

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

Yüksek Lisans Tezi

PİRAZOL VE KUMARİN YAPILARINI İÇEREN YENİ
HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

Yudum ÖZER

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İrfan KOCA

Yozgat 2018

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

Yüksek Lisans Tezi

PİRAZOL VE KUMARİN YAPILARINI İÇEREN YENİ
HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

Yudum ÖZER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İrfan KOCA

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)
tarafından 116Z053 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Yozgat 2018

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı 70110114008 numaralı öğrencisi Yudum ÖZER'in hazırladığı **“Pirazol ve Kumarin Yapılarını İçeren Yeni Hibrit Moleküllerin Sentezi ve Karakterizasyonu”** başlıklı Yüksek Lisans tezi ile ilgili Tez Savunma Sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca yapılmış, tezin onayına oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Aliye ALAYLI ALTUNDAŞ

Üye : Doç. Dr. Ramazan COŞKUN

Üye : Doç. Dr. İrfan KOCA (Danışman)

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun .16..../08.../2018 tarih ve .30 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2018


Prof.Dr. Fuat KÖKSAL
Müdür

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GİRİŞ	1
1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	2
1.1. Pirazol Bileşiğı	2
1.1.1. Pirazollerin Yapısı	2
1.1.2. Pirazol Bileşiklerinin Sentezi.....	5
1.1.3. Hidrazon Bileşiklerinden Pirazol Sentezi	5
1.1.4. 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinden Pirazol Sentezi	6
1.1.5. α,β -doymamış Karbonil Bileşiklerinden Pirazol Sentezi	8
1.1.6. Nükleofilik Bileşiklerden Pirazol Sentezi	10
1.1.7. Siklokatılma Reaksiyonları ile Pirazol Sentezi.....	12
1.2. Pirazol Bileşiklerinin Kullanım Alanları	13
1.2.1. Ticari Olarak Kullanım Pirazol Türevi İlaçlar.....	14
1.3. Kumarin	25

1.3.1. Kumarinlerin Sınıflandırılması	26
1.3.1.1. Substitüentsiz Kumarinler.....	26
1.3.1.2. Benzen halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler	26
1.3.1.3. Piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler	26
1.3.1.4. Hem benzen hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler	27
1.3.1.5. Benzen halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler	27
1.3.1.6. Piron halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler	28
1.3.2. Kumarin Ve Türevlerinin Sentezi.....	28
1.3.2.1. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	29
1.3.2.2. Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	30
1.3.2.3. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi	30
1.3.2.4. Wittig Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	30
1.3.2.5. <i>o</i> -Hidroksiarilketondan Kumarin Sentezi	31
1.3.2.6. Terminal alkinlerden palladyum katalizörü ile kumarinlerin sentezi	31
1.3.2.7. Benzopirilyum Tuzlarından Kumarin Sentezi	31
1.3.2.8. Allan-Robinson kumarin sentezi	32
1.3.2.9. Houben-Hoesch kumarin sentezi.....	32
1.3.2.10. Reformatsky kumarin sentezi	32

1.3.2.11. Ponndorf kumarin sentezi	33
1.3.2.12. Raschig kumarin sentezi	33
1.3.3. Kumarin ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
2.1. Çalışmalarda Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar	38
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	39
3.1. Dimetilamino Grubu İçeren α,β -doymamış Karbonil Bileşiklerinin (B ₁ -B ₂) Sentezi	39
3.2. Aldehit Grubu İçeren Diazo Bileşiklerinin (C ₁ -C ₁₀) Sentezi	40
3.2.1. 2-(2-(4-Florofenil)hidrazono)-3-okso-3-fenilpropanal (C ₃) Bileşiğinin Sentezi	41
3.2.2. 4-(2-(1,3-Diokso-1-Fenilpropan-2-iliden)hidrazinil)benzamid (C ₄) Bileşiğinin Sentezi	43
3.2.3. 4-(2-(1-(4-Klorofenil)-1,3-dioksopropan-2-iliden)hidrazinil)benzamid (C ₉) Bileşiğinin Sentezi	45
3.2.4. 3-(4-Klorofenil)-2-(2-(2-metoksifenil)hidrazono)-3-oksopropanal (C ₁₀) Bileşiğinin Sentezi	48
3.3. Yeni Pirazolil- β -ketoester (D ₁ -D ₁₀) Bileşiklerinin Sentezi	50
3.3.1. Etil 3-(3-benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₁) Bileşiğinin Sentezi	51
3.3.2. Etil 3-(3-benzoil-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₂) Bileşiğinin Sentezi	54

3.3.3. Etil 3-(3-benzoil-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₃) Bileşğinin Sentezi	58
3.3.4. Etil 3-(3-benzoil-1-(4-karbamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₄) Bileşğinin Sentezi	61
3.3.5. Etil 3-(3-benzoil-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₅) Bileşğinin Sentezi	64
3.3.6. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₆) Bileşğinin Sentezi	67
3.3.7. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₇) Bileşğinin Sentezi	70
3.3.8. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₈) Bileşğinin Sentezi	73
3.3.9. Etil 3-(1-(4-karbamoilfenil)-3-(4-klorobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₉) Bileşğinin Sentezi	76
3.3.10. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₁₀) Bileşğinin Sentezi	79
3.4. Kumarin ve Pirazol Halkaları İçeren Yeni Heterosiklik Bileşğilerin (E) Sentezi	82
3.4.1. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁) Bileşğini Sentezi	82
3.4.2. 3-(3-Benzoil-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂) Bileşğinin Sentezi	85
3.4.3. 3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₃) Bileşğinin Sentezi	88

3.4.4. 4-(3-Benzoil-5-(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₄) Bileşiminin Sentezi	92
3.4.5. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₆) Bileşiminin Sentezi	96
3.4.6. 4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₉) Bileşiminin Sentezi	99
3.4.7. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₀) Bileşiminin Sentezi	102
3.4.8. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₁) Bileşiminin Sentezi	106
3.4.9. 3-(3-Benzoil-1- <i>p</i> -tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₂) Bileşiminin Sentezi	109
3.4.10. 3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₃) Bileşiminin sentezi	112
3.4.11. 4-(3-Benzoil-5-(8-metoksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₁₄) Bileşiminin Sentezi:	116
3.4.12. 3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiminin (E ₁₅) Sentezi	119
3.4.13. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₆) Bileşiminin Sentezi	122
3.4.14. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1- <i>p</i> -tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₇) Bileşiminin Sentezi	125
3.4.15. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiminin (E ₁₈) Sentezi	129

3.4.16. 4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(8-metoksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₁₉) Bileşiminin Sentezi.....	132
3.4.17. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₀) Bileşiminin Sentezi	134
3.4.18. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₁) Bileşiminin Sentezi	137
3.4.19. 3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₂) Bileşiminin Sentezi	140
3.4.20. 3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₃) Bileşiminin Sentezi	143
4. BULGULAR	147
4.1. Aldehit Grubu İçeren Diazo Bileşiklerinin (C ₁ -C ₁₀) Sentezi	147
4.1.1. 2-(2-(4-Fluorofenil)hidrazono)-3-okso-3-fenilpropanal (C ₃)	147
4.1.2. 4-(2-(1,3-Diokso-1-fenilpropan-2-iliden)hidrazinil)benzamid (C ₄).....	147
4.1.3. 4-(2-(1-(4-Klorofenil)-1,3-dioksopropan-2-iliden)hidrazinil) benzamid (C ₉).....	148
4.1.4. 3-(4-Klorofenil)-2-(2-(2-metoksifenil)hidrazono)-3-oksopropanal (C ₁₀)	148
4.2. Pirazolil-β-ketoester (D) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	148
4.2.1. Etil 3-(3-benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₁).....	149
4.2.2. Etil 3-(3-benzoil-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₂)	149
4.2.3 Etil 3-(3-benzoil-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₃)	150
4.2.4 Etil 3-(3-benzoil-1-(4-karbamoilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₄).....	150

4.2.5	Etil 3-(3-benzoil-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₅).....	151
4.2.6	Etil 3-(3-(4-klorobenzoil) -1-fenil- 1 <i>H</i> -pirazol-5-il) -3- oksopropanoat (D ₆)	151
4.2.7	Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il) -3- oksopropanoat (D ₇).....	151
4.2.8	Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₈)	152
4.2.9	Etil 3-(1-(4-karbamoilfenil)-3-(4-klorobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₉)	152
4.2.10	Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D ₁₀).....	153
4.3.	3-(3-Aroil-1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	153
4.3.1.	3-(3-Benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁).....	154
4.3.2.	3-(3-Benzoil-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂) ...	154
4.3.3.	3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₃)	155
4.3.4.	4-(3-Benzoil-5-(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₄)	155
4.3.5.	3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₆)	156
4.3.6.	4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₉)	156

4.3.7.	3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₀)	157
4.3.8.	3-(3-Benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₁)	157
4.3.9.	3-(3-Benzoil-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₂)	158
4.3.10.	3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₃)	158
4.3.11.	4-(3-Benzoil-5-(8-metoksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₁₄)	159
4.3.12.	3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₅)	159
4.3.13.	3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₆)	160
4.3.14.	3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₇)	160
4.3.15.	3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₁₈)	161
4.3.16.	4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(8-metoksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamid (E ₁₉)	161
4.3.17.	3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₀)	162
4.3.18.	3-(3-Benzoil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₁)	162

4.3.19	3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₂)	163
4.3.20	3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on (E ₂₃)	163
5. TARTIŞMA VE SONUÇ		164
KAYNAKLAR		170
ÖZGEÇMİŞ		184



PİRAZOL VE KUMARİN YAPILARINI İÇEREN YENİ HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Yudum ÖZER

Yozgat Bozok Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

2018; Sayfa: 184

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İrfan KOCA

ÖZET

Bu çalışmada, pirazol ve kumarin gibi iki biyoaktif çekirdeğin bir molekülde yer aldığı yeni hibrit bileşiklerin sentez ve karakterizasyon çalışmaları hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda aşağıdaki çalışmalar gerçekleştirildi. Tez çalışmamızda öncelikle asetofenon ile 4-kloroasetofenon bileşiklerinin *N,N*-Dimetilformamit-dimetilasetal (DMF-DMA) reaktifi ile olan reaksiyonlarından, dimetilamino grubu içeren α,β -doymamış karbonil bileşikleri (**B**) sentezlendi. **B** bileşiklerinin aromatik diazonyum tuzlarıyla 0 °C’de etkileştirilmesiyle aldehit grubu içeren **C** bileşikleri elde edildi. Daha sonra **C** bileşiklerinin etil 4-kloro-3-oksobütanoat reaktifi ile müteakip reaksiyonlarından pirazol halkası içeren β -ketoester bileşikleri (**D**) sentezlendi. Son basamakta, **D** bileşiklerinin salisilaldehit türevleriyle yapılan reaksiyonlarından kumarin ve pirazol halkaları içeren yeni hibrit bileşikler (**E**) elde edildi. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapı analizleri elementel analiz, FTIR, NMR, HRMS yöntemleriyle gerçekleştirildi.

Anahtar Kelimeler: Sentez, Spektroskopik Analiz, Pirazol, Kumarin, Hibrit Bileşikler.

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL HYBRID
MOLECULES INCLUDING PYRAZOLE AND COUMARIN STRUCTURES**

Yudum ÖZER

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

2018; Page: 184

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İrfan KOCA

ABSTRACT

In this work, the synthesis and characterization studies of novel hybrid compounds in which two bioactive nuclei such as pyrazole and coumarin are contained in one molecule are targeted. The following studies were carried out in line with this objective. In this project, α , β -unsaturated carbonyl compounds (**B**) containing the dimethylamino group were first synthesized from the reactions of acetophenone and 4-chloroacetophenone compounds with *N,N*-Dimethylformamide-dimethylacetal (DMF-DMA). By reacting the compounds **B** with aromatic diazonium salts at 0 °C, compounds **C** which are contain aldehyde group were obtained. Then, β -ketoester compounds (**D**) containing the pyrazole ring were synthesized from the subsequent reactions of the compounds **C** with ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate reactive. In the last step, novel hybrid compounds (**E**) containing coumarin and pyrazole rings were obtained from reactions of compounds **D** with salicylaldehyde derivatives. The synthesized new compounds were characterized by elemental analysis, FTIR, NMR, HRMS.

Keywords: Synthesis, Spectroscopic Analysis, Pyrazole, Coumarine, Hybride Compounds.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışmalarım süresince beni her konuda yönlendiren, ilgisini, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. İrfan KOCA'ya, tez çalışmam süresince tecrübelerinden yaralandığım değerli hocalarım, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Mehmet GÜMÜŞ'e, Arş. Gör. Mehmet YAKAN'a gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Kimya alanında yetişmemde emeği olan saygıdeğer Bozok Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyeleri ve elemanlarına, yüksek lisans eğitim sürecinde yardımlarını gördüğüm Fen Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca, öğrenim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen bana her zaman güvenen, Kutup ÖZER'e, Gülümser ÖZER'e, Şahin ÖZER'e, Uğur ÇOLAK'a, Gül Emine ÇOLAK'a, Doruk Kıvanç ÇOLAK'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo.1.3. Kumarin ve türevlerinin gösterdiği biyolojik aktiviteleri.	33
Tablo 3.1. C ₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu	41
Tablo 3.2. C ₄ bileşiğinin elementel analiz sonucu	43
Tablo 3.3. C ₉ Bileşiğinin elementel analiz sonucu.....	46
Tablo 3.4. C ₁₀ Bileşiğinin elementel analiz sonucu	48
Tablo 3.5. D ₁ Bileşiğinin elementel analiz sonucu.....	51
Tablo 3.6. D ₂ Bileşiğinin elementel analiz sonucu.....	55
Tablo 3.7. D ₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu	58
Tablo 3.8. D ₄ bileşiğinin elementel analiz sonucu	61
Tablo 3.9. D ₅ bileşiğinin elementel analiz sonucu	64
Tablo 3.10. D ₆ bileşiğinin elementel analiz sonucu	67
Tablo 3.11. D ₇ bileşiğinin elementel analiz sonucu	70
Tablo 3.12. D ₈ bileşiğinin elementel analiz sonucu	73
Tablo 3.13. D ₉ bileşiğinin elementel analiz sonucu	76
Tablo 3.14. D ₁₀ bileşiğinin elementel analiz sonucu	79
Tablo 3.15. E ₁ bileşiğinin elementel analiz sonucu	83
Tablo 3.16. E ₂ bileşiğinin elementel analiz sonucu	86
Tablo 3.17. E ₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu	89
Tablo 3.18. E ₄ bileşiğinin elementel analiz sonucu	93

Tablo 3.19. E₆ bileşiğinin elementel analiz sonucu	97
Tablo 3.20. E₉ bileşiğinin elementel analiz sonucu	100
Tablo 3.21. E₁₀ bileşiğinin elementel analiz sonucu	103
Tablo 3.22. E₁₁ bileşiğinin elementel analiz sonucu	106
Tablo 3.23. E₁₂ bileşiğinin elementel analiz sonucu	110
Tablo 3.24. E₁₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu	113
Tablo 3.25. E₁₄ bileşiğinin elementel analiz sonucu	116
Tablo 3.26. E₁₅ bileşiğinin elementel analiz sonucu	120
Tablo 3.27. E₁₆ bileşiğinin elementel analiz sonucu	123
Tablo 3.28. E₁₇ bileşiğinin elementel analiz sonucu	126
Tablo 3.29. E₁₈ bileşiğinin elementel analiz sonucu	129
Tablo 3.30. E₁₉ bileşiğinin elementel analiz sonucu	132
Tablo 3.31. E₂₀ bileşiğinin elementel analiz sonucu	135
Tablo 3.32. E₂₁ bileşiğinin elementel analiz sonucu	138
Tablo 3.33. E₂₂ bileşiğinin elementel analiz sonucu	141
Tablo 3.34. E₂₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu	144
Tablo 5.1. Sentezlenen C bileşiklerinin bazı özellikleri	164
Tablo 5.2. Sentezlenen D bileşiklerinin bazı özellikleri	165
Tablo 5.3. Sentezlenen D₅ bileşiğinin spektral verileri	166
Tablo 5.4. Sentezlenen E₁₀ bileşiğinin spektral verileri	168

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Azoller bileşiklerin formülleri	2
Şekil 1.2. Pirazol bileşiğinin yapısı	3
Şekil 1.3. Bazı pirazol bileşiklerinin tautomer yapıları	3
Şekil 1.4. Pirazol bileşiğinin asidik ve bazik ortamdaki reaksiyon karakteristiği	4
Şekil 1.5. Doğal ürün olan pirazol türevi bileşiklerden bazıları	4
Şekil 1.6. 1,3,5-Tri-sübstütie pirazollerin sentez reaksiyonları	5
Şekil 1.7. Tosil hidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi	5
Şekil 1.8. Nitroolefinler üzerinden pirazol sentezi	5
Şekil 1.9. <i>N</i> -propargil hidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi	6
Şekil 1.10. Rutenyum(II) katalizörlüğünde pirazol sentezi	6
Şekil 1.11. Pirazolin bileşiklerinden pirazol sentezi	6
Şekil 1.12. 1,3-Dikarbonil bileşikleri ile pirazol sentezi	7
Şekil 1.13. Ketonların varlığında pirazol sentezi	7
Şekil 1.14. Arilhidrazinler üzerinden pirazol sentezi	7
Şekil 1.15. Gerstenberger ve ark. tarafından gerçekleştirdiği pirazol sentezi	7
Şekil 1.16. α,β -doymamış karbonil bileşiklerinden pirazol sentezi	8
Şekil 1.17. Palladyum katalizörlüğünde pirazol sentezi	8
Şekil 1.18. α,β -doymamış karbonil bileşikleri üzerinden pirazol sentezi	8

Şekil 1.19. Görünür ışık ve rutenyum katalizörlüğünde pirazol sentezi.....	9
Şekil 1.20. İyot katalizörlüğünde pirazol sentezi	9
Şekil 1.21. Terminal alkinlerden pirazol sentezi	9
Şekil 1.22. Rodyum katalizörlüğünde pirazol sentezi	10
Şekil 1.23. Enaminodiketonlardan pirazol sentezi	10
Şekil 1.24. Aldehitlerden pirazol sentezi	10
Şekil 1.25. Propargil alkollerden pirazol sentezi	11
Şekil 1.26. Vinil azid bileşiklerinden pirazol sentezi	11
Şekil 1.27. Bakır (I) iyodür katalizörlüğünde pirazol sentezi	11
Şekil 1.28. 1,5-diaril-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi	11
Şekil 1.29. İzoksazollerden pirazol sentezi	12
Şekil 1.30. Siklo katılma reaksiyonları ile pirazol sentezi	12
Şekil 1.31. Aldehitlerde 3,5-disübstitientli bileşiklerinden pirazol sentezi	12
Şekil 1.32. Bakır katalizörlüğünde pirazol sentezi	13
Şekil 1.33. <i>N</i> -alkillenmiş tosilhidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi	13
Şekil 1.35. <i>N</i> -sülfonil hidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi	13
Şekil 1.36. İndiplon bileşiğinin açık yapısı	14
Şekil 1.37. Zaleplon bileşiğinin açık yapısı.....	15
Şekil 1.38. Celecoxib bileşiğinin açık yapısı	15
Şekil 1.39. CDPPB bileşiğinin açık yapısı	16

Şekil 1.40. Lonazolac bileşiğinin açık yapısı	16
Şekil 1.41. Crizotinib bileşiğinin açık yapısı	16
Şekil 1.42. Tepoksalin bileşiğinin açık yapısı	17
Şekil 1.43. Surinabant bileşiğinin açık yapısı	17
Şekil 1.44. Antipirin (Fenezon) bileşiğinin açık yapısı	18
Şekil 1.45. Fenilbutazon bileşiğinin açık yapısı.....	18
Şekil 1.46. Novalgin (dipiron) bileşiğinin açık yapısı	18
Şekil 1.47. Ramifenazon bileşiğinin açık yapısı	19
Şekil 1.48. Rimonabant bileşiğinin açık yapısı	19
Şekil 1.49. Deracoksib bileşiğinin açık yapısı	19
Şekil 1.50. Nonsteroid bileşiğinin açık yapısı.....	20
Şekil 1.51. Pirazofurin bileşiğinin açık yapısı.....	20
Şekil 1.52. SC-560 bileşiğinin açık yapısı.....	20
Şekil 1.53. Betazole bileşiğinin açık yapısı	21
Şekil 1.54. Fomepizole bileşiğinin açık yapısı.....	21
Şekil 1.55. Fezolamine bileşiğinin açık yapısı	21
Şekil 1.56. Pyrazomycin bileşiğinin açık yapısı	22
Şekil 1.57. Difenamizole bileşiğinin açık yapısı.....	22
Şekil 1.58. Mepirizole bileşiğinin açık yapısı	22
Şekil 1.59. AS-19 bileşiğinin açık yapısı	23

Şekil 1.60. Mepiprazole bileşiğinin açık yapısı	23
Şekil 1.61. Tartrazin bileşiğinin açık yapısı	23
Şekil 1.62. Fipronil bileşiğinin açık yapısı	24
Şekil 1.63. Anti-Alzheimer aktivitesi bilinen bazı bileşiklerin açık yapısı	24
Şekil 1.64. α -piron, γ -piron ve kumarin halkaları	25
Şekil 1.65. Kumarin yapısı	26
Şekil 1.66. Benzen halkasında hidroksi ve alkoksi grup içeren kumarinler.....	26
Şekil 1.67. Piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler	26
Şekil 1.68. Hem benzen hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler	27
Şekil 1.69. Furanokumarinler	27
Şekil 1.70. Piranokumarinler	28
Şekil 1.71. Benzokumarinler	28
Şekil 1.72. Piron halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler	28
Şekil 1.73. Perkin reaksiyonu	29
Şekil 1.74. Perkin kumarin sentezi.....	29
Şekil 1.75. Pechmann kumarin sentezi	30
Şekil 1.76. Knoevenagel kumarin sentezi	30
Şekil 1.77. Wittig kumarin sentezi.....	31
Şekil 1.78. o-Hidroksiarilketondan kumarin sentezi.....	31

Şekil 1.79. Terminal alkinlerden palladyum katalizörü ile kumarinlerin sentezi	31
Şekil 1.80. Benzoprildyum tuzlarından kumarin sentezi	32
Şekil 1.81. Allan-Robinson kumarin sentezi	32
Şekil.1.82. Houben-Hoesch kumarin sentezi	32
Şekil.1.83. Reformatsky kumarin sentezi	32
Şekil.1.84. Ponndorf kumarin sentezi	33
Şekil.1.85. Raschin kumarin sentezi	33
Şekil 1.86. Herniarin bileşiğinin açık yapısı	34
Şekil 1.87. Daphnetin bileşiğinin açık yapısı	34
Şekil 1.88. Umbelliferon bileşiğinin açık yapısı	34
Şekil 1.89. Skopoletin bileşiğinin açık yapısı	35
Şekil 1.90. Aesculetin bileşiğinin açık yapısı.....	35
Şekil 1.91. Fraksetin bileşiğinin açık yapısı	35
Şekil 1.92. Furanokumarinleri nin iki türevi (a) psoralen ve (b) angelisin nin açık yapısı	36
Şekil 1.93. Bergapten bileşiğinin açık yapısı	36
Şekil 1.94. Visnadin bileşiğinin açık yapısı	37
Şekil 1.95. Novobiosin bileşiğinin açık yapısı	37
Şekil 3.1. Tez kapsamı dahilinde sentezlenen yapılara genel bir bakış	39
Şekil 3.2. B bileşiklerinin sentez şeması	39

Şekil 3.3. C Bileşiklerinin sentez şeması	40
Şekil 3.4. Sentez edilen yeni C bileşiklerinin yapıları.....	41
Şekil 3.5. C₃ Bileşiğinin FT-IR spektrumu	41
Şekil 3.6. C₃ Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.....	42
Şekil 3.7. C₃ Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu.....	43
Şekil 3.9. C₄ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	444
Şekil 3.10. C₄ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu.....	45
Şekil 3.11. C₉ bileşiğinin FT-IR spektrumu	46
Şekil 3.12. C₉ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	47
Şekil 3.13. C₉ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	47
Şekil 3.14. C₁₀ bileşiğinin FT-IR spektrumu	48
Şekil 3.15. C₁₀ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	49
Şekil 3.16. C₁₀ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	50
Şekil 3.17. D bileşiklerinin Sentez Şeması.....	50
Şekil 3.18. D₁ bileşiğinin HR-MS spektrumu	52
Şekil 3.19. D₁ bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	52
Şekil 3.20. D₁ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	53
Şekil 3.21. D₁ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	54
Şekil 3.22. D₂ bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	55
Şekil 3.23. D₂ bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	56

Şekil 3.24. D₂ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	56
Şekil 3.25. D₂ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	57
Şekil 3.26. D₃ bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	58
Şekil 3.27. D₃ bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	59
Şekil 3.28. D₃ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	59
Şekil 3.29. D₃ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	60
Şekil 3.30. D₄ bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	61
Şekil 3.31. D₄ bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	62
Şekil 3.32. D₄ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	62
Şekil 3.33. D₄ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	63
Şekil 3.34. D₅ bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	64
Şekil 3.35. D₅ bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	65
Şekil 3.36. D₅ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	65
Şekil 3.37. D₅ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	66
Şekil 3.38. D₆ bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	67
Şekil 3.39. D₆ bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	68
Şekil 3.40. D₆ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	68
Şekil 3.41. D₆ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	69
Şekil 3.42. D₇ bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	70
Şekil 3.43. D₇ bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	71

Şekil 3.44. D₇ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	71
Şekil 3.45. D₇ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	72
Şekil 3.46. D₈ bileşiğinin HR-MS Spektrumu	73
Şekil 3.47 D₈ bileşiğinin FT-IR Spektrumu	74
Şekil 3.48. D₈ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	74
Şekil 3.49. D₈ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	75
Şekil 3.50. D₉ bileşiğinin HR-MS Spektrumu	76
Şekil 3.51. D₉ bileşiğinin FT-IR Spektrumu	77
Şekil 3.52. D₉ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	78
Şekil 3.53. D₉ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	78
Şekil 3.54. D₁₀ bileşiğinin HR-MS Spektrumu	79
Şekil 3.55. D₁₀ bileşiğinin FT-IR Spektrumu	80
Şekil 3.56. D₁₀ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu	81
Şekil 3.57. D₁₀ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu	81
Şekil 3.58. E bileşiklerinin sentez şeması	82
Şekil 3.59. E₁ bileşiğinin bileşiğinin HR-MS spektrumu	83
Şekil 3.60. E₁ bileşiğinin bileşiğinin FT-IR spektrumu	84
Şekil 3.61. E₁ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	84
Şekil 3.62. E₁ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	85
Şekil 3.63. E₂ bileşiğinin HR-MS spektrumu	86

Şekil 3.64. E ₂ bileşiğinin FT-IR spektrumu	87
Şekil 3.65. E ₂ bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	87
Şekil 3.66. E ₂ bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	88
Şekil 3.67. E ₃ bileşiğinin HR-MS spektrumu	89
Şekil 3.69. E ₃ bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	90
Şekil 3.70. E ₃ bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	91
Şekil 3.71. E ₃ bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu II, 4-florofenil grubunun analizi	92
Şekil 3.72. E ₄ bileşiğinin HR-MS spektrumu	93
Şekil 3.73. E ₄ bileşiğinin FT-IR spektrumu	94
Şekil 3.74. E ₄ bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	95
Şekil 3.75. E ₄ bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	96
Şekil 3.76. E ₆ bileşiğinin HR-MS spektrumu	97
Şekil 3.77. E ₆ bileşiğinin FT-IR spektrumu	98
Şekil 3.78. E ₆ bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	98
Şekil 3.79. E ₆ bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	99
Şekil 3.80. E ₉ bileşiğinin HR-MS spektrumu	100
Şekil 3.81. E ₉ bileşiğinin FT-IR spektrumu	101
Şekil 3.82. E ₉ bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	101
Şekil 3.83. E ₉ bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	102
Şekil 3.84. E ₁₀ bileşiğinin HR-MS spektrumu	103

Şekil 3.85. E₁₀ bileşiğinin FT-IR spektrumu	104
Şekil 3.86. E₁₀ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	105
Şekil 3.87. E₁₀ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	105
Şekil 3.88. E₁₁ bileşiğinin HR-MS spektrumu	107
Şekil 3.89. E₁₁ bileşiğinin FT-IR spektrumu	107
Şekil 3.90. E₁₁ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	108
Şekil 3.91. E₁₁ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	109
Şekil 3.92. E₁₂ bileşiğinin HR-MS spektrumu	110
Şekil 3.93. E₁₂ Bileşiğinin FT-IR spektrumu	111
Şekil 3.94. E₁₂ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	111
Şekil 3.95. E₁₂ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	112
Şekil 3.96. E₁₃ bileşiğinin HR-MS spektrumu	113
Şekil 3.97. E₁₃ bileşiğinin FT-IR spektrumu	114
Şekil 3.98. E₁₃ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	114
Şekil 3.99. E₁₃ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	115
Şekil 3.100. E₁₄ bileşiğinin HR-MS spektrumu	117
Şekil 3.101. E₁₄ bileşiğinin FT-IR spektrumu	117
Şekil 3.102. E₁₄ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	118
Şekil 3.103. E₁₄ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	119
Şekil 3.104. E₁₅ bileşiğinin HR-MS spektrumu	120

Şekil 3.105. E₁₅ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	121
Şekil 3.106. E₁₅ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	121
Şekil 3.107. E₁₅ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	122
Şekil 3.108. E₁₆ bileşiğinin HR-MS spektrumu	123
Şekil 3.109. E₁₆ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	124
Şekil 3.110. E₁₆ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	124
Şekil 3.111. E₁₆ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	125
Şekil 3.112. E₁₇ bileşiğinin HR-MS spektrumu	126
Şekil 3.113. E₁₇ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	127
Şekil 3.114. E₁₇ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	127
Şekil 3.115. E₁₇ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	128
Şekil 3.116. E₁₈ bileşiğinin HR-MS spektrumu	129
Şekil 3.117. E₁₈ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	130
Şekil 3.118. E₁₈ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	130
Şekil 3.119. E₁₈ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	131
Şekil 3.120. E₁₉ bileşiğinin HR-MS spektrumu	132
Şekil 3.121. E₁₉ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	133
Şekil 3.122. E₁₉ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	133
Şekil 3.123. E₁₉ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	134
Şekil 3.124. E₂₀ bileşiğinin HR-MS spektrumu	135

Şekil 3.125. E₂₀ bileşiğinin FT-IR spektrumu	136
Şekil 3.126. E₂₀ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	136
Şekil 3.127. E₂₀ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	137
Şekil 3.128. E₂₁ bileşiğinin HR-MS spektrumu	138
Şekil 3.129. E₂₁ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	139
Şekil 3.130. E₂₁ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	139
Şekil 3.131. E₂₁ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	140
Şekil 3.132. E₂₂ bileşiğinin HR-MS spektrumu	141
Şekil 3.133. E₂₂ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	142
Şekil 3.134. E₂₂ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	142
Şekil 3.135. E₂₂ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	143
Şekil 3.136. E₂₃ bileşiğinin HR-MS spektrumu	144
Şekil 3.137. E₂₃ bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	145
Şekil 3.138. E₂₃ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu	145
Şekil 3.139. E₂₃ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu	146
Şekil 5.1. Sentezlenen E bileşikleri ve bazı özellikleri.....	168

GİRİŞ

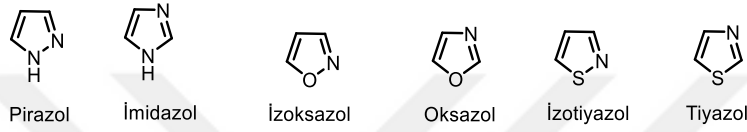
Heterosiklik kimya, organik kimyanın ayrılmaz bir parçasıdır. Kimya, farmakoloji, tıp v.b. alanlarda geniş uygulama olanaklarına sahip olan heterosiklik bileşikler, günümüzde dünya çapında meydana gelen modern araştırmaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin en önemli iskeletlerinden biri olan beş üyeli pirazol bileşikler gösterdikleri çeşitli biyolojik aktiviteler nedeniyle çoğu bilim adamının dikkatini çekmektedir. Son yıllarda bu bileşikler üzerine yapılan çalışmalar antikanser aktivite üzerinedir. Son yıllarda dikkat çeken bir diğer heterosiklik yapı da, benzopiran olarak ta bildiğimiz kumarin bileşikleridir. Kumarin tonka fasülyesi ağacı, meyan kökü, lavanta gibi hoş kokulu bitkilerde bulunan doğal bir üründür. K vitamininin metabolizmayı etkilemesi nedeniyle pıhtılaşma önleyici özelliği ön plana çıkmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu tip bileşiklerin iltihap önleyici, antikanser ve anti-alzheimer etkilerinin olduğunu da göstermiştir.

Hibrit moleküllerin sentezi, bunların çeşitli farmakolojik ajanlar olarak ve güçlü ilaçlar olarak değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda dikkate değer ölçüde artmıştır. Bu bilinçle biyolojik etkinliği olan pirazol ve kumarin halkalarının her ikisini birden içeren yeni ilaç adayı hibrit moleküllerin sentez ve karakterizasyon çalışmaları tezin esasını oluşturmaktadır.

1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

1.1. Pirazol Bileşiğı

Beşli halkada iki azot atomu bulunan bileşiklere diazoller denir; bunlar 1,2-diazoller ve 1,3 diazoller olmak üzere iki farklı şekilde olabilirler. 1,2- ve 1,3-konumunda iki azot içeren bileşiklere sırasıyla, pirazol ve imidazol; azotla birlikte oksijen içeren iki atomlulara oksazol ve kükürt içerenlere ise tiyazol denir [1].

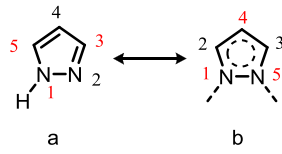


Şekil 1.1. Azol bileşiklerin formülleri

Pirazoller üç karbon atomu ve iki azot atomundan meydana gelen tek halkalı aromatik bileşiklerdir [1]. Pirazol (IUPAC:1,2-siklo diaza-2,4-dien, molekül formülü: $C_3H_4N_2$) heterosiklik bir organik bileşiktir [2]. Pirazolün erime noktası 70 °C, kaynama noktası 188 °C dir ve zayıf bazik karaktere sahip bir bileşiktir. Pirazoller renksiz ve kararlıdır [1].

1.1.1. Pirazollerin Yapısı

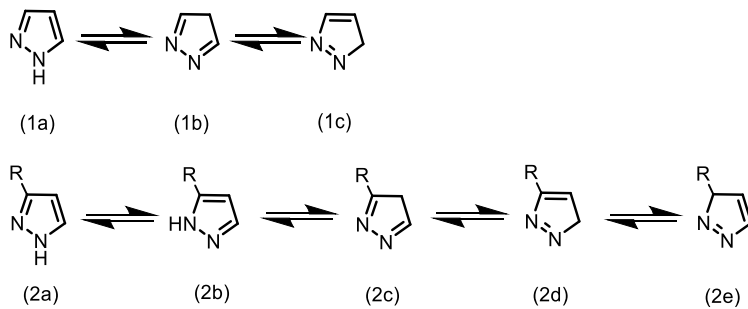
Pirazoller π -elektronlarına sahip heterosiklik bir bileşiktir. Azot atomu elektronegatif olması nedeniyle halka elektronlarını çeker, böylece komşu karbon atomları (C_3 ve C_5) kısmen elektropozitif olur ve nükleofilik katılmalara elverişli hale gelir [3]. π -Elektronları halkadaki piridin benzeri azot atomu ve C_4 atomu üzerinde yoğunlaşmıştır. En yüksek bağ derecesi C_3 -N ve C_3 - C_5 atomları arasında bulunmuştur. En düşük bağ derecesi ise heteroatomlar arasındadır. Azotların nükleofilliğı ve sterik ulaşılabilirlikleri, uygun halka süstitüsüyonu yoluyla çeşitlendirilebilmektedir [4].



Şekil 1.2. Pirazol bileşiğinin yapısı

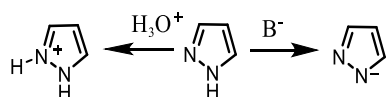
Pirazoller de bulunan hidrojen bağı yüksek kaynama noktasına sebep olmaktadır. Ancak hidrojenin metil grupları ile yer değiştirmesi sonucu moleküller arasında ki etkileşim azalır ve böylece kaynama noktası düşer [5]. Pirazolün kaynama noktası (186-188 °C) *N*-alkil türevlerine göre daha yüksektir (*N*-metilpirazol kaynama noktası=127 °C) [6].

Pirazolün bir başka önemli yapısal özelliği prototropik tautomerizmdir [3]. Heterosiklik bileşiklerin hidrojen tautomerizmi, birçok kimya ve biyokimya alanında büyük önem taşımaktadır [7]. Tautomerizm ile pirazollerin fiziksel durumları arasında yakın bir ilişki vardır ve tautomer mobil dengededir [8]. Sübstitüe olmamış pirazollerde üç tautomer yapı mümkündür, tekli sübstitüe edilmiş pirazollerde beş tautomer bulunabilir. Bu yapılar içerisinde 1a, 2a ve 2b yapıları, aromatiklik korunduğu için en kararlı olanlarıdır.



Şekil 1.3. Bazı pirazol bileşiklerinin tautomer yapıları

2 Nolu konumdaki azot atomu (N₂) "piridin benzeri"dir, çünkü paylaşılmamış elektronlar, piridin sistemlerine benzer şekilde rezonansa katılmamaktadır. Azot atomları arasındaki farklılıklar nedeniyle pirazoller hem asit hem de baz ile reaksiyona girer [3].

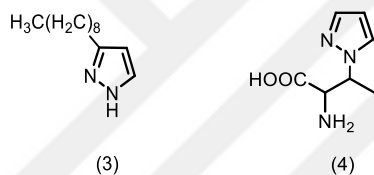


Şekil 1.4. Pirazol bileşiğinin asidik ve bazik ortamdaki reaksiyon karakteristiği

N-süstitüe olmayan pirazoller N-H asitliği gösterirler. Elektron çekici grupların varlığı göreceli olarak asitliği artırır.

Pirazol, imidazolden daha zayıf bir bazdır. Pirazolde indüktif etki, rezonans etkiden daha baskındır ve bu pirazolün, imidazolden daha az bazik olmasını sağlar [9].

Doğal kaynaklardan izole edilen ilk pirazol, Japonlar tarafından 1954 yılında *Houttuynia cordata*' dan elde edilen 3-*n*-nonil-1*H*-pirazol (**3**) bileşiğidir. Daha sonra β-(1-pirazolil) alanin (**4**) karpuz tohumundan elde edilmiştir [10,11].



Şekil 1.5. Doğal ürün olan pirazol türevi bileşiklerden bazıları

Pirazol kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipirik (sıcaklık indirgeyici) etkisinin keşfedilmesiyle başlamıştır. Bu etkisi nedeniyle, bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı günümüzde de kullanılmaktadır. Pirazoller doğada çok nadir bulunur ve insanlar üzerinde farmakolojik etkiye sahiptir [1]. Knorr, ilk olarak 1883'de antipirin ve türevlerinin keşfine yol açan bir pirazol türevi bileşiği sentezlemiştir. İlk pirazolon türevi, 1884'te ağrı, inflamasyon ve ateş tedavisinde kullanılmıştır.

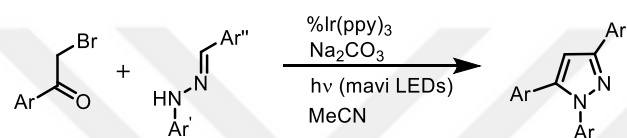
Bu yapılar, hipoglisemik, analjezik, anti-enflamatuar, anti mikrobiyal, antikonvülsan, antidepresan, antibakteriyel, antioksidan, antiviral, insektisidal ve antitümör aktiviteleri ile yeni bileşiklerin geliştirilmesinde incelenmiştir. Bu nedenle, bu bileşikler birçok araştırmacı tarafından hedef yapılar olarak sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Pirazol türevleri biyoaktiviteleri nedeniyle yeni nesil

küçük moleküllü ilaçların rasyonel tasarımında bilim dünyası tarafından sıkça kullanılmaktadır. Dolayısıyla belirtilen bu etkiler, pirazol türevlerinin sentezine olan ilgiyi artırmaktadır [12].

1.1.2. Pirazol Bileşiklerinin Sentezi

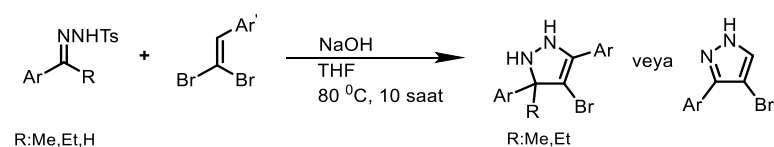
1.1.3. Hidrazon Bileşiklerinden Pirazol Sentezi

1,3,5-Tri sübstitüe pirazollerin sentezi, hidrazonların ve α -bromo ketonların reaksiyonundan iyi verimle elde edilirler [13].



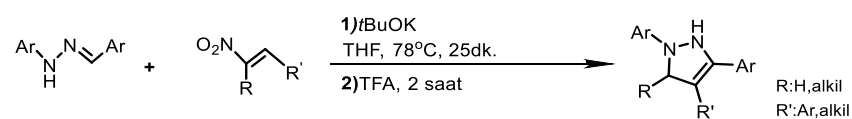
Şekil 1.6. 1,3,5-Tri sübstitüe pirazollerin sentez reaksiyonları.

1,3-Dipolar diazo bileşikler ve alkinil bromürler, bazik ortamda 3,5-diaril-4-bromo-1H-pirazoller verilir ve reaksiyon verimi oldukça iyidir. Bu reaksiyonda diazo bileşikler ve alkinil bromürler, sırasıyla, tosilhidrazonlardan ve gem-dibromoalkenlerden reaksiyon ortamında üretilmiştir [14].



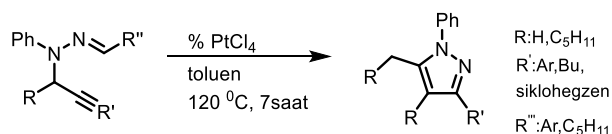
Şekil 1.7. Tosil hidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi

Hidrazonların *t*-BuOK gibi kuvvetli bazların olduğu ortamda nitroolefinlerle reaksiyonu sonucu tri- veya tetra sübstitüe pirazollerin yer seçici sentezi gerçekleşmiştir. [15].



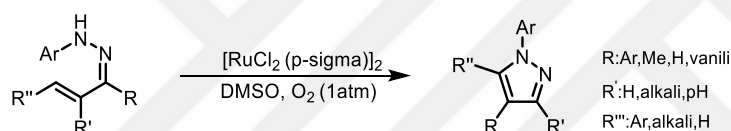
Şekil 1.8. Nitroolefinler üzerinden pirazol sentezi

N-propargil hidrazonların Pt katalizörlüğünde [3,3]-sigmatropik çevrilmesi ve devamında halkalaşma reaksiyonu ile çeşitli fonksiyonel pirazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir [16].



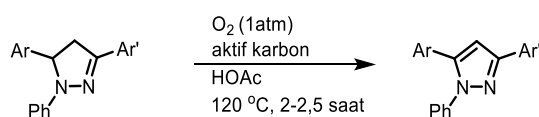
Şekil 1.9. *N*-propargil hidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi

Rutenyum(II) bileşiklerinin katalizör, oksijenin yükseltgeyici olarak kullanıldığı bir reaksiyonda, alkenil hidrazonlardan tri- ve tetra-süstitüe pirazoller sentezlenmiştir. Reaksiyon reaktivite, fonksiyonel grup toleransı ve yüksek verim gibi özellikleriyle ön plana çıkmaktadır [17].



Şekil 1.10. Rutenyum(II) katalizörlüğünde pirazol sentezi

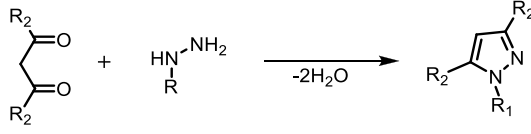
Pirazolin bileşiklerinin aktif karbon mevcudiyetinde oksijen ile yükseltgenmesi pirazol türevlerinin sentezini sağlamaktadır.



Şekil 1.11. Pirazolin bileşiklerinden pirazol sentezi

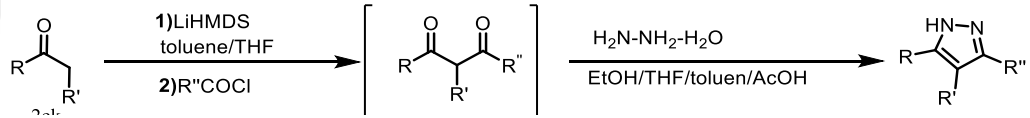
1.1.4. 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinden Pirazol Sentezi

Hidrazin, alkil veya aril hidrazinler, 1,3-dikarbonil bileşikleri ile siklokondenzasyona uğratarak pirazol türevlerini verirler [2].



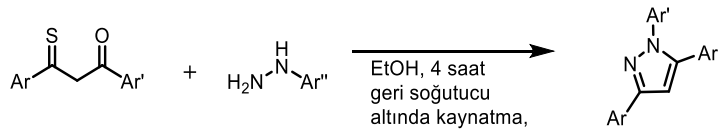
Şekil 1.12. 1,3-Dikarbonil bileşikleri ile pirazol sentezi

Ketonlardan ve asit klorürlerinden reaksiyon ortamında sentezlenen 1,3-diketonlar, hidrazin ilavesiyle pirazollere dönüştürülmüştür. Bu yöntem, daha önceden erişilemeyen pirazollerin ve sentetik olarak talep edilen pirazol içeren kaynaşmış halkaların hızlı ve genel sentezine olanak sağlamıştır [18].



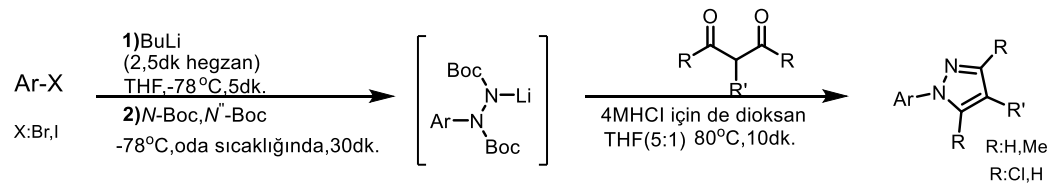
Şekil 1.13. Ketonların varlığında pirazol sentezi

1,3-Bisaryl-monotiyo-1,3-diketon veya 3-(metiltiyo)-1,3-bisaryl-2-propanonların arilhidrazinler ile reaksiyona sokulması 1,3,5-triaril sübstitüe pirazollerin regio selektif sentezine olanak sağlamıştır [19].



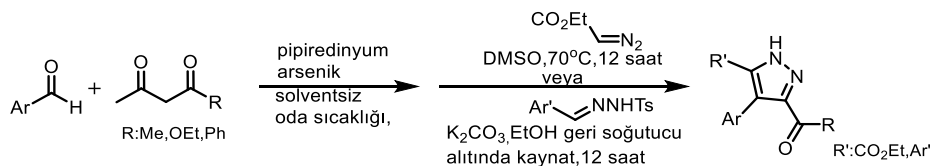
Şekil 1.14. Arilhidrazinler üzerinden pirazol sentezi

Gerstenberger ve ark. tek-kap yöntemi ile, fonksiyonel *N*-arilpirazolleri, aril nükleofilleri, di-*tert*-butilazodikarboksilat ve 1,3-dikarbonil ya da eşdeğer bileşiklerden yola çıkarak sentezlemişlerdir [20].



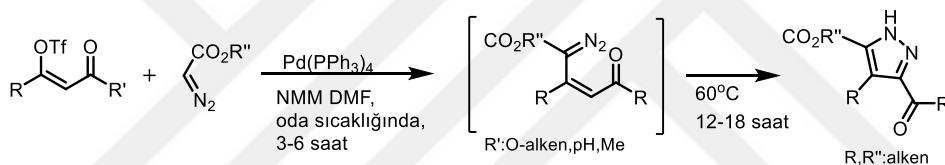
Şekil 1.15. Gerstenberger ve ark. tarafından gerçekleştirilen pirazol sentezi

Reaksiyon ortamında oluşturulan α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin diazo bileşikleri ile reaksiyonları yüksek verimlerle pirazol sentezi şeklinde sonuçlanmıştır [21].



Şekil 1.16. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinden pirazol sentezi

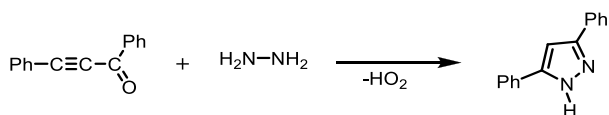
Enol triflatların diazoasetat grubu ile palladyum katalizörlüğünde elektrosiklik halkalaşması sonucu 3,4,5-tri-sübstitüe pirazoller Babinski ve ark. tarafından sentezlenmiştir [22].



Şekil 1.17. Palladyum katalizörlüğünde pirazol sentezi

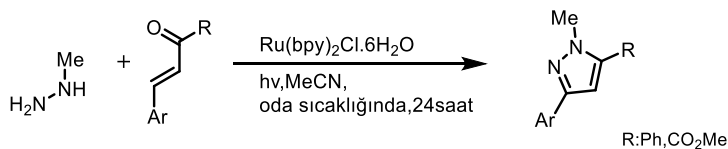
1.1.5. α,β -Doymamış Karbonil Bileşiklerinden Pirazol Sentezi

α,β -Doymamış karbonil bileşiklerle pirazol sentezi; simetrik olmayan 1,3-diketonlar yapısal izomerler karışımı verirler. Reaksiyonun mekanizması; ortamın pH'ı kadar sübstitüent olan -R nin yapısına da bağlıdır [3].



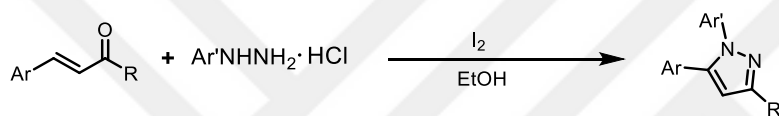
Şekil 1.18. α,β -Doymamış karbonil bileşikleri üzerinden pirazol sentezi

Görünür ışık ve rutenyum katalizörlüğünde, hidrazin bileşiklerinin Michael akseptörlere eklenmesiyle pirazol türevleri sentezlenmiştir [23].



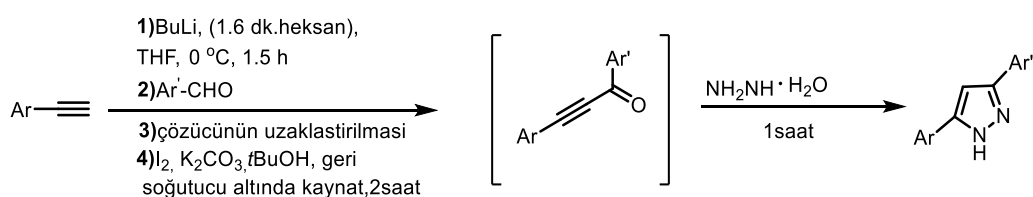
Şekil 1.19. Görünür ışık ve rutenyum katalizörlüğünde pirazol sentezi

İyot katalizörlüğünde bir metal içermeyen oksidatif C-N bağ oluşumu regioselektif bir pirazol sentezini mümkün kılar. Bu pratik ve çevre dostu tek kap reaksiyonu, kolayca elde edilebilen α,β -doymamış aldehytler / ketonlar ve hidrazin tuzları üzerinden di-, tri- ve tetra- sübstitüe (aril, alkil ve / veya vinil) pirazollerin sentezine olanak sağlar [24].



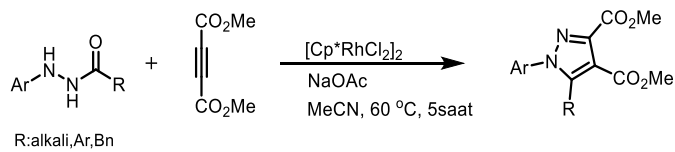
Şekil 1.20. İyot katalizörlüğünde pirazol sentezi

Terminal alkinlerin *n*-BuLi ve daha sonra aldehytlerle tepkimesi alkinon bileşiklerini verir. İzole edilmeden bu bileşikler iyot katalizörlüğünde hidrazinler ile etkileştirilirse, iyi verimlerle ve yüksek yer seçicilikle 3,5-di-sübstitüe pirazoller elde edilir [25].



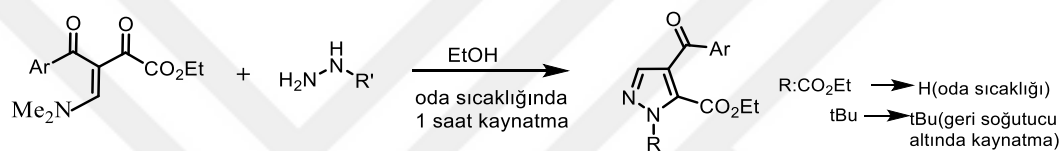
Şekil 1.21. Terminal alkinlerden pirazol sentezi

Hidrazitlerin alkinler ile rodyum katalizörlü ılıman koşullar altında yürüyen reaksiyonu, pirazol türevi bileşiklerin sentezi ile sonuçlanır [26].



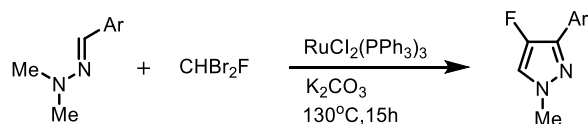
Şekil 1.22. Rodyum katalizörlüğünde pirazol sentezi

Bir dizi 4-süstitüe 1*H*-pirazol-5-karboksilatlar, simetrik olmayan enaminodiketonların *t*-butil hidrazin hidroklorid veya karboksimetilhidrazin ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. Bileşikler, doğal olarak çok iyi verimlerde elde edilmiştir. [27].



Şekil 1.23. Enaminodiketonlardan pirazol sentezi

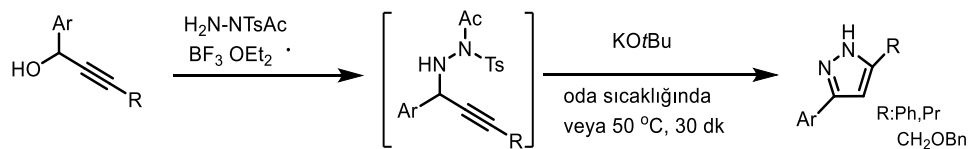
Kolayca temin edilebilen aldehyitlerden türevlendirilmiş *N*-alkilhidrazonların tribromoflorometan ile tepkimesi, tek bir adımda 4-floropirazolleri verir. $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, bu dönüşüm için çok verimli bir katalizördür [28].



Şekil 1.24. Aldehyitlerden pirazol sentezi

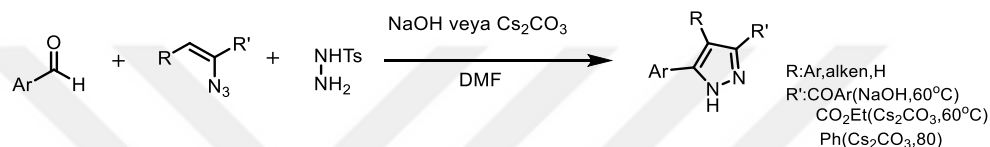
1.1.6. Nükleofilik Bileşiklerden Pirazol Sentezi

3,5-Disüstitüe-1*H*-pirazoller, çeşitli propargil alkoller ve *N*, *N*-daldırılmış hidrazinlerin reaksiyonlarından elde edilebilmektedir [29].



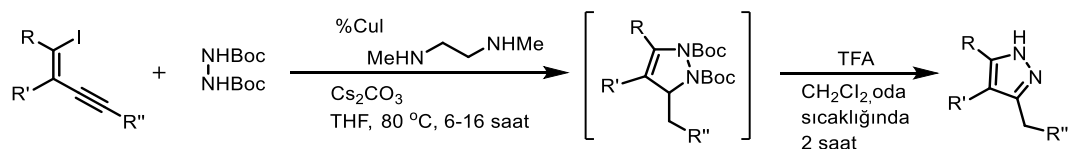
Şekil 1.25. Propargil alkollerden pirazol sentezi

Vinil azid, aldehit ve tosilhidrazinin ve basit birçok bileşenli reaksiyonu, bir baz ile 3,4,5-trisüstitüe edilmiş 1*H*-pirazollerı regio selektif olarak verir. Reaksiyon, bir dizi fonksiyonel grubu tolere eder [30].



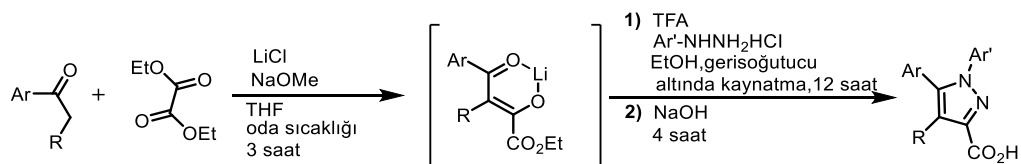
Şekil 1.26. Vinil azid bileşiklerinden pirazol sentezi

Hidrazinlerle iyodo-alken-in bileşiklerinin Cu-katalizli gerçekleştirilen reaksiyonlarından çeşitli pirazoller elde edilmektedir [31].



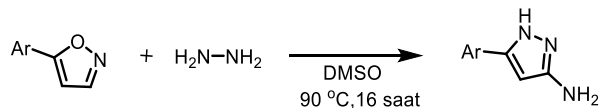
Şekil 1.27. Bakır (I) iyodür katalizörlüğünde pirazol sentezi

1,5-Diaril-1*H*-pirazol-3-karboksilik asitler, kuvvetli bazik ortamda dietil oksalat ile alfa hidrojen bulunduran ketonların reaksiyonlarından sentez edilebilmektedir [32].



Şekil 1.28. 1,5-Diaril-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentezi

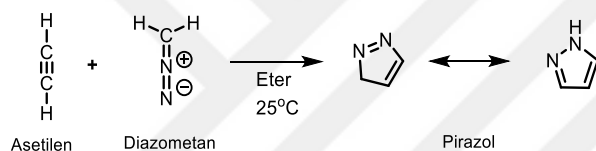
İzoksazollerden aminopirazollerin sentezi tek adımda gerçekleşen bir sentez yöntemidir [33].



Şekil 1.29. İzoksazollerden pirazol sentezi

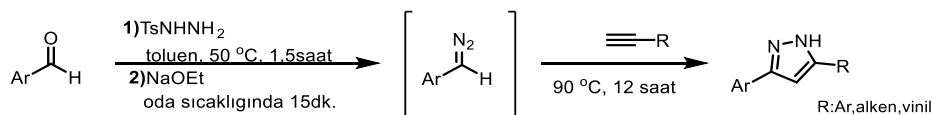
1.1.7. Siklo Katılma Reaksiyonları ile Pirazol Sentezi

Pirazol sentezine yönelik H. Pechman (1898) tarafından geliştirilmiş olan bu yöntem, eterli diazometan çözeltisinden oda sıcaklığında asetilen geçirilmesi sonucu oluşan halkalaşma reaksiyonunu ifade eder [1].



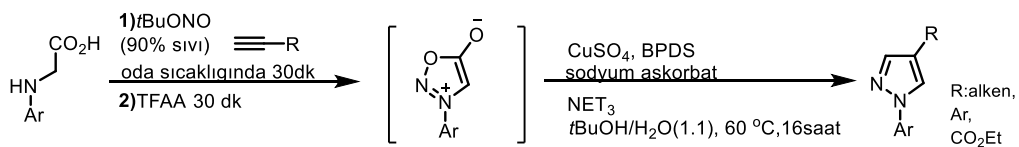
Şekil 1.30. Siklo katılma reaksiyonları ile pirazol sentezi

3,5-Disübstitientli 1*H*-pirazollerin hazırlanması için etkili, genel, tek kap, üç bileşenli bir prosedürden meydana gelir. Sübstitüe edilmiş aromatik aldehitlerin ve tosilhidrazinin etkileştirilmesini ve ardından terminal alkinler ile siklo-indirgemenmesini içerir. Reaksiyon, çeşitli fonksiyonel grupları ve iyi verimlerde istenen pirazolleri elde etmek için sterik olarak engellenmiş substratları tolere eder [34].



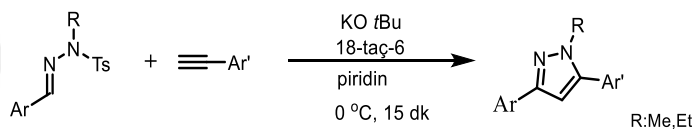
Şekil 1.31. Aldehitlerden 3,5-disübstitüe pirazol sentezi

Diğer bir pirazol sentezi de Şekil 1,32’de gösterildiği gibi arilglisin bileşiklerinden başlanılarak Specklin ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir [35].



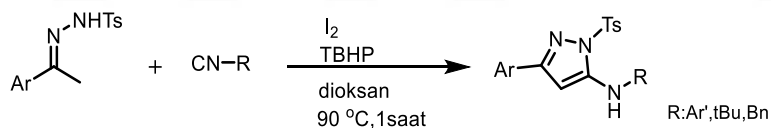
Şekil 1.32. Bakır katalizörlüğünde pirazol sentezi

N-alkillenmiş tosilhidrazonlardan ve terminal alkinlerden 1,3,5-tri- sübstitüe pirazollerin sentezi, sübstitüe edilmiş pirazollerin ortak sentezlerine kıyasla regioselektivite sunar [36].



Şekil 1.33. *N*-alkillenmiş tosilhidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi

TBHP'nin mevcudiyetinde *N*-sülfonil hidrazonların, izonitrillerle etkileştirilmesi pirazol sentezi ile sonuçlanır [37].



Şekil 1.35. *N*-sülfonil hidrazon bileşiklerinden pirazol sentezi

1.2. Pirazol Bileşiklerinin Kullanım Alanları

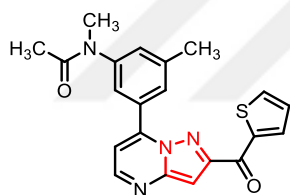
Pirazol halkası kimya, eczacılık, farmakoloji, tıp ziraat kimyası ve boya sanayi gibi alanlarda kullanılır. Geniş uygulama alanına sahip olan heterosiklik bileşikler, biyolojik ve farmakolojik olarak aktif ajanların tasarlanmasında temel yapı olarak sıklıkla kullanılırlar [38-40].

Pirazol halkasını yapısında bulunduran bileşikler; yüksek şekeri önleyici [41], ağrı kesici [42], iltihap giderici [43], ateş düşürücü [44,45], anti-bakteriyel [46], antidepresan [47] kas gevşetici [48] hipoglisemik etki [49] gibi aktiviteler gösterdikleri için farmakolojide; bitki zararlılarına karşı [50], böcek öldürücü [51] ve

mantara karşı [52] aktivite gösterdikleri için de tarım endüstrisinde giderek artan bir öneme sahiptirler [53]. Ayrıca kan basıncını düşüren [54] ve kansere karşı etki gösteren [55,56], pirazollerin yanında koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan pirazoller de literatürde yer almaktadır [57,58]. Sentetik pirazoller de iltihap, ağrı tedavilerinde kullanılan ve antiromatizmal özelliklere sahiptir [59].

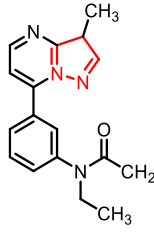
1.2.1. Ticari Olarak Kullanım Pirazol Türevi İlaçlar

Indiplon: Anında rahatlatıcı, panik atak gibi endişeleri gideren, uyku öncesinde kişiyi uykuya hazırlayan ve beyinde depresif bölgeyi etkileyerek devre dışı bırakan, uyarıcı bir ilaçtır [60,61]. Ancak klinik çalışmalarda yaşlılar ve hamileler üzerinde yapılan uygulamalarda olumsuz etki görülmesi üzere 2007 FDA (Amerika Birleşik Devletleri'nin Sağlık Bakanlığı) mektubunu takiben, Neurocrine, Amerika Birleşik Devletleri'nde Indiplon'un tüm klinik ve pazarlama gelişimini durdurmaya karar verdi [62].



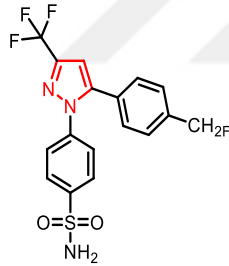
Şekil 1.36. Indiplon bileşiğinin açık yapısı

Zaleplon: Panik atak gibi akut bir endişe varlığında rahatlatıcı olarak kullanılır. Zaleplon, Sonata (ABD), King Pharmaceuticals of Bristol, TN tarafından üretilmiştir [63]. Zaleplon Ulusal Sağlık Servisi (NHS) tarafından tercih edilmektedir. Zaleplon tamamen uykusuzluk tedavisi için kullanılmaktadır ve erken uyanmaların azaltılmasında etkili olmaktadır [64].



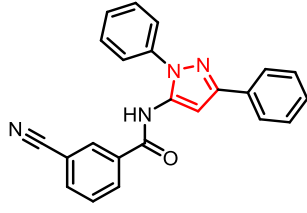
Şekil 1.37. Zaleplon bileşiğinin açık yapısı

Celecoxib (Selekoksib): İltahaplara karşı kullanılan bir ilaçtır. Celecoxib, Celebrex markası altında satılmaktadır [65]. Anti-inflamatuar (iltahat giderici) ilaç, akut ağrı, kas-iskelet ağrısı tedavilerinde kullanılır. Reçetesiz olarak satılmasıyla birlikte 2 yaş ve altındaki çocuklar için kullanımı uygun değildir [66]. Aynı zaman son yıllarda depresyon ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde de kullanılmaktadır [67-71]. Selekoksibin; en önemli araştırmalardan biri belli kanser oranlarında indirgeyici olarak kullanılmasıdır. Özellikle son yıllara da bağırsak kanseri üzerinde yapılan küçük ölçekli klinik çalışmalar devam etmektedir [72].



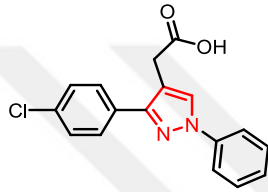
Şekil 1.38. Celecoxib bileşiğinin açık yapısı

CDPPB: Büyük sakinleştiriciler olarak bilinir. Şizofreni ve şiddetli depresyon tedavilerinde kullanılmaktadır. Recetesiz satılmayan bu ilaç, az dozda çok etkili olduğu için, diğer uygulamaların tedavisi için potansiyel ilaç olma durumu araştırılmaktadır [73-75].



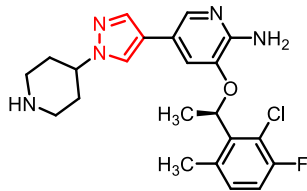
Şekil 1.39. CDPPB bileşiğinin açık yapısı

Lonazolac: Non steroidal, anti-inflammatory ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici bir ilaçtır. Piyasada aspirin gibi reçetesiz olarak satılmaktadır [76,77].



Şekil 1.40. Lonazolac bileşiğinin açık yapısı

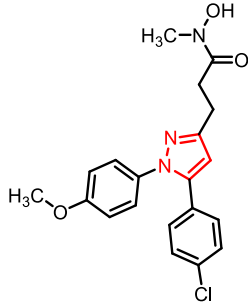
Crizotinib: Crizotinib (ticari adı Xalkori, Pfizer) bir ALK (anaplastik lenfoma kinaz) inhibitörü olarak görev yapan bir anti-kanser ilaçtır [78,79]. Bir çok ülkede akciğerde bulunan küçük hücreli bozulmalar için kullanılmaktadır [80]. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda anaplastik büyük hücreli lenfoma, nöroblastoma ve diğer ilerlemiş solid tümörlerde güvenliğini ve etkinliğini test eden klinik çalışmalardan geçmektedir. Çok küçük çocuklarda görülen nadir bir periferik sinir sistemi kanseri formu olan nöroblastoma vakalarının yaklaşık %15'inde kullanılmasında etkili olduğu düşünülmektedir [81].



Şekil 1.41. Crizotinib bileşiğinin açık yapısı

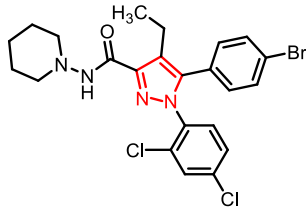
Tepoksalin: Ağrı kesici ve iltihap gidericilerin genel adı olarak bilinir. Tepoksalin; genellikle Zubrin markasıyla pazarlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve

diğer birçok ülkede veteriner kullanımı için de onaylanmış ağrı kesici ve iltihap giderici bir ilaçtır [82]. Özellikle kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının neden olduğu ağrıyı ve iltihabı azaltmak için kullanılır [83].



