

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

PİRAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şafak OLUR

OCAK - 2021

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

PİRAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şafak OLUR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel PELİT

Ocak – 2021

ETİK BEYAN

Kırkırelı Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez ve Proje Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum bilgileri, verileri ve dokümanları, değişik sonuç verebilecek şekilde araştırma araç gereçleri kullanmadan, işlem veya kayıt sonuçlarını değiştirmeden akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Şafak OLUR
07/01/2021

ÖZET

PİRAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Şafak OLUR

Yüksek Lisans Tezi

Kırklareli Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Danışman: Doç. Dr. Emel Pelit

Ocak 2021, 71 sayfa

İki azot atomu içeren beş üyeli bir heterohalkalı bileşik olan pirazol, umut verici agro-kimyasal, floresan ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilgi çekici moleküllerdir. Çok çeşitli uygulama alanları nedeniyle yeni pirazol türevi bileşiklerin tasarlanması ve sentezlenmesi için yenilikçi yolların bulunması için birçok çalışma yapılmaktadır.

Sonokimya, güçlü ultrason ışımalarının (20 kHz-10 MHz) uygulanması nedeniyle moleküllerin kimyasal reaksiyona girmesini sağlayan araştırma alanıdır. Ultrasonun kimyasal etkileri, akustik alanın moleküler türlere doğrudan bağlanmasından kaynaklanmaz. Bunun yerine, doğrusal olmayan akustik olaylardan, öncelikle akustik kaviteasyondan kaynaklanır. Akustik kaviteasyon, üç farklı aşamaya ayrılabilir: (i) oluşum, (ii) büyüme ve (iii) kabarcıkların patlayarak çökmesi. Sıvıların ultrasonik ışınlanması, kimyasal reaksiyonları başlatabilen sıcak noktalar oluşturur.

Bu tez çalışmasında, pirazol türevi bileşikler aromatik aldehitler, fenilhidrazin veya benzohidrazid ve malononitril bileşiklerinin farklı çözücü (H₂O veya Triton-x 100/H₂O karışımı) ve toksik olmayan organokatalizörler varlığında (kamfor sülfonik asit (CSA), vitamin B₁ (tiyamin, Vit B₁) ultrasonik ortamdaki reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pirazol, kamfor sülfonik asit (CSA), triton x-100, vitamin B₁, ultrasonik ışınma.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PYRAZOLE DERIVATIVES

Şafak OLUR

MSc Thesis

Kirklareli University

Institute of Natural Sciences

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Emel Pelit

Ocak 2021, 71 pages

Pyrazole, a five-membered heterocyclic compound containing two nitrogen atoms, are interesting molecules due to their promising agrochemical, fluorescent and biological activities. Due to the wide variety of application areas, many studies are being done to find innovative ways to design and synthesize new pyrazole derivative compounds.

Sonochemistry is the field of research that enables molecules to react chemically due to the application of powerful ultrasound radiation (20 kHz-10 MHz). The chemical effects of ultrasound are not caused by the direct attachment of the acoustic field to molecular species. Instead, they come from nonlinear acoustic phenomena, primarily acoustic cavitation. Acoustic cavitation can be divided into three different stages: (i) formation, (ii) growth, and (iii) bursting collapse of bubbles. Ultrasonic irradiation of liquids creates hot spots that can initiate chemical reactions.

In this thesis study, the pyrazole derivatives were synthesized via the reaction of aromatic aldehydes, phenylhydrazine or benzohydrazide and malononitrile compounds in the presence of different solvents (H₂O or Triton-x 100/H₂O mixture) and non-toxic organocatalysts (camphor sulfonic acid (CSA), vitamin B₁ (thiamine, Vit B₁) under ultrasonic irradiation.

The structures of the synthesized compounds were determined by spectroscopic methods.

Anahtar Kelimeler: Pyrazole, camphor sulfonic acid (CSA), triton x-100, vitamin B₁, ultrasonic irradiation.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmaları kapsamında laboratuvar imkânları ile gelişimimde emeği ve desteği olan, bu süreçte her türlü yardımlarını benden esirgemeyen, sevgili hocam, danışmanım Sayın Doç. Dr. Emel PELİT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü eğitime başladığım günden itibaren görüş ve önerilerinden yararlandığım başta Prof. Dr. Meryem ÇAMUR'a, Doç. Dr. Cemile ÖZCAN'a, Doç. Dr. Bilal BALKAN'a, bugünlere gelmemde emeği olan tüm öğretmenlerime teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, yüksek lisans öğrencileri çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

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

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. PİRAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ	2
2.1. Pirazol Türevi Bileşiklerin Sentezi İin Yöntemler.....	2
2.1.1. Knorr pirazol sentezi.....	2
2.1.2. Siklokondenzasyon reaksiyonu ile pirazol türevlerinin sentezi.....	2
2.1.3. Dipolar siklokatalıma reaksiyonu ile pirazol türevlerinin sentez.....	4
2.1.4. Çok bileşenli reaksiyonlar ile pirazol türevlerinin sentezi.....	5
2.1.5. Pirazol sentezinde yeşil kimya yöntemlerinin kullanımı.....	6
2.2. Pirazol Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri.....	15
2.2.1. Antibakteriyel ve antifungal aktivite.....	17
2.2.2. Antikanser aktivite.....	18
2.2.3. Anti-enflamatuar ve analjezik aktivite.....	20
2.2.4. Anti tüberküloz aktivite.....	20
2.2.5. Anti viral aktivite.....	21
2.2.6. Anti-malarial aktivite.....	23
2.2.7. Anti-diabetik aktivite.....	23
2.2.8. Anti alzheimer aktivite.....	24
2.2.9. Anti-parkinson aktivite.....	25
2.2.10. Agrokimyasal Aktivite.....	26

3. MATERYAL VE DENEYSEL YÖNTEM.....	29
3.1. Pirazol Türevi Bileşiklerin Sentezi	30
3.1.1. Ultrasonik ortamda triton x-100 varlığında genel yöntem.....	30
3.1.2. Ultrasonik ortamda triton x-100 ve organokatalizör varlığında genel yöntem. 30	
3.2. 5-Amino-1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C ₁₆ H ₁₂ N ₄).....	31
3.2.1. Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri.....	31
3.3. 5-Amino-3,4(4-siyanofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C ₁₇ H ₁₁ N ₅).....	34
3.3.1. Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri.....	34
3.4. 5-Amino-3(4-klorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄)	37
3.4.1. Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri.....	37
3.5. 5-Amino-3(2,4-diklorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₄).....	40
3.5.1. Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri.....	40
3.6. 5-Amino-1-benzoil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O).....	43
3.6.1. Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri.....	43
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	47
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	61

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge 4.1. Tepkime için optimum koşulların belirlenmesi	48
Çizelge 4.2. Farklı ortamlarda reaksiyon verimleri	50

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1.1. Pirazol bileşiğinin yapısı	1
Şekil 2.1. Knorr pirazol sentezi	2
Şekil 2.2. 1,3,4,5-Substitue pirazollerin sentezi.....	2
Şekil 2.3. 1,3-Diketon bileşikleri ve arilhidrazin bileşiklerinden pirazol türevlerinin sentezi.....	3
Şekil 2.4. Diasetilen keton bileşiklerinden pirozol türevlerinin sentezi.....	3
Şekil 2.5. α,β -Etilenik keton bileşiklerinden pirazol türevlerinin sentezi.....	4
Şekil 2.6. Etil α -diazasetat bileşiğinin 1,3-dipolar siklokatılma tepkimesi ile pirazol sentezi.....	4
Şekil 2.7. Nitrilimin ve vinil bileşiklerinin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile pirazol türevlerinin sentezi.....	5
Şekil 2.8. 1,3-Dikarbonil ve arilhidrazin bileşiklerinden pirazol sentezi.....	5
Şekil 2.9. Alkin ve oksim bileşiklerinin bakır katalizli reaksiyonu ile pirazol sentezi.....	6
Şekil 2.10. N-Tosilhidrazon bileşiğinden pirazol türevlerinin sentezi.....	6
Şekil 2.11. 5-Aminopirazol türevlerinin ve bunların sülfonamid türevlerinin sentezi.....	6
Şekil 2.12. CPS-CDMNP'ler katalizörlüğünde pirazol türevi bileşiklerin sentezi.....	7
Şekil 2.13. $\text{Fe}_3\text{O}_4@Alg@CPTMS@Arg$ nanopartikülleri katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi.....	7
Şekil 2.14. NiFe_2O_4 nanokatalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 2.15. Basit öğütme işlemi ile pirazol türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 2.16. GO- TiO_2 katalizörlüğünde sentez.....	9
Şekil 2.17. PPI katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi.....	9
Şekil 2.18. $\text{Glu}@Fe_3O_4$ katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 2.19. NaPTS katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 2.20. CuO/ZrO_2 katalizli pirazol türevlerinin sentezi.....	11
Şekil 2.21. CAN katalizli pirazol türevlerinin sentezi.....	12
Şekil 2.22. Alum katalizli pirazol türevlerinin sentezi.....	12
Şekil 2.23. Moleküler iyot katalizli pirazol türevlerinin sentezi.....	13
Şekil 2.24. Alümina-silika destekli MnO_2 katalizli pirazol türevlerinin sentezi.....	13
Şekil 2.25. İyonik sıvı (Bmim)OH katalizli pirazol türevlerinin sentezi.....	14
Şekil 2.26. Derin ötektik çözücü destekli pirazol türevlerinin sentezi.....	14

Şekil 2.27. Mikrodalga destekli pirazol türevlerinin sentezi.....	15
Şekil 2.28. Mikrodalga destekli skandiyum triflat katalizli pirazol türevlerinin sentezi.	15
Şekil 2.29. Önemli pirazol türevlerinin yapıları.....	16
Şekil 2.30. Antibakteriyel aktivite gösteren pirazol türevlerinin sentezi.....	17
Şekil 2.31. Antibakteriyel ve antifungal aktivite gösteren kinolinil kalkon grubu içeren pirazol türevlerinin sentezi.....	17
Şekil 2.32. Antibakteriyel ve antifungal aktivite gösteren pirazol türevleri.....	18
Şekil 2.33. Antikanser aktivite gösteren 3,5-difenilpirazol türevleri.....	19
Şekil 2.34. Akciğer kanserinin apoptozunda etkili bazı pirazol türevleri.....	19
Şekil 2.35. Pirazolin türevi bileşiklerin sentezi.....	20
Şekil 2.36. Anti tüberküloz aktivite gösteren moleküllerin sentezi.....	20
Şekil 2.37. HIV-1 inhibitörü molekül.....	21
Şekil 2.38. Anti viral aktivite gösteren pirazol türevi bileşiğin sentez aşamaları.....	22
Şekil 2.39. Floropirazol türevi molekül sentezi.....	22
Şekil 2.40. Floro substitue pirazolilpirazolin türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 2.41. 1,3,5-Pirazol türevi bileşik.....	23
Şekil 2.42. 3,5-Diarilpirazol bileşiklerinin sentezi.....	24
Şekil 2.43. Anti-azheimer aktivite gösteren molekülün sentezi.....	25
Şekil 2.44. Pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin türevlerinin sentezi.....	25
Şekil 2.45. İnsan monoamin oksidaz inhibitörünün sentezi.....	26
Şekil 2.46. Pirazol yapı birimi içeren agrokimyasal moleküller.....	26
Şekil 2.47. Pestisidal aktivite gösteren pirazol türevleri.....	27
Şekil 3.1. Bileşik 1'in FTIR spektrumu.....	32
Şekil 3.2. Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu.....	32
Şekil 3.3 Bileşik 1'in ¹³ C APT NMR spektrumu.....	33
Şekil 3.4. Bileşik 1'in 3D görünümü.....	33
Şekil 3.5. Bileşik 2'nin FTIR spektrumu.....	35
Şekil 3.6. Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu.....	35
Şekil 3.7. Bileşik 2'nin ¹³ C APT NMR spektrumu.....	36
Şekil 3.8. Bileşik 2'nin 3D görünümü.....	36
Şekil 3.9. Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.....	38
Şekil 3.10. Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu.....	38
Şekil 3.11. Bileşik 3'ün ¹³ C APT NMR spektrumu.....	39
Şekil 3.12. Bileşik 3'ün 3D görünümü.....	39
Şekil 3.13. Bileşik 4'ün FTIR spektrumu.....	41

Şekil 3.14. Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu.....	41
Şekil 3.15. Bileşik 4'ün ^{13}C APT NMR spektrumu.....	42
Şekil 3.16. Bileşik 4'ün 3D görünümü.....	42
Şekil 3.17. Bileşik Bileşik 5'in FTIR spektrumu.....	44
Şekil 3.18. Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu.....	44
Şekil 3.19. Bileşik 5'in ^{13}C APT NMR spektrumu.....	45
Şekil 3.20. Bileşik 5'in 3D görünümü.....	45
Şekil 4.1. Triton x-100 yapısı.....	49
Şekil 4.2. Kamfor sülfonik asit (CSA) yapısı.....	49
Şekil 4.3. Vitamin B ₁ (Vit B ₁ , Tiyamin) yapısı.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

ppm

Milyonda bir birim

ν (cm⁻¹)

Frekans

mL

Mililitre

δ (ppm)

Kimyasal kayma

Kısaltmalar

Açıklamalar

¹³C NMR

Karbon-13 nükleer magnetik rezonans

DMSO-d₆

Döteryumlu dimetilsülfoksit

FTIR

Fourier transform kırmızı ötesi spektroskopisi

¹H NMR

Proton nükleer magnetik rezonans

TLC

İnce tabaka kromatografisi

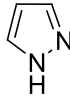
1. GİRİŞ

Heterohalkalı bileşikler, oldukça değerli ve benzersiz bir bileşikler sınıfıdır. Bu bileşikler geniş bir fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler yelpazesi gösterirler. Doğada heterohalkalı bileşikler, hormonlar, antibiyotikler, alkaloidler ve vitaminler dahil olmak üzere çeşitli doğal ürünlerde bulunan yapısal çekirdeklerinden dolayı geniş çapta yer alırlar ve metabolizmada önemli bir rol oynarlar [1].

Literatürde geniş bir yer kaplayan heterohalkalı bileşikler sınıfı içinde azot içeren heterohalkalı bileşikler, doğa bilimlerinde ve diğer bilim alanlarında çeşitli uygulamalara sahiptir. Azot içeren heterohalkalı bileşikler çarpıcı yapısal özelliklere sahiptir ve vitaminler, hormonlar ve alkaloidler gibi doğal ürünlerde yaygın olarak gözlenirler [2].

İki azot atomu içeren beş üyeli heterohalkalı bir bileşik olan pirazol (Şekil 1.1.), umut verici agro-kimyasal, floresan ve biyolojik aktivite özellikleri nedeniyle azot içeren heterohalkalı bileşikler sınıfının önemli bir türüdür. İlk doğal pirazol olan 1-pirazolil-alanin, karpuz tohumlarından izole edilmiştir [3].

Çeşitli potansiyel uygulamaları sebebiyle, yeni pirazol türevlerinin tasarlanması ve sentezlenmesi için yenilikçi yolların geliştirilmesi, pirazol türevlerinin farklı potansiyellerinin incelenmesi ve uygulamaları alanında yapılan çalışmalarda önemli bir artış vardır.



Şekil 1.1. Pirazol bileşiğinin yapısı

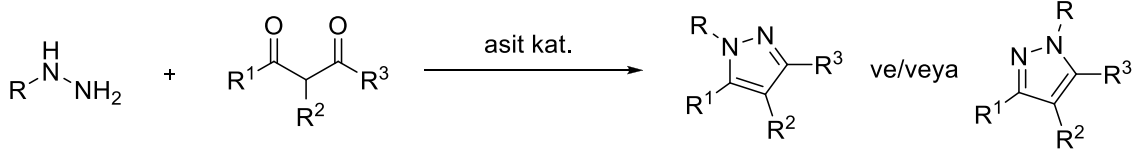
2. PİRAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

2.1. Pirazol Bileşiklerinin Sentezi İçin Yöntemler

Aromatik ve heteroaromatik gruplarla substitue pirazol bileşikleri çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. Pirazol çekirdeğinin eldesini sağlayan çeşitli sentez yolları, Knorr tarafından açıklanan ilk sentezlerden bu yana çok sayıda değişikliğe uğramıştır. Pirazol türevi bileşiklerin sentezinde günümüzde yaygın olarak kullanılan üç yöntem şöyle sıralanır: Hidrazin ve benzeri türevlerin karbonil sistemleri ile siklokondenzasyonu, dipolar siklokatalıma reaksiyonları ve çok bileşenli reaksiyonlar [4].

2.1.1. Knorr pirazol sentezi

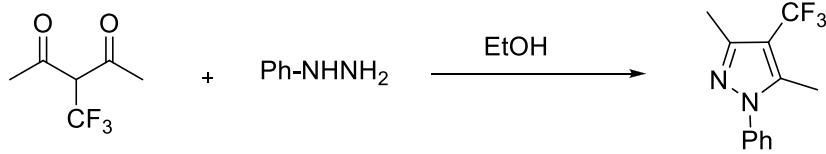
Knorr pirazol sentezi (Şekil 2.1.), bir hidrazin veya türevlerinin, bir 1,3-dikarbonil bileşiği ile asit katalizör varlığında verdiği organik bir reaksiyondur [5].



Şekil 2.1. Knorr pirazol sentezi

2.1.2. Siklokondenzasyon reaksiyonu ile pirazol türevlerinin sentezi

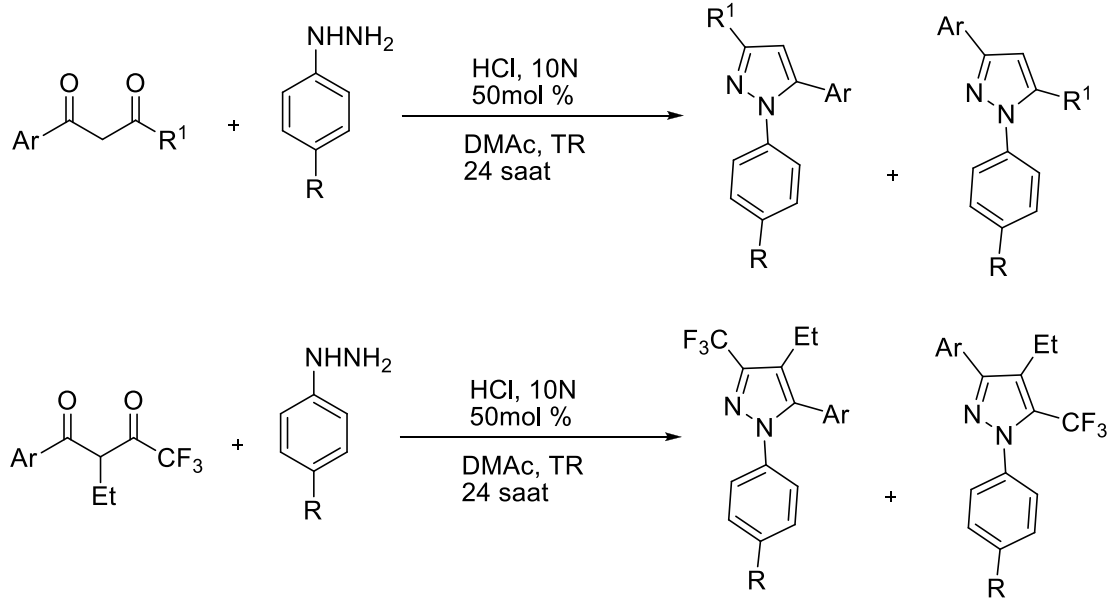
Ohtsuka vd. (Şekil 2.2.), fenilhidrazinin etanol içinde 2-(triflorometil)-1,3-diketon bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu 1,3,4,5-substitue pirazol bileşiğini iyi bir verimle sentezlemişlerdir. Ürün oluşumuna, muhtemelen sterik olarak küçük NH₂'nin, NHPH'den daha nükleofilik olmasının neden olduğunu düşünmüşlerdir [6].



Şekil: 2.2. 1,3,4,5-substitue pirazollerin sentezi

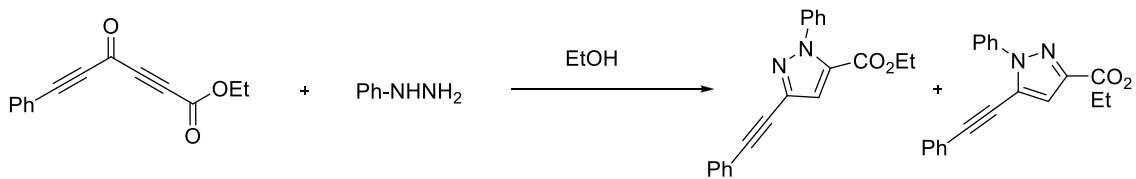
Gosselin ve arkadaşları (Şekil 2.3.), yaptıkları çalışmada 1,3-dikarbonil bileşiklerinden 1,3-substitue 1-arilpirazollerin yerseçici sentezi için yeni reaksiyon koşulları önermiştir. Çalışmalarında, aprotik dipolar çözücüler içinde 1,3-diketonlarla bir aril hidroklorür hidrazinin siklokondensasyonunun, genellikle bu tür reaksiyon için kullanılan polar

protik çözücülerden (etanol gibi) daha iyi sonuçlar verdiğini bulmuşlardır. Koşulların optimizasyonundan sonra, amid çözücüye (DMF, NMP, DMAc) veya üreye (DMPU, TMU) 10N HCl çözeltisinin eklenmesi, dehidrasyon adımlarını hızlandırarak verimi artırmayı mümkün kılmıştır [7].



Şekil 2.3. 1,3-Diketon bileşikleri ve arilhidrazin bileşiklerinden pirazol türevlerinin sentezi

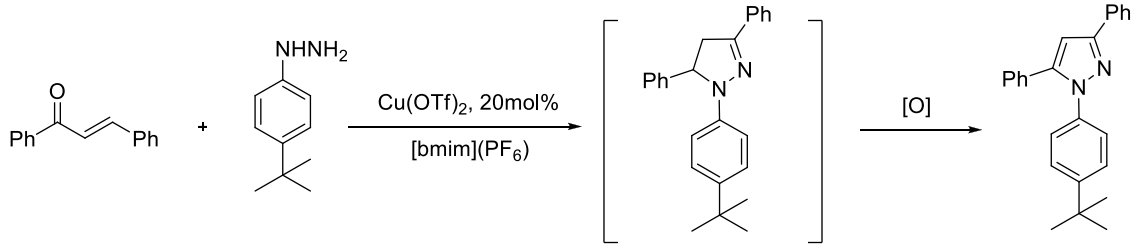
Literatürde, diasetlen keton bileşiklerinin etanol içinde fenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu yaklaşık 3:2 oranında regioizomer karışımı pirazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.4.). Hidrazin hidrat nükleofil olarak kullanıldığında, muhtemelen etil ester grubuna hidrojen bağlanması nedeniyle sadece birinci regioizomer izole edilmiştir [8].



Şekil 2.4. Diasetlen keton bileşiklerinden pirazol türevlerinin sentezi

Rao vd. (Şekil 2.5.), katalizör olarak bakır triflat ve 1-butil-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat [bmim](PF₆) kullanarak bir α,β-etilenik keton bileşiğinin p-(4-(tert-butil)fenil)hidrazin ile tepkimesi sonucu pirazolin türevi aşağıdaki bileşiği elde

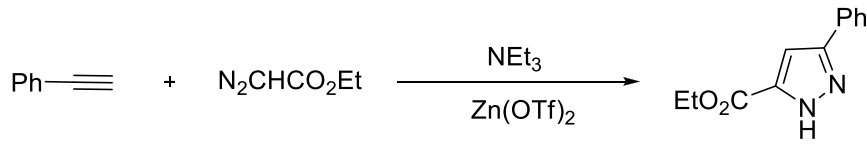
etmişlerdir. Bu bileşiğin oksidasyonu sonucu yüksek verimle pirazol türevi bileşik oluşmuştur [9].



Şekil 2.5. α,β -Etilenik keton bileşiklerinden pirazol türevlerinin sentezi

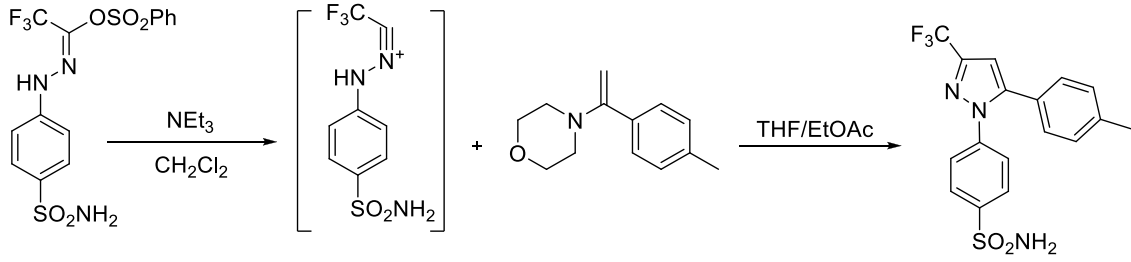
2.1.3. Dipolar siklokatılma reaksiyonu ile pirazol türevlerinin sentezi

He ve ark. (Şekil 2.6.), etil α -diazoasetatın trietilamin içinde ve katalizör olarak çinko triflat varlığında fenilpropargil üzerindeki etkisini araştırmıştır; 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu, karşılık gelen pirazol bileşiğini iyi verimle (% 89) vermiştir. Ilımlı reaksiyon koşulları, basit prosedür, sentetik olarak yararlı ürünler, yüksek verim ve kolay kullanım, bu yöntemi potansiyel olarak pirazollerin organik sentezinde yararlı kılmıştır [10].



