

EK-1

**Bis(açilazidler): Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni bir
Kilometre Taşı: Furofuran, Furopirol, Pirolopiridin,
Piridopiridazin, Piridoprimidinon, Pirolindol, Pirimido-indolon
gibi Bileşiklerin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi**

Proje No: TBAG-110 R 001

Prof.Dr. Metin BALCI
Doç.Dr. Gani KOZA
Şengül Dilem DOĞAN
Selbi KESKİN
Yasemin DİNÇOFLAZ
Merve Sinem ÖZER
Merve ERGUN
Tolga KAPTI

MAYIS 2013

ANKARA

Önsöz

Proje kapsamında benzen, pirol, tiyofen ve piridine 1.2-konumunda bağı dikarboksilik asitler çıkış bileşikleri olarak alındı. Bu asit gruplarının biri doğrudan aromatik halkaya bağı iken diğ er grup ile aromatik halka arasında bir metilen grubu bulunmaktadır. Her iki asit fonksiyonel grubunun aynı anda açıl azide çevrilmesi üzerine çalışmalar yapıldı. Yalnız furan halkasında başarıya ulaşıldı. Diğ er sistemlerde ise asit gruplarından biri ester olarak korunurken diğ er açıl azide çevrildi ve tepkimelere devam edildi. Aromatik halka ile asit grubu arasında bulunan metilen grubu ketona yükseltgendi. Ketonun hidrazin ile reaksiyonu sonucunda oluşan hidrazonda bulunan serbest amin grubu diğ er karbonil grubu ile tepkimeye girmesi sonucunda furo- ve tiyenopiridazinon türevleri sentezlendi. Daha sonra geri kalan ester grubunun amine indirgenmesi ile furo- ve tiyenoaminopiridazinon türevleri sentezlendi.

Furan ve tiyofen dikarboksilik asitlerden çıkarak asit gruplarından biri amide diğ eri ise izosiyanata çevrildi. İ ntramoleküler bir siklizasyon sonucu ilk kez furo- ve tiyeno-1,3-diazepin-2,4-dion türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

Piridin halkasıyla yapılan çalışmalarda; doğrudan halkaya bağı olan asit grubu açıl azid üzerinden önce ilgili izosiyanata çevrildi ve daha sonra diğ er metilen grubu ile enol formu üzerinden siklizasyon gerçekleştirildi. Böylece pirolpiridin türevleri sentezlendi.

Bir heterosiklik halkanın diğ er bir heterosiklik halkaya kenetlenmesi ile literatürde bilinmeyen değı şik iskelet yapısına sahip bir dizi yeni heterosiklik bileşiğ in sentezi tamamlandı. Geliştirilen yöntemin diğ er heterosiklik bileşiklere de uygulanabilirliğı yapılan deneyler sonucunda tarafımızdan ortaya kondu. Bu proje sonuçlarının diğ er sistemlere uygulanması ile ilginç yapıda olan yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi mümkün olacaktır.

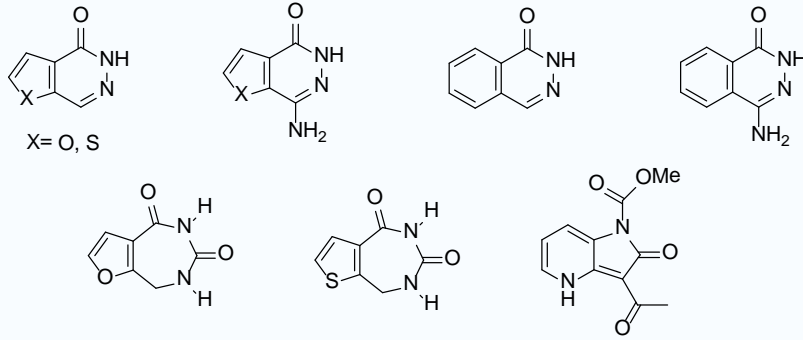
Bis(açilazidler): Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni bir Kilometre Taşı: Furofuran, Furopirol, Pirolopiridin, Piridopiridazin, Piridoprimidinon, Piroloindol, Pirimido-indolon gibi Bileşiklerin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi başlıklı ve TBAG-110R001 nolu proje TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER	3
Şekil ve Şema Listeleri	3
Özet	5
Abstract	6
Giriş	7
Genel Bilgiler	8
Gereç ve Yöntem	10
Bulgular	16
1. Fitalazinon türevlerinin sentezi	16
2. Furo- ve tiyeno-aminopiridazinon türevlerinin sentezi	17
3. Diazepindion Türevlesinin Sentezi	20
3.1. Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion Türevlerinin Sentezi	20
3.2. Tiyeno-1,3-Diazepin-2,4-dion Türevlesinin Sentezi	23
4. Tiyofen İçeren Bir Dizi Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi	24
5. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asit ile yapılan çalışmalar	27
5.1. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asitin sentezi	27
5.2. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asitin reaksiyonları	
DeneySEL Kısım	32
Referanslar	67
Şema 1. 1,3-Benzodiazepin-2-on 15'in sentezi	9
Şema 2. Diaçil azid ve anhidrit oluşumu	11
Şema 3. Etil kloroformat ile bazik ortamda anhidrit ve açil azid oluşumu	11
Şema 4. N,N-dimetilklorosülfitmetaniminyum ile açil azid sentezi	12
Şema 5. Difenilfosforil azid ile açil azid sentezi	12
Şema 6. Gümüş izosiyanat ile alkilizosiyanat sentezi	12
Şema 7. Hidrazitlerle açil azid sentezi	12
Şema 8. Fitalazin sentez tasarımı	13
Şema 9. Amino fitalazinon sentez tasarımı	13
Şema 10. Furoaminopiridazinon (50) ile tiyenoamino-piridazinon (51)sentez tasarımı	14
Şema 11. Furo- ve tiyeno-1,3-diazepin-2,4-dion sentez dizaynı	14
Şema 12. Nikotinik asit türevi 65'in sentezi	15
Şema 13. Pirolo-piridin türevlerinin sentez dizaynı	15
Şema 14. Fitalazinon türevlerinin sentezi.	16

Şema 15.	Diester 46 ve 47'nin sentezi	17
Şema 16.	Ketodiesterler 85 ve 86'nın sentezi	18
Şema 17.	Furo- ve tiyeno-aminopiridazinon türevlerinin sentezi.	19
Şema 18.	Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion türevlerinin retro-sentezi	20
Şema 19.	Furo-amit türevlerinin sentezi.	21
Şema 20.	Furo-izosiyanat türevlerinin sentezi.	21
Şema 21.	Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion 56'nın sentezi	22
Şema 22.	Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion 113a'nın sentezi	22
Şema 23.	109d-e'nin LiHMDS ile reaksiyonu	23
Şema 24.	Tiyeno amit türevlerinin sentezi.	24
Şema 25.	Tiyeno diazepindion türevlerinin sentezi	24
Şema 26.	Tiyofen izosiyanat sentezi.	25
Şema 27.	Üre türevi 128'in sentezi.	25
Şema 28.	Diasit 128'in halkalaşma reaksiyonları.	26
Şema 29.	135 nolu bileşiğin sentezi.	27
Şema 30.	2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinic asit 139'un sentezi	27
Şema 31.	Açıl azid 140'un sentezi	28
Şema 32.	2-Hidroksi-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-3-karboksilat 141'in sentezi	28
Şema 33.	Azaindolinon türevi 147'in sentezi	29
Şema 34.	142'in oluşum mekanizması	29
Şema 35.	148'in oluşum mekanizması	29
Şema 36.	148'in siklizasyonu	30
Şema 37.	Üre türevi 153'ün oluşumu	31
Şema 38.	154'ün sentezi	31
Şema 39.	Üre türevi 153'ün reaksiyonu	31
Şema 40.	Üretan 158'in sentezi	32
Şema 41.	158'in reaksiyonları	32
Şekil 1.	99a nolu bileşiğin X-ışınları analizi ile elde edilen kristalografik yapısı.	20
Şekil 2.	113c nolu bileşik X-ışınlar aracılığı ile elde edilen yapısı	23

Özet

Basit heterosiklik bileşikler arasında iki heterosiklik bileşik vardır ki bunlar çok farklı özellikler sergilerler. Bunlardan birisi pirol, diğeri ise piridindir. Pirol; elektronca zengin, aromatik özelliğe sahip, kolay polimerleşen, asitlere karşı duyarlı, bazik özellik göstermeyen ve elektrofillerle kolayca tepkime veren bir bileşiktir. Piridin ise elektronca fakir, bazik özelliğe sahip, aromatik, elektrofilik tepkimelere karşı dayanıklı, fakat nükleofillerle tepkime veren bir bileşiktir. Bu moleküllerin farklı davranışları, her iki bileşiğin rezonans yapılarından kolayca anlaşılabilir. Bu iki heteroaromatik bileşiğin kenetlenmesi veya bu bileşiklere benzen, furan gibi halkaların bağlanması ile aşağıda yapıları verilen ilginç moleküller oluşmaktadır.



Bu proje kapsamında, yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi için benzen ve heterosiklik aromatik diasitlerden çıkıldı. Piridazinon türevlerinin sentezi için önce metilen grubu ilgili ketona yükseltgendi. Daha sonra ketoesterlerin hidrazin ile tepkimesi sonucu oluşan hidrazonların intramoleküler siklizasyonu ile ilgili halkalara kenetlenmiş piridazinon iskeleti oluşturuldu. Diğer ester grubunun amine indirgenmesi ile aminopiridazinon türevleri elde edildi.

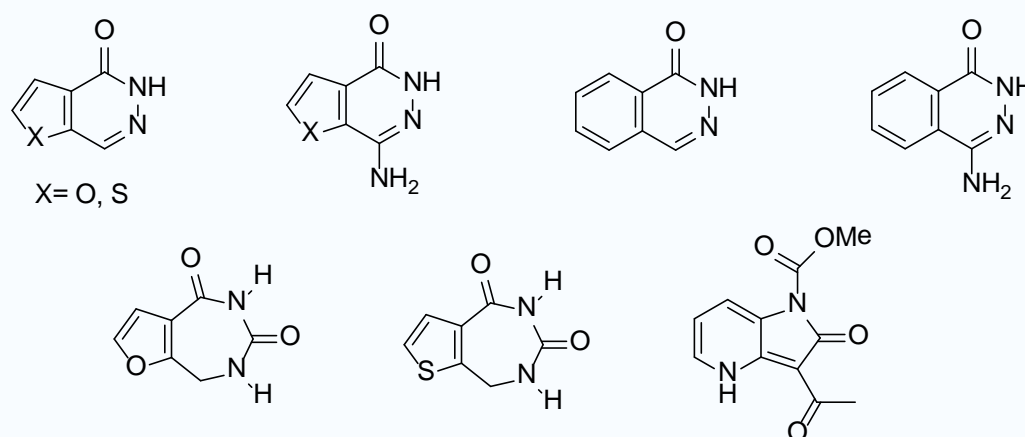
Projenin başka bir bölümünde asit gruplarından birisi amide diğeri asit grubu açıl azide çevrildi. Curtius düzenlenmesi sonucu oluşan izosiyanata amit azot atomunun katılması sağlandı ve ilk kez literatürde önemli biyolojik aktivite gösterme potansiyeline sahip furo- ve tiyeno-1,3-diazepin-2,4-dion türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

Piridin halkasıyla yapılan çalışmalarda asit gruplarından birisi ester olarak korunurken diğeri açıl azide çevrildi. Piridin halkasıyla yapılan çalışmalarda ise doğrudan halkaya bağlı olan asit grubu açıl azid üzerinden önce ilgili izosiyanata çevrildi ve daha sonra diğeri metilen grubu ile enol formu üzerinden siklizasyon gerçekleştirildi. Böylece pirolpiridin türevleri sentezlendi.

Anahtar kelimeler: Fitalazinon, Aminoftalazinon, Furopiridazinon Tiyeno-piridazinon, Furo-diazepindion, Tiyeno-diazepindion, Pirolpiridinon

Abstract

Pyridine and pyrrole are the most interesting compounds among the heterocycles with contrasting properties. Pyrrole, as an electron-rich compound shows aromatic character, can easily undergo polymerization, sensitive again the acids, doesn't behave as a base, and extremely easily attacked by electrophilic reagent. Pyridine, on the other hand, is electron-poor, basic, aromatic, resistant to electrophilic attacks, subject to easy nucleophilic attack. The contrasting behaviour of those two heterocycles can easily be revealed from their resonance structures. Upon annulation of these compounds or condensation of those heterocycles with furan or benzene, highly interesting compounds are generated. Their structures are given below.



For the synthesis of new heterocyclic compounds, dicarboxylic acids connected to benzene and heterocyclic aromatic compounds were used as the starting materials. For the synthesis of pyridazinone derivatives, first the methylene groups were oxidized to the corresponding ketoesters. Reaction of the ketoesters with hydrazine provided the hydrazone derivatives. An intramolecular cyclization formed the fused pyridazinone skeleton. Degradation of the remaining ester groups to amine resulted in the formation of aminopyridazinone derivatives.

In another part of this project, one of this acid groups was converted into the corresponding amide derivatives whereas the second one to acyl azide. The isocyanate formed by Curtius rearrangement reacted with the N-atom of the amide functionality to give furo- and thieno-1,3-diazepine-2,4-dione derivatives which have high potential to show important biological activities.

In case of pyridine one the acid functionalities was protected as an ester group and the other one was converted into the acyl azide. Reaction of the methylene group (as an enol form) with the isocyanate gave the cyclization products, pyrrolopyridine derivatives.

Key words: Phthalazinone, AminoPhthalazinone, Furopyridazinone Thieno-pyridazinon, Furo-diazepinedione, Thieno-diazepinedione, Pyrrolopyridinone

GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler halkalı bileşikler olup yapısında bir veya daha fazla heteroatom bulunduran bileşiklerdir. Birçok vitaminde, ilaçta ve doğal bileşiklerde heterosiklik yapılar mevcuttur. Bu nedenle heterosiklik bileşiklere olan ilgi güncelliğini korumaktadır. Sürekli yeni heterosiklik bileşikler sentezlenmekte ve özellikleri araştırılmaktadır.

Heterosiklik bileşikler, moleküllerin elektronik yapılarına bağlı olarak doymuş veya doymamış bileşikler olarak iki farklı gruba ayrılırlar. Piperidin ve tetrahidrofuran doymuş heterosiklik bileşiklerdir ve genel olarak doymuş amin ve eterler gibi davranırlar. Bu nedenle fazla ön plana çıkmazlar. Furan, tiyofen ve pirol gibi beş üyeli doymamış heterosiklik bileşikler üç çift delokalize π -elektronlarına sahiptir ve bunların iki çifti π bağ elektronları ve bir çifti ise heteroatom üzerindeki bağ yapmamış elektronlardır. Bunların arasında en az aromatik özellik gösteren furandır. Pirol, aminler ve piridinle karşılaştırıldığında son derece zayıf bazdır. Çünkü, azot üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti aromatiklik için kullanılmaktadır. Bu aromatik bileşikler elektrophilik süstitüsyon reaksiyonları verirler ve benzenden daha fazla reaktiftirler. Aralarında pirol reaktivitesi en yüksek olan bileşiktir ve bunu furan izler. Tiyofen ise reaktivitesi en düşük olanıdır. Piridin ise altı halkalı doymamış aromatik heterosiklik bileşiktir. Azot atomu üzerinde bulunan elektronlar halkanın dışında olduğundan, piridin elektronca fakir ve bazik özelliğe sahiptir. Piridin elektrophilik tepkimelere karşı dayanıklı, fakat nükleofillerle tepkime veren bir bileşiktir.



Furan



Tiyofen

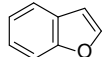


Pirol

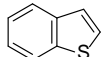


Piridin

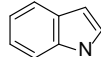
Furan, tiyofen, pirol ve piridin halkalarının benzen halkasına kenetlenmesi ile bisiklik yapılara sahip heterosiklik ve aromatik bileşikler olarak benzofuran, benzotiyofen, indol ve kinolin oluşmaktadır



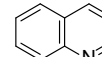
Benzofuran



Benzotiyofen



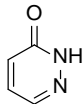
Indol



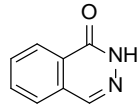
Kinolin

Bu bileşikler, gerek biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve gerekse yeni sentez yöntemlerinin geliştirilmesi açısından üzerinde çok çalışılan aromatik heterosiklik bileşiklerdir. Bu iskeletler bazı doğal bileşiklerin yapısında bulunmakta ve çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği gibi bazı türevleri ilaç olarak kullanılmaktadır.

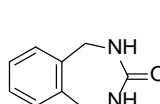
Piridazinon, fitalazinon, benzodiazepinon, kinazolin ve pirolpiridinon literatürde bilinen önemli heterosiklik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin bazı türevleri önemli farmakolojik özelliklere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı bu bileşiklerin sentezleri için de yeni yöntemlerin geliştirilmesi güncelliğini koruyan araştırma konularındandır.



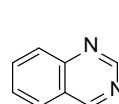
Piridazinon



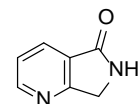
Fitalazinon



Benzodiazepinon



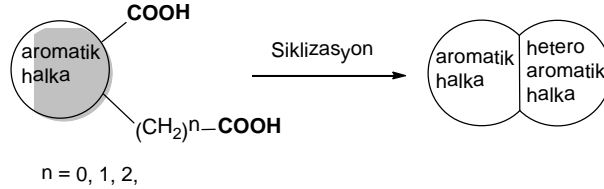
Kinazolin



Pirolpiridinon

Bu projenin amacı, benzen veya heterosiklik halkalara siklizasyon ile yeni heterosiklik bileşiklerin kenetlenmesi için yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesidir. Burada geliştirilmek istenen yöntem, yalnız belli bileşiklerin sentezine yönelik bir yöntem olmayıp, bir dizi

heterosiklik bileşiğin sentezine uygulanması söz konusu olan bir yöntem olacaktır. Bu yöntemle, piridin, pirol, benzen, furan ve tiyofen gibi halkalara, yeni heterosiklik halkaların kondenzasyonu söz konusudur. Bu proje kapsamında benzene veya heterosiklik bir halkaya 1,2-konumundan bağlı iki asit grubundan çıkılarak bu fonksiyonel grupların siklizasyonu ile yeni bir heteroaromatik veya aromatik olmayan bir heterosiklik yapı oluşturulacaktır. Böylece benzene veya heterosiklik bir yapıya heterosiklik bir halka kenetlenmiş olacaktır. Böylece bilinmeyen iskelet yapılarının sentezi gerçekleşecektir.



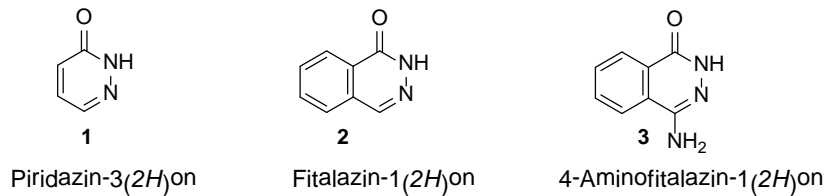
Bu çalışmanın kapsamı oldukça geniş olacaktır. Çünkü uygulamak istenilen yöntemde değişken parametre sayısı oldukça fazladır. Bu parametreler aşağıda verilmiştir.

- 1) Alınacak olan aromatik halka: Benzen, pirol, piridin, indol, tiyofen ve furan olabilir.
- 2) Halkaya bağlı asit grupları arasındaki metilen gruplarının sayısı: 0,0; 0,1; 1,1, 0,2 v.s olabilir.
- 3) Eğer halka benzen gibi simetrik değilse (diğer halkalarda olduğu gibi) takılı grupların regioizomerleri söz konusudur.
- 4) Monoasit ve/veya monoesterlerden hareket etmek söz konusu olabilir.

Bu dört parametre kombine edildiği zaman, proje kapsamının ne kadar geniş ve ileriye dönük olduğu anlaşılmaktadır. Bu proje tamamlanmayacak ve her defasında yeni projeler için zemin oluşturacaktır.

GENEL BİLGİLER

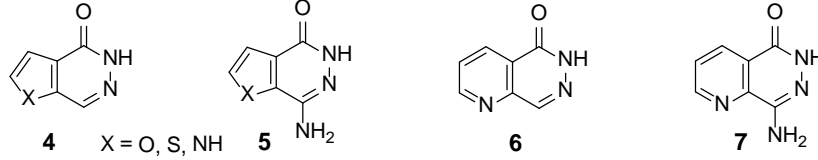
Piridazinon türevleri, böcek^[1-4] ve yabancı bitkileri öldürücü,^[2,5] antialerjik,^[6,7] tansiyon düşürücü,^[8] antibakteriyel,^[9] antidepresan,^[10] pıhtı oluşumunu önleyici,^[11] kasılma giderici,^[12] kardiyotonik,^[13] diüretik,^[14] anti-HIV,^[15] ve antikanser^[16] gibi önemli biyolojik aktivite göstermektedirler. Piridazinon türevlerinin bu etkileri araştırmacıları yeni piridazinon sentezi geliştirmeye yönlendirmiştir. Piridazinon sentezi için literatürde çok çeşitli yöntemler bulunmaktadır.^[17]



Fitalazinon, piridazin iskeletine bir benzen halkasının kenetlenmesi ile oluşan bileşikler olup önemli farmakolojik özelliğe sahiptirler. Bu özelliklerinden birisi, bu bileşiklerin nefes darlığı rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmasıdır.^[18] Antiülser^[19] etkisinin yanı sıra fitalazinon türevleri enzim inhibisyonu^[20] gibi etkileri ile de ön plana çıkmaktadırlar.

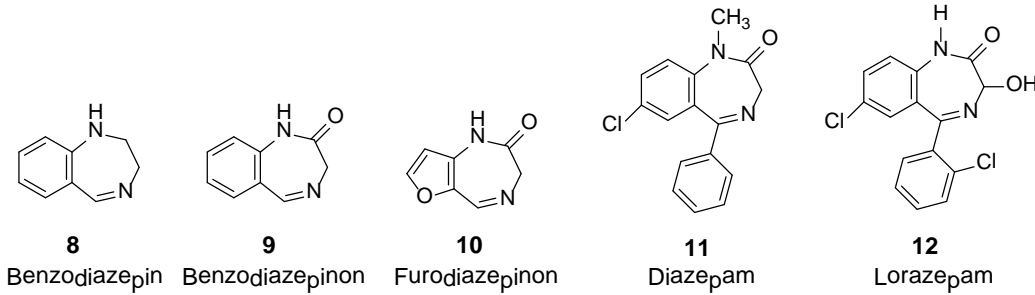
Aminofitalazinon türevleri de önemli biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bunlar içerisinde

en önemli olanı kinaz enziminin inhibisyonudur.^[21] Bunun yanı sıra aminofitalazinin türevleri bazı kanser hastalıklarının tedavisine de uygulanmaktadır. Aminofitalazinin türevlerinin sentezi için sınırlı sayıda kaynak vardır. Fakat, furo-, tiyeno- ve piridino-aminopiridazinon türevleri literatürde henüz bilinmemektedir.



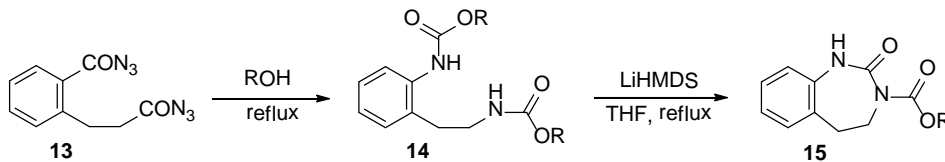
Bu projenin amaçlarından bir diğeri ise, literatürde bilinmeyen fitalazin ve aminofitalazin türevleri sentezlemektir. Ayrıca, benzen halkası yerine furan, pirol, tiyofen ve/veya piridin gibi halkaları takarak, iki farklı heterosiklik bileşikten oluşan literatürde bilinmeyen yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi için yeni yöntemler geliştirmektedir.

Diazepinonlar (**8-12**) yedi üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Yedili halka içerisinde iki azot atomu ve karbonil grubu bulunur. Yedili halkaya benzen ve furan gibi bir aromatik halka kenetlendiği zaman benzodiazepinonlar (**9**) ve furodiazepinonlar (**10**) oluşur. Azot atomunun konumuna göre 1,3-, 1,4- ve 1,5-benzodiazepinonlar şeklinde isimlendirilirler. İçlerinden en yaygın olanı 1,4-benzodiazepinonlardır.



Birçok farmakolojik özelliklere sahip olan bu tip bileşikler 1960'lı yıllardan sonra araştırmacıların ilgisini çekmeye başlamıştır. Bu çalışmalar sonucu keşfedilen diazepam (**11**), psikoterapi amaçlı kullanılan ve ticari adı Valium olan ilacın aktif maddesidir. Daha sonraki çalışmalar diazepinon türevlerinin kaygı giderici, rahatlatıcı ve antitümör aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir.^[22-24]

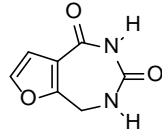
1,3-Diazepinon türevleri, ilginç biyolojik aktivite göstermelerine rağmen, 1,4-diazepinon türevlerine göre daha az incelenmiştir. Örneğin, üre iskeletini içeren bu bileşiklerin HIV-1 proteaz enzimini inhibe ettiği bilinmektedir.^[25] 1,3-Diazepinon bileşikleri için literatürde sınırlı sayıda sentetik yöntem vardır. Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada 1,3-benzodiazepin-2-on **15** ve türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir (Şema 1).^[26]



Şema 1. 1,3-Benzodiazepin-2-on **15**'in sentezi

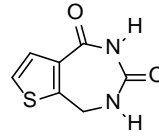
1,3-Diazepin-2,4-dion iskeletinin sentezi için Christian W. Stevens *et al.* tarafından 2005 yılında iki ayrı makale yayımlanmış olup, sonra yaptıkları bir yayında yapıların yedili halka içermediği ve beşli halka içerdikleri belirlenmiştir.^[27-29] Bu çalışmanın bir diğeri amacı,

biyolojik aktivite gösterme potansiyeli yüksek olan ve literatürde henüz bilinmeyen furo-1,3-diazepin-2,4-dion (**16**) ve tiyeno-1,3-diazepin-2,4-dion **17**'nin sentezi için yeni sentetik bir yöntemin geliştirilmesidir.



16

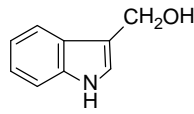
Furo-1,3-diazepin-2,4-dion



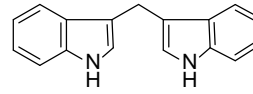
17

Tiyeno-1,3-diazepin-2,4-dion

İndol-3-karbinol (**18**) bir çok sebze de bulunan antitümör ve antikanserojen etki gösteren bileşiklerden birisidir.^[30,31] Diğer taraftan 3,3'-diindolil-metan (DIM) **19** ise indolkarbinolun ana metabolitlerinden biri olup brokoli gibi bitkilerde zengin bir şekilde bulunmaktadır.^[31]

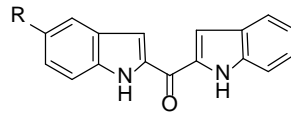


18



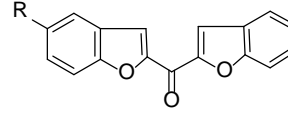
19

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, diindolmetanın aynı zamanda çok iyi bir radikal yakalayıcısı olduğunu ve bu özelliğinden dolayı kanser tedavisinde ön plana çıktığını göstermektedir.^[32] Diğer taraftan DIM göğüs ve prostat gibi kanser hücrelerinin büyümesini kontrol edebilmektedir.^[33] Bu özelliklerin yanı sıra DIM estrogen and testosteron metabolizmasını da yönlendirebilmektedir.^[34] Yakın bir zamanda süstitüe indolinon türevlerinin, örneğin **20** nolu bileşiğin bazı hücrelerde fosforilasyon tepkimelerini engelledikleri belirlenmiştir.^[35]



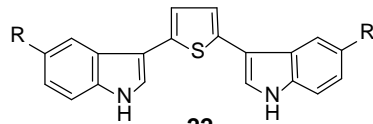
20

R = -OH, -CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂



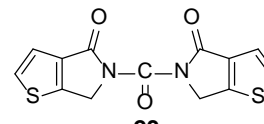
21

R = -H, -CH₃



22

R = -H, -Me, -OMe, -Cl, -Br



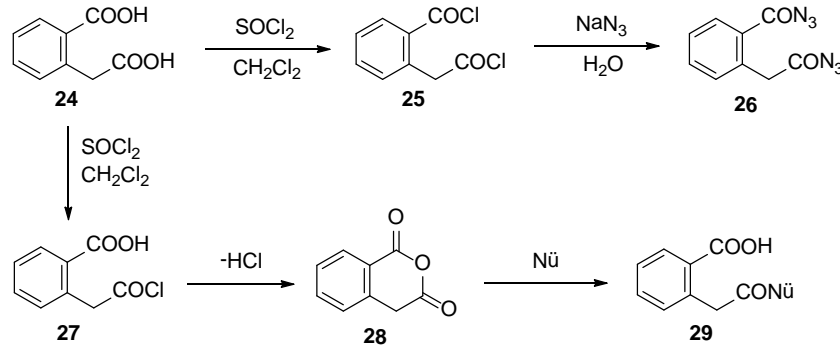
23

Bunların yanı sıra bir dizi bis(benzo)[b]furan-2-il)metanon türevi sentezlenmiş ve bunların da benzer özellikler gösterdiği saptanmıştır. Yakın bir zamanda, Diana ve grubunun^[36] sentezlemiş olduğu **22** nolu bileşik ve türevlerinin kanser hücreleri üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu proje kapsamında **23** gibi benzer yapılara sahip bileşiklerin sentezi üzerine çalışmalar sürdürülecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Proje çerçevesinde uygulanacak olan en önemli yöntem, aromatik halkaya bağlı iki asit fonksiyonel gruplarının ilk aşamada ilgili azidlere çevrilmesidir. Asitlerin azidlere çevrilmesi için literatürde çok çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu projenin en önemli noktası açıl

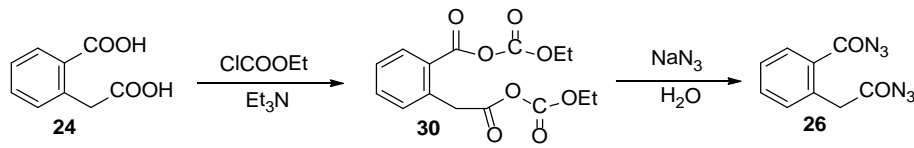
azidlerin sentezi olacaktır. Her ne kadar monoasitlerin ilgili açıl azidlere çevrilmesinde herhangi bir sorunla karşılaşılıyorsa da, projede diasitler kullanılacağından olası sorunların çıkması gözardı edilmemelidir. Diasit **24** fonksiyonel grupları, halkalı anhidritlere dönüşebilirler. Anhidrit oluşumu diaçil azid **26**'nın sentezini engeller. Bu durum projede tıkanıklık yaratabilir. Bu nedenle açıl azid oluşumunun geniş bir yelpazede ele alınması gerekmektedir. Asitlerin açıl azidlere çevrilme yöntemlerinden bazıları aşağıda verilmiştir.



Şema 2. Diaçil azid ve anhidrit oluşumu

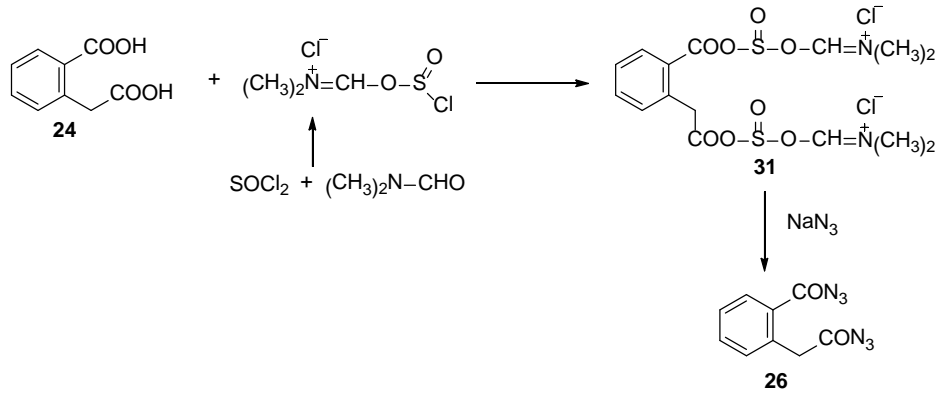
Literatürde açıl azidlerin sentezi için uygulanan en yaygın yöntemlerden biri, asitlerin önce tanyonil klorür ile tepkimeye sokularak ilgili klorürlere çevrilmesi ve daha sonra oluşan açıl klorürün sulu NaN₃ ile tepkimeye sokulmasıdır (Şema 2). Bu yöntem diasitlere uygulandığı zaman, siklik anhidritlerin (**28** gibi) oluşma olasılığı oldukça fazladır. Böyle bir sorunla karşılaşıldığı takdirde başvurulacak yöntem, oluşan anhidritin nükleofillerle açılmasıdır. Bu nedenle anhidritlerden hareket ederek yarı esterler sentezlenebilir. Yarı esterlerin sentezi de monoizosiyanatların sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanılacaktır.

Yaygın bir şekilde uygulanan diğer bir yöntem ise asit karbonil grubunun reaktif hale getirilmesi için önce etil kloroformiyat ile baz eşliğinde anhidrit **30**'a çevrilmesi ve daha sonra NaN₃ ile tepkimeye sokulmasıdır (Şema 3).^[37] Bu yöntemde de anhidrit oluşum riski her zaman mevcuttur.



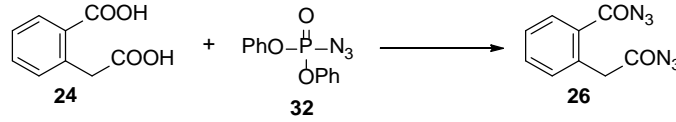
Şema 3. Etil kloroformat ile bazik ortamda anhidrit ve açıl azid oluşumu

Diğer bir yöntem ise; tanyoniklorür ile dimetilformamidin reaksiyonu sonucunda oluşan N,N-dimetilklorosülfidmetaniminyum iyonun, piridin ve tetra-*n*-butilamonyumklorür eşliğinde diasit ile reaksiyona sokularak karbonil grubunun daha reaktif duruma getirilmesi (**31**'in ara ürün olarak oluşumu) ve sonrada NaN₃ ile süstitüsyon reaksiyonunun gerçekleşmesidir (Şema 4).^[38]



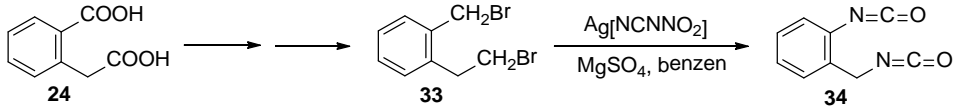
Şema 4. N,N-dimetilklorosülfidmetaniminyum ile açıl azid sentezi

Difenilfosforil azidler (**26**) de, asitleri ilgili açıl azidlere çeviren yöntemlerden birisidir (Şema 5).^[39]



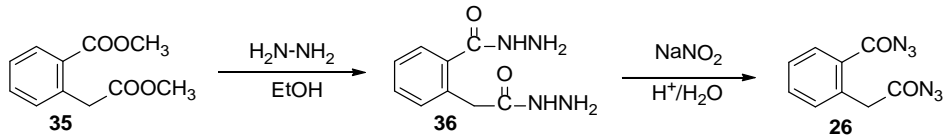
Şema 5. Difenilfosforil azid ile açıl azid sentezi

Bu kademelerde yaşanacak olası sorunlarda, asitler ilgili dibromür bileşiklerine ve elde edilen dibromürler $\text{Ag}[\text{NCNNO}_2]$ ile benzende doğrudan diaçil diazidlere çevrilebilecektir. Bu yöntem diğer yöntemlerin başarılı olmadığı bir durumda uygulanacaktır.^[40]



Şema 6. Gümüş izosiyanat ile alkilizosiyanat sentezi

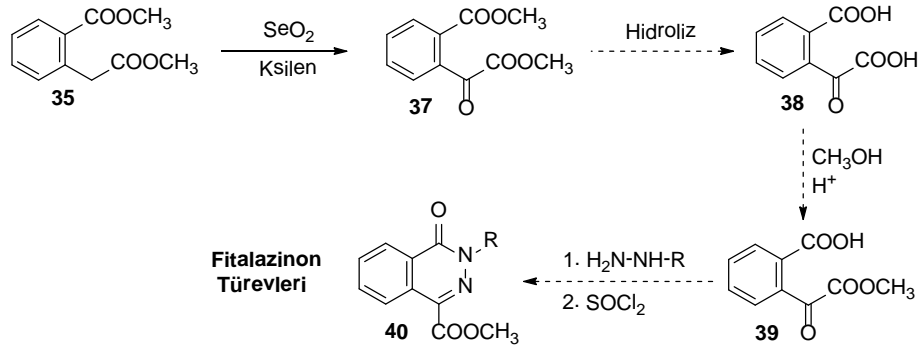
Asitlerin açıl azidlere çevrilmesi için başvurulabilecek yöntemlerden bir diğeri ise; esterlerin (**35**) hidrazin ile tepkimeye sokulması ve elde edilen hidrazidlerin (**36**) asidik ortamda NaNO_2 ile tepkimeye girmesi ile açıl azidlere çevrilmesidir (Şema 7).



