

Atıf İçin: Bayrak C, 2021. Potansiyel biyolojik aktif bazı yeni benzensülfonamid yapısı taşıyan pirazol türevlerinin sentezleri. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(2): 1408-1419.

To Cite: Bayrak C, 2021. Syntheses of Potential Bioactive Some New Pyrazole Derivatives Having Benzenesulfonamide Moiety. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(2): 1408-1419.

Potansiyel Biyolojik Aktif Bazı Yeni Benzensülfonamid Yapısı Taşıyan Pirazol Türevlerinin Sentezleri

Cetin BAYRAK^{1*}

ÖZET: Bu makalede, 4-metil-2,3-difenil-2,3-dihidro-*IH*-pirazol ve 4-(4-metil-5-fenil-2,5-dihidro-*IH*-pirazol-1-il)benzensülfonamid türevi bileşikler α,β -doymamış aldehit bileşiklerinin fenilhidrazin hidrat veya 4-sülfamoil fenil hidrazin hidrojen klorür ile tepkimelerinden elde edildi. Bu reaksiyonların takibinde bileşiklerin aromatlama tepkimeleri 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) ile yapıldı. Son olarak bileşik 4-(4-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-*IH*-pirazol-1-il)benzensülfonamidin SO₂NH₂ grubu Et₃N varlığında propiyonik anhidrit ile SO₂NHCOEt grubuna dönüştürüldü. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS analiz yöntemleri ile karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Pirazol, Biyolojik aktif, Celecoxib, α,β -doymamış aldehit

Syntheses of Potential Bioactive Some New Pyrazole Derivatives Having Benzenesulfonamide Moiety

ABSTRACT: In this article, 4-methyl-2,3-diphenyl-2,3-dihydro-*IH*-pyrazole and 4-(4-methyl-5-phenyl-2,5-dihydro-*IH*-pyrazole-1-yl) benzenesulfonamide derivatives were synthesized from the reactions of α,β -unsaturated aldehydes with phenylhydrazine hydrate and 4-sulfamoylphenylhydrazine hydrogen chloride, respectively. Following these reactions, aromatization of the compounds were achieved with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). Finally, SO₂NH₂ group of compound 4-(4-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl) -*IH*-pyrazol-1-yl) benzenesulfonamide was converted to the SO₂NHCOEt group with propionic anhydride in the presence of Et₃N. The structures of the synthesized compounds were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and HRMS analysis.

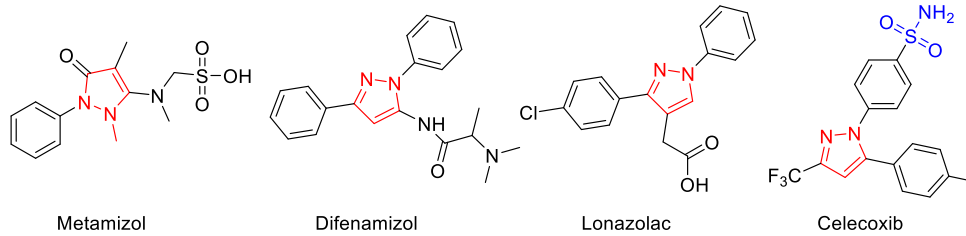
Keywords: Pyrazole, Biologically active, Celecoxib, α,β -unsaturated aldehyde

¹ Cetin BAYRAK ([Orcid ID: 0000-0001-5169-7352](https://orcid.org/0000-0001-5169-7352)), Doğubayazıt Ahmed-i Hani Meslek Yüksekokulu, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Ağrı 04400, Turkey

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Cetin BAYRAK, e-mail: cbk040203@gmail.com

GİRİŞ

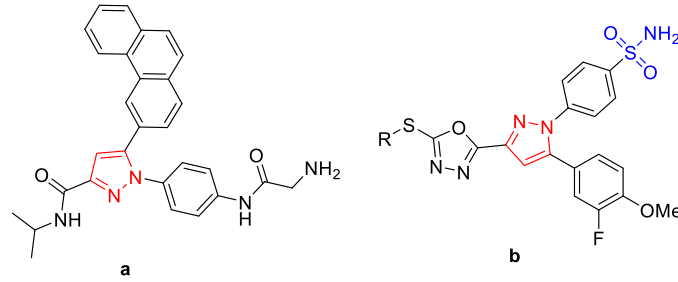
Birçok ilacın etken maddesi sentetik bileşiklerden oluşur ve bu ilaç moleküllerinin çoğu heterosiklik bir halkaya sahiptir. Bu halkalardan biri doğada yaygın olarak bulunan aril pirazol halkasıdır. Çoğu pirazol türevleri çok geniş ölçekte anti hiperglisemi, anti-enflamatuar, anti bakteriyel, hipoglisemik, anti koagülan aktivite, ağrı kesici ve ateş düşürücü gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptirler. Celecoxib gibi NSAID (steroidal olmayan anti-inflamatuar ilaçları) araşidonik asidin prostaglandinlere ve tromboksan'a dönüşümünü katalizleyen COX-2 enzimini inhibe ederler (Nagarapu ve ark., 2011). Siklooksijenaz (COX, ayrıca Prostaglandin H Synthase veya PGHS olarak da adlandırılır), hem COX hem de peroksidaz aktivitesi gösteren iki işlevli bir enzimdir. COX bileşeni araşidonik asidi bir hidroperoksi endoperoksite (PGG₂) dönüştürürken peroksidaz bileşeni endoperoksiti ilgili alkole (PGH₂), prostaglandin (PG)'lerin prekürsörüne, tromboksanlara ve prostasiklinlere indirger (Nugteren ve Hazelhof 1973; Hamberg ve Samuelss 1973). Şu anda iki ayrı COX izoformu olduğu iyi bilinmektedir. COX-1, çeşitli hücre tiplerinde yapısal olarak eksprese edilir ve normal hücrel homeostazda rol oynar. Forbol esterleri, lipopolisakkaritler, mutajenler, inflamatuvar mediyatörler, tümör promotörleri ve sitokinler gibi çeşitli uyarıcılar, COX'un indüklenmiş formu olan COX-2'nin ekspresyonuna yol açarlar. COX-2, akut enflamatuar koşullar altında PG'lerin biyosentezinden sorumludur (Xie ve ark., 1991; Blobaum ve Marnett, 2007). Bu uyarılabilir COX-2'nin, NSAID ilaçları anti-enflamatuar aktivitesi için hedef enzim olduğuna inanılmaktadır (Blobaum ve Marnett, 2007). COX-2 enzimi, normal hücrelerden farklı olarak insan tümörlerinde aşırı derecede eksprese edilir ve bir tümörijenik potansiyel geliştirebilir (Eberhart ve ark., 1994). Seçici enzim inhibisyonu ve normal apoptotik yanıtların restorasyonu, COX-2'ye bağlı antikanser mekanizması olarak bilinir (Husain ve ark., 2002; Brown ve DuBois 2005). Şema 1'de görüldüğü gibi birçok sentetik ilacın (metamizol, difenamizol, lonazolac, phenidon, celecoxib ve mepirizol) iskeletinde pirazol halkası bulunmaktadır (Abdel-Aziz ve ark., 2010).



