



4-(ETOKSİKARBONİL)-1-(3-NİTROFENİL)-5-FENİL-1H-PİRAZOL-3-KARBOKSİLİK ASİDİN BAZI ESTER AMİT VE ÜREİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Rahmi KASIMOĞULLARI¹, Hamdiye DURAN², Samet MERT²

¹Dumlupınar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 43100, Kütahya, rahmikasimoglu@hotmail.com

²Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 43100, Kütahya,

Geliş Tarihi: 06.04.2011 Kabul Tarihi: 22.09.2011

ÖZET

Bu çalışmada bir pirazol karboksilik asit türevi olan 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (**1**) bileşiğinin bazı yeni türevleri sentezlendi. Bunun için, **1** bileşiğinin çeşitli alkollerle reaksiyonundan ester türevleri (**3-6**), amonyak ve üre ile reaksiyonundan ise sırasıyla amit (**7**) ve üreid (**8**) türevleri elde edildi. Ayrıca **1** bileşiğinin dekarboksilasyonu ile de yeni bir pirazol türevi (**9**) sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: *pirazol-3-karboksilik asit, pirazol, ester, üreid, karboksamid.*

SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF SOME ESTER, AMIDE AND UREIDE DERIVATIVES OF 4-(ETHOXYCARBONYL)-1-(3-NITROPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID

ABSTRACT

In this study, some new derivatives were synthesized of 4-(ethoxycarbonyl)-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (**1**) which was a pyrazole carboxylic acid derivative. For this aim, ester derivatives were obtained from the reaction of **1** with various alcohols; amide (**7**) and ureide (**8**) derivatives were obtained from the reaction with ammonia and urea respectively. Also a new pyrazole derivative (**9**) was synthesized from decarboxylation of **1**. The structures of synthesized compounds were elucidated with FT-IR, ¹H NMR and ¹³C NMR analysis methods.

Key Words: *pyrazole-3-carboxylic acid, pyrazole, ester, ureide, carboxamide.*

1. GİRİŞ

Pirazol kimyası; pirazol türevlerinin antimikrobiyal [1, 2], antiviral [3, 4], antitümör [5-7], antiinflamatuvar [8-10], antihistaminik [11], pestisidal [12, 13], antifungal [14, 15], antiromatizmal [16], antikonvulsan [17], antidepresan [18] ve antipiretik [19] olarak gözlenen çok yönlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle ve ticari açıdan önemli boyarmadde ajanı olarak kullanılmaları sebebiyle [20-22] son elli yıldan bu yana dikkatleri üzerine çekmektedir.

Pirazol karboksilik asitlerin sülfonamid türevlerinin, insan karbonik anhidraz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri grubumuz tarafından araştırılmış (*in vitro* olarak) ve oldukça etkili sonuçlar elde edilmiştir [23-26]. Böylece bu tip bileşiklerin *in vivo* çalışmaları yapıldıktan sonra, glokom hastalığı tedavisinde de kullanılabileceği anlaşılmıştır. Diğer taraftan, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion ve etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat'ın, fenil hidrazin türevleri ile reaksiyonları sonucunda çeşitli pirazol-3-karboksilik asitler yakın zamanda sentezlenmiş olup, daha sonra bu asitlerin ileri kademe reaksiyonları da grubumuzca araştırılmıştır [27-30].

Bu araştırmada, önceki çalışmalarımızın devamı olarak, literatürde bulunmayan bazı yeni pirazol-3-karboksilik asit türevlerinin literatüre kazandırılmasını amaçladık. Bunun için başlangıç bileşiğimiz olan **1** bileşiği, daha önce rapor edildiği şekilde yeniden sentezlendi [26] ve karboksil grubu SOCl_2 ile aktifleştirilerek **2** bileşiğine geçildi. Sonra **2** bileşiğinin çeşitli alkollerle piridin katalizörlüğündeki reaksiyonundan yeni ester türevleri sentezlendi. Yine **2** bileşiğinin üre ile ksilen içerisinde reflux edilmesi neticesinde bir üreid türevi (**7**) ve amonyak ile 0°C deki reaksiyonundan ise bir amit türevi (**8**) elde edildi. Sentezlenen tüm bu bileşiklere ait spektroskopik veriler deneysel çalışmalar kısmında belirtildi.

