

**T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Yüksek Lisans Tezi

**PIRAZOL BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDEN YENİ SENTEZ
ÇALIŞMALARI**

Volkan KAMACI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. İrfan KOCA**

Yozgat 2016

**T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Yüksek Lisans Tezi

**PİRAZOL BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDEN YENİ SENTEZ
ÇALIŞMALARI**

Volkan KAMACI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. İrfan KOCA**

**Bu çalışma, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 2015FBE / T167 kodu ile desteklenmiştir.**

Yozgat 2016

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı 70110113004 numaralı öğrencisi Volkan KAMACI'nın hazırladığı "Pirazol Bileşikleri Üzerinden Yeni Sentez Çalışmaları" başlıklı Yüksek Lisans tezi ile ilgili Tez Savunma Sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca 02.06.2016 Perşembe günü saat 10:00 'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. İsmail YILDIRIM



Üye : Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI



Üye : Doç. Dr. İrfan KOCA (Danışman)



ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 22.../06.../2016. tarih ve 19. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1-LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	2
1.1. Benzoksazinler	2
1.1.1. Benzoksazinlerin Sentez Yöntemleri	2
1.1.1.1. 2-aminofenol veya 2-nitrofenolden Benzoksazin Sentezi	2
1.1.1.2. Hidrazin ve Anilinlerden Benzoksazin Sentezi	3
1.1.1.3. 2-halofenol'den Benzoksazin Sentezi (Halkalaşma Reaksiyonu)	3
1.1.1.4. <i>o</i> -(Benziloksi)fenilhidroksilamin'den Benzoksazin Sentezi	4
1.1.1.5. Gaub ve Heitzerin Benzoksazin Sentezi	5
1.1.1.6. Amitlerden Benzoksazin Sentezi	5
1.1.1.7. Benzoksazinlerin Doğal Yollardan Sentezi	5
1.1.2. Benzoksazin Bileşiklerinin Kullanım Alanları	6
1.1.3. Biyolojik Çalışmalar	7
1.1.3.1. Antibakteriyal Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler	7
1.1.3.2. Antiviral Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler	8
1.1.3.3. Herbisit Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler	8
1.1.3.4. İnsektisit Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler	9
1.2. Pirazol Bileşiği	9
1.2.1. Pirazol Bileşiğinin Yapısal Özellikleri	12
1.2.1.1. Hidrojen Bağları	14
1.2.1.2. Tautomerizm	14
1.2.1.3. Asitliği	14
1.2.1.4. Bazlığı	15
1.2.2. Pirazol Bileşiğinin Sentezi	15
1.2.3. Pirazol Bileşiğinin Reaksiyonları	16
1.2.3.1. Azota elektrofilik Saldırı	16
1.2.3.1.1. <i>N</i> -Açılasyon Reaksiyonu	16
1.2.3.1.2. <i>N</i> -Alkilasyon Reaksiyonu	17
1.2.3.1.3. Konjuge Katılma Reaksiyonu (Michael katılması)	17
1.2.3.2. Karbona Elektrofilik Saldırı	17

1.2.3.2.1. Reaktivite ve Yönlendirme	17
1.2.3.2.2. Halojenlenme Reaksiyonu	18
1.2.3.2.3. Nitrolama Reaksiyonu	19
1.2.3.2.4. Sülfolanma Reaksiyonu	19
1.2.3.2.5. Diazo Kenetlenmesi	19
1.2.3.3. Yükseltgenme Reaksiyonu	20
1.2.3.4. İndirgenme Reaksiyonu	20
1.2.3.5. Karbona Nükleofilik Saldırı	21
1.2.3.6. Hidrojene Nükleofilik Saldırı	21
1.2.3.7. Elektron Eksikliği olan Türlerle Reaksiyonu	22
1.2.3.8. Siklokatalizasyon Reaksiyonları	22
1.2.3.9. Fotokimyasal Dönüşüm	23
1.2.4. Pirazol Bileşiklerinin Kullanım Alanları	24
2. MATERYAL VE METOT	26
2.1. Deneysel Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
2.2. Deneysel Kullanılan Araç ve Cihazlar	26
2.3. Deneysel Kullanılan Metotlar	26
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	28
3.1. Giriş	28
3.2. 1 Bileşiğinin Sentez Basamakları	28
3.2.1. Benzalasetofenon Sentezi	28
3.2.2. Benzalasetofenondibromür Sentezi	29
3.2.3. Dibenzoilmetan Sentezi	29
3.2.4. 1 Bileşiğinin Sentezi	30
3.2.5. 1 Bileşiğinin Fenil Hidrazin ile Reaksiyonu	31
3.3.1. 2 Bileşiğinin Sentezi	31
3.3.2. 2 Bileşiğinin Benzaldehit Fenil Hidrazon ile Reaksiyonu	32
3.4. Fenil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi	32
3.5. Pirazol-3-Karboksilli Asit Klorürlerinin (3a, b) Sentezi	33
3.6. 3a, b Bileşiklerinin Antranilik Asit Türevleriyle Reaksiyonları	34
3.6.1. 3a Bileşiğinden V ₁ Bileşiğinin Sentezi	34
3.6.2. 3a Bileşiğinden V ₂ Bileşiğinin Sentezi	36
3.6.3. 3a Bileşiğinden V ₃ Bileşiğinin Sentezi	39
3.6.4. 3a Bileşiğinden V ₄ Bileşiğinin Sentezi	42
3.6.5. 3b Bileşiğinden V ₅ Bileşiğinin Sentezi	45

3.6.6. 3b Bileşiginden V ₆ Bileşiginin Sentezi.....	48
3.6.7. 3b Bileşiginden V ₇ Bileşiginin Sentezi.....	51
3.6.8. 3b Bileşiginden V ₈ Bileşiginin Sentezi.....	54
3.6.9. V ₁ Bileşiginden V ₉ Bileşiginin Sentezi.....	57
3.6.10. V ₂ Bileşiginden V ₁₀ Bileşiginin Sentezi.....	61
3.6.11. V ₃ Bileşiginden V ₁₁ Bileşiginin Sentezi.....	64
3.6.12. V ₄ Bileşiginden V ₁₂ Bileşiginin Sentezi.....	67
3.6.13. V ₅ Bileşiginden V ₁₃ Bileşiginin Sentezi.....	71
3.6.14. V ₆ Bileşiginden V ₁₄ Bileşiginin Sentezi.....	74
3.6.15. V ₇ Bileşiginden V ₁₅ Bileşiginin Sentezi.....	76
3.6.16. V ₈ Bileşiginden V ₁₆ Bileşiginin Sentezi.....	79
4. BULGULAR.....	83
4.1. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)benzoik Asit (V ₁).....	83
4.2. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)-5-metoksibenzoik Asit (V ₂)....	84
4.3. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)-5-metilbenzoik Asit (V ₃).....	84
4.4. 3-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)-2-naftoik Asit (V ₄).....	85
4.5. 2-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)benzoik Asit (V ₅).....	86
4.6. 2-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)-5- metoksibenzoik Asit (V ₆).....	87
4.7. 2-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)-5-metilbenzoik Asit (V ₇).....	87
4.8. 3-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamido)-2-naftoik Asit (V ₈)....	88
4.9. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oksazin-4-on (V ₉).....	89
4.10. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-metoksi-4 <i>H</i> -benzo[d] [1,3]oksazin-4-on (V ₁₀).....	90
4.11. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-metil-4 <i>H</i> -benzo[d] [1,3]oksazin-4-on (V ₁₁).....	91
4.12. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-4 <i>H</i> -nafto[2,3-d] [1,3]oksazin-4-on (V ₁₂)...91	
4.13. Etil-3-(4-okso-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-kar boksilat (V ₁₃).....	92
4.14. Etil-3-(6-metoksi-4-okso-4 <i>H</i> -benzo[d] [1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat (V ₁₄).....	93
4.15. Etil-3-(6-metil-4-okso-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat (V ₁₅).....	93

4.16. Etil-3-(4-okso-4 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i>][1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat (V ₁₆).....	94
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	96
KAYNAKLAR	100
ÖZGEÇMİŞ.....	104



PIRAZOL BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDEN YENİ SENTEZ ÇALIŞMALARI

Volkan KAMACI

**Bozok Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

2016; Sayfa: 104

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İrfan KOCA

ÖZET

Pirazol türevleri; beşli halkada birbirine komşu iki azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bu bileşikler, biyolojik aktivitelerinden dolayı büyük önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, çeşitli pirazol karboksilik asit klorürleri ile antranilik asit türevlerinin piridin ortamında reaksiyonları sonucu sekiz adet pirazol-3-karboksamit türevi yeni bileşikler % 61-83 verimlerle sentezlenmiştir. Sonrasında bu bileşiklerin SOCl_2 ile halka kapama reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve sekiz adet pirazolil 1,3-benzoksazin-2-on bileşikleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları Elementel Analiz, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve X-Ray analizleri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pirazol, Antranilik asit, Benzoksazin, Karboksamit.

THE SYNTHESIS STUDIES OF NOVEL COMPOUNDS FROM PYRAZOLE COMPOUNDS

Volkan KAMACI

**Bozok University,
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master of Science Thesis,**

2016; Page: 104

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İrfan KOCA

ABSTRACT

Pyrazole derivatives are heterocyclic compounds which containing adjacent two atoms nitrogen on five ring. These compounds are of great importance because of the biological activity.

In this study, the eight novel pyrazole-3-carboxamide derivative compounds were synthesized from reaction of anthranilic acid derivatives with various pyrazole carboxylic acid chlorides in the presence of pyridine in 61-83% yield. Later, the ring closure reaction of these compounds was carried out with SOCl_2 and eight pyrazolyl 1,3- benzoxazin-2-one compounds were synthesized.

The structures of the synthesized compounds are illuminated by using the Elemental analysis, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and X-Ray spectroscopy techniques.

Keywords: Pyrazole, Anthranilic acid, Benzoxazine, Carboxamide.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmaları kapsamında laboratuvar imkânları ile yetişmemde büyük emeği olan, bu esnada her türlü yardımlarını benden esirgemeyen, sevgili hocam, danışmanım Sayın Doç. Dr. İrfan KOCA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında görüş ve önerilerinden yararlandığım başta Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI'ya, Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN'e, Arş. Gör. Mehmet YAKAN'a, Arş. Gör. İbrahim Evren KIBRIZ'a, bugünlere gelmemde emeği olan tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, çalışma arkadaşlarım yüksek lisans öğrencileri Çiler ARSLANER'e, Latif GÖKBAŞ'a, Muhammet ER'e teşekkür ederim.

X-Ray analizleri ve yapı belirlenmesi çalışmaları nedeniyle Prof. Dr. İbrahim KANİ'ye, IR spektrumlarının alınmasında ve çalışmalarım sırasında görüş ve önerilerinden yararlandığım Uzman Mehmet GÜMÜŞ'e, laboratuvar çalışmalarım için gerekli madde ve malzemelerin karşılanması hususunda verdikleri maddi destekten dolayı Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;

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

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Bazı pirazol bileşiklerinin yapısal özellikleri.....	11
Tablo 1.2. Pirazol bileşiğinin bağ açıları ve uzunlukları.....	13
Tablo 1.3 Pirazol bileşiğine ait spektral UV ve NMR verileri.....	13
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin (V1-8) açık yapısı ve bazı özellikleri.....	95
Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin (V9-16) açık yapısı ve bazı özellikleri	97

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. 1,3 ve 1,4-Benzoksazinlerin genel yapısı	2
Şekil 1.2. Fenol türevleriyle 1,4-benzoksazin-2-on yapısı için genel reaksiyon denklemi	3
Şekil 1.3. Açılamido-1,4-benzoksazin-2,3-dion yapısı için genel reaksiyon denklemi	3
Şekil 1.4. 2-Halofenolden benzoksazin sentezi	4
Şekil 1.5. <i>o</i> -(Benziloksi)fenilhidroksilamin'den benzoksazin sentezi.....	4
Şekil 1.6. Gaub ve Heitzerin benzoksazin reaksiyonu.....	5
Şekil 1.7. 1,3-Benzoksazin-4-on yapısı için genel reaksiyon denklem	5
Şekil 1.8. 1,3-Benzoksazin-2-(4 <i>H</i>)-on yapısı için genel reaksiyon denklem.....	6
Şekil 1.9. 2-Fenetil-2 <i>H</i> -benzo[e][1,3]oksazin-4(3 <i>H</i>)-on yapısı için genel reaksiyon denklemi...	6
Şekil 1.10. Ofloksasin bileşiğinin yapısı	7
Şekil 1.11. Benzoksazinon yapısı	7
Şekil 1.12. 2-Propil-2 <i>H</i> -1,4-benzoksazin-3(4 <i>H</i>)-on enfeksiyona karşı aktiflik gösteren benzoksazin türevi bileşiğinin genel yapısı.....	8
Şekil 1.13. AIDS tedavisinde etkili olan 2,4-benzoksazin-3-on bileşiğinin genel yapısı	8
Şekil 1.14. Herbisit etkili benzoksazin bileşiğinin genel yapısı	8
Şekil 1.15. İnsektisit etkili benzoksazin türevi bileşiklerin yapısı.....	9
Şekil 1.16. Pirazol ve (b) Pirazolidin yapısı	10
Şekil 1.17. Bazı pirazol bileşiklerinin moleküler yapıları	11
Şekil 1.18. Karboksilik asitin dekarboksillenmesinden pirazolün oluşumu	11
Şekil 1.19. 3-Nonilpirazol bileşiğinin açık yapısı.....	12
Şekil 1.20. Pirazol bileşiğinin yapısı	12
Şekil 1.21. Pirazol bileşiğindeki atomların numaralandırma biçimi.....	13
Şekil 1.22. Pirazoldeki moleküller arası etkileşim.....	14
Şekil 1.23. Pirazol bileşiklerinde gözlenen tautomerizm.....	14
Şekil 1.24. Pirazol sentezi-I.....	15
Şekil 1.25. Pirazol sentezi-II.....	15
Şekil 1.26. Pirazol anyonu ve pirazolyum katyonu eldesi	16
Şekil 1.27. <i>N</i> -Açılasyon reaksiyonu	16
Şekil 1.28. <i>N</i> -Alkilasyon reaksiyonu	17
Şekil 1.29. Pirazol bileşiklerinin konjuge katılma reaksiyonları	17
Şekil 1.30. Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-I.....	18
Şekil 1.31. Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-II	18
Şekil 1.32. Halojenlenme reaksiyonu	19

Şekil 1.33. Nitrolama reaksiyonu	19
Şekil 1.34. Sülfolanma reaksiyonu	19
Şekil 1.35. Diazo kenetlenmesi.....	20
Şekil 1.36. Yükseltgenme reaksiyonu-I.....	20
Şekil 1.37. Yükseltgenme reaksiyonu-II.....	20
Şekil 1.38. İndirgenme reaksiyonu	20
Şekil 1.39. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-I	21
Şekil 1.40. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-II.....	21
Şekil 1.41. Bütil lityum ile reaksiyonu	21
Şekil 1.42. Nükleofilik saldırı ile halka açılması.....	22
Şekil 1.43. Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu.....	22
Şekil 1.44. Siklokatalıma reaksiyonları	23
Şekil 1.45. Pirazol bileşiğinin alken ve imin kısmı	23
Şekil 1.46. Pirazol bileşiğinde fotokimyasal dönüşüm.....	23
Şekil 1.47. Difenamizol bileşiğinin açık yapısı	24
Şekil 1.48. Metamizol bileşiğinin açık yapısı.....	24
Şekil 1.49. 3-Pirazolin-5-on bileşiğinin açık yapısı.....	25
Şekil 1.50. <i>o,o</i> -Dietil- <i>o</i> -(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyolat (X- O ve S) bileşiğinin açık yapısı.....	25
Şekil 1.51. Fenikbütazon bileşiğinin açık yapısı	25
Şekil 1.52. Fenazon bileşiğinin açık yapısı.....	25
Şekil 3.1. Benzalasetofenon sentezi.....	29
Şekil 3.2. Benzalasetofenondibromür sentezi	29
Şekil 3.3. Dibenzoilmetan sentezi.....	30
Şekil 3.4. 1 Bileşiğinin sentezi	31
Şekil 3.5. Pirazol-3-karboksilli asit türevi olan 1a bileşiklerinin sentezi	31
Şekil 3.6. 2 Bileşiğinin sentezi	32
Şekil 3.7. 2a Bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 3.8. Fenil Hidrazon bileşiklerinin eldesi için genel reaksiyon denklemi.....	33
Şekil 3.9. Açıl halojenür fonksiyonel grubuna sahip 3a-b bileşiklerinin sentez şeması	33
Şekil 3.10. V ₁ Bileşiğinin sentezi	34
Şekil 3.11. V ₁ Bileşiğinin IR spektrumu.....	34
Şekil 3.12. V ₁ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	35
Şekil 3.13. V ₁ Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	36
Şekil 3.14. V ₂ Bileşiğinin sentezi	37
Şekil 3.15. V ₂ Bileşiğinin IR spektrumu.....	37

Şekil 3.16. V ₂ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 3.17. V ₂ Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	39
Şekil 3.18. V ₃ Bileşiğinin sentezi	40
Şekil 3.19. V ₃ Bileşiğinin IR spektrumu.....	40
Şekil 3.20. V ₃ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 3.21. V ₃ Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	42
Şekil 3.22. V ₄ Bileşiğinin sentezi	43
Şekil 3.23. V ₄ Bileşiğinin IR spektrumu.....	43
Şekil 3.24. V ₄ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 3.25. V ₄ Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	45
Şekil 3.26. V ₅ Bileşiğinin sentezi	46
Şekil 3.27. V ₅ Bileşiğinin IR spektrumu.....	46
Şekil 3.28. V ₅ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 3.29. V ₅ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	48
Şekil 3.30. V ₆ Bileşiğinin sentezi	49
Şekil 3.31. V ₆ Bileşiğinin IR spektrumu.....	49
Şekil 3.32. V ₆ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 3.33. V ₆ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	51
Şekil 3.34. V ₇ Bileşiğinin sentezi	52
Şekil 3.35. V ₇ Bileşiğinin IR spektrumu.....	52
Şekil 3.36. V ₇ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	53
Şekil 3.37. V ₇ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	54
Şekil 3.38. V ₈ Bileşiğinin sentezi	55
Şekil 3.39. V ₈ Bileşiğinin IR spektrumu.....	55
Şekil 3.40. V ₈ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 3.41. V ₈ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	57
Şekil 3.42. V ₉ Bileşiğinin sentezi	58
Şekil 3.43. V ₉ Bileşiğinin IR spektrumu.....	58
Şekil 3.44. V ₉ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	59
Şekil 3.45. V ₉ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	60
Şekil 3.46. V ₉ Kristali'nin ortep çizimi	61
Şekil 3.47. V ₁₀ Bileşiğinin sentezi	61
Şekil 3.48. V ₁₀ Bileşiğinin IR spektrumu	62
Şekil 3.49. V ₁₀ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 3.50. V ₁₀ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	63
Şekil 3.51. V ₁₁ Bileşiğinin sentezi	64

Şekil 3.52. V ₁₁ Bileşiğinin IR spektrumu	64
Şekil 3.53. V ₁₁ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	65
Şekil 3.54. V ₁₁ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	66
Şekil 3.55. V ₁₂ Bileşiğinin sentezi	67
Şekil 3.56. V ₁₂ Bileşiğinin IR spektrumu	67
Şekil 3.57. V ₁₂ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	68
Şekil 3.58. V ₁₂ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	69
Şekil 3.59. V ₁₂ Kristali'nin ortep çizimi	70
Şekil 3.60. V ₁₃ Bileşiğinin sentezi	70
Şekil 3.61. V ₁₃ Bileşiğinin IR spektrumu	71
Şekil 3.62. V ₁₃ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	71
Şekil 3.63. V ₁₃ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	72
Şekil 3.64. V ₁₄ Bileşiğinin sentezi	73
Şekil 3.65. V ₁₄ Bileşiğinin IR spektrumu	73
Şekil 3.66. V ₁₄ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 3.67. V ₁₄ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	75
Şekil 3.68. V ₁₅ Bileşiğinin sentezi	76
Şekil 3.69. V ₁₅ Bileşiğinin IR spektrumu	76
Şekil 3.70. V ₁₅ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	77
Şekil 3.71. V ₁₅ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	78
Şekil 3.72. V ₁₆ Bileşiğinin sentezi	79
Şekil 3.73. V ₁₆ Bileşiğinin IR spektrumu	79
Şekil 3.74. V ₁₆ Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	80
Şekil 3.75. V ₁₆ Bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	81
Şekil 5.1. Pirazolil benzoksazin bileşiklerinin muhtemel oluşum mekanizması	97

KISALTMALAR LİSTESİ

- AIDS** : Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
- ATR** : Zayıflatılmış Toplam Yansıma Tekniği
- CDCl₃** : Dötero Kloroform
- DIBOA** : 2,4-Dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on
- DIMBOA** : 2,4-Dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on
- DMSO** : Dimetil Sülfoksit
- DNA** : Deoksiribo Nükleik Asit
- HIV** : İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
- NMR** : Nükleer Manyetik Rezonans
- IR** : Kızılötesi Spektroskopisi
- İTK** : İnce Tabaka Kromatografisi
- UV** : Morötesi Spektroskopisi

GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler, halka içi atomlarından en az biri hetero-atom (O, N, S) olan halkalı bileşiklerdir. Heterosiklik bileşikler kimyasal ve biyolojik açıdan önemli yapılardır. Heterosiklik bileşikler ilaçların yapısında bulunmasından dolayı insan hayatında önemli bir yere sahiptir. Bilindiği gibi insan DNA'sının yapısında bile heterosiklik yapılara rastlanılmaktadır. Ayrıca vitaminler ve hormonlar gibi birçok doğal bileşik ile antibiyotikler, alkaloidler ilaç etken maddeleri, herbisitler, boyalar ve teknik öneme sahip birçok ürünün yapısında heterosiklik bileşikler bulunmaktadır [1].

Heterosiklik bileşiklere, önemli bir üyesi olarak pirazol bileşiği örnek olarak verilebilir. Pirazol beşli halkada iki heteroatom (N) içeren bir heterosiklik bileşiktir. Pirazol, aktif bir bileşik olmasından dolayı da birçok çalışmada karşımıza çıkmaktadır. Antipirin ve piramidon gibi bazı ilaçların çıkış maddesi, pirazol türevi olan pirazolonlardır [1].

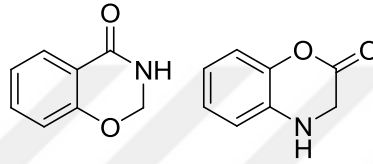
Heterosiklik bileşiklerin yaşam için gerekli olan birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaları bu tür bileşiklerin önemini arttırmış ve araştırmacıların, sentez konusunda çeşitli reaksiyonlar yapma yoluna götürmüştür. Yapılan çalışmalarda birçok heterosiklik bileşik sentezlenmiş ve bunların insan metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir [1].

Bugün çağımızın en önemli hastalıklarından olan kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunluğunu da yine heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Çalışmamızda bu bilgilerin ışığında yürütülmüştür.

1-LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

1.1. Benzoksazinler

Benzoksazinler, benzen halkasına eklenmiş bir oksazin halkasından oluşan heterosiklik bileşiklerdir. Benzoksazin türevi bileşikler, doğada bitkilerin çeşitli dokularında bulunurlar. Benzoksazin halka sistemini içeren ilk doğal bileşikler Virtanen ve Hietala tarafından çavdar bitkisinden izole edilmiştir [2]. Genel yapısı aşağıdaki şekilde gösterilmektedir.



Şekil 1.1. 1,3 ve 1,4-Benzoksazinlerin genel yapısı

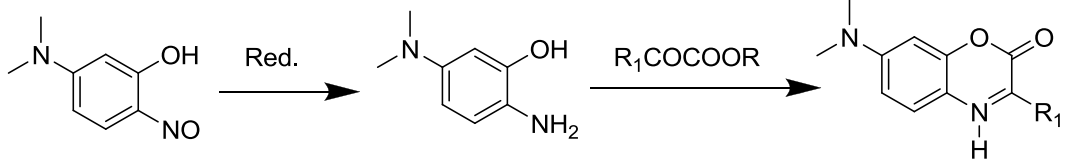
Çalışılan bitki izolatlarından elde edilen benzoksazin türevi bileşiklerin, bazı bakteri ve funguslara karşı bitkinin doğal olarak gösterdiği dirençten sorumlu olduğu görülmüştür [3]. Benzoksazin türevi bileşikler bitkilerde yaygın olarak bulunmalarına karşın, hem endüstriyel hem de farmasötik amaçlarla kullanımları nedeniyle her geçen gün yeni türevleri sentezlenmektedir. Benzoksazinler genel olarak fenol, formaldehit ve bir aminin Mannich benzeri bir kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenebilmektedir [3]. Endüstride bu bileşiklerin polimer yapıları; düşük su adsorbsiyonu, yüksek transisyon sıcaklığı, yüksek termal ve kimyasal dayanıklılık, sabit dielektirik sabiti gibi özellikleri nedeniyle özellikle kompozit materyallerde destek yapılar olarak tercih edilmesine rağmen, içerdikleri biyolojik olarak aktif halka sistemleri nedeniyle daha çok farmasötik amaçlı olarakta kullanılmaktadırlar. Benzoksazinler, önceleri bakteri ve funguslardaki toksik etkileri nedeniyle antibakteriyel ve antifungal ilaç olarak kullanılmışlardır [3].

1.1.1. Benzoksazinlerin Sentez Yöntemleri

1.1.1.1. 2-aminofenol veya 2-nitrofenolden Benzoksazin Sentezi

5-Dimetilamino-2-nitrozofenolün, katalitik hidrojenasyon yoluyla indirgenmesi ile sonucunda elde edilen 5-dimetilamino-2-aminofenol, α -keto asitler veya α -keto

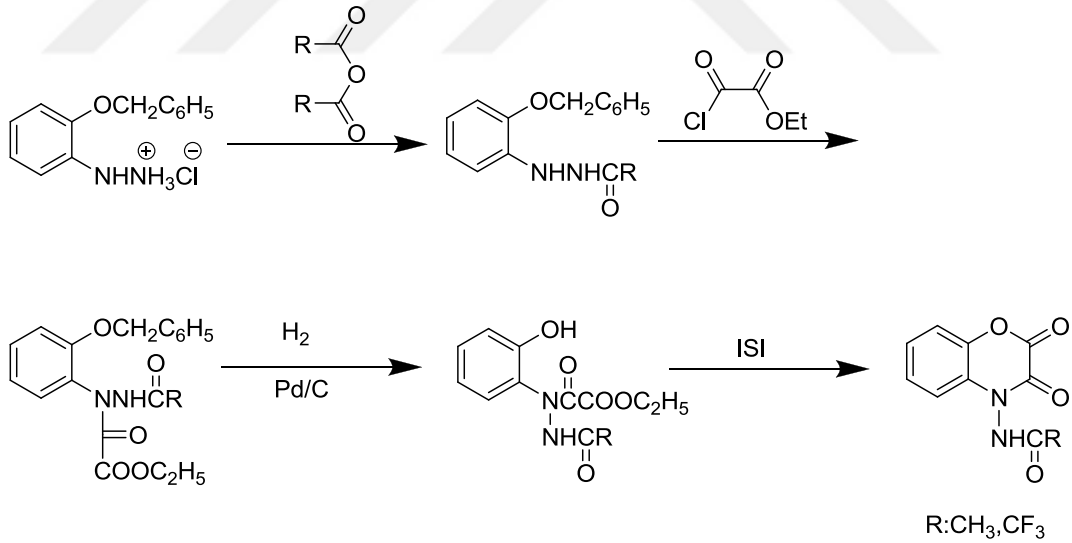
esterlerle kenetlenmesi sonucunda 1,4-benzoksazin-2-on bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.2) [4].



Şekil 1.2. Fenol türevleriyle 1,4-benzoksazin-2-on yapısı için genel reaksiyon denklemi

1.1.1.2. Hidrazin ve Anilinlerden Benzoksazin Sentezi

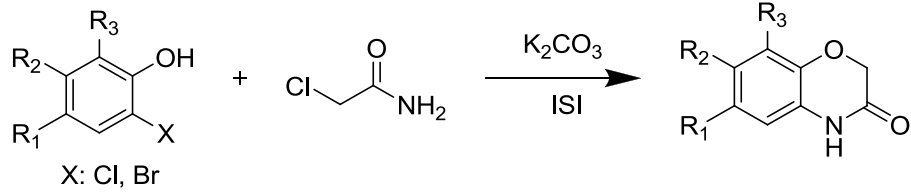
Smisman ve Corbett (1972) o-benziloksi fenilhidrazin hidroklorür'ün uçta bulunan (terminal) azotu açıldıktan sonra elde ettikleri 1-(o-benziloksifenil)-2-açilhidraziti, etil oksalil klorür ile reaksiyona sokarak, ulaştıkları yapının hidrojenasyonundan sonra ısıtarak halkanın kapanması ile 4-açilamido-1,4-benzoksazin-2,3-dion bileşiği elde edilmektedir (Şekil 1.3) [5].



Şekil 1.3. Açilamido-1,4-benzoksazin-2,3-dion yapısı için genel reaksiyon denklemi

1.1.1.3. 2-halofenol'den Benzoksazin Sentezi (Halkalaşma Reaksiyonu)

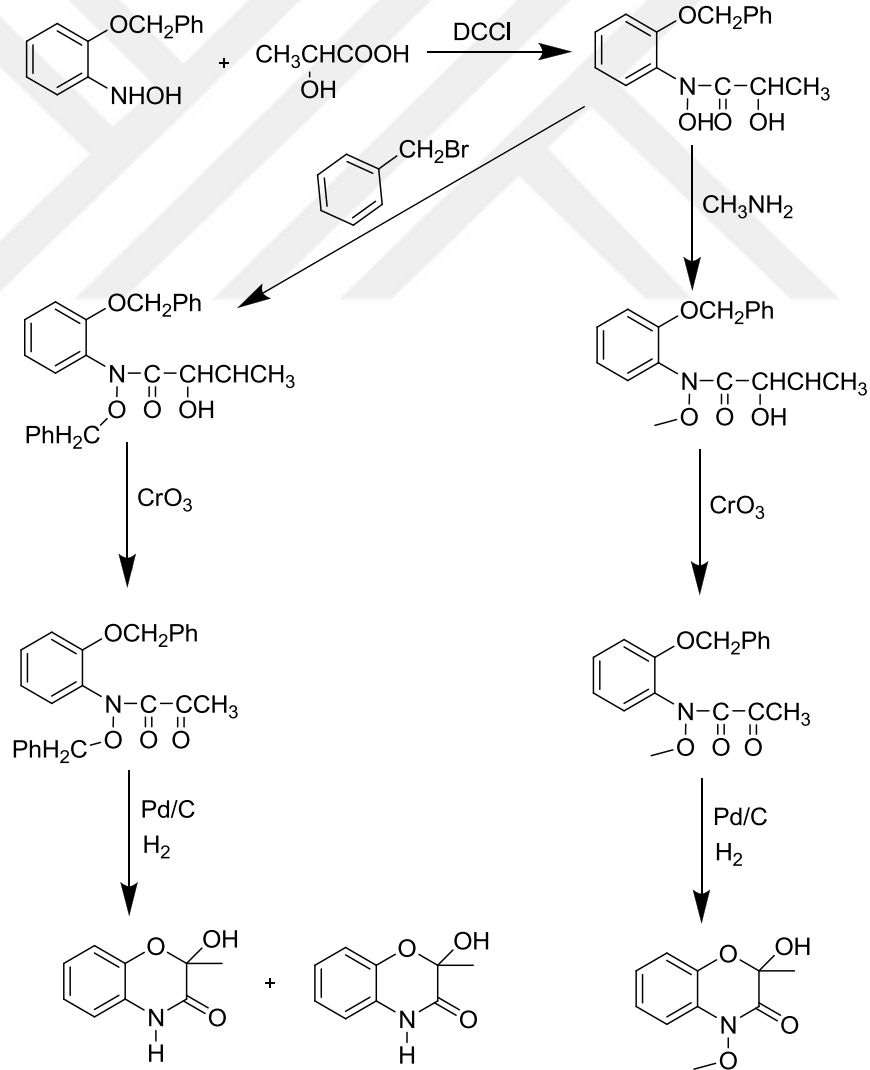
2-Halofenollerin etanol içinde, kloroasetamit ve potasyum karbonat varlığında kaynatılmasıyla 1,4-benzoksazin-3-(2H)-on yapısına ulaşılmıştır (Şekil 1.4) [6].



Şekil 1.4. 2-Halofenolden benzoksazin sentezi

1.1.1.4. *o*-(Benziloksi)fenilhidroksilamin'den Benzoksazin Sentezi

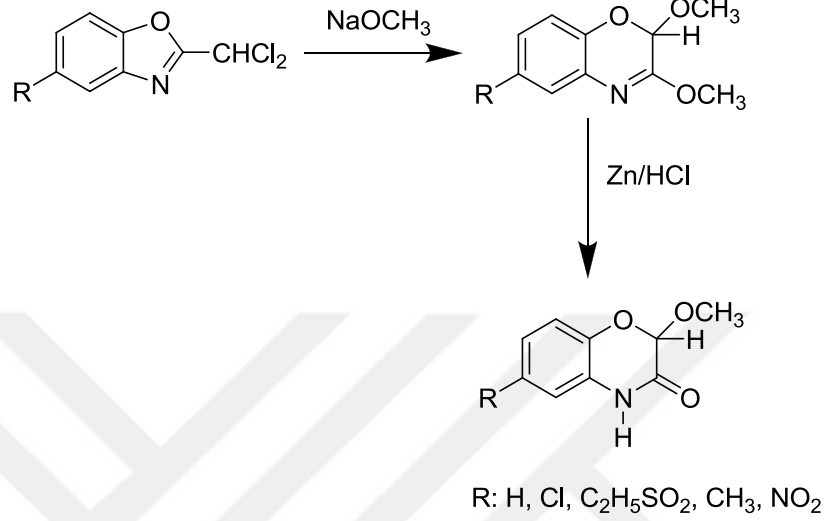
o-(Benziloksi)fenilhidroksilamin'den yola çıkarak 2-hidroksi-2-metil-1,4-benzoksazin-3-on ve 2-hidroksi-2-metil-4-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on türevlerinin elde edilebileceği ortaya koyulmaktadır (Şekil 1.5) [5].



Şekil 1.5. *o*-(Benziloksi)fenilhidroksilamin'den benzoksazin sentezi

1.1.1.5. Gaub ve Heitzerin Benzoksazin Sentezi

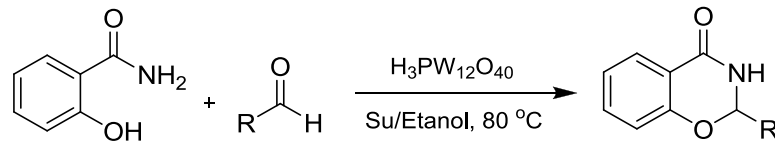
2-diklorometil benzoksazol bileşikleri sodyum metoksit ile etkileştirilmesiyle halka genişlemesi sonucu 1,4-benzoksazin türevi bileşikler elde edilmiştir (Şekil 1.6) [7].



Şekil 1.6. Gaub ve Heitzerin benzoksazin reaksiyonu

1.1.1.6. Amitlerden Benzoksazin Sentezi

2-Hidroksibenzamit ve aldehitlerden H₃PW₁₂O₄₀ katalizörlüğünde kaynatma işlemi sonrasında 1,3-benzoksazin-4-on yapısı elde edilmiştir [8].



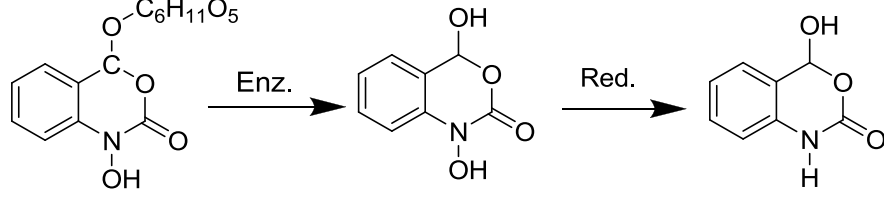
Şekil 1.7. 1,3-Benzoksazin-4-on yapısı için genel reaksiyon denklemi

1.1.1.7. Benzoksazinlerin Doğal Yollardan Sentezi

Bitkilerde doğal olarak bulunan hidroksamik asit, 1,3-benzoksazin-2-on yapısı taşımaktadır. Bazı araştırmacılar zaman zaman bu yapıları bitkilerden izole ederek doğal yolla elde ettiklerini bildirmişlerdir [4].

1960 yılında, çavdar fidelerinden bir glikozit izole edilmiş ve bu glikozitin enzimatik parçalanması sonucu benzoksazin yapısında bir aglikona dönüştürülmüştür (Şekil

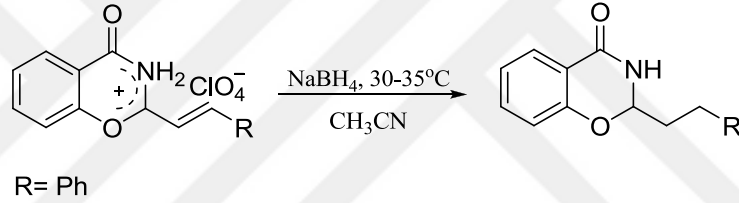
1.8). Elde edilen bu aglikonun çinko ve hidrokloriklasit ile indirgenmesi sonucunda 1,3-benzoksazin-2-(4*H*)-on bileşikleri elde edilmiştir [4].



