

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2,5-DİMETİLFENİLHİDRAZİN'İN BAZI 2,3-FURANDİONLARLA
REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: ADNAN ÇETİN
DANIŞMAN: DOÇ. DR. İSHAK BİLDİRİCİ

VAN-2013

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2,5-DİMETİLFENİLHİDRAZİN'İN BAZI 2,3-FURANDİONLARLA
REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: ADNAN ÇETİN

VAN-2013

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme başkanlığı tarafından 2011-FBE-D006 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ danışmanlığında, Adnan ÇETİN tarafından sunulan ‘‘**2,5-DİMETİLFENİLHİDRAZİN'İN BAZI 2,3-FURANDİONLARLA REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**’’ isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili hükümleri gereğince 03/07/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:	İmza:
Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN	
Üye:	İmza:
Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ	
Üye:	İmza:
Doç. Dr. Esvet AKBAŞ	
Üye:	İmza:
Doç. Dr. Hasan GENÇ	
Üye:	İmza:
Yrd. Doç. Dr. İsrail Tozlu	

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

.....

Enstitü

Müdür

ÖZET

2,5-DİMETİLFENİLHİDRAZİN'İN BAZI 2,3-FURANDİONLARLA REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

ÇETİN, Adnan

Doktora Tezi, Organik Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ

Temmuz 2013, 370 Sayfa

Bu çalışmada, 4-Benzoil-5-Fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-Pirazol-3-Karboksilik Asit ve 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksilik asidin sentezleri gerçekleştirildi. Sentezlenen iki adet pirazol-3-karboksilik asit türevlerinin çeşitli N- ve O- uçlu nükleofillere karşı kimyasal davranışları araştırıldı. Sentezlenen asitlerin SOCl₂ ile reaksiyonu sonucunda pirazol-3-klorokarbonil bileşikleri elde edildi. Bu klorokarbonil bileşikleri çeşitli alkol, amin, üre ve hidrazinlerle etkileştirilerek sırasıyla; ester, amid, üreid ve pirazolo-piridazin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3-Karboksilik asitten elde edilen ve ester grubu ihtiva eden pirazol hidroliz edilerek iki uçlu pirazol-3,4-dikarboksilik asit bileşiği elde edilerek çeşitli reaktiflerle etkileştirilerek bir dizi yeni türevlerin sentezleri gerçekleştirildi ve ayrıca da bu bileşiğin farklı reaktif ve reaksiyonlara karşı davranışları incelendi.

Anahtar Kelimeler: Halkalı Okzalik Bileşikleri, Pirazol, Pirazol karboksilik asitler, Hidrazin.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE REACTIONS OF 2,5-DIMETHYL-PHENYLHYDRAZINE WITH SOME 2,3-FURANDIONES

ÇETİN, Adnan

Ph.D. Thesis, Organic Chemistry Section

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ

July 2013, 370 Pages

In this study, synthesis of 4-Benzoyl-5-Phenyl-1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid and 1-(2,5-dimethylphenyl)-4-(ethoxycarbonyl)-5-phenyl 1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid were carried out. Various N- and O- terminal nucleophiles towards chemical behavior were researched, which synthesized of two pyrazole-3-carboxylic acids. Pyrazolo-3-chlorocarbonyl compounds were obtained by the reaction of synthesized acids with SOCl₂. These chlorocarbonyl compounds were activated with various alcohols, amines ureas and hydrazines thereby ester, amide, ureide and pyrazole pyridazine derivatives obtained respectively.

Hydrolyses of pyrazole which also contains ester group, obtained from 1-(2,5-dimethylphenyl)-4-(ethoxycarbonyl)-5-phenyl 1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid that two sided pyrazole-3,4-dycarboxilate acid was obtained and it was carried out to a series of new derivatives synthesis by the interaction various reagents and also the behaviors of this compound to different reagents and reactions were examined.

Keywords: Oxalic cyclic compounds, pyrazole, pyrazole carboxylic acids, hydrazine.

ÖN SÖZ

Çalışmalarım sırasında her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. İshak BİLDİRİCİ'ye en içten sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel ve teorik çalışmalarımda desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Y.Y.Ü. Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Esvet AKBAŞ'a ve Doç. Dr. Hasan GENÇ'e teşekkür ederim.

NMR analizlerinin alınmasında yardımları olan Dicle Üniversitesi Kimya Bölümünden Sayın Dr. Cezmi Kayan'a, bu aşamaya kadar olan bu süreçte üzerimde emeği olan bütün hocalarıma ve iş arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na (Proje no:2011-FBE-D006) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli anne ve babama, bu tez çalışmamda bir an olsun desteğini esirgemeyen hoşgörülü eşime ve biricik çocuklarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Adnan ÇETİN

02 Temmuz 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xviii
EKLER DİZİNİ	xix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
1. GİRİŞ	1
1.1. Furan Kimyası.....	1
1.2. 2,3- Furandion Kimyası	5
1.3. 17 ve 18 Bileşiğinin reaksiyonları	7
1.3.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklo katılmalar	8
1.3.2. Direkt Siklokatılmalar	10
1.3.3. 17 ve 18 bileşiğinin nükleofillerle verdiği reaksiyonlar	12
1.3.4. Fotokimyasal reaksiyonlar	21
1.4. Pirazol Kimyası.....	22
1.5. Pirazol Türevlerinin Sentezi	23
1.6. Pirazollerin Biyolojik Etkileri.....	57
1.7. Pirazol Türevlerin Metal Kompleksleri.....	67
2. MATERYAL VE YÖNTEM	71
2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	71
2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar	71
2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar.....	72
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	73
3.1. 1-Benziliden-2-(2,5-dimetilfenil)Hidrazin (269)	73
3.2. 4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksilik Asid (270)	73
3.3. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-il-(fenil)metanon (271)	74
3.4. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karbonil Klorür (272)	75
3.5. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4,6-trifenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (273).....	75
3.6. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4-difenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (274)	76

3.7. 2,6-bis(2,5-dimetilfenil)-3,4-difenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (275).....	77
3.8. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(3,4-dimetilfenil)-3,4-difenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (276).....	77
3.9. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(2,4-dinitrofenil)-3,4-difenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (277).....	78
3.10. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4-difenil-6-(2,4,6-triklorofenil)-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4 <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (278).....	79
3.11. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4-difenil-6-(4-(triflorometil)fenil)-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (279).....	79
3.12. Metil 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksilat (280).....	80
3.13. Etil 4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksilat (281)	81
3.14. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksiamit (282) ...	82
3.15. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)- <i>N</i> ,5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksiamit (283)	83
3.16. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karbonitril (284).....	84
3.17. 4-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksiamit) Benzen Sülfonik Asit (285).....	84
3.18. 4-(2-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karbonil)-Hidrazinil) Benzen Sülfonik Asit (286).....	85
3.19. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karbonil) Üre (287).....	86
3.20. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karbonil)-3-metilüre (288).....	87
3.21. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karbonil)-3 Fenilüre (289).....	87
3.22. 4-Benzoil-1-(2-Karboksi-5-Metilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksilik asid (290).....	88
3.23. 1-(2,5-Dimetilfenil)-4-(Etoksikarbonil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-Karboksilikasid (291).....	89
3.24. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (292).....	89
3.25. Etil 3-(Klorokarbonil)-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (293).....	90
3.26. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3,6-Difenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (294).....	91
3.27. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (295).....	92
3.28. 2,6-Bis(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (296).....	92

3.29. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(3,4-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (297).....	93
3.30. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-6-(4-(Triflorometil)fenil)-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (298).....	94
3.31. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-6-(2,4,6-triklorofenil)-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (299).....	94
3.32. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(2,4-Nitrofenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[3,4- <i>d</i>]Piridazin-7(6 <i>H</i>)-on (300).....	95
3.33. 4-Etil 3-Metil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksilat (301).....	96
3.34. Dietil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksilat (302).....	97
3.35. Etil 3-Karbonil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (303).....	97
3.36. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-3-(Etilkarbonil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (304).....	98
3.37. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-3-(Karbonoil)-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (305).....	99
3.38. Etil 3-Siyano-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (306).....	100
3.39. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-3-(Üreidkarbonil)-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (307).....	100
3.40. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-3-((3-Metilüreid)karbonil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (308).....	101
3.41. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-3-((3-Etilüreid)karbonil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilat (309).....	102
3.42. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksilik Asit (310)	103
3.43. Dimetil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksilat (311) ..	104
3.44. Dietil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksilat (312)	104
3.43. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid (313)	105
3.44. <i>N</i> ³ , <i>N</i> ⁴ -Dikarbomoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-dikarbosiamid (314).....	106
3.45. 1-(2,5-Dimetilfenil)- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ⁴ -metil(karbonoil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-dikarbosiamid (315).....	107
3.46. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksamid (316)	107
3.47. 1-(2,5-Dimetilfenil)- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ⁴ -Dietil-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksiamid (317).....	108
3.48. 1-(2,5-Dimetilfenil)- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ⁴ ,5-Trifenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarboksamid (318).....	109
3.49. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-diil)-(bisfenilmetanon) (319) .	110

3.50. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3,4-Dikarbonitril (320).....	111
3.51. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-4-Karboksilik Asid (321)	111
3.52. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-5,6-Dihidro-2 <i>H</i> -Pirazolo[4,3- <i>d</i>]piridazin-4,7- dion (322).....	112
3.53. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4,7-Trifenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[4,3- <i>d</i>]piridazin (323).....	113
3.54. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-2 <i>H</i> -Pirazolo[4,3- <i>d</i>]Piridazin-4,7-Diamin (324).....	114
3.55.1-4-Asetil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-il-)-3-(2-Hidroksi-5- metilfenil)-propan-1,3-dion (325)	114
3.56.2-(4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-il-)-7-Metil-4- <i>H</i> - Chromen-4-on (326).....	115
3.57. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-2 <i>H</i> -Furo[3,4- <i>c</i>]Pirazol-4,6-dion (327).....	116
3.58. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenilpirolo[3,4- <i>c</i>]Pirazol-4,6(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (328)....	116
3.59. 2-(2,5-Dimetilfenil)-5-Etil-3-Fenilpirolo[3,4- <i>c</i>]Pirazol-4,6(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (329).....	117
3.60. 2-(2,5-dimetilfenil)-3,4-difenilpirazolo[4,3- <i>d</i>][1,2]oxozin-7(2 <i>H</i>)-on (330).	118
3.61.4-Benzoil-1-1(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-karbonilizotiyosiyanat (331)	118
3.62. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-karbonil)-tioüre (332)	119
3.63. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -Pirazol-3-karbonil)-3-etil tioüre (333)	120
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	121
4.1. Pirazol-3-karboksilik asitlerin sentezi	121
4.2. Pirazol-3,4-Dikarboksilik Asit Sentezlenmesi.....	131
4.3. Pirazolo-piridazin sentezi	136
5. SONUÇ	142
KAYNAKLAR.....	148
EKLER.....	169
ÖZGEÇMİŞ	370

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Pirazol.....	22
Şekil 1.2. Bazı önemli sentetik pirazol yapıları.....	59
Şekil 1.3. dipirazolino-4,4'-ditiyokarbamat	60
Şekil 1.4. 4-[(N,N-d, süstitüe tiyokarbamoiltiyo)açıl]antipirin	60
Şekil 1.5. Aktif bölgeye sahip yapılar.....	60
Şekil 1.6. Süstitüe pirazolin yapıları	62
Şekil 1.7. Azo köprülü çift çekirdek platinyum (II) kompleksi	63
Şekil 1.8. Dehidrorotate dehidrojenaz, fosfodiesteraz5 ve pirazolo[1,5]piridin yapısı ..	64
Şekil 1.9. Bis(triflorometil) pirazol ve Kannabinoid Reseptör Antagonist	64
Şekil 1.10. 20-hidroksi-5,8,11,14-eicosatetraenoic asit ve Fipronil yapısı.....	65
Şekil 1.11. ¹ H-pirazol-4-il yapısı	65
Şekil 1.12. 1-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1H-pirazol-3-karboksilik asit hidrazit yapısı....	66
Şekil 1.13. Pirazoldion yapısı.....	67
Şekil 1.14. N-arilpirazol yapısı.....	67
Şekil 1.15. Bis-pirazol yapısına sahip ligand- Pd kompleksi.	68
Şekil 1.16. Hidrotris(pirazol-1-il)borat ligand-metal kompleksi.....	69
Şekil 1.17. Süstitüe pirazol ligand-metal kompleksi	69
Şekil 1.18. Süstitüe pirazol ligand-metal kompleksi	69
Şekil 1.19. Süstitüe pirazol ligand-Pd kompleksleri.....	70
Şekil 4.1.2,3-furandion bileşikleri	124
Şekil 1. 269 nolu bileşiğin IR Spektrumu	170
Şekil 2. 269 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	171
Şekil 3. 270 nolu bileşiğin IR Spektrumu	172
Şekil 4. 270 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	173
Şekil 5. 270 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	174
Şekil 6. 271 nolu bileşiğin IR Spektrumu	175
Şekil 7. 271 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	176
Şekil 8. 271 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	177
Şekil 9. 271 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu	178
Şekil 10. 272 nolu bileşiğin IR Spektrumu	179
Şekil 11. 272 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	180
Şekil 12. 272 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	181
Şekil 13. 273 nolu bileşiğin IR Spektrumu	182
Şekil 14. 273 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	183
Şekil 15. 273 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	184
Şekil 16. 274 nolu bileşiğin IR Spektrumu	185
Şekil 17. 274 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	186
Şekil 18. 274 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	187
Şekil 19. 275 nolu bileşiğin IR Spektrumu	188
Şekil 20. 275 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	189
Şekil 21. 275 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	190
Şekil 22. 276 nolu bileşiğin IR Spektrumu	191

Şekil 23. 276 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	192
Şekil 24. 276 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	193
Şekil 25. 277 nolu bileşiğin IR Spektrumu	194
Şekil 26. 277 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	195
Şekil 27. 278 nolu bileşiğin IR Spektrumu	196
Şekil 28. 278 nolu ¹³ C NMR Spektrumu	197
Şekil 29. 279 nolu bileşiğin IR Spektrumu	198
Şekil 30. 279 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	199
Şekil 31. 280 nolu bileşiğin IR Spektrumu	200
Şekil 32. 280 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	201
Şekil 33. 280 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	202
Şekil 34. 280 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu	203
Şekil 35. 281 nolu bileşiğin IR Spektrumu	204
Şekil 36. 281 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	205
Şekil 37. 281 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	206
Şekil 38. 281 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu	207
Şekil 39. 282 nolu bileşiğin IR Spektrumu	208
Şekil 40. 282 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	209
Şekil 41. 282 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	210
Şekil 42. 282 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu	211
Şekil 43. 283 nolu bileşiğin IR Spektrumu	212
Şekil 44. 283 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	213
Şekil 45. 283 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	214
Şekil 46. 284 nolu bileşiğin IR Spektrumu	215
Şekil 47. 284 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	216
Şekil 48. 284 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	217
Şekil 49. 285 nolu bileşiğin IR Spektrumu	218
Şekil 50. 285 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	219
Şekil 51. 285 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	220
Şekil 52. 286 nolu bileşiğin IR Spektrumu	221
Şekil 53. 286 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	222
Şekil 54. 286 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	223
Şekil 55. 286 nolu bileşiğin Mass Spektrumu	224
Şekil 56. 287 nolu bileşiğin IR Spektrumu	225
Şekil 57. 287 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	226
Şekil 58. 287 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	227
Şekil 59. 287 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu	228
Şekil 60. 288 nolu bileşiğin IR Spektrumu	229
Şekil 61. 288 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	230
Şekil 62. 288 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	231
Şekil 63. 289 nolu bileşiğin IR Spektrumu	232
Şekil 64. 289 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	233
Şekil 65. 290 nolu bileşiğin IR Spektrumu	234
Şekil 66. 290 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	235
Şekil 67. 290 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	236
Şekil 68. 291 nolu bileşiğin IR Spektrumu	237
Şekil 69. 291 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	238

Şekil 70. 291 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	239
Şekil 71. 292 nolu bileşiğin IR Spektrumu	240
Şekil 72. 292 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	241
Şekil 73. 292 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	242
Şekil 74. 293 nolu bileşiğin IR Spektrumu	243
Şekil 75. 293 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	244
Şekil 76. 293 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	245
Şekil 77. 294 nolu bileşiğin IR Spektrumu	246
Şekil 78. 294 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	247
Şekil 79. 294 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	248
Şekil 80. 295 nolu bileşiğin IR Spektrumu	249
Şekil 81. 295 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	250
Şekil 82. 295 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	251
Şekil 83. 296 nolu bileşiğin IR Spektrumu	252
Şekil 84. 296 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	253
Şekil 85. 296 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	254
Şekil 86. 297 nolu bileşiğin IR Spektrumu	255
Şekil 87. 297 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	256
Şekil 88. 297 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	257
Şekil 89. 298 nolu bileşiğin IR Spektrumu	258
Şekil 90. 298 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	259
Şekil 91. 299 nolu bileşiğin IR Spektrumu	260
Şekil 92. 299 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	261
Şekil 93. 300 nolu bileşiğin IR Spektrumu	262
Şekil 94. 300 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	263
Şekil 95. 301 nolu bileşiğin IR Spektrumu	264
Şekil 96. 301 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	265
Şekil 97. 301 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	266
Şekil 98. 302 nolu bileşiğin IR Spektrumu	267
Şekil 99. 302 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	268
Şekil 100. 302 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	269
Şekil 101. 303 nolu bileşiğin IR Spektrumu	270
Şekil 102. 303 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	271
Şekil 103. 303 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	272
Şekil 104. 304 nolu bileşiğin IR Spektrumu	273
Şekil 105. 304 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	274
Şekil 106. 304 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	275
Şekil 107. 305 nolu bileşiğin IR Spektrumu	276
Şekil 108. 305 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	277
Şekil 109. 306 nolu bileşiğin IR Spektrumu	278
Şekil 110. 306 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	279
Şekil 111. 306 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	280
Şekil 112. 307 nolu bileşiğin IR Spektrumu	281
Şekil 113. 307 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	282
Şekil 114. 307 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	283
Şekil 115. 308 nolu bileşiğin IR Spektrumu	284
Şekil 116. 308 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	285

Şekil 117. 308 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	286
Şekil 118. 309 nolu bileşiğin IR Spektrumu	287
Şekil 119. 309 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	288
Şekil 120. 309 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	289
Şekil 121. 310 nolu bileşiğin IR Spektrumu	290
Şekil 122. 310 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	291
Şekil 123. 310 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	292
Şekil 124. 311 nolu bileşiğin IR Spektrumu	293
Şekil 125. 311 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	294
Şekil 126. 311 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	295
Şekil 127. 312 nolu bileşiğin IR Spektrumu	296
Şekil 128. 312 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	297
Şekil 129. 312 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	298
Şekil 130. 313 Bileşiğinin IR Spektrumu	299
Şekil 131. 313 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	300
Şekil 132. 313 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	301
Şekil 133. 313 Bileşiğinin Mass Spektrumu	302
Şekil 134. 314 Bileşiğinin IR Spektrumu	303
Şekil 135. 314 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	304
Şekil 136. 314 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	305
Şekil 137. 315 Bileşiğinin IR Spektrumu	306
Şekil 138. 315 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	307
Şekil 139. 315 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	308
Şekil 140. 316 Bileşiğinin IR Spektrumu	309
Şekil 141. 316 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	310
Şekil 142. 316 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	311
Şekil 143. 317 Bileşiğinin IR Spektrumu	312
Şekil 144. 317 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	313
Şekil 145. 317 nolu bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu	314
Şekil 146. 318 Bileşiğinin IR Spektrumu	315
Şekil 147. 318 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	316
Şekil 148. 319 nolu bileşiğin IR Spektrumu	317
Şekil 149. 319 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	318
Şekil 150. 319 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	319
Şekil 151. 320 nolu bileşiğin IR Spektrumu	320
Şekil 152. 320 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	321
Şekil 153. 320 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	322
Şekil 154. 320 nolu bileşiğin Mass Spektrumu	323
Şekil 155. 321 Bileşiğinin IR Spektrumu	324
Şekil 156. 321 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	325
Şekil 157. 321 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	326
Şekil 158. 322 Bileşiğinin IR Spektrumu	327
Şekil 159. 322 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	328
Şekil 160. 322 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	329
Şekil 161. 322 Bileşiğinin Mass Spektrumu	330
Şekil 162. 323 Bileşiğinin IR Spektrumu	331
Şekil 163. 323 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	332

Şekil 164. 323 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	333
Şekil 165. 323 Bileşiğinin Mass Spektrumu	334
Şekil 166. 324 Bileşiğinin IR Spektrumu	335
Şekil 167. 324 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	336
Şekil 168. 324 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	337
Şekil 169. 325 Bileşiğinin IR Spektrumu	338
Şekil 170. 325 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	339
Şekil 171. 325 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	340
Şekil 172. 325 Bileşiğinin Mass Spektrumu	341
Şekil 173. 326 Bileşiğinin IR Spektrumu	342
Şekil 174. 326 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	343
Şekil 175. 326 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	344
Şekil 176. 326 Bileşiğinin Mass Spektrumu	345
Şekil 177. 327 Bileşiğinin IR Spektrumu	346
Şekil 178. 327 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	347
Şekil 179. 327 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	348
Şekil 180. 327 Bileşiğinin Mass Spektrumu	349
Şekil 181. 328 Bileşiğinin IR Spektrumu	350
Şekil 182. 328 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	351
Şekil 183. 328 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	352
Şekil 184. 328 Bileşiğinin Mass Spektrumu	353
Şekil 185. 329 Bileşiğinin IR Spektrumu	354
Şekil 186. 329 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	355
Şekil 187. 329 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	356
Şekil 188. 329 Bileşiğinin Mass Spektrumu	357
Şekil 189. 330 Bileşiğinin IR Spektrumu	358
Şekil 190. 330 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	359
Şekil 191. 330 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	360
Şekil 192. 331 Bileşiğinin IR Spektrumu	361
Şekil 193. 331 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	362
Şekil 194. 331 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	363
Şekil 195. 332 Bileşiğinin IR Spektrumu	364
Şekil 196. 332 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	365
Şekil 197. 332 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	366
Şekil 198. 333 Bileşiğinin IR Spektrumu	367
Şekil 199. 333 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu.....	368
Şekil 200. 333 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu	369

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1.1. Pirazol sentezi için kullanılan sübstratlar	41
Çizelge 4.1. Pirazol-3-Karboksilat bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri	124
Çizelge 4.2. Pirazol-3-Karboksiamit bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri	125
Çizelge 4.3. Pirazol üreid bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri.....	127
Çizelge 4.4. Pirazol-3,4-Dikarboksilat yapılı bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri....	133
Çizelge 4.5. Pirazol-3,4-dikarboksiamid bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri	134
Çizelge 4.6. Pirazol-3,4-dikarboksiüreid bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri	135
Çizelge 4.7. Sentezlenen bazı substitüe pirazollerin bazı fiziksel özellikleri	139
Çizelge 4.8. Furo[3,4- <i>c</i>]Pirazol-4,6-dion ve Pirolo[3,4- <i>c</i>]Pirazol-4,6(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion türevlerinin bazı fiziksel özellikleri.....	141

EKLER DİZİNİ

	Sayfa
Ek 1. Spektrumlar	184

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

°C: Santigrat derece

Ppm: Milyonda bir kısım

R: Alkil grubu

Pd: Paladyum

Kısaltmalar:

2D-NMR: İki boyutlu nükleer manyetik rezonans

Ar: Aril grubu

CDCl₃: Dötero kloroform

CuI: Bakır İyodür

DMF: Dimetil formamid

DMSO: Dimetilsülfoksit

Et: Etil

EtO: Etoksi

Eter: Dietileter

IR: Infrared

KBr: Potasyum bromür

Me: Metil

MHz: MegaHertz

ml: Mililitre

mmol: Milimol

Et₃N: Trietilamin

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

SOCl₂: Tiyonil Klorür

Ph: Fenil grubu

THF: Tetrahidrofur

TMS: Tetrametilsilan

1. GİRİŞ

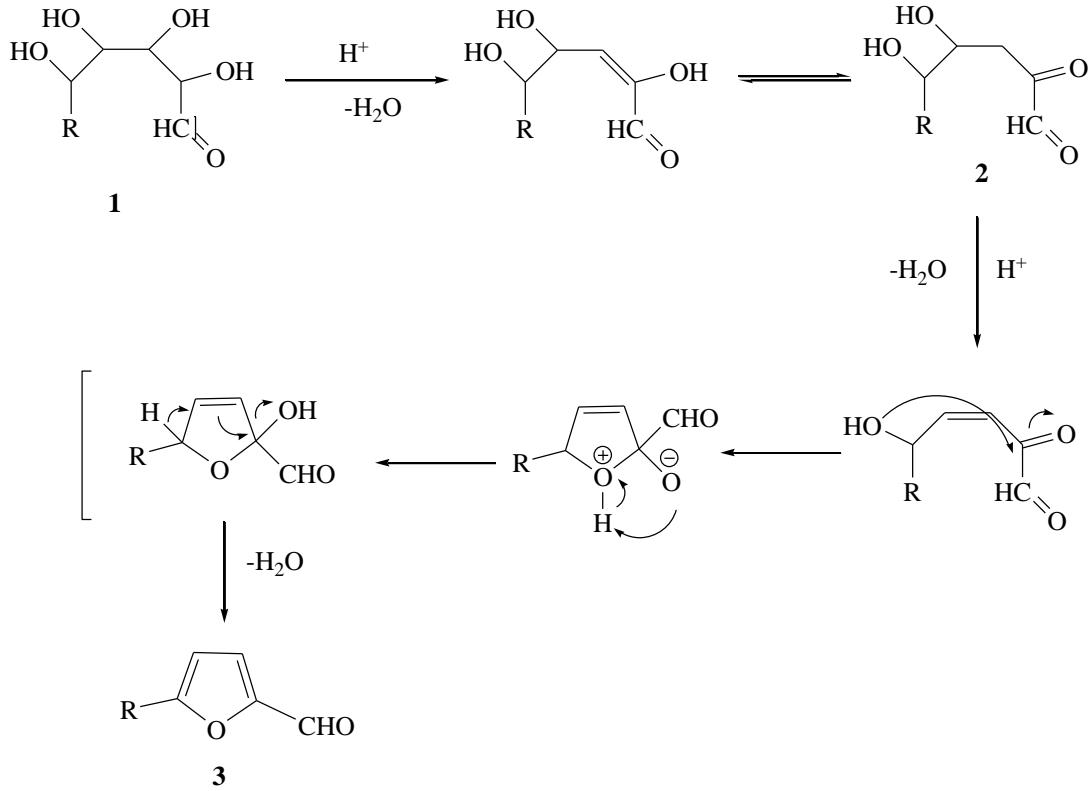
Heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan pirazoller, bu yüzyılın başından beri birçok çalışmaya konu olmuş ve geniş alana yayılmış biyolojik aktivitelerinden dolayı da bu bileşiklere olan ilgi günümüzde artarak devam etmiştir. Pirazol türevlerinin biyolojik ve farmakolojik yönden önemi bilinmektedir. Bu türevler anti-piretik, analjezik ve anti-inflammatuar özellikleri şeklinde ortaya çıkan biyolojik aktiviteleri sebebiyle son yıllarda dikkatleri üzerine çeken önemli heterosiklik bileşiklerdir.

Süstitüe pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirler ve hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu yüzden, bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda bu tez çalışmasında bazı yeni potansiyel biyolojik aktif pirazol asit türevlerinin sentezi ve ileri kademe reaksiyonları araştırıldı.

1.1. Furan Kimyası

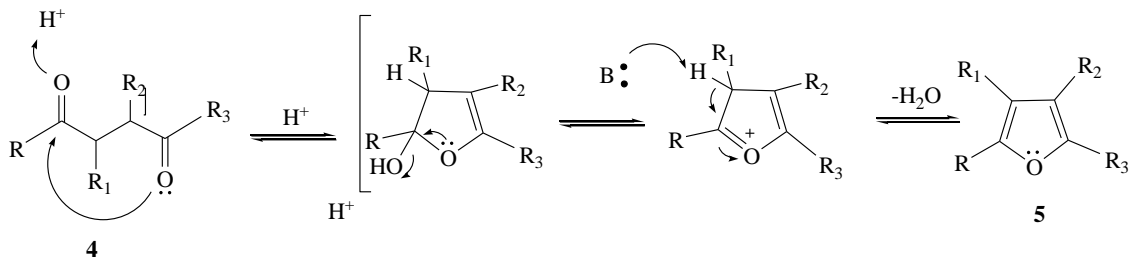
Furan çam odununun kuru damıtılmasında ile elde edilen sıvıda bulunur. Furan türevleri hayvansal organizmada bulunmaz, bitkilerde ise çok az rastlanır. Günümüze kadar pek çok furan sentezi yapılmıştır. Bunların bazıları aşağıda verilmiştir.

Asit katalizörlüğünde aldoz'lar (1) veya ketoz'ların ardışık dehidrasyonu sonucu α -ketoaldehitler (2) oluşur. Furfurandaki C-O bağına oluşturmak için asit katalizörlüğünde α -ketoaldehitler halkalaşır ve oksit katalizörlüğünde oluşan furfural 400 °C'de su buharı distilasyonu ile furana (3) dönüşür (Gupta ve grubu, 1999) (Şema 1.1.).



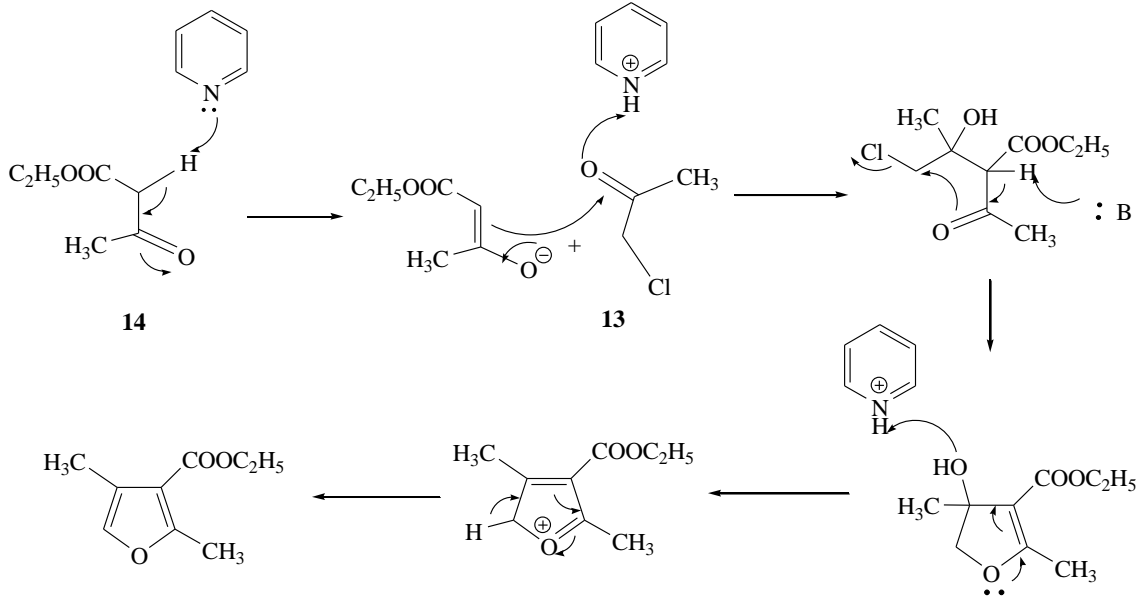
Şema 1.1. Aldozlardan furfural oluşum reaksiyon mekanizması

Asit katalizörlüğünde 1,4-Diketonların (4) molekül içi halkalaşma oluşumuyla tetrasübstitüe furanlar (5) sentezlenir. Paal-Knorr olarak bilinen reaksiyon, karbonil gruplarından bir tanesinde bulunan enolik hidroksilin, diğer karbonil grubuna saldırmasıyla molekül içi katılma yapmasına dayanır. Normalde sülfirik asit kullanılmasına rağmen çinko klorür, asid anhidrit, fosfor pentaoksit ve fosforik asit de halka kapatmada kullanılabilir (Li J, 2003) (Şema 1.2.).



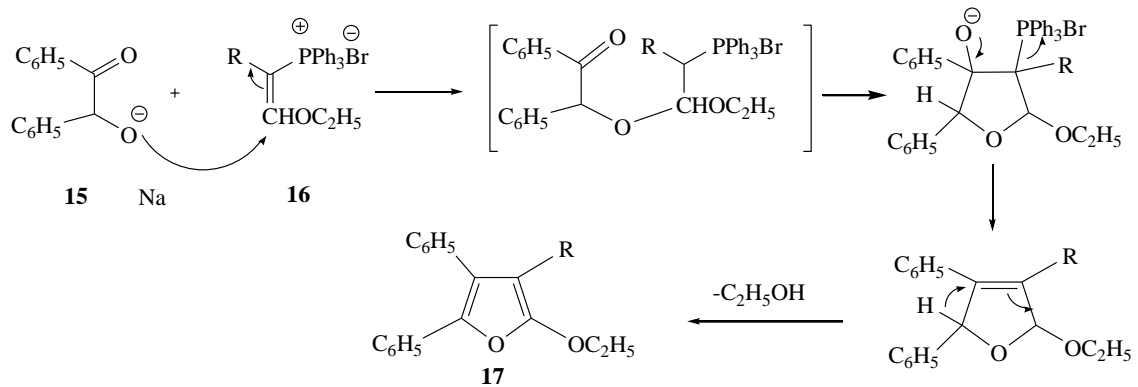
Şema 1.2. 1,4-Diketonların molekül içi halkalaşması ile tetrasübstitüe furan eldesi

Baz katalizörlüğünde α -Halokarbonil (**13**) bileşikleri ile 1,3-dikarbonil (**14**) sodyum hidroksit veya piridin gibi bir baz eşliğinde reaksiyonu sonucu Feist-Benary sentezi gerçekleşir (Li J, 2003; Laue ve grubu, 2002) (Şema 1.5.).



Şema 1.5. Feist-Benary sentezi ile trisüstitüe furan eldesi

Furan sentezinde, fosfor illürleri de kullanılır. α -Hidroksi ketonun sodyum tuzu (**15**) ile β -etoksiviniltrifenilfosfonyum tuzu (**16**) reaksiyona girerek etanol çıkışıyla tetrasüstitüe furan (**17**) oluşturur (Gupta ve grubu, 1999) (Şema 1.6.).



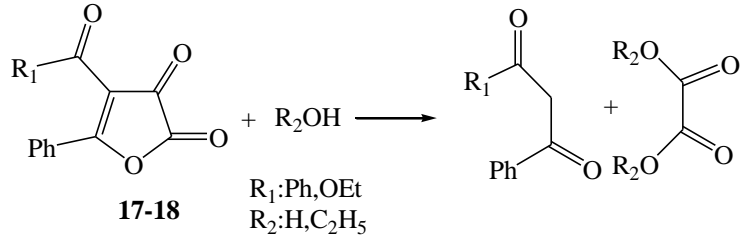
Şema 1.6. Tetrasüstitüe furan eldesi

1.2. 2,3- Furandion Kimyası

Ziegler ve grubu tarafından, 1,3 diketon olan okzalil klorür ile siklokondenzasyonundan elde edilen 2,3-Furandion türevi olan aktif dion bileşiği araştırmamızda büyük önemi olan pirazol asit türevi sentezinin ilk basamağını oluşturmaktadır.

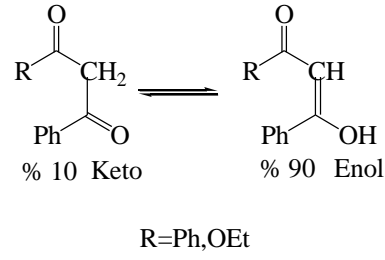
Okzalil klorür ve türevlerinin çeşitli nükleofillerle ve çeşitli sübstratlarla direkt olarak reaksiyonları sonunda ya da sikloaçillenmesinde aktif dion sistemleri meydana gelmektedir. Bunlar uygun bileşiklerle siklokondenzasyon reaksiyonlar verdikleri gibi katalitik şartlar altında termik yönden de parçalanmaya uğrarlar (Wiesener ve grubu, 1987).

Dibenzoil metan veya etil benzoil asetatın okzalil klorür ile siklokondenzasyonu sonucu susuz eterli ortamda oda sıcaklığındaki reaksiyonundan sırasıyla sarı ve yeşil renkte oldukça aktif bir heterosiklik bileşik olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion (**17**) ve 4-(Etoksikarbonil)-5-fenil-2,3-furandion (**18**) bileşikleri elde edilir. Elde edilen **17-18** bileşikleri aşırı aktif olması sebebiyle su ve etil alkol gibi nükleofillerle parçalanarak dibenzoil metan veya etil benzoil asetat ve okzalil aside veya diesterine dönüşmekte bu nedenle P_2O_5 üzerinde vakumda saklanmaktadır (Ziegler ve grubu, 1967; Kollenz ve grubu, 1976) (Şema 1.7.).



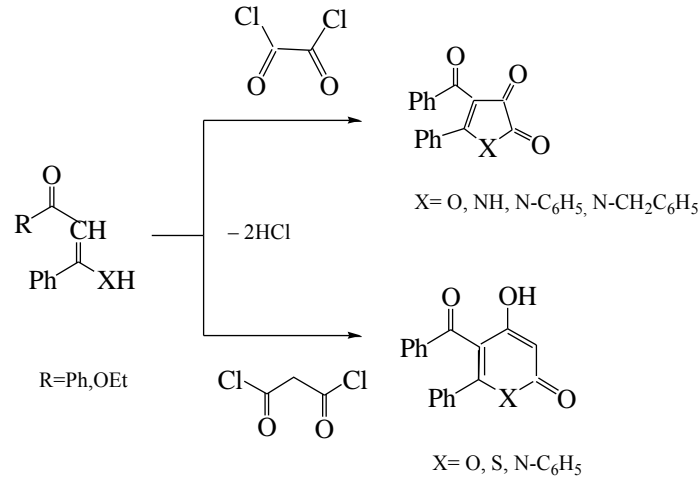
Şema 1.7. 2,3- Furandion eldesi

Bilindiği üzere dibenzoilmetan, 1,3-diketon olup, keto-enol tautomer özelliği gösterir ve denge daha ziyade enol tarafındadır (Allen ve grubu, 1956; Ziegler ve grubu, 1967) (Şema 1.8).



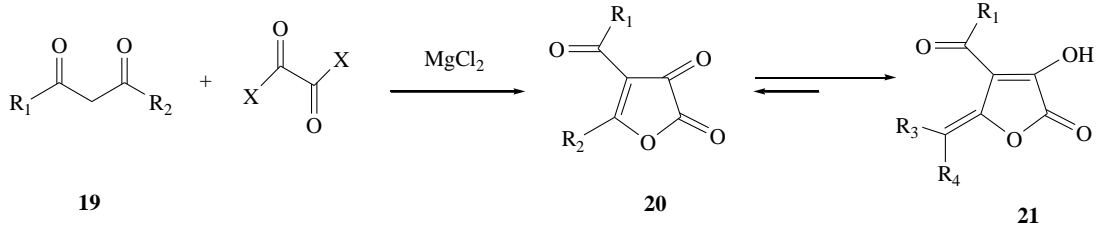
Şema 1.8. Keto-enol dengesi

Literatür araştırıldığında, dibenzoil metan ve türevlerinin, okzalil klorür ile siklokondenzasyonu sonucunda beşli heterosiklik sistemler, malonil klorür ile siklokondenzasyonunda altılı heterosiklik sistemlerin elde edildiği görülür (Kollenz ve grubu, 1970; Kollenz, 1972; Ziegler ve grubu, 1967) (Şema 1.9.).



Şema 1.9. Süstitüe heterosiklik bileşiklerin eldesi

Saalfrank ve grubu, 1,3-dikarbonil (**19**) bileşiklerinin MgCl₂ eşliğinde okzalil klorür ile reaksiyonundan heterosiklik yapıya sahip çeşitli 2,3-furandion (**20**) bileşiklerini sentezlediler (Saalfrank ve grubu, 1991) (Şema 1.10.).



	a	b	c	d	e	f
R ₁	Et	CHMe ₂	CHMe ₂	CMe ₃	CH ₂ CHMe ₂	OMe
R ₂	Et	CHMe ₂	Et	Et	Et	CH ₂ CHMe ₂
R ₃	H	Me	H	H	H	H
R ₄	Me	Me	Me	Me	Me	CHMe ₂

19,20	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p
R ₁	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OEt	OEt	OEt	OEt	OEt
R ₂										

Şema 1.10. Tetrasübstitüe 2,3-furandion eldesi

2,3-furandion bileşiklerinin karbonil grupları ve bilhassa lakton halkası bulundurmaları nedeniyle oldukça aktif oldukları ve birçok heterosiklik bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanıldıkları görülmektedir (Sarıpınar ve grubu, 2005;Önal ve Yıldırım., 2007;Şener ve grubu, 2004;Şener ve grubu, 2008;Koca ve Yıldırım., 2009).

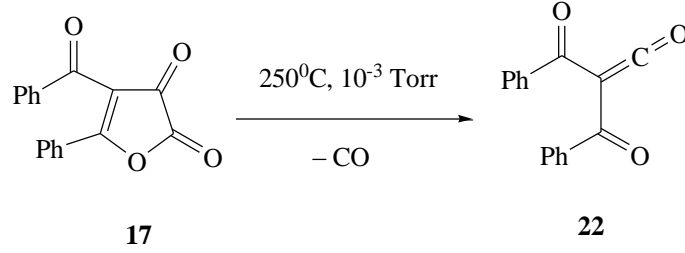
1.3. 17 ve 18 Bileşiğinin reaksiyonları

Bu güne kadar yapılan çalışmalar ışığında, **17** ve **18** bileşiğinin dört tür reaksiyon verdiği tespit edilmiştir.

- 1-Termoliz sonucu gerçekleşen siklo katılmalar.
- 2- Direkt siklo katılmalar.
- 3- Nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.
- 4- Fotokimyasal reaksiyonlar

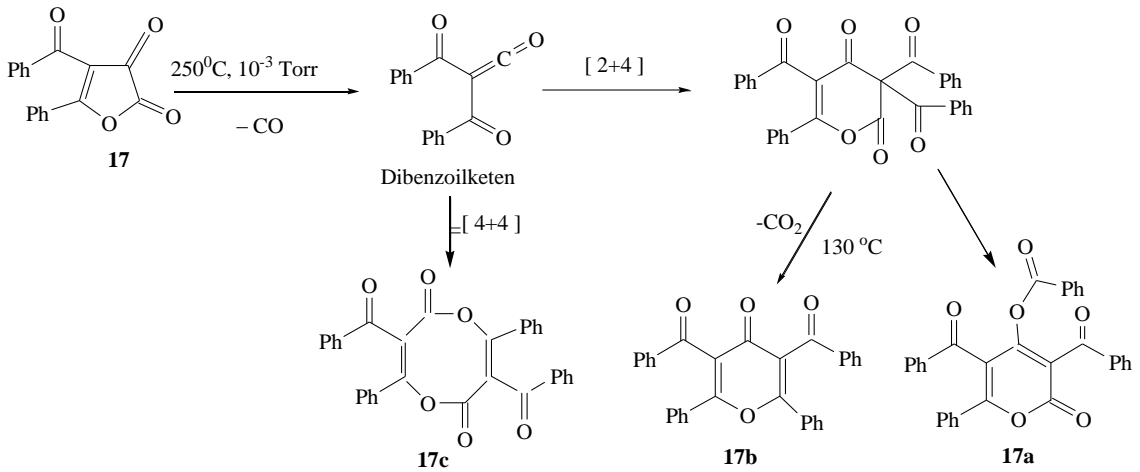
1.3.1. Termoliz sonucu gerçekleşen siklo katılmalar

17 bileşiğinin gaz fazı piroliz metodu kullanılarak yapılan termolizinde 1 mol CO kaybetmesi ile oluşan halkalı katılma reaksiyonlarıdır (Ziegler ve grubu, 1971a; Wentrup ve grubu, 1984; Wentrup ve Kollenz, 1985) (Şema 1.11.).



Şema 1.11. 2,3-furandionun termolizi

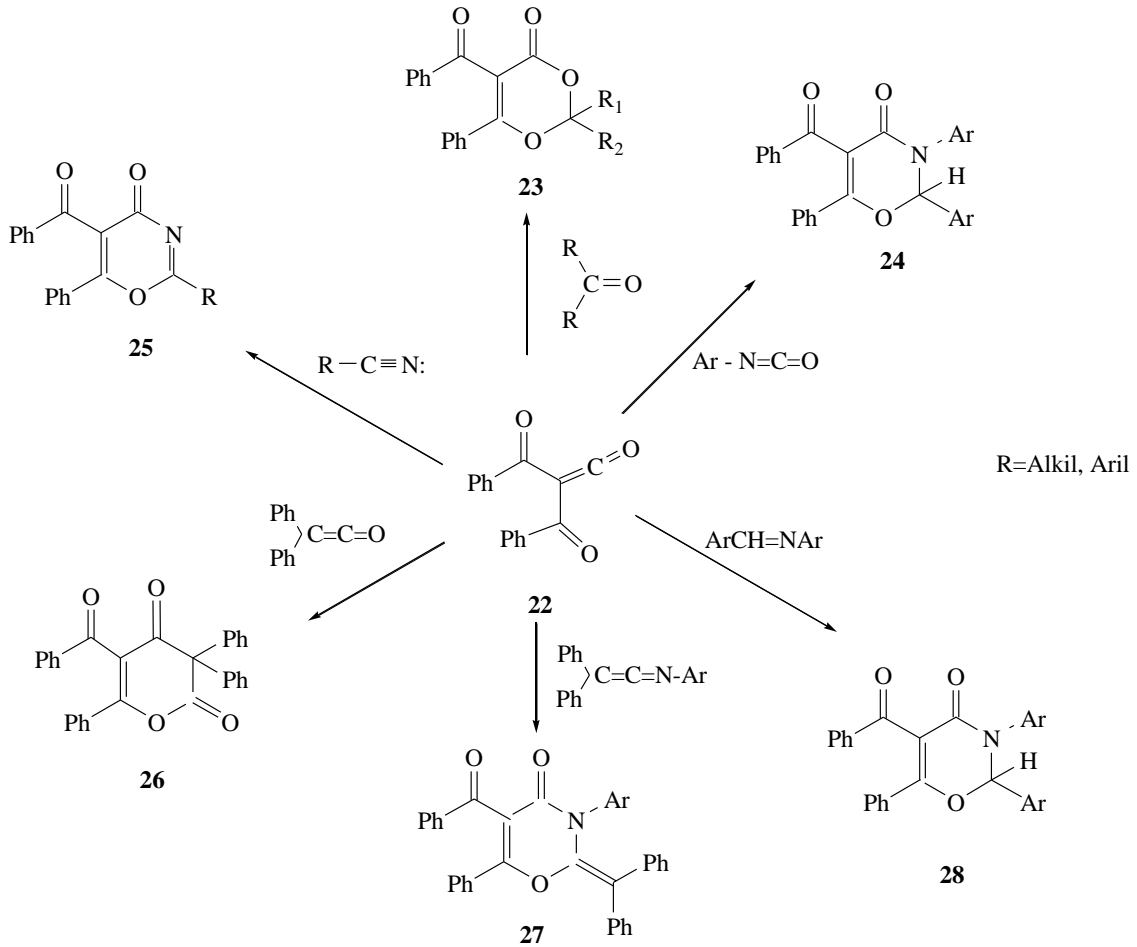
Termoliz ile dekarbonillendirme işlemi sonucunda oluşan aktif dibenzoilketen, eğer ortamda siklo katılma yapacak sübstrat bulamazsa, reaksiyon ortamına bağlı olarak iki şekilde dimerleşir (Kollenz ve Akçamur, 1981; Wentrup ve grubu, 1984). Örnek olarak, çözücü içerisinde 130°C 'de **17**'in termolizi neticesinde [4+2] siklokatılması ile **17b** bileşiğinin, [4+4] siklokatılması ile de **17c** bileşiğinin elde edilmiştir. Fakat daha sonra X-Ray kristal yapı tayini metoduyla **17c** bileşiğinin oluşmadığı, bunun yerine [4+2] siklo dimerizasyonu ile **17a** bileşiğinin oluştuğu belirlenmiştir (Wentrup ve grubu, 1984) (Şema 1.12.).



Şema 1.12. 2,3-furandionun termolizi ile halka katılması

Çeşitli karboksilik ve heterosiklik bileşiklerin elde edilmesi bakımından Siklo katılma reaksiyonları organik kimyada önemlidir. [2+1], [2+2], [2+3], [2+4] şeklinde türlere ayrılan Siklo katılmalarından [2+4] şeklinde olanlar, Diels-Alder reaksiyonları olarak bilinmektedir.

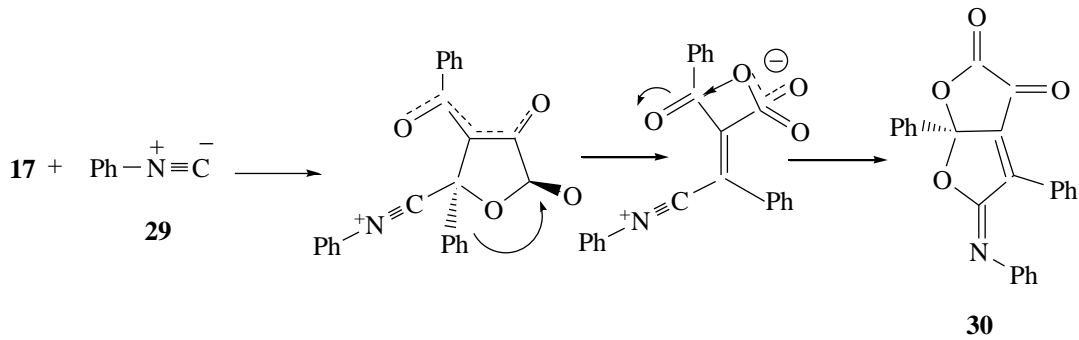
17'in termolizi ile ara kademede oluşan aktif bir bileşik olan dibenzoilketen (**22**) ortamda bulunan, çeşitli aril izosiyanatlar, karbodiimidler, nitriller, heterokumulenler, Schiff bazları gibi uygun bir dienofil olması durumunda [2+4] siklo katılma reaksiyonu vererek 1,3-dioksin ve 1,3-oksazin türevleri, çeşitli ketonlar, ketenler ve ketiminlerle yapılan reaksiyonları sonucunda birçok altılı heterosiklik bileşik (**23-28**) sentez edilmiştir (Ziegler ve grubu, 1971b; Kollenz ve grubu, 1972; Ziegler ve grubu, 1973; Kollenz ve grubu, 1973a; Kollenz ve grubu, 1973b; Kollenz ve Akçamur, 1981a; Şener ve grubu, 2002) (Şema 1.13.).



Şema 1.13. Dibenzoilketen ile heterosiklik bileşik eldesi

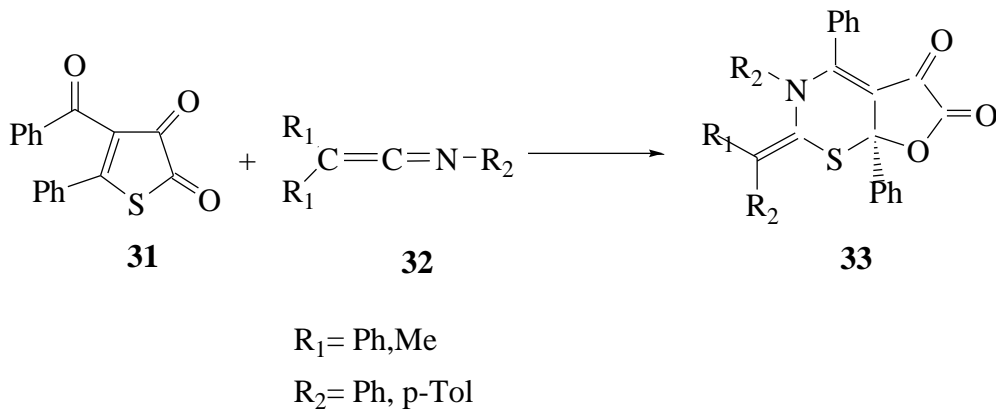
1.3.2. Direkt Siklokatılmalar

Literatür araştırıldığında, fenil izonitril ile pirrol-2,3-dion ve fenil izonitril (**29**) ile **17** bileşiğinin [4+1] siklo katılma reaksiyonu sonucunda sırası ile furo-[3,4-b]-pirrol türevleri ve furo-[2,3-b]-furan (**30**) türevi bileşikler oluşmaktadır (Obata ve Takizawa, 1969; Kollenz ve grubu, 1980; Kollenz ve ark.,1984a) (Şema 1.14.).



Şema 1.14. Furo-[2,3-b]-furan eldesi

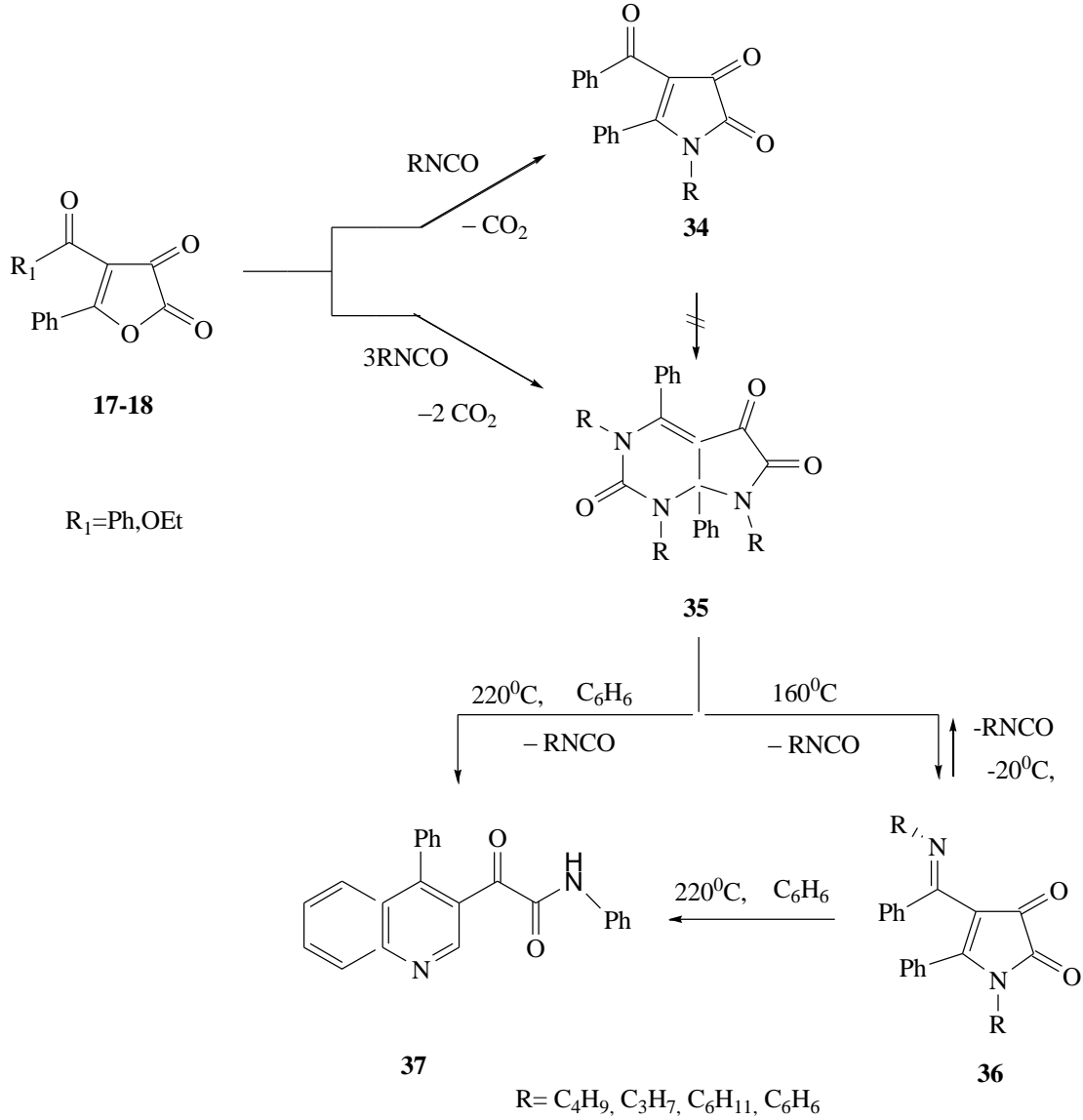
31'in ketiminlerle (**32**) [4+2] siklo katılma reaksiyonu ve özel çevrilmeler sonucunda heteroanalog diazapurin sistemleri olan yeni furo-[3,2-e]-tiazin, furo-[3,2-e]-okzasin(**33**) türevleri oluşmaktadır (Kollenz ve grubu, 1987)(Şema 1.15.).



Şema 1.15. Furo-[3,2-e]-tiazin ve furo-[3,2-e]-okzasin eldesi

17-18'in çeşitli arilizosiyanat'larla yapılan reaksiyonları da direkt siklokatılmalara örnektir. 3 mol izosiyanat alınarak 60 °C'de yapılan reaksiyonlarda

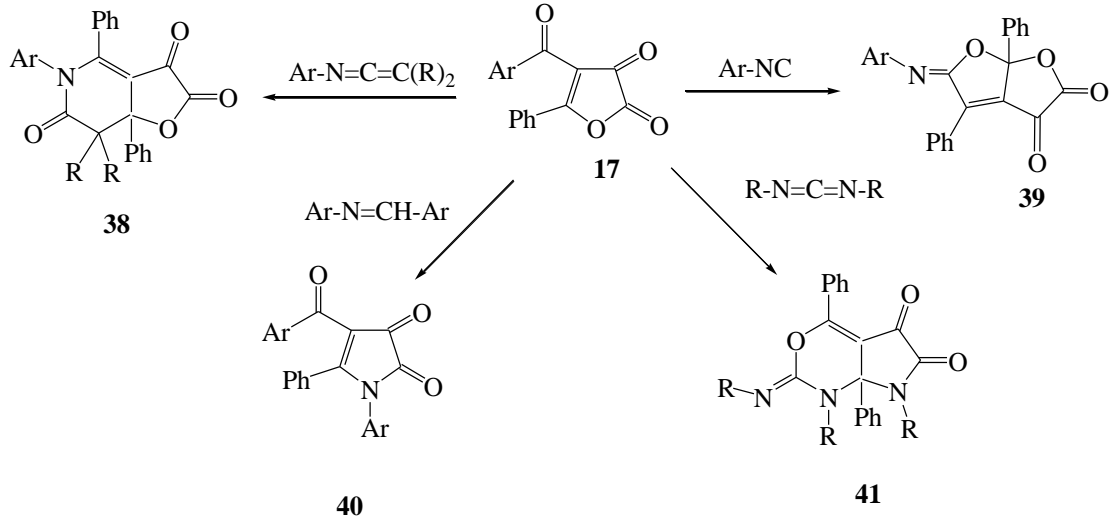
önce 1 mol izosiyanat'ın heterodiene primer etkisiyle [4+2] hetero-siklo katılması gerçekleşmekte (**34**) sonra dekarboksilasyon ve çevrilmeler sonucu ikinci ve üçüncü mol izosiyanatın da katılmasıyla çeşitli pirrolo [2,3-d] pirimidin (**35**) sistemleri sentezlenmiştir (Kollenz ve grubu,1984a;1984c) (Şema 1.16.).



Şema 1.16. Pirrolo [2,3-d] pirimidin eldesi

60-80 °C'de gibi düşük sıcaklıklarda izonitril, ketenimin, izosiyanat, schiff bazları ve karbodiimit gibi çeşitli dienofillerle yapılan reaksiyonlar sonucu kondense halkalı bileşikler (**38-41**) sentezlenmiştir. Reaksiyonların izlediği yol ve mekanizmaların aydınlatılmasında ¹⁷O izotopu işaretleme yöntemi **17** bileşiğine

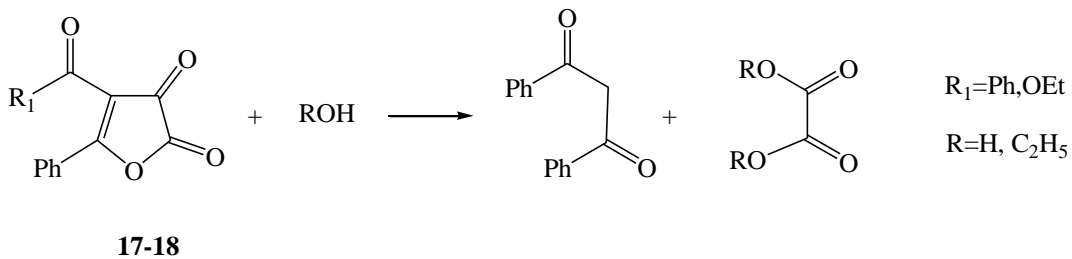
uygulanarak izosiyanatlar, karbodiimitler, keten iminlerin reaksiyonları araştırıldı ve daha önce elde edilene benzer hetero mono- ve bisiklik ürünler sentezlenerek reaksiyon hakkında geniş bilgiler bulunmuştur (Heilmayer ve grubu, 1998;Kollenz ve grubu, 1991) (Şema 1.17.).



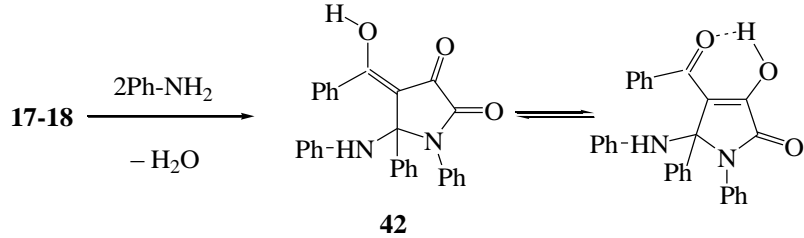
Şema 1.17. 2,3-furandionun bazı reaktifler ile reaksiyonları

1.3.3. 17 ve 18 bileşiğinin nükleofillerle verdiği reaksiyonlar

17-18 bileşiklerinin elektrofilik merkezleri vardır ve nükleofillere karşı oldukça aktiftirler. Bu yüzden nükleofilin yapısına ve reaksiyon şartlarına bağlı olarak çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezine imkân vermektedirler. **17-18** bileşiğinin su ve etil alkol gibi nükleofillerle hızlı bir şekilde etkileştiğini dibenzoil metan veya etil benzoil asetat ve okzalik asit (alkol takdirinde ester) vererek bozunarak başlangıç maddelerine dönüştükleri bilinmektedir (Ziegler ve grubu, 1967; Ziegler ve grubu, 1971a; Kollenz ve grubu, 1976) (Şema 1.18.).

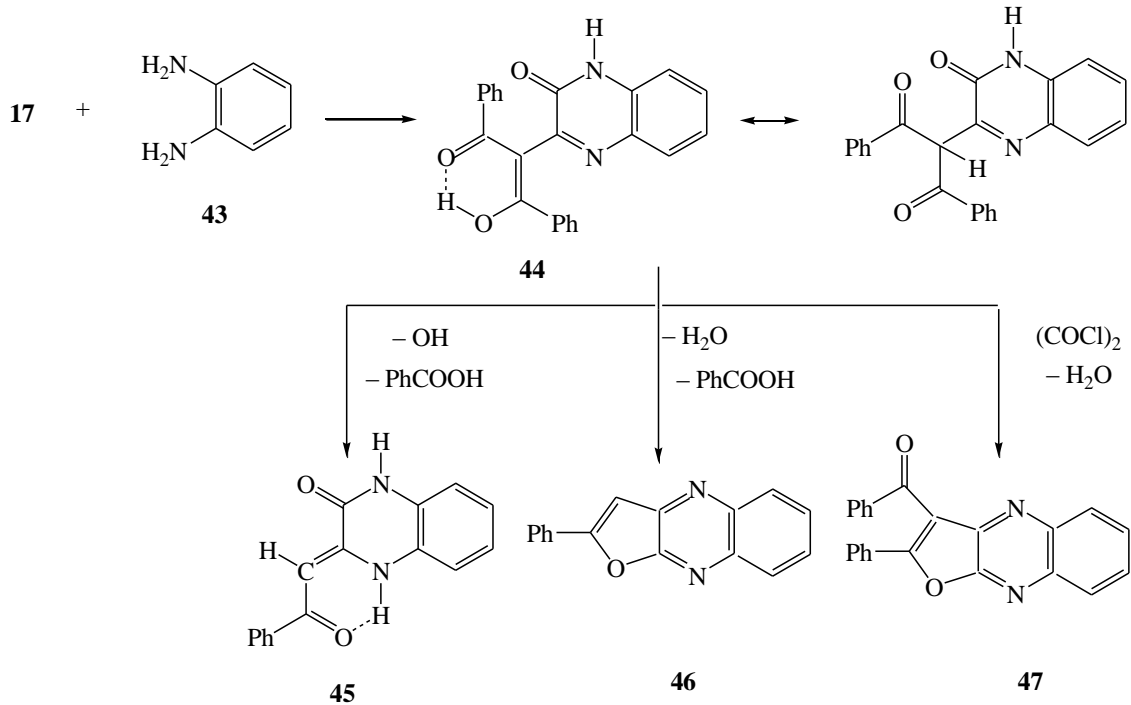


Literatürde yer alan **17** ve **18**'in çeşitli amin, Schiff bazı, semi- ve tiyosemikarbazon (Genç, 2003), hidrazinler (Bildirici, 1999; Akbaş, 1997; Genç, 2009), hidrazon (Kasımoğulları, 2001), *o*-fenilendiamin, üre ve tiyoüre (Önal ve Yıldırım, 2007) ile reaksiyonları örnek olarak verilebilir (Şema 1.19).



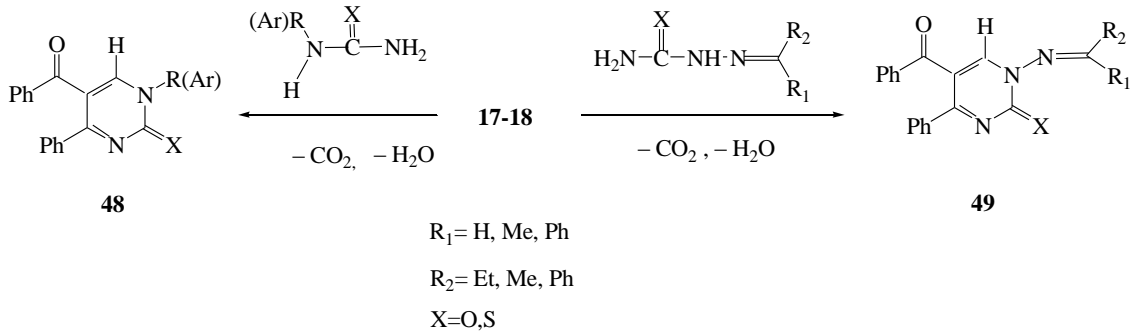
Şema 1.19. 2,3-furandionun anilin ile tepkimesi

17'in *o*-fenilendiamin (**43**) ile uygun şartlardaki reaksiyonlarında ise şema 1.20'de görüldüğü gibi kinoksalin (**44**) türevi bileşikler elde edilmiş ve bunların da müteakip reaksiyonları (**45-47**) gerçekleştirilmiştir (Ott ve grubu, 1976; Yıldırım ve grubu, 2008; Yıldırım ve grubu, 2004) (Şema 1.20.).



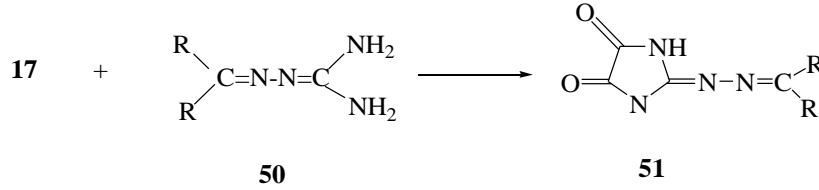
Şema 1.20. Kinoksolin eldesi

Çeşitli tiyosemikarbazon, semikarbazon, üre ve tioüre ile yapılan nükleofilik katılma reaksiyonları sonucu pirimidin türevi (**48-49**) yeni bileşikler sentezlenmiştir (Önal ve Yıldırım., 2007; Koca ve Yıldırım., 2009) (Şema 1.21.).



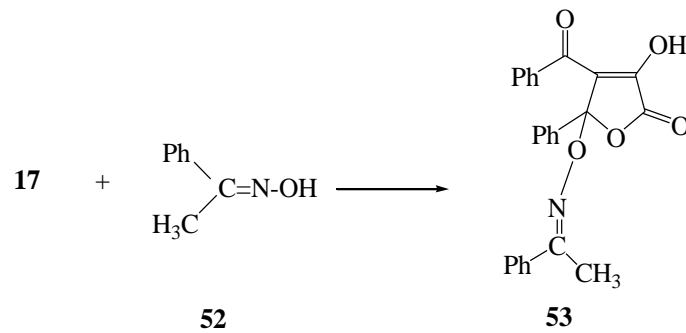
Şema 1.21. Sübstitüe pirimidin sentezi

17'in çeşitli aminoguanidin (**50**) ile reaksiyonlarında ise pirimidin sistemleri yerine, aşağıdaki reaksiyon denkleminde görüldüğü üzere, imidazol (**51**) sistemleri elde edilmiştir (Sarıpınar, 1990) (Şema 1.22.)



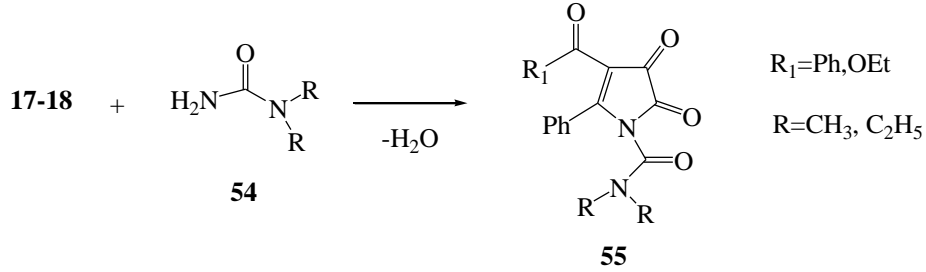
Şema 1.22. Sübstitüe imidazol eldesi

17'in oksimlerle (**52**) de halka açılması olmadan direkt katılma reaksiyonları verdiği görülmüştür. Bu reaksiyonlardan elde edilen ürünlerin (**53**) ayrıca termolizi sonucu yeni ürünler elde edilmiştir (Akçamur ve grubu, 1987) (Şema 1.23).



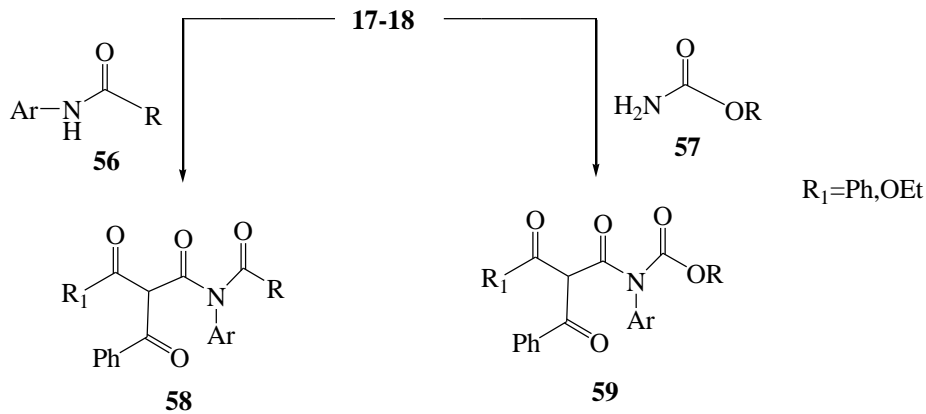
Şema 1.23. 2,3-Furandion eldesi

17,18 bileşiklerinin *N,N*-dialkilüre (**54**) ile reaksiyonundan ise aşağıda görülen piroldion türevi (**55**) bileşikler elde edilmiştir (Yıldırım ve grubu, 2004) (Şema 1.24.).



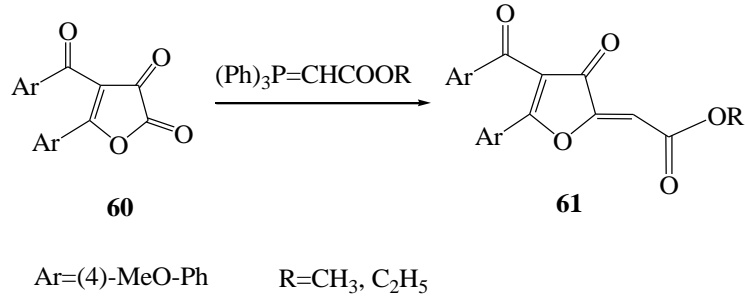
Şema 1.24. Piroldion eldesi

17,18 bileşiklerinin anilit (**56**), üretan (**57**) ve amit türevleriyle etkileştirilerek düz zincir yapısında dibenzoil asetik asit-*N*-alkil amit (**58**) ve dibenzoilasetik asit-*N*-karboksialkil amit (**59**) türevi yeni bileşikler sentezlenmiştir (Fabian ve grubu, 1972; Yıldırım ve grubu, 1997; Saçmacı, 2003) (Şema 1.25.).

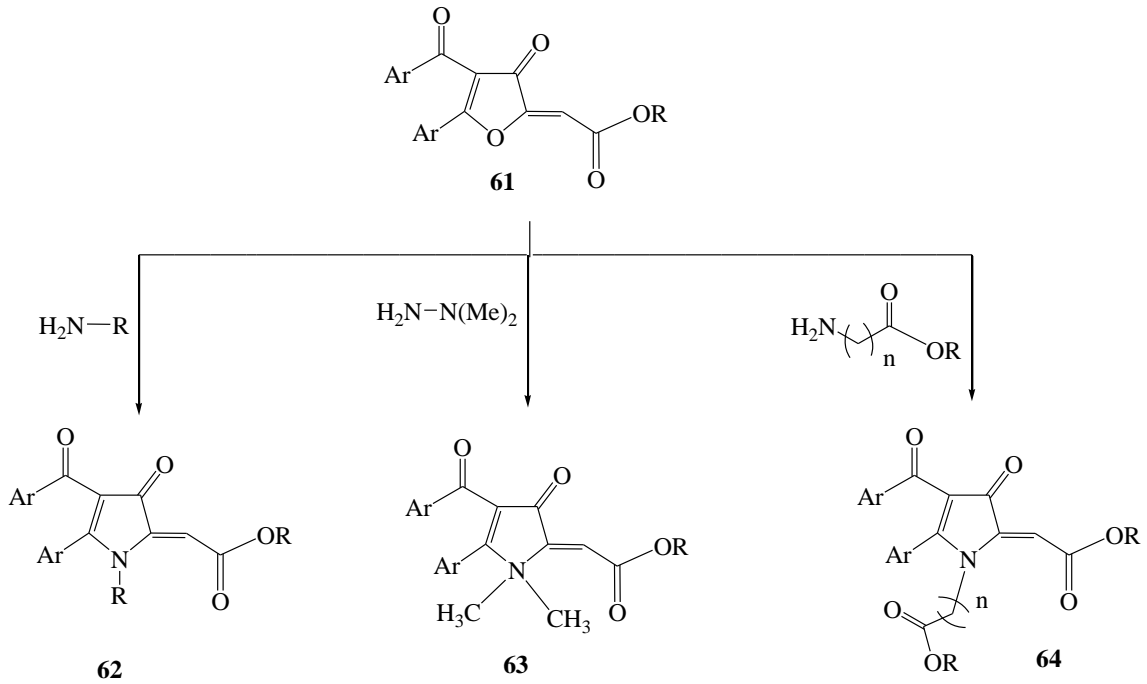


Şema 1.25. Dibenzoilasetik asit-*N*-karboksialkil amit ve dibenzoil asetik asit-*N*-alkil amit eldesi

Wittig reaktifleri ile çözücü ortamında 2,3-furandion (**60**) reaksiyonları sonucunda yeni furan-3(2*H*)-on (**61**) bileşikleri sentezlenmiştir (Üngören ve grubu, 2004) (Şema 1.26.).

Şema 1.26. Furan-3(2*H*)-on eldesi

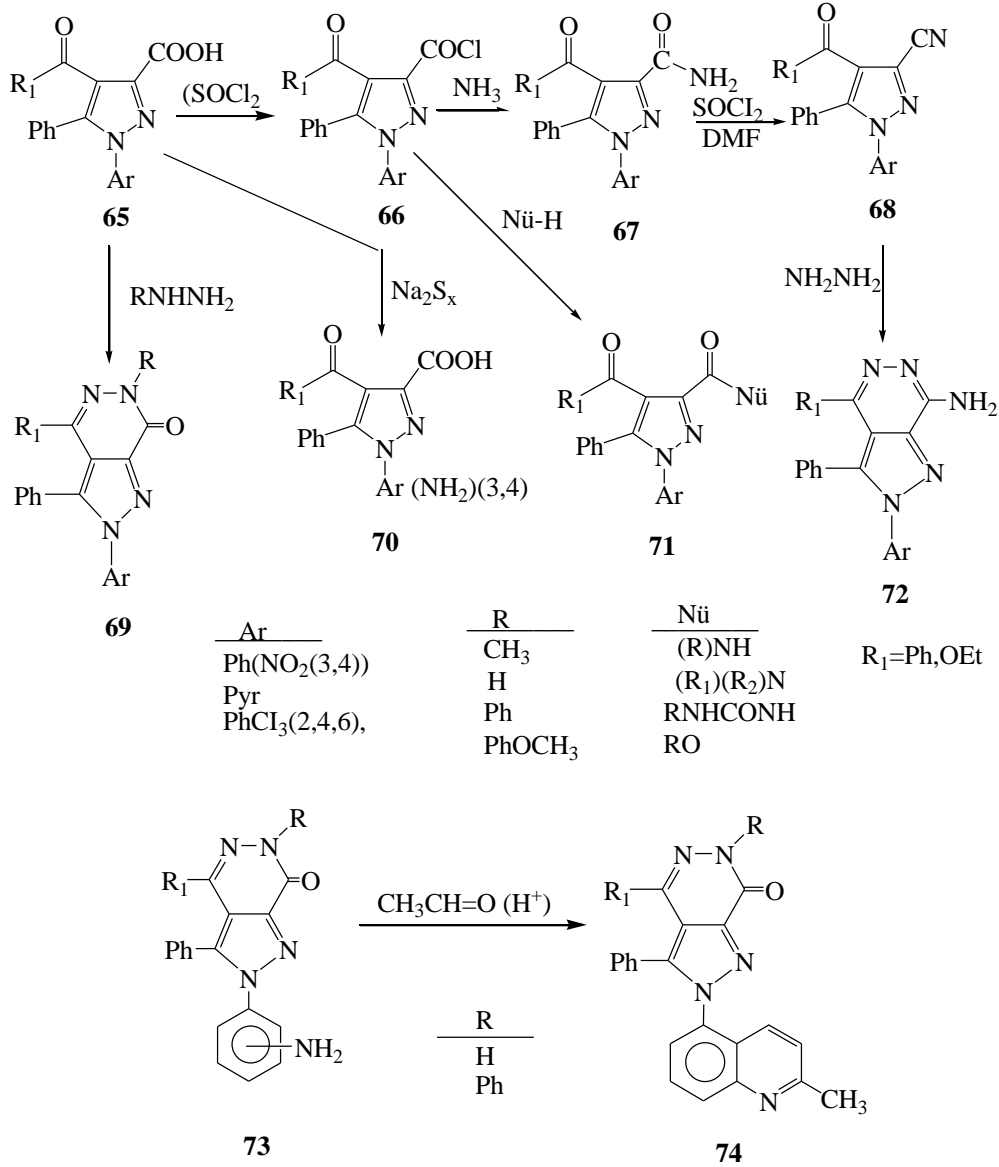
60 bileşiğinden elde edilen **61**'in türevleri çeşitli aminler, hidrazinler, amino asitler ve amino asit esterleri ile reaksiyonlarından çok sayıda pirrol-3-on (**62-64**) türevleri elde edilmiştir (Saçmacı ve grubu, 2005a;2006b) (Şema 1.27.).



Şema 1.27. Pirrol-3-on eldesi

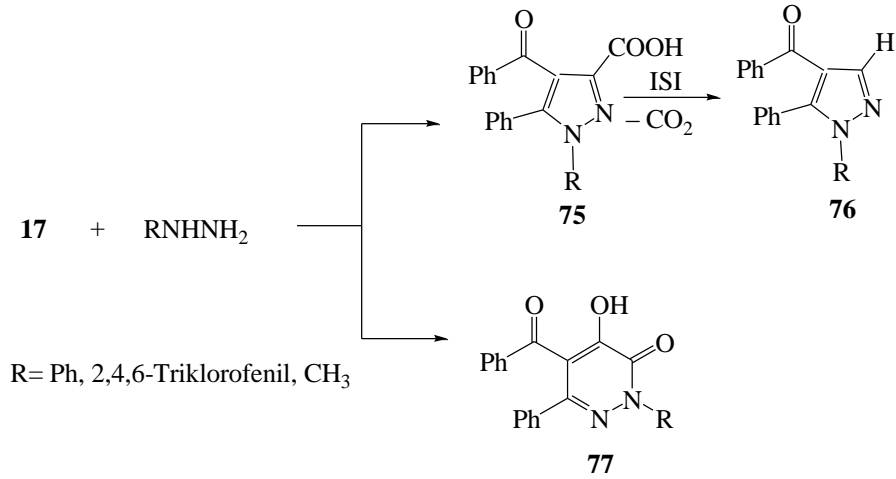
Literatürdeki bir başka çalışma **17,18**'in çeşitli hidrazin ve hidrazonlarla verdiği reaksiyonlardır. Burada her bir hidrazon **17** ve **18** ile gerek benzenli ortamda gerekse 70-80 °C de doğrudan pirazol-3-karboksilik asit türevi vermektedir (Bildirici ve Şener., 2004; Şener ve grubu, 2008).

Bu reaksiyonun tekrarlanabilirliğinin ortaya konulmasının yanı sıra oluşan pirazol-3-karboksilik asidinin (**65**) ileri kademe reaksiyonlarının araştırılmasıyla ester (**71**), amit (**67**), üreit (**71**), nitril (**68**), pirazolo-[3,4-d] piridazin (**69**), kinolinilpirazolo-[3,4-d] piridazin (**74**), gibi bir kısmı heterobisiklik yapıda olan yeni heterosiklik türevlerin sentezi de yapılmıştır (Şener, 2004) (Şema 1.28.).



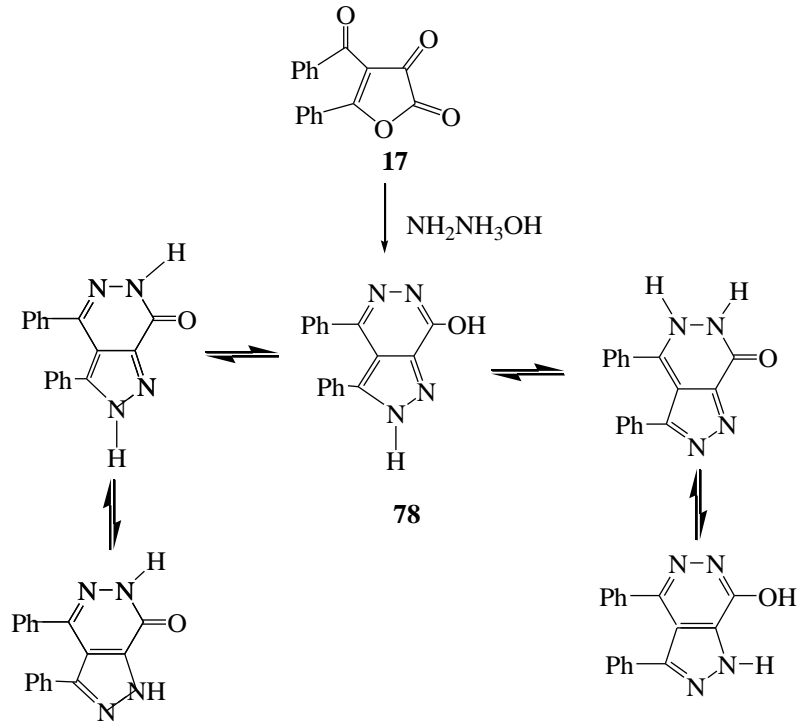
Şema 1.28. Sübtütüe pirazol ve sübtütüe piridazin eldesi

Ayrıca **17**'nin çeşitli hidrazinlerle verdiği reaksiyonlarda pirazol-3-karboksilik asit (**75**), türevinin yanı sıra piridazin-3-on (**77**) türevi de oluşmaktadır (Şema 1.29.).



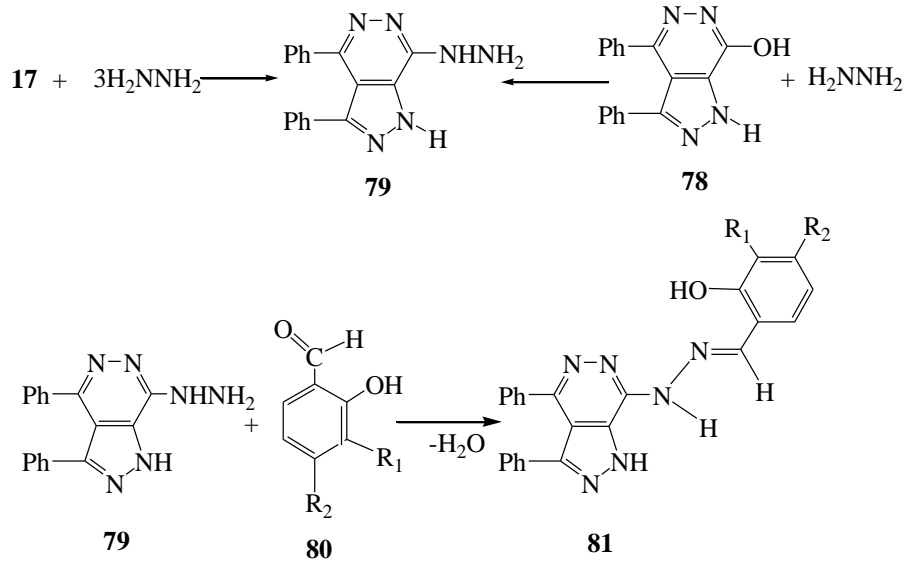
Şema 1.29. Piridazin-3-on eldesi

17'nin hidrazin hidratla yapılan nükleofilik katılma reaksiyonu ise izole edilemeyen bir ara ürün olan N-süstitüe olmayan pirazol asit (78) üzerinden direkt olarak, hızlı bir tautomer dönüşüm türleri arz eden, hetero-bisiklik türevini oluşturmaktadır (Akçamur ve grubu, 1997) (Şema 1.30.).



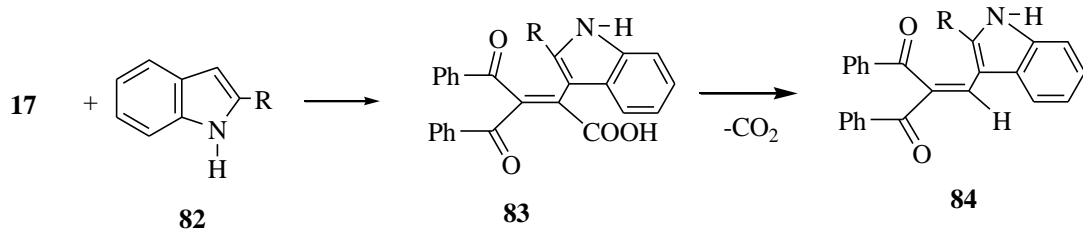
Şema 1.30. Pirazolopridazin eldesi

17 susuz hidrazinle, tek basamaklı bir reaksiyonla hidrazino-pirazolo-piridazin (**79**) türevine dönüştürülmüş ve bu türevin bazı salisilaldehitlerle (**80**) hidrazon (**81**) türevleride sentezlenmiştir (Akçamur ve grubu, 1997) (Şema 1.31.).



Şema 1.31. Hidrazino-pirazolo-piridazin eldesi

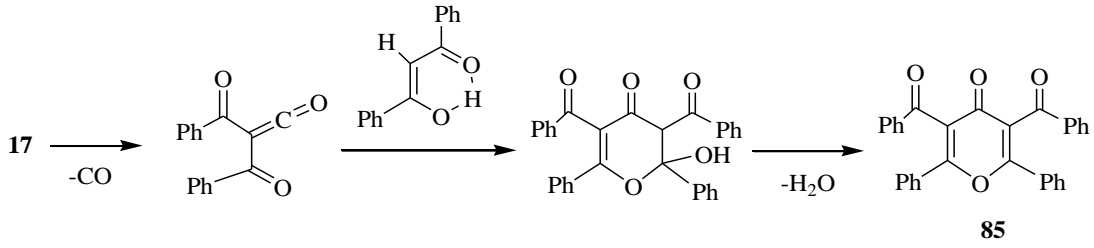
Diğer taraftan **17**'nin bazı indol (**82**) türevleri ile nükleofilik katılma reaksiyonları verdiği de ortaya çıkarılmıştır (Şener, 1997) (Şema 1.32.).



R=H, Ph

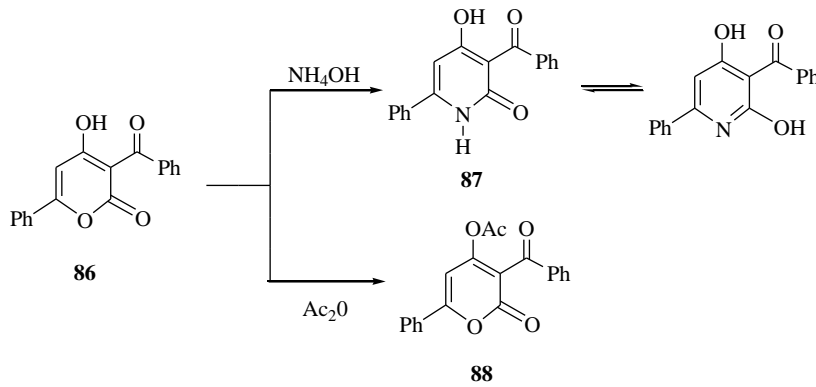
Şema 1.32. 2,3-furandion ile indol reaksiyonu

17'nin pirolizi ile düşük verimle elde edilen α -piron (**85**) türevi, **17**'nin dibenzoil metanla kaynar ksilendeki reaksiyonu sonucunda tek ürün olarak yüksek verimde sentezlenmiştir (Şener, 1997) (Şema 1.33.).

Şema 1.33. α -piron eldesi

Bu reaksiyonun dibenzoilketen ara kademe ürünü üzerinden yürüdüğü tahmin edilmektedir. **17**'nin gerek indol ile gerekse dibenzoil metanla verdiği bu reaksiyonlar, **17**'in ara kademe ürünü olan dibenzoil keten'in dibenzoil metan bileşiğinin enol formu ile reaksiyon verebildiğini ortaya koyması bakımından önem arz etmektedir. Bu reaksiyonlarda enol formu molekül içi hidrojen bağı ile oldukça kararlı bir yapı teşkil etmekte, bu nedenle de $-OH$ grubu nükleofilik özelliğini kaybetmektedir. Bu aşamadan sonra dibenzoilketen ara kademe ürünü ile [2+4] türü halkalı katılma gerçekleşmektedir. Daha öz olarak reaksiyon Diels-Alder reaksiyon mekanizması üzerinden yürümektedir.

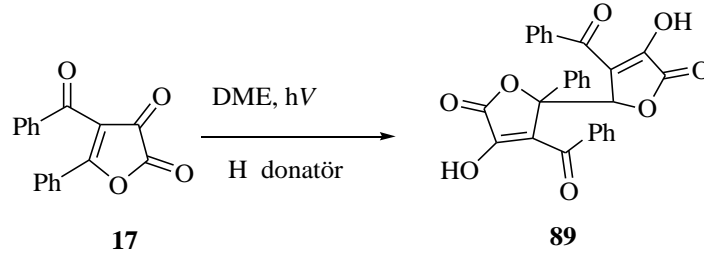
Akbaş ve grubu 2,3-furandion bileşiğinden yola çıkarak bazı piron (**86-88**) türevleri sentezlediler. Ve sentezledikleri bu bileşikleri bazı metallerle yeni bir seri metal kompleks türevlerine dönüştürerek yapılarını aydınlatmışlardır (Akbaş ve grubu, 2008). (Şema 1.34.).



Şema 1.34. Sübstitüe piron eldesi

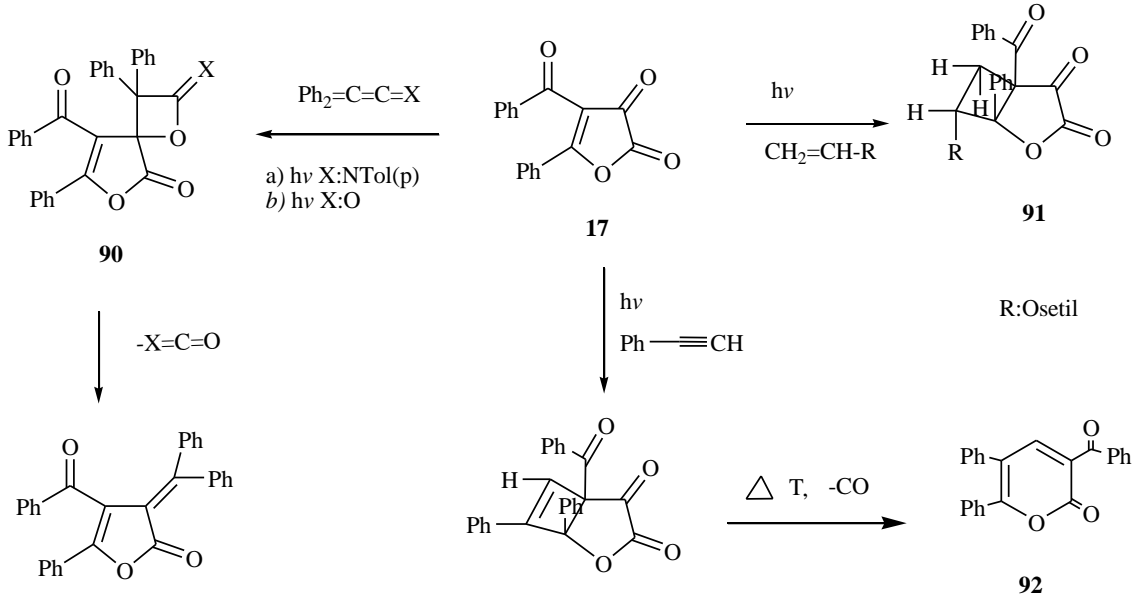
1.3.4. Fotokimyasal reaksiyonlar

17 bileşiğinin yüksek basınçlı civa lambası ile inert bir çözücü (dimetoksietan, toluen) içerisinde bir H-donatörle fotokimyasal indirgenmesi sonucu bis-furanon (**89**) türevi bileşik sentezlenmiştir (Kollenz ve grubu, 1993) (Şema 1.35.).



Şema 1.35. Bis-furanon eldesi

Vinil asetat, fenil asetilen gibi elektronca zengin alken ve alkinlerin **17** bileşiği [2+2] siklo katılma reaksiyonu sonucu neticesinde bisiklik (**90-91**) yapıda heterosiklik bileşikler α -piron (**92**) türevi ürünler elde edilmiştir. Ayrıca difenil keten veya N-aril difenilketenimin ile fotokimyasal reaksiyonlarından furanon türevi bileşiklerin olduğu gözlenmiştir (Terpetschnig 1989; Kollenz ve grubu, 1993; Terpetsching ve grubu, 1991) (Şema 1.36.).

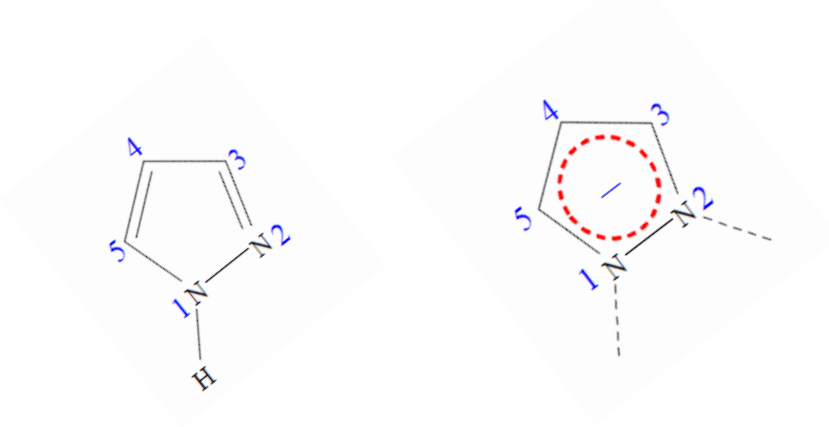


Şema 1.36. Tetrasüstitüe piron eldesi

1.4. Pirazol Kimyası

Son yıllarda pirazol kimyasına ilgi, çok sayıda artan pirazol türevleri tarafından özelliklerinin geniş bir yelpazede olmasından dolayı bu alana ilgi aşırı bir şekilde artmaktadır. Pirazoller doğada nadir olarak bulunmasına rağmen çok sayıda pirazol türevleri zirai kimya ve farmakolojik aktiviteleri geniş bir spektrumda rol oynarlar. Pirazoller ayrıca diğer alanlarda da başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Bu nedenlerden pirazol türevlerinin sentezi için etkili ve yeni yöntemler araştırmak heterosiklik kimyanın oldukça ilgi çekici bir araştırma alanı olmaktadır.

Pirazol, birbirine komşu konumda bulunan iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan, beş üyeli halka yapısı ile karakterize edilen heterosiklik serinin basit aromatik halkalı organik bir bileşiktir (şekil 1.1.)



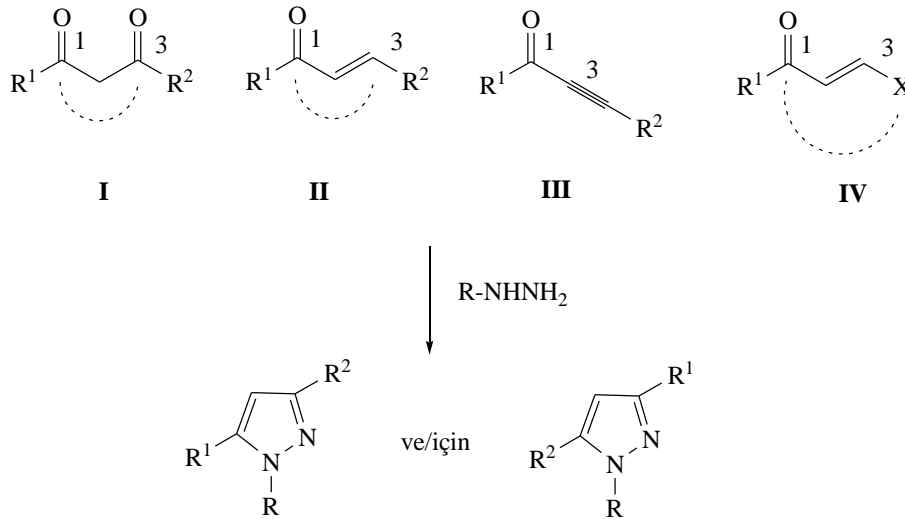
Şekil 1.1. Pirazol

Pirazoller heterohalkada π -elektronlarına sahiptir. N atomu elektronegativitesinden dolayı halka elektronlarını çeker, böylece C(3) ve C(5) kısmen elektropozitif olur ve nükleofilik katılmalara uygun hale gelir. Tüm 1,2-azoller, piridin azotu ve C(4) atomu üzerinde yoğunlaşmış π -elektronlarına sahiptirler. Bunun yanında diğer heteroatom pozitif yük taşır. C(3) ve C(5) atomlarının π -elektron yükleri heterohalkaya bağlı olarak pozitif ya da negatif olabilirler. En yüksek bağ derecesi C(3)-N ve C(4)-C(5) atomları arasında bulunmuştur. En düşük bağ derecesi ise heteroatomlar arasındadır. Azotların nükleofilliği ve sterik ulaşılabilirlikleri, uygun halka sübstitüsyonu yoluyla çeşitlendirilebilir. Bu ilgi çekici özelliklere ve genel

anlamda pirazol kimyasında güçlü gelişmeler olmasına rağmen pirazol ve pirazol türevi bileşiklere gösterilen ilgi 70'li yıllara kadar sınırlı kalmıştır (Eicher ve grubu,2003).

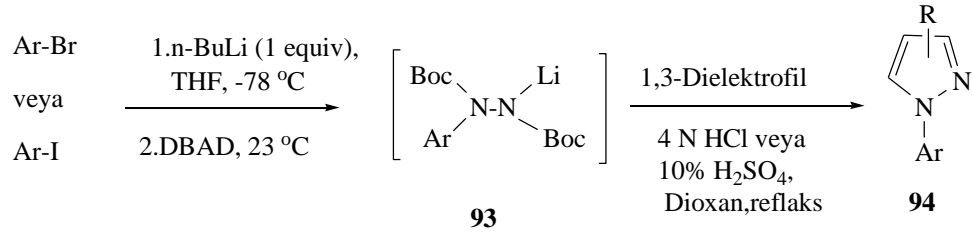
1.5. Pirazol Türevlerinin Sentezi

3- ve 5- pozisyonunda çeşitli alkil veya aril sübstitüentler taşıyan 1,3-dikarbonil (I) α,β -doymamış karbonil bileşikler (II,III) ve β -enaminonlar veya ilişkili bileşikler (IV) gibi 1,3 pozisyonunda iki elektrofilik karbon özelliğine sahip üçlü bir karbon ünitesiyle bir çift nükleofil olarak hareket eden uygun bir hidrazin ile siklokondensasyonunu içeren C-3 ve C-5 fonksiyonlu pirazollerin hazırlanması için çok yaygın bir metoddur (Fustero ve grubu, 2011) (Şema 1.37.).

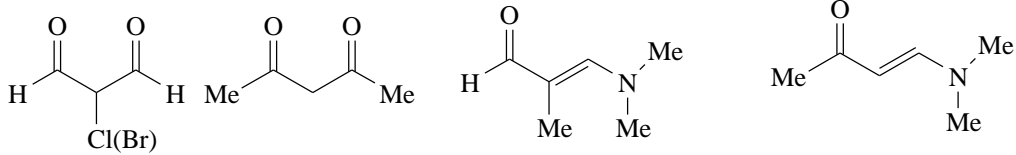


Şema 1.37.Sübstitüe pirazol eldesi

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; bazı zor elde edilen N-Arilpirazollerin (**94**) sentezi için bis-Boc korumalı arilhidrazinlerle (**93**), 1,3-dielektrofilik bileşiklerin siklokondensasyonuna dayanan tek-pota yaklaşımı uygun alternatif bir yöntem olarak gösterilmiştir (Gerstenberger ve grubu, 2009) (Şema 1.38.).



1,3-Dielektrofil:



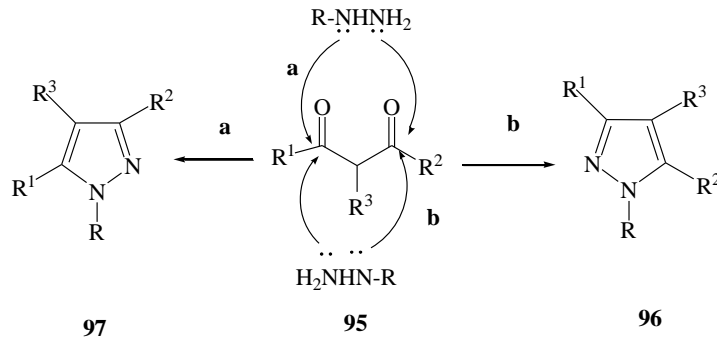
Ar-Br=2-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-F₃CCH₄, 2,3,5-MeC₆H₂, C₆F₅, 2-(6-Me)pidil, 3-(6-Cl)pidil

Ar-I= 2-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2,3-F₂C₆H₃

Şema 1.38. N-Arilpirazol eldesi

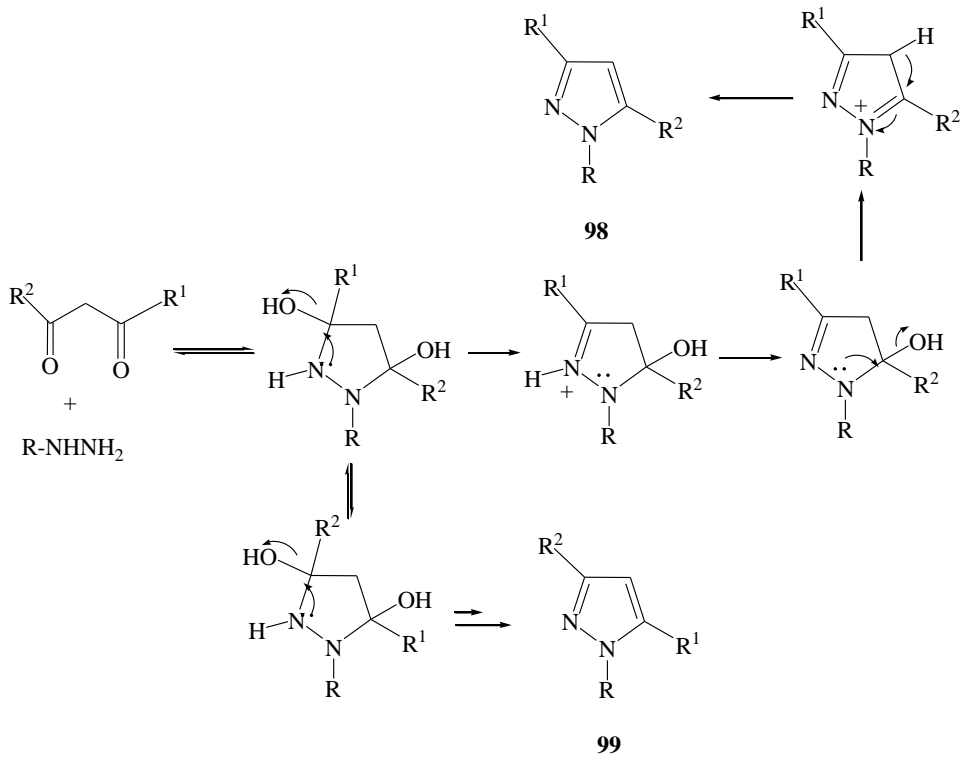
1,3-diketonların, β-ketoesterlerin ve 2,4-diketoesterlerin hidrazinlerle kondensasyonu sırasıyla N-sübstitüent ve N-sübstitüent olmayan 3,5- ve 3,4,5-alkil/(het)arilpirazoller, alkoksipirazoller ve pirazol karboksilik esterlerin hazırlanmasında geniş bir şekilde kullanılmıştır.

1,3-diketonlar (**95**) ile hidrazinlerin etkili bir şekilde kondanse olmasıyla 3- ve 5-pozisyonunda çeşitli alkil (**96**) ve aril (**97**) sübstitüentler taşıyan basit pirazoller oluşabilir. Ayrıca simetrik olmayan 1,3-dikarbonil bileşiklerle ($R^1 \neq R^2$) sübstitüe hidrazinlerin reaksiyonlarından ($R \neq H$) iki regioizomer karışım sık sık elde edilmiştir. $R=H$ için pirazollerin prototopik tautomerleşmesi nedeniyle regioizomer oluşmadığı gözlenmiştir (Stanovnik ve grubu, 2002; Yet, 2003; Elguero, 1984; Levai ve grubu, 2006) (Şema 1.39.).



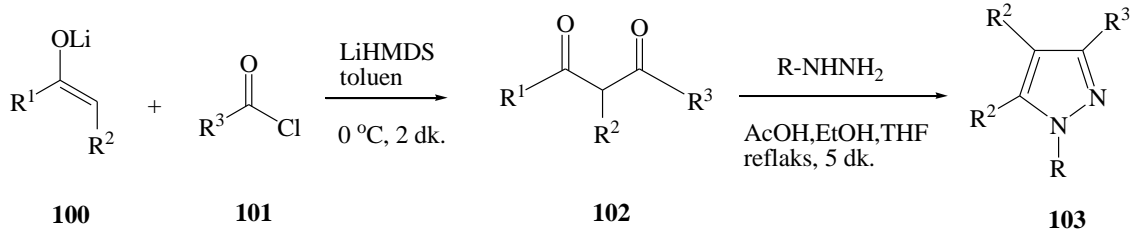
Şema 1.39. Tetrasübstitüe pirazol eldesi

Elguero ve grubu, asimetrik 1,3-diketonlarla monosübstitüent hidrazinin reaksiyonunda, başlangıçta 3,5-dihidroksipirazolidin oluşmasını içeren ara basamakta ard arda iki su molekül kaybını izleyen genel bir mekanizma önerdiler. Karbonilamin iki N-C bağının oluşumu tersinir düşünülür oysa dehidratasyon kısmı kinetik kontrollü basamakta olan dehidratasyonun tersinir olmadığı gözlemlendi. İki 3,5-dihidroksipirazolidinin dengede olduğu ve daha sonra iki adet farklı pirazol (**98-99**) ürünü oluştuğunu göstermişlerdir (Singh ve grubu, 2000) (Şema 1.40.).



Şema 1.40.3,5-disübstitüe pirazol eldesi

Heller ve Natarajan tarafından asit klorür (**101**) ve enolleşebilen ketonlardan (**102**) çoğunlukla tek basamakta, etkili ve hızlı bir şekilde 3,5-, 1,3,5-, 3,4,5- sübstitüe halkalı olan pirazoller (**103**) sentezlediler. 1,3-diketonlar izole edilemedi ancak uygun hidrazin ortama ilavesiyle pirazollere dönüştürüldü. Enolleşebilen α -protonlarla elektrofiller, alkil halojenürler ve nitriller gibi bir dizi geniş fonksiyonel grup çalışılmıştır (Heller ve grubu, 2006) (Şema 1.41.).



R=H R²=H R¹ veya R³ = *n*-C₅H₁₁ 4-Br/MeO/H₂N/NC/EtO₂CC₆H₄,

2,6-(MeO)₂C₆H₃,4-pridil,2-tionil

R²=*n*-Pr veya Ph, R¹=4ClC₆H₄,R³=4-MeOC₆H₄

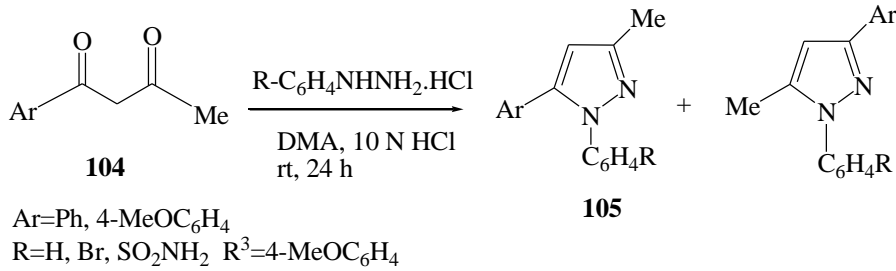
R=Me, R²=H, R¹=Ph, R³=4-MeC₆H₄

R¹=4-BrC₆H₄, R³=4-MeOC₆H₄

R=Ph, R²=H, R¹=4-O₂NC₆H₄, R³=4-MeOC₆H₄

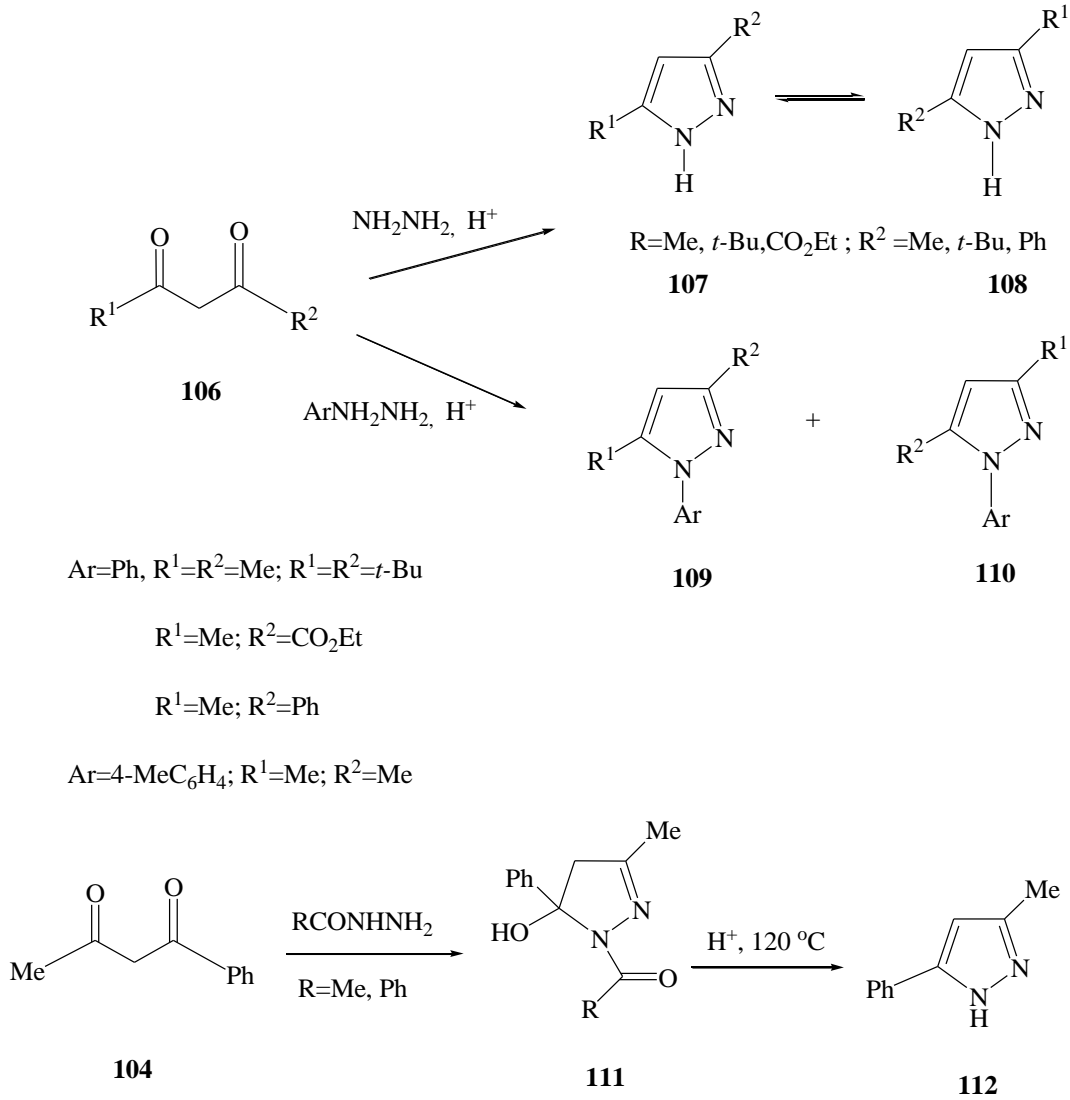
Şema 1.41. Trisüstitüe pirazol eldesi

Genelde 1,3-diketonlar ile hidrazinlerin siklokondensasyon reaksiyonlarında alkol veya asetik grubu büyük olan bir aprotik çözücü N,N-Dimetilasetamid (DMAc) ve kullanılan arilhidrazin klorür ile 1-arilbütan-1,3-dionların (104) reaksiyonunda yüksek stereoseçicilik ve verimlilik ürünü olan 1,5-diaril-3-metil (105) pirazoller elde edildi (Gosselin ve grubu, 2006) (Şema 1.42.).



Şema 1.42. 1,5-diaril-3-metil pirazol eldesi

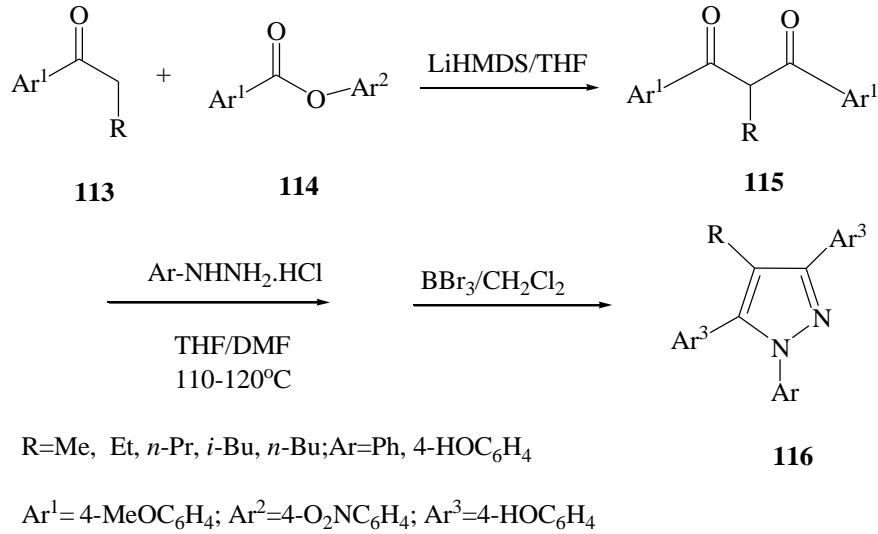
1,3-diketonların (106), hidrazinle çözücüsüz ortamda katalitik miktarda asit ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi sonucu 3,5-disüstitüe pirazoller (107-110) yüksek verimde sentezlenmiştir. Simetrik olmayan 1,3-diketonlarla (103), ya tek bir ürün (112) ya da tautomer karışımları elde edilmiştir (Wang ve grubu, 2004) (Şema 1.43.).



Şema 1.43. 3,5-disübstitüe pirazol eldesi

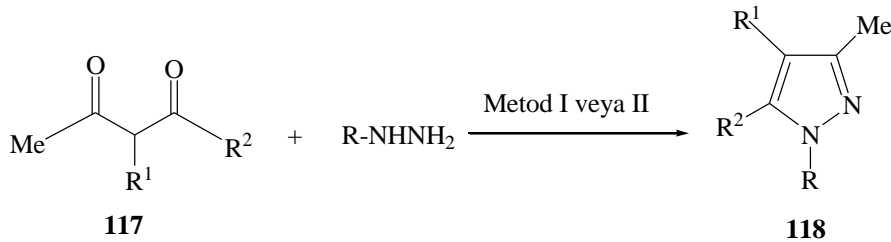
Sübstitüe pirazoller zirai alanda ve ilaç alanında kimyasal olarak kullanıldığından beri onlara olan ilgi gittikçe artmaktadır. Keton türevi **113** ile ester türevi olan **114** etkileştirildiğinde 1,3-diketon yapısı ürün **115** oluştuğu gözlenmektedir. Çeşitli reaktiflerle tepkimeye konulduğunda istenilen pirazoller elde edilmiştir.

Özellikle 4-alkil-1,3,5-triaril (**116**) ve 5-alkil-1,3,4-triaril pirazoller östrojen receptör için ligand olarak geniş bir şekilde araştırılmıştır (Fink ve grubu, 1999; Stauffer ve grubu, 2000;2001;2001). Hem katı fazda hem de çözültide sentezleri kapsayan bu bileşikler için metodolojiler geliştirilmiştir (Marzinik ve grubu, 1996; Huang ve grubu, 2000) (Şema 1.44.).



Şema 1.44. Tetrasübstitüe pirazol eldesi

Sulu ortamda hidrazinler/hidrazidler ile 2,4-pentadion (**117**) türevleri arasında polistiren destekli sülfonik asit (PSSA) veya 12-tungston fosforik asit (H₃PW₁₂O₄₀) katalizli kondensasyonuyla oda sıcaklığında I ve II metoduyla yüksek verimde simetrik olan sübstitüe pirazoller (**118**) sentezlenmiştir (Polshettiwar ve grubu, 2008; Chen ve grubu, 2008) (Şema 1.45.).



Metod I: 20% PSSA/H₂O,rt, 1-2 dk.

R¹=H; R²=Me; R=Ph, 4-ClC₆H₄,MeCO,PhCO,2-Furil-CO,2-tionil-CO

R¹=Cl; R²=Me; R=Ph, 4-ClC₆H₄,MeCO,2-Furil-CO,2-tionil-CO

R¹=Et; R²=Me; R=Ph, 4-ClC₆H₄,2-Furil-CO,2-tionil-CO

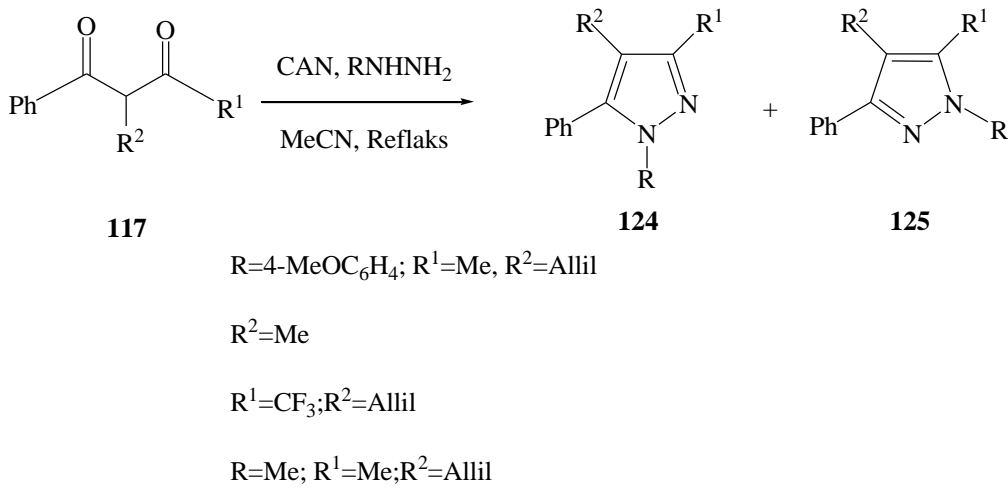
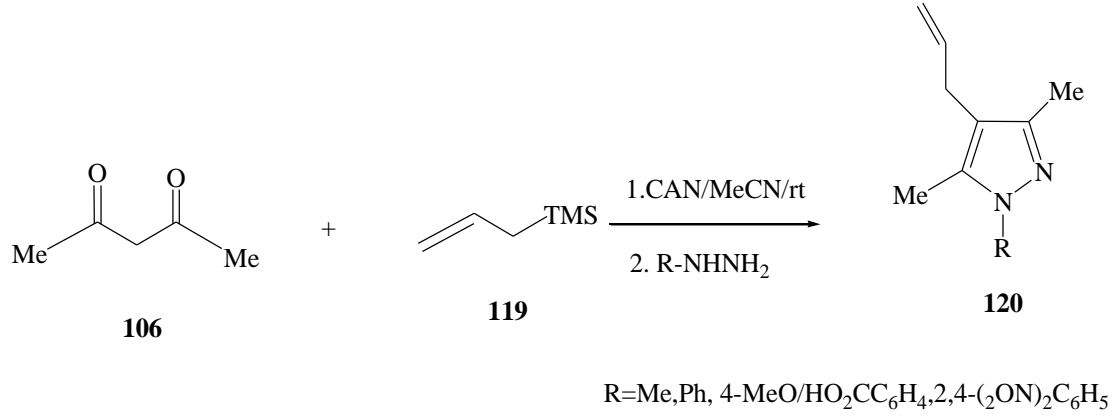
Metod II:H₃PW₁₂O₄₀,(1% mol H₂O),rt,6-60 dk.

R¹=H,Me; R²=Me; R=H,Ph, 4-MeC₆H₄,4-ClC₆H₄,MeCO

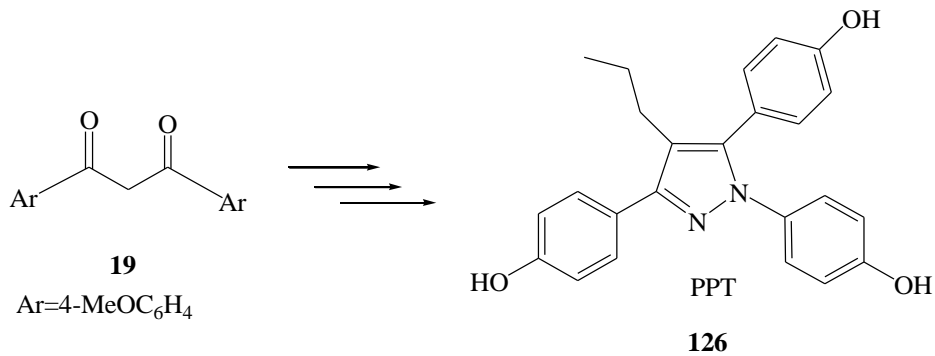
Şema 1.45. Tetrasübstitüe pirazol eldesi

Son zamanlarda 1,3,4,5-alkil/aril sübstitüe pirazollerin (**124-125**) sentezi için yeni bir yöntem literatürde bildirilmiştir (Devery ve grubu, 2009) (Şema 1.46.). Bu yöntemde; seryum amonyum nitratla (CAN) allil trimetil silan (**119**) ve 1,3-diketonların (**106**) etkileşmesinin ardından seryum katalizli sübstitüe hidrazinlerin eklenmesiyle

sübstitüe pirazol (120) sentezlenmesini içerir. Sonuç olarak bu yaklaşım östrojen receptör agonisti olan propiltriol pirazol (PPT) (126) sentezi için uygulanarak 4 adımda % 30 verimle elde edilmiştir (Şema 1.47.).



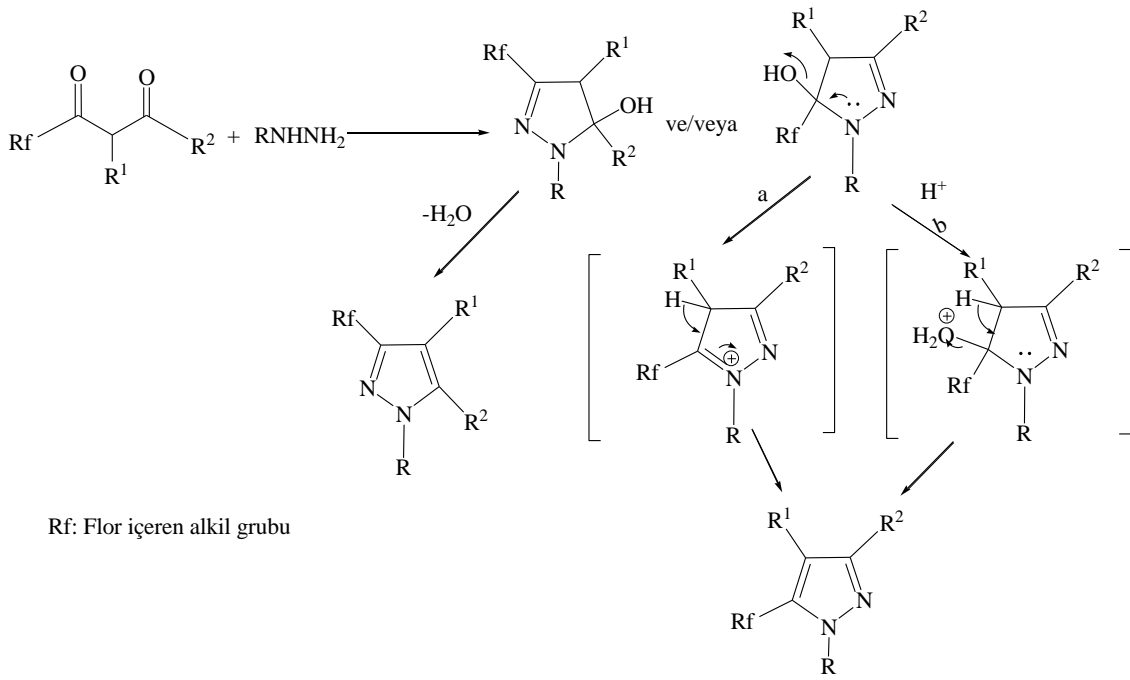
Şema 1.46. 1,3,4,5-alkil/aril sübstitüe pirazol eldesi



Şema 1.47. Propiltriol pirazol eldesi

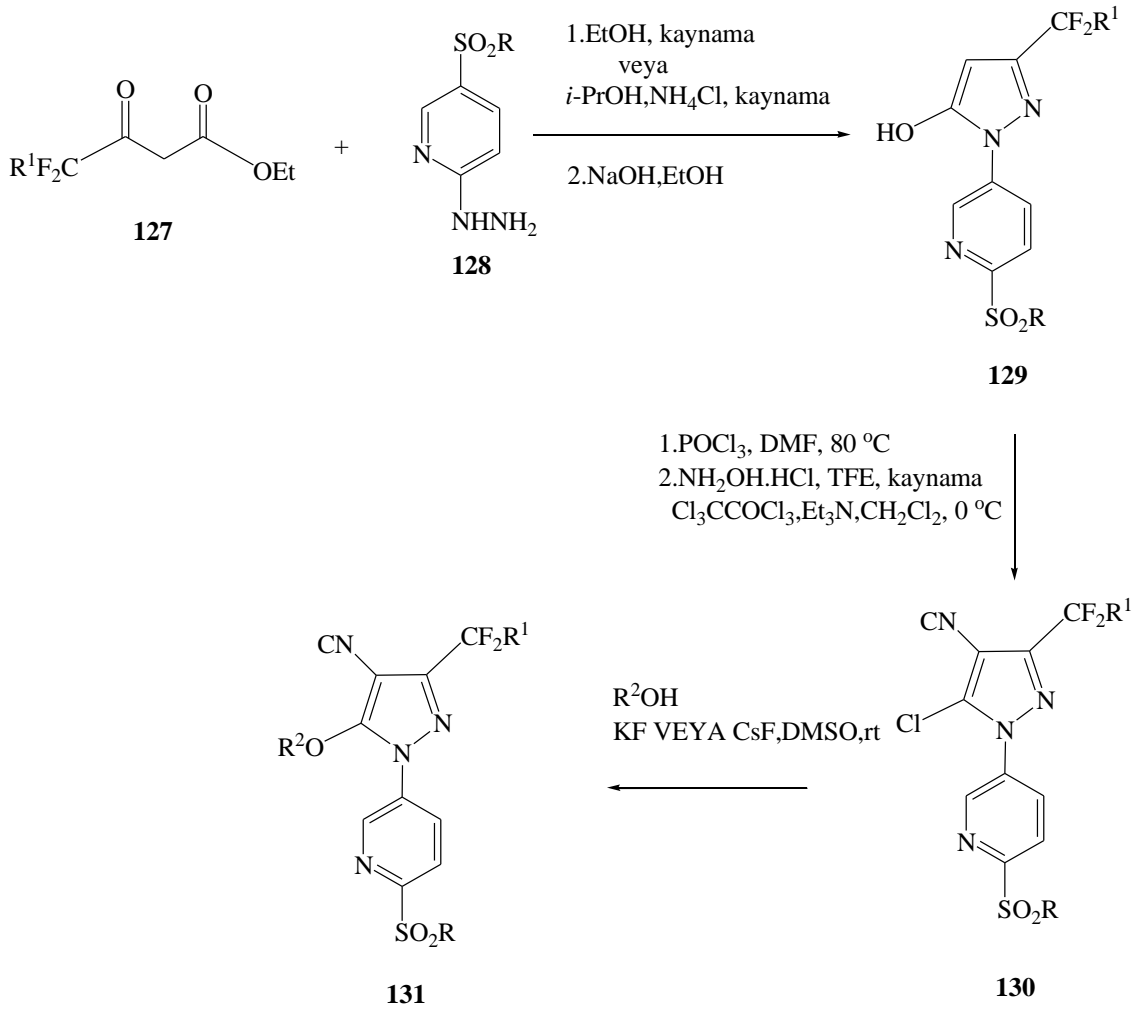
Flor veya floro karbon içeren pirazollerin çoğu zirai kimya ve tıp alanında kullanımı aktif araştırma ve inceleme alanıdır. Flor ihtiva eden pirazoller arasında

triflorometil türevleri biyolojik aktifliklerinden dolayı literatürde en çok bahsedilen pirazollerdir. Flor içeren 1,3-diketonlar ve mono süstitüe hidrazinler arasında stereoseçici kondensasyon reaksiyonundaki reaksiyon şartları ve reaktiflere bağlı etkileri geniş bir şekilde araştırıldı (Wang ve grubu, 2010; Montoya ve grubu, 2007; Dai ve grubu, 2009; Cheng ve grubu, 2006; Song ve grubu, 2001; Sloop ve grubu, 2002; Humphries ve grubu, 2006) (Şema 1.48.).



Şema 1.48. Flor içeren pirazol eldesi

β -Ketoesterler (**127**) ve hidrazinlerin (**128**) kondensasyon reaksiyonu sonucu ya tek bir 3/5- süstitüe pirazol (**129**) ürünü ya da 3/5- süstitüe pirazol karışımı ve reaksiyon şartlarına bağlı olarak 3/5- süstitüe olan alkoksi pirazol (**131**) oluşmuştur (Shavnya, ve grubu, 2005) (Şema 1.49.).



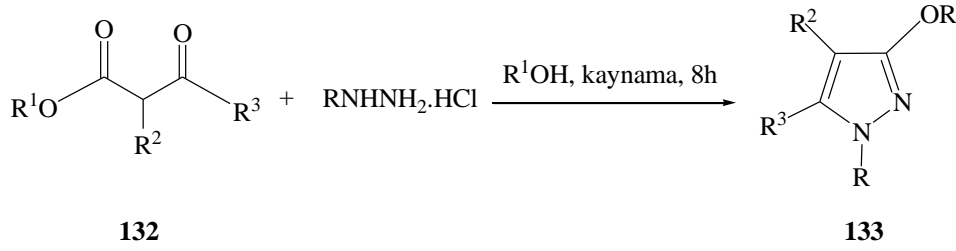
R=Me; R¹=H,F; R²=CyPrCH₂, cyBu, cyBuCH₂, cyHept, cyHex-3-enCH₂,

(4-Metilen)-cyHexCH₂, (2-/3-Me)cyHex, (4-Etil)cyHex, 1,2-(Me)₂Pr

R=NH₂; R¹=F; R²=CyHept, (3-Me)cyHex, (4-Etil)cyHex, (4-4-F₂)cyHex, cyHeptCH₂, 2,2-(Me)₂Pr

Şema 1.49. 3/5- süstitüe olan alkoksi pirazol eldesi

Janin ve grubu tarafından basit bir yöntem ile doğrudan 3-alkoksi pirazollerin (133) hazırlanması için mono hidrazin klorür ile alkil aseto asetat (132) arasında kondensasyon tepkimesi sonucu bir çalışma yapılmıştır (Janin ve grubu, 2010; Guillou, ve grubu, 2010;2008) (Şema 1.50.).

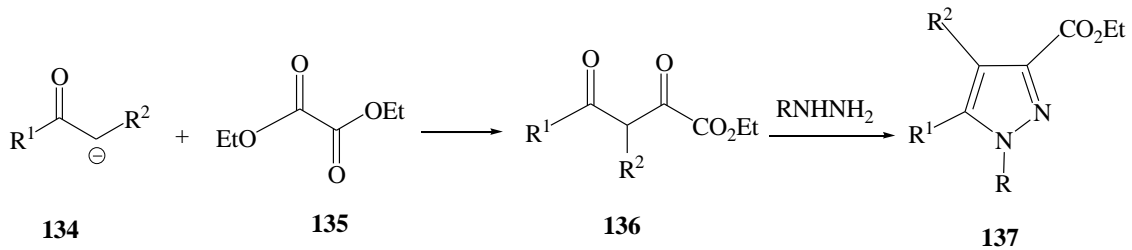


R¹:Me,Et,Bn,i-Pr,t-Bu R²:H,Et R³:Me,H R:H

Şema 1.50. 3-alkoksi pirazol eldesi

Pirazol 3(5)-Karboksilik Asit esterlerinin sentezlenmesi için 1,3-diketoesterler ve hidrazinler arasındaki [3+2] halka kapanması reaksiyonu sıklıkla kullanıldı. Bu konuyu tam gözden geçiren son 120 yılı içine alan bu konuda yapılan çalışmaları kapsayan mini bir derleme yayınlanmıştır (Janin., 2010).

Pirazol 3(5)-Karboksilik Asit türevlerini oluşturan yapı taşı olan 1,3-diketoesterlerin (**136**) hazırlanması için genel bir metod olarak dietil okzalat (**134**) ile keto enolatların (**134**) Claisen kondensasyonu kullanıldığı literatürde bildirilmiştir. **136** ile uygun hidrazinin tepkimeye konulmasıyla istenilen pirazol 3(5)-Karboksilik Asit esteri (**137**) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin bazıları farmokolojide önemli aktiflikler göstermiştir (Penning ve grubu, 1999; Katoch-Rouse ve grubu, 2003; Varano ve grubu, 2002; Van Herk ve grubu, 2003; Finn ve grubu, 2003; Schmidt ve grubu, 2003; Ranatunge ve grubu, 2004) (Şema 1.51.).



R¹=Alkil, Het(Aril)

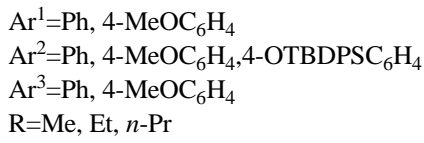
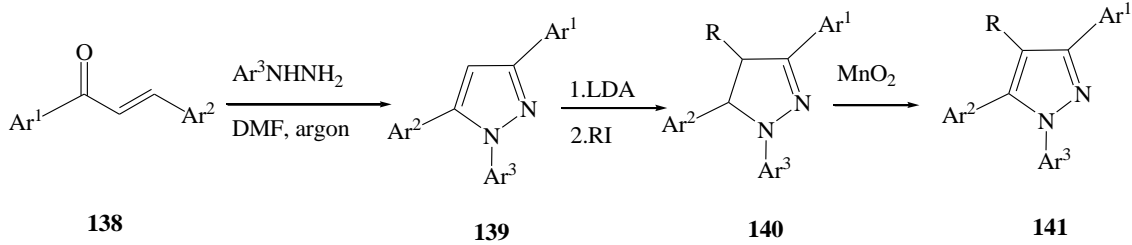
R²=H, Alkil,Het(Aril), heteroatom

R=H, Alkil, Het(Aril)

Şema 1.51. Pirazol 3(5)-Karboksilik asit eldesi

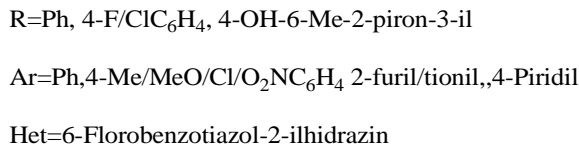
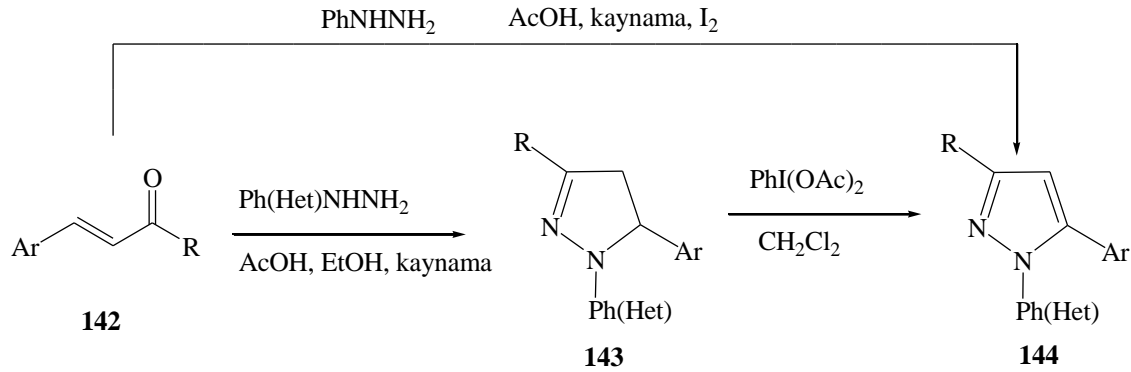
Huang ve grubu, bir seri 4-alkil-1,3,5-triarilpirazollerin (**141**) hazırlanması için, Chalconenler (1,3-diaril-2-propen-1-on) (**138**) Claisen-Schmidt kondensasyonu ile 3,5-diaril pirazollerini (**139**) kolay bir şekilde yüksek verimle elde ettiler sonra uygun reaktif

kullanarak pirazolin (**140**) sentezlendi. Daha sonra **140**'ın oksidasyonu sonucu bir seri 4-alkil-1,3,5-triarilpirazol (**141**) sentezlenmiştir (Huang ve grubu,2007) (Şema 1.52.).



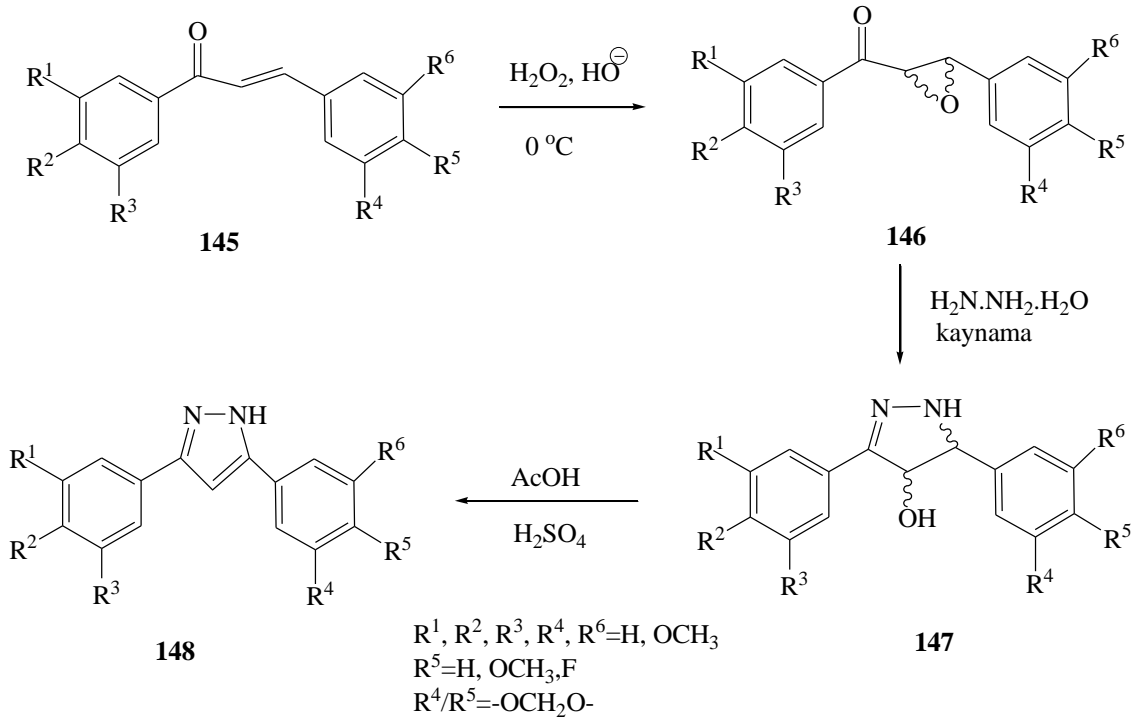
Şema 1.52. 4-alkil-1,3,5-triaril pirazol eldesi

1,3-diaril-2-propen-1-on türevi (**142**) literatürde çeşitli hidrazinlerle etkileştirerek oluşan pirazolinlerin (**143**) oksidasyonu sonucu süstitüe olan pirazoller (**144**) çalışılmıştır (Prakash ve grubu, 2006; Aggarwal ve grubu, 2007; Ponnala ve grubu, 2006) (Şema 1.53.).



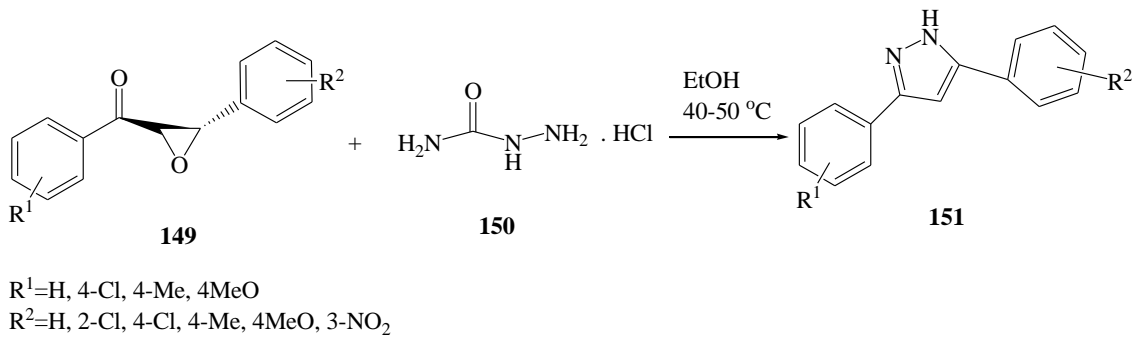
Şema 1.53. Trisüstitüe pirazol eldesi

Bhat ve grubu, 1,3-diaril-2-propen-1-on (**145**) epoksidine (**146**) dönüştürerek çok sayıda pirazolin (**147**) bileşikleri elde edildi. Sonra uygun hidrazinle etkileştirerek 3,5-diaril pirazoller (**148**) sentezlendiği literatürde bildirilmiştir (Bhat ve grubu, 2005) (Şema 1.54.).



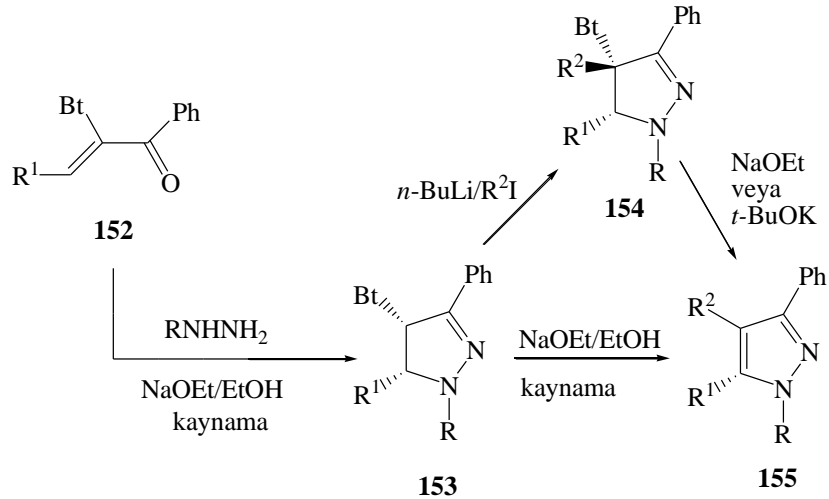
Şema 1.54. 3,5-diaril pirazol eldesi

Daha kolay ve güvenli bir yol toksik etkisi yüksek olan hidrazin hidrat yerine semikarbazid hidrokloridin tuzları (**150**) kullanılarak α -epoksi ketonlarla (**149**) etkileştirerek bir seri 3,5-diaril-1H-pirazol (**151**) sentezlenmiştir (Nikpour ve grubu, 2008) (Şema 1.55.).



Şema 1.55. 3,5-diaril-1H-pirazol eldesi

Katritzky ve grubu ayrılan bir grup taşıyan α -enonlar (**152**) ile hidrazinlerin kondensasyonu ile ara ürün pirazolin (**153**) olan ve ılımlı bir baz ile etkileştirerek bir seri 1,3,5-trisüstitüe pirazol (**155**) sentezlenmiştir. (Katritzky ve grubu, 2001) (Şema 1.56.).