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

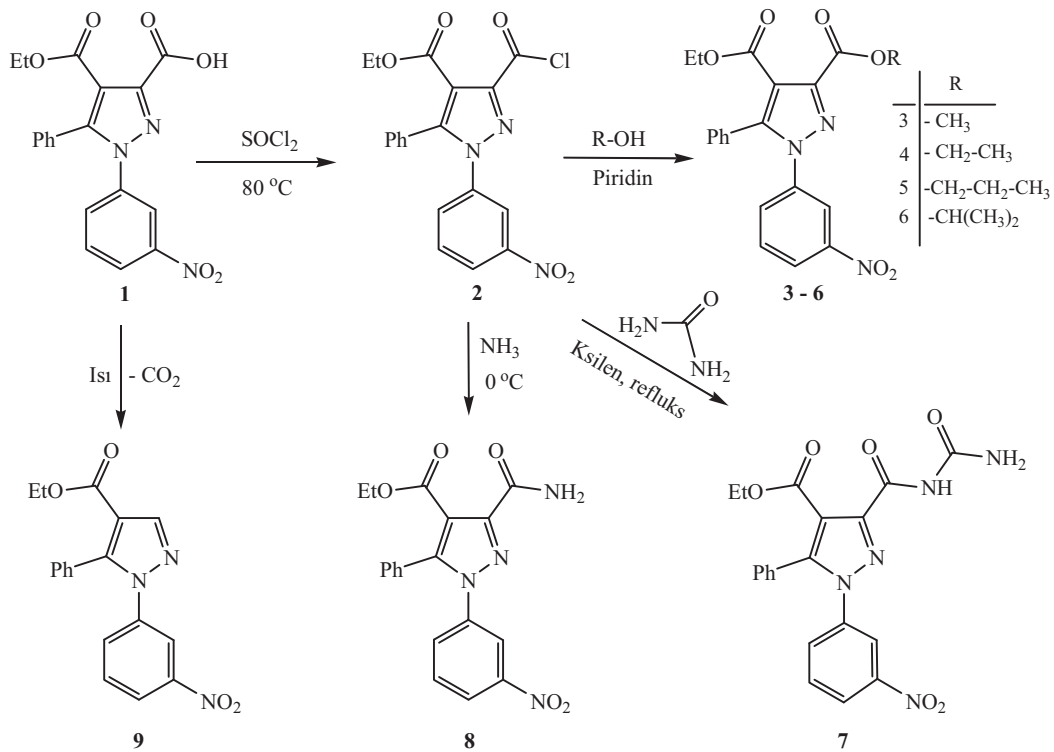
2.1. Materyal

Bu çalışmada kullanılan kimyasal reaktif ve çözücüler analitik saflıkta olup, genel olarak Aldrich, Fluka ve Merck firmalarından temin edildi. Çözücüler, uygun kurutucular kullanılarak ve destilasyon işlemleri ile tekrar saflaştırıldı. Reaksiyonların ilerleyişi TLC ile kontrol edildi ve bu işlemler için Merck DC Alufolien Kiesegel 60F/254 marka TLC levhaları kullanıldı. Erime noktaları Stuart Scientific SMP3 marka erime noktası cihazı ile tespit edildi. FT-IR analizleri BRUKER VERTEX 70 marka cihaz ile alındı. **2-9** bileşiklerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları BRUKER DPX-400 marka NMR cihazı ve **1** bileşiğinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ise Varian Gemini-200 marka NMR cihazı ile alındı.

2.2. Metod

2.2.1. Ester türevlerinin (3–6) sentezi için genel prosedür

0.4 g (1 mmol) **2** bileşiği yaklaşık 20 ml uygun alkol içerisinde çözülerek katalitik miktarda piridin katalizörlüğünde 3 saat reflux edildi. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımına %12 lik HCl ilavesiyle ham ürün çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, saf su ile yıkandı ve çözücü olarak kullanılan alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Sentezlenen bileşikler için önerilen yapılar Şema 1 de ve bazı fiziksel özellikler ise çizelge 1 de verildi.



Şema 1. 3-9 bileşiklerinin sentezi.

2.2.2. 4-Etil 3-metil -1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3,4-dikarboksilat (3)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3076 (Ar CH), 2980 (alifatik CH), 1714 (ester C=O), 1602–1465 (Ar C=C ve C=N), 1217 ve 1080 (sırasıyla C-O-C asimetric ve simetric gerilmeleri); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16–7.26 (*m*, 9H, ArH), 4.22 (*q*, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.98 (*s*, 3H, OCH_3), 1.17 (*t*, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.56 ve 161.25 (ester C=O), 148.33 (=C– NO_2), 147.54 (pirazol C-3), 144.77 (pirazol C-5), 115.82 (pirazol C-4), 61.47 (OCH_2), 53.62 (OCH_3), 13.29 (CH_3), 138.32, 133.67, 132.95, 130.34, 129.28, 129.06, 128.71, 126.55, 120.53.

Çizelge 1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül	Molekül Kütlesi (gr/mol)	Erime Noktası ($^{\circ}\text{C}$)	Ürün miktarı (mg)	Verim (%)
3	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$	395	102	332	84
4	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$	409	108	335	82
5	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$	423	70	287	68
6	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$	423	98	313	74
7	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6$	423	142	203	48
8	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$	380	150	243	64
9	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	337	105	279	83

2.2.3. Dietil 1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3,4-dikarboksilat (4)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3070 (Ar CH), 2984 (alifatik CH), 1716 (ester C=O), 1599–1470 (Ar C=C ve C=N), 1215 ve 1068 (sırasıyla C-O-C asimetric ve simetric gerilmeleri); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17–7.27 (*m*, 9H, ArH), 4.48 ve 4.23 (*q*, $J=7.1$ Hz, 4H, 2OCH_2), 1.43 ve 1.18 (*t*, $J=7.1$ Hz, 6H, 2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.70 ve 161.33 (ester C=O), 148.52 (=C– NO_2), 147.43 (pirazol C-3), 144.84 (pirazol C-5), 115.91 (pirazol C-4), 68.74 ve 61.38 (2OCH_2), 13.42 ve 13.29 (2CH_3), 138.53, 133.25, 130.55, 130.26, 129.56, 129.03, 128.66, 126.48, 120.41.

2.2.4. 4-Etil 3-propil 1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3,4-dikarboksilat (5)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün propanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3086 (Ar CH), 2975 (alifatik CH), 1720 (ester C=O), 1597–1467 (Ar C=C ve C=N), 1207 ve 1065 (sırasıyla C-O-C asimetric ve simetric gerilmeleri); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16–7.25 (*m*, 9H, ArH), 4.37 ve 4.21 (*q*, $J=6.8$ Hz, 4H, 2OCH_2), 1.82 (*hx*, $J=7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.17 ve 1.02 (*t*, $J=7.4$ Hz, 6H, 2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.41 ve 161.29 (ester C=O), 148.63 (=C– NO_2), 147.13 (pirazol C-3), 144.64 (pirazol C-5), 116.11 (pirazol C-4), 68.55 ve 61.42 (2OCH_2), 22.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 13.73 ve 13.32 (2CH_3), 137.93, 133.34, 132.56, 130.14, 129.91, 128.89, 127.81, 125.98, 119.84.

