sırası ile akrinin halkasında bulunan C_7 , $\text{C}_2\text{-C}_2'$, $\text{C}_4\text{-C}_4'$ ve $\text{C}_3\text{-C}_3'$ karbonlarına bağlı alifatik protonlarından kaynaklanmaktadır.

SA-5 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.23) incelendiğinde; $\delta=197.95$ ve 197.83 ppm deki sinyaller keton karbonil karbonlarını (C=O) işaret etmektedir. $\delta=158.86$ ppm ve $\delta=158.67$ ppm deki sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasındaki C_2 ve C_9 karbonlarına aittir. $\delta=150.94$ ppm deki sinyal akrinin halkasındaki $\text{C}_5\text{-C}_5'$ konumunda bulunan çiftli bağ karbonlarını göstermektedir. $\delta=139.77$ ppm - 117.03 ppm aralığında gözlenen (17 adet) sinyaller aromatik halka karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=40.19$ ppm de akrinin halkasındaki $\text{C}_2\text{-C}_2'$, $\delta= 38.70$ ppm de $\text{C}_4\text{-C}_4'$, $\delta= 29.69$ ppm de C_7 , $\delta= 17.97$ ppm ise $\text{C}_3\text{-C}_3'$ konumunda ki karbon atomlarının sinyal verdiği görülmektedir.

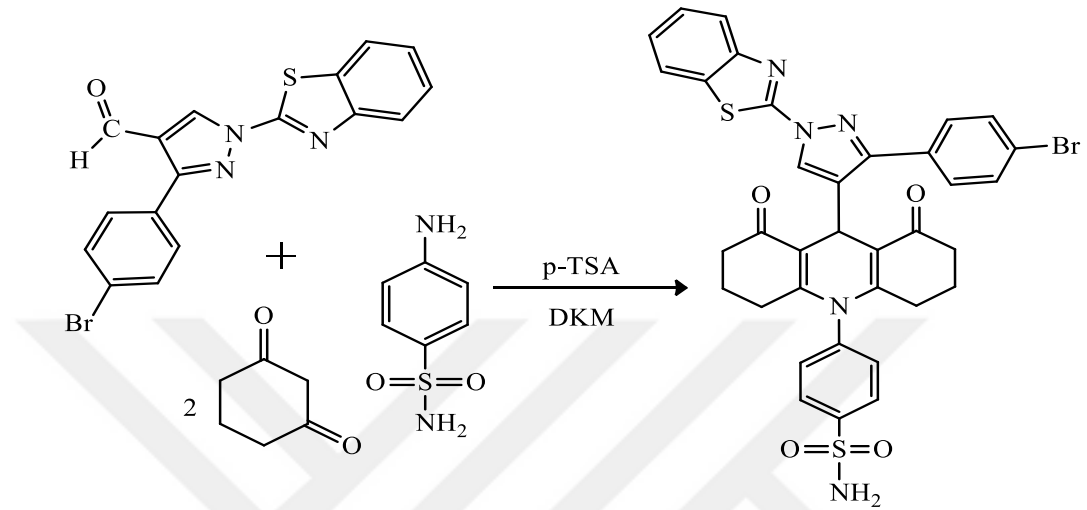


Şekil 5.23. SA-5 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).

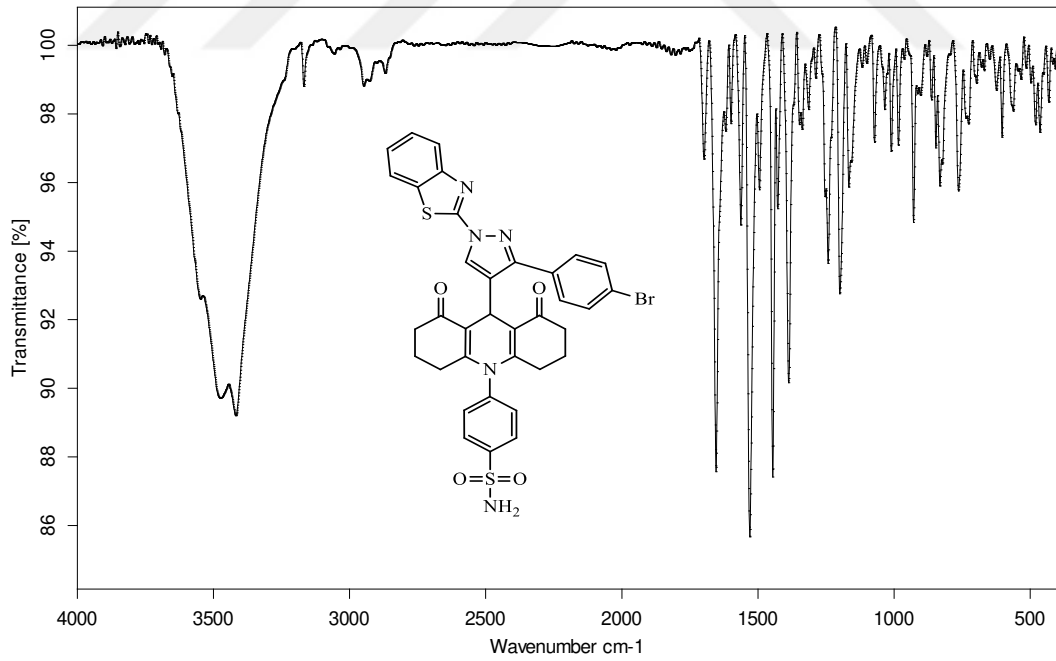
5.2.6. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il)benzensulfonamit (SA-6)

10 mL diklor metan (DKM) içerisinde, pirazol-4-karbaldehit (SA) bileşiği (0.192 g, 0.5 mmol), sikloheksan-1,3-dion (0.112 g, 1 mmol) ve p-toluen sülfonik asit (p-TSA, 0.0095 g, 0.05 mmol) çözüldü. 2 saat riflaks edilen karışıma 4-sulfonamit (0.086 g, 0.5 mmol) ilave

edilerek 2 saat daha riflaks işlemine devam edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan sarı çökelek eterle yıkandı. Daha sonra ekstraksiyon işlemiyle saflaştırıldı.



Elde edilen bileşiğin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile aydınlatıldı.



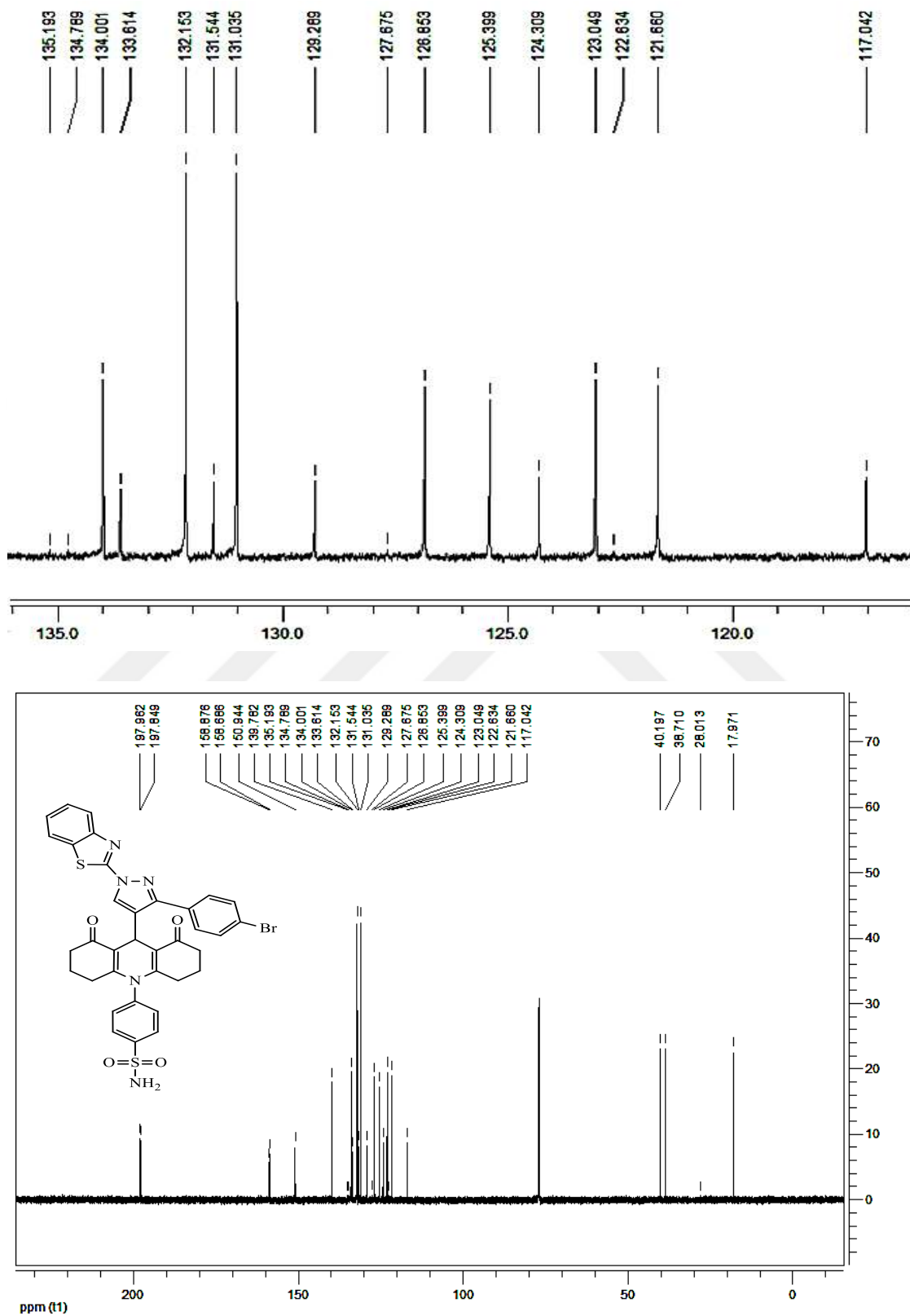
Şekil 5. 24. SA-6 Bileşiğinin IR spektrumu.