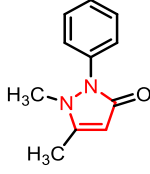
Şekil 1.42. Tepoksalin bileşiğinin açık yapısı

Surinabant: Kilo alımını azaltıcı etkiye sahip bir ilaçtır. Surinabant; sigara bırakmaya yardımcı olmak ve nikotin bağımlılığını tedavi etmek amacıyla yapılan araştırmalarda kullanılmıştır [84]. 2012 yılında bir doz aralığı çalışması yapıldığında kilo kaybına yardımcı etkisinin olduğu görülmüştür [85]. 20 mg’da kalp atım hızı normalin üzerine çıkarken 5 mg’da bu durum gözlenmemektedir [86].



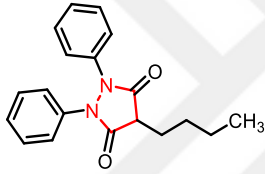
Şekil 1.43. Surinabant bileşiğinin açık yapısı

Antipirin (Fenezon): Ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici olarak kullanılır. Antipirin; Ludwig Knorr tarafından ilk olarak 1887 yılında sentezlenmiştir [12]. Antipirin genellikle diğer ilaçların veya hastalıkların karaciğerde ilaç metabolize edici enzimler üzerindeki etkilerini test etmek için kullanılır. [87]



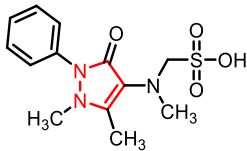
Şekil 1.44. Antipirin (Fenezon) bileşiğinin açık yapısı

Fenilbutazon: Ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici olarak kullanılır. Fenilbutazon; insanlarda 1949 yılında romatizma ve gut tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Ancak artık ABD’de insanların kullanması yasaktır ve bu nedenle pazarlanmamaktadır [88]. Daha sonra yapılan araştırmalar ve ilacın geliştirilmesiyle ABD’de ve Birleşik Krallık’ta hayvanlar da kas ve iskelet sistemi ağrıları için kullanılmaktadır [89].



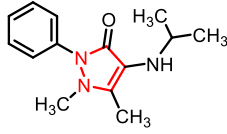
Şekil 1.45. Fenilbutazon bileşiğinin açık yapısı

Novalgin(Dipiron): Ağrı kesici, ateş düşürücü, sinir krizlerini teskin edici ilaçtır [90,91]. Novalgin; İlk olarak 1922 yılında Almanya’da "Novalgin" markası altında tıbbi olarak kullanılmış ve yıllarca birçok ülkede reçetesiz satılmıştır. Bazı ülkelerde hâlâ reçetesiz olarak kullanılabilmesine rağmen, günümüzde çoğu gelişmiş ülkelerde, alyuvar sayısını azaltmakta olduğu için yan etki potansiyeli nedeniyle reçeteli satılmakta veya yasaklanmış durumdadır [90]. Novalgin; ameliyat sonrası ağrı, akut yaralanma, kanser ağrısı ve ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır [91].



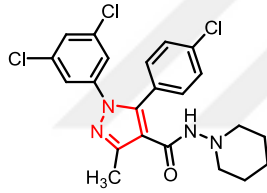
Şekil 1.46. Novalgin (dipiron) bileşiğinin açık yapısı

Ramifenazon: Ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici olarak kullanılır. Bazı ülkelerde bu ilaç sadece veteriner kullanımı için onaylanmıştır. Hayvanlar için ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici olarak kullanılır [92].



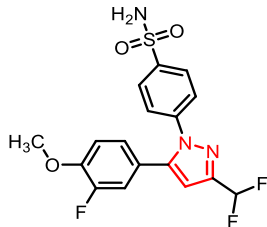
Şekil 1.47. Ramifenazon bileşiğinin açık yapısı

Rimonabant: Kilo alınımasını azaltmak amacıyla kullanılır. Rimonabant; Acomplia, Zimulti ticari isime sahip bu ilaç Avrupa'da 2006 yılında önce onaylanan, ancak daha sonra 2008 yılında ciddi psikiyatrik yan etkiler nedeniyle geri çekilen iştah azaltıcı ve antiobezite özelliğine sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde asla onaylanmamıştır. [93,94].



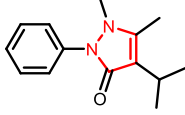
Şekil 1.48. Rimonabant bileşiğinin açık yapısı

Deracoksib: Ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici olarak kullanılır. Deracoksib (ticari ismi Deramaxx), veterinerler köpeklerde şekil bozukluğu ile ilgili ağrıyı tedavi etmek veya ortopedik veya diş cerrahisini takiben ağrının önlenmesi için kullanılan bir iltihap giderici ilaçtır [95].



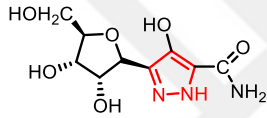
Şekil 1.49. Deracoksib bileşiğinin açık yapısı

Nonsteroid: Antienflamatuar ilaçlar grubundan pirazolon türevi bir ilaç. Analjezik ve antipiretik etkisi yüksek, antienflamatuar etkisi düşüktür [96].



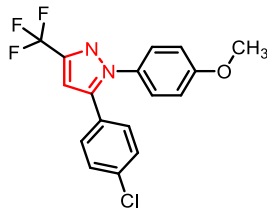
Şekil 1.50. Nonsteroid bileşiğinin açık yapısı

Pirazofurin: Anti kanser ve antibiyotik özelliğine sahiptir, yani bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca Pirazofurin; hepatit B virüsüne ve HIV karşı enzim oluşturan bir ilaçtır ve bozuk DNA replikasyonunu oluşmasını önler [97].



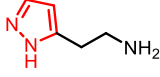
Şekil 1.51. Pirazofurin bileşiğinin açık yapısı

SC-560: Siklooksijenaz COX inhibitörü: enzim aktivitesini durdurur. SC-560; (Prostaglandinler) pek çok fizyolojik aktivitede görev alan lipid benzeri moleküllerin iltihaplanmasını önleyici bir ilaçtır [98]. COX-2 inhibitörünün aksine, SC-560, COX-1'in seçici bir inhibitörüdür [99,100].



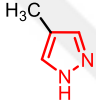
Şekil 1.52. SC-560 bileşiğinin açık yapısı

Betazole: Betazole; ametazol olarak da bilinir. Midenin aşırı asit üretimini, gastrin hormonu salgılamasını sağlayarak durdurur [101].



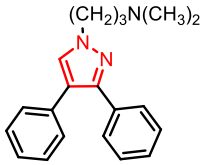
Şekil 1.53. Betazole bileşiğinin açık yapısı

Fomepizole: Metanol zehirlenmesi önler. Fomepizole; Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi olarak 1997 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Sağlık sisteminde ihtiyaç duyulan etkili ve güvenli ilaçlar olarak bilinmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Temel İlaçlar Listesinde yer almaktadır. 4-Metilpirazol olarak da bilinen Fomepizole metanol ve etilen glikol zehirlenmesini tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır [102,103].



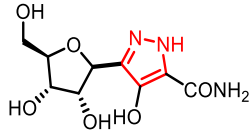
Şekil 1.54. Fomepizole bileşiğinin açık yapısı

Fezolamine: Depresif bozukluk önleyicidir. Fezolamine; Sterling Drug tarafından 1980'lerde antidepresan olarak araştırılan bir ilaçtır [104,105]. Depresif bozuklukları giderdiği klinik çalışmalarda etkili olduğu görülmüş, ancak asla pazarlanamamıştır [106,107].



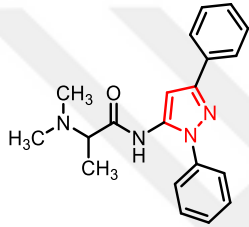
Şekil 1.55. Fezolamine bileşiğinin açık yapısı

Pyrazomycin: Kanserle karşı kullanılır. Pyrazomycin; anti-tüberküloz ajanlar üretmek için yapılan çalışmada, anti kanserojen (kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyici) olduğu anlaşılan bir ilaçtır [108].



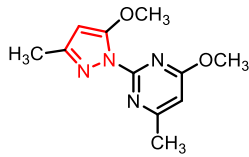
Şekil 1.56. Pyrazomycin bileşiğinin açık yapısı

Difenamizole: Marka adı Pasalin'dir. Ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici ilaç grubuna girmektedir. Aynı zamanda beynin dopamin salgılamasını sağlar [109]. Dopamin; nörotransmitter olarak görev yapar, yani sinir hücreleri arasında iletişimi sağlar [110].



Şekil 1.57. Difenamizole bileşiğinin açık yapısı

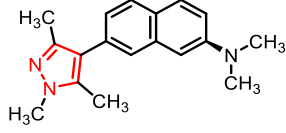
Mepirizole: Aynı zamanda Omeprazol olarak da bilinmektedir ve 1979 yılında keşfedilmiştir [111]. Ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici ve aynı zamanda mide de bulunan fazla asidi inhibe eder böylece mide kanamalarını önlemektedir [112].



Şekil 1.58. Mepirizole bileşiğinin açık yapısı

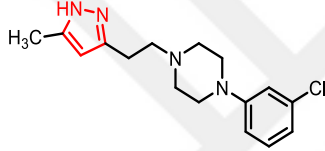
AS-19: 5-HT₇ aktif reseptör; talamus ve hipo talamusu etkileyen reseptördür. AS-19; hücre içi sinyallemeyle etkiler, çeşitli beyin dokularında, özellikle beyinde, mide, bağırsak sisteminde ve çeşitli kan damarlarından gelen sinyallerin iletiminde etkilidir [113,114]. Bu ilaç vücut sıcaklığını, öğrenme, hafıza ve uykuyu etkiler. Ayrıca duygu durumunu düzeninde yer alabileceği ve depresyon tedavisinde yararlı bir

hedef olabileceğini düşündürmektedir. Uzun süreli bellek alımını iyileştirir, ancak kısa süreli bellek oluşumunu engeller [115,116].



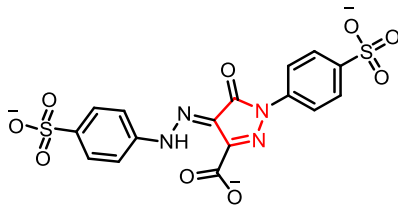
Şekil 1.59. AS-19 bileşiğinin açık yapısı

Mepiprazole: Sakinleştirici, anti depresan olarak kullanılan Mepiprazole, Psigodal markası ile ilk olarak İspanya'da pazarlanmıştır. Antidepresan özelliğinin yanısıra beynin değişik miktarlarda serotonin ve dopamin salgılamasını sağlamaktadır [117].



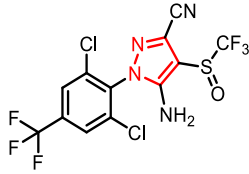
Şekil 1.60. Mepiprazole bileşiğinin açık yapısı

Tartrazin: Kanserle karşı kullanılır. Tartrazin; gıda boyası olarak ta kullanılmaktadır ve sentetik bir limon sarısı azo boyasıdır. Ancak son yıllarda Tartrazin'in nörobiyokimyasal etkileri araştırmaktadır. Gıda azo boyalarının beyin dokusunun biyokimyasal belirleyicilerini olumsuz yönde etkilediği, değiştirdiği ve hasara neden olduğu sonucuna varılmıştır [118]. Bununla birlikte Tartrazin'e maruz kalan insanlarda DNA onarımı gerçekleştiği görülmüş ancak aşırı dozda alındığında dokulara zarar verdiği belirlenmiştir [119].



Şekil 1.61. Tartrazin bileşiğinin açık yapısı

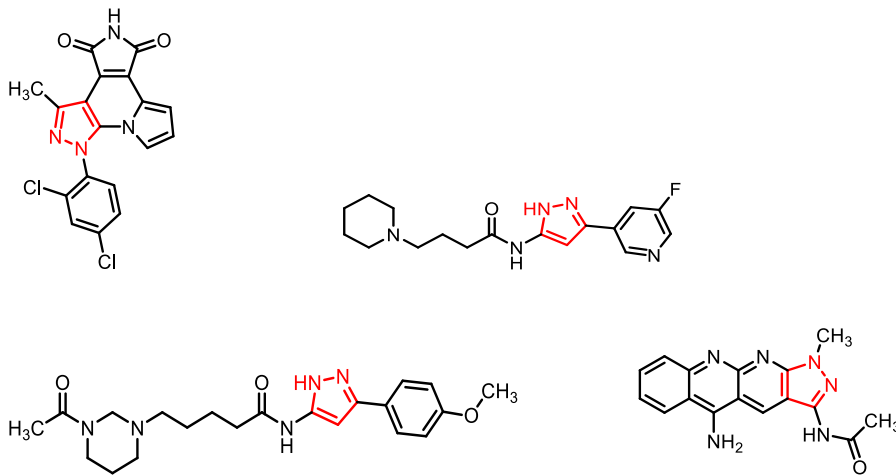
Fipronil: Fipronil; zirai ilaç olarak kullanılmaktadır. Böcek merkezi sinir sistemini bozarak ölüme sebep olur, bu sebepten ötürü birçok tarla zararlısına karşı kullanılan bir ilaçtır [120].



Şekil 1.62. Fipronil bileşiğinin açık yapısı

Anti-Alzheimer aktiviteye sahip pirazol bileşikleri

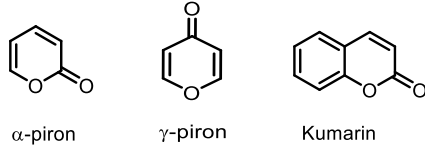
Temel olarak kısa süreli hafıza kaybı, yani son olayları hatırlama zorluğu ile gözlenir. Genellikle yavaş başlar, ancak hastalığın ilerlemesi ile dil problemleri, ruh hali değişimleri, yönelim davranış bozukluğu, sorunları ile daha da kötüleşir. Hastalığın ilerlemesini tersine çevirmek ya da durdurmak için hala tedavisi yoktur, ancak bazı semptomları geçici olarak iyileştirilebilir. Bu nedenle, daha yeni anti-alzheimer ilaçlarının geliştirilmesi için yapılan araştırmalar birkaç pirazolden anti-alzheimer ajanlar, kimyagerler tarafından sentezlenmiştir [121].



Şekil 1.63. Anti-Alzheimer aktivitesi bilinen bazı bileşiklerin açık yapısı

1.3. Kumarin

Kumarinler piron halkası ile benzen halkasının kondenzasyonu sonucu oluşan heterosiklik yapıya sahip bileşiklerdir.



Şekil 1.64. α -piron, γ -piron ve kumarin halkaları

Kumarin bileşikleri 2*H*-1-benzopiran-2-on, 1,2-benzopiron, benzo[a]piron, 5,6-benzo-2-piron, cis-o-kumarinik asit lakton, kumarinik anhidrit, 2-okso-1,2-benzopiran, o-hidroksisinamik asit- δ -lakton, 2*H*-kromen-2-on şeklinde isimlendirilmektedir.

Kumarinin kapalı formülü $C_9H_6O_2$ dir. Molekül ağırlığı 146.15 g/mol dür. Parlak, beyaz kristal yapılı bir maddedir ve erime noktası 68-70 °C, kaynama noktası 297-299 °C'dir.

Etil alkol, kloroform, dietil eter ve yağlarda kolay çözünür, kaynar suda az ve 20 °C deki suda çok az çözünmektedir. Yoğunluğu 0,94 g/m³ ve buhar basıncı 106 °C'de 13kPa'dır.

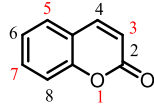
Kumarin 1822 yılında Vogel tarafından Tonka baklası (*Semen Tonca*) adı verilen drogtan izole edilmiştir. Drog; Güney Amerikada yetişen *Coumarounaodorata* isimli ağacın hoş kokulu tohumlarının kurutulması ile elde edilir. Bu yüzden bu bileşiklere “kumarin” adı verilmiştir [122].

Kumarinlerin yıllarca farmakolojik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Kumarinlerin bitki biyokimyası ve fizyolojisinde, antioksidan gibi hareket etme, enzim inhibitörü, toksik maddeleri önleme gibi önemli etkileri gözlenmiştir. Kumarinler, antiiltihap, antioksidant, antialerjik, antitrombotik, antiviral, karaciğer koruyucu ve antikanser aktivite gösterme özellikleriyle tanımlanmaktadırlar. Bu yüzden ilaç endüstrisinde iyi bir potansiyel göstermektedirler [123].

1.3.1. Kumarinlerin Sınıflandırılması

Kumarin türevleri koşullara bağlı olarak bazı gruplara ayrılırlar.

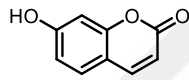
1.3.1.1. Substitüentsiz Kumarinler



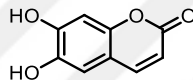
Şekil 1.65. Kumarin yapısı

1.3.1.2. Benzen halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

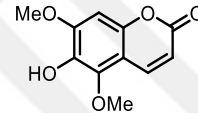
Kumarinlerin benzen halkasına değişik süstitüentlerin bağlanmasıyla mono-, di-, tri- süstitüe kumarinler meydana gelir.



7-hidroksikumarin



6,7-hidroksi kumarin

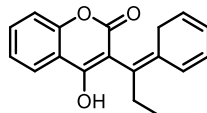


6-hidroksi-5,7-dimetoksikumarin

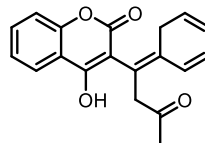
Şekil 1.66. Benzen halkasında hidroksi ve alkoksi grup içeren kumarinler.

1.3.1.3. Piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

Kumarinlerin piron halkasına değişik süstitüentlerin bağlanmasıyla mono- ve di-süstitüe kumarin türevi bazı doğal ürünler literatürde yer almaktadır.



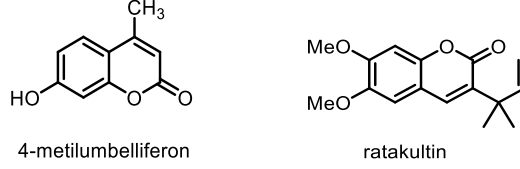
Fenprokumon



Warfarin

Şekil 1.67. Piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

1.3.1.4. Hem benzen hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

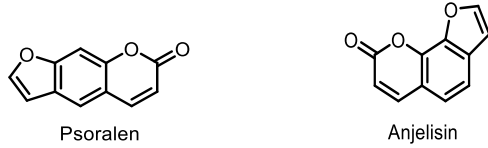


Şekil 1.68. Hem benzen hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

1.3.1.5. Benzen halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler

Furanokumarinler

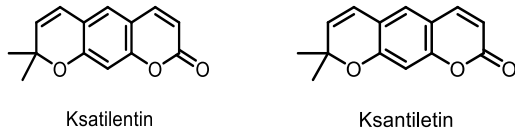
Bu bileşikler kumarine beş üyeli furan halkasının bağlanmasıyla oluşur. Bu grubun üyeleri lineer furanokumarin olan psoralen veya onun daha kararlı açısıl izomeri anjelisindir.



Şekil 1.69. Furanokumarinler

Piranokumarinler

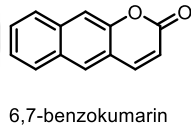
Kumarinin benzen halkasına bir piron halkasının kondense olmasıyla pironokumarinler meydana gelir. Bu grubun üyeleri, furanokumarinlerin analoglarıdır ve altı üyeli bir halka içerirler. Furanokumarinler gibi lineer ve açısıl çeşitleri mevcuttur.



Şekil 1.70. Piranokumarinler

Benzokumarinler

Kumarinin benzen halkasına bir benzen halkasının kondense olmasıyla benzokumarinler meydana gelir.



Şekil 1.71. Benzokumarinler

1.3.1.6. Piron halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler

Kumarinin piron halkasının 3 ve 4-konumundaki karbon atomlarına beş veya altı üyeli halkalı yapıların kondense olması sonucu meydana gelen kumarin türevleridir [124].



Şekil 1.72. Piron halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler

1.3.2. Kumarin ve Türevlerinin Sentezi

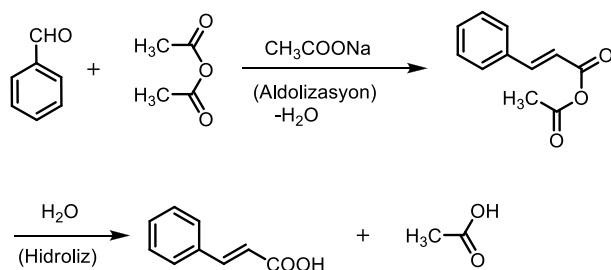
Kumarinin kimyasal sentezinde piron halkasının oluşumu en önemli basamağıdır. Çeşitli metotlarla bu yapıya fonksiyonel grupların bağlanması hedeflenmiştir. Birinci

yaklaşım piron halkası oluşmadan önce kumarinin sübstituentini içeren bir fenol hazırlamaktır. Diğer bir alternatif yaklaşım ise ilk olarak sübstituent taşımayan kumarin çekirdeği sentezlenir ve ardından istenilen bileşiği elde etmek için C- veya O-alkilasyonu gerçekleştirilmektir.

Perkin, Pechmann, Reformatsky, Knoevenagel, Wittig, Allan-Robinson, terminal alkinlerden palladyum katalizörüyle, Houben-Hoesch, Ponndorf ve Raschig gibi önemli kumarin sentez yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemlerin dışında da kumarin sentezlemek için pek çok çalışma yapılmıştır [125].

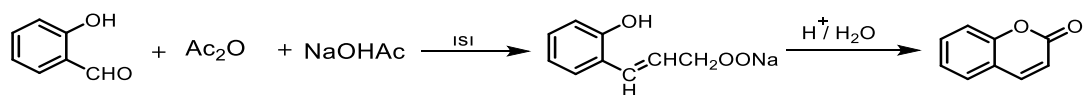
1.3.2.1. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Perkin reaksiyonu, kumarin sentezi için ilk olarak 1868 yılında kullanılmıştır. Veriminin düşük olmasına rağmen bu yöntem, metoksi veya hidroksil gruplu basit kumarinlerin sentezinde hala kullanılmaktadır. Perkin reaksiyonu, bir asidin alkali tuzu varlığında, aromatik aldehytler ve asit anhidritlerin aldol kondenzasyonundan, α,β -doymamış karboksilik asitlerin oluşmasıdır.



Şekil 1.73. Perkin reaksiyonu

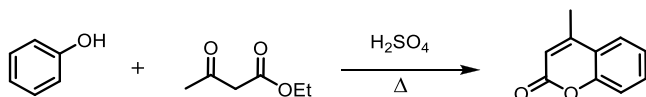
o-Hidroksibenzaldehit ile sodyum asetat ve asetik anhidrit in 180 °C de ısıtılmasını içeren Perkin reaksiyonu, kumarin sentezi için klasik bir reaksiyondur [126].



Şekil 1.74. Perkin kumarin sentezi

1.3.2.2. Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Pechmann reaksiyonu kumarinlerin sentezi için kullanılan en kolay yöntemlerden biridir. Genel olarak metot fenoller ile -ketoesterlerin kondenzasyonundan oluşur ve iyi verimle 4-süstitüe kumarinleri verir. H_2SO_4 , $AlCl_3$, P_2O_5 ve CF_3COOH gibi katalizörler Pechmann reaksiyonunda kullanılmaktadır.

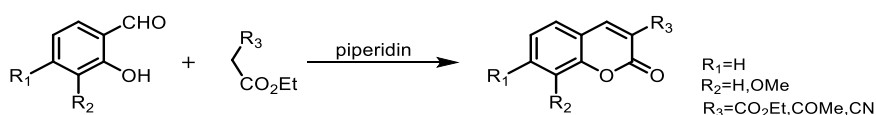


Şekil 1.75. Pechmann kumarin sentezi

Pechmann reaksiyonu çok eski bir reaksiyondur ve kumarin üretimi için kullanılan basit bir metottur. Bu yöntemle 4-süstitüe kumarinler yüksek verimle elde edilebilir [127].

1.3.2.3. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi

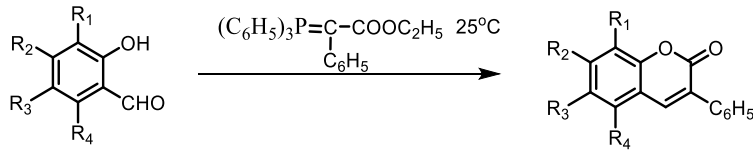
2-Hidroksibenzaldehit ve türevlerinin reaktif metilen grubu içeren etilasetoasetat gibi bileşiklerle piridin veya piperidin gibi organik bazların varlığında alkol çözeltisinde ısıtılması ile kumarin bileşikleri sentezlenmektedir [128].



Şekil 1.76. Knoevenagel kumarin sentezi

1.3.2.4. Wittig Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Wittig reaksiyonu kullanılarak, *o*-hidroksibenzaldehitler, *N,N*-dietilanilin içinde metoksikarbonilmetilentrifenilfosforan ile uygun kumarinlere yüksek verimle dönüştürülür [129].



Şekil 1.77. Wittig kumarin sentezi

1.3.2.5. *o*-Hidroksiarilketondan Kumarin Sentezi

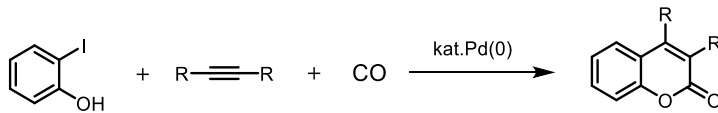
Bu yöntem Allan-Robinson ya da Kostanecki-Robinson reaksiyonu olarak da bilinmektedir. *o*-Hidroksiarilketon sıcak asitanhidrit ve bu asidin sodyum tuzu ile reaksiyona girmektedir.



Şekil 1.78. *o*-Hidroksiarilketondan kumarin sentezi

Sentezlenen bu bileşiklerin IR ve UV spektroskopileri teknikleri ile benzerlik göstermektedir. Komponentlerin ayrımı asidik ve bazik iki ayrı yöntem ile yapılmaktadır. Kromon, HCl asit ile kristalin yapıda tuz verir ve temel kumarin yapısından ayrılır. Kumarin ise NaOH çözeltisi içinde fenolik asitin alkali tuzunu verir. Bu bileşiğin asidlendirilmesi ile kumarin yeniden oluşur [130].

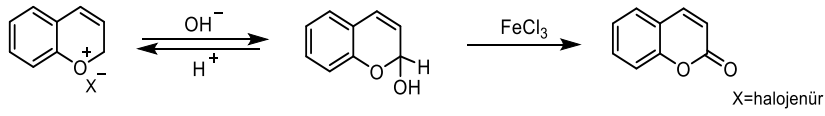
1.3.2.6. Terminal alkinlerden palladyum katalizörü ile kumarinlerin sentezi



Şekil 1.79. Terminal alkinlerden palladyum katalizörü ile kumarinlerin sentezi [131].

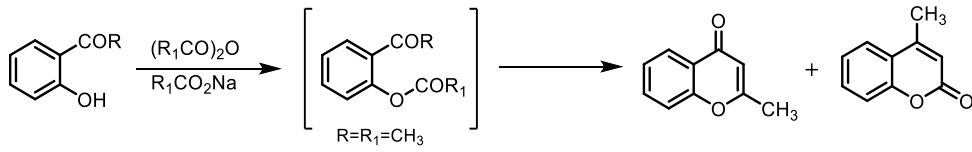
1.3.2.7. Benzopirilyum Tuzlarından Kumarin Sentezi

Benzopirilyum tuzlarının, Lewis asiti varlığında NaOH ile reaksiyonundan kumarin bileşikleri sentezlenmektedir [132].



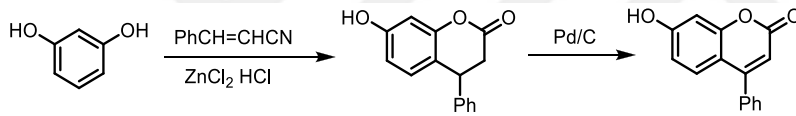
Şekil 1.80. Benzoprilydum tuzlarından kumarin sentezi

1.3.2.8. Allan-Robinson kumarin sentezi



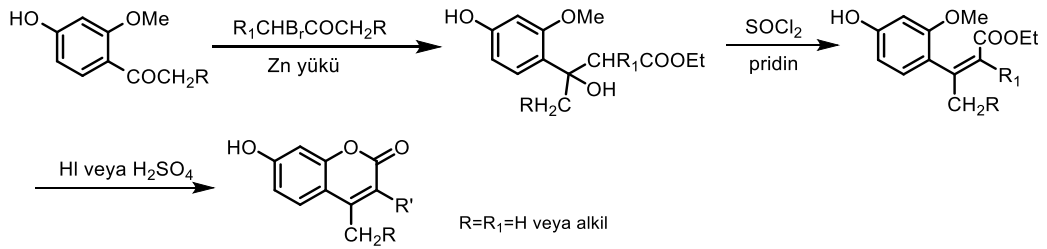
Şekil 1.81. Allan-Robinson kumarin sentezi [133]

1.3.2.9. Houben-Hoesch kumarin sentezi



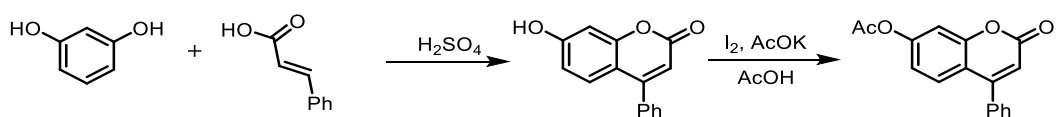
Şekil.1.82. Houben-Hoesch kumarin sentezi [134]

1.3.2.10. Reformatsky kumarin sentezi



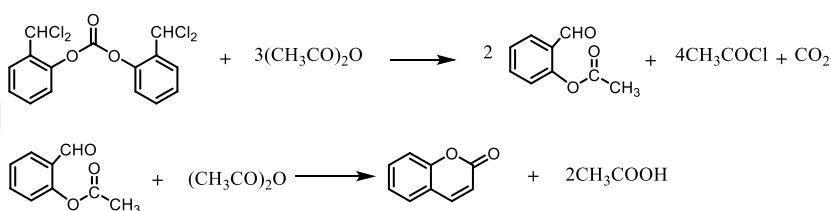
Şekil.1.83. Reformatsky kumarin sentezi [135]

1.3.2.11. Ponndorf kumarin sentezi



Şekil.1.84. Ponndorf kumarin sentezi [136]

1.3.2.12. Raschig kumarin sentezi



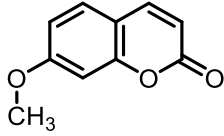
Şekil.1.85. Raschig kumarin sentezi [137]

1.3.3. Kumarin ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Tablo.1.3. Kumarin ve türevlerinin gösterdiği biyolojik aktiviteleri.

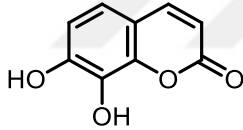
KUMARİN TÜREVİNİN ADI	GÖSTERDİKLERİ BİYOLOJİK AKTİVİTE
Herniarin (7-metoksi kumarin türevi)	İltihap önleyici
Daphnetin (7,8-dihidroksi kumarin türvi)	Antiromatizma
Umbelliferon(7-hidroksi kumarin)	Antibakteriyal
Skopoletin (6-metoksi-7-hidroksi kumarin türevi)	Spozmolitik etki
Aesculetin (6,7-dihidroksi kumarin)	Antikuagülant etki
Fraksetin (7,8-dihidroksi-6-metoksi kumarin)	Diüretik etki
Furanokumarinler	Deride pigment oluşumunu artırır
Bergapten (5-metoksipsoralen türevi)	Deride bronzlaşmasında ve sedef hastalığının tedavisinde etkilidir.
Visnadin (Pirano kumarin türevi)	Antispazmatik etki
Novobiosin (4-hidroksi kumarin türevi)	Antibakterial

Herniarin; (7-metoksi kumarin türevi). Doğal kimyasal bir bileşiktir. İltihap önleyici etkisi vardır [138].



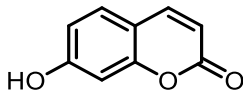
Şekil 1.86. Herniarin bileşiğinin açık yapısı

Daphnetin (7,8-Dihidroksikumarin): İlk olarak Nasipurive Ramstad tarafından, 1973 yılında Thymelaeaceae familyasına ait bir bitki olan *Daphne papyracea*'dan izole edilen bir bitki türevi bileşiktir. Biyolojik olarak aktif bir bileşik olarak, daphnetin'in analjezik Daphnetin anti-sıtma, iltihap giderici ve antikanser aktiviteleri dahil olmak üzere çoklu farmakolojik etkiler sergilediği gösterilmiştir. Türkiye'de ki hekimler 1995 yılın da daphnetin içeren *Daphne oleoides*, romatizmal ağrı tedavisinde kullanılmaktadırlar [139].



Şekil 1.87. Daphnetin bileşiğinin açık yapısı

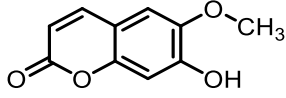
Umbelliferon: Kumarin ailesinin doğal bir ürünüdür ve sıcak suda hafif çözünürlüğe sahip olan, ancak etanolde yüksek çözünürlüğe sahip olan sarımsı beyaz kristal bir katıdır. Umbelliferon'in antioksidan, anti bakteriyel özelliklerinin yanı sıra kanser de dahil olmak üzere kronik hastalıkların toksit ve iltihap etkilerini giderir. Aynı zamanda güneş kremlerinde de bulunmaktadır [140].



Şekil 1.88. Umbelliferon bileşiğinin açık yapısı

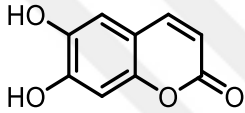
Skopoletin (7-hidroksi-6-metoksikumarin): *Scopolia carniolica* ve *Scopolia japonica* türlerinden izole edilmiştir. Skopoletin isimli bitkisel enzim, mikrop kırıcı,

antibakteriyel, antiseptik ve antikanser faydalarının yanısıra bağışıklığı güçlendirmektedir [141].



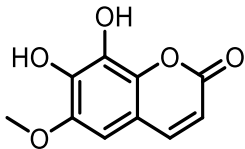
Şekil 1.89. Skopoletin bileşiğinin açık yapısı

Aesculetin (6,7-dihidroksi kumarin): Aynı zamanda esculet olarakta bilinmektedir. En önemli özelliği antikoagülan (kan inceltici) özelliğidir. Bu özelliğinin dışında diüretik, antialerjik balgam söktürücüdür ve antioksidan etkilere de sahiptir [142].



Şekil 1.90. Aesculetin bileşiğinin açık yapısı

Fraksetin (7,8-dihidroksi-6-metoksi kumarin türevi): diüretik (idrar söktürücü) etki göstermektedir. Araştırmaların sonucunda anti tümör özelliğine de sahip olduğu görülmüştür [143].



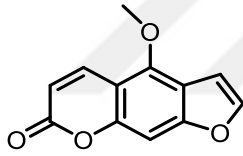
Şekil 1.91. Fraksetin bileşiğinin açık yapısı

Furanokumarinler (Psoralen, Bergapten, Ksantotoksin, Angelisin): Bu gruptakilerde benzen halkasına bağlı bir furan halkası yer alır. Furanokumarinler iltihap giderici, antikanser, antipiretik ve antibakteriyel etki göstermektedir. Uzun süreli kullanımında deride pigmet oluşturması sonucu deride renk değişimine neden olmaktadır. En yaygın türevleri, iki izomer olan psoralen ve angelisindir. Bu iki çekirdek yapının türevleri sırasıyla doğrusal ve açısallı furanokumarinler olarak adlandırılır [144].



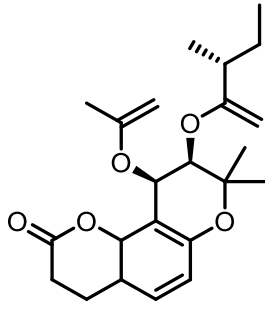
Şekil 1.92. Furanokumarinleri nin iki türevi (a) psoralen ve (b) angelisin nin açık yapısı

Bergapten (5-metoksipsoralen türevi): Cildin daha fazla ışık soğurmasını sağlar ve vitiligo (lökodermi) ve sedef hastalığı gibi pigmentasyon hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Vücudun kendini yaralanma ve enfeksiyondan korumanın yanı sıra normal doku yapısını ve işlevini yeniden sağlar. Kolayca güneş yanığı yapan insanlarda, furokumarinler de cildin güneş ışınlarına karşı toleransını artırır [145]. Bitkisel olarak turunçgil özlerinden elde edilen furokoumarinler, antibakteriyel, antioksidan ve anti-kanser ajanlar olarak görev yaparlar [146].



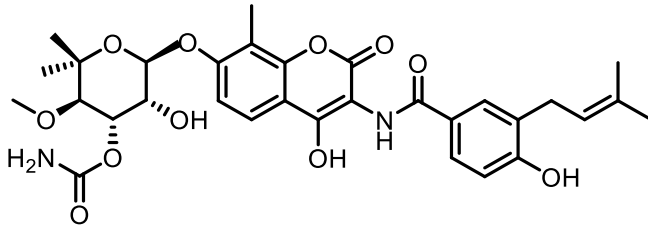
Şekil 1.93. Bergapten bileşiğinin açık yapısı

Visnadin (Pirano kumarin türevi): Visnadin doğal bir damar genişleticidir [147]. İlk olarak, Mısır'da antispazmolitik (kas gevşetici) olarak kullanılmıştır. Visnadin; Akdeniz bölgesinde yer alan bitki piskopos otundan (*Ammi visnaga*) izole edilmiştir [148].



Şekil 1.94. Visnadin bileşiğinin açık yapısı

Novobiocin (4-hidroksi kumarin türevi): İlk olarak 1950 üretilmiştir ve antibiyotik, antibakteriyeldir. Antimikrobiyel ajanlar mikroorganizmalara karşı son savunma hattıdır. Aşırı kullanım ve / veya antibiyotiklerin yanlış kullanımı, çoklu ilaca direncine sebep olan gram negatif bakterileri oluşturur. Bu bakteriler her yıl 25.000 kişinin ölümden sorumludur. Novobiocin’ da gram negatif bakterilere karşı düşük aktivite göstermekte olduğu ancak son yıllarda yapılan modifikasyon sayesinde aktivitesinin arttığı gözlenmektedir. Ayrıca aminokumarin ailesinin bir üyesi ve antikanser aktiviteye sahiptir [149].



Şekil 1.95. Novobiocin bileşiğinin açık yapısı

2. GEREÇ VE YÖNTEM

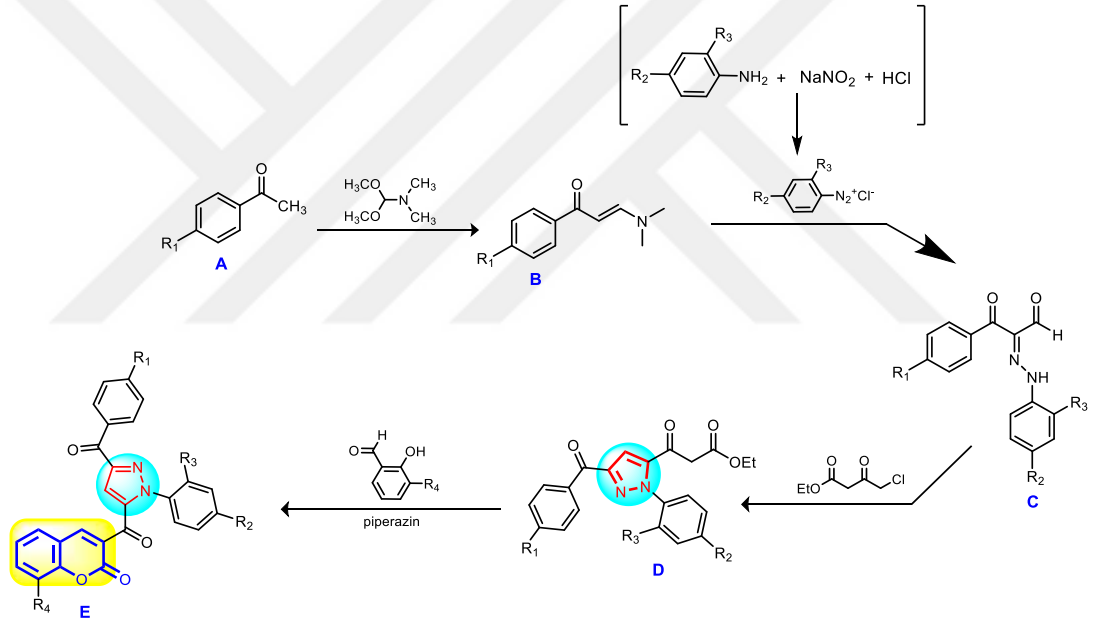
2.1. Çalışmalarda Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar

Bir reaksiyon için optimum şartlar belirlenirken incelenen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Tez kapsamında yapılan çalışmalarda her bir sentez reaksiyonu için kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin kaynatılmasıyla veya oda şartlarında karıştırılmak suretiyle, bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en uygun reaksiyon şartları belirlenmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip ve kontrol edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; erime noktası, elementel analiz, FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR, HR-MS tekniklerinden faydalanılmıştır. Elementel analiz için LECO-932 CHNS-O elementel analiz cihazı kullanılmıştır. Bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum Two Model FT-IR spektrometresi ile, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 , CDCl_3 çözücülerinde Bruker Advance 400 NMR Cihazı cihazıyla kaydedilmiştir. HR-MS analizleri için, Agilent Technologies 6224 TOF LC/MS cihazı, erime noktaları için Electrothermal 9200 cihazı kullanılmıştır. Ticari olarak temin edilen reaktifler ve çözücüler analitik saflıkta olup deneylerde herhangi bir saflaştırma işlemlerine tabi tutulmadan deneylerde kullanılmıştır.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

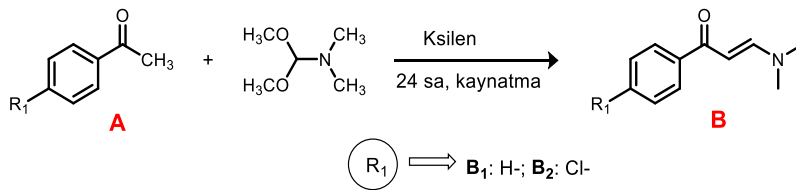
Tez çalışmamızda öncelikle asetofenon ile 4-kloroasetofenon bileşiklerinin DMF-DMA reaktifi ile olan reaksiyonlarından, dimetilamino grubu içeren α,β -doymamış karbonil bileşikleri (**B**) sentezlenmiştir. **B** bileşiklerinin aromatik diazonyum tuzlarıyla 0 °C’de etkileştirilmesiyle aldehit grubu içeren **C** bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra **C** bileşiklerinin etil 4-kloro-3-oksobütanoat reaktifi ile müteakip reaksiyonlarından pirazol halkası içeren β -ketoester bileşikleri (**D**) sentezlenmiştir. Son basamakta, **D** bileşiklerinin salisilaldehit türevleriyle yapılan reaksiyonlarından kumarin ve pirazol halkaları içeren yeni hibrit bileşikler (**E**) elde edilmiştir. Tez kapsamında gerçekleştirilen sentez rotası Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Tez kapsamı dahilinde sentezlenen yapılara genel bir bakış

3.1. Dimetilamino Grubu İçeren α,β -doymamış Karbonil Bileşiklerinin (B₁-B₂)

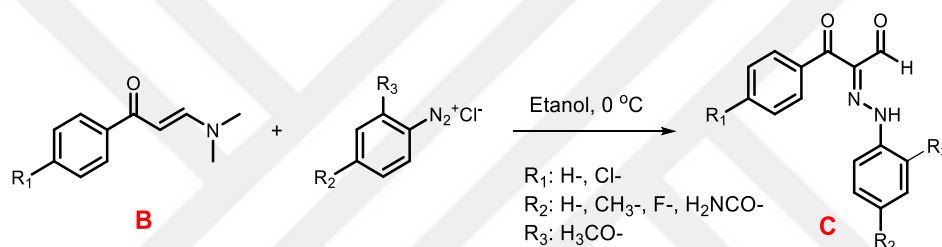
Sentezi



Şekil 3.2. B bileşiklerinin sentez şeması

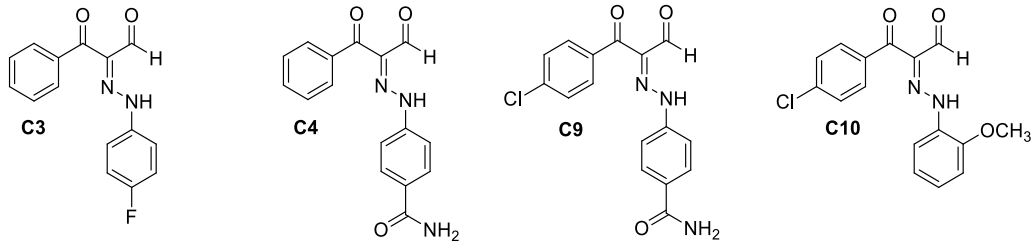
100 mL'lik tepkime balonuna 1 mmol asetofenon türevi ve 1,2 mmol dimetilformamit-dimetilasetal (DMF-DMA) reaktifi konuldu. Daha sonra bu karışım üzerine 20 mL ksilen ilave edildi. Tepkime karışımı geri soğutucu altında 24 saat süreyle kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile takip edildi. Tepkime sonunda reaksiyon balonu buzdolabında bir gün süreyle soğumaya bırakıldı. Bu işlemten sonra reaksiyon balonunda çöken katı madde su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Sarı renkli ham ürün (**B₁**, **B₂**) vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulduktan sonra devam reaksiyonlarda kullanıldı [150,151].

3.2. Aldehit Grubu İçeren Diazo Bileşiklerinin (C₁-C₁₀) Sentezi



Şekil 3.3. C Bileşiklerinin sentez şeması

Genel Prosedür: 1 mmol aromatik amin türevi asidik ortamda (HCl) amin tuzuna dönüştürüldükten sonra eşdeğer miktardaki sodyum nitritin sudaki çözeltisiyle 0 °C'de reaksiyona sokularak diazonyum tuzuna dönüştürüldü. Bu diazonyum tuzu çözeltisi, sıcaklığı 0 °C'de sabitlenen reaksiyon balonundaki (*E*)-3-(dimetilamino)-1-arilprop-2-en-1-on (1 mmol, **B**) ile sodyum asetatın (1 mmol) etanoldeki çözeltisine damla damla ilave edildi. Beş dakika sonunda reaksiyon ortamında çöken sarı renkli diazo bileşiği (**C**) su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Ham ürün etanolle kristallendirildi [151,152]. Vakum desikatöründe, P₂O₅ üzerinde kurutuldu. **C** bileşikleri literatürde yer alan bileşiklerdir. Ancak aşağıda yapıları verilen türevler (**C₃**, **C₄**, **C₉**, **C₁₀**) yeni olup tez kapsamında sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir.



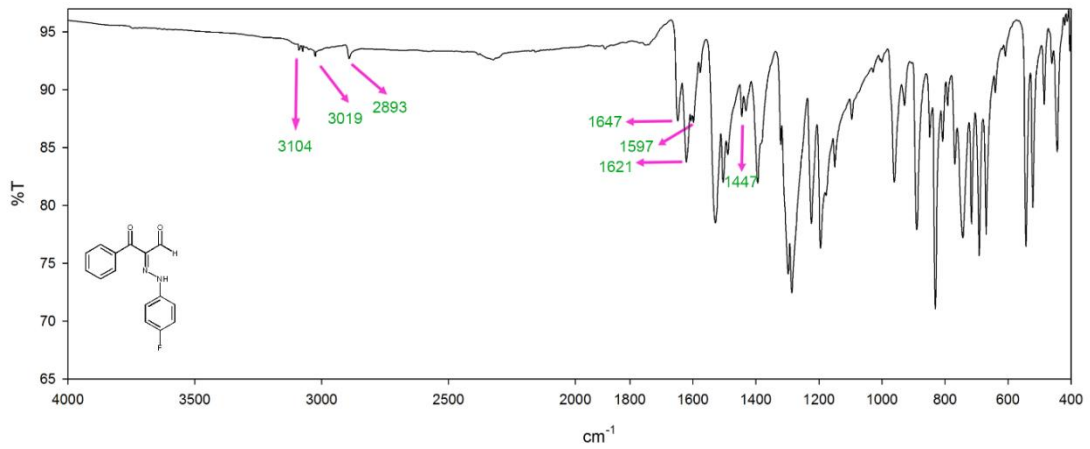
Şekil 3.4. Sentez edilen yeni C bileşiklerinin yapıları

3.2.1. 2-(2-(4-Florofenil)hidrazono)-3-okso-3-fenilpropanal (C₃) Bileşiğinin Sentezi

0,876 g 3-(Dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-on (B₁) (5,00 mmol), 0,555 g 4-floroanilin (5,00 mmol), 0,345 g NaNO₂ (5,00 mmol) ve 0,410 g CH₃COONa (5,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 82 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün, elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₁₅H₁₁FN₂O₂ yapısına uyduğu belirlendi.

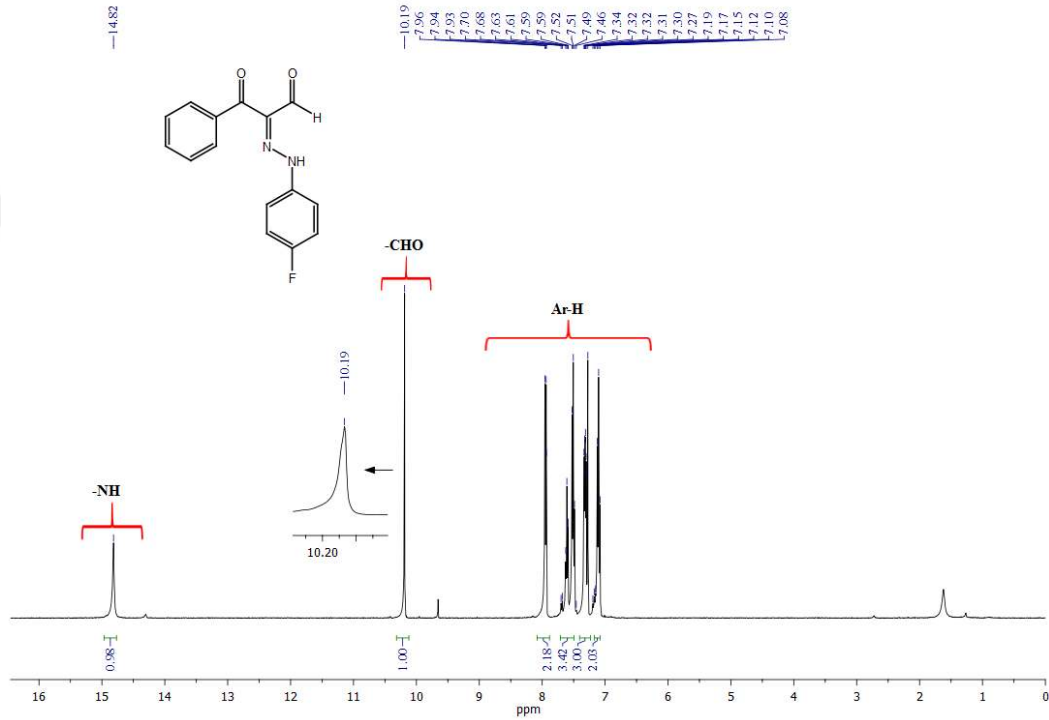
Tablo 3.1. C₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	66,66	4,10	10,37
Bulunan	66,54	4,39	10,60



Şekil 3.5. C₃ bileşiğinin FT-IR spektrumu

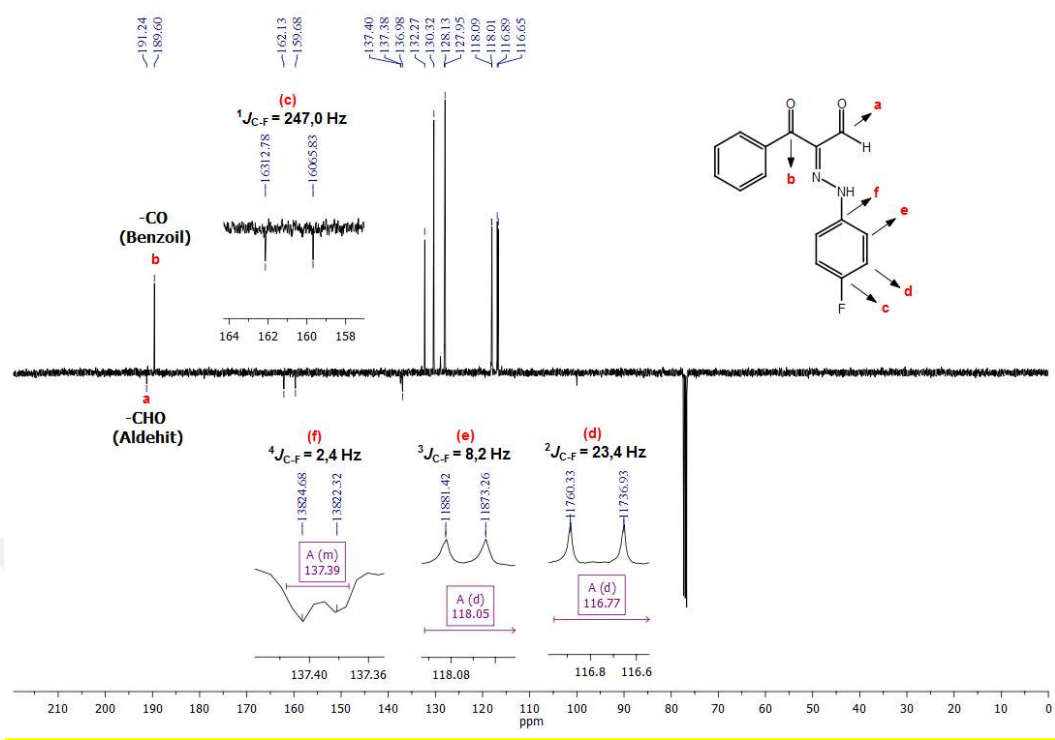
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda (Şekil 3.5) 3104-3019 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C-H gerilme titreşimlerinden, 2893 cm^{-1} deki bant C-H (aldehit) gerilme titreşiminden, 1647 cm^{-1} deki bant C=O (aldehit) gerilme titreşiminden, 1621 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1597-1447 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.6. C3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

C3 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.6); 14,82 ppm'de NH protonuna ait birli pik, 10,19 ppm'de aldehit (-CHO) protonuna ait birli pik, 7,96-7,08 ppm aralığında ise aromatik dokuz tane H atomuna ait çoklu pikler yer almaktadır.

C3 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^{13}C NMR (APT) spektrumu (Şekil 3.7) incelendiğinde, aldehit karbonili 191,2 ppm'de, benzoil karbonili 189,6 ppm'de sinyal verdiği gözlenmiştir. 162,1-116,7 ppm aralığında ise C=C (aromatik) gruplarına ait sinyaller yer almaktadır.



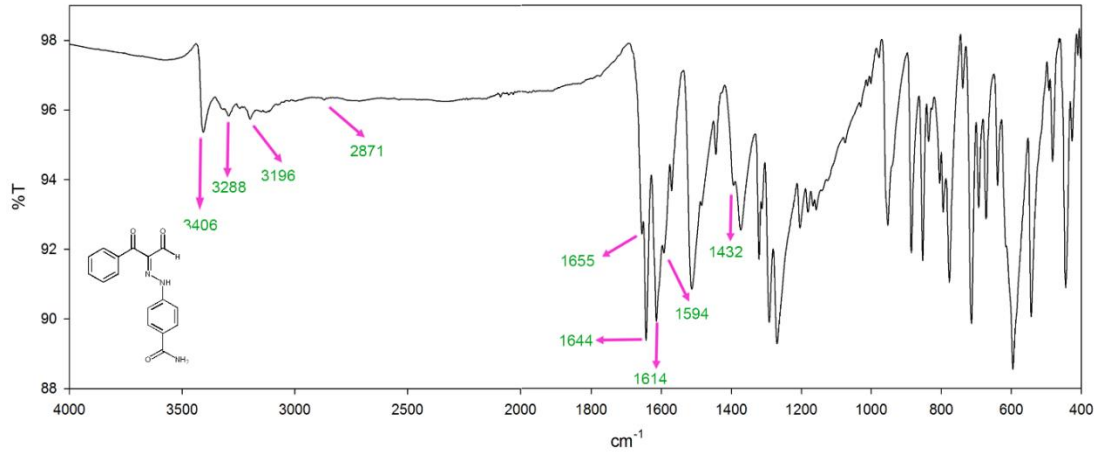
Şekil 3.7. **C3** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3.2.2. 4-(2-(1,3-Diokso-1-fenilpropan-2-iliden)hidrazinil)benzamid (**C4**) Bileşiğinin Sentezi

0,876 g 3-(Dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-on (**B1**) (5,00 mmol), 0,682 g 4-aminobenzamid (5,00 mmol), 0,345 g NaNO_2 (1,00 mmol) ve 0,41 g CH_3COONa (5,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 86 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ yapısına uyduğu belirlendi.

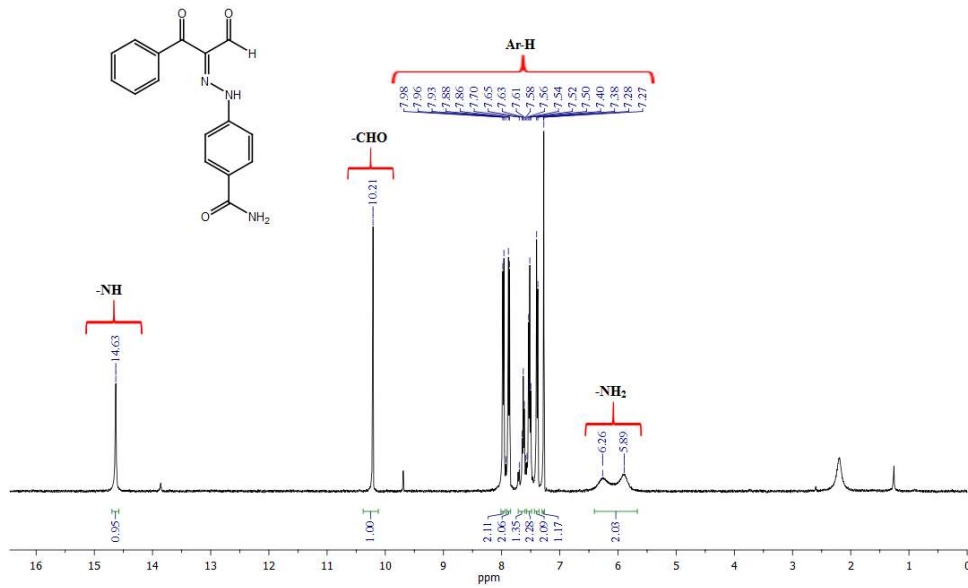
Tablo 3.2. **C4** bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	65,08	4,44	14,23
Bulunan	65,36	4,72	14,03



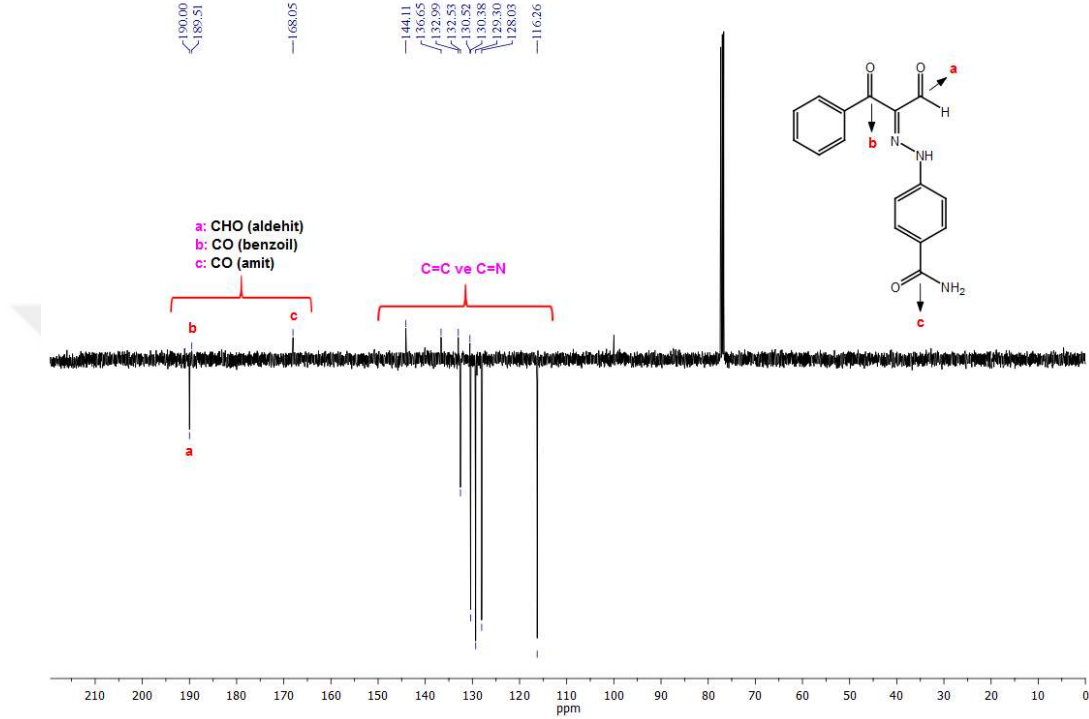
Şekil 3.8. C4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3406 ve 3288 cm^{-1} deki bantlar NH, NH_2 gruplarına ait gerilme titreşimlerinden, 3196-3075 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C-H gerilme titreşimlerinden, 2871 cm^{-1} deki bant C-H (aldehit) gerilme titreşiminden, 1655 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1644 cm^{-1} deki bant C=O (aldehit) gerilme titreşiminden, 1614 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1594-1432 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.9. C4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

C4 bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.9); 14,63 ppm’de NH protonuna ait birli pik, 10,21 ppm’de aldehit (-CHO) protonuna ait birli pik, 7,98-7,27 ppm aralığında ise aromatik dokuz tane H atomuna ait çoklu pikler, 6,26-5,89 ppm aralığında ise NH₂ protonlarına ait yayvan ikili pik yer almaktadır.



Şekil 3.10. C4 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

C4 bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.10) 190,0 ppm, 189,5 ppm ve 168,0 ppm’de sırasıyla C=O (aldehit), C=O (benzoyl) ve C=O (amit) gruplarının sinyalleri, 144,1-116,3 ppm aralığında ise dokuz tane karbon atomuna ait C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir.

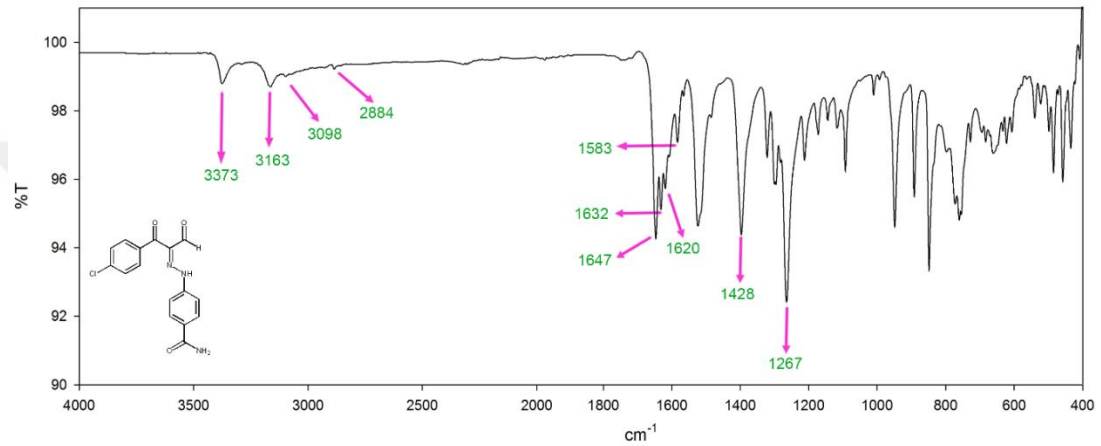
3.2.3.4-(2-(1-(4-Klorofenil)-1,3-dioksopropan-2-iliden)hidrazinil)benzamid (C9) Bileşiğinin Sentezi

1,048 g 1-(4-Klorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-on (**B**₂) (5,00 mmol), 0,681 g 4-aminobenzamid (5,00 mmol), 0,345 g NaNO₂ (5,00 mmol) ve 0,410 g CH₃COONa (5,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 87 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı

olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{16}H_{12}ClN_3O_3$ yapısına uyduğu belirlendi.

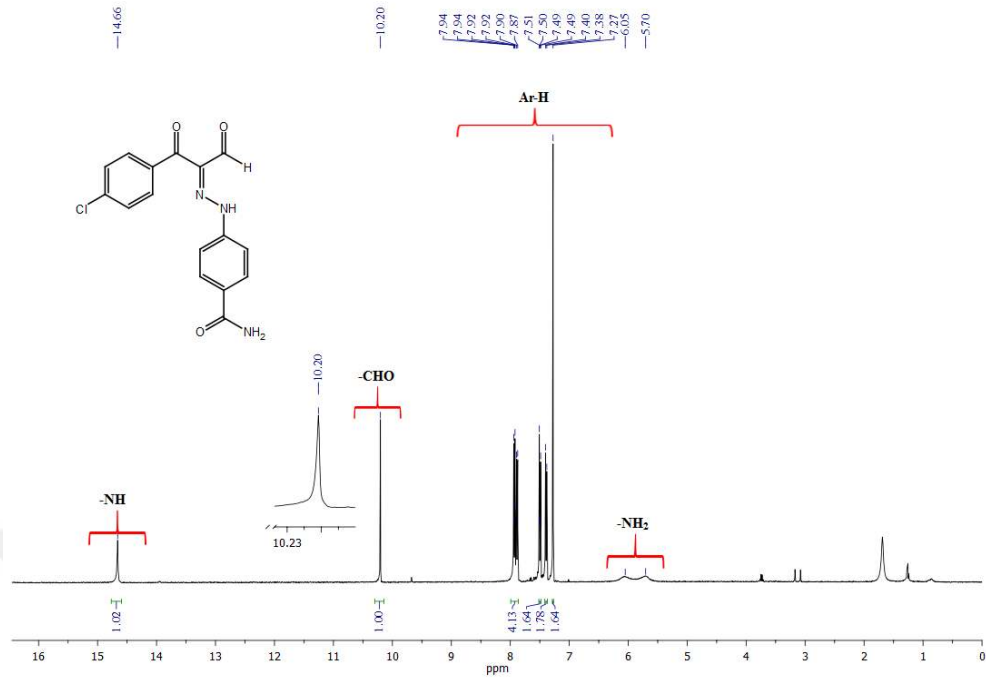
Tablo 3.3. C₉ Bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	60,67	4,14	8,84
Bulunan	60,54	4,37	8,59



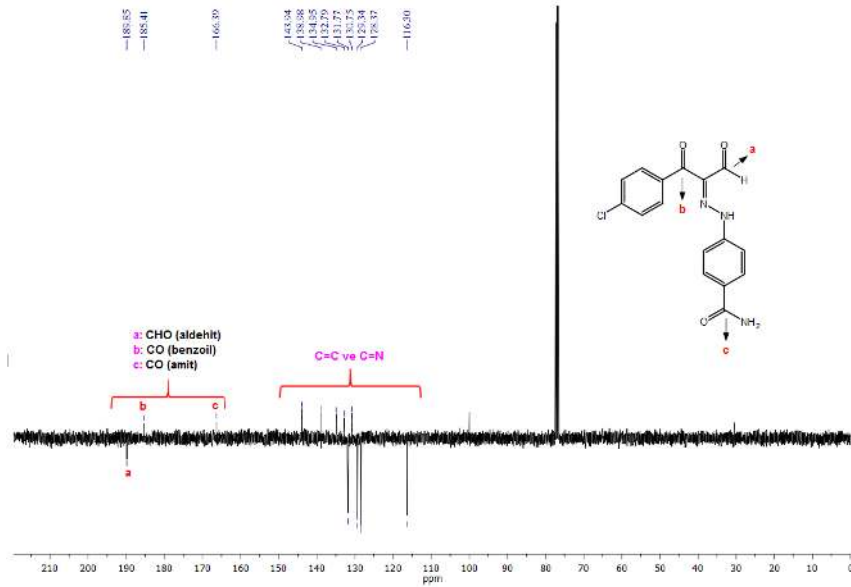
Şekil 3.11. C₉ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3373 ve 3163 cm⁻¹ deki bantlar NH, NH₂ gruplarına ait gerilme titreşimlerinden, 3098 cm⁻¹ civarındaki bantlar aromatik C-H gerilme titreşimlerinden, 2884 cm⁻¹ deki bant C-H (aldehit) gerilme titreşiminden, 1647 cm⁻¹ deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1632 cm⁻¹ deki bant C=O (aldehit) gerilme titreşiminden, 1620 cm⁻¹ deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1583-1428 cm⁻¹ aralığındaki bantlar ise aromatik C=C gerilme titreşimlerinden, 1267 cm⁻¹ deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.12. C₉ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

C₉ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.12); 14,66 ppm’de NH protonuna ait birli pik, 10,20 ppm’de aldehit (-CHO) protonuna ait birli pik, 7,94-7,27 ppm aralığında ise aromatik sekiz tane H atomuna ait çoklu pikler, 6,05-5,70 ppm aralığında ise NH₂ protonlarına ait yayvan ikili pik yer almaktadır.



