

## Ullmann Type N-Arylation Reactions of Iodo Pyrazoles with Phenyl Boronic Acid in Cu<sub>2</sub>O Catalyst

Melek Hınıs\*, Ayfer Menten

Aksaray University, Science and Literature Faculty, Department of Chemistry, Aksaray, 68100, Turkey,

\*Received Date: 29 Oct 2018

\*Revised Date: 26 Dec 2018

\*Accepted Date: 03 Apr 2019

\*Published Online: 26 May 2019

### Abstract

Ullmann type reactions are one of the most effective methods to carry out the N-arylation of the pyrazole using copper catalyst. The Ullmann reaction carried out by conventional methods occur under hard reaction conditions using copper reagents at stoichiometric ratio and at high temperatures. With the development of more efficient copper catalysts, studies in this field have been continued and very efficient copper/ligand systems have been developed under mild conditions. Although it is known that many of copper / ligand system reactions are carried out under relatively mild conditions to increase the efficiency of Ullmann type reactions, in recent years, studies have been made on simpler catalyst systems which are ligand free and "green" solvents or solvent free.

In this study, in order to contribute to N-arylation of pyrazoles in mild conditions, 4-Iodo-1-phenyl-1H-pyrazole (Ph-IPz) and 4-iodo-3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole (Ph-IDMPz) compounds were synthesized according to the methods adapted from literature with N-arylation reaction of 4-Iodo-1H-pyrazole (4-IP) or 4-iodo-3,5-dimethyl-1H-pyrazole (4-IDMPz) with phenyl boronic acid in the presence of Cu<sub>2</sub>O catalyst. N-Arylation reactions of 4-iodopyrazoles with phenyl boronic acid were carried out in the presence of Cu<sub>2</sub>O catalyst, at atmospheric conditions, at room temperature, in methyl alcohol and without the use of any base and ligand. In this way, the synthesis of Ph-IPz and Ph-IDMPz was carried out for the first time with Ullmann reaction under the milder conditions.

Synthesized ligands Ph-IPz and Ph-IDMPz were characterized by FT-IR, NMR and GC-MS mass spectra. The NMR and FT-IR spectra of the compounds showed characteristic peaks of both the pyrazole and the phenyl group. The absence of N-H proton peaks in the <sup>1</sup>H-NMR spectra of the obtained Ph-IPz and Ph-IDMPz compounds indicates that the phenyl group is attached from the pyrazole NH. The shifts in the C4 carbon peaks which are determinant for 4-substituted pyrazoles in the <sup>13</sup>C-NMR spectra also confirm the structure of the compounds.

### Keywords

Pyrazole, N-arylation, Copper, Boronic acid

\*Corresponding Author: Melek Hınıs, melekhınıs@gmail.com

## Iyodo Pirazollerin Cu<sub>2</sub>O Katalizörlüğünde Fenil Boronik Asit ile Ullmann Tipi N-Arilasyon Reaksiyonları

Melek Hıms\*, Ayfer Menten

Aksaray Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Aksaray, 68100, Türkiye

\*Gönderi Tarihi: 29 Eki 2018

\*Düzeltilme Tarihi: 26 Ara 2018

\*Kabul Tarihi: 03 Nisan 2019

\*Çevrimiçi Yayın Tarihi: 26 May 2019

### Özet

Ullmann tipi reaksiyonlar bakır katalizörü kullanılarak pirazollerin N-arilasyonu gerçekleştirmek için en etkili yöntemlerden birisidir. Geleneksel yöntemlerle gerçekleştirilen Ullmann reaksiyonu yüksek sıcaklıklarda ve stokiometrik oranda bakır reaktifleri kullanılarak sert reaksiyon koşulları altında gerçekleşmektedir. Daha verimli bakır katalizörlerinin gelişmesi ile bu alanda yapılan çalışmalar devam ederek hafif koşullar altında oldukça verimli bakır/ligant sistemleri geliştirildi. Ullmann tipi reaksiyonların verimliliğini arttırmak için birçok bakır/ligant kombinasyon reaksiyonlarının nispeten yumuşak koşullar altında gerçekleştirdiği bilinmesine rağmen, son yıllarda ligant içermeyen ve "yeşil" çözücülerle ya da çözücüsünden arındırılmış daha basit katalizör sistemleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada pirazollerin ılıman şartlarda N-arilasyonuna katkı sağlaması amacıyla fenil boronik asit ile 4-iyodo-1*H*-pirazol (I-Pz) veya 4-iyodo-3,5-dimetil-1*H*-pirazolün (I-DMPz) Cu<sub>2</sub>O katalizörlüğünde N-arilasyonu ile 4-iyodo-1-fenil-1*H*-pirazol (Ph-IPz) ve 4-iyodo-3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol (Ph-IDMPz) bileşikler literatürdeki yöntemlere göre uyarlanarak sentezlenmiştir. 4-iyodo pirazollerin fenil boronik asit ile N-arilleme reaksiyonları Cu<sub>2</sub>O katalizörlüğünde, atmosferik koşullarda, oda sıcaklığında ve metil alkol içerisinde herhangi bir baz ve ligant kullanılmadan gerçekleştirilmiştir. Böylece daha ılıman koşullarda Ullmann reaksiyonu ile ilk defa Ph-IPz ve Ph-IDMPz'nin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Sentezi gerçekleşen Ph-IPz ve Ph-IDMPz'nin yapıları FT-IR, NMR ve GC-MS kütle spektrumları alınarak karakterize edilmiştir. Bileşiklerin NMR ve FT-IR spektrumunda hem pirazole hem de fenil grubuna ait karakteristik pikler gözlenmiştir. Elde edilen Ph-IPz ve Ph-IDMPz bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında N-H proton piklerinin görülmemesi fenil grubunun pirazole NH'dan bağlandığının bir göstergesidir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında 4-süstitüe pirazoller için belirleyici olan C<sub>4</sub> karbon piklerindeki kaymalar da bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır.

### Anahtar Kelimeler

Pirazol, N-arilasyon, Bakır, Boronik asit

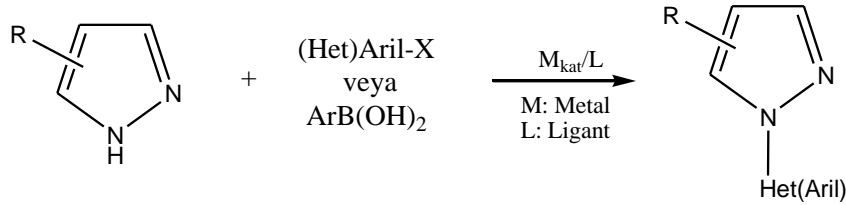
\*Sorumlu Yazar: Melek Hıms, melekhinis@gmail.com

## 1. GİRİŞ

Pirazol, beş üyeli halka yapısı ile karakterize edilen heterosiklik halkalı organik bileşikler sınıfındadır [1]. Pirazol türevlerinin sergilediği ilginç özelliklerinin keşfedilmesiyle, pirazol kimyasına ilgi önemli ölçüde artmıştır. Pirazol ve pirazol türevleri antibakteriyel, antifungisital, antiherbisital, antiinsektisital ve diğer biyolojik aktivitelerin yanı sıra antitümör, antimikrobiyal anti-enflamatuar, analjezik ajanlar gibi oldukça geniş biyolojik ve farmakolojik etkinliklere sahip olmaları nedeniyle araştırma konusu olmaya devam etmektedir [2, 3].