SA-6 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.24) incelendiğinde; 3470 ve 3418 cm^{-1} deki band sulfonamit grubunda bulunan NH_2 grubu gerilme titreşimine aittir. 3056 ve 3041 cm^{-1}

deki bandlar aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2947 ve 2865 cm^{-1} deki bandlar ise alifatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1657 cm^{-1} deki band keton karbonil grubu (C=O) gerilme titreşiminden ileri gelmektedir. 1600-1450 cm^{-1} aralığında ki bandlar ise aromatik çift bağlara (C=C, C=N) ait gerilme titreşimini göstermektedir.

SA-6 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.25) incelendiğinde; $\delta=7.98$ ppm de (s, 1H) gözlenen sinyal C_5 -H konumundaki pirazol halka protonuna aittir. $\delta=7.49$ ppm'de (s, 2H) görülen sinyal sülfonamit grubunda bulunan NH_2 protonlarını göstermektedir. $\delta=7.96$ ppm - 7.37 ppm aralığındaki sinyaller (m, 12H) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=5.55$ ppm (s, 1H), $\delta=2.75$ ppm (t, 4H, $J= 5.8$ Hz), $\delta=2.69$ ppm (t, 4H, $J= 5.8$ Hz) ve $\delta=2.08$ ppm'de (m, 4H) görülen sinyaller sırası ile akrinin halkasında bulunan C_7 , C_2 - C_2' , C_4 - C_4' ve C_3 - C_3' karbonlarına bağlı alifatik protonlarından kaynaklanmaktadır.

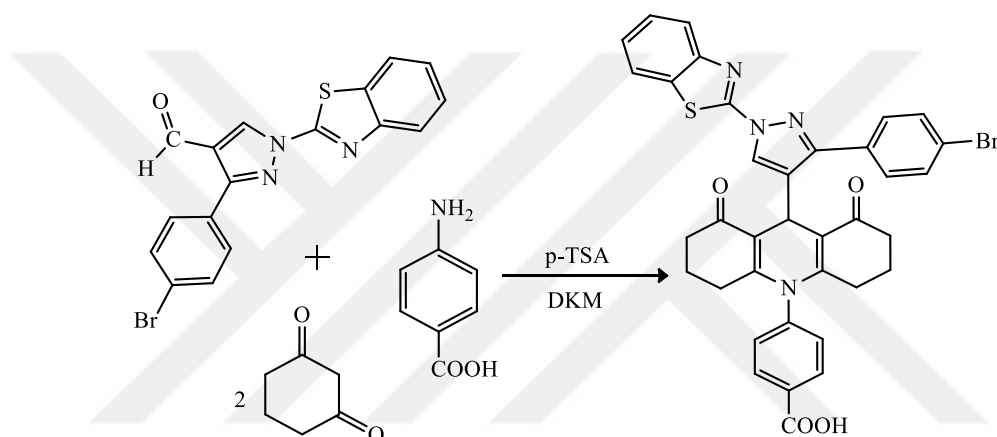
SA-6 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.26) incelendiğinde $\delta=197.96$ ve 197.84 ppm deki sinyaller keton karbonil karbonlarını (C=O) işaret etmektedir. $\delta=158.87$ ppm ve $\delta=158.68$ ppm deki sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasındaki C_2 ve C_9 karbonlarına aittir. $\delta=150.94$ ppm deki sinyal akrinin halkasındaki C_5 - C_5' konumunda bulunan çiftli bağ karbonlarını göstermektedir. $\delta=139.78$ ppm - 117.04 ppm aralığında gözlenen (17 adet) sinyaller aromatik halka karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=40.19$ ppm de akrinin halkasındaki C_2 - C_2' , $\delta= 38.71$ ppm de C_4 - C_4' , $\delta= 28.01$ ppm de C_7 , $\delta= 17.97$ ppm ise C_3 - C_3' konumunda ki karbon atomlarının sinyal verdiği görülmektedir.



Şekil 5.26. SA-6 Bileşiğinin 150 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).

5.2.7. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il)benzoik asit (SA-7)

10 mL diklor metan (DKM) içerisinde, pirazol-4-karbaldehit (SA) bileşiği (0.192 g, 0.5 mmol), sikloheksan-1,3-dion (0.112 g, 1 mmol) ve p-toluen sülfonik asit (p-TSA, 0.0095 g, 0.05 mmol) çözüldü. 2 saat riflaks edilen. karışıma 4-aminobenzoik asit (0.068 g, 0.5 mmol) ilave edilerek 2 saat daha riflaks işlemine devam edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra balonun dibinde kalan sarı çökelek eterle yıkandı. Daha sonra 2:1 oranında etanol - su ile yıkanarak safsızlıklardan arındırıldı.

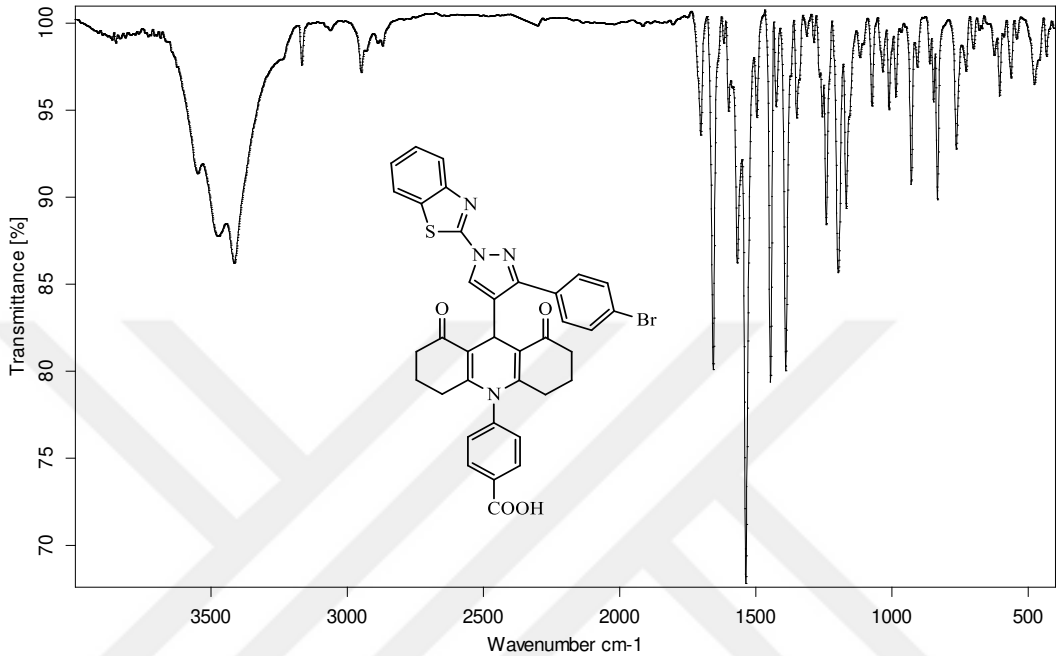


Elde edilen bileşiğin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları ile aydınlatıldı.

SA-7 Bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 5.27) incelendiğinde; $3552\text{-}3414\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki yayvan band karboksilik asit (OH) gerilme titreşimine aittir. 3082 ve 3063 cm^{-1} deki bandlar aromatik C-H gerilme titreşiminden, $2951\text{-}2865\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bandlar ise alifatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1701 cm^{-1} deki band karboksilik asit karbonil grubuna ait (C=O) gerilme titreşimini işaret etmektedir. 1656 cm^{-1} de band keton karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimini göstermektedir. $1600\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$ aralığında ki bandlar ise aromatik çift bağlara (C=C, C=N) ait gerilme titreşimlerinden ileri gelmektedir.