Şema 1: Pirazol halkası içeren ilaç molekülleri.

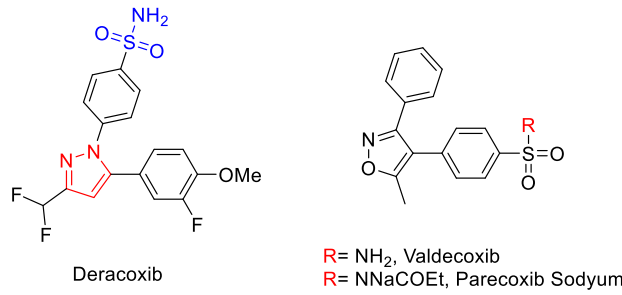
Son yıllarda kanserin yaygınlaşması ile yeni terapötik ajanların aranışına önem verilmesinin yanı sıra yeni potansiyel kemoterapötik ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalara da hız verilmiştir. Yapılan bir çalışmada benzen sülfonamid süstitüe pirazol bileşiklerinin önemli derecede anti tümör aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Faidallah ve ark., 2007). Son yıllarda yapılan çalışmalarda doğrultusunda Şema 2'de sentezlenen pirazol türevi (a) bileşiğin göğüs kanseri gibi diğer kanser hücrelerinin yanı sıra tiroid kanserine karşı oldukça aktif sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu bileşiğin seçilmiş bazı fungal patojen (*Fusarium oxysporum f.sp.niveum*, *Fusarium graminearum sehw*, *Phytophthora sp*, *Myrothecium roridum* ve *Helminthosporium maydis Nisik*) türlerine karşı anti fungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Ma ve ark., 2018). Başka bir çalışmada (Şema 2) benzen sülfonamid pirazol türevi (b) bileşiğinin standart ilaç olarak ampisilin kullanılarak, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. Coli* gibi bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesine bakılmış ve bu

bileşiğin standart olarak kullanılan ampisilinden daha iyi antibakteriyel etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Shingare ve ark., 2018).



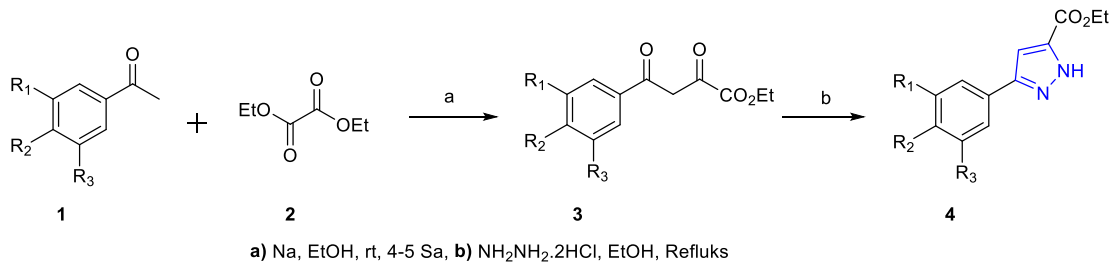
Şema 2: Biyolojik aktif pirazol bileşikleri (a ve b)

Anti-enflamatuar ilaçlar olarak kullanılan Celecoxib, Valdecoxib, Parecoxib sodium (Pal ve ark., 2003) ve Deracoxib gibi ilaçların hepsi benzen sülfonamid yapısına sahiptir (Şema 3). Benzen sülfonamid pirazol yapısı önemli ilaç bileşeni olmasının yanı sıra, anti enflamatuar anti mikrobiyal ve karbonik anhidraz (CA) inhibitörleri gibi terapötik özelliklere de sahiptirler (Shingare ve ark., 2018).



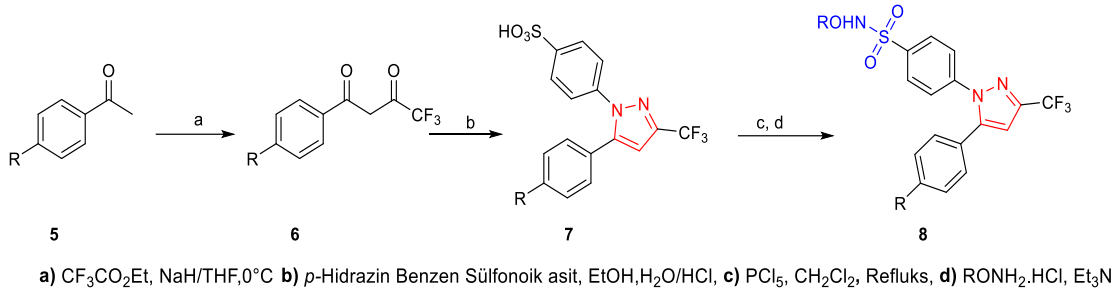
Şema 3: Biyolojik aktif sülfonamid birimi içeren pirazol bileşikleri.

Benzen sülfonamid pirazol türevi bileşiklerinin birçok sentez yöntemleri vardır. Bunlardan biri 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazin hidrat ile katılma tepkimesidir (Kamal ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada dietil okzalot (2) kuvvetli bir baz varlığında süstitüe asetofenon (1) ile muamele edilmiş ve β -ketoester bileşiği (3) elde edilmiştir. β -ketoester bileşiğinin de hidrazin hidrat ile tepkimesinden pirazol türevi (4) bileşiği elde edilmiştir (Kamal ve ark., 2015). (Şema 4)



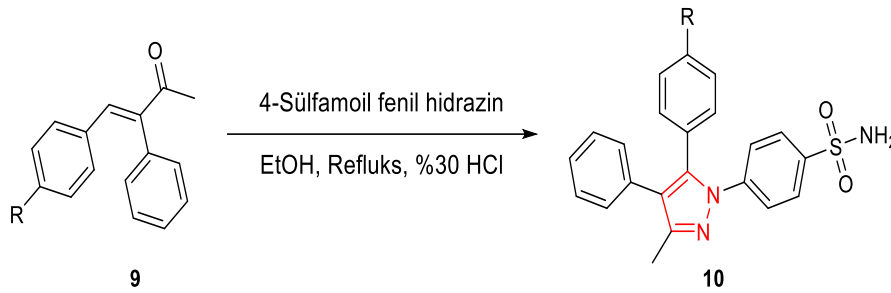
Şema 4: 1,3 Dikarbonil bileşiklerinden pirazol sentezleri.