Şekil 1.8. 1,3-Benzoksazin-2-(4*H*)-on yapısı için genel reaksiyon denklemi

1.1.1.8 Benzoksazinyum Bileşiğinin İndirgenmesiyle Benzoksazin Sentezi

Benzoksazinyum, asetonitril karışımı içersine sodyum borhidrür yavaş yavaş eklenmesiyle 2-fenetil-2*H*-benzo[*e*][1,3]oksazin-4(3*H*)-on elde edilmiştir [9].



Şekil 1.9. 2-Fenetil-2*H*-benzo[*e*][1,3]oksazin-4(3*H*)-on yapısı için genel reaksiyon denklemi

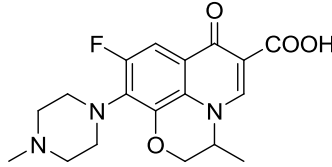
1.1.2. Benzoksazin Bileşiklerinin Kullanım Alanları

Çavdar bitkisinden izole edilen glikozitin enzimatik parçalanması sonucunda 1,4-benzoksazin-3-on halkası taşıyan DIBOA (2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on) bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra Gramineae familyasında yer alan buğday ve mısır bitkilerinde de aynı bisiklik halka sistemini içeren bileşiklere rastlanılmıştır. 1,4-benzoksazin-3-on yapısı taşıyan bu türevlerin buğday bitkisinde DIMBOA (2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on) ve mısır bitkisinde DIM₂BOA (2,4-dihidroksi-7,8-dimetoksi-1,4-benzoksazin-3-on) oldukları belirlenmiştir [4].

Bu bileşikler üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda, DIBOA ve DIMBOA bileşiklerinin insektisit etki gösterdikleri belirtilmiştir [3]. Ayrıca bu bileşiklerin tahıllara karşı yumuşak çürütücü olarak etki gösteren bazı

mikroorganizma türlerine karşı antibakteriyel ve/veya antifungal etki gösterdikleri de belirlenmiştir [4].

Daha sonraki yıllarda, yapısında 1,4-benzoksazin halka sistemi içeren ve antibakteriyel etkili bir ilaç olan ofloksasinin ortaya çıkışı ile araştırmacıların benzoksazin türevlerine olan ilgisi artmıştır (Şekil 1.10) [4].



Şekil 1.10. Ofloksasin bileşiğinin yapısı

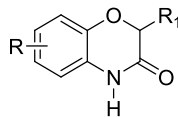
1,4-benzoksazin halka sistemi taşıyan çok az sayıda bileşiğin kemoterapötik aktivitesi çalışılmıştır. 1,4-benzoksazin halka sistemine sahip ofloksasin molekülü yapısında ilginç bir gözlem ile bu heterosiklik çekirdeğin klinik olarak kullanılan diğer antimikrobiyal ilaçlardan daha avantajlı bir yapı sunduğu saptanmış ve bu bileşiğin DNA giraz inhibitörü olduğu belirlenmiştir [10].

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada; 2,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiğin HIV enfeksiyonlarında rol oynayan dirençli varyetelerin içerdiği HIV reverse transkriptaz enzimini inhibe ettiği ve AIDS tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmektedir [10].

1.1.3. Biyolojik Çalışmalar

1.1.3.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler

1975 yılında bazı benzoksazinon yapılarının (Şekil 1.11) özellikle *Piricularia oryzae*, *Cochliobolus miyabeanus*, *Pellicularia sakakii*, *Xanthomonas oryzae* ve *Altemaria solani*'ye karşı antimikrobiyal etkileri oldukları saptanmıştır [11].

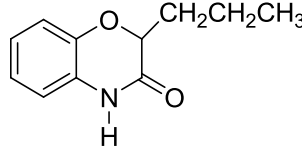


R: H, Alkil, Alkoksi, Halojen, NO₂

R₁: H, Alkil

Şekil 1.11. Benzoksazinon yapısı

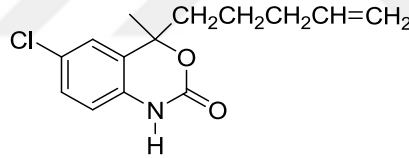
Aynı araştırmacılar, 2-propil-2*H*-1,4-benzoksazin-3(4*H*)-on (Şekil 1.12) bileşiğinin 500 ppm dozda pirinçteki *Piricularia oryzae* enfeksiyonunu tamamıyla önleyici etkisinin olduğunu saptamışlardır [11].



Şekil 1.12. 2-Propil-2*H*-1,4-benzoksazin-3(4*H*)-on enfeksiyona karşı aktiflik gösteren benzoksazin türevi bileşiğinin genel yapısı

1.1.3.2. Antiviral Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler

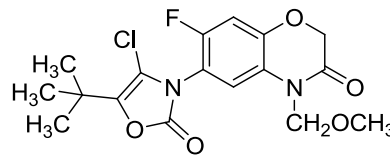
1,3-benzoksazin-2-on yapısındaki bir bileşiğın (Şekil 1.13), HIV enfeksiyonlarında rol oynayan dirençli varyasyonlar içerdđđi HIV reverse transkriptaz enziminin inhibisyonunu sağladđđı (IC50:29 nM/ağırlık) ve AIDS tedavisinde yararlı olabileceđđi belirtilmiştir[12].



Şekil 1.13. AIDS tedavisinde etkili olan 1,3-benzoksazin-2-on bileşiğinin genel yapısı

1.1.3.3. Herbisit Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler

Kazuo ve arkadaşları 1992 yılında sentezledikleri ve Şekil 1.14'de gösterilen ve 6. konumunda oksazolin-2-on halkası taşıyan 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiğın *Echinochloa crus-galli* ve *Scirpus juncooides*'in büyümesini % 91-100 oranında inhibe ettiđđini belirtmişlerdir [13].

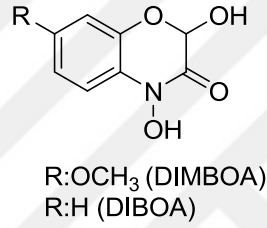


Şekil 1.14. Herbisit etkili benzoksazin bileşiğinin genel yapısı

1.1.3.4. İnektisit Etkili Benzoksazin Türevi Bileşikler

Mısır bitkisinin içerdiği glikozitin, glukozidaz enzimi ile parçalanması sonucu oluşan 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on (DIMBOA) bileşiğinin bir mısır zararlısı olan *Pyrausta nubilalis* larvası üzerine etkili olduğu belirtilmektedir [4].

Niemeyer ve ark. 1989 yılında, DIMBOA olarak tanımlanan 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on ile DIBOA olarak belirttikleri 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiklerin (Şekil 1.15), buğday fideleri aracılığıyla beslenen *Metopolophmm dirhodum* ve *Sitobion avenae* adlı yaprak bitlerine karşı inektisit etkilerini araştırmışlardır [14].



Şekil 1.15. İnektisit etkili benzoksazin türevi bileşiklerin yapısı

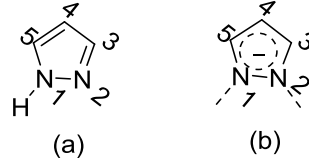
Hordeum türlerinin fidelerinde sekonder metabolit olarak bulunan 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on'un (DIBOA), fideler üzerindeki *Rhopalosiphum padi* yaprak bitine karşı etkili olduğu saptanmıştır [3].

Niemeyer ve ark. mısır kök kurdu olan *Diabrotica virgifera* larvalarının hidrosamik asitlere karşı tepkileri araştırılmıştır. Farklı hidrosamik asitler ile muamele edilen mısır köklerinde, mısır kök kurdu larva konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır, sonuçta benzoksazin yapısında yer aldığı hidrosamik asitlerin *Diabrotica.virgifera* larvalarının oluşumunu inhibe ettikleri bulgularla ispatlatmıştır [14].

1.2. Pirazol Bileşiği

Pirazol, birbirine komşu konumda bulunan iki azot atomu ve beş üyeli halka yapısı ile karakterize edilen, basit aromatik halkalı bileşikler sınıfına dahil bir bileşiktir [15]. Pirazol bileşiğinin erime noktası 70°C, kaynama noktası 188°C olan renksiz, kararlı bir bileşiktir. Bazlık özelliği zayıftır [16]. Pirazol çekirdeği termal olarak çok

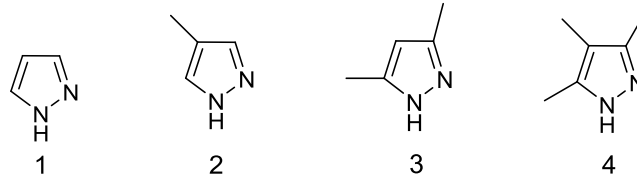
kararlıdır. Ligand olarak iki konumundaki azot atomu ile metallere bağlanabilirler. Pirazolün deprotonasyonu ile oluşan pirazolid iyonu ise iki azot atomu ile birlikte koordinasyona katılabilirler (Şekil 1.16).



Şekil 1.16. (a) Pirazol ve (b) Pirazolidin yapısı

Pirazoller heterohalkada π -elektronlarına sahiptir. N atomu, elektronegatifliğinden dolayı halka elektronlarını çeker, böylece C(3) ve C(5) kısmen elektropozitif olur ve nükleofilik katımlara uygun hale gelir [15]. Tüm 1,2-azoller, C(4) heteroatom pozitif yük taşır. C(3) ve C(5) atomlarının π -elektron yükleri hetero halkaya 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 süstitüsüyonu 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 [17]. Aril pirazoller, önemli biyolojik ve farmakolojik özellikleri olması nedeniyle çok yaygın olarak birçok bileşiğin çıkış maddesi olarak kullanılırlar. Bu etkilerinden dolayı ilaç etken maddesi olarak önemli özelliklerinin bulunması sebebiyle pirazol halkası yıllar boyunca detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Pirazol halka sistemi birçok farmasötik aktif bileşik için ortak bir merkez olmuştur. 1,3,5-trisüstitüe pirazoller kolesterol inhibitörleri olarak kullanılırlar. Geçmişte pirazol türevleri lokal anestezi ve yatıştırıcı ilaçlarında kullanılmaktaydı. Ancak son zamanlarda tümör ve kanser tedavisinde kullanılmalarıyla ilgili olarak yoğun çalışmalar devam etmektedir [18]. Ayrıca; sara nöbetlerine karşı [19], antidepresan [20], antienflamatuar [21], ateş düşürücü [22], mide salgılarını arttırıcı [23], eklem iltihaplarını önleyici [24], antibakteriyal [25], bitki öldürücü [26], mantar öldürücü [27], pestisit [28], boyar madde [29], güneşten koruyucu madde [30] ve analitik ayıraç [31] olarak çok çeşitli kullanım alanlarına sahiptir. Şimdiye kadar farklı pirazol bileşiklerinin kimyasal yapıları ile ilgili olarak

literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır. Literatürde sentezlenmiş bazı pirazol bileşiklerinin yapısal özellikleri ile ilgili bilgiler Tablo 1.1’de verilmiştir. Bu çalışmada literatürde daha önce sentezlenmiş olan tmp(trimetil pirazol) bileşiğinin tek kristali elde edilerek X-ışınları yapısı 100 K’de tayin edilmiştir.

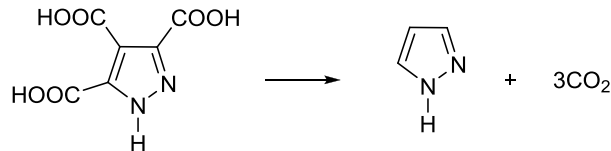


Şekil 1.17. Bazı pirazol bileşiklerinin moleküler yapılar

Tablo 1.1. Bazı pirazol bileşiklerinin yapısal özellikleri.

Pirazol Bileşiği	E.N (°C)	Referans (X-ışınları/E.N)
Pirazol (1)	69-70	[32-35]
4-metilpirazol (2)	15.8-18.5 (Sıvı)	[33, 35]
3,5-dimetilpirazol (3)	107	[36],[33],[34]
3,4,5-trimetilpirazol (4)	137-138-140	[33],[37],[33],[35]

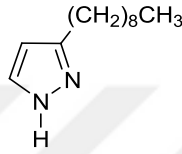
Daha sonraki yıllarda pirazol-3,4,5-trikarboksilikasit’in dekarboksillenmesinden pirazol hazırlanmıştır (Şekil 1.18) [18].



Şekil 1.18. Karboksilik asitin dekarboksillenmesinden pirazolün oluşumu

Pirazol türevleri hakkında edinilen temel bilginin pek çoğu; pirazolün aromatik özelliğiyle, benzen türevlerinin aromatik özelliklerinin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Yakın zamanlara kadar pirazol halkasının doğada mevcut olmadığına inanılmıştır. 1954 yılında Japonlar tarafından ilk doğal pirazol türevi (3-nonil pirazol) “*Houttuynia Cordata* (Tropikal Asya’da “*piperaceae*” ailesine ait bir bitki)’dan izole edilip, antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir [36,37].



Şekil 1.19. 3-Nonilpirazol bileşiğinin açık yapısı

1.2.1. Pirazol Bileşiğinin Yapısal Özellikleri

Pirazol π elektronlarına sahip bir heterosiklik bileşiktir. Bağ uzunlukları ve bağ açıları mikrodalga spektrumu yardımı ile ölçülmüştür. Yapı formülüyle de uyumlu olarak 3. ve 4. atomlar arasındaki bağ en uzundur.

Pirazol molekülünün iyonizasyon enerjisi 9,15 eV ve benzen içerisindeki dipol momentini 1,92 D olarak ölçülmektedir. Bu değer konsantrasyona bağlı olmasının sebebi yüksek konsantrasyonlarda halkalı yapılar oluşur [16].

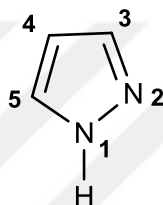


Şekil 1.20. Pirazol bileşiğinin yapısı

Pirazolün bağ açıları ve uzunlukları Tablo 1.2’de gösterilmiştir:

Tablo 1.2. Pirazol bileşiminin bağ açıları ve uzunlukları

Bağ Uzunluğu (Å°)	Bağ Açısı (°)
N ₁ -N ₂ = 1.349	C ₅ -N ₁ -N ₂ = 113,1
N ₂ -C ₃ = 1.331	N ₁ -N ₂ -C ₃ = 104,1
C ₃ -C ₄ = 1.416	N ₂ -C ₃ -C ₄ = 111,9
C ₄ -C ₅ = 1.373	C ₃ -C ₄ -C ₅ = 104,5
C ₅ -N ₁ = 1.359	C ₄ -C ₅ -N ₁ = 104,1
N ₁ -H = 0.998	



Şekil 1.21. Pirazol bileşimindeki atomların numaralandırma biçimi

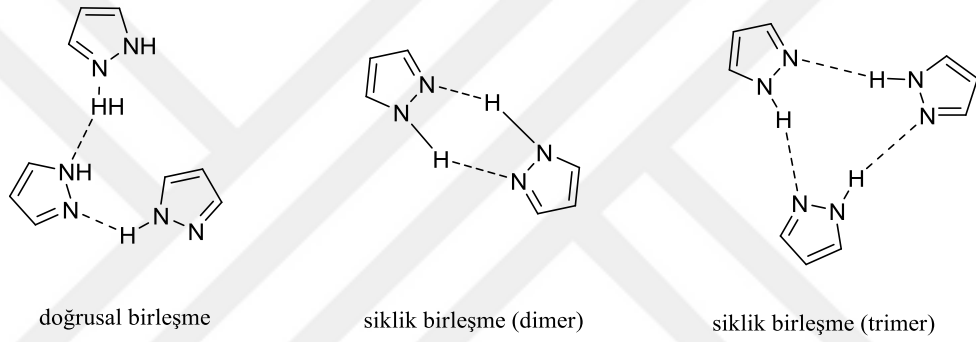
Pirazol bileşiğine ait spektral UV ve NMR verileri Tablo 1.3' de gösterilmiştir [15].

Tablo 1.3. Pirazol bileşiğine ait spektral UV ve NMR verileri

UV(etanol)	¹ H-NMR (CCl ₄)	¹³ C-NMR (CH ₂ Cl ₂)
λ(nm)(ε)	δ (ppm)	δ (ppm)
201(3,53) π → π*	H-1: 12,64 H-3: 7,61 H-4: 6,31 H-5: 7,61	C-3: 134,6 C-4: 105,8 C-5: 134,6

1.2.1.1. Hidrojen Bağları

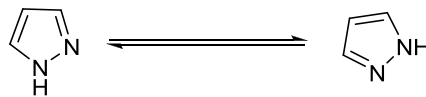
Bileşikler arasındaki kaynama noktaları farkı, hidrojen bağı temelinden kaynaklanır. Örneğin piridinde hidrojen bağı yoktur, pirolda ise çok küçük derecede vardır. 1-metilpirazol ve 1-metilimidazol ana bileşiklerinden çok daha düşük kaynama noktasına sahiptir; bu da 1-pozisyonundaki hidrojen atomunun önemini gösterir. Pirazol 69-70 °C erime noktasına sahip olan renksiz bir katıdır. Pirazolün kaynama noktası (186-188 °C) *N*-alkil türevlerinde daha yüksektir (*N*-metilpirazol k.n.=127 °C). Bununla birlikte karbonda alkil grubun varlığı kaynama noktasını yükseltir. Pirazoldeki moleküller arası etkileşim halkalı ya da doğrusal olabilir [38].



Şekil 1.22. Pirazoldeki moleküller arası etkileşim

1.2.1.2. Tautomerizm

Pirazol, yapısında bulunan iki azot atomu arasındaki proton hareketi nedeniyle iki tautomerik yapı gösterir. Simetri nedeniyle iki yapı birbirinin aynısıdır. Bu iki azot atomunun ayırt edilmesi oldukça imkansızdır [39].



Şekil 1.23. Pirazol bileşiklerinde gözlenen tautomerizm

1.2.1.3. Asitliği

N-süstitüe olmayan pirazoller N-H asitliği gösterirler. Örneğin; bu değer pirazolde; pKa=14.21 (proton kaybı için) sahip olan oldukça zayıf asitlerdir. Bununla birlikte, elektron çekici grupların varlığı göreceli olarak asitliği artırır [38].

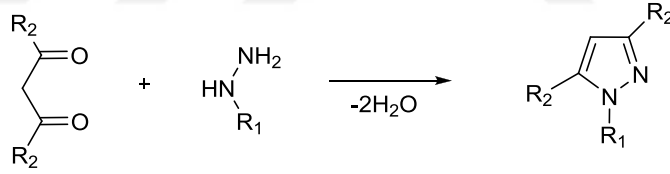
1.2.1.4. Bazlığı

Pirazol, imidazolden daha zayıf bir bazdır. ($pK_a=2.52$) Pirol-tipi azotun rezonans etkisi, azotta elektron yoğunluğunu artırır ve elektrofilik maddelerle reaksiyonu kolaylaştırır. Fakat, 2 pozisyonundaki komşu azotun indüktif etkisi, ortaklanmamış elektronların protonlanma için elde edilebilirliğini azaltır. Pirazolde indüktif etki rezonans etkinin üstüne baskındır ve bu pirazolün, imidazolden daha az bazik olmasının nedenidir [38].

1.2.2. Pirazol Bileşiğinin Sentezi

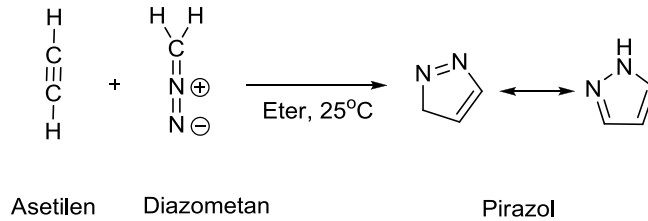
Pirazol ve türevlerinin en fazla kullanılan sentez yolu; bir asidin varlığında hidrazin ya da mono süstitüe hidrazin ile β -diketon arasında gerçekleşen reaksiyonudur. Pirazollerin çeşitli sentez metotları vardır. Bunların özellikle ikisi çok yönlü ve geniş uygulama alanına sahiptir.

Hidrazin, alkil veya aril hidrazinler, 1,3-dikarbonil bileşikleri ile siklokondenzasyona uğrayarak pirazol türevlerini verirler [16].



Şekil 1.24. Pirazol sentezi-I

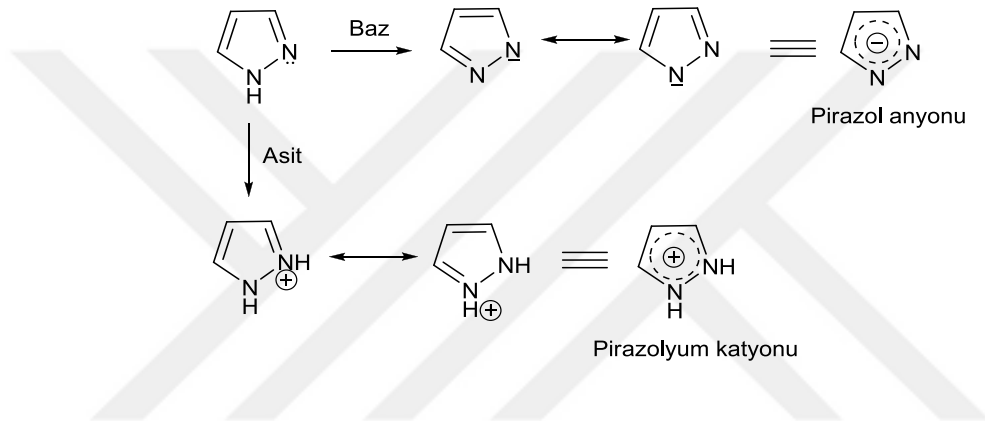
Eterli diazometan çözeltisinden oda sıcaklığında asetilen geçirilirse pirazol meydana gelir [1].



Şekil 1.25. Pirazol sentezi- II

1.2.3. Pirazol Bileşiminin Reaksiyonları

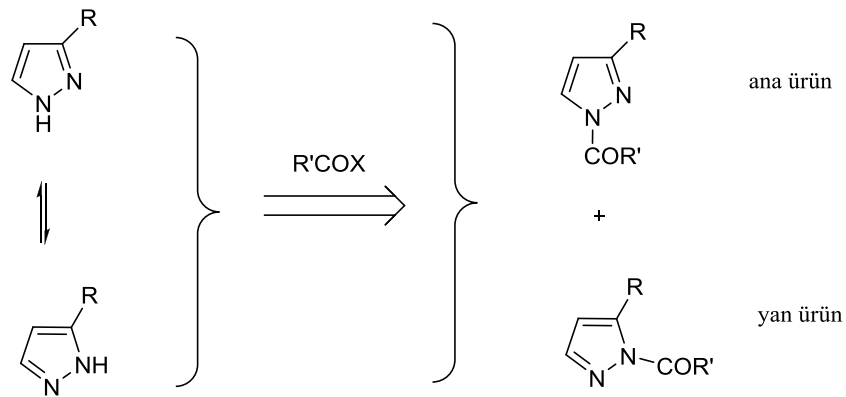
Azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti halkadaki mezomeriye katıldığından aromatik karakter gösterir. Bu sebeple halka elektrofilik süstitüsyona uğrayarak kolayca nitro, sülfon ve halo türevlerini vermektedir. Pirazol halkası, dördüncü konumdan arilazo grubu ile de süstitüe olabilir. Nükleofilik saldırı ise C-3 veya C-5 konumundan olur. Fakat güçlü nükleofillerin protona saldırması halkayı açar. Pirazolde proton transferiyle, pirazolyum katyonu ve pirazol anyonu olmak üzere iki tür iyon meydana gelir [38].



Şekil 1.26. Pirazol anyonu ve pirazolyum katyonu eldesi

1.2.3.1. Azota elektrofilik Saldırı

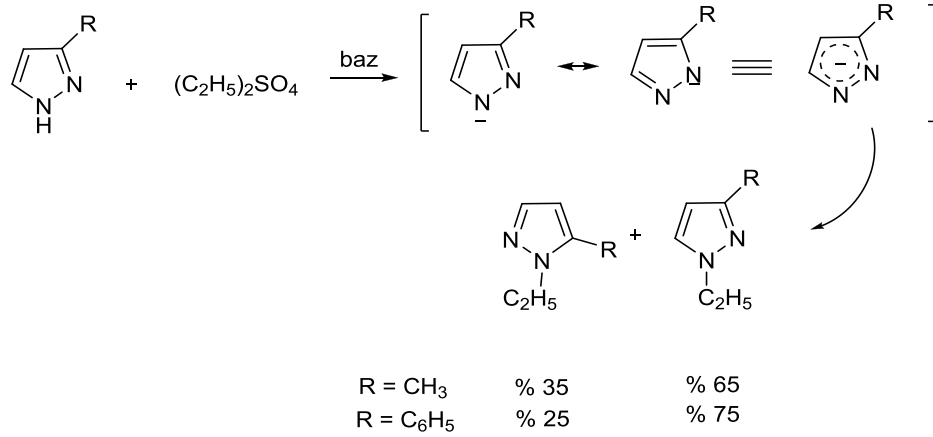
1.2.3.1.1. N-Açılasyon Reaksiyonu



Şekil 1.27. N-Açılasyon reaksiyonu

Serbest halde N-H grubu bulunduran pirazol bileşiği asetik anhidrit veya asetil klorür ile muamele edildiği zaman açılasyona uğrar [38].

1.2.3.1.2. N-Alkilasyon Reaksiyonu

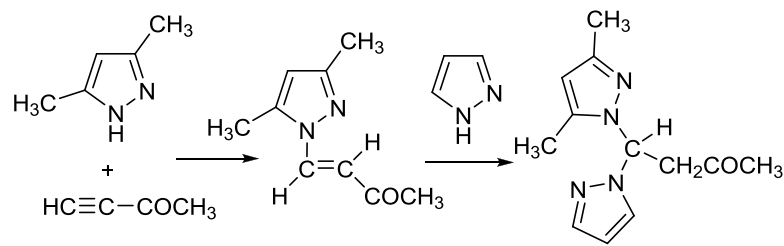


Şekil 1.28. N-Alkilasyon reaksiyonu

Serbest halde bulunan –NH pirazoller, etil iyodür ya da dietil sülfatlarla kolaylıkla alkillenerek N-alkilpirazoller verir. Asimetrik olan pirazollerde ise alkil grubunun katılma konumu alkilleme reaktifine ve deneysel koşullara bağlıdır [38].

1.2.3.1.3. Konjuge Katılma Reaksiyonu (Michael katılması)

N-süstitüe pirazoller, aktif alkinler ve alkenlerle Michael katılması verirler. Bununla beraber, aktive edilmiş alkinlerle iki katılma meydana gelir. Eğer reaktif yeterli değilse reaksiyon sonunda alken ara ürünü elde edilir [38].



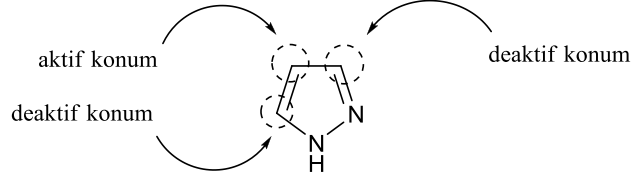
Şekil 1.29. Pirazol bileşiklerinin konjuge katılma reaksiyonları

1.2.3.2. Karbona Elektrofilik Saldırı

1.2.3.2.1. Reaktivite ve Yönlendirme

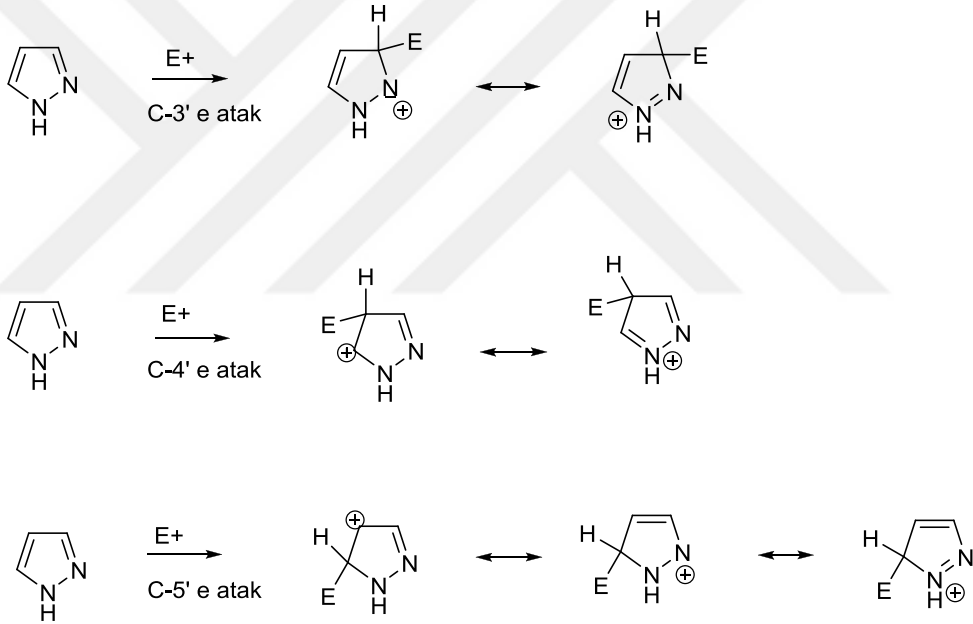
Pirazolün reaktivitesi, benzenin reaktivitesine benzer ve elektrofillerle kolaylıkla reaksiyon verir. Pirazolyum katyonu, elektrofillelere karşı deaktifdir. Buna karşı pirazol anyonu, hemen hemen fenoller kadar tepkime verirler.

Pirazollerdeki elektrofilik substitüsyon, Şekil 1.30'da2 gösterildiği gibi 4-konumundan gerçekleşir.



Şekil 1.30. Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-I

Pirazolün 4-konumuna yapılan bu saldırıyı tercih etmesinin asıl sebebi; 3-, 4- ve 5-konumlarına yapılan saldırılarda oluşan ara ürünlerle Şekil 1.31'de kanıtlanmaktadır.

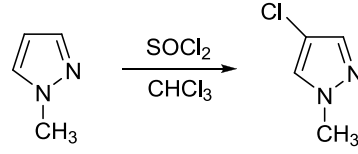


Şekil 1.31. Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-II

Elektrofilin saldırısı görüldüğü üzere seçimli olarak C-4 konumundan gerçekleşir [38].

1.2.3.2.2. Halojenlenme Reaksiyonu

Pirazollerin halojenlenmesi, genellikle C-4 konumundan gerçekleşir. Pirazoller; asetik asit ve kloroform içerisinde klorlama ajanları (Cl₂ veya SOCl₂) ile klorlanabilirler [40].



Şekil 1.32. Halojenlenme reaksiyonu

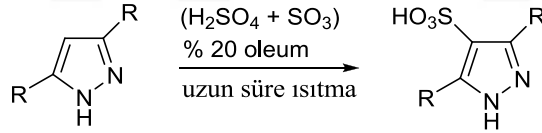
1.2.3.2.3. Nitrolama Reaksiyonu

Pirazollerin, derişik nitrik asit ve sülfürik asit ortamında nitrolanması C-4 konumundan gerçekleşir [38].



Şekil 1.33. Nitrolama reaksiyonu

1.2.3.2.4. Sülfolanma Reaksiyonu

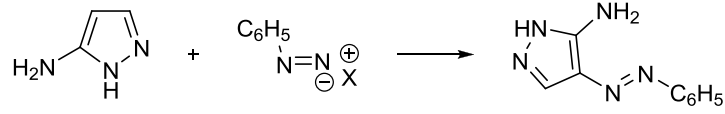


Şekil 1.34. Sülfolanma reaksiyonu

Pirazollerin sülfonasyon reaksiyonları için reaksiyon şartlarının kuvvetli olması önemli bir etkidir. Bu şartlar sağlandığında sülfonik asit grubu 4-konumuna bağlanır [38].

1.2.3.2.5. Diazo Kenetlenmesi

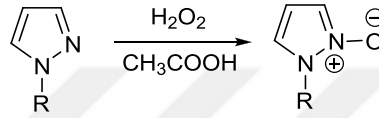
Pirazoller, genel olarak diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu vermezler. Fakat, pirazol halkasının 3- veya 5- konumunda aktive edici bir grup var ise, diazo kenetlenmesi 4-konumunda kolayca gerçekleşir [38].



Şekil 1.35. Diazo kenetlenmesi

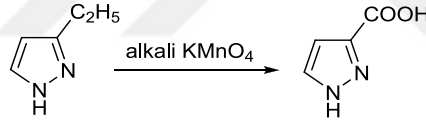
1.2.3.3. Yükseltgenme Reaksiyonu

Pirazol halkası yükseltgenmeye karşı dayanıklıdır, fakat peroksitlerle pirazol 2-oksit haline dönüşebilirler.



Şekil 1.36. Yükseltgenme reaksiyonu-I

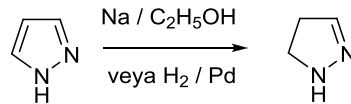
Alkil sübstitüe pirazollerin, bazik KMnO_4 ile yükseltgenmeleri, alkil zincirinin karboksilik asit grubuna dönüşmesine neden olur [38].



Şekil 1.37. Yükseltgenme reaksiyonu-II

1.2.3.4. İndirgenme Reaksiyonu

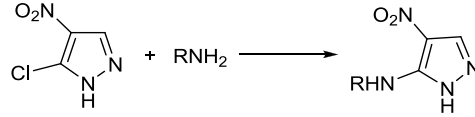
Pirazollerin; sodyum ve alkolle ya da palladyum katalizörlüğünde katalitik hidrojenlenme ile indirgenmesiyle 2-pirazolinler meydana gelir [38].



Şekil 1.38. İndirgenme reaksiyonu

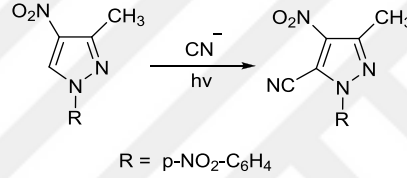
1.2.3.5. Karbona Nükleofilik Saldırı

Halopirazoller, nükleofilik reaksiyonlara karşı aktif değildirler. Fakat halojen atomuna alfa konumundan elektron çekici süstitüent katılması durumunda nükleofilik süstitüsyona karşı aktif hale gelirler.



Şekil 1.39. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-I

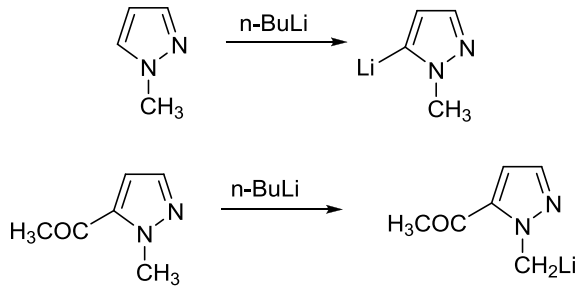
4-konumu dolu olması halinde nükleofil 5-konumuna yerleşir [38].



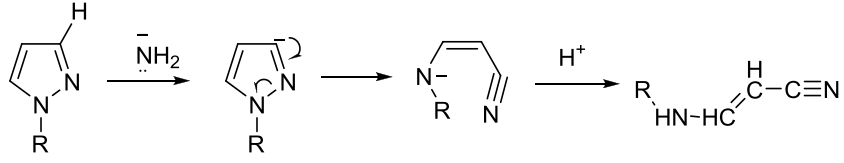
Şekil 1.40. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-II

1.2.3.6. Hidrojene Nükleofilik Saldırı

N-süstitüe pirazoller, *n*-bütililyum ile muamele edildikten sonra 5-konumuna lityum bağlanır. 5-konumu dolu olması durumunda ise, bağlanma *N*-alkil grubunda gerçekleşir [38].



Şekil 1.41. Bütil lityum ile reaksiyonu



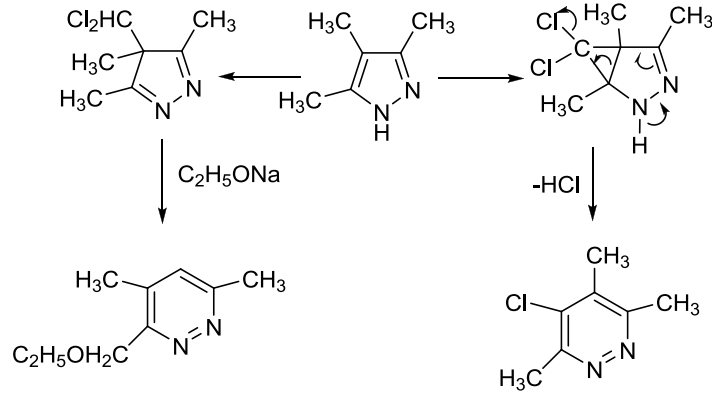
Şekil 1.42. Nükleofilik saldırı ile halka açılması

3-konumunda süstitüe olmayan pirazol halkasının C-3 konumundan, NaNH_2 gibi güçlü bazlarla deprotonlanması yoluyla halka açılır [38].

1.2.3.7. Elektron Eksikliği olan Türlerle Reaksiyonu

Pirazollerin nötr ortamda diklorokarbonlarla reaksiyonları, halka genişlemesi sonucunda 5-kloropiridazinleri verir.

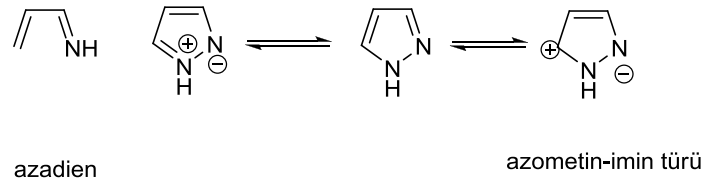
Bununla beraber, bazik ortamdaki reaksiyon, diklorokarbonun 4-konumuna saldırması ve 4-diklorometilpirazollerin oluşması ile gerçekleşir, bu bileşimde sodyum etoksit ile reaksiyonu sonucu halka genişleyerek 6-etoksimetilpiridazinleri verir [38].