Şekil 2.6. Etil α -diazoasetat bileşiğinin 1,3-dipolar siklokatılma tepkimesi ile pirazol sentezi

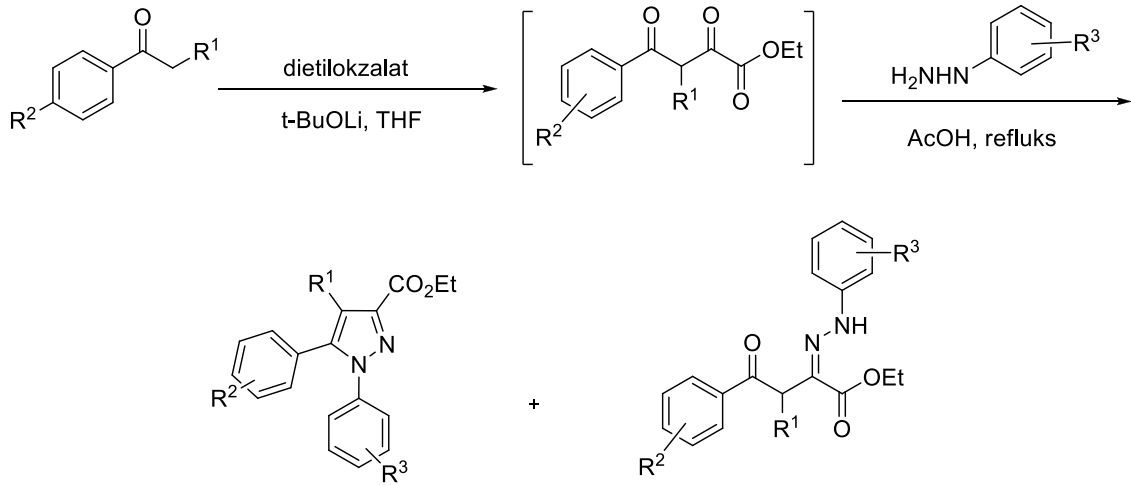
Oh ve ark. (Şekil 2.7.), 1,3,5-substitue pirazollerin, bir arilhidrazon bileşiğinden reaksiyon ortamında üretilen nitrilimin ile bir vinil türevinin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu yoluyla sentezini bildirmişlerdir. Reaksiyon % 72 verimle karşılık gelen pirazol bileşiğini vermiştir. Protokol basit ve pratiktir, ekonomik ve kolayca bulunabilen reaktifleri kullanır [11].



Şekil 2.7. Nitrilimin ve vinil bileşiklerinin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile pirazol türevlerinin sentezi

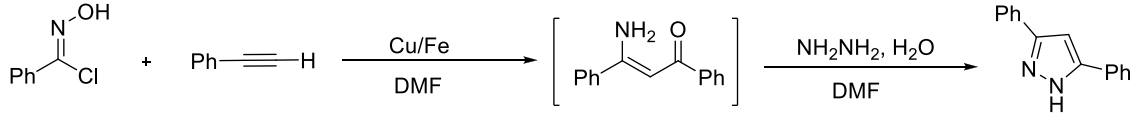
2.1.4. Çok bileşenli reaksiyonlar ile pirazol türevlerinin sentezi

Literatürde, 1,3,4,5-substitue pirazol bileşiği (Şekil 2.8.), bir keton ve dietil oksalattan reaksiyon ortamında üretilen karbonil türevleri ile arilhidrazin bileşiğinin siklokondensasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Diketoesterler, % 60-66 verimle istenen 1,5-izomerlere dönüştürülmüştür. Bu arada, N-arilhidrazonlar % 24-31'lik verimle elde edilmiştir[12].



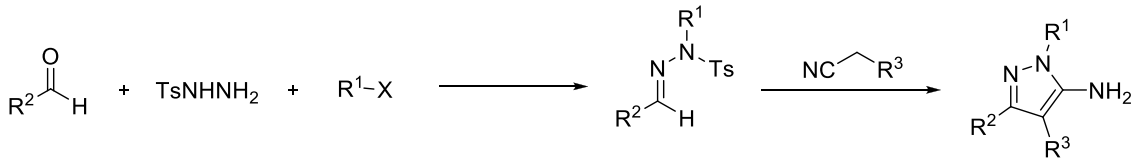
Şekil 2.8. 1,3-Dikarbonil ve arilhidrazin bileşiklerinden pirazol sentezi

Kovacs vd. (Şekil 2.9.), dimetilformamid içinde bir alkin ve bir oksim arasında bakır katalizli tepkime sonucu oluşan β -aminoenon araürününden 3,5-substitue pirazol bileşiklerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmiştir. Araürün β -aminoenon, basit bir tek kap prosedürü ile hidrazin ilave edilerek pirazollere dönüştürülmüş ve ürün % 70 verimle izole edilmiştir [13].



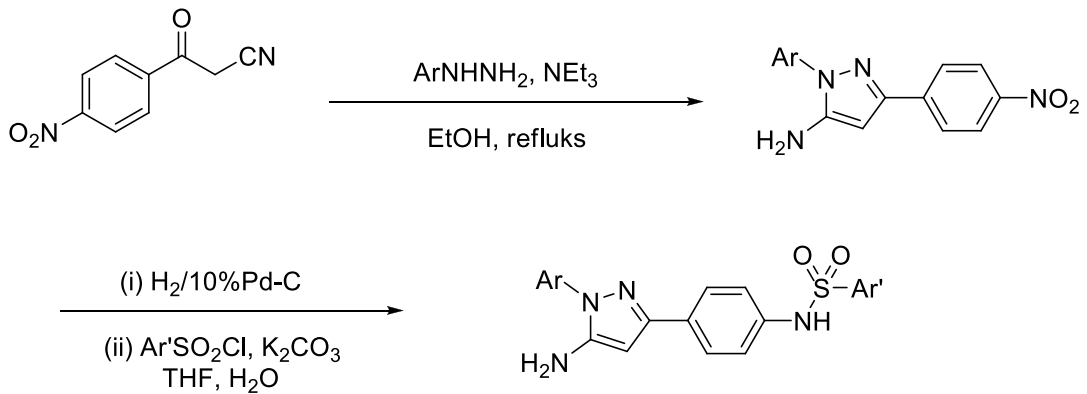
Şekil 2.9. Alkin ve oksim bileşiklerinin bakır katalizli reaksiyonu ile pirazol sentezi

M. Tang ve arkadaşları (Şekil 2.10.), N-tosilhidrazon bileşiklerinden pirazollerin bölgesel seçici sentezini geliştirmişlerdir. Bu strateji, tam bir bölge seçiciliği ile sorunsuz bir şekilde ilerlemiştir. Bu protokol, geniş bir substrat yelpazesine uygulanmış ve çeşitli fonksiyonel gruplara mükemmel tolerans göstermiştir [14].



Şekil 2.10. N-Tosilhidrazon bileşiğinden pirazol türevlerinin sentezi

Kordik ve arkadaşları α -siyano-4-nitroasetofenon bileşiğinin, trietilamin varlığında aril hidrazinler ile reaksiyonunu gerçekleştirmiş ve mükemmel verimle karşılık gelen 5-aminopirazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.11.). Elde ettikleri bileşiğin nitro grubunu, katalitik hidrojenasyon yoluyla bir amino grubuna indirgeyerek ve ardından bir arilsülfonil klorür ile tepkimeye sokarak sülfonamid türevlerine dönüştürmüşlerdir [15].

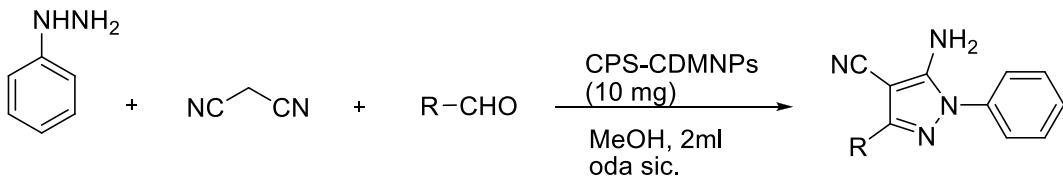


Şekil 2.11. 5-aminopirazol türevlerinin ve bunların sülfonamid türevlerinin sentezi

2.1.5. Pirazol sentezinde yeşil kimya yöntemlerinin kullanımı

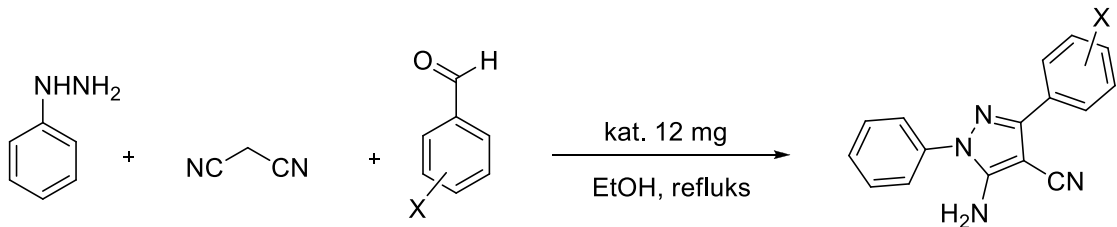
Arora ve arkadaşları (Şekil 2.12.), pirazol türevlerinin, fenil hidrazin, malononitril ve çeşitli substitue aldehytler kullanılarak tek kap çok bileşenli reaksiyon ile sentezi için kolay ve verimli bir metod bildirmişlerdir. Reaksiyonda geri dönüştürülebilir heterojen

bir katalizör olarak CPS-CDMNP'ler kullanılmıştır. Siklodekstrin ve Kolliphor P 188 ile işlevselleştirilmiş manyetik nanopartiküller (MNP'ler), CDMNP'ler olarak adlandırılırken, kapsaisin ile işlevselleştirilmiş nanopartiküller, CPS-CDMNP'ler olarak adlandırılmıştır. Nanopartiküller CDMNP'lerin sentezi için birlikte çökeltme ve ultrasonikasyon yöntemi kullanılarak iki aşamalı sentez tepkimesi ile hazırlanmış ve daha fazla kapsaisin, CDMNP'ler üzerine emdirme yöntemiyle ıslak olarak depolanmıştır. Katalizör, reaksiyon balonunun dışına mıknatis uygulanarak manyetik olarak reaksiyon karışımından kolay bir şekilde geri kazanılabilir. Dahası, bu protokol kısa reaksiyon süresi, basit prosedür, yüksek dönüştürme özelliklerine sahiptir [16].



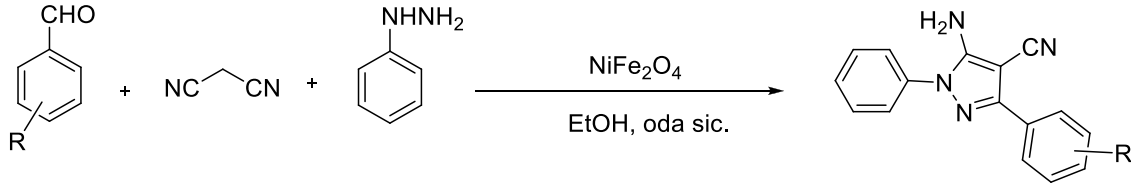
Şekil 2.12. CPS-CDMNP'ler katalizörlüğünde pirazol türevi bileşiklerin sentezi

Javanshir ve arkadaşları (Şekil 2.13.), hibrit inorganik-organik materyal olan $Fe_3O_4@Alg@CPTMS@Arg$ 'ı bağlayıcı olarak 3-kloropropiltrimetoksisilan (CPTMS) kullanarak l-arginini (l-arg), $Fe_3O_4@Alg$ 'a aşılıyarak hazırlamışlardır. $Fe_3O_4@Alg$ ise, aljinat (Alg) varlığında demir (III) ve demir (II) klorürün birlikte çökeltilmesiyle, hazırlanmıştır. $Fe_3O_4@Alg@CPTMS@Arg$ nanopartikülleri, pirazol türevlerinin, etanol içinde refluks edilerek fenilhidrazin, malononitril ve çeşitli aromatik aldehytlar arasındaki tek kap reaksiyon yoluyla sentezinde katalizör olarak kullanılmıştır. Yüksek katalitik aktivite, mükemmel verimler ve ayrıca kantitatif verimlilik ile hibrid nanomalzemelerin geri dönüştürülebilirliği, bu çevreye zarar vermeyen prosedürü çekici kılan faktörlerdir [17].



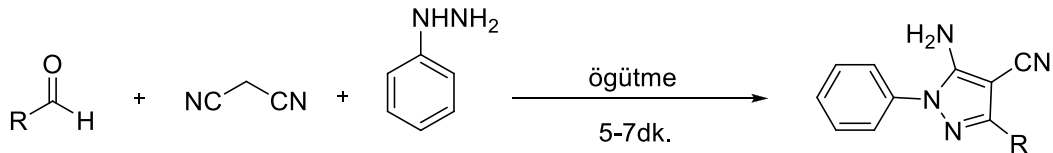
Şekil 2.13. $Fe_3O_4@Alg@CPTMS@Arg$ nanopartikülleri katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi

Dabholkar vd. yaptıkları çalışmada (Şekil 2.14.), NiFe₂O₄ nanokatalizörün oda sıcaklığında üç bileşenli tek kap reaksiyonu ile 5-amino-1*H*-pirazol-4-karbonitril sentezi için etkili bir katalizör olduğunu göstermişlerdir. Bu işlem basit ve hızlıdır ve ürün verimi mükemmeldir. Ayrıca bu süreç, çevreye duyarlı, çevre dostu bir yöntemdir [18].



Şekil 2.14. NiFe₂O₄ nanokatalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi

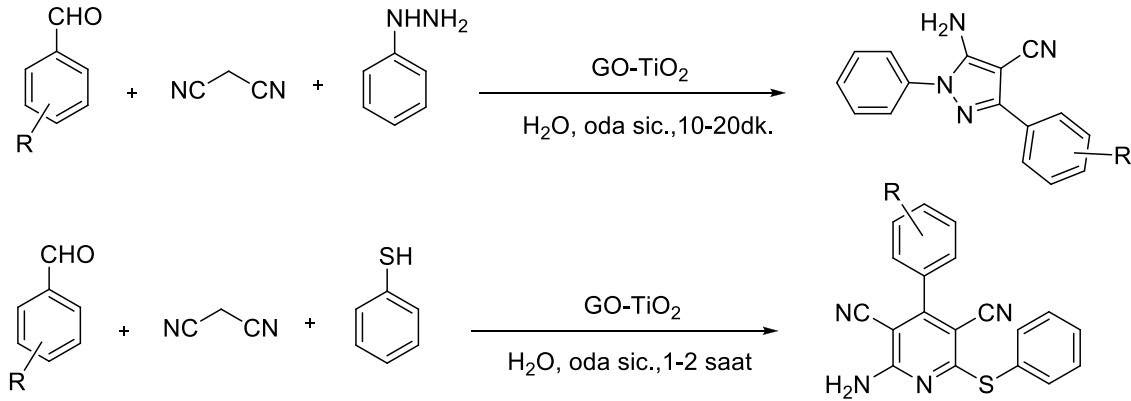
Bhale ve arkadaşları (Şekil 2.15.), çok bileşenli reaksiyon yoluyla polisüstitüe amino pirazol türevlerinin yeni ve kullanışlı bir tek kap yöntemi ile sentezini açıklamışlardır. Yöntem aromatik aldehitlerin, malononitrilin ve fenil hidrazinin basit öğütülmesi işlemini içermektedir. Bu katalizörsüz reaksiyon, iyi verimlerle sorunsuz bir şekilde ilerlemiş ve kısa reaksiyon süresi, basit deneysel çalışma prosedürleri ve toksik yan ürünler içermeyen birçok başka avantaj sağlamıştır. Burada sunulan yaklaşım, katalizör, toksik organik çözücü kullanımından kaçınır. Bu protokol, pirazol sınıfı bileşiklerin sentezi için umut verici yeşil bir yolu temsil etmektedir [19].



Şekil 2.15. Basit öğütme işlemi ile pirazol türevlerinin sentezi

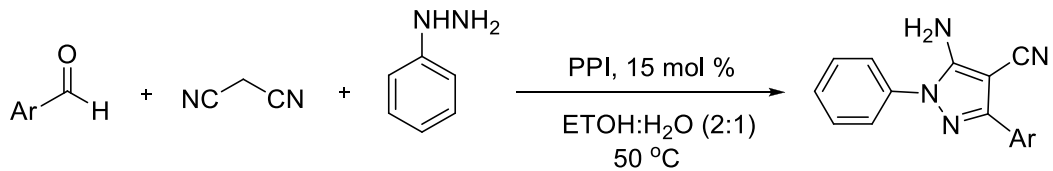
Pathak ve arkadaşları pirazol türevlerinin sentezinde grafen oksit-TiO₂ kullanmışlardır (Şekil 2.16.). Grafen oksit (GO), yüksek özgül yüzey alanı, çeşitli oksijen fonksiyonel gruplarının varlığı, yüksek mekanik mukavemeti ve mükemmel elektriksel iletkenliği nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Son yıllarda, TiO₂'yi nanoyapılı karbonlu malzemelerle modifiye ederek görünür ışıkta aktif TiO₂ geliştirmeye yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. GO-TiO₂ kompozitler, kirletici maddelerin bozunması, su fotokatalitik ayırma ve antibakteriyel uygulamalar için heterojen fotokatalizörler olarak da kullanılmıştır. Pathak vd., aldehitlerden, malononitrilden ve fenil hidrazinden pirazol türevlerinin sentezinde GO-TiO₂'nin verimli bir heterojen katalizör olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca aldehitlerden, tiyofenolden ve malononitrilden piridin türevlerinin

sulu ortamda, oda sıcaklığında yüksek verimle sentezi için de iyi bir katalizör olduğunu göstermişlerdir. Geliştirilen bu katalizörün çok ucuz olduğunu, reaksiyonun sonunda kolayca geri kazanılır özellikte olduğunu ve katalitik aktivitede önemli bir kayıp olmaksızın beş keze kadar geri dönüştürülebilir olduğunu bildirmişlerdir [20].



Şekil 2.16. GO-TiO₂ katalizörlüğünde sentez

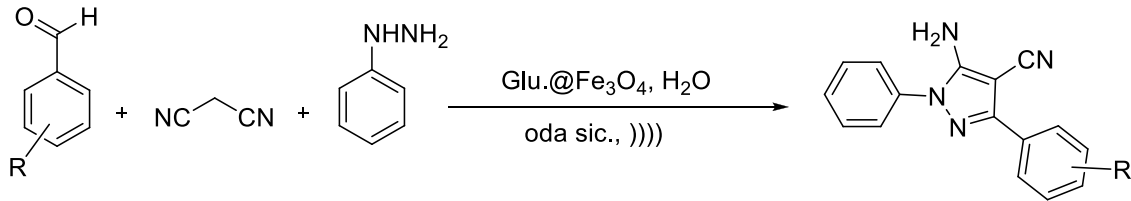
Kiyani vd. (Şekil 2.17.), Potasyum ftalimidin'in (PPI), 5-aminopirazol-4-karbonitrillerin sentezi için verimli, geri dönüştürülebilir, ucuz, ticari olarak temin edilebilen ve kullanımı kolay bir katalizör olduğunu bulmuşlardır. Ürün aldehit bileşikleri, fenilhidrazin ve malononitril bileşiklerinin tek kap üç bileşenli tepkimesi ile 50 °C'de yeşil bir reaksiyon ortamı olarak EtOH:H₂O karışımı içerisinde gerçekleştirilmiştir. Katalizör, çözücünün buharlaştırılması yoluyla süzüntüden kolayca geri kazanılmış ve birçok kez yeniden kullanılmıştır. Gerçekleştirilen çevre dostu üç bileşenli siklokondenzasyon reaksiyonu, zaman tasarrufu, ılımlı koşullar, atık miktarını en aza indirme, yüksek atom verimliliği, tehlikeli organik çözücüler veya katalizörden kaçınma ve çalışma kolaylığı gibi ana faydalar sunmuştur [21].



Şekil 2.17. PPI katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi

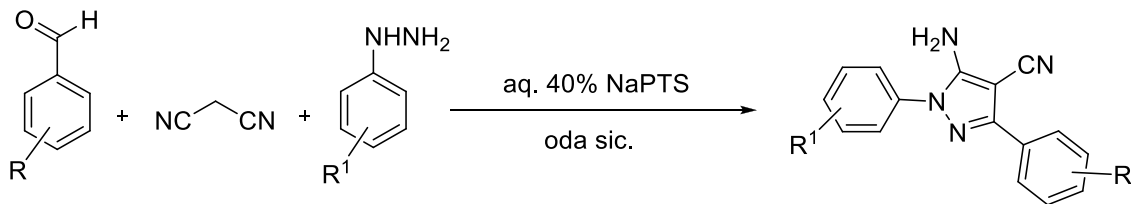
Yeşil kimya prensiplerine uygun, tehlikesiz, heterojen, süperparamanyetik bir katalizör olan (Glu@Fe₃O₄), glikoz ve FeCl₂.4H₂O ile FeCl₃.6H₂O karışımından Heydari vd. tarafından sentezlenmiş (Şekil 2.18.) ve Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi, X-ışını kırınımı, termogravimetrik analiz, taramalı elektron mikroskopu ve titreşimli

numune manyetometrisi kullanılarak karakterize edilmiştir. Hazırlanan katalizör, aldehitler, malononitril ve fenilhidrazin bileşiklerinden substitue pirazol türevlerinin sentezlenmesi için yüksek verimli, düşük maliyetli, çevre dostu ve kullanımı kolay bir protokol elde etmek için kullanılmıştır. Katalizör, kromen sentezinde de kullanılmıştır. Manyetik nanopartiküller üzerine kaplanmış glikoz, mükemmel katalitik aktivite sağlamıştır. Katalizör, katalitik aktivitede önemli bir kayıp olmadan dört keze kadar geri dönüştürülebilmektedir [22].



Şekil 2.18. Glu@Fe₃O₄ katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi

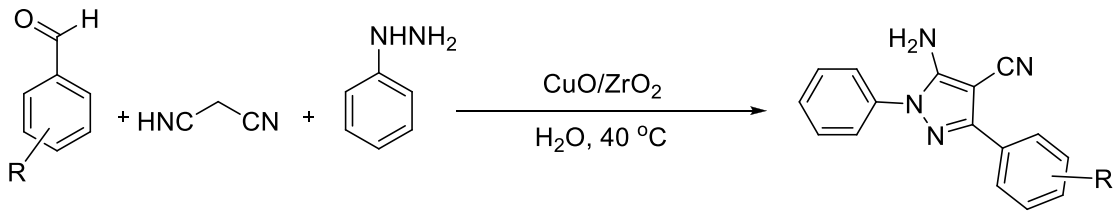
Çevre bilincinin arttığı bu günlerde çözücüsüz, mikrodalga, ultrasonik dalga ve oda sıcaklığı kullanımı gibi çevre dostu daha yeşil teknolojilerin kullanılmasına yönelik çalışmalar artmıştır. Kamble vd., sulu ortamda katalizör olarak sodyum toluen-4-sülfonat (NaPTS) kullanılarak fenil hidrazin, aldehit ve malononitril bileşiklerinin üç bileşenli kondensasyon tepkimesi ile 5-aminopirazol-4-karbonitrilin sentezi için verimli ve yeşil bir protokol bildirmişlerdir (Şekil 2.19.). Reaksiyonlarda kolay bulunabilen, ucuz, çevreye zarar vermeyen, nötr, doğal ve çok yönlü bir çözücü olan su kullanmışlardır. Sudaki çok bileşenli reaksiyonlar, organik sentez ve yeşil kimyada olağanüstü değerdedir. Bu çalışmanın önemli özellikleri kısa reaksiyon süresi, mükemmel verim sağlaması, toksik çözücünün uzaklaştırılması ve yeşil çözücü olarak suyun kullanılmasıdır [23].