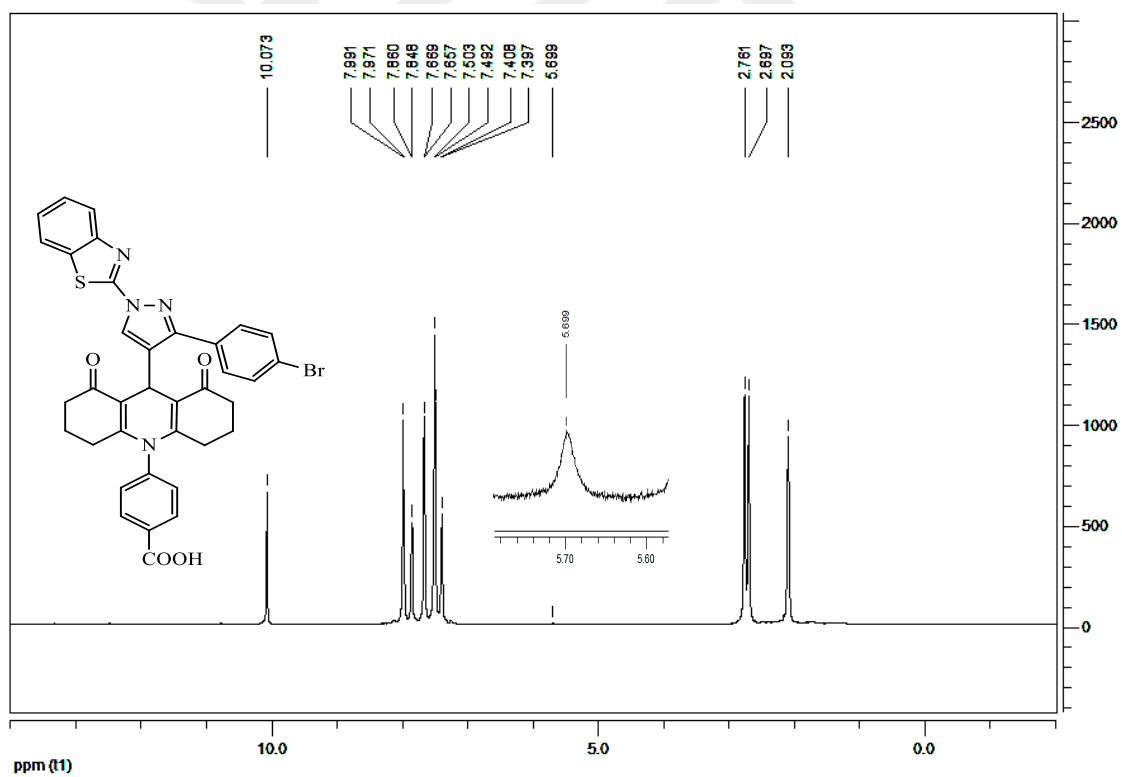
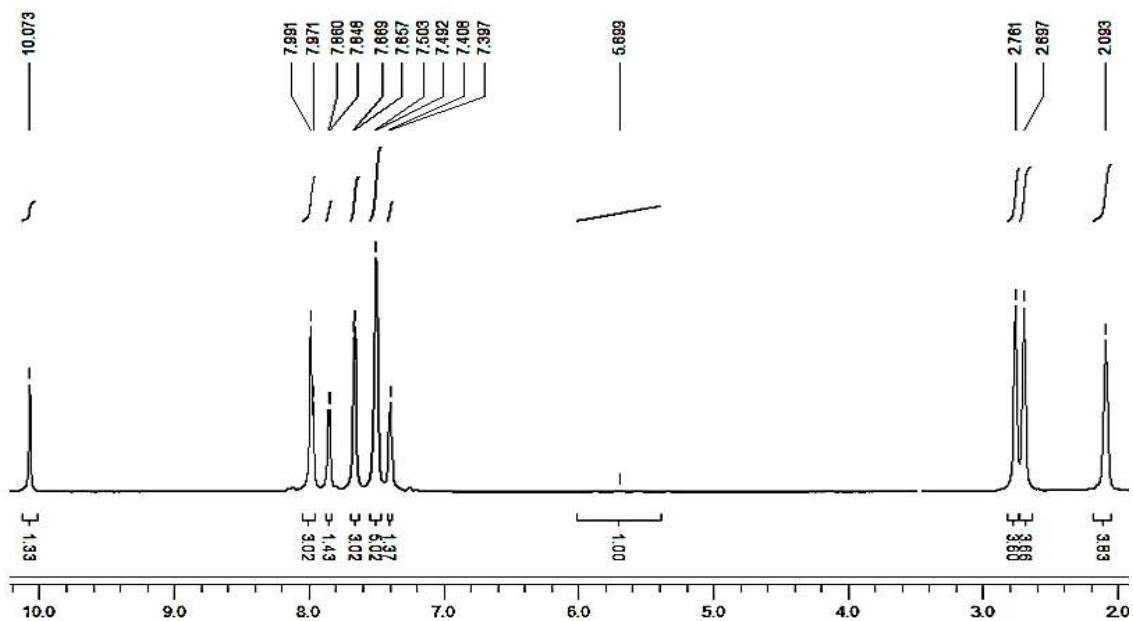
SA-7 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3 'de alındı, Şekil 5.28) incelendiğinde; $\delta=10.07\text{ ppm}$ 'de görülen sinyal (s, 1H) karboksil grubu (COOH) protonunu göstermektedir. $\delta=7.99\text{ ppm}$ de (s, 1H) görülen sinyal C₅-H konumundaki pirazol halka protonuna aittir. $\delta=7.97\text{ ppm}$ - 7.39 ppm de aralığındaki sinyaller (m, 12H) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=5.69\text{ ppm}$ (s, 1H), $\delta=2.76\text{ ppm}$ (m, 4H), $\delta=2.69\text{ ppm}$ (m, 4H) ve $\delta=2.09\text{ ppm}$ 'de

(m, 4H) gözlenen sinyaller sırası ile akridin halkasında bulunan C₇, C₂-C_{2'}, C₄-C_{4'} ve C₃-C_{3'} karbonlarına bağlı alifatik protonlarından kaynaklanmaktadır.

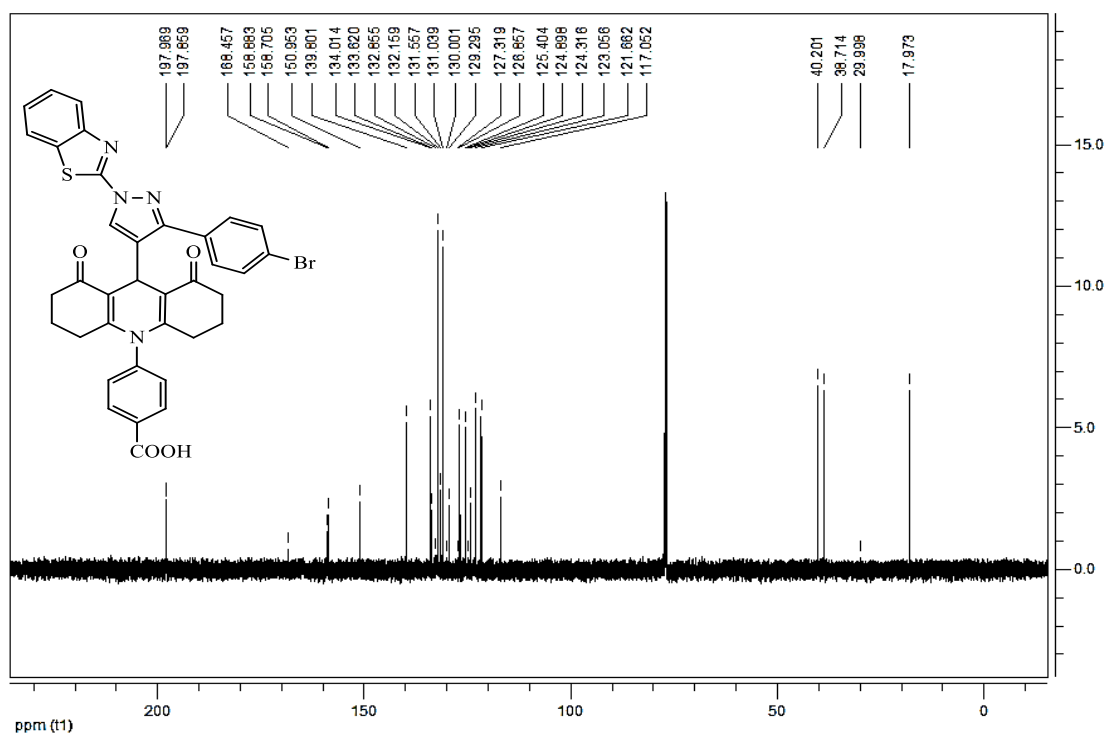
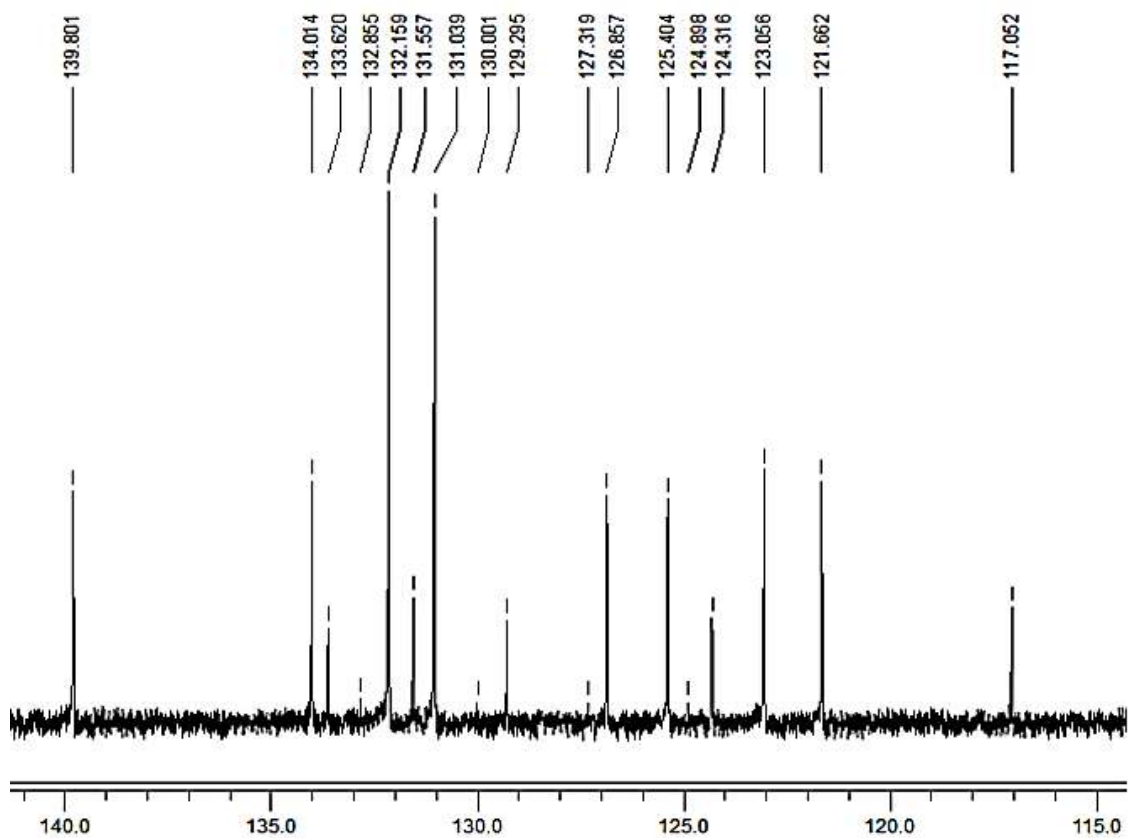


Şekil 5.27. SA-7 Bileşiğinin IR spektrumu.

SA-7 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃'de alındı, Şekil 5.29) incelendiğinde; δ=197.96 ve 197.85 ppm deki sinyaller keton karbonil karbonlarına (C=O) aittir. δ=168.45 ppm'de görülen sinyal karboksil grubu karbonil karbonunu (C=O) göstermektedir. δ=158.88 ppm ve δ=158.70 ppm deki sinyaller sırası ile benzotiyazol halkasındaki C₂ ve C₉ karbonlarını işaret etmektedir. δ=150.95 ppm deki sinyal akridin halkasındaki C₅-C_{5'} konumunda bulunan çiftli bağ karbonlarından kaynaklanmaktadır. δ=139.80 ppm - 117.05 ppm aralığında gözlenen 17 adet sinyal aromatik halka karbonlarını göstermektedir. δ=40.20 ppm de akridin halkasındaki C₂-C_{2'}, δ= 38.71 ppm de C₄-C_{4'}, δ= 29.99 ppm de C₇, δ= 17.97 ppm'de ise C₃-C_{3'} konumunda ki karbon atomlarının sinyal verdiği görülmektedir.