Şekil 1.43. Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu

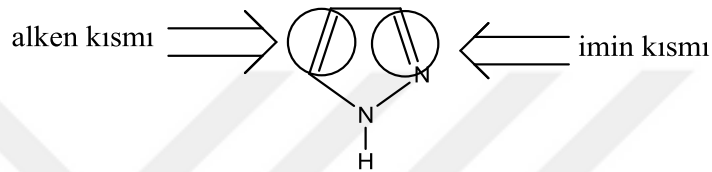
1.2.3.8. Siklokatılma Reaksiyonları

Pirazollerin, teorik olarak azadienler veya azometin iminlerin 1,3-dipollerine benzer reaksiyon vermeleri beklenir.



Şekil 1.44. Siklokatılma reaksiyonları

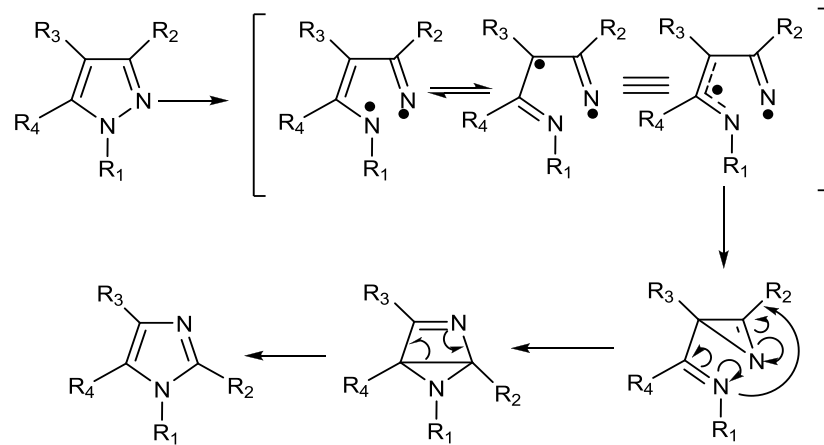
Buna ek olarak, pirazoller bir alken ya da imin gibi düşünüldüğünde, dienler ya da 1,3-dipollerle siklokatılma reaksiyonuna uğrarlar [38].



Şekil 1.45. Pirazol bileşiğinin alken ve imin kısmı

1.2.3.9. Fotokimyasal Dönüşüm

Pirazoldeki N-2 ve C-3 konumları ile imidazoldeki C-2 ve N-3 konumlarının yer değiştirmesi sonucunda pirazoller fotokimyasal olarak imidazollere dönüşebilirler. Fotokimyasal reaksiyon, en zayıf N-N bağının yarılması akabinde, diradikal azirin vererek halkalaşma ve imidazol oluşumu şeklinde gerçekleşir [38].



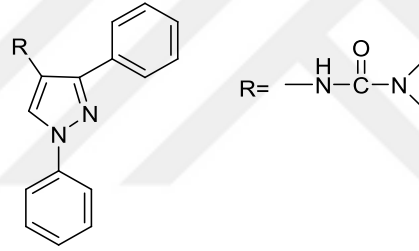
Şekil 1.46. Pirazol bileşiğinde fotokimyasal dönüşüm

1.2.4. Pirazol Bileşiklerinin Kullanım Alanları

Pirazol halkası eczacılık, ziraat kimyası ve boya sanayi gibi alanlarda kullanılır. Pirazoller, antihiperglisemik(kan glukoz seviyesinin yükselmesi) ve uyku verici özellikler taşırlar. Bazı azo pirazol türevleri ise boyar madde sentezinde kullanılmaktadır. Metamizol sodyum ve propifenazon, pirazol türevi analjeziklerdir. Metamizol sodyum analjezik etkisini periferik antienflamatuar etkisinden çok, merkezi etkisiyle yaptığı sanılmaktadır. Pirazol türevleri, duyarlı kişilerde kemik iliği depresyonu yapabilir.

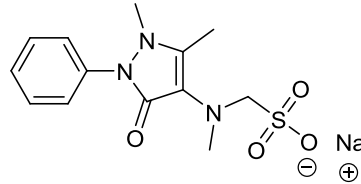
Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri aşağıda verilmiştir;

Tıp alanında yaygın olarak kullanılan difenamizol bileşiğinin en önemli endikasyonları; ağrı kesici ve iltihap giderici olmasıdır [38].



Şekil 1.47. Difenamizol bileşiğinin açık yapısı

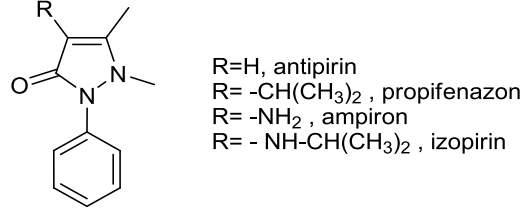
Metamizol ya da herkesin bildiği adıyla Novalgin, sık kullanılan ve reçetesiz satılabilen, ağrı kesici ve ateş düşürücü bir ilaçtır [41].



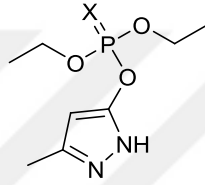
Şekil 1.48. Metamizol bileşiğinin açık yapısı

3-pirazolin-5-on bileşiği ve *o,o*-Dietil-*o*-(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyonat bileşiği ziraat endüstrisinde çok sık kullanılan bir bileşiktir. Özellikle zararlı organizmaları engellemek, kontrol altına almak ya da zararlarını azaltmak için

kullanılırlar. Bu bileşiklerin analjezik(ağrı kesici), antipiretik(ateş düşürücü), antienflamatuar(iltihap önleyici) etkileri de vardır [41].

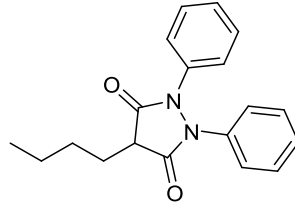


Şekil 1.49. 3-Pirazolin-5-on bileşiğinin açık yapısı



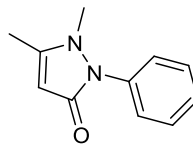
Şekil 1.50. *O,O*-Dietil-*o*-(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyonat (X- O ve S) bileşiğinin açık yapısı

Fenilbütazon iltihaplanmaya karşı analjezik etkisi olan kimyasal bir ilaçtır. Romatizma ve damla rahatsızlıklarından başka, lumbago ya da siyatik gibi ağrılı belirtilerin tedavisinde kullanılır.



Şekil 1.51. Fenilbütazon bileşiğinin açık yapısı

Fenazon (Antipirin), bir analjeziktir. 1883'te Knorr tarafından keşfedilmiş ve kuvvetli bir antipiretik tesiri olduğu anlaşılmıştır [42].



Şekil 1.52. Fenazon bileşiğinin açık yapısı

2. MATERYAL VE METOT

2.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

DeneYlerimizde kullanılan reaktifler ve çözücüler, Merck, Fluka ve Sigma Aldrich firmalarından alınmıştır ve analitik saflıktadırlar. Çözücü ve reaktifler saflaştırma işlemleri yapılmadan kullanılmıştır.

2.2. DeneYlerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

DeneYler sırasında kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

- Electrothermal 9200 marka erime noktası cihazı,
- LECO-932 CHNS-O Elementel analiz cihazı,
- Perkin Elmer Spectrum Two Model Ftır spektrometresi (ATR),
- Bruker Ultra Shield 300 MHz NMR ve 400 MHz cihazı,
- Isıtıcılı manyetik karıştırıcı,
- Heidolph marka döner buharlaştırıcı,
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Lambası (254/366 nm),
- DC Alufolien Kiesegel 60 F 254 Merck TLC levhaları,
- Nüve marka FN-500 model etüv (300oC),
- Bruker smart apex ccd diffractometer (X-Ray).

2.3. DeneYlerde Kullanılan Metotlar

Bilindiği gibi kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Yaptığımız çalışmada sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin tamamı, gerek sentezlenen bileşik gerekse reaksiyon yönünden yeni olduklarından, bunlar için gerekli sentez yöntemleri çeşitli denemeler sonucunda ortaya çıkarılmış ve reaksiyon için en uygun şartlar bulunmaya çalışılmıştır. Bunun için organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre reaksiyonların bazıları çözücü ortamında kurutma başlığı takılı geri soğutucu sonucu elde edildi. Reaksiyonların gidişatı ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) kontrol edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; elementel analiz, IR, NMR, X-Ray tekniklerinden faydalanılmıştır.

Elementel ve IR analizleri, Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, NMR analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde ve Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü NMR laboratuvarında, X-Ray Analizleri Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır.



3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Giriş

Bu çalışmada lakton halkası ihtiva etmesinden dolayı oldukça aktif bir bileşik olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion (**1**) sentezlenmiştir. **1**'in fenil hidrazin ile reaksiyonu sonucunda 4-benzoil-1,5-difenil-3-pirazolkarboksilik asit (**1a**) sentezlenmiştir. **1a** bileşiğinin tiyoniklorür ile reaksiyonu sonucunda 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür (**3a**) bileşiği elde edilmiştir [43,44]. Literatürden yararlanarak 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-dihidro-2,3-furandion (**2**) bileşiği sentezlenmiştir. **2**'nin fenil hidrazin ile etkileşimiyle elde edilen 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit (**2a**) ve bu bileşiğin tiyoniklorür ile reaksiyonu etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat (**3b**) bileşiğinin sentezlenmesi ile çalışmalarımız için gerekli substrat sentezleri son bulmuştur. Elde edilen **3a** ve **3b** bileşiklerinin piridin varlığında antranilik asit türevleri ile reaksiyonları araştırılmıştır.

Bu araştırma sonucunda benzoksazin türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, ¹³C-NMR, ¹H-NMR, X-Ray teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

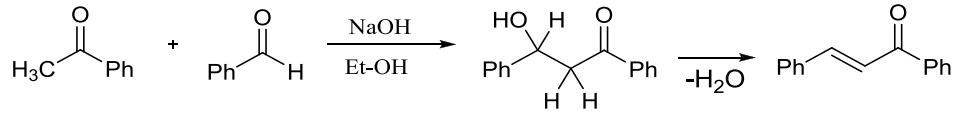
3.2. 1 Bileşiğinin Sentez Basamakları

Reaksiyonlarda başlangıç maddesi olarak kullanılan furan-2,3-dion bileşiklerinin (**1**) bileşiğinin sentez prosedürü aşağıdaki gibidir [45,46].

3.2.1. Benzalasetofenon Sentezi

2 Litrelik üç boyunlu balona 44 g NaOH konuldu ve daha sonra üzerine 400 mL su + 280 mL etil alkol karışımı ilave edildi. Bir manyetik karıştırıcı yardımıyla buz üzerinde karıştırılarak süzüldü. Damlatma hunisine alınan 102 mL distile asetofenon damla damla ilave edildi. Bu işlem bittikten sonra, 92 mL distile benzaldehit üç boyunlu balon içerisine konuldu. 5-6 saat tuz-buz karışımında karıştırıldı. Sıcaklık -10°C civarına getirildi. Bu sırada verimin artması ve kristal oluşumunun daha kolay olması için reaksiyon ortamına 20 mL etil alkol ilave konuldu. Çöken katı madde buzdolabında bir gece bekletildi. Su trompu yardımıyla vakumda süzme işlemi

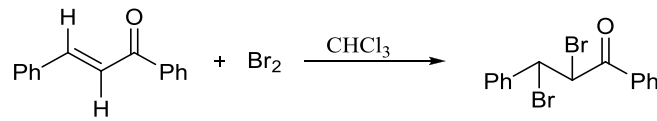
yapıldıktan sonra (200 mL su + 140 mL etil alkol) karışımı ile yıkandı. Uzun süre yıkanan madde bir beher içerisine alınıp, vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde iki gece bekletilerek kuruma işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen ürün sarı renkli kristaller halinde olup, E.N.: 58-59°C'dir.



Şekil 3.1. Benzalasetofenon sentezi

3.2.2. Benzalasetofenondibromür Sentezi

Tartılan 110 g benzalasetofenon, üç boyunlu balon içerisinde 200 mL n-hekzan'da tuz-buz varlığında süzme işlemi yapıldı ve eşdeğer miktarda brom (27,2 mL) damlatma hunisi yardımıyla buzlu ortamda yavaş yavaş damlatıldı. Brom buharlarının bir lastik boru vastasıyla çeker ocaktan vakumlanması gerekmektedir. Bromlama işlemi, bromun renginin kaybolmadığı ilk ana kadar devam ettirilmektedir. Karıştırma işlemine brom ilavesinin bitmesiyle birlikte 1 saat daha devam edildi. Vakumlanarak süzildikten sonra, fazla brom'un uzaklaştırılması için sıcak etil alkol ile uzun süre yıkanır. Beher içerisine alınan benzalasetofenon dibromür vakum desikatöründe kurutuldu.

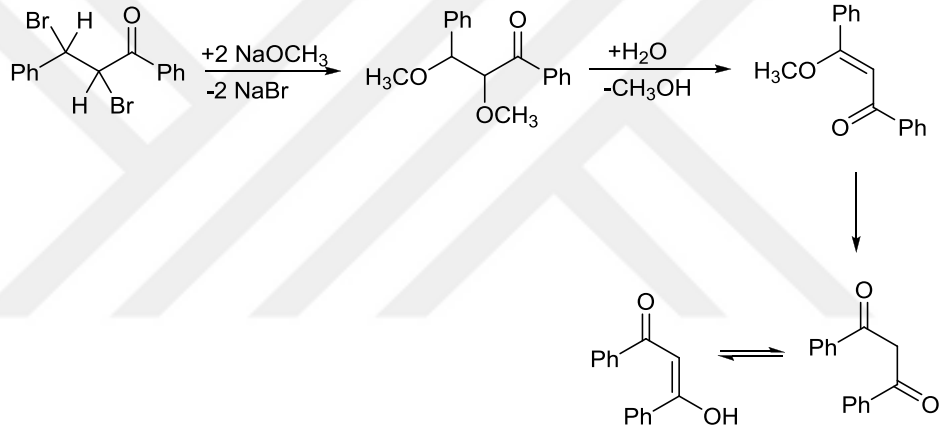


Şekil 3.2. Benzalasetofenondibromür sentezi

3.2.3. Dibenzoilmetan Sentezi

45 g benzalasetofenondibromür üç boyunlu balona konuldu ve üzerine 50 mL metil alkol ilave edilerek çözme işlemi gerçekleştirildi. Üzerinde CaCl₂ kurutma başlığı bulunan geri soğutucu takılı, şilifli 250 mL'lik 60 mL mutlak metanol içerisine konuldu, sonra ise küçük parçalar halinde metalik sodyum ilave edildi. 6 g metalik sodyum ilave edildikten sonra oluşmakta olan NaOCH₃ damlatma hunisine alındı ve üç boyunlu balona monte edildi. Balonun diğer boynu kapatıldı. Damlatma

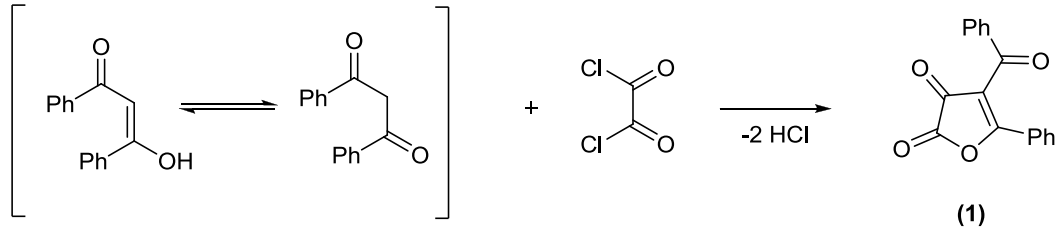
hünesindeki sodyum metilat (NaOCH₃) yavaş yavaş balona ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 60°C civarında olmasına dikkat edildi. Reaksiyona aynı sıcaklıkta 1 saat daha devam edildi. Süre tamamlandığında ısıtma ve karıştırma işlemine son verildikten sonra soğuması için beklenildi. Soğukta 12 mL derişik HCl ilave edildi (pH=1 olmalıdır). Daha sonra 4 mL daha HCl ilave edilerek sıcakta 5 dakika daha karıştırılmasından sonra madde olduğu gibi buzdolabında 1 saat bekletildi. Çöken ürün vakum yardımıya süzöldükten sonra %50'lik 60 mL soğuk metanol, daha sonra da su ile yıkandı. Metanol'de kristallendirildi. Süzölen kristal ürün desikatörde kurutulur. **1**'in sentezinde oldukça kuru dibenzoilmetan ile çalışılmasına özen gösterildi. Bu maddenin E.N.: 77-78°C'saptandı.



Şekil 3.3. Dibenzoilmetan sentezi

3.2.4. 1 Bileşğinin Sentezi

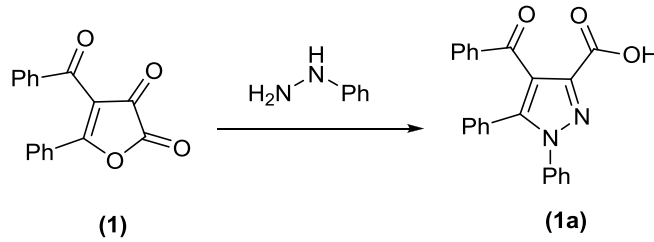
5 g dibenzoilmetan 250 mL'lik şilifli bir erlene konuldu. Üzerine 50 mL mutlak eter eklendi ve çözünme sağlandıktan sonra süzme işlemi yapıldı. Anorganik tuzlardan iyice ayrılması için filtrasyon işlemi önemlidir. Sonra üzerine 2,05 mL oksalilklorür ilave edilerek CaCl₂ başlığı altında laboratuvar koşullarında 2-3 gün bekletildi. Sarı iğnemsî kristaller halinde çöken madde vakum yardımıyla süzöldü ve CCl₄'den kristallendirildi. Çöken kristal madde, vakum desikatöründe kurutuldu. E.N.: 120°C, M_A= 278,26 g/mol.



Şekil 3.4. 1 Bileşiğinin sentezi

3.2.5. 1 Bileşiğinin Fenil Hidrazin ile Reaksiyonu

1 Bileşiğinin fenil hidrazin ile reaksiyonu, çalışma şartları literatürden faydalanılarak yapıldı. Bunun için 1 bileşiğinin benzendeki çözeltisine, 1:1 mol oranında fenil hidrazin ilave edildikten sonra, CaCl₂ kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon ortamı soğuduktan hemen sonra, benzen döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı ürün üzerine mutlak eter ilave edilerek oda koşullarında karıştırıldı. Eterde çöken ham ürün süzülerek ayrıldıktan sonra metil alkolde kristallendirme işlemi yapıldı. Elde edilen pirazol-3-karboksilli asit (**1a**) bileşiğinin E.N.: 195-196°C olarak saptandı [43].

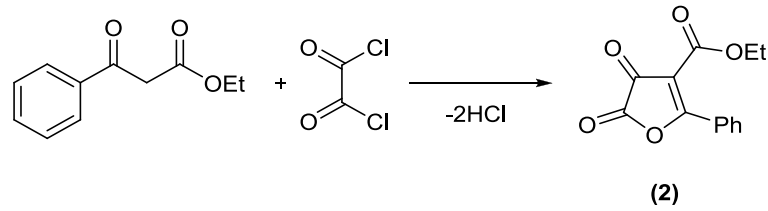


Şekil 3.5. Pirazol-3-karboksilli asit türevi olan **1a** bileşiğinin sentezi

3.3.1. 2 Bileşiğinin Sentezi

Furan-2,3-dion bileşiklerinden **2** (etil 4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat) bileşiğinin sentezi için 10 mL etilbenzoilasetat 250 mL şilifli bir erlen içerisinde konuldu. Üzerine çeker ocak içerisinde yavaş yavaş 8 mL okzalilklorür ilave edildikten hemen sonra CaCl₂ başlığı takıldı. Sonra laboratuvar sıcaklığında karanlık bir ortamda 2-3 gün bekletildi. Süre tamamlandıktan sonra üzerine yaklaşık

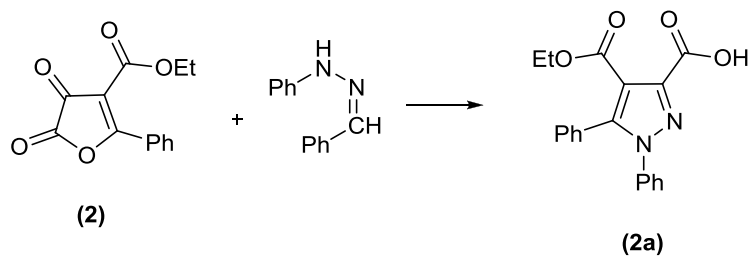
olarak 25 mL mutlak eter ilave edildi ve buzdolabında 25-30 dakika bekletildi. Süre tamamlandıktan sonra mağnetik karıştırıcı üzerinde oda koşullarında karıştırılarak ürünün çökmesi sağlandı. Sarı renkte çöken madde vakum yardımıyla süzöldü. Elde edilen madde vakum desikatöründe kurutuldu. E.N.: 89-90°C, M_A = 246,05 g/mol [47].



Şekil 3.6. 2 Bileşğinin sentezi

3.3.2. 2 Bileşğinin Benzaldehit Fenil Hidrazon ile Reaksiyonu

100 mL şilifli bir balon içerisine 2 bileşğinden 0,492 g (2 mmol) ilave edildi. Üzerine 0,392 g (2 mmol) benzaldehit fenil hidrazon ilave edildikten sonra etüvde 100°C' de 40 dakika bekletildi. Sürenin tamamlamasından sonra elde edilen yağmsı ürün üzerine mutlak eter ilave edilerek karıştırıldı. Beyaz renkte çöken madde, su trompu kullanılarak vakumda süzöldü. Elde edilen madde, vakum desikatöründe kurutuldu. Bu ürünün E.N.: 168-172°C olarak ölçöldü [48].



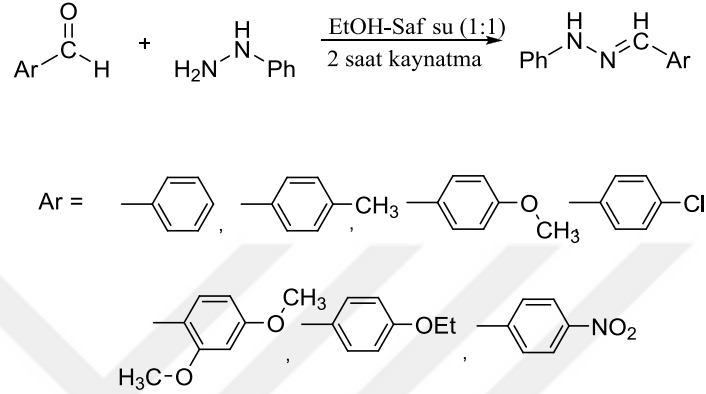
Şekil 3.7. 2a Bileşğinin sentezi

3.4. Fenil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi

100 mL hacimli şilifli bir balona aldehit türevi bileşikden (1mmol) tartılarak konuldu. Üzerine çözücü olarak yaklaşık 25-30 mL etanol-su (1:1) karışımı ilave edilerek çözüme işlemi yapıldı. Daha sonra üzerine fenil hidrazin bileşğinden (1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında mağnetik karıştırıcı yardımı ile 2 saat kaynatma

yapıldı. Spatül ucuyla bir miktar sodyumasetat konuldu. Süre tamamlandıktan sonra oda şartlarında 2 saat soğumaya bırakıldı. Çöken madde su trompu kullanılarak süzüldü. Elde edilen madde vakum desikatöründe kurutuldu [49].

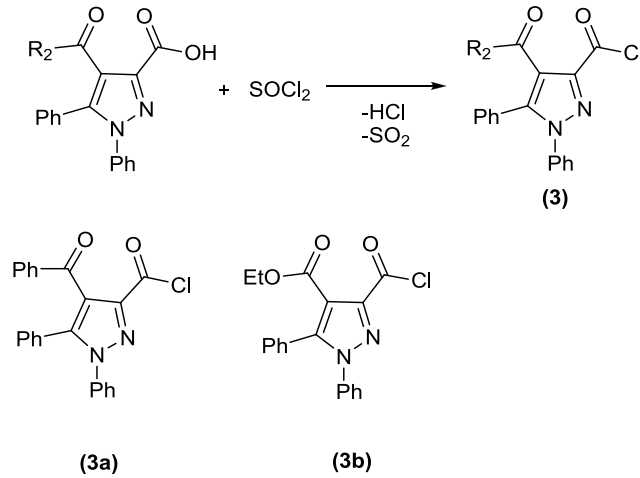
Fenil Hidrazon bileşiklerinin genel sentez reaksiyonu aşağıdaki gibidir.



Şekil 3.8. Fenil Hidrazon bileşiklerinin eldesi için genel reaksiyon denklemi

3.5. Pirazol-3-Karboksilli Asit Klorürlerinin (3a, b) Sentezi

Şilifli bir balon içerisine daha önce sentezlenen **1a**, **2a** bileşikleri konuldu. Üzerine bir pipet yardımıyla yeterli miktarda tiyoniklorürden ilave edilip, balon üzerine CaCl₂ kurutma başlığı takılarak 80-90°C sıcaklıkta, su banyosunda 4-5 saat süreyle (HCl gazı çıkışı tamamlanıncaya kadar) reaksiyona devam edildi. Tiyonil klorürün fazlasının uzaklaştırılmasından sonra üzerine eter eklendi. Elde edilen ham ürünün vakum desikatöründe kurutulması sonucunda **3a** ve **3b** bileşikleri elde edildi.

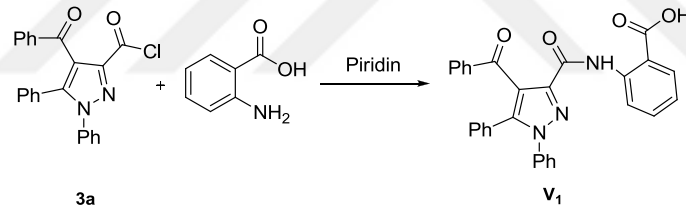


Şekil 3.9. Açıl halojenür fonksiyonel grubuna sahip **3a-b** bileşiklerinin sentez şeması

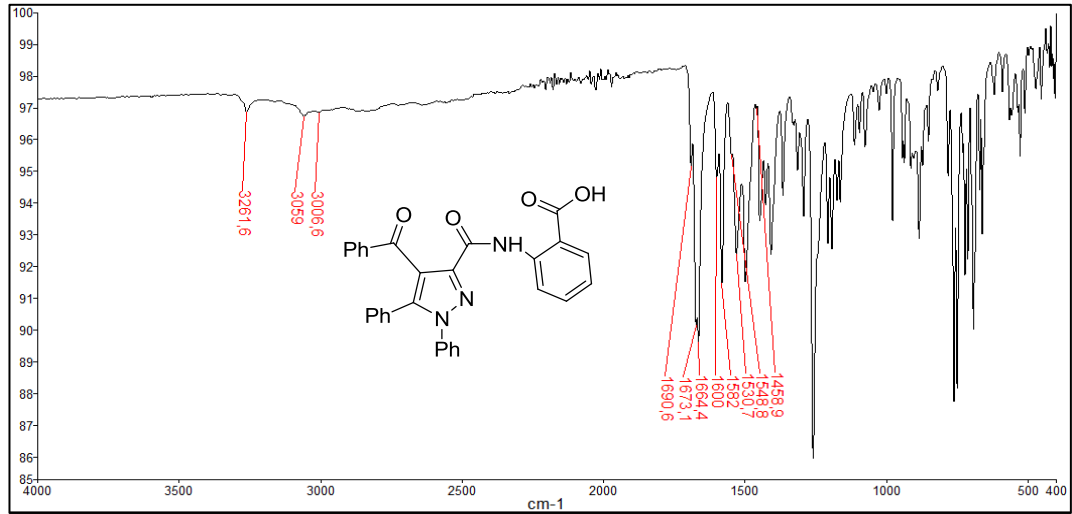
3.6. 3a, b Bileşiklerinin Antranilik Asit Türevleriyle Reaksiyonları

3.6.1. 3a Bileşiğinden V₁ Bileşiğinin Sentezi

100 mL şilifli bir balona 0,137 g (1 mmol) 2-aminobenzoik asit bileşiğinden tartıldı. Üzerine 5 mL piridin eklenip çözüldü. Daha sonra 0 °C'ye soğutulduktan sonra üzerine 0,386 g (1 mmol) **3a** bileşiğinden ilave edildi. Magnetik karıştırıcı yardımı ile 0 °C'de 1,5 saat süreyle karıştırıldı. Vişne çürüğü renginde çözelti oluştu. Süre tamamlandıktan sonra 1 saat dinlenmeye bırakıldı. Süre dolduktan sonra kırmızı renkte çözelti oluştu. Üzerine yavaş yavaş distile su eklendiğinde beyaz renkli çökelek oluştu. Beyaz renkte çöken ürün vakumlanarak süzüldü. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile tespit edildi. Elde edilen ham ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁) E.N.: 294-295°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₀H₂₁N₃O₄ olduğu belirlendi.

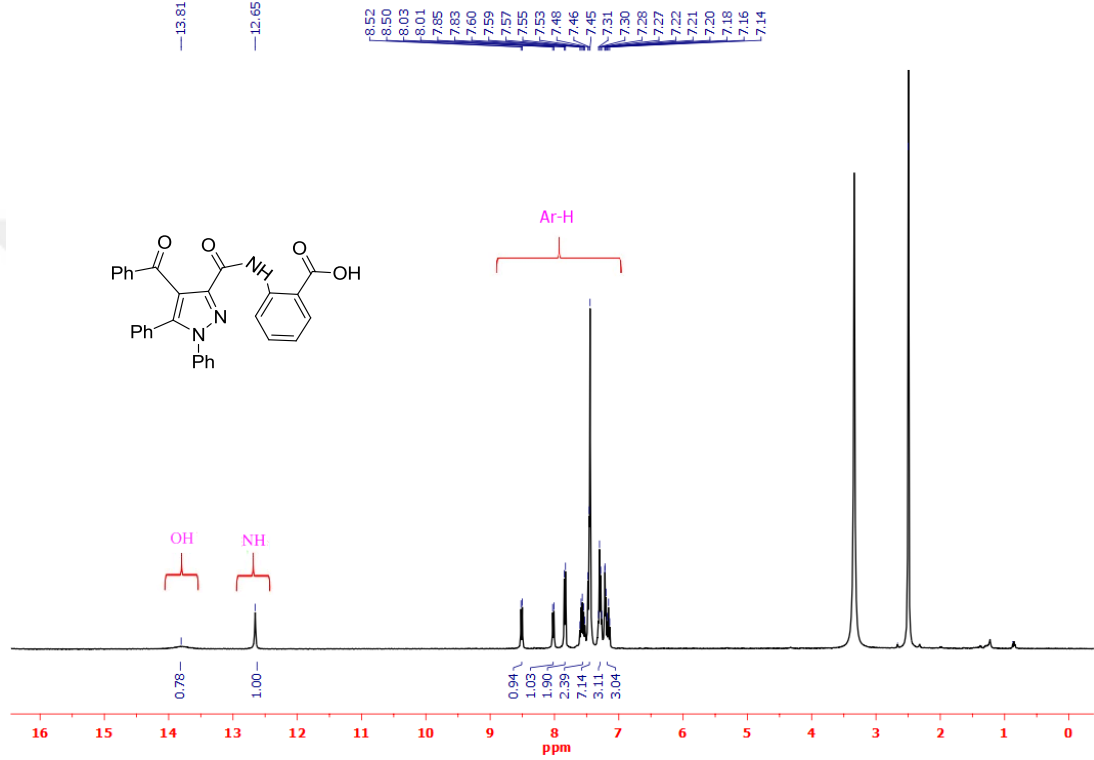


Şekil 3.10. V₁ Bileşiğinin sentezi



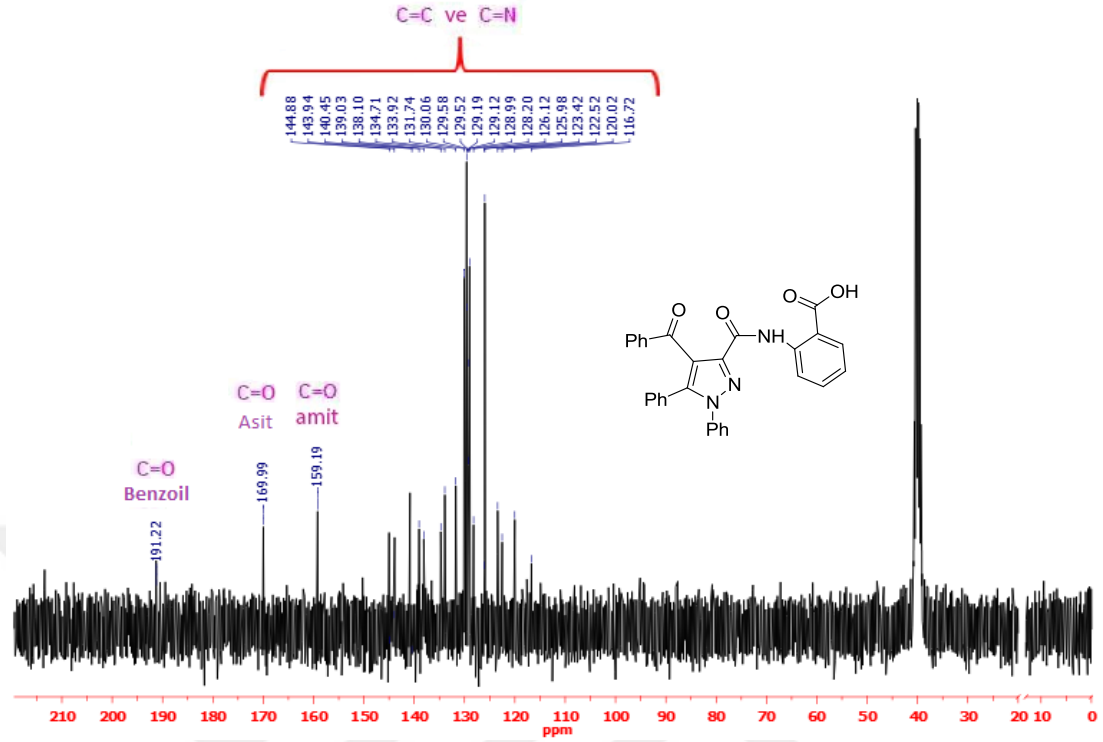
Şekil 3.11. V₁ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.11’de verilen ATR metodu ile alınmış olan V₁ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3261 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3059-3007 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik C-H titreşimlerine, 1690 cm⁻¹, 1673 cm⁻¹ ve 1664 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1600-1459 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.12. V₁ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.12’de verilen V₁ bileşiğinin DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 13,81 ppm’de yayvan olarak görülen asit protonuna, 12,65 ppm’de gözükten tekli sinyal ise N-H protonuna aittir. On dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 8,52-7,14 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir.

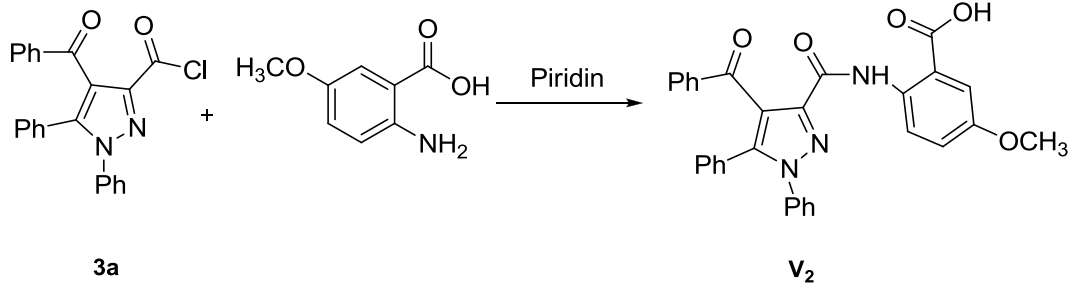


Şekil 3.13. V₁ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

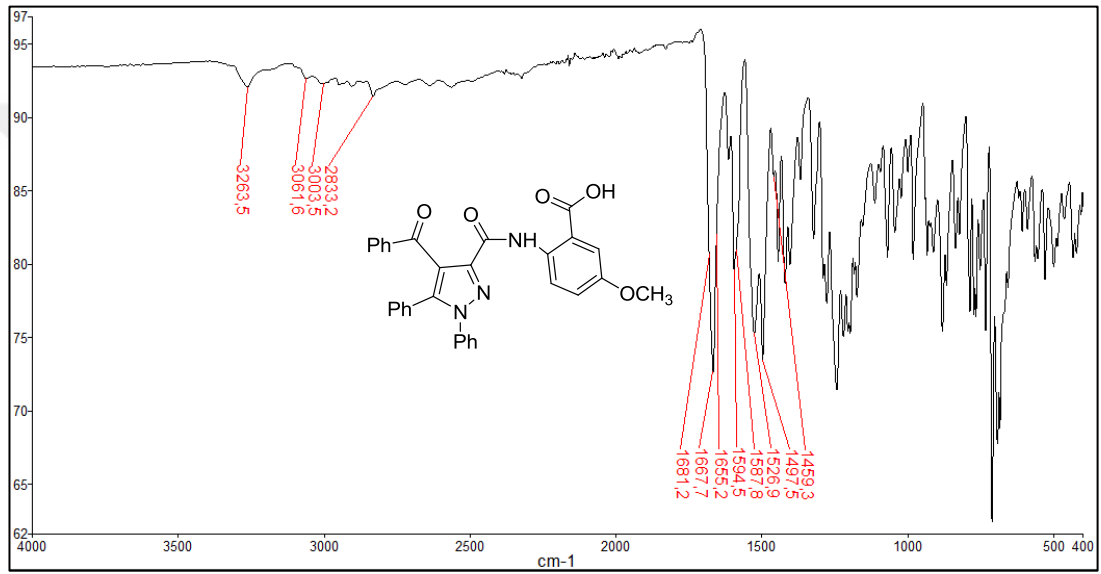
Şekil 3.13’de verilen V₁ bileşiğinin DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 191,2 ppm’deki sinyal benzoil karbonunu göstermektedir. 170,0 ppm’de karboksilli asit grubu karbonun sinyali, 159,2 ppm’de ise amit grubundaki karbon görülmektedir. 144,9-116,7 ppm aralığında gözlenen 21 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır.