Son yıllarda pirazol türevi bileşiklerin hazırlanmasında seçiciliği artırmak için genel ve verimli metotlar geliştirilmiştir. Bunların arasında süstitüye pirazoller ile aril elektrofillerin çapraz bağlanma tepkimeleri pirazol türevlerinin sentezlenmesinde geleneksel metotlara karşı alternatif olarak ortaya çıkmıştır [4].

N-Aril pirazoller, yıllardır 1,3-diketonların aril hidrazinler ile gerçekleştirdiği reaksiyon sonucu sentezlenmektedir [5]. Bu yöntem alternatif olarak 1*H*-pirazollerin aril halojenür, hetero (Het) aril halojenür veya aril boronik asitlerle elektrofilik olarak geçiş metali katalizli N-arillenmesi yöntem olarak geliştirilmiştir (Şekil 1). Bu yöntem birçok doğal ürünün ve tıbbi maddenin sentezlenebilmesi için gerekli yapı taşları olan ürünlerin sentezlenmesinde büyük bir rol oynamıştır [4].



Şekil 1. Pirazolün geçiş-metal katalizli N- arilleme reaksiyonu [8].

Azot içeren heterosiklik yapıların aril halojenürler ile geçiş metal katalizli arilasyonu, N-arilazol türevlerinin sentezi için en etkili ve güçlü yöntemlerden biridir ve bu yöntemin hem akademik hem de endüstriyel laboratuvarlarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, mevcut yöntemlerde kullanılan paladyum, rodyum, nikel ve kobalt kompleksleri gibi pahalı geçiş metal komplekslerinin bazı sınırlamaları vardır. Arilasyon reaksiyonu için ucuz ve çevre açısından iyi hâle getirilen metal katalizörlerin kullanılması tercih edilmektedir [6].

Pirazollerin veya diğer heterosiklik yapıların bakır katalizli N-arilasyonu (Ullmann tipi reaksiyon), C<sub>(ar)</sub>-N bağları oluşturmak için en etkili yöntemlerden birini temsil eder. Ancak geleneksel bakır katalizörlü Ullmann reaksiyonununun 210 °C'a kadar yüksek sıcaklıklarda olması ve stokiometrik oranda bakır reaktifleri kullanılan sert reaksiyon koşullarında

olmasından dolayı, daha verimli bakır katalizörleri geliştirilmiştir. Bu bağlamda yapılan çalışmalar, muhtemelen artan çözünürlük ve bakır katalizörlerin stabilitesi nedeniyle organik bir katkı maddesinin varlığında arilleme yapıldığında tepkime hızlarının belirgin bir şekilde arttırıldığını ortaya çıkarmıştır. 2001'de Taillefer ve Buchwald'ın araştırma grupları, sırasıyla, hafif koşullar altında metalin katalitik bir miktarının kullanılmasına izin veren oldukça verimli bakır/ligant sistemlerini keşfettiler [7, 8]. O zamandan beri, birçok araştırma grubu çapraz bağlama reaksiyonlarının verimliliğini arttırmak için yeni bakır/ligant sistemleri geliştirmiştir. Özellikle, bakır katalizörlü sistemlerin düşük maliyeti endüstriyel uygulamalar için ilgi çekici olmaktadır [4].

Genel olarak, bakır katalizli çapraz bağlanma reaksiyonlarında bakırın türünden çok ligant, baz veya çözücünün seçimi daha önemlidir [9, 10]. Cu(I) olarak CuI veya Cu<sub>2</sub>O çoğunlukla kullanılan bakır türleridir. Son yıllarda ek bir ligant olmaksızın CuO ve hatta Cu tozu da kullanılmaktadır. Genellikle, baz olarak Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> veya K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, çözücü olarak DMSO veya DMF içinde reaksiyonlar gerçekleştirilir [4]. Birçok bakır/ligant kombinasyon reaksiyonlarının nispeten yumuşak koşullar altında gerçekleştirdiği bilinmesine rağmen, ligant içermeyen ve "yeşil" çözücülerle ya da çözücüsünden arındırılmış daha basit katalizör sistemleri bulmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada literatürdeki yöntemlere göre sentezlenen [11] 4-iyodo pirazollerin fenil boronik asit ile Cu<sub>2</sub>O katalizörlüğünde N-arilasyonları gerçekleştirildi. N-arilleme reaksiyonu klasik Ullmann reaksiyonunu geliştirerek daha ılıman koşullarda oluşmasına katkıda sağlamak amacıyla ilave ligant veya baz olmadan, atmosferik koşullarda, oda sıcaklığında metanol içerisinde karıştırılarak literatürdeki yöntemlere göre uyarlanarak sentezlenmiştir [12-15]. Bu yöntemle pirazol türevleri olan Ph-IDMPz ve Ph-IPz bileşiklerinin sentezi ilk defa bu çalışma ile gerçekleştirilmiş oldu.

## 2. MALZEME VE YÖNTEM

Deneylerde kullanılan tüm kimyasallar Merck ve Sigma Aldrich firmasından temin edilmiş olup herhangi bir saflaştırma yapılmadan olduğu gibi kullanılmıştır. Reaksiyon başlangıç maddeleri I-Pz ve I-DMPz literatürdeki yöntemlere göre saf pirazol (Pz) veya 3,5-dimetil pirazol (DMPz) kullanılarak sentezlenmiştir [11]. Reaksiyonlarda ve saflaştırma işlemlerinde çözücü olarak metanol veya diklorometan kullanılmıştır. TLC (Gel 60 F254 TLC Alüminyum tabakalı 20x20 cm) kullanılarak reaksiyonlar takip edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR spektrumları, Agilent marka 600 MHz'lik frekansta, 14.1 Tesla alan gücüne sahip Premium Compact NMR cihazı ile yapıldı. FT-IR

spektrumları Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresi ile ATR tekniği kullanılarak 650-4000  $\text{cm}^{-1}$  aralığında kaydedildi. Büchi B-540 marka erime noktası tayin cihazı ile erime noktaları ölçüldü. GC-MS kütle spektrumları Agilent GC-7890 A-MS 5975 marka cihaz ile 30mx250 $\mu\text{m}$ x0.25 $\mu\text{m}$  kolon ile 20 mL/dak akış hızı kullanılarak alındı.