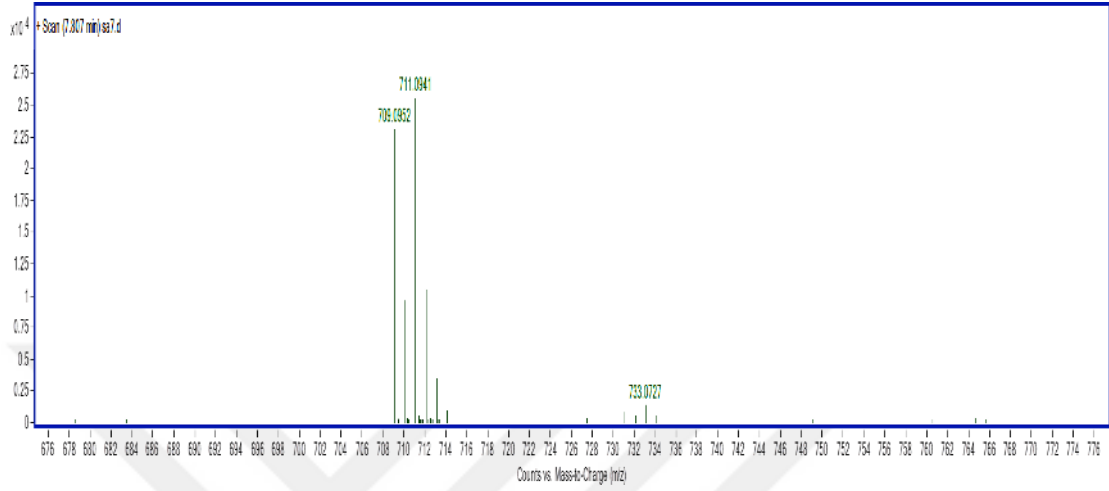


Şekil 5.28. SA-7 Bileşiğinin 600 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 5.29. SA-7 Bileşiğinin 150 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃).

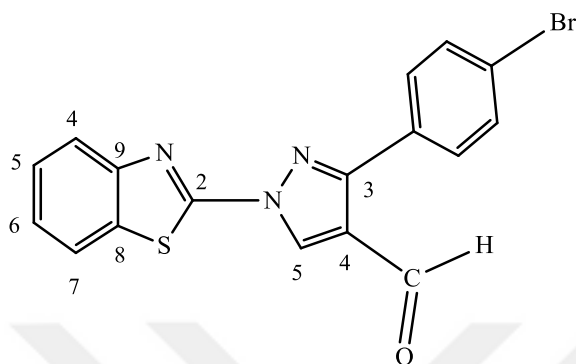
SA-7 Bileşığının kütle spektrumu (Şekil 5.30) incelendiğinde, gözlenen 709.09 m/z'deki pik [M+18], bileşığın yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.



Şekil 5.30. SA-7 Bileşığının kütle spektrumu.

6. BULGULAR

(SA Bileşiğı): 1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-karbaldehid.



Kapalı formülü: C₁₇H₁₀BrN₃OS

MA: 384.25 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 202 – 203 °C

Verim= % 86

SA Bileşiğinin IR spektrumu (ν, cm⁻¹):

3071 ve 3044 cm⁻¹ aromatik (C-H gerilme)

1690 cm⁻¹ aldehit (C=O gerilme)

1600 ve 1450 cm⁻¹ aromatik (C=C, C=N gerilme)

SA Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (δ, ppm):

10.07 (s, 1H, aldehit CHO), 9.07 (s, 1H, pirazol C₅H), 7.96 - 7.41 (m, 8H) aromatik protonları.

SA Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (δ, ppm):

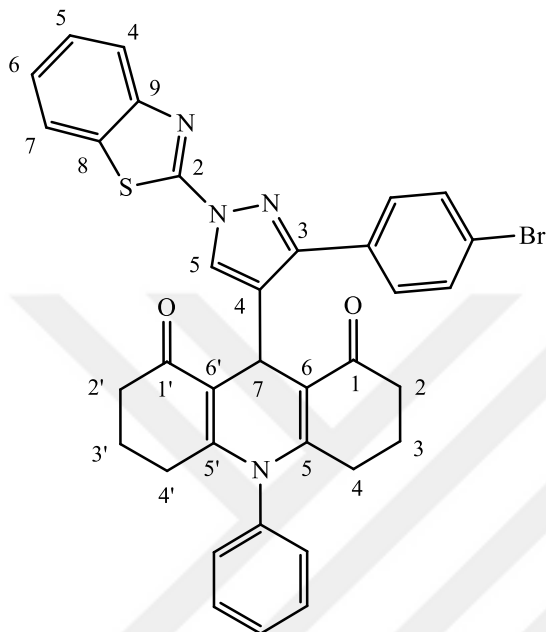
183.6 (aldehit C=O), 158.77 (benzotiyazol C₂), 153.95 (benzotiyazol C₉), 150.64 (pirazol C₃), 133.78, 133.60, 131.89, 130.49, 129.28, 127.00, 125.63, 124.39, 123.37, 122.96 ve 121.77 (diğer aromatik karbon atomları).

SA Bileşiğinin kütle spektrumu (m/z);

Gözlenen 385.96 m/z'deki pik bileşiğın molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir.

6.1. SA Bileşiğı İle Yapılan Reaksiyonlar

6.1.1. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-10-fenil-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2*H*,5*H*)-dion (SA-1)



Kapalı formülü: $C_{35}H_{27}BrN_4O_2S$

MA: 648 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 186 – 188 °C

Verim= % 45

SA-1 Bileşiğinin IR spektrumu (ν , cm^{-1}):

3093 cm^{-1} aromatik (C-H gerilme)

2944 ve 2873 cm^{-1} alifatik (C-H gerilme)

1638 cm^{-1} keton (C=O gerilme)

1600 ve 1450 cm^{-1} aromatik (C=C, C=N gerilme)

SA-1 Bileşiğinin 1H -NMR spektrumu (δ , ppm):

8.17 (s, 1H, pirazol C₅H), 7.88- 7.13 (m, 13H, diğer aromatik protonlar), 5.71 (s, 1H, akridin C₇-H), 2.53- 2.09 (m, 8H, akridin C₂-C₂'-H ve C₄-C₄'-H çakışmış), 2.04 – 1.65 (m, 4H, akridin C₃-C₃'-H).

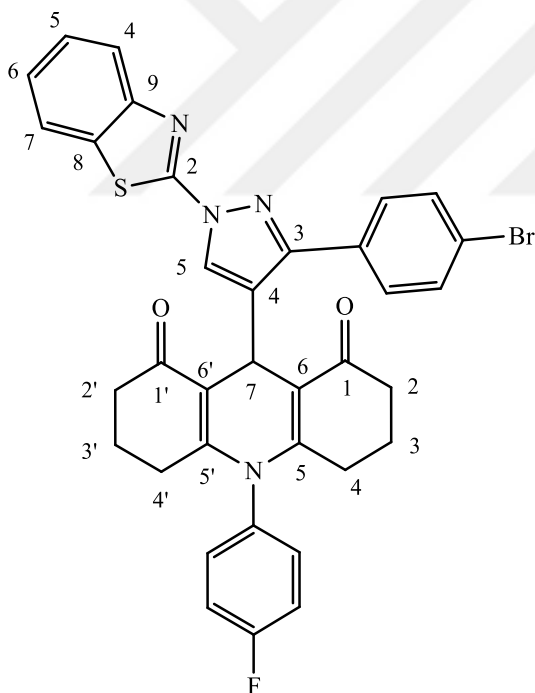
SA-1 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (δ , ppm):

200.89 ve 197.09 (keton $\text{C}=\text{O}$), 166.19 (benzotiyazol C_2), 160.41 (benzotiyazol C_9), 153.10 ve 151.10 (akridin C_5 - C_5'), 138.33, 133.16, 132.71, 131.01, 130.05, 129.43, 129.19, 127.61, 126.40, 126.23, 124.84, 124.52, 122.60, 122.47, 122.06, 121.56, 115.50 ve 112.04 (diğer aromatik karbon atomları). 36.22 ve 35.86 (akridin C_2 - C_2'), 30.92 (akridin C_7), 27.27 ve 26.62 (akridin C_4 - C_4'), 20.70 ve 20.18 (akridin C_3 - C_3').

SA-1 Bileşiğinin kütle spektrumu (m/z):

Gözlenen 667.10 m/z 'deki pik $[\text{M}+18]$, bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.

6.1.2. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-(4-florofenil)-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2H,5H)-dione (SA-2)



Kapalı formülü: $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{BrFN}_4\text{O}_2\text{S}$

MA: 665.57 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 197 - 198 °C

Verim= % 58

SA-2 Bileşiğinin IR spektrumu (ν , cm^{-1}):

3063 ve 3037 cm^{-1} aromatik (C-H gerilme)

2940 ve 2865 cm^{-1} alifatik (C-H gerilme)

1638 cm^{-1} keton ($\text{C}=\text{O}$ gerilme)

1600 ve 1450 cm^{-1} aromatik ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ gerilme)

SA-2 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (δ , ppm):

8.16 (s, 1H, pirazol C_5H), 7.87 - 6.95 (m, 12H, aromatik protonları), 5.68 (s, 1H, akridin $\text{C}_7\text{-H}$), 2.52 - 2.02 (m, 8H, akridin $\text{C}_2\text{-C}_2'\text{-H}$ ve $\text{C}_4\text{-C}_4'\text{-H}$ çakışmış), 1.93 – 1.65 (m, 4H, akridin $\text{C}_3\text{-C}_3'\text{-H}$).