Şekil 2.19. NaPTS katalizörlüğünde pirazol türevlerinin sentezi

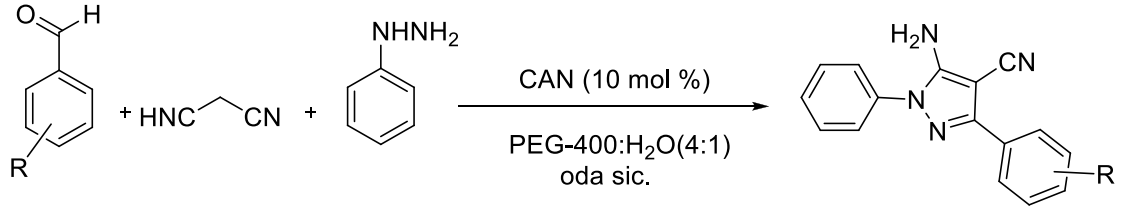
Jonalagadda vd. (Şekil 2.20.), sulu ortamda katalizör olarak CuO/ZrO₂ kullanılarak pirazol-4-karbonitril türevlerinin sentezi için çevreye zarar vermeyen ve verimli bir tek kap çok bileşenli yeşil protokol bildirmişlerdir. Stabil olan, asit bazlı iki işlevli bir katalizör olan Zirkonya (ZrO₂) alkali veya asidik çözücülerde, son zamanlarda bakırın

aktivasyonu ve stabilizasyonu için destek malzemesi olarak ilgi çekici bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Literatürde ayrıca ZrO_2 'nin tek başına ve diğer metallerle kombinasyon halinde organik sentezde kullanımını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. ZrO_2 'nin kristal yapısı, Cu temelli katalizörlerin yapı-aktivite ilişkilerinin gerekçelendirilmesi için anahtar faktörlerden biri olarak bildirilmiştir. Cu/ ZrO_2 katı malzemesi hem Bronsted hem de Lewis asit merkezlerine sahiptir. Bu basit ve geri dönüştürülebilir heterojen katalizör CuO/ ZrO_2 , çok bileşenli reaksiyon protokolü için yüksek katalitik aktivite göstermiştir. Jonalagadda vd. çalışması, maliyet etkinliği, ürünlerin saflığı, yüksek verim, kısa reaksiyon süresi ve az miktarda ucuz katalizör ve çevreye zarar vermeyen yeşil çözücü ve basit çalışma gibi çeşitli avantajlar sağlamıştır [24].



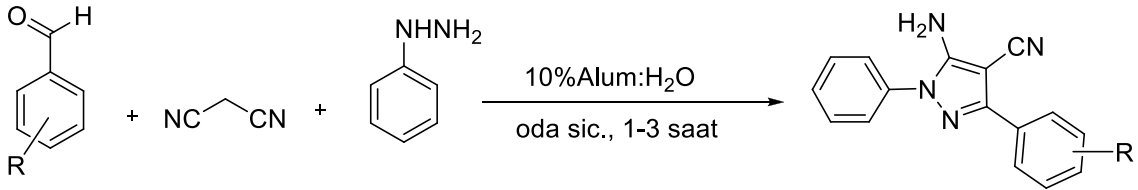
Şekil 2.20. CuO/ ZrO_2 katalizli pirazol türevlerinin sentezi

Bhosale vd.,ise çalışmalarında (Şekil 2.21.), serik amonyum nitrat (CAN) katalizli organik dönüşümlerin, karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağı oluşumunda iyi bilinen çok yönlülüğü ve kararlılığı, ticari bulunabilirliği, makul fiyatı ve basit kullanımı nedeniyle tercih etmişlerdir. Çok güçlü tek elektronlu oksitleyici maddelerden beklenebileceği gibi, organik moleküllerin seryum (IV) oksidasyonunun kimyası, radikal ve radikal katyon kimyası tarafından domine edilir ve çeşitli kimya endüstrilerinde hayati bir hammadde olarak kullanılmaktadır. Bhosale vd., kolayca temin edilebilen ve basit başlangıç malzemelerinden, yani aldehitler, malononitril ve fenilhidrazinlerden yüksek üretkenlik ile polisüstitüe edilmiş pirazollerin verimli oluşumunu sunan yeni bir yöntem bildirmişlerdir. Ucuz, toksik olmayan seryuma (IV) yönelik çalışmada, organik dönüşümler için önemli ölçüde daha sürdürülebilir reaksiyon ortamı sağlayan poli(etilen glikol) (PEG) aracılık etmiştir [25].



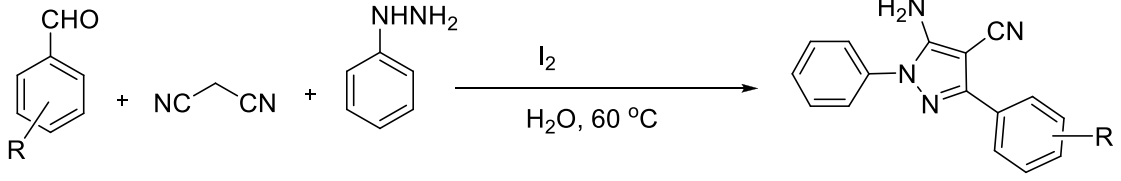
Şekil 2.21. CAN katalizli pirazol türevlerinin sentezi

Ubale vd. (Şekil 2.22.), oda sıcaklığında sulu ortamda katalizör olarak %10 alum (potasyum alüminyum sülfat, $KAl(SO_4)_2$) varlığında çeşitli substitue aldehytler, fenil hidrazin ve malononitril bileşiklerinin reaksiyonu ile polisüstitüe 2-amino pirazol sentezi için uygun maliyetli, çevre dostu ve verimli bir yöntem geliştirmişlerdir. Mevcut yöntem, önemli çevre dostu, kolay temin edilebilir, ucuz çözücü ve katalizörün yanı sıra temiz reaksiyon profili, basit operasyonel prosedür ve iyi verimler sağlamıştır. Alum, su arıtmada, deri tabaklamada, boyamada, yanmaz tekstillerde ve kabartma tozunda E numarası E522 olarak kullanılır. Ayrıca deodorant, ve kozmetik kullanımları vardır [26].



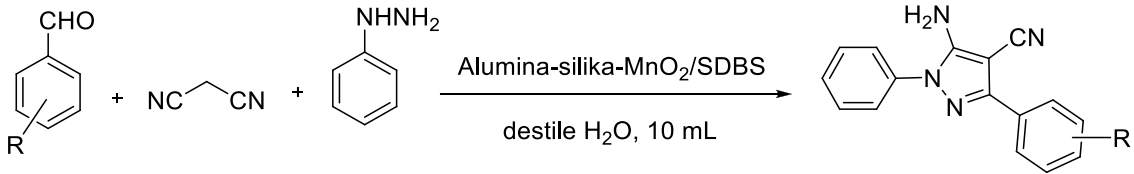
Şekil 2.22. Alum katalizli pirazol türevlerinin sentezi

Singh v.d. de çevre dostu bir yaklaşım kullanarak bir dizi pirazol türevini iyi verimlerle sentezlemişlerdir (Şekil 2.23.). Benimsenen yol, suyun bir çözücü olarak ve iyotun bir katalizör olarak kullanılması, kısa reaksiyon süresi ve basit kullanım gibi birçok önemli özelliğe sahiptir. Benimsenen yöntemin en önemli yönü, istenen ürünün saflaştırılmasını gerektirmemesidir. Bu yöntem, yeşil kimyayı tanımlayan, atıkları, malzeme tehlikesini, riski ve maliyeti azaltan tüm kriterleri sağlamaktadır. Literatür birçok katalizörün toksik, ve hem sağlığa hem de çevreye zararlı metaller içerdiğini göstermektedir. Bazı katalizörlerin reaksiyon karışımından çıkarılması çok zordur, bazıları ise çok pahalıdır. Metal içermeyen, toksik olmayan ve yumuşak bir katalizör olan elementel iyot yeşil kimyaya uygun bir katalizördür. Çeşitli araştırma grupları, moleküler iyot ile katalize edilen birçok organik reaksiyon gerçekleştirmişlerdir [27].



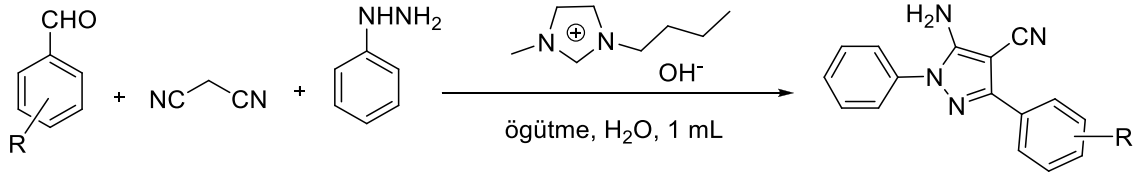
Şekil 2.23. Moleküler iyot katalizli pirazol türevlerinin sentezi

Singh v.d., suda geri dönüştürülebilir katalizör olarak alümina-silika destekli MnO_2 ve oda sıcaklığında sodyum dodesil benzen sülfonat (SDBS) kullanarak 5-amino-1*H*-pirazol-4-karbonitril türevlerinin sentezi için yeni, kolay, tek kap, çok bileşenli bir protokol geliştirmiştir (Şekil 2.24.). Substitue benzaldehitler, malononitril ve fenil hidrazinin siklokondenzasyon reaksiyonu ile, %86-96 verimle 5-amino-1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karbonitrilleri elde etmişlerdir. Katalizörün katalitik aktivitesi, beşinci döngüye kadar marjinal bir düşüşle üçüncü döngüye kadar ise benzer kalmıştır [28].



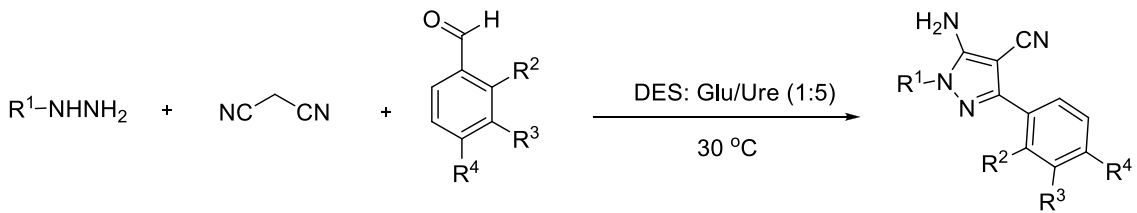
Şekil 2.24. Alümina-silika destekli MnO_2 katalizli pirazol türevlerinin sentezi

İyonik sıvılar, organik sentez için iyi çözücüler olarak kabul edilirler, çünkü bunlar oda sıcaklığında sıvıdırlar ve çok çeşitli polar ve polar olmayan organik ve inorganik molekülleri çözebilirler. Literatürde bildirilen birçok reaksiyon türü, yüksek verimle alkilasyon, kondenzasyon, esterleştirme, hidrojenasyon, hidroformilasyon, oksidasyon dahil olmak üzere farklı iyonik sıvılar tarafından desteklenmektedir. Akışkanlıklarını ve hacimlerini koruyan yanıcı olmayan ve son derece düşük buhar basıncı gibi başka özelliklere de sahiptirler. Dolayısıyla bir iyonik sıvı, çoğu organik çözücüye kıyasla daha iyi bir çözücü ve katalizör görevi görür. Singh v.d., (Şekil 2.25.) malononitril, fenil hidrazin ve substitue aldehit bileşiklerini kullanarak pirazol türevlerinin öğütme destekli sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentezde iyonik sıvı ((Bmim)OH), su ile katalizör olarak kullanılır ve yan ürün oluşmaz. Yüksek bir verim elde edilir ve basit kullanım, benimsenen rotanın faydalarıdır [29].



Şekil 2.25. İyonik sıvı (Bmim)OH katalizli pirazol türevlerinin sentezi

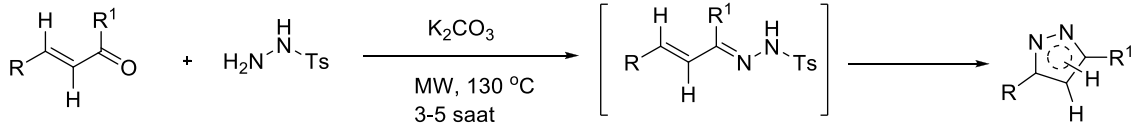
Organik çözücülerin yerine kullanılabilircek yeşil kimya prensiplerine uygun alternatif çözücüler geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu yeni çözücü türlerinden biri de derin ötektik çözücülerdir. Derin ötektik çözücüler genellikle Lewis veya Brønsted asitleri ve bazlarından oluşur, ancak bu karışımların bazıları gerçekten tam bir ötektik nokta veya erime noktası göstermez, bunun yerine bir cam geçiş sıcaklığı noktası gösterir ve bu nedenle düşük erime karışımları olarak da adlandırılırlar. Bu yeni sürdürülebilir çözücüler sınıfı, öncüllerinden iyonik sıvıların; zor sentez ve depolama, yüksek maliyetler ve biyolojik olarak parçalanabilirlik sorunları gibi eksikliklerini içermeyen yeni nesil tasarımcı çözücüler olarak dikkate alınmaktadır. Bu alternatif reaksiyon ortamları, çeşitli bilimsel ve teknolojik uygulamalar için başarıyla kullanılmıştır. Aryan v.d. (Şekil 2.26.), yeni bir biyoyumlu glikoz bazlı derin ötektik çözücüyü (DES) ilk kez substitue pirazol-4-karbonitril türevlerinin katalizörsüz koşullarda, ürünlerin saflaştırılması için bile herhangi bir zararlı organik çözücü kullanılmadan çok bileşenli sentezini bildirilmişlerdir. Malononitril, aromatik alditler ve çeşitli hidrazin türevlerinin oda sıcaklığında azot kaynağı olarak kısa reaksiyon süreleri içinde ve yüksek ürün verimleri ile reaksiyonundan istenen ürünleri elde etmişlerdir. Derin ötektik çözücü de geri dönüştürülmüş ve en az dört kez yeniden kullanılmıştır ve sadece küçük bir verimlilik kaybı olmuştur [30].



Şekil 2. 26. Derin ötektik çözücü destekli pirazol türevlerinin sentezi

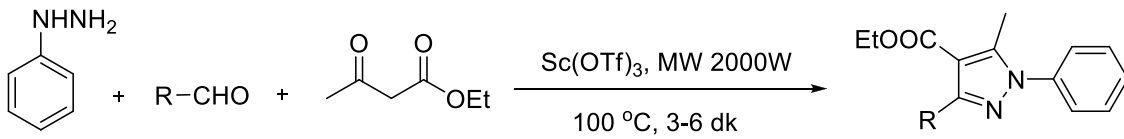
Beta-hidrojen atomuna sahip α,β -doymamış karbonillerin tosil hidrazonlarından (reaksiyon ortamında oluşturulmuş), K_2CO_3 ve p-toluensülfonil hidrazid varlığında pirazollerin inşası için yenilikçi bir çözücüsüz mikrodalga destekli yöntem Anna Corradi ve akadaşları tarafından açıklanmıştır (Şekil 2.27.). Bu yaklaşımda, aktivasyon mikrodalga ışıması (MWI) ile gerçekleştirilmiştir. Önerilen mikrodalga temelli

çözücüsüz prosedür ile, verim ve reaksiyon hızı açısından iyi sonuçlar gözlemlenmiştir, bu da bu işlemin beta-hidrojen içeren α,β -doymamış ketonlardan pirazol elde etmek için çevre dostu, hızlı ve basit bir sentetik yol olduğunu göstermiştir [31].



Şekil 2.27. Mikrodalga destekli pirazol türevlerinin sentezi

Literatürde aldehytlere asetoasetik ester ve fenil hidrazin bileşikleriyle çözücüsüz koşullar altındaki tepkimesi pirazol türevlerinin çevre dostu, hızlı ve etkili bir oluşumu Kumari ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.28.). Bu metod, mikrodalga ışıma (MWI) ve skandiyum (III) triflat ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) kombinasyonunun sentetik desteğini kullanmış ve ürünlerin kolay izolasyonu, daha kısa reaksiyon süreleri, çevre dostu reaksiyon koşulları ve yüksek ürün verimleri gibi sayısız fayda sağlamıştır [32].

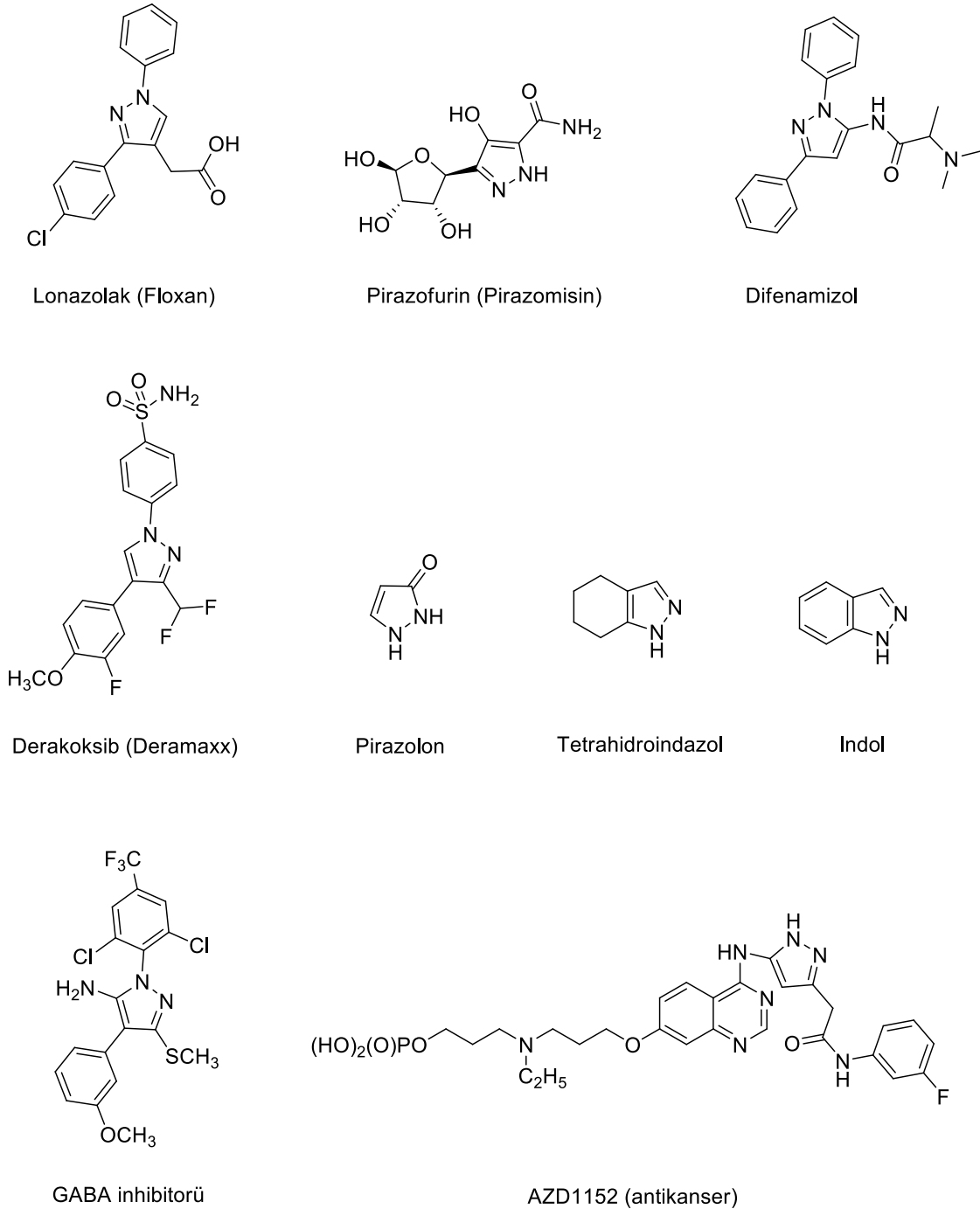


Şekil 2.28. Mikrodalga destekli skandiyum triflat katalizli pirazol türevlerinin sentezi

2.2. Pirazol Bileşiklerin Biyolojik Özellikleri

Pirazol, azot içeren bileşiklerin uygulama alanı olarak en yüksek potansiyele sahip sınıflarından biri olarak bilinir. Pirazol türevleri, geniş bir biyolojik profil yelpazesi sergiler. Örneğin, anti-tüberküler, anti-AIDS, anti-sıtma, anti-mikrobiyal, antitümör, antikanser ve antifungal. Bunlara ek olarak, pirazol türevlerinin ayrıca ümit verici anti-hiperglisemik, anti-depresan, anti-konvülsan, anti-piretik, anti-anksiyete ve böcek öldürücü maddeler olduğu bulunmuştur. Bipirazol, diüretik, sitotoksik ve kardiyovasküler etkinlik gösterir. Ayrıca piyasada bulunan ilaçlarda biyoaktif bir bileşen olarak sıklıkla gözlenir, örneğin Floxan (anti-inflamatuar ilaç), pirazomisin (antikanser), difenamizol (anti-inflamatuar ilaç) ve deramaxx (NSAID) v.b. çok ilgi görmüş türleridir. (Şekil 2.29.). Boya ve fotoğraf endüstrisinde ve ısıya dayanıklı reçinelerin geliştirilmesinde de kullanılmaktadır. Ek bir keto grubuna sahip karşılık gelen 3-oksijenli türev, pirazonon, metamizol sodyum ve fenilbutazon gibi ilaçlarda temel bileşendir (her ikisi de, genellikle güçlü ağrı kesiciler ve ateş düşürücüler olarak kullanılan steroidal

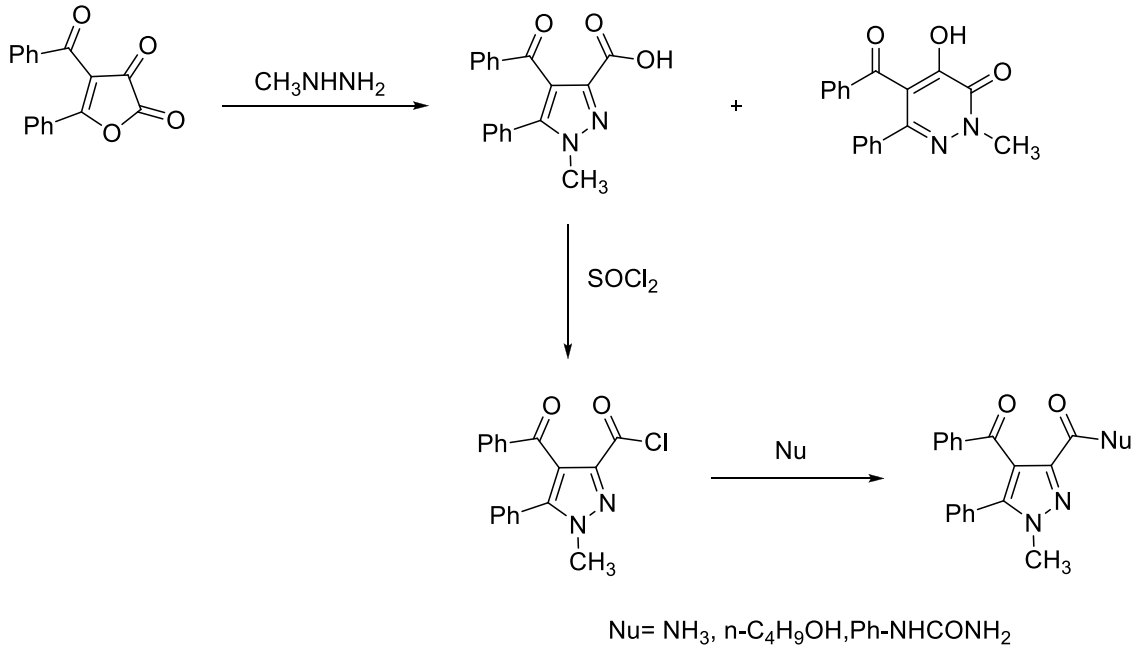
olmayan anti-enflamatuar ilaçlardır) (Şekil 2.29.). Ayrıca pirazolün benzo ile kaynaşmış türevinin (yani tetrahydroindazol) biyolojik olarak aktif olduğu ve kanser ve iltihaplanmaya karşı kullanıldığı iyi bilinmektedir. İndazolün bir izosteri olan indol, belki de doğada en yaygın bulunan heterosiklik sistemdir. Örneğin, merkezi sinir sistemindeki temel nörotransmitterlerden serotonin ve temel amino asitlerden triptofan, önemli indol türevlerinden ikisidir [3].



Şekil 2.29. Önemli pirazol türevlerinin yapıları

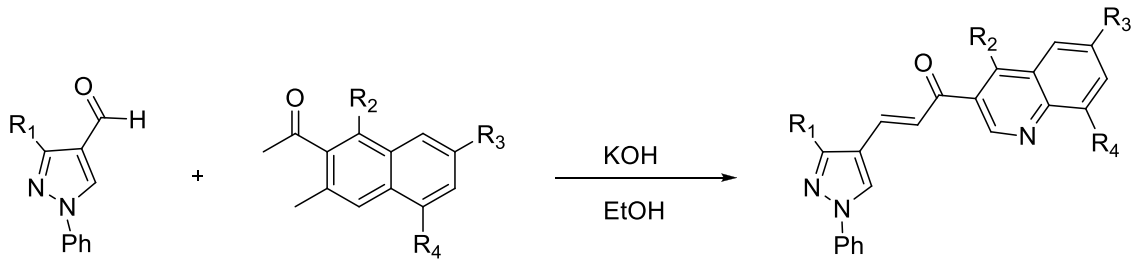
2.2.1. Antibakteriyel ve antifungal aktivite

Akbaş vd. bir seri 1*H*-pirazol-3-karboksilik asit türevlerini sentezlemiş ve *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas putida* 'ya karşı antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir (Şekil 2.30.). Sonuçlar, sentezlenen bileşiklerin hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergilediğini göstermiştir [33].