Şema 7. Hidrazitlerle açıl azid sentezi

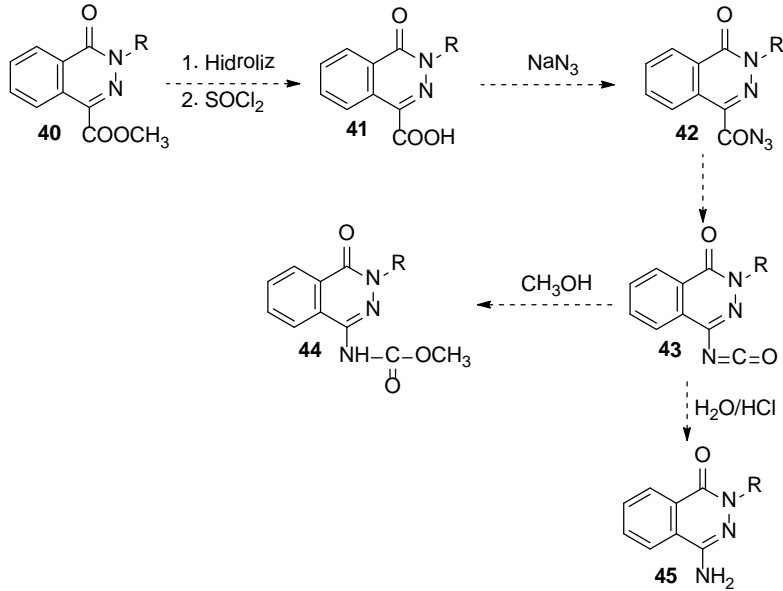
Projenin bir diğer bölümünde, homoftalik asit (**24**) ile yapılacak olan çalışmalarda ilk etapta homoftalik asit esterinde bulunan metilen grubu SeO_2 ile yükseltgenecek ve ilgili ketodiester^[41] sentezlenecektir (Şema 8). Diester önce diasite hidroliz edilecek ve daha sonra kontrollü bir şekilde monoestere çevrilecektir. Oluşan ketoesterin hidrazin ile tepkimesi sonucunda hidrazon sentezlenecek ve asit grubunun tiyonil klorür ile açıl klorüre çevrilmesi

ve intramoleküler halka kapanması sonucunda fitalazinon türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilecektir. Hidroliz ve kontrollü esterifikasyon kademesinde bir sorunla karşılaşıldığı takdirde, hidrazon oluşumu doğrudan ketodiestere uygulanacak ve sonra halka kapanması yapılacaktır. Bu yöntem ile hem aromatik halkaya bağlı gruplar kontrol edilebilecek hem de süstitüe hidrazin türevlerinden çıkılarak –NR- süstitüe fitalazinon türevleri sentezlenecektir. Bu molekülde halkaya bağlı bir ester grubu bulunmaktadır. Söz konusu molekülün ve türevlerinin bazı enzimleri (dipeptidilpeptidaz-IV) inhibe ettiği ve bazı türevlerinin ilaç olarak kullanıldığı bazı patentlerde bildirilmektedir.^[42,43]



Şema 8. Fitalazin sentez tasarımı

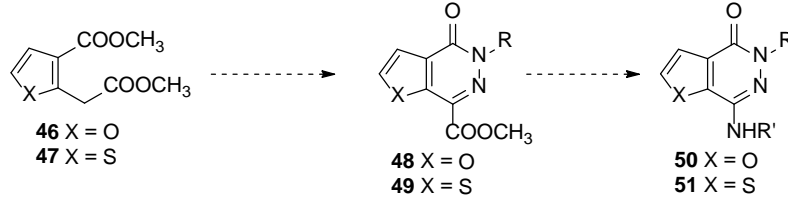
Şema 8’de sentez planı verilen ester (40) amin grubuna çevrilmesi ile de son derece önemli aminofitalazinon türevleri (44 ve 45) sentezlenecek ve farklı türevlerin sentezi için de yeni bir yöntem geliştirilmiş olacaktır (Şema 9).



Şema 9. Amino fitalazinon sentez tasarımı

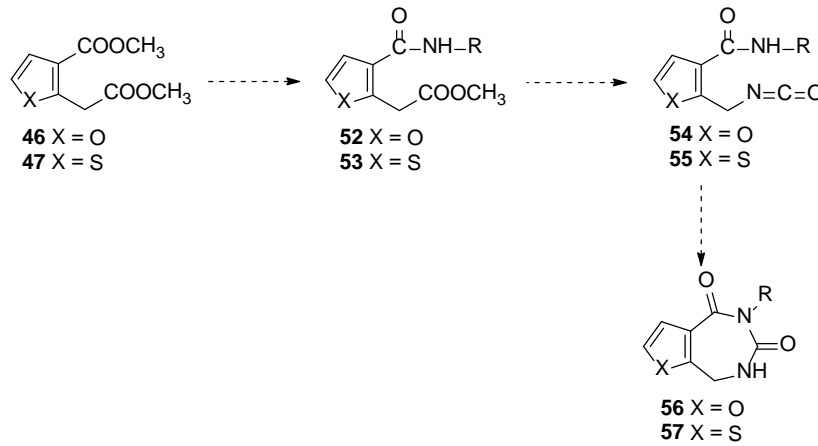
Özellikle izosiyanat (43) kademesinde, izosiyanat fonksiyonel grubu çeşitli nükleofillerle tepkimeye sokularak çok farklı (üretan, üre v.s. gibi) türevler elde edilebilecektir.

Yöntem, başarılı bir şekilde yürüdüğü takdirde, furan ve tiyofen diesterlerinden (**46** ve **47**) çıkılarak ilgili ve literatürde bilinmeyen iskelet yapısına sahip furopiridazinon (**48**) ve tiyenopiridazinon (**49**) ve devamında ilgili furoaminopiridazinon (**50**) ile tiyenoaminopiridazinon (**51**) türevleri sentezlenecektir (Şema 10).



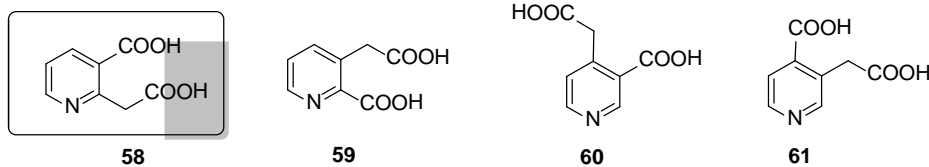
Şema 10. Furoaminopiridazinon (50) ile tiyenoamino-piridazinon (51) sentez dizaynı

Furo- ve tiyeno-1,3-diazepin-2,4-dion türevleri literatürde bilinmemektedir. Bu projenin bir bölümünde bu türevlerin sentezi üzerine çalışmalar yapılacaktır. Diester **46** ve **47**'lerin aromatik halkaya konjüge kısmı kontrollü olarak amit türevlerine dönüştürülecek. Daha sonra, konjüge olmayan kısım yukarıdaki anlatılan yöntemlerden en uygunu ile izosiyanata çevrilecek. Bir intramoleküler katılma ile hedef ürünler **56** ve **57** elde edilmeye çalışılacaktır (Şema 11).

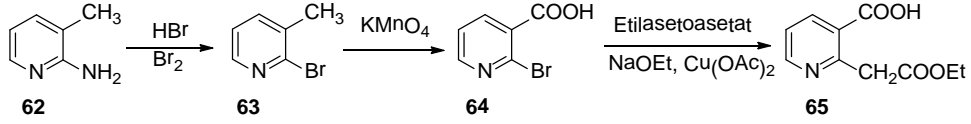


Şema 11. Furo- ve tiyeno-1,3-diazepin-2,4-dion sentez dizaynı

Projenin önemli bir kısmı piridin halkası ile yapılacak olan çalışmaları kapsamaktadır. Piridinde bulunan azot atomu halkaya başka bir grup takıldığı zaman simetriyi bozmaktadır. Dolayısıyla, asit gruplarını piridin halkasında çok farklı konumlara yerleştirmek mümkündür. Olası konstitüsyon izomerleri aşağıda verilmiştir.



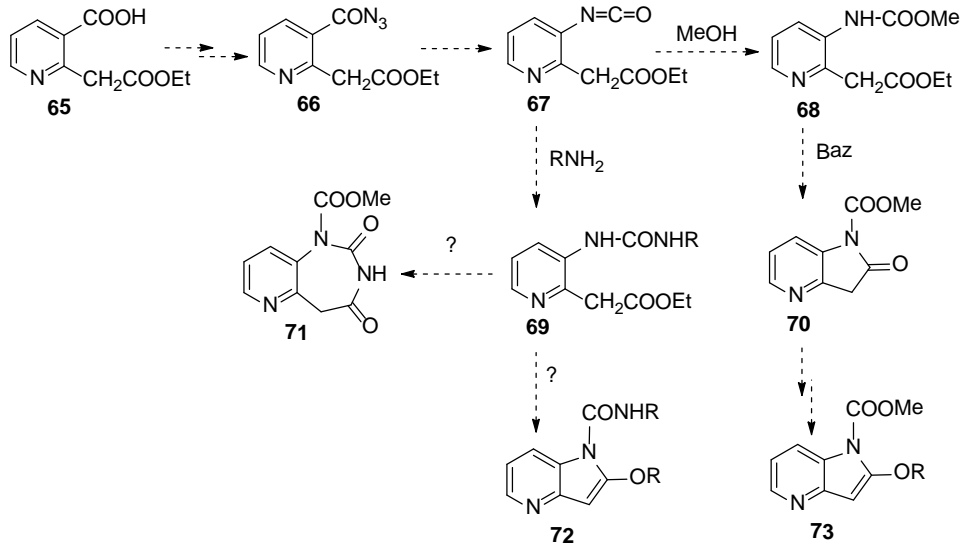
Karboksi ve karboksimetilen grupları piridin halkasına 2,3 veya 3,4 konumlarında bağlı olabilirler. Bu izomerlerde kendi aralarında iki farklı izomer oluştururlar. Çalışmanın ilk aşamasında 2-(karboksimetil)nikotik asit (**58**) ile çalışmalara başlanacaktır.



Şema 12. Şema 12. Nikotinik asit türevi 65'in sentezi

Projenin bu kısmında başlangıç bileşiği olarak kullanılacak olan nikotinik asit türevi **65** Şema 12'de gösterildiği gibi, 3-metilpiridin-2-aminden çıkılarak sentezlenecektir.^[44,45] Amin grubu önce brom ile süstitüe edilecek ve metil grubunun oksidasyonu ile ilgili asit elde edilecektir. Daha sonra brom atomu bakır tuzlarının eşliğinde etil asetoasetat ile değiştirilerek hedef molekül sentezlenecektir.

66 nonu bileşikte bulunan asit fonksiyonel gruplarından birisi ester olarak korunduğundan dolayı, diğer asit fonksiyonel grubu, yukarıda sıralanan bir dizi azidasyon yöntemlerinden birisinin uygulanması ile açıl azid **66**'e çevrilecektir. Açıl azidin metanol içinde ısıtılması ile oluşacak olan izosiyanat **67** metanol ile yakalanarak üreтана **68** çevrilecek ve üretanın bazik ortamda halka kapanması ile 1,3-dihidro-2*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-2-on türevleri **70** sentezlenecektir (Şema 13).



Şema 13. Şema 13. Pirolo-piridin türevlerinin sentez dizaynı

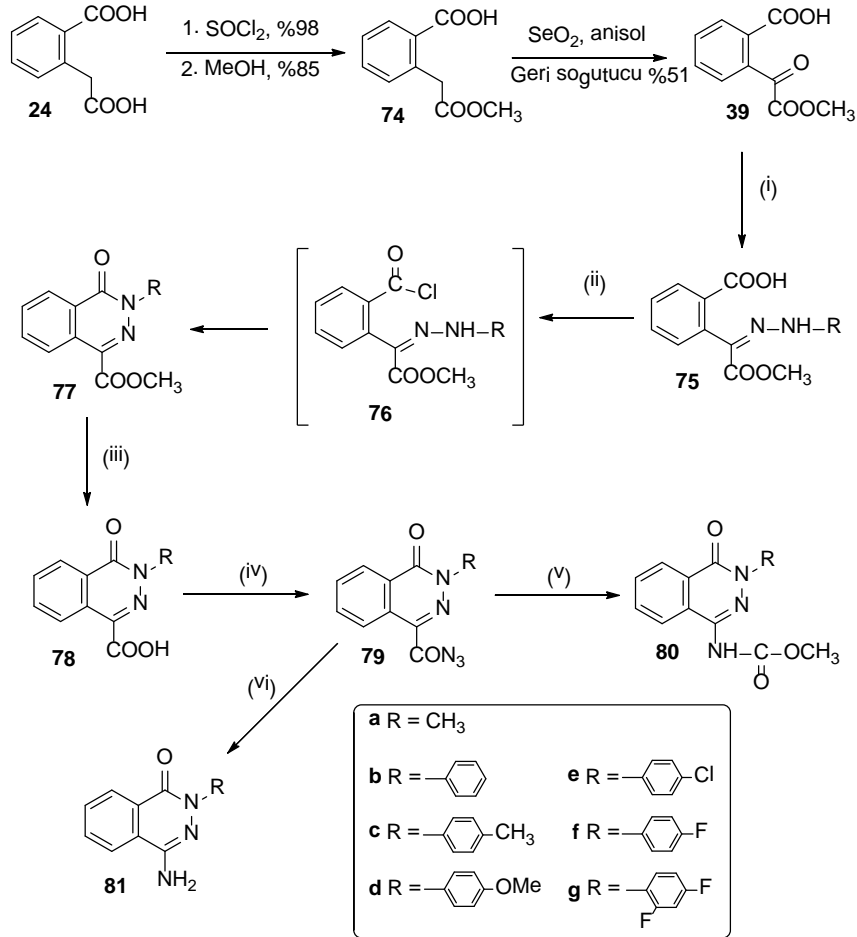
Oluşan bu bileşiklerde bulunan keto grubunun enol üzerinden enol etere çevrilmesi ile ilginç yapıya sahip pirolo-piridin türevlerinin (**72** ve **73**) sentezi için yeni bir yöntem geliştirilecektir. Bu yöntem ile pirolo-piridin türevlerine kontrollü bir şekilde hem azot atomuna hem de oksijen atomuna istenen süstitüentler takılabilecektir. Bu ve benzeri yapıda olan bazı bileşiklerin biyolojik özellikleri olduğu saptanmıştır.^[46] Bu yöntem ile piridin halkasına takılı süstitüent içeren moleküllerden çıktığında piridin üzerinde farklı süstitüentler içeren pirolo-piridin türevlerini elde etmek mümkün olacaktır. İzosiyanat **67**, aminlerle tepkimeye sokulduğunda ilgili üre türevlerine **69** dönüşecektir (Şema 13). Üre türevinin sentezi bu projeye farklı bir boyut kazandıracaktır. Üre türevi **69**, üretan **68**'den farklı olarak iki farklı şekilde kapanabilir. Aromatik halkaya komşu -NH- grubu ile bir kapanma olursa piroloindol türevleri (**72**) oluşacaktır. Eğer kapanma diğer -NH-grubu üzerinden olursa bu kez pirolo-diazepin türevlerinin (**71**) sentezi söz konusu olacaktır. Her iki

–NH- grubu üzerinden kapanmalarının oluşabilmesi için özel deneyler yapılacaktır. Özellikle hacimli metal tuzları eşliğinde yapılacak olan deneylerde (Örneğin, bakır tuzları) metalin bir nevi “*template etkisi*” yapacağını ve regiospesifik bir kapanma olabileceği düşünülmektedir. Bu reaksiyonlar gerçekleştiği takdirde, literatürde bir benzerine rastlanmayan piridodiazepin tipinde bileşikler ilk kez sentezlenmiş olacaktır.

BULGULAR

1. Fitalazinin türevlerinin sentezi

Çalışmaya homoftalik asit (**24**) ile başlandı. Çalışmalar sonucunda monoester **74**'ün metilen grubu en iyi verimle yükseltgendi. Bunun için önce homoftalik asit (**24**) tiyonil klorür ile muamele edildi ve oluşan anhidrit **28** izole edildi. Anhidrit **28**'in metanol içerisinde geri soğutucu altında 2 saat kaynatılması sonucunda monoester **74** elde edildi.^[47]



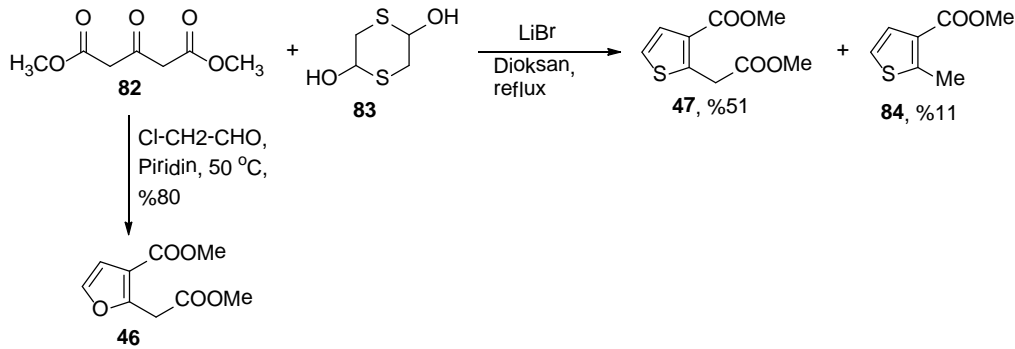
Şema 14. Fitalazinin türevlerinin sentezi. (i) Hidrazin türevleri, THF veya MeOH; (ii) SOCl₂, THF veya benzen, %56-80; (iii) KOH, THF/MeOH/H₂O (%74-98); (iv) a: (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, b: NaN₃, aseton (%75-97); (v) benzen, geri soğutucu ve MeOH (%80-99); (vi) benzen, geri soğutucu, 8M HCl, ve 2M NaOH (%80-98).

Monoester **74**'ün anisol içerisinde SeO₂ ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatılması sonucu ketoester **39**^[48] %51 verimle elde edildi. Hidrazin türevleri ile monoester **39**'ün tepkimesi sonucu ara ürün hidrazon türevleri **75** oluştu. Oluşan bu ara ürünler, karakterize

edilmeden aynı reaksiyon kabı içerisinde tiyonil klorür ile açıl klorüre çevrildi ve oluşan açıl klorürlerin intramoleküler siklizasyon ile piridazinon türevleri **77** elde edildi (Şema 14). Oluşan piridazinon türevleri spektroskopik yöntemler aracılığı ile karakterize edildi. Curtius düzenlenmesi ile ester grupları aminlere çevrildi. Bunun için esterler (**77**) önce KOH ile hidroliz edildi ve karboksilik asitler **78** yüksek verimle elde edildi. Oluşan asit okzalil klorür ile tepkimeye sokuldu ve ara ürün olarak meydana gelen açıl klorür izole edilmeden aseton içerisinde sulu NaN₃ çözeltisi ile reaksiyona sokuldu ve ilgili açıl azidler (**79**) elde edildi. Ara ürün olarak oluşan açıl azidler özellikle IR spektroskopisi aracılığı ile karakterize edildi. Açıl azidler (**79**) benzen içerisinde geri soğutucu altında ısıtıldı ve ilgili izosiyanatlar elde edildi. Oluşan bu izosiyanatlar ilk etapta MeOH ile tepkimeye sokularak üretilen bileşikler **80** sentezlendi. İkinci etapta ise izosiyanat çözeltisine sulu HCl çözeltisi ilave edildi ve reaksiyon tamamlandıktan sonra asidin ortamdan uzaklaştırılması ile amin bileşikler **81** izole edildi (Şema 14). Böylece literatürde bir çok türevleri henüz bilinmeyen aminofitalazinon bileşikler yeni bir yöntemle sentezlenmiş oldu.

2. Furo ve tiano-aminopiridazinon türevlerinin sentezi

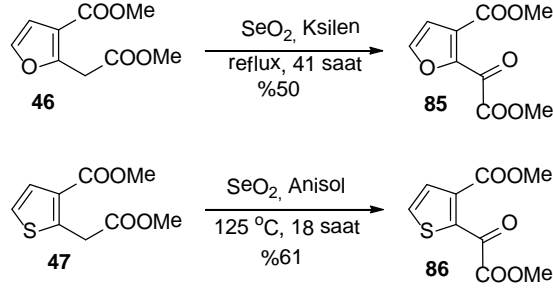
Çalışmaya çıkış bileşikler olan diesterler **46** ve **47**'nin sentezi ile başlandı. Dimetil aseton-1,3-dikarboksilat (**82**)'nin kloro-asetaldehit ile piridin içerisinde reaksiyonu sonucu diester **46** %80 verimle elde edildi.^[49]



Şema 15. Diester 46 ve 47'nin sentezi

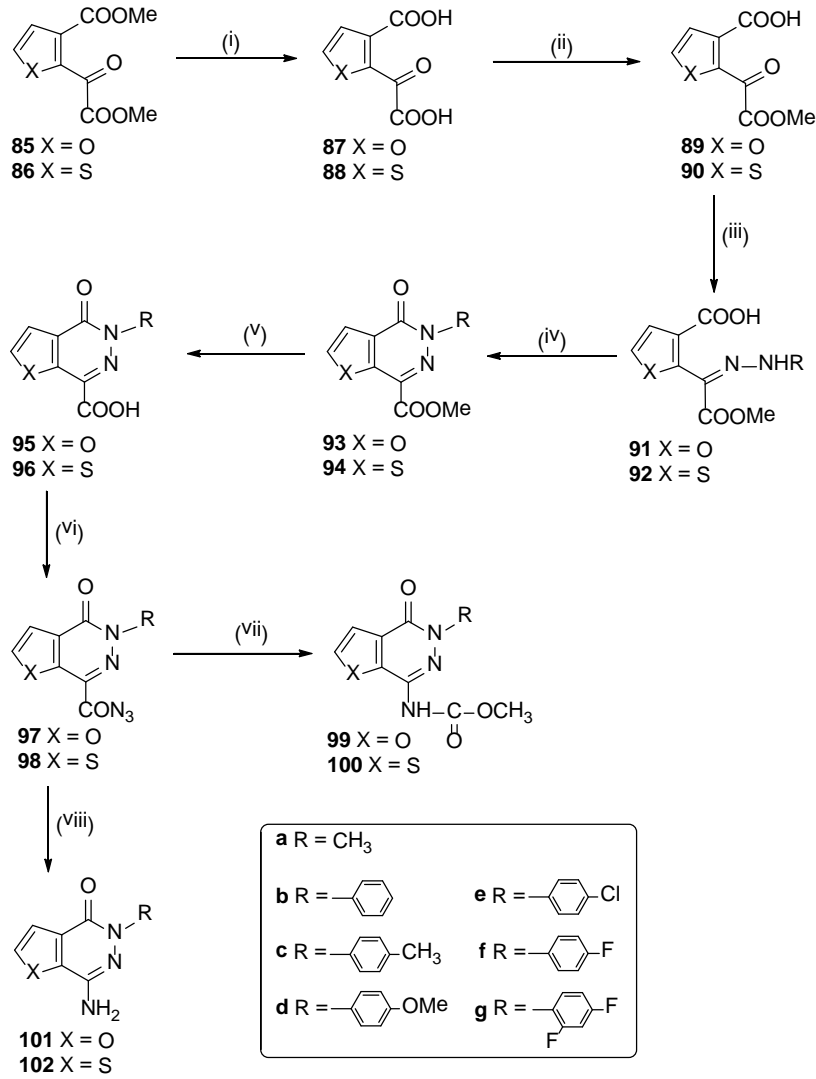
Dimetil 1,3-asetondikarboksilat (**82**)'ın 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyan (merkaptto-asetaldehit dimeri) (**83**) ile LiBr eşliğinde dioksan içerisinde tepkimesi sonucunda ise diester **47** %51 verimle elde edildi.^[50] Metil ester türevi **84**^[51] ise %11 verimle yan ürün olarak oluşmaktadır (Şema 15).

İlk etapta **46** ve **47** nolu diesterlerde bulunan metilen gruplarının yükseltgenmesi araştırıldı. Yapılan çalışmalar sonucunda diester **46** için en yüksek verim, ksilen içerisinde SeO₂ ile yapılan tepkime sonucunda elde edildi. 1,4-Dioksan içerisinde yapılan yükseltgenme deneylerinde arzu edilen ürün oluşmazken, anisol içerisinde **85** nolu bileşiğin %25 verimle oluştuğu belirlendi. Ksilenin kaynama noktasında yapılan deney sonucunda ise ketoester **85** %50 verimle sentezlendi (Şema 2). Diester **47** için yapılan çalışmalarda en yüksek verim, anisol içerisinde SeO₂ ile yapılan tepkime sonucunda elde edildi. Ketodiester türev **86** %61 verimle oluştu ve yapısı spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi (Şema 16).



Şema 16. Ketodiesterler 85 ve 86'nın sentezi

Ketodiesterler **85** ve **86**'nın sentezinden sonra, ester fonksiyonel gruplarının hidrolizine geçildi. Buradaki hedef ester gruplarının hidrolizi sonucu oluşan diasit gruplarından birinin kontrollü bir şekilde ilgili estere çevrilmesiydi. Hidroliz, KOH ile MeOH/THF/H₂O karışımı içerisinde 50 °C'de %85-90 verimle gerçekleştirildi ve **87** ve **88** nolu ketodiasitler elde edildi. Asit gruplarının esterifikasyonu MeOH içerisinde HCl katalizörlüğünde yapıldı. Her iki ester grubunun reaktivitesi farklı olduğundan keto grubuna bağlı olan ester grubu tercihen esterleştirildi ve **89** ve **90** nolu bileşikler %66-70 verimle oluştu (Şema 17). Doğrudan furan halkasına bağlı olan ester grubu halka çift bağları ile konjugasyona girdiğinden bu ester grubunun reaktivitesi diğerine göre daha düşüktür.^[52-56]



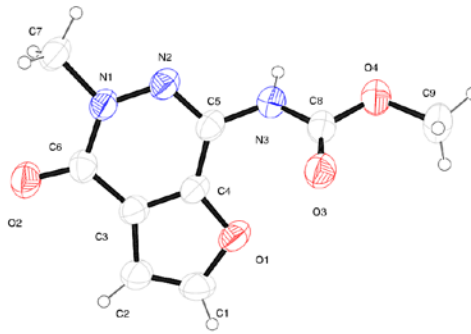
Şema 17. Furo- ve tiyeno-aminopiridazinon türevlerinin sentezi. (i) KOH, THF/MeOH/H₂O, 50 °C (%85-90); (ii) MeOH, CH₂Cl₂, HCl, 40 °C (%66-70); (iii) Hidrazin türevleri, THF veya MeOH; (iv) SOCl₂, THF (%85-98); (v) KOH, CHCl₃/THF/MeOH/H₂O, 50 °C (%57-78); (vi) a: SOCl₂, CHCl₃/MeCN geri soğutucu veya (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, b: NaN₃, aseton (%62-95); (vii) benzen, geri soğutucu ve MeOH (%43-83); (viii) benzen, geri soğutucu, 8M HCl ve 2M NaOH (%42-68).

Monoesterler **89** ve **90** sentezlendikten sonra, karbonil grubunun hidrazin bileşikleriyle kondenzasyon tepkimelerine geçildi. Hidrazin türevleri ile monoesterler **89** ve **90** tepkimeye sokuldu. Oluşan hidrazon türevleri **91** ve **92**, izole edilmeden, aynı reaksiyon kabı içerisinde, asit karbonil grubunun reaktivitesini artırmak üzere, tanyonil klorür ile açıl klorüre çevrildi. Oluşan açıl klorürlerin intramoleküler siklizasyon ile piridazinon türevleri **93** ve **94** %85-98 gibi yüksek verimlerle elde edildi. Spektroskopik veriler halkalaşma tepkimesinin olduğunu göstermektedir (Şema 17).

Amino piridazinon türevlerinin sentezi için ester grubunun amin grubuna çevrilmesi gerekir. Bunun için Curtius düzenlenmesi uygulandı. Önce piridazinon türevleri **93** ve **94**'deki ester fonksiyonel grubu KOH ile hidroliz edildi ve karboksilik asitler **95** ve **96** yüksek verimle izole edildi. Oluşan asit tanyonil klorür ile tepkimeye sokuldu ve ara ürün olarak meydana gelen açıl klorür izole edilmeden, aynı reaksiyon kabı içerisinde, sulu NaN₃ çözeltisi ile reaksiyona sokuldu. Açıl azidler **97** ve **98** spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.

Özellikle IR spektrumu açıl azidin oluştuğunu ortaya koymaktadır. Açıl azid **97** ve **98**'in benzen içerisinde geri soğutucu altında ısıtılması ile ilgili izosiyanatlar yüksek verimle elde edildi. Oluşan bu izosiyanatlar iki farklı şekilde tepkimeye sokuldu. İlk etapta izosiyanatın yapısını ortaya koyabilmek için, benzen içerisinde oluşan izosiyanate MeOH verildi ve izosiyanat fonksiyonel grubu MeOH'un katılmasıyla üretan bileşikler **99** ve **100**'e çevrildi. Başka bir tepkimede ise izosiyanat çözeltisine sulu HCl çözeltisi 40 °C'de damla damla ilave edildi. Asitin ortamdaki uzaklaştırılması için çözelti NaOH ile yıkandı ve amin bileşikler **101** ve **102** izole edildi (Şema 17). Böylece literatürde bilinmeyen furo- ve tiyeno-aminopiridazinon türevlerinin sentezlenmiş oldu.

Tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler aracılığı ile belirlendi. Ayrıca yapı hakkında herhangi bir şüpheye yer vermemek üzere içlerinden furo-aminopiridazinon **99a** molekülünün yapısı X-ışınları analizi ile de aydınlatılarak yapı kesinleştirildi (Şekil 1)

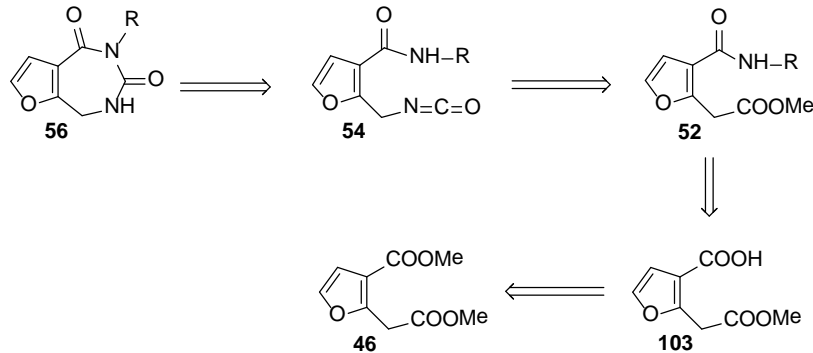


Şekil 1. **99a** nolu bileşiğin X-ışınları analizi ile elde edilen kristalografik yapısı.

3. Diazepindion Türevlesinin Sentezi

3.1. Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion Türevlesinin Sentezi

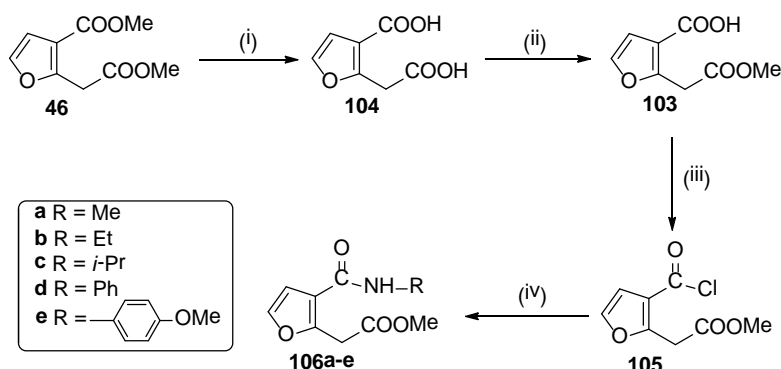
Hedeflediğimiz furo-diazepinon **56** iskeletine ulaşabilmek için Şema 18'de gösterildiği üzere bir retro-sentez planı gerçekleştirildi ve bu plan doğrultusunda çalışmalara başlandı. Bu plana göre asit gruplarından birinin doğrudan halkaya bağlı olması, metilen grubu ile halkaya bağlı olan grubun ise ester olması gerekiyordu. Önce çıkış bileşiği olarak **103**'ün sentezlenmesi gerekiyordu Şema 18).



Şema 18. Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion türevlerinin retro-sentezi

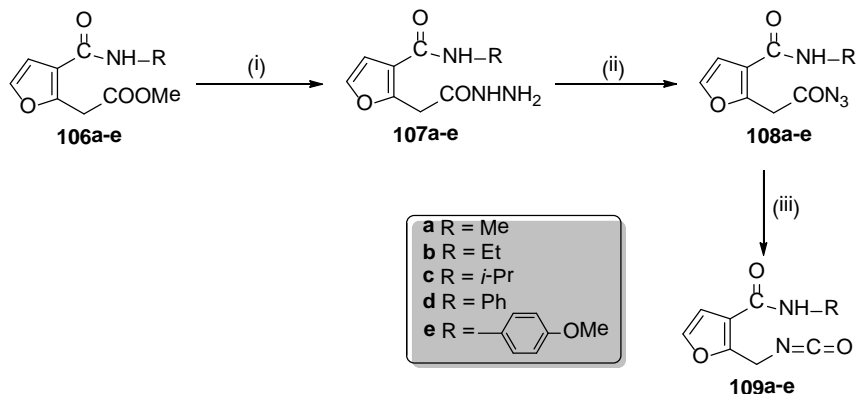
Önce furan diester **46**'da bulunan ester grupları KOH ile metanol/tetrahidrofuran içerisinde hidroliz edilerek ilgili diasit **104** elde edildi. Daha önceki çalışmalarımızda diasit gruplarının reaktivitelerinin farklı olduğu ve bunlardan halkaya doğrudan bağlı olanın,

konjügasyondan dolayı, daha az reaktif olduğu tarafımızdan gösterilmiştir.^[52-56] Dolayısıyla metilen grubuna bağlı olan asit veya ester harbonil grubu diğerine göre daha reaktifdir. Bu reaktivite farklılığından faydalanarak konjüge olmayan karbosilik asit grubu, HCl katalizörlüğünde, MeOH içerisinde 40 °C’de ilgili metil estere dönüştürülürken halkaya doğrudan bağlı olan asit grubu aynen muhafaza edildi (Şema 19). Diazepinon iskeletini sentezleyebilmek için furan halkasına bağlı gruplardan birine nükleofilik ve diğerini de elektrofilik özellik kazandırarak intramoleküler katılma ile diazepinon sentezi hedeflendi. Bunun için, konjüge kısmı amitlere dönüştürerek nükleofil olarak davranabilecek bir merkez oluşturmayı planladık. Karboksilik asit **103** önce okzalil klorür ile açıl klorür **105**’e dönüştürüldü. Açıl klorürler aminlerle düşük sıcaklıkta bile hızlı tepkime vererek amitlere dönüştürler. Değişik amin türevlerinin açıl klorür **105** ile tepkimesi sonucu hedeflenen amitler **106a-e** elde edildi (Şema 19).



Şema 19. Furo-amit türevlerinin sentezi. (i) KOH, THF, MeOH, 70 °C, 5 saat, %90; (ii) MeOH, CH₂Cl₂, HCl, 40 °C, 13 saat, %76; (iii) (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, os, 90 dakika; (iv) R-NH₂, aseton, 0–5 °C, 1 saat, %87-98.