2.2.5. 4-Etil 3-isopropil 1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3,4-dikarboksilat (6)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün izopropanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3072 (Ar CH), 2980 (alifatik CH), 1716 (ester C=O), 1613–1488 (Ar C=C ve C=N), 1210 ve 1067 (sırasıyla C-O-C asimetric ve simetric gerilmeleri); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17–7.26 (*m*, 9H, ArH), 5.34 (*hp*, $J=6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.22 (*q*, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 1.40 (*d*, $J=6.3$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (*t*, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.36 ve 161.38 (ester C=O), 148.22 (=C– NO_2), 145.13 (pirazol C-3), 144.97 (pirazol C-5), 116.03 (pirazol C-4), 69.81 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 61.18 (OCH_2), 21.73 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 13.87 (CH_3), 139.53, 130.79, 130.02, 129.94, 128.73, 128.89, 127.38, 122.96, 120.35.

2.2.6. Etil 3-(karbamoilkarbamoil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat (7)

0.4 g (1 mmol) **2** bileşiği yaklaşık 20 ml ksilen içerisinde çözüldü. Üzerine 1/1 mol oranında üre ilave edildi. Karışım 4 saat reflux edildikten sonra çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3539 (NH), 3093 (Ar CH), 2977 (alifatik CH), 1751 ve 1726 (C=O), 1616–1443 (Ar C=C ve C=N), 1240 ve 1074 (sırasıyla C-O-C asimetric ve simetric gerilmeleri); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.98 (s, 1H, CONH), 8.25 (s, 2H, CONH₂), 8.16–7.25 (m, 9H, ArH), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.17 (ester C=O), 161.26 (amit C=O), 152.58 (üre C=O), 148.39 (=C–NO₂), 147.43 (pirazol C-3), 144.54 (pirazol C-5), 115.83 (pirazol C-4), 61.31 (OCH₂), 13.43 (CH₃), 139.70, 130.42, 129.94, 129.75, 128.66, 127.57, 123.62, 122.43, 120.96.

2.2.7. Etil 3-karbamoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat (8)

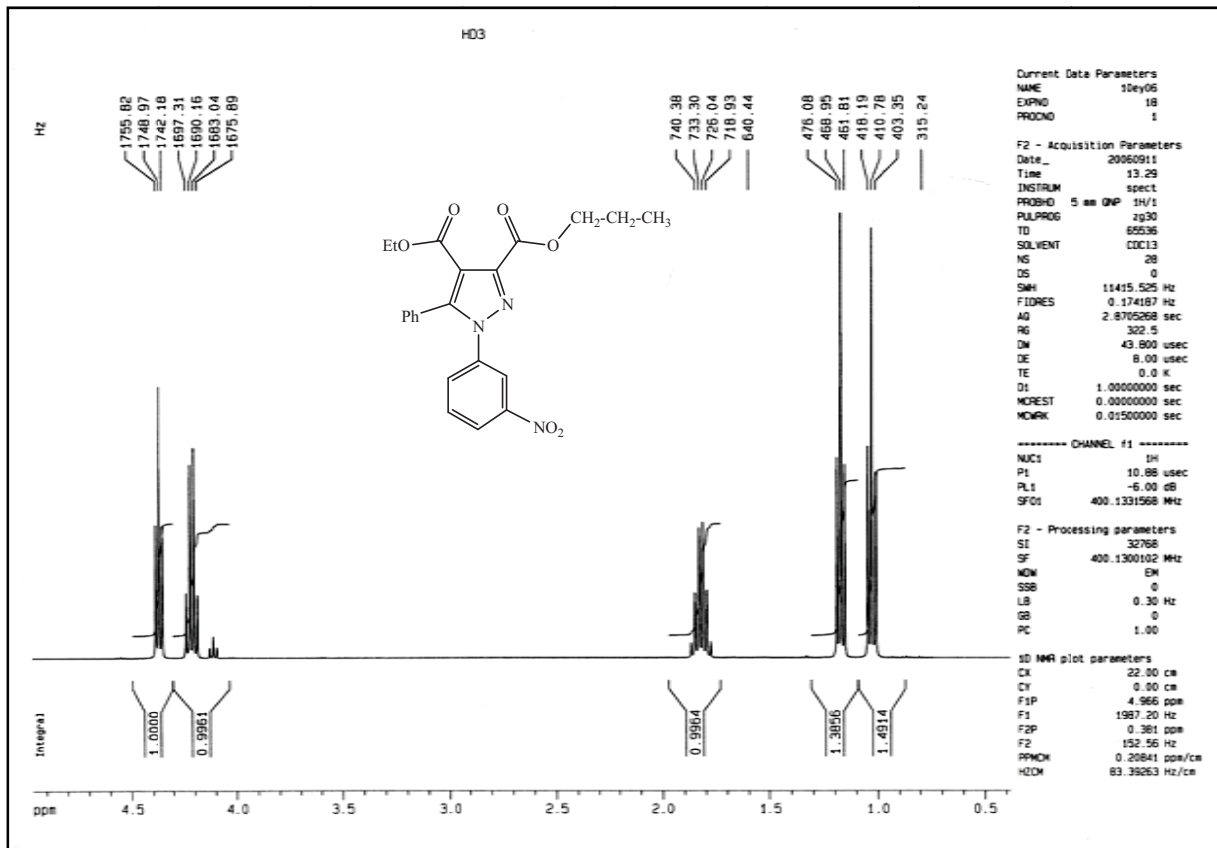
0.4 g (1 mmol) **2** bileşiği kuru toluende çözüldü. Çözelti buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine 1:2 mol oranında NH₃ ilave edildi. Aynı sıcaklıkta bir saat karıştırılmaya devam edildi. Çöken ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3265 (NH) 3110 (Ar CH), 2990 (alifatik CH), 1735 (ester C=O), 1686 (amit C=O), 1625–1455 (Ar C=C ve C=N) 1234 ve 1077 (sırasıyla C-O-C asimetric ve simetric gerilmeleri); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15–7.24 (m, 9H, ArH), 6.16 (yayvan, s, 2H, CONH₂), 4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.38 (ester C=O), 160.94 (amit C=O), 148.63 (=C–NO₂), 147.47 (pirazol C-3), 145.52 (pirazol C-5), 116.15 (pirazol C-4), 61.84 (OCH₂), 13.23 (CH₃), 139.56, 130.23, 129.72, 129.45, 128.36, 127.73, 123.38, 122.66, 119.84.