## 2.1. SENTEZLENEN LİGANTLAR

### 2.1.1 4-İyodo-1-fenil-1H-pirazol sentezi, (Ph-IPz)

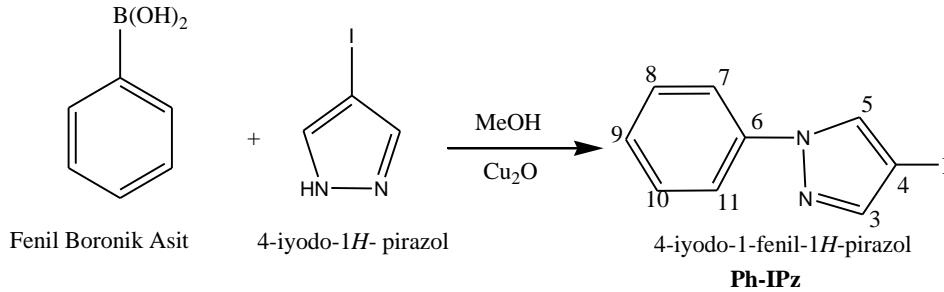
Fenil boronik asit (1 mmol, 0.122 g), I-Pz (1.2 mmol, 0.232 g) ve  $\text{Cu}_2\text{O}$  (%5.5 mmol, pirazol türevine göre) metil alkol (5 mL) içerisinde oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. TLC ile ürün oluşumu kontrol edildi. Karışım süzöldükten sonra çözücüsü buharlaştırıldı. Oluřan madde diklorometanda çözüldü ve su (2x10 mL) ile yıkandı. Organik kısım ayrıldıktan sonra silikadan süzöldü ve süzöntü  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Oluřan beyaz kristalin maddenin Ph-IPz sentez reaksiyonu Şekil 2’de gösterilmektedir. (E.N: 105-106  $^\circ\text{C}$  , Verim: %25).

GC-MS ( $m/z$ ): 270.

FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3114-2783  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$ , 1598  $\nu(\text{C=N})$ , 1534  $\nu(\text{C=C})$ , 1364  $\nu(\text{C-N})$ , 1029  $\nu(\text{N-N})$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.4-7.5 (5H, Ph), 7.9 (1H,  $\text{C}_3\text{-Pz}$ ), 8.1 (1H,  $\text{C}_5\text{-Pz}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 56.2 ( $\text{C}_4\text{-Pz}$ ), 127-134 (6C-Ph), 141 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5\text{-Pz}$ ).



Şekil 2. 4-İyodo-1-fenil-1H-pirazölün (Ph-IPz) sentez şeması.

### 2.1.2. 4-İyodo-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol sentezi, (Ph-IDMPz)

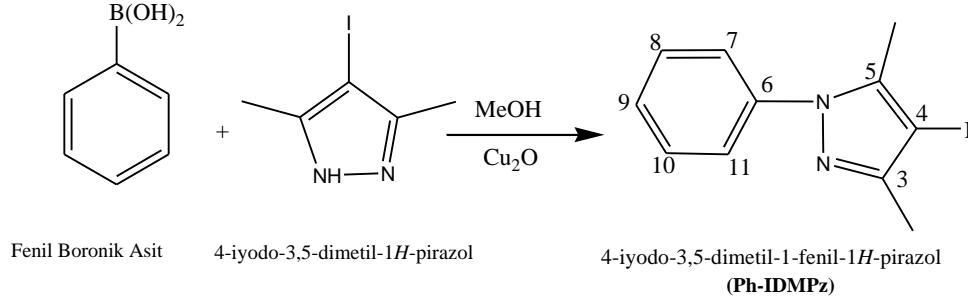
Fenil boronik asit (2.2 mmol, 0.268 g), I-DMPz (2 mmol, 0.488 g) ve  $\text{Cu}_2\text{O}$  (%5.5 mmol, pirazol türevine göre) metil alkol (10 mL) içerisinde 35 dak. karıştırıldı. TLC ile ürün kontrol edildi. Karışım süzöldükten sonra çözücüsü buharlaştırıldı ve oluşan madde diklorometanda çözüldü, su (3x15 mL) ile yıkandı. Tepkime ortamından organik fazı ayrıldıktan sonra silikadan süzöldü ve süzöntü  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücüsü oda sıcaklığında buharlaştırılan açık kahverengi madde Şekil 3’deki reaksiyona göre elde edildi. (E.N: 180  $^\circ\text{C}$ , Verim: %56).

LC-MS/MS ( $m/z$ ): 298 [M].

FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3168-3072  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$ , 2921-2836  $\nu(\text{C-H})_{\text{al}}$ , 1599  $\nu(\text{C=N})$ , 1572-1508  $\nu(\text{C=C})$ , 1326  $\nu(\text{C-N})$ , 1028  $\nu(\text{N-N})$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.4 (6H,  $\text{CH}_3$ ), 7.2-7.7 (5H-Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.6-14.2 ( $2\text{CH}_3\text{-Pz}$ ), 62.6 ( $\text{C}_4\text{-I, Pz}$ ), 124-134 ( $6\text{C-Ph}$ ), 141 ( $\text{C}_5\text{-Pz}$ ), 150 ( $\text{C}_3\text{-Pz}$ ).



Şekil 3. 4-İyodo-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazolün (Ph-IDMPz) sentez şeması

### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Ullmann yöntemi ile sentezlenen Ph-IPz ve Ph-IDMPz ligantları organik polar çözücülerde çözünmektedir. Bu ligantlar dietil eter, hekzan, petrol eteri gibi apolar organik çözücülerde ve suda çözünmemektedir.

Tablo 1’de sentezlenen ligantların, analitik ve spektroskopik özellikleri, GC-MS, FT-IR ve NMR spektrumları ise Şekil 4- Şekil 11’de verilmiştir. Ph-IPz ve Ph-IDMPz ligantlarının kütle spektrumları ile molekül ağırlıklarının önerilen yapılar ile uyumlu olduğu Tablo 1’de görülmektedir.

Ph-IPz’ün sentez veriminin Ph-IDMPz’göre daha düşük olduğu görülmektedir. Başlangıç maddesi I-DMPz’ün fenil boronik asit ile reaksiyonu, I-Pz’ün reaksiyonu ile kıyaslandığında hem veriminin daha fazla olduğu hem de reaksiyonun daha kısa sürede tamamlandığı görülmüştür. I-DMPz’ün yapısında elektron verici metil gruplarının bağlı olması ve metil gruplarının pirazol halkasında simetrik etkiye sahip olmasından dolayı reaksiyonun daha hızlı ve verimin daha yüksek olmasını sağlamaktadır.