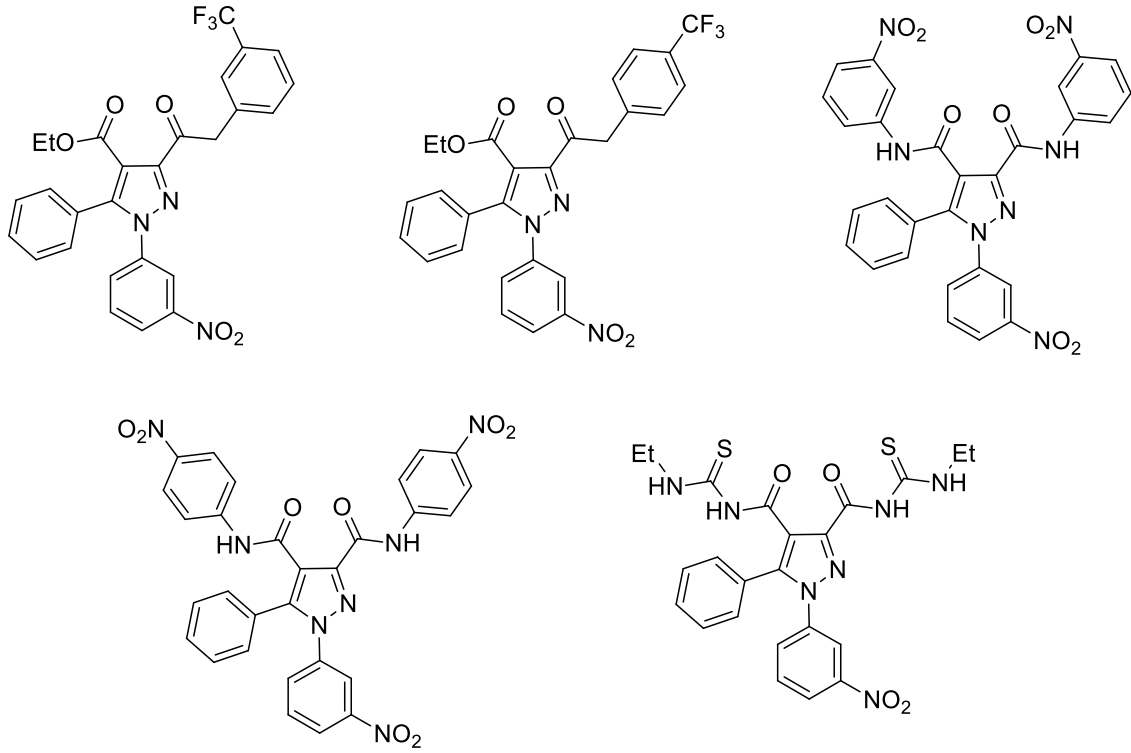
Şekil 2.30. Antibakteriyel aktivite gösteren pirazol türevlerinin sentezi

Bir başka çalışmada ise kinolinil kalkon grubu içeren bir dizi yeni pirazol sentezlenmiş ve daha sonra antibakteriyel ve antifungal aktivite açısından değerlendirilmiştir (Şekil 2.31.). Aşağıda sentez metodu gösterilen bileşiklerin, bakteri ve mantar türlerine karşı güçlü aktivite gösterdiği belirlenmiştir [34].



Şekil 2.31. Antibakteriyel ve antifungal aktivite gösteren kinolinil kalkon grubu içeren pirazol türevlerinin sentezi

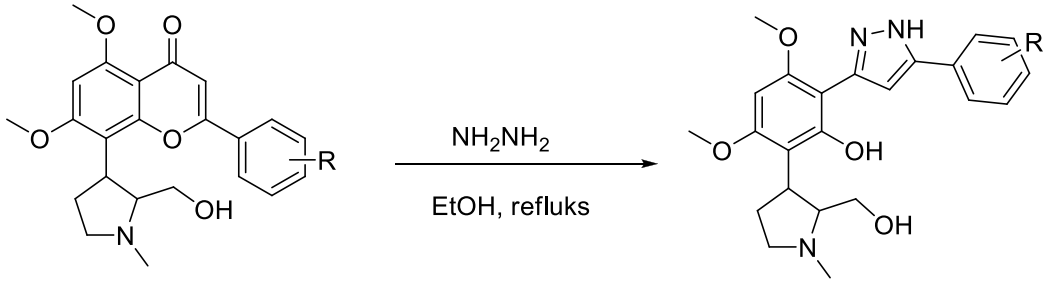
Mert vd., bir pirazol-3-karboksilik asit ve pirazol-3,4-dikarboksilik asit türevleri serisi sentezlemiş ve beş bakteriyel ve beş fungal patojene karşı antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. (Şekil 2.32.)’de gösterilen moleküller *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata* suşları üzerinde inhibitör etkiler göstermiştir [35].



Şekil 2.32. Antibakteriyel ve antifungal aktivite gösteren pirazol türevleri

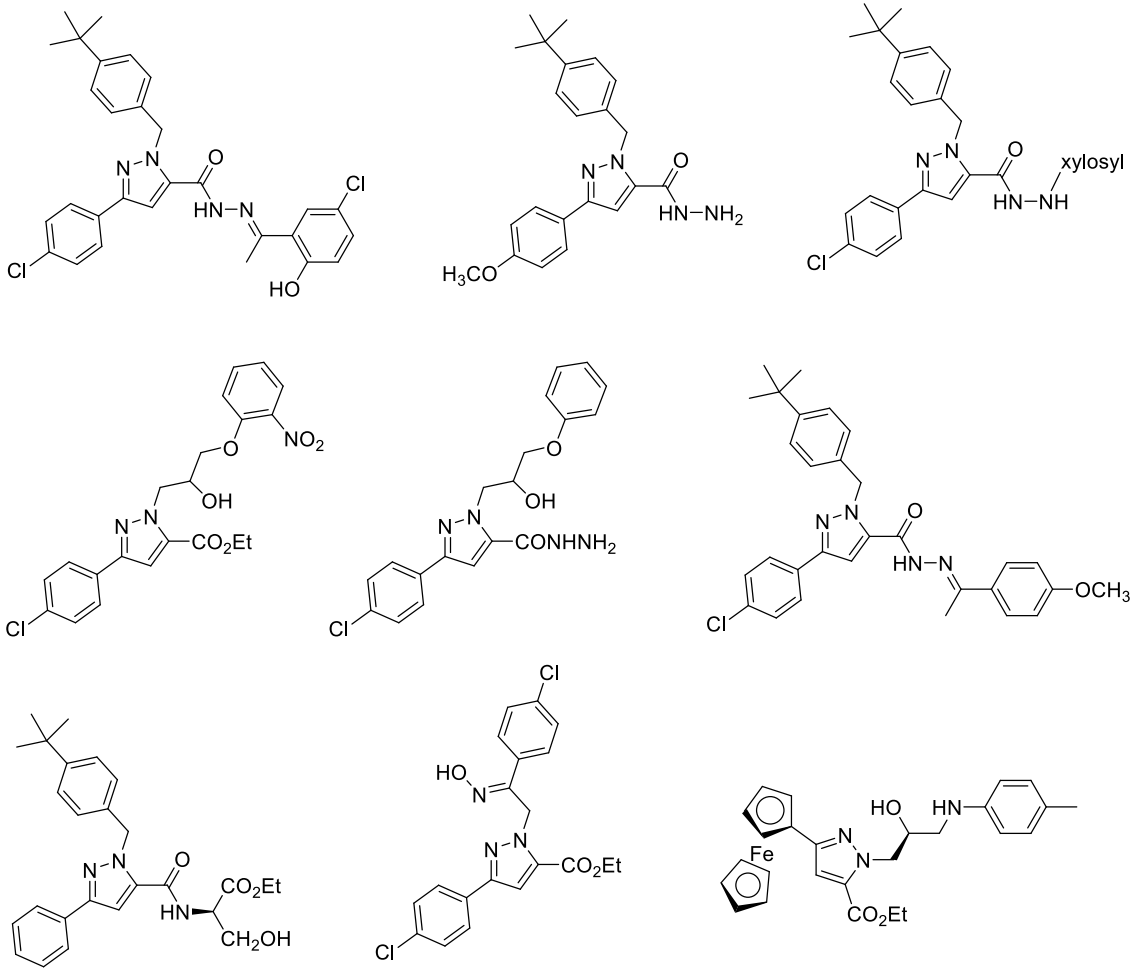
2.2.2. Antikanser aktivite

Bandgar ve arkadaşları bir dizi 3,5-diarilpirazol türevi sentezlemiş (Şekil 2.33.) ve beş hücre hattına (göğüs kanseri, prostat kanseri, promiyelositik lösemi, akciğer kanseri, kolon kanseri) karşı antikanser aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Özellikle R grubu 2-Cl ve 2-Cl-4-NO₂ olan moleküller, seçilen tüm hücre hatlarına karşı güçlü bir antikanser ajan olarak tanımlanmıştır [36].



Şekil 2.33. Antikanser aktivite gösteren 3,5-difenilpirazol türevleri

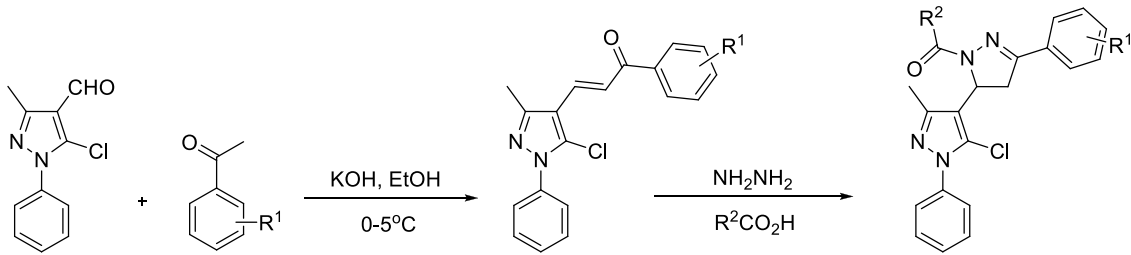
Miao ve meslektaşları da bir dizi pirazol türevi sentezlemiş ve tüm bileşiklerin A549 hücre büyümesi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Sonuçlar, (Şekil 2.34.)’deki bileşiklerin en yüksek büyüme önleyici etkiye sahip olduğunu ve A549 akciğer kanseri hücrelerinin apoptozunu indüklediğini göstermiştir [37-45].



Şekil 2.34. Akciğer kanserinin apoptozunda etkili bazı pirazol türevleri

2.2.3. Anti-enflamatuar ve analjezik aktivite

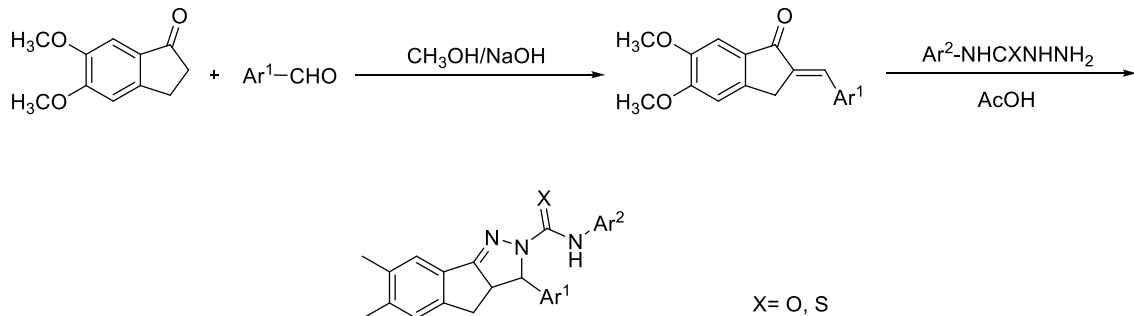
Kalluraya ve arkadaşları bir dizi 1-asetil/propil-3-aril-5-(5-kloro-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-2-pirazolin bileşiklerini, uygun şekilde substitue propenon bileşiklerinin hidrazin ve asetik / propiyonik asit ile kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlemiştir (Şekil 2.35.). Yeni bileşikler, analjezik ve anti-enflamatuar aktivite açısından taranmış ve bunların çoğu, sırasıyla standart ilaçlar Pentazocin ve Diclofinac sodyum ile karşılaştırılabilir iyi aktivite göstermiştir [46].



Şekil 2.35. Pirazolin türevi bileşiklerin sentezi

2.2.4. Anti tüberküloz aktivite

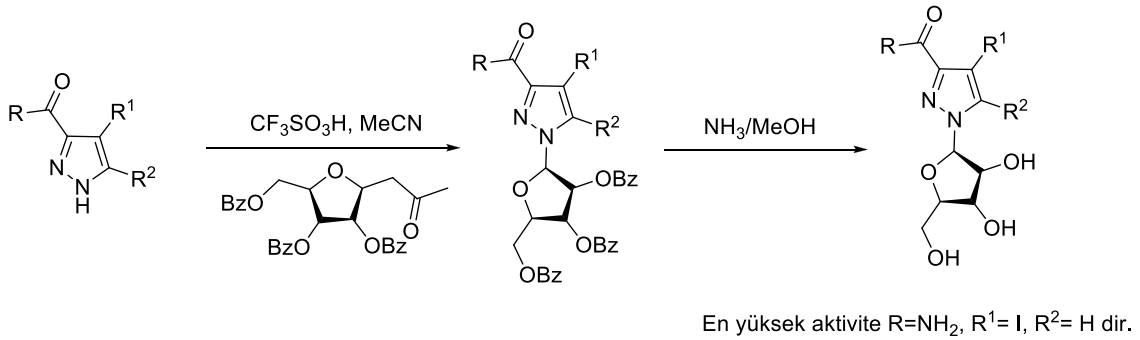
Ahsan ve arkadaşları (Şekil 2.36.), bir dizi 3a,4-dihidro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol-2-karboksamid/karbotiyoamid analogları sentezlemiş ve iki kat seri seyreltme tekniği ile antitüberküloz aktivite açısından değerlendirmiştir. Yeni sentezlenen tüm bileşikler, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ve INH dirençli *M. tuberculosis*'e karşı düşük ila yüksek inhibitör aktiviteler göstermiştir. 3-(4-florofenil)-6,7-dimetoksi-3a,4-dihidro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol-2-karbotiyoamid bileşiği, *M. tuberculosis* H37Rv ve *M. tuberculosis*'e karşı aktif en umut verici bileşik olarak bulunmuştur [47].



Şekil 2.36. Anti tüberküloz aktivite gösteren moleküllerin sentezi

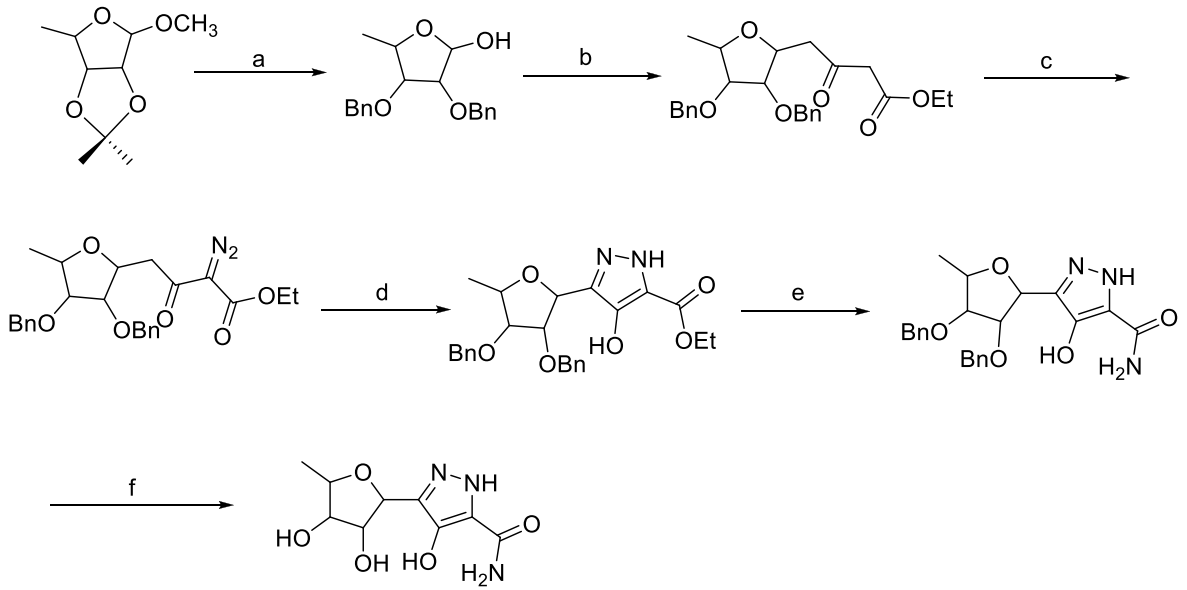
2.2.5. Anti-viral aktivite

Birkaç pirazol ve pirazolo[4,3-*d*]-1,2,3-triazin-4-on ribonükleozidler (Şekil 2.37.), Manfredini v.d. tarafından hazırlanmış ve herpes simplex tip 1 (HSV-1), afrika domuz humması (ASFV), polio, kokssaki, veziküler stomatit virüsü (VSV) ve HIV-1'e karşı antiviral aktiviteler için *in vitro* test edilmiştir. Pirazol nükleositleri arasında, R= NH₂, R¹= I, R²= H olan molekül seçicilik göstermiştir ve akut enfekte C8166 hücrelerinde HIV-1 çoğalmasını inhibe etmiştir [48].



Şekil 2.37. HIV-1 inhibitörü molekül

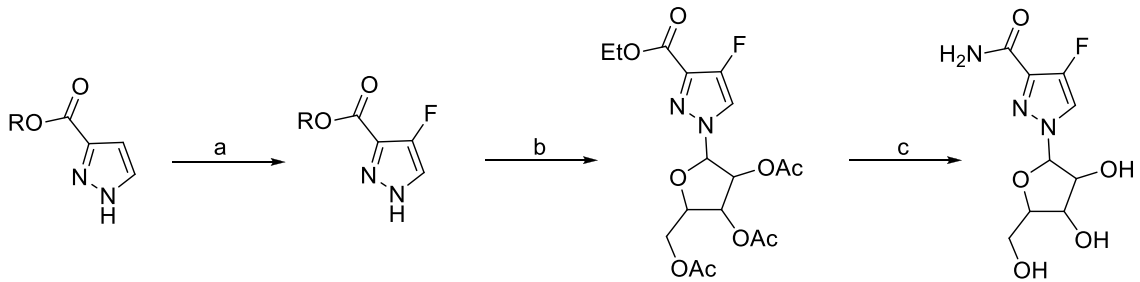
Chen ve Schneller tarafından antiviral özellikler gösterebilecek pirazol türevi moleküller sentezlenmiş (Şekil 2.38.), ve toga-, arena-, rabdo-, picorna-, reo- ve retrovirüsler herpes-, pox-, myxo- dahil olmak üzere çok sayıda virüse karşı antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir. Şekil 2.38.'de sentezi gösterilen molekülün solunum sinsitiyal virüsüne (HeLa hücrelerinde), vaccinia virüsüne (embriyonik deri kası fibroblast hücrelerinde), veziküler stomatit virüsüne (HeLa hücrelerinde) karşı aktif olduğu kanıtlanmıştır [49].



Reaksiyon koşulları: (a) (i) H resin, MeOH, reflüks; (ii) NaH ve BnBr, DMF, 0 °C; (iii) 1 N HCl, dioksan, reflüks; (b) [3-(etoksikarbonil)-2- oksopropiliden]trifenilfosforan, MeCN, reflüks; (c) p-TsNs ve Et₃N, MeCN, 15 °C; (d) NaH, THF; (e) NH₃, MeOH, 90-95 °C; (f) H₂/10% PdC, MeOH

Şekil 2.38. Antiviral aktivite gösteren pirazol türevi bileşiğin sentez aşamaları

Storer v.d., yeni bir floropirazol ribonükleosit sentezlemiş ve anti-influenza aktiviteleri için in vitro olarak değerlendirmişlerdir. Şekil 2.39.'daki floropirazol nükleozid'in, in vitro çalışmalarda influenza A ve B'ye karşı mükemmel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [50].

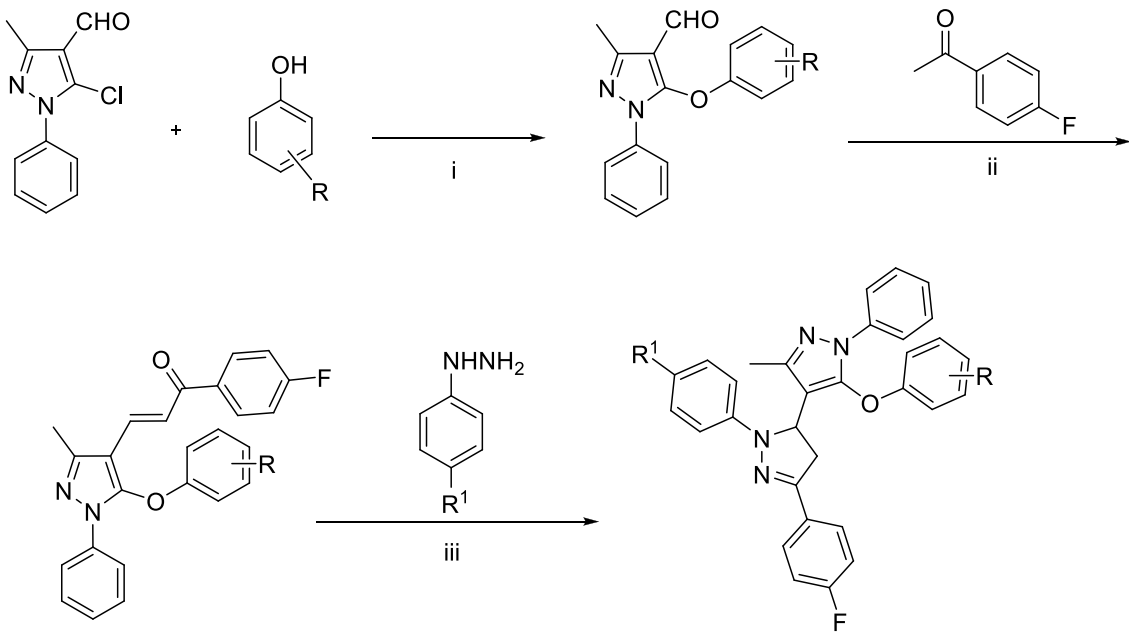


Reaksiyon koşulları: (a) F₂, HF; (b) bis-(p-nitrofenil)fosfat, 145 °C; (c) NH₃, MeOH

Şekil 2.39. Floropirazol türevi molekülün sentezi

2.2.6. Anti-malarial aktivite

Karad v.d., yeni bir dizi floro substitue pirazolilpirazolinler, mikrodalga ışıması altında pirazol kalkonlardan ve substitue fenil hidrazin hidroklorürlerden yüksek verimle (% 77-88) sentezlemişlerdir (Şekil 2.40.). Yeni sentezlenen bileşikler, bakteri ve mantarların patojenik lekelerinden oluşan bir panele karşı ön in vitro antibakteriyel aktiviteleri, Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv'ye karşı antitüberküloz aktivitesi ve Plasmodium falciparum'a karşı antimalaryal aktiviteleri açısından incelenmiştir [51].

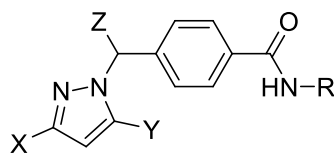


Reaksiyon koşulları: (i) DMF, K₂CO₃, Reflüks. (ii) 20% etanolik NaOH, oda sıcaklığı. (iii) Etanol, AcOH, MW, 8-10 dk., 350 W.

Şekil 2.40. Floro substitue pirazolilpirazolin türevlerinin sentezi

2.2.7. Anti-diabetik aktivite

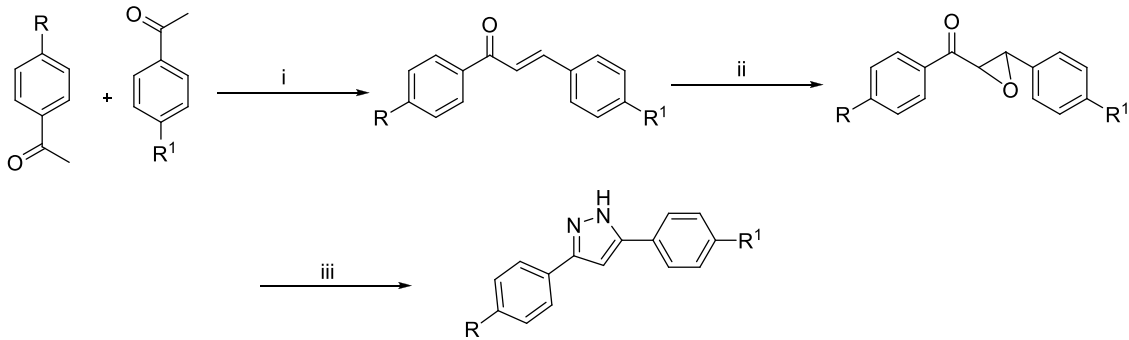
Yeni bir 1,3,5-substitue pirazol sınıfı bileşik güçlü insan glukagon reseptör antagonistleri olarak Shen v.d. tarafından keşfedilmiştir (Şekil 2.41). Bu bileşikler güçlü bir insan glukagon reseptörü antagonisti olarak tanımlanmıştır [52].