2.2.8. Etil 1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat (9)

0.381 g (1 mmol) **1** bileşiği bir balon içerisinde alınarak yağ banyosunda 200 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı. Gaz çıkışı tamamlandığında reaksiyon sonlandırıldı. Ham ürün etanol/su (2/1) karışımından krsitallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3082 (Ar CH), 2978 (alifatik CH), 1741 (ester C=O), 1626–1449 (Ar C=C ve C=N) 1221 ve 1078 (sırasıyla C-O-C asimetric ve simetric gerilmeleri); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.22 (s, 1H, pirazol CH), 8.15–7.26 (m, 9H, ArH), 4.21 (q, $J=4.5$ Hz, 2H, OCH₂), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.52 (ester C=O), 148.26 (=C–NO₂), 145.75 (pirazol C-3), 143.14 (pirazol C-5), 114.94 (pirazol C-4), 60.33 (OCH₂), 14.10 (CH₃), 140.14, 130.39, 130.34, 129.77, 129.72, 128.49, 128.26, 122.33, 120.03.

3. TARTIŞMA ve SONUÇ

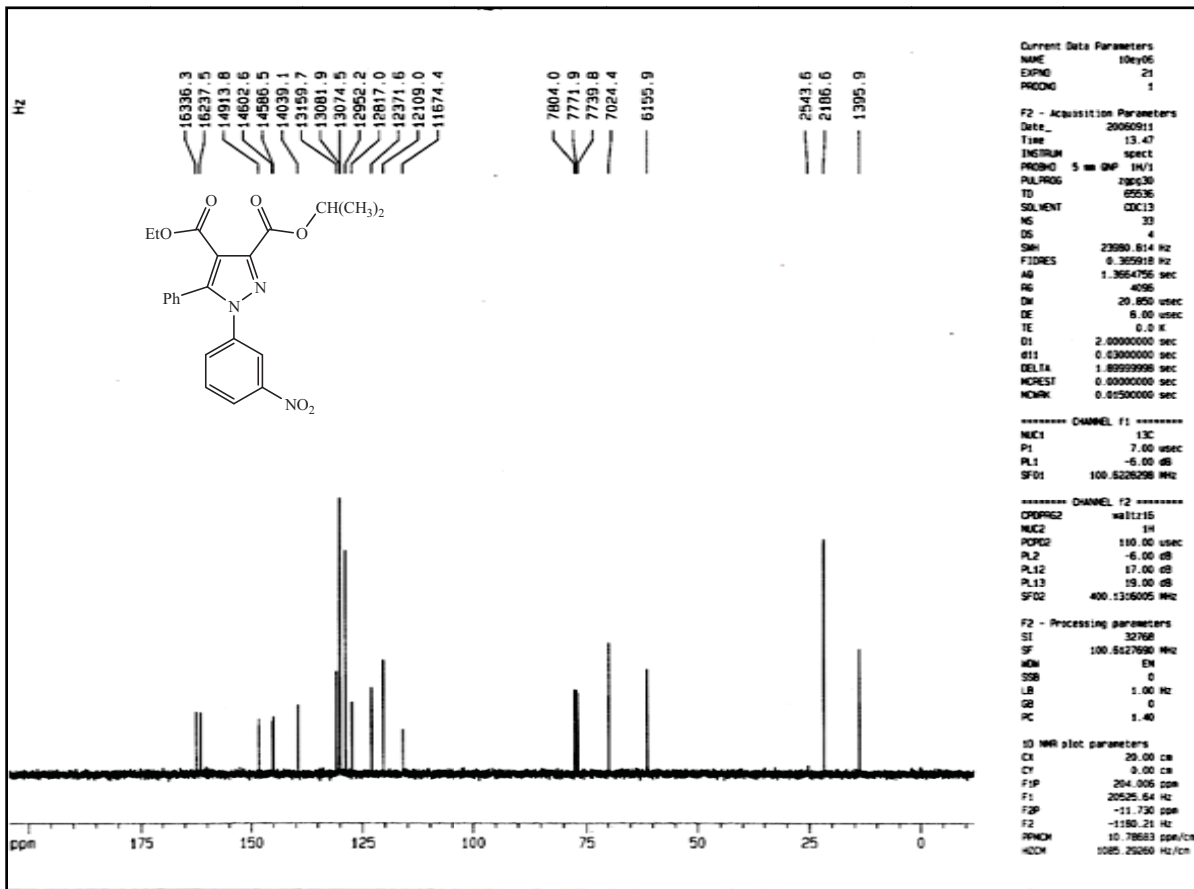
Bu çalışmada, sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında elde edilen spektroskopik verilerin yorumlanması, çeşitli korelasyon tablolarından yararlanılarak yapıldı [31, 32]. Deneysel çalışmalar kısmında yorumlanan spektrumlardan örnek olarak **5** bileşiğindeki etoksi ve propoksi gruplarının ^1H NMR yarımaları ve **6** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu sırası ile **şekil 1** ve **şekil 2** de verildi.