Bt=Benzotriazolil

$\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}=\text{Me}$ veya Ph ; $\text{R}^1=i\text{-Pr}$, Ph , $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 3-Piridil

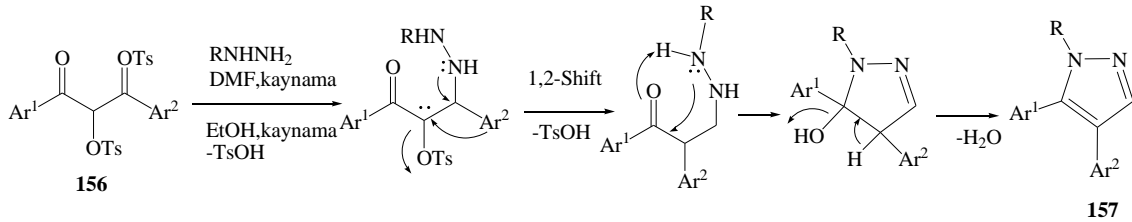
$\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}=\text{Me}$ veya Ph ; $\text{R}^1=i\text{-Pr}$, Ph , $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

$\text{R}=\text{Me}$; $\text{R}^1=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

$\text{R}^2=n\text{-Bu}$ veya Allil veya Bn; $\text{R}=\text{Ph}$; $\text{R}^1=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

Şema 1.56. 1,3,5-trisüstitüe pirazol eldesi

Prakash ve grubu 1,4,5-trisüstitüe pirazollerini α,β -chalcone ditosilatlarından (**156**) uygun bir hidrazinle etkileştirerek verimi az olan trisüstitüe pirazoller (**157**) elde edilmiştir (Prakash ve grubu, 2009) (Şema 1.57.).



$\text{Ar}^1=\text{Ph}$; $\text{Ar}^2=4\text{-Me/MeO/BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-tionil-3-Me-2-tionil}$

$\text{Ar}^1=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}^2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-tionil-3/5-Me-2-tionil}$

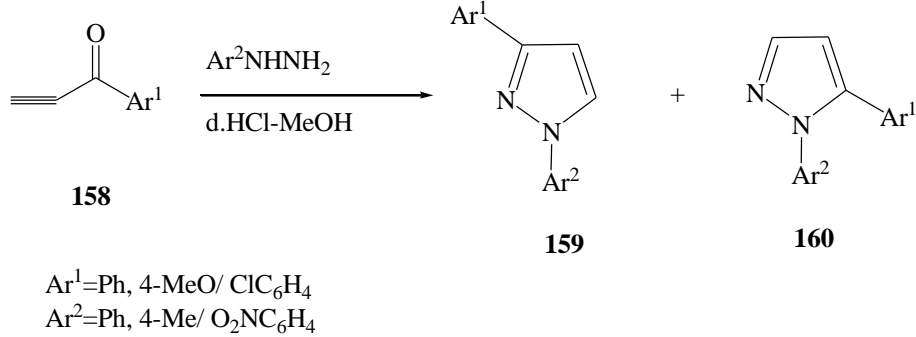
$\text{Ar}^1=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}^2=\text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-tionil-3-Me-2-tionil}$

$\text{Ar}^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}^2=\text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-tionil-3/5-Me-2-tionil}$

$\text{R}=\text{Ph}$, CO(S)NH_2

Şema 1.57. 1,4,5-trisüstitüe pirazol eldesi

Ynoneler (**158**) ve sübstitüe hidrazinlerin kondensasyonu sonucu 1,3- ve 1,5-sübstitüe pirazollerin (**159-160**) sentezi yapılmıştır (Engelman ve grubu, 1973; Miller ve grubu, 1993; Adlington ve grubu, 2000; Bagley ve grubu, 2007) (Şema 1.58.).

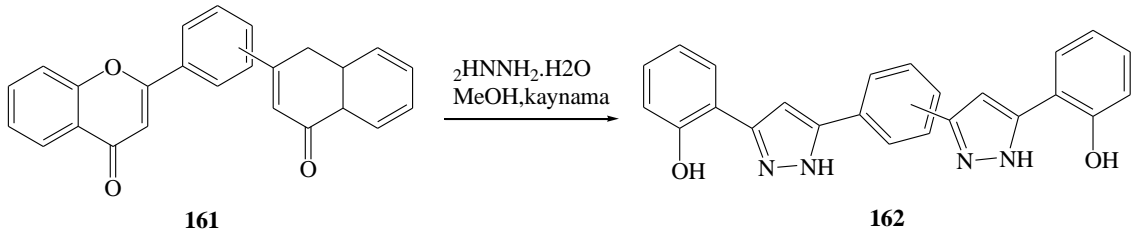


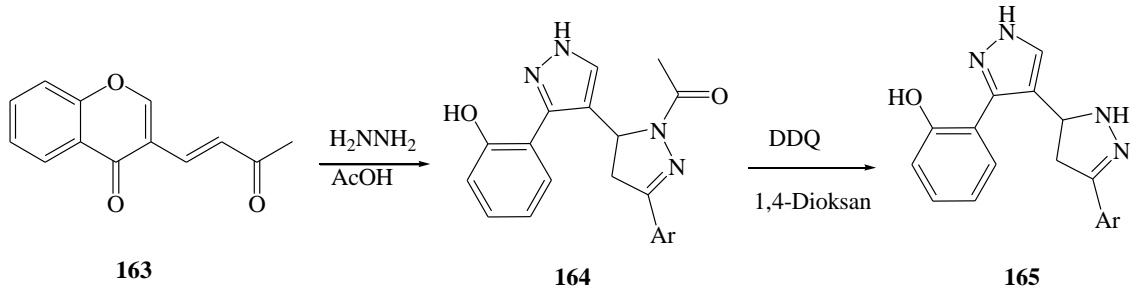
Şema 1.58. 1,3- ve 1,5-disübstitüe pirazol eldesi

Kiral oxazolidin ynoneler ve tetrahidropiranioloxil ynonelerin uygun reaksiyon şartları belirlenerek çeşitli hidrazinler ile etkileştirerek istenilen sübstitüe pirazoller sentezlenmiştir. (Cabarrocas ve grubu, 2000; Grotjahn ve grubu, 2002).

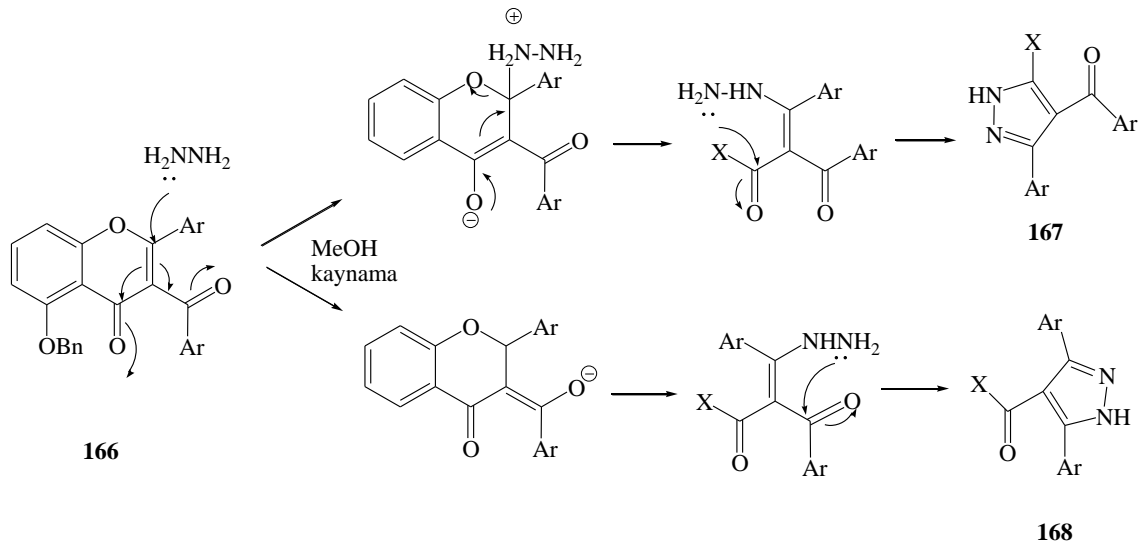
Silva ve grubu alkoksimetilen, aminometilen ve dimetilamino metilen gibi eşdeğer formil grupları kullanarak çeşitli pirazol türevlerinin (**162,164,165,167,168**) sentezinde bu yapıları taşıyan bileşiklerden yola çıkarak bir seri çalışma yapmışlardır (Pinto ve ark., 2003; Levai ve ark., 2004; Pinto ve grubu, 2002; Levai ve grubu, 2006).

Bu yöntem daha önceden elde edilen chromen-4-on'dan (**169**) yola çıkarak bir seri 3,4-diaril-5-metil pirazol (**170**) sentezi için kullanıldı ve sentezlenen bu bileşiklerden bazısı hücre çoğalmasını inhibisyonu (Hsp90) üzerine çalışılmıştır (Dymock ve grubu, 2005) (Şema 1.59.).

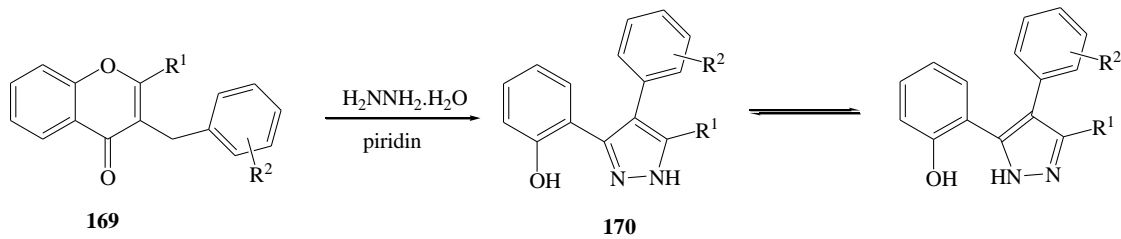




$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4,$



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-ONC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; \text{X} = \text{HO-6BnOCH}_3$



$\text{X} = \text{O}; \text{R}^1 = \text{H, Ph}$

$\text{R}^2 = 2/3/4\text{-Cl}, 4\text{-Br/NO}_2, 2,4/3,4\text{-Cl}_2$

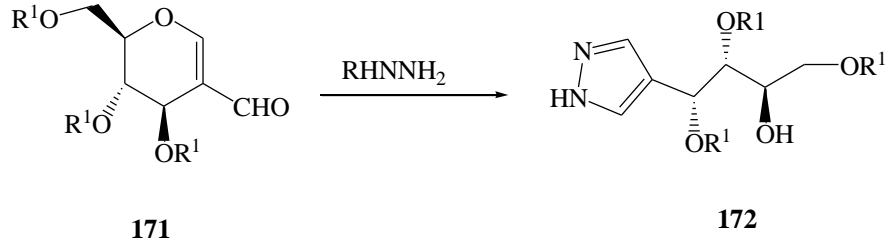
$\text{X} = \text{S}; \text{R}^1 = \text{H, Ph}$

$\text{R}^2 = 4\text{-Cl/Br}, 3\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2, 2,4\text{-Cl}_2$

Şema 1.59. 3,4-diaril-5-metil pirazol eldesi

Yadav ve grubu, çözücüsüz ortamda aril hidrazinler ile 2-formil glikollerden (**171**) yola çıkarak enantiyosaf olan bir dizi 4-sübstitüe pirazol (**172**) sentezlendi. Ve bu reaksiyon ürünlerinin verimini termal şartlar altında ve mikrodalga ışınları altında ayırı

ayrı yapılması ile elde edilen verim sonuçlarını ayrıca karşılaştırdılar (Yadav ve grubu, 2004) (Şema 1.60.).

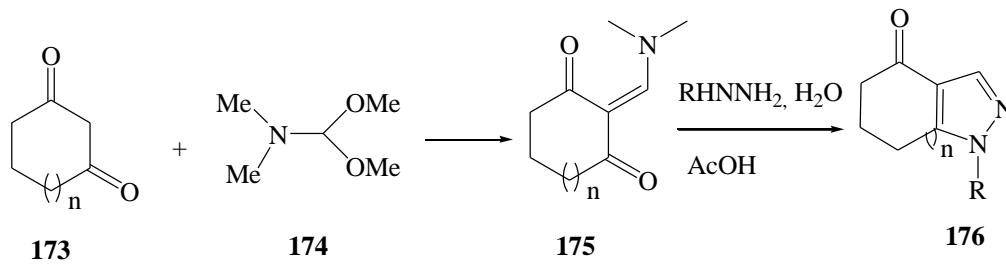


$R^1 = \text{Me, Et, Bn}$

$R = \text{H, Ph, 2-EtC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Şema 1.60. 4-süstitüe pirazol eldesi

Mikrodalga ışınları altında tek basamakta β -enamindionlarla (**173**), dimetil formamid dimetil asetal (DMFDMA) (**174**), 1,3-siklo alkandionlardan bir seri 4,5-fused siklo alkonon 1-süstitüe pirazoller (**176**) elde edildi (Molteni ve grubu, 2002) (Şema 1.61.).

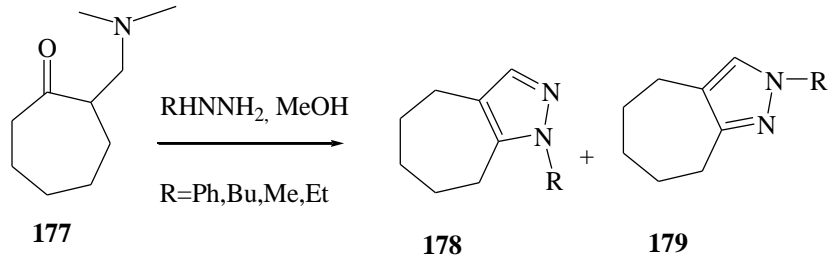


$n = 1, 2$

$R = \text{H, } t\text{-Bu, sikloheksil, Ph, 2,4-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$

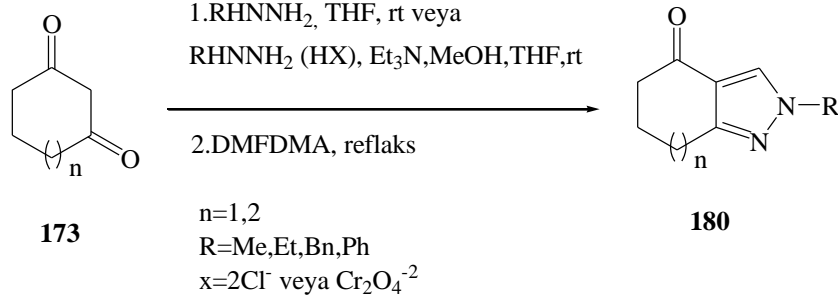
Şema 1.61. 4,5-fused siklo alkonon 1-süstitüe pirazol eldesi

Çözücü ortamında enamindion (**177**) ile çeşitli hidrazinlerin uygun şartlarda kondensasyon reaksiyonu sonucu fused siklopentanon 1-süstitüe pirazoller (**178,179**) sentezlendi ve kullanılan hidrazinin molekül büyüklüğüne ve reaksiyon sıcaklığına göre oluşan ürünün kendisi ve streoseçiciliği değişmekte olduğu literatürde belirtilmiştir (Kennedy, 2008) (Şema 1.62.).



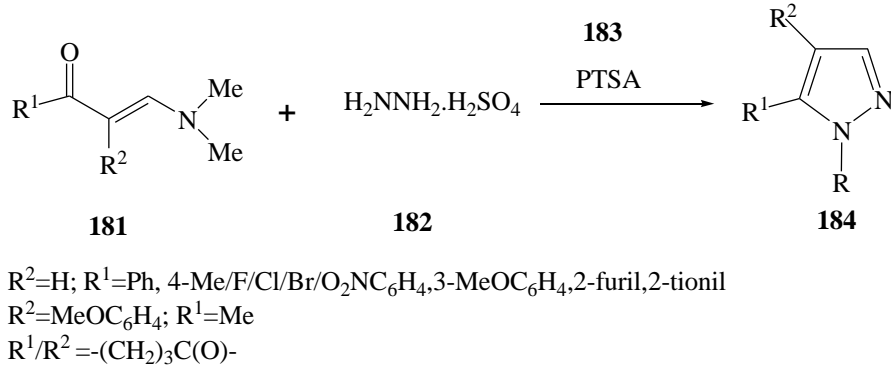
Şema 1.62. fused siklopentanon 1-süstitüe pirazol eldesi

Siklo alkil 1,3-dion ile çeşitli monosüstitüe hidrazinlerin DMFDMA ortamında halka kapanması sonucu tek basamakta uygun reaksiyon şartlarında verimi yüksek streoseçici pirazol ürünler elde edildi. Bu yöntem yakın zamanda 2-piridil süstitüe (180) olan pirazollerin sentezinde uygulandı ve bu elde edilen pirazoller büyüme faktörünü dönüştüren β -tipi receptör kinaz inhibitörleri, oldukça güçlü ve seçici bir ROS1 triosin kinaz inhibitörü ve 6,7-dihidroindazonlarla potansiyel atipik antipsikotik aktivite göstermiştir (Dewang ve grubu, 2010; Park ve grubu, 2009; Barcelo ve grubu, 2007) (Şema 1.63.).



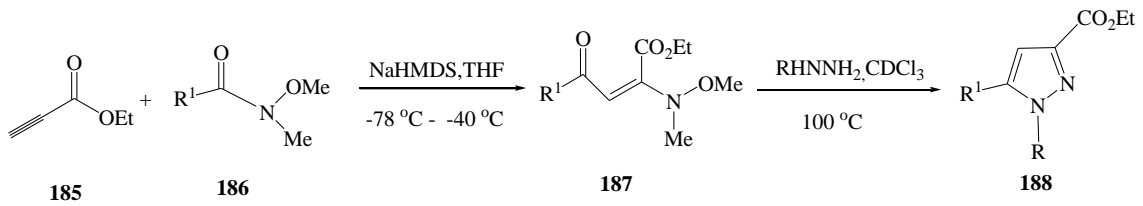
Şema 1.63. 2-piridil süstitüe pirazol eldesi

Longhi ve grubu, çözücüsüz şartlarda p-toluen sülfonik asidi (183) katalizör olarak kullanarak katı fazda hidrazin sülfat (182) ve β -dimetilaminovinil keton(181) ile reaksiyonundan bir seri 5-(het)-aril NH-pirazoller (184) sentezlendiği literatürde belirtilmiştir (Longhi ve grubu, 2010) (Şema 1.64.).



Şema 1.64. 5-(het)-aryl NH-pirazol eldesi

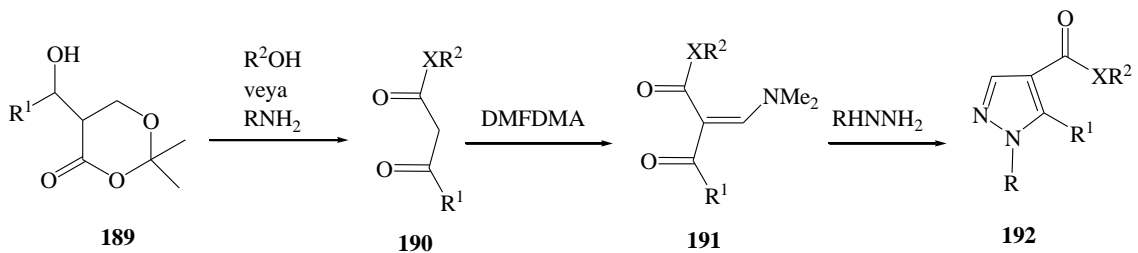
Persson and Nielsen pirazol-3-karboksilat (**188**) sentezi için Weinreb amidleri (**186**), hidrazinler ve etil propiyanatı (**185**) uygun çözücü ve sıcaklıkta etkileştirerek etkili bir yöntem geliştirdiler (Persson ve grubu, 2006) (Şema 1.65.).



R=Me veya Ph; R¹=Me, Ph(CH₂)₂, Ph, 2,4-Cl₂C₆H₃

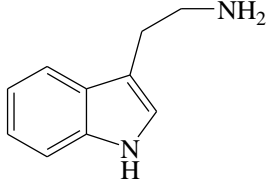
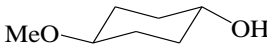
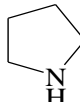
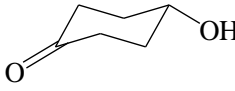
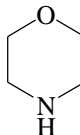
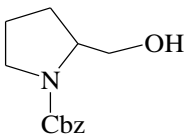
Şema 1.65. pirazol-3-karboksilat eldesi

Giacomelli ve grubu, Meldrum'un asidi (**189**) denilen başlangıçta asid klorürlü açilat türevlerini çeşitli alkol ve aminlerle etkileştirerek halka açılması sonucunda β-keto ester ve β-keto amid (**190**) türevleri sentezlediler. Daha sonra DMFDMA ortamında hidrazinlerle etkileştirerek bir seri 1,5-süstitüe-4-pirazol ester ve amid türevi (**192**) sentezlendiği literatürde belirtilmiştir (Giacomelli ve grubu, 2003) (Şema 1.66.).

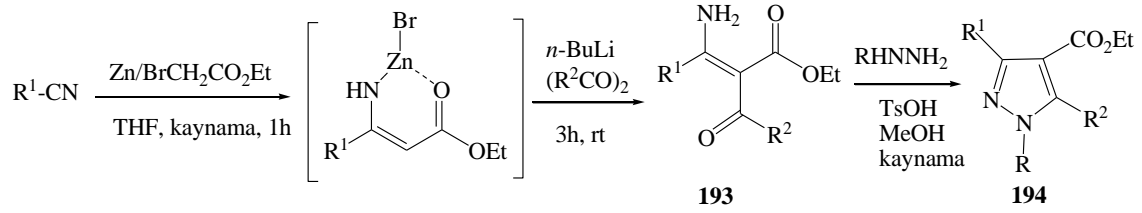


Şema 1.66. 1,5-süstitüe-4-pirazol ester ve amid eldesi

Çizelge 1.1. Pirazol sentezi için kullanılan sübstratlar

Asid Klorür R ¹	Alkol	Amin	Hidrazin
Me	EtOH	PhCH ₂ NH ₂	PhNHNH ₂
Me ₂ CH	CH ₂ =CHCH ₂ OH	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	4- ₂ ONC ₆ H ₄ NHNH ₂
Me ₂ CHCH ₂	CbzNHCH ₂ CH ₂ OH	PhCH ₂ CH ₂ NH ₂	H ₂ NCONHNH ₂
PhCH ₂ CH ₂	Me ₂ CHOH	CH ₂ =CHCH ₂ NH ₂	
Et(Ph)CH	PhCH ₂ OH		
			
	PhCH ₂ CH ₂ OH		
			
			
			

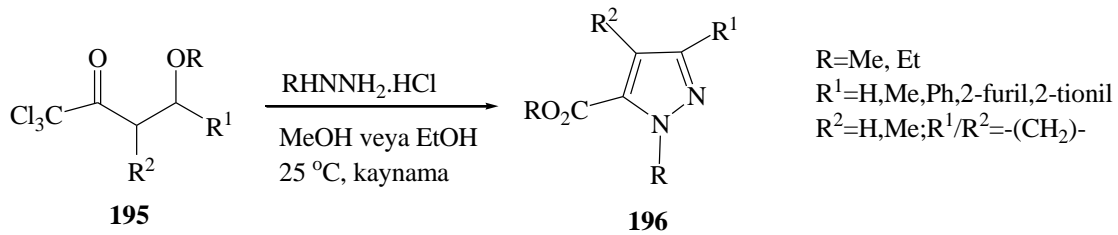
α -etoksikarbonil- β -enaminonları (**193**) çeşitli hidrazinlerle katalitik miktarda *p*-TsOH ve uygun çözücü ortamında etkileştirerek kondensasyonu ile yüksek verimde seçici olarak bir dizi 4-sübstüie pirazol (**194**) sentezlendi ve sentezlenen bu pirazol ürünleri histamin analogları olarak kullanılmıştır (Kralj ve grubu, 2009; Chun ve grubu, 2008; Ko ve grubu, 2009) (Şema 1.67.).



$\text{R}^1 = \text{Ph, Me, Ph, } \textit{Sec}\text{-Bu}$
 $\text{R}^2 = \text{Me, Ph, } \textit{Sec}\text{-Bu, } \textit{i}\text{-Pr, CF}_3$
 $\text{R} = \text{H, Ph}$

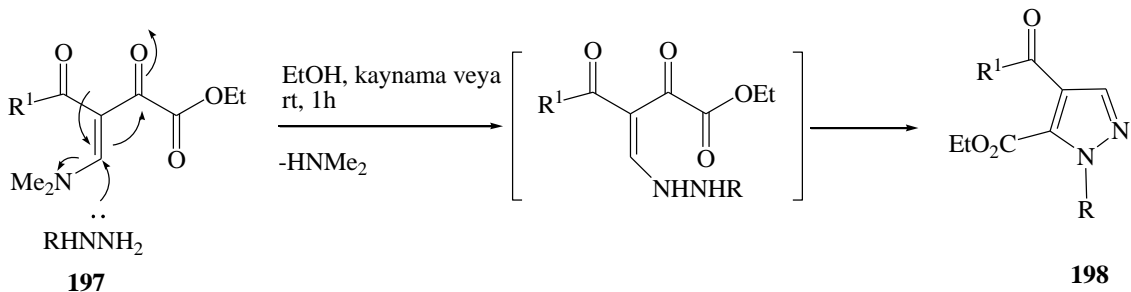
Şema 1.67. 4-süstitüe pirazol eldesi

Flores ve grubu, β -alkoksivinil trikloro metil ketonları (**195**) başlangıç ürünü olarak sentezledikten sonra uygun çözücü ortamında hidrazin hidroklorür veya fenil hidrazinle etkileştirerek iyi verimde alkoksi karbonil pirazol türevleri (**196**) sentezlendi (Flores ve grubu, 2005) (Şema 1.68.).



Şema 1.68. Alkoksi karbonil pirazol eldesi

Martins ve grubu, yaptıkları sentez çalışmasında reaksiyonunun nasıl gerçekleştiği hakkında reaksiyon mekanizması önererek, simetrik olmayan enamindiketoesterlerden (**197**) yüksek seçicilik göstererek doğrudan bir seri 4-açıl pirazol-5- karboksilat (**198**) ürünleri sentezlendiği literatürde rapor edilmiştir (Martins ve grubu, 2003; Rosa ve grubu, 2008) (Şema 1.69.).

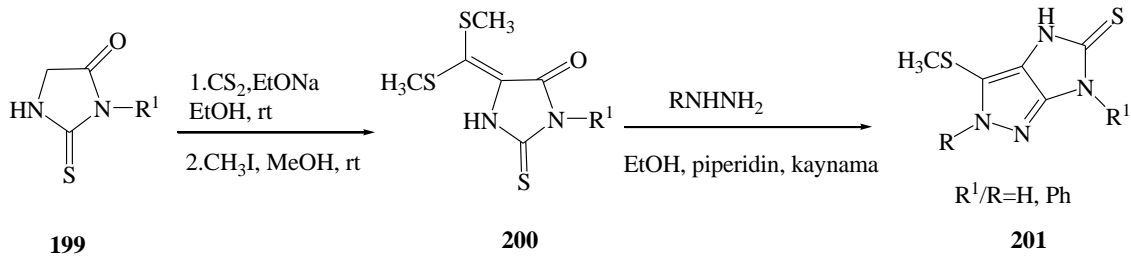


$\text{R} = \textit{t}\text{-Bu, CO}_2\text{Me}$
 $\text{R}^1 = \text{Ph, 4-MeO/Cl/F/O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{2-tionil, CCl}_3, \text{CF}_3$

Şema 1.69. 4-açıl pirazol-5- karboksilat eldesi

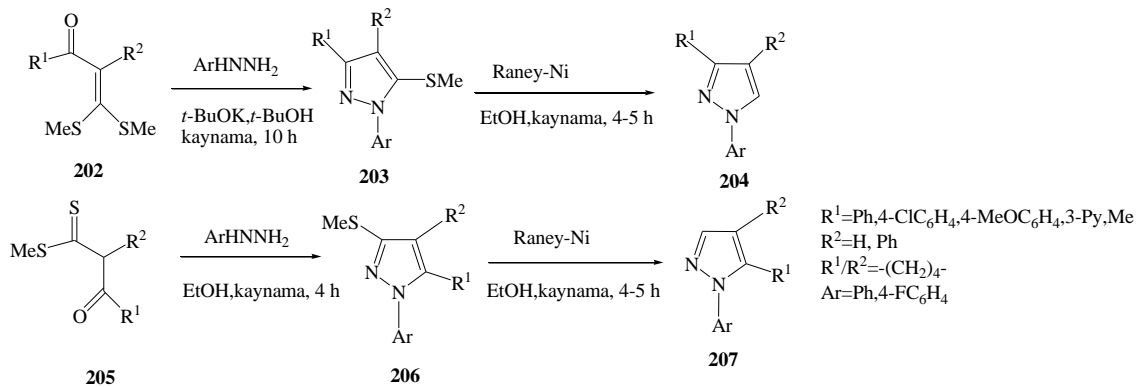
Tio-,Silil- ve Halopirazoller karbon veya heteroatomik süstitüeler tarafından Tio-,Silil- ve Halo grupların kolay yer değiştirmeleri nedeniyle heterosiklik kimyada yapı taşı olarak kullanılmaktadır. Hidrazinlerle 1,3-bielektrofilik sinton olarak α -oxoketen-*S-S*-asetallerin reaksiyonuyla başlıca sentezlendi (Mellor ve grubu, 1997).

Bu yaklaşım metil sülfanil imidazo-[4,5-*c*]pirazolun (**201**) sentezi için uygun bir çözücü, hidrazin ve 2-tiohydantoin (imidazolidine 2,4-dion) (**200**) kondensasyonu sonucu elde edildi (Elgemie ve grubu, 2002) (şema 1.70.).



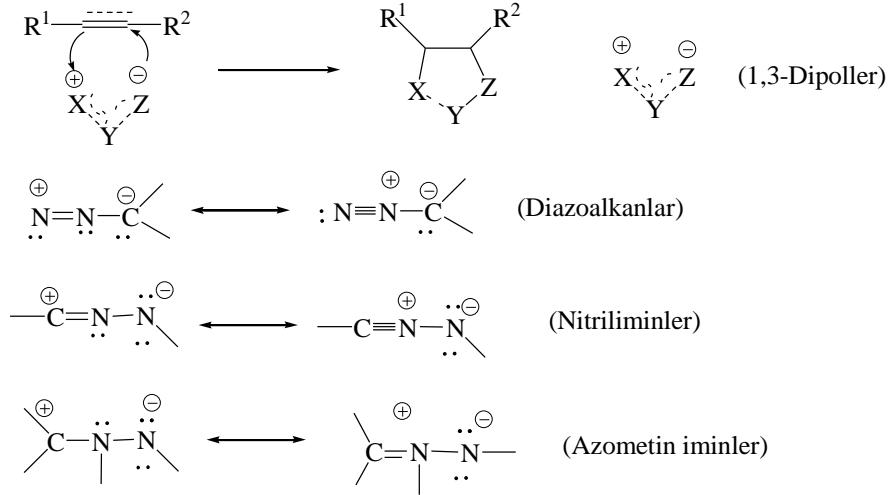
şema 1.70. Metil sülfanil imidazo-[4,5-*c*]pirazol eldesi

Peruncheralathan ve grubu, β -oxoditioesterler (**202**) ve α -oxoketen tioasetallerle (**205**) aril hidrazinlerin kondensasyonu sonucu 1-aril-3-(metiltio)-4,5-süstitüe/halkalı pirazoller (**204**) ve 1-aril-3,4-süstitüe/halkalı -5-(metiltio)-pirazoller (**207**) sentezlenmiştir (Peruncheralathan ve grubu, 2005; Beltran-Rodil ve grubu, 2010; Li ve grubu, 2007) (şema 1.71.).



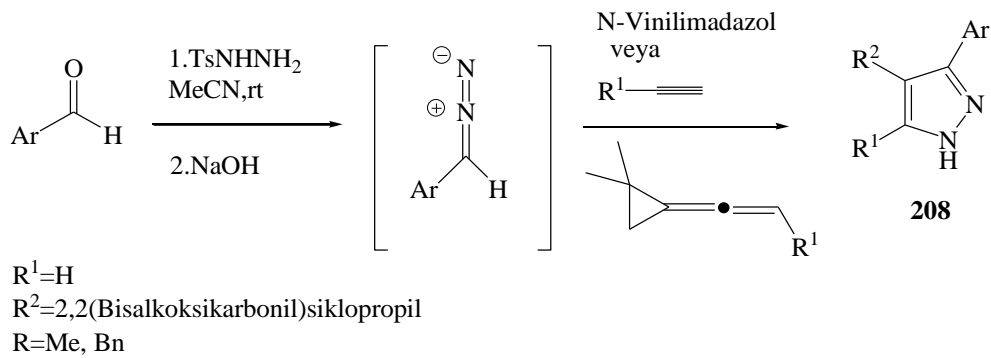
şema 1.71. 1-aril-3-(metiltio)-4,5-süstitüe/halkalı pirazol ve 1-aril-3,4-süstitüe/halkalı-5-(metiltio)-pirazol eldesi

1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu, sübstitüe pirazollerin eldesinde çok yaygın kullanılan sentetik araçlardan biridir (Padwa ve grubu, 2002). 1,3-dipollerin diazoalkanlar, nitriliminler ve azometin iminler olmak üzere [CNN] synton olarak üç ana sınıf kullanılmaktadır (Şema 1.72.).



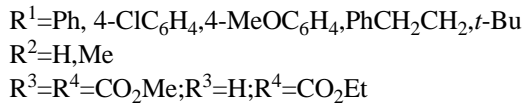
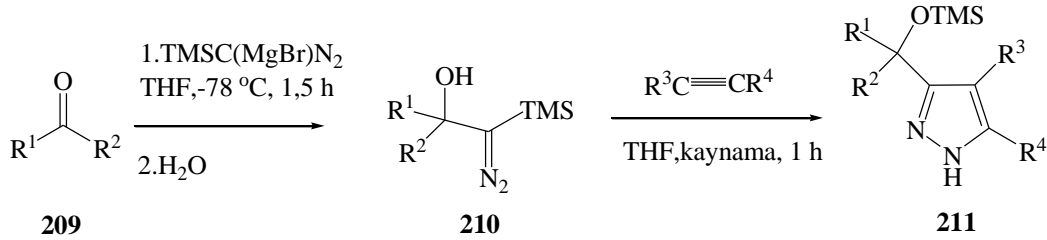
Şema 1.72. 1,3-dipol sınıfları

Alkinlerle elektronca zengin diazo bileşiklerin 1,3-dipolar siklo katılması termal şartlar altında etkili bir şekilde yürütüldü. Ancak diazo bileşikleri potansiyel olarak doğal patlayıcı ve toksik özelliğinden dolayı işlenmesi ve hazırlanması tehlikelidir. Uygun tosil hidrazon türevlerinden aril diazometanların çoğalması için kullanılan bir yöntemle bu problemlerin üstesinden gelmektedir. Böylece aromatik aldehitlerden 3,5-aril pirazollerin (**208**) hazırlanması için tek basamakta işlevsel olarak kullanılmaktadır (Aggarwal ve grubu, 2003; Wu ve grubu, 2010) (Şema 1.73.).



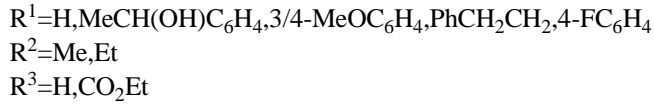
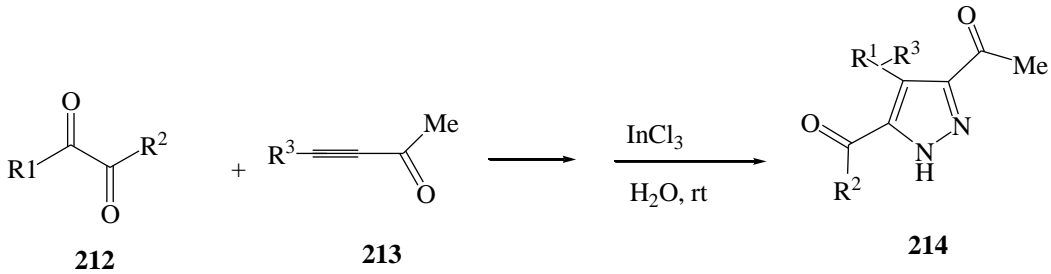
Şema 1.73. 3,5-aril pirazol eldesi

Aoyama ve grubu, dimetil asetilen dikarboksilat veya etil propilat (**209**) ve 2-diazo-2-(trimetilsillil) etanol (**210**) türevleri arasında [3+2] siklo katılması sonucu di- ve tri süstitüe pirazoller (**211**) sentezlendi (Hari ve grubu, 2007) (Şema 1.74.).



Şema 1.74. di- ve trisüstitüe pirazol eldesi

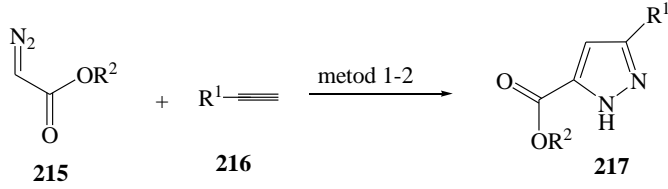
Jiang ve grubu, oda sıcaklığında suda InCl_3 kataliz kullanarak alkinolatlar veya alkinonlar (**213**) ve siklik ve asiklik α -diazokarbonil (**212**) bileşikler arasında moleküllerin 1,3-dipolar siklo katılmasıyla karbonil ve etoksikarbonil pirazoller (**214**) sentezlediler (Jiang ve grubu, 2004) (Şema 1.75.).



Şema 1.75. Karbonil ve etoksikarbonil pirazol eldesi

Pirazol sentezi için alkinler geniş bir çalışma alanı olmaya son zamanlarda başladı. Qi ve grubu, bir dizi alkine (**216**) uygun reaktif kullanılarak bakır asetilide dönüştürmüş reaksiyon ortamında ve diazokarbonil (**215**) bileşiklerin siklo katılması sonucu bir dizi 3,5-disüstitüe pirazoller (**217**) sentezlediler (Qi ve grubu, 2007). Daha sonra çözücüsüz ortamda belli bir sıcaklıkta $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ eklenerek oluşan pirazollere alkil

ve aril alkinlerin verimi nasıl etkilediğini çalışmışlar ve aril alkinlerin daha iyi sonuç verdiğini tespit etmişlerdir (He ve grubu, 2009). (Şema 1.76.).



metod I

n-BuLi, THF, -78 °C, CuCN.6LiCl
rt, 2-4 h

R¹=H, MeC₆H₄, 3FC₆H₄, 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, NC(CH₂)₃,
2-(6-MeO)N,4-N-Morfolin(CH)₂

R²=Bn, *t*-Bu, Et

metod II

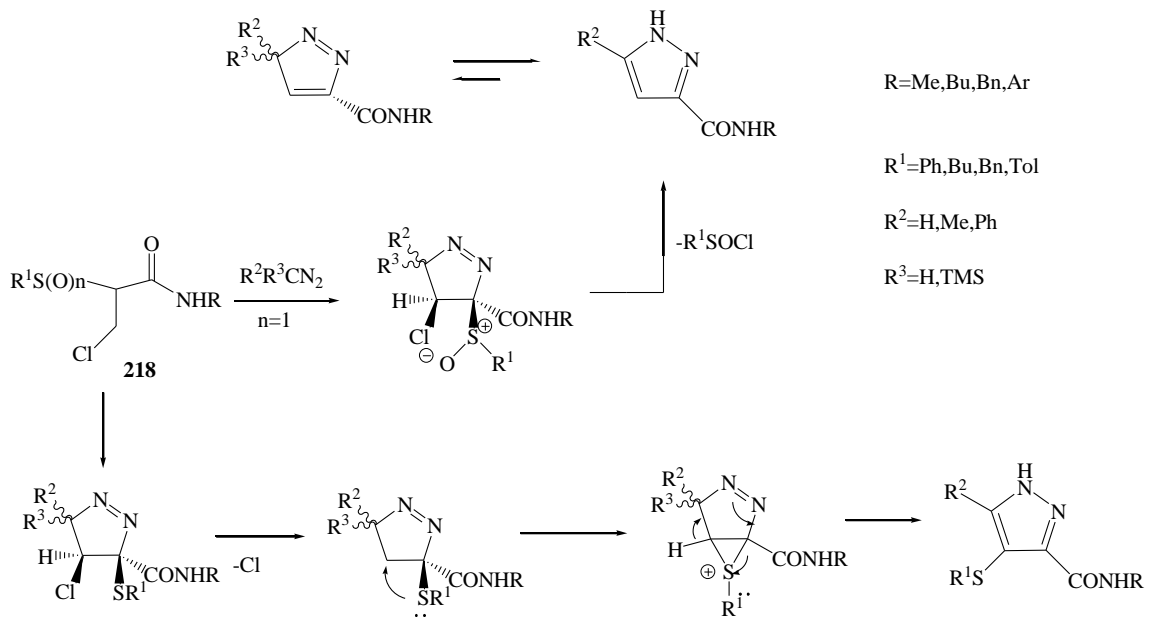
Zn(OTf)₂, NEt₃, 100 °C, 8 h

R¹=Me₃Si, EtCH₂, EtOCH₂, Et(CH₂)₃, AllylOCH₂, 5-AllylOCH₂,
PhCOOCH₂, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄

R²=Et

Şema 1.76. Karbonil ve etoksikarbonil pirazol eldesi

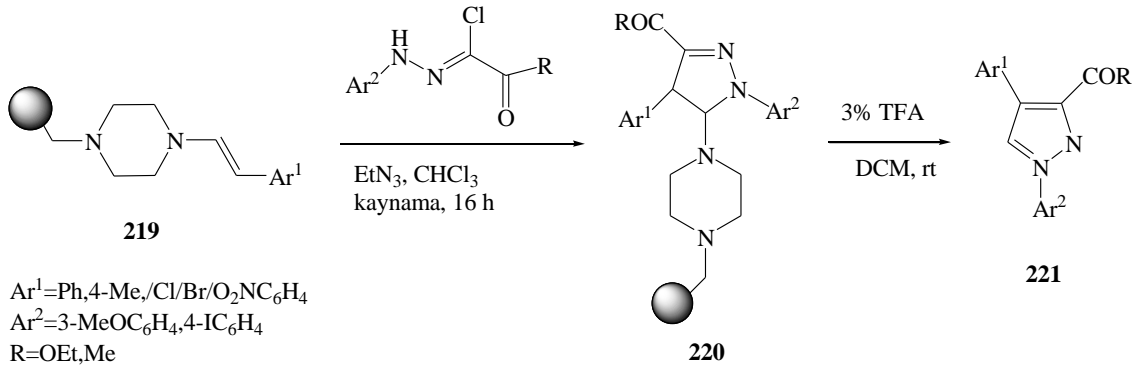
Son zamanlarda Maguire ve grubu, fenil diazometan, trimetilsillilazometan, diazometan ve diazoetan karşı sülfid ve sülfad oksidasyon seviyelerinde β-kloroakril amid (**218**) dipolarofilik davranış üzerine sistematik bir çalışma literatürde rapor edilmiştir (Kissane ve grubu, 2010) (Şema 1.77.).



Şema 1.77. Süstitüe pirazol eldesi

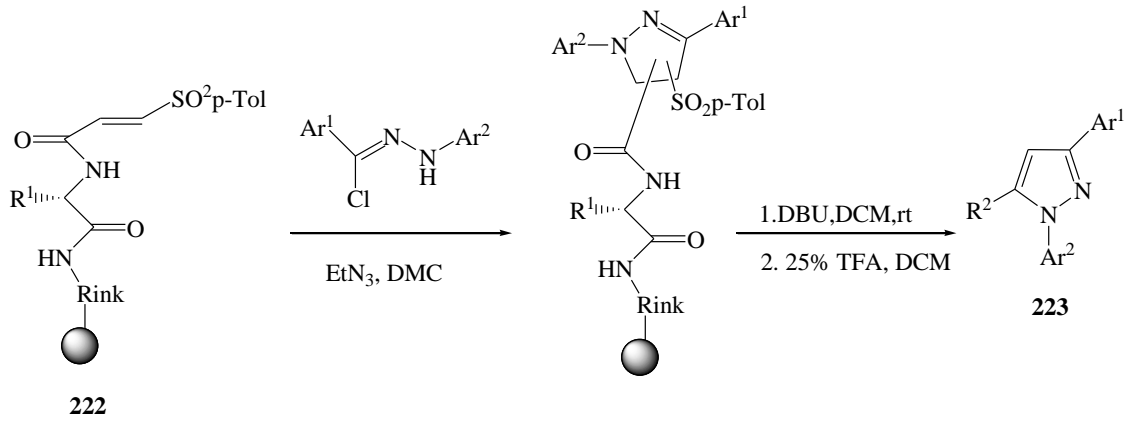
Nitril iminler reaksiyon ortamında bir bazla hidrazonil halojenürün etkileştirilmesiyle elde edilmiştir. Alkenlere nitril iminlerin 1,3-siklo katılması son on yılda süstitüe pirazollerin sentezi için kullanılmıştır (Padwa, 1984). Bu yöntem tip-1 kanabinoid rimonabant yanı sıra celecoxib olarak COX-2'nin seçici inhibitörlerinin stereoseçici sentezinde uygulanmıştır (Sui ve grubu, 2000; Oh, 2006; Donohue ve grubu, 2008).

Katı fazda nitril iminler ve aril asetaldehin reçinemsi piperazin (**219**) arasında katılma reaksiyonunda pirazolin (**220**) ara ürünü oluşur ve daha sonra ortam asidik olunca reçinemden ayrılan 1,4-diaril-3-karboksilat pirazol (**221**) doğrudan sentezlenmiştir (Donohue ve grubu, 2001) (Şema 1.78.).



Şema 1.78. 1,4-diaril-3-karboksilat pirazol eldesi

Polimer destekli vinil sülfonlarda (**222**) ayrıca bir seri 1,3-diaril pirazol (**223**) türevi için nitril iminler ile birlikte 1,3-siklo katılma reaksiyonunda stereoseçici dipolorofil olarak kullanılmıştır (Fuchi ve grubu, 2005) (Şema 1.79.).



$R^1 = \text{H, Me, Bn, } i\text{-Bu}$

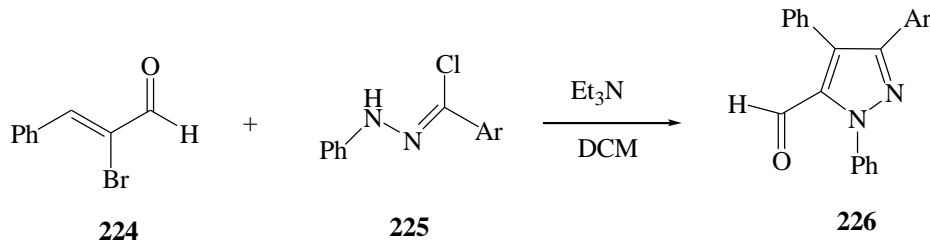
$R^2 = \text{CONHCHR}^1\text{CONH}_2$

$\text{Ar}^1 = \text{Ph, 4-Me, 4-MeO/F/Br/O}_2\text{N/CF}_3/\text{NCC}_6\text{H}_4, 1\text{-Naftil, 4-Bifenil, 2-Furil}$

$\text{Ar}^2 = \text{Ph, 4-Me, 4-MeO/F/Cl/Br/O}_2\text{N/}i\text{-PrC}_6\text{H}_4$

Şema 1.79. 1,3-diaril pirazol eldesi

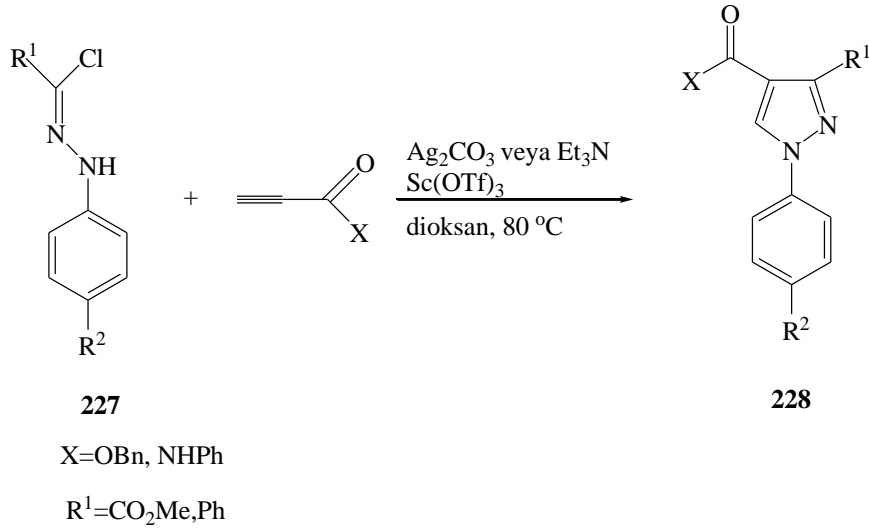
Ayrıca tetra süstitüe olan pirazoller (**226**), C-aril-N-fenil nitril iminlerle (**225**) α -bromocinnamaldehyit (**224**) 1,3-dipolar siklokatılmasıyla yüksek verimde elde edilmiştir (Dadiboyena ve grubu, 2010) (Şema 1.80.).



$\text{Ar} = \text{Ph, 4-Cl, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$

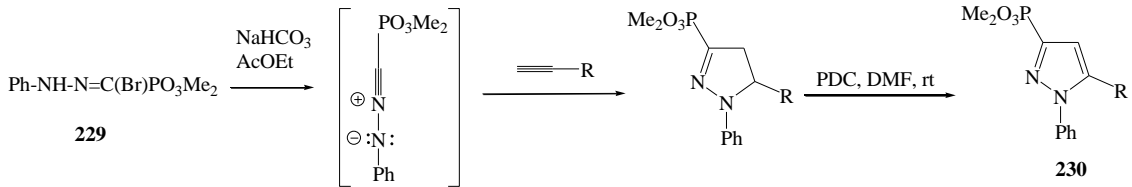
Şema 1.80. Tetrasüstitüe pirazol eldesi

Son yıllarda C-karboksimetil-N-aril ve C-aril-N-arilnitril iminler (**227**) arasındaki gerçekleşen 1,3-siklo katılma reaksiyonları hem katalist hemde katalist olmadan yapılan pirazol (**228**) sentez çalışmaları literatürde rapor edilmiştir (Bonini ve grubu, 2009) (Şema 1.81.).



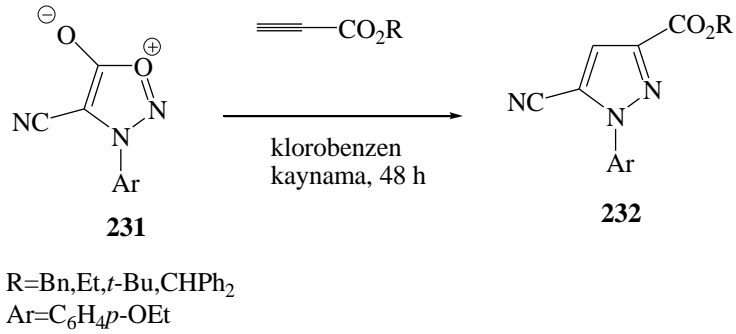
Şema 1.81. 4- ve 5-süstitüe pirazol eldesi

Farmokolojik etkinliği olan bileşiklerin hazırlanmasında karboksilat grubu yerine fosfonat grupları (**229**) ile yer değiştirildi. Monosüstitüe alkinlerle nitril iminlerin 1,3-dipolar siklo katılması sonucu N-fenil-5-süstitüe-3-dimetoksifosfon (**230**) pirazoller düşük verimde elde edilmiştir (Conti ve grubu, 2007) (Şema 1.82.).



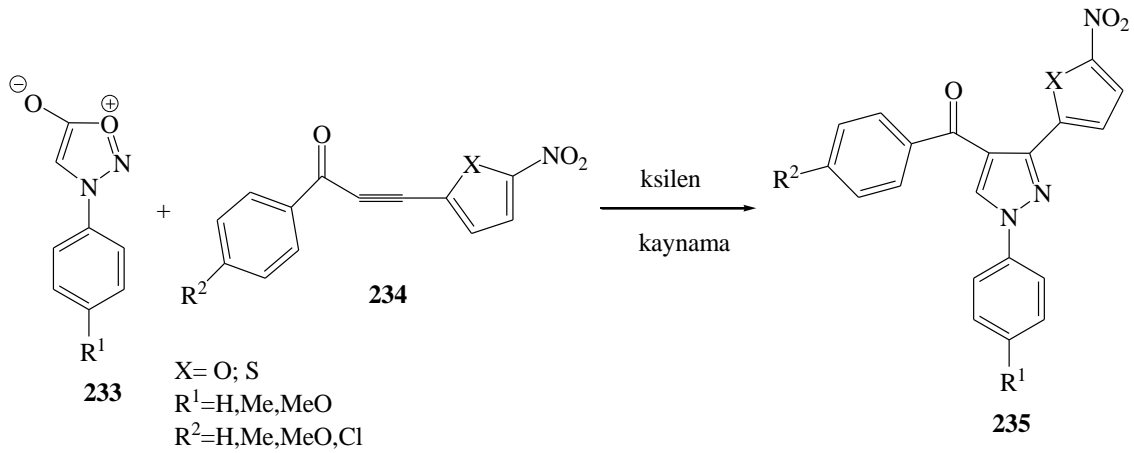
Şema 1.82. N-fenil-5-süstitüe-3-dimetoksifosfon pirazol eldesi

Sydnonlar (**231**) azometin imin tipi dipolar olarak nispeten kararlı mesoiyonik bileşiklerdir. Bu bileşikler asetik anhidrit gibi reaktiflerle N-süstitüe-N-nitrozoamino asitlerin siklo dehidrasyonu ile hazır olarak elde edilir. Bu bileşikler elektron eksikliği asitlenler ile 1,3-dipolar siklo katılma olmasıyla karbondioksit çıkması sonucu 3,5-disüstitüe- pirazol (**232**) meydana gelmektedir (Browne ve grubu, 2010; Chang ve grubu, 2006). (Şema 1.83.).



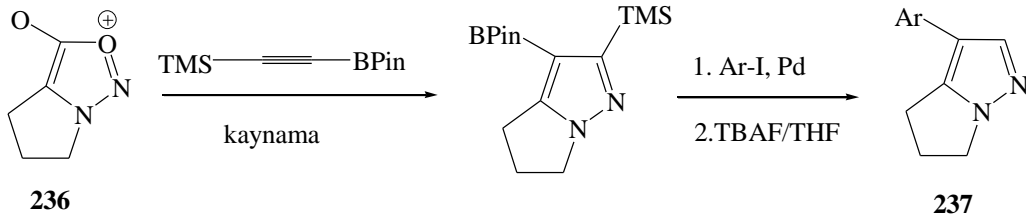
Şema 1.83. 3,5-disübstitüe- pirazol eldesi

Hedge ve grubu bir seri 1-aril-3-(5-nitro-2-furil)-4-arilpirazollerin (**235**) sentezi için N-aril sydononlar (**233**) ile 1,3-dipolar siklo katılmasında dipolarofil olarak 5-nitro furan taşıyan simetrik olmayan α,β -asetilenik fenonlar (**234**) kullanılmıştır (Hedge ve grubu, 2006). Benzer sonuçlar furan yerine tiofen kullanılarak yapılmıştır (Rai ve grubu, 2008) (Şema 1.84.).



Şema 1.84. 1-aril-3-(5-nitro-2-furil)-4-arilpirazol eldesi

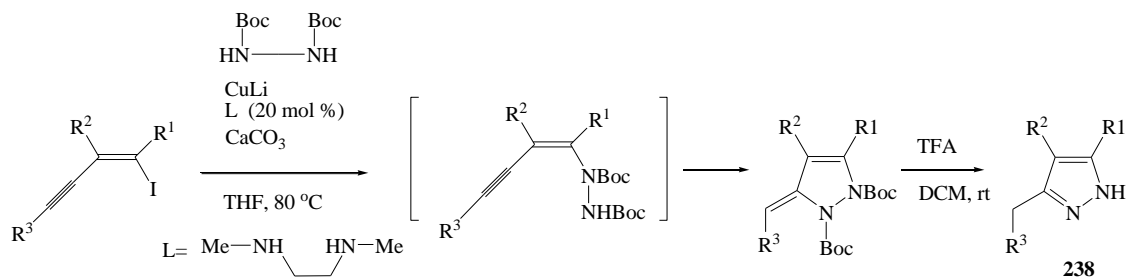
Doğal olarak bulunan Withasomnine üç tanesi ile sydonlardan (**236**) elde edilen sübstitüe olan pirazoller (**237**) etkileştirilerek yeni pirazoller elde edilmiştir (Foster ve grubu, 2009) (Şema 1.85.).



Ar=Ph, Withasomnine
 Ar=4-HOC₆H₄, 4'-Hidroksiwithasomnine
 Ar=4-MeOC₆H₄, 4'-Metoksiwithasomnine

Şema 1.85. Sübstütüe pirazol eldesi

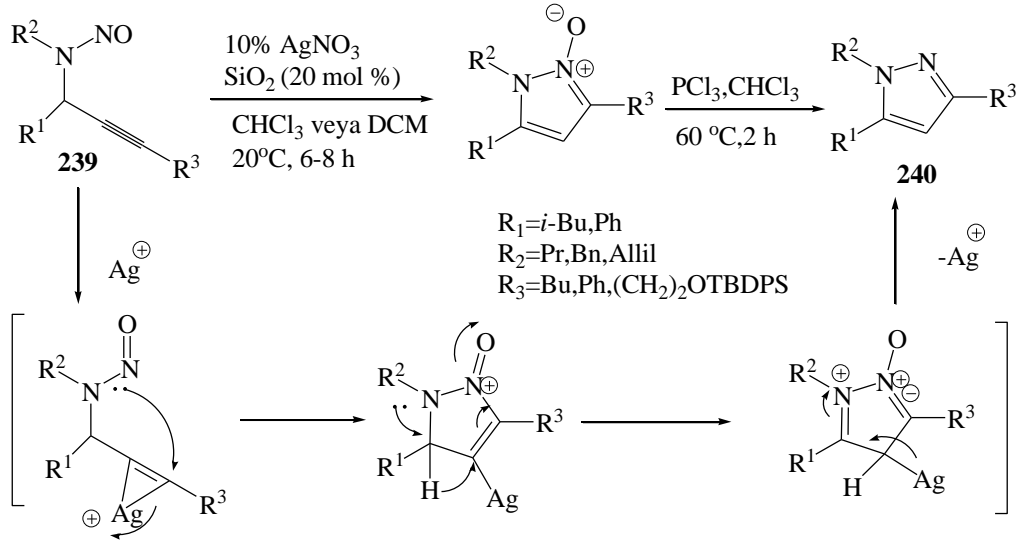
Metal aktifliği olan alkinler moleküler arası azot türevlerinin nükleofilik olarak katılması 5-exo/endo-diđ halkalaşması sonucu pirazollerin oluşmasına yol açar. Martín ve grubu tarafından 3(5)-,3,5-, ve 3,4,5- sübstütüe pirazollerin (238) sentezi literatürde rapor edilmiştir (Martín ve grubu, 2006) (Şema 1.86.).



R¹=H,*n*-Pr,*n*-Bu,Bn,Ph,TIPSOCH₂
 R²=H,Et; R¹/R²=(CH₂)³-
 R³=*n*-Pr,*n*-Pent,*n*-Oct,CO₂Et,CH₂CH₂OBn,-(CH₂)-Cl,Ph

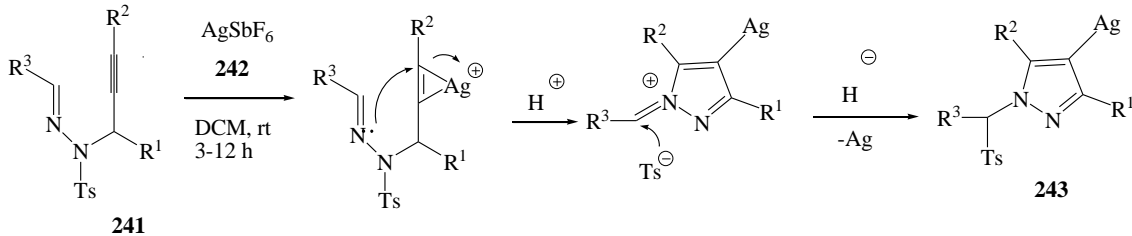
Şema 1.86. 3(5)-,3,5-, ve 3,4,5- sübstütüe pirazol eldesi

Hayes ve grubu oda sıcaklığında katalist kullanarak alkinil nitrozo aminler (239) 5-endo-diğ halka kapanmasıyla 1,3,5-trisübstütüe olan pirazol (240) sentezlenmiştir (Hayes ve grubu, 2008). Elde edilen 240'ın verimleri oldukça yüksek olduğu hatta iki ürünün kantitatif olduğu literatürde rapor edilmiştir (Şema 1.87.).



Şema 1.87. 1,3,5-trisübstitüe pirazol eldesi

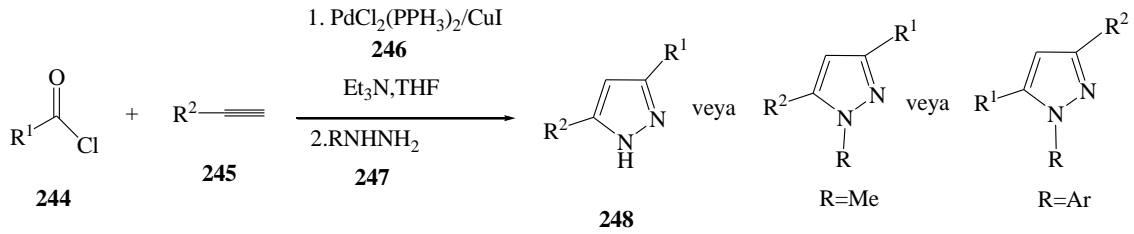
Propargil N-sülfonil hidrazonlar (**241**) gümüş (I) katalistli ortamda 1,3- ve 1,5-disübstitüe pirazollerin (**243**) sentezinde kullanılmıştır. Katalist olarak oda sıcaklığında % 5 mol AgSbF_6 (**242**) kuru diklorometan ile birlikte reaksiyon ortamında çeşitli hidrazonlarla tepkime yüksek verimde gerçekleştirilmiştir (Lee ve grubu, 2008) (Şema 1.88.).



$\text{R}^1 = \text{H, Me}$
 $\text{R}^2 = \text{H, Me, Ph}$
 $\text{R}^3 = \text{Alkenil, aril, PhCH=CH, 4-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH=CH}$

Şema 1.88. 1,3- ve 1,5- disübstitüe pirazol eldesi

Çok bileşenli reaksiyon, iki veya daha fazla yapı taşının birleşmesi, ara ürünleri izole veya saflaştırma olmadan iki veya daha fazla reaktifin tek bir adımda eş zamanlı istenen ürünün oluşmasına yol açan reaksiyonlardır. Örneğin tek basamakta üç bileşen olan asid klorür (**244**), alkin (**245**), hidrazinin (**247**) ve katalist (**246**) kullanılarak uygun sıcaklıkta reaksiyona girerek 3,5-disübstitüe pirazol (**248**) sentezlediği literatürde rapor edilmiştir (Liu ve grubu, 2008; Willy ve grubu, 2008) (Şema 1.89.).



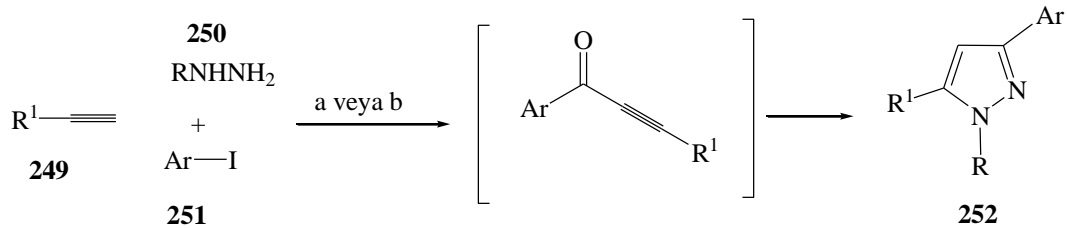
R¹=Ph,2-Furil,4-MeC₆H₄,4-2ONC₆H₄,2-Tionil,sikloheksil

R²=Ph,4-MeC₆H₄,2-naftil,hekzil

R=H

Şema 1.89. 3,5-disubstitüe pirazol eldesi

Mori ve grubu, terminal coupling alkinler (**249**), metil hidrazin (**250**), aril iyodür (**251**) ve karbon monoksit yani dört bileşeni tek basamakta katalist kullanarak reaksiyonu sonucunda verimi yüksek olan 3,5-diaril pirazoller (**252**) sentezlediklerini literatürde rapor etmişlerdir (Mori ve grubu, 2005). (Şema 1.90.). Bu yapılan çok bileşenli reaksiyonda karbon monoksit yerine hekza karbonil molibdenyum kullanılmasıyla da reaksiyonun gerçekleştiği bildirilmiştir (Stonehouse ve grubu, 2008). Özellikle heterosiklik kimyanın izosiyanat bazlı çok bileşenli reaksiyonlarında konusunu oluşturmuştur (Dömling, 2006).



a)CO (1atm),PdCl₂(PPh₃)₂, rt

R=H,Me

R¹=*n*-C₆H₃,4-MeC₆H₄

Ar=Ph,4-Me/MeOC₆H₄,,2-Tionil

b)Mo(CO)₆,Pd(OAc)₂,CuI,Pt-Bu₃,Cs₂CO₃, 80 °C, 18 h

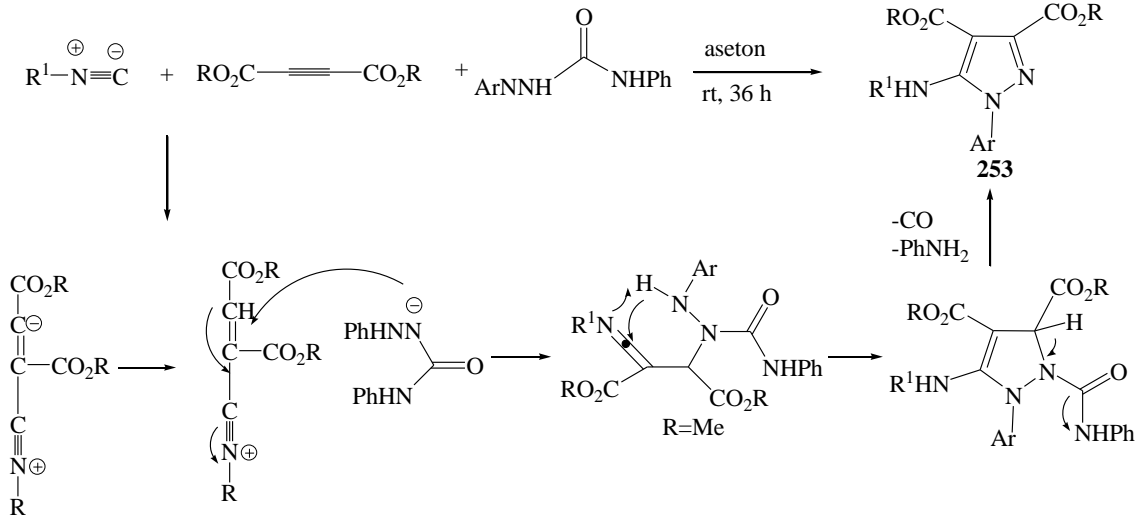
R=H,Me,Ph

R¹=Ph,4-MeO/ClC₆H₄,Bn,3-Tionil/piridil,CH₂O

Ar=Ph,4-Me/ClC₆H₄,3-piridil

Şema 1.90. 3,5-diaril pirazol eldesi

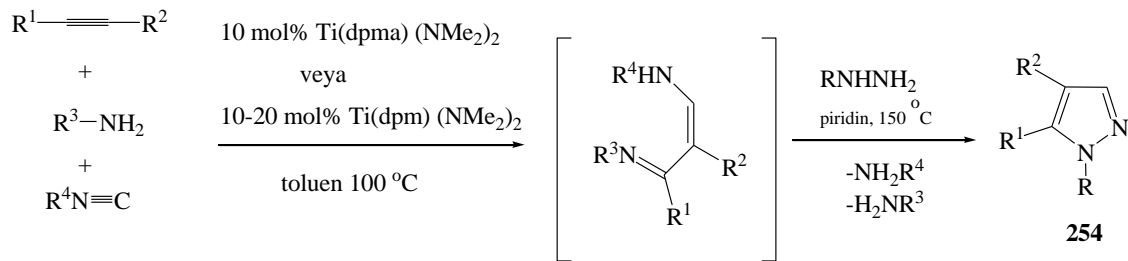
Adib ve grubu, dialkil 5-(alkilamino)-1-arilpirazol-3,4-dikarboksilatları (**253**) çok bileşenli reaksiyonlara göre oda sıcaklığında iyi verimde sentezlediler (Adib ve grubu, 2008) (Şema 1.91.).



R=Me, Et
 R¹=*t*-Bu, 1,1,3,3-tetrametilbütül
 Ar=Ph, Tol

Şema 1.91. Dialkil 5-(alkilamino)-1-arilpirazol-3,4-dikarboksilat eldesi

Odom ve grubu, son zamanlarda bir seri 1-aril-4,5-disübstitüe pirazol (**254**) sentezini tek bir ürün halinde hidrazin veya hidrazin türevlerini 1,3-diiminlerle beraber katalist kullanılarak elde etmişlerdir (Majumder ve grubu, 2009) (Şema 1.92.).

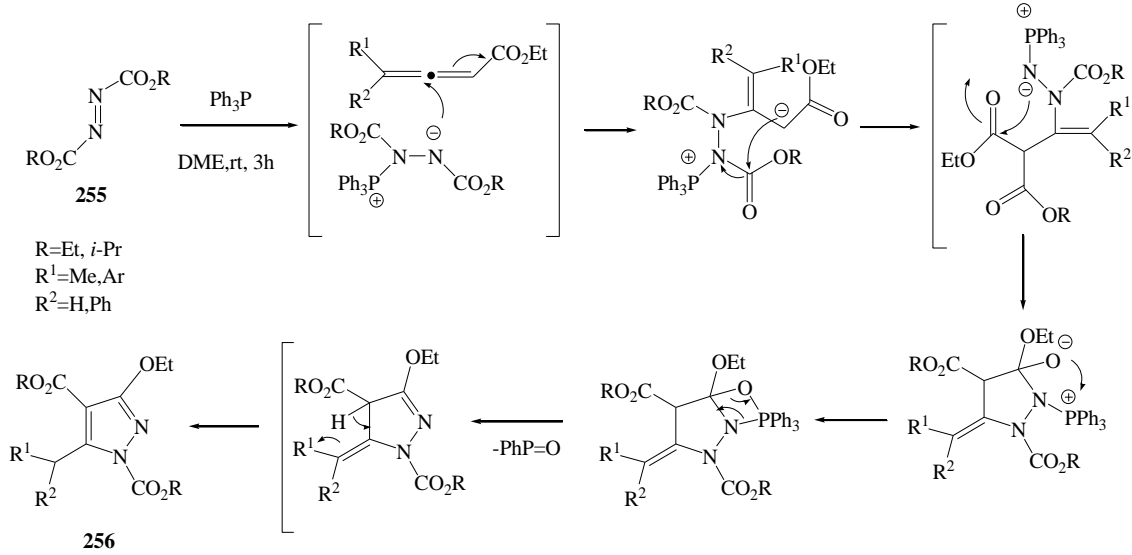


R¹=H
 R²=Ph
 R=H, Me, *t*-Bu, C₆H₁₁, Bn, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NCOC₆H₄, 4-MeO₂CC₆H₄

Şema 1.92. 1-aril-4,5-disübstitüe pirazol eldesi

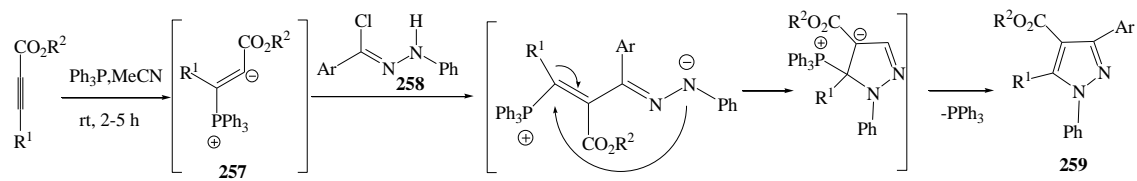
Pirazol halkası oluşturmak için ilave stratejiler gelişti. Pirazol karboksilik asit ve türevlerinin potansiyel biyolojik aktivite göstermesinden dolayı bu bileşikler dikkate değerdir. Örneğin yüksek fonksiyonlu pirazol-4-karboksilik asit türevleri (**256**), 4-sübstitüe allenoatlara (**255**) dialkil azodikarboksilatlar trifenil fosfinin reaksiyonundan elde edilen ürüne Huisgen izoelektronik eklenmesiyle iyi verimde elde edilmiştir (Nair ve grubu, 2006). Çift bağ izomerleşmesi, trifenil fosfid oksidinin eliminasyonu, halka

kapanması ve karbo alkoksi grubunun karbona azot göçü içeren reaksiyon mekanizması önerilmiştir (Şema 1.93.).



Şema 1.93. Tetrasüstitüe pirazol için önerilen reaksiyon mekanizması

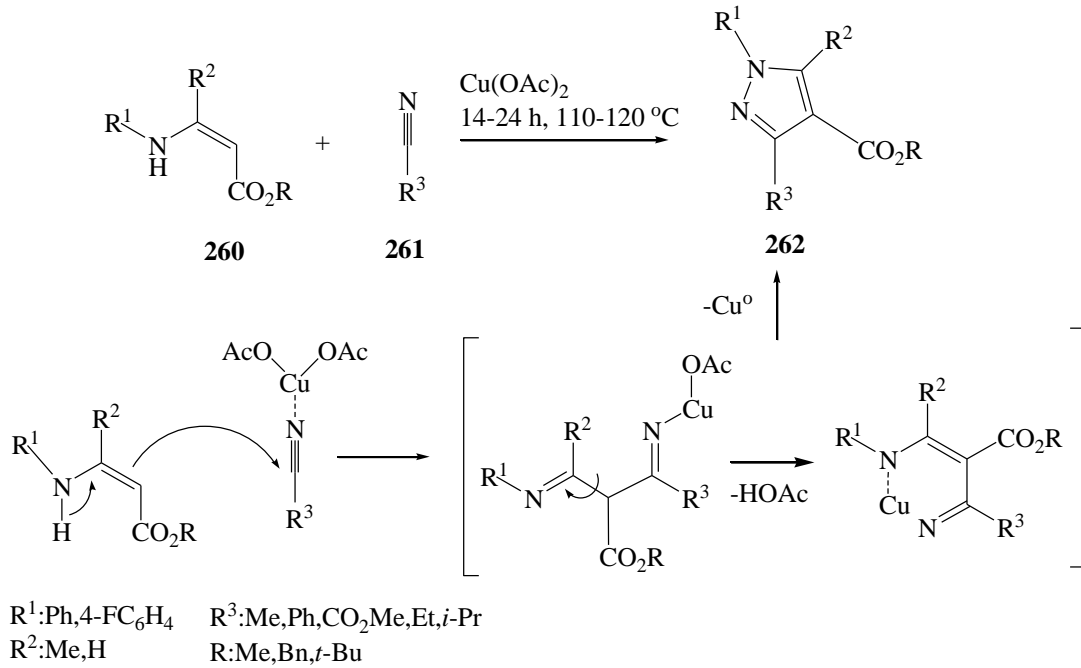
Tam olarak süstitüe pirazol-4-karboksilatlar (**259**) ayrıca trifenil fosfin ve asetilenik esterlerden oluşan izoelektronik ara ürüne (**257**), hidrazonil klorür (**258**) eklenmesiyle elde edilmiştir (Yavari ve grubu, 2010). Daha sonra trifenil fosfinin serbest kalması ve halka kapanması ile beklenen pirazoller oluşmuştur (Şema 1.94.).



$\text{R}^1=\text{H, CO}_2\text{Et}; \text{R}^2=\text{Me, Et}; \text{Ar}=\text{Ph, 4-Me/C}_6\text{H}_4$

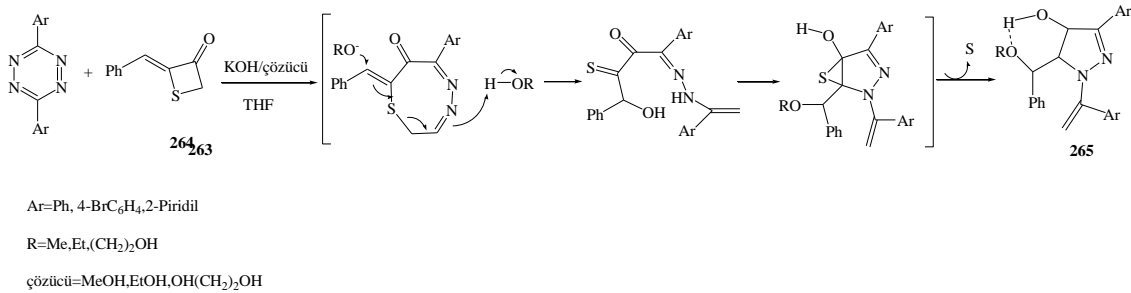
Şema 1.94. Tetrasüstitüe pirazol eldesi

Gloruis ve grubu, yakın zamanda bir oksidatif C-C/N-N bağı oluşumunu içeren nitriller (**261**) ve enaminden (**260**) tam olarak tetrasüstitüe pirazol-4-karboksilatların (**262**) sentezi için önemli ve etkili bir yöntem literatürde rapor edilmiştir (Neumann ve grubu, 2010) (Şema 1.95.).



Şema 1.95. Tetrasübstitüe pirazol-4-karboksilat eldesi

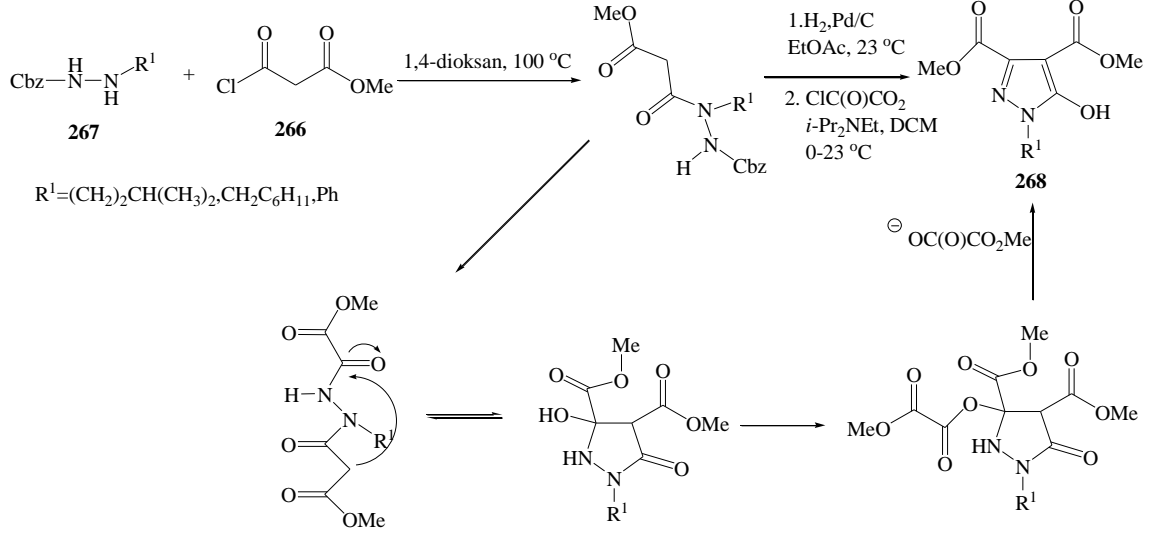
Kurt ve grubu, oda sıcaklığında alkol ortamında 3,6-diaril-1,2,4,5-tetrazinlerin (**263**) ve tioetanonların (**264**) reaksiyonundan tetrasübstitüe pirazol-4-oller (**265**) elde etmişlerdir (Suen ve grubu, 2005) (Şema 1.96.).



Şema 1.96. Tetrasübstitüe pirazol-4-ol eldesi

Dragovich ve grubu, 3,4-pozisyonunda ester grupları taşıyan 1-sübstitüe-5-hidroksipirazollerin (**268**) hazırlanması için yeni bir prosedür önerdiler. Bu bileşikler metil malonil klorürle (**266**) monosübstitüe benzil karbezidlerin (**267**) bağlanmasını içeren üç adımda hazırlandı. Okzalil kısmının bir amidinin karbonil karbonuna bir malonil kısmının bir metilen karbonuna moleküller arası katılmasıyla 5-hidroksi-3-

pirazol karboksilat (**268**) oluştuğu gözlenmiştir (Dragovich ve grubu, 2007) (şema 1.97.).



şema 1.97. 5-hidroksi-3-pirazol karboksilat eldesi

1.6. Pirazollerin Biyolojik Etkileri

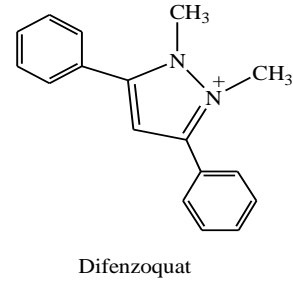
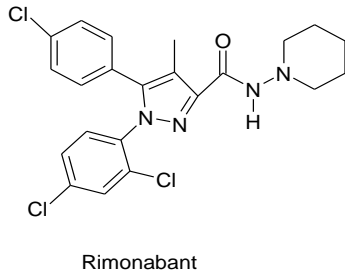
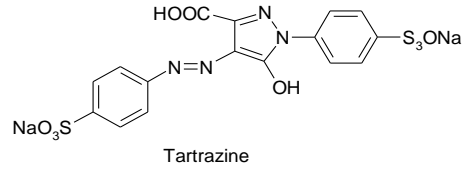
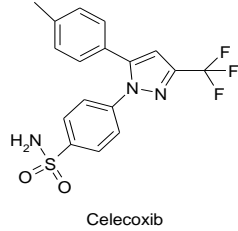
Fonksiyonel pirazol grubu, sentetik bileşiklerde ve doğada bol miktarda bulunmaktadır (Katritzky ve grubu, 2006; Stanovnik ve grubu, 2006). Bu gruba sahip moleküller, biyolojik olarak aktif bir dizi bileşikle ligandlar oluşturarak koordineli bir şekilde hareket ederler (Muruganantham ve grubu, 2008).

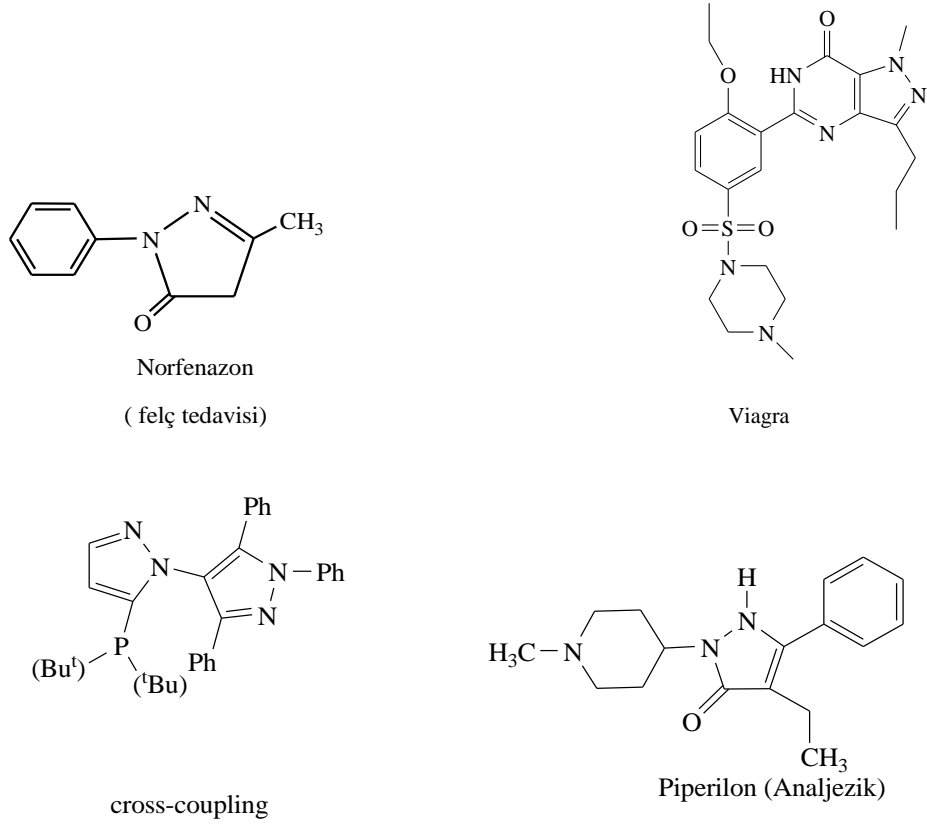
Bu moleküllerin Pirazol-3 formları, pirazol türevlerinin tipik temsilcileridir. Literatürde sentezlenmeleri, biyolojik aktiviteleri ve uygulama alanlarıyla ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır (Varvounis, ve grubu, 2001; Jung, ve grubu, 2002; Varvounis, ve grubu, 2004; Varvounis, ve grubu, 2008). Pirazol bileşikleri; tarım ve eczacılık kimyasında analitik olarak geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bunlardan bazıları önemli ilaç ajanları olarak (*antipirin ve kongener*) kullanılır (Merk indeks, 2001).

Doğal ürünlerde çok nadir karşılaşılmasına rağmen sentetik uygulamalarda pirazollere çok sık rastlanır. Sahip oldukları çeşitli biyolojik aktiviteler yüzünden bu bileşikler zirai ürünlerin geliştirilmesinde ve ilaç araştırmalarında kullanılmaktadır (Lévai ve grubu, 2006; Saikia ve grubu, 2006). Pirazol halka sistemini yapısında bulunduran ve farmakolojik, zirai, biyolojik aktiviteye sahip bu bileşiklerin bilindik bazı

aktiviteleri şöyle sıralanabilir. Yüksek şekeri önleyici (Kees ve grubu, 1996), ağrı kesici (Katoch-Rouse ve grubu, 2003), iltihap giderici (Bekhita ve grubu, 2004), ateş düşürücü (Behr ve grubu, 1967; Wiley ve grubu, 1964), anti-bakteriyel (Tanitame ve grubu, 2004), antidepresan (Bailey ve grubu, 1985) gibi aktiviteler gösterdikleri için farmakolojide kullanılırken, bitki zararlılarına karşı koruma sağladıklarından (Siddall ve grubu, 2002), böcek öldürücü etkilerinden (Londershausen, 1996) ve mantarlara karşı (Chen ve grubu, 1998) aktivite gösterdikleri için de tarım endüstrisinde giderek artan bir öneme sahiptirler (Martins ve grubu, 2003). Ayrıca kan basıncını düşüren (Rosiere ve grubu, 1951) ve kansere karşı etki gösteren (Stauffer ve grubu, 2000; Park ve grubu, 2005) pirazollerin yanında koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan pirazoller de literatürde yer almaktadır (Röder ve grubu, 2002; Singer ve grubu, 2006).

Sentetik pirazollere iltihap ve ağrı tedavilerinde kullanılan antiromatizmal özelliğe sahip *Celecoxib* (Sakya ve grubu, 2008; Penning ve grubu, 1997; Blay ve grubu, 2006), obezite tedavisi için geliştirilen *Rimonabant* (Gilchrist, 1997), bitki zararlılarını öldürücü etkiye sahip *Difenzoquat* (Martins ve grubu, 2003; Gilchrist, 1997) İngiltere ve ABD’de yiyecekleri renklendirmede yaygın olarak kullanılan limon sarısı boyası *Tartrazine* (Joule ve grubu, 2007) örnek olarak verilebilir (Şekil 1.1.).

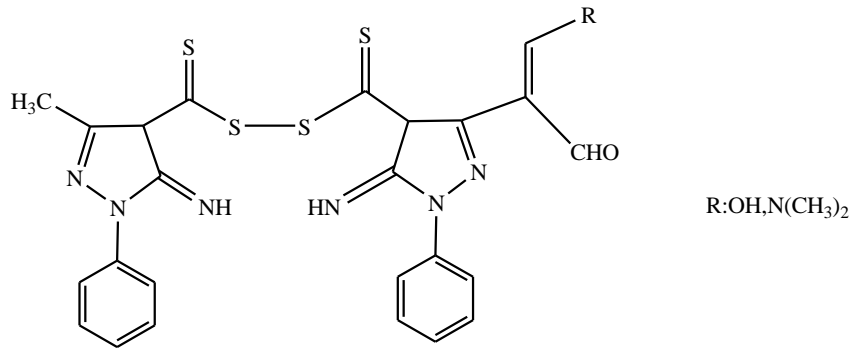




Şekil 1.2. Bazı önemli sentetik pirazol yapıları

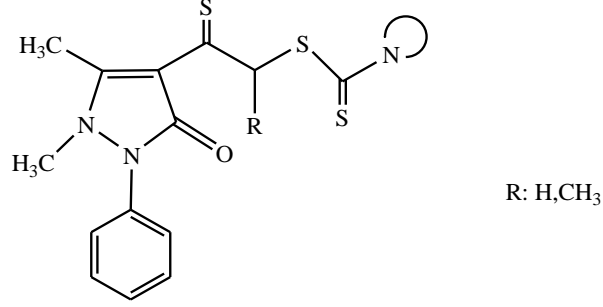
Pirazol halkası içeren heterosiklik bileşikler sentetik ve tıbbi kimya alanında önemli hedeflerdir. Çünkü *Celecoxib*, *Pyrazofurine* ve daha birçokları gibi sayısız biyolojik aktif bileşikler arasında bu tür belirgin ilaç molekülleri önemli bir pay sahibidirler (Terrett ve grubu, 1996; Elguero ve grubu, 1996; Singh ve grubu, 2004).

Awad 1993 yılında, dipirazolino-4.4'-ditiyokarbamat türevlerini sentezleyerek, oluşan ürünlerin antimikrobiyal etkileri incelenmiştir (Awad, 1993) (Şekil 1.3.).



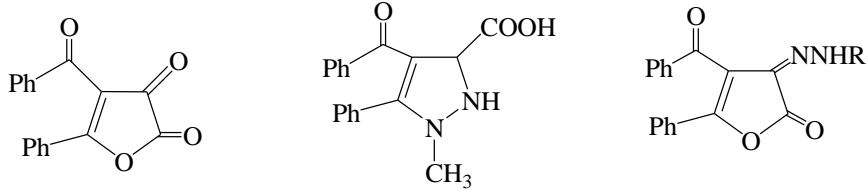
Şekil 1.3. dipirazolino-4.4'-ditiyokarbamat

Cesur ve grubu, tarafından, 4-(α -kloroasetil)antipirin ve 4-(α -kloropropiyonil)antipirin, N,N-ditiyokarbamik asit potasyum tuzu ile reaksiyona sokularak 4-[(N,N-d, süstitüe tiyokarbamoiltiyo)açil]antipirin yapısında bileşikler sentezlenerek, bunların aktiviteleri incelenmiştir (Cesur ve grubu, 1994) (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4. 4-[(N,N-d, süstitüe tiyokarbamoiltiyo)açil]antipirin

Aynı şekilde pirazol asitlerinin kanserojen etki gösterebilmeleri için azot ve kükürt gibi aktif bölgelerinin olması gerektiği düşünülmüştür. Ancak daha sonra bunun doğru olmadığı anlaşılarak bunun aktif bölgelerde meydana gelen metabolik olayın antitoksik ve anti kanserojen olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.5.).



Şekil 1.5. Aktif bölgeye sahip yapılar

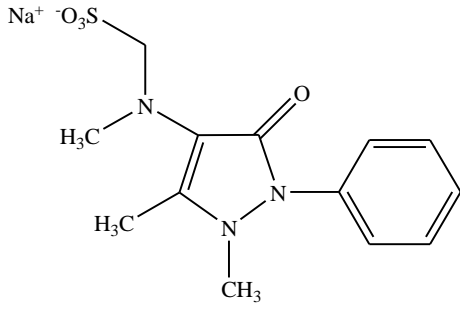
Benzeri hidrokarbonların kanserojen etkileri üzerine çeşitli hipotezler üretilmiştir (Supuran ve grubu, 2003). Örneğin bay-region, di-region ve bir elektron oksidasyon aktivasyon teorileri bunlardan bazılarıdır (Bülbül ve grubu, 2002). İleri sürülen teorilerle bu durum açıklanmıştır (Reynier ve grubu, 1969).

Son yıllarda yapılan çalışmalar bazı aromatik bileşiklerdeki azot atomunun varlığının, süstitüsyon pozisyonuna bağlı olarak biyolojik aktiviteyi artırdığı veya azalttığını göstermiştir. Azo aromatik bileşiklerin yüksek tansiyonu, alerjiyi, astımı, histamini önleyici, bronş genişletici, idrar söktürücü ve tüberküloza yönelik mikroplara karşı aktivite gösterdiği literatürde bildirilmiştir. Bu bileşiklerin ayrıca kasılmayı

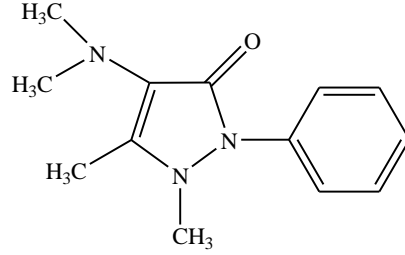
önlediği, kas gevşetme aktivitesi gösterdiği kan pıhtı, hücre kümelerini inhibe ettiği ve diyabetik hastalıklarının tedavisinde aktif oldukları belirtilmiştir (Kasımoğulları ve grubu, 2010; Bülbül ve grubu, 2002).

Literatürde pirazol ve pirazolin halkasına sahip yapılar üzerine, değişik biyolojik aktiveler üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu aktiviteler; antimikrobiyal, antidepresan, nöroprotektif, antikonvulsan, antiinflamatuvar, analjezik, antiartrit, lokal anestezik, hipoglisemik, hipotansif, insektisit, herbisit ve mollusidal olarak sıralanabilir.

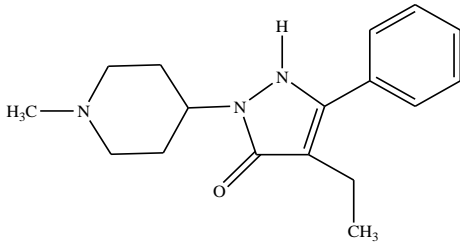
Günümüzde klinik kullanıma sunulmuş olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan pirazolin türevi bileşikler piyasada bulunmaktadır. Bunlardan en bilineni dipirondur. Oral veya parenteral yolla kullanılabilen analjezik bir ilaçtır. Bununla beraber henüz klinik kullanıma sunulmamış diğer pirazolin türevi bileşikler üzerine çalışmalar devam etmektedir (Şekil 1.6).



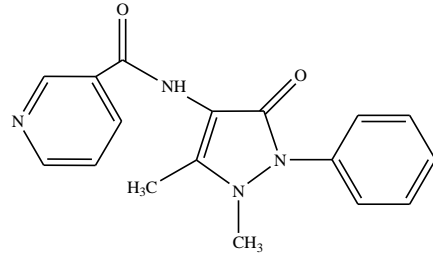
Dipiron (Analjezik, Antipretik)



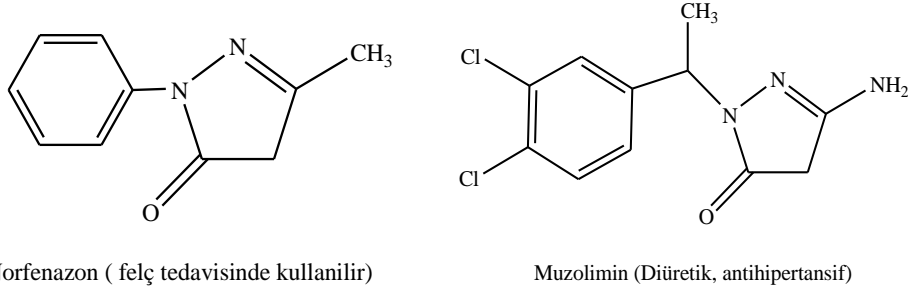
Propilfenazon
(Analjezik, Antipretik ve antiinflamatuvar)



Piperilon (Analjezik)



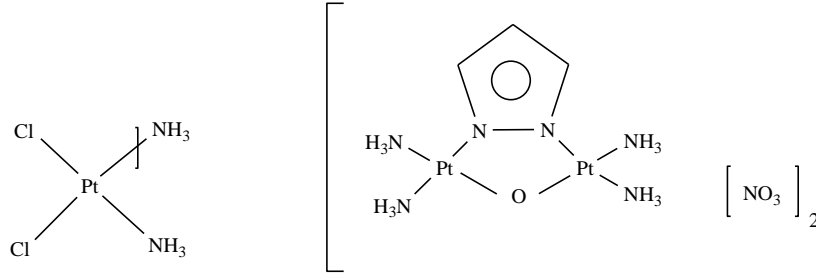
Nifenazon (Analjezik, Antipretik)



Şekil 1.6. Süstitüe pirazolin yapıları

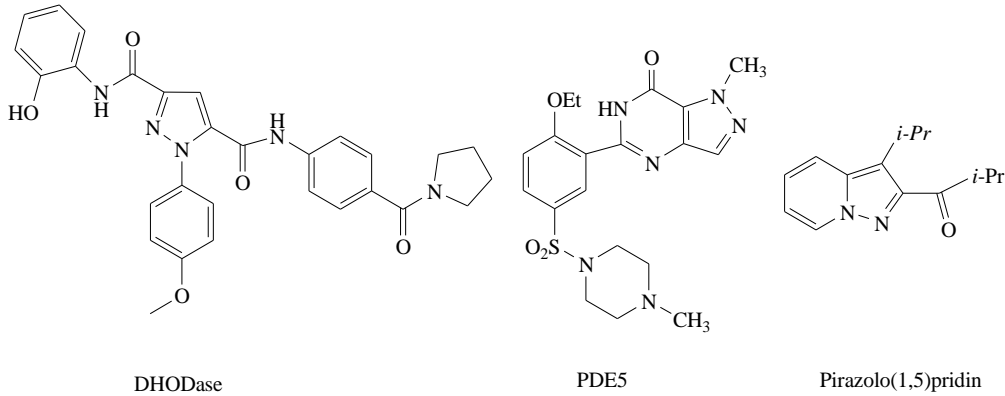
Prospektif ilaç adayları içine heterosiklik halka eklenmesi ana bir taktik olarak güvenli ve aktif bir fayda sağlamıştır. (Cvetovich ve grubu, 2003) Güçlülükle doğada bulunmasına rağmen, pirazoller sadece güçlü insektisitler, herbisitler, elektro ışımaların hazırlanması için monomerler ve ısıya dayanıklı malzemeler olarak aynı zamanda antimikrobiyal, antitümör, anti-inflammatuar, antipsikotik ve analjezik kısımlar olarak bilinmektedir. Farmakolojik ve teknolojik uygulamaların geniş ürün yelpazesinde bulunmaları nedeniyle, pirazoller geçtiğimiz yıllarda çoğu sentetik çalışmaların odağına oturmuştur (Gupton ve grubu, 2002; Olivera ve grubu, 2000).

Bir anti kanser etkeni olan Cisplatinin keşfinden beri çok sayıda platin kompleksleri nefrotoksisite ve ilaç direnci gibi klinik rahatsızlıkları geliştirmek amacıyla hazırlanmıştır. Cisplatinin sitotoksik etkisi DNA ile etkileşiminden kaynaklandığı genelde kabul edilmektedir (Komeda ve grubu, 2000). Fakat cisplatinin uygulanabilirliği halen sınırlıdır. Intrensek ve kazanılmış direnci aşmak için bir rasyonel yaklaşım, cisplatin farklı mekanizmalar içinde DNA'nın tepkisi ve onun analogları ve iki veya üç platin-amin birimleriyle bazı platinyum (II) komplekslerin sınıfları bir değişken uzun diammin zinciri tarafından çapraz direnç eksik olan başarılı yaklaşımlar olduğu gösterilmiştir (Qu ve grubu, 1991; Kraker ve grubu, 1992) Azo köprülü çift çekirdek platinyum (II) kompleksi $[(cis-Pt(NH_3)_2)_2(\mu-OH)(\mu-pz)](NO_3)_2$ sitotoksite değeri cisplatin sitotoksitesinden daha büyük değer bulunmuştur (Komeda ve grubu, 2000; Komeda ve grubu, 2002) (Şekil 1.7.).



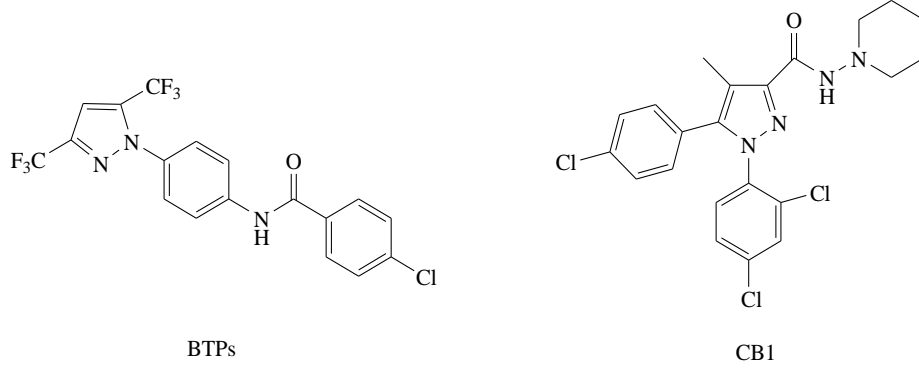
Şekil 1.7. Azo köprülü çift çekirdek platinyum (II) kompleksi

Pirazol tabanlı inhibitör örneği, *Helicobacter pylori* dehidrorotate dehidrojenaz (DHODase) pirazol tabanlı inhibitör örneğidir. *Helicobacter pylori*, dünya nüfusunun % 50'sine kadar bulaşan bir gram-negatif mikroaerofilik bakteri mide asidik ortamda bulunur ve yüksek üreaz enzim aktivitesi kullanan bir yerel alkali ortam sağlamaktır. Bu mide ülserleri, gastrit ve mide kanseriyle ilişkili olan birçok gastrointestinal bozukluklar rol oynamıştır (Haque ve grubu, 2002) (Şekil 1.8). Sildenafil, fosfodiesteraz5 seçici bir inhibitörü (PDE5) ve erkeklerde ereksiyon fonksiyonu bozukluğu tedavisinde etken olan bir ajandır ve daha çok erkek iktidarsızlık olarak bilinen bir hastalıktır (Dale ve grubu, 2000) (Şekil 1.8). Diğer örnek, pirazolo[1,5]piridinler, pirazolo[1,5](iso)-quinolinler pirazolo[1,5]phenanthridinler, kan hücreleri ile ilgili hastalıklar ve damar hastalıkları tedavisi için antiagregan ilaç seçimi ve bir prostasiklin aracılı vasodilatör ibudilast fosfodiesteraz inhibitörüdür. Yukarıdaki bahsedilen heterosiklik pirazoller; Alzheimer tedavisi, Parkinson hastalığı ve bunamalar için uçuk virüs enfeksiyonu veya uyuşturucu virucides dahil diğer ortak kullanımlarıdır (Bettinetti ve grubu, 2002; Hernández ve grubu, 2003.) (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Dehidrorotate dehidrojenaz, fosfodiesteraz5 ve pirazolo[1,5]piridin yapısı

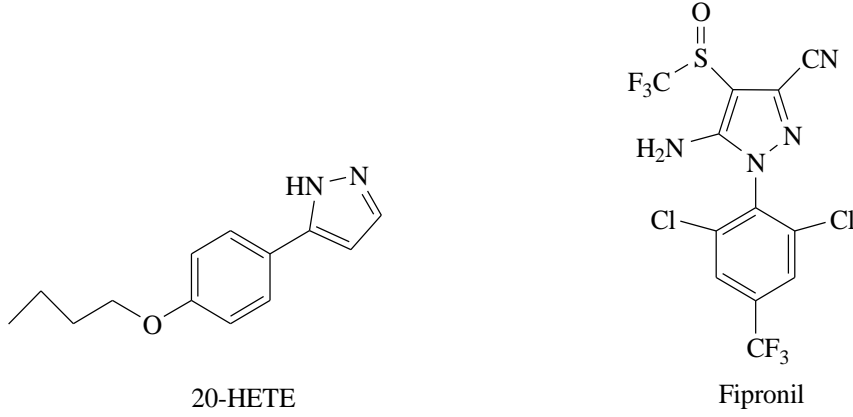
Bir seri bis(triflorometil) pirazollerin (BTPs) sitokin üretiminin inhibitörleri olduğu bulunmuştur. (Djuric ve grubu, 2000) Başka bir pirazol kaynaklı bileşik Kannabinoid Reseptör antagonistidir (CB1). Kannabinoid, marihuananın büyük psikoaktif bileşenidir ve beyin kanabinoid reseptörün etkili bir seçicisi ve oral olarak aktif antagonisti olarak 1994 yılında Sanofi Recherche tarafından bildirilmiştir (Francisco ve grubu, 2002). Kannabinoidler merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle uzun süre çeşitli çalışmaların odağında olmuştur. İlk farmakolojik testler kannabinoidlerin antiemetik, psikotropik ve anti-inflamatuar, analjezik özelliklere sahip olduğunu, astım ve glom kom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabileceklerini göstermiştir. Ancak, terapötik ajanlar olarak kannabinoidlerin yaygın kullanımı onların psikotropik özellikleri tarafından sınırlı kalmıştır (Lan ve grubu, 1999) (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Bis(triflorometil) pirazol ve Kannabinoid Reseptör Antagonist

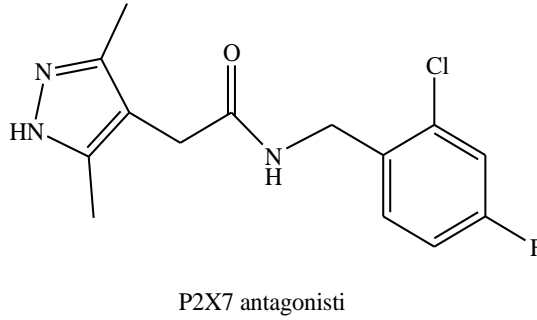
Sentaz inhibitörleri 20-hidroksi-5,8,11,14-eicosatetraenoic asit (20-HETE) etkili yeni ve seçici olarakta pirazol türevleride vardır. Böbrekte üretilen araşidonik asitin önemli bir metaboliti olan 20-HETE, böbrek damar regülasyonunda önemli bir rol oynar ve tübüler fonksiyonlar ile arteryel kan basıncını kontrol etmede katkıda bulunur. Ayrıca beyinde üretilerek damar tonusu düzenleyen ve beyin kan akımının düzenlenmesine katkıda bulunur (Nakamura ve grubu, 2003) (Şekil 1.10.).

Biyolojik olarak aktif pirazol türevi için bir başka örnek Fipronil'dir. Fipronil fenilpirazol veya fiprole insektisitlerin en önemli örneğidir (Sammelton ve grubu, 2003) (Şekil 1.10.).



Şekil 1.10. 20-hidroksi-5,8,11,14-eicosatetraenoic asit ve Fipronil yapısı

Asetamidler (1H-pirazol-4-il) bir dizi yapı-aktivite ilişkileri incelendi ve bileşiğin gelişmiş potansiyeline sahip güçlü bir P2X7 antagonisti olarak ve olumlu fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri tespit edilmiştir (Chambers ve grubu, 2010) (Şekil 1.11.).

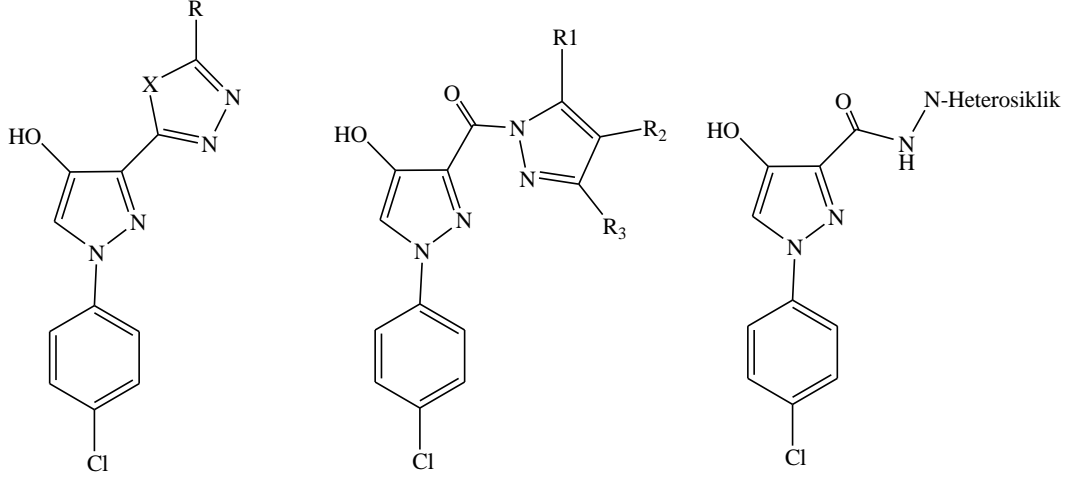


Şekil 1.11. 1H-pirazol-4-il yapısı

Son yirmi yılda, pirazol içeren bileşikler çok yönlü antineoplastik faaliyetleri de dahil olmak üzere çeşitli kemoterapötik potansiyelleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Literatür taramasında bazı pirazollerin antileukemik, antitümör ve anti-proliferatif ajanlar olarak kullanıldıkları tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra kendi kapasitesi, hücre bölünmesinde önemli rol oynayan farklı enzimleri inhibe ederek dikkat çekici anti kanser etkiler yarattığı gösterilmiştir (Chou ve grubu, 2007; Manetti ve grubu, 2008; Xia ve grubu, 2008; Farag ve grubu, 2008; Warshakoon ve grubu, 2004; Huang ve grubu, 2007; Zhu ve grubu, 2007).

Rostom ve grubu özellikle dikkat çeken genel formülü birçok yeni 1-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1H-pirazol-3-karboksilik asit hidrazit türevleri belirgin şekilde

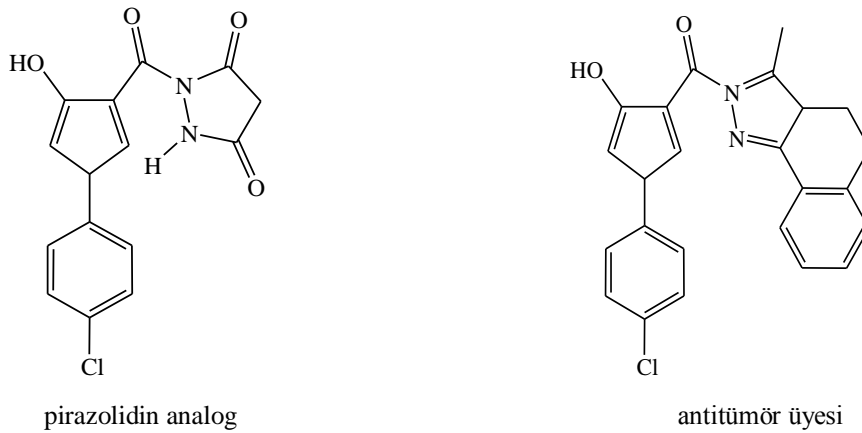
antikanser aktivite gösterdiğini çalışmalarında belirtmişler (Rostom ve grubu, 2003; Al-Saadi ve grubu, 2005) (Şekil 1.12.).



X: O, N-R₂

Şekil 1.12. 1-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1H-pirazol-3-karboksilik asit hidrazit yapısı

Rostom 2010 yılında sentezlediği yeni bir takım pirazol türevlerinin antitümör ve antikanser etkileri, Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından araştırılmış ve pirazoldionun dikkat çekici büyüme inhibitörü ve sitostatik etkileri gözlenmiştir. Bu çalışmada belirlenen en aktif antitümör bileşik aşağıda belirtilmiştir (Rostom, 2010). (Şekil 1.13.).



pirazolidin analog

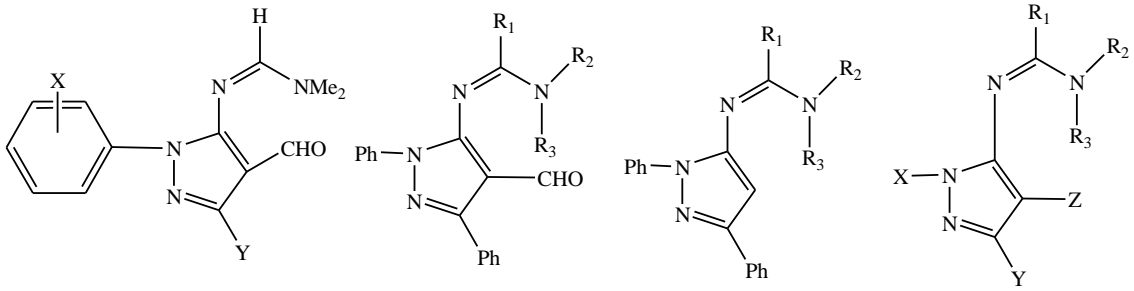
antitümör üyesi

Şekil 1.13. Pirazoldion yapısı

Pirazoller çeşitli biyolojik etkinliklere sahip olan önemli yapı taşları arasında yer almaktadır. Fonksiyonlandırılmış N-arilpirazol biyoaktivitesi kapsamlı olarak

incelenmiş ve C-5 süstitüe pirazoller farmasotik ve zirai ilaçların tasarımında kullanılmıştır (Huang ve grubu, 2000; Lee ve grubu, 2003; Sakya ve grubu, 2003) (Şekil 1.14.).

Kaung ve grubu, N-arilpirazolün C-5 pozisyonuna bir amidinil grubun bağlanması için piyasada bulunan amid çözücüler ve POCl_3 bileşikler ile etkin bir sentez literatürde bildirilmiştir. Metinamidin antiproliferatif aktif türevleri kanser hücreleri araştırılmış ve yapı-aktivite ilişkisi kurulmuştur (Kaung ve grubu, 2010) (Şekil 1.14.).



Şekil 1.14. N-arilpirazol yapısı

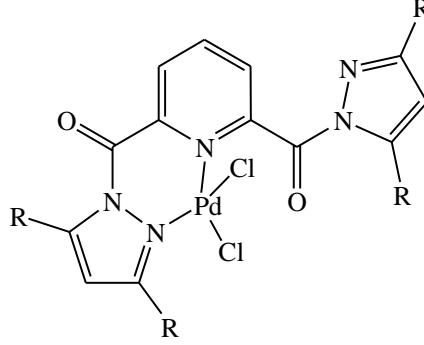
1.7. Pirazol Türevlerin Metal Kompleksleri

Pirazol türevleri, biyolojik aktiviteye sahip oldukları gibi bunların metal komplekslerinin de biyolojik aktivite gösterdikleri gözlenmiştir. Metal-ligand koordinasyon bileşikleri birçok önemli biyolojik proseste yer almaktadır. Genellikle kanser tedavisinde kullanılan metal komplekslerinden en önemlileri platin bileşikleridir. Ancak platin içermeyen çok sayıda metal bileşikleri de dikkate değer ölçüde antikanserojen aktivitesi göstermektedir. Son zamanlarda pirazol içeren bazı ligantların oluşturduğu metal komplekslerinin sentezi kanserli hücrelerinin tedavisinde yeni bir umut kaynağı olmuştur.

Pirazollerin koordinasyon yapıları dikkatleri üzerine çekmesinin yanında genel olarak geçiş metalleri kimyasında özel olarak da organometalik ve biyoorganik kimyada geniş kullanım alanları bulunmuştur. Pirazol türevlerinin bazı metal

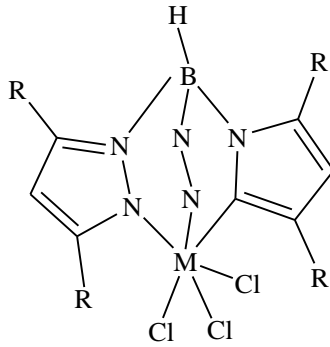
kompleksleri ateş düşürücü ve romatizma ilaçlarında, aynı zamanda zararlı bitki ve küfleri yok etmesinden dolayı tarım ilaçlarında geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Mohlala ve grubu, karbon karbon coupling reaksiyonlarında katalist olarak kullanılan piridin merkezli bis-pirazol yapısına sahip ligandları ve onların paladyumlu komplekslerini sentezlediğini literatürde bildirilmiştir (Mohlala ve grubu, 2005) (Şekil 1.16.).



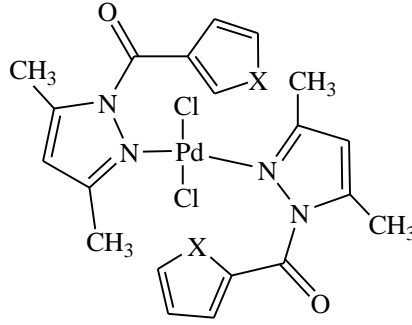
Şekil 1.15. Bis-pirazol yapısına sahip ligand- Pd kompleksi.

Hidrotris(pirazol-1-il)borat ligandının sentezlenmesi ve bu ligandların Ti ve Zr komplekslerinin sentezlenmesi ve reaksiyon ortamında katalist aktifliğinin belirlenmesi bu komplekslerde bulunan süstitüentin hacimli grup olmasından kaynaklanan sterik etkilerin katalist aktifliğini nasıl etkilediği üzerine bir dizi çalışma yapmışlardır (Gil ve grubu, 2004; Michei ve grubu, 2008) (Şekil 1.17.).



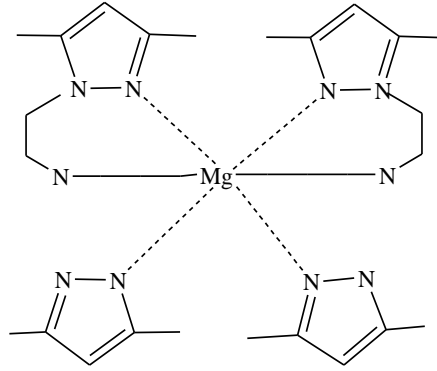
Şekil 1.16. Hidrotris(pirazol-1-il)borat ligand-metal kompleksi

Ojwach ve grubu, furil ve tiofen halkası içeren bir seri pirazol bileşiği sentezlediler. Bu sentezlenen bileşikleri Paladyum metali ile ligand olarak kullanılması sonucu oluşan kompleks moleküllerini de katalist aktifliğini incelemeleri sonucu önemli derecede etkinlik sağladılar (Ojwach ve grubu, 2005) (Şekil 1.18.).



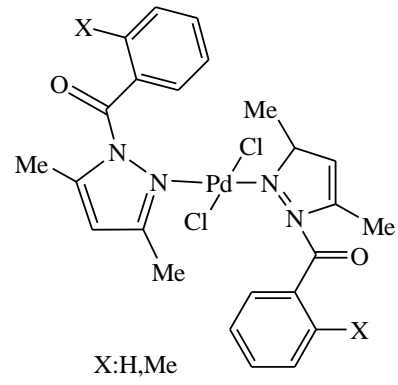
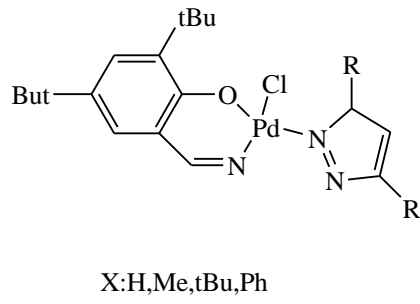
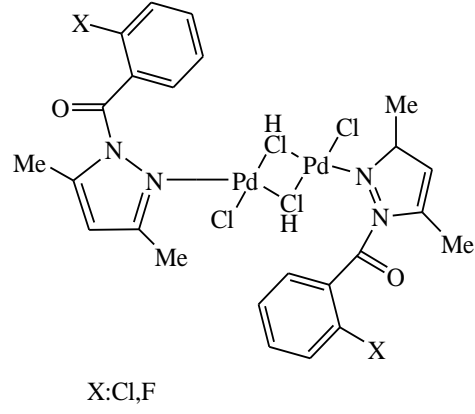
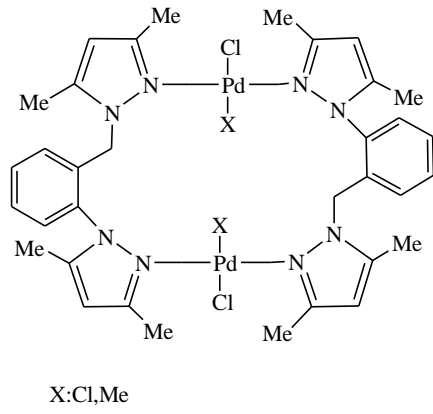
Şekil 1.17. Süstitüe pirazol ligand-metal kompleksi

Lian ve grubu, polimerleşme reaksiyonlarında katalist olarak kullanılmak üzere geniş hacimli azot donör çifti olan metal alkoksi bağı bulundurabilecek olan pirazol ligandı sentezlediler (Lian ve grubu, 2007) (Şekil 1.19.).



Şekil 1.18. Süstitüe pirazol ligand-metal kompleksi

Son zamanlarda Heck – Suzuki coupling reaksiyonlarında pirazol-paladyum komplekslerinin katalist olarak kullanılması giderek artmaktadır. Pirazol ligandların çeşitli modifiye olarak kullanılması sonucu katalist etkileri ve hangi grupların olumlu etki gösterdiği literatürde bildirilmiştir (Matos ve grubu, 2009; Motsoane ve grubu, 2007; Li ve grubu, 2008; Montoya ve grubu, 2008) (Şekil 1.20.).



Şekil 1.19. Süstitüe pirazol ligand-Pd kompleksleri

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerimizde kullanılan başlıca kimyasal maddeler, Merck, Sigma Aldrich, Fluka ve Alfa Easer gibi firmalardan ithal edilen özel reaktifler olup, analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan benzen, toluen, etil alkol, THF v.b. organik çözücüler ise laboratuvarımızda çeşitli işlemlerle saflaştırılarak kullanıldı.

2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Nükleer Magnetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$) spektrumları Bruker Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultra Shield cihazı üzerinden, içerisinde referans miktarda TMS bulunan $d_6\text{-DMSO}$ ve CDCl_3 çözücülerini kullanılarak alınmıştır. Kimyasal kaymalar (δ) ppm birimi ile verilmiştir.

İnfrared spektrumları Matson 1000 FT-IR spektrometre cihazı üzerinden alınmıştır. Bant genişlikleri cm^{-1} cinsinden verilmiştir.

İnce tabaka kromatografisi (TLC) için Merck marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20×20 cm çapındaki tabaklar kullanılmıştır.

Tezde yer alan bileşiklerin adlandırılmasında Chem Draw 11.0 ve ACD NMR programları kullanılmıştır.

İnce tabaka kromatografisi ve bazı hassas reaksiyonlar için kullanılan yüksek saflıktaki çözücülerin saflaştırılması için organik çözücülerin saflaştırılması ile ilgili kaynak kitaplar kullanılmıştır.

2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar

Kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en ideal reaksiyon şartları belirlenmiştir.

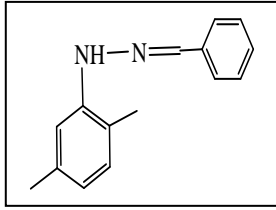
Genelde bütün reaksiyonlar, organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre, kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin kaynatılmasıyla ve belirtilen parametreler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip ve kontrol edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin NMR spektrumlarının alınması için standart TMS bileşiğine sahip farklı türde dötöryumlu çözücüler kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; elementel analiz, IR, ^1H -NMR ^{13}C -NMR spektrofotometresinden faydalanılmıştır. IR ve NMR spektrumlarının değerlendirilmesinde IR ve NMR korelasyon tabloları, literatür bilgileri ve bazı yardımcı kitaplardan faydalanılmıştır.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. 1-Benziliden-2-(2,5-dimetilfenil)Hidrazin (269)

250 ml'lik bir beher içerisine 1.71 g (1 mmol) 2,5-dimetilfenil hidrazin alındı. Üzerine 30 ml etilalkol ilave edilerek sıcakta çözünmesi sağlandı. Sonra oda sıcaklığında 1 ml benzaldehit eklenir ve 10 dakika karıştırılır. Çökme gözlenmediği takdirde birkaç damla saf su ilave edilerek çökmesi sağlanır. Çökme bitinceye kadar beklendikten sonra süzülerek alındı ve kurutuldu. Toluen n-hekzan karışımında kristallendirildi. Ürün 1.63 g, verim: % 95'dir. E.N.: 95 °C.

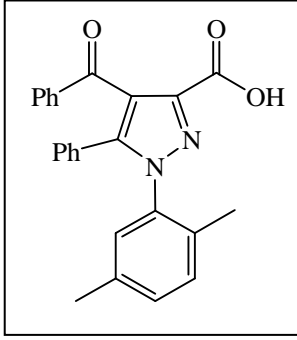


IR (ATR cm^{-1}): 3071 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2826 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1679 cm^{-1} (C=N), 1592-1453 cm^{-1} (Aromatik C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 8.14 (-N=CH), 7.6–6.34 (Aromatik C-H), 5.51 (-NH), 2.1,2.04 (Ar-CH₃).

3.2. 4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksilik Asid (270)

50 ml'lik bir balon içerisinde 0.278 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği alındı. Üzerine 0.224 gr (1 mmol) 1-Benziliden-2-(2,5-dimetilfenil)Hidrazin bileşiği ilave edilerek katı katı fazda yağ banyosunda bir spatül yardımıyla 80-90 °C' de 40 dakika boyunca gaz çıkışı bitinceye kadar bir spatül yardımıyla karıştırıldı. Reaksiyon bittiği anlaşıldığında yani benzaldehit kokusu bittiği zaman n-hekzanda kendine getirildi. Oluşan ürün süzülüp, kurutulmaya bırakıldı. Etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.38 g, verim: % 75'dir. E.N.: 202 °C.



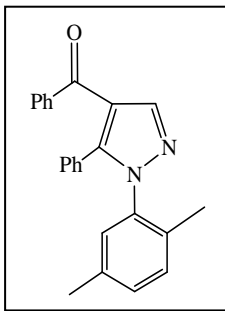
IR (ATR cm^{-1}): 3271 cm^{-1} (-OH), 3040 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2921 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1720 cm^{-1} (HO-C=O), 1659 cm^{-1} (Ph-C=O), 1596-1590 cm^{-1} (C=N), 1494-1317 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1317 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 13.10 (-COOH), 7.77–6.96 (Aromatik C-H), 2.23 (Ar-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 191.42 (Ph-C=O), 162.75 (-COOH), 144.48 (C₃), 141.33 (C₅), 143.67-127.89 (Diğer aromatik karbonlar), 109.21 (C₄), 18.85, 14.19 (Ar-CH₃).

3.3. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-il-(fenil)metanon (271)

50 ml'lik bir beher içerisine 0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği konuldu. Çözücüsüz ortamda yağ banyosunda 200 °C' de ısıtıldı. Gaz çıkışı bitinceye kadar magnet yardımı ile karıştırıldı. Eter n-hekzan karışımında kendine getirildi. Magnetik karıştırıcı yardımı ile oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Rengi tamamen açıldıktan sonra trompta süzülüp kurutulmaya bırakıldı. N-hekzanda kristallendirildi. Ürün 0.32 g, verim: % 80'dir. E.N.: 175 °C.



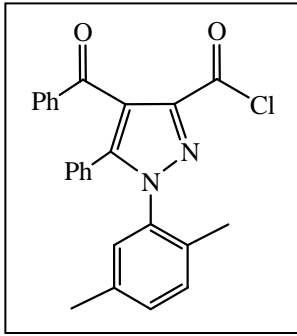
IR (ATR cm^{-1}): 3040 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2921 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1649 cm^{-1} (Ph-C=O), 1543-1494 cm^{-1} (C=N), 1494-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1287 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): 8.08–6.35 (Aromatik C-H), 2.08, 1.80 (Ar-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): 192.32 (Ph-C=O), 145.25 (C₃), 142.92 (C₅), 144.06-126.74 (Diğer aromatik karbonlar), 120.11 (C₄), 23.24, 18.04 (Ar-CH₃).

3.4. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür (272)

Şilifli bir balon içerisine 0.397 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği konuldu. Üzerine tiyonil klorürün (SOCl₂) aşırısı ilave edildi. CaCl₂ başlıklı geri soğutucu takılarak 80-90 °C’ de yağ banyosu üzerinde 6-7 saat süre ile reaksiyon devam ettirildi. HCl gazı çıkışı tamamen kesildikten sonra, SOCl₂’nin fazlası geri soğutuculu döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan yağimsı ham madde önce etüvde 110-120 °C’ de 2 saat süreyle kurutuldu. Siklohekzan ile yıkanarak trompta süzülüp kurutulmaya bırakıldı. N-hekzan siklohekzan karışımında kristallendirildi. Ürün 0.31 g, verim: % 60’dir. E.N.: 145 °C.



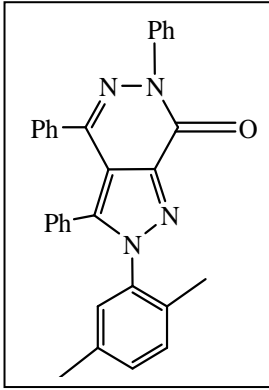
IR (ATR cm⁻¹): 3045 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2920 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1720 cm⁻¹ (-COCl), 1664 cm⁻¹ (Ph-C=O), 1596-1579 cm⁻¹ (C=N), 1494-1441 cm⁻¹ (Aromatik C=C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.08–6.42 (Aromatik C-H), 2.09, 1.75 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 193.12 (Ph-C=O), 167.77 (-COCl), 143.46 (C₃), 137.33 (C₅), 135.96-127.43 (Diğer aromatik karbonlar), 121.50 (C₄), 22.99, 14.05 (Ar-CH₃).

3.5. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4,6-trifenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (273)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml’lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.108 gr (1 mmol) fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığında kendi halinde soğumaya bırakıldı. Bir süre sonra oluşan çökelek süzülüp kurutuldu. Ürün n-hekzanda kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.227 g, verim: % 45’dir. E.N.: 224 °C.



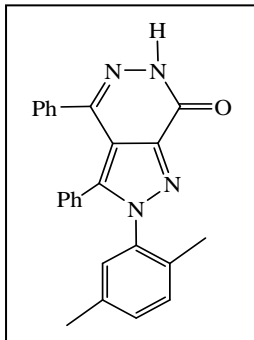
IR (ATR cm^{-1}): 3056 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2920 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1696 cm^{-1} (C_7), 1650 cm^{-1} (C_4), 1495-1425 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1310 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.89–6.61 (Aromatik C-H), 2.23, 1.82 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 162.40 (C_7), 145.51 (C_7'), 144.36 (C_3), 143.33 (C_4), 140.84-126.76 (Diğer aromatik karbonlar), 112.15 (C_3'), 18.76, 17.33 (Ar- CH_3).

3.6. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4-difenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (274)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.05 gr (1 mmol) hidrazin hidrat ilave edilerek, 24 saat üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığında kendi halinde soğumaya bırakıldı. Bir süre sonra oluşan beyaz çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün ksilen metil alkol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.16 g, verim: % 36'dır. E.N.: 262 °C.



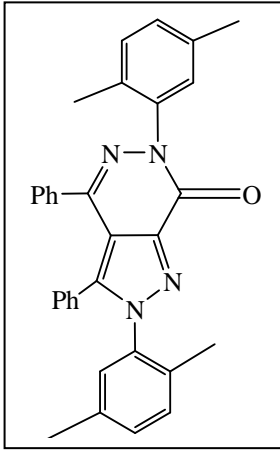
IR (ATR cm^{-1}): 3427 cm^{-1} (N-H), 3055 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2985 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1674 cm^{-1} (C_7), 1504 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1479-1446 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1401 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.11 (-NH), 7.28–6.58 (Aromatik C-H), 2.05, 1.72 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 160.67 (C_7), 145.55 (C_7'), 144.41 (C_3), 143.32 (C_4), 134.64-126.84 (Diğer aromatik karbonlar), 110.72 (C_3'), 20.46, 17.31 (Ar- CH_3).

3.7. 2,6-bis(2,5-dimetilfenil)-3,4-difenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (275)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.136 gr (1 mmol) 2,5-dimetilfenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökelti gözlemlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün ksilende kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.14 g, verim: % 25'dir. E.N.: 194 °C.



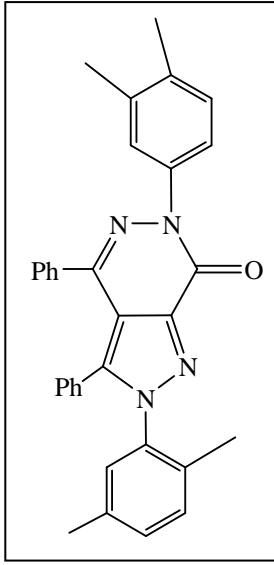
IR (ATR cm^{-1}): 3057 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2901 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1664 cm^{-1} (C_7), 1632 (C_7), 1539 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1516-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1406 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.79–7.08 (Aromatik C-H), 2.28, 2.07 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) : 162.73 (N-C=O), 146.18 (C_7'), 145.32 (C_3), 144.38 (C_4), 143.32-122.96 (Diğer aromatik karbonlar), 110.05 (C_3'), 21.51, 17.33 (Ar- CH_3).

3.8. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(3,4-dimetilfenil)-3,4-difenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (276)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.136 gr (1 mmol) 3,4-dimetilfenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökelti gözlemlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün ksilende kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.17 g, verim: % 30'dur. E.N.: 187 °C.



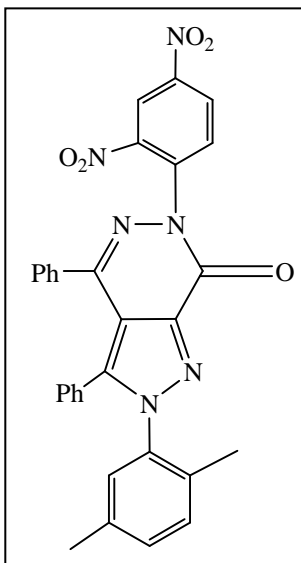
IR (ATR cm^{-1}): 3041 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2914 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1675 cm^{-1} (C_7), 1597 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1495-1402 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1320 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.94-7.41 (Aromatik C-H), 2.40, 2.07 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 162.03 (C_7), 145.93 (C_7'), 144.53 (C_3), 143.23 (C_4), 139.87-120.38 (Diğer aromatik karbonlar), 111.42 (C_3'), 20.45, 17.81 (Ar- CH_3).

3.9. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(2,4-dinitrofenil)-3,4-difenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (277)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.198 gr (1 mmol) 2,4-dinitro fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökelti gözlemlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.24 g, verim: % 40'dır. E.N.: 210 °C.

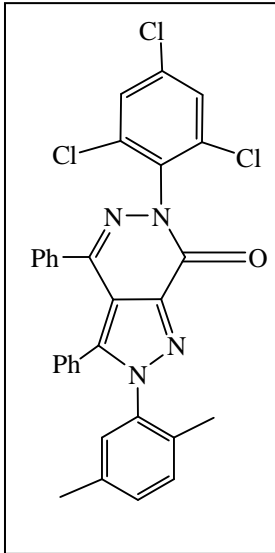


IR (ATR cm^{-1}): 3059 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2925 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1649 cm^{-1} (C_7), 1494-1443 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1335 cm^{-1} (C-N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 163.43 (C_7), 145.66 (C_7'), 144.39 (C_4), 136.15 (C_3), 135.45-127.74 (Diğer aromatik karbonlar), 114.22 (C_3'), 21.46, 17.14 (Ar- CH_3).

3.10. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4-difenil-6-(2,4,6-triklorofenil)-2H-Pirazolo[3,4d]Piridazin-7(6H)-on (278)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.211 gr (1 mmol) 2,4,6-triklorometil fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.213 g, verim: % 37'dir. E.N.: 217 °C.



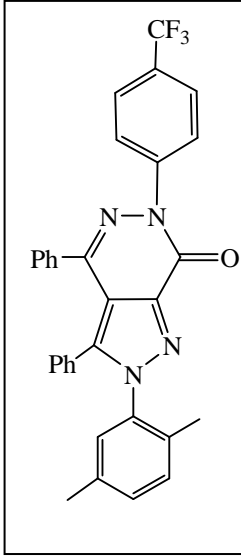
IR (ATR cm^{-1}): 3060 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2925 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1670 cm^{-1} (C_7), 1585 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1483-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1363 cm^{-1} (C-N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 161.56 (C_7), 145.47 (C_7'), 142.24 (C_3), 137.81 (C_4), 136.73-121.62 (Diğer aromatik karbonlar), 108.51 (C_3'), 19.35, 17.12 (Ar- CH_3).

3.11. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4-difenil-6-(4-(triflorometil)fenil)-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (279)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.176 gr (1 mmol) 4-triflorometil fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökeltiler gözlemlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra

oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan eter karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.26 g, verim: % 45'dir. E.N.: 219 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3080 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2840 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1673 cm^{-1} (C_7), 1615 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1527-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1300 cm^{-1} (C-N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 163.45 (C_7), 144.34 (C_7'), 143.81 (C_3), 142.54 (C_4), 141.47-121.85 (Diğer aromatik karbonlar), 108.41 (C_3'), 20.39, 17.41 (Ar- CH_3).

3.12. Metil 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksilat (280)

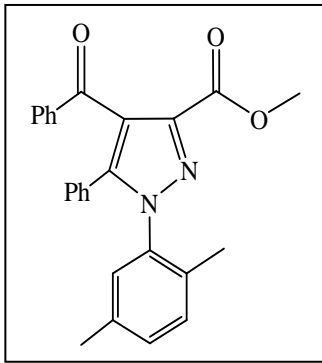
I. YÖNTEM

50 ml'lik bir balon içerisine 0.397 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği alınarak üzerine aşırı (1:3 mmol) metil alkol ve 0.1 ml H_2SO_4 konularak CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve 100 ml saf su üzerine döküldü. Beyaz çökelekler oluştu ve magnet yardımı ile 1 saat karıştırıldı. Bir süre bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek trompta süzülerek alındı. Etüvde 100 °C'de kurutulduktan sonra metil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.30 g, verim: % 70'dir. E.N.: 180 °C.

II. YÖNTEM

50 ml'lik bir balon içerisine 0.414 gr (1 mmol) 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür bileşiğinin metil alkoldeki çözeltisine (metil alkolün çözücü görevi yapması için aşırısı kullanıldı), 1:1 mol oranında piridin ilave

edildi. Reaksiyon, üzerine kalsiyum klorür kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında, bir magnet yardımıyla sürekli karıştırılarak, yağ banyosu üzerinde 4 saat süre ile kaynatıldı. Üniversal bir pH kağıdı yardımı ile HCl gaz çıkışının kesildiği tespit edilerek, reaksiyonun sona erdiği anlaşıldıktan sonra, yağ banyosundan alınan karışım soğumaya bırakıldı. Soğuduktan sonra ortam asidik oluncaya kadar, karışıma % 12'lik HCl çözeltisi ilave edildi. Daha sonra karışım, bir müddet devamlı karıştırılarak çökelmenin tamamlanması sağlandı. Oluşan ham ürün süzülerek ayrıldı ve ince tabaka kromatografisi yardımıyla direk esterleşme ürünü ile aynı madde olduğu tespit edildi. Metil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.35 g, verim: % 85'dir. E.N.: 180 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3100 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2951 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1723 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1663 cm^{-1} ($\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$), 1597-1579 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1538-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1321 cm^{-1} (C-N), 1210 cm^{-1} (C-O).

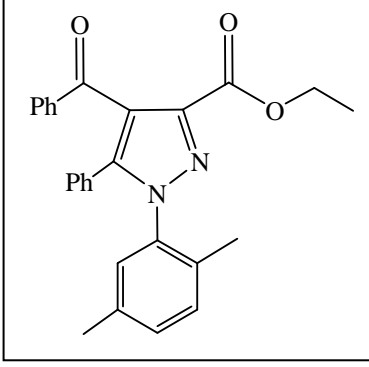
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.87–6.46 (Aromatik C-H), 3.75 (s, $-\text{OCH}_3$), 2.11, 1.75 ($-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 191.39 ($\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$), 161.71 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 144.81 (C_3), 143.29 (C_5), 138.11-122.01 (Diğer aromatik karbonlar), 107.15 (C_4), 52.18 ($-\text{OCH}_3$), 18.91, 17.33 ($\text{Ar}-\text{CH}_3$).

3.13. Etil 4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksilat (281)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.397 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği, üzerine aşırı (1:3 mmol) etil alkol ve 0.1 ml H_2SO_4 konularak CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra 100 ml saf su üzerine döküldü. Beyaz çökelekler oluştu ve magnet yardımı ile 1 saat karıştırıldı. Bir süre bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek trompta süzülerek alındı. Etüvde 100

0°C 'de kurutulduktan sonra etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.31 g, verim: % 70'dir. E.N.: 150°C .



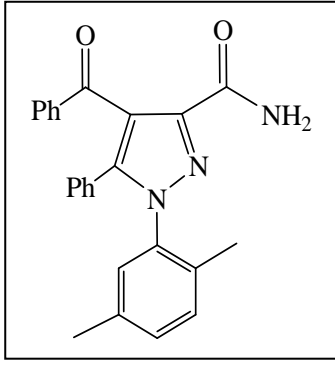
IR (ATR cm^{-1}): $3100-2950\text{ cm}^{-1}$ (Aromatik C-H), 2924 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1718 cm^{-1} (EtO-C=O), 1666 cm^{-1} (Ph-C=O), $1597-1579\text{ cm}^{-1}$ (Pirazol halka C=N), $1594-1400\text{ cm}^{-1}$ (Aromatik C=C). 1319 cm^{-1} (C-N), 1211 cm^{-1} (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.89–6.93 (Aromatik C-H), 4.19 (q, $-\text{OCH}_2$), 2.2, 1.7 (Ar- CH_3), 1.07 (t, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 191.44 (Ph-C=O), 161.29 (EtO-C=O), 144.81 (C_3), 143.26 (C_5), 138.55-126.81 (Diğer aromatik karbonlar), 121.71 (C_4), 61.35 ($-\text{OCH}_2$), 18.93, 17.37 (Ar- CH_3), 13.80 ($-\text{CH}_3$).

3.14. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksiamit (282)

50 ml'lik bir balon içerisinde 0.404 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karbonil klorür 15 ml hekzan ve 5 ml toluen karışımına eklendi. Sıcakta çözünmesi sağlandıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. Bu çözelti tuz-buz karışımında 0°C 'ye kadar soğutulduktan sonra, bir magnetle devamlı karıştırılırken, üzerine bir ayırma hunisi yardımı ile damla damla amonyak ilave edildi. Daha sonra üzeri kapatılan reaksiyon karışımı, tuz-buz karışımında tutulmak suretiyle, bir magnet yardımı ile yarım saat devamlı karıştırıldı. Oluşan ham ürün süzülerek ayrıldı. Elde edilen ham ürün ince tabaka kromatografisi ile TLC levhalarında yürütüldü ve 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karbonil klorür bileşiğinden farklı yeni bir lekenin varlığı belirlendi. Daha sonra metil alkolden kristallendirilip saflaştırılarak 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksiamit bileşiği elde edildi ve analiz için hazırlandı. Ürün 0.29 g, verim: % 70'dir. E.N.: 293°C .



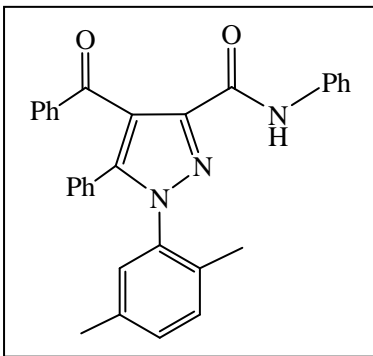
IR (ATR cm^{-1}): 3434 (N-H), 3080 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2910 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1693 cm^{-1} (Ph-C=O), 1664 ($\text{H}_2\text{N-C=O}$), 1581 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1497-1410 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1343 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.83–6.48 (Aromatik C-H), 5.46 (- NH_2), 2.14, 1.82 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 192.90 (Ph-C=O), 163.29 ($\text{NH}_2\text{-C=O}$), 146.67 (C_3), 142.51 (C_5), 137.49-127.20 (Diğer aromatik karbonlar), 120.95 (C_4), 20.74, 17.12 (Ar- CH_3).

3.15. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-N,5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksiamit (283)

0.404 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karbonil klorür 15 ml toluende çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.093 g (1 mmol) anilin eklenerek CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığında bir gün bekletildi. Az bir katı çökmesi gözlemlendi. Sonra döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı ürün üzerine mutlak eter ilave edilerek magnet yardımıyla bir süre karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek ayrıldı. Ürün 0.3 g, verim: % 60'dir. E.N.: 205 °C.



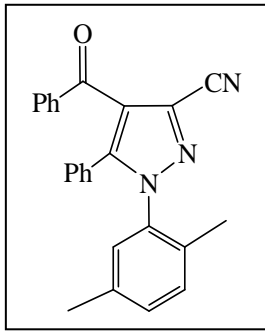
IR (ATR cm^{-1}): 3224 (N-H), 3040 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2921 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1695 cm^{-1} (Ph-C=O), (HN-C=O), 1600-1595 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1493-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1318 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.02 (-NH-C=O), 7.88–6.63 (Aromatik halka protonları), 2.18, 1.75 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 191.56 (Ph-C=O), 163.61 (NH-C=O), 145.60 (C_3), 142.18 (C_5), 137.63-127.60 (Diğer aromatik karbonlar), 122.21 (C_4), 21.70,17.37 (Ar- CH_3).

3.16. 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonitril (284)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.421 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil) 1H-pirazol-3-karboks amit alındı. Üzerine 0°C 'de 0.07 ml DMF ve 0.15 ml SOCl_2 eklendi. Buz banyosunda 1 gün magnet yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra üzerine 1-2 parça katı buz parçaları ilave edildi. Beyaz çökelekler gözlemlendi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Toluende kristallendirildi. Ürün 0.417 g, verim: % 68'dir. E.N.: 112°C .



IR (ATR cm^{-1}): 3046 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2921 cm^{-1} (Alifatik C-H), 2165 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1652 cm^{-1} (Ph-C=O), 1596-1536 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1449 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1336 cm^{-1} (C-N).

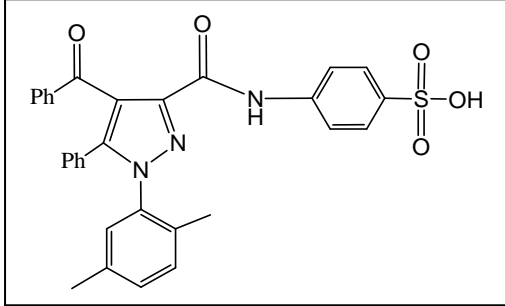
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 7.89–6.81 (Aromatik C-H), 2.20,1.70 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 188.68 (Ph-C=O), 146.30 (C_3), 145.13 (C_5), 139.12-127.10 (Diğer aromatik karbonlar), 126.74 (C_4), 116.32 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 18.77,17.50 (Ar- CH_3).

3.17. 4-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksiamit) Benzen Sülfonik Asit (285)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 20 ml toluende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, 0.173 gr (1 mmol) 4-Amino Benzen Sülfonilik Asit ilave edilerek, 6 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Sonra çözücü döner

buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Metanolde kristallendirildi. Ürün 0.23 g, verim: % 40'dir. E.N.: 222 °C.