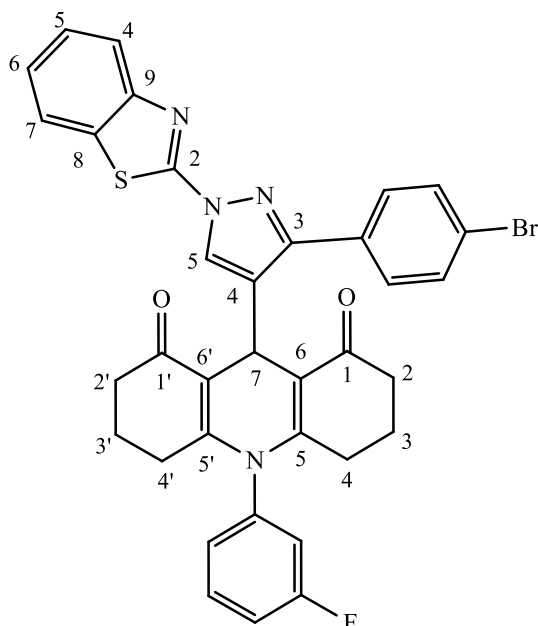
SA-2 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (δ , ppm):

201.0 ve 197.12 (keton C=O), 166.16 (benzotiyazol C_2), 161.69 ($\text{C}_4\text{-F}$) 160.38 (benzotiyazol C_9), 152.98 ve 151.08 (akridin $\text{C}_5\text{-C}_5'$), 134.33, 133.15, 132.71, 130.99, 130.06, 127.62, 126.81, 126.76, 126.41, 124.54, 122.48, 122.06, 121.56, 116.39, 116.24, 115.49 ve 112.04 (diğer aromatik karbon atomları). 36.20 ve 35.80 (akridin $\text{C}_2\text{-C}_2'$), 30.90 (akridin C_7), 27.17 ve 26.59 (akridin $\text{C}_4\text{-C}_4'$), 20.55 ve 20.13 (akridin $\text{C}_3\text{-C}_3'$).

SA-2 Bileşiğinin kütle spektrumu (m/z):

Gözlenen 685.09 m/z 'deki pik $[\text{M}+18]$, bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.

6.1.3. 9-(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-10-(3-florofenil)-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2*H*,5*H*)-dion (SA-3)



Kapalı formülü: $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{BrFN}_4\text{O}_2\text{S}$

MA: 665.57 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 184 -185 °C

Verim= % 46

SA-3 Bileşiğinin IR spektrumu (ν , cm^{-1}):

3097 ve 3064 cm^{-1} aromatik (C-H gerilme)

2936 ve 2873 cm^{-1} alifatik (C-H gerilme)

1631 cm^{-1} keton (C=O gerilme)

1600 ve 1450 cm^{-1} aromatik (C=C, C=N gerilme)

SA-3 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (δ , ppm):

8.15 (s, 1H, pirazol C₅H), 7.87 - 6.86 (m, 12H, aromatik protonları), 5.68 (s, 1H, akridin C₇-H), 2.51 - 2.11 (m, 8H, akridin C₂-C₂'-H ve C₄-C₄'-H çakışmış), 2.06 - 1.70 (m, 4H, akridin C₃-C₃'-H).

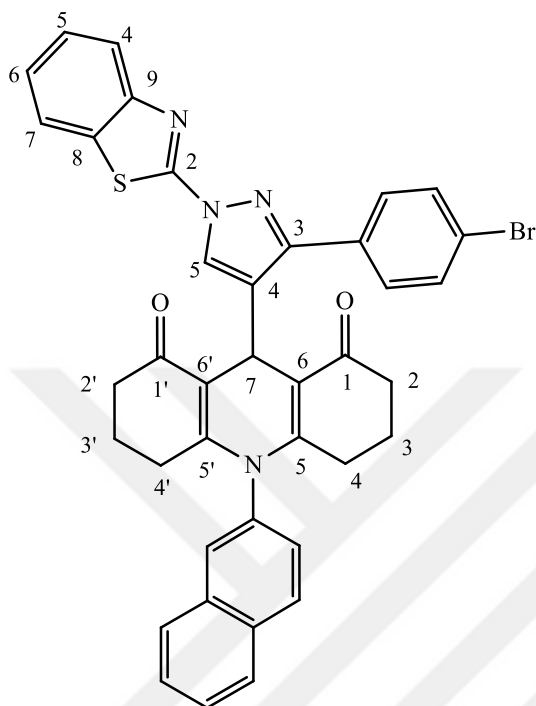
SA-3 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (δ , ppm):

201.10 ve 197.77 (keton C=O), 165.39 (benzotiyazol C₂), 162.17 (C₄-F) 160.36 (benzotiyazol C₉), 152.98 ve 151.07 (akridin C₅-C₅'), 140.05, 133.15, 132.63, 131.04, 130.07, 127.58, 126.42, 124.55, 122.53, 122.34, 122.07, 121.56, 120.16, 115.48, 112.83, 111.90 ve 111.74 (diğer aromatik karbon atomları). 36.20 ve 35.99 (akridin C₂-C₂'), 30.85 (akridin C₇), 27.28 ve 26.74 (akridin C₄-C₄'), 20.87 ve 20.11 (akridin C₃-C₃').

SA-3 Bileşiğinin kütle spektrumu (m/z):

Gözlenen 685.09 m/z'deki pik [M+18], bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.

6.1.4. 9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-10-(naftalen-2-il)-3,4,6,7,9,10-heksahidroakridin-1,8(2H,5H)-dion (SA-4)



Kapalı formülü: $C_{39}H_{29}BrN_4O_2S$

MA: 697.64 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 215 -216 °C

Verim= % 48

SA-4 Bileşiğinin IR spektrumu (ν , cm^{-1}):

3097 ve 3056 cm^{-1} aromatik (C-H gerilme)

2944 ve 2873 cm^{-1} alifatik (C-H gerilme)

1634 cm^{-1} keton (C=O gerilme)

1600 ve 1450 cm^{-1} aromatik (C=C, C=N gerilme)

SA-4 Bileşiğinin 1H -NMR spektrumu (δ , ppm):

8.19 (s, 1H, pirazol C₅H), 7.89 - 7.30 (m, 15H, aromatik protonları), 5.77 (s, 1H, akridin C₇-H), 2.55 - 2.09 (m, 8H, akridin C₂-C_{2'}-H ve C₄-C_{4'}-H çakışmış), 1.95 - 1.69 (m, 4H, akridin C₃-C_{3'}-H).

SA-4 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (δ , ppm):

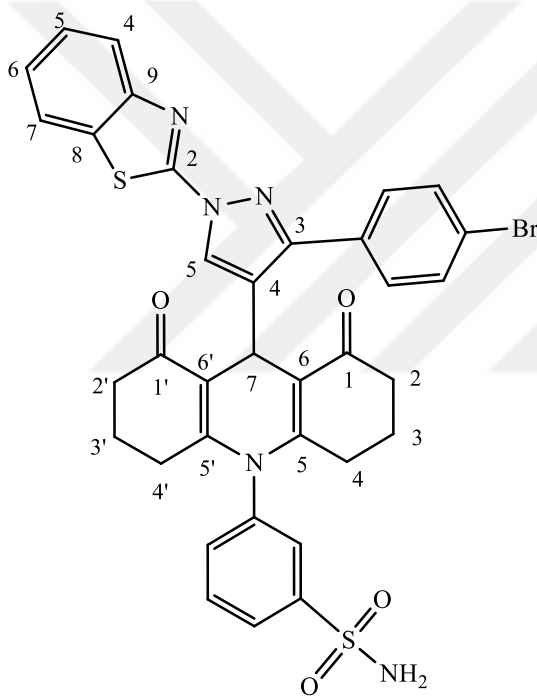
201.01 ve 197.90 (keton C=O), 166.11 (benzotiyazol C₂), 160.43 (benzotiyazol C₉), 153.07 ve 151.11 (akridin C₅-C_{5'}), 135.86, 133.52, 133.17, 132.77, 131.42, 131.11, 130.10, 129.41, 127.75, 127.62, 127.59, 126.97, 126.40, 126.05, 124.52, 123.57, 122.62, 122.48,

122.08, 121.98, 121.56, 115.54 ve 112.50 (diğer aromatik karbon atomları). 36.26 ve 35.99 (akridin C₂-C_{2'}), 30.93 (C₇ akridin), 27.49 ve 26.73 (akridin C₄-C_{4'}), 20.89 ve 20.19 (akridin C₃-C_{3'}).

SA-4 Bileşiğinin kütle spektrumu (m/z):

Gözlenen 717.12 m/z'deki pik [M+18], bileşiğin yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.

6.1.5. 3-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il)benzensulfonamit (SA-5)



Kapalı formülü: C₃₅H₂₈BrN₅O₄S₂

MA: 726.66 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 222 - 223 °C

Verim= % 50

SA-5 Bileşiğinin IR spektrumu (ν, cm⁻¹):

3469 cm⁻¹ sulfonamit (NH₂ gerilme)

3086 ve 3059 cm⁻¹ aromatik (C-H gerilme)

2947, 2929 ve 2868 cm⁻¹ alifatik (C-H gerilme)

1657 cm⁻¹ keton (C=O gerilme)

1600 ve 1450 cm⁻¹ aromatik (C=C, C=N gerilme)

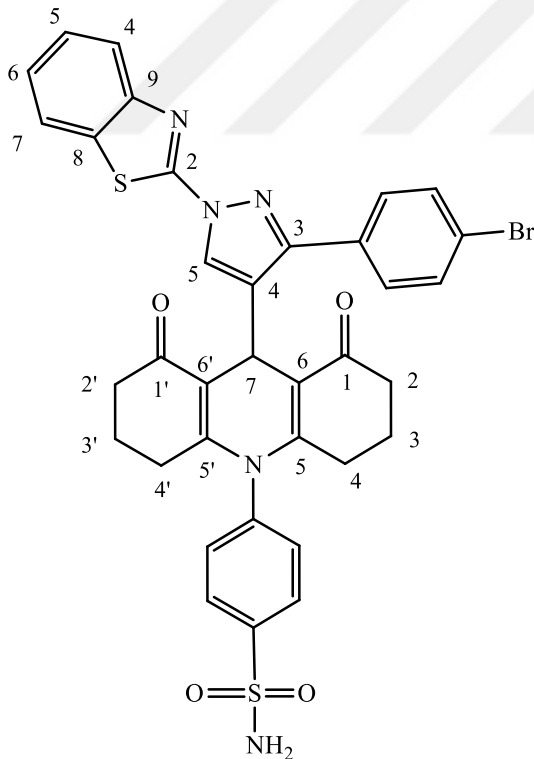
SA-5 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (δ , ppm):

7.98 (s, 1H, pirazol $\text{C}_5\text{-H}$), 7.49 (s, 2H, sulfonamit NH_2), 7.97 - 7.37 (m, 12H, aromatik protonları), 5.66 (s, 1H, akridin $\text{C}_7\text{-H}$), 2.75 (t, 4H, akridin $\text{C}_2\text{-C}_2'\text{-H}$, $J = 6.5$ Hz), 2.69 (t, 4H, akridin $\text{C}_4\text{-C}_4'\text{-H}$, $J = 6.5$ Hz), 2.08 (p, 4H, akridin $\text{C}_3\text{-C}_3'\text{-H}$, $J = 6.6$ Hz).