Şekil 3.13. C₉ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

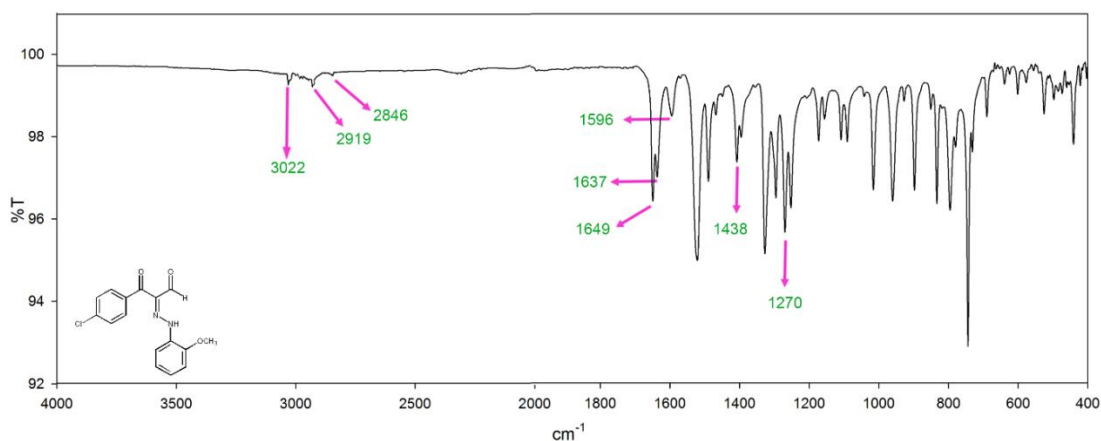
C₉ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.13) 189,9 ppm, 185,4 ppm ve 166,4 ppm de sırasıyla C=O (aldehit), C=O (benzoil) ve C=O (amit) gruplarının sinyalleri, 143,9-116,3 ppm aralığında ise dokuz tane karbon atomuna ait C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir

3.2.4. 3-(4-Klorofenil)-2-(2-(2-metoksifenil)hidrazono)-3-oksopropanal (C₁₀) Bileşiğinin Sentezi

0,946 g 1-(4-Klorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-on (B₂) (5,00 mmol), 0,616 g *o*-anisidin (5,00 mmol), 0,345 g NaNO₂ (5,00 mmol) ve 0,410 g CH₃COONa (5,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 79 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₁₆H₁₃ClN₂O₃ yapısına uyduğu belirlendi.

Tablo 3.4. C₁₀ bileşiğinin elementel analiz sonucu

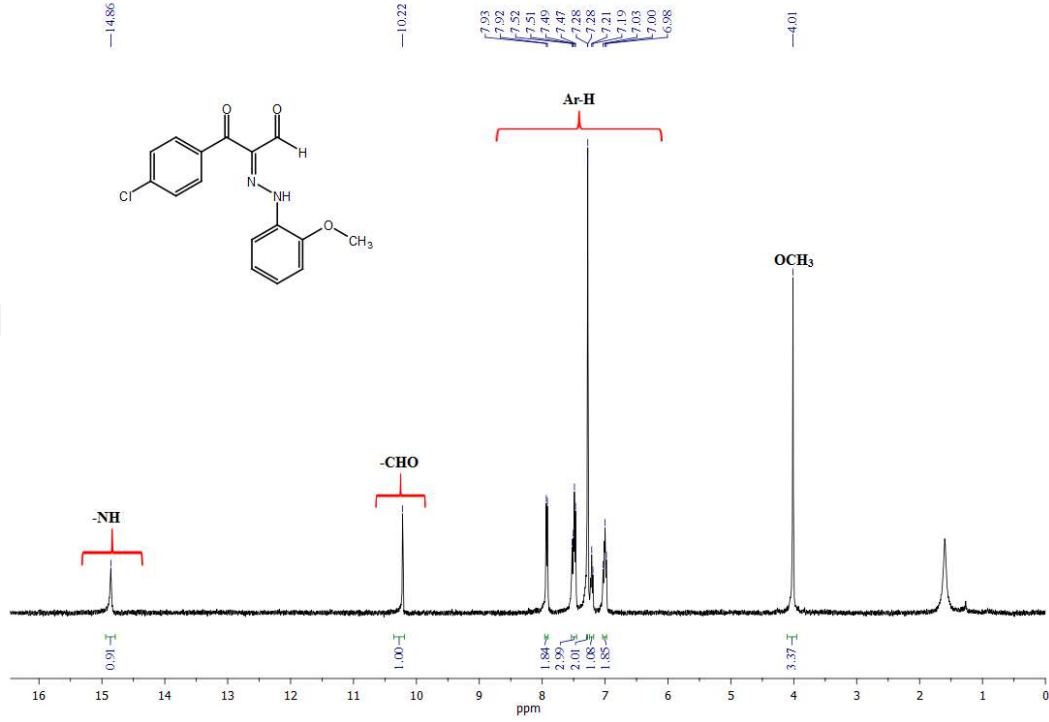
% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	58,28	3,67	12,74
Bulunan	58,02	3,78	12,51



Şekil 3.14. C₁₀ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3022-2919 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 2846 cm⁻¹ deki bant C-H

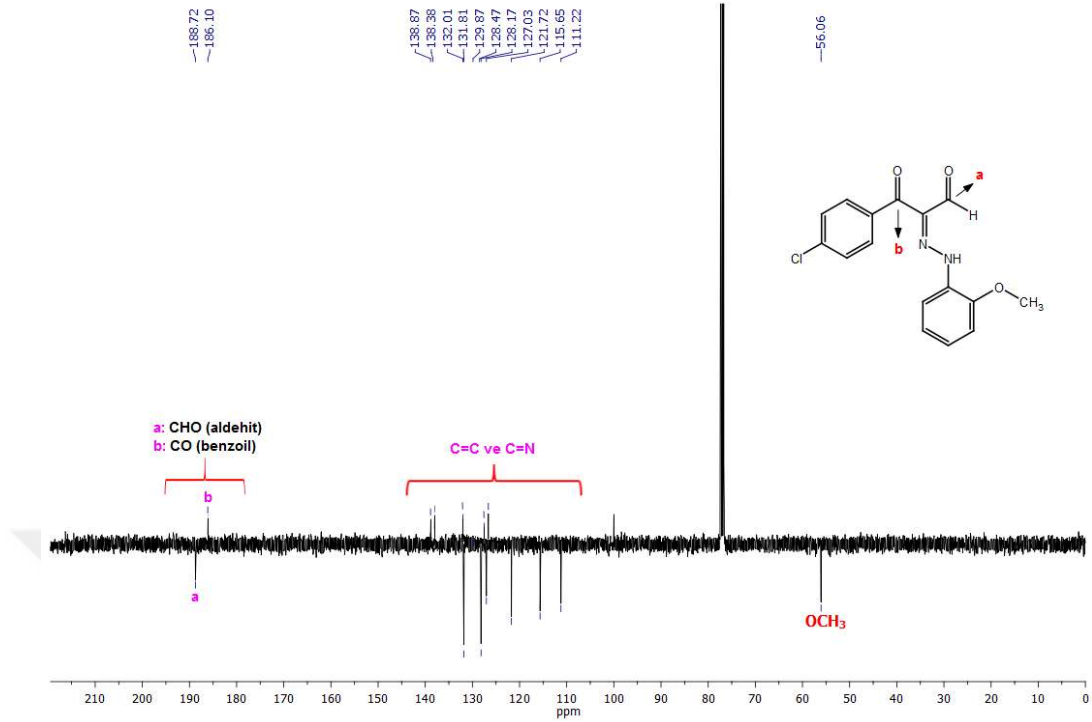
(aldehit) gerilme titreşiminden, 1649 cm^{-1} deki bant C=O (aldehit) gerilme titreşiminden, 1637 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1596-1438 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C gerilme titreşimlerinden, 1270 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.15. **C₁₀** bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

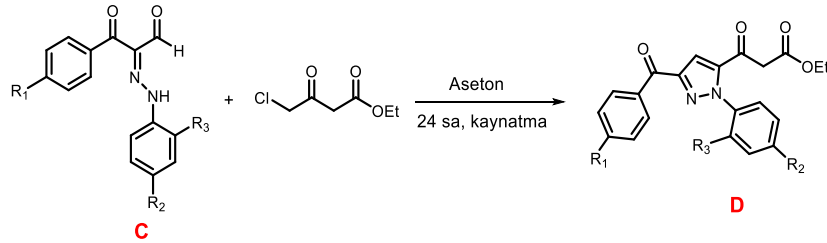
C₉ bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.15); 14,86 ppm’de NH protonuna ait birli pik, 10,22 ppm’de aldehit (-CHO) protonuna ait birli pik, 7,93-6,98 ppm aralığında aromatik sekiz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,01 ppm’de ise OCH₃ protonlarına ait birli pik yer almaktadır.

C₁₀ bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.16) 188,7 ppm ve 186,1 ppm de sırasıyla C=O (aldehit) ve C=O (benzoil) gruplarının sinyalleri, 138,9-111,2 ppm aralığında ise oniki tane karbon atomuna ait C=C ve C=N gruplarının sinyalleri, 56,1 ppm de OCH₃ grubunun sinyali görülmektedir.



Şekil 3.16. C₁₀ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

3.3. Yeni Pirazolil-β-ketoester (D₁-D₁₀) Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 3.17. D bileşiklerinin Sentez Şeması

Genel Prosedür: C türevi bileşik (1,00 mmol) 40 mL asetonda çözüldü. Üzerine 1,20 mmol etil 4-kloro-3-oksobütanoat ve 1,00 mmol potasyum karbonat eklendi. Tepkime karışımı manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında 24 saat süreyle kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Bu süre sonunda reaksiyon ortamındaki çözünmeyen madde filitre edilerek uzaklaştırıldı. Daha sonra süzütünün çözücüsü döner buharlaştırıcı vasıtasıyla uzaklaştırıldı. Geride kalan ham ürün üzerine 1-propanol eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken ürün vakumda süzüldü. Ham ürün 1-propanol kullanılarak

kristallendirildi. Ürün vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutularak spektroskopik analizler için hazırlandı.

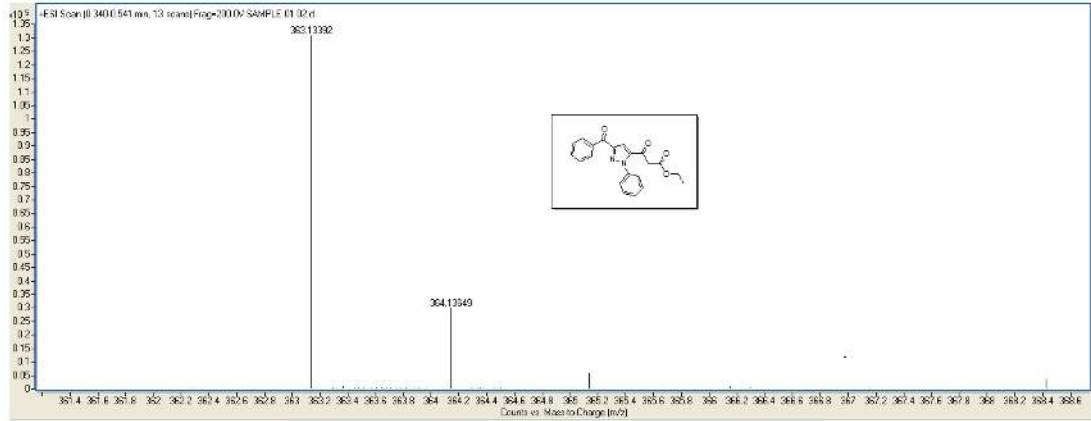
3.3.1. Etil 3-(3-benzoil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₁) Bileşiğinin Sentezi

0,252 g 3-Okso-3-fenil-2-(2-fenilhidrazono)propanal (C₁) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 69 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₁H₁₈N₂O₄ yapısına uyduğu belirlendi.

Tablo 3.5. D₁ Bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	69,60	5,01	7,73
Bulunan	69,34	5,36	7,89

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 363,1339; Bulunan: 363,1339



Mass Calculator

Base formula (B): C21 H19 N2 O4

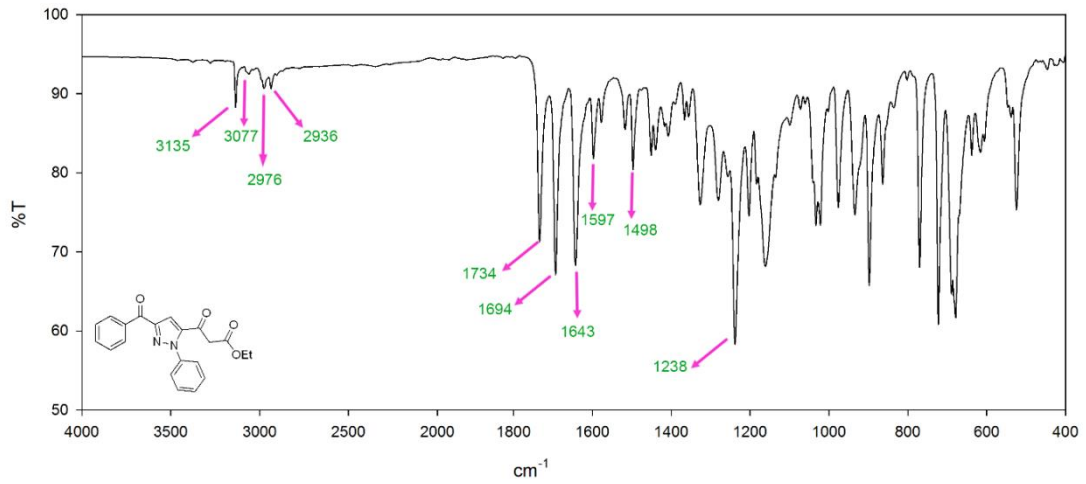
Species to calculate: ☒ Positive ions ☐ Negative ions

Number of charges: 1

Mass comparison: ☒ Comparison m/z: 352.1252

Species	Calc m/z	Diff (ppm)	Delta
M ⁺	352.12611		0.12611
[M+H] ⁺	352.12660		0.12660
[M+H] ⁺	353.13393	0.04	0.13393
[M+OH] ⁺	379.12685		0.12685
[M+H] ⁺	385.11688		0.11688
[M+CN] ⁺	388.12818		0.12818
[M+Cl] ⁺	397.05495		0.05495
[M+K] ⁺	401.06502		0.06502
[M+Br] ⁺	441.04445		0.04445

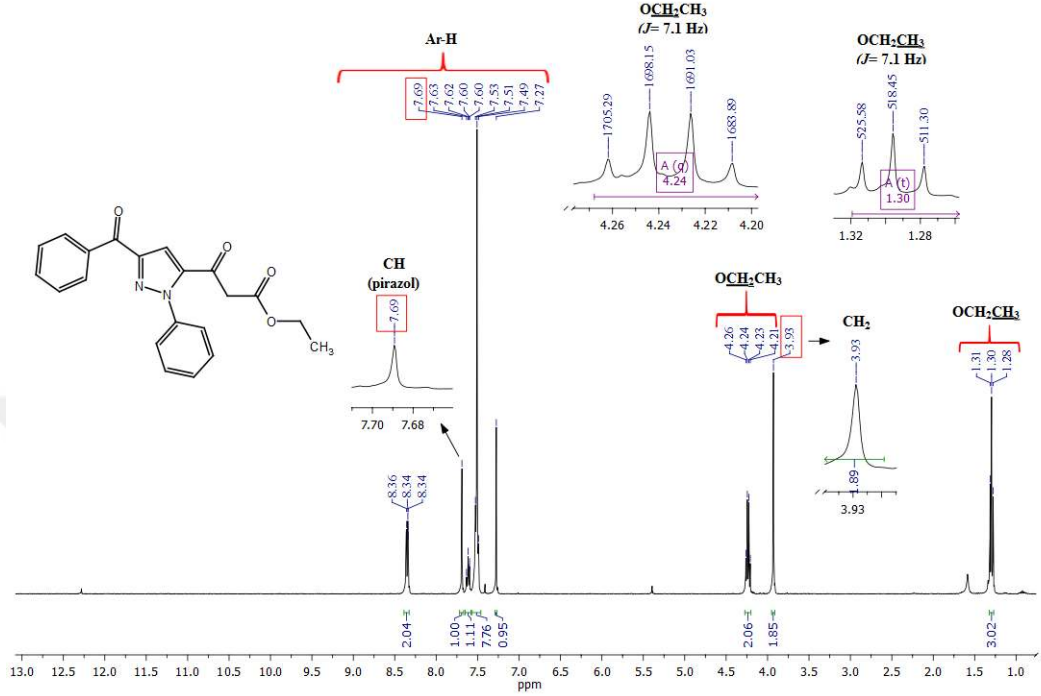
Şekil 3.18. D₁ bileşiğinin HR-MS spektrumu



Şekil 3.19. D₁ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

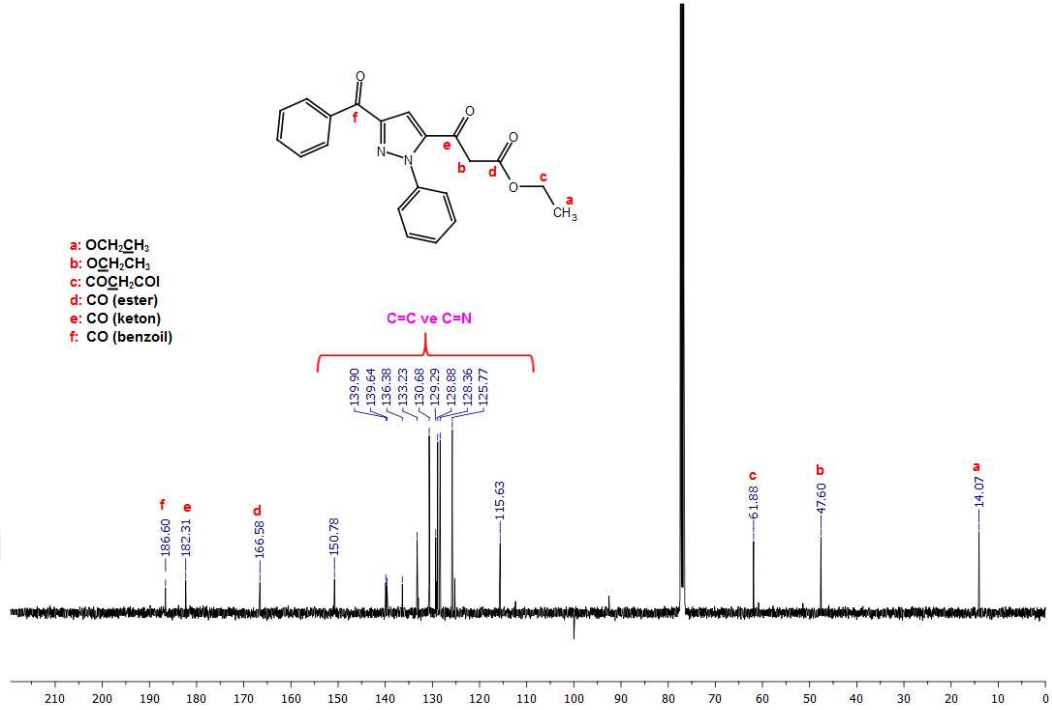
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3135-2936 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1734 cm⁻¹ deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1694 cm⁻¹ deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1643 cm⁻¹ deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1596-1498

cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1238 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.20. D₁ bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

D₁ bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.20); 7,69 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,36-7,27 ppm aralığında aromatik on tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,24 ppm’de ise etoksi grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik ($J_3=7,1\text{ Hz}$) yer almaktadır. 3,93 ppm’de aktif metilen grubu (CH_2) protonlarına ait birli pik, 1,30 ppm’de ise etoksi grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik ($J_3= 7,1\text{ Hz}$) yer almaktadır.



Şekil 3.21. D₁ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

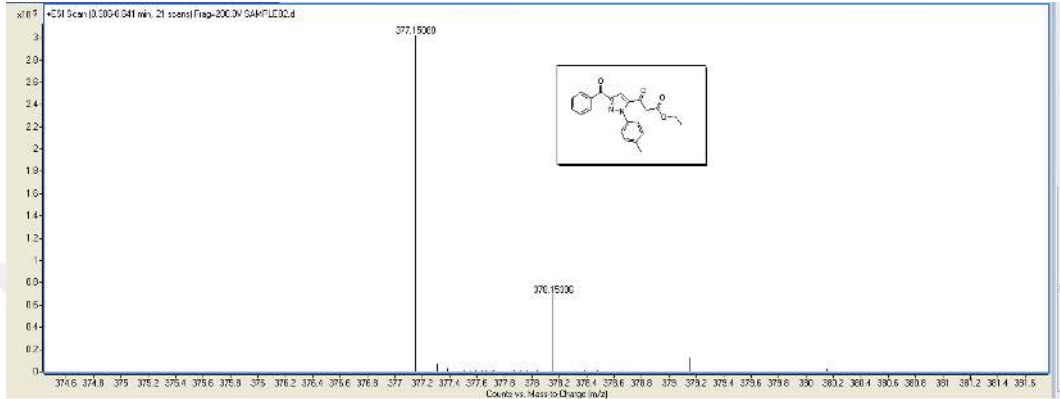
D₁ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.21) 186,6, 182,3 ve 166,6 ppm’de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri, 150,8-115,6 ppm aralığında ise aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 61,9 ppm de OCH₂ grubunun sinyali, 47,6 ve 14,1 ppm’de sırasıyla CH₂ (aktif metilen grubu) ve CH₃ (-OC₂H₅) gruplarının sinyalleri yer almaktadır.

3.3.2. Etil 3-(3-benzoil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₂) Bileşiğinin Sentezi

0,266 g 3-Okso-3-fenil-2-(2-*p*-tolilhidrazono)propanal (C₂) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre, % 76 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₂H₂₀N₂O₄ yapısına uyduğu belirlendi.

Tablo 3.6. D₂ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	70,20	5,36	7,44
Bulunan	70,39	5,46	7,21



Mass Calculator

Base formula (M): C₂₂H₂₀N₂O₄

Species to calculate: ☒ Positive ions ☐ Negative ions

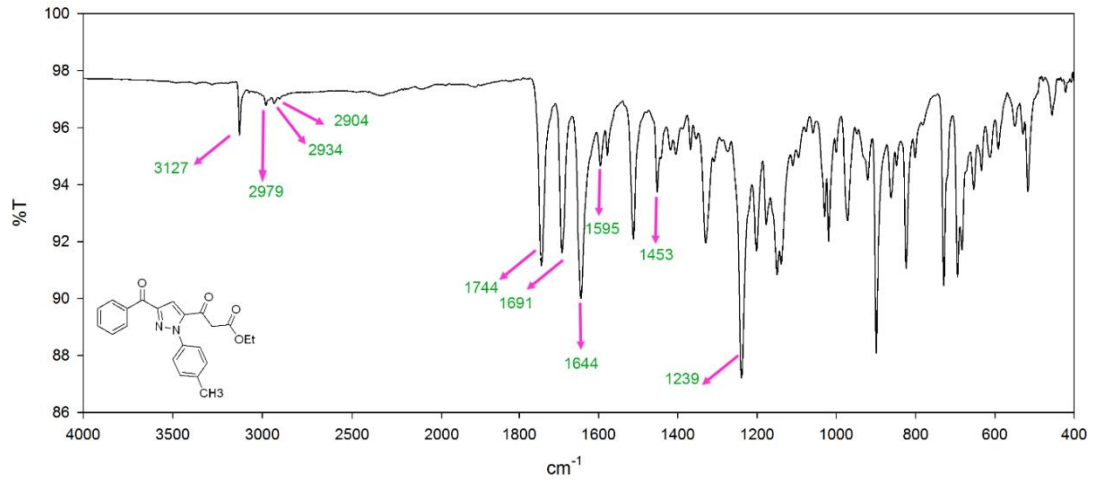
Number of charges: 1

Mass comparison: ☒ Comparison m/z: 377.15060

Species	Calc. m/z	Diff (ppm)	Delta
M ⁺	376.14175		0.14175
M	376.14287		0.14287
[M+H] ⁺	377.14950	-3.20	0.14950
[M+H] ⁺	380.14451		0.14451
[M+Na] ⁺	396.15152		0.15152
[M+CH ₃] ⁺	402.14933		0.14933
[M+Cl] ⁺	411.11651		0.11651
[M+K] ⁺	415.10547		0.10547
[M+Br] ⁺	431.09071		0.09071

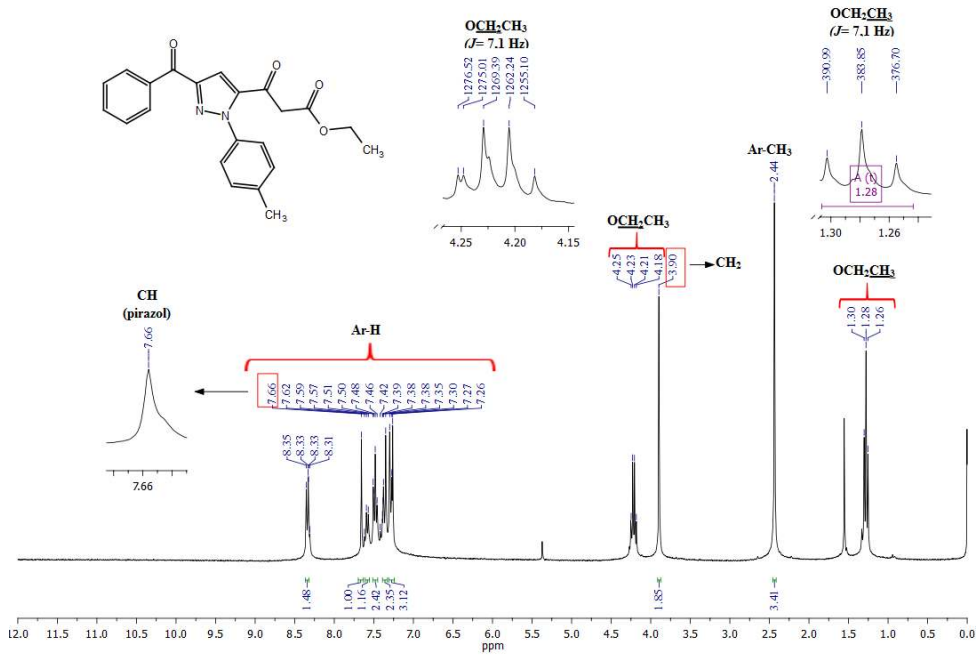
Şekil 3.22. D₂ bileşiğinin HR-MS Spektrumu

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 377,1496; Bulunan: 377,1508



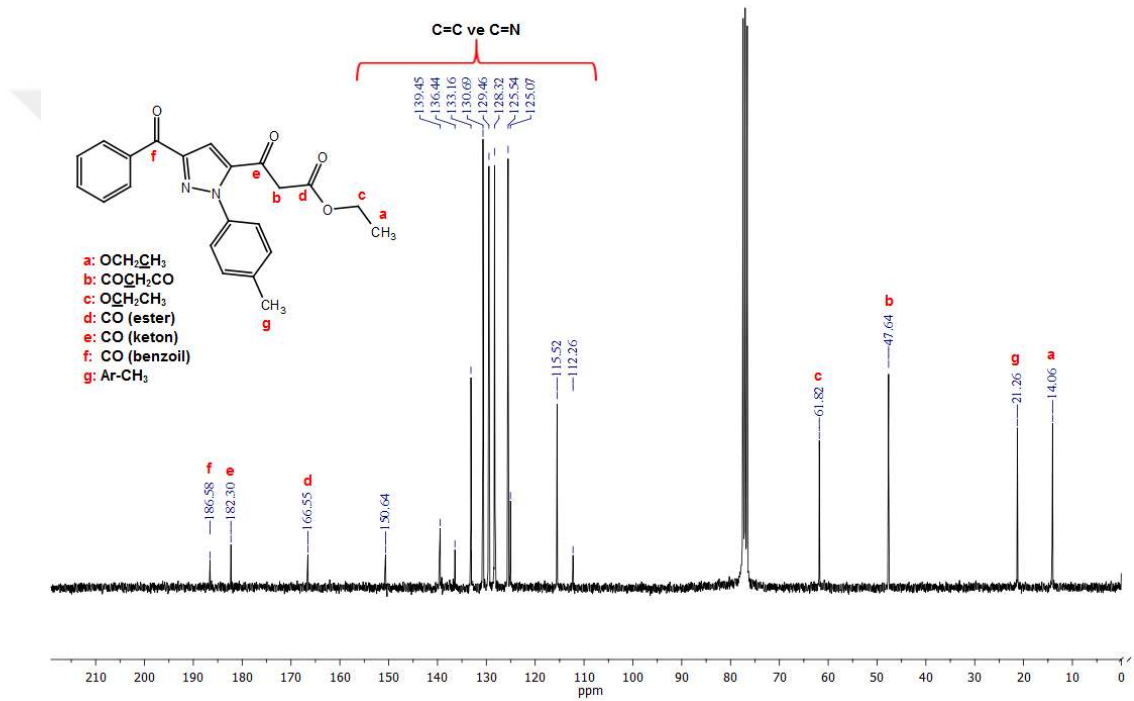
Şekil 3.23. D₂ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3127-2904 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1744 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1691 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1644 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1595-1453 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1239 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.24. D₂ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

D₂ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.24); 7,66 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,35-7,26 ppm aralığında aromatik dokuz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,22 ppm’de ise etoksi grubunun CH₂ protonlarına ait dörtlü pik ($J_3=7,1$ Hz) yer almaktadır. 3,90 ppm’de aktif metilen grubu (CH₂) protonlarına ait birli pik, 2,44 ppm de aromatik halkadaki CH₃ protonlarına ait birli pik, 1,28 ppm’de ise etoksi grubundaki CH₃ protonlarına ait üçlü pik ($J_3= 7,1$ Hz) yer almaktadır.



Şekil 3.25. **D₂** bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

D₂ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.25) 186,6 ppm, 182,3 ppm ve 166,6 ppm’de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri, 150,6-112,3 ppm aralığında aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 61,8 ppm de OCH₂ grubunun sinyali, 47,6 ppm de ise CH₂ (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 21,3 ve 14,1 ppm de sırasıyla aromatik halka ve etoksi grubundaki metil gruplarına ait karbon atomlarının sinyalleri yer almaktadır.

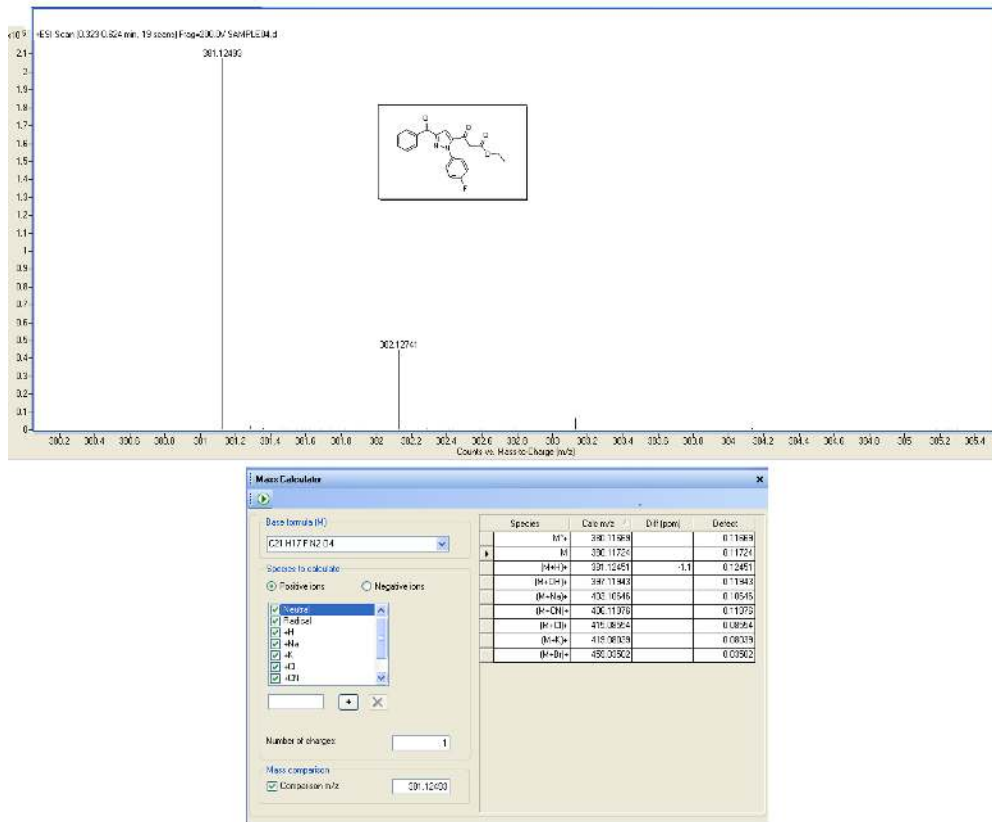
3.3.3. Etil 3-(3-benzoil-1-(4-florofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₃) Bileşiğinin Sentezi

0,270 g 2-(2-(4-Florofenil)hidrazono)-3-okso-3-fenilpropanal (C₃) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 62 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₁H₁₇FN₂O₄ yapısına uyduğu belirlendi.

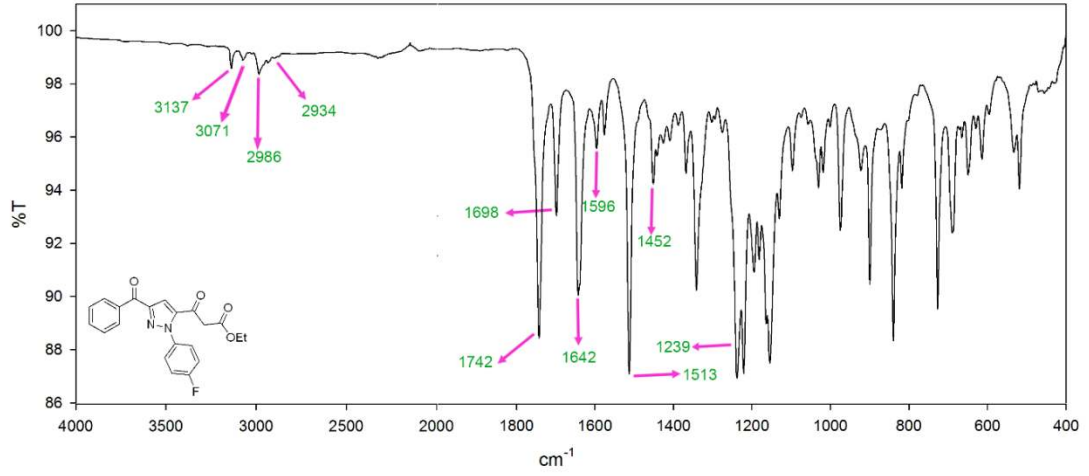
Tablo 3.7. D₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	66,31	4,51	7,36
Bulunan	66,47	4,77	7,58

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 381,1245; Bulunan: 381,1249

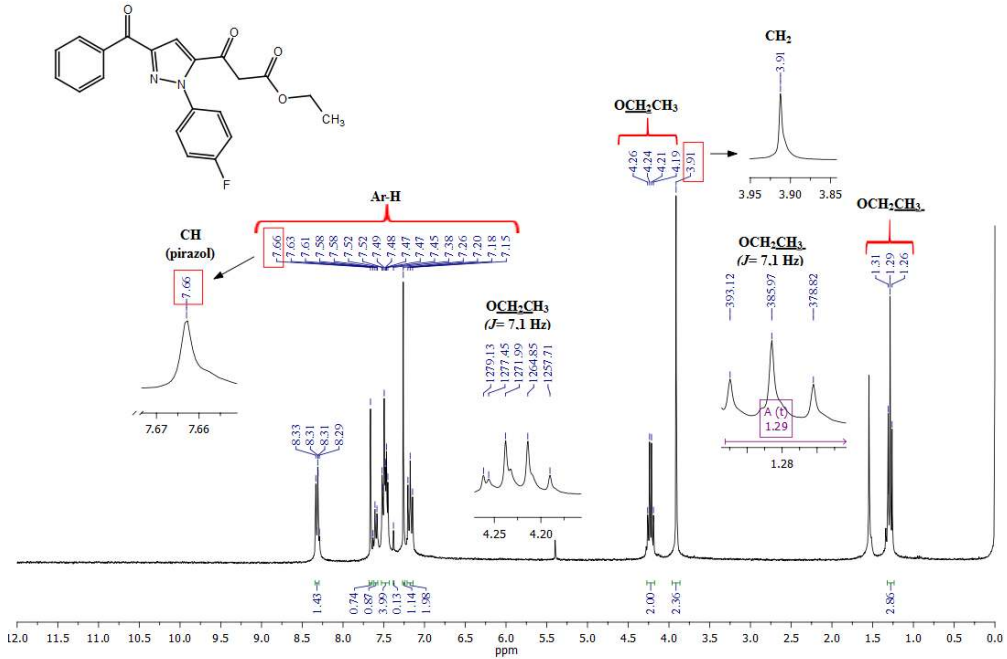


Şekil 3.26. D₃ bileşiğinin HR-MS Spektrumu



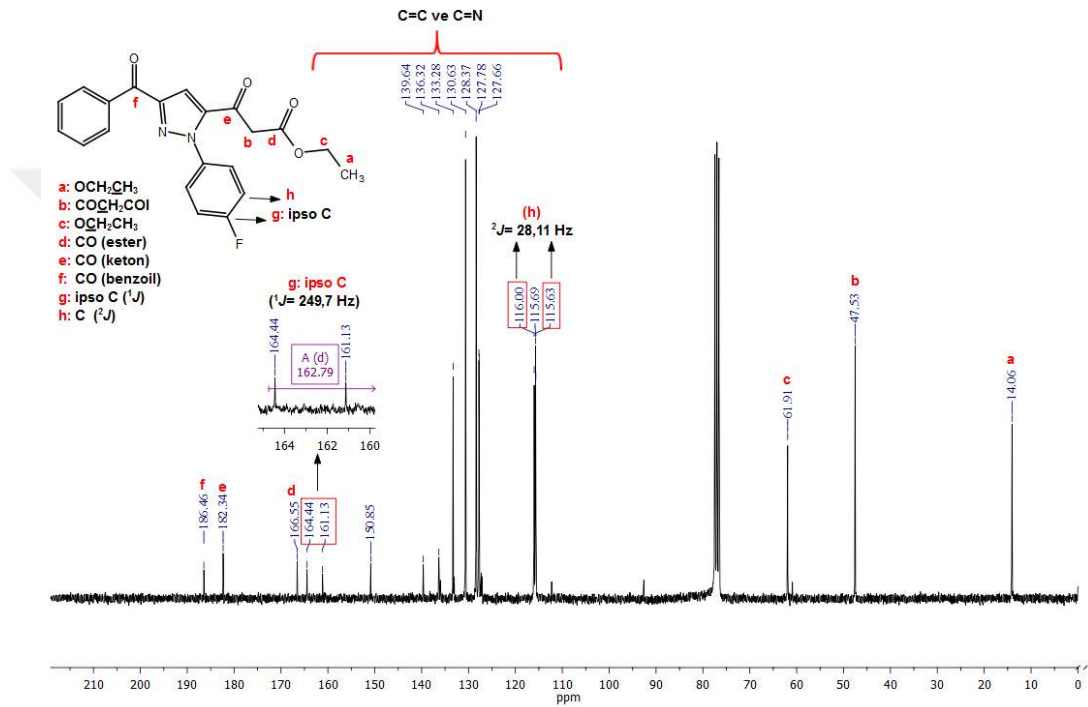
Şekil 3.27. D₃ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3137-2934 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1742 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1698 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1642 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1576-1452 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1239 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.28. D₃ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

D₃ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.28); 7,66 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,33-7,15 ppm aralığında aromatik dokuz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,22 ppm’de ise etoksi grubunun CH₂ protonlarına ait dörtlü pik ($J_3=7,1$ Hz) yer almaktadır. 3,91 ppm’de aktif metilen grubu (CH₂) protonlarına ait birli pik, 1,29 ppm’de ise etoksi grubundaki CH₃ protonlarına ait üçlü pik ($J_3= 7,1$ Hz) yer almaktadır.



Şekil 3.29. D₃ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

D₃ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.29) 186,5 ppm, 182,3 ppm ve 166,6 ppm’de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri, 162,8 ppm’de flor atomunun bağlı olduğu ipso karbon atomunun sinyalleri (ikili, $^1J_{C-F}= 249,7$ Hz, ipso C), 150,8-115,6 ppm aralığında on tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 61,9 ppm de OCH₂ grubunun sinyali, 47,5 ppm de ise CH₂ (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 14,1 ppm de etoksi grubundaki metil grubuna ait karbon atomunun sinyali yer almaktadır.

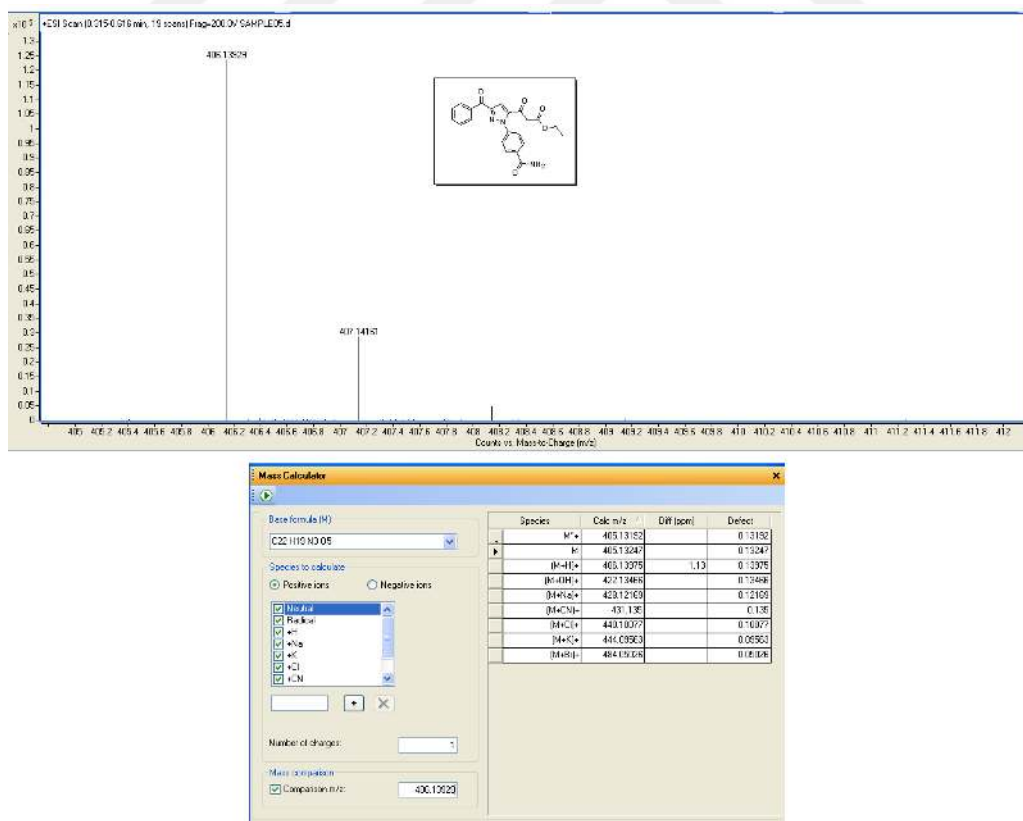
3.3.4. Etil 3-(3-benzoil-1-(4-karbamoilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D4) Bileşiğinin Sentezi

0,295 g 4-(2-(1,3-Diokso-1-fenilpropan-2-iliden)hidrazinil) benzamit (C4) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 77 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₂H₁₉N₃O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

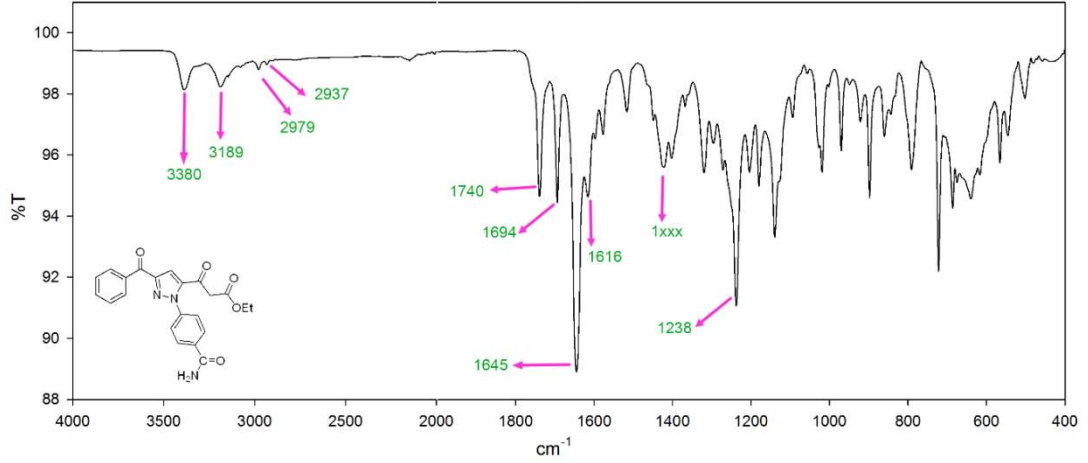
Tablo 3.8. D4 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	65,18	4,72	10,37
Bulunan	65,29	4,57	10,26

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 406,1398; Bulunan: 406,1393

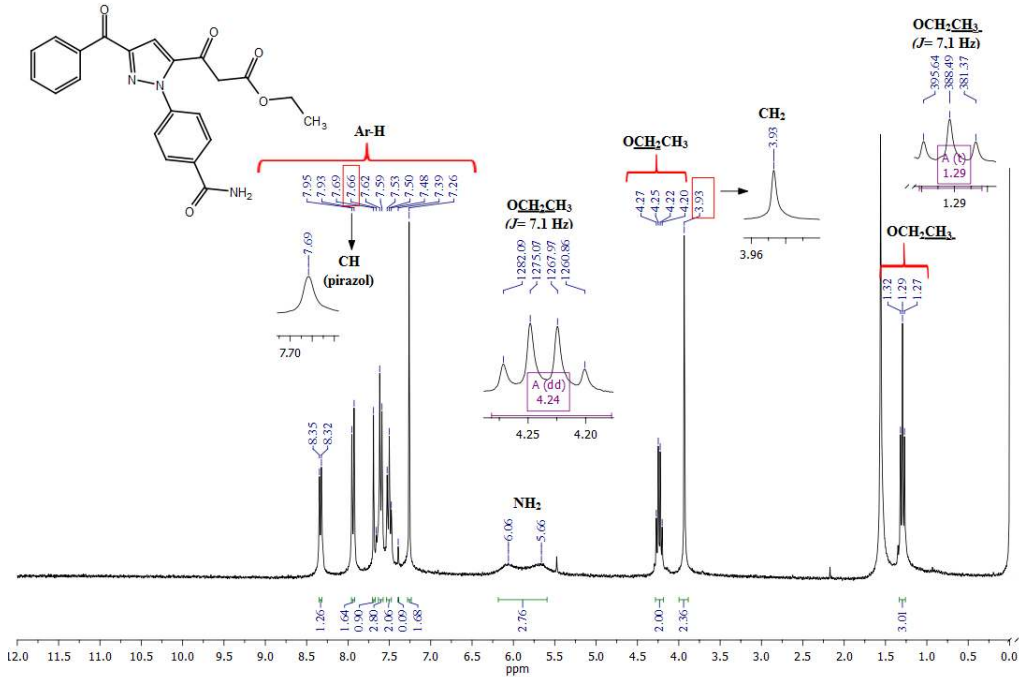


Şekil 3.30. D4 bileşiğinin HR-MS Spektrumu



Şekil 3.31. D4 bileşiğinin FT-IR Spektrumu

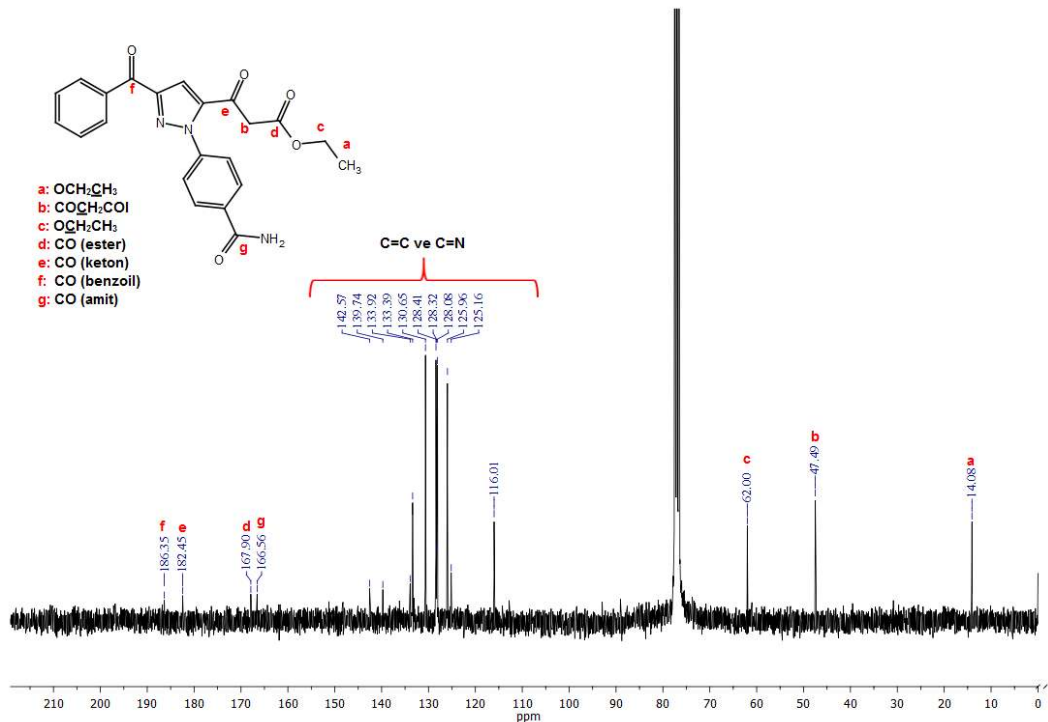
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3380 ve 3189 cm^{-1} deki bantlar NH_2 gerilme titreşimlerinden, 3189-2937 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1740, 1694 ve 1645 cm^{-1} deki bantlar molekülde bulunan karbonil grubu gerilme titreşimlerinden, 1616-1449 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1238 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.32. D4 bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

D4 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda, 7,69 ppm'de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,35-7,26 ppm aralığında aromatik dokuz tane H atomuna ait çoklu pikler, 6,06-5,66 ppm aralığında NH_2 protonlarına ait yayvan ikili pik, 4,24 ppm'de ise etoksi grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik ($J=7,1$ Hz) yer almaktadır. 3,93 ppm'de aktif metilen grubu (CH_2) protonlarına ait birli pik, 1,29 ppm'de ise etoksi grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik ($J= 7,1$ Hz) yer almaktadır.

D4 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.33) 186,4 ppm, 182,4 ppm ve 167,9 ppm'de sırasıyla $\text{C}=\text{O}$ (benzoil), $\text{C}=\text{O}$ (keton) ve $\text{C}=\text{O}$ (ester) gruplarının sinyalleri, 166,6 ppm'de ise $\text{C}=\text{O}$ (amit) grubunun sinyali yer almaktadır. 142,6-116,0 ppm aralığında onbir tane karbon atomuna ait aromatik $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gruplarının sinyalleri görülmektedir. 62,0 ppm de OCH_2 grubunun sinyali, 47,5 ppm de ise CH_2 (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 14,1 ppm de etoksi grubundaki metil grubuna ait karbon atomunun sinyali yer almaktadır.



Şekil 3.33. D4 bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

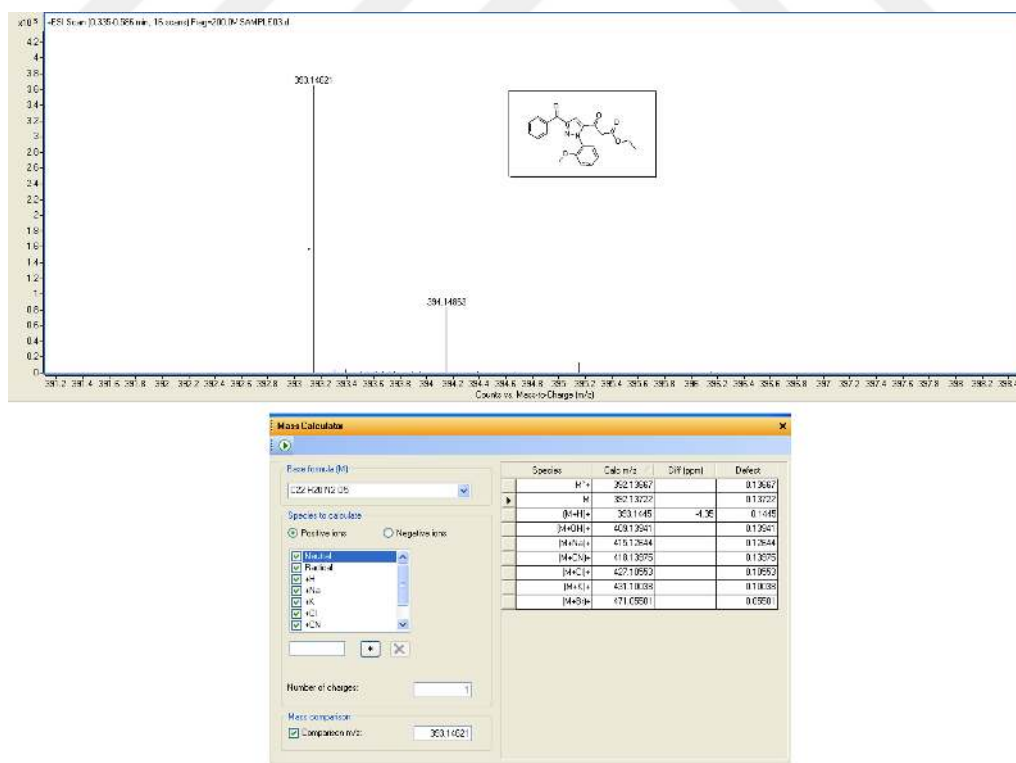
3.3.5. Etil 3-(3-benzoil-1-(2-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₅) Bileşiğinin Sentezi

0,282 g 2-(2-(2-Metoksifenil)hidrazono)-3-okso-3-fenilpropanal (C₅) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 73 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₂H₂₀N₂O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

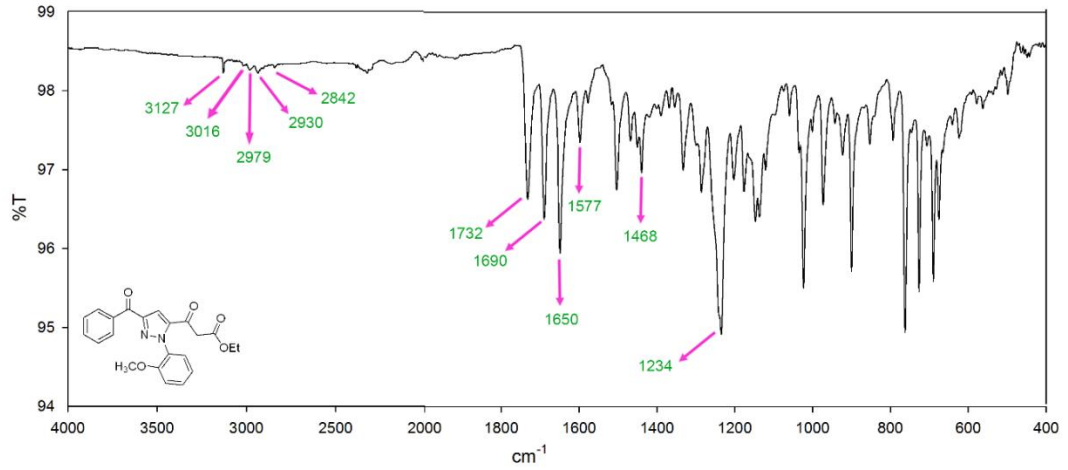
Tablo 3.9. D₅ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	67,34	5,14	7,14
Bulunan	67,31	5,09	7,46

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 393,1445; Bulunan: 393,1462

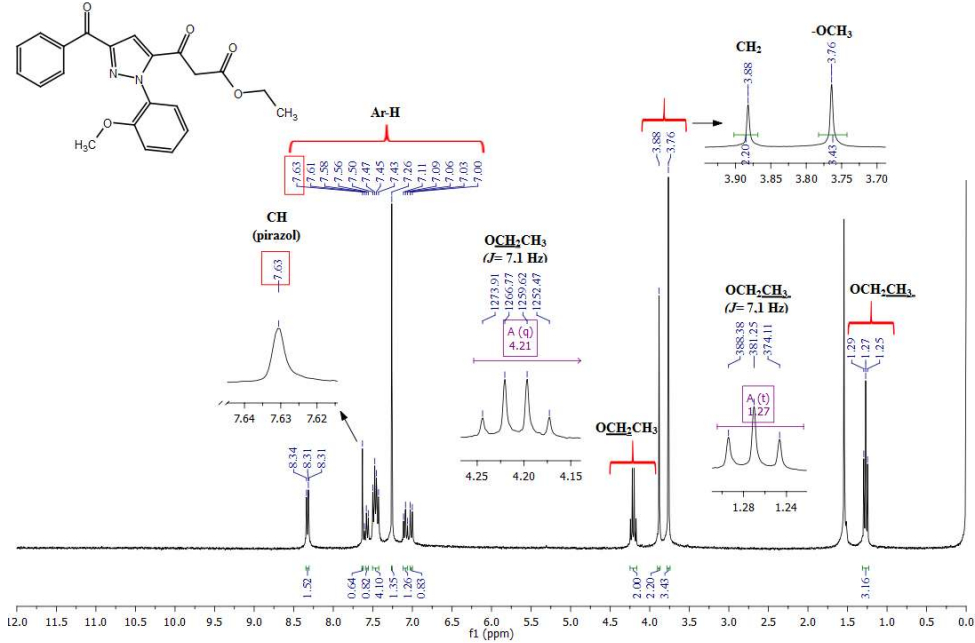


Şekil 3.34. D₅ bileşiğinin HR-MS Spektrumu



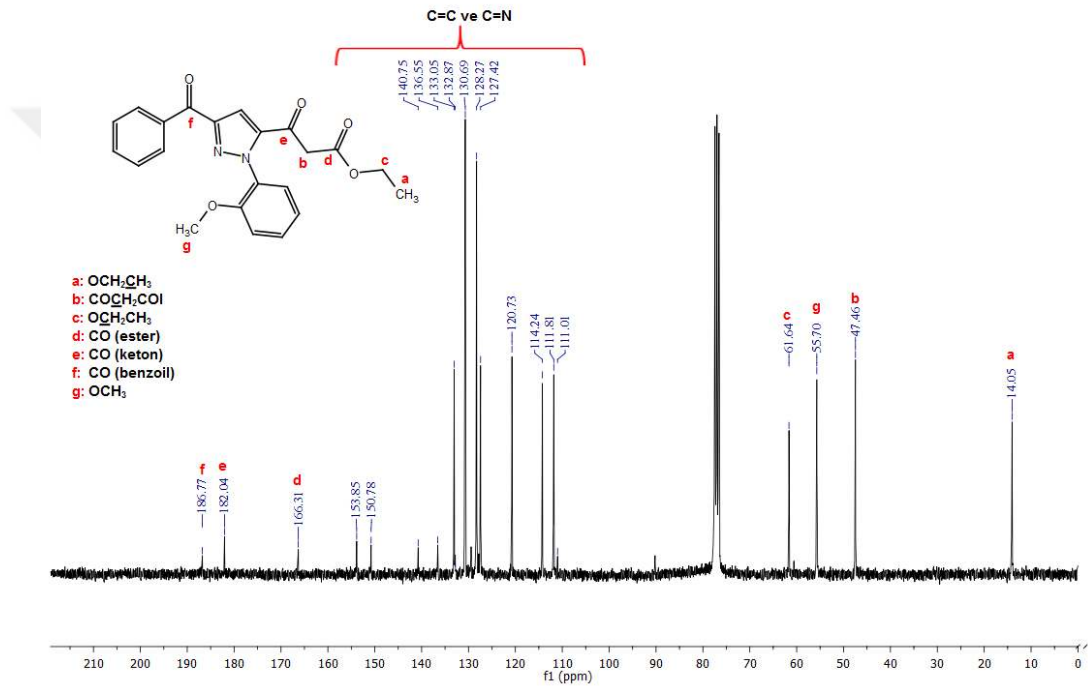
Şekil 3.35. D₅ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3137-2934 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1742 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1698 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1642 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1596-1452 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1239 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.36. D₅ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

D5 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.36); 7,63 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,34-7,00 ppm aralığında aromatik dokuz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,21 ppm’de ise etoksi grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik ($J_3=7,1$ Hz) yer almaktadır. 3,88 ppm’de aktif metilen grubu (CH_2) protonlarına ait birli pik, 3,76 ppm’de OCH_3 grubu protonlarına ait birli pik, 1,27 ppm’de ise etoksi grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik ($J_3= 7,1$ Hz) yer almaktadır.



Şekil 3.37. **D5** bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

D5 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.37) 186,8 ppm, 182,0 ppm ve 166,3 ppm’de sırasıyla $\text{C}=\text{O}$ (benzoil), $\text{C}=\text{O}$ (keton) ve $\text{C}=\text{O}$ (ester) gruplarının sinyalleri, 153,8-111,0 ppm aralığında ise aromatik $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gruplarının sinyalleri görülmektedir. 61,6 ppm de OCH_2 grubunun sinyali, 55,7 ppm de ise OCH_3 (metoksi) grubunun sinyali, 47,5 ppm de ise CH_2 (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 14,0 ppm de etoksi grubundaki metil grubuna ait karbon atomunun sinyali yer almaktadır.

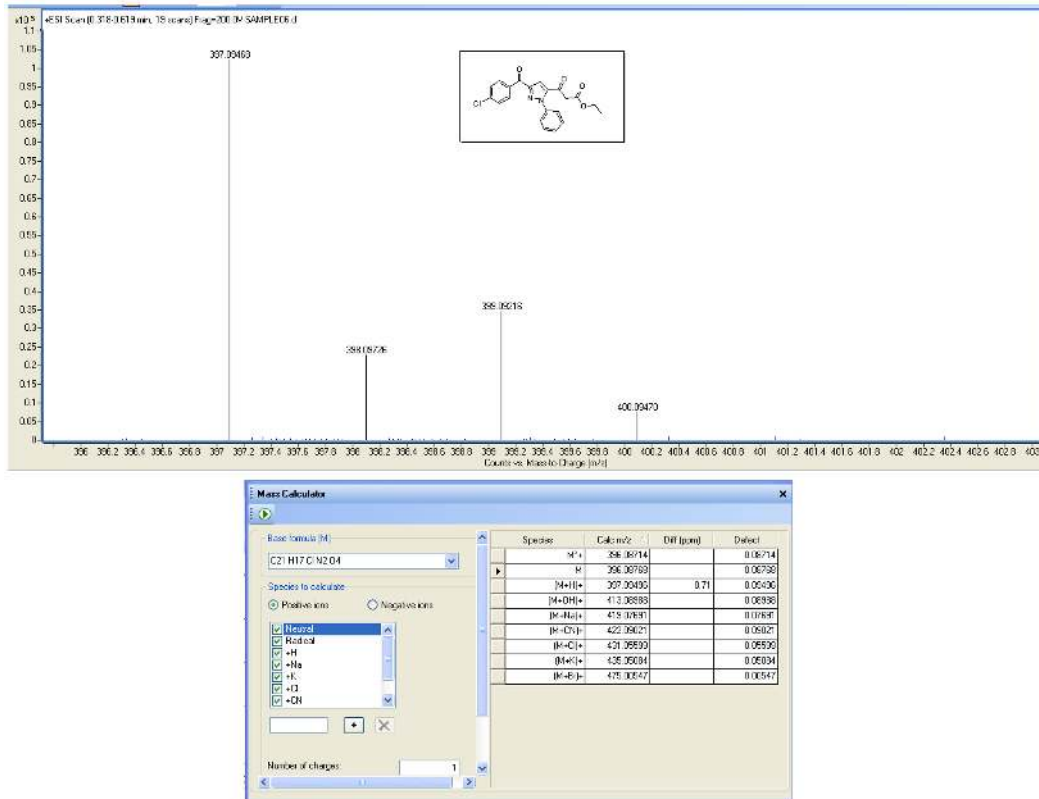
3.3.6. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₆) Bileşiğinin Sentezi

0,287 g 3-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(2-fenilhidrazono)propanal (C₆) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 64 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₁H₁₇ClN₂O₄ yapısına uyduğu belirlendi.

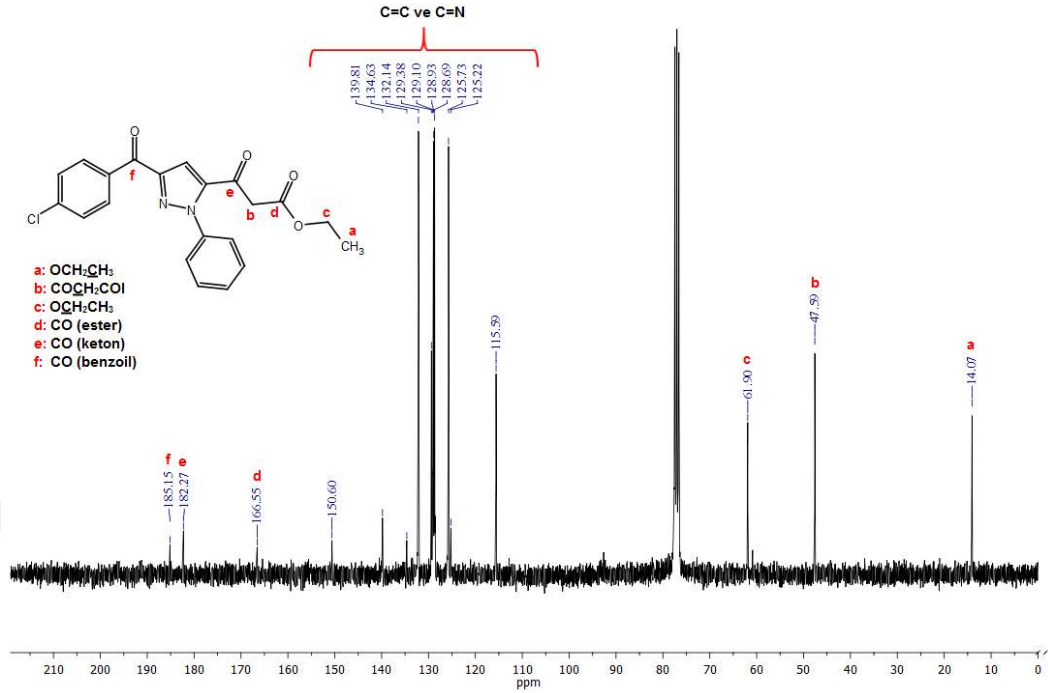
Tablo 3.10. D₆ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	63,56	4,32	7,06
Bulunan	63,44	4,21	7,28

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 397,0950; Bulunan: 397,0947



Şekil 3.38. D₆ bileşiğinin HR-MS Spektrumu



Şekil 3.41. D₆ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

D₆ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.40); 7,67 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,35-7,26 ppm aralığında aromatik dokuz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,22 ppm’de ise etoksi grubunun CH₂ protonlarına ait dörtlü pik ($J_3=7,1$ Hz) yer almaktadır. 3,90 ppm’de aktif metilen grubu (CH₂) protonlarına ait birli pik, 1,28 ppm’de ise etoksi grubundaki CH₃ protonlarına ait üçlü pik ($J_3= 7,2$ Hz) yer almaktadır.

D₆ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.41) 185,2 ppm, 182,3 ppm ve 166,6 ppm’de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. 150,6-115,6 ppm aralığında aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 61,9 ppm de OCH₂ grubunun sinyali, 47,6 ppm de ise CH₂ (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 14,1 ppm de etoksi grubundaki metil grubuna ait karbon atomunun sinyali yer almaktadır.