Zheng ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada süstitüe asetofenon (5) ile triflorasetik asit etil esterinin kuvvetli bir baz varlığında claisen kondenzasyonu sonucu 1,3-dikarbonil bileşiği (6) elde edilmiştir. Bu bileşiğin de para süstitüe hidrazin benzen sülfonik asit ile tepkimesi sonucu regioselektif olarak 1,5-diaril pirazol bileşiği (8) elde edilmiştir (Gao ve ark., 2009).



Şema 5: 1,3 Dikarbonil bileşiği ile para sübtitüe hidrazin benzen sülfonoik asitin reaksiyonu

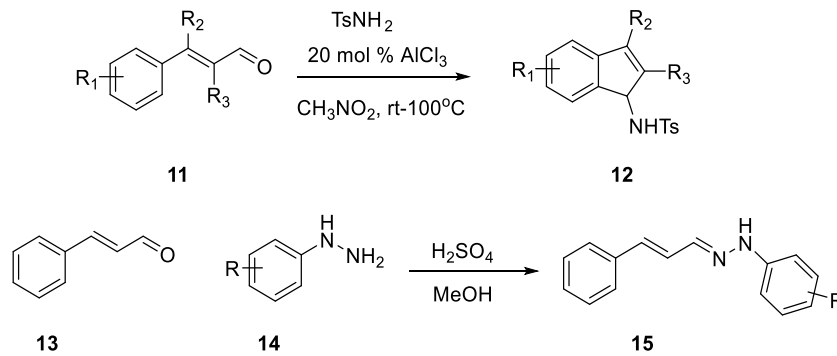
Pirazol benzen sülfonamid türevi bileşiklerinin sentez yöntemlerinden biri de α,β -doymamış keton bileşiklerinin 4-sülfamoil fenil hidrazin ile tepkimesidir (Sharshira ve Hamada, 2012) (Şema 6).



Şema 6: α,β -doymamış keton bileşiğinin *p*-hidrazin benzen sülfonamid ile tepkimesi.

Pirazol iskeleti doğada nadir bulunmasına rağmen biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı bilim adamları tarafından büyük ilgi çekmiştir. Örneğin, pirazolac gibi *N*-sübtitüye pirazoller, NSAID ilaçları olarak bilinir. Seçici bir COX-2 inhibitörü olan celecoxib, osteoartrit (kireçlenme) tedavisi için klinik olarak kullanılır (Shaw ve ark., 2010). Aynı zamanda bazı kanser hücrelerinin tedavisinde kullanılan *N*-sübtitüye pirazol bileşikleri de geliştirilmiştir (Zhang ve ark., 2007a; Zhou ve ark., 2009). Sülfonamidlerin birçok biyolojik aktiviteye sahip oldukları literatürde çokça bilinmektedir. Bu bileşikler klinikte yaygın olarak anti bakteriyel, anti viral, anti-hipertansif, hipoglisemik ve diüretik ilaçlar olarak da kullanılmaktadır (Abbate ve ark., 2004).

Literatürde yapılan çalışmalarda α,β -doymamış aldehit-keton bileşiklerinin fenil hidrazin ile tepkimeleri incelendiğinde hidrazin grubu ilk olarak karbonil grubu ile etkileşir (Gogoi ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2014b; Kashiwa ve ark., 2016; Chen ve ark., 2017) (Şema 7).



Şema 7: α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin fenil hidrazin ile tepkimeleri.

MATERYAL VE METOT

Deneysel kısım ve Spektrumlar

Genel deneysel prosedür

Bütün çözücüler, bilinen yöntemlerle saflaştırıldı ve kurutuldu (Şenol ve ark., 2016; Bayrak ve ark., 2018) Tüm bileşikler için, ¹H-NMR (400 MHz) ve ¹³C-NMR (100 MHz) spektrumları Bruker Avance II spektrometresi ile alındı. Preparatif ince tabaka kromatografisi için silika jel 60 PF (Merck, Darmstadt, Almanya) kullanıldı. HRMS verileri LC-MS-TOF elektrosprey iyonizasyon (1200/6210, Agilent) APCI tekniği ile kaydedildi.

Pirazolin bileşiklerinin sentezi için standart prosedür.

İlgili α,β -doymamış aldehit bileşikleri (1.0 mmol) alınarak 30 mL EtOH içerisinde çözüldü. Bunu takiben reaksiyon ortamına 4-sülfamoilfenil hidrazin hidroklorür veya fenilhidrazin (1.0 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı yağ banyosu içerisinde yerleştirildi ve reaksiyon EtOH içerisinde gece boyunca reflüks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek başlangıç bileşiğinin tükendiği görülünce durduruldu ve karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Reaksiyon karışımına 100 mL su ilave edildi ve katı kısım süzgeç kağıdı yardımıyla süzülerek kurutuldu. Ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile EtOAc-hekzan (3:7) karışımı kullanılarak saflaştırıldı.

3-(3-Brom-2,5-dimetoksifenil)-4-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol (19): Bileşik 19 (0.185 g, % 94) katı turuncu renkli olarak elde edildi; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.65 (s, NH, 1H), 3.87 (s, OMe, 3H), 3.81 (s, OMe, 3H), 2.18 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.71 (C), 149.65 (C), 144.77 (C), 142.81 (CH), 135.89 (C), 129.27 (2 x CH), 126.84 (CH), 126.07 (C), 119.96 (CH), 116.02 (CH), 114.29 (C), 112.66 (2 x CH), 110.57 (C), 57.02 (OMe), 56.29 (OMe), 13.62 (CH₃).

4-(5-(3-Brom-2,5-dimetoksifenil)-4-metil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamid (20): Bileşik 20 (0.29 g, % 91) sıvı sarı renkli olarak elde edildi; ¹H NMR (400 MHz, Acetone D₆) δ : 9.68 (s, NH, 1H), 7.67 (s, CH, 1H), 7.60 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (s, CH, 1H), 7.04 (d, AB sisteminin B kısmı $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (s, CH, 1H), 6.59 (s, CH, 1H), 6.17 (s, NH₂, 2H), 3.75 (s, OMe, 3H), 3.70 (s, OMe, 3H), 2.05 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, Acetone D₆) δ : 152.67 (C), 150.57 (C), 149.22 (C), 145.62 (CH), 136.51 (C), 134.69 (C), 128.83 (CH), 128.72 (2 x CH), 126.44 (C), 116.87 (CH), 115.04 (CH), 112.32 (2 x CH), 111.17 (C), 57.20 (OMe), 56.71 (OMe), 13.66 (CH₃).