**Tablo 1:** Sentezlenen ligantların özellikleri

Ligant	Renk	Verim (%)	E.N. (°C)	MA (g/mol)	Kütle
Ph-IPz	Beyaz	25	105-106	270	270 [M]
Ph-IDMPz	Açık Kahve	56	180	298	298 [M]

Ph-IPz’ün erime noktası 105-106 °C iken Ph-IDMPz’nin 180 °C’de ölçülmüştür. Başlangıç maddeleri I-Pz’ ün erime noktası 100-104 °C; I-DMPz’ün erime noktası 137-140 °C’dir.

Sentezlenen ürünlerin erime noktalarının başlangıç maddelerinden farklı olduklarından dolayı ürünün saf olarak gerçekleştirildiği görülmektedir.

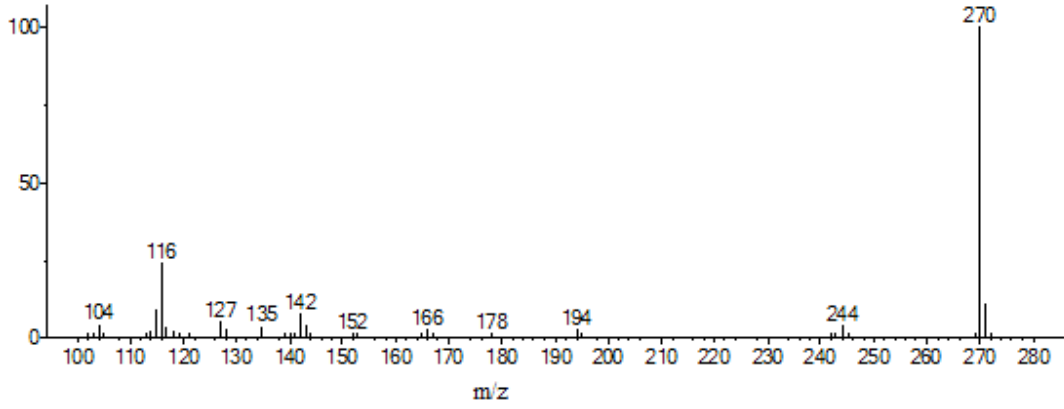
FT-IR spektrumları incelendiğinde (Tablo 2) sentezlenen ligantların pirazol halkasına bağlı aromatik C-H bandları  $3168\text{ cm}^{-1}$  ile  $2783\text{ cm}^{-1}$  aralığında, Ph-IDMPz'deki alifatik C-H bandları ise  $2921\text{-}2836\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. Spektrumlarda pirazol halkasına ait karakteristik bandlar  $1599\text{-}1598\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=N,  $1572\text{-}1534\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=C,  $1326\text{-}1364\text{ cm}^{-1}$  aralığında C-N ve  $1029\text{-}1028\text{ cm}^{-1}$  aralığında N-N gerilme bandları görülmüştür [16-18]. Fenil pirazollerde C=N halka gerilmelerinin  $1758\text{-}1626\text{ cm}^{-1}$ 'den  $1599\text{-}1598\text{ cm}^{-1}$ 'e ve C=C halka gerilmelerinin  $1576\text{-}1533\text{ cm}^{-1}$ 'den  $1572\text{-}1534\text{ cm}^{-1}$ 'e kadar kaydığı gözlenmiştir. Fenil pirazollerde başlangıç maddelerine göre C=C ve C=N halka gerilmelerindeki kaymalar pirazol halkasına fenil gruplarının bağlanmasının bir göstergesidir.

**Tablo 2.** Sentezlenen ligantların FT-IR spektrumları ( $\text{cm}^{-1}$ ).

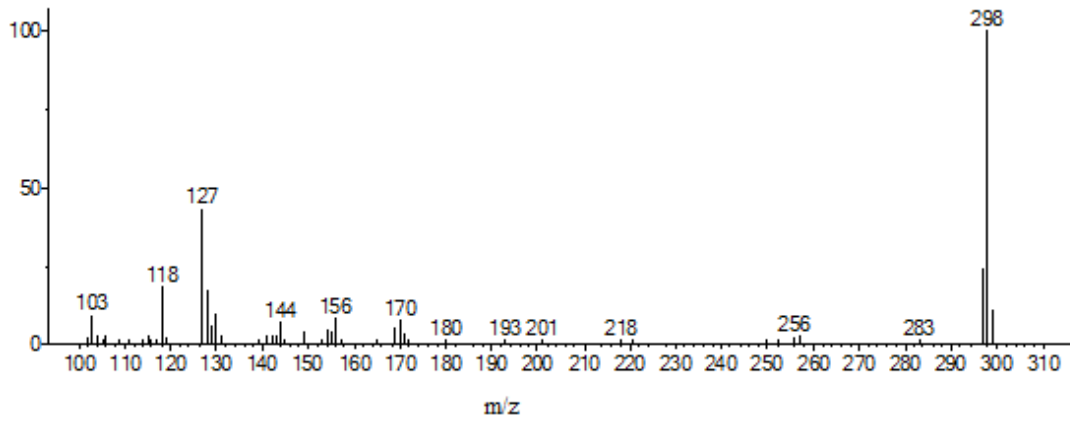
Ligant	$\nu$ (N-H)	$\nu$ (C-H) <sub>ar</sub>	$\nu$ (C-H) <sub>al</sub>	$\nu$ (C=N)	$\nu$ (C=C)	$\nu$ (C-N)	$\nu$ (N-N)
I-Pz	3113	3037-2783	---	1626	1533	1321	1030
I-DMPz	3164	---	2917-2826	1758	1576	1305	1033
Ph-IPz		3114-2783	---	1598	1534	1364	1029
Ph-IDMPz		3168-3072	2921-2836	1599	1572	1326	1028

Fenil pirazol ligantlarının NMR spektrumları Şekil 8-11'de verilmiştir. Ph-IPz ligantının  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda pirazolün  $\text{H}_3$  ve  $\text{H}_5$  protonları sırasıyla 8.1 ve 7.9 ppm de, fenil grubuna ait aromatik halka protonları 7.5-7.4 ppm aralığında gözlenmiştir. Ph-IPz ligantının  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda pirazolün  $\text{C}_3$  karbonu 141.1 ppm' de,  $\text{C}_5$  karbonu 133.8 ppm' de, fenil grubuna ait aromatik halka karbonları 134.8-127.4 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Pirazolün  $\text{C}_4$  karbonu literatürdeki değerler ile uyumlu olarak 56.2 ppm' de sinyal vermiştir [6]. Ph-IDMPz ligantının  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda fenil grubuna ait aromatik halka protonları 7.7-7.3 ppm aralığında, pirazole ait  $\text{CH}_3$  protonları ise 2.1 ppm'de görülmüştür. Ph-IDMPz ligantının  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda pirazolün  $\text{C}_3$  karbonu 150.1 ppm' de,  $\text{C}_5$  karbonu ise 141.5 ppm' de sinyaller vermiştir. Fenil grubuna ait aromatik halka karbonları 134.5-124.8 ppm aralığında, pirazolün  $\text{C}_4$  karbonu da 62.8 ppm' de gözlemlenmiştir [6]. Ph-IDMPz bileşiğindeki 3,5-dimetil pirazole ait  $\text{CH}_3$  karbonları ise 13.6 ve 14.2 ppm'de görüldüğü bu değerler literatürdeki veriler ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir [17, 19].