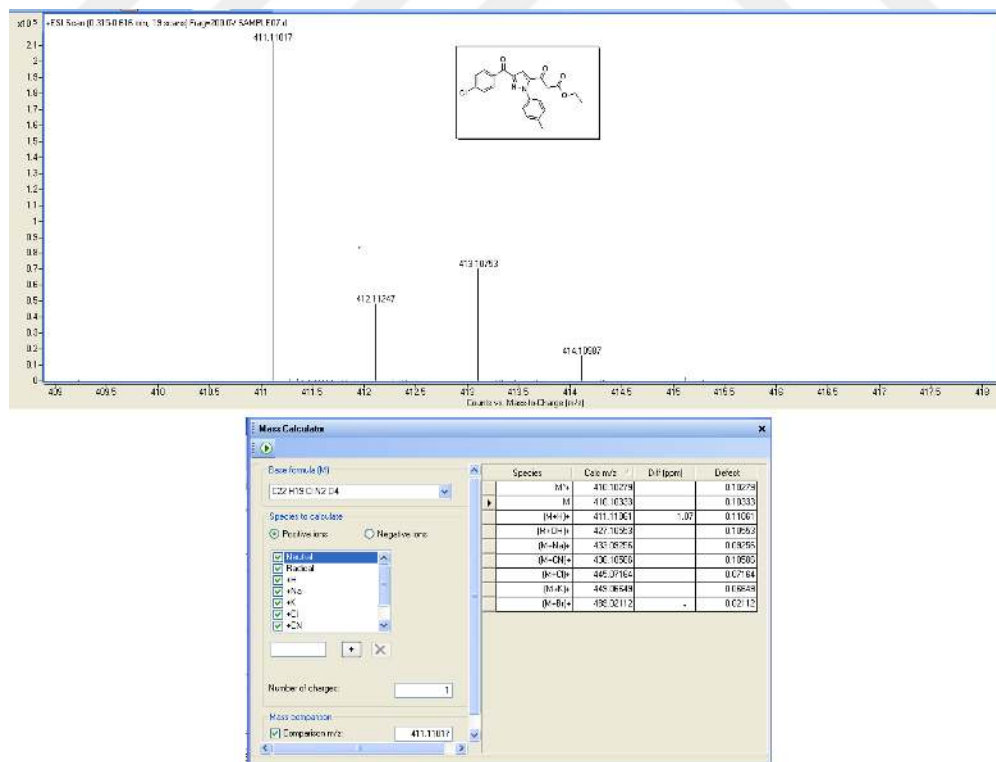
3.3.7. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D7) Bileşiğinin Sentezi

0,301 g 3-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(2-*p*-tolilhidrazono)propanal (C7) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 73 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₂H₁₉ClN₂O₄ yapısına uyduğu belirlendi.

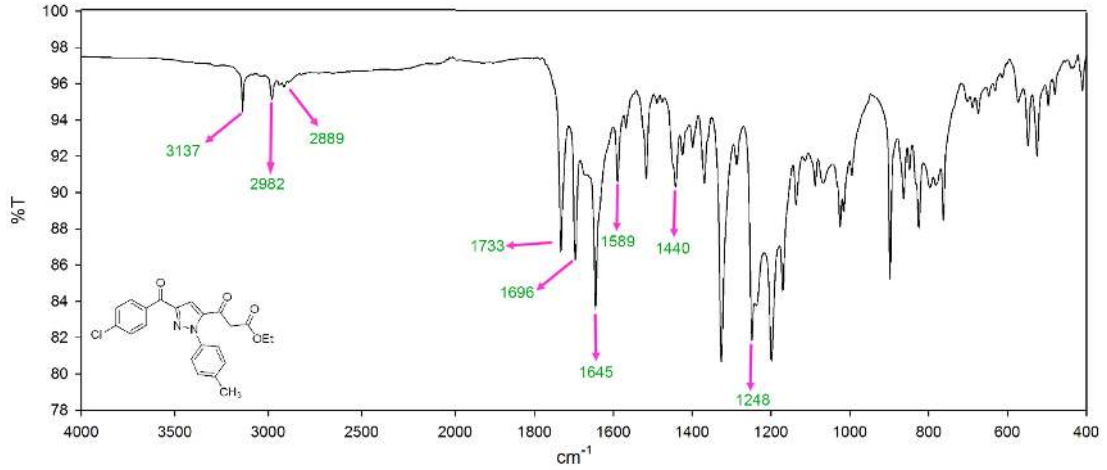
Tablo 3.11. D7 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	64,32	4,66	6,82
Bulunan	64,09	4,72	7,06

HR-MS: m/z (M + H) Hesaplanan: 411,1106; Bulunan: 411,1102

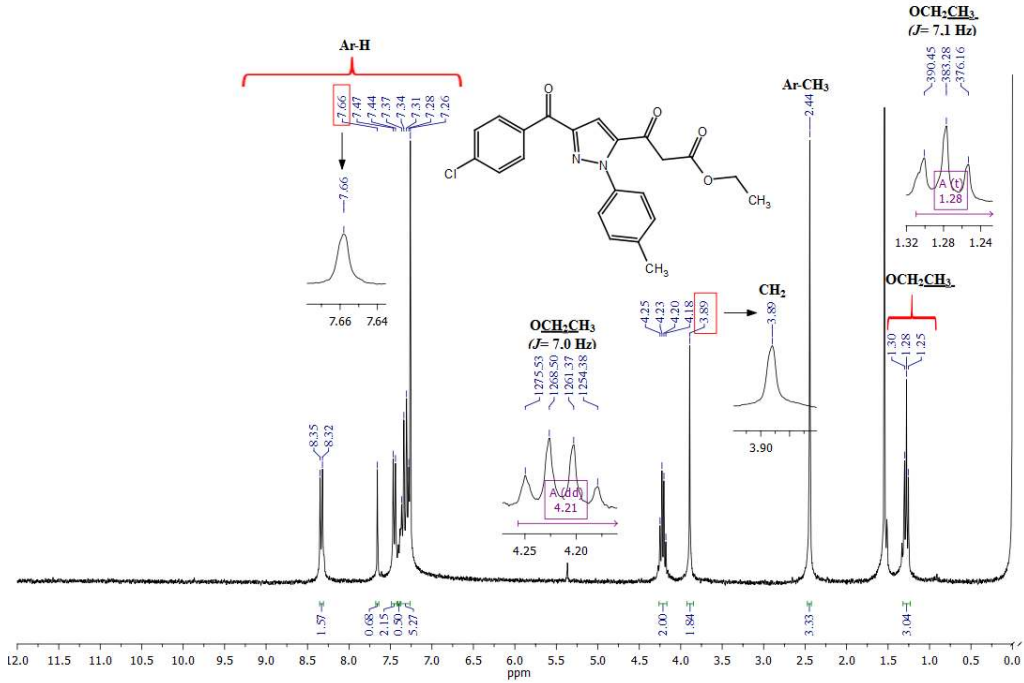


Şekil 3.42. D7 bileşiğinin HR-MS Spektrumu



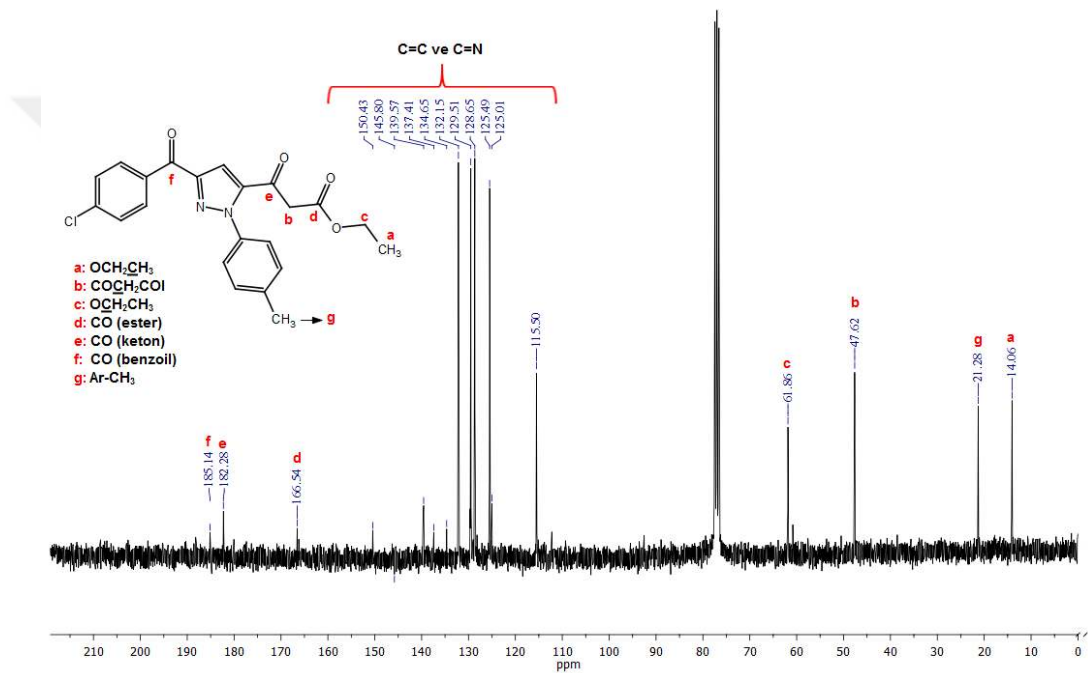
Şekil 3.43. D₇ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3137-2889 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1733 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1696 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1645 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1589-1488 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1248 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.44. D₇ bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

D7 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.44); 7,66 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,35-7,26 ppm aralığında aromatik sekiz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,21 ppm’de ise etoksi grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik ($J=7,0$ Hz) yer almaktadır. 3,89 ppm’de aktif metilen grubu (CH_2) protonlarına ait birli pik, 2,44 ppm de aromatik halkaya bağlı metil grubu protonlarına ait birli pik, 1,28 ppm’de ise etoksi grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik ($J= 7,1$ Hz) yer almaktadır.



Şekil 3.45. **D7** bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

D7 bileşiğinin CDCl_3 içinde alınan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.45) 185,1 ppm, 182,3 ppm ve 166,5 ppm’de sırasıyla $\text{C}=\text{O}$ (benzoil), $\text{C}=\text{O}$ (keton) ve $\text{C}=\text{O}$ (ester) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. 150,4-115,5 ppm aralığında onbir tane karbon atomuna ait aromatik $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gruplarının sinyalleri görülmektedir. 61,9 ppm de OCH_2 grubunun sinyali, 47,6 ppm de ise CH_2 (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 21,3 ppm de aromatik halkaya bağlı metil grubunun, 14,1 ppm de ise etoksi grubundaki metil grubuna ait karbon atomunun sinyali görülmektedir.

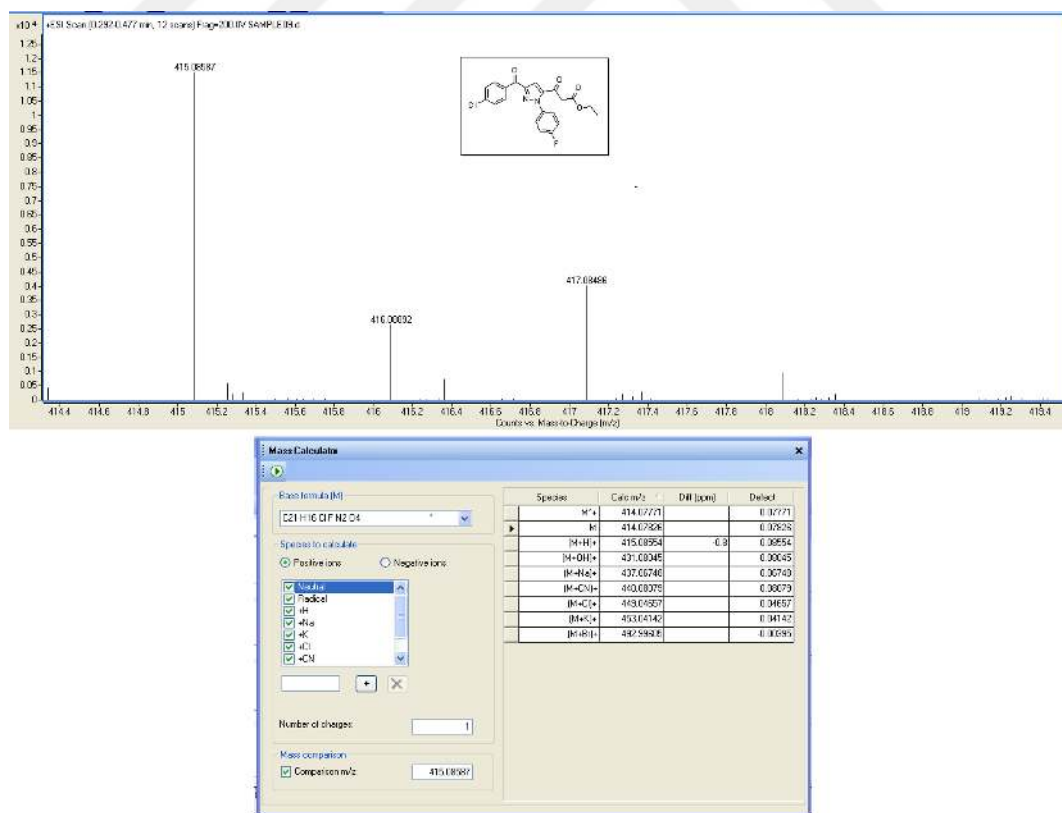
3.3.8. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₈) Bileşiğinin Sentezi

0,305 g 3-(4-Klorofenil)-2-(2-(4-florofenil)hidrazono)-3-oksopropanal (C₈) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 65 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₁H₁₆ClFN₂O₄ yapısına uyduğu belirlendi.

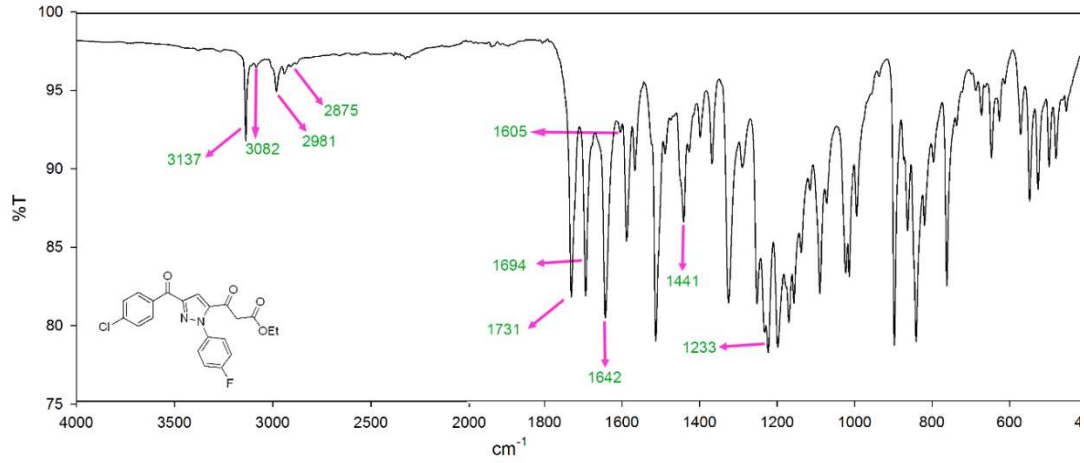
Tablo 3.12. D₈ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	60,81	3,89	6,75
Bulunan	60,65	3,96	6,84

HR-MS: m/z (M + H) Hesaplanan: 415,0855; Bulunan: 415,0859

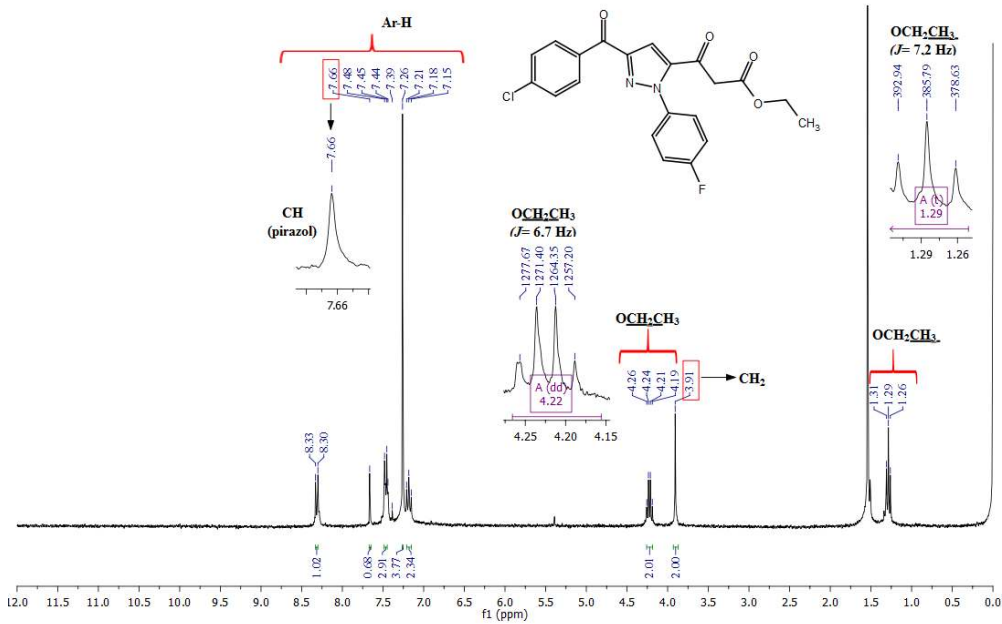


Şekil 3.46. D₈ bileşiğinin HR-MS Spektrumu



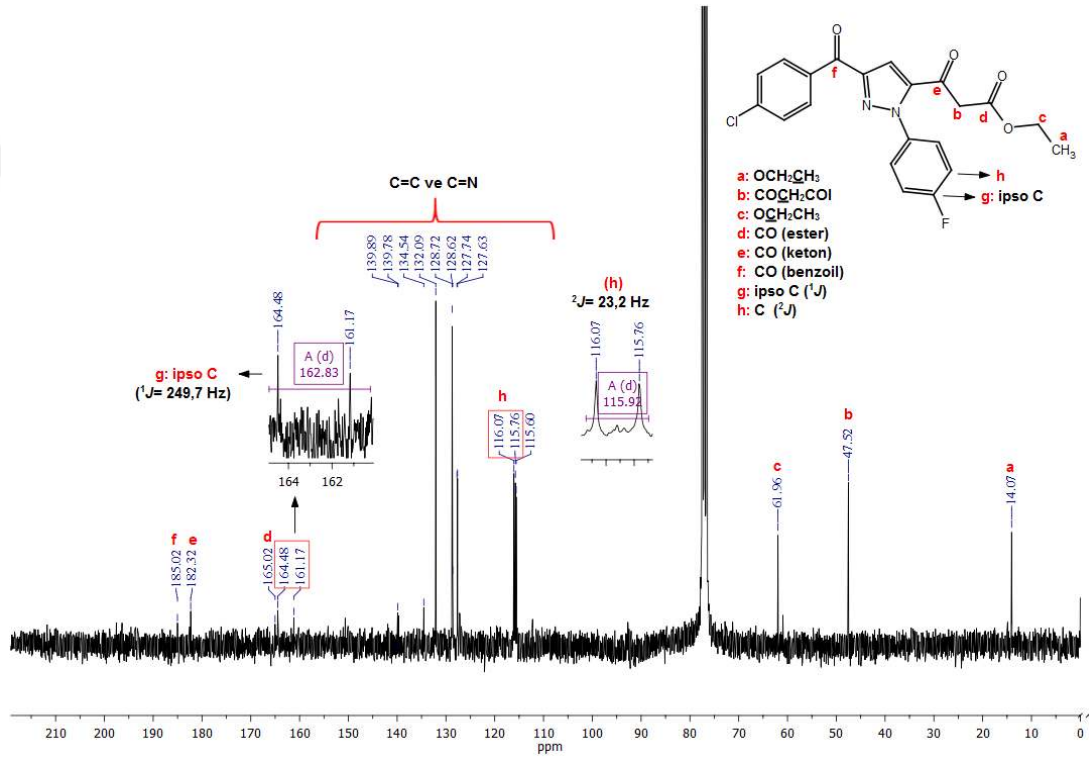
Şekil 3.47 D₈ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3137-2875 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1731 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1694 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1642 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1605-1441 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1233 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.48. D₈ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

D₈ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.48); 7,66 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,33-7,15 ppm aralığında aromatik sekiz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,22 ppm’de ise etoksi grubunun CH₂ protonlarına ait dörtlü pik ($J_3=6,7$ Hz) yer almaktadır. 3,91 ppm’de aktif metilen grubu (CH₂) protonlarına ait birli pik, 1,29 ppm’de ise etoksi grubundaki CH₃ protonlarına ait üçlü pik ($J_3= 7,2$ Hz) yer almaktadır.



Şekil 3.49. **D₈** bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

D₉ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.49) 185,0 ppm, 182,3 ppm ve 165,0 ppm’de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri, 162,8 ppm’de ise flor atomunun bağlı olduğu ipso karbon atomunun sinyalleri (ikili, $^1J_{C-F}= 249,7$ Hz, ipso C) yer almaktadır. 139,9-115,6 ppm aralığında oniki tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 62,0 ppm de OCH₂ grubunun sinyali, 47,5 ppm de ise CH₂ (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 14,1 ppm de ise etoksi grubundaki metil grubuna ait karbon atomunun sinyali görülmektedir.

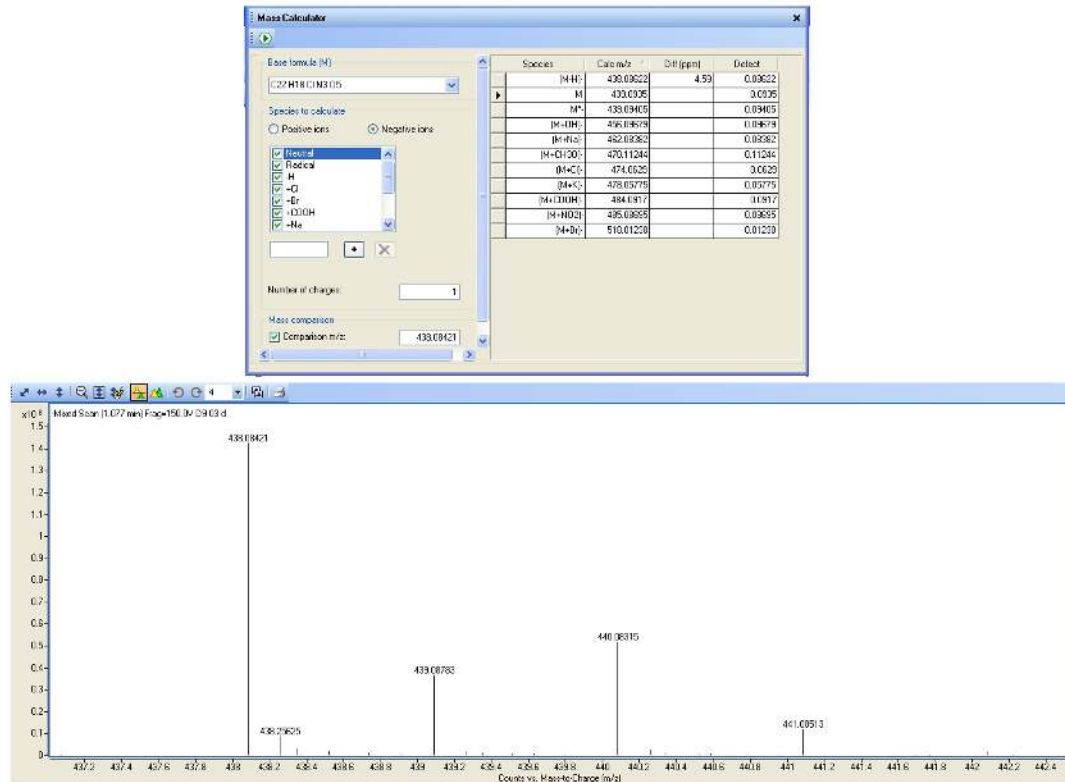
3.3.9. Etil 3-(1-(4-karbamoilfenil)-3-(4-klorobenzoil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₉) Bileşiğinin Sentezi

0,330 g 4-(2-(1-(4-Klorofenil)-1,3-dioksopropan-2-iliden)hidrazinil)benzamid (C₉) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 74 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₂H₁₈ClN₃O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

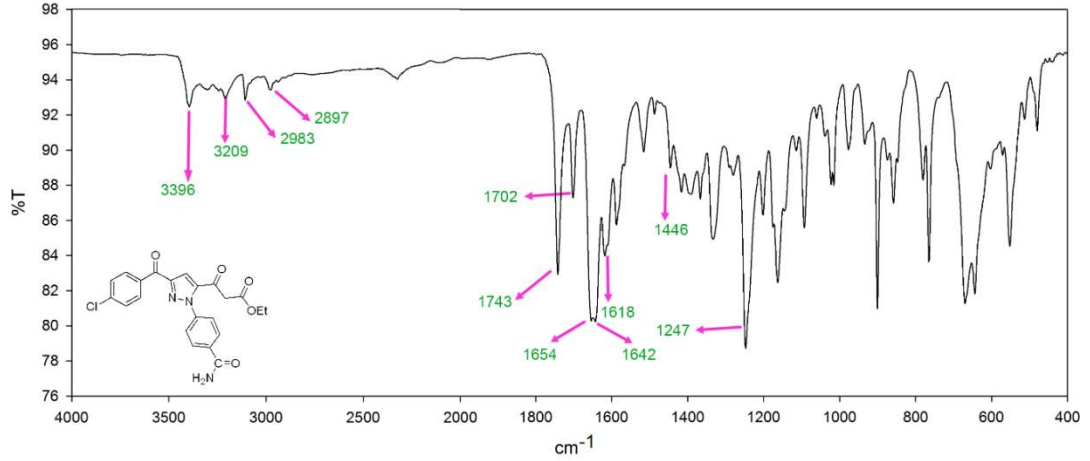
Tablo 3.13. D₉ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	60,08	4,13	9,55
Bulunan	60,17	4,32	9,78

HR-MS: m/z (M - H) Hesaplanan: 438,0862; Bulunan: 438,0842



Şekil 3.50. D₉ bileşiğinin HR-MS Spektrumu



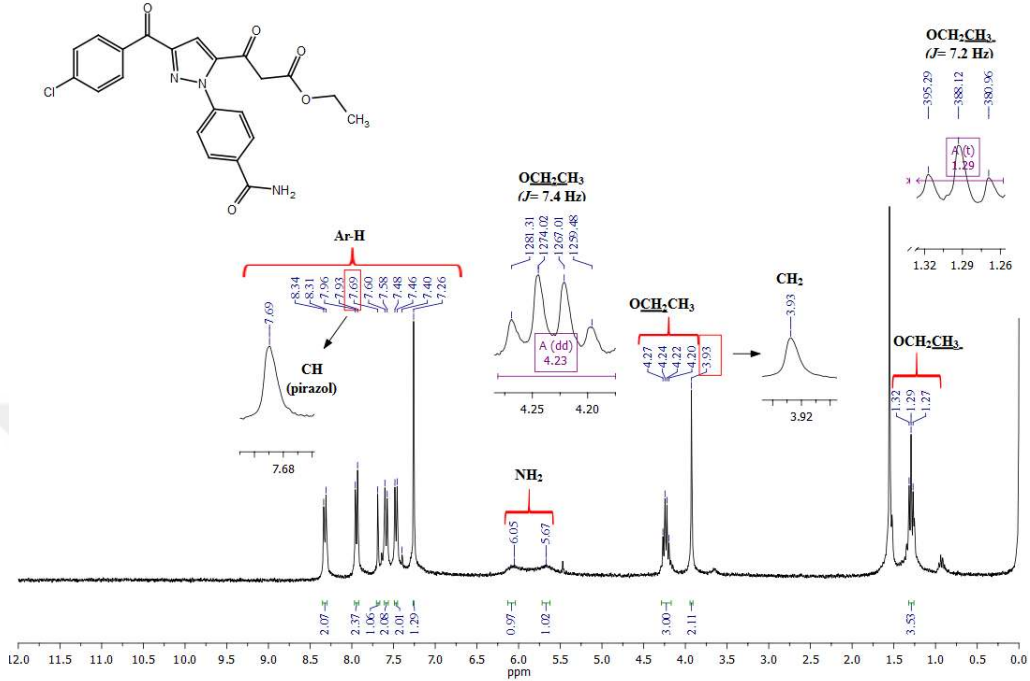
Şekil 3.51. D₉ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3396 ve 3209'deki bantlar NH₂ grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 3107-2897 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1742 cm⁻¹ deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1702 cm⁻¹ deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1654 cm⁻¹ deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1642 cm⁻¹ deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1618-1446 cm⁻¹ aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1247 cm⁻¹ deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.

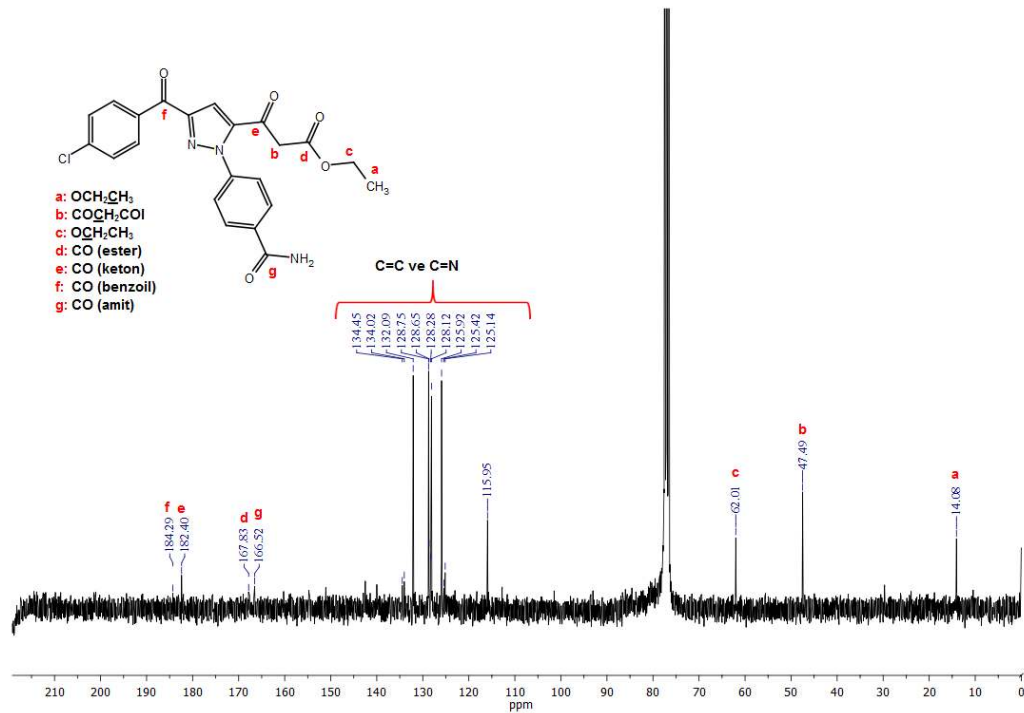
D₉ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.52); 7,69 ppm'de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,34-7,26 ppm aralığında aromatik sekiz tane H atomuna ait çoklu pikler, 6,06-5,67 ppm aralığında NH₂ protonlarına ait yayvan ikili pik, 4,23 ppm'de ise etoksi grubunun CH₂ protonlarına ait dörtlü pik ($J_3=7,4$ Hz) yer almaktadır. 3,93 ppm'de aktif metilen grubu (CH₂) protonlarına ait birli pik, 1,29 ppm'de ise etoksi grubundaki CH₃ protonlarına ait üçlü pik ($J_3= 7,2$ Hz) yer almaktadır.

D₉ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.53) 184,3 ppm, 182,4 ppm, 167,8 ppm ve 166,5 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton), C=O (ester) ve C=O (amit) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. 134,4-116,0 ppm aralığında aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 62,0 ppm de OCH₂ grubunun sinyali, 47,5 ppm de ise CH₂ (aktif metilen grubu)

grubunun, 14,1 ppm de ise metil (OEt) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri görülmektedir.



Şekil 3.52. **D9** bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 3.53. **D9** bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

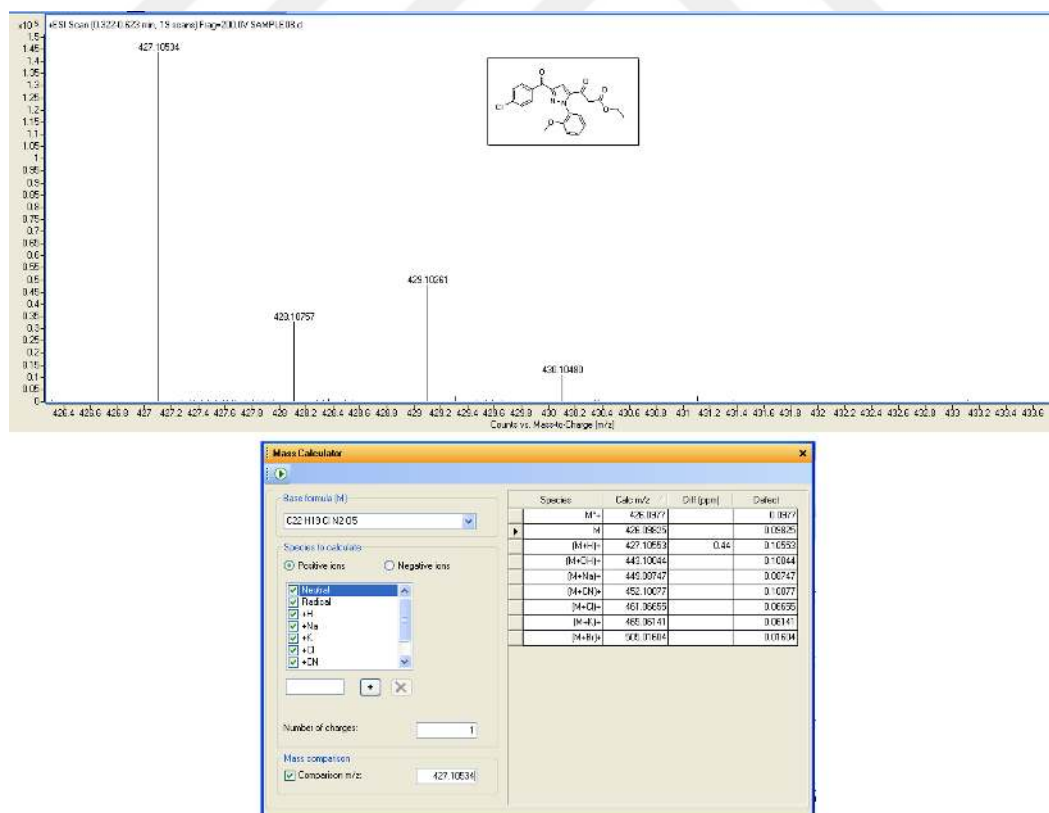
3.3.10. Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₁₀) Bileşiğinin Sentezi

0,317 g 3-(4-Klorofenil)-2-(2-(2-metoksifenil)hidrazono)-3-oksopropanal (C₁₀) (1,00 mmol), 0,198 g etil 4-kloro-3-oksobütanoat (1,20 mmol) ve 0,138 g K₂CO₃ (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 71 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₂H₁₉ClN₂O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

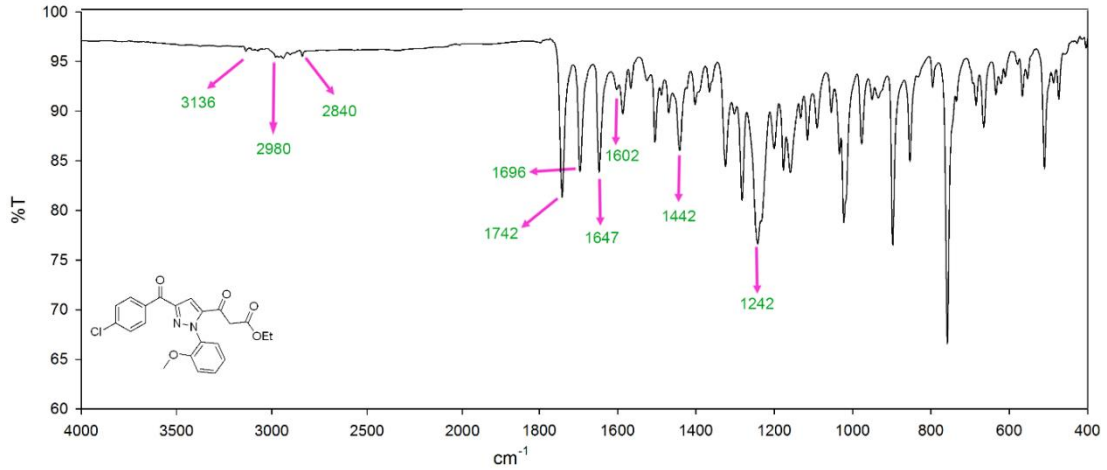
Tablo 3.14. D₁₀ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	61,90	4,49	6,56
Bulunan	61,72	4,78	6,33

HR-MS: m/z (M + H) Hesaplanan: 427,1055; Bulunan: 427,1053



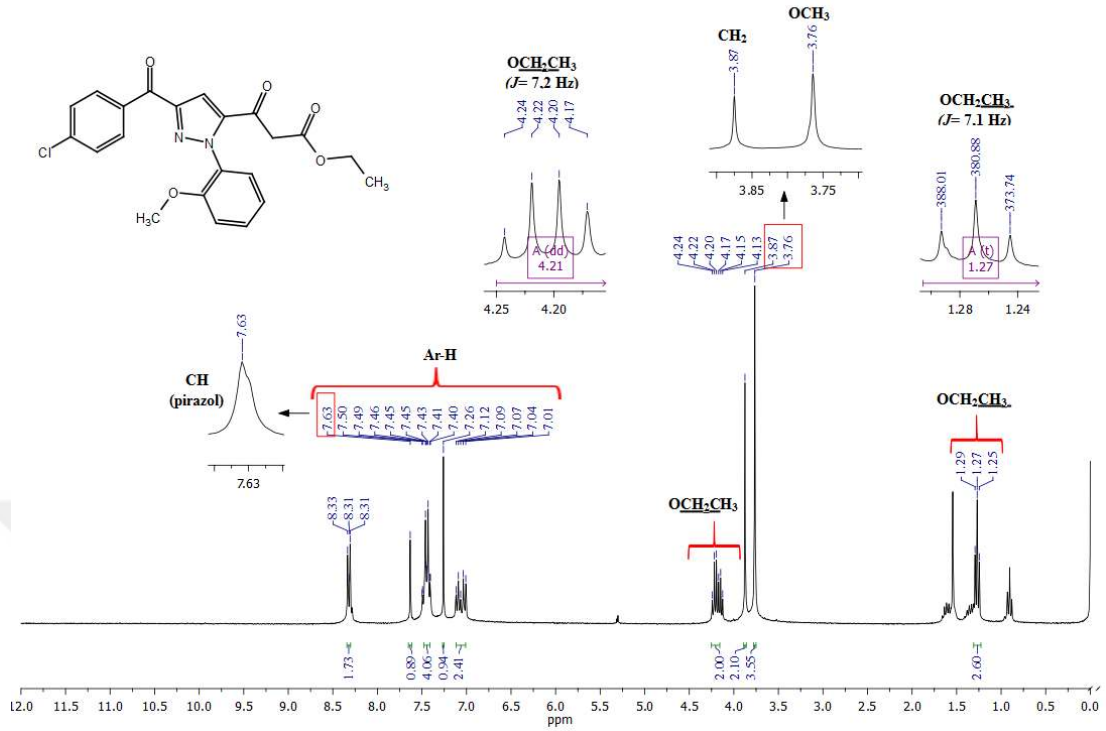
Şekil 3.54. D₁₀ bileşiğinin HR-MS Spektrumu



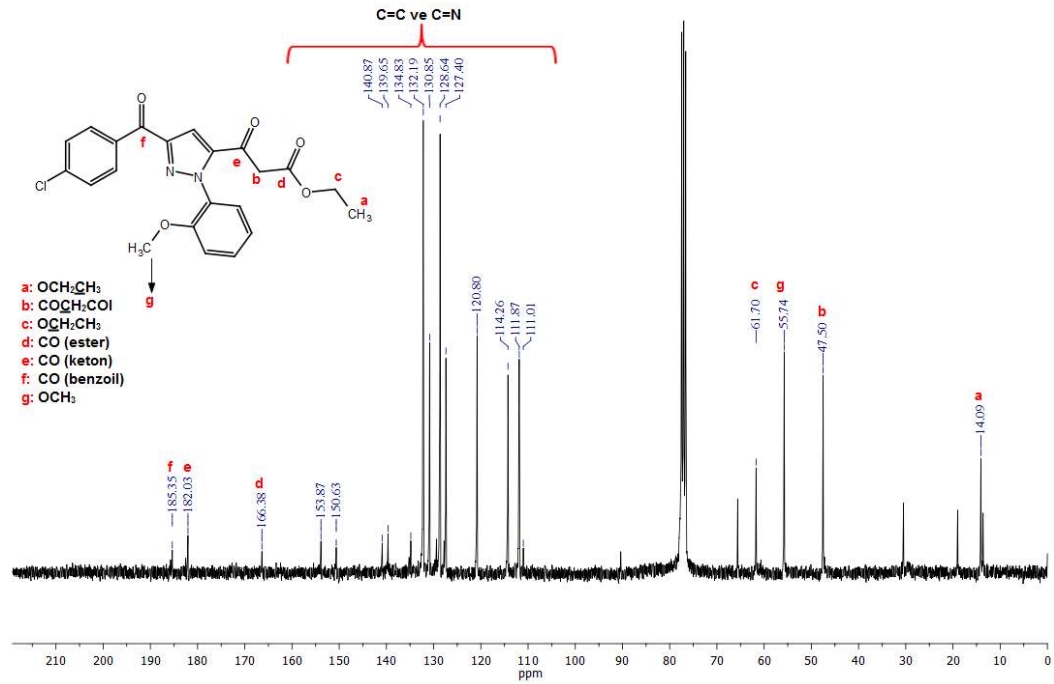
Şekil 3.55. D₁₀ bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3136-2840 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1742 cm⁻¹ deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1696 cm⁻¹ deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1646 cm⁻¹ deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1602-1442 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1242 cm⁻¹ deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.

D₁₀ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.56); 7,63 ppm'de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,33-7,01 ppm aralığında aromatik sekiz tane H atomuna ait çoklu pikler, 4,21 ppm'de ise etoksi grubunun CH₂ protonlarına ait dörtlü pik (*J*=7,2 Hz) yer almaktadır. 3,87 ppm'de aktif metilen grubu (CH₂) protonlarına ait birli pik, 1,27 ppm'de ise etoksi grubundaki CH₃ protonlarına ait üçlü pik (*J*= 7,1 Hz) yer almaktadır.



Şekil 3.56. D₁₀ bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

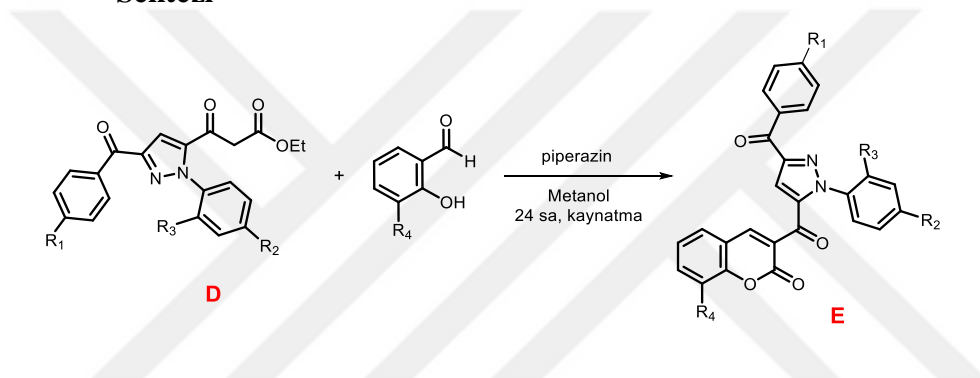


Şekil 3.57. D₁₀ bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

D₁₀ bileşiğinin CDCl₃ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.57) 185,4 ppm, 182,0 ppm ve 166,4 ppm’de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (ester) gruplarının sinyalleri yer almaktadır. 153,9-111,0 ppm aralığında onüç tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 61,7 ppm de OCH₂ grubunun sinyali, 55,7 ppm de metoksi grubunun sinyali, 47,5 ppm de ise CH₂ (aktif metilen grubu) grubunun sinyali yer almaktadır. Ayrıca 21,3 ppm de aromatik halkaya bağlı metil grubunun, 14,1 ppm de ise etoksi grubundaki metil grubuna ait karbon atomunun sinyali görülmektedir.

3.4. Kumarin ve Pirazol Halkaları İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin (E)

Sentezi



Şekil 3.58. E bileşiklerinin sentez şeması

Genel Prosedür: 100 mL’lik reaksiyon balonunda **D** bileşiği (1 mmol), eşdeğer miktarda salisil aldehit türevi (1 mmol) reaktif, 30 mL metanol veya CHCl₃’te çözüldü. Bu karışıma katalitik miktarda (yaklaşık % 5) piperazin ilave edildi. Tepkime karışımı geri soğutucu altında 24 saat süreyle kaynatıldı. Tepkime sonunda reaksiyon ortamında çöken sarı renkli ürün su trompu yardımıyla süzülerek alındı. Ham ürün, sırasıyla kloroform, asetonitril ve dietileterle yıkandı. Daha sonra DMF-Su (20:1) çözücü çifti ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Saflaştırılan ürün vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutuldu.

3.4.1. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)-2H-kromen-2-on (E₁) Bileşiğini Sentezi

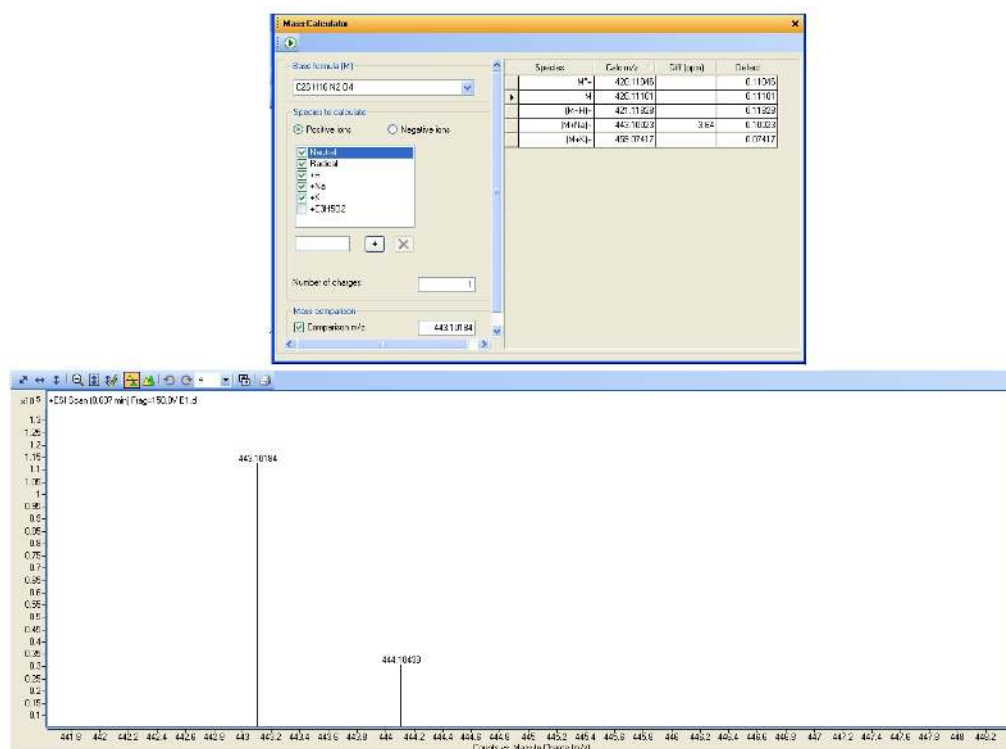
0,362 g Etil 3-(3-benzoil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D₁**) (1,00 mmol) ve 0,122 g salisilaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 61 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç

maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{26}H_{16}N_2O_4$ yapısına uyduğu belirlendi.

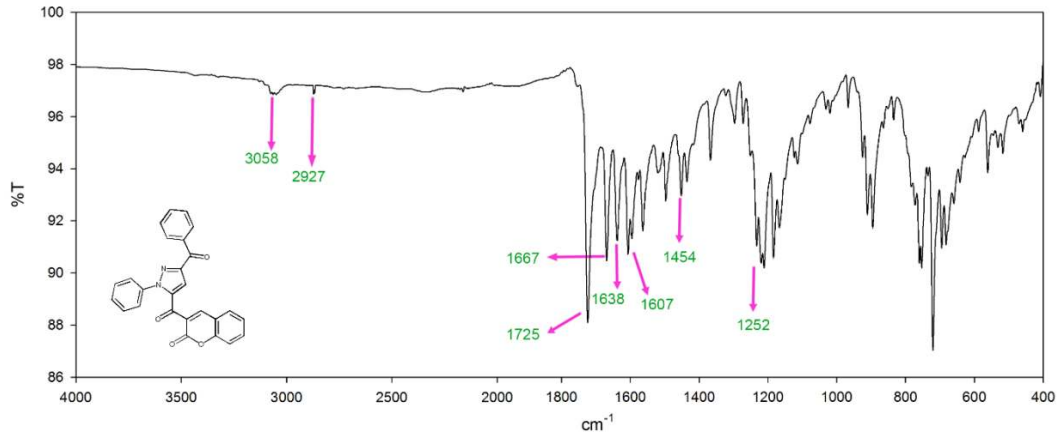
Tablo 3.15. E₁ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	74,28	3,84	6,66
Bulunan	74,32	3,67	6,41

HR-MS: m/z (M + Na) Hesaplanan: 443,1002; Bulunan: 443,1018

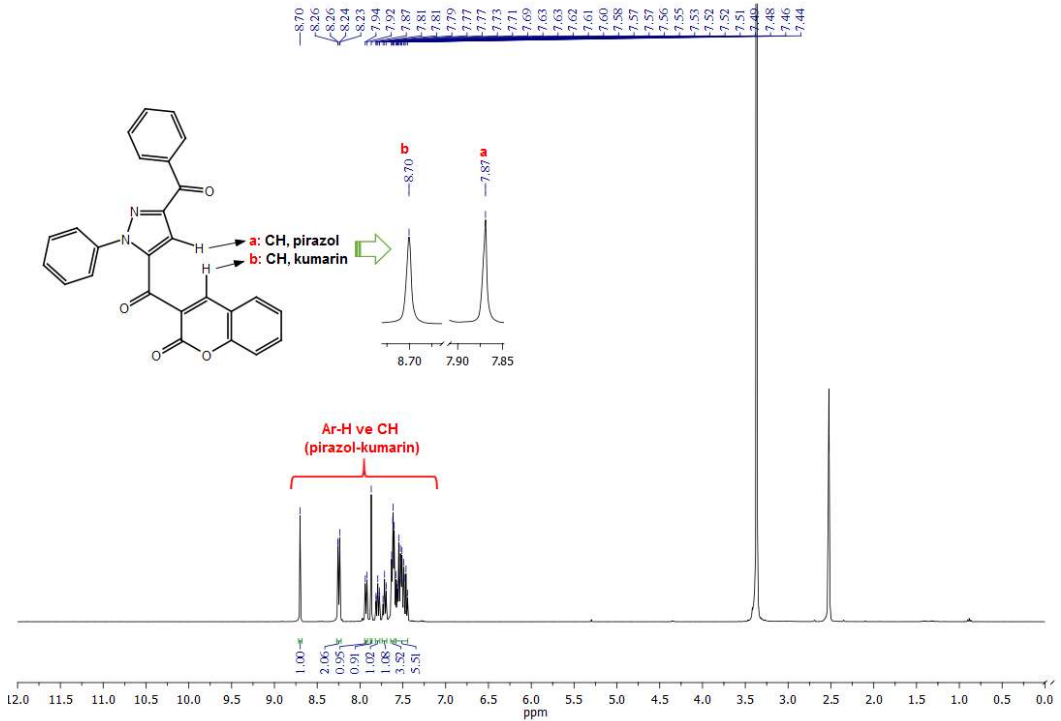


Şekil 3.59. E₁ bileşiğinin bileşiğinin HR-MS spektrumu



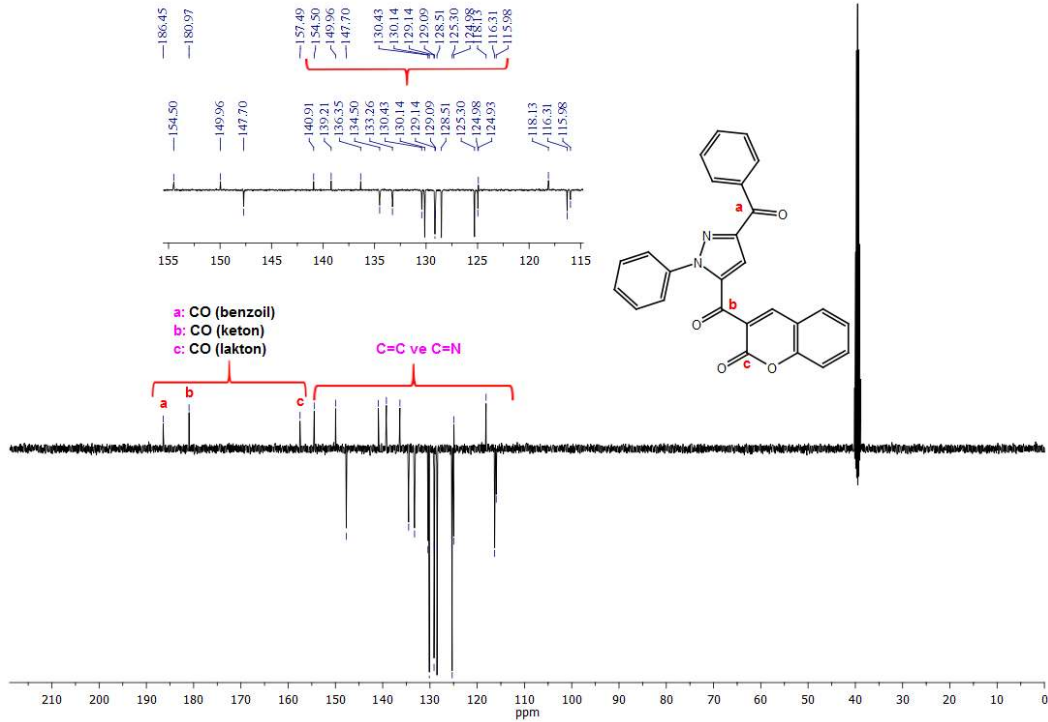
Şekil 3.60. E1 bileşiğinin bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3058-2927 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1725 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1667 ve 1638 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1607-1454 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1252 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.61. E1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₁ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.61); 8,70 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,26-7,44 ppm aralığında on dört tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,87 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.62. E₁ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.62) 186,4, 181,0 ve 157,5 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton), C=O (lakton) gruplarının sinyalleri, 154,5 ve 116,0 ppm aralığında ise ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller görülmektedir.

3.4.2. 3-(3-Benzoil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-karbonil)-2*H*-kromen-2-on (E₂) Bileşiğinin Sentezi

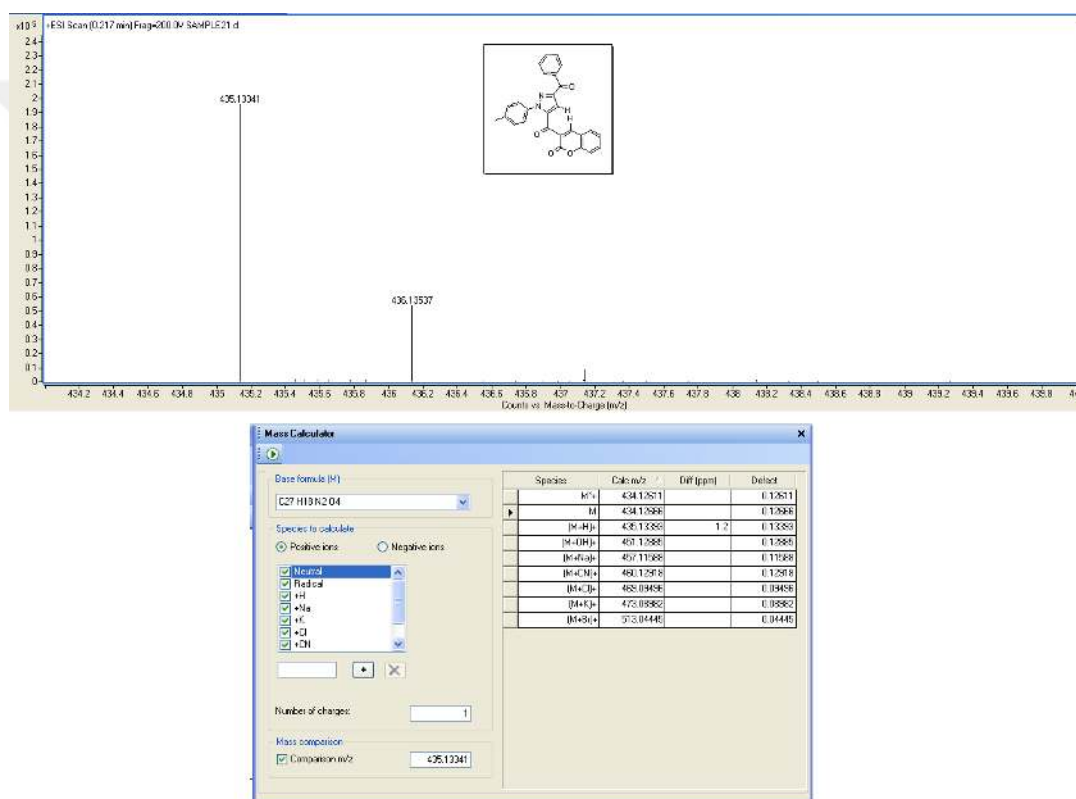
0,376 g Etil 3-(3-benzoil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₂) (1,00 mmol) ve 0,122 g salisilaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre %68 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve

HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{27}H_{18}N_2O_4$ yapısına uyduğu belirlendi.

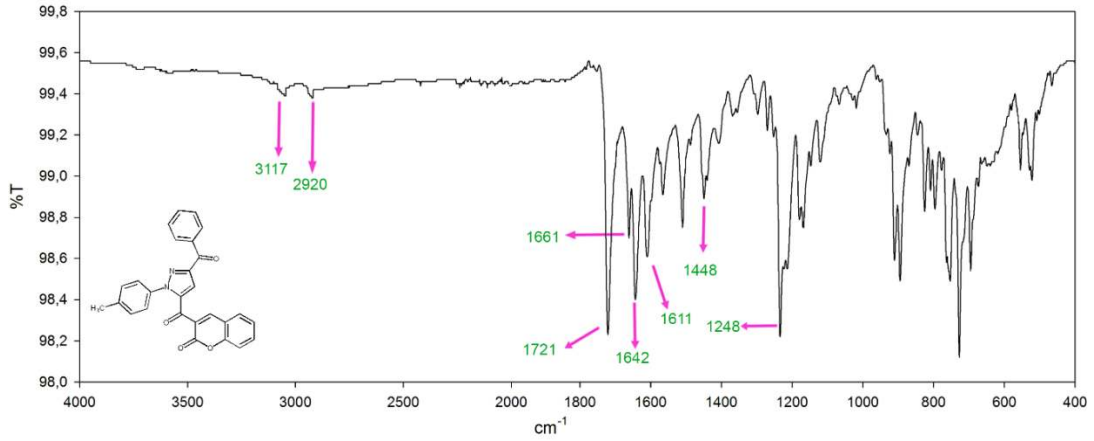
Tablo 3.16. E2 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	74,65	4,18	6,45
Bulunan	74,83	4,41	6,52

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 435,1339; Bulunan: 435,1334

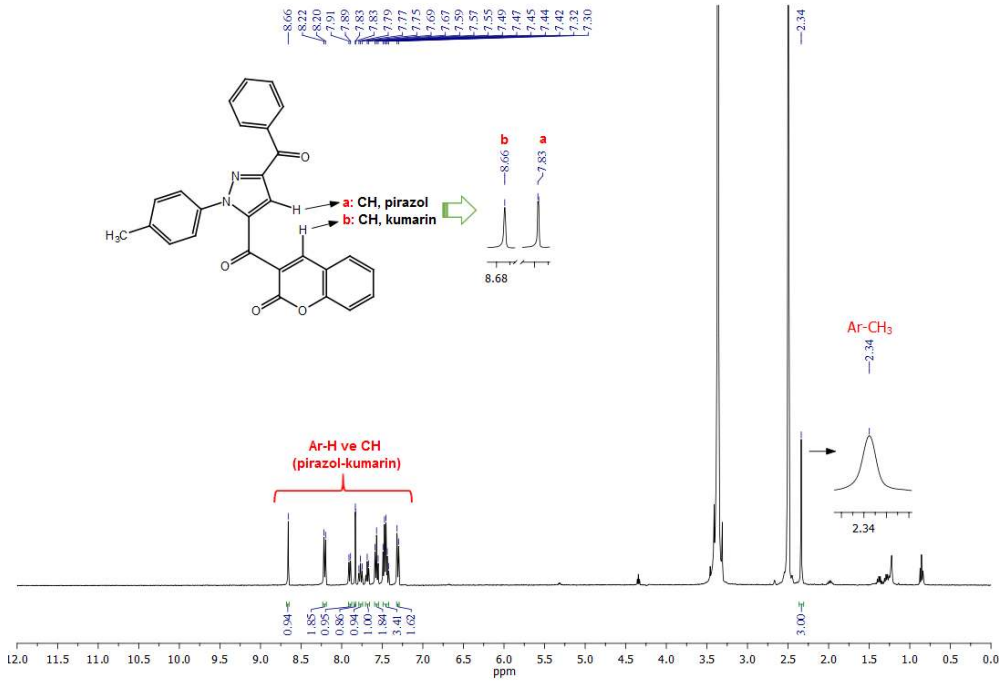


Şekil 3.63. E2 bileşiğinin HR-MS spektrumu



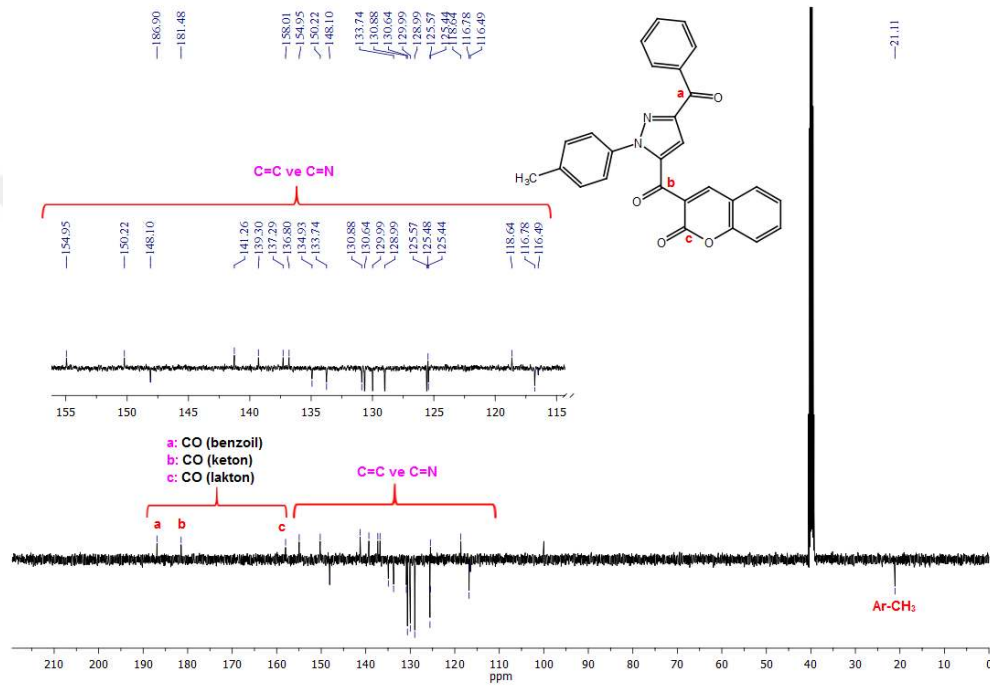
Şekil 3.64. E2 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3117-2920 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1721 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1661 ve 1642 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1611-1448 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1248 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.65. E2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₂ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.65); 8,66 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,22-7,30 ppm aralığında on üç tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,83 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 2,34 ppm de ise CH₃ protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.66. E₂ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₂ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.66) 186,9, 181,5 ve 158,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton), C=O (lakton) gruplarının sinyalleri, 155,0 ve 116,5 ppm aralığında ise ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 21,1 ppm’de ise Ar-CH₃ grubundaki metil karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

3.4.3. 3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-karbonil)-2*H*-kromen-2-on (E₃) Bileşiğinin Sentezi

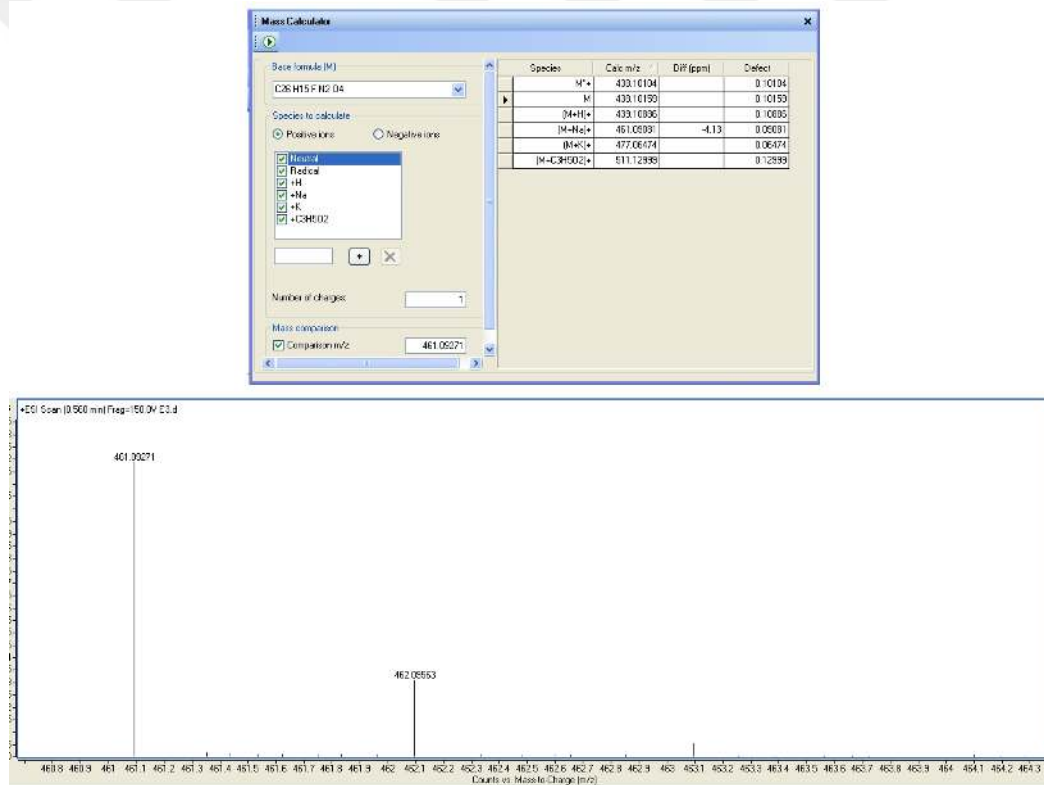
0,380 g Etil 3-(3-benzoil-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D4**) (1,00 mmol) ve 0,122 g salisilaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez

prosedürüne göre % 72 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{26}H_{15}FN_2O_4$ yapısına uyduğu belirlendi.