Şekil 2.41. 1,3,5-pirazol türevi bileşik

2.2.8. Anti-alzheimer aktivite

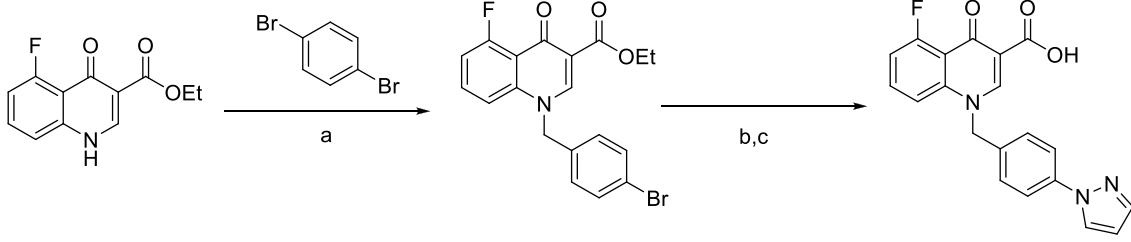
Chimenti vd. bir dizi 3,5-diaril pirazol hazırlamış ve tersine çevrilebilir monoamin oksidaz-A (MAO-A) ve monoamin oksidaz B'yi (MAO-B) inhibe etme yetenekleri için incelemişlerdir (Şekil 2.42.). Tüm canlı organizmalarda yaygın olarak dağılmış olan monoamin oksidazlar (MAO, EC 1.4.3.4), dış mitokondriyal membrana sıkıca bağlı olan FAD içeren enzimlerdir. Memelilerde, MAO'ların iki farklı izoformu, yani MAO-A ve MAO-B mevcuttur. MAO-A, ağırlıklı olarak katekolaminerjik nöronlarda bulunurken, MAO-B serotonerjik nöronlarda ve glia'da bulunur. Her iki izoform, spesifik substratlar ve inhibitörlerle karakterize edilir. MAO-A, serotonin ve norepinefrin için daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve klorgilinin tarafından inhibisyona daha duyarlıdır; MAO-B ise tercihen α -feniletilaminleri ve benzilamini deamine eder ve düşük L-deprenil konsantrasyonlarına duyarlıdır. Dopamin, tiramin ve triptamin, her iki MAO için ortak substratlardır. Chimenti v.d., sentezledikleri bileşiklerin inhibe edici aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir [53].



Reaksiyon koşulları: (i) Ba(OH)₂, EtOH 96%, 30 °C; (ii) H₂O₂ 35%, EtOH, K₂CO₃; (iii) N₂H₄, p-toluensülfonik asit, ksilen, reflüks.

Şekil 2.42. 3,5-Diarilpirazol bileşiklerinin sentezi

Kuduk v.d., bir dizi kinolon karboksilik asit bileşiğinde N-bağlantılı heterohalka içeren türevlerini sentezlemiş ve Alzheimer'a karşı M1 pozitif allosterik modülatörde incelemişlerdir (Şekil 2.43.). Sentezlenen bileşikler, serbest fraksiyonda ve CNS (merkezi sinir sistemi) maruziyetinde aktivite göstermişir [54].

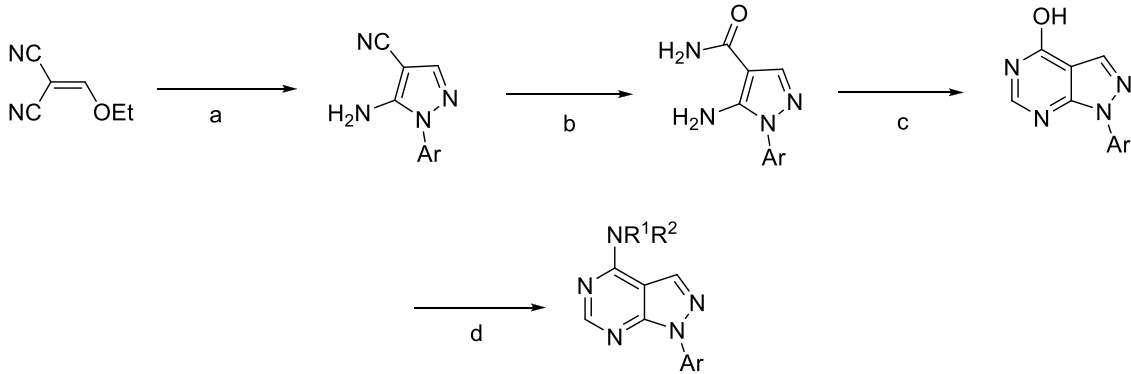


Reaksiyon koşulları: (a) K_2CO_3 , KI, DMF; (b) Amin, CS_2CO_3 , CuI, fenantrolin, DMSO; (c) LiOH, dioksan.

Şekil 2.43. Anti-Azheimer aktivite gösteren molekülün sentezi

2.2.9. Anti-parkinson aktivite

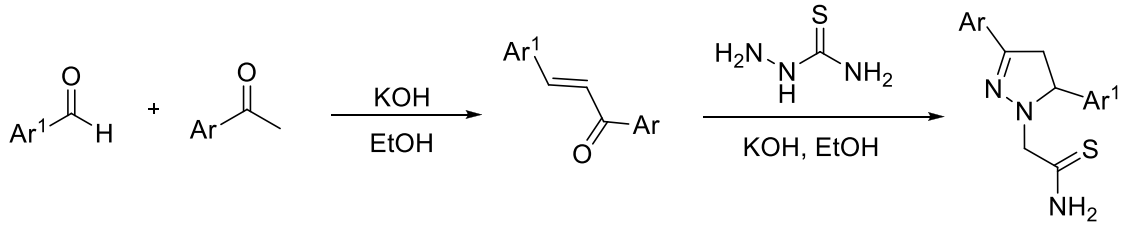
Glutamat, hem iyonotropik hem de metabotropik glutamat reseptörleri yoluyla etkilerini gösteren, merkezi sinir sistemindeki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir. Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'ler), büyük bir hücre dışı amino-terminal agonist bağlama alanı ile karakterize edilen GPCR ailesi C'nin üyeleridir. Niswender v.d. (Şekil 2.44.), metabotropik glutamat reseptör alt tipi 4 (mGluR4) pozitif allosterik modülatörlerinin yeni modülatörleri olarak pirazolo[3,4-*d*]pirimidin türevlerini sentezlemişlerdir [55].



Reaksiyon koşulları: (a) $ArNHNH_2$, EtOH, mw; (b) i- H_2SO_4 , ii- H_2NCHO , mw; (c) $POCl_3$, DMF, mw; (d) HNR^1R^2 , DMF, PSDIEA

Şekil 2.4. Pirazolo[3,4-*d*]pirimidin türevlerinin sentezi

Chimenti v.d., bir dizi N1-tiyokarbamoil-3,5-di(hetero)aril-4,5-dihidro-(1*H*)-pirazol türevleri sentezlemişler ve insan monoamin oksidaz (hMAO) A ve B izoformlarının aktivitesini inhibe etme yetenekleri için incelemişlerdir (Şekil 2.45.) [56].

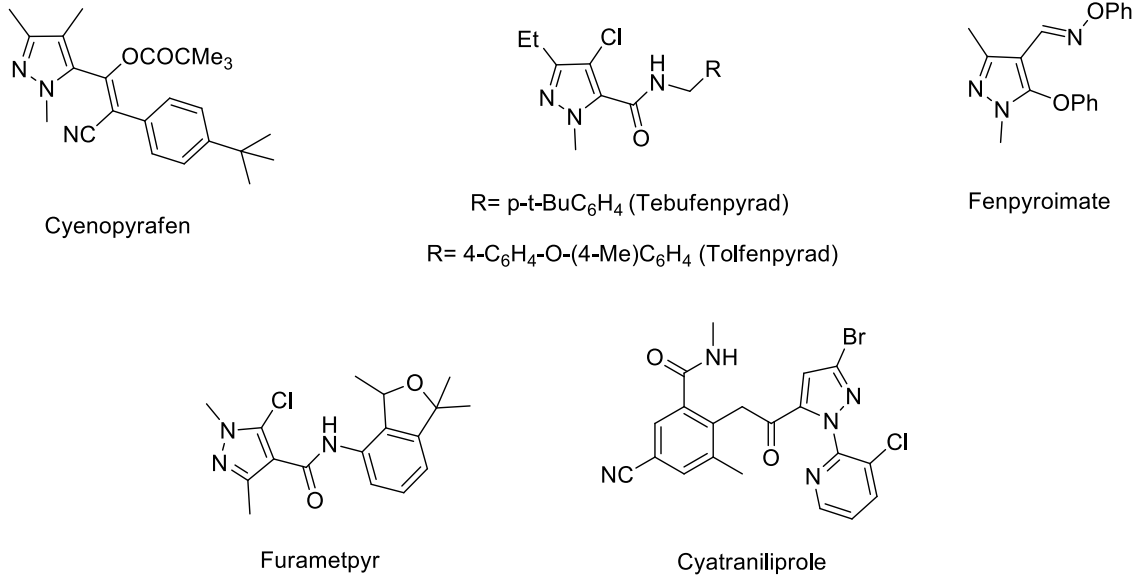


Şekil 2.45. İnsan monoamin oksidaz inhibitörünün sentezi

2.2.10. Agrokimyasal aktivite

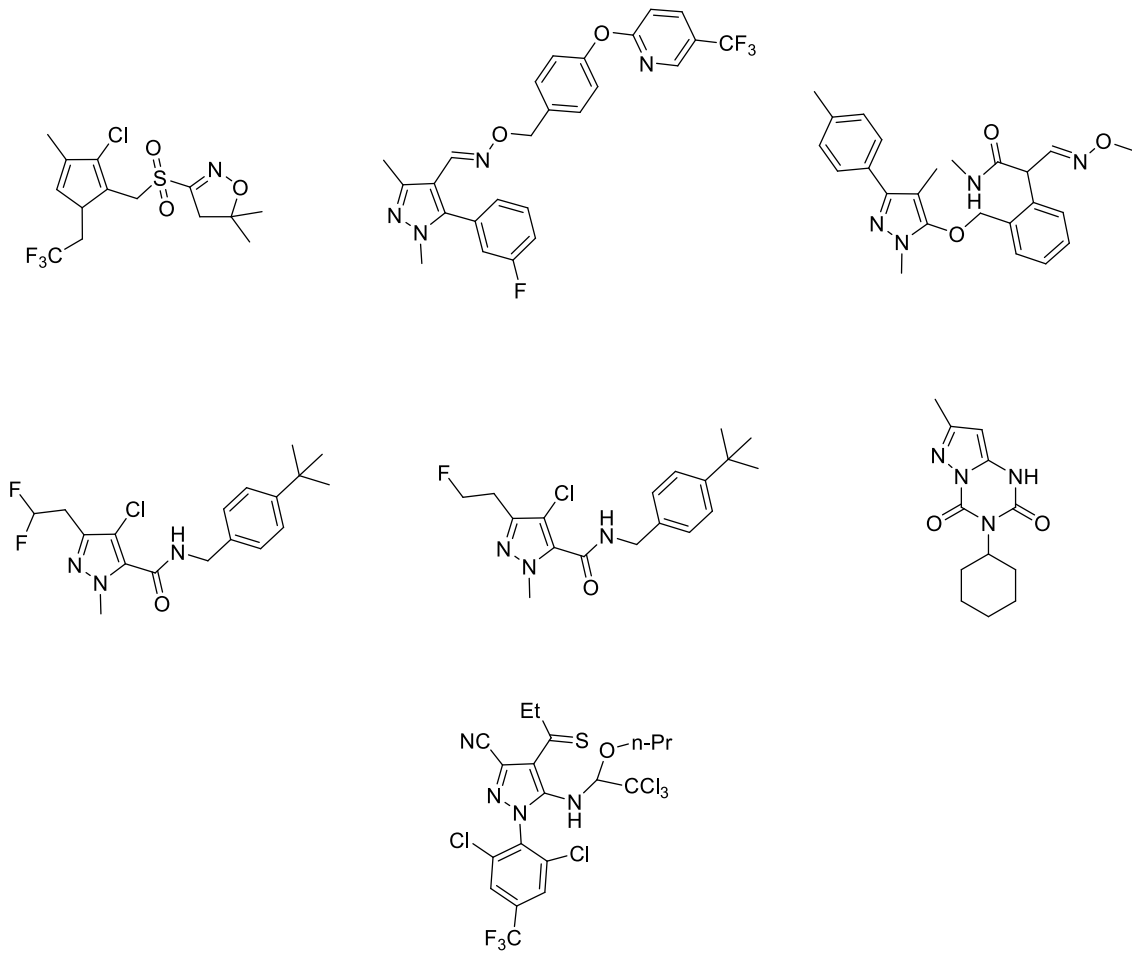
Son birkaç yılda, pirazol türevlerine olan ilgi, yeni biyolojik materyallerin hazırlanmasında ara ürünler olarak kanıtlanmış faydaları nedeniyle artmıştır. Spesifik olarak, pirazol türevlerinin tarım kimyası endüstrisinde herbisitler, böcek öldürücüler, mantar öldürücüler ve akarisitler olarak uzun bir uygulama geçmişi vardır.

Pirazol halkası, pestisitler, furametpir, santraniliprol, siyenopirifen, tebufenpirad, tolfenpirad ve fenpiroksimat gibi agrokimyasal açıdan önemli birçok bileşikte mevcuttur (Şekil 2.46.), [57-61].



Şekil 2.46. Pirazol yapı birimi içeren agrokimyasal moleküller

Literatürde bir dizi yeni pirazol türevleri çeşitli araştırma grupları tarafından sentezlenmiş ve herbisidal aktiviteleri için test edilmiştir. Şekil 2.47.'de gösterilen bileşiklerin yüksek pestisidal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir [62-67].



Şekil 2.47. Pesticidal aktivite gösteren pirazol türevleri

3. MATERYAL VE DENEYSEL YÖNTEM

Bileşiklerin sentezlenmesi ve saflaştırılması sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, HEIDOLF marka RV 05 ST 1BP model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Sentezlenen saf ve yeni maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

TLC kontrollerinde “Merck Silikajel 60” (70 – 230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile Camag 254 / 366 nm UV lamba kullanıldı.

Kızılötesi spektrumları (FTIR) ATR yöntemiyle “Perkin-Elmer Spectrum 100” FTIR spektrofotometresi ile, Yıldız Teknik Üniversitesi’nde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H ve ^{13}C APT NMR) Giresun Üniversitesinde Bruker Avence III-400MHz, NMR cihazıyla, dimetilsülfoksit- d_6 (DMSO- d_6)’de alındı.

3.1. Pirazol Türevi Bileşiklerin Sentezi

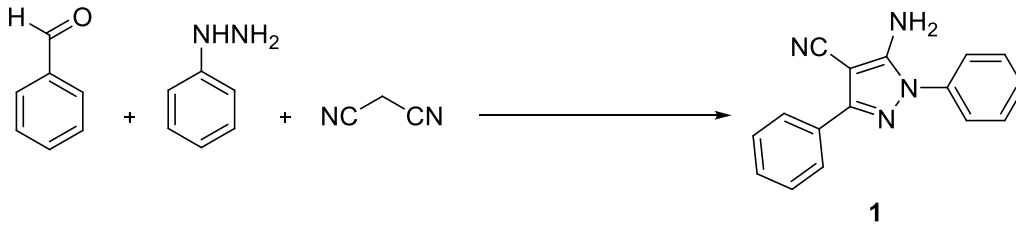
3.1.1. Ultrasonik ortamda triton x-100 varlığında genel yöntem

100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında aromatik aldehit (1,00 mmol), fenilhidrazin veya benzohidrazid (1,00 mmol) ve malononitril (1,00 mmol) Triton x-100/H₂O (10 mL) karışımı içinde çözüldü. Karışım oda sıcaklığında ultrasonik banyoda 20/30 dakika karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile izlenen tepkime sonlandırıldı. Tepkime sonunda çöken ham ürün süzüldü. Önce H₂O daha sonra EtOH ile birkaç kez yıkandı. Daha sonra EtOH çözücüsü ile kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı ve kurutuldu.

3.1.2. Ultrasonik ortamda triton x-100 ve organokatalizör varlığında genel yöntem

100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında aromatik aldehit (1,00 mmol), fenilhidrazin veya benzohidrazid (1,00 mmol) ve malononitril (1,00 mmol), kamfor sülfonik asit (CSA) veya Vit B₁ katalizörlüğünde (%20 mmol), Triton x-100/H₂O (10 mL) karışımı içinde çözüldü. Karışım oda sıcaklığında ultrasonik banyoda 20/30 dakika karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile izlenen tepkime sonlandırıldı. Tepkime sonunda çöken ham ürün süzüldü. Önce H₂O daha sonra EtOH ile birkaç kez yıkandı. Daha sonra EtOH çözücüsü ile kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı ve kurutuldu.

3.2. 5-Amino-1,3-difenil-1*H*-pirazolo-4-karbonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 1, C₁₆H₁₂N₄)



Genel yöntemde belirtildiğı üzere, fenilhidrazin, benzaldehit ve malononitril bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etanol çözücüsü içinde yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.

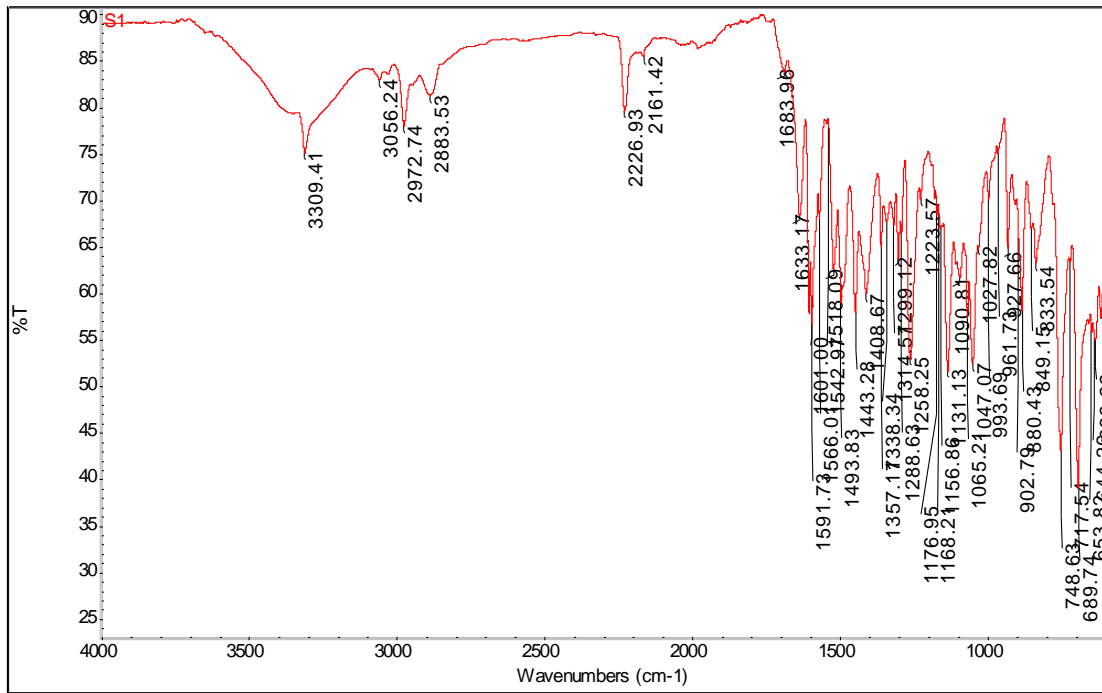
Beyaz katı, erime noktası: 158-160 °C.

3.2.1. Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri

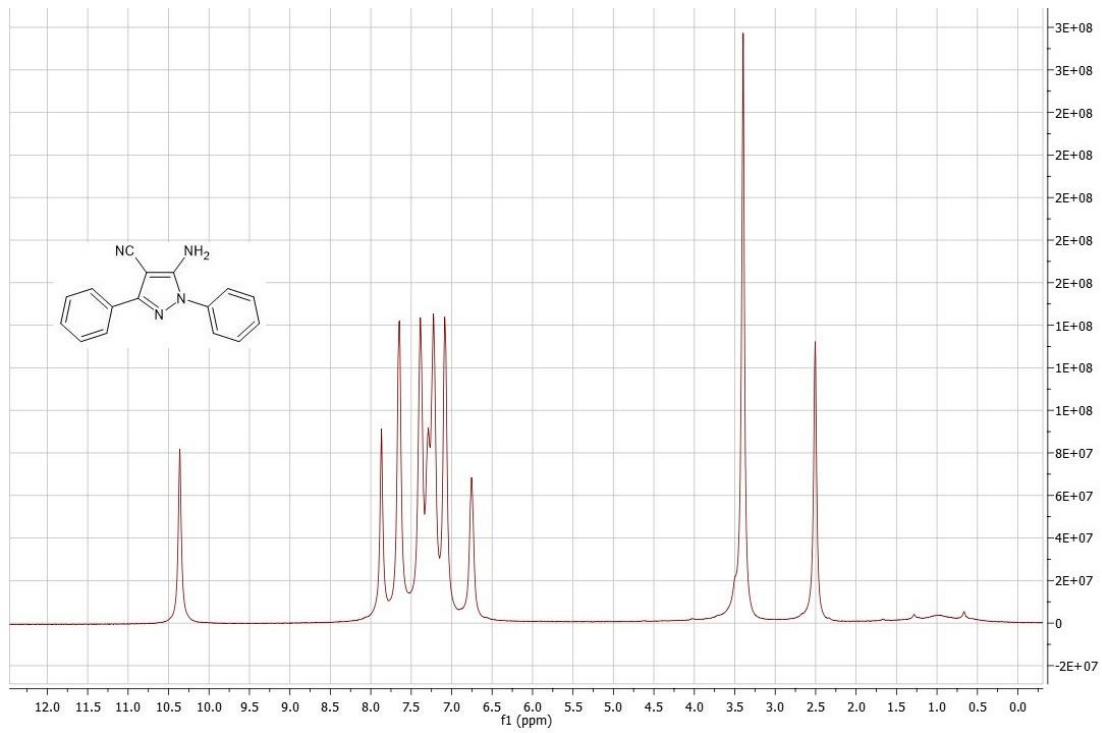
FTIR (ATR): $\nu = 3330, 3309$ (N-H gerilmeleri), 3056 (aromatik =C-H gerilmeleri), 2226 (C≡N gerilmesi), $1683, 1633, 1591$ (aromatik C=C ve C=N gerilmeleri), $1288, 1258, 1223$ (C=C eğilmeleri), $1156, 1065$ (C-N gerilmeleri) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.75$ (s, 1H, Ar), $7.09-7.39$ (m, 7H, Ar), 7.65 (s, 2H, Ar), 7.87 (s, 1H, NH¹), 10.36 (s, 1H, NH²) ppm.

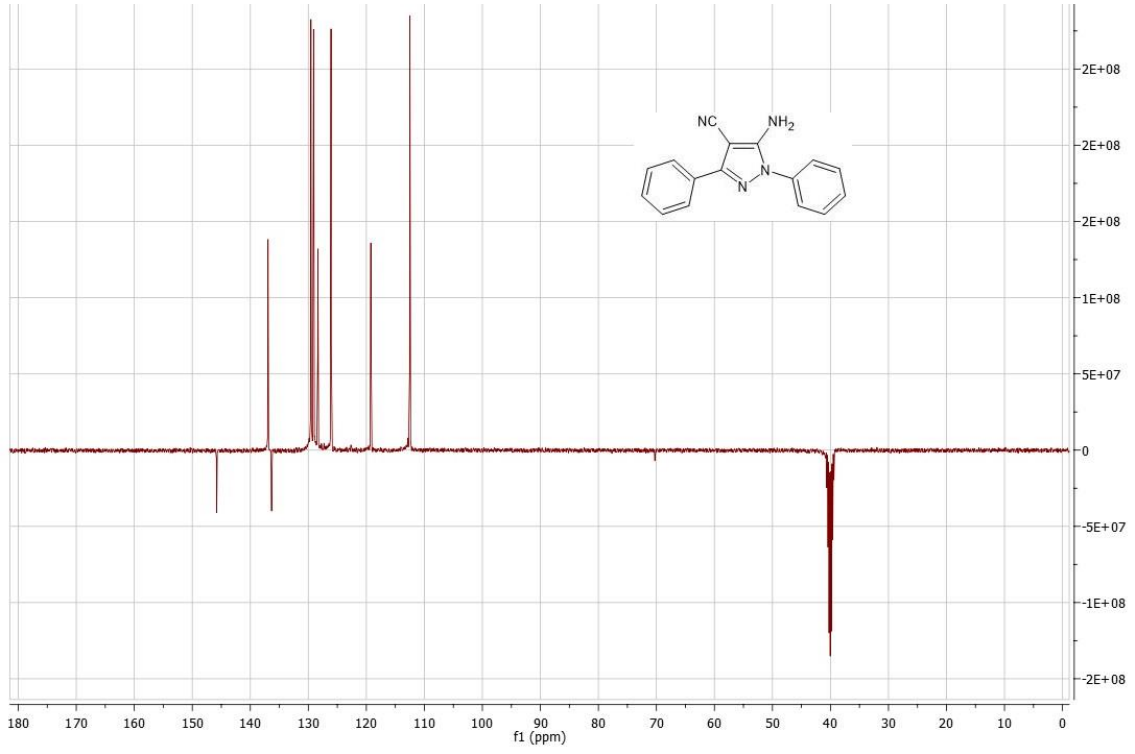
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): $\delta = 112.50$ (C-CN), 119.22 (CN), 126.08 (Ar C), 128.36 (Ar C), 129.09 (Ar C), 129.56 (Ar C), 136.33 (Ar C), 136.95 (Ar C), 145.79 (C=N) ppm.