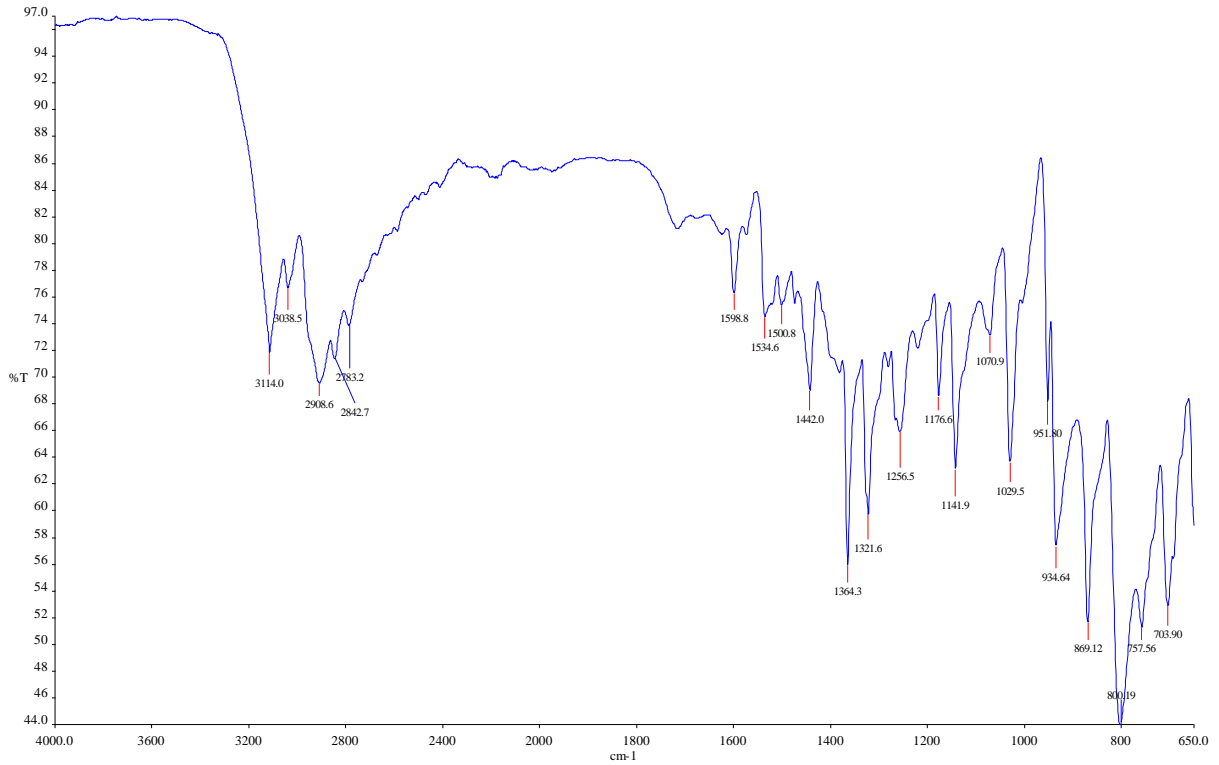
Elde edilen spektroskopik veriler sonucunda N-arilasyon yöntemi ile sentezi gerçekleştirilen Ph-IPz ve Ph-IDMPz'nin yapıları doğrulanmıştır.