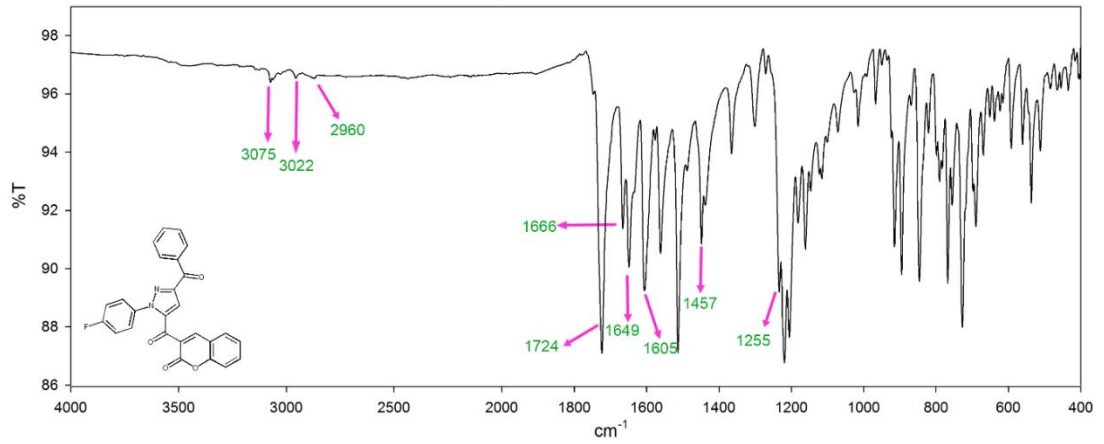
Tablo 3.17. E3 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	71,23	3,45	6,39
Bulunan	71,46	3,41	6,32

HR-MS: m/z (M + Na) Hesaplanan: 461,0908; Bulunan: 461,0927

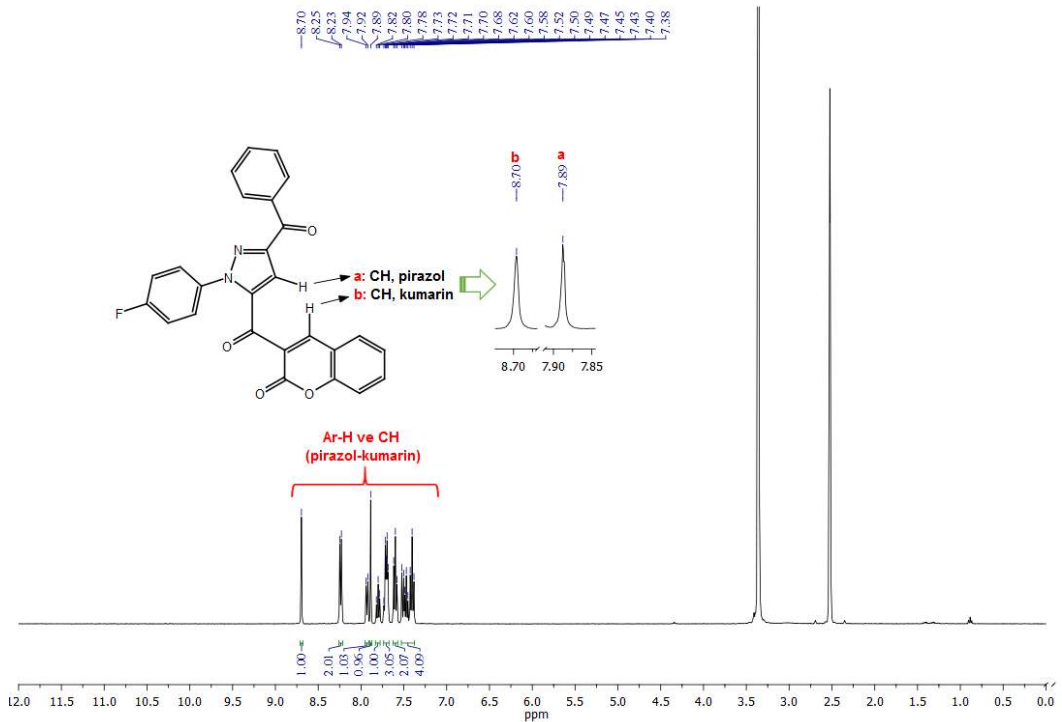


Şekil 3.67. E3 bileşiğinin HR-MS spektrumu



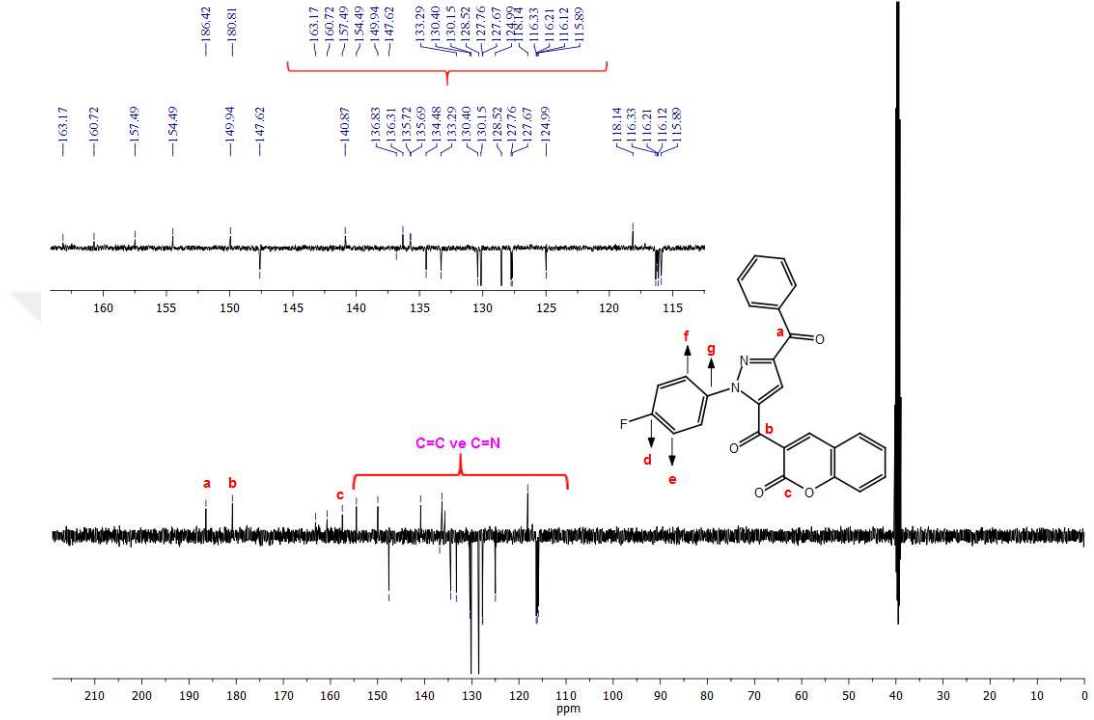
Şekil 3.68. E3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda $3075\text{--}2960\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1724 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1666 ve 1649 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, $1605\text{--}1457\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1255 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.

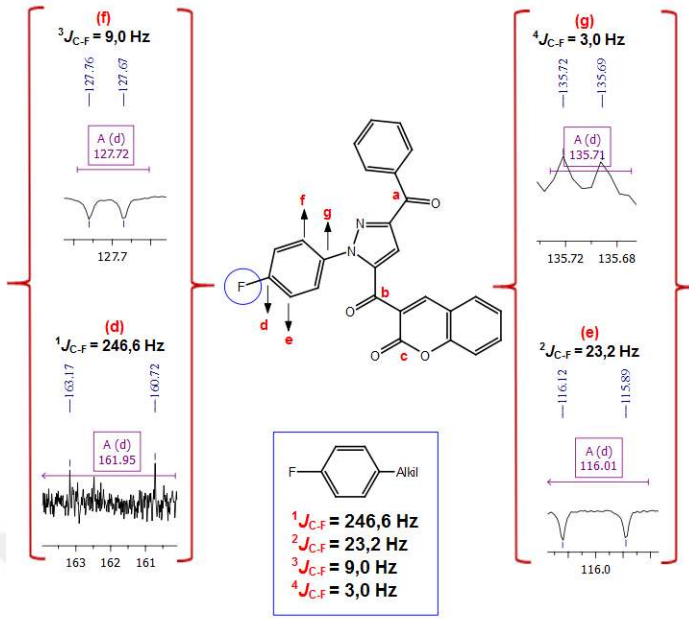


Şekil 3.69. E3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₃ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.69); 8,70 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,25-7,38 ppm aralığında on üç tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,89 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.70. E₃ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



Şekil 3.71. E3 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu II, 4-florofenil grubunun analizi

E3 bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.70) 186,40, 180,80 ve 162,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve flor atomunun bağlı olduğu ipso karbon atomunun sinyalleri (ikili, $^1J_{\text{C-F}}=246,6$ Hz, ipso C), 157,5 ppm'de C=O (lakton) grubunun sinyali, 154,5 ve 115,9 ppm aralığında ise onsekiz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller görülmektedir. Ayrıca E3 bileşiğinde flor atomunun bağlı olduğu *p*-disüstitüe benzen halkasındaki $J_{\text{C-F}}$ eşleşme sabitleri ve karbon atomlarına ait sinyaller Şekil 70'te görülmektedir. 162,0 ppm, 135,7 ppm, 127,7 ppm ve 116,0 ppm de ikili olarak görülen bu sinyallere ait eşleşme sabiti değerleri sırasıyla $^1J_{\text{C-F}}=246,6$ Hz (ipso C), $^4J_{\text{C-F}}=3,0$ Hz, $^3J_{\text{C-F}}=9,0$ Hz ve $^2J_{\text{C-F}}=23,2$ Hz'dir.

3.4.4. 4-(3-Benzoil-5-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-1H-pirazol-1-il)benzamid (E4) Bileşiğinin Sentezi

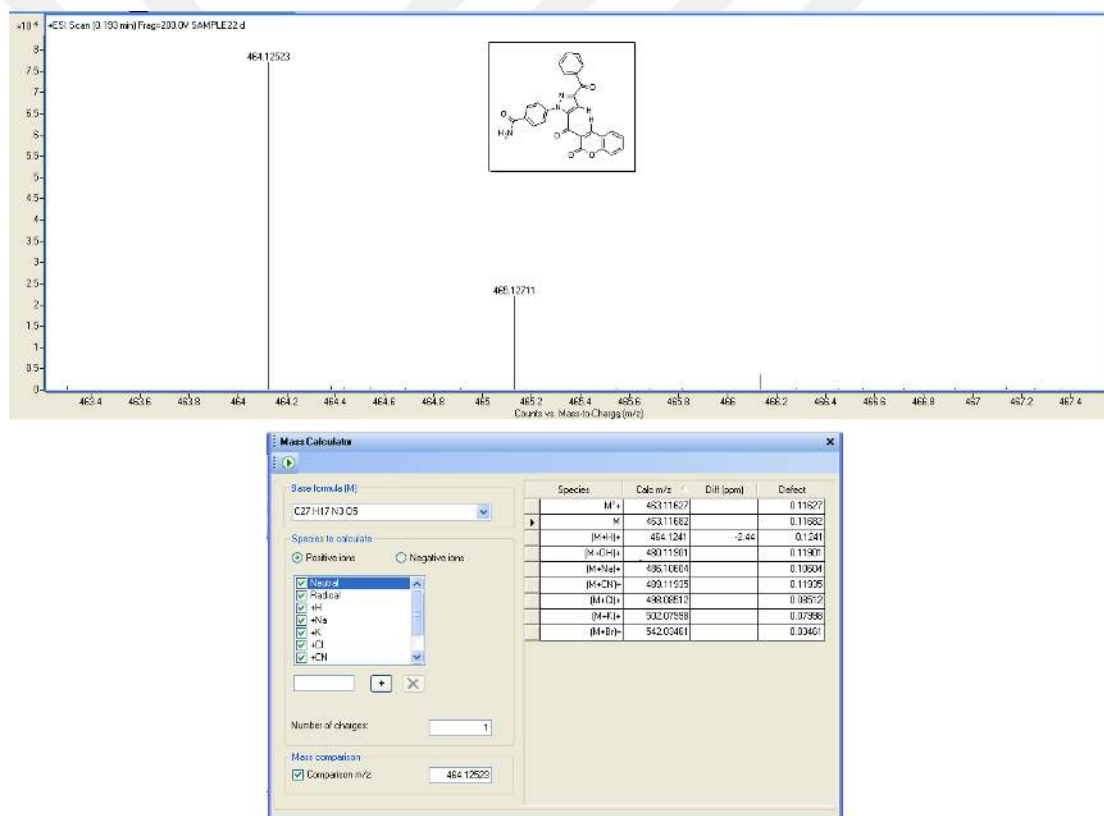
0,405 g Etil 3-(3-benzoil-1-(4-karbamoilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D4) (1,00 mmol) ve 0,122 g salisilaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre, % 64 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel

ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{27}H_{17}N_3O_5$ yapısına uyduğu belirlendi.

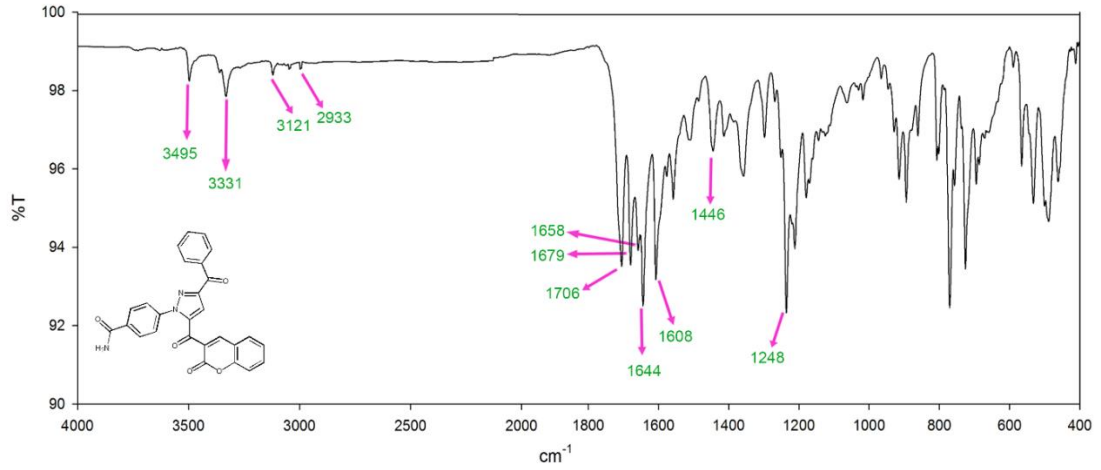
Tablo 3.18. E4 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	69,97	3,70	9,07
Bulunan	69,78	3,59	9,25

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 464,1241; Bulunan: 464,1252

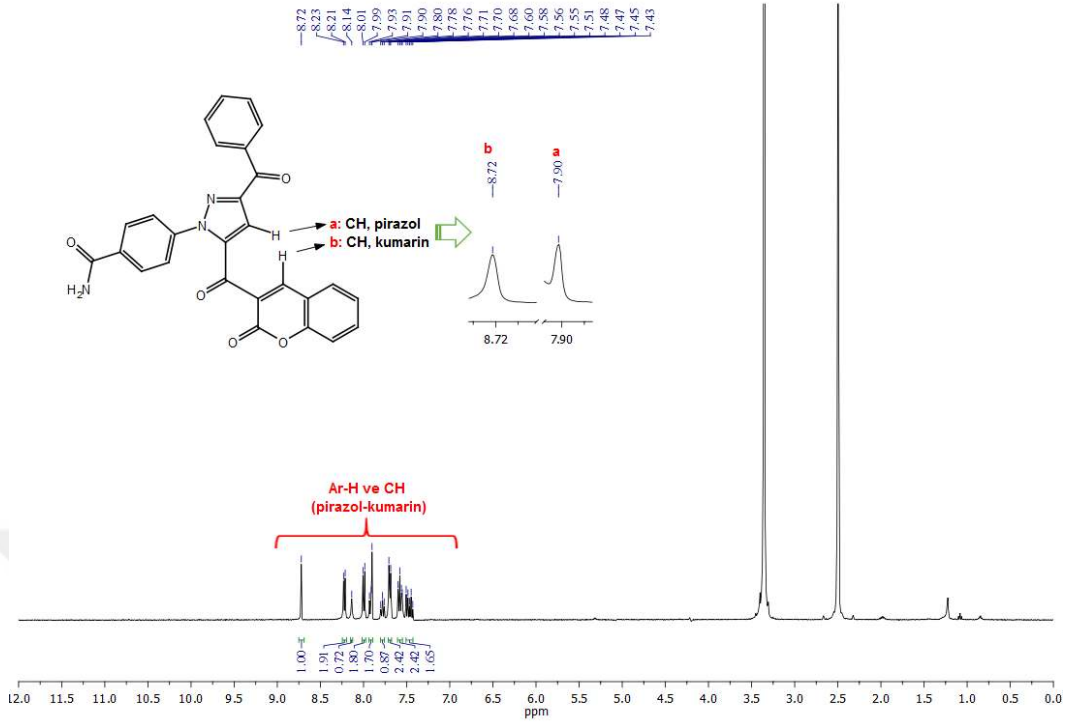


Şekil 3.72. E4 bileşiğinin HR-MS spektrumu



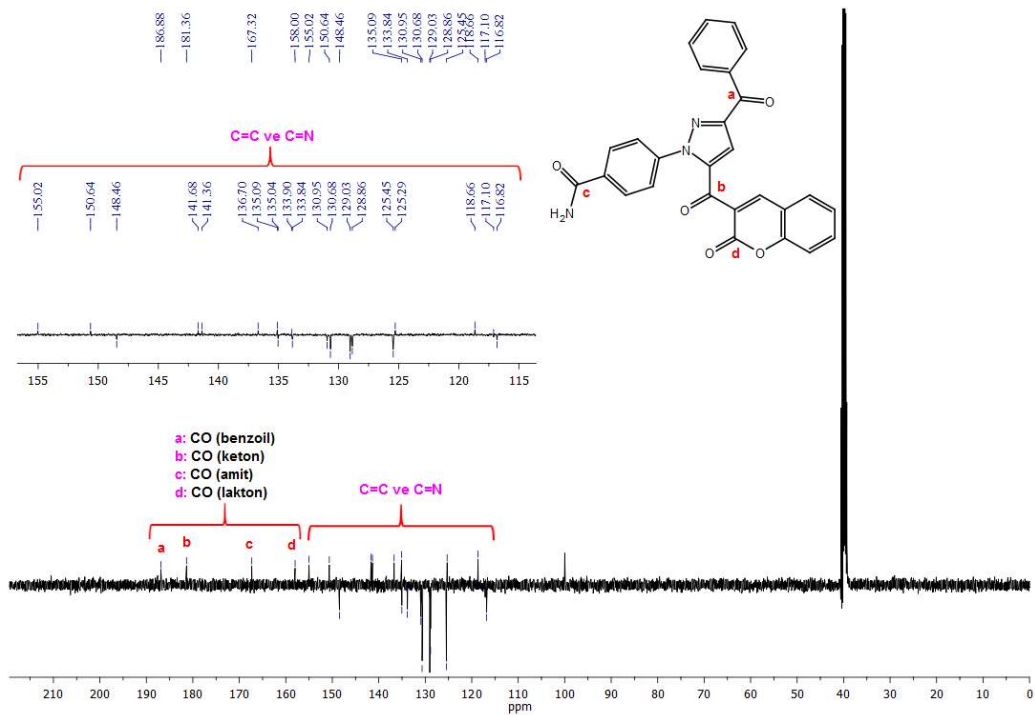
Şekil 3.73. E4 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3495 ve 3330 cm⁻¹ deki bantlar NH₂ grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 3121-2933 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1706 cm⁻¹ deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1679 cm⁻¹ deki bant C=O (amit), 1658 ve 1644 cm⁻¹ deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1608-1446 cm⁻¹ aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1248 cm⁻¹ deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.74. E4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E4 bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.74); 8,72 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,23-7,43 ppm aralığında on üç tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,90 ppm’de ise pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.75. E4 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E4 bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.75) 186,9 ppm, 181,4 ppm ve 167,3 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (amit) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri, 158,0 ppm'de C=O (lakton) grubunun sinyali, 155,0 ve 116,8 ppm aralığında ise ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller görülmektedir.

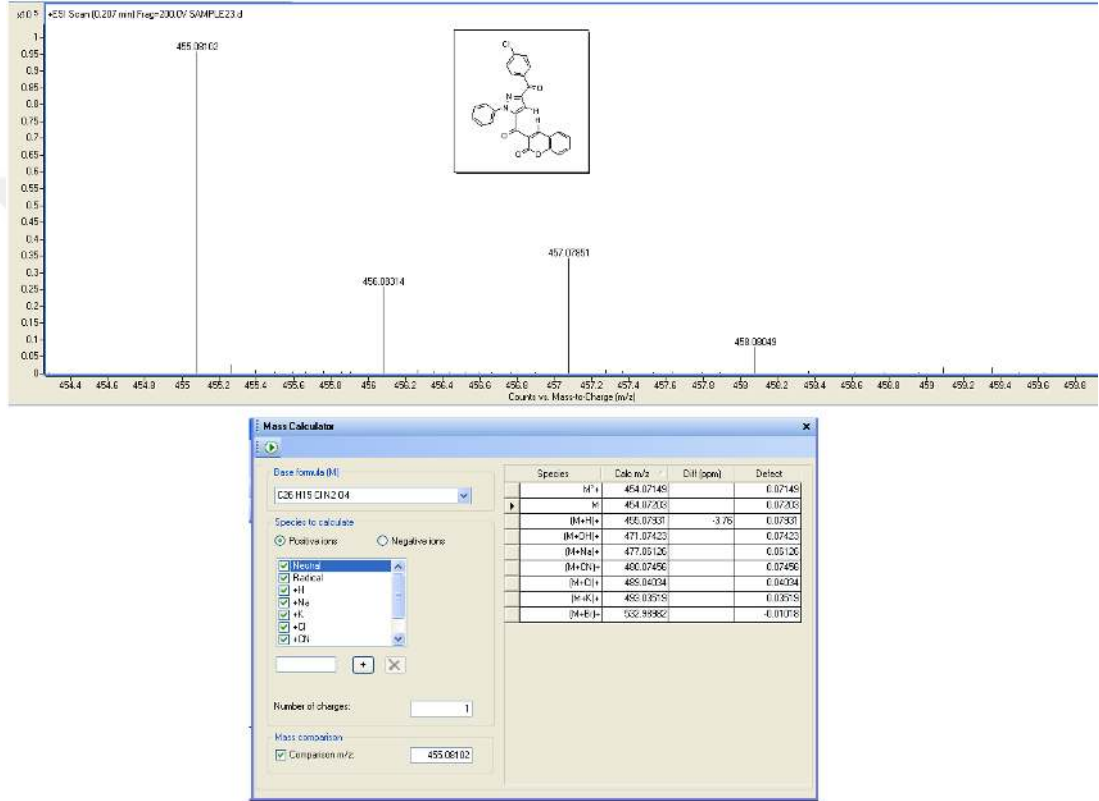
3.4.5. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)-2H-kromen-2-on (E₆) Bileşiğinin Sentezi

0,397 g Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D**₆) (1,00 mmol) ve 0,122 g salisilaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 69 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₆H₁₅ClN₂O₄ yapısına uyduğu belirlendi.

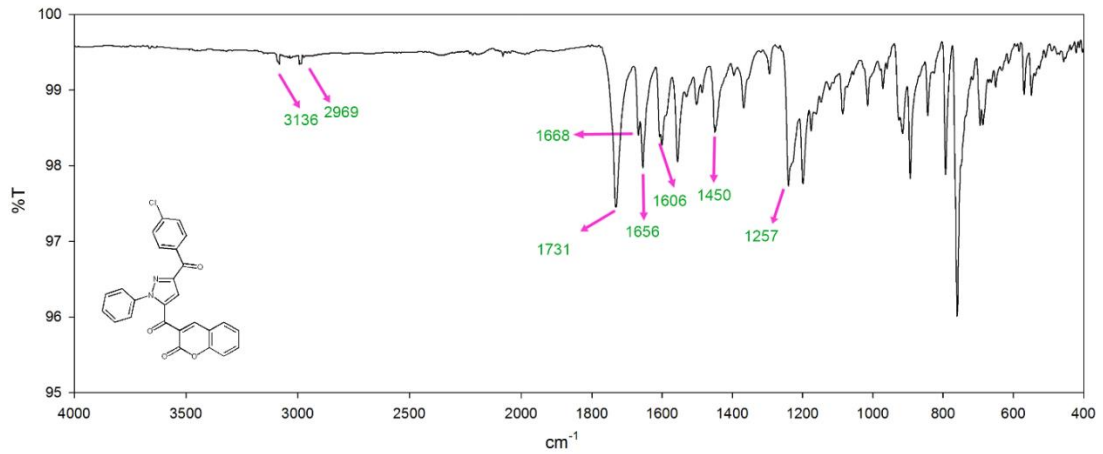
Tablo 3.19. E₆ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	68,65	3,32	6,16
Bulunan	68,79	3,52	6,34

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 455,0793; Bulunan: 455,0810

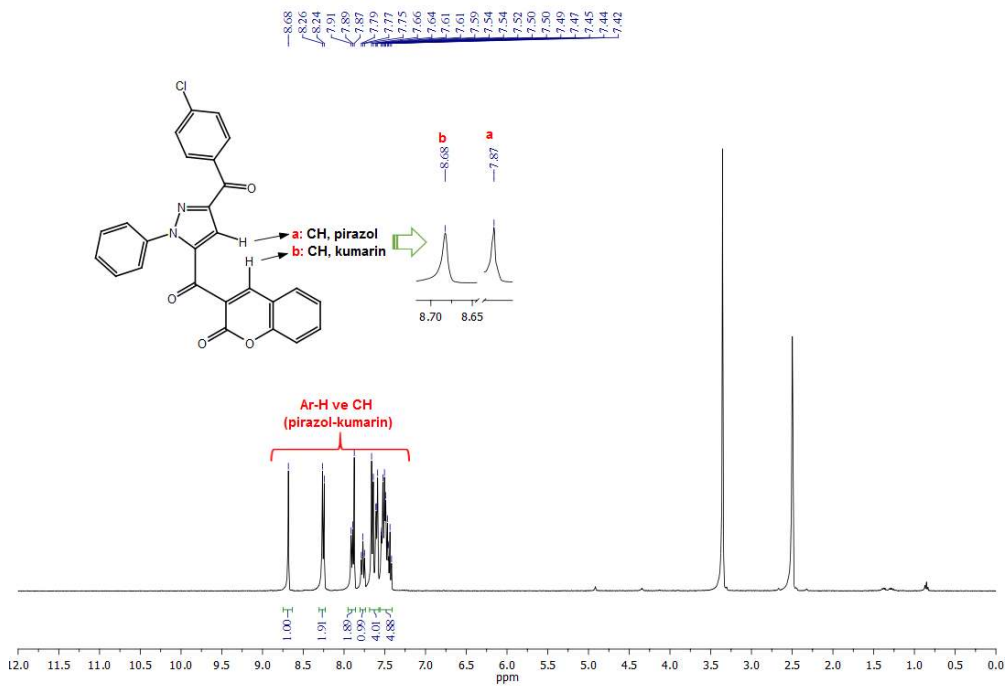


Şekil 3.76. E₆ bileşiğinin HR-MS spektrumu



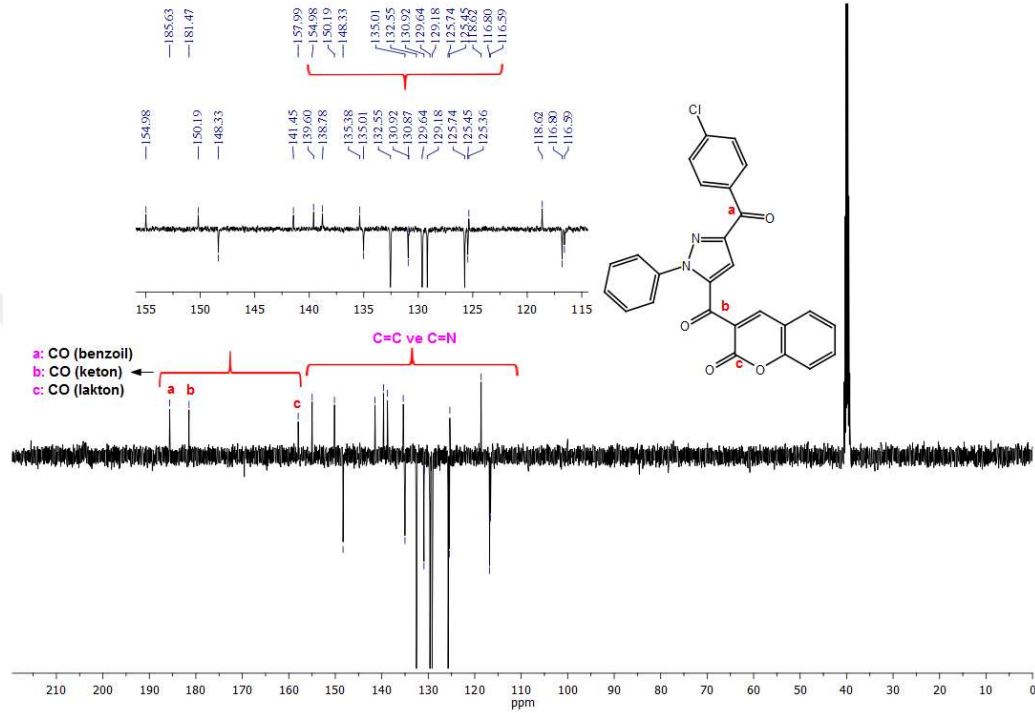
Şekil 3.77. E₆ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3136-2969 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1731 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1668 ve 1656 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1606-1450 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1257 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.78. E₆ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₆ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.78); 8,68 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,26-7,42 ppm aralığında on üç tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pik, 7,87 ppm’de ise pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.79. **E₆** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₆ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.79) 185,6 ppm, 181,5 ppm ve 158,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (lakton) gruplarının sinyalleri, 155,0 ve 116,6 ppm aralığında ise ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller görülmektedir.

3.4.6. 4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(2-okso-2*H*-kromen-3-karbonil)-1*H*-pirazol-1-il)benzamid (**E₉**) Bileşiğinin Sentezi

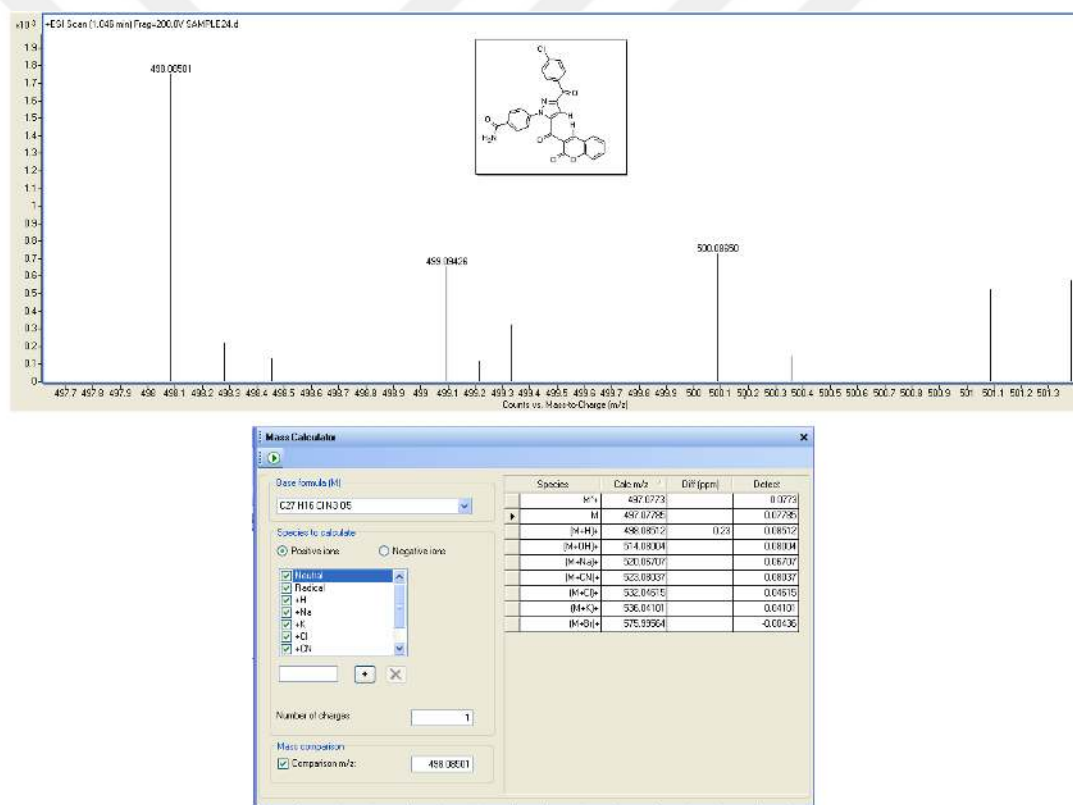
0,440 g Etil 3-(1-(4-karbamoilfenil)-3-(4-klorobenzoil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D₉**) (1,00 mmol) ve 0,122 g salisilaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre, % 73 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon

ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{27}H_{16}ClN_3O_5$ yapısına uyduğu belirlendi.

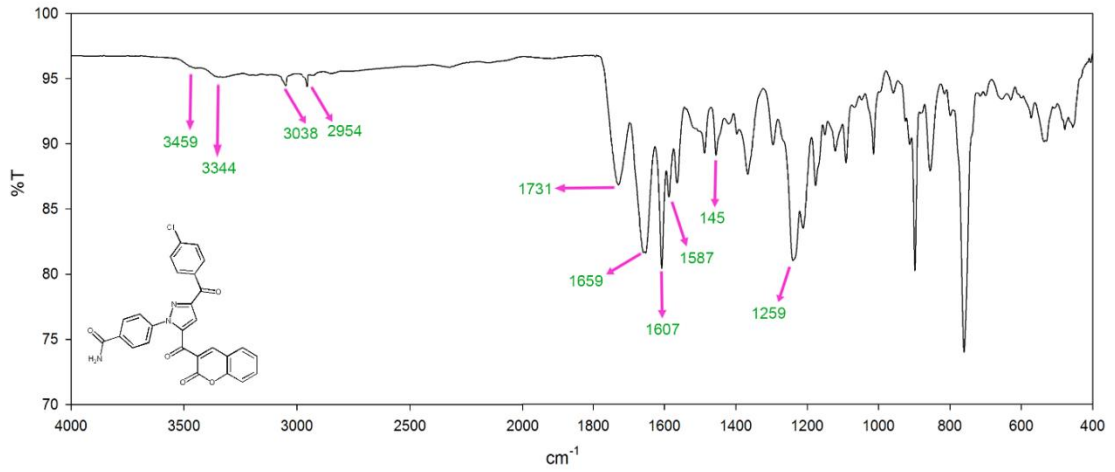
Tablo 3.20. E9 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	65,13	3,24	8,44
Bulunan	65,32	3,45	8,47

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 498,0851; Bulunan: 498,0850

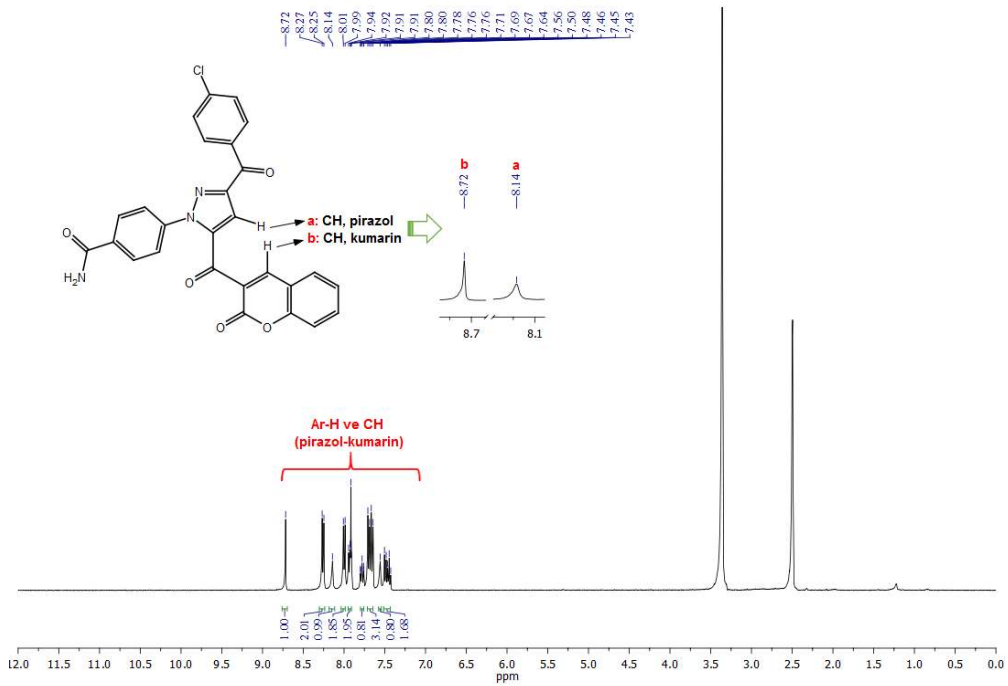


Şekil 3.80. E9 bileşiğinin HR-MS spektrumu



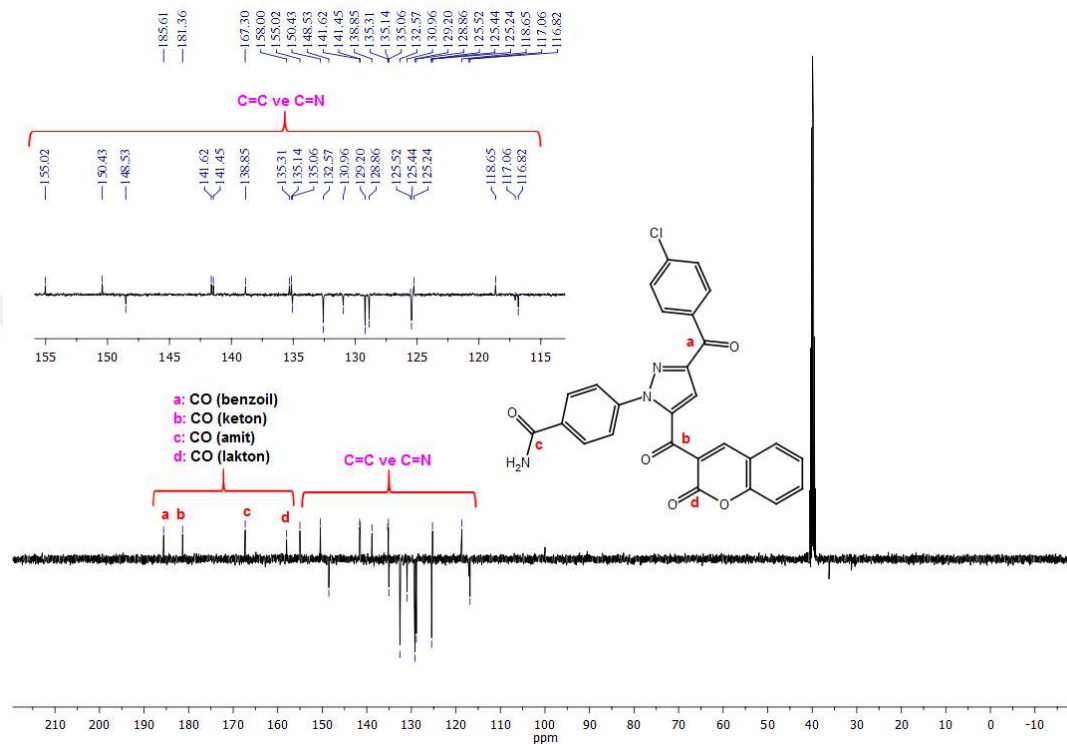
Şekil 3.81. E9 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3459 ve 3344 cm^{-1} deki bantlar NH_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 3038-2924 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1731, 1659 cm^{-1} deki geniş bantlar karbonil gruplarına ait gerilme titreşimlerinden, 1607-1455 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1259 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.82. E9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₉ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.82); 8,72 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,27-7,43 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 8,14 ppm’de ise pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.83. E₉ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₉ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.83) 185,6, 181,4 ve 167,3 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (amit) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri, 158,0 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 155,0 ve 116,8 ppm aralığında ise ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller görülmektedir.

3.4.7. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-2H-kromen-2-on (E₁₀) Bileşiğinin Sentezi

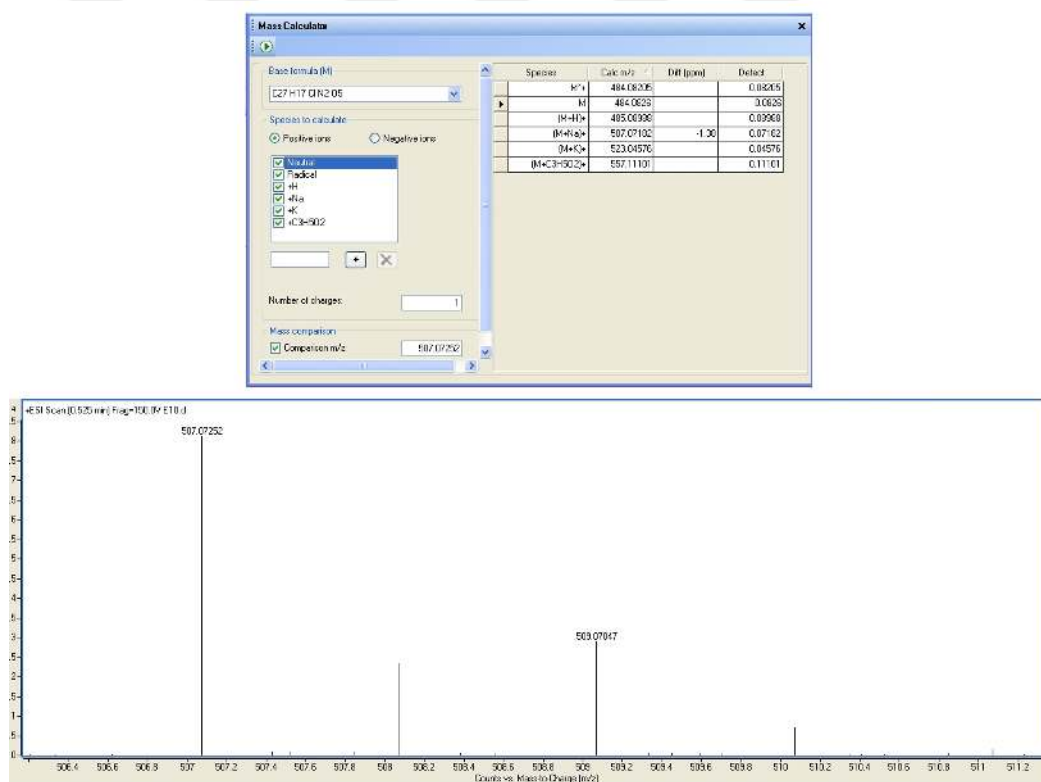
0,427 g Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₁₀) (1,00 mmol) ve 0,122 g salisilaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 60 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK

sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{27}H_{17}ClN_2O_5$ yapısına uyduğu belirlendi.

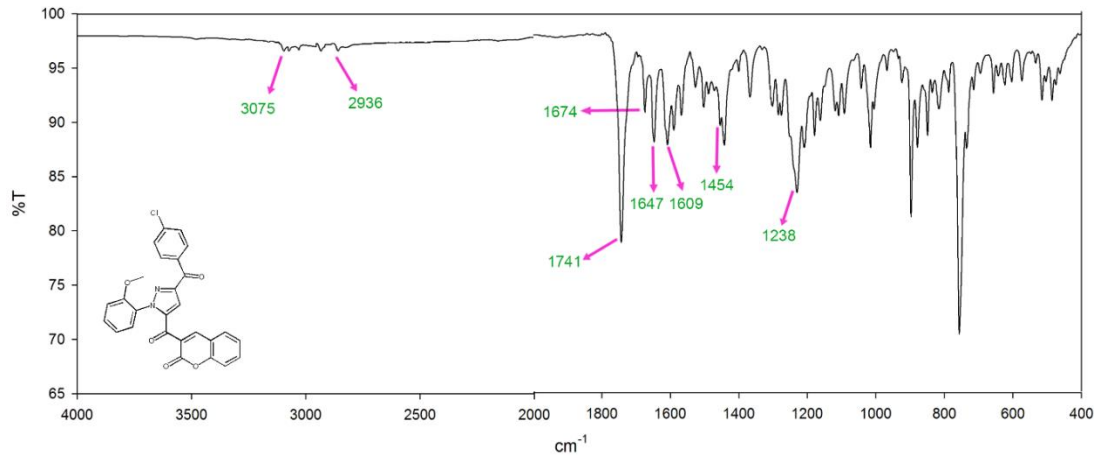
Tablo 3.21. E₁₀ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	66,88	3,53	5,78
Bulunan	66,79	3,45	5,64

HRMS: m/z (M + Na) Hesaplanan: 507,0718; Bulunan: 507,0725



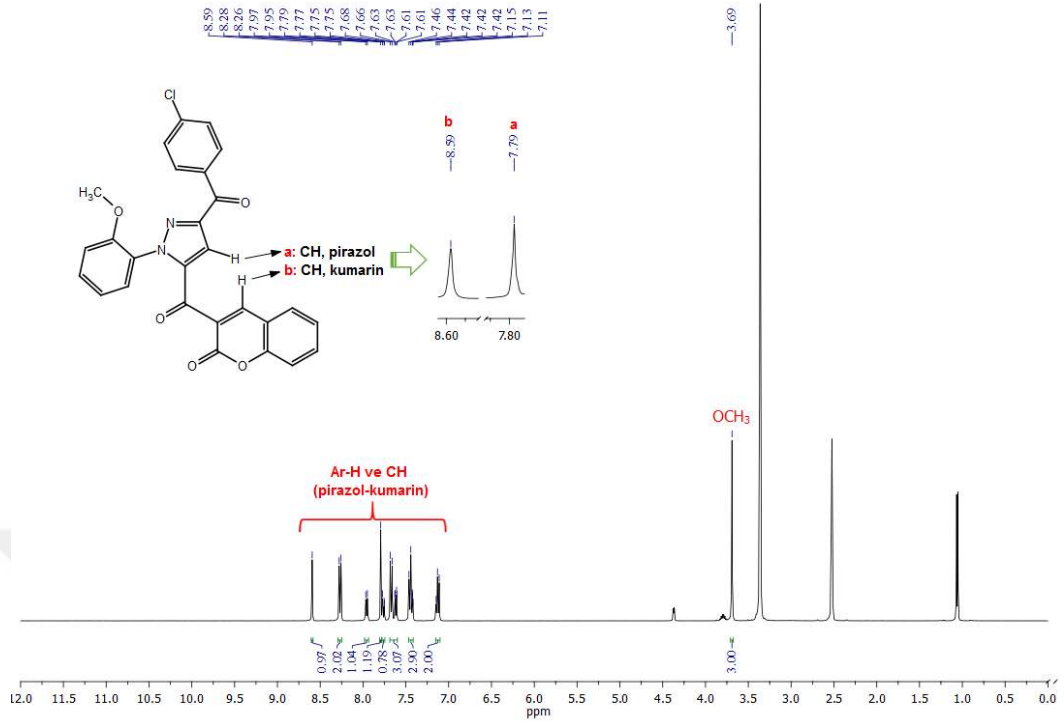
Şekil 3.84. E₁₀ bileşiğinin HR-MS spektrumu



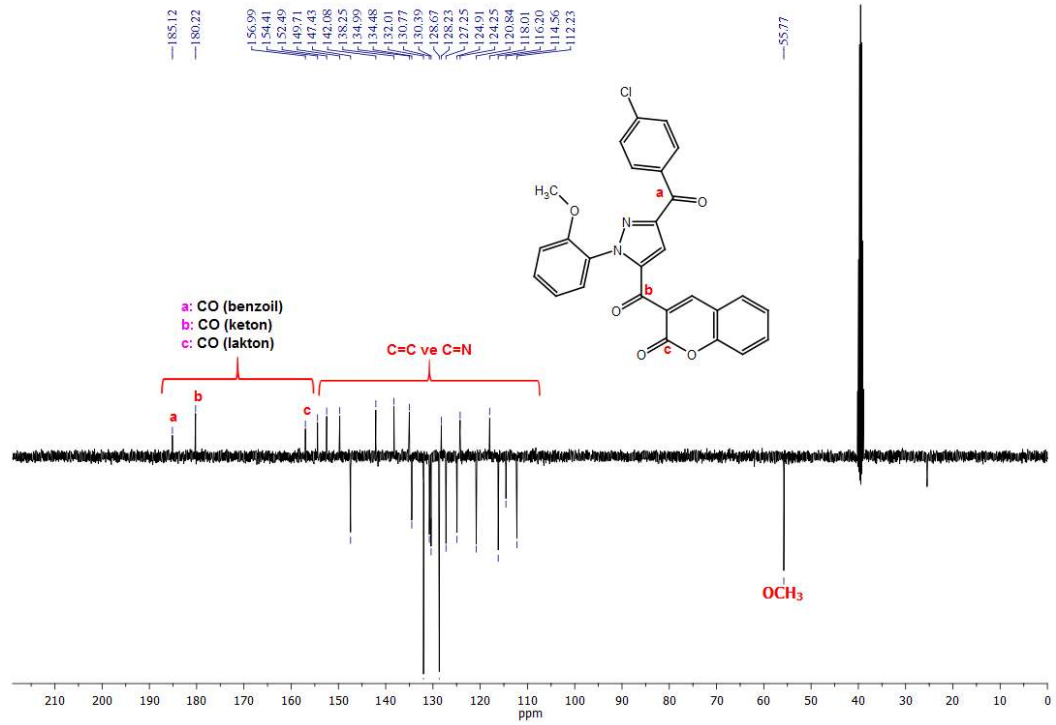
Şekil 3.85. E₁₀ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3075-2936 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1741 cm⁻¹ deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1674 cm⁻¹ ve 1647 cm⁻¹ deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1609-1454 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1238 cm⁻¹ deki bant C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.

E₁₀ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.86); 8,59 ppm'de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,28-7,11 ppm aralığında on üç tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,79 ppm'de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,69 ppm'de ise OCH₃ grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.86. E₁₀ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.87. E₁₀ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₀ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.87) 185,1 ppm, 180,2 ppm ve 157,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton), C=O (lakton) gruplarının sinyalleri, 154,4 ve 112,2 ppm aralığında ise yirmibir tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 55,8 ppm de ise OCH₃ grubuna ait karbon atomunun sinyali görülmektedir.

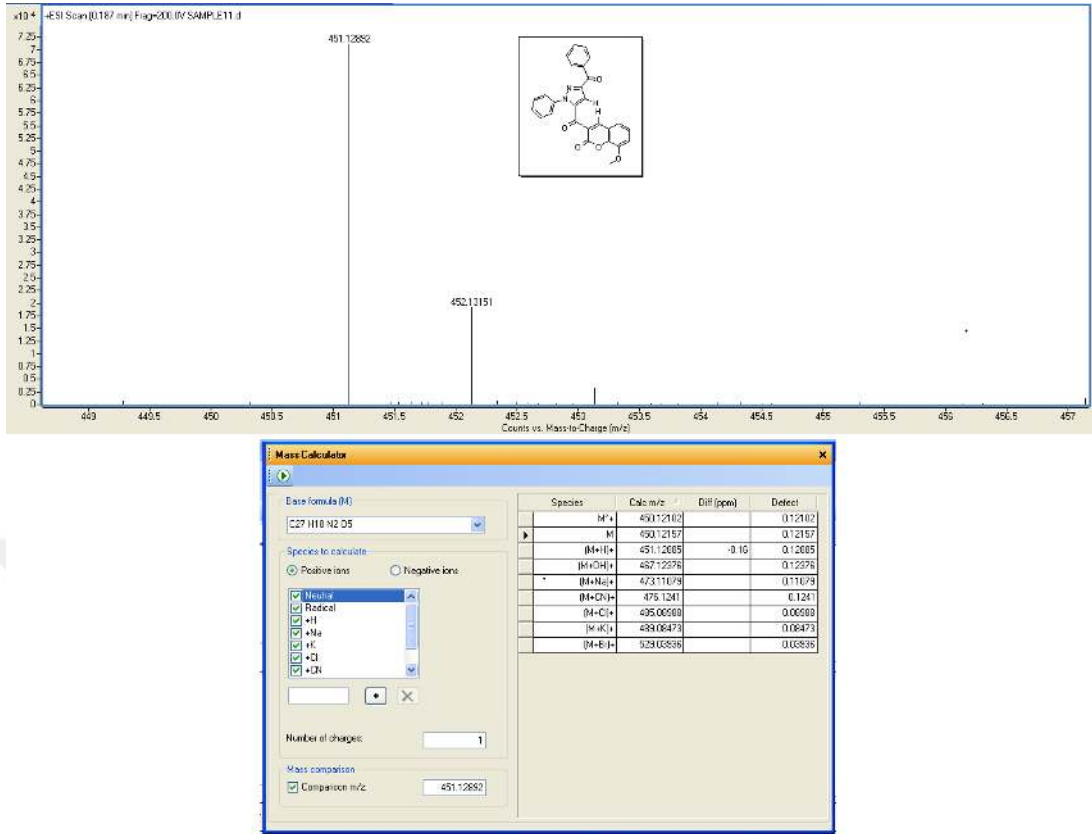
3.4.8. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on (**E₁₁**) bileşiğinin Sentezi

0,362g Etil 3-(3-benzoil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D₁**) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 81 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₇H₁₈N₂O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

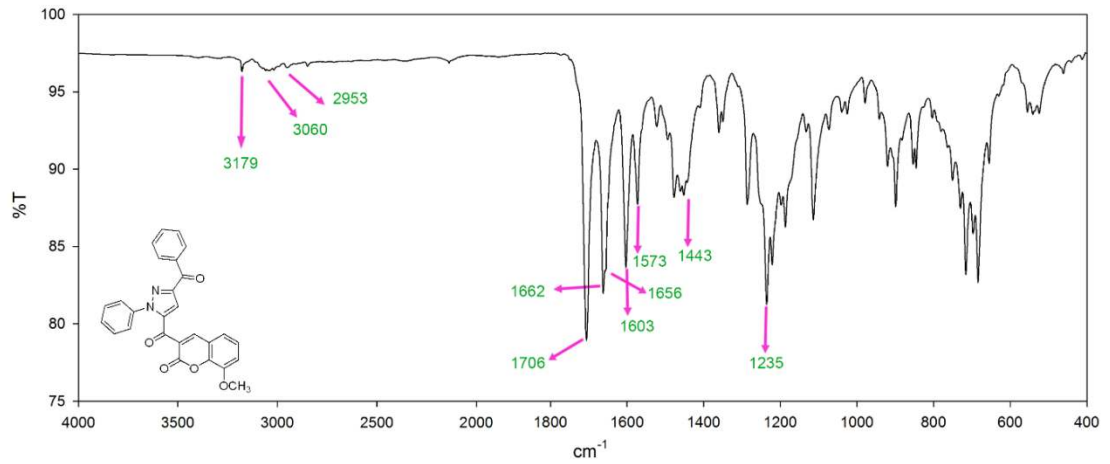
Tablo 3.22. **E₁₁** bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	71.99	4.03	6.22
Bulunan	68.74	4.13	5.76

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 451,1288; Bulunan: 451,1289



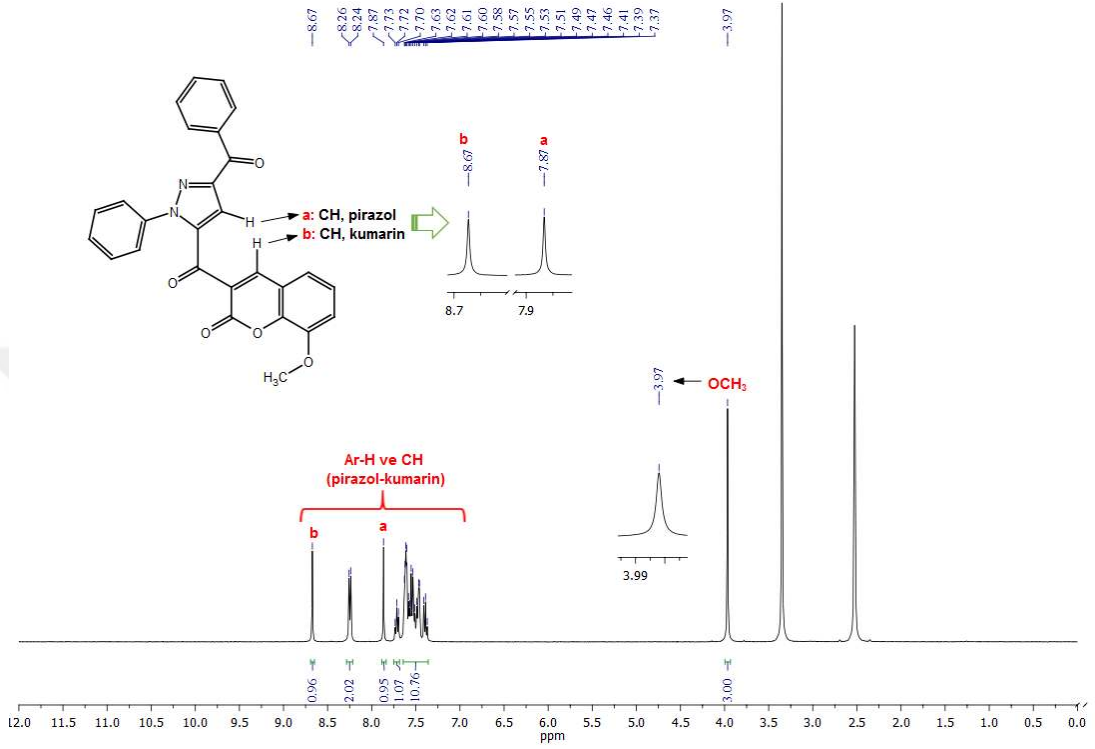
Şekil 3.88. E₁₁ bileşiğinin HR-MS spektrumu



Şekil 3.89. E₁₁ bileşiğinin FT-IR spektrumu

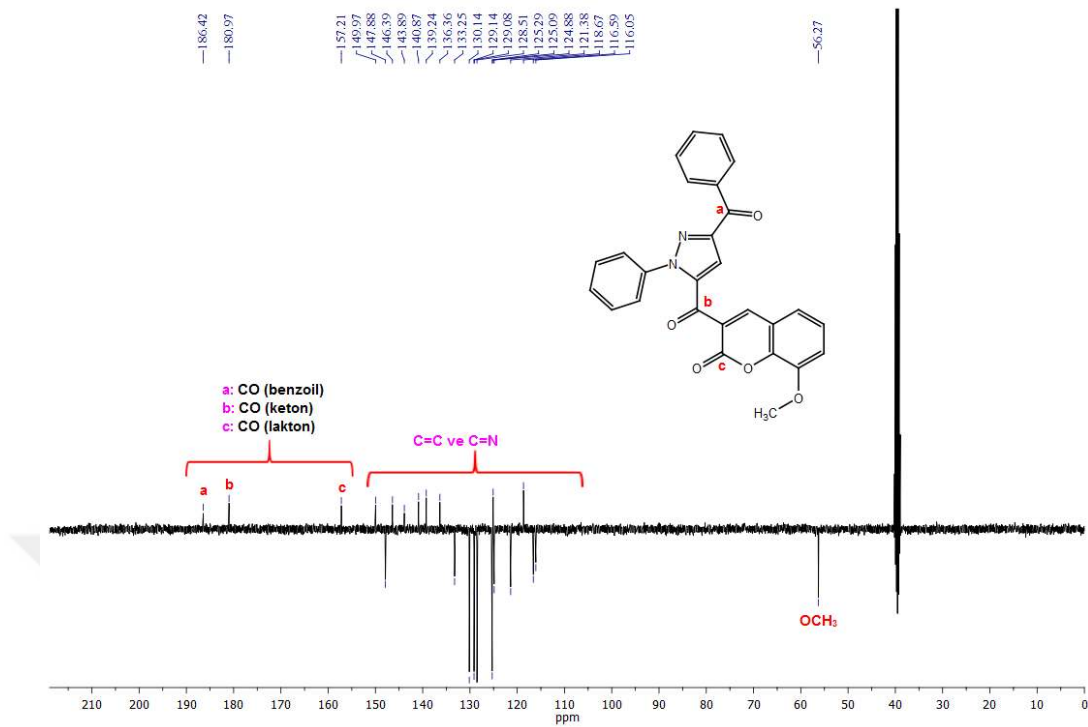
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3179-2848 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1706 cm⁻¹ deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1662 ve 1656 cm⁻¹ deki bantlar C=O (keton, benzoiil)

gerilme titreşimlerinden, 1603-1443 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1235 cm^{-1} deki bant C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.90. E₁₁ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₁₁ bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.90); 8,67 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,26-7,37 ppm aralığında on üç tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pik, 7,87 ppm’de ise pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,97 ppm’de ise OCH₃ (metoksi) grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.91. E₁₁ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₁ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.91) 186,4 ppm, 181,0 ppm ve 157,2 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (lakton) gruplarının sinyalleri, 150,0 ve 116,0 ppm aralığında ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,3 ppm de ise OCH₃ grubundaki karbon atomuna ait sinyal görülmektedir.

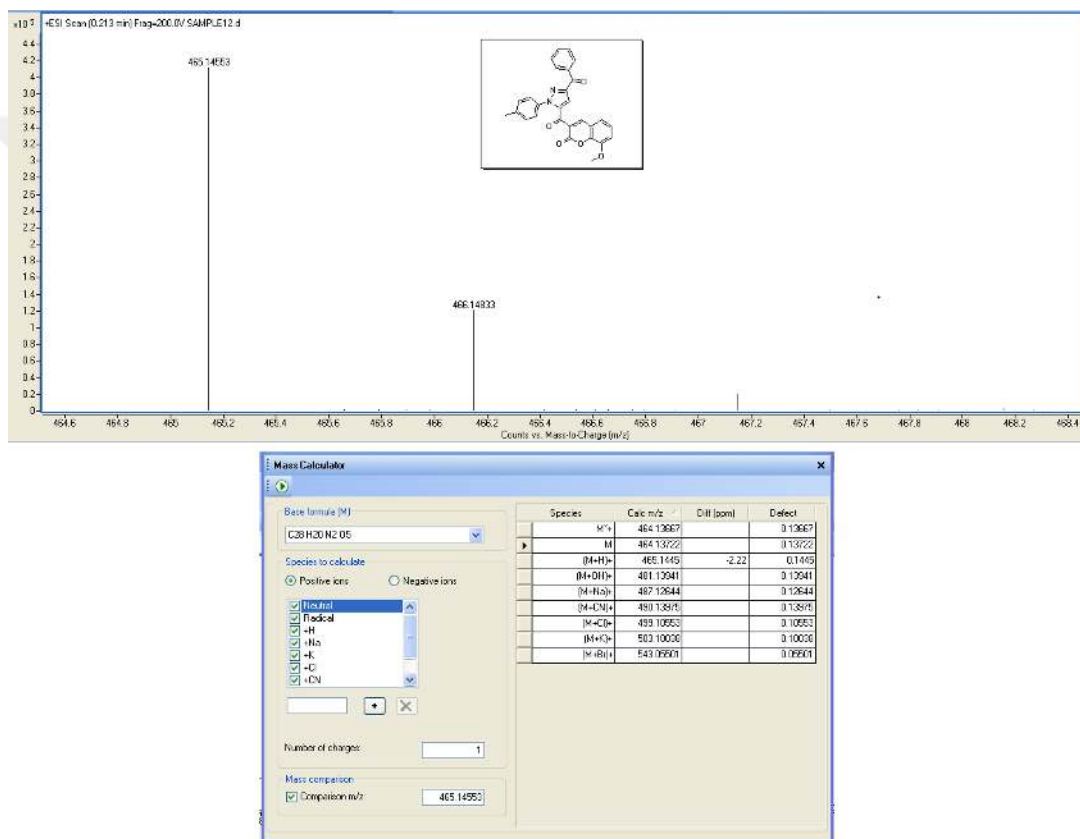
3.4.9. 3-(3-Benzoil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on (E₁₂) bileşiğinin Sentezi

0,376 g Etil 3-(3-benzoil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D**₂) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(3-benzoil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D**₂) ile 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit bileşiğinin reaksiyonundan % 78 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₈H₂₀N₂O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

Tablo 3.23. E₁₂ bileşiğinin elementel analiz sonucu

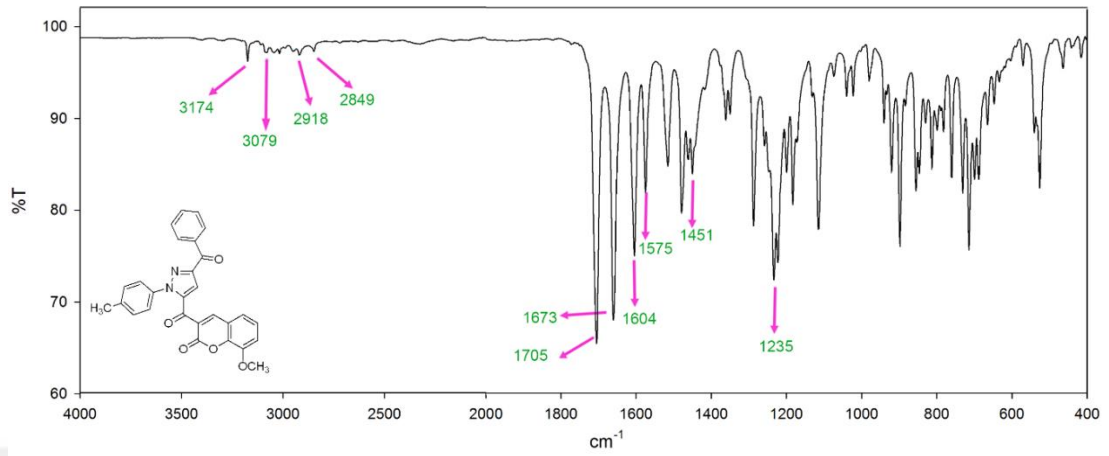
% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	72.41	4,34	6,03
Bulunan	72.55	4.49	5.96

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 465,1445; Bulunan: 465,1455

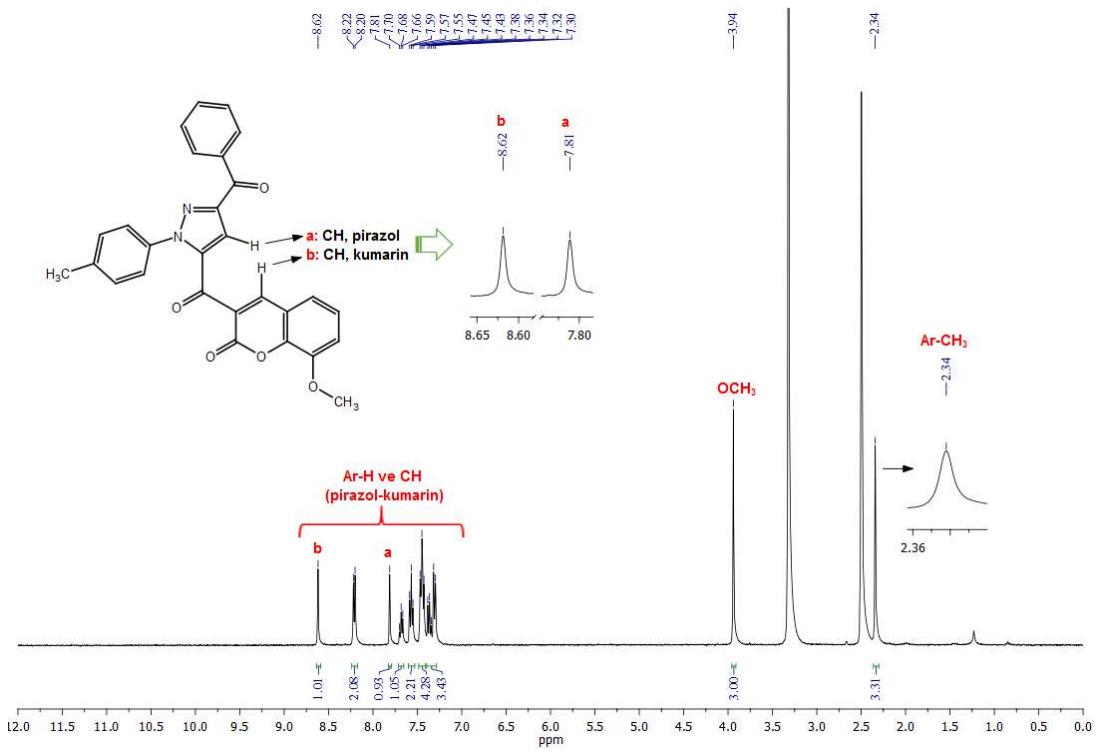


Şekil 3.92. E₁₂ bileşiğinin HR-MS spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3174-2849 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1705 cm⁻¹ deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1673 ve 1660 cm⁻¹ deki bantlar C=O (keton, benzoil) gerilme titreşimlerinden, 1604-1479 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1235 cm⁻¹ deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



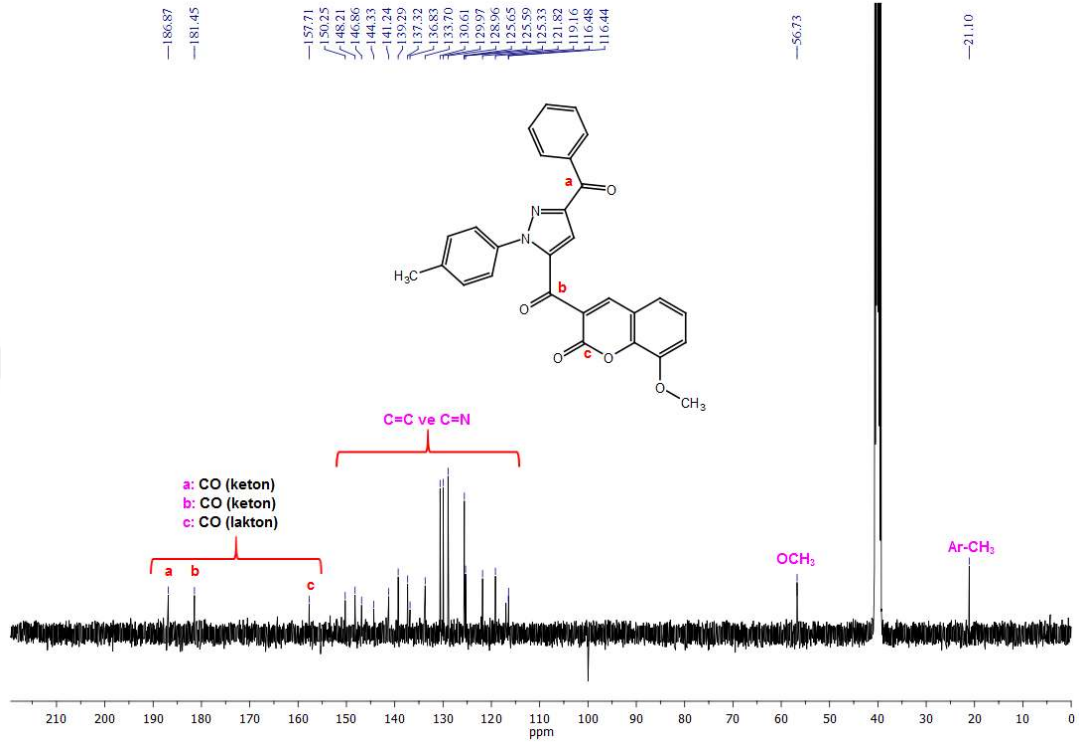
Şekil 3.93. E₁₂ Bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 3.94. E₁₂ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

E₁₂ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.94); 8,62 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,22-7,30 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pik, 7,81 ppm’de pirazol halkasındaki

CH protonuna ait birli pik ve 3,94 ppm’de metoksi grubu protonlarına ait birli pik yer almaktadır. 2,34 ppm’de ise Ar-CH₃ grubundaki metil protonlarına birli pik görülmektedir.



