

**BAZI YENİ PİRAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Şule KÖKTEN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Ağustos 2008

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Şule Kökten'in "**Bazı Yeni Pirazol Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması**" başlıklı **Kimya** Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi 11.07.2008 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. NEVİN KANIŞKAN
Üye :	Prof. Dr. CEMİL ÖĞRETİR
Üye :	Prof. Dr. ÖZDEN ÖZEL GÜVEN

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET**Yüksek Lisans Tezi****BAZI YENİ PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI****Şule KÖKTEN****Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı****Danışman: Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN
2008, 96 sayfa**

Sübstitue pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirler ve hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu yüzden, bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu amaçla bu tez çalışmasında, β' -amido- β -diketon bileşiklerinin çeşitli hidrazin türevleri ile reaksiyonundan hepsi yeni 3,4,5-tri ve 1,3,4,5-tetrasüstitue pirazol türevleri sentezlendi. β' -Amido- β -diketon bileşiklerini sentezlemek için literatürde yer almayan yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde benzotriazol metodolojisi kullanılarak benzotriazol, bir amit ve bir aldehit arasındaki reaksiyondan N-(α -amidoalkil) benzotriazol bileşikleri sentezlendi. Daha sonra bu bileşikler 1,3-diketonların amidoalkilasyonunda kullanılmış ve β' -amido- β -diketon bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bütün yapılar çeşitli spektroskopik metotlarla aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amit, β' -Amido- β -diketon, Benzotriazol, Benzotriazol Metodolojisi, Pirazol.

ABSTRACT**Master of Science Thesis****SYNTHESIS OF SOME NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES
AND
THEIR STRUCTURE ELUCIDATION****Şule KÖKTEN****Anadolu University
Graduate School of Sciences
Chemistry Program****Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nevin KANIŞKAN
2008, 96 pages**

Substituted pyrazoles exhibit a wide variety of biological and pharmacological activities and they have a broad application area both in pharmaceutical and agrochemical industries. Therefore, methods developed for synthesizing these compounds are getting more importance. For this purpose, in this work, we synthesized some novel 3,4,5-tri- and 1,3,4,5-tetrasubstituted pyrazoles from the reaction of β' -amido- β -diketones with various hydrazine derivatives. To synthesize β' -amido- β -diketones, a new method which doesn't exist in the literature was developed. In this method, using benzotriazole methodology, N-(α -amidoalkyl) benzotriazole compounds were synthesized from the reaction between benzotriazole, an amid and aldehyde. Then they were used for the amidoalkylation of 1,3-diketones and β' -amido- β -diketones were obtained. All synthesized compounds were identified by various spectroscopic methods.

Key Words: Amid, β' -Amido- β -diketone, Benzotriazole, Benzotriazole Methodology, Pyrazole.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli önerileri ve engin bilgisi ile yapılan çalışmaların yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN'a...

Laboratuvar çalışmaları sırasında her aşamada yanımda olan, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak çalışma azmimi arttıran sayın hocam Yrd. Doç. İlhami ÇELİK'e...

Bölümümüzün imkanlarından yararlanmamı sağlayarak bu çalışmayı tamamlama fırsatını sağlayan Kimya Bölüm Başkanı Prof. Dr. Lale ZOR'a...

Bu tez çalışmasında jüri olma nezaketini gösteren sayın Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR ve Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN'e...

Çalışmalarında kullandığım spektroskopik verilerin elde edilmesinde gösterdikleri ilgi ve yardımları için Anadolu Üniversitesi BİBAM'a...

Yüksek Lisans eğitimim boyunca değerli bilgilerini benden esirgemeyen sayın hocalarıma ve bu süreç boyunca yanımda olan tüm arkadaşlarıma...

Ve bütün öğretim hayatım boyunca benden maddi manevi desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan her şeyim, sevgili aileme sonsuz TEŞEKKÜRLER.

Şule KÖKTEN

Ağustos 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. 1,3-DİKETONLARIN BENZOTRIAZOL ORTAMLI AMİDOALKİLASYONU	4
3. 3,4,5-TRİ VE 1,3,4,5-TETRASÜBSTİTUE PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ	9
4. DENEYSEL ÇALIŞMA	17
4.1. Materyal	17
4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler	17
4.1.2. Kullanılan Cihazlar	17
4.2. Maddelerin Sentezi	17
4.2.1. <i>N</i> -(α -Amidoalkil)benzotriazol Bileşiklerinin Hazırlanması için Genel Yöntem	17
4.2.1.1. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-fenil-metil)-asetamit(14a)	18
4.2.1.2. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il- <i>p</i> -tolil-metil)-propiyonamit (14b)	18
4.2.1.3. <i>N</i> -[Benzotriazol-1-il-(4-metoksi-fenil)-metil]-2,2-dimetil propiyonamit (14c)	19
4.2.1.4. <i>N</i> -[Benzotriazol-1-il-(4-floro-fenil)-metil]- propiyonamit(14d)	19
4.2.1.5. <i>N</i> -[Benzotriazol-1-il-(4-kloro-fenil)-metil]- propiyonamit(14e)	20

4.2.1.6. <i>N</i> -[Benzotriazol-1-il-(2-nitro-fenil)-metil]-asetamit(14f)	20
4.2.1.7. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-naftalen-1-il-metil)-asetamit(14g)	21
4.2.1.8. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-piridin-3-il-metil)-propiyonamit(14h)	21
4.2.1.9. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-furan-3-il-metil)-propiyonamit(14i)	22
4.2.1.10. <i>N</i> -(Benzotriazol-1-il-tiyofen-2-metil)-asetamit (14j)	22
4.2.2. β' -Amido- β - diketonların Hazırlanması için Genel Yöntem	23
4.2.2.1. <i>N</i> -(2-Asetil-3-okzo-1-fenilbütıl)-asetamit (16a).....	23
4.2.2.2. <i>N</i> -(2-Benzoil-3-okzo-1- <i>p</i> -tolilbutıl)-propiyonamit (16b)	24
4.2.2.3. <i>N</i> -[2-Benzoil-1-(4-metoksi-fenil)-3-okzo-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-propiyonamit (16c)	24
4.2.2.4. <i>N</i> -[2-Asetil-1-(4-floro-fenil)-3-okzobütıl]-propiyonamit (16d)	25
4.2.2.5. <i>N</i> -[2-Asetil-1-(4-kloro-fenil)-3-okzobütıl]-propiyonamit (16e)	25
4.2.2.6. <i>N</i> -[2-Benzoil-1-(2-nitro-fenil)-3-okzo-3-fenilpropil]-asetamit (16f)	26
4.2.2.7. <i>N</i> -(2-Asetil-1-(naftalen-1-il)-3-okzobütıl)-asetamit (16g)	26
4.2.2.8. <i>N</i> -(2-Asetil-3-okzo-1-(piridin-3-il)-bütıl)-2,2-dimetil-propiyonamit (16h)	27
4.2.2.9. <i>N</i> -(2-Asetil-1-(furan-3-il)-3-okzo-bütıl)-propiyonamit (16i)	27
4.2.2.10. <i>N</i> -(2-Benzoil-3-okzo-3-fenil-1-(tiyofen-2-il)-propil)-asetamit (16j)	28

4.2.3. 3,4,5-Tri ve 1,3,4,5-Tetrasubstitue Pirazollerin Hazırlanması	
için Genel Yöntem	29
4.2.3.1. <i>N</i> -[(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-fenil-metil]-asetamit (18a)	29
4.2.3.2. <i>N</i> -[(3-Metil-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>p</i> -tolil-metil]-propiyonamit (18b)	29
4.2.3.3. <i>N</i> -[(4-Metoksi-fenil)-(1-metil-3, 5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-metil]-2,2 -dimetil-propiyonamit (18c)	30
4.2.3.4. <i>N</i> -[3, 5-Dimetil-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-(4-floro-fenil)-metil]-propiyonamit (18d)	31
4.2.3.5. <i>N</i> -[4-kloro-fenil)-(3, 5-dimetil-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-metil] propiyonamit (18e)	31
4.2.3.6. <i>N</i> -[(3,5-Difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il) - (2-nitro-fenil)-metil]-asetamit (18f)	32
4.2.3.7. <i>N</i> -[(3,5-Dimetil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-naftalen-1-il-metil]-asetamit (18g)	32
4.2.3.8. <i>N</i> -[3,5-Dimetil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-piridin-3-il-metil]-2,2-dimetil-propiyonamit (18h)	33
4.2.3.9. 2,2-Dimetil- <i>N</i> -[piridin-3-il-(1,3,5-trimetil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-metil] propiyonamit (18i)	33
4.2.3.10. <i>N</i> -[(3,5-Dimetil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-furan-2-il-metil]-propiyonamit (18j)	34
4.2.3.11. <i>N</i> -[(3,5-Difenil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)-tiyofen-2-il-metil]-asetamit (18k)	34
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	35
5.1. <i>N</i> -(α -Amidoalkil)benzotriazollerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	35
5.2. β' -Amido- β -diketonların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	37
5.3. 3,4,5-Tri ve 1,3,4,5-Tetrasubstitue Pirazollerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	41

KAYNAKLAR43

Ek-1: <i>N</i> -(α -Amidoalkil)benzotriazol Bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları	51
Ek-2: β' -Amido- β – Diketonların $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları	65
Ek-3: 3,4,5–Tri ve 1,3,4,5–Tetrasubstitue Pirazollerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Doğada bulunan bazı önemli heterosiklik bileşikler	1
1.2. Pirazol halkasını yapısında barındıran çeşitli doğal ürünler	2
1.3. Pirazol halkasını içeren çeşitli sentetik bileşikler	2-3
1.4. β' -Amido- β -diketonların çeşitli hidrazin türevleri ile kondenzasyon reaksiyonu ile pirazol sentezi	3
2.1. Literatürde yer alan amidoalkilasyon reaktiflerinin genel gösterimi	4
2.2. Benzotriazol molekülü (BtH)	5
2.3. Benzotriazol anyonunun ve katyonunun oluşumu	5
2.4. Benzotriazol ortamlı amidoalkilasyona örnekler	6
2.5. 1,3-Diketonların literatürde yer alan amidoalkilasyonu	7
2.6. <i>N</i> -(α -Amidoalkil) benzotriazol türevlerinin elde edilmesi reaksiyonu	8
2.7. β' -Amido- β -diketon bileşikleri için geliştirilen sentez yöntemi	8
3.1. Pirazollerin genel sentez yöntemleri	9
3.2. 3,4,5-Tri ve 1,3,4,5-tetrasüstitue pirazoller için kullanılan sentez yöntemi	16
5.1. <i>N</i> -(α -Amidoalkil) benzotriazollerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması	35
5.2. β' -Amidoalkil- β -diketonların sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması	38
5.3. Knoevengel kondenzasyon ürününe ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları	39
5.4. Knoevengel kondenzasyon ürünü oluşumu için önerilen sentez mekanizması	40
5.5. 3,4,5-Tri ve 1,3,4,5-tetrasüstitue pirazoller için önerilen sentez mekanizması	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
5.1. Sentezlenen <i>N</i> -(α -amidoalkil) benzotriazollerin 14a-j % verimleri	36
5.2. Sentezlenen β' -amido- β -diketonların 16a-j % verimleri	37
5.3. Sentezlenen pirazollerin 18a-k % verimleri	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ar	: Aril sübstituent
BtH	: Benzotriazol
Boc	: t-Bütoksi karbonil
°C	: Celcius (Santigrat derece)
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans
d	: Dublet
dd	: Dublet'in dubleti
dt	: Dublet'in tripleti
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DPPF	: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrosen
E.N.	: Erime noktası
Hz	: Hertz
¹ H NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
J	: Eşleşme Sabiti
m	: Multiplet
MHz	: Megahertz
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
p-TsOH	: p-Toluen Sülfonik Asit
q	: Kuartet
R	: Alkil veya aril sübstituenti
s	: Singlet
δ	: Kimyasal Kayma Değeri
PSSA	: Polistren destekli sülfonik asit
t	: Triplet
T	: Sıcaklık
t-BuOK	: Potasyum Tersiyer Butoksit
TFA	: Trifloroasetikasit
THF	: Tetrahidrofur
TMS	: Tetrametilsilan

1. GİRİŞ

Halkada karbon atomu dışında en az bir heteroatom bulunduran yapılara heterosiklik bileşikler denir. Heterosiklik bileşikler doğada çok yaygın olarak bulunurlar ve yaşamın sürdürülmesinde önemli bir rol oynarlar. Örneğin, pirolin **1**, histidin **2** ve triptofan **3** önemli aminoasitlerdir [1].

Şekil 1.1. Doğada bulunan bazı önemli heterosiklik bileşikler.

Pirimidin ve pürin bazları genetik bir materyal olan DNA'yı oluşturan ünitelerdir. Oksijen taşıyıcı pigment olan hemoglobin ve fotosentez pigmenti klorofil de heterosiklik bileşiklere örnektir. Doğada bulunan çok sayıdaki heterosiklik bileşik farmakolojik aktiviteye sahiptir ve bunların bazıları hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca, geliştirilmiş olan birçok ilaç sentetik heterosiklik bileşiklerdir. Diğer taraftan, heterosiklikler aynı zamanda zirai kimyada, plastik endüstrisinde, sensibilizatör ve geliştiriciler olarak fotografiye ve boyar madde olarak boya endüstrisinde kullanılmaktadırlar [1].

Heterosiklik bileşiklerden azot içerenler doğal ve doğal olmayan birçok maddenin yapısında buldukları için giderek artan bir öneme sahiptirler [2]. Yapısında komşu iki azot atomu içeren pirazol halkası 5 üyeli heterosiklik bileşiklerin en tipik örneğidir. Pirazol halkasını içeren doğal ürünlere nadiren rastlanmaktadır [3]. Bunun nedeni olarak yaşayan organizmaların N---N bağımlı oluşturmada karşılaştıkları zorluk gösterilebilir [4]. Bu ürünlere pyrazolilalanine **4** [5], pyrazomycin **5** [6, 7] ve withasomnine **6** [8] örnek olarak verilebilir.

Şekil 1.2. Pirazol halkasını yapısında barındıran çeşitli doğal ürünler.

Doğal ürünlerde çok nadir karşılaşılmamasına rağmen sentetik uygulamalarda pirazollere çok sık rastlanır. Sahip oldukları çeşitli biyolojik aktiviteler yüzünden bu bileşikler zirai ürünlerin geliştirilmesinde ve ilaç araştırmalarında kullanılmaktadır [9, 10]. Pirazol halkasını yapısında bulunduran bileşikler; yüksek şekeri önleyici [11], ağrı kesici [12], iltihap giderici [13], ateş düşürücü [14, 15], anti-bakteriyel [16], antidepresan [17] gibi aktiviteler gösterdikleri için farmakolojide, bitki zararlılarına karşı [18], böcek öldürücü [19] ve mantara karşı [20] aktivite gösterdikleri için de tarım endüstrisinde giderek artan bir öneme sahiptirler [21]. Ayrıca kan basıncını düşüren [22] ve kansere karşı etki gösteren [23, 24] pirazollerin yanında koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan pirazoller de literatürde yer almaktadır. [25, 26]. Sentetik pirazollere iltihap ve ağrı tedavilerinde kullanılan antiromatizmal özelliğe sahip Celecoxib **7** [27, 28, 29], obezite tedavisi için geliştirilen Rimonabant **8** [27], bitki zararlılarını öldürücü etkiye sahip Difenzoquat **9** [21, 30], İngiltere ve ABD’de yiyecekleri renklendirmede yaygın olarak kullanılan limon sarısı boyası Tartazine **10** [31] örnek olarak verilebilir.

Şekil 1.3. Pirazol halkasını içeren çeşitli sentetik bileşikler.

Pirazoller çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivite gösterdikleri için bu bileşiklerin farklı şekilde süstitue edilmiş türevlerinin sentezi de giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Bu bağlamda bu tez çalışmasında, β' -amido- β -diketon bileşikleri ile çeşitli hidrazin türevlerinin kondenzasyon reaksiyonundan tamamı yeni 3,4,5-tri ve 1,3,4,5-tetrasüstitue pirazollerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla β' -amido- β -diketon bileşiklerinin sentezi literatürde yer almayan yeni bir yöntemle, benzotriazol metodolojisi kullanılarak, 1,3-diketon bileşiklerinin amidoalkilasyonu ile gerçekleştirilmiştir. (Şekil 1.4)

Şekil 1.4. Benzotriazol metodolojisi ile elde edilen β' -amido- β -diketonların çeşitli hidrazin türevleri ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu pirazol sentezi.

2. 1,3- DİKETONLARIN BENZOTRİAZOL ORTAMLI AMİDOALKİLASYONU

Organik sentezlerde çok yaygın olarak kullanılan amidoalkilasyonlar Mannich reaksiyonuna alternatif olarak ilgi çekmektedir. Mannich reaksiyonu ile kıyaslandığında benzotriazol ortamli amidoalkilasyon yöntemi çok daha geniş bir uygulama alanına sahiptir. Birincil ve ikincil aminlerin hazırlanmasında kullanılmasının yanı sıra, α - ve β -aminoasitlerin [32, 33], β -aminoketonların [34], β -laktamların [35] ve porfirinlerin [36] hazırlanmasında kullanılmaktadır. Literatürde amidoalkilasyonları içeren sayısız çalışma yer almaktadır. Bu çalışmaların birçoğunda elektrofilik amidoalkilasyon reaktifinin yapısı Şekil 2.1’de ki gibi gösterilmektedir [37–41].

Şekil 2.1. Literatürde yer alan amidoalkilasyon reaktiflerinin genel gösterimi.

Burada X kullanılan amidoalkilasyon reaktifindeki çıkıcı grubu ifade etmektedir. Amidoalkilasyon reaktifleri ile reaksiyona giren nükleofilik bileşiklere Grignard reaktifleri, karbanyonlar ve reaktif aromatik bileşikler gibi karbon nükleofillerini, amonyum, birincil ve ikincil aminler gibi azot nükleofillerini ve hidrür, tiyol ve hidroksi bileşiklerini örnek olarak verebiliriz. Ancak literatürde yer alan bu yöntemler; çıkıcı grubun kuvvetli asidik ortama ya da anodik yükseltgenmeye ihtiyaç duyması gibi ya da bu grupların hazırlanmasının, izole edilmesinin ve saflaştırılmasının zor olması gibi birçok dezavantaja sahiptirler [42, 43].

Benzotriazol ortamli amidoalkilasyon ise ilk olarak 1988 yılında Katritzky ve grubu tarafından çalışılmaya başlanmıştır. Bu yöntem daha kullanışlı olması ve

daha yumuşak reaksiyon şartlarına sahip olması nedeni ile önceki yöntemlere göre avantaj sağlamaktadır [43].

Benzotriazol **11** bileşiği yüzyılı aşkın süredir bilinmesine rağmen kimyasal özellikleri açısından son yıllarda keşfedilmiş önemli bir bileşiktir. Ucuz ve kararlı olmasının yanında etanol, benzen, toluen, kloroform ve DMF içinde çözünebilmektedir. Ancak pK_a 'sı 8.2 olduğu için bazik çözücülerdeki çözünürlüğü çok daha fazladır [43]. Benzotriazol; (i) proton kaybını aktive ettiği, (ii) katyonları kararlı hale getirdiği, (iii) iyi bir çıkıcı grup olduğu ve (iv) radikal başlatıcı olduğu için kimyasal açıdan çok kullanışlı bir bileşiktir [44]. Bunun yanında, sentez basamaklarının başında kolaylıkla yer alabildiği, sentez işlemleri sırasında kararlı olabildiği ve reaksiyon sonunda ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılabildiği için sentetik açıdan da büyük önem taşımaktadır [43].

Şekil 2.2. Benzotriazol molekülü(BtH).

Benzotriazolün *N*-süstitue türevleri **20** hem elektron alma hem de elektron verme özelliğine sahiptirler. Bu yüzden, α -konumunda heteroatom (çoğunlukla N, O ve S'dir) içeren bileşikler, benzotriazole birinci konumundaki azota bağlı olması durumunda iki yolla iyonize olabilirler. Bu bileşikler ya benzotriazol anyonu ile birlikte imminyum, oksonyum veya tiyonyum katyonu olarak ya da benzotriazol katyonunu ve heteroatom anyonunu oluşturacak şekilde iyonize olur [43]. (Şekil 2.3)

Şekil 2.3. Benzotriazol anyonunun ve katyonunun oluşumu.

Benzotriazol anyonu iyi bir çıkıcı gruptur ve birçok sentez reaksiyonunda halojenlerin ya da diğer sübstituentlerin yerine kullanılabilir. Benzotriazol grubunun avantajı birçok α -benzotriazol türevinin hazırlanmasının kolay olması ve bunlara karşılık gelen α -kloro ya da α -bromo benzerlerine göre daha kararlı yapılar olmalarıdır. Bu nedenle benzotriazol, bir aldehit ve bir amit arasında gerçekleşen reaksiyondan elde edilen *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol çok yönlü amidoalkilasyon reaktifleri olarak dikkat çekmektedirler. [42]

Literatürde benzotriazol metodolojisi kullanılarak (i) Grignard [45], (ii) malonat, asetoasetat [42], (iii) siyanür anyonu [46], (iv) alkol, merkaptan [47,48], (v) elektronca zengin aromatik, heteroaromatik bileşiklerinin[49], (vi) aminlerin [50], (vii) nitroalkanların [51] ve (viii) ester ve β -ketoesterlerin amidoalkilasyonu [51] gerçekleştirilmiştir. (Şekil 2.4)

Şekil 2.4. (i) Grignard, (ii) malonat, asetoasetat, (iii) siyanür anyonu, (iv) alkol, merkaptan, (v) elektronca zengin aromatik, heteroaromatik bileşiklerinin, (vi) aminlerin (vii) nitroalkanların ve (viii) ester ya da β -ketoesterlerin benzotriazol ortamlı amidoalkilasyonunun literatürdeki sentez yöntemleri.

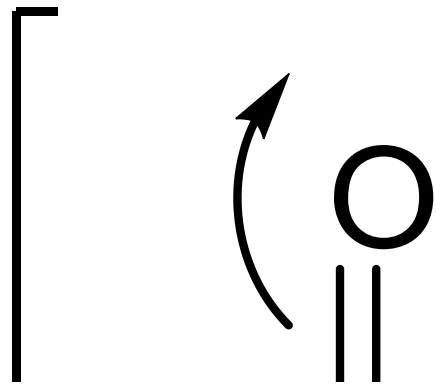
Biyolojik öneme sahip heterosiklik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılan *1,3*-dikarbonil bileşiklerinin çift aktiflenmiş α protonu asidik özelliğe sahip olduğu için, bu bileşikler nükleofil özelliğine sahiptirler. *1,3*-diketonların amidoalkilasyonu ise bu özelliklerinden faydalanılarak gerçekleştirilmektedir. *1,3*-Diketonların literatürde yer alan amidoalkilasyonunu dört başlık altında toplayabiliriz (Şekil 2.5). Literatürde *1,3*-diketonların amidoalkilasyonu (i) Kobalt(II)klorür katalizörlüğünde [52], (ii) demir(III)klorür katalizörlüğünde [53], (iii) Bizmut(III)oksiklorür katalizörlüğünde [54] ve (iv) Alifatik veya aromatik amido sülfonların *2,4*-pentadionlarla reaksiyonu [55] ile gerçekleştirilerek β' -amido- β -diketonlar sentezlenmiştir. İlk üç yöntem temel olarak birbiriyle aynıdır. Her üçüde bir aldehit, diketon ve asetonytrilin asetilklorür içindeki reaksiyonuna dayanmaktadır. Tek fark kullanılan katalizördür. (Şekil 2.5)

Şekil 2.5. *1,3*-Diketonların literatürde yer alan amidoalkilasyonu.

Tezin bu bölümünde öncelikli olarak amidoalkilasyon reaktifleri olan *N*-(α -amidoalkil) benzotriazol bileşiklerinin **14** benzotriazol **11**, bir aldehit **12** ve bir amitin **13** kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmesi hedeflenmiştir. (Şekil 2.6)

Şekil 2.6. *N*-(α -Amidoalkil)benzotriazol türevlerinin elde edilmesi reaksiyonu.

Daha sonra hem benzotriazol **11** grubunun çıkıcı grup özelliğinden yararlanılarak hem de 1,3- diketonların **15** çift aktiflenmiş alfa protonunun asidik özelliğinden dolayı nükleofil gibi davranmasından yola çıkılarak *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **14** bileşikleri ile 1,3-diketon bileşikleri **15** arasındaki reaksiyonlar incelenmiştir. Bu yöntemde 1,3-diketon bileşiklerinin **15** α -protonu *t*-BuOK ile kopartılarak *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol bileşikleri **14a-j** ile reaksiyonu sonucu hedeflenen maddeler olan β' -amido- β -diketon bileşiklerinin **16a-j** sentezlenmesi amaçlanmıştır. (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. β' -Amido- β -diketon bileşikleri için geliştirilen sentez yöntemi.

3. 3,4,5-TRİ VE 1,3,4,5- TETRA SÜBSTİTUE PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Pirazoller **18**, yapısında üç karbon atomu ve birbirine komşu iki azot atomu içeren beş üyeli bir halka sistemidir ve kararlı aromatik yapılardır. İlk pirazol türevi Knorr tarafından 1883 yılında rapor edilmiştir [56]. Fenilhidrazinin etilasetoasetat ile reaksiyonundan elde edilen 1-fenil-3-metil-5-pirazolon'un yapısı 1887 yılında tayin edilmiştir. Knorr daha sonraki yıllarda fenilhidrazini kullanarak pirazolün yapısal benzeri olan birçok bileşik sentezlemiştir. Bu yüzden, hidrazinin 1,3-dikarbonil bileşikleri ile olan siklokondenzasyonu Knorr Pirazol Sentezi olarak da anılmaktadır. Bu yöntemde reaksiyonlar reflux şartlarında 0–100°C'de gerçekleştirilmektedir. Genellikle metanol, etanol, izopropanol ve su gibi polar protik çözücüler kullanılmaktadır [57].

Günümüze kadar geçen sürede sahip olduğu birçok özelliği keşfedilen ve kullanım alanı genişleyen pirazollerin sentezine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Hidrazinin simetrik olmayan dikarbonil bileşikleri ile reaksiyonu çoğunlukla birbirinin izomeri iki ürünün oluşumuna yol açmaktadır [55, 58]. Bu yüzden reaksiyon sonunda ürünü saflaştırmak zorlaşmaktadır. Ürün oluşumunda seçiciliği arttırmak için birçok yeni yöntem geliştirilmiş olsada, pirazollerin sentezine yönelik literatürde yer alan çalışmaların büyük bir çoğunluğu hidrazinin 1,3-difonksiyonel bileşiklerle olan reaksiyonuna dayanmaktadır. Literatürde pirazol sentezini içeren yöntemleri genel olarak üç başlık altında toplayabiliriz: (i) 1,3-dikarbonil bileşikleri ya da bunların enol eter, asetal, enamın [59] gibi fonksiyonel türevleri ile hidrazinin siklokondenzasyonu; (ii) Diazoalkanların (ya da nitriliminlerin) alkinlere 1,3-dipolar siklokatalması; (iii) Pirazolinlerin eliminasyonu (Şekil 2.6).

Şekil 3.1. Pirazollerin genel sentez yöntemleri.

Pirazollerin sentezine yönelik çok sayıda yöntem geliştirilmiş olsada, en yaygın ve kullanışlı olan yol hidrazinin *1,3*-diketon ve türevleri ile olan siklokondenzasyon reaksiyonudur. *1,3*-diketonların kullanıldığı çalışmalara ilk olarak N. Haddad ve grubunun 2002 yılında yaptıkları çalışmayı örnek verebiliriz. Bu çalışmada simetrik *1,3*-diketonlar ve buna eşdeğer yapıların (örn. β -ketoester veya β -siyanoketon gibi) aril benzofenon hidrazonlarla olan siklokondenzasyonundan çeşitli aril pirazol türevleri sentezlenmiştir [60].

A. Armstrong ve grubu 2005 yılında dört aşamada birincil aminlerden pirazol sentezlemişlerdir [61].

S. T. Heler ve grubu tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada keton ve asit klorürlerden *1,3*-diketonlar sentezlenerek hidrazinle tepkimeye sokulmuş ve çeşitli pirazol türevleri sentezlenmiştir [62]. Bu yöntemde süstitue hidrazinler kullanıldığında regioizomer karışımı elde edildiği görülmüştür.

2006 yılında yapılan bir diğer çalışmada G. Blay ve grubu simetrik *1,3*-diketon, aromatik aldehit ve mandelik asiti kullanarak *1,3*-diketon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler süstitue hidrazinlerle tepkimeye sokularak çeşitli pirazol türevleri elde edilmiştir [29].

V. Polshettiwar ve grubu 2008 yılında yaptıkları çalışmada *1,3*-diketonları kullanarak çok kısa sürelerde ve çevreci bir yöntemle pirazol bileşikleri sentezlemişlerdir [63]. Reaksiyonlar hiç organik çözücü içermeyen sulu ortamlarda PSSA katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir.

Burada örnek olarak verilen çalışmalarda kullanılan yöntemin tek dezavantajı simetrik olmayan *1,3*-dikarbonil bileşikleri kullanıldığında veya süstitue hidrazinler kullanıldığında, eğer *1,3*-dikarbonil bileşiğindeki karbonil gruplarının reaktiviteleri arasında belirgin bir fark yoksa birbirinin izomeri iki ürünün oluşmasıdır ve oluşan bu ürünlerin saflaştırılmasının zor olmasıdır. [64, 65]. Ürün oluşumunda seçiciliği arttırmak için çeşitli yollar denenmiştir. *1,3*-diketonlar yerine çeşitli *1,3*-difonksiyonel sistemler kullanılmıştır.

C. Chen ve grubu 1998 yılında yaptıkları çalışmada enamin ara ürünü üzerinden 4-amino-3-aryl-1-alkil-pirazol bileşiklerini sentezlemişlerdir [66].



U. Bratusek ve grubu ise 2003 yılında yaptıkları çalışmada enaminonları kullanarak pirazol sentezlemişlerdir [67]. Öncelikle enaminondaki dimetilamino

grubu siyano grubu ile değiştirilmiş daha sonra hidrazin türevleri ile tepkimeye sokularak çeşitli pirazol bileşikleri elde edilmiştir.



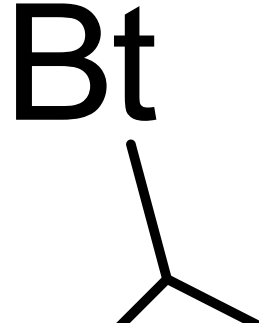
K. Y. Lee ve grubu tarafından 2003 yılında yapılan bir diğer çalışmada Baylis-Hillman katılma ürünleri kullanılarak çeşitli pirazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir [68].

F. Xie ve grubu 2006 yılında yaptıkları çalışmada 1,3-diketon yerine chromone kullanarak ve 3,4-disübstitue pirazollerini sentezlemişlerdir [69].

A. Saikia ve grubunun 2006 yılında yaptıkları çalışmada β -formilenamidlerin hidroksilamin klorür ile olan reaksiyonu incelenmiş ve aldoksim ara ürünü üzerinden pirazol sentezi gerçekleştirilmiştir [10].



2007 yılında Alan R. Katritzky ve grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada 1,4,5-trisüstitue pirazoller α -benzotriazolil- α,β -doymamış aldehitlerden sentezlenmiştir [58].

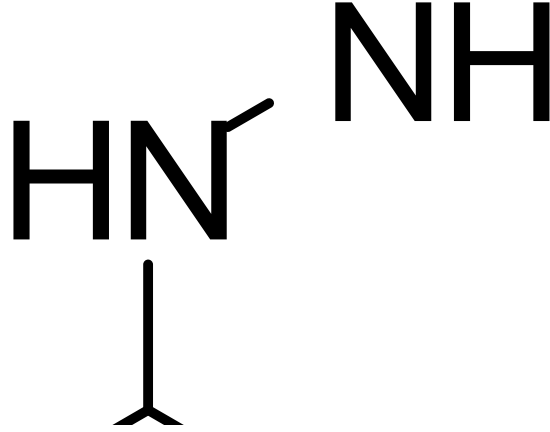


Diazoalkanların (ya da nitriliminlerin) alkinlere 1,3-dipolar siklokatalması yaygın olarak başvuru olan bir diğer yöntemdir [29, 58, 69]. Bu yöntemin kullanıldığı çalışmalara ilk olarak R. Huisgen ve grubunun 1962 yılında yaptıkları çalışmayı örnek olarak verebiliriz. Bu çalışmada difenilnitriliminlerin alkinlere 1,3-dipolar siklokatalmasından pirazol sentezlenmiştir [70].

2003 yılında Aggarwal ve grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada çeşitli aldehitlerden diazobileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen diazobileşiklerinin fenilasetilene ya da 3-piridilasetilene 1,3-dipolar siklokatalmasından 3,5-disüstitue pirazoller sentezlenmiştir [71].



2007 yılında P. Conti ve çalışma grubu nitriliminlerin monosüstitue alkinlere *1,3*-dipolar siklokatılmasından pirazol sentezlemiştir. [65].

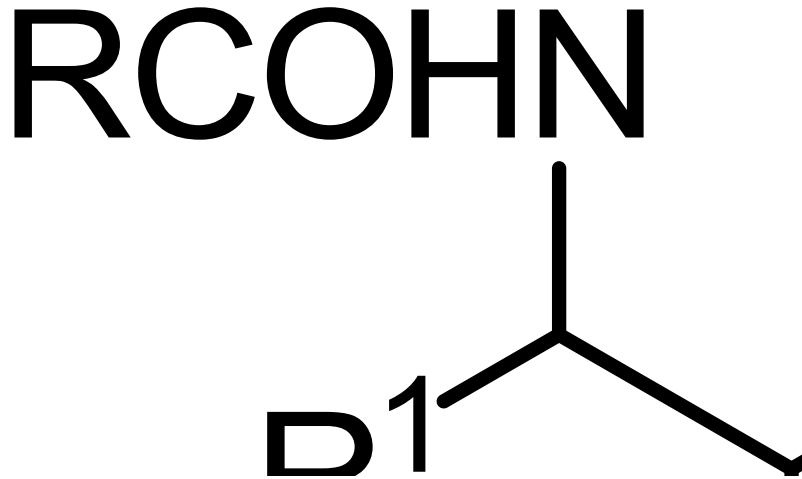


Pirazol sentezinde kullanılan bir diğer yöntem ise pirazolinlerin eliminasyonudur. Buna örnek olarak 2003 yılında G. Sabitha ve grubu tarafından yapılan çalışmayı verebiliriz [72].

N. Nakamichi ve grubunun 2004 yılında yaptıkları çalışmada aktif karbon katalizörlüğünde *1,3,5*-trisüstitue pirazolinler moleküler oksijenle aromatize olmuşlar ve çok iyi verimlerde bu yapılara karşılık gelen pirazoller elde edilmiştir [73].

1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazinle siklokondenzasyonu ile kıyaslandığında pirazol sentezinde tercih edilen en yaygın ikinci yöntem *1,3*-dipolar siklokatılmalardır. Ancak *1,3*-dipollerin kararsız olmaları, hazırlanmalarının zor olması ve potansiyel olarak patlayıcı olmaları bu yöntemin önemli dezavantajlarıdır. [64, 71]. Burada bahsedilenlerin dışında farklı birçok yöntem geliştirilmiştir. Fakat karmaşık bir yola başvurdıkları, uzun reaksiyon sürelerine sahip oldukları ve başlangıç maddeleri kolaylıkla elde edilemediği için bu yöntemlerin uygulanabilirliği sınırlı kalmıştır [74]. Buradan anlaşılacağı üzere, pirazol sentezinde en yaygın ve güvenilir yöntemin *1,3*-diketonlarla hidrazinlerin siklokondenzasyon reaksiyonu olduğu aşıkardır [29, 62, 63, 75].

Buradan yola çıkılarak, tezin bu bölümünde daha önce elde edilen β' -amido- β -diketonların hidrazin ile siklokondenzasyonundan *3,4,5*-tri ve *1,3,4,5*-tetrasübstitue çeşitli pirazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.



Şekil 3.2. *3,4,5*-Tri ve *1,3,4,5*-tetrasübstitue pirazoller için kullanılan sentez yöntemi.

4. DENEYSEL ÇALIŞMA

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler

Bu çalışmada kullanılan reaktifler benzotriazol, *p*-toluensülfonik asit, *t*-BuOK Aldrich markadır. Çözücü olarak kullanılan toluen, DMSO ve EtOH Riedel-de Haën markadır. Toluen ve DMSO moleküler-siv ile kurutulduktan sonra kullanılmıştır.

4.1.2. Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin ilk analizleri kimya bölümünde bulunan cihazlarla yapıldı. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Sonya Galenkamp cihazı ile tayin edildi. Elementel analizleri VarioEL III cihazı ile yapıldı. ¹H- ve ¹³C-NMR analizleri Anadolu Üniversitesi BİBAM'da Bruker 500 MHz Ultrashield Spektrometre cihazı ile yapıldı. ¹H-NMR spektrumları 500 MHz'de, ¹³C-NMR spektrumları 125 MHz'de CDCl₃ içinde TMS standardına göre kaydedilmiştir.

4.2. Maddelerin Sentezi

4.2.1. *N*-(α -Amidoalkil)benzotriazol Bileşiklerinin Hazırlanması İçin Genel Yöntem

Benzotriazol uygun bir amit ve aldehit ile katalizör olarak *p*-TsOH'in kullanıldığı reaksiyon şartlarında Dean Starkın bağlı olduğu geri soğutucu altında yeterli miktarda su Dean Starkta toplanıncaya kadar kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışımın çözücüsü rotaryde uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı madde dietil eterde kristallendirilerek *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol türevleri sentezlendi.

4.2.1.1. *N*-(Benzotriazol-1-il-fenil-metil)-asetamit (14a)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%70), E.N.: 140–145°C. ¹H NMR δ 8.24 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 5H), 2.06 (s, 3H). ¹³C NMR δ 170.5, 145.6, 136.1, 132.8, 129.2, 129.0, 128.0, 126.5, 124.5, 119.8, 110.0, 64.7, 22.9. Hesaplanan C₁₅H₁₄N₄O (266.30): C, 67.65; H, 5.30; N, 21.04; Bulunan: C, 67.52; H, 5.25; N, 21.20.

4.2.1.2. *N*-(Benzotriazol-1-il-*p*-tolil-metil)-propiyonamit (14b)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%68), E.N.: 112–113°C. ¹H NMR δ 8.07 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, J= 7.3 Hz, 1H), 7.19–7.13 (m, 4H), 2.39–2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32–2.27 (m, 1H), 1.15 (t, J= 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 173.6, 145.7, 139.2, 133.5, 132.8, 129.7, 127.9, 126.3, 124.3, 119.9, 109.9, 64.4, 29.2, 21.0, 9.2. Hesaplanan C₁₇H₁₈N₄O (294.35): C, 69.37; H, 6.16; N, 19.03. Bulunan: C, 69.20; H, 6.31; N, 18.95.

4.2.1.3. *N*-[Benzotriazol-1-il-(4-metoksi-fenil)-metil]-2,2-dimetil-propiyonamit (14c)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%82), E.N.: 134–140 °C. ¹H NMR δ 8.08 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). ¹³C NMR δ 178.2, 160.2, 145.7, 132.7, 128.8, 127.9, 127.7, 124.3, 119.9, 114.5, 109.7, 64.4, 55.4, 38.9, 27.4. Hesaplanan C₁₉H₂₂N₄O₂ (338.40): C, 67.44; H, 6.55; N, 16.56. Bulunan: C, 67.20; H, 6.87; N, 16.41.

4.2.1.4. *N*-[Benzotriazol-1-il-(4-floro-fenil)-metil]-propiyonamit (14d)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%63), E.N.: 123–125 °C. ¹H NMR δ 8.09 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.29 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 7.04 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 2.39–2.29 (m, 2H), 1.17 (t, J= 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 173.5, 145.7, 132.7, 128.5, 128.4, 128.2, 124.6, 120.0, 116.2, 116.0, 109.7, 63.7, 29.3, 9.2. Hesaplanan C₁₆H₁₅FN₄O (298.31): C, 64.42; H, 5.07; N, 18.78. Bulunan: C, 64.37; H, 5.01; N, 18.52.

4.2.1.5. *N*-[Benzotriazol-1-il-(4-kloro-fenil)-metil]-propiyonamit (14e)

Dietil eterden beyaz renkte toz kristaller elde edildi. (%74), E.N.: 133–134°C. ¹H NMR δ 8.07 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 2.43–2.28 (m, 2H), 1.15 (t, J= 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 173.8, 145.6, 135.3, 134.9, 132.8, 129.2, 128.2, 128.0, 124.6, 119.9, 109.8, 63.7, 29.2, 9.2. Hesaplanan C₁₆H₁₅ClN₄O (314.77): C, 61.05; H, 4.80; N, 17.80. Bulunan: C, 61.16; H, 5.01; N, 17.62.

4.2.1.6. *N*-[Benzotriazol - 1 - il - (2-nitro-fenil)-metil]- asetamit (14f)

Dietil eterden açık kahverenginde toz kristaller elde edildi. (%70), E.N.: 157–158 °C. ¹H NMR δ 8.64 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 8.07–8.04 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 3H), 7.42 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H). ¹³C NMR δ 169.9, 147.9, 145.4, 133.8, 132.8, 130.7, 130.4, 129.3, 128.5, 125.6, 124.9, 119.5, 110.6, 60.8, 22.9. Hesaplanan C₁₅H₁₃N₅O₃ (311.30): C, 57.87; H, 4.21; N, 22.50. Bulunan: C, 57.67; H, 4.35; N, 22.10.