3-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)-4-metil-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol (21): Bileşik 21 (0.116 g, % 93) elde edildi; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (s, NH, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.88 (s, OMe, 3H), 3.86 (s, OMe, 3H), 2.10 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.98 (C), 146.67 (C), 144.63 (C), 141.66 (CH), 136.54 (C), 134.61 (C), 132.16 (CH), 129.30 (2 x CH), 121.84 (C), 120.14 (CH), 117.61 (C), 113.60 (CH), 112.71 (2 x CH), 60.64 (OMe), 56.29 (OMe), 13.42 (CH₃); LC-MS-QTOF: Teorik m/z: [M+H]⁺ 452.9813; Bulunan m/z: [M+H]⁺: 452.9875.

4-(4-Metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamid (22): Bileşik 22 (0.24 g, % 93) katı sarı renkli olarak elde edildi; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.68 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, AB sisteminin B kısmı $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.31 (bs, 1H), 5.06 (d, CHN, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.77 (s, NH₂, 2H), 3.82 (s, 3 x OMe, 9H), 3.73-3.68 (m, CH, 1H), 0.83 (d, CH₃, $J = 7.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 153.68 (C), 147.90 (2 x C),

147.33 (CH), 137.55 (CH), 131.16 (CH), 130.70 (CH), 127.93 (2 x CH), 112.93 (2 x CH), 66.08 (CHN), 60.88 (OMe), 56.20 (2 x OMe), 46.38 (CH), 13.00 (CH₃).

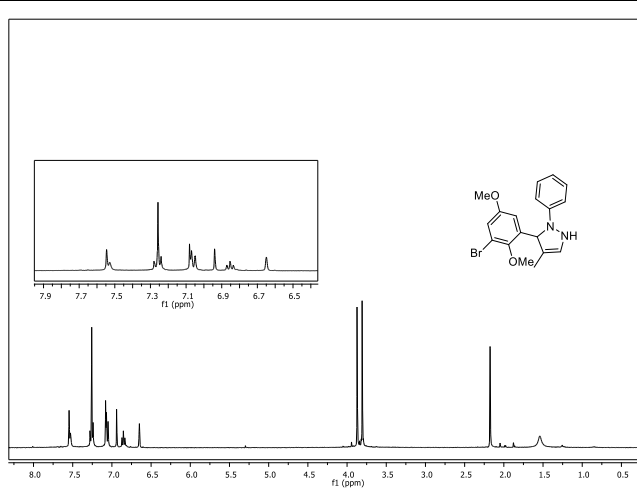
Pirazolin bileşiklerinin DDQ ile yükseltgeme tepkimesi için standart prosedür: Sentezlenen pirazolin bileşiği (1.0 mmol) alınarak 70 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına DDQ (2.0 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek başlangıç bileşiğinin tükendiği görülünce durduruldu. Ürün karışımı % 2 lik 200 mL NaOH çözeltisi ile yıkandı ve CH₂Cl₂(2 x 40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzülme ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Yükseltgenmiş ürünler saf olarak elde edildi.

5-(3-Brom-2,5-dimetoksifenil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol (23): Bileşik **23** (0.07 g, % 78) katı turuncu renkli olarak elde edildi; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 (s, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.76 (s, OMe, 3H), 3.40 (s, OMe, 3H), 2.05 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.30 (C), 149.98 (C), 140.94 (CH), 140.81 (C), 135.97 (C), 128.62 (2 x CH), 126.67 (CH), 123.46 (2 x CH), 119.40 (C), 117.27 (C), 117.02 (CH), 115.11 (CH), 112.44 (C), 56.85 (OMe), 55.80 (OMe), 9.11 (CH₃).

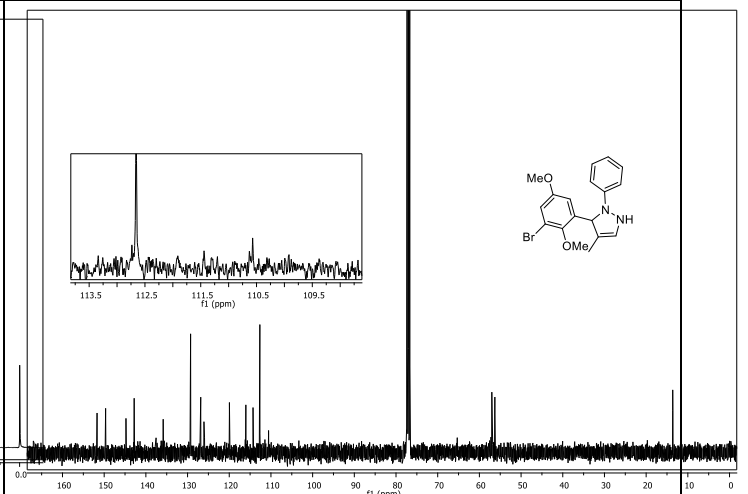
4-(4-Metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1H-pirazol-1-il)benzensulfonamid (24): Bileşik **24** (0.08 g, % 80) sıvı kahve renkli olarak elde edildi; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (s, CHN, 1H), 7.41 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.7 Hz, 2H), 6.37 (s, Aromatik, 2H), 4.89 (bs, NH₂, 2H), 3.92 (s, OMe, 3H), 3.72 (s, 2xOMe, 6H), 2.12 (s, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.46 (CHN), 143.37 (C), 142.21 (C), 140.23 (C), 139.79 (C), 138.33 (C), 127.18 (2xCH₂), 125.18 (C), 124.03 (2 x CH₂), 117.62 (C), 107.08 (2 x CH₂), 61.01 (OMe), 56.20 (2xOMe), 9.12 (CH₃).

N-((4-(4-Metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1H-pirazol-1-il)fenil)sülfonoil)propionamid (25) bileşiğinin sentezi: Pirazol bileşiği (1.0 mmol) alınarak 20 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına Et₃N (1.1 mmol) ilave edildi ve 10 dk karıştırıldı. Tepkime karışımına propiyonik anhidrit (1.1 mmol) ilave edildi ve reaksiyona 24 saat devam edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek başlangıç bileşiğinin tükendiği görülünce durduruldu. Ürün karışımı % 1 lik 5 mL HCl çözeltisi ile yıkandı ve CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzülme ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün preparatif ince tabaka kromatografisi ile EtOAc/hekzan karışımı kullanılarak saflaştırıldı.