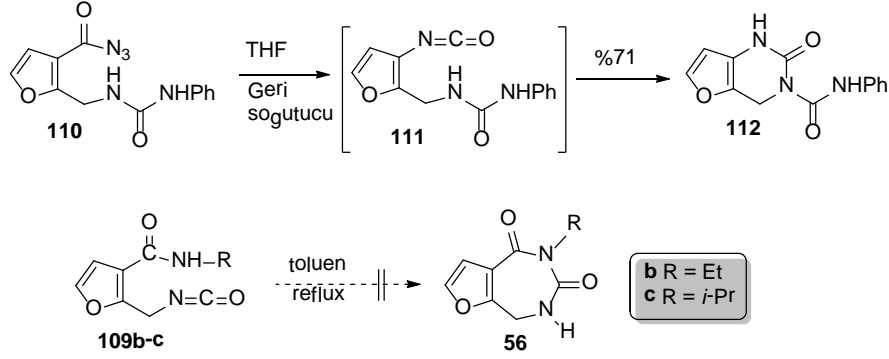
Halka kapanmasının gerçekleşmesi için elektrofilik merkez olarak izosiyanat **109a-e**’nin sentezi düşünöldü. Planlanan bu izosiyanatların sentezi için, esterler **106a-e** hidrazin ile metanol içerisinde 40 °C de tepkimeye sokularak hidrazitler **107a-e** sentezlendi. Bu hidrazitlerin asidik ortamda sodyum nitrit ile tepkimesinden açıl azitler **108a-e** elde edildi. Açıl azitlerin toluen içerisinde üç saat geri soğutucu altında ısıtılması ile hedeflenen izosiyanatlar **109a-e** sentezlendi (Şekil 20).



Şema 20. Furo-izosiyanat türevlerinin sentezi. (i) NH₂NH₂.H₂O, MeOH, 40 °C, 12 saat, %90-96; (ii) NaNO₂, HCl (1M), 0-5 °C, 30 dakika, %50-96; (iii) toluen, geri soğutucu.

Daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda farklı yöntemlerle sentezlemiş olduğumuz izosiyanat **111**’in ısıtıldığı zaman NH grubunun izosiyanata intramoleküler katılımı

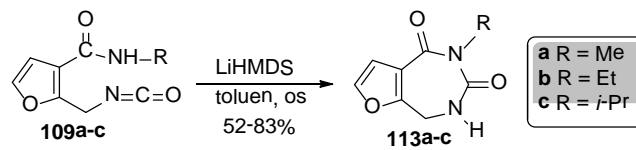
sonucunda **112** nolu dihidrofupirimidinon bileşiminin oluştuğunu göstermiştik (Şema 21).^[52] Ancak, sentezlediğimiz **109b-e** bileşiklerinde benzer bir şekilde, izosiyanat ısıtıldığı zaman, beklenen siklizasyon reaksiyonunun gerçekleşmediğini gözledik. Reaksiyon ortamının sıcaklığı, toluen ve ksilen gibi kaynama noktaları daha yüksek solventler kullanılarak artırıldı ve halka kapanmasının gerçekleşmediği belirlendi.



Şema 21. Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion 56'nın sentezi

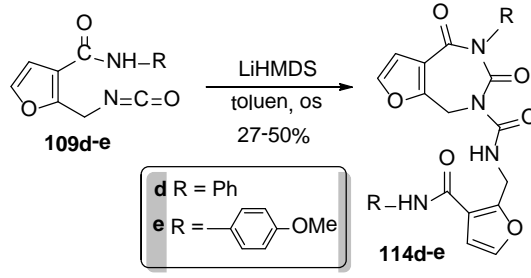
Sıcaklığın artırılması ile halka kapanması gerçekleşmediğinden bu kez nükleofilin gücünü artırmaya karar verdik. Elektrofil olarak davranan izosiyanat grubunun reaktivitesini artırmak mümkün değildi. Fakat, nükleofil olan NH grubunu iyonik hale getirerek daha güçlü nükleofil yapabilme olasılığı vardı. Bunun için zayıf asit özelliği gösteren NH grubu üzerindeki proton güçlü baz olan lityum bis(trimetilsilil)amit (LiHMDS) ile tepkimeye sokularak azot atomu üzerinde bulunan proton koparılarak, azot atomu daha güçlü nükleofile dönüştürüldü. Bu dönüşüm oluşur oluşmaz oluşan anyonun izosiyanata intramoleküler katılması sonucunda, hedeflediğimiz 1,3-furodiazepin-2,4-dion türevleri sentezlenmiş oldu. Sentezlenen iskelet yapısı literatürde bilinmemektedir. Bu çalışma ile bu iskeletin sentezi ilk kez gerçekleştirilmiş oldu. Elde edilen bileşiklerinden birisinin yapısı (**113c**), X-ışınları analizi aracılığı ile de kesin olarak ortaya kondu.

Bir kaç deneme sonucunda, R gruplarının alifatik (19a-c) gruplar olduğu durumlarda sadece intramoleküler katılma ürünleri furo-1,3-diazepin-2,4-dion türevleri **113a-c** oluştuğu belirlendi (Şema 22).

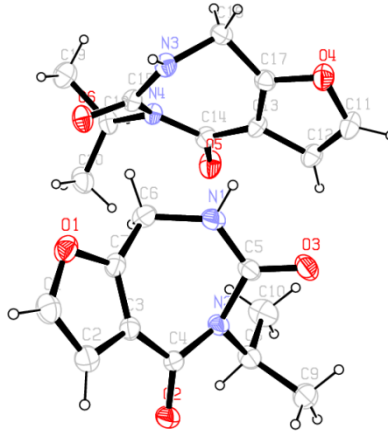


Şema 22. Furo-1,3-Diazepin-2,4-dion 113a'nın sentezi

R gruplarının aromatik (**109d-e**) gruplar olduğu durumlarda ise intramoleküler katılma oluştuktan sonra oluşan ürünün ortamda hala mevcut olan izosiyanata intermoleküler katılması sonucunda furodiazepinon **114d-e** türevleri oluştuğu anlaşıldı (Şema 23).



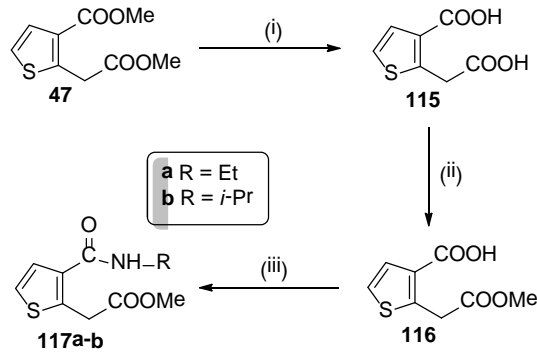
Şema 23. 109d-e'nin LiHMDS ile reaksiyonu



Şekil 2. 113c nolu bileşik X-ışınlar aracılığı ile elde edilen yapısı

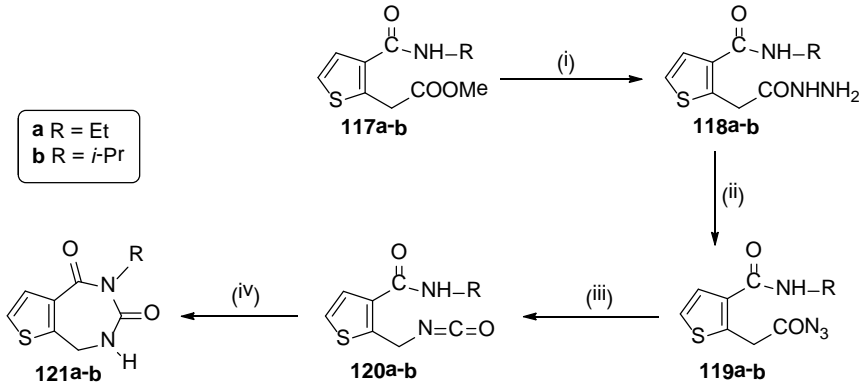
3.2. Tiyeno-1,3-Diazepin-2,4-dion Türevlesinin Sentezi

Furo-diazepinon türevlerinin sentezi için uygulamış olduğumuz yöntemi tiyeno-diazepinon türevlerinin sentezi içinde uygulamaya çalıştık. Furan ve tiyofen halkalarının farklı davrandığını tesbit ettik. Bu nedenle bazı kademelerde yöntem değişikliğine gittik. Önce, diester **47** K_2CO_3 ile hidroliz edildi ve tiyofen halkasına konjuge olmayan asit grubu kontrollü olarak estere çevrildi. Konjuge asit grubu ise amit türevlerine çevrildi. Bunun için furan halkası için uygulanan yöntemin (okzalil klorür ile açıl klorür sentezi ve açıl klorürün aminlerle reaksiyonu sonucu amitlere çevrilmesi) burada başarılı olmadığını ve amit bileşikleri **117**'nin çok düşük verimlerle oluştuğunu gözledik. Bu nedenle başka bir yöntem uygulamak zorunluluğu ortaya çıktı. Asit **116** trietilamin eşliğinde etil kloroformat ile tepkimeye sokuldu ve sonra amin türevleri eklenerek istenilen amit bileşikleri **117** yüksek verimle elde edildi (Şema 24).



Şema 24. Tiyeno amit türevlerinin sentezi. (i) K_2CO_3 , MeOH, H_2O , geri soğutucu, 12 saat, %92; (ii) MeOH, CH_2Cl_2 , HCl, 40 °C, 13 saat, %78; (iii) a: ethylchloroformate, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 saat. b: R-NH₂ 1 saat, %83-88.

Sonraki basamak, intramoleküler katılmanın gerçekleşmesi için ester grubunun izosiyanat grubuna çevirmesiydi. Bu reaksiyon furan halkasına uygulanan yöntemin burada da uygulanması sonucu gerçekleştirildi. Ester grubuna hidrazin ekledikten sonra hidrazitler elde edildi ve sonra asidik ortamda sodyum nitrit ile hidrazitler açil azitler **119a-b**'e çevrildi. Burada dikkat çeken nokta, sadece etil ve *iso*-propil alkil gruplarının bulunduğu hidrazit türevlerinden **118a-b** makul verimle açil azitler **119a-b** elde edildi. Furan halkası için kullandığımız diğer gruplar olan metil, fenil ve 4-metoksifenil gruplarını içeren hidrazit türevleri bir kaç kez denendi fakat istenilen açil azidler makul verimle elde edilemedi. Açil azidler **119a-b** toluen içerisinde ısıtıldıktan sonra ilgili izosiyanatlar **120a-b** oluştu ve oda sıcaklığına soğutulduktan sonra LiHMDS eklenerek hedeflenen tiyeno-1,3-diazepindion **121** iskeleti sentezlenmiş oldu (Şema 25). Bu iskeletin yapısı NMR spektrumları yanında elemental analiz ve HRMS spektrumları ile aydınlatıldı.

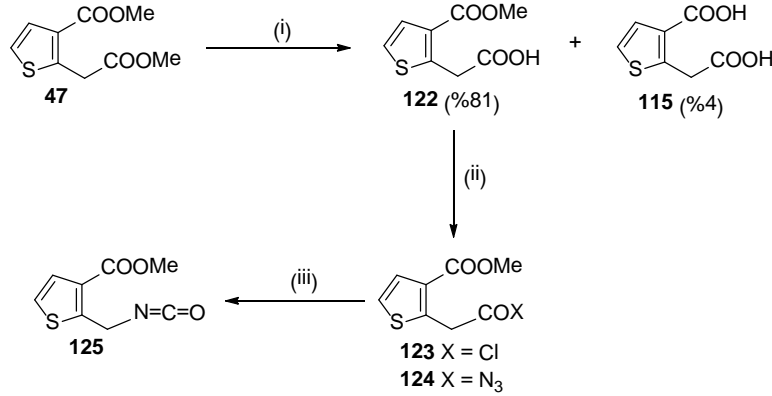


Şema 25. Tiyeno diazepam türevlerinin sentezi. (i) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, MeOH, 40 °C, 18 saat, %30-95; (ii) $NaNO_2$, HCl (1M), 0-5 °C, 30 min, %67-90; (iii) toluen, geri soğutucu; (iv) LiHMDS, toluen, os, %67-73.

4. Tiyofen İçeren Bir Dizi Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi

Projenin bu bölümünde, tiyofen halkasına bağlı olan ester gruplarından seçimli olarak birisinin hidroliz edilmesi ve elde edilen bu karboksilik asidin çeşitli reaksiyonları sonucu tiyofen halkası içeren yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi. Önce, diester **47** kontrollü olarak 4 °C'de KOH ile tepkimeye sokuldu. Arzu edilen monoasit **122** %81 verimle elde edildi. Tam hidroliz ürünü olan diasit **115** de yan ürün olarak %4 verimle oluşmaktadır. Monoasit **122** metilenklorür içerisinde oda sıcaklığında oksalil klorür ile tepkimeye sokuldu ve akabinde arzu edilen açil azidi sentezlemek üzere reaksiyon ortamında oluşan açil klorüre

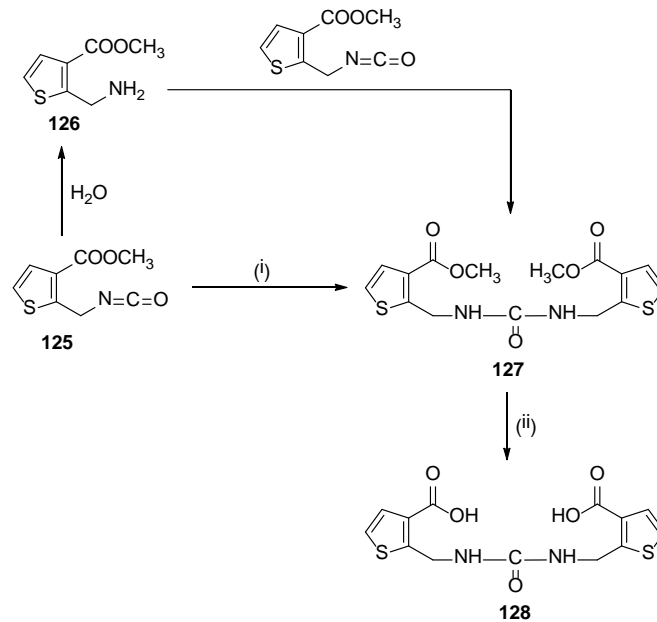
NaN₃ ilave edildi ve açıl azid türevi **124** %68 verimle sentezlendi. Oluşan açıl azid **124**, benzenin kaynama sıcaklığında bir saat ısıtıldı ve Curtius düzenlenmesi sonucu izosiyanat **125** yüksek verimle sentezlendi (Şema 26).



Şema 26. Tiyofen izosiyanat sentezi. (i) KOH, THF, MeOH, H₂O, 4 °C, 2 saat; (ii) a: (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, b: NaN₃, aseton, %68; (iii) benzen, geri soğutucu, %98.

İzosiyanat **125**'in H₂O ve THF içerisinde tepkimesi sonucunda üre türevi **127**'nin %89 verimle oluştuğu belirlendi. Bu bileşiğin oluşumu için Şema 27'de gösterilen mekanizma önerilmektedir. Oluşan izosiyanat önce ortamda bulunan H₂O ile hidroliz olarak ilgili amin **126**'ya dönüşmektedir. Amin **126** reaksiyon ortamında bulunan ve henüz H₂O ile tepkimeye girmemiş izosiyanata katılarak üre türevi **127**'ye dönüşmektedir. Bu mekanizmanın doğruluğunu belirlemek amacıyla, izosiyanat **125** HCl eşliğinde H₂O ile hidroliz edildi ve oluşan amin **126** izole edildi. Daha sonra amin **126**'nın izosiyanat **125** ile reaksiyonu sonucunda türevi **127**'nin yüksek verimle oluştuğu belirlendi. Bu sonuçlara dayanarak, ortamda hidroliz sonucu oluşan aminin izosiyanata katılma hızının, izosiyanatın hidroliz hızından daha hızlı olduğu önerilmektedir.

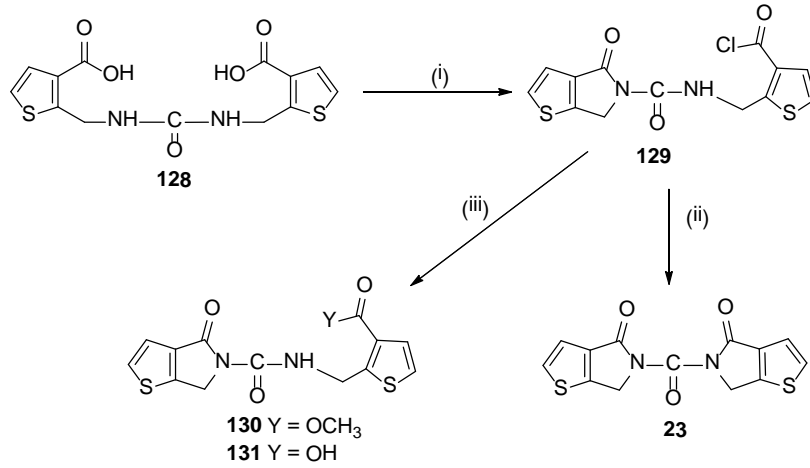
Halka kapanması için üre türevi **127**'nin önce hidroliz edilmesi gerekmektedir. Bunun için **127**'nin hidrolizi KOH ile THF ve H₂O içerisinde yapıldı ve ilgili diasit **128** yüksek verimle (%87) sentezlendi (Şema 27).



Şema 27. Üre türevi **128**'in sentezi. (i) H₂O, THF, %89; (ii) KOH, THF, H₂O, %87.

Oluşan diasit **128**'den çıkararak halkalaşma reaksiyonunu gerçekleştirmek molekülde bulunan asit grupları açıl klorüre çevrildi. Bu işlem için diasit **128** tiyonil klorür ile THF içerisinde tepkimeye sokuldu ve karışım geri soğutucu altında bir süre ısıtıldı. Elde edilen karışımın NMR spektrumu oluşan açıl klorür gruplarından birisinin intramoleküler kapandığını diğer grubun ise kapanmadığını gösterdi (Şema 28). **129** nolu molekülün yapılarının tayini için reaksiyon ortamına MeOH eklenmesi sonucunda oluşan ester **130** ve H₂O eklenmesi ile de oluşan asit **131**'in yapıları NMR spektrumları aracılığı ile belirlendi. Bu sonuçlar **129** nolu molekülün yapısını doğrulamaktadır.

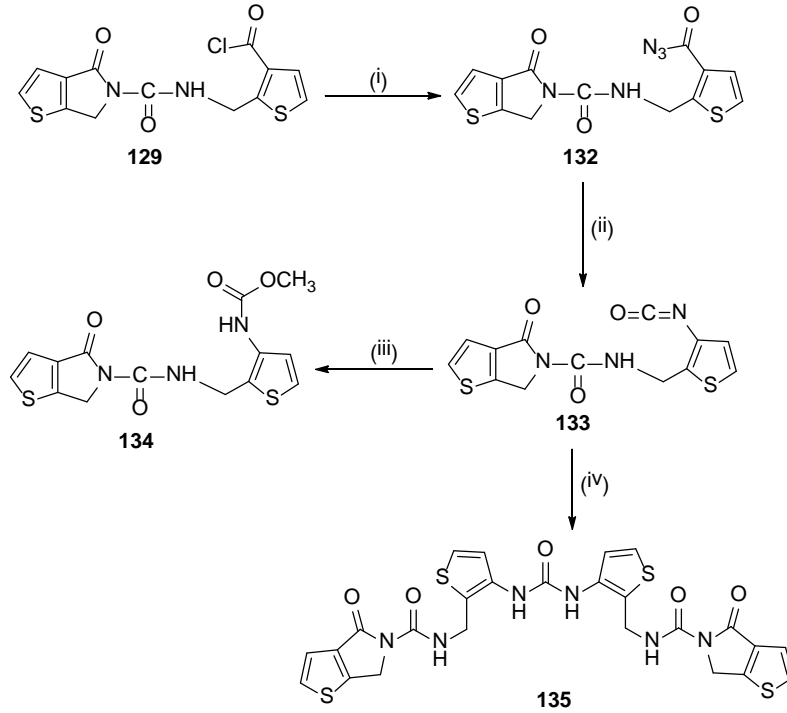
Asit klorür **129** toluen içerisinde geri soğutucu altında iki gün ısıtıldığı zaman beklenen kapanma ürünü **23**'ün %49 verimle oluştuğu gözlemlendi. Simetrik bir yapıya sahip **23** bileşiğinin konstitüsüyonu ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları aracılığı ile belirlendi. Özellikle ¹³C NMR spektrumunda gözlenen 7 sinyal yapıdaki simetri ile tam uyum içerisindedir. Yüksek ayırmalı kütle spektroskopisi (HRMS) ile yapılan incelemeler de molekülün dimerik yapıda olduğunu açık olarak ortaya koymaktadır.



Şema 28. Diasit **128**'in halkalaşma reaksiyonları. (i) SOCl₂, THF, geri soğutucu, %85; (ii) toluen, 2 gün, %49; (iii) MeOH, THF (**130**, %81) veya H₂O, THF (**131**, %72).

Sentezlenen **23** nolu bileşiğin biyolojik aktivite göstermesi beklenmektedir. Bu konuda incelemeler devam etmektedir. Bu bileşiklerin sentezi çalışmalarımızı polipepti yapılarını andıran başka bileşiklerin sentezine doğru yöneltti. **23** nolu bileşiğinin sentezinde uygulanan önemli kademe izosiyanat **125**'in hidroliziydi. Bu yöntem **135** nolu bileşiğin sentezine de uygulandı. Açıl klorür **129** aseton içerisinde sulu NaN₃ çözeltisi ile tepkimeye sokuldu. Oluşan açıl azid **132**, benzen içerisinde geri soğutucu altında ısıtıldı ve beklenen izosiyanat **133** elde edildi. İzosiyanatın MeOH ile tepkimesi sonucunda **134** nolu ürean %74 verimle elde edildi. İzosiyanatın H₂O ile hidrolizi sonucunda ise **135** nolu bileşik %34 verimle sentezlendi (Şema 29). **135** nolu bileşiğin HRMS spektrumu ve elemental analizi molekülün kapalı formülünün C₂₅H₂₀O₅N₆S₄ olduğunu gösterdi. Ayrıca ¹³C NMR spektrumunda gözlenen 13 sinyal yapı ile tam uyum içerisindedir.

Sonuç olarak tiyofen halkasına bağlı diesterden hareket ederek Curtius düzenlenmesi ve halka kapanma tepkimelerini uygulayarak yeni ve literatürde benzeri bulunmayan heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirmiş oldu.

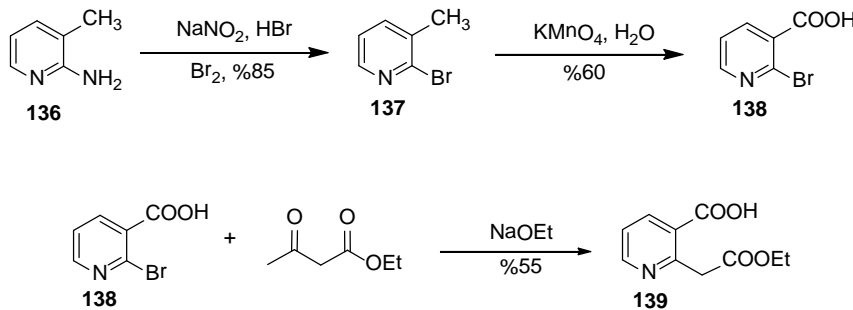


Şema 29. 135 nolu bileşiğin sentezi. (i) NaN_3 , aseton, %52; (ii) benzen, geri soğutucu; (iii) MeOH, benzene, 50 °C, %74; (iv) H_2O , THF, 50 °C, %34.

5. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asit ile yapılan çalışmalar

5.1. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asitin sentezi

Projenin bu bölümü 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asitten çıkarak yapılan reaksiyonları kapsamaktadır. Piridindikarboksilat esterinin sentezi literatür verilerine göre yapıldı.^[57] Bazı kademelerde değişiklikler yapıldı. İlk etapta aminopiridin bileşiği **136** bromopiridin türevi **137**'ye çevrildi Bromometilpiridinde bulunan metil grubu KMnO_4 ile yükseltgenerek bromonikotinik asit **138** %60 verimle elde edildi. Brom atomu daha sonra NaOEt ve etilasetoasetat eşliğinde arzu edilen monoester bileşiği **139**'a çevrildi (Şema 30). Bundan sonraki çalışmalarda asit grubu Curtius düzenlenmesi ile izosiyanata çevrilerek ilgili halka kapanma tepkimelerine devam edildi.

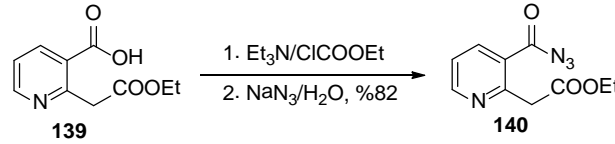


Şema 30. Şema 30. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asit 139'un sentezi

5.2. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asitin reaksiyonları

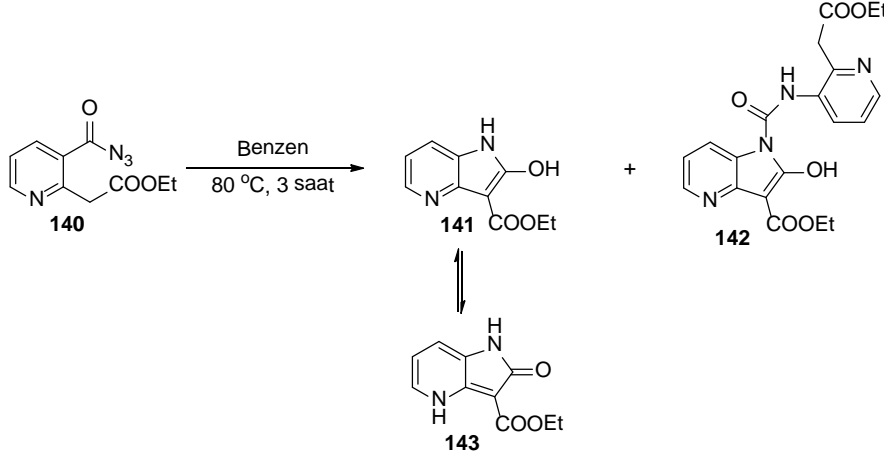
2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asit **139** sentezlendikten sonra asit fonksiyonel

grubunun açıl azid'e çevrilmesine geçildi. Tiyoniklorür ile yapılan deneylerde yaşanan sorunlardan sonra açıl klorür oluşumunun bazik ortamda yapılmasına karar verildi. Asit **139**, trietilamin eşliğinde etil kloroformat ile muamele edildi ve oluşan anhidrit çözeltisine NaN_3 'ün sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Oluşan açıl azid **140** (Verim %82) spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi (Şema 31). Özellikle IR spektrumunda 2136 cm^{-1} de gözlenen pik açıl azidin oluştuğunu açık olarak ortaya koymaktadır.



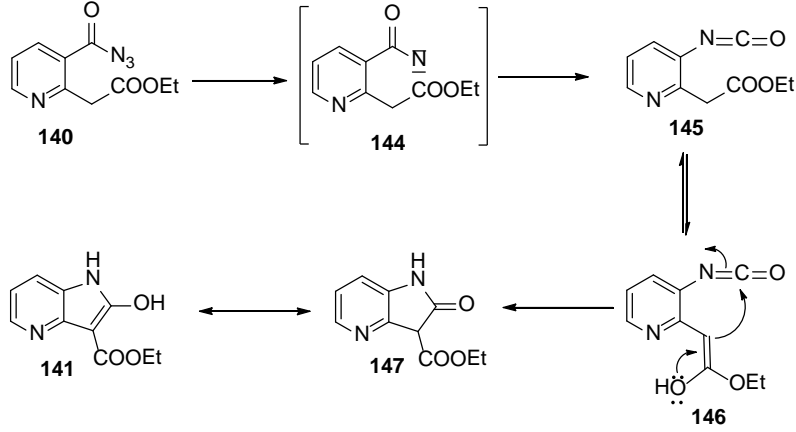
Şema 31. Açıl azid **140**'un sentezi

Elde edilen açıl azid **140** kuru benzen içerisinde çözüldükten sonra 3 saat geri soğutucu altında ısıldı. Dönüşüm TLC ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına getirildi ve çöken kısım süzülerek ayrıldı. Karışım sıcak kloroform ile muamele edildi. Ürünlerden birisinin kloroform içerisinde çözünmediği ve diğerinin ise tamamen kloroform içerisinde çözüldüğü belirlendi. Böylece her iki ürünün (**141** ve **142**) de ayırım işlemi kloroformdaki çözünürlükleri aracılığı ile gerçekleştirildi. Yapılan spektroskopik incelemeler kloroformda çözünen bileşiğin etil 2-hidroksi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-karboksilat (**141**) olduğu belirlendi. Diğer ürün ise intra- ve intermoleküler bir kondenzasyon sonucunda oluşan **142** nolu ürün olduğu yine yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi (Şema 32).



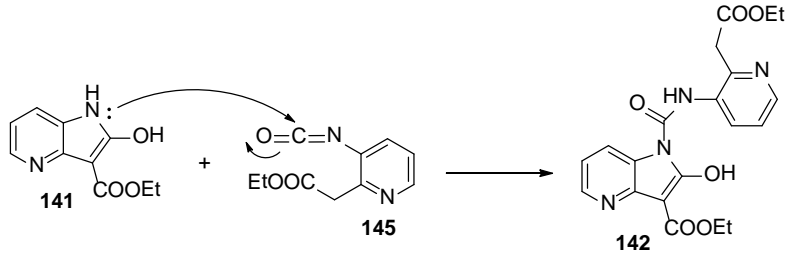
Şema 32. 2-Hidroksi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-karboksilat **141**'in sentezi

İndol türevi **141**'in oluşumu için şöyle bir mekanizma öneriyoruz. Açıl azid **140**'ın parçalanması ile meydana gelen açıl nitren **144**, Curtius düzenlenmesine göre izosiyanat **145**'e düzenlenmektedir (Şema 33). İzosiyanat molekülünde bulunan ester karbonil grubu ilgili enol **146** ile denge halindedir. Enol **146**'nın β -karbon atomu elektronca zengin olduğundan dolayı doğrudan izosiyanat grubunun karbonil grubuna nükleofilik bir atak yapmakta ve halka kapanmaktadır. Oluşan siklizasyon ürünü **147** ilgili enol **141** ile bir denge oluşturmaktadır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 12.56 ve 10.31 ppm civarında gözlenen iki asidik proton piki böyle bir dengenin varlığını ortaya koymaktadır.



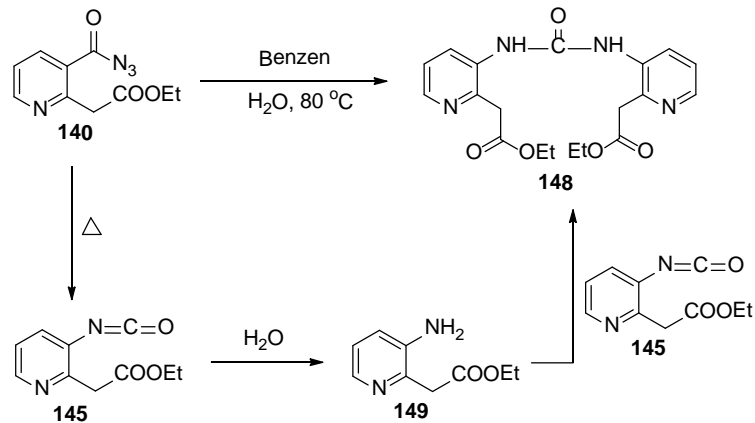
Şema 33 Azaindolinon türevi 147'in sentezi

Ana ürün **142**'nin oluşumu ise intramoleküler siklizasyon ürünü oluşuktan sonra bu ürün ile ortamda bulunan izosiyanat **145** arasındaki bir katılma tepkimesi sonucunda gerçekleşmektedir (Şema 34). Bu ürünün diğerine göre daha fazla oluşması **141** nolu bileşikte bulunan NH grubunun daha nükleofilik olduğunu ve **141**'in oluşur oluşmaz ortamda bulunan izosiyanat **145** ile tepkimeye girerek **142** nolu ürüne dönüşmesidir.



Şema 34. 142'in oluşum mekanizması

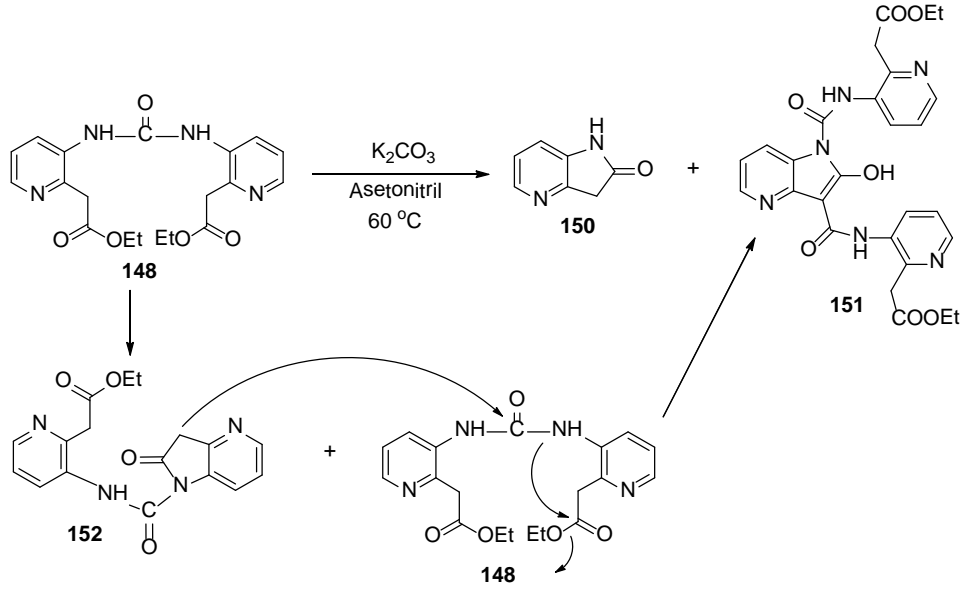
Yapılan bir başka deneyde, açıl azid **140** benzen içerisinde çözüldü ve ortama az miktarda su ilave edildikten sonra çözelti geri soğutucu altında ısıtıldı. Benzenin uzaklaştırılmasından sonra elde edilen karışımın kristallendirilmesi sonucunda **148** nolu dimerik yapıda olan bileşik elde edildi. Bu bileşiğin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 35'de verilmiştir.



Şema 35. 148'in oluşum mekanizması

Açıl azid **140** önce ilgili izosiyanat **145**'e dönüşmektedir. Oluşan izosiyanat **145** ortamda bulunan H₂O ile tepkimeye girerek hidroliz olmakta ve amin **149**'a dönüşmektedir. Amin **149** daha nükleofilik olduğundan dolayı hidroliz olmamış izosiyanata (**145**) katılarak bu dimerik ürün **148** oluşmaktadır. Aminin izosiyanata katılma tepkime hızı, izosiyanatın hidroliz olma hızından daha büyük olduğundan dolayı dimerik yapıda olan ürün yüksek bir verimle oluşmaktadır.

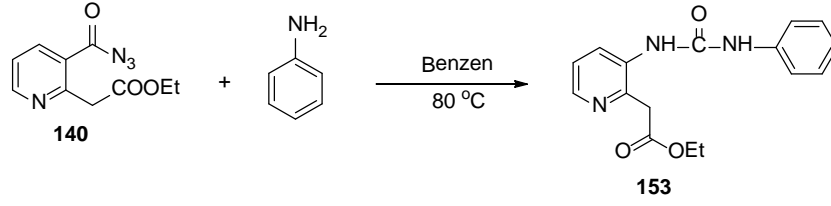
Dimerik yapıda olan ürünün (**148**) sentezinden sonra bu bileşik ile siklizasyon reaksiyonları denendi. Dimer bileşiğinde azota bağlı, baz ile kolayca koparılabilecek protonlar bulunmaktadır. Ayrıca molekül içerisinde azot üzerinde oluşacak bir (-) yükün ester karbonil grubuna saldırarak etoksil grubunun çıkmasıyla siklizasyonun olabileceği bir yapı mevcuttur. Bu nedenle dimerik yapıda olan bileşik **148** asetonitril içerisinde K₂CO₃ ile tepkimeye sokuldu. Elde edilen ürünün yapı analizi sonucunda oldukça karmaşık yapıda olan bir bileşiğin oluştuğu belirlendi. 1D- ve 2D-NMR spektroskopik incelemeler sonucunda molekülün **151** yapısında olduğu ve bu bileşiğin önce intramoleküler bir kondenzasyonu takiben intermoleküler bir kondenzasyon sonucu oluştuğu anlaşıldı. Ayrıca yan ürün olarak ikinci kondenzasyon sonucunda molekülden ayrılan 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-on **150** izole edildi (Şema 36).