3.6.2. 3a Bileşiğinden V₂ Bileşiğinin Sentezi

0,167 g (1 mmol) 2-amino-5-metoksibenzoik asit, 0,386 g (1 mmol) **3a** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünü olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ham ürün asetik asit ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₂) E.N.: 272-273°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₁H₂₃N₃O₅ olduğu belirlendi.

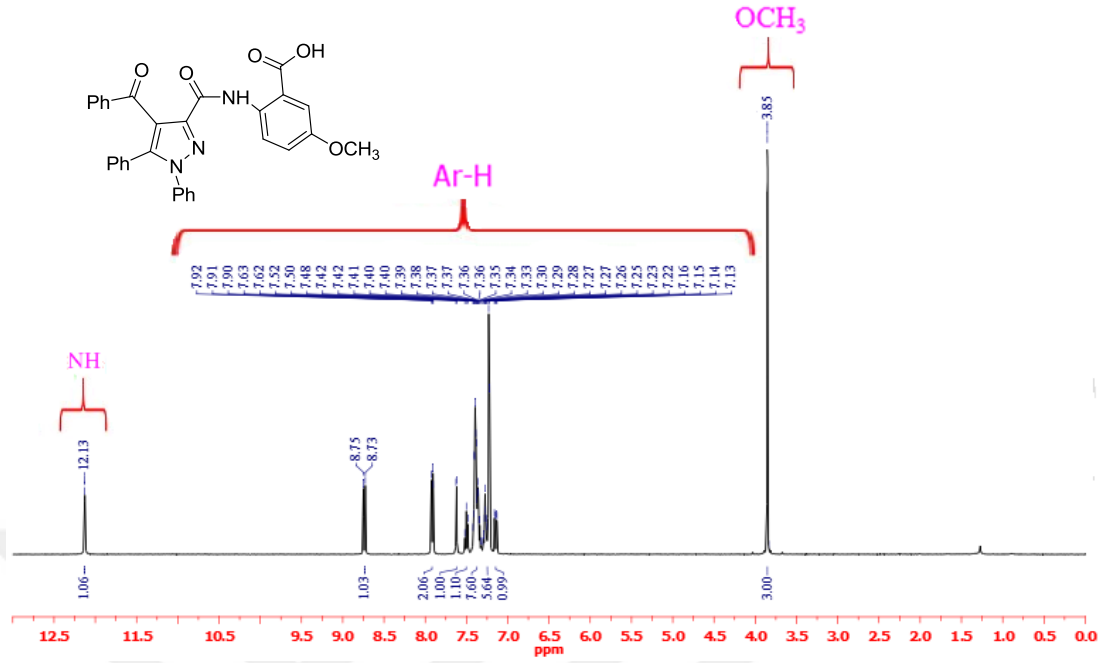


Şekil 3.14. V₂ Bileşiğinin sentezi



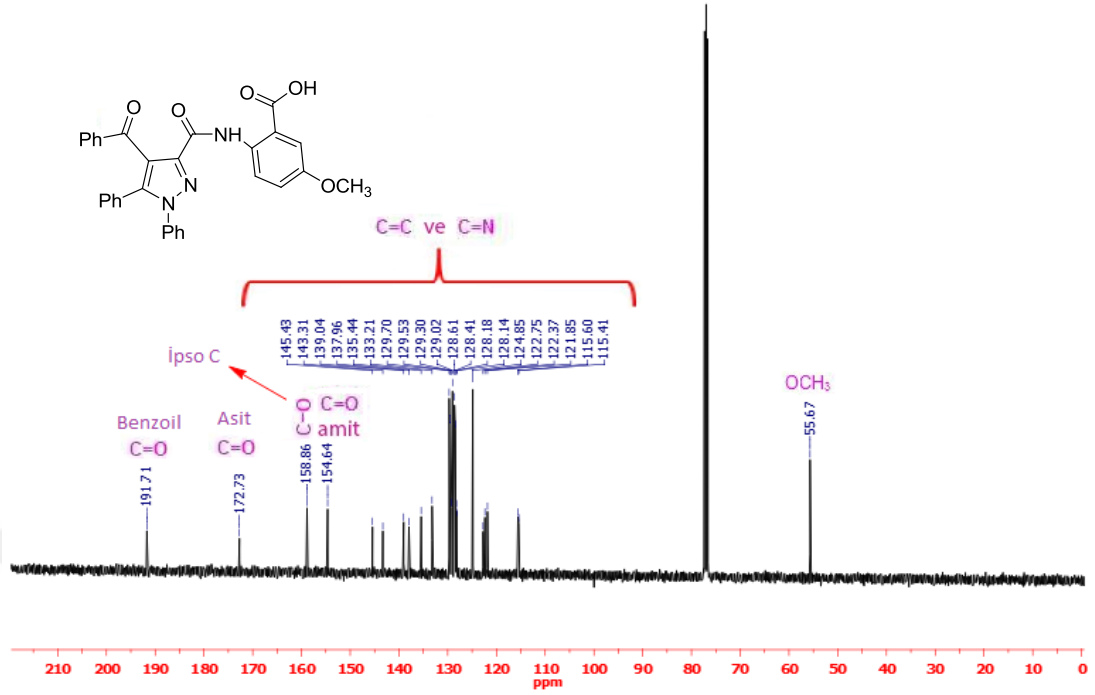
Şekil 3.15. V₂ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.15’de verilen ATR metodu ile alınmış V₂ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3264 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3062-2833 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1681 cm⁻¹, 1668 cm⁻¹ ve 1655 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1594-1459 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.16. V₂ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.16’de verilen V₂ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 12,13 ppm’de görülen tekli pik N-H protonuna aittir. On sekiz hidrojen atomuna karşılık gelen 8,75-7,13 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. En son olarak ta 3,85 ppm’de görülen sinyal metoksi grubu (-OCH₃) protonlarına aittir.

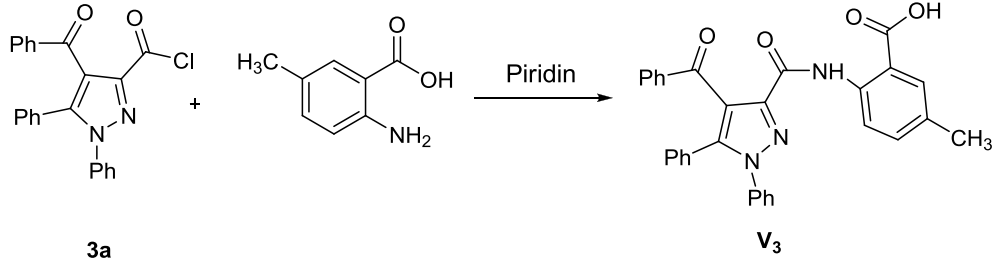


Şekil 3.17. V₂ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

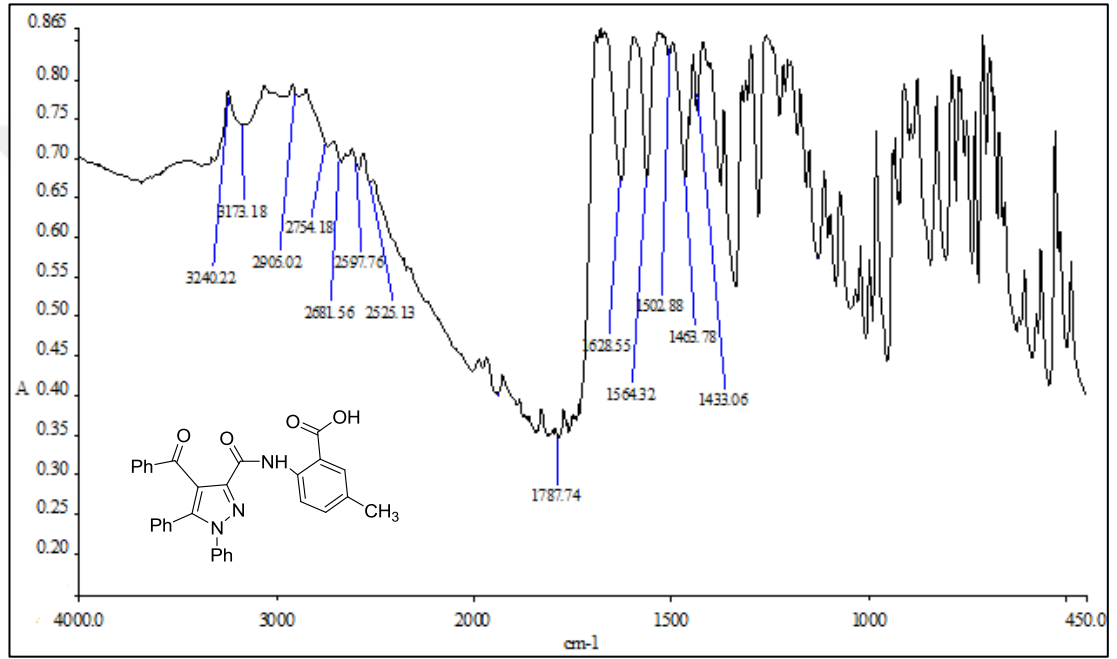
Şekil 3.17’de verilen V₂ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 191,7 ppm’de benzoil karbonu’nun sinyali, 172,7 ppm’de asit karbonu’nun sinyali, 158,9 ppm’de ise ipso karbonu’nun sinyali görülmektedir. 154,6 ppm’de amit grubundaki karbon görülmektedir. 145,4-115,4 ppm aralığında gözlenen 20 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 55,7 ppm’deki sinyal metoksi grubundaki metil karbonuna aittir.

3.6.3. 3a Bileşiğinden V₃ Bileşiğinin Sentezi

0,151 g (1 mmol) 2-amino-5-metilbenzoik asit, 0,386 g (1 mmol) **3a** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri uygulanmıştır. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiğinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₃) E.N.: 287-289°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₁H₂₃N₃O₄ olduğu belirlendi.

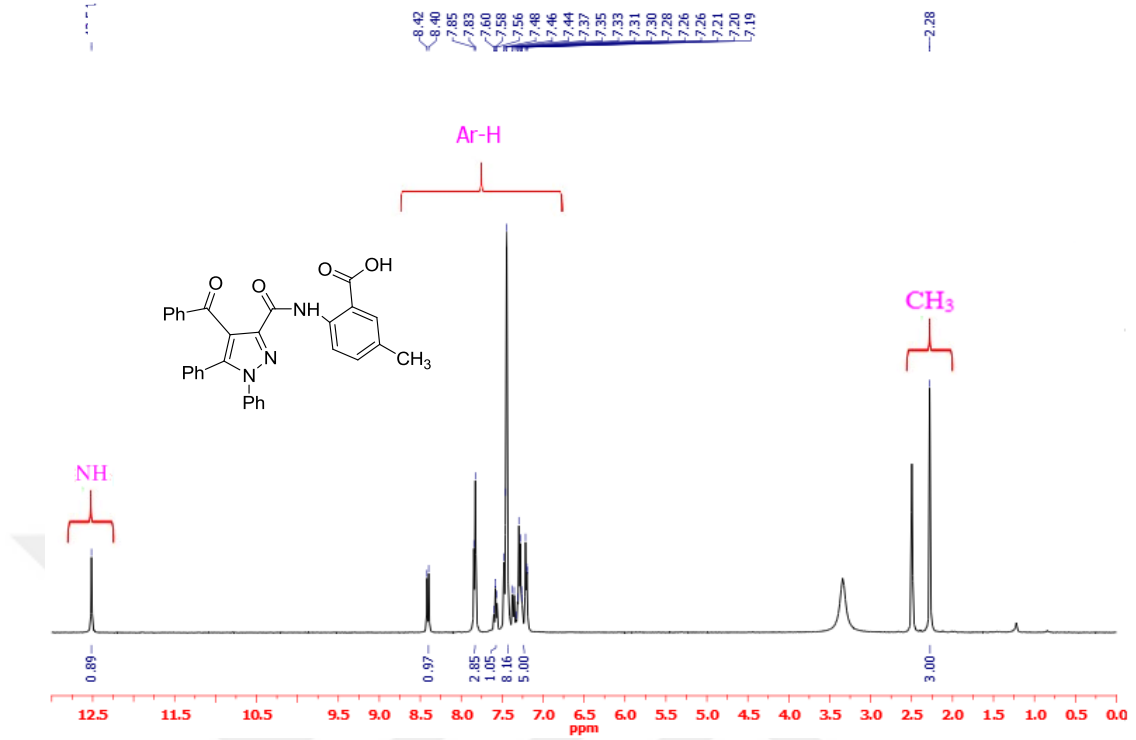


Şekil 3.18. V₃ Bileşiğinin sentezi



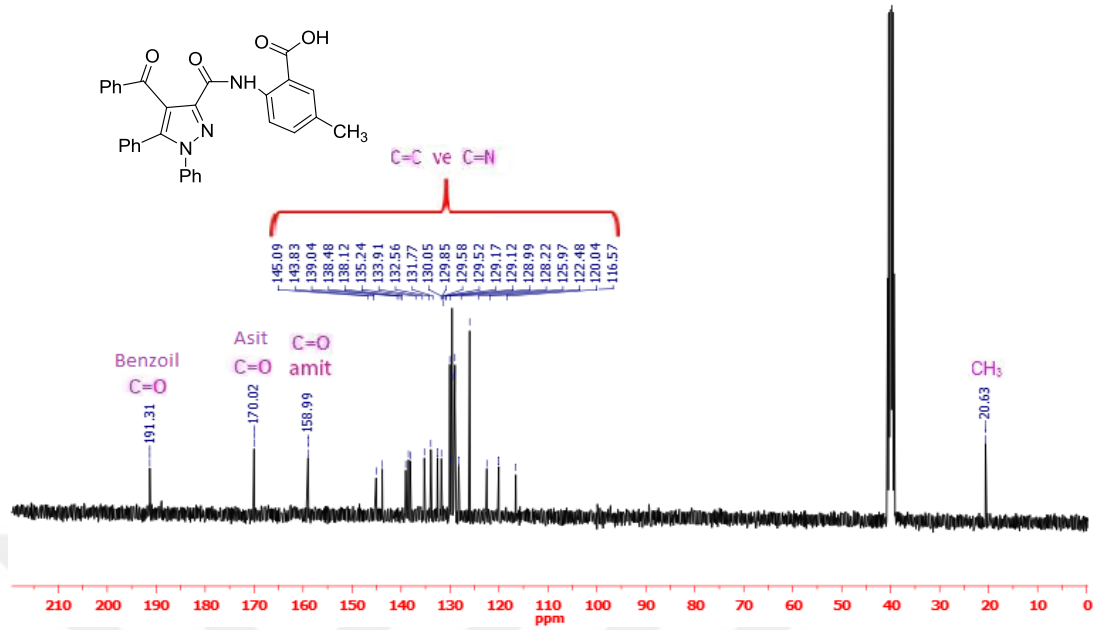
Şekil 3.19. V₃ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.19'de verilen KBr metodu ile alınmış V₃ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3240 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3173-2754 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1787 cm⁻¹, 1628cm⁻¹ ve 1564 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1502-1433 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.20. V₃ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.20’da verilen V₃ bileşiğinin DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 12,51 ppm’de görülen tekli pik N-H protonuna aittir. On sekiz hidrojen atomuna karşılık gelen 8,42-7,19 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. En son olarakta 2,28 ppm’de görülen sinyal aromatik halkaya bağlı metil grubu (-CH₃) protonlarına aittir.

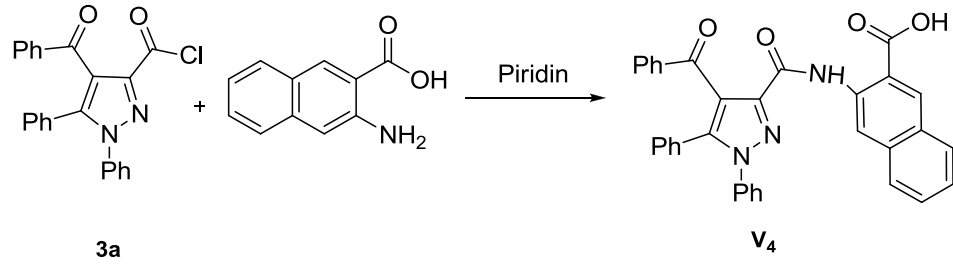


Şekil 3.21. V₃ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

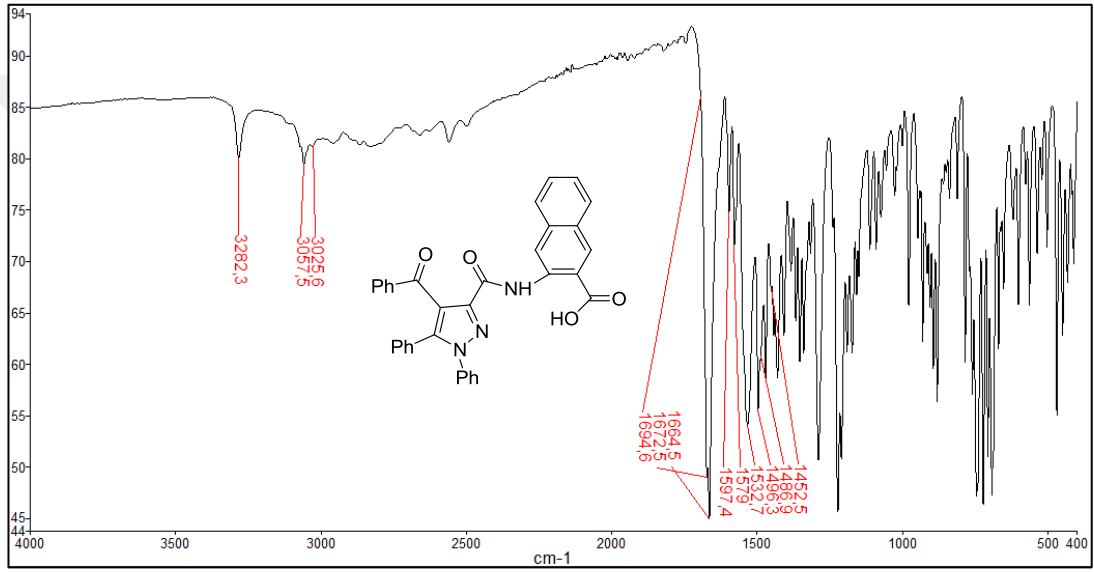
Şekil 3.21’de verilen V₃ bileşiğinin DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 191,3 ppm’de benzoil karbonu’nun sinyali, 170,0 ppm’de asit karbonu’nun sinyali, 159,0 ppm’de ise amit grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 145,1-116,6 ppm aralığında gözlenen 20 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 20,6 ppm’deki sinyal metil karbonuna aittir.

3.6.4. 3a Bileşiğinden V₄ Bileşiğinin Sentezi

0,187 g (1 mmol) **3a**, 0,386 g (1 mmol) 3-amino-2-naftoik asit ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₄) E.N.: 307-308°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₄H₂₃N₃O₄ olduğu belirlendi.

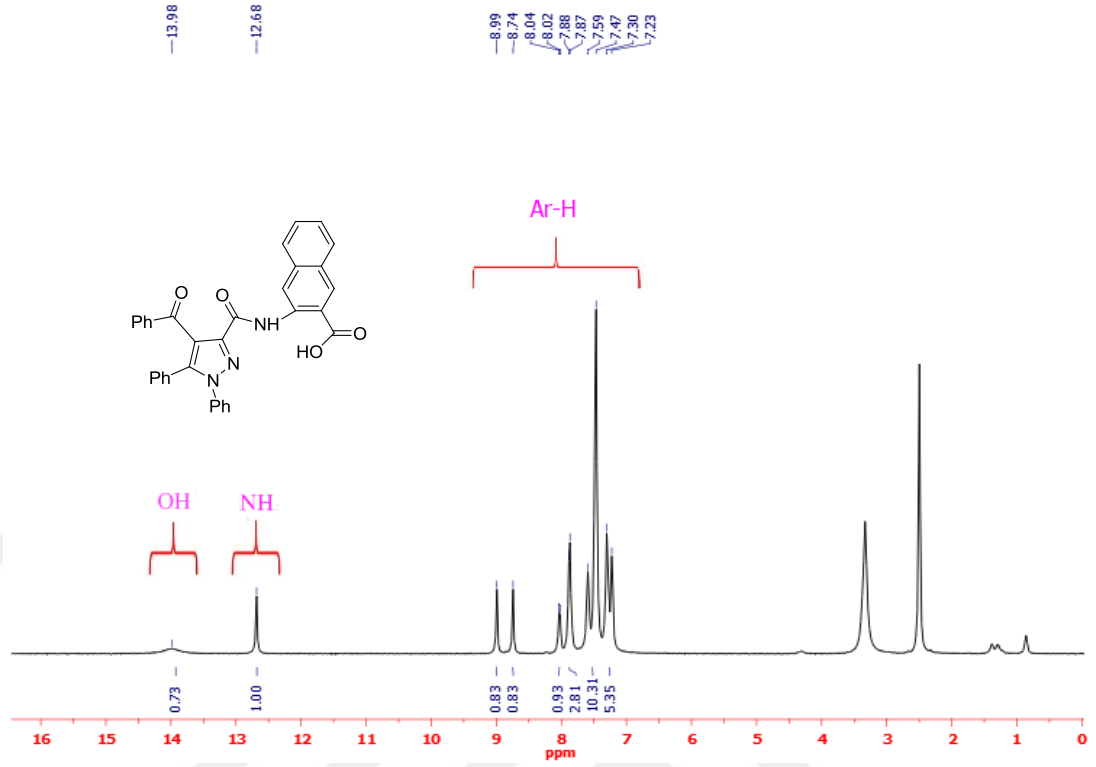


Şekil 3.22. V₄ Bileşiğinin sentezi



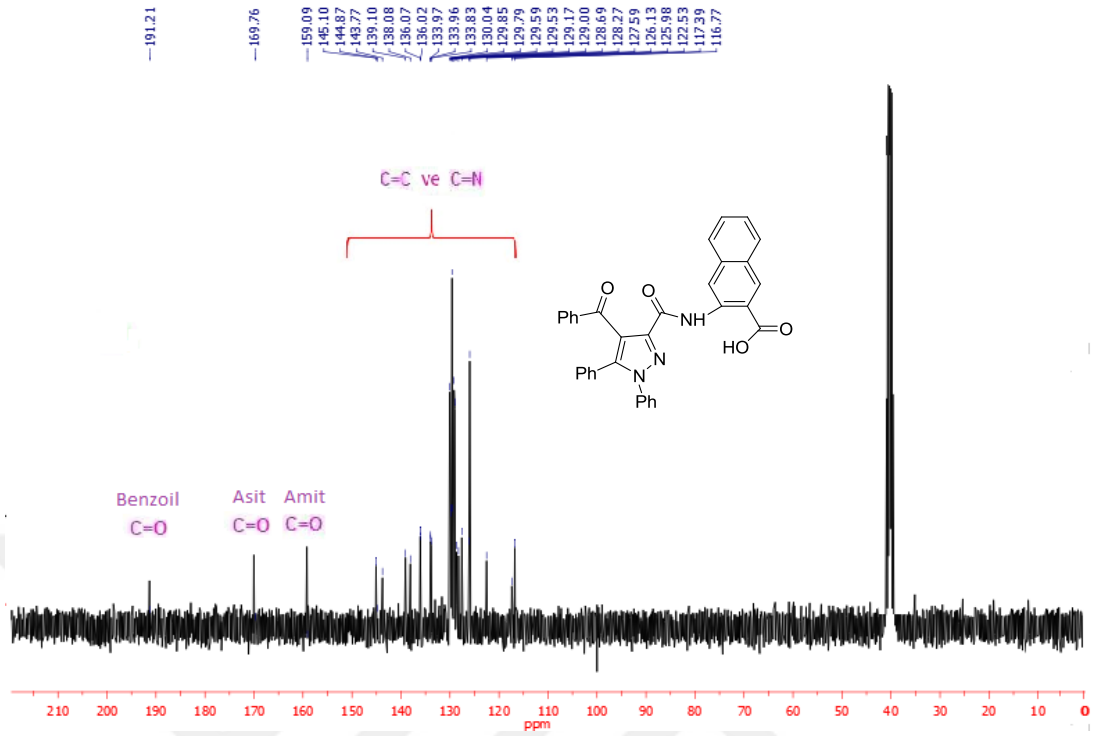
Şekil 3.23. V₄ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.23'de verilen ATR metodu ile alınmış V₄ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3282 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3058-3025 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik C-H titreşimlerine aittir. 1695 cm⁻¹, 1672 cm⁻¹ ve 1664 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1597-1452 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.24. V₄ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.24'de verilen V₄ bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 13,98 ppm'de yayvan olarak görülen tekli sinyal asit protonuna aittir. Bunun yanında olan 12,68 ppm'de gözüken tekli sinyal ise N-H protonunu göstermektedir. Yirmi bir hidrojen atomuna karşılık gelen 8,99-7,23 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir.

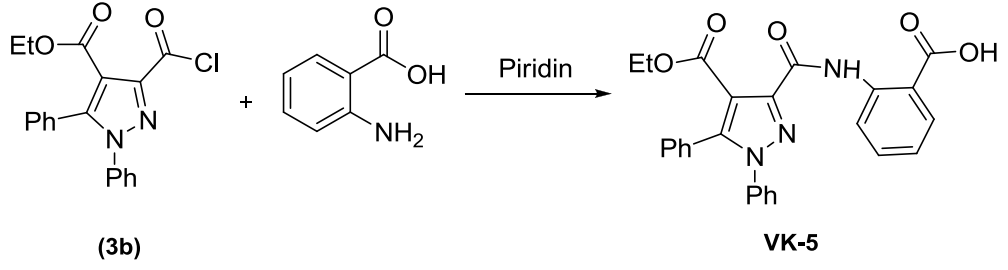


Şekil 3.25. V₄ Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

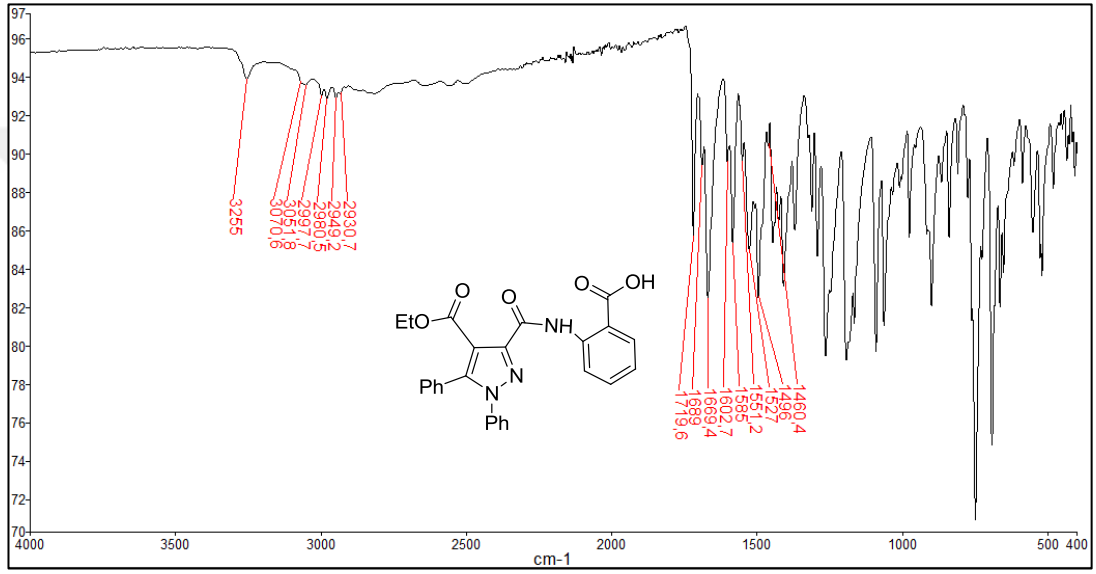
Şekil 3.25’de verilen V₄ bileşiğinin DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 191,2 ppm’de benzoil karbonu’nun sinyali, 169,8 ppm’de asit karbonu’nun sinyali, 159,1 ppm’de ise amit grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 145,1-116,8 ppm aralığında gözlenen 25 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır.

3.6.5. 3b Bileşiğinden V₅ Bileşiğinin Sentezi

0,137 g (1 mmol) 2-aminobenzoik asit, 0,354 g (1 mmol) **3b** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₅) E.N.: 188-189°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₂₆H₂₁N₃O₅ olduğu belirlendi.

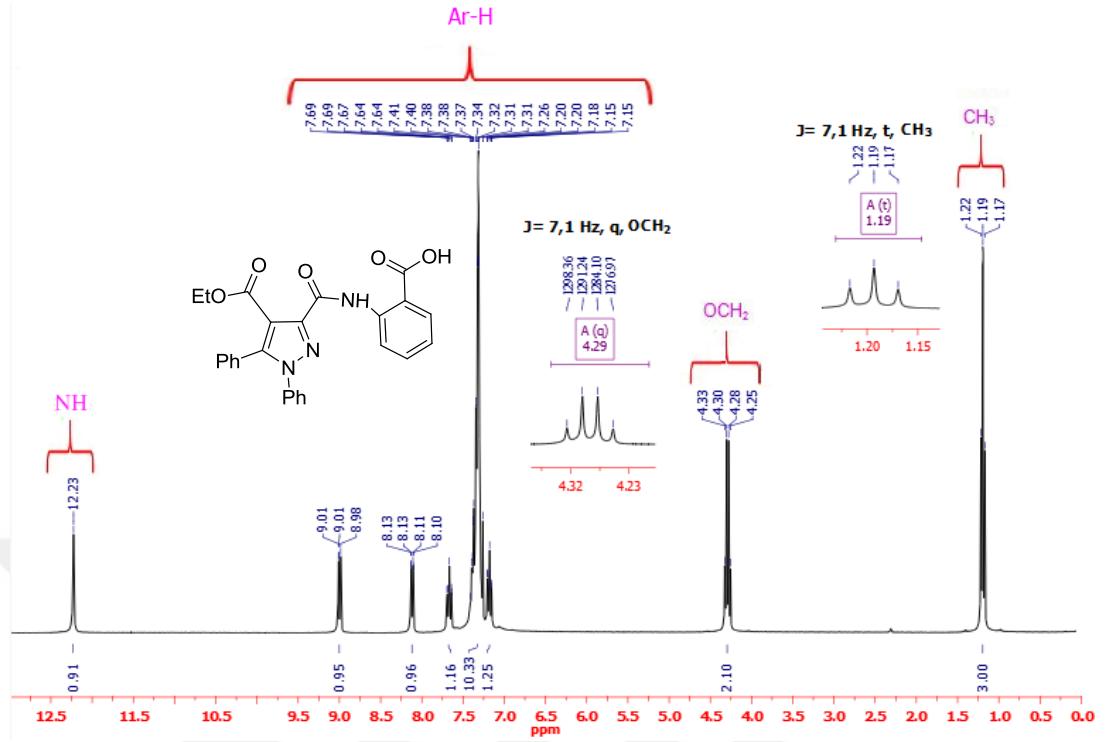


Şekil 3.26. V₅ Bileşiğinin sentezi



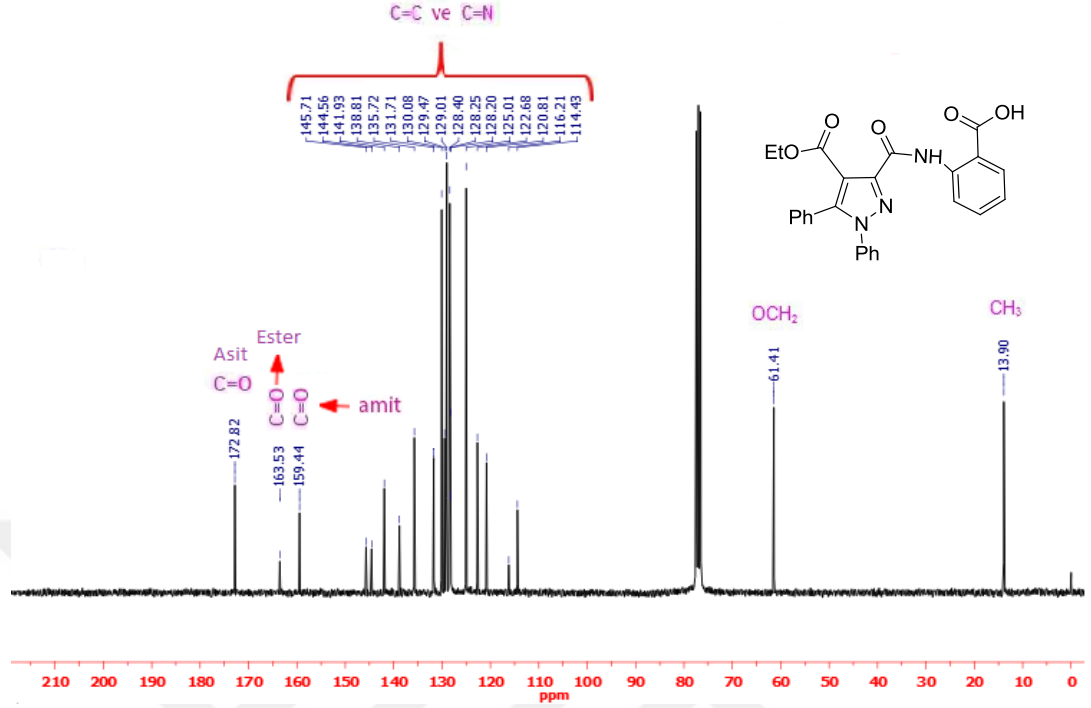
Şekil 3.27. V₅ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.27'da verilen ATR metodu ile alınmış V₅ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3255 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3071-2931 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1719 cm⁻¹, 1689 cm⁻¹ ve 1669 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1603-1460 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.28. V₅ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.28’de verilen V₅ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 12,23 ppm’de gözükten tekli sinyal N-H protonuna aittir. On dört hidrojen atomuna karşılık gelen 9,01-7,15 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –OCH₂ protonlarının sinyalleri 4,29 ppm’de dörtlü sinyal olarak görülmektedir. Etoksi grubundaki metil –CH₃ protonlarının sinyalleri ise 1,19 ppm’de üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.

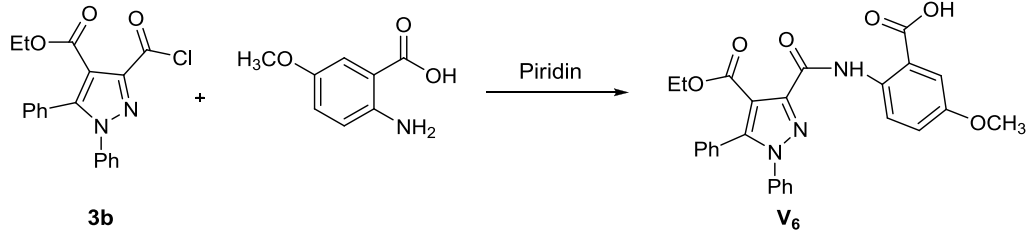


Şekil 3.29. V₅ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

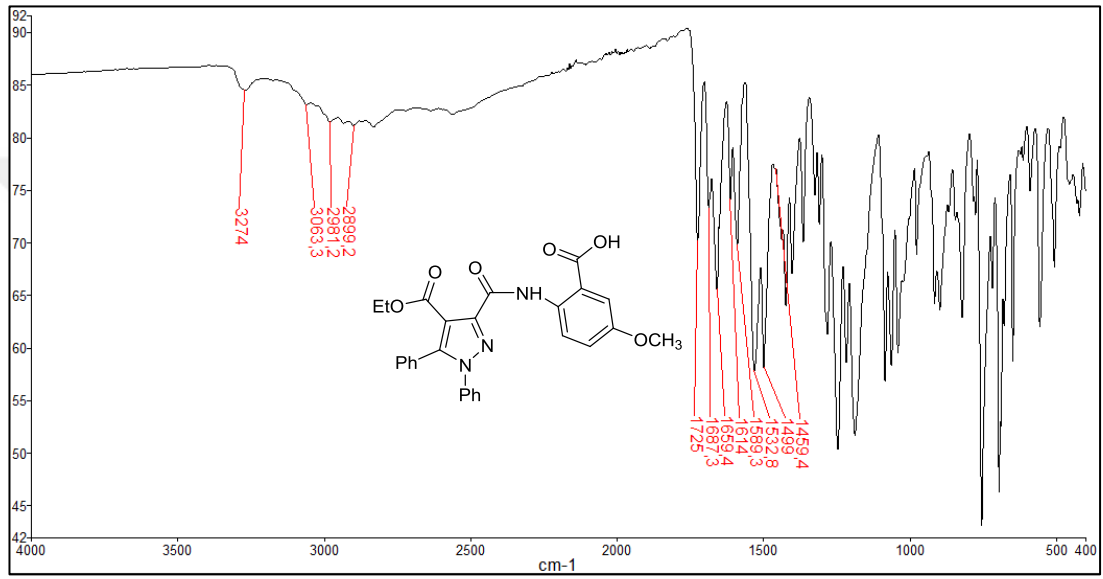
Şekil 3.29’de verilen V₅ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 172,8 ppm’de asit karbonu’nun sinyali, 163,5 ppm’de ester grubu karbonu’nun sinyali, 159,4 ppm’de ise amit grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 145,7-114,4 ppm aralığında gözlenen 17 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 61,4 ppm’deki sinyal etoksi grubundaki metilen (-OCH₂) karbonuna aittir. 13,9 ppm’deki sinyal ise aynı gruptaki metil (-CH₃) karbonunu göstermektedir.