Şekil 3.95. E₁₂ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₂ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.95) 186,9 ve 181,5 ppm’de C=O (keton) grubunun sinyalleri, 157,7 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 150,2 ve 116,4 ppm aralığında ise ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller görülmektedir. 56,7 ppm’de OCH₃ grubunun sinyali, 21,1 ppm’de ise Ar-CH₃ grubundaki metil karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

3.4.10. 3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on (E₁₃) bileşiğinin sentezi

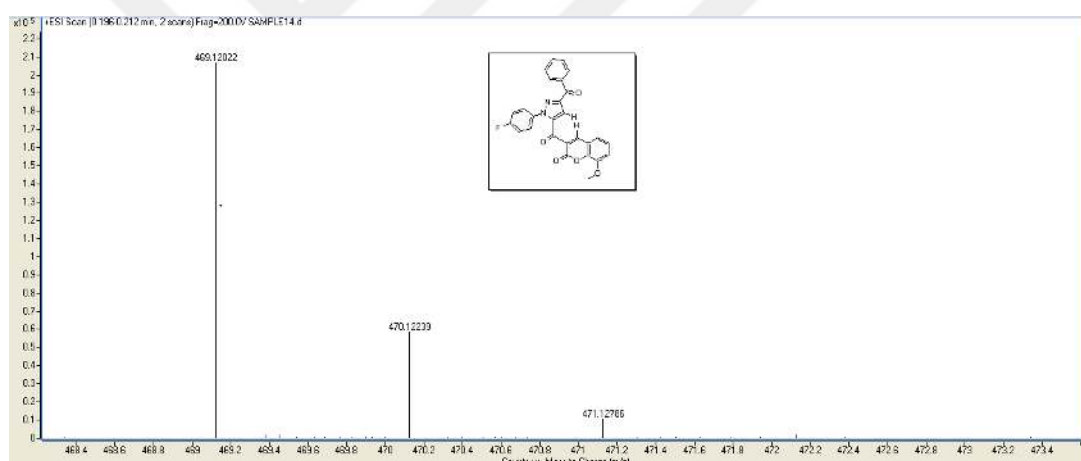
0,380 g Etil 3-(3-benzoil-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D**₃) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(3-benzoil-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-

oksopropanoat (**D**₃) ile 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit bileşiğinin reaksiyonundan %85 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₇H₁₇FN₂O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

Tablo 3.24. E₁₃ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	69.23	3.66	5.98
Bulunan	69.28	3.66	5.84

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 469,1194; Bulunan: 469,1202



Mass Calculator

Exact formula (M): C₂₇H₁₇FN₂O₅

Species to calculate: ☒ Positive ions ☐ Negative ions

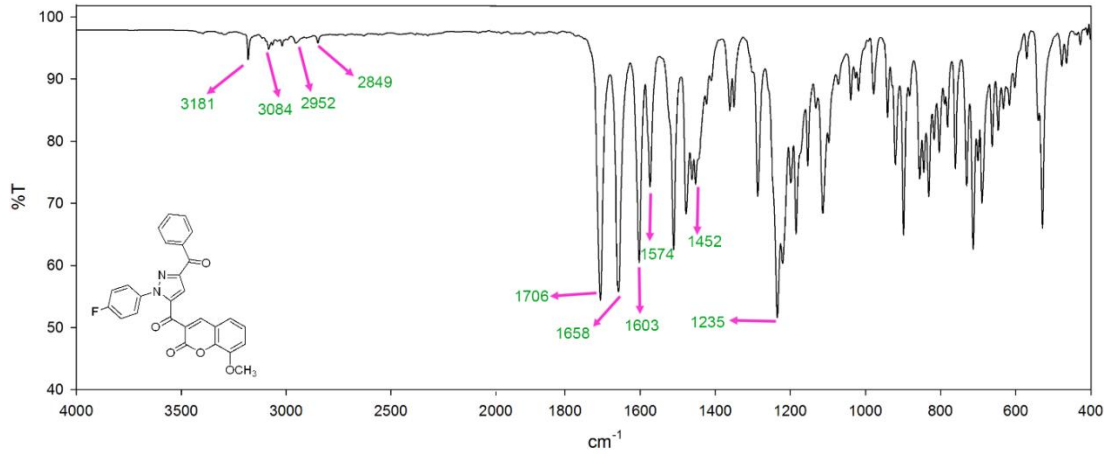
☒ Radical ☒ +H ☒ +NH ☒ +K ☒ +Cl ☒ +2H

Number of charges: 1

Mass comparison: ☒ Comparison m/z: 469.12022

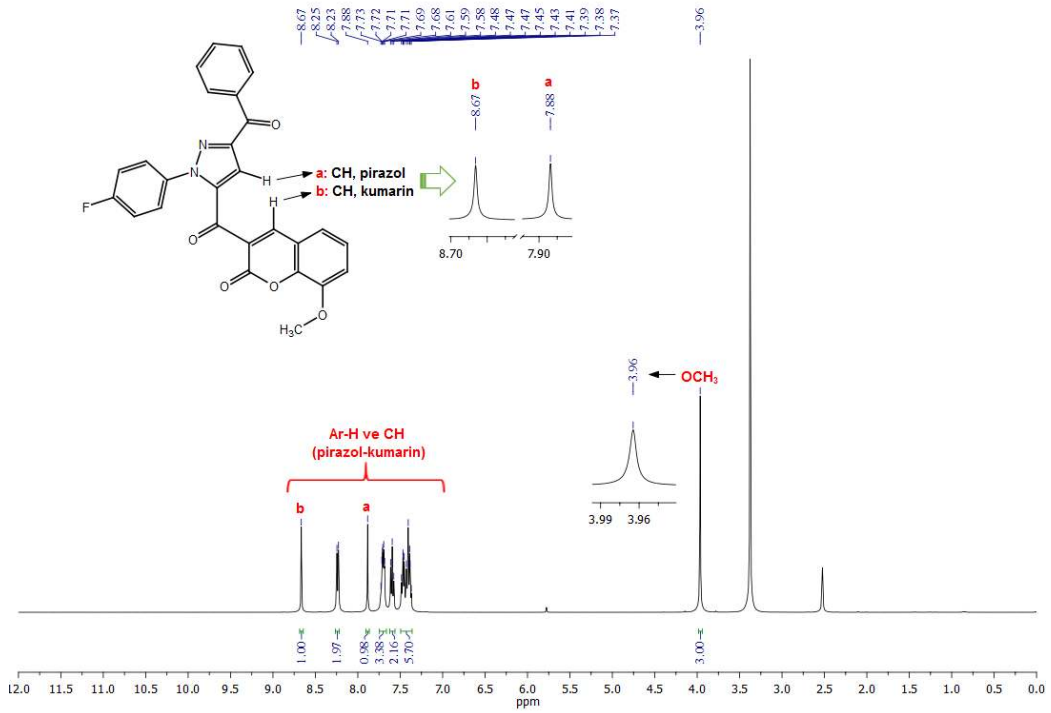
Species	Calc m/z	Diff (ppm)	Defect
M ⁺	469.1110		0.1110
M	469.11215		0.11215
(M+H) ⁺	469.11543	-1.83	0.11543
(M+2H) ⁺	469.11434		0.11434
(M+NH) ⁺	471.10137		0.10137
(M+Cl) ⁺	494.11468		0.11468
(M+K) ⁺	503.08046		0.08046
(M+Cl) ⁺	507.07531		0.07531
(M+K) ⁺	547.02954		0.02954

Şekil 3.96. E₁₃ bileşiğinin HR-MS spektrumu



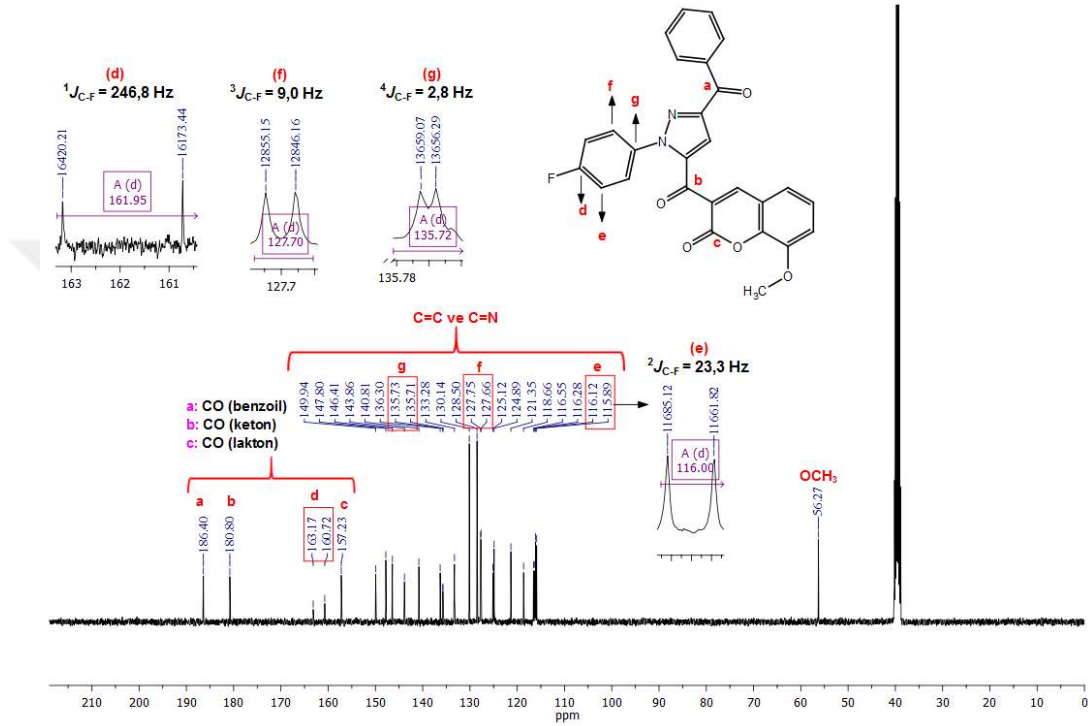
Şekil 3.97. E₁₃ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3181-2849 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1706 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1658 cm^{-1} deki geniş bant C=O (keton, benzoil) gerilme titreşimlerinden, 1603-1452 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1235 cm^{-1} deki bant ise gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.98. E₁₃ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₁₃ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.98); 8,67 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,25-7,37 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pik, 7,88 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik ve 3,96 ppm’de metoksi grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.99. **E**₁₃ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₃ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.99) 186,4 ppm, 180,8 ppm ve 162,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve flor atomunun bağlı olduğu ipso karbon atomunun sinyalleri (ikili, $^1J_{C-F}=246,8$ Hz, ipso C), 157,2 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 149,9 ve 115,9 ppm aralığında onsekiz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,3 ppm’de ise OCH₃ grubunun sinyali görülmektedir. Ayrıca **E**₁₃ bileşiğinde flor atomunun bağlı olduğu *p*-disübstitüe benzen halkasındaki J_{C-F} eşleşme sabitleri ve karbon atomlarına ait sinyaller Şekil 97’de görülmektedir. 162,0 ppm, 135,7 ppm, 127,7 ppm ve 116,0 ppm de ikili olarak görülen bu sinyallere ait eşleşme sabiti

değerleri sırasıyla $^1J_{C-F}=246,8$ Hz (ipso C), $^4J_{C-F}=2,8$ Hz, $^3J_{C-F}=9,0$ Hz ve $^2J_{C-F}=23,3$ Hz'dir.

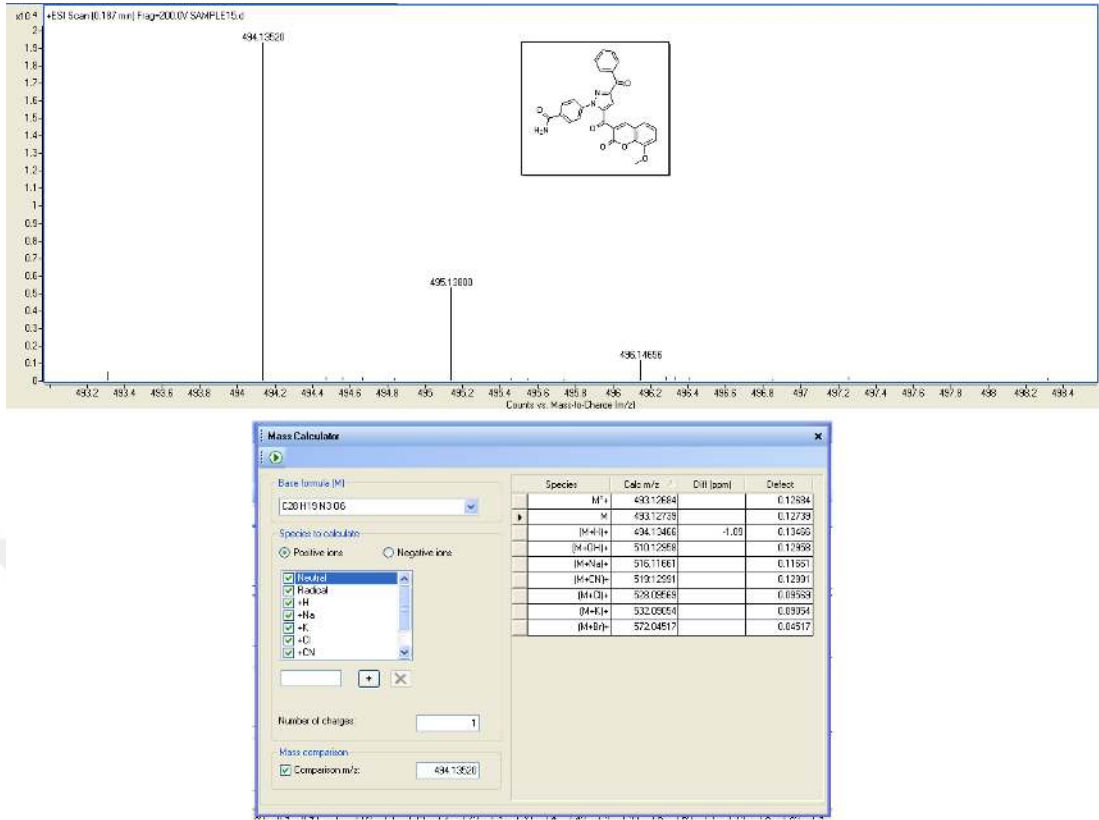
3.4.11. 4-(3-Benzoil-5-(8-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonil)-1*H*-pirazol-1-il)benzamid (E₁₄) bileşiğinin Sentezi:

0,405 g Etil 3-(3-benzoil-1-(4-karbamilfenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D**₄) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 77 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₈H₁₉N₃O₆ yapısına uyduğu belirlendi.

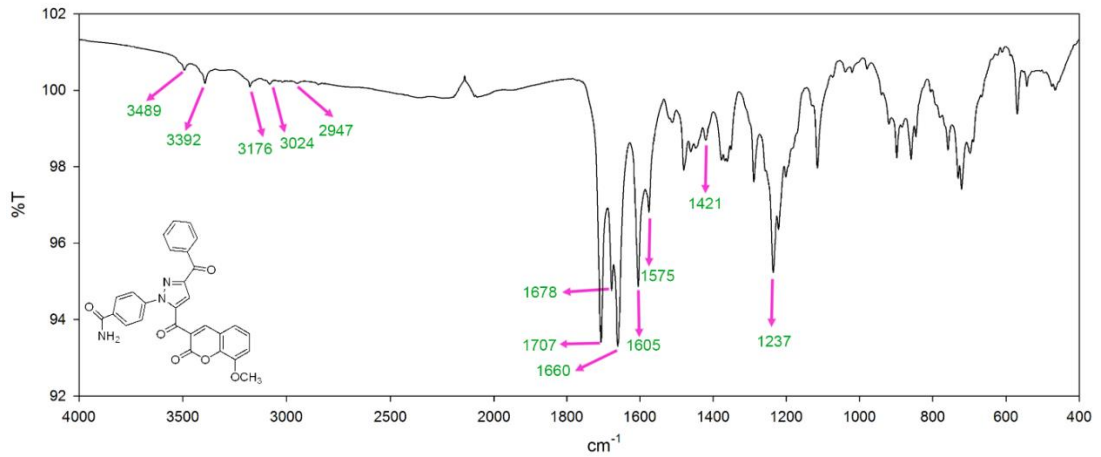
Tablo 3.25. E₁₄ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	68.15	3.88	8.52
Bulunan	62.34	3.58	7.44

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 494,1347; Bulunan: 494,1352



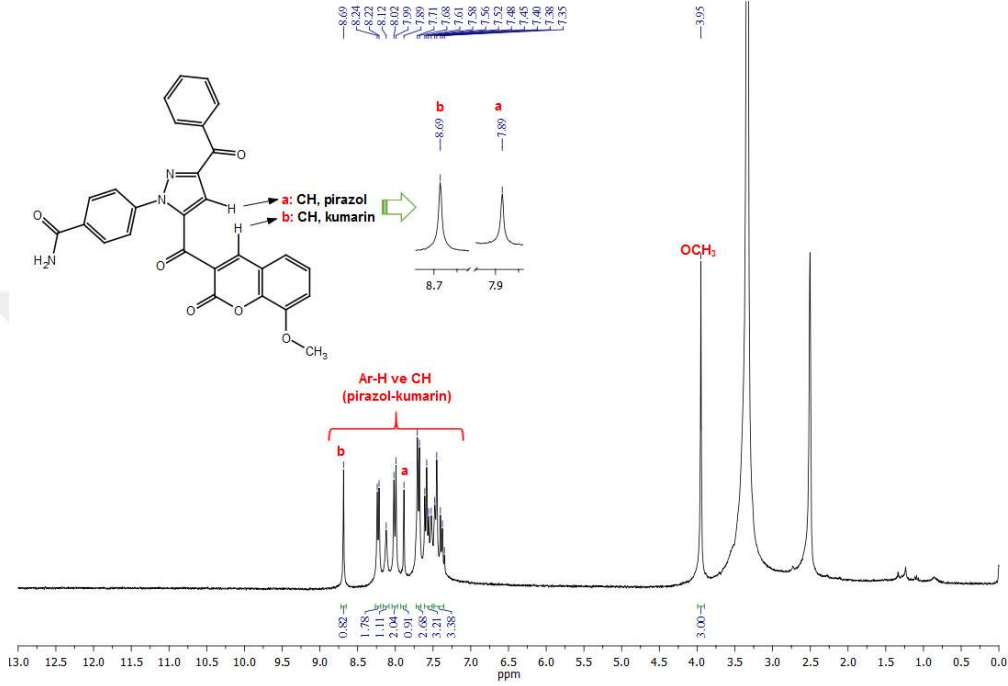
Şekil 3.100. E₁₄ bileşiğinin HR-MS spektrumu



Şekil 3.101. E₁₄ bileşiğinin FT-IR spektrumu

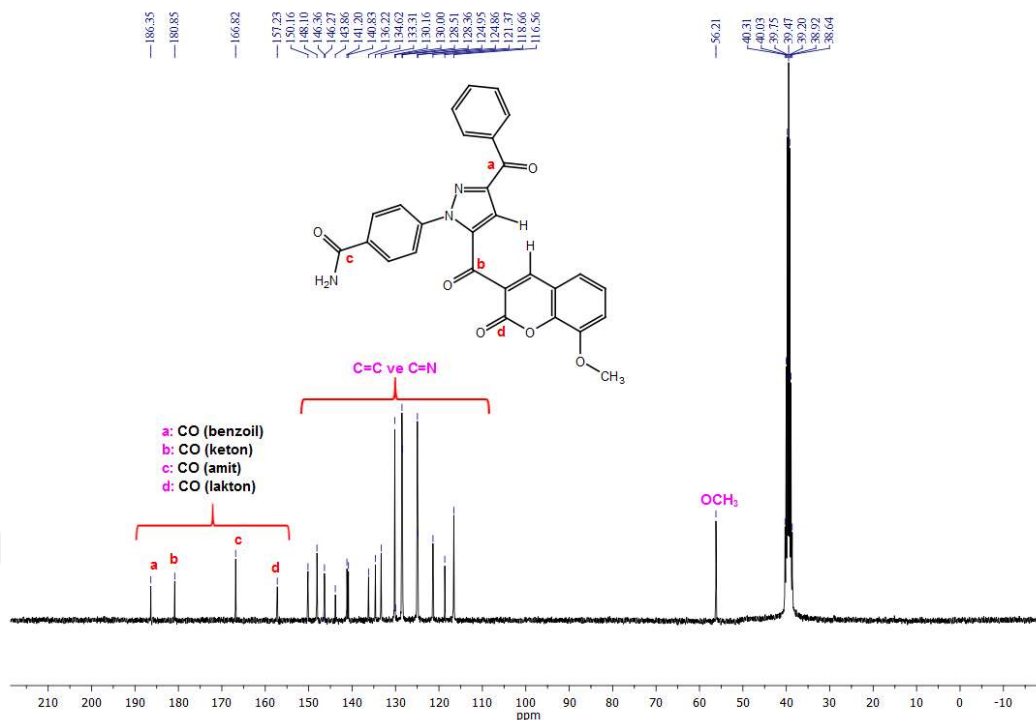
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3489 ve 3392 cm⁻¹ deki bantlar NH₂ grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 3176-2947 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1707 cm⁻¹ deki bant C=O

(lakton) gerilme titreşiminden, 1677 cm⁻¹ deki bant C=O (amit) 1660 cm⁻¹ deki bantlar C=O (keton, benzoil) gerilme titreşimlerinden, 1605-1421 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1237 cm⁻¹ deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.102. E₁₄ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

E₁₄ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.102); 8,69 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,24-7,35 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,89 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik ve 3,94 ppm’de metoksi grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.103. E₁₄ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₄ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.103) 186,4 ppm, 180,9 ppm ve 166,8 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (amit) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri, 157,2 ppm'de C=O (lakton) grubunun sinyali, 150,2 ve 116,6 ppm aralığında ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,2 ppm'de ise OCH₃ grubunun sinyali görülmektedir.

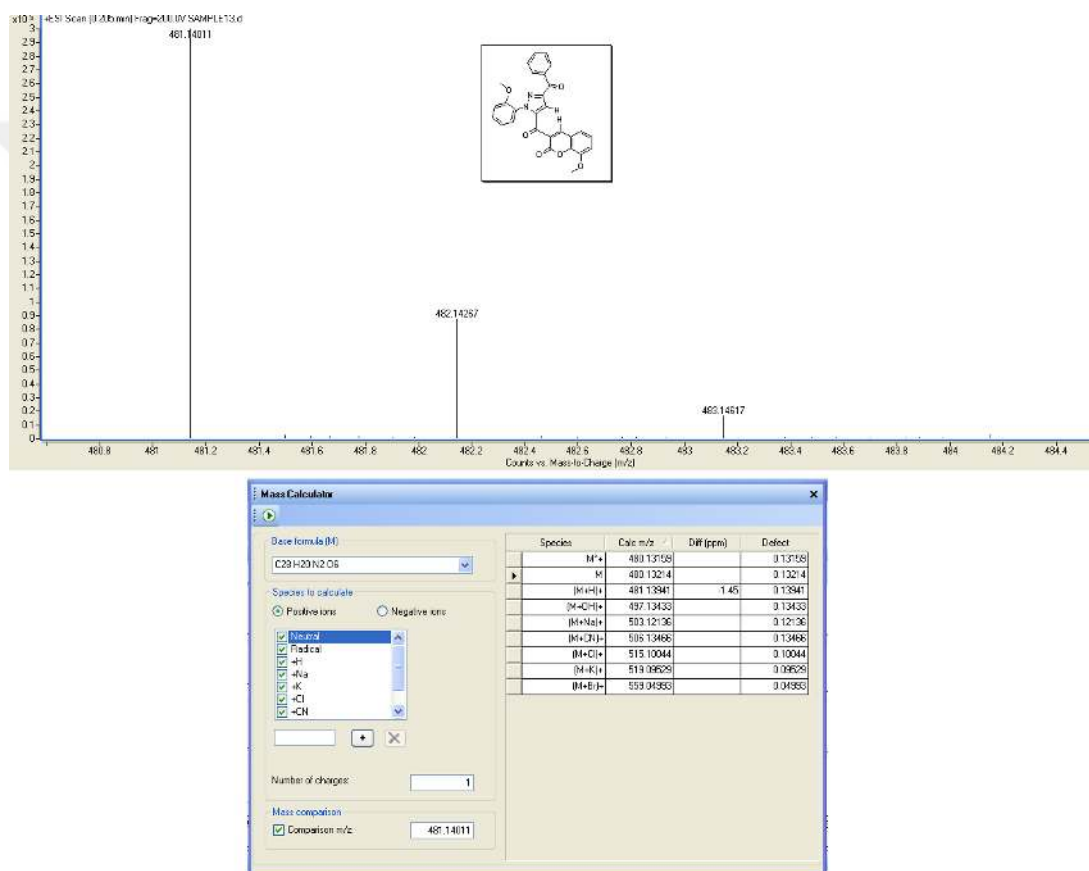
3.4.12. 3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on bileşiğinin (E₁₅) Sentezi

0,392 g Etil 3-(3-benzoil-1-(2-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D**₅) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 83 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₈H₂₀N₂O₆ yapısına uyduğu belirlendi.

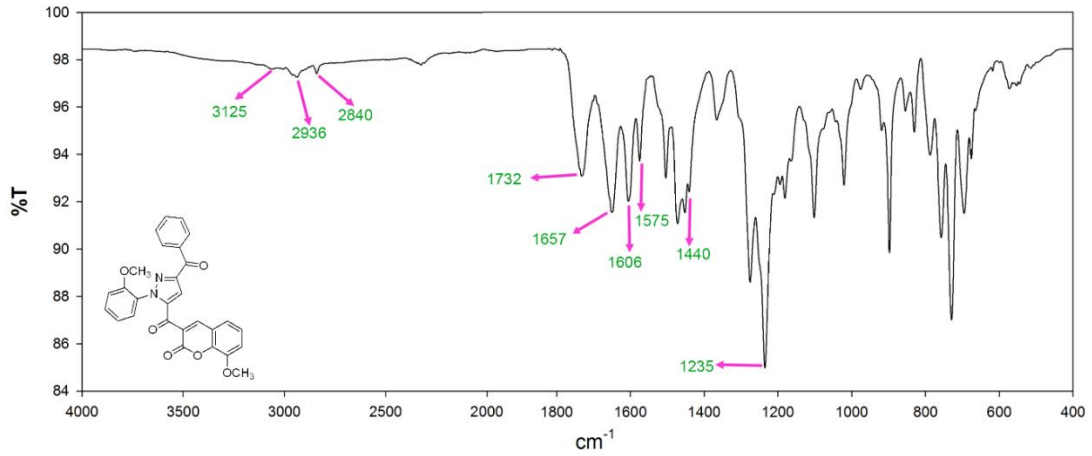
Tablo 3.26. E₁₅ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	69.99	4.20	5.83
Bulunan	69.70	4.49	6.25

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 481,1394; Bulunan: 481,1401

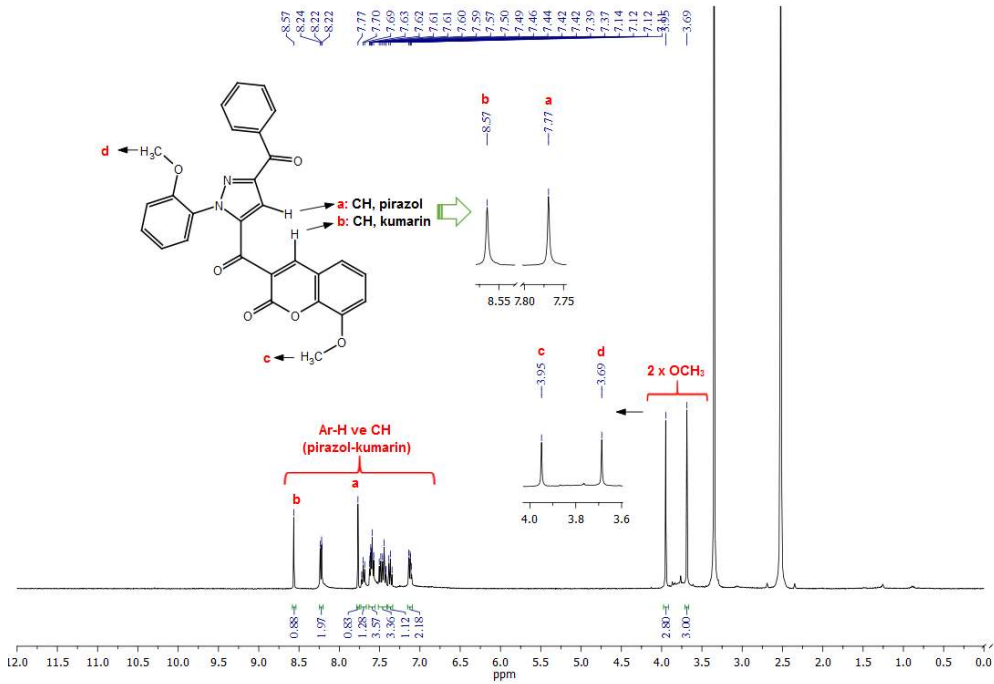


Şekil 3.104. E₁₅ bileşiğinin HR-MS spektrumu



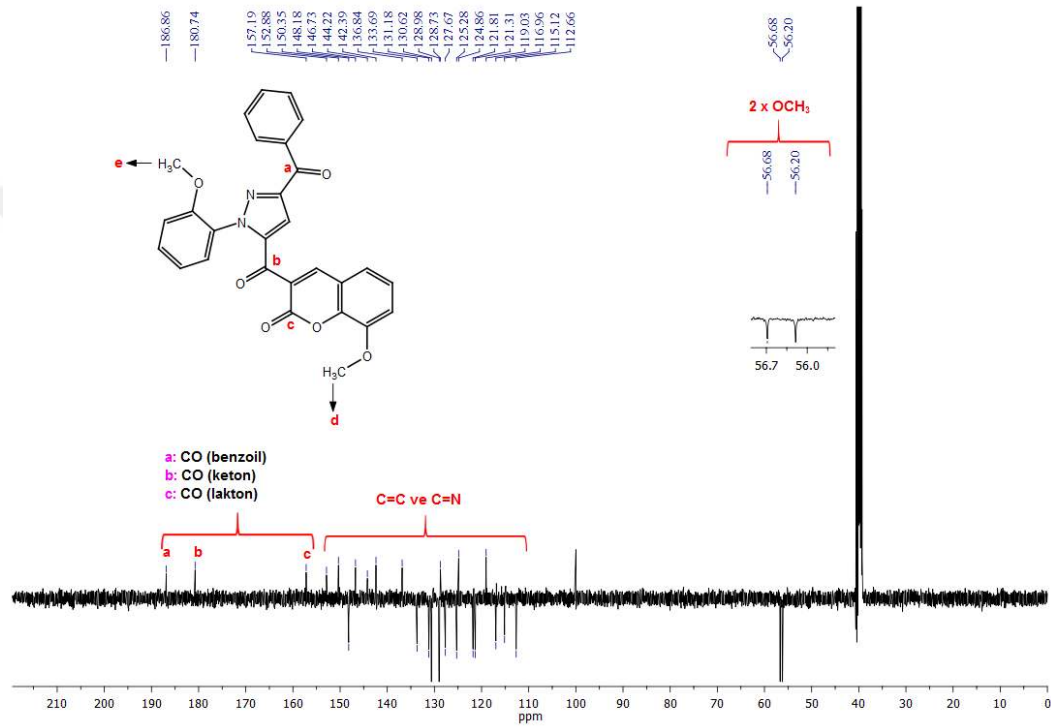
Şekil 3.105. E₁₅ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3125-2840 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1732 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1657 cm^{-1} deki geniş bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1606-1440 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1235 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.106. E₁₅ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₁₅ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.106); 8,57 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,24-7,11 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pik, 7,77 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik ve 3,95 ppm’de metoksi grubu protonlarına ait birli pik yer almaktadır. Ayrıca 3,69 ppm’de diğer OCH₃ (metoksi) grubuna ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.107. E₁₅ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₅ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.107) 186,9 ve 180,7 ppm’de C=O (keton) grubunun sinyalleri, 157,2 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 152,9 ve 112,7 ppm aralığında ise yirmibir tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller görülmektedir. 56,7 ve 56,2 ppm’de ise iki tane OCH₃ grubuna ait sinyaller yer almaktadır.

3.4.13. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on (E₁₆) bileşiğinin Sentezi

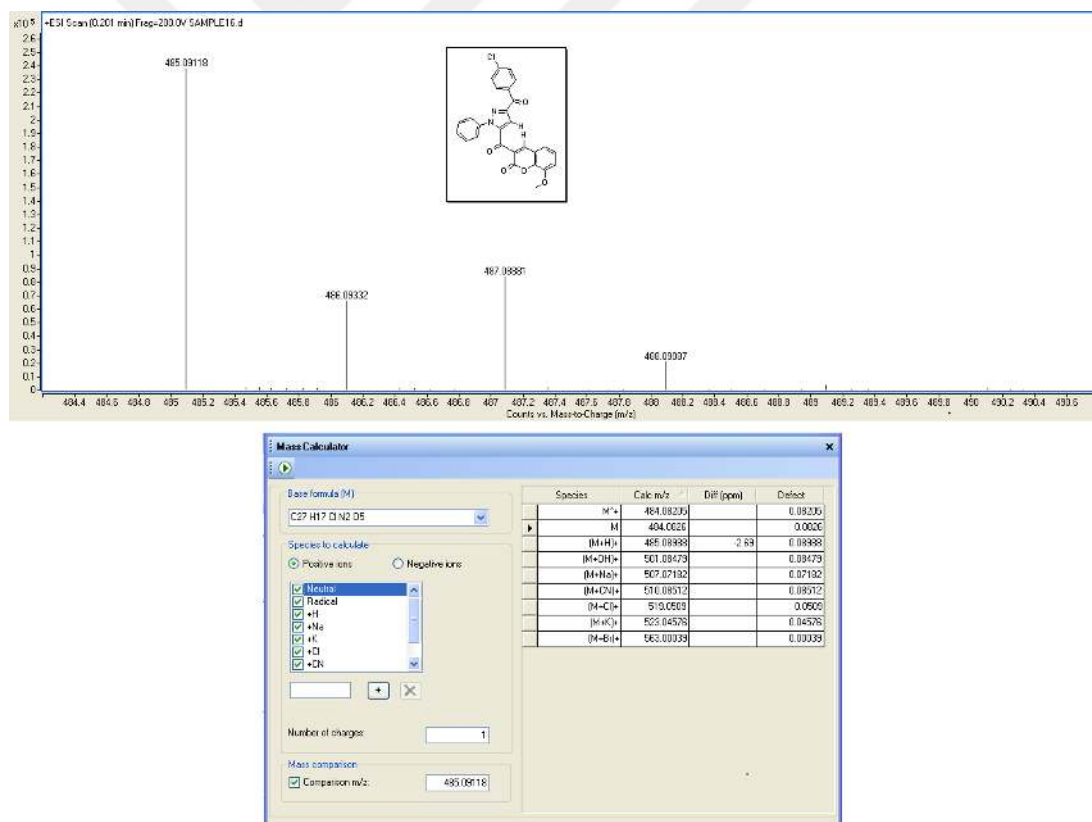
0,397 g Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D**₆) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak

genel sentez prosedürüne göre % 83 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{27}H_{17}ClN_2O_5$ yapısına uyduğu belirlendi.

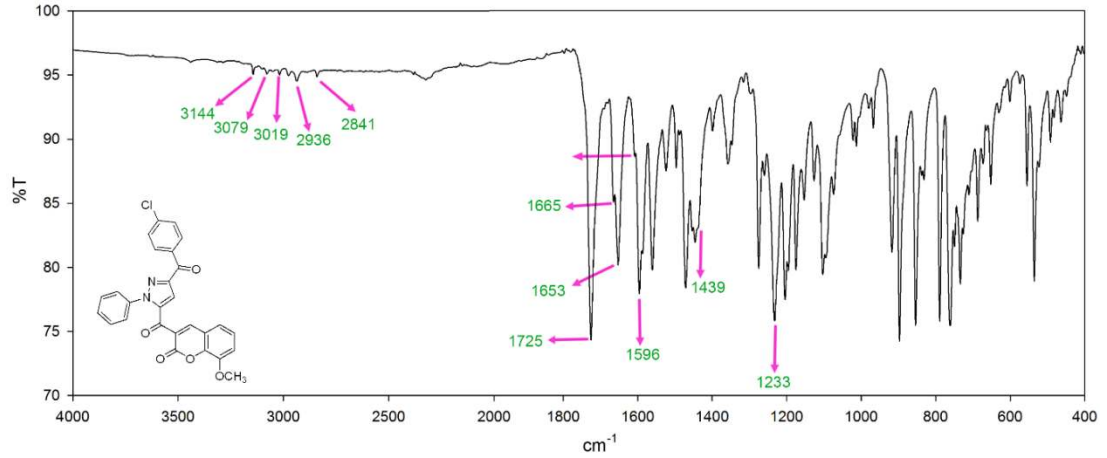
Tablo 3.27. E₁₆ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	66.88	3.53	5.78
Bulunan	68.67	3.57	5.67

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 485,0899; Bulunan: 485,0912

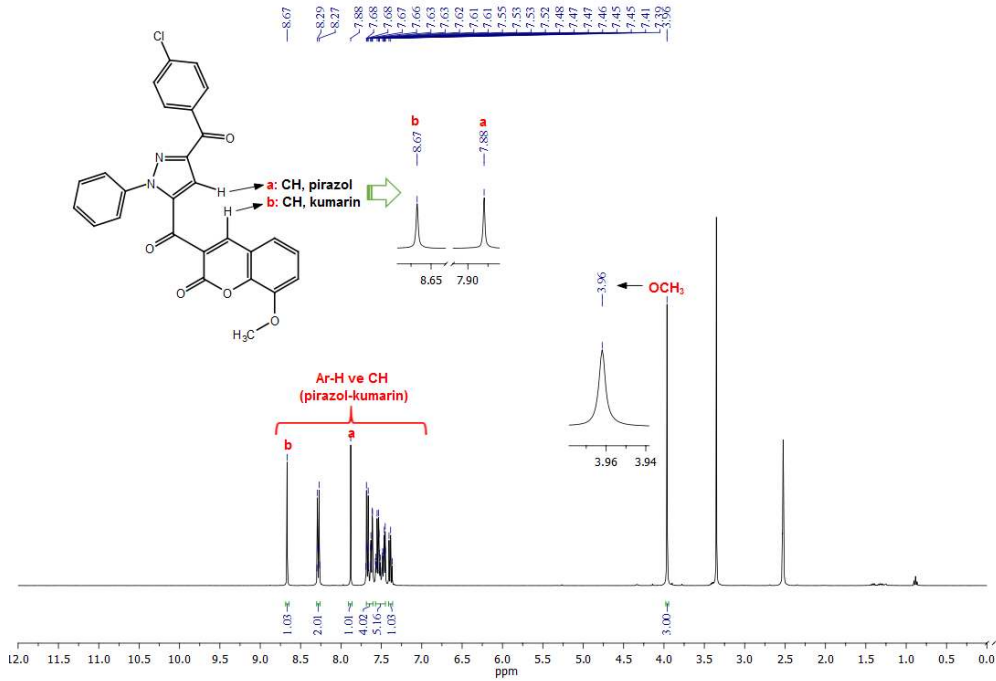


Şekil 3.108. E₁₆ bileşiğinin HR-MS spektrumu



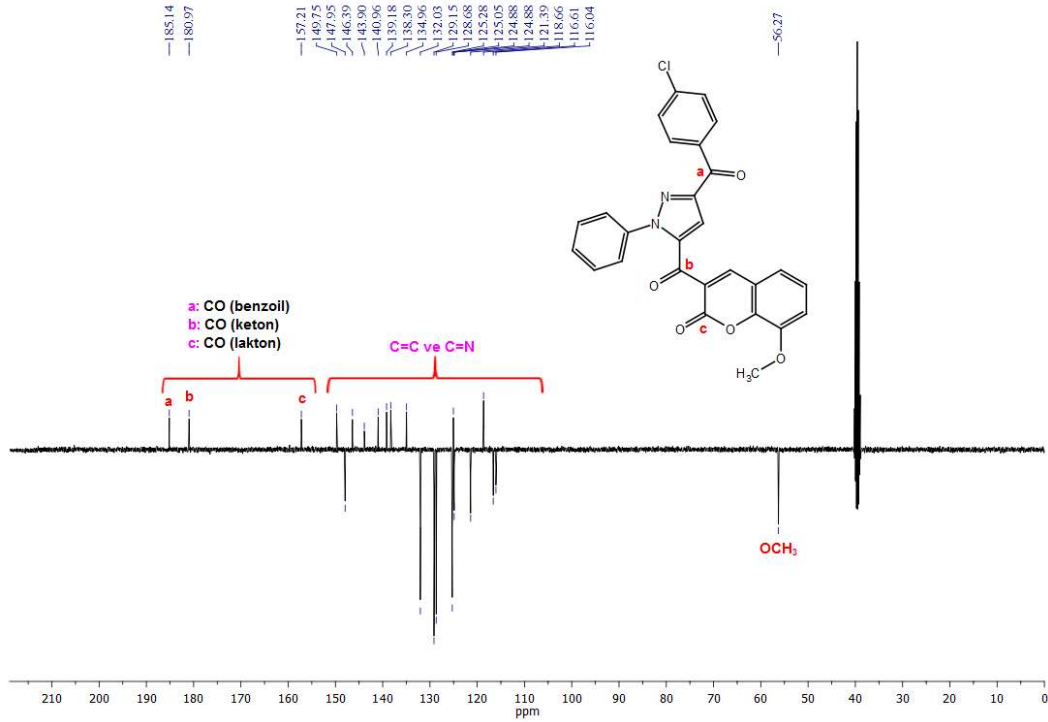
Şekil 3.109. E₁₆ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3144-2841 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1725 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1665 ve 1653 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton, benzoil) gerilme titreşimlerinden, 1596-1439 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1233 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.110. E₁₆ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₁₆ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.110); 8,67 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,29-7,39 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,88 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik ve 3,96 ppm’de metoksi grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.111. E₁₆ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₆ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.111) 185,1 ppm, 181,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoil) ve C=O (keton) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri, 157,2 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 149,8 ve 116,0 ppm aralığında ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,3 ppm’de ise OCH₃ grubunun sinyali görülmektedir.

3.4.14. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on (E₁₇) bileşiğinin Sentezi

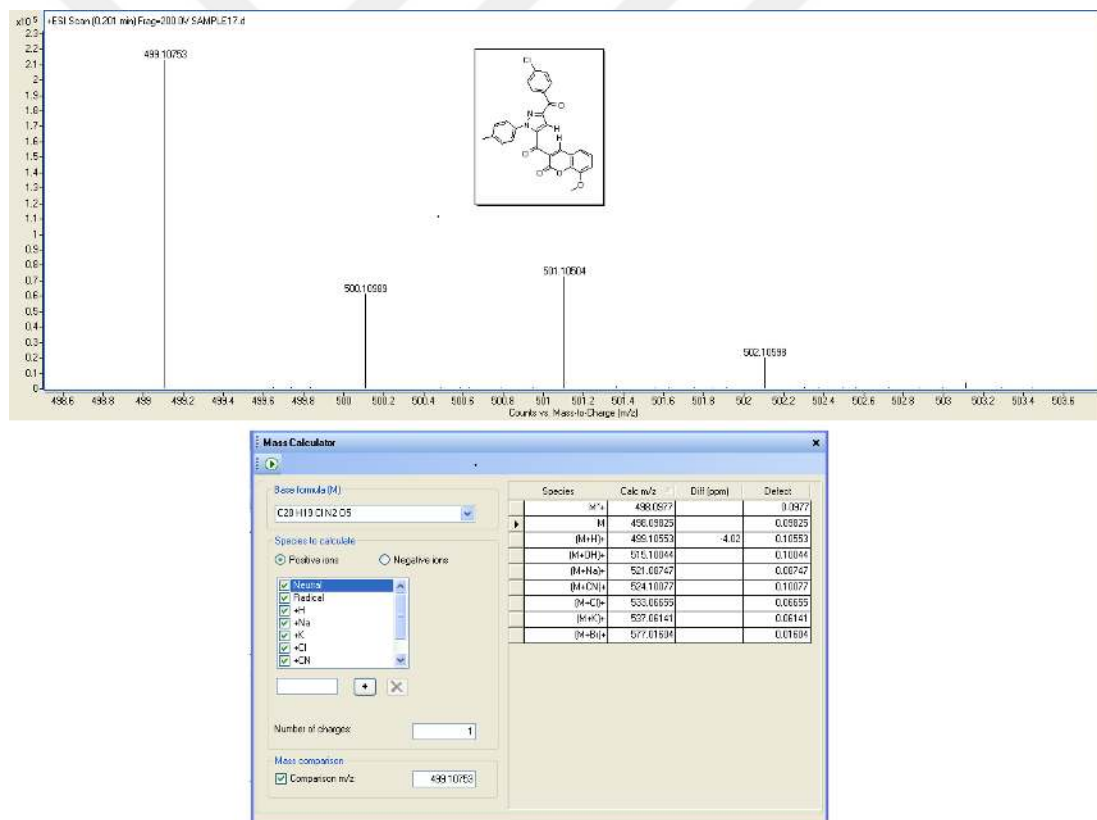
0,411 g Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D7**) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak denel sentez prosedürüne göre % 72 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK

sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{28}H_{19}ClN_2O_5$ yapısına uyduğu belirlendi.

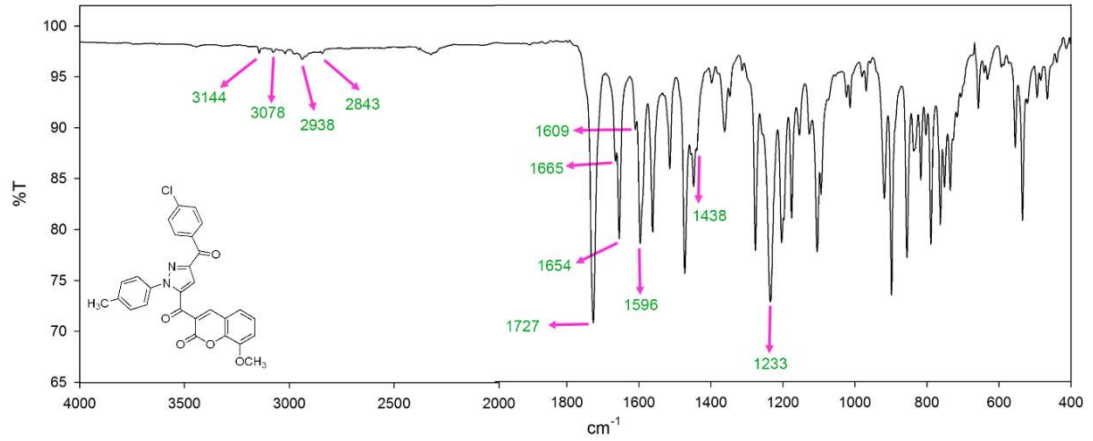
Tablo 3.28. E17 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	67.41	3.84	5.61
Bulunan	65.25	4.21	5.45

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 499,1055; Bulunan: 499,1075

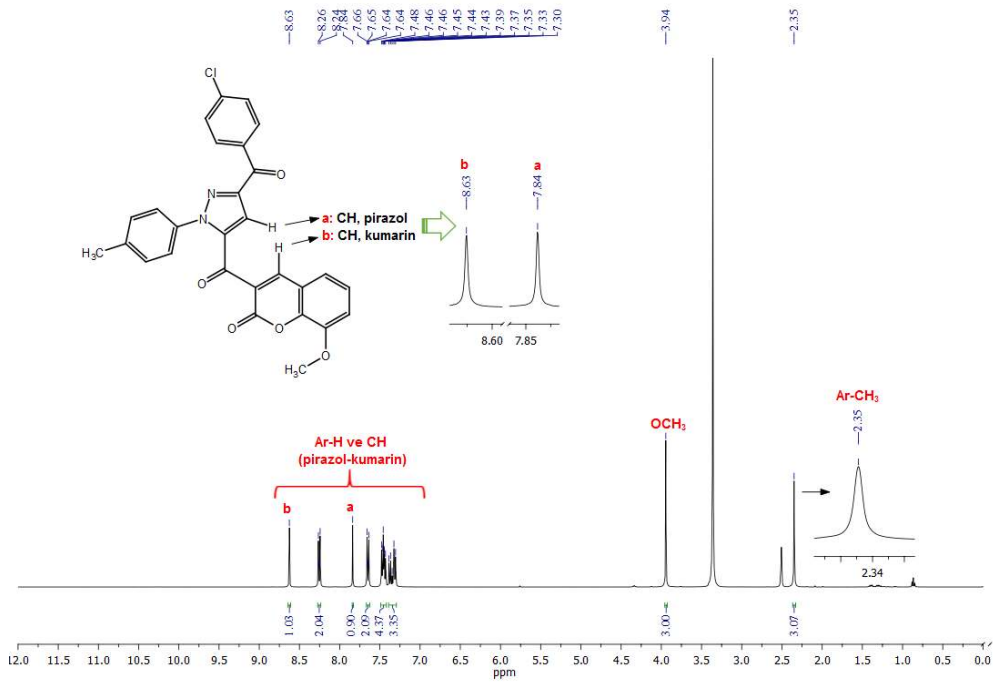


Şekil 3.112. E17 bileşiğinin HR-MS spektrumu



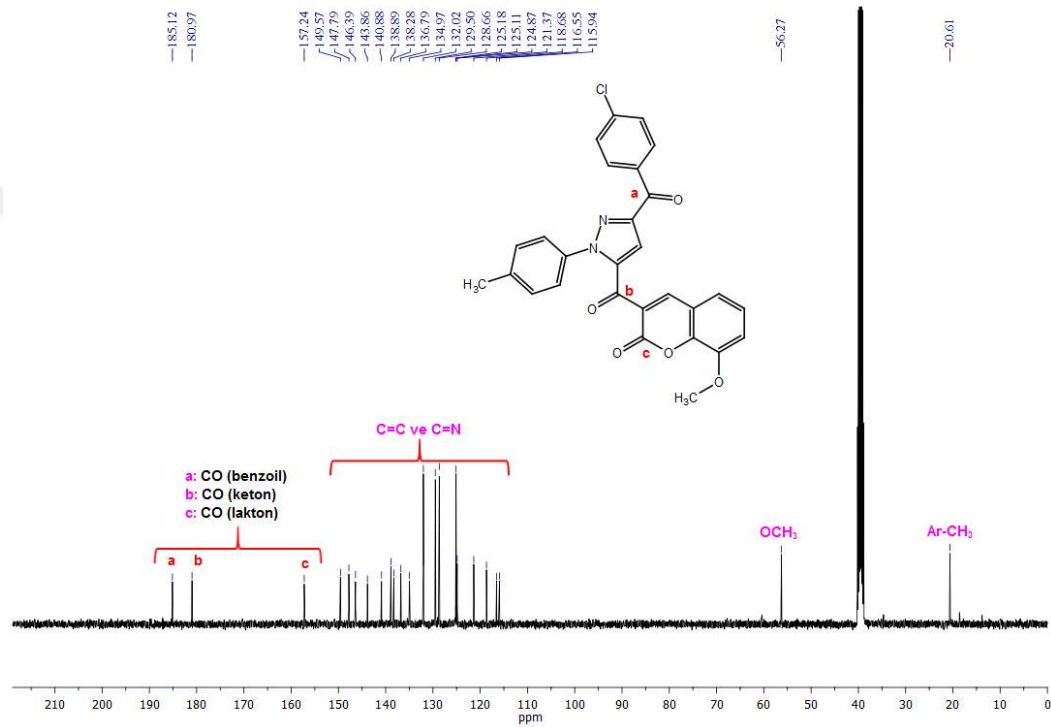
Şekil 3.113. E17 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3144-2843 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1727 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1665 ve 1654 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton, benzoil) gerilme titreşiminden, 1609-1438 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1233 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.114. E17 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₁₇ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.114); 8,63 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,26-7,30 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,84 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,94 ppm’de metoksi grubu protonlarına ait birli pik, 2,35 ppm’de ise Ar-CH₃ (metil) grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.115. E₁₇ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₇ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 113), 185,1 ppm, 181,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoil) ve C=O (keton) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri, 157,2 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 149,6 ve 115,9 ppm aralığında ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,3 ppm’de OCH₃ grubunun sinyali, 20,6 ppm’de ise aromatik halkaya bağlı CH₃ karbon atomunun sinyali görülmektedir.

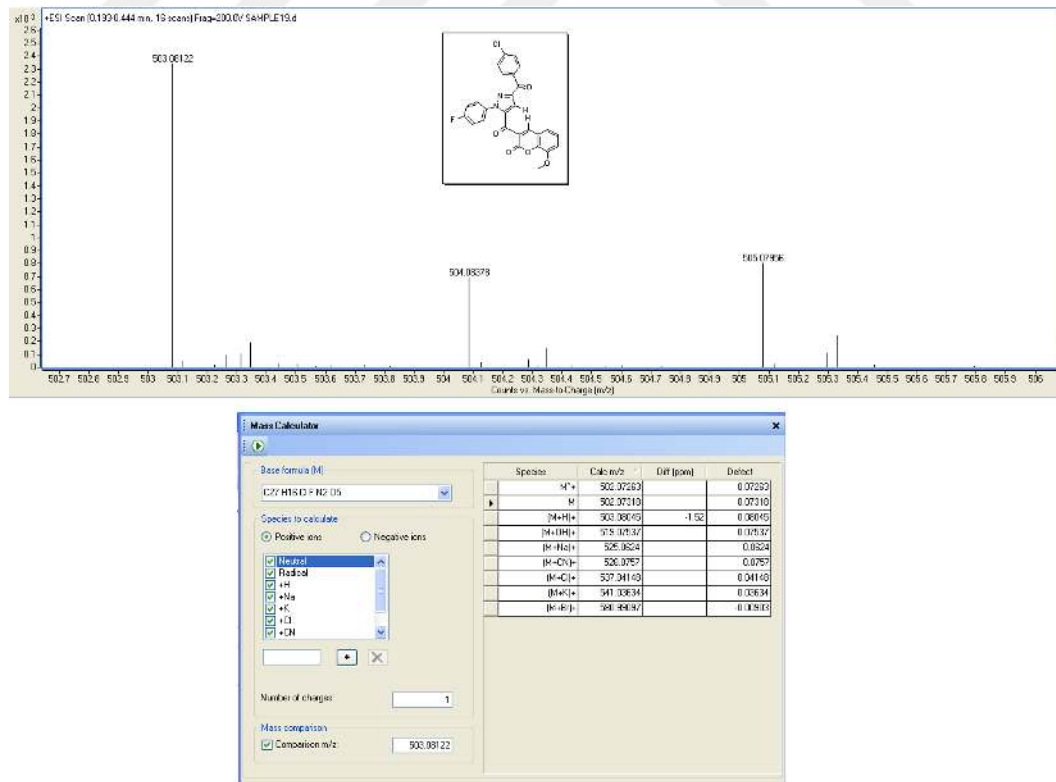
3.4.15. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2*H*-kromen-2-on bileşiğinin (E₁₈) Sentezi

0,415 g Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₈) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 75 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₇H₁₆ClFN₂O₅ yapısına uyduğu belirlendi.

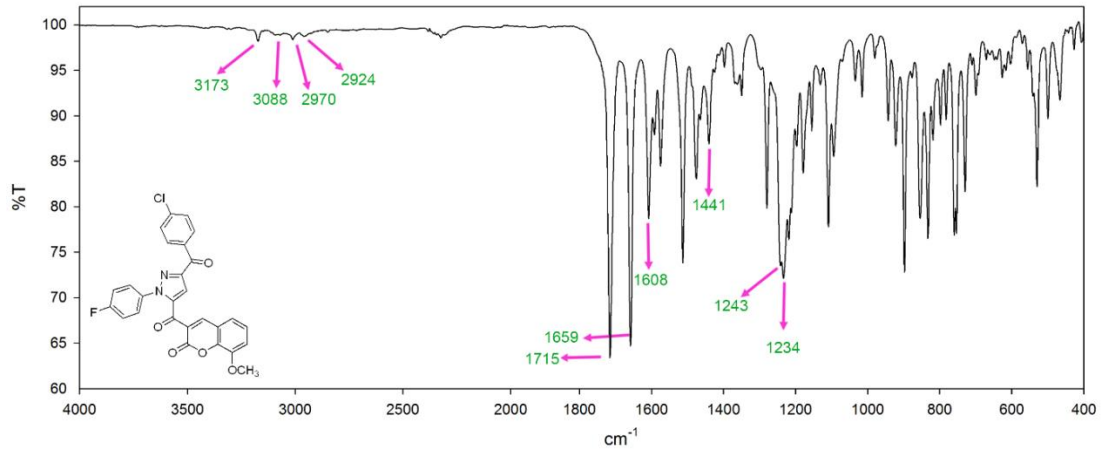
Tablo 3.29. E₁₈ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	64,49	3,21	5,57
Bulunan	64,24	3,30	5,43

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 503,0804; Bulunan: 503,0812

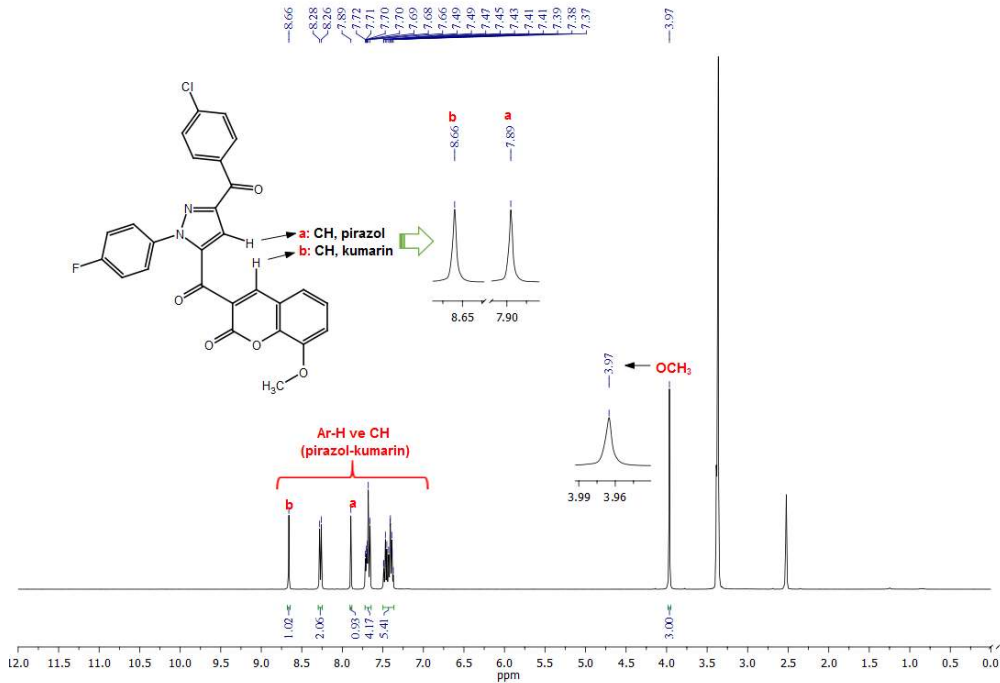


Şekil 3.116. E₁₈ bileşiğinin HR-MS spektrumu



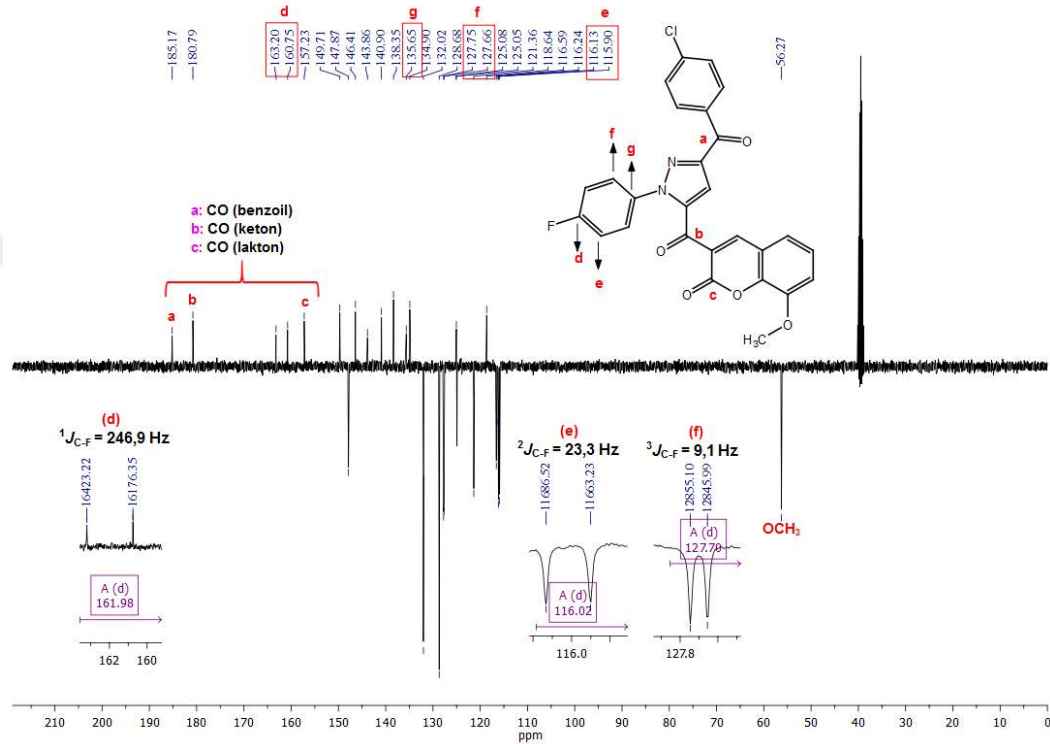
Şekil 3.117. E₁₈ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3173-2924 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1715 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1659 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton, benzoyl) gerilme titreşimlerinden, 1608-1441 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1243, 1234 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.118. E₁₈ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E18 bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3.118); 8,66 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,28-7,37 ppm aralığında on bir tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,89 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,97 ppm de ise metoksi grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.119. E18 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

E18 bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.119) 185,2 ppm, 180,8 ppm ve 162,0 ppm de sırasıyla C=O (benzoyl), C=O (keton) ve flor atomunun bağlı olduğu ipso karbon atomunun sinyalleri (ikili, $^1J_{\text{C-F}}=247,0$ Hz, ipso C), 157,2 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 149,7 ve 115,9 ppm aralığında onsekiz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,3 ppm’de ise OCH₃ grubunun sinyali görülmektedir. Ayrıca E18 bileşiğinde flor atomunun bağlı olduğu *p*-disüstitüe benzen halkasındaki $J_{\text{C-F}}$ eşleşme sabitleri ve karbon atomlarına ait sinyaller (Şekil 3.119)’de görülmektedir. 162,0 ppm, 127,7 ppm ve 116,0 ppm de ikili olarak görülen bu sinyallere ait eşleşme sabiti değerleri sırasıyla $^1J_{\text{C-F}}=246,9$ Hz (ipso C), $^3J_{\text{C-F}}=9,1$ Hz ve $^2J_{\text{C-F}}=23,3$ Hz’dir.

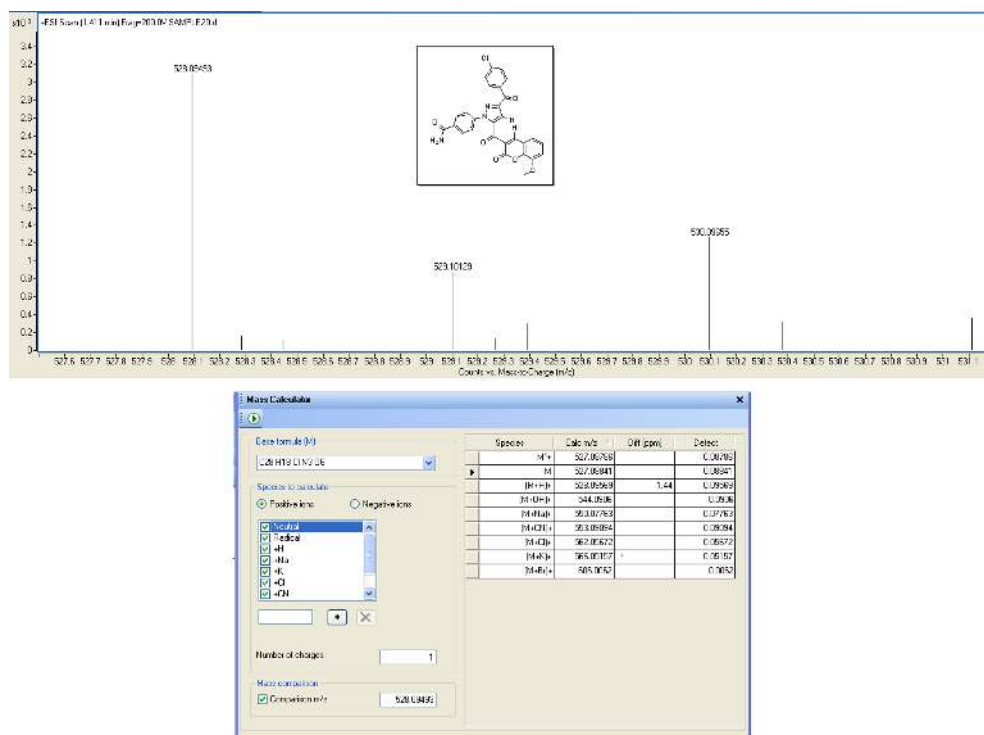
3.4.16. 4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(8-metoksi-2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-1H-pirazol-1-il)benzamid (E₁₉) Bileşiğinin Sentezi

0,440 g Etil 3-(1-(4-karbamoilfenil)-3-(4-klorobenzoil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₉) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00 mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre % 84 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₈H₁₈ClN₃O₆ yapısına uyduğu belirlendi.