4.2.1.7. *N*-(Benzotriazol-1-il-naftalen-1-il-metil)-asetamit (14g)

Dietil eterden beyaz renkte toz kristaller elde edildi. (%82), E.N.: 154–156 °C. ¹H NMR δ 8.59 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J= 11.6, 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.64–7.57 (m, 2H), 7.54–7.51 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 3H), 7.31 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H). ¹³C NMR δ 169.8, 133.9, 132.6, 131.7, 130.3, 130.2, 129.1, 127.9, 127.6, 126.5, 125.1, 124.5, 124.4, 122.4, 120.0, 118.4, 109.9, 62.4, 23.0. Hesaplanan C₁₉H₁₆N₄O (316.36): C, 72.13; H, 5.10; N, 17.71. Bulunan: C, 72.01; H, 5.23; N, 17.81.

4.2.1.8. *N*-(Benzotriazol-1-il-piridin-3-il-metil-propiyonamit (14h)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%85), E.N.: 73–75 °C. ¹H NMR δ 8.62 (s,1H), 8.58 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 8.4 Hz,1H), 8.00 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 7.41 (t, J= 7.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J= 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). ¹³C NMR δ 178.7, 150.2, 147.9, 145.6, 134.4, 132.8, 132.6, 128.4, 124.7, 123.7, 120.0, 109.6, 62.7, 39.0, 27.2. Hesaplanan C₁₇H₁₉N₅O (309.37): C, 66.00; H, 6.16; N, 22.64. Bulunan: C, 65.71; H, 6.52; N, 22.79.

4.2.1.9. *N*-(Benzotriazol-1-il-furan-3-il-metil)-propiyonamit (14i)

Dietil eterden kahverengi toz kristaller elde edildi. (%56), E.N.: 175–177 °C. ¹H NMR δ 8.07 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.1, 1H), 7.43–7.39 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 2.38–2.21 (m, 2H), 1.13 (t, J= 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 173.6, 145.5, 144.2, 140.9, 132.5, 128.1, 124.5, 122.5, 119.8, 110.0, 109.2, 58.2, 29.1, 9.2. Hesaplanan C₁₄H₁₄N₄O₂ (270.29): C, 62.21; H, 5.22; N, 20.73. Bulunan: C, 61.83; H, 5.30; N, 20.63.

4.2.1.10. *N*-(Benzotriazol-1-il-tiyofen-2-metil)-asetamit (14j)

Dietil eterden açık kahverengi toz kristaller elde edildi. (%44), E.N.: 141–142 °C. ¹H NMR δ 8.56 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J= 8.9, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 3.4, Hz, 1H), 6.92 (AB, J_{AB}= 4.8, 3.8 Hz, 1H). ¹³C NMR δ 170.2, 145.4, 138.8, 132.3, 127.9, 126.9, 126.8, 126.7, 124.4, 119.7, 110.0, 61.0, 22.6. Hesaplanan: C₁₃H₁₂N₄OS: C, 57.34; H, 4.44; N, 20.57. Bulunan: C, 57.16; H, 4.50; N, 20.21.

4.2.2. β' -Amido- β -diketonların Hazırlanması İçin Genel Yöntem

Uygun diketon bileşiği ile *t*-BuOK karışımı DMSO içerisinde oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol DMSO'de çözüldükten sonra damla damla karışıma ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 40 ml su ilave edildi ve 4x25 ml etil asetat ile ekstre edildi. Ekstraksiyon işleminden sonra organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü rotary'de uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen yağimsı madde bir süre vakum altında bekletildi. Çözücü tamamen uzaklaştırıldıktan sonra diklorometan/hegzanda kristallendirilerek çeşitli α konumundan substitue diketonlar elde edildi.

4.2.2.1. *N*-(2-Asetil-3-okzo-1-fenilbütül)-asetamit (16a)

Dietil eterden beyaz renkte toz kristaller elde edildi. (%89), E.N.: 133–134 °C. ¹H NMR δ 7.35–7.25 (m, 5H), 7.13 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, J= 9.4, 5.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). ¹³C NMR 205.3, 202.6, 169.8, 139.3, 128.9, 127.7, 126.4, 70.5, 51.9, 31.1, 30.0, 23.3. Hesaplanan C₁₄H₁₇NO₃ (247.29): C, 68.00; H, 6.92; N, 5.66. Bulunan: C, 67.85; H, 6.82; N, 5.65.

4.2.2.2. *N*-(2-Benzoil-3-okzo-1-*p*-tolilbutil)-propiyonamit (16b)

Dietil eterden beyaz renkte kristaller elde edildi. (%69), E.N.: 59-60 °C. Diastereomerik karışım (Syn/ Anti: 50/50): ¹H NMR δ 7.95 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.50 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J= 7.8 Hz, 1.5H), 7.24 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 8.0, 1H), 6.57 (d, J= 9.3, 0.5H), 6.01 (dd, J= 9.2, 4.2 Hz, 0.5H), 5.95 (t, J= 8.5 Hz, 0.5H), 5.19 (d, J= 4.3 Hz, 0.5H), 5.14 (d, J= 7.6 Hz, 0.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.32–2.29 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.21–2.18 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.18 (t, J= 7.6, 1.5H), 1.13 (t, J= 7.6, 1.5H). ¹³C NMR δ 204.2, 202.5, 197.4, 193.9, 173.5, 173.1, 137.5, 137.2, 136.9, 136.4, 136.0, 134.0, 133.9, 129.5, 129.4, 129.0, 128.9, 128.6, 128.3, 126.7, 126.3, 67.0, 64.3, 52.2, 51.8, 29.8, 29.4, 29.0, 21.0, 9.7. Hesaplanan C₂₁H₂₃NO₃ (337.41): C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15. Bulunan: C, 75.64; H, 7.20; N, 4.11.

4.2.2.3. *N*-[2-Benzoil-1-(4-metoksi-fenil)-3-okzo-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-propiyonamit (16c)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%53), E.N.: 180–181 °C. ¹H NMR δ 8.07 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=

8.2 Hz, 2H), 7.67 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.58–7.52 (m, 3H), 7.40 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.04 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 5.86 (dd, J= 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). ¹³C NMR δ 196.7, 193.8, 178.0, 158.8, 136.5, 135.2, 134.1, 133.8, 132.3, 129.3, 128.9, 128.6, 128.3, 127.7, 114.1, 59.0, 55.3, 52.2, 38.8, 27.5. Hesaplanan C₂₈H₂₉NO₄ (443.53): C, 75.82; H, 6.59; N, 3.16. Bulunan: C, 75.61; H, 6.81; N, 3.02.

4.2.2.4. *N*-[2-Asetil-1-(4-florofenil)-3-okzobütil]-propiyonamit (16d)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%79), E.N.: 138–139 °C. ¹H NMR δ 7.28–7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J= 8.6 Hz, 2H), 5.84 (dd, J= 9.3, 6.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.13 (t, J= 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 205.1, 202.4, 173.5, 128.2, 128.1, 115.8, 115.6, 70.6, 51.1, 31.0, 30.0, 29.7, 9.7. Hesaplanan C₁₅H₁₈FNO₃ (279.31): C, 64.50; H, 6.50; N, 5.01. Bulunan: C, 64.42; H, 6.67; N, 4.88.

4.2.2.5. *N*-[2-Asetil-1-(4-klorofenil)-3-okzobütil]-propiyonamit (16e)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%68), E.N.: 146–147 °C. ¹H NMR δ 7.32–7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 5.84 (dd, J= 9.3, 5.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (q,

J= 7.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (t, J= 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR δ 205.1, 202.3, 173.5, 138.0, 133.6, 129.0, 127.8, 70.2, 51.1, 31.2, 29.9, 29.7, 9.7. Hesaplanan C₁₅H₁₈ClNO₃ (295.76): C, 60.91; H, 6.13; N, 4.74. Bulunan: C, 60.73; H, 6.34; N, 4.54.

4.2.2.6. N-[2-Benzoil-1-(2-nitrofenil)-3-okzo-3-fenilpropil]-asetamit (16f)

Dietil eterden sarı renkte toz kristaller elde edildi. (%12), E.N.: 106–107 °C. ¹H NMR δ 8.15 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.97 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 5H), 7.39 (t, J= 7.9 Hz, 3H), 6.45 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, J= 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H). ¹³C NMR δ 195.9, 193.7, 169.6, 148.2, 136.5, 135.3, 134.9, 134.3, 134.1, 133.5, 131.0, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 125.1, 56.6, 50.3, 23.2. Hesaplanan C₂₄H₂₀N₂O₅ (416.43): C, 69.22; H, 4.84; N, 6.73. Bulunan: C, 68.84; H, 5.05; N, 6.96.

4.2.2.7. N-(2-Asetil-1-(naftalen-1-il)-3-okzobütil)-asetamit (16g)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%85), E.N.: 181–182 °C. ¹H NMR δ 8.22 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.79 (t, J= 4.7

Hz, 1H), 7.63 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J= 4.0 Hz, 2H), 7.34 (br, s, 1H), 6.67 (dd, J= 9.2, 5.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ¹³C NMR δ 205.6, 202.3, 169.5, 134.8, 134.0, 130.2, 129.3, 128.7, 127.1, 126.0, 125.2, 124.1, 122.4, 69.5, 48.2, 31.5, 29.8, 23.2. Hesaplanan C₁₈H₁₉NO₃ (297.35): C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Bulunan: C, 72.36; H, 6.41; N, 4.81.

4.2.2.8. N-(2-Asetil-3-okzo-1-(piridin-3-il)-bütil)-2,2-dimetil-propiyonamit (16h)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%90), E.N.: 164–165 °C. ¹H NMR δ 8.57 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.53 (dd, J= 4.8, 3.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.29–7.28 (m, 1H), 5.89 (dd, J= 9.1, 4.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (s, 9H). ¹³C NMR 205.3, 202.2, 178.4, 149.0, 147.9, 135.3, 134.2, 123.5, 69.4, 49.4, 38.9, 31.5, 29.7, 27.3. Hesaplanan C₁₆H₂₂N₂O₃ (290.36): C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65. Bulunan: C, 65.97; H, 7.61; N, 9.93.

4.2.2.9. N-(2-Asetil-1-(furan-3-il)-3-okzobütil)-propiyonamit (16i)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%88), E.N.: 128–130 °C. ¹H NMR δ 7.33 (d, J= 13.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.81 (dd, J= 9.4, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (q, J=

7.6, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.11 (t, J= 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 205.1, 202.8, 173.5, 143.5, 139.7, 124.5, 109.1, 69.8, 44.5, 31.0, 30.0, 29.6, 9.7. Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (251.28): C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57. Bulunan: C, 62.34; H, 6.83; N, 5.75.

4.2.2.10. *N*-(2-Benzoil-3-okzo-3-fenil-1-(tiyofen-2-il)-propil)-asetamit (16j)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%44), E.N.: 148–149 °C. ^1H NMR δ 8.05 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.65 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.60–7.55(m, 4H), 7.44 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.18 (dd, J= 5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J= 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.20 (dd, J= 9.1, 3.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 196.1, 193.7, 169.7, 143.2, 136.1, 134.2, 134.0, 129.3, 129.0, 128.6, 128.4, 126.8, 125.3, 125.1, 120.0, 59.1, 49.4, 23.2. Hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (377.46): C, 70.00; H, 5.07; N, 3.71; O, 12.72; S, 8.50. Bulunan: C, 69.91; H, 5.17; N, 3.57.

4.2.3. 3,4,5–Tri ve 1,3,4,5–Tetrasubstitue Pirazollerin Hazırlanması İçin Genel Yöntem

Hazırlanan β' -amido β -diketonlar çeşitli hidrazin türevleri ile etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü rotaryde uzaklaştırıldı. Elde edilen madde, daha temiz kristaller oluşması için, vakumda bir süre bekletildi. Daha sonra diklorometan içerisinde kristallendirilerek 3,4,5-tri ve 1,3,4,5-tetrasubstitue pirazoller elde edildi.

4.2.3.1. *N*-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-fenil-metil]-asetamit (18a)

Dietil eterden beyaz renkte toz kristaller elde edildi. (%66), E.N.: 208–209 °C. ^1H NMR δ 7.34–7.22 (m, 5H), 6.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C NMR δ 169.2, 142.8, 140.5, 128.5, 127.1, 126.4, 115.7, 48.0, 23.3, 11.5. Hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (243.30): C, 69.11; H, 7.04; N, 17.27. Bulunan: C, 69.02; H, 6.93; N, 17.04.

4.2.3.2. *N*-[(3-Metil-5-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-*p*-tolil-metil]-propiyonamit (18b)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%78), E.N.: 143–144 °C. ^1H NMR δ 7.43–7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 3H), 7.13 (d, J =

8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.39 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16–2.09 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.04 (t, J= 7.6, 3H). ¹³C NMR δ 172.6, 138.4, 136.9, 129.3, 128.8, 128.4, 126.7, 115.6, 47.7, 29.6, 21.0, 11.7, 9.5. Hesaplanan C₂₁H₂₃N₃O (333.43): C, 75.65; H, 6.95; N, 12.60. Bulunan: C, 75.47; H, 7.16; N, 12.56.

4.2.3.3. *N*-[(4-Metoksi-fenil)-(1-metil-3, 5-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]-2,2 -dimetil-propiyonamit (18c)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%84), E.N.: 111-112 °C. ¹H NMR δ 7.43–7.38 (m, 5H), 7.35–7.32 (m, 5H), 7.13 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.34 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 0.87 (s, 9H). ¹³C NMR δ 176.9, 158.6, 149.2, 142.4, 135.3, 129.9, 129.0, 128.7, 128.5, 128.0, 113.9, 55.3, 47.3, 38.4, 37.3, 27.1. Hesaplanan C₂₉H₃₁N₃O₂ (453.58): C, 76.79; H, 6.89; N, 9.26. Bulunan: C, 76.51; H, 7.04; N, 9.04.

4.2.3.4. *N*-[3, 5-Dimetil-1-fenil-1-*H*-pirazol-4-il)-(4-floro-fenil)-metil]-propiyonamit (18d)

Dietil eterden sarı renkte toz kristaller elde edildi. (%80), E.N.: 178–179 °C. ¹H NMR δ 7.49 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.44–7.39 (m, 3H), 7.24 (dd, J= 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J= 8.6 Hz, 2H), 6.33 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 2.39–2.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.25 (t, J= 7.6, 3H). ¹³C NMR δ 173.0, 147.2, 137.8, 129.1, 128.1, 128.0, 127.8, 125.1, 117.8, 115.5, 115.3, 47.6, 29.7, 13.0, 11.1, 9.9. Hesaplanan C₂₁H₂₂FN₃O (351.42): C, 71.77; H, 6.31; N, 11.96. Bulunan: C, 71.68; H, 6.51; N, 11.86.

4.2.3.5. *N*-[4-kloro-fenil)-(3, 5-dimetil-1-fenil-1-*H*-pirazol-4- il)-metil] propiyonamit (18e)

Dietil eterden sarı renkte toz kristaller elde edildi. (%82), E.N.: 179–180 °C. ¹H NMR δ 7.49 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 7.43–7.38 (m, 3H), 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.31 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 2.40–

2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.24 (t, J= 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 173.0, 147.2, 139.3, 139.2, 137.8, 133.0, 129.2, 128.7, 127.8, 125.1, 117.6, 47.6, 29.6, 13.0, 11.1, 9.9. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ (367.87): C, 68.56; H, 6.03; N, 11.42. Bulunan: C, 68.37; H, 6.24; N, 11.23.

4.2.3.6. *N*-[(3,5-Difenil-1*H*-pirazol-4-il) – (2-nitro-fenil)-metil]-asetamit (18f)

Dietil eterden sarı renkte toz kristaller elde edildi. (%89), E.N.: 255-256 °C. ^1H NMR δ 7.59 (dd, J= 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 4.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 4.4 Hz, 8H), 7.22 (dt, J= 6.9, 1.4 Hz, 2H), 7.16 (dt, J= 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 169.0, 148.5, 135.0, 132.2, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 124.8, 113.9, 47.1, 22.7. Hesaplanan $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (412.44): C, 69.89; H, 4.89; N, 13.58. Bulunan: C, 69.66; H, 5.01; N, 13.37.

4.2.3.7. *N*-[(3,5-Dimetil-1-*H*-pirazol-4-il)-(naftalen-1-il)-metil]-asetamit (18g)

Dietil eterden beyaz renkte toz kristaller elde edildi. (%95), E.N.: 245–246 °C. ^1H NMR δ 7.89 (t, J= 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.44 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 5.96 (d,

J= 7.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 6H). ¹³C NMR δ 168.6, 135.6, 134.1, 130.9, 128.8, 128.5, 126.4, 125.9, 125.0, 123.9, 123.5, 115.1, 65.9, 46.4, 23.2, 15.3, 11.6. Hesaplanan C₁₈H₁₉N₃O (293.36): C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32. Bulunan: C, 73.79; H, 6.69; N, 14.28.

4.2.3.8. N-[3,5-Dimetil-1-H-pirazol-4-il)-(piridin-3-il)-metil]-2,2-dimetil-propiyonamit (18h)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (% 63), E.N.: 127–128 °C. ¹H NMR δ 8.54 (d, J= 15.0 Hz, 2H), 7.57 (br, s, 1H), 7.49 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.26 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). ¹³C NMR 177.9, 148.1, 147.7, 142.8, 136.7, 134.4, 123.6, 115.0, 46.2, 38.9, 31.6, 27.6, 11.5. Hesaplanan C₁₆H₂₂N₄O (286.37): C, 67.11; H, 7.74; N, 19.56. Bulunan: C, 67.28; H, 7.93; N, 19.38.

4.2.3.9. 2,2-Dimetil-N-[piridin-3-il-(1,3,5-trimetil-1-H-pirazol-4-il)-metil] propiyonamit (18i)

Dietil eterden beyaz renkte toz kristaller elde edildi. (%78), E.N.: 142–143 °C. ¹H NMR δ 8.51–8.46 (m, 2H), 7.47 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27–7.24 (m, 1H), 6.19 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). ¹³C NMR δ 177.7, 148.3, 148.1, 145.1, 136.6, 134.1, 123.3,

115.4, 46.5, 36.0, 27.6, 27.3, 12.9, 9.9. Hesaplanan $C_{17}H_{24}N_4O$ (300.40): C, 67.97; H, 8.05; N, 18.65. Bulunan: C, 67.74; H, 8.14; N, 18.46.

4.2.3.10. *N* – [(3, 5- Dimetil – 1 *H* – pirazol – 4 – il) – (furan – 3 – il) – metil] – propiyonamit (18j)

Dietil eterden sarı renkte toz kristaller elde edildi. (%77), E.N.: 177–178 °C. 1H NMR δ 9.35 (br, s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.26 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.10 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 2.30–2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.16 (t, J= 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR δ 173.0, 143.6, 142.4, 139.9, 126.5, 115.0, 109.8, 41.5, 29.6, 11.4, 9.9. Hesaplanan $C_{13}H_{17}N_3O_2$ (247.29): C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99. Bulunan: C, 63.07; H, 7.08; N, 16.72.

4.2.3.11. *N*–[(3,5–Difenil–1–*H*–pirazol–4–il)–(tiyofen–2–il)–metil]–asetamit (18k)

Dietil eterden beyaz renkte palet kristaller elde edildi. (%59), E.N.: 167–169 °C. 1H NMR δ 7.52–7.48 (m, 4H), 7.40–7.39 (m, 6H), 7.29 (d, J= 4.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J= 4.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J= 3.4, 1.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 168.7, 147.7, 129.0, 128.8, 128.5, 127.2, 125.4, 115.9, 45.1, 22.9. Hesaplanan $C_{22}H_{19}N_3OS$ (373.47): C, 70.75; H, 5.13; N, 11.25. Bulunan: C, 70.55; H, 5.37; N, 10.98.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

5.1. *N*-(α -Amidoalkil)benzotriazollerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Başlangıç maddesi olan *N*-(α -amidoalkil)benzotriazoller **14a-j** literatürde belirtildiği gibi benzotriazol **11**, bir aldehit **12** ve bir amitin **13** katalitik miktardaki *p*-TsOH katalizörlüğünde kuru toluen içerisinde 12–24 saat kaynatılması sonucu elde edilmiştir. Bu reaksiyonun hidroksialkilbenzotriazol üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Oluşan hidroksialkilbenzotriazol ara ürününün amit ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu *N*-(α -amidoalkil)benzotriazollerin oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.1).

Şekil 5.1: *N*-(α -amidoalkil)benzotriazollerin sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması.

N-(α -amidoalkil)benzotriazollerin **14a-j** sentezi benzotriazol metodolojisi kullanılarak %44–85 arasında verimlerde gerçekleştirilmiştir. (Çizelge 5.1)

Çizelge 5.1. Sentezlenen *N*-(α -amidoalkil)benzotriazollerin **14a-j** % verimleri.

Bileşik	R	R ¹	% Verim	Erime Noktası (°C)
14a	Me	Ph	70	140 – 145
14b	Et	4-Me-Ph	68	112 – 113
14c	t-Bu	4-OMe-Ph	82	134 – 140
14d	Et	4-F-Ph	63	123 – 125
14e	Et	4-Cl-Ph	74	133 – 134
14f	Me	2-NO ₂ -Ph	70	157 – 158
14g	Me	1-Naftil	82	154 – 156
14h	t-Bu	3-Piridil	85	73 – 75
14i	Et	3-Furil	56	175 – 177
14j	Me	2-Tienil	44	141 – 142

N-(α -amidoalkil)benzotriazol maddelerinin **14a-j** yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır. ¹H-NMR spektrumlarına bakıldığı zaman benzotriazol halkasına ait iki protonun 8.09–7.64 ppm aralığında dublet ve eşleşme sabitleri de 8.3–8.4 Hz arasında, benzotriazol halkasına ait diğer iki protonunda 7.52–7.36 ppm aralığında triplet olarak ve eşleşme sabitlerinin de 7.3–7.7 Hz aralığında değiştiği bulunmuştur. NH protonları 8.6–9.3 Hz eşleşme sabitine sahip dublet olarak 8.64–7.26 ppm aralığında gözlemlendi.

Benzotriazole α konumunda olan karbon atomuna bağlı olan protonların da, benzotriazol halkasından dolayı 7.93–7.45 ppm aralığında rezonans oldukları gözlemlenmiştir. Amide bağlı R gruplarında metil protonları singlet olarak 2.11–2.06 ppm aralığında gözlenirken, t-bütil protonları 1.24–1.25 ppm aralığında singlet olarak gözlemlendi. Etil grubuna ait CH₂ protonları ise 2.43–2.21 ppm aralığında multipler olarak gözlenirken, CH₃ protonları ise 1.17–1.13 ppm aralığında triplet olarak gözlemlenmiştir. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **14a-j** bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumları yorumlandığı zaman, karbonil grubundaki karbon atomuna ait sinyalin 178.7–169.8 ppm aralığında, benzotriazol halkasındaki karbonlara ait sinyallerin 145.7, 134.0, 127.4, 124.4, 120.0, 111.0 ppm de ve benzotriazol halkasına α konumunda yer alan karbon atomlarına ait sinyallerin 64.7–58.2 ppm aralığında rezonans oldukları gözlemlenmiştir. *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol

maddelerindeki **14a-j** α karbonuna bağılı aromatik sübstituentlerin $^{13}\text{C-NMR}$ sinyallerinin 132.8 ile 119.8 ppm aralığında değiştiği kaydedilmiştir. Elementel analiz sonuçları da *N*-(α -amidoalkil)benzotriazolerin **14a-j** olduğunu destekleyen sonuçlar vermiştir.

5.2. β' -Amido- β -diketonların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Diketonların **14** *t*-BuOK varlığında DMSO içinde, oda sıcaklığındaki reaksiyonlarından bu bileşiklerin enolatlarının ara ürün olarak elde edilmesinden sonra, reaksiyon karışımına *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol **14a-j** ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 8 saat karıştırılıp saflaştırma işleminden sonra β' -amido- β -diketonlar **16a-j** iyi verimlerde elde edilmiştir (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.2. Sentezlenen β' -amido- β -diketonların **16a-j** % verimleri.

Bileşik	R	R ¹	R ²	R ³	% Verim	Erime Noktası (°C)
16a	Me	Ph	Me	Me	89	133 – 134
16b	Et	4-Me-Ph	Ph	Me	69	59–60
16c	<i>t</i> -Bu	4-OMe-Ph	Ph	Ph	53	180 – 181
16d	Et	4-F-Ph	Me	Me	79	138 – 139
16e	Et	4-Cl-Ph	Me	Me	68	146 – 147
16f	Me	2-NO ₂ -Ph	Ph	Ph	12	106 – 107
16g	Me	1-Naftil	Me	Me	85	181 – 182
16h	<i>t</i> -Bu	3-Piridil	Me	Me	90	164 – 165
16i	Et	3-Furil	Me	Me	88	128 – 130
16j	Me	2-Tienil	Ph	Ph	44	148 – 149

β' -Amidoalkil- β -diketonların **16a-j** sentezi için önerilen olası reaksiyon mekanizmasının Şekil 5.2.' de gösterildiği düşünölmektedir. Burada 1,3-diketonların asidik olan α protonlarının bir baz olan *t*-BuOK ile reaksiyonundan bu maddelerin enolatları ara ürün olarak elde edilmektedir. Bu ara ürünlerin *N*-(α -amidoalkil)benzotriazol bileşikleri **14a-j** ile reaksiyonu sonucu benzotriazol

molekülünü elimine ederek hedeflenen maddeler olan β' -amido- β -diketon bileşiklerinin **16a-j** olduğu düşünülmektedir (Şekil 5.2).

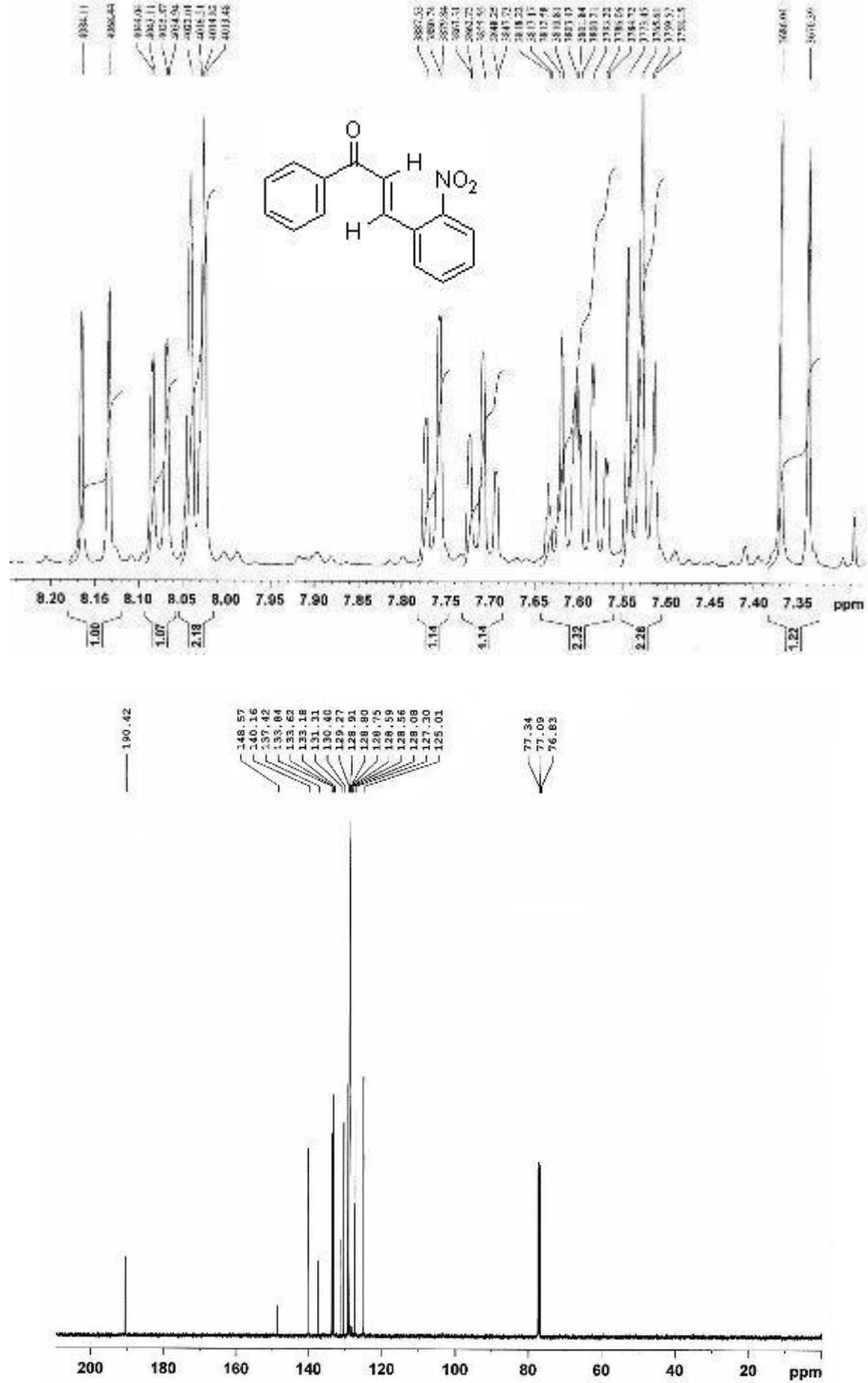
■

Şekil 5.2. β' -Amido- β -diketonların sentezi için düşünülen olası sentez mekanizması.

β' -Amido- β -diketon bileşiklerinin **16a-j** yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve elementel analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır. $^1\text{H-NMR}$ sonuçları değerlendirildiğinde benzotriazol halkasına ait olan protonlar için 8.09–7.64 ppm aralığındaki iki ayrı dublet ve 7.52–7.36 ppm aralığındaki triplet sinyalleri gözlenmemiştir. NH protonlarına ait sinyallerin 7.93–6.96 ppm aralığında dublet olarak, azota komşu olan karbon atomuna bağlı protonun 6.67–5.81 ppm de dubletin dubleti olarak, β' -amido- β -diketon bileşiklerinin çift aktiflenmiş olan α protonları da 6.45–4.23 ppm aralığında dublet olarak rezonans oldukları gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları değerlendirildiği zaman amit ve diketon bileşiğindeki karbonil grupları sırasıyla 178.4–169.5 ve 205.6–193.7 ppm aralığında rezonans oldukları gözlenmiştir. Elementel analiz sonuçları da β' -amido- β -diketon **16a-j** bileşiklerinin oluştuğunu destekleyen sonuçlar vermiştir.

Burada *N*-[2-Benzoil-(2-nitro-fenil)-3-okzo-3-fenil-propil]-asetamit **16f** bileşiğinin veriminin bir hayli düşük olduğu gözlenmiştir. Bu verim düşüklüğünün nedeni olarak benzende bulunan nitro grubunun etkisi ile beklenen β' -amido- β -

diketonun yerine Knoevenagel kondenzasyon ürünü oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir [53]. Elde edilen yan ürünün yapısı ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları ile tayin edilmiştir (Şekil 5.3.).



Şekil 5.3. Knoevenagel kondenzasyon ürününe ait ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.

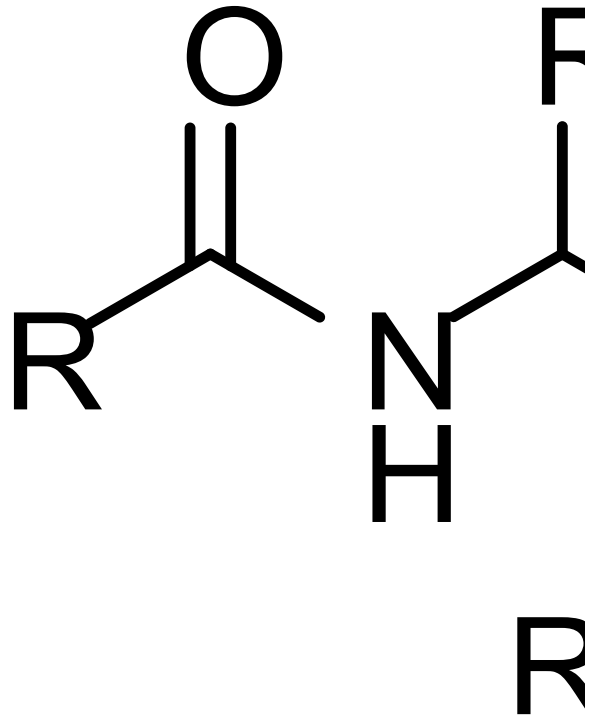
¹H NMR spektrumu incelendiğinde bütün protonların aromatik bölgede rezonans oldukları gözlenmiştir. Amit grubundaki protona ait 7.93–6.96 ppm aralığında dublet olarak kaydedilen sinyal gözlenmemiştir. Ayrıca azot atomuna komşu olan karbon atomuna bağlı protonun 6.67–5.81 ppm de dubletin dubleti olarak kaydedilen sinyali de gözlenmemiştir. Bunun yerine, birbirine komşu iki CH grubunun protonlarına ait sinyaller gözlenmiştir. Normalde olefinik protonlar yaklaşık olarak 6.00 ppm’de rezonans olurken, CH gruplarına ait protonlardan biri daha yukarı alanda, 7.35 ppm’de, diğeri ise daha aşağı alanda, 8.15 ppm’de, dublet olarak gözlenmiştir. Etkileşme sabitlerinin 15.7 Hz olması ise protonların birbirine trans konumunda olduğunu kanıtlamaktadır. ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde ise yine alifatik bölgede hiç sinyal gözlenmemiştir. Diketonlardaki karbonil gruplarına ait sinyallerden sadece bir tanesi 190.4 ppm’de gözlenmiştir ve amit grubundaki karbonile ait sinyale de rastlanmamıştır. Bu da bize bir kondenzasyon ürünü oluştuğunu kanıtlamaktadır. Bu kondenzasyon ürününün Şekil 5.4.’te önerilen mekanizma üzerinden oluştuğu düşünülmektedir.

Şekil 5.4. Knoevenagel kondenzasyon ürünü oluşumu için önerilen sentez mekanizması.

Sonuç olarak geliştirilen bu yeni yöntemle, 16a hariç, hepsi yeni olan β' -amido- β -diketon bileşikleri iyi verimlerde elde edilmiştir.

5.3. 3,4,5-Tri ve 1,3,4,5-Tetrasübstitue Pirazollerin Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

β' -Amido- β -diketon bileşikleri **16a-j** çeşitli hidrazin türevleri ile birlikte etanol içerisinde 2 saat boyunca kaynatılmış 3,4,5-trisübstitue ve 1,3,4,5-tetrasübstitue pirazoller **18a-k** yüksek verimlerde sentezlenmiştir. Reaksiyon mekanizmasının Şekil 5.5'te gösterildiği gibi gerçekleştiği düşünülmektedir.



Şekil 5.5. 3,4,5-trisübstitue ve 1,3,4,5-tetrasübstitue pirazoller için önerilen sentez mekanizması.

Sentezlenen pirazollerin yapıları 1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumları ve elementel analizleri yardımı ile aydınlatılmıştır. 1H -NMR spektrumlarına bakıldığında diketonların çift aktiflenmiş α protonuna ait sinyalin kaydedilmediği gözlenmiştir. Arit azotuna komşu CH protonlarının 6.97–6.19 ppm aralığında ve 7.2–9.1 Hz aralığında eşleşme sabitine sahip dublet olarak rezonans oldukları gözlenmiştir. Ayrıca 3,4,5-trisübstitue pirazollerden 18h ve 18j bileşiklerinin pirazol halkasına ait NH piki sırasıyla 7.57 ve 9.35 ppm'de yayvan bir singlet olarak kaydedilmiştir. ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde 205.6–193.7 ppm aralığında gözlenen β' -amido- β -diketon bileşiklerinin karbonil gruplarına ait

sinyallerin bulunmadığı gözlenmiştir. Aynı şekilde β' -amido- β -diketon bileşiklerinin 6.45–4.23 ppm aralığında gözlenen α karbonuna ait sinyal de gözlenmemiştir. Azota komşu olan karbon atomuna ait sinyaller ise 58.8–41.2 ppm aralığında kaydedilmiştir.

Çizelge 5.3. Sentezlenen pirazollerin **18a-k** % verimleri.

Bileşik	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	%Verim	Erime Noktası(°C)
18a	Me	Ph	Me	Me	H	66	208 – 209
18b	Et	4-Me-Ph	Ph	Me	H	78	143 – 144
18c	t-Bu	4-OMe-Ph	Ph	Ph	Me	84	111 – 112
18d	Et	4-F-Ph	Me	Me	Ph	80	178 – 179
18e	Et	4-Cl-Ph	Me	Me	Ph	82	179 – 180
18f	Me	2-NO ₂ -Ph	Ph	Ph	H	89	255–256
18g	Me	1-Naftil	Me	Me	H	95	245 – 246
18h	t-Bu	3-Piridil	Me	Me	H	63	127 – 128
18i	t-Bu	3-Piridil	Me	Me	Me	78	142 – 143
18j	Me	3-Furil	Me	Me	H	77	177 – 178
18k	Me	2-Tienil	Ph	Ph	H	59	167 – 169

Sonuç olarak, kullanılan bu yöntemle yüksek verimlerde tamamı yeni 3,4,5-tri ve 1,3,4,5-tetrasüstitue pirazoller elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Komatsu, M., Minakata, S. ve Oderaotoshib, Y., “1,4-Sila- and stannatropic strategy for generation of 1,3-dipoles and its application to heterocyclic synthesis”, *Arkivoc*, **vii**, 370-389, 2006.
- [2] Adib, M., Sayahi, M. H. ve Rahbari, S., “Reactions between isocyanides and dialkylacetylenedicarboxylates in the presence of 1,2-diacylhydrazines. One-pot synthesis of highly functionalized pyrazoles”, *Tetrahedron Letters*, **46**, 6545–6547, 2005.
- [3] Svete, J., “Utilisation of chiral enamines and azomethine imines in the synthesis of functionalised pyrazoles”, *Arkivoc*, **vii**, 35-36, 2006.
- [4] Dabholkar, V. V. ve Gavande, R. P., “A microwave-catalyzed rapid, efficient and ecofriendly synthesis of substituted pyrazol-5-ones”, *J. Serb. Chem. Soc.*, **68** (10), 723–727, 2003.
- [5] Sugimoto, N., Watanabe, H. ve Ide, A., “The synthesis of L-*-amino-β-(pyrazolyl-N)-propionic acid in *Citrullus vulgaris*”, *Tetrahedron*, **11**(4), 231-233, 1960.
- [6] Begtrup, M. ve Nytoft, H. P., “Reactions of glyoxals with hydrazones: a new route to 4-hydroxypyrazoles”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 81 – 86, 1985.
- [7] Wu, J. Z., Lin, C. ve Hong, Z., “Ribavirin, viramidine and adenosine-deaminase-catalysed drug activation: implication for nucleoside prodrug design”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **52**, 543–546, 2003.
- [8] Morimoto, A., Noda, K., Watanabe, T. ve Takasugi, H., “The total synthesis of withasomnine, a unique pyrazole alkaloid”, *Tetrahedron Letters*, **9**(54), 5707-5710, 1968.
- [9] Lévai, A., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. S., Alkorta, I., Elguero, J. ve Jeko, J., “Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3-Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine”, *Eur. J. Org. Chem.*, 2825–2832, 2006.

- [10] Saikia, A., Barthakur, M. G., Borthakur, M., Saikia, C. J., Bora, U. ve Boruah, R. C., “Conjugate base catalysed one-pot synthesis of pyrazoles from *b*-formyl enamides”, *Tetrahedron Letters*, **47**, 43-46, 2006.
- [11] Kees, K. L., Fitzgerald, J. J., Jr., Steiner, K. E., Mattes, J. F., Mihan, B., Tosi, T., Mondoro, D. ve McCaleb, M. L., “New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones”, *J. Med. Chem.*, **39** (20), 3920 -3928, 1996.
- [12] Katoch-Rouse, R., Pavlova, O. A., Caulder, T., Hoffman, A. F., Mukhin, A. G. ve Horti, A. G., “Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Evaluation of SR141716 Analogues: Development of Central Cannabinoid Receptor Ligands with Lower Lipophilicity”, *J. Med. Chem.*, **46** (4), 642 - 645, 2003.
- [13] Bekhita, A. A. ve Abdel-Aziemb, T., “Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-inflammatory-antimicrobial agents”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 1935–1945, 2004.
- [14] Behr, L. C., Fusco, R. ve Jarboe, C. H. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, Ed. Weissberger, A., Interscience Publishers, New York, 1967.
- [15] Wiley, R. H.; Wiley, P. *Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives*, John Wiley and Sons, New York, 1964.
- [16] Tanitame, A., Oyamada, Y., Ofuji, K., Fujimoto, M., Suzuki, K., Ueda, T., Terauchi, H., Kawasaki, M., Nagai, K., Wachie, M. ve Yamagishib, J., “Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ring”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 5515–5524, 2004.
- [17] Bailey, D. M., Hansen, P. E., Hlavac, A. G., Baizman, E. R., Pear, J., DeFelice, A. F. ve Feigensonf, M. E., “3,4-Diphenyl- 1H-pyrazole- 1 -propanamhe Antidepressants”, *J. Med. Chem.*, **28**, 256-260, 1985.