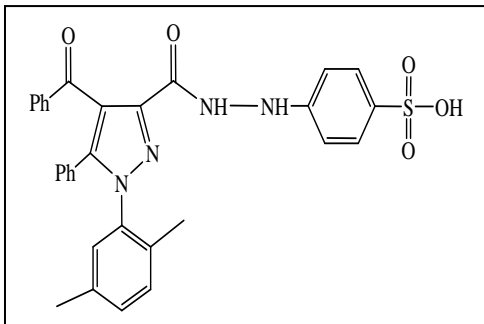
IR (ATR cm^{-1}): 3100 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2922 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1669 cm^{-1} (Ph-C=O), 1591-1509 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1492-1448 cm^{-1} (Aromatik C=C). 1312 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.02 (-NH-C=O), 8.82–6.88 (Aromatik C-H), 2.36 (-OH), 2.2, 1.85 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 191.76 (Ph-C=O), 162.79 (NH-C=O), 143.68 (C_3), 141.57 (C_5), 137.21-125.32 (Diğer aromatik karbonlar), 124.48 (C_4), 21.54, 17.37 (Ar- CH_3).

3.18. 4-(2-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil)-Hidrazinil) Benzen Sülfonik Asit (286)

0.397 gr (1 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 20 ml toluende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, 0.188 gr (1 mmol) 4-Hidrazino Benzen Sülfonik asit ilave edilerek, 6 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Metanolde kristallendirildi. Ürün 0.36 g, verim: % 60'dır. E.N.: 243 °C.



IR (ATR cm^{-1}) 3131-3144 (-NH), 2984 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2864 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1669 cm^{-1} (Ph-C=O), 1669 (HN-C=O), 1598-1570 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1509-1448 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1312 cm^{-1} (C-N).

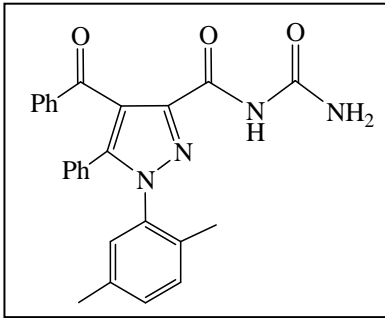
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.08 (-NH-C=O), 7.89–6.58 (Aromatik C-H), 5.65 (-NH-Ph), 2.2,1.85 (Ar-CH₃), 1.90 (-OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 192.62 (Ph-C=O), 164.13 (NH-C=O), 146.13 (C₃), 144.32 (C₅), 139.54-121.40 (Diğer aromatik karbonlar), 121.23 (C₄), 20.74,16.89 (Ar-CH₃).

MASS: 566.1, 492.1, 449.2, 401.1,355.0, 301.0, 226.0, 149.0, 136.0, 120.1, 51.0

3.19. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil) Üre (287)

0.404 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karbonil klorür bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım manyetik karıştırıcıda karıştırılırken, üzerine 0.06 g (1 mmol) üre eklenerek CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnet yardımıyla karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Metanolde kristallendirildi. Ürün 0.37 g, verim: % 80'dir. E.N.: 199,8 °C.



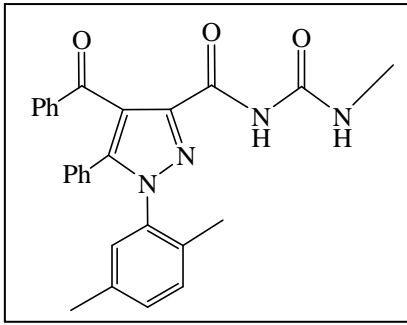
IR (ATR cm⁻¹): 3421 (N-H), 3072 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2946 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1703 cm⁻¹ (Ph-C=O), 1664 (H₂N-C=O), 1604-1580 cm⁻¹ (Pirazol halka C=N), 1453 cm⁻¹ (Aromatik C=C). 1329 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.01 (NH-C=O), 7.83–6.44 (Aromatik C-H), 5.64 (-NH₂-C=O), 2.14,1.76 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 194.43 (Ph-C=O), 162.89 (-NH-C=O), 145.46 (C₃), 144.69 (C₅), 140.88-126.01 (Diğer aromatik karbonlar), 120.72 (C₄), 19.02,17.34 (Ar-CH₃).

3.20. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karbonil)-3-metilüre (288)

0.404 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karbonil klorür bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, üzerine 0.74 g (1 mmol) metil üre eklenerek CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek mağnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.33 g, verim: % 70'dir. E.N.: 185 °C.



IR (ATR cm⁻¹): 3335 cm⁻¹ (N-H), 3121 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 3059 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1668 cm⁻¹ (Ph-C=O), 1668 (HN-C=O), 1597-1539 cm⁻¹ (Pirazol halka C=N), 1499-1448 cm⁻¹ (Aromatik C=C). 1320 cm⁻¹ (C-N).

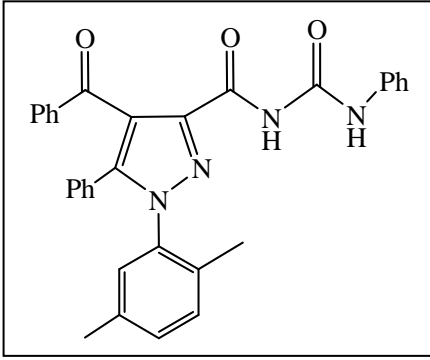
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.05 (-NH-C=O), 7.78–6.96 (Aromatik C-H), 6.31 (-NH-C=O), 2.54 (CH₃-NH), 2.02, 1.76 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): 191.08 (Ph-C=O), 161.55 (-NH-C=O), 160.00 (-C=O-NH-CH₃), 145.95 (C₃), 142.08 (C₅), 137.62-125.31 (Diğer aromatik karbonlar), 121.78 (C₄), 37.60 (CH₃-NH), 20.77, 17.15 (-ArCH₃).

3.21. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil)-3 Fenilüre (289)

0.404 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karbonil klorür bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, üzerine 0.136 g (1 mmol) fenil üre eklenerek CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnet yardımıyla karıştırıldı. Eterde çözünmeyen

kısım süzülerek kurutuldu. Etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.38 g, verim: % 70'dir. E.N.: 200 °C.

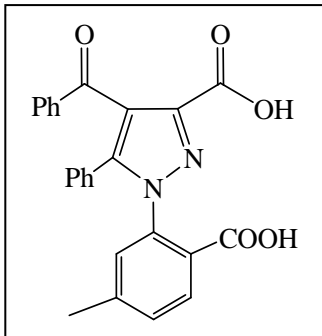


IR (ATR cm^{-1}): 3339 (N-H), 3060 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2925 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1670 cm^{-1} (Ph-C=O), 1670 ($\text{H}_2\text{N-C=O}$), 1598-1579 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1497-1397 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1320 cm^{-1} (C-N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 191.64 (Ph-C=O), 166.92 (-NH-C=O), 165.14 (-C=O-NH-Ph), 145.71 (C_3), 144.30 (C_5), 136.23-127.74 (Diğer aromatik karbonlar), 114.78 (C_4), 19.79, 17.11 (Ar- CH_3).

3.22. 4-Benzoil-1-(2-Karboksi-5-Metilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksilik asid (290)

50 ml'lik bir beher içerisine 0.397 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği alındı. Üzerine 0.524 g (2 mmol) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ilave edildi. 1-1,5 ml saf su üzerine eklendi. Karışım oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı yardımıyla 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra 3 damla H_2SO_4 15 dakika ara ile 10-12 kez ilave edildi. Sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Yeşil renkli çökelmeler gözlemlendi. Üzerine saf su eklenerek süzülüp kurutuldu. DMSO'da kristallendirildi. Ürün 0.46 g, verim: % 70'dir. E.N.: 217 °C.



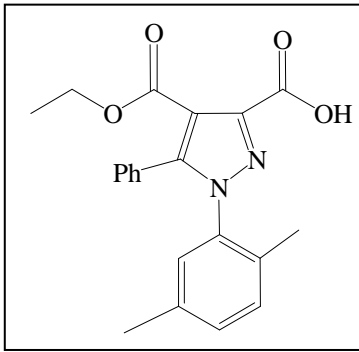
IR (ATR cm^{-1}): 3391 cm^{-1} (-OH), 3051 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2922 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1713 cm^{-1} (HO-C=O), 1663 cm^{-1} (Ph-C=O), 1596-1580 cm^{-1} (Pirazol halka C=N), 1494-1414 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1317 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 10.2 (-COOH), 7.9-6.5 (Aromatik C-H), 1.81 (Ar- CH_3).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): 191.44 (-C=O-Ph), 162.74,160.02 (-COOH), 144.73 (C₃), 144.39 (C₅), 139.90-122.66 (Diğer aromatik karbonlar), 121.97 (C₄), 18.84 (Ar-CH₃).

3.23.1-(2,5-Dimetilfenil)-4-(Etoksikarbonil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karboksilikasid (291)

50 ml'lik bir beher içerisinde 0.246 gr (1 mmol) 4-(Etoksikarbonil)-5-fenil-2,3-furandion bileşiği alındı. Üzerine 0,224 gr (1 mmol) 1-Benziliden-2-(2,5-dimetilfenil)Hidrazin bileşiği ilave edilerek katı katı fazda yağ banyosunda bir spatül yardımıyla 80-90 °C' de 40 dakika boyunca gaz çıkışı bitinceye kadar karıştırıldı. Eter ile kendine getirildi. Oluşan ürün süzülerek kurutuldu. Toluende kristallendirildi. Ürün 0,31 g, verim: % 65'dir. E.N.: 160 °C.



IR (ATR cm⁻¹): 3246 cm⁻¹ (-OH), 3066 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2918 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1732 cm⁻¹ (EtO-C=O), 1628 cm⁻¹ (-COOH), 1576 cm⁻¹ (C=N), 1488-1443 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1368 cm⁻¹ (C-N).

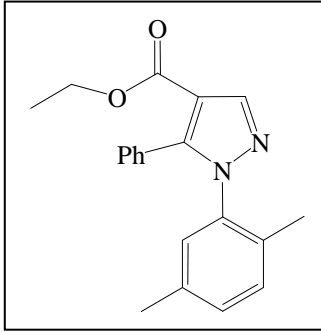
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.88 (-COOH), 7.97-6.81 (Aromatik C-H), 4.18 (q, -CH₂), 2.19,1.85 (Ar-CH₃), 1.31 (t, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.16 (EtO-C=O), 166.09 (-COOH), 145.59 (C₃), 144.37 (C₅), 136.29-127.24 (Diğer aromatik karbonlar), 114.19 (C₄), 60.73 (q, -CH₂), 21.50,17.50 (Ar-CH₃), 14.30 (t, -CH₃).

3.24. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat (292)

50 ml'lik bir beher içerisine 0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksi karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asid bileşiği konuldu. Çözücüsüz ortamda yağ banyosunda 200 °C' de ısıtıldı. Gaz çıkışı bitinceye kadar magnetik karıştırıcı

yardımı ile bir saat karıştırıldı. Eter n-hekzan karışımında kendine getirildi. Karışım oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Rengi tamamen açıldıktan sonra trompta süzülerek kurutuldu. Etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.27 g, verim: % 75'dir. E.N.: 145 °C.



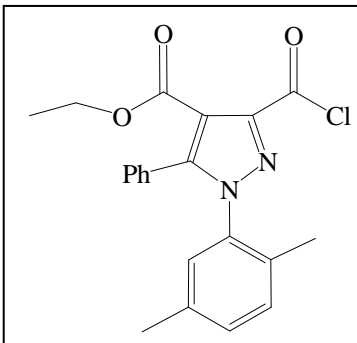
IR (ATR cm^{-1}): 3025 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2925 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1723 cm^{-1} (EtO-C=O), 1632-1577 cm^{-1} (C=N), 1488-1402 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1324 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.87–7.11 (Aromatik C-H), 3.82 (q, - CH_2), 2.19, 1.75 (Ar- CH_3), 1.41 (t, - CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 163.56 (EtO-C=O), 144.19 (C_3), 142.51 (C_5), 136.66-125.28 (Diğer aromatik karbonlar), 113.21 (C_4), 69.70 (- CH_2), 21.98, 18.15 (Ar- CH_3), 14.22 (- CH_3).

3.25. Etil 3-(Klorokarbonil)-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat (293)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği konuldu. Üzerine tanyonil klorürün (SOCl_2) aşırısı ilave edildi. CaCl_2 başlıklı geri soğutucu takılarak 80-90 °C' de yağ banyosu üzerinde 6-7 saat süre ile reaksiyon devam ettirildi. HCl gazı çıkışı tamamen kesildikten sonra, SOCl_2 'nin fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra balonun dibinde kalan yağimsı ham madde önce etüvde 110-120 °C' de 2 saat süreyle kurutuldu. Kuru eter ilave edildi, çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Ürün toluende kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.31 g, verim: % 65'dir. E.N.: 118 °C.



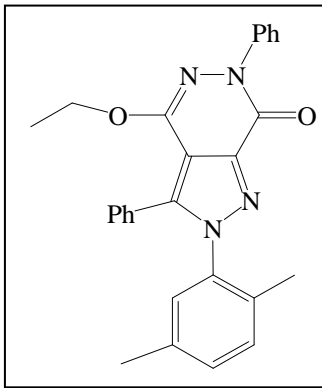
IR (ATR cm^{-1}): 3130-3029 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2980-2924 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1723 cm^{-1} (Cl-C=O), 1659 cm^{-1} (EtO-C=O), 1600-1540 cm^{-1} (C=N), 1489-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1320 cm^{-1} (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.64–6.54 (Aromatik C-H), 4.22 (q, -CH₂), 2.28, 1.73 (Ar-CH₃), 1.42 (t, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.34 (Cl-C=O), 164.50 (EtO-C=O), 145.16 (C₃), 144.32 (C₅), 136.79-126.16 (Diğer aromatik karbonlar), 113.48 (C₄), 61.28 (-CH₂), 24.20, 19.15 (Ar-CH₃), 15.70 (-CH₃).

3.26. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3,6-Difenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (294)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.108 gr (1 mmol) fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığında kendi halinde soğumaya bırakıldı. Bir süre sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün toluende kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.23 g, verim: % 50'dir. E.N.: 205 °C.



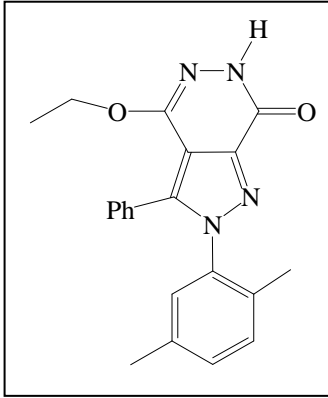
IR (ATR cm⁻¹): 3131-3044 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2980 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1722 cm⁻¹ (C₇), 1628 cm⁻¹ (EtO-C=O), 1600-1540 cm⁻¹ (C=N), 1489-1402 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1323 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.74–6.43 (Aromatik C-H), 3.79 (q, -CH₂), 2.07, 1.81 (Ar-CH₃), 1.76 (t, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 164.72 (C₇), 147.68 (C₄), 144.32 (C₇'), 142.12 (C₃), 135.15-126.18 (Diğer aromatik karbonlar), 118.32 (C₃'), 61.28 (-CH₂), 21.47, 17.47 (Ar-CH₃), 14.36 (-CH₃).

3.27. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (295)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.05 gr (1 mmol) hidrazin hidrat ilave edilerek, 24 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığında kendi halinde soğumaya bırakıldı. Bir süre sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.27 g, verim: % 65'dir. E.N.: 140 °C.



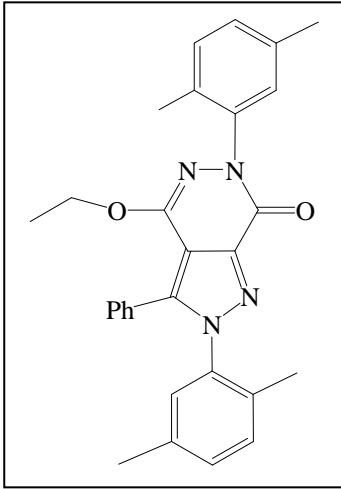
IR (ATR cm^{-1}): 3026 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2946 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1645 cm^{-1} (C_7), 1510 cm^{-1} (C=N), 1489-1448 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1376 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.96–7.29 (Aromatik C-H), 5.11 (-NH), 3.51 (q, - CH_2), 1.82, 1.47 (Ar- CH_3), 1.22 (t, - CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 161.52 (C_7), 144.20 (C_4), 142.74 (C_7'), 142.15 (C_3), 141.51-127.44 (Diğer aromatik karbonlar), 126.36 (C_3'), 60.35 (- CH_2), 22.64, 17.85 (Ar- CH_3), 14.25 (- CH_3).

3.28. 2,6-Bis(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (296)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.136 gr (1 mmol) 2,5-dimetilfenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökeltiler gözlemlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan kloroform karışımında saflaştırıldı. Ürün 0.15 g, verim: % 30'dır. E.N.: 190 °C.



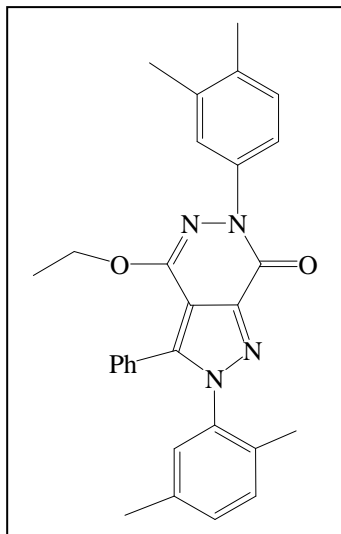
IR (ATR cm^{-1}): 3061 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2979 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1713 cm^{-1} (C_7), 1633 cm^{-1} (C_4), 1475-1444 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1324 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 7.7–6.4 (Aromatik C-H), 4.2 (q, $-\text{CH}_2$), 2.5, 1.5 (Ar- CH_3), 1.1 (t, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 165.27 (C_7), 146.38 (C_4), 144.12 (C_7'), 139.25 (C_3), 139.25-128.15 (Diğer aromatik karbonlar), 110.71 (C_3'), 61.45 ($-\text{CH}_2$), 21.35, 17.28 (Ar- CH_3), 13.56 ($-\text{CH}_3$).

3.29. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(3,4-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (297)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.136 gr (1 mmol) 3,4-dimetilfenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökeltiler gözlemlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan kloroform karışımında saflaştırıldı. Ürün 0.15 g, verim: % 30'dır. E.N.: 220 °C.



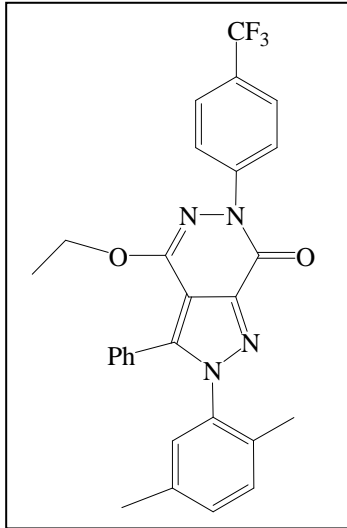
IR (ATR cm^{-1}): 2974-2918 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2725 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1724 cm^{-1} (C_7), 1633 cm^{-1} (C_4), 1540-1448 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1375 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 7.7–6.5 (Aromatik C-H), 4.1 (q, $-\text{CH}_2$), 2.3, 1.6 (Ar- CH_3), 1.1 (t, $-\text{CH}_3$).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): 163.11 (C₇), 145.14 (C₄), 144.39 (C₇'), 136.09 (C₃), 133.19-122.42 (Diğer aromatik karbonlar), 114.18 (C₃'), 61.20 (-CH₂), 18.74,17.21 (Ar-CH₃), 14.14 (-CH₃).

3.30. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-6-(4-(Triflorometil)fenil)-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (298)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.176 gr (1 mmol) 4-triflorometil fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökeltiler gözlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan eter karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.22 g, verim: % 40'dır. E.N.: 158 °C.



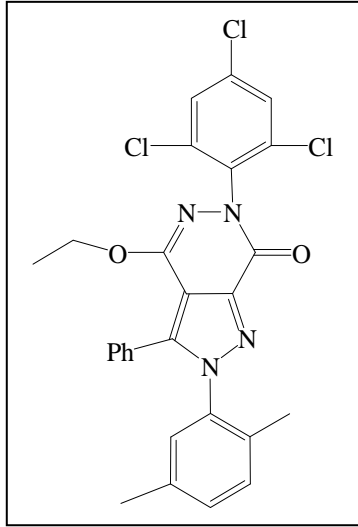
IR (ATR cm⁻¹): 3040-2980 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2950 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1723 cm⁻¹ (C₇), 1615 cm⁻¹ (C₄), 1488-1447 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1321 cm⁻¹ (C-N).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 162.84 (C₇), 146.38 (C₄), 144.35 (C₇'), 143.19 (C₃), 140.76-126.84 (Diğer aromatik karbonlar), 120.72 (C₃'), 50.43 (-CH₂), 19.58,17.24 (Ar-CH₃), 13.40 (-CH₃).

3.31. 2-(2,5-Dimetilfenil)-4-Etoksi-3-Fenil-6-(2,4,6-triklorofenil)-2H-Pirazolo[3,4-d]Piridazin-7(6H)-on (299)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım

mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.2116 gr (1 mmol) 2,4,6-triklorometil fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.19 g, verim: % 40'dır. E.N.: 170 °C.

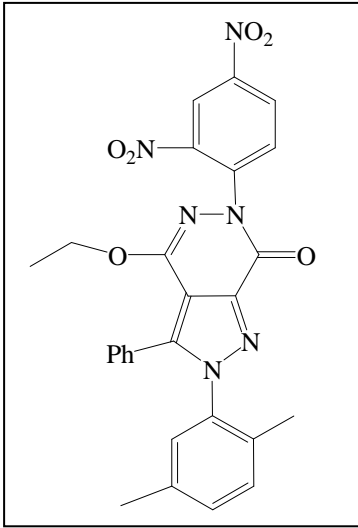


IR (ATR cm^{-1}): 3026-2978 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2950 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1684 cm^{-1} (C_7), 1634 cm^{-1} (C_4), 1558-1445 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1375 cm^{-1} (C-N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 162.43 (C_7), 144.53 (C_4), 143.72 (C_7'), 142.64 (C_3), 141.46-127.61 (Diğer aromatik karbonlar), 127.61 (C_3'), 49.74 (- CH_2), 19.35, 17.43 (Ar- CH_3), 14.02 (- CH_3).

3.32. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(2,4-Nitrofenil)-4-Etoksi-3-Fenil-2H-Pirazolo[3,4-d] Piridazin-7(6H)-on (300)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.198 gr (1 mmol) 2,4-dinitro fenil hidrazin ilave edilerek, 24 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, yağ banyosunda sürekli karıştırılarak kaynatıldı. Kahverengi çökeltiler gözlemlendi. Karışım 1 akşam oda sıcaklığında bekletildikten sonra oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün 0.25 g, verim: % 45'dir. E.N.: 194 °C.

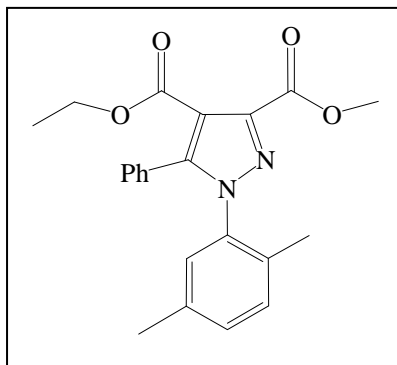


IR (ATR cm^{-1}): 3088 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2925 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1631 cm^{-1} (C_7), 1615 cm^{-1} (C_4), 1572-1491 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1370 cm^{-1} (C-N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 161.95 (C_7), 145.76 (C_4), 144.53 (C_7'), 143.71 (C_3), 136.40-125.62 (Diğer aromatik karbonlar), 114.25 (C_3'), 50.14 ($-\text{CH}_2$), 20.62, 17.20 (Ar- CH_3), 13.86 ($-\text{CH}_3$).

3.33. 4-Etil 3-Metil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilat (301)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksi karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği, üzerine aşırı (1:3 mmol) metil alkol ve 0.1 ml H_2SO_4 konularak CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra 100 ml saf su üzerine döküldü. Beyaz çökelekler oluştu ve magnetik karıştırıcı yardımı ile 1 saat karıştırıldı. Bir süre bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek trompta süzülerek alındı. Etüvde 70-80 $^\circ\text{C}$ 'de kurutulduktan sonra metil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.32 g, verim: % 80'dir. E.N.: 150 $^\circ\text{C}$.



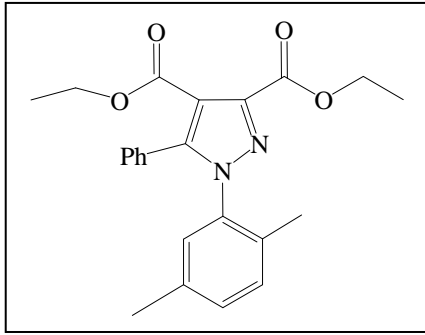
IR (ATR cm^{-1}): 3064 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2980 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1723 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{O-C=O}$), 1599-1578 cm^{-1} (C=N), 1540-1402 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1368 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.9-6.8 (Aromatik C-H), 4.2 (q, $-\text{CH}_2$), 3.7 (t, $-\text{OCH}_3$) 2.0, 1.7 (Ar- CH_3), 1.1 ($-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 163.16 (EtO-C=O), 161.48 ($\text{CH}_3\text{O-C=O}$), 143.35 (C_3), 141.30 (C_5), 135.24-126.90 (Diğer aromatik karbonlar), 110.33 (C_4), 60.12 ($-\text{CH}_2$), 35.28 ($-\text{OCH}_3$) 23.56, 17.21 (Ar- CH_3), 13.02 ($-\text{CH}_3$).

3.34. Dietil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilat (302)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksi karbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği, üzerine aşırı (1:3 mmol) etil alkol ve 0.1 ml H₂SO₄ konularak CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra 100 ml saf su üzerine döküldü. Beyaz çökelekler oluştu ve magnetik karıştırıcı yardımı ile 1 saat karıştırıldı. Bir süre bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek trompta süzülerek alındı. Etüvde 70-80 °C'de kurutulduktan sonra etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.25 g, verim: % 60'dır. E.N.: 165 °C.



IR (ATR cm⁻¹): 3026 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2979 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1721 cm⁻¹ (EtO-C=O), 1599-1580 cm⁻¹ (C=N), 1540-1447 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1388 cm⁻¹ (C-N).

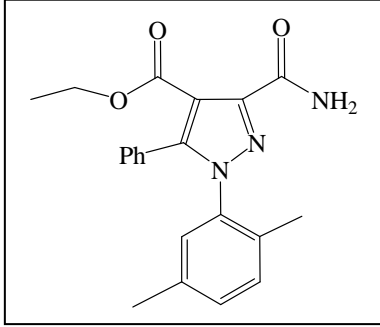
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.55–6.38 (Aromatik C-H), 4.35 (q, -OCH₂), 2.18, 1.78 (Ar-CH₃), 1.36 (t, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 161.14, 160.83 (EtO-C=O), 143.71 (C₃), 141.64 (C₅), 135.47-122.20 (Diğer aromatik karbonlar), 110.33 (C₄), 55.47, 48.91 (O-CH₂), 21.35, 17.29 (Ar-CH₃), 15.34, 13.60 (-CH₃).

3.35. Etil 3-Karbonil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat (303)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.382 gr (1 mmol) Etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat 15 ml n-hekzan ve 5 ml toluen karışımı eklendi. Sıcakta çözünmesi sağlandıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. Bu çözelti tuz-buz karışımında 0 °C'ye kadar soğutulduktan sonra, bir magnetle devamlı karıştırılırken, üzerine bir ayırma hunisi yardımı ile damla damla amonyak ilave edildi. Daha sonra üzeri kapatılan reaksiyon karışımı, tuz-buz karışımında tutulmak suretiyle, bir magnetik karıştırıcı yardımı ile yarım saat sürekli karıştırıldı. Oluşan ham ürün süzülerek ayrıldı.

Elde edilen ham ürün ince tabaka kromatografisi ile TLC levhalarında yürütüldü ve Etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat bileşiğinden farklı yeni bir lekenin varlığı belirlendi. Sonra ürün etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.32 g, verim: % 80'dir. E.N.: 263 °C.



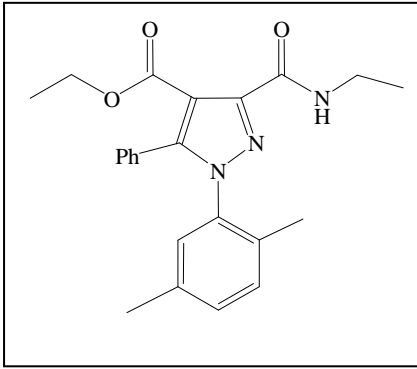
IR (ATR cm^{-1}): 3221 cm^{-1} ($-\text{NH}_2$), 3021 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2969 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1735 cm^{-1} (EtO-C=O), 1725 cm^{-1} ($\text{H}_2\text{N-C=O}$), 1600 cm^{-1} (C=N), 1493-1445 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1375 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.77–7.07 (Aromatik C-H), 5.51 ($-\text{NH}_2$), 4.25 (q, $-\text{OCH}_2$), 2.01, 1.75 (Ar- CH_3), 1.21 (t, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 171.38 (EtO-C=O), 168.41 ($\text{NH}_2\text{-C=O}$), 144.39 (C_3), 142.51 (C_5), 138.26-122.69 (Diğer aromatik karbonlar), 111.34 (C_4), 61.29 (O-CH_2), 22.12, 17.48 (Ar- CH_3), 14.15 ($-\text{CH}_3$).

3.36. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-3-(Etilkarbonil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-4-Karboksilat (304)

0.382 gr (1 mmol) Etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat bileşiği 15 ml toluende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine toluende çözülmüş 0.045 g (1 mmol) etil amin ilave edilerek, CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı ürün üzerine mutlak eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Sonra ürün etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.23 g, verim: % 55'dir. E.N.: 155 °C.



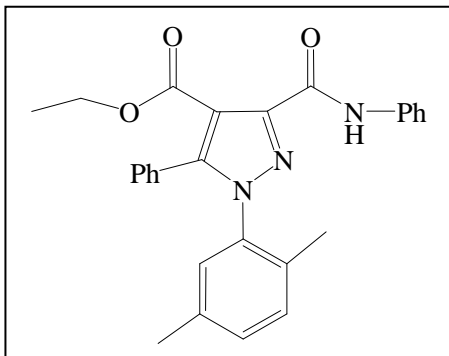
IR (ATR cm^{-1}): 3385 cm^{-1} (N-H), 2979 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2802 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1715 cm^{-1} ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1616 cm^{-1} (HN-C=O), 1540-1505 cm^{-1} (C=N), 1496-1396 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1345 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.12 (-NH), 7.70–6.59 (Aromatik C-H), 4.19 (q, $-\text{OCH}_2$), 3.50 ($-\text{NHCH}_2$), 2.10, 1.76 (Ar- CH_3), 1.22 (t, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 171.32 (EtO-C=O), 166.01 (NH-CO), 144.42 (C_3), 143.35 (C_5), 135.99-126.82 (Diğer aromatik karbonlar), 110.25 (C_4), 61.35 ($-\text{OCH}_2$), 35.11 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 21.46, 19.03 (Ar- CH_3) 16.51, 14.68 ($-\text{CH}_3$).

3.37. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-3-(Karbonoil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (305)

0.382 gr (1 mmol) Etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat bileşiği 15 ml toluende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine toluende çözülmüş üzerine 0.093 g (1 mmol) anilin ilave edilerek, CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı ürün üzerine mutlak eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Ürün izoamil alkol ve sekonder bütül alkol karışımında kristallendirildi. Ürün 0.24 g, verim: % 50'dir. E.N.: 205 °C.

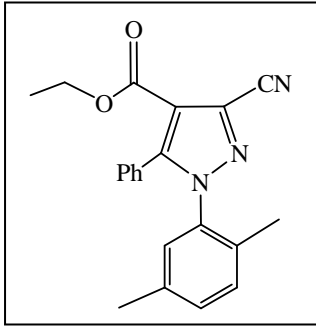


IR (ATR cm^{-1}): 3219 cm^{-1} (N-H), 3045 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2923 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1732 cm^{-1} (EtO-C=O), 1683 cm^{-1} (HN-C=O), 1598-1532 cm^{-1} (C=N), 1495-1445 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1374 cm^{-1} (C-N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 165.41 (EtO-C=O), 162.56 (NH-CO), 145.34 (C_3), 144.14 (C_5), 136.14-127.43 (Diğer aromatik karbonlar), 114.30 (C_4), 50.31 (- OCH_2), 20.48, 17.35 (Ar- CH_3), 12.10 (- CH_3).

3.38. Etil 3-Siyano-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat (306)

50 ml'lik bir balon içerisinde 0.363 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karboksamit alındı. Üzerine 0°C 'de 0.07 ml DMF ve 0.15 ml SOCl_2 eklendi. Buz banyosunda 1 gün magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Sonra üzerine 1-2 parça katı buz parçaları ilave edildi. Beyaz çökelekler gözlemlendi. Süzülerek kurutuldu. Eter n-hekzan karışımında saflaştırıldı. Ürün 0.30 g, verim: % 24'dir. E.N.: 158°C .



IR (ATR cm^{-1}): 3050 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2924 cm^{-1} (Alifatik C-H), 2162 cm^{-1} (- $\text{C}\equiv\text{N}$), 1717 cm^{-1} (EtO-C=O), 1600-1540 cm^{-1} (C=N), 1489-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1402 cm^{-1} (C-N).

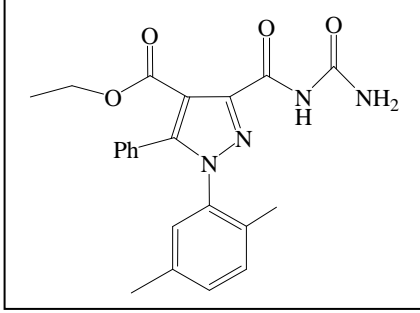
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) : 7.68–6.74 (Aromatik C-H), 4.18 (q, - OCH_2), 2.13, 1.79 (Ar- CH_3), 1.18 (t, - CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) : 168.38 (EtO-C=O), 147.10 (C_3), 146.55 (C_5), 141.05-128.24 (Diğer aromatik karbonlar), 116.95 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 107.75 (C_4), 54.84 (- CH_2), 21.12, 18.77 (Ar- CH_3), 14.13 (- CH_3).

3.39. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-3-(Üreidkarbonil)-1H-Pirazol-4-Karboksilat (307)

0.382 gr (1 mmol) Etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat 15 ml ksilen çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine alınarak sıcakta çözünmesi sağlandı. Üzerine 0.06 g (1 mmol) üre ilave edilerek, CaCl_2 başlığı takılmış

bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. İzomil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.33 g, verim: % 75'dir. E.N.: 228 °C.



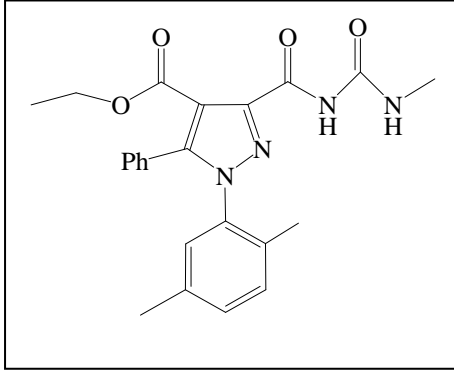
IR (ATR cm^{-1}): 3408-3157 cm^{-1} (N-H), 3054 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2923 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1732 cm^{-1} (EtO-C=O), 1690 cm^{-1} ($\text{H}_2\text{N-C=O}$), 1682 cm^{-1} (HN-C=O), 1595 cm^{-1} (C=N), 1494-1436 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1403 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.76 (-NH), 7.78–6.90 (Aromatik C-H), 5.54 (- NH_2), 4.20 (q, O- CH_2), 1.95, 1.69 (Ar- CH_3), 1.29 (t, - CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 166.19 (EtO-C=O), 162.03 ($\text{H}_2\text{N-C=O}$), 158.54 (NH-C=O), 143.66 (C_3), 142.27 (C_5), 135.57-122.41 (Diğer aromatik karbonlar), 107.54 (C_4), 51.80 (- CH_2), 22.48, 17.25 (Ar- CH_3), 14.66 (- CH_3).

3.40. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-3-((3-Metilüreid)karbonil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat (308)

50 ml'lik bir balon içerisinde 0.382 gr (1 mmol) Etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat 15 ml ksilene alınarak sıcakta çözünmesi sağlandı. Üzerine 0.074 g (1 mmol) metil üre ilave edilerek, CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Sekonder bütül alkolde kristallendirildi. Ürün 0.32 g, verim: % 70'dir. E.N.: 262 °C.



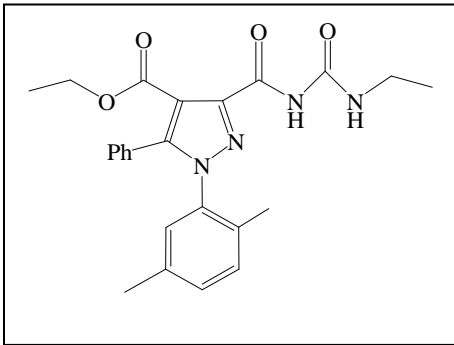
IR (ATR cm^{-1}): 3401-3157 cm^{-1} (N-H), 3014 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2936 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1702 cm^{-1} (EtO-C=O), 1700 cm^{-1} (HN-C=O), 1538 cm^{-1} (C=N), 1450-1430 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1403 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.08 (NH-CO), 7.37–6.56 (Aromatik C-H), 5.44 (CO-NH- CH_3), 4.19 (q, O- CH_2), 3.49 (CH_3 -NH), 2.06, 1.78 (Ar- CH_3), 1,18 (t, - CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 168.55 (EtO-C=O), 166.72, 161.49 (NH-C=O), 145.27 (C_3), 136.13 (C_5), 136.13-125.32 (Diğer aromatik karbonlar), 106.10 (C_4), 58.82 (- CH_2), 31.19 (-NH CH_3), 24.28–18.10 (Ar- CH_3), 15.36 (- CH_3).

3.41. Etil 1-(2,5-Dimetilfenil)-3-((3-Etilüreid)karbonil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilat (309)

0.382 gr (1 mmol) Etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım mağnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine ksilende çözülmüş 0.088 g (1 mmol) etil üre üzerine CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek mağnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. N-hekzan klorofom karışımında kristallendirildi. Ürün 0.24 g, verim: % 50'dir. E.N.: 220 °C.



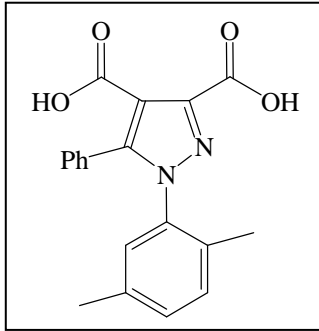
IR (ATR cm^{-1}): 3367-3100 cm^{-1} (N-H), 3058 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2925 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1722 cm^{-1} (EtO-C=O), 1722 cm^{-1} (HN-C=O), 1599-1538 cm^{-1} (C=N), 1493-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1401 cm^{-1} (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.45 (NH-CO), 7.70–6.79 (Aromatik C-H), 5.39 (CO-NH-C₂H₅), 4.58 (q, -OCH₂), 3.45 (q, CH₂-NH), 2.10, 1.84 (Ar-CH₃), 1.46 (t, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 169.38 (EtO-C=O), 163.15, 161.74 (NH-C=O), 143.31 (C₃), 142.64 (C₅), 135.57-125.54 (Diğer aromatik karbonlar), 108.42 (C₄), 56.44 (-OCH₂), 34.65 (-NHCH₂), 22.17, 19.25 (Ar-CH₃), 15.48, 12.06 (-CH₃).

3.42. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilik Asit (310)

0.364 gr (1 mmol) 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği 15 ml ksilende çözülerek 50 ml'lik bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken 0.25 g (0.5 mmol) NaOH ile 10 ml saf su ile hazırlanmış baz çözeltisi ilave edilerek 2 saat süre ile üzerinde kalsiyum klorür kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra 1.5 ml HCl ve 1.5 ml saf su karışımı eklenerek trompta süzülerek kurutuldu. Ürün bütanolde kristallendirildi. Ürün 0.384 g, verim: %85'dir. E.N.: 100 °C.



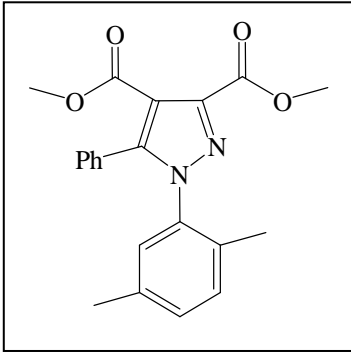
IR (ATR cm⁻¹): 3392 cm⁻¹ (COOH), 3058-3022 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2976 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1716-1683 cm⁻¹ (C=O), 1622-1558 cm⁻¹ (C=N), 1495-1447 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1386 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : 10.37, 9.88 (-OH), 7.80-7.09 (Aromatik C-H), 2.30, 1.74 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) : 167.78, 164.57 (-COOH), 145.03 (C₃), 143.06 (C₅), 133.33-126.07 (Diğer aromatik karbonlar), 110.26 (C₄), 27.18, 19.21 (Ar-CH₃).

3.43. Dimetil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilat (311)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.352 gr (1mmol) (1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilik Asit bileşiği, üzerine aşırı (1:5 mmol) metil alkol ve 0,2 ml H₂SO₄ konularak CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra 100 ml saf su üzerine döküldü. Beyaz çökelekler oluştu ve magnetik karıştırıcı yardımı ile 1 saat karıştırıldı. Bir süre bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek trompta süzülerek alındı. Etüvde 100-110 °C'de kurutulduktan sonra metil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.35 g, verim: % 84'dir. E.N.: 140 °C.



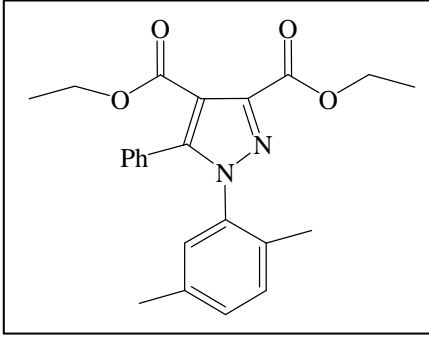
IR (ATR cm⁻¹): 3026 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2951 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1724 cm⁻¹ (CH₃O-C=O), 1601-1576 cm⁻¹ (C=N), 1540-1447 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1378 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.90–6.59 (Aromatik C-H), 3.66 (s, -OCH₃), 2.04, 1.84 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 166.50, 163.46 (-COOCH₃), 145.18 (C₃), 143.73 (C₅), 138.26-124.64 (Diğer aromatik karbonlar), 110.55 (C₄), 47.50 (s, -CH₃), 21.51-17.49 (Ar-CH₃).

3.44. Dietil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilat (312)

50 ml'lik bir balon içerisine 0.352 gr (1mmol) (1-(2,5-Dimetilfenil)-5-fenil-1H-pirazol-3,4-dikarboksilik asit bileşiği, üzerine aşırı (1:5 mol) etil alkol ve 0,2 ml H₂SO₄ konularak CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra 100 ml saf su üzerine döküldü. Beyaz çökelekler oluştu ve magnetik karıştırıcı yardımı ile 1 saat karıştırıldı. Bir süre bekletildikten sonra oluşan beyaz çökelek trompta süzülerek alındı. Etüvde 70-80 °C'de kurutulduktan sonra etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.324 g, verim: % 73'dir. E.N.: 118 °C.



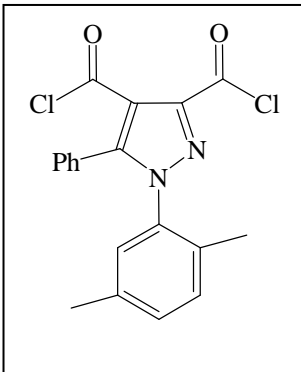
IR (ATR cm^{-1}): 3060-3022 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2979-2919 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1717 cm^{-1} (EtO-C=O), 1601-1577 cm^{-1} (C=N), 1540-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1374 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.42–6.39 (Aromatik C-H), 4.43 (q, $-\text{OCH}_2$), 2.22, 1.81 (Ar- CH_3), 1.44 (t, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 163.22, 159.67 ($-\text{COOEt}$), 143.71 (C_3), 141.40 (C_5), 139.21-126.23 (Diğer aromatik karbonlar), 112.32 (C_4), 49.15, 44.34 ($-\text{OCH}_2$), 19.28, 17.416 (Ar- CH_3), 12.53, 11.70 ($-\text{CH}_3$).

3.43. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid (313)

0.352 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilik Asit bileşiği 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine tiyonil klorürün (SOCl_2) aşırısı ilave edildi. CaCl_2 başlıklı geri soğutucu takılarak 80-90 $^\circ\text{C}$ ' de yağ banyosu üzerinde 6-7 saat süre ile reaksiyon devam ettirildi. HCl gazı çıkışı tamamen kesildikten sonra, SOCl_2 'nin fazlası döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra balonun dibinde kalan yağimsı ham madde önce etüvde 110-120 $^\circ\text{C}$ ' de 2 saat süreyle kurutuldu. N-hekzan ve kuru eter ilave edilerek çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Sonra ürün n-hekzan eter karışımında kristallendirildi. Ürün 0.4 g, verim: % 68'dir. E.N.: 92 $^\circ\text{C}$.



IR (ATR cm^{-1}): 3058 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2969 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1716, 1683 cm^{-1} (Cl-C=O), 1622-1610 cm^{-1} (C=N), 1494-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1317 cm^{-1} (C-N).

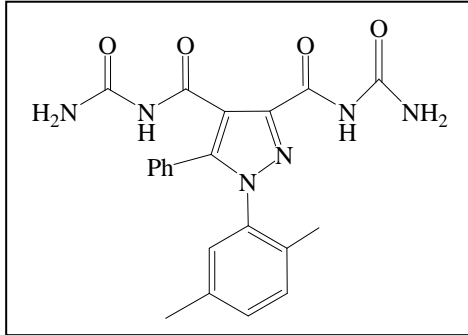
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.19-7.11 (Aromatik C-H), 2.22, 1.82 (Ar- CH_3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 166.00,163.00 (-COCl), 142.45 (C₃), 141.81 (C₅), 139.71-126.88 (Diğer aromatik karbonlar), 108.65 (C₄), 23.30,17.26 (Ar-CH₃).

MASS: 372.1, 323.0, 292.2, 246.0, 223.1, 169.0,140.1,120.1, 80.1

3.44. N³,N⁴-Dikarbomoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-dikarbosiamid (314)

0.391 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid 20 ml ksilende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.12 g (2 mmol) üre ilave edilerek, CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün n-hekzan eter karışımında kristallendirildi. Ürün 0.3 g, verim: %59'dır. E.N.: 240 °C.



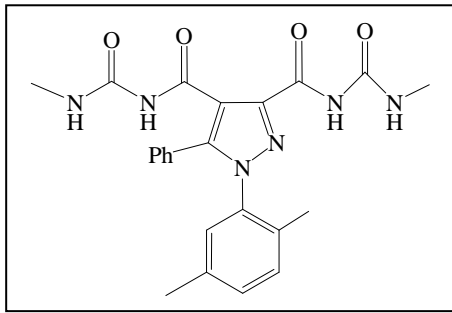
IR (ATR cm⁻¹): 3407-3153 cm⁻¹ (N-H), 3040 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2822 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1694 cm⁻¹ (H₂N-C=O), 1592 cm⁻¹ (C=N), 1466-1399 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1347 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.38 (-NH), 7.84-6.49 (Aromatik C-H), 5.68,5.40 (-NH₂), 2.23,1.85 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 168.04,164.77,164.43,160.35 (NH₂-CO)-(NH-CO), 148.84 (C₃), 146.49 (C₅), 141.31-127.12 (Diğer aromatik karbonlar), 114.02 (C₄), 24.81,17.23 (Ar-CH₃).

3.45.1-(2,5-Dimetilfenil)- N^3,N^4 -metil(karbonoil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-dikarbosiamid (315)

0.391 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid 20 ml ksilende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.148 g (2 mmol) metil üre ilave edilerek, CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Petrol eteri ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün n-hekzan eter karışımında kristallendirildi. Ürün 0.35 g, verim: % 65'dir. E.N.: 258 °C.



IR (ATR cm⁻¹): 3336 cm⁻¹ (N-H), 3056-3014 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2946 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1646 cm⁻¹ (HN-C=O), 1558 cm⁻¹ (C=N), 1496-1417 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1355 cm⁻¹ (C-N).

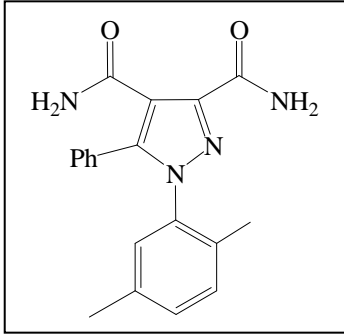
¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : 9.18,8.95 (NH-CO), 7.86–6.91 (Aromatik C-H), 6.19,5.84 (CO-NH-CH₃), 2.61 (CH₃-NH), 2.08,1.73 (Ar-CH₃), 1.31 (-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) : 166.41,163.26,161.54,157.39 (NH-CO), 145.62 (C₃), 141.16 (C₅), 136.72-126.74 (Diğer aromatik karbonlar), 109.45 (C₄), 36.70 (NH-CH₃), 24.81,17.23 (Ar-CH₃).

3.46. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-Dikarboksamid (316)

0.391 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid 10 ml ksilen ve 10 ml toluen karışımında sıcakta çözerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Sonra oda sıcaklığına getirilen bu çözelti tuz-buz karışımında 0°C'ye kadar soğutulduktan sonra, bir magnetle devamlı karıştırılırken, üzerine denge basınçlı ayırma hunisi yardımı ile damla damla amonyak ilave edildi. Daha sonra üzeri kapatılan reaksiyon karışımı, tuz-buz karışımında tutulmak suretiyle, bir magnet yardımı ile 1 saat sürekli karıştırıldı. Oda sıcaklığına gelen karışım magnetik

karıştırıcı yardımıyla 2 saat karıştırıldı. Oluşan ürün süzülerek ayrıldı. Elde edilen ürün ince tabaka kromatografisi ile TLC levhalarında yürütüldü ve 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid bileşiğinden farklı yeni bir lekenin varlığı belirlendi. Ürün metil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.3 g, verim: % 70'dir. E.N.: 228 °C.



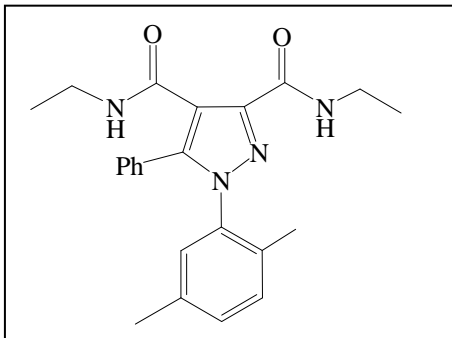
IR (ATR cm^{-1}): 3446-3152 cm^{-1} (-NH₂), 3055 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2923 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1662 cm^{-1} (H₂N-C=O), 1576-1540 cm^{-1} (C=N), 1490-1442 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1403 cm^{-1} (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.79–6.61 (Aromatik C-H), 5.23, 5.12 (CO-NH₂), 2.23, 1.82 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 166.19, 163.84 (NH₂-CO), 145.62 (C₃), 141.25 (C₅), 133.34-126.61 (Diğer aromatik karbonlar), 113.18 (C₄), 21.14, 18.90 (Ar-CH₃).

3.47. 1-(2,5-Dimetilfenil)-N³,N⁴-Dietil-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-Dikarboksiamid (317)

0.391 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid 20 ml ksilende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.96 g (2 mmol) etil amin ilave edilerek, CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirildi. Ürün 0.33 g, verim: % 69'dır. E.N.: 182 °C.



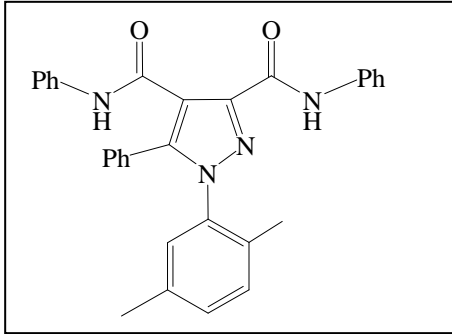
IR (ATR cm^{-1}): 3396 cm^{-1} (N-H), 3030 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2979 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1640 cm^{-1} (HN-C=O), 1539-1495 cm^{-1} (C=N), 1447-1396 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1318 cm^{-1} (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.65,9.89 (-NH), 7.99–6.85 (Aromatik C-H), 3.75 (q, -CH₂), 2.2,1.8 (Ar-CH₃), 1.5 (t, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 164.18,161.35 (NH-CO), 144.20 (C₃), 141.52 (C₅), 133.74-128.10 (Diğer aromatik karbonlar), 113.18 (C₄), 51.50 (-CH₂), 20.42,17.30 (Ar-CH₃), 1412,12.68 (-CH₃) .

3.48. 1-(2,5-Dimetilfenil)-N³,N⁴,5-Trifenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksamid (318)

0.391 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarbonildiklorid 20 ml ksilende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.186 g (0.15 ml) (2 mmol) anilin ilave edilerek, CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirildi. Ürün 0.2 g, verim: % 35'dir. E.N.: 211 °C.



IR (ATR cm⁻¹): 3345 cm⁻¹ (N-H), 3040 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2807 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1652 cm⁻¹ (HN-C=O), 1622-1538 cm⁻¹ (C=N), 1518-1446 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1325 cm⁻¹ (C-N).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) : 163.59,162.65 (NH-CO), 144.74 (C₃), 144.39 (C₅), 139.02-121.97 (Diğer aromatik karbonlar), 112.45 (C₄), 18.24,17.38 (Ar-CH₃).

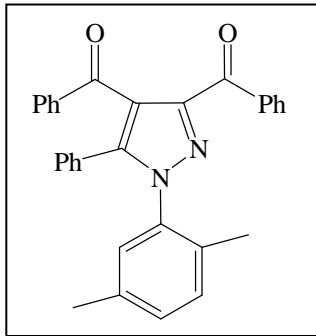
3.49. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-diil)-(bisfenilmetanon) (319)

I. YÖNTEM

0.404 gr (1 mmol) 4-benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür 20 ml kuru benzende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.33 g (0.0025 mmol) AlCl₃ ilave edilerek, CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Karışıma eter-buz karışımı ilave edildi. Çökme gözlemlendi. Çöken kısım süzülerek karışımdan ayrıldı. Sonra süzüntü ayırma hunisi yardımı ile organik fazı alındı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Ürün n-hekzan eter karışımında kristallendirildi. Ürün 0.27 g, verim: % 41'dir. E.N.: 292 °C.

II. YÖNTEM

0.391 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3,4-dikarbonildiklorid bileşiği 20 ml kuru benzende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.33 g (0.0025 mmol) AlCl₃ ilave edilerek, CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Karışıma eter-buz karışımı ilave edildi. Çökme gözlemlendi. Çöken kısım süzülerek karışımdan ayrıldı. Sonra süzüntü ayırma hunisi ile organik fazı alındı. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürüne ince tabaka kromatografisi tatbik edilip, iki yöntemle elde edilen bileşiklerin aynı madde olduğu tespit edildi. Ürün n-hekzan eter karışımında kristallendirildi. Ürün 0.2 g, verim: % 30'dır. E.N.: 292 °C.



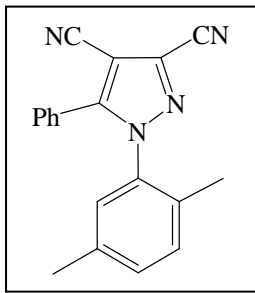
IR (ATR cm⁻¹): 3057-3028 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2923 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1707 cm⁻¹ (Ph-C=O), 1626-1540 cm⁻¹ (C=N), 1506-1447 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1395 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : 7.67-6.52 (Aromatik C-H), 2.06, 1.83 (Ar-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 191.42,189.38 (Ph-CO), 145.24 (C_3), 144.55 (C_5), 139.37-126.35 (Diğer aromatik karbonlar), 109.24 (C_4), 21.31,17.56 (Ar- CH_3).

3.50. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarbonitril (320)

0.334 g 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksamid bileşiği 20 ml ksilende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0 °C de 2 saat süre ile 0.4 ml DMF ve 0.2 ml SOCl_2 eklenerek magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Sonra 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Üzerine buz parçası eklendi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün etil alkol saf su karışımında kristallendirildi. Ürün 0.3 g, verim: % 30'dir. E.N.: 217 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3060 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2923 cm^{-1} (Alifatik C-H), 2207-2179 cm^{-1} ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1664-1597 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 1497-1448 cm^{-1} (Aromatik $\text{C}=\text{C}$), 1365 cm^{-1} ($\text{C}-\text{N}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.07–7.03 (Aromatik C-H), 2.37,2.13 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 145.25 (C_3), 144.06 (C_5), 139.55-126.74 (Diğer aromatik karbonlar), 118.17,116.12 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 110.40 (C_4), 18.60,17.36 (Ar- CH_3).

3.51. 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-4-Karboksilik Asid (321)

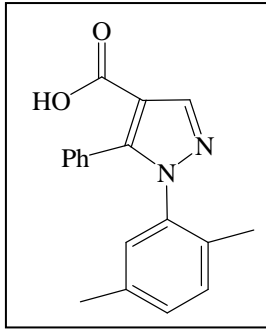
I.YÖNTEM

0.352 gr (1mmol) (1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilik Asit bileşiği 50 ml'lik bir beher içerisine konuldu. Çözücüsüz ortamda yağ banyosunda 200 °C de ısıtıldı. Gaz çıkışı bitinceye kadar magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırıldı. Eter n-hekzan karışımında kendine getirildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla

oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Rengi tamamen açıldıktan sonra trompta süzülerek kurutuldu. Eter n-hekzan karışımında kristallendirildi. Ürün 0.25 g, verim: % 71'dir. E.N.: 207 °C.

II. YÖNTEM

0.319 gr (1 mmol) 1 Etil 1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat bileşiği 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine 0.25 g (0.5 mmol) NaOH ile 10 ml saf su ile hazırlanmış baz çözeltisi ilave edilerek 2 saat kaynatıldı. Sonra oda sıcaklığına getirildi. Ve 1.5 ml HCl ve 1.5 ml saf su karışımı eklenerek karıştırıldıktan sonra trompta süzülerek kurutuldu. Oluşan ham ürüne ince tabaka kromatografisi tatbik edilip, iki yöntemle elde edilen bileşiklerin aynı madde olduğu tespit edildi. Oluşan ürün eter n-hekzan karışımında kristallendirildi. Ürün 0.28 g, verim: % 80'dir. E.N.: 207 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3392 cm^{-1} (OH), 3057 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2974 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1732 cm^{-1} (C=O), 1635-1616 cm^{-1} (C=N), 1558-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1398 cm^{-1} (C-N).

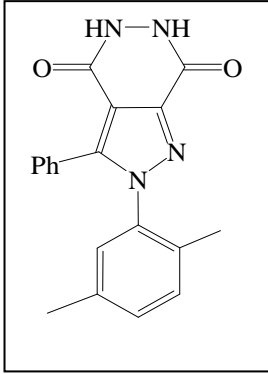
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 13.75 (-OH), 8.18–6.35 (Aromatik C-H), 2.27, 1.80 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 165.73 (-COOH), 144.21 (C_3), 143.55 (C_5), 138.94-126.63 (Diğer aromatik karbonlar), 122.52 (C_4), 21.63, 17.58 (Ar- CH_3).

3.52. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-5,6-Dihidro-2*H*-Pirazolo[4,3-*d*]piridazin-4,7-dion (322)

0.364 gr (1 mmol) Dimetil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3,4-Dikarboksilat bileşiği 10 ml kuru toluende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Sonra 0.032 g (1mmol) susuz hidrazin eklendi. Ve CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Çökme gözlemlendi. Oda sıcaklığına

getirilen karışım süzülerek kurutuldu. N-hekzan kloroform karışımında kristallendirildi. Ürün 0.2 g, verim: % 51'dir. E.N.: 320 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3254 cm^{-1} (-NH), 3026 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2947 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1656 cm^{-1} (-C=O), 1558-1540 cm^{-1} (C=N), 1497-1447 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1374 cm^{-1} (C-N).

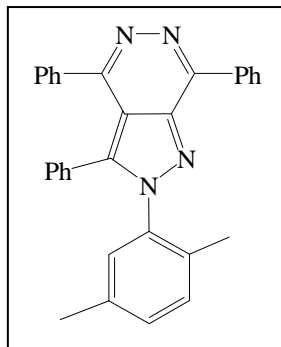
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) : 9.30,9.13 (-NH), 7.85–7.45 (Aromatik C-H), 2.28,1.80 (Ar-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) : 165.49 (C₇), 163.50 (C₄), 145.21 (C_{7'}), 145.21 (C₃), 144.38 (C₄), 136.27-127.48 (Diğer aromatik karbonlar), 126.25 (C_{3'}), 22.15,17.63 (Ar-CH₃).

MASS: 332.1, 291.0, 232.0, 1631, 136.0, 120.1, 63.1

3.53. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3,4,7-Trifenil-2H-Pirazolo[4,3-d]piridazin (323)

0.364 gr (1 mmol) Dimetil 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilat bileşiği 10 ml kuru toluende sıcakta çözülerek 50 ml'lik bir balon içerisine konuldu. Sonra 0.032 g (1mmol) susuz hidrazin eklendi. Ve CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. 10 ml eter eklenerek oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla 30 dakika karıştırıldı. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Kloroform eter karışımında kristallendirildi. Ürün 0.27 g, verim: % 70'dir. E.N.: 241 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3030 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2945 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1564-1503 cm^{-1} (C=N), 1414 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1344 cm^{-1} (C-N).

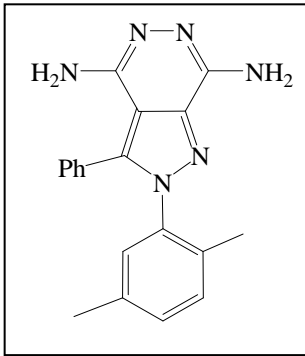
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) : 7.76–6.38 (Aromatik C-H), 2,06,1.75 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) : 164.71 (C₇), 160.43(C₄), 148.68 (C₇'), 146.35 (C₃), 143.24-127.15 (Diğer aromatik karbonlar), 109.12 (C₃'), 21.73,18.86 (Ar-CH₃).

MASS: 452.2, 430.1, 381.1, 352.1, 294.1, 232.0, 178.1,136.0, 120.1, 79.1, 51.0

3.54. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-2H-Pirazolo[4,3-d]Piridazin-4,7-Diamin (324)

0.298 gr (1 mmol) 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarbonitril bileşiği 50 ml'lik bir balon içerisinde 10 ml susuz etil alkol eklenerek sıcakta çözüldü. Sonra 0.016 g (0.5 mmol) susuz hidrazin eklendi. Ve CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan bakiyeye eter ve saf su eklenerek oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla 1 saat karıştırıldı. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.22 g, verim: % 75'dir. E.N.: > 320 °C.



IR (ATR cm⁻¹): 3324 cm⁻¹ (-NH₂), 3058 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2922 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1600 cm⁻¹ (C=N), 1439-1448 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1379 cm⁻¹ (C-N).

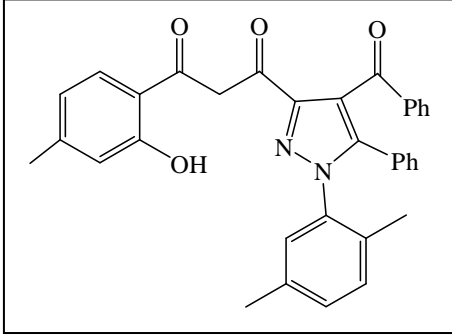
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.18–6.35 (Aromatik C-H), 4.89,4.72 (-NH₂), 2.28,1.81 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) : 163.34 (C₇), 163.15 (C₄), 145.54 (C₇'), 144.39 (C₃), 136.09 (C₄), 135.69-127.92 (Diğer aromatik karbonlar), 114.18 (C₃'), 18.79,17.21 (Ar-CH₃).

3.55.1-4-Asetil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-Pirazol-3-il-)-3-(2-Hidroksi-5-metilfenil)-propan-1,3-dion (325)

0.403 g (1mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-karbonil klorür bileşiği 50 ml'lik bir balon içerisine alınarak üzerine 5 ml piridin ve 0.15 g (1 mmol) 2-Hidroksi 4-Metil Asetofenon eklenerek 1,5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. 0.56 g (10 mmol) KOH eklenerek 1,5 saat daha kaynatıldı. Sonra oda sıcaklığında 3 M 20 ml HCl eklenerek nötrleştirildi. Ve çöken kısım süzülerek

kurutuldu. Oluşan ürün n-hekzan kloroform karışımında kristallendirildi. Ürün 0.46 g, verim: % 70'dir. E.N.: 184 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3229 cm^{-1} (Fenolik -OH), 3060 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2921 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1709 (C=O), 1637 cm^{-1} (Ph-C=O), 1616-1541 cm^{-1} (C=N), 1486-1448 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1338 cm^{-1} (C-N).

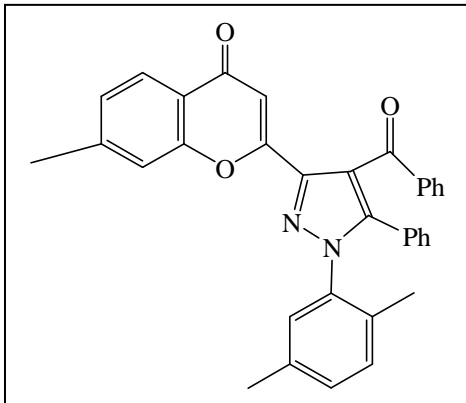
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) : 8.8 (s, Enolformu -OH) 8.22–6.5 (Aromatik C-H), 6.5 (s, C=CH), 5.5 (Ar-OH), 3.8 (s, ketoformu -CH₂), 2.1,1.7 (Ar-CH₃), 1.2 (-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) : 205.12,191.05,160.15 (O-CO), 145.62 (C₃), 144.35 (C₅), 139.45-126.32 (Diğer aromatik karbonlar), 109.51 (C₄), 45.15 (s, -CH₂), 27.08 (s, -CH₃), 20.04,17.02 (Ar-CH₃).

MASS: 528.2, 500.1,457.1, 404.1,365.0, 325.0, 230.2,179.1, 153.1, 136.1, 120.1, 51.0

3.56.2-(4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-Pirazol-3-il)-7-Metil-4-H-Chromen-4-on (326)

0.396 gr (1 mmol) 1-4-Asetil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-Pirazol-3-il)-3-(2-Hidroksi-5-metilfenil)-propan-1,3-dion 50 ml'lik bir balon içerisine alınarak üzerine 2 ml H₂SO₄ eklendi. Oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımı ile 6 saat karıştırıldıktan sonra TLC takibi sonucu reaksiyonun bittiği anlaşıldığında buz banyosuna alınarak üzerine 10 ml saf su azar azar eklenerek süzülüp kurutuldu. Oluşan ürün etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.3 g, verim: % 75'dir. E.N.: 215 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3060 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2917 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1700 (Ph-C=O), 1637 cm^{-1} (C=O), 1596 cm^{-1} (C=N), 1489-1442 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1361 cm^{-1} (C-N), 1293 cm^{-1} (C-O).

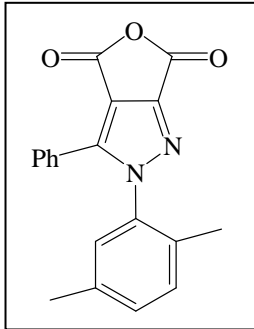
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 7.8–6.2 (Aromatik C-H), 6.52 (s, C=CH), 2,1,1.8 (Ar-CH₃), 1.1 (s, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) : 196.34 (Ph-CO), 173.10 (O-CO), 146.28 (C₃), 143.35 (C₅), 140.35-126.62 (Diğer aromatik karbonlar), 109.67 (C₄), 29.70 (s,-CH₃), 23.03,18.79 (Ar-CH₃).

MASS: 510.2, 472.1, 396.1, 325.0, 230.2, 179.1, 136.1, 120.1, 79.1, 51.0

3.57. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-2H-Furo[3,4-c]Pirazol-4,6-dion (327)

0.364 g 1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3,4-Dikarboksilik bileşiği 50 ml'lik bir balon içerisinde üzerine 0.3 ml DMF ve 1.4 ml SOCl₂ eklenerek 0 °C' de 4 saat magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırıldı. Sonra 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Üzerine katı buz parçası eklenerek süzülüp kurutuldu. Oluşan ürün etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.18 g, verim: % 49'dir. E.N.: 170 °C.



IR (ATR cm⁻¹): 3025 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2921 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1684 cm⁻¹ (C₄,C₆), 1596 cm⁻¹ (C=N), 1493-1445 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1338 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.71-7.05 (Aromatik C-H), 2.32,1.89 (Ar-CH₃).

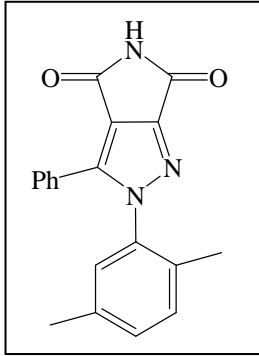
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 166.32 (C₄), 164.55 (C₆), 144.16 (C₃), 142.83 (C₅), 132.45-126.60 (Diğer aromatik karbonlar), 110.12 (C_{4'}), 23.24,18.77 (Ar-CH₃).

MASS: 345.1, 303.1, 239.0, 176.1,126.1, 79.1

3.58. 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenilpirolo[3,4-c]Pirazol-4,6(2H,5H)-dion (328)

0.159 g (0,5 mmol) 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-2H-Furo[3,4-c]Pirazol-4,6-dion bileşiği 50 ml'lik bir balon içerisine alınarak üzerine 20 ml etil alkol ilave edilerek çözünmesi sağlandı. Üzerine 0.019 ml (1 mmol) amonyak eklenerek CaCl₂ başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 48 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına getirildikten sonra

çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Üzerine eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla 2 saat karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.129 g, verim: % 75'dir. E.N.: 230 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3310 cm^{-1} (N-H), 3053-3025 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2917 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1661 cm^{-1} (C_4, C_6), 1571 cm^{-1} (C=N), 1495-1404 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1320 cm^{-1} (C-N).

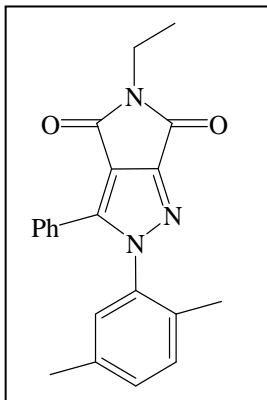
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 10.01 (-NH), 8.07–6.42 (Aromatik C-H), 1.86, 1.28 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) : 168.24 (C_6), 165.30 (C_4), 144.51 (C_3), 142.14 (C_5), 132.46-125.37 (Diğer aromatik karbonlar), 112.71 (C_4'), 23.30, 20.51 (Ar- CH_3).

MASS: 317.1, 223.1, 207.1, 193.1, 179.1, 165.0, 126.1, 77.0, 51.0

3.59. 2-(2,5-Dimetilfenil)-5-Etil-3-Fenilpirolo[3,4-c]Pirazol-4,6(2H,5H)-dion (329)

0.159 g (0,5 mmol) 2-(2,5-Dimetilfenil)-3-Fenil-2H-Furo[3,4-c]Pirazol-4,6-dion bileşiği 50 ml'lik bir balon içerisine alınarak üzerine 20 ml etil alkol ilave edilerek çözünmesi sağlandı. Üzerine 0.045 g (1 mmol) etil amin eklenerek CaCl_2 başlığı takılmış bir geri soğutucu altında 48 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına getirildikten sonra üzerine eter ilave edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Eterde çözünmeyen kısım süzülerek kurutuldu. Oluşan ürün etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.15 g, verim: % 74'dir. E.N.: 265 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 2987 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2914 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1700 cm^{-1} (C_4, C_6), 1497 cm^{-1} (C=N), 1447-1395 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1325 cm^{-1} (C-N).

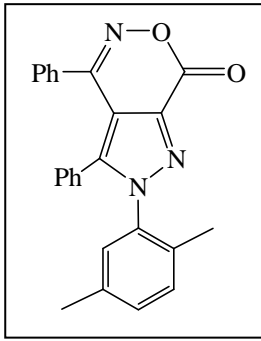
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.07–6.43 (Aromatik C-H), 4.26 (q, $-\text{CH}_2$), 2.33, 1.76 (Ar- CH_3), 1.35 (t, CH_3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.29 (C₆), 164.35 (C₄), 143.57 (C₃), 141.04 (C₅), 137.12-125.81 (Diğer aromatik karbonlar), 109.41 (C_{4'}), 51.32 (-CH₂), 20.13,17.80 (Ar-CH₃), 13.50 (-CH₃).

MASS: 345.1, 333.1, 239.0, 176.1, 130.1, 120.0, 79.1

3.60. 2-(2,5-dimetilfenil)-3,4-difenilpirazolo[4,3-d][1,2]oxazin-7(2H)-on (330)

0,199 g/mol (0,5 mmol) 4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit bileşiği alınarak üzerine aşırı miktarda hidroksil amin eklenerek 150 °C de yağ banyosunda 1 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışımın üzerine eter-saf su karışımı eklendi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. N-hekzan kloroform karışımında kristallendirildi. Ürün 0.15 g, verim: % 65'dir. E.N.: 130 °C.



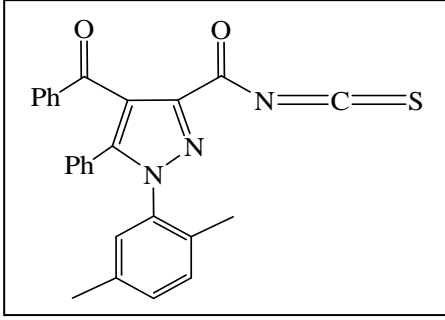
IR (ATR cm⁻¹): 3225 cm⁻¹ (-NH), 3057 cm⁻¹ (Aromatik C-H), 2925 cm⁻¹ (Alifatik C-H), 1684 cm⁻¹ (C₇), 1584-1496 cm⁻¹ (C=N), 1447 cm⁻¹ (Aromatik C=C), 1357 cm⁻¹ (C-N).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 7.7–6.5 (Aromatik C-H), 2.19,1.72 (Ar-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): 164.613 (C₇), 162.132 (C₄), 144.208 (C₃), 141.389 (C₅), 137.126-121.125 (Diğer aromatik karbonlar), 109.152 (C₄), 22.704,17.089 (Ar-CH₃).

3.61.4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-Pirazol-3-karbonilizotiyosiyanat (331)

0,202 g/mol (0,5 mmol) 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1*H*-Pirazol-3-Karbonil Klorür bileşik 10 ml asetona alınarak çözünmesi sağlandı. Üzerine 5 ml kuru asetonda çözülmüş 0,076 g/mol (0,5 mmol) amonyumtiosiyanat eklendi. 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldı. Üzerine eter ilave edildi. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. N-hekzan eter karışımında kristallendirildi. Ürün 0.18 g, verim: % 60'dır. E.N.: 159 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3053-3023 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2957-2927 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1698 (Ph-C=O), 1670 cm^{-1} (N-C=O), 1596-1579 cm^{-1} (C=N), 1491-1448 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1318 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 7.787–6.969 (Aromatik C-H), 2.090, 1.272 (Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 190.238 (Ph-CO), 183.007 (N-CO), 147.134 (N=C=S), 143.628 (C_3), 141.589 (C_5), 137.888-113.503 (Diğer aromatik karbonlar), 109.191 (C_4), 19.767, 17.952 (Ar- CH_3).

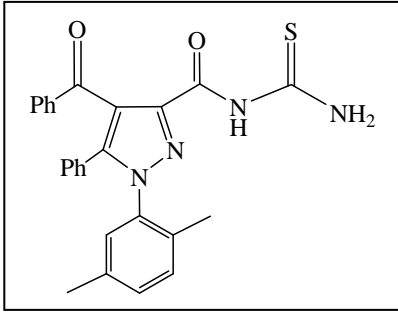
3.62. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-Pirazol-3-karbonil)-tioüre (332)

I. YÖNTEM

0,219 g (0,5 mmol) 4-Benzoil-1-(2,5-Dimetilfenil)-5-Fenil-1H-Pirazol-3-Karbonil Klorür bileşiği alınarak sıcakta 15 ml ksilen ilave edilerek çözüldükten sonra üzerine 0,038 g tioüre eklendi. 5 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Çökme gözlemlendi ve çöken kısım süzüldü. Süzüntü geri soğutuculu döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ürüne eter eklenerek oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile 1 saat karıştırıldı. Sonra süzülerek kurutuldu. Etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.05 g, verim: % 21'dir. E.N.: 192 °C.

II. YÖNTEM

0,219 g (0,5 mmol) 4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-Pirazol-3-karbonil izotiyosiyanat 10 ml kuru aseton içinde çözüldü. Üzerine damla damla amonyak eklenerek kaynama sıcaklığında 4 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışımın üzerine 10 ml soğuk su eklenerek magnetik karıştırıcı yardımıyla 1 saat karıştırıldı. Çöken kısım süzülerek kurutuldu. Etil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.085 g, verim: % 38'dir. E.N.: 192 °C.



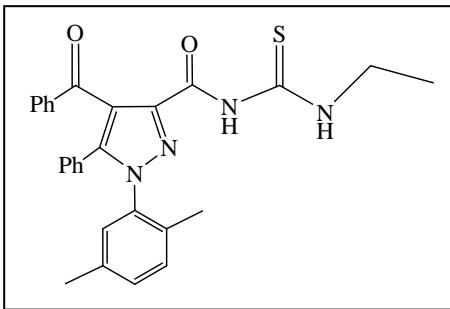
IR (ATR cm^{-1}): 3204 cm^{-1} (-NH), 3057 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2924 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1634 cm^{-1} (C=S), 1491 cm^{-1} (C=N), 1423 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1206 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 8.194 (-NH), 7.92–6.549 (Aromatik C-H), 2.083, 1.087 (Ar-CH₃), 1.611 (-NH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 189.531 (Ph-CO), 178.611, (H₂N-CS), 163.717 (HN-CO), 142.733 (C₃), 141.685 (C₅), 137.320-125.918 (Diğer aromatik karbonlar), 113.624 (C₄), 20.239, 17.854 (Ar-CH₃).

3.63. 1-(4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-Pirazol-3-karbonil)-3-etil tioüre (333)

0,138 g (0,315 mmol) 4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1H-Pirazol-3-karbonil izotiyosiyanat bileşiği 10 ml susuz asetona ilave edilerek üzerine 0,225 g etil amin eklendi. 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına getirildikten sonra azar azar soğuk su eklendi. Karışım süzülerek kurutuldu. Ürün propil alkolde kristallendirildi. Ürün 0.16 g, verim: % 44'dır. E.N.:201 °C.



IR (ATR cm^{-1}): 3196 cm^{-1} (-NH), 3049 cm^{-1} (Aromatik C-H), 2853 cm^{-1} (Alifatik C-H), 1700 cm^{-1} (Ph-C=O), 1680 cm^{-1} (C=O), 1666 cm^{-1} (C=S), 1598-1579 cm^{-1} (C=N), 1448-1408 cm^{-1} (Aromatik C=C), 1282 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 8.3 (-NH), 7.92–6.72 (Aromatik C-H), 4.1 (q, -CH₂), 2.10, 1.75 (Ar-CH₃), 1.1 (t, -CH₃).

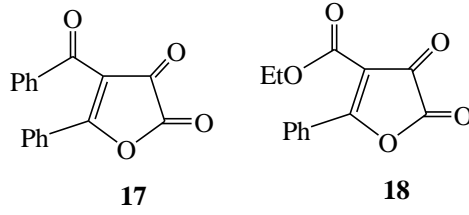
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): 204.289 (Ph-CO), 181.136 (NH-CO), 162.538 (NH-CO), 143.520 (C₃), 141.620 (C₅), 138.125-121.629 (Diğer aromatik karbonlar), 108.125 (C₄), 59.030 (-CH₂), 22.007, 16.915 (Ar-CH₃), 12.348 (-CH₃).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Pirazol-3-karboksilik asitlerin sentezi

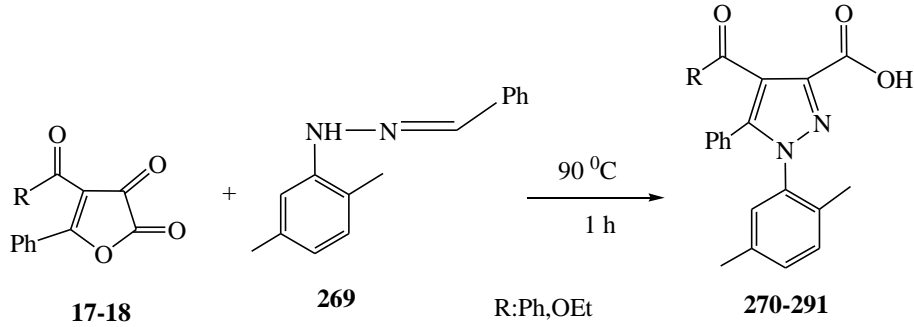
Sentetik organik ve ilaç kimyasında heterohalkalı bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi ve biyoaktif özelliklerinin incelenmesi gün geçtikçe artmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan pirazol bileşikleri türevleri önemli farmakolojik ve biyolojik aktiviteler ortaya çıkaran ve son yıllarda oldukça fazla sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli bir gruptur. Ayrıca süstitüe pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirken, hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu sebeple, bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Pirazol halkası ihtiva eden bileşiklerin en önemli sentez yöntemlerinden biri 4-açıl- furan-2,3-dion ile süstitüe hidrazinlerin reaksiyonudur. Bu tez çalışmasıyla, bugüne kadar çeşitli hidrazin türevleriyle yine çeşitli 4-açıl- furan-2,3-dionların reaksiyonu sonucu oluşmuş pirazol türevlerinin ve bunların ileri kademe reaksiyonlarının yeni bir süstitüe hidrazinle tekrar edilebilirliğine ilave olarak şimdiye kadar literatürde yer almış tüm verileri bir çalışma altında (orjinal mikro review) toplamak amaçlanmıştır. Çok genişlemiş olan bu konunun hemen hemen tümüne örnek teşkil edebilecek türevleri bir arada ve yeni türevlerle ortaya koymanın literatürde bu konuda bir boşluk varsa doldurabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla başladığımız bu çalışmada yine bu konuda yeni bir veya birkaç türev veya ileri kademe reaksiyon ekleme gayretimizde olmuştur. Bütün bunların yanı sıra muhtemel biyolojik aktif olma potansiyeline sahip bu yeni pirazol halkası ihtiva eden bileşiklerin bu özelliklerinin araştırılması da ayrıca amaçlanmıştır.

Pirazol-3-karboksilik asitlerin sentezinin ilk aşamasında, 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion (**17**) ve 4-(Etoksikarbonil)-5-fenil-2,3-furandion (**18**) bileşikleri literatüre göre sentezlendi. (Şekil 4.1.).



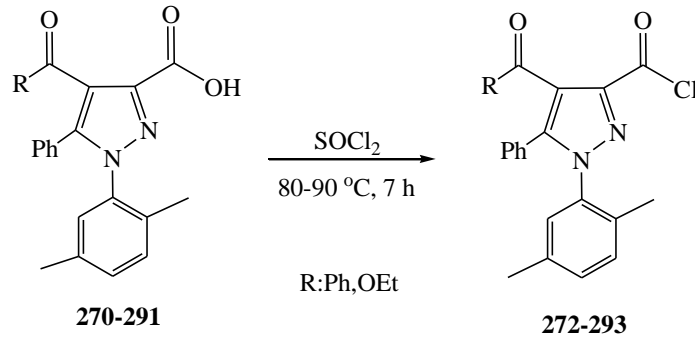
Şekil 4.1. 2,3-furandion bileşikleri

2,5-dimetilfenil hidrazin ile benzaldehitin tepkimeye sokulması sonucu oluşan 1-benziliden-2-(2,5-dimetilfenil)hidrazin (**269**) ile literatüre göre sentezlenen 2,3-furandionların yağ banyosunda 90-100 °C'de katı katı fazda reaksiyona konulmasıyla sırasıyla 4-benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asid (**270**) ve 1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asid (**291**) bileşikleri sentezlendi (Şema 4.2.).



Şema 4.2. Pirazol-3-karboksilik asitlerin sentezi

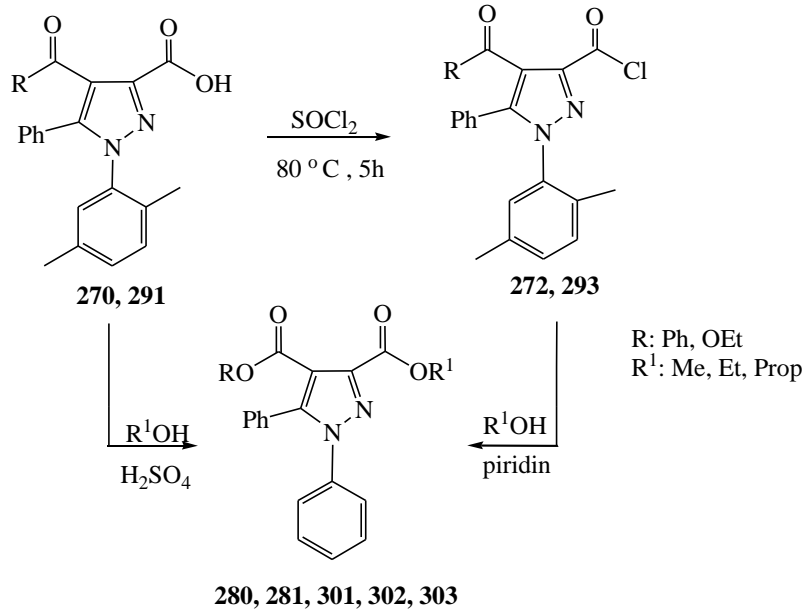
Elde edilen pirazol-3-karboksilik asitleri tiyonil klorür ile reaksiyonundan 4-benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür (**272**) ve etil 3-(klorokarbonil)-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat (**293**) pirazol-3-karbonil klorür bileşikleri sentezlendi (Şema 4.3.).



Şema 4.3. Pirazol-3-karbonil klorür sentezi

Elde edilen pirazol-3-karboksilik asit bileşiklerinin IR spektrumuna bakıldığında, 3280-3100 cm^{-1} aralığında gözlenen geniş pik karboksilik asit hidroksil (-OH) gruplarının gerilme titreşimine aittir. Bu piklerin aşırı yayvan bir şekilde gözlenmesi karboksil (COOH) grupları arasındaki hidrojen bağları üzerinde meydana gelen assosiasyondan kaynaklanmaktadır. 1700 cm^{-1} civarında gözlenen pik bileşikteki asit grubuna ait karbonil bağı (COOH) gerilme titreşim absorpsiyonlarıdır. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 166.09, 162.75$ ppm'de gözlenen sinyaller ise karboksilik asit karbonil grubu karbonlarına (COOH) işaret eder. ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde; $\delta = 13.10, 9.88$ ppm aralığındaki sinyallerin -OH protonlarından kaynaklanan sinyaller olduğu görülmektedir. Pirazol-3-karbonil klorür bileşiklerin IR spektrumu incelendiğinde pirazol-3-karboksilik asite ait belirgin -OH pikinin kaybolduğu yerine keskin sinyal klor atomunun bağlı olduğu karbonil (C=O) grubunun oluştuğunu, pirazol-3-karboksilik asitin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 13.10 ve 9.88 ppm civarında -OH sinyallerinin kaybolduğu gözlenmektedir. Bileşiklerin IR, ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde yapı ile uyumlu sinyaller öngörülen yapıları tamamen desteklemektedir.

Bu sentezlenen pirazol-3-karboksilik asitler (**270**, **291**) ve pirazol-3-karbonil klorür (**272**, **293**) bileşikleri çeşitli reaktiflerle reaksiyona konularak pirazol türevlendirme çalışmaları yapıldı. Öncelikle alkollerle tepkimeye konularak ester fonksiyonel grubuna sahip pirazol yapıları sentezlendi. Bunun için iki ayrı yöntemden faydalanıldı. Bunlar sırayla Fischer Esterleşmesi ve Schotten-Bauman Esterleşmesi'dir. Direkt esterleştirme yani Fischer Esterleşmesinde, asidik ortamda pirazol-3-karboksilik asitler bileşiği ile alkollerden çıkılarak bu bileşiğin esterleri elde edildi. Bu yöntemde takip edilen yol deneysel bulgular kısmında ayrıntılı verilmiştir. İkinci yöntem olan Schotten-Bauman esterleşmesi için pirazol-3-karbonil klorür çıkış maddesi olarak kullanıldı. Pirazol-3-karbonil klorür ile uygun alkolün aşırısının piridinli ortamda 4-5 saat ısıtılmasıyla yapılan Schotten-Bauman reaksiyonunun veriminin daha yüksek olduğu gözlemlendi. (Şema 4.4.).



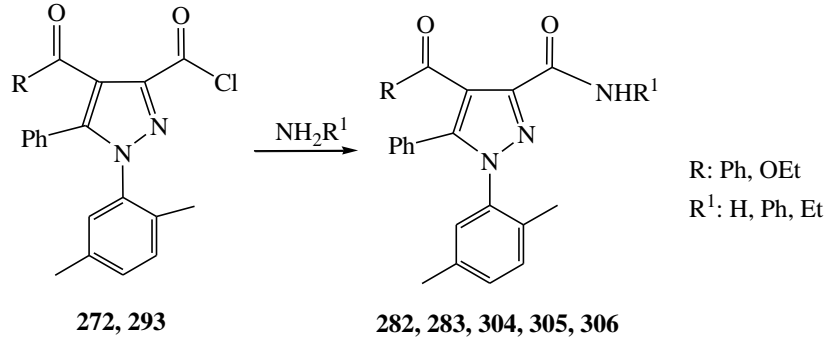
Şema 4.4. Pirazol-3-Karboksilat sentezi

Çizelge 4.1. Pirazol-3-Karboksilat bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	R	R ¹	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası (°C)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
280	-Ph	-Me	metil alkol, 4 saat ısıtma	180	Metanol	70
281	-Ph	-Et	etil alkol, 4 saat ısıtma	150	Etenol	70
301	-OEt	-Me	metil alkol, 4 saat ısıtma	150	Metanol	80
302	-OEt	-Et	etil alkol, 4 saat ısıtma	165	Etanol	60
303	-OEt	-Prop.	propil alkol, 4 saat ısıtma	196	Propanol	60

Elde edilen 5 adet yeni pirazol ester türevlerinin IR spektrumuna bakıldığında, 1723-1718 cm^{-1} aralıklarında pikler gözlenmektedir. Bu piklerin her biri ester karbonillerinden oluştuğunu bunun sonucu olarak yapıyı desteklediğini ayrıca ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 161.71, 161.14$ ppm civarında görülen sinyallerinde ester karbonil karbonlarından kaynaklandığı söylenebilir. ^1H NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 3.75$ ppm'de görülen sinyaller, ester oksijenine komşu metil ($-\text{OCH}_3$) protonlarına aittir. $\delta = 4.22$ ppm'de görülen quartet sinyaller, ester oksijenine komşu metilen ($-\text{OCH}_2$) protonlarına aittir. Bileşiklerin IR, ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları da incelendiğinde öngörülen yapılar ile uyumlu sinyaller gözlemlendi.

Pirazol-3-karbonil klorür **272** ve **293** bileşiklerinin uygun N-sübstitüe amin türevleri ile reaksiyonunda yeni pirazol-3-karboksiamid (**282**, **283**, **304**, **305**, **306**) bileşiklerinin sentezinde en iyi verimin kaynama noktası yüksek inert çözücü (toluen, ksilen) içerisinde 1-5 saat ısıtılmasıyla elde edildiği gözlemlendi (Şema 4.5.).



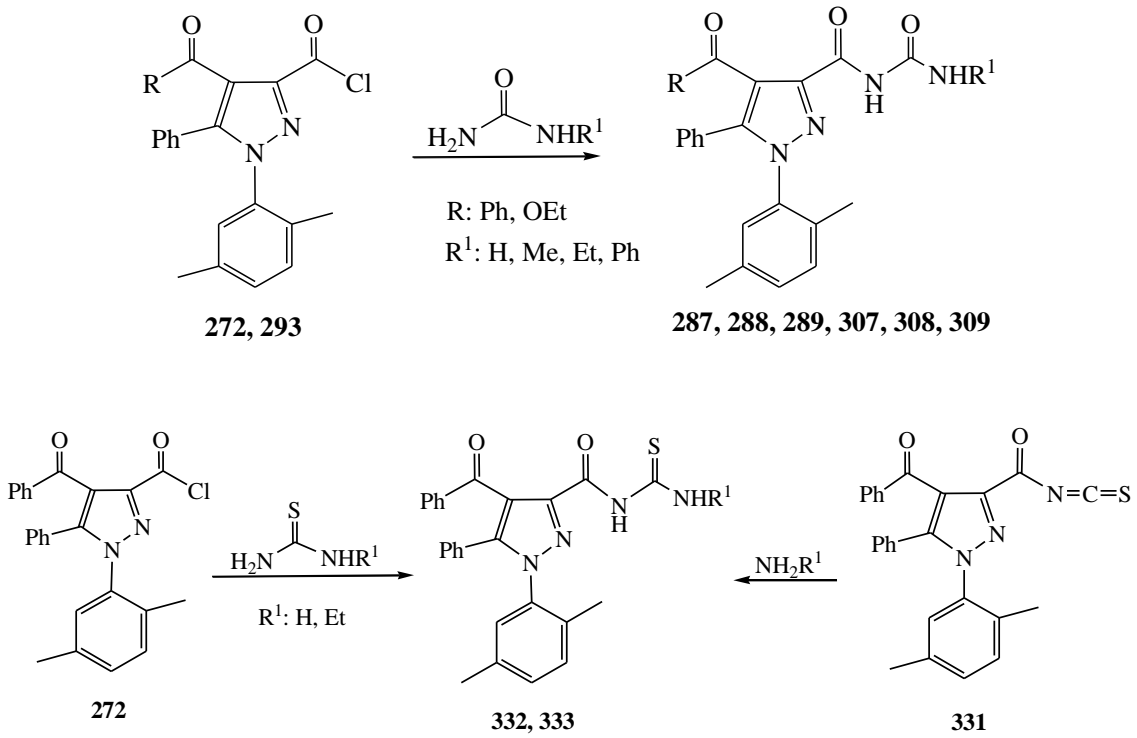
Şema 4.5. Pirazol-3-Karboksiamit sentezi

Çizelge 4.2. Pirazol-3-Karboksiamit bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	R	R ¹	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası (°C)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
282	-Ph	-H	n-hekzan, 1 saat soğutma	293	Methanol	70
283	-Ph	-Ph	toluen, 5 saat ısıtma	205	Eter/Kloroform	60
304	-OEt	-H	n-hekzan, 1 saat soğutma	263	Ethanol	80
305	-OEt	-Et	toluen, 4 saat ısıtma	155	Ethanol/Kloroform	55
306	-OEt	-Ph	toluen, 4 saat ısıtma	205	Izoamilalkol/sekonder butil alkol	55

Elde edilen yeni amit türevlerinin IR spektrumuna bakıldığında 3434-3133 cm⁻¹ aralıklarında görülen pikler -NH₂ grubunun varlığına işaret ettiği, 1683, 1616 cm⁻¹ aralıklarındaki pikler ise yapıda bulunan amitin bağlı olduğu karbonillerden kaynaklandığı, ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde δ= 168.41-163.29 ppm de görülen sinyallerin de karbonil karbonlarından kaynaklandığı ve ¹H NMR spektrumuna bakıldığında ise δ= 9.12, 9.02 ppm azota bağlı imit (-NH) protonlarından kaynaklandığı ve δ= 5.51, 5.46 ppm de azota bağlı amit (-NH₂) protonların rezonans sinyallerinden kaynaklandığı söylenebilir. Bileşiklerin IR, ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları da incelendiğinde yapı ile uyumlu sinyaller gözlemlendi.

Pirazol-3-karbonil klorür **272** ve **293** bileşikleri uygun N-sübstitüe üre ile reaksiyona konulduğunda 6 adet yeni üreid (**287**, **288**, **289**, **307**, **308**, **309**) türevlerinin sentezinde en iyi verimin kaynama noktası yüksek inert çözücü (toluen, ksilen) içerisinde bileşiklerinin 4-5 saat ısıtılmasıyla elde edildiği gözlemlendi. **272** bileşiğinin ksilen içinde tioüre eklenerek ısıtılması sonucu elde edilen **332** bileşiği farklı bir yöntem ile elde edildi. **272** bileşiğinin aseton içinde amonyumtioisyanat eklenerek ısıtılması sonucu 4-benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karbonil izotiyosiyanat (**331**) bileşiği elde edildi. Sonra elde edilen **331** bileşiğinin amonyak ve etil amin ilavesi ile önceden sentezlenen **332** bileşiği farklı bir yolla elde edildi. Yeni farklı bir bileşik olan 1-(4-benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karbonil)-3-etil tioüre (**333**) bileşiği sentezlendi (Şema 4.6.).



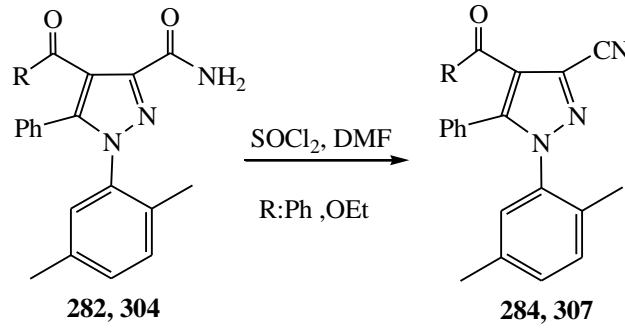
Şema 4.6. Pirazol üreid bileşikleri sentezi

Çizelge 4.3. Pirazol üreid bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	R	R ¹	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası (°C)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
287	-Ph	-H	ksilen, 4 saat ısıtma	199,8	Metanol	80
288	-Ph	-CH ₃	ksilen, 4 saat ısıtma	185	Etanol	70
289	-Ph	-Ph	ksilen, 4 saat ısıtma	200	Etanol	70
307	-OEt	-H	ksilen, 5 saat ısıtma	228	İzoamil alkol	75
308	-OEt	-CH ₃	ksilen, 5 saat ısıtma	262	Bütil alkol	70
309	-OEt	-C ₂ H ₅	ksilen, 5 saat ısıtma	210	n-hekzan/Kloroform	50
331	-Ph	-	aseton, 4 saat ısıtma	159	n-hekzan/eter	60
332	-Ph	-H	ksilen, 5 saat ısıtma	192	Etil alkol	38
333	-Ph	-Et	aseton, 3 saat ısıtma	201	Propil alkol	44

Elde edilen yeni üreid türevlerinin IR spektrumuna bakıldığında, 3428-3129 cm⁻¹ aralıklarında görülen pikler –NH grubundan, 1722, 1650 cm⁻¹ gözlenen piklerin ise üreid yapısı karbonil grubu gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde δ = 166.72-158.54 ppm de görülen sinyallerin de üreid karbonil karbonlarından kaynaklandığı ve ¹H NMR spektrumuna bakıldığında ise δ = 5.62, 5.02 ppm de görülen rezonans sinyallerin de –NH protonlarından kaynaklandığı söylenebilir. Ayrıca pirazol-3-karbonil izotiyosiyanat bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde δ = 183.07 ppm de görülen sinyalin de tioüreid karbonil karbonundan kaynaklanmaktadır. Bileşiklerin IR, ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde ön görülen yapılar ile uyumlu sinyaller gözlemlendi.

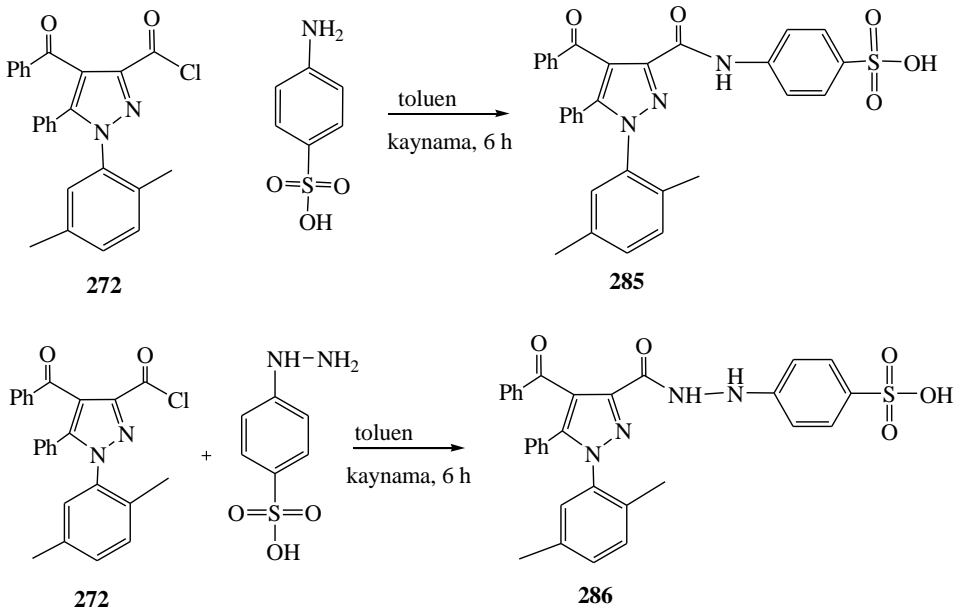
Elde edilen **282** ve **304** bileşiklerinin DMF-SOCl₂ karışımı ile soğukta dehidratasyonu ile nitril **284** ve **307** bileşikleri elde edildi (Şema 4.7.).



Şema 4.7. Pirazol karbonitril sentezi

Elde edilen yeni nitril bileşiklerinin IR spektrumunu incelendiğinde, 2165, 2161 cm^{-1} deki gözlenen titreşim sinyalleri nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ise $\delta = 116.95, 116.32$ ppm'de gözlenen rezonans sinyaller nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) grubu karbonuna aittir. ^1H NMR spektrumuna bakıldığında ise $\delta = 5.51-5.46$ ppm de azota bağlı karboksiamit ($-\text{NH}_2$) protonların rezonans sinyallerinin kaybolduğu gözlemlendi. Bileşiklerin IR, ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları da incelendiğinde öngörülen yapılar ile uyumlu sinyaller gözlemlendi.

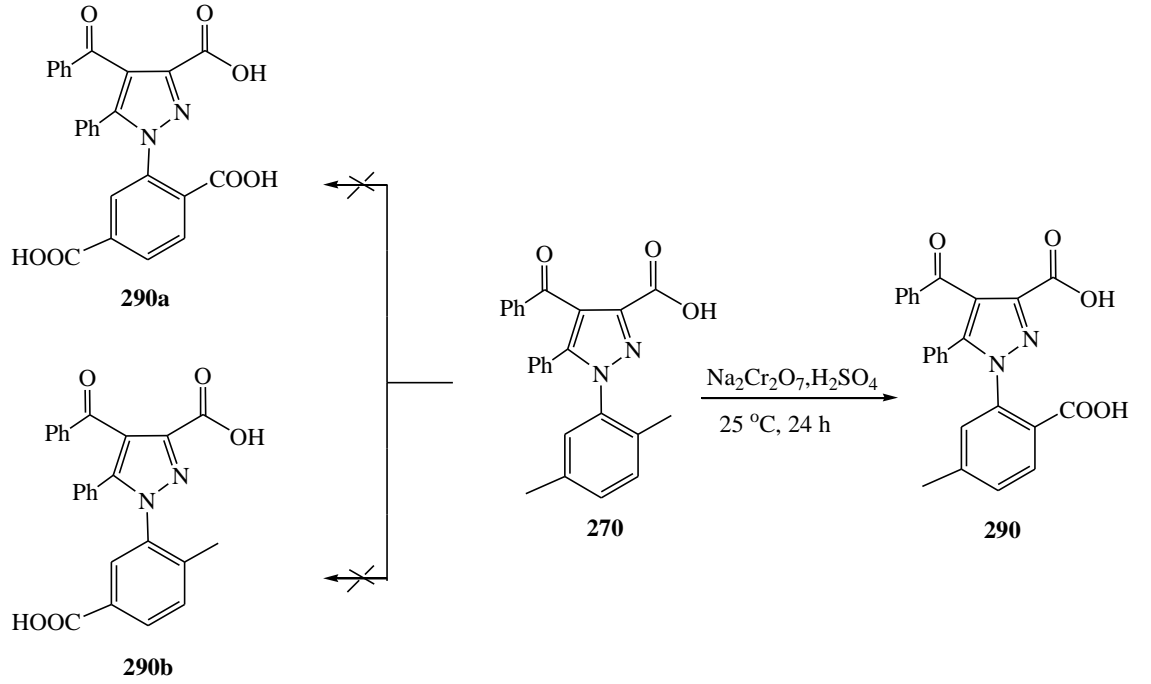
4-Benzoil-5-fenil-1-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür (**272**) bileşiğinin 4-amino benzen sülfonik asit ve 4-hidrazino benzen sülfonik asit ile reaksiyonu sonucu farklı yeni pirazol-3-karboksilik asit **285** ve **286** türevlerinin sentezi yapıldı (Şema 4.8.).



Şema 4.8. Sübstitüe pirazol sentezi

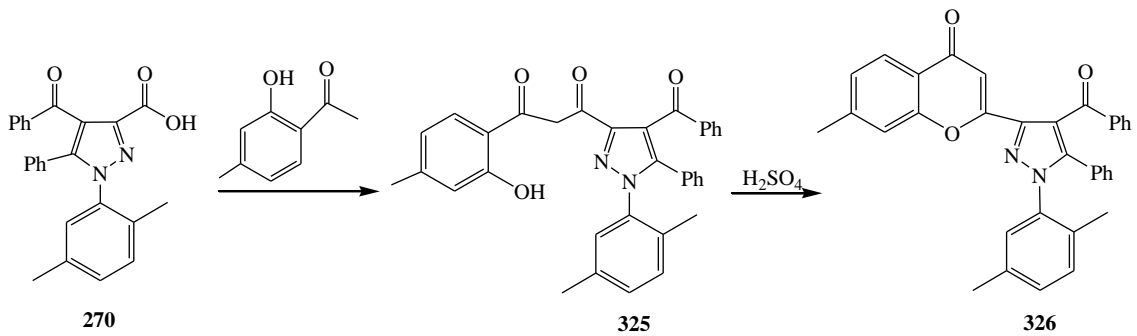
Elde edilen yeni süstitüe pirazol türevinin IR spektrumuna bakıldığında, 3100-3144 cm^{-1} 'deki sinyaller bileşikteki amit ($\text{O}=\text{C}-\text{NH}$) gruplarının gerilme titreşimlerini, ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, $\delta= 164.13, 162.79$ ppm'de gözlenen sinyaller ise karboksamit karbonil grubuna ($\text{HN}-\text{C}=\text{O}$) işaret eder. ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, $\delta=10.02, 9.08$ ppm'de gözlenen sinyaller imit ($\text{HN}-\text{C}=\text{O}$) protonlarına ait rezonans sinyalıdır. $\delta=1.90, 2.36$ ppm de gözlenen sinyaller ise sülfonil grubuna ait $-\text{OH}$ grubuna aittir.

Pirazol-3-karboksilik asit **270** bileşiğinin aromatik halkaya bağlı metil grupların yükseltgenerek karboksilik asitlere dönüştürülerek suda çözünlüğünün artması hedeflendi. Bunu gerçekleştirmek için $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ile asidik ortamda oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırılması sonucu sadece bir metil grubunun yükseltgenmesi başarılı. Hangi metil grubunun yükseltgendiğini analiz etmek için hem teorik hemde deneysel verilerden faydalandık. Tüm yapıların başlangıç geometrileri PM3 tipi yarı-empirik yöntemle ve sınırlı Hartree-Fock metodu kullanılarak optimize edildi (Stewart, 1989; Leach,1987). Sonra elde edilen yapılar B3LYP / 6-31++G(d,p) Yoğunluk Fonksiyon Teorisi yöntemiyle tekrar optimize edildi (Kohn ve grubu, 1965; Parr ve grubu 1989). Yapıların titreşimsel frekans hesaplamaları sonucunda hiç negatif frekans elde edilmemiştir. Bu da elde edilen yapıların potansiyel enerji diyagramında en azında bir minimumda olduğunda göstermektedir. Tüm hesaplamalarda Gaussian 03 paket programı kullanılmıştır (Frisch, Trucks, Schlegel, Scuseria ve grubu 2004). Ayrıca ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\delta= 6.5$ ppm'deki halkaya bağlı metil grubuna komşu singlet vermeside bir metil grubunun yükseltgendiği söylenebilir. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde de, $\delta= 162.74, 159.04$ ppm'de gözlenen sinyallerin iki adet karboksil grubunun olduğu ve $\delta= 18.84$ ppm'deki sinyalin ise halkaya bağlı bir metil grubunun var olduğu ispatladı. Bileşiklerin IR, ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları da incelendiğinde ön görülen yapılar ile uyumlu sinyaller gözlendi (Şema 4.9.).



Şema 4.9. Pirazol-3-karboksilik asitin yükseltgenmesi

4-Benzoil-1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asid (**270**) bileşiğinin 2-hidroksi 4-metil asetofenon ile kaynatılması sonucu yeni bir sübtitüe pirazol **325** türevi elde edildi. Sonra üzerine H_2SO_4 asit ilavesi ile oda sıcaklığında 6 saat karıştırılması sonucu başka bir kinolin halka sistemi içeren pirazol **326** bileşiği elde edildi (Şema 4.10.).



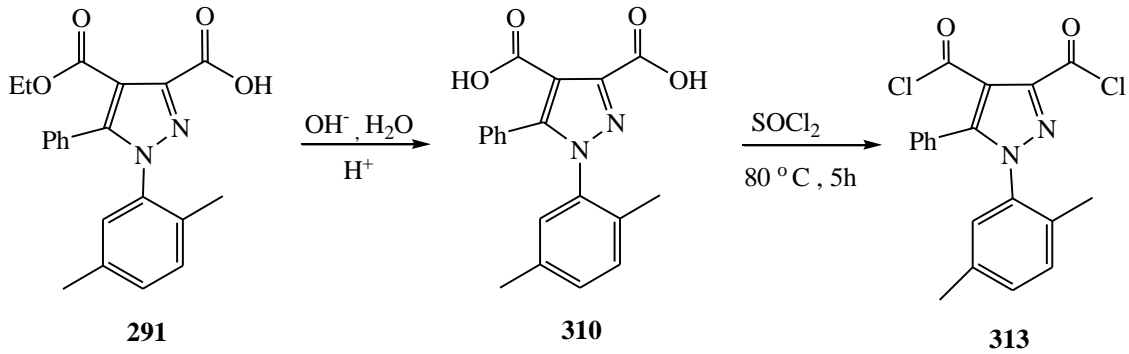
Şema 4.10. Sübtitüe pirazol sentezi

Elde edilen yeni sübtitüe pirazol türevinin IR spektrumuna bakıldığında, **325** bileşiği için 3229 cm^{-1} de gözlenen pik halkaya bağlı fenolik ($-OH$) gerilme titreşimine işaret ederken **326** bileşiğinin IR spektrumunda bu sinyalin yok olduğu gözlenmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, $\delta = 160.97$ ppm'de gözlenen sinyaller karbonil gruplarına ait karbonlara işaret eder. ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde; $\delta = 5.5$ ppm aralığında **325** bileşiğin yapısında bulunan aromatik halkaya bağlı $-\text{OH}$ piki gözlenmekte iken **326** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında bu pikin yok olduğu gözlenmiştir. Bu spektral veriler ön görülen yapıları tamamen desteklemektedir.

4.2. Pirazol-3,4-Dikarboksilik Asit Sentezlenmesi

1-(2,5-dimetilfenil)-4-(etoksikarbonil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asid (**291**) bileşiğinin ester grubunun NaOH çözeltisi ile hidrolizi sonucu bir pirazol-3,4-dikarboksilik asit türevi olan 1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3,4-dikarboksilik asit (**310**) bileşiği iyi verimle elde edildi. Elde edilen pirazol-3,4-dikarboksilik asit bileşiğinin hidroksil ucunun tiyonil klorür ile klorlanması ile 1-(2,5-dimetilfenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3,4-dikarbonildiklorid (**313**) bileşiği sentezlendi (Şema 4.11.).

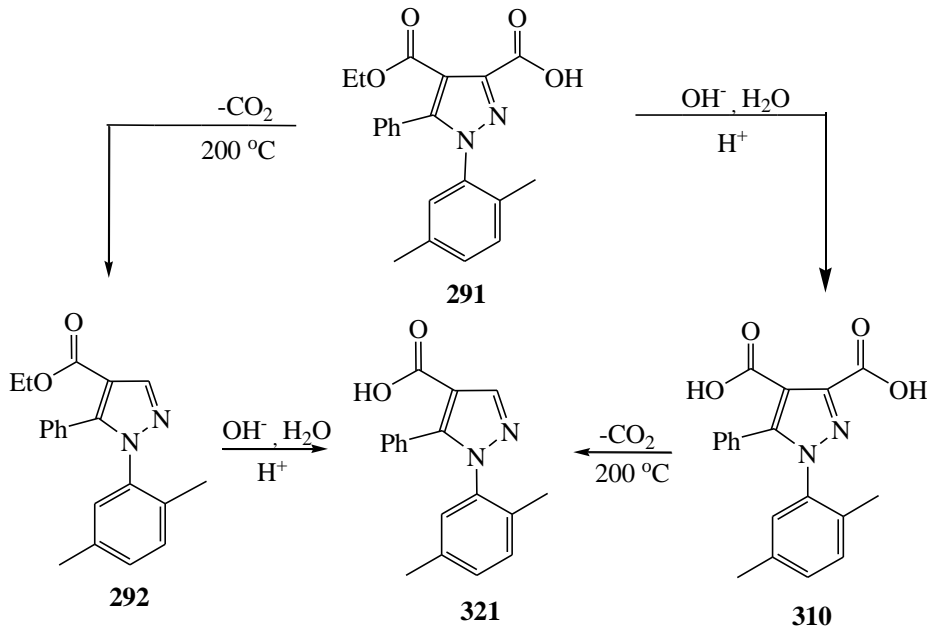


Şema 4.11. Pirazol-3,4-dikarboksilik Asit ve pirazol-3,4- dikarbonildiklorid reaksiyonu

Elde edilen **310** bileşiğinin IR spektrumunda 3392 cm^{-1} aralığında gözlenen geniş pik karboksilik asit hidroksil (O-H) gruplarının gerilme titreşimine aittir. Bu piklerin yayvan bir şekilde gözlenmesi karboksil (COOH) grupları arasındaki hidrojen bağları üzerinde meydana gelen assosiasyondan kaynaklanmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde; $\delta = 167.78$ ve 164.54 ppm'de gözlenen sinyallerin karboksilik asit karbonil grubu karbonlarına (COOH), ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde; $\delta = 10.0$ ve 10.5 ppm de asite bağlı $-\text{OH}$ pikleri gözlenmektedir. $-\text{OH}$ grubunun açılması ile oluşan **313** bileşiğinde ise hem IR spektroskopisi hemde NMR spektroskopisi

incelendiğinde, -OH grubundan dolayı gözlenen titreşim sinyallerinin ve gözlenen piklerin kaybolduğu tespit edildi.

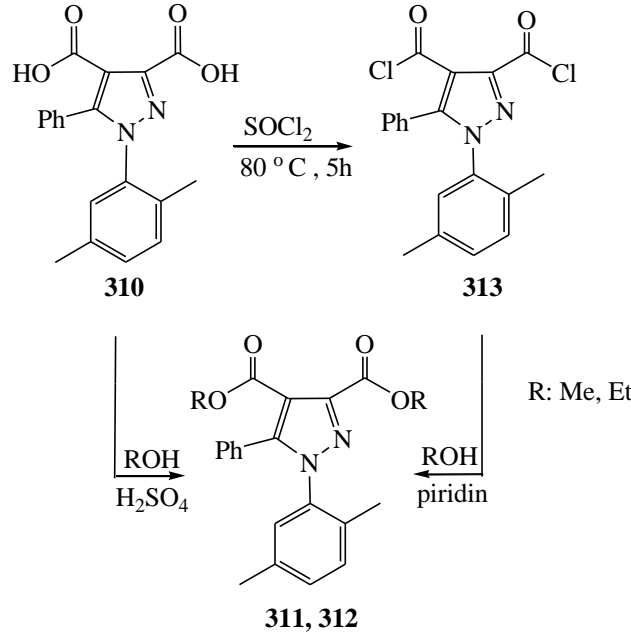
Sentezlenen **291** pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin yüksek sıcaklıkta yağ banyosunda çözücüsüz ortamda ısıtılmasıyla asitin dekarboksilasyonu sonucu yeni farklı bir bileşik olan **292**'nin sentezi gerçekleştirildi. Ayrıca **292** bileşiğinin NaOH çözeltisi ile hidrolizi sonucu yeni ürün **321** bileşiği sentezlendi. **321** bileşiğinin başka bir yolla da sentezlenmesi mümkün oldu. Sentezlenen **310** bileşiğinin dekarboksilasyonu sonucunda aynı ürün olan **321** elde edildi (Şema 4.12.). Bu şekliyle **321** nolu bileşiğin oluştuğu kimyasal olarak da farklı yolla ispatlanmış oldu.



Şema 4.12. Pirazol-3,4-dikarboksilik asit eldesi ve dekarboksilasyonu reaksiyonu

Elde edilen **292** bileşiğinin IR spektrumuna bakıldığında, pirazol-3-karboksilik aside ait olan $3400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki geniş yayvan -OH sinyalinin kaybolduğu ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 166.09 ppm deki asit karbonilinin sinyalinin yok olduğu ve yine $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde ise 9.88 ppm deki -OH pikinin gözlenmediği tespit edilmiştir. **321** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde **292** bileşiğindeki ester karbonil sinyalinin gözlenmediği ayrıca **310** bileşiğine ait olan iki karbonil sinyalinin tek bir karbonil pikine dönüştüğü, gerçeğinden yola çıkarak şema 4.10`da önerilen bileşiklerin yapılarının spektral verilerle örtüştüğü sonucuna varılabilir.

Sentezlenen **310** ve **313** bileşiklerinin uygun N-sübstitüe alkollerle etkileştirilmesinden yeni alkil pirazol-3,4-dikarboksilat **311** ve **312** bileşikleri elde edildi (Şema 4.13.).



Şema 4.13. Pirazol-3,4-Dikarboksilat eldesi

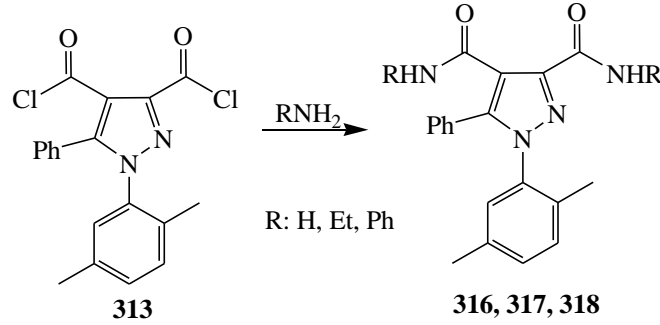
Çizelge 4.4. Pirazol-3,4-Dikarboksilat yapılu bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	R	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası (°C)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
311	-Me	metil alkol, 4 saat ısıtma	140	metanol	84
312	-Et	etil alkol, 4 saat ısıtma	118	etanol	73
313	-	SOCl ₂ , 80 ° C, 6 saat ısıtma	92	n-hekzan/eter	65

Elde edilen yeni alkil pirazol-3,4-dikarboksilat türevlerinin IR spektrumuna bakıldığında, 1724, 1683 cm⁻¹ de pikler gözlenmektedir. Bu piklerin her birinin ester karbonlarından kaynakladığını, ¹H NMR spektrumları incelendiğinde δ= 3.74, 3.58 ppm`de gözlenen pikler ester grubu (-OCH₃) metil protonlarına ait sinyaller olduğunu ayrıca **312** bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde de δ= 4.48, 4.24 ppmde gözlenen piklerin etoksi grubu metilen (-CH₂) protonlarından kaynaklanan sinyaller

olduğunu söylemek mümkündür. Bileşiklerin IR, ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları da incelendiğinde öngörülen yapılar ile uyumlu sinyaller gözlemlendi.

Sentezlenen **313** bileşiğinin uygun N-sübstitüe aminlerle reaksiyonundan N-sübstitüe pirazol-3,4-dikarboksiamid türevi olan **316**, **317** ve **318** numaralı bileşikler elde edildi (Şema 4.14.)



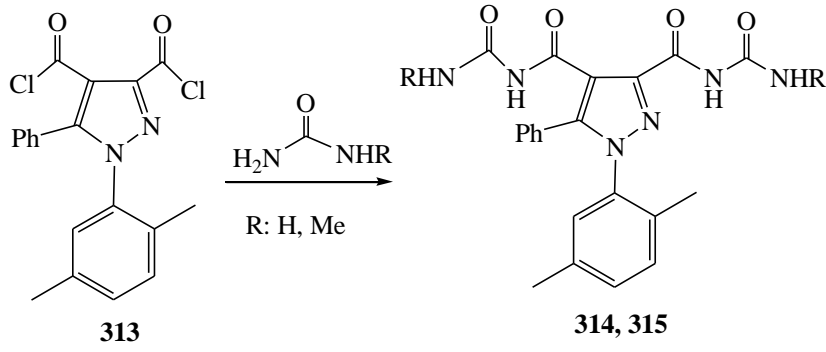
Şema 4.14. Pirazol-3,4-dikarboksiamid eldesi

Çizelge 4.5. Pirazol-3,4-dikarboksiamid bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	R	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası ($^{\circ}\text{C}$)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
316	-H	0°C , 1 saat soğutma	228	metanol	70
317	-Et	ksilen, 5 saat ısıtma	182	n-hekzan/kloroform	69
318	-Ph	ksilen, 5 saat ısıtma	211	n-hekzan/kloroform	35

Elde edilen yeni pirazol-3,4-dikarboksiamid türevlerinin IR spektrumuna bakıldığında $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında görülen pikler -NH bağı gerilme titreşimlerinden, $1662, 1640\text{ cm}^{-1}$ de gözlenen aralıklarındaki pikler ise yapıda bulunan amitin karbonillerinden kaynaklandığı söylenebilir. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 168.04, 157.39$ ppm de görülen sinyallerin amit karbonil karbonlarına işaret ettiği ve ^1H NMR spektrumuna bakıldığında ise $\delta = 5.84, 5.00$ ppm de gözlenen sinyallerin -NH protonlarından kaynaklandığı söylenebilir. Bileşiklerin spektral verilerle incelendiğinde ön görülen yapılar ile uyumlu oldukları söylenebilir.

Sentezlenen **313** bileşiğinin uygun N-sübstitüe ürelerle reaksiyonundan N-sübstitüe pirazol-3,4-dikarboksiürid türevi olan **314** ve **315** numaralı bileşikler elde edildi (Şema 4.15.).



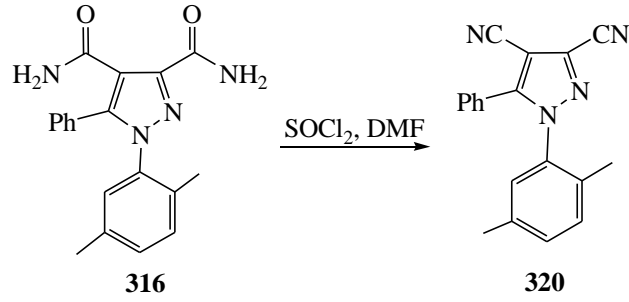
Şema 4.15. Pirazol-3,4-dikarboksiüredin elde edilmesi

Çizelge 4.6. Pirazol-3,4-dikarboksiüredin bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	R	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası (°C)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
314	-H	ksilen, 5 saat ısıtma	240	n-hekzan/eter	59
315	-Me	ksilen, 5 saat ısıtma	258	n-hekzan/eter	65

Elde edilen yeni N-sübstitüe pirazol-3,4-dikarboksiüredin türevlerinin IR spektrumuna bakıldığında, 3500-3300 cm^{-1} aralıklarında görülen pikler -NH bağı gerilme titreşimlerinden, 1694, 1646 cm^{-1} gözlenen pikler de üredin grubu karbonillerinden kaynaklanmaktadır. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 168.04$, 157.39 ppm de görülen sinyallerin de üredin karbonil karbonlarından kaynaklandığı ve ^1H NMR spektrumuna bakıldığında ise $\delta = 5.84$, 5.00 ppm de gözlenen sinyallerin -NH protonlarından kaynaklandığı söylenebilir. Bileşiklerin spektral verilerle incelendiğinde ön görülen yapılar ile uyumlu oldukları söylenebilir.

Sentezlenen **316** bileşiğinin DMF- SOCl_2 karışımı ile soğukta dehidratasyonu ile pirazol-3,4-dikarbonitril **320** bileşiği elde edildi (Şema 4.16.).

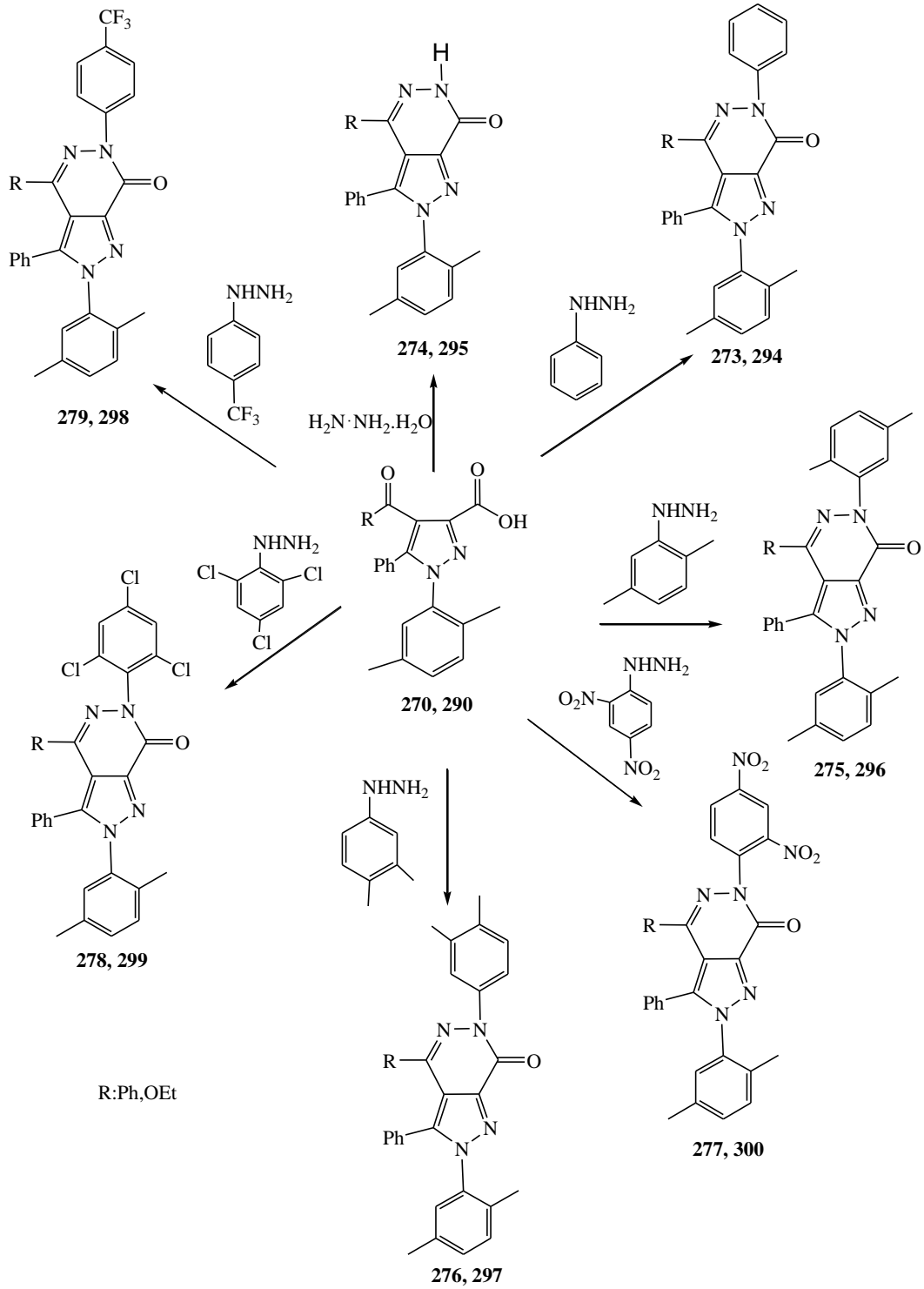


Şema 4.16. Pirazol-3,4-Dikarbonitril eldesi

316 bileşiğinin IR spektrumunda $3407\text{-}3138\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında görülen -NH ve $1694, 1646\text{ cm}^{-1}$ de görülen karbonil sinyallerinin kayolup, bunların yerine $2219, 2207\text{ cm}^{-1}$ de görülen tipik $\text{-C}\equiv\text{N}$ bağı sinyallerinin gözlenmesi ve buna ilave olarak ^{13}C -NMR spektrumu da $\delta = 118.17, 116.47\text{ ppm}$ de görülen sinyallerin de nitril karbonlarından kaynaklandığı, bunun sonucu olarak da pirazol halkasına bağlı iki uçlu nitril **320** bileşiği elde edildiğine delil olarak gösterilebilir.

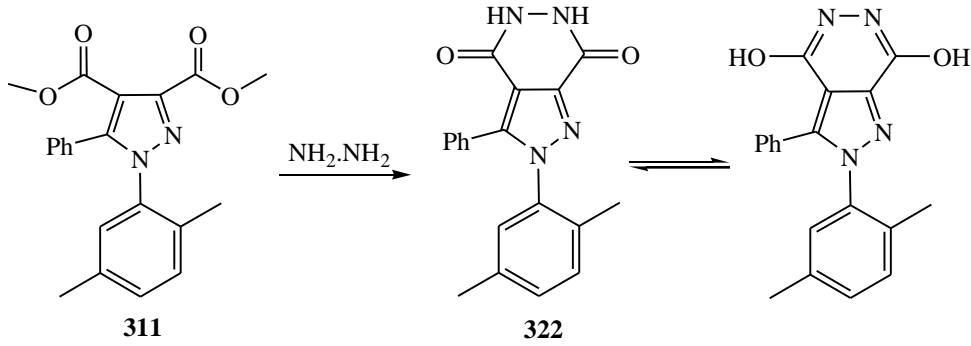
4.3. Pirazolo-piridazin sentezi

Sentezlenen **270** ve **291** bileşiklerinin kaynama noktası yüksek çözücü (ksilen) ortamında uygun N-sübstitüe hidrazinlerle reaksiyonu sonucu bisiklik halka sistemlerine sahip pirazolo-[3,4-d]-piridazin **273-279** ve **294-300** türevleri sentezlendi. (Şema 4.16.).



Şema 4.16. Pirazolo-piridazin sentezi

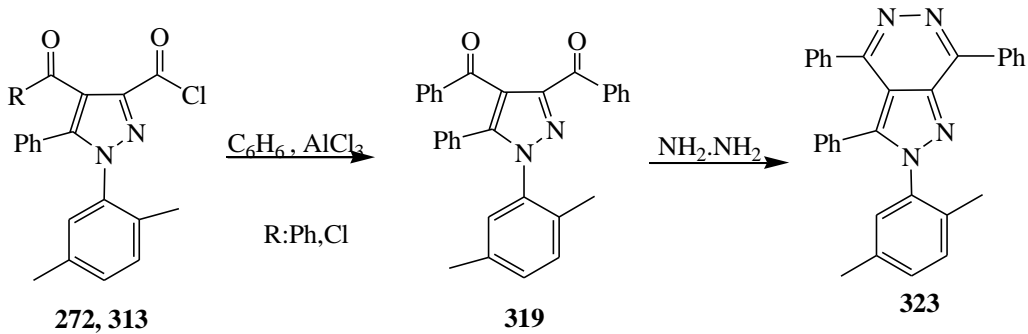
Bunlara ilave olarak sentezlenen pirazol-3,4-dikarboksilat **311** bileşiğinin kaynama noktası yüksek çözücü ortamında susuz hidrazinle reaksiyonu sonucu pirazolo-[3,4-d]-piridazin **322** halkalı bileşiği sentezlendi (Şema 4.17.).



Şema 4.17. Pirazolo[4,3-d]piridazin-4,7-dion sentezi

322 bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde 3254 cm^{-1} de görülen sinyalin -NH bağı gerilme titreşiminden kaynaklanır. Bu sinyalin ortaya çıkışı ve 1724 cm^{-1} görülen ester karbonil sinyalinin kaybolmuş olması **322** nolu bileşiğin oluştuğuna işaret eder. ^1H NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 5.75$ ppm de ortaya çıkan sinyallerin de -NH protonundan kaynaklandığı söylenebilir.

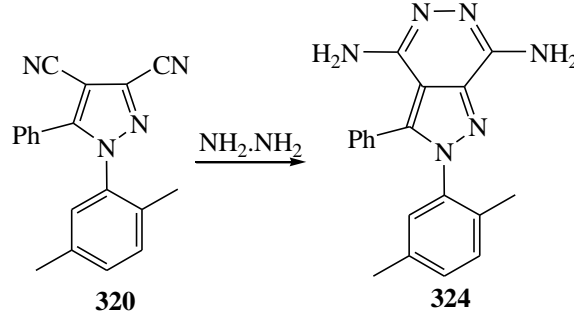
Pirazol-3,4-dikarbonilklorid **313** bileşiğinin kuru benzen içinde alüminyum klorür ilavesiyle oluşan karışımın ısıtılmasıyla elde edilen **319** bileşiğinin susuz hidrazinle reaksiyonu sonucu pirazolo-[3,4-d]-piridazin **323** halkalı bileşiği sentezlendi. **319** numaralı bileşiğin **272** bileşiğinin benzen içinde alüminyum klorür eşliğinde etkileştirilmesiyle farklı iki çıkış maddesinden sentezlenmesi adı geçen bileşiğin oluştuğunun kimyasal olarak da ispatı sayılmıştır. (Şema 4.18.).



Şema 4.18. Pirazolo[4,3-d]piridazin sentezi

319 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde $\delta= 191.42$ ve 189.38 ppm de gözlenen benzoil karbonlarının sinyalleri **323** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda kaybolup yerine $\delta= 164.71$ ve 160.43 ppm deki sinyallerinin gözlenmesi bileşiğin ön görülen şekilde oluştuğunun göstergesi sayılmıştır.

Elde edilen **320** bileşiğinin susuz hidrazin ile kaynatılması sonucu pirazolo[4,3-d]piridazin-4,7-diamin **324** bileşiği sentezlendi (Şema 4.19.).



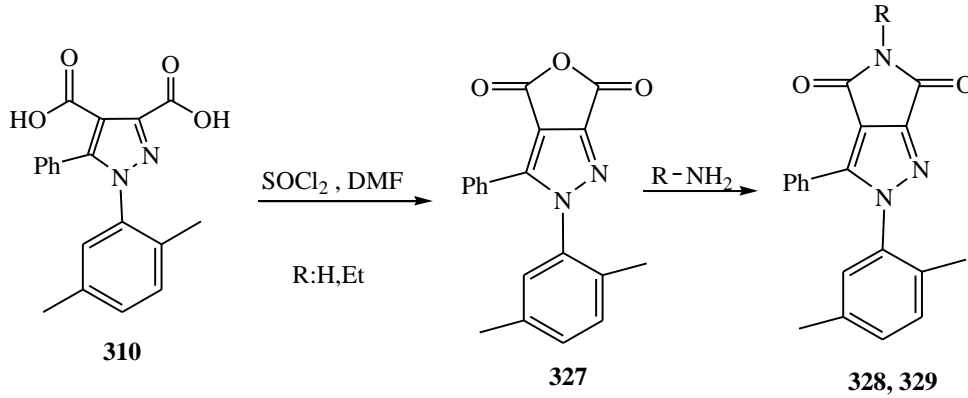
Şema 4.19. Pirazolo[4,3-d]Piridazin-4,7-Diamin sentezi

324 bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde çıkış maddesi **320**'de bulunan nitril gerilme titreşimlerinin kaybolması yerine 3324 cm^{-1} (-NH) sinyalinin gözlenmesi ve ^1H NMR spektrumu da incelendiğinde $\delta= 4.89, 4.72$ ppm (-NH₂) piklerinin gözlenmesi ayrıca bileşiklerin IR ve ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları da incelendiğinde ön görülen yapılar ile uyumlu sinyaller gözlemlendi.

Çizelge 4.7. Sentezlenen bazı substitüe pirazollerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası (°C)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
319	Benzen, 3 saat ısıtma	292	n-hekzan/eter	30
320	DMF-SOCl ₂ , 2 saat soğutma	217	Etanol/su	30
321	2 saat ısıtma	207	Etanol	80
322	Toluen, 5 saat ısıtma	320	n-hekzan/kloroform	51
323	Toluen, 5 saat ısıtma	241	Kloroform/eter	70
324	Etil alkol, 5 saat ısıtma	> 320	Etanol	80

Sentezlenen pirazol-3,4-dikarboksilat **310** bileşiğinin DMF-SOCl₂ karışımı ile soğukta 4 saat karıştırılması ile Furo[3,4-*c*]pirazol-4,6-dion (**327**) bileşiği elde edildi. Elde edilen **327** bileşiğinin etil alkol içinde çözülmesiyle amonyak ve etil amin bileşikleri ile etkileştirilerek kaynatılması sonucu 2-(2,5-dimetilfenil)-3-fenilpirolo[3,4-*c*]pirazol-4,6(2*H*,5*H*)-dion (**328**) ve 2-(2,5-dimetilfenil)-5-etil-3-fenilpirolo[3,4-*c*]pirazol-4,6(2*H*,5*H*)-dion (**329**) bileşikleri iyi verimde sentezlendi (Şema 4.20.).



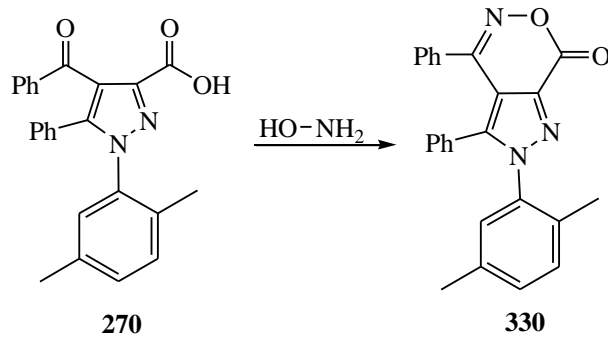
Şema 4.20. Furo[3,4-*c*]Pirazol-4,6-dion ve Pirolo[3,4-*c*]Pirazol-4,6(2*H*,5*H*)-dion türevleri

Sentezlenen **327** bileşiğin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, çıkış bileşiği olan pirazol-3,4-dikarboksilat bileşiğinde gözlenen -OH sinyallerinin kaybolması ve bu bileşikten elde edilen **328** numaralı bileşiğinin yapısında da -NH pikinin oluştuğunu gözlenmesi ayrıca **329** numaralı bileşikte de tekrardan bu pikin kaybolması ve bileşiklerin IR ve ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları da ayrıntılı incelendiğinde ön görülen yapılar ile uyumlu sinyaller gözlemlendi.

Çizelge 4.8. Furo[3,4-*c*]Pirazol-4,6-dion ve Pirolo[3,4-*c*]Pirazol-4,6(2*H*,5*H*)-dion türevlerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	R	Reaksiyon Şartları	Erime Noktası (°C)	Kristallendirme Vasıtası	Verim %
327	-	DMF-SOCl ₂ , 4 saat soğutma	170	Etanol	49
328	-H	etil alkol, 48 saat ısıtma	230	Etanol	74
329	-Et	etil alkol, 48 saat ısıtma	265	Etanol	75
330	-	OH-NH ₂ , 1 saat ısıtma	130		65

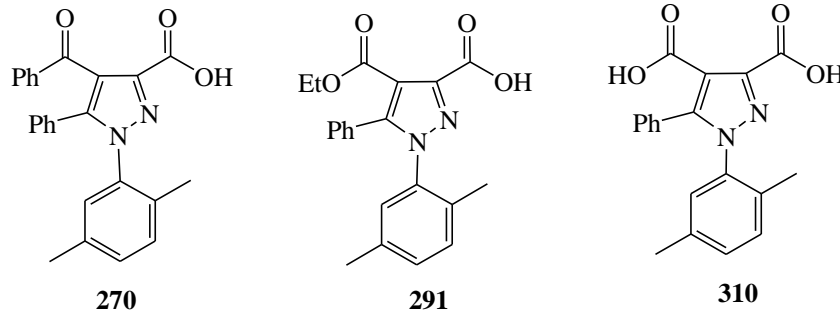
Sentezlenen **270** bileşiğinin aşırı miktarda hidroksil amin ile kaynama sıcaklığında ısıtılması sonucu 2-(2,5-dimetilfenil)-3,4-difenilpirazolo[4,3-*d*][1,2]oxsazin-7(2*H*)-on (**330**) bileşiği elde edildi (Şema 4.21.).



Şema 4.21. 2-(2,5-dimetilfenil)-3,4-difenilpirazolo[4,3-*d*][1,2]oxozin-7(2*H*)-on sentezi

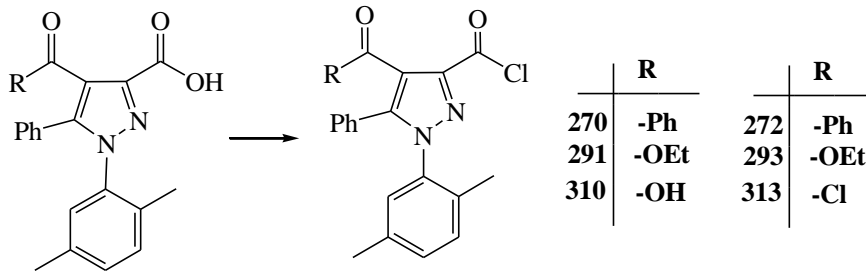
5. SONUÇ

Bu tez çalışmasıyla, literatürde bilinmeyen yeni sübtitüe pirazol-3-karboksilik asit ve pirazol-3,4-dikarboksilik türevleri **270**, **291** ve **310** bileşikleri iki farklı 4-çil-furan-2,3-dion ile 2,5-dimetilfenil hidrazinden çıkılarak sentezlendi (Şekil 5.1.).



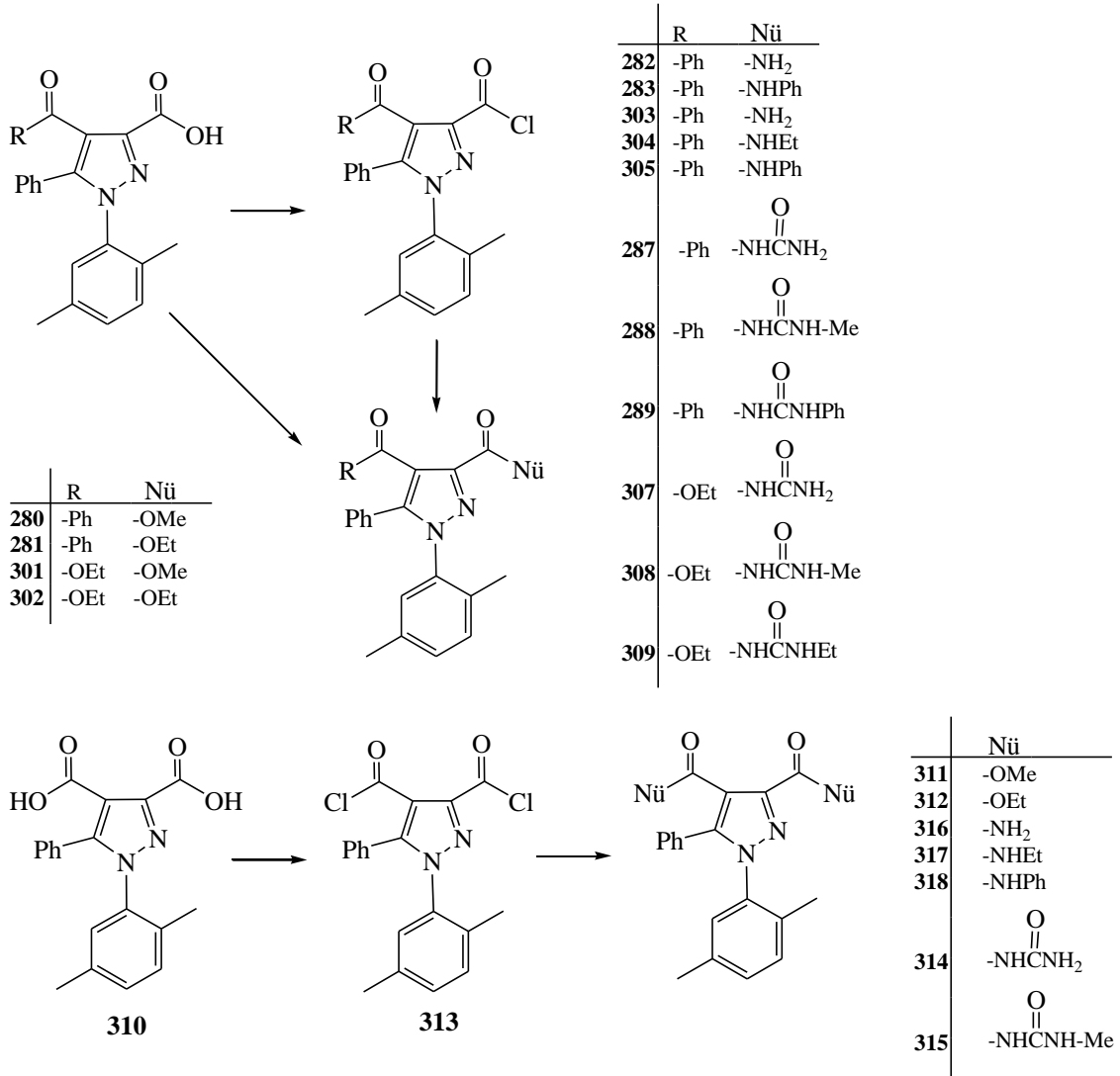
Şema 5.1. Pirazol karboksilik asit türevleri

Sentezlenen pirazol karboksilik asitlerin **270**, **291** ve **310**'nun tanyonil klorür ile reaksiyonundan **272**, **293** ve **313** nolu pirazol-3-karbonil klorür bileşikleri sentezlendi (Şema 5.2.)