3.6.6. 3b Bileşiğinden V₆ Bileşiğinin Sentezi

0,167 g (1 mmol) 2-amino-5-metoksibenzoik asit, 0,354 g (1 mmol) **3b** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ham ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₆) E.N.: 199-200°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₂₇H₂₃N₃O₆ olduğu belirlendi.

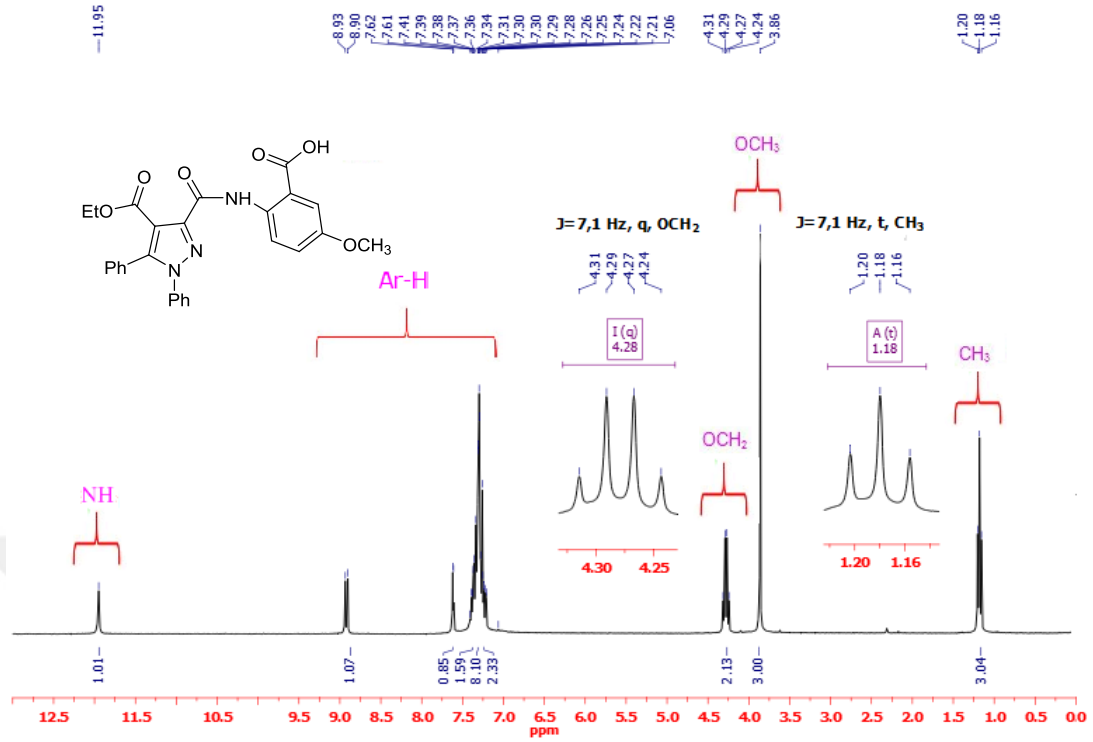


Şekil 3.30. V₆ Bileşiğinin sentezi



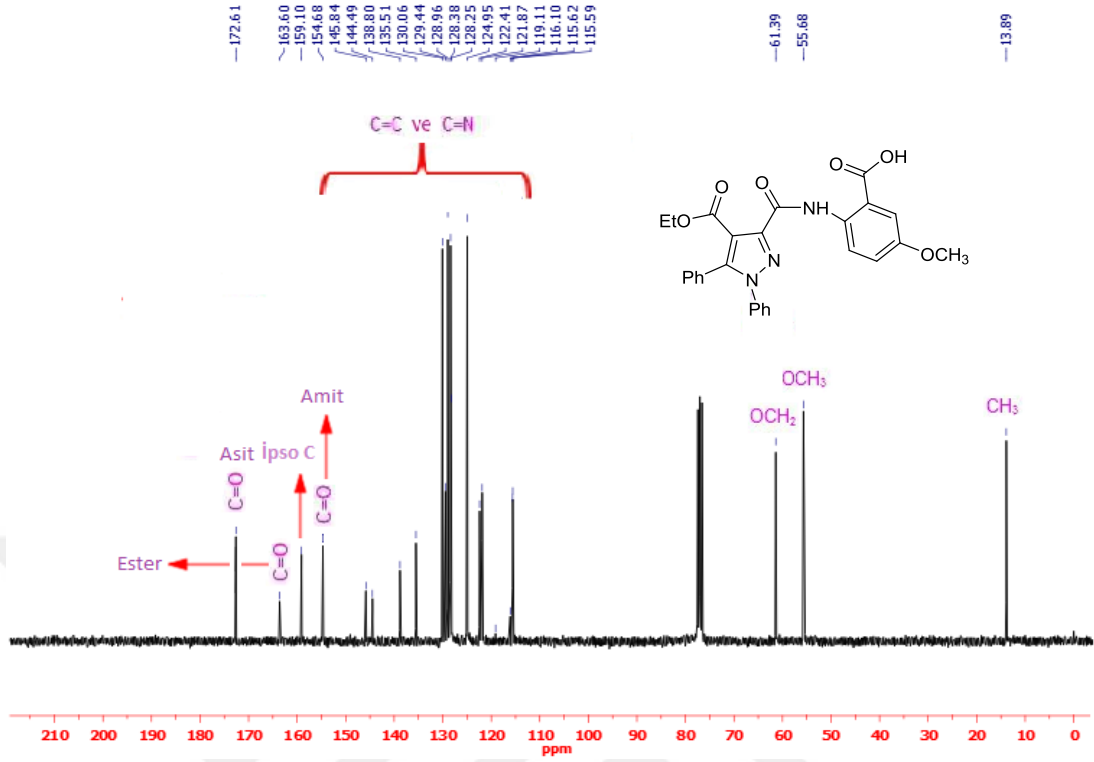
Şekil 3.31. V₆ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.31’de verilen ATR metodu ile alınmış V₆ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3274 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3063-2899 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1725 cm⁻¹, 1687 cm⁻¹ ve 1659 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1614-1459 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.32. V₆ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.32’de verilen V₆ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 11,95 ppm’de gözükten tekli sinyal N-H protonuna aittir. On üç hidrojen atomuna karşılık gelen 8,93-7,06 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –OCH₂ protonlarını sinyalleri 4,28 ppm’de yayvan dördümlü sinyal olarak gözlenmektedir. Metoksi grubu (-OCH₃) protonlarının 3,86 ppm’de tekli sinyal olarak görülmektedir. Etoksi grubundaki metil –CH₃ protonlarının sinyalleri ise 1,18 ppm’de üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



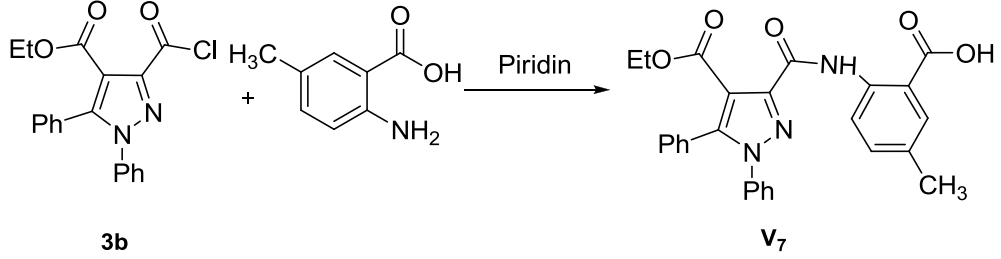
Şekil 3.33. V₆ Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

Şekil 3.33’de verilen V₆ ileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 172,6 ppm’de asit karbonu’nun sinyali, 163,6 ppm’de ester grubu karbonu’nun sinyali, 159,1 ppm’de ipso karbonu’nun sinyali, 154,7 ppm’de ise amit grubu karbonunun sinyali görülmektedir. 145,8-115,6 ppm aralığında gözlenen 16 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 61,4 ppm’deki sinyal etoksi grubundaki metilen (-CH₂) karbonuna aittir. 55,7 ppm’deki sinyal metoksi grubundaki metil karbonuna aittir. 13,9 ppm’deki sinyal ise etoksi grubundaki metil (-CH₃) karbonunu göstermektedir.

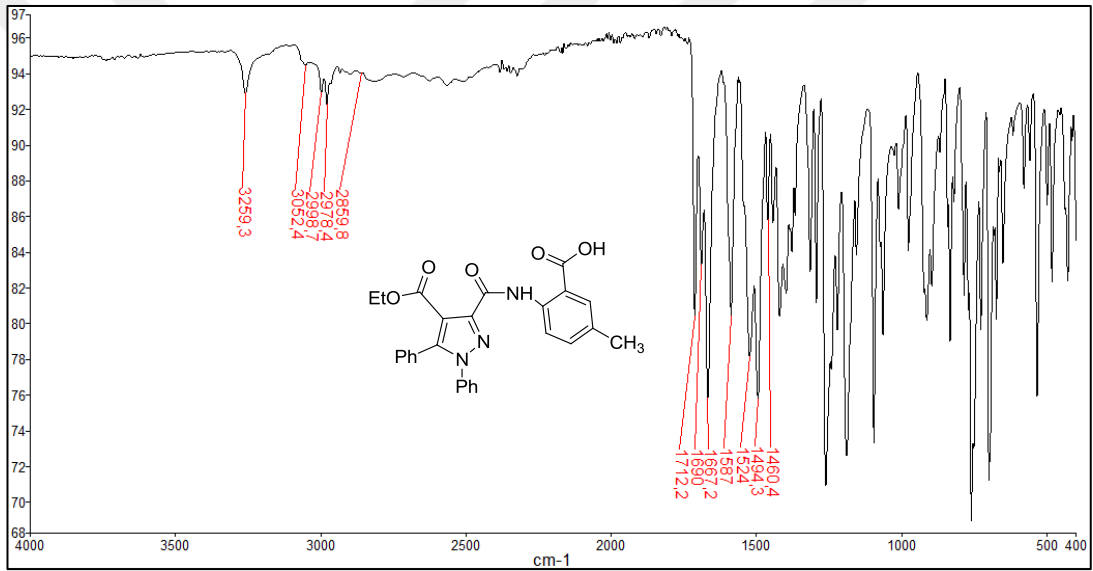
3.6.7. 3b Bileşiğinden V₇ Bileşiğinin Sentezi

0,151 g (1 mmol) 2-amino-5-metilbenzoik asit, 0,354 g (1 mmol) **3b** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiğinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ham ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün

(V₇) E.N.: 232-233°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₂₇H₂₃N₃O₅ olduğu belirlendi.

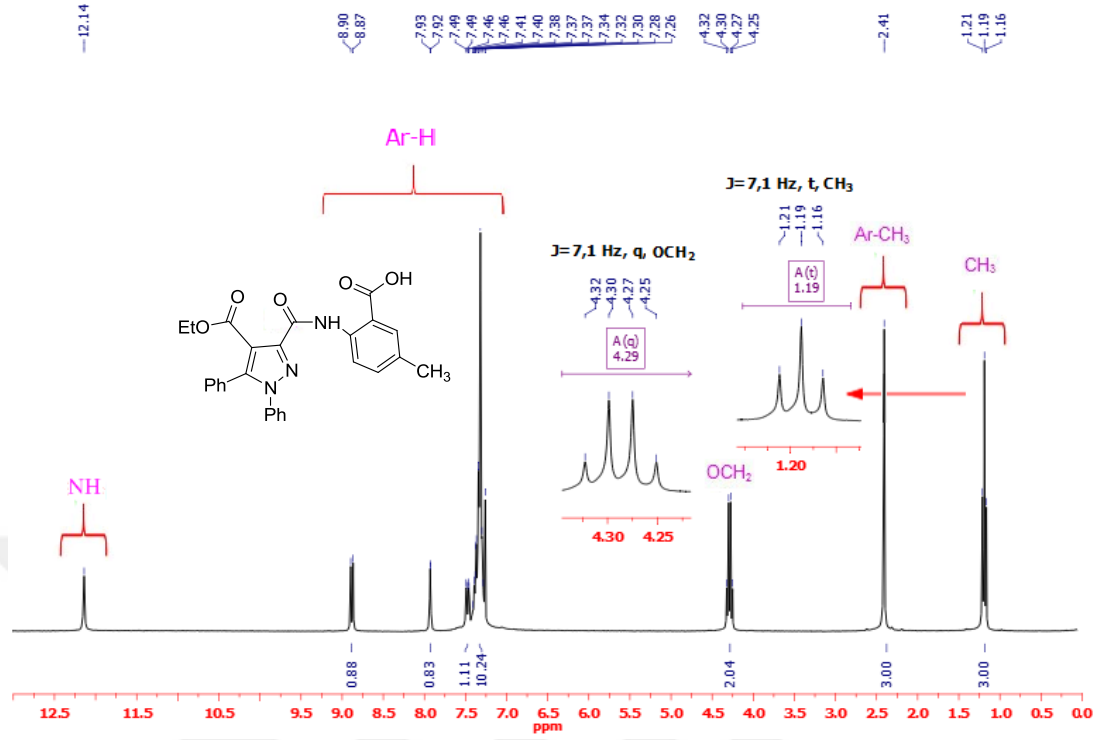


Şekil 3.34. V₇ Bileşiğinin sentezi



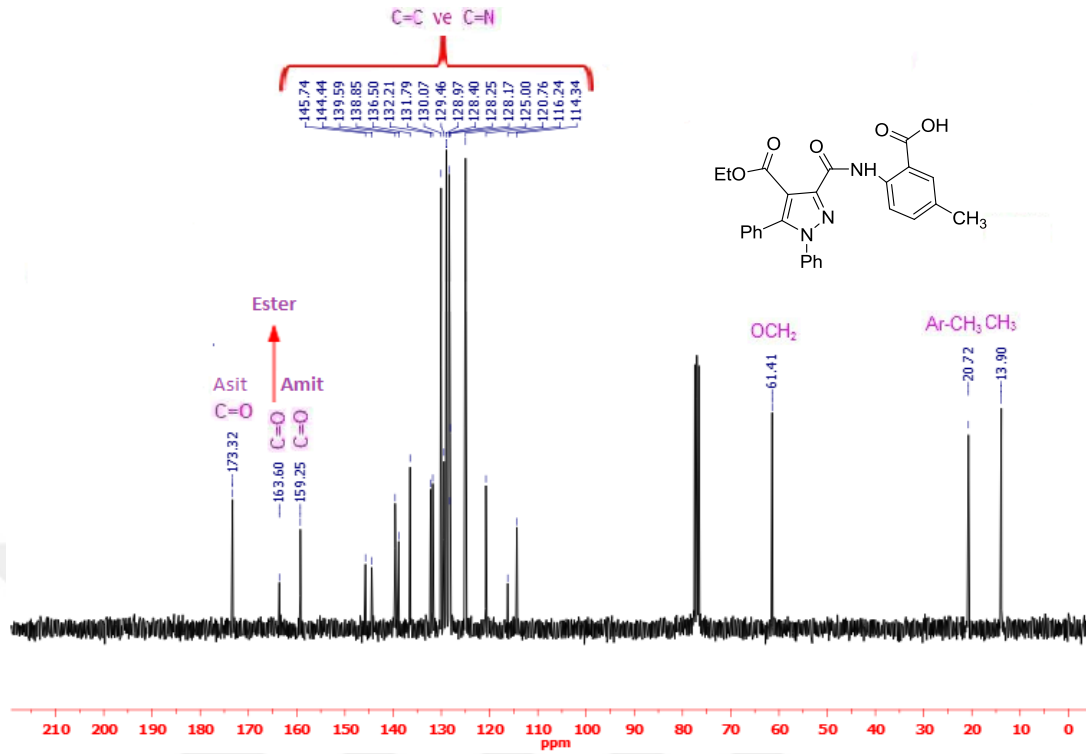
Şekil 3.35. V₇ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.35’de verilen ATR metodu ile alınmış V₇ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3259 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3052-2860 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1712 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹ ve 1667 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1587-1460 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.36. V₇ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.36’de verilen V₇ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 12,14 ppm’de gözükten tekli sinyal N-H protonuna aittir. On üç hidrojen atomuna karşılık gelen 8,90-7,26 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –OCH₂ protonlarının sinyalleri 4,29 ppm’de yayvan dördütlü sinyal olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan metil grubu (-CH₃) protonlarının 2,41 ppm’de tekli sinyal olarak görülmektedir. Etoksi grubundaki metil (-CH₃) protonlarının sinyalleri ise 1,19 ppm’de üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



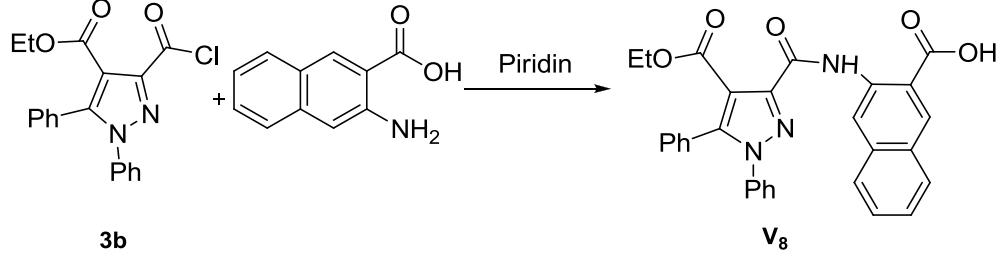
Şekil 3.37. V₇ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.37’de verilen V₇ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 173,3 ppm’de asit karbonu’nun sinyali, 163,6 ppm’de ester grubu sinyali, 159,2 ppm’de ise amit grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 145,7-114,3 ppm aralığında gözlenen 17 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 61,4 ppm’deki sinyal etoksi grubundaki metilen (-OCH₂) karbonuna aittir. 20,7 ppm’deki sinyal aromatik halkaya bağlı metil karbonuna aittir. 13,9 ppm’deki sinyal ise etoksi grubundaki metil (-CH₃) karbonunu göstermektedir.

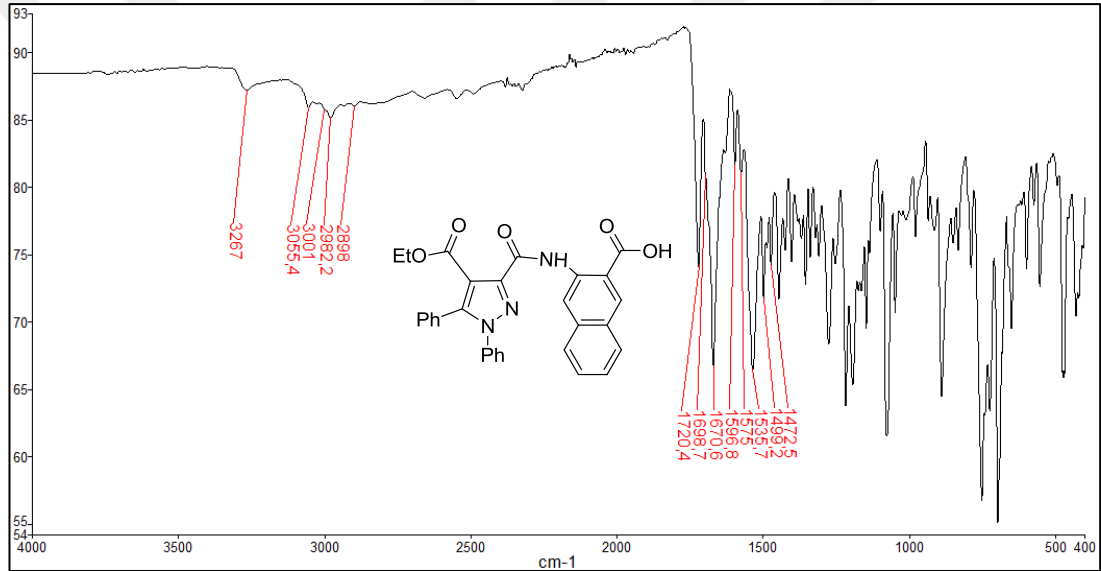
3.6.8. 3b Bileşiğinden V₈ Bileşiğinin Sentezi

0,187 g (1 mmol) 3-amino-2-naftoik asit, 0,354 g (1 mmol) **3b** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ham ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı.

Ürünün (**V₈**) E.N.: 256-257°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₀H₂₃N₃O₅ olduğu belirlendi.

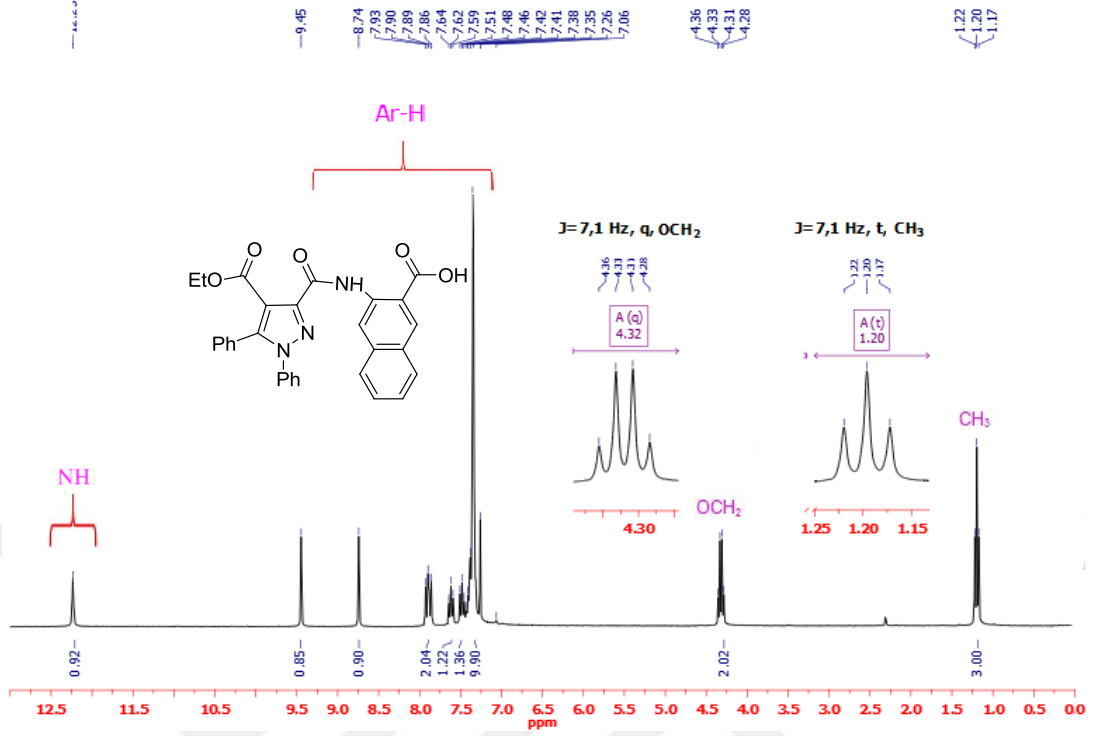


Şekil 3.38. **V₈** Bileşiğinin sentezi



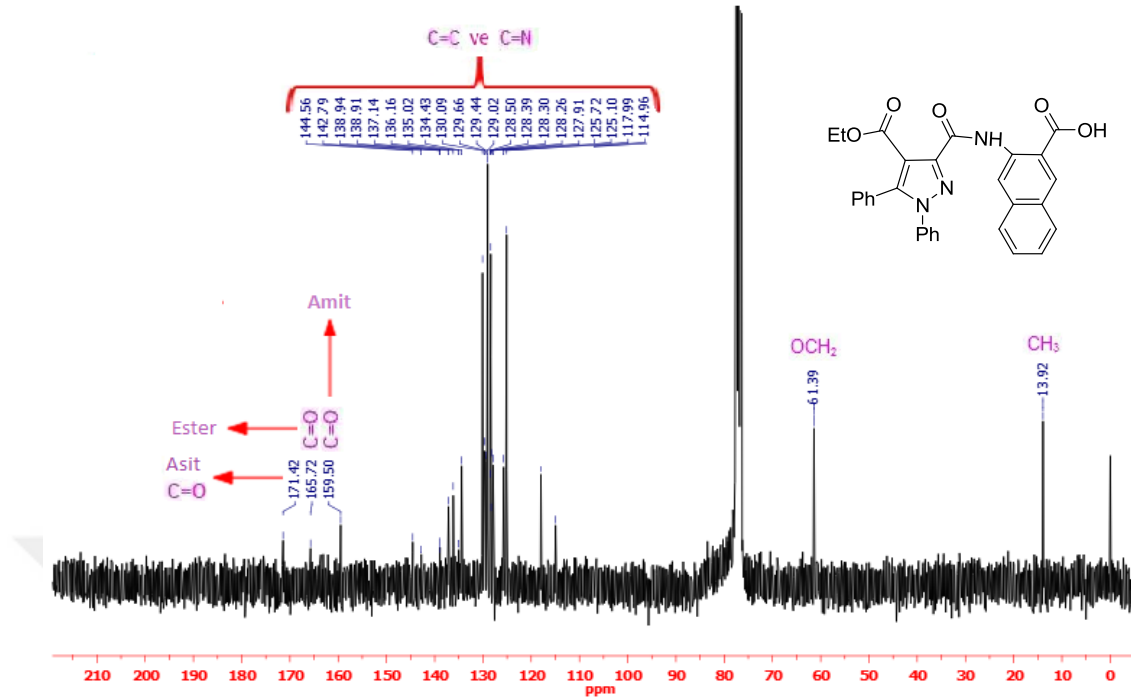
Şekil 3.39. **V₈** Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.39'de verilen ATR metodu ile alınmış **V₈** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3267 cm⁻¹ de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3055-2898 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1720 cm⁻¹, 1699 cm⁻¹ ve 1671 cm⁻¹ de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1597-1472 cm⁻¹ aralığındaki pikler C≡C ve C≡N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.40. V₈ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.40'da verilen V₈ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 12,23 ppm'de gözükten tekli sinyal N-H protonuna aittir. On altı hidrojen atomuna karşılık gelen 9,45-7,06 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –OCH₂ protonlarının sinyalleri 4,32 ppm'de dördü sinyal olarak görülmektedir. Etoksi grubundaki metil –CH₃ protonlarının sinyalleri ise 1,20 ppm'de üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



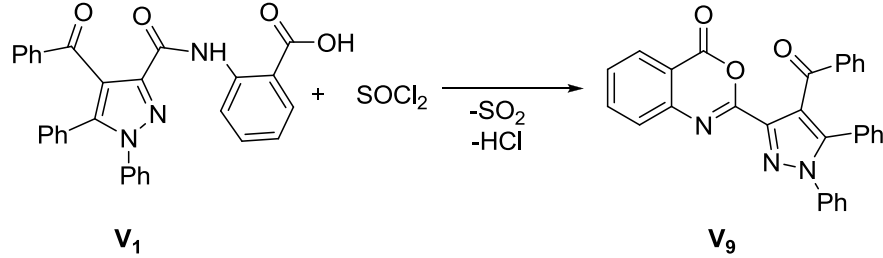
Şekil 3.41. V₈ Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

Şekil 3.41’de verilen V₈ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 171,4 ppm’de asit karbonu’nun sinyali, 165,7 ppm’de ester grubu karbonu’nun sinyali, 159,5 ppm’de ise amit grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 144,6-115,0 ppm aralığında gözlenen 21 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 61,4 ppm’deki sinyal etoksi grubundaki metilen (-OCH₂) karbonuna aittir. 13,9 ppm’deki sinyal ise etoksi grubundaki metil (-CH₃) karbonunu göstermektedir.

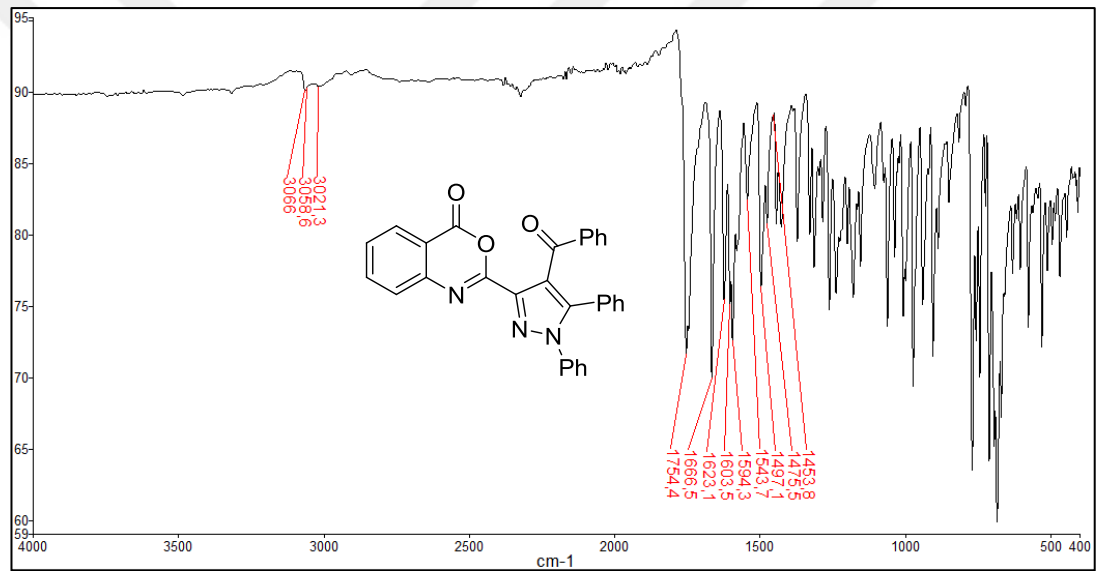
3.6.9. V₁ Bileşiğinden V₉ Bileşiğinin Sentezi

100 mL şilifli bir balona 0,487 g (1 mmol) V₁ bileşiğinden konuldu. Üzerine bir pipet yardımıyla yeterli miktarda SOCl₂ ilave edilip, balon üzerine CaCl₂ kurutma başlığı takılarak 85-90°C sıcaklıkta, su banyosunda ve geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımı ile 4-5 saat kaynatıldı. Daha sonra üzerine yavaş yavaş eter eklenmesiyle beyaz renkli çökelek oluştu. Çöken ürün su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Reaktiflerden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile tespit edildi. Elde edilen ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatörü üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₉)

E.N.: 236-237°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün $C_{30}H_{19}N_3O_3$ olduğu belirlendi.

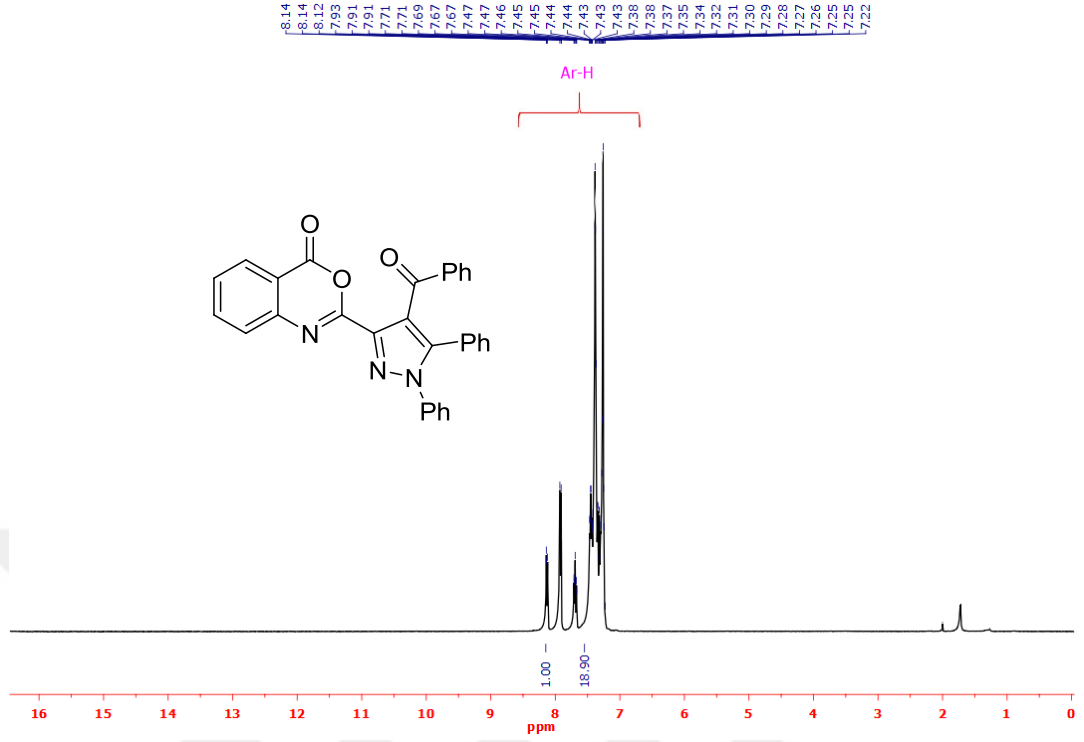


Şekil 3.42. V₉ Bileşiğinin sentezi



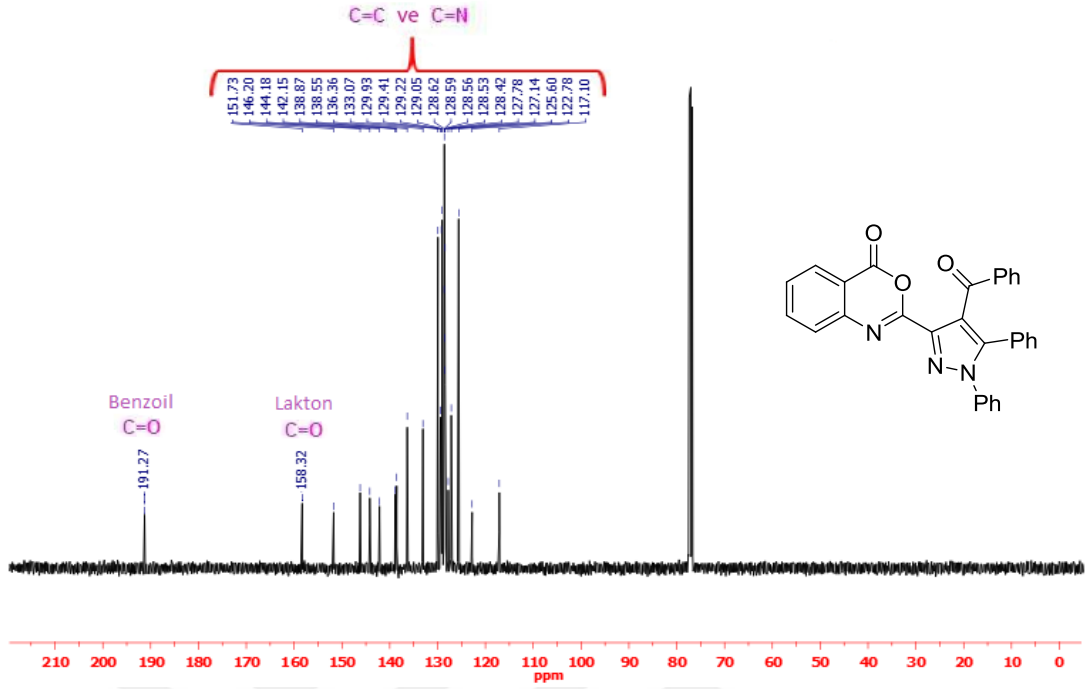
Şekil 3.43. V₉ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.43'de verilen ATR metodu ile alınmış olan V₉ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3066-3021 cm^{-1} aralığında bulunan pikler aromatik C-H titreşimlerine, 1754 cm^{-1} ve 1666 cm^{-1} de gözlenen pikler ise moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1623-1454 cm^{-1} aralığındaki pikler C-C ve C-N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.44. V₉ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

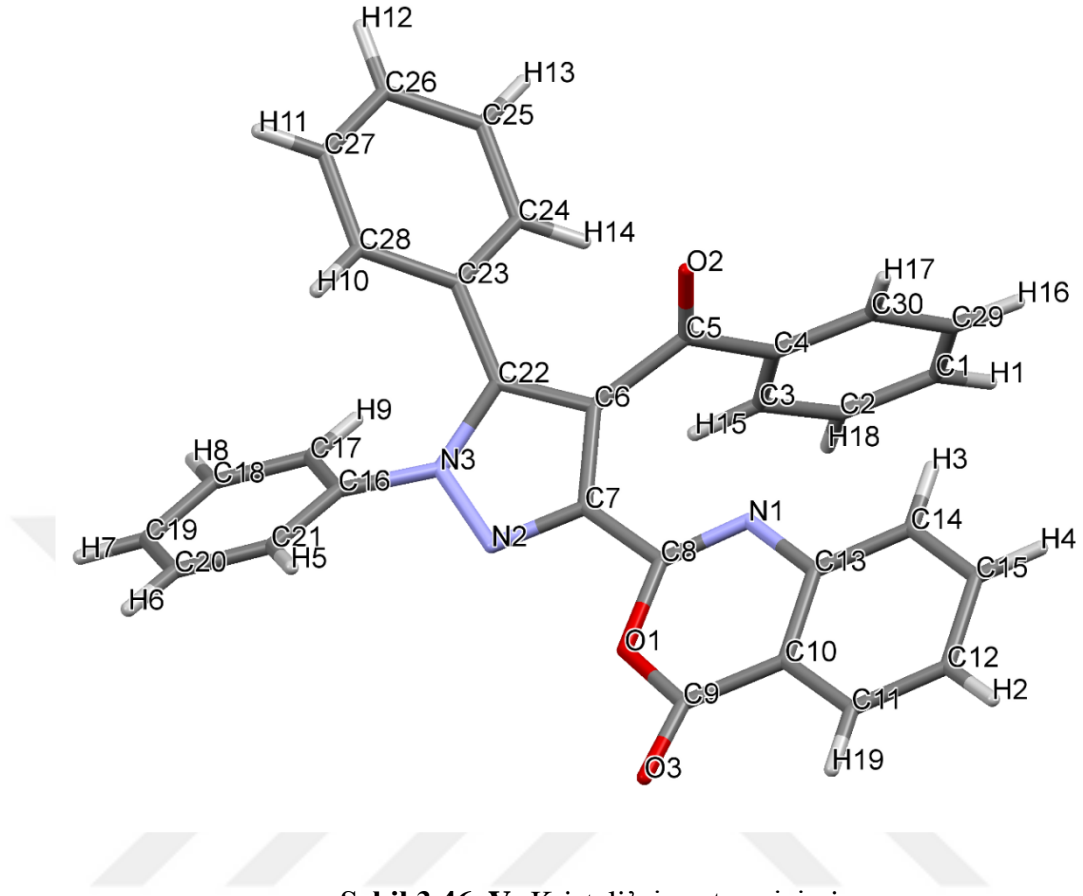
Şekil 3.44'de verilen V₉ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda on dokuz hidrojen atomuna karşılık gelen 8,14-7,22 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir.