Şekil 4. Ph-IPz ligantının kütle spektrumu

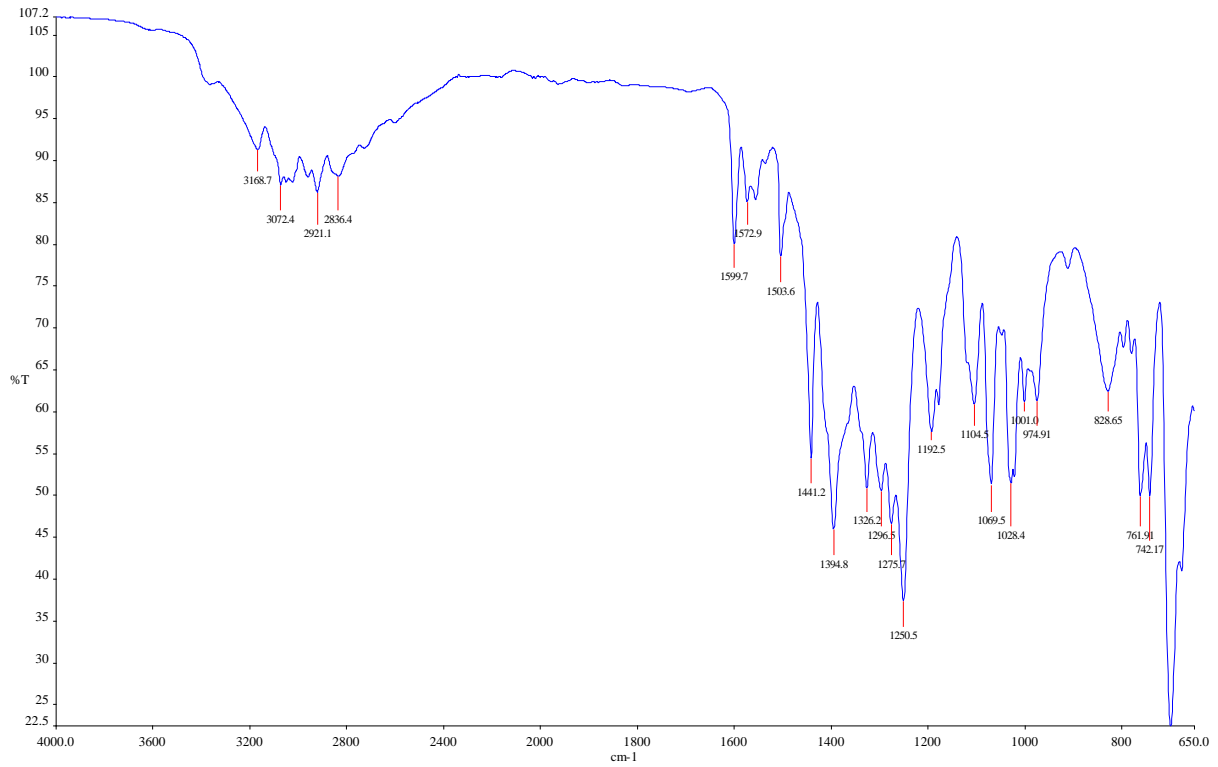


Şekil 5. Ph-IDMPz ligantının kütle spektrumu

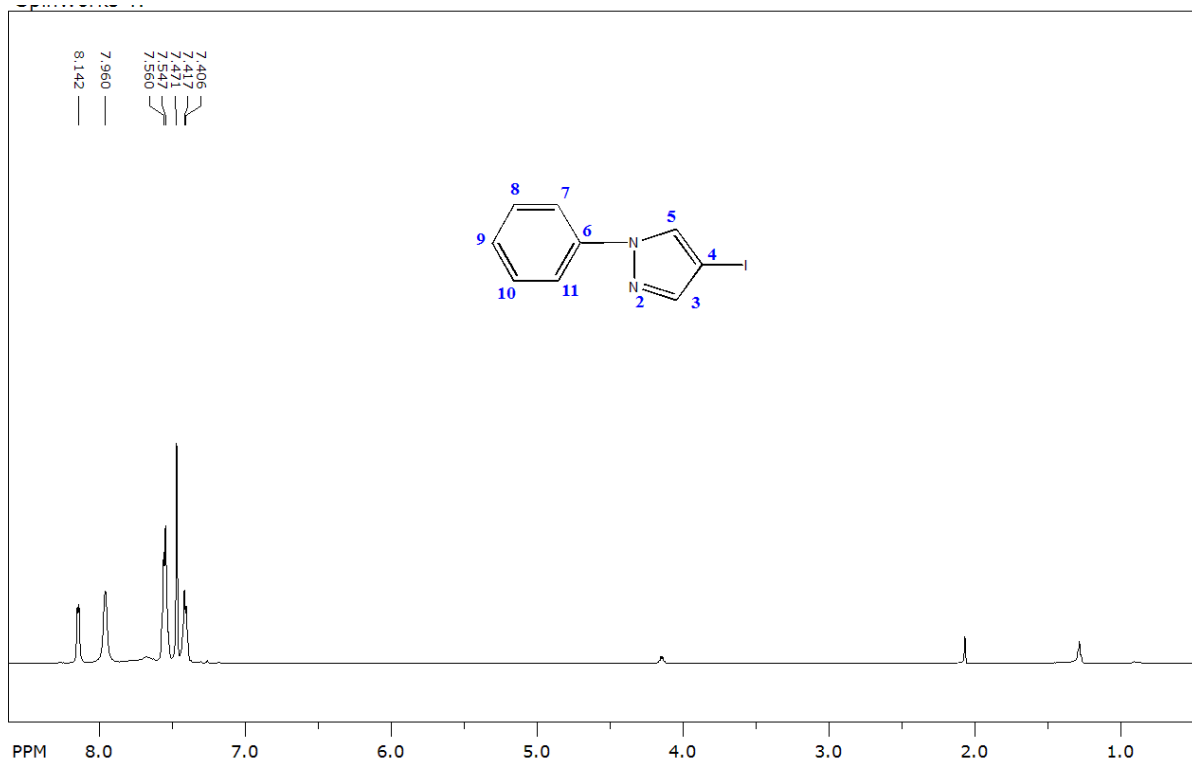


Şekil 6. Ph-IPz ligantının FT-IR spektrumu

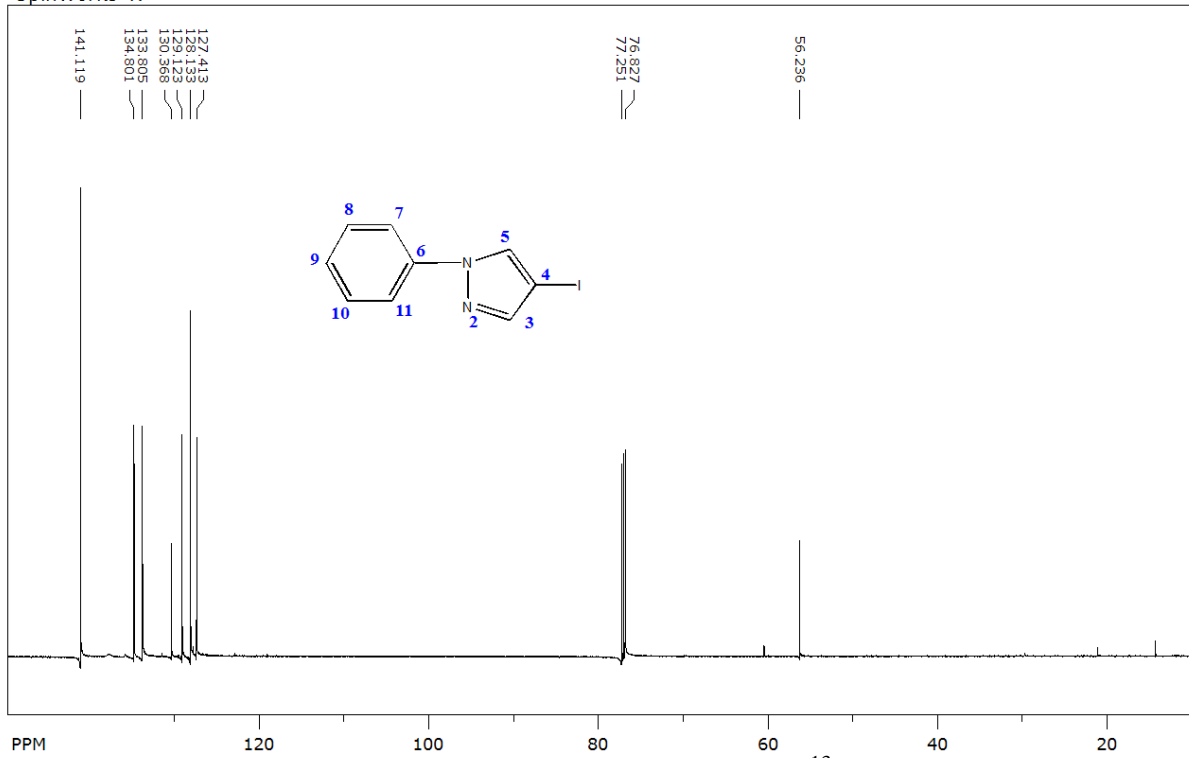




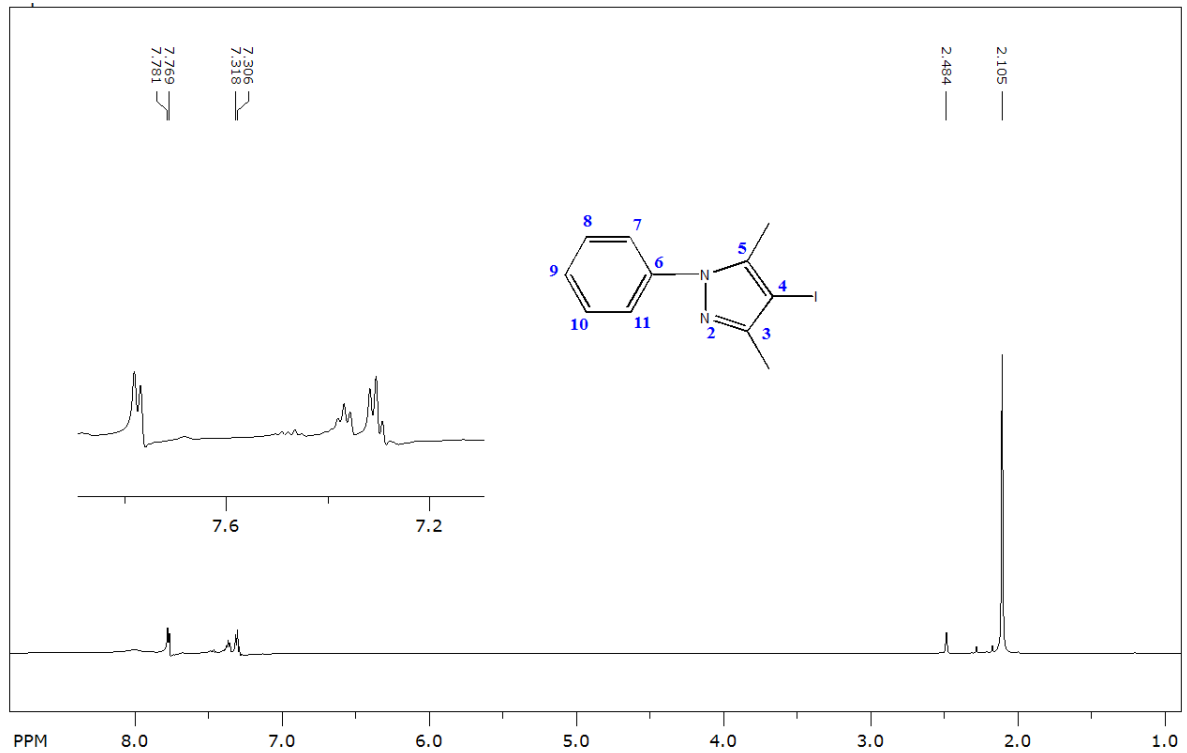
Şekil 7. Ph-IDMPz ligantının FT-IR spektrumu.



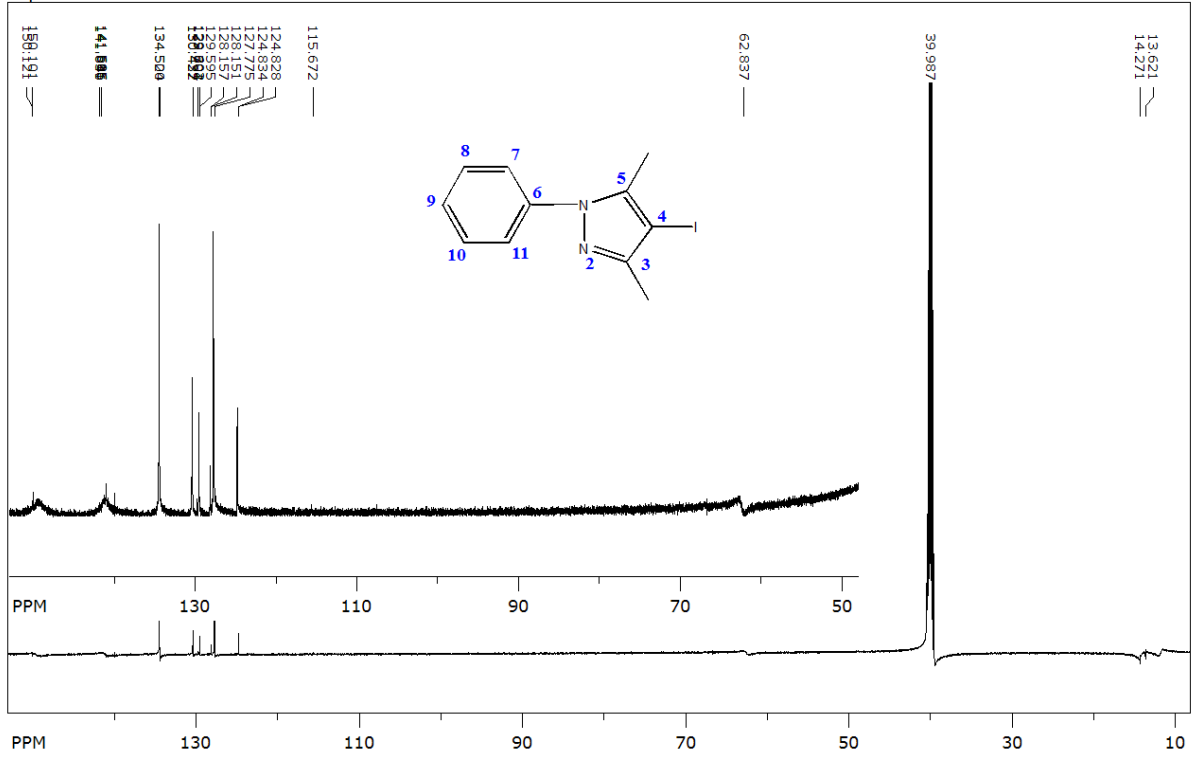
Şekil 8. Ph-IDMPz ligantının CDCl<sub>3</sub> içinde 600 MHz'de <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 9: Ph-IPz ligantının  $\text{CDCl}_3$  içinde 150 MHz'de  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Şekil 10: Ph-IDMPz ligantının  $\text{DMSO-d}_6$  içinde 600 MHz'de  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



Şekil 11. Ph-IDMPz ligantının DMSO-d<sub>6</sub> içinde 150 MHz'de <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.