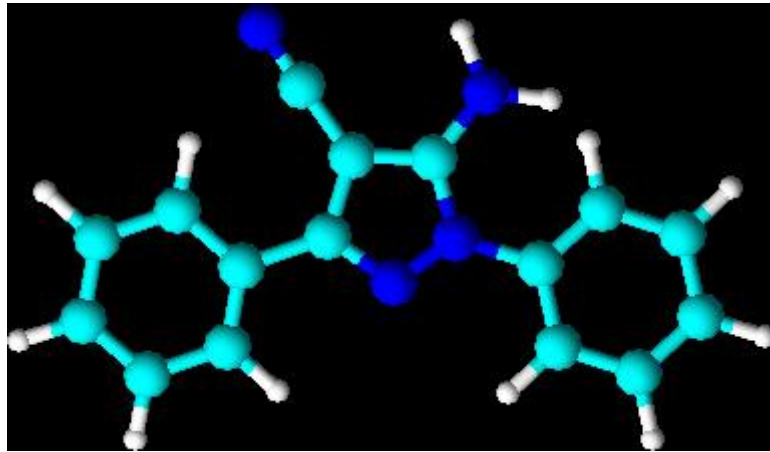
Şekil 3.1. Bileşik 1'in FTIR spektrumu



Şekil 3.2. Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu

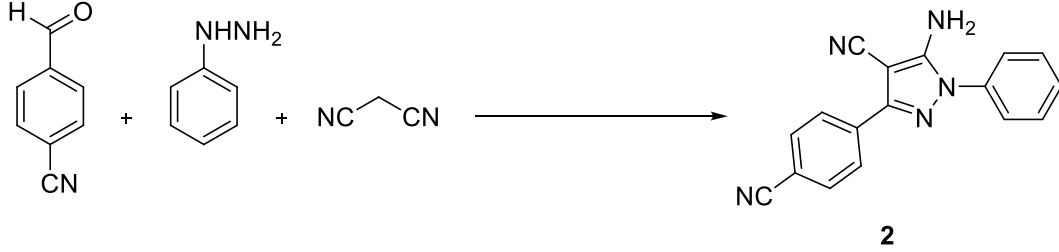


Şekil 3.3. Bileşik 1'in ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.4. Bileşik 1'in 3D görünümü

3.3. 5-Amino-3-(4-siyanofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo-4-karbonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 2, C₁₇H₁₁N₅)



Genel yöntemde belirtildiğı üzere, fenilhidrazin, 4-siyanobenzaldehyt ve malononitril bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etanol çözücüsü içinde yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.

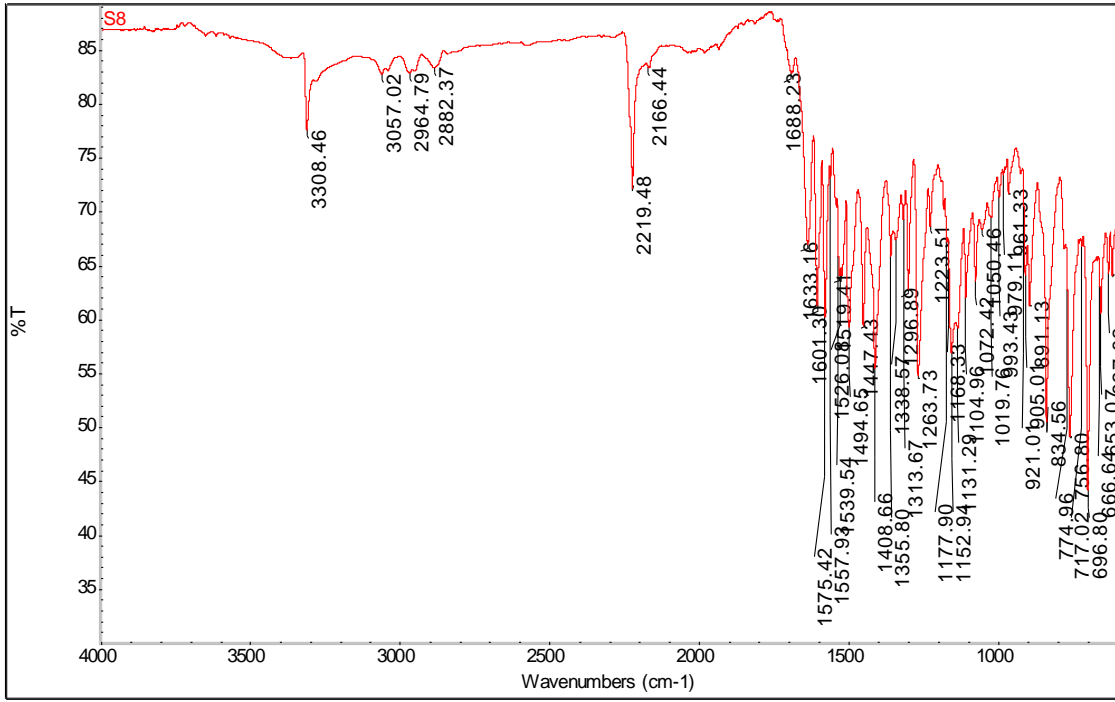
Beyaz katı, erime noktası: 157-158 °C.

3.3.1. Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri

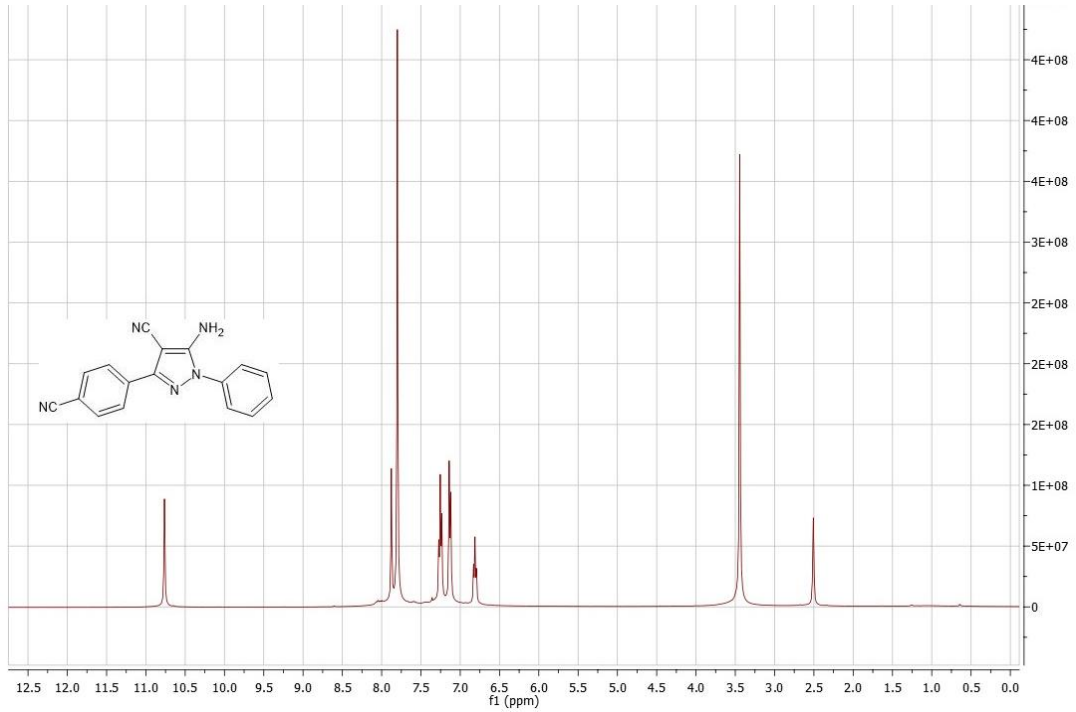
FTIR (ATR): $\nu = 3360, 3308$ (N-H gerilmeleri), 3057 (aromatik =C-H gerilmeleri), 2219 (C≡N gerilmesi), $1688, 1633, 1575$ (aromatik C=C ve C=N gerilmeleri), $1296, 1263, 1223$ (C=C eğilmeleri), $1177, 1072$ (C-N gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.79-6.83$ (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar), $7.12-7.14$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar), $7.23-7.27$ (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.80 (s, 4H, Ar), 7.88 (s, 1H, NH'), 10.76 (s, 1H, NH'') ppm.

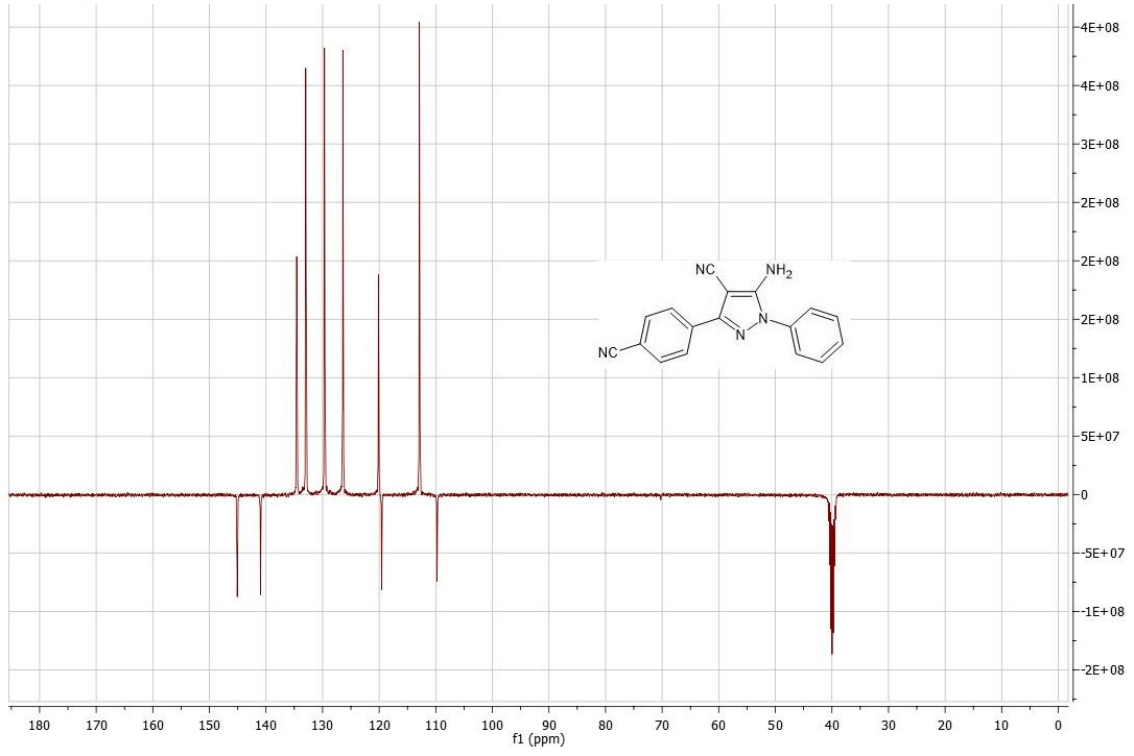
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): $\delta = 109.78$ (C-CN), 112.90 (CN), 119.57 (CN), 120.13 (Ar C), 126.41 (Ar C), 129.67 (Ar C), 132.98 (Ar C), 134.57 (Ar C), 140.98 (Ar C), 145.08 (C=N) ppm.



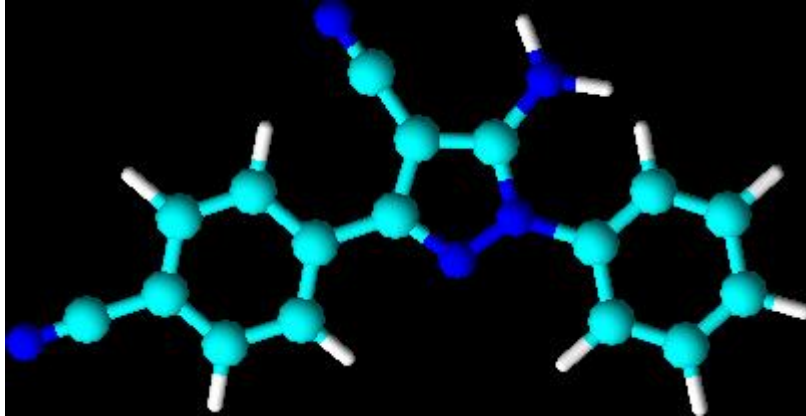
Şekil 3.5. Bileşik 2'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.6. Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu

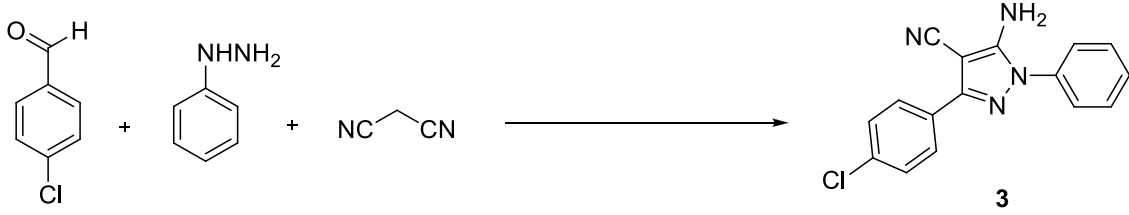


Şekil 3.7. Bileşik 2'nin ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.8. Bileşik 2'nin 3D gösterimi

3.4. 5-Amino-3-(4-klorofenil)-1-fenil-1H-pirazolo-4-karbonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 3, C₁₆H₁₁ClN₄)



Genel yöntemde belirtildiğı üzere, fenilhidrazin, 4-klorobenzaldehit ve malononitril bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etanol çözücüsü içinde yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.

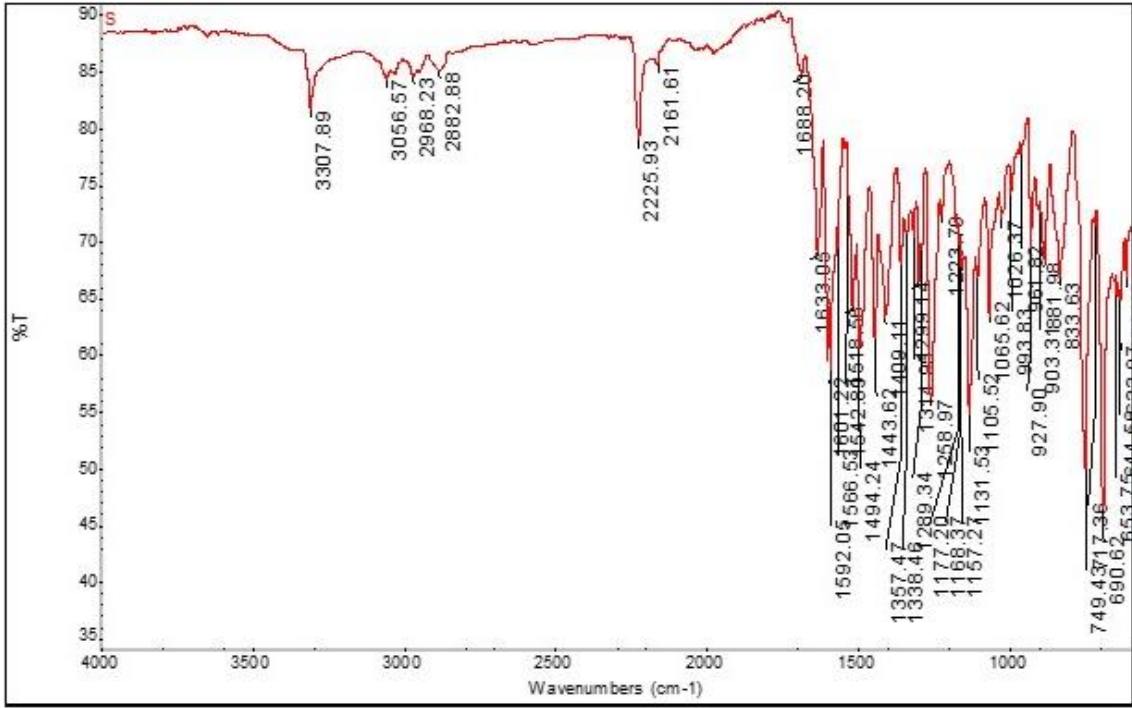
Beyaz katı, erime noktası: 128-130 °C.

3.4.1. Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri

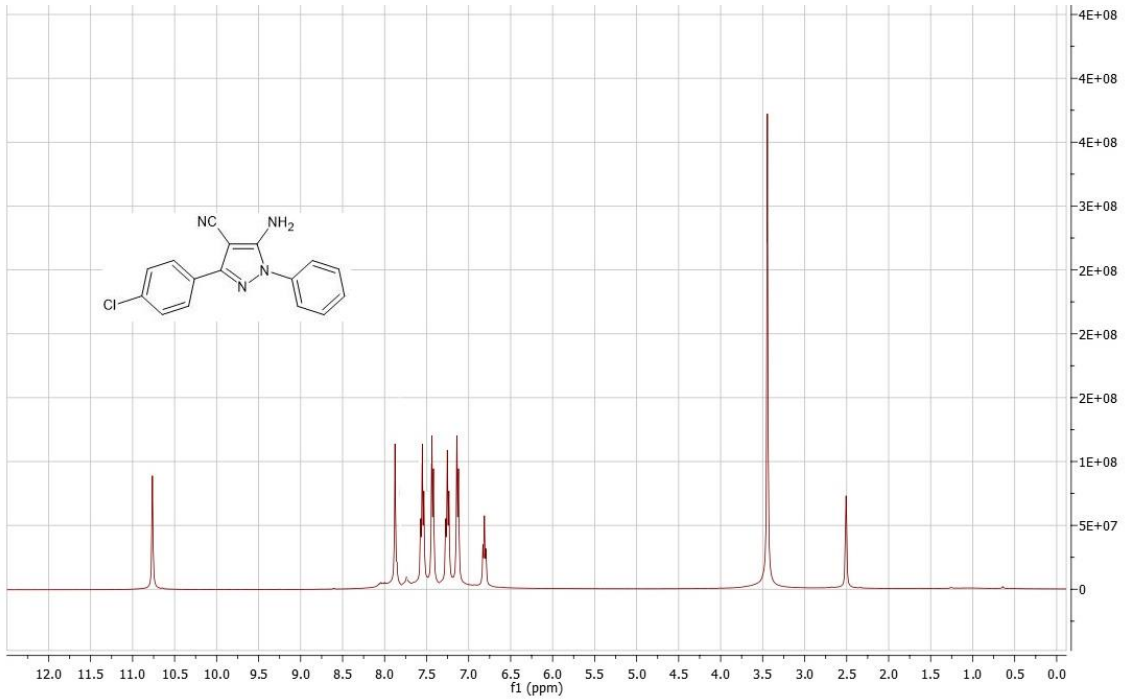
FTIR (ATR): $\nu = 3346, 3307$ (N-H gerilmeleri), 3056 (aromatik =C-H gerilmeleri), 2225 (C≡N gerilmesi), $1633, 1601, 1542$ (aromatik C=C ve C=N gerilmeleri), $1289, 1223$, (C=C eğilmeleri), $1168, 1105, 1065$ (C-N gerilmeleri) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.78-7.80$ (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, Ar), $7.11-7.13$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), $7.21-7.24$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar), $7.46-7.49$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), $7.52-7.55$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar), 7.86 (s, 1H, NH'), 10.75 (s, 1H, NH'') ppm.

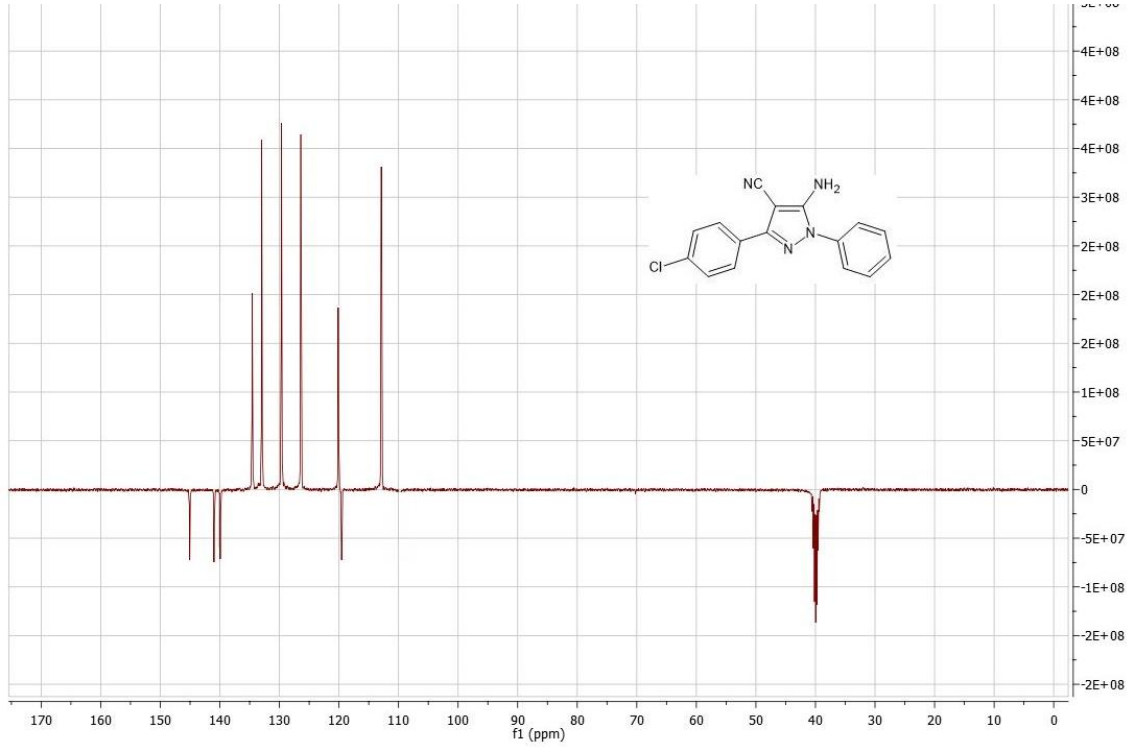
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): $\delta = 112.86$ (C-CN), 119.60 (CN), 120.16 (Ar C), 126.38 (Ar C), 129.61 (Ar C), 132.94 (Ar C), 134.49 (Ar C), 139.97 (Ar C), 141.01 (Ar C), 145.09 (C=N) ppm.



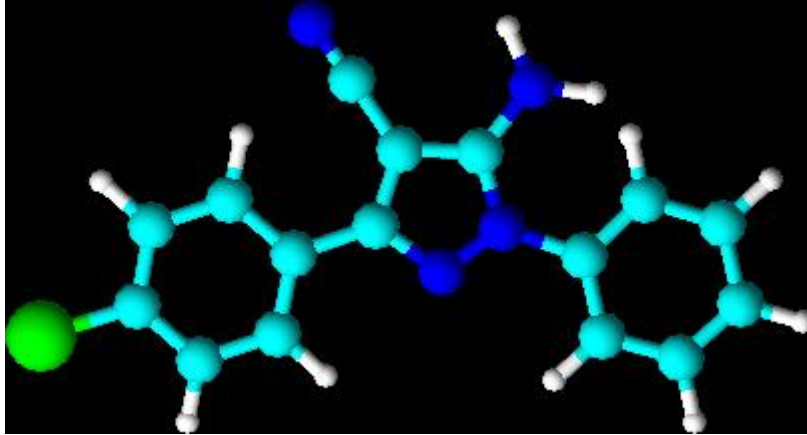
Şekil 3.9. Bileşik 3'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.10. Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu

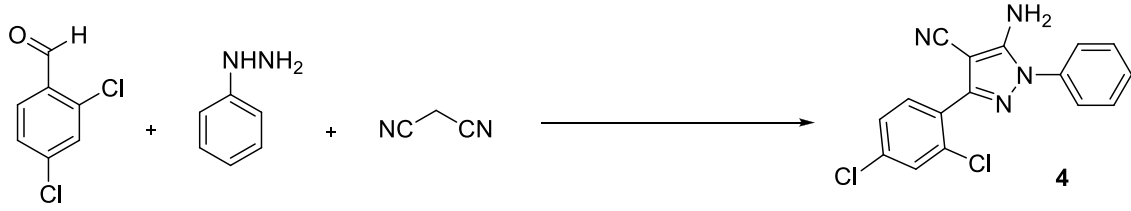


Şekil 3.11. Bileşik 3'ün ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.12. Bileşik 3'ün 3D görünümü

3.5. 5-Amino-3-(2,4-diklorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonitril Bileşğinin Sentezi (Bileşik 4, C₁₆H₁₀Cl₂N₄)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, fenilhidrazin, 2,4-diklorobenzaldehit ve malononitril bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etanol çözücüsü içinde yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.