- [18] Siddall, T. L., Ouse, D. G., Benko, Z. L., Garvin, G. M., Jackson, J. L., McQuiston, J. M., Ricks, M. J., Thibault, T. D., Turner, J. A., VanHeertum, J. C. ve Weimer, M.R., “Synthesis and herbicidal activity of phenyl-substituted benzoylpyrazoles”, *Pest. Manag. Sci.*, **58**, 1175–1186, 2002.
- [19] Londershausen, M., “Approaches to new parasiticides” *Pestic. Science*, **48**, 269–92, 1996.
- [20] Chen, H. S. ve Li, Z. M., “One pot synthesis and biological activity of 2,5-dipyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles”, **19** (4), 572-573, 1998.
- [21] Martins, M.A.P., Pereira, C.M.P., Beck, P., Machado, P., Teixeira, M.V.M., Bonacorso, H.G. ve Zanatta, N., “Microwave-assisted synthesis of 5-trichloromethyl substituted 1-phenyl-1*H*-pyrazoles and 1,2-dimethyl-pyrazolium chlorides”, *Tetrahedron Letters*, **44**, 6669-6672, 2003.
- [22] Rosiere, C. E. ve Grossman, M. I., "An Analog of Histamine that Stimulates Gastric Acid Secration without other Actions of Histamine”, *Science*, **113**, 651, 1951.
- [23] Stauffer, S. R., Coletta, C. J., Tedesco, R., Nishiguchi, G., Carlson, K., Sun, J., Katzenellenbogen, B. S. ve Katzenellenbogen, J. A., “Pyrazole Ligands: Structure-Affinity/Activity Relationships and Estrogen Receptor- α -Selective Agonists”, *J. Med. Chem.*, **43** (26), 4934 -4947, 2000.
- [24] Park, H., Lee, K., Park, S. J., Ahn, B., Lee, J.C., Cho, H. Y. ve Lee, K. I., “Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , **15**, 3307–3312, 2005.
- [25] Röder, J. C., Meyer, F. ve Pritzkow, H. Z. “A Homoleptic Zirconium Complex with Four Bulky η^2 -Pyrazolato Ligands”, *Naturforsch.*, **57b**, 773-776, 2002.
- [26] Singer, R. A., Doré, M., Sieser, J. E. ve Berliner, M. A., “Development of nonproprietary phosphine ligands for the Pd-catalyzed amination reaction”, *Tetrahedron Letters*, **47** (22), 3727-3731, 2006.
- [27] Sakya, S. M., Abrams, B., Snow, S. L. ve Rast, B., “Facile microwave assisted decarbonylation of 4-formyl group in 5-alkyl amino substituted pyrazoles”, *Tetrahedron Letters*, **49**, 2280-2282, 2008.

- [28] Penning, T. D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S., Collins, P. W., Docter, S., Graneto, M. J., Lee, L. F., Malecha, J. W., Miyashiro, J. M., Rogers, R. S., Rogier, D. J., Yu, S. S., Anderson, G. D., Burton, E. G., Cogburn, J. N., Gregory, S. A., Koboldt, C. M., Perkins, W. E., Seibert, K., Veenhuizen, A. W., Zhang, Y. Y. ve Isakson, P. C., "Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib)", *J. Med. Chem.*, **40** (9), 1347 -1365, 1997.
- [29] Blay, G., Fernandez, I., Molina, E., Munoz, M. C., Pedroa, J. R. ve Vilaa, C., "Diastereoselective Michael addition of (*S*)-mandelic acid enolate to 2-arylidene-1,3 diketones: enantioselective diversity-oriented synthesis of densely substituted pyrazoles", *Tetrahedron*, **62**, 8069-8079, 2006.
- [30] Gilchrist, T. L., *Heterocyclic Chemistry*, Longman, University of Liverpool, New York, 1997.
- [31] Joule, J. A. ve Mills, K., *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, Blackwell Publishing, Oxford, 2007.
- [32] Ben-Ishai, D., Sataty, I. ve Bernstein, Z., "A new synthesis of n-acyl aromatic α -amino acids—amidoalkylation of aromatic and heterocyclic compounds with glyoxylic acid derivatives", *Tetrahedron*, **32** (13), 1571-1573, 1976.
- [33] Bott, K., "Aldehydsynthesen mit 1.2 Dichloräthylen und vinylchlorid", *Tetrahedron Letters*, **11** (49), 4301-4303, 1970.
- [34] Danishefsky, S., Guingant, A. ve Prisbylla, M., "Regiospecific ureidoalkylation of silyl enol ethers", *Tetrahedron Letters*, **21**(21), 2033-2036, 1980.
- [35] Yoehioka, T., Takita, T., Umezawa, H., Nakamura, H. ve Iitoka, Y. *Nippon Kagaku Koiahi*, 860, 1981.
- [36] Ufer, G., Tjoa, S. S., Macdonald, S. F., "Derivatives of porphobilinogen and isoporphobilinoge", *Can. J. Chem.*, **56**, 2437-2441, 1978.
- [37] Zaugg, H. E., " α -Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances-Part II", *Synthesis*, **85** (3), 181-212, 1984.

- [38] Barry, J. E., Mayeda, E. A. ve Ross, S. D., "The amidoalkylation of aromatic hydrocarbons", *Tetrahedron*, **33**(4), 369-372, 1977.
- [39] Nybery, K., *Acta Chem. Scand.*, (B) **28**, 825, 1974.
- [40] Schidit, R. ve Schlipf, E. *Chem. Ber.*, **103**, 3783, 1970.
- [41] Zaugg, H. E., *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 21, 1979.
- [42] Katritzky, A. R., Pernak, J., Fan, W. Q. ve Saczewski, F., "N-(1-Benzotriazol-1-ylalkyl)amides, Versatile α -Amidoalkylation Reagents. 1. α -Amidoalkylation of CH Acids", *J. Org. Chem.*, **56**, 4439-4443, 1991.
- [43] Katritzky, A. R., Lan, X, Yang, J. Z. ve Denisko, O. V., "Properties and Synthetic Utility of N-Substituted Benzotriazoles", *Chem. Rev.*, **98**, 409-548, 1998.
- [44] Katritzky, A. R., "Synthesis and reactions of benzotriazolyl epoxides", *Arkivoc*, **v**, 68-78, 2001.
- [45] Katritzky, A. R., Drewniak, M. ve Lue, P., "The chemistry of benzotriazole. 10. A conceptually new approach to the synthesis of secondary amides and thioamides", *J. Org. Chem.*, **53**, 5854- 5856, 1988.
- [46] Katritzky, A. R., Shobana, N., Harris, P. A., "A new synthesis of an amino acid based sweetener", *Org. Prep. Proceed. Int.*, 121-126, 1992.
- [47] Katritzky, A. R., Takahashi, I., Fan, W. Q. ve Pernak, J., "N-[1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl]amides, versatile amidoalkylation reagents. Part 3¹. syntheses of open-chain -protected-hemithioaminals", *Synthesis*, 1147-1150, 1991.
- [48] Katritzky, A. R., Fan, W. Q., Black, M. ve Pernak, J., "N-[1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl]amides, versatile amidoalkylation reagents. Part 5. A general and convenient route to N-(alpha-alkoxyalkyl)amides", *J. Org. Chem.*, **57**, 547-549, 1992.
- [49] Katritzky, A. R., Pernak, J. ve Fan, W. Q., "N-[1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl]amides, versatile amidoalkylation reagents. Part 2. Amidoalkylation of aromatic compounds", *Synthesis*, 868-870, 1991.
- [50] Katritzky, A. R., Urogdi, L. ve Mayence, A., "Benzotriazole-assisted synthesis of monoacyl aminals and their peptide derivatives", *J. Org. Chem.*, **55**, 2206, 1990.

- [51] Katritzky, Alan R., Abdel-Fattah, Ashraf A. A., ve Çelik, İlhami, “Benzotriazole-mediated amidoalkylations of nitroalkanes, nitriles, alkynes and esters”, *Arkivoc*, **xi**, 96-113, 2007.
- [52] Mukhopadhyay, M., Bhatia, B. and Iqbal, J., “Cobalt Catalyzed Multiple Component Condensation Route to β -Acetamido Carbonyl Compound Libraries”, *Tetrahedron Letters*, **38**, 1083-1086, 1997.
- [53] Khan, A. T., Parvin, T. ve Choudhury, L. H., “Iron(III) chloride-catalyzed convenient one-pot synthesis of β -acetamido carbonyl compounds”, *Tetrahedron*, **63**, 5593-5601, 2007.
- [54] Maiti, S., Ghosh, S. ve Mukherjee, A. K., “Bismuth (III) Oxychloride Procatalyst Based One-Pot Multicomponent Synthesis of β' -Acetamido- β -dicarbonyl Compounds with Special Reference to pref- β' -Acetamido- β -oxo Esters”, *Synthesis*, **2**, 190-196, 2007.
- [55] Lou, S., Dai, P. ve Schaus, S. E., “Asymmetric Mannic Reaction of Dicarboxyl Compounds with α -Amido Sulfones Catalyzed by Cinchona Alkaloids and Synthesis of Chiral Dihydropyrimidones”, *J. Org. Chem.*, **72** (26), 9998-10008, 2007.
- [56] Knorr, L., *Ber Disch. Chem.*, **16**, 2597, 1883.
- [57] Lie, J. J., *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience, 2005.
- [58] Katritzky, A. R., Vakulenko, A. V., Akue-Gedu, R., Gromova, A. V., Witek, R. ve Rogers, J. W., “Regiospecific preparation of 1,4,5-trisubstituted pyrazoles from 2-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-aryl)-2-propenals”, *Arkivoc*, **i**, 9-21, 2007.
- [59] Nishiwaki, N., Matsushima, K., Chatani, M., Tamura, M., Ariga, M., “New Reactivity of Nitropyrimidinone: Ring Transformation and N-C Transfer Reactions”, *Synlett*, **4**, 703-707, 2004.
- [60] Haddad, N. ve Baron, J., “Novel application of the palladium-catalyzed *N*-arylation of hydrazones to a versatile new synthesis of pyrazoles”, *Tetrahedron Letters*, **43**, 2171-2173, 2002.

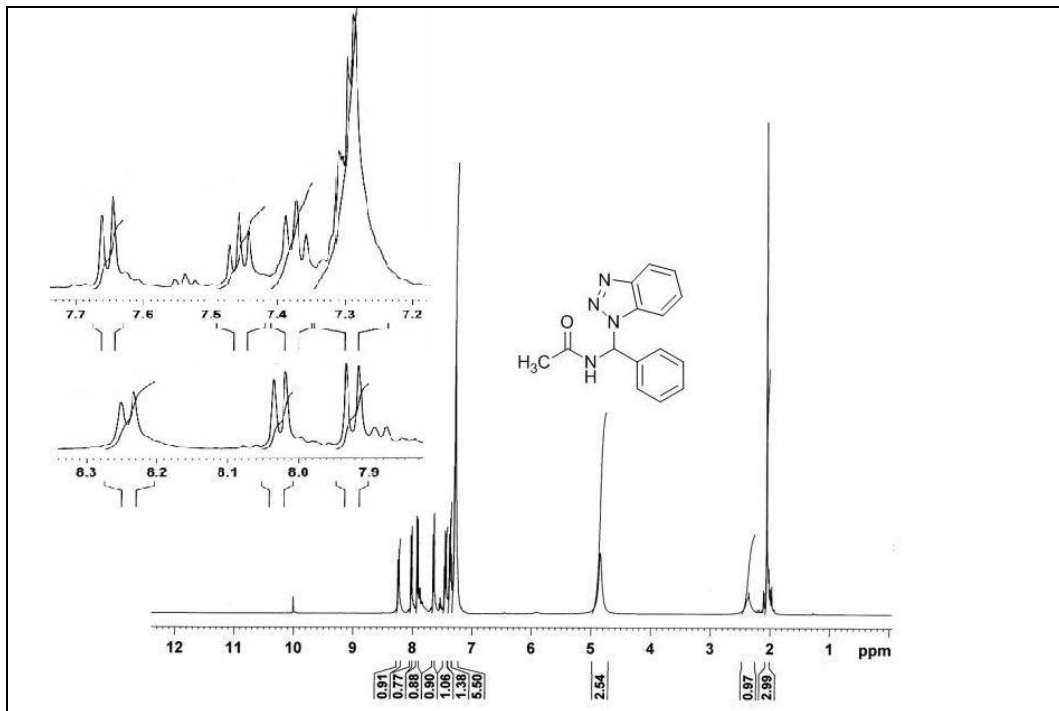
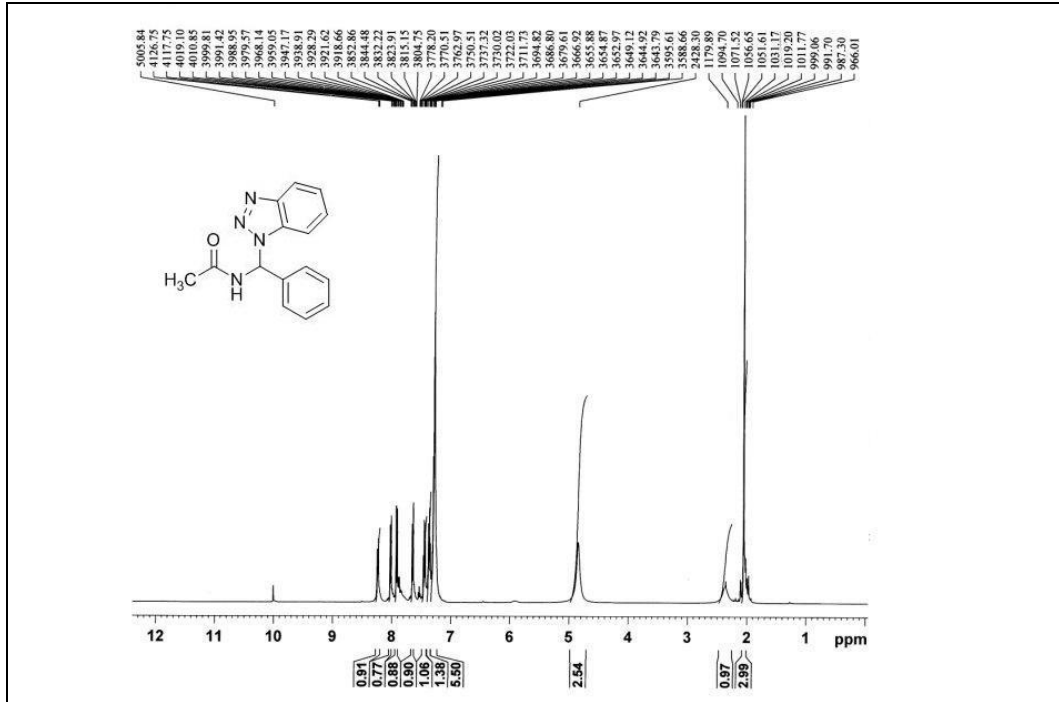
- [61] Armstrong, A., Jones, L. H., Knight, J. D., ve Kelsey, R. D., "Oxaziridine-Mediated Amination of Primary Amines: Scope and Application to a One-Pot Pyrazole Synthesis", *Organic Letters*, **7**, 713-716, 2005.
- [62] Heler, S. T., ve Natarajan, S. R., "1,3-Diketones from Acid Chlorides and Ketones: A Rapid and General One-Pot Synthesis of Pyrazoles", *Organic Letters*, **8**, 2675-2678, 2006.
- [63] Polshettiwar, V. ve Varma, R. S., "Greener and rapid access to bio-active heterocycles: room temperature synthesis of pyrazoles and diazepines in aqueous medium", *Tetrahedron Letters*, **49**, 397-400, 2008.
- [64] Deng, X., ve Mani, N. S., "Reaction of N-Monosubstituted Hydrazones with Nitroolefins: A Novel Regioselective Pyrazole Synthesis", *Organic Letters*, **8**, 3505-3508, 2006.
- [65] Conti, P., Pinto, A., Tamborini, L., Rizzo, V. ve De Micheli, C., "A regioselective route to 5-substituted pyrazole- and pyrazoline-3-phosphonic acids and esters", *Tetrahedron*, **63**, 5554-5560, 2007.
- [66] Chen, C, Wilcoxon, K., McCarthy, J. R., "A Convenient One-Pot Synthesis of 4-Amino-3-arylpyrazoles from α -Phthaloyl aminoacetophenones", *Tetrahedron Letters*, **39**, 8229-8232, 1998.
- [67] Bratušek, U., Meden, A., Svete, J., ve Stanovnik, B., "Transformations of (Z)-2-benzoylamino-4-dimethylamino-2-oxo-3-butene and (E)-3-benzoylamino-4-cyano-2-oxo-3-butene into pyrimidine, pyrazole and isoxazole derivatives", *Arkivoc*, **v**, 77-86, 2003.
- [68] Lee, K. Y., Kim, J. M., ve Kim, J. N., "Regioselective synthesis of 1,3,4,5-tetrasubstituted pyrazoles from Baylis-Hillman adducts", *Tetrahedron Letters*, **44**, 6737-6740, 2003.
- [69] Xie, F., Cheng, G. ve Hu, Y., "Three-Component, One-Pot Reaction for the Combinatorial Synthesis of 1,3,4-Substituted Pyrazoles", *J. Comb. Chem.*, **8**, 286-288, 2006.
- [70] Huisgen, R., Seidel, M., Wallbillich, G. and Knupfer, H., "Diphenylnitrilimin und seine 1.3-dipolaren additionen an alkene und alkyne" *Tetrahedron*, **17** (1-2), 3-29, 1962.

- [71] Aggarwal, V. K., De Vicente, J., ve Bonnert, R. V., "A Novel One-Pot Method for the Preparation of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds Generated in Situ", *J. Org. Chem.*, **68**, 5381-5383, 2003.
- [72] Sabitha, G.; Kumar Reddy, G. S. K.; Reddy, Ch. S.; Fatima, N.; Yadav, J. S., "Zr(NO₃)₄: A Versatile Oxidizing Agent for Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines", *Synthesis*, **8**, 1267-1271, 2003.
- [73] Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M., "Activated Carbon-Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen", *Synthesis*, **7**, 1015-1021, 2004.
- [74] Mohamed Ahmed, M. S., Kobayashi, K., ve Mori, A., "One-Pot Construction of Pyrazoles and Isoxazoles with Palladium-Catalyzed Four-Component Coupling", *Organic Letters*, **7**, 4487-4489, 2005.
- [75] Nair, V., Biju, A. T., Mohanan, K., ve Suresh, E., "Novel Synthesis of Highly Functionalized Pyrazolines and Pyrazoles by Triphenylphosphine-Mediated Reaction of Dialkyl Azodicarboxylate with Allenic Esters", *Organic Letters*, **8**, 2213-2216, 2006.

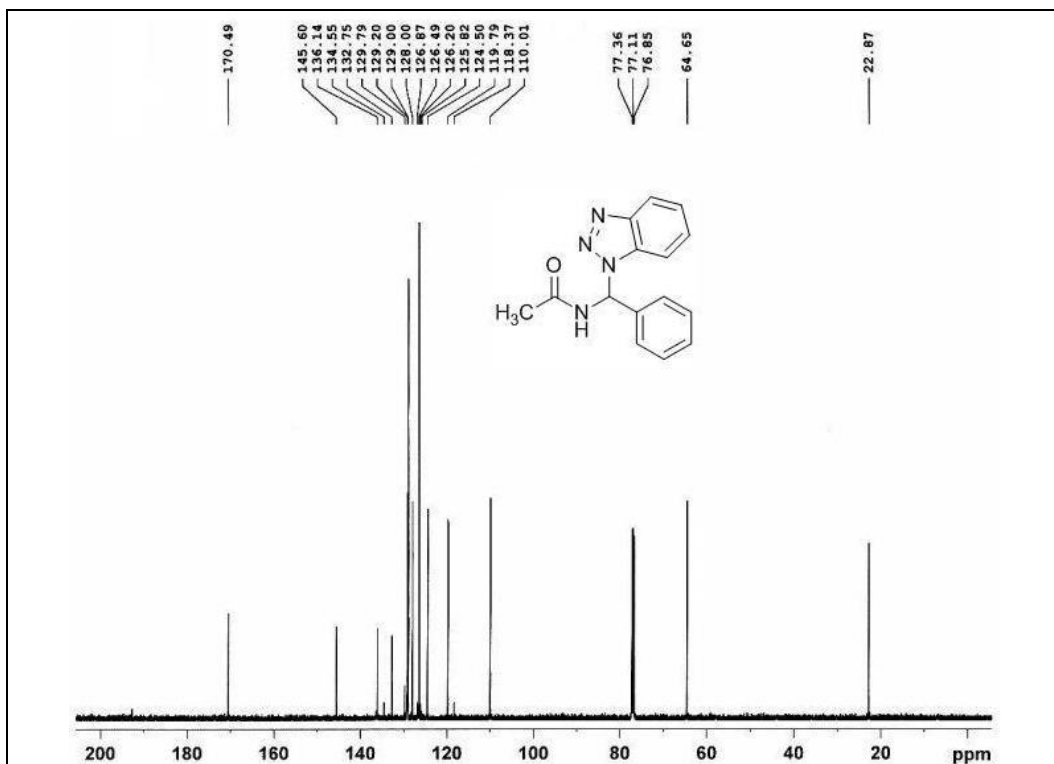
EK-1

N-(α -amidoalkil)benzotriazol Bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

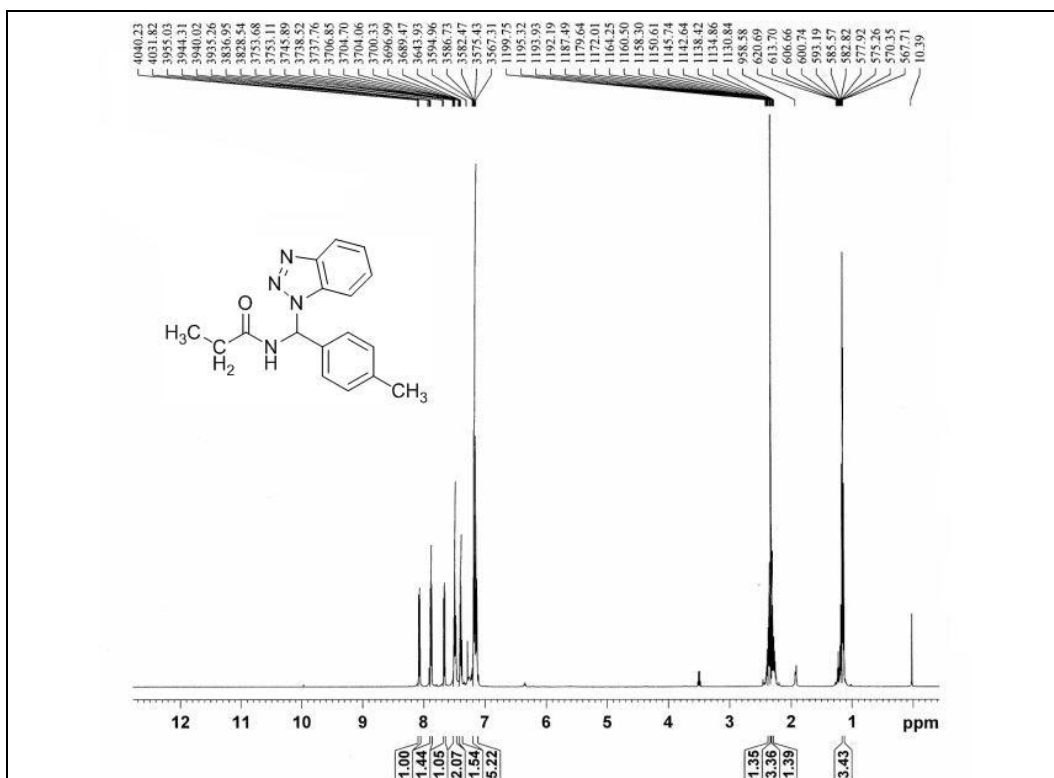
$^1\text{H-NMR}$: *N*-(Benzotriazol-1-il-fenil-metil)-asetamit (14a)

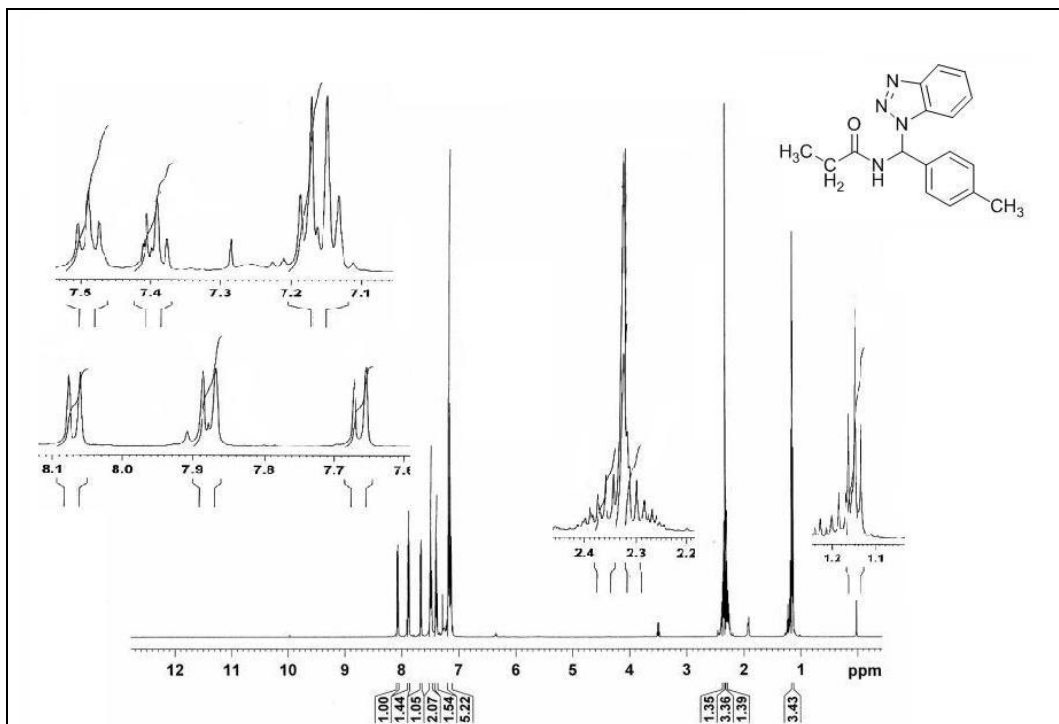


¹³C-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-il-fenil-metil)-asetamit (14a)

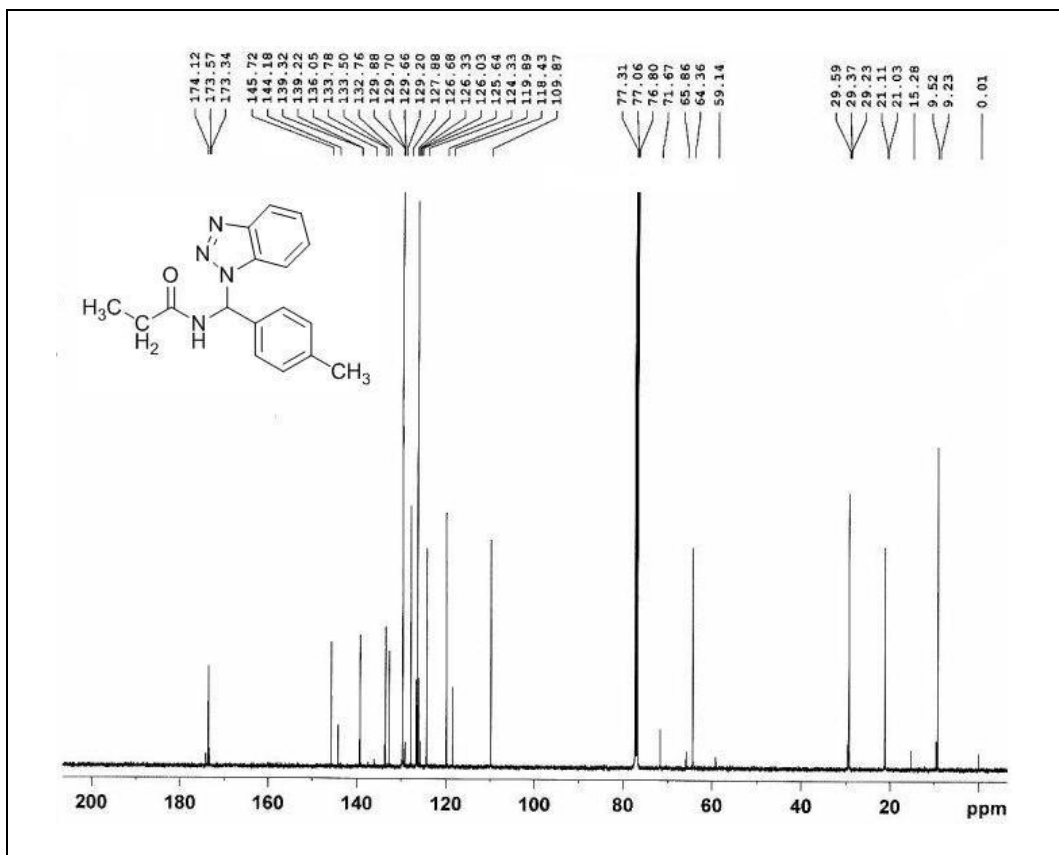


¹H-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-il-*p*-tolil-metil)-propiyonamit (14b)

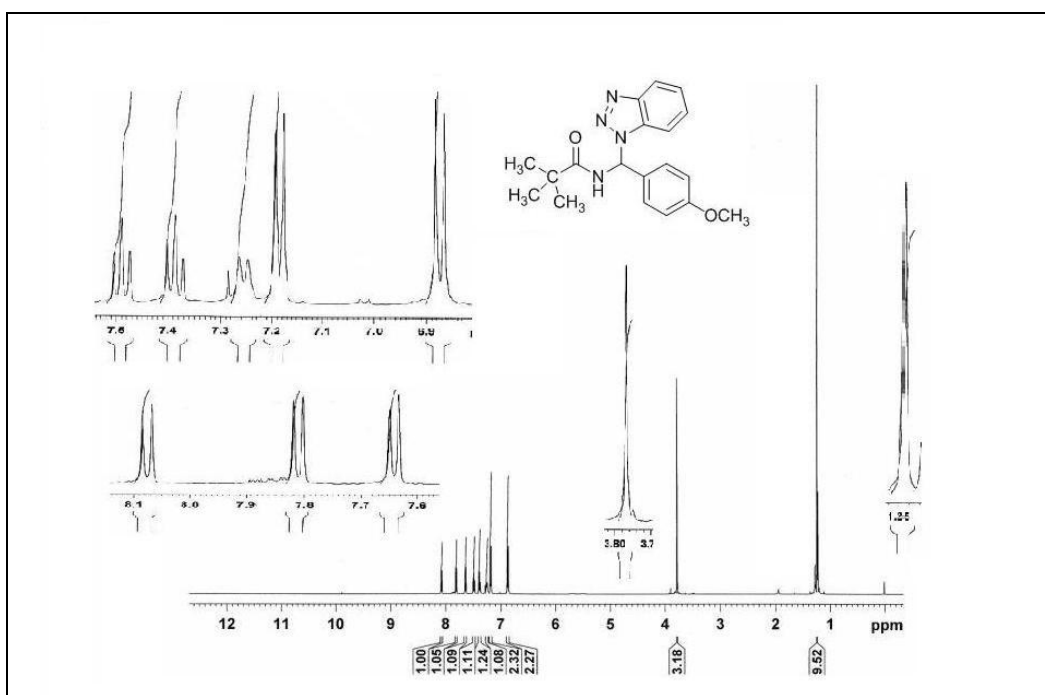
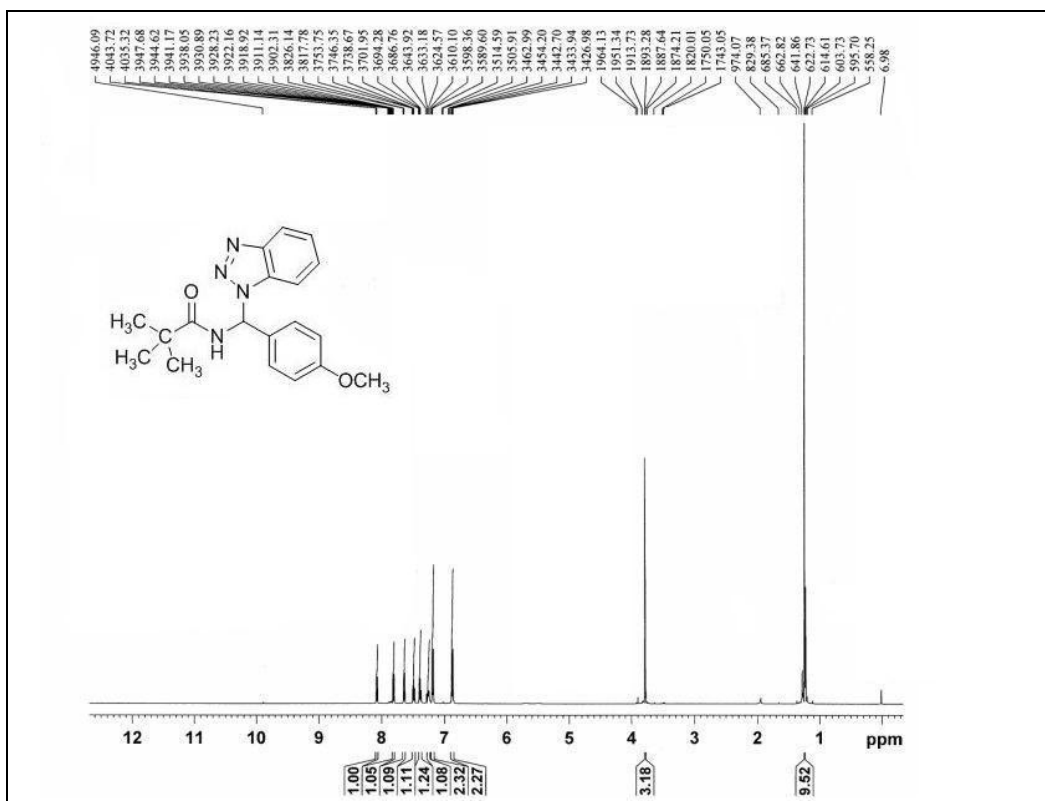




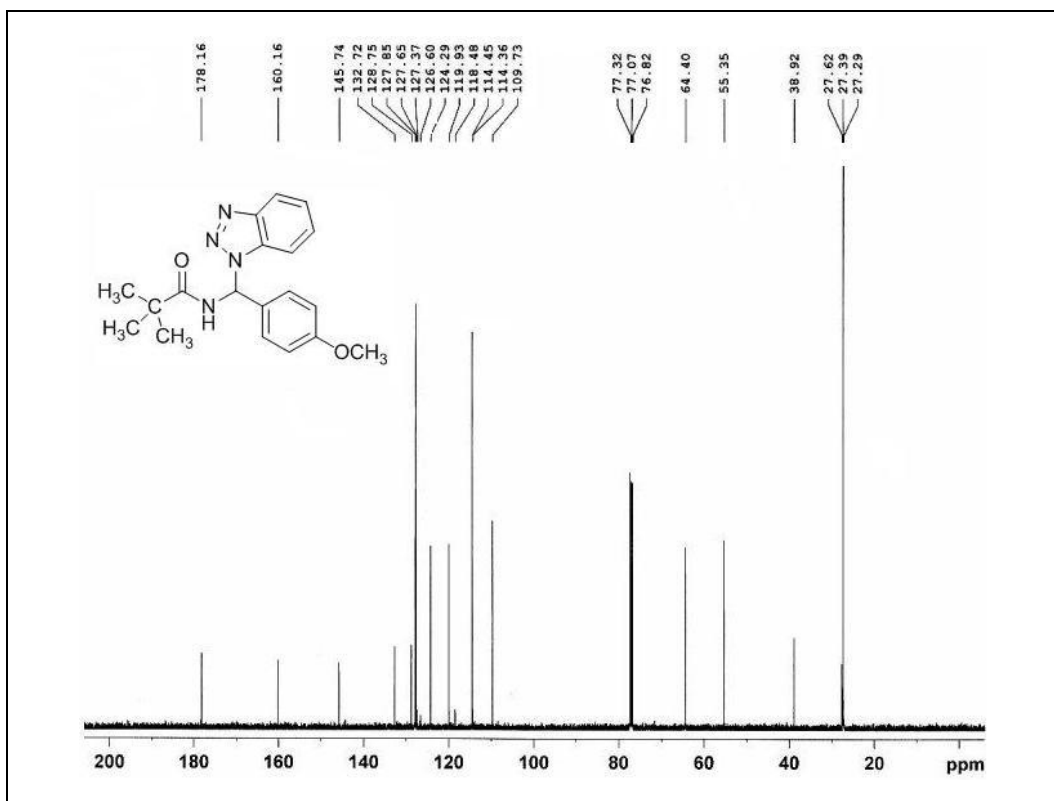
¹³C-NMR: N-(Benzotriazol-1-yl-p-tolyl)-propionamide (14b)



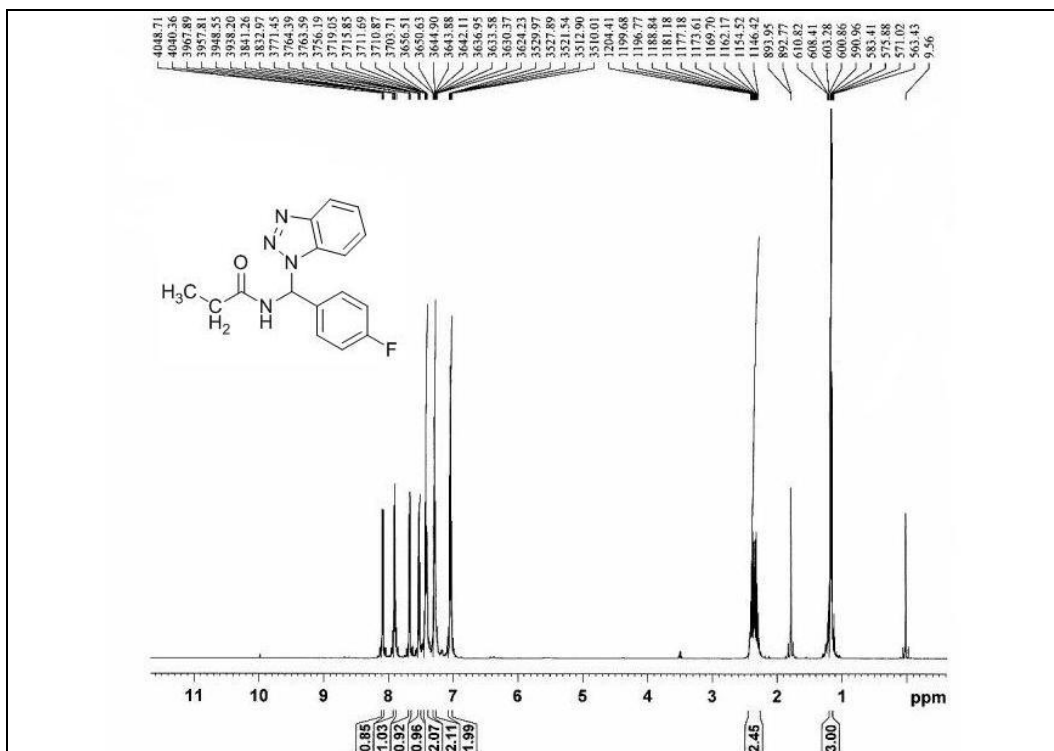
¹H-NMR: N-[Benzotriazol-1-il-(4-metoksi-fenil)-metil]-2,2-dimetil-propionamit (14c)

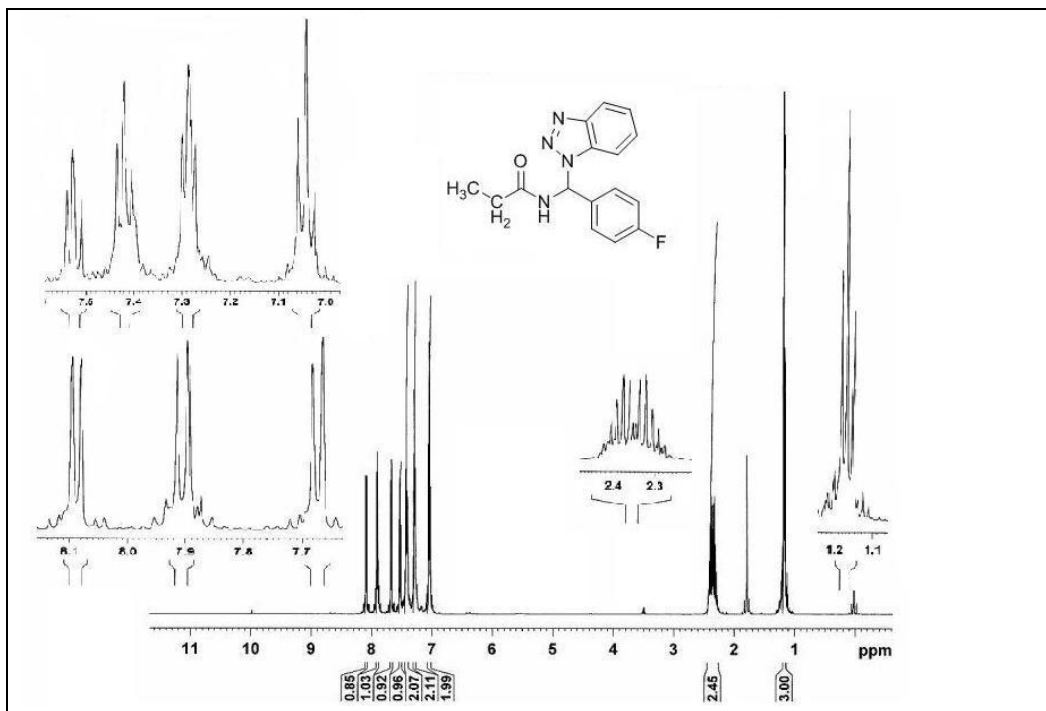


¹³C-NMR: N-[Benzotriazol-1-il-(4-metoksi-fenil)-metil]-2,2-dimetil-propiyonamit (14c)