Şema 36. **148**'in siklizasyonu

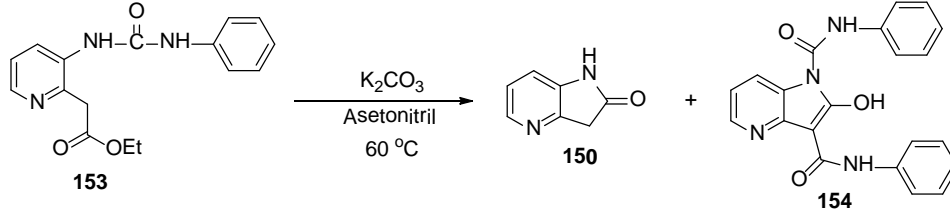
Kondenzasyon ürünü **151**'in oluşumu için şöyle bir mekanizma önerilmektedir: İlk önce baz **148** molekülünde bulunan NH protonlarından birini koparır ve oluşan karbanyon karbonil grubuna saldırarak -OEt grubunu çıkararak indolidon türevi **152**'yi oluşturur. Bu molekülde asidik metilen protonları bulunmaktadır. Baz bu kez metilen protonlarından birini koparır ve oluşan karbanyon dimerik yapıda olan **148** nolu bileşiğin karbonil grubuna saldırırken oluşan ara ürününden **150** nolu bileşiğin fragmentasyonu ile **151** oluşur (Şema 36).

Bir başka deneyde açıl azid **140** benzende çözüldü ve reaksiyon ortamına anilin ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon sonucu üre türevi **153** %63 verimle izole edildi (Şema 37). Yapılan siklizasyon deneylerinde **153** kullanıldı.



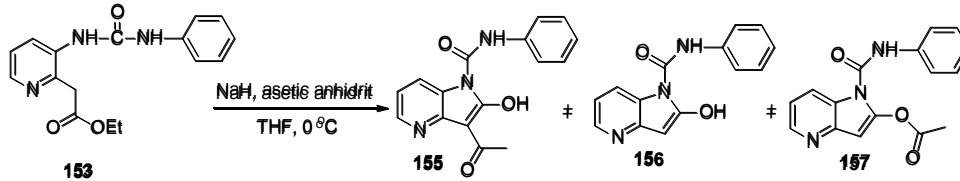
Şema 37. Üre türevi 153'ün oluşumu

Elde edilen üre türevi **153** K_2CO_3 ile asetonitril içerisinde reaksiyona sokuldu. Ürün karışımının analizi sonucunda iki farklı ürünün oluştuğu gözlemlendi (Şema 38). Bu ürünlerden biri **154**, Şema 36'da gösterildiği gibi, önce bir intramoleküler ve daha sonra intermoleküler kondenzasyon sonucunda oluşan üründür. Diğer ürün **150** ise; birinci ürünün oluşumu esnasında molekülün ayrılma fragmentasyonu sonucunda oluşmuştur. Bu çalışmalarla farklı konumlarda sübstitüe pirrolo-piridin türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi.



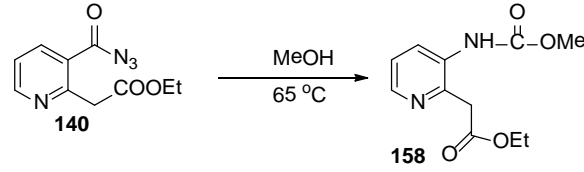
Şema 38. 154'ün sentezi

Yapılan bir başka çalışmada hem yeni pirrolo-piridin türevleri sentezlemek hem de Şema 36 ve 38'de oluşan ürünlerin oluşum mekanizmalarını doğrulamak amacıyla üre **153** THF içerisinde düşük sıcaklıklarda NaH ile muamele edildi ve sonra reaksiyon karışımına asetik anhidrit ilave edildi. Buradaki amaç, önce intramoleküler siklizasyonu gerçekleştirmek ve akabinde oluşan bileşiğin metilen protonlarından biri koparılıyorsa, karbanyonu asetik anhidrit ile asetat olarak yakalamaktı. Deney sonucu üç farklı molekül izole edildi (Şema 39). Özellikle bu ürünlerden **155** nolu ürün tahmin edildiği gibi oluşan karbanyonun yakalama ürünüdür. Karbonil grubuna komşu karbon atomu üzerinde oluşan karbanyon rezonans aracılığı ile oksijen üzerinde de dağılacaktır. **156** nolu ürün ilgili enolatın yakalama ürünüdür.



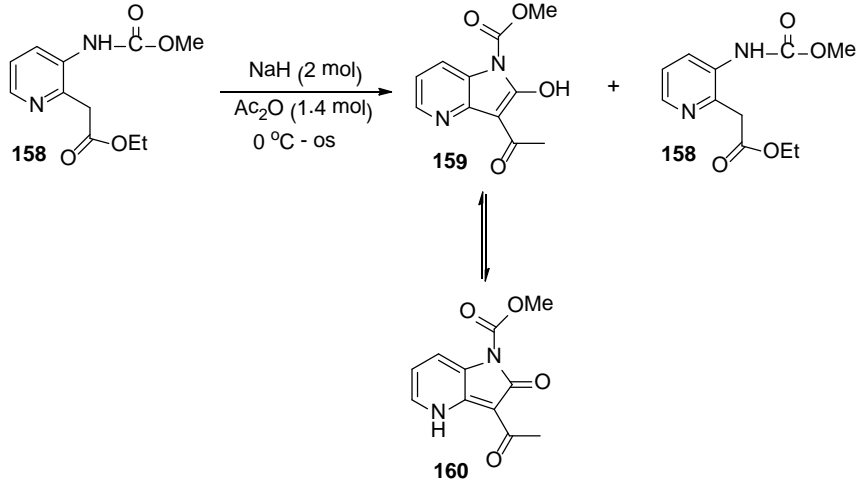
Şema 39. Üre türevi 153'ün reaksiyonu

Gösterilen halka siklizasyon tepkimeleri üre türevleri ile yapıldı. Acaba üre türevleri ile halka kapanma tepkimeleri yapıldığı zaman nasıl bir sonuç alınacağını incelemek ve de ester gruplarını içeren pirrolo-piridin türevlerinin sentezi için bu kez açıl azid **140** metanol içerisinde ısıtıldı ve ara ürün olarak oluşan üre türevi ile yakalandı (Şema 40). Oluşan üre türevinin yapısı spektroskopik yöntemlerle belirlendi.



Şema 40. Üretan 158'in sentezi

Üretan türevinin reaksiyonunu incelemek için üretan **158** bileşiğine THF içerisinde düşük sıcaklıklarda NaH ile muamele edildi ve sonra reaksiyon karışımına asetik anhidrit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Bu şartlar sonucunda bileşik **160** elde edildi. Çıkış bileşiğinin tamamının tepkimeye girmediği belirlendi (Şema 41). Başlangıç maddesinin tamamının reaksiyona girmesi için, NaH miktarını ve reaksiyon süresini değiştirerek yapılan deneyler sonucunda parçalanma ürünleriyle karşılaştıldı.



Şema 41. 158'in reaksiyonları

DENEYSEL KISIM

1. 2-[Metoksi(okso)asetil]benzoik asit (39).Yarı ester **74** (4.0 g, 20.61 mmol) anisol (40 mL) içerisinde çözüldükten sonra selenyum dioksit (3.43 g, 30.93 mmol) eklendi ve karışım geri soğutucu altında kaynatılarak 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra katı kısmı süzülerek etil asetatla yıkandı. Süzüntüdeki çözücü uçurularak oluşan ham ürün silika jel kolan kromatografisi ile heksan/etil asetat (5:1 ve 2:1) karışımı ile yürütülerek saflaştırıldı. Beyaz katı yükseltgenmiş keto ester **39** elde edildi (2.2 g, %51), e.n. 72–73 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dt, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, arom.), 7.77 (dt, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H, arom.), 7.68 (dt, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H, arom.), 7.58 (dt, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, arom.), 3.82 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 167.9, 167.8, 144.8, 134.9, 131.4, 127.0, 125.8, 122.9, 54.3; *v*_{max} (ATR) 3507, 3431, 3046, 2853, 1770, 1735, 1465, 1289, 1230, 1149, 1112 cm⁻¹; [Bulunan: C, 57.83; H, 3.99. C₁₀H₈O₅ hesaplanan C, 57.70; H, 3.87%].

2. Metil 3-metil-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilat (77a). Keto ester **39** (1.4 g, 6.7

mmol) kuru THF (25 mL) içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye metil hidrazin (0.35 mL, 6.7 mmol) eklendi. Bu karışım, 50 °C de 3 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve damla damla tiyonül klorür (1 mL, 13.5 mmol) eklendi. Bu reaksiyon karışımı 50 °C'de 18 saat karıştırıldı, çözücü uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent; diklorometan/etilasetat/heksan (1:1:1)) ile saflaştırıldı. Beyaz katı piridazinon **77a** elde edildi (1.0 g, %68), e.n. 125–126 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (ddd, *J*=8.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H, arom.), 8.40 (ddd, *J*=8.0, 1.4, 0.4 Hz, 1H, arom.), 7.79 (ddd, *J*=8.4, 7.3, 1.5 Hz, 1H, arom.), 7.73 (ddd, *J*=8.0, 7.7, 1.3 Hz 1H, arom.), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.87 (s, 3H, -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 159.7, 135.1, 133.6, 131.8, 128.1, 127.5, 126.9, 126.3, 53.0, 40.1; *v*_{max} (ATR) 3046, 2952, 1720, 1675, 1443, 1321, 1288, 1213, 1159 cm⁻¹; [Bulunan: C, 60.19; H, 4.78; N, 12.31. C₁₁H₁₀N₂O₃ hesaplanan C, 60.55; H, 4.62; N, 12.31 %].

3. Ftalazinon türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (77b-g). Keto ester **39** (1.0 g, 4.8 mmol) ve fenil hidrazinyum klorür türevleri (1.1 mol eşdeğeri) kuru metanol (50 mL) içerisinde çözüldü. Bu karışım, aşağıdaki tabloda verilen sıcaklıklar ve sürelerde karıştırıldı. Sonra, çözücü uçuruldu, tekrar kuru benzen (70 mL) içerisinde çözüldü, damla damla tiyonül klorür (4 mol eşdeğeri) eklendi ve 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçuruldu ve ham ürün uygun çözücü karışımı kullanılarak silica jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı ftalazinon türevleri elde edildi.

Bileşik Numarası	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Kolon Çözücüsü		Verim (%)
			Heksan	EtOAc	
77b	70	4	4	1	74
77c	50	4	4	1	74
77d	50	2.5	9	1	56
77e	65	4	4	1	80
77f	65	4	3	1	73
77g	65	4	3	1	61

3.1. Metil 4-okso-3-fenil-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilat (77b): (1.1 g, %74), e.n. 111–112 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (ddd, *J*=8.2, 1.1, 0.4 Hz, 1H), 8.56 (ddd, *J*= 8.0, 1.1, 0.4 Hz, 1H), 7.93 (ddd, *J*=8.2, 7.4, 0.5 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J*=8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.72–7.68 (m, 2H), 7.56–7.51 (m, 2H), 7.44 (tt, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 159.1, 141.4, 136.1, 134.0, 132.1, 128.9, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 126.4, 125.8, 53.0; *v*_{max} (ATR) 3040, 2954, 1719, 1666, 1595, 1427, 1321, 1234, 1175, 1143, 1027; [Bulunan: C, 68.45; H, 4.40; N, 9.95. C₁₇H₁₄N₂O₃ hesaplanan C, 68.56; H, 4.32; N, 9.99%].

3.2. Metil 3-(4-metilfenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilat (77c): (2.1 g, %74), e.n. 152–153 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (bdd, *J*=7.9, 0.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J*=8.3, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J*=8.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.25–7.22 (m 2H), 3.94 (s, 3H, -OCH₃), 2.35 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 159.1, 138.9, 138.3, 135.9, 133.9, 132.0, 129.5, 128.4, 127.7, 127.5, 126.3, 125.6, 53.0, 21.1; *v*_{max} (ATR), 3050, 1720, 1679, 1647, 1515, 1329, 1238, 1142; [Bulunan: C, 69.04; H, 4.71; N, 9.40. C₁₇H₁₄N₂O₃ hesaplanan C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52%].

3.3. *Metil 3-(4-metoksifenil)-4-okso-3,4-dihidro-ftaalazin-1-karboksilat (77d)*: (0.83 g, %56), e.n. 181–182 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (bd, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J*=8.7, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J*=8.3, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, AA'BB' sisteminin A-k kısmı, 2H), 6.97–6.93 (m, AA'BB' sisteminin B-k kısmı, 2H), 3.94 (s, 3H, -OCH₃), 3.80 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 159.3, 159.2, 135.8, 134.4, 133.9, 132.0, 128.3, 127.7, 127.5, 127.1, 126.3, 114.1, 55.6, 53.0; ν_{\max} (ATR) 3000, 2953, 1722, 1671, 1513, 1435, 1253, 1144, 1046 cm⁻¹; [Bulunan: C, 65.45; H, 4.84; N, 8.95. C₁₇H₁₄N₂O₄ hesaplanan C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03%].

3.4. *Metil 3-(4-klorofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilat (77e)*: (0.65 g, %80), e.n. 179–181 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J*=7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J*=8.2, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J*=8.5, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.69–7.66 (m, AA'BB' sisteminin A-k kısmı, 2H), 7.52–7.48 (m, AA'BB' sisteminin B-k kısmı, 2H), 4.04 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 159.0, 139.8, 136.4, 134.2, 134.0, 132.3, 129.0, 128.2, 127.6, 127.1 (2C), 126.5, 53.1; ν_{\max} (ATR) 3085, 2952, 1723, 1683, 1489, 1481, 1435, 1323, 1235, 1171, 1143, 1091, 1064, 1046 cm⁻¹; [Bulunan: C, 60.79; H, 3.41; N, 8.83. C₁₆H₁₁ClN₂O₃ hesaplanan C, 61.06; H, 3.53; N, 8.90%].

3.5. *Metil 3-(4-florofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilat (77f)*: (1.05 g, %73), e.n. 125–127 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (bd, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (ddd, *J*=8.6, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J*=8.3, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.71–7.66 (m, AA'BB' sisteminin A-k kısmı, 2H), 7.25–7.19 (m, AA'BB' sisteminin B-k kısmı, 2H), 4.05 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 162.1 (d, *J*=248.1 Hz), 159.1, 137.3 (d, *J*=3.0 Hz), 136.2, 134.1, 132.2, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6 (d, *J*=7.3 Hz), 126.5, 115.8 (d, *J*=22.8), 53.1; ν_{\max} (ATR) 3089, 2953, 1723, 1683, 1505, 1483, 1349, 1233, 1143, 1046 cm⁻¹; [Bulunan: C, 64.04; H, 3.70; N, 9.22. C₁₆H₁₁FN₂O₃ hesaplanan C, 64.43; H, 3.72; N, 9.39%].

3.6. *Metil 3-(2,4-diflorofenil)-4-okso-3,4-dihidro-ftalazin-1-karboksilat (77g)*: (0.5 g, %61), e.n. 120–121 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (bd, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (br dt, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.09–7.01 (m, 2H), 4.04 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 163.0 (dd, *J*=251.6, 11.1 Hz), 158.7, 157.7 (dd, *J*=255.7, 12.6 Hz), 137.0, 134.3, 132.4, 129.9 (dd, *J*=10.3, 1.8 Hz), 127.8, 127.8, 127.5, 126.6, 125.5 (dd, *J*=13.0, 4.1, Hz), 111.9 (dd, *J*=22.7, 3.7 Hz), 105.1 (dd, *J*=26.4, 23.5 Hz), 53.1; ν_{\max} (ATR), 3021, 2970, 1742, 1679, 1605, 1533, 1434, 1352, 1330, 1274, 1230, 1170, 1143, 1073 cm⁻¹; [Bulunan: C, 60.59; H, 3.32; N, 8.76. C₁₆H₁₀F₂N₂O₃ hesaplanan C, 60.76; H, 3.19; N, 8.86%].

4. Fitalazinon türevlerinin hidrolizi için genel bir prosedür (78a-g)

Esterler **77a-g** (1.0 g, 3.16-4.59 mmol) THF (50 mL), methanol (25 mL) ve H₂O (1 mL)'da çözüldü ve bu çözeltiye KOH (3 mol eşdeğer, 2M MeOH) çözeltisi eklendi. Bu karışım aşağıdaki tabloda gösterilen süre ve sıcaklıklarda karıştırıldı. TLC hidrolizin tamamlandığını gösterdikten sonra çözücü uçuruldu ve geriye kalan katı suda (15 mL) çözüldü. Elde edilen çözelti etil asetat (3 × 50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Su fazı pH=2 olacak şekilde 1M HCl ile asitlendirildi ve yeniden etil asetatla (3 × 75 mL) ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücüsü uçuruldu. Beyaz katı asitler elde edildi.

(1) Bileşik Numarası	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Verim (%)
78a	40	1,5	85

78b	40	1,5	85
78c	40	1,5	90
78d	45	16	87
78e	60	4	74
78f	60	2	77
78g	60	2	98

4.1. 3-Metil-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilik asit (78a): (0.8 g, %85), e.n. 246–247 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (bd, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.27 (bd, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.94 (bt, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.86 (bt, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.4, 158.6, 135.4, 133.6, 131.9, 127.4, 126.8, 126.2, 126.0, 40.1; ν_{\max} (ATR) 3017, 2875, 1716, 1624, 1575, 1489, 1415, 1346, 1311, 1209, 1186, 1063 cm⁻¹; [Bulunan: C, 58.49; H, 4.07; N, 13.43. C₁₀H₈N₂O₃ hesaplanan C, 58.82; H, 3.95; N, 13.72%].

4.2. 4-Okso-3-fenil-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilik asit (78b): (0.80 g, %85), e.n. 217–218 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (bd, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J*=7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.42 (tt, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.6, 159.2, 140.1, 134.6, 133.1, 132.9, 129.2, 128.9, 128.4, 127.7, 127.6, 127.3, 125.7; ν_{\max} (ATR) 2859, 1735, 1708, 1686, 1596, 1576, 1432, 1317, 1281, 1157, 1125 cm⁻¹; HRMS-ESI [M + Na]⁺ hesaplanan C₁₅H₁₀N₂NaO₃ 267.0764, bulunun : 267.0731.

4.3. 3-(4-Metilfenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilik asit (78c): (1.05 g, %90), e.n. 204–205 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (dd, *J*=8.3, 0.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J*=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J*=8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.28–7.26 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 2.38 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 159.3, 139.0, 138.1, 134.6, 133.1, 132.8, 129.7, 128.3, 127.7, 127.4, 127.3, 125.5, 21.2; ν_{\max} (ATR) 3003, 2970, 1738, 1705, 1682, 1510, 1433, 1320, 1250, 1183, 1171 cm⁻¹; [Bulunan: C, 61.85; H, 3.64; N, 10.12. C₁₄H₁₀N₂O₄ hesaplanan C, 62.22; H, 3.73; N, 10.37%].

4.4. 3-(4-Metoksifenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilik asit (78d): (1.01 g, %87), e.n. 219–220 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (bd, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.37 (br dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, *J*=8.4, 7.4, and 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dt, *J*=8.0 and 1.0 Hz, 1H), 7.56–7.52 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.10–7.06 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 3.83 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.5, 158.7, 158.4, 136.7, 134.3, 134.0, 132.2, 127.8, 127.5, 127.2, 126.7, 126.4, 113.8, 55.4; ν_{\max} (ATR) 2989, 2839, 2560, 1701, 1609, 1511, 1436, 1313, 1248, 1160 cm⁻¹; [Bulunan: C, 64.52; H, 4.00; N, 9.28. C₁₅H₉ClN₂O₃ hesaplanan C, 64.86; H, 4.08; N, 9.46%].

4.5. 3-(4-klorofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilik asit (78e): (1.0 g, %74), e.n. 208–209 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (bd, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*=8.8, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (dt, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72–7.69 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H) 7.74–7.61 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H); ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.3, 158.3, 140.1, 137.1, 134.2, 132.4, 132.3, 128.6, 127.9, 127.7, 127.2, 126.7, 126.5; ν_{\max} (ATR) 3003, 2970, 1738, 1683, 1484, 1431, 1372, 1319, 1230, 1154 cm⁻¹; HRMS-MALDI [M + H]⁺ hesaplanan C₁₅H₁₀ClN₂O₃ 301.0380, bulunun : 301.0371.

4.6. *3-(4-Florofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilik asit (78f)*: (0.96 g, %77), e.n. 215–217 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (bd, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J*=7.9, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (dt, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J*=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.71–7.68 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.41–7.37 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.3, 161.2 (d, *J*=245.1 Hz), 158.3, 137.7 (d, *J*=2.8 Hz), 136.7, 134.2, 132.3, 128.4 (d, *J*=8.8 Hz), 127.8, 127.2, 126.7, 126.4, 115.5 (d, *J*=22.8 Hz); ν_{\max} (ATR) 2980, 2643, 1736, 1672, 1629, 1602, 1507, 1481, 1404, 1346, 1294, 1234, 1216, 1174, 1151, 1130, 1015 cm⁻¹; HRMS-MALDI [M + H]⁺ hesaplanan C₁₅H₁₀FN₂O₃ 285.0675, bulunan : 285.0666.

4.7. *3-(2,4-Diflorofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karboksilik asit (78g)*: (0.93 g, %98), e.n. 225–226 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (dd, *J*=8.2, 0.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*=7.9, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J*=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J*=8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J*=10.4, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35–7.30 (m, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.3, 161.3 (dd, *J*=248.7, 11.5 Hz), 157.2, 156.2 (dd, *J*=252.7, 13.2 Hz), 137.0, 133.7, 131.9, 130.1 (d, *J*=10.2 Hz), 126.5, 126.4, 125.9, 125.8, 124.8 (dd, *J*=13.0, 4.1 Hz), 111.4 (dd, *J*=22.6, 3.4 Hz), 104.0 (dd, *J*=27.1 and 24.0 Hz); ν_{\max} (ATR) 3079, 1730, 1658, 1615, 1604, 1511, 1352, 1274, 1229, 1177, 1159, 1148 cm⁻¹; [Bulunan: C, 59.28; H, 2.74; N, 8.92. C₁₅H₈F₂N₂O₃ hesaplanan C, 59.61; H, 2.67; N, 9.27%].

5. Fitalazinon açil azid türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (79b-g)

Karboksilik asitler **78a-g** (1.0 g) diklorometan (20 mL) ile karıştırıldıktan sonra, okzalil klorür (2 mol eşdeğer) ve sonra DMF (3 damla) eklendi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 dakika sonra berrak bir çözelti oluştu ve bu çözelti 90 dakika daha karıştırıldı. Çözücü ve okzalil klorürün fazlası uçuruldu. Oluşan asit klorür aseton (15 mL) içinde çözüldü ve 2 °C'ye soğutuldu. NaN₃ (2 mol eşdeğeri)'in sulu çözeltisi (1 mL) damla damla eklendi ve karışım soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 90 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (200 mL) ve su (100 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (3 × 75 mL) ile tekrar ekstrakte edildi, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent; etil asetat/diklorometan/hekzan (2:2:1)) ile saflaştırıldı. Beyaz katı açil azidler elde edildi.

5.1. *3-Metil-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karbonil azid (79a)*: (0.90 g, %81), e.n. 110–111 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (bd, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*=7.9, 1.1, Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J*= 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J*=8.2, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 159.0, 133.3, 131.8, 131.3, 127.1, 126.5, 126.2, 125.4, 39.5; ν_{\max} (ATR) 3123, 2162, 1673, 1603, 1447, 1346, 1322, 1289, 1201, 1044 cm⁻¹.

5.2. *4-Okso-3-fenil-3,4-dihidroftalazin-1-karbonil azid (79b)*: (0.82 g, %75), e.n. 87–88 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (bd, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J*=7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J*=8.0, 1.2, Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.37 (tt, *J*=7.6, 1.2, Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 159.0, 133.3, 131.8, 131.3, 127.1, 126.5, 126.2, 125.4, 39.6; ν_{\max} (ATR) 3038, 2924, 2140, 1681, 1595, 1488, 1344, 1318, 1227, 1185, 1126, 1075 cm⁻¹.

5.3. *3-(4-Metilfenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karbonil azid (79c)*: (1.05 g, %97), e.n. 111–112 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (bd, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.45 (bd, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.87–7.83 (m, 1H), 7.80–7.75 (m, 1H), 7.47–7.44 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.26–7.24 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 2.35 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 159.2, 138.7, 138.6, 134.6, 134.3, 132.2, 129.6, 128.1, 127.7, 127.5, 126.2, 125.4, 21.2; ν_{\max} (ATR) 3110, 2917, 2121, 1793, 1752, 1681, 1604, 1510, 1346, 1181, 1127

cm⁻¹.

5.4. 3-(4-Metoksifenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karbonil azid (79d): (1.01 g, 94%), e.n. 110–111 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, *J*=8.3, 0.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J*=7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 6.98–6.94 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 3.80 (s, 3H, -OCH₃); *v*_{max} (ATR) 3078, 2954, 2146, 1724, 1694, 1676, 1509, 1323, 1252, 1173, 1031 cm⁻¹.

5.5. 3-(4-klorofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karbonil azid (79e): (1.0 g, %92). e.n. 123–124 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (dd, *J*= 8.3, 0.53 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J*=7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.44–7.40 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H); *v*_{max} (ATR); 3093, 2969, 2146, 1735, 1691, 1608, 1449, 1439, 1347, 1319, 1276, 1201, 1129, 1069 cm⁻¹.

5.6. 3-(4-Florofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karbonil azid (79f): (0.96 g, %89), e.n. 117–118 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, *J*=8.2, 0.4 Hz, 1H), 8.46 (ddd, *J*= 8.0, 0.7, 0.6 Hz, 1H), 7.90–7.85 (m, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.62–7.56 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.17–7.11 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 162.2 (d, *J*=248.7 Hz), 159.1, 137.1 (d, *J*=3.0 Hz), 135.0, 134.5, 132.4, 128.3, 128.0, 127.6 (d, *J*=15.3 Hz), 127.4, 126.3, 115.9 (d, *J*=22.9 Hz); *v*_{max} (ATR), 3131, 2940, 2148, 1698, 1683, 1603, 1507, 1350, 1325, 1237, 1182, 1128, 1076 cm⁻¹.

5.7. 3-(2,4-Diflorofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-karbonil azid (79g): (0.93 g, %86), e.n. 104–105 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (bd, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 1H), 7.00–6.92 (m, 2H); *v*_{max} (ATR) 3092, 2969, 2146, 1692, 1607, 1507, 1481, 1346, 1319, 1276, 1201, 1179, 1129, 1109, 1069 cm⁻¹.

6. Fitalazinon üretan türevlerinin sentezi için genel prosedür(80a-g). Açıl azidler **79a-g** (0.25 g) kuru benzen (40 mL) içerisinde geri soğutucu altında 90 dakika ısıtıldı ve ilgili izosiyanatlar oluştu. Bu izosiyanat çözeltilerine, kuru metanol (2 mL) eklendi TLC de reaksiyonun tamamlandığı görülünceye kadar ısıtıldı. Benzen ve aşırı metanol uçuruldu. Oluşan ürün uygun çözücü karışımı kullanılarak silica jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı üretan türevleri elde edildi.

6.1. Metil (3-metil-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-il)karbamat (80a): (0.24 g, %96), e.n. 173–174 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38–8.35 (m, 1H), 7.73–7.71 (m, 3H), 6.81 (bs, 1H, -NH), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.73 (s, 3H, -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 155.4, 137.2, 132.9, 132.0, 128.6, 127.6, 127.1, 124.7, 53.1, 39.3; *v*_{max} (ATR) 3218, 2950, 1734, 1626, 1578, 1556, 1489, 1452, 1353, 1230, 1060 cm⁻¹; [Bulunan: C, 56.45; H, 4.83; N, 17.94. C₁₁H₁₁N₃O₃ hesaplanan C, 56.65; H, 4.75; N, 18.02%].

6.2. Metil (4-okso-3-fenil-3,4-dihidroftalazin-1-il)karbamat (80b): (0.21 g, %85), e.n. 175–176 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57–8.54 (m, 1H), 7.90–7.86 (m, 3H), 7.70–7.67 (m, 2H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.41 (tt, *J*=7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.77 (bs, 1H, -NH), 3.85 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 155.5, 147.1, 141.4, 138.2, 133.3, 132.3, 128.8, 127.8, 127.8, 127.3, 125.7, 125.0, 53.2; *v*_{max} (ATR) 3276, 3010, 2969, 2955, 1737, 1706, 1668, 1595, 1556, 1484, 1455, 1313, 1254, 1055 cm⁻¹; [Bulunan: C, 65.00; H, 4.27; N, 13.87. C₁₆H₁₃N₃O₃ hesaplanan C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23%].

6.3. Metil [3-(4-metilfenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-il]karbamat (80c): (0.21 g, %80),

e.n. 195–196 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (m, 1H), 7.77–7.70 (m, 3H), 7.44–7.40 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.17 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 7.00 (bs, 1H, -NH), 3.72 (s, 3H, -OCH₃), 2.30 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 155.6, 138.9, 138.1, 137.8, 133.2, 132.1, 129.4, 129.3, 127.7, 127.3, 125.4, 125.0, 53.1, 21.1; ν_{max} (ATR) 3206, 3112, 2915, 1709, 1668, 1591, 1512, 1469, 1447, 1354, 1332, 1313, 1180, 1064 cm^{-1} ; [Found: C, 65.98; H, 4.83; N, 13.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ hesaplanan C, 66.01; H, 4.89; N, 13.58%].

6.4. Metil (3-(4-metoksifenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-il)karbamat (80d): (0.21 g, %83), e.n. 153–154 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46–8.44 (m, 1H), 7.80–7.74 (m, 3H), 7.50–7.46 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 6.95–6.91 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 6.67 (bs, 1H, -NH), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 158.7, 155.3, 137.8, 134.2, 133.0, 131.9, 129.0, 127.5, 127.1, 126.6, 124.7, 113.7, 55.3, 52.9; ν_{max} (ATR) 3264, 3070, 2951, 1731, 1667, 1599, 1505, 1466, 1452, 1305, 1239, 1178, 1131, 1009 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 62.97; H, 4.70; N, 12.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 62.76; H, 4.65; N, 12.92%].

6.5. Metil (3-(4-klorofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-il)karbamat (80e): (0.23 g, %92), e.n. 178–179 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45–8.43 (m, 1H), 7.82–7.74 (m, 3H), 7.60–7.56 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.38–7.35 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 6.83 (s, 1H, -NH), 3.75 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 155.4, 139.9, 138.4, 133.5, 133.3, 132.4, 129.2, 128.8, 127.9, 127.2, 126.7, 124.9, 53.2; ν_{max} (ATR) 3221, 3053, 2969, 1705, 1668, 1597, 1524, 1485, 1327, 1249, 1173, 1132, 1069, 1041, 1021, 1009 cm^{-1} ; HRMS-MALDI $[\text{M} + \text{H}]^+$ bulunur: 330.0688. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_3$ için hesaplanan 330.0645.

6.6. Metil (3-(4-florofenil)-4-okso-3,4-dihidroftalazin-1-il)karbamat (80f): (0.25 g, %99), e.n. 190–192 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44–8.42 (m, 1H), 7.79–7.74 (m, 3H), 7.58–7.54 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.10–7.05 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 6.90 (s, 1H, -NH), 3.74 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.7 (d, $J=246.1$ Hz), 158.9, 155.4, 138.2, 137.4 (d, $J=3.0$ Hz), 133.4, 132.4, 129.2, 127.8, 127.4 (d, $J=8.7$ Hz), 127.3, 125.0, 115.6 (d, $J=22.7$ Hz), 53.2; ν_{max} (ATR) 3221, 3072, 2923, 1705, 1665, 1587, 1556, 1504, 1454, 1324, 1256, 1213, 1140, 1058 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 61.08; H, 4.11; N, 13.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ hesaplanan C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41%].

6.7. Metil (3-(2,4-diflorofenil)-4-okso-3,4-dihidro-ftalazin-1-il)karbamat (80g): (0.24 g, %97), e.n. 202–203 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45–8.42 (m, 1H), 7.85–7.76 (m, 3H), 7.45–7.40 (m, 1H), 6.97–6.90 (m, 2H), 6.65 (s, 1H, -NH), 3.75 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (dd, $J=249.7$, 11.0 Hz), 158.7, 156.6 (dd, $J=254.1$, 12.6 Hz), 155.3, 138.8, 133.6, 132.5, 129.8 (dd, $J=10.1$, 1.5 Hz), 128.7, 127.8, 127.5, 125.5 (dd, $J=12.8$, 4.1 Hz), 125.3, 111.8 (dd, $J=22.5$, 3.6 Hz), 105.0 (dd, $J=26.3$, 23.6 Hz), 53.2; ν_{max} (ATR) 3198, 3062, 2970, 2948, 1730, 1650, 1606, 1589, 1509, 1486, 1238, 1216, 1148, 1056, cm^{-1} ; [Bulunan: C, 58.30; H, 3.44; N, 12.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ hesaplanan C, 58.01; H, 3.35; N, 12.68%].

7. Aminoftalazinon türevlerinin sentezi için genel prosedür (81a-g). Açıl azidler **79a-g** (0.3 g, 0.92–1.3 mmol), kuru benzen (30 mL) içerisinde geri soğutucu altında 90 dakika ısıtıldı ve ilgili izosiyanatlar oluştu. Bu izosiyanat çözeltileri 40 °C ye soğutulduktan sonra HCl (10 mL, 8M) çözeltisi damla damla eklendi ve karışımlar oda sıcaklığında 15 dakika ile 4 saat arası karıştırıldı. Sonra, %10 NaOH çözeltisi ile asitlik giderildi (pH=9) ve etil asetat (3 x

100 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan ürünler kolon kromatografisi (silika jel, eluent; etil asetat/diklorometan (1:2)) ile saflaştırıldı. Beyaz katı aminoftalazinon türevleri elde edildi.

7.1. 4-Amino-2-metilftalazin-1(2H)-on (81a): (0.18 g, %79), e.n. 151–153 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44–8.39 (m, 1H), 7.75–7.71 (m, 2H), 7.62–7.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 144.6, 132.5, 131.7, 128.8, 127.7, 124.4, 122.3, 38.5; ν_{\max} (ATR) 3392, 3329, 3203, 1624, 1560, 1497, 1436, 1365, 1133, 1104, cm⁻¹; HRMS-ESI [M + Na]⁺ bulunan: 198.0624. C₉H₉N₃NaO için hesaplanan 198.0638.

7.2. 4-Amino-2-fenilftalazin-1(2H)-on (81b): (0.19 g, %80), e.n. 176–178 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50–8.48 (m, 1H), 7.80–7.73 (m, 2H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.27 (tt, *J*=7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 144.8, 141.7, 132.7, 131.6, 129.1, 128.4, 127.9, 127.1, 125.5, 124.2, 122.2; ν_{\max} (ATR) 3421, 3319, 3212, 3064, 1609, 1592, 1578, 1552, 1494, 1455, 1342, 1311 cm⁻¹; HRMS-MALDI [M + H]⁺ bulunan: 238.0996. C₁₄H₁₂N₃O için hesaplanan 238.0980.

7.3. 4-Amino-2-(4-metilfenil)ftalazin-1(2H)-on (81c): (0.22 g, %95), e.n. 208–209 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50–8.48 (m, 1H), 7.80–7.72 (m, 2H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.48–7.45 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.21 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 4.33 (bs, 2H, -NH₂), 2.32 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 144.9, 139.6, 137.2, 132.9, 131.7, 129.4, 129.3, 128.2, 125.5, 124.5, 122.5, 21.1; ν_{\max} (ATR) 3295, 3195, 3016, 2970, 1738, 1623, 1574, 1553, 1514, 1354, 1229, 1216, 1205 cm⁻¹; [Bulunan: C, 71.53; H, 5.09; N, 16.54. C₁₅H₁₃N₃O hesaplanan C, 71.70; H, 5.21; N, 16.72%].

7.4. 4-Amino-2-(4-metoksifenil)ftalazin-1(2H)-on (81d): (0.23 g, %94), e.n. 274–275 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.79–7.73 (m, 2H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 6.90–6.86 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 3.76 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.0, 158.1, 153.7, 138.9, 134.6, 133.3, 132.4, 129.4, 128.1, 126.8, 123.5, 114.1, 55.5; ν_{\max} (ATR) 3247, 3144, 2839, 1683, 1666, 1650, 1630, 1561, 1508, 1469, 1447, 1323, 1308, 1249, 1170, 1028 cm⁻¹; HRMS-MALDI [M + H]⁺ bulunan: 268.1112. C₁₅H₁₄N₃O₂ için hesaplanan 268.1086.