Şekil 1. 5 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

1 bileşiğinin çözücüsüz ortamda SOCl₂ ile etkileştirilmesi neticesinde karboksil grubu aktif hale getirilerek [28] etil 3-(klorokarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat (2) bileşiği elde edildi. Daha sonra piridin katalizörlüğünde 2 bileşiği ile çeşitli alkollerin reaksiyonundan pirazol-3 karboksilik asidin yeni ester türevlerine geçildi. Reaksiyonların ilerleyişi TLC ile kontrol edildi ve reaktiflerin tamamı ürüne dönüştüğünde reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon şartları ılımlı ve verimler genellikle yüksektir (% 68–84). Bu bileşiklere ait FT-IR sonuçlarına bakıldığında; genel olarak ester karboniline ait titreşimler 1720–1714 cm⁻¹ de gözlenirken, 1240–1207 cm⁻¹ aralığında C-O-C asimetrik gerilme titreşimleri, 1080–1065 cm⁻¹ aralığında ise C-O-C simetrik gerilme titreşimleri gözlenmektedir. Yine bu bileşiklere ait CDCl₃ te alınmış ¹H NMR spektrum sonuçlarına bakıldığında tüm ester türevlerindeki aromatik protonların 8.17–7.25 ppm aralığında sinyal verdiği görülmektedir.

Diğer taraftan 3, 4, 5 ve 6 bileşiklerindeki –OCH₂ hidrojenleri oksijenden dolayı daha aşağı alanda rezonans olmuş (4.23–4.21 ppm) ve komşu metil karbonuna ait hidrojenlerle etkileşerek kuartete yarılmıştır. Yine bu bileşiklerdeki metil hidrojenleri aynı şekilde komşu CH₂ protonlarıyla etkileşerek triplete yarılmıştır. 3 bileşiğindeki –OCH₃ protonları da oksijen atomunun etkisi ile daha aşağı alana (3.98 ppm) kayarak singlet şeklinde rezonans olmuştur. Diğer bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrum değerleri deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir. Bütün bu değerler önerilen yapıları doğrulamaktadır.