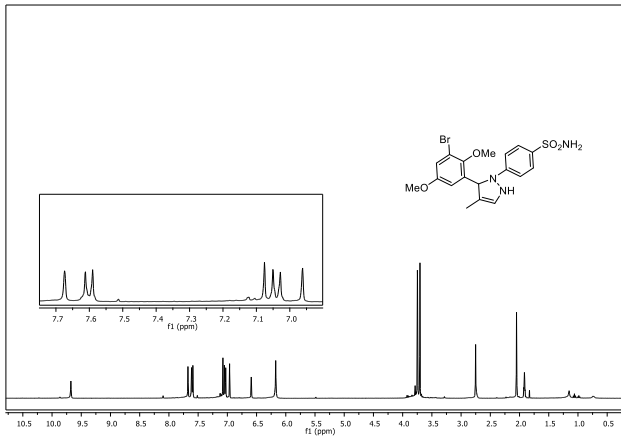
Bileşik **25** (0.1 g, % 88) sıvı turuncu renkli olarak elde edildi; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (bs, NH, 1H), 7.96 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 11.0 Hz, 2H), 7.64 (s, CHN, 1H), 7.45 (d, AB sisteminin B kısmı J = 11.0 Hz, 2H), 6.37 (s, aromatik, 2H), 3.90 (s, OMe, 3H), 3.72 (s, 2xOMe, 6H), 2.25 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (s, CH₃, 3H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC-MS-QTOF: Teorik m/z: [M+H]⁺ 460.1542; Bulunan m/z [M+H]⁺ 460.1579.



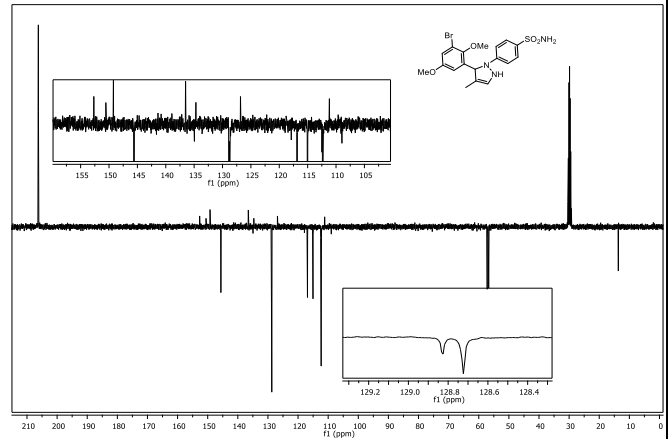
Bileşik 19'a ait $^1\text{H-NMR}$ ve Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



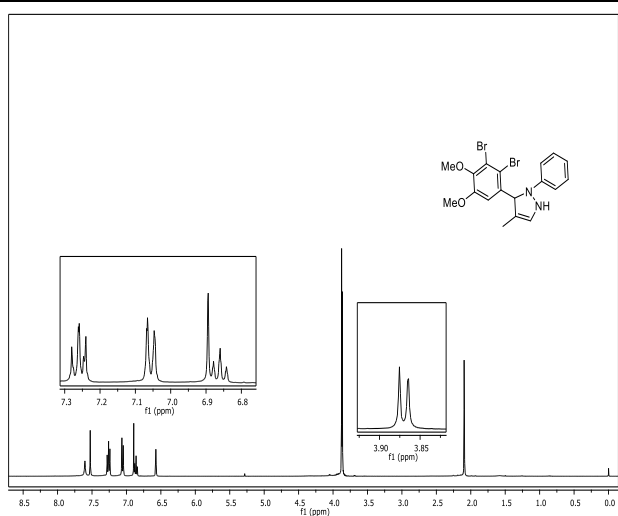
Bileşik 19'a ait $^{13}\text{C-NMR}$ ve Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



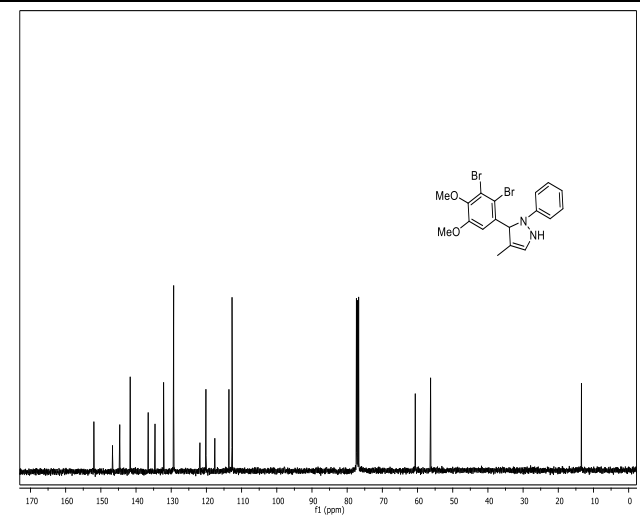
Bileşik 20'ye ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz, Aseton D_6).



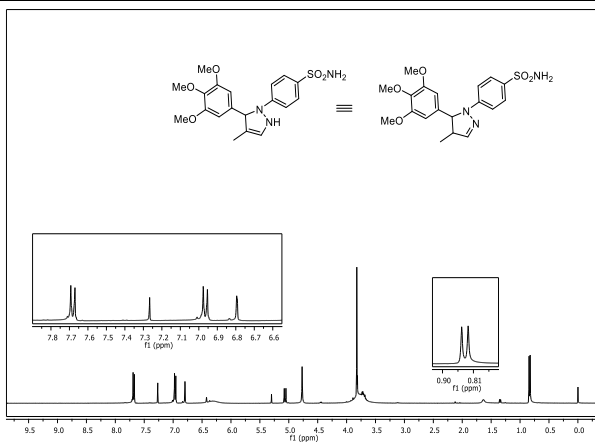
Bileşik 20'ye ait $^{13}\text{C-APT}$ Spektrumu (400 MHz, Aseton D_6).



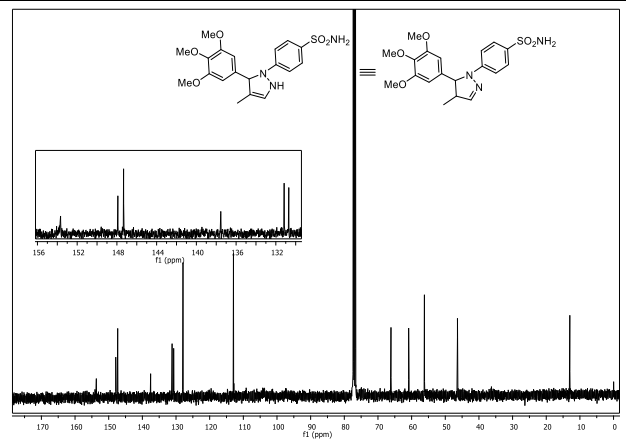
Bileşik 21'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