7.5. 4-Amino-2-(4-klorofenil)ftalazin-1(2H)-on (81e): (0.24 g, %98), e.n. 214–215 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48–8.46 (m, 1H), 7.80–7.72 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.36–7.32 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 4.40 (s, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 145.1, 140.5, 133.2, 132.6, 132.0, 129.3, 128.7, 128.3, 126.8, 124.5, 122.4; ν_{\max} (ATR) 3453, 3344, 3220, 3035, 1738, 1617, 1589, 1577, 1551, 1490, 1430, 1347, 1088, 683 cm⁻¹; HRMS-MALDI [M + H]⁺ bulunan: 272.0586. C₁₄H₁₁ClN₃O için hesaplanan 272.0591.

7.6. 4-Amino-2-(4-florofenil)ftalazin-1(2H)-on (81f): (0.22 g, %92), e.n. 224–225 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49–8.47 (m, 1H), 7.81–7.74 (m, 2H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.61–7.58 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H), 7.10–7.06 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H), 4.36 (s, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.4 (d, *J*=246.8 Hz), 158.1, 145.0, 138.0 (d, *J*=3.1 Hz), 133.1, 131.9, 129.3, 128.3, 127.4 (d, *J*=8.6 Hz), 124.5, 122.4, 115.4 (d, *J*=22.8 Hz); ν_{\max} (ATR) 3479, 3358, 3227, 3071, 1617, 1578, 1552, 1431, 1352, 1211, 1153 cm⁻¹; HRMS-MALDI [M + H]⁺ bulunan: 256.0888. C₁₄H₁₁FN₃O için hesaplanan 256.0886.

7.7. 4-Amino-2-(2,4-diflorofenil)ftalazin-1(2H)-on (81g): (0.23 g, %94), e.n. 187–188 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48–8.46 (m, 1H), 7.83–7.75 (m, 2H), 7.65–7.63 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 6.97–6.87 (m, 2H), 4.34 (s, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ

161.4 (dd, $J=245.7$, 11.1 Hz), 157.1, 156.7 (dd, $J=253.8$, 12.6 Hz), 144.4, 132.3, 131.0, 128.9 (dd, $J=10.2$, 2.1 Hz), 127.7, 127.2, 125.2 (dd, $J=12.9$, 4.2 Hz), 123.8, 121.7, 110.7 (dd, $J=22.5$, 3.7 Hz), 103.9 (dd, $J=26.3$, 23.7 Hz); ν_{\max} (ATR) 3469, 3343, 3220, 3071, 1738, 1621, 1579, 1553, 1507, 1453, 1429, 1357, 1269, 1253, 1141, 1099, 964 cm^{-1} ; HRMS-MALDI $[M + H]^+$ bulunan: 274.0790. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ için hesaplanan 274.0792.

8. Metil 2-(2-metoksi-2-okzoasetil)furan-3-karboksilat (85). Diester **46** (3.0 g, 15.15 mmol) ksilen (60 mL) içerisinde çözüldükten sonra selenyum dioksit (3.36 g, 30.30 mmol) eklendi ve karışım geri soğutucu altında ısıtılarak 18 saat karıştırıldı. TLC reaksiyonun tamamlanmadığını gösterdiğinden selenyum dioksit (2.5 g, 22.71 mmol) ilave edildi ve karışım 7 saat ısıtıldı. Tekrar selenyum dioksit (1.68 g, 15.15 mmol) eklenerek 16 saat daha ısıtıldı ve TLC reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine süzülde, katı kısmı etil asetatla yıkandı ve süzde, kısmı etil asetat (100 mL) ve su (100 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (100 mL) ile yıkandı, birleştirilen organik fazlar MgSO_4 ile kurutuldu, çözücü uçuruldu ve oluşan ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Önce heksan/etil asetat (3:1) ve sonra heksan/etil asetat (2:1) ile yürütüldü. Beyaz katı yükseltgenmiş diester **85** elde edildi (1.59 g, %50), e.n. 49–50 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, H-4), 3.89 (s, OCH_3), 3.81 (s, OCH_3); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 162.6, 161.9, 148.6, 147.5, 126.0, 113.2, 53.1, 52.5; ν_{\max} (ATR) 3128, 2956, 1732, 1669, 1574, 1470, 1480, 1438, 1301, 1232, 1206, 1174, 1076, 1050 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 51.03; H, 4.18. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_6$ hesaplanan C, 50.95; H, 3.80%].

9. Metil 2-(2-metoksi-2-okzoetil)-3-tienoat (47). 2,5-Dihidroksi-1,4-ditiyan (**83**) (30 g, 197 mmol)'ın 1,4-dioksan ile oluşan süspansiyonuna, dimetil aseton-1,3-dikarboksilat (51.4 g, 296 mmol)'ın 1,4-dioksan (75 mL) içerisindeki çözeltisi ve sonra LiBr (28.2 g, 325 mmol) oda sıcaklığında eklendi. Oluşan bu karışım, 20 saat karıştırılarak geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ayırma hunisine süzde, etil asetat (500 mL) ve su (70 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (2 x 250 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar, sırasıyla HCl (500 mL, 1M), NaHCO_3 (500 mL, %5), NaOH (500 mL, %10) ve NaCl çözeltisi (500 mL) ile yıkandı ve MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücü uçuruldu ve ürün heksan/etil asetat ile önce (7:2) ve sonra (5:2) oranı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Önce yan ürün monoester **84** ve sonra istenen diester **47** elde edildi. Diester **47**: (32.3 g, %51), renksiz sıvı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 163.6, 143.9, 129.5, 129.0, 123.3, 52.2, 51.5, 34.3; ν_{\max} (ATR) 3099, 2950, 1708, 1680, 1536, 1435, 1260, 1195, 1096 cm^{-1} .

Metil 2-metil-3-tienoat (**84**): (4.6 g, %10), renksiz sıvı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 149.4, 129.2, 128.0, 121.0, 51.3, 15.3; ν_{\max} (ATR) 3099, 2952, 1740, 1707, 1633, 1537, 1435, 1262, 1193, 1175, 1014 cm^{-1} .

10. Metil 2-(2-metoksi-2-okzoasetil)tiyofen-3-karboksilat (86). Diester **47** (2g, 9.3 mmol) anisol (50 mL) içerisinde çözüldükten sonra selenyum dioksit (2.6 g, 23.3 mmol) eklendi ve karışım 125 °C geri soğutucu altında ısıtılarak 18 saat karıştırıldı. TLC reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Oluşan ham ürün kolon kromatografisi ile silika jel üzerinden heksan/etil asetat (2:1) ile saflaştırıldı. Oksidasyon ürünü **86** açık kahverengi sıvı olarak izole edildi (1.25 g, %61). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, H-5), 7.43 (d, H-4, $J=5.1$ Hz, 1H, H-4), 3.85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C NMR δ (100.6 MHz, CDCl_3) 179.6, 162.8, 162.1, 142.0, 136.7, 132.9, 129.9, 53.1, 52.5; ν_{\max} (ATR) 3110, 2954, 1758, 1717, 1668, 1262, 1170, 1151 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 46.99; H, 3.54; S, 14.27. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5\text{S}$

hesaplanan C, 47.36; H, 3.53; S, 14.05%].

11. 2-(Karboksikarbonil)-3-furoik acit (87). Diester **85** (4.0 g, 18.87 mmol) THF (60 mL), MeOH (30 mL), H₂O (4 mL)'da çözüldü ve bu çözeltiye KOH (28.3 mL, 56.6 mmol, 2M MeOH) çözeltisi eklendi ve karışım 50 °C de 4 saat karıştırıldı. TLC analizi hidrolizinin tamamlandığını gösterdi. Karışım buz banyosunda soğutuldu, çöken katı süzülür ve etil asetat ile yıkandı. Bu katı su (30 mL) içerisinde çözüldü, ve çözeltiye pH=2 oluncaya kadar HCl (1M) çözeltisi ilave edildi. Su fazı etil asetat (3 x 400 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Beyaz katı diasit **87** elde edildi (2.96 g, %85), e.n. 187–189 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (bs, 2H, -COOH), 8.18 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, C=CH), 7.00 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177.1, 163.7, 162.9, 148.9, 147.5, 127.5, 113.2; *v*_{max} (ATR) 3441, 3154, 2957, 1638, 1478, 1430, 1377, 1269, 1208, 1151, 1076 cm⁻¹; [Bulunan: C, 45.54; H, 2.19. C₇H₄O₆ hesaplanan C, 45.67; H, 2.19%].

12. 2-(Karboksikarbonil)-3-tienoik acit (88). Yukarıdaki prosedürün aynısı kullanıldı. Alınan diester **86** (4.0 g, 17.5 mmol) ve elde edilen beyaz katı diasit **88** (3.1 g, %90), e.n. 153–155 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.50 (bs, 2H, -COOH), 8.07 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, C=CH), 7.47 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, C=CH); ¹³C δ (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 181.9, 163.8, 162.8, 140.8, 138.6, 134.2, 129.5; *v*_{max} (ATR) 3118, 1719, 1685, 1663, 1526, 1402, 1259, 12043 cm⁻¹; [Bulunan: C, 42.04; H, 2.13; S, 16.02. C₇H₄O₅S hesaplanan C, 42.00; H, 2.01; S, 16.02%].

13. 2-[Metoksi(okso)asetil]-3-furoik asit (89). Diasit **87** (2.0 g, 10.87 mmol) MeOH (20 mL) ve CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye der. HCl (20 damla) eklendi ve 40 °C 15 saat karıştırıldı. Çözümler uçuruldu ve oluşan mono ester silika jel üzerinden heksan/etil asetat (2:1) ve sonra sadece etil asetat ile elue edildi. Solvent uzaklaştırıldı, mono asit **89** beyaz kristal olarak elde edildi (1.51 g, %70), e.n. 64–65 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.5 (bs, 1H, -COOH), 7.72 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, -C=CH), 7.14 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, C=CH), 3.96 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 161.6 (2C), 148.8, 147.3, 129.3, 116.3, 53.6; *v*_{max} (ATR) 3128, 2916, 1744, 1704, 1670, 1578, 1477, 1423, 1385, 1296, 1232, 1217, 1077 cm⁻¹; [Bulunan: C, 48.49; H, 3.01. C₈H₆O₆ hesaplanan C, 48.50; H, 3.05%].

14. 2-[Metoksi(okso)asetil]-3-tienoik asit (90). Yukarıdaki prosedürün aynısı uygulandı. Alınan diasit **88** (3.1 g, 15.5 mmol) ve elde edilen beyaz katı monoester **90** (2.2 g, %66), e.n. 98–100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.5 (bs, 1H, -COOH), 7.71 (d, 1H, *J*=5.1 Hz, C=CH), 7.64 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, C=CH), 3.89 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 179.6, 166.6, 162.0, 142.5, 136.1, 133.7, 131.2, 53.3; *v*_{max} (ATR) 3117, 2960, 1723, 1690, 1664, 1518, 1403, 1312, 1290, 1274, 1172 cm⁻¹; [Bulunan: C, 44.44; H, 2.76; S, 14.93. C₈H₆O₅S hesaplanan C, 44.86; H, 2.82; S, 14.97%].

15. Metil 5-metil-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-*d*]piridazin-7-karboksilat (93a). Mono asit **89** (1.4 g, 7.07 mmol) kuru THF (75 mL) içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye kuru THF (5 mL)'de çözülmüş metil hidrazin (0.37 mL, 7.07 mmol) eklendi. Bu karışım, 50 °C de 2 saat karıştırıldı. Sonra, tiyonül klorür (1.03 mL, 14.14 mmol) eklendi ve 50 °C de 16 saat karıştırıldı. Çözümler uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent; etil asetat/kloroform/heksan (3:3:2)) ile saflaştırıldı. Beyaz katı piridazinon **93a** elde edildi (1.25 g, %85), e.n. 207–208 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 4.06 (s, 3H, -OCH₃), 3.98 (s, 3H, N-CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 158.8, 151.3, 147.6, 126.6, 122.9, 107.2, 53.0, 40.4; *v*_{max} (ATR) 3126, 3108, 2960, 1739, 1674, 1505, 1428, 1331, 1231, 1155, 1056 cm⁻¹; [Bulunan: C, 51.81; H, 3.83; N,

13.37. C₉H₈N₂O₄ hesaplanan C, 51.93; H, 3.87; N, 13.46%].

16. Metil 5-metil-4-okso-4,5-dihidrotieno[2,3-*d*]piridazin-7-karboksilat (94a). Yukarıdaki prosedürün aynısı uygulandı. Alınan monoester **90** (1.4 g, 6.5 mmol) ve elde edilen beyaz katı piridazinon **94a** (1.43 g, %91), e.n. 200–202 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, A-part of AB-system, *J*=5.4 Hz, 1H, C=CH), 7.68 (1H, d, B-part of AB-system, *J*=5.4 Hz, C=CH), 4.00 (s, 3H, -OCH₃), 3.92 (s, 3H, -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 157.6, 138.5, 135.3, 133.9, 131.5, 124.3, 53.3, 40.2; *v*_{max} (ATR) 3085, 3070, 2964, 1710, 1683, 1451, 1432, 1354, 1256, 1211, 1056 cm⁻¹; [Bulunan: C, 48.42; H, 3.59; N, 12.49; S, 14.68. C₉H₈N₂O₃S hesaplanan C, 48.21; H, 3.60; N, 12.49; S, 14.30%].

17. Metil 4-okso-5-fenil-4,5-dihidrofuro[2,3-*d*]piridazin-7-karboksilat (93b). Mono asit **89** (2.0 g, 10.1 mmol) kuru THF (40 mL) ve kuru benzen (40 mL) içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye kuru THF (5 mL) içerisinde çözülmüş fenil hidrazin (0.99 mL, 10.1 mmol) eklendi. Bu karışım, 75 °C de 4 saat karıştırıldı. Sonra, tiyonül klorür (1.5 mL, 20.2 mmol) eklendi ve 80 °C'de 16 saat karıştırıldı. Çözücü uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent: heksan/etil asetat (1:1) ve sonra diklormetan/etil asetat (1:1)) ile saflaştırıldı. Beyaz katı piridazinon **93b** elde edildi (2.46 g, %90), e.n. 201–202 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.61–7.58 (m, 2H, arom.), 7.53–7.49 (m, 2H, arom.), 7.44 (tt, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 158.4, 151.0, 147.8, 141.1, 129.0, 128.7, 127.6, 126.1, 123.9, 107.9, 53.1; *v*_{max} (ATR) 3156, 3099, 2957, 1739, 1687, 1627, 1580, 1510, 1434, 1334, 1263, 1179, 1136, 1121, 1079 cm⁻¹; [Bulunan: C, 62.36; H, 3.64; N, 10.32. C₁₄H₁₀N₂O₄ hesaplanan C, 62.22; H, 3.73; N, 10.37%].

18. Metil 4-okso-5-fenil-4,5-dihidrotieno[2,3-*d*]piridazin-7-karboksilat (29b). Yukarıdaki prosedürün aynısı uygulandı. Alınan monoester **90** (2.0 g, 6.3 mmol) elde edilen beyaz katı piridazinon **94b** (2.1 g, %81), e.n. 246–248 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 2H, tiyofen), 7.58–7.55 (m, 2H, arom.), 7.46–7.42 (m, 2H, arom.), 7.36 (tt, *J*=7.4, 1.2, Hz, 1H, arom.), 3.98 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 157.0, 141.1, 138.1, 136.2, 134.2, 132.2, 129.0, 128.6, 126.0, 125.0, 53.4; *v*_{max} (ATR) 3102, 3083, 1709, 1681, 1500, 1453, 1356, 1192, 1155, 1045 cm⁻¹. [Bulunan: C, 58.90; H, 3.67; N, 9.82; S, 11.57; C₁₄H₁₀N₂O₃S hesaplanan C, 58.73; H, 3.52; N, 9.78; S, 11.20%].

19. Furopiridazinon türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (93c-g). Mono asit **89** (1.0 g, 5.05 mmol) ve fenil hidrazinyum klorür türevleri (5.3 mmol, 1.1 mol eq.) kuru THF (30 mL) ve kuru MeOH (30 mL) içerisinde çözüldü. Bu karışım, 60 °C de 3 saat karıştırıldı. Sonra, çözücü uçuruldu, tekrar kuru THF (40 mL) içerisinde çözüldü, tiyonül klorür (1.3 mL, 17.8 mmol) eklendi ve 60 °C de 16 saat karıştırıldı. Çözücü uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent; heksan/etil asetat (1:1) ve sonra diklormetan/etil asetat (1:1)) ile saflaştırıldı. Beyaz katı piridazinon türevleri elde edildi.

19.1. Metil 5-(4-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-*d*]piridazin-7-karboksilat (93c): (1.30 g, %91), e.n. 205–206 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.39 (bd, *J*=7.6 Hz, 2H, arom.), 7.23 (bd, *J*=7.6 Hz, 2H, arom.), 7.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 3.97 (s, 3H, -OCH₃), 2.35 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 158.5, 151.0, 147.8, 138.8, 138.6, 129.6, 127.4, 125.9, 123.8, 107.8, 53.0, 21.2; *v*_{max} (ATR) 3153, 3100, 2960, 1743, 1687, 1509, 1436, 1336, 1260, 1133, 1121, 1076 cm⁻¹; [Bulunan: C, 63.06; H, 4.11; N, 9.61. C₁₅H₁₁N₂O₄ hesaplanan C, 63.38; H, 4.25; N, 9.85%].

19.2. Metil 5-(4-metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-*d*]piridazin-7-karboksilat (93d): (1.36 g, %90), e.n. 203–204 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J*=2.0 Hz, 1H,

C=CH), 7.46–7.42 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 6.96–6.92 (m AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.97 (s, 3H, -OCH₃), 3.79 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 159.6, 158.5, 151.0, 147.7, 134.1, 127.3, 127.2, 123.8, 114.2, 107.8, 55.6, 53.0; ν_{\max} (ATR) 3142, 3104, 2966, 1741, 1720, 1682, 1506, 1435, 1334, 1253, 1134, 1118, 1076 cm⁻¹; [Bulunan: C, 59.64; H, 4.06; N, 9.20. C₁₅H₁₂N₂O₅ hesaplanan C, 60.00; H, 4.03; N, 9.33%].

19.3. Metil 5-(4-klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (93e): (1.33 g, %86), e.n. 192–193 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.61–7.58 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.52–7.50 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.18 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 4.07 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 158.2, 150.9, 148.0, 139.5, 134.5, 129.1, 127.9, 127.4, 123.9, 107.9, 53.2; ν_{\max} (ATR) 3148, 3130, 2968, 1744, 1702, 1504, 1488, 1437, 1332, 1258, 1180, 1172, 1136, 1116, 1083, 1074 cm⁻¹; [Bulunan: C, 54.85; H, 2.79; N, 8.87. C₁₄H₉ClN₂O₄ hesaplanan C, 55.19; H, 2.98; N, 9.19%].

19.4. Metil 5-(4-florofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (93f): (1.32 g, %91), e.n. 214–215 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.54–7.49 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.19–7.10 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 3.98 (s, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (d, $J=248.6$ Hz), 161.1, 158.3, 150.9, 148.0, 137.0 (d, $J=3.1$ Hz), 128.0 (d, $J=8.8$ Hz), 127.7, 123.9, 115.9 (d, $J=23.2$ Hz), 107.9, 53.1; ν_{\max} (ATR) 3174, 3150, 2971, 1740, 1686, 1505, 1435, 1336, 1277, 1215, 1177, 1135, 1112, 1076 cm⁻¹; [Bulunan: C, 58.44; H, 3.03; N, 9.67. C₁₄H₉FN₂O₄ hesaplanan C, 58.34; H, 3.15; N, 9.72%].

19.5. Metil 5-(2,4-diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (93g): (1.32 g, %85), e.n. 181–182 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.50–7.45 (m, 1H, arom.), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.07–7.00 (m, 2H, arom.), 4.06 (s, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.1 (dd, $J=252.1$ ve 11.3 Hz), 160.9, 157.9, 157.6 (dd, $J=255.8$ ve 12.8 Hz), 151.0, 148.1, 129.9 (dd, $J=10.3$ ve 1.3 Hz), 128.4, 125.2 (dd, $J=12.9$ ve 4.0 Hz), 123.6, 112.0 (dd, $J=22.7$ ve 3.6 Hz), 107.8, 105.1 (dd, $J=26.7$ ve 23.4, Hz), 53.2; ν_{\max} (ATR) 3174, 3072, 2970, 1736, 1702, 1619, 1506, 1435, 1344, 1291, 1229, 1176, 1139, 1105, 1071 cm⁻¹; [Bulunan: C, 54.71; H, 2.60; N, 9.08. C₁₄H₈F₂N₂O₄ hesaplanan C, 54.91; H, 2.63; N, 9.15%].

20. Tienopiridazinon türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (94c-g). Mono asit **90** (1.0 g, 4.67 mmol) ve fenil hidrazinyum klorür türevleri (5.1 mmol, 1.1 eq) metanol (50 mL) içerisinde çözüldü. Bu karışım, 50 °C de 2 saat karıştırıldı. Sonra, çözücü uçuruldu, tekrar kuru benzen (50 mL) içerisinde çözüldü, tıyonül klorür (1.0 mL, 14.0 mmol) eklendi ve 50 °C de 16 saat karıştırıldı. Çözücü uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi ile silika jel üzerinde diklormetan/etil asetat (1:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı piridazinon türevleri **94c-g** elde edildi.

20.1 Metil 5-(4-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrotiyeno[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (94c): (1.33 g, %95), e.n. 251–253 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, AB sisteminin A-kısmı, $J=5.5$ Hz, 1H, C=CH), 7.72 (d, AB sisteminin B-kısmı, $J=5.5$ Hz, 1H, C=CH), 7.45–7.42 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.25–7.22 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 157.7, 139.3, 139.2, 138.7, 136.8, 134.7, 132.7, 130.2, 126.4, 125.6, 53.9, 21.8; ν_{\max} (ATR) 3102, 3083, 2959, 1746, 1710, 1679, 1487, 1453, 1442, 1405, 1356, 1270, 1145, 1111, 1086, 1046 cm⁻¹; [Bulunan: C, 59.78; H, 4.11; N, 9.43; S, 10.82. C₁₅H₁₂N₂O₃S hesaplanan C, 59.99; H, 4.03; N, 9.33; S, 10.68%].

20.2. Metil 5-(4-metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (94d): (1.26 g, %85), e.n. 189–191 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J*=5.5 Hz, 1H, C=CH), 7.72 (d, *J*=5.5 Hz, 1H, C=CH), 7.50–7.46 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 6.97–6.91 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.97 (s, 3H, -OCH₃), 3.79 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 159.6, 157.1, 138.1, 136.2, 134.1, 134.0, 132.0, 127.2, 125.0, 114.2, 55.6, 53.3; *v*_{max} (ATR) 3075, 2954, 2839, 1720, 1671, 1511, 1454, 1437, 1358, 1234, 1175, 1147, 1047 cm⁻¹; [Bulunan: C, 56.65; H, 3.81; N, 8.81; S, 9.82. C₁₅H₁₂N₂O₄S hesaplanan C, 56.95; H, 3.82; N, 8.86; S, 10.14%].

20.3. Metil 5-(4-klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (94e): (1.47 g, %98), e.n. 195–197 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.59–7.52 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.44–7.38 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.98 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 156.8, 139.5, 138.1, 136.1, 134.5, 134.3, 132.4, 129.1, 127.3, 125.0, 53.4; *v*_{max} (ATR) 3103, 3087, 2919, 2849, 1745, 1717, 1686, 1486, 1452, 1405, 1358, 1270, 1143, 1135, 1087, 1011 cm⁻¹; [Bulunan: C, 52.39; H, 3.15; N, 8.44; S, 10.35. C₁₄H₉ClN₂O₃S hesaplanan C, 52.42; H, 2.83; N, 8.73; S, 10.00%].

20.4. Metil 5-(4-florofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (94f): (1.26 g, %89), e.n. 201–203 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.57 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.55 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.98 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.3, 161.3 (d, *J*=248.7 Hz), 157.0, 138.1, 137.1 (d, *J*=3.4 Hz), 136.2, 134.43, 132.3, 127.9 (d, *J*=8.7 Hz), 125.0, 115.9 (d, *J*=23.0 Hz), 53.41; *v*_{max} (ATR) 3105, 3084, 2964, 1746, 1716, 1682, 1453, 1435, 1358, 1235, 1144, 1042 cm⁻¹; [Bulunan: C, 55.32; H, 3.04; N, 9.10; S, 11.02. C₁₄H₉FN₂O₃S hesaplanan C, 55.26; H, 2.98; N, 9.21; S, 10.54%].

20.5. Metil 5-(2,4-diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilat (94g): (1.46 g, %97), e.n. 224–226 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.48–7.38 (m, 1H, arom.), 7.00–6.92 (m, 2H, arom.), 3.98 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 163.0 (dd, *J*=251.7 ve 11.1 Hz), 157.7 (dd, *J*=257.0 ve 13.0 Hz), 156.5, 138.3, 135.7, 134.7, 133.0, 129.9 (dd, *J*=10.3 ve 1.4, Hz), 125.3 (dd, *J*=13.0 ve 4.2 Hz), 125.0, 112.0 (dd, *J*=22.8 ve 3.8, Hz), 105.2 (dd, *J*=26.5 ve 23.5, Hz), 53.5; *v*_{max} (ATR) 3104, 3085, 2963, 1746, 1717, 1687, 1485, 1452, 1435, 1359, 1271, 1143, 1110, 1087 cm⁻¹; [Bulunan: C, 52.17; H, 2.50; N, 8.66; S, 10.35. C₁₄H₈F₂N₂O₃S hesaplanan C, 52.17; H, 2.50; N, 8.69; S, 9.95%].

21. Piridazinon türevlerinin hidrolizi için genel bir prosedür (95a-g ve 96a-g). Esterler **93a-g** ve **94a-9** (1.0 g, 4.8–3.1 mmol) kloroform (40 mL), THF (60 mL) ve H₂O (0.5 mL)'da çözüldü ve bu çözeltiye KOH (4.8–3.1 mL, 2 mol eşdeğer, 2M) çözeltisi eklendi. Bu karışım 50 °C de 90 dakika karıştırıldı ve TLC hidrolizin tamamlandığını gösterdi. Karışıma heksan (50 mL) eklendi ve buz banyosunda soğutuldu, çöken katı süzülde ve etil asetat ile yıkandı. Çökelti su (40 mL) içerisinde çözüldü, ortama pH = 2 oluncaya kadar HCl (1M) çözeltisi ilave edildi. Çökelek süzgeç kağıdı üzerinden süzülde ve kurumaya bırakıldı. Beyaz katı asitler elde edildi.

21.1. 5-Metil-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (95a): (0.73 g, %78), e.n. 258–260 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.3 (bs, 1H, -COOH), 8.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.20 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 3.80 (s, 3H, -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.6, 158.1, 151.0, 148.9, 127.0, 122.1, 106.7, 39.7; *v*_{max} (ATR) 3125, 3109, 2875, 1733, 1634, 1572, 1506, 1424, 1370, 1315, 1216, 1165, 1069 cm⁻¹; [Bulunan: C,

49.25; H, 3.07; N, 14.37. C₈H₆N₂O₄ hesaplanan C, 49.49; H, 3.12; N, 14.43%].

21.2. 4-Okso-5-fenil-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (95b): (0.82 g, %87), e.n. 231–233 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.98 (bs, 1H, -COOH), 8.37 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, C=CH), 7.56–7.49 (m, 5H, arom.), 7.29 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.6, 157.9, 150.8, 149.2, 141.3, 128.7, 128.4, 128.1, 126.5, 123.1, 107.3; ν_{\max} (ATR) 3140, 3113, 3069, 2913, 1727, 1639, 1526, 1510, 1489, 1421, 1314, 1228, 1184, 1157, 1123, 1082 cm⁻¹; [Bulunan: C, 61.19; H, 3.01; N, 10.91. C₁₃H₈N₂O₄ hesaplanan C, 60.94; H, 3.15; N, 10.93%].

21.3. 5-(4-Metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (95c): (0.82 g, %86), e.n. 225–227 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.96 (bs, 1H, -COOH), 8.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.44–7.41 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.36–7.33 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 2.39 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.6, 157.9, 150.8, 149.1, 138.8, 138.0, 129.1, 127.9, 126.2, 123.0, 107.3, 20.8; ν_{\max} (ATR) 3149, 3113, 2919, 1732, 1641, 1526, 1510, 1420, 1312, 1218, 1155, 1121 cm⁻¹; [Bulunan: C, 61.85; H, 3.64; N, 10.12. C₁₄H₁₀N₂O₄ hesaplanan C, 62.22; H, 3.73; N, 10.37%].

21.4. 5-(4-Metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (95d): (0.81 g, %85), e.n. 212–214 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (bs, 1H, C=CH), 7.46 (bd, *J*=6.6 Hz, 2H, arom.), 7.25 (bs, 1H, C=CH), 7.06 (bd, *J*=6.6 Hz, 2H, arom.), 3.86 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.6, 158.9, 158.0, 150.7, 149.2, 134.1, 127.8, 127.7, 123.0, 113.8, 107.3, 55.6; ν_{\max} (ATR) 3141, 3113, 2910, 2834, 1728, 1642, 1525, 1507, 1423, 1370, 1254, 1229, 1157, 1124 cm⁻¹; [Bulunan: C, 58.36; H, 3.43; N, 9.42. C₁₄H₁₀N₂O₄ hesaplanan C, 58.74; H, 3.52; N, 9.79%].

21.5. 5-(4-Klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (95e): (0.80 g, %84), e.n. 226–227 °C. ¹H NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.37 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, C=CH), 7.62 (bs, 4H, arom.), 7.29 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.5, 157.8, 150.7, 149.3, 140.0, 132.9, 128.7, 128.3, 128.2, 123.1, 107.4; ν_{\max} (ATR) 3148, 3112, 2934, 1730, 1640, 1525, 1510, 1491, 1421, 1315, 1230, 1185, 1154, 1120, 1093, 1018 cm⁻¹; [Bulunan: C, 53.39; H, 2.42; N, 9.44. C₁₃H₇ClN₂O₄ hesaplanan C, 53.72; H, 2.43; N, 9.64%].

21.6. 5-(4-Florofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (95f): (0.82 g, %86), e.n. 244–245 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.82 (bs, 1H, -COOH), 8.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.65–7.60 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.41–7.36 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.28 (d, *J*=2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.6, 161.5 (d, *J*=245.6 Hz), 157.9, 150.8, 149.2, 137.5 (d, *J*=2.9 Hz), 128.7 (d, *J*=8.9 Hz), 128.1, 123.1, 115.5 (d, *J*=22.9 Hz), 107.3; ν_{\max} (ATR) 3140, 3114, 2926, 1729, 1651, 1608, 1526, 1423, 1317, 1231, 1185, 1158, 1123, 1022 cm⁻¹; [Bulunan: C, 56.77; H, 2.46; N, 10.07. C₁₃H₇FN₂O₄ hesaplanan C, 56.94; H, 2.57; N, 10.22%].

21.7. 5-(2,4-Diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (95g): (0.76 g, %80), e.n. 224–225 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.74–7.68 (m, 1H, arom.), 7.60–7.54 (m, 1H, arom.), 7.34–7.30 (1H, m), 7.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.3 (dd, *J*=248.9 ve 11.4 Hz), 161.4, 157.6, 157.0 (dd, *J*=252.9 ve 13.3 Hz), 150.9, 149.6, 130.9 (d, *J*=10.4 Hz), 129.1, 125.4 (dd, *J*=12.9 ve 3.9 Hz), 122.8, 122.2 (dd, *J*=22.7 ve 3.4 Hz), 107.3, 104.9 (dd, *J*=27.2 ve 23.9, Hz); ν_{\max} (ATR) 3145, 3120, 2919, 1730, 1656, 1615, 1526, 1506, 1439, 1421, 1369,

1275, 1214, 1145, 1124, 1077 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 53.27; H, 1.97; N, 9.44. $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ hesaplanan C, 53.44; H, 2.07; N, 9.59%].

21.8. 5-Metil-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (96a): (0.53 g, %57), e.n. 276–278 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.90 (bs, 1H, -COOH), 8.15 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.66 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 3.82 (s, 3H, -NCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 163.9, 156.8, 138.1, 135.5, 134.6, 131.7, 123.5, 39.6; ν_{max} (ATR) 3073, 2957, 1705, 1619, 1456, 1396, 1189, 1033 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 45.39; H, 2.55; N, 12.97; S, 14.89. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 45.71; H, 2.88; N, 13.33; S, 15.25%].

21.9. 5-(4-Metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (96b): (0.69 g, %73), e.n. 245–247 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.20 (bs, 1H, -COOH), 8.22 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.73 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.63–7.47 (m, 5H, arom.); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 164.6, 157.0, 141.9, 138.5, 136.6, 136.1, 133.1, 129.3, 129.0, 127.1, 124.7; ν_{max} (ATR) 3109, 3076, 2959, 2834, 1714, 1536, 1456, 1401, 1393, 1153, 1126, 1036 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 57.07; H, 3.09; N, 10.63; S, 12.11. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 57.35; H, 2.96; N, 10.29; S, 11.78%].

21.10. 5-(4-Metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (96c): (0.83 g, %87), e.n. 233–235 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.10 (bs, 1H, -COOH), 8.20 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.48 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H, arom.), 7.35 (bd, $J=8.3$ Hz, 2H, arom.), 2.40 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 163.9, 156.4, 138.8, 137.9, 137.8, 135.8, 135.5, 132.4, 129.1, 126.2, 124.1, 20.7; ν_{max} (ATR) 3102, 2918, 1746, 1716, 1687, 1623, 1487, 1453, 1434, 1359, 1270, 1146, 1039 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 58.41; H, 3.59; N, 9.53; S, 11.58. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 58.73; H, 3.52; N, 9.78; S, 11.20%].

21.11. 5-(4-Metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (96d): (0.83 g, %87), e.n. 230–232 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.05 (bs, 1H, -COOH), 8.20 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.71 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.55–7.49 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.11–7.06 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.83 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 164.0, 158.9, 156.5, 137.8, 135.8, 135.4, 134.1, 132.2, 127.7, 124.1, 113.8, 55.5; ν_{max} (ATR) 3111, 3075, 2961, 2834, 1714, 1624, 1609, 1508, 1456, 1330, 1252, 1218, 1155, 1127, 1031 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 55.28; H, 3.38; N, 9.30; S, 10.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan C, 55.62; H, 3.33; N, 9.27; S, 10.61%].

21.12. 5-(4-Klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (96e): (0.67 g, %70), e.n. 244–246 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.10 (bs, 1H, -COOH), 8.22 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.73 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.70–7.65 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.65–7.60 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 163.9, 156.3, 140.0, 137.9, 136.1, 135.5, 132.8, 132.7, 128.7, 128.2, 124.1; ν_{max} (ATR) 3074, 2956, 1714, 1626, 1492, 1394, 1309, 1217, 1155 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 50.71; H, 2.29; N, 8.85; S, 11.18. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 50.91; H, 2.30; N, 9.13; S, 10.45%].

21.13. 5-(4-Florofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (96f): (0.58 g, %61), e.n. 255–257 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.10 (bs, 1H, -COOH), 8.22 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.73 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.70–7.64 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.43–7.36 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 163.9, 161.4 (d, $J=245.4$ Hz), 156.4, 137.9, 137.5 (d, $J=3.1$ Hz), 136.0, 135.5, 132.5, 128.7 (d, $J=8.9$ Hz), 124.1, 115.5 (d, $J=23.1$ Hz); ν_{max} (ATR) 3112, 3074, 2960, 1716, 1628, 1604, 1510, 1240, 1218, 1157 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 53.27; H, 2.34; N,

9.61; S, 11.38. C₁₃H₇FN₂O₃S hesaplanan C, 53.79; H, 2.43; N, 9.65; S, 11.05%].

21.14. 5-(2,4-Diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotiyeno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik asit (96g): (0.65 g, %68), e.n. 240–242 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.15 (bs, 1H, -COOH), 8.27 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.76 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.79–7.73 (m, 1H, arom.), 7.58 (ddd, *J*=10.4, 9.2, and 2.7 Hz, 1H, arom.), 7.37–7.30 (m, 1H, arom.); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.6, 162.3 (dd, *J*=248.9 ve 11.7, Hz), 157.0 (dd, *J*=252.9 ve 13.3, Hz), 156.0, 138.1, 136.6, 134.9, 133.5, 131.0 (d, *J*=10.3 Hz), 125.5 (dd, *J*=13.0 ve 3.9, Hz), 123.9, 112.2 (dd, *J*=22.8 ve 3.5, Hz), 104.9 (dd, *J*=27.1 ve 24.1 Hz); *v*_{max} (ATR) 3079, 2930, 1725, 1639, 1534, 1404, 1278, 1163, 1149, 1134 cm⁻¹; [Bulunan: C, 50.42; H, 2.03; N, 9.37; S, 10.67. C₁₃H₆F₂N₂O₃S hesaplanan C, 50.65; H, 1.96; N, 9.09; S, 10.49%].