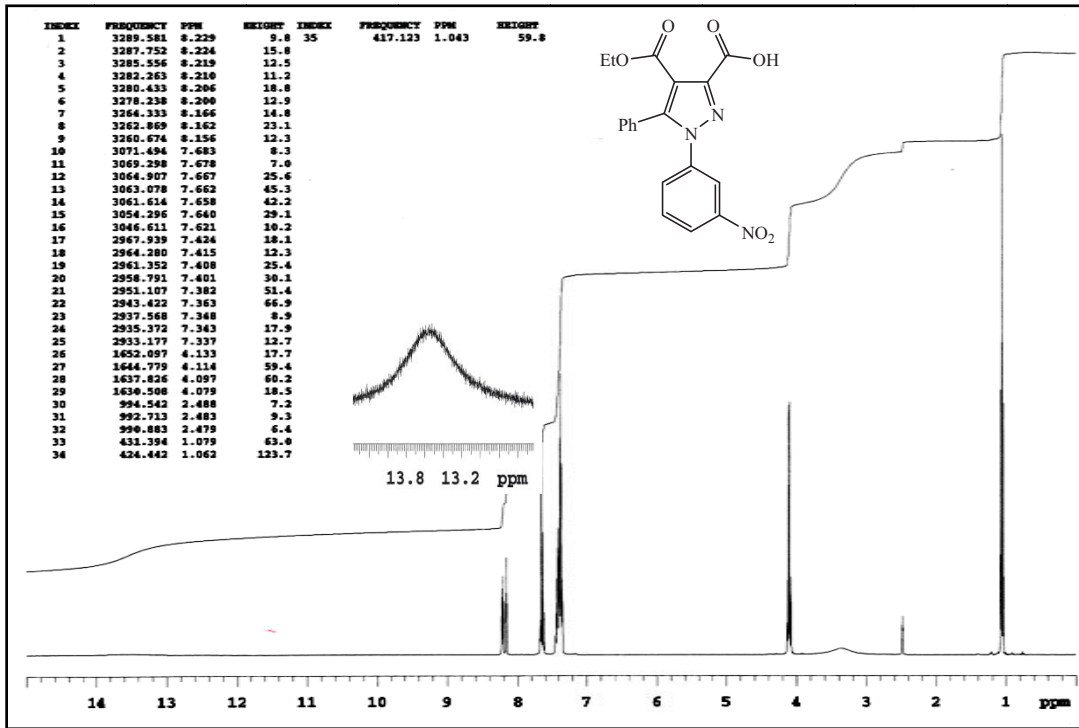


Şekil 2. 6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

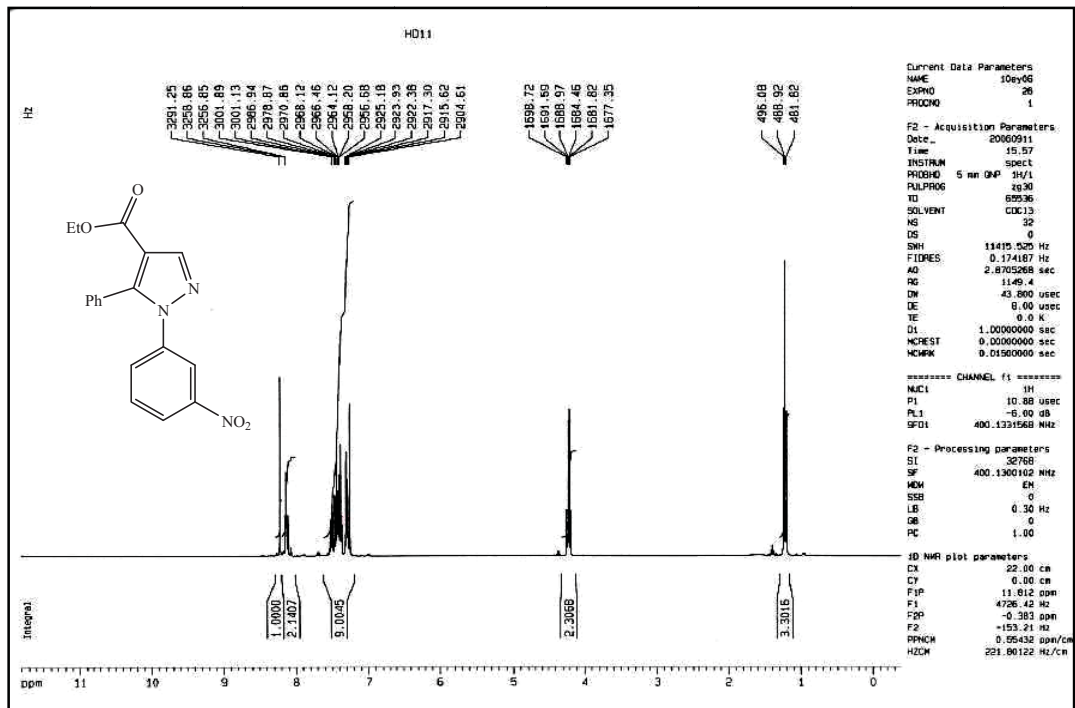
2 bileşiğinin üre ile reaksiyonundan % 48 verimle bir üreid türevi olan 7 bileşiği elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 11.98 ppm deki sinyal, 1H^+ lik amit (CONH) protonundan kaynaklanmaktadır. 8.25 ppm deki singlet ve 8.17 ppm deki dublet sinyalleri NO_2 grubuna komşu aromatik CH protonlarını işaret ederken, CONH₂ protonları ise 7.25 ppm de rezonans sinyali vermektedir. Diğer aromatik protonlara ait sinyaller 7.54–7.31 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Diğer taraftan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında, 163.17 ppm, 161.26 ppm ve 152.58 ppm deki sinyaller sırası ile ester, amit ve üre karbonlarına ait olup önerilen yapıyı doğrulamaktadır. 2 bileşiğinin 0 °C' de amonyak ile reaksiyonundan ise % 64 verimle 8 bileşiği elde edildi. Bileşiğe ait NMR spektrum dataları deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Ayrıca 1 bileşiği, 200 °C' ye ısıtılarak % 83 verimle 9 bileşiğine dönüştürüldü. 1 bileşiğinin karboksil grubundan kaynaklanan 13.8–13.2 ppm deki yayvan ^1H NMR ve 163.42 ppm deki ^{13}C NMR sinyallerinin, 9 bileşiğine ait NMR spektrumlarında gözlenmemesi, yapıdan bir mol karbondioksitin ayrıldığını göstermektedir. Diğer taraftan, 9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 8.22 ppm deki sinyal, karbondioksit molekülünün ayrıldığı pirazol halkasının 3 konumundaki hidrojeni işaret etmekte olup önerilen yapının doğruluğunu desteklemektedir. 1 ve 9 bileşiklerine ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 3-6 da görülmektedir.

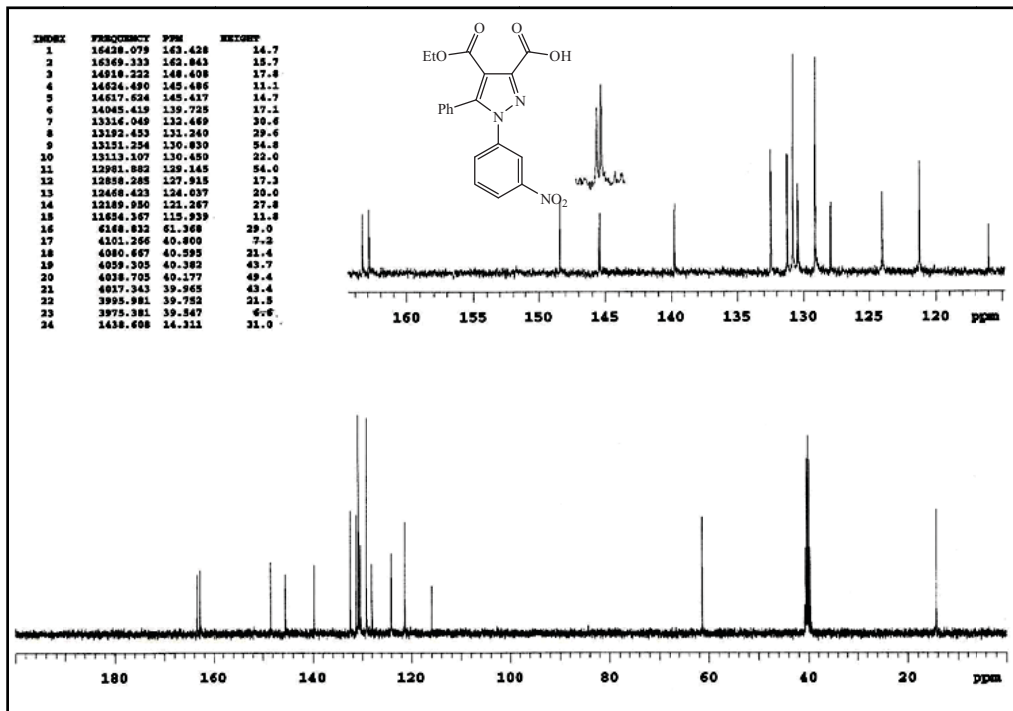
Sonuç olarak bu çalışmada, 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (1) bileşiğinin çeşitli pirazol-3-karboksilik asit türevleri literatüre kazandırıldı.