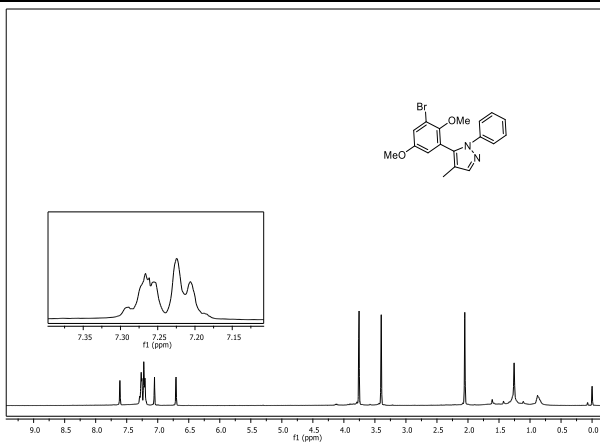
Bileşik 21'e ait $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



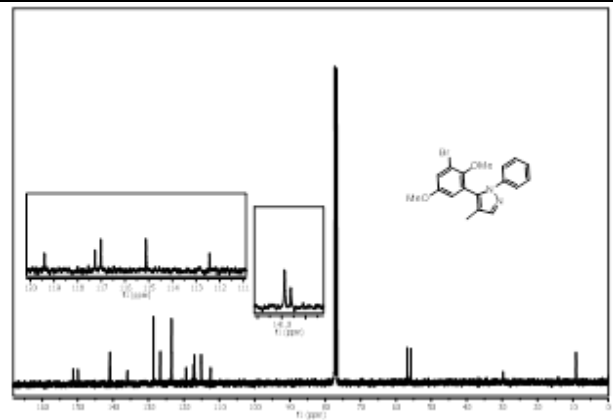
Bileşik 22'ye ait ^1H -NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



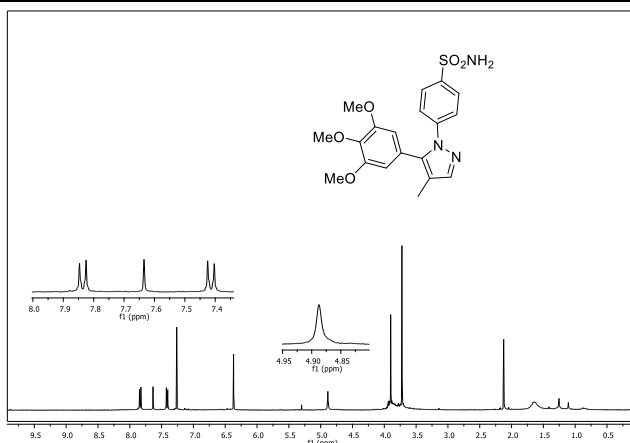
Bileşik 22'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



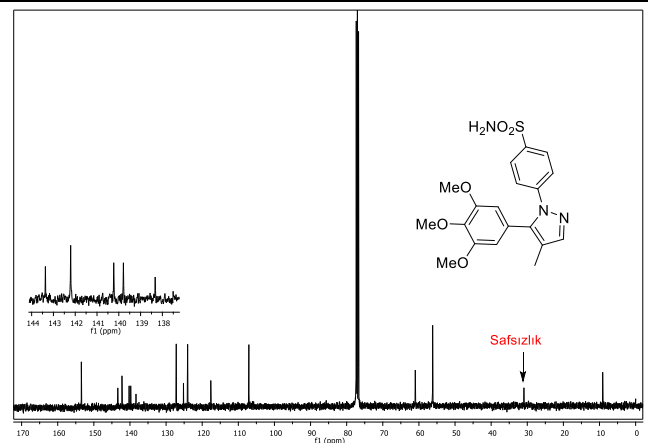
Bileşik 23'e ait ^1H -NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



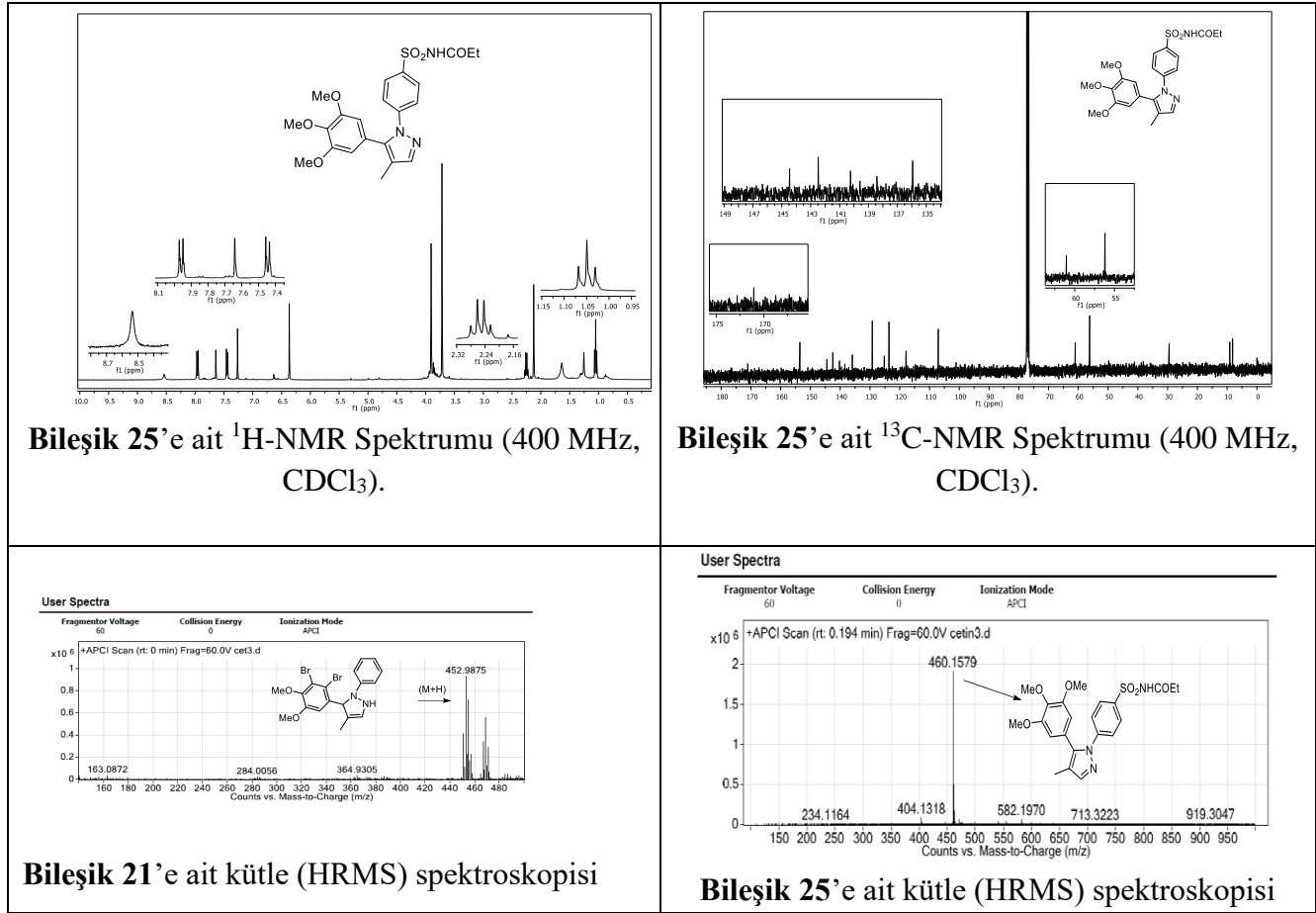
Bileşik 23'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



Bileşik 24'e ait ^1H -NMR ve Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).