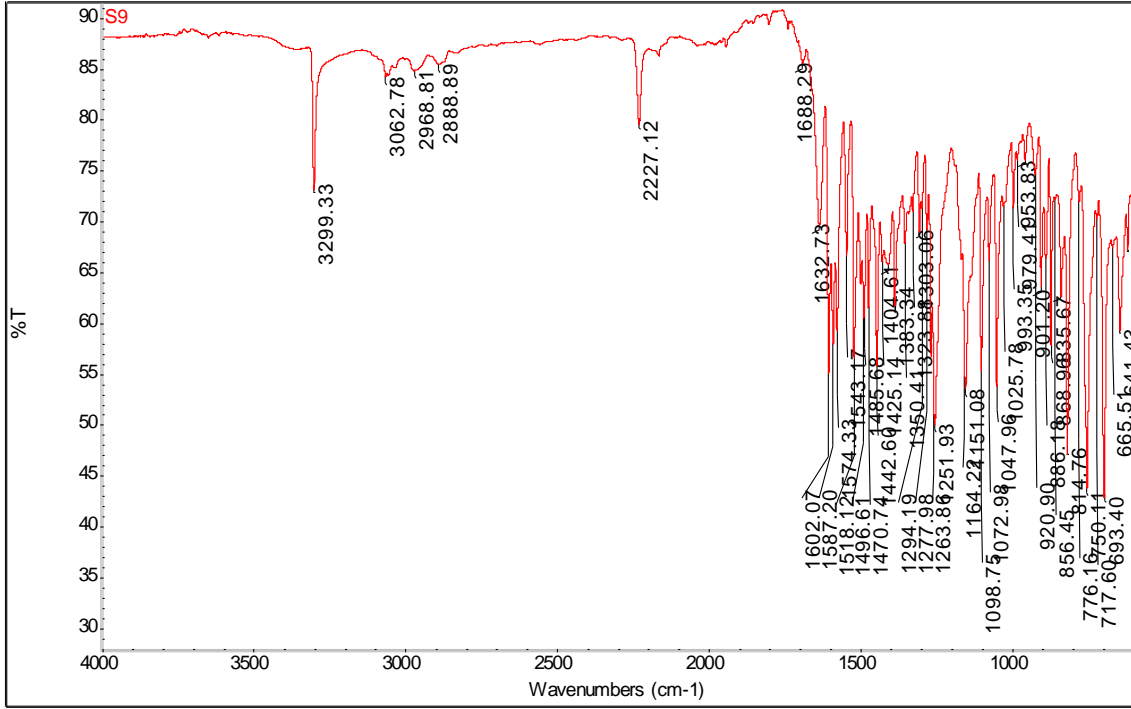
Beyaz katı, erime noktası: 136-138 °C.

3.5.1. Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri

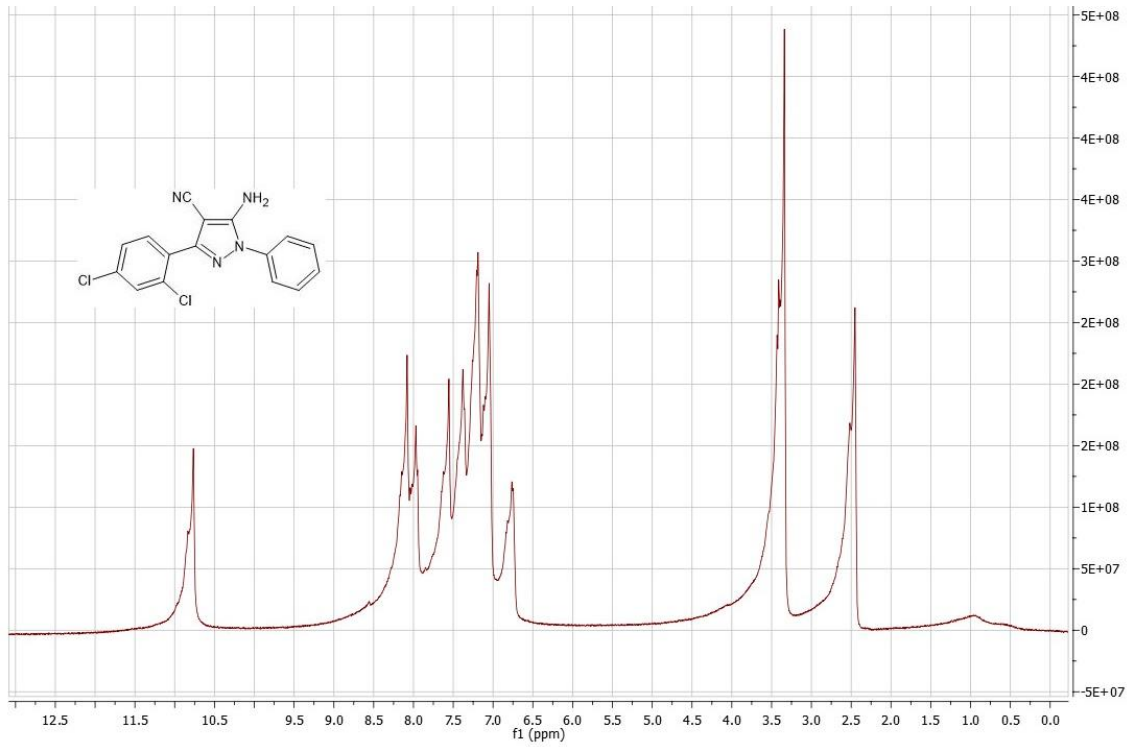
FTIR (ATR): ν = 3360, 3299 (N-H gerilmeleri), 3062 (aromatik =C-H gerilmeleri), 2227 (C≡N gerilmesi), 1632, 1602, 1587 (aromatik C=C ve C=N gerilmeleri), 1294, 1263, 1251 (C=C eğilmeleri), 1164, 1098, 1047 (C-N gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 6.74-7.82 (m, 1H, Ar), 7.05-7.12 (m, 2H, Ar), 7.19-7.26 (m, 2H, Ar), 7.36-7.38 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7.55-7.62 (m, 1H, Ar), 7.95-8.02 (m, 1H, Ar), 8.15 (s, 1H, NH'), 10.77 (s, 1H, NH'') ppm.

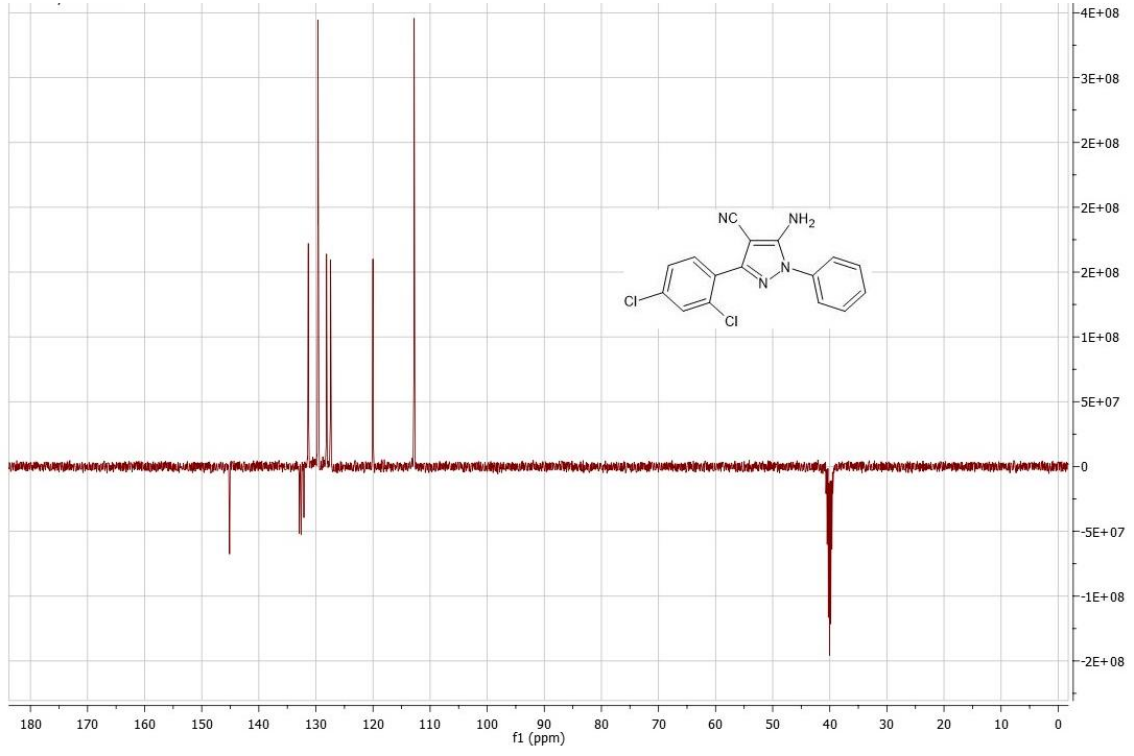
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 112.80 (C-CN), 120.02 (CN), 127.43 (Ar C), 128.14 (Ar C), 129.53 (Ar C), 129.64 (Ar C), 131.33 (Ar C), 132.11 (Ar C), 132.58 (Ar C), 132.90 (Ar C), 145.12 (C=N) ppm.



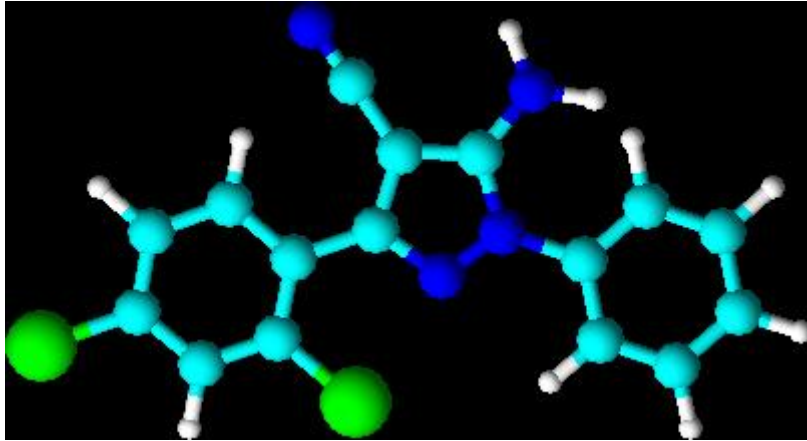
Şekil 3.13. Bileşik 4'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.14. Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu

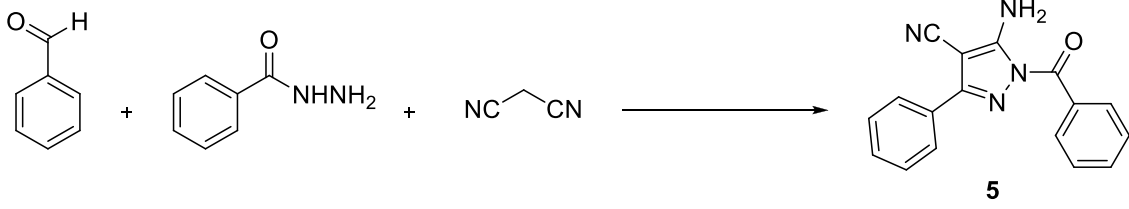


Şekil 3.15. Bileşik 4'ün ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.16. Bileşik 4'ün 3D görünümü

3.6. 5-Amino-1-benzoil-3-fenil-1*H*-pirazolo-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₁₇H₁₂N₄O)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, benzohidrazid, benzaldehit ve malononitril bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etanol çözücüsü içinde yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.

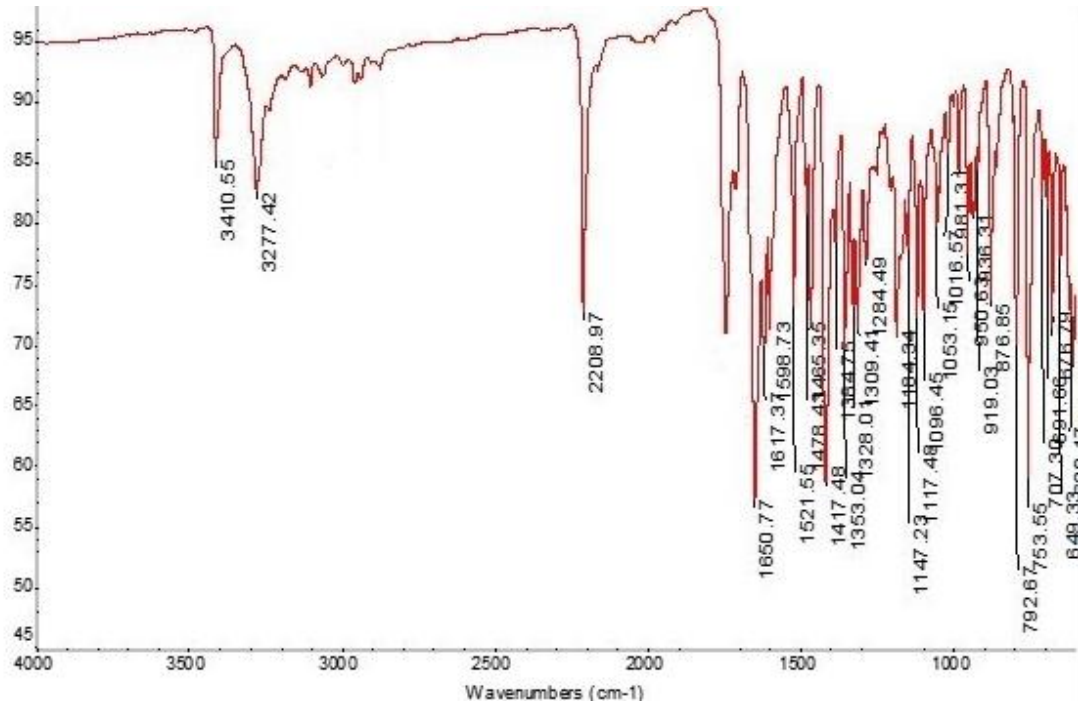
Beyaz katı, erime noktası: 142-145 °C.

Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri

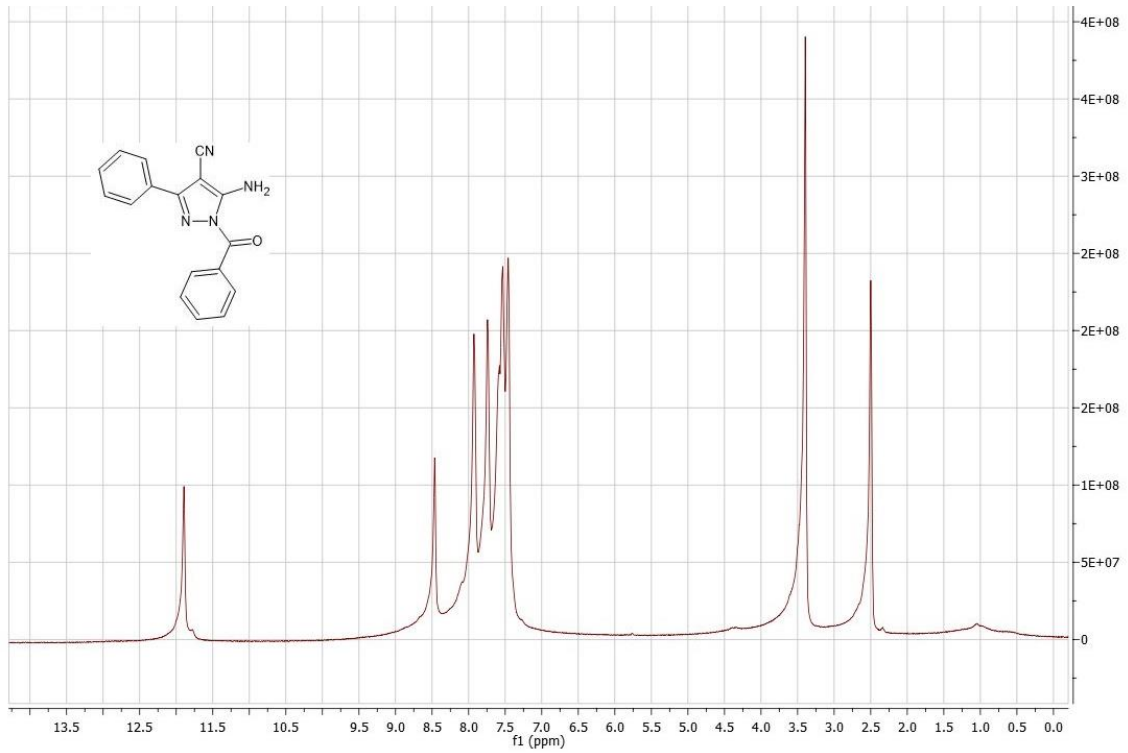
FTIR (ATR): $\nu = 3410, 3227$ (N-H gerilmeleri), 3053 (aromatik =C-H gerilmeleri), 2208 (C≡N gerilmesi), 1713 (C=O gerilmesi), $1617, 1521$ (aromatik C=C ve C=N gerilmeleri), $1284, 1248$ (C=C eğilmeleri), $1147, 1098, 1053$ (C-N gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 7.45-7.58$ (m, 6H, Ar), 7.74 (s, 2H, Ar), 7.93 (s, 2H, Ar), 8.46 (s, 1H, NH'), 11.89 (s, 1H, NH'') ppm.

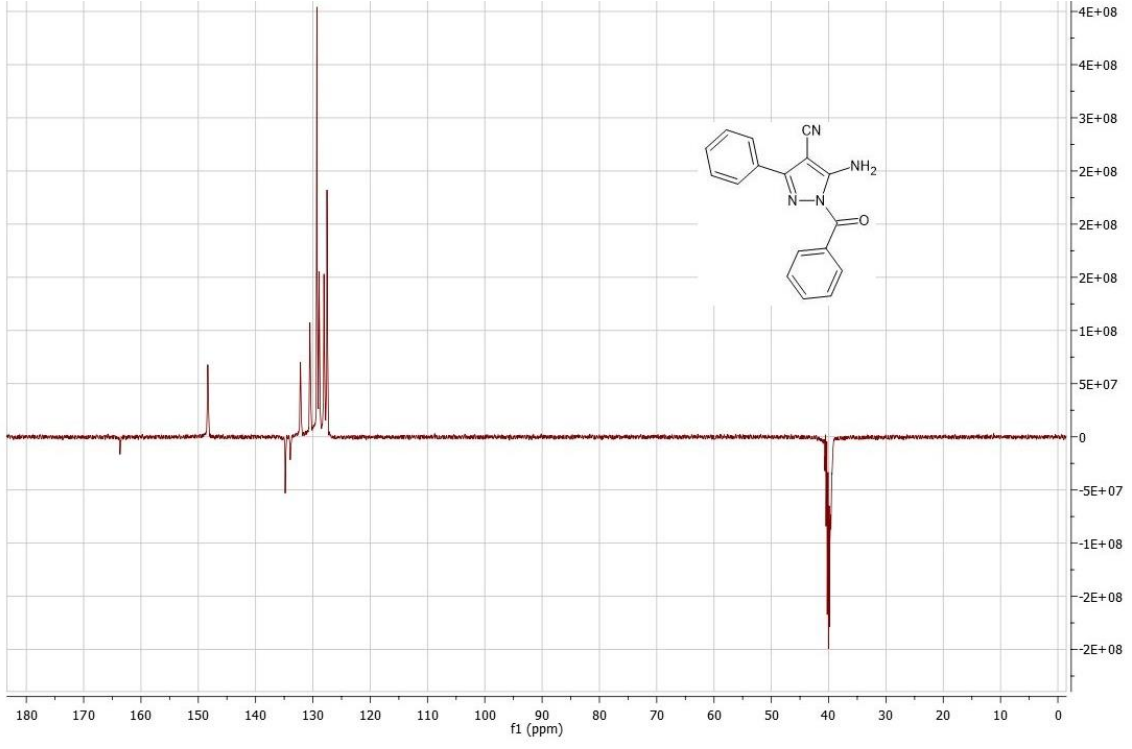
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): $\delta = 127.54$ (C-CN), 128.06 (CN), 128.92 (Ar C), 129.17 (Ar C), 129.30 (Ar C), 130.52 (Ar C), 132.18 (Ar C), 133.94 (Ar C), 134.84 (Ar C), 148.34 (C=N), 163.65 (C=O) ppm.



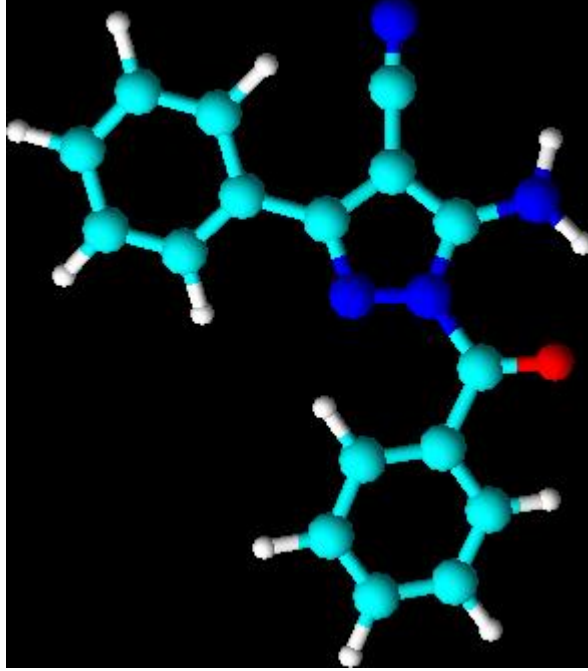
Şekil 3.17. Bileşik 5'in FTIR spektrumu



Şekil 3.18. Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.19. Bileşik 5'in ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.20. Bileşik 5'in 3D görünümü

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, pirazol türevi bileşikler aromatik aldehytler, fenilhidrazin veya benzohidrazid ve malononitril bileşiklerinin farklı çözücü (H₂O veya Triton-x 100/H₂O karışımı) ve katalizörler varlığında (kamfor sülfonik asit (CSA), vitamin B1 (tiyamin, Vit B₁)) ultrasonik ortamdaki reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Literatürde pirazol yapı birimi içeren bileşiklerin çok çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Anti-inflamatuar, analjezik, antimikrobiyal, antikanser, antipiretik, antiviral, antimalarial, anti-diyabetik, anti-Azheimer, antinosiseptif, antikolünzan, antidepresan, nöroprotektif vb. gibi biyolojik aktivite özellikleri vardır. Sentezlenen bileşikler yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak açıklanmıştır. Yapılan deneyler sonucunda elde edilen bileşikler şunlardır:

- 5-Amino-1,3-difenil-1*H*-pirazolo-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C₁₆H₁₂N₄)
- 5-Amino-3-(4-siyanofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C₁₇H₁₁N₅)
- 5-Amino-3-(4-klorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C₁₆H₁₁ClN₄)
- 5-Amino-3-(2,4-diklorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C₁₆H₁₀Cl₂N₄)
- 5-Amino-1-benzoil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-karbonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₁₇H₁₂N₄O)

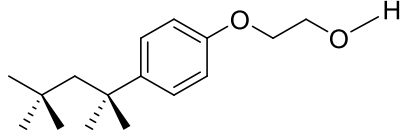
Sentezlerde tepkimenin optimum koşullarını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar aşağıda Çizelge 4.1.'de özetlenmiştir. Bileşik 1'in elde tepkimesi model tepkime olarak kullanılmıştır.

Çizelge 4.1. Tepkime için optimum koşulların belirlenmesi

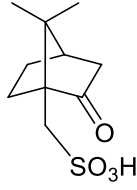
Katalizör (%20 mmol)	Çözücü (10 mL)	Sıcaklık (°C)	Enerji Kaynağı	Zaman (dk)	Verim (%)
-	H ₂ O	Oda sıc.	US	30	34
-	Triton x-100, H ₂ O	Oda sıc.	US	20	51
CSA	-	Oda sıc.	US	20	65
CSA	H ₂ O	Oda sıc.	US	20	69
CSA	Triton x-100, H ₂ O	Oda sıc.	US	20	82
Vit B ₁	-	Oda sıc.	US	30	42
Vit B ₁	H ₂ O	Oda sıc.	US	30	60
Vit B ₁	Triton x-100, H ₂ O	Oda sıc.	US	30	78

Sentez tepkimesi ultrasonik ortamda ilk olarak H₂O çözücüsü içinde katalizör kullanılmadan gerçekleştirilmiştir. Bu tepkime sonucu istenen ürün düşük verimle elde edilmiştir. Çözücü olarak Triton x-100, H₂O karışımı kullanıldığında ise verim % 51 olmuştur. Tepkime katalizör olarak kamfor sülfonik asit (CSA) kullanılarak gerçekleştirildiğinde ürün daha yüksek verimlerle elde edilmiştir. CSA katalizörlüğünde Triton x-100, H₂O çözücüsü içinde tepkime % 82 verimle gerçekleşmiştir. Pirazol bileşiğinin sentez tepkimesinde katalizör olarak Vit B₁ kullanıldığında da iyi verimlerle elde edilmiştir. Vit B₁ katalizörlüğünde en yüksek verim Triton x-100, H₂O çözücüsü içinde % 78 olmuştur.