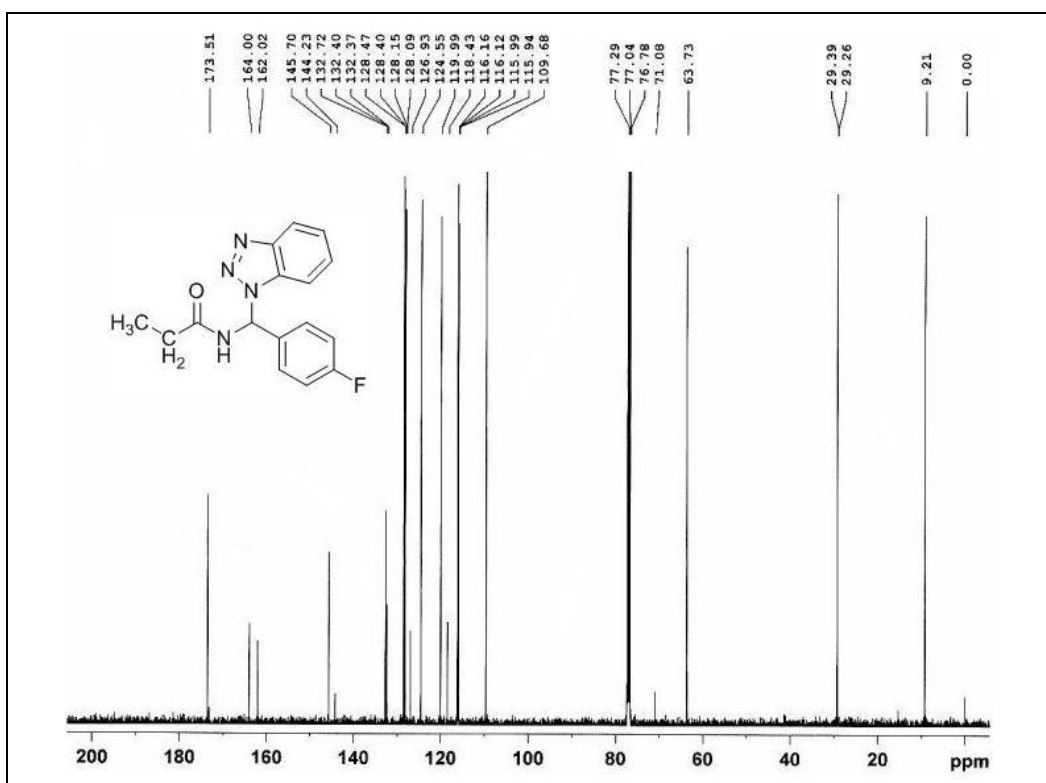


¹H-NMR: N-[Benzotriazol-1-il-(4-floro-fenil)-metil]-propiyonamit (14d)

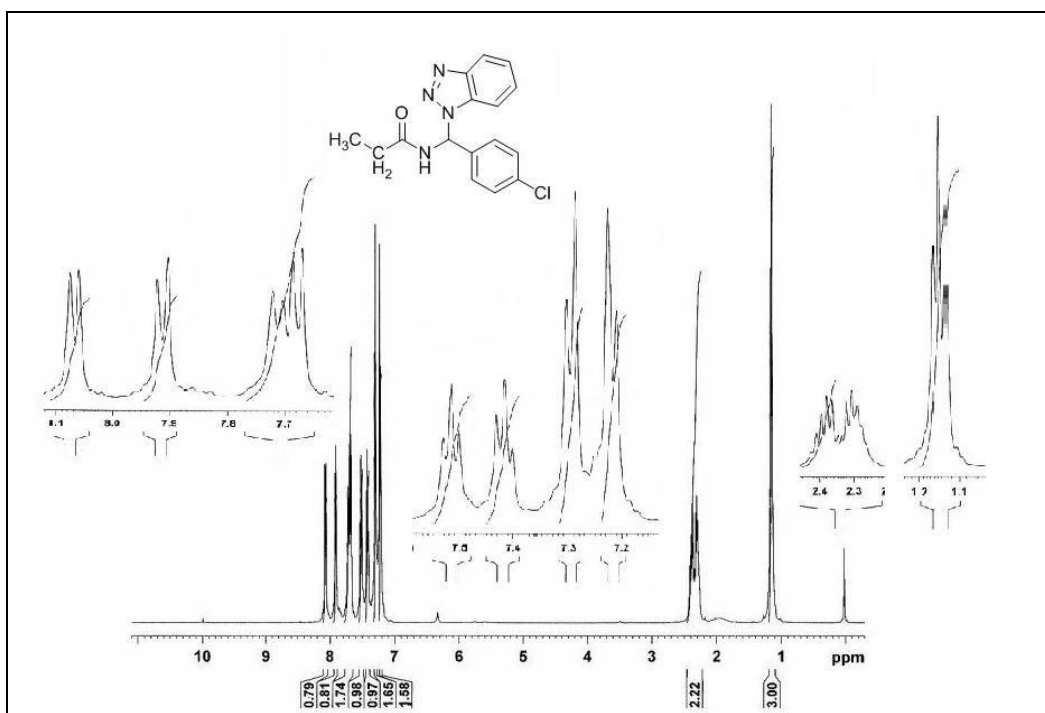
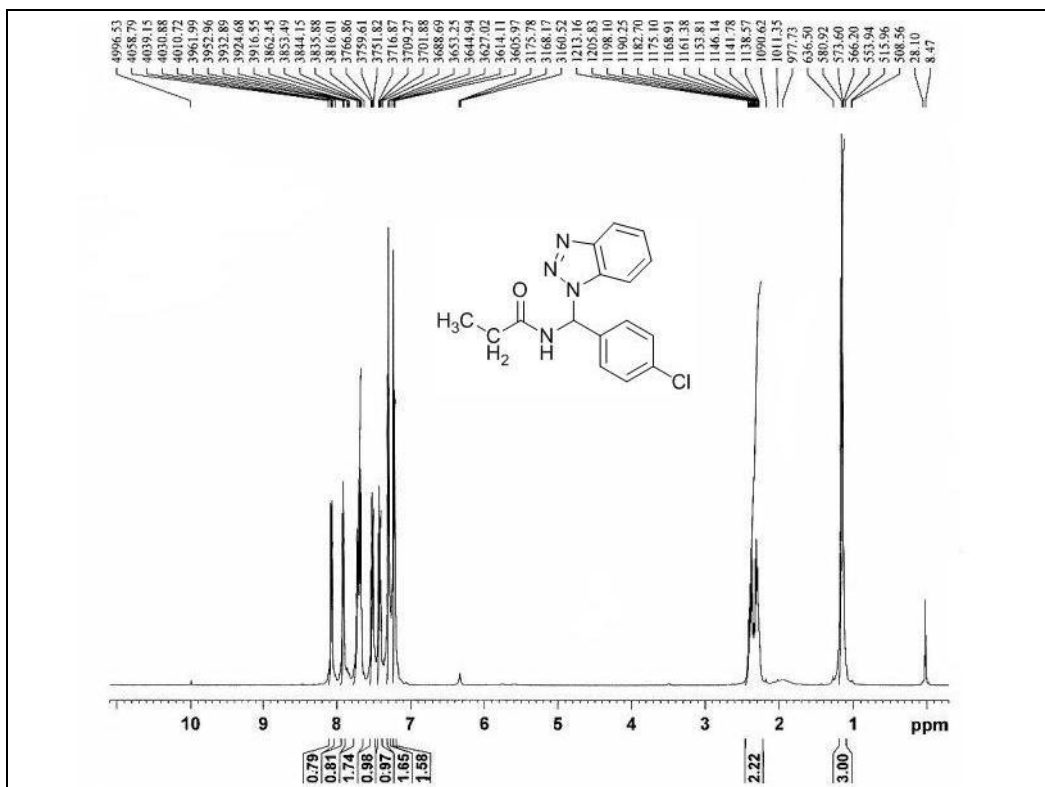




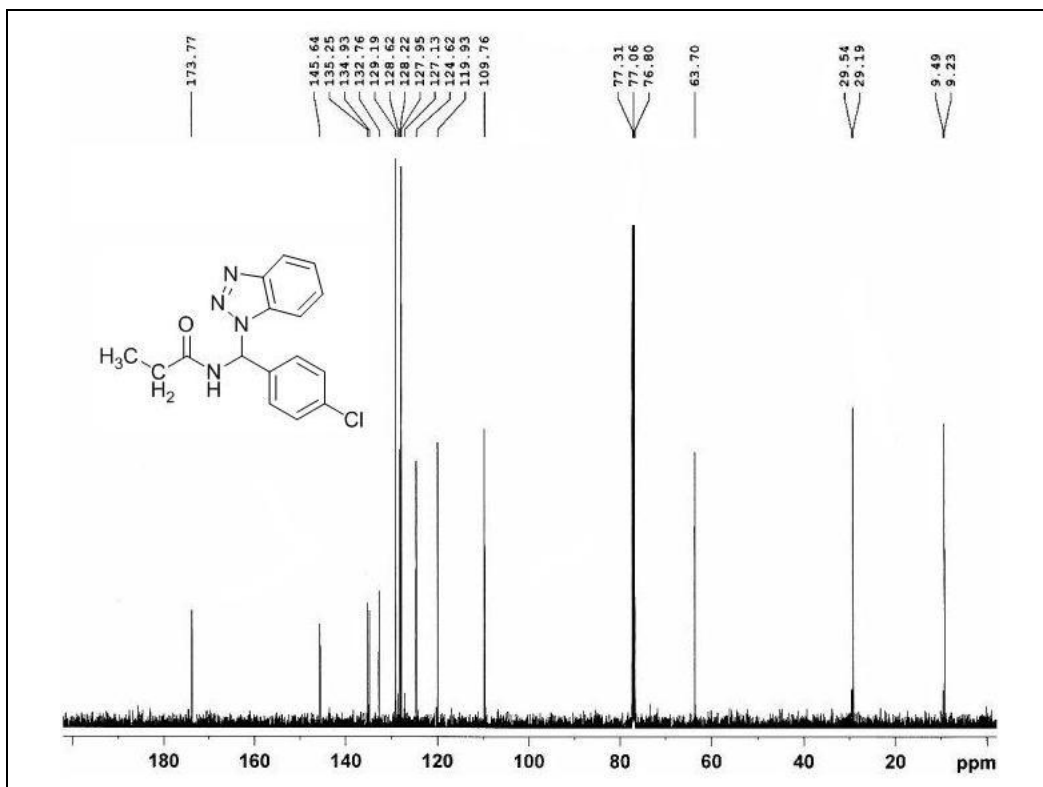
¹³C-NMR: *N*-[Benzotriazol-1-yl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-propionamidit (14d)



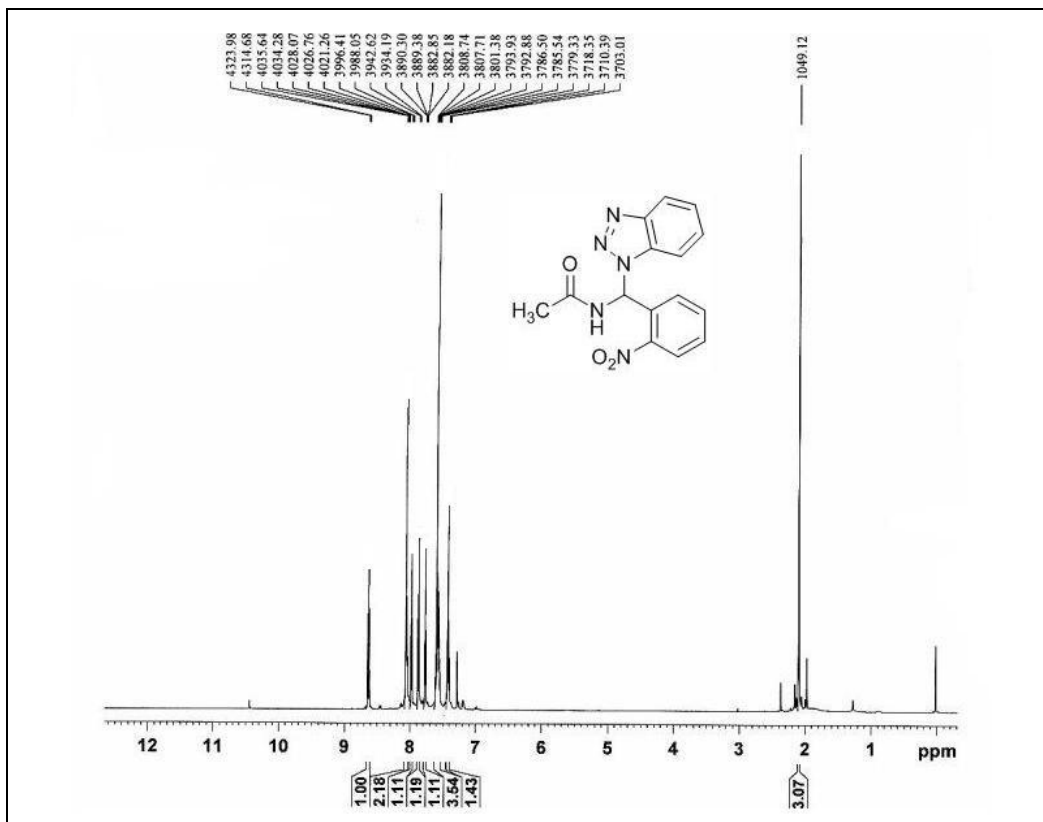
¹H-NMR: N-[Benzotriazol-1-il-(4-kloro-fenil)-metil]-propiyonamit (14e)

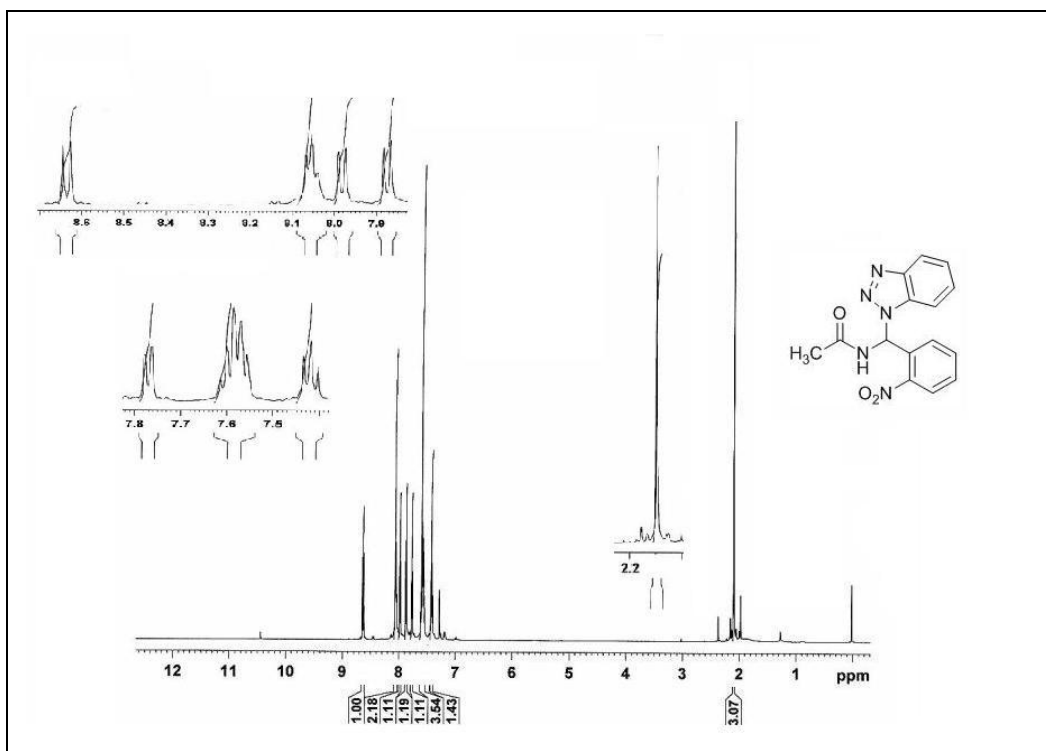


¹³C-NMR: *N*-[Benzotriazol-1-il-(4-kloro-fenil)-metil]-propiyonamit (14e)

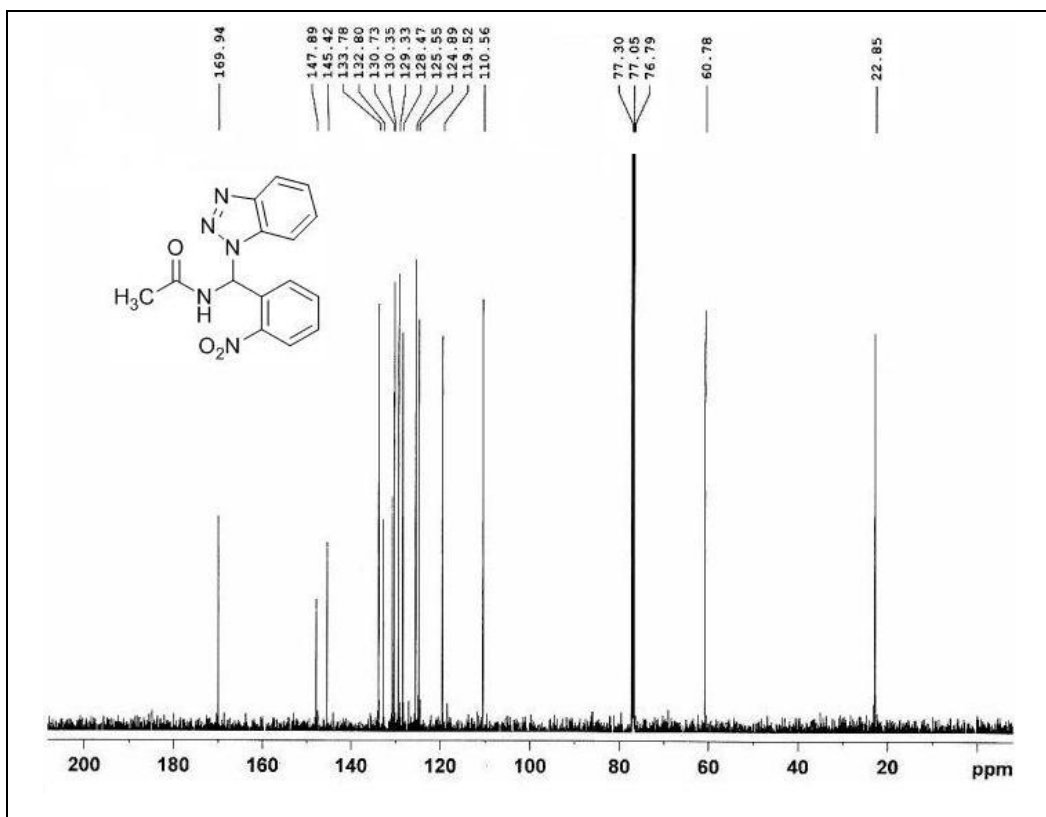


¹H-NMR: *N*-[Benzotriazol-1-il-(2-nitro-fenil)-metil]-asetamit (14f)

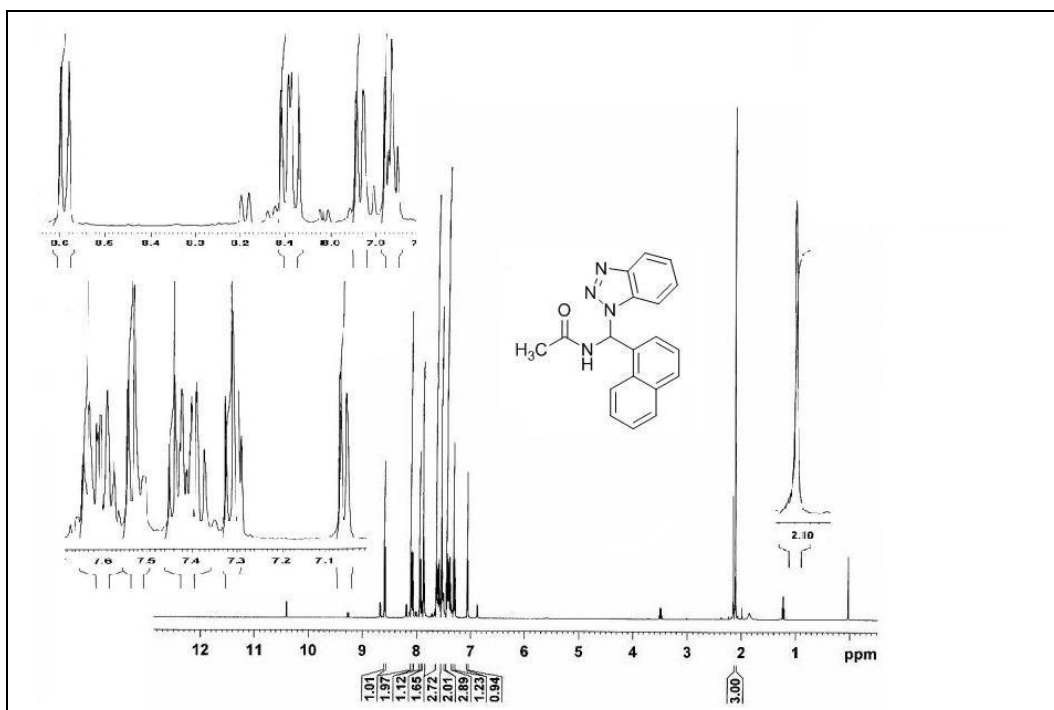
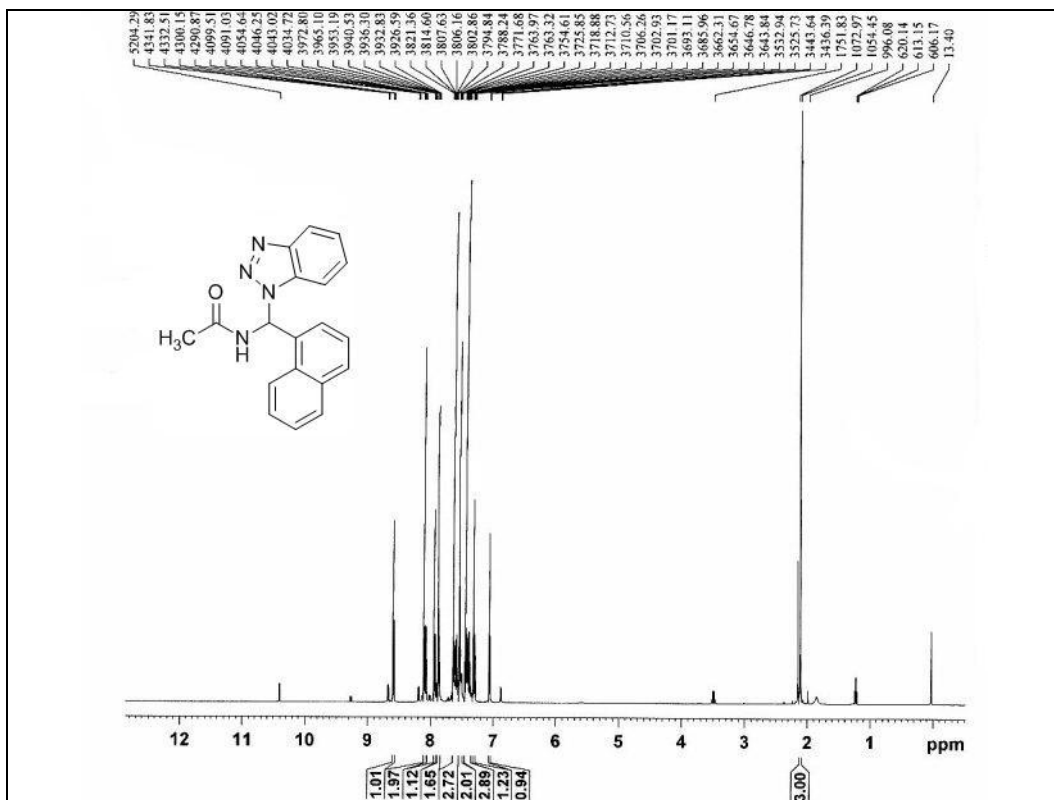




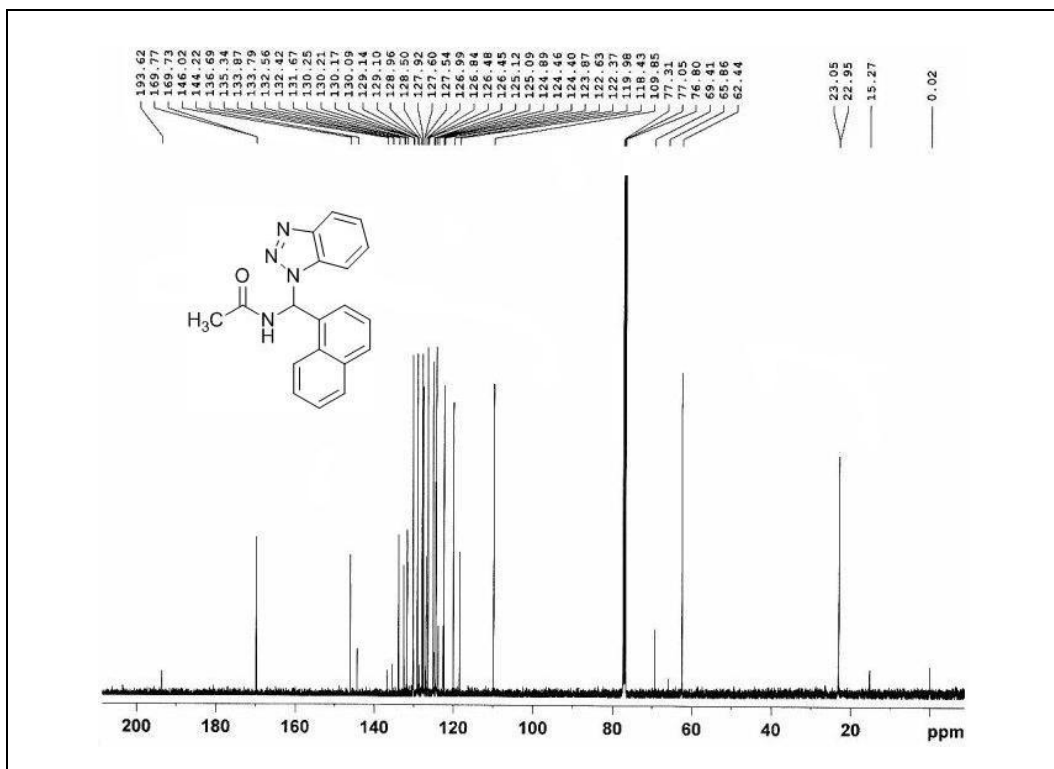
¹³C-NMR: N-[Benzotriazol-1-yl-(2-nitrophenyl)-methyl]-acetamide (14f)



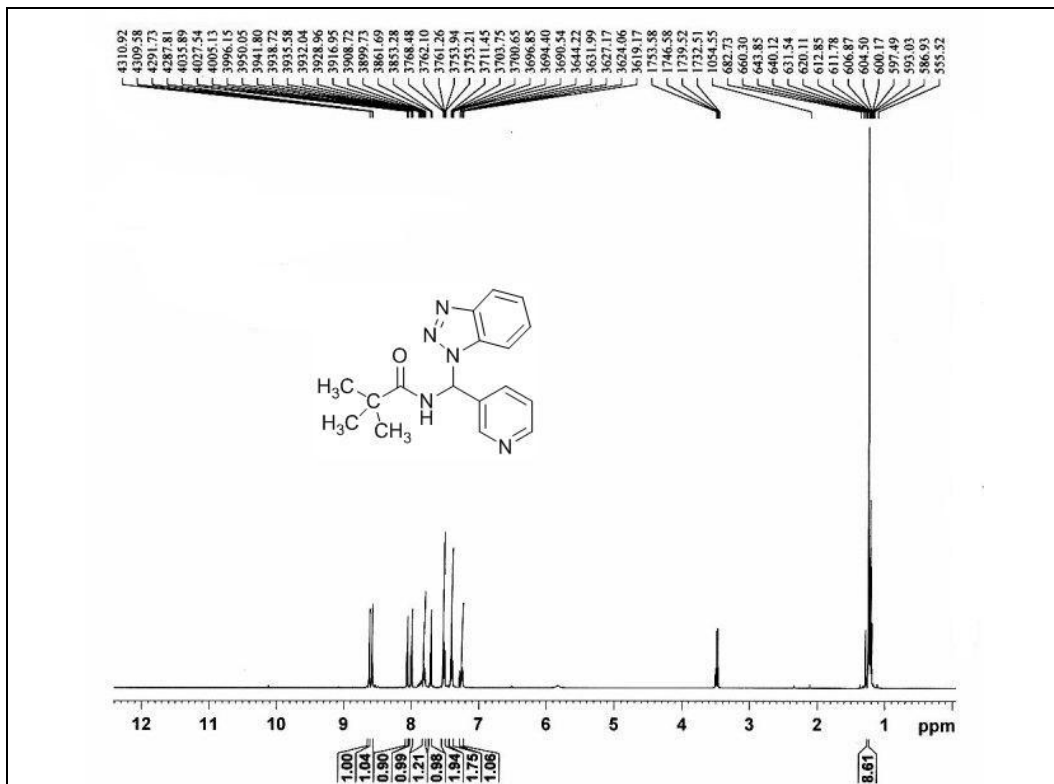
¹H-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-il-naftalen-1-il-metil)-asetamit (14g)

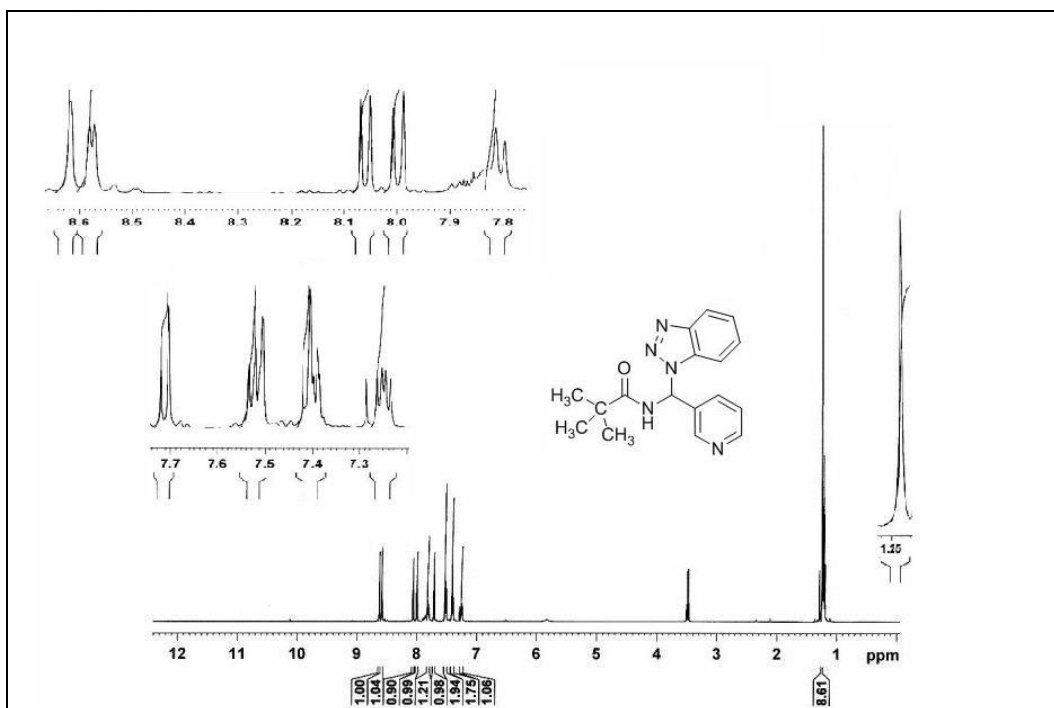


¹³C-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-il-naftalen-1-il-metil)-asetamid (14g)

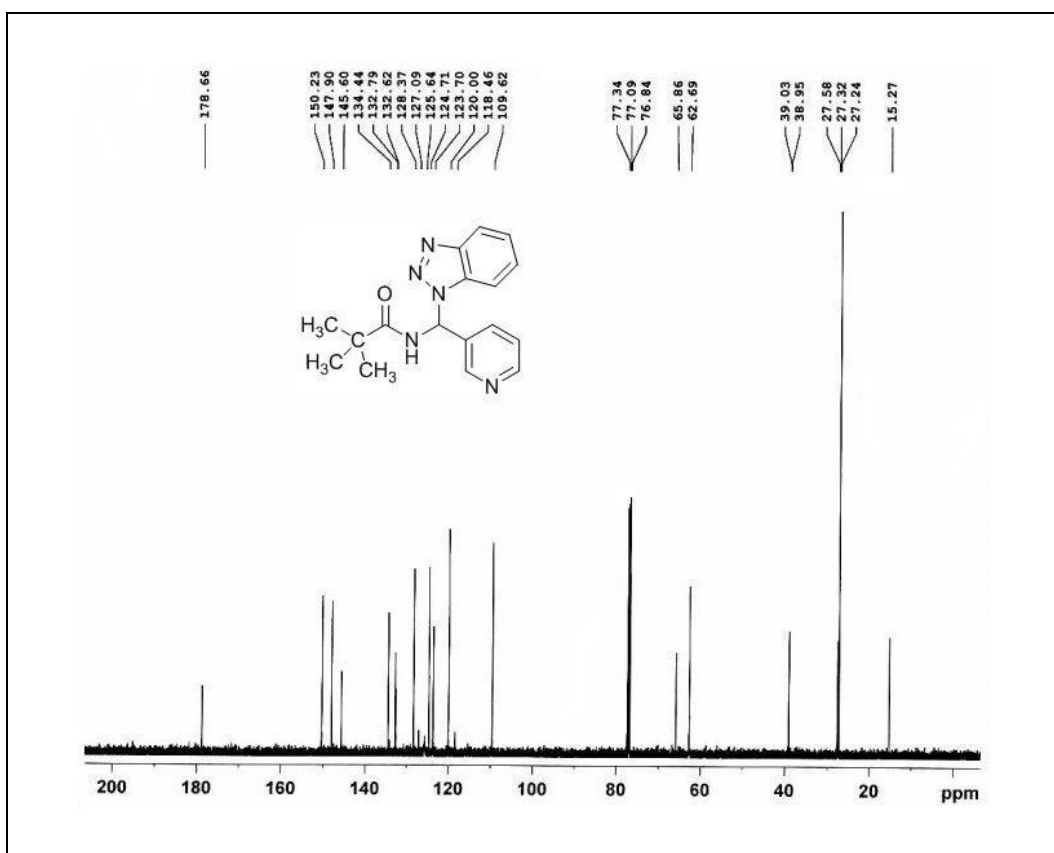


¹H-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-il-piridin-3-il-metil-propionamid (14h)

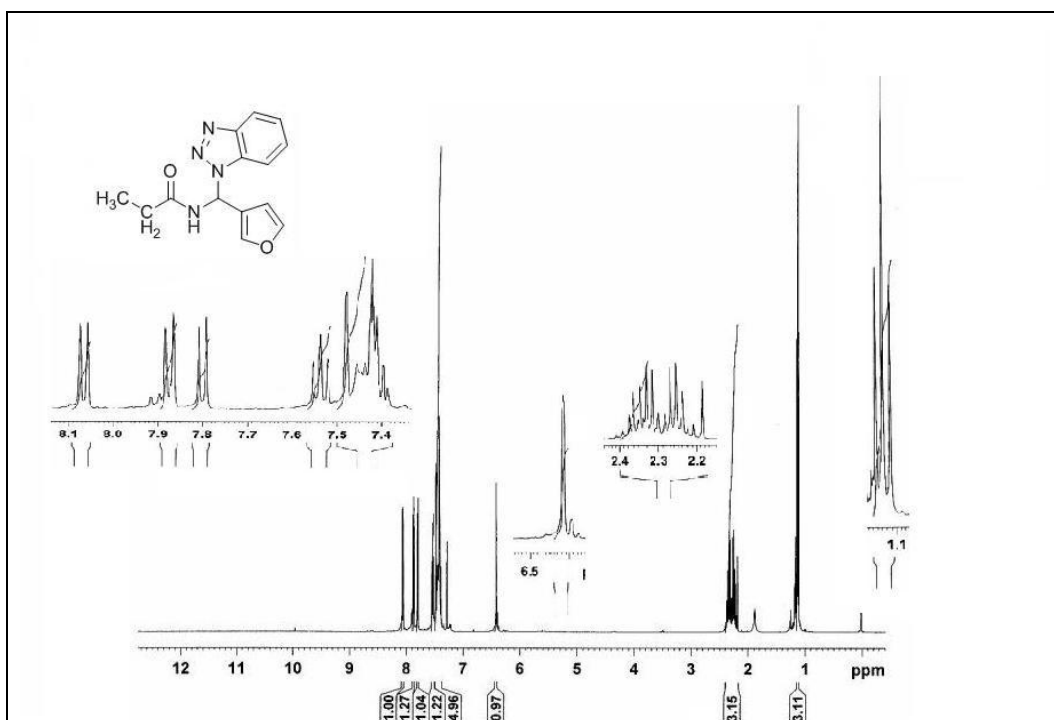
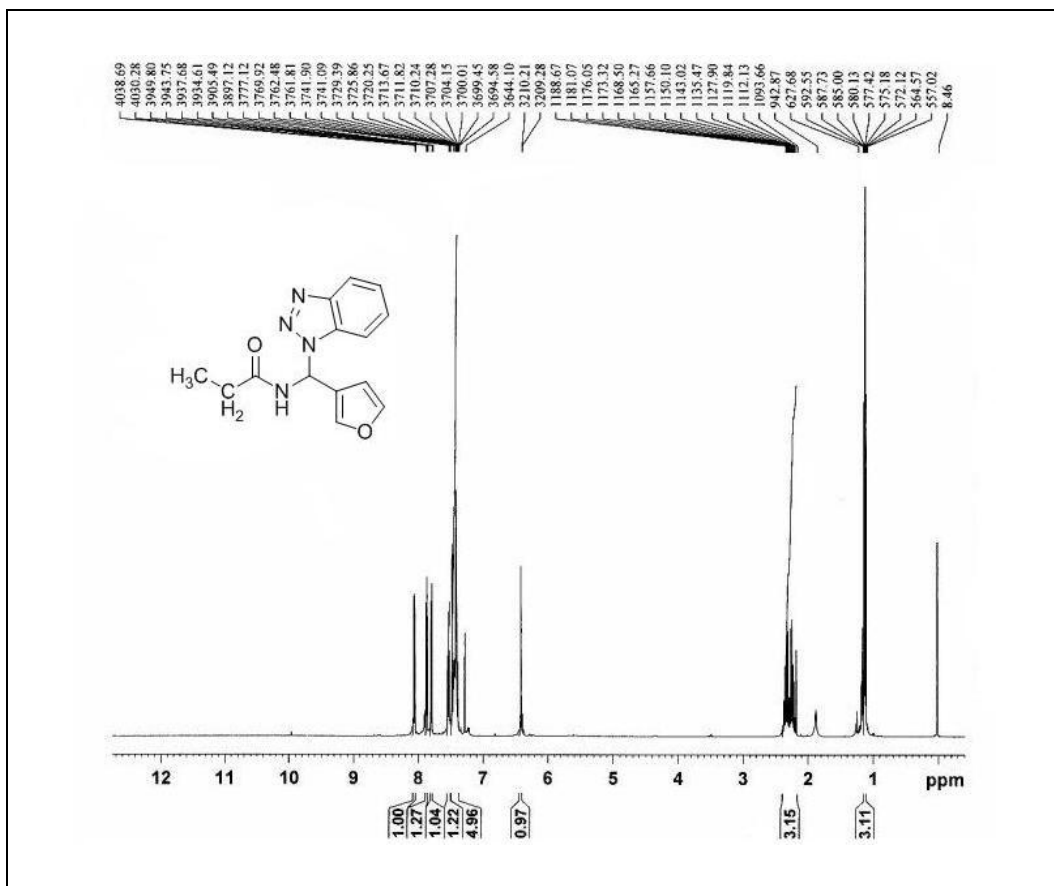




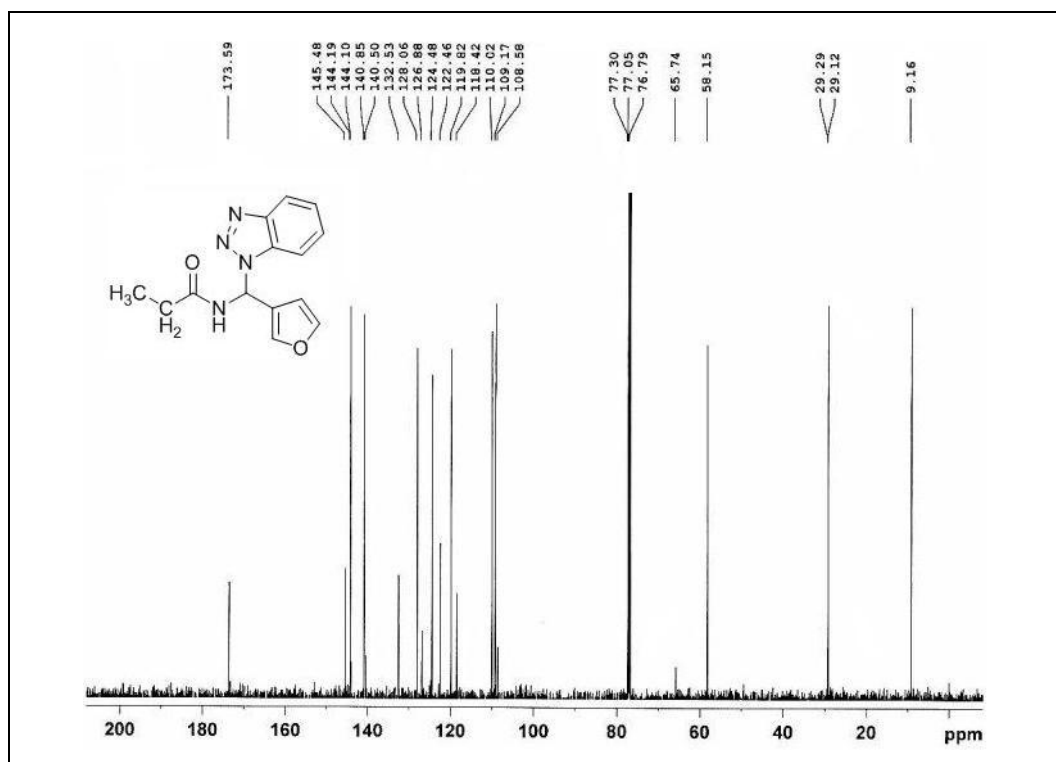
¹³C-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-yl-pyridin-3-yl)-2-methylpropanamide (14h)