Şekil 3.45. V₉ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.45’de verilen V₉ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 191,3 ppm’deki sinyal benzoil karbonunu göstermektedir. 158,3 ppm’de lakton grubundaki karbon görülmektedir. 151,7-117,1 ppm aralığında gözlenen 22 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır.

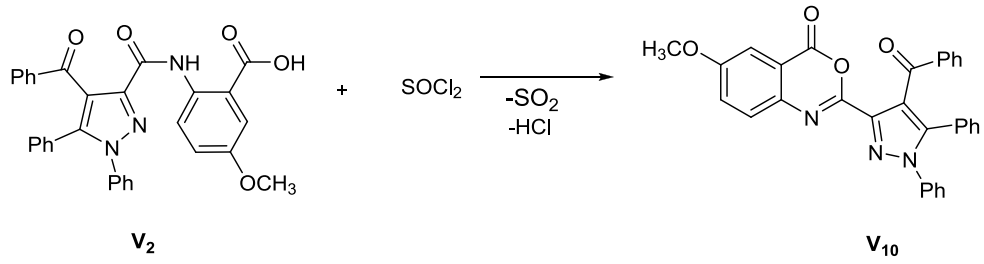
V₉ Bileşiğinin tek kristal X-Ray yapı analizi çalışmaları sonucu elde edilen açık yapıya ait ortep çizimi Şekil 3,46’da verilmiştir.



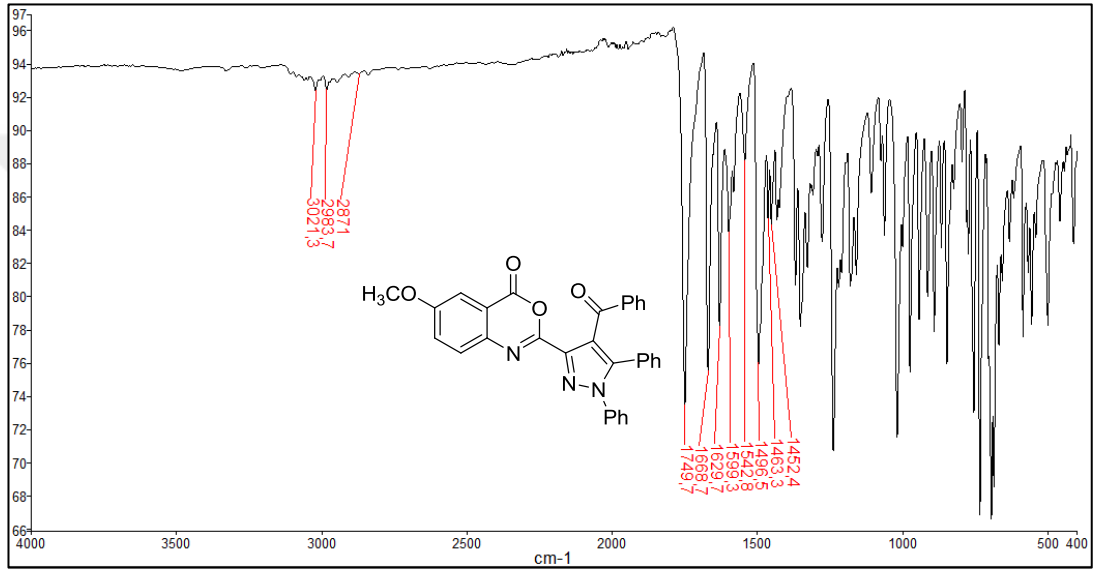
Şekil 3.46. V₉ Kristali'nin ortep çizimi

3.6.10. V₂ Bileşiğinden V₁₀ Bileşiğinin Sentezi

0,517 (1 mmol) V₂ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁₀) E.N.: 210-211°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₁H₂₁N₃O₄ olduğu belirlendi.

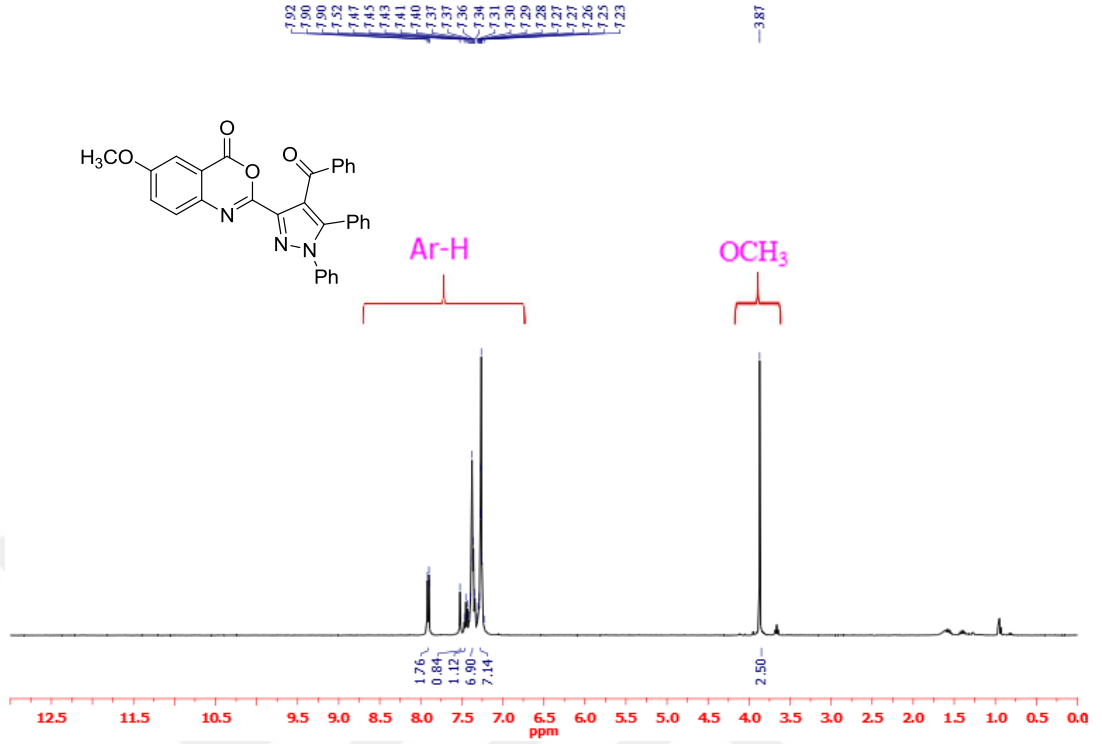


Şekil 3.47. V₁₀ Bileşiğinin sentezi



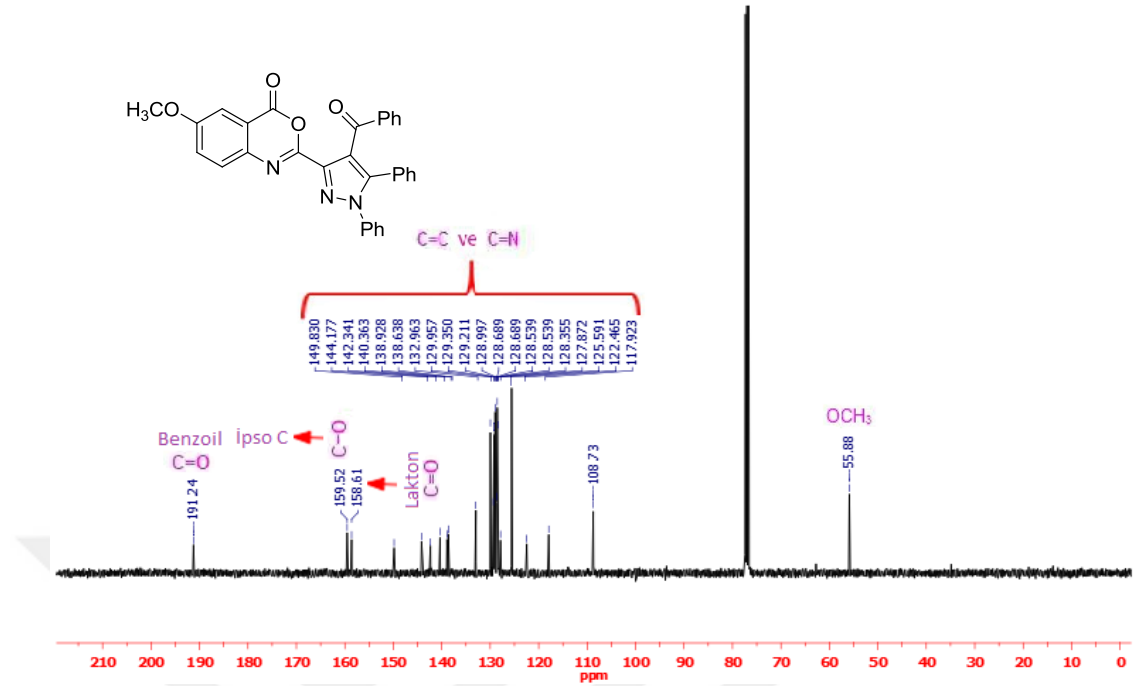
Şekil 3.48. V₁₀ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.48’de verilen ATR metodu ile alınmış V₁₀ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3021-2871 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1750 cm⁻¹ ve 1669 cm⁻¹ de gözlenen pikler ise moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1630-1452 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.49. V₁₀ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.49’de verilen V₁₀ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda on sekiz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,92-7,23 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. 3,87 ppm’de görülen sinyal metoksi grubu (-OCH₃) protonlarına aittir.

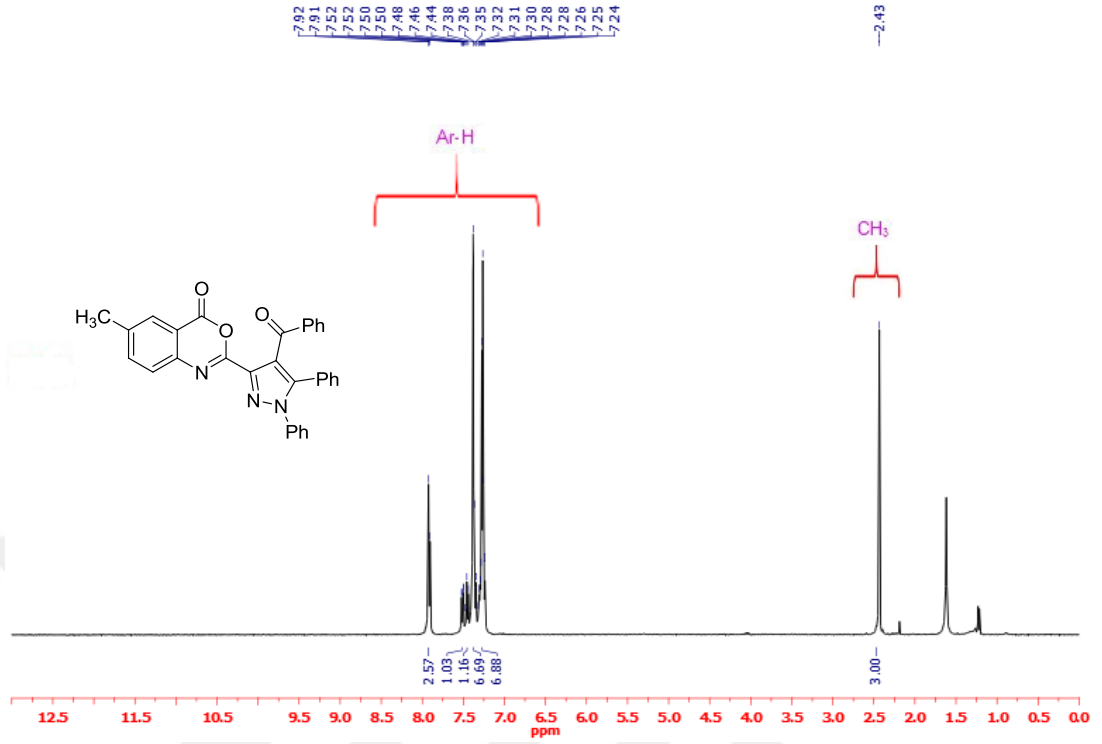


Şekil 3.50. V₁₀ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.50’de verilen V₁₀ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 191,2 ppm’de benzoil karbonu’nun sinyali, 159,5 ppm’de ipso karbonu’nun sinyali, 158,6 ppm’de ise lakton grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 149,8-108,7 ppm aralığında gözlenen 21 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 55,9 ppm’deki sinyal metoksi grubundaki metil karbonuna aittir.

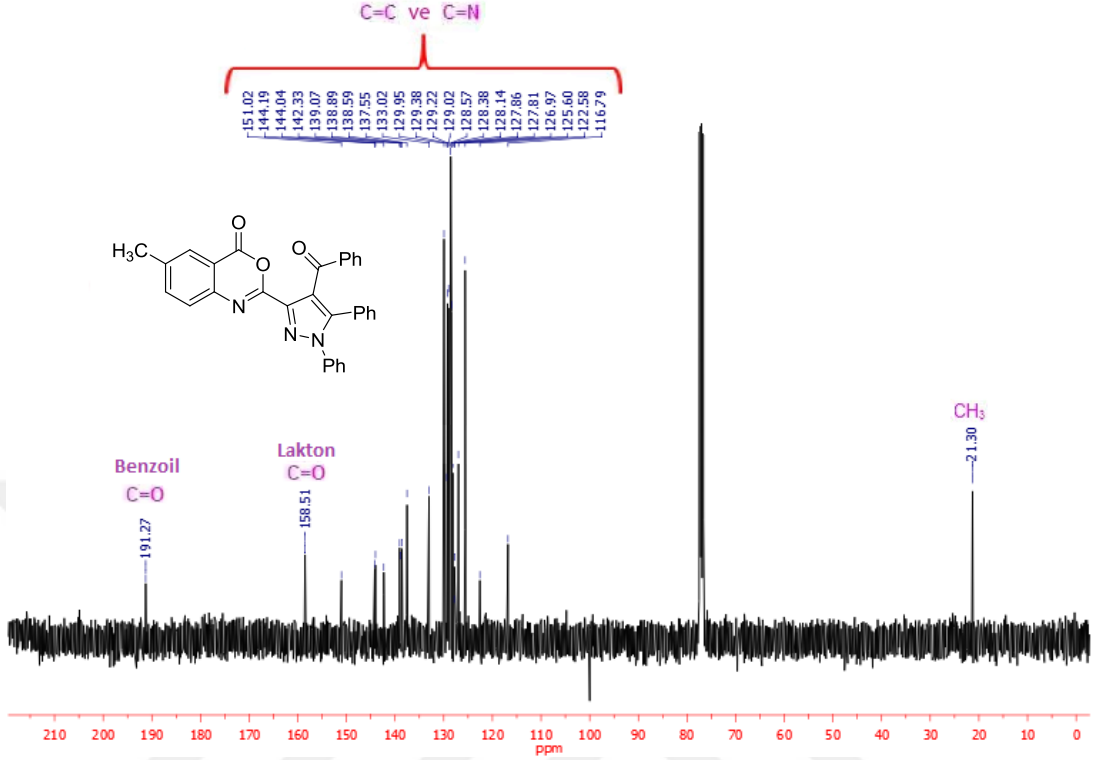
3.6.11. V₃ Bileşiğinden V₁₁ Bileşiğinin Sentezi

0,501 g (1 mmol) V₃ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Daha sonra elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Ham ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁₁) E.N.: 195-196°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₁H₂₁N₃O₃ olduğu belirlendi.



Şekil 3.53. V₁₁ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.53’de verilen V₁₁ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda on sekiz hidrojen atomuna karşılık gelen 7,92-7,24 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. 2,43 ppm’de görülen sinyal metil grubu (-CH₃) protonlarına aittir.

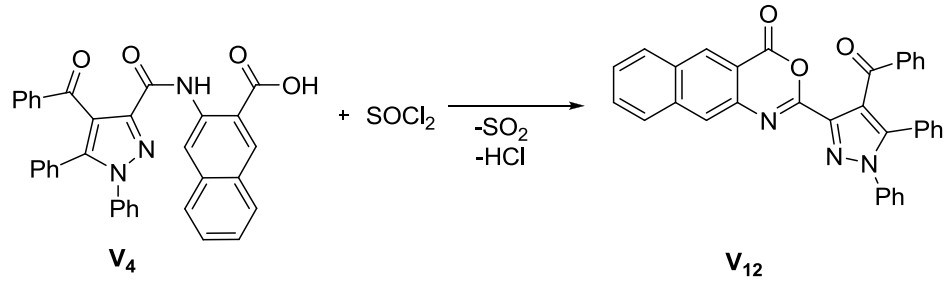


Şekil 3.54. V₁₁ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

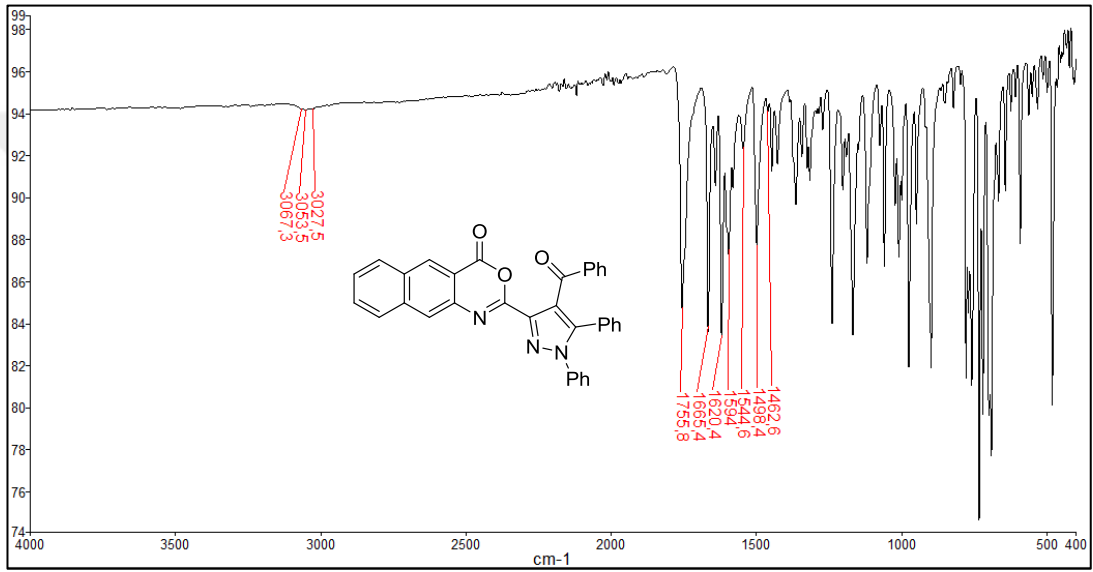
Şekil 3.54’de verilen V₁₁ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 191,3 ppm’de benzoil karbonu’nun sinyali, 158,5 ppm’de ise lakton grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 151,0-116,8 ppm aralığında gözlenen 22 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 21,3 ppm’deki sinyal metil karbonuna aittir.

3.6.12. V₄ Bileşiğinden V₁₂ Bileşiğinin Sentezi

0,537 g (1 mmol) V₄ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Ham ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁₂) E.N.: 260-261°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₄H₂₁N₃O₃ olduğu belirlendi.

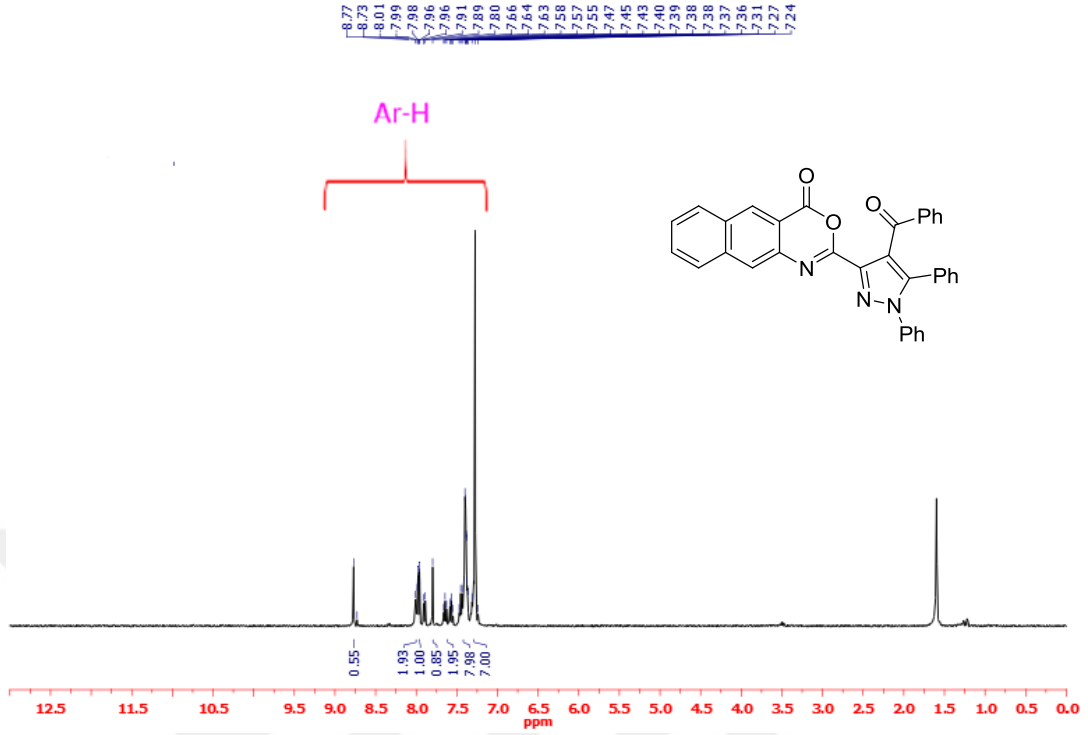


Şekil 3.55. V₁₂ Bileşiğinin sentezi



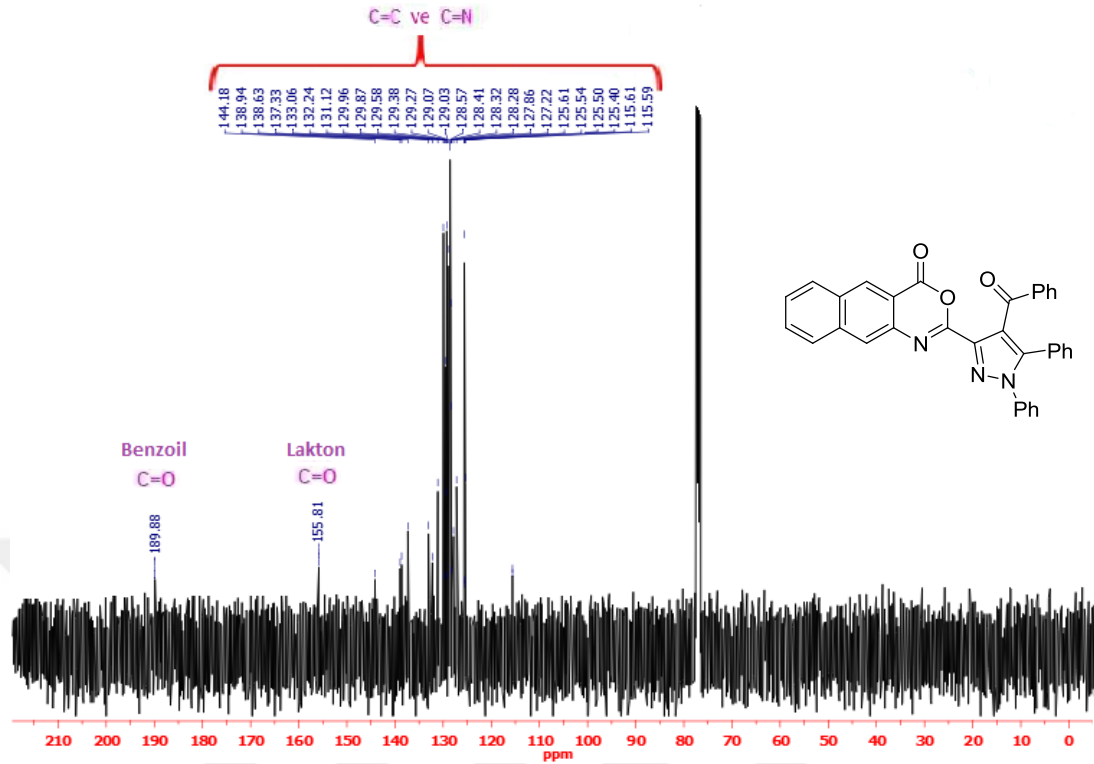
Şekil 3.56. V₁₂ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.56'de verilen ATR metodu ile alınmış V₁₂ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3067-3028 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik C-H titreşimlerine, 1756 cm⁻¹ ve 1665 cm⁻¹ de gözlenen pikler ise moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1620-1463 cm⁻¹ aralığındaki pikler C≡C ve C≡N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.57. V₁₂ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

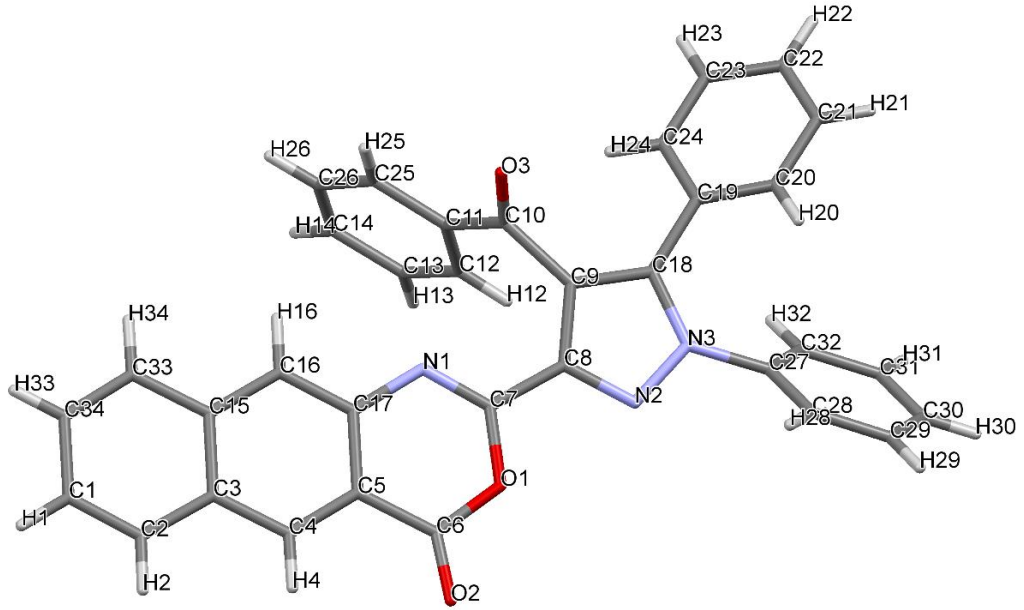
Şekil 3.57’da verilen V₁₂ bileşiğinin bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda yirmi bir hidrojen atomuna karşılık gelen 8,77-7,24 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir.



Şekil 3.58. V₁₂ Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

Şekil 3.58’de verilen V₁₂ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 189,9 ppm’de benzoil karbonu’nun sinyali, 158,3 ppm’de ise lakton grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 144,2-115,6 ppm aralığında gözlenen 26 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır.

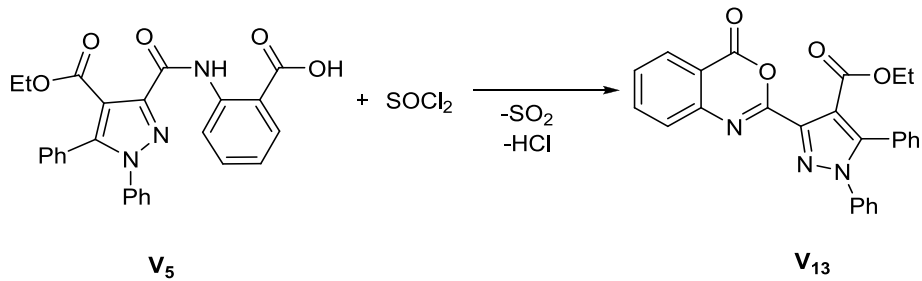
V₁₂ Bileşiğinin tek kristal X-Ray yapı analizi çalışmaları sonucu elde edilen açık yapıya ait ortep çizimi Şekil 3,59’da verilmiştir.



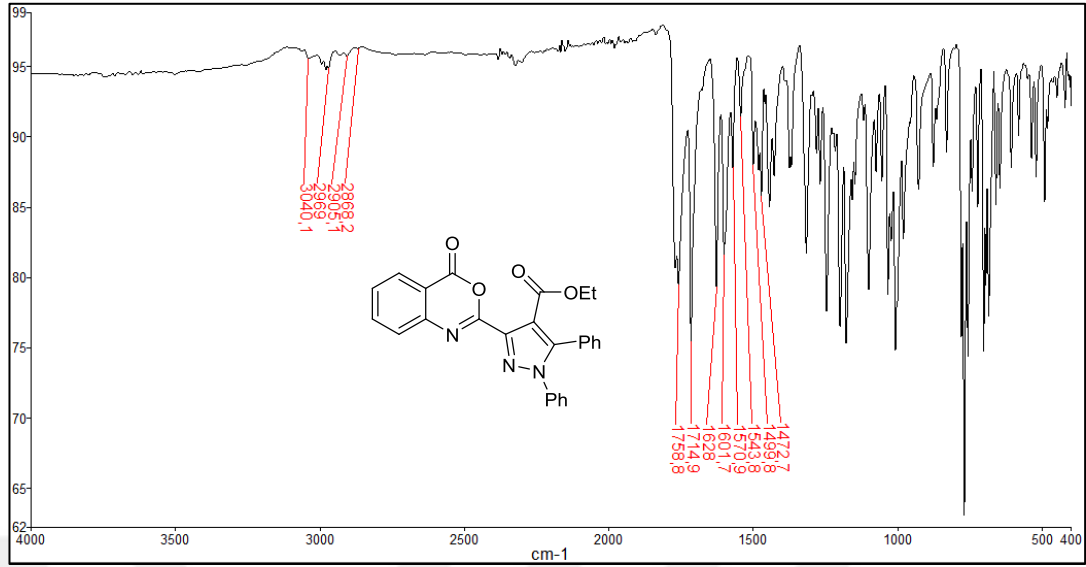
Şekil 3.59. V₁₂ Kristali'nin ortep çizimi

3.6.13. V₅ Bileşiğinden V₁₃ Bileşiğinin Sentezi

0,454 (1 mmol) V₅ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁₃) E.N.: 217-218°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₂₆H₁₉N₃O₄ olduğu belirlendi.

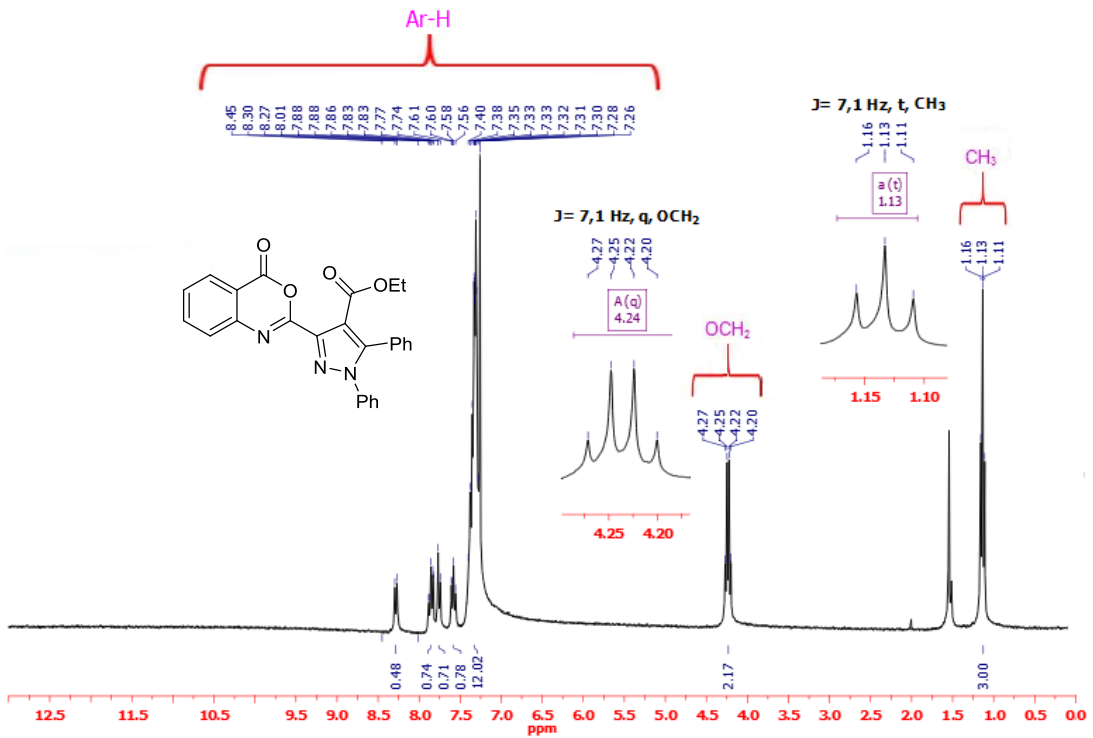


Şekil 3.60. V₁₃ Bileşiğinin sentezi



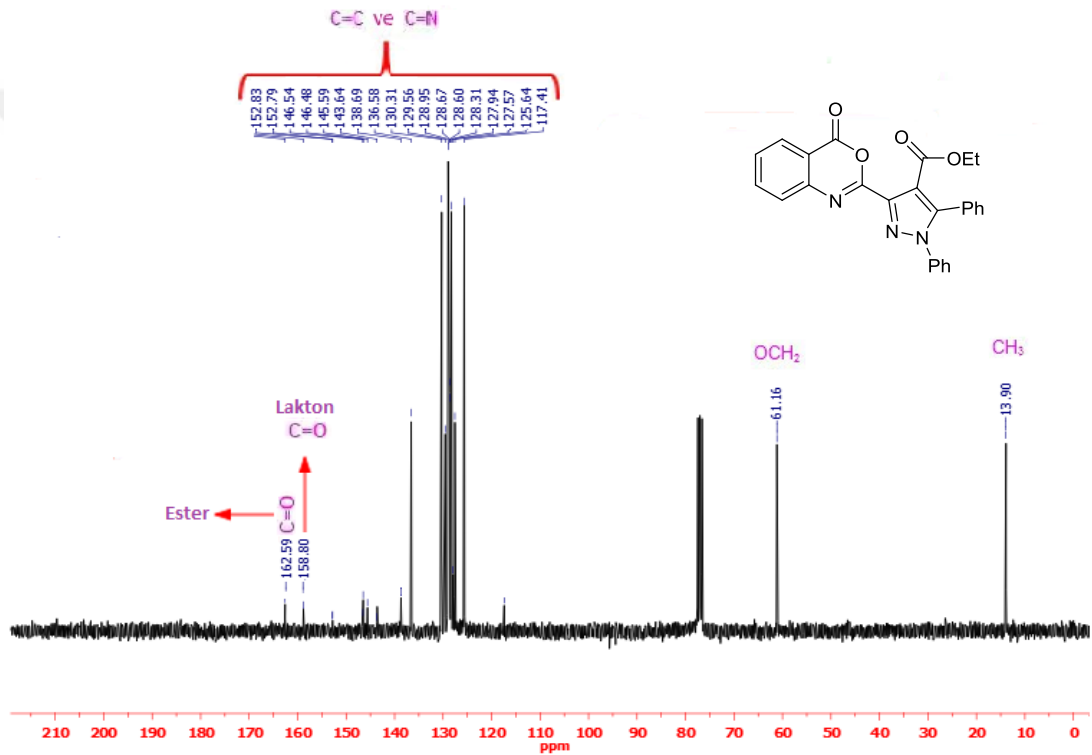
Şekil 3.61. V₁₃ Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.61’de verilen ATR metodu ile alınmış V₁₃ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3040-2868 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1759 cm⁻¹ ve 1715 cm⁻¹ de gözlenen pikler ise moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1628-1473 cm⁻¹ aralığındaki pikler C=C ve C=N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.62. V₁₃ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.62’de verilen V₁₃ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda on dört hidrojen atomuna karşılık gelen 8,45-7,26 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –CH₂ protonlarının sinyalleri 4,24 ppm’de dörtlü sinyal olarak gözlenmektedir. Etoksi grubundaki metil –CH₃ protonlarının sinyalleri ise 1,13 ppm’de üçlü sinyal olarak görülmektedir.