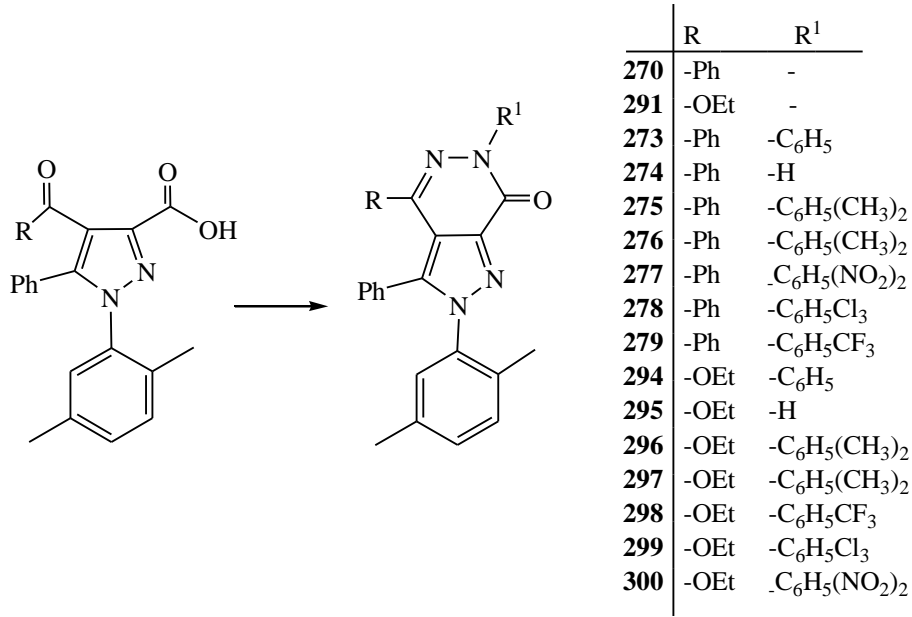
Şema 5.2. Pirazol-3-karbonil klorür türevleri

Bu sentezlenen pirazol-3-karboksilik asitler ve bunlardan elde edilen pirazol-3-karbonil klorür bileşikleri N- ve O- nükleofilleriyle reaksiyona sokularak sırasıyla; ester (**280**, **281**, **301**, **302**, **303**, **311**, **312**), amid (**282**, **283**, **304**, **305**, **306**, **316**, **317**, **318**) ve üreid (**287**, **288**, **289**, **307**, **308**, **309**, **314**, **315**) türevlerinin sentezlenmesi başarıyla gerçekleştirildi (Şema 5.3.).



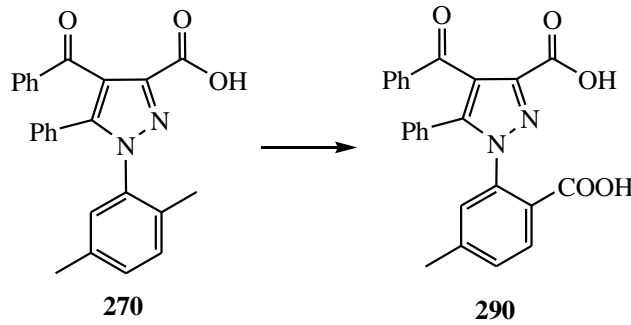
Şema 5.3. Süstitüe Pirazol türevleri

Sentezlenen pirazol-3-karboksilik asitlerin **270** ve **291**'in uygun N-süstitüe hidrazinlerle etkileştirilmesinden pirazolo-[3,4-d]-piridazin bisiklik halka sistemlerinin (**273**, **274**, **275**, **276**, **277**, **278**, **279**, **294**, **295**, **296**, **297**, **298**, **299**, **300**) sentezlenmesi gerçekleştirildi (Şema 5.4.).



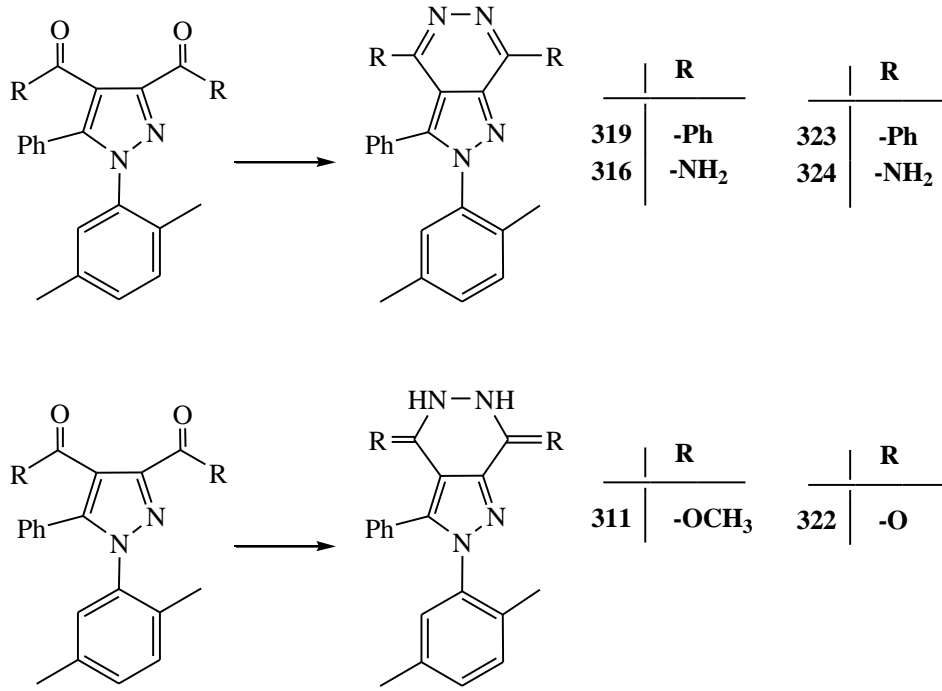
Şema 5.4. Pirazolo-[3,4-d]-piridazin türevleri

Sentezlenen pirazol-3-karboksilik asit **270** bileşiğinin aromatik halkaya bağlı metil grubunun yükseltgenme tepkimesi gerçekleştirilerek bu bileşiğin de ileri kademe reaksiyonlarına geçilmesi için halkalı okzalil pirazol-3-karboksilik asit bileşiği sentezlendi (Şema 5.5.).



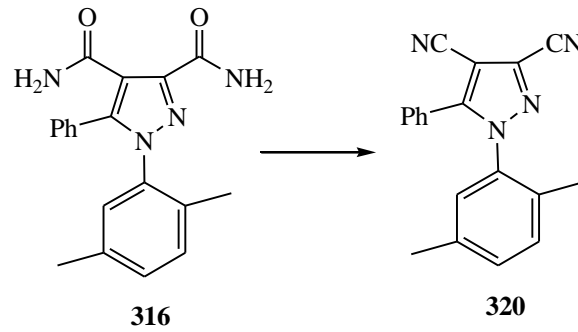
Şema 5.5. Pirazol-3-karboksilik asit sentezi

Sentezlenen süstitüe pirazol türevi **311**, **316** ve **319** ile bazı reaktiflerin tepkimeye konulması sonucu yeni halkalı okzalil bileşikler **322**, **323** ve **324** türevleri sentezlendi (Şema 5.6.).



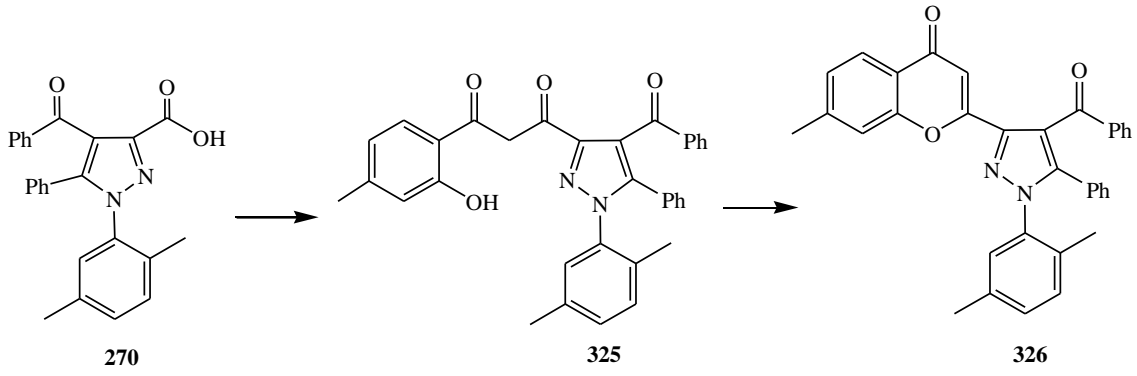
Şema 5.6. Pirazolo-[3,4-d]-piridazin türevi

Sentezlenen **316** bileşiğinin dehidrasyonu sonucu pirazol-3,4-dikarbonitril **320** bileşiği elde edildi (Şema 5.7.). Bu bileşik pigment, boyar madde, fotodinamik terapi aracı, katalizör gibi çok çeşitli alanlarda uygulama alanı olan ftalosiyanın türevlerine benzemesi itibariyle önemlidir düşüncesindeyiz.



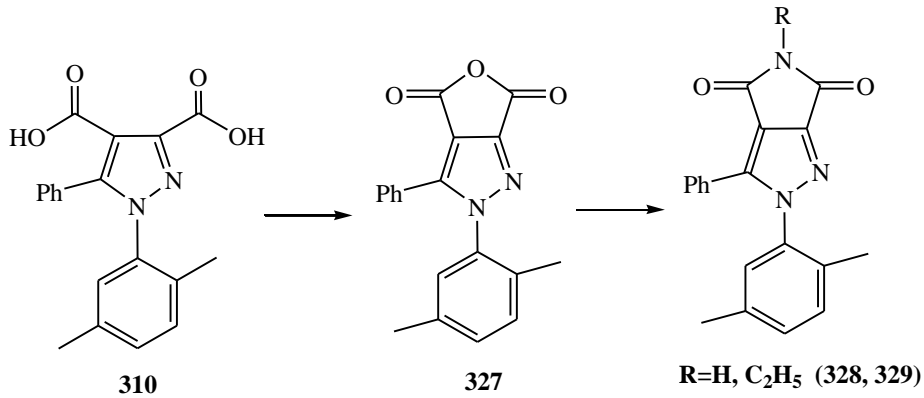
Şema 5.7. Pirazol-3,4-dikarbonitril türevi

Hetero halkalı okzalil bileşiklerin eldesi için bir diğer çalışmada **270** bileşiğinin 2-hidroksi 4-metil asetofenon ile reaksiyonu sonucu yeni bir pirazol **325** türevi elde edildi. Sonra derişik H₂SO₄ asit ile etkileştirerek başka bir sübtitüe pirazol **326** ürününe dönüştürüldü (Şema 5.8.).

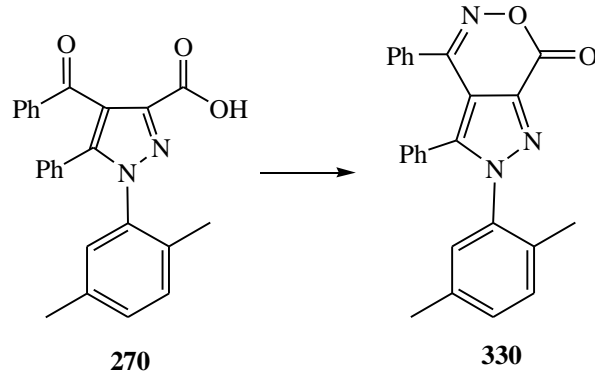


Şema 5.8. Süstitüe pirazol türevi

Pirazolo-[3,4-d]-piridazin bisiklik halka sistemlerinin eldesi için yapılan çalışmalardan biride sentezlenen iki ucu karboksilik asit olan **310** bileşğinin soğukta SOCl_2 ve DMF karışımıyla reaksiyona tabi tutuldu. Bu reaksiyon sonucunda, furo[3,4-*c*]pirazol-4,6-dion yapılı **327** bileşği sentezlendi. Etil amin ve amonyak ile etkileştirerek furo[3,4-*c*]pirazol-4,6-dion **328** ve **329** türevleri elde edildi (Şema 5.9.).

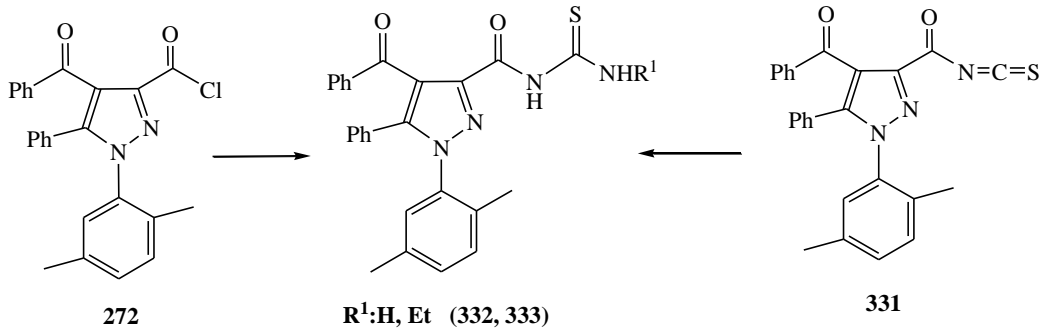
Şema 5.9. Furo[3,4-*c*]Pirazol-4,6-dion ve Pirolo[3,4-*c*]Pirazol-4,6(2*H*,5*H*)-dion türevleri

Pirazol-3-karboksilik asit **270** bileşğinin aşırı hidroksil amin ile ısıtılmasından yeni 2-(2,5-dimetilfenil)-3,4-difenilpirazolo[4,3-*d*][1,2]oxsazin-7(2*H*)-on bileşği sentezlendi (şema 5.10).



Şema 5.10. 3,4-difenilpirazolo[4,3-*d*][1,2]oxozin-7(2H)-on sentezi

Pirazol-3-karbonil klorür **272** bileşiğinin uygun tioüre ile reaksiyonundan yeni pirazol türevi olan **332** bileşiği sentezlendi. Ayrıca **272** bileşiğinin amonyumtioşyanat ile etkileştirilmesi sonucu oluşan **331** bileşiğininde amonyak ile tepkimesinden de aynı ürün **332** bileşiği farklı yolla elde edildi (şema.5.11.).



Şema 5.11. Pirazol tioüroid sentezi

Sentez edilen bu yeni bileşiklerin ihtiva ettikleri aktif karbonil grupları nedeniyle değişik reaksiyonlar için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir olmaları bu bileşiklerin önemini bir kat daha artırmaktadır. Buna ilaveten gerek N- ve O- uçlu nükleofiller ve gerekse hidroliz reaksiyonlarına karşı oldukça uygun substratlar olarak davrandıkları çalışmalarımızla ortaya çıkmıştır. Bu özellikleri itibariyle bu sentezlenen bileşiklerle yapılacak türevlendirmeler için potansiyel öncül olabilecekleri sonucu ortaya çıkar.

Sonuç olarak, biyolojik aktivite gösterebilecek potansiyele sahip olma özelliğiyle birçok yeni madde sentezlendi. Bu maddelerin yapıları elemental analiz çalışmaları ile desteklenmiş ve sonuçların hesaplanan değerlerle uyum içinde olduğu gözlemlendi.

KAYNAKLAR

- AbdelNabi, H.A., Kollenz, G., 1997, *Monatsh. Chem.*, **128**, (4), 381-387.
- Adib, M., Sayahi, M. H., Rahbari, S., 2005. Reactions between isocyanides and dialkylacetylenedicarboxylates in the presence of 1,2- diacylhydrazines. One-pot synthesis of highly functionalized pyrazoles, *Tetrahedron Letters*, **46**, 6545–6547.
- Adib, M., Mohammadi, B., Bijanzadeh, H. R. 2008, A Novel One-Pot, Three-Component Synthesis of Dialkyl 5-(Alkylamino)-1-aryl-1*H*-pyrazole-3,4-dicarboxylates, *Synlett*, 3180-3182.
- Adlington, R. M., Baldwin, J. E., Catterick, D., Pritchard, G. J., Tang, L. T. 2000, The synthesis of novel heterocyclic substituted α -amino acids; further exploitation of α -amino acid alkynyl ketones as reactive substrates, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **15**, 2311-2316.
- Aggarwal, V. K., De Vicente, J., Bonnert, R. V., 2003. A Novel One-Pot Method for the Preparation of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds Generated in Situ, *J. Org. Chem.*, **68**, 5381-5383.
- Aggarwal, R., Kumar, V., Singh, S. P. 2007, Synthesis of new 1-(6-fluorobenzothiazol-2-yl)-3-(fluoro-phenyl)-5-arylpyrazolines and their iodine(III) mediated oxidation to corresponding pyrazoles, *Indian J. Chem.* **46B**, 1332.
- Ahmad S. Shawali.,2010, Synthesis and tautomerism of aryl- and hetaryl-azo derivatives of bi- and tri-heterocycles, *Journal of Advanced Research*, **1**, 255-290.
- Akbaş, E., 1997. *4-benzoil-5-fenil-1-piridin-2-il-pirazol-3-karboksilik asidin sentezi ve reaksiyonları* (Yüksek Lisans Tezi). Y.Yıl Üniv. Fen Bilim. Enst., Van.
- Akçamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M., von Scnering, H.G., 1986. Reactionen mit cyclischen Oxalylverbindungen, XXIV. Zur Reaction von 4-benzoil-5-fenil-furan-2,3-dion mit phenyl hydrazonen bzw. Phenylhydrazin. *Monatsh Chem.*, **117**: 231-245.

- Akçamur, Y., Altural, B., Sarıpınar, E., Kollenz, G., Kappe, O., Peters, K., Peters, E.M. and Von Schnering, H.G., 1988. A Convenient Synthesis of Functionalized 1*H*-Pyrimidine-2-Thiones. *Journal of Heterocyclic Chem.*, **25** 1419-1422.
- Akçamur Y., Şener A., İpekoğlu A.M., Kollenz G., 1997. Reactions with various Nucleophile of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-pirazol-3-carboxylic acid **J. Heterocyclic. Chem.**, **34**, 221.
- Alberola, A.; Bleye, L. C.; Gonzalez-Ortega, A.; Sadaba, M. L.; Sanudo, M. C. 2001, Scope and Limitations in the Regioselective Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from β -Amino Enones and Hydrazine Derivatives. ^{13}C -Chemical Shift Prediction Rules for 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles. *Heterocycles* **55**, 331.
- Allinger, N.L. and Others, 1971. *Organic Chemistry Worth Publishers Inc.* 527-529. New York.
- Al-Saadi, M. S. M., Rostom, S. A. F., Faid Allah, H. M., 2005, *Saudi Pharm. J. (SPJ)* **13**, 89.
- Andreichikov Y.S., 1994. Chemistry of five membered 2,3-dioxoheterocycles, *Perm.*
- Awad, I., M.A., J. 1993. *Chem. Technol. Biotechnol.*, **56** (4), 339-345
- Bagley, M. C., Lubinu, M. C., Mason, C. 2007, Regioselective Microwave-Assisted Synthesis of Substituted Pyrazoles from Ethynyl Ketones, *Synlett.* 704-708.
- Bailey, D. M., Hansen, P. E., Hlavac, A. G., Baizman, E. R., Pear, J., DeFelice, A. F. Feigensonf, M. E., 1985. 3,4-Diphenyl- 1*H*-pyrazole- 1 - propanamhe Antidepressants, *J. Med. Chem.*, **28**, 256-260.
- Balcı, M., 1986. *Nükleer Manyetik Rezonans*, Tur Yayın L.Ş. Erzurum.
- Balcı, M., 2000., *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık ve İletişim A.Ş. Ankara.
- Barcelo, M., Ravina, E., Masaguer, C. F., Domínguez, E., Areias, F. M., Brea, J., Loza, M. I. 2007, Synthesis and binding affinity of new pyrazole and isoxazole derivatives as potential atypical antipsychotics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**, 4873.
- Behr, L. C., Fusco, R. ve Jarboe, C. H. 1967. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, Ed. Weissberger, A., Interscience Publishers, New York.

- Bekhita, A. A. ve Abdel-Aziemb, T., 2004. Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-inflammatory antimicrobial agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 1935–1945.
- Beltran-Rodil, S., Edwards, M. G., Pugh, D. S., Reid, M., Taylor, R. J. K. 2010, The Preparation of Substituted Pyrazoles from β,β -Dibromo-enones by a Tandem Condensation/Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Process, *Synlett*, 602-610.
- Bettinetti, L.; Schlotter, K.; Huebner, H.; Gmeiner, P. 2002, Interactive SAR studies: rational discovery of super-potent and highly selective dopamine D3 receptor antagonists and partial agonists. *J. Med. Chem.* **45**, 4594-4597.
- Bhat, B. A., Puri, S. C., Qurishi, M. A., Dhar, K. L., Qazi, G. N. 2005, Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents, *Synth. Commun.*, **35**, 1135-1142.
- Bildirici, İ., 1999. *4-benzoil-5-fenil-1-(2,4,6-Triklorofenil)-pirazol-3- karboksilik asidin sentezi ve reaksiyonları* (Yüksek Lisans Tezi). Y.Yıl Üniv. Fen Bilim. Enst., Van.
- Blay, G., Fernandez, I., Molina, E., Munoz, M. C., Pedroa, J. R. Vilaa, C., 2006. Diastereoselective Michael addition of (*S*)-mandelic acid enolate to 2- arylidene-1,3 diketones: enantioselective diversity-oriented synthesis of densely substituted pyrazoles, *Tetrahedron*, **62**, 8069-8079.
- Bratušek, U., Meden, A., Svete, J., Stanovnik, B., 2003. Transformations of (*Z*)-2-benzoylamino-4-dimethylamino-2-oxo-3-butene and (*E*)-3-benzoylamino-4-cyano-2-oxo-3-butene into pyrimidine, pyrazole and isoxazole derivatives, *Arkivoc*, **v**, 77-86.
- Browne, D. L., Helm, M. D., Plant, A., Harrity, J. P. A. 2007, A Sydnone Cycloaddition Route to Pyrazole Boronic Esters, *Angew.Chem., Int. Ed.* **46**, 8656.
- Browne, D. L., Harrity, J. P. A., 2010, Recent developments in the chemistry of sydnones, *Tetrahedron*, **66**, 553.
- Bosshard, P., Eugster, C.H., 1966. **The Development of the Chemistry of Furans**, Academic Pres, Newyork, 7, 377.
- Bülbül, M., Saraçoğlu, N., Küfrevioğlu, Ö. İ., Çiftçi, M., 2002. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **10**, 2561-2567.

- Cabarrocas, G., Ventura, M., Maestro, M., Mahía, J., Villalgordo, J. M. 2000, *Tetrahedron, Asymmetry* **11**, 2843.
- Cavero, E., Uriel, S., Romero, P., Serrano, J. L., Gimenez, R., 2007, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 11608.
- Cesur, N., Ateş, Ö., Salman, A., Uzun, M., Kiraz, M., Kasımoğlu, Ö., Kaya, D., 1994. *Acta Pharmaceutica Turcica*, 36, (3) 74-79.
- Chang, E.-M., Chen, T.-H., Wong, F. F., Chang, E.-C., Yeh, M.-Y. 2006, *Synlett*, 901.
Clay, L.K., Watkins, W.D., Murphy, 1977. *R.C., Chem. Abstr.*, 87, 47894.
- Chang, S.-Y., Chen, J.-L., Chi, Y. 2007, *Inorg. Chem.* **46**, 11202.
- Chang, E.-M., Lee, C.-T., Chen, C.-Y., Wong, F. F., Yeh, M.-Y., 2008, *Aust. J. Chem.* **61**, 342.
- Chambers, L. J., Stevens, A. J., Moses, A. P., Michel, A. D, Walter, S. D., Davies, D. J., Livermore, D. G., Fonfria, E., Demont, E. H., Vimal, M., Theobald, P. J., Beswick, ., Gleave, R. J., Roman, A. S., Stefan, S., 2010 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 3161–3164.
- Chen, C, Wilcoxon, K., McCarthy, J. R., 1998. A Convenient One-Pot Synthesis of 4-Amino-3-arylpyrazoles from α -Phthaloyl aminoacetophenones, *Tetrahedron Letters*, **39**, 8229-8232.
- Chen, X., She, J., Shang, Z., Wu, J., Wu, H., Zhang, P. 2008, One pot synthesis and biological activity of 2,5- dipyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles, *Synthesis*. 3478.
- Cheng, H., DeMello, K. M. L., Li, J., Sakya, S. M., Ando, K., Kawamura, K., Kato, T., Rafka, R. J., Jaynes, B. H., Ziegler, C. B., Stevens, R., Lund, L. A., Mann, D. W., Kilroy, C., Haven, M. L., Nimz, E. L., Dutra, J. K., Li, C., Minich, M. L., Kolosko, N. L., Petras, C., Silvia, A. M., Seibel, S. B., 2006, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 2076.
- Chun, Y. S., Lee, K. K., Ko, Y. O., Shin, H., Lee, S.-G. 2008, *Chem. Commun.* 5098.
- Chou, L. C., Huang, L. J., Yang, J. S., Lee, F. Y., Teng, C. M., Kuo, S. C., 2007, *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 1732-38.
- Conti, P., Pinto, A., Tamborini, L., Rizzo, V., De Micheli, C. 2007, A regioselective route to 5-substituted pyrazole- and pyrazoline-3- phosphonic acids and esters, *Tetrahedron*, **63**, 5554-5560.

- Cvetovich, R. J., Pipik, B., Hartner, F. W., Grabowski, E. J. J., 2003. *Tetrahedron Letters*. **44**, 5867.
- Dabholkar, V. V. ve Gavande, R. P., 2003. A microwave-catalyzed rapid, efficient and ecofriendly synthesis of substituted pyrazol-5-ones, *J. Serb. Chem. Soc.*, **68** (10), 723–727.
- Dadiboyena, S., Valente, E. J., Hamme, A. T., 2010, *Tetrahedron Lett.* **51**, 1341.
- Dai, H., Yu, H.-B., Liu, J.-B., Li, Y.-Q., Qin, X.; Zhang, X., Qin, Z.-F., Wang, T.-T., Fang, J.-X., 2009, *Arkivoc* 126.
- Dale, D. J., Dunn, P. J., Golightly, C., Hughes, M. L., Levett, P. C., Pearce, A. K., Searle, P. M., Ward, G., Wood, A. S. 2000, *Organic Process Research & Development*, **4**, 17.
- Dedelan, K., Shi, J., Shephered, N., Forsythe, E., Morton, D. C., 2005, *Inorg. Chem.* **44**, 4445.
- Deng, X., ve Mani, N. S., 2006. Reaction of N-Monosubstituted Hydrazones with Nitroolefins: A Novel Regioselective Pyrazole Synthesis, *Organic Letters*, **8**, 3505-3508.
- Devery, J. J., Mohanta, P. K., Casey, B. M., Flowers, R. A., 2009, *Synlett*. 1490.
- Dewang, P. M., Kim, D.-K., 2010, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 4228.
- Djuric, S. W., BaMaung, N. Y., Basha, A., Liu, H., Luly, J. R., Madar, D. J. 2000, *J. Med. Chem.* **43**, 2975.
- Donohue, S. R., Halldin, C., Pike, V. W., 2008, *Tetrahedron Lett.* **49**, 2789.
- Donohue, A. C., Pallich, S., McCarthy, T. D. 2001, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2817.
- Dömling, A., 2006, *Chem. Rev.* **106**, 17.
- Dragovich, P. S., Bertolini, T. M., Ayida, B. K., Li, L.-S., Murphy, D. E., Ruebsam, F., Sun, Z., Zhou, Y. 2007, *Tetrahedron*, **63**, 1154.
- Duncan, N. C., Garner, C. M., Nguyen, T., Hung, F., Klausmeyer, K. 2008, *Tetrahedron Lett.* **49**, 5766.
- Dymock, B. W., Barril, X., Brough, P. A., Cansfield, J. E., Massey, A., McDonald, E., Hubbard, R. E., Surgenor, A., Roughley, S. D., Webb, P., Workman, P., Wright, L., Drysdale, M. J. 2005, *J. Med. Chem.* **48**, 4212.

- Eicher T., Hauptmann, S., 2003. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, p.179.
- Elgemie, G. E. H., Elghandour, A. H., Ali, H. A., Hussein, A. M., 2002, *Synth. Commun.* **32**, 2245.
- Elguero, J. 1984, **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry**; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., Vol. 5, p 167.
- Elnagdi, M.H., Zlmoghayer, M.R.H. and Sadek, K.U., 1990. Edited by A.R., Katritzky. Akademik press Company. *Advanced Heterocyclic Chemistry*, **48**, 224-230. San Diego.
- Engelmann, A., Kirmse, W. 1973, *Chem. Ber.*, **106**, 3092-97.
- Farag, A. M.; Mayhoub, A. S.; Barakat, S. E.; Bayomi, A. H. 2008, *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 881-887.
- Farghaly, A.-R., El-Kashef, H., 2006, *Arkivoc* xi, 76.
- Fessenden, R. J. ve Fessenden, S. S., 1990. *In organic chemistry brooks Cole-publishing company*, 4th edition, California, USA. 1108-1114s.
- Fieser, L.F. and Fieser, M., 1967. *Reagents of Organic Synthesis*, Jhon Wiley, New York. 286-866s.
- Fink, B. E., Mortenson, D. S., Stauffer, S. R., Aron, Z. D., Katzenellenbogen, J. A., 1999, *Chem. Biol.* **6**, 205.
- Finn, J., Mattia, K., Morytko, M., Ram, S., Yang, Y., Wu, X. Mak, E., Gallant, P., Kith, D. 2003, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 2231.
- Flores, A. F. C., Brondani, S., Pizzuti, L., Martins, M. A. P., Zanatta, N., Bonacorso, H. G., Flores, D. C. 2005, *Synthesis*, 2744.
- Francisco, M., Seltzman, H., Gilliam, A., Mitchell, R., Rider, S., Pertwee, R., Stevenson, L. Thomas, B. 2002, *J. Med. Chem.* **45**, 2708.
- Frisch, M.J. G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski,

- P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, 2004, Gaussian Inc., Wallingford, CT.
- Foster, R. S., Huang, J., Vivat, J. F., Browne, D. L., Harrity, J. P. A. 2009, *Org. Biomol. Chem.* **7**, 4052.
- Fuchi, N., Doi, T., Takahasi, T. 2005, *Chem. Lett.* **34**, 438.
- Fustero, S., Roman, R., Sanz-Cervera, J. F., Simon-Fuentes, A., Bueno, J., Villanova, S. 2008, *J. Org. Chem.* **73**, 8545
- Fustero, S., Sanchez-Rosello, M., Barrio, P., Simon-Fuentes, A., 2011, *Chem. Rev.* **111**, 6984–7034.
- G., She, Y. B., 2010, *Tetrahedron*, **66**, 9880-9887.
- Genç, H., 2003. *4-Etoksikarbonil-5-Fenil-2,3-Furandionun Bazı Yeni Reaksiyonlarının Araştırılması* (Doktora tezi). Y.Yıl Üniv. Fen Bilim. Enst., Van.
- Genç, H., 2009. Reaction of 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-furandione with Some Hydrazine Nucleophiles, *Asian Journal Of Chemistry*. **21** 1, p299-303, 5p.
- Gerstenberger, B. S.; Rauckhorst, M. R.; Starr, J. T. 2009, *Org. Lett.* **11**, 2097.
- Giacomelli, G., Porcheddu, A., Salaris, M., Taddei, M. 2003, *Eur. J. Org. Chem.* 537.
- Gil, M.P., Casagrande O.L., 2004, *J. Organomet. Chem.* 689, 286.
- Gilchrist, T. L., 1997. *Heterocyclic Chemistry*, Longman, University of Liverpool, New York.
- Gosselin, F., O'Shea, P. D., Webster, R. A., Reamer, R. A., Tillyer, R. D., Grabowski, E. J. J. 2006, *Synlett*, 3267.
- Grotjahn, D. B., Van, S., Combs, D., Lev, D. A., Schneider, C., Rideout, M.; Meyer, C.; Hernandez, G., Mejorado, L. 2002, *J. Org. Chem.* **67**, 9200.
- Guillou, S., Bonhomme, F. J., Janin, Y. L. 2008, *Synthesis.*, 3504.
- Guillou, S., Janin, Y. L., 2010, *Chem.—Eur. J.* **16**, 4669.

- Gupta, R., Kumar, R., 1999. *Heterocyclic Chemistry II (Five Membered Heterocycles)* N.Y 41.
- Gupton, J. T., Clough, S. C., Miller, R. B., Norwood, B. K., Hickenboth, C. R., Chertudi, I. B., Cutro, S. R., Petrich, S. A., Hicks, F. A., Wilkinson, D. R., Sikorski, J. A. 2002, *Tetrahedron*, **58**, 5467.
- Günter, H., 1973. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopie*, Geor Thieme, Stuttgart. 24-131s.
- Günzler, H. and Böck, H., 1975. *IR Spektroskopie, Taschentext.* 150-200s.
- Haddad, N., Baron, J., 2002. Novel application of the palladium-catalyzed Narylation of hydrazones to a versatile new synthesis of pyrazoles, *Tetrahedron Letters*, **43**, 2171-2173.
- Haque, T. S.; Tadesse, S., Marcinkeviciene, J., Rogers, J., Sizemore, C., 2002, *J. Med. Chem.* **45**, 4669.
- Hari, Y., Tsuchida, S., Sone, R., Aoyama, T. 2007, *Synthesis*, 3371.
- Hayes, S. J., Knight, D. W., O'Halloran, M., Pickering, S. R. 2008, *Synlett.* 2188.
- He, S., Chen, L., Niu, Y.-N., Wu, L.-Y., Liang, Y.-M., 2009, *Tetrahedron Lett.* **50**, 2443.
- Hedge, J. C., Rai, G., Puranik, V. G., Kalluraya, B., 2006, *Synth. Commun.*, **36**, 1285.
- Heler, S. T., ve Natarajan, S. R., 2006. 1,3-Diketones from Acid Chlorides and Ketones: A Rapid and General One-Pot Synthesis of Pyrazoles, *Organic Letters*, **8**, 2675-2678.
- Hernández, S.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. 2003, *Organic Letters* **5**, 1095.
- Huang, Y. R., Katzenellenbogen, J. A., 2000. *Org. Lett.* **2**, 2833.
- Huang, S., Lin, R., Yu, Y., Lu, Y., Connolly, P. J., Chiu, G., Li, S., Emanuel, S. L., Middleton, S. A. 2007, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**, 1243-48.
- Humphries, P. S., Finefield, J. M., 2006, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2443.
- Janin, Y., Guillou, S. 2010., *WO* 2010015656.
- Janin, Y. L. 2010, *Org. Chem.* **7**, 314.
- Jiang, N., Li, C.-J., 2004, *Chem. Commun.* 394.
- Joule, J. A. ve Mills, K., 2007. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, Blackwell Publishing, Oxford.
- Jung, J. C., Watkins, E. B., Avery, M. A., 2002, *Tetrahedron*, **58**, 3639–3646.

- Kasımoğulları R., 2001. *4-benzoil-5-fenil-1-(3- ve 4-nitro fenil)-pirazol-3-karboksilik asitlerin sentezi ve reaksiyonları* (doktora tezi). Y.Yıl Üniv. Fen Bilim. Enst., Van.
- Kasımoğulları, R., Bülbül, M., Arslan, B. S., Gökçe, B., 2010. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45** 11, 4769-4773
- Katoch-Rouse, R., Pavlova, O. A., Caulder, T., Hoffman, A. F., Mukhin, A. G., Horti, A. G. 2003, Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Evaluation of SR141716 Analogues: Development of Central Cannabinoid Receptor Ligands with Lower Lipophilicity, *J. Med. Chem.* **46** 642 – 645.
- Katritzky, A. R., Wang, M., Zhang, S., Voronkov, M. V. 2001, *J. Org. Chem.*, **66**, 6787.
- Katritzky, A. R., Vakulenko, A. V., Akue-Gedu, R., Gromova, A. V., Witek, R. ve Rogers, J. W., 2007. Regiospecific preparation of 1,4,5- trisubstituted pyrazoles from 2-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-aryl)-2- propenals, *Arkivoc*, **i**, 9-21.
- Kees, K. L., Fitzgerald, J. J., Jr., Steiner, K. E., Mattes, J. F., Mihan, B., Tosi, T., Mondoro, D., McCaleb, M. L., 1996. New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure- Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones, *J. Med. Chem.*, **39** (20), 3920 -3928.
- Kennedy, L. J. 2008, *Synlett*, 600.
- Kissane, M., Lawrence, S. E., Maguire, A. R. 2010, *Org. Biomol. Chem.* **8**, 2735.
- Khorrami, A. R., Faraji, F., Bazgir. A., 2010, *Ultrasonics Sonochemistry* **17**, 587–591.
- Knorr, L., 1883. *Ber Disch. Chem.*, **16**, 2597.
- Ko, Y. O., Chun, Y. C., Park, C.-L., Kim, Y., Shin, H.; Ahn, S., Hong, J., Lee, S.-G. 2009, *Org. Biomol. Chem.* **7**, 1132.
- Koca, I., Yıldırım, I., 2009. Synthesis And Characterization Of Novel Pyrimidine Derivatives From 2,3-Furandiones. *Heterocyclic Communications*, **15**, (5):377-384
- Kohn, W.; Sham, 1965, *L.J. Phys Rev* **140**, 1133.
- Kollenz, G., Igel, H. und Ziegler, E., 1972. Synthesis Heterobicyclic Compound [1] *Synthesis*, 679-680s.

- Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., 1973a. Synthesis of 5-benzoyl-6-phenyl-1,3-oxazinones. *Organic Preparations and Procedures Int.*, **5(6)** 261-264.
- Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., Kriwedz, G., 1973b. Eine einfache Synthese Von 5-benzoyl-6-phenyl-1,3-dioxin-4-onen. *Synthesen Von Heterocyclen*, 701-704.
- Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., Igel, H., 1976. Zur reaction von furandion mit H-aktiven nucleophilen. *Synthesen Von Heterocyclen* 1511-1514.
- Kollenz, G., Ott, W., Ziegler, E., Peters, K., Von Schnering, H.G., Quast, H., 1980. Struktur der [4+1] cycloaddukte aus phenylisocyanid und pyrroldionen. *Liebigs Ann. Chem.*, 1801-1813.
- Kollenz, G., Akçamur, Y., 1981a. *Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünffiring-dionen*. İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec., Seri C: 46. 59-74s.
- Kollenz, G., Akçamur, Y. 1981b. *Cycloadditionen an Heterocyclischer Fünffiring-dionen*. İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec.,Seri C: 46.75-79s.
- Kollenz, G., Ott, W., Ziegler, E., Peters, E.M., Peters, K., Von Schnering, H.G., Formacek, V., Quast, H., 1984a. Struktur der 1: 1 addukte Von aryliso- cyaniden an furandion. *Liebigs Ann. Chem.*, 1137-1164.
- Kollenz, G., Penn, G., Dolenz, G., Akçamur, Y., Peters, K., Peters, E.M., Von Schnering, H. G. 1984b. Zum bildungsweg der pyrrolo [2,3-d] Pyrimidine. *Chem. Ber.*, **117**, 1299-1309.
- Kollenz, G., Penn, G., Ott, W., Peters, K., Peters, E.M., Von Schnering, H. G. 1984c. Zur Reaction Heterocyclischer Fünffiring-2,3-dion. *Chem. Ber.*, **117**:1310-1329.
- Kollenz, G., Penn, G., Ott, W., Peters, K., Peters, E.M., Von Schnering, H. G. 1987. Heteroanalogous deazapurines via novel 4+2 cycloadditione. *Heterocycles*, **26**: 625.
- Komeda, S., Lutz, M., Spek, A. L., Chikuma, M., Reedijk, 2000, *J. Inorg. Chem.* **39**, 4230.
- Komeda, S., Lutz, M., Spek, A. L., Yamanaka, Y., Sato, T., Chikuma, M., Reedijk, J. 2002, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 4738.
- Kost, A.N., Grandberg I.I. 1966. "*Progress in Pyrazole Chemistry*" in "*Advances in Heterocyclic Chemistry*", Katritzky, A.R. Boulton, A.J., eds, Academic Press Inc., New York, p. 347-429.
- Kowalczyk, R., Skarzewski, J., 2005, *Tetrahedron* **61**, 623.

- Kraker, A. J., Hoeschele, J. D., Elliott, W. L., Showalter, H. D. H., Sercel, D., N. P. Farrell, 1992, *J. Med. Chem.* **35**, 4526.
- Kralj, D., Friedrich, M., Groselj, U., Kiraly-Potpara, S., Meden, A., Wagger, J., Dahmann, G., Stanovnik, B., Svete, J., 2009, *Tetrahedron* **65**, 7151.
- Kaung-Min C., Huang, Y. Y., Huang, J. J., Kaneko, K., Kimura, M., Takayama H., Juang, S. H., Wong, F. F., 2010. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 6781–6784.
- Lahm, G. P., Cordova, D., Barry, J. D. 2009, *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 4127.
- Lamberth, C., 2007, *Heterocycles*, **71**, 1467.
- Lan, R., Liu, Q., Fan, P., Lin, S., Fernando, S., McCallion, D., Pertwee, R., Makriyannis, A. 1999, *J. Med. Chem.* **42**, 769.
- Laue, T., Plagens, A., 2002. *Name Organic Reactions*, John Wiley & Sons.
- Leach, A. R. 1997. *Molecular Modelling*, Longman: Essex.
- Lee, K. Y., Kim, J. M., Kim, J. N., 2003. Regioselective synthesis of 1,3,4,5-tetrasubstituted pyrazoles from Baylis–Hillman adducts, *Tetrahedron Letters*, **44**, 6737–6740.
- Lee, Y. T., Chung, Y. K. 2008, *J. Org. Chem.* **73**, 4698.
- Lévai, A., Silva, A. M. S., Pinto, D. C. G. A., Cavaleiro, J. A. S., Alkorta, I., Elguero, J., Jeko, J. 2004, *Eur. J. Org. Chem.* 4672.
- Lévai, A., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. S., Alkorta, I., Elguero, J. Ve Jeko, J., 2006. Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3-Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine, *Eur. J. Org. Chem.*, 2825–2832.
- Li, F., Hor, T. S. A., 2008, *Adv. Synth. Catal.* 693, 2391.
- Li, G., Kakarla, R., Gerritz, S. W. 2007, *Tetrahedron Lett.* **48**, 4595.
- Lian, B., Thomas, C. M., Casagrande, O. L., Roinel, T., Carpentier, J.-F., 2007, *Polyhedron*, **26** 3817.
- Lie, J., 2003. *Name Reactions*, II. Edition N. Y.
- Lie, J. J., 2005. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience.
- Liu, H.-L., Jiang, H.-F., Zhang, M., Yao, W.-J., Zhu, Q.-H., Tang, Z. 2008, *Tetrahedron Lett.* **49**, 3805.
- Londershausen, M., 1996. Approaches to new parasiticides *Pestic. Science*, **48**, 269–92.

- Longhi, K., Moreira, D. N., Marzari, M. R. B., Floss, V. M., Bonacorso, H. G., Zanatta, N., Martins, M. A. P. 2010, *Tetrahedron Lett.* **51**, 3193.
- Lou, S., Dai, P. ve Schaus, S. E., 2007. *J. Org. Chem.*, **72** (26), 9998-10008.
- Majumder, S., Gipson, K. R., Staples, R. J., Odom, A. L. 2009, *Adv. Synth. Catal.* 351, 2013.
- Manetti, F., Brullo, C., Magnani, M., Mosci, F., Chelli, B., Crespan, E., Schenone, S., Naldini, A., Bruno, O., Trincavelli, M. L., Maga, G., Carraro, F., Martini, C., Bondavalli, F., Botta, M. 2008, *J. Med. Chem.* **51**, 1252-57.
- Martín, R., Rodríguez-Rivero, M., Buchwald, S. L. 2006, *Angew. Chem., Int. Ed.* **45**, 7079.
- Martins, M.A.P., Pereira, C.M.P., Beck, P., Machado, P., Teixeira, M.V.M., Bonacorso, H.G. Zanatta, N., 2003. Microwave-assisted synthesis of 5-trichloromethyl substituted 1-phenyl-1*H*-pyrazoles and 1,2-dimethylpyrazolium chlorides, *Tetrahedron Letters*, **44**, 6669-6672.
- Marzinzik, A. L., Felder, E. R., 1996. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1003.
- Matos, K., De Oliveira, L. L., Favero, C., Monteiro, A.,L., Hotner, M., Carpentier, J.F., Gil, M.P., Casagrande Jr., O.L., 2009, *Inorg. Chim. Acta* 362, 4396.
- Mellor, J. M., Schofield, S. R., Korn, S. R., 1997, *Tetrahedron*, **53**, 17151.
- Merck Index, 2001, **An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals**, 13th ed.; Merck: Whitehouse Station, NJ, p 121.
- Meritt, W., Settle, D., 1981. *Instrumental Methods of Analysis*, Sixth Edition, D. Van Nostrand Comp., New York.
- Michieu, K., Jordan, R. F., 2008, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 282, 107.
- Miller, R. D., Reiser, O. 1993, *J. Heterocycl. Chem.* **30**, 755.
- Mohamed Ahmed, M. S., Kobayashi, K., ve Mori, A., 2005. One-Pot Construction of Pyrazoles and Isoxazoles with Palladium-Catalyzed Four- Component Coupling, *Organic Letters*, **7**, 4487-4489.
- Mohlala, M.S., Guzei, I.A. Darkwa, J., Mapolie, S.F., 2005, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 241 93.
- Montoya, V., Pons, J., García-Anton, J., Solans, X., Font-Bardia, M., Ros, J., 2007, *J. Fluorine Chem.* **128**, 1007.
- Molteni, V., Hamilton, M. M., Mao, L., Crane, C. M., Termin, A. P., Wilson, D. M. 2002, *Synthesis*, 1669.

- Mori, A., Ahmed, M. S. M., Kobayashi, K., 2005, *Org. Lett.* **7**, 4487.
- Motsoane, N.M., Guzei, I.A., Darkwa, J., 2007, *Z. Naturforsch.* 62b,323.
- Mowbray, C. E.; Burt, C.; Corbau, R.; Gayton, S.; Hawes, M.; Perros, M.; Tran, I.; Price, D. A.; Quinton, F. J.; Selby, M. D.; Stupple, P. A.; Webster, R.; Wood, A. 2009, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 5857.
- Muruganantham, R., Mobin, S. M., Namboothiri, I. N. N. 2007. *Org. Lett.*, **9**, 1125–1128.
- Nair, V., Biju, A. T., Mohanan, K., ve Suresh, E., 2006. Novel Synthesis of Highly Functionalized Pyrazolines and Pyrazoles by Triphenylphosphine- Mediated Reaction of Dialkyl Azodicarboxylate with Allenic Esters, *Organic Letters*, **8**, 2213-2216,
- Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M., 2004. Activated Carbon-Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen, *Synthesis*, **7**, 1015- 1021.
- Nakamura, T., Sato, M., Kakinuma, H., Miyata, N., Taniguchi, K., Bando, K., Koda, A., Kameo, K. 2003, *J. Med. Chem.*, **46**, 5416.
- Nekrasov D.D., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37, 263 2001.
- Neumann, J. J., Suri, M., Glorius, F. 2010, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49**, 7790.
- Nikpour, F., Beigvand, M. 2008, *Monatsh. Chem.* **139**, 821.
- Nishiwaki, N., Matsushima, K., Chatani, M., Tamura, M., Ariga, M., 2004. New Reactivity of Nitropyrimidinone: Ring Transformation and N-C Transfer Reactions, *Synlett*, **4**, 703-707.
- Obata, N. and Takizawa, T., 1969. A Simple Synthesis Pirandion Derivatives (1). *Tetrahedron Lett.*, 3403.
- Oh, L. M., 2006, *Tetrahedron Lett.* 47, 7943.
- Ojwach, S.O., Tshivhase, I.A., Guzei, J., Darkwa, Mapolie, S.F., 2005, *Can. J. Chem.* **83** 843.
- Ojwach, S. O., Darkwa, J., 2011, *Inorg. Chim. Acta*, 363, 1947.
- Oldenziel, O. H. and Von Lensen, A. M., 1974. A simple synthesis pirandion derivatives (2). *Tetrahedron Lett.*, 163-167.
- Olivera, R., Sanmartin, R., Dominguez, E. 2000, *J. Org. Chem.* **65**, 7010.
- Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1975. Reaktionen von Furandion mit Schiffschen Basen. *Synthesis*, **7**, 433-434.

- Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976a. Cyclocondensation von Oxalyl Chlorid mit 1,3-H Aktiven Carbonyl-Verbindungen. *Synthesis*, **8**, 546.
- Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976b. Umzotzung von Furandion mit O-phenylendiamin. *Synthesis*, **7**, 477-478.
- Ott, W., 1976. Cycloadditionen von iminen furandion unter ringer weiterung. *Synthesis*, **7**, 478-479.
- Ott, W., Terpetsching, E., Sterk, H., Kollenz, G., 1987. Struktur der cycloaddukte von alkyimien an furandion eine rinchtigstellung. *Synthesis*, 176-179.
- Önal, Z., Yıldırım, İ., 2007. Reactions of 4-(4-methylbenzoyl)-5-(4-methylphenyl)-2,3-furandione with semi-/thiosemi-carbazones, *Heterocyclic Communications*, **13** 2-3, 113-120.
- Padwa, A. 1984. **1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry**; J. Wiley and Sons: New York.
- Padwa, A., Pearson, W. H., Eds. 2002. *Synthetic Applications of 1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley and Sons; New York.
- Park, H., Lee, K., Park, S. J., Ahn, B., Lee, J.C., Cho, H. Y., Lee, K. I., 2005. Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , **15**, 3307–3312.
- Park, B. S., El-Deeb, I. M., Yoo, K. H., Oh, C.-H., Cho, S. J., Han, D. K., Lee, H.-S., Lee, J. Y., Lee, S. H. 2009, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 4720.
- Penn, G., 1984. (Diss. Univ. Graz., P. 53 ff. Terpetsching E., 1986. Dipl. Univ. Graz. Sano T., Horiguchi Y., Toda J., Imafuku K., Tsuda Y., 1984. Reaktionen of Furandione with arylamin, *Chem. Pharm. Bull.* **32**: 497.
- Penning, T .D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S., Collins, P. W., Docter, S., Graneto, M. J., Lee, L. F., Malecha, J. W., Miyashiro, J. M., Rogers, R. S., Rogier, D. J., Yu, S. S., Anderson, G. D., Burton, E. G., Cogburn, J. N., Gregory, S. A., Koboldt, C. M., Perkins, W. E., Seibert, K., Veenhuizen, A. W., Zhang, Y. Y., Isakson, P. C. 1997, Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase- 2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3- (trifluoromethyl)- 1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib), *J. Med. Chem.* **40**, 1347-1365.

- Persson, T., Nielsen, 2006, *J. Org. Lett.* **8**, 3219.
- Peruncheralathan, S., Khan, T. A., Ila, H., Junjappa, H., 2005, *J. Org. Chem.* **70**, 10030.
- Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S., Almeida, L. M. P. M., Cavaleiro, J. A. S., Elguero, J. 2002, *Eur. J. Org. Chem.* 3807.
- Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. S., Elguero, J. 2003, *Eur. J. Org. Chem.* 747.
- Polshettiwar, V., Varma, R. S., 2008. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: room temperature synthesis of pyrazoles and diazepines in aqueous medium, *Tetrahedron Letters*, **49**, 397-400.
- Ponnala, S., Sahu, D. P. 2006, *Synth. Commun.* **36**, 2189.
- Prakash, O., Kumar, A., Kinger, M., Singh, S. P. 2006, *Indian J. Chem.* **45**, 456.
- Prakash, O., Sharma, D., Kamal, R., Kumar, R., Nair, R. R. 2009, *Tetrahedron* **65**, 10175.
- Qu, Y.; Farrell, N. 1991, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 4851.
- Rai, N. S., Kalluraya, B., Lingappa, B., Shenoy, S., Puranic, V. G. 2008, *Eur. J. Med. Chem.* **43**, 1715.
- Ranatunge, R. R., Augustyniak, M., Bandarage, U. K., Earl, R. A., Ellis, J. L., Garvey, D. S., Janero, D. R., Letts, L. G., Martino, A. M., Murty, M. G., Richardson, S. K., Schroeder, J. D., Shumway, M. J., Tam, S. W., Trocha, A. M., Young, D. V. 2004, *J. Med. Chem.* **47**, 2180.
- Reynier, M., 1969. H. Theorell., J. SjovalI, *Chem. Abstr.*, **71**, 67546.
- Rosa, F. A., Machado, P., Vargas, P. S., Bonacorso, H. G., Zanatta, N., Martins, M. A. P. 2008, *Synlett*, 1673.
- Rosiere, C. E., Grossman, M. I., 1951. An Analog of Histamine that Stimulates Gastric Acid Secretion without other Actions of Histamine, *Science*, **113**, 651.
- Rostom, S. A. F.; Shalaby, M. A.; El-Demellawy, M. A. 2003, *Eur. J. Med. Chem.* **38**, 959.
- Röder, J. C., Meyer, F. ve Pritzkow, H. Z. 2002. A Homoleptic Zirconium Complex with Four Bulky η^2 -Pyrazolato Ligands, *Naturforsch*, **57b**, 773- 776.
- Sabitha, G., Kumar Reddy, G. S. K., Reddy, Ch. S., Fatima, N., Yadav, J. S., 2003. $Zr(NO_3)_4$ A Versatile Oxidizing Agent for Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines, *Synthesis*, **8**, 1267-1271.

- Saikia, A., Barthakur, M. G., Borthakur, M., Saikia, C. J., Bora, U. Ve Boruah, R. C., 2006. Conjugate base catalysed one-pot synthesis of pyrazoles from *b*-formyl enamides, *Tetrahedron Letters*, **47**, 43-46.
- Sainsbury, M., 2002. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience, Chapter I.
- Sakya, S. M., Rast, B., 2003, *Tetrahedron Lett.* **44**, 7629.
- Sakya, S. M., Abrams, B., Snow, S. L. ve Rast, B., 2008. Facile microwave assisted decarbonylation of 4-formyl group in 5-alkyl amino substituted pyrazoles, *Tetrahedron Letters*, **49**, 2280-2282.
- Sammelson, R. E., Casida, J. E. 2003, *J. Org. Chem.* **68**, 8075.
- Saripinar, E., Saglam, E.G., Oncel, T., Ilhan, I.O., Goktas, L., Kok, T.R., Akcamur, Y., 2005. Reaction of some furan-2,3-diones with various 1,2-phenylenediamines, *Heterocycles*, **1**, 65; 9; p2161-p2167.
- Schmidt, A., Habeck, T., Kindermann, M. K., Nieger, M. 2003, *J. Org. Chem.* **68**, 5977.
- Shavnya, A., Sakya, S. M., Munich, M. L., Rast, B., DeMello, K. L., Jaynes, B. H., 2005, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6887.
- Sherif A. F. Rostom., 2010, Polysubstitued pyrazoles, part 6. Synthesis of some 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazol-3-carbonyl derivatives linked to nitrogenous heterocyclic ring systems as potential antitumor agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 2767-2776.
- Singer, R. A., Doré, M., Sieser, J. E. ve Berliner, M. A., 2006. Development of nonproprietary phosphine ligands for the Pd-catalyzed amination reaction, *Tetrahedron Letters*, **47** (22), 3727-3731.
- Singh, S. R., Kumar, D., Batra, H., Naithani, R., Rozas, I., Elguero, J. Can. J. 2000, *Chem.* **78**, 1109.
- Singh, S. K., Reddy, M. S., Shivaramakrishna, S., Kavitha, D., Vasudev, R., Babu, J. M., Sivalakshmi, A., Rao, Y. K. 2004, *Tetrahedron Lett.* **45**, 7679.
- Sekhar, B. C., Ramadas, S. R., Ramana, D. V. 2000, *Heterocycles*, **53**, 941.
- Severin, T., Poehlmann, H. 1977. *Chem. Ber.*, 110: 491-499
- Siddall, T. L., Ouse, D. G., Benko, Z. L., Garvin, G. M., Jackson, J. L., McQuiston, J. M., Ricks, M. J., Thibault, T. D., Turner, J. A., VanHeertum, J. C. ve Weimer, M.R., 2002. Synthesis and herbicidal activity of phenyl-substituted benzoylpyrazoles, *Pest. Manag. Sci.*, **58**, 1175-1186.

- Singer, R. A., Caron, S., McDermott, R. E., Arpin, P., Do, N. M., 2003, *Synthesis*, 1727.
- Singer, R. A., Doré, M., Sieser, J. E. ve Berliner, M. A., 2006. *Tetrahedron Letters*, **47** (22), 3727-3731.
- Silverstein, R.M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., 1991. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, 119s.
- Spivey, A. C., Diaper, C. M., Adams, H. 2000, *J. Org. Chem.* **65**, 5253.
- Stanovnik, B.; Svete, J. 2002. In Pyrazoles; Neier, R., Ed.; **Science of Synthesis, Houben-Weyl, Methods of Organic Transformations**, Georg Thieme: Stuttgart, Germany,; 12, 15 225.
- Stanovnik, B.; Svete, J. 2006. **In Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations**; Neier, R., Ed.; Thieme: Stuttgart, 12, 15–225.
- Stauffer, S. R., Coletta, C. J., Tedesco, R., Nishiguchi, G., Carlson, K., Sun, J., Katzenellenbogen, B. S., Katzenellenbogen, J. A., 2000. *J. Med. Chem.*, **43** (26), 4934 -4947.
- Stauffer, S. R., Huang, Y., Coletta, C. J., Tedesco, R., Katzenellenbogen, J. A. 2001. *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 141.
- Stauffer, S. R., Huang, Y., Aron, Z. D., Coletta, C. J., Sun, J., Katzenellenbogen, B. S., Katzenellenbogen, J. A., 2001. Pyrazole Ligands: Structure-Affinity/Activity Relationships and Estrogen Receptor- α -Selective Agonists, *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 151
- Stewart, J.J.P. 1989, *J Comput Chem* **10**, 221-209.
- Stonehouse, J. P., Chekmarev, D. S., Ivanova, N. I., Lang, S., Pairaudeau, G., Smith, N., Stocks, M. J., Sviridov, S. I., Utkina, L. M. 2008, *Synlett*, 100.
- Suen, Y. F., Hope, H., Nantz, M. H., Haddadin, M. J., Kurth, M. J. 2005, *J. Org. Chem.* **70**, 8468.
- Sui, Z., Guan, J., Ferro, M. P., McCoy, K., Walter, M. P., Murria, W. V., Singer, M., Steber, M., Ritchie, D. M., Argentieri, D. C. 2000, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 601.
- Supuran, C. T., Scossafava, A., 2000. *Eur. J. Med. Chem.* **35**, 867-874.
- Svete, J., Utilisation of chiral enamines and azomethine imines in the synthesis of functionalised pyrazoles, *Arkivoc*, **vii**, 35-36, 2006.

- Şener, A., 1991. *4-benzoil-1,5-difenil-pirazol-3- karboksilik asidin çeşitli Nükleoifillerle reaksiyonları* (Doktora tezi). Erciyes Üniv. Fen Bilim. Enst., Kayseri.
- Şener, A. ve Atalan, E., 1996. Synthesis of Some Derivatives of Furandion and Evaluation of their Microbial Activity. *Bull. Pure and Appl., Sci.* 15c, 2, 85-90.
- Şener, A, 1997. Some Novel Reactions of 4-Benzoyl-5-Phenyl-2,3-Furandione, *Bull. Pure. Apple. Sci. (Indian)*, **16** (1-2), 11-14.
- Şener, A., Kasımoğulları R., Şener M.K., Bildirici İ., Akçamur Y., 2002. Studies on the Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds With Hydrazines or Hydrazones: Synthesis and Reactions of 4-Benzoyl-1-(3-Nitrophenyl)-5-Phenyl-1H-Pyrazole-3-Carboxylic Acid, *J. Heterocycl. Chem.* **39**, 869-875.
- Şener, A., Bildirici, İ., 2004. Synthesis and some reactions of 4-benzoyl-5- phenyl-1-(2,4,6 trichloro phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, *Turkish Journal of Chemistry*, **28**, 149-156.
- Şener, A., 2004. One Step Synthesis and Some Reactions of 7-Hydrazino-3,4-Diphenyl-2H-Pyrazolo [3,4-d] Pyridazine. *Turkish Journal of Chemistry* **28**. 39-45.
- Şener, A., Genç, H., Tozlu, İ., Şener, M. K., 2004. Studies on the reactions of 4-ethoxycarbonyl-5-phenyl-1-2-3-dihydro-2,3-furandione with some NH nucleophiles. *Turkish Journal of Chemistry*, **28** (5) 659-665
- Şener, A., Bildirici, I., Genç, H., Mengeş, N., Eskinoba, S., 2008. One step synthesis of some 2,5,6-trisubstituted-1,3-dioxin-4-ones. *Turkish Journal of Chemistry*, **32**(1):19-24,
- Tanitime, A., Oyamada, Y., Ofuji, K., Fujimoto, M., Suzuki, K., Ueda, T., Terauchi, H., Kawasaki, M., Nagai, K., Wachie, M. ve Yamagishib, J., 2004. Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ringl, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 5515– 5524.
- Terrett, N. K., Bell, A.S., Brown, D, Ellis, P., 1996, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6**, 1819.
- Van Herk, T., Brussee, J., Van den Nieuwendijk, A. M. C. H., Van der Klein, P. A. M.,Ijzerman, A. P., Stannek, C., Burmeister, A., Lorenzen, A. J. 2003. *J. Med. Chem.*, **46**, 3945.
- Varano, F., Catarzi, D., Colotta, V., Filacchioni, G., Galli, A., Costalgi, C., Carla, V. 2002, *J. Med. Chem.* **45**, 1035.

- Varvounis, G., Fiamegos, Y., Pilidis, G., 2001 *Adv. Heterocycl. Chem.*, **80**, 73–156.
- Varvounis, G., Fiamegos, Y., Pilidis, G. 2004, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **87**, 141–272.
- Varvounis, G., Fiamegos, Y., Pilidis, G. 2008, *Adv. Heterocycl. Chem.* **95**, 27–141.
- Vicentini, C. B., Romagnoli, C., Andreotti, E., Mares, D. J., 2007, *Agric. Food Chem.* **55**, 10331.
- Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Satheesh, G., Lakshmi, P. N., Kumar, S. K., Kunwar, A. C. 2004, *Tetrahedron Lett.* **45**, 8587.
- Yang, L., Okuda, F., Kobayashi, K., Nozaki, K., Tanabe, Y., Ishii, Y., Haga, M., 2008, *Inorg. Chem.* **47**, 7154.
- Yavari, I., Khalili, G., Mirzaei, A. 2010, *Helv. Chim. Acta*, **93**, 277.
- Ye, C., Gard, G. L., Winter, R. W., Syvret, R. G., Twamley, B., Shreeve, J. M., 2007, *Org. Lett.* **9**, 3841.
- Yet, L. 2008, **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**; Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, U.K., Vol. 4, p 1.
- Yıldırım, İ., ve Korkusuz, E., 2010, Reactions of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid chloride with various hydroxylamines and carbazates, *Turk J. Chem.*, **34**, 859-867.
- Xia, Y., Fan, C. D., Zhao, B. X., Zhao, J., Shin, D. S., Miao, J. Y., 2008, *Eur. J. Med. Chem.* **43**, 2347-53.
- Xie, F., Cheng, G. ve Hu, Y., 2006. Three-Component, One-Pot Reaction for the Combinatorial Synthesis of 1,3,4-Substituted Pyrazoles, *J. Comb. Chem.*, **8**, 286-288.
- Wang, Z.-X., Qin, H.-L., 2004, *Green Chem.*, **6**, 90.
- Wang, D.-J., Fan, L., Zheng, C.-Y., Fang, Z.-D., 2010, *J. Fluorine Chem.* **131**, 584.
- Warshakoon, N. C., Wu, S., Boyer, A., Kawamoto, R., Renock, S., Xu, K., Pokross, M., Evdokimov, A. G., Zhou, S., Winter, C., Walter, R., Mekel, M. 2006, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 5687-93.
- Weast, R.C., 1980 *CRC Handbook of Chem. And Phys.*, 60th Edition, 246-277s.
- Wentrup, C., Winter, H.W., Gross, G., Netsch, K.P., Kollenz, G., Ott, W. Und Biedermann, A.G., 1984. Acyl and Thioacyl Ketenes. *Angewandte Chemie.*, Vol. **23**, No: **10**, 800-802.

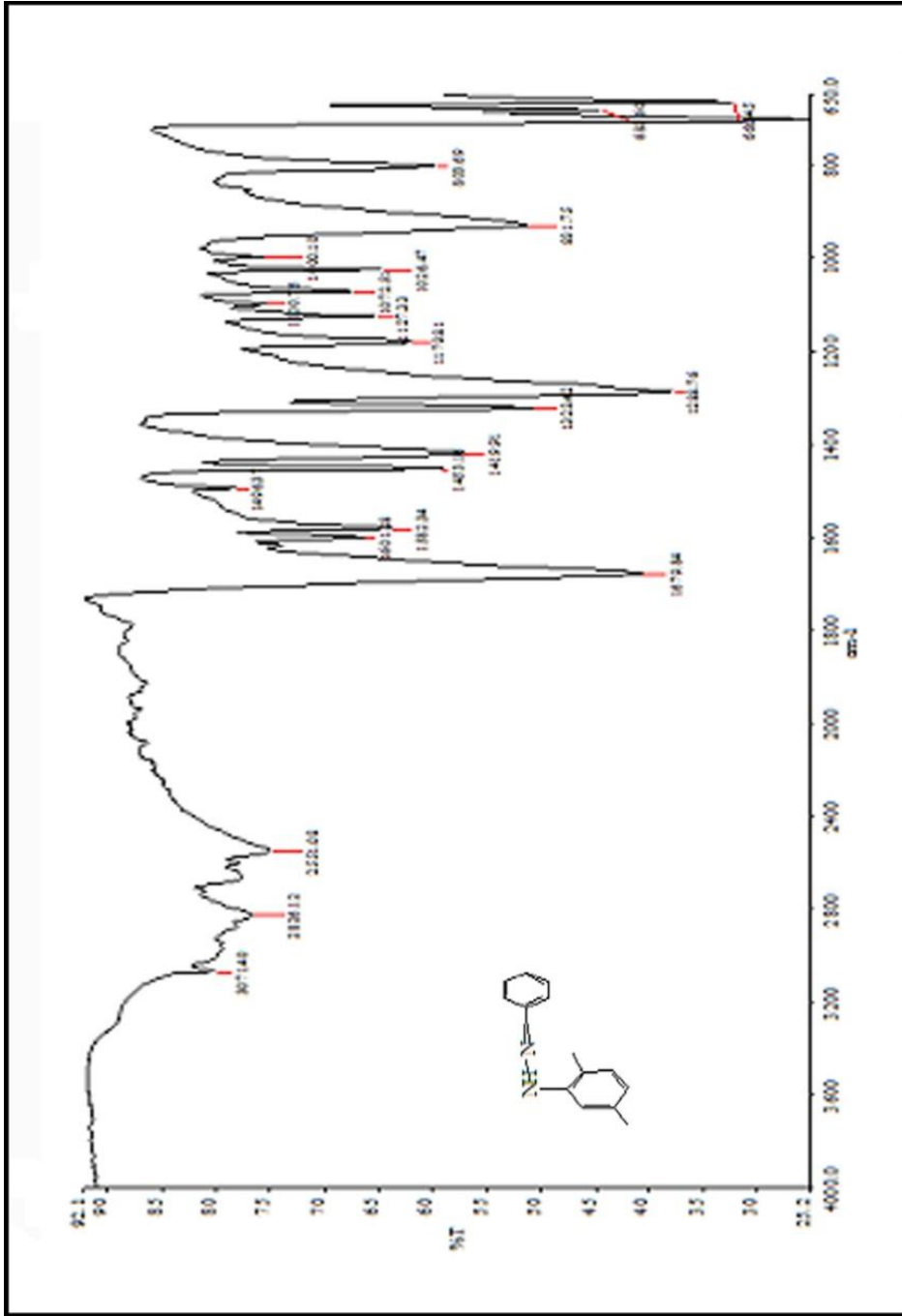
- Wentrup, C. and Kollenz, G., 1985. ^{13}C and ^{17}O -labeling Studies of Novel Rearrangements with Dioxoheterocycles. *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled compounds*, 515-516.
- Wiesener, K., Beckert, R. Mayer, R., 1987, Oxalylchlorid und dessen Aquivalente als C_2 Synthesebausteine für Heterocyclen, wiss. *Z. Techn. Uni. Dresden*, **36**, 87-96.
- Wiley, R. H.; Wiley, P. 1964. *Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives*, John Wiley and Sons, New York.
- Wiley, R. H. Behr, L. C., Fusco, R., Jarboe, C. H., 1967, *The Chemistry of Heterocyclic Chemistry: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, Interscience Publishers: John Wiley & Sons, pp 3-20.
- Williams, D. H., Fleming, J., 1975. Spektroskopische Methoden zur Struktur Aufklärung, stuttgart. 45-79s.
- Willy, B., Muller, T. J. J. 2008, *Eur. J. Org. Chem.* 4157.
- Wu, L., Shi, M., 2010, *J. Org. Chem.* **75**, 2296.
- Wyatt, P. G., Woodhead, A. J., Berdini, V., Boulstridge, J. A., Carr, M. G., Cross, D. M., Davis, D. J., Devine, L. A., Early, T. R., Feltell, R. E., Lewis, E. J., MsMenamin, R. L., Navarro, E. F., O'Brien, M. A., O'Reilly, M., Reule, M., Saxty, G., Seavers, L. A., Smith, D.-M., Squires, M., Trewartha, G., Walker, M. T., Woolford, A.J.-A. 2008, *J. Med. Chem.* **51**, 4986.
- Zeeh, B., 1968. Struktur der [2+1] addukte von arylisocyaniden an Furandion. *Chem. Ber.*, **101**, 1753.
- Zeeh, B., 1969. Struktur der [2+1] Addukte von Alkylisocyaniden an Furandion. *Chem. Ber.*, **102**, 678.
- Zhu, G. D., Gong, J., Gandhi, V. B., Woods, K., Luo, Y., Liu, X., Guan, R., Klinghofer, V., Johnson, E. F., Stoll, V. S., Mamo, M., Li, Q., Rosenberg, S. H., Giranda, V. L., 2007, *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 2441-47.
- Ziegler, E., Eder, M., Beleggratis, C., Prewedourakis, E., 1967. Reaktionen von Furandion mit o-nucleophilen. *Monats. Chem.*, **98**, 2249-2251.
- Ziegler, E., Kollenz, G., Igel, H., 1971a. Cycloadditionen nach Thermolyse Furandionen. *Monats. Chem.* **102**, 1769.

Ziegler, E., Kollenz, G., Kriwetz, G., Ott, W., 1971b. Reaktionen von Furandion mit Aldehyden and Ketonen. *Liebigs Ann. Chem.*, 1751-1757

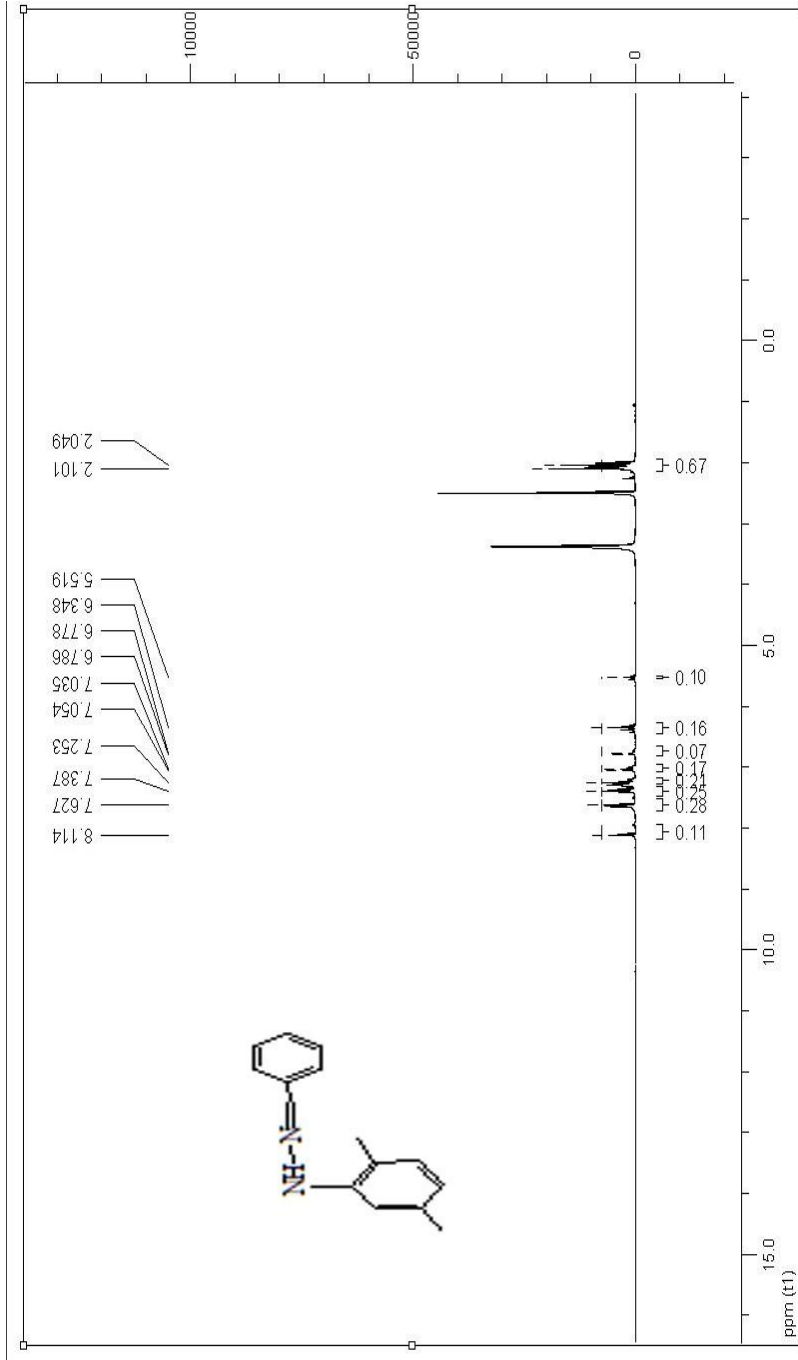
Ziegler, E., Kollenz, G., Ott, W., 1973. Reaktionen von Furandion mit Schiffshen Basen. *Synthesis*, **11**, 679-680

EKLER

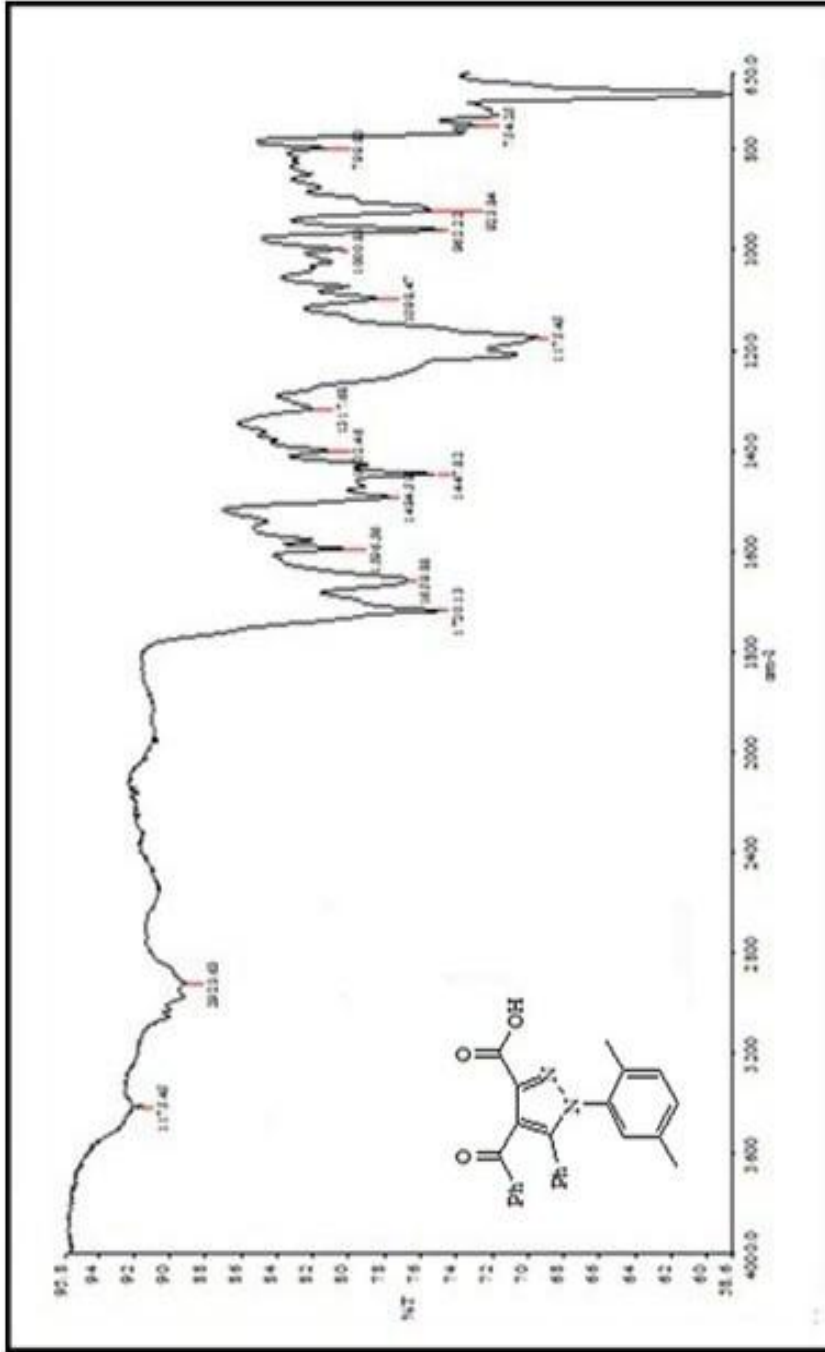
Ek 1. Spektrumlar



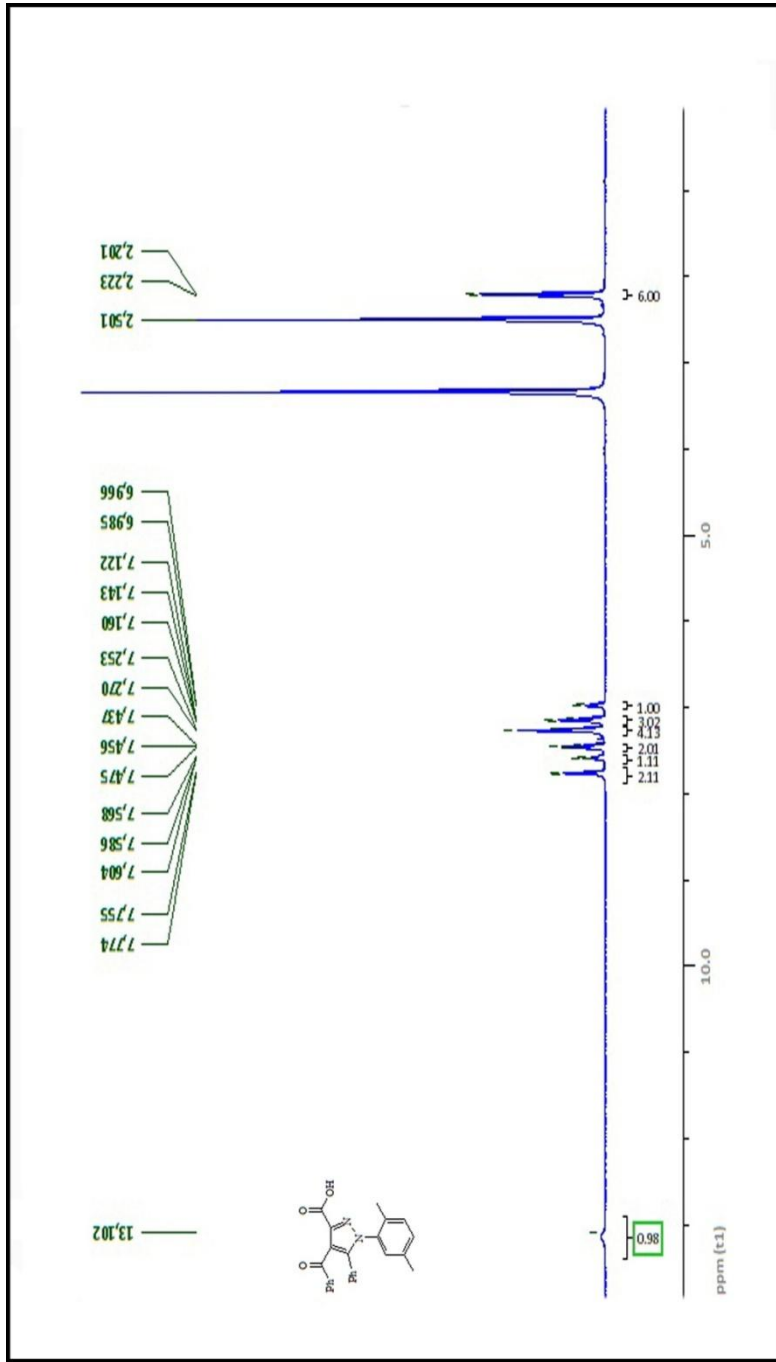
Şekil 1. 269 nolu bileşiğin IR Spektrumu

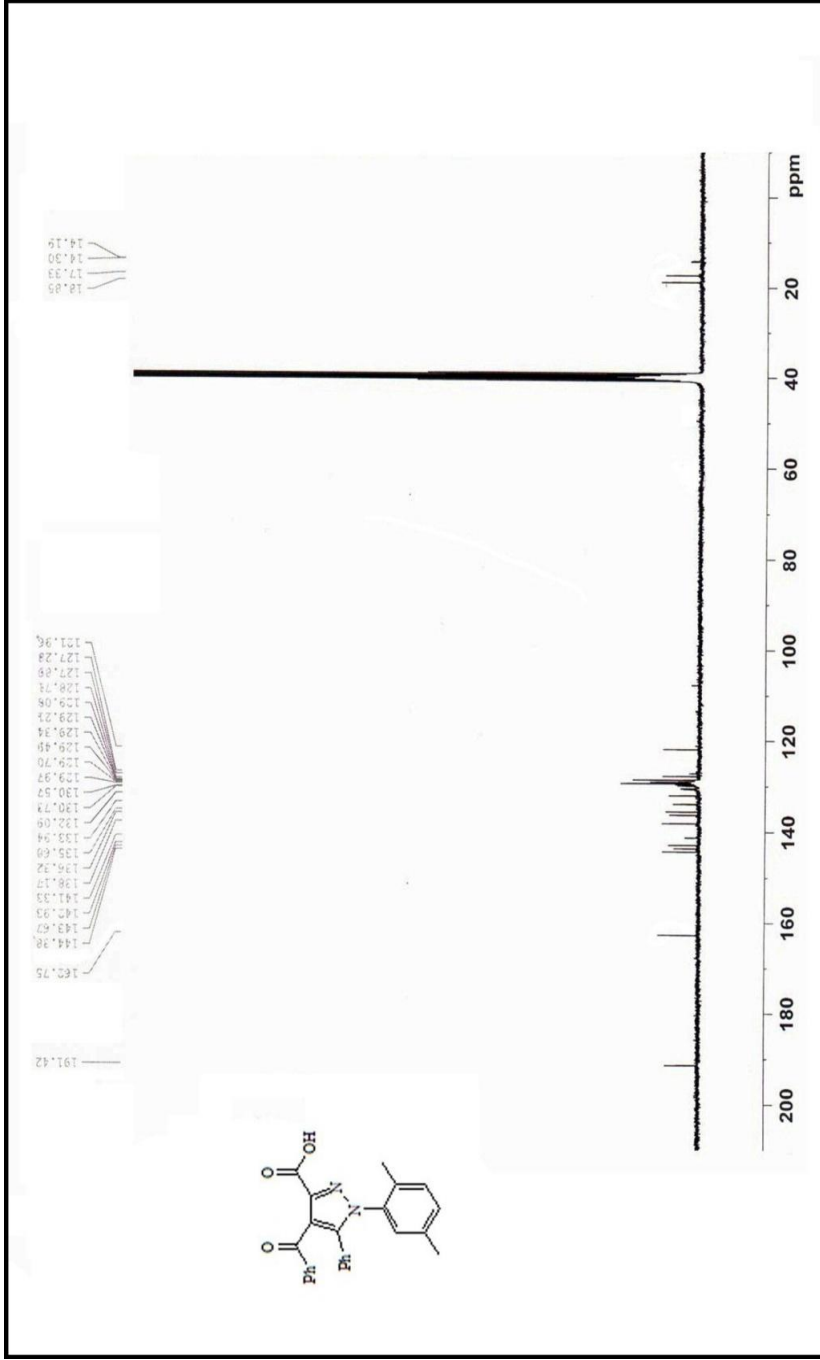


Şekil 2. 269 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

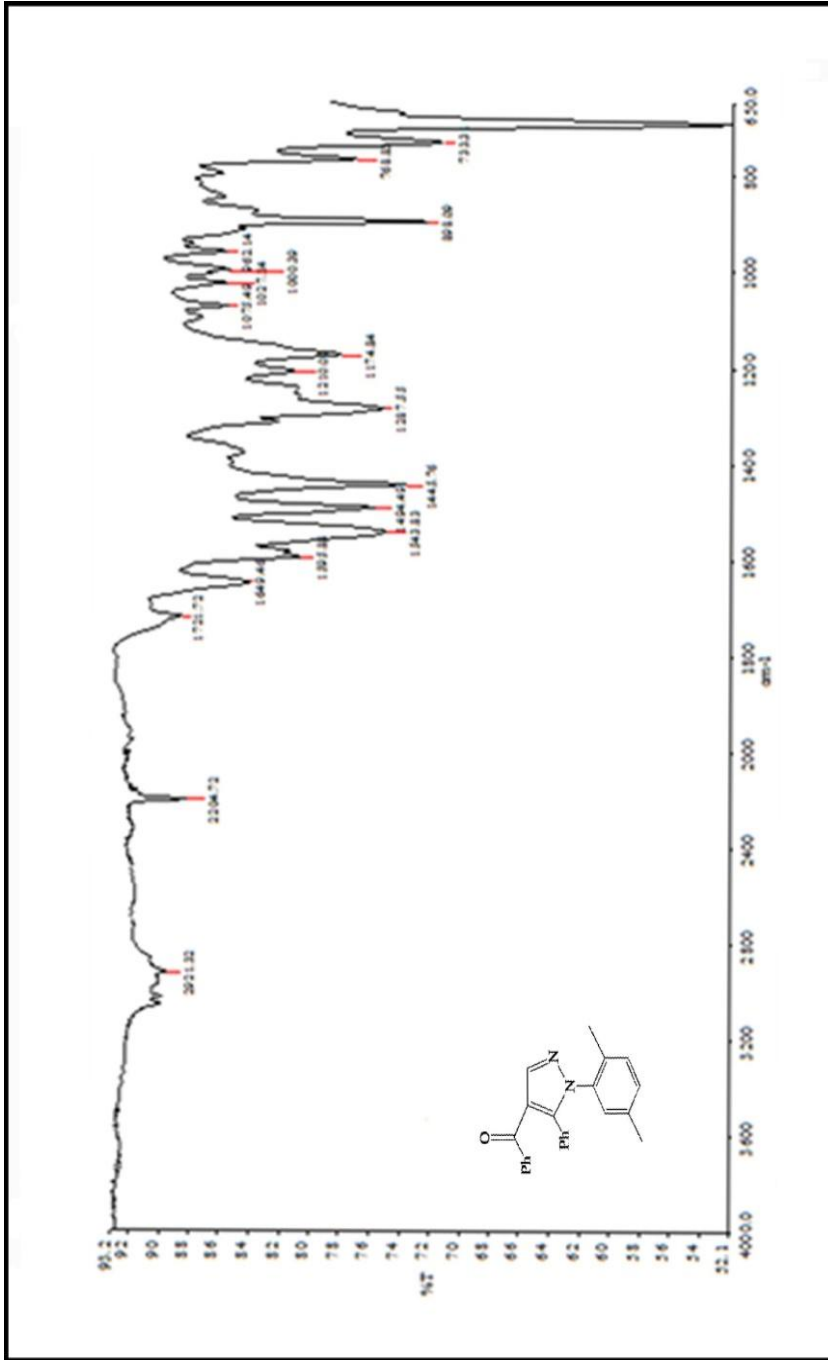


Şekil 3. 270 nolu bileşiğin IR Spektrumu

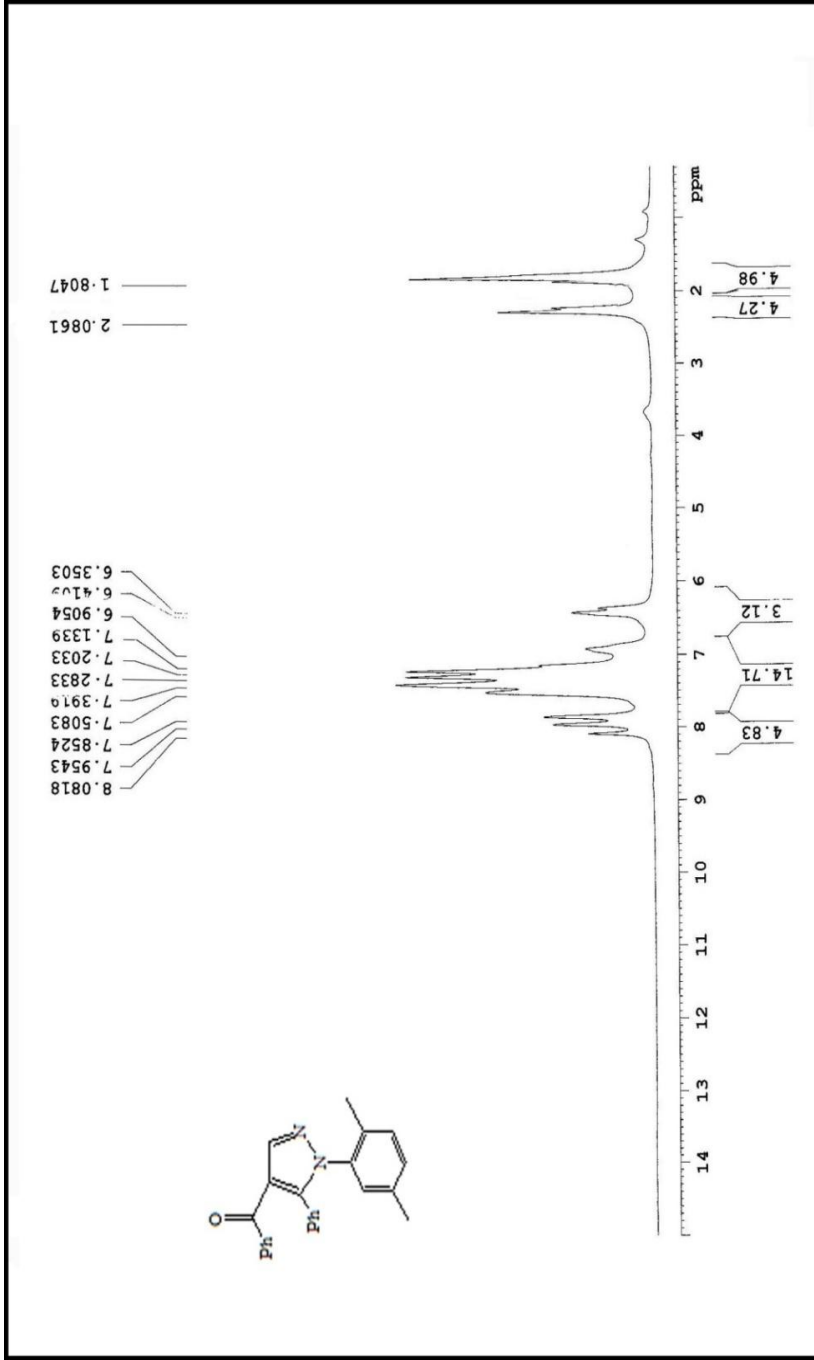
Şekil 4. 270 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



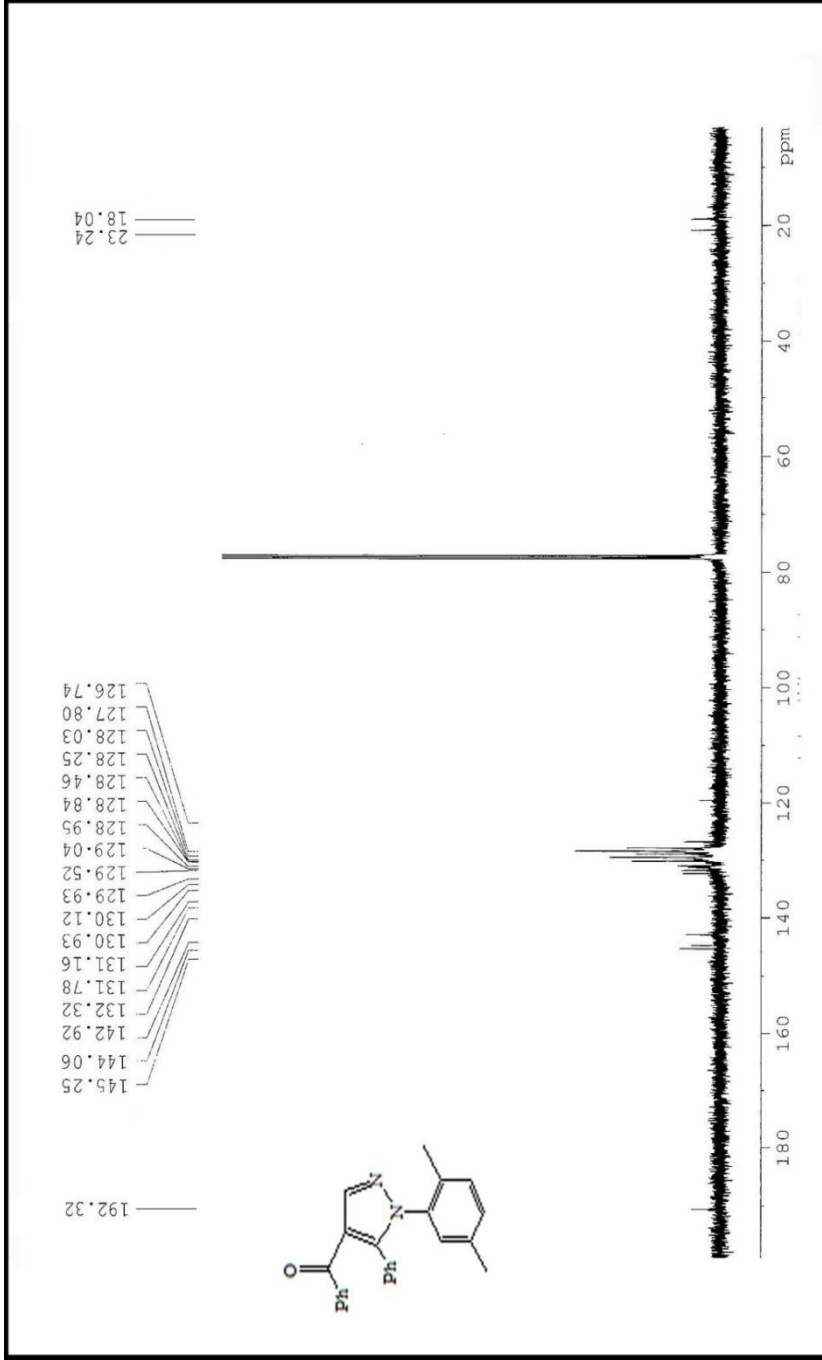
Şekil 5. 270 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



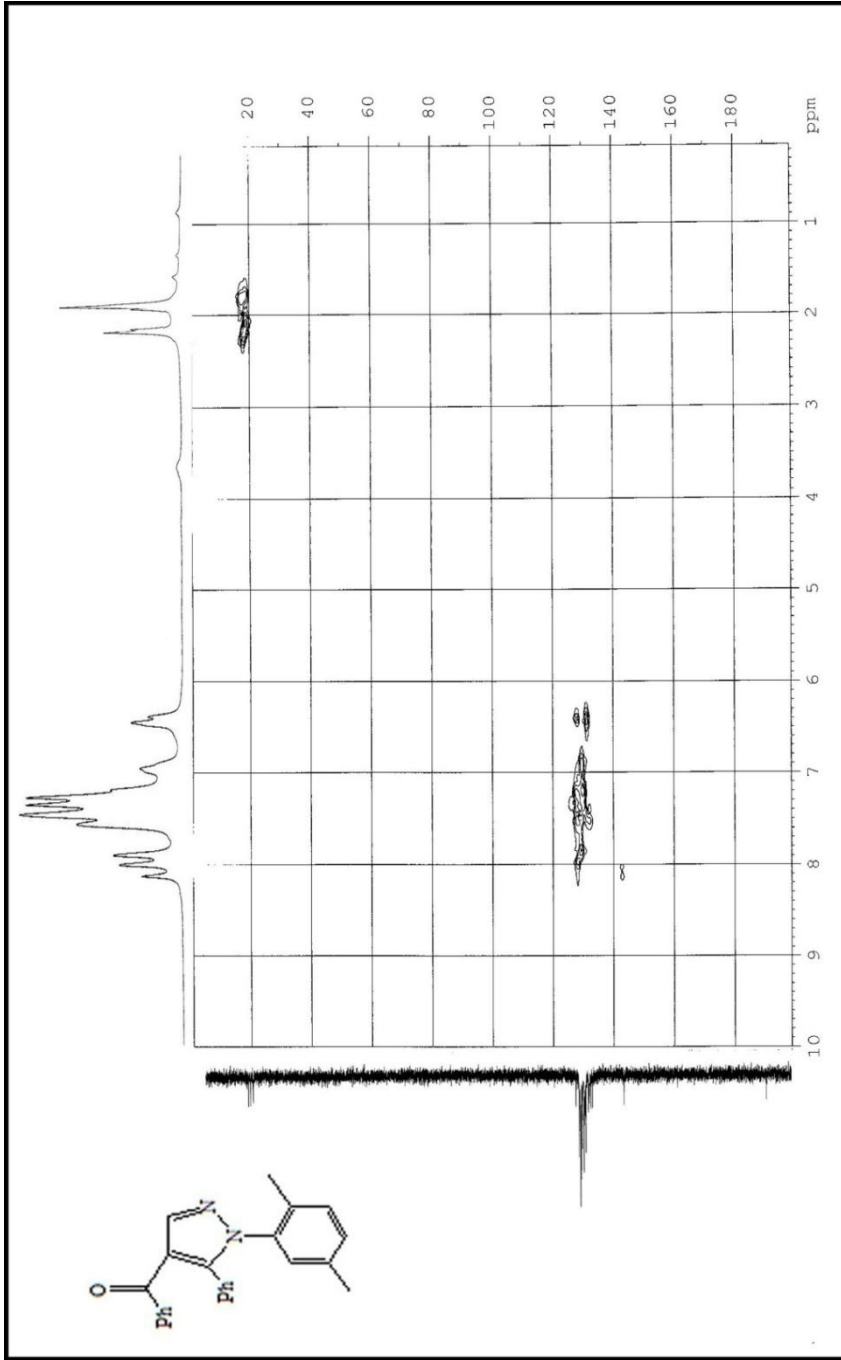
Şekil 6. 271 nolu bileşiğin IR Spektrumu



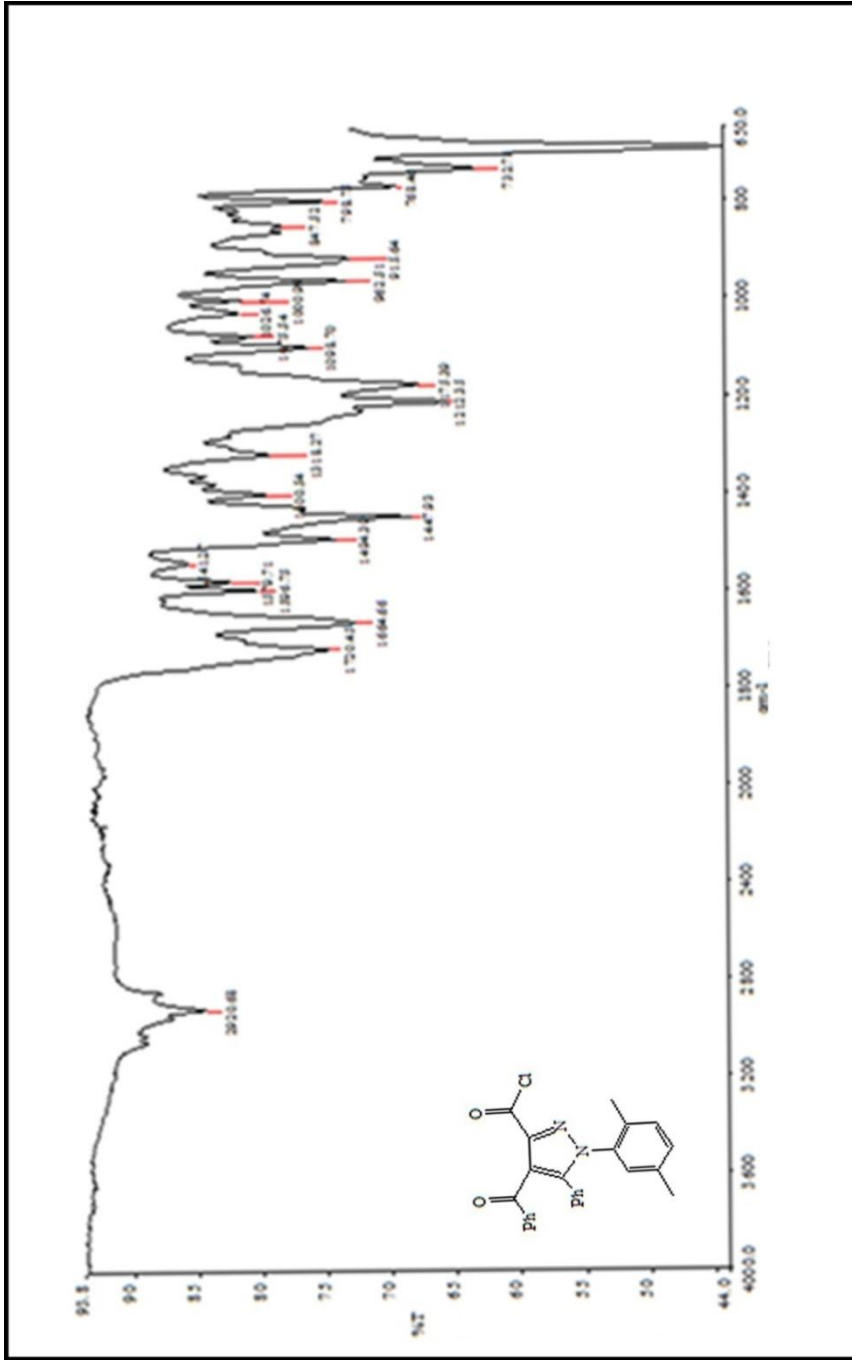
Şekil 7. 271 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



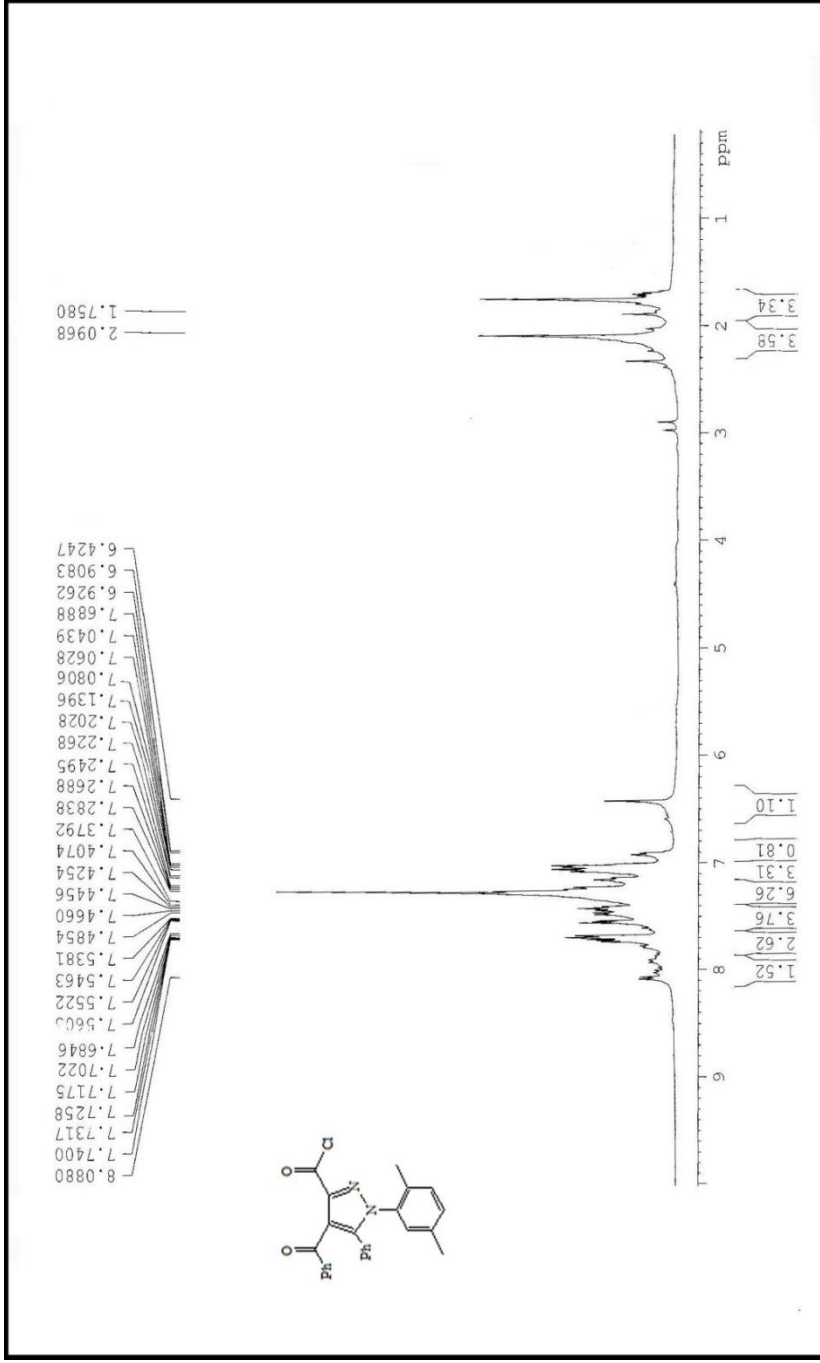
Şekil 8. 271 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



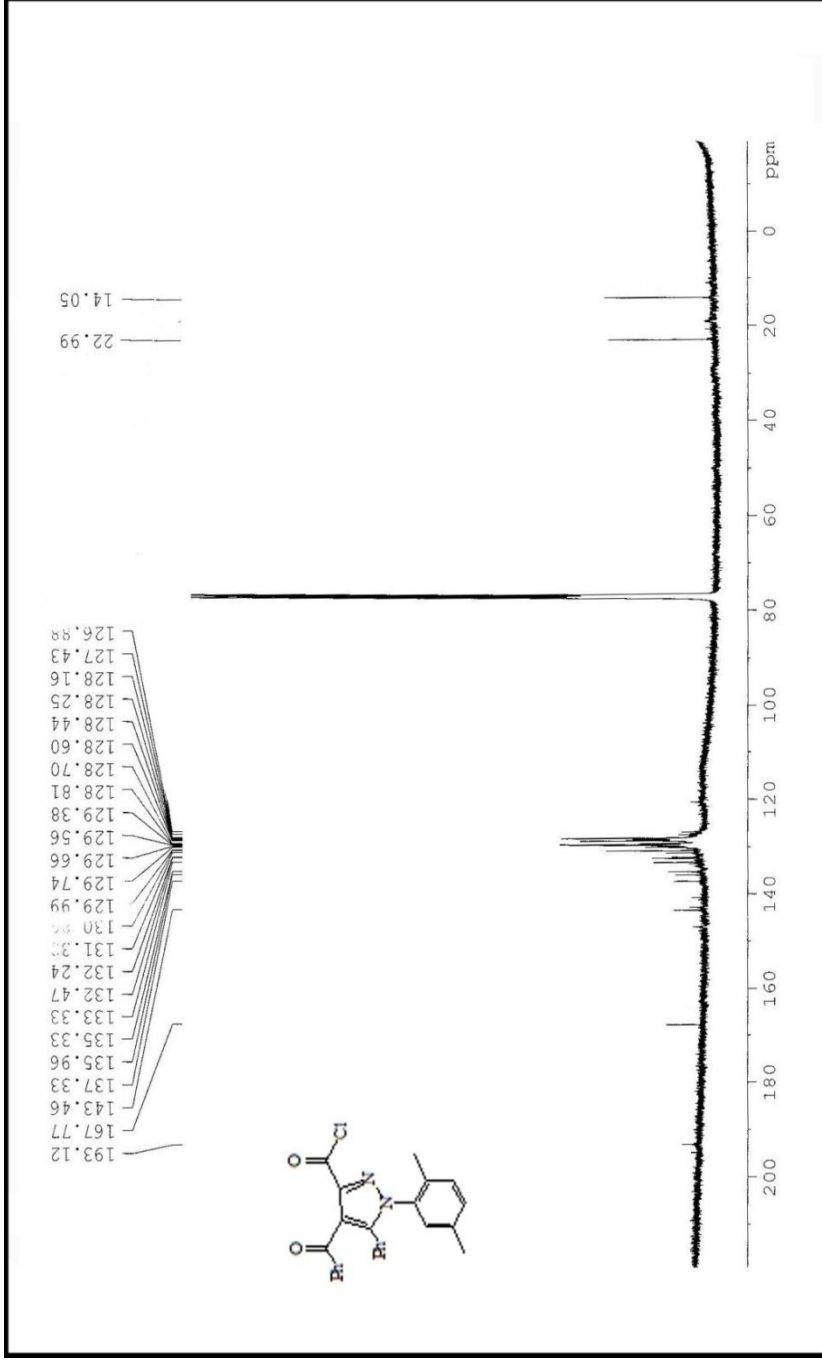
Şekil 9. 271 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu (CDCl₃)



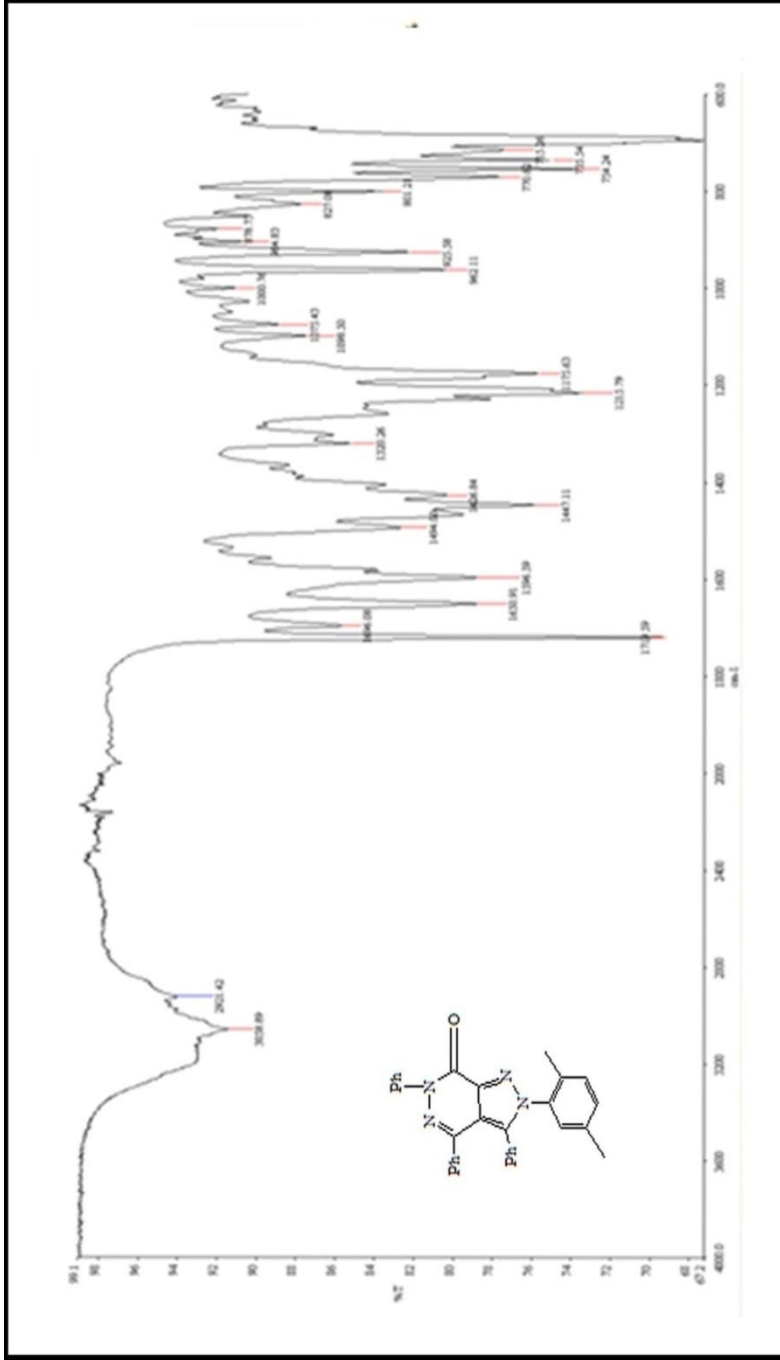
Şekil 10. 272 nolu bileşiğin IR Spektrumu



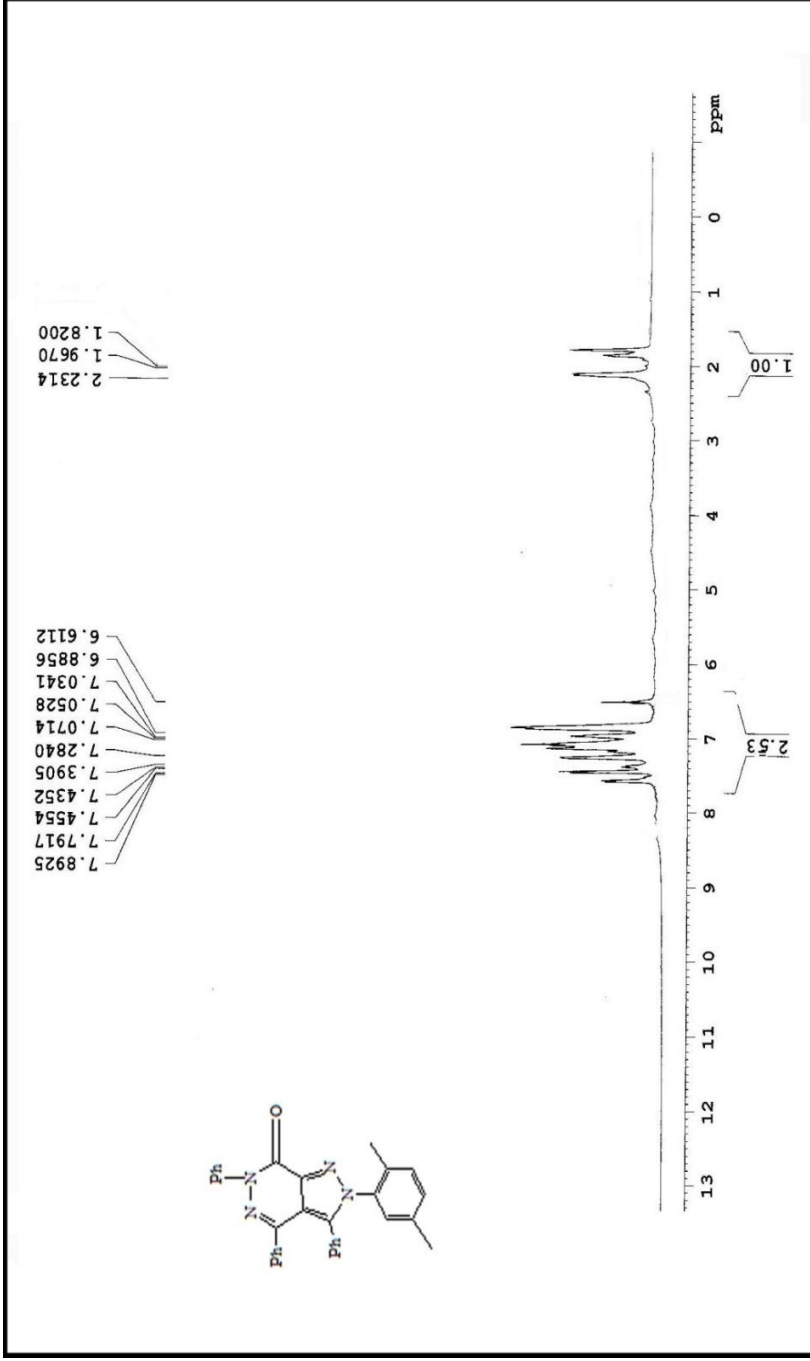
Şekil 11. 272 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



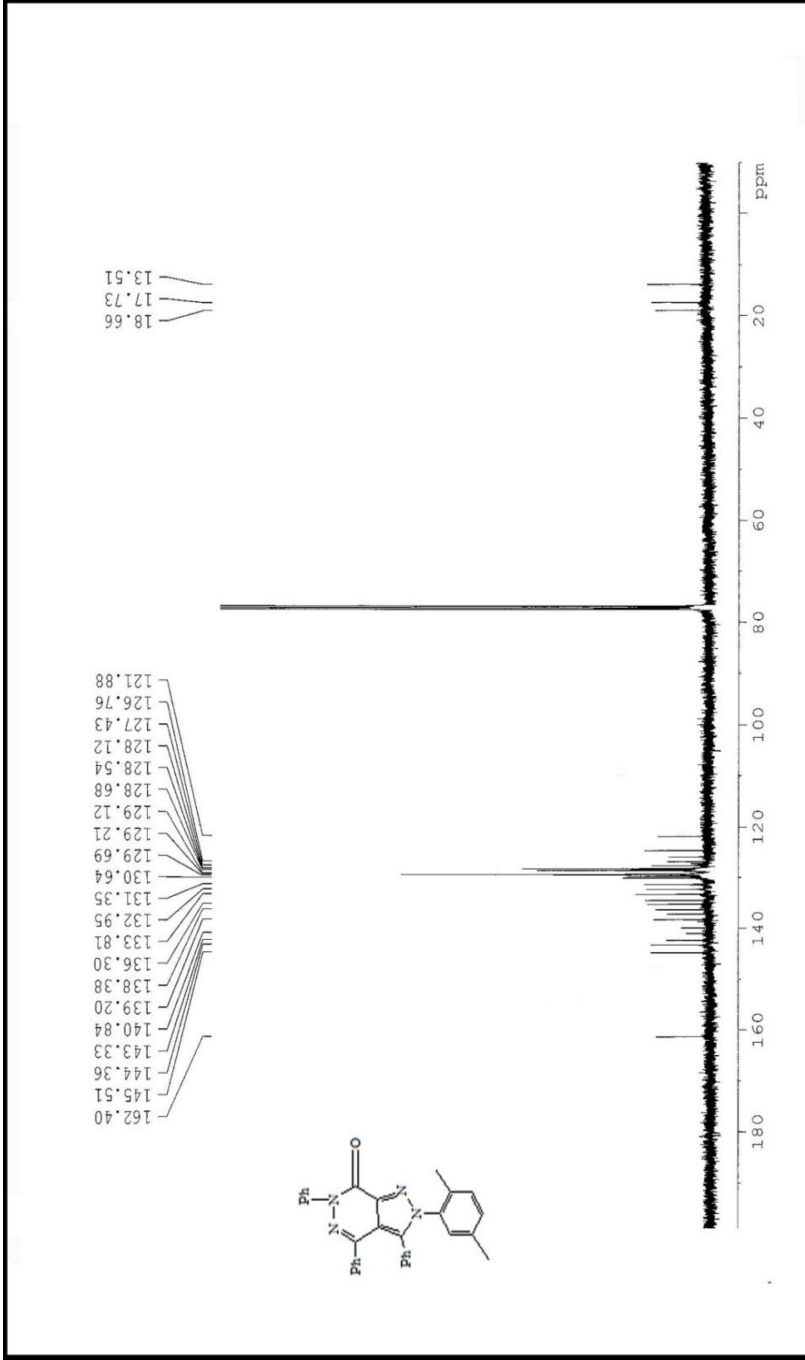
Şekil 12. 272 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



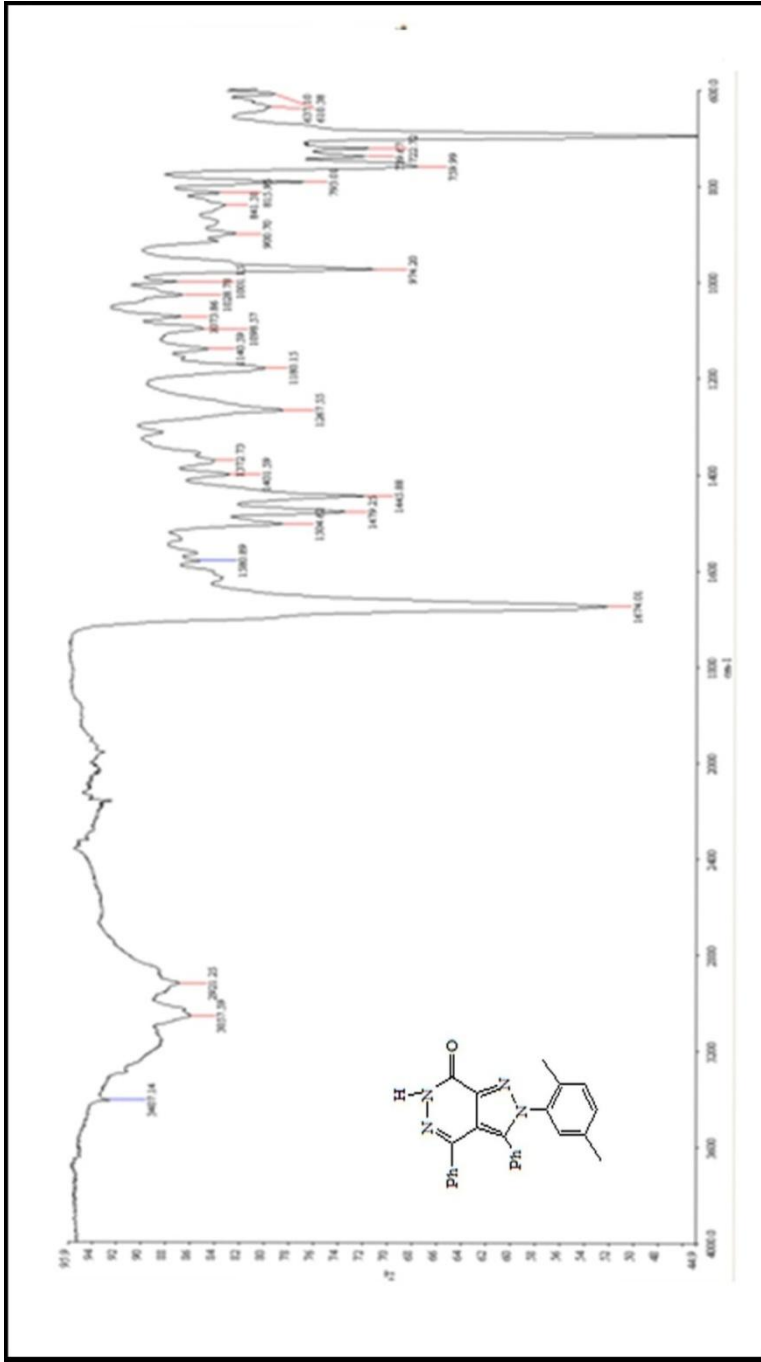
Şekil 13. 273 nolu bileşiğin IR Spektrumu



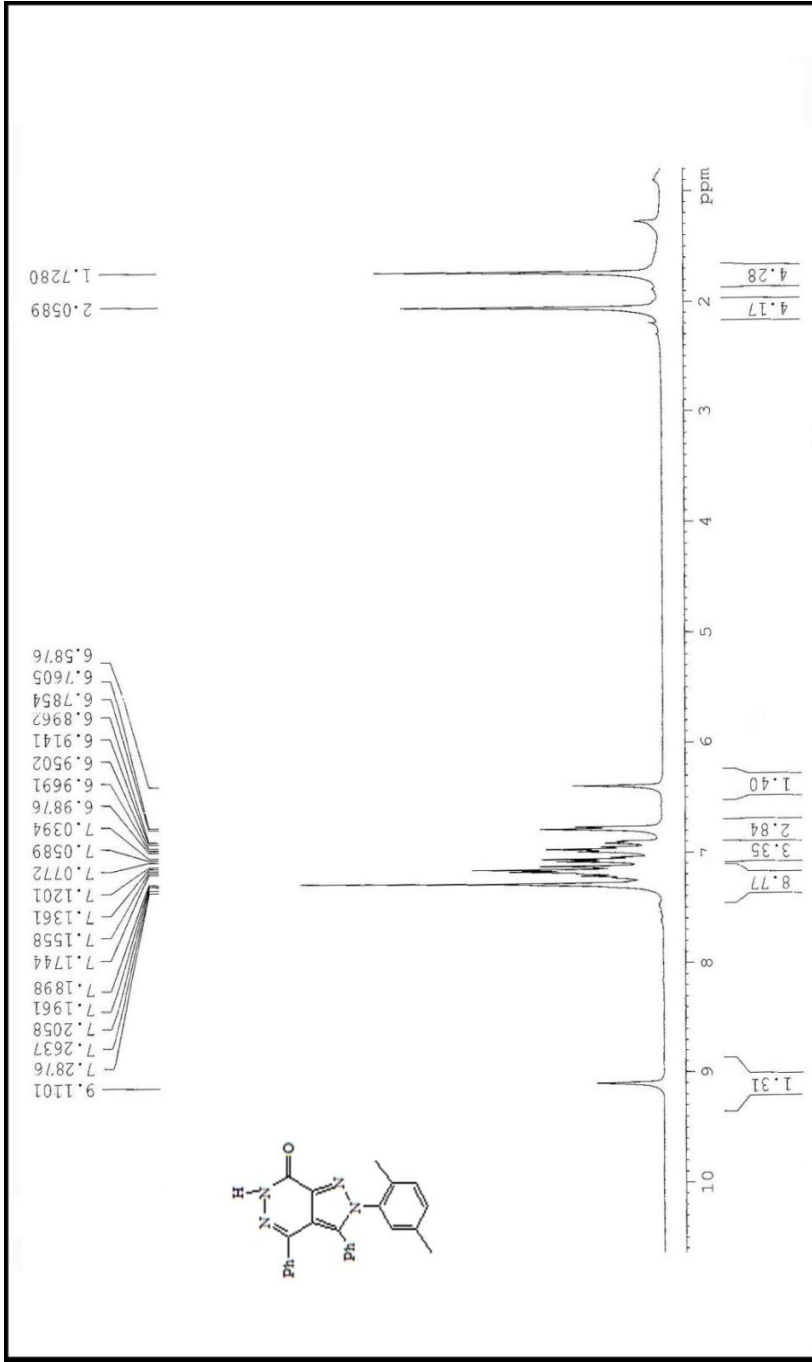
Şekil 14. 273 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



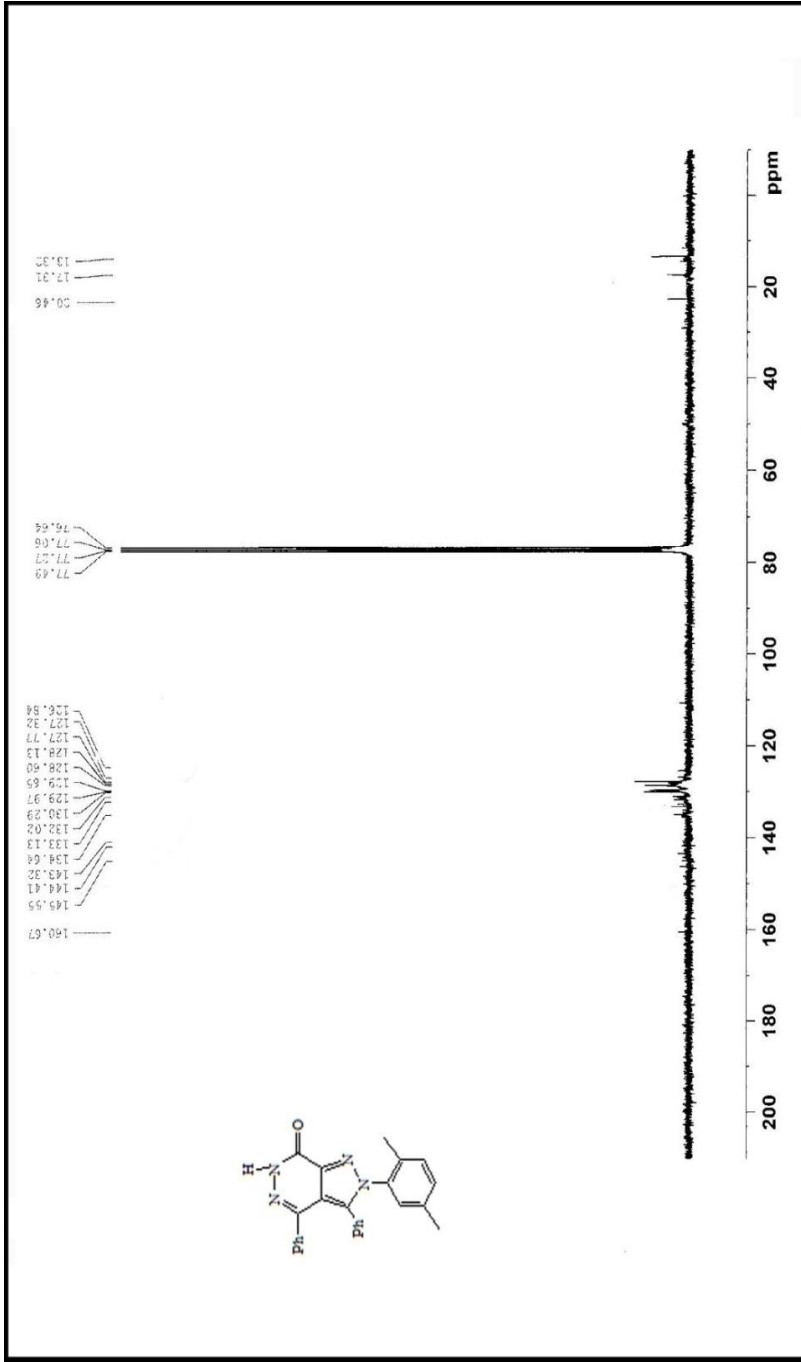
Şekil 15. 273 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



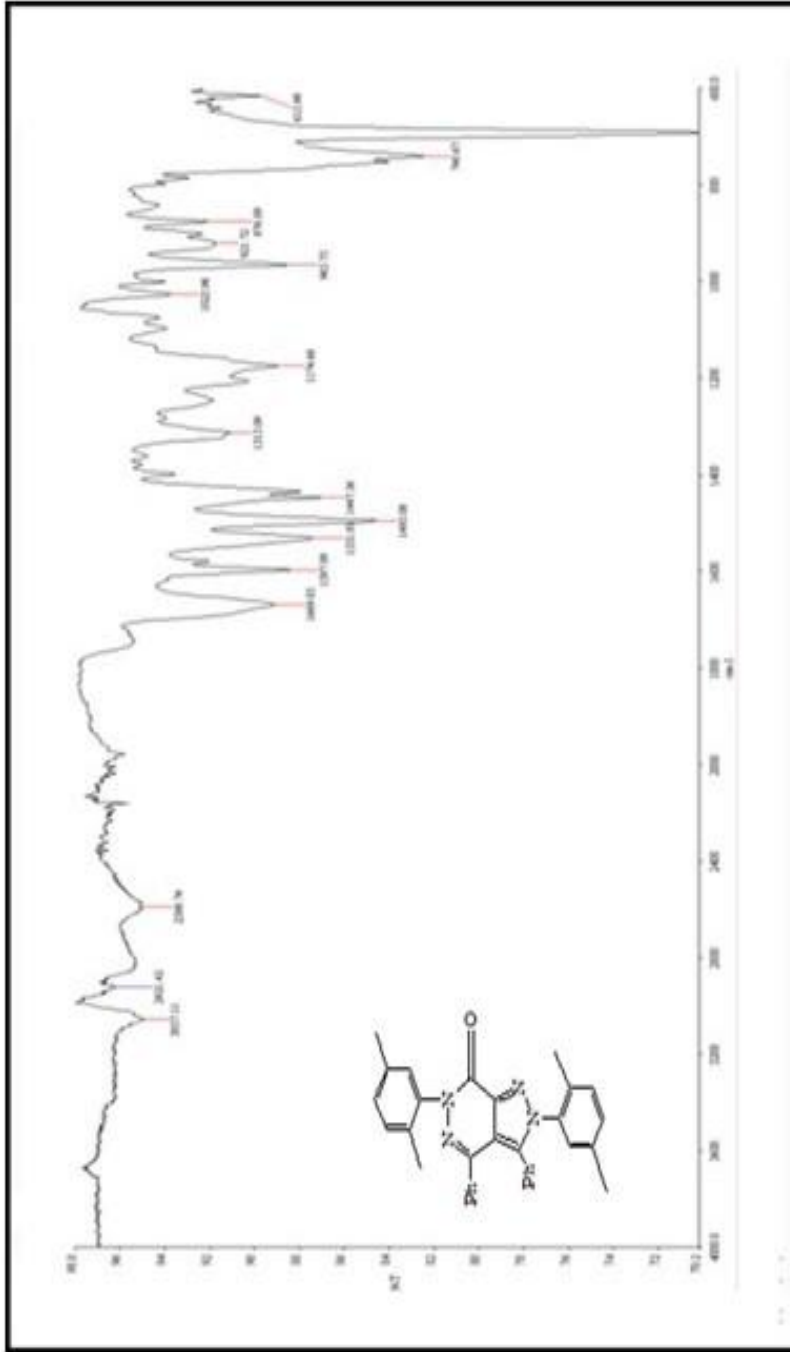
Şekil 16. 274 nolu bileşiğin IR Spektrumu



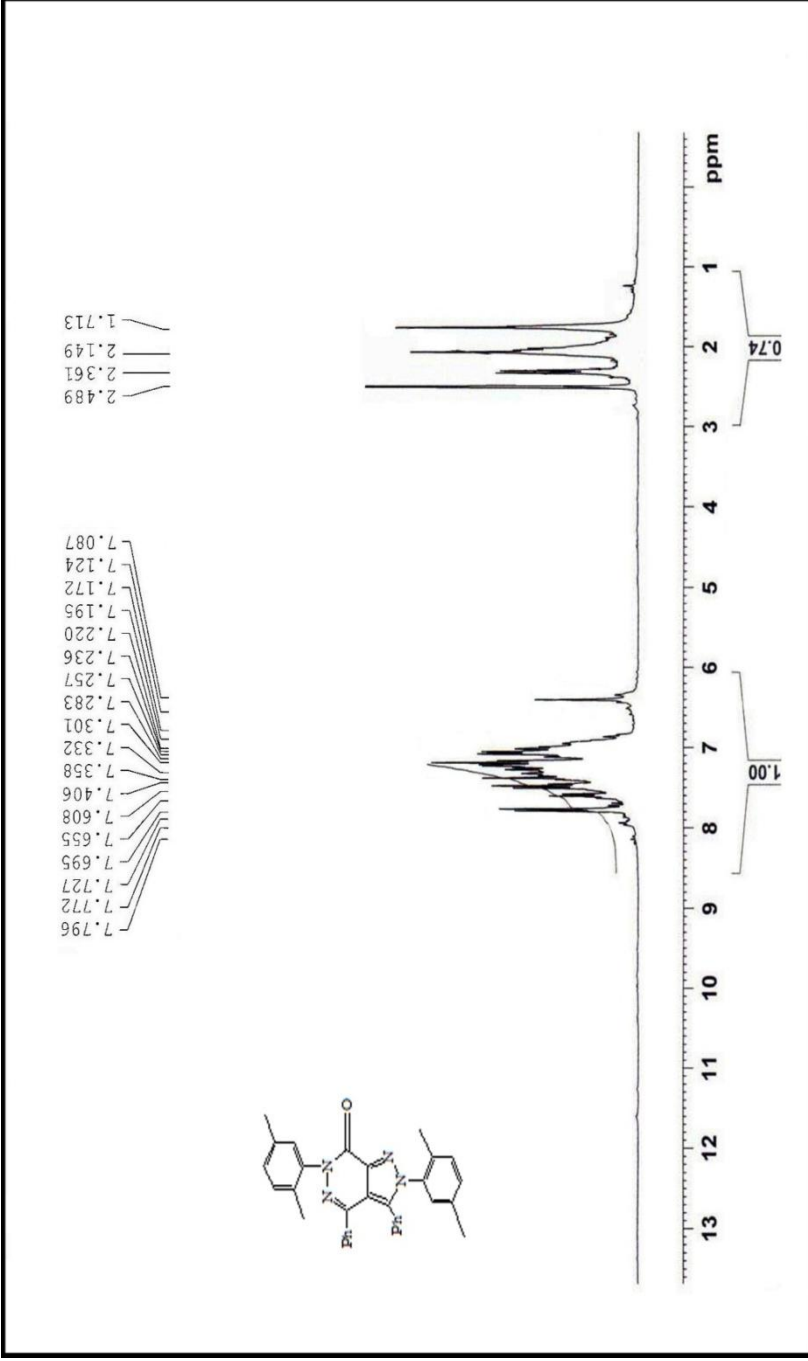
Şekil 17. 274 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



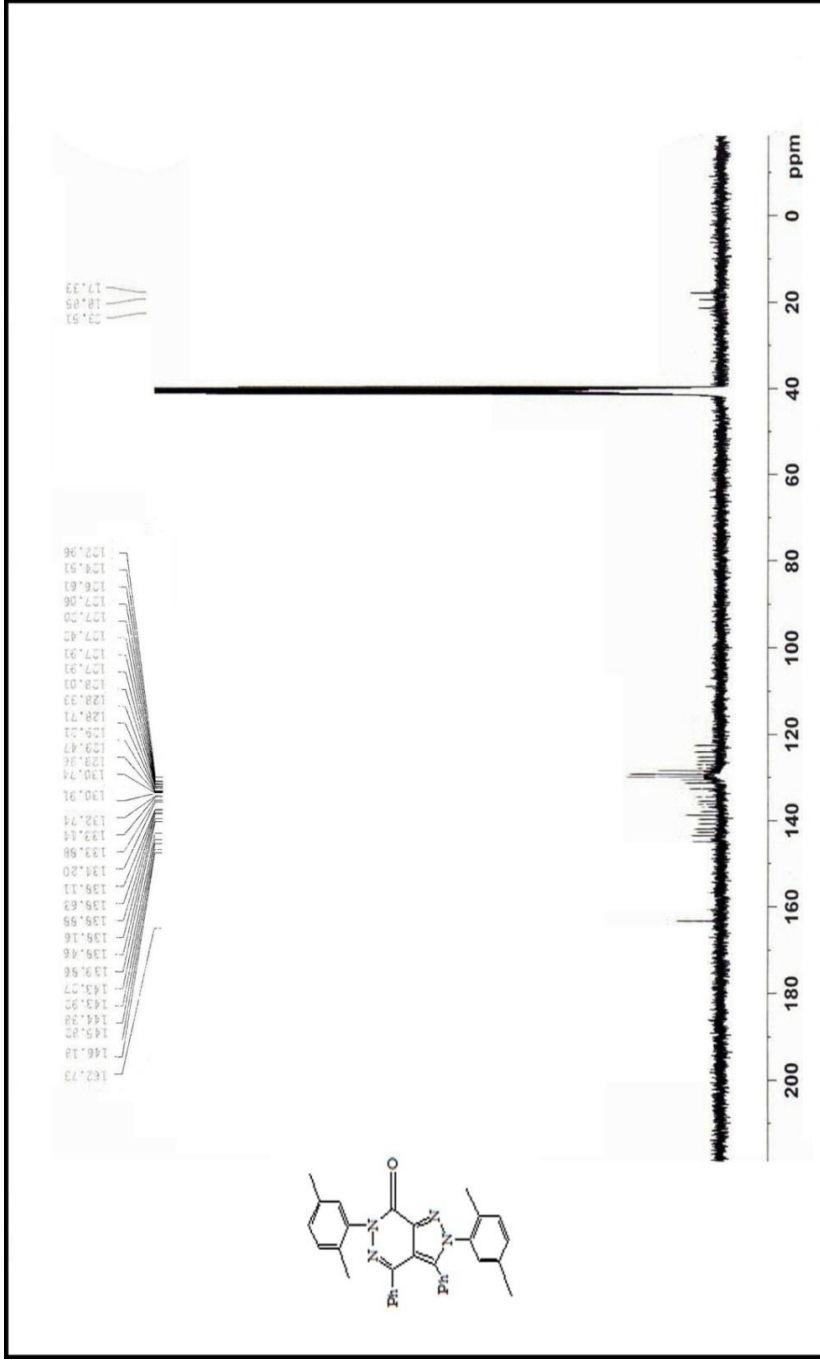
Şekil 18. 274 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



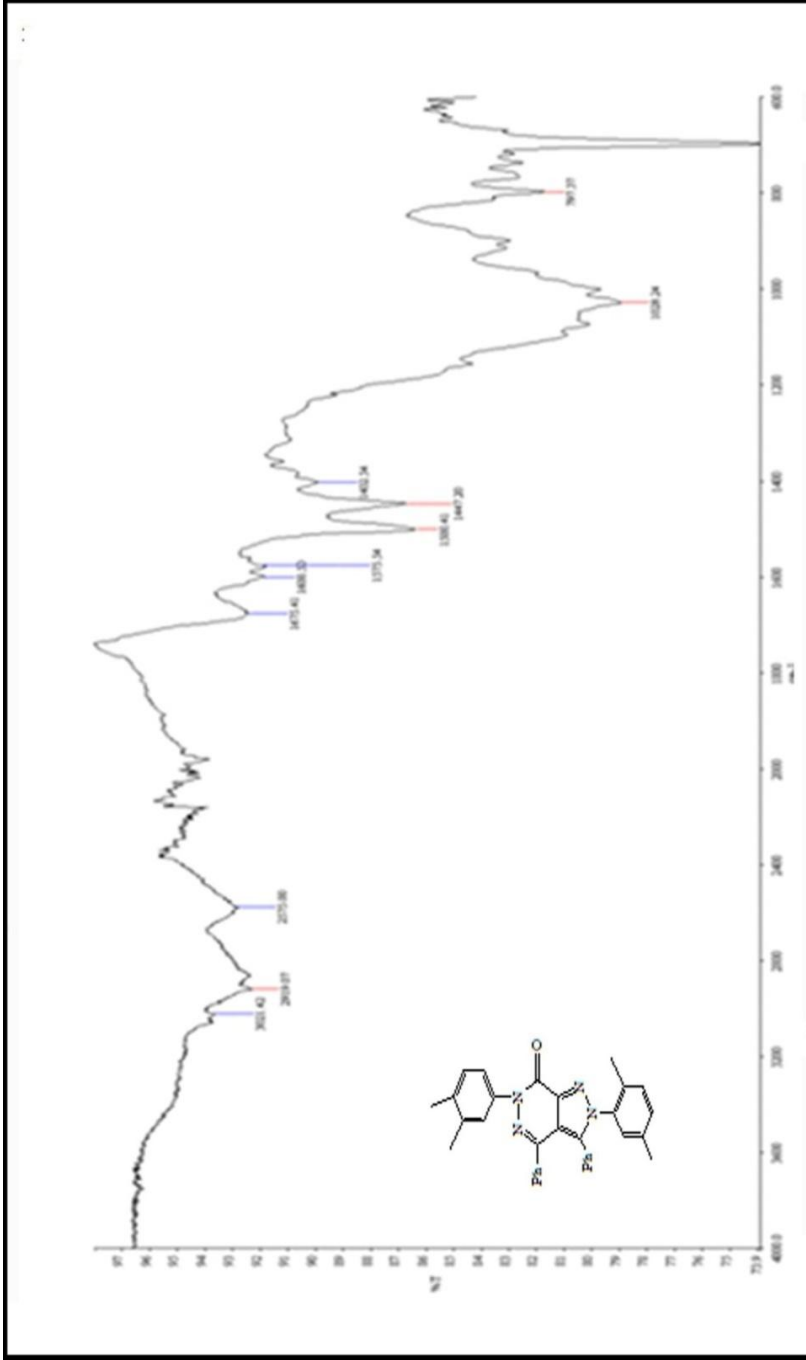
Şekil 19. 275 nolu bileşiğin IR Spektrumu



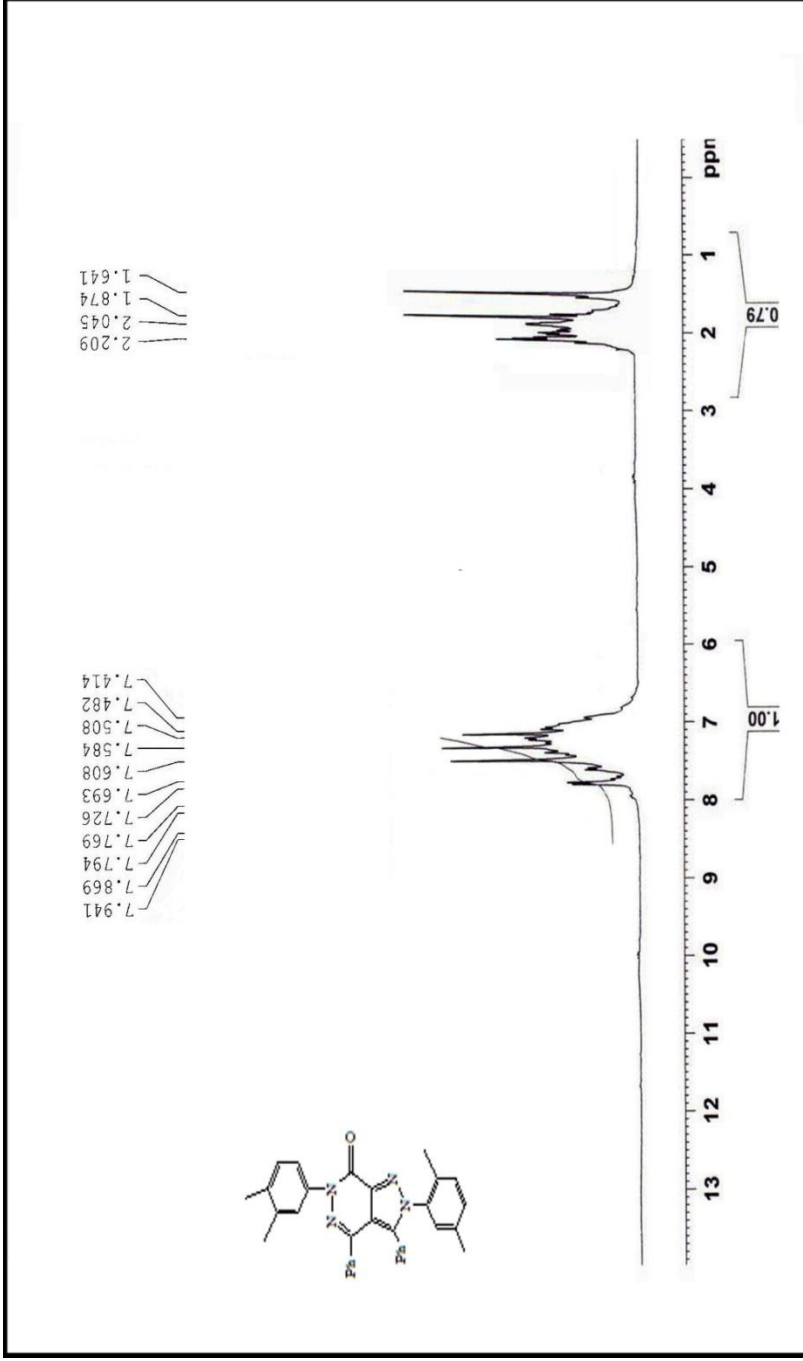
Şekil 20. 275 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