¹H-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-il-furan-3-il-metil)-propiyonamit (14i)



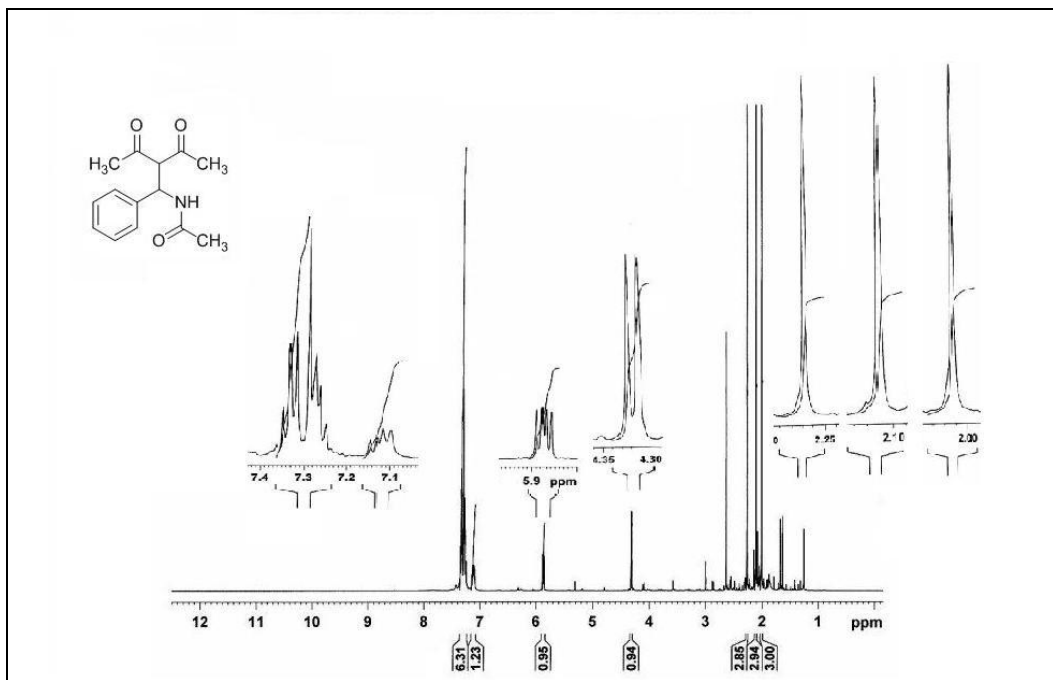
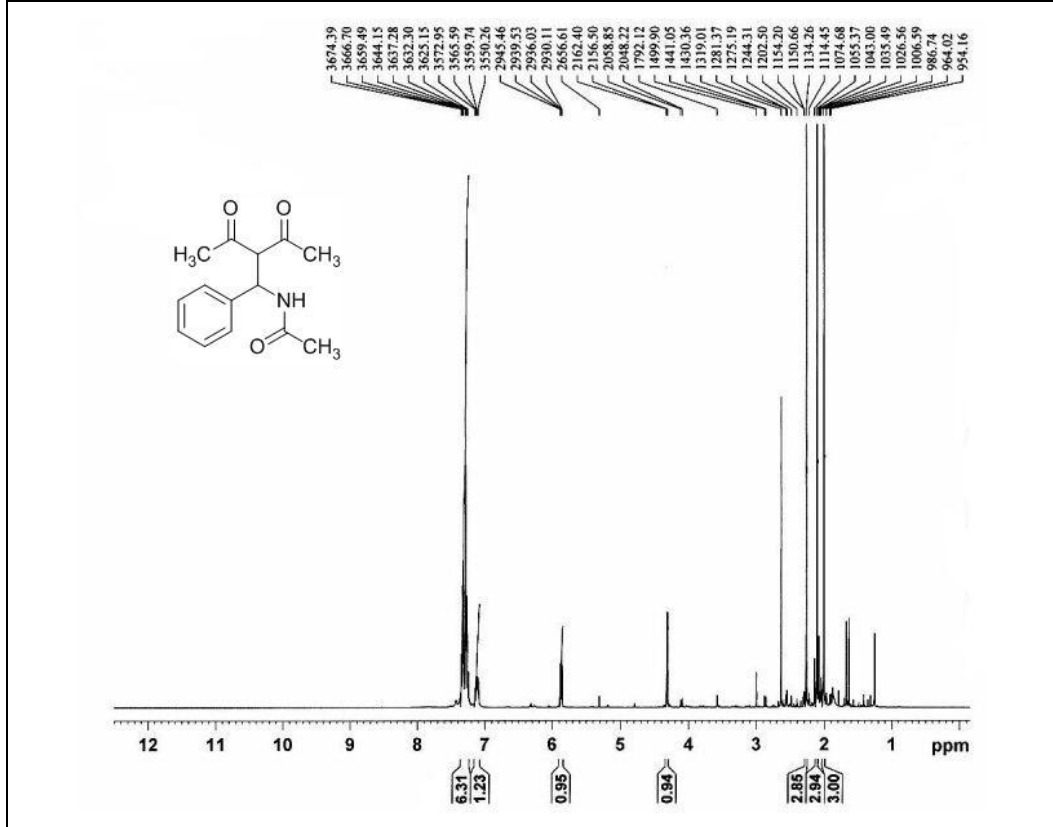
¹³C-NMR: *N*-(Benzotriazol-1-il-furan-3-il-metil)-propiyonamit (14i)



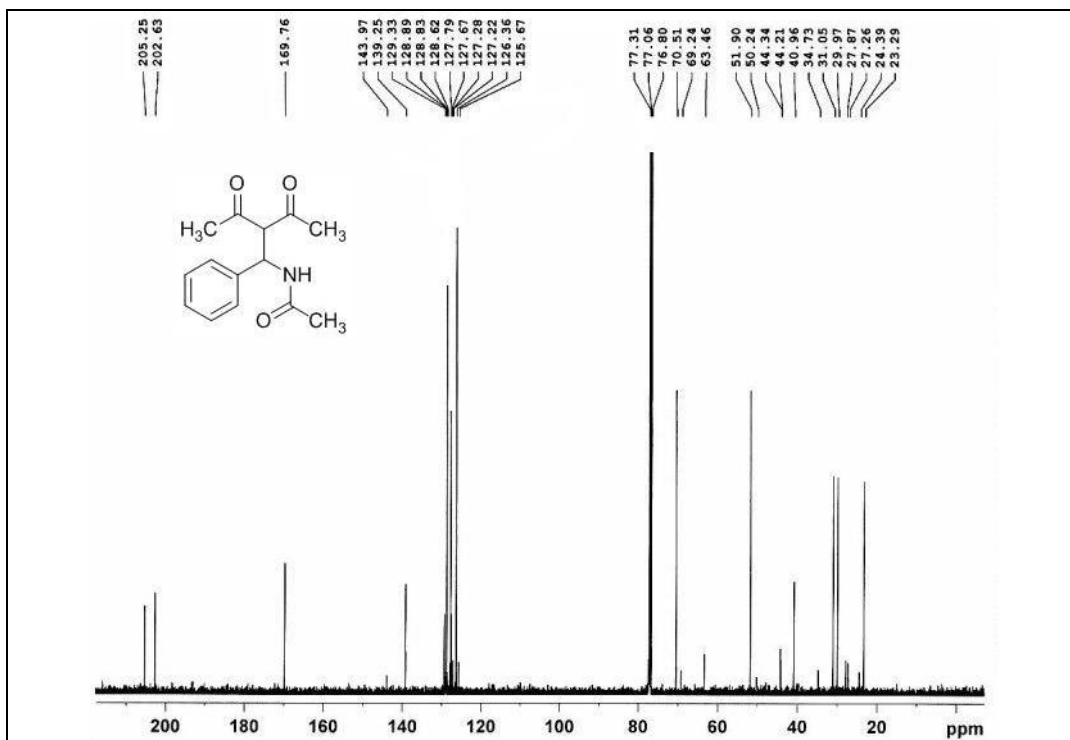
EK-2

β' -Amido- β – Diketonların $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

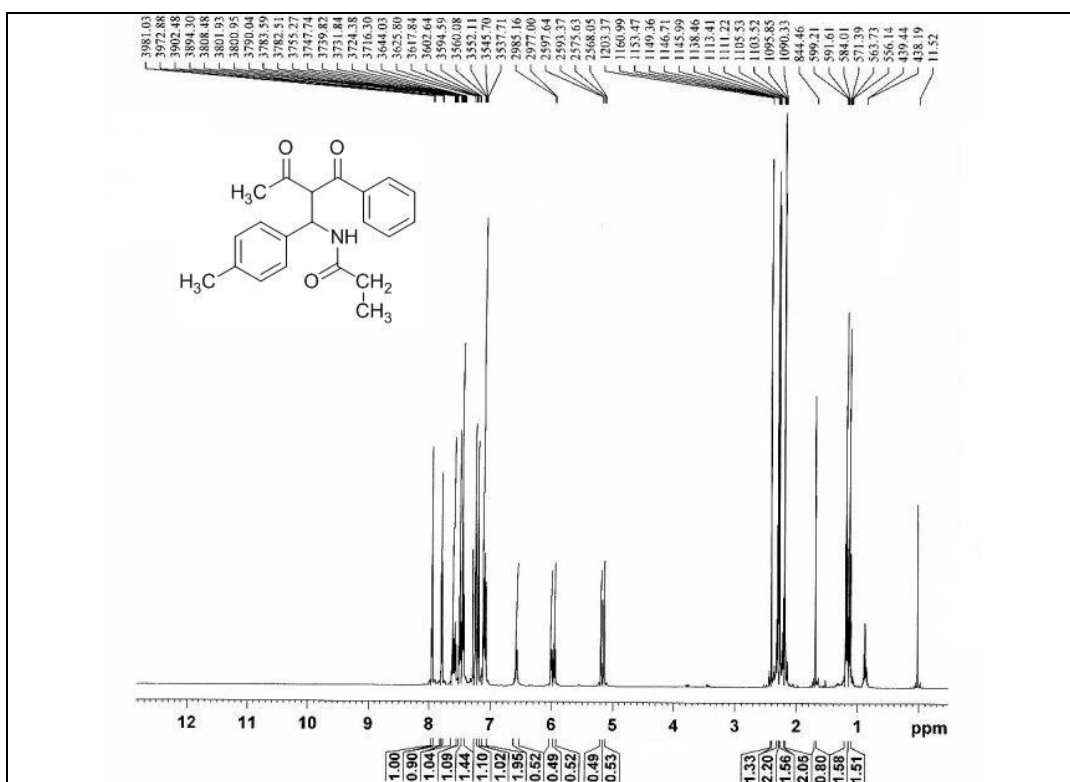
$^1\text{H-NMR}$: *N*-(2-Asetil-3-okzo-1-fenil)-asetamit (16a)

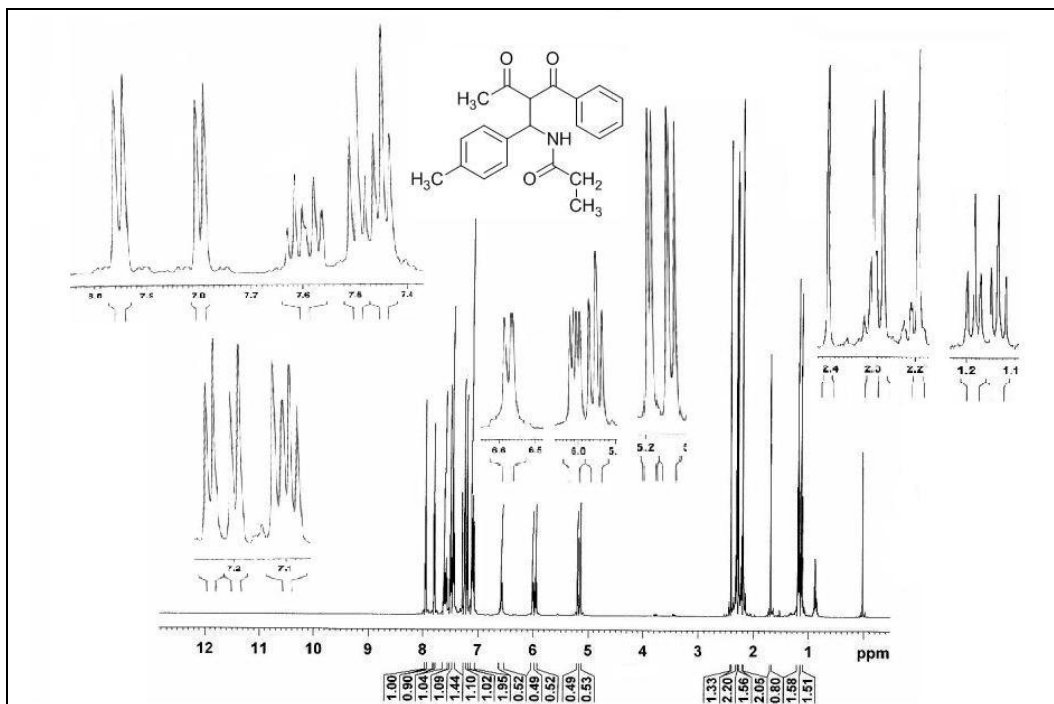


¹³C-NMR: *N*-(2-Asetil-3-okzo-1-fenil)-asetamit (16a)

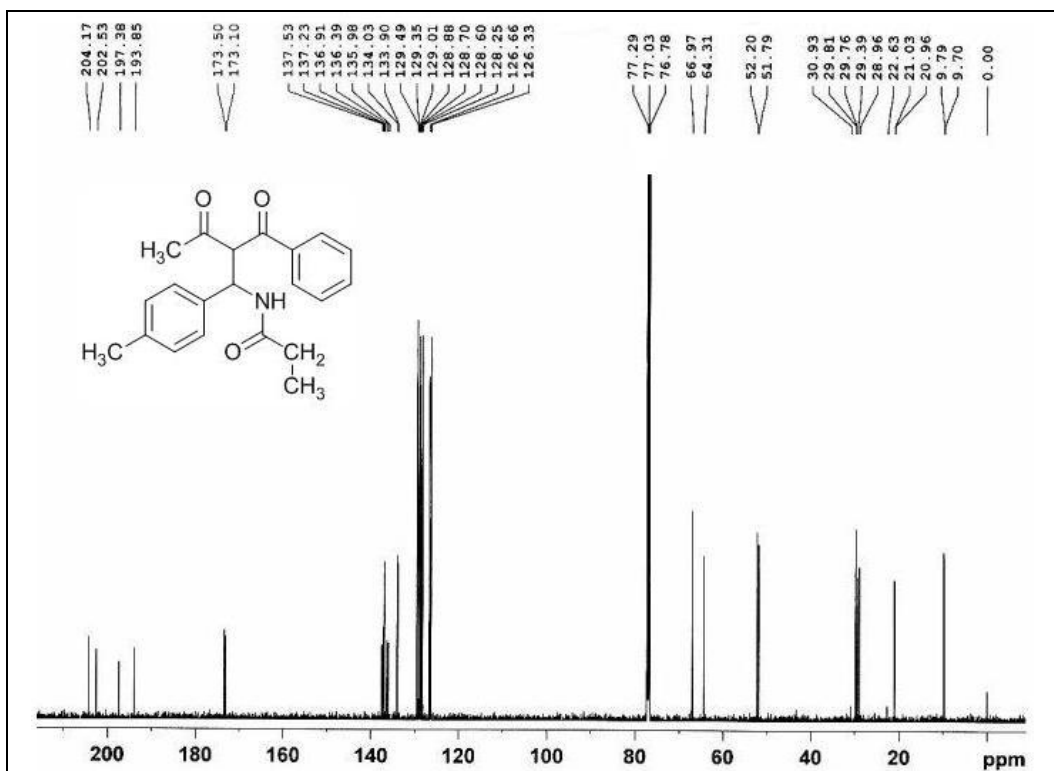


¹H-NMR: *N*-(2-Benzoil-3-okzo-1-*p*-tolil-butil)-propionamit (16b)

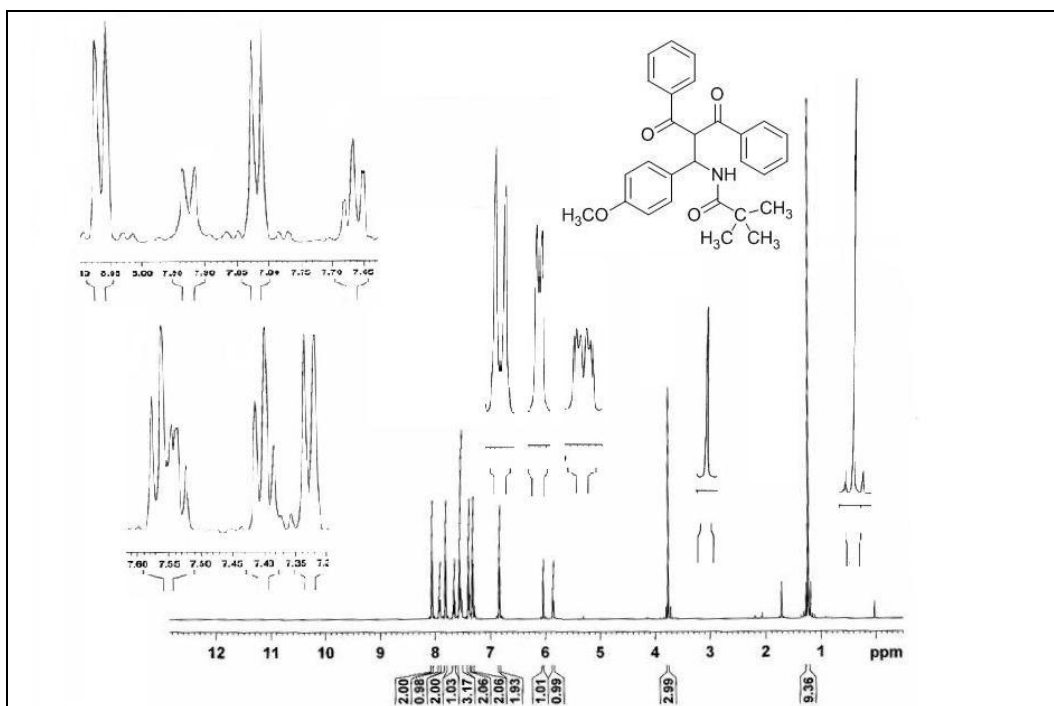
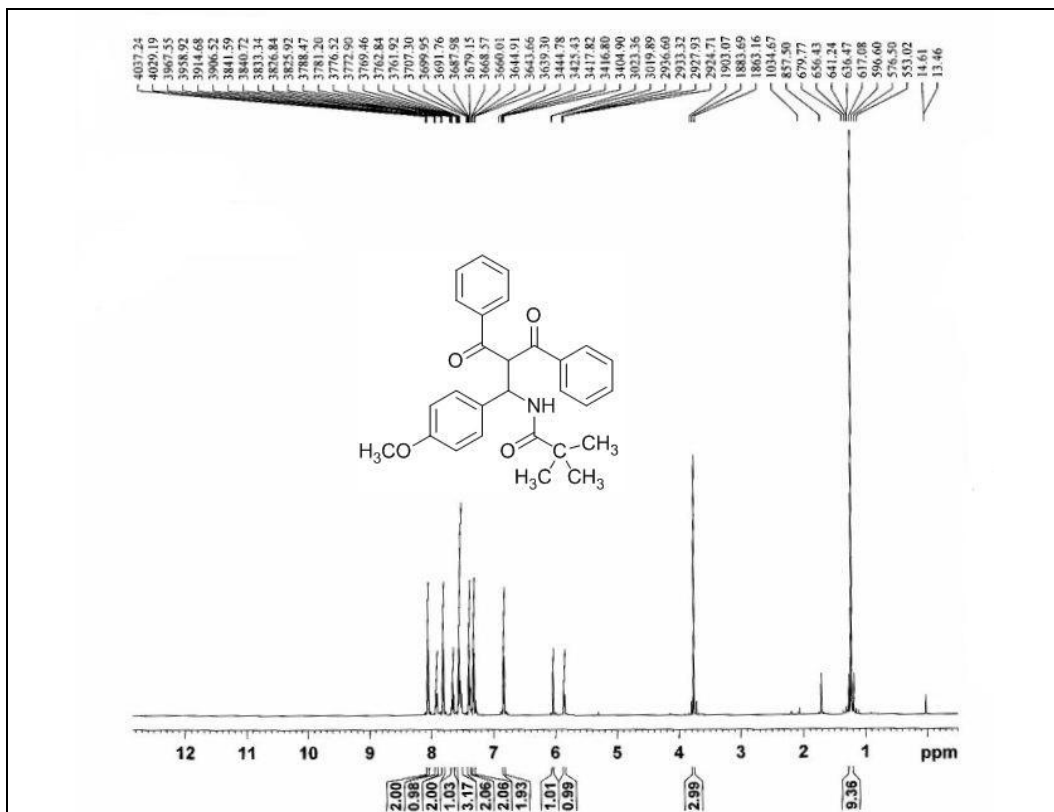




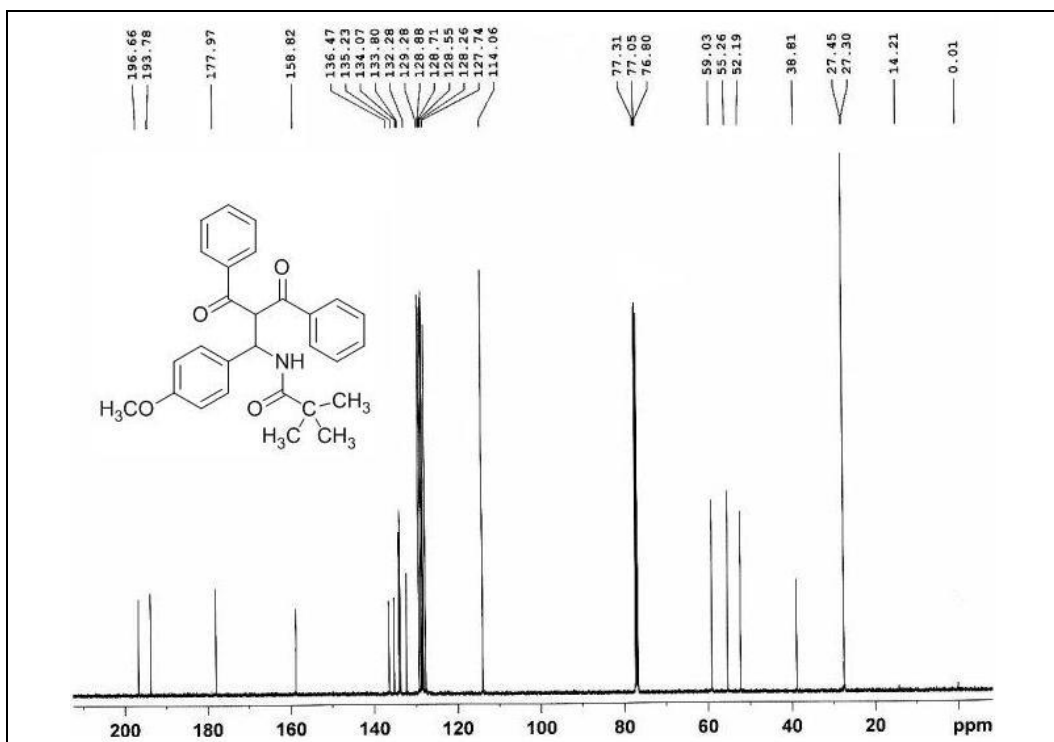
¹³C-NMR: N-(2-Benzoyl-3-oxo-1-p-tolil-butyl)-propionamidit (16b)



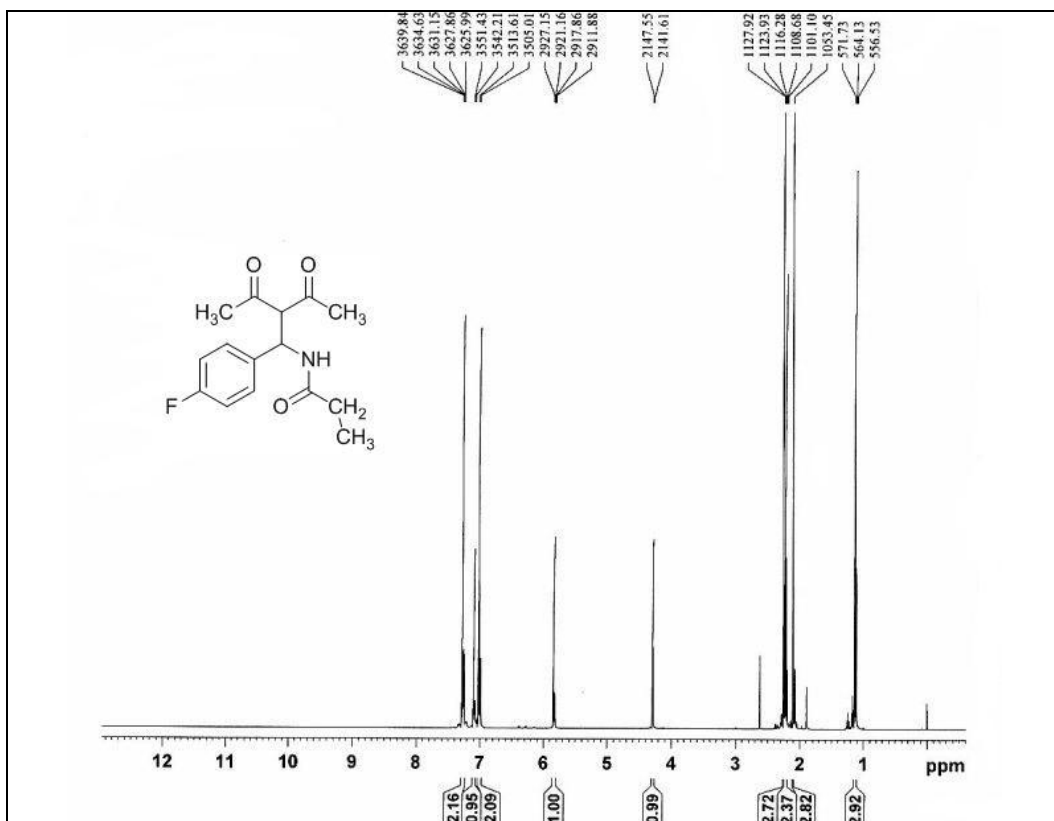
¹H-NMR: *N*-[2-Benzoil-1-(4-metoksi-fenil)-3-okzo-3-fenil-propil]-2,2-dimetil-propionamit (16c)

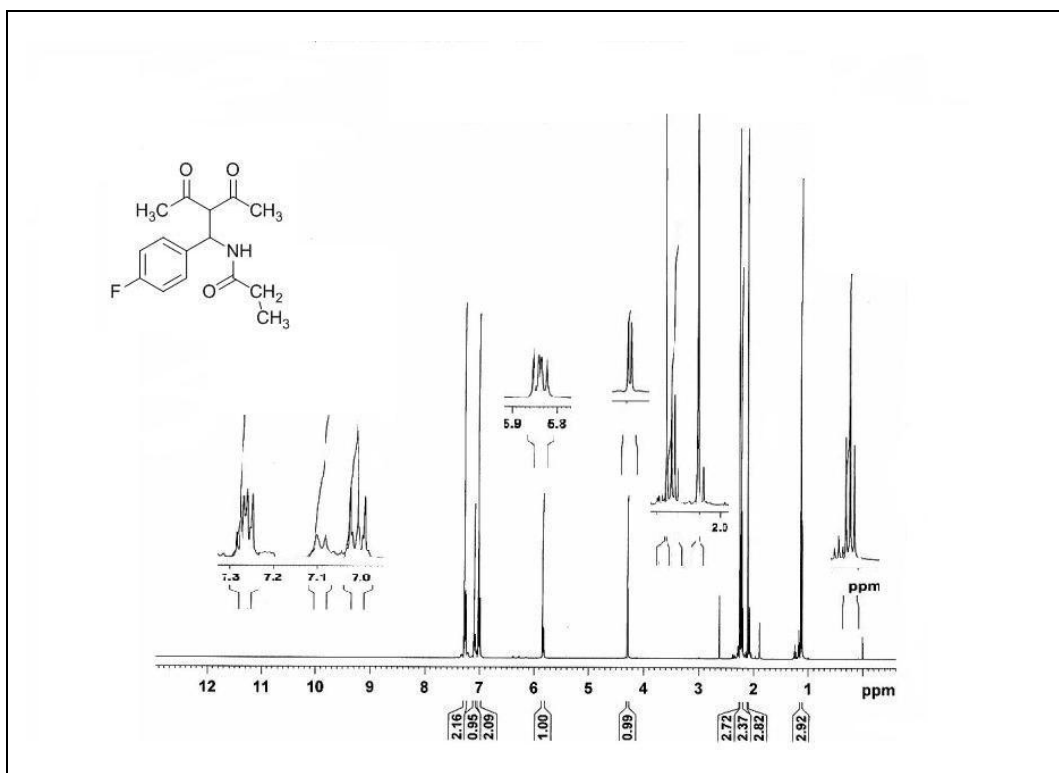


¹³C-NMR: *N*-[2-Benzoil-1-(4-metoksi-fenil)-3-okzo-3-fenil-propil]-2,2-dimetil-propiyonamit (16c)

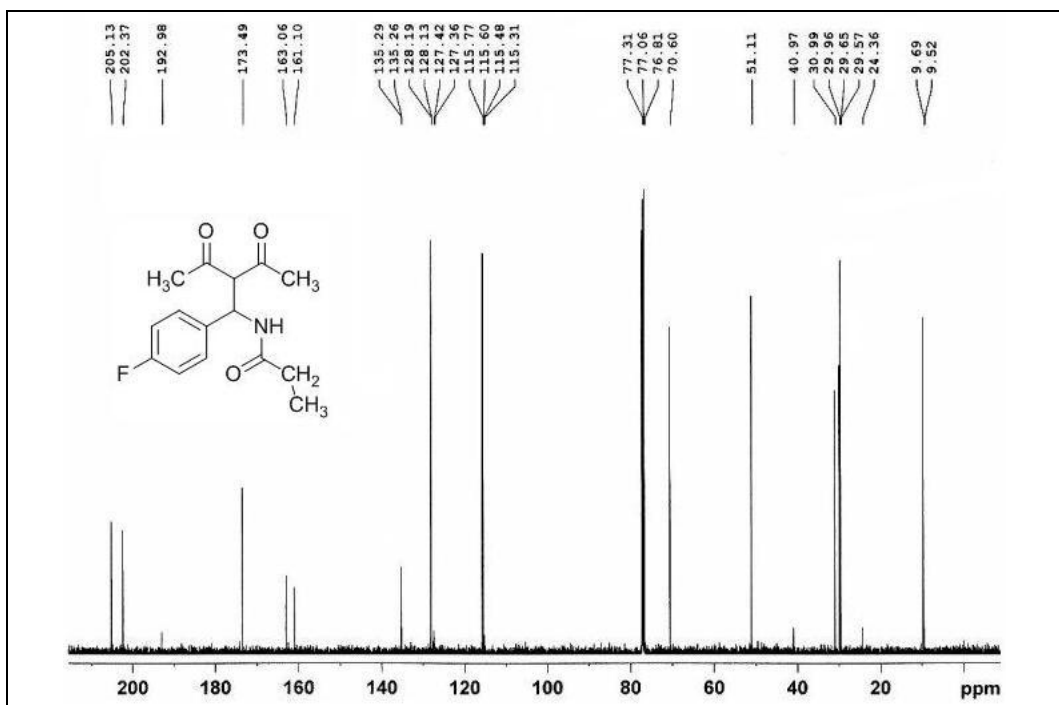


¹H-NMR: *N*-[2-Asetil-1-(4-floro-fenil)-3-okzo-bütül]-propiyonamit (16d)

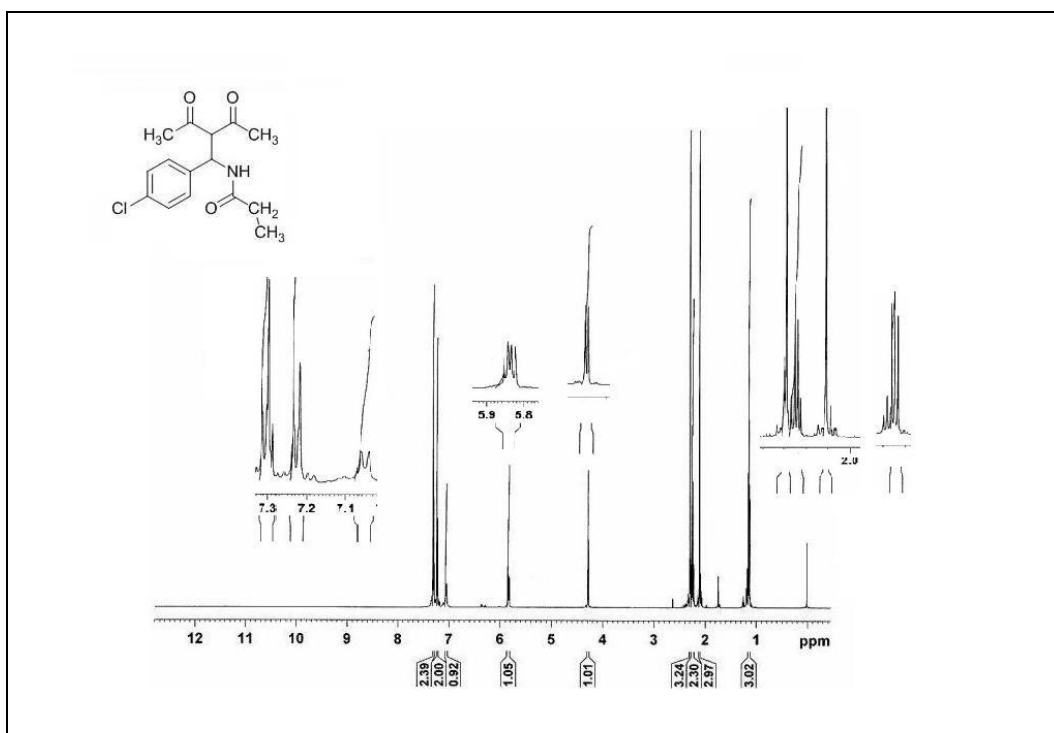
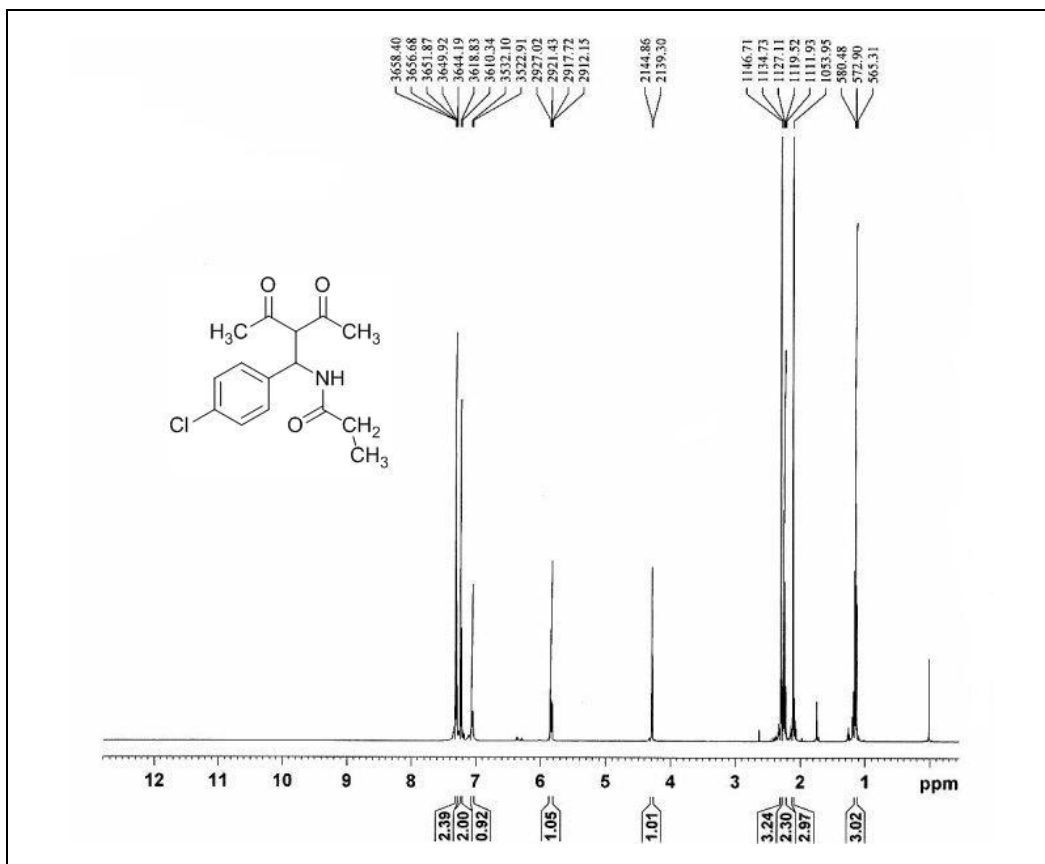




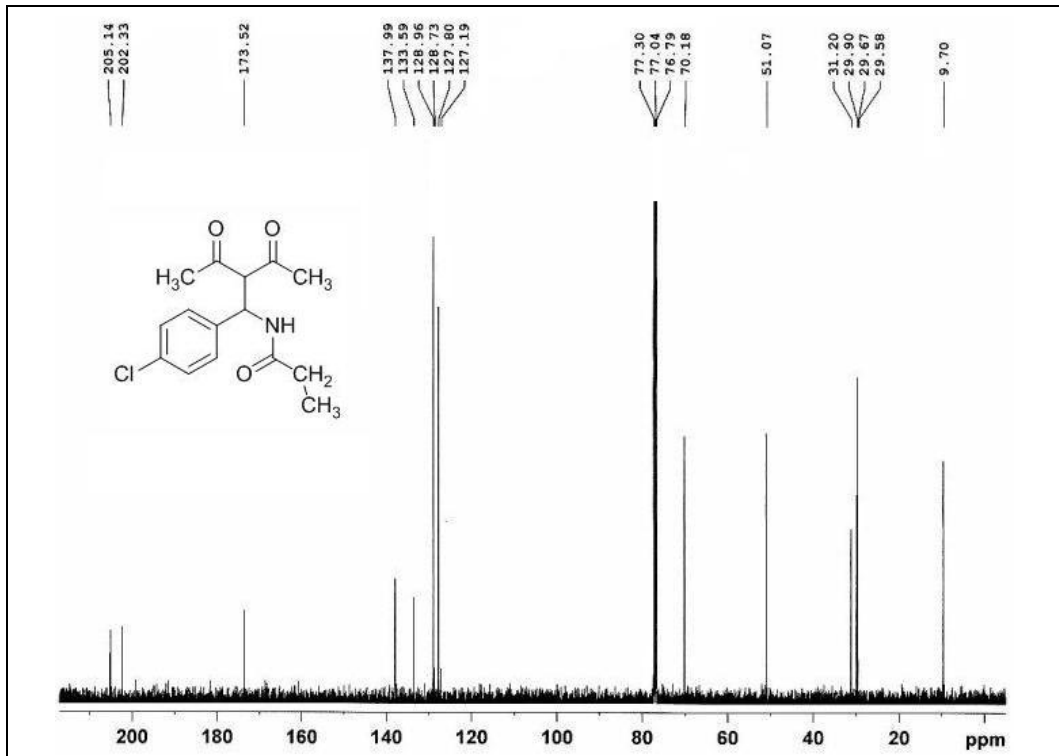
¹³C-NMR: N-[2-Asetil-1-(4-floro-fenil)-3-okzo-bütül]-propiyonamit (16d)