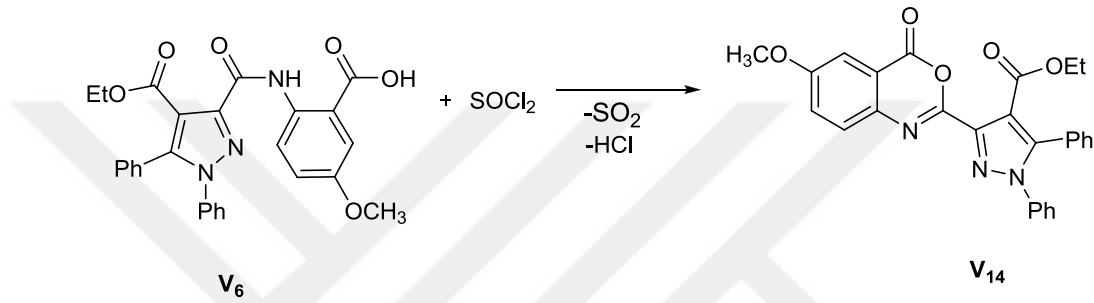


Şekil 3.63. V₁₃ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

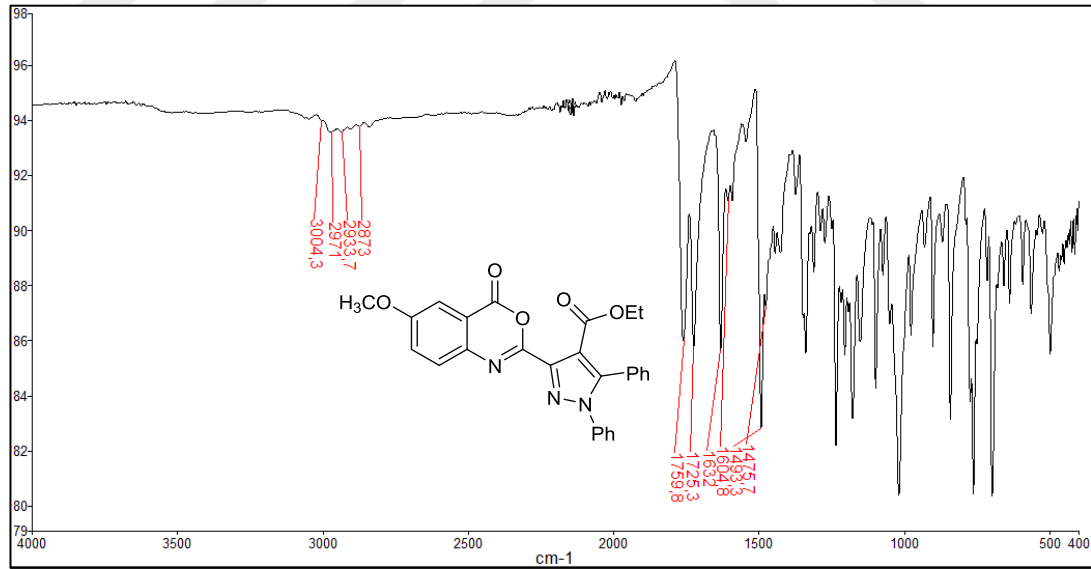
Şekil 3.63’de verilen V₁₃ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 162,6 ppm’de ester karbonu’nun sinyali, 158,8 ppm’de lakton grubu karbonu’nun sinyali, 152,8-117,4 ppm aralığında ise 18 tane aromatik (C=C ve C=N) karbon atomlarının sinyalleri görülmektedir. 61,2 ppm’de etoksi grubundaki metilen (-OCH₂) karbonuna ait sinyal, 13,9 ppm’de ise metil (-CH₃) karbonuna ait sinyal görülmektedir.

3.6.14. V₆ Bileşiğinden V₁₄ Bileşiğinin Sentezi

0,485 (1 mmol) V₆ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Elde edilen ürün propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁₄) E.N.: 189-190°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₂₇H₂₁N₃O₅ olduğu belirlendi.



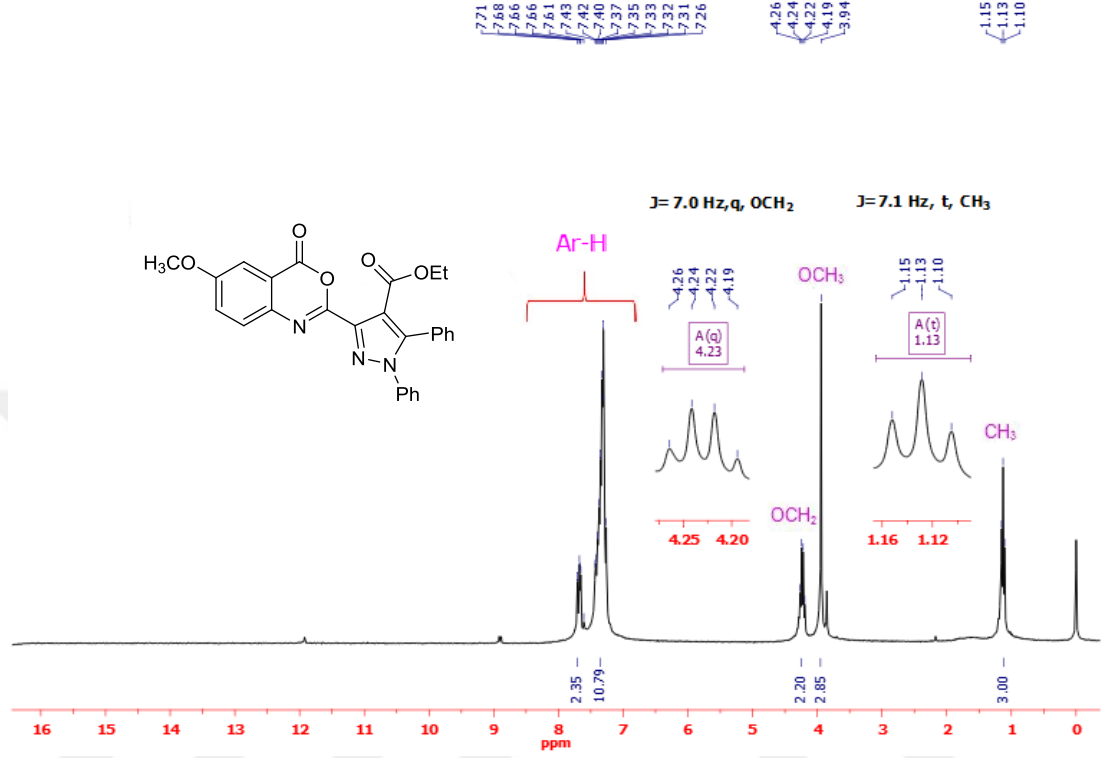
Şekil 3.64. V₁₄ Bileşiğinin sentezi



Şekil 3.65. V₁₄ Bileşiğinin IR spektrumu

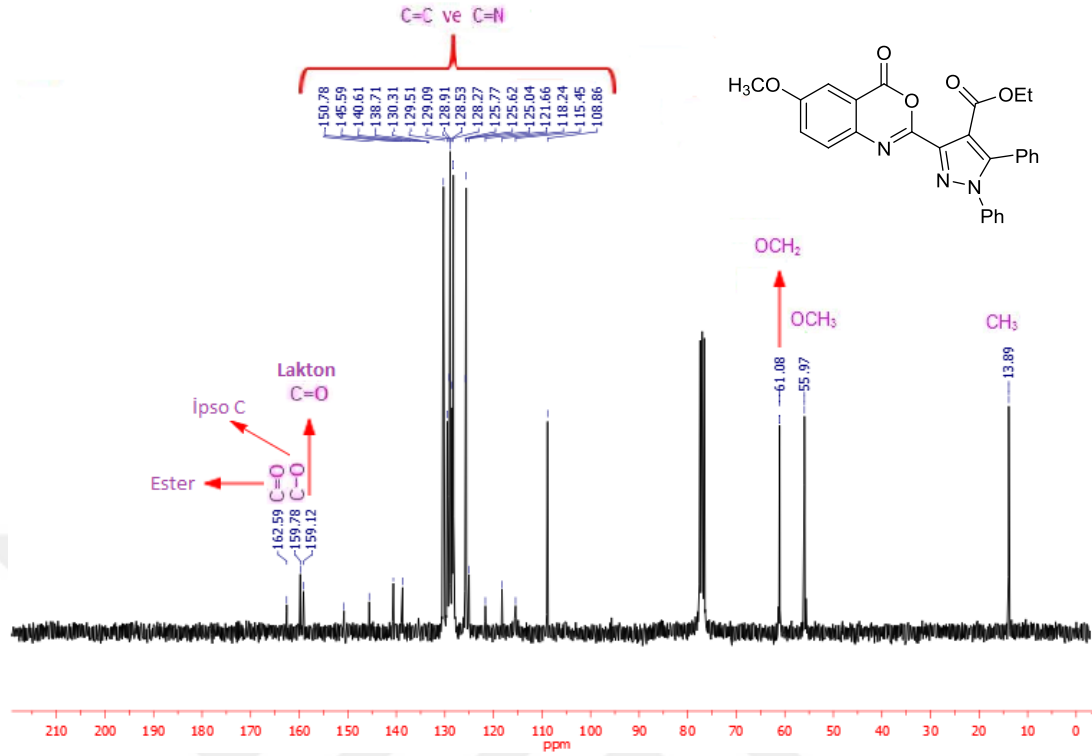
Şekil 3.65'te verilen ATR metodu ile alınmış V₁₄ bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3004-2873 cm⁻¹ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1760 cm⁻¹ ve 1725 cm⁻¹ de gözlenen pikler ise moleküldeki karbonil gruplarına aittir.

1632-1476 cm^{-1} aralığındaki pikler $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.66. V₁₄ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.66’de verilen V₁₄ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda on üç hidrojen atomuna karşılık gelen 7,71-7,26 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –OCH₂ protonlarının sinyalleri 4,23 ppm’de yayvan dördümlü sinyal olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı metil grubu (-OCH₃) protonlarının 3,94 ppm’de tekli sinyal olarak görülmektedir. Etoksi grubundaki metil –CH₃ protonlarının sinyalleri ise 1,13 ppm’de üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.



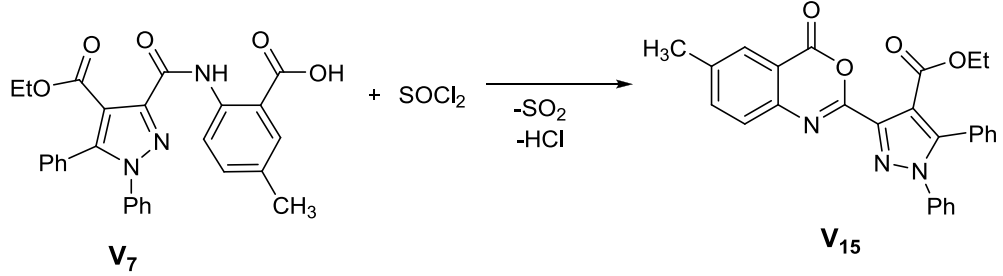
Şekil 3.67. V₁₄ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.67’de verilen V₁₄ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 162,6 ppm’de ester grubu karbonu’nun sinyali, 159,8 ppm’de ipso karbonu’nun sinyali, 159,1 ppm’de ise lakton grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 150,8-108,9 ppm aralığında gözlenen 17 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 61,1 ppm’deki sinyal etoksi grubundaki metilen (-OCH₂) karbonuna aittir. 56,0 ppm’deki sinyal metoksi grubundaki metil karbonuna aittir. 13,9 ppm’deki sinyal ise etoksi grubundaki metil (-CH₃) karbonunu göstermektedir.

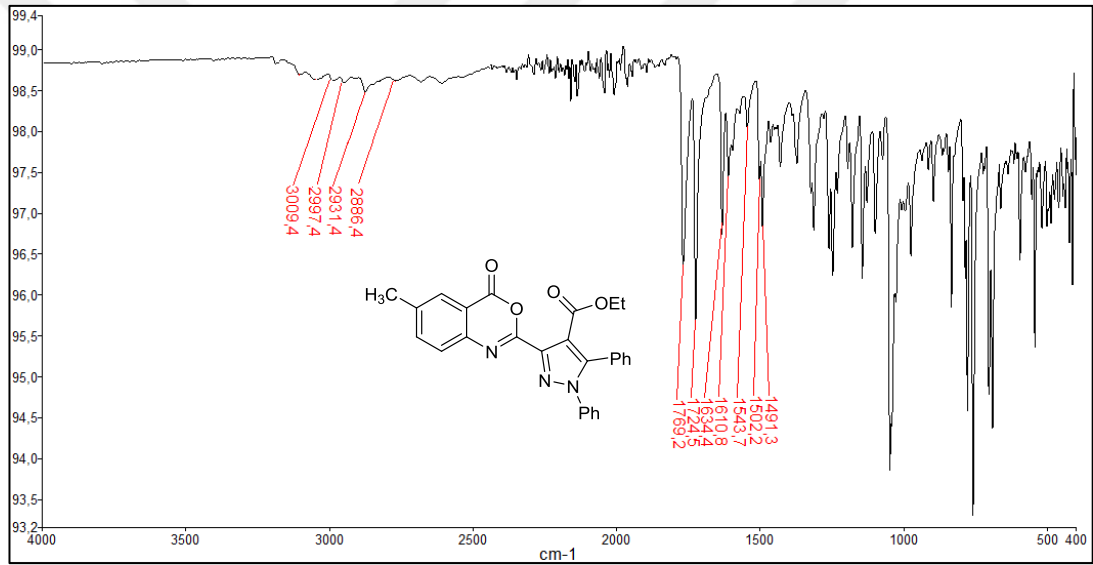
3.6.15. V₇ Bileşiğinden V₁₅ Bileşiğinin Sentezi

0,469 g (1 mmol) V₇ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerin alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Daha sonra elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁₅) E.N.: 200-201°C

olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün $C_{27}H_{21}N_3O_4$ olduğu belirlendi.

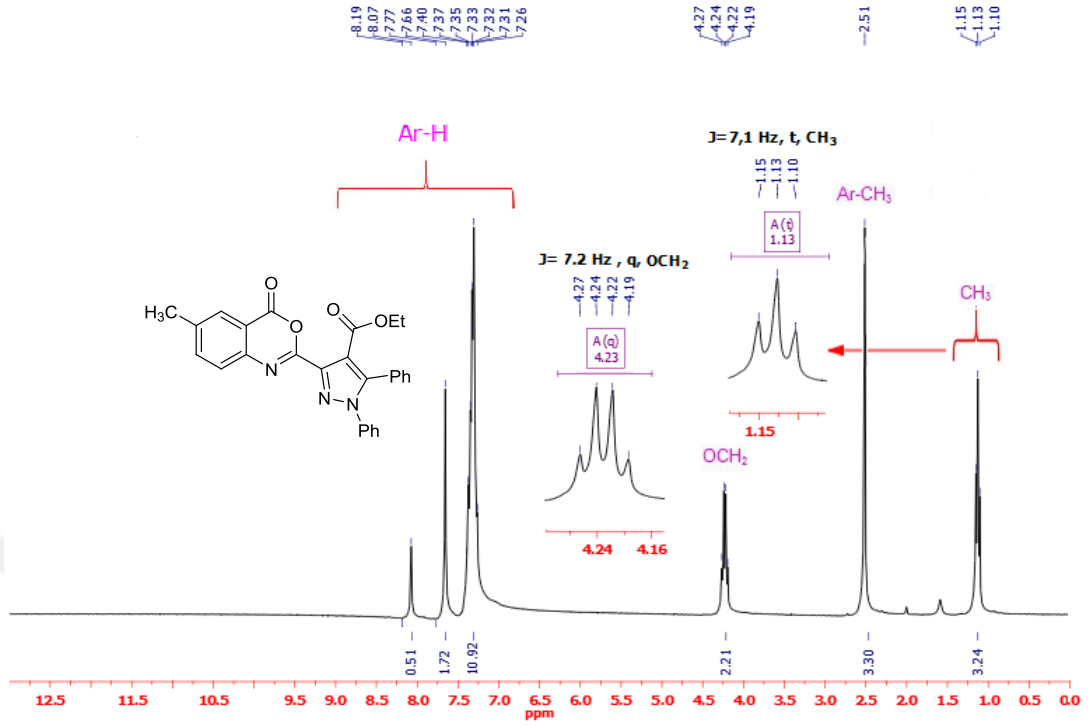


Şekil 3.68. **V₁₅** Bileşiğinin sentezi



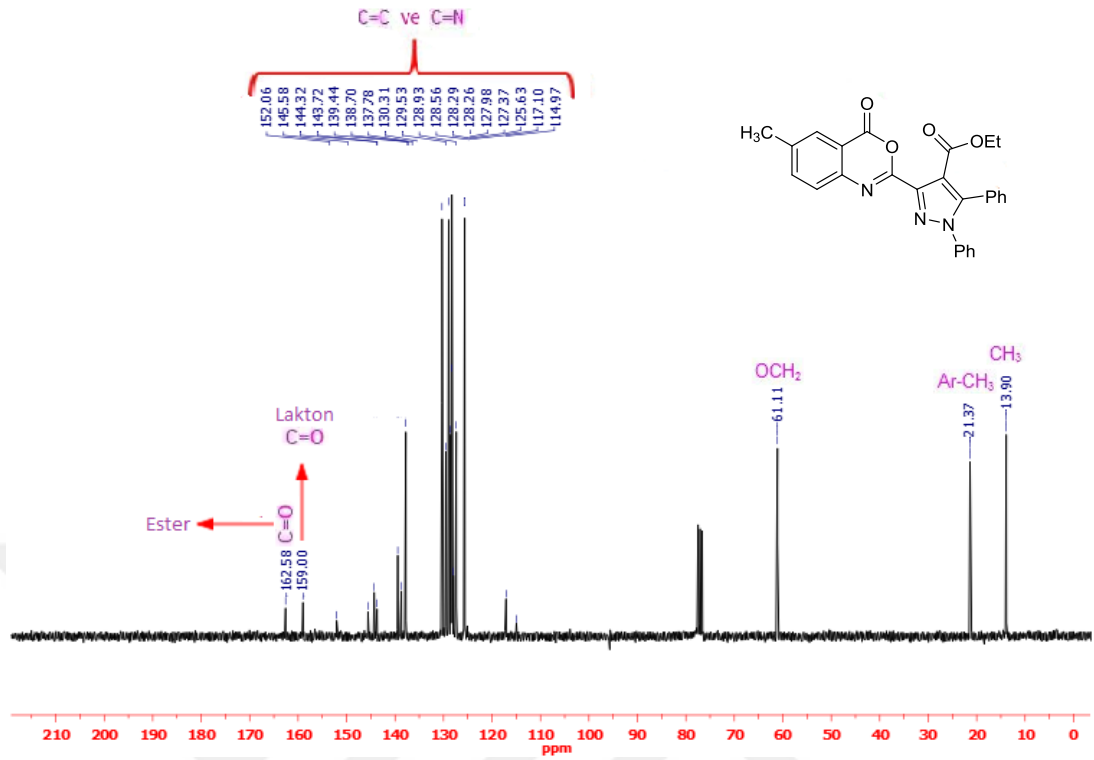
Şekil 3.69. **V₁₅** Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.69'de verilen ATR metodu ile alınmış **V₁₅** bileşiğinin FT-IR spektrumunda $3009-2886\text{ cm}^{-1}$ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1769 cm^{-1} ve 1724 cm^{-1} de gözlenen pikler ise moleküldeki karbonil gruplarına aittir. $1634-1491\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikler $C\equiv C$ ve $C\equiv N$ gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.70. V₁₅ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.70’da verilen V₁₅ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda on üç hidrojen atomuna karşılık gelen 8,19-7,26 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –OCH₂ protonlarının sinyalleri 4,23 ppm’de yayvan dördümlü sinyal olarak gözlenmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan metil grubu (-CH₃) protonlarının 2,51 ppm’de tekli sinyal olarak görülmektedir. Etoksi grubundaki metil –CH₃ protonlarının sinyalleri ise 1,13 ppm’de üçlü sinyal olarak gözlenmektedir.

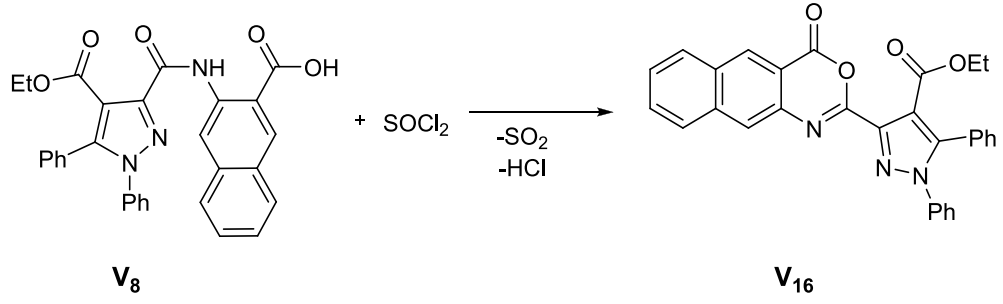


Şekil 3.71. V₁₅ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

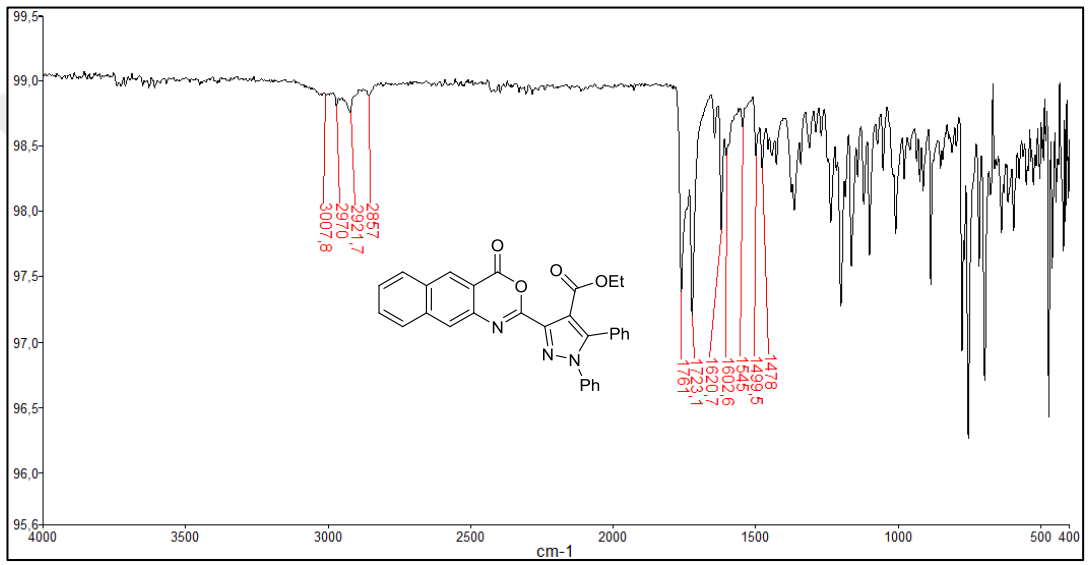
Şekil 3.71’de verilen V₁₅ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 162,6 ppm’de ester karbonu’nun sinyali, 159,0 ppm’de ise lakton grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 152,1-115,0 ppm aralığında gözlenen 18 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 61,1 ppm’deki sinyal etoksi grubundaki metilen (-CH₂) karbonuna aittir. 21,4 ppm’deki sinyal aromatik halkaya bağlı metil karbonuna aittir. 13,9 ppm’deki sinyal ise etoksi grubundaki metil (-CH₃) karbonunu göstermektedir.

3.6.16. V₈ Bileşiğinden V₁₆ Bileşiğinin Sentezi

0,505 g (1 mmol) V₈ ve yeterli miktarda SOCl₂ alınarak V₉ bileşiklerinden sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürün olduğu İTK ile belirlendi. Ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Ürünün (V₁₆) E.N.: 247-248°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C₃₀H₂₁N₃O₄ olduğu belirlendi.

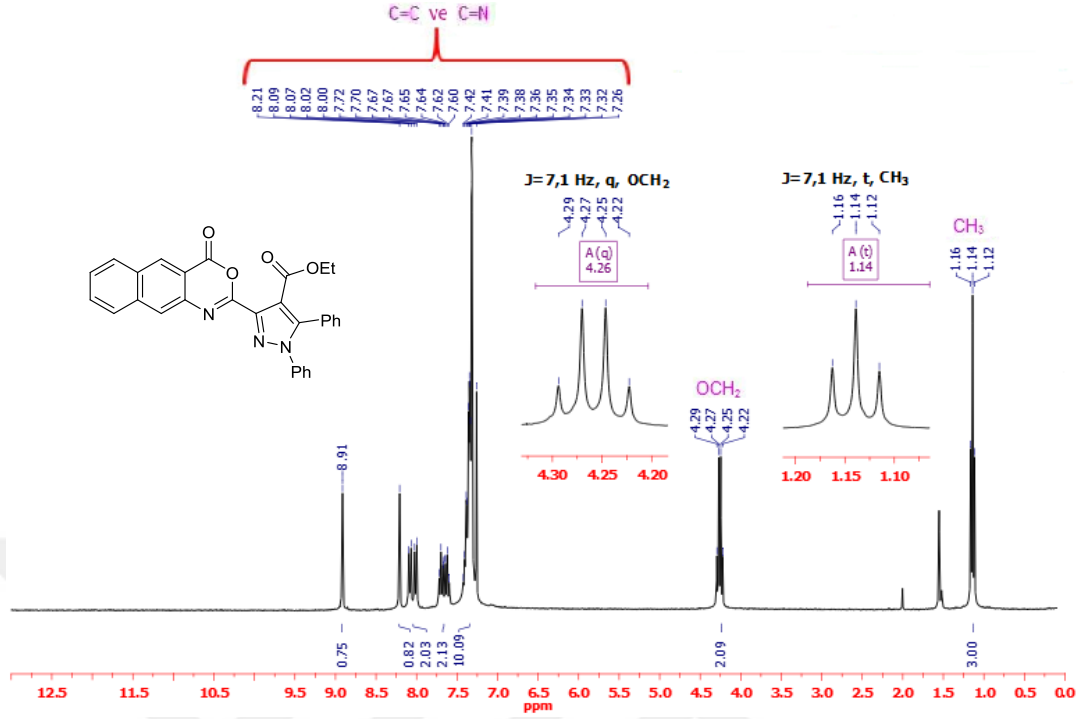


Şekil 3.72. V_{16} Bileşiğinin sentezi



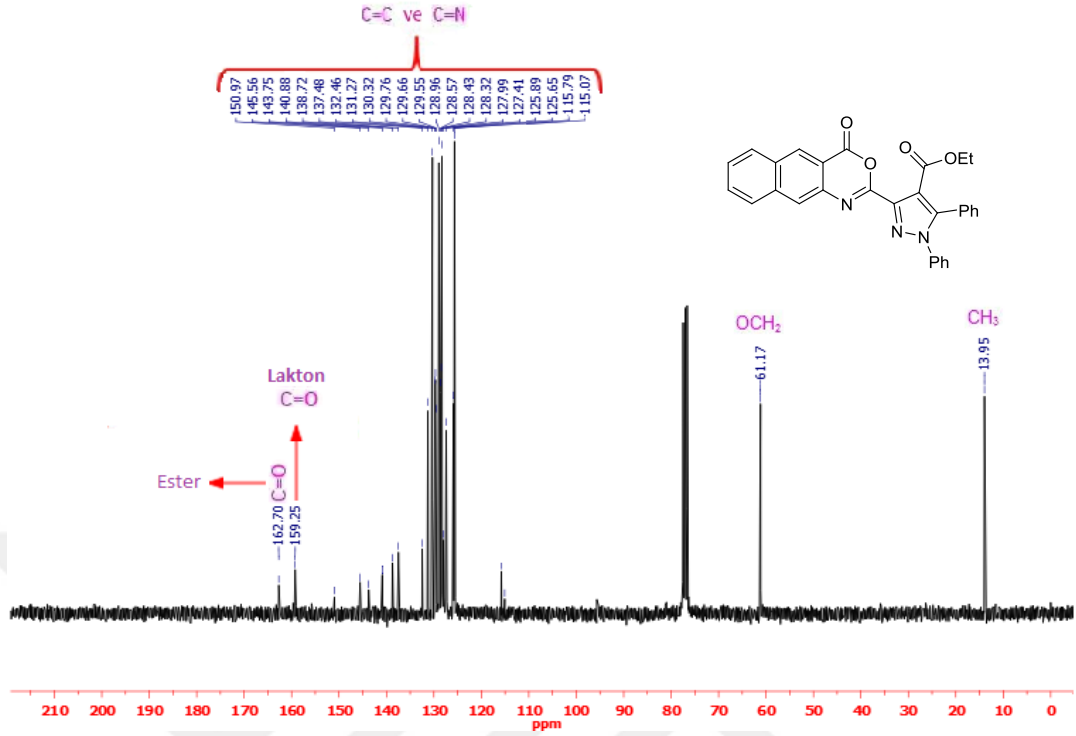
Şekil 3.73. V_{16} Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.73’de verilen ATR metodu ile alınmış V_{16} bileşiğinin FT-IR spektrumunda $3007,8\text{-}2857\text{ cm}^{-1}$ aralığında bulunan pikler aromatik ve alifatik C-H titreşimlerine, 1761 cm^{-1} ve 1723 cm^{-1} de gözlenen pikler ise moleküldeki karbonil gruplarına aittir. $1621\text{-}1478\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikler $\text{C}\equiv\text{C}$ ve $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme titreşimlerini temsil etmektedir.



Şekil 3.74. V₁₆ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.74’de verilen V₁₆ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda on altı hidrojen atomuna karşılık gelen 8,21-7,26 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Etoksi grubundaki metilen –OCH₂ protonlarının sinyalleri 4,26 ppm’de dördü sinyal olarak gözlenmektedir. Etoksi grubundaki metil –CH₃ protonlarının sinyalleri ise 1,14 ppm’de üçlü sinyal olarak görülmektedir.

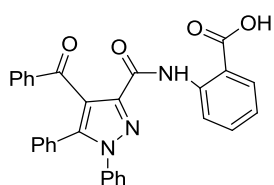


Şekil 3.75. V₁₆ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Şekil 3.75’de verilen V₁₆ bileşiğinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 162,7 ppm’de ester grubu karbonu’nun sinyali, 159,2 ppm’de ise lakton grubu karbonu’nun sinyali görülmektedir. 151,0-115,1 ppm aralığında gözlenen 22 adet rezonans sinyali aromatik halkada bulunan karbonların varlığını doğrulamaktadır. 61,2 ppm’deki sinyal etoksi grubundaki metilen (-OCH₂) karbonuna aittir. 14,0 ppm’deki sinyal ise etoksi grubundaki metil (-CH₃) karbonunu göstermektedir.

4. BULGULAR

4.1. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksamido)benzoik Asit (V₁)



0,137 g (1 mmol) 2-aminobenzoik asit bileşiginden tartıldı. Üzerine 5 mL piridin eklenip çözüldü. Daha sonra 0 °C'ye soğutulduktan sonra üzerine 0,386 g (1 mmol) **3a** bileşiginden ilave edildi. Magnetik karıştırıcı yardımı ile 0

°C'de 1,5 saat süreyle karıştırıldı. Vişne çürüğü renğinde çözelti oluştu. Süre tamamlandıktan sonra 1 saat dinlenmeye bırakıldı. Süre dolduktan sonra kırmızı renkte çözelti oluştu. Üzerine yavaş yavaş distile su eklendiğinde beyaz renkli çökelek oluştu. Beyaz renkte çöken ürün vakumlanarak süzöldü. Elde edilen ham ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 80. E.N.: 294-295°C.

Elementel Analiz: C₃₀H₂₁N₃O₄

Molekül Ağırlığı: 487,50 g/mol

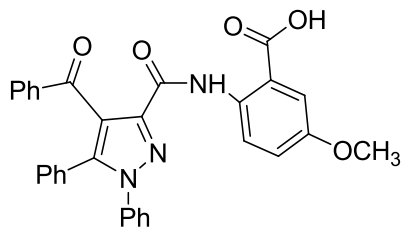
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	73,91	4,34	8,62
Bulunan :	72,67	3,99	8,38

IR (ATR, cm⁻¹): 3261 (NH) , 1690 (C=O, benzoil), 1673 (C=O, asit), 1665 (C=O, amit), 1600-1459 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 13,81 (-OH, asit), 12,65 (birli, 1H, NH), 8,52-7,14 (çoklu, 19H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 191,2 (C=O, benzoil), 170,0 (C=O, asit), 159,2 (C=O, amit), 144,9, 143,9, 140,4, 139,0, 138,1, 134,7, 133,9, 131,7, 130,1, 129,6, 129,5, 129,2, 129,1, 129,0, 128,2, 126,1, 126,0, 123,4, 122,5, 120,0, 116,7 (C=C ve C=N, aromatik).

4.2. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksamido)-5-metoksibenzoik Asit (V₂)



0,167 g (1 mmol) 2-amino-5-metoksibenzoik asit, 0,386 g (1 mmol) **3a** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak **V₁** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ham ürün asetik asit ile kristallendirilerek

saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 75. E.N.: 272-273°C.

Elementel Analiz: C₃₁H₂₃N₃O₅

Molekül Ağırlığı: 517,53 g/mol

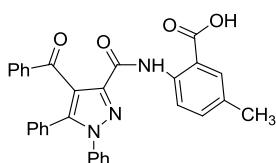
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	71,94	4,48	8,12
Bulunan :	71,90	4,11	7,80

IR (ATR, cm⁻¹): 3264 (NH) , 1681 (C=O, benzoil), 1668 (C=O, asit), 1655 (C=O, amit), 1594-1459 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 12,13 (birli, 1H, NH), 7,92-7,13 (çoklu, 18H, Ar-H), 3,85 (birli, O-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 191,7 (C=O, benzoil), 172,7 (C=O, asit), 172,7 (C-O, ipso karbon), 154,6 (C=O, amit), 145,4, 143,3, 139,0, 138,0, 135,4, 133,2, 129,7, 129,5, 129,3, 129,0, 128,6, 128,4, 128,2, 128,1, 124,9, 122,8, 122,4, 121,8, 115,6, 115,4, (C=C ve C=N, aromatik), 55,7 (O-CH₃).

4.3. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksamido)-5-metilbenzoik Asit (V₃)



0,151 g (1 mmol) 2-amino-5-metilbenzoik asit, 0,386 g (1 mmol) **3a** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak **V₁** bileşiğinin sentez parametreleri uygulandı. Elde edilen ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra

vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı.
Verim: % 78. E.N.: 287-289°C

Elementel Analiz: C₃₁H₂₃N₃O₄

Molekül Ağırlığı: 501,17 g/mol

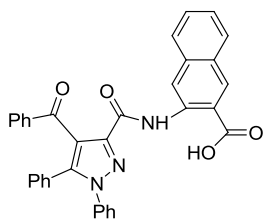
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	74,24	4,62	8,38
Bulunan :	74,22	4,40	7,97

IR (KBr, cm⁻¹): 3240 (NH) , 1787 (C=O, benzoil), 1628 (C=O, asit), 1554 (C=O, amit), 1502-1433 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 12,51 (birli, 1H, NH), 8,42-7,19 (çoklu, 18H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 191,3 (C=O, benzoil), 170,0 (C=O, asit), 159,9 (C=O, amit), 145,1, 143,8, 139,0, 138,4, 138,1, 135,2, 133,9, 132,6, 131,8, 130,0, 129,8, 129,6, 129,5, 129,2, 129,1, 129,0, 128,2, 126,0, 122,5, 120,0, 116,6 (C=C ve C=N, aro.), 20,6 (CH₃).

4.4. 3-(4-Benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karboksamido)-2-naftoik Asit (V₄)



0,187 g (1 mmol) **3a**, 0,386 g (1 mmol) 3-amino-2-naftoik asit ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak V₁ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ham ürün asetonytril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 83. E.N.: 307-308°C.