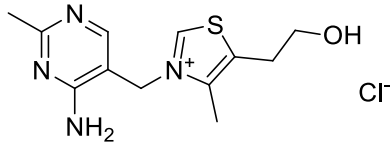
Tepkimelerde kullanılmak üzere seçilen katalizörlerin her ikisi de metal içeren katalizörlerden daha az toksiktir ve suda çözünürler. Ayrıca tepkime sonunda geri kazanılarak tekrar kullanılabilirler. Triton x-100 ise noniyonik yüzey aktif bir maddedir.



Şekil 4.1: Triton x-100 yapısı



Şekil 4.2: Kamfor sülfonik asit (CSA) yapısı



Şekil 4.3: Vitamin B₁ (Vit B₁,Tiyamin) yapısı

Çizelge 4.2.'de tez çalışması sırasında sentezlenen pirazol türevi bileşiklerin iki farklı katalizör varlığında ultrasonik ortamda Triton x-100/H₂O çözücüsü içinde elde edilen verimleri sıralanmıştır.

Çizelge 4.2. Farklı ortamlarda reaksiyon verimleri

Bileşik	Katalizör	Çözücü Karışımı	Zaman (dk)	Verim (%)
1	CSA/Vit B ₁	Triton x-100, H ₂ O	20/30	82/78
2	CSA/Vit B ₁	Triton x-100, H ₂ O	20/30	77/70
3	CSA/Vit B ₁	Triton x-100, H ₂ O	20/30	83/76
4	CSA/Vit B ₁	Triton x-100, H ₂ O	20/30	80/74
5	CSA/Vit B ₁	Triton x-100, H ₂ O	20/30	84/78

Aromatik aldehitler, fenilhidrazin veya benzohidrazid ve malononitril bileşiklerinin farklı çözücü (H₂O veya Triton-x 100, H₂O karışımı) ve katalizörler varlığında (kamfor sülfonik asit (CSA), vitamin B1 (tiyamin, Vit B₁)), ultrasonik ortamdaki reaksiyonu sonucu elde edilen pirazol türevi bileşikler yeniden kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra yapıları FTIR ¹H NMR, ¹³C APT NMR spektroskopik yöntemleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

Pirazol türevi bileşiklerin ATR yöntemiyle alınan FTIR spektrumlarında 3410-3227 cm⁻¹ civarında verdikleri pikler sekonder amin (NH) gruplarının varlığını kanıtlamaktadır. Siyano grupları (C≡N) 2227-2208 cm⁻¹ civarında pik vermiştir. Aromatik grupları ise 3062-3053 cm⁻¹ civarında pik vermiştir. ¹H NMR spektrumları d₆-DMSO çözücüsü içinde alınmıştır. Bu spektrumlarda 7.86-11.89 ppm civarında görülen iki adet singlet pik NH protonlarının varlığına işaret etmektedir. Yine ¹H NMR spektrumlarında 6.75-7.93 ppm aralığındaki pikler aromatik protonlara, aittir. Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarındaki pik alanları ve yarımaları yapıları ile uyumludur.

Bileşiklerin ¹³C APT NMR spektrumlarında aromatik karbon atomlarına ait pikler 109-148 ppm civarındadır. Ayrıca bileşik 5'in spektrumunda 163.65 ppm de bulunan pik, yapıda bulunan karbonil grubunu göstermektedir.

5. SONUÇ

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, pirazol türevi bileşikler yeşil kimya prensiplerine uygun olarak aromatik aldehitler, fenilhidrazin veya benzohidrazid ve malononitril bileşiklerinin Triton x-100, H₂O çözücü karışımı içinde ve katalizörler olarak kamfor sülfonik asit (CSA) veya vitamin B1 (tiyamin, Vit B₁) varlığında ultrasonik ortamdaki reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Tezin pirazol türevi bileşiklerin sentezine yönelik literatüre kazandıracığı yenilik kullanılan katalizörler ve çözücü karışımıdır. Yaptığımız literatür çalışmalarında geleneksel yöntemler veya ultrasonik ortamda bu katalizör veya çözücü karışımının kullanımına yönelik bir çalışma ile karşılaşmadık. Metal içermeyen ve yeniden kazanılarak tekrar kullanılabilir özellikte olan suda çözünen bu katalizörler pirazol türevlerinin yeşil kimyaya uygun bir yöntemle kısa reaksiyon sürelerinde yüksek verimlerle elde edilmesini sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] **Gordon, E.M., Barrett, R.W., Dower, W.J., Fodor, S.P.A., Gordon, M.A.** (1994). Gallop Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery. 1. Background and Peptide Combinatorial Libraries, *J. Med. Chem.*, 37, 1385-1401. doi.org/10.1021/jm00036a001.
- [2] **Pai, G., Chattopadhyay, A.P.** (2016). N-arylation of nitrogen containing heterocycles with aryl halides using copper nanoparticle catalytic system, *Tetrahedron Lett.* 57 3140-3145. doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.019.
- [3] **Faisal, M., Saeed, A., Dar, S.H.P., Larik, F.A.** (2019), Recent developments in synthetic chemistry and biological activities of pyrazole derivatives, *J. Chem. Sci.*, 131:70, 1-30. doi.org/10.1007/s12039-019-1646-1.
- [4] **Karrouchi, K., Radi, S., Ramli, Y., Taoufik, J., Mabkhot, Y.N., Al-aizari, F.A., Ansar, M.** (2018). Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review, *Molecules*, 2018, 23, 134, 1-86. doi.org/10.3390/molecules23010134.
- [5] <https://www.name-reaction.com/knorr-pyrazole-synthesis#>
- [6] **Ohtsuka, Y., Uruguchi, D., Yamamoto, K., Tokuhisa, K., Yamakawa, T.** (2012). Syntheses of 2-(trifluoromethyl)-1, 3-dicarbonyl compounds through direct trifluoromethylation with CF₃ I and their application to fluorinated pyrazoles syntheses, *Tetrahedron*, 68, 2636–2649. doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.075.
- [7] **Gosselin, F., O’Shea, P.D., Webster, R.A., Reamer, R.A., Tillyer, R.D., Grabowski, E.J.J.** (2006). Highly Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3,4,5-Substituted Pyrazoles, *Synlett*, 19, 3267–3270. doi.org/ 10.1055/s-2006-956487.
- [8] **Baldwin, J.E., Pritchard, G.J., Rathmell, R.E.** (2001). The reactions of diacetylenic ketones with nitrogen nucleophiles; facile preparation of alkynyl substituted pyrimidines and pyrazoles, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2906–2908. doi.org/10.1039/B108645F.
- [9] **Rao, V.K., Tiwari, R., Chhikara, B.S., Shirazi, A.N., Parang, K., Kumar, A.** (2013). Copper triflate-mediated synthesis of 1,3,5-triarylpyrazoles in [bmim][PF₆] ionic liquid and evaluation of their anticancer activities, *RSC Adv.* 3, 15396–15403. doi.org/10.1039/C3RA41830H.
- [10] **He, S., Chen, L., Niu, Y.N., Wu, L.Y., Liang, Y.M.** (2009). 1,3-Dipolar cycloaddition of diazoacetate compounds to terminal alkynes promoted by Zn(OTf)₂: An efficient way to the preparation of pyrazoles, *Tetrahedron Lett.* 50, 2443–2445. doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.030.

- [11] **Oh, L.M.** (2006). Synthesis of celecoxib via 1,3-dipolar cycloaddition, *Tetrahedron Lett.*, 47, 7943–7946. doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.08.138.
- [12] **Jiang, J.A., Huang, W.B., Zhai, J.J., Liu, H.W., Cai, Q., Xu, L.X.** (2013). One-pot synthesis of 4-substituted 1,5-diaryl-1H-pyrazole-3-carboxylates via lithium tert-butoxide-mediated sterically hindered Claisen condensation and Knorr reaction, *Tetrahedron*, 69, 627–635. doi.org/10.1016/j.tet.2012.11.012.
- [13] **Kovacs, S., Novak, Z.** (2013). Copper on iron promoted one-pot synthesis of β -aminoenones and 3,5-disubstituted pyrazoles, *Tetrahedron*, 69, 8987–8993. doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.047.
- [14] **Zhang, Q., Tang, M.** (2019), Regioselective Synthesis of Highly Functionalized Pyrazoles from N-Tosylhydrazones, *Organic Letters*, 21, 6, 1917-1920. doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00561.
- [15] **Aggarwal, R., Kumar, V., Kumar, R., Singh, S.P.** (2011) Approaches towards the synthesis of 5-aminopyrazoles, *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 179–197. doi.org/10.3762/bjoc.7.25.
- [16] **Arora, P., Rajput, J.K.** (2017). One-pot multicomponent click synthesis of pyrazole derivatives using cyclodextrin-supported capsaicin nanoparticles as catalyst, *J. Matter Sci.*, 52, 11413-11427. doi.org/10.1007/s10853-017-1304-2.
- [17] **Amirnejat, S., Nosrati, A., Javanshir, S.** (2020). Superparamagnetic Fe₃O₄@Alginate supported L-arginine as a powerful hybrid inorganic–organic nanocatalyst for the one-pot synthesis of pyrazole derivatives, *Applied Organometallic Chemistry*, 34, 10, 1-13. doi.org/10.1002/aoc.5888.
- [18] **Dabholkar, V.V., Kurade, S.K., Badhe, K.S., Karthik, K., Anpat, S.** (2018). Synthesis of Polysubstituted Amino Pyrazole via Multicomponent Strategy Using NiFe₂O₄ Nanocatalyst, *Der Pharma Chemica*, 10(4): 62-67.
- [19] **Bhale, P.S., Dongare, S.B., Chanshetti, U.B.** (2014). Simple Grinding, Catalyst-free, One-Pot, Three-Component Synthesis of Polysubstituted Amino Pyrazole, *Research Journal of Chemical Sciences*, Vol. 4(9), 16-21.
- [20] **Kumari, S., Shekharb, A., Pathak, D.D.** (2016). Graphene oxide–TiO₂ composite: an efficient heterogeneous catalyst for the green synthesis of pyrazoles and pyridines, *New J. Chem.*, 40, 5053-5060. doi.org/10.1039/C5NJ03380B.
- [21] **Kiyani, H., Bamdad, M.** (2017). One-pot and efficient synthesis of 5-aminopyrazole-4-carbonitriles catalyzed by potassium phthalimide, *Heterocycles*, 94, 2, 276-285. doi.org/10.3987/COM-16-13623.
- [22] **Esfandiary, N., Nakisa, A., Azizi, K., Azarnia, J., Radfar, I., Heydari, A.** (2016). Glucose-coated superparamagnetic nanoparticle-catalysed pyrazole synthesis in water, *Applied Organometallic Chemistry*, 2016, 1-9. doi.org/10.1002/aoc.3641.
- [23] **Sapkal, A., Kamble, S.** (2020). Sodium toluene-4-sulfonate as a reusable and ecofriendly catalyst for Greener Synthesis of 5-aminopyrazole-4-

carbonitrile in aqueous medium, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57, 10, 3597-3604. doi.org/10.1002/jhet.4077.

- [24] **Maddila, S., Rana, S., Pagadala, R., Kankala, S., Maddila, S., Jonnalagadda, S.B.** (2015). Synthesis of pyrazole-4-carbonitrile derivatives in aqueous media with CuO/ZrO₂ as recyclable catalyst, *Catalytic Communications*, 2015, 61, 26-30. doi.org/10.1016/j.catcom.2014.12.005.
- [25] **Kadu, V.D., Hublikar, M.G., Raut D.G., Bhosale, R.B.** (2019). Water-Mediated Ceric Ammonium Nitrate Catalyzed C-C/C-N Bond Formation: Convenient Access to Polyfunctionalized Pyrazoles via Multicomponent Reaction, *Asian Journal of Chemistry*, 31, 5, 1189-1194. doi.org/10.14233/ajchem.2019.21947.
- [26] **Ubale, M., Shioorkar, M.** (2016). An Environmentally Benign Alum Catalyzed Approach For Synthesis Of Polysubstituted Amino Pyrazole, *Heterocyclic Letters*, 6, 2, 265-270.
- [27] **Srivastava, M., Rai, P., Singh, J., Singh, J.** (2014). Efficient iodine-catalyzed one pot synthesis of highly functionalised pyrazoles in water, *New J. Chem*, 38, 302-307. doi.org/10.1039/C3NJ01149F.
- [28] **Poonam, Singh, R.** (2019). Facile one-pot synthesis of 5-amino-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles using alumina-silica-supported MnO₂ as recyclable catalyst in water, *Research on Chemical Intermediates*, 45, 4531-4542. doi.org/10.1007/s11164-019-03847-8.
- [29] **Srivastava, M., Rai, P., Singh, J., Singh, J.** (2013). An environmentally friendlier approach—ionic liquid catalysed, water promoted and grinding induced synthesis of highly functionalised pyrazole derivatives, *RSC Advances*, 2013, 3, 16994-16998. doi.org/10.1039/C3RA42493F.
- [30] **Aryan, R., Beyzaei, H., Nojavan, M., Rezaei, M.** (2017). Novel biocompatible glucose-based deep eutectic solvent as recyclable medium and promoter for expedient multicomponent green synthesis of diverse three and four substituted pyrazole-4-carbonitrile derivatives, *Res. Chem. Intermed.*, 43, 4731-4744. doi.org/10.1007/s11164-017-2908-5.
- [31] **Corradi, A., Leonelli, C., Rizzuti, A., Rosa, R., Veronesi, P., Grandi, R., Baldassari, S., Villa, C.** (2007). New green approaches to the synthesis of pyrazole derivatives, *Molecules*, 7, 1482-1495. doi.org/10.3390/12071482.
- [32] **Kumari, K., Raghuvanshi, D.S., Jouikov, V., Singh, K.N.** (2012). Sc(OTf)₃-catalyzed, solvent-free domino synthesis of functionalized pyrazoles under controlled microwave irradiation, *Tetrahedron Lett.*, 53, 9, 1130-1133. doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.12.094.
- [33] **Akbas, E., Berber, I., Sener, A., Hasanov, B.** (2005). Synthesis and antibacterial activity of 4-benzoyl-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid and derivatives, *Il Farmaco*, 60, 23-26. doi.org/10.1016/j.farmac.2004.09.003.
- [34] **Prasath, R., Bhavana, P., Sarveswari, S., Ng, S.W., Tiekink, E.R.T.** (2015). Efficient ultrasound-assisted synthesis, spectroscopic, crystallographic

and biological investigations of pyrazole-appended quinolinyl chalcones, *J. Mol. Struct.*, 1081, 201–210. doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.10.026

- [35] **Mert, S., Kasimogullari, R., Ica, T., Colak, F., Altun, A., Ok, S.** (2014). Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 78, 86–96. doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.033.
- [36] **Bandgar, B.P., Totre, J.V., Gawande, S.S., Khobragade, C.N., Warangkar, S.C., Kadam, P.D.** (2010). Synthesis of novel 3,5-diaryl pyrazole derivatives using combinatorial chemistry as inhibitors of tyrosinase as well as potent anticancer, anti-inflammatory agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 6149–6155. doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.046.
- [37] **Zheng, L.W., Wu, L.L., Zhao, B.X., Dong, W.L., Miao, J.Y.** (2009). Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives and discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 1957–1962. doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.037.
- [38] **Xia, Y., Dong, Z.W., Zhao, B.X., Ge, X., Meng, N., Shin, D.S., Miao, J.Y.** (2007). Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6893–6899. doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.01.021.
- [39] **Lian, S., Su, H., Zhao, B.X., Liu, W.Y., Zheng, L.W., Miao, J.Y.** (2009). Synthesis and discovery of pyrazole-5- carbohydrazide N-glycosides as inducer of autophagy in A549 lung cancer cells, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 7085–7092. doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.004.
- [40] **Wei, F., Zhao, B.X., Huang, B., Zhang, L., Sun, C.H., Dong, W.L., Shin, D.S., Miao, J.Y.** (2006). Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of novel ethyl 1-(2'-hydroxy-3'-aroxypropyl)-3-aryl-1*H*-pyrazole-5-carboxylate, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 6342–6347. doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.09.008.
- [41] **Ding, X.L., Zhang, H.Y., Qi, L., Zhao, B.X., Lian, S., Lv, H.S., Miao, J.Y.** (2009). Synthesis of novel pyrazole carboxamide derivatives and discovery of modulators for apoptosis or autophagy in A549 lung cancer cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 5325–5328. doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.131.
- [42] **Zheng, L.W., Li, Y., Ge, D., Zhao, B.X., Liu, Y.R., Lv, H.S., Ding, J., Miao, J.Y.** (2010). Synthesis of novel oxime-containing pyrazole derivatives and discovery of regulators for apoptosis and autophagy in A549 lung cancer cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4766–4770. doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.212.
- [43] **Liu, Y.R., Luo, J.Z., Duan, P.P., Shaon, J., Zhao, B.X., Miao, J.Y.** (2012). Synthesis of pyrazole peptidomimetics and their inhibition against A549 lung cancer cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 6882–6887. doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.032.
- [44] **Fan, C.D., Zhao, B.X., Zhang, F.G.H., Dong, W.L., Miao, J.Y.** (2008). Synthesis and discovery of autophagy inducers for A549 and H460 lung cancer cells, novel 1-(20-hydroxy-30-aroxypropyl)-3-aryl-1*H*-pyrazole-5-

carbohydrazide derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 3860–3864. doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.06.058.

- [45] **Shen, S.L., Zhu, J., Li, M., Zhao, B.X., Miao, J.Y.** (2012). Synthesis of ferrocenyl pyrazole-containing chiral aminoethanol derivatives and their inhibition against A549 and H322 lung cancer cells, *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 287–294. doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.008.
- [46] **Girisha, K.S.; Kalluraya, B.; Narayana, V.; Padmashree, V.** (2010). Synthesis and pharmacological study of 1-acetyl/propyl-3-aryl-5-(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-pyrazoline. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4640–4644. doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.032.
- [47] **Ahsan, M.H., Samy, J.G., Soni, S., Jain, N., Kumar, L., Sharma, L.K., Yadav, H., Saini, L., Kalyansing, R.G., Devenda, N.S., Prasad, R., Jain, C.B.** (2011). Discovery of novel antitubercular 3a,4-dihydro-3H-indeno[1,2-c]pyrazole-2-carboxamide/carbothioamide analogues, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 5259–5261. doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.035.
- [48] **Manfredini, S., Bazzanini, R., Baraldi, P.G., Guarneri, M., Simoni, D., Marongiu, M.E., Pani, A., La Colla, P. Tramontano, E.** (1992). Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo[4,3-d]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides, *J. Med. Chem.*, 35, 917–924. doi.org/10.1021/jm00083a017.
- [49] **Chen, X., Schneller, S.W., Ikeda, S., Snoeck, R., Andrei, G., Balzarini, J., De Clercq, E.** (1993). Synthesis and antiviral activity of 50 – deoxy pyrazofurin, *J. Med. Chem.*, 36, 3727–3730. doi.org/10.1021/jm00075a030.
- [50] **Storer, R., Ashton, C.J., Baxter, A.D., Hann, M.M., Marr, C.L.P., Mason, A.M., Mo, C.L., Myers, P.L., Noble, S.A., Penn, C.R.** (1999). The Synthesis and Antiviral Activity of 4-Fluoro-1-β-D-ribofuranosyl-1Hpyrazole-3-carboxamide. *Nucleosides Nucleotides*, 18, 203–216. Doi.org/10.1080/15257779908043068.
- [51] **Karad, S.C., Purohit, V.B., Raval, D.K.** (2014) Design, synthesis and characterization of fluoro substituted novel pyrazolopyrazolines scaffold and their pharmacological screening, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 51-58. doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.008.
- [52] **Shen, D.M., Brady, E.J., Candelore, M.R., Dallas-Yang, Q., Ding, V.D.H., Feeney, W.P., Jiang, G., McCann, M.E., Mock, S., Qureshi, S.A.** (2011). Discovery of novel, potent, selective, and orally active human glucagon receptor antagonists containing a pyrazole core, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 76–81. doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.11.074.
- [53] **Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Manna, F., Chimenti, P., Secchi, D., Befani, O., Turini, P., Ortuso, F., Alcaro, S.** (2007). Monoamine Oxidase Isoform-Dependent Tautomeric Influence in the Recognition of 3,5-Diaryl Pyrazole Inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 3, 425-428. doi.org/10.1021/jm060868l.
- [54] **Kuduk S.D., Di Marco, C.N., Cofre, V., Pitts, D.R., Ray, W.J., Ma, L., Wittmann, M., Veng, L., Seager, M.A., Koeplinger, K., Thompson, C.D., Hartman, G.D., Bilodeau, M.T.** (2010). N-Heterocyclic derived


- M1 positive allosteric modulators, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 1334–1337. doi:10.1016/j.bmcl.2010.01.013.
- [55] **Niswender, C.M., Lebois, E.P., Luo, Q., Kim, K., Muchalski K., Yin, H., Conn, P.J., Lindsley, C.W.** (2008). Positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 4 (mGluR4): Part I. Discovery of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as novel mGluR4 positive allosteric modulators, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 5626–5630. doi:10.1016/j.bmcl.2008.08.087
- [56] **Chimenti, F., Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., Bizzarri, B., Chimenti, P., Granese, A., Yanez, M., Orallo, F.** (2010). Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of N1-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero)aryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 800–804. doi:10.1016/j.ejmech.2009.11.003.
- [57] **Kim, M.; Sim, C.; Shin, D.; Suh, E.; Cho, K.** (2006). Residual and sublethal effects of fenpyroximate and pyridaben on the instantaneous rate of increase of *Tetranychus urticae*., *Crop. Prot.*, 25, 542–548. doi.org/10.1016/j.cropro.2005.08.010.
- [58] **Selby, T.P., Lahm, G.P.; Stevenson, T.M., Hughes, K.A., Cordova, D., Annan, I.B.** (2013). Discovery of cyantraniliprole, a potent and selective anthranilic diamide ryanodine receptor activator with cross-spectrum insecticidal activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 6341–6345. doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.076 .
- [59] **Yu, H.; Xu, M.; Cheng, Y., Wu, H., Luo, Y., Li, B.** (2012). Synthesis and acaricidal activity of cyenopyrafen and its geometric isomer. *Arkivoc*, 6, 26–34. doi.org/ 10.3998/ark.5550190.0013.603.
- [60] **Marcic, D.** (2005). Sublethal effects of tebufenpyrad on the eggs and immatures of two-spotted spider mite, *Tetranychus urticae*. *Exp. Appl. Acarol.*, 36, 177–185. doi.org/10.1007/s10493-005-3579-2.
- [61] **Nonaka, N.** (2003). Tolfenpyrad—A New Insecticide with Wide Spectrum and Unique Action. *Agrochem. Jpn.*, 83, 17–19.
- [62] **Ma, H.J., Li, Y.H., Zhao, Q.F., Zhang, T., Xie, R.L., Mei, X.D.** Synthesis and herbicidal activity of novel N-(2,2,2)-trifluoroethylpyrazole derivatives. *J. Agric. Food Chem.*, 58, 4356–4360. doi.org/10.1021/jf9042166.
- [63] **Dai, H.; Chen, J.; Li, H.; Dai, B.; He, H.; Fang, Y.** (2016). Synthesis and Bioactivities of Novel Pyrazole Oxime Derivatives Containing a 5-Trifluoromethylpyridyl Moiety. *Molecules*, 21, 276. doi.org/10.3390/molecules21030276.
- [64] **Li, M.; Liu, C.-L.; Yang, J.-C.; Zhang, J.-B.; Li, Z.-N.; Zhang, H.** (2009). Synthesis and biological activity of new (E)- α -(methoxyimino)benzeneacetate derivatives containing a substituted pyrazole ring. *J. Agric. Food Chem.*, 58, 2664–2667. doi.org/10.1021/jf9026348.
- [65] **Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J.F.; Simón-Fuentes, A.; Bueno, J.; Villanova, S.** (2008). Synthesis of new fluorinated tebufenpyrad analogs

with acaricidal activity through regioselective pyrazole formation. *J. Org. Chem.*, 73, 8545–8552. doi.org/ 10.1021/jo801729p.

- [66] **Vicentini, C.B.; Mares, D.; Tartari, A.; Manfrini, M.; Forlani, G.** Synthesis of pyrazole derivatives and their evaluation as photosynthetic electron transport inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52, 1898–1906. doi.org/10.1021/jf035115b.
- [67] **Zhao, Q.; Li, Y.; Xiong, L.; Wang, Q.** (2010). Design, synthesis and insecticidal activity of novel phenylpyrazoles containing a 2,2,2-trichloro-1-alkoxyethyl moiety. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 4992–4998. doi.org/10.1021/jf1001793.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Şafak OLUR
Doğum Yeri	Kırklareli
Doğum Tarihi	27/11/1989
Uyruğu	T.C.
Telefon	5069366283
E-Posta Adresi	safakolur39@hotmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Fakülte	Eğitim Fakültesi
Bölümü	Fen Bilgisi Öğretmenliği
Mezuniyet Yılı	2012

Yüksek Lisans	
Üniversite	Kırklareli Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya
Programı	Kimya

Doktora	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	
Program Adı	

Makale ve Bildiriler	
Olur Ş., Pelit E. (2019). Synthesis and Characterization of Pyrazol Derivative Compounds, <i>Trakya Üniversiteler Birliği IV. Lisansüstü Öğrenci Kongresi</i> , Kırklareli, Turkey: November 14-15.	