#### 4. SONUÇLAR

Sonuç olarak, Cu<sub>2</sub>O katalizörü ile 4-iyodopirazollerin N-arilasyonunu literatürdeki yöntem uyarlanarak daha kolay, etkili ve ekonomik bir yöntemle elde edildi. Bu yöntemle sert koşullar altında sentezlenen klasik Ullmann reaksiyonunun daha ılıman koşullar altında ligant veya baz kullanmadan, atmosferik ortamda, oda sıcaklığında ve metanol içerisinde sentezi kolaylıkla gerçekleştirildi. İlk defa Ph-IPz ve Ph-IDMPz bileşiklerinin bu yeni yöntemle elde edilmesi sağlanmış olundu. Başlangıç maddesi I-DMPz'ün yapısında bulunan metil gruplarının elektron verici olması ve metil gruplarının pirazol halkasında simetrik etkiye sahip olmasından dolayı Ph-IDMPz'ün Ph-IPz'e göre veriminin daha fazla ve reaksiyon süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Bileşiklerin yapıları NMR, FT-IR ve GC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. FT-IR spektrumları başlangıç maddeleri ile karşılaştırıldığında aromatik halkaya özgü karakteristik C=N ve C=C halka gerilmelerinde belirgin kaymalar olmuştur, buda N-süstitüe pirazollerin oluşumunun bir göstergesidir. Bileşiklerin NMR spektrumunda hem pirazole hem de fenil grubuna ait karakteristik piklerin gözlenmesi önerilen yapıları desteklemektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda başlangıç maddeleri I-Pz ve I-DMPz ligantlarının N-H protonu 13-11 ppm civarında görülmektedir [17, 20-21]. Elde edilen Ph-IPz ve Ph-IDMPz bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında N-H proton piklerinin görülmemesi fenil grubunun pirazole NH'dan bağlandığının bir göstergesidir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarına göre C<sub>4</sub> karbonu 4-

sübstitüe pirazoller için belirleyici olmaktadır. Serbest pirazolde 106.0-105.5 ppm'de görülen C<sub>4</sub> karbonu Ph-IPz ve Ph-IDMPz'de sırasıyla 62.8 ve 56.2 ppm'e kadar kayması bu yapıları doğrulamaktadır [2]. Bunlara ilave olarak ligantların erime noktalarının başlangıç maddelerinden farklı olması ve kütle spektrumlarının da beklenen değerlerle aynı olması yapıları ve bu yapıların saflıklarını kesinleştirmiştir.

Bundan sonraki çalışmalarda N- donör ihtiva eden farklı pirazol türevleri ile aril boronik asitlerin reaksiyonu sonucu pek çok bileşik sentezlenebilir. Böylece yeni yöntem sayesinde pirazollerin N-arillasyonu ile geniş etki alanına sahip yeni pirazol türevlerinin sentezlenmesi sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, *The chemistry of heterocycles: structure, reactions, synthesis and applications-3rd edition* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2003**)
- [2] Wang X.Y., Liu S.Q., Zhang C.Y., Song G., Bai F.Y., Xing Y.H. ve Shi Z., *Synthesis, structural, and biological evaluation of the arene-linked pyrazolyl methane ligands and their d9/d10 metal complexes*. Polyhedron, 47 (**2012**) 151-164.
- [3] Potapov, A.S., Khlebnikov, A.I., *Synthesis of mixed-ligand copper(II) complexes containing bis(pyrazole-1-yl) methane ligands*. Polyhedron, 25 (**2006**) 2683-2690.
- [4] Fustero S., Sanchez-Rosello M., Barrio P. ve Simon-Fuentes A., *From 2000 to Mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles*. American Chemical Society, 111 (**2011**) 6984-7034.
- [5] Bouabdallah I., Touzani R., Zidane I., Ramdani A., ve Radi S., *Synthesis of some 1-aryl-3,5-disubstituted-pyrazoles by N-arylation of 3,5-disubstituted-pyrazoles with 4-fluoro and 2-fluoronitrobenzene under microwave irradiation and classical heating*. Arkivoc, 12 (**2006**) 138-144.
- [6] Xu Z.L., Li H.X., Ren Z-G. , Du W.Y., Xu W.C. ve Lang J.P., *Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles*. Tetrahedron, 67 (**2011**) 5282-5288.
- [7] Kaplars A., Antilla J.C., Huang X. ve Buchwald S.L.J., *A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides and the N-arylation of nitrogen heterocycles*. Journal of American Chemical Society, 123 (31) (**2001**) 7727-7729.
- [8] Taillefer M., Cristau H.J., Cellier P.P. ve Spindler J.F., Patents FR 2833947-WO0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547) (**2001**).
- [9] Evans G., Blanchard N. ve Toumi M., *Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis*. Chemical Reviews, 108 (8) (**2008**) 3054-3131.
- [10] Ley S.V. ve Thomas A.W., *Modern synthetic methods for copper-mediated C(aryl)[bond]O, C(aryl)[bond]N, and C(aryl)[bond]S bond formation*. Angewandte Chemie International Edition, 42 (44) (**2003**) 5400-5449.

- [11] Kim M. M., Ruck R.T., Zhao D. ve Huffman M.A., *Green iodination of pyrazoles with iodine/hydrogen peroxide in water*. Tetrahedron Letters, 49 (2008) 4026-4028.
- [12] Kantam M.L., Venkanna G.T., Sridhar C., Sreedhar B. ve Choudary B.M., *An efficient base-free n-arylation of imidazoles and amines with arylboronic acids using copper-exchanged fluorapatite*. Journal of Organic Chemistry, 71 (2006) 9522-9524.
- [13] Joubert N., Baslé E., Vaultier M. ve Pucheault M., *Mild, base-free copper-catalyzed N-arylations of heterocycles using potassium aryltrifluoroborates in water under air*. Tetrahedron Letters, 51 (2010) 2994–2997.
- [14] Rao H., Fu H., Jiang Y. ve Zhao Y., *Easy copper-catalyzed synthesis of primary aromatic amines by coupling aromatic boronic acids with aqueous ammonia at room temperature*. Angewandte Chemie International Edition, 48 (2009) 1114-1116.
- [15] Roy S., Roy S. ve Gribble G.W., *Metalation of pyrazoles and indazoles*, Topics in Heterocycle Chemistry, 29 (2012) 155-260.
- [16] Coates J., *Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach, 10815-10837*, R.A. Meyers (Ed.). Encyclopedia of Analytical Chemistry (John Wiley & Sons Ltd., Coates Consulting, Newtown, USA, 2000)
- [17] Skoog D.A., Holler F.J. ve Nieman T.A., *Principles of Instrumental Analysis, Fifth Edition* (Harcourt Brace & Company, Florida, USA, 1998)
- [18] Stuart B.H., *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications* (John Wiley & Sons Ltd., İngiltere, 2004).
- [19] Sharma S., Barooah N., ve Baruah J.B., *Tris (3,5-dimethylpyrazole) copper(II) nitrate: as an oxidation catalyst*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 229 (2005) 171-176.
- [20] Ovejero P. , Mayoral M. J., Cano M., Campo J.A., Heras J.V., Pinilla E., Torres M. R., *The 3,5-dimethyl-4-nitropyrazole ligand in the construction of supramolecular networks of silver(I) complexes*, Journal of Organometallic Chemistry, 692 (2007) 4093–4105.
- [21] Mezei G., Raptis R.G., *Effect of pyrazole-substitution on the structure and nuclearity of Cu(II)-pyrazolato complexes*, Inorganica Chimica Acta, 357 (2004) 3279–3288.