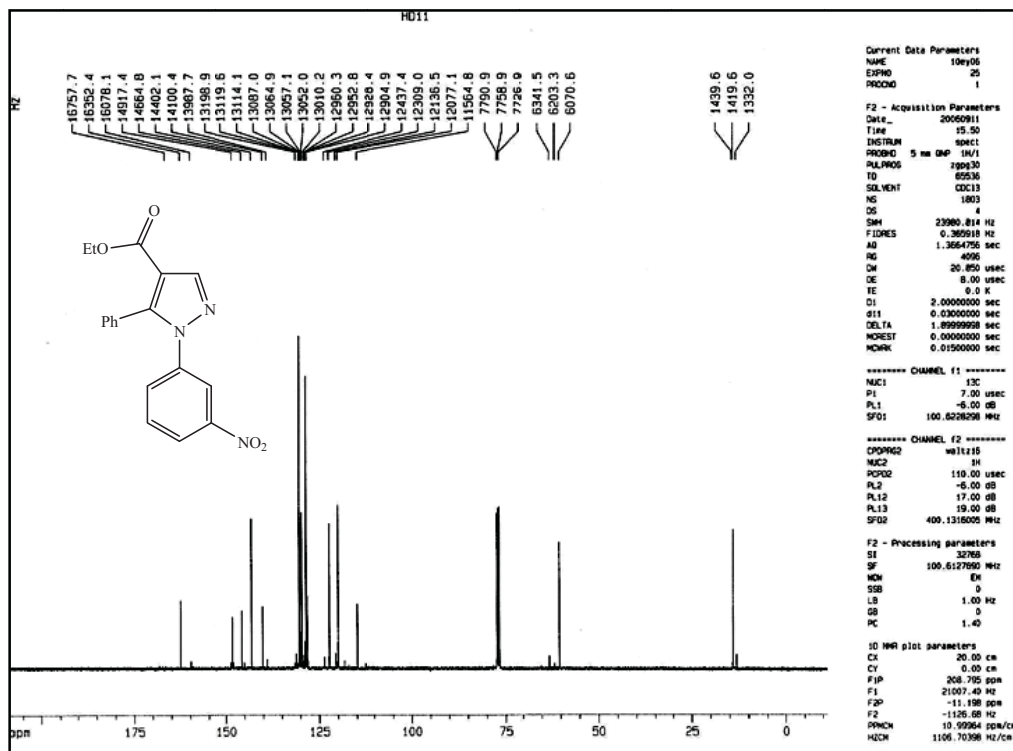
Şekil 3. 1 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4. 9 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (1 bileşiğinin dekarboksilasyon ürünü)



Şekil 5. 1 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



Şekil 6. 9 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (1 bileşiğinin dekarboksilasyon ürünü).

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarının alınmasında katkısı bulunan TÜBİTAK (ATAL) ve Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne ve FT-IR spektrumlarının alınmasında katkı sağlayan Dumlupınar Üniversitesi Fizik Bölümüne teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

- [1] A. M. Farghaly, N. S. Habib, M. A. Khalil, and O. A. El-Sayed, "Synthesis of 1*H*-pyrazole[3,4-*b*] quinoline derivatives of possible therapeutic interest", *Alex. J. Pharm. Sci.*, **3**(1), 90–91 (1989).
- [2] R. N. Mahajan, F. H. Havaladar, and P. S. Fernandes, "Syntheses and biological activity of heterocycles derived from 3-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazole-5-carboxylate", *J. Indian Chem. Soc.*, **68**(4), 245–246 (1991).
- [3] P. G. Baraldi, S. Manfredini, R. Romagnoli, L. Stevanato, A. N. Zaid, and R. Manservigi, "Synthesis and anti-HSV-1 activity of 6 substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-one nucleosides", *Nucleos. Nucleot.*, **17**(12), 2165–2173 (1998).
- [4] J. S. Larsen, M. A. Zahran, E. B. Pedersen, and C. Nielsen, "Synthesis of triazenopyrazole derivatives as potential inhibitors of HIV-1", *Monatsh. Chem.*, **130**(9), 1167–1174 (1999).
- [5] S. Suzuki, and A. Inoue, "Anticancer agents containing 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*] pyrazines", *Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 02 172 988 [90172988]; (Cl. C07D487/04) [Chem. Abstr. 113 218276t] (1990).*
- [6] G. J. Hatheway, C. Hansch, K. H. Kim, S. R. Milstein, C. L. Schmidt, R. N. Smith, and F. R. Quinn, "Antitumor 1-(*X*-aryl)-3,3-dialkyltriazenes. 1. Quantitative structure-activity relationships vs. L1210 Leukemia in mice", *J. Med. Chem.*, **21**(6), 563–574 (1978).
- [7] H. Katayama, and T. Oshiyama, "Preparation and bioactivity of pyrazole derivatives as potential cross-linking agent", *Can. J. Chem.*, **75**(6), 913–919 (1997).
- [8] R. Riedel, "Lonazolac-Ca= Calcium [3-(para chlorophenyl)-1-phenylpyrazole-4]-acetate-pharmacological properties of a new antiinflammatory-antirheumatic drug", *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, **31**–1(4), 655–665 (1981).
- [9] E. A. M. Badawey, and I. M. El-Ashmawey, "Nonsteroidal antiinflammatory agents - Part 1: Antiinflammatory, analgesic and antipyretic activity of some new 1-(pyrimidin-2-yl)-3-pyrazolin-5-ones and 2-(pyrimidin-2-yl)-1,2,4,5,6,7-hexahydro-3*H*-indazol-3-ones", *Eur. J. Med. Chem.*, **33**(5), 349–361 (1998).
- [10] O. Bruno, A. Ranise, F. Bondavalli, P. Schenone, M. D'amico, E. Lampa, C. Falzarano, F. Rossi, "3,5-Diphenyl-1*H*-pyrazole derivatives. 10. *N*-Substituted 1-(2-aminopropyl)-3,5-diphenyl-1*H*-pyrazoles and 1-(3-amino-2-hydroxypropyl)-3,5-diphenyl-1*H*-pyrazoles with antiinflammatory and other activities", *Farmaco*, **47**(10), 1235–1248 (1992).
- [11] P. D. Mishra, S. Wahidullah, and S. Y. Kamat, "A heteroaromatic acid from marine sponge *Suberites vestigium*", *Indian J. Chem. Soc. Sec. B*, **37**(2), 199–200 (1998).
- [12] W. T., Thomson, "Agricultural Chemicals-Book II Herbicides", 13th. Ed., Thomson Publications, California-USA, pp 268,269,278 (1997).
- [13] M. Londershausen, "Approaches to new parasiticides", *Pestic. Sci.*, **48**(4), 269–292 (1996).
- [14] V. V. Badiger, and S. C. Bennur, "Synthesis and biological activity of pyrazolopyrimidines", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **6**(1), 63–66. (1996).
- [15] C.-Y. Zhang, X.-H. Liu, B.-L. Wang, S.-H. Wang, and Z.-M. Li, "Synthesis and antifungal activities of new pyrazole derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reaction" *Chem. Biol. Drug Des.*, **75**(5), 489–493 (2010).
- [16] M. Kurowski, A. Dunky, and M. Geddawi, "Transsynovial distribution and protein binding of pirazolac in patients with rheumatoid arthritis", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **31**(3), 307–311 (1986).