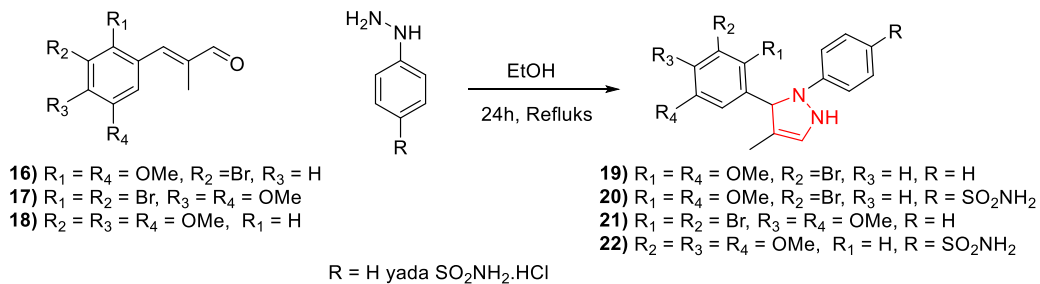


Bileşik 24'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



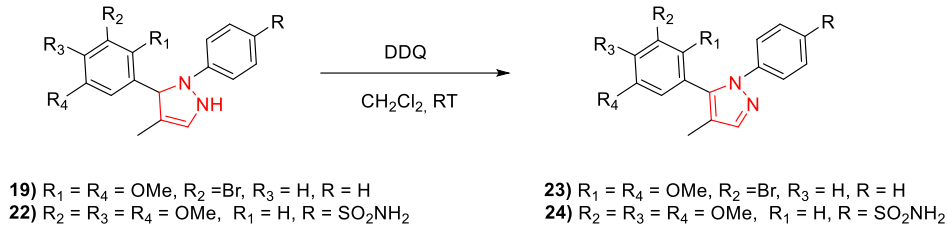
BULGULAR VE TARTIŞMA

Pirazol ve sülfonamid bileşiklerinin önemli derecede biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı bu çalışmada bu iki iskelet yapısını da içeren yeni bileşiklerin sentezleri amaçlandı. İlgili pirazol bileşiklerinin sentezi için öncelikle ilgili α,β -doymamış aldehit bileşikleri (**16-18**) literatürde bilinen yöntemlere göre sentezlendi (Ning ve ark., 2013; Wijtmans ve ark., 2012). Daha sonra **16-18** nolu bileşiklerin 4-sülfamoilfenil hidrazin hidroklorür veya fenilhidrazin ile katılma tepkimeleri bilinen yöntemlere göre (Pal ve ark., 2003) yapıldı ve tepkimeler sonucunda ilgili pirazolin bileşikleri (**19-22**) sentezlendi (Şema 8). Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yapı ile uyumludur.

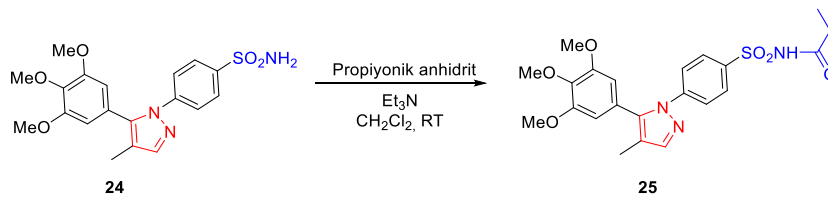


Şema 8: Pirazolin bileşikleri **19-22**'in sentezleri.

19 ve **22** numaralı bileşiklerin CH₂Cl₂ içerisinde oda sıcaklığında 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) ile bilinen yöntemlere göre (Jagerovic ve ark., 2002; Wang ve ark., 2014) yükseltgenme tepkimeleri yapıldı ve ilgili pirazol bileşikleri **23** ve **24** sentezlendi.

Şema 9: Pirazolin bileşikleri **19** ve **22**'nin DDQ ile tepkimesi.

Aynı zamanda, bileşik **24**'ün de Et₃N varlığında propiyonik anhidrit ile tepkimesinden bileşik **25**'in sentezi gerçekleştirildi (Şema 10).

Şema 10: Bileşik **25**'in sentezi.

SONUÇ

Bu çalışmada, biyolojik olarak aktivite gösterebilecek 7 yeni Celecoxib türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerden **19**, **21** ve **23** Celecoxib'deki SO₂NH₂ grubunun yerine H atomu taşımaktadır. Bileşikler **20**, **22** ve **24** Celecoxib ile aynı gruplara sahiptir. Bileşik **25** de ise Parecoxib bileşiğinde mevcut olan NHCOEt grubu bulunmaktadır. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin önemli derecede biyolojik aktivite gösterebilecekleri düşünüldüğünden dolayı onların sentezleri literatüre kazandırılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Katkılarından dolayı bu kuruma teşekkürlerimi sunarım.

Çıkar Çatışması

Makaleye ait çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Yazar Katkısı

Makalenin planlanması, yürütülmesi ve yazılması makale tek yazarı olarak tarafımda yapıldığı beyan ederim.

KAYNAKLAR

- Abbate F, Casini A, Owa T, Scozzafava A, Supuran CT, 2004. Carbonic anhydrase inhibitors: E7070, a sulfonamide anticancer agent, potently inhibits cytosolic isozymes I and II, and transmembrane, tumor-associated isozyme IX. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (1): 217-223.
- Abdel-Aziz HA, El-Zahabi HS, Dawood KM, 2010. Microwave-assisted synthesis and in-vitro anti-tumor activity of 1,3,4-triaryl-5-N-arylpiperazine-carboxamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (6): 2427-32.