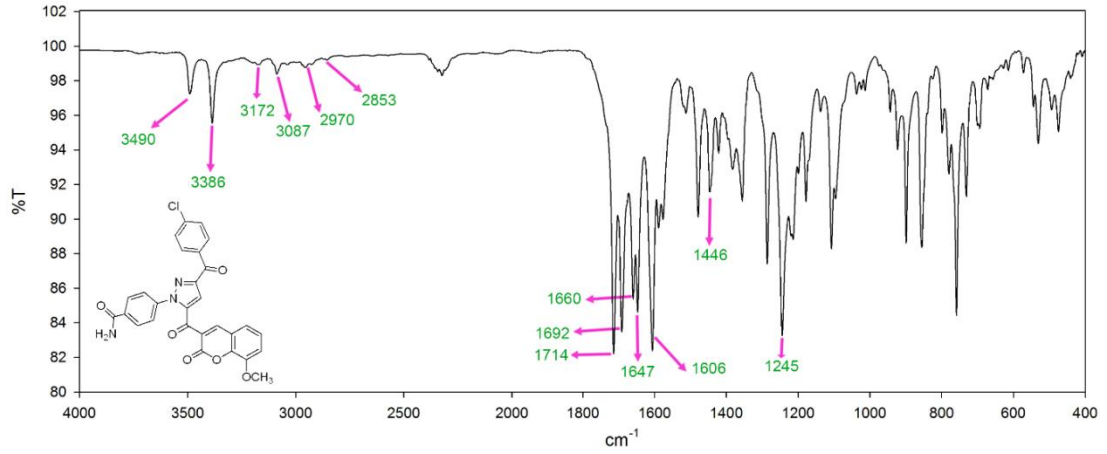
Tablo 3.30. E₁₉ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	63,70	3,44	7,96
Bulunan	61,76	3,41	7,52

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 528,0957; Bulunan: 528,0949

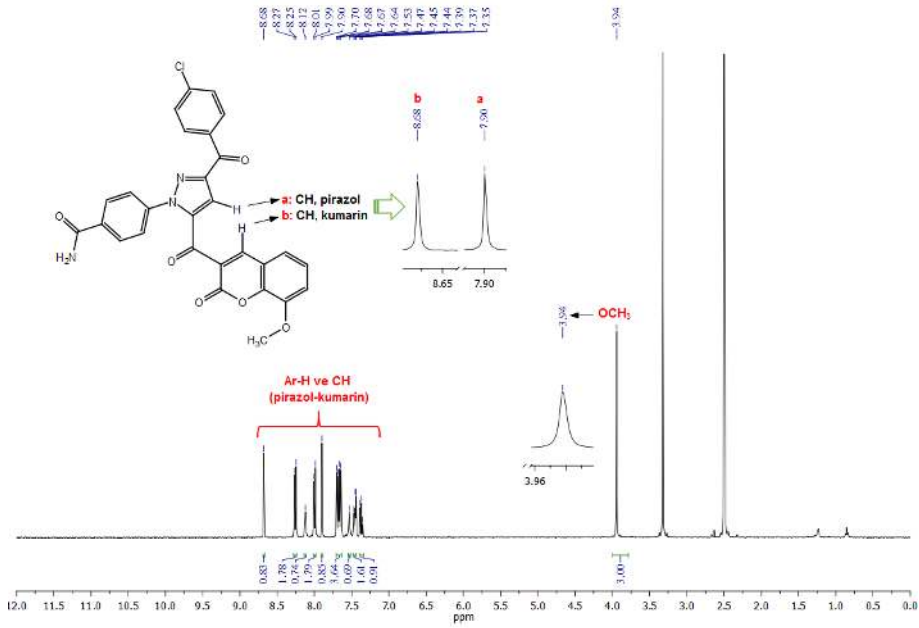


Şekil 3.120. E₁₉ bileşiğinin HR-MS spektrumu



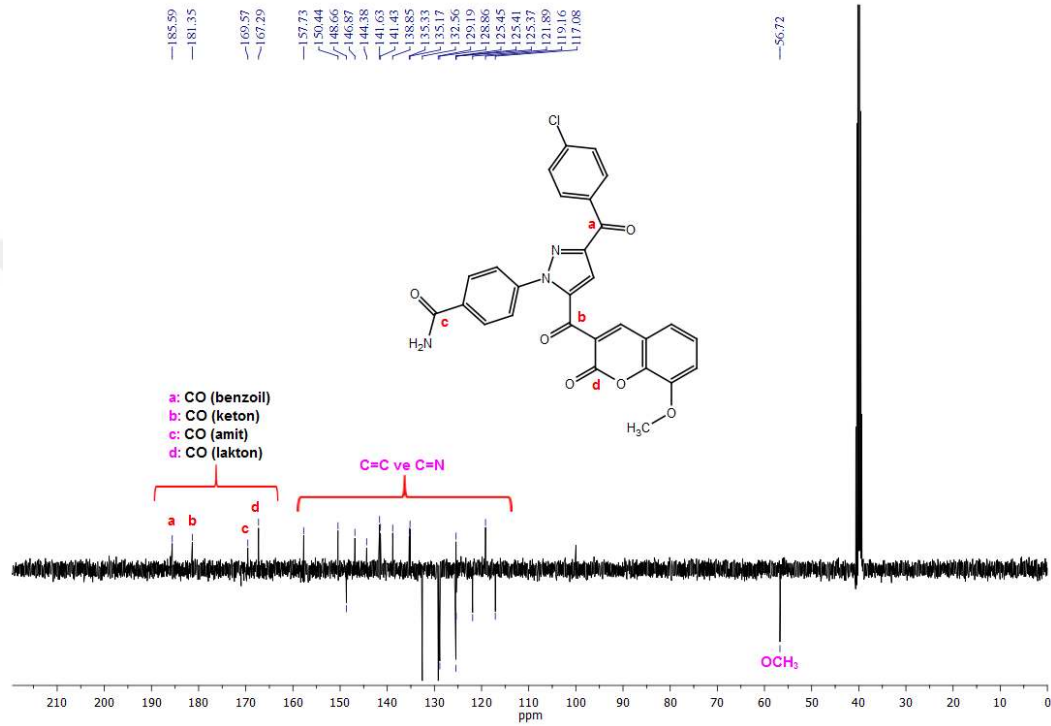
Şekil 3.121. E₁₉ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3490 ve 3386 cm^{-1} deki bantlar NH_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 3172-2853 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1714 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1692 cm^{-1} deki bant C=O (amit) 1660 ve 1647 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton, benzoil) gerilme titreşimlerinden, 1606-1446 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1245 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.122. E₁₉ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₁₉ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.122); 8,68 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,27-7,35 ppm aralığında on bir tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,90 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,94 ppm de ise metoksi grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.123. E₁₉ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₁₉ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.123) 185,6 ppm, 181,4 ppm ve 169,6 ppm de sırasıyla C=O (benzoil), C=O (keton) ve C=O (amit) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri, 167,3 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 157,7 ve 117,1 ppm aralığında ondokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,7 ppm’de ise OCH₃ grubunun sinyali görülmektedir.

3.4.17. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E₂₀) bileşiğinin Sentezi

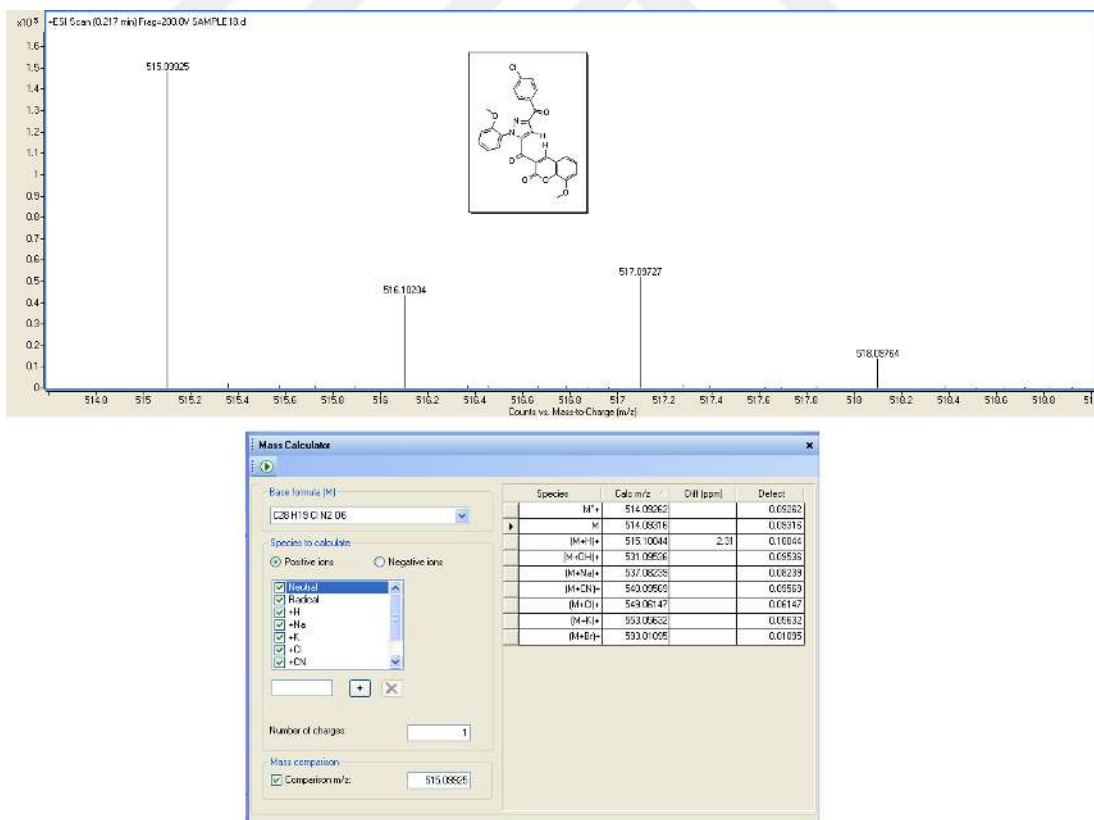
0,427 g Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₁₀) (1,00 mmol) ve 0,152 g 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (1,00

mmol) kullanılarak genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D10**) ile 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit bileşiğinin reaksiyonundan % 76 verimle elde edildi. Erime noktası değeri ile İTK sonuçlarına göre, başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel ve HRMS analiz sonucuna göre kapalı formülünün C₂₈H₁₉ClN₂O₆ yapısına uyduğu belirlendi.

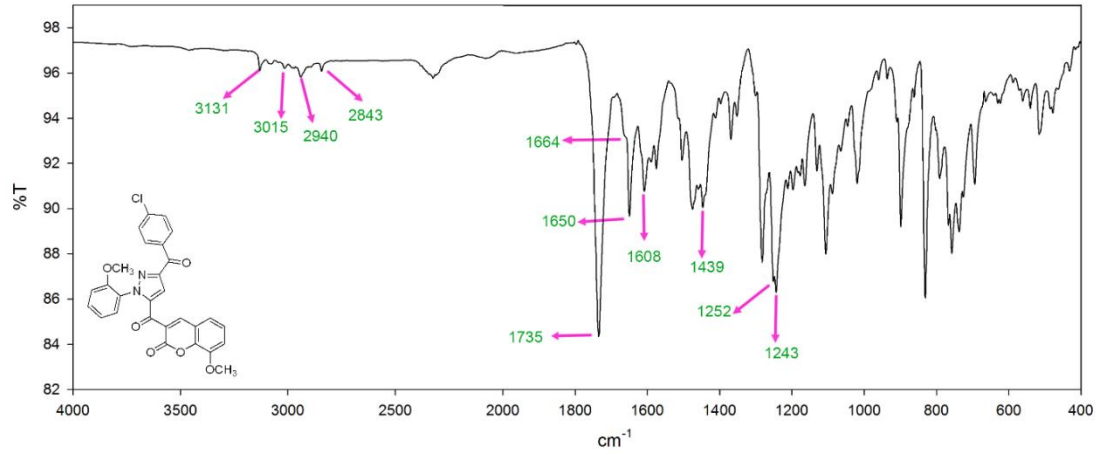
Tablo 3.31. E₂₀ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	65,31	3,72	5,44
Bulunan	63,17	3,57	5,30

HRMS: m/z (M + H) Hesaplanan: 515,1004; Bulunan: 515,0992

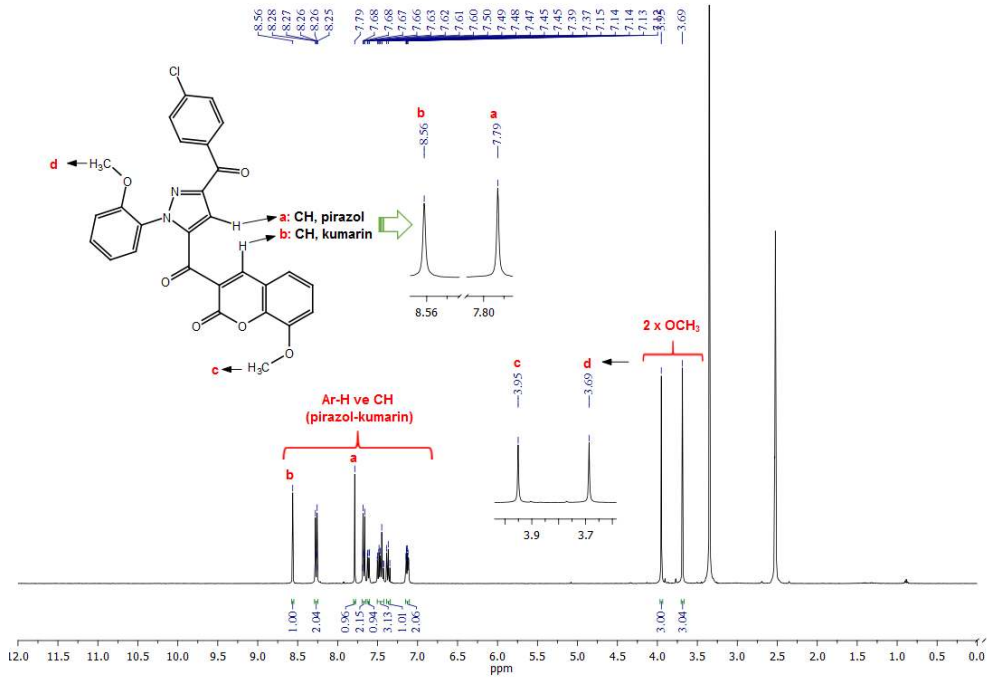


Şekil 3.124. E₂₀ bileşiğinin HR-MS spektrumu



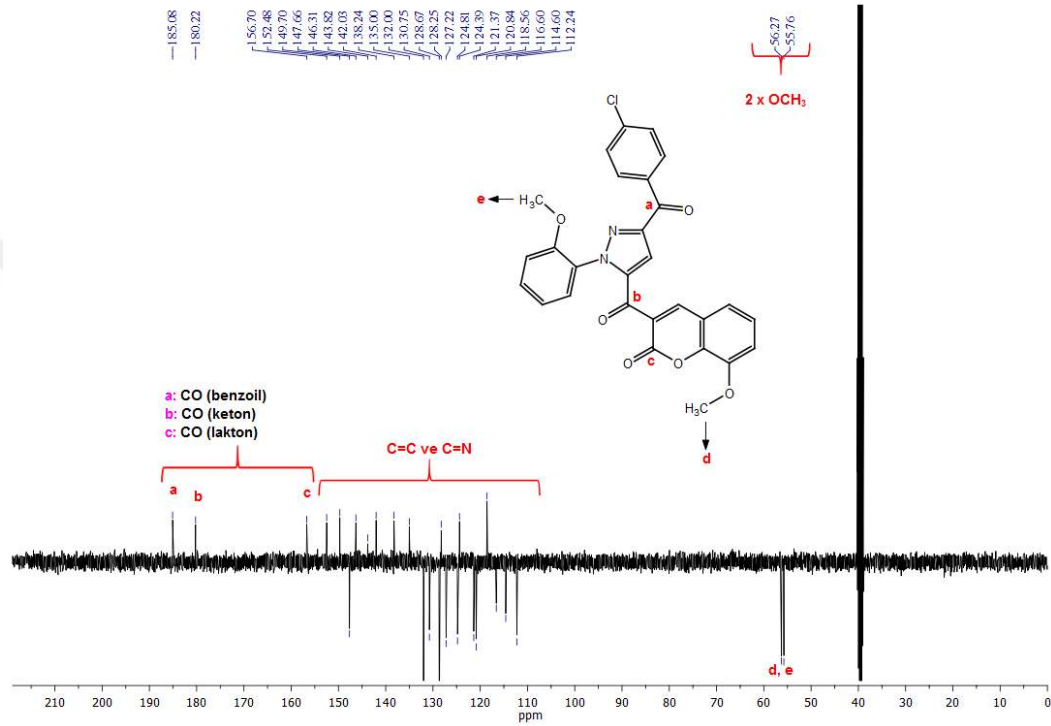
Şekil 3.125. E₂₀ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3131-2843 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1735 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1664 ve 1650 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1608-1439 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1252, 1243 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.126. E₂₀ bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₂₀ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.126); 8,56 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,28-7,11 ppm aralığında on bir tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,79 ppm’de pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,95 ve 3,69 ppm’de ise metoksi grupları protonlarına ait birli pikler görülmektedir.



Şekil 3.127. E₂₀ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₂₀ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.127), 185,1 ppm, 180,2 ppm de sırasıyla C=O (benzoil) ve C=O (keton) grubuna ait karbon atomunun sinyalleri, 156,7 ppm’de C=O (lakton) grubunun sinyali, 152,5 ve 112,2 ppm aralığında yirmi bir tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,3 ve 55,8 ppm de ise OCH₃ (metoksi) gruplarındaki karbon atomlarına ait sinyaller görülmektedir.

3.4.18. 3-(3-Benzoyl-1-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2H-kromen-2-on (E₂₁) bileşiğinin Sentezi

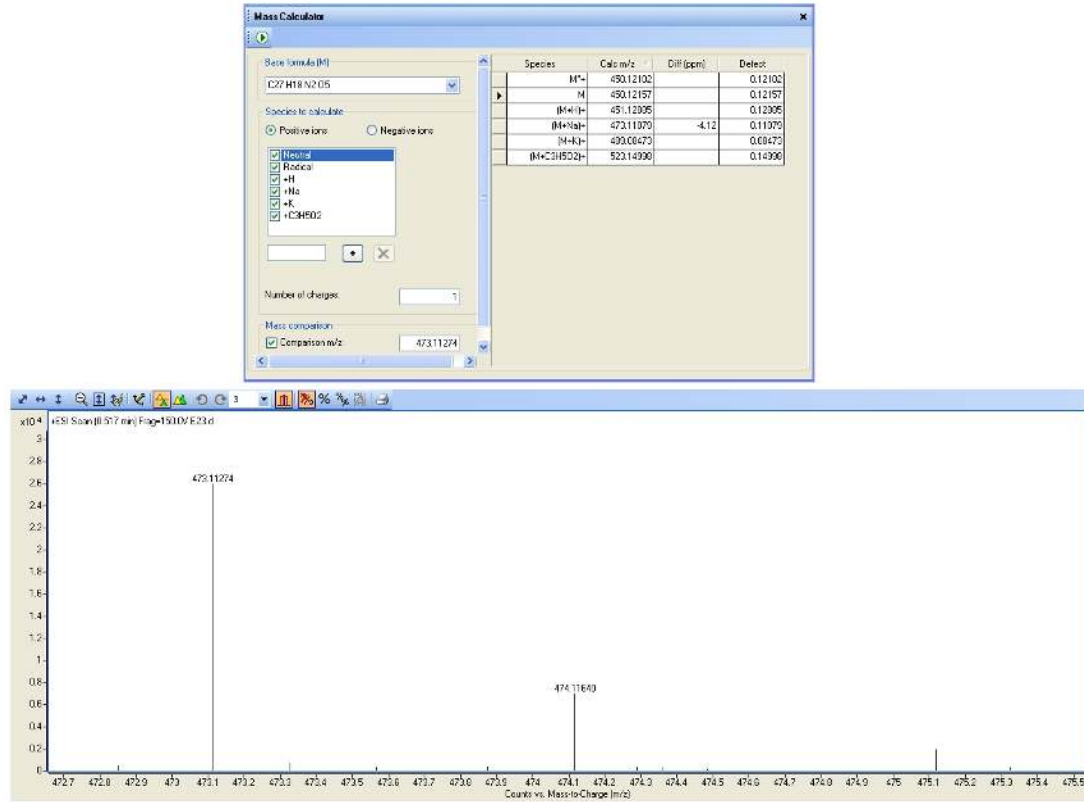
Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(3-benzoyl-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₁) ile 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit bileşiğinin reaksiyonundan

%73 verimle elde edildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{27}H_{18}N_2O_5$ yapısına uyduğu belirlendi.

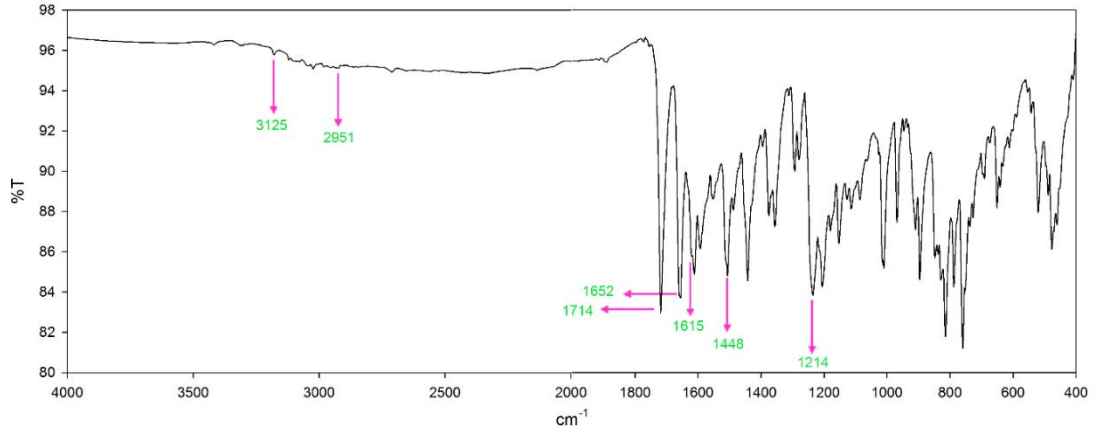
Tablo 3.32. E₂₁ bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	71,99	4,03	6,22
Bulunan	72,24	4,26	6,35

HRMS: m/z (M + Na) Hesaplanan: 473,1108; Bulunan: 473,1127

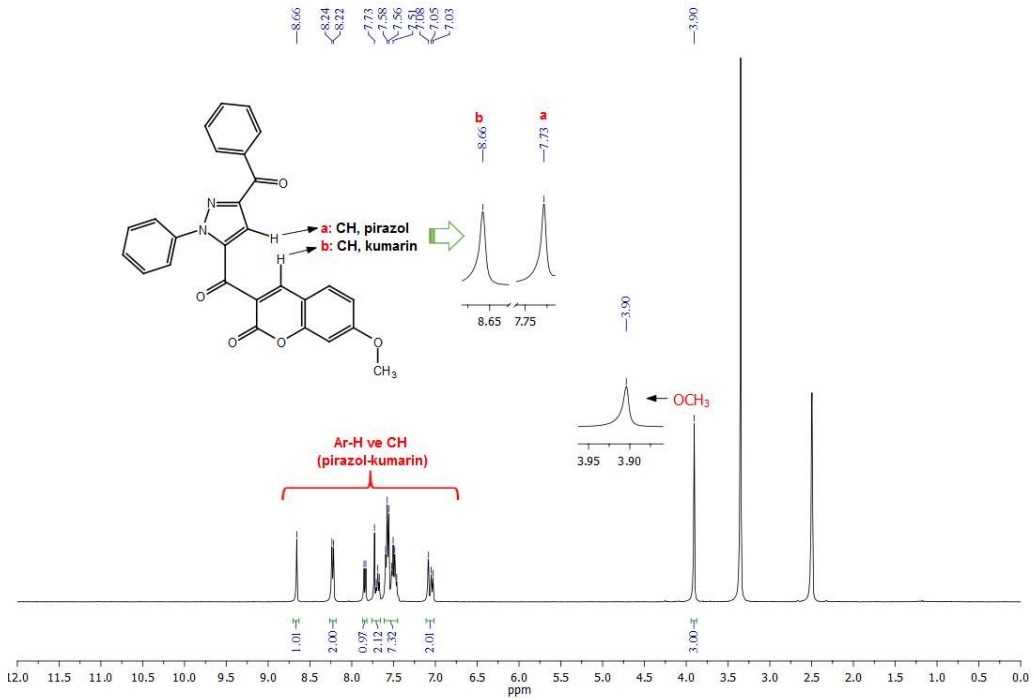


Şekil 3.128. E₂₁ bileşiğinin HR-MS spektrumu



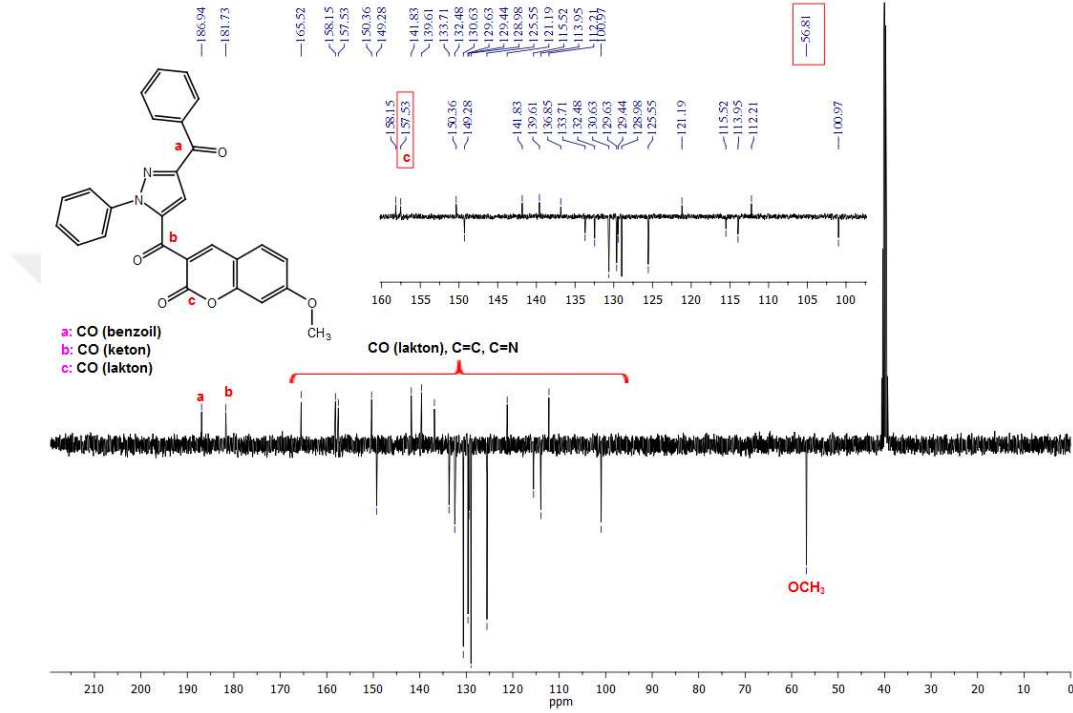
Şekil 3.129. E₂₁ bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3125-2951 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1714 cm⁻¹ deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1652 cm⁻¹ deki geniş bant C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1615-1448 cm⁻¹ aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1214 cm⁻¹ deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.130. E₂₁ bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

E₂₁ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda; 8,66 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,24-7,03 ppm aralığında on üç tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,73 ppm’de ise pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,90 ppm’de ise metoksi grubu (OCH₃) protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.131. E₂₁ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

E₂₁ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.131), 186,9 ppm, 181,7 ppm ve 157,5 ppm de sırasıyla C=O (benzoyl), C=O (keton), C=O (lakton) gruplarının sinyalleri, 165,5 ve 101,0 ppm aralığında ise on dokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,8 ppm de ise OCH₃ grubuna ait karbon atomunun sinyali görülmektedir.

3.4.19. 3-(3-Benzoyl-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2H-kromen-2-on (E₂₂) bileşiğinin Sentezi

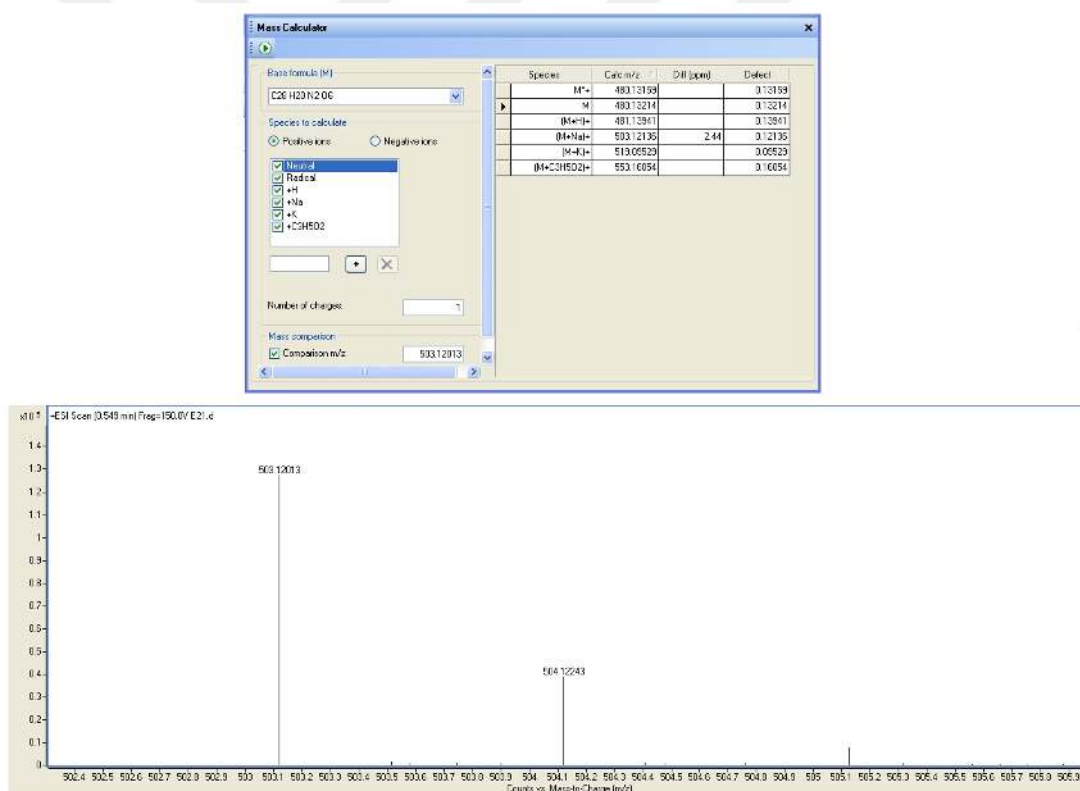
Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(3-benzoyl-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₅) ile 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit bileşiğinin reaksiyonundan % 83 verimle elde edildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları

karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{28}H_{20}N_2O_6$ yapısına uyduğu belirlendi.

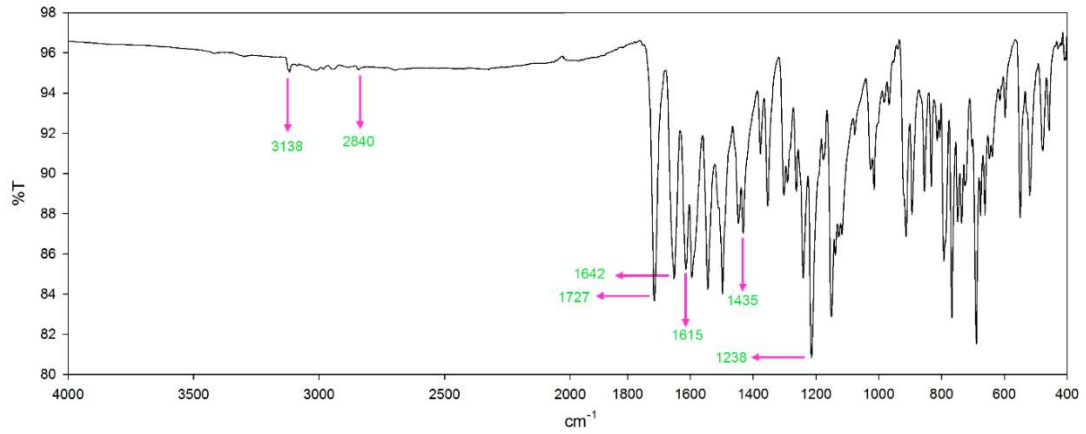
Tablo 3.33. E22 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	69,99	4,20	5,83
Bulunan	69,83	4,34	5,71

HRMS: m/z (M + Na) Hesaplanan: 503,1213; Bulunan: 503,1201

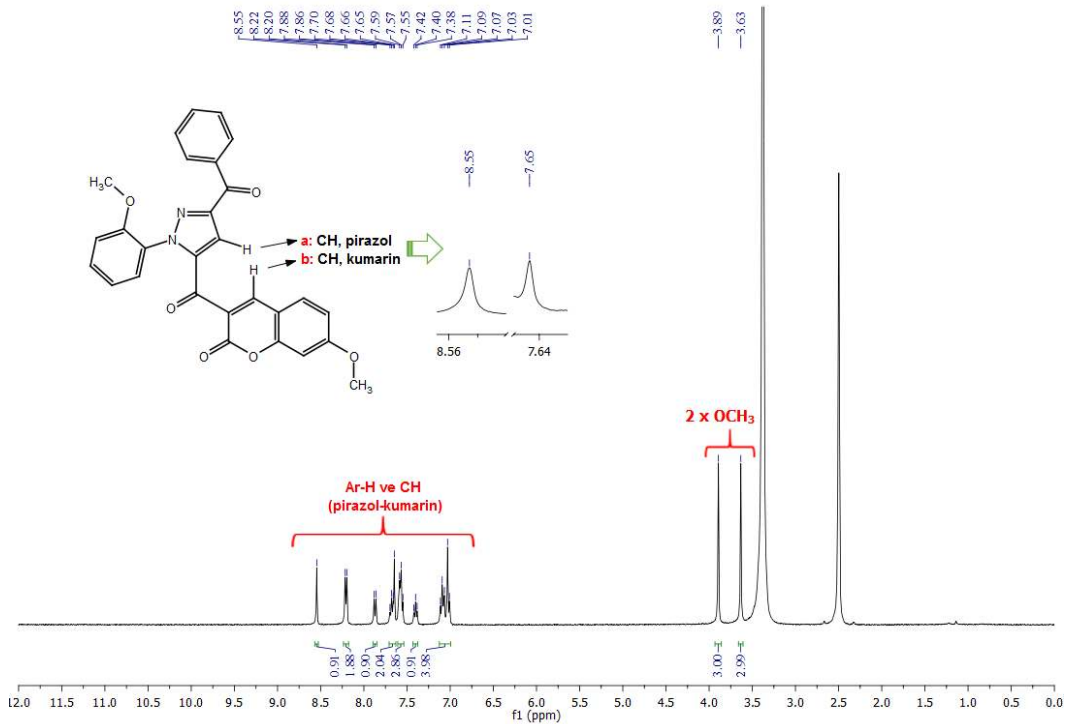


Şekil 3.132. E22 bileşiğinin HR-MS spektrumu



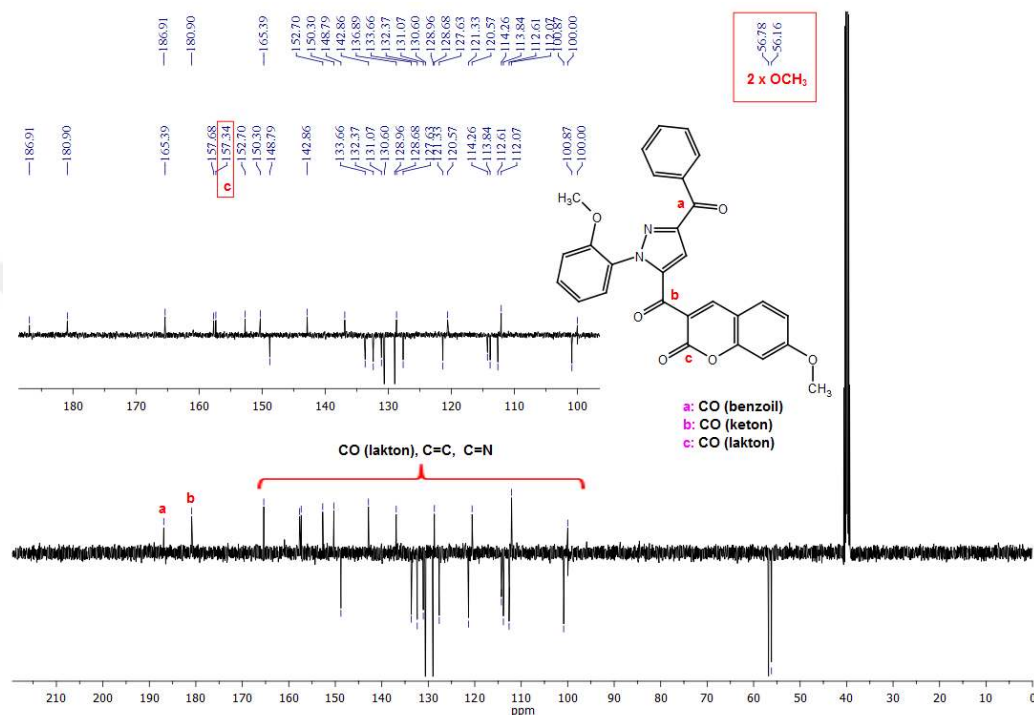
Şekil 3.133. E22 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3138-2840 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1727 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1642 cm^{-1} deki geniş bant C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1615-1435 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1238 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.134. E22 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E22 bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumunda; 8,55 ppm'de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,22-7,01 ppm aralığında on iki tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,65 ppm'de ise pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,89 ve 3,63 ppm'de ise metoksi grubu (OCH_3) protonlarına ait birli pikler görülmektedir.



Şekil 3.135. E22 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

E22 bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.135), 186,9 ppm, 180,9 ppm ve 157,3 ppm de sırasıyla $\text{C}=\text{O}$ (benzoyl), $\text{C}=\text{O}$ (keton), $\text{C}=\text{O}$ (laktan) gruplarının sinyalleri, 165,4 ve 100,0 ppm aralığında ise yirmi bir tane aromatik $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ karbonlarına ait sinyaller, 56,8 ppm ve 56,2 ppm de ise OCH_3 grubuna ait karbon atomlarının sinyalleri görülmektedir.

3.4.20. 3-(3-Benzoyl-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2H-kromen-2-on (E23) bileşiğinin Sentezi

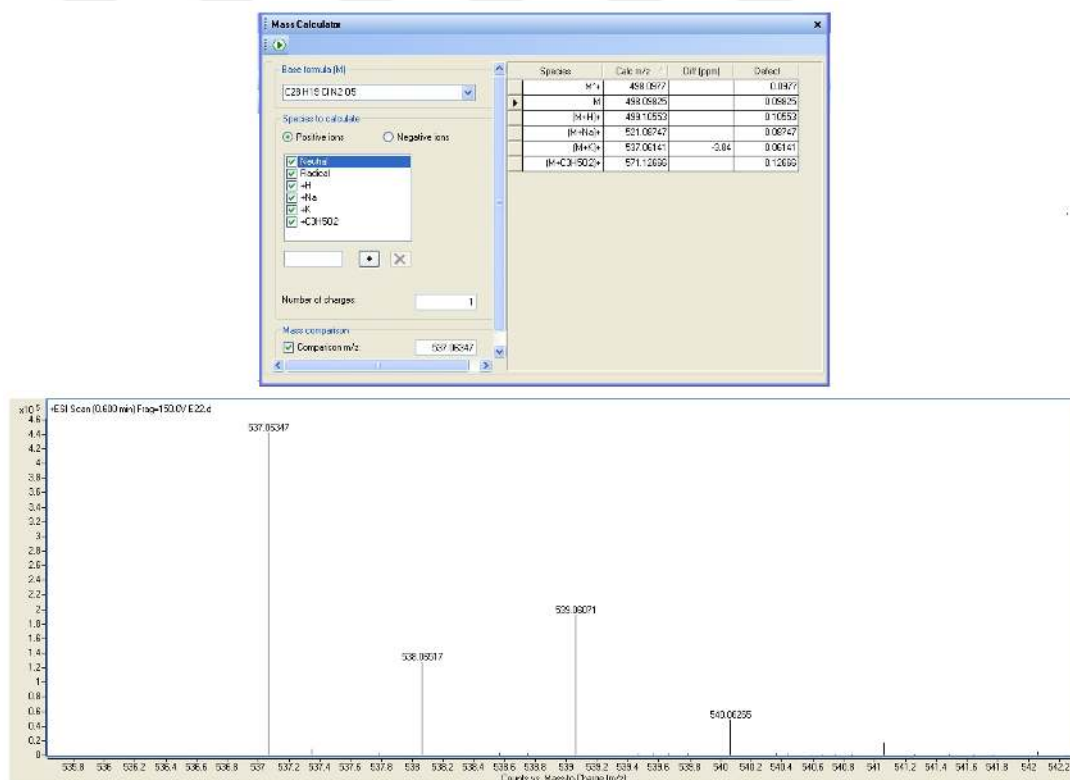
Genel sentez prosedürüne göre, etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (**D7**) ile 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit bileşiğinin reaksiyonundan %79 verimle elde edildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları

karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{28}H_{19}ClN_2O_5$ yapısına uyduğu belirlendi.

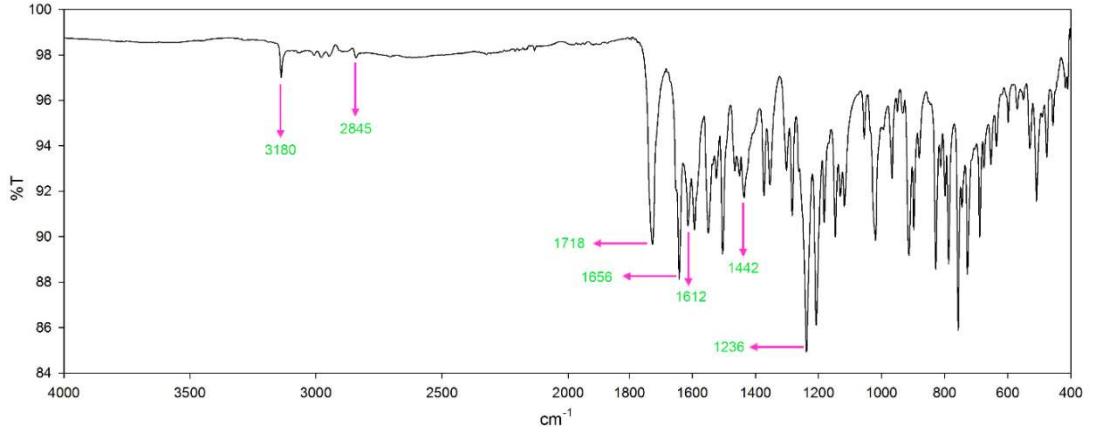
Tablo 3.34. E23 bileşiğinin elementel analiz sonucu

% Bileşim	C	H	N
Hesaplanan	67,41	3,84	5,61
Bulunan	67,59	3,71	5,43

HRMS: m/z (M + K) Hesaplanan: 537,0614; Bulunan: 537,0635

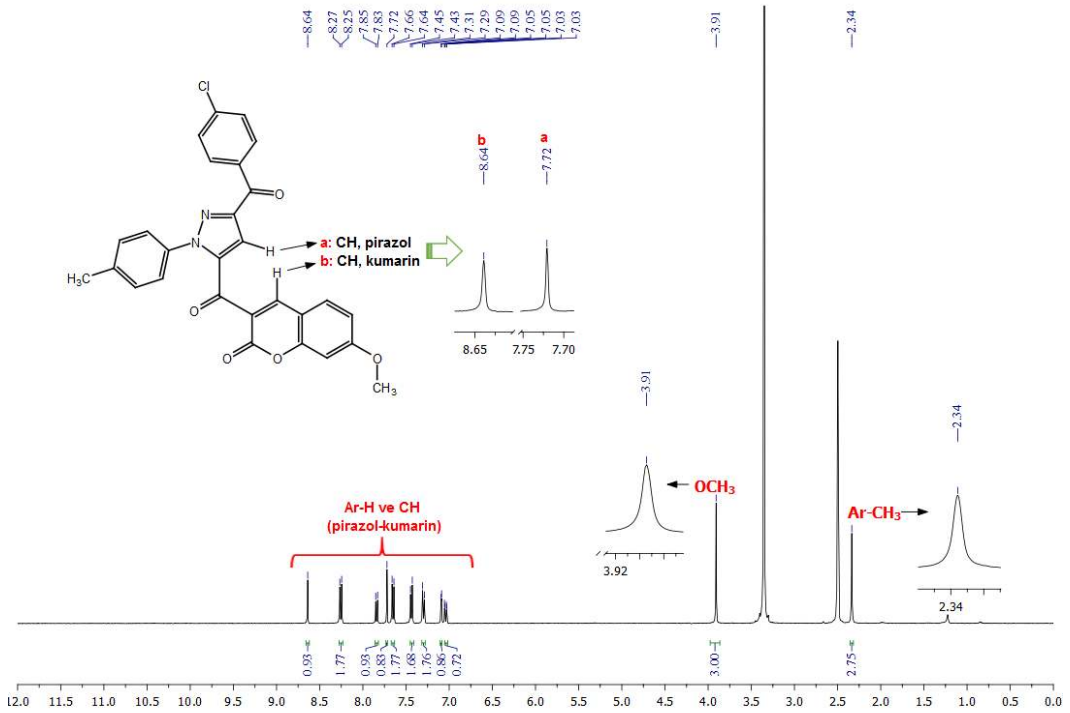


Şekil 3.136. E23 bileşiğinin HR-MS spektrumu



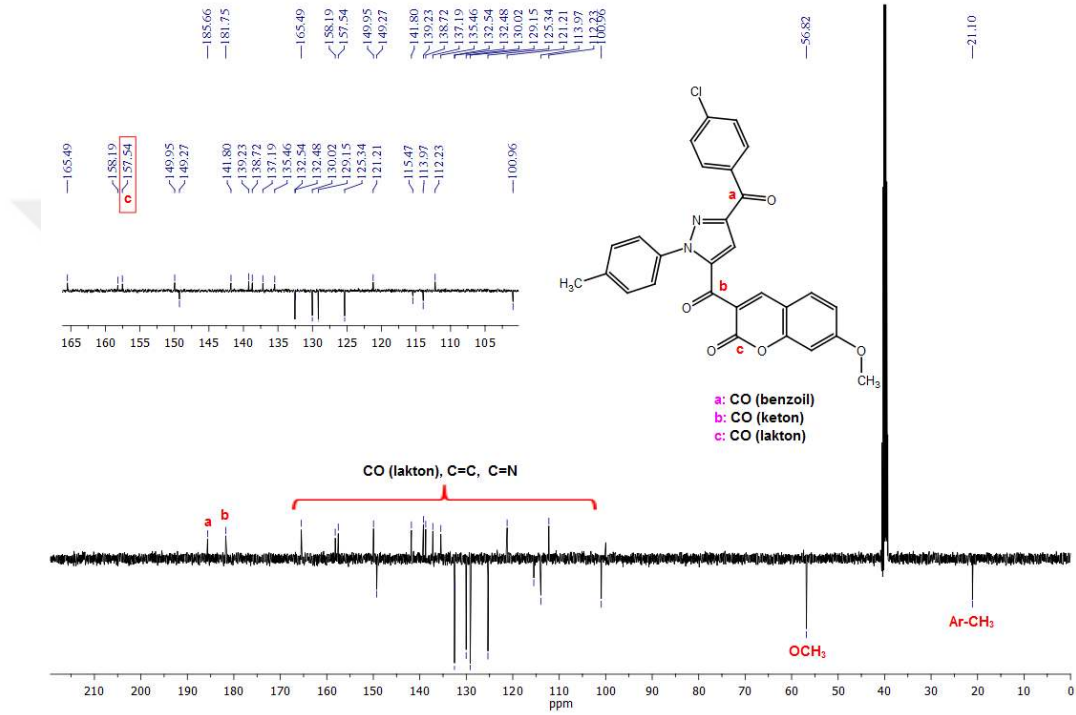
Şekil 3.137. E23 bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3180-2845 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1718 cm^{-1} deki bant C=O (lakton) gerilme titreşiminden, 1660 ve 1656 cm^{-1} deki bantlar C=O (keton) gerilme titreşimlerinden, 1612-1442 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1236 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.138. E23 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

E₂₃ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda; 8,64 ppm’de kumarin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,27-7,03 ppm aralığında on bir tane aromatik CH protonlarına ait çoklu pikler, 7,72 ppm’de ise pirazol halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 3,91 ppm’de metoksi grubu (OCH₃) protonlarına ait birli pik, 2,34 ppm’de ise *p*-disüstitüe benzen halkasındaki CH₃ grubu protonlarına ait birli pik görülmektedir.



Şekil 3.139. E₂₃ bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

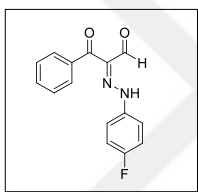
E₂₃ bileşiğinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹³C NMR (APT) spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.139), 185,7 ppm, 181,8 ppm ve 157,5 ppm de sırasıyla C=O (benzoyl), C=O (keton), C=O (lakton) gruplarının sinyalleri, 165,5 ve 101,0 ppm aralığında ise on dokuz tane aromatik C=C ve C=N karbonlarına ait sinyaller, 56,8 ppm de OCH₃ grubuna ait karbon atomunun sinyali, 21,1 ppm de ise Ar-CH₃ grubuna ait karbon atomunun sinyali görülmektedir.

4. BULGULAR

4.1. Aldehit Grubu İçeren Diazo Bileşiklerinin (C₁-C₁₀) Sentezi

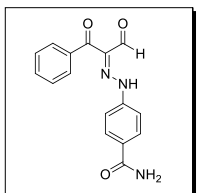
1 mmol Aromatik amin türevi asidik ortamda (HCl) amin tuzuna dönüştürüldükten sonra eşdeğer miktardaki sodyum nitritin sudaki çözeltisiyle 0 °C'de reaksiyona sokularak diazonyum tuzuna dönüştürülür. Bu diazonyum tuzu çözeltisi, sıcaklığı 0 °C'de sabitlenen reaksiyon balonundaki (*E*)-3-(dimetilamino)-1-arilprop-2-en-1-on (1mmol, **B**) ile sodyum asetatın (1 mmol) etanoldeki çözeltisine damla damla ilave edilir. Beş dakika sonunda reaksiyon ortamında çöken sarı renkli diazo bileşiği (**C**) su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzülür. Ham ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulur.

4.1.1. 2-(2-(4-Florofenil)hidrazono)-3-okso-3-fenilpropanal (C₃)



Renk: sarı, verim (% 82), erime noktası: 100-102 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3104-3019 (aromatik CH), 2893 (C-H, aldehit), 1647 (C=O, aldehit), 1621 (C=O, keton), 1597-1489 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; CDCl₃, ppm): δ 14,82 (birli, 1H, NH), 10,19 (birli, 1H, -CHO), 7,96-7,08 (çoklu, 9H, Ar-H). **¹³C-NMR** (100 MHz; CDCl₃, ppm): δ 191,2 (CO, aldehit), 189,6 (CO, benzoil), 160,9 (ikili, ¹J_{C-F}= 247,0 Hz, ipso C), 137,4 (ikili, ⁴J_{C-F}= 2,4 Hz), 137,0, 132,3, 130,3, 128,1, 128,0, 118,0 (ikili, ³J_{C-F}= 8,2 Hz), 116,8 (ikili, ²J_{C-F}= 23,4 Hz). **Elementel Analiz:** C₁₅H₁₁FN₂O₂ (270,26) için hesaplanan: C, 66,66; H, 4,10; N, 10,37. Bulunan: C, 66,54; H, 4,23; N, 10,49 %.

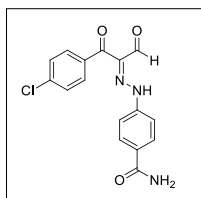
4.1.2. 4-(2-(1,3-Diokso-1-fenilpropan-2-iliden)hidrazinil)benzamid (C₄)



Renk: sarı, verim (% 86), erime noktası: 214-216 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3406, 3294 (NH₂), 3196-3074 (aromatik CH), 2871 (C-H, aldehit), 1655 (C=O, amit), 1644 (C=O, aldehit), 1614 (C=O, keton), 1571-1484 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; CDCl₃, ppm): δ 14,63 (birli, 1H, NH), 10,21 (birli, 1H, -CHO), 7,98-7,27 (çoklu, 9H, Ar-H), 6,26-5,89 (yayvan ikili, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz; CDCl₃, ppm): δ 190,0 (CO, aldehit), 189,5 (CO, benzoil), 168,0 (CO, amit), 144,1, 136,6, 133,0, 132,5, 130,5, 130,4, 129,3, 128,0, 116,3 (C=C ve C=N). **Elementel Analiz:** C₁₆H₁₃N₃O₃ (295,29) için hesaplanan: C, 65,08; H, 4,44; N, 14,23. Bulunan: C, 65,04; H, 4,23; N, 14,35

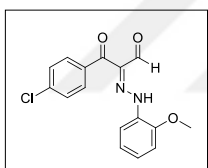
%.

4.1.3. 4-(2-(1-(4-Klorofenil)-1,3-dioksopropan-2-iliden)hidrazinil)benzamit (C₉)



Renk: sarı, verim (% 87), erime noktası: 205-207 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3373, 3163 (NH₂), 3098-3012 (aromatik CH), 2884 (C-H, aldehit), 1647 (C=O, amit), 1632 (C=O, aldehit), 1620 (C=O, keton), 1583-1486 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; CDCl₃, ppm): δ 14,66 (birli, 1H, NH), 10,20 (birli, 1H, -CHO), 7,94-7,27 (çoklu, 8H, Ar-H), 6,05-5,70 (yayvan ikili, 2H, NH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz; CDCl₃, ppm): δ 189,8 (CO, aldehit), 185,4 (CO, benzoil), 166,4 (CO, amit), 143,9, 139,0, 135,0, 132,8, 131,8, 130,8, 129,3, 128,4, 116,3 (C=C ve C=N). **Elementel Analiz:** C₁₆H₁₂ClN₃O₃ (329,74) için hesaplanan: C, 58,28; H, 3,67; N, 12,74. Bulunan: C, 58,34; H, 3,78; N, 12,82 %.

4.1.4. 3-(4-Klorofenil)-2-(2-(2-metoksifenil)hidrazono)-3-oksopropanal (C₁₀)



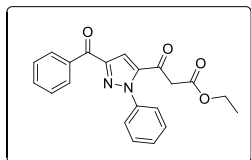
Renk: sarı, verim (% 79), erime noktası: 179-182 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3022-2919 (aromatik ve alifatik CH), 2846 (C-H, aldehit), 1649 (C=O, aldehit), 1637 (C=O, keton), 1596-1468 (C=C ve C=N), 1270 (C-O). **¹H-NMR** (400 MHz; CDCl₃, ppm): δ 14,86 (birli, 1H, NH), 10,22 (birli, 1H, -CHO), 7,93-6,98 (çoklu, 8H, Ar-H), 4,01 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; CDCl₃, ppm): δ 188,7 (CO, aldehit), 186,1 (CO, benzoil), 138,9, 138,4, 132,0, 131,8, 129,9, 128,5, 128,2, 127,0, 121,7, 115,6, 111,2 (C=C ve C=N), 56,1 (OCH₃). **Elementel Analiz:** C₁₆H₁₃ClN₂O₃ (316,74) için hesaplanan: C, 60,67; H, 4,14; N, 8,84. Bulunan: C, 60,54; H, 4,28; N, 8,92 %.

4.2. Pirazolil-β-ketoester (D) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

C türevi bileşik (1,00 mmol) 40 mL asetonunda çözüldü. Üzerine 1,20 mmol etil 4-kloro-3-oksobütanoat ve 1,00 mmol potasyum karbonat eklendi. Tepkime karışımı manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında 24 saat süreyle kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Bu süre sonunda reaksiyon ortamındaki çözünmeyen madde filitre ederek uzaklaştırıldı. Daha sonra süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcı vasıtasıyla uzaklaştırıldı. Geride kalan ham

ürün üzerine 1-propanol eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken ürün vakumda süzüldü. Ham ürün 1-propanol kullanılarak kristallendirildi.

4.2.1. Etil 3-(3-benzoil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₁)

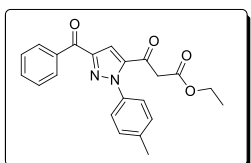


Renk: krem beyaz, verim (% 69), erime noktası: 116-118 °C.

FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3134-2936 (aromatik ve alifatik CH), 1734 (C=O, ester), 1694 (C=O, benzoil), 1643 (C=O, keton), 1596-1498 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm):

δ 8,36-7,27 (çoklu, 10H, Ar-H), 7,69 (birli, 1H, CH, pirazol), 4,24 (dörtlü, 2H, *J*=7,1 Hz, OCH₂), 3,93 (birli, 2H, CH₂), 1,30 (üçlü, 3H, *J*=7,1 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 186,6 (CO, benzoil), 182,3 (CO, keton), 166,6 (CO, ester), 150,8, 139,9, 139,6, 136,4, 133,2, 130,7, 129,3, 128,9, 128,4, 125,8, 115,6 (C=C ve C=N), 61,9 (OCH₂), 47,6 (CH₂), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₁H₁₈N₂O₄ için hesaplanan 363,1339; bulunan: 363,1339. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 69,60; H, 5,01; N, 7,73. Bulunan: C, 69,54; H, 5,13; N, 7,82 %.

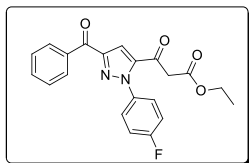
4.2.2. Etil 3-(3-benzoil-1-p-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₂)



Renk: beyaz, verim (% 76), erime noktası: 127-128 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3127-2904 (aromatik ve alifatik CH), 1744 (C=O, ester), 1691 (C=O, benzoil), 1644 (C=O, keton), 1595-1453 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,35-

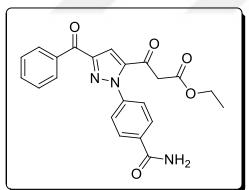
7,26 (çoklu, 9H, Ar-H), 7,66 (birli, 1H, CH, pirazol), 4,22 (dörtlü, 2H, *J*=7,1 Hz, OCH₂), 3,90 (birli, 2H, CH₂), 2,44 (birli, 3H, Ar-CH₃), 1,28 (üçlü, 3H, *J*=7,1 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 186,6 (CO, benzoil), 182,3 (CO, keton), 166,6 (CO, ester), 150,6, 139,6, 139,4, 137,5, 136,4, 133,2, 130,7, 129,5, 128,3, 125,5, 125,1, 115,5, 112,3 (C=C ve C=N), 61,8 (OCH₂), 47,6 (CH₂), 21,3 (Ar-CH₃), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₂H₂₀N₂O₄ için hesaplanan 377,1496; bulunan: 377,1508. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 70,20; H, 5,36; N, 7,44. Bulunan: C, 70,36; H, 5,49; N, 7,58 %.

4.2.3 Etil 3-(3-benzoil-1-(4-florofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₃)



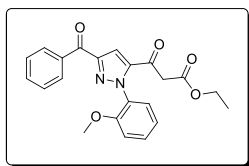
Renk: beyaz, verim (% 62), erime noktası: 135-136 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3137-2934 (aromatik ve alifatik CH), 1742 (C=O, ester), 1698 (C=O, benzoil), 1642 (C=O, keton), 1576-1452 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,33-7,15 (çoklu, 9H, Ar-H), 7,66 (birli, 1H, CH, pirazol), 4,22 (dörtlü, 2H, *J*=7,1 Hz, OCH₂), 3,91 (birli, 2H, CH₂), 1,29 (üçlü, 3H, *J*=7,1 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 186,5 (CO, benzoil), 182,3 (CO, keton), 166,6 (CO, ester), 162,8 (ikili, ¹*J*_{C-F}= 249,7 Hz, ipso C), 150,8, 139,6, 136,3, 136,0, 133,3, 133,0, 130,6, 128,4, 127,8, 127,7, 127,3, 127,2, 115,8 (ikili, ²*J*_{C-F}= 28,1 Hz), 115,7, (C=C ve C=N), 61,9 (OCH₂), 47,5 (CH₂), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₁H₁₇FN₂O için hesaplanan 381,1245; bulunan: 381,1249. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 66,31; H, 4,50; N, 7,36. Bulunan: C, 66,54; H, 4,53; N, 7,28 %.

4.2.4 Etil 3-(3-benzoil-1-(4-karbamoilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₄)



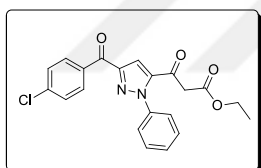
Renk: beyaz, verim (% 77), erime noktası: 200-203 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3380 (NH₂), 3189-2937 (aromatik ve alifatik CH), 1740 (C=O, ester), 1694 (C=O, amit), 1645 (C=O, keton), 1616-1449 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,3-7,26 (çoklu, 9H, Ar-H), 7,69 (birli, 1H, CH, pirazol), 6,06-5,66 (yayvan ikili, 2H, NH₂), 4,24 (dörtlü, 2H, *J*=7,1 Hz, OCH₂), 3,93 (birli, 2H, CH₂), 1,29 (üçlü, 3H, *J*=7,1 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 186,4 (CO, benzoil), 182,4 (CO, keton), 167,9 (CO, ester), 166,6 (CO, amit), 142,6, 139,7, 133,9, 133,4, 130,6, 128,4, 128,3, 128,1, 126,0, 125,2, 116,0 (C=C ve C=N), 62,0 (OCH₂), 47,5 (CH₂), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H)⁺ C₂₂H₁₉N₃O₅ için hesaplanan 406,1398; bulunan: 406,1393. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 65,18; H, 4,72; N, 10,37. Bulunan: C, 65,33; H, 4,53; N, 10,49 %.

4.2.5 Etil 3-(3-benzoil-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₅)



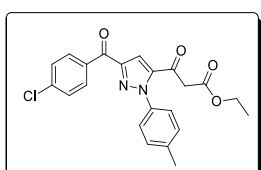
Renk: beyaz, verim: %73 (1-propanol), Erime noktası: 125-128 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3127-2842 (aromatik ve alifatik CH), 1733 (C=O, ester), 1690 (C=O, benzoil), 1650 (C=O, keton), 1597-1468 (C=C ve C=N), 1234 (C-O). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,34-7,00 (çoklu, 9H, Ar-H), 7,63 (birli, 1H, CH, pirazol), 4,21 (dörtlü, 2H, *J*=7,1 Hz, OCH₂), 3,88 (birli, 2H, CH₂), 3,76 (birli, 3H, OCH₃), 1,27 (üçlü, 3H, *J*=7,1 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 186,8 (CO, benzoil), 182,0 (CO, keton), 166,3 (CO, ester), 153,8, 150,8, 140,8, 136,6, 133,0, 132,9, 130,7, 128,3, 127,4, 120,7, 114,2, 111,8, 111,0 (C=C ve C=N), 61,6 (OCH₂), 55,7 (OCH₃), 47,5 (CH₂), 14,0 (OCH₂CH₃). **HR-MS**: *m/z* (M+H)⁺ C₂₂H₂₀N₂O₅ için hesaplanan 393,1445; bulunan: 393,1462. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 67,34; H, 5,14; N, 7,14. Bulunan: C, 67,54; H, 5,33; N, 7,26 %.

4.2.6 Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₆)



Renk: beyaz, verim (%64), erime noktası: 119-121 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3136-2910 (aromatik ve alifatik CH), 1732 (C=O, ester), 1696 (C=O, benzoil), 1643 (C=O, keton), 1587-1498 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,35-7,26 (çoklu, 9H, Ar-H), 7,67 (birli, 1H, CH, pirazol), 4,22 (dörtlü, 2H, *J*=7,1 Hz, OCH₂), 3,90 (birli, 2H, CH₂), 1,28 (üçlü, 3H, *J*=7,2 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 185,2 (CO, benzoil), 182,3 (CO, keton), 166,6 (CO, ester), 150,6, 139,8, 134,6, 132,1, 129,4, 129,1, 128,9, 128,7, 125,7, 125,2, 115,6 (C=C ve C=N), 61,9(OCH₂), 47,6 (CH₂), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₁H₁₇ClN₂O₄ için hesaplanan 397,0950; bulunan: 397,0947. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 63,56; H, 4,32; N, 7,06. Bulunan: C, 63,74; H, 4,24; N, 7,19 %.

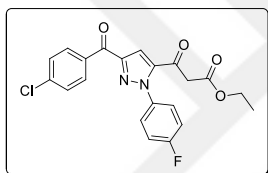
4.2.7 Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₇)



Renk: beyaz, verim (%73), erime noktası: 132-133 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3137-2889 (aromatik ve alifatik CH), 1733

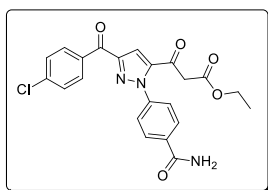
(C=O, ester), 1696 (C=O, benzoil), 1645 (C=O, keton), 1589-1488 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,35-7,26 (çoklu, 8H, Ar-H), 7,66 (birli, 1H, CH, pirazol), 4,21 (dörtlü, 2H, *J*=7,0 Hz, OCH₂), 3,89 (birli, 2H, CH₂), 2,44 (birli, 3H, Ar-CH₃), 1,28 (üçlü, 3H, *J*=7,1 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 185,1 (CO, benzoil), 182,3 (CO, keton), 166,5 (CO, ester), 150,4, 145,8, 139,6, 137,4, 134,6, 132,1, 129,5, 128,6, 125,5, 125,0, 115,5 (C=C ve C=N), 61,9 (OCH₂), 47,6 (CH₂), 21,3 (Ar-CH₃), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₂H₁₉ClN₂O₄ için hesaplanan 411,1106; bulunan: 411,1102. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 64,31; H, 4,66; N, 6,82. Bulunan: C, 64,49; H, 4,47; N, 6,61 %.

4.2.8 Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₈)



Renk: beyaz, verim (% 65), erime noktası: 123-124 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3137-2875 (aromatik ve alifatik CH), 1731 (C=O, ester), 1694 (C=O, benzoil), 1642 (C=O, keton), 1587-1488 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,33-7,15 (çoklu, 8H, Ar-H), 7,66 (birli, 1H, CH, pirazol), 4,22 (dörtlü, 2H, *J*=6,7 Hz, OCH₂), 3,91 (birli, 2H, CH₂), 1,29 (üçlü, 3H, *J*=7,2 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 185,0 (CO, benzoil), 182,3 (CO, keton), 165,0 (CO, ester), 162,8 (ikili, ¹*J*_{C-F}= 249,7 Hz, ipso C), 139,9, 139,8, 134,5, 132,1, 128,7, 128,6, 127,7, 127,6, 115,9 (ikili, ²*J*_{C-F}= 23,2 Hz), 115,6 (C=C ve C=N), 62,0 (OCH₂), 47,5 (CH₂), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₁H₁₆ClFN₂O₄ için hesaplanan 415,0855; bulunan: 415,0859. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 61,90; H, 4,49; N, 6,56. Bulunan: C, 61,79; H, 4,34; N, 6,65%.

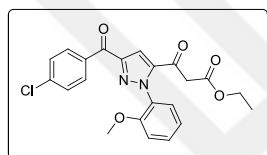
4.2.9 Etil 3-(1-(4-karbamoilfenil)-3-(4-klorobenzoil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₉)



Renk: krem beyaz, verim (%74), erime noktası: 211-212 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3396, 3298 (NH₂), 3107-2897 (aromatik ve alifatik CH), 1742 (C=O, ester), 1702 (C=O, benzoil), 1654 (C=O, amit), 1642 (C=O, keton), 1587-1488 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm): δ 8,34-7,26 (çoklu, 8H, Ar-H), 7,69

(birli, 1H, CH, pirazol), 6,05-5,67 (yayvan ikili, 2H, NH₂), 4,23 (dörtlü, 2H, *J*=7,4 Hz, OCH₂), 3,93 (birli, 2H, CH₂), 1,29 (üçlü, 3H, *J*=7,2 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 184,3 (CO, benzoil), 182,4 (CO, keton), 167,8 165,0 (CO, ester), 166,5 165,0 (CO, amit), 134,4, 134,0, 132,1, 128,8, 128,6, 128,3, 128,1, 125,9, 125,4, 125,1, 116,0 (C=C ve C=N), 62,0 (OCH₂), 47,5 (CH₂), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₂H₁₈ClN₃O₅ için hesaplanan 465,1445; bulunan: 465,1455. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 60,07; H, 4,12; N, 9,55. Bulunan: C, 60,22; H, 4,02; N, 9,64%.