22. 5-Metil-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karboksilik azid (97a). Tiyonil klorür (2.5 mL) kloroform (50 mL) içerisinde karışan karboksilik asit **95a** (0.5 g, 2.58 mmol)'e eklendi ve karışım geri soğutucu altında 1 saat karıştırıldı, fakat asit reaksiyona girmediğinden çözünmemiş olarak kaldı. Asetonitril (30 mL) ve ilave tiyonil klorürü (5 mL) eklendi ve geri soğutucu altında ısıtılmaya devam edildi. 30 dakika sonra berrak bir çözelti oluştu ve bu çözelti 20 dakika daha ısıtıldı. Çözücü ve tiyonül klorürün fazlası uçuruldu. Oluşan asit klorür aseton (50 mL) içinde çözüldü ve 2 °C'ye soğutuldu. NaN₃ (0.32 g, 4.92 mmol)'in sulu çözeltisi (3 mL) damla damla eklendi ve oluşan karışım soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 70 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (150 mL) ve su (80 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (150 mL) ile tekrar ekstrakte edildi ve birleştirilen organik faz NaCl çözeltisi (60 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisi (silika jel, etil asetat/diklorometan (1:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı açıl azit **97a** elde edildi (0.48 g, %84), e.n. 134–135 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 3.91 (s, 3H -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 158.7, 151.0, 147.9, 126.8, 122.9, 107.2, 40.5; *v*_{max} (ATR) 3133, 3109, 2164, 1691, 1504, 1421, 1381, 1325, 1248, 1235, 1167, 1087 cm⁻¹.

23. Furopiridazinon açıl azid türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (97b-g). Karboksilik asitler **95b-g** (0.5 g, 1.7–2.0 mmol) diklorometan (60 mL) ile karıştırıldıktan sonra, okzalil klorür (0.34 mL, 4.0 mmol) ve sonra DMF (4 damla) eklendi. Karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 dakika sonra berrak bir çözelti oluştu ve bu çözelti 80 dakika daha karıştırıldı. Çözücü ve okzalil klorürün fazlası uçuruldu. Oluşan asit klorür aseton (50 mL) içinde çözüldü ve 2 °C'ye soğutuldu. NaN₃ (0.25 g, 3.85 mmol)'in sulu çözeltisi (3 mL) damla damla eklendi ve karışım soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 70 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (150 mL) ve su (80 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (150 mL) ile tekrar ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (60 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent; etil asetat/diklorometan/hekzan (2:2:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı açıl azidler elde edildi.

23.1. 4-Okso-5-fenil-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (97b): (0.52 g, %95), e.n. 114–116 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, C=CH), 7.52–7.38 (m, 5H, arom.), 7.10 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 158.3, 150.6, 148.2, 140.9, 129.1, 128.9, 127.7, 125.9, 123.9, 107.9; *v*_{max} (ATR) 3150, 3124, 2150, 1688, 1617, 1593, 1541, 1489, 1385, 1327, 1234, 1168, 1113, 1050 cm⁻¹.

23.2. 5-(4-Metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (97c): (0.48 g, %88), e.n. 109–110 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.40–7.37 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.26–7.23 (m, AA'BB' sisteminin B-

kısmı, 2H, arom.), 7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 2.35 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 158.3, 150.6, 148.1, 139.0, 138.4, 129.7, 127.5, 125.7, 123.8, 107.8, 21.2; ν_{\max} (ATR) 3136, 3118, 2153, 1685, 1504, 1385, 1322, 1232, 1162, 1115, 1052 cm⁻¹.

23.3. 5-(4-Metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (97d): (0.44 g, %81), e.n. 109–110 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.45–7.41 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 6.97–6.93 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.80 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 159.8, 158.4, 150.6, 148.1, 133.8, 127.4, 127.1, 123.8, 114.3, 107.8, 55.6; ν_{\max} (ATR) 3147, 3127, 2157, 1697, 1681, 1515, 1504, 1388, 1331, 1241, 1165, 1115 cm⁻¹.

23.4. 5-(4-Klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (97e): (0.47 g, %87), e.n. 122–123 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 δ (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.51–7.48 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.44–7.41 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 158.0, 150.4, 148.3, 139.2, 134.7, 129.1, 127.8, 127.1, 123.8, 107.8. ν_{\max} (ATR) 3151, 3127, 2153, 1710, 1693, 1506, 1489, 1407, 1385, 1325, 1239, 1168, 1105, 1088 cm⁻¹.

23.5. 5-(4-Florofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (97f): (0.49 g, %90), e.n. 159–160 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.53–7.49 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.17–7.10 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 162.4 (d, $J=249.2$ Hz), 158.2, 150.5, 148.4, 136.8 (d, $J=3.2$ Hz), 127.9 (d, $J=8.9$ Hz), 127.8, 123.9, 116.0 (d, $J=23.0$ Hz), 107.9; ν_{\max} (ATR) 3151, 3131, 2155, 1705, 1693, 1510, 1503, 1325, 1238, 1167, 1145, 1111, 1050 cm⁻¹.

23.6. 5-(2,4-Diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (97g): (0.45 g, %83), e.n. 101–102 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.41–7.35 (m, 1H, arom.), 7.10 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.01–6.93 (m, 2H, arom.); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 162.3 (dd, $J=152.4$ ve 11.1 Hz), 157.7, 157.6 (dd, $J=256.1$ ve 12.6 Hz), 150.6, 148.5, 129.8 (d, $J=10.3$ Hz), 128.5, 124.9 (dd, $J=13.0$ ve 4.4 Hz), 123.7, 112.1 (dd, $J=23.0$ ve 3.8 Hz), 107.9, 105.3 (dd, $J=26.7$ ve 23.4 Hz); ν_{\max} (ATR) 3140, 3113, 3081, 2155, 1713, 1699, 1607, 1502, 1387, 1339, 1261, 1217, 1160, 1107, 1050 cm⁻¹.

24. Tiyenopiridazinon açıl azid türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (98a-g). Karboksilik asitler **96a-g** (1.0 g, 3.25–4.76 mmol) diklorometan (120 mL) ile karıştırıldıktan sonra, okzalil klorür (0.70 mL, 8.2 mmol) ve sonra DMF (7 damla) eklendi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Sonra yukarıda anlatılan genel prosedüre göre devam edildi.

24.1. 5-Metil-4-okso-4,5-dihidrotiyeno[2,3-d]piridazin-7-karboksilik azid (98a): (0.69 g, %62), e.n. 137–139 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.68 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 3.91 (s, 3H, -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 157.5, 137.6, 135.2, 134.3, 131.9, 124.2, 40.3; ν_{\max} (ATR) 3117, 3099, 3073, 2155, 1672, 1659, 1349, 1186 cm⁻¹.

24.2. 4-Okso-5-fenil-4,5-dihidrotiyeno[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (98b): (0.83 g, %75), e.n. 152–154 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.75 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.58–7.54 (m, 2H, arom.), 7.49–7.43 (m, 2H, arom.), 7.39 (tt, $J=7.4$ and 1.2 Hz, 1H, arom.); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 156.9, 140.9, 137.2, 136.2, 134.6, 132.6, 129.1, 128.8, 125.9, 125.0; ν_{\max} (ATR) 3098, 3082, 2155, 1694, 1668, 1347, 1165 cm⁻¹.

24.3. 5-(4-Metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (98c): (0.71 g, %65), e.n. 159–161 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.45–7.41 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.26–7.24 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 2.36 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 157.0, 138.9, 138.4, 137.2, 136.1, 134.4, 132.4, 129.7, 125.6, 125.0, 21.2; *v*_{max} (ATR) 3098, 3079, 2960, 2919, 2159, 1690, 1669, 1628, 1509, 1346, 1172 cm⁻¹.

24.4. 5-(4-Metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (98d): (0.66 g, %61), e.n. 119–121 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.50–7.45 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 6.98–6.93 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.80 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 159.7, 157.0, 137.1, 136.0, 134.4, 133.8, 132.3, 127.0, 124.9, 114.3, 55.6; *v*_{max} (ATR) 3083, 2921, 2835, 2151, 1668, 1507, 1349, 1250, 1166, 1105 cm⁻¹.

24.5. 5-(4-Klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (98e): (0.93 g, %86), e.n. 128–130 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.57–7.52 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.46–7.40 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 156.8, 139.3, 137.2, 136.1, 134.9, 134.6, 132.8, 129.2, 127.1, 125.0; *v*_{max} (ATR) 3118, 3101, 2158, 1692, 1671, 1488, 1350, 1260 cm⁻¹.

24.6. 5-(4-Florofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (98f): (0.85 g, %79), e.n. 137–239 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.59–7.53 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.18–7.11 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 162.4 (d, *J*=248.9 Hz), 156.8, 137.2, 136.9 (d, *J*=3.0 Hz), 136.1, 134.8, 132.7, 127.8 (d, *J*=8.9 Hz), 125.0, 116.0 (d, *J*=23.1 Hz); *v*_{max} (ATR) 3125, 3109, 2155, 1682, 1671, 1506, 1353, 1247, 1160, 1151 cm⁻¹.

24.7. 5-(2,4-Diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-karbonil azid (98g): (0.83 g, %77), e.n. 146–148 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H, C=CH), 7.45–7.37 (m, 1H, arom.), 7.02–6.93 (m, 2H, arom.); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 163.2 (dd, *J*=252.4 ve 11.1 Hz), 157.6 (dd, *J*=256.1 ve 12.6 Hz), 156.4, 137.3, 135.7, 135.1, 133.4, 129.7 (dd, *J*=10.3 ve 1.0 Hz), 125.1 (d, *J*=4.0 Hz), 124.9, 112.1 (dd, *J*=22.7 ve 3.7 Hz), 105.3 (dd, *J*=26.4 ve 23.4 Hz); *v*_{max} (ATR) 3107, 3083, 2960, 2163, 1698, 1680, 1613, 1510, 1485, 1173 cm⁻¹.

25. Furopiridazinon ürethan türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (99a-g). Açıl azidler **97a-g** (0.25 g, 0.8–1.1 mmol), kuru benzen (40 mL) içerisinde geri soğutucu altında 90 dakika ısıtıldı ve ilgili izosiyanatlar oluştu. Oluşan bu izosiyanat çözeltilerine, metanol (2 mL) eklendi ve 50 °C'de 1 saat karıştırıldı. Benzen ve metanol uçuruldu ve oluşan ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent; hekzan/etil asetat/diklorometan (2:1:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı ürethan türevleri elde edildi.

25.1. Metil 5-metil-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (99a): (0.21 g, %83), e.n. 181–182 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.90 (bs, 1H, -NH), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 3.82 (s, 3H, -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 153.8, 147.9, 147.0, 129.8, 124.0, 107.9, 53.2, 39.3; *v*_{max} (ATR) 3183, 3135, 3053, 1694, 1664, 1588, 1556, 1506, 1400, 1251, 1211, 1055 cm⁻¹; [Bulunan: C, 48.63; H, 3.92; N, 18.90. C₉H₉N₃O₄ hesaplanan C, 48.43; H, 4.06; N, 18.83%].

25.2. Metil 4-okso-5-fenil-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (99b): (0.20 g, %80), e.n. 275–279 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.61–7.58 (m, 2H, arom.), 7.51–7.48 (m, 2H, arom.), 7.41 (tt, $J=7.4$ and 1.2 Hz, 1H, arom.), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 6.98 (bs, 1H, -NH), 3.87 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 153.7, 147.5, 147.2, 141.1, 130.6, 128.7, 127.9, 125.8, 124.7, 108.3, 53.2; ν_{max} (ATR) 3179, 3161, 3102, 3048, 1719, 1679, 1594, 1557, 1508, 1400, 1271, 1257, 1157, 1037 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 59.23; H, 3.65; N, 14.96. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 58.95; H, 3.89; N, 14.73%].

25.3. Metil 5-(4-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (99c): (0.21 g, %84), e.n. 182–183 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.46–7.43 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.28–7.25 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.21 (bs, 1H, -NH), 7.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 2.40 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 154.1, 147.8, 147.2, 138.7, 138.0, 130.6, 129.4, 125.7, 124.7, 108.4, 53.2, 21.1; ν_{max} (ATR) 3149, 3127, 2925, 1729, 1654, 1592, 1551, 1507, 1431, 1252, 1163, 1042 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 59.95; H, 4.29; N, 13.94. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 60.20; H, 4.38; N, 14.04%].

25.4. Metil 5-(4-metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (99d): (0.21 g, %84), e.n. 190–191 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.51–7.47 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.06 (bs, 1H, -NH), 7.06–6.97 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.86 (s, 6H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 158.09, 154.0, 147.7, 147.2, 134.2, 130.5, 127.1, 124.7, 114.0, 108.4, 55.5, 53.3; ν_{max} (ATR) 3180, 3148, 3128, 3008, 2974, 1727, 1651, 1607, 1590, 1553, 1401, 1331, 1248, 1230, 1127, 1042 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 56.90; H, 3.94; N, 13.11. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ hesaplanan C, 57.14; H, 4.16; N, 13.33%].

25.5. Metil 5-(4-klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (99e): (0.20 g, %79), e.n. 187–188 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (bs, 1H, C=CH), 7.46 (bd, $J=8.4$ Hz, 2H, arom.), 7.32 (bd, $J=8.4$ Hz, 2H, arom.), 7.19 (bs, 1H, C=CH), 7.05 (bs, 1H, -NH), 3.76 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 153.8, 147.6, 147.4, 139.7, 133.6, 131.1, 128.8, 127.1, 124.7, 108.4, 53.3; ν_{max} (ATR) 3178, 3150, 3128, 3040, 2979, 1733, 1656, 1593, 1554, 1507, 1493, 1405, 1331, 1251, 1233, 1162, 1126, 1081 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 52.96; H, 3.28; N, 12.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 52.60; H, 3.15; N, 13.14%].

25.6. Metil 5-(4-florofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (99f): (0.21 g, %83), e.n. 181–182 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.51–7.48 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.10–7.05 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 6.95 (bs, 1H, -NH), 3.78 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.8 (d, $J=247.9$ Hz), 158.0, 153.9, 147.7, 147.4, 137.2 (d, $J=3.3$ Hz), 131.0, 127.7 (d, $J=8.7$ Hz), 124.7, 115.6 (d, $J=22.9$ Hz), 108.4, 53.3; ν_{max} (ATR) 3181, 3154, 3128, 2980, 1740, 1654, 1589, 1554, 1505, 1404, 1333, 1250, 1238, 1167, 1128, 1082 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 55.47; H, 3.39; N, 13.82. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 55.45; H, 3.32; N, 13.86%].

25.7. Metil 5-(2,4-diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (99g): (0.20 g, %79), e.n. 171–172 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, C=CH), 7.48–7.42 (m, 1H, arom.), 7.16 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, C=CH), 7.05–6.98 (m 3H, arom. ve -NH), 3.87 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (dd, $J=251.2$ ve 11.2 Hz), 157.6, 157.5 (dd, $J=255.8$ ve 12.6 Hz), 153.7, 147.8, 147.4, 131.4, 129.9 (d, $J=11.7$ Hz),

125.3 (dd, $J=12.9$ ve 4.2 Hz), 124.3, 111.8 (dd, $J=22.7$ ve 3.6 Hz), 108.4, 105.0 (dd, $J=26.4$ ve 23.5 Hz), 53.3; ν_{\max} (ATR) 3182, 3155, 3128, 1974, 1738, 1659, 1653, 1506, 1404, 1249, 1225, 1177, 1039 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 52.63; H, 3.10; N, 12.85. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 52.34; H, 2.82; N, 13.08%].

26. Tiyenopiridazinon üretan türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (100a-g). Açıl azidler **98a-g** (0.20 g, 0.60–0.85 mmol) kuru benzen (40 mL) içerisinde geri soğutucu altında 6 ısıtıldı ve ilgili izosiyanatlar oluştu. Bu izosiyanat çözeltilerine, metanol (2 mL) eklendi ve aynı sıcaklıkta 24 saat daha karıştırıldı. Benzen ve metanol uçuruldu ve oluşan ürün etil asetat/diklorometan/n-hekzan (1:1:2) ile yıkandı. Beyaz katı üretan türevleri elde edildi.

26.1. Metil 5-metil-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (100a): (87 mg, %43), e.n. 171–173 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.60 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.14 (bs, 1H, -NH), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.71 (s, 3H, -NCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 154.4, 137.3, 136.3, 135.3, 132.2, 124.9, 53.1, 38.9; ν_{\max} (ATR) 3236, 3138, 2957, 2922, 2851, 1698, 1640, 1550, 1523, 1462, 1247, 1060 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 45.11; H, 3.91; N, 17.24; S, 13.65. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 45.18; H, 3.79; N, 17.56; S, 13.40%].

26.2. Metil 4-okso-5-fenil-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (100b): (119 mg, %59), e.n. 186–188 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.67 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.57–7.53 (m, 2H, arom.), 7.42 (bt, $J=7.4$ Hz, 2H, arom.), 7.32 (tt, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H, arom.), 6.97 (bs, 1H, -NH), 3.78 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 154.4, 141.1, 138.2, 136.0, 135.9, 132.6, 128.8, 128.0, 125.8, 125.5, 53.2; ν_{\max} (ATR) 3244, 3107, 2960, 2913, 1724, 1646, 1553, 1488, 1302, 1241, 1046 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 56.07; H, 3.99; N, 13.88; S, 11.02. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 55.80; H, 3.68; N, 13.95; S, 10.64%].

26.3. Metil 5-(4-metilfenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (100c): (95 mg, %47), e.n. 172–174 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.65 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.43–7.37 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.20–7.18 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.03 (bs, 1H, -NH), 3.77 (s, 3H, -OCH₃), 2.33 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 154.5, 138.6, 138.2, 138.0, 135.9, 135.8, 132.4, 129.4, 125.5, 53.2, 21.1; ν_{\max} (ATR) 3246, 3107, 3087, 3031, 2959, 1725, 1653, 1552, 1481, 1240, 1135, 1044 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 56.78; H, 4.27; N, 13.05; S, 10.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 57.13; H, 4.16; N, 13.33; S, 10.17%].

26.4. Metil 5-(4-metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (100d): (91 mg, %45), e.n. 167–169 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.66 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.47–7.42 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 6.99 (bs, 1H, -NH), 6.94–6.89 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 3.77 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 154.4, 152.2, 135.9, 133.6, 133.5, 131.8, 130.2, 124.7, 123.2, 111.7, 53.3, 50.9; ν_{\max} (ATR) 3327, 3105, 3089, 2922, 2850, 1735, 1657, 1560, 1512, 1484, 1456, 1098, 1019 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 54.25; H, 4.33; N, 12.31; S, 9.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan C, 54.37; H, 3.95; N, 12.68; S, 9.68%].

26.5. Metil 5-(4-klorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotyieno[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (100e): (109 mg, %54), e.n. 156–158 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.67 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.54–7.49 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.37–7.32 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.14 (bs, 1H, -NH), 3.78 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 154.3, 139.5, 138.0, 136.3, 135.9, 133.5, 132.8, 128.8, 126.9, 125.5, 53.3; ν_{\max} (ATR) 3208, 3103, 3085, 2955, 2922, 1729,

1682, 1556, 1536, 1486, 1262, 1244, 1126 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 50.36; H, 3.18; N, 12.48; S, 10.16. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 50.08; H, 3.00; N, 12.51; S, 9.55%].

26.6. Metil 5-(4-florofenil)-4-okso-4,5-dihidrotiyeno[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (100f): (176 mg, %87), e.n. 145–147 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.66 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.55–7.48 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.16 (bs, 1H, -NH), 7.10–7.03 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 3.77 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.8 (d, $J=248.0$ Hz), 156.5, 154.3, 138.0, 137.0 (d, $J=3.3$ Hz), 136.1, 136.0, 132.7, 127.5 (d, $J=8.6$ Hz), 125.5, 115.6 (d, $J=22.9$ Hz), 53.2; ν_{max} (ATR) 3280, 3087, 1708, 1660, 1558, 1523, 1495, 1130 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 52.35; H, 3.32; N, 12.87; S, 10.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 52.66; H, 3.16; N, 13.16; S, 10.04%].

26.7. Metil 5-(2,4-diflorofenil)-4-okso-4,5-dihidrotiyeno[2,3-d]piridazin-7-ilkarbamat (100g): (129 mg, %64), e.n. 199–201 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.69 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, C=CH), 7.41–7.34 (m, 1H, arom.), 7.00 (bs, 1H, -NH), 6.97–6.88 (m, 2H, arom.), 3.77 (s, 3H, -OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (dd, $J=251.2$ ve 11.3 Hz), 157.6 (dd, $J=255.7$ ve 12.6 Hz), 156.3, 154.3, 137.5, 136.5, 136.4, 132.9, 129.8 (dd, $J=10.2$ ve 1.8 Hz), 125.5, 125.2 (dd, $J=4.3$ ve 2.6 Hz), 111.8 (dd, $J=22.6$ ve 3.7 Hz), 105.0 (dd, $J=26.3$ ve 23.5 Hz), 53.7; ν_{max} (ATR) 3197, 3112, 3069, 2990, 2947, 1727, 1651, 1563, 1508, 1246, 1151 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 50.16; H, 2.74; N, 12.26; S, 9.57. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan C, 49.85; H, 2.69; N, 12.46; S, 9.51%].

27. Aminopiridazinon türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (36a-g and 37a-g). Açıl azidler **97a-g** ve **98a-g** (0.3 g, 1.0–1.4 mmol)'den çıkılarak ve yukarıdaki prosedürler kullanılarak ilgili izosiyanatlar oluşturuldu. Oluşan bu izosiyanat çözeltileri 40 °C ye soğutulduktan sonra HCl (10 mL, 8M) çözeltisine damla damla eklendi ve karışım 40 °C de 10 dakika karıştırdı. Sonra, NaOH çözeltisi ile asitlik giderildi (pH = 9) ve etil asetat (3 x 100 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (60 mL) ile yıkandı, MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan ürünler kolon kromatografisi (silika jel, eluent; etil asetat/diklorometan (1:1)) ile saflaştırıldı. Beyaz katı aminopiridazinon türevleri elde edildi.

27.1. 7-Amino-5-metilfuro[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (101a): (0.15 g, %68), e.n. 187–188 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, C=CH), 6.98 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, C=CH), 4.31 (bs, 2H, -NH₂), 3.63 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 146.5, 146.0, 138.1, 123.3, 108.4, 38.7; ν_{max} (ATR) 3474, 3308, 3185, 3116, 3093, 2920, 1625, 1590, 1533, 1475, 1412, 1342, 1225, 1136, 1085 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 51.09; H, 4.31; N, 25.10. $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ hesaplanan C, 50.91; H, 4.27; N, 25.44%].

27.2. 7-Amino-5-fenilfuro[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (101b): (0.17 g, %71), e.n. 141–142 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.61–7.58 (m, 2H, arom.), 7.50–7.46 (m, 2H, arom.), 7.37 (tt, $J=7.4, 1.2$, Hz, 1H, arom.), 7.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 4.17 (bs, 2H, -NH₂); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 146.8, 146.1, 142.1, 138.7, 129.0, 127.8, 126.4, 123.9, 108.9; ν_{max} (ATR) 3328, 3187, 3151, 3119, 1671, 1639, 1592, 1544, 1472, 1414, 1336, 1272, 1231, 1124, 1050 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 63.33; H, 3.83; N, 18.23. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ hesaplanan C, 63.43; H, 3.99; N, 18.49%].

27.3. 7-Amino-5-(4-metilfenil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (101c): (0.18 g, %73), e.n. 204–205 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.48–7.44 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.29–7.26 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 7.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, C=CH), 4.46 (s, 2H, -NH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR

(100.6 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 146.4, 145.8, 139.3, 138.3, 137.5, 129.4, 125.9, 123.6, 108.6, 21.1; ν_{\max} (ATR) 3371, 3296, 3197, 3157, 2953, 1669, 1625, 1595, 1542, 1508, 1470, 1412, 1337, 1231, 1124, 1049 cm⁻¹; [Bulunan: C, 64.72; H, 4.49; N, 17.34. C₁₃H₁₁N₃O₂ hesaplanan C, 64.72; H, 4.60; N, 17.42%].

27.4. 7-Amino-5-(4-metoksifenil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (101d): (0.19 g, %77), e.n. 172–173 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (bs, 1H, C=CH), 7.48 (bd, 2H, *J*=8.4 Hz, arom.), 7.13 (bs, 1H, C=CH), 6.98 (bd, *J*=8.4 Hz, 2H, arom.), 4.55 (bs, 2H, -NH₂), 3.85 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 146.5, 145.8, 138.3, 134.8, 132.9, 127.4, 123.6, 114.0, 108.6, 55.5; ν_{\max} (ATR) 3342, 3283, 3184, 3143, 3106, 1669, 1624, 1695, 1545, 1507, 1471, 1413, 1337, 1249, 1234, 1171, 1027 cm⁻¹. [Bulunan: C, 60.94; H, 4.40; N, 15.97. C₁₃H₁₁N₃O₃ hesaplanan C, 60.70; H, 4.31; N, 16.33%].

27.5. 7-Amino-5-(4-klorofenil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (101e): (0.17 g, %68), e.n. 198–199 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, C=CH), 7.51–7.48 (m, AA'BB' sisteminin A-kismi, 2H, arom.), 7.36–7.33 (m, AA'BB' sisteminin B-kismi, 2H, arom.), 7.05 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, C=CH), 4.43 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 146.7, 145.8, 140.3, 138.5, 133.0, 128.8, 127.3, 123.6, 108.7; ν_{\max} (ATR) 3433, 3342, 3140, 3122, 1683, 1614, 1547, 1491, 1475, 1409, 1330, 1270, 1231, 1135, 1041 cm⁻¹; [Bulunan: C, 55.40; H, 2.97; N, 15.92. C₁₂H₈ClN₃O₂ hesaplanan C, 55.08; H, 3.08; N, 16.06%].

27.6. 7-Amino-5-(4-florofenil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (101f): (0.16 g, %65), e.n. 203–204 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, C=CH), 7.52–7.46 (m, AA'BB' sisteminin A-kismi, 2H, arom.), 7.10–7.05 (m, AA'BB' sisteminin B-kismi, 2H, arom.), 7.05 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, C=CH), 4.43 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.6 (d, *J*=246.9 Hz), 157.6, 146.6, 145.8, 138.3, 137.8 (d, *J*=2.8 Hz), 127.9 (d, *J*=8.5 Hz), 123.6, 115.5 (d, *J*=22.8 Hz), 108.7; ν_{\max} (ATR) 3341, 3198, 3161, 3116, 3085, 1674, 1636, 1596, 1545, 1502, 1473, 1415, 1336, 1216, 1152, 1050 cm⁻¹; [Bulunan: C, 58.70; H, 3.23; N, 17.09. C₁₂H₈FN₃O₂ hesaplanan C, 58.78; H, 3.29; N, 17.14%].

27.7. 7-Amino-5-(2,4-diflorofenil)furo[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (101g): (0.15 g, %60), e.n. 232–233 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.39–7.33 (m, 1H, arom.), 7.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.95–6.88 (m, 2H, arom.), 4.41 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.5 (dd, *J*=247.3 ve 11.4 Hz), 157.0 (dd, *J*=252.1 ve 13.0 Hz), 156.4, 148.2, 146.2, 140.2, 131.0 (dd, *J*=10.3 ve 1.7 Hz), 126.4 (dd, *J*=12.9 ve 4.0 Hz), 121.9, 111.7 (dd, *J*=22.4 ve 3.4 Hz), 107.7, 104.6 (dd, *J*=26.9 ve 24.4, Hz); ν_{\max} (ATR) 3343, 3195, 3162, 3121, 1678, 1637, 1598, 1547, 1505, 1473, 1415, 1347, 1267, 1236, 1134, 1046 cm⁻¹; [Bulunan: C, 54.38; H, 2.57; N, 15.70. C₁₂H₇F₂N₃O₂ hesaplanan C, 54.76; H, 2.68; N, 15.97%].

27.8. 7-Amino-5-metiltieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (102a): (80 mg, %42), e.n. 165–167 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J*=5.2 Hz, 1H, C=CH), 7.52 (d, *J*=5.2 Hz, 1H, C=CH), 4.13 (bs, 2H, -NH₂), 3.65 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 142.2, 137.2, 133.1, 129.6, 126.1, 38.4; ν_{\max} (ATR) 3325, 3158, 3075, 1610, 1531, 1416, 1330, 1249, 1127, 1041 cm⁻¹; [Bulunan: C, 46.01; H, 3.87; N, 22.98; S, 18.10. C₇H₇N₃OS hesaplanan C, 46.40; H, 3.89; N, 23.19; S, 17.69%].

27.9. 7-Amino-5-feniltiyeno[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (102b): (94 mg, %46), e.n. 187–189 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, C=CH), 7.57 (d, *J*=5.1 Hz, 1H,

C=CH), 7.58–7.55 (m, 2H, arom.), 7.43–7.37 (m, 2H, arom.), 7.29 (tt, $J=7.4$ and 1.2 Hz, 1H, arom.), 4.21 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 142.6, 141.7, 137.8, 133.4, 129.9, 128.7, 127.6, 126.7, 125.9; [ν_{\max} (ATR) 3336, 3203, 3101, 1632, 1556, 1544, 1403, 1304, 1054 cm⁻¹]; [Bulunan: C, 59.12; H, 3.85; N, 17.29; S, 13.61. C₁₂H₉N₃OS hesaplanan C, 59.24; H, 3.73; N, 17.27; S, 13.18%].

27.10. 7-Amino-5-(4-metilfenil)tiyeno[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (102c): (91 mg, %44), e.n. 245–247 °C. ¹H NMR (400 MHz, aseton-*d*₆) δ 7.82 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.46–7.41 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.13–7.11 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 5.44 (bs, 2H, -NH₂), 2.24 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.0, 143.8, 139.5, 136.7, 136.1, 133.6, 132.1, 128.7, 125.8, 125.2, 20.6; ν_{\max} (ATR) 3351, 3200, 3082, 1629, 1541, 1401, 1324, 1259, 1088 cm⁻¹; [Bulunan: C, 60.31; H, 4.40; N, 15.98; S, 12.10. C₁₃H₁₁N₃OS hesaplanan C, 60.68; H, 4.31; N, 16.33; S, 12.46%].

27.11. 7-Amino-5-(4-metoksifenil)tiyeno[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (102d): (100 mg, %48), e.n. 208–210 °C. ¹H NMR (400 MHz, aseton-*d*₆) δ 7.81 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, C=CH), 7.54 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, C=CH), 7.48–7.43 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 6.89–6.82 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 5.43 (s, 2H, -NH₂), 3.71 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.8, 155.0, 143.7, 136.9, 135.0, 133.5, 132.1, 127.2, 125.2, 113.4, 55.3; ν_{\max} (ATR) 3326, 3184, 3078, 1630, 1606, 1506, 1325, 1030 cm⁻¹; [Bulunan: C, 56.81; H, 3.99; N, 15.29; S, 12.24. C₁₃H₁₁N₃O₂S hesaplanan C, 57.13; H, 4.06; N, 15.37; S, 11.73%].

27.12. 7-Amino-5-(4-klorofenil)tiyeno[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (102e): (119 mg, %57), e.n. 230–232 °C. ¹H NMR (400 MHz, aseton-*d*₆) δ 7.84 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.68–7.63 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.55 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.38–7.30 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 5.55 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.0, 144.1, 140.7, 136.7, 133.8, 132.3, 130.9, 128.2, 127.5, 125.2; ν_{\max} (ATR) 3355, 3304, 3202, 3077, 1628, 1539, 1489, 1472, 1322, 1089 cm⁻¹; [Bulunan: C, 52.27; H, 2.86; N, 15.13; S, 11.68. C₁₂H₈ClN₃OS hesaplanan C, 51.90; H, 2.90; N, 15.13; S, 11.55%].

27.13. 7-Amino-5-(4-florofenil)tiyeno[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (102f): (125 mg, %60), e.n. 241–243 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.57–7.50 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.11–7.04 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 4.21 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.1 (d, $J=243.8$ Hz), 154.7, 143.7, 137.9 (d, $J=2.8$ Hz), 136.4, 133.4, 131.9, 127.7 (d, $J=8.5$ Hz), 124.8, 114.7 (d, $J=22.6$ Hz); ν_{\max} (ATR) 3339, 3192, 3095, 3083, 1632, 1541, 1501, 1319, 1216, 1057 cm⁻¹; [Bulunan: C, 55.01; H, 3.03; N, 15.94; S, 12.84. C₁₂H₈FN₃OS hesaplanan C, 55.16; H, 3.09; N, 16.08; S, 12.27%].

27.14. 7-Amino-5-(2,4-diflorofenil)tiyeno[2,3-d]piridazin-4(5H)-on (102g): (101 mg, %48), e.n. 248–250 °C. ¹H NMR (400 MHz, aseton-*d*₆) δ 7.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, C=CH), 7.48 (dt, $J=8.7$ ve 6.1 Hz, 1H, arom.), 7.10–6.98 (m, 2H, arom), 5.50 (bs, 2H, -NH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.5 (dd, $J=247.3$ ve 11.6 Hz), 157.0 (dd, $J=252.3$ ve 13.1 Hz), 154.9, 144.3, 136.0, 134.3, 132.5, 130.9 (dd, $J=10.3$ ve 1.7 Hz), 126.4 (dd, $J=12.9$ ve 3.9 Hz), 125.0, 111.7 (dd, $J=22.5$ ve 3.4, Hz), 104.6 (dd, $J=26.8$ ve 24.4, Hz); ν_{\max} (ATR) 3337, 3187, 3082, 1639, 1611, 1546, 1504, 1336 cm⁻¹; [Bulunan: C, 51.51; H, 2.73; N, 14.74; S, 11.21. C₁₂H₇F₂N₃OS hesaplanan C, 51.61; H, 2.53; N, 15.05; S, 11.48%].

28. 2-(Karboksimetil)furan-3-karboksilik asit (104). Diester **46** (10.0 g, 56.56 mmol) THF

(100 mL), MeOH (50 mL) ve H₂O (5 mL) içerisinde çözüldü. Bu karışıma KOH (152 mmol) çözeltisi eklendikten sonra 70 °C de 5 saat karıştırıldı ve TLC hidrolizin tamamlandığını gösterdi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çözümler uçuruldu. Kalan kısım su (50 mL) içerisinde çözüldü, HCl (1M) çözeltisi ile asitlendirildi (pH=2) ve etil asetat (3 × 100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözümler uçuruldu. Oluşan beyaz katı CHCl₃ ile yıkandı ve diasit **104** elde edildi (7.74 g, %90), e.n 210–212 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.65 (br.s, 2H, -OH), 7.64 (d, *J*_{5,4}=2.0 Hz, 1H, H-5), 6.67 (d, *J*_{4,5}=2.0 Hz, 1H, H-4), 3.98 (s, 2H, -CH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.8, 164.3, 154.7, 142.2, 115.5, 110.8, 33.3; *v*_{max} (ATR) 3130, 3001, 2930, 2618, 1682, 1461, 1314, 1216, 893, 750 cm⁻¹; [Bulunan: C, 49.43; H, 3.59. C₇H₆O₅ hesaplanan C, 49.42; H, 3.55%].

29. 2-(2-Metoksi-2-okzoetil)furan-3-karboksilik asit (103). Diasit **104** (7.0 g, 41.15 mmol) MeOH (40 mL) ve CH₂Cl₂ (20 mL) içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye der. HCl (20 damla) eklendi ve 40 °C 13 saat karıştırıldı. Çözümler uçuruldu ve oluşan monoester kolon kromatografisi aracılığı ile silika jel üzerinden heksan/etil asetat (2:1, 1:1 ve 1:3) ile saflaştırıldı. Beyaz katı mono asit **103** elde edildi (5.77 g, %76), e.n. 81–83 °C (diethyl eter/hekzan (5/1) ile kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (br. s, 1H, -OH), 7.36 (d, *J*_{5,4}=1.9 Hz, 1H, H-5), 6.74 (d, *J*_{4,5}=1.9 Hz, 1H, H-4), 4.11 (s, 2H, -CH₂), 3.73 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 168.8, 155.5, 142.1, 115.1, 111.0, 52.4, 33.5; *v*_{max} (ATR) 3127, 2932, 2686, 2615, 1738, 1729, 1679, 1324, 1247, 753 cm⁻¹; [Bulunan: C, 52.41; H, 4.17. C₈H₈O₅ hesaplanan C, 52.18; H, 4.38%].