- Bayrak C, Senol H, Sırtbası S, Menzek A, Sahin E, 2018. Synthesis and rearrangement reactions of 1,4-dihydrospiro[1,4-methanonaphthalene-9,1'-cyclopropane] derivatives. *Tetrahedron*, 74(40): 5839-5849.
- Blobaum AL, Marnett LJ, 2007. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (7): 1425-1441.
- Brown JR, DuBois RN, 2005. COX-2: A molecular target for colorectal cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology*, 23 (12): 2840-2855.
- Chen L, Teng W, Geng XL, Zhu YF, Guan YH, Fan X, 2017. Facile synthesis of indene and fluorene derivatives through AlCl₃-catalyzed cyclization of in situ formed iminium ions. *Applied Organometallic Chemistry*, 31 (12): e3863.
- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, Dubois RN, 1994. Up-Regulation of Cyclooxygenase-2 Gene-Expression in Human Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 107 (4): 1183-1188.
- Faidallah HM, Al-Saadi MS, Rostom SAF, Fahmy HTY, 2007. Synthesis of some sulfonamides, disubstituted sulfonylureas or thioureas and some structurally related variants. A class of promising antitumor agents. *Medicinal Chemistry Research*, 16 (6): 300-318.
- Gao M, Wang M, Miller KD, Hutchins GD, Zheng QH, 2009. Synthesis of carbon-11 labeled celecoxib derivatives as new candidate PET radioligands for imaging of inflammation. *Appl Radiat Isot*, 67 (11): 2019-24.
- Gogoi P, Gogoi SR, Devi N, Barman P, 2014. Aluminium Chloride-Catalyzed Synthesis of 4-Benzyl Cinnolines from Aryl Hydrazones. *Synthetic Communications*, 44 (8): 1142-1148.
- Hamberg M, Samuelss B, 1973. Detection and Isolation of an Endoperoxide Intermediate in Prostaglandin Biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70 (3): 899-903.
- Husain SS, Szabo IL, Tarnawski AS, 2002. NSAID inhibition of GI cancer growth: Clinical implications and molecular mechanisms of action. *American Journal of Gastroenterology*, 97 (3): 542-553.
- Jagerovic N, Cano C, Elguero J, Goya P, Callado LF, Meana JJ, Giron R, Abalo R, Ruiz D, Goicoechea C, Martin MI, 2002. Long-acting fentanyl analogues: Synthesis and pharmacology of N-(1-phenylpyrazolyl)-N-(1-phenylalkyl-4-piperidyl)propanamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10 (3): 817-827.
- Kamal A, Reddy VS, Shaik AB, Kumar GB, Vishnuvardhan MVPS, Polepalli S, Jain N, 2015. Synthesis of (Z)-(arylamino)-pyrazolyl/isoxazolyl-2-propenones as tubulin targeting anticancer agents and apoptotic inducers. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13 (11): 3416-3431.
- Kashiwa M, Kuwata Y, Sonoda M, Tanimori S, 2016. Oxone-mediated facile access to substituted pyrazoles. *Tetrahedron*, 72 (2): 304-311.
- Ma Y, Liang S, Zhang Y, Yang D, Wang, R, 2018. Development of anti-fungal pesticides from protein kinase inhibitor-based anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 148, 349-358.
- Nagarapu L, Mateti J, Gaikwad HK, Bantu R, Sheeba Rani M, Prameela Subhashini NJ, 2011. Synthesis and anti-inflammatory activity of some novel 3-phenyl-N-[3-(4-phenylpiperazin-1yl)propyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (14): 4138-40.
- Ning XL, Guo Y, Ma XY, Zhu RZ, Tian C, Wang XW, Ma ZZ, Zhang ZL, Liu JY, 2013. Synthesis and neuroprotective effect of E-3,4-dihydroxy styryl aralkyl ketones derivatives against oxidative stress and inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (13): 3700-3703.
- Nugteren DH, Hazelhof E, 1973. Isolation and Properties of Intermediates in Prostaglandin Biosynthesis. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 326 (3): 448-461.
- Pal M, Madan M, Padakanti S, Pattabiraman VR, Kalleda S, Vanguri A, Mullangi R, Mamidi NVSR, Casturi SR, Malde A, Gopalakrishnan B, Yeleswarapu KR, 2003. Synthesis and cyclooxygenase-2 inhibiting property of 1,5-diarylpyrazoles with substituted benzenesulfonamide moiety as pharmacophore: Preparation of sodium salt for injectable formulation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (19): 3975-3984.
- Pal P, Jana N, Nanda S, 2014. Asymmetric total synthesis of paecilomycin E, 10'-epi-paecilomycin E and 6'-epi-cochliomycin C. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12 (41): 8257-74.

- Senol H, Bayrak C, Menzek A, Sahin E, Karakus M, 2016. Cycloaddition reaction of spiro[2.4]hepta-4,6-dien-1-ylmethanol and PTAD: a new rearrangement. *Tetrahedron*, 72(20): 2587-2592.
- Sharshira EM, Hamada NM, 2012. Synthesis and antimicrobial evaluation of some pyrazole derivatives. *Molecules*, 17 (5): 4962-71.
- Shaw AY, Liao HH, Lu PJ, Yang CN, Lee CH, Chen JY, Xu Z, Flynn G, 2010. 3,5-Diaryl-1H-pyrazole as a molecular scaffold for the synthesis of apoptosis-inducing agents. *Bioorg Med Chem*, 18 (9): 3270-8.
- Shingare RM, Patil YS, Sangshetti JN, Patil RB, Rajani DP, Rajani SD, Madje BR, 2018. Benzene sulfonamide pyrazole thio-oxadiazole hybrid as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Research on Chemical Intermediates*, 44 (7): 4437-4453.
- Wang ZL, Li HL, Ge LS, An XL, Zhang ZG, Luo X, Fossey JS, Deng WP, 2014. DDQ-mediated oxidative coupling: an approach to 2,3-dicyanofuran (thiophene). *J Org Chem*, 79 (3): 1156-65.
- Wijtmans M, Maussang D, Sirci F, Scholten DJ, Canals M, Mujic-Delic A, Chong M, Chatalic KL, Custers H, Janssen E, de Graaf C, Smit MJ, de Esch IJ, Leurs R, 2012. Synthesis, modeling and functional activity of substituted styrene-amides as small-molecule CXCR7 agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 184-92.
- Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL, 1991. Expression of a Mitogen-Responsive Gene Encoding Prostaglandin Synthase Is Regulated by Messenger-Rna Splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88 (7): 2692-2696.
- Zhang J, Shen B, Lin A, 2007. Novel strategies for inhibition of the p38 MAPK pathway. *Trends Pharmacol Sci*, 28 (6): 286-95.
- Zhang X, Kang J, Niu P, Wu J, Yu W, Chang J, 2014. I₂-mediated oxidative C-N bond formation for metal-free one-pot synthesis of di-, tri-, and tetrasubstituted pyrazoles from alpha,beta-unsaturated aldehydes/ketones and hydrazines. *J Org Chem*, 79 (21): 10170-8.
- Zhou HB, Carlson KE, Stossi F, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, 2009. Analogs of methyl-piperidinopyrazole (MPP): antiestrogens with estrogen receptor alpha selective activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (1): 108-10.