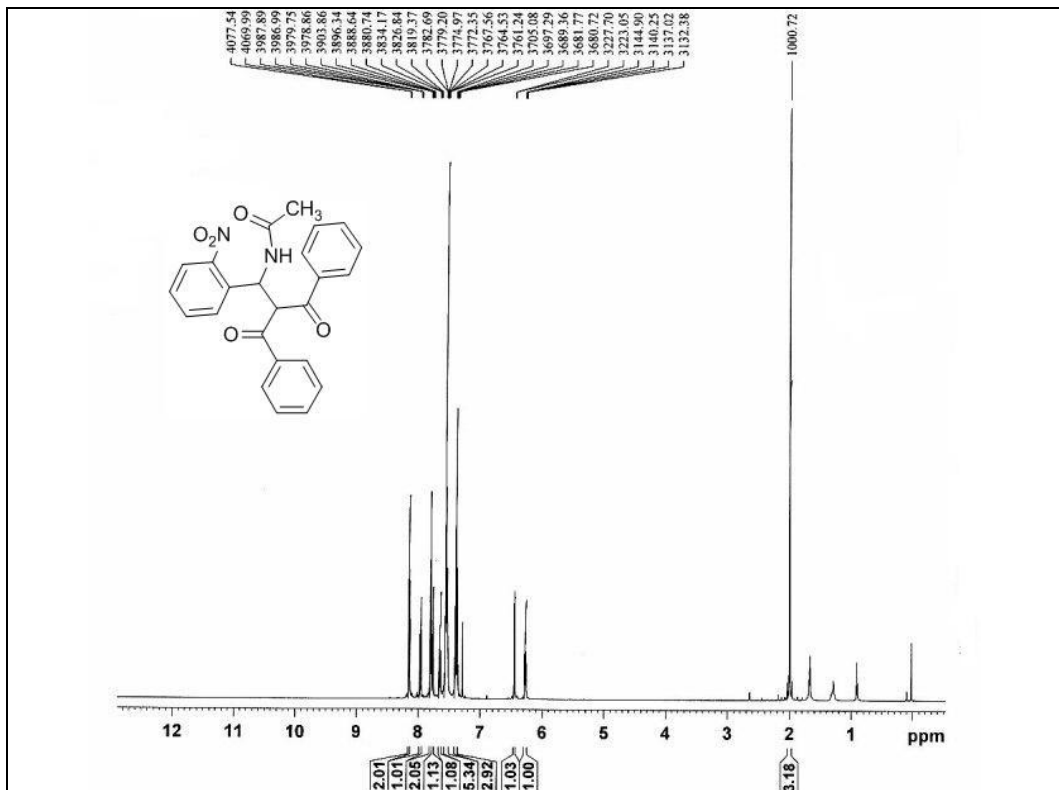
¹H-NMR: *N*-[2-Asetil-1-(4-kloro-fenil)-3-okzo-bütil]-propiyonamit (16e)

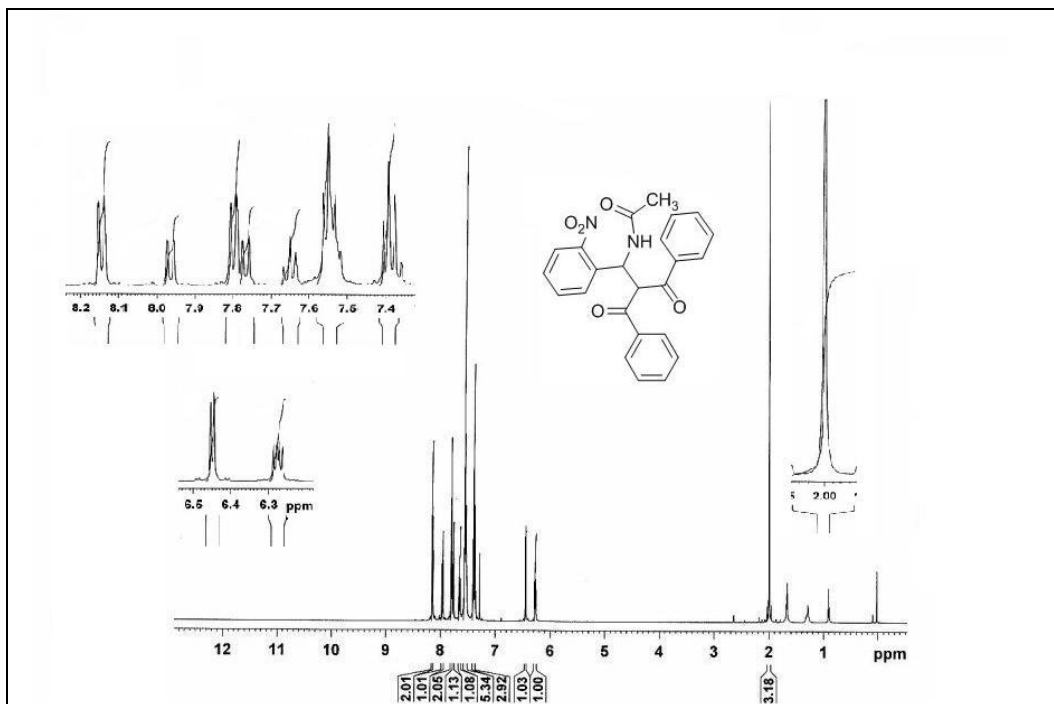


¹³C-NMR: N-[2-Asetil-1-(4-kloro-fenil)-3-okzo-bütül]-propiyonamit (16e)

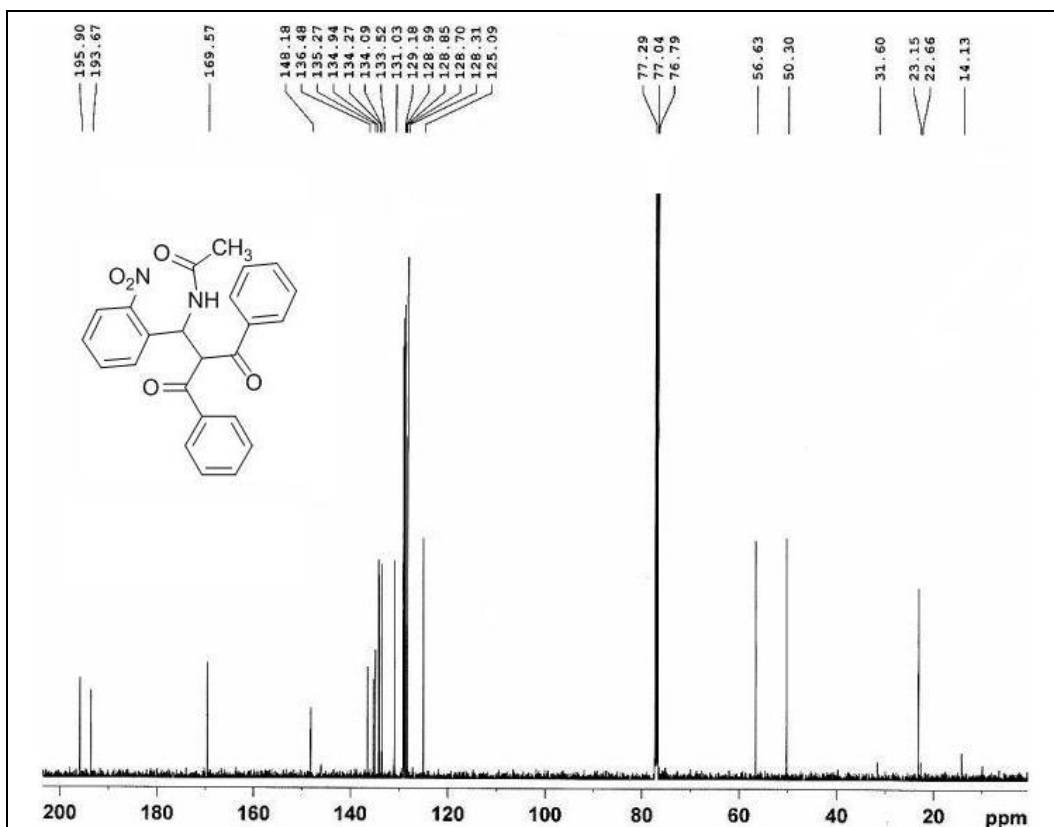


¹H-NMR: N-[2-Benzoil-(2-nitro-fenil)-3-okzo-3-fenil-propil]-asetamit (16f)

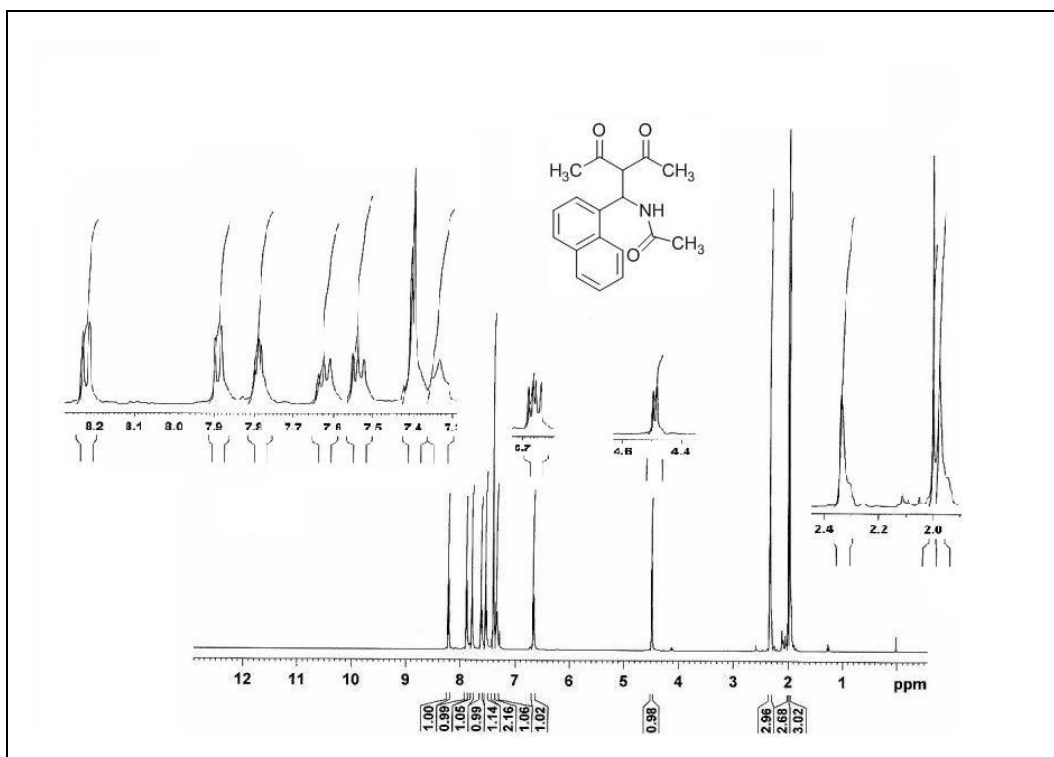
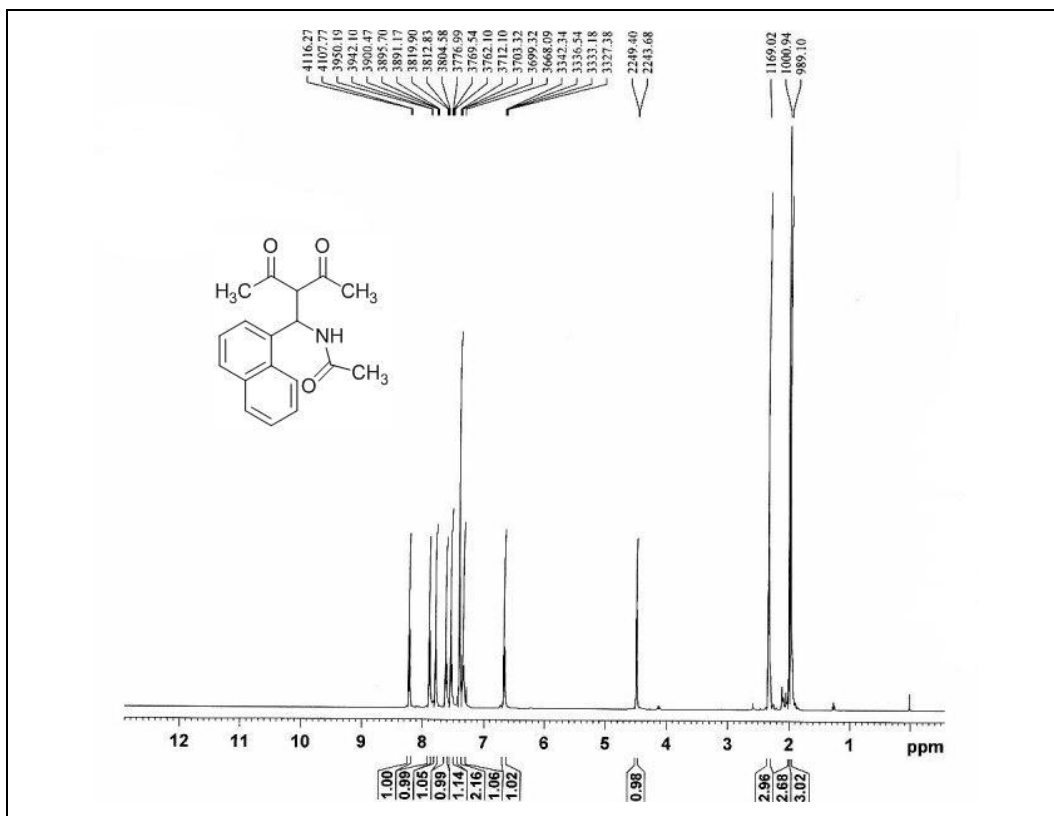




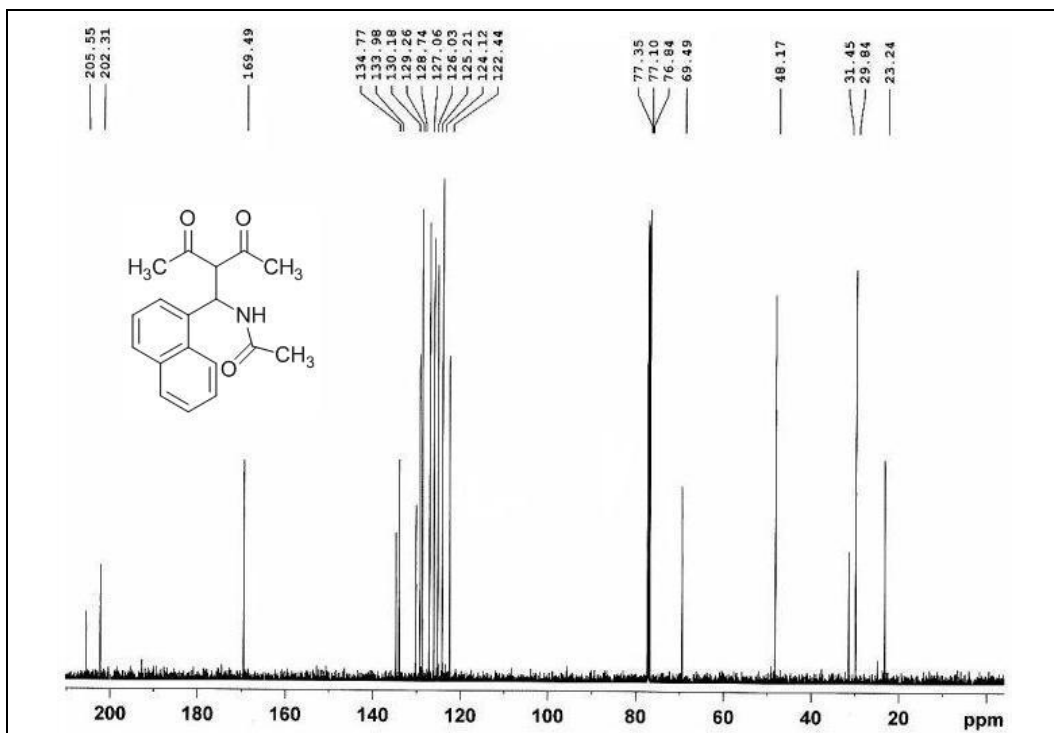
¹³C-NMR: N-[2-Benzoil-(2-nitro-fenil)-3-okzo-3-fenil-propil]-asetamid (16f)



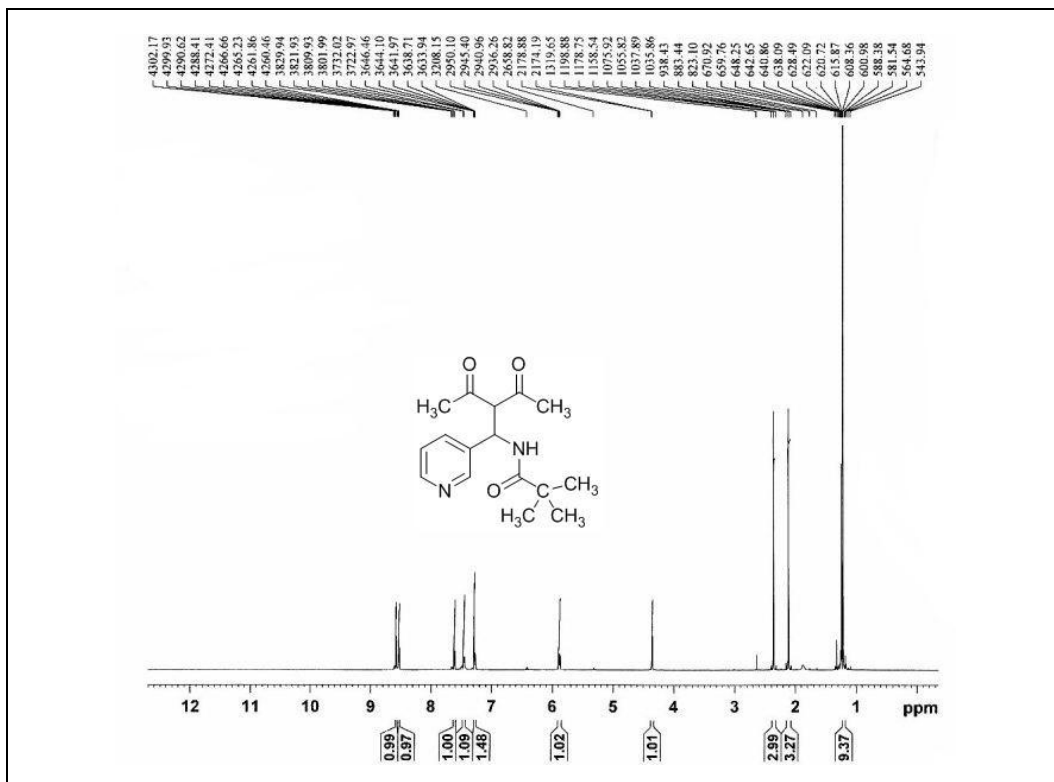
¹H-NMR: *N*-(2-Asetil-1-naftalen-1-il-3-okzo-bütıl)-asetamıt (16g)

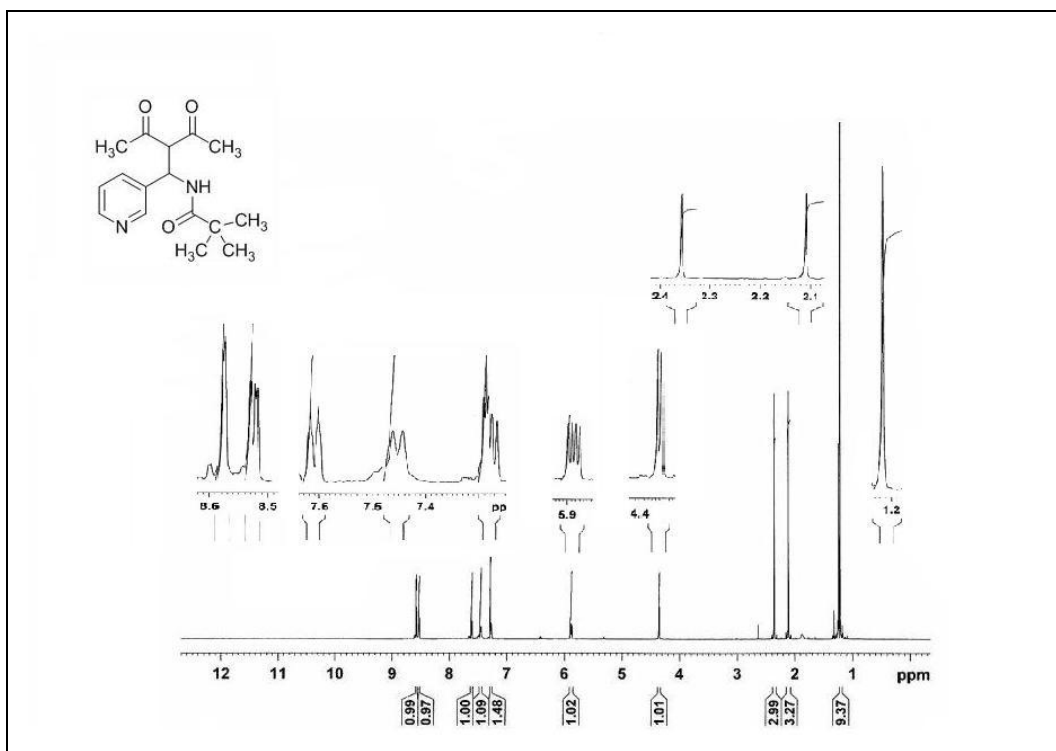


¹³C-NMR: *N*-(2-Asetil-1-naftalen-1-il-3-okzo-bütül)-asetamit (16g)

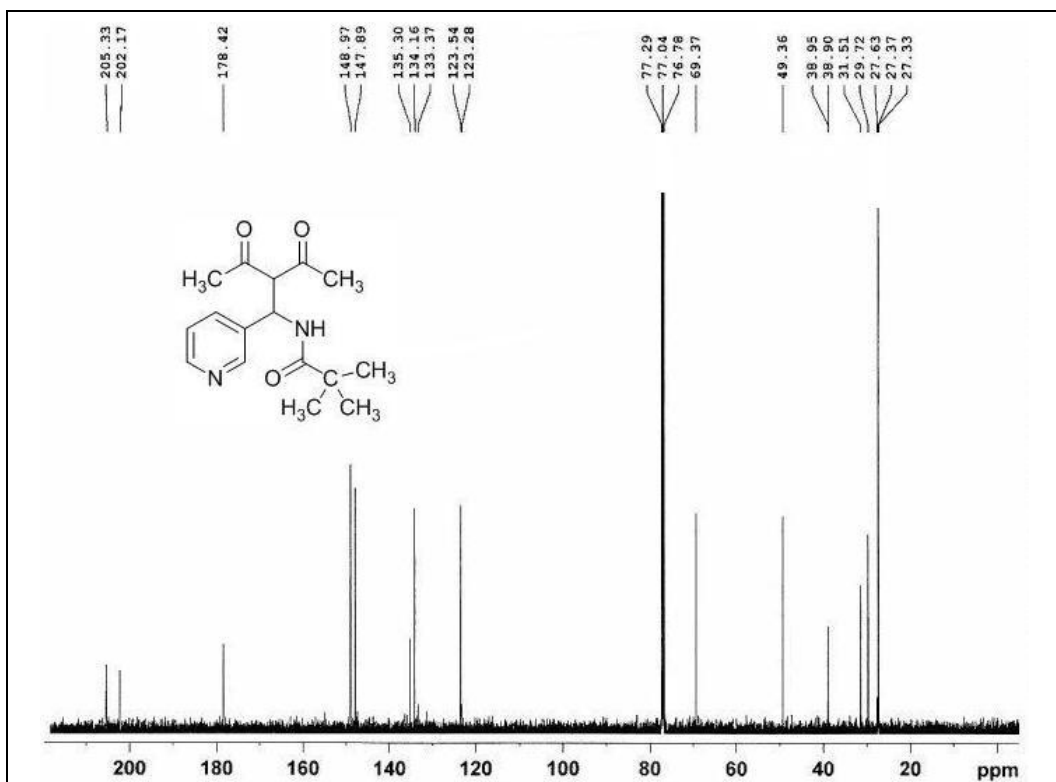


¹H-NMR: *N*-(2-Asetil-3-okzo-1-piridin-3-il-bütül)-2,2-dimetil-propionamit (16h)

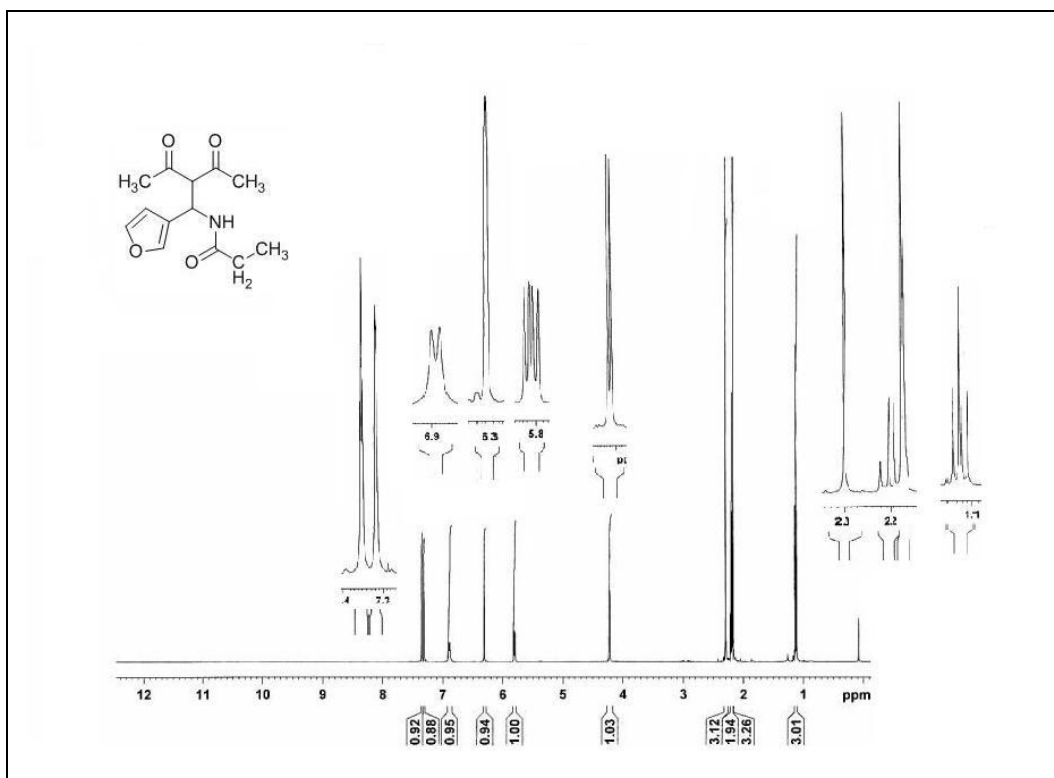
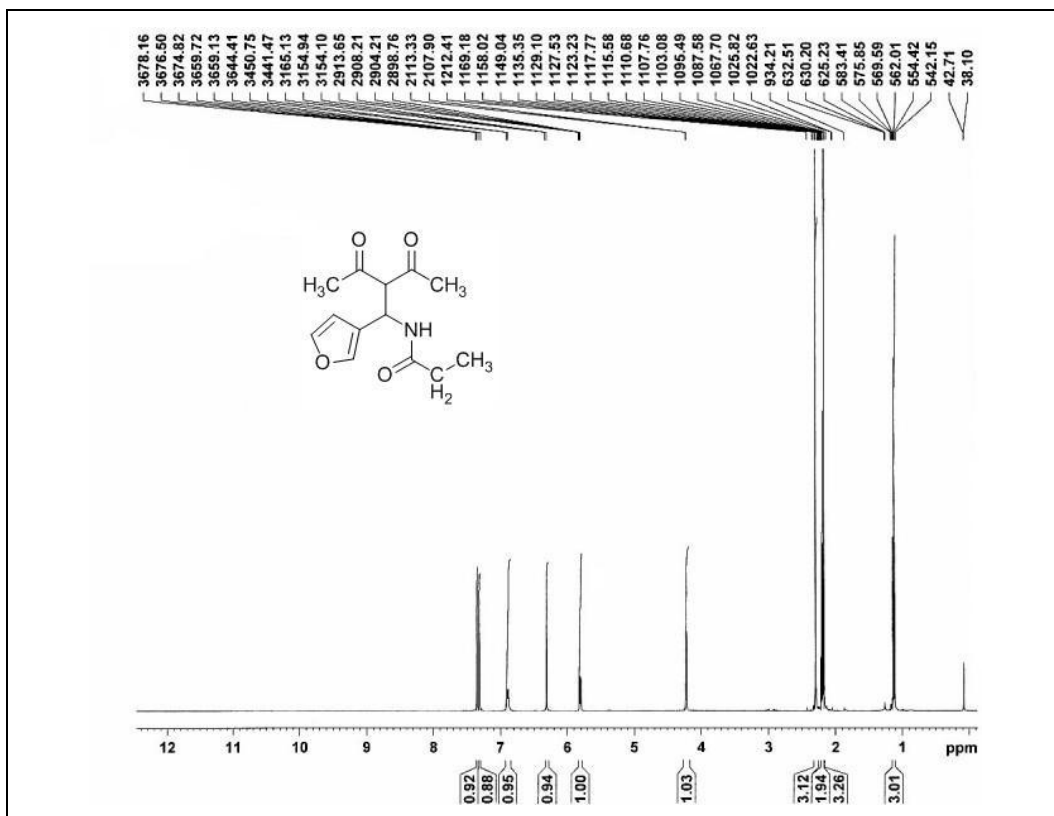




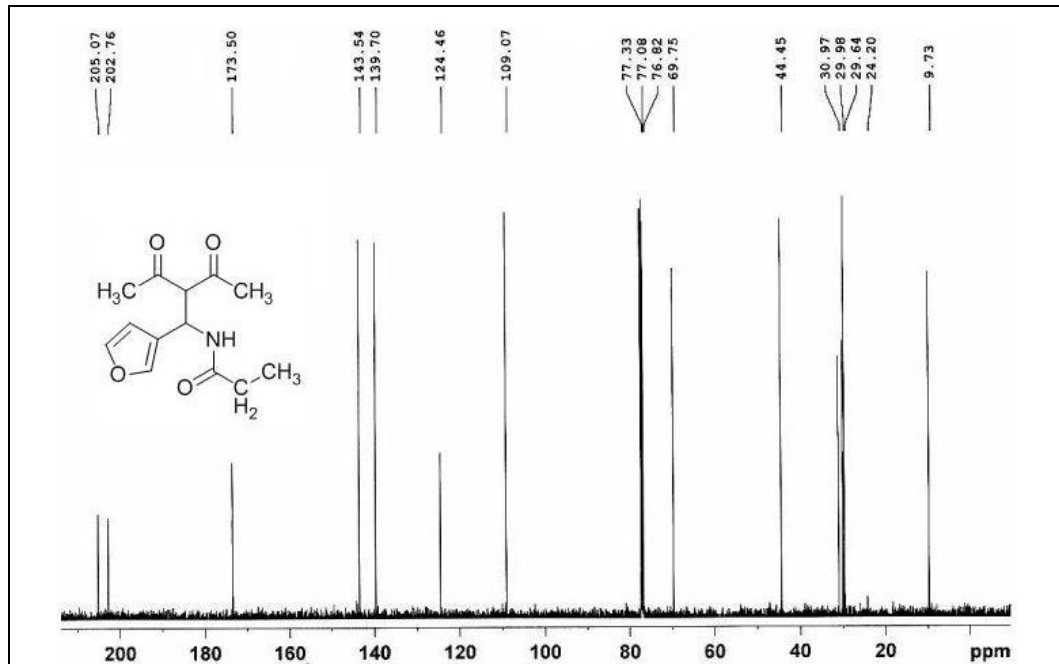
¹³C-NMR: N-(2-Asetil-3-okzo-1-piridin-3-il-bütıl)-2,2-dimetil-propionamit (16h)



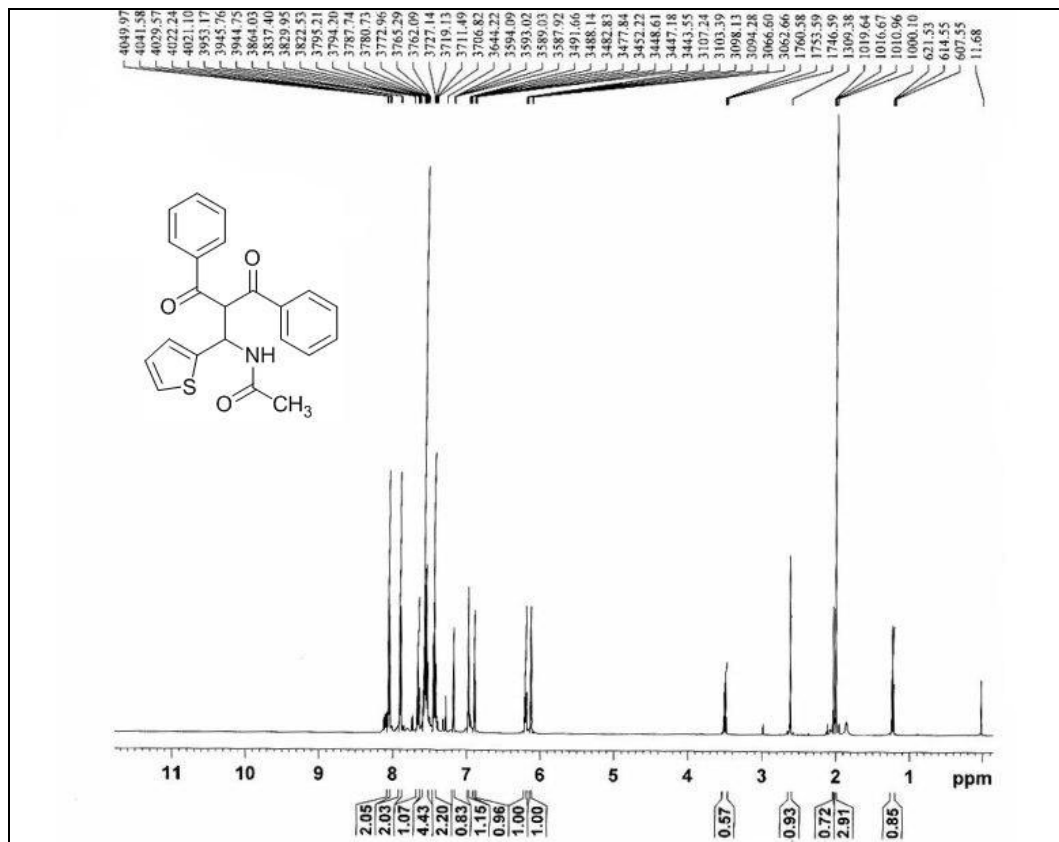
¹H-NMR: *N*-(2-Asetil-1-furan-3-il-3-okzo-bütül)-propiyonamit (16i)

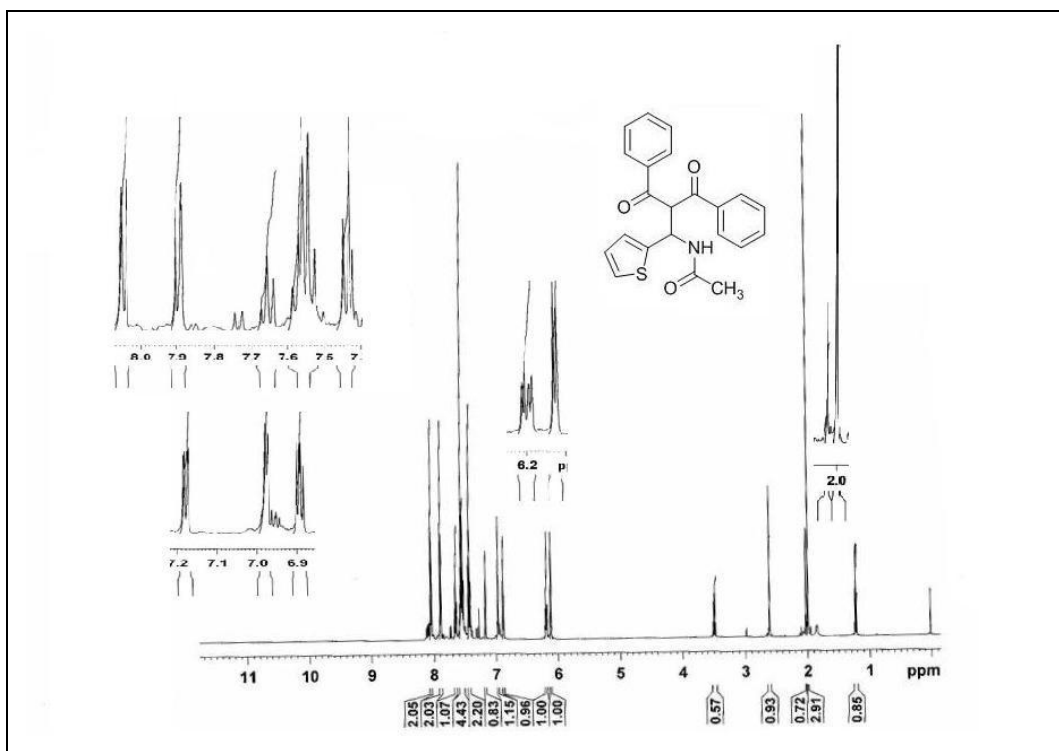


¹³C-NMR: N-(2-Asetil-1-furan-3-il-3-okzo-bütil)-propiyonamit (16i)

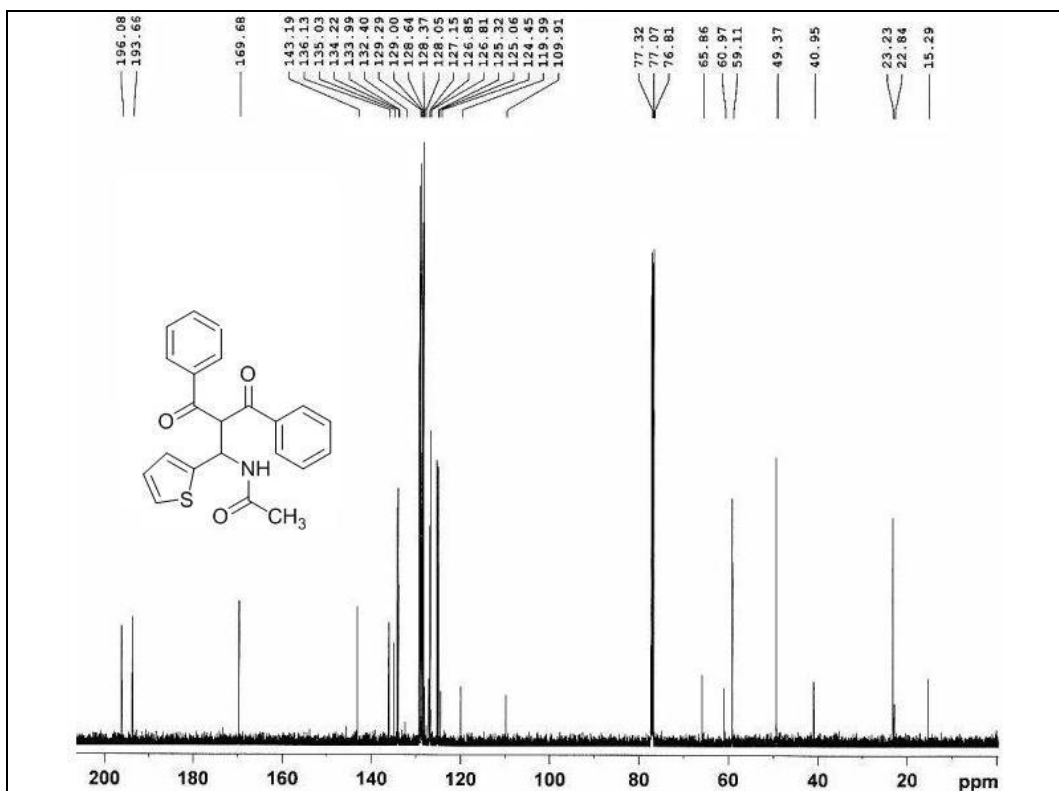


¹H-NMR: N-(2-Benzoil-3-okzo-3-fenil-1-tiyofen-2-il-propil)-asetamit (16j)