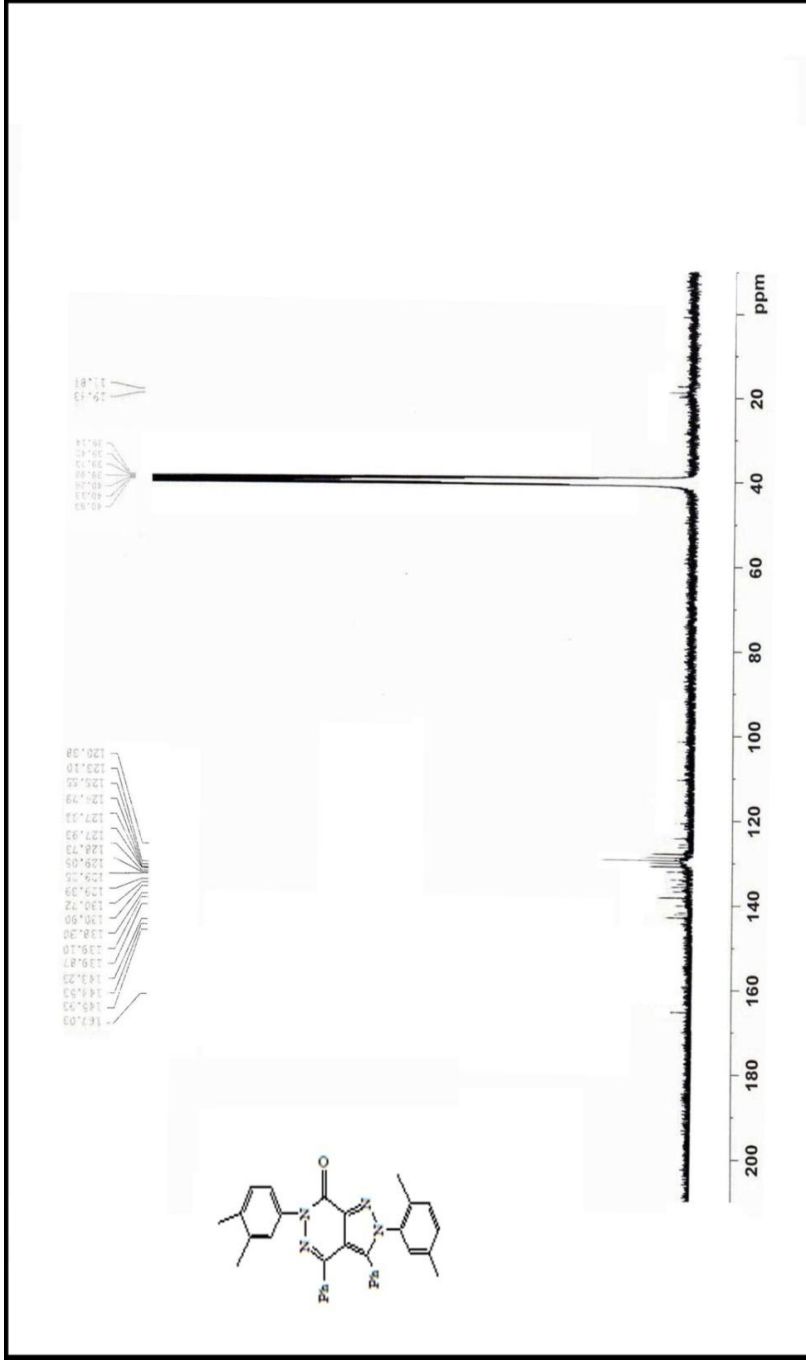
Şekil 21. 275 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



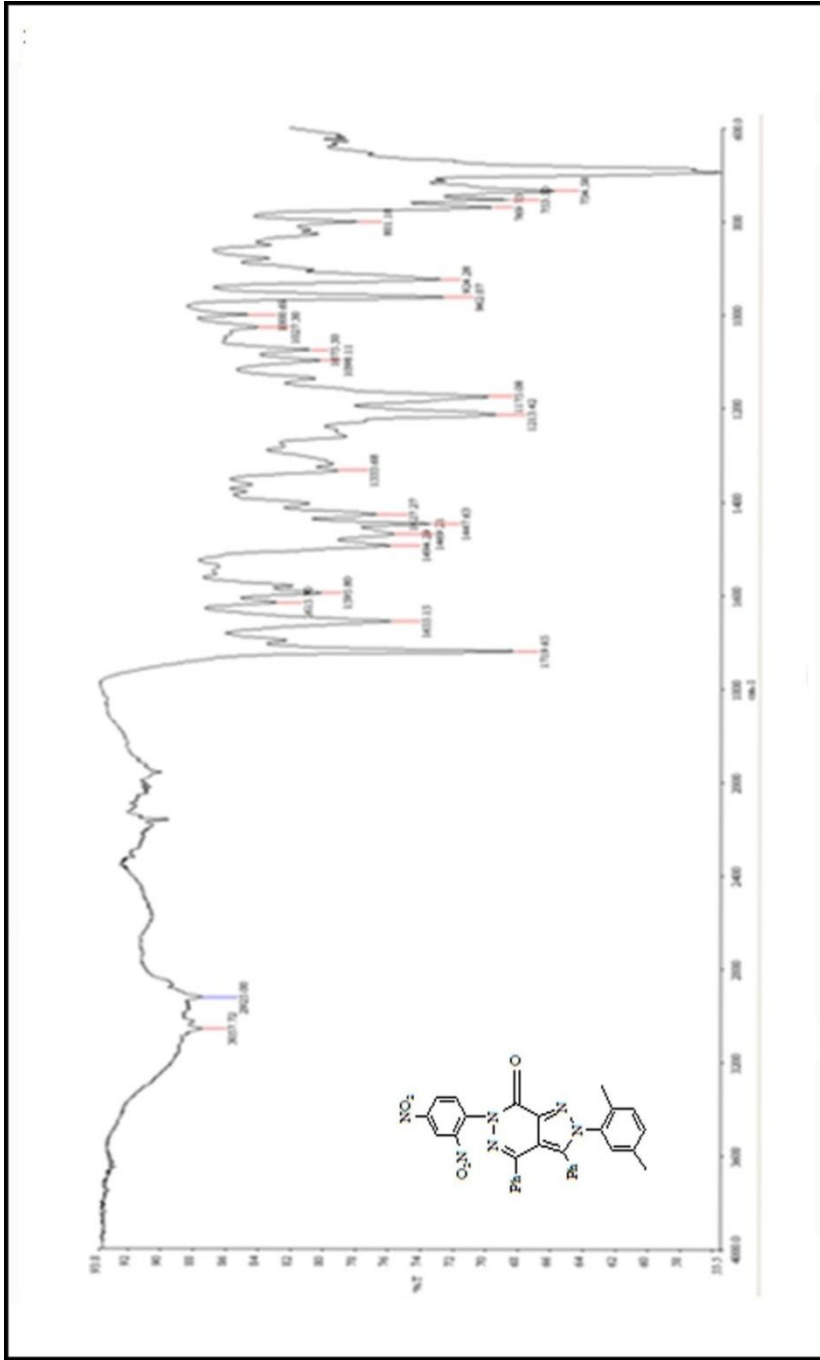
Şekil 22. 276 nolu bileşiğin IR Spektrumu



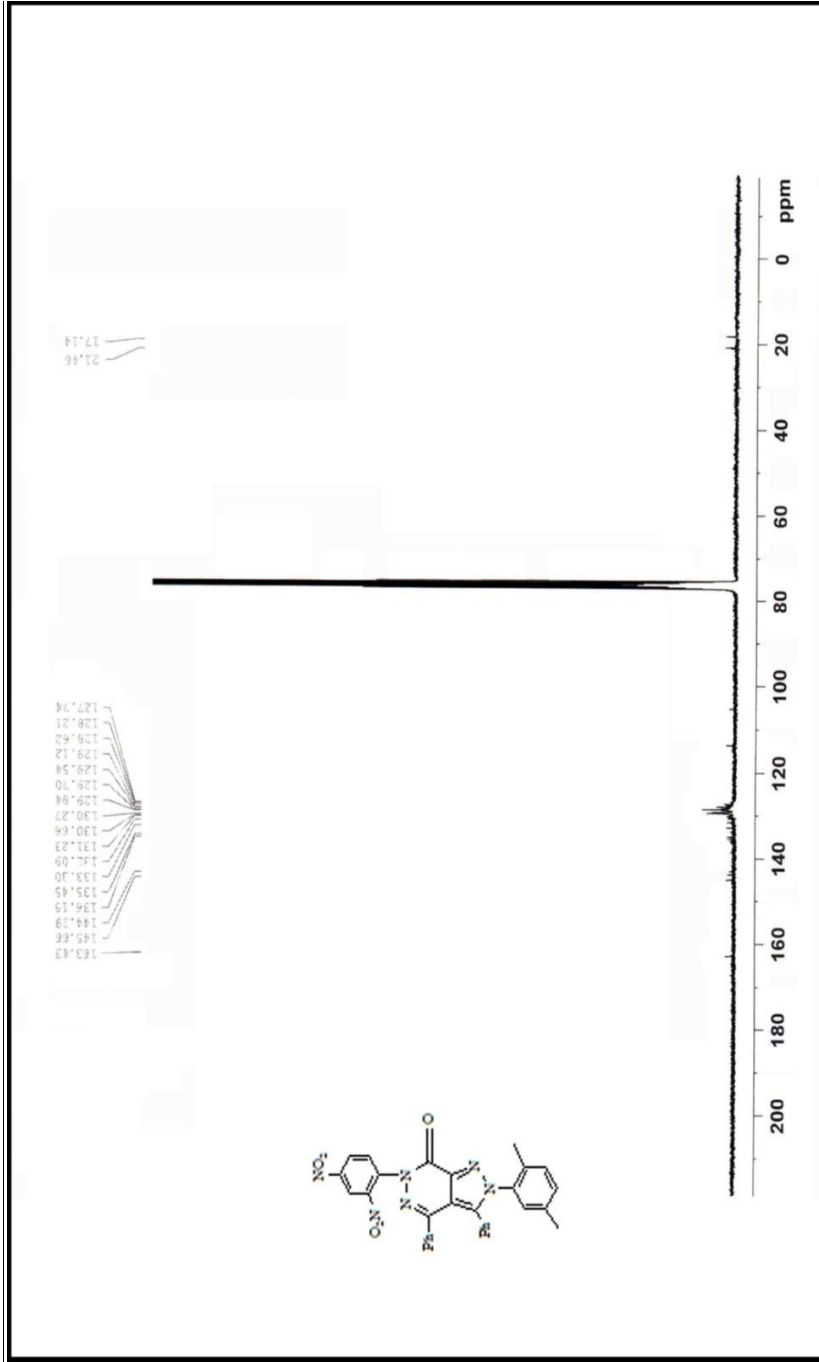
Şekil 23. **276** nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



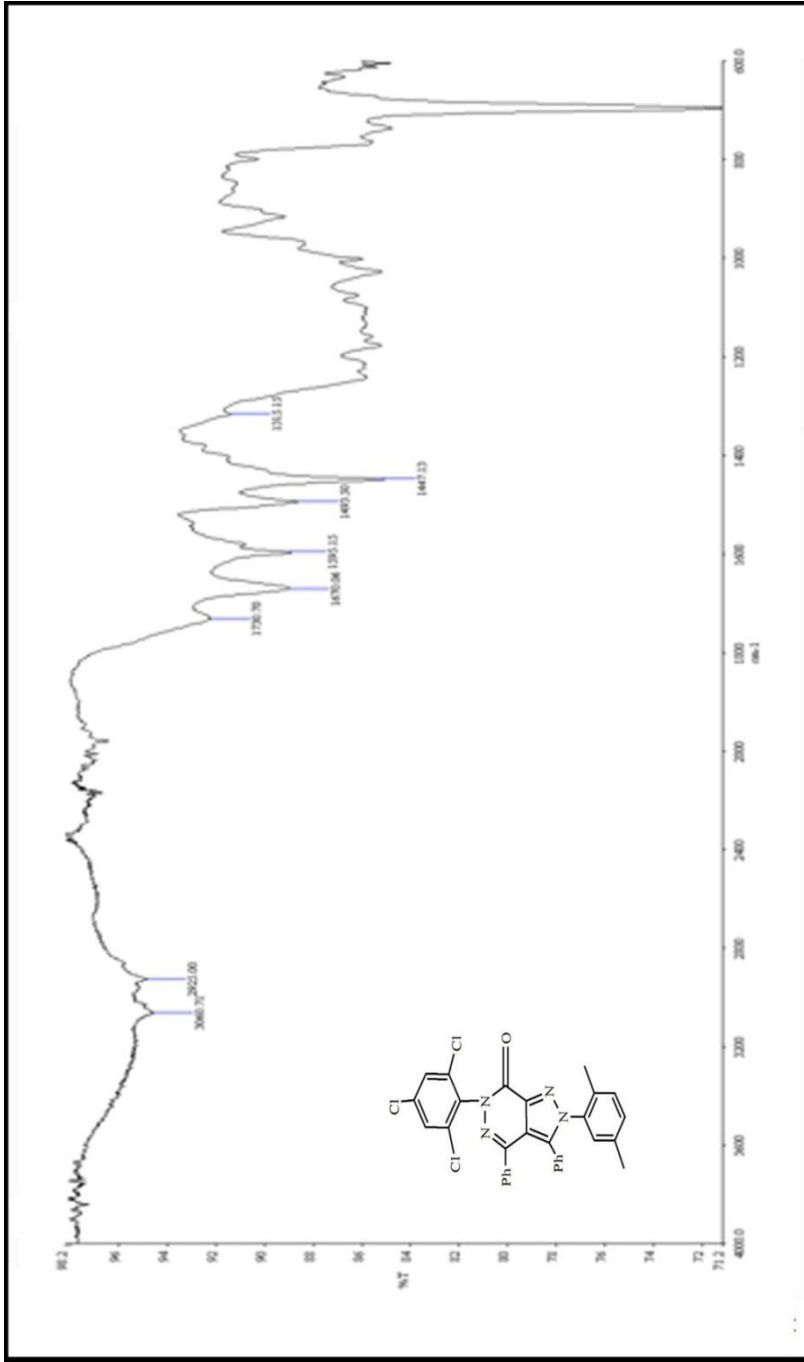
Şekil 24. 276 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



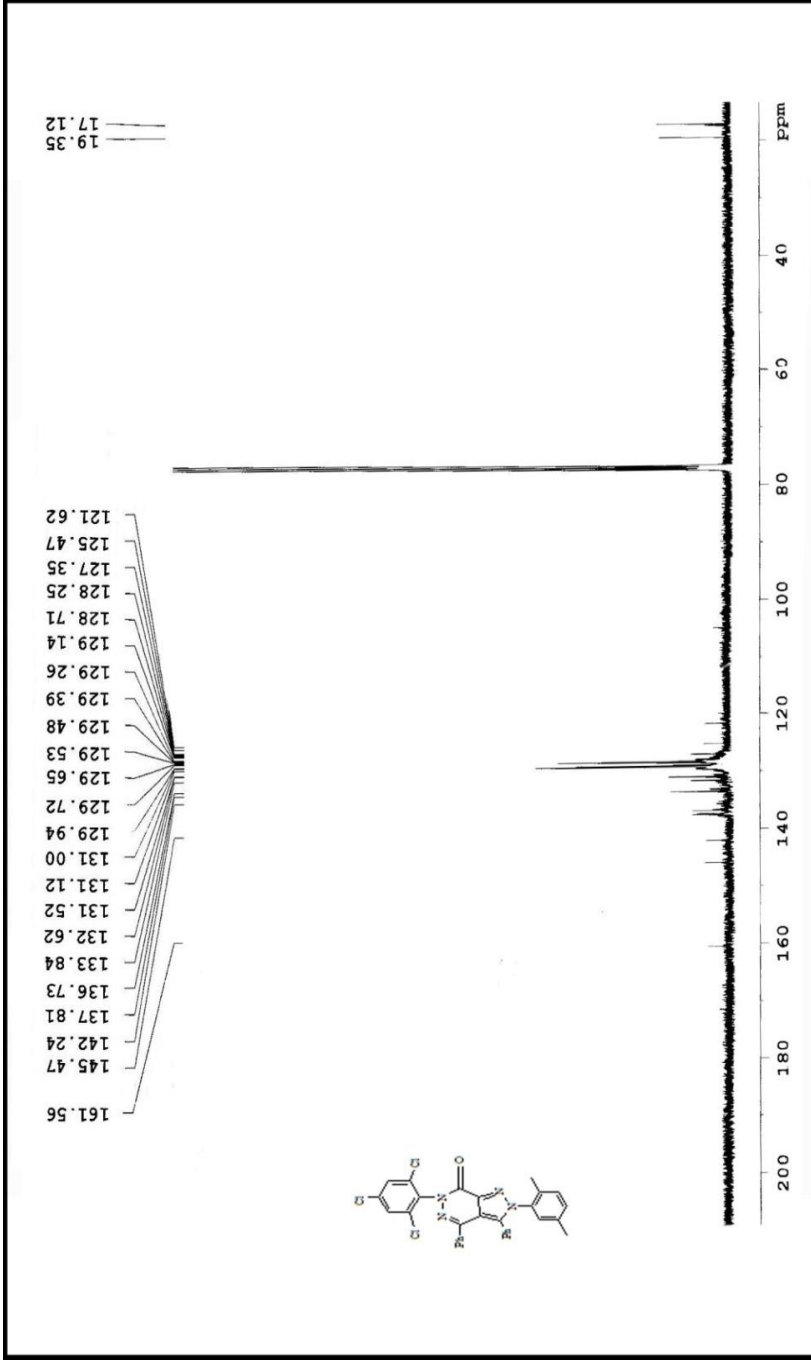
Şekil 25. 277 nolu bileşiğin IR Spektrumu

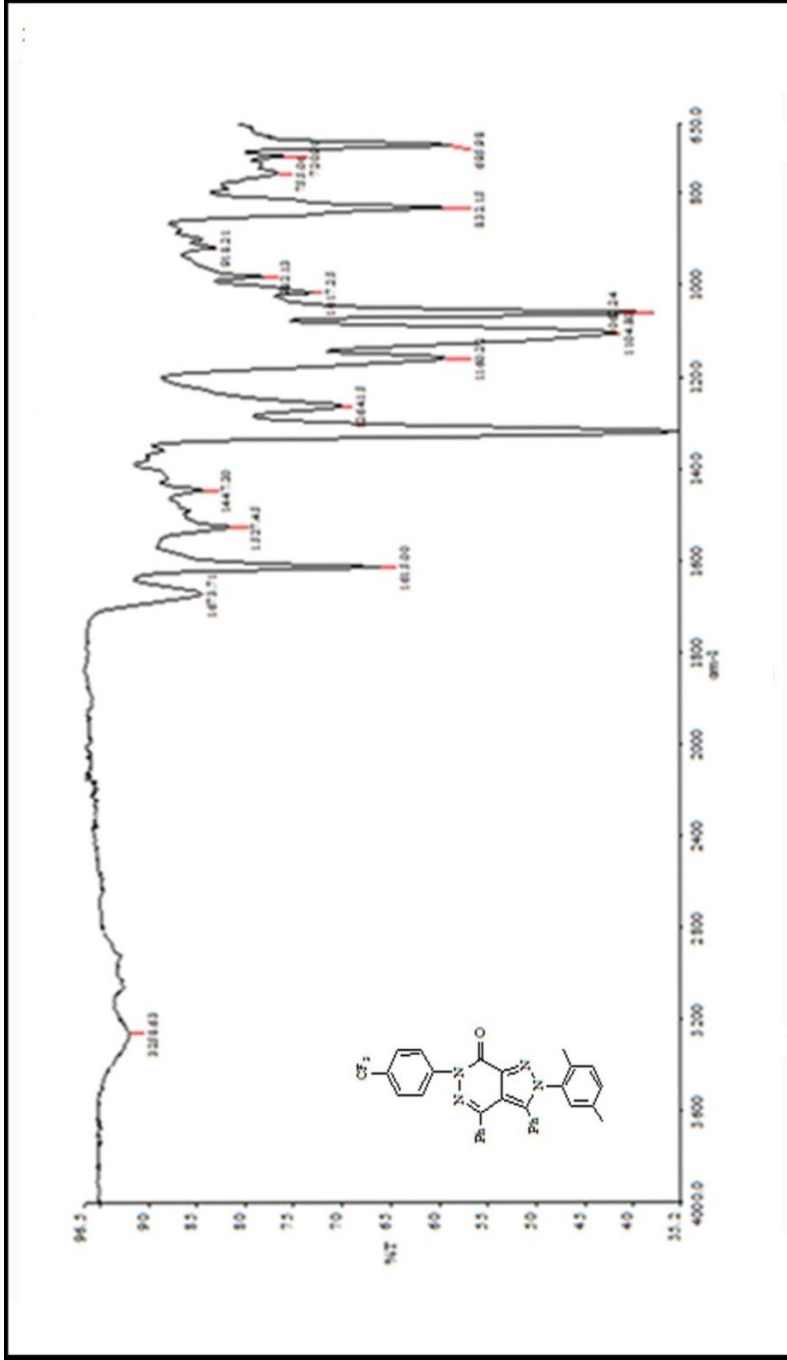


Şekil 26. 277 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl₃)

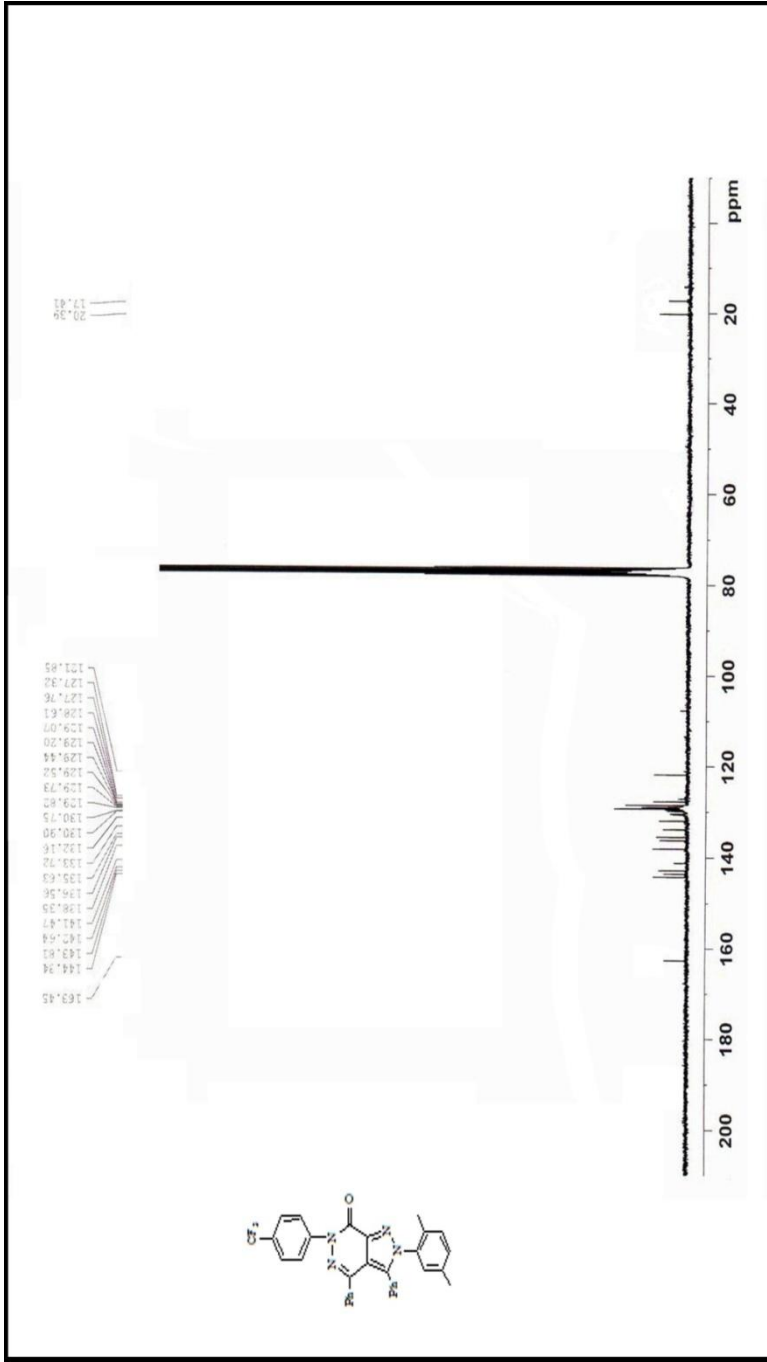


Şekil 27. 278 nolu bileşiğin IR Spektrumu

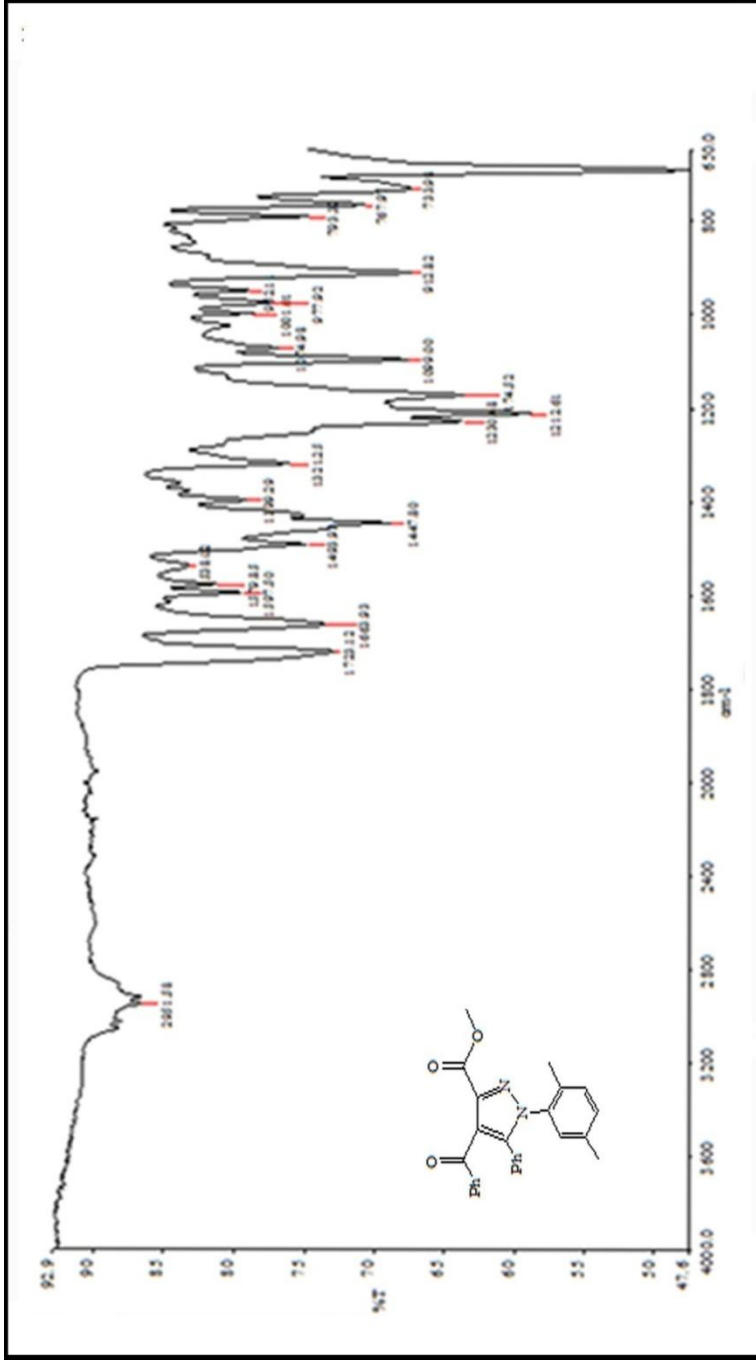
Şekil 28. 278 nolu ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



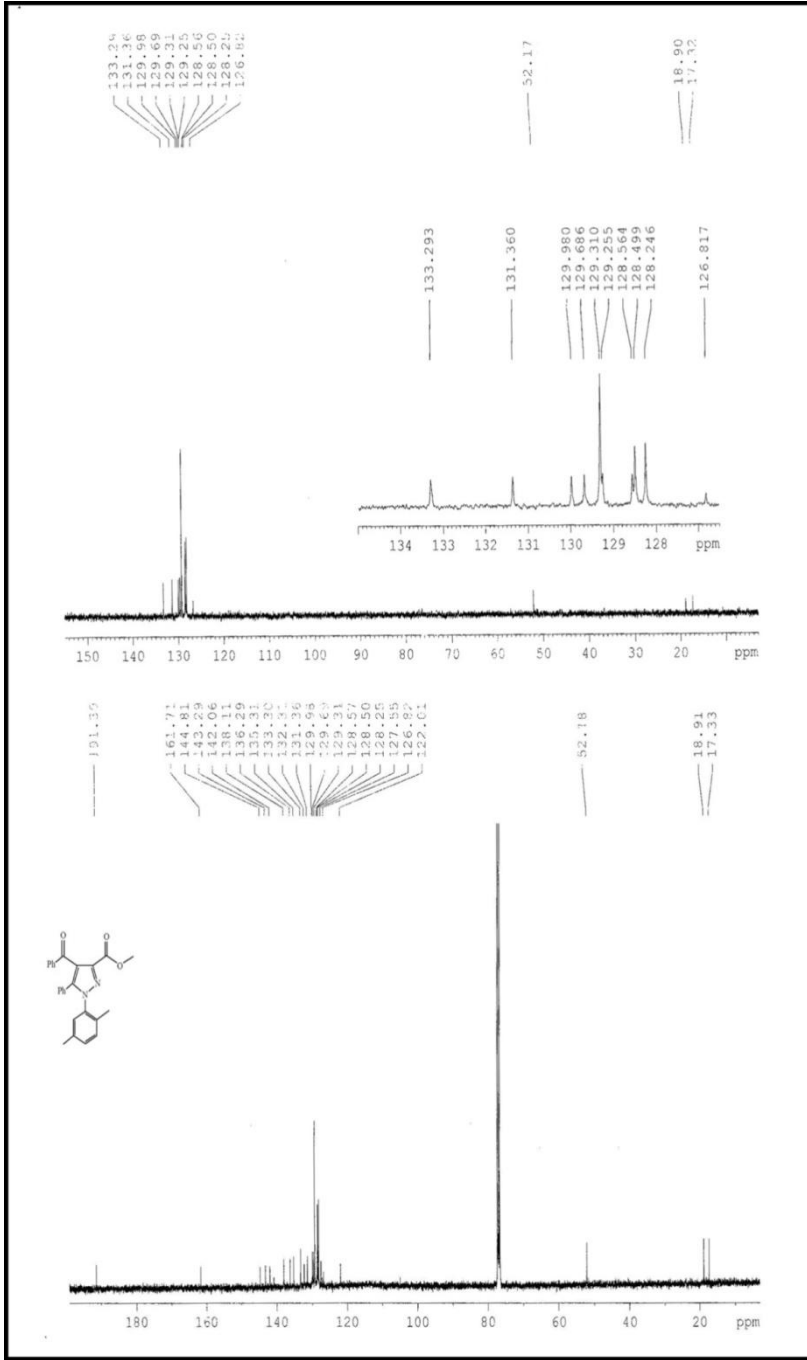
Şekil 29. 279 nolu bileşiğin IR Spektrumu



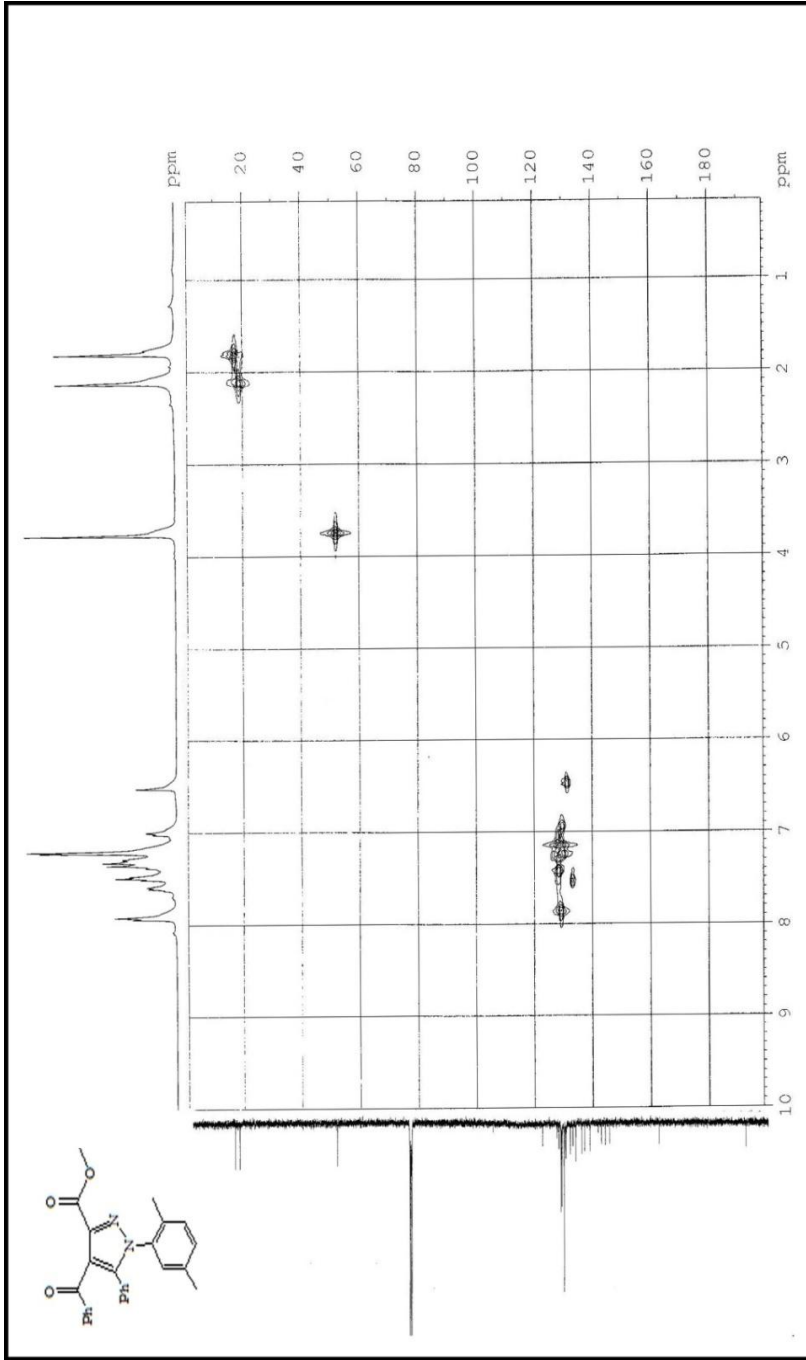
Şekil 30. 279 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



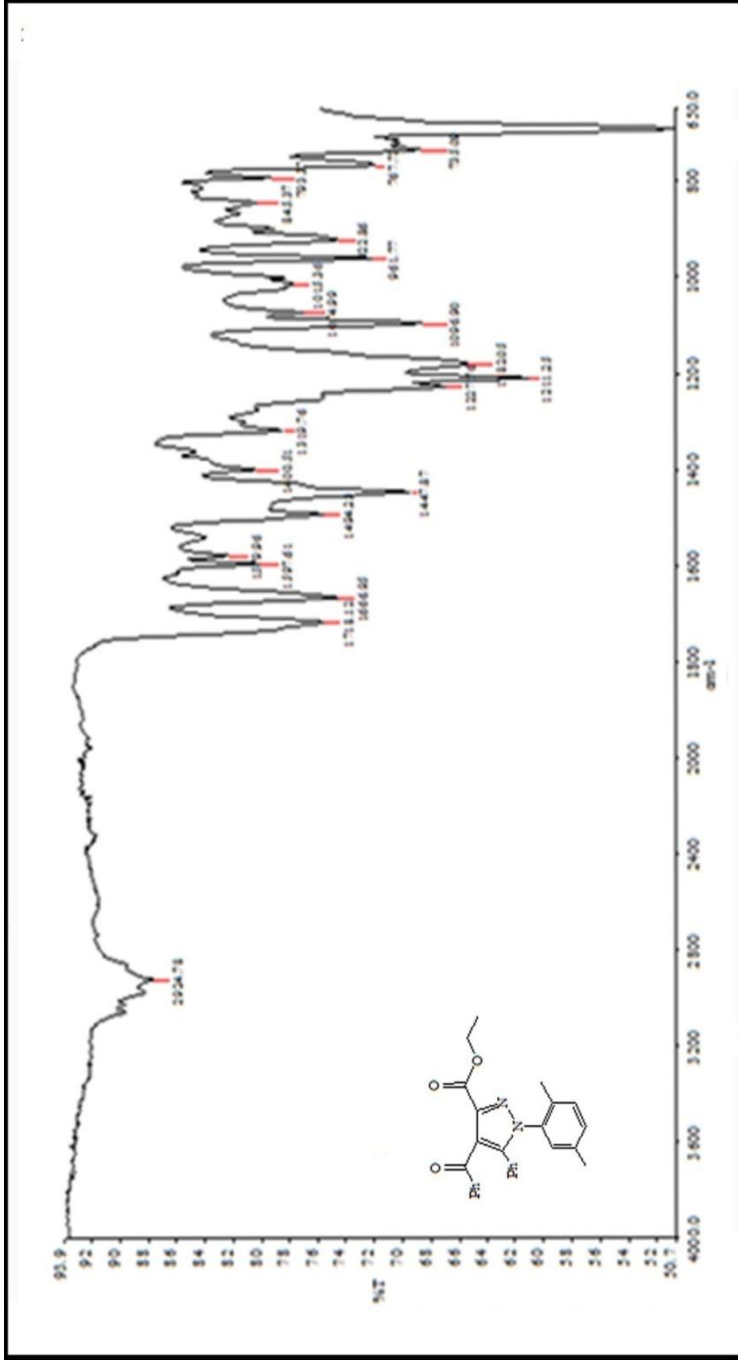
Şekil 31. 280 nolu bileşiğin IR Spektrumu (CDCl₃)



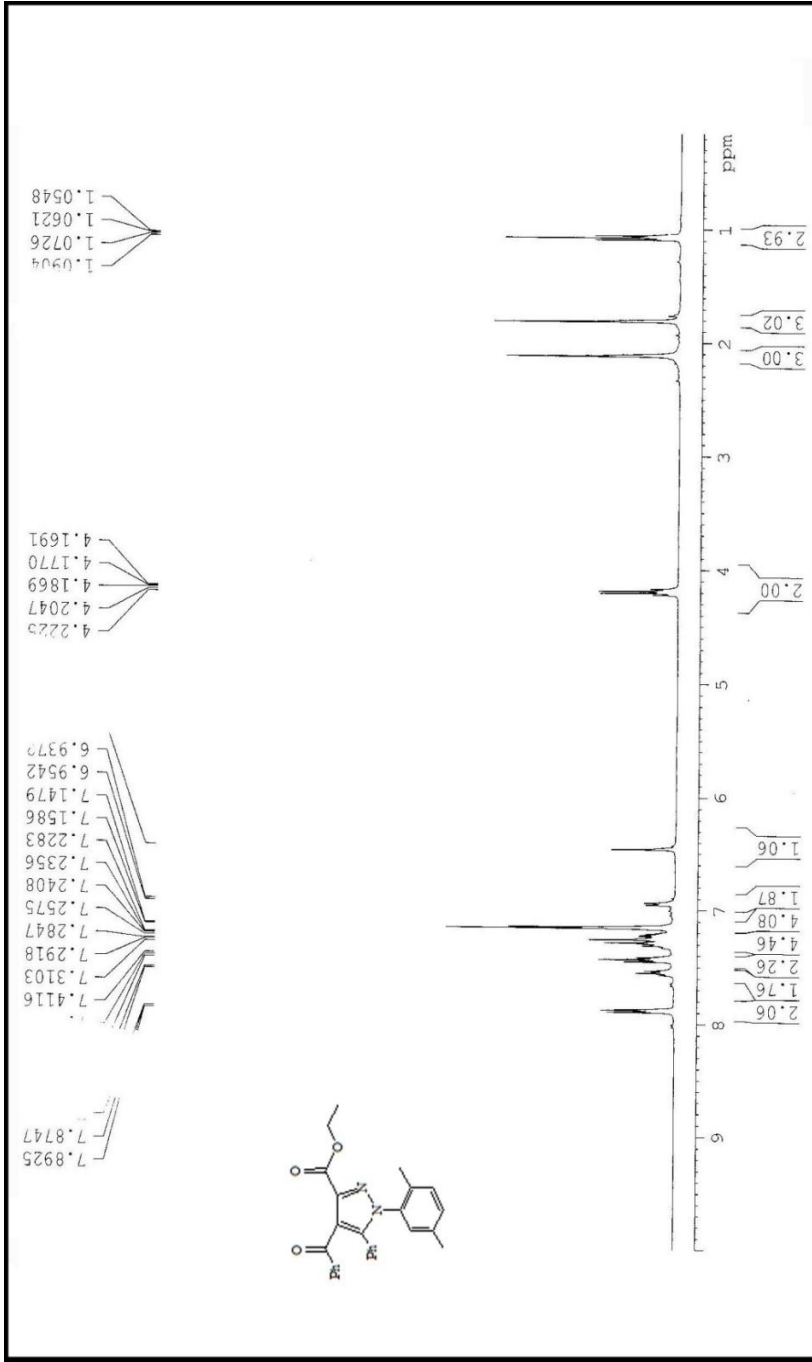
Şekil 33. 280 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



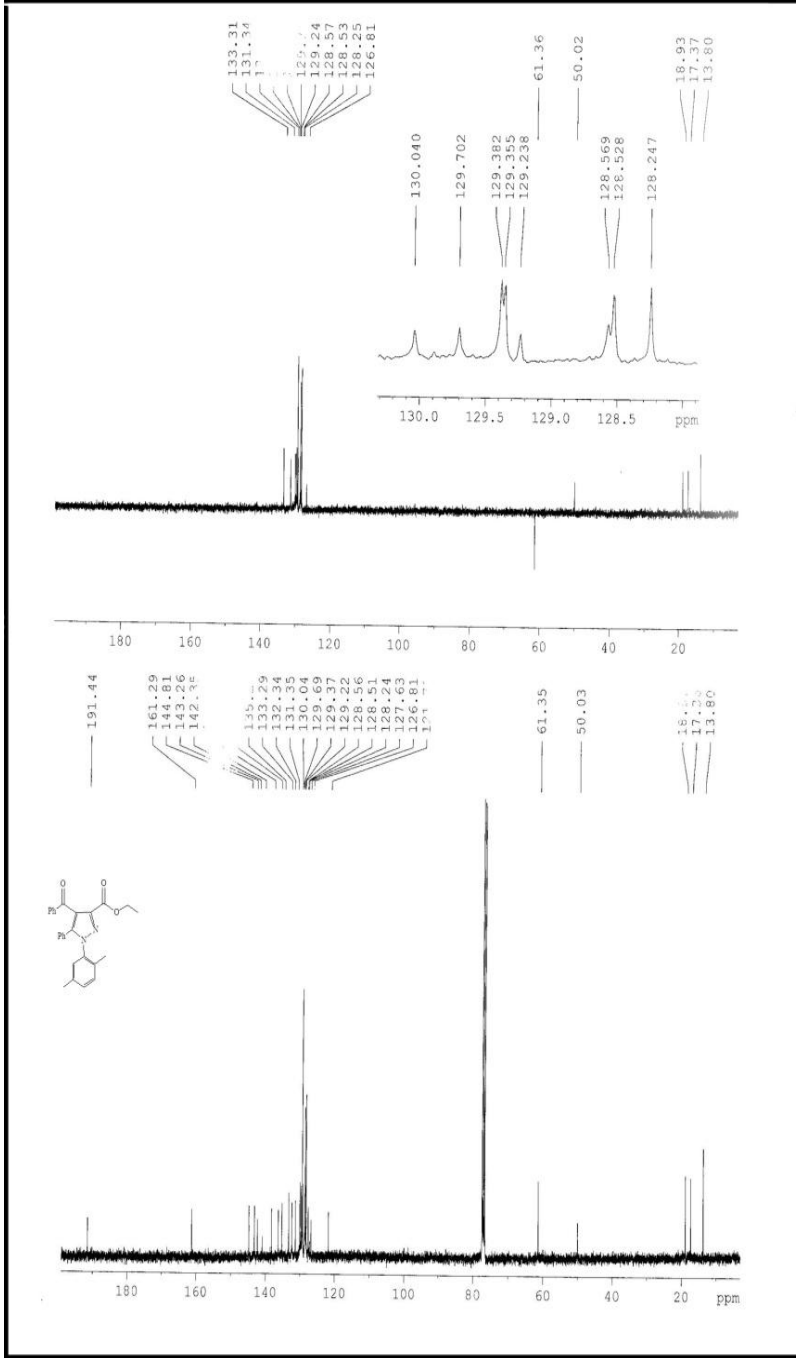
Şekil 34. 280 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu (CDCl₃)



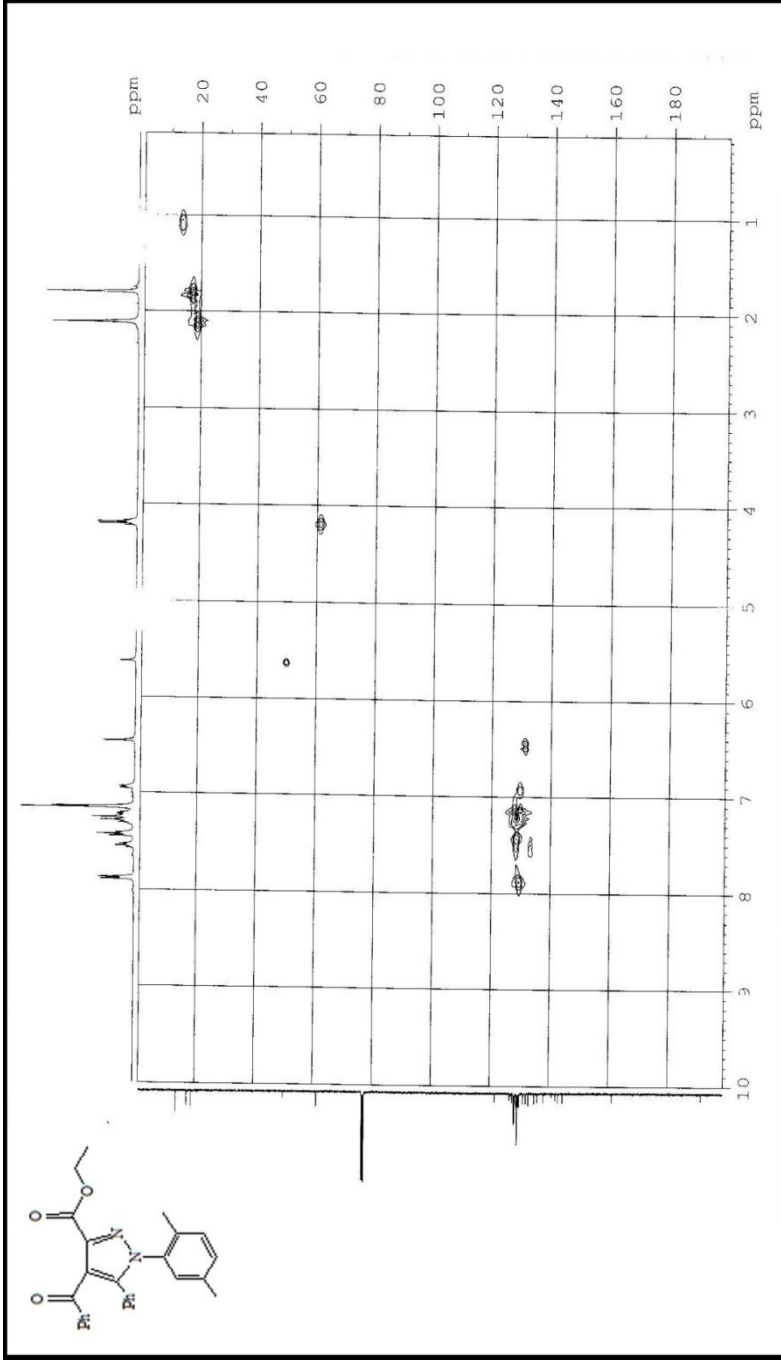
Şekil 35. **281** nolu bileşiğin IR Spektrumu



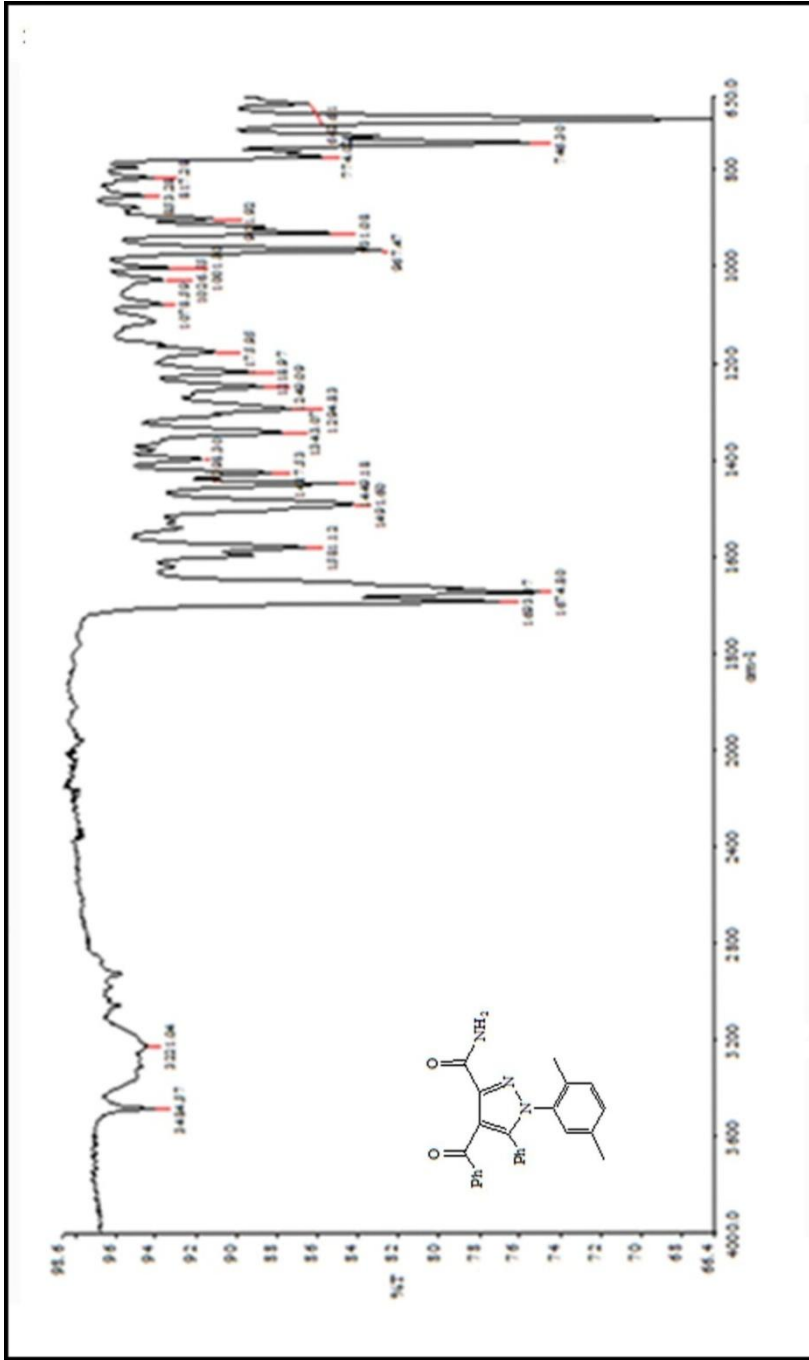
Şekil 36. 281 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



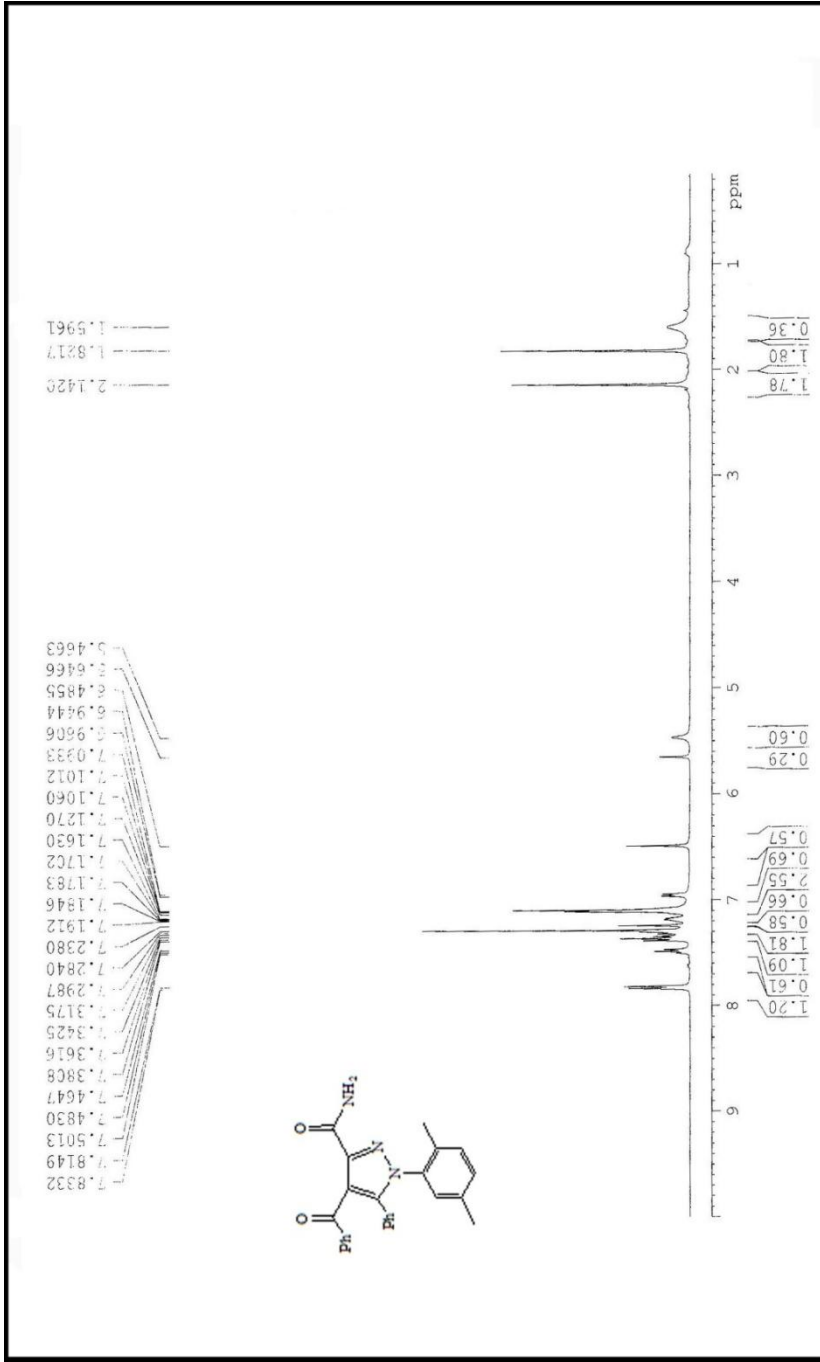
Şekil 37. 281 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



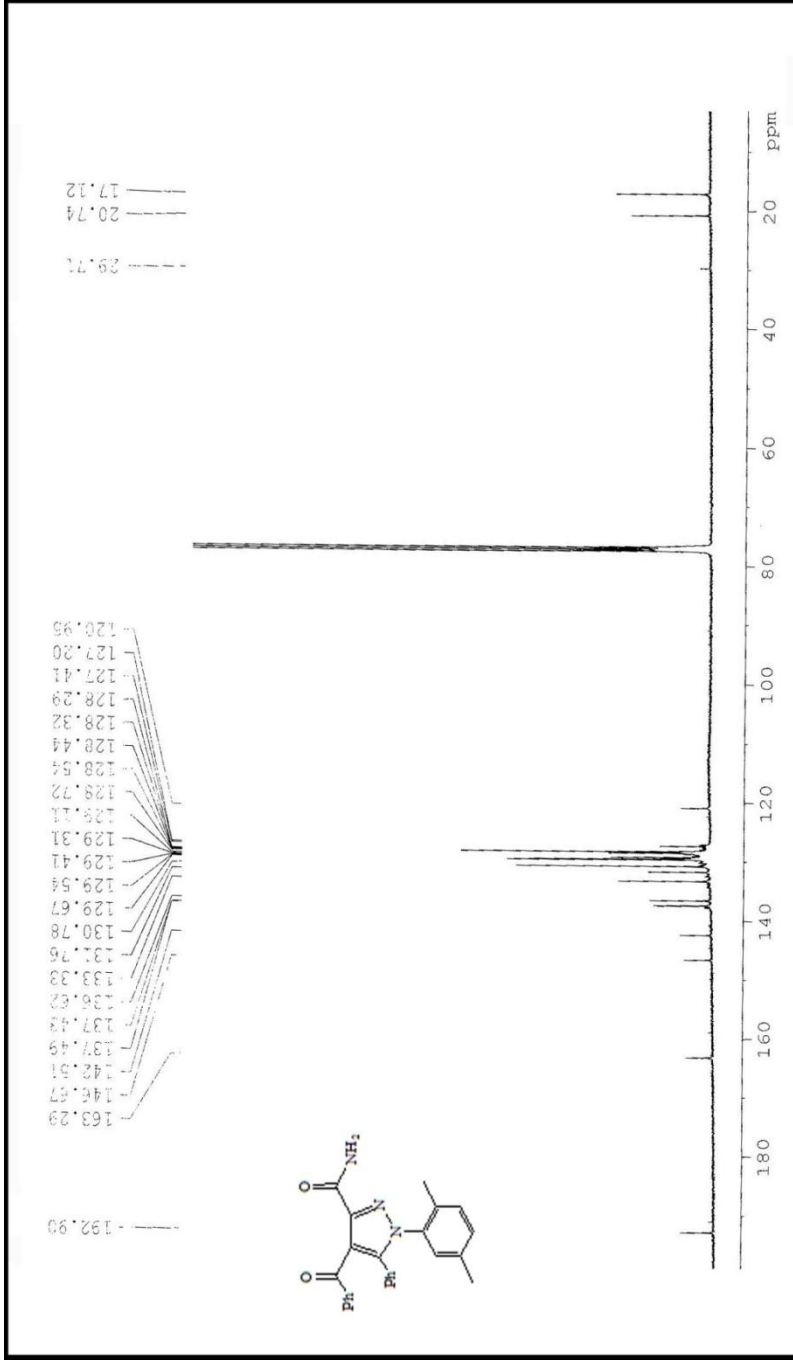
Şekil 38. **281** nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu (CDCl₃)



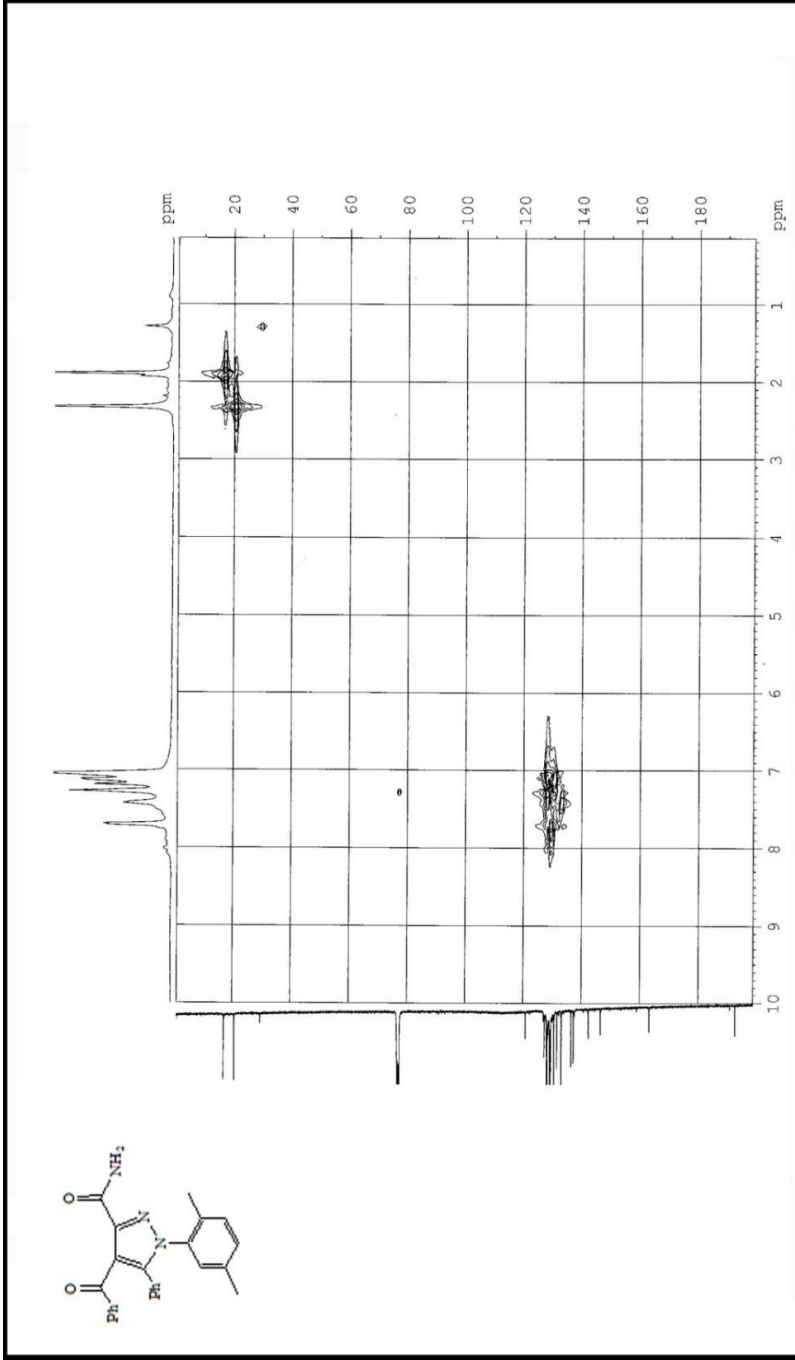
Şekil 39. 282 nolu bileşiğin IR Spektrumu



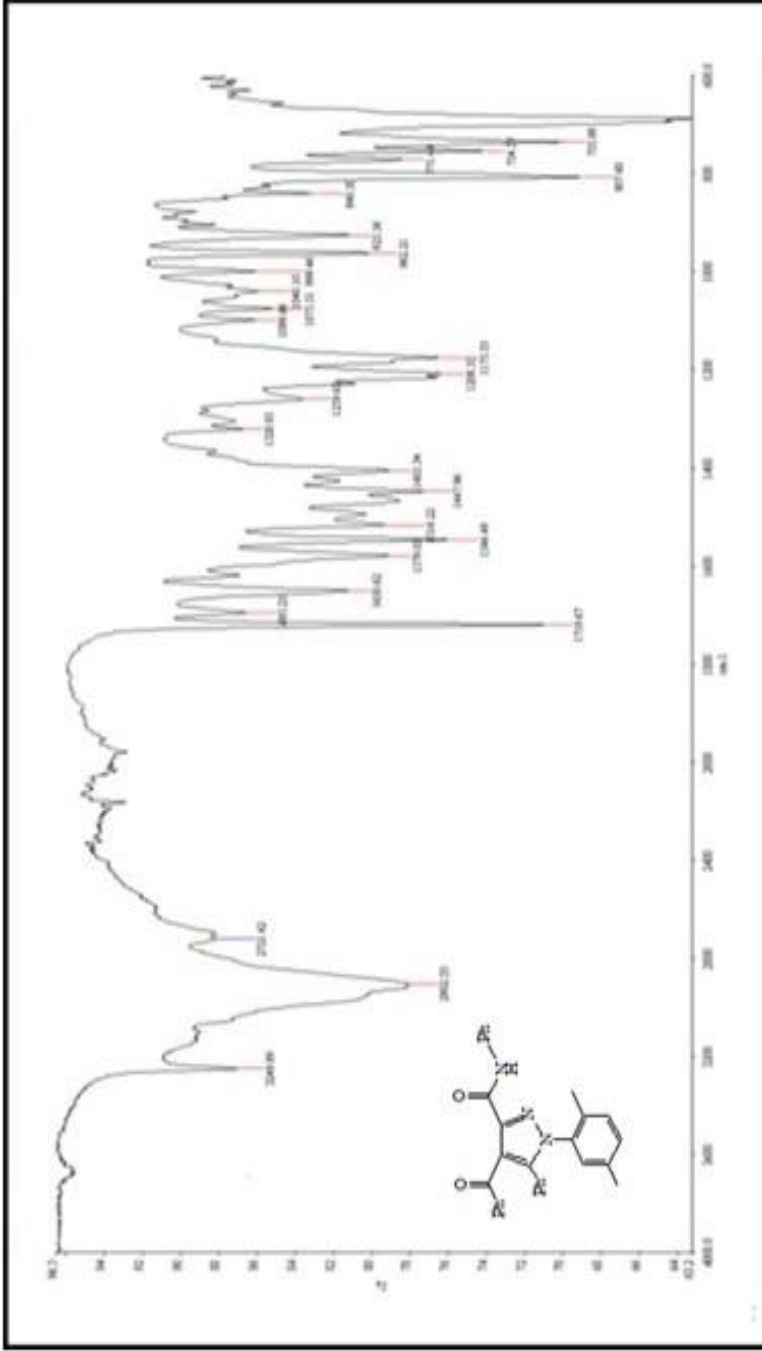
Şekil 40. 282 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



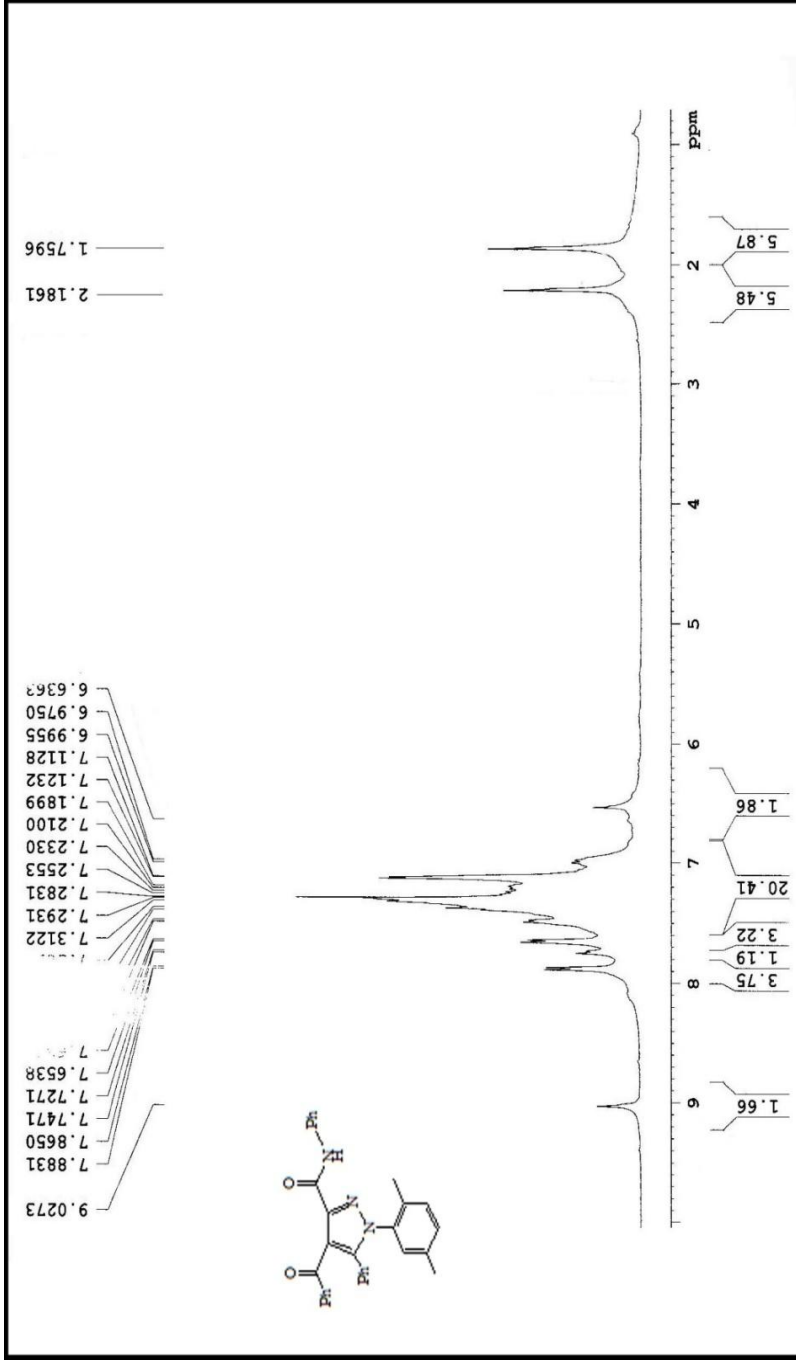
Şekil 41. 282 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



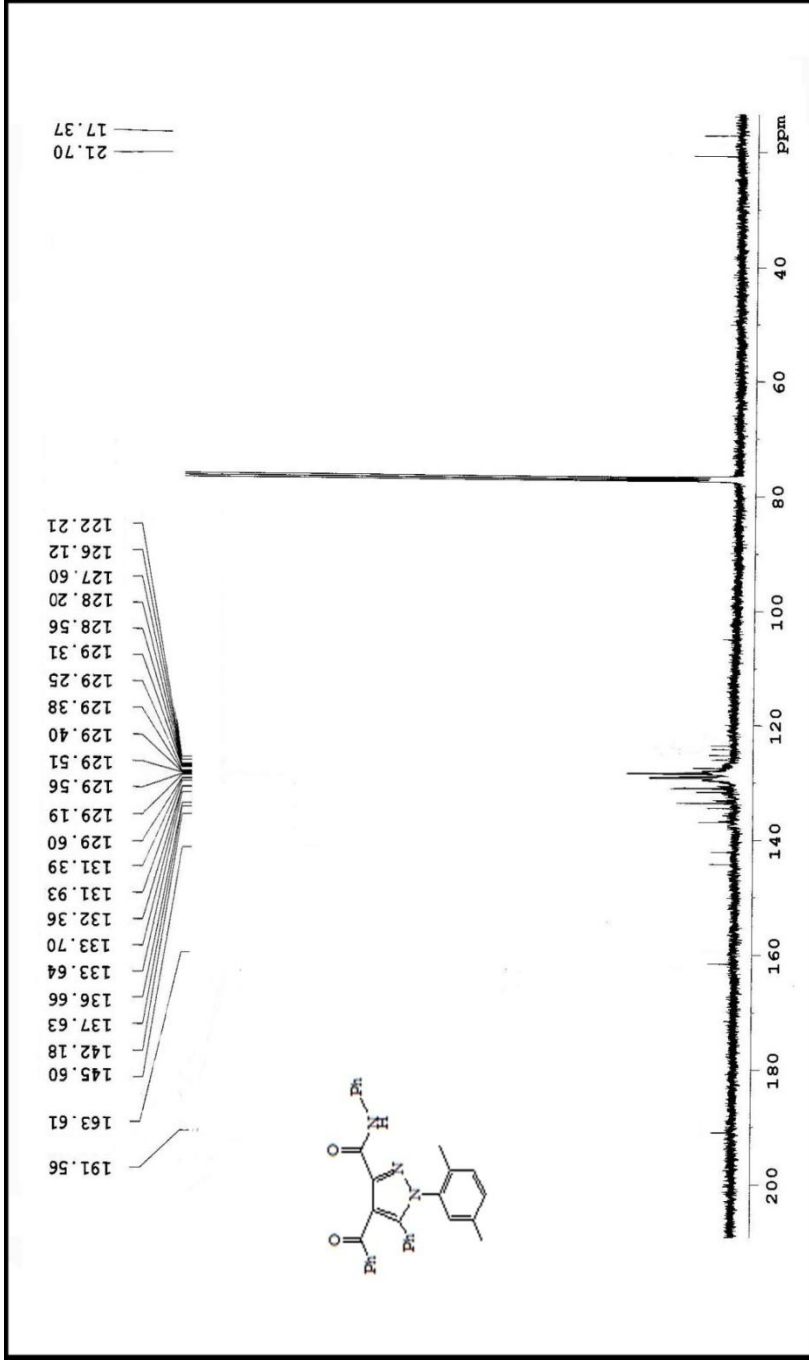
Şekil 42. 282 nolu bileşiğin Hetero NMR Spektrumu (CDCl₃)



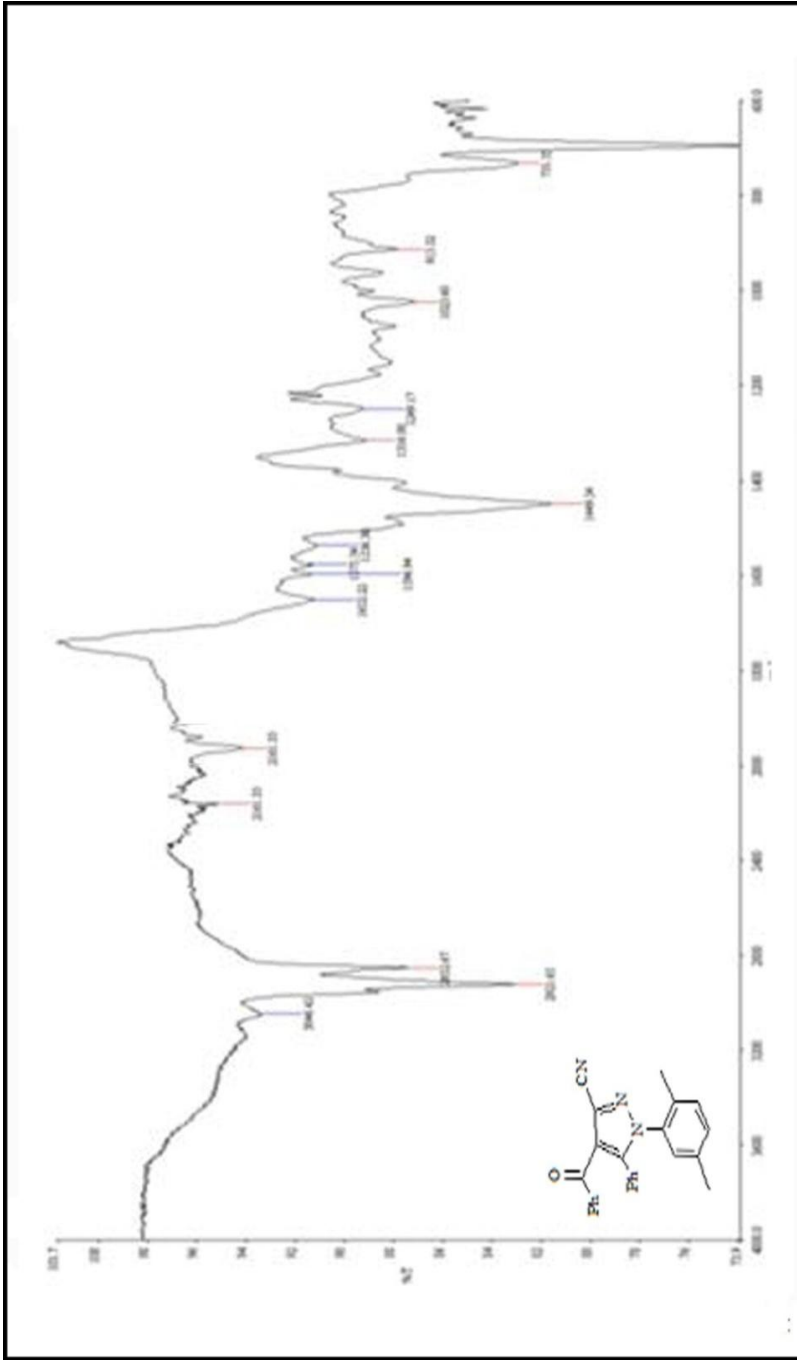
Şekil 43. 283 nolu bileşiğin IR Spektrumu



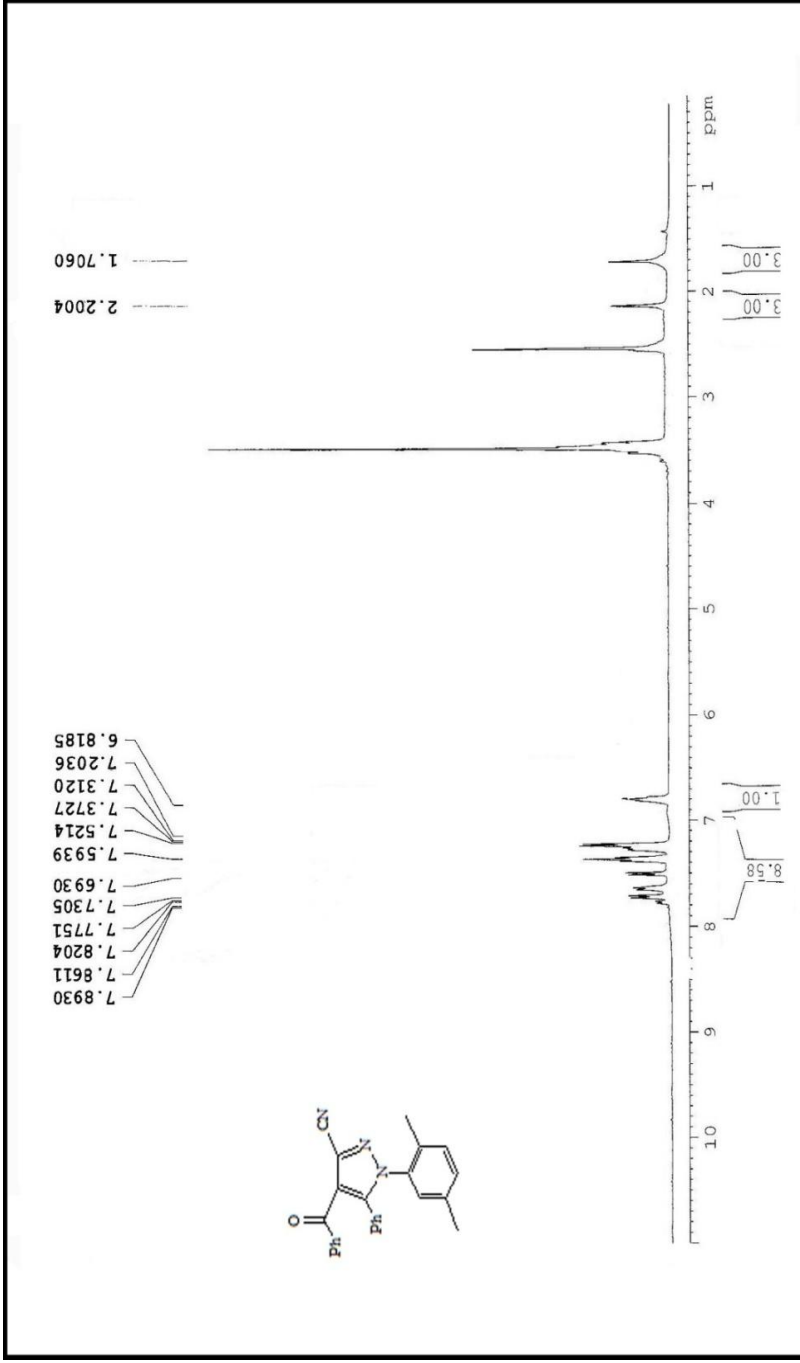
Şekil 44. 283 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



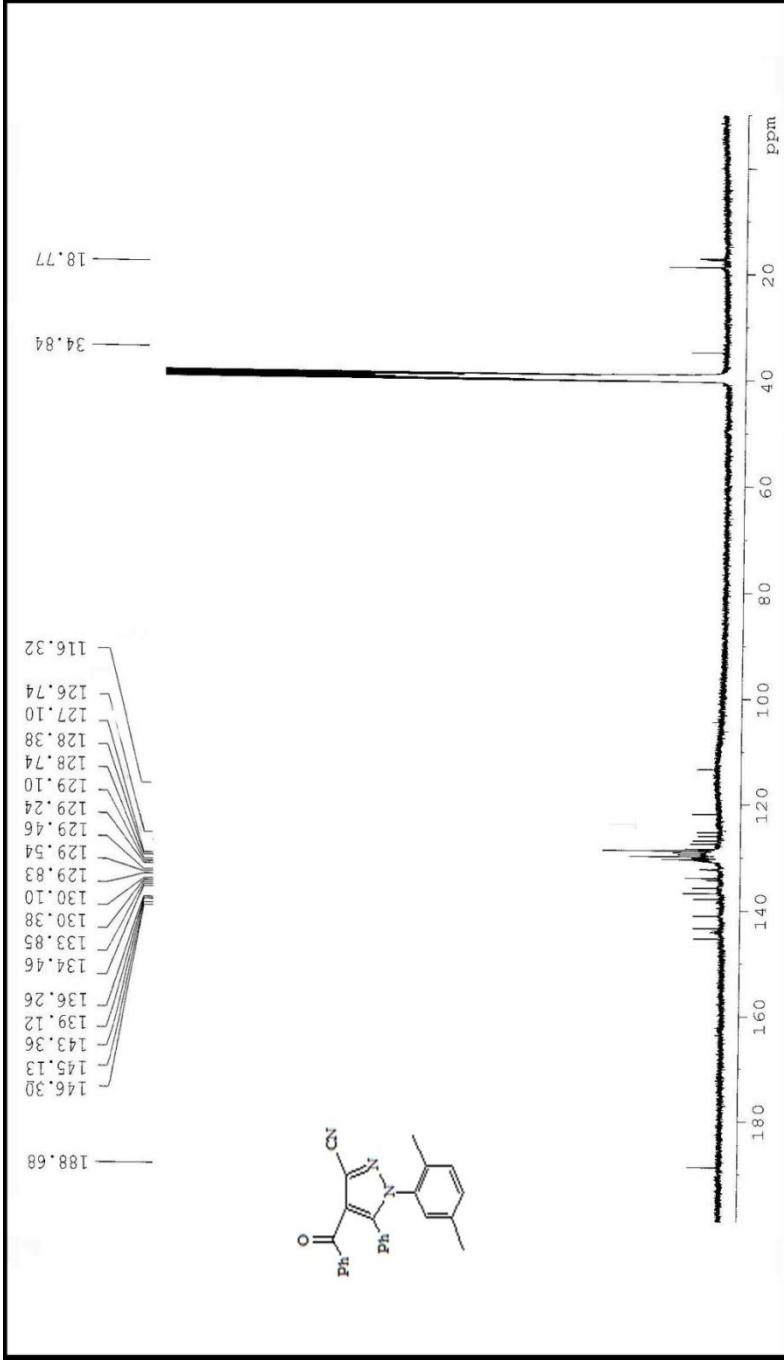
Şekil 45. 283 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



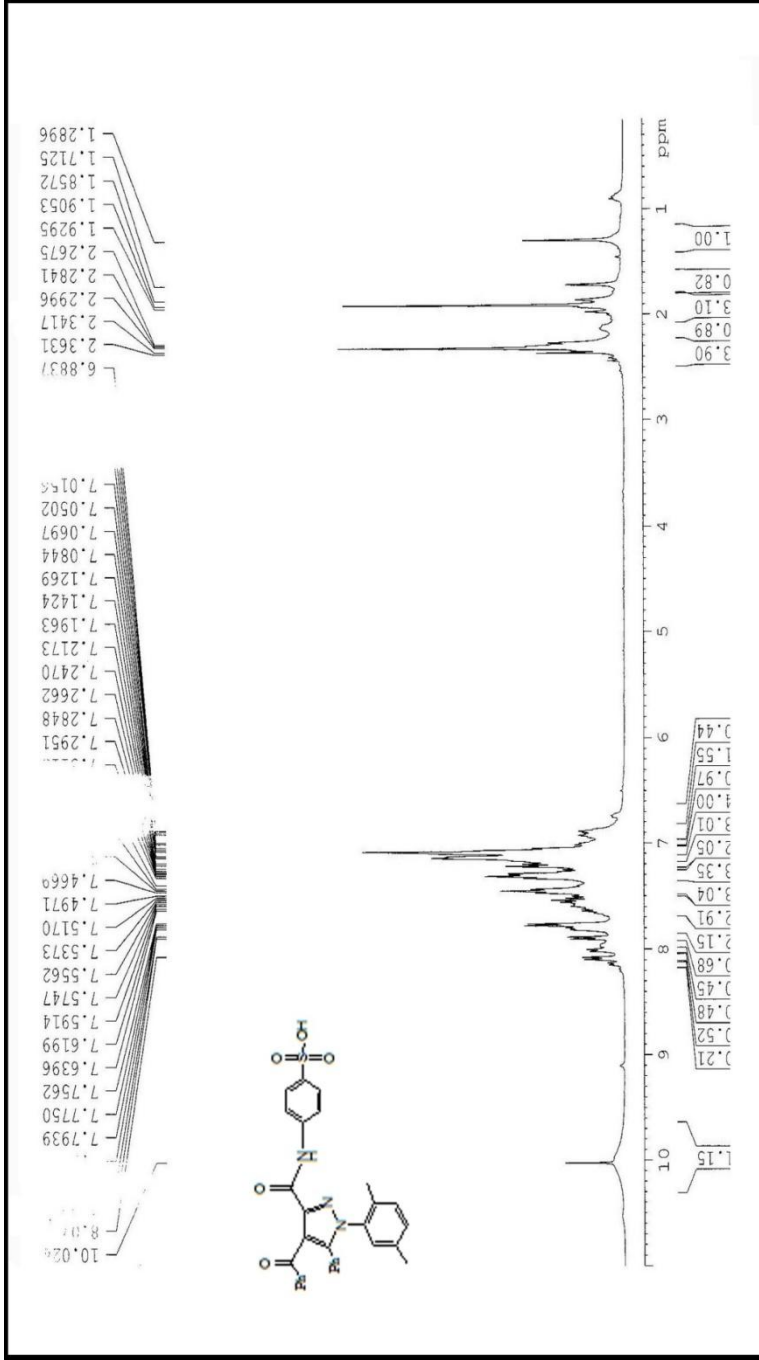
Şekil 46. 284 nolu bileşiğin IR Spektrumu

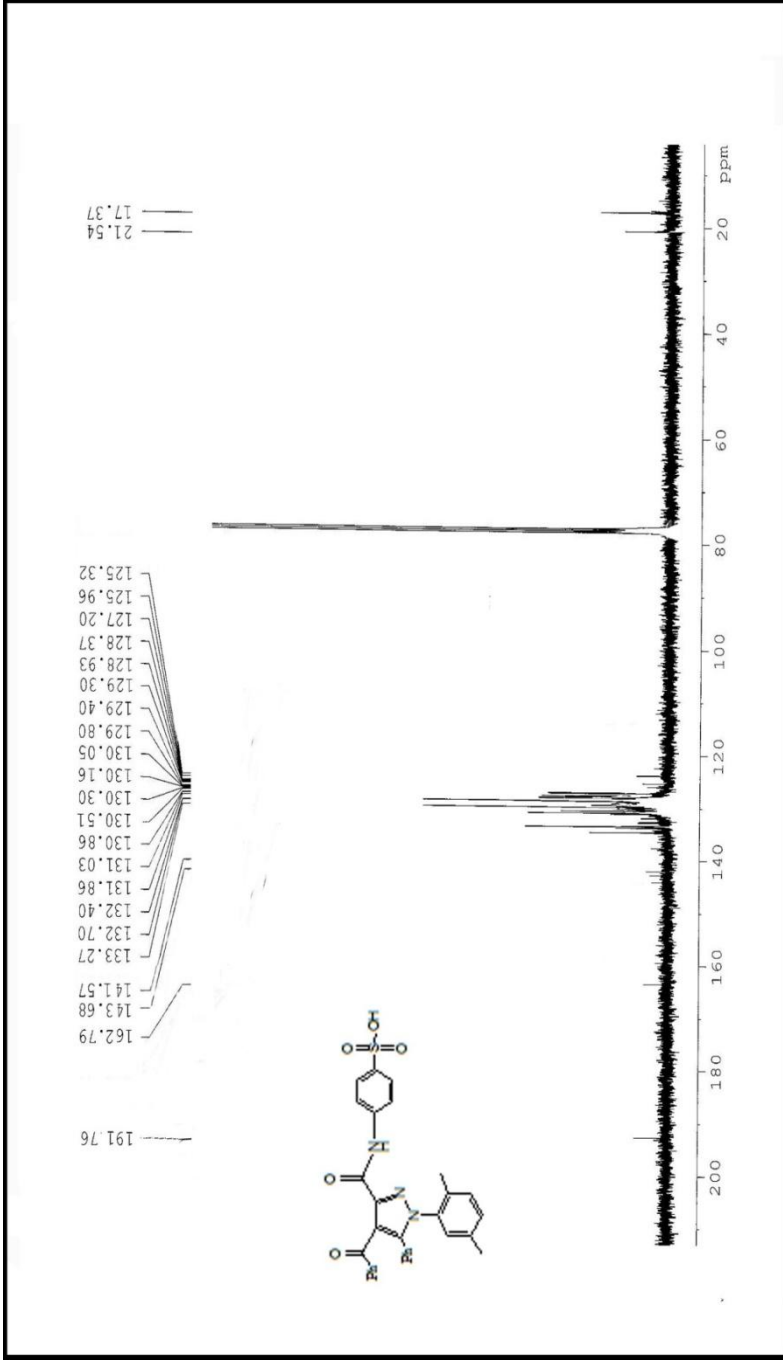


Şekil 47. 284 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

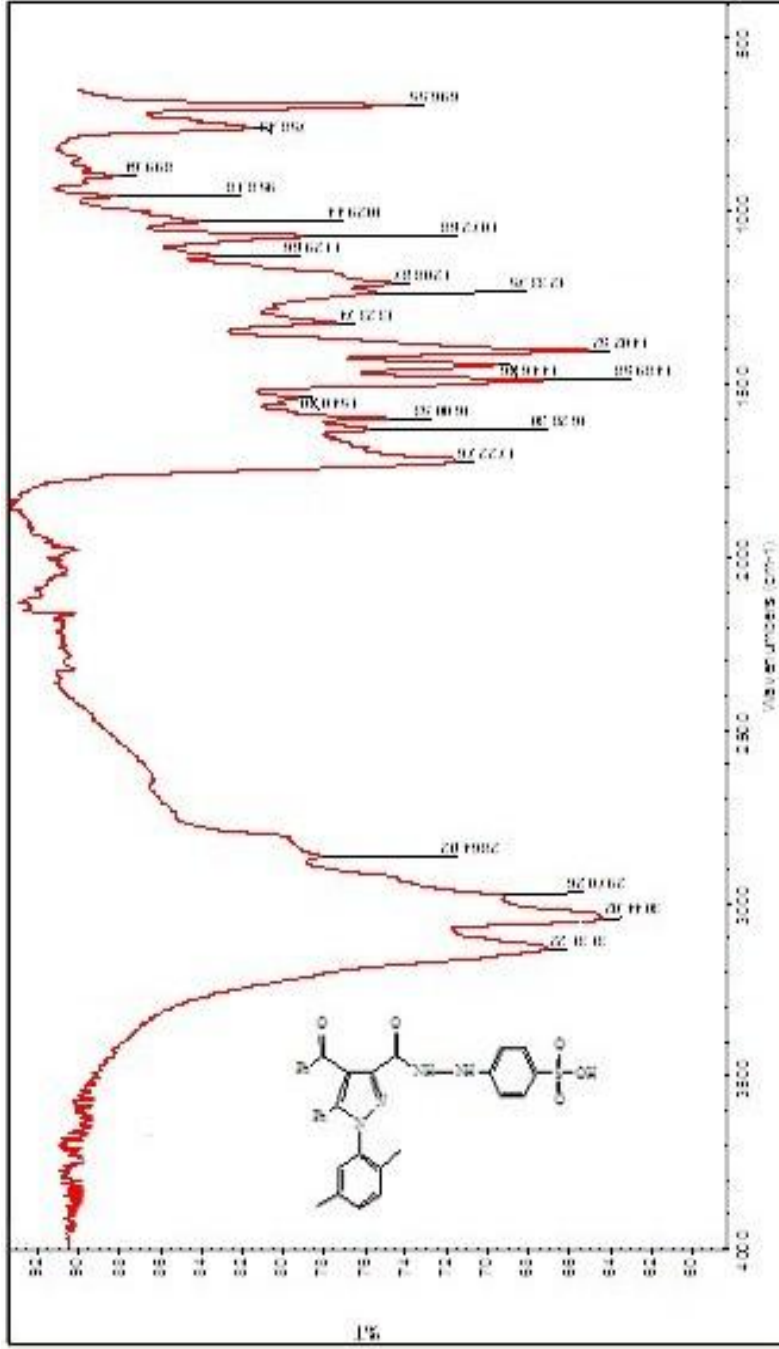


Şekil 48. 284 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

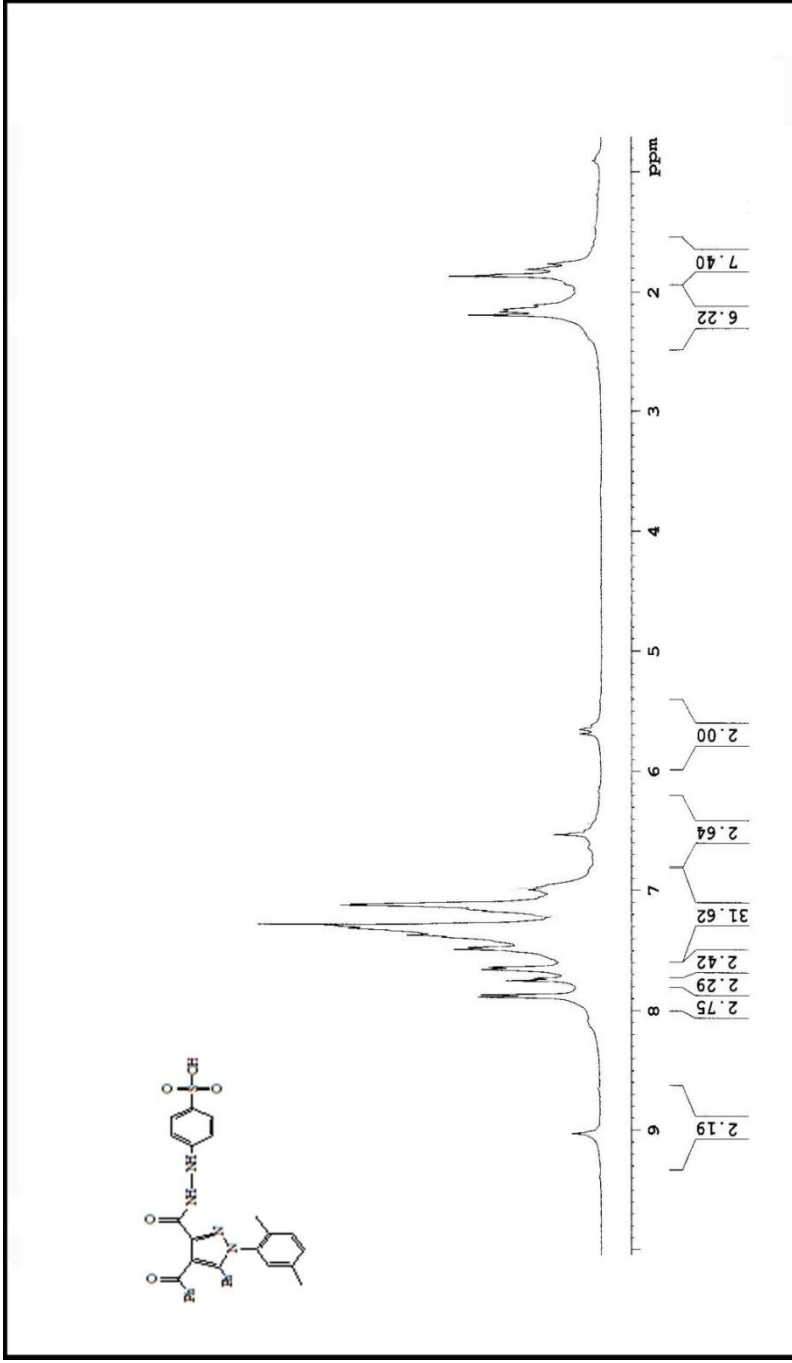
Şekil 50. 285 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



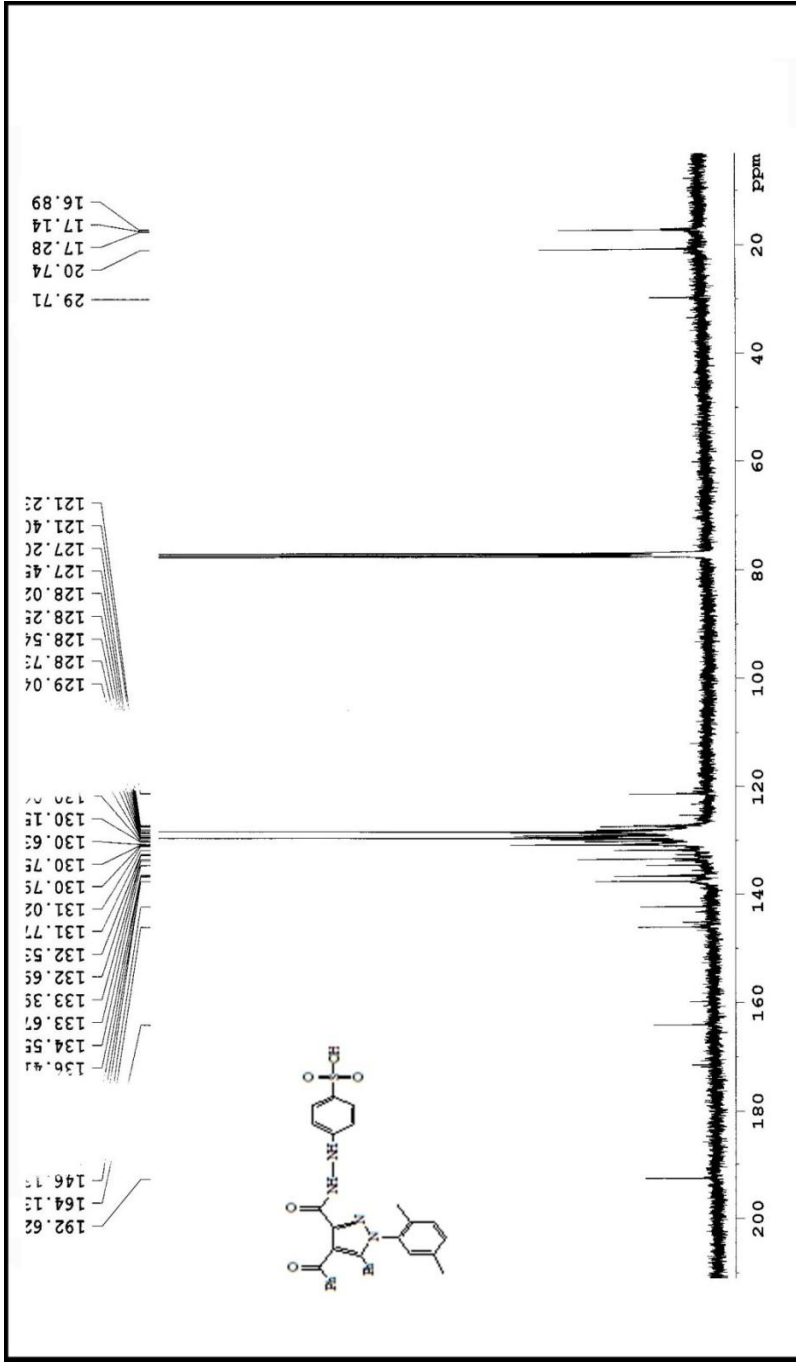
Şekil 51. 285 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



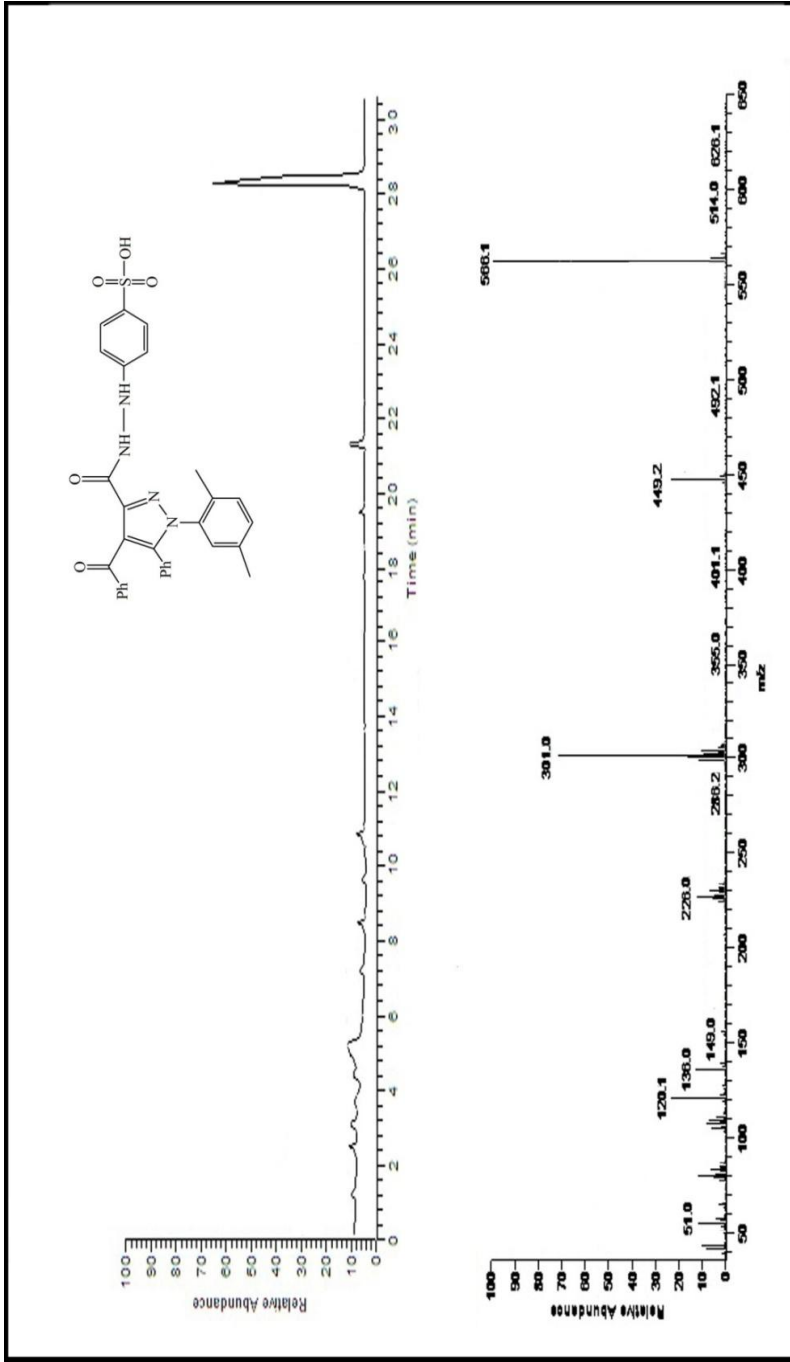
Şekil 52. 286 nolu bileşiğin IR Spektrumu



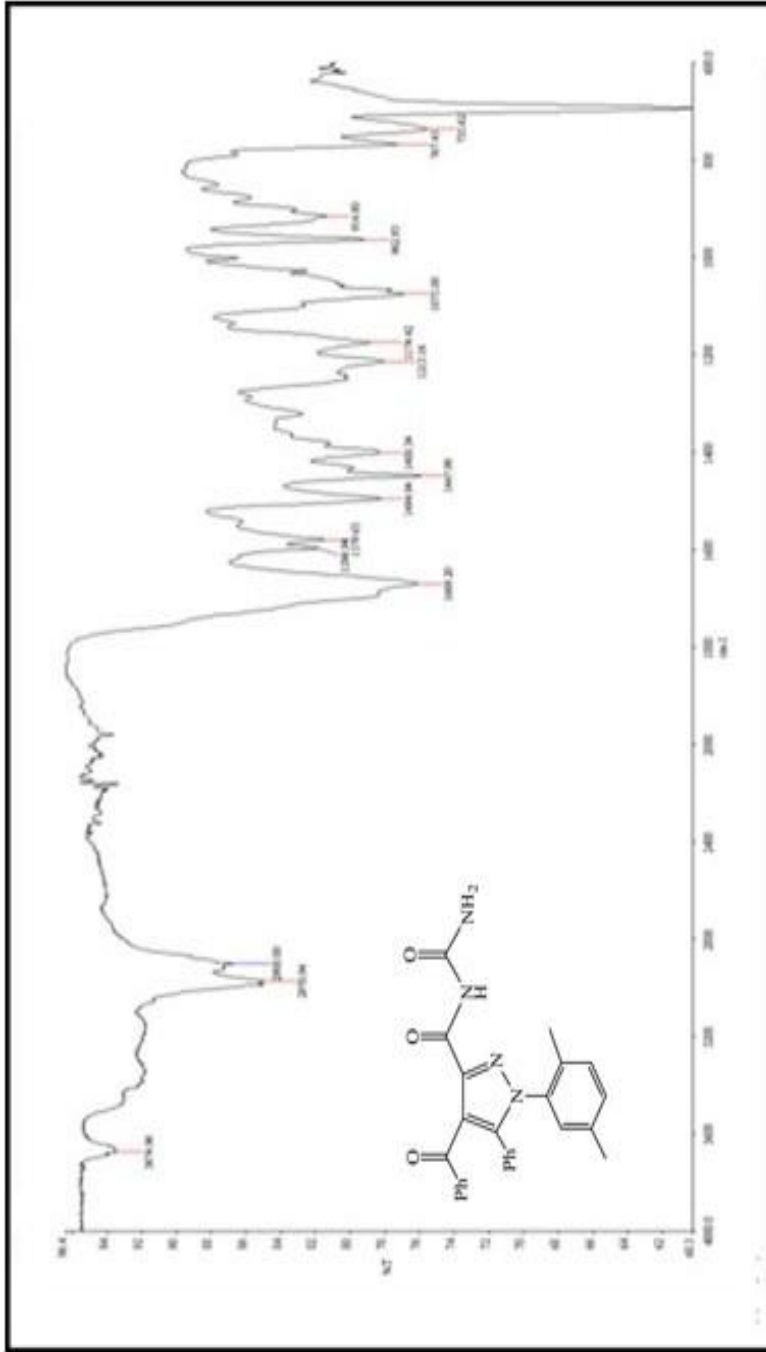
Şekil 53. 286 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



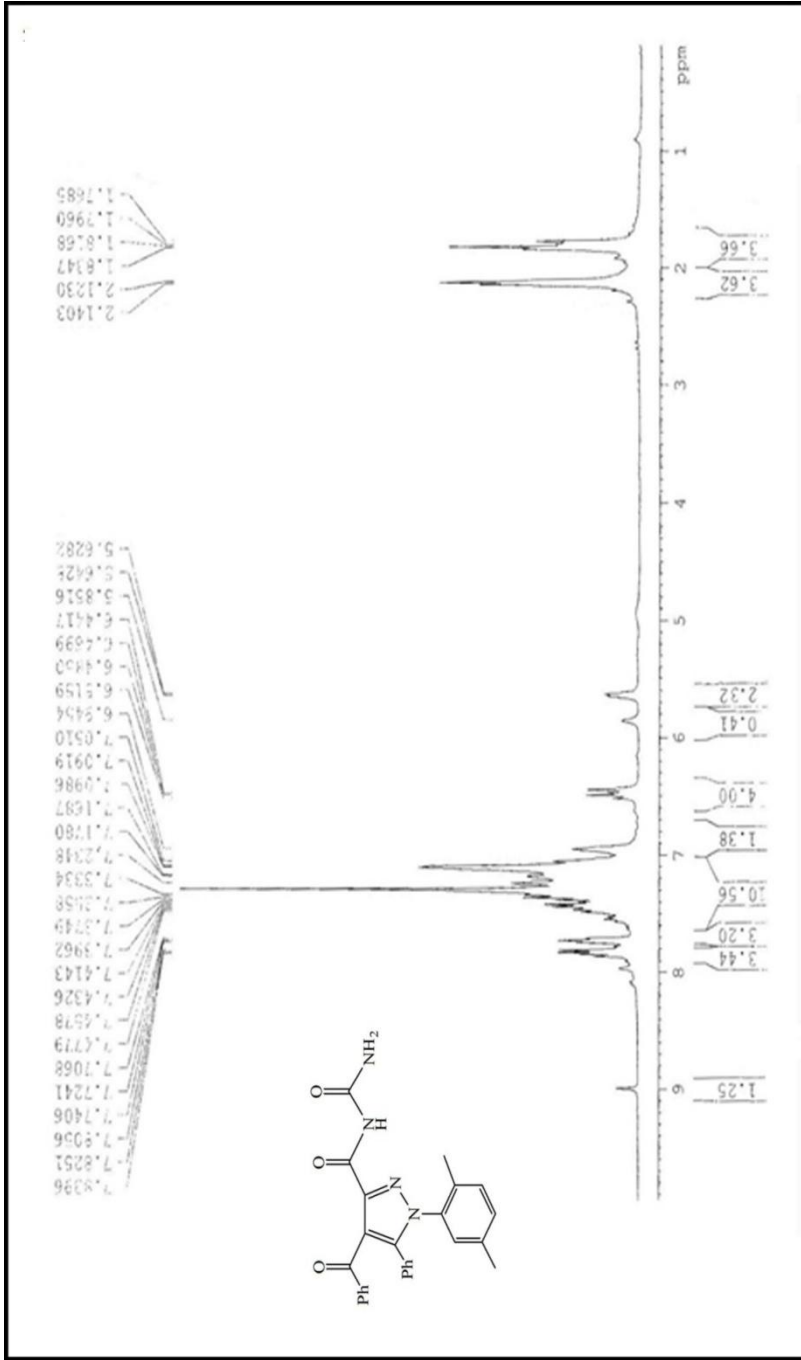
Şekil 54. 286 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



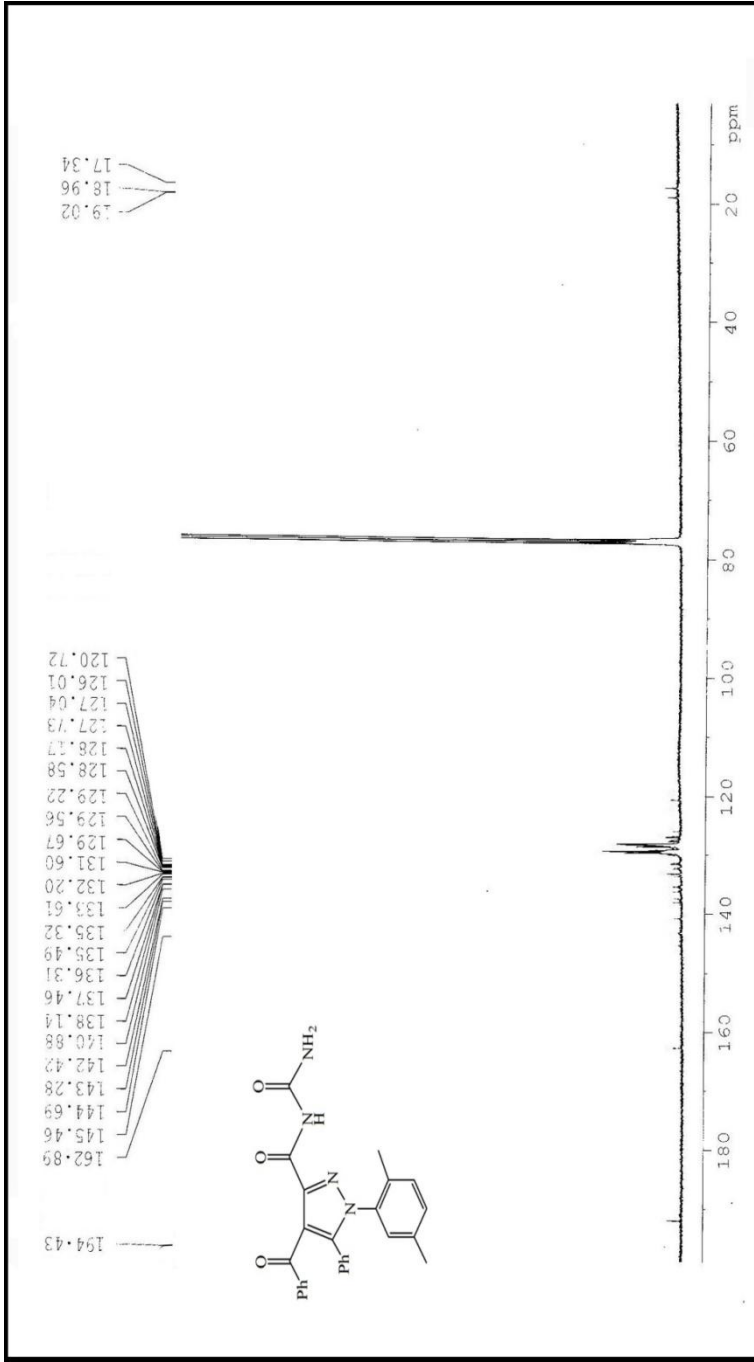
Şekil 55. 286 nolu bileşiğin Mass Spektrumu



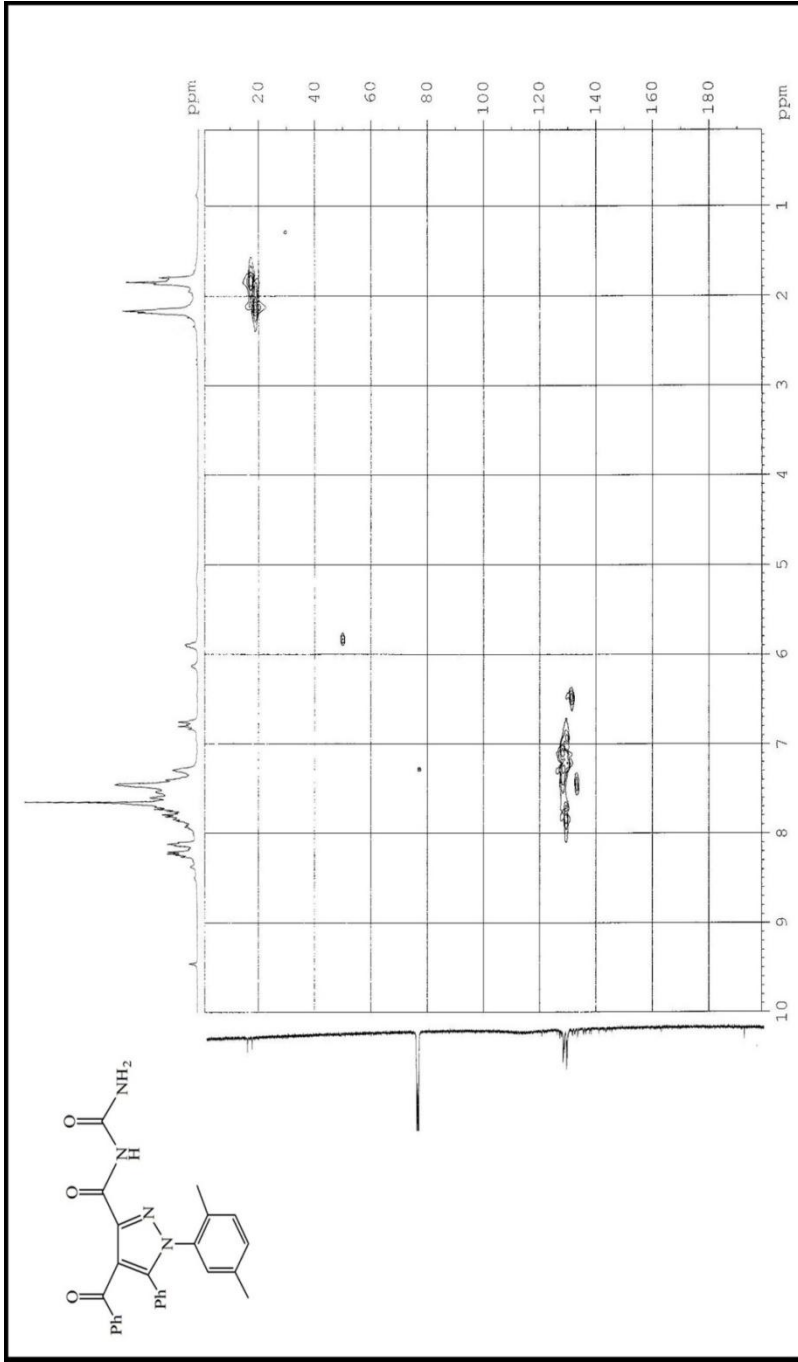
Şekil 56. 287 nolu bileşiğin IR Spektrumu



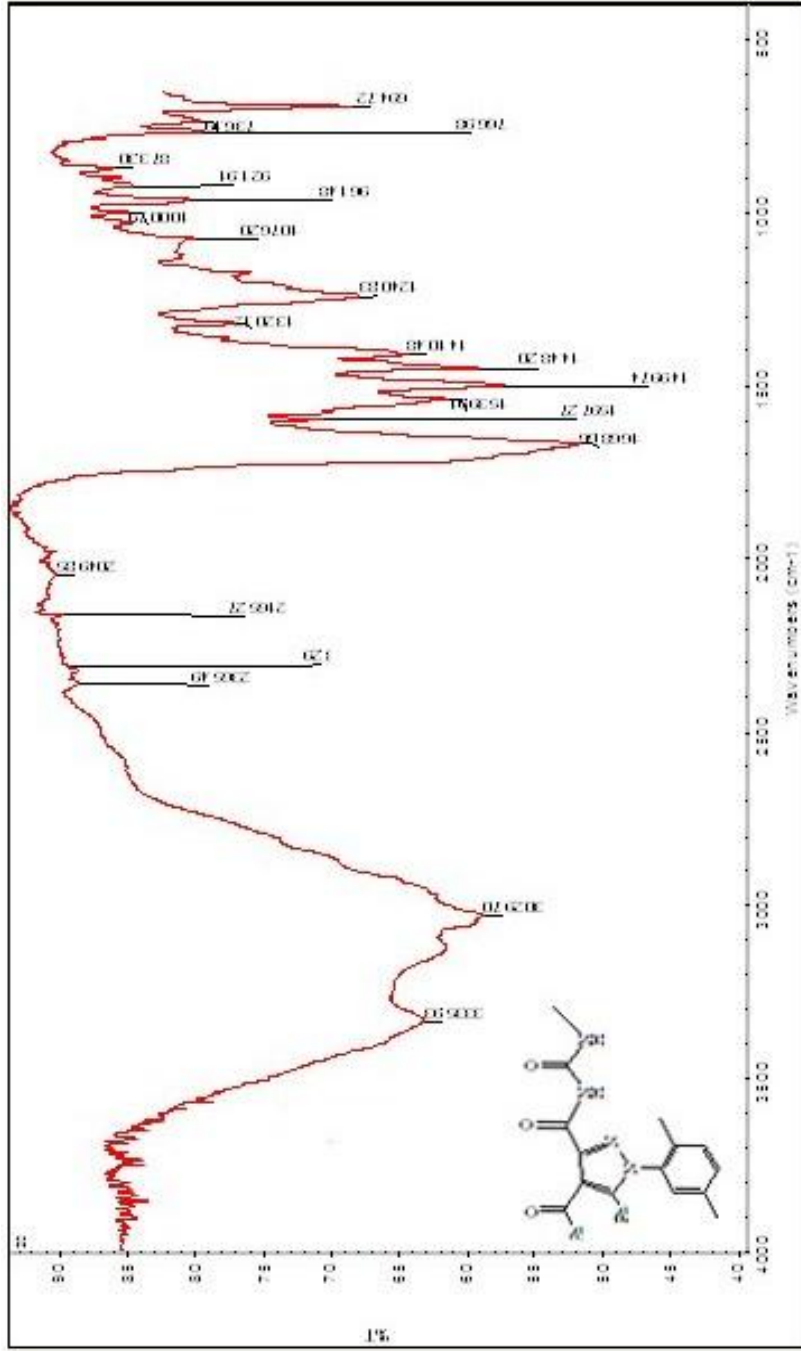
Şekil 57. 287 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



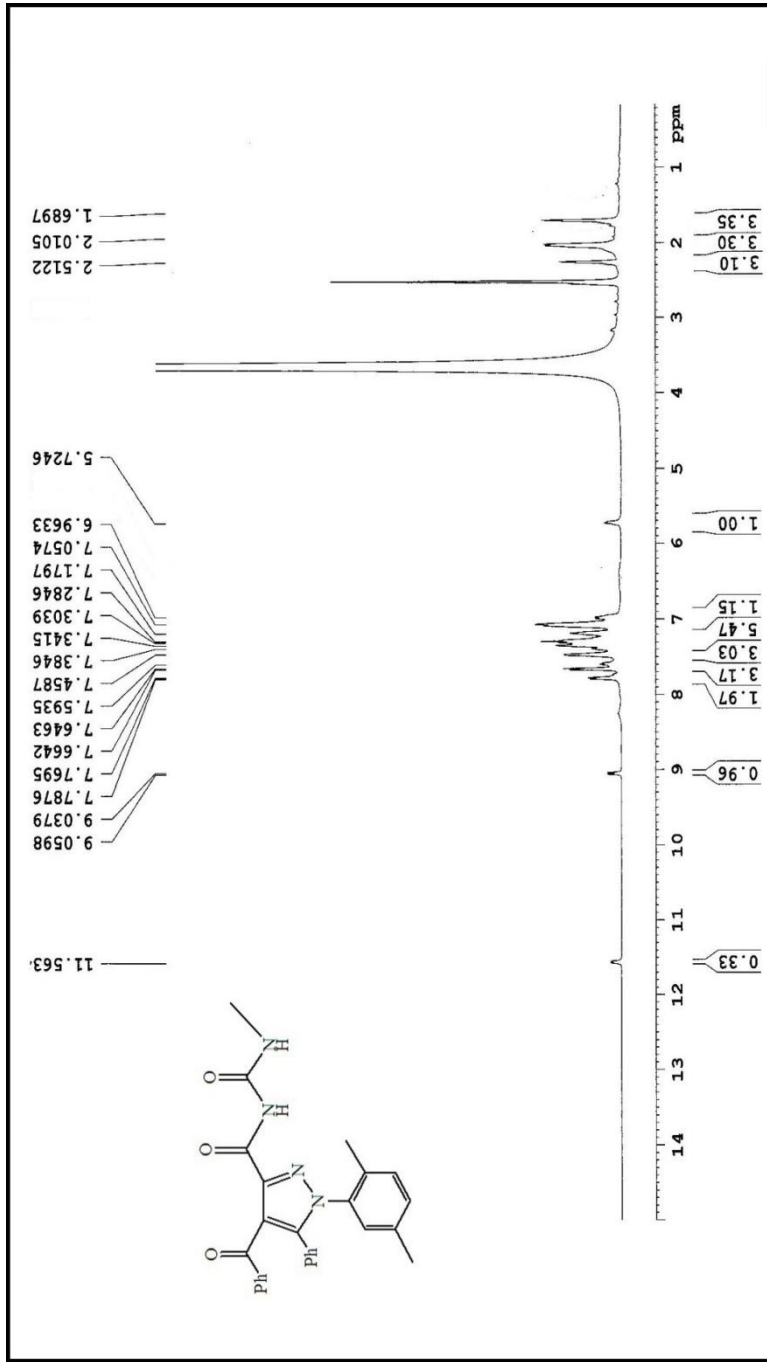
Şekil 58. 287 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



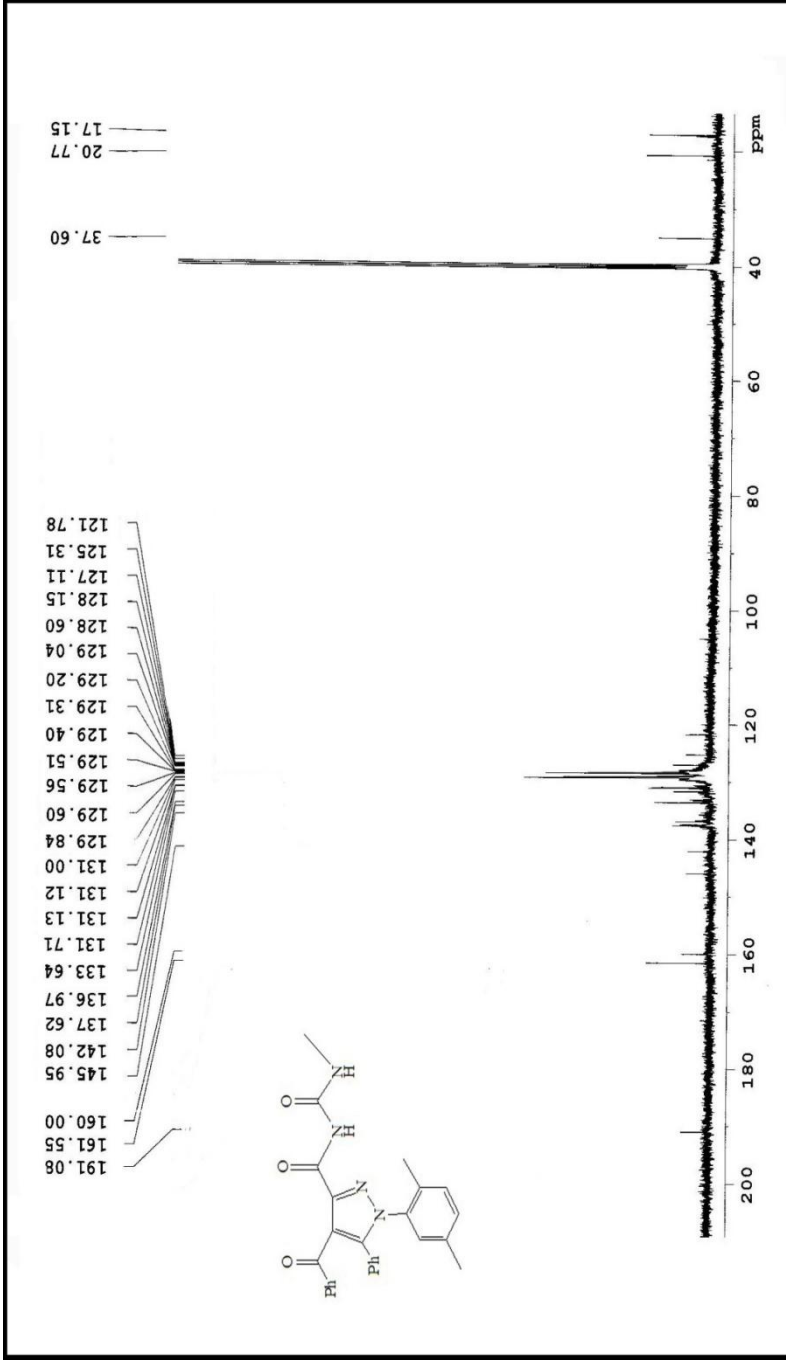
Şekil 59. 287 nolu bileşiğin Hetcor NMR Spektrumu (CDCl₃)



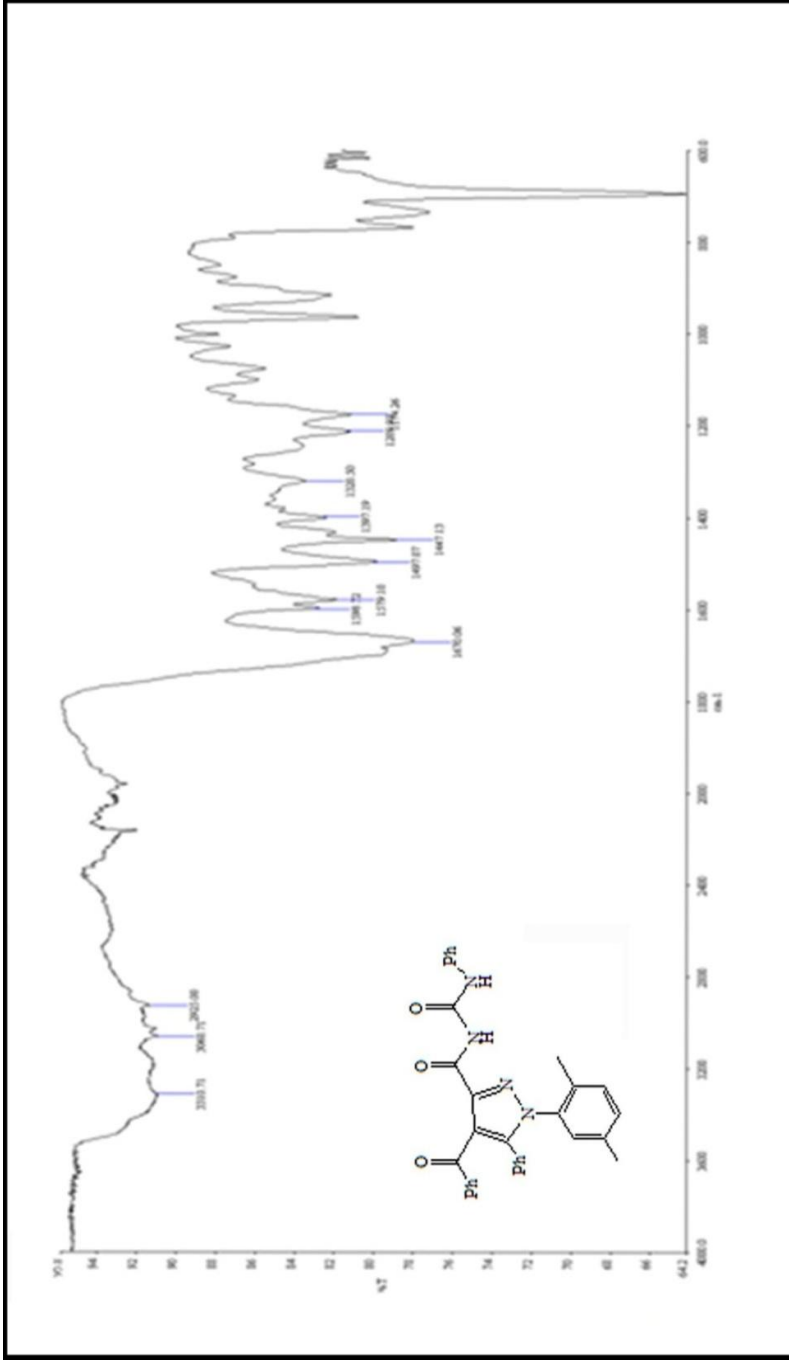
Şekil 60. 288 nolu bileşiğin IR Spektrumu



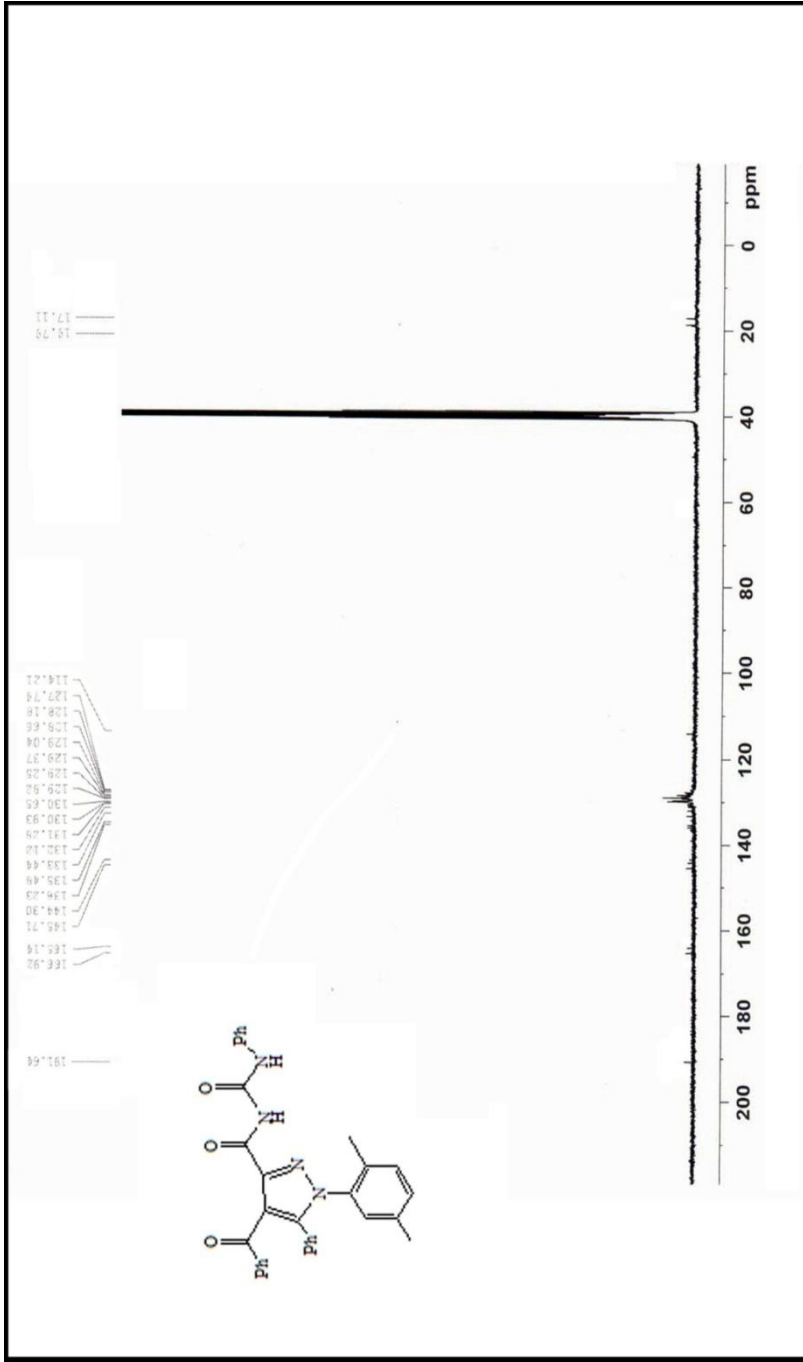
Şekil 61. 288 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



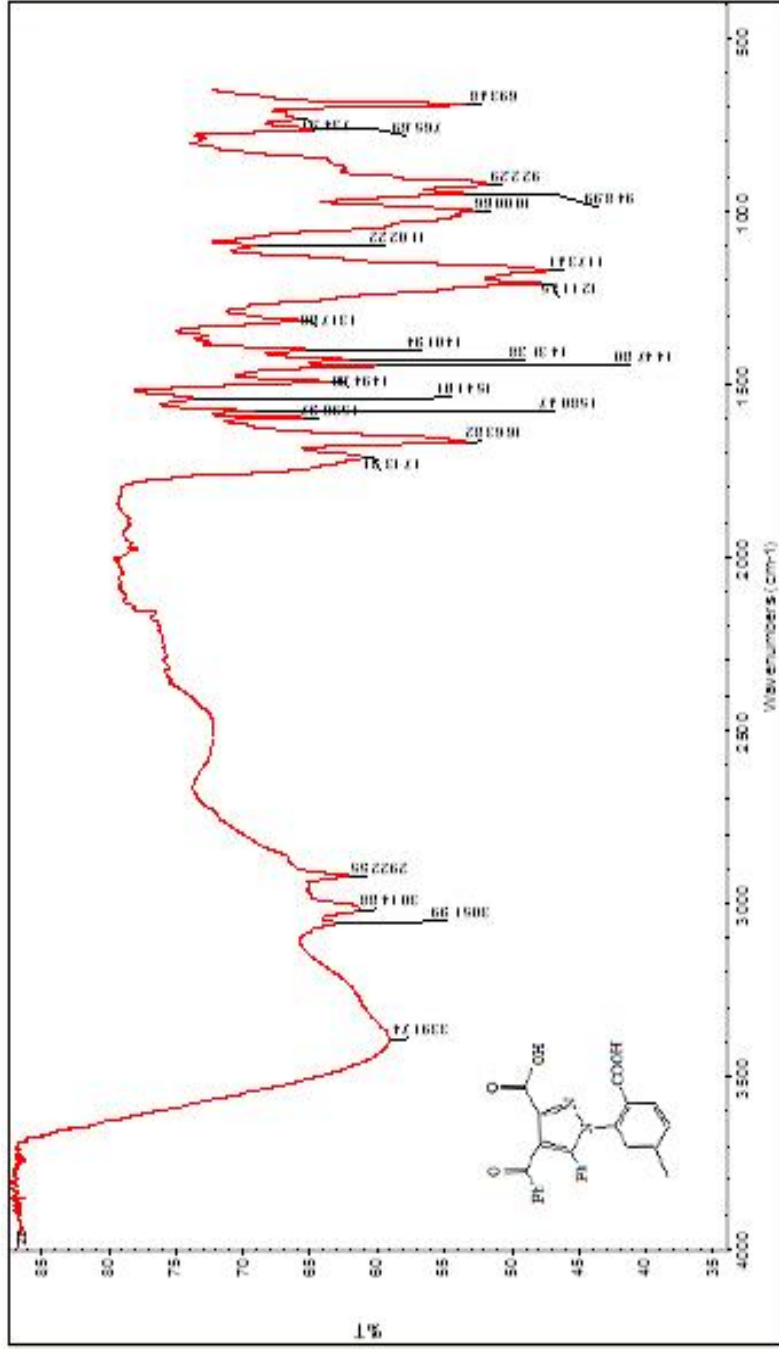
Şekil 62. 288 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



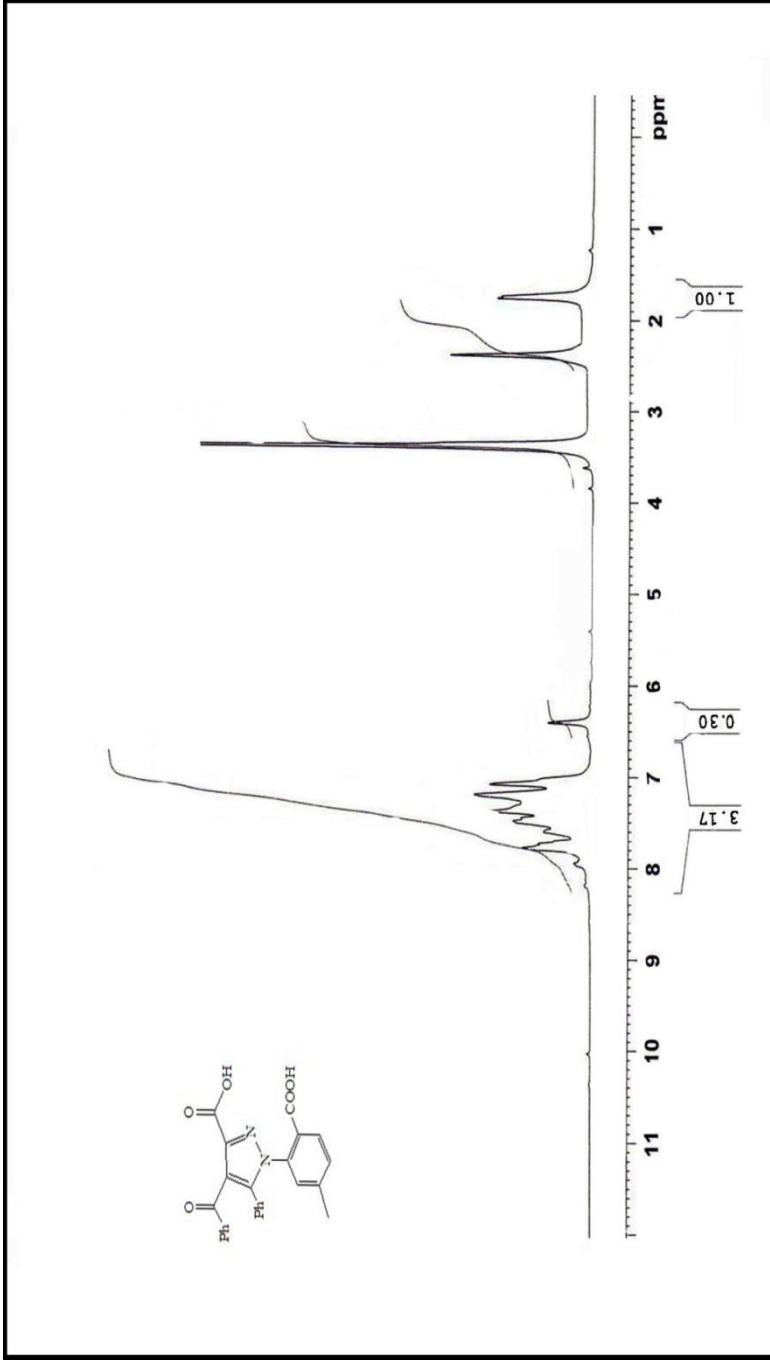
Şekil 63. 289 nolu bileşiğin IR Spektrumu



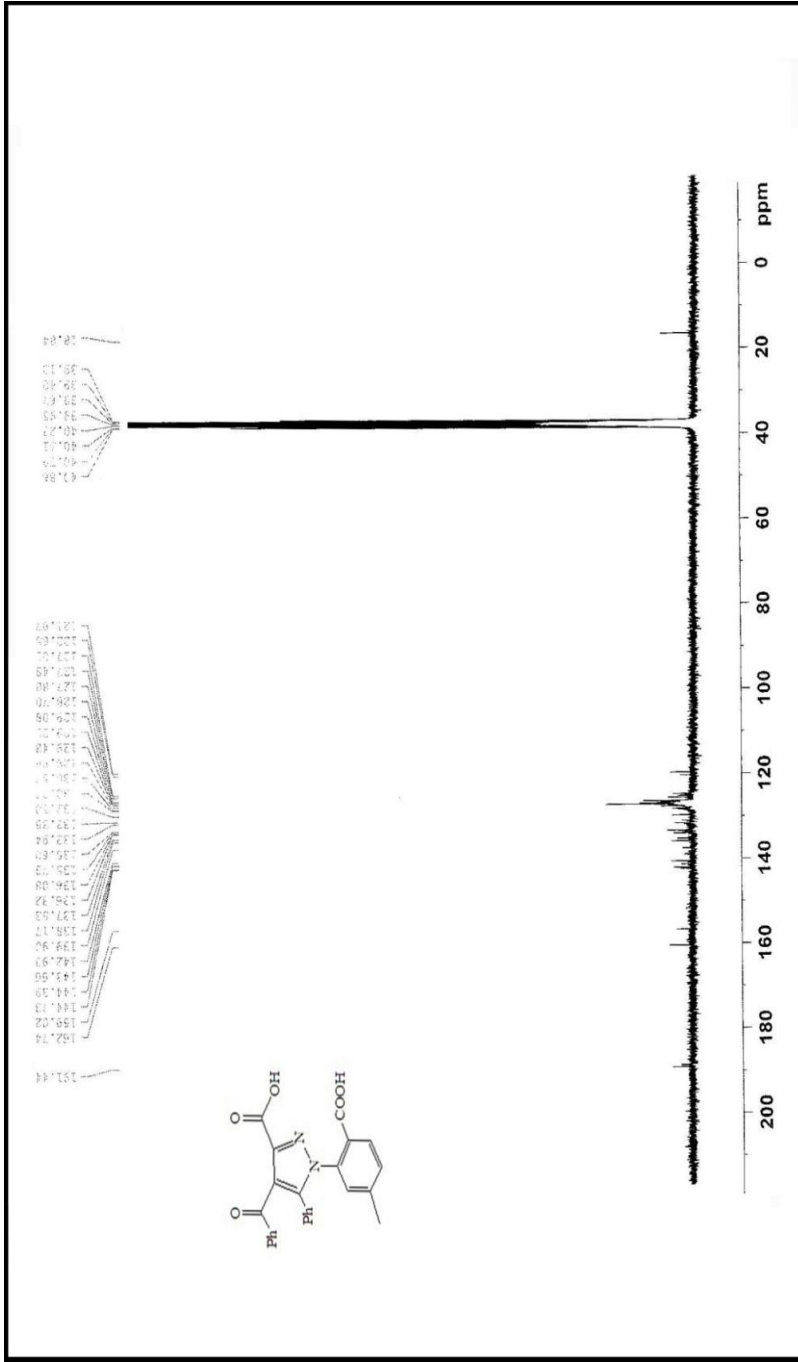
Şekil 64. 289 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