SA-5 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (δ , ppm):

197.95 ve 197.83 (keton $\text{C}=\text{O}$), 158.86 (benzotiyazol C_2), 158.67 (benzotiyazol C_9), 150.94 (akridin $\text{C}_5\text{-C}_5'$), $\delta = 139.77$, 133.99, 133.61, 133.53, 132.20, 132.14, 131.53, 131.03, 129.71, 129.28, 126.84, 125.61, 125.39, 124.30, 123.04, 121.65 ve 117.03 (diğer aromatik karbon atomları). 40.19 (akridin $\text{C}_2\text{-C}_2'$), 38.70 (akridin $\text{C}_4\text{-C}_4'$), 29.69 (C_7 akridin), 17.97 (akridin $\text{C}_3\text{-C}_3'$).

6.1.6. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il)benzensulfonamit (SA-6)



Kapalı formülü: $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}_2$

MA: 726.66 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 222 - 223 °C

Verim= % 55

SA-6 Bileşiğinin IR spektrumu (ν , cm^{-1}):

3470 ve 3418 cm^{-1} sulfonamit (NH_2 gerilme)

3056 ve 3041 cm^{-1} aromatik (C-H gerilme)

2947 ve 2865 cm^{-1} alifatik (C-H gerilme)

1657 cm^{-1} keton (C=O gerilme)

1600 ve 1450 cm^{-1} aromatik (C=C, C=N gerilme)

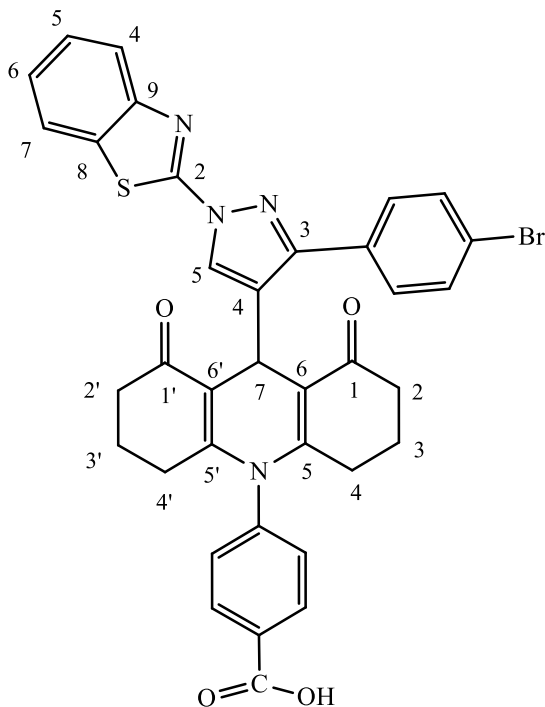
SA-6 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (δ , ppm):

7.98 (s, 1H, pirazol C_5H), 7.49 (s, 2H, NH_2 sulfonamit grubu), 7.96 - 7.37 (m, 12H, aromatik protonları), 5.55 (s, 1H, akridin $\text{C}_7\text{-H}$), 2.75 (t, 4H, akridin $\text{C}_2\text{-C}_2'\text{-H}$, $J = 5.8$ Hz), 2.69 (t, 4H, akridin $\text{C}_4\text{-C}_4'\text{-H}$, $J = 5.8$ Hz), 2.08 (m, 4H, akridin $\text{C}_3\text{-C}_3'\text{-H}$).

SA-6 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (δ , ppm):

197.96 ve 197.84 (keton C=O), 158.87 (benzotiyazol C_2), 158.68 (benzotiyazol C_9), 150.94 (akridin $\text{C}_5\text{-C}_5'$), $\delta = 139.78, 135.19, 134.78, 134.00, 133.61, 132.15, 131.54, 131.03, 129.28, 127.67, 126.85, 125.39, 124.30, 123.04, 122.63, 121.66$ ve 117.04 (diğer aromatik karbon atomları). 40.19 (akridin $\text{C}_2\text{-C}_2'$), 38.71 (akridin $\text{C}_4\text{-C}_4'$), 28.01 (akridin C_7), 17.97 (akridin $\text{C}_3\text{-C}_3'$).

6.1.7. 4-(9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroakridin-10(9H)-il)benzoik asit (SA-7)



Kapalı formülü: $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$

MA: 691.59 g/mol

Çözücü : kloroform

E.N= 218 - 219 $^{\circ}\text{C}$

Verim= % 50

SA-7 Bileşığının IR spektrumu (ν , cm^{-1}):

3552 – 3414 cm^{-1} karboksilik asit (O-H gerilme)

3082 ve 3063 cm^{-1} aromatik (C-H gerilme)

2951 ve 2865 cm^{-1} alifatik (C-H gerilme)

1701 cm^{-1} karboksilik asit (C=O gerilme)

1656 cm^{-1} keton (C=O gerilme)

1600 ve 1450 cm^{-1} aromatik (C=C, C=N gerilme)

SA-7 bileşığının ^1H -NMR spektrumu (δ , ppm):

10.07 (s, 1H, COOH), 7.99 (s, 1H, pirazol C₅H), 7.97 - 7.39 (m, 12H, aromatik protonları), 5.69 (s, 1H, akridin C₇-H), 2.76 (m, 4H, akridin C₂-C_{2'}-H), 2.69 (m, 4H, akridin C₄-C_{4'}-H), 2.09 (m, 4H, akridin C₃-C_{3'}-H).

SA-7 Bileşığının ^{13}C -NMR spektrumu (δ , ppm):

197.96 ve 197.85 (keton C=O), 168.45 (karboksilik asit C=O) 158.88 (benzotiyazol C₂), 158.70 (benzotiyazol C₉), 150.95 (akridin C₅-C_{5'}), δ =139.80, 134.01, 133.62, 132.85, 132.15, 131.55, 131.03, 130.001, 129.29, 127.31, 126.85, 125.40, 124.89, 124.31, 123.05, 121.66 ve 117.05 (diğer aromatik karbon atomları). 40.20 (akridin C₂-C_{2'}), 38.71 (akridin C₄-C_{4'}), 29.99 (akridin C₇), 17.97 (akridin C₃-C_{3'}).

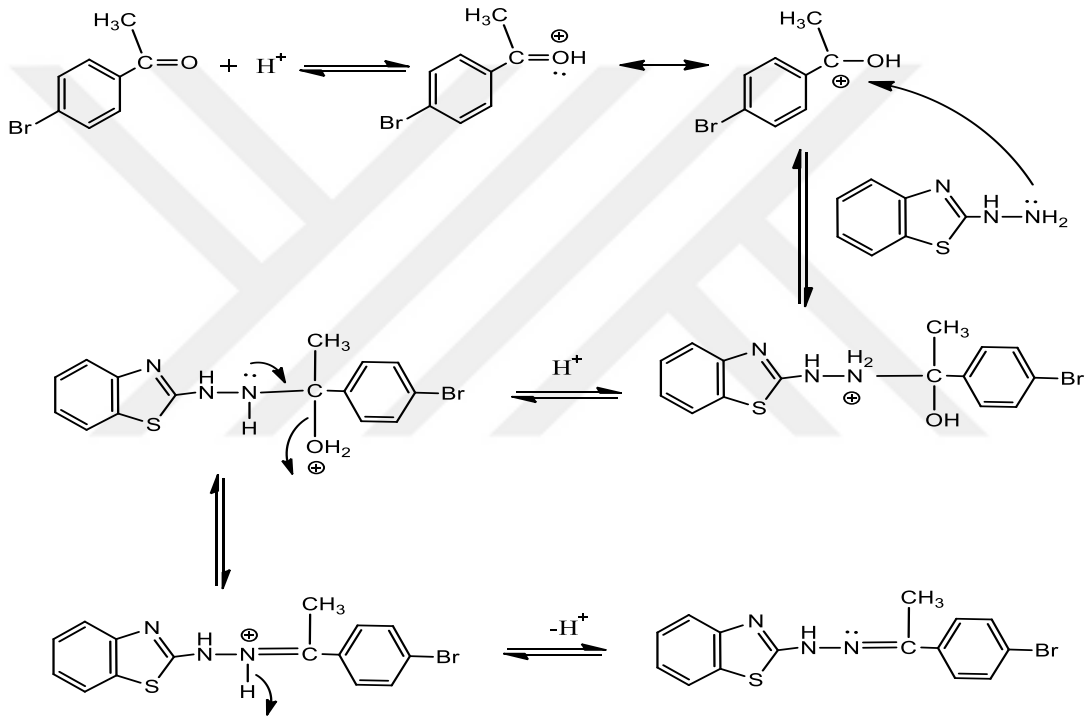
SA-7 Bileşığının kütle spektrumu (m/z):

Gözlenen 709.09 m/z'deki pik [M+18], bileşığın yapısında bir mol su içerdiğini göstermektedir.