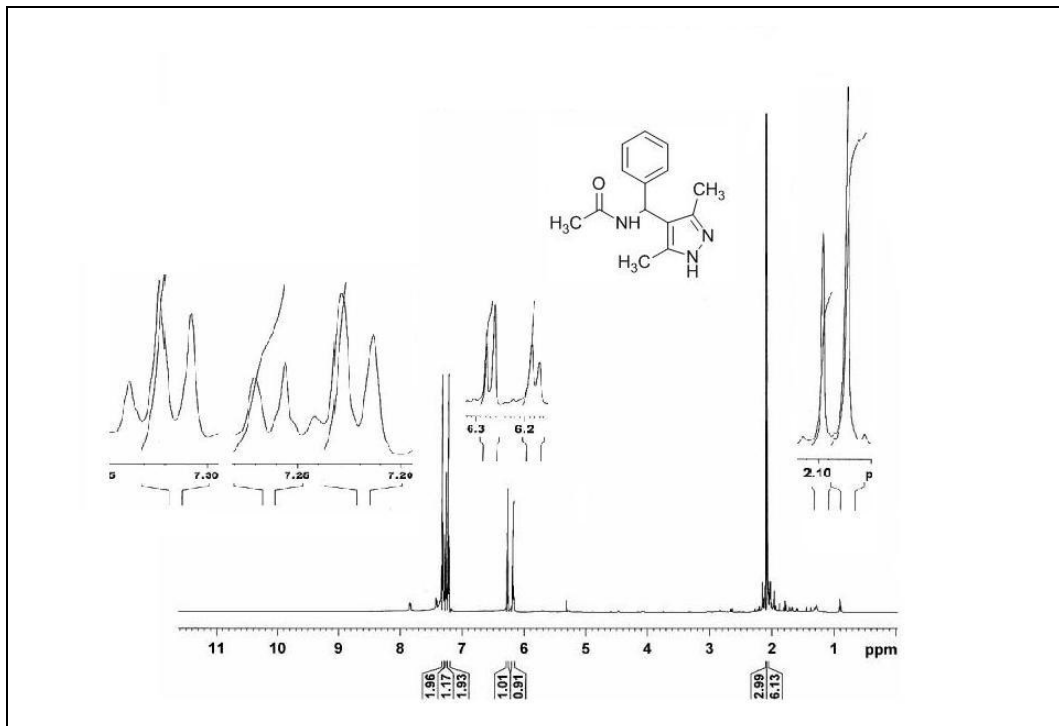
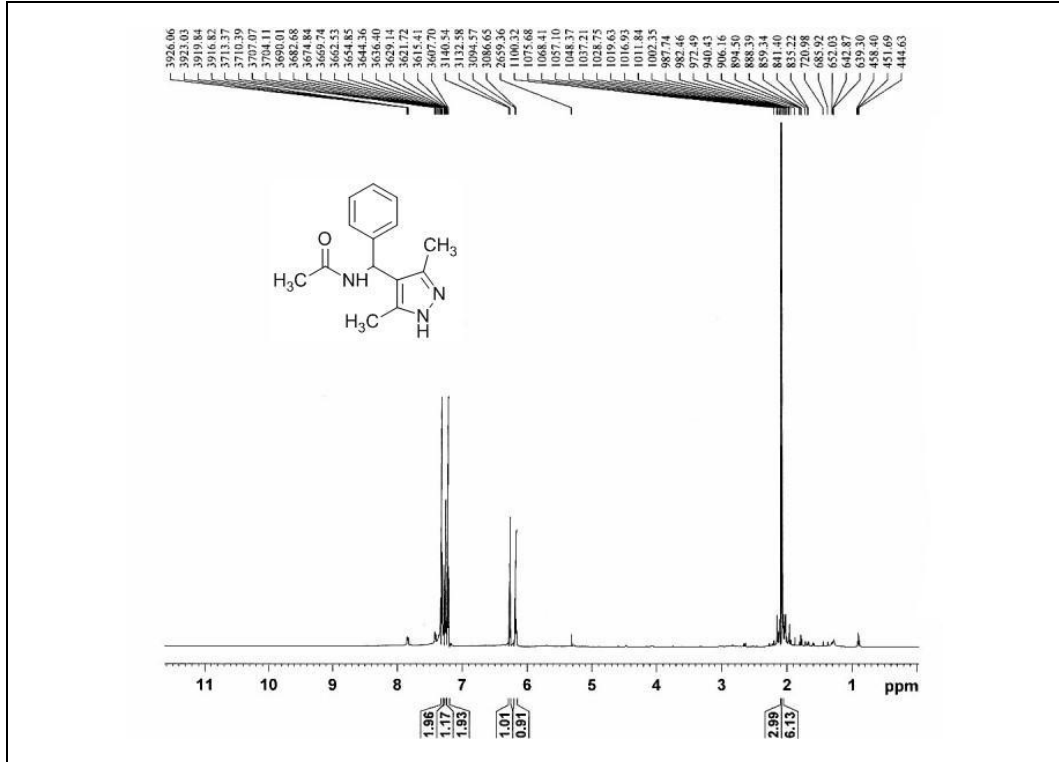
¹³C-NMR: *N*-(2-Benzoyl-3-okso-3-fenil-1-tiyofen-2-il-propil)-asetamit (16j)



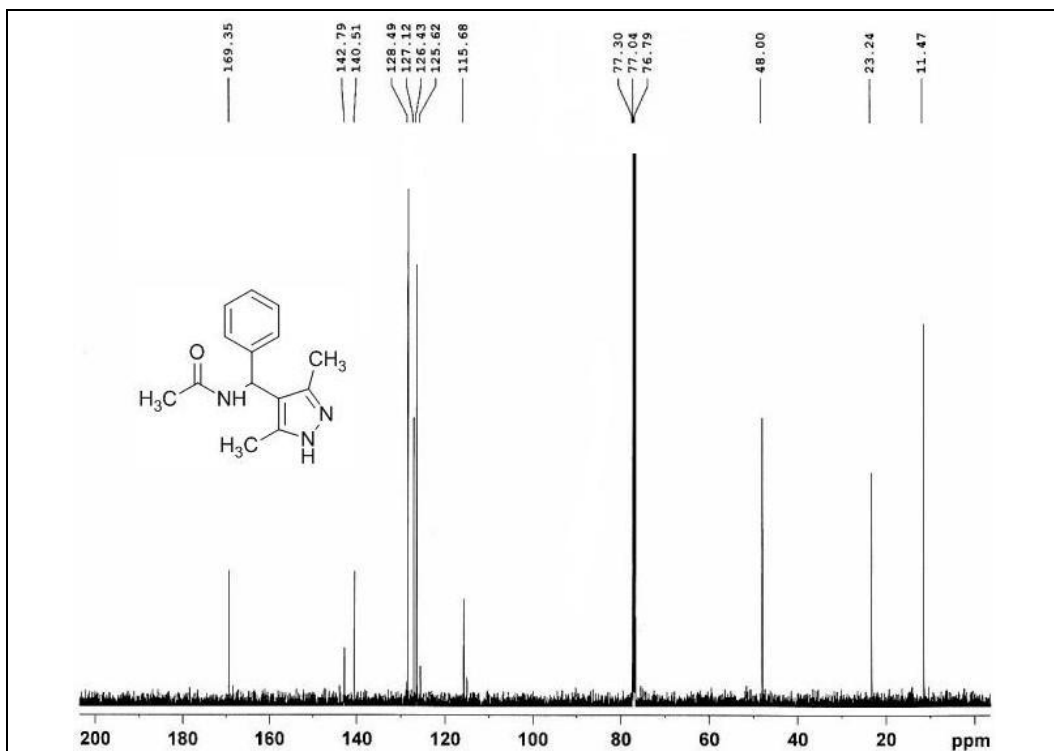
EK-3:

3,4,5-Tri ve 1,3,4,5-Tetrasubstitue Pirazollerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

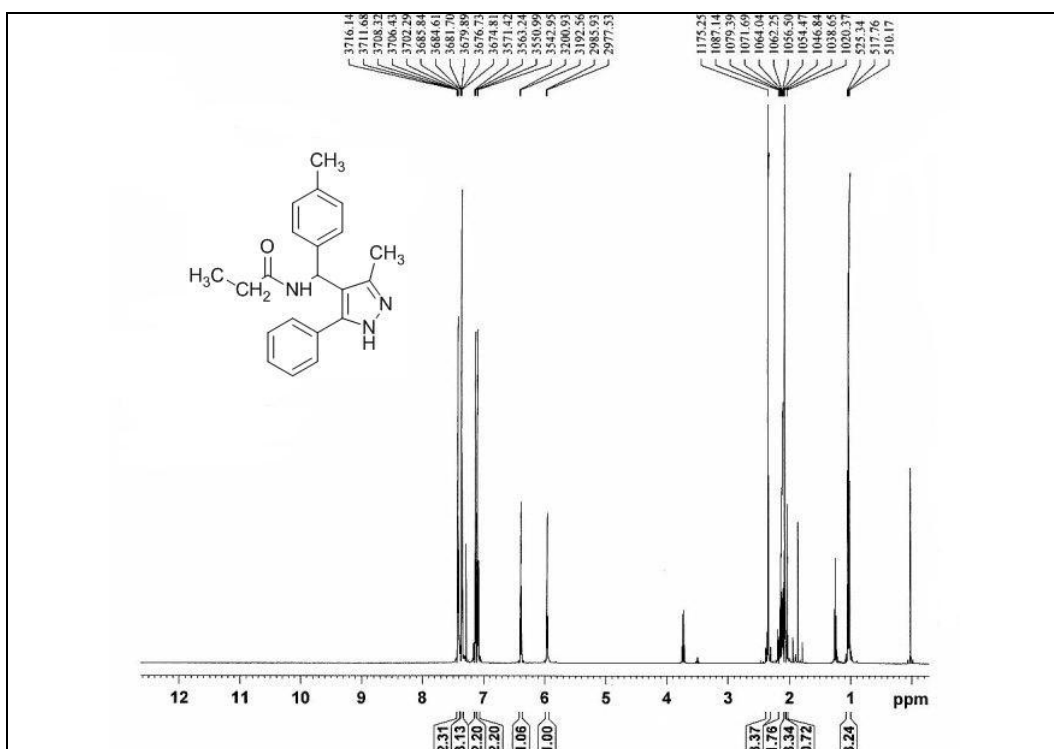
$^1\text{H-NMR}$: *N*-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-fenil-metil]-asetamid (18a)

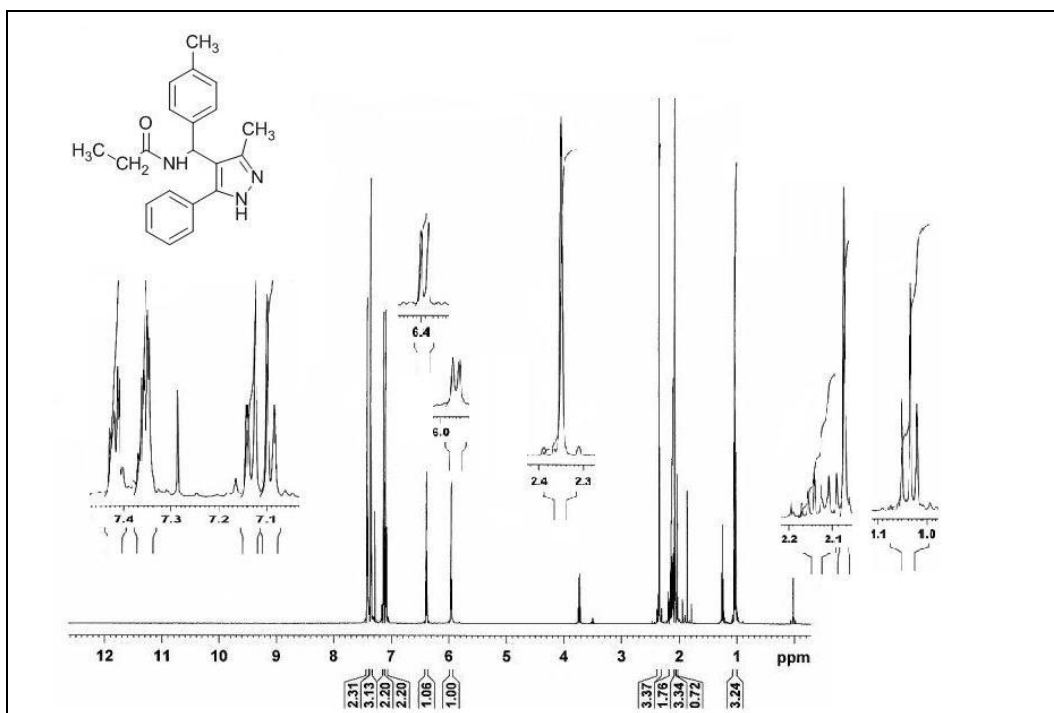


¹³C-NMR: *N*-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-fenil-metil]-asetamit (18a)

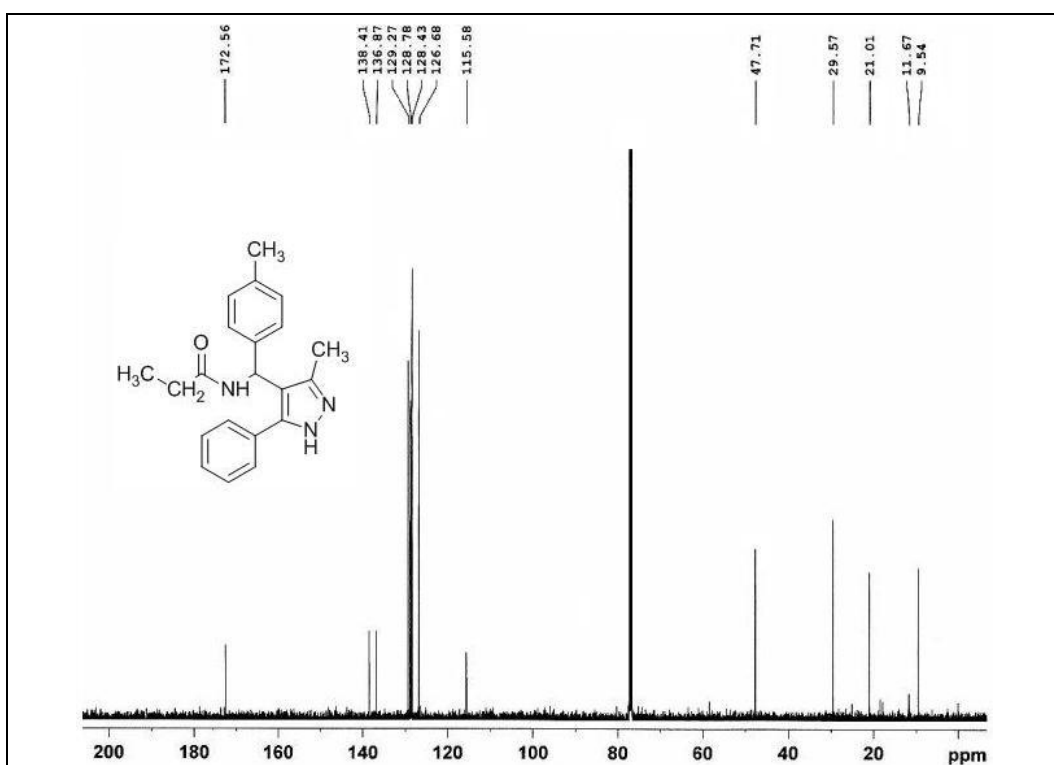


¹H-NMR: *N*-[(3-Metil-5-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-*p*-tolil-metil]-propionamit (18b)

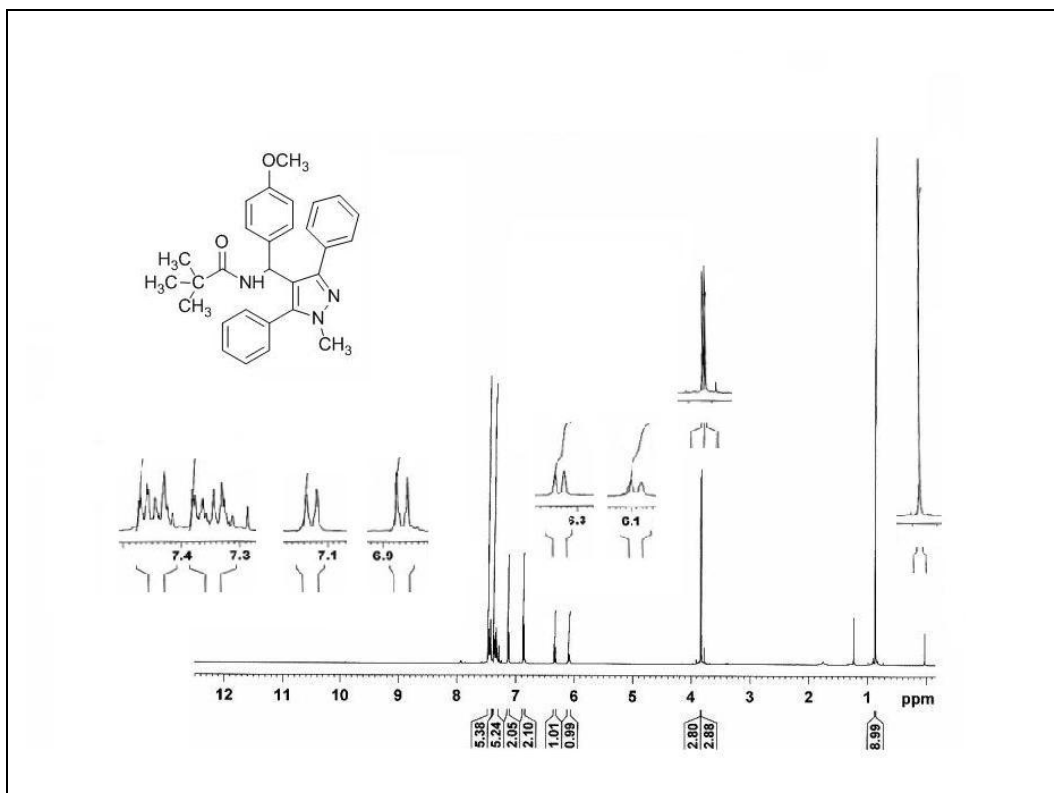
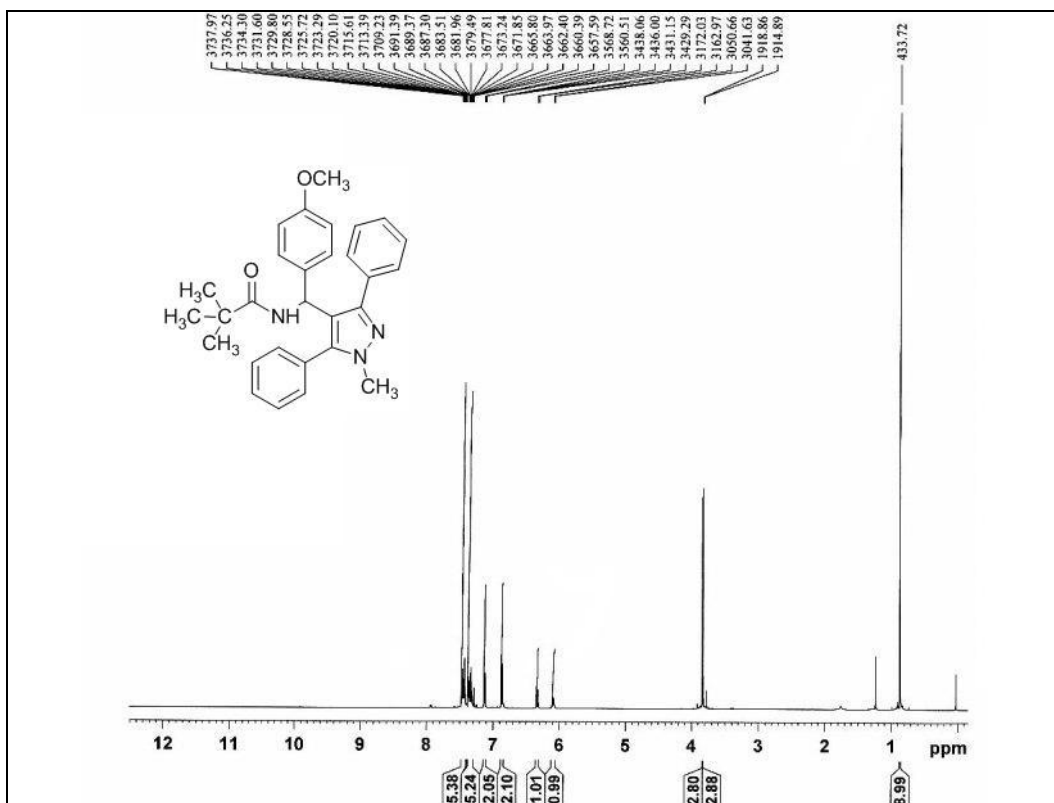




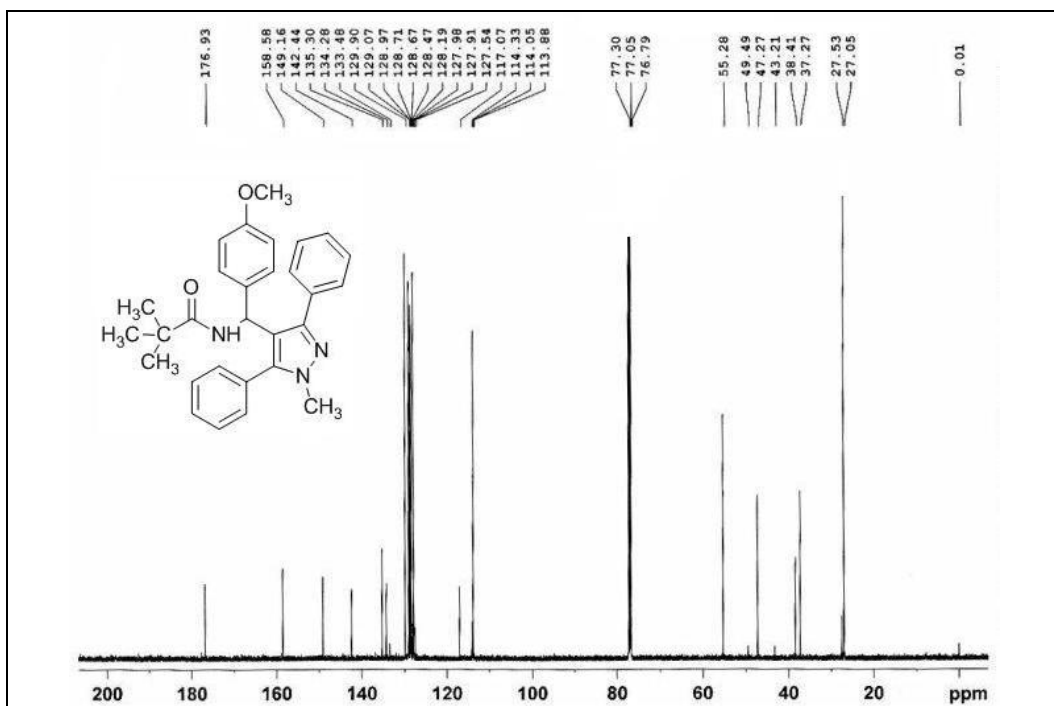
¹³C-NMR: *N*-[(3-Metil-5-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-*p*-tolil-metil]-propionamid (18b)



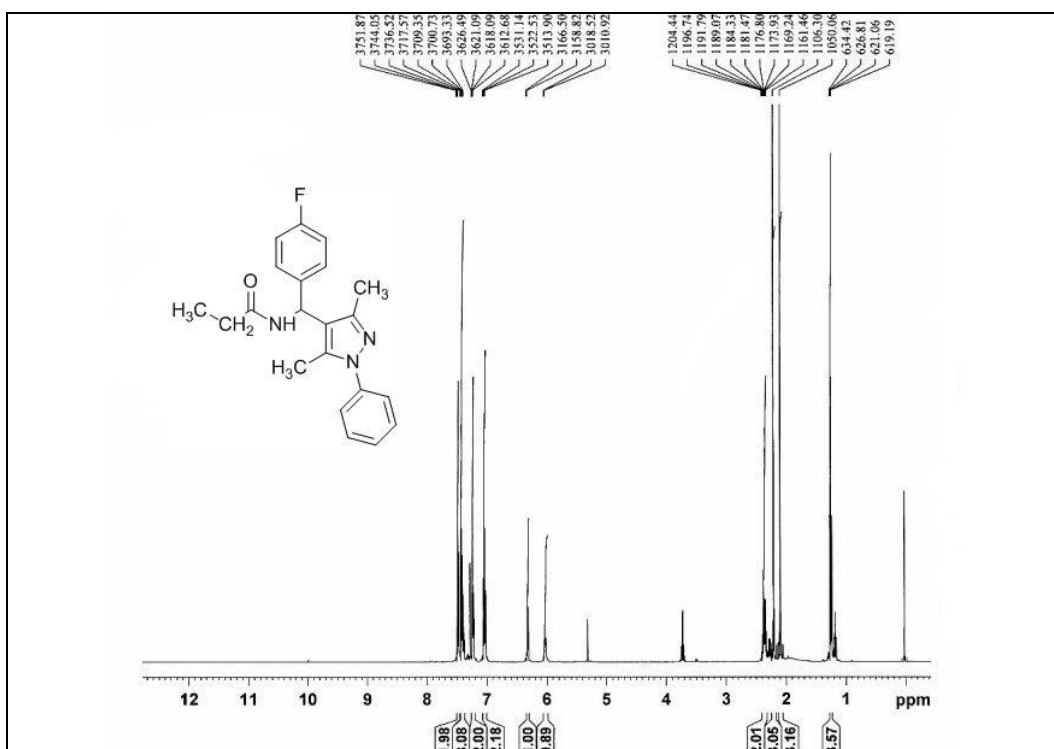
¹H-NMR: *N*-[(4-Metoksi-fenil)-(1-metil-3, 5-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]-
2,2-dimetil-propionamit (18c)

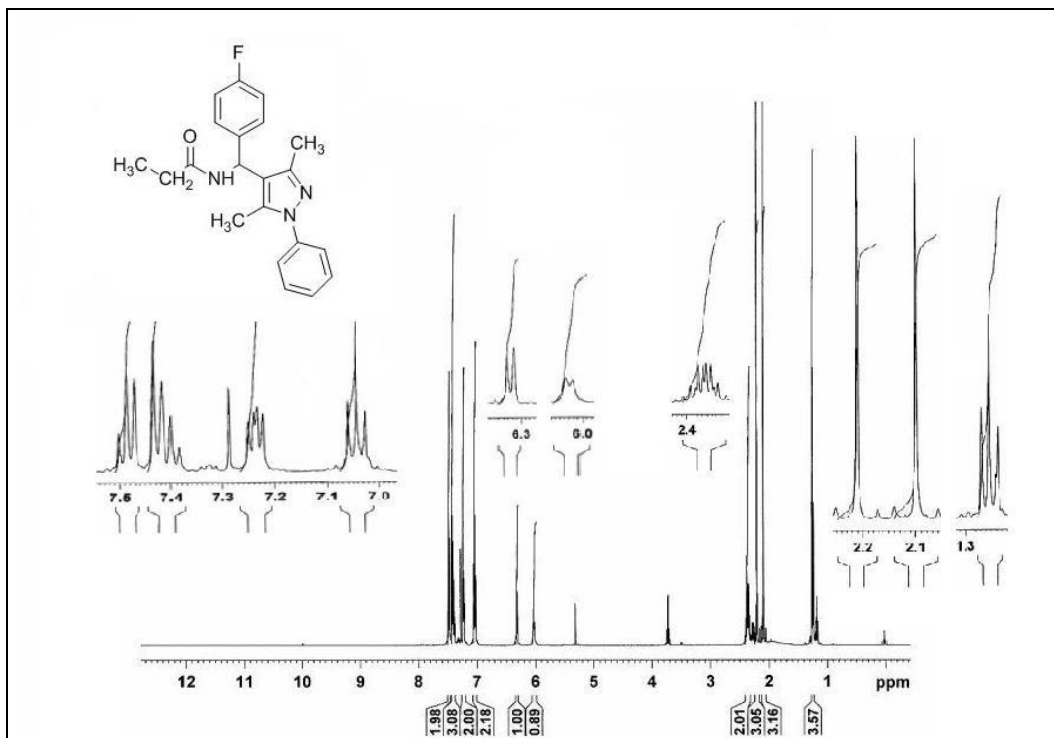


¹³C-NMR: *N*-[(4-Metoksi-fenil)-(1-metil-3, 5-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]-2,2 -dimetil-propionamit (18c)

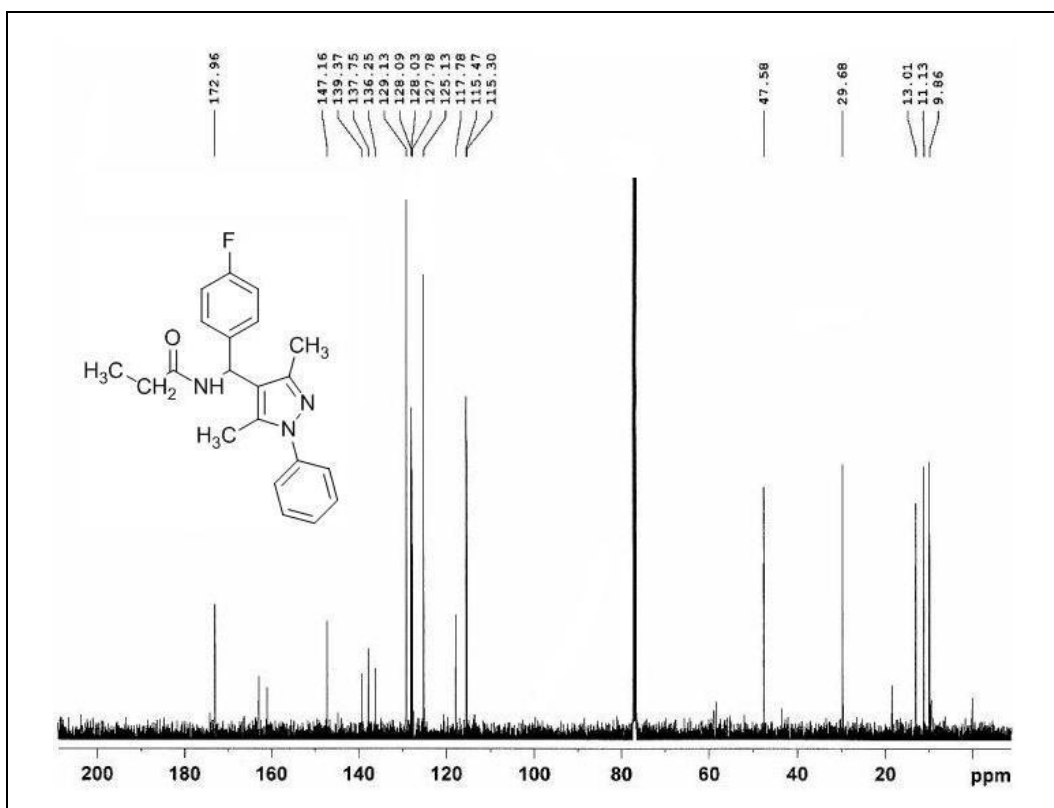


¹H-NMR: *N*-[3, 5-Dimetil-1-fenil-1-*H*-pirazol-4-il)-(4-floro-fenil)-metil]-propionamit (18d)

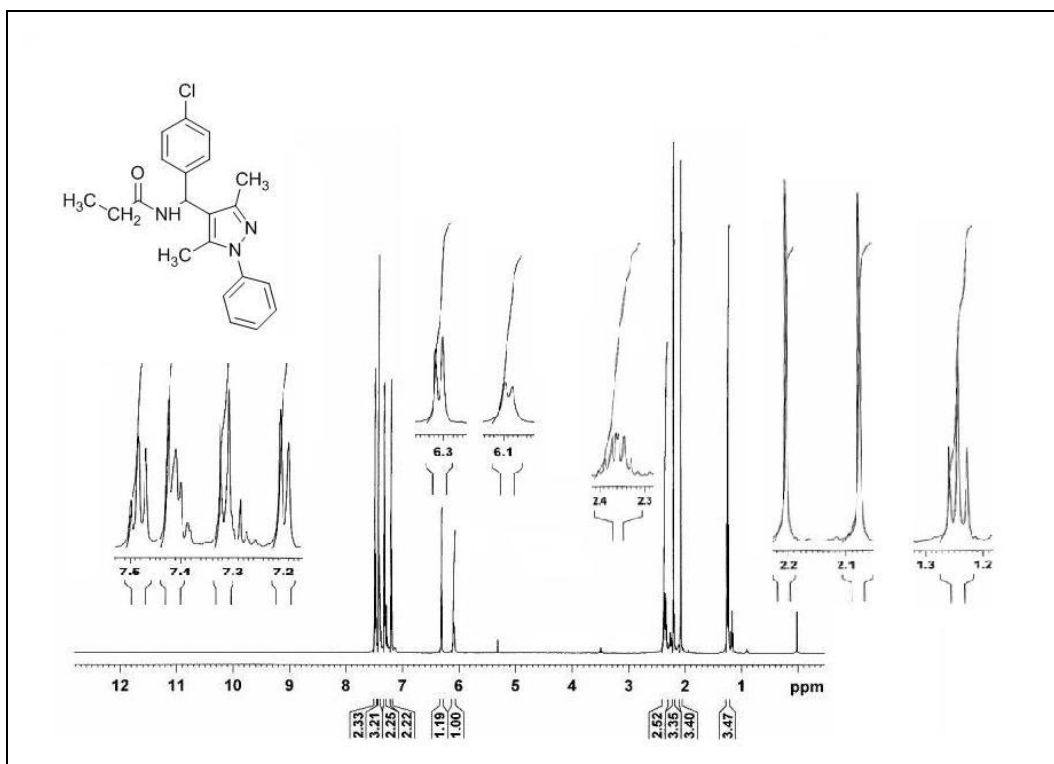
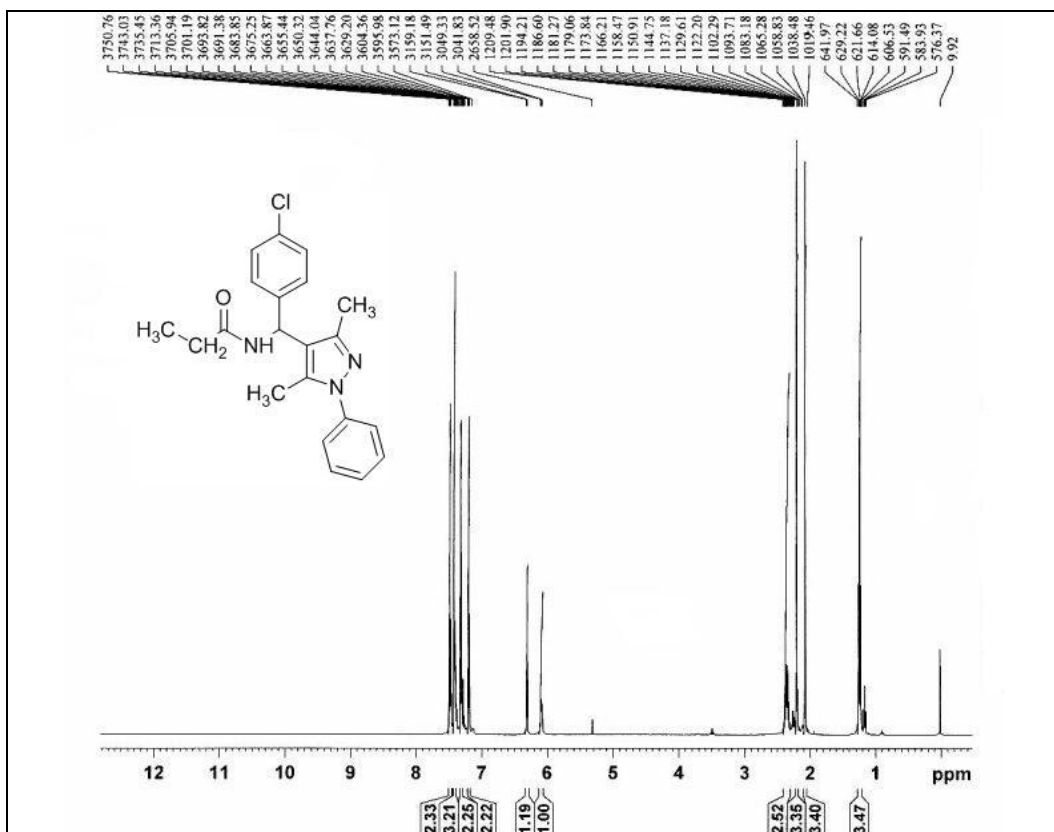




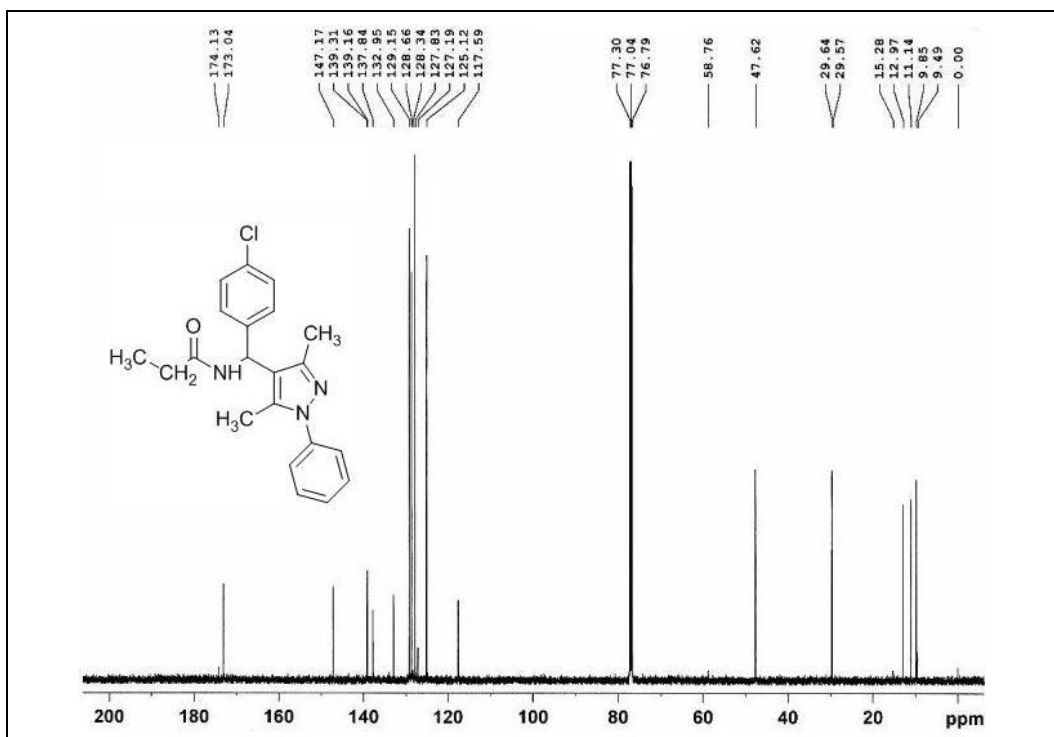
¹³C-NMR: N-[3,5-Dimetil-1-fenil-1-H-pirazol-4-il)-(4-floro-fenil)-metil]-propionamit (18d)



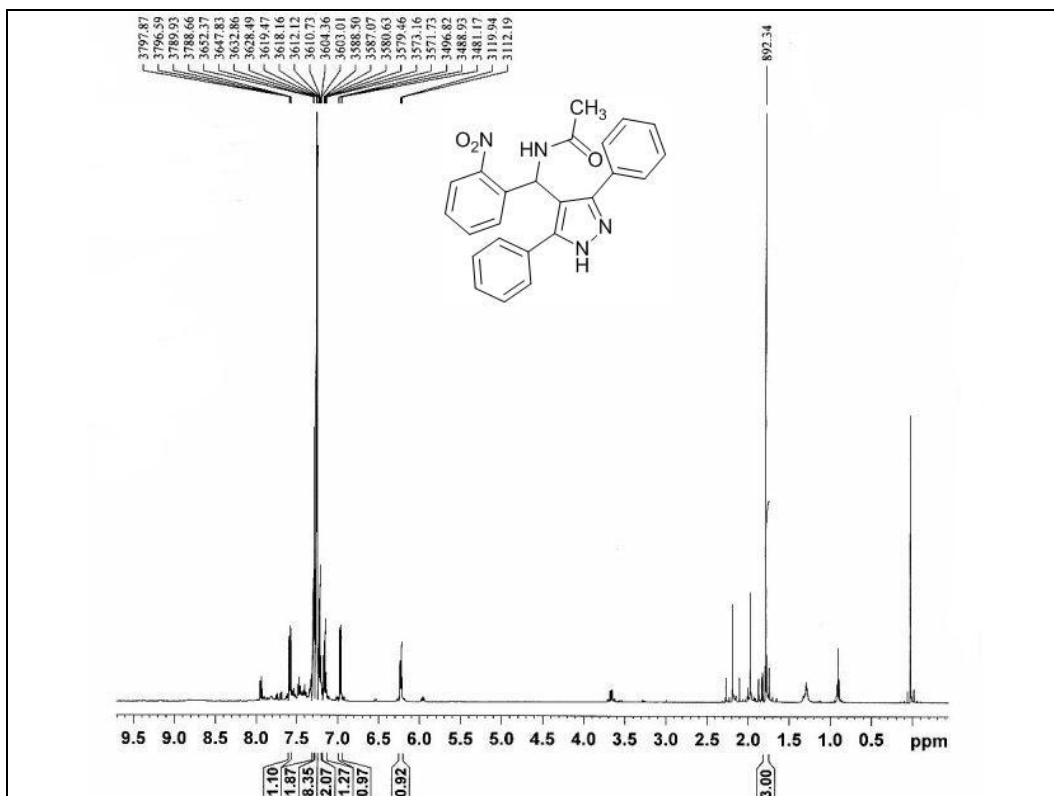
¹H-NMR: *N*-[4-kloro-fenil]-(3,5-dimetil-1-fenil-1-*H*-pirazol-4-il)-metil] propionamid (18e)

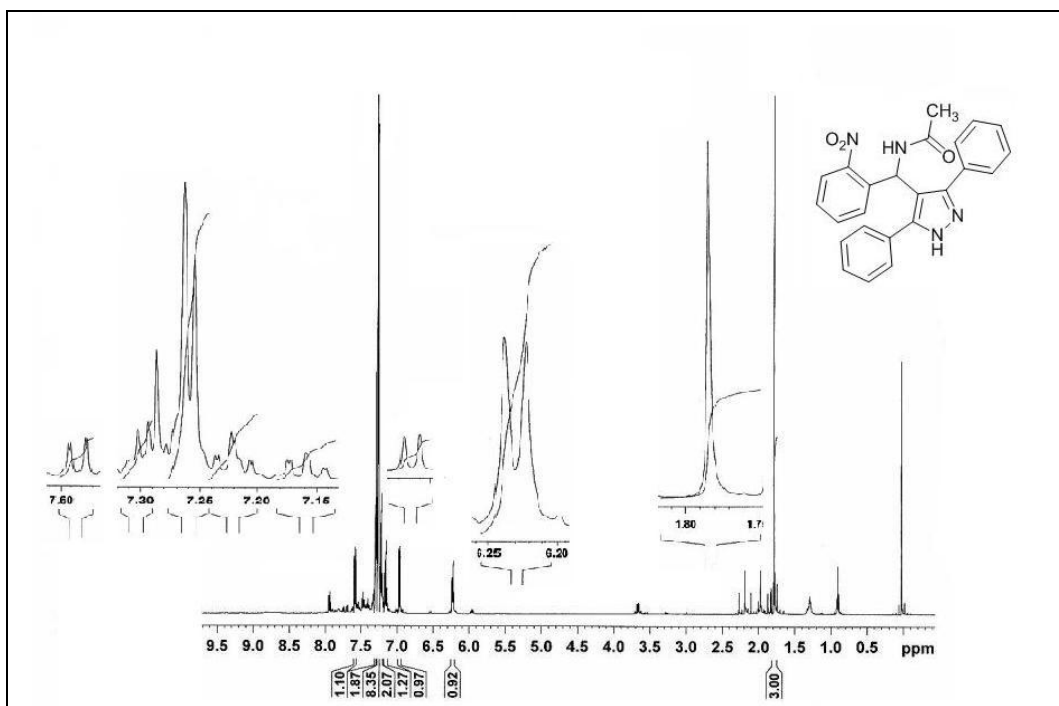


¹³C-NMR: *N*-[4-kloro-fenil)-(3, 5-dimetil-1-fenil-1-*H*-pirazol-4-il)-metil] propiyonamit (18e)