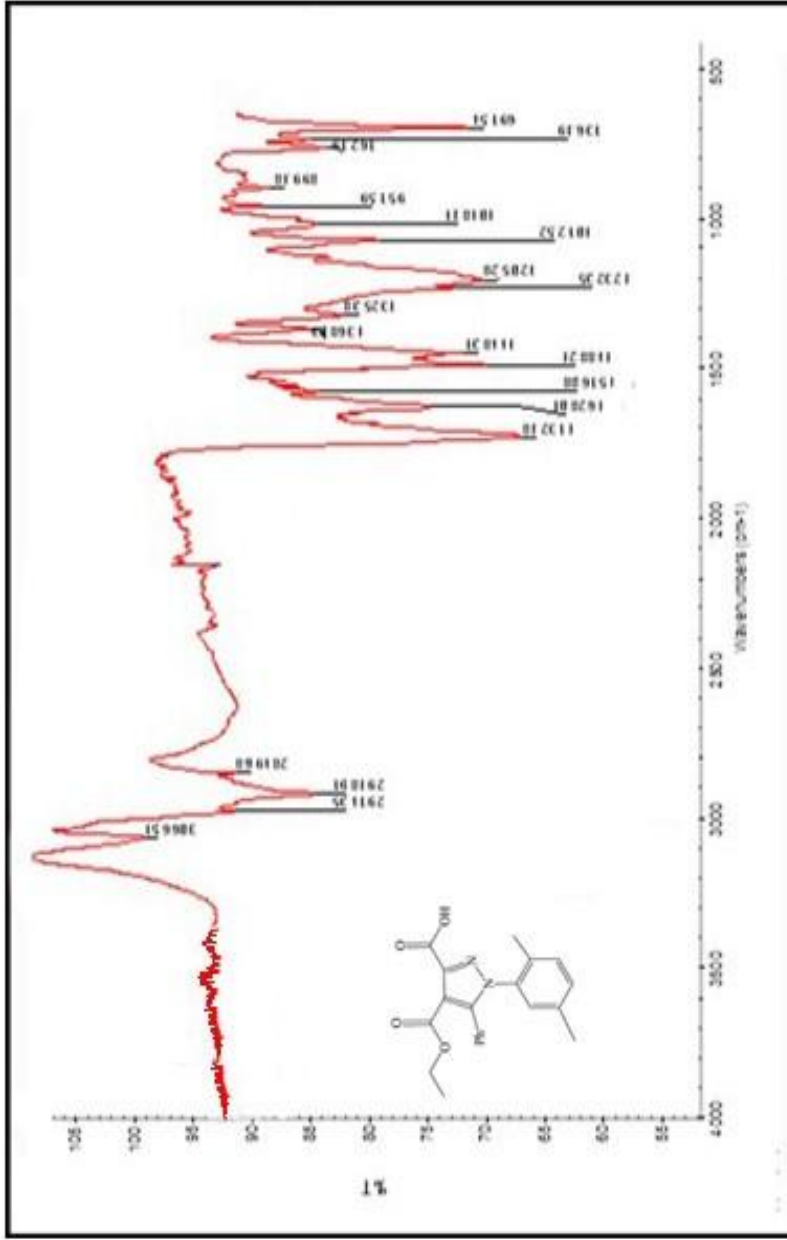


Şekil 65. 290 nolu bileşiğin IR Spektrumu

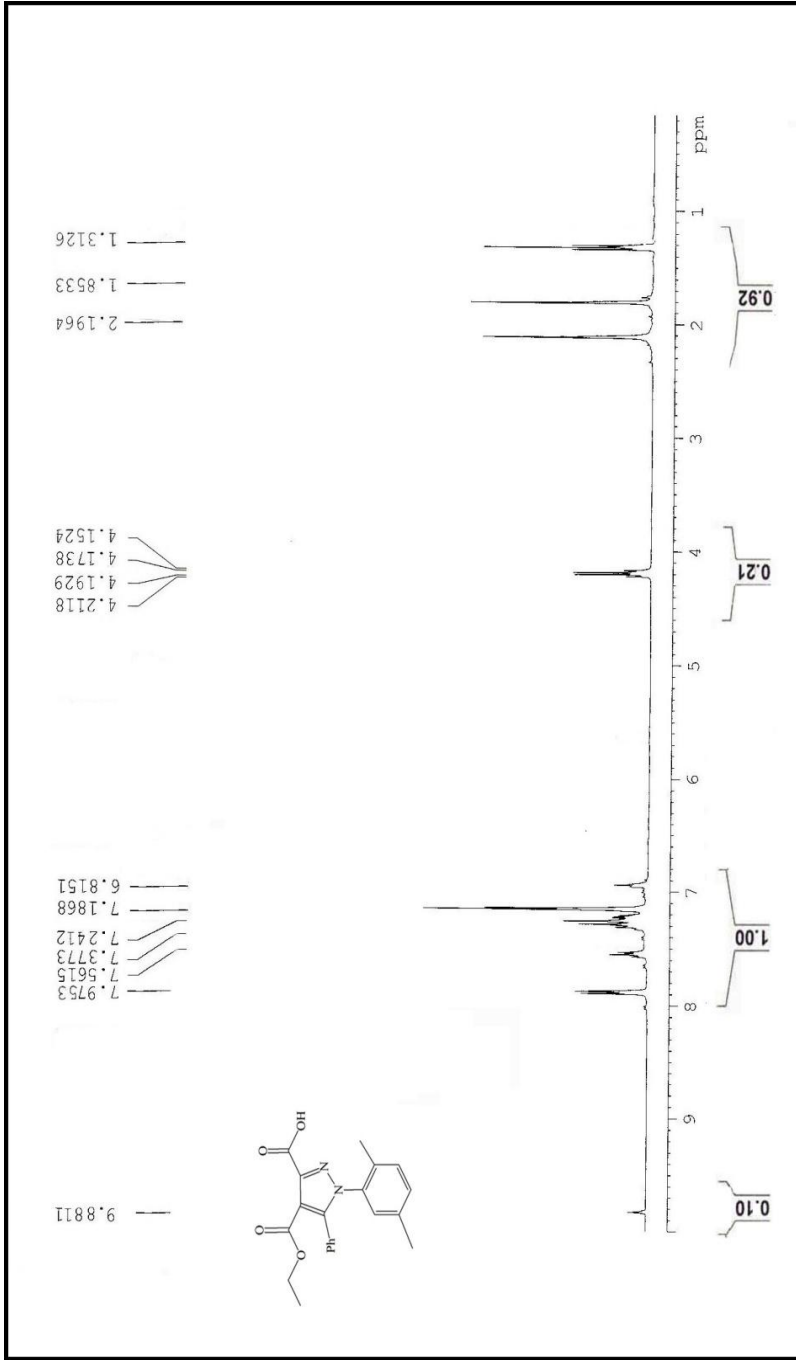


Şekil 66. 290 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

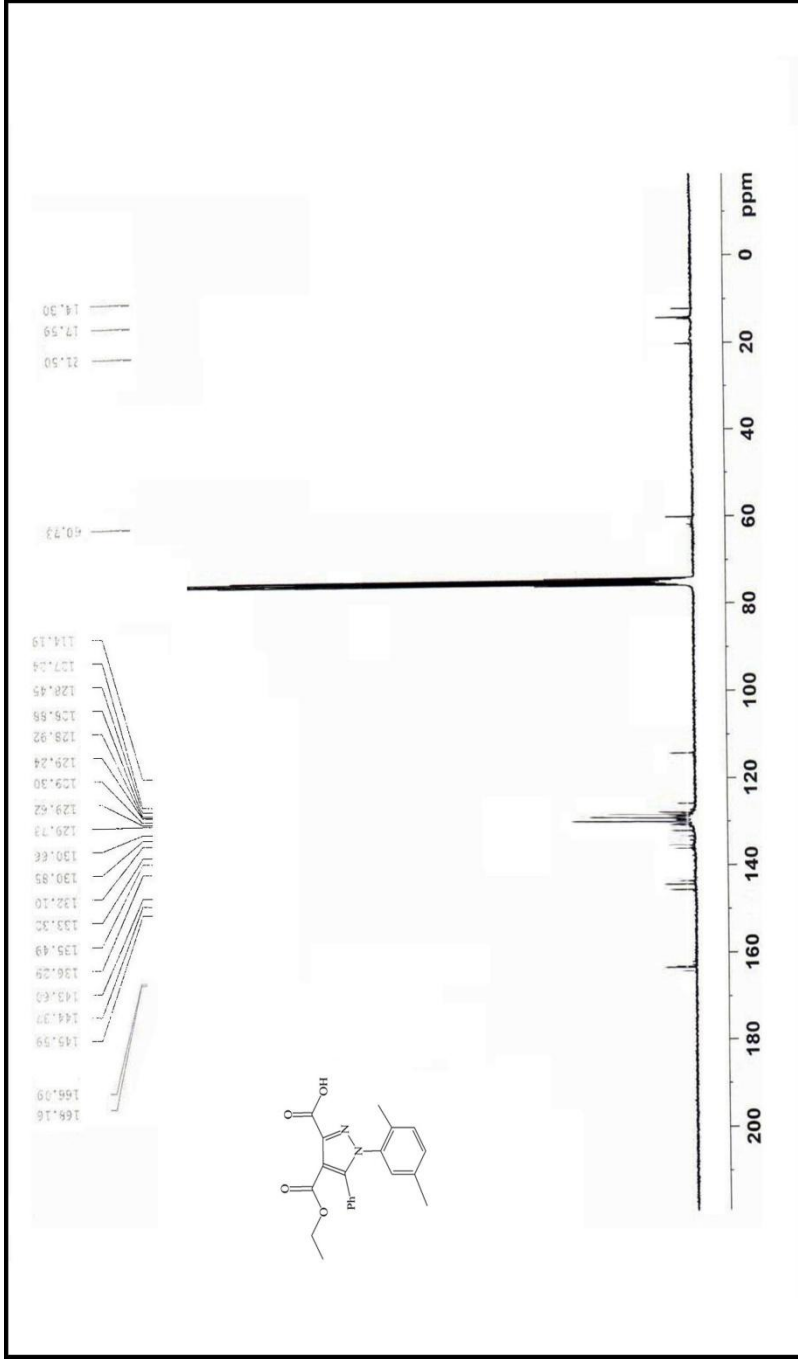
Şekil 67. 290 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



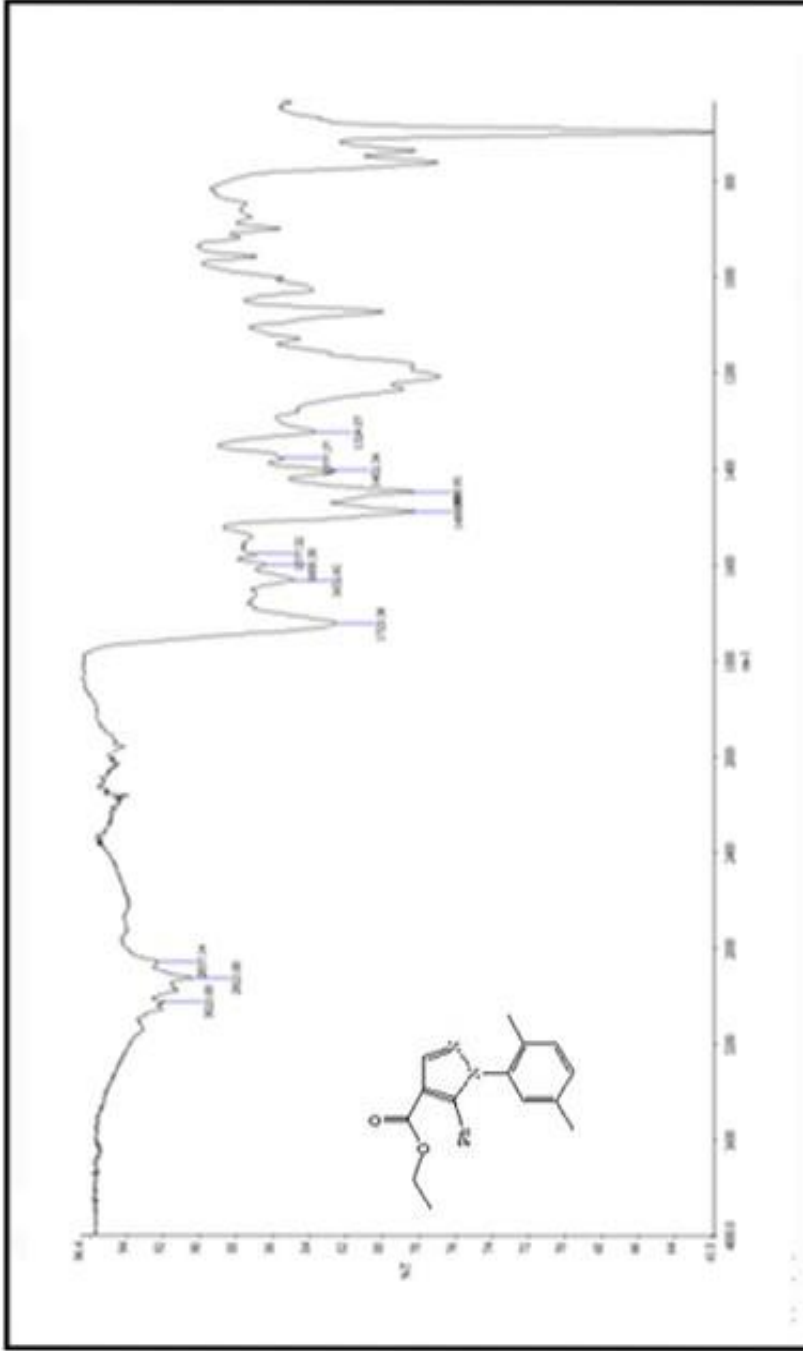
Şekil 68. 291 nolu bileşiğin IR Spektrumu



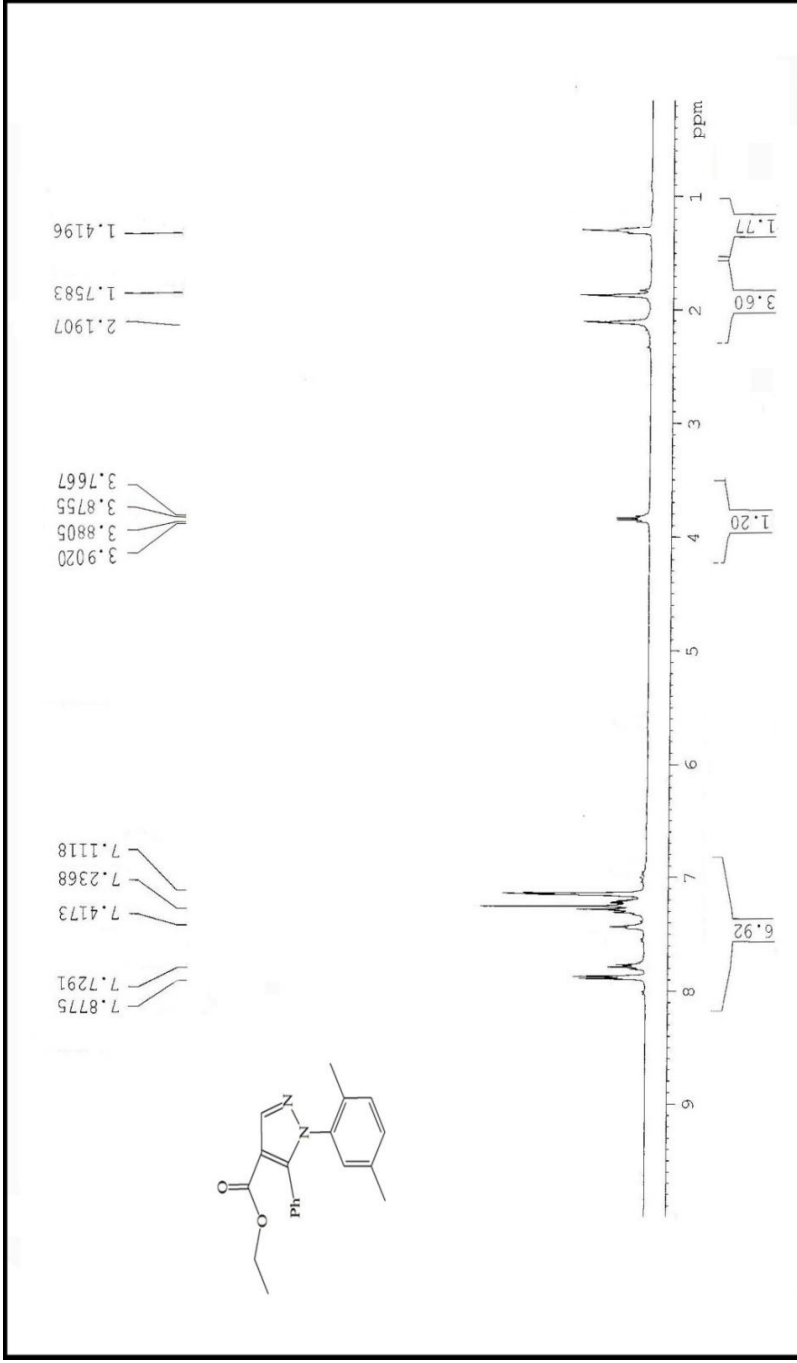
Şekil 69. 291 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

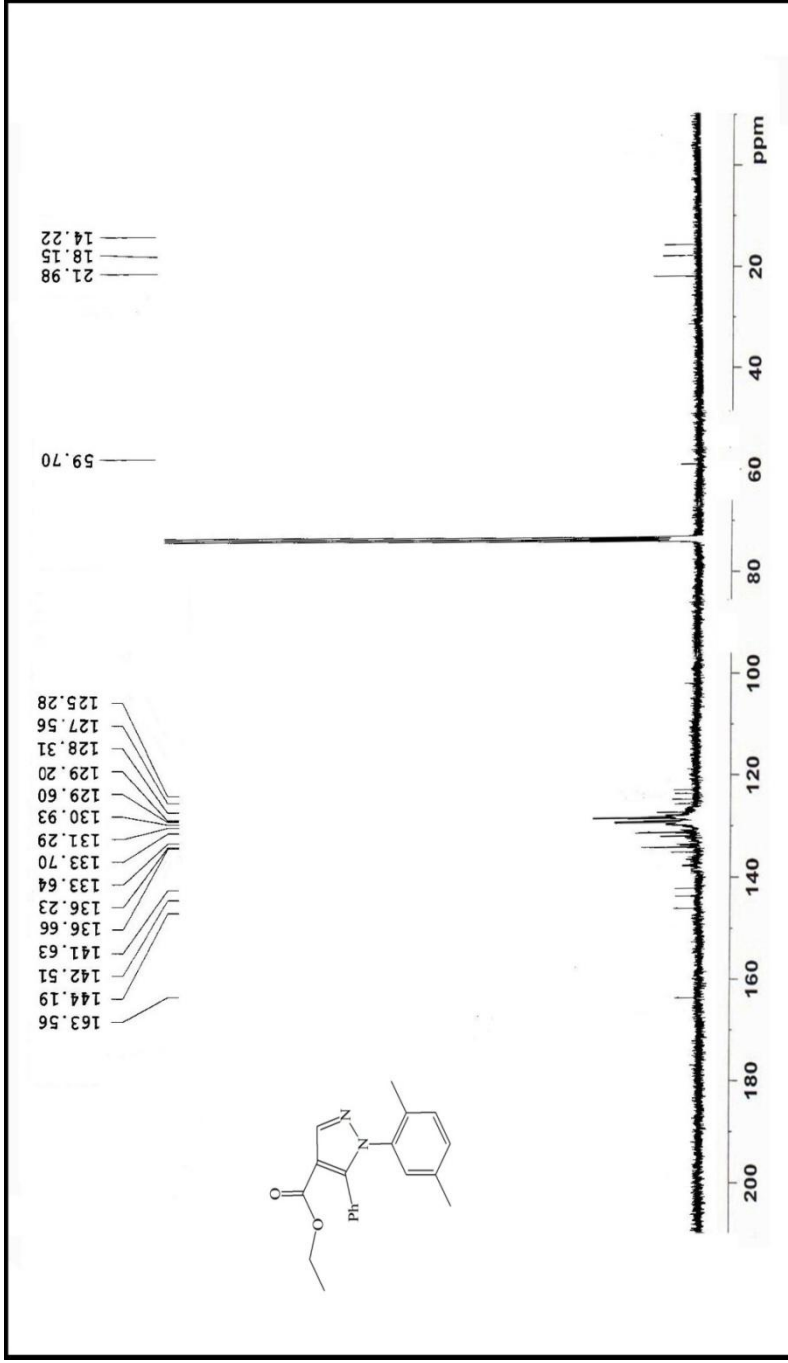


Şekil 70. 291 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

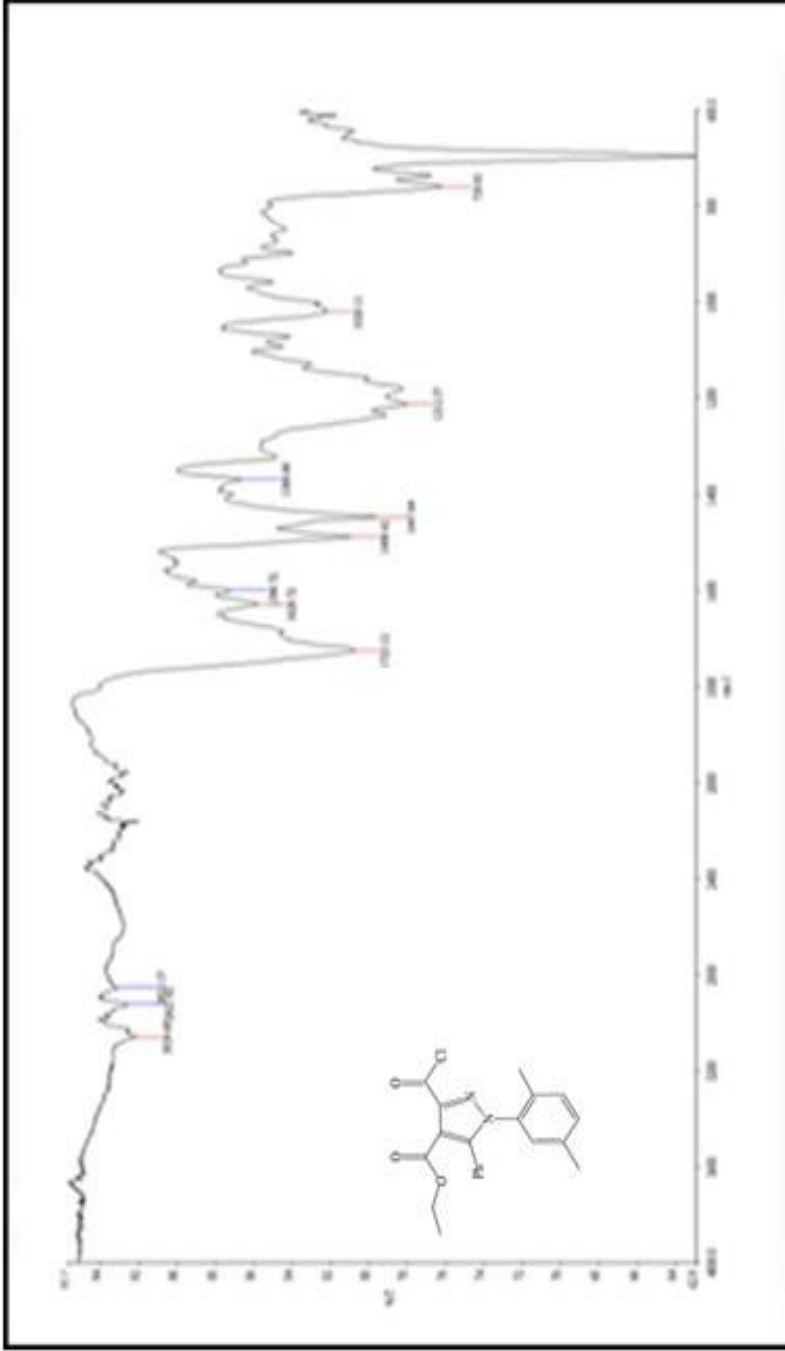


Şekil 71. 292 nolu bileşiğin IR Spektrumu

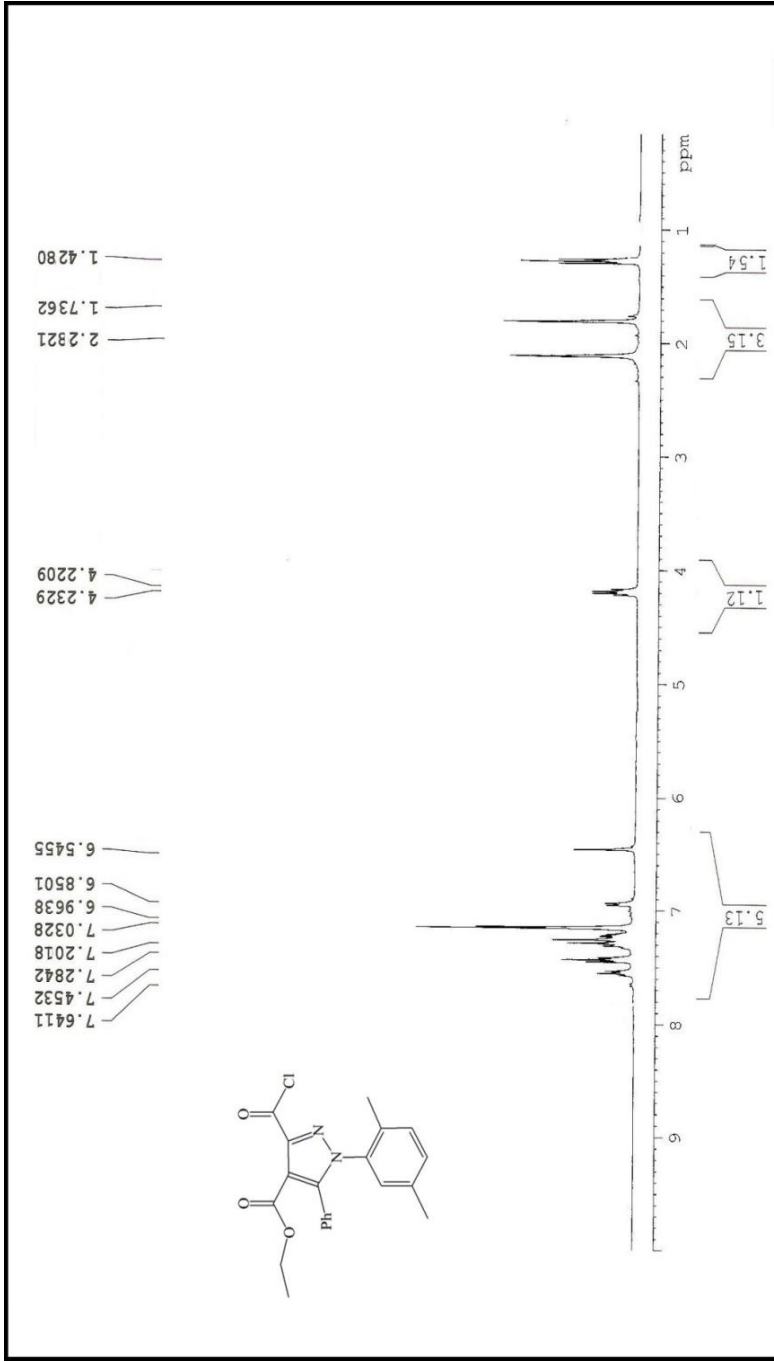
Şekil 72. 292 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



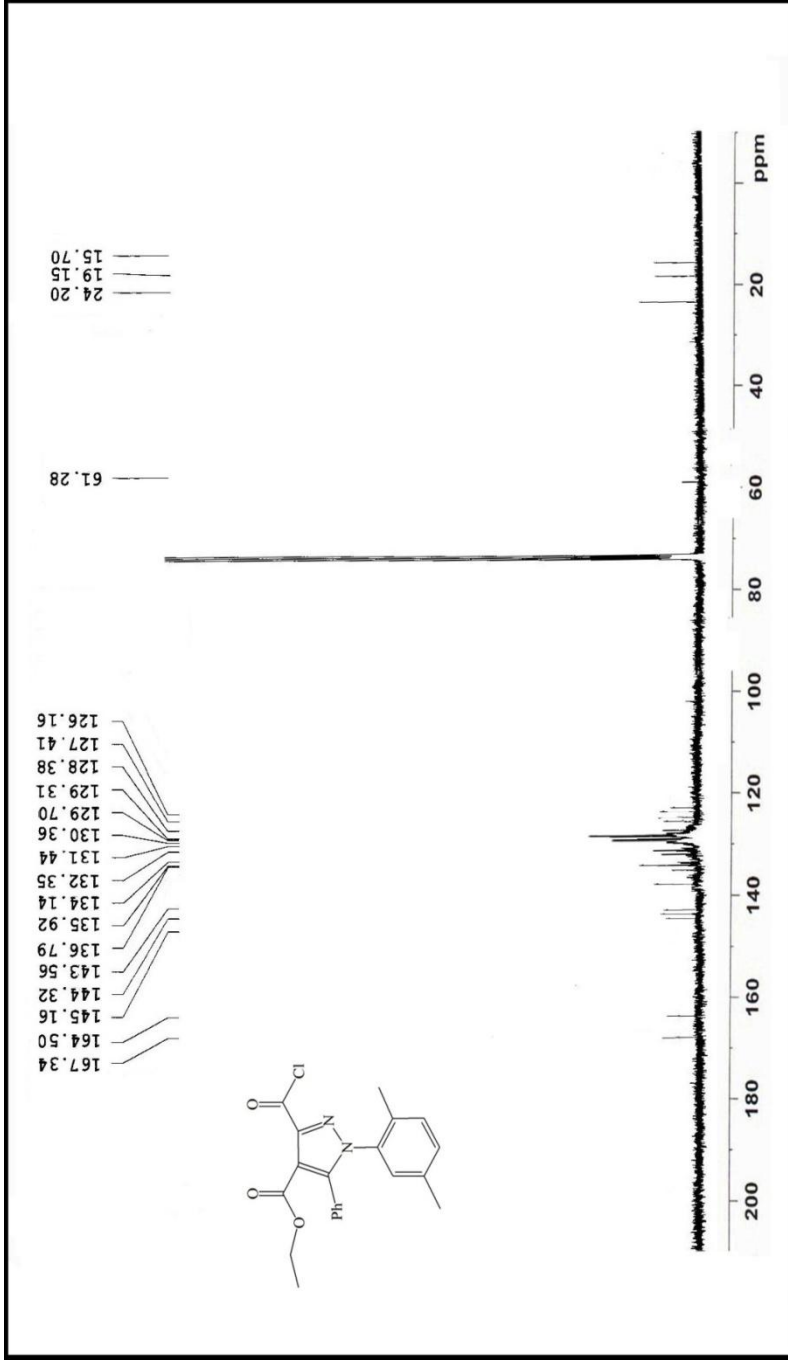
Şekil 73. 292 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



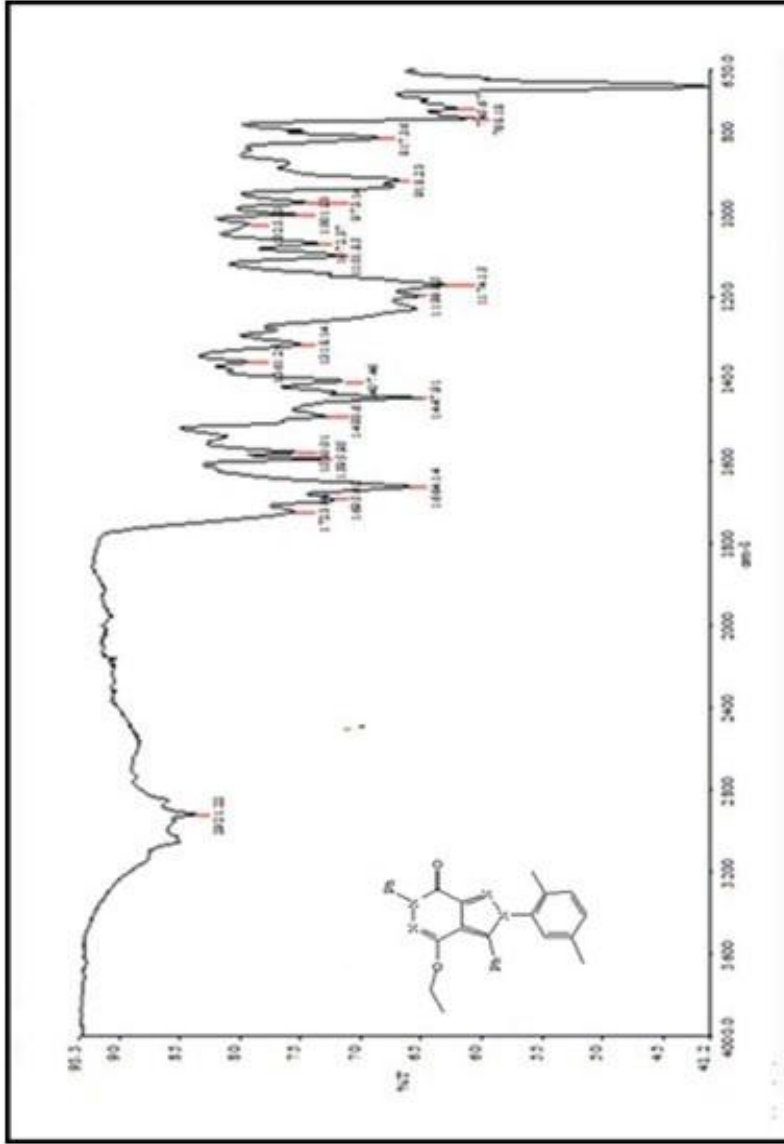
Şekil 74. 293 nolu bileşiğin IR Spektrumu



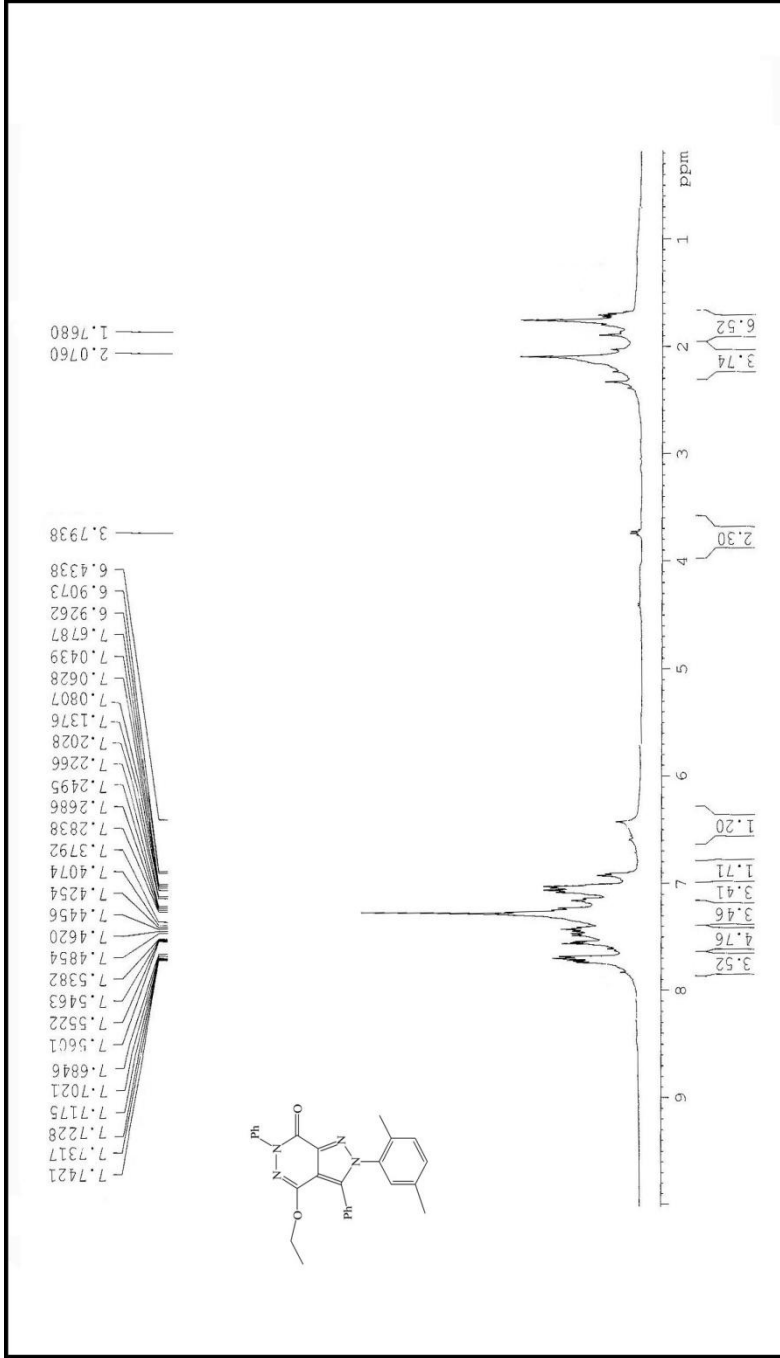
Şekil 75. 293 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



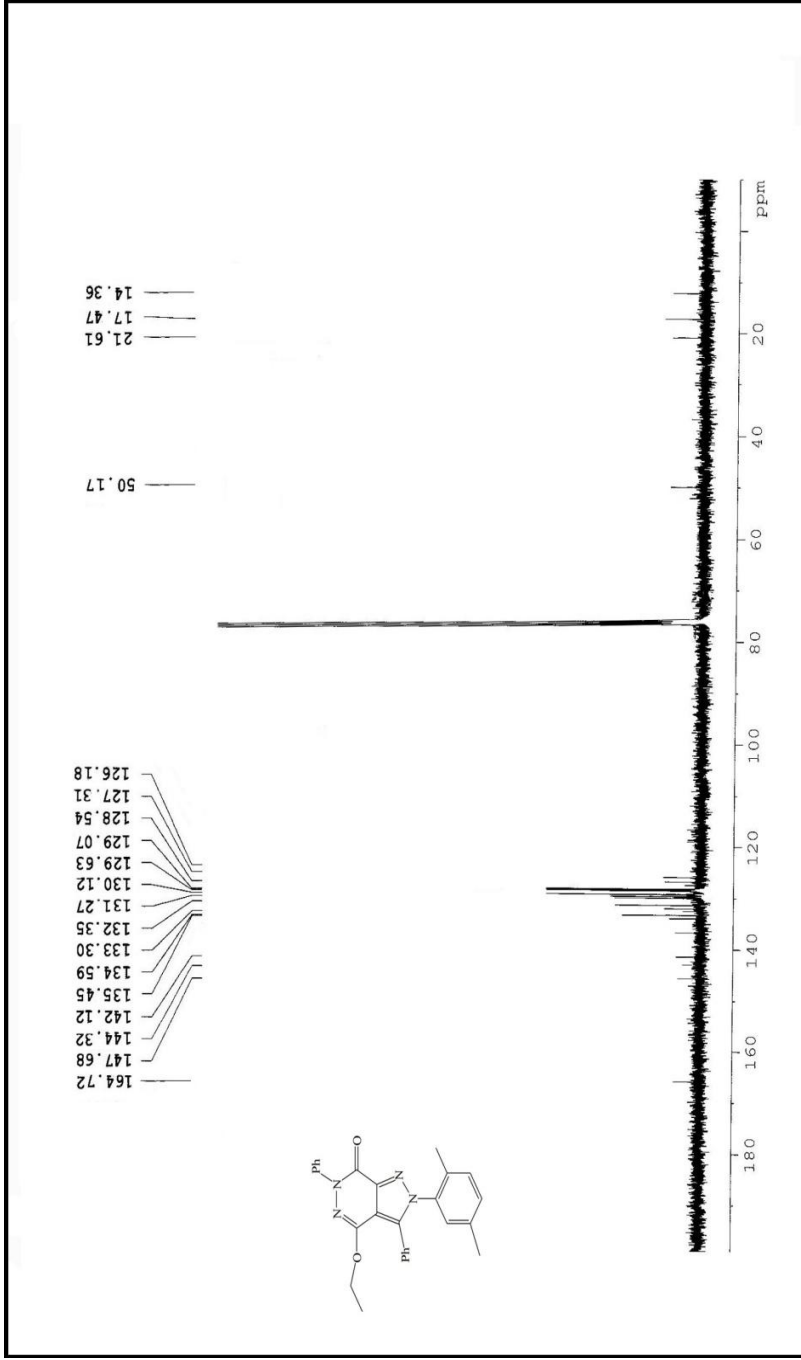
Şekil 76. 293 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



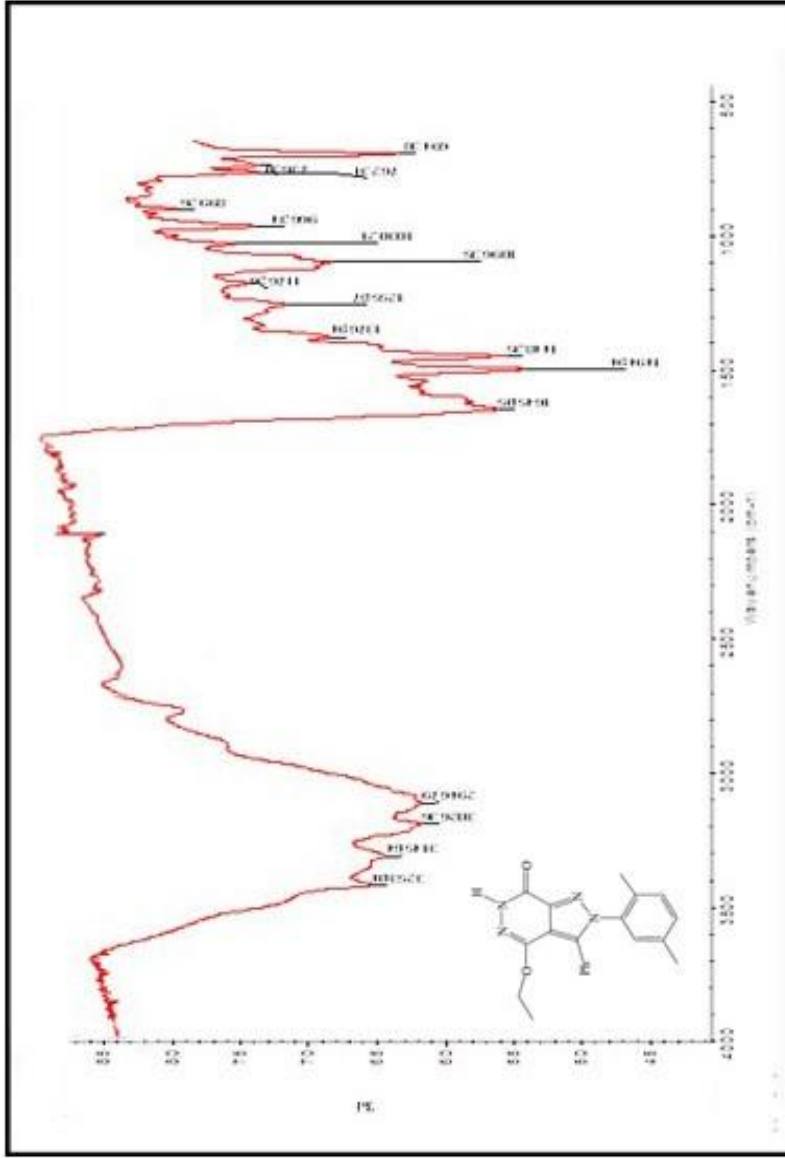
Şekil 77. 294 nolu bileşiğin IR Spektrumu



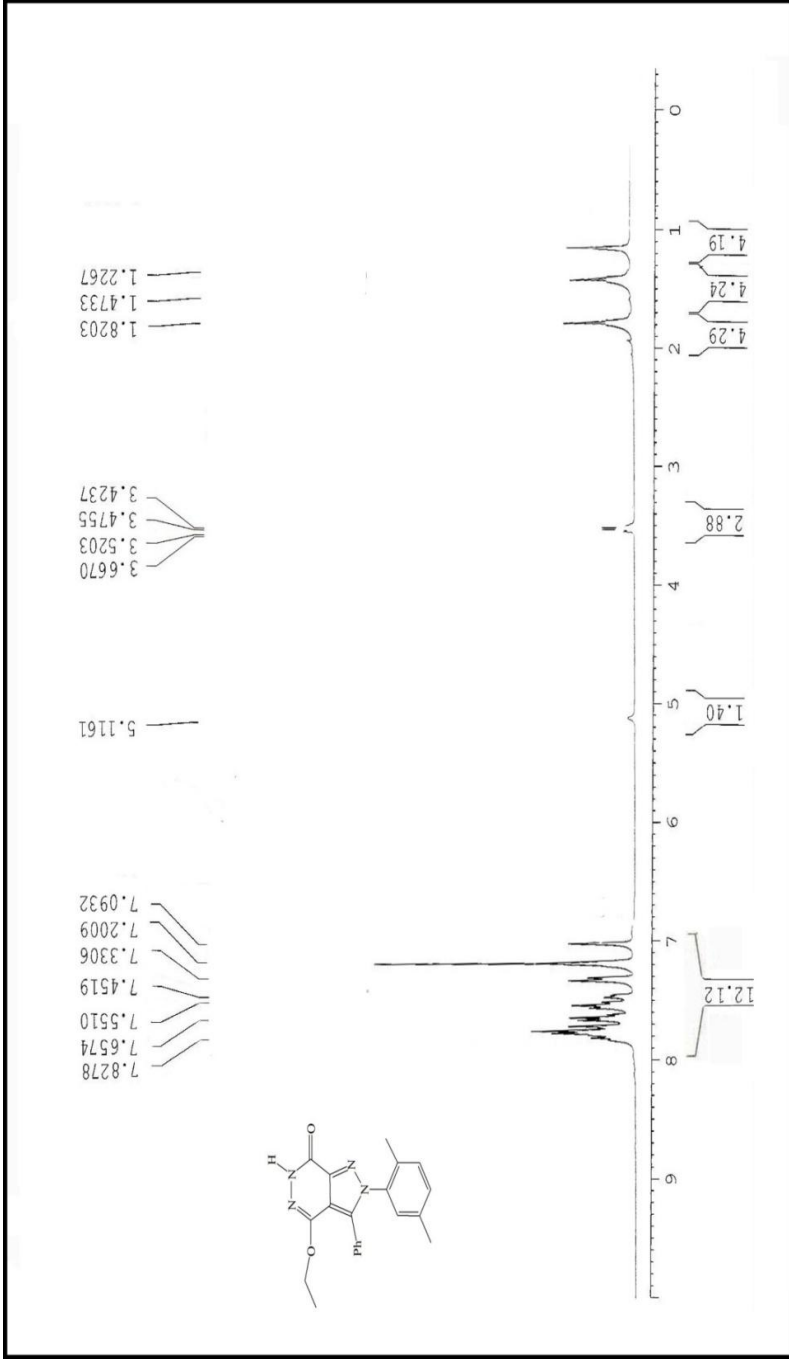
Şekil 78. 294 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



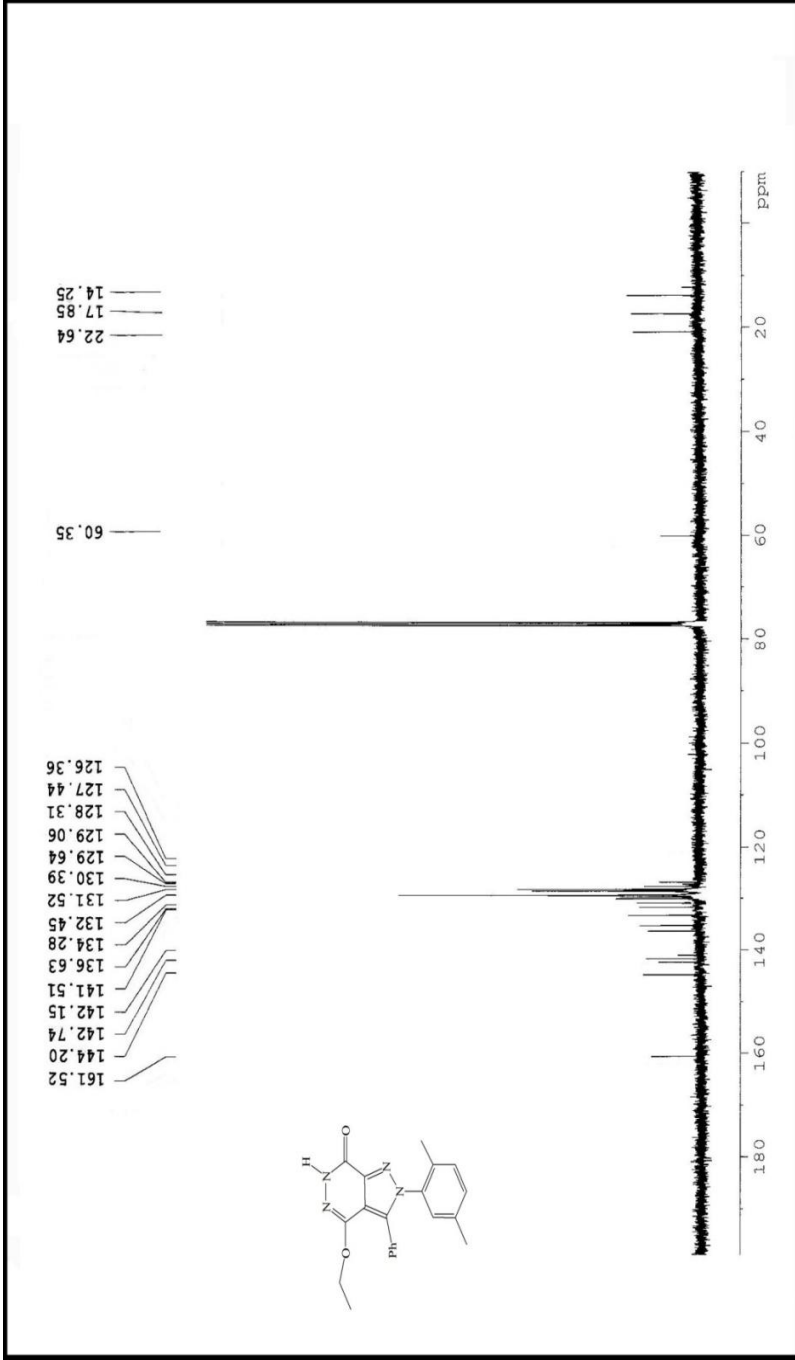
Şekil 79. 294 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



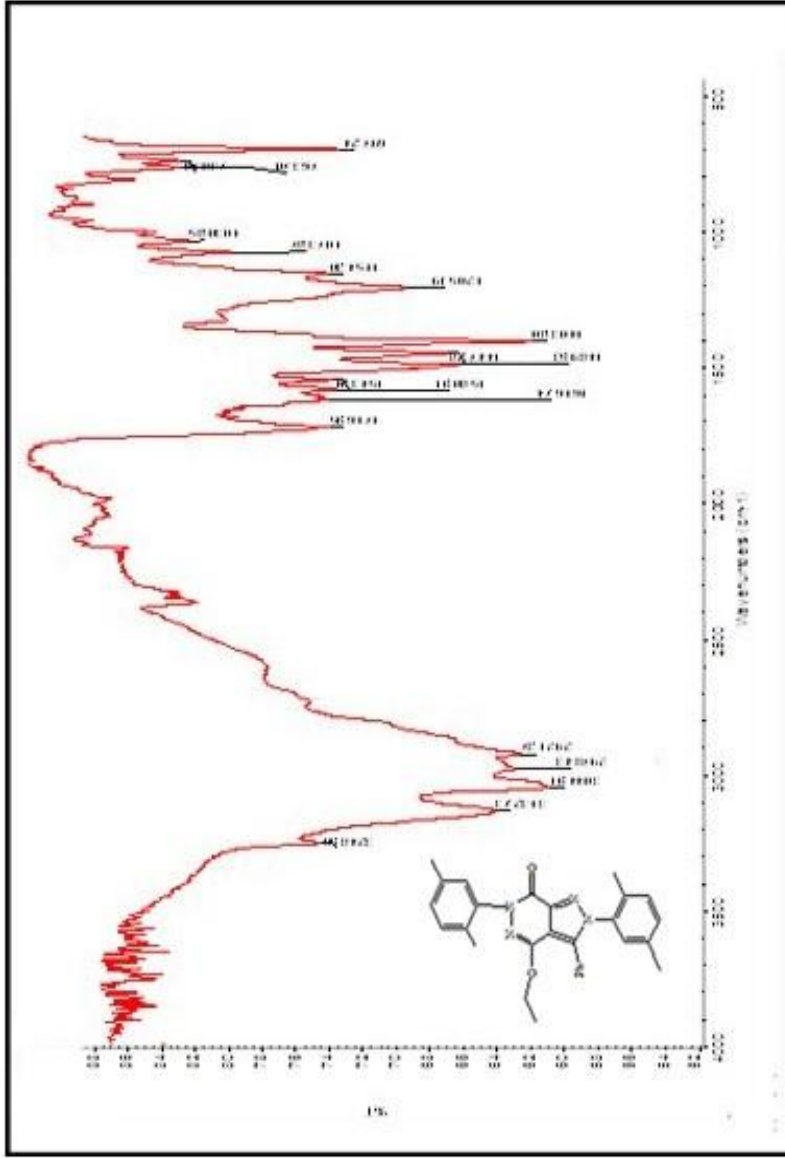
Şekil 80. 295 nolu bileşiğin IR Spektrumu



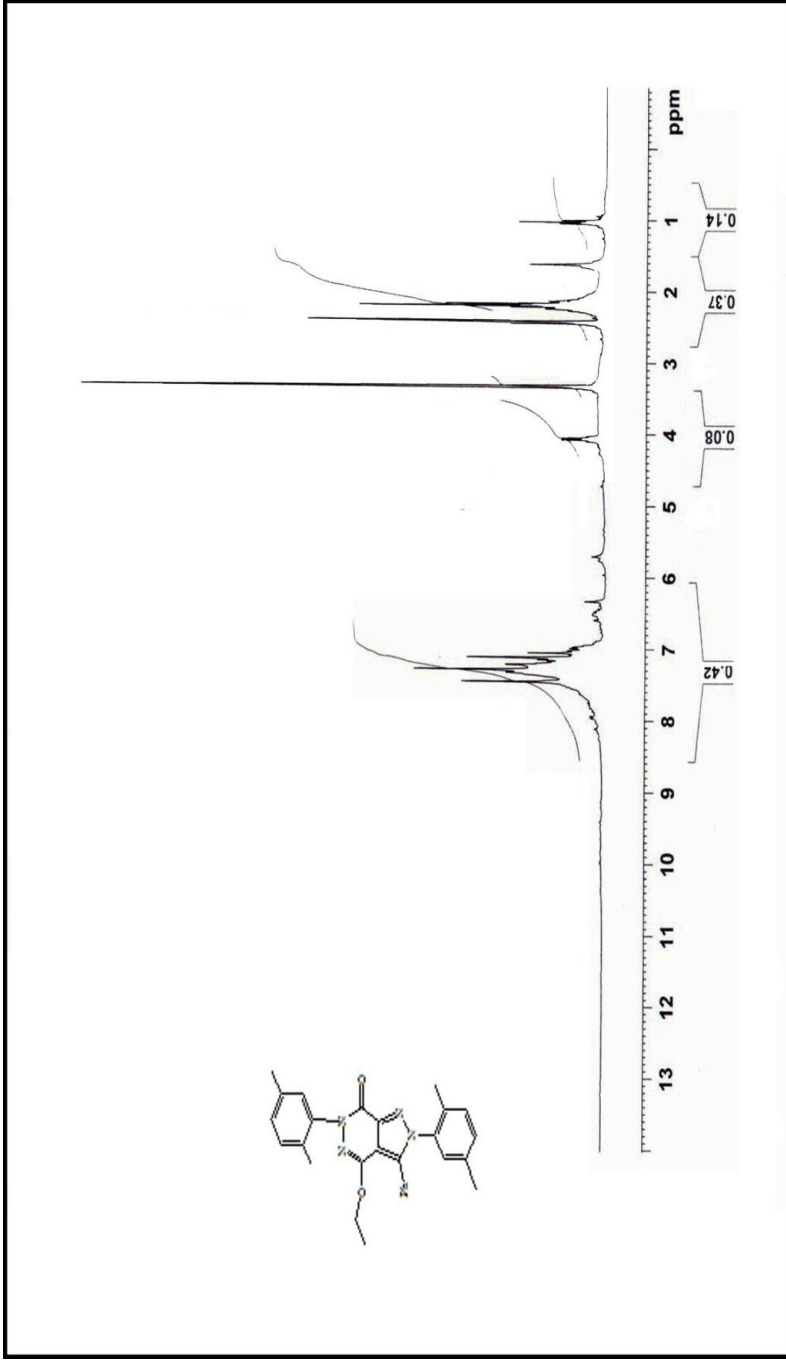
Şekil 81. 295 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



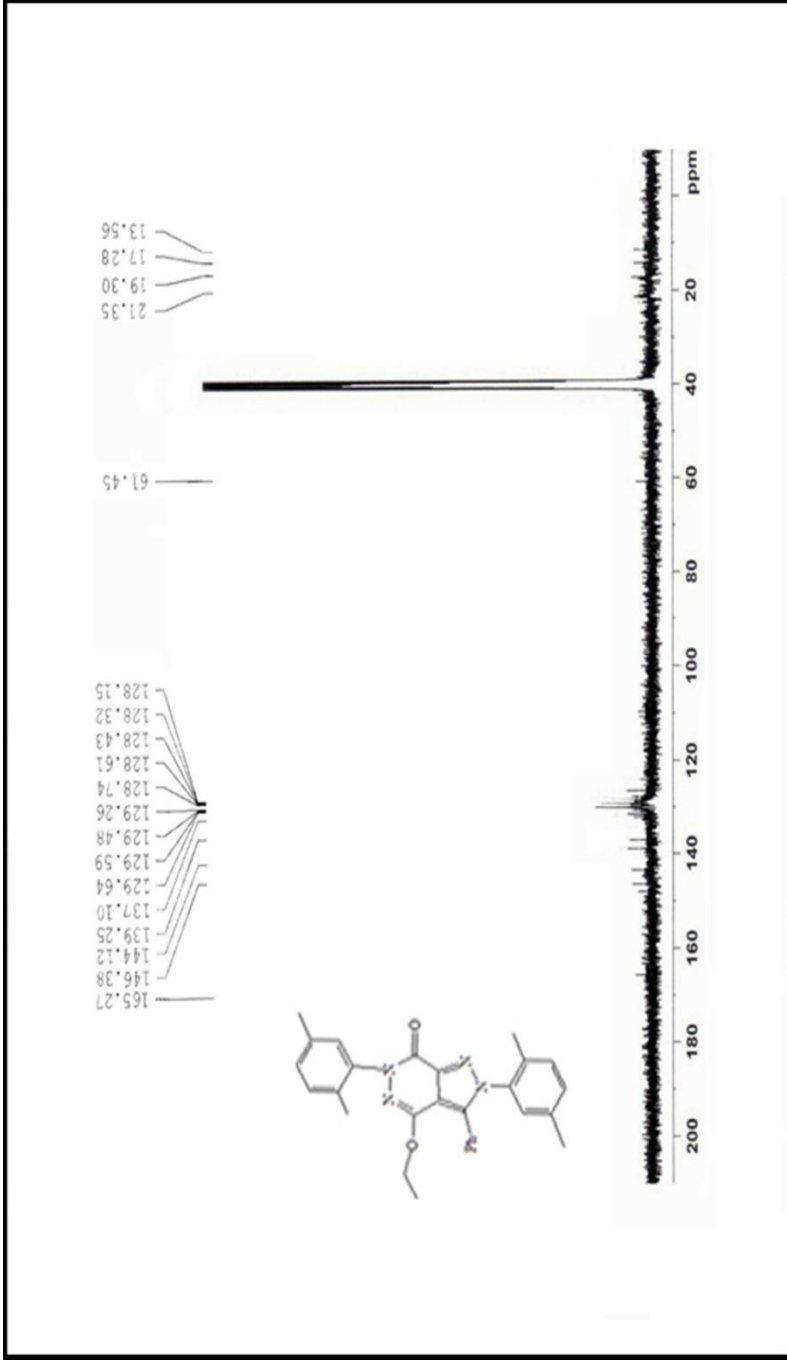
Şekil 82. 295 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



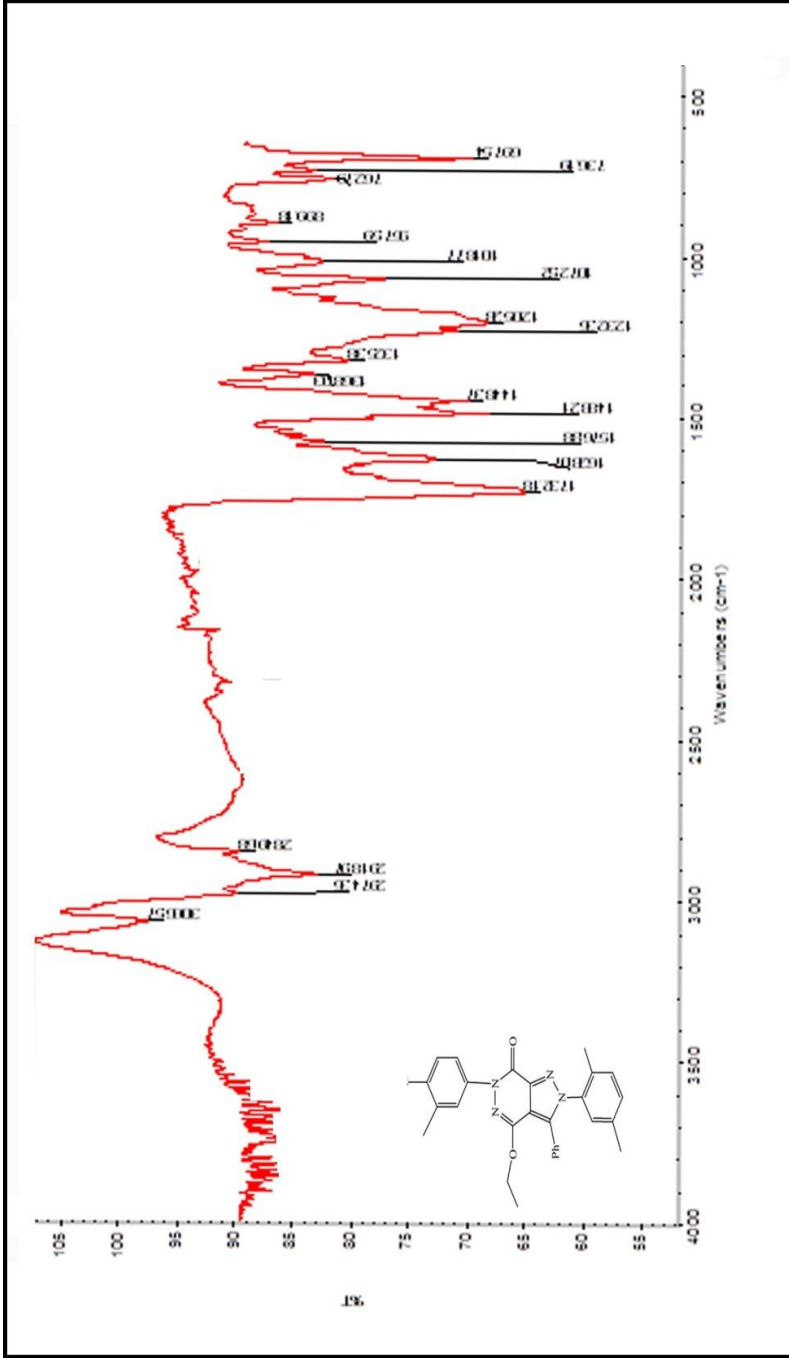
Şekil 83. 296 nolu bileşiğin IR Spektrumu



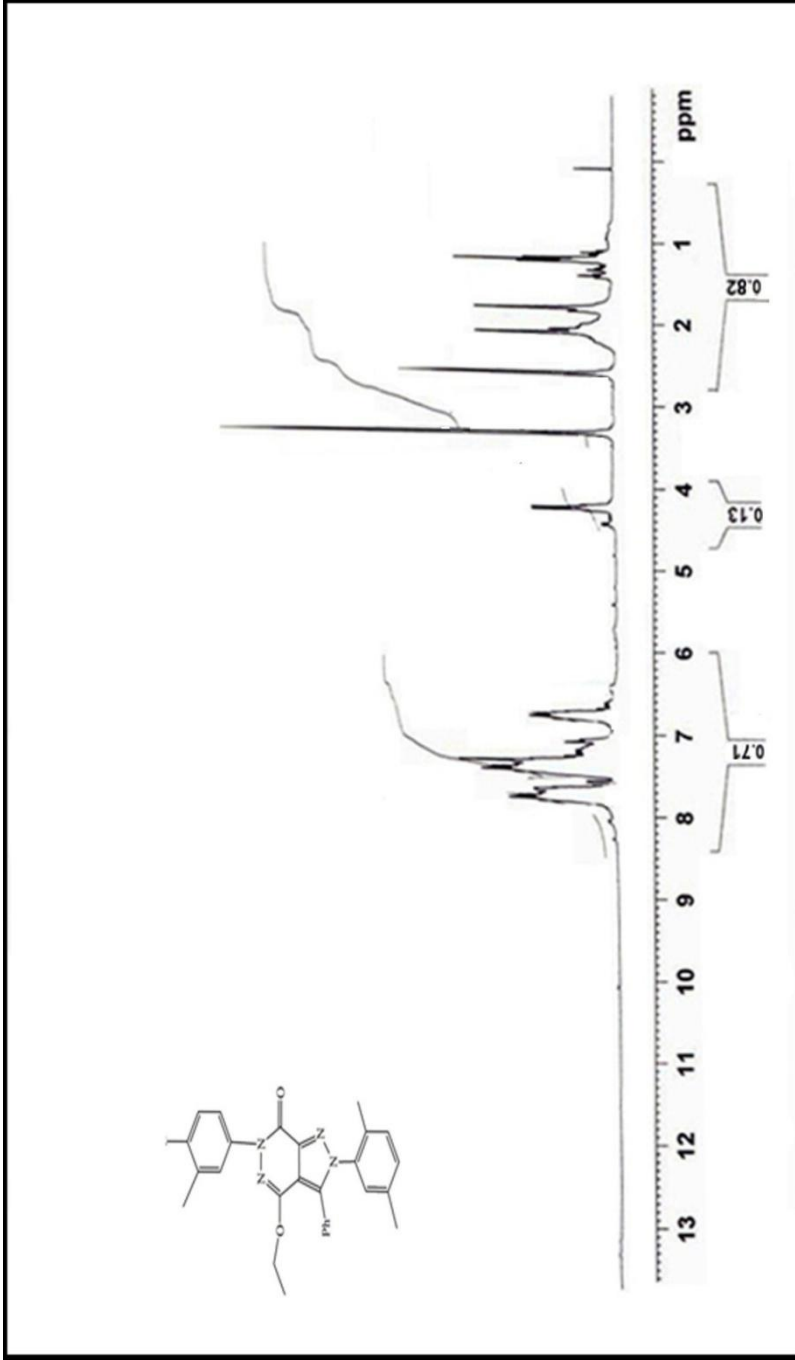
Şekil 84. 296 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



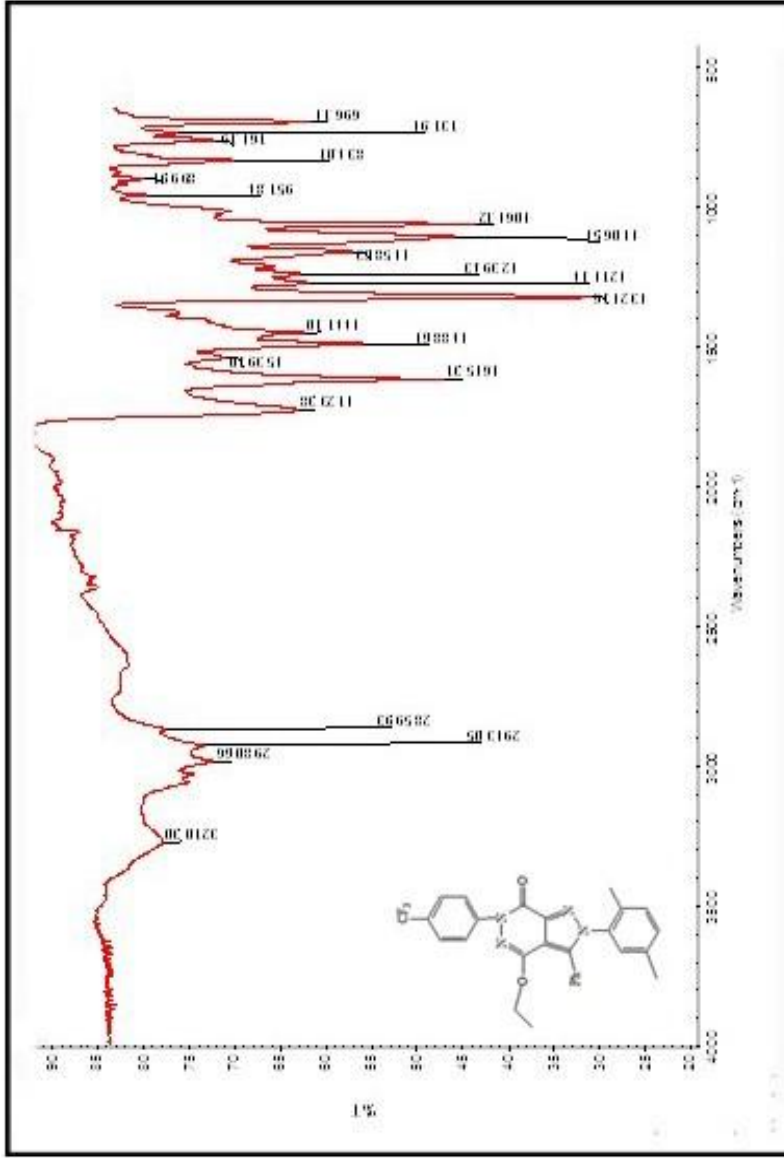
Şekil 85. 296 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



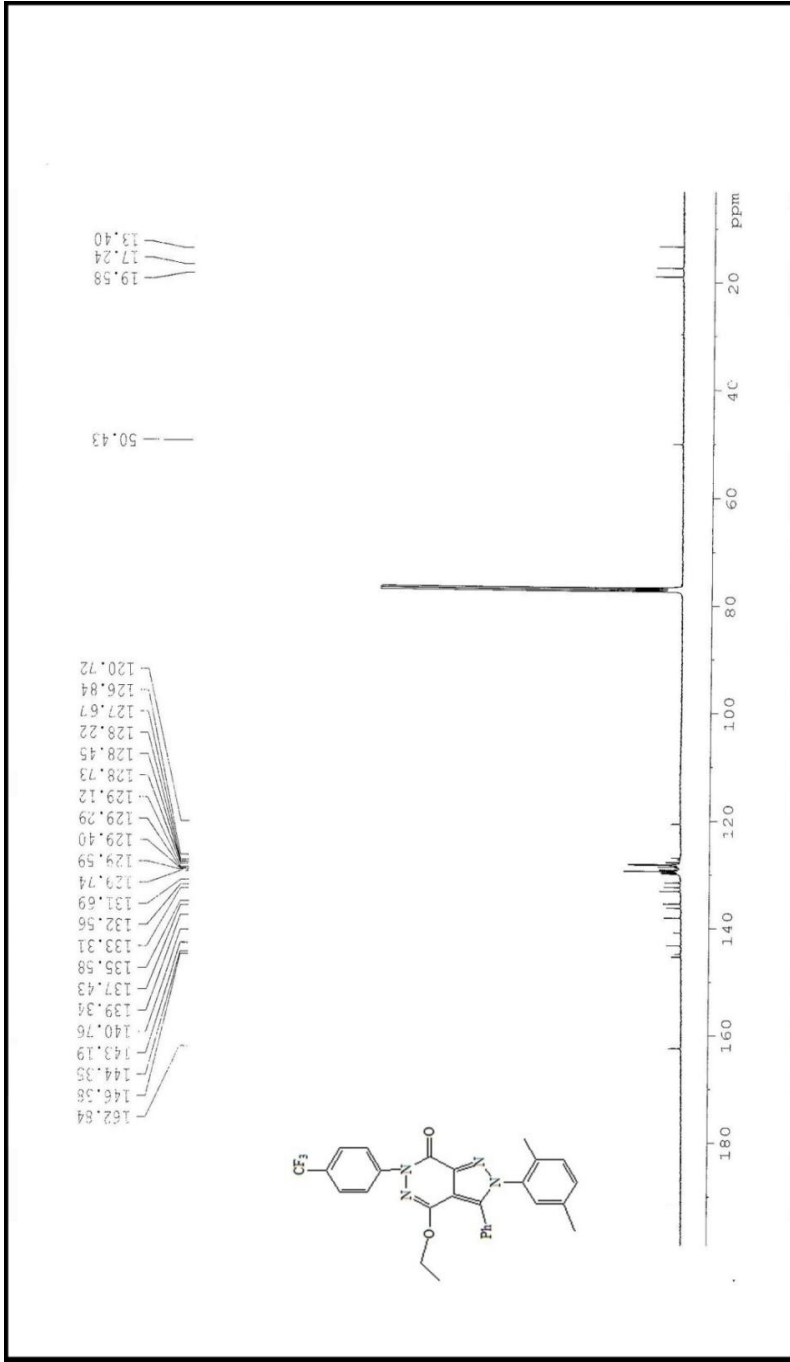
Şekil 86. 297 nolu bileşiğin IR Spektrumu



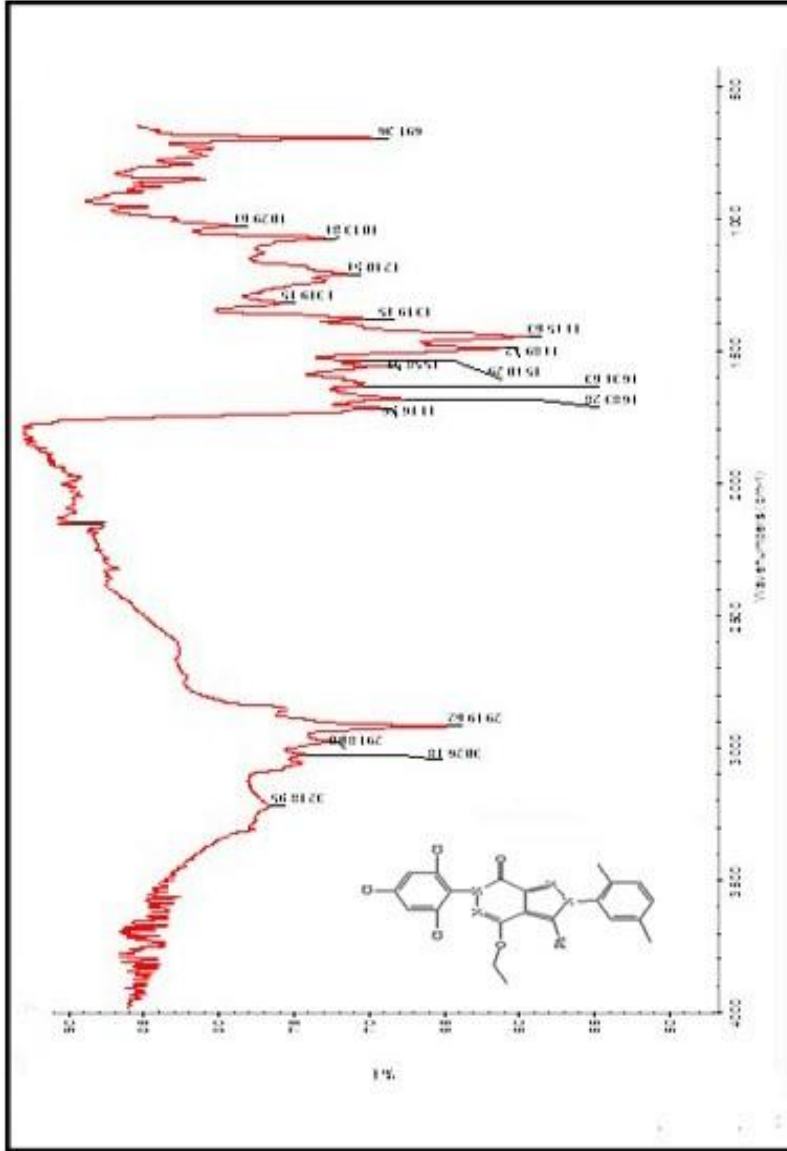
Şekil 87. 297 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



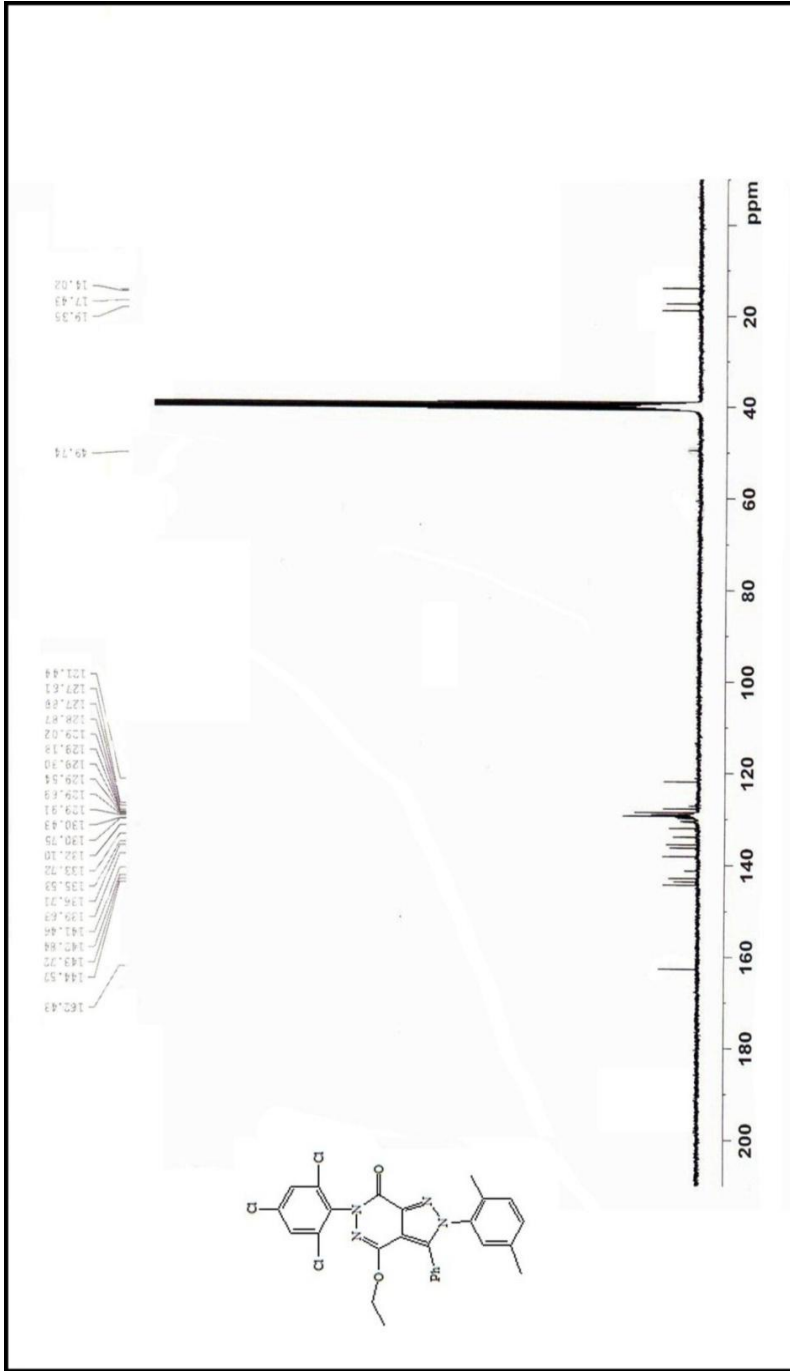
Şekil 89. 298 nolu bileşiğin IR Spektrumu



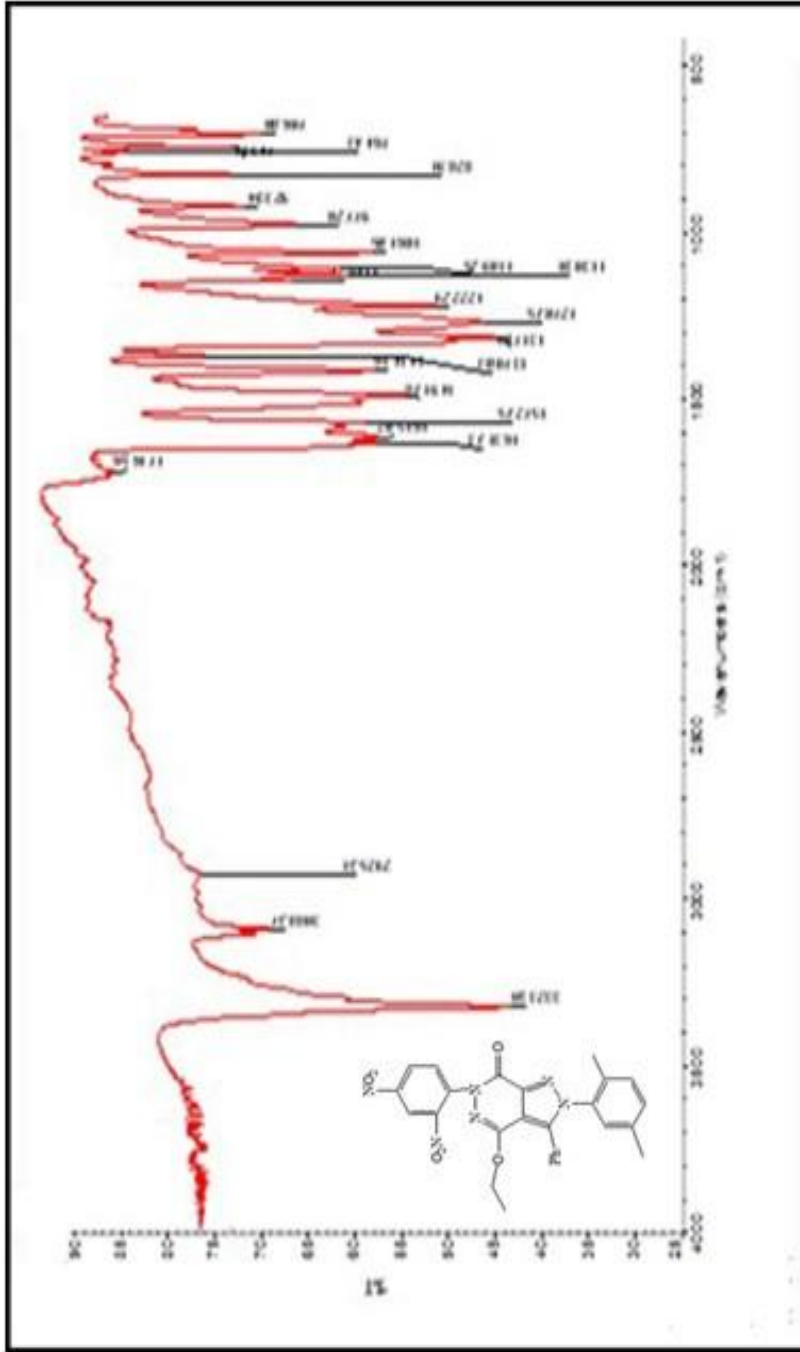
Şekil 90. 298 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



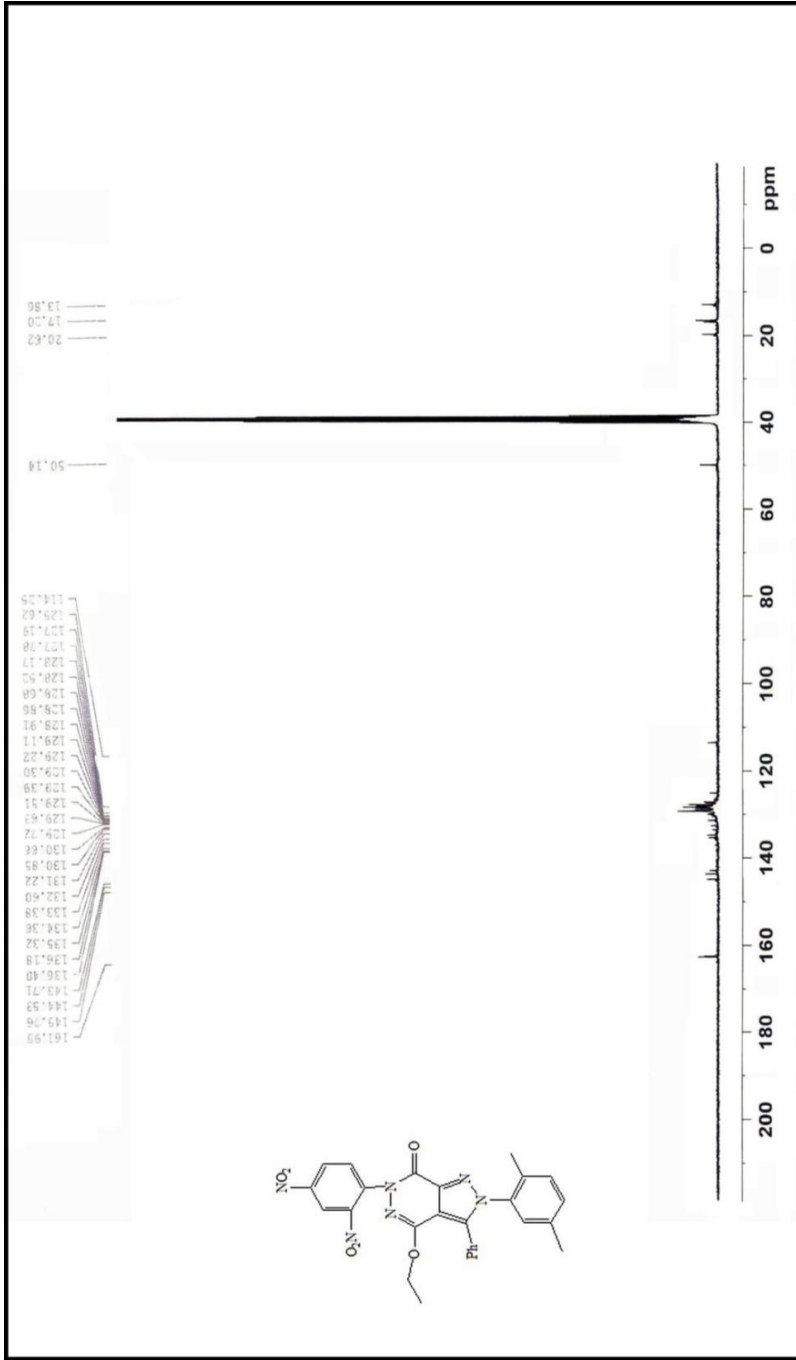
Şekil 91. 299 nolu bileşiğin IR Spektrumu



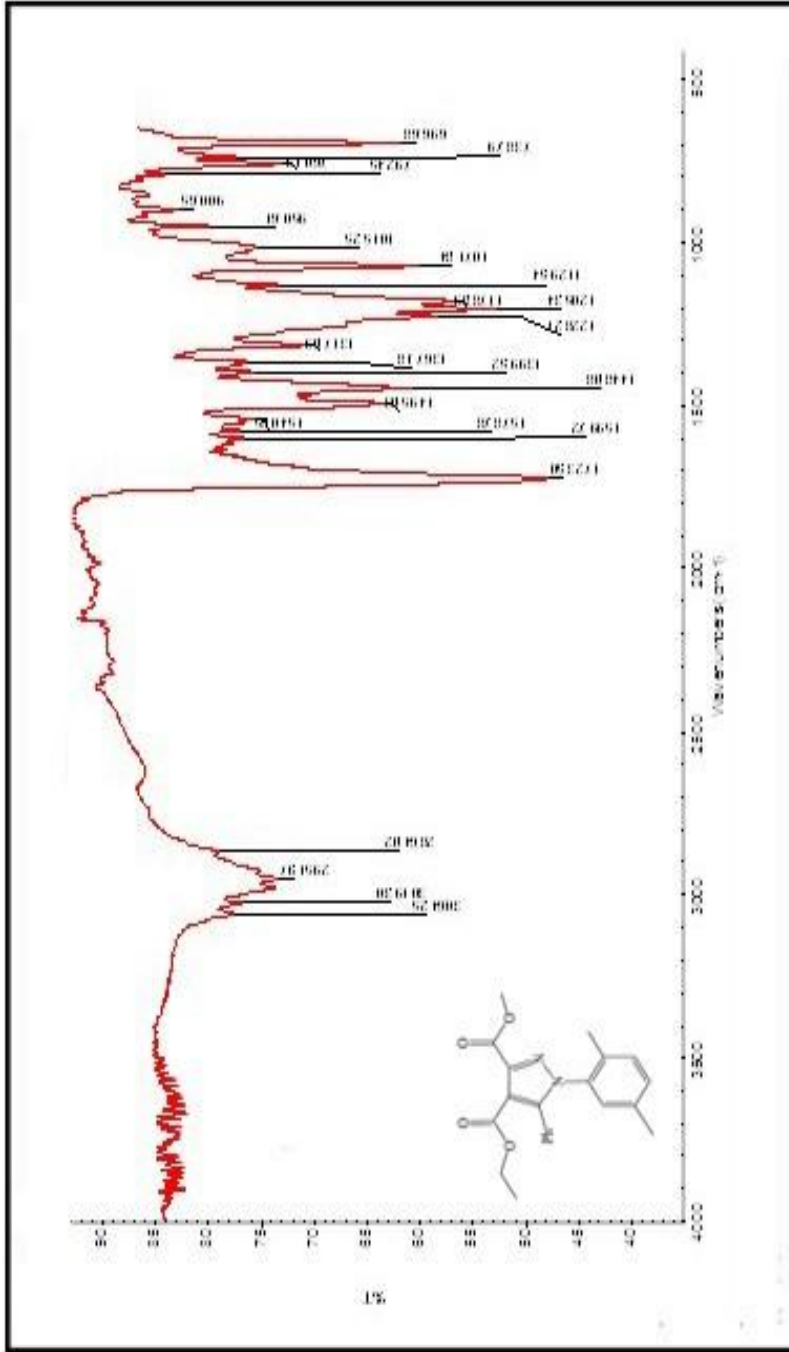
Şekil 92. 299 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



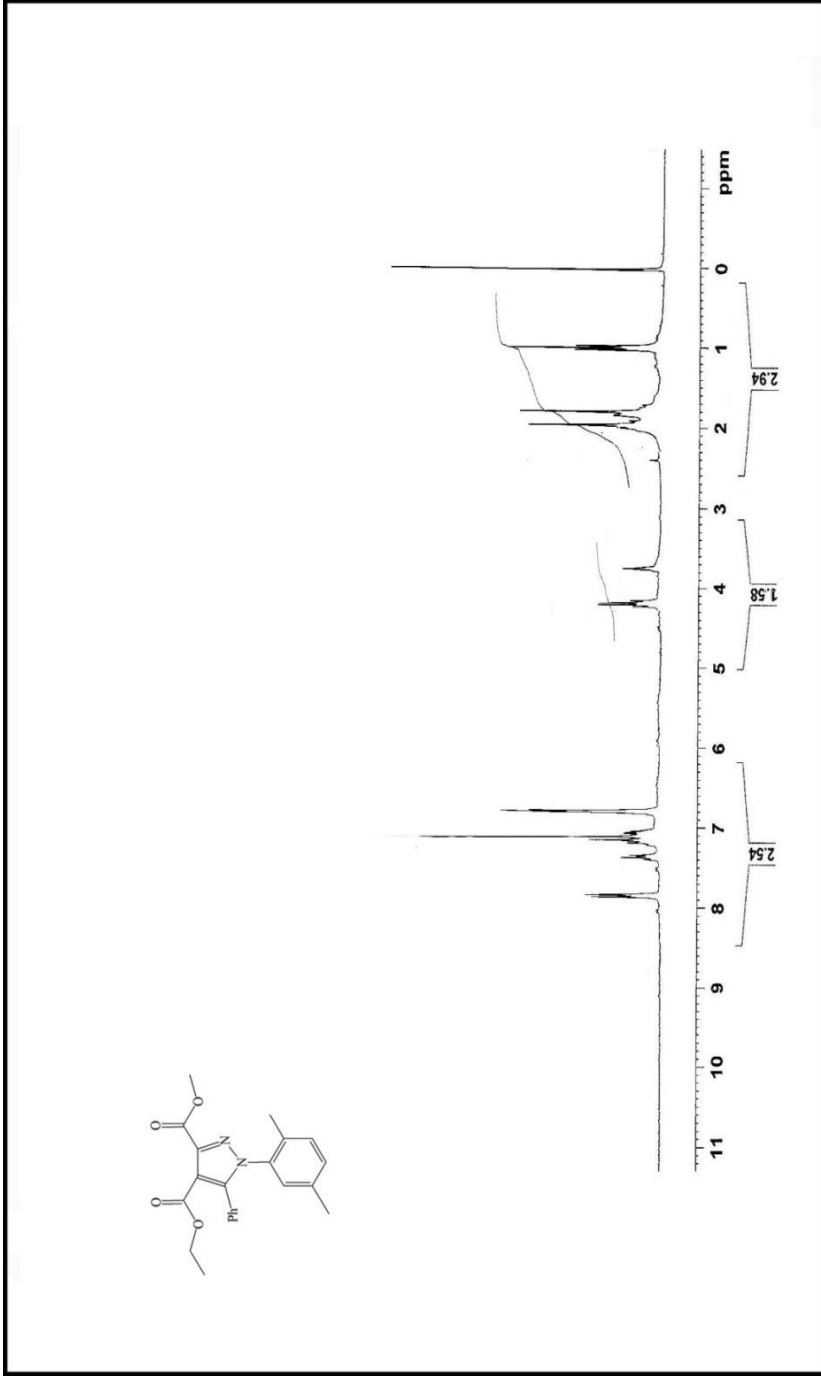
Şekil 93. 300 nolu bileşiğin IR Spektrumu



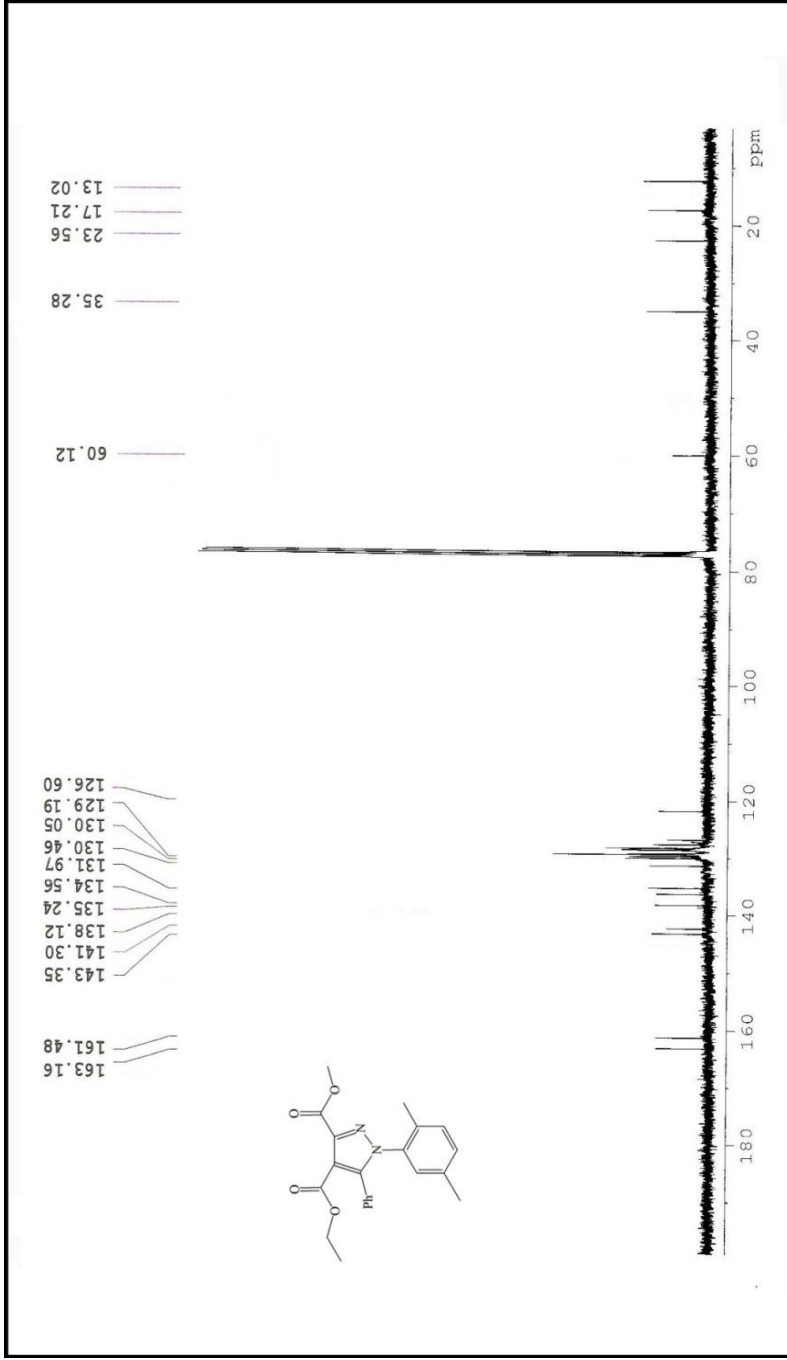
Şekil 94. 300 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



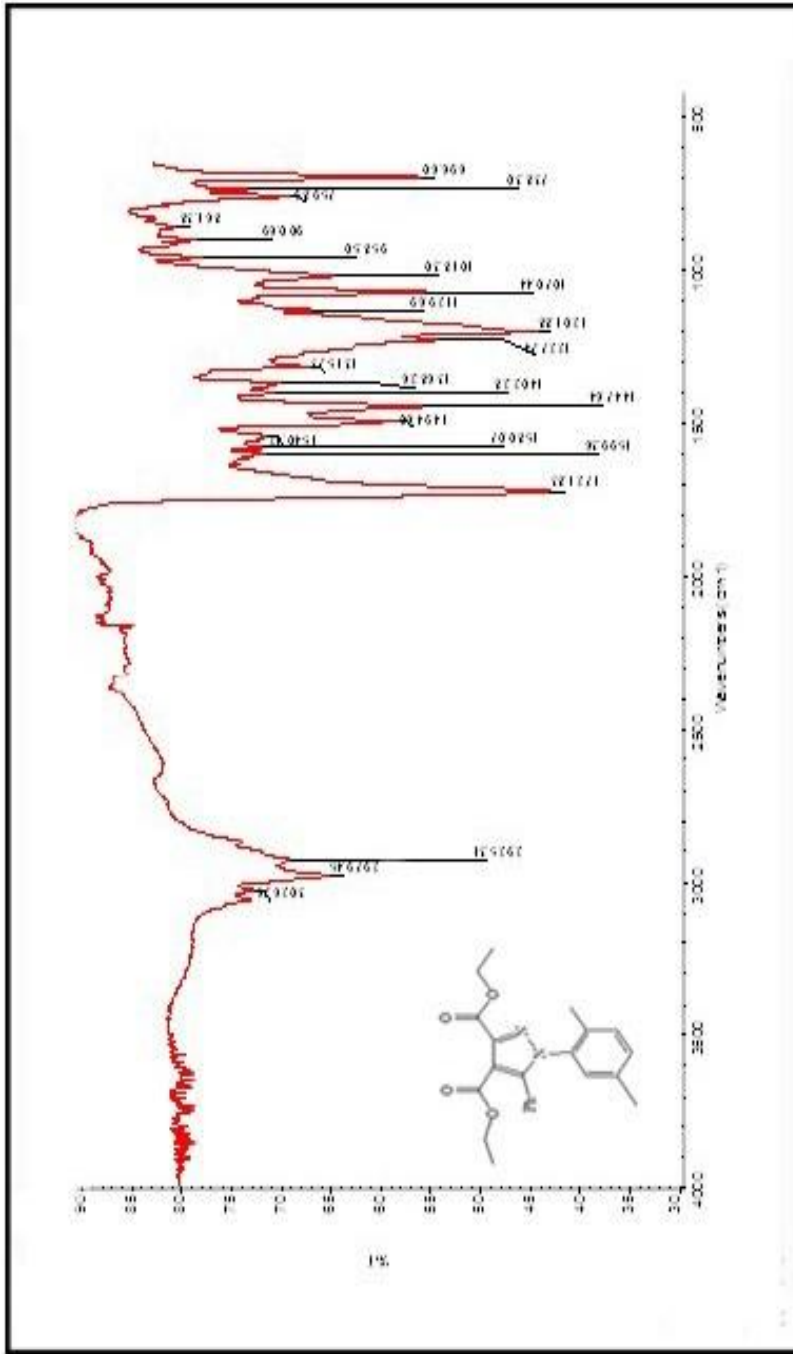
Şekil 95. 301 nolu bileşiğin IR Spektrumu



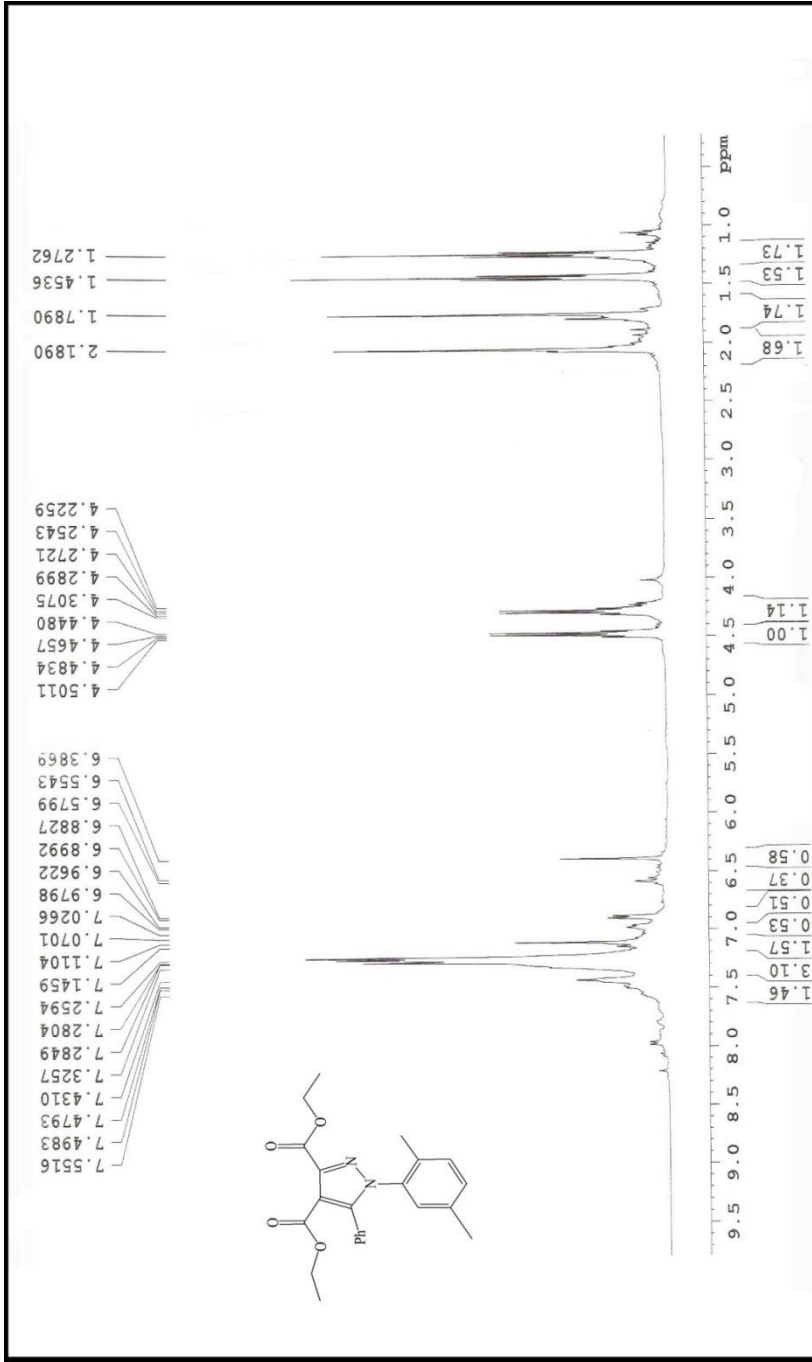
Şekil 96. **301** nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



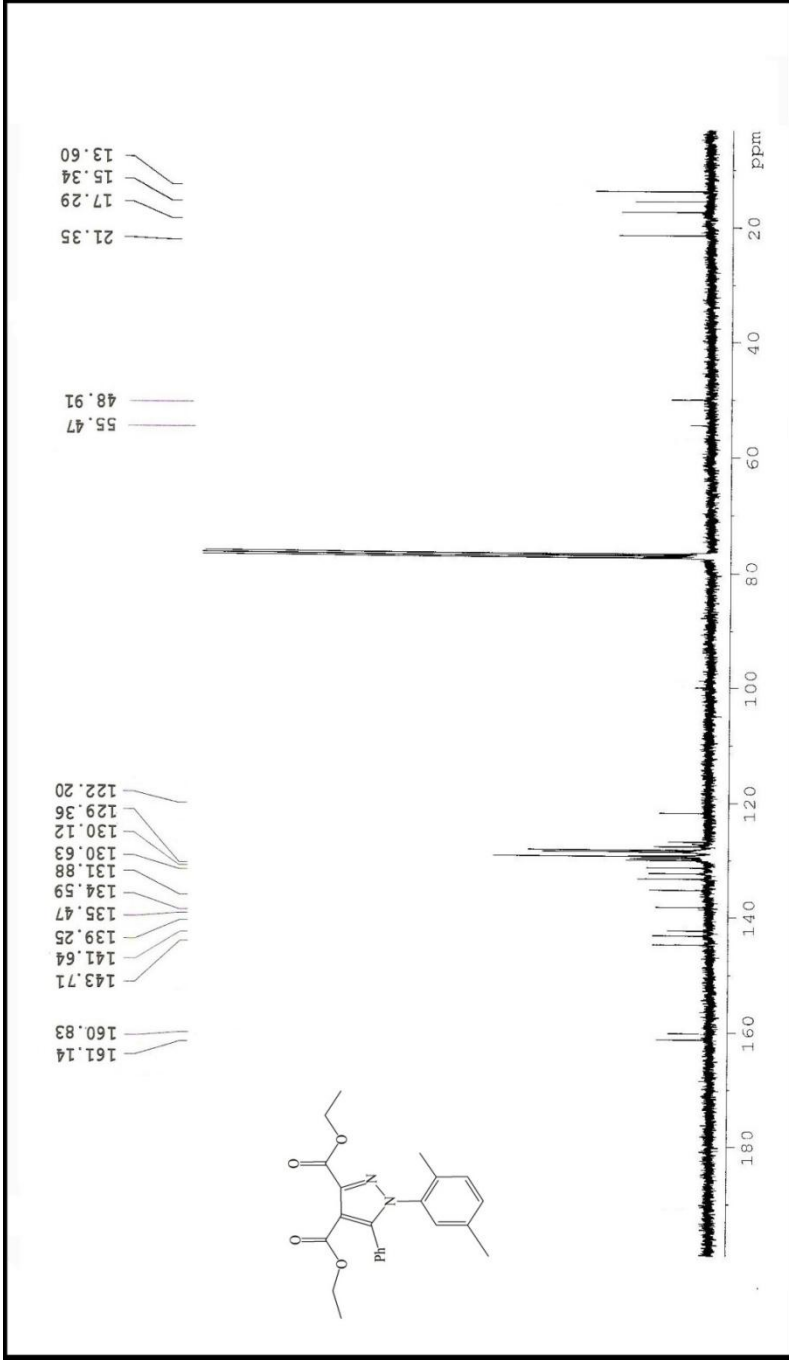
Şekil 97. 301 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



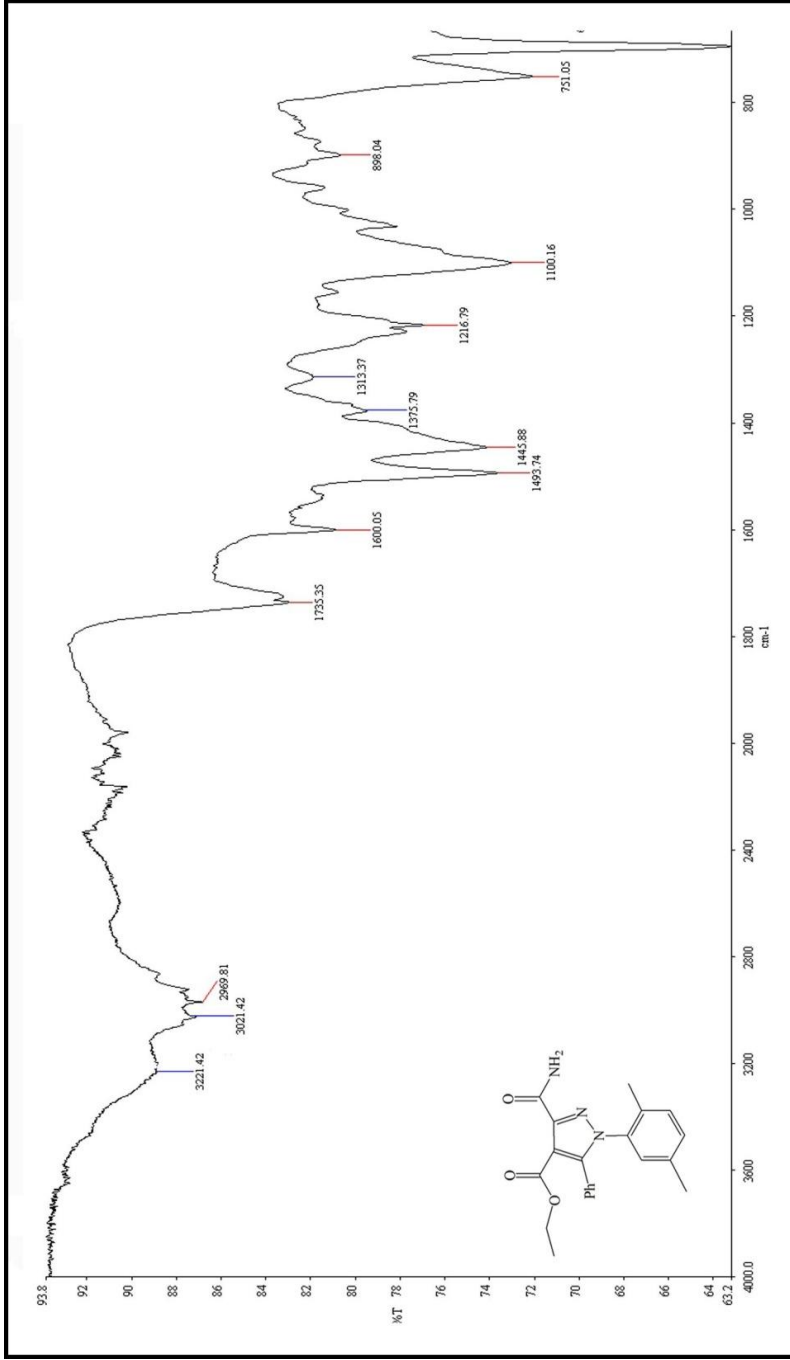
Şekil 98.302 nolu bileşiğin IR Spektrumu



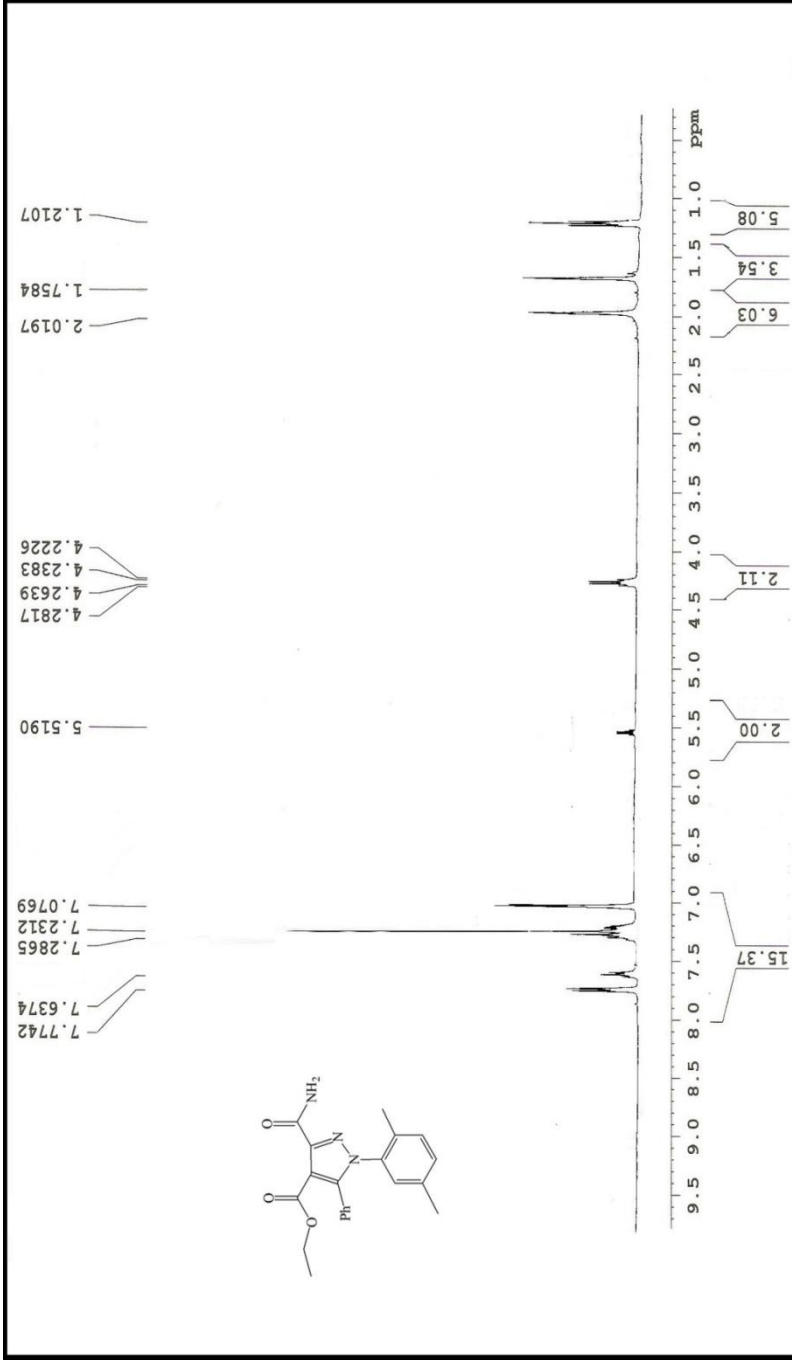
Şekil 99. 302 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



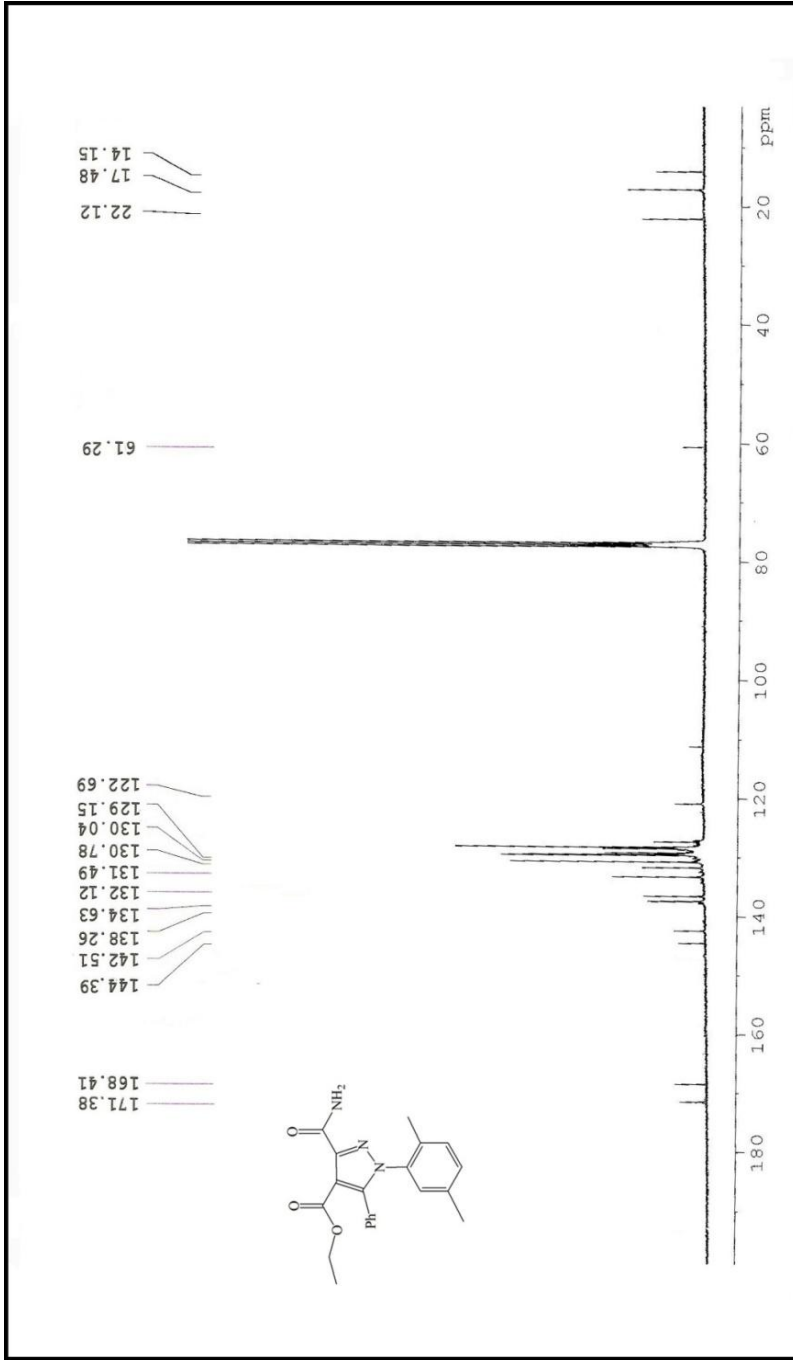
Şekil 100. 302 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



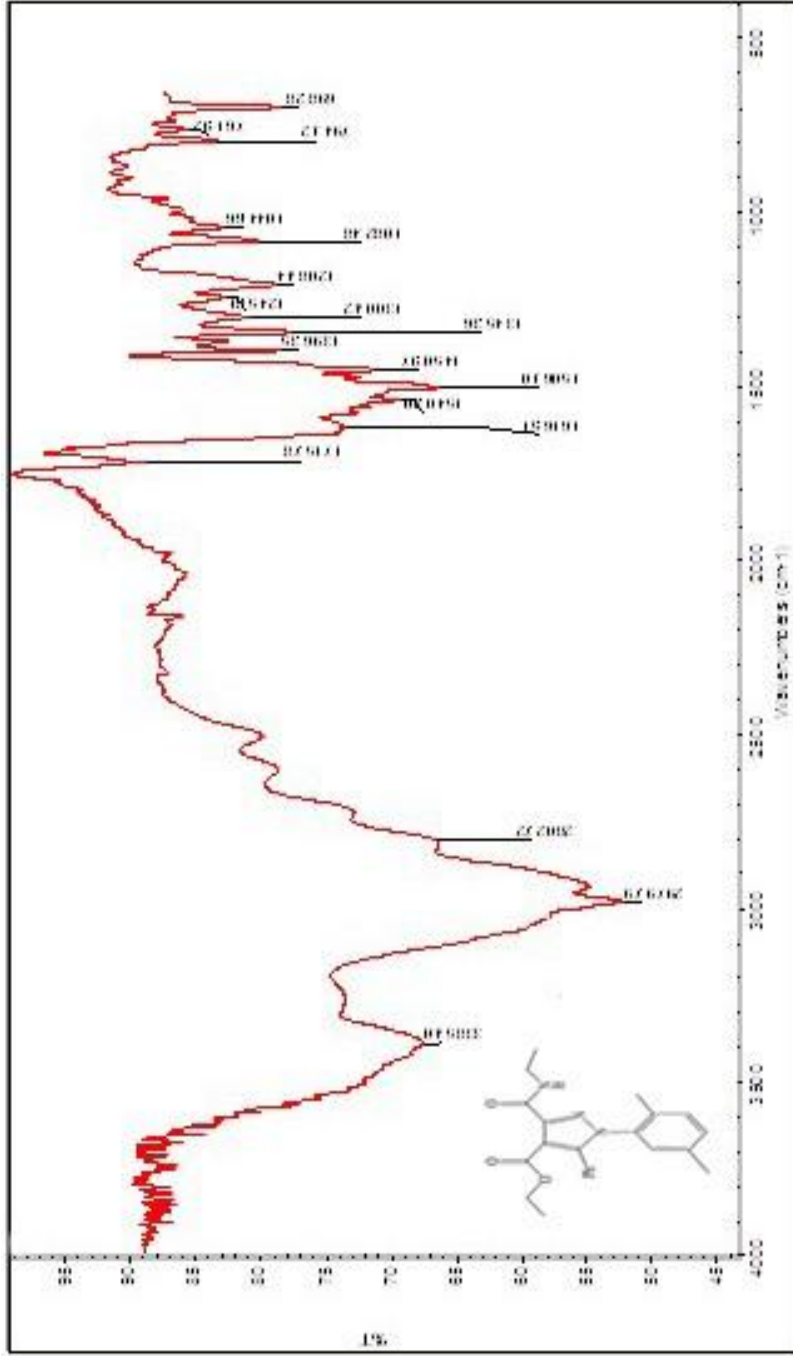
Şekil 101. 303 nolu bileşiğin IR Spektrumu



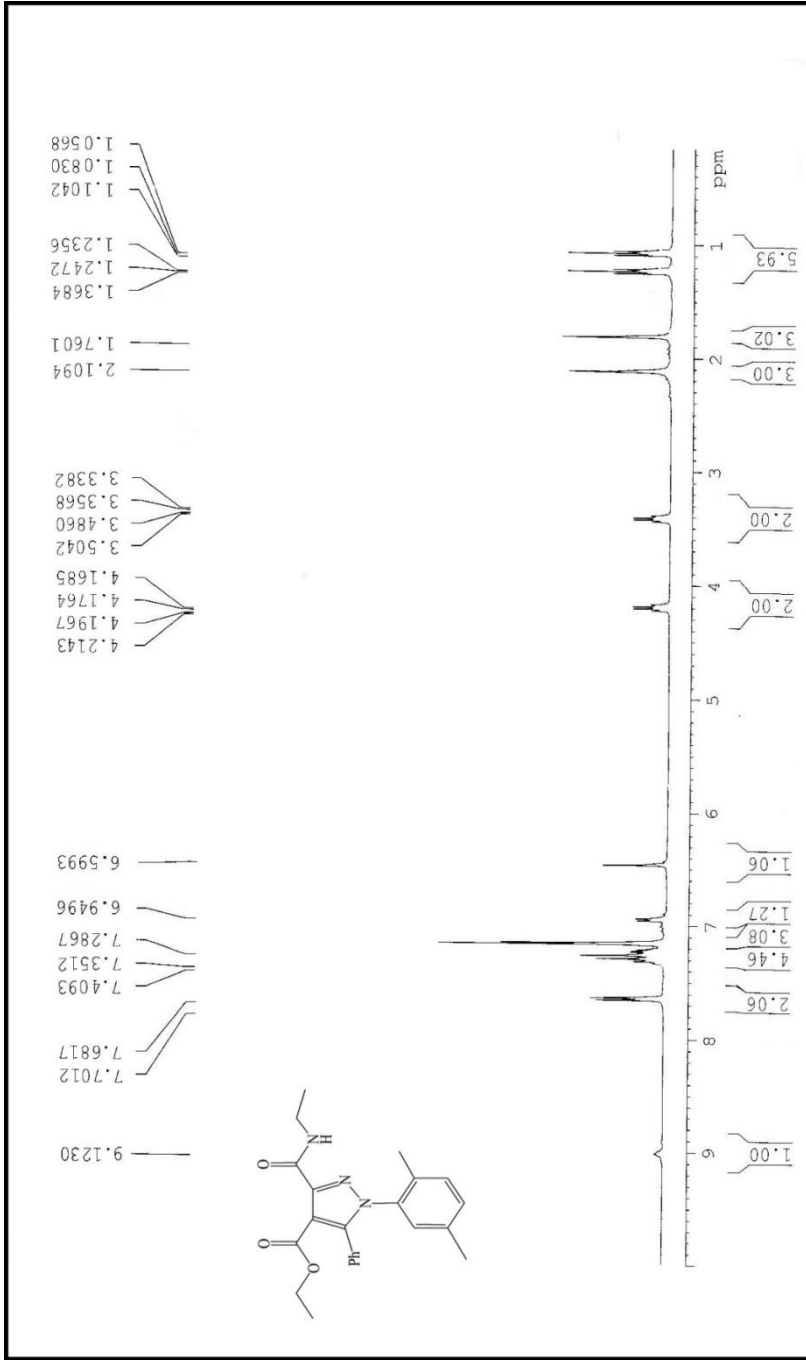
Şekil 102. 303 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



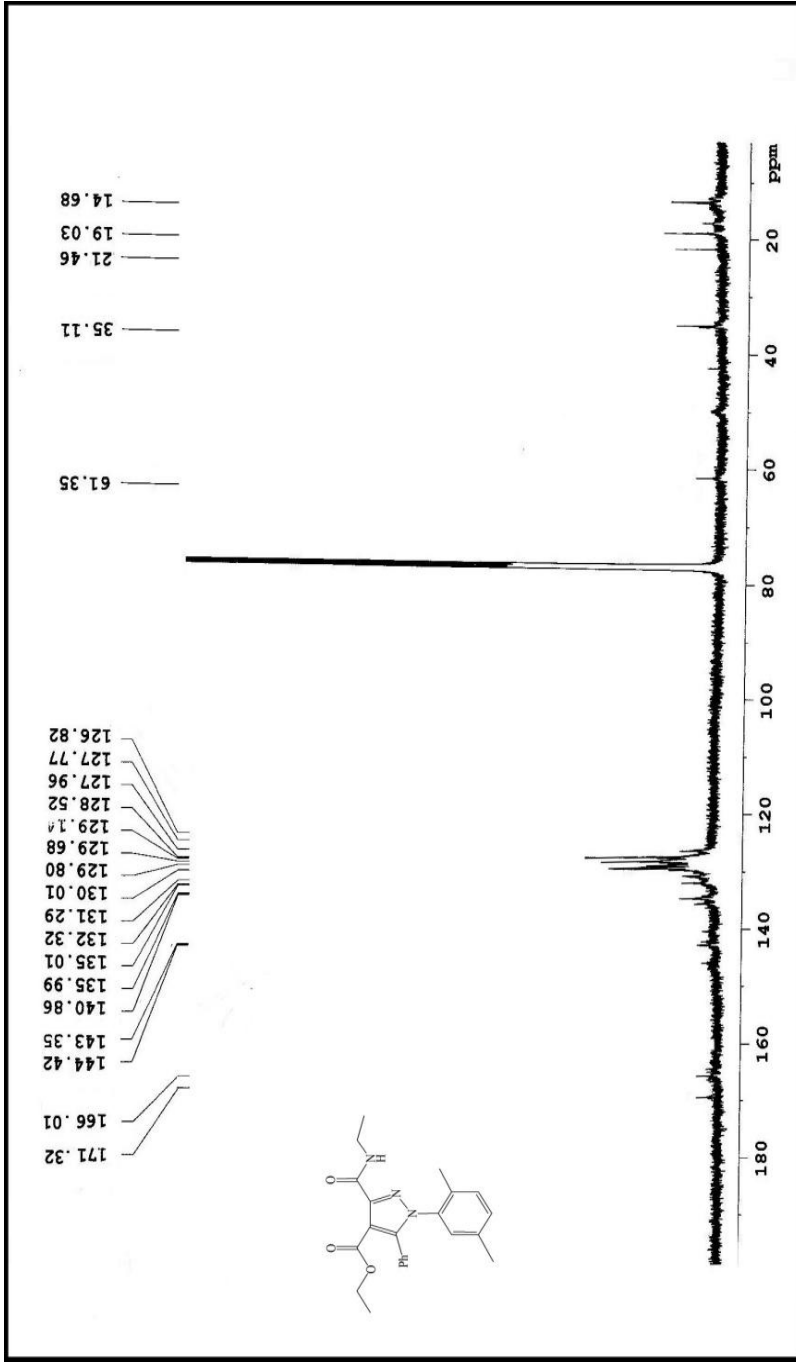
Şekil 103. 303 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

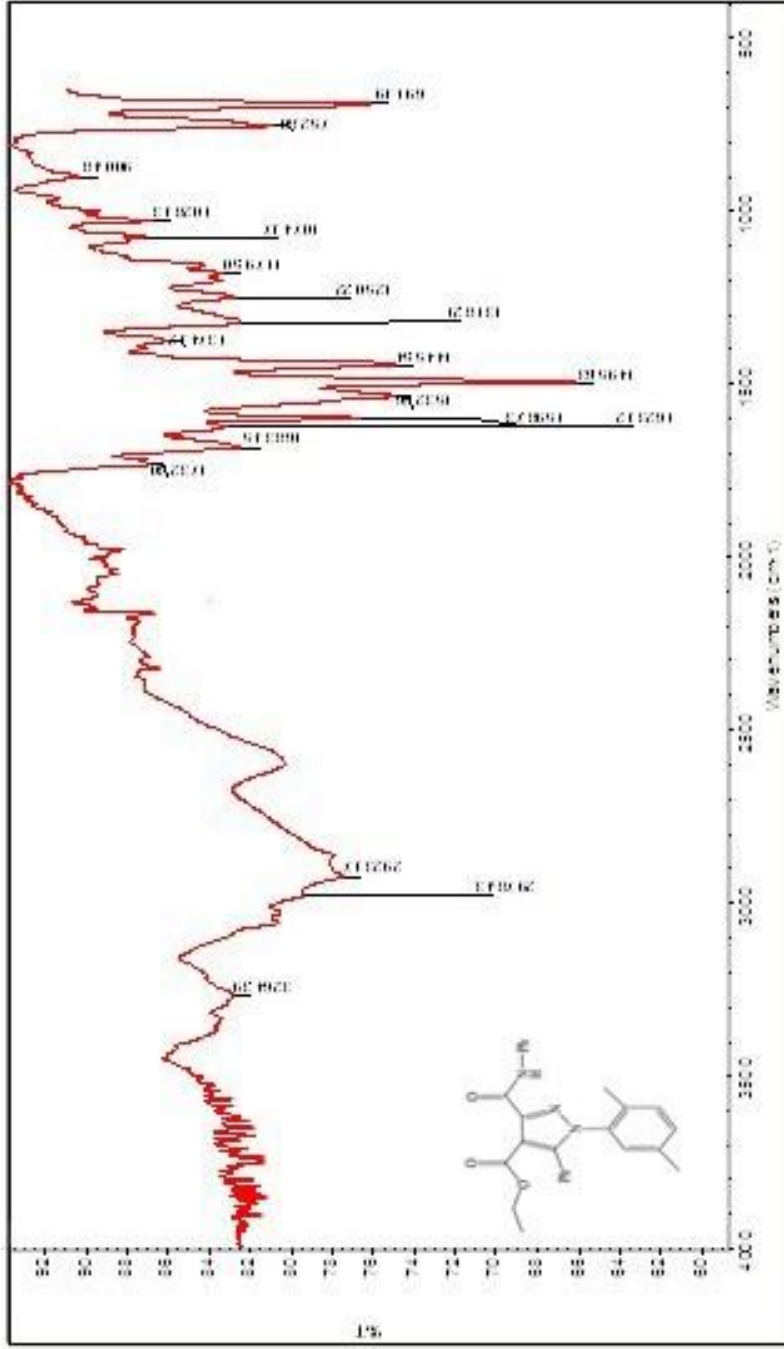


Şekil 104. 304 nolu bileşiğin IR Spektrumu

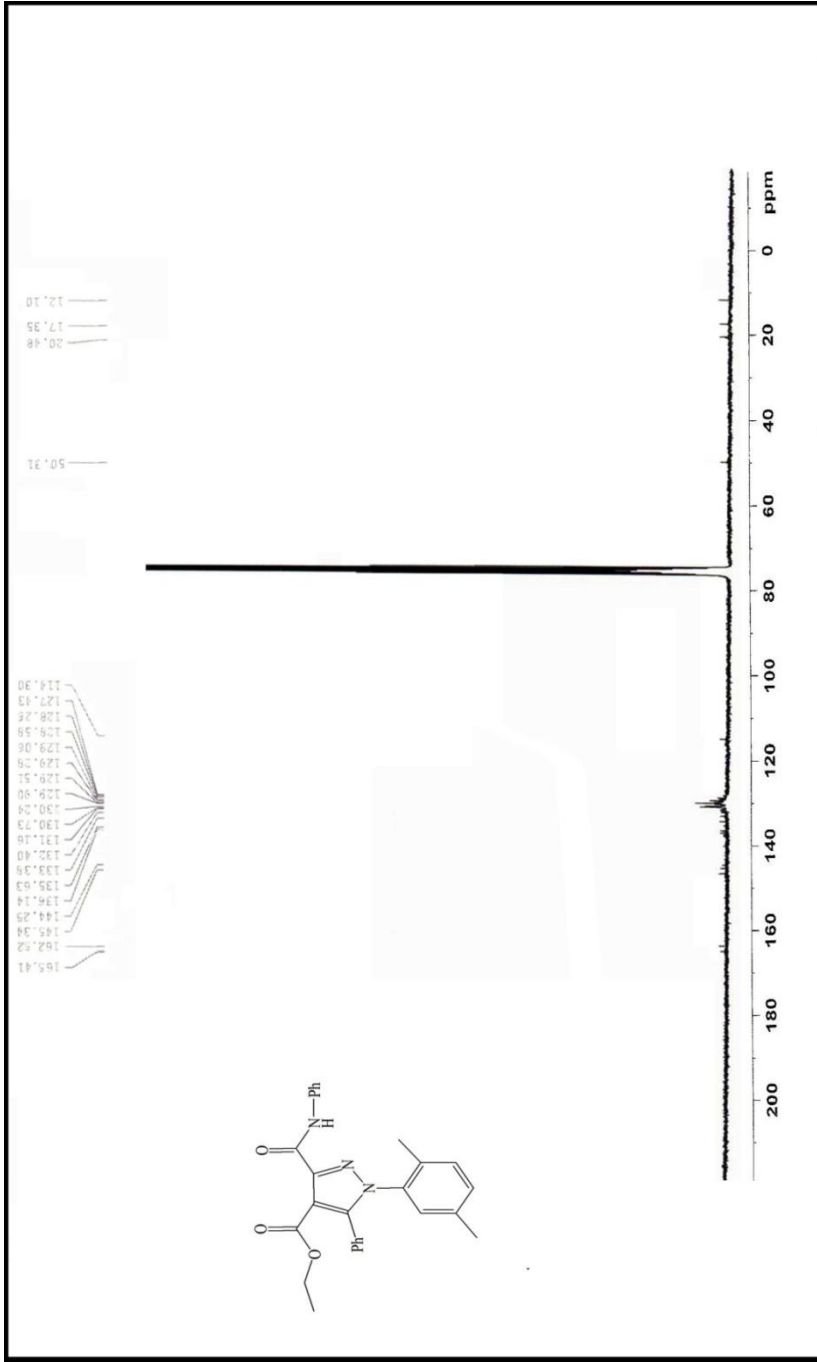


Şekil 105. 304 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

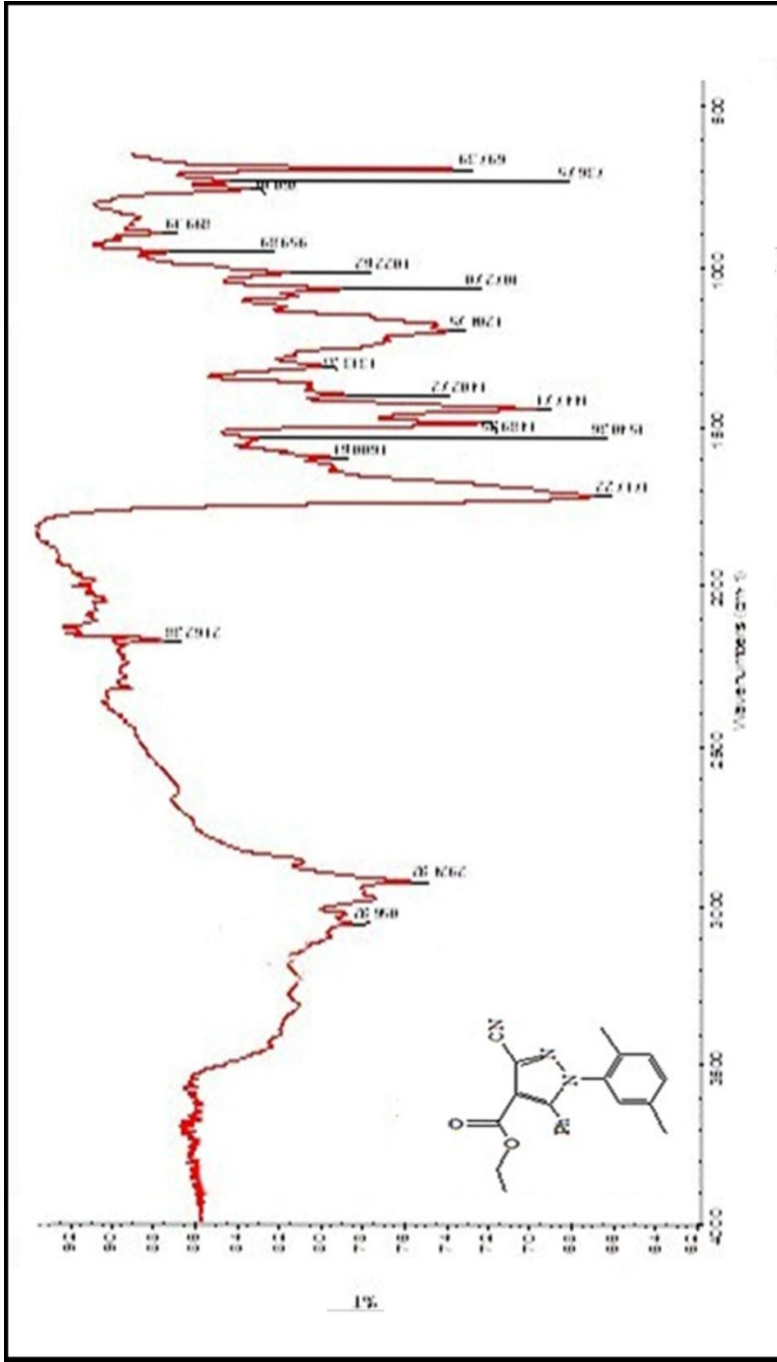
Şekil 106. 304 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



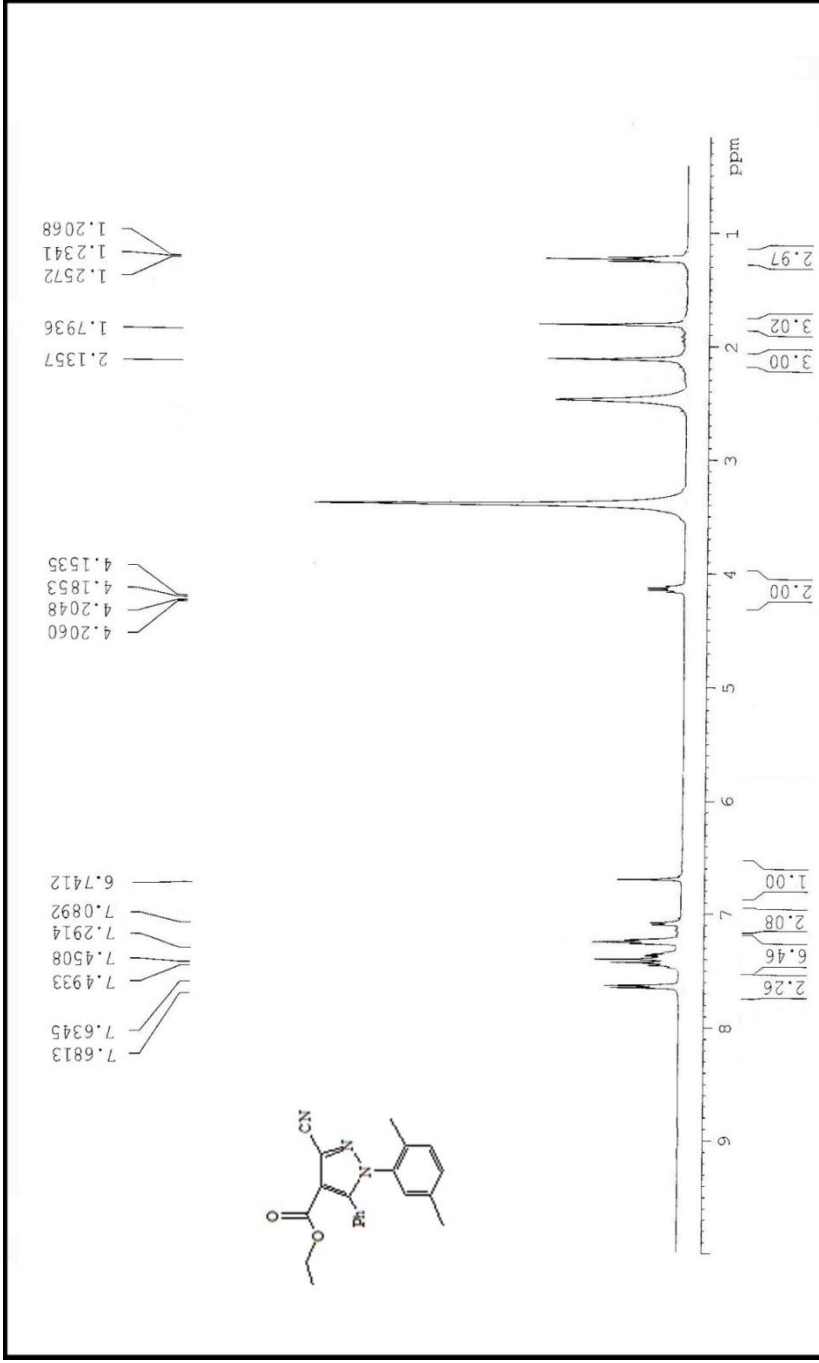
Şekil 107. 305 nolu bileşiğin IR Spektrumu



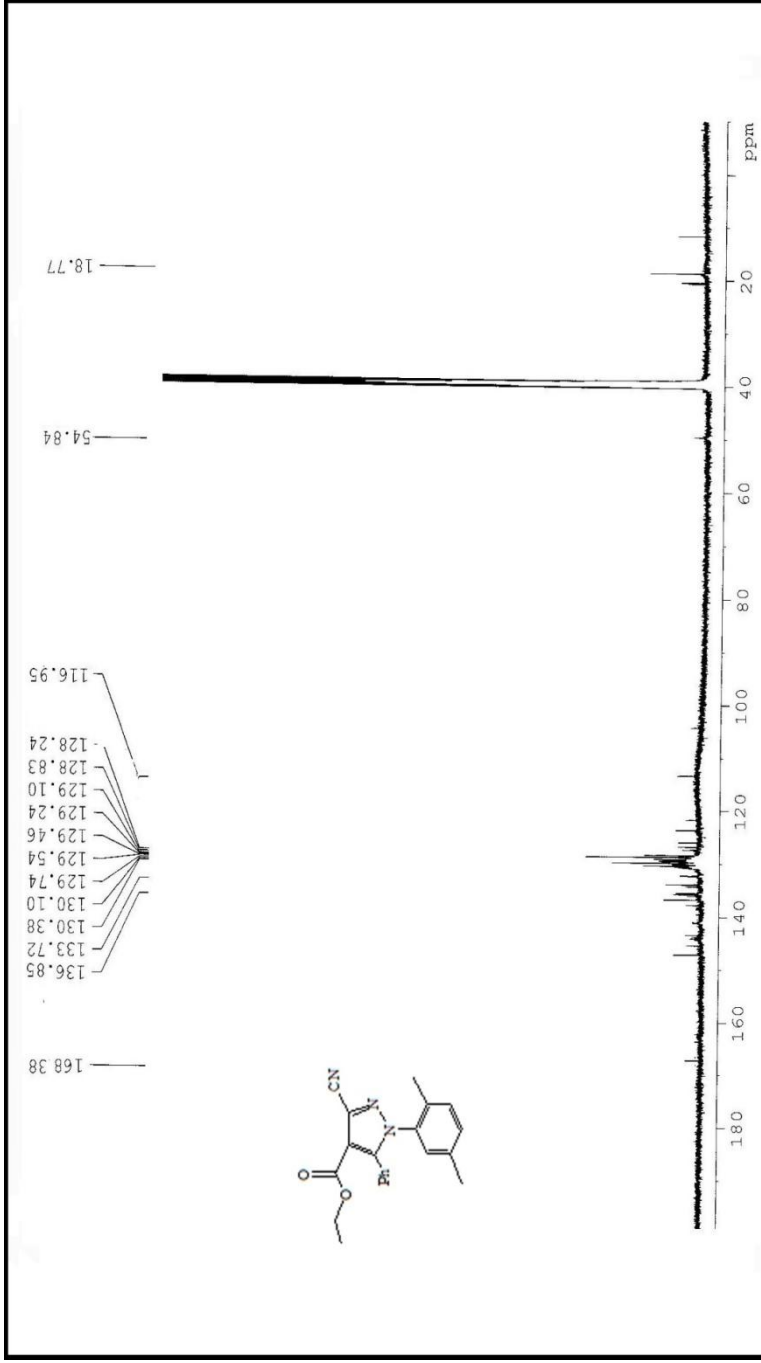
Şekil 108. 305 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



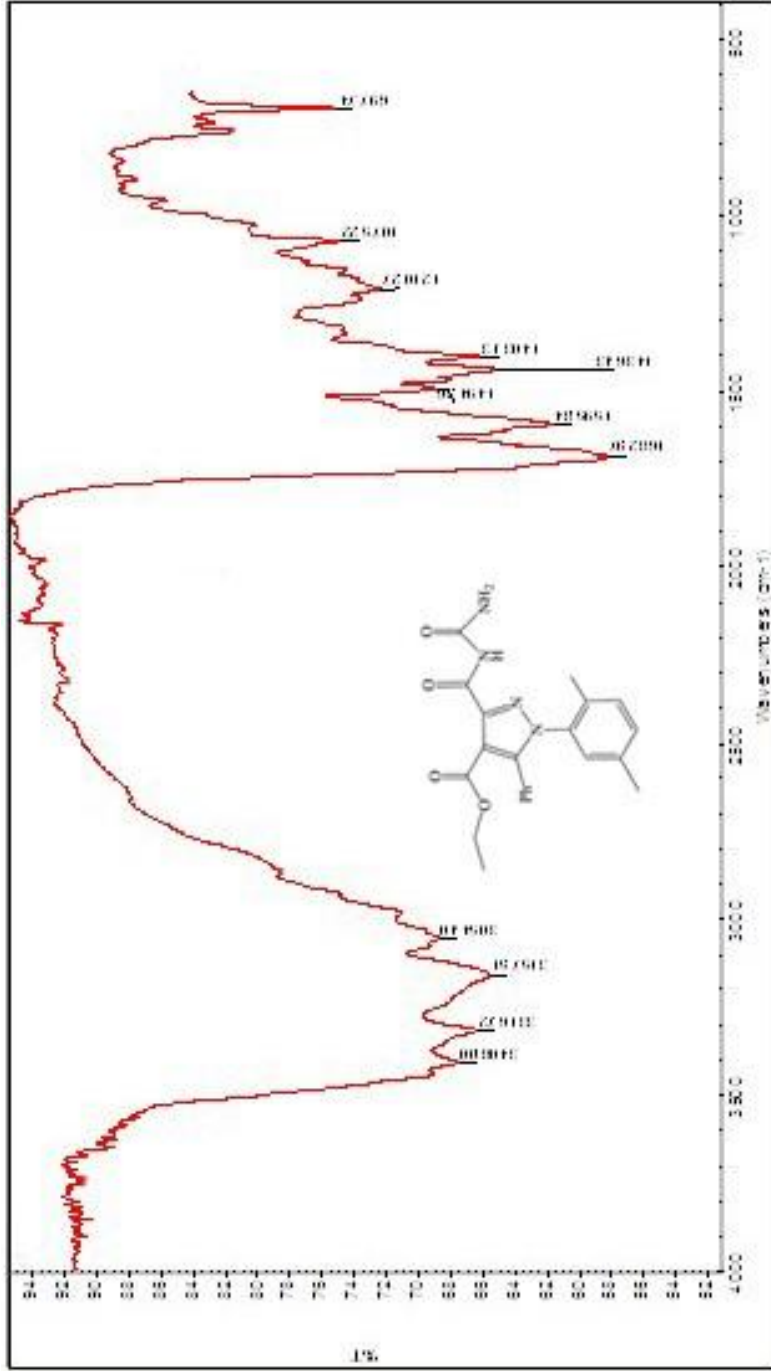
Şekil 109. 306 nolu bileşiğin IR Spektrumu



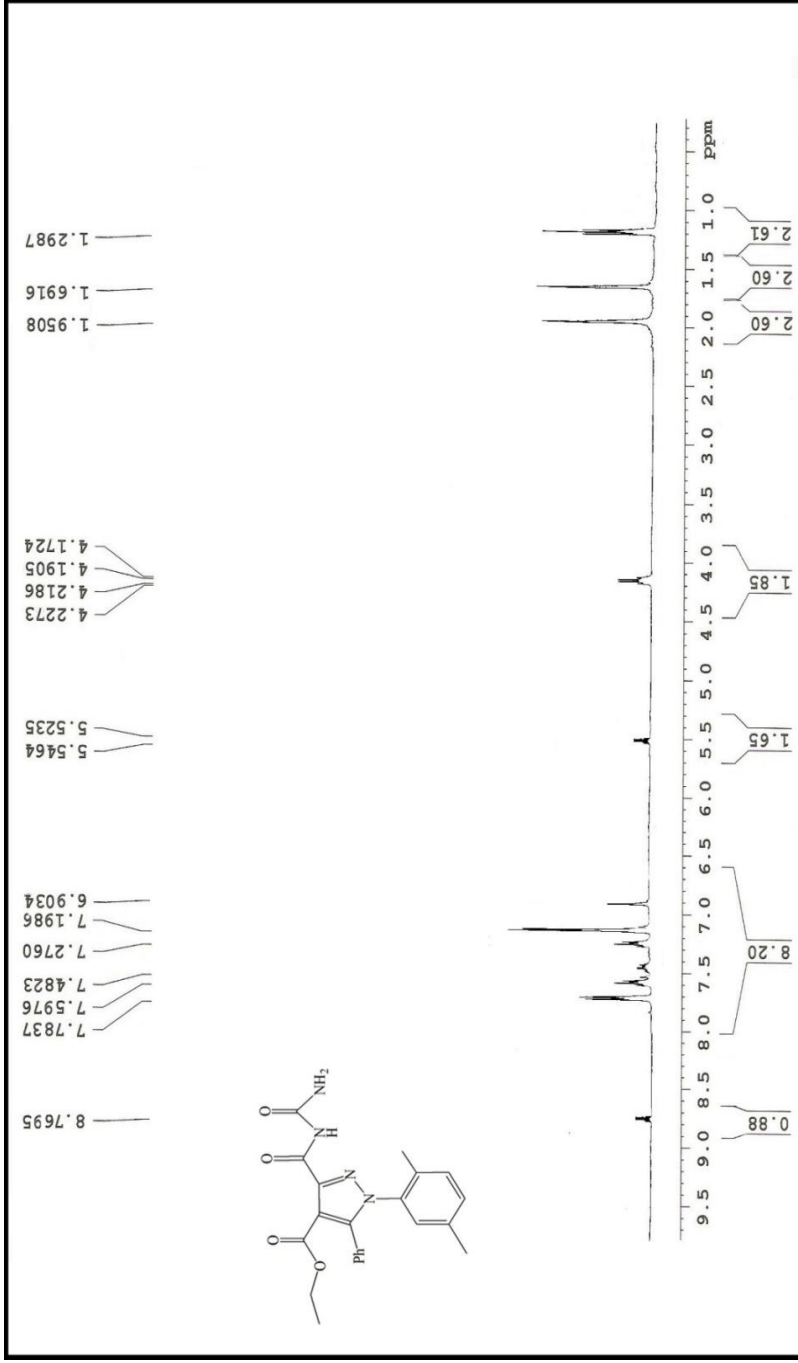
Şekil 110. 306 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