- [17] F. Lepage, and B. Hublot, “Dérivés hétérocycliques doués d'activité anticonvulsivante, procédé de préparation et composition pharmaceutique”, Eur. Pat. Appl. EP.459 887 A1; 1–21, [Chem.Abstr., 116, 128917] (1991).
- [18] D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. Defelice, and M. E. Feigenson, “3,4-Diphenyl-1H-pyrazole-1-propanamine antidepressants”, J. Med. Chem, **28**(2), 256–260 (1985).
- [19] R. H., Wiley, and P., Wiley, “Pyrazolones, pyrazolidones and derivatives”, John Wiley and Sons, New York, pp.102. (1964).
- [20] G. A. Hanson, “1-Phényl, 2-pyrazolines substituées”, Bull. Soc. Chim. Belg, **67**(11–12), 707–711 (1958).
- [21] O. Neunhoeffler, G. Alsdorf, and H. Ulrich, “Hyperkonjugation und fluoreszenzverhalten”, Chem. Ber, **92**(1), 252–255 (1959).
- [22] E. E. Baroni, and K. A. Kovyrzina, “Synthesis of luminescent heterocyclic compounds”, Zh. Obshchei. Khim, **31**, 1641–1643 (1961).
- [23] R. Kasimogullari, M. Bulbul, S. Mert, H. Guleryuz, “Synthesis of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives and their inhibition effects on human carbonic anhydrase isozymes”, J. Enzyme Inhib, **26**(2), 231–237 (2011).
- [24] R. Kasimoğulları, M. Bülbül, B. S. Arslan, and B. Gökçe, “Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide.” Eur. J. Med. Chem, **45**(9), 4769–4773 (2010).
- [25] R. Kasimoğulları, M. Bülbül, H. Günhan, and H. Güleriyüz, “Effects of new 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives on human carbonic anhydrase isozymes” Bioorg. Med. Chem, **17**(11), 3295-3301 (2009).
- [26] M. Bulbul, R. Kasimogullari, O. I. Kufrevioglu, “Amide derivatives with pyrazole carboxylic acids of 5-amino-1,3,4-thiadiazole 2-sulfonamide as new carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and investigation of inhibitory effects”, J. Enzyme Inhib, **23**(6), 895–900 (2008).
- [27] Y. Akcamur, G. Penn, E. Ziegler, H. Sterk, G. Kollenz, K. Peters, E.M. Peters, H.G. Vonschnering, “Reactions of cyclic oxalyl compounds .24. Reaction of 4-benzoyl-5-phenyl-furan-2,3-dione with phenylhydrazones and phenylhydrazine” Monatsh. Chem, **117**(2), 231–245 (1986).
- [28] A. Sener, R. Kasimogullari, M. K. Sener, I. Bildirici, Y. Akcamur, “Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones II [1]: Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid”, J. Heterocycl. Chem, **39**(5), 869–875 (2002).
- [29] R. Kasimogullari and B. S. Arslan, “Synthesis and characterization of some pyrazole derivatives of 1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylic acid”, J. Heterocycl. Chem, **47**(5), 1040–1048 (2010).
- [30] R. Kasimogullari, B. Zengin, M. Maden, S. Mert, C. Kazaz, “Synthesis of new derivatives of 1-(3-amino-phenyl)-4-benzoyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid”, J. Serb. Chem. Soc., **75**(12), 1625–1635 (2010).
- [31] M. Balcı, “Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi”, METU Yayınları, Ankara, (1999).
- [32] R. M. Silverstein, G. G. Bassler, T. C. Morrill, “Spectrometric Identification of Organic Compound”, John Wiley & Sons, New York, (1991).