4.2.10 Etil 3-(3-(4-klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-oksopropanoat (D₁₀)



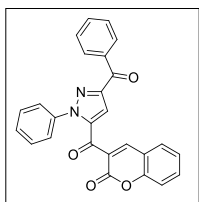
Renk: beyaz, verim (%71), erime noktası: 84-85 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3136-2840 (aromatik ve alifatik CH), 1742 (C=O, ester), 1696 (C=O, benzoil), 1646 (C=O, keton), 1586-1470 (C=C ve C=N), 1242 (C-O). **¹H-NMR** (300 MHz; CDCl₃, ppm) δ 8.33-7.01 (çoklu, 8H, Ar-H), 7.63 (birli, 1H, CH, pirazol), 4.21 (dörtlü, 2H, *J*=7.2 Hz, OCH₂), 3.87 (birli, 2H, CH₂), 3.76 (birli, 3H, OCH₃), 1.27 (üçlü, 3H, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz; CDCl₃, ppm): δ 185,4 (CO, benzoil), 182,0 (CO, keton), 166,4 (CO, ester), 153,9, 150,6, 140,9, 139,6, 134,8, 132,2, 130,8, 128,6, 127,4, 120,8, 114,3, 111,9, 111,0 (C=C ve C=N), 61,7 (OCH₂), 55,7 (OCH₃), 47,5 (CH₂), 14,1 (OCH₂CH₃). **HRMS**: *m/z* (M+H) C₂₂H₁₉ClN₂O₅ için hesaplanan 427,1055; bulunan: 427,1053. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 61,90; H, 4,49; N, 6,56. Bulunan: C, 61,72; H, 4,28; N, 6,76 %.

4.3. 3-(3-Aroil-1-aril-1*H*-pirazol-5-karbonil)-2*H*-kromen-2-on (E) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

100 mL'lik reaksiyon balonunda **D** bileşiği (1 mmol), eşdeğer miktarda salisil aldehit türevi (1 mmol) reaktif, 30 mL metanol veya CHCl₃'te çözüldü. Bu karışıma katalitik miktarda (yaklaşık %5) piperazin ilave edildi. Tepkime karışımı geri soğutucu altında 24 saat süreyle kaynatıldı. Tepkime sonunda reaksiyon ortamında çöken sarı renkli ürün su trompu yardımıyla süzülerek alındı. Ham ürün, sırasıyla kloroform, asetonitril ve dietileterle yıkandı. Daha sonra DMF-Su (20:1) çözücü çifti ile

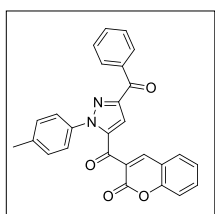
kristallendirilerek saflaştırıldı. Saflaştırılan ürün vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutuldu.

4.3.1. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karbonil)-2*H*-kromen-2-on (E₁)



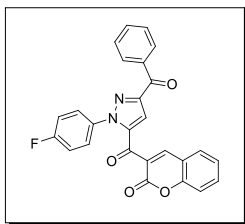
Renk: krem beyaz, verim (% 61), erime noktası: 181-182 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3058-2861 (aromatik ve alifatik C-H), 1725 (C=O, lakton), 1669 (C=O, keton), 1669 (C=O, keton), 1606-1454 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,70 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,26-7,44 (çoklu, 14H, Ar-H), 7,87 (birli, 1H, CH, pirazol). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,4 (CO, benzoil), 181,0 (CO, keton), 157,5 (CO, lakton), 154,5, 150,0, 147,7, 140,9, 139,2, 136,4, 134,5, 133,3, 130,4, 130,1, 129,1, 129,1, 128,5, 125,3, 125,0, 124,9, 118,1, 116,3, 116,0 (C=C ve C=N). **HRMS**: m/z (M+Na) C₂₆H₁₆N₂O₄ için hesaplanan 443,1018; bulunan: 443,1002. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 74,28; H, 3,84; N, 6,66. Bulunan: C, 74,02; H, 3,67; N, 6,79 %.

4.3.2. 3-(3-Benzoil-1-p-tolil-1*H*-pirazol-5-karbonil)-2*H*-kromen-2-on (E₂)



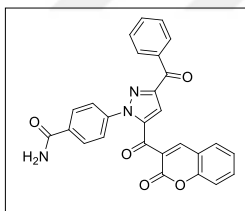
Renk: beyaz, verim (%68), erime noktası: 94-95 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3117-2920 (aromatik ve alifatik C-H), 1720 (C=O, lakton), 1661 (C=O, keton), 1642 (C=O, keton), 1611-1448 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.66 (birli, 1H, CH, kumarin), 8.22-7.30 (çoklu, 13H, ArH), 7.83 (birli, 1H, CH, pirazol), 2.34 (birli, 3H, Ar-CH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,90 (CO, benzoil), 181,5 (CO, keton), 158,0 (CO, lakton), 155,0, 150,2, 148,1, 141,3, 139,3, 137,3, 136,8, 134,9, 133,7, 130,9, 130,6, 130,0, 129,0, 125,6, 125,5, 125,4, 118,6, 116,8, 116,5 (C=C ve C=N), 21,1 (Ar-CH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₇H₁₈N₂O₄ için hesaplanan 435,1339; bulunan: 435,1334. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 74,64; H, 4,18; N, 6,45. Bulunan: C, 74,83; H, 4,41; N, 6,52 %.

4.3.3. 3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-2H-kromen-2-on (E₃)



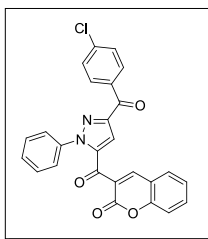
Renk: açık sarı, verim (% 72), erime noktası: 173-174 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3075-2881 (aromatik ve alifatik C-H), 1724 (C=O, lakton), 1666 (C=O, keton), 1649 (C=O, keton), 1605-1489 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,70 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,25-7,38 (çoklu, 13H, Ar-H), 7,89 (birli, 1H, CH, pirazol). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,4 (CO, benzoil), 180,8 (CO, keton), 162,0 (ikili, ¹J_{C-F}=246,6 Hz, ipso C), 157,5 (CO, lakton), 154,5, 149,9, 147,6, 140,9, 136,8, 136,3, 135,7, (ikili, ⁴J_{C-F}=3,0 Hz), 134,5, 133,3, 130,4, 130,2, 128,5, 127,7 (ikili, ³J_{C-F}=9,0 Hz), 125,0, 118,1, 116,3, 116,2, 116,0 (ikili, ²J_{C-F}=23,2 Hz). **HRMS**: m/z (M+Na) C₂₆H₁₅FN₂O₄ için hesaplanan 461,0927; bulunan: 461,0908. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 71,23; H, 3,45; N, 6,39. Bulunan: C, 71,46; H, 3,41; N, 6,32 %.

4.3.4. 4-(3-Benzoil-5-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-1H-pirazol-1-il)benzamid (E₄)



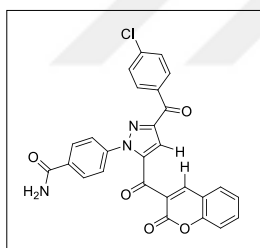
Renk: beyaz, verim (% 64), erime noktası: 154-155 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3495, 3330 (NH₂), 3120-2934 (aromatik ve alifatik C-H), 1706 (C=O, lakton), 1679 (C=O, amit), 1658 ve 1644 (C=O, keton), 1608-1485 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,72 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,23-7,43 (çoklu, 13H, Ar-H), 7,90 (birli, 1H, CH, pirazol). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,9 (CO, benzoil), 181,4 (CO, keton), 167,3 (CO, amit), 158,0 (CO, lakton), 155,0, 150,6, 148,5, 141,7, 141,4, 136,7, 135,1, 135,0, 133,9, 133,8, 131,0, 130,7, 129,0, 128,9, 125,4, 125,3, 118,7, 117,1, 116,8 (C=C ve C=N). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₇H₁₇N₃O₅ için hesaplanan 464,1241; bulunan: 464,1252. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 69,97; H, 3,70; N, 9,07. Bulunan: C, 69,78; H, 3,59; N, 9,25 %.

4.3.5. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)-2H-kromen-2-on (E₆)



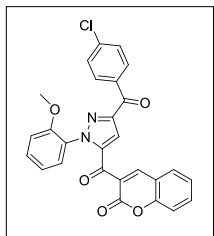
Renk: açık sarı, verim (% 69), erime noktası: 156-157 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3136-2969 (aromatik ve alifatik C-H), 1731 (C=O, lakton), 1668 (C=O, keton), 1656 (C=O, keton), 1606-1450 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,68 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,26-7,42 (çoklu, 13H, Ar-H), 7,87 (birli, 1H, CH, pirazol). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 185,6 (CO, benzoil), 181,5 (CO, keton), 158,0 (CO, lakton), 155,0, 150,2, 148,3, 141,4, 139,6, 138,8, 135,4, 135,0, 132,6, 130,9, (2C), 129,6, 129,2, 125,7, 125,4, (2C), 118,6, 116,8, 116,6 (C=C ve C=N). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₆H₁₅ClN₂O₄ için hesaplanan 455,0793; bulunan: 455,0810. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 68,65; H, 3,32; N, 6,16. Bulunan: C, 68,79; H, 3,52; N, 6,34 %.

4.3.6. 4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-1H-pirazol-1-il)benzamid (E₉)



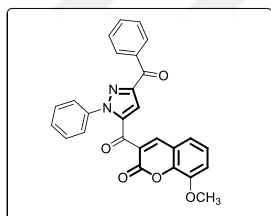
Renk: açık sarı, verim (% 73), erime noktası: 126-128 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3458, 3344 (NH₂), 3065-2924 (aromatik ve alifatik C-H), 1731 (C=O, lakton), 1681 (C=O, amit), 1659 ve 1652 (C=O, keton), 1607-1455, 1478 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,72 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,27-7,43 (çoklu, 12H, Ar-H), 8,14 (birli, 1H, CH, pirazol). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 185,6 (CO, benzoil), 181,4 (CO, keton), 167,3 (CO, amit), 158,0 (CO, lakton), 155,0, 150,4, 148,5, 141,6, 141,4, 138,8, 135,3, 135,1, 135,1, 132,6, 131,0, 129,2, 128,9, 125,5, 125,4, 125,2, 118,6, 117,1, 116,8. **HRMS**: m/z (M+H) C₂₇H₁₆ClN₃O₅ için hesaplanan 498,0851; bulunan: 498,0850. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 65,13; H, 3,24; N, 8,44. Bulunan: C, 65,32; H, 3,45; N, 8,47 %.

4.3.7. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-2H-kromen-2-on (E₁₀)



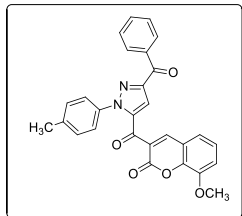
Renk: açık sarı, verim (% 60), erime noktası: 126-128 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3075-2936 (aromatik ve alifatik C-H), 1705 (C=O, lakton), 1674 (C=O, keton), 1647 (C=O, keton), 1609-1487 (C=C ve C=N). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,59 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,28-7,11 (çoklu, 12H, Ar-H), 7,79 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,69 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 185,1 (CO, benzoil), 180,2 (CO, keton), 157,0 (CO, lakton), 154,4, 152,5, 149,7, 147,4, 142,1, 138,2, 135,0, 134,5, 132,0, 130,8, 130,4, 128,7, 128,2, 127,2, 124,9, 124,2, 120,8, 118,0, 116,2, 114,6, 112,2 (C=C ve C=N), 55,8 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+Na) C₂₇H₁₇ClN₂O₅ için hesaplanan 507,0725; bulunan: 507,0718. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 66,88; H, 3,53; N, 5,78. Bulunan: C, 66,79; H, 3,45; N, 5,64 %.

4.3.8. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E₁₁)



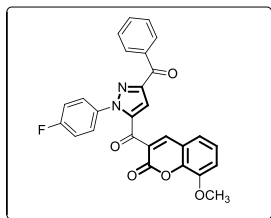
Renk: açık sarı, verim (% 81), erime noktası: 162-163 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3179-2848 (aromatik ve alifatik C-H), 1706 (C=O, lakton), 1662 ve 1656 (C=O, keton), 1603-1522, 1478 (C=C ve C=N), 1235 (C-O, metoksi). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,67 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,26-7,37 (çoklu, 13H, Ar-H), 7,87 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,97 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,4 (CO, benzoil), 181,0 (CO, keton), 157,2, 150,0, 147,9, 146,4, 143,9, 140,9, 139,2, 136,4, 133,2, 130,1, 129,1, 129,1, 128,5, 125,3, 125,1, 124,9, 121,4, 118,7, 116,6, 116,0 (C=C ve C=N), 56,3 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₇H₁₈N₂O₅ için hesaplanan 451,1288; bulunan: 451,1289. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 71,99; H, 4,03; N, 6,22. Bulunan: C, 68,74; H, 4,13; N, 5,76 %.

4.3.9. 3-(3-Benzoil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E12)



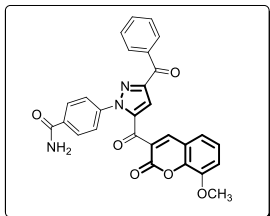
Renk: kremsi beyaz, verim (% 78), erime noktası: 193-194 °C. **FT-IR** (ATR, cm^{-1}): 3174-2849 (aromatik ve alifatik C-H), 1705 (C=O, lakton), 1673 ve 1660 (C=O, keton), 1604-1516, 1479 (C=C ve C=N) 1233 (C-O metoksi). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz; DMSO- d_6 , ppm): δ 8,62 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,22-7,30 (çoklu, 12H, Ar-H), 7,81 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,94 (birli, 3H, OCH₃), 2,34 (birli, 3H, Ar-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz; DMSO- d_6 , ppm): δ 186,9 (CO, benzoil), 181,4 (CO, keton), 157,7 (CO, lakton), 150,2, 148,2, 146,9, 144,3, 141,2, 139,3, 137,3, 136,8, 133,7, 130,6, 130,0, 129,0, 125,6, (2C), 125,3, 121,8, 119,2, 116,5, 116,4 (C=C ve C=N), 56,7 (OCH₃), 21,1 (Ar-CH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₈H₂₀N₂O₅ için hesaplanan 465,1445; bulunan: 465,1455. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 72,41; H, 4,34; N, 6,03;. Bulunan: C, 72,55; H, 4,49; N, 5,96 %.

4.3.10. 3-(3-Benzoil-1-(4-florofenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E13)



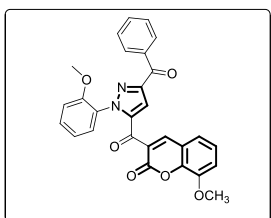
Renk: açık sarı, verim (% 85), erime noktası: 191-192 °C. **FT-IR** (ATR, cm^{-1}): 3181-2848 (aromatik ve alifatik C-H), 1706 (C=O, lakton), 1673 ve 1658 (C=O, keton), 1603-1510, 1477 (C=C ve C=N) 1235 (C-O, metoksi). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz; DMSO- d_6 , ppm): δ 8,67 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,25-7,37 (çoklu, 12H, Ar-H), 7,88 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,96 (birli, 3H, OCH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz; DMSO- d_6 , ppm): δ 186,40 (CO, benzoil), 180,80 (CO, keton), 161,95 (ikili, $^1J_{\text{C-F}}$ = 249,7 Hz, ipso C), 157,23 (CO, ester), 149,94, 147,80, 146,41, 143,86, 140,81, 136,30, 135,72 (ikili, $^4J_{\text{C-F}}$ = 2,8 Hz), 133,28, 130,14, 128,50, 127,70 (ikili, $^3J_{\text{C-F}}$ = 9,0 Hz), 125,12, 124,89, 121,35, 118,66, 116,55, 116,28, 116,00 (ikili, $^2J_{\text{C-F}}$ = 23,3 Hz), 56,27 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₇H₁₇FN₂O₅ için hesaplanan 469,1194; bulunan: 469,1202. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 69,23; H, 3,66; N, 5,98. Bulunan: C, 67,28; H, 3,66; N, 5,84 %.

4.3.11.4-(3-Benzoil-5-(8-metoksi-2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-1H-pirazol-1-il)benzamid (E₁₄)



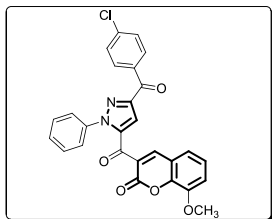
Renk: kremsi beyaz, verim (% 77), erime noktası: 237-238 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3489, 3392 (NH₂), 3176-2947 (aromatik ve alifatik C-H), 1707 (C=O, lakton), 1677 (C=O, amit), 1667 ve 1660 (C=O, keton), 1605-1477 (C=C ve C=N) 1236 (C-O, metoksi). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,69 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,24-7,35 (çoklu, 12H, Ar-H), 7,89 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,94 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,4 (CO, benzoil), 180,8 (CO, keton), 166,8 (CO, amit), 157,2 (CO, lakton), 150,2, 148,1, 146,4, 146,3, 143,9, 141,2, 140,8, 136,2, 134,6, 133,3, 130,2, 130,0, 128,5, 128,4, 125,0, 124,9, 121,4, 118,7, 116,6 (C=C ve C=N), 56,2 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₈H₁₉N₃O₆ için hesaplanan 494,1347; bulunan: 494,1352. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 68,15; H, 3,88; N, 8,52; Bulunan: C, 62,34; H, 3,58; N, 7,44 %.

4.3.12. 3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E₁₅)



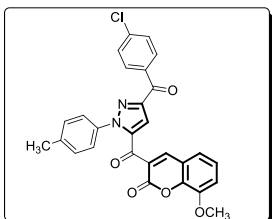
Renk: açık sarı, verim (% 83), erime noktası: 155-157 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3125-2840 (aromatik ve alifatik C-H), 1732 (C=O, lakton), 1656 ve 1650 (C=O, keton) 1606-1504, 1472 (C=C ve C=N) 1235 (C-O, metoksi). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,57 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,24-7,11 (çoklu, 12H, Ar-H), 7,77 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,95 (birli, 3H, OCH₃), 3,69 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,9 (CO, benzoil), 180,7 (CO, keton), 157,2 (CO, lakton), 152,9, 150,4, 148,2, 146,7, 144,2, 142,4, 136,8, 133,7, 131,2, 130,6, 129,0, 128,7, 127,7, 125,3, 124,9, 121,8, 121,3, 119,0, 117,0, 115,1, 112,7 (C=C ve C=N), 56,7, 56,2 (2 x OCH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₈H₂₀N₂O₆ için hesaplanan 481,1394; bulunan: 481,1401. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 69,99; H, 4,20; N, 5,83. Bulunan: C, 66,60; H, 4,49; N, 6,25 %.

4.3.13. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E16)



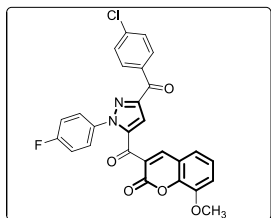
Renk: sarı, verim (% 83), erime noktası: 196-198 °C. **FT-IR** (ATR, cm^{-1}): 3144-2841 (aromatik ve alifatik C-H), 1725 (C=O, lakton), 1665 ve 1653 (C=O, keton), 1596-1561, 1472 (C=C ve C=N) 1233 (C-O, metoksi). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 , ppm): δ 8,67 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,29-7,39 (çoklu, 12H, Ar-H), 7,88 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,96 (birli, 3H, OCH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 185,1 (CO, benzoil), 181,0 (CO, keton), 157,2, 149,8, 148,0, 146,4, 143,9, 141,0, 139,2, 138,3, 135,0, 132,0, 129,2, 128,7, 125,3, 125,0, 124,9, 124,9, 121,4, 118,7, 116,6, 116,0 (C=C ve C=N), 56,3 (OCH_3). **HRMS**: m/z (M+H) $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$ için hesaplanan 485,0899; bulunan: 485,0912. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 66,88; H, 3,53; N, 5,78. Bulunan: C, 65,67; H, 3,57; N, 5,67 %.

4.3.14. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E17)



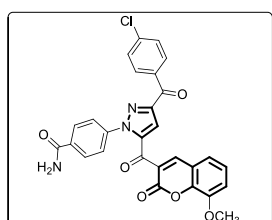
Renk: açık sarı, verim (% 72), erime noktası: 222-223 °C. **FT-IR** (ATR, cm^{-1}): 3144-2842 (aromatik ve alifatik C-H), 1727 (C=O, lakton), 1665 ve 1654 (C=O, keton), 1609-1513, 1472 (C=C ve C=N) 1235 (C-O, metoksi). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 , ppm): δ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8,63 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,26-7,30 (çoklu, 11H, Ar-H), 7,84 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,94 (birli, 3H, OCH_3), 2,35 (birli, 1H, Ar- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 185,1 (CO, benzoil), 181,0 (CO, keton), 157,2, 149,6, 147,8, 146,4, 143,9, 140,9, 138,9, 138,3, 136,8, 135,0, 132,0, 129,5, 128,7, 125,2, 125,1, 124,9, 121,4, 118,7, 116,6, 115,9 (C=C ve C=N), 56,3 (OCH_3), 20,6 (Ar- CH_3). **HRMS**: m/z (M+H) $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$ için hesaplanan 499,1055; bulunan: 499,1075. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 67,41; H, 3,84; N, 5,61. Bulunan: C, 65,25; H, 4,21; N, 5,45 %.

4.3.15. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(4-florofenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E₁₈)



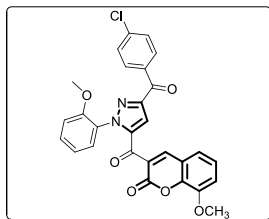
Renk: beyaz, verim (% 75), erime noktası: 200-202 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3172-2849 (aromatik ve alifatik C-H), 1715 (C=O, lakton), 1673 ve 1658 (C=O, keton), 1608-1513, 1475 (C=C ve C=N) 1234 (C-O, metoksi). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,66 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,28-7,37 (çoklu, 11H, Ar-H), 7,89 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,97 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 185,2 (CO, benzoil), 180,8 (CO, keton), 162,0 (ikili, ¹J_{C-F}=247 Hz, ipso C), 157,2 (CO, lakton), 149,7, 147,9, 146,4, 143,9, 140,9, 138,4, 135,6, 134,9, 132,0, 128,7, 127,7 (ikili, ³J_{C-F}=9 Hz), 125,1, 125,0, 121,4, 118,6, 116,6, 116,2, 116,0 (ikili, ²J_{C-F}=23 Hz), (C=C ve C=N), 56,3 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₇H₁₆ClFN₂O₅ için hesaplanan 503,0804; bulunan: 503,0812. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 64,49; H, 3,21; N, 5,57. Bulunan: C, 62,14; H, 3,30; N, 5,43 %.

4.3.16. 4-(3-(4-Klorobenzoil)-5-(8-metoksi-2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-1H-pirazol-1-il)benzamid (E₁₉)



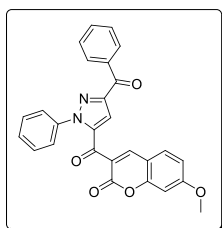
Renk: açık sarı, verim (% 84), erime noktası: 228-230 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3490, 3386 (NH₂), 3172-2853 (aromatik ve alifatik C-H), 1714 (C=O, lakton), 1691 (C=O, amit), 1660 ve 1647 (C=O, keton), 1606-1512, 1478 (C=C ve C=N) 1245 (C-O, metoksi). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,68 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,27-7,35 (çoklu, 11H, Ar-H), 7,90 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,94 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 185,6 (CO, benzoil), 181,4 (CO, keton), 169,6 (CO, keton), 167,3 (CO, lakton), 157,7, 150,4, 148,7, 146,9, 144,4, 141,6, 141,4, 138,8, 135,3, 135,2, 132,6, 129,2, 128,9, 125,4, 125,4, 125,4, 121,9, 119,2, 117,1 (C=C ve C=N), 56,7 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₈H₁₈ClN₃O₆ için hesaplanan 528,0957; bulunan: 528,0949. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 63,70; H, 3,44; N, 7,96;. Bulunan: C, 61,76; H, 3,41; N, 7,52 %.

4.3.17. 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-8-metoksi-2H-kromen-2-on (E₂₀)



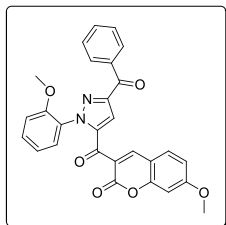
Renk: açık sarı, verim (% 76), erime noktası: 192-194 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3130-2843 (aromatik ve alifatik C-H), 1735 (C=O, lakton), 1664 ve 1650 (C=O, keton), 1608-1504, 1475 (C=C ve C=N) 1243 (C-O, metoksi). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,56 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,28-7,11 (çoklu, 11H, Ar-H), 7,79 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,95 (birli, 1H, OCH₃), 3,69 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 185,1 (CO, benzoil), 180,2 (CO, keton), 156,7, 152,5, 149,7, 147,7, 146,3, 143,8, 142,0, 138,2, 135,0, 132,0, 130,8, 128,7, 128,2, 127,2, 124,8, 124,4, 121,4, 120,8, 118,6, 116,6, 114,6, 112,2 (C=C ve C=N), 56,3 (OCH₃), 55,8 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+H) C₂₈H₁₉ClN₂O₆ için hesaplanan 515,1004; bulunan: 515,0992. **Elementel Analiz**: hesaplanan: C, 65,31; H, 3,72; N, 5,44;. Bulunan: C, 63,17; H, 3,57; N, 5,30 %.

4.3.18. 3-(3-Benzoil-1-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2H-kromen-2-on (E₂₁)



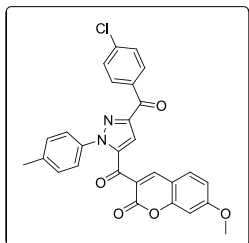
Renk: Açık sarı, verim (% 73), erime noktası: 126-128 °C. **FT-IR** (ATR, cm⁻¹): 3125-2951 (aromatik ve alifatik C-H), 1714 (C=O, lakton), 1652 (C=O, keton), 1615-1448 (C=C ve C=N), 1214 (C-O). **¹H-NMR** (400 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,66 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,24-7,03 (çoklu, 13H, Ar-H), 7,73 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,90 (birli, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ 186,9 (CO, benzoil), 181,7 (CO, keton), 157,5 (CO, lakton), 165,5, 158,2, 150,4, 149,3, 141,8, 139,6, 136,8, 133,7, 132,5, 130,6, 129,6, 129,4, 129,0, 125,6, 121,2, 115,5, 114,0, 112,2, 101,0 (C=C ve C=N), 56,8 (OCH₃). **HRMS**: m/z (M+Na) C₂₇H₁₈N₂O₅ için hesaplanan 473,1108; bulunan: 473,1127. **Elementel Analiz**: C₂₇H₁₈N₂O₅ (450,44) için hesaplanan: C, 71,99; H, 4,03; N, 6,22. Bulunan: C, 72,24; H, 4,26; N, 6,35 %.

4.3.19 3-(3-Benzoil-1-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2H-kromen-2-on (E22)



Renk: Açık sarı, verim (% 83), erime noktası: 127-128 °C. **FT-IR** (ATR, cm^{-1}): 3138-2840 (aromatik ve alifatik C-H), 1727 (C=O, lakton), 1642 (C=O, keton), 1615-1435 (C=C ve C=N), C-O (1238). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 8,55 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,22-7,01 (çoklu, 12H, Ar-H), 7,65 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,89 (birli, 3H, OCH_3) ve 3,63 (birli, 3H, OCH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 186,9 (CO, benzoil), 180,9 (CO, keton), 157,3 (CO, lakton), 165,4, 157,7, 152,7, 150,3, 148,8, 142,9, 133,7, 132,4, 131,1, 130,6, 129,0, 128,7, 127,6, 121,3, 120,6, 114,3, 113,8, 112,6, 112,1, 100,9, 100,0 (C=C ve C=N), 56,8 ve 56,2 (2 x OCH_3). **HRMS**: m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ için hesaplanan 503,1213; bulunan: 503,1201. **Elementel Analiz**: $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (480,47) için hesaplanan: C, 69,99; H, 4,20; N, 5,83. Bulunan: C, 69,83; H, 4,34; N, 5,71 %.

4.3.20 3-(3-(4-Klorobenzoil)-1-p-tolil-1H-pirazol-5-karbonil)-7-metoksi-2H-kromen-2-on (E23)

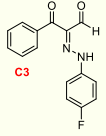
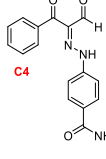
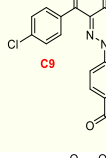
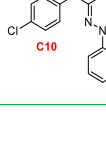


Renk: Açık sarı, verim (% 79), erime noktası: 132-133 °C. **FT-IR** (ATR, cm^{-1}): 3180-2845 (aromatik ve alifatik C-H), 1718 (C=O, lakton), 1660 (C=O, keton), 1656 (C=O, keton), 1612-1442 (C=C ve C=N), 1236 (C-O). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 8,64 (birli, 1H, CH, kumarin), 8,27-7,03 (çoklu, 11H, Ar-H), 7,72 (birli, 1H, CH, pirazol), 3,91 (birli, 3H, OCH_3), 2,34 (birli, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 185,7 (CO, benzoil), 181,8 (CO, keton), 157,5 (CO, lakton), 165,5, 158,2, 150,0, 149,3, 141,8, 139,2, 138,7, 137,2, 135,5, 132,5, (2C), 130,0, 129,2, 125,3, 121,2, 115,5, 114,0, 112,2, 101,0 (C=C ve C=N), 56,8 (OCH_3), 21,1 (Ar- CH_3). **HRMS**: m/z ($\text{M}+\text{K}$) $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$ için hesaplanan 537,0614; bulunan: 537,0635. $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (498,91) için hesaplanan: C, 67,41; H, 3,84; N, 5,61. Bulunan: C, 67,59; H, 3,71; N, 5,43 %.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

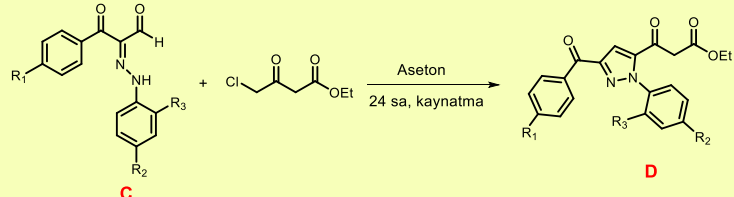
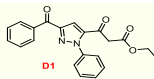
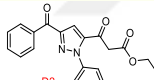
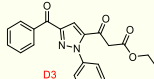
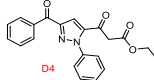
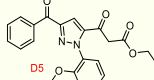
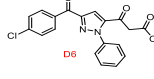
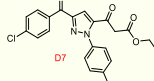
Asetofenon türevlerinden başlayarak basamaklı reaksiyonlar üzerinden pirazol ve kumarin türevi içeren hibrit bileşiklerin sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Birinci basamak reaksiyonları asetofenon türevleri ile DMF-DMA'nın çözücülü ortamda etkileşimi ile dimetilamino grubu içeren α,β -doymamış karbonil bileşiklerinden (**B**) iki adet sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin aromatik diazonyum tuzları ile reaksiyonlarından dört tanesi daha önce literatürde yer almayan, toplamda on adet 2-(2-(aril)hidrazono)-3-okso-3-aril propanal (**C**) türevi bileşik iyi verimlerle sentezlenmiştir. Yeni olan **C** bileşiklerinin yapıları ve bazı kimyasal özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

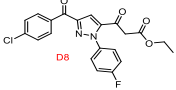
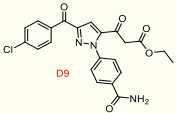
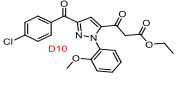
Tablo 5.1. Sentezlenen **C** bileşiklerinin bazı özellikleri

Bileşik	Erime noktası (°C)	Mol.formülü (Mol kütlesi)	Verim	Elementel Analiz		
				Bulunan (Hesaplanan) %		
				C	H	N
	100-102	C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ O ₂ (270,26)	82	66,54 (66,66)	4,23 (4,10)	10,49 (10,37)
	214-216	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ (295,29)	86	65,04 (65,08)	4,23 (4,44)	14,35 (14,23)
	205-207	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ (329,74)	87	58,34 (58,28)	3,78 (3,67)	12,82 (12,74)
	179-182	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ (316,74)	79	60,54 (60,67)	4,28 (4,14)	8,92 (8,84)

C bileşiklerinin asetonun çözücü olarak kullanıldığı ortamda, potasyum karbonat varlığında etil 4-kloro-3-oksobütanoat ile etkileştirilmesi ile on adet pirazol içeren β -ketoester türevi bileşikler (**D**) elde edilmiştir. **D** bileşikleri genellikle 1-propanolde kristallendirilmek suretiyle saflaştırılmışlardır. Tamamı orijinal olan **D** bileşiklerinin yapıları ve bazı özellikleri Tablo 5.2.' de verilmiştir.

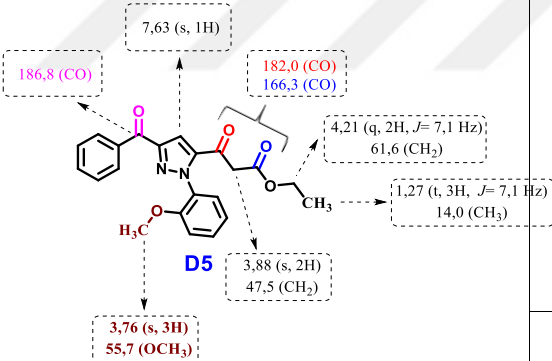
Tablo 5.2. Sentezlenen **D** bileşiklerinin bazı özellikleri

						
Bileşik	Erime noktası (°C)	Mol.formülü (Mol kütlesi)	Verim	Elementel Analiz Bulunan (Hesaplanan) %		
				C	H	N
	116-118	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ (363,13)	69	69,54 (69,60)	5,13 (5,01)	7,82 (7,73)
	127-128	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ (377,15)	76	70,36 (70,20)	5,49 (5,36)	7,58 (7,44)
	135-136	C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O (381,12)	62	66,54 (66,31)	4,53 (4,50)	7,28 (7,36)
	200-203	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₅ (406,14)	77	65,33 (65,18)	4,53 (4,72)	10,49 (10,37)
	125-128	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ (393,14)	73	67,54 (67,34)	5,33 (5,14)	7,26 (7,14)
	119-121	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ (397,09)	64	63,74 (63,56)	4,24 (4,32)	7,19 (7,06)
	132-133	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₄ (411,11)	73	64,49 (64,31)	4,47 (4,66)	6,61 (6,82)

	123-124	C ₂₁ H ₁₆ ClFN ₂ O ₄ (415,09)	65	61,79 (61,90)	4,34 (4,49)	6,65 (6,56)
	179-182	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ (465,14)	74	60,22 (60,07)	4,02 (4,12)	9,64 (9,55)
	84-85	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ (427,11)	71	61,72 (61,90)	4,28 (4,49)	6,76 (6,56)

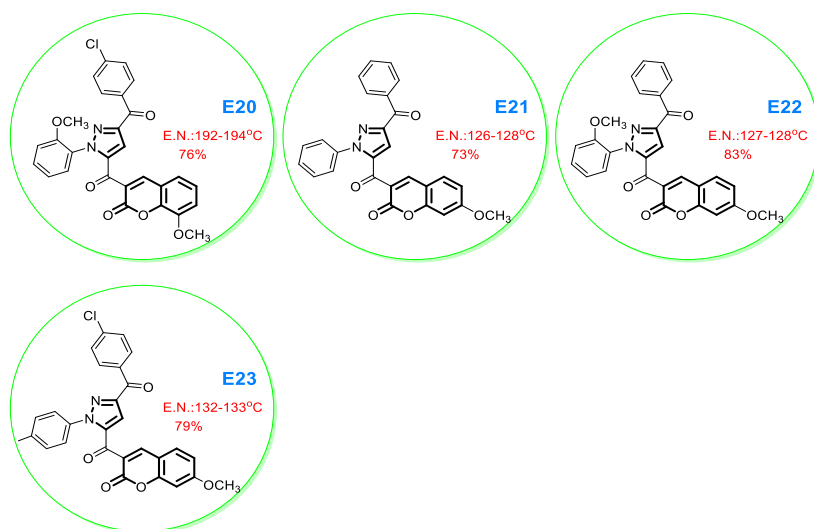
D bileşiklerinin yapıları ile spektroskopik yöntemlerden elde edilen veriler mukayese edildiğinde, moleküllere karşılık gelen sinyallerin yapılarla uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerden **D5** bileşiğine ait spektroskopik veriler Tablo 5.3.'te özetlenmiştir.

Tablo 5.3. Sentezlenen **D5** bileşiğinin spektral verileri

¹ H NMR ve ¹³ C NMR (δ, ppm)	FT-IR (ATR, cm ⁻¹)		
			CH (3127-2842)
			CO (ester) 1733
			CO (benzoyl) 1690
	C-O 1234	C=C, C=N 1597-1468	CO (keton) 1650

D bileşiklerinin çeşitli salisilaldehit ile reaksiyonları metanolde piperazin bazı varlığında geri soğutucu altında 24 saat kaynatılmak suretiyle gerçekleştirilmiştir. Tepkime sonrasında pirazolil kumarin türevi (**E**) hedef hibrit bileşikler sentezlenmiştir. Ham ürün genellikle reaksiyon ortamında sarı renkli olarak çökmüştür. Süzme işlemi ile kazanılan ham ürün kloroform, asetonitril ve dietiler gibi çözücüler ile yıkama işlemi ve DMF-Su (20:1) çözücü çifti ile kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmıştır. Sentezlenen **E** bileşiklerinin yapıları aşağıda gösterilmiştir.





Şekil 5.1. Sentezlenen E bileşikleri ve bazı özellikleri

Sentezlenen E bileşiklerinin spektroskopik verileri incelendiğinde, C bileşiklerinin yapısında yer alan β -keto esterde yeralan etoksi grubuna ait sinyaller hem ^1H NMR hem de ^{13}C NMR spektrumlarında gözlenmemektedir. Buda kumarin halkasının varlığını ispatlamaktadır. Tüm spektroskopik veriler hedef bileşiklerinin yapısı ile uyum içerisindedir. Sentezlenen hedef hibrit bileşiklerden biri olan E₁₀ bileşiğine ait spektroskopik veriler Tablo 5.4.'te özetlenmiştir.

Tablo 5.4. Sentezlenen E₁₀ bileşiğinin spektral verileri

^1H NMR ve ^{13}C NMR (δ , ppm)	FT-IR (ATR, cm^{-1})		
			CH (3075-2936)
			CO (lakton) 1705
			CO (benzoil) 1674
	C-O 1231	C=C, C=N 1609-1487	CO (keton) 1647

Sentezlenen hibrit bileşiklerin antikanser aktivite çalışmaları Prof. Dr. Yusuf Tutar danışmanlığında TÜBİTAK 116 Z 053 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular şöyle özetlenebilir. **E** Bileşikleri hücre kültürü ile incelendiği zaman anti-kanser özellikleri oldukça yüksek olan küçük moleküller elde edilmiştir. Bu bileşikler piyasada ticari olarak bulunan PES ile karşılaştırıldığında etkinliklerinin daha üstün olduğu belirlenmiştir. İndüklenen Hsp70 protein konsantrasyonunun inhibitör maddelerden beklenenin aksine arttığı Eliza deneyleri ile gözlenmiştir. Sentezlenen maddeler göz önüne alındığında hidrofobik kısımlarının Hsp kompleksini oluşturan koordine ve koopere şaperonların etkileşim yüzeyinde arayüz inhibitörü olabileceği veya Hsp90/Hsp40 dual inhibitörü olarak davranma potansiyelini göstermektedir.

E1, E4, E11, E14 hücre kültüründe oldukça etkin olduğundan hedef genlerin tespiti için yapılan PCR array deneyleri inhibitörlerin özellikle **Aurora kinase C** (mitoz regülatörü-mitozun hızlı olması mutasyon riskini oldukça artıracak için iyi bir hedeftir), **VEGF** (endotel hücre büyümesinde yer alır), **Cathepsin**, **HSP90AA1**, **HSP90B1** (Proteaz ve substrat protein katlanma proteinleri kanser hücrelerinin hızlı metabolizmasında önemli sinyal proteinlerinin hızla katlanarak hücrenin metabolik hızına katlanmasını sağlarlar protein homeostazını düzenlerler inhibisyonları hücreyi apoptoza göndereceği için iyi hedeftirler), **PLK3** (tümör süpresif gen) genlerine etki ederek potansiyel tümör süpresör özelliğini gösterirler.

Yapılacak *in vitro* ve *in vivo* deneyleri potansiyel anti-kanser ilaç moleküllerinin klinik faz çalışmalarına uygunluğunu gösterecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Tüzün, C., Organik Kimya, Palme Yayın Dağıtım, 7. Baskı, Ankara, 1996.
2. Solomons, G., Fryhle, C. Organik Kimya (Çeviri), Literatür Kitapevi, 6. Baskı, İstanbul, 972-974, 2002.
3. Eicher T., Hauptmann, S., The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications, Wiley-VCH, Weinheim, 179-184, 2003.
4. Halcrow M.A., The synthesis and coordination chemistry of 2,6-bis(pyrazolyl)pyridines and related ligands-Versatile terpyridine analogues, Coordination Chemistry 249 (24), 2880–2908, 2005.
5. Jessica V., et al, Recently reported biological activities of pyrazole compounds Bioorganic and Medicinal Chemistry, 25(21), 5891-5903, 2017.
6. Solomons, G., Fryhle, C., 2002, Organik Kimya (Çeviri), Literatür Kitapevi, 7. Baskı, İstanbul, Halcrow M.A., 972-974, 2005.
7. Güven A., Kanişkan N., A study on the pyrazoles: tautomerism, conformation, acidity, and basicity by means of AM1 semiempirical method in the gas and aqueous solution, Journal of Molecular Structure, 488(1-3), 125-134, 1999.
8. Jarończy M., Theoretical studies on tautomerism and IR spectra of pyrazole derivatives, Journal of Molecular Structure, 673, 17-28, 2004.
9. Gupta, R.R., et al, V., Heterocyclic Chemistry II Five Membered Heterocycles, Springer, 435-455, 1998.
10. Fariaab J.V., et al, Recently reported biological activities of pyrazole compounds, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 25, 5891-5903, 2017.
11. Howard E., et al, A new synthesis of cyclopropanes from olefins, A new synthesis of cyclopropanes, Chemim Society, 80 (19), 5323-5324, 1958.
12. Küçükgül Ş., et al, , Recent advances in bioactive pyrazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 144, 786-815, 2015.

13. Fan X.-W., et al., Radical addition of hydrazones by α -bromo ketones to prepare 1, 3, 5-trisubstituted pyrazoles via visible light catalysis, *Journal of Organic Chemistry*, 7127-7133, 2016.
14. Sha Q., et al, Copper-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition under Oxidative Conditions: Polymer-Assisted Assembly of 4-Acyl-1-Substituted-1,2,3-Triazoles, *Journal of Organic Chemistry*, 78 (13), 413-420, 2013.
15. Deng X., NS Mani, , Base-Mediated Reaction of Hydrazones and Nitroolefins with a Reversed Regioselectivity: A Novel Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted Pyrazoles, *Organic Letters*, 10(6), 1307-1310. 2008.
16. Wen J.-J., et al, Synthesis of polysubstituted pyrazoles by a platinum-catalyzed sigmatropic rearrangement/cyclization cascade *Organic Letters*, 16(22) 5940-5943, 2014.
17. Hu J., et al, Synthesis of tri-and tetrasubstituted pyrazoles via Ru (II) catalysis: intramolecular aerobic oxidative C–N coupling, *Organic Letters*, 14(19), 5030-5033, 2017.
18. Heller ST., Natarajan SR., 1, 3-Diketones from acid chlorides and ketones: a rapid and general one-pot synthesis of pyrazoles, *Organic Letters*, 8(13), 2675-2678, 2006.
19. Kumar SV., et al., Cyclocondensation of Arylhydrazines with 1,3-Bis(het)arylmonothio-1,3-diketones and 1,3-Bis(het)aryl-3-(methylthio)-2-propenones: Synthesis of 1-Aryl-3,5-bis(het)arylpyrazoles with Complementary Regioselectivity, *Journal of Organic Chemistry*, 78(10), 4960-4973, 2013.
20. Gerstenberger BS., et al, One-Pot Synthesis of N-Arylpyrazoles from Arylhalides, *Organic Chemistry*, 11(10), 2097-2100, 2009.
21. Kamal A., et al, One-Pot, Three-Component Approach to the Synthesis of 3, 4,5-Trisubstituted Pyrazoles, *Journal of Organic Chemistry*, 80 (9), 4325-4335, 2015.
22. Babinski DJ., et al., Synthesis of Substituted Pyrazoles via Tandem Cross-Coupling /Electrocyclization of Enol Triflates and Diazoacetates, *Journal of Organic Chemistry*, 76(15), 5915-5923, 2011.

23. Ding Y., et al., Visible-Light Photocatalytic Aerobic Annulation for the Green Synthesis of Pyrazoles, *Organic Letters*, 18(17), 4206-4209, 2016.
24. Zhang X., et al., I₂-Mediated Oxidative C–N Bond Formation for Metal-Free One-Pot Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Pyrazoles from α,β -Unsaturated Aldehydes/Ketones, *Journal of Organic Chemistry*, 79, 10170-10178, 2014.
25. R. Harigae, et al., Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines, and Hydroxylamine, *Journal of Organic Chemistry*, 79(5), 2049-2058, 2014.
26. Li DY., et al., Rhodium-Catalyzed Addition–Cyclization of Hydrazines with Alkynes: Pyrazole Synthesis via Unexpected C–N Bond Cleavage, *Organic Letters*, 16(13), 3476-3479, 2014.
27. Rosa F.A., et al., Straightforward and regiospecific synthesis of pyrazole-5-carboxylates from unsymmetrical enaminodiketones, *Synlett*, 11, 1673-1678, 2008.
28. Prieto A., et al., Ruthenium-Catalyzed Tandem C–H Fluoromethylation/Cyclization of N-Alkylhydrazones with CBr₃F: Access to 4-Fluoropyrazoles, *Journal of Organic Chemistry*, 82(6), 3311-3316, 2017.
29. Reddy CR., et al., Facile one-pot synthesis of 3,5-disubstituted 1H-pyrazoles from propargylic alcohols via propargyl hydrazides, *Synthesis*, 45, 830-836, 2013.
30. Zhang G., et al., One-pot three-component approach to the synthesis of polyfunctional pyrazoles *Organic Letters*, 15, 5967-5969, 2013.
31. Martin R., et al., Domino Cu-Catalyzed C–N Coupling/Hydroamidation: A Highly Efficient Synthesis of Nitrogen Heterocycles, *Angewandte Chemie*, 45, 7079-7082, 2006.
32. Jiang J.A., et al., “One-Pot” Synthesis of 4-Substituted 1, 5-Diaryl-1H-pyrazole-3-carboxylic Acids via a MeONa/LiCl-Mediated Sterically Hindered Claisen Condensation–Knorr, *Synlett*, 8, 2965-2968, 2012.
33. Kallman J., et al., Synthesis Comparison of Preparative Methods by in situ NMR, *Synthesis*, 48, 3537-3543, 2016.

34. Wu L.-L., et al., Efficient Single Pot Synthesis of 3, 5-Disubstituted 1H-Pyrazoles, *Synthesis*, 15, 1577-1583, 2012.
35. Specklin S., et al., One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted Pyrazoles from Arylglycines via Copper-Catalyzed Sydnone-Alkyne Cycloaddition Reaction, *Journal of Organic Chemistry*, 79, 7772-7777, 2014.
36. Kong Y., et al., Regioselective Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from N-Alkylated Tosylhydrazones and Terminal Alkynes, *Organic Letters*, 48, 576-579, 2014.
37. Senadi G.C., et al., I₂-TBHP-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of N-Sulfonyl Hydrazones and Isocyanides to 5-Aminopyrazoles, *Organic Letters*, 17, 1521-1524, 2015.
38. Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V., *Heterocyclic Chemistry II Five Membered Heterocycles*, Springer, Almany, Berlin, 435-455, 1998.
39. Havrylyuk D., Roman O., Lesyk R., Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 113, 145-166, 2016.
40. Matsumoto, H., Mode of action of pyrazole herbicides pyrazolate and pyrazoxyfen: HPPD inhibition by the common metabolite, *ACS Symposium Series*, 892, 161-171, 2005.
41. Hurwitz, H., et al., Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed, *Journal of Clinical oncology*, 33(34), 4039-4047, 2015.
42. Hong JR., Choo H., Nam G., Neuropathic pain-alleviating effects of pyrazole-conjugated arylsulfonamides as 5-HT₆ receptor antagonists, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 235, 4146-4149, 2017.
43. Malvar, D. C., et al., Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of 1.5-diphenyl-1H-Pyrazole-3-carbohydrazide, a new heterocyclic pyrazole derivative, *Life Sciences*, 95(2), 81-88, 2014.

44. Pasin, J. S. M., et al., Antipyretic and antioxidant activities of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles in rats, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43(12), 1193-1201, 2010.
45. Panda N., Ojha S., Facile synthesis of pyrazoles by iron-catalyzed regioselective cyclization of hydrazone and 1,2-diol under ligand-free conditions, *Journal of Organometallic Chemistry*, 80(13), 244-251, 2018,
46. Aragade, P., et al., Synthesis and antibacterial activity of a new series of 3-[3-(substituted phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]-2H-chromen-2-one derivatives, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27(6), 849-853, 2012.
47. Abdel-Aziz M., Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(9), 3480-3487, 2009.
48. Vardanyan R., et al., Chapter 15 Centrally Acting Skeletal Muscle Relaxants, *Synthesis of Best-Seller Drugs*, 8, 243-246, 2016.
49. Puneeth, H. R., Chandrashekariah, S. A., Antioxidant and hypoglycemic effects of curcumin pyrazole derivatives, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(4), 244-249, 2015.
50. Mandal, K. et al., Microbial degradation of fipronil by *Bacillus thuringiensis*, *Ecotoxicology and Environmental*, 93, 87-92, 2013.
51. J-J. Shi, et al., Design, synthesis and insecticidal activities of novel anthranilic diamides containing polyfluoroalkyl pyrazole moiety, *Chinese Chemical Letter*, 28(8), 1727-1730, 2017.
52. Du, S., et al., Synthesis, antifungal activity and structure-activity relationships of novel 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid amides, *Molecules*, 20(5), 8395-8408, 2015.
53. Iongh, H., Milk of mammals fed an aflatoxin containing diet, *Nature*, 202(4931), 466-700, 1964.
54. Chen, S., et al., Biochemical and biological characterization of a novel anti-aromatase coumarin derivative, *The Journal of Biological Chemistry*, 279, 48071-48078, 2004.

55. Chauhan, S., et al., Paliwal, S., Chauhan, R., Anticancer Activity of Pyrazole via Different Biological Mechanism, *Synthetic Communications*, 44(10), 1333-1374, 2014.
56. Goloudina, A. R., et al., Demidov, O. N., Inhibition of HSP70: A challenging anti-cancer strategy, *Cancer Letters*, 325(2), 117-124, 2012.
57. Rouse K., Synthesis R., Structure-Activity Relationship, and Evaluation of SR141716 Analogues: Development of Central Cannabinoid Receptor Ligands with Lower Lipophilicity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (4), 642-700, 2003.
58. Amin, K. M., et al., New series of 6-substituted coumarin derivatives as effective factor Xa inhibitors: Synthesis, in vivo antithrombotic evaluation and molecular docking, *Bioorganic Chemistry*, 52, 31-43, 2014.
59. Craig, E. A., et al., Heat shock proteins: Molecular chaperones of protein biogenesis, *Microbiological Reviews*, 57(2), 402-414, 1993.
60. Eds J.M., et al., Molecular Functional and Clinical Aspects. Indiplon and Sleep, Springer Science & Business, Neubauer, ISBN 9783034602266, 453-464, 2010.
61. Petroski R E., et al., Indiplon is a high affinity positive allosteric modulator with selectivity for gabaa receptors containing the alpha 1 subunit, *Neurocrine Biosciences*, 317 (1), 369-770, 2006.
62. L. Xu, et al., Preparation and characterization of a novel polymorph of indiplon, Form α , *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22, 963-968, 2012.
63. Michael.M, et al., Zaleplon loaded bi-layered chronopatch: A novel buccal chronodelivery approach to overcome circadian rhythm related sleep disorder, *International Journal of Pharmaceutics*, 542(1-2) 117-124, 2018.
64. H. Medina, et al., The efficacy of non-benzodiazepine hypnotics in the treatment of adult insomnia: a meta-analysis of data presented to the Food and Drug Administration, *BMJ (Clinical trials)*, 8343, 345, 2012.
65. "İlaç Etiketi"<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>

66. Losinat E., et al., Cost-effectiveness of generic celecoxib in knee osteoarthritis for average-risk patients: a model-based evaluation, *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(5), 641-650, 2018
67. Fan X., Song X., Surveillance: Short-term non-steroidal anti-inflammatory drugs may reduce the severity of schizophrenia symptoms when antimycotics are added, *Marital Mental Health*, 16 (1), 10, 2013.
68. Müller N, et al., Antiinflammatory treatment of schizophrenia, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 42, 146, 2013.
69. Na KS, et al., The efficacy of adjuvant celecoxib therapy in patients with major depressive disorder: a meta-analysis, *Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 79-85, 2014.
70. Rosenblat JD., et al., Inflammatory mood: visualizing the interactions between inflammation and mood disorders, *Progression to Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 53, 23-34, 2014.
71. Fond G., , et al., The efficacy and tolerance of additional treatment of anti-inflammatory drugs in major mental disorders: a systematic approach to treatment of major mental disorders, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129 (3), 163-79, 2014.
72. Rial NS, , et al., Clinical endpoints for developing drugs to manage patients at risk of sporadic or genetic colorectal cancer, *Gastroenterology and Hepatology*. 6 (4), 507-517, 2012
73. Lindsley CW, et al., Finds positive allosteric modulators for metabotropic glutamate receptor subtype 5 from a family of *N*-(1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-5-yl) benzamides that enhance "in vivo" receptor function, *Journal Medical Chemistry*, 47(24), 5825-5828, 2004,
74. Paulc T., et al., Rat cortical of *N*- (1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol- substitution effects on the positive allosteric modulation of the metabotropic glutamate-5 receptor in astrocytes, *Journal of Medical Chemistry*, 49 (11), 3332-3344, 2006.
75. Chen Y., et al., Interaction of the new positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor 5 with the negative allosteric antagonist

- domain is essential for the enhancement of receptor responses, *Molecular Pharmacology*, 71 (5), 1389-1398, 2007.
76. Bally M., et al., Risk of acute myocardial infarction with nsaid in real-world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data, *British Medical Journal*, J1909, 357, 2017.
 77. Lanas, A., et al., Peptic ulcer disease, *Lancet*, 390(10094), 613-624, 2017.
 78. França A. S., Studies on the dynamic resolution of Crizotinib intermediate, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28, 1333-1337, 2018.
 79. Forde PM., Rudin CM., Crizotinib, in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer, *Expert Opin Pharmacodynamics*, 13 (8), 1195-201, 2012
 80. Y. Uchihara Y., et al., A major component of vitamin E, α -tocopherol inhibits the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by EML4-ALK, *European Journal of Pharmacology*, 825, 1-9, 2018.
 81. Janoueix-Lerosey I., et al., Schleiermacher G., Delattre O., Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors, *Onkogen*, 29 (11), 1566-1579, 2010.
 82. M. Giorgi, et al., Oral administration of tepoxalin in the horse, *Veterinary Journal*, 190(1), 143-149, 2011.
 83. G. Mengozzi, et al., Characterization of *in vivo* plasma metabolites of tepoxalin in horses using LC-MS-MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56, 45-53, 2011.
 84. Doggrell, SA., Will the new CB1 cannabinoid receptor antagonist SR-147778 have advantages over rimonabant, *Research Drug Expert Opinion*, 14 (3), 339-342, 2005.
 85. Tonstad S., et al., The efficacy of a dose that is a dose of cannabinoid receptor blocker for smoking cessation: a randomized controlled clinical trial, *Jornal of Psychopharmacology*, 26(7), 1003-1009, 2012.
 86. Klumpers LE., et al., Surinabant, a selective cannabinoid receptor type 1 antagonist, inhibits central nervous system originating from 9-tetrahydrocannabinol and heart rate effects in humans, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 76, 65-77, 2013

87. Merey HA., Simple spectrophotometric methods for the simultaneous determination of antipyrine and benzocaine, *Bulletin of Faculty of Pharmacy*, 54, 181-189, 2016.
88. Saini A., Design of naphthalimide based fluorescent switch for discriminating recognition of phenylbutazone in aqueous medium, *Sensors and actuators Chemical*, 234, 602-608, 2016.
89. V. Meucci, et al., Withdrawal Time of Phenylbutazone Administered to Healthy Horses, *Journal of Equine Veterinary Science*, 35, 901-906, 2015.
90. Escobar, W., et al., Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats, *European Journal of Pain*, 16(5), 676-689, 2012.
91. Zheng-hua Song, Ni Zhang, , In vitro detecting ultra-trace novalgin in medicine and human urine by chemiluminescence, *Talanta*, 60, 161-176, 2003.
92. Dowling G., Malone E., Analytical strategy for the confirmatory analysis of the non-steroidal anti-inflammatory drugs firocoxib, propyphenazone, ramifenazone and piroxicam in bovine plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56, 359-365, 2017.
93. Sam A., et al., Rimonabant: From RIO to Ban, *Journal Obesity*, 2011, 432-607, 2011.
94. Moreira FA., Crippa JA., The psychiatric side-effects of rimonabant, *Revista brasileira de psiquiatria*, 31 (2), 145-53, 2009.
95. Mullins KB., et al., Effects of carprofen, meloxicam and deracoxib on platelet function in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(2), 206-217, 2012.
96. Komiyama M., et al., A study on indices of apixaban anticoagulation: A single-center prospective study, *Journal of Pharmacological Sciences*, 1-27, 2018.
97. Bülent Çakal, Occult Hepatitis B Virus Infection: Molecular Mechanisms And Clinical Significance *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 80 (2), 71-81, 2017.

98. Högestätt ED., et al., Sinir sistemindeki yağ asidi amid hidrolaz bağımlı araşidonik asit konjugasyonu yoluyla asetaminofenin biyoaktif N-asilfenolamin AM404'e dönüşümü, Journal Biological Chemistry, 280 (36), 31405-31412. 2005.
99. Zhang Y., et al., Cyclooxygenase inhibitors and antioxidant compounds from edible mushroom *Grifola frondosa* mycelium, Journal of Agriculture and Food Chemistry, 50 (26), 7581-7585, 2002.
100. Mills GL., et al., Edible fungi, cyclooxygenase inhibitors and antioxidant compounds from the fruiting body of *Agrocybe aegerita*, Phytomedicine, 10 (5), 386-90, 2003.
101. Wruble LD., et al., The effect of intravenous histology on human gastric secretion, Digestive Diseases and Sciences, 12 (11), 1087-1090, 1967.
102. Margaret Sande MD., et al., Fomepizole for severe disulfiram-ethanol reactions, American Journal of Emergency Medicine, 30, 262, 2012.
103. Wolfson A.B. et al., Clinical Practice of Emergency Medicine, Lippincott Williams and Wilkins.S.1376 ISBN 9781451153453, 12-20, 2012.
104. Leslie Mc. Coy., et al., Determination of fezolamine and its desmethyl metabolite in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography: Intravenous pharmacokinetics in the beagle hound, Biomedical Sciences and Applications, 80, 211-220, 1985,
105. Bailey DM., et al., 3,4-Diphenyl-1*H*-pyrazole-1-propanamine antidepressants, Journal of Medical Chemistry, 28 (2), 256-60, 1985.
106. Baizman, ER; et al., Pharmacological profile of fezolamin fumarate: an nonsystemic antidepressant in animal models, Journal of Pharmacology and Experimental Therapies, 243 (1), 40-54, 1987.
107. Zisook S. et al., Effectiveness and Safety of Fezolamine in Patients with Depression, Neuropsychobiology, 17 (3), 133-8, 1987
108. Gerald E., et al., Pyrazomycin B: Isolation and characterization of an α -C-nucleoside antibiotic related to pyrazomycin, Biochemical and Biophysical Research Communications, 51, 312-317, 1973

109. Nabeshima T., et al., Effects of difenamizole on the contents of cerebral catecholamines and their metabolites in mice, *Abstracts*, 812(6), 51168-3450, 1978.
110. Kameyama T., et al., Effects of 1,3-diphenyl-5-(2-dimethylaminopropionamide)-pyrazole[difenamizole] on a conditioned avoidance response, *Neuropharmacology*, 17, 249-256, 1978.
111. Yoshida N., et al., Neurochemical studies of an analgesic, 1,3-diphenyl-5-(2-dimethylaminopropionamide)-pyrazole [difenamizole], *Research Communications in Chemical Pathol Pharmacol*, 31(1), 31-53, 1981.
112. BOnoa G., V. Moreno V., Study of the modifications caused by cisplatin, transplatin, and Pd(II) and Pt(II) mepirazole derivatives on pBR322 DNA by atomic force microscopy, *International Journal of Pharmaceutics*, 245(1-2), 55-65, 2002.
113. Meneses A, et al., 5-HT₆ receptor memory and amnesia: behavioral pharmacology learning and memory processes, *International Review Neurobiology*, 195 (1), 112-119, 2008.
114. Bard JA., et al., Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase, *The Journal of Biological Chemistry*, 268 (31), 23422–23426, 1993.
115. Hedlund PB, et al., Functional, molecular and pharmacological developments in the 5-HT₇ receptor study, *Trends in Pharmacological Sciences*, 25 (9), 481-486, 2004.
116. Naumenko VS., et al., Interaction between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders, *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 20 (7), 582-590, 2014.
117. Placheta P., et al., Mepiprazole, a new psychotropic drug: substances on the involvement and uptake of monoamines in rat brain synaptosomes, *Psychopharmacology*, 48 (3), 295-301, 1976.
118. Bhatt D., et al., Tartrazine induced neurobiochemical alterations in rat brain sub-regions, *Food and Chemical Toxicology*, 113, 322-327, 2018.

119. Soares BM., et al., Effects on DNA repair in human lymphocytes exposed to the food dye tartrazine yellow, *Anticancer Research*, 35 (3), 1465-74, 2015.
120. Aloisi A., et al., Fluorescent-fipronil: Design and synthesis of a stable conjugate, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 6, 360, 2018.
121. Faraz M., The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs, *European Journal of Medicinal Chemhchemistry*, 120, 170-201, 2016.
122. Şener B., ve Mutlugil, A., Naturally Occuring Coumarins and Their Biological Activities, *FABADJ. Pharmaceutical Sciences*, 12, 99-1147, 1987.
123. Kostova, Senteticand Natural Coumarins as Antioxidants, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 6 (4), 365-374, 2006.
124. Lozhkinand AV., Sakanyan EI., Structure of Chemical Compounds, Methods of Analysis and Process Control, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 6, 400, 2006.
125. Mottaleb A., et al., Photophysics and dynamics of rigidized coumarin laser dyes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 50(2), 259-273, 1989.
126. Okennedy, R.; Thordes, R.D., *Coumarins Biology, Applications and Made of Action*, JohnWiley & Sons Ltd., England, 1-336, 1997.
127. Bose, D.S., Rudradas, A., Babu, M.H., The indium (III) chloridecatalyzed von Pechmann Reaction: A Simple and Effective Procedure fort he Synthesis of 4-substituted Coumarins, *Tetrahedron Letters*, 43, 9195-9197, 2002.
128. Bogdal D., et al., Coumarins-Fasty Synthesis by Knoevenagel Condensation Under Microwave Irraditio, *Institue of Organic Chemistry, Politecnica Krakowskaul, Warszawska 24*, 31-155, 2003.
129. Maes, D., et al., Synthesis and Structural Revision of Naturally Occuring Ayapin Derivatives, *Tetrahedron*, 61, 2505-2511, 2005.
130. Palmer, M.H., *Benzopyrylium Salts and Benzopyranones, The Structure and Reactions of heterocyclic Compounds*, Edward Arnold (Publishers), 9, 1967.

131. Kadnikov, D.V., and Larock, R.C., Synthesis of coumarins via palladium catalyzed carbonylative annulation of internal alkynes by o-iodophenols, *Organic Letters*, 2(23), 3643-3646, 2000.
132. Coffey, S., et al., *Heterocyclic Compounds*, Rodd's Chemistry of Carbon, Compounds, Elsevier Scientific Publishing Company, 2nd Ed., New York, USA, 4, 96-138, 1977.
133. Kostanecki, S., et al., A formation of chromone derivatives. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 34, 102-109, 1901.
134. Bargellini, L., Forti-Forti, *Gazzetta Chimica Italiana*, 41(I), 750, 1911.
135. Sethna, S. M., Shah, N. M. *The Chemistry of Coumarins*, 36, 1-62, 1944.
136. Simpson, J.D., Henry S., Reaction between cinnamic acid and phenols in presence of hydrochloric acid. Preparation of 3,4-dihydro-4-phenylcoumarins. *Journal of the Chemical Society*, 1382-1386, 1956.
137. Britton E.C., and Reed, W. R. Manufacture of coumarin. U.S. Pat.1-3, 1933.
138. Behravan E., Antigenotoxic activities of the natural dietary coumarins umbelliferone, herniarin and 7-isopentenylxy coumarin on human lymphocytes exposed to oxidative stress, *Research Article*, 37, 144-148, 2013.
139. Han Z., Sulfate conjugation of daphnetin by the human cytosolic sulfotransferases, *Journal of Ethnopharmacology*, 189, 250-252, 2016.
140. Kumar V., et al., Umbelliferon- α -d-glucopyranosyl 1-(2I $\rightarrow$ 1II)- α -Dglucopyranoside ameliorates Diethylnitrosamine induced precancerous lesion development in liver via regulation of inflammation, hyperproliferation and antioxidant at pre-clinical stage, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 834-842, 2017.
141. Shi W., et al., Design, synthesis and cytotoxic activities of scopoletin-isoxazole and scopoletin-pyrazole hybrids, *Bioorganic and Medicinal*, 27, 147-151, 2017.
142. Yang L., et al., Optimize the process of ionic liquid-based ultrasonic-assisted extraction of aesculin and aesculetin from *Cortex fraxini* by response surface methodology, *Chemical Engineering Journal*, 175, 539-547, 2011.

- 143.** Carter C., et al., Activities of free radical scavengers in tests designed to detect lipid peroxy or superoxide radical scavenging, *Pharmacological Research*, 31, 140, 1995
- 144.** A. Yang A., et al., Studies on the metabolites difference of psoralen/isopsoralen in human and six mammalian liver microsomes in vitro by UHPLC–MS/MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 141, 200-209, 2017.
- 145.** Yang Yi., et al., Anti-inflammatory and proresolution activities of bergapten isolated from the roots of *Ficus hirta* in an in vivo zebrafish model, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496, 763-769, 2018.
- 146.** Mirzaei S.A., et al., ABC-transporter blockage mediated by xanthotoxin and bergapten is the major pathway for chemosensitization of multidrug-resistant cancer cells, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 337, 22-29, 2017.
- 147.** Durate J., et al., Effects of visnadine on rat isolated vascular smooth muscles, *Planta Med.* Thieme Medical Publishers, 63 (3), 233-600, 1997.
- 148.** Smith E., et al., Constution of Samidin, Dihydrosamidin and Visnadin, *Journal of the American Chemical*, 79 (13), 3534-3540, 1957.
- 149.** Sun G., et al., Regioselective glycosylation of novobiocin alters activity, *Carbohydrate Research*, 452, 116-121, 2017.
- 150.** Al-Awadi R., et al., Efficient synthesis of 3-aroylecinnolines from aryl methyl ketones, *Tetrahedron*, 57(8), 1609-1614, 2001.
- 151.** Al-Omran F., et al., Studies with functionally substituted heteroaromatics. A novel route for the synthesis of 1-aryl-6 pyridazinones, 1-arylpyridazin-6-imines, and 1-aryl-6-imino-4-pyridazinals, *Synthesis*, 1, 91-94, 1997.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında İstanbul’da doğan Yudum ÖZER; İlk, Orta ve Liseyi Aydın’nın Söke ilçesi Nebahat Alpan İlköğretim Okulu’nda ve Söke Yavuz Selim Lisesi’nde tamamlamıştır. İlk olarak Aksaray Meslek Yüksek Okulunda Gıda Teknolojisi (Fermantasyon bölümü) bölümünden mezun olmuştur. Daha sonra Lisans eğitimini Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun olmuştur. 2013 yılında Lisans eğitimini sırasında Farabi Bursu ile 2013-2014 Eğitim ve Öğretim Yılları Arasında Akdeniz Üniversitesi Kimya Bölümünü okumuştur. 2014 Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans’a başlamıştır.

İletişim Bilgileri

Adres: Yenikent Mahallesi, Güzel Yalı Sitesi No:91

Söke/AYDIN

Cep: (506)4484573

E-posta: yudiozer@hotmail.com