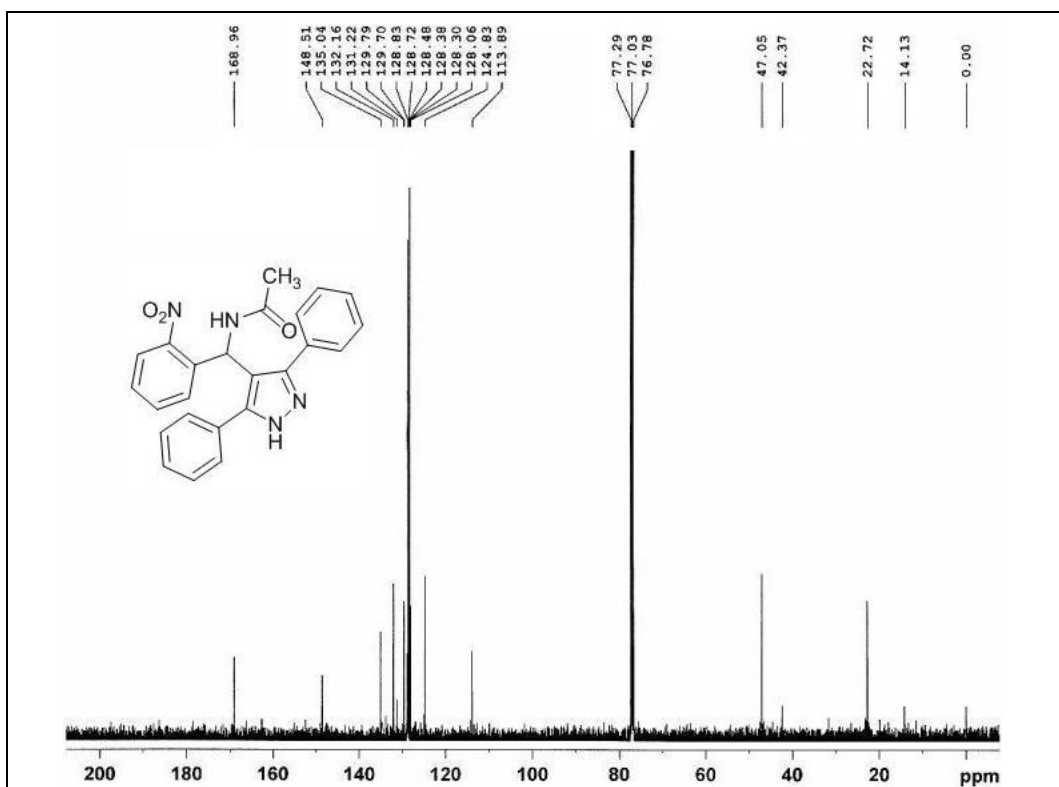


¹H-NMR: *N*-[(3,5-Difenil-1*H*-pirazol-4-il) - (2-nitro-fenil)-metil]-asetamit (18f)

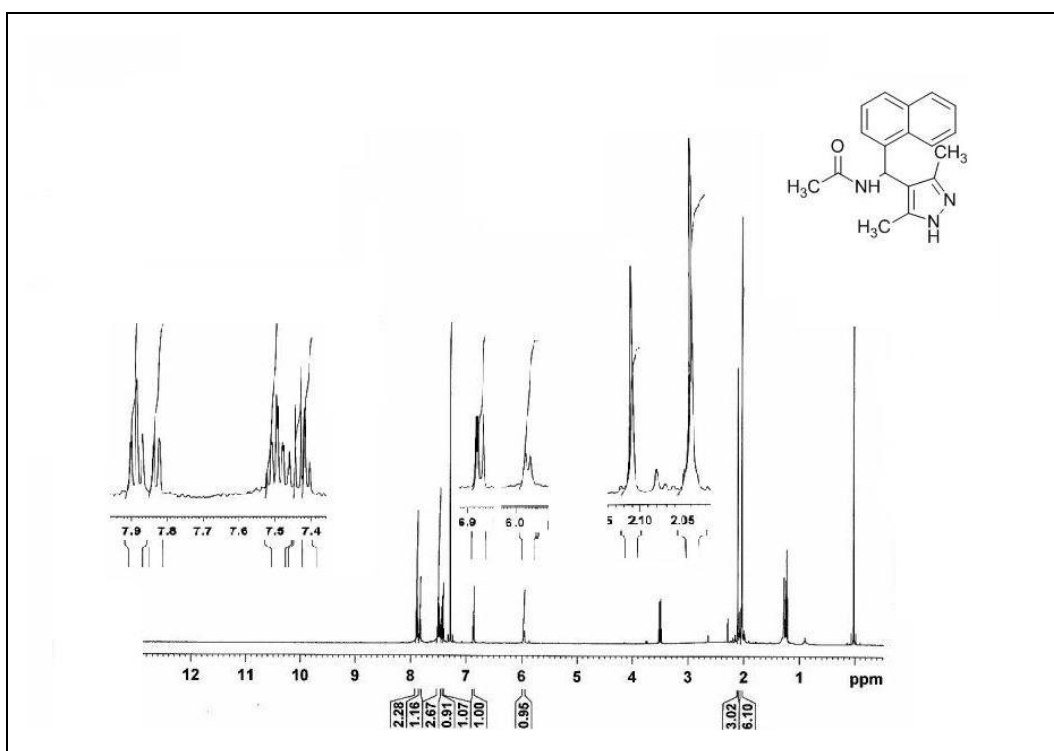
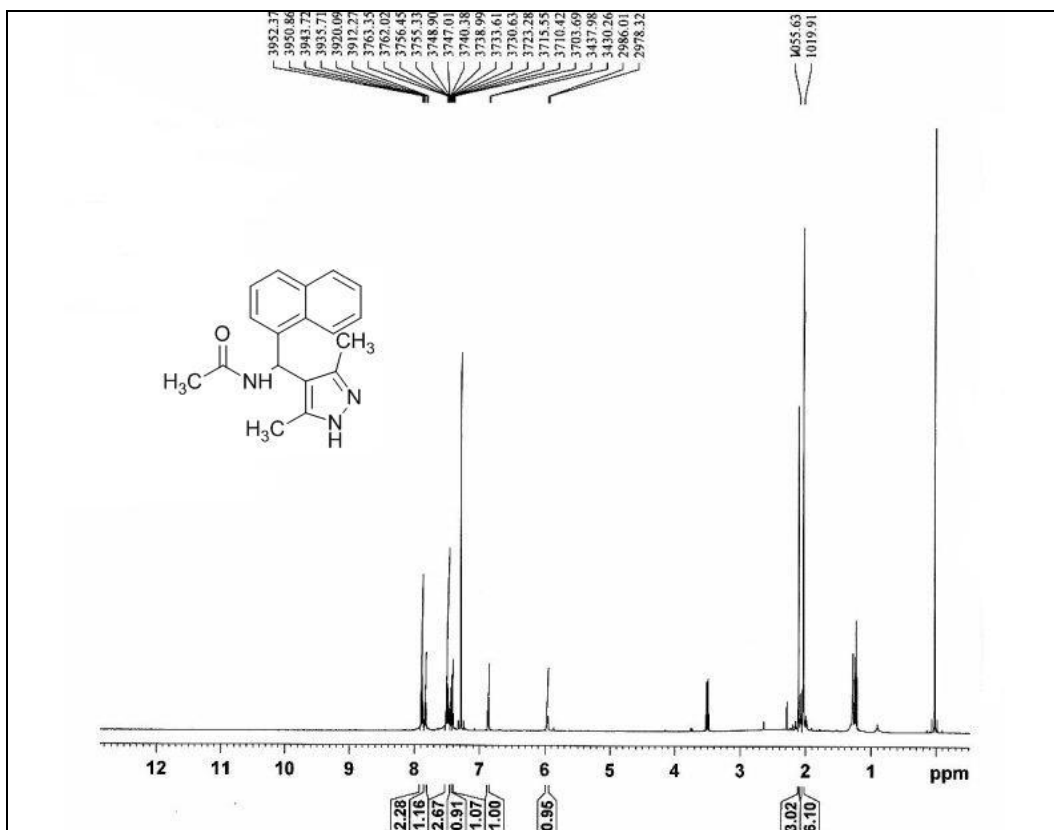




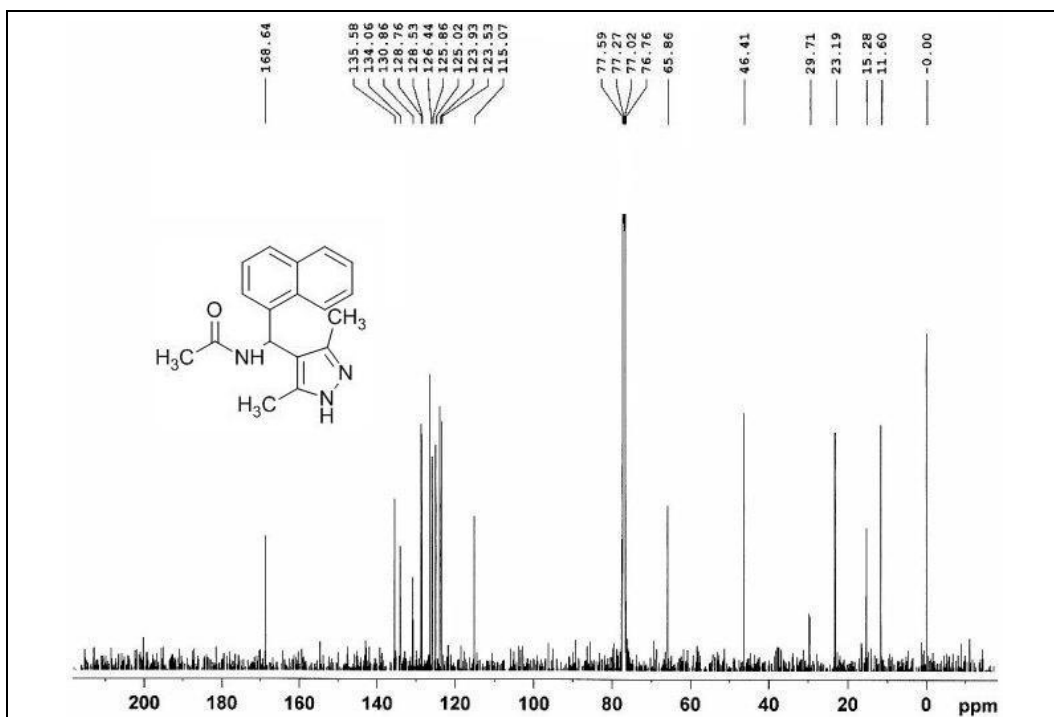
¹³C-NMR: *N*-[(3,5-Difenil-1*H*-pirazol-4-il) – (2-nitro-fenil)-metil]-asetamit (18f)



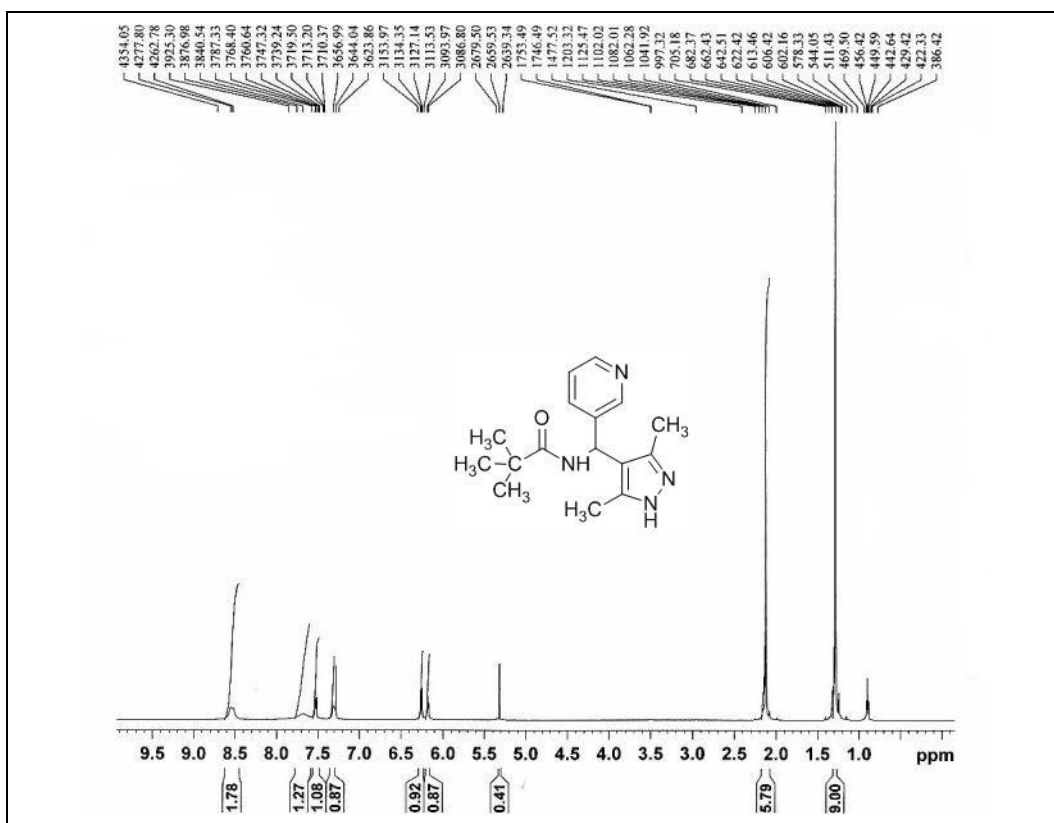
¹H-NMR: *N*-[(3,5-Dimetil-1-*H*-pirazol-4-il)-naftalen-1-il-metil]-asetamit
(18g)

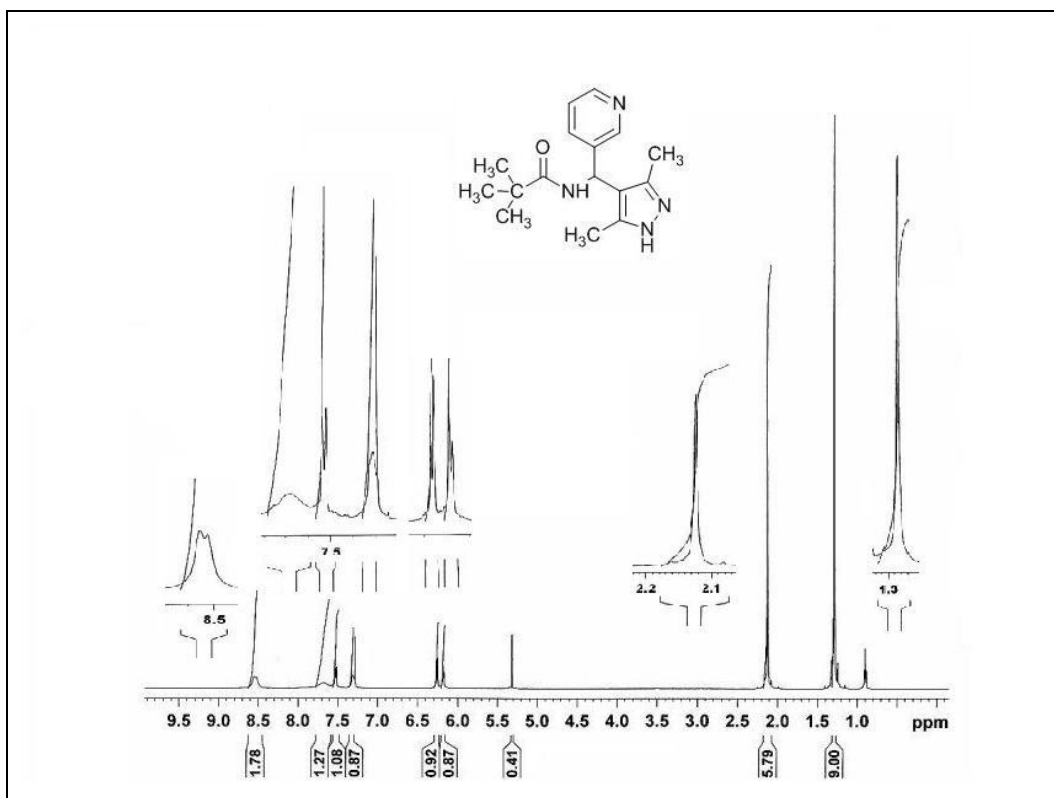


¹³C-NMR: *N*-[(3,5-Dimetil-1-*H*-pirazol-4-il)-naftalen-1-il-metil]-asetamit
(18g)

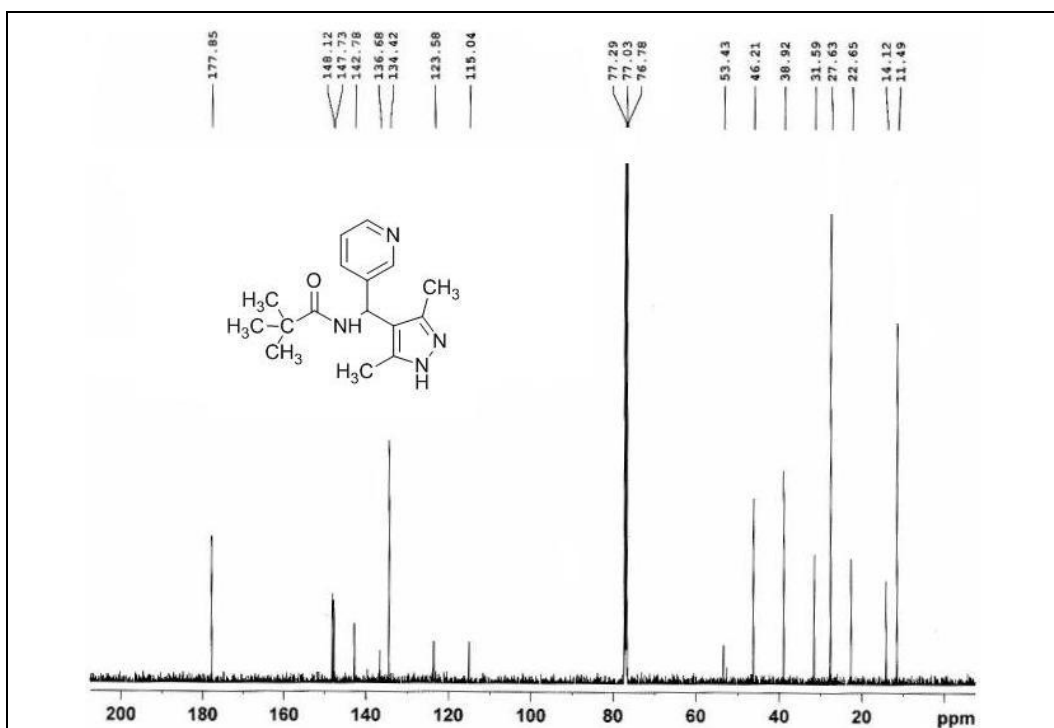


¹H-NMR: *N*-[3,5-Dimetil-1-*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il-metil]-2,2-dimetil-propionamit (18h)

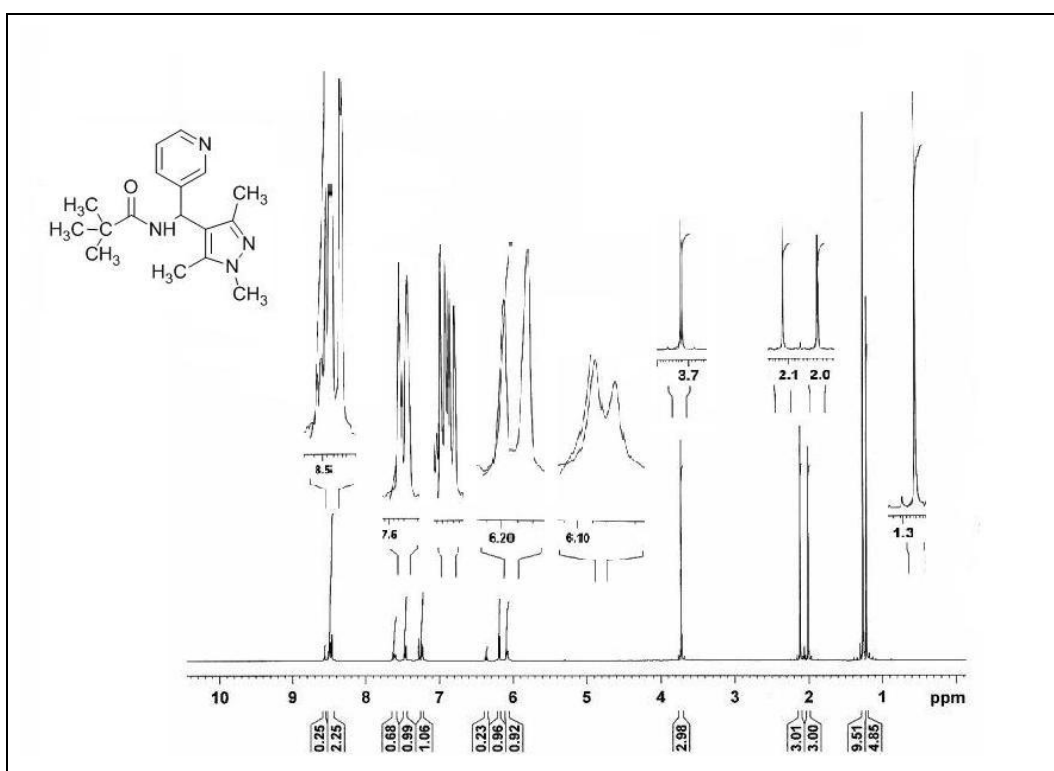
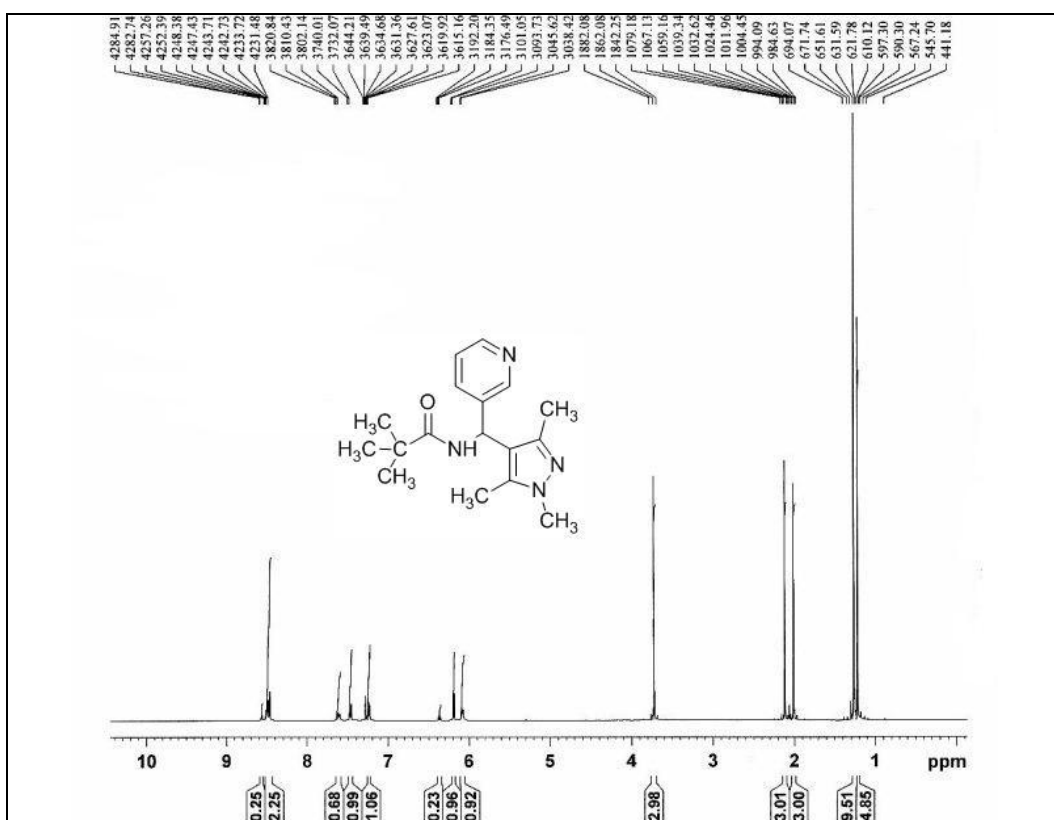




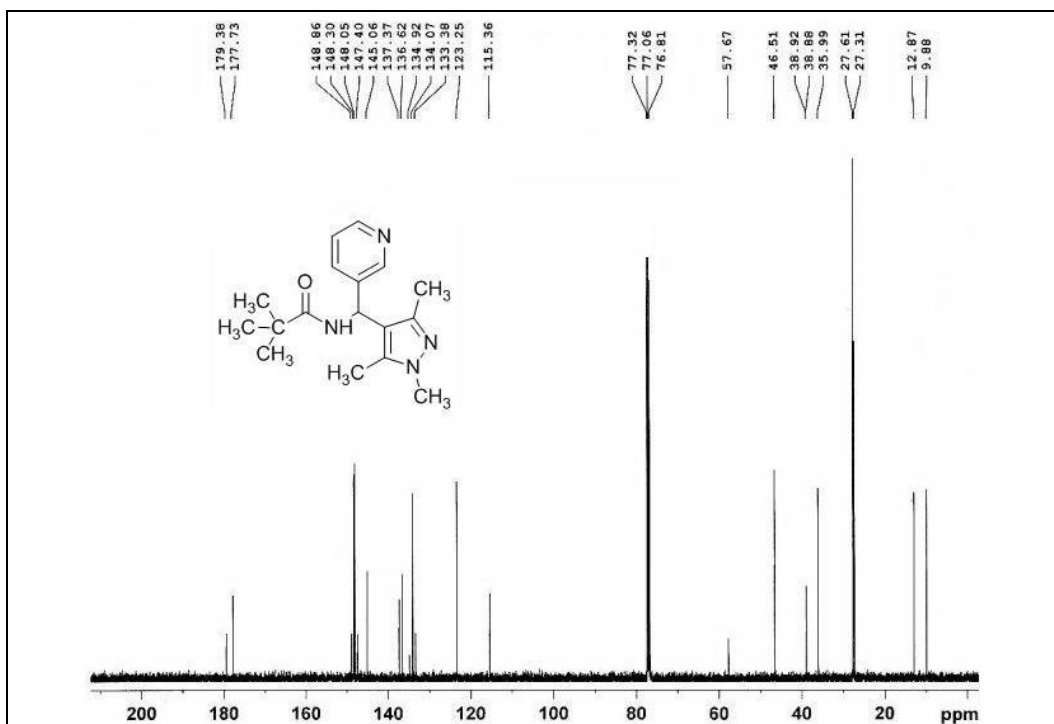
¹³C-NMR: *N*-[3,5-Dimetil-1-*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il-metil)-2,2-dimetil-propionamit (18h)



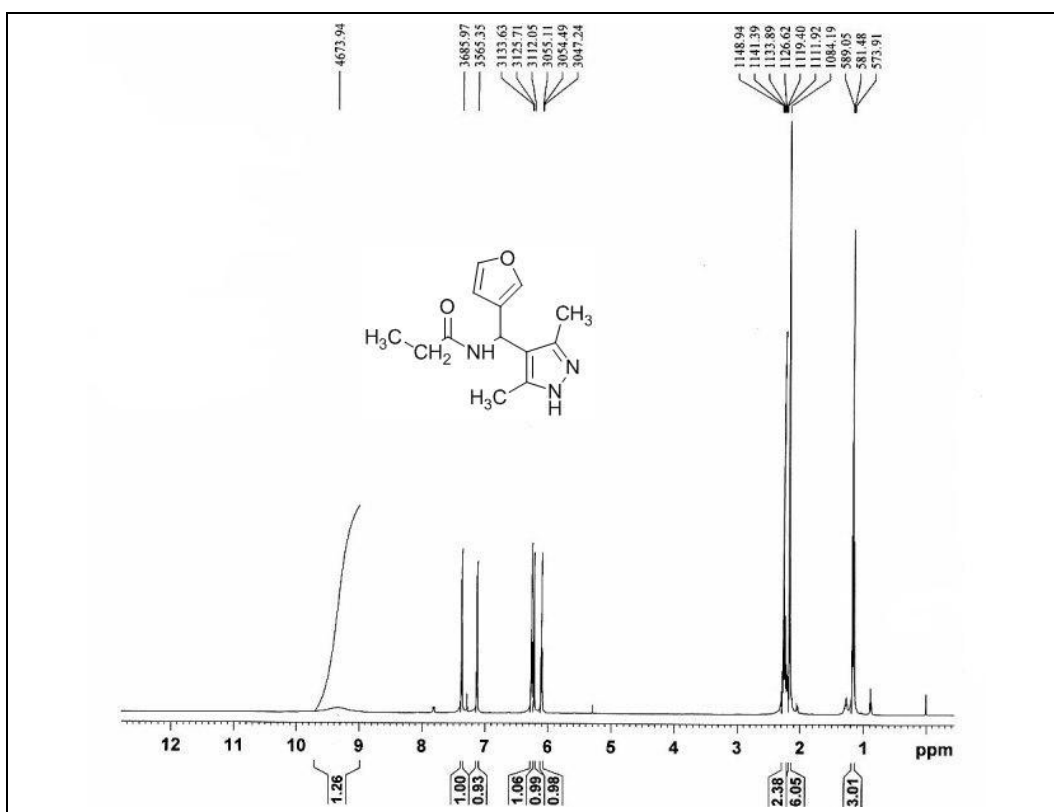
¹H-NMR: 2,2-Dimetil-N-[piridin-3-il-(1,3,5-trimetil-1-H-pirazol-4-il)-metil] propionamit (18i)

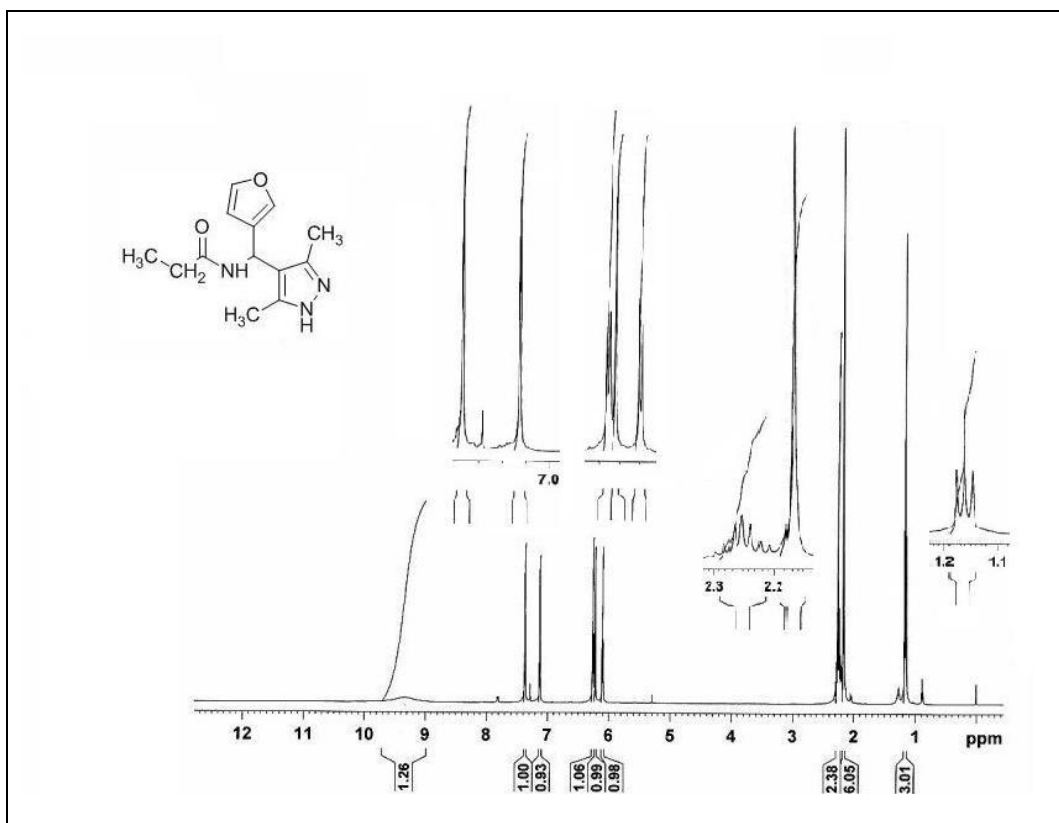


¹³C-NMR: 2,2-Dimetil-N-[piridin-3-il-(1,3,5-trimetil-1-H-pirazol-4-il)-metil] propionamit (18i)

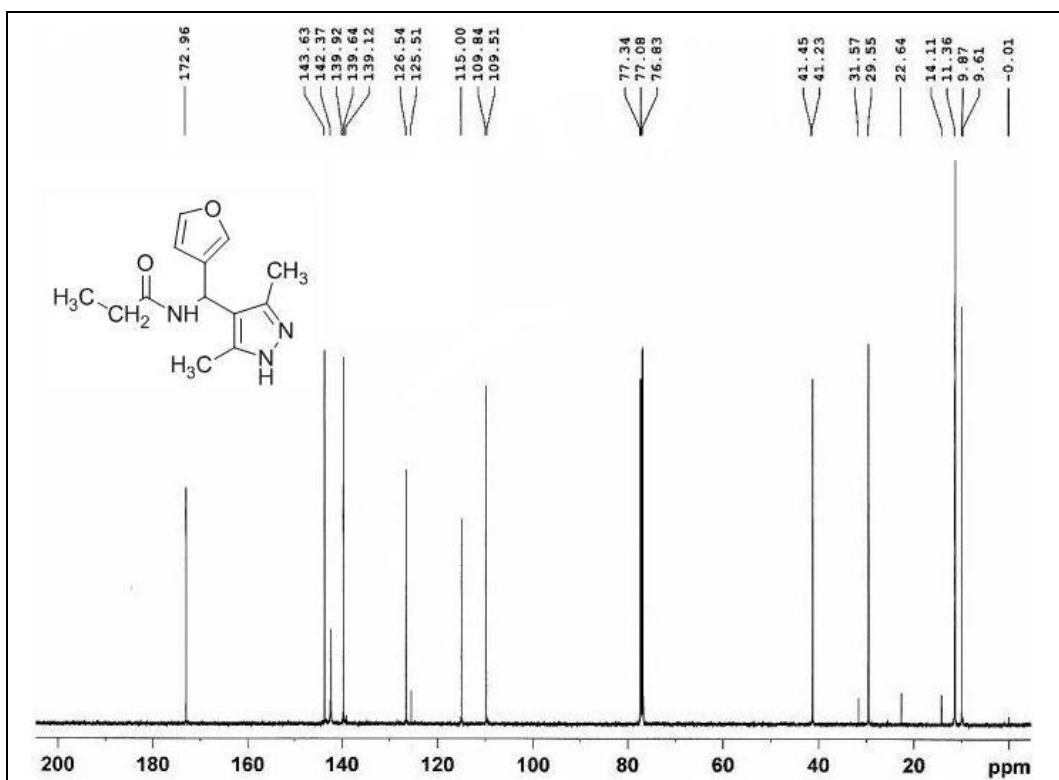


¹H-NMR: N-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-furan-2-il-metil] propionamit (18j)

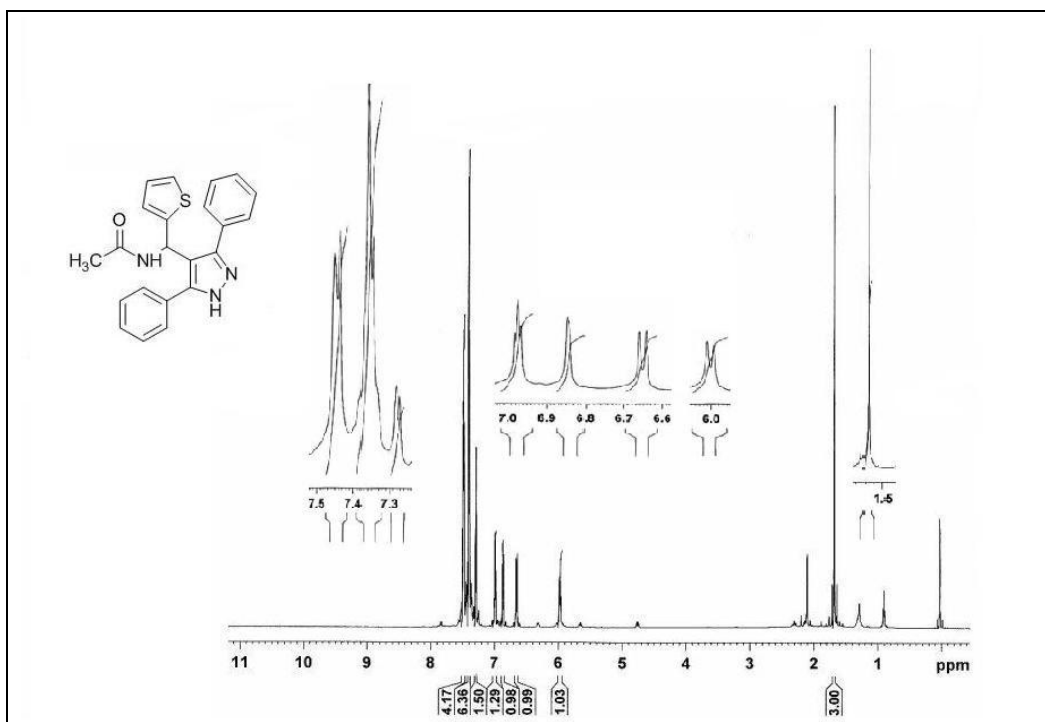
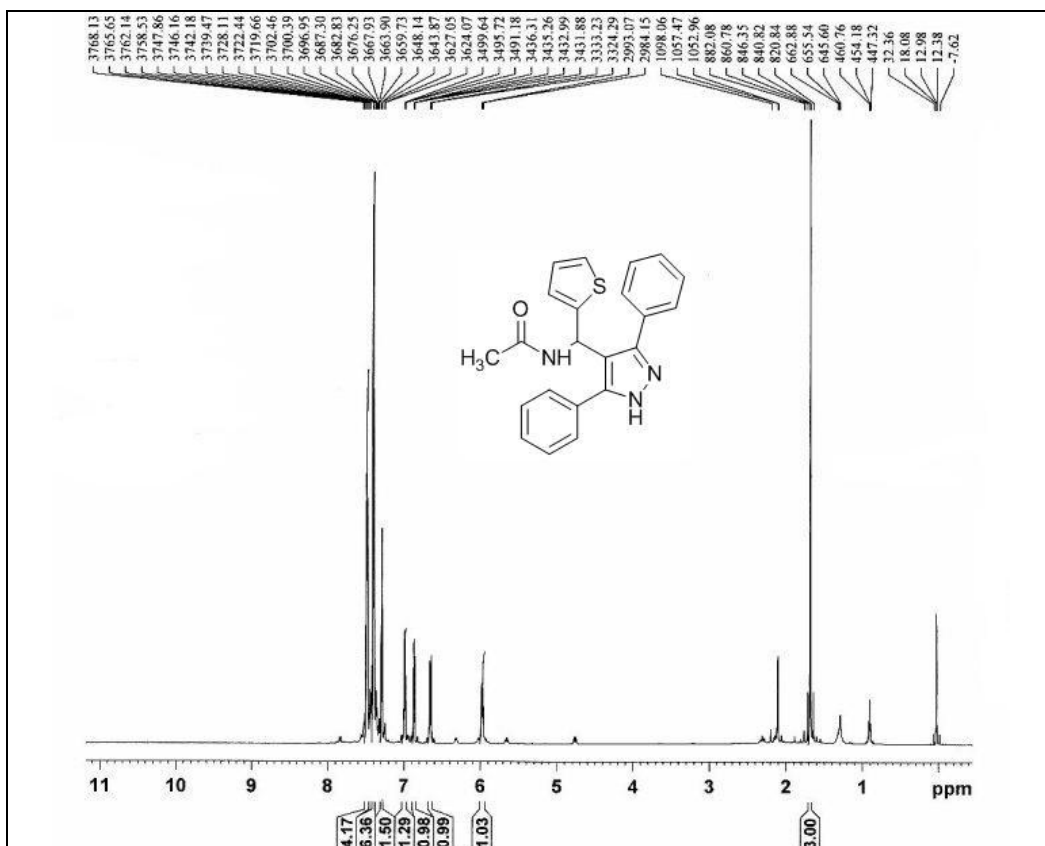




¹³C-NMR: *N*-[(3,5-Dimetil – 1 *H* – pirazol – 4 – il) – furan – 2 – il – metil] – propiyonamit (18j)



¹H-NMR: *N*-[(3,5-Difenil-1-*H*-pirazol-4-il)-tiyofen-2-il-metil]-asetamit
(18k)



¹³C-NMR: *N*-[(3,5-Difenil-1-*H*-pirazol-4-il)-tiyofen-2-il-metil]-asetamit
(18k)