30. Amit türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (106a-e). Karboksilik asit **103** (3.0 g, 16.29 mmol) diklorometan (60 mL) ile karıştırıldıktan sonra, okzalil klorür (2.1 mL, 24.44 mmol) ve sonra DMF (5 damla) eklendi. Karışımlar oda sıcaklığında 90 dakika karıştırıldı. Çözümler ve okzalil klorürün fazlası uçuruldu. Oluşan asit klorür **105** aseton (50 mL) içinde çözüldü ve 0-5 °C aralığına soğutuldu. Amin türevleri (3 mol eq.) damla damla eklendi ve karışımlar soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı diklorometan (150 mL) ve seyreltik HCl çözeltisi (80 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (150 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (60 mL) ile yıkandı, MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözümler uçuruldu. Beyaz katı amit türevleri elde edildi.

30.1. Metil [3-(metilkarbamoyl)furan-2-il]asetat (106a): (3.15 g, %98), e.n. 110–112 °C (hekzan/EtOAc (1:3) karışımından kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dd, *J*_{5,4}=0.86, 1.9 Hz, 1H, H-5), 6.49 (d, *J*_{4,5}=1.9 Hz, 1H, H-4), 6.45 (br.s, 1H, -NH), 4.10 (s, 2H, -CH₂), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 2.88 (d, *J*=2.6 Hz, 3H, -NCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 163.8, 150.9, 141.6, 118.3, 108.8, 52.4, 33.2, 26.2; *v*_{max} (ATR) 3385, 3109, 2954, 1720, 1650, 1540, 1210, 1179, 755 cm⁻¹; [Bulunan: C, 54.57; H, 5.43; N, 7.06. C₉H₁₁NO₄ hesaplanan C, 54.82; H, 5.62; N, 7.10%].

30.2. Metil [3-(etilkarbamoyl)furan-2-il]asetat (106b): (3.24 g, %94), e.n. 74–76 °C (hekzan/EtOAc (1:3) karışımından kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J*_{5,4}=2.0 Hz, 1H, H-5), 6.51 (d, *J*_{4,5}=2.0 Hz, 1H, H-4), 6.44 (br. s, 1H, -NH), 4.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H, -OCH₃), 3.37 (dq, *J*=5.5, 7.3 Hz, 2H, -CH₂), 1.17 (t, *J*=7.3 Hz, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 163.0, 150.8, 141.6, 118.4, 108.8, 52.4, 34.3, 33.2, 14.7; *v*_{max} (ATR) 3385, 3112, 2968, 1716, 1649, 1616, 1530, 1212, 1177, 755 cm⁻¹; [Bulunan: C, 56.55; H, 6.10; N, 6.51. C₁₀H₁₃NO₄ hesaplanan C, 56.86; H, 6.20; N, 6.63%].

30.3. Metil [3-(propan-2-ilkarbamoil)furan-2-il]asetat (106c): (3.44 g, %94), e.n. 84–86 °C (hekzan/EtOAc (1:3) karışımından kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d,

$J_{5,4}=2.0$ Hz, 1H, H-5), 6.50 (d, $J_{4,5}=2.0$ Hz, 1H, H-4), 6.15 (br. d, $J=5.4$ Hz, 1H, -NH), 4.20 (oktet, $J=6.5$ Hz, 1H, -CH), 4.06 (s, 2H, -CH₂), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 1.21 (d, $J=6.5$ Hz, 6H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 162.2, 150.6, 141.5, 118.6, 108.9, 52.3, 41.2, 33.2, 22.6; ν_{\max} (ATR) 3383, 3112, 2965, 1726, 1644, 1620, 1519, 1210, 1176, 751 cm⁻¹; [Bulunan: C, 58.32; H, 6.38; N, 6.17. C₁₁H₁₅NO₄ hesaplanan C, 58.66; H, 6.71; N, 6.22%].

30.4. Metil [3-(fenilkarbamoil)furan-2-il]asetat (106d): (4.01 g, %95), e.n. 126–128 °C (heksan/EtOAc (1:3) karışımından kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br. s, 1H, -NH), 7.61 (br. d, $J=8.1$ Hz, 2H, arom.), 7.36–7.33 (m, 2H, arom.), 7.34 (d, $J_{5,4}=2.0$ Hz, 1H, H-5), 7.12 (br. t, $J=7.4$ Hz, 1H, arom.), 6.67 (d, $J_{4,5}=2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.09 (s, 2H, -CH₂), 3.79 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 161.4, 150.9, 141.7, 137.9, 128.8, 124.2, 120.2, 119.3, 109.3, 52.6, 33.3; ν_{\max} (ATR) 3367, 1719, 1665, 1612, 1593, 1540, 1437, 1334, 1199, 131 cm⁻¹; [Bulunan: C, 65.00; H, 4.72; N, 5.41. C₁₄H₁₃NO₄ hesaplanan C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40%].

30.5. Metil {3-[(4-metoksifenil)karbamoil]furan-2-il}asetat (106e): (4.10 g, %87), e.n. 148–150 °C (heksan/EtOAc (1/3) karışımında kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (br. s, 1H, -NH), 7.52–7.48 (m, AA'BB' sisteminin A-kısmı, 2H, arom.), 7.35 (d, $J_{5,4}=1.9$ Hz, 1H, H-5), 6.89–6.85 (m, AA'BB' sisteminin B-kısmı, 2H, arom.), 6.66 (br. s, 1H, H-4), 4.09 (s, 2H, -CH₂), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.78 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 161.2, 156.4, 150.5, 141.8, 131.0, 121.9, 119.4, 114.0, 109.4, 55.4, 52.6, 33.4; ν_{\max} (ATR) 3380, 3004, 1722, 1656, 1540, 1508, 1345, 1304, 830 cm⁻¹; [Bulunan: C, 62.35; H, 4.88; N, 4.84. C₁₅H₁₅NO₅ hesaplanan C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84%].

31. Hidrazit bileşiklerinin sentezi için genel bir prosedür (107a-e). Esterler **106a-e** (2.70 g, 9.3-13.7 mmol) metanol (50 mL) içerisinde çözüldü ve hidrazin monohidrat (2.5 mol eq.) eklendi. Bu çözelti 40 °C de 18 saat karıştırıldı. Metanol uçurulduktan sonra oluşan katı soğuk heksan/CHCl₃ karışımı ile yıkandı ve beyaz katı hidrazitler elde edildi.

31.1. 2-(2-Hidrazinil-2-oksoetil)-N-metilfuran-3-karboksamit (107a): (2.48 g, %92), e.n. 165–167 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (br. s, 1H, -NH), 8.27 (br. q, $J=4.5$ Hz, 1H, -NH), 7.57 (dd, $J_{5,4}=0.86, 1.9$ Hz, 1H, H-5), 6.80 (d, $J_{4,5}=1.9$ Hz, 1H, H-4), 4.24 (s, 2H, -NH₂), 3.80 (s, 2H, -CH₂), 2.72 (d, $J=4.6$ Hz, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.2, 163.0, 152.3, 141.4, 117.6, 109.2, 32.6, 25.5; ν_{\max} (ATR) 3282, 3194, 3064, 1683, 1618, 1586, 1552, 718 cm⁻¹; [Bulunan: C, 48.54; H, 5.41; N, 21.31. C₈H₁₁N₃O₃ hesaplanan C, 48.73; H, 5.62; N, 21.31%].

31.2. N-Etil-2-(2-hidrazinil-2-oksoetil)furan-3-karboksamit (107b): (2.46 g, %91), e.n. 141–143 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br. s, 1H, -NH), 7.30 (d, $J_{5,4}=2.0$ Hz, 1H, H-5), 6.47 (d, $J_{4,5}=2.0$ Hz, 1H, H-4), 6.43 (br. s, 1H, -NH), 3.83 (s, 2H, -CH₂), 3.43 (dq, $J=5.8, 7.3$ Hz, 2H, -CH₂), 3.55–3.35 (br s, 2H, -NH₂), 1.23 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 163.8, 152.5, 141.7, 117.6, 108.6, 34.6, 34.5, 14.8; ν_{\max} (ATR) 3259, 3176, 3144, 3056, 2980, 1613, 1532, 1514, 1078, 751, 707 cm⁻¹; [Hesaplanan: C, 50.96; H, 5.91; N, 19.70. C₉H₁₃N₃O₃ bulunan C, 51.18; H, 6.20; N, 19.89%].

31.3. 2-(2-Hidrazinil-2-oksoetil)-N-(propan-2-il)furan-3-karboksamit (107c): (2.42 g, %92), e.n. 135–137 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (br. s, 1H, -NH), 7.29 (d, $J_{5,4}=2.0$ Hz, 1H, H-5), 6.47 (d, $J_{4,5}=2.0$ Hz, 1H, H-4), 6.28 (br. s, 1H, -NH), 4.21 (d septet, $J=7.7, 6.6$ Hz, 1H, -CH), 3.84 (br. s, 2H, -NH₂), 3.82 (s, 2H, -CH₂), 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 163.0, 151.7, 141.4, 118.2, 109.1, 41.6, 34.2, 22.6; ν_{\max} (ATR) 3254, 3051, 1627, 1605, 1530, 1517, 1353, 1214, 1073, 723 cm⁻¹; [Bulunan: C, 52.93; H, 6.55; N, 18.54. C₁₀H₁₅N₃O₃ hesaplanan C, 53.32; H, 6.71; N, 18.66%].

31.4. 2-(2-Hidrazinil-2-oksoetil)-N-fenilfuran-3-karboksamit (107d): (2.59 g, %96), e.n. 175–177 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H, -NH), 9.46 (s, 1H, -NH), 7.71 (dd, *J*=0.74, 8.3 Hz, 2H, arom.), 7.66 (d, *J*_{5,4}=2.0 Hz, 1H, H-5), 7.38–7.31 (m, 2H, arom.), 7.09 (tt, *J*=1.1, 7.4 Hz, 1H, arom.), 6.99 (d, *J*_{4,5}=2.0 Hz, 1H, H-4), 4.37 (s, 2H, -NH₂), 3.87 (s, 2H, -CH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.4, 161.2, 152.5, 141.7, 138.9, 128.6, 123.5, 120.0, 118.7, 110.1, 32.8; *ν*_{max} (ATR) 3324, 3272, 1619, 1594, 1525, 1512, 1326, 749, 687 cm⁻¹; [Bulunan: C, 60.52; H, 4.80; N, 16.23. C₁₃H₁₃N₃O₃ hesaplanan C, 60.22; H, 5.05; N, 16.21%].

31.5. 2-(2-Hidrazinil-2-oksoetil)-N-(4-metoksifenil)furan-3-karboksamit (107d): (2.43 g, %90), e.n. 192–194 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (br. s, 1H, -NH), 9.41 (br. s, 1H, -NH), 7.65 (d, *J*_{5,4}=2.0 Hz, 1H, H-5), 7.62–7.57 (m, AA'BB' sisteminin A-k kısmı, 2H, arom.), 6.97 (d, *J*_{4,5}=2.0 Hz, 1H, H-4), 6.94–6.89 (m, AA'BB' sisteminin B-k kısmı, 2H, arom.), 4.36 (br. s, 2H, -NH₂), 3.86 (s, 2H, -CH₂), 3.74 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.3, 160.8, 155.4, 152.4, 141.6, 131.9, 121.7, 118.6, 113.7, 109.9, 55.1, 32.7; *ν*_{max} (ATR) 3328, 3268, 1642, 1620, 1525, 1511, 1242, 825 cm⁻¹; [Bulunan: C, 57.80; H, 4.99; N, 14.39. C₁₄H₁₅N₃O₄ hesaplanan C, 58.13; H, 5.23; N, 14.53%].

32. Açıl azitlerin sentezi için genel bir prosedür (108a-e). Hidrazitler **107a-e** (1.5 g, 5.2-7.6 mmol), sulu HCl (40 mL, 1M) içerisinde çözüldü ve 0 °C ye soğutuldu. NaNO₂ (1.05 mol eq.)'in sulu (5 mL) çözeltisi yukarıdaki çözeltiye 0–5 °C arasında damla damla ilave edildi ve bu sıcaklık aralığında 30 dakika karıştırıldı. Karışım, dietil eter (2 x 60 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları önce Na₂CO₃'in doymuş sulu çözeltisi ile ve sonrada doymuş NaCl çözeltisi ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan açıl azitler kolon kromatografisi aracılığı ile silika jel üzerinde CH₂Cl₂/Et₂O (1:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı açıl azitler elde edildi.

32.1. [3-(Metilkarbamoil)furan-2-il]asetil azit (108a): (1.30 g, %82). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J*_{5,4}=2.0 Hz, 1H, H-5), 6.47 (br. s, 1H, H-4), 6.04 (br. s, 1H, -NH), 4.13 (s, 2H, -CH₂), 2.92 (d, *J*=4.8 Hz, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.3, 163.6, 150.7, 142.0, 118.3, 108.4, 35.5, 26.1; *ν*_{max} (ATR) 3298, 2137, 1706, 1627, 1606, 1544, 1136, 734 cm⁻¹.

32.2. [3-(Etilkarbamoil)furan-2-il]asetil azit (108b): (1.40 g, %89). Oda sıcaklığında hızlı bir şekilde ilgili izosiyana dönüştüğünden NMR spektrumu alınamadı.

32.3. [3-(Propan-2-ilkarbamoil)furan-2-il]asetil azit (108c): (1.45 g, %92). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J*_{5,4}=2.0 Hz, 1H, H-5), 6.47 (d, *J*_{4,5}=2.0 Hz, 1H, H-4), 5.78 (br. s, 1H, -NH), 4.21 (d septet, *J*=7.7, 6.6 Hz, 1H, -CH), 4.12 (s, 2H, -CH₂), 1.23 (d, *J*=6.6 Hz, 6H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 162.0, 150.6, 142.0, 118.6, 108.4, 41.3, 35.5, 22.7; *ν*_{max} (ATR) 3254, 2133, 1706, 1620, 1602, 1534, 1514, 1169, 746 cm⁻¹.

32.4. [3-(Fenilkarbamoil)furan-2-il]asetil azit (108d): (0.93 g, %59). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (br. s, 1H, -NH), 7.57 (dd, *J*=1.1, 8.7 Hz, 2H, arom.), 7.38 (d, *J*_{5,4}=2.0 Hz, 1H, H-5), 7.37–7.30 (m, 2H, arom.), 7.13 (tt, *J*=1.0, 7.4 Hz, 1H, arom.), 6.64 (d, *J*_{4,5}=2.0 Hz, 1H, H-4), 4.14 (s, 2H, -CH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 161.2, 151.1, 142.3, 137.5, 128.9, 124.5, 120.3, 119.1, 108.7, 35.5; *ν*_{max} (ATR) 3370, 2141, 1730, 1647, 1610, 1598, 1531, 1491, 1442, 1327, 1061, 723 cm⁻¹.

32.5. {3-[(4-Metoksifenil)karbamoil]furan-2-il}asetil azit (108e): (1.49 g, %96). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (br. s, 1H, -NH), 7.49–7.45 (m, AA'BB' sisteminin A-k kısmı, 2H, arom.), 7.40 (d, *J*_{5,4}=1.4 Hz, 1H, H-5), 6.91–6.85 (m, AA'BB' sisteminin B-k kısmı, 2H, arom.), 6.63 (d, *J*_{4,5}=1.4 Hz, 1H, H-4), 4.14 (s, 2H, -CH₂), 3.80 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6

MHz, CDCl₃) δ 176.4, 161.0, 156.6, 151.0, 142.3, 130.5, 122.2, 119.1, 114.1, 108.7, 55.4, 35.5; ν_{\max} (ATR) 3287, 2152, 1708, 1643, 1621, 1508, 1240, 1185, 1035, 823 cm⁻¹.

33. Diazepinon bileşiklerinin sentezi için genel bir prosedür (113a-c ve 114d-e). Açıl azitler **108a-e** (100 mg, 0.34-0.48 mmol) kuru toluen (10 mL) içerisinde çözüldü ve geri soğutucu altında azot atmosferinde 3 saat kaynatıldı. Oluşan izosiyanat çözeltisi oda sıcaklığına kadar soğutuldu, LiHMDS (1.5 mol eq.) eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. TLC reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Karışıma doygun sulu NH₄Cl çözeltisi eklendi ve EtOAc (3 × 50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan ürünler flash kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldı. Çözücü olarak alifatik grup içeren türevler (a, b ve c) için CH₂Cl₂/EtOAc (2:1) ve aromatik grup içeren türevler (d ve e) için ise hekzan/EtOAc (1:1) kullanıldı. Beyaz katı diazepinonlar elde edildi.

33.1. 5-Metil-7,8-dihidro-4H-furo[2,3-e][1,3]diazepin-4,6(5H)-dion (113a): (44 mg, %51), e.n. 174–176 °C (hekzan/CHCl₃ (1:5) karışımından kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (br t, *J*=5.2 Hz, 1H, -NH), 7.29 (d, *J*_{2,3}=1.9 Hz, 1H, H-2), 6.81 (d, *J*_{3,2}=1.9 Hz, 1H, H-3), 4.33 (d, *J*=5.2 Hz, 2H, -CH₂), 3.22 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 158.1, 156.6, 141.8, 117.7, 111.3, 37.4, 33.0; ν_{\max} (ATR) 3165, 3141, 3066, 2941, 1674, 1617, 1465, 1445, 1368, 1088, 738 cm⁻¹; [Bulunan: C, 52.96; H, 4.25; N, 15.35. C₈H₈N₂O₃ hesaplanan C, 53.33; H, 4.48; N, 15.55%].

33.2. 5-Etil-7,8-dihidro-4H-furo[2,3-e][1,3]diazepin-4,6(5H)-dion (113b): (73 mg, %83), e.n. 159–161 °C (hekzan/CHCl₃ (1:5) karışımından kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J*_{2,3}=1.9 Hz, 1H, H-2), 6.81 (d, *J*_{3,2}=1.9 Hz, 1H, H-3), 6.71 (br t, *J*=5.3 Hz, 1H, -NH), 4.32 (d, *J*=5.3 Hz, 2H, -CH₂), 3.91 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, -CH₂), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 157.4, 156.2, 141.7, 118.2, 111.5, 40.9, 37.5, 14.0; ν_{\max} (ATR) 3240, 3119, 3083, 1663, 1610, 1473, 1437, 1369, 1079, 746 cm⁻¹; [Bulunan: C, 55.30; H, 5.07; N, 14.36. C₉H₁₀N₂O₃ hesaplanan C, 55.67; H, 5.19; N, 14.43%].

33.3. 5-(Propan-2-il)-7,8-dihidro-4H-furo[2,3-e][1,3]diazepin-4,6(5H)-dion (113c): (45 mg, %52), e.n. 156–158 °C (hekzan/CHCl₃ (1:5) ile kristallendirildi). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J*_{2,3}=1.9 Hz, 1H, H-2), 7.21 (br. s, 1H, -NH), 6.77 (d, *J*_{3,2}=1.9 Hz, 1H, H-3), 4.50 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H, -CH), 4.26 (d, *J*=5.8 Hz, 2H, -CH₂), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 6H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 157.4, 157.1, 141.7, 118.3, 111.2, 50.2, 37.1, 20.5; ν_{\max} (ATR) 3223, 3090, 2979, 2930, 1690, 1646, 1610, 1431, 1396, 1361, 1075, 752 cm⁻¹; [Bulunan: C, 57.63; H, 5.68; N, 13.47. C₁₀H₁₂N₂O₃ hesaplanan C, 57.68; H, 5.81; N, 13.45%].

33.4. 5-Fenil-7,8-dihidro-4H-furo[2,3-e][1,3]diazepin-4,6(5H)-dion (114d): (45 mg, %50), e.n. 105–107 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (bs, 1H, -NH), 9.32 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, -NH), 7.78 (d, *J*=7.9 Hz, 2H, arom.), 7.49–7.43 (m, 3H, arom.), 7.40 (d, *J*_{5',4'}=1.7 Hz, 1H, H-5'), 7.38–7.30 (m, 4H, arom.), 7.30 (d, *J*_{2,3}=1.9 Hz, 1H, H-2), 7.13 (br. t, *J*=7.5 Hz, 1H, arom.), 6.82 (d, *J*_{4',5'}=1.7 Hz, 1H, H-4'), 6.68 (d, *J*_{3,2}=1.5 Hz, 1H, H-3), 5.35 (s, 2H, -CH₂), 4.53 (d, *J*=5.8 Hz, 2H, -CH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 160.3, 157.5, 156.1, 154.2, 149.8, 143.0, 142.3, 138.6, 138.0, 129.5, 128.9, 128.8, 128.7, 124.0, 121.0, 119.9, 118.1, 110.7, 110.6, 38.4, 37.2; ν_{\max} (ATR) 3296, 3130, 3016, 1705, 1661, 1512, 1442, 1347, 1124, 749 cm⁻¹; HRMS-ESI [M+H]⁺ bulunun: 485.15023. C₂₆H₂₁N₄O₆ için hesaplanan 485.14611.

33.5. 5-(4-Metoksifenil)-7,8-dihidro-4H-furo[2,3-e][1,3]diazepin-4,6(5H)-dion (114e): (24 mg, %27), e.n. 88–90 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (br. s, 1H, -NH), 9.37 (t, *J*=5.8

Hz, 1H, H-9), 7.70–7.68 (AA'BB' sisteminin A-k kısmı, 2H, 2H, arom.), 7.41 (d, $J_{5',4'}=2.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.31 (d, $J_{2,3}=1.8$ Hz, 1H, H-2), 7.25–7.20 (m, AA'BB' sisteminde 2. halkanın A-k kısmı, 2H, arom.), 7.00–6.95 (m, AA'BB' sisteminin B-k kısmı, 2H, arom.), 6.93–6.88 (m, AA'BB' sisteminde 2. halkanın B-k kısmı, 2H, 2H, arom.), 6.83 (d, $J_{4',5'}=1.9$ Hz, 1H, H-4'), 6.68 (d, $J_{3,2}=1.7$ Hz, 1H, H-3), 5.35 (s, 2H, -CH₂), 4.55 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, -CH₂), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 3.82 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.0, 160.6, 159.6, 157.5, 156.5, 156.2, 154.3, 149.5, 143.1, 142.4, 131.9, 130.6, 130.5, 121.5, 121.1, 118.2, 114.2, 114.1, 110.8, 110.7, 55.5, 55.5, 38.4, 37.2; ν_{\max} (ATR) 3296, 3128, 3011, 2933, 2836, 1705, 1659, 1507, 1232, 1125, 734 cm⁻¹; HRMS-ESI [M+H]⁺ bulunan: 545.16881. C₂₈H₂₅N₄O₈ için hesaplanan 545.16724.

34. 2-(Karboksimetil)tiyofen-3-karboksilik asit (115). Diester **47** (15.0 g, 70.0 mmol) MeOH (100 mL) ve H₂O (100 mL) içerisinde çözüldü. Bu karışıma K₂CO₃ (29 g, 210 mmol) çözeltisi eklendikten sonra geri soğutucu altında 5 saat karıştırılarak kaynatıldı ve TLC hidrolizin tamamlandığını gösterdi. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve MeOH uçuruldu. Kalan kısım HCl (1M) çözeltisi ile asitlendirildi (pH=2) ve etil asetat (3 × 250 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan beyaz katı CHCl₃ ile yıkandı ve beyaz katı diasit **115** elde edildi (13.0 g, %92), e.n 208–210 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.61 (br.s, 2H, -OH), 7.41 (d, $J_{5,4}=5.3$ Hz, 1H, H-5), 7.33 (d, $J_{4,5}=5.3$ Hz, 1H, H-4), 4.14 (s, 2H, -CH₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.1, 164.2, 144.4, 130.2, 128.8, 123.8, 34.0; ν_{\max} (ATR) 2627, 1662, 1536, 1447, 1395, 1283, 1215, 917, 717, 535 cm⁻¹; [Bulunan: C, 44.84; H, 3.23; S 16.86. C₇H₆O₄S hesaplanan C, 45.16; H, 3.25; S, 17.22%].

35. 2-(2-Metoksi-2-okzoetil)tiyofen-3-karboksilik asit (116). Diasit **115** (7.0 g, 37.6 mmol) MeOH (40 mL) ve CH₂Cl₂ (75 mL) içerisinde çözüldü. Bu çözeltiliye der. HCl (10 damla) eklendi ve 40 °C 13 saat karıştırıldı. Çözücüler uçuruldu ve oluşan monoester kolon kromatografisi aracılığı ile silika jel üzerinden heksan/etil asetat (2:1, 1:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı dietil eter/hekzan (3:1) ile tekrar kristallendirildi ve beyaz katı mono asit **116** elde edildi (5.90 g, %78), e.n. 111–113 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.40 (br. s, 1H, -OH), 7.51 (d, $J_{5,4}=5.3$ Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, $J_{4,5}=5.3$ Hz, 1H, H-4), 4.26 (s, 2H, -CH₂), 3.75 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 168.6, 145.7, 129.5, 128.9, 123.5, 52.3, 34.4; ν_{\max} (ATR) 2547, 1740, 16633, 1533, 1445, 1348, 1287, 1179, 943, 736, 538 cm⁻¹; [Bulunan: C, 47.73; H, 4.02; S 15.96. C₈H₈O₄S hesaplanan C, 47.99; H, 4.03; S, 16.02%].

36. Amit türevlerinin sentezi için genel bir prosedür (117a-b).

Mono asit **116** (1.5 g, 7.50 mmol) diklorometan (20 mL) içerisinde çözüldükten sonra 0 °C ye soğutuldu. Bu çözeltiliye trietilamin (1.6 mL, 11.2 mmol) eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Sonra, etilkloroformat (1.6 mL, 17.2 mmol) eklendi ve 30 dakika daha karıştırıldı. Amin türevleri (2.5 mol eq.) eklendi ve karışımlar 1 saat karıştırıldı. Çözücü uçuruldu ve reaksiyon karışımı etil asetat (100 mL) ve seyreltik HCl çözeltisi (30 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (2×50 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (50 mL) ile yıkandı, MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Oluşan amit türevleri kolon kromatografisi aracılığı ile silika jel üzerinden heksan/etil asetat (2:1 etil grubu için, 3:1 izopropil grubu için) ile saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı amit türevleri elde edildi.

36.1. Metil [3-(etilkarbamoi)tiyofen-2-il]asetat (117a). (1.4 g, %83). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, $J_{5,4}=5.4$ Hz, 1H, H-5), 7.11 (d, $J_{4,5}=5.4$ Hz, 1H, H-4), 6.77 (br.s, 1H, -NH), 4.10 (s, 2H, -CH₂), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 3.36 (dq, $J=5.6, 7.3$ Hz, 2H, -CH₂), 1.17 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 163.8, 137.9, 134.1, 126.6, 123.6, 52.1, 34.3, 33.6, 14.5; ν_{\max} (ATR) 3328, 2974, 2951, 1734, 1628, 1549, 1514, 1435, 1283,

1174, 1000, 728, 708 cm^{-1} ; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ bulunan: 250.05322. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3\text{S}$ için hesaplanan 250.05138.

36.2. Methyl [3-(propan-2-ylcarbamoyl)thiophen-2-yl]acetate (117b). (1.6 g, %88). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J_{5,4}=5.4$ Hz, 1H, H-5), 7.15 (d, $J_{4,5}=5.4$ Hz, 1H, H-4), 6.15 (br. d, $J=5.4$ Hz, 1H, -NH), 4.22 (dubletin septeti, $J=6.5, 6.6$ Hz, 1H, -CH), 4.10 (s, 2H, - CH_2), 3.75 (s, 3H, - OCH_3), 1.23 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, - CH_3); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 163.2, 137.2, 135.1, 127.0, 124.0, 52.5, 41.6, 33.9, 22.7; ν_{max} (ATR) 3264, 2976, 1738, 1622, 1558, 1522, 1145, 1002, 711 cm^{-1} ; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan: 242.08632. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ için hesaplanan 242.08509.

37. Hidrazit bileşiklerinin sentezi için genel bir prosedür (118a-b). Esterler **117a-b** (1.0 g, 4.1-4.4 mmol) metanol (20 mL) içerisinde çözüldü ve hidrazin monohidrat (2.5 mol eq.) eklendi. Bu çözelti 40 °C de 18 saat karıştırıldı. Metanol uçuruldu ve aşağıdaki yöntemlere göre saflaştırılarak hidrazit türevleri elde edildi.

37.1. N-Etil-2-(2-hidrazinil-2-oksoetil)tiyofen-3-karboksamit (118b): Bileşik diklorometan (3×100 mL) ile ekstrakte edildi ve siyak kristal elde edildi (0.3 g, %30), e.n. 100–102 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (br. s, 1H, -NH), 7.16 (d, $J_{5,4}=5.4$ Hz, 1H, H-5), 7.11 (d, $J_{4,5}=5.4$ Hz, 1H, H-4), 6.47 (br. s, 1H, -NH), 3.95 (s, 2H, - CH_2), 3.45 (dq, $J=5.8, 7.3$ Hz, 2H, - CH_2), 3.45–3.25 (br s, 2H, - NH_2), 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, - CH_3); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 164.5, 140.5, 133.3, 126.4, 124.1, 34.9, 34.8, 14.7; ν_{max} (ATR) 3231, 3058, 2977, 1668, 1614, 1547, 1518, 1438, 1354, 1297, 992, 690 cm^{-1} ; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ bulunan: 250.06417. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ için hesaplanan 250.06262.

37.2. 2-(2-Hidrazinil-2-oksoetil)-N-(propan-2-il)tiyofen-3-karboksamit (118b). Ham ürün soğuk etil asetat ile yıkanarak saflaştırıldı (0.7 g, %95), e.n. 151–153 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (br. s, 1H, -NH), 7.07 (d, $J_{5,4}=5.4$ Hz, 1H, H-5), 7.05 (d, $J_{4,5}=5.4$ Hz, 1H, H-4), 6.57 (br. d, $J=6.0$ Hz, 1H, -NH), 4.21 (dubletin septeti, $J=6.6, 6.7$ Hz, 1H, -CH), 3.86 (s, 2H, - CH_2), 3.65 (br. s, 2H, - NH_2), 1.19 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, - CH_3); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 163.8, 140.5, 133.4, 126.3, 124.1, 41.9, 34.9, 22.7; ν_{max} (ATR) 3274, 2971, 1629, 1553, 1519, 1291, 1146, 992, 693, 556 cm^{-1} ; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan: 242.09772. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan 242.09632.

38. Açıl azid (119a-b)'in sentezi için genel prosedür 32 uygulandı.

38.1. [3-(Etilkarbamoil)tiyofen-2-il]asetil azit (119a). (0.5 g, %90). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J_{5,4}=5.4$ Hz, 1H, H-5), 7.16 (d, $J_{4,5}=5.4$ Hz, 1H, H-4), 6.18 (br. s, 1H, -NH), 4.19 (s, 2H, - CH_2), 3.45 (dq, $J=5.7, 7.3$ Hz, 2H, - CH_2), 1.23 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, - CH_3); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 163.8, 138.1, 134.0, 126.1, 124.5, 36.2, 34.6, 14.8; ν_{max} (ATR) 3316, 2974, 2934, 2136, 1711, 1625, 1550, 1514, 1289, 1146, 1062, 707 cm^{-1} .

38.2. [3-(Propan-2-ilkarbamoil)tiyofen-2-il]asetil azid. (119b). (0.4 g, %67). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J_{5,4}=5.4$ Hz, 1H, H-5), 7.14 (d, $J_{4,5}=5.4$ Hz, 1H, H-4), 6.03 (br. s, 1H, -NH), 4.24 (dubletin septeti, $J=1.2, 6.6$ Hz, 1H, -CH), 4.17 (s, 2H, - CH_2), 1.23 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, - CH_3); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 162.9, 137.7, 134.2, 126.1, 124.2, 41.5, 36.1, 22.6; ν_{max} (ATR) 3294, 2975, 2145, 1700, 1626, 1549, 1519, 1154, 693 cm^{-1} .

39. Tiyeno-diazepinon türevleri (121a-b)'nin sentezi için genel prosedür 33 uygulandı.

39.1. 5-Etil-7,8-dihidro-4H-tiyeno[2,3-e][1,3]diazepin-4,6(5H)-dion (121a): Kloroform ile

petrol eteri atmosferi altında kristallendirilerek beyaz katı diazepinon elde edildi (59 mg, %67), e.n. 178–180 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J_{2,3}=5.2$ Hz, 1H, H-2), 7.11 (d, $J_{3,2}=5.2$ Hz, 1H, H-3), 6.96 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H, -NH), 4.35 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.95 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.3, 157.6, 144.1, 134.8, 130.2, 123.0, 40.8, 37.8, 13.9; ν_{max} (ATR) 3216, 3079, 1674, 1637, 1545, 1375, 1320, 1261, 1097, 1050, 771 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 51.22; H, 4.65; N, 13.18; S, 14.94. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ hesaplanan C, 51.41; H, 4.79; N, 13.32; S, 15.25%].

39.2. 5-(Propan-2-il)-7,8-dihidro-4H-tieno[2,3-e][1,3]diazepin-4,6(5H)-dion (121b). Kolon kromatografisi aracılığı ile silika jel (10 gr) üzerinden heksan/etil asetat (3:1) ile saflaştırıldı ve beyaz katı diazepinon elde edildi (64 mg, %73), e.n. – °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J_{2,3}=5.2$ Hz, 1H, H-2), 7.11 (d, $J_{3,2}=5.2$ Hz, 1H, H-3), 6.38 (br s, 1H, -NH), 4.60 (septet, $J=6.8$ Hz, 1H, -CH), 4.33 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.50 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.2, 156.8, 144.5, 135.1, 130.1, 123.0, 50.0, 37.8, 20.5; ν_{max} (ATR) 3275, 2971, 1702, 1629, 1507, 1364, 1326, 1288, 1203, 1116, 697 cm^{-1} .

40. [3-(Metoksikarbonil-2-tienil)asetik asit (122). Diester **47** (13 g, 60.7 mmol) THF (150 mL) içerisinde çözüldü ve 4 °C’de su (10 mL), KOH (50 mL, 100 mmol, 2M)’in metanol çözeltisi eklendi ve karışım soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su (300 mL) eklendi ve su fazı etil asetat (250 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı HCl (1M) çözeltisi ile asitlendirildi (pH=2) ve etil asetat (3 x 250 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar, su (250 mL) ile yıkandı ve magnezyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü uçuruldu ve ürün heksan/etil asetat ile önce (2:1) ve (1:1) oranları ile ve sonra sadece etil asetatla kolon kromatografisi (silika jel) ile saflaştırıldı. Beyaz katı mono asit **122** elde edildi (9.80 g, %81), e.n. 106–107 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 164.3, 143.2, 129.6, 129.1, 123.6, 51.9, 34.7; ν_{max} (ATR) 3107, 3094, 2948, 1702, 1539, 1430, 1397, 1280, 1218, 1192, 1014 cm^{-1} ; [Bulunan: C, 48.24; H, 3.91. $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan C, 47.99; H, 4.03%].

41. 1-{{[3-(Metoksikarbonil)-2-tienil]asetil}triaz-1,2-dien-2-ium (124). Monoasit **122**’nin (5.6 g, 28 mmol) diklormetan (150 mL) çözeltisine, okzalil klorür (3.1 mL, 36.4 mmol) ve sonra DMF (3 damla) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra çözücü uçuruldu. Oluşan açıl klorür aseton (150 mL) içinde çözüldü ve 0 °C’ye soğutuldu. NaN_3 (2.73 g, 42 mmol)’in sulu çözeltisi (6 mL) damla damla eklendi ve oluşan karışım soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 60 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etil asetat (250 mL) ve su (200 mL) ilave edildi. Su fazı etil asetat (250 mL) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik faz NaCl çözeltisi (150 mL) ile yıkandı, MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Renksiz sıvı açıl azid **124** elde edildi (4.21 g, 68%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 163.5, 142.5, 129.9, 129.1, 123.7, 51.7, 36.6; ν_{max} (ATR) 2952, 2138, 1706, 1538, 1437, 1328, 1264, 1180, 1150, 1061, 1012 cm^{-1} .

42. Metil 2-(izosiyanatometil)-3-tiyenoat (125). Açıl azid **124** (6.0 g, 27 mmol) kuru benzende (150 ml) çözüldü ve geri soğutucu altında 75 dakika kaynatıldı, benzen uçuruldu ve renksiz sıvı izosiyanat **125** elde edildi (5.2, 98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 149.2, 128.3, 127.9, 124.5, 123.3, 51.8, 41.8; ν_{max} (ATR) 2952, 2247, 1706, 1537, 1437, 1326, 1265, 1196, 1159, 1088, 1014 cm^{-1} .