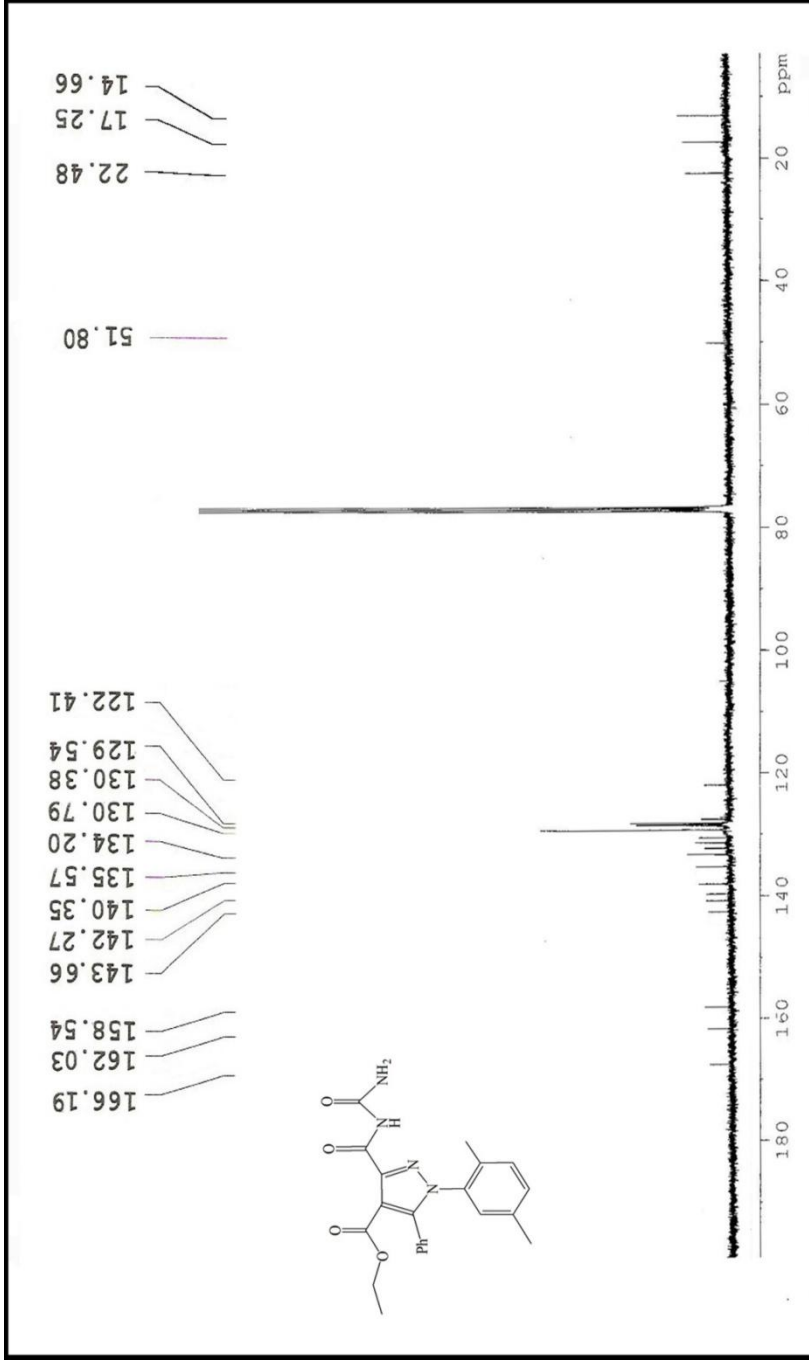
Şekil 111. 306 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



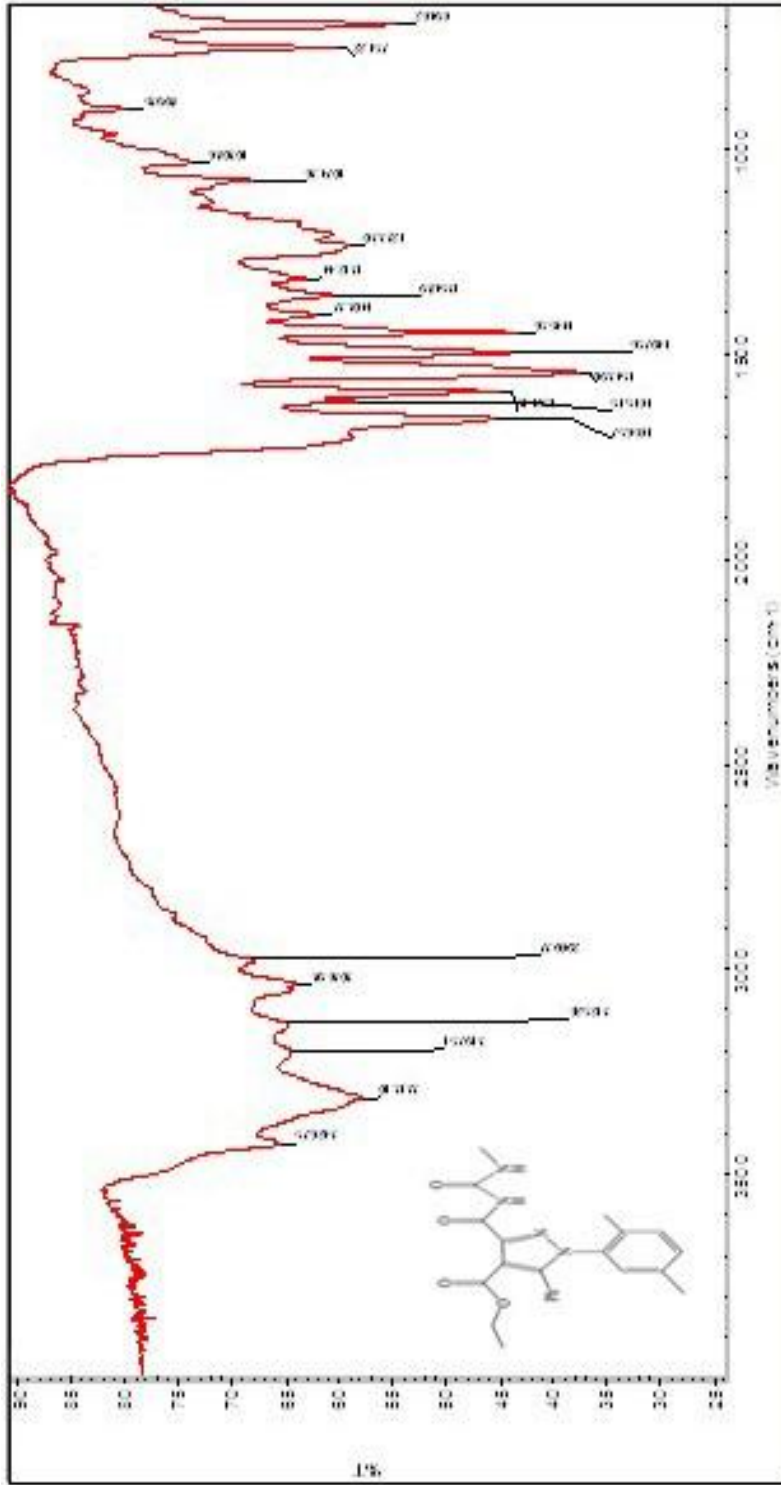
Şekil 112. 307 nolu bileşiğin IR Spektrumu



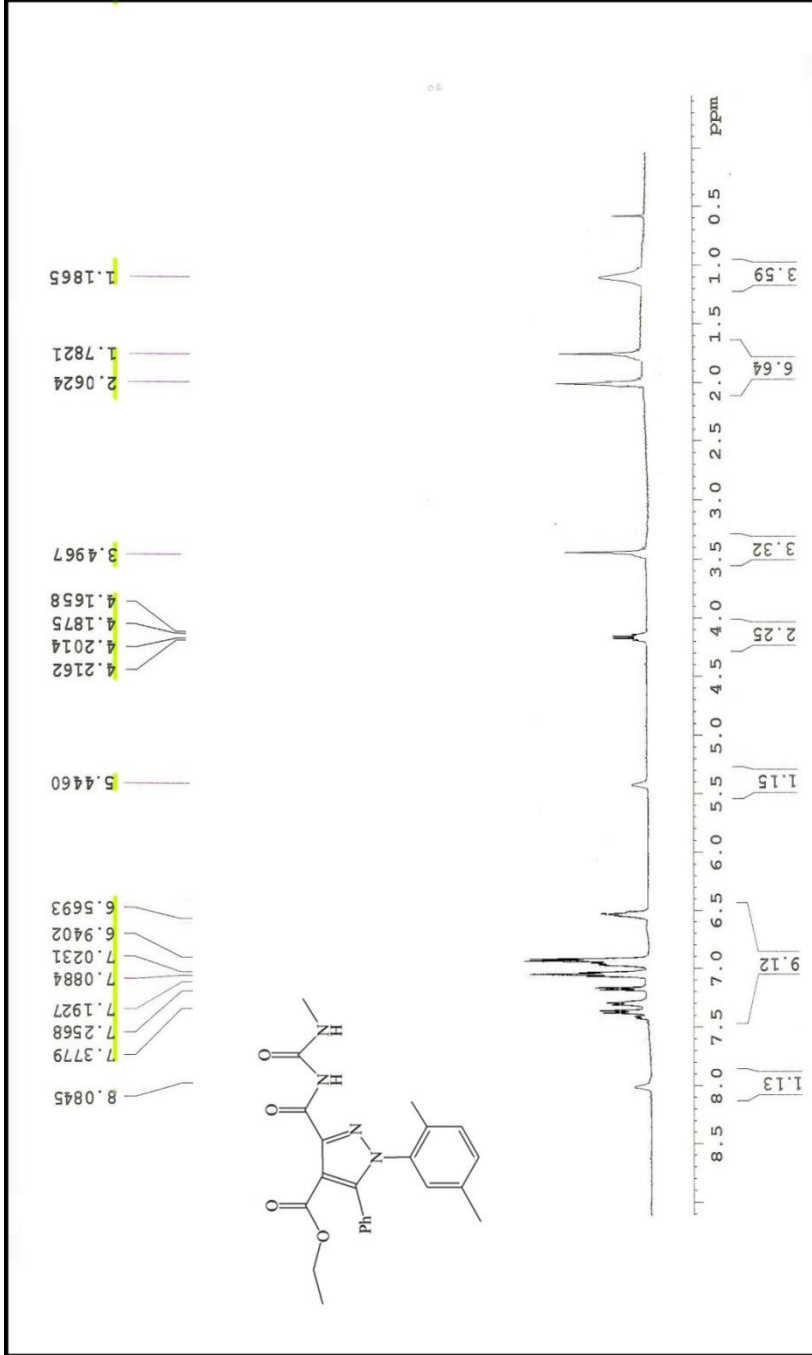
Şekil 113. 307 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



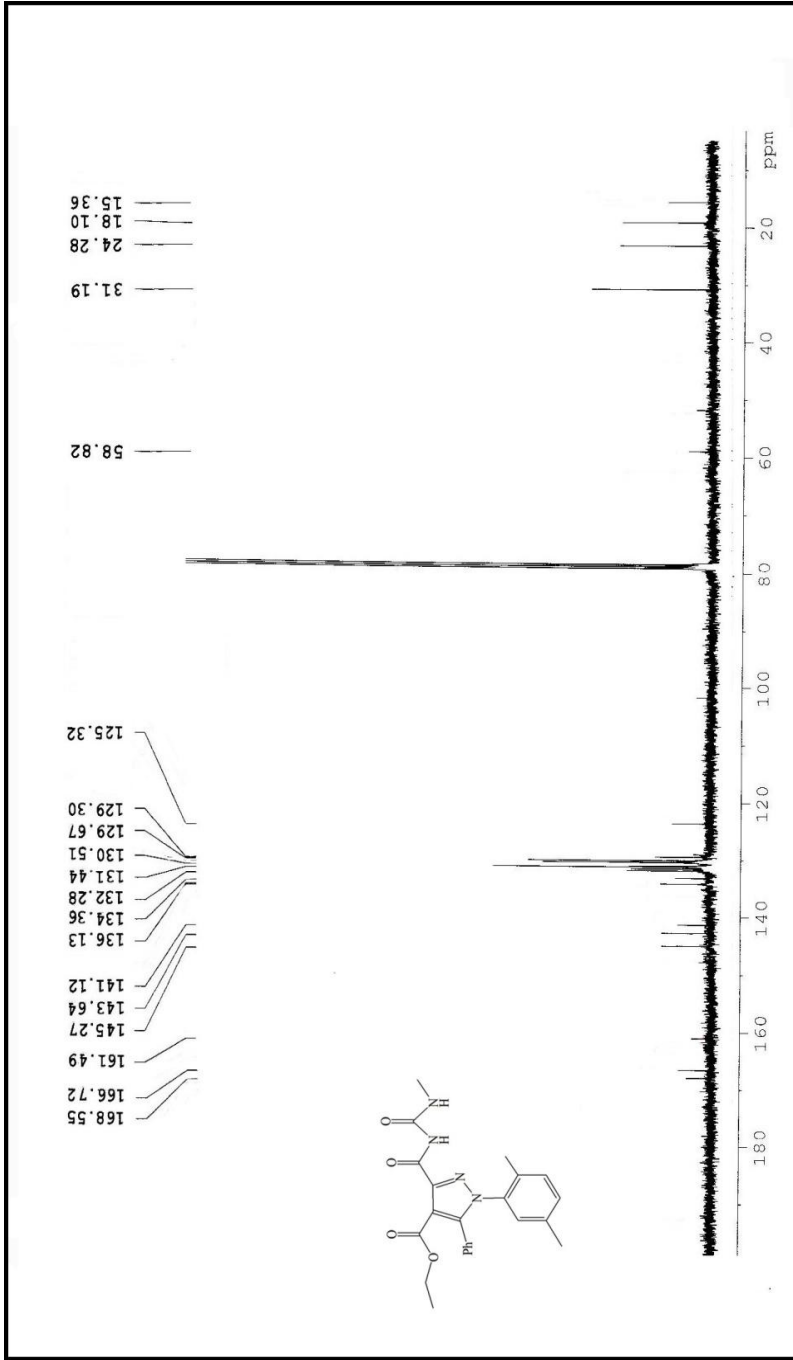
Şekil 114. 307 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

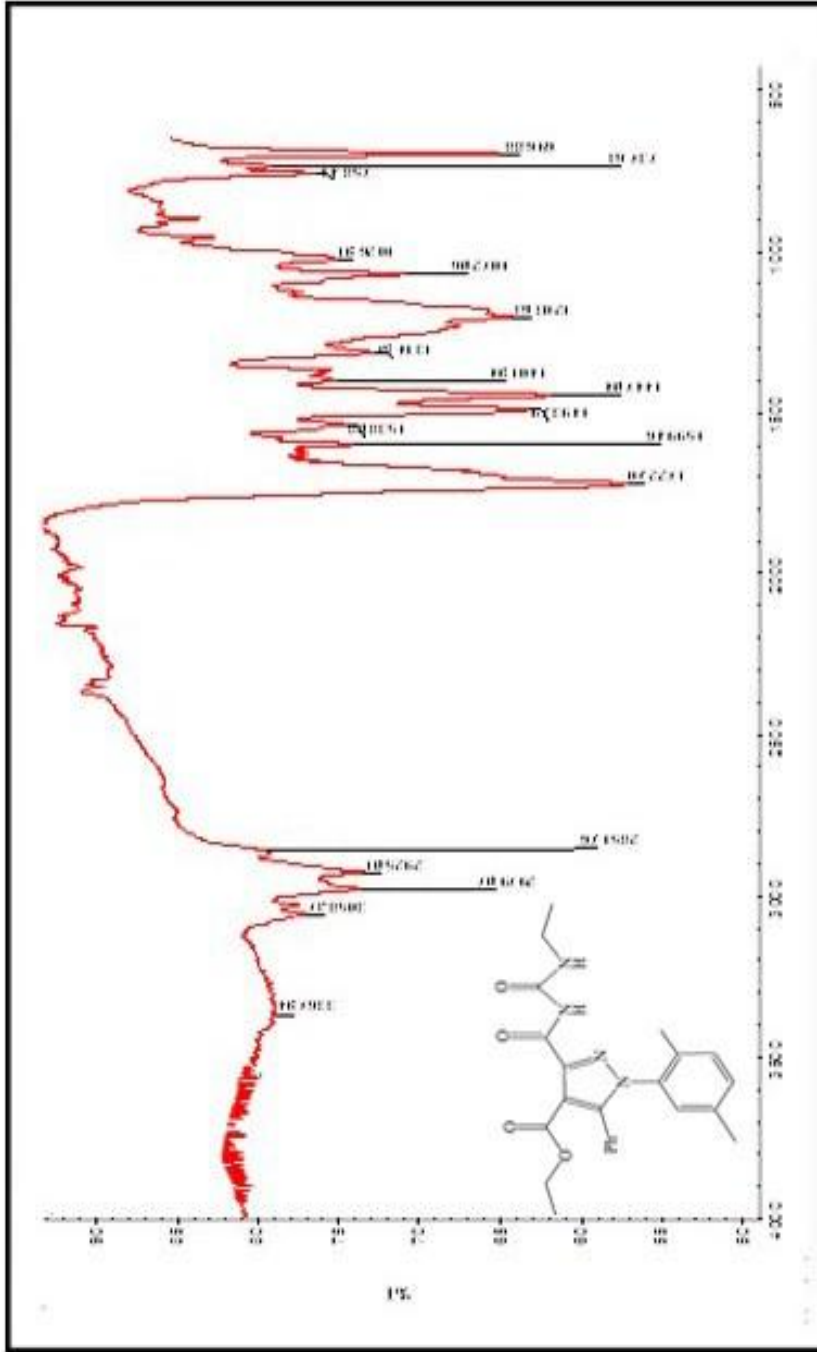


Şekil 115. 308 nolu bileşiğin IR Spektrumu

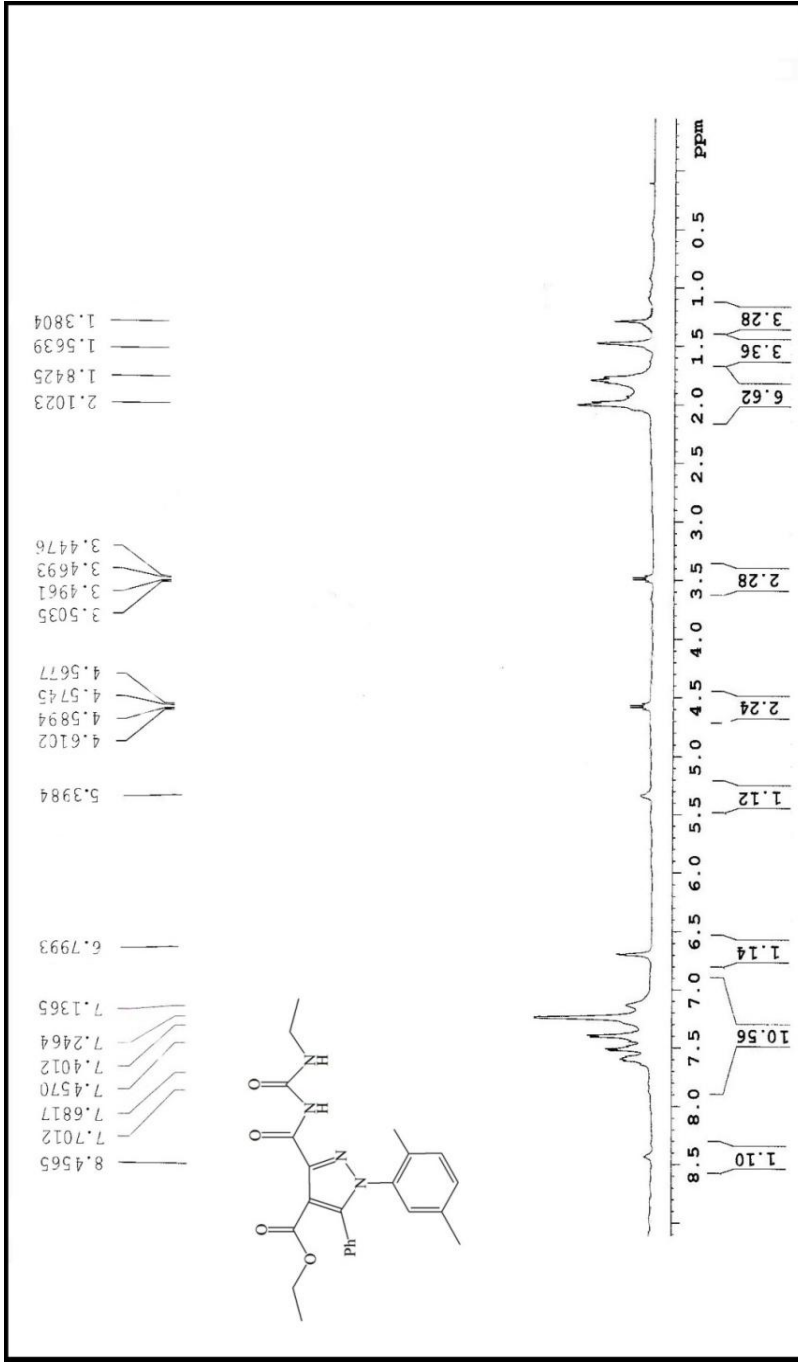


Şekil 116. 308 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

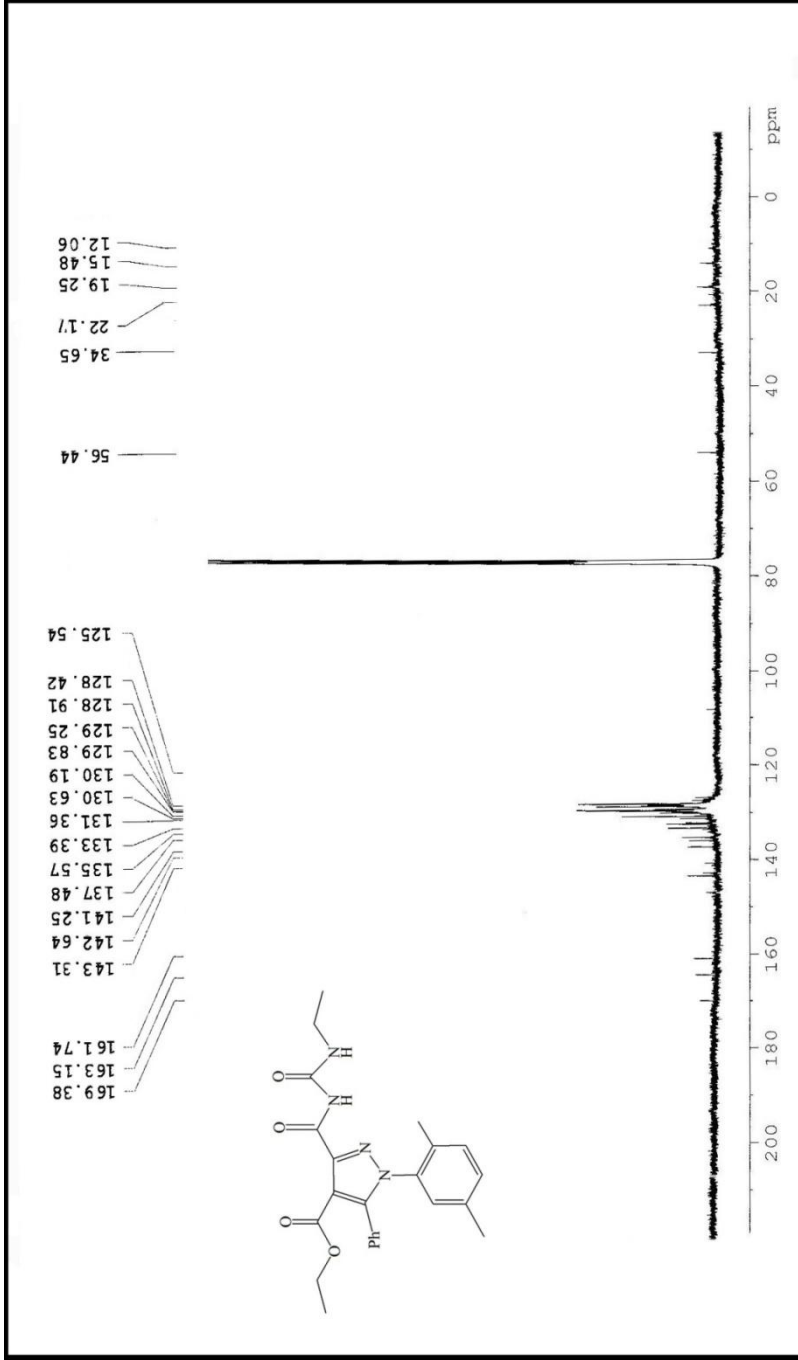
Şekil 117. 308 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



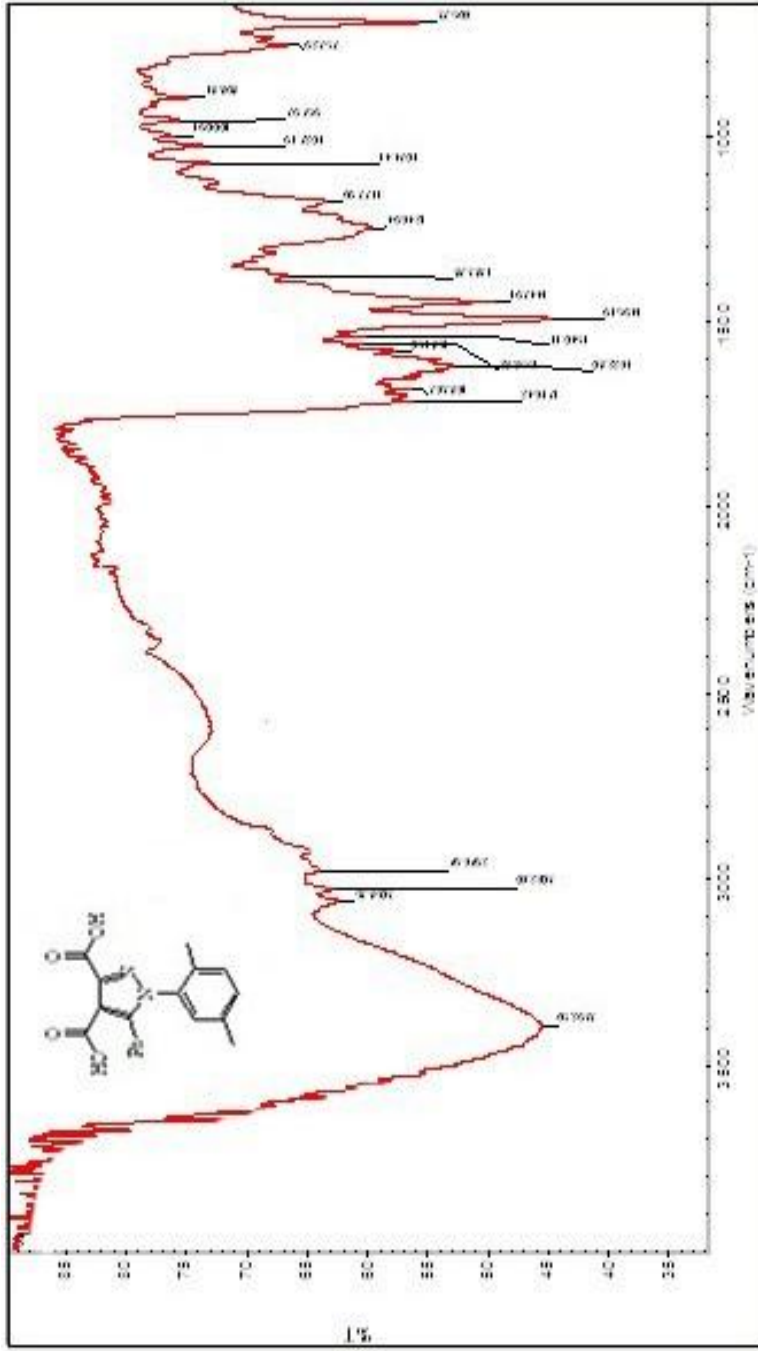
Şekil 118. 309 nolu bileşiğin IR Spektrumu



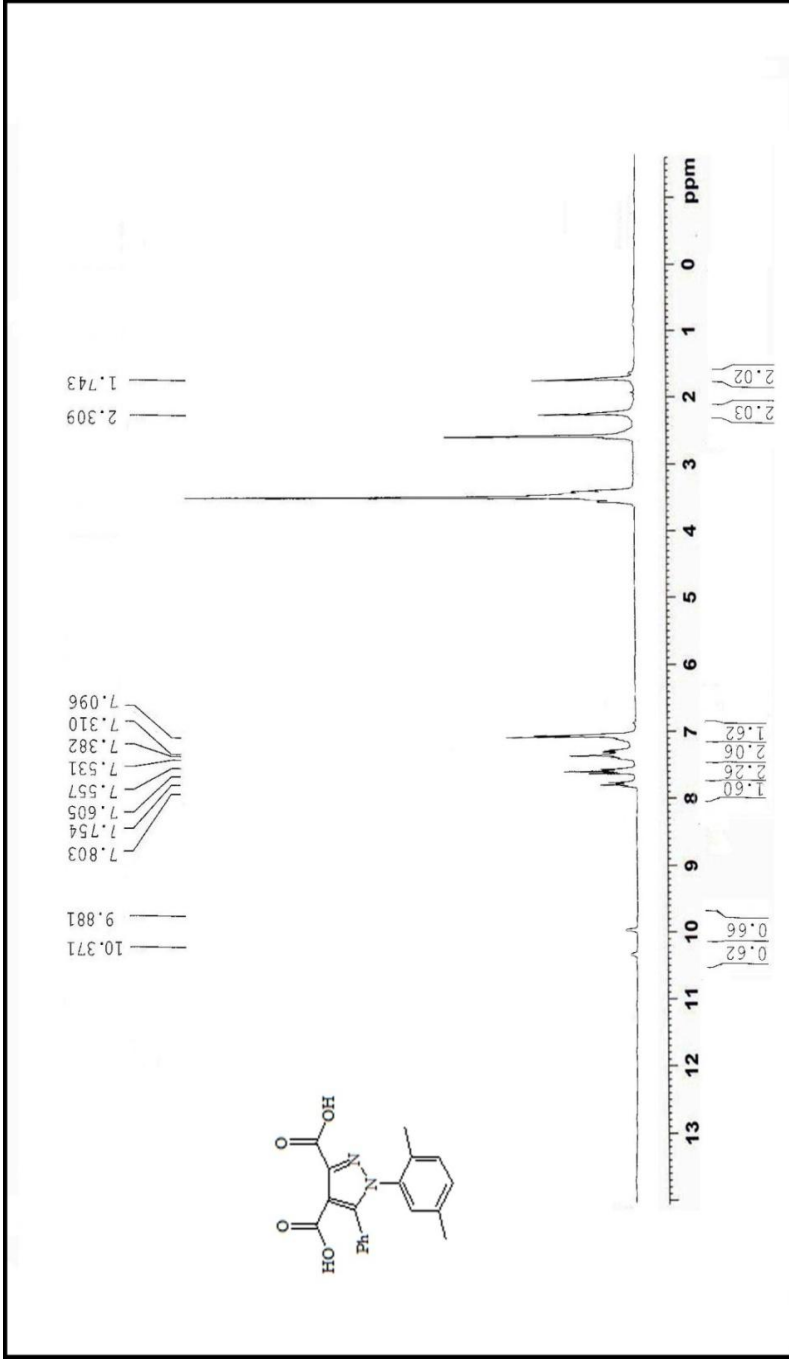
Şekil 119. 309 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

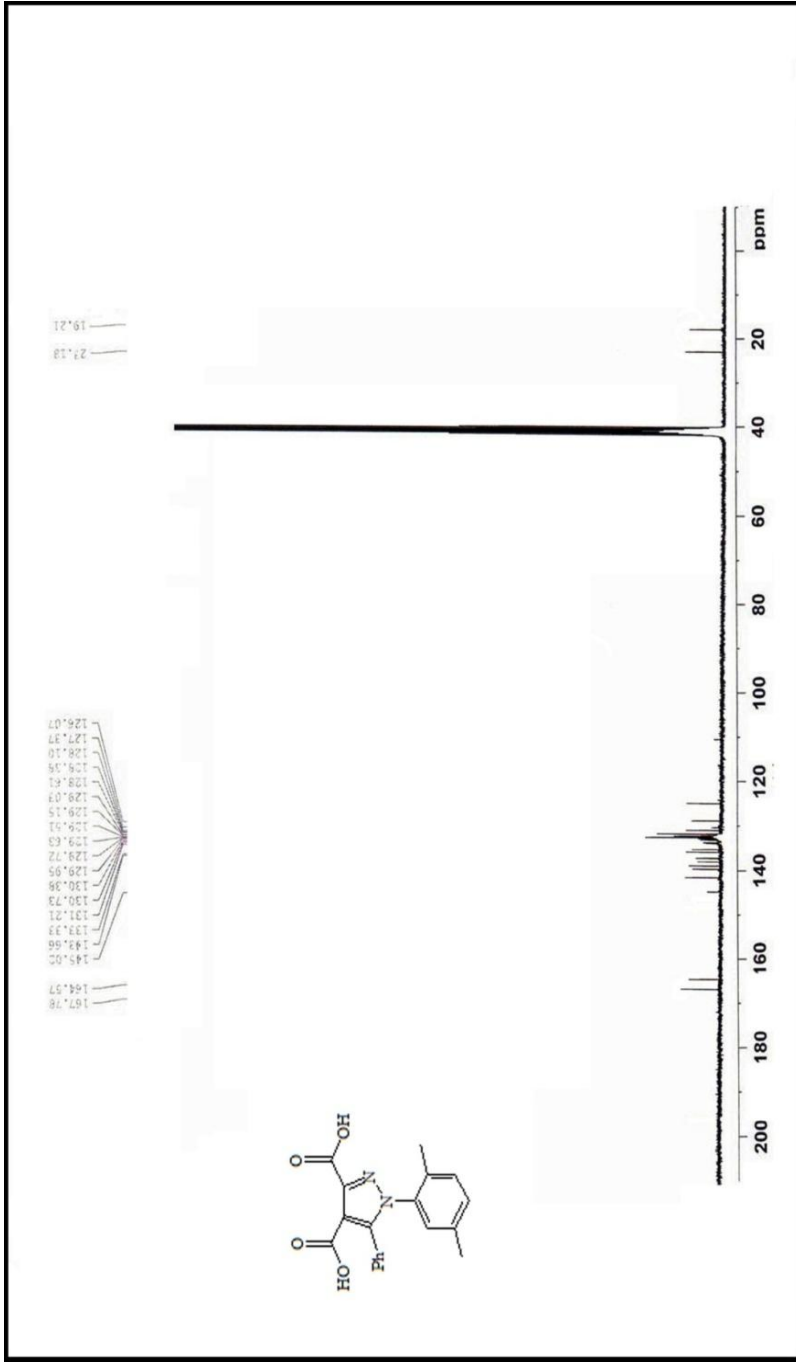


Şekil 120. 309 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

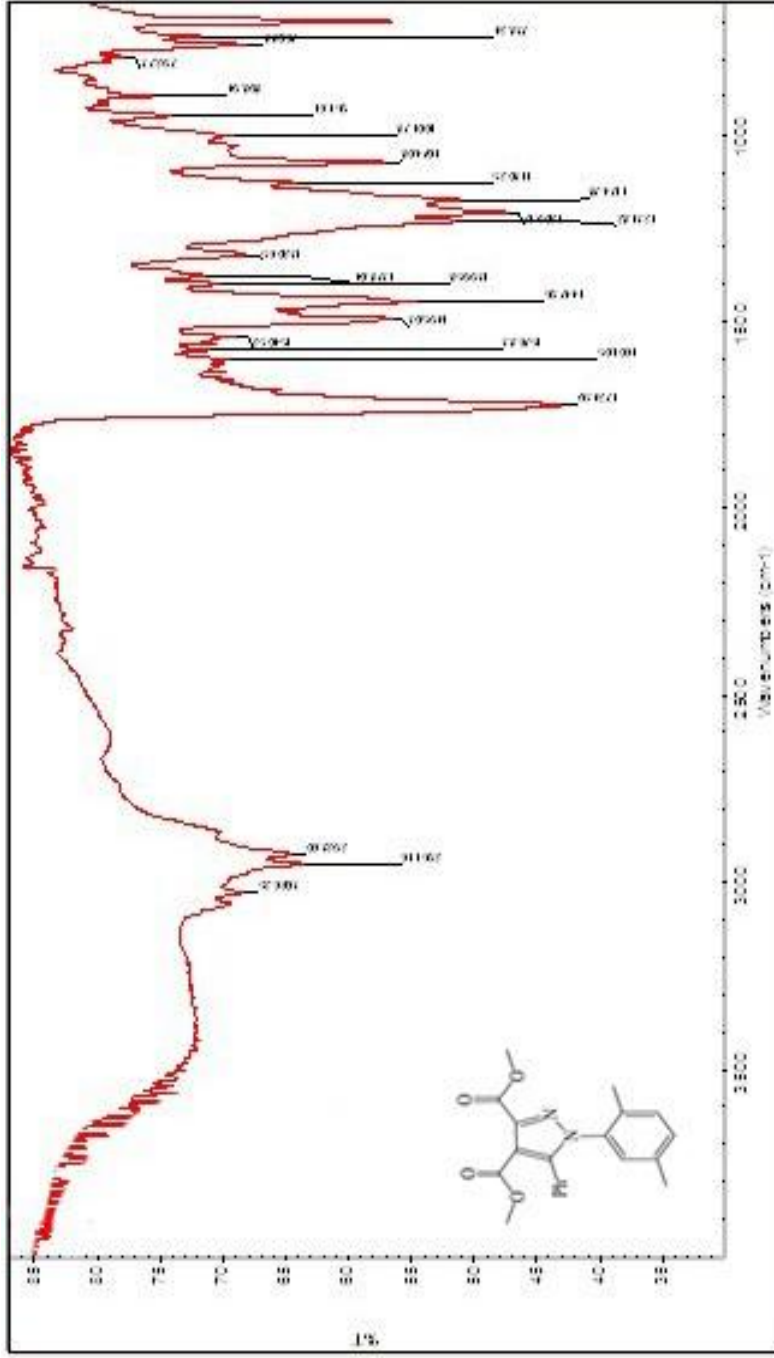


Şekil 121. 310 nolu bileşiğin IR Spektrumu

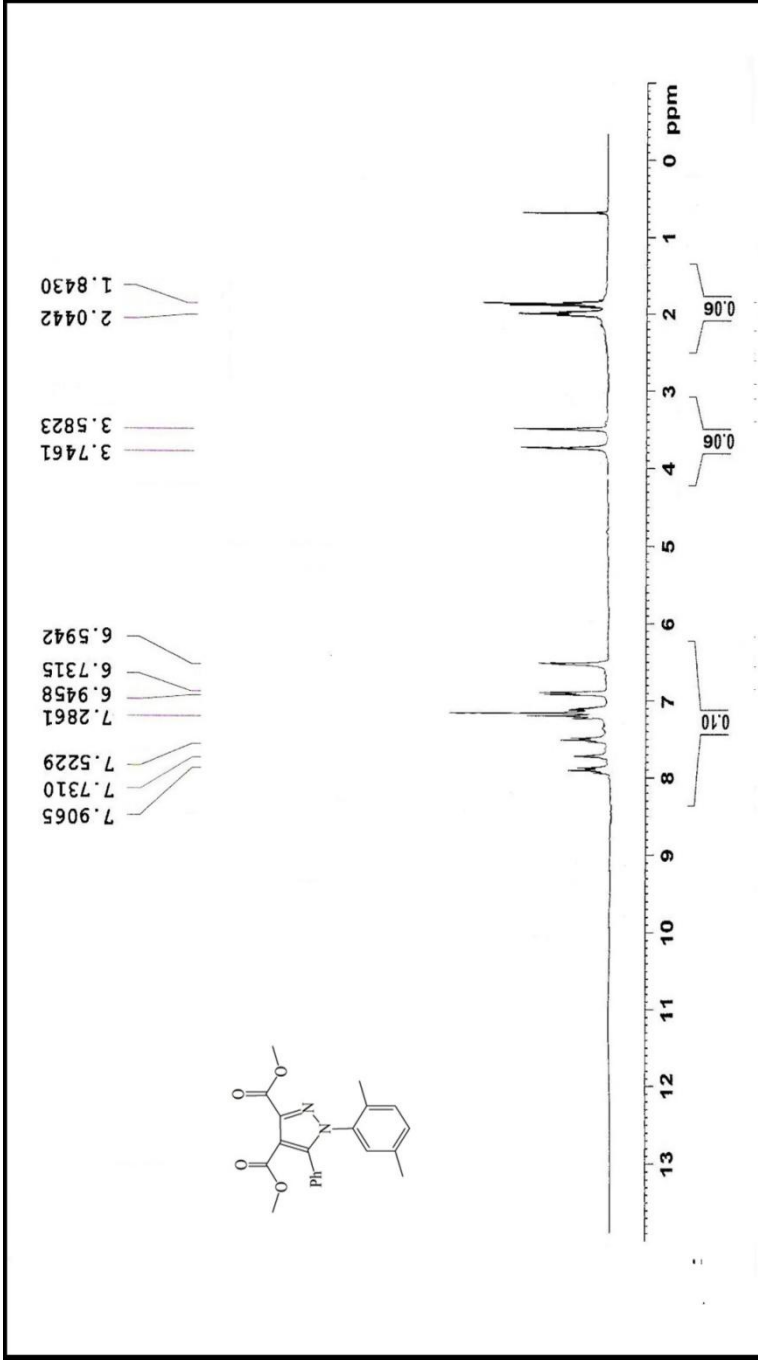
Şekil 122. 310 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



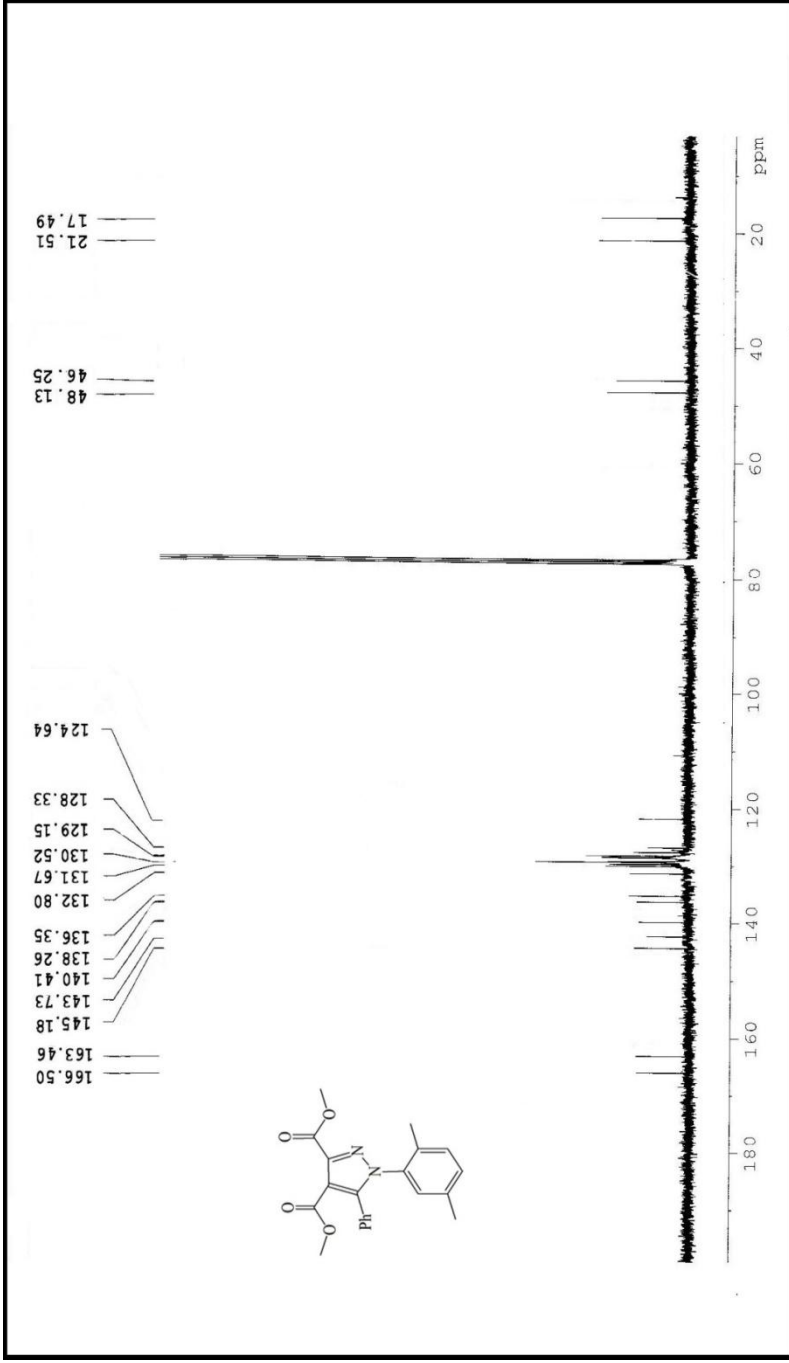
Şekil 123. 310 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



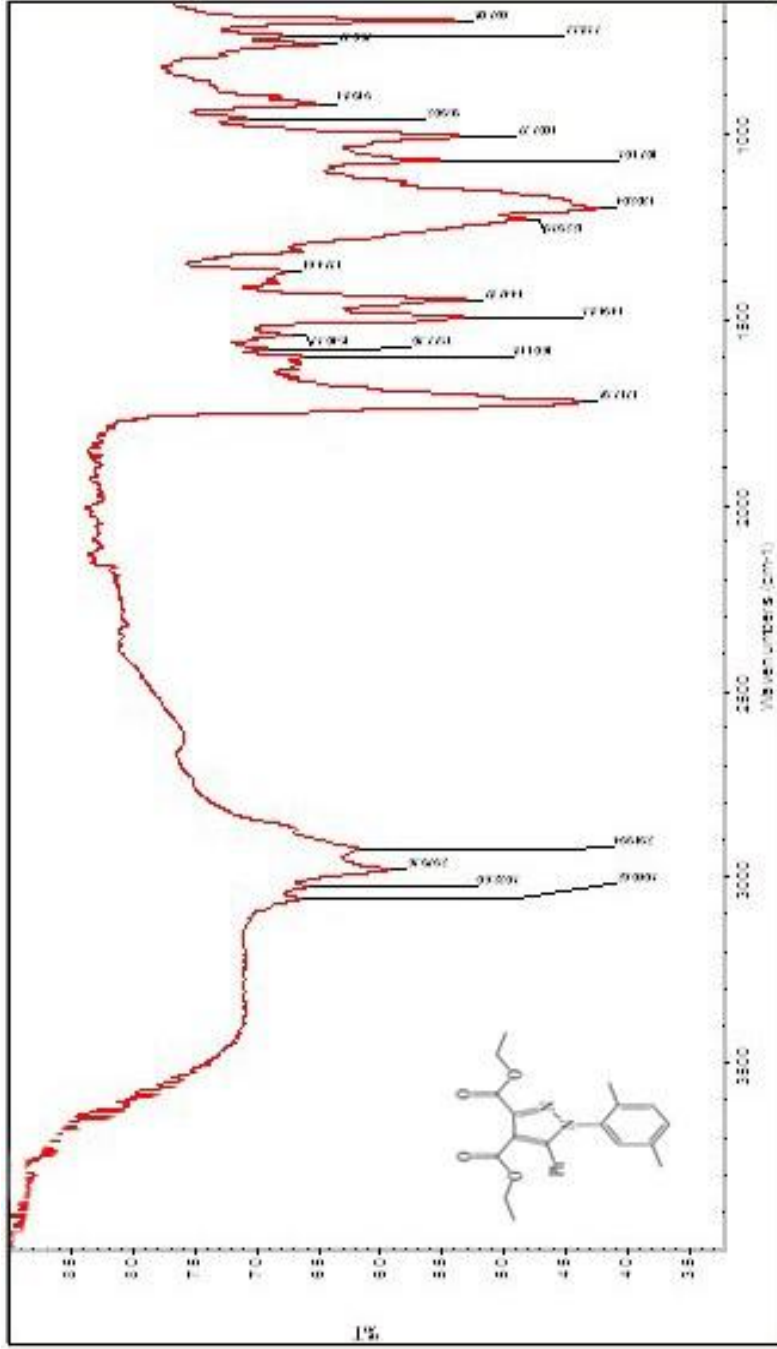
Şekil 124. 311 nolu bileşiğin IR Spektrumu



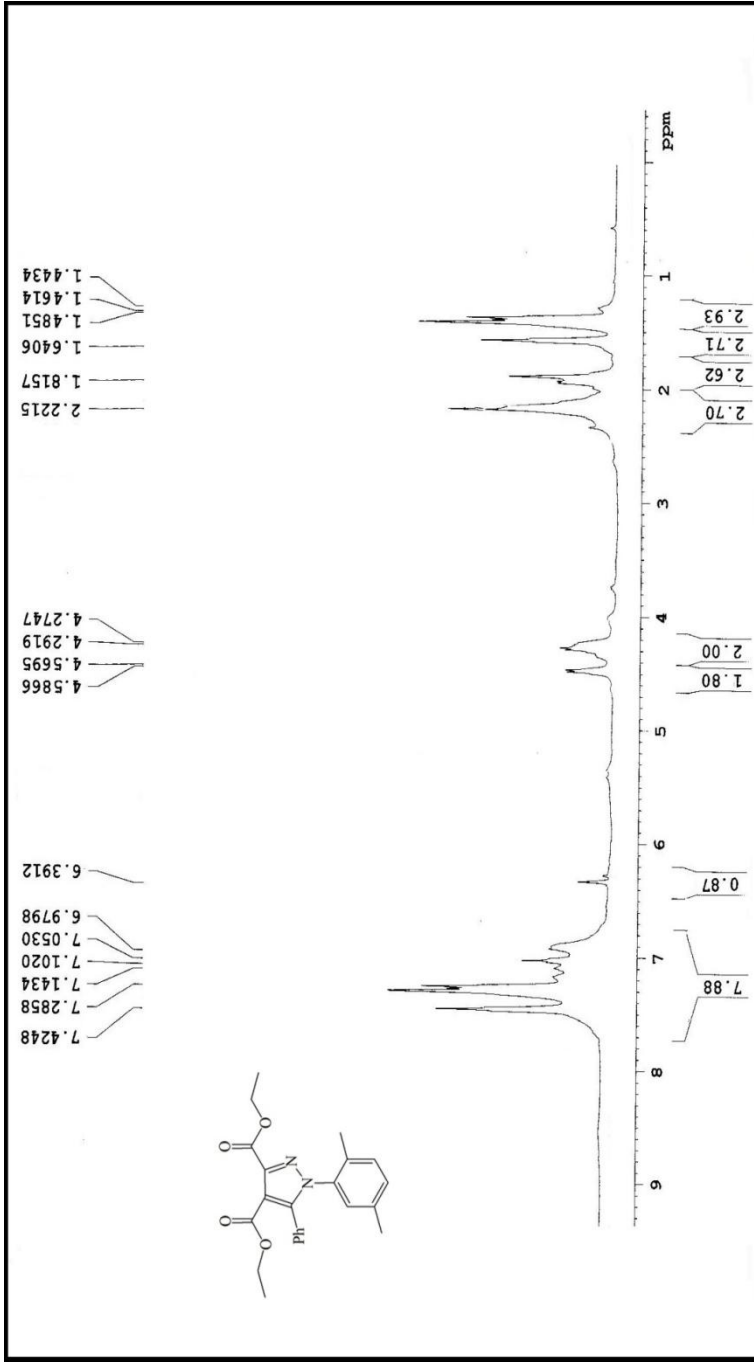
Şekil 125. 311 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



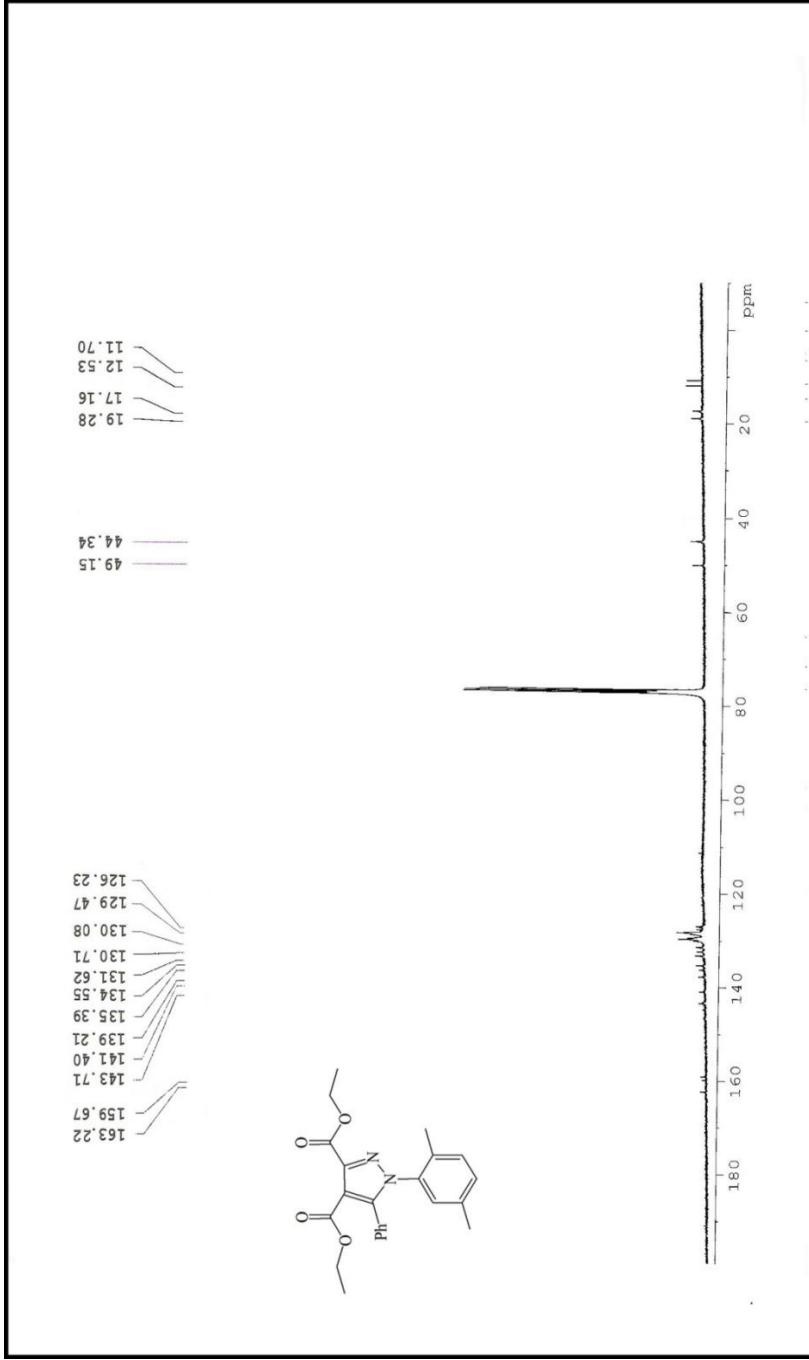
Şekil 126. 311 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



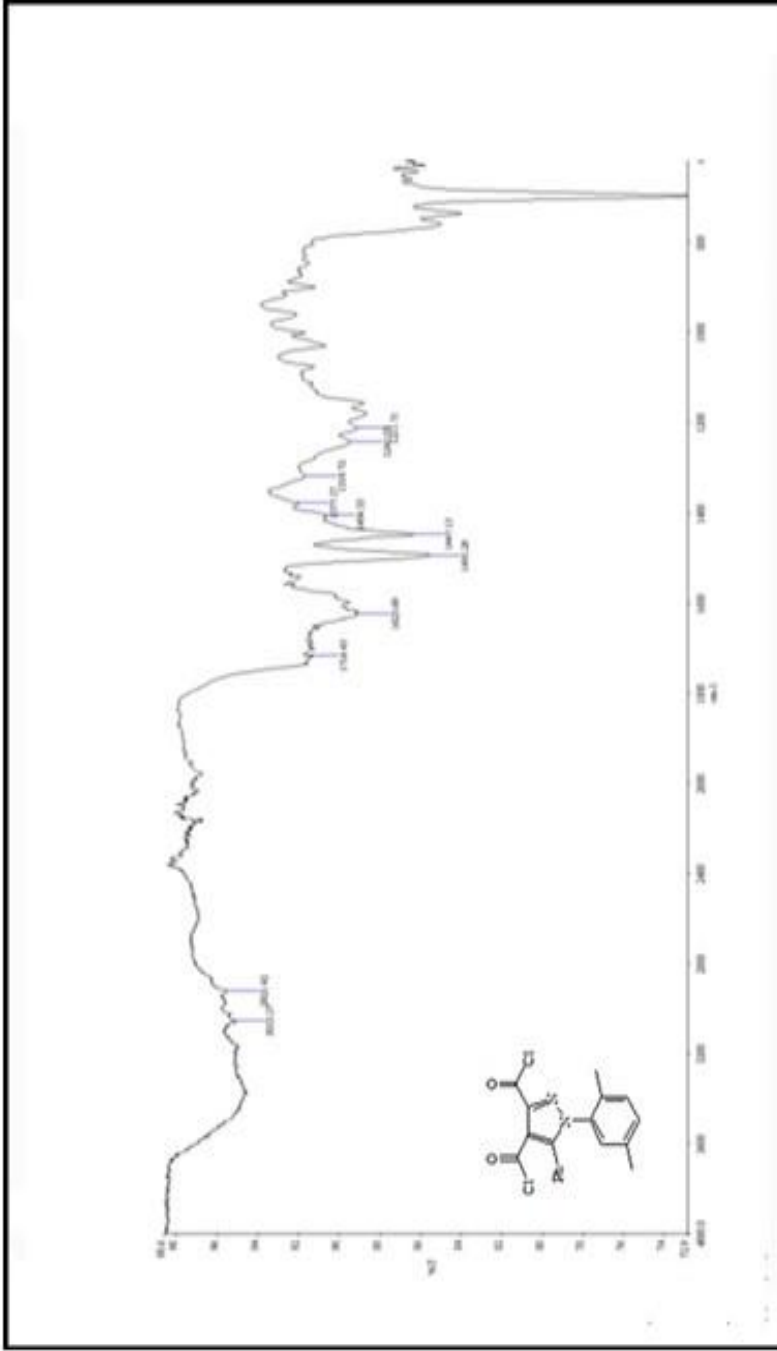
Şekil 127. 312 nolu bileşiğin IR Spektrumu

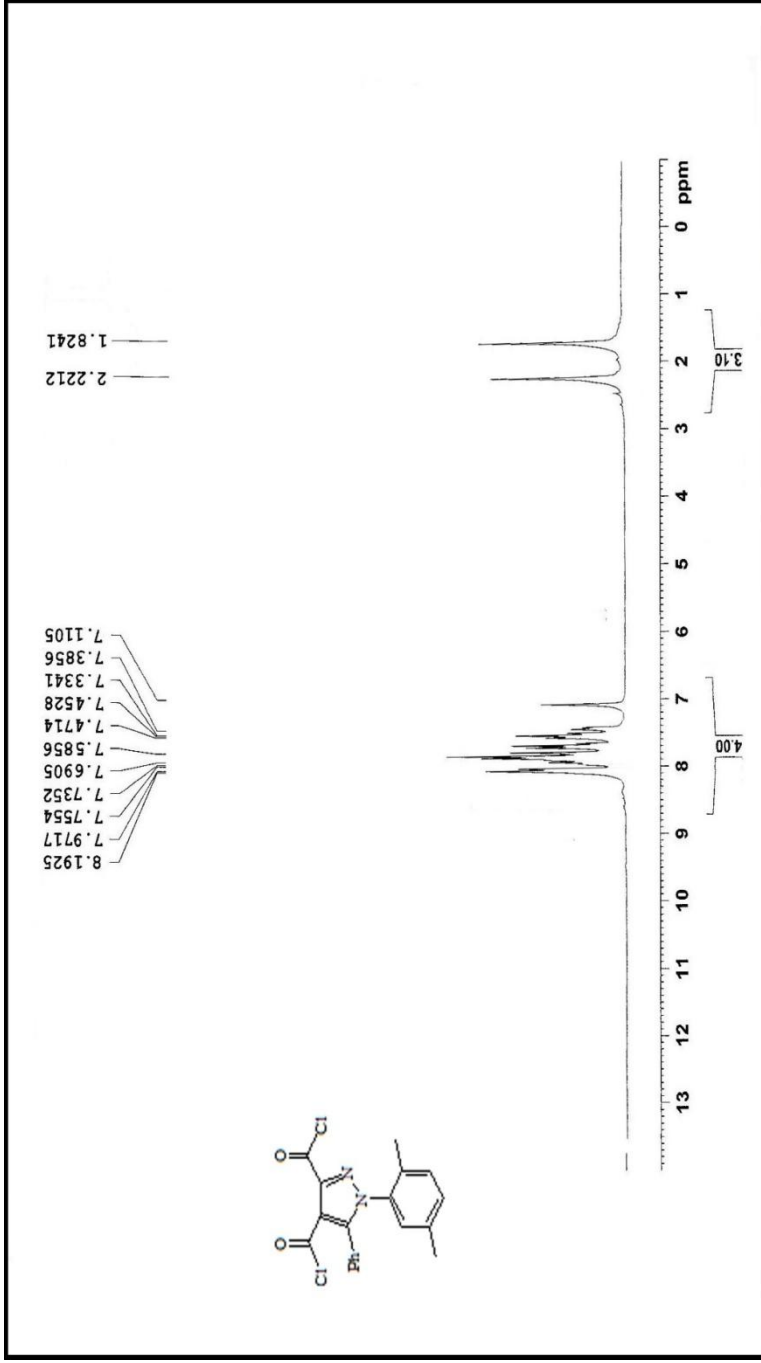


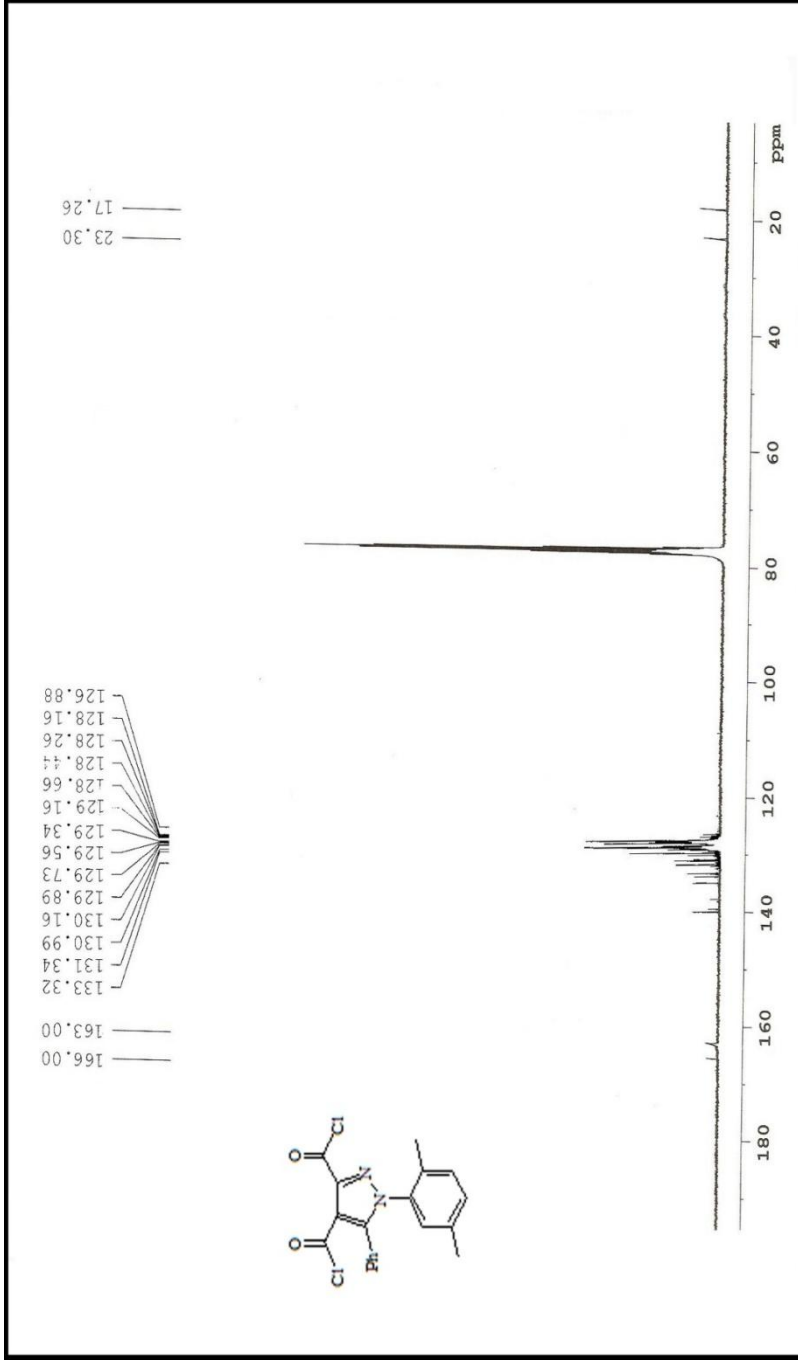
Şekil 128. 312 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

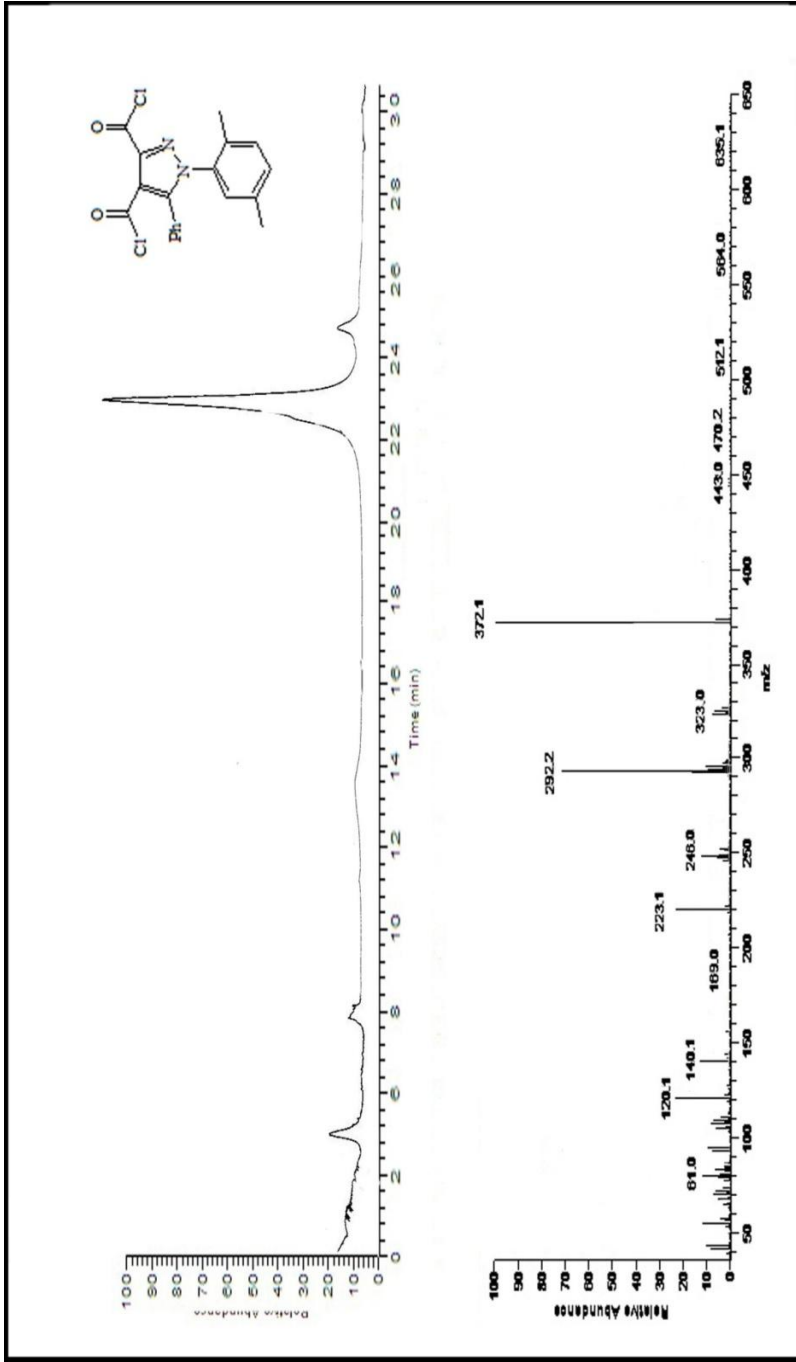


Şekil 129. 312 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

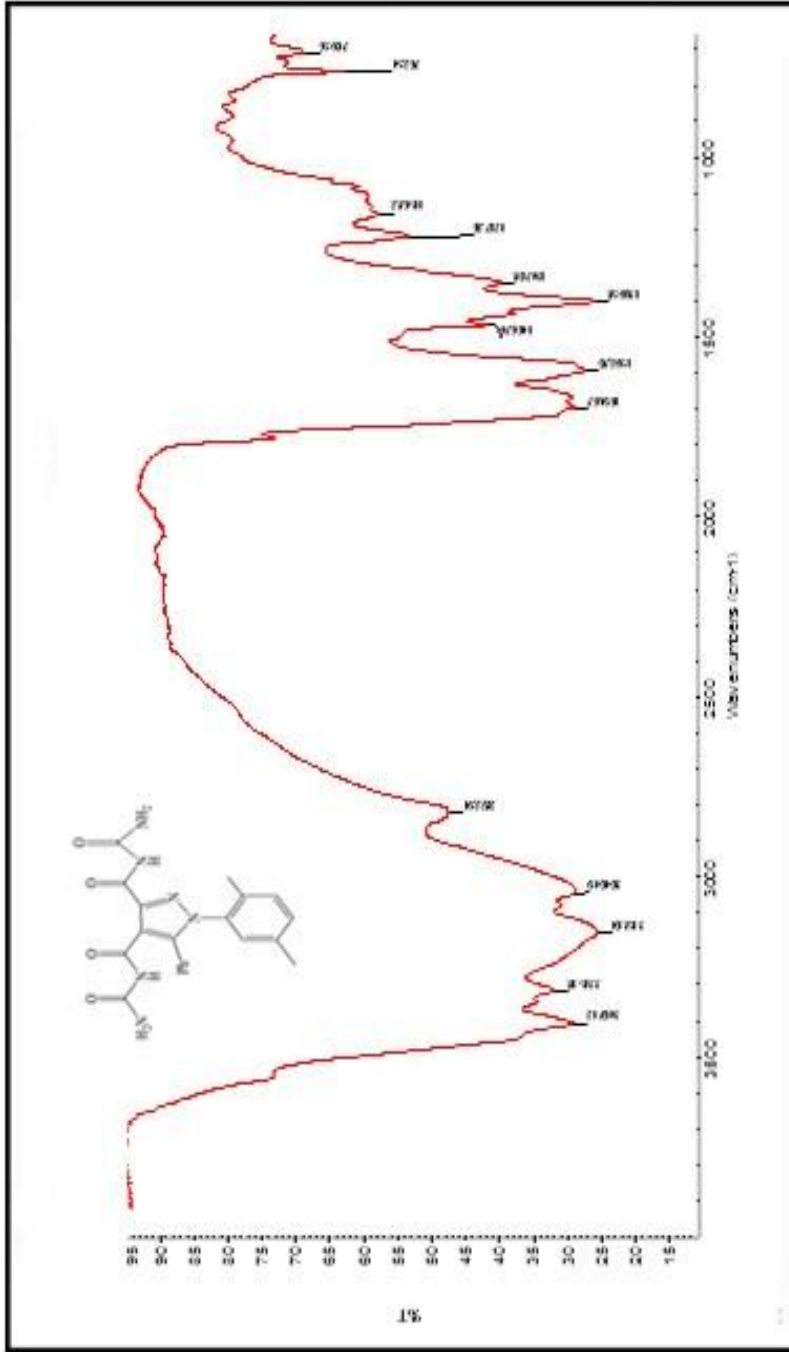
Şekil 130. **313** Bileşiğinin IR Spektrumu

Şekil 131. 313 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

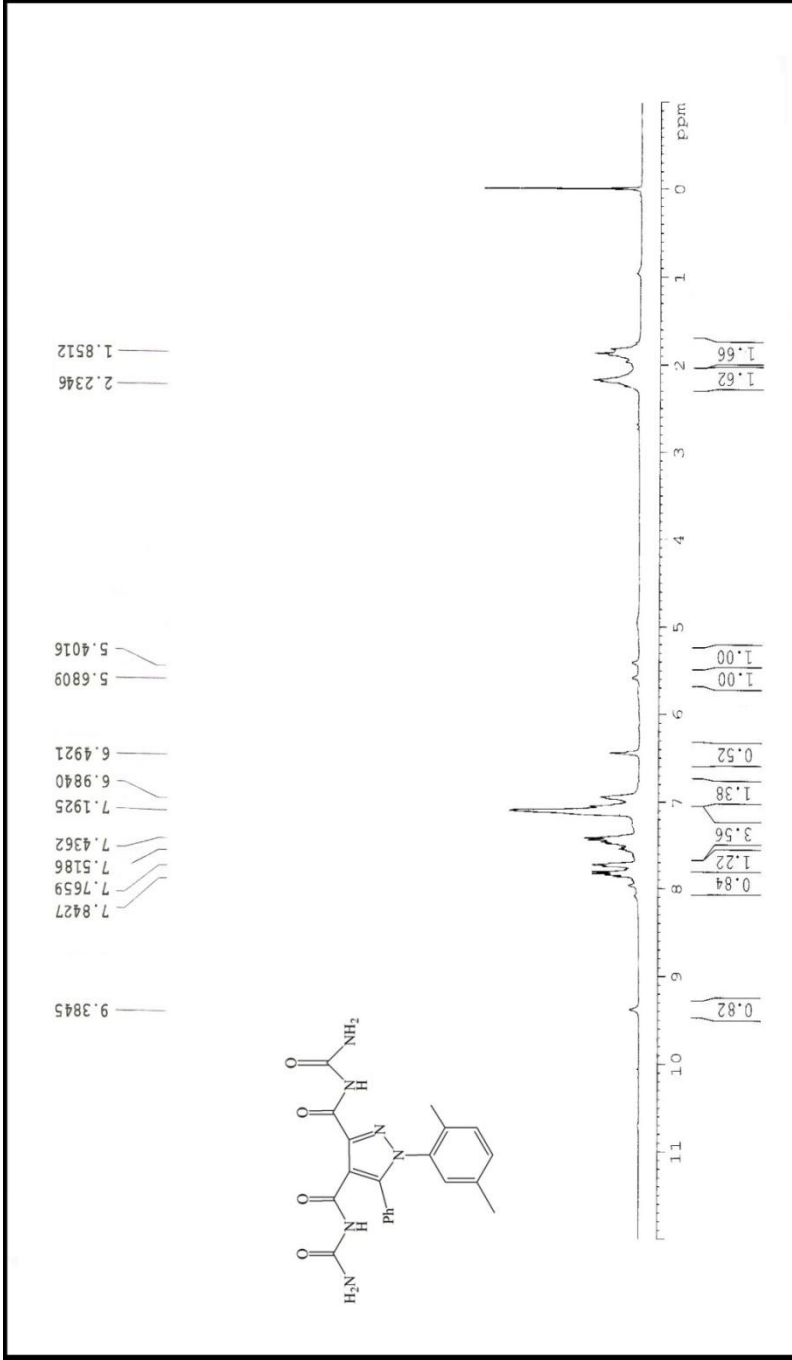
Şekil 132. 313 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



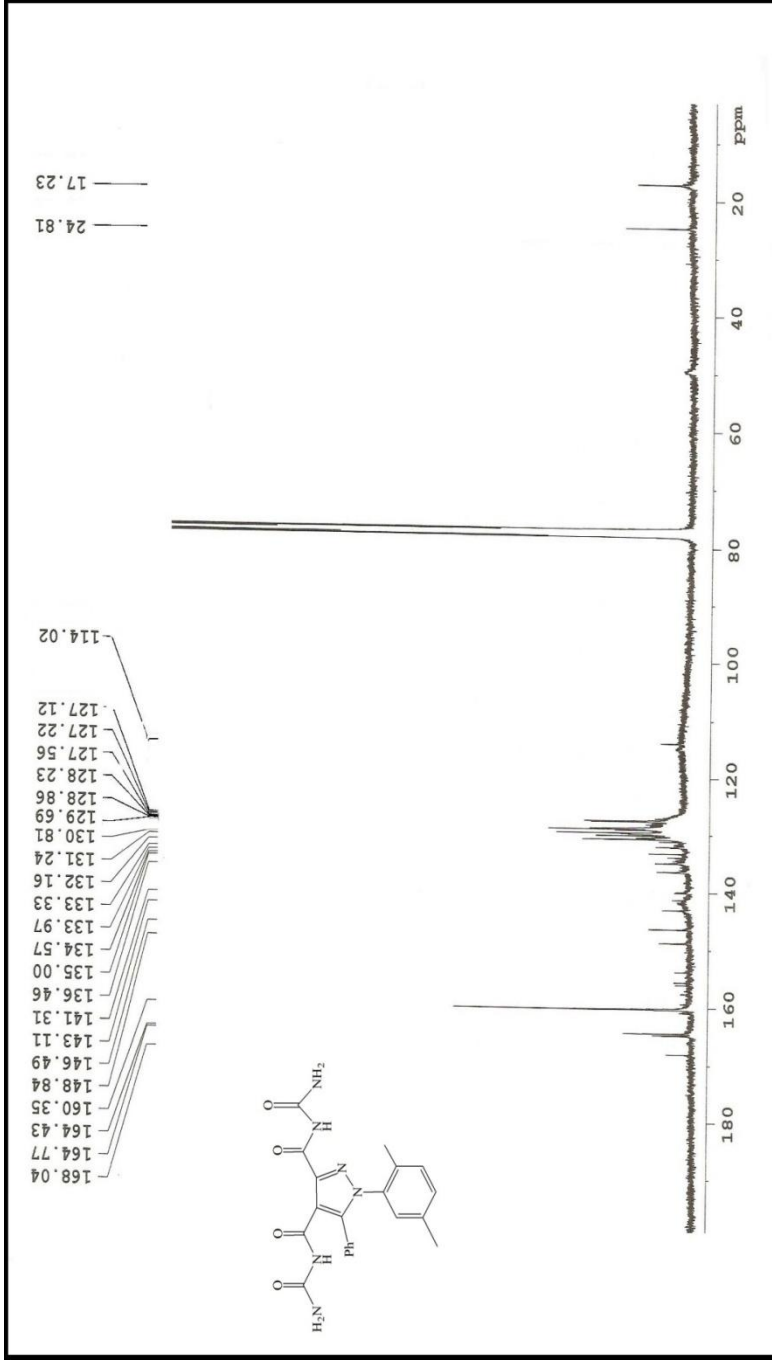
Şekil 133. 313 Bileşiğinin Mass Spektrumu



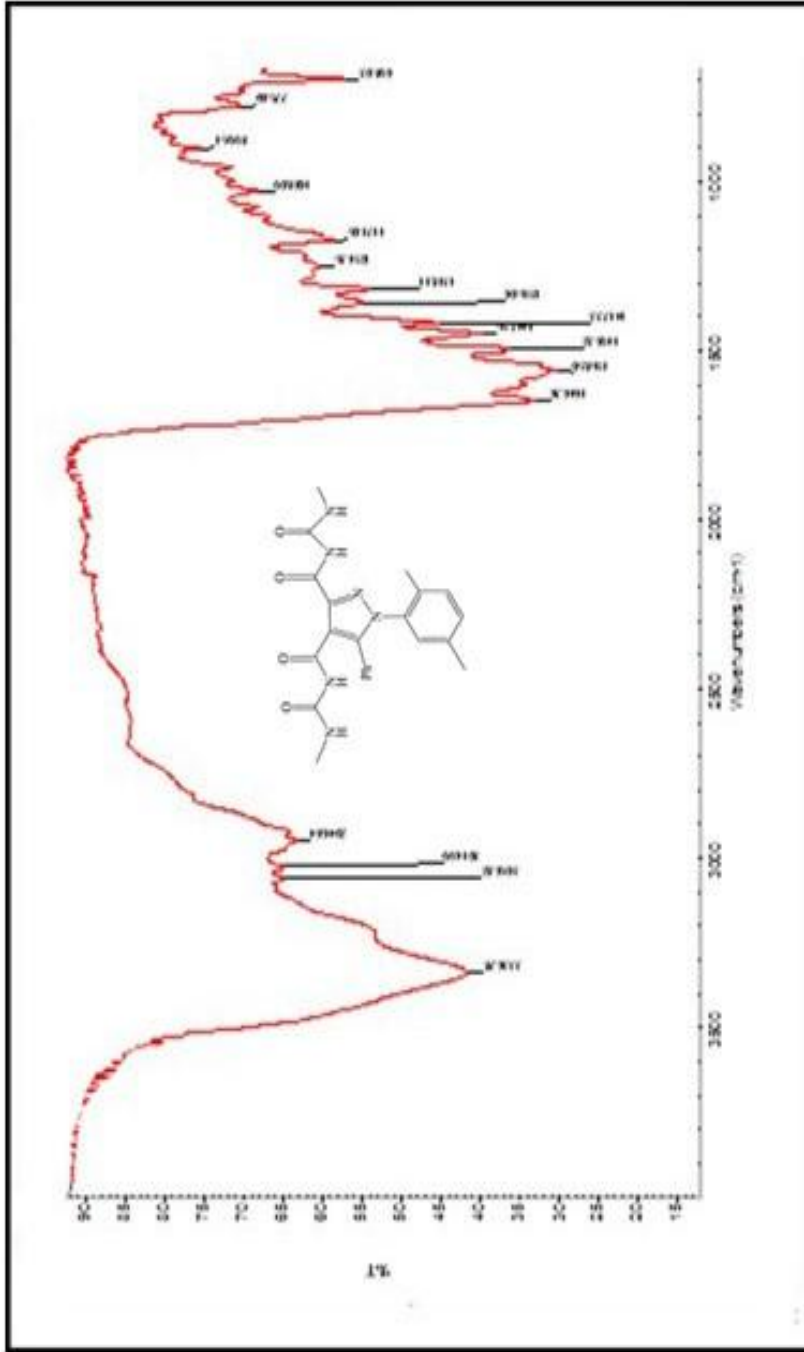
Şekil 134. 314 Bileşiğinin IR Spektrumu



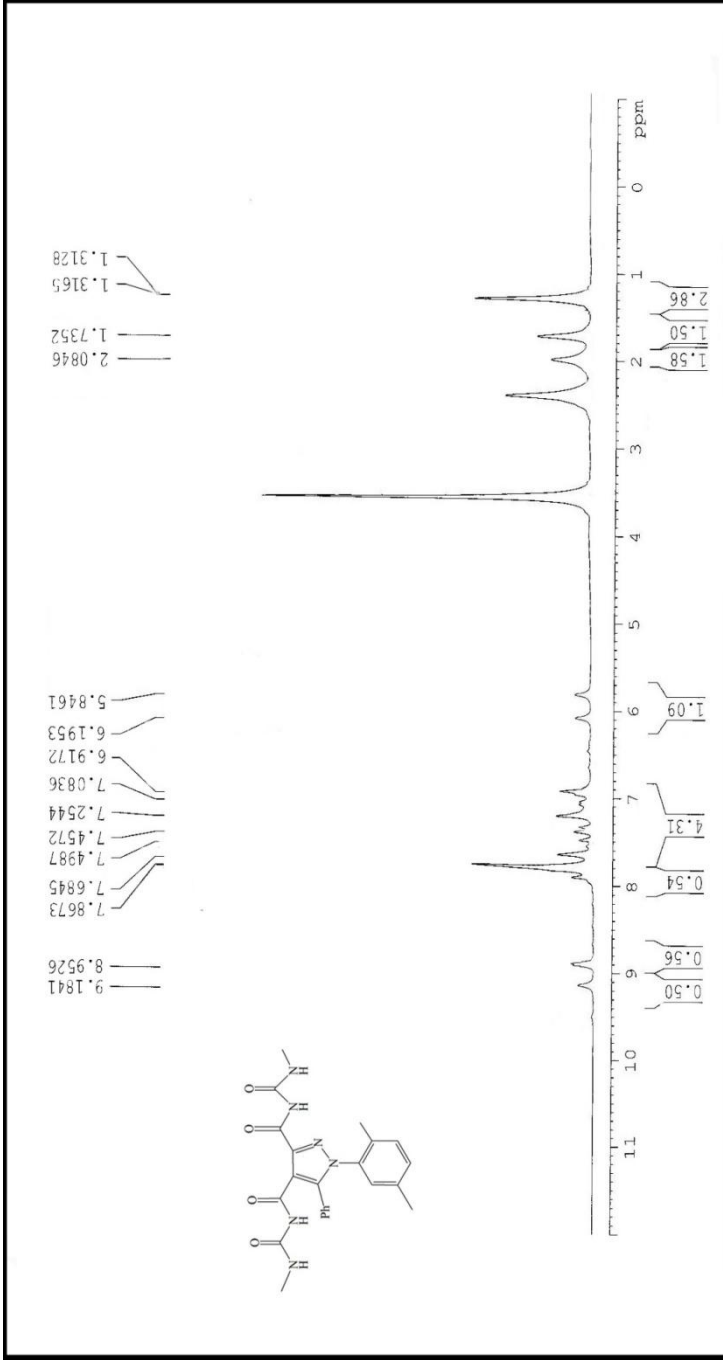
Şekil 135. 314 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



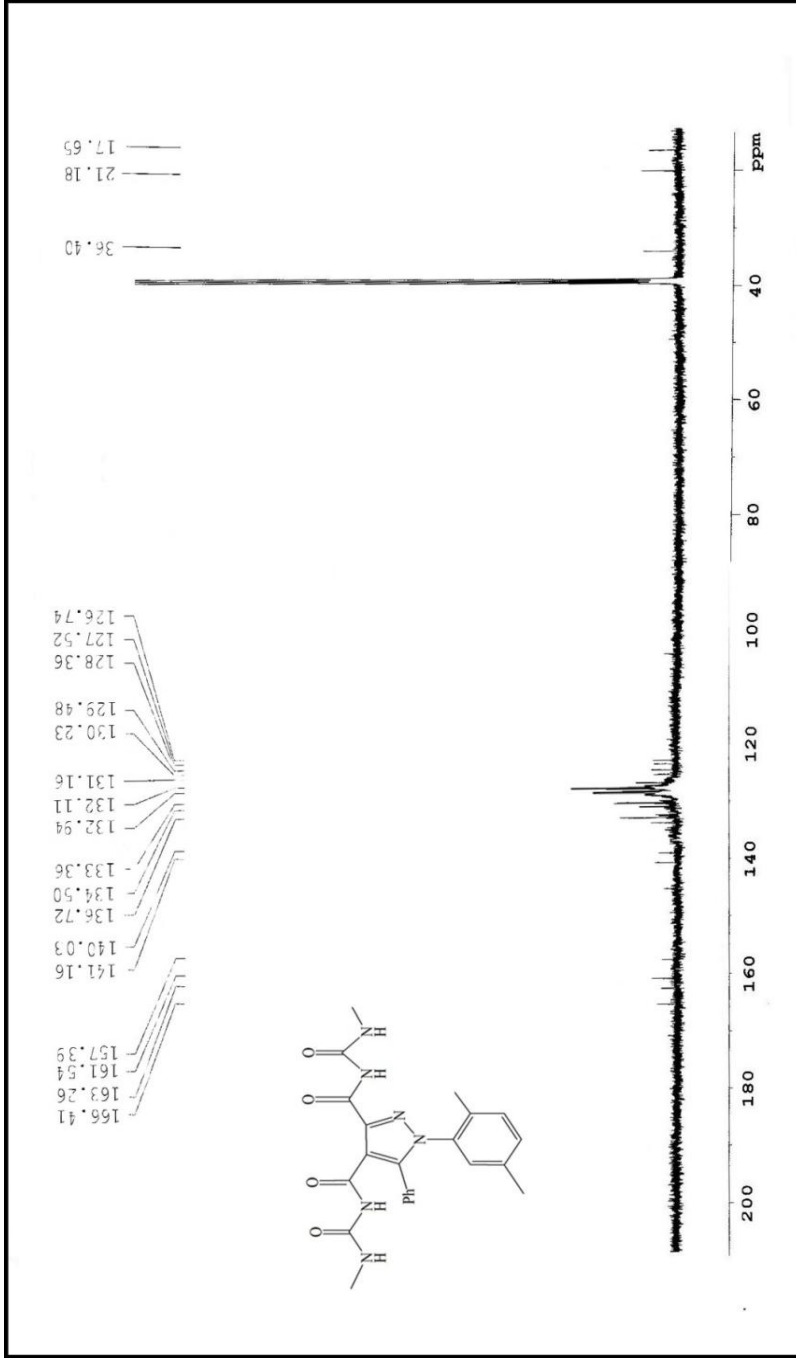
Şekil 136. 314 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



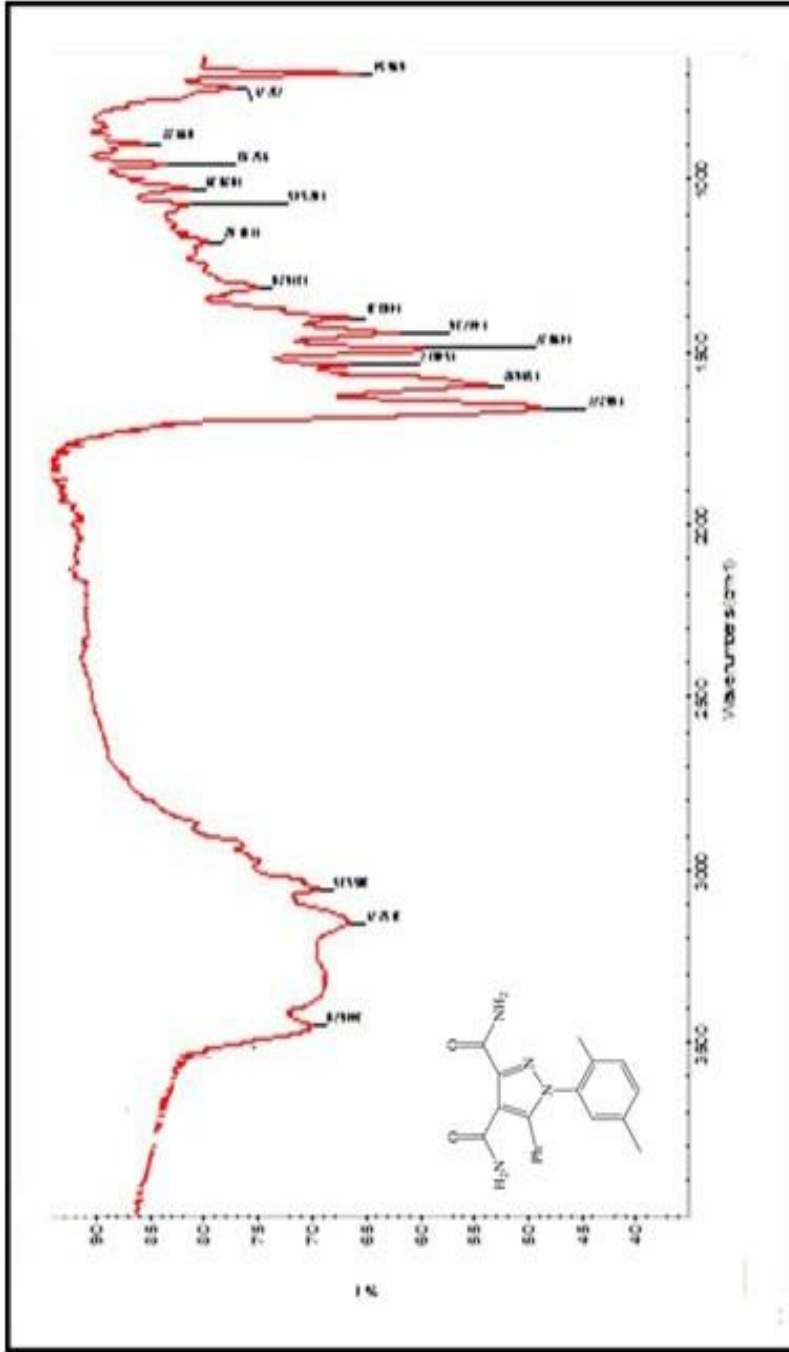
Şekil 137. 315 Bileşiğinin IR Spektrumu



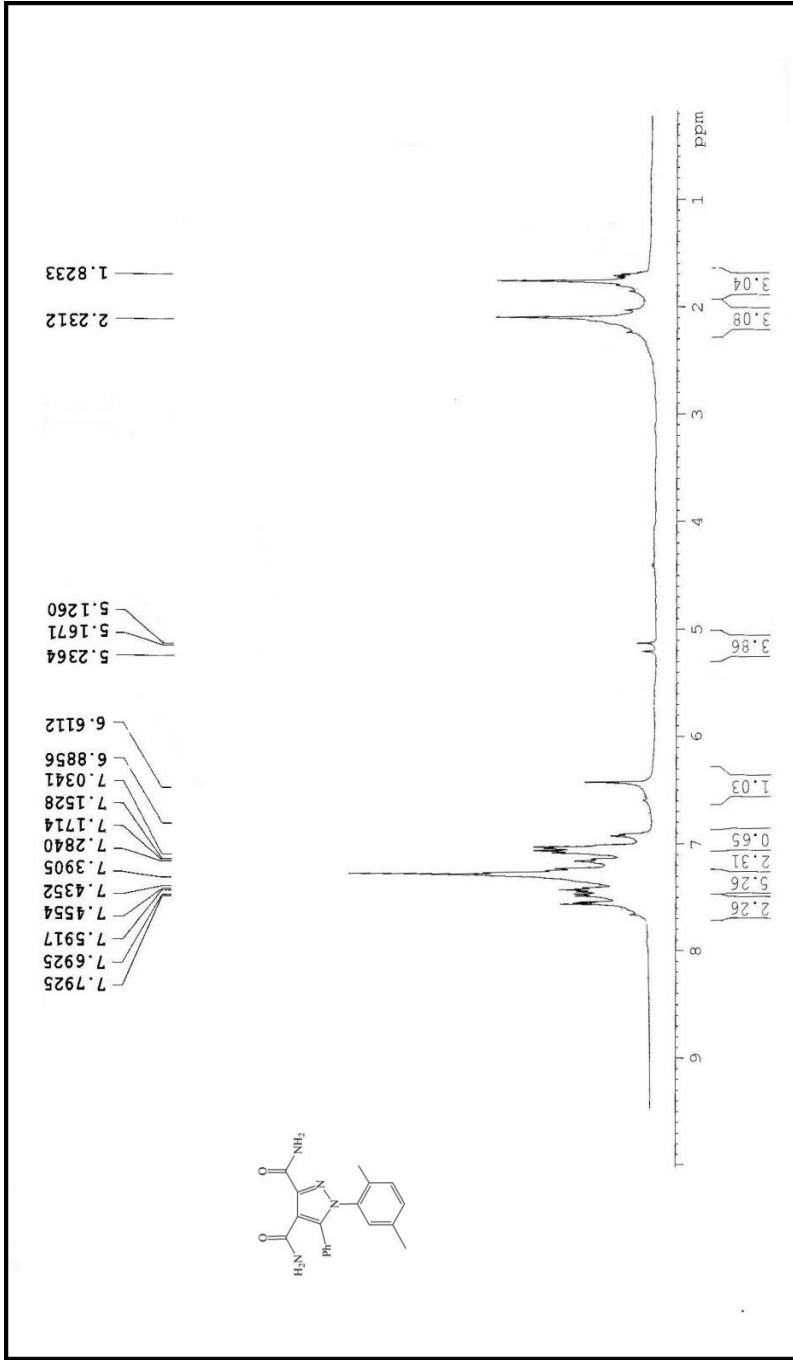
Şekil 138. 315 nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



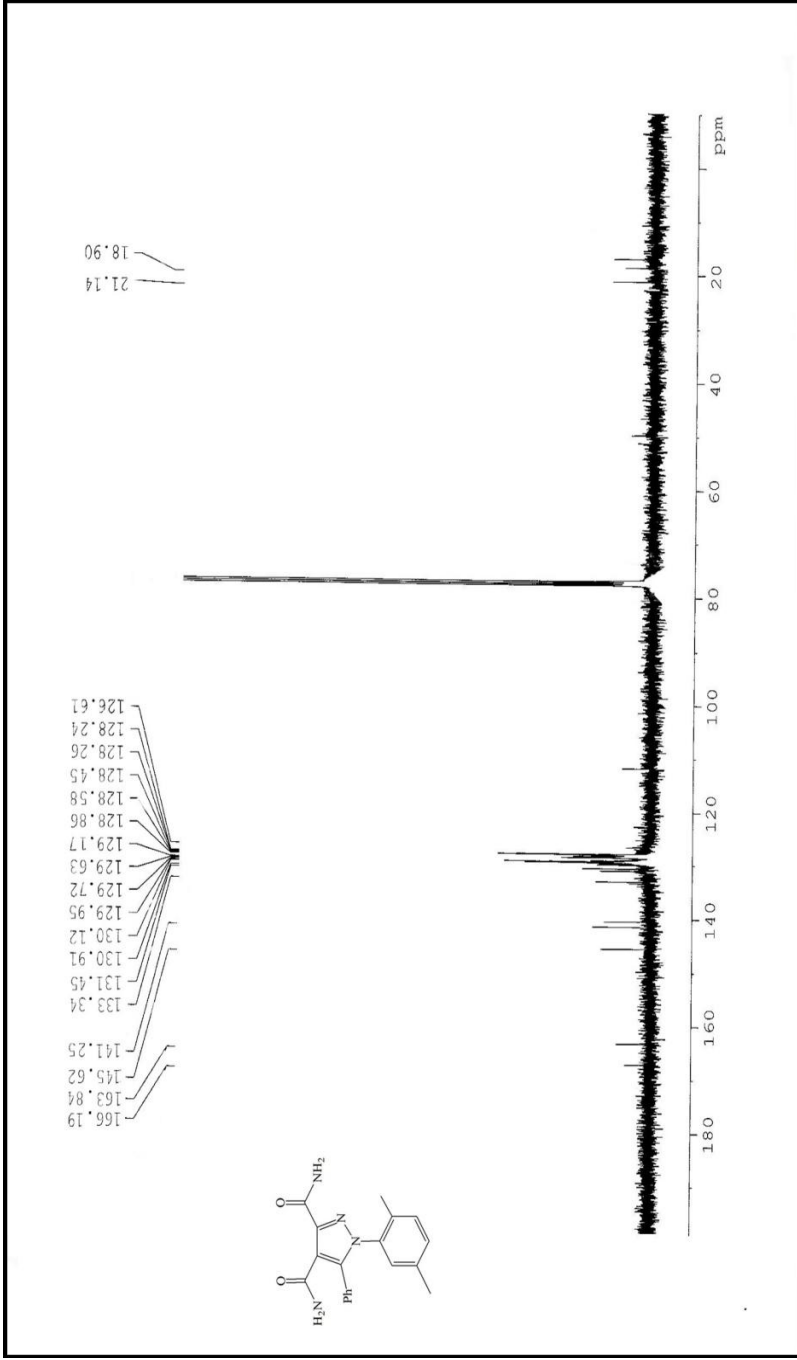
Şekil 139. 315 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



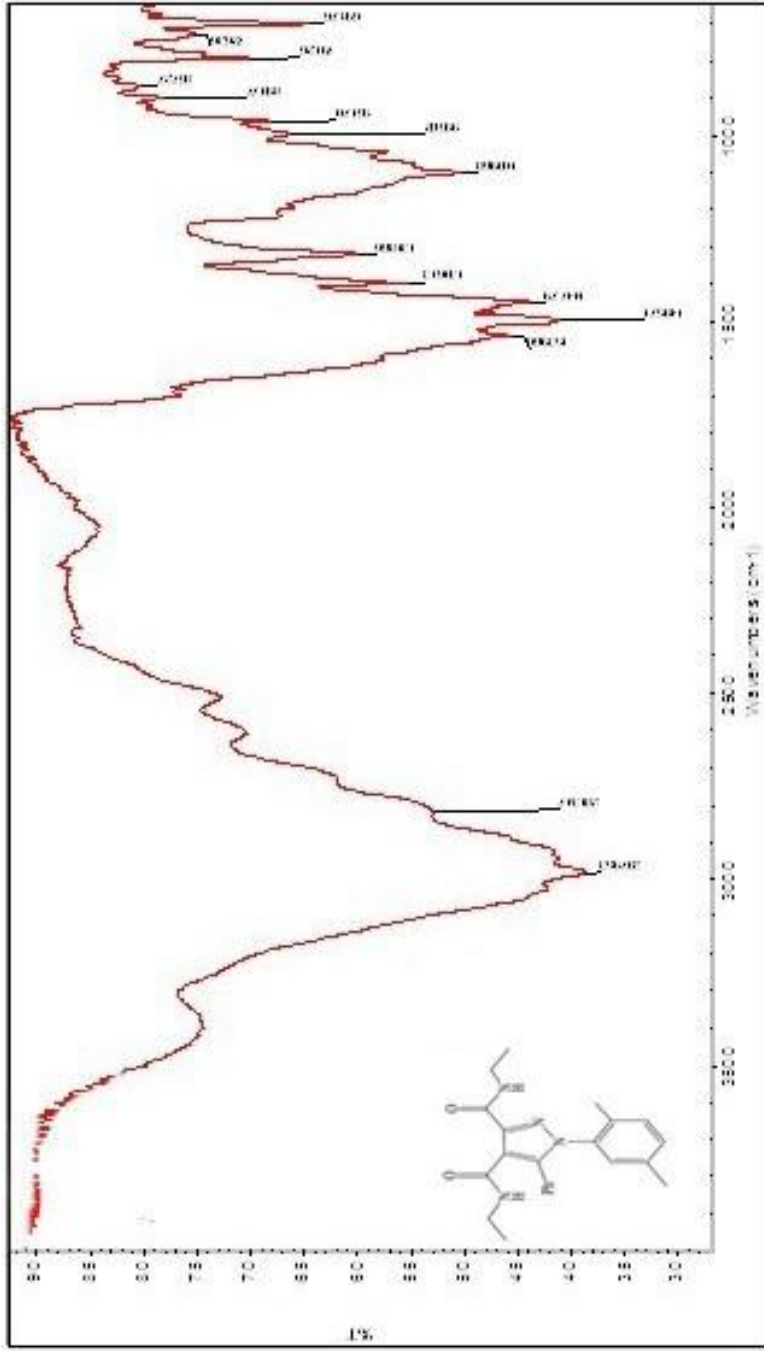
Şekil 140. 316 Bileşiğinin IR Spektrumu



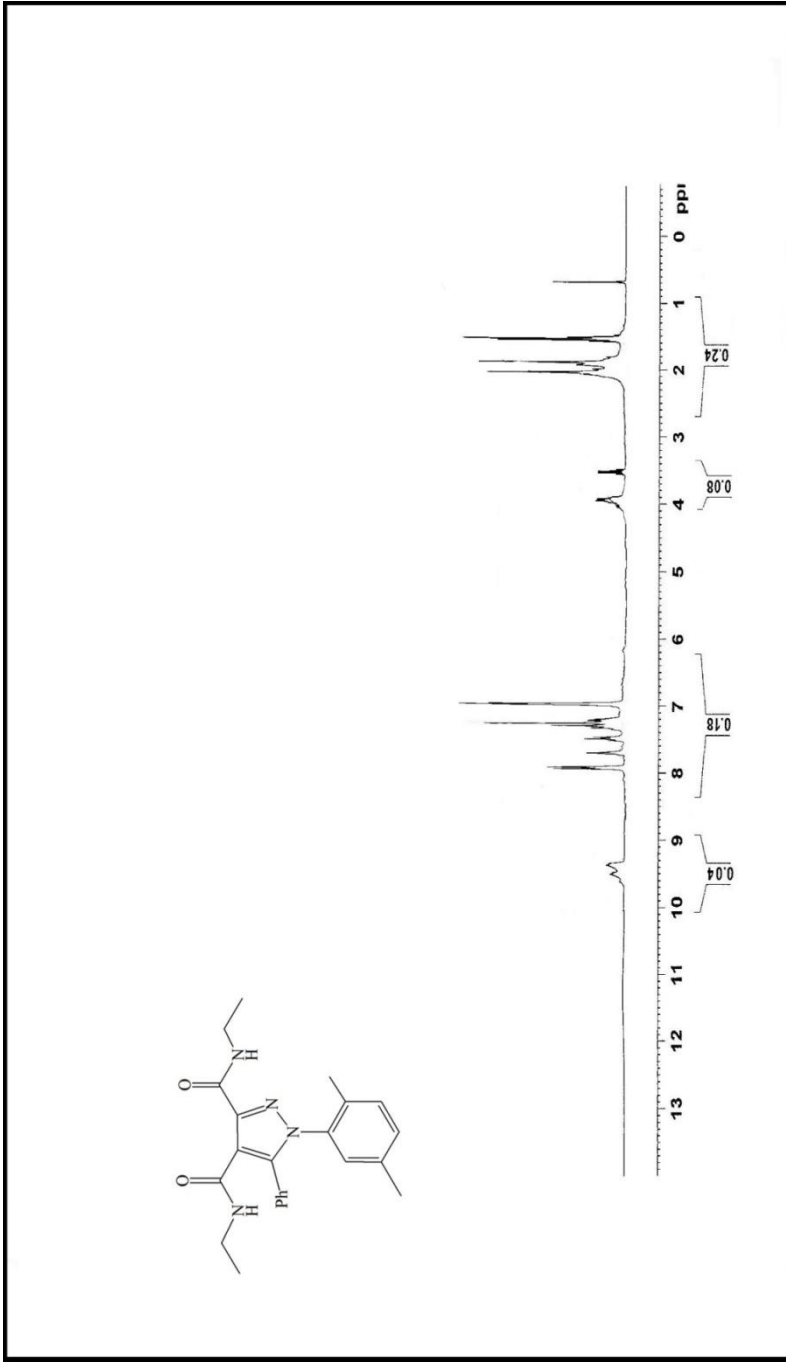
Şekil 141. 316 nolu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



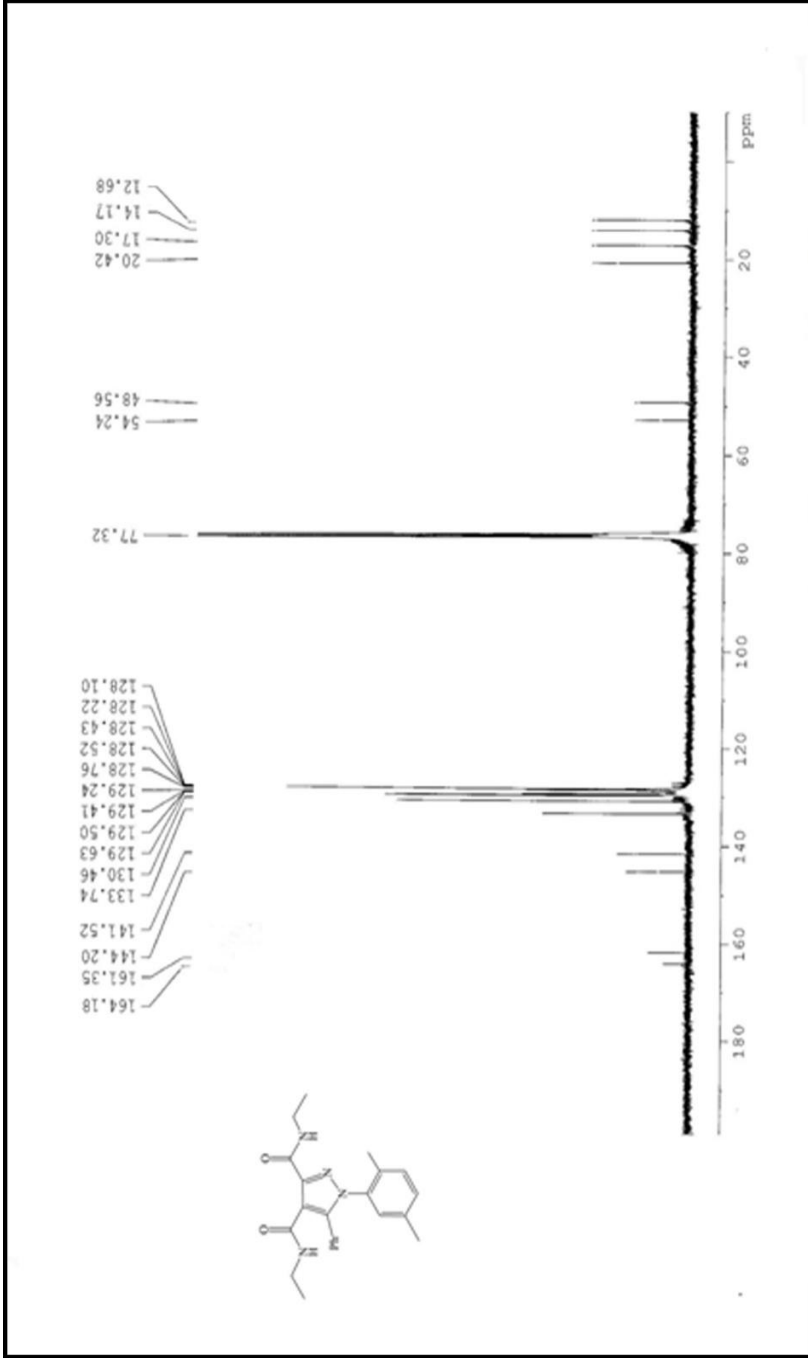
Şekil 142. 316 nolu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



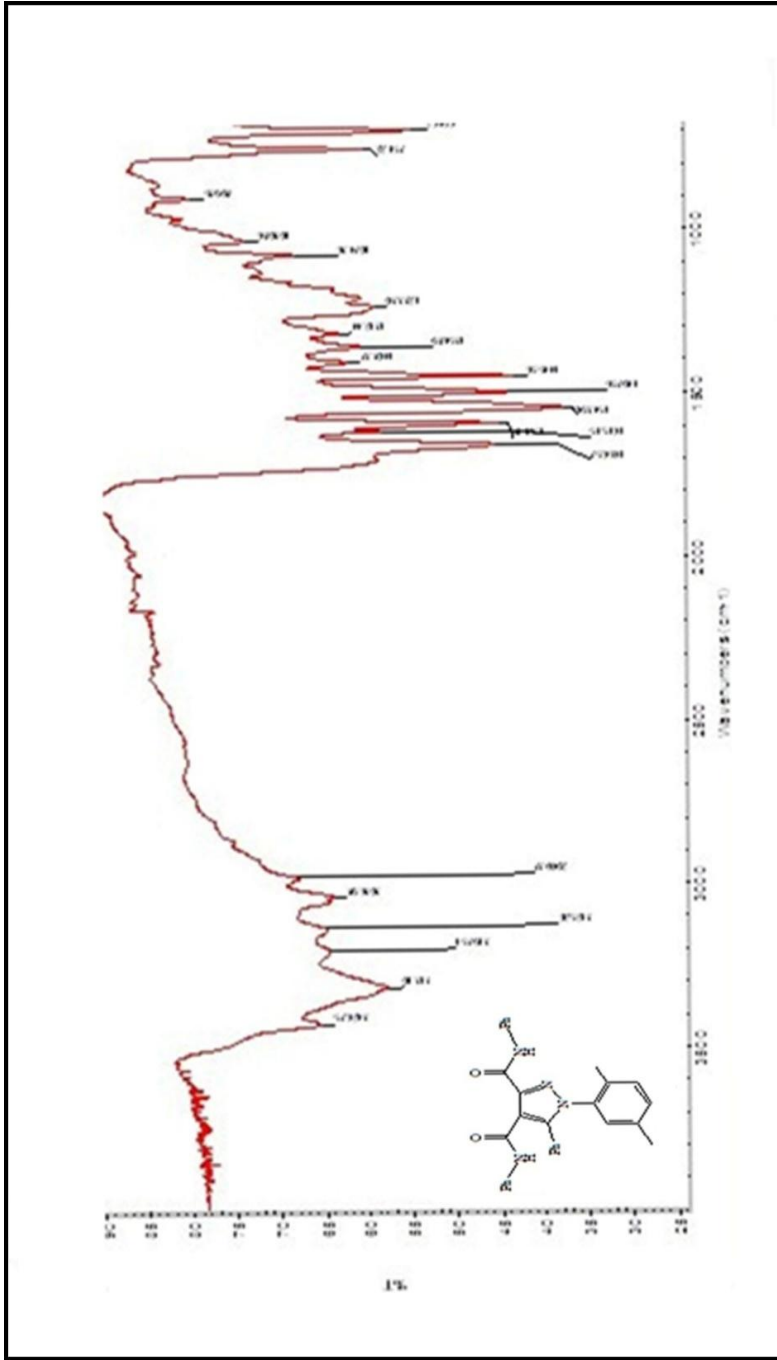
Şekil 143. 317 Bileşiğinin IR Spektrumu



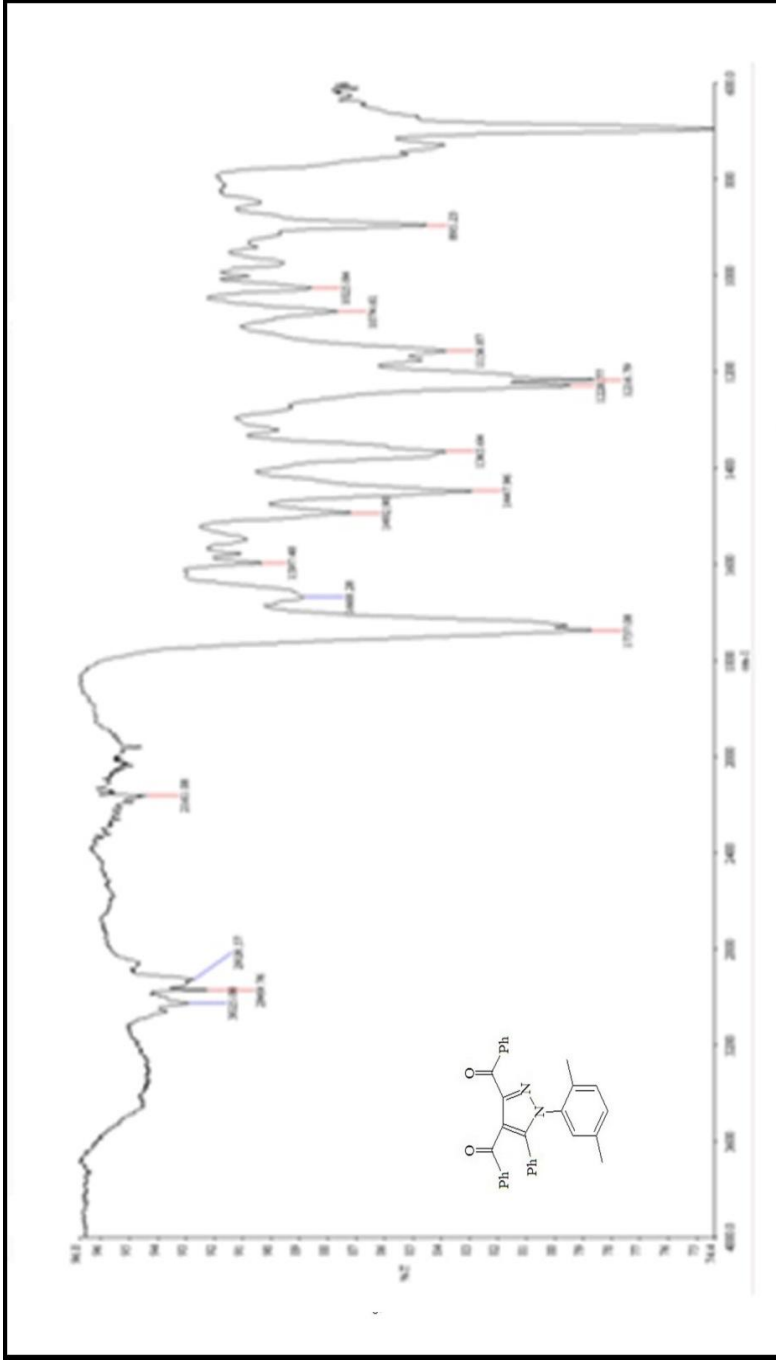
Şekil 144. **317** nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



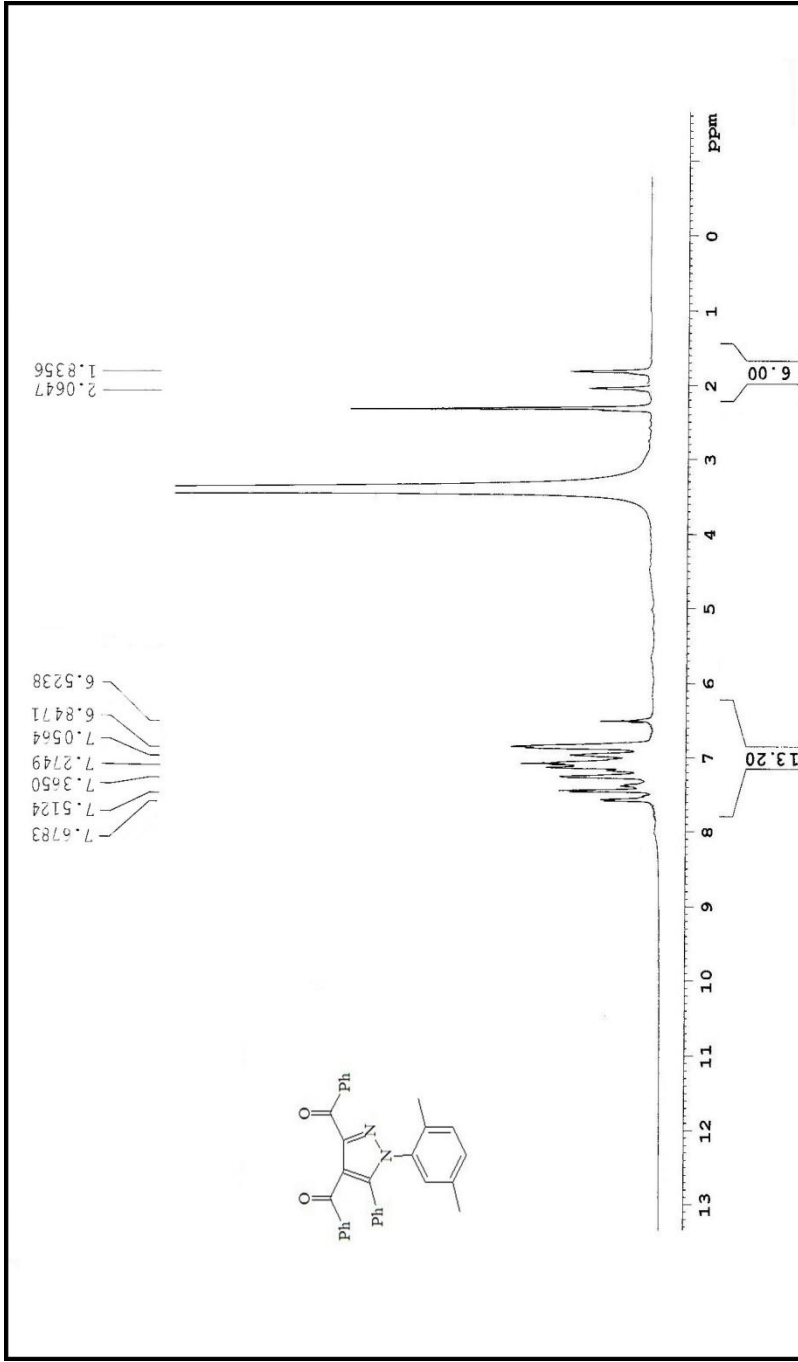
Şekil 145. 317 nolu bileşimin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

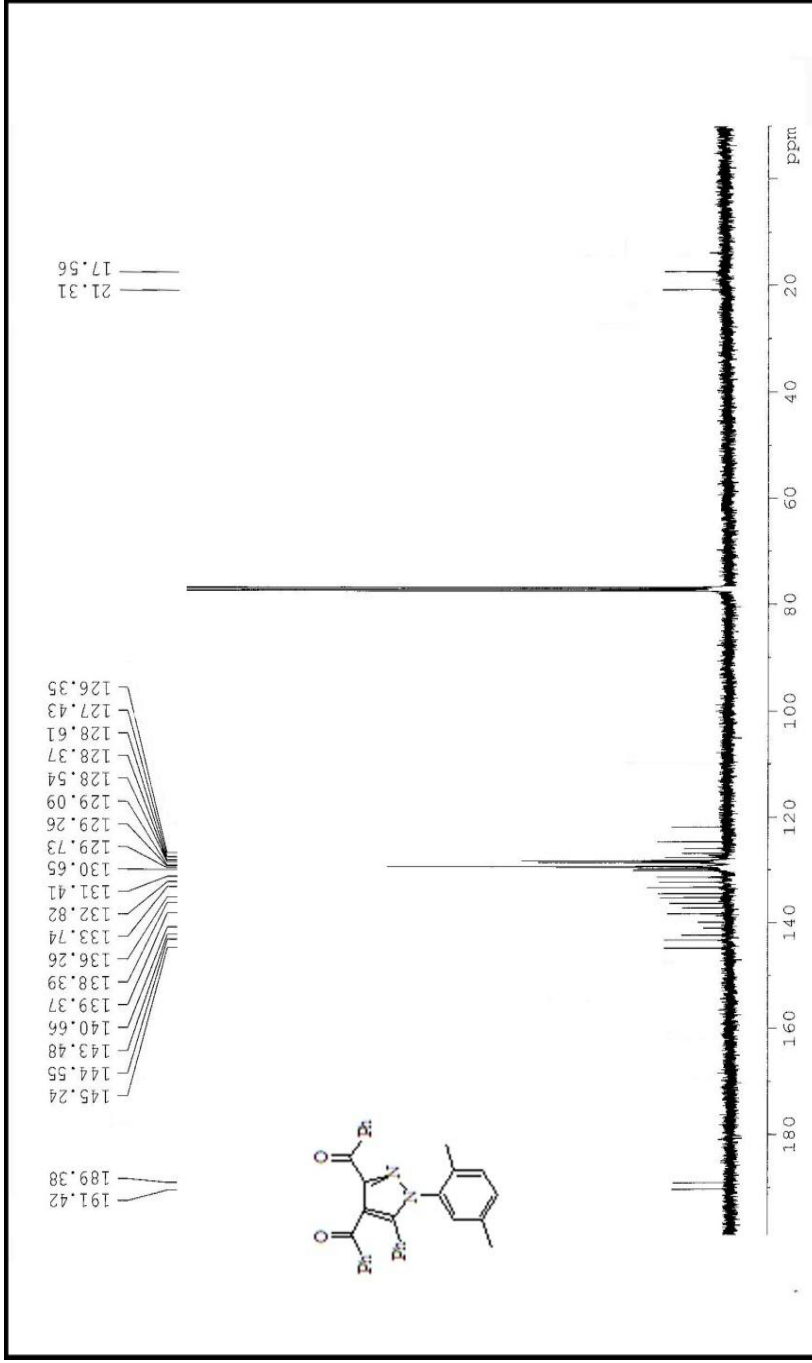


Şekil 146. 318 Bileşiğinin IR Spektrumu

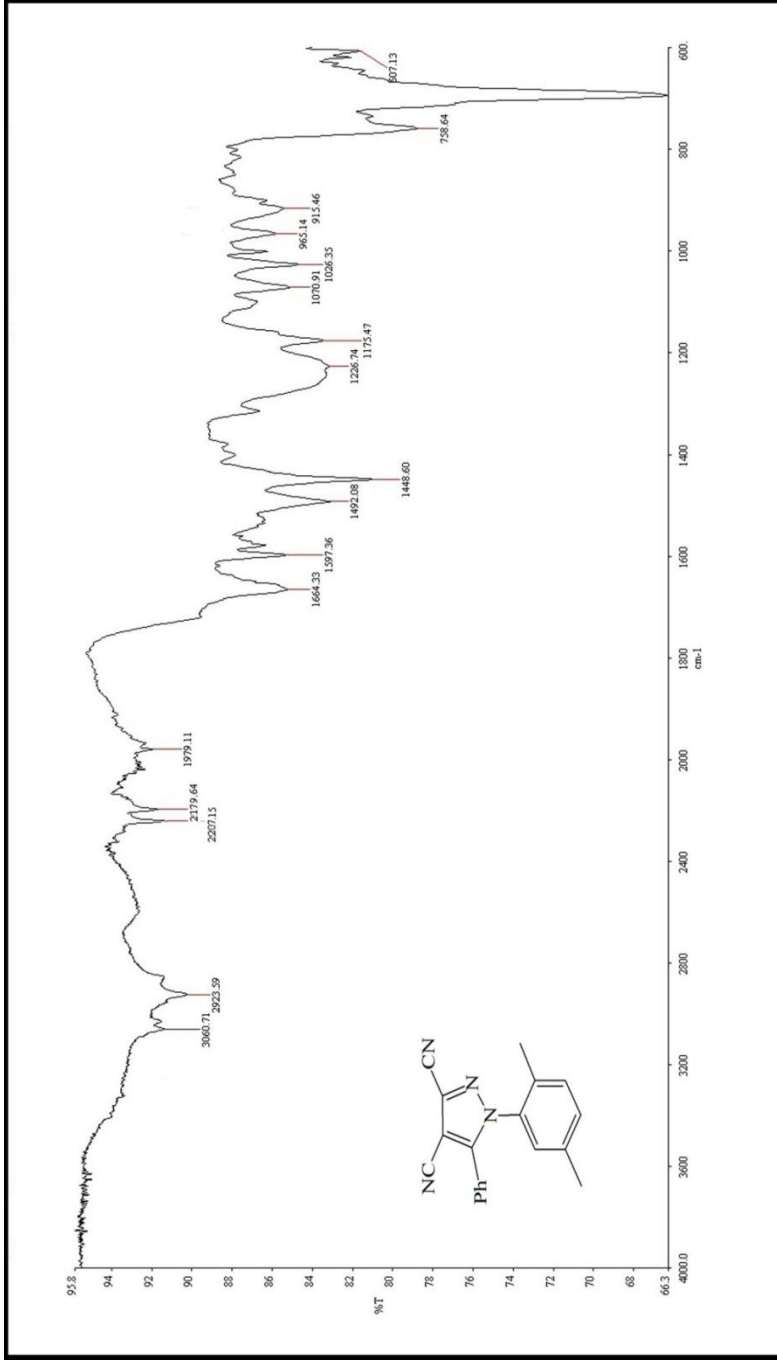


Şekil 148. 319 nolu bileşiğin IR Spektrumu

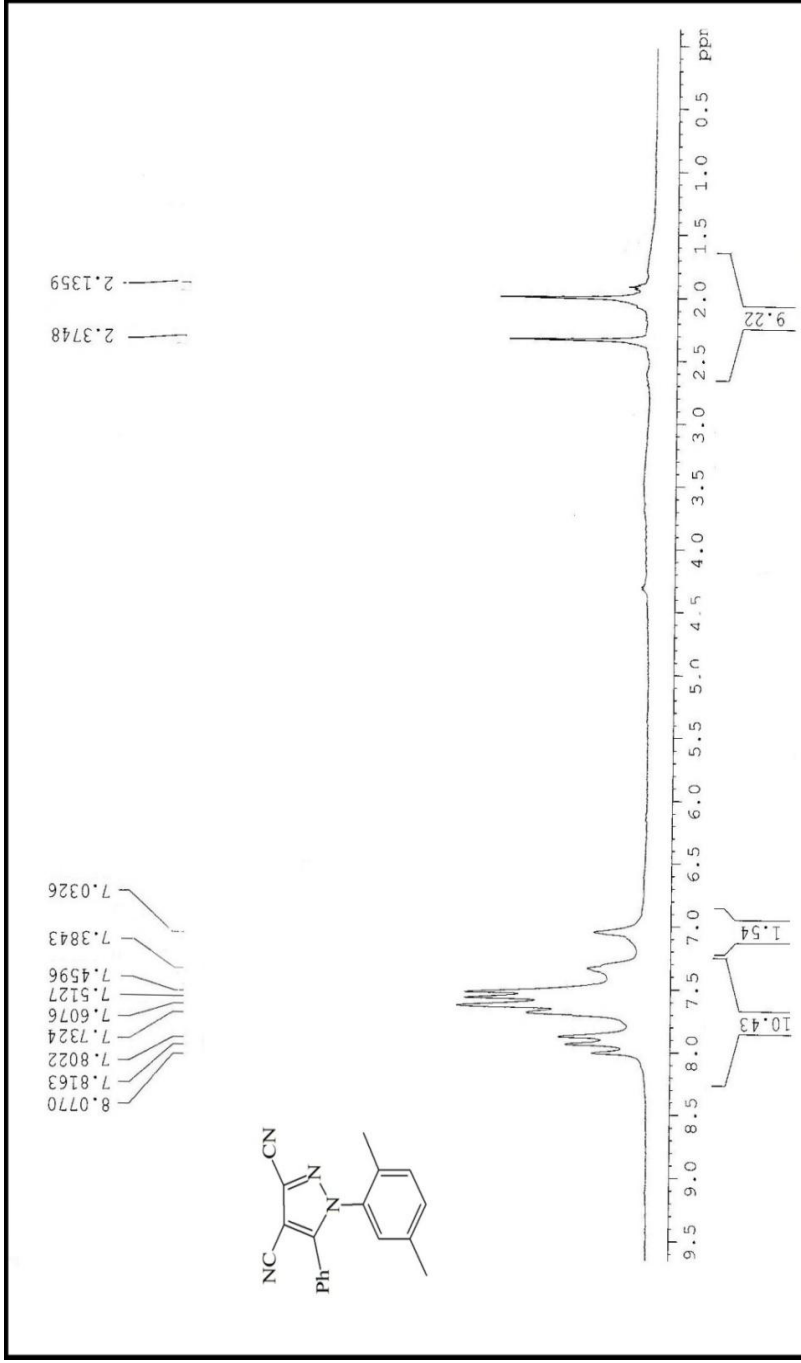
Şekil 149. 319 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

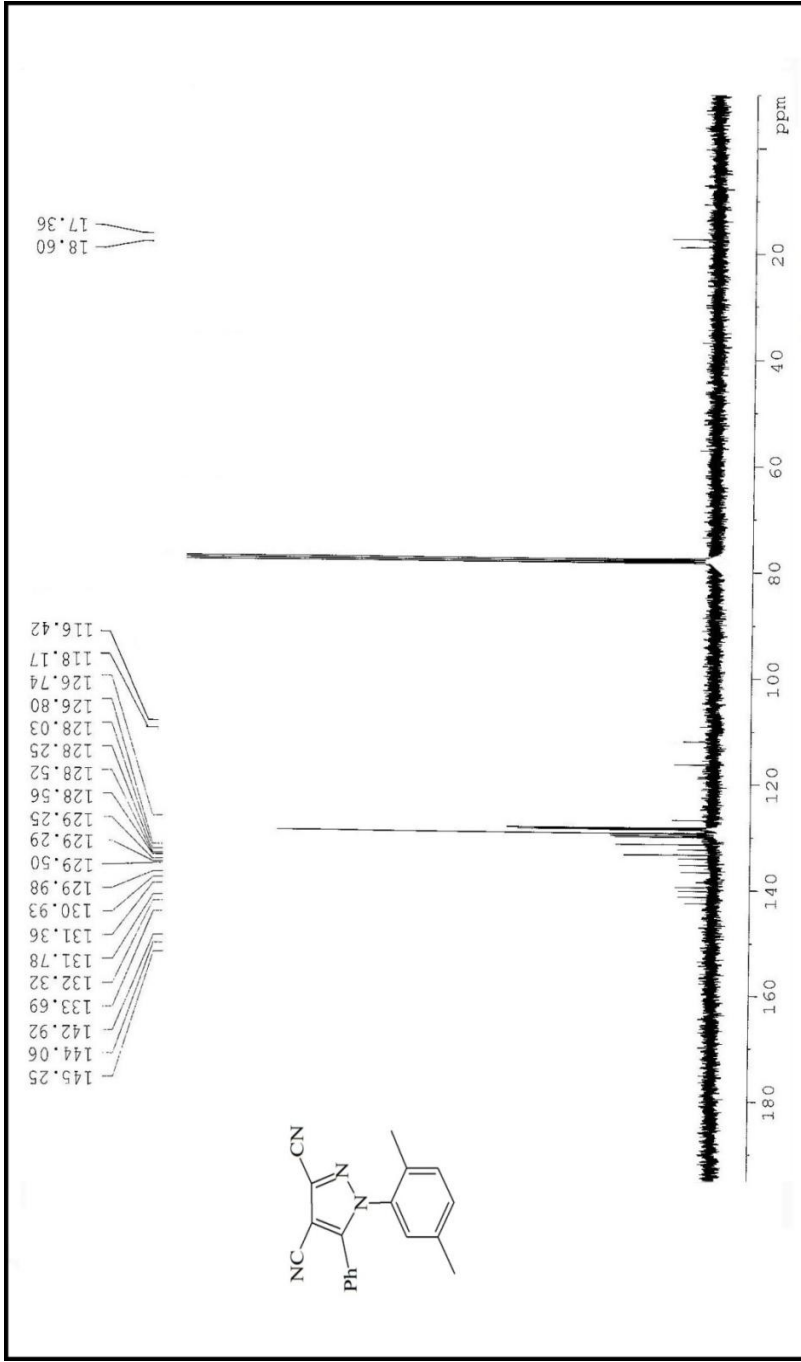


Şekil 150. 319 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

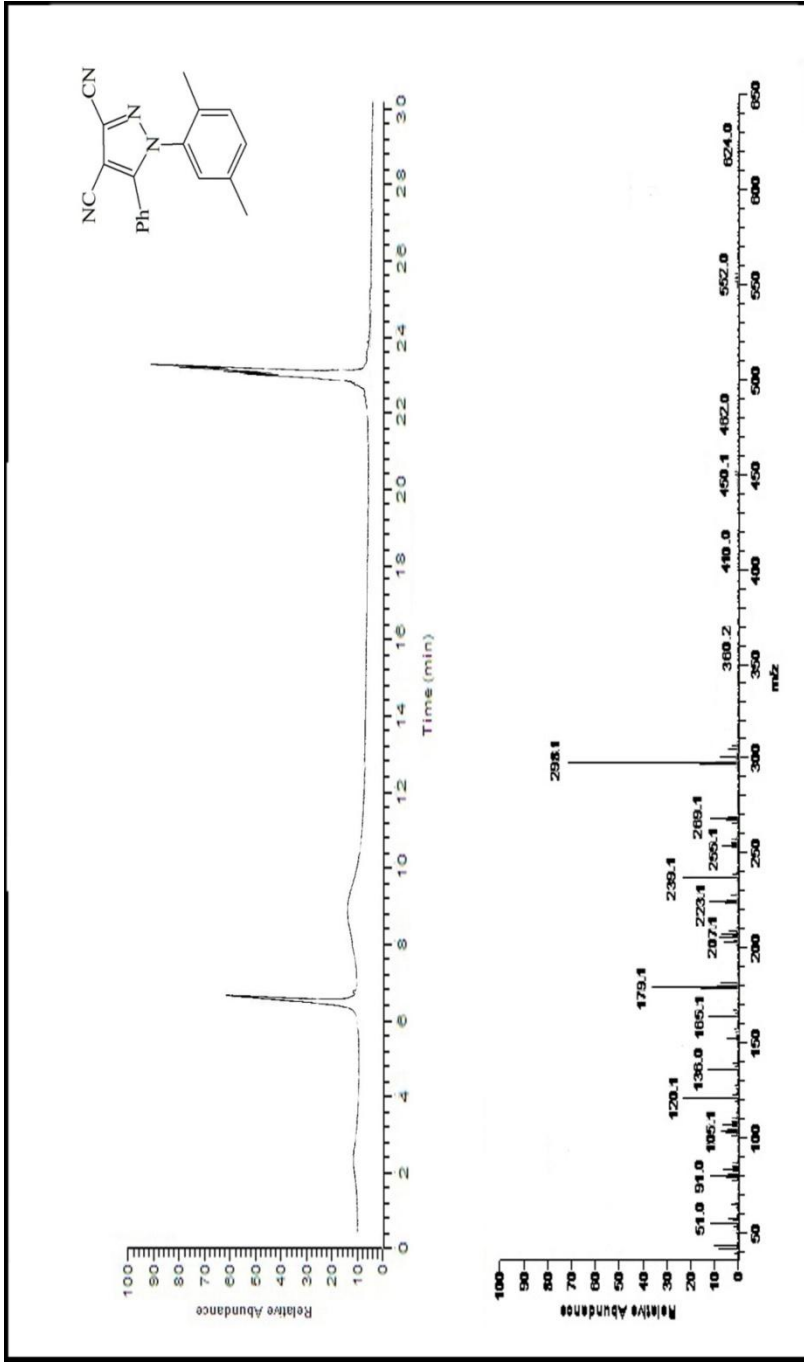


Şekil 151. 320 nolu bileşiğin IR Spektrumu

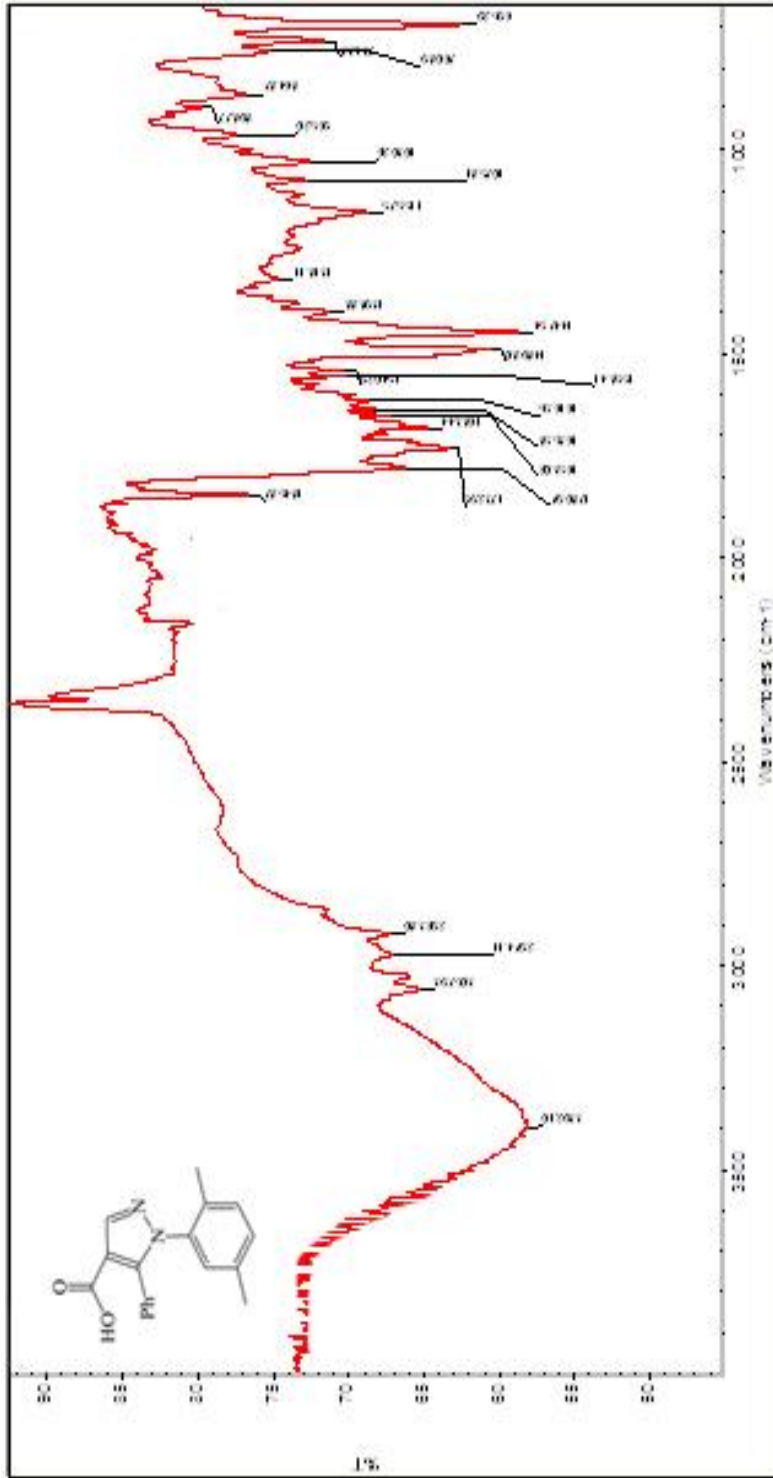
Şekil 152. 320 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



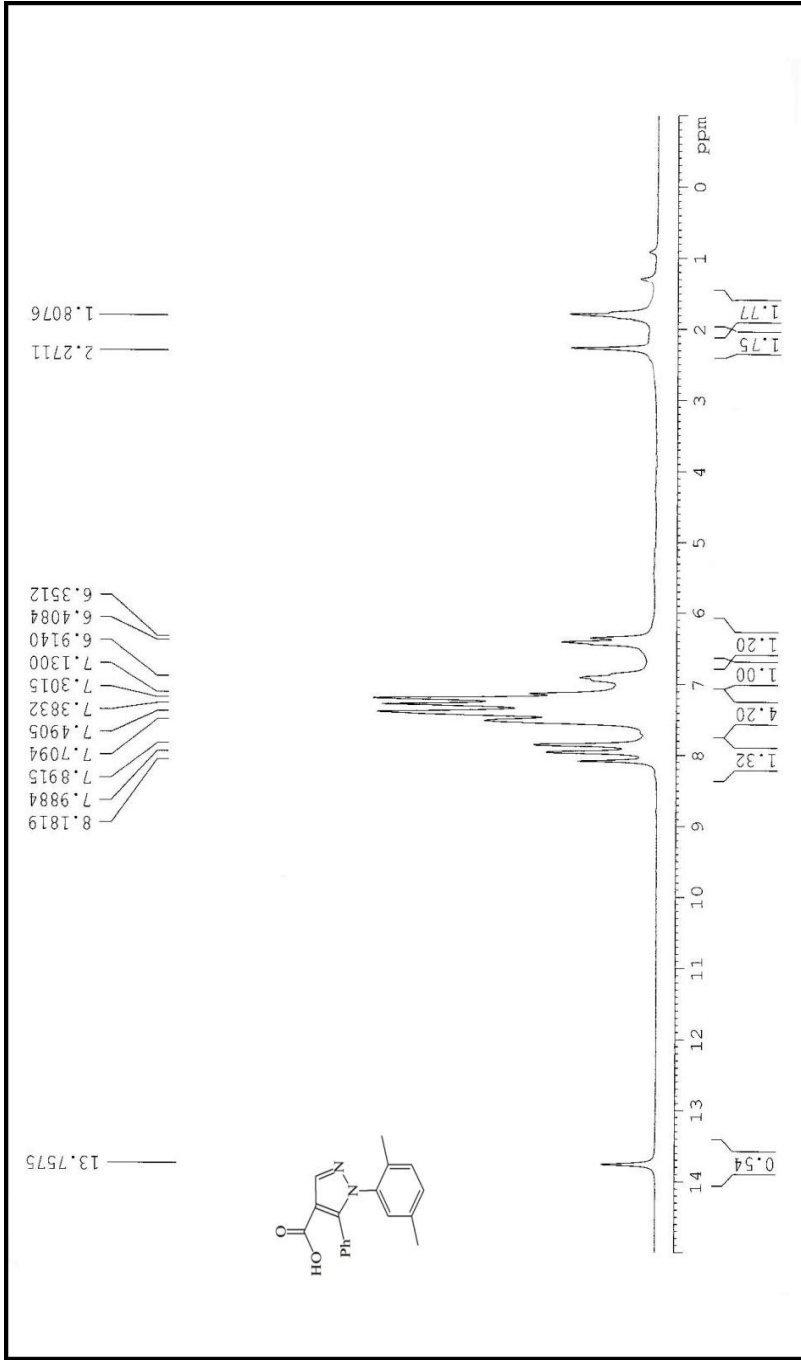
Şekil 153. 320 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