Elementel Analiz: C₃₄H₂₃N₃O₄

Molekül Ağırlığı: 537.17 g/mol

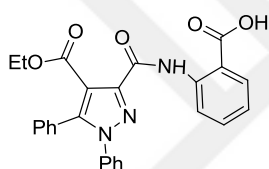
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	75,97	4,31	7,82
Bulunan :	75,67	4,14	7,38

IR (ATR, cm⁻¹): 3282 (NH) , 1694 (C=O, benzoil), 1672 (C=O, asit), 1664 (C=O, amit), 1597-1452 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 13,98 (-OH, asit), 12,68 (birli, 1H, NH), 8,99-7,23 (çoklu, 21H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 191,2 (C=O, benzoil), 169,8 (C=O, asit), 159,1 (C=O, amit), 145,1, 144,9, 143,8, 139,1, 138,1, 136,1, 136,0, 134,0, 133,96, 133,8, 130,0, 129,8, 129,8, 129,6, 129,5, 129,2, 129,0, 128,7, 128,3, 127,6, 126,1, 126,0, 122,5, 117,4, 116,8 (C=C ve C=N, aromatik).

4.5. 2-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksamido)benzoik Asit (V₅)



0,137 g (1 mmol) 2-aminobenzoik asit, 0,354 g (1 mmol) **3b** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak **V₁** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe

P₂O₅ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 76. E.N.: 188-189°C.

Elementel Analiz: C₂₆H₂₁N₃O₅

Molekül Ağırlığı: 455,46 g/mol

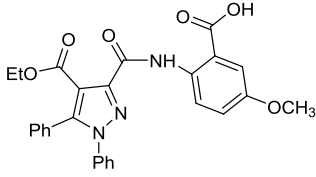
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	68,56	4,65	9,23
Bulunan :	68,48	4,28	8,94

IR (ATR, cm⁻¹): 3255 (NH), 1720 (C=O, ester), 1689 (C=O, asit), 1669 (C=O, amit), 1603-1460 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 12,23 (birli, 1H, NH), 9,01-7,15 (çoklu, 14H, Ar-H), 4.29 (dörtlü, 2H, *J*= 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 1,19 (üçlü, 3H, *J*= 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 172,8 (C=O, asit), 163,5 (C=O, ester), 159,4 (C=O, amit), 145,7, 144,6, 141,9, 138,8, 135,7, 131,7, 130,1, 129,5, 129,0, 128,4, 128,2, 128,2, 125,0, 122,7, 120,8, 116,2, 114,4, (C=C ve C=N), 61,4 (OCH₂), 13,9 (CH₃).

4.6. 2-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksamido)-5-metoksi benzoik Asit (V₆)



0,167 g (1 mmol) 2-amino-5-metoksibenzoik asit, 0,354 g (1 mmol) **3b** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak **V₁** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ham ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 68. E.N.: 199-200°C.

Elementel Analiz: C₂₇H₂₃N₃O₆

Molekül Ağırlığı: 485,16 g/mol

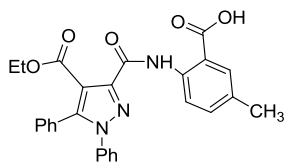
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	66,80	4,78	8,66
Bulunan :	66,55	4,66	8,58

IR (ATR, cm⁻¹): 3274 (NH) , 1725 (C=O, ester), 1687 (C=O, asit), 1659 (C=O, amit), 1614-1459 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 11,95 (birli, 1H, NH), 8,93-7,06 (çoklu, 13H, Ar-H), 4,28 (dörtlü, *J*= 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,86 (birli, 3H, O-CH₃), 1,18 (üçlü, 3H, *J*= 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 172,6 (C=O, asit), 163,6 (C=O, ester), 154,7 (C-O, ipso karbon), 159,1 (C=O, amit), 145,8, 144,5, 138,8, 135,5, 130,1, 129,4, 129,0, 128,4, 128,2, 125,0, 122,4, 121,9, 119,1, 116,1, 115,6, 115,6 (C=C ve C=N), 61,4 (OCH₂), 55,7 (OCH₃), 13,9 (CH₃).

4.7. 2-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksamido)-5-metil benzoik Asit (V₇)



0,151 g (1 mmol) 2-amino-5-metilbenzoik asit, 0,354 g (1 mmol) **3b** ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak **V₁** bileşiğinin sentez parametreleri uygulandı. Elde edilen ham ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra

vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 72. E.N.: 232-233°C.

Elementel Analiz: C₂₇H₂₃N₃O₅

Molekül Ağırlığı: 469,16 g/mol

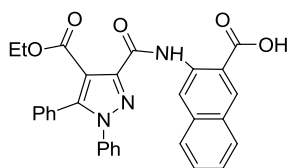
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	69,07	4,94	8,95
Bulunan :	68,79	4,68	8,72

IR (ATR, cm⁻¹): 3259 (NH) , 1712 (C=O, ester), 1690 (C=O asit), 1667 (C=O, amit), 1587-1460 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 12,14 (birli, 1H, NH), 8,90-7,26 (çoklu, 13H, Ar-H), 4,29 (dörtlü, 2H, *J*= 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 2,41 (birli, 3H, OCH₃), 1,19 (üçlü, 3H, *J*= 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 173,3 (C=O, asit), 163,6 (C=O, ester), 159,2 (C=O, amit), 145,7, 144,4, 139,6, 138,9, 136,5, 132,2, 131,8, 130,1, 129,5, 129,0, 128,4, 128,2, 128,2, 125,0, 120,8, 116,2, 114,3 (C=C ve C=N), 61,4 (OCH₂), 20,7 (Ar-CH₃), 13,9 (OCH₃).

4.8. 3-(4-(Etoksikarbonil)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karboksamido)-2-naftoik Asit (V₈)



0,187 g (1 mmol) 3-amino-2-naftoik asit, 0,354 g (1 mmol)

3b ve 5 mL piridin bileşiklerinden alınarak **V₁** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ham ürün ksilen ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum

desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 77. E.N.: 256-257°C.

Elementel Analiz: C₃₀H₂₃N₃O₅

Molekül Ağırlığı: 505,16 g/mol

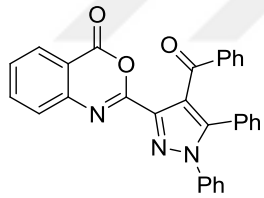
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	71,28	4,59	8,31
Bulunan :	70,98	4,35	7,92

IR (ATR, cm^{-1}): 3267 (NH) , 1720 (C=O, ester), 1699 (C=O, asit), 1671 (C=O, amit), 1597-1472 (C=C ve C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 12,23 (birli, 1H, NH), 9,45-7,06 (çoklu, 16H, Ar-H), 4,32 (dörtlü, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,20 (üçlü, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 171,4 (C=O, asit), 165,7 (C=O, ester), 159,5 (C=O, amit), 144,6, 142,8, 138,9, 138,9, 137,1, 136,2, 135,0, 134,4, 130,1, 129,7, 129,4, 129,0, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 127,9, 125,7, 125,1, 118,0, 115,0 (C=C ve C=N), 61,4 (OCH_2), 13,9 (CH_3).

4.9. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-on (V₉)



0,487 g (1 mmol) V₁ bileşiğinden konuldu. Üzerine bir pipet yardımıyla yeterli miktarda SOCl_2 ilave edilip, balon üzerine CaCl_2 kurutma başlığı takılarak $85-90^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, su banyosunda ve geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımı ile 4-5 saat kaynatıldı. Daha sonra üzerine yavaş yavaş eter eklenmesiyle beyaz renkli çökelek oluştu. Çöken ürün su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Elde edilen ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatörü üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 65. E.N.: $236-237^\circ\text{C}$.

Elementel: Analiz: $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$

Molekül Ağırlığı: 469,14 g/mol

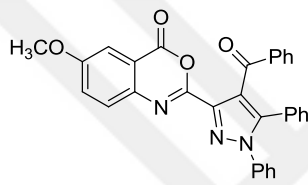
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	76,75	4,08	8,95
Bulunan :	76,65	3,99	8,60

IR (ATR, cm⁻¹): 1754 (C=O, lakton), 1666 (C=O, benzoil), 1623-1454 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,14-7,22 (çoklu, 19H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 191,3 (C=O, benzoil), 158,3 (C=O, lakton), 151,7, 146,2, 144,2, 142,2, 138,9, 138,6, 136,4, 133,1, 129,9, 129,4, 129,2, 129,05, 128,6, 128,6, 128,6, 128,5, 128,4, 127,8, 127,1, 125,6, 122,8, 117,1 (C=C ve C=N).

4.10. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-6-metoksi-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-on (V₁₀)



0,517 (1 mmol) V₂ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum

desikatöründe kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 63. E.N.: 210-211°C.

Elementel Analiz: C₃₀H₁₉N₃O₄

Molekül Ağırlığı: 499,15 g/mol

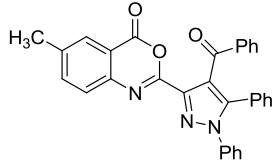
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	74,54	4,24	8,41
Bulunan :	74,14	4,24	8,15

IR (ATR, cm⁻¹): 1750 (C=O, lakton), 1669 (C=O, benzoil), 1630-1452 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,92-7,23 (çoklu, 18H, Ar-H), 3,87 (birli, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 191,2 (C=O, benzoil), 159,5 (C-O, ipso karbon), 158,6 (C=O, lakton), 149,8, 144,2, 142,3, 140,4, 138,9, 138,6, 133,0, 130,0, 129,4, 129,2, 129,0, 128,7, 128,7, 128,5, 128,5, 128,4, 127,9, 125,6, 122,5, 117,9, 108,7 (C=C ve C=N), 55,9 (OCH₃).

4.11. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-6-metil-4H-benzo[d] [1,3]oksazin-4-on (V₁₁)



0,501 g (1 mmol) V₃ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Ham ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 61. E.N.: 195-196°C.

Elementel Analiz: C₃₁H₂₁N₃O₃

Molekül Ağırlığı: 483,16 g/mol

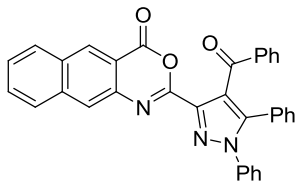
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	77,00	4,38	8,69
Bulunan :	76,76	4,32	8,41

IR (ATR, cm⁻¹): 1755 (C=O, lakton), 1667 (C=O, benzoil), 1626-1480 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,92-7,24 (çoklu, 18H, Ar-H), 2,43 (birli,3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 191,3 (C=O, benzoil), 158,5 (C=O, lakton), 151,0, 144,2, 144,0, 142,3, 139,1, 138,9, 138,6, 137,6, 133,0, 130,0, 129,4, 129,2, 129,0, 128,6, 128,4, 128,1, 127,9, 127,8, 127,0, 125,6, 122,6, 116,8, (C=C ve C=N), 21,3 (CH₃).

4.12. 2-(4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-4H-nafto[2,3-d] [1,3]oksazin-4-on (V₁₂)



0,537 g (1 mmol) V₄ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Ham ürün bütanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 67. E.N.: 260-261°C.

Elementel Analiz: C₃₄H₂₁N₃O₃

Molekül Ağırlığı: 519,16 g/mol

Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	78,60	4,07	8,09

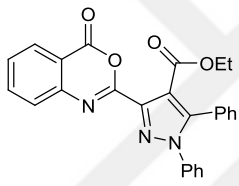
Bulunan : 78,52 3,88 7,82

IR (ATR, cm⁻¹): 1756 (C=O, lakton), 1665 (C=O, benzoil), 1620-1463 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,77-7,24 (çoklu, 21H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 189,9 (C=O, benzoil), 155,8 (C=O, lakton), 144,2, 138,9, 138,6, 137,3, 133,1, 132,2, 131,1, 130,0, 129,9, 129,6, 129,4, 129,3, 129,1, 129,0, 128,6, 128,4, 128,3, 128,3, 127,9, 127,2, 125,6, 125,5, 125,5, 125,4, 115,6, 115,6 (C=C ve C=N).

4.13. Etil-3-(4-okso-4H-benzo[d][1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (V₁₃)



0,454 (1 mmol) V₅ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ürün asetonytril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 61. E.N.: 217-218°C.

Elementel: Analiz: C₂₆H₁₉N₃O₄

Molekül Ağırlığı: 437,14 g/mol

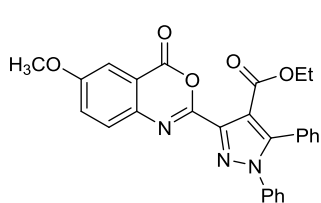
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	71,39	4,38	9,61
Bulunan :	71,28	4,26	9,42

IR (ATR, cm⁻¹): 1759 (C=O, lakton), 1715 (C=O, ester) 1628-1473 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 8,45-7,26 (çoklu, 14H, Ar-H), 4,24 (dörtlü, 2H, J= 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 1,13 (üçlü, 3H, J= 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 162,6 (C=O, ester), 158,8 (C=O, lakton), 152,8, 152,8, 146,5, 146,5, 145,6, 143,6, 138,7, 136,6, 130,3, 129,6, 129,0, 128,7, 128,6, 128,3, 127,9, 127,6, 125,6, 117,4 (C=C ve C=N), 61,2 (OCH₂), 13,9 (CH₃).

4.14. Etil-3-(6-metoksi-4-okso-4*H*-benzo[d][1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat (V₁₄)



0,485 (1 mmol) V₆ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerinden alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen ürün propanol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 67. E.N: 189-190°C.

Elementel: Analiz: C₂₇H₂₁N₃O₅

Molekül Ağırlığı: 467,47 g/mol

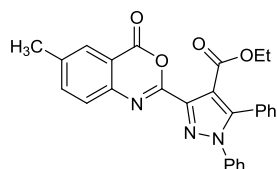
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	69,37	4,53	8,99
Bulunan :	69,29	4,48	8,85

IR (ATR, cm⁻¹): 1760 (C=O, lakton), 1725 (C=O, ester), 1632-1476 (C=C ve C=N).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 7,71-7,26 (çoklu, 13H, Ar-H), 4,23 (dörtlü, 2H, *J*= 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 3,94 (birli, 3H, OCH₃), 1,13 (üçlü, 3H, *J*= 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 162,6 (C=O, ester), 159,8 (C-O, ipso karbon), 159,1 (C=O, lakton), 150,8, 145,6, 140,6, 138,7, 130,3, 129,5, 129,1, 128,9, 128,5, 128,3, 125,8, 125,6, 125,0, 121,7, 118,2, 115,4, 108,9 (C=C ve C=N), 61,1 (OCH₂), 56,0 (OCH₃), 13,9 (CH₃).

4.15. Etil-3-(6-metil-4-okso-4*H*-benzo[d][1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat (V₁₅)



0,469 g (1 mmol) V₇ ve yeterli miktarda SOCl₂ bileşiklerin alınarak V₉ bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 72. E.N.: 200-201°C.

Elementel: Analiz: C₂₇H₂₁N₃O₄

Molekül Ağırlığı: 451,15 g/mol

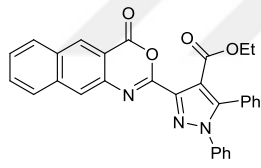
Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	71,83	4,69	9,31
Bulunan :	71,68	4,55	9,26

IR (ATR, cm^{-1}): 1769 (C=O, lakton), 1724 (C=O, ester), 1634-1491 (C=C ve C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8,19-7,26 (çoklu, 13H, Ar-H), 4,23 (dörtlü, 2H, $J= 7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 2,51 (birli, 3H, CH_3), 1,13 (üçlü, 3H, $J= 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 162,6 (C=O, ester), 159,0 (C=O, lakton), 152,1, 145,6, 144,3, 143,7, 139,4, 138,7, 137,8, 130,3, 129,5, 128,9, 128,6, 128,3, 128,3, 128,0, 127,4, 125,6, 117,1, 115,0 (C=C ve C=N), 61,1 (OCH_2), 21,4 (CH_3), 13,9 (OCH_2CH_3).

4.16. Etil-3-(4-okso-4H-nafto[2,3-d][1,3]oksazin-2-il)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (V₁₆)



0,505 g (1 mmol) V₈ ve yeterli miktarda SOCl_2 alınarak V₉ bileşiklerinden sentez parametreleri aynen uygulandı. Ham ürün asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe CaCl_2 üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı. Verim: % 68. E.N.: 247-248°C.

Elementel: Analiz: $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

Molekül Ağırlığı: 487,15 g/mol

Bileşen %	C	H	N
Hesaplanan:	73,91	4,34	8,62
Bulunan :	73,88	4,26	8,53

IR (ATR, cm^{-1}): 1761 (C=O, lakton), 1723 (C=O, ester), 1621-1478 (C=C ve C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 8,21-7,26 (çoklu, 16H, Ar-H), 4,26 (dörtlü, 2H, $J= 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,14 (üçlü, 3H, $J= 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 162,7 (C=O, ester), 159,2 (C=O, lakton), 151,0, 145,6, 143,8, 140,9, 138,7, 137,5, 132,5, 131,3, 130,3, 129,8, 129,7, 129,6, 129,0, 128,6,

128,4, 128,3, 128,0, 127,4, 125,9, 125,6, 115,8, 115,1 (C=C ve C=N), 61,2 (OCH₂),
14,0 (CH₃).

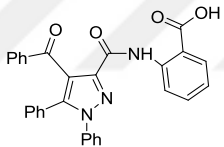
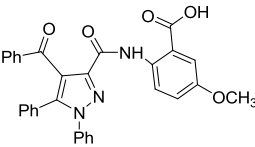
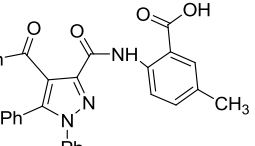
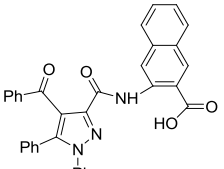


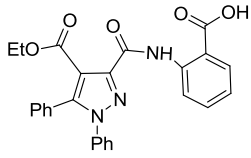
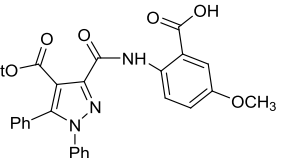
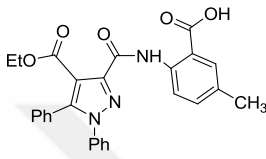
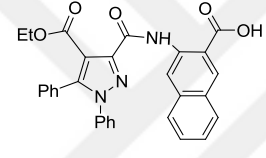
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak kullanılan pirazol-3-karboksilik asit klorürleri, çeşitli reaksiyon basamaklarının takip edilmesi ile hazırlanmıştır. İlk basamakta bu bileşiklerin piridin varlığında antranilik asit türevleri ile olan reaksiyonu sonucunda daha önce sentezi yapılmamış orjinal amit grubu içeren antranilik asit türevleri **V1-8** bileşikleri sentezlenmiştir.

Bu reaksiyonlar sonucunda elde edilen ürünlerin yapıları elementel analiz FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

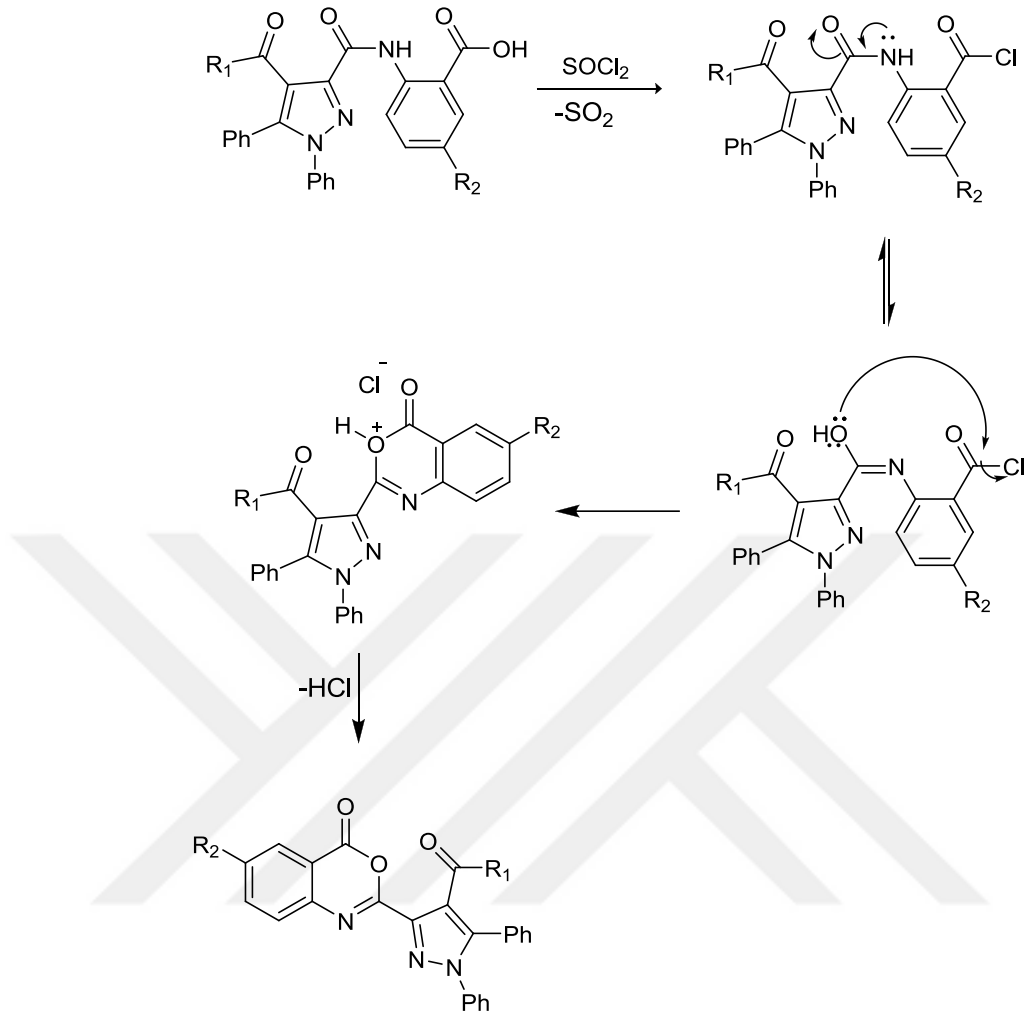
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin (**V1-8**) açık yapısı ve bazı özellikleri

Madde	Ürün	E.N (°C)	Mol. Formülü (Mol. kütlesi)	Verim	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) %		
					C	H	N
V1		294	C ₃₀ H ₂₁ N ₃ O ₄ 487,50	80	73,91 (72,67)	4,34 (3,99)	8,62 (8,38)
V2		272	C ₃₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ 517,53	75	71,94 (71,90)	4,48 (4,11)	8,12 (7,80)
V3		287	C ₃₁ H ₂₃ N ₃ O ₄ 501,17	78	74,24 (74,22)	4,62 (4,40)	8,38 (7,01)
V4		307	C ₃₄ H ₂₃ N ₃ O ₄ 537,17	83	75,97 (75,67)	4,31 (4,14)	7,82 (7,48)

V₅		188	$C_{26}H_{21}N_3O_5$ 455,46	76	68,56 (68,48)	4,65 (4,29)	9,23 (8,94)
V₆		199	$C_{27}H_{23}N_3O_6$ 485,16	68	66,80 (66,55)	4,78 (4,66)	8,66 (8,58)
V₇		232	$C_{27}H_{23}N_3O_5$ 469,16	72	69,07 (68,79)	4,94 (4,68)	8,95 (8,72)
V₈		182	$C_{30}H_{23}N_3O_5$ 505,16	77	71,28 (70,98)	4,59 (4,35)	8,31 (7,94)

Çalışmamızın ikinci aşamasında ise asıl hedeflenen benzoksazin halkasını ihtiva eden bileşiklerin sentezi yapılmıştır. İlk basamakta sentezlenen **V₁₋₈** bileşiklerinin tiyonilklorür varlığında molekül içi halkalaşma reaksiyonu sonucunda daha önce sentezi yapılmamış orijinal **V₉₋₁₆** bileşikleri sentezlenmiştir.

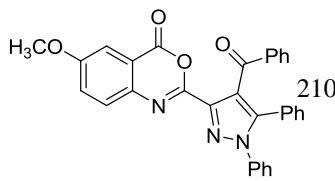
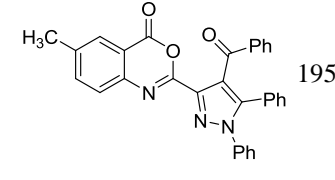
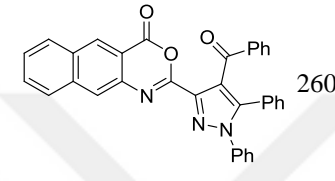
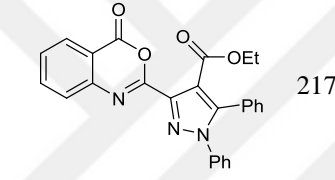
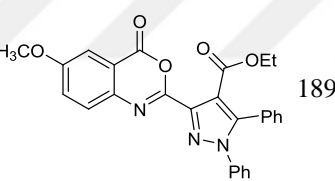
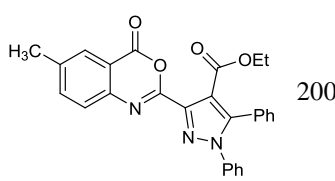
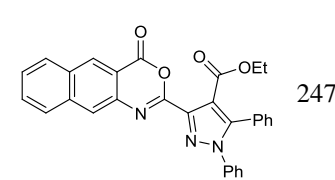
Bu reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin yapıları elementel analiz FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 5.1. Pirazolil benzoksazin bileşiklerinin muhtemel oluşum mekanizması.

Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin (V₉₋₁₆) açık yapısı ve bazı özellikleri

Madde	Ürün	E.N (°C)	Mol. Formülü (Mol. kütlesi)	Verim	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) %		
					C	H	N
V ₉		236	C ₃₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ 469,14	65	76,75 (76,65)	4,08 (3,99)	8,95 (8,60)

V ₁₀		210	C ₃₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ 499,15	63	74,54 (74,14)	4,24 (4,24)	8,41 (8,15)
V ₁₁		195	C ₃₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ 483,16	61	77,00 (76,76)	4,38 (4,32)	8,69 (8,41)
V ₁₂		260	C ₃₄ H ₂₁ N ₃ O ₃ 519,16	67	78,60 (78,52)	4,07 (3,88)	8,09 (7,82)
V ₁₃		217	C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ 437,14	61	71,39 (71,28)	4,38 (4,26)	9,61 (9,42)
V ₁₄		189	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₅ 467,47	67	69,37 (66,29)	4,53 (4,48)	8,99 (8,85)
V ₁₅		200	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₄ 451,15	72	71,83 (71,68)	4,69 (4,55)	9,31 (9,26)
V ₁₆		247	C ₃₀ H ₂₁ N ₃ O ₄ 487,15	68	73,91 (73,88)	4,34 (4,26)	8,62 (8,53)

Bu araştırma sonucunda literatüre birçok orjinal benzoksazin türevi bileşikler kazandırılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Mert, S., 1-(4-aminofenil)-4-Benzoil-5-fenil-n- (5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-il) Pirazol-3- Karboksamit' in Çeşitli Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Afyonkarahisar, 2008.
2. Prasad, A. K., ve ark., Synthesis and lipasecatalyzed resolution studies on novel (\pm) -2-(2-acetoxyethyl)-4-arylmethyl -3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6-carboxylates, J. Mol. Catal. B Enzym., 4, 101–110, 2006.
3. Peter, M., A Cıklikus Hihroxamsavak Bioloical Hataı, Szerepük A Mıkelem-Fel Vetelben Es A Mikroelem Tolerancıaban, Doktora Tezi, Debrecen Üniversitesi, Debrecen, 2002.
4. Tekiner, P. B., Benzoksazin-2-Asetat Yapısındaki Bileşiklerin Sentezi, Yapı Aydınlatılması Ve Mikrobiyolojik Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 1997.
5. Smissman, E. E., Corbett M.D., The syntheses of 4-Acylamido-1,4-benzoxazine-2,3-diones and 4-(p-Toluensulfanamido)-1,4-benzoxazine-2,3-dione., J. Org. Chem., 37(11), 1704-1707, 1991.
6. Hogale, M. B., Nikam, B. P., Syntheses of Some 2(H), 4(H)-1,2,4-Triazino[3,3-c]-1,4 –benzoxazin-5-ones., J. Indian Chem. Soc., 65, 75-737, 1988.
7. Gub, V. W., Heitzer, H., Versuche zur Darstellung von Benzoxazol-2-Aldehyden., Leibgs Ann. Chem., 733, 59-69, 1907.
8. Mahmood, T., ve ark., H₃PW₁₂O₄₀ catalyzed synthesis of benzoxazine and quinazoline in aqueous media, ScienceDreck, 35, 58–65, 2014.
9. Vikrishchuk, N. I., Ryabukhin, Yu. I., Vikrishchuk, A. D., Reactions of 4-Oxo-1,3-Benzoxazinium Perchlorates with Sodium Borohydride, Russ. J. Gen. Chem., 79, 1509–1512, 2009.
10. Foto, E., Bazı Benzoksazin Türevlerinin Ökaryotik Dna Topoizomeraz I Enzimi Üzerindeki İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2007.
11. Yukiyoshi, T., ve ark., Benzoxazinones as antimicrobial agents: Japon Kokai 74, 125, 529(CI.30 F371. 221, 30 F91, 16, E451) 02. Dec. 1974, Appl. 73 38, 391, 04Apr. 1973, 5pp. Ref CA. 82 (1975). 150506b, 1975.
12. Young, S.D., ve ark., Preperation of benzoxazionones as inhibitors of Hiv reverse transcriptase Eur. Pat. Appl. Ep. 582, 455 (CI C07D265/18) 09 Feb. 1994, US appl. 926607, 07 Aug 1992; 45pp. Ref: CA: 120(1994) 270428c, 1994.
13. Kazuo, S., ve ark., Preperation of 3-benzoheterocyclyl-4-oxazolin-2-one Drivatives as Herbisides., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP. 06 16,664[94 16, 664] (CI.C07D413/04), 25.Jan 1994, Appl. 92/174, 098, 01 July 1992, 14pp., Ref: CA: 120(1994): 245130s, 1992.

14. Niemeyer, H.M., ve ark., Ingestin of The Benzoksazinone Dımboia From Wheat Plant by Aphids., *Phytochemistry.*, 28 (9). 2307-2310, 1989.
15. Eicher, T., Hauptmann, S., *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, p.179, 2003.
16. Tüzün, C., *Organik Kimya*, Palme Yayın Dağıtım, 7. Baskı, Ankara, 1996.
17. Halcrow, M. A., The synthesis and coordination chemistry of 2,6-bis(pyrazolyl)pyridines and related ligands-Versatile terpyridine analogues, *Coordination Chemistry Reviews*, 249 (24): 2880–2908, 2005.
18. Dias, L.R.S., ve ark., Synthesis and analgesic properties of 5-acyl-arylhydrazone 1-H pyrazolo [3,4-b] pyridine derivatives, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 69 (3): 163-169, 1994.
19. Anandarajagopal, K., ve ark., Antiepileptic and Antimicrobial Activities of Novel 1-(unsubstituted/substituted)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole Derivatives, *International Journal of ChemTech Research*, 2 (1): 45-49, 2010.
20. Bailey, D.M., ve ark., 4-Diphenyl-1*H*-pyrazole-1-propanamine antidepressants, *J. Med. Chem.*, 28 (2): 256-260, 1985
21. Sugiura, S., Ohno S., Ohtani O., Izumi K., Kitamikado T., Asai H., Kato K., Syntheses and antiinflammatory and hypnotic activity of 5-alkoxy-3-(*N*-substituted carbamoyl)-1- phenylpyrazoles. 4, *J. Med. Chem.*, 20 (1): 80-85, 1977.
22. Behr, L.C., Fusco R., Jarboe C.H., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, Vol.22, John Wiley & Sons, New York, p.81, 1967.
23. Palwinder, S., Kamaldeep P., Wolfgang H., Synthesis of pyrazole-based hybrid molecules: search for potent multidrug resistance modulators, *Bioorgan. & Med. Chem.*, 14 (14): 5061-5071, 2006.
24. Padmaja, A., Payani T., Reddy G.D., Padmavathi V., Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of substituted pyrazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (11): 4557– 4566, 2009.
25. Farghaly, A.M., ve ark., Thioglycolic acid and pyrazole derivatives of 4(3*H*)-quinazolinone: synthesis and antimicrobial evaluation, *Bollettino chimico farmaceutico*, 141 (5): 372-378, 2002.
26. Moedritzer, K., ve ark., Novel Pyrazole Phenyl Ether Herbicides, *Am. Chem. Soc.*, 504 (15): 147-160, 1992.
27. White, G.A., ve ark., Pyrazole carboxanilide fungicides : I. Correlation of mitochondrial electron transport inhibition and anti-fungal activity, *Pestic Biochem. Phys.*, 25 (2): 163-168, 1986.
28. Londershausen, M., Review: Approaches to New Parasiticides, *Pesticide Science*, 48 (4): 269- 292, 1996.
29. Lubs, H.A., *The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments*, American Chemical Society, Vol.127, Washington, p. 730, 1970.

30. Garcia, H., ve ark., Pyrazoles and isoxazoles derived from 2-hydroxyaryl phenylethynyl ketones: Synthesis and spectrophotometric evaluation of their potential applicability as sunscreens, *Heterocycles*, 32 (9): 1745-1755, 1991.
31. Elhaik, J., Kilner C.A., Halcrow M.A., Structural diversity in iron(II) complexes of 2,6- di(pyrazol-1-yl)pyridine and 2,6-di(3-methylpyrazol-1-yl)pyridine, *Dalton Transactions*, (6): 823-830. *SDU Journal of Science (E-Journal)*, 2010, 5 (2): 200-210, 2006.
32. Ehrlich, H.W.W., The crystal and molecular structure of pyrazole, *Acta Crystallographica*, 13 (11): 946-952, 1960.
33. Fusco, R., Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings, (Eds.: R.H. Wiley, John Wiley), Wiley Interscience, New York, p.684, 1967.
34. Berthou, J., Elguero J., Rerat C., Affinement de la structure cristalline du pyrazole, *Acta Crystallographica, Section B*, 26 (11): 1880-1881, 1970.
35. Schofield, K., Grimmett M.R., Keene B.R.T., *The Azoles*, Cambridge University Press, Cambridge, p.257, 1976.
36. Koyuncu, Ü., 4-Metil grubunun pirazol molekülünde asit katalizli hidrojen döteryum değişimi tepkime hızlarına etkisinin teorik olarak incelenmesi Yüksek lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, 2003.
37. Howard, E., ve ark., A New Synthesis of Cyclopropanes, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 4256, 1959.
38. Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V., *Heterocyclic Chemistry II Five Membered Heterocycles*, Springer, pp.435-455, 1998.
39. Solomons, G., Fryhle, C., *Organik Kimya (Çeviri), Literatür Kitapevi*, 7. Baskı, İstanbul, s.972-974, 2002.
40. Katritzky, A.R., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic press, vol 41, 252, 1987.
41. Maddani, MR, Prabhu KR. A concise synthesis of substituted thiourea derivatives in aqueous medium. *J Org Chem.* 75: 2327–2332, 2010.
42. Küçükdisli, M., Ferenc D., Heinz M., Wiebe C., Simple two-step synthesis of 2,4-disubstituted pyrroles and 3,5-disubstituted pyrrole-2- carbonitriles from enones, *Beilstein J. Org. Chem.*, 10, 466–470, 2014.
43. Penn, G., Zur Reaktion von 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandion mit Phenylhydrazonen bzw. Phenylhydrazin, *Monatsch. Chem.*, 117, 231-245, 1986.
44. Şener, A., Kasımoğulları, R., Şener, M.K., Bildirici, I., Akçamur, Y., Studies on the reactions of Cyclic Oxalyl Compounds With Hydrazones Synthesis and Reactions of 4-Benzoyl-1(3-Nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid, *J. Heterocycl. Chem.*, 39, 869-875, 2002.
45. Ziegler, E., ve ark., Synthesen von Heterocyclen103. Mitt: Über Reaktionen mit oxalylchlorid, *Monatsch. Chem.*, 98, 2249-2251, 1967.

46. Kollenz, G., ve ark., Synthesen von Heterocyclen, Reaktionen mit Cyclischen Oxalyl Verbindungen, XVIII. Zur reaction von 4-Benzoyl-5-Phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dion mit H-Aktiven Nucleophilen, Z. Naturforschg, 31, 1511-1514, 1976.
47. Abdel, Nabi, H.A., Nour El-Din, M., and Fahmi, M.S., Synthesis of Functionnalised Pyrimidin-2-on Derivatives, J. Chem. Research (S), 8, 514-515, 2003.
48. Yıldırım, İ., İlhan, İ., Ö.,, Functionalization and Cyclization Reactions of Various Acetonilides with 4-benzyl-5-phenyl-2,3-furandion J. Heterocyclic Chem, 34,1047-1051, 1997.
49. Overberger, C.G., Anselme, J.T., Lonbardino, J.G. Organic Compounds with Nitrogen-Nitrogen Double Bonds, Ronald Press Company, New York, 1966.



ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Ardahan’da doğan Volkan KAMACI, orta ve lise öğrenimini Pendik ilçesinde tamamlamıştır. 2009 yılında kazandığı Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 2013 yılında başarıyla bitirmiştir.

2013 yılında yüksek lisans eğitimine Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında başlamıştır. Doç. Dr. İrfan KOCA danışmanlığında hazırladığı “PİRAZOL BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDEN YENİ SENTEZ ÇALIŞMALARI” başlıklı teziyle 2016 yılında mezun olmuştur.

İletişim Bilgileri

Adres: Hürriyet Mah. Ayazma Cad. Mahir Sok. Kardelen Apt. NO:7/1 Pendik

34890 İSTANBUL

Telefon: (539) 289 38 02

E-posta: vlknkmc@hotmail.com