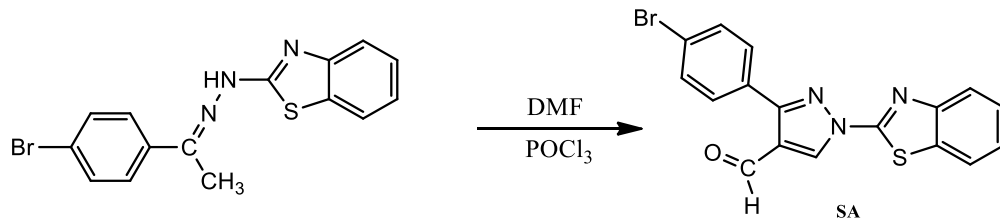
7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız çalışmalarda, pirazol, akridin, benzotiyazol ve sülfonamit gibi farklı sübstütüe biyoaktif gruplar içeren yeni pirazol-akridin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bu biyoaktif grupların, ilaç yapımında ve biyoloji alanında etkili olduğu bilinmektedir.

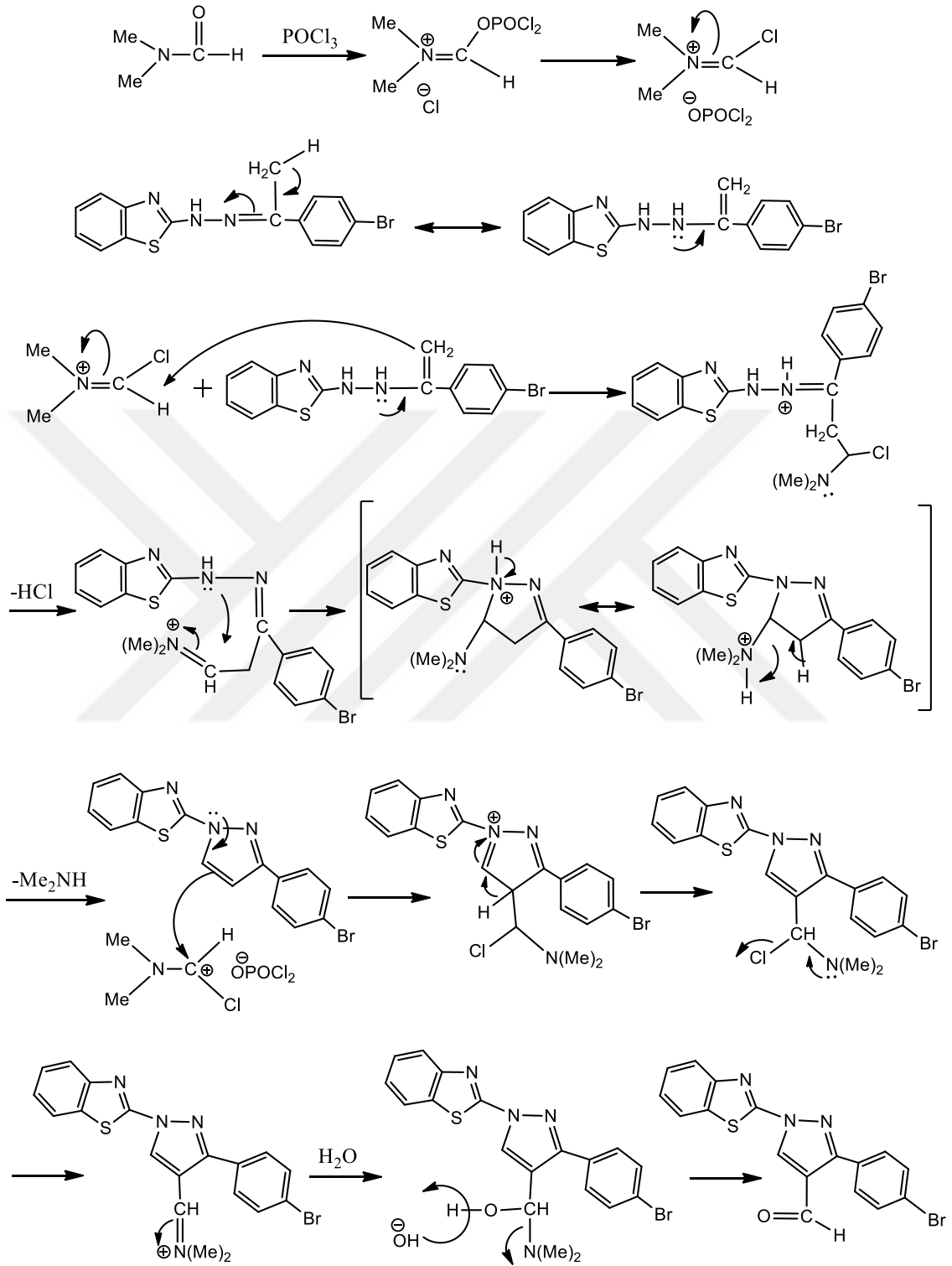
Başlangıç bileşiğimiz olan pirazol-4-karbaldehitin (SA) elde edilmesi için öncelikle 2-hidrazinobenzotiyazol ve 4-bromoasetofenon etkileştirilerek hidrazon bileşiğine dönüştürüldü. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



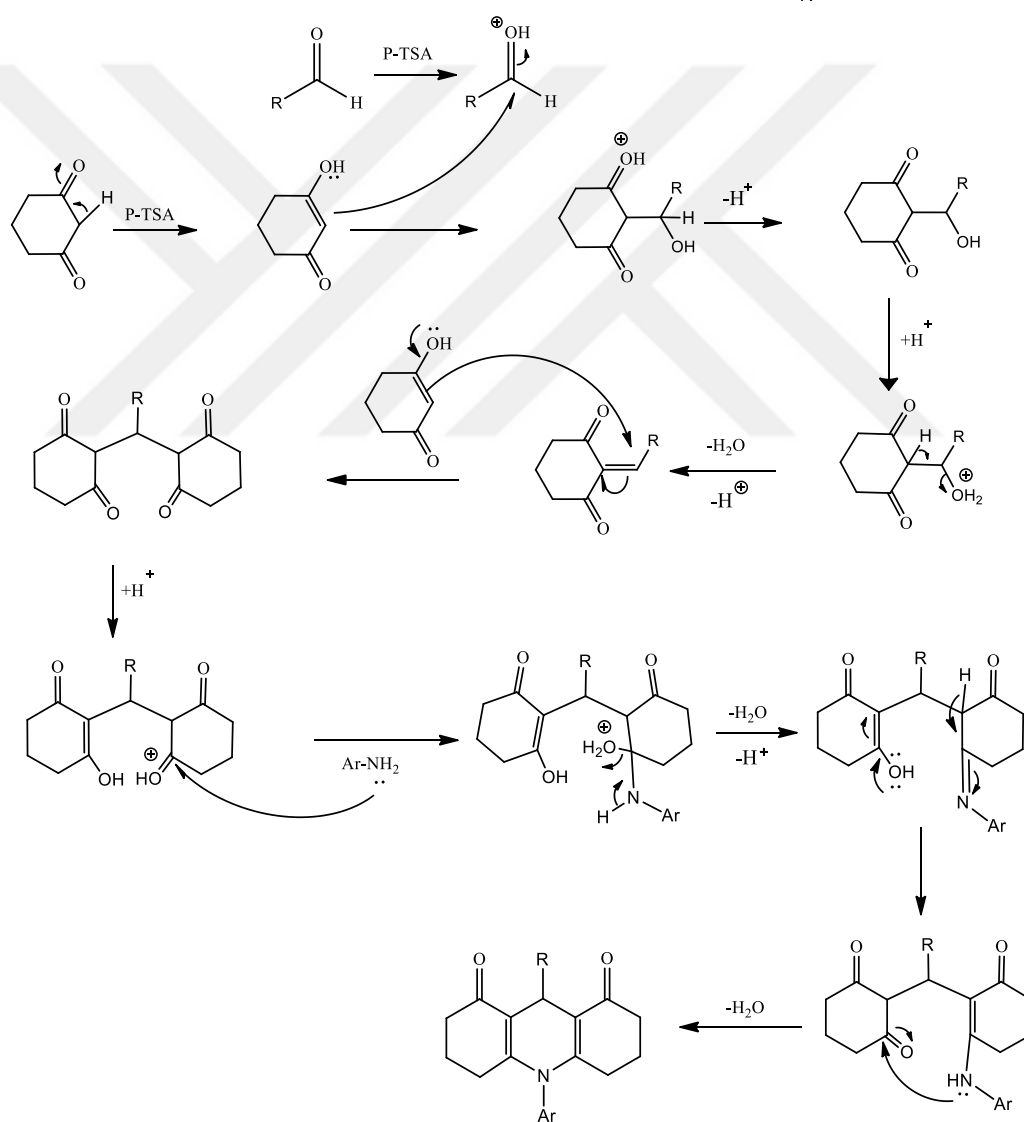
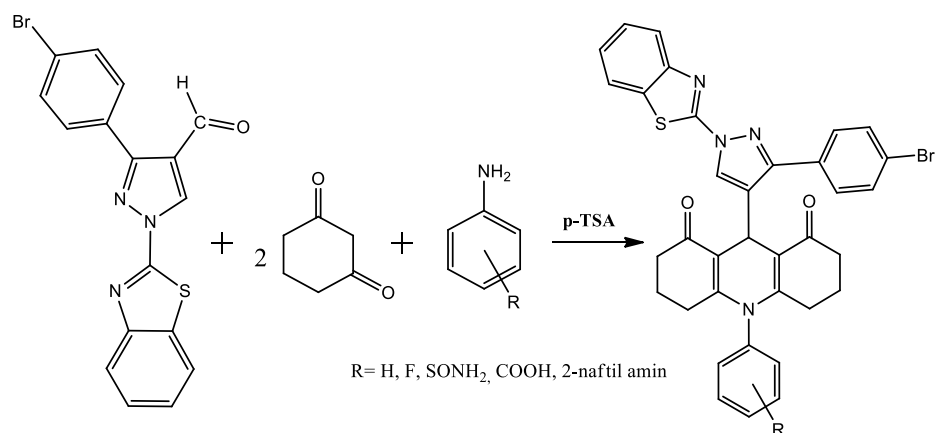
Sonra elde edilen bu hidrazon bileşiğinden Vilsmeier-Haack reaksiyonu yöntemine göre aldehit molekülü (SA) sentezlendi.



Reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



Daha sonra da aldehit molekülünün (SA), sikloheksandion ve farklı aminlerle reaksiyonundan, bir seri pirazol-akridin türevi bileşikler sentezlendi.



KAYNAKLAR DİZİNİ

Abdel-Wahab, B. F., Khidre, R. E., Farahat, A. A., (2011), "Pyrazol-3(4)-Carbaldehyde: Synthesis, Arkat-USA, Inc.

Acheson, R.M., (1973), "Heterocyclic of chemistry, acridines" Johan Wiley & Sons, 2Ed.

Berkan, Ö., Saras, B., Şimşek, R., Yıldırım, Ş., Sarioğlu, Y., Şafak, Ç., (2002), "Vasorelaxing properties of some phenylacridine type potassium channel openers in isolated rabbit thoracic arteries" *Eur.J.Med.Chem.*, 37, 519-523.

Bommegowda, Y.K., Lingaraju, G.S., Thamas, S., Vinay Kumar, K.S., Pradeepa kumara, C.S., Rangappa, K.S., (2013), "Weinreb amide as an efficient reagent in the one pot synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles", *Tetrahedron Letters*, 54, 2693-2695.

De, B., Sen, S., Easwari, T.S., (2012), "Chemistry and Therapevtic Review of pyrazole", *Asian.J.Res.Chem.*, 5, 0974-4169.

Du, Kui, Mei, Yi-Jia, Cao, Xian-Ting., Zhang, Peng-Fei, Zheng, Hui., (2012) "The Synthesis of Pyrazole derivatives based on Glucose", *International Journal of Chemical Engineering and Applications*. Cilt.4, No.4,.

Eicher, T., Hauptmann, S., (2003) "The chemistry of heterocycles", Wiley VCH, s.1-2.

Emtiazi, H., Amrollahi, M.A., Mirjalili, B.F., (2015), "Nano-silica sulfuric acid as an efficient catalyst for the synthesis of substituted pyrazoles", *Arabian J.Chem.*, 8, 793-797.

Erdik, E., (1993), "Organik kimyada spektroskopik yöntemler", Gazi Büro kitabevi, Ankara.

Gabr, M. T., El-Gohary, N. S., El-Bendary, E. R., El-kerdawy, M. M., (2014), "Synthesis and in vitro antitumor activity of new series of benzothiazole and pyrimido[2,1-b]benzothiazole derivatives", *Eur.J.Med.Chem.* 85, 576-592.

Goa, 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", *Bioorg.Med.Chem.*, 0968-0896.

Hart, H., Craine, L. E., Hart, D. J., Hadad, C. M., (2011) "Organik kimya" (Çev.Uyar, T., Inam, R.), Palma yayıncılık, 12.Baskı çeviri, Ankara.

<https://en.wikipedia.org/wiki/sulfonamide>.

[https://en.wikipedia.org/wiki/sulfonamide-\(chemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/sulfonamide-(chemistry)).

Ikizler, A., (1984), "Heterohalkalı bileşikler" Karadeniz üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Trabzon, S.207.

Katritzky, A.R., (1996), "Advances in heterocyclic chemistry 65", 1.Ed., Academic press, Inc.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Katritzky, A.R.,(1995),”Advances in heterocyclic chemistry 64”, 1.Ed., Academic Press.Inc.

Katritzky,A.R.,(2005),”Advances in heterocyclic chemistry 88”, 1.Ed., Elsevir.Inc.

Kamal,R., Kumar,V., Bhardwaj,V., Kumar,V., Aneja,K.R., (2015),”Synthesis, Characterization in vitro antimicrobial evaluation of some novel hydrazone derivatives bearing pyrimidinyl and pyrazolyl moieties as a promising heterocycles” Med.Chem.Res.,24.

Kasımoğulları,R., Duran,H., Yağlıoğlu,A.Ş., Mert,S., Demirtaş,İ.,(2015),”Design, Synthesis, Characterization and antiproliferative activity of novel pyrazole-3-carboxylic acid derivatives”, Manatsh Chem.,149, 1743-1749.

Keri,R.S., Patil,M.R., Patil,S.A., Budagumpi,S.,(2015),”A comprehensive review incurent developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry”, Eur.J.Med.Chem.89,207-251.

Kharbanda, C., Alam, M.S., Hamid, H., Javed, K., Bano,S., Dhulap, A., Ali,Y., Nazreen, S., Haider, S.,(2014),”Synthesis and evaluation of pyrazolines bearing benzothiazole as anti-inflammatory agents”, J.Bioorg.Med.Chem.,22,0968-0896.

Kolaczek,A., Fusiarz,I., Lawecka,J., Branowska,D.,(2014),”Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review”, Chemik, 68,7,620-628.

Kumar, K.A., Jayaroopa, P.,(2013) “Pyrazole: Synthetic Strategies and Their Pharmaceutical Applications An overview” , J.pharm. Tech. Research, ISSN: 0974-4304.

Kumar,M., Narasimhan,B., Kumar,P., Ramasamy,K., Mani,V., Mishra,R.K., Abdul Majeed,A.B.,(2014),”4-(Aryl-5-chloro-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene amino)-N-substituted benzenz Sulfonamides; Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies”, Arab.J.Chem.,7,1878-5352.

Kumar, R., Kaur, M., Kumar, M.,(2012) “Acridine: A Versatile Heterocyclic Nucleus ” Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research,Cilt. 69 , ISSN:0001-6837.

Li,M., Zhao,B.X.,(2014),”Progress of the Synthesis of condensed pyrazole derivatives from 2010 to 2013”, Eur.J.Med.Chem.,85,311-340.

Metzger,J.V.,(1979),”The Chemistry of Heterocyclic compounds,thiazole and its derivatives” John Wiley & Sons, 1.part, s.8,24.

Naim,M.J., Alam,O., Nawaz,F., Alam,A.J., Alam,P.,(2016),”Current status of pyrazole and its bioolgeal activites”, J.Pharm.Bioall.sci.8.

Pingaew,R., Prachayasittikul,V., Worachartcheewan,A., Nantasenamat,C., Prachayasittikul,S., Ruchirawat,S., prachayasittikul,V.,(2015),”Novel 1,4-naphthoquinone-based sulfonamides: Synthesis,QSAR,anticancer and antimalarial studies” Eur.J.Med.Chem.,103,446-659.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Rauf, A., Farshari, N.N.,(2012) “Microwave Induced Synthesis of Aromatic Heterocycles”, Springer Briefs in Molecular Science, s.39-40.

Ravi, Kumar,k., Udaya Bhanu,G., Shiva Lingam,M.R., Srinivasa Reddy,B.,(2013),”NaHSO₄-SiO₂ as an efficient catalyst for the synthesis of some 2-arylbenzothiazole derivatives”, Global Research publications,Cilt.8.No.1.

Reddy,T.S., Kulhari,H., Reddy,V.G., Bansal, V., Kamal, A., Shukla, R.,(2015),”Design, Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenyl-1H-pyrazole derivatives containing benzimidazole skeleton as potential anticanser and apoptosis inducing agents”, Eur.J.Med.Chem.,101,0223-5234.

Rouf, A., Tanyeli, C., (2014), ”Bioactive Thiazole And Benzothiazole Derivatives”, European Journal Of Medicinal Chemistry 97 (2015) 911-927, Ankara.

Sağduyu,H., (1990),”Antibiyotikler-sülfonamidler”, İ.Ü.İstanbul tıp fakültesi farmakoloji Anabilim dalı İstanbul Eczacı Odası yayınları.

Sahoo,J., Paidesetty,S.K.,(2015),”Study of antimicrobial, analgesic wound healing and antioxidant activities of some newly synthesized oxychinolin derivatives: their characterization”, Science direct, Beni-suef univeristy Journal of Basic and Applied sciences, 2314-8535.

Suschitzky, H., Scriven, E.F.V.,(1995),”Progress in heterocyclic chemistry V:7”, Pergaman , 1.Ed. S.13.

Taydakov,V., Krasnoselskiy,S.S., Dutova,T.Y.,(2011),”Improved Synthesis of 1H-pyrazole-4-carbaldehyde,Synthetic communications”,Taylor&Francis, 0039-7911.

Tewari, A. K., Singh, V. P., Yadav, P., Gupta, G., Singh, A., Goel, R. K., Shinde, P., Gopi Mohan, C., (2014), ”Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole derivatives as selective CoX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents”, Bio.Chem.,58.

Tüzün, C.,(1996) “Organik kimya”, Palma yayın dağıtım,7.Baskı, Ankara.

Wiley, R. H., Wiley, P., (1964) “The Chemistry of heterocyclic compounds” Cilt.20, John Wiley & Sons, s.4.

Wiley, R. H., Beher, L. C., Fusco, R., Jarboe, C. H., (1967), “The chemistry of heterocyclic compounds” Cilt.22, John Wiley & Sons, s.3

Yan,X.Q., Wang, Z. C., Li, Z., Wang, P. F., Qiu,H.Y., Chen,L.W., Lu,X.Y., Lv,P.C., Zhu,H.L.,(2015),”Sulfonamide derivatives containing dihydropyrazole moieties selectively and potently inhibit MMP-2/MMP-9: design, Synthesis, inhibitory activity and 3D-QSAR analysis”, J.Bioorg.Med.Chem.,25,4664-4671.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Zhang, J., Chen, Y., Chen, X., Zheng, X., Cao, W., Chen, J., (2014), “Synthesis and Characterization of oxadisilole-fused acridines and benzo[b]acridines” Tetrahedron, 70, 5820-5827.

Zolfigol, M. A., Bahrami, N., Baghery, S., (2016), “A convenient method for the synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridine derivatives using 1-methylimidazolium tricyanomethanide {[HMIM]C(CN)₃} as a nanostructured molten salt catalyst”, J. Molecular liquids, 218, 558-564.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı

Safa AL MOUSA

Doğum Tarihi

03.11.1989

Unvanı

Yüksek Lisans Öğrencisi

Öğrenim Durumu

Lisans Mezunu

Derece	Alan	Üniversite	Yılı
Lisans	Kimya	Bağdat Üniversitesi	2007-2011
Yüksek Lisans	Kimya	Dumlupınar Üniversitesi	2015-2017