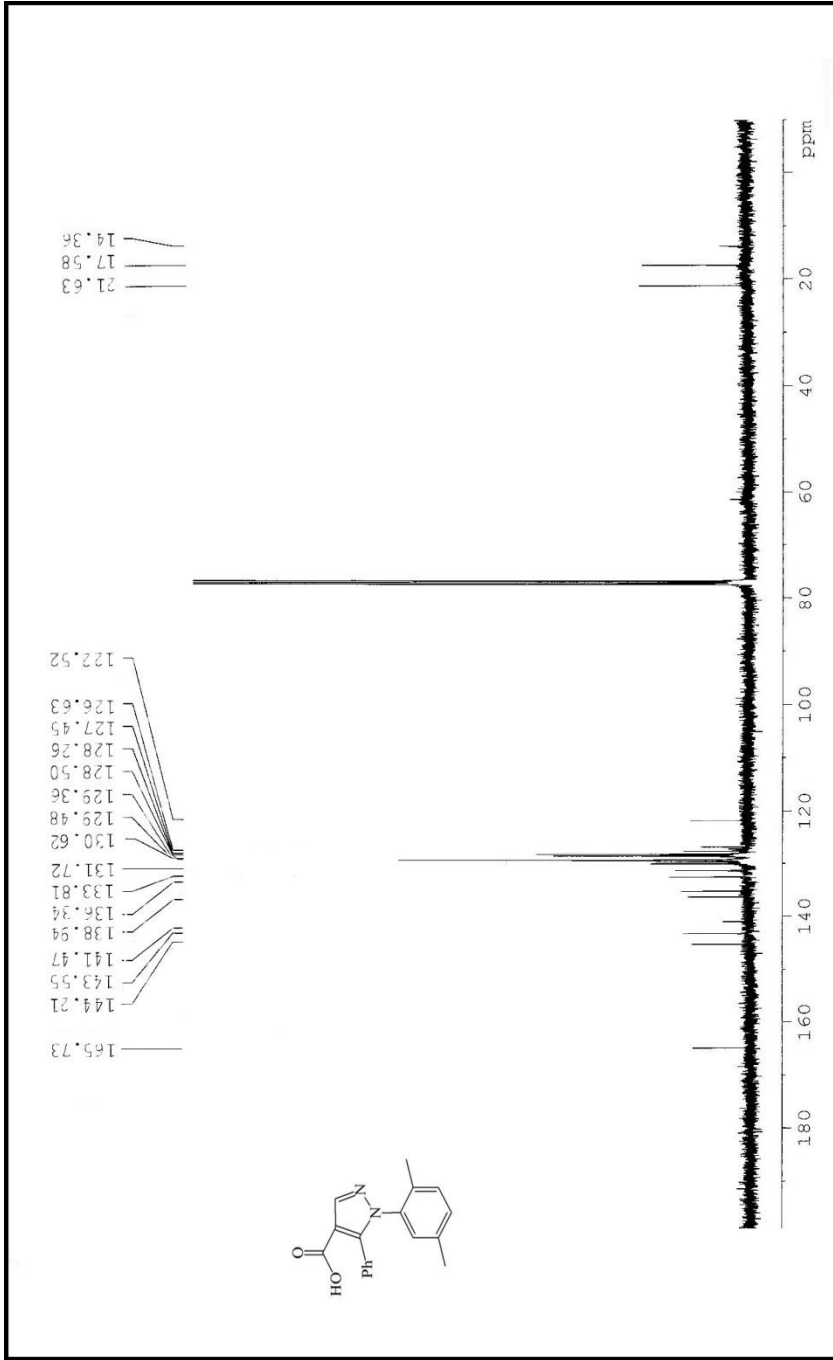


Şekil 154. 320 nolu bileşiğin Mass Spektrumu

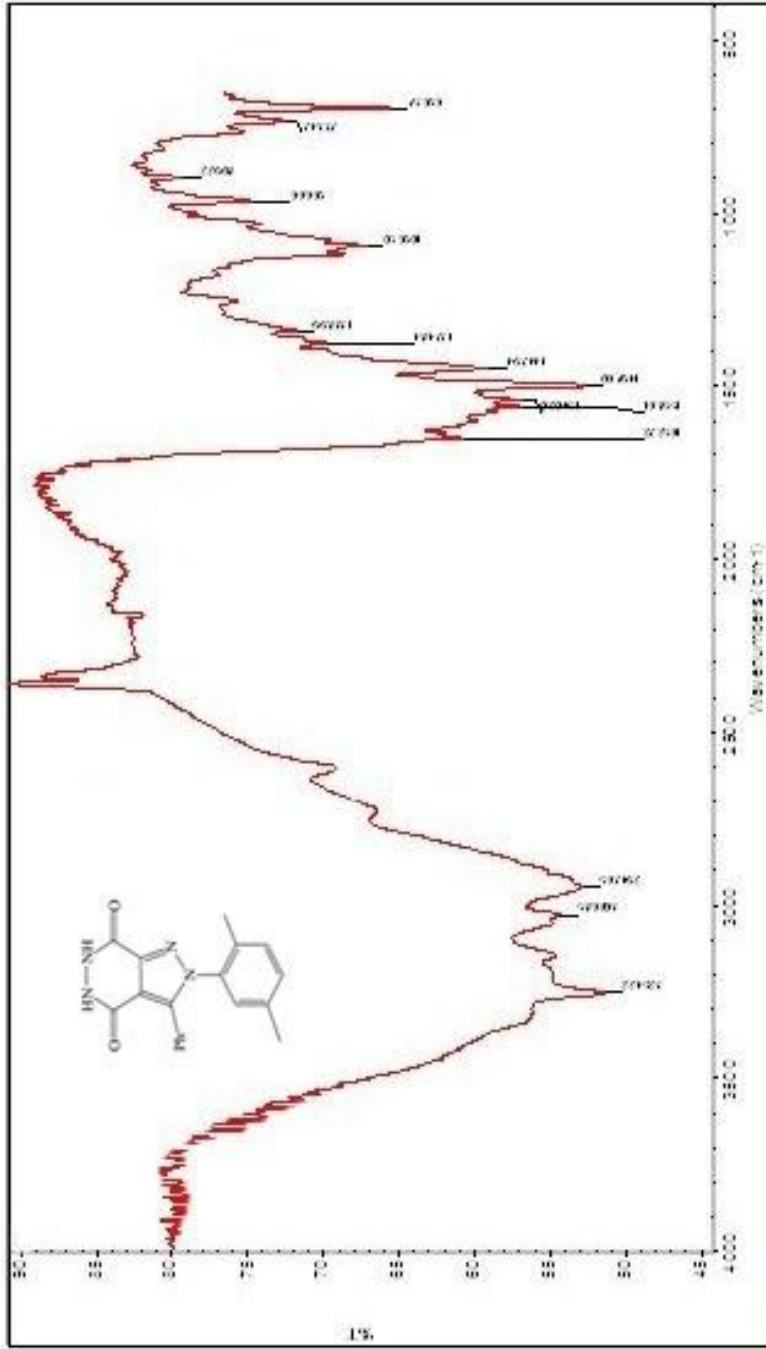


Şekil 155. 321 Bileşiğinin IR Spektrumu

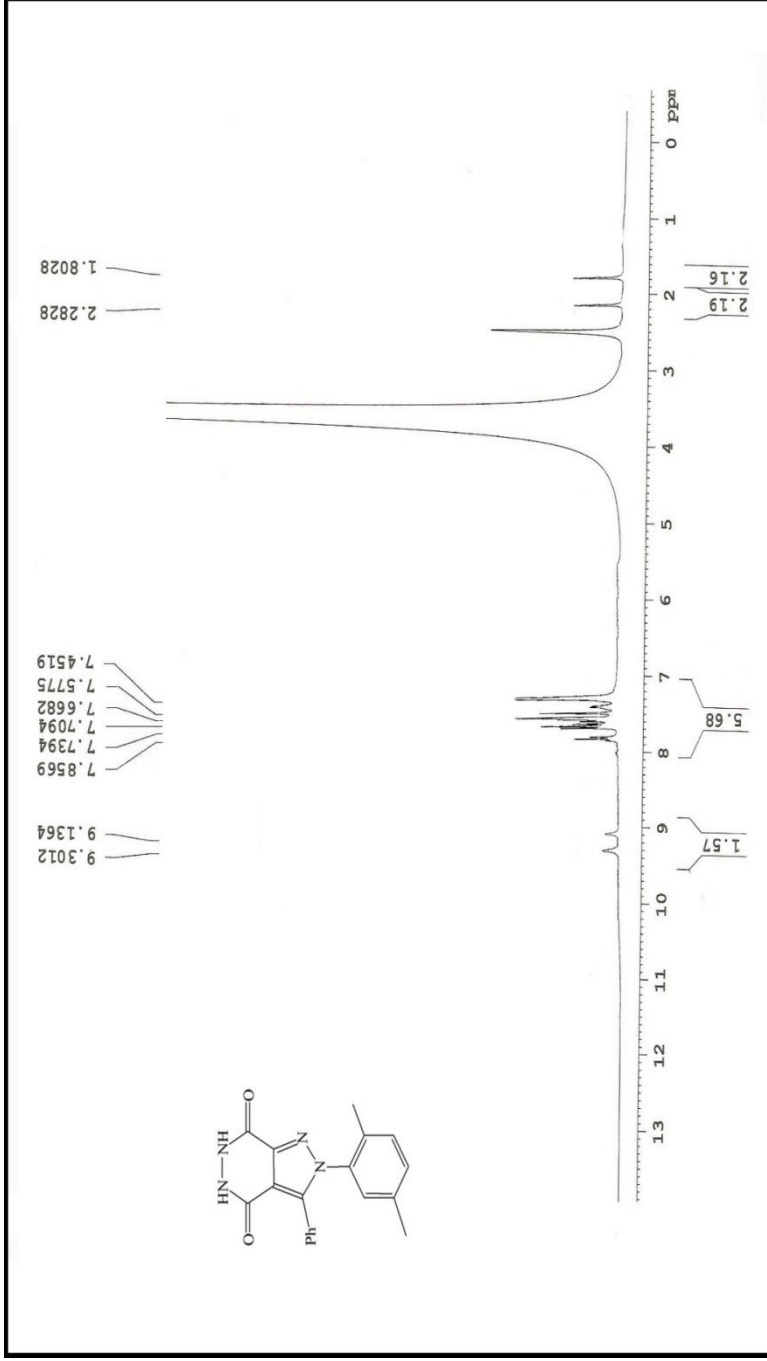
Şekil 156. 321 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



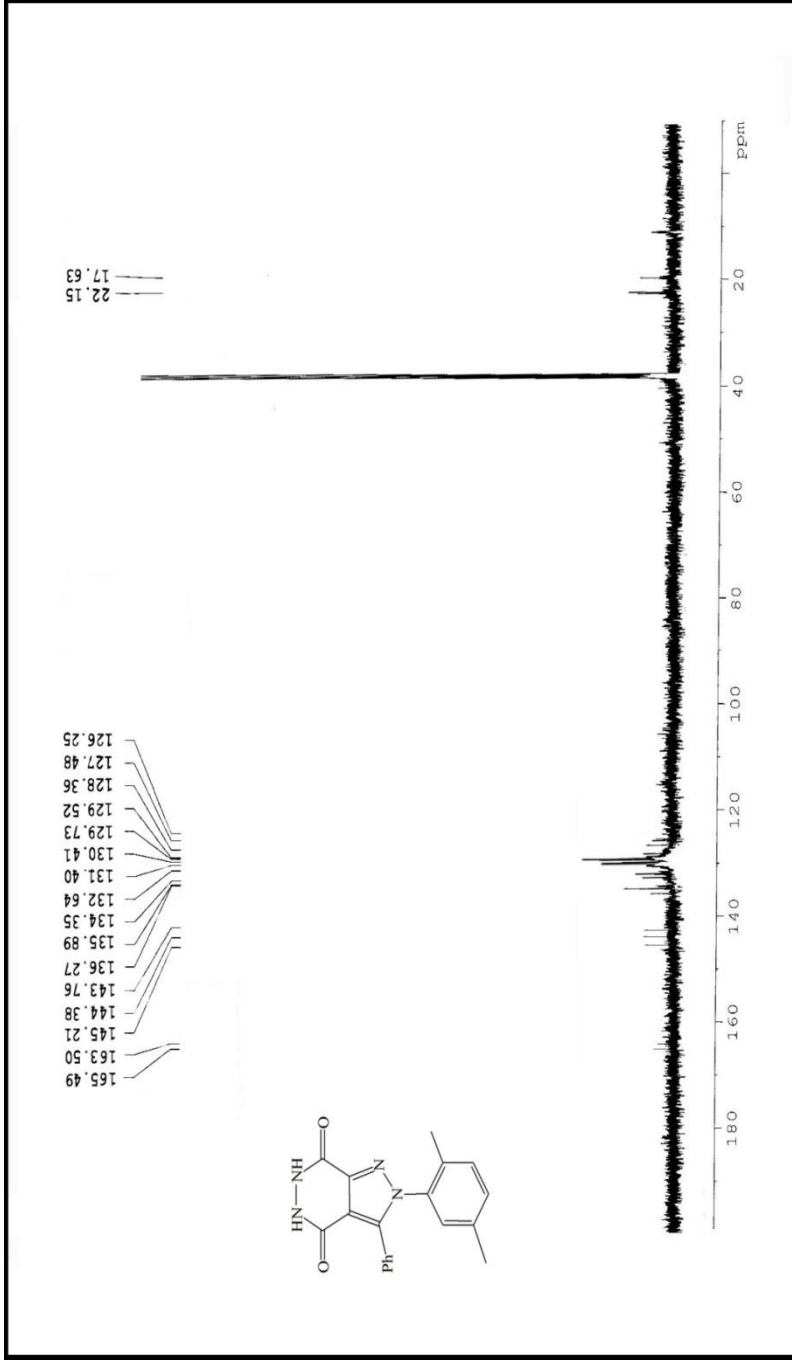
Şekil 157. 321 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



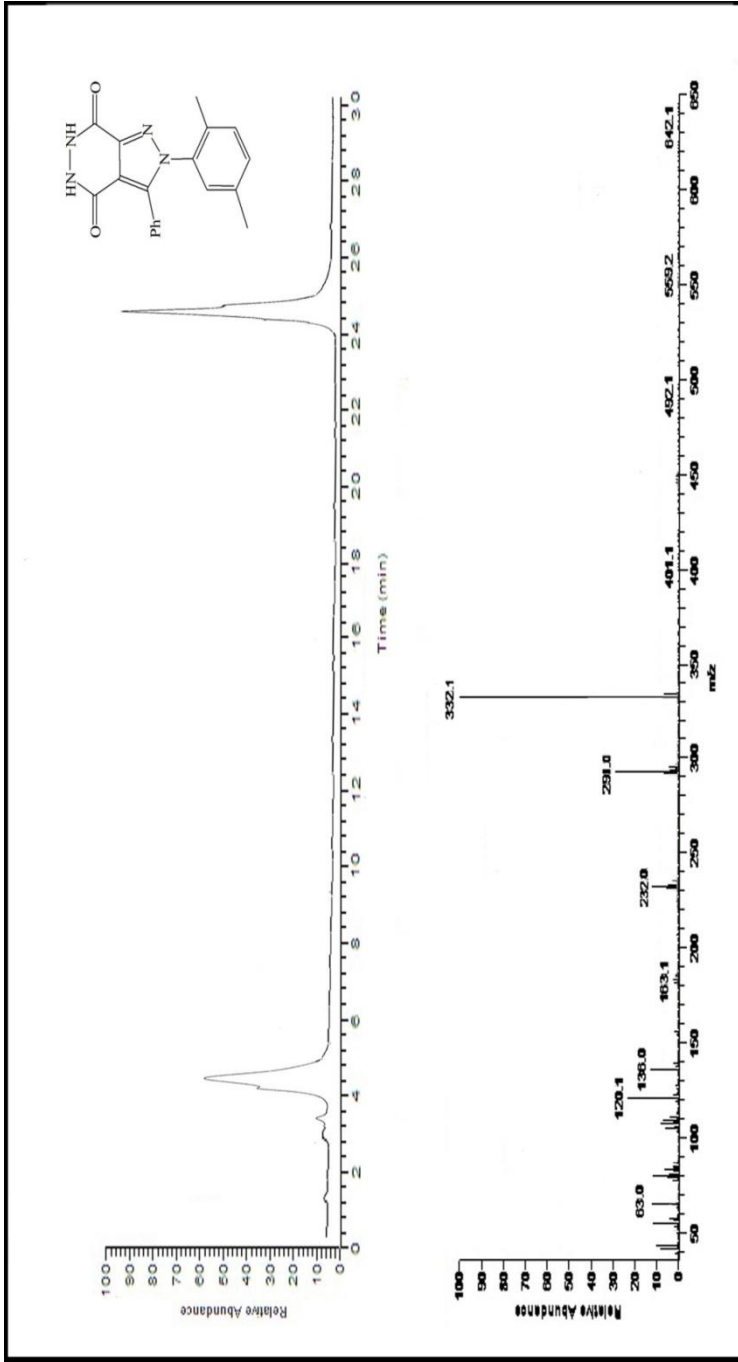
Şekil 158. 322 Bileşiğinin IR Spektrumu



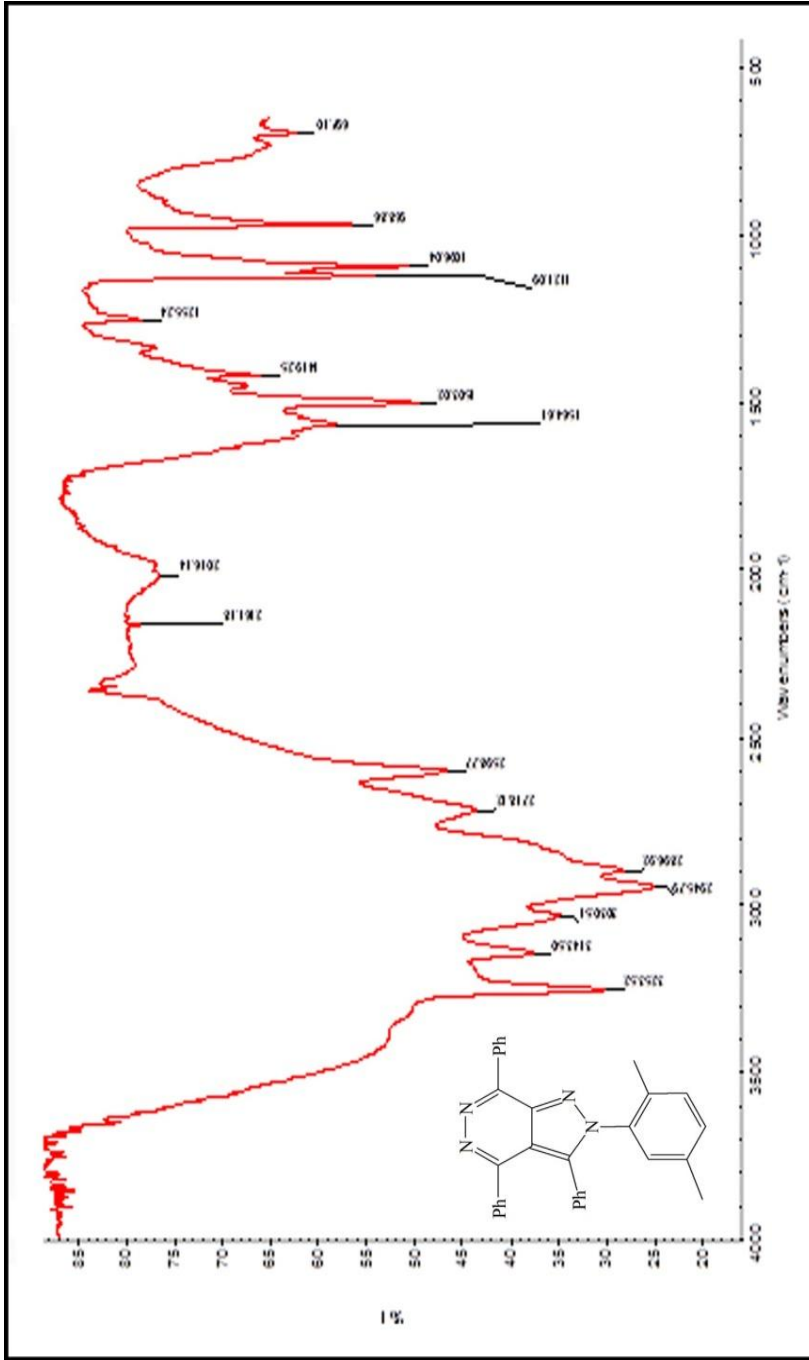
Şekil 159. 322 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



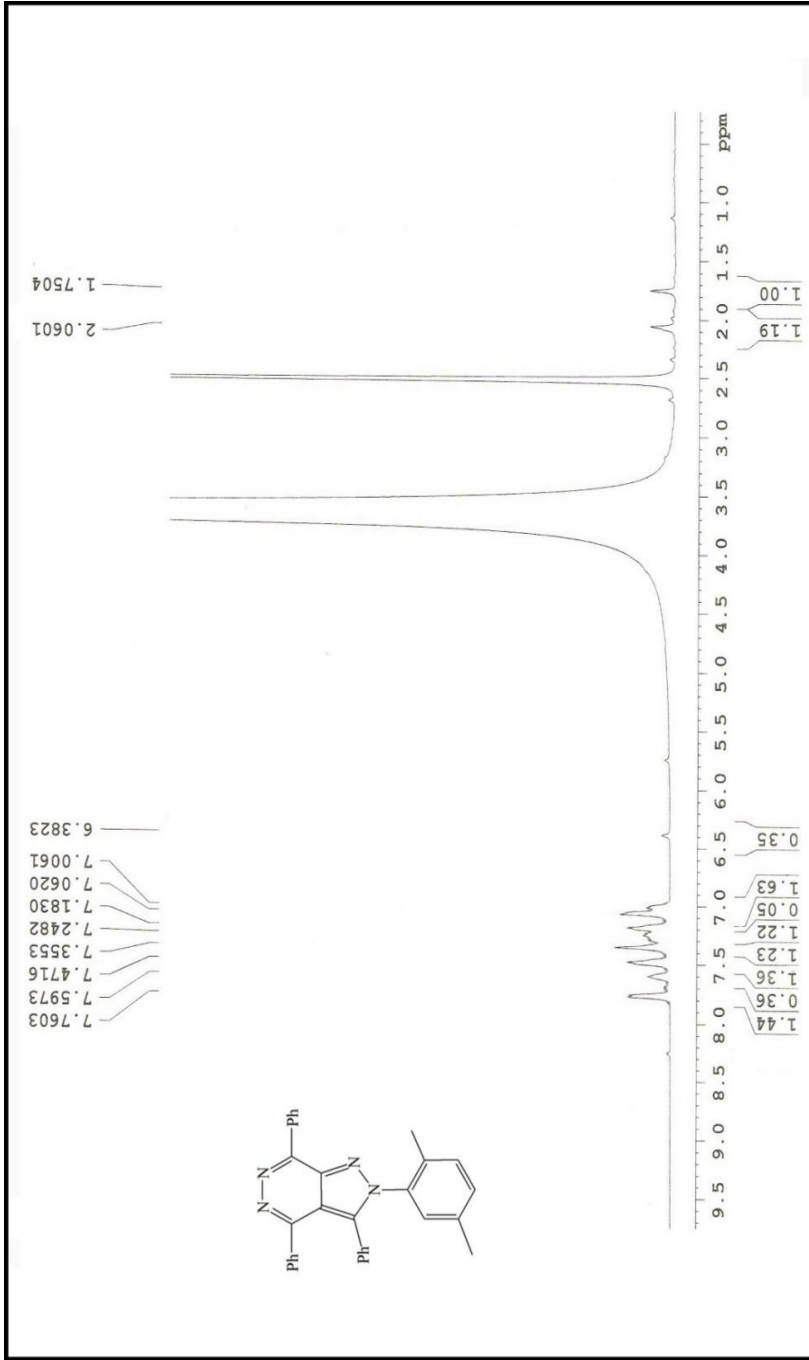
Şekil 160. 322 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



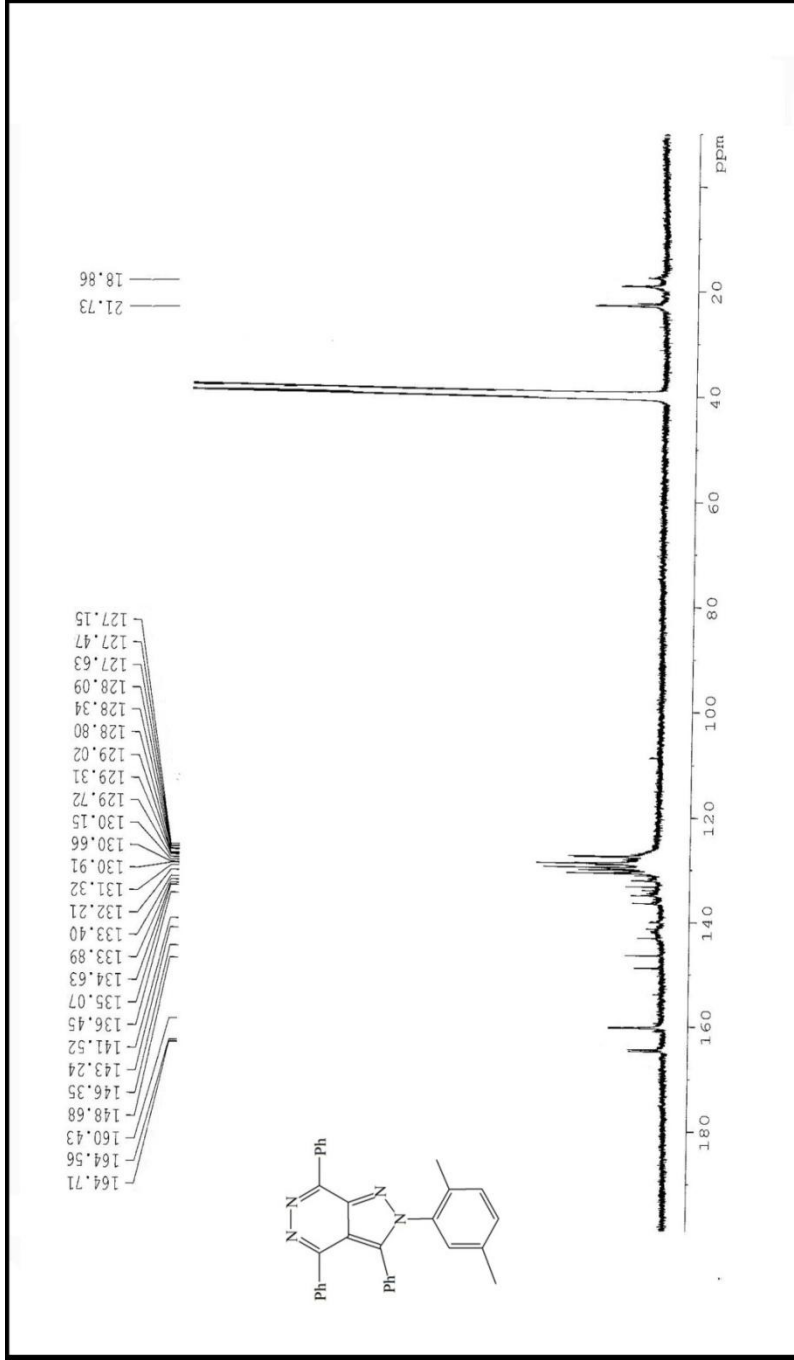
Şekil 161. 322 Bileşiğinin Mass Spektrumu



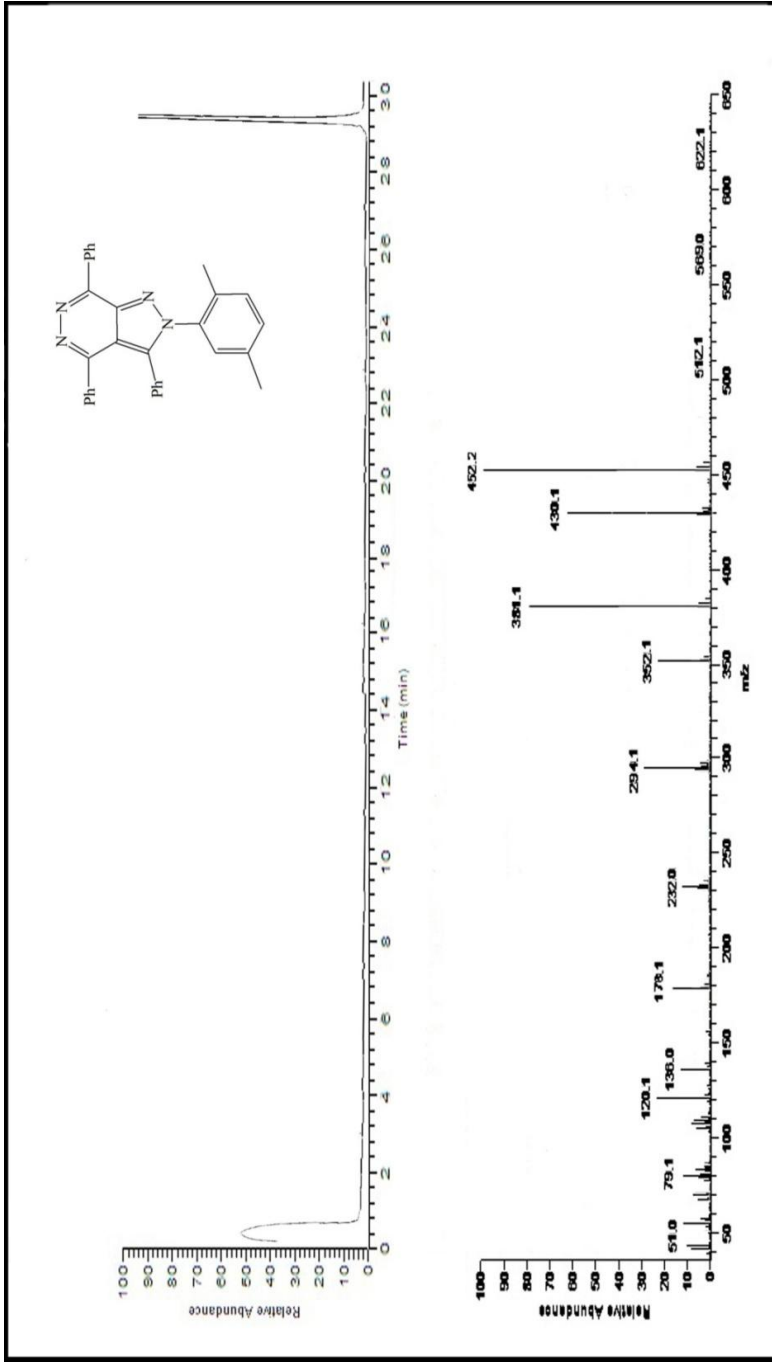
Şekil 162. 323 Bileşiğinin IR Spektrumu



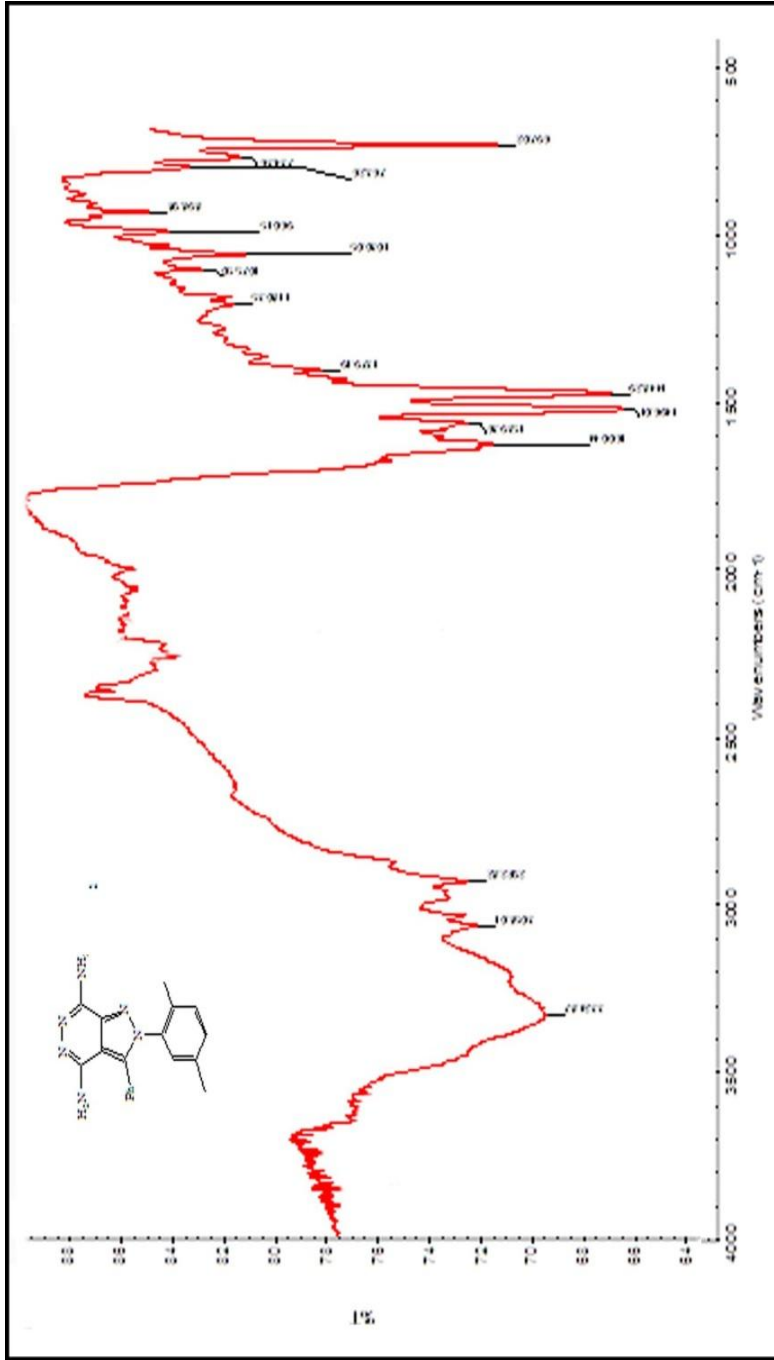
Şekil 163. 323 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



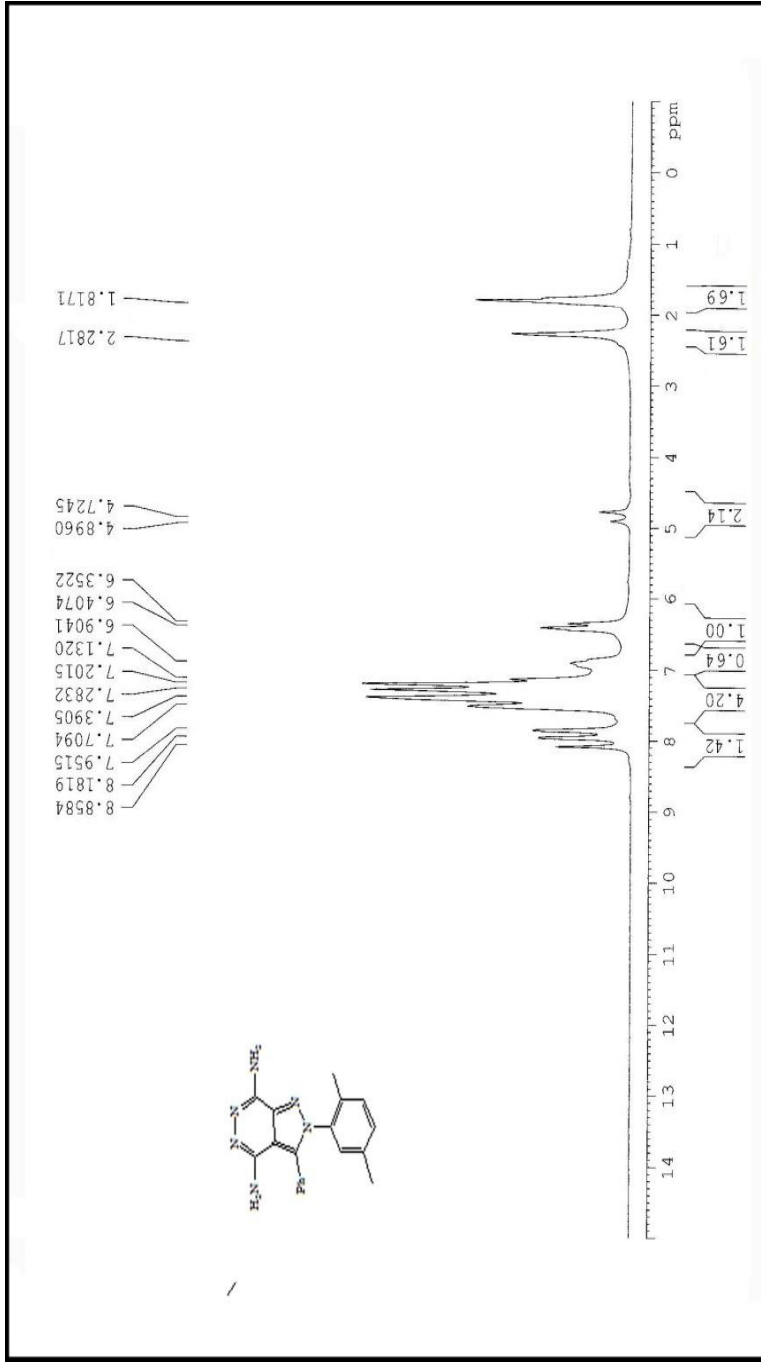
Şekil 164. 323 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



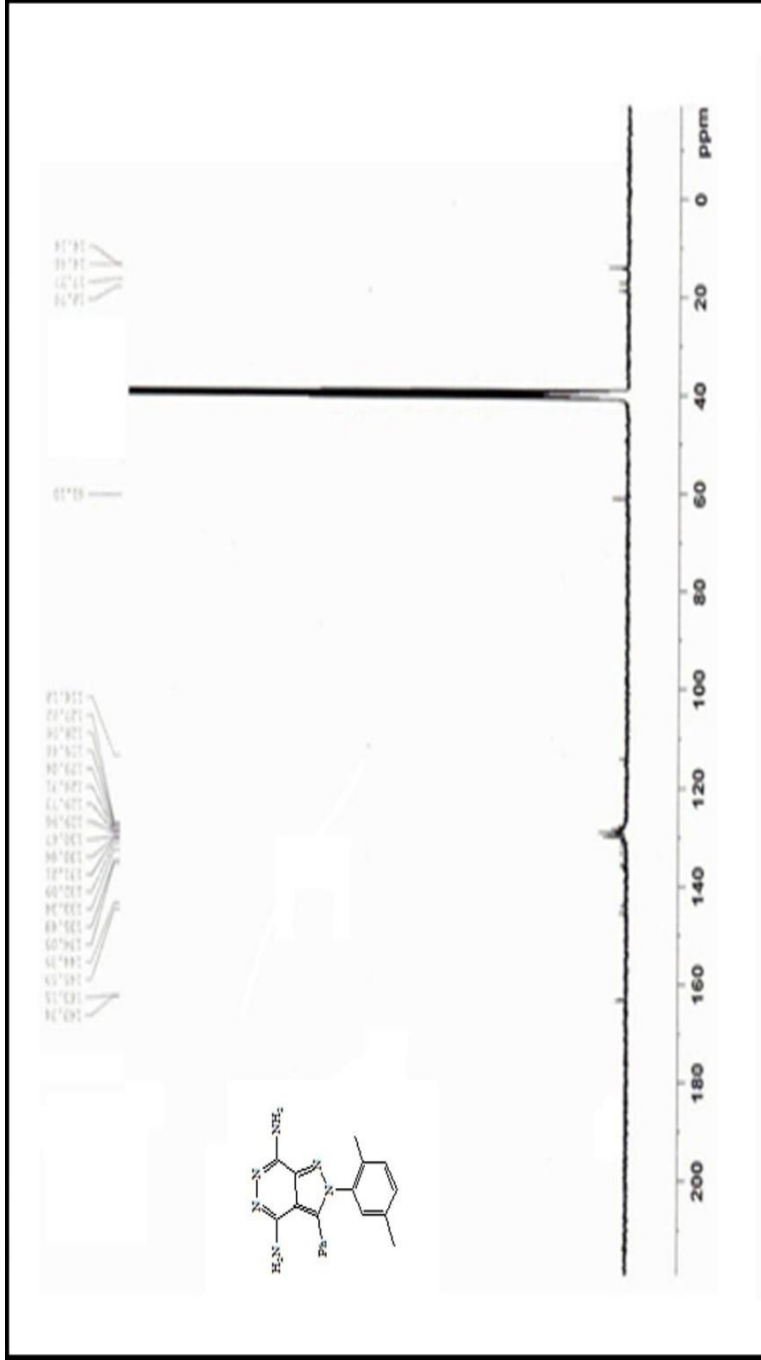
Şekil 165. 323 Bileşiğinin Mass Spektrumu



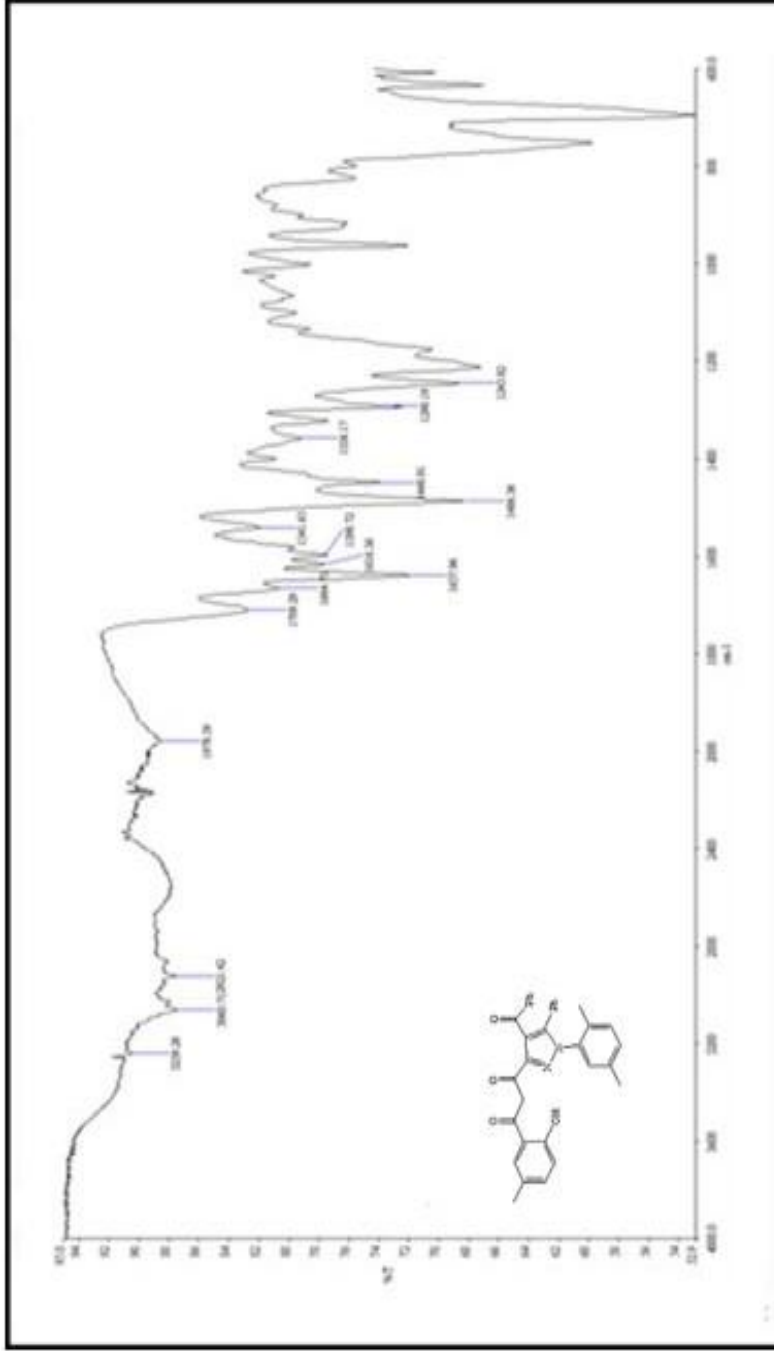
Şekil 166. 324 Bileşiğinin IR Spektrumu



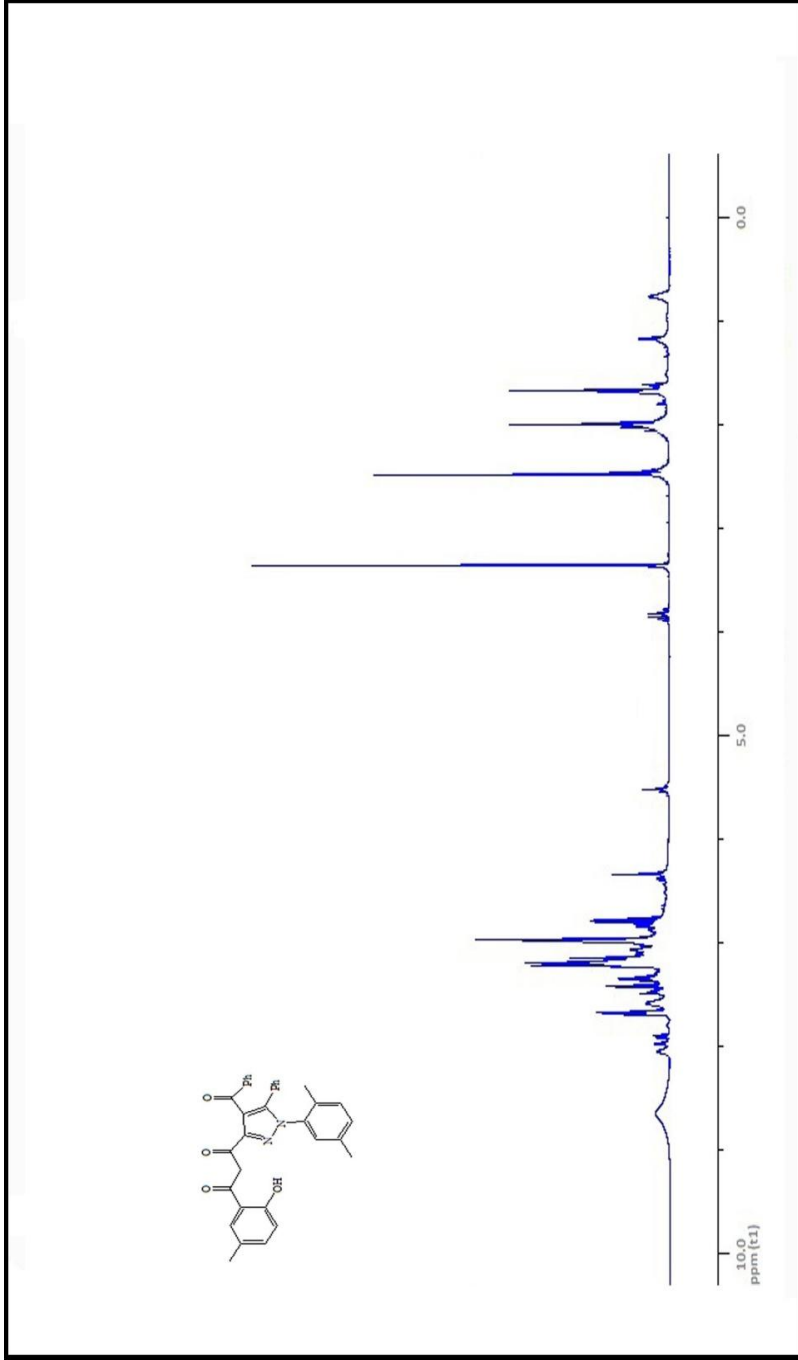
Şekil 167. 324 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



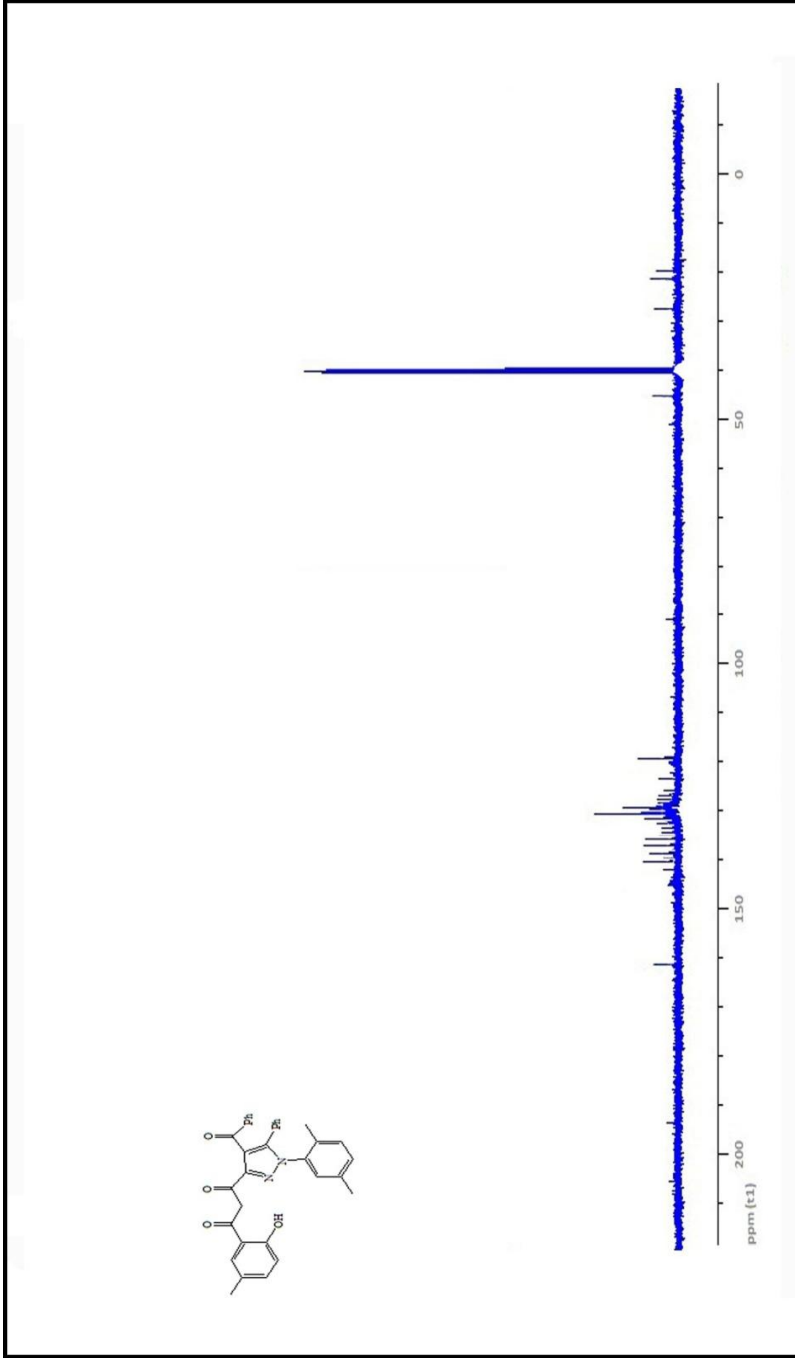
Şekil 168. 324 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



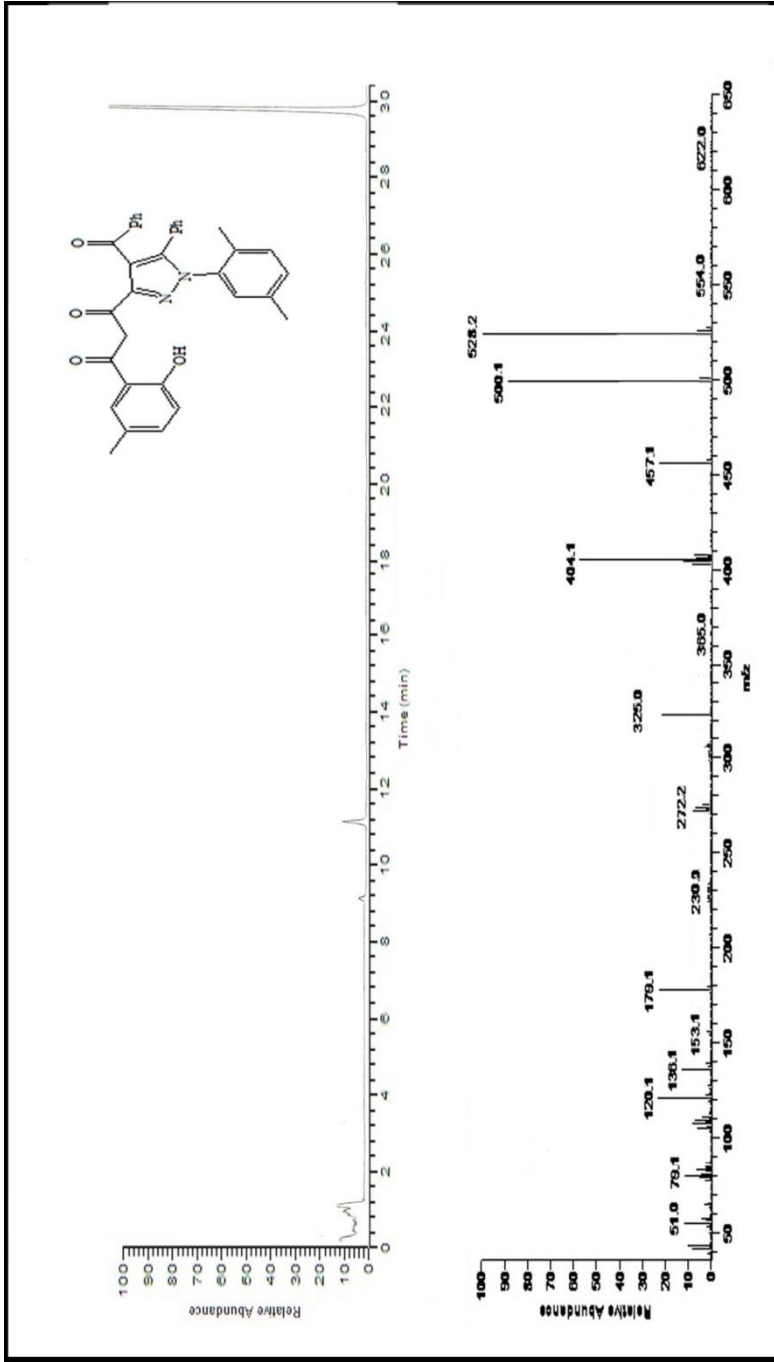
Şekil 169. 325 Bileşiğinin IR Spektrumu



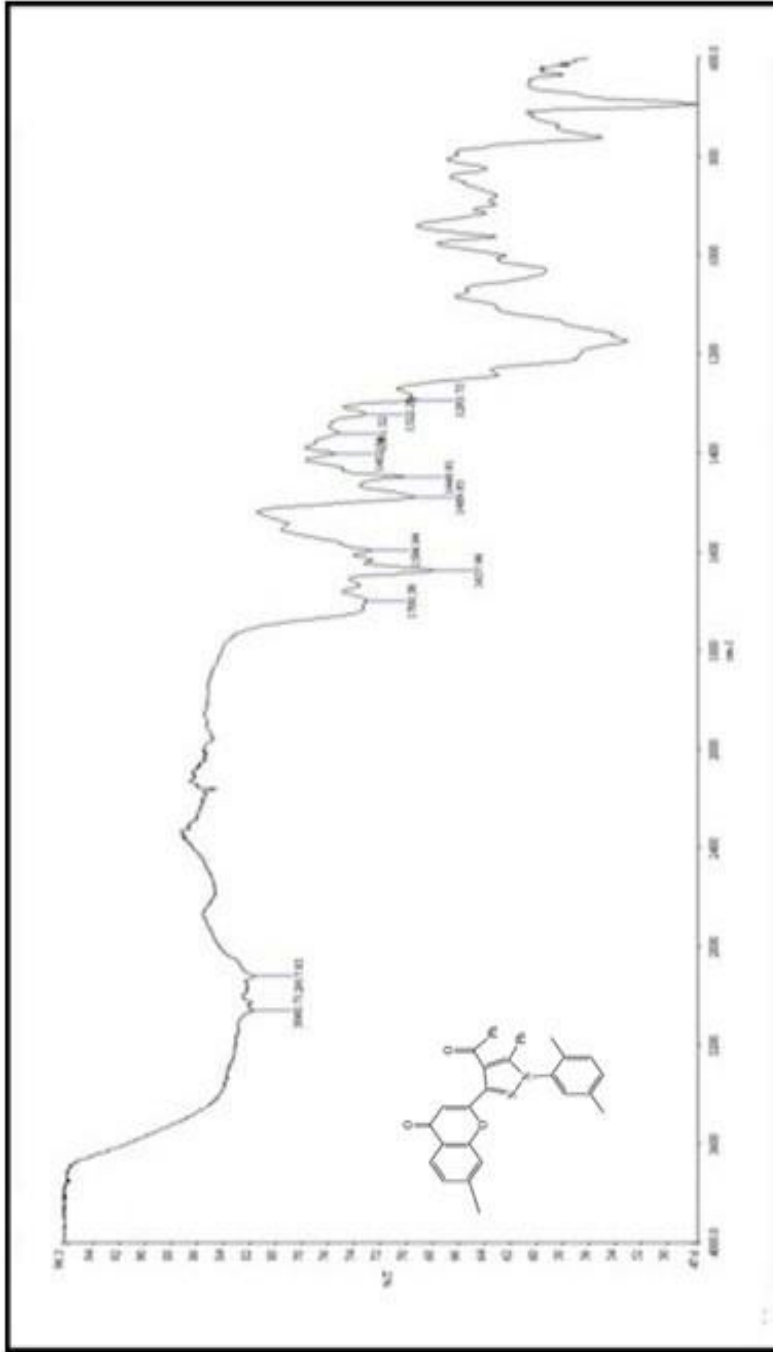
Şekil 170. 325 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



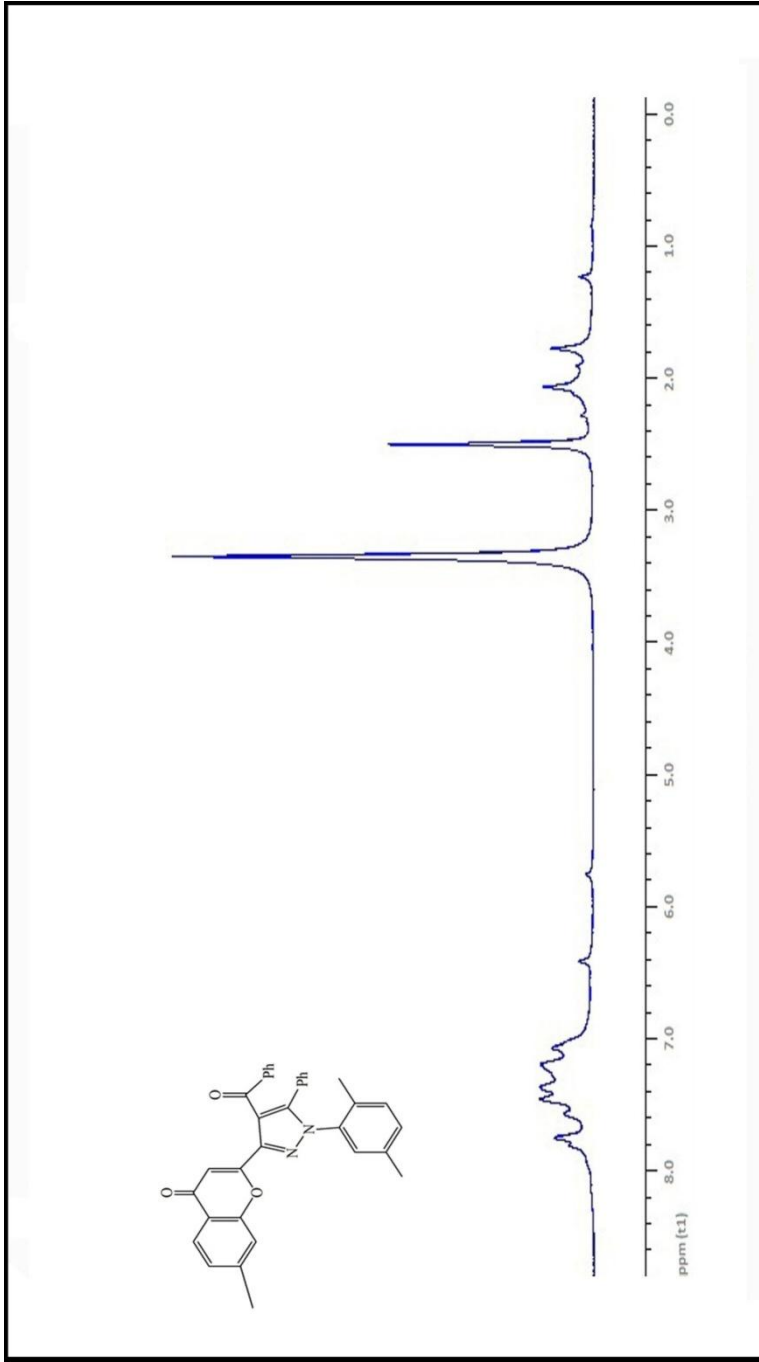
Şekil 171. 325 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



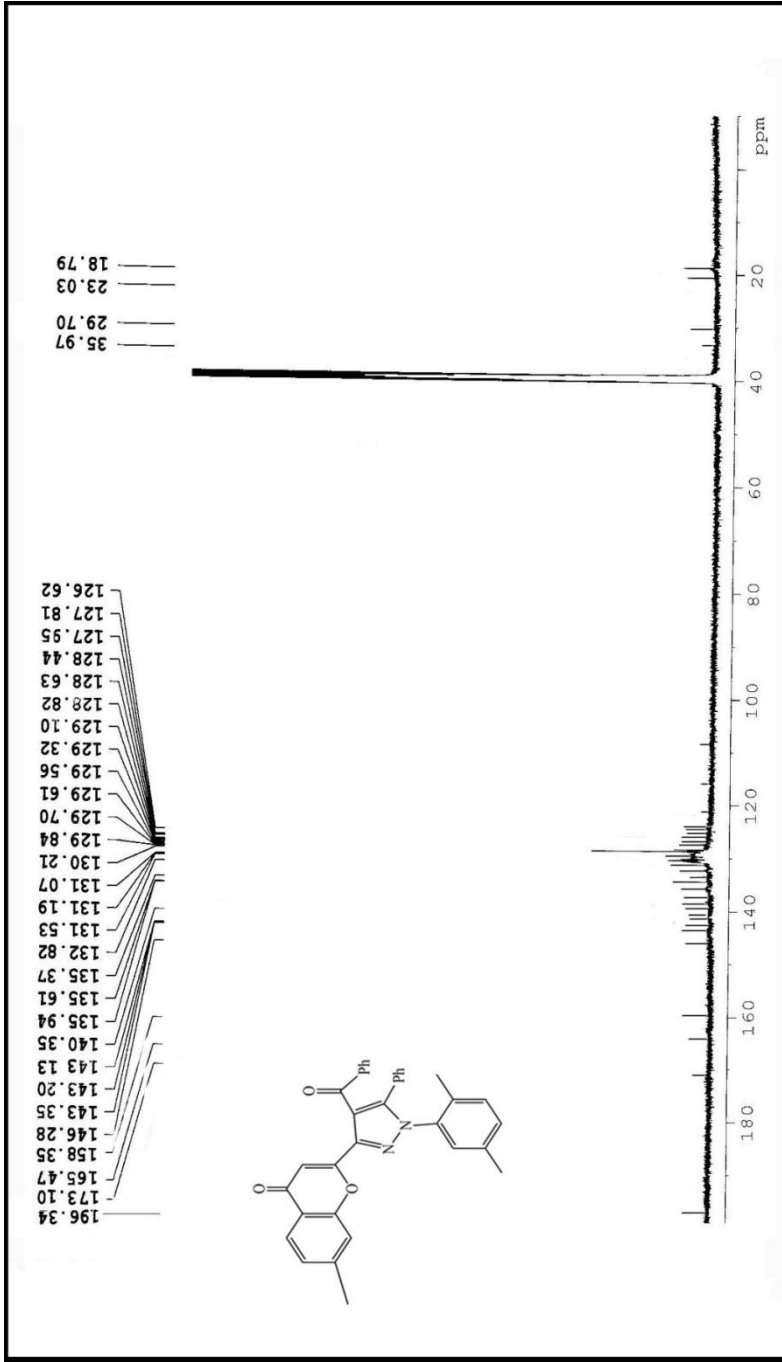
Şekil 172. 325 Bileşiğinin Mass Spektrumu



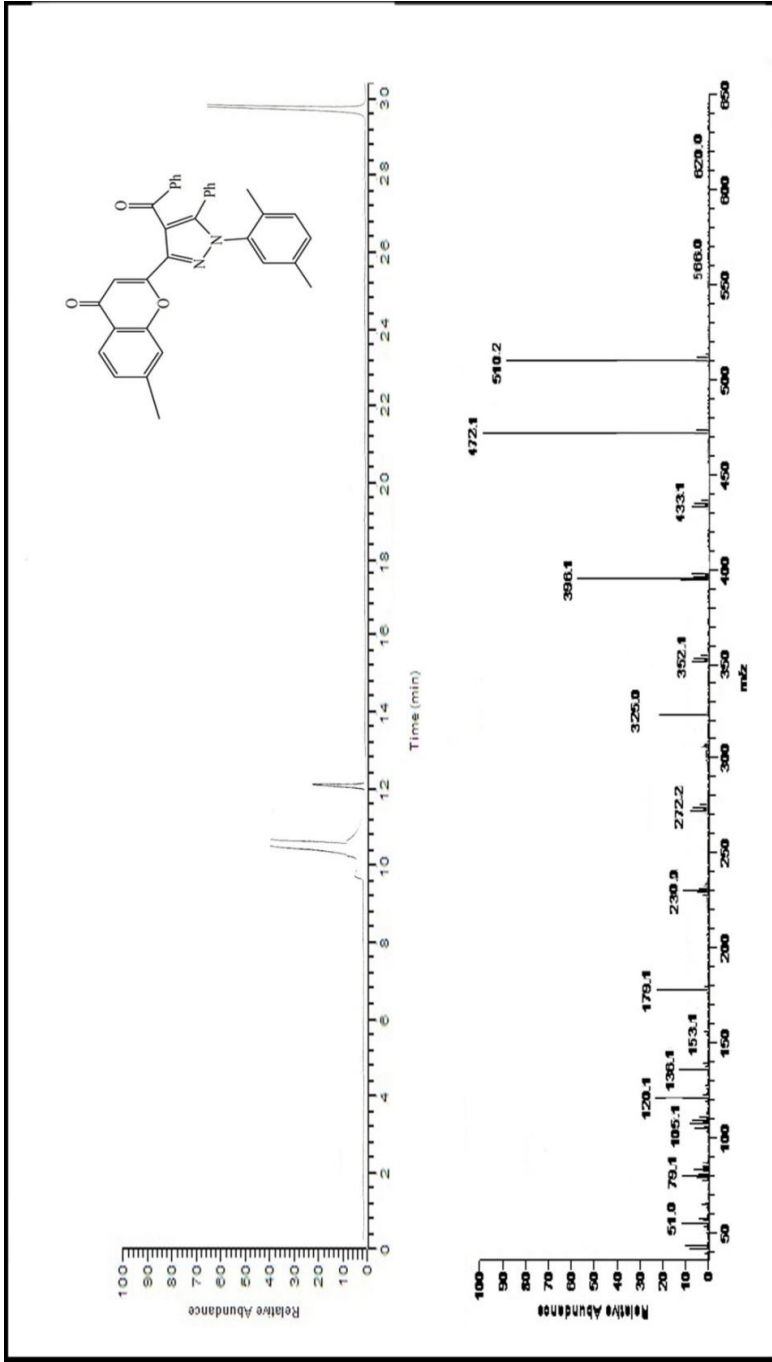
Şekil 173. 326 Bileşiğinin IR Spektrumu



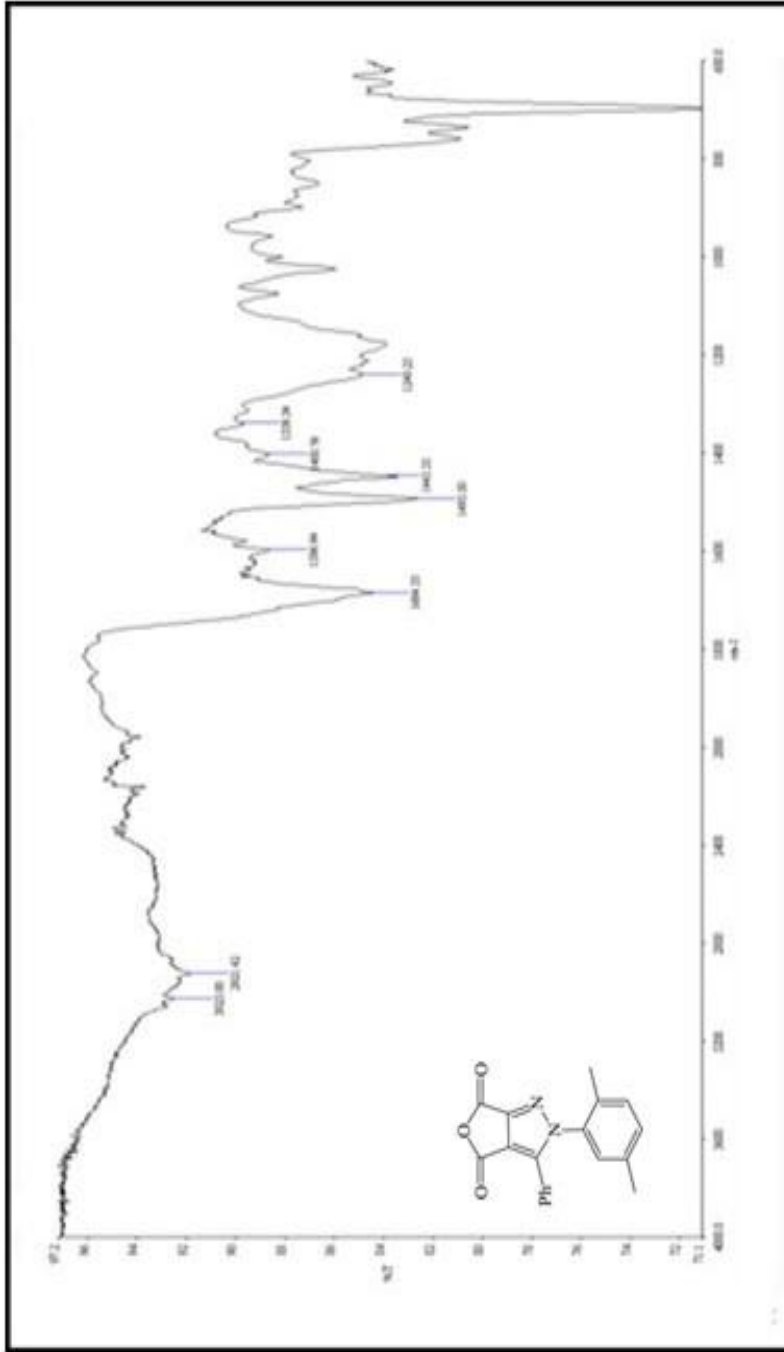
Şekil 174. **326** Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



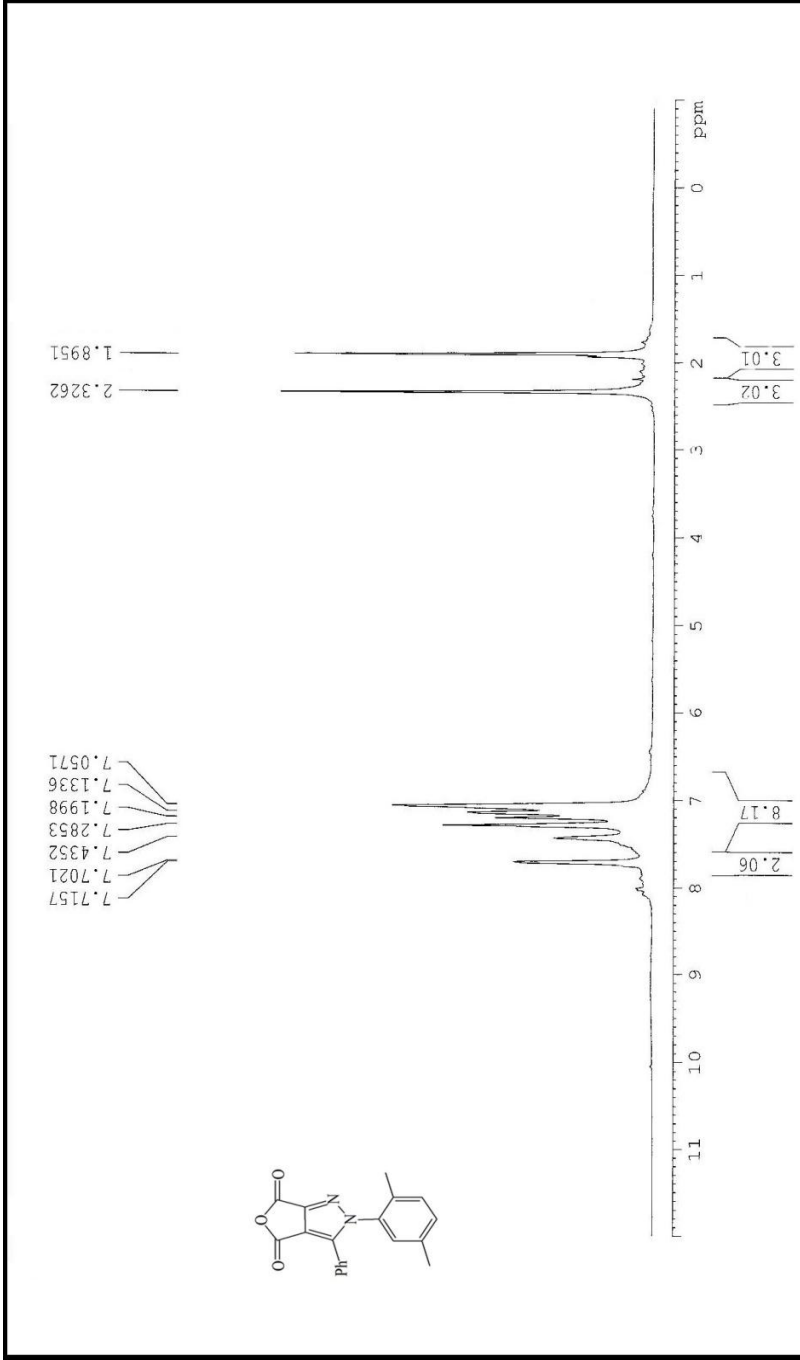
Şekil 175. 326 Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



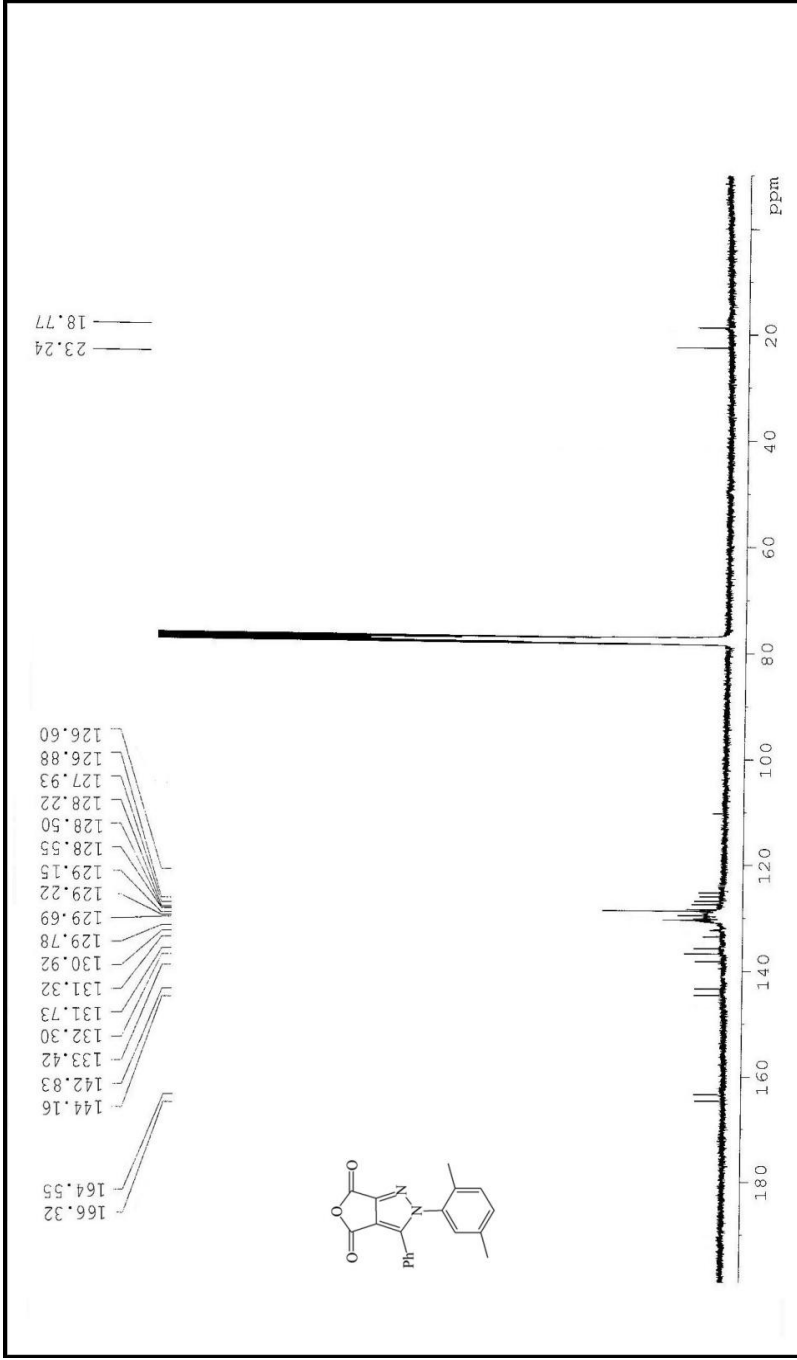
Şekil 176. 326 Bileşiğinin Mass Spektrumu



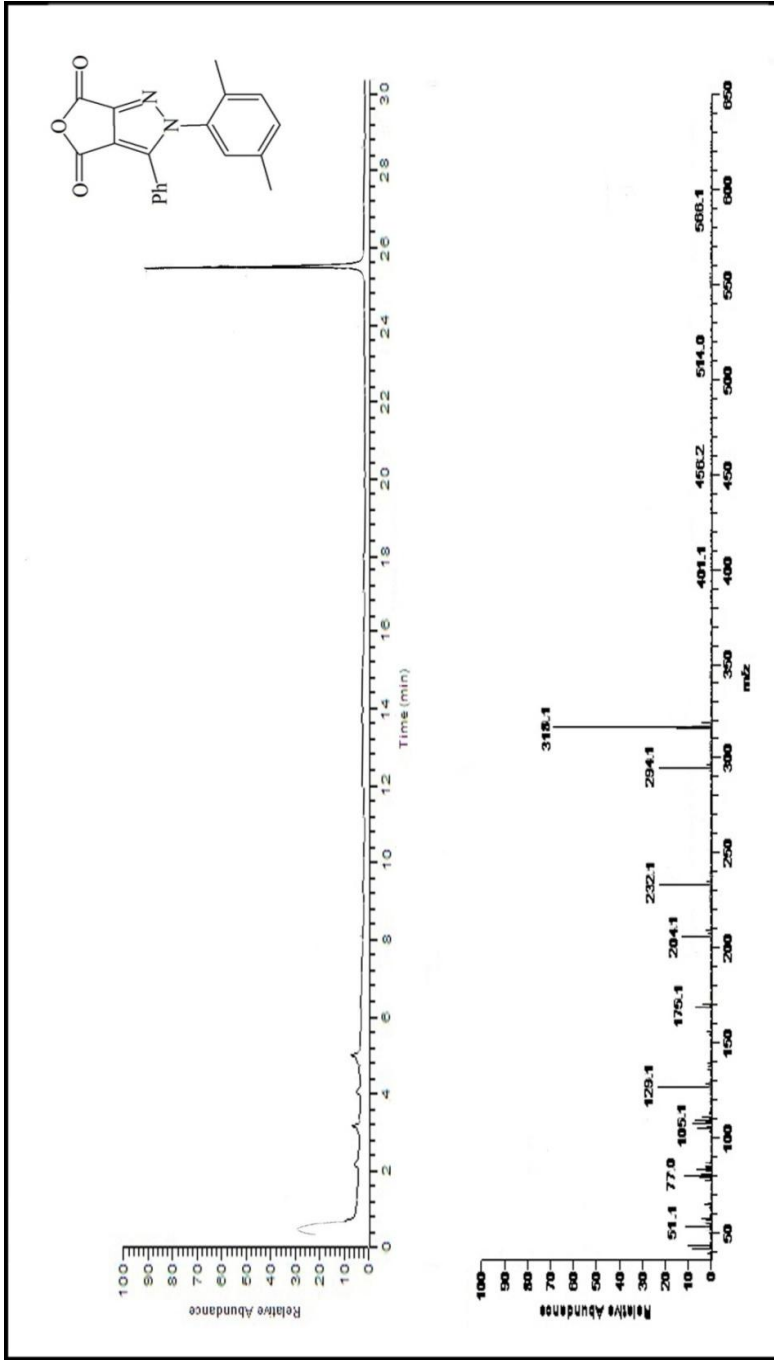
Şekil 177. 327 Bileşiğinin IR Spektrumu



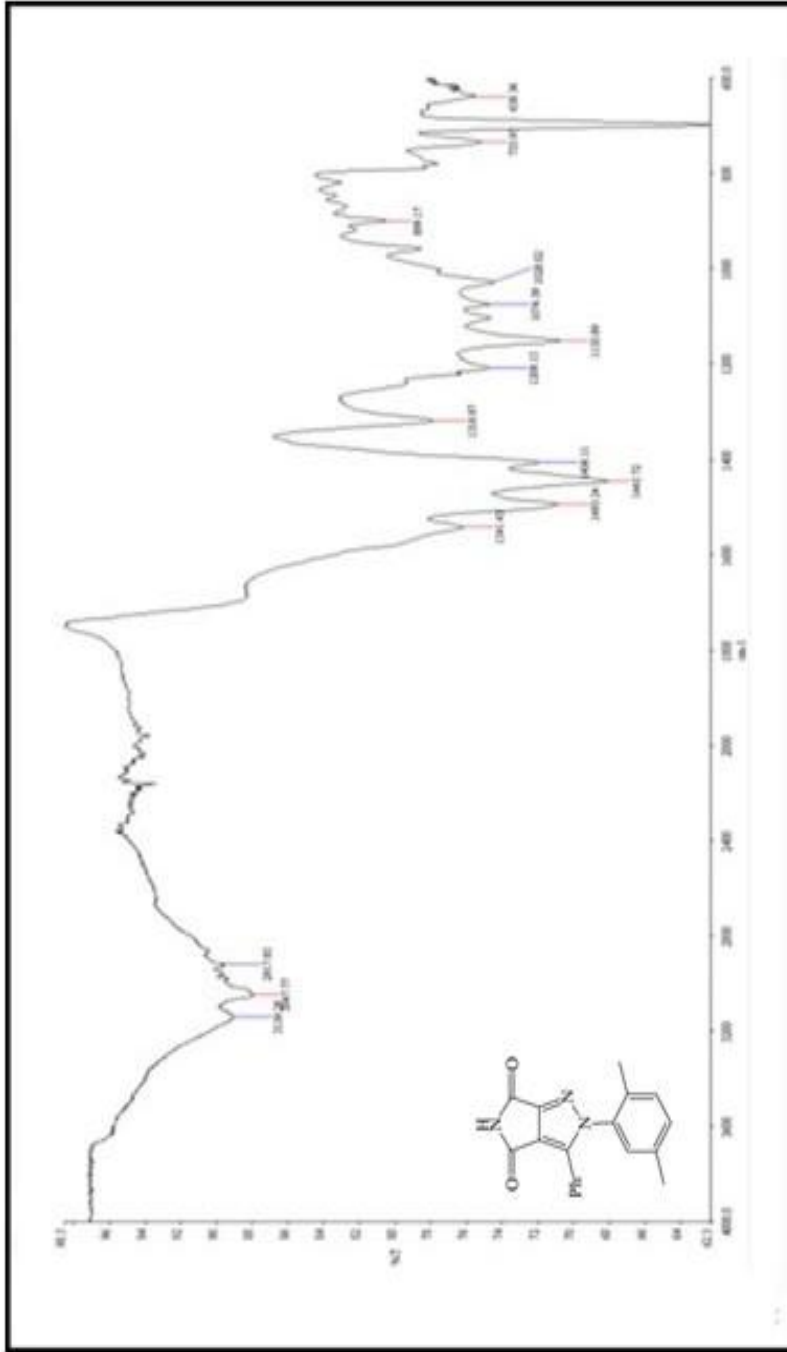
Şekil 178. 327 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



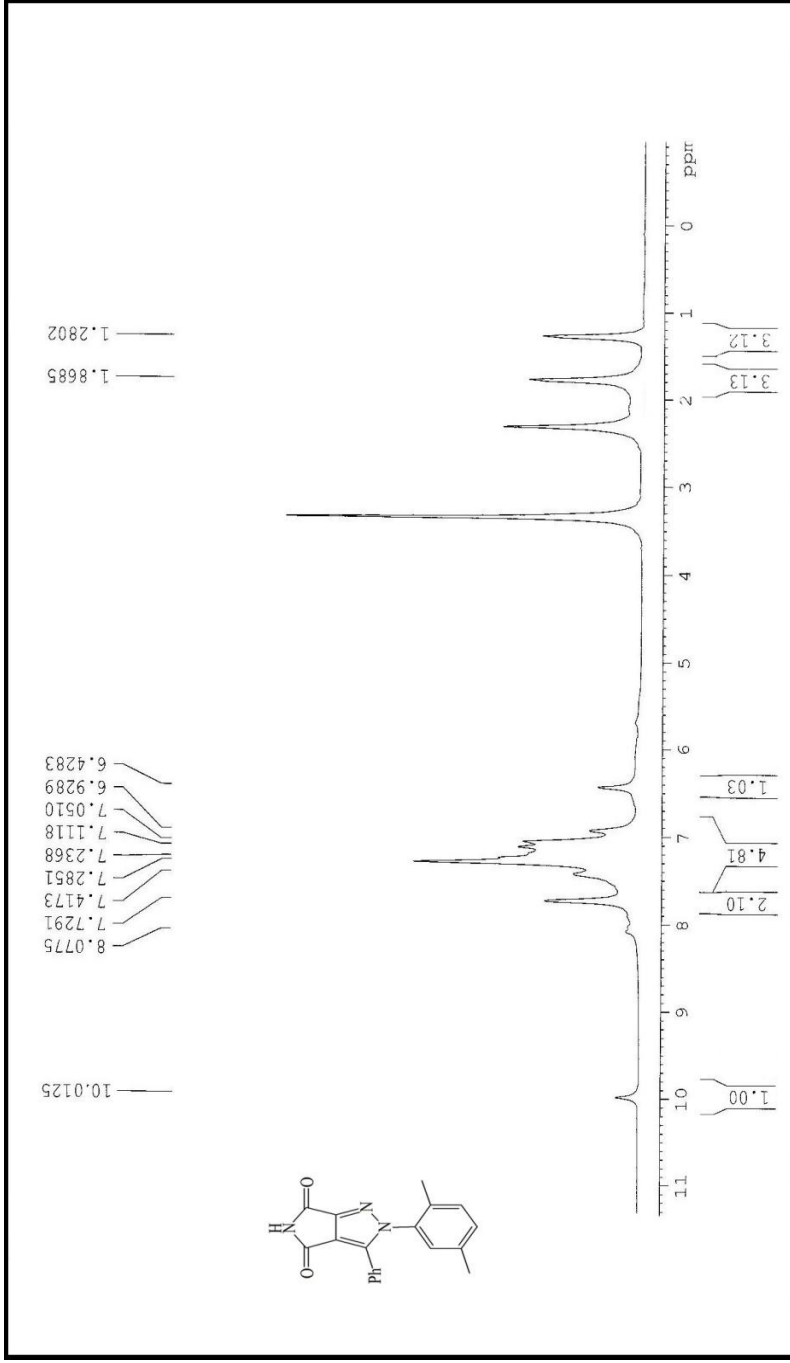
Şekil 179. 327 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)

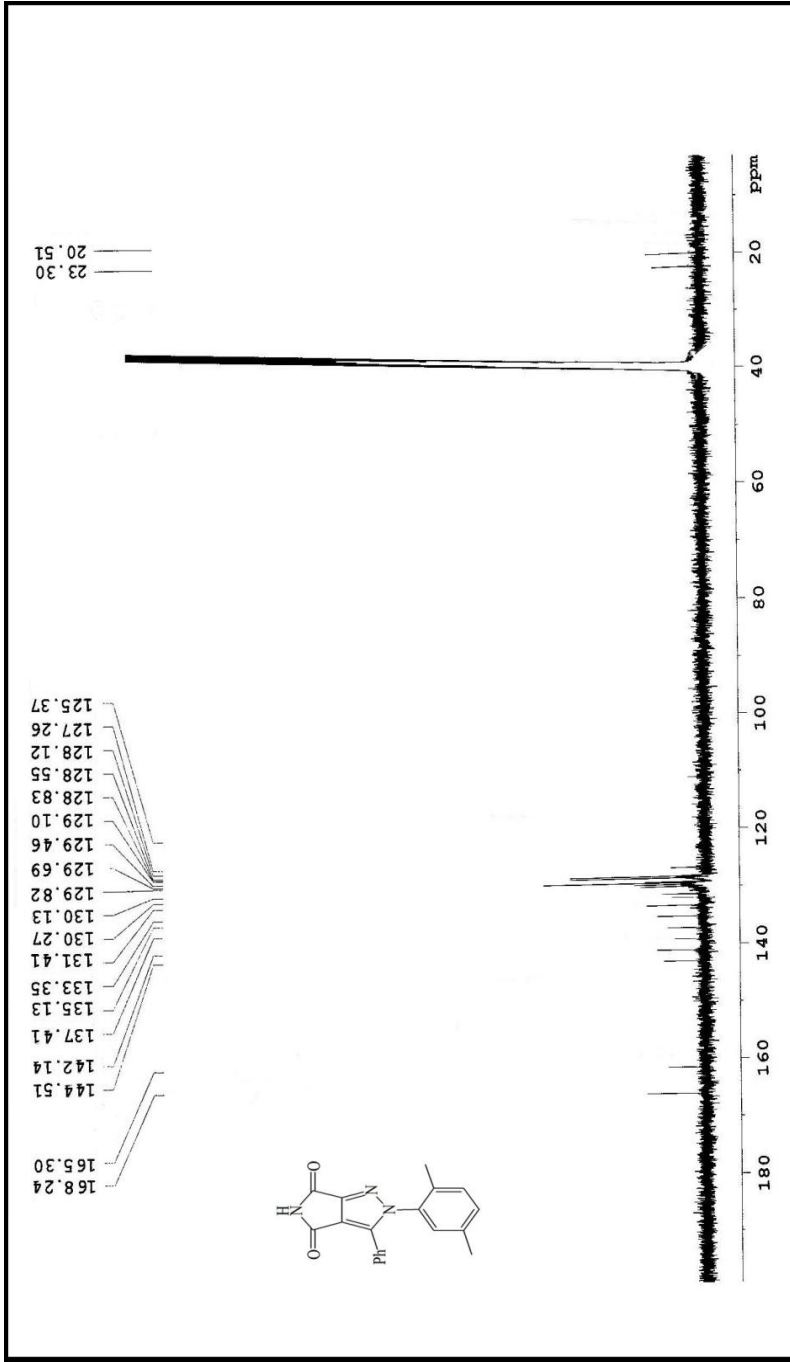


Şekil 180. 327 Bileşiğinin Mass Spektrumu

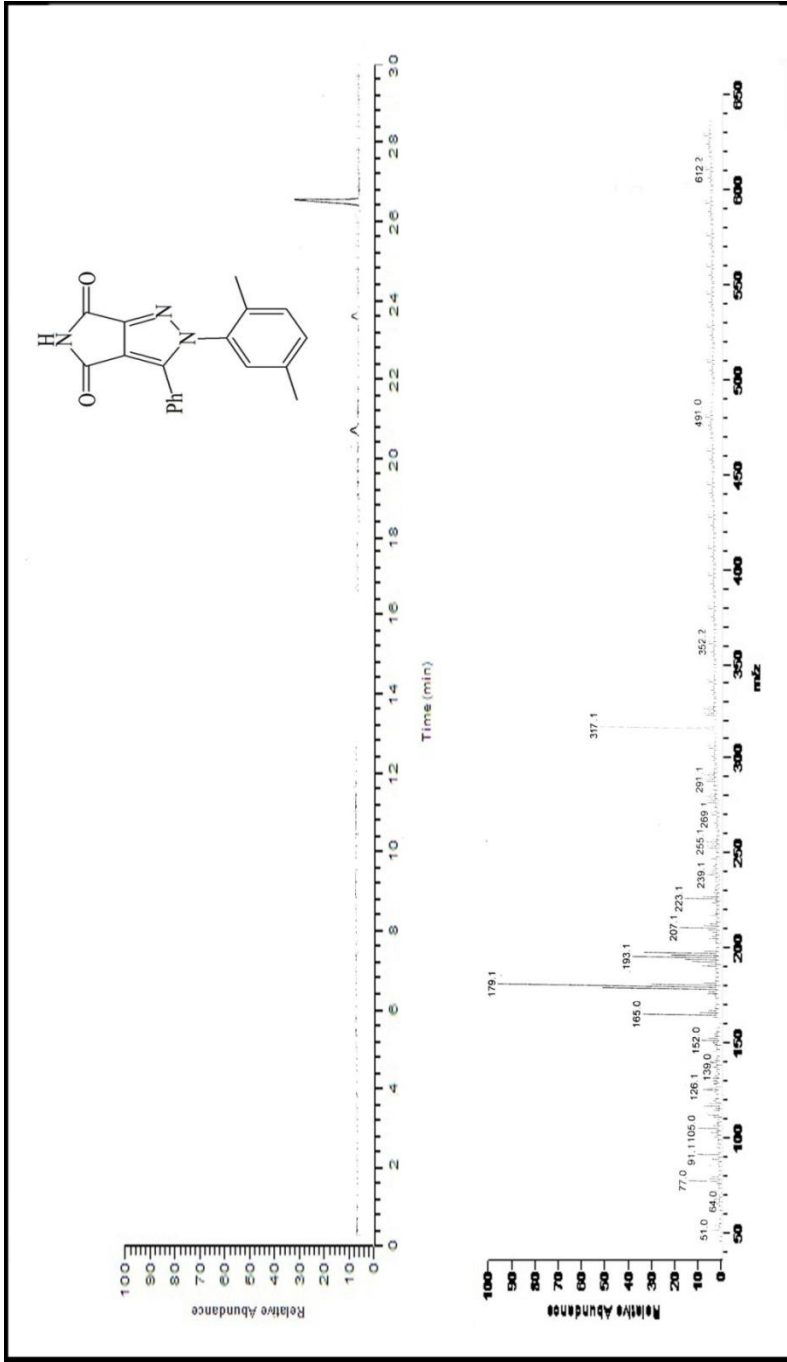


Şekil 181. 328 Bileşiğinin IR Spektrumu

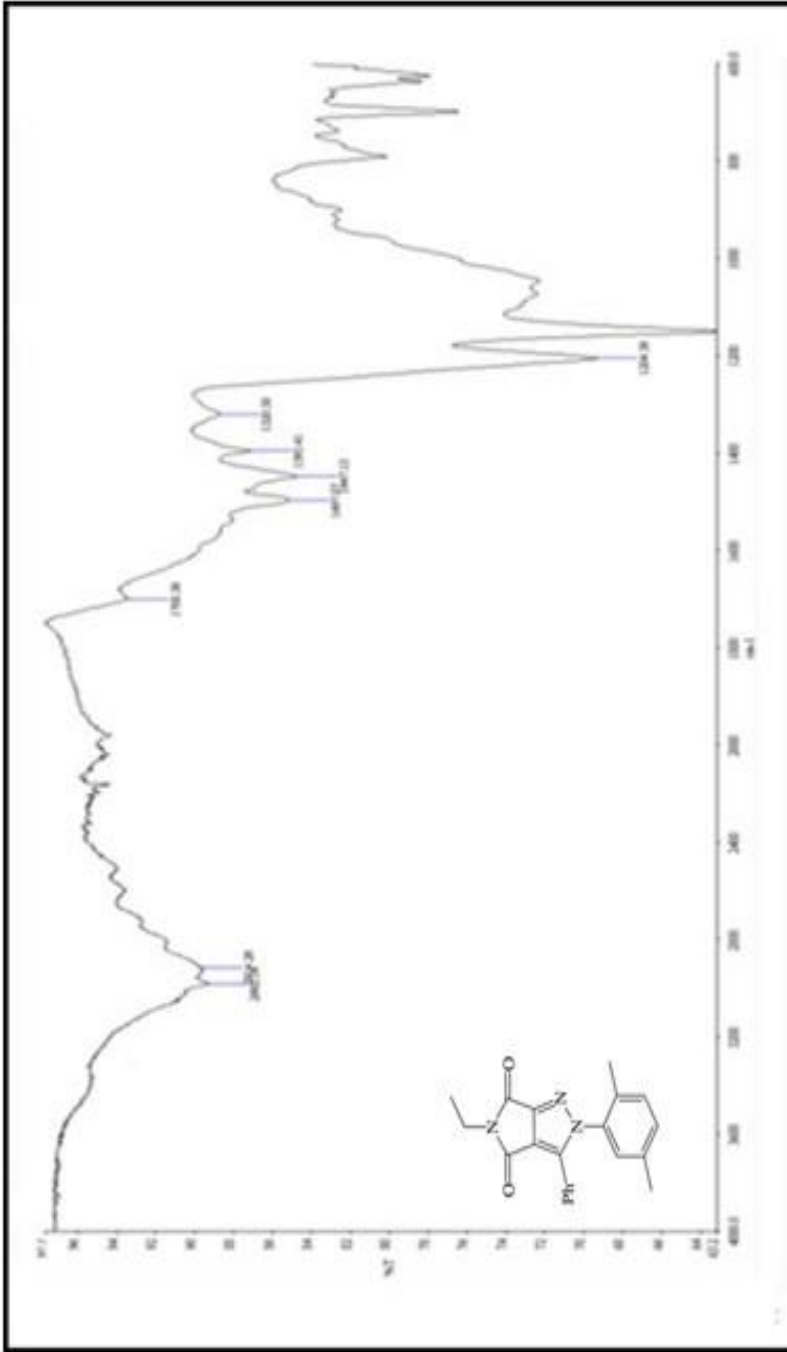
Şekil 182. 328 Bileşiğinin ¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆)



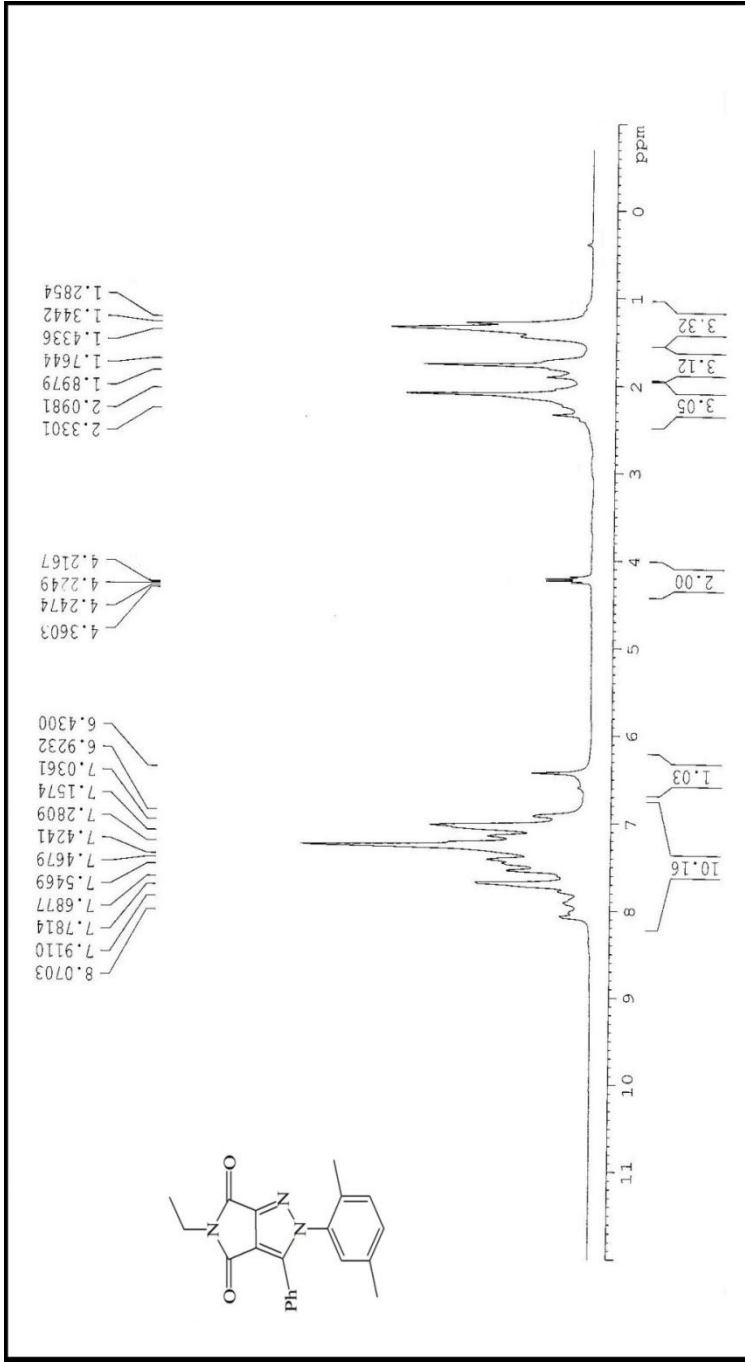
Şekil 183. 328 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



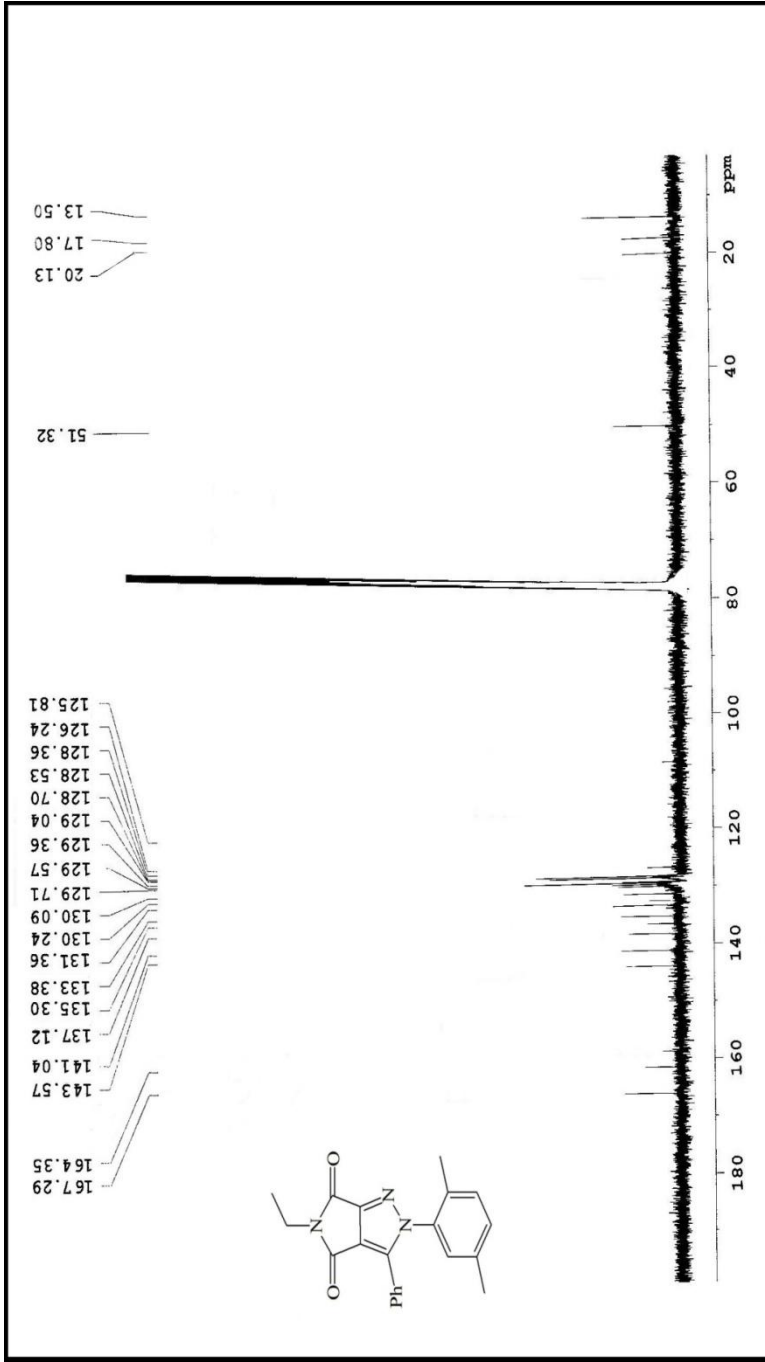
Şekil 184. 328 Bileşiğinin Mass Spektrumu

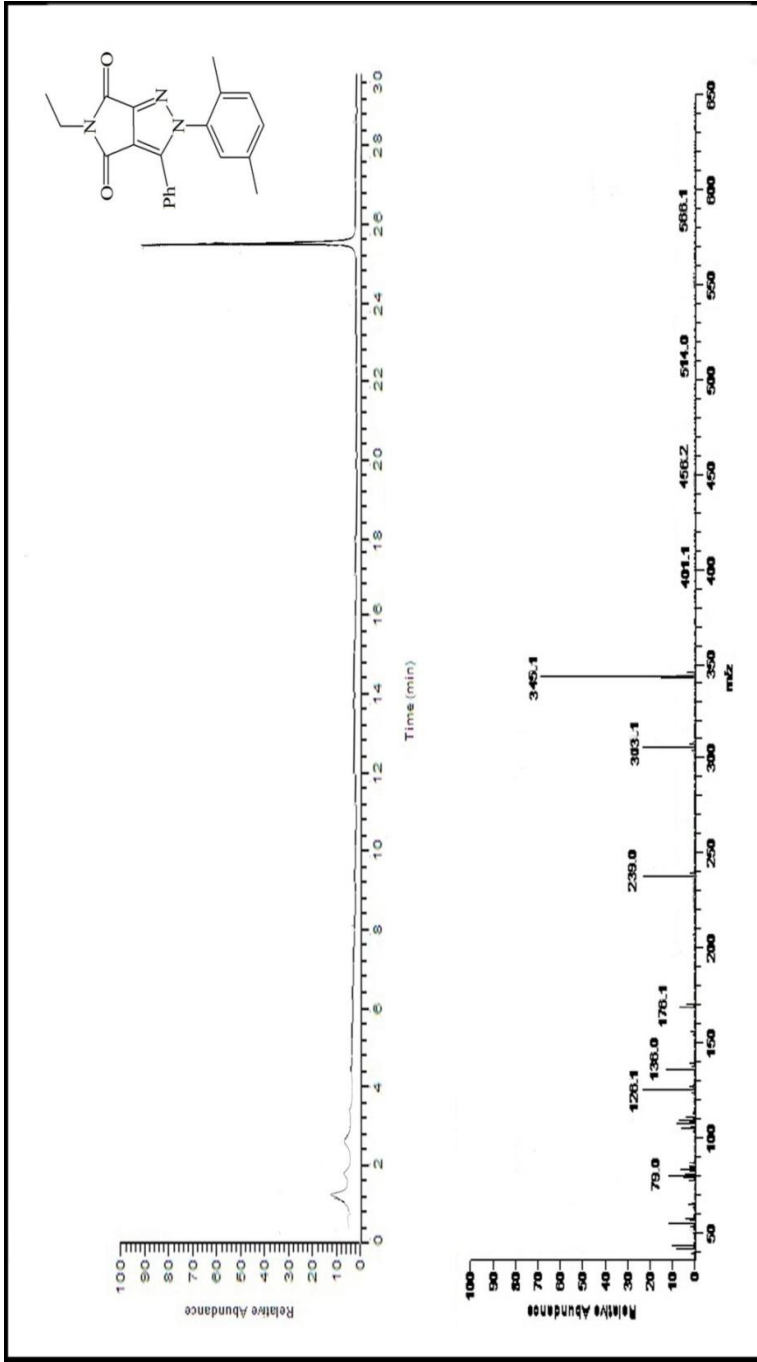


Şekil 185. 329 Bileşiğinin IR Spektrumu

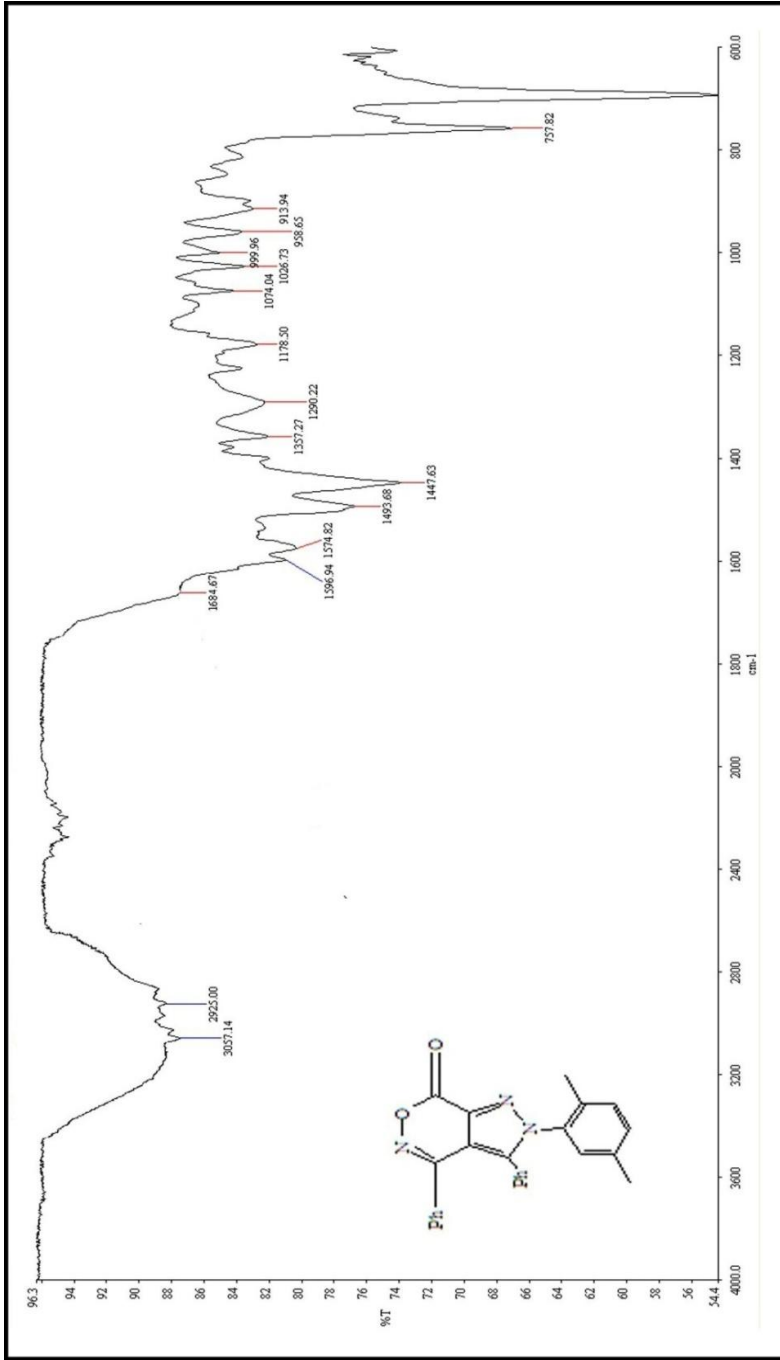


Şekil 186. 329 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

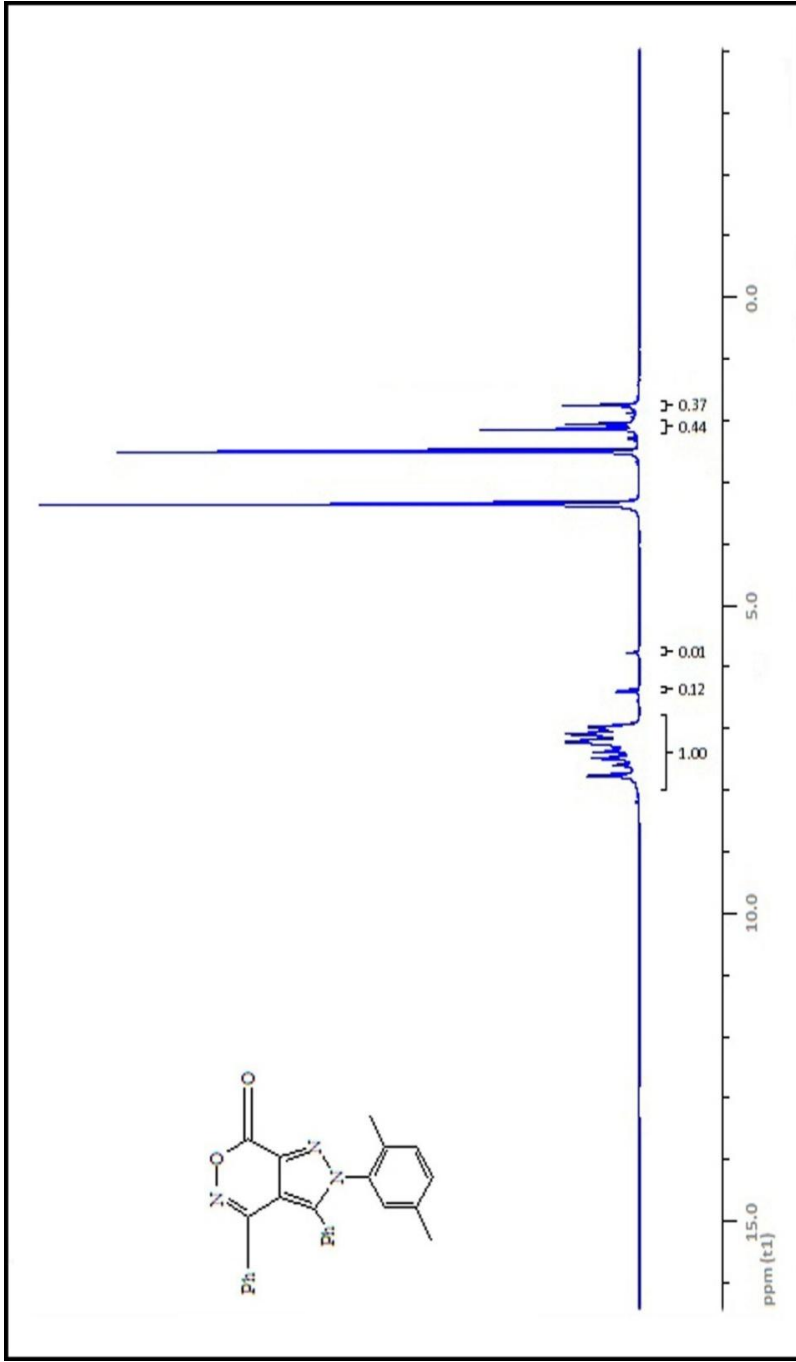
Şekil 187. 329 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



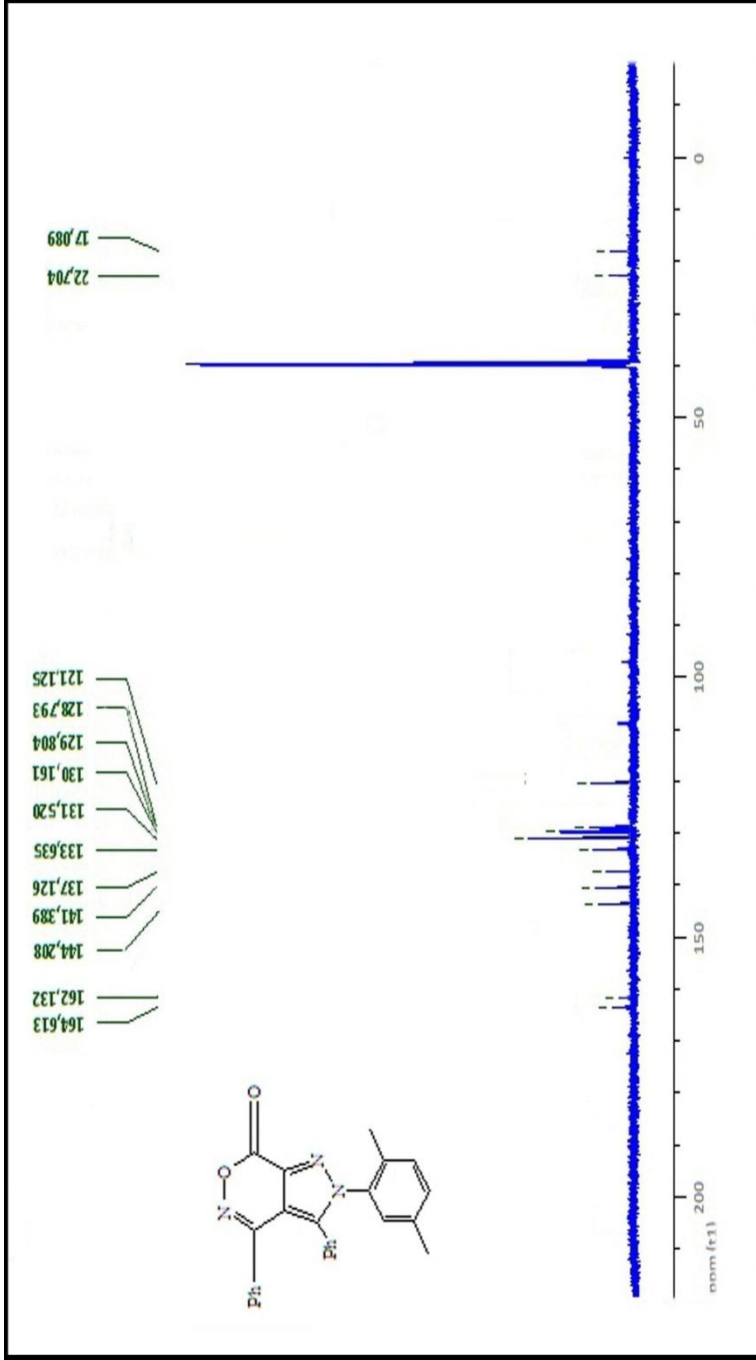
Şekil 188. 329 Bileşiğinin Mass Spektrumu



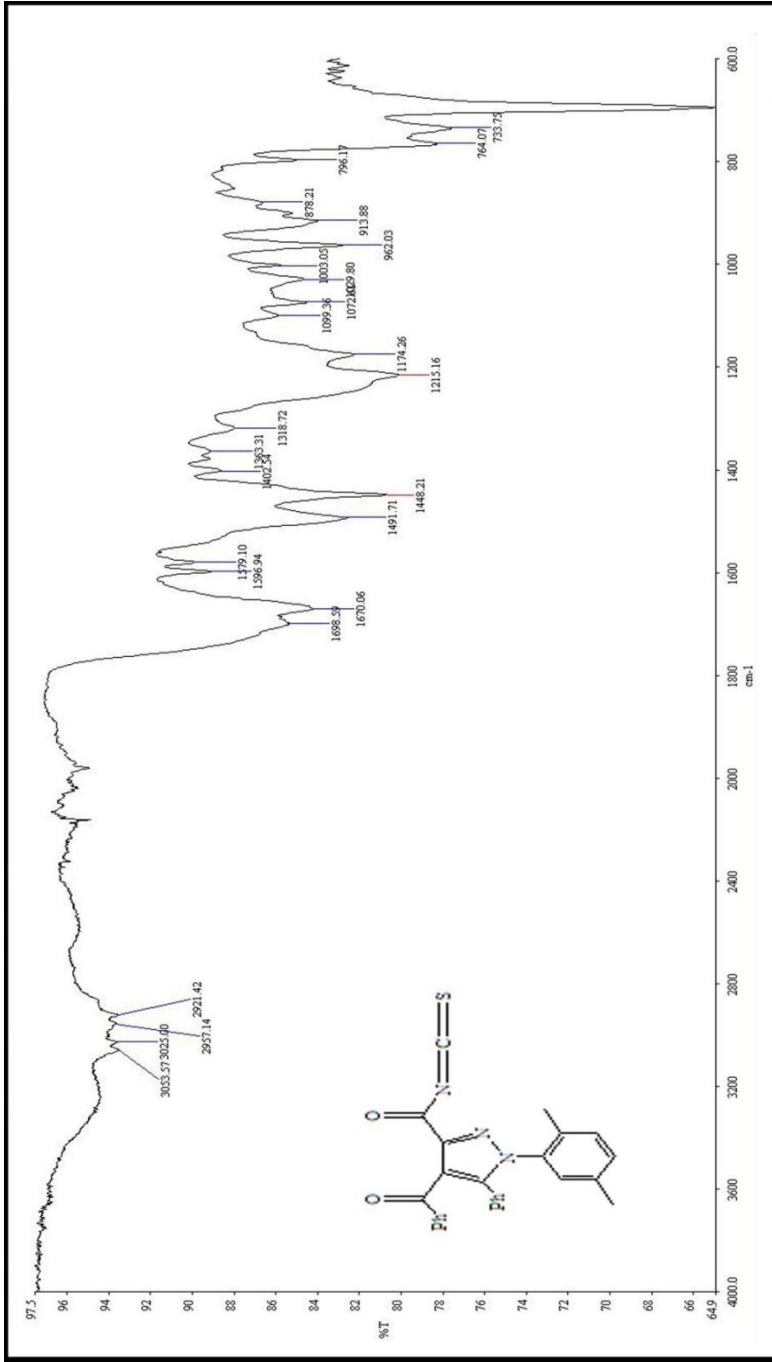
Şekil 189. 330 Bileşiğinin IR Spektrumu



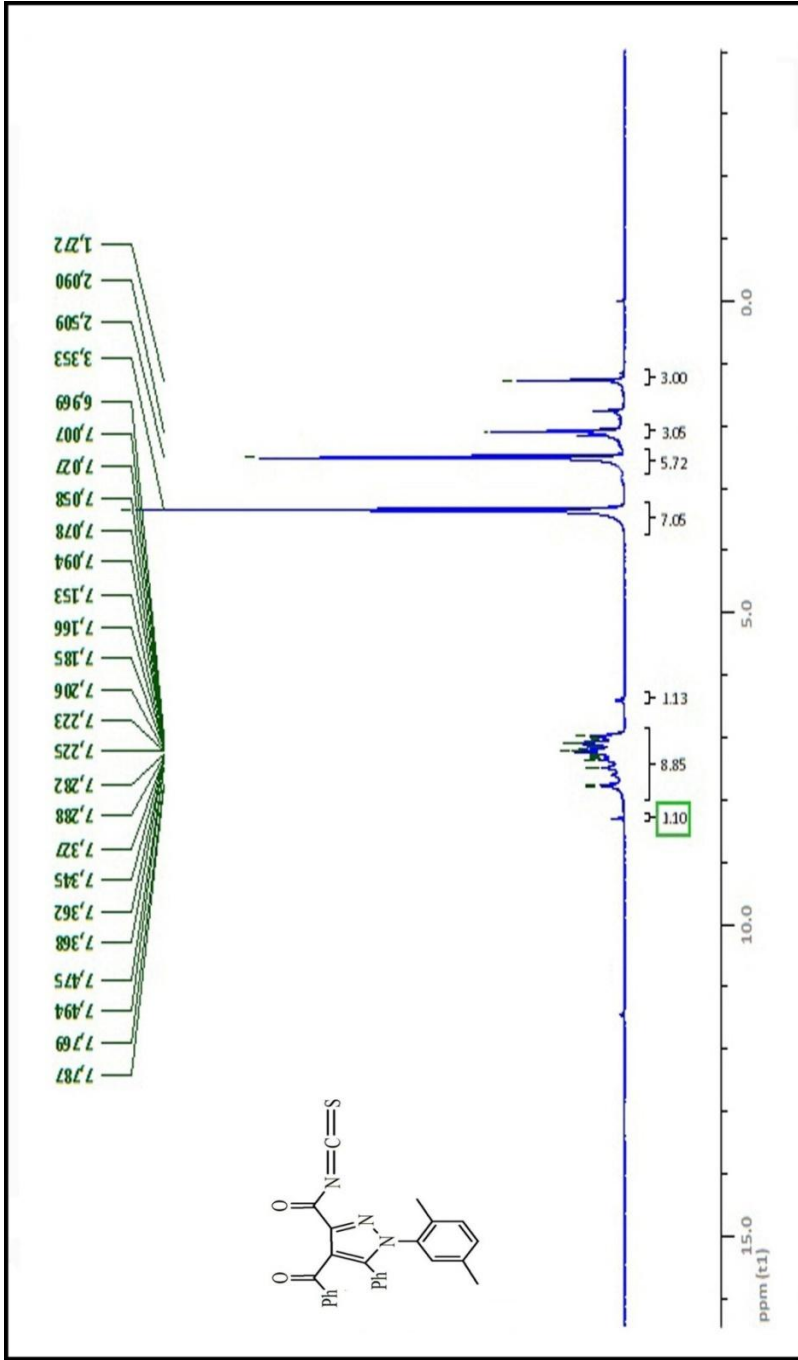
Şekil 190. 330 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



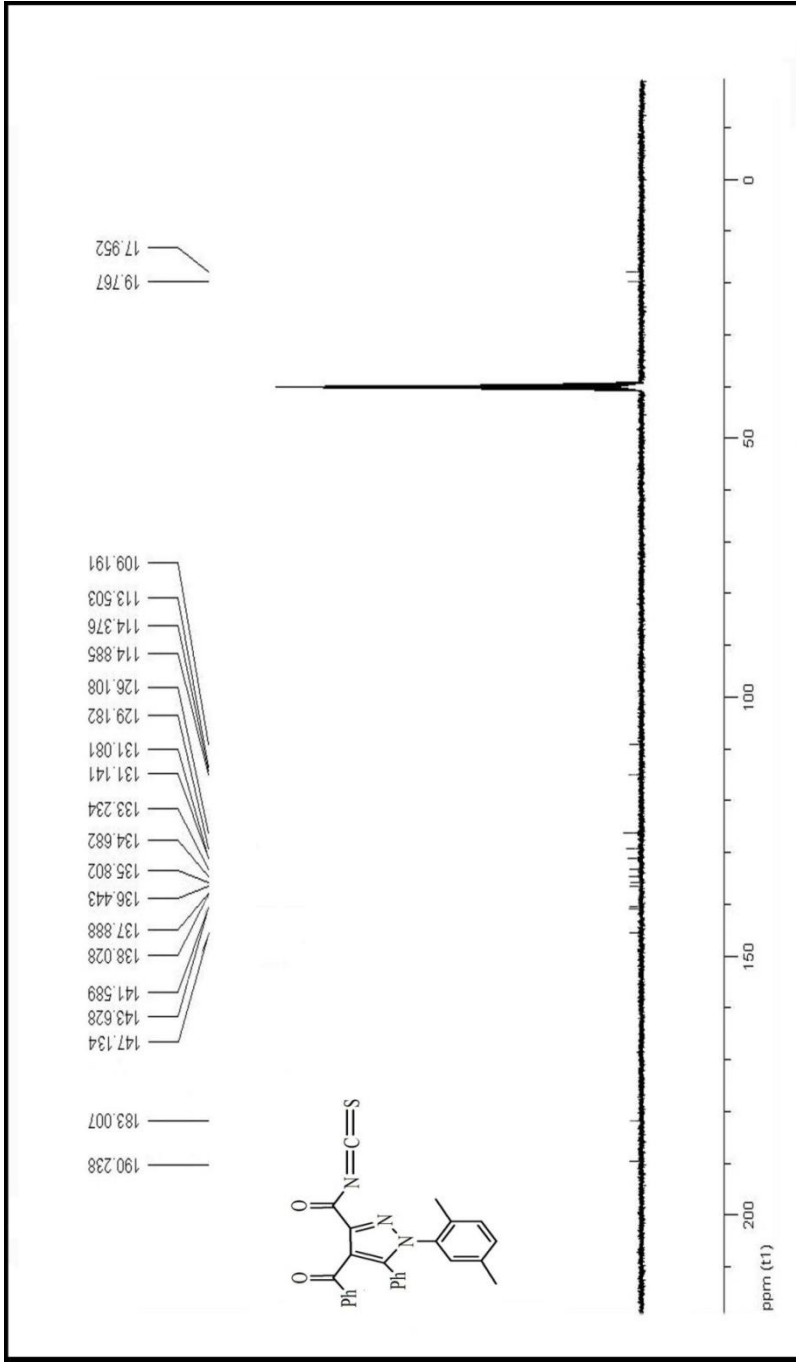
Şekil 191. **330** Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



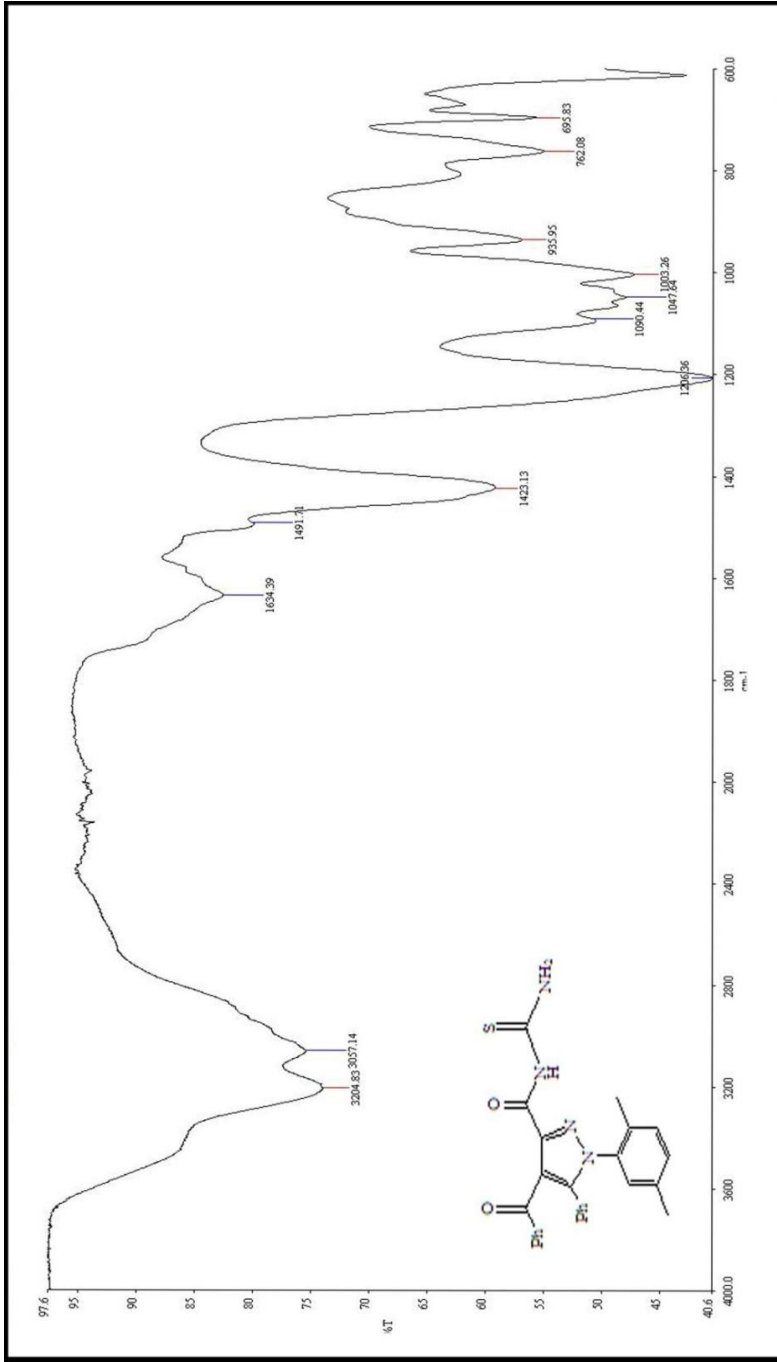
Şekil 192. 331 Bileşiğinin IR Spektrumu



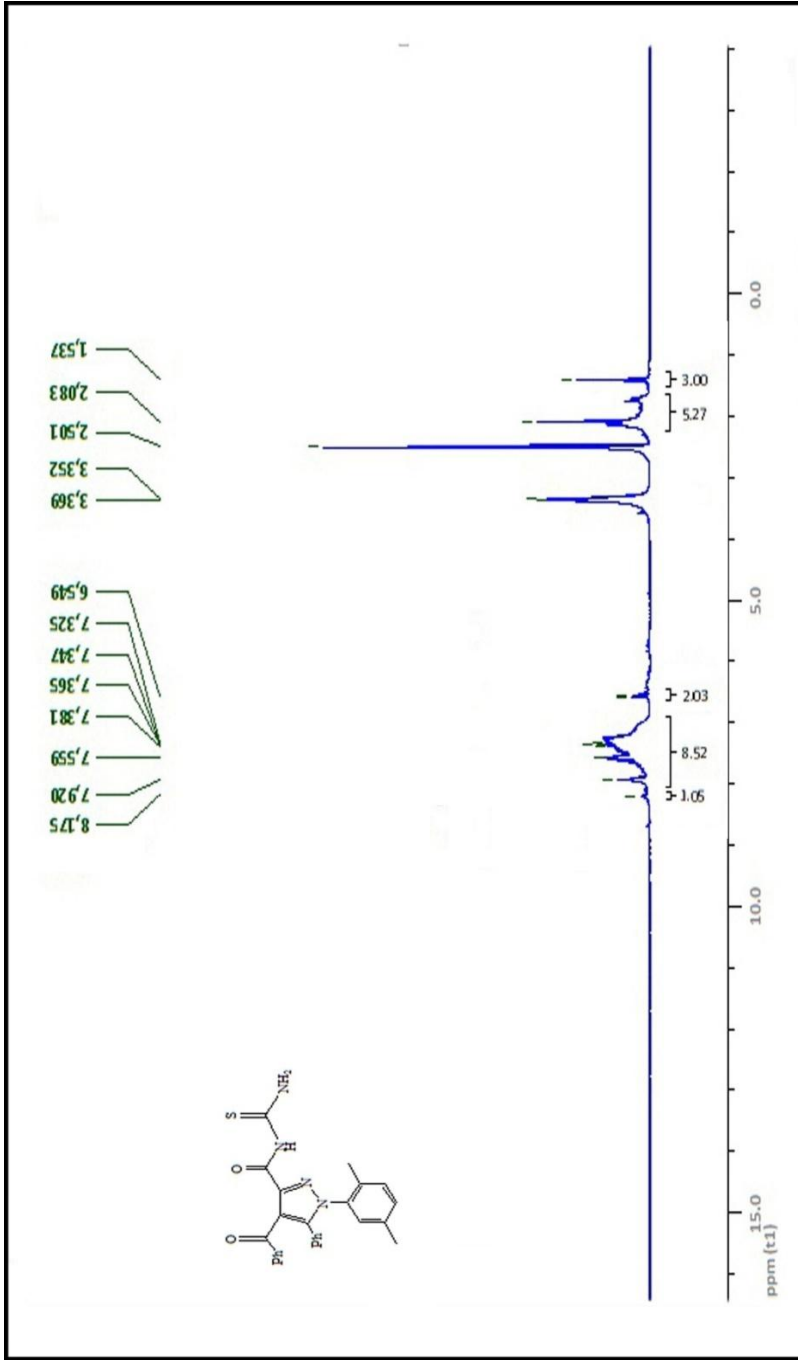
Şekil 193. 331 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6)



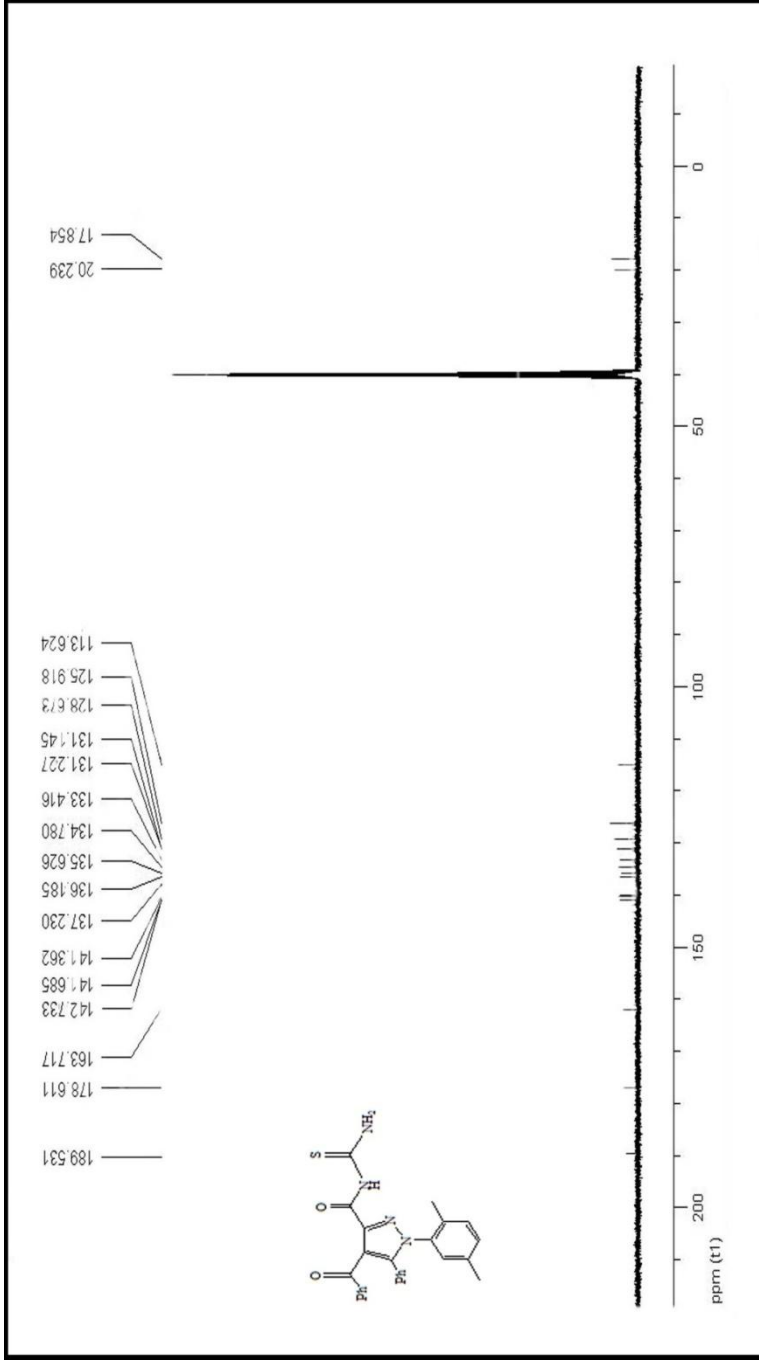
Şekil 194. 331 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

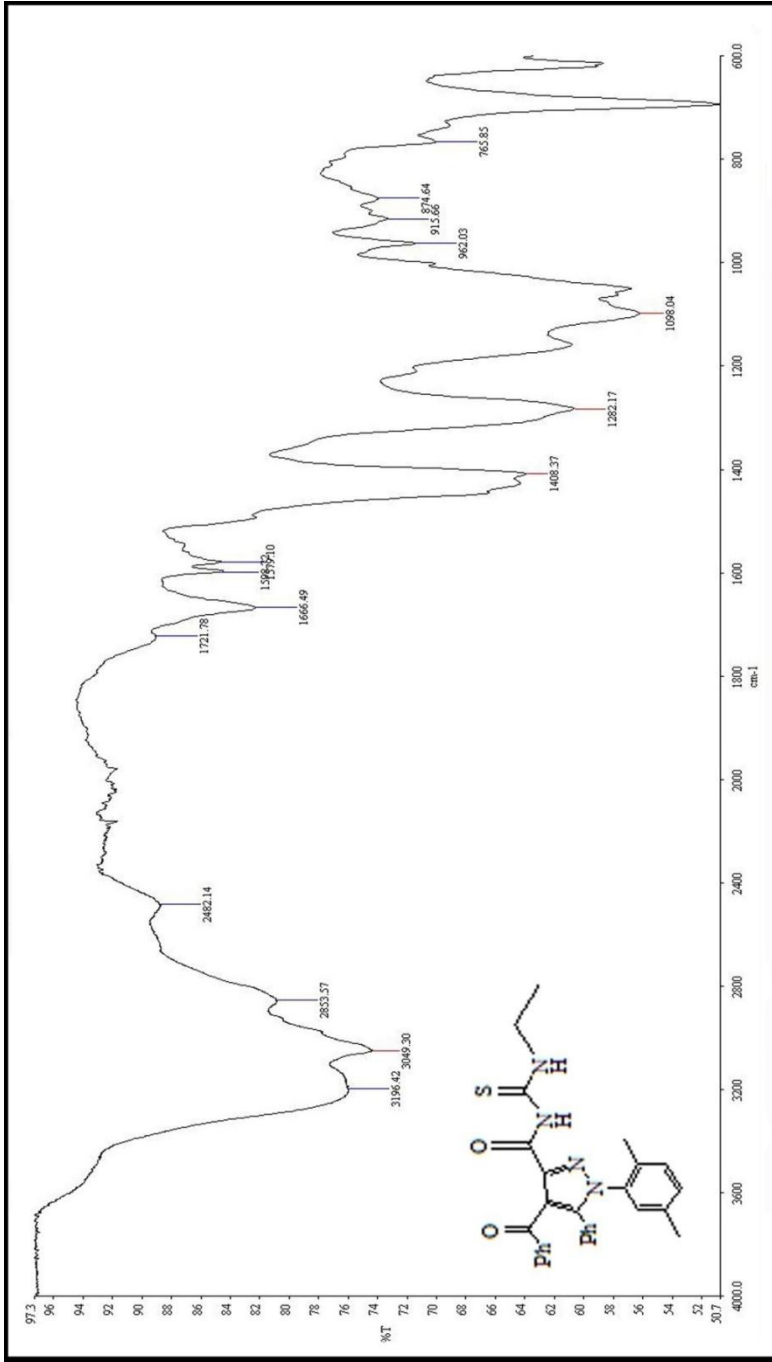


Şekil 195. 332 Bileşiğinin IR Spektrumu

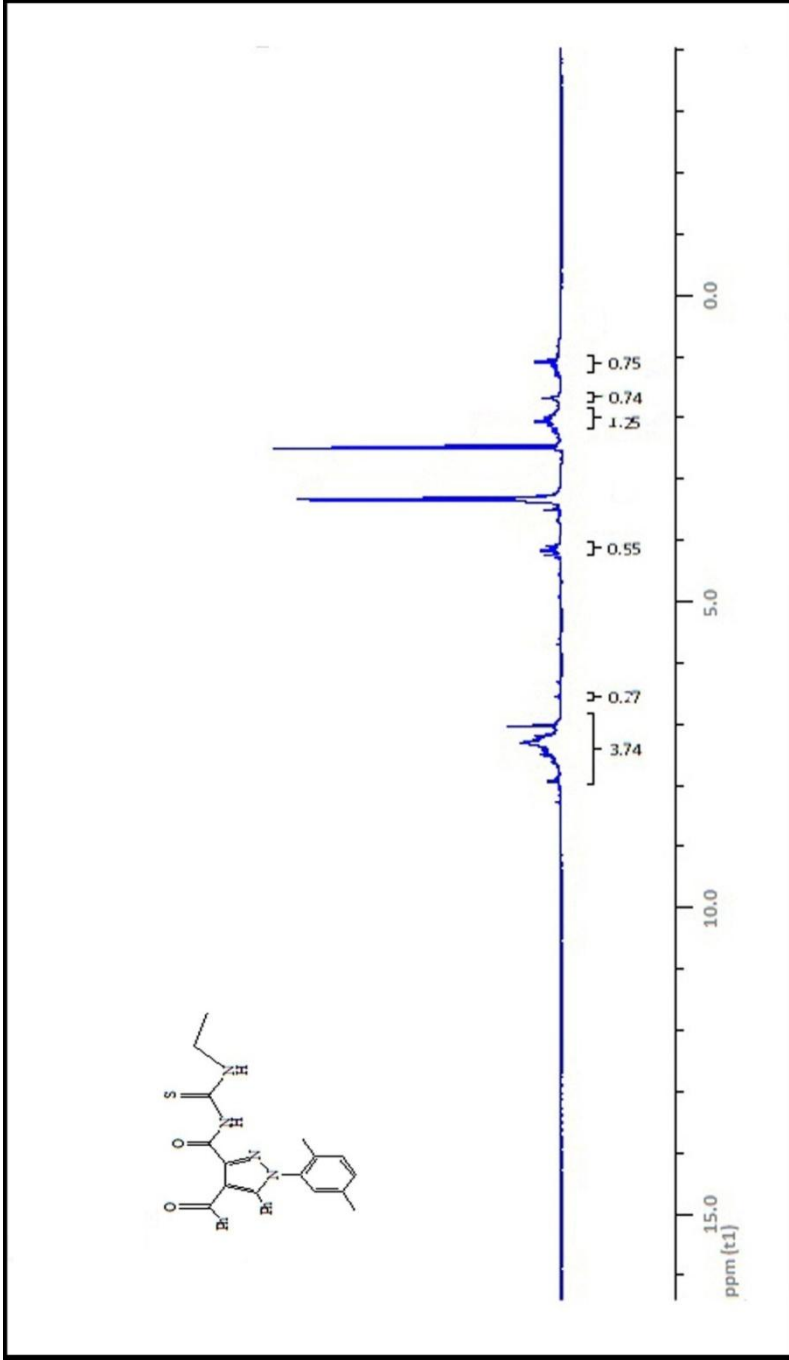


Şekil 196. **332** Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

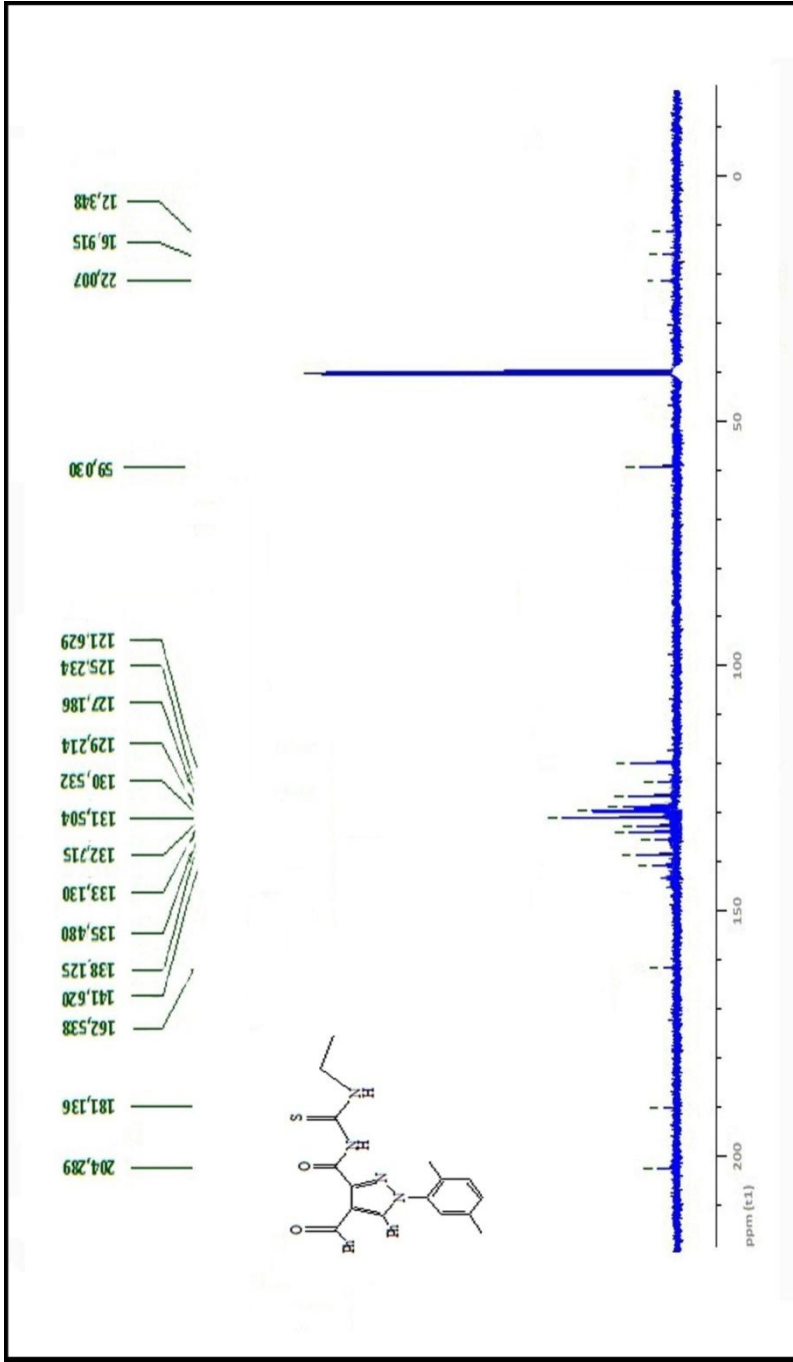
Şekil 197. 332 Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆)



Şekil 198. 333 Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 199. 333 Bileşiğinin ^1H NMR Spektumu (DMSO-d_6)



Şekil 200. 333 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

ÖZ GEÇMİŞ

Nisan 1979 yılında Muş'ta doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Hatay'da tamamladıktan sonra 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2007 yılında Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Yüksek Lisans'ı tamamladı. 2009 yılında Muş Alparslan Üniveristesi Eğitim Fakültesi İlköğretim Bölümü Fen Bilgisi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi oldu ve halen bu kurumda çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.