43. Metil 2-(((3-(metoksikarbonil)-2-tienil)metil)amino)karbonilamino)metil)-3-

tiyenoat (127). İzosiyanat **125**'in (5.1 g, 25.9 mmol) kuru THF (150 mL) içerisindeki çözeltilisine damla damla H₂O (5 mL) eklendi ve 50 °C de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon süresinde katı bir madde çöktü. Çökelek süzüldü ve hekzan/etil asetat (1:1) karışımı ile yıkandı. Beyaz katı saf dimer **127** elde edildi (4.2 g, %89), e.n. 211–212 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 6.92 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.67 (d, *J*=6.1 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 157.4, 155.9, 128.6, 126.2, 123.4, 51.6, 38.6; *v*_{max} (ATR) 3312, 3026, 2946, 1711, 1623, 1583, 1528, 1425, 1343, 1262, 1193, 1155, 1084, 1003 cm⁻¹; [Bulunan: C, 49.22; H, 4.33; N, %7.38. C₁₅H₁₆N₂O₅S₂ hesaplanan C, 48.90; H, 4.38; N, 7.60%].

44. 2-([([3-Karboksi-2-tienil]metil)amino)karbonil]amino)metil)-3-tienoik asit (128). Dimerik diester **127** (4.0 g, 10.9 mmol) THF (300 mL) metanol (80 mL) ve H₂O (0.8mL) içerisinde çözüldü ve oluşan çözeltiye KOH (43.5 mL, 87 mmol, 2M)'in metanol çözeltisi damla damla eklendi. Bu karışım geri soğutucu altında 1 saat karıştırıldı ve TLC ile hidrolizin tamamlandığı belirlendi. Karışım HCl (1M) çözeltisi ile asitlendirildi (pH=2). Beyaz katı bir çökelek oluştu ve etil asetat/diklorometan (1:1) karışımı ile yıkandı. Beyaz katı diasit **128** elde edildi (3.23 g, %87), e.n. 242–243 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (br s, 2H), 7.35 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 6.87 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.66 (d, *J*=6.1 Hz, 4H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.2, 157.5, 154.9, 129.1, 127.8, 123.0, 38.4; *v*_{max} (ATR) 3327, 3113, 2850, 2608, 2549, 1669, 1628, 1580, 1452, 1345, 1293, 1249, 1194, 1086 cm⁻¹; [Bulunan: C, 45.62; H, 3.32; N, 7.95. C₁₃H₁₂N₂O₅S₂ hesaplanan C, 45.87; H, 3.55; N, 8.23%].

45. 2-([([4-Okzo-4,6-dihidro-5H-tieno[2,3-*c*]pirol-5-il)karbonil]amino)metil)-3-tienoil klorür (129). Diasit **128** (1.0 g, 2.9 mmol) kuru THF (40 mL) içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye tiyonil klorür (1.0 mL, 13.67 mmol) eklendi. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve TLC ile diasidin tamamen tepkimeye girdiği belirlendi. Çözücü, tiyonil klorürün fazlası ve ortamda oluşan HCl uçuruldu. ¹H NMR spektrumu oluşan üründe halkalardan birinin kapandığını diğer halkanın kapanmadığını ayrıca ürünün %90 saflıkta **129** olduğunu gösterdi (0.85 g, %85). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 161.6, 155.5, 152.9, 152.5, 138.6, 132.0, 131.4, 131.3, 123.2, 120.6, 47.5, 38.7; *v*_{max} (ATR) 3230, 3149, 3125, 1705, 1672, 1540, 1515, 1465, 1316, 1265, 1140, 1091, 1037 cm⁻¹.

46. 5,5'-Karbonil-bis(5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-*c*]pirol-4-on) (23). Asit klorür **129** (400 mg, 1.17 mmol) kuru toluen (25 mL) içinde çözüldü ve geri soğutucu altında 48 saat kaynatıldı. Çözücü uçuruldu ve oluşan ürün kolon kromatografisinde silika jel üzerinde diklorometan/etil asetat (3:2) ile saflaştırıldı. Beyaz katı kapanmış ürün **23** elde edildi (175 mg, %49), e.n. 260–262 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 4H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 152.4, 149.2, 138.6, 130.9, 121.1, 47.9; *v*_{max} (ATR) 3120, 3092, 3072, 2980, 1711, 1678, 1525, 1455, 1362, 1315, 1254, 1152, 1123, 1088 cm⁻¹; HRMS (M + Na)⁺ bulunan 326.9869. C₁₃H₈O₃S₂N₂Na için hesaplanan 326.9846; [Bulunan: C, 51.43; H, 2.62; N, 8.93. C₁₃H₈N₂O₃S₂ hesaplanan: C, 51.30; H, 2.65; N, 9.20%].

47. Metil 2-([([4-okzo-4,6-dihidro-5H-tieno[2,3-*c*]pirol-5-il)karbonil]amino)metil)-3-tienoat (130). Asit klorür **129** (250 mg, 0.73 mmol) kuru THF (25 mL) içinde çözüldü ve kuru MeOH (2 mL) eklendi. Bu karışım geri soğutucu altında 60 °C'de 2 saat karıştırıldı. Çözücünün ve metanolün fazlası uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisinde silika jel üzerinde etil asetat/diklorometan/n-hekzan (1:1:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı ester **130** elde

edildi (200 mg, %81), e.n. 186–187 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (br t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.92 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 163.6, 162.8, 152.3, 150.1, 138.8, 131.0, 129.4, 128.7, 122.9, 120.5, 51.8, 47.4, 37.7; *v*_{max} (ATR) 3280, 3100, 3079, 2951, 1698, 1674, 1525, 1473, 1455, 1440, 1391, 1353, 1275, 1151, 1101 cm⁻¹; [Bulunan: C, 50.13; H, 3.42; N, 7.96. C₁₄H₁₂N₂O₄S₂ hesaplanan C, 49.99; H, 3.60; N, 8.33%].

48. 2-({[(4-Okzo-4,6-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]pirol-5-il)karbonil]amino}metil)-3-tienoik asit (131). Asit klorür **129** (250 mg, 0.73 mmol) THF (25 mL) içinde çözüldü ve su (1 mL) eklendi. Bu karışım geri soğutucu altında 60 °C'de 2 saat karıştırıldı. Çözücünün ve suyun fazlası uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisinde silika jel üzerinde etil asetat ile saflaştırıldı. Beyaz katı karboksilik asit **131** elde edildi (170 mg, %72), e.n. 250–251 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (br s, 1H), 9.04 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.88 (d, *J*=6.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 164.3, 154.0, 152.3, 151.3, 137.8, 132.8, 129.5, 129.2, 123.6, 119.9, 48.0, 38.0; *v*_{max} (ATR) 3290, 3094, 3078, 2979, 2579, 1696, 1631, 1526, 1465, 1441, 1419, 1395, 1359, 1263, 1236, 1183, 1137, 1092, 1027 cm⁻¹; [Bulunan: C, 48.49; H, 3.30; N, 8.31%. C₁₃H₁₀N₂O₄S₂ hesaplanan C, 48.44; H, 3.13; N, 8.69%].

49. 2-({[(4-Okzo-4,6-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]pirol-5-yl)karbonil]amino}metil)-3-tienoil azid (132). Asit klorür **129** (400 mg, 1.17 mmol) aseton (30 mL) içinde çözüldü ve 2 °C'ye soğutuldu. NaN₃ (162 mg, 2.5 mmol)'in sulu çözeltisi (2 mL) damla damla eklendi ve oluşan karışım soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 60 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (100 mL) ve su (100 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (100 mL) ile tekrar ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Beyaz katı açıl azid **132** elde edildi (210 mg, %52), e.n. 146–147 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 165.1, 152.8, 152.4, 138.7, 131.1, 129.2, 124.8, 124.1, 123.3, 120.5, 47.4, 37.9; *v*_{max} (KBr) 3303, 3116, 2960, 2930, 2144, 1712, 1671, 1520, 1470, 1446, 1273, 1248, 1168, 1141, 1070 cm⁻¹; [Bulunan C, 45.31; H, 2.76; N, 19.85. C₁₃H₉N₅O₃S₂ hesaplanan C, 44.95; H, 2.61; N, 20.16%].

50. *N*-{[metil 3-tienilkarbamat]metil}-4-okzo-4,6-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]pirol-5-karboksamit (134). Açıl azid **132** (200 mg, 0.58 mmol) kuru benzen'de (30 mL) çözüldü ve geri soğutucu altında 7 saat ısıtıldı. Bu çözeltiye, kuru metanol (2 mL) eklendi ve 50 °C'de 2 saat karıştırıldı. Benzen ve metanol uçuruldu ve oluşan katı ürün kolon kromatografisi aracılığı ile silika jel üzerinden etil asetat/diklorometan/*n*-hekzan (1:1:2) ile saflaştırıldı. Beyaz katı üretan **134** elde edildi (150 mg, %74), e.n. 211–213 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (br s, 1H), 8.92 (br t, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=5.4 Hz), 4.84 (s, 2H), 4.45 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 154.7, 154.2, 152.5, 138.5, 135.1, 131.2, 123.4, 123.3, 121.9, 120.5, 52.4, 47.5, 35.1; *v*_{max} (ATR) 3294, 3105, 3091, 2958, 1743, 1692, 1674, 1581, 1537, 1493, 1437, 1274, 1232, 1148, 1041 cm⁻¹; [Bulunan: C, 47.72; H, 3.60; N, %11.67. C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ hesaplanan C, 47.85; H, 3.73; N, 11.96%].

51. Karbonil-bis{[3-(amino)-2-tienil]metil}-4-oxo-4,6-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]pirol-5-karboksamit (135). Açıl azid **132** (150 mg, 0.43 mmol), kuru benzen (30 mL)'de çözüldü ve geri soğutucu altında 7 saat ısıtıldı. Benzen uçurulduktan sonra kalan kısım THF (30 mL)'de

çözüldü, su (2 mL) eklendi ve 50 °C’de 1 saat karıştırıldı. Karışım soğutulduktan sonra oluşan katıya hekzan eklendi ve süzüldü. Kloroform ile yıkandı ve beyaz katı dimer ürünü **135** elde edildi (50 mg, 34%), e.n. 269–271 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 8.65 (br s, 2H), 7.73 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=5.0 Hz, 4H), 4.91 (s, 4H), 4.55 (d, *J*=5.8 Hz, 4H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.6, 153.7, 152.3, 137.7, 136.6, 134.4, 132.6, 124.2, 124.0, 122.9, 119.7, 47.8, 35.4; ν_{\max} (ATR) 3290, 3102, 3076, 2924, 1702, 1680, 1634, 1584, 15378, 1507, 1397, 1354, 1265, 1148, 1032 cm⁻¹; [Bulunan C, 48.75; H, 3.16; N, 13.39. C₂₅H₂₀N₆O₅S₄ hesaplanan C, 49.01; H, 3.29; N, 13.72%].

52. 2-Bromo-3-Metilpiridin (137). 2-Amino-3-metilpiridin **136** (50 g, 0.46 mol), -10 °C’ye soğutulmuş %48’lik HBr (230 mL) çözeltisine eklendi. Br₂ (70 mL, 1.36 mol) 90 dakika içerisinde ve 0 °C’nin altında damla damla karışıma eklendi. Bu ekleme sırasında kırmızı-kahverengi bir katı oluştu. Hazırlanan 150 mL NaNO₂ (80 g, 1.16 mol) çözeltisi 2 saat içerisinde damla damla reaksiyon karışımına ilave edildi ve 30 dakika karıştırma işlemi devam edildikten sonra damla damla %40 lık NaOH çözeltisi ile çözeltinin pH’ı 10’a ayarlandı. Dietileter (4 x 200 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz, MgSO₄ ile kurutulup solvent uçurulduktan sonra. 2-bromo-3-metilpiridin bileşiği **137** elde edildi (67.7 g, %85). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (dd, *J*=4.3, 1.6 Hz, H₁), 8.2 (dd, *J*=7.6; 4.8 Hz, H₃), 7.5 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, H₂), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146.8, 143.9, 139.2, 135.2, 122.9, 21.8.

53. 2-Bromopiridin-3-karboksilik asit (138). 2-Bromo-3-metilpiridin **137** (50 g, 290 mmol) ve KMnO₄ (46.2 g, 292 mmol), H₂O (800 mL) içerisinde 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım soğutulduktan sonra KMnO₄ (46.2g, 292 mmol) eklendi ve 20 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı, kroze yardımıyla celit üzerinden süzüldü. Süzüntü, etilasetat (2 x 100 mL) ile ekstrakte edildi. HCl (1M) ile su fazının pH’ı 2’ye getirildi. Çöken beyaz katı kroze ile ayrıldıktan sonra H₂O ve CH₂Cl₂ ile yıkandı ve beyaz katı 2-bromopiridin-3-karboksilik asit **138** elde edildi (35.2 g, %60). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.4 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, H₂), 8.1 (dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, H₃), 7.6 (dd, *J*=7.6, 2.0 Hz, H₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.4, 151.8, 139.2, 138.7, 131.1, 123.2.

54. 2-(2-Etoksi-2-oksoetil)nikotinik asit (139). Na (1,44g, 62 mmol) küçük parçalar halinde kesildikten sonra kuru EtOH (30 mL) içerisine eklendi. Çözünme işlemi bitip, reaksiyonun oda sıcaklığına geldikten sonra etilasetoasetat (4,78 mL, 37.5 mmol) eklendi. 2-Bromopiridin-3-karboksilik asit **138** (5 g, 18.5 mol) ve Cu(OAc)₂ (0.2 g) reaksiyon karışımına eklendi ve 2 saat geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına geldikten sonra asetik asit (25 mL) ilave edilip çözücü vakum altında uçuruldu. Geriye kalan kısma H₂O (25 ml) eklendikten sonra CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz, MgSO₄ ile kurutuldu, çözücü uçuruldu ve ham ürün kolon kromatografisi (silika jel, eluent; hekzan:etilasetate (1:1)) ile saflaştırılarak ester **139** elde edildi (2.84 g, %55). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.1 (s, 1H), 8.8 (dd, *J*=5.2, 2.0 Hz, H₁), 8.4 (dd, *J*=8.0, 5.2 Hz, H₃), 7.4 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, H₂), 4.25 (s, 2H), 4.13 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.1, 155.9, 151.2, 140.4, 126.7, 122.8, 61.0, 42.8, 14.1.

55. Etil 2-(3-(azidokarbonil)piridin-2-il)asetat (140). Yarı asit **139** (1 g, 4.78 mmol) THF (10 mL) içinde çözüldü ve -5 °C’ye soğutuldu. Trietilamin (0.7 mL, 4.78 mmol)’in THF (5 mL) çözeltisi damla damla eklendi ve karışım 30 dakika karıştırıldı. Sonra, etil kloroformat (0.6 mL, 5.74 mmol)’in soğuk THF (5 mL) çözeltisi eklendi ve aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı. NaN₃ (0.62 g, 9.56 mmol)’in sulu çözeltisi (5 mL) damla damla eklendi ve oluşan karışım oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (3 x 15 mL) ve su

(30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaHCO₃ çözeltisi (3 x 30 mL) ve su (2 x 25 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Sarı viskoz sıvı açıl azid **140** elde edildi (0.91 g, %82). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 170.4, 156.4, 153.1, 138.6, 125.9, 122.4, 61.0, 43.7, 14.1; ν_{max} (ATR) 2984, 2136, 1733, 1693, 1569, 1443, 1370, 1234, 1176, 1028 cm⁻¹.

56. Açıl azid (140)'in benzen içerisinde ısıtılması. Açıl azid **140** (1.92 g, 8.2 mmol) kuru benzen (20 mL)'de çözüldü ve geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. **141** ve **142** nolu bileşikler içeren katılar çöktü. Çöken katı süzüldü ve sıcak kloroformda bileşik **142** çözünürken bileşik **141**'in çözünmediği anlaşıldı. Karışım sıcak kloroformda yıkanarak bileşik **141** izole edildi ve kloroform uçurularak bileşik **142** elde edildi.

56.1. Etil 2-hidroksi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-karboksilat (141): Beyaz katı (0.22 mg, %13), e.n. 271–272 °C ve bozunma. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.56 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.51 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.22 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 164.1, 143.2, 131.1, 125.6, 111.6, 111.4, 82.7, 58.0, 14.7; ν_{max} (ATR) 3087, 2984, 1698, 1592, 1513, 1456, 1444, 1327, 1238, 1075, 1038 cm⁻¹; HRMS: *m/z* [M + Na]⁺ bulunan: 205.06187. C₁₀H₁₀N₂O₃ için hesaplanan 205.06134.

56.2. 1-((2-(2-etoksi-2-oksoetil)piridin-3-il)karbamoyl)-2-hidroksi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-karboksilat (142): Beyaz katı (1.28 g, %76), e.n. 264–265 °C ve bozunma. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.42 (dd, *J*=7.7, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.0, 5.0 Hz, 1H), 6.90–6.82 (m, 1H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 165.9, 164.8, 151.1, 147.0, 145.4, 145.3, 132.8, 130.7, 129.5, 127.3, 122.7, 121.8, 113.5, 83.4, 61.2, 60.4, 40.7, 14.6, 14.1; ν_{max} (ATR) 3287, 2979, 1723, 1592, 1557, 1413, 1383, 1329, 1264, 1179, 1131, 1077, 1021 cm⁻¹; HRMS: *m/z* [M + Na]⁺ bulunan: 411.13273. C₂₀H₂₀N₄O₆ için hesaplanan 411.13101.

57. Dietil 2,2'-(3,3'-(karbonilbis(azanedil))bis(piridin-3,2-dil))diasetat (148). Açıl azid **140** (640 mg, 2.73 mmol)'in benzen (20 mL) ve su (2 mL) çözeltisi geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Benzen uçuruldu ve elde edilen katı hekzan/etil asetat karışımında kristallendirilerek beyaz katı saf dimer **148** elde edildi (390 mg, %74), e.n. 146.9–148.3°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, *J*=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (bs, 1H), 8.18 (dd, *J*=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.1, 153.2, 146.2, 145.1, 134.0, 131.9, 123.2, 61.9, 42.0, 14.01; ν_{max} (ATR) 3279, 2953, 1722, 1630, 1589, 1557, 1437, 1328, 1252, 1218, 1151, 1025 cm⁻¹.

58. Dimer bileşiği (148)'in K₂CO₃ ile reaksiyonu. K₂CO₃ (0.6 g, 6.4 mmol) dimer **148** (340 mg, 0.88 mmol)'in asetonitril (20 mL) çözeltisine eklendi ve karışım 60 °C de 3 saat karıştırıldı. K₂CO₃'ün fazlası süzüldü ve çözücü uçuruldu. Oluşan ürünler kolon kromatografisinde silika jel üzerinde etil asetat/hekzan (99:1) ile ayrıldılar ve saflaştırıldılar. Kolondan önce bileşik **150** ve sonra bileşik **151** geldi.

58.1. 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-on (150): Viskoz sıvı, (118 mg, %36). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (bs, 1H), 8.14 (dd, *J*=2.4, 4.4 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 7.07 (bs, 1H), 3.62 (s, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 148.0, 143.1, 137.6, 122.7, 115.9, 37.8.

58.2. Dietil-2,2'-(3,3'-((2-hidroksi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1,3-dikarbonil))bis(azanedil))-

bis-(piridin-3,2-dil)diasetat (151): Beyaz katı, (210 mg, %44), e.n. 185–186 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.52 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.43 (dd, *J*=7.7, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J*=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J*=7.7, 6.6 Hz, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.18 (m, 6H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 170.0, 166.2, 163.9, 150.6, 147.3, 146.0, 145.5, 145.4, 143.3, 138.9, 133.1, 132.7, 131.5, 130.8, 128.6, 122.8, 122.7, 122.7, 113.4, 85.3, 61.3, 61.3, 40.7, 40.60, 14.1; *v*_{max} (ATR) 3284, 2983, 1721, 1634, 1594, 1544, 1429, 1397, 1329, 1283, 1216, 1140, 1024 cm⁻¹; HRMS:*m/z* [M + Na]⁺ bulunan: 545.17686. C₂₇H₂₆N₆O₇ için hesaplanan 545.17847.

59. Etil 2-(3-(3-fenilüreido)piridin-2-il)asetat (153). Açıl azid **140** (1.62 g, 6.9 mmol)'in benzen (20 mL) ve anilin (0.78 g, 8.4 mmol) çözeltisi geri soğutucu altında 50 °C'de 1 saat ve 80 °C'de 3 saat ısıtıldı. Benzen uçuruldu ve elde edilen katı kloroform/hekzan karışımında kristallendirilerek beyaz katı üre **153** elde edildi (1.3 g, %63), e.n. 142–1483°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, *J*=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33–7.21 (m, 4H), 7.17 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.07–7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.05 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 153.4, 146.2, 144.8, 138.3, 138.0, 134.2, 132.3, 129.2, 124.2, 123.2, 120.9, 120.8, 61.9, 41.5, 14.0; *v*_{max} (ATR) 3289, 2981, 1722, 1660, 1602, 1541, 1435, 1318, 1239, 1191, 1026 cm⁻¹; HRMS:*m/z* [M + Na]⁺ bulunan: 298.11666. C₁₆H₁₇N₃O₃ için hesaplanan 298.11971.

60. Üre bileşiği (153)'ün K₂CO₃ ile reaksiyonu. K₂CO₃ (1.5 g, 10.0 mmol) üre **153** (780 mg, 2.61mmol)'ün asetonitril (20 mL) çözeltisine eklendi ve karışım 60 °C de 2 saat karıştırıldı. K₂CO₃'ün fazlası süzüldü ve çözücü uçuruldu. Kloroformda bileşik **150** çözünürken bileşik **154** çözünmemekte. Karışım kloroformda yıkanarak bileşik **154** izole edildi ve kloroform uçurularak bileşik **150** elde edildi. Bileşik **150** kolon kromatografisinde saflaştırıldı (90 mg, %26) ve analiz dataları yukarıda verildi.

60.1. 2-hidroksi-N1,N3-difenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1,3-dikarboksiamid (154). Soğuk metanolde yıkanarak saflaştırıldı (333 mg, %34). Kahverengi katı, e.n. 194–195 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.64 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.26 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.15 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.01 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=7.8, 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 163.2, 151.4, 147.8, 141.0, 140.7, 138.4, 129.0, 128.7, 124.4, 123.0, 121.3, 119.4, 118.5, 118.3, 113.2, 85.1, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 38.9; *v*_{max} (ATR) 3219, 3026, 1694, 1590, 1547, 1498, 1455, 1378, 1310, 1249, 1180, 1077 cm⁻¹; HRMS:*m/z* [M + Na]⁺ bulunan: 371.11158. C₂₁H₁₆N₄O₃ için hesaplanan 371.11496.

61. Üre bileşiği (153)'ün NaH ile reaksiyonu. NaH (79mg, 3.2mmol) üre **153** (480 mg, 1.60mmol)'ün kuru THF (20 mL) çözeltisine 0 °C'de eklendi ve karışım bu sıcaklıkta 45 dakika karıştırıldı. Bu karışıma asetik anhidrit (230 mg, 3.2 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda bileşik **157** çöktü, reaksiyon karışımından süzüldü ve kloroform ve etil asetat ile yıkanarak saflaştırıldı. Süzüntü kısmında, çözücü uçuruldu ve metanol eklendi. Metanolde bileşik **156** çözünürken bileşik **155** çözünmemekte. Metanol süzülerek saf bileşik **155** izole edildi ve uçurularak da bileşik **156** elde edildi. Bileşik **156** kloroform/metanol karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.

61.1. 3-Asetil-2-hidroksi-N-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-karboksiamid (155): Pembe katı (20 mg, %4), e.n. 259–260 °C ve bozunma. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.70 (bs, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.52 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J*=7.8, 6.5 Hz, 1H), 7.14 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H);

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 191.93, 166.01, 150.02, 142.01, 137.34, 130.17, 129.10, 128.48, 123.89, 122.34, 119.77, 114.83, 93.43, 27.63; ν_{max} (ATR) 3209, 3063, 2993, 1715, 1624, 1585, 1522, 1500, 1452, 1312, 1293, 1182, 1011 cm^{-1} ; HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ bulunan: 296.10217 (pozitif iyonlar). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan 296.10297.

61.2. 2-hidroksi-N-fenil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-karboksamid (156): Kahverengi katı (110 mg, %28), e.n. 168–169 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.90 (bs, 1H), 11.88 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=6.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J=7.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); δ_{C} (100.6 MHz, CDCl_3) 167.47, 150.52, 144.48, 137.76, 129.06, 128.66, 128.51, 123.48, 119.52, 118.10, 108.93, 75.66; ν_{max} (ATR) 3027, 2919, 2849, 1713, 1647, 1596, 1499, 1307, 1269, 1213, 1119, 1084 cm^{-1} ; HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ bulunan: 252.07652. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ için hesaplanan 252.07785.

61.3. 1-(fenilkarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il asetat (157): Sarı katı (267 mg, %57), e.n. 204–206 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.53 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=14.7, 7.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 169.3, 149.6, 141.3, 137.3, 132.0, 129.1, 127.2, 124.0, 119.8, 115.4, 109.1, 90.1, 23.9; ν_{max} (ATR) 3023, 2940, 1724, 1645, 1598, 1539, 1498, 1325, 1295, 1141, 1085, 1002 cm^{-1} ; HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ bulunan: 294.08573 (negatif iyonlar). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan 294.08841.

62. Etil 2-(3-((metoksikarbonil)amino)piridin-2-il)asetat (158). Açıl azid **140** (2.1 g, 8.97 mmol)'in kuru metanol (20 mL) çözeltisi geri soğutucu altında 18 saat ısıtılarak karıştırıldı ve İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü uçuruldu ve ham ürün kolon kromatografisinde silika jel üzerinde etil asetat/hekzan (1:1) ile saflaştırılarak açık sarı viskoz sıvı üreten **158** elde edildi (1.6 g, %75). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.1 (bs, 2H), 7.16 (dd, $J=4.8, 8$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.2 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 154.5, 145.0, 144.7, 133.9, 130.2, 123.4, 61.8, 52.5, 41.9, 14.0; ν_{max} (ATR) 3318, 2984, 1729, 1591, 1520, 1459, 1369, 1296, 1174, 1072, 1029, 931 cm^{-1} ; HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ bulunan: 237.08730. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan 237.08808.

63. Üretan bileşiği (158)'in NaH ile reaksiyonu. NaH (100 mg, 4.2mmol) üretan **158** (0,5 mg, 2,1 mmol)'in kuru THF (15mL) çözeltisine 0 °C'de eklendi ve karışım bu sıcaklıkta 3,5 saat karıştırıldı. Bu karışıma asetik anhidrit (0,3 ml, 2,94 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda bileşik **160** çöktü, reaksiyon karışımından süzülde etil asetat ile yıkanarak saflaştırıldı. Süzüntü kısmında, başlangıç bileşiği olan üretan **158** olduğu tespit edildi (Başlangıç maddesinin tamamının reaksiyona girmesi için, NaH miktarını ve reaksiyon süresini değiştirerek yapılan deneyler sonucunda parçalanma ürünleriyle karşılaştırıldı).

63.1. Metil 3-asetil-2-okzo-2,4-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-karboksilat (160): Sarı katı (120 mg, %24), e.n. 259–260 °C ve bozunma. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.34 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ν_{max} (ATR) 3209, 3063, 2993, 1715, 1624, 1585, 1522, 1500, 1452, 1312, 1293, 1182, 1011 cm^{-1} .

REFERANSLAR

- [1] Meki, N.; Lomioka, H.; Fujumot, K.; Jmahese, T.; Mekya, K. *Jpn Kokau Tokkyo Jpo* **1990**, *45*, 471; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 54361.
- [2] Bettarini, F.; Lapuzzi, L.; Massimini, S.; Castoro, P.; Capriale, V. *Eur. Pat. Appl. Ep.* 391390(CL CO 7D 23716) 1990; *Chem Abstr.* **1991**, *114*, 12239.
- [3] Sonmez, M.; Berber, I.; Akbas, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 101.
- [4] Freud, W.; Hawprecht, G.; Wwozer, B.; Westphalen, K. O.; Weyer, M. *Ger. Offen. DE* 3807896 (CL CO 7D 237/14) 1989; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 23935.
- [5] Wriede, V.; Wuerzer, B.; Meyer, N.; Westphalen, K. O. *Ger. Offen DE* 3825468 (CL CO 7D 237/22), **1990**; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 23936.
- [6] Barlogova, S.; Guint, J. *Cesk. Hyg.* **1975**, *20*, 5.
- [7] Bergmann, R.; Gericke, R. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 492.
- [8] Schoen, W. *Eur. Pat. Appl. EP* 347987(CL CO 7K 5/02), 1989; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 229391.
- [9] Rabat, C.; Coudert, P.; Tronche, P.; Bastide, J.; Bastide, P.; Privat, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2832.
- [10] Coelho, A.; Sotelo, E.; Ravina, E. “*Tetrahedron*”, **2003**, *59*, 2477-2484.
- [11] Archan, S.; Toller, W. *Curr. Opin. Anesthesiol* **2008**, *1*, 78.
- [12] Monge, A.; Parrado, P.; Font, M.; Fernandez-Alvarez, E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1029-1035.
- [13] Rubat, C.; Coudert, P.; Refouvelet, B.; Tronche, P.; Bastide, P.; Bastide, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3009-3013.
- [14] Gil-Longo, J.; Laguna, M.; Verde, I.; Castro, M. E.; Orallo, F.; Fontenla, J. A.; Calleja, J. M.; Ravina, E.; Teran, C. *J. Pharmaceutical Sci.*, **1993**, *82*, 286-90.
- [15] Akahane, A.; Katayama, H.; Mitsunaga, T.; Kato, T.; Kinoshita, T.; Kita, Y.; Kusunoki, T.; Terai, T.; Yoshida, K.; Shiokawa, Y. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 779-783.
- [16] Livermore, D. G. H.; Bethell, R. C.; Cammack, N.; Hancock, A. P.; Hann, M. M.; Green, D. V. S.; Lamont, R. B.; Noble, S. A.; Orr, D. C. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3784-3794.
- [17] Asif, M.; Singh, A. *Intern. J. Chem. Tech. Res.* **2010**, *2*(2), 1112.
- [18] Yamaguchi, M., Kamei, K., Koga, T., Ohi, N., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4052.
- [19] Engel, J., Scheffer, G. **1989**. *Ger. Offen. DE* 3,813,531, CL. C07D237/32, *Chem. Abstr.* **1988**, *110*, 192838.
- [20] Watanabe, N., Kabaswa, Y., Takasa, Y., Matsakura, M., Miyazaki, K., Ishihara, H., Kodama, K. Adachi, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3367.
- [21] Poli, D., Catarzi, D.; Colotta, V., Varano, F., Flacchioni, G., Daniele, S., Trincavelli, L., Martini, C., Paoletta, S., Moro, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2102.
- [22] Wright W.B., Brabander H.J., Greenblatt E.N., Day I.P., Hardy R.A., *J. Med. Chem.*, *21*, 1987-89, (1978).
- [23] De Martino G., Massa S., Corelli F., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, *18*, 347-350, (1987).

- [24] Jones G.B., Davey C.L., Jenkins T.C., Kamal A., Kneale G.G., Neidle S., Webster G.D., Thurston D.E., *Anti-Cancer Drug. Des.*, 5, 249-264, (1990).
- [25] Lam, P. Y.; Jadhav, P. K.; Eyermann, C. J.; Hodge, C. N.; Ru, Y.; Bacheler, L. T.; Meek, J. L.; Otto, M. J.; Rayner, M. M.; Wong, Y. N.; Chang, C. H.; Wever, P. C.; Jackson, D. A.; Sharpe, T. R.; Erickson- Vittanen, S. *Science* **1994**, 263, 380-384.
- [26] Dengiz C., Özcan S., Şahin E., Balcı M., *Synthesis*, 8, 1365-1370, (2010).
- [27] Dieltiens N., Claeys D.D., Allaert B., Verpoort F., Stevens C.V., *Chem. Commun.*, 4477-4478, (2005).
- [28] Stevens C.V., Dieltiens N., Claeys D.D., *Org. Lett.*, 7, 1117-1119, (2005).
- [29] Stevens C.V., Dieltiens N., Claeys D.D., *Org. Lett.*, 7, 5347-5348, (2005).
- [30] Kim, Y. S.; Milner, J. A. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, 16, 65.
- [31] Aggarwal, B. B.; Ichikawa, H. *Cell Cycle* **2005**, 4, 1201.
- [32] Benabadji, S. H.; Wen, R.; Zheng, J.; Dong, X.; Yuan, S.; *Acta Pharmacol. Sin.* **2004**, 25, 666.
- [33] Rahman, K. W.; Li, Y.; Wang, Z.; Sarkar, F. H. *Cancer Res.* **2006**, 66, 4952.
- [34] Le, H. T.; Schaldbach, C. M.; Firestone, G. L.; Bjeldanes, L. F. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 21136.
- [35] Mahboobi, S.; Teller, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Sellmer, A.; Botzki, A.; Uecker, A.; Beckers, T.; Baasner, S.; Schächtele, C.; Überall, F.; Kassack, M. U.; Dove, S.; Bohmer, F.-D. *J. Med Chem.* **2002**, 45, 1002.
- [36] Diana, P.; Carbone, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Martorana, A.; Dattolo, G.; Gia, O.; Via, L. D.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2342.
- [37] Barikani M.; Yeganeh H.; Ataei S.M. *Polym. Int.* **1999**, 48, 1264.
- [38] Arrieta A.; Aizpurua J.M.; Palomo C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3365.
- [39] Galvez, C.; Garcia, F.; Garcia, J.; Soldevila, J. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1986**, 23, 1103
- [40] Boyer, J. H., Manimaran T., Wolford L. T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 8, 2137.
- [41] Murata, S.; Sugiyama, K.; Tomioka, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 68, 1976.
- [42] Himmelsbach, F.; Langkopf, .; Eckhardt, M.; Mark, M.; Maier, R.; Lotz, R. R.H.; Tadayyon, M.PCT Int. Appl. **2004**, 226 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2004018468 A2 20040304.
- [43] Himmelsbach, F.; Eckhardt, M.; Langkopf, E.; Mark, M.; Maier, R.; Lotz, R. Ger. Offen. **2004**, 52 pp. CODEN: GWXXBX DE 10238243 A1 20040304.
- [44] Spivey, A. C.; Shukla, L.; Hayler, J. F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 891.
- [45] Ames, D. E.; Dodds, W. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 705.
- [46] Giordanetto, F. *et al. Bioorg. Med. Chgem. Lett.* **2007**, 17, 4232.
- [47] Özcan,S.; Balci, M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5531.
- [48] Schank, K.; Beck, H.; Pistorius, S. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2025.

- [49] Tada, M.; Ohtsu, K.; Chiba, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2167.
- [50] Yun, S.; Kim, E. S.; Kim, H. S.; Ha, T. H.; Suh, K-H.; Lee, Gwan S. From PCT Int. Appl. (2005), WO 2005087779 A1 20050922.
- [51] Satonaka, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3337.
- [52] Koza, G.; Ozcan, S.; Sahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5973.
- [53] Koza, G.; Karahan, E.; Balci, M. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1698.
- [54] Koza, G.; Balci, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8679.
- [55] Mujde, B.; Ozcan, S.; Nalci, M. *Phytochem. Lett.* **2011**, *4*, 407
- [56] Kilikli, A. A.; Dengiz, C.; Ozcan, S.; Balci, M. *Synthesis* **2011**, *22*, 3697.
- [57] Ames, D. E.; Dodds, W. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1972**, 705.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. METİN BALCI
Proje No:	110R001
Proje Başlığı:	Bis(Açılazidler): Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni Bir Kilometre Taşı: Furofuran, Furopirol, Pirolopiridin, Piridopiridazin, Piridoprimidinon, Piroloindol, Pirimidoindolon Gibi Gileşiklerin Sentezi İçin Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi
Proje Türü:	Araştırma
Proje Süresi:	30
Araştırmacılar:	GANİ KOZA
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü. FEN-EDEBİYAT F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/11/2010 - 01/05/2013
Onaylanan Bütçe:	281700.0
Harcanan Bütçe:	262495.96
Öz:	Homoftalik, furan-, tiyofen- ve piridindikarboksilik asitten çıkarak asitler ilgili monoesterlerine ve diaçilazidlere önüştürüldü. Monoesterlerde serbest olan karboksilik asit grubu açil azide çevrildi. Açil azidlerin ısıtılmasıyla Curtius düzenlenmesine göre izosiyanatları oluşturdu. Kontrollü ısıtmada monoizosiyanat oluşurken, diğer açil azid grubu muhafaza edildi. İzosiyanat grubunun alkol ve aminlerle tepkimesi sonucunda üretan ve üre bileşikleri elde edildi. Bunların siklizasyonu sonucunda benzen ve diğer heterosiklik bileşiklere kondenze yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi için yeni yöntemler geliştirildi.
Anahtar Kelimeler:	Aminoftalazinon, Furopiridazinon Furo-diazepindion, Tiyeno-diazepindion, Pirolopiridinon
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır