



**YENİ 3,5-DİARİLSÜBSTİTÜE
PİRAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Emine Ülkü ÇAYKÖYLÜ

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Hasan SEÇEN
2019**

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ 3,5-DİARİLSÜBSTİTÜE PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Emine Ülkü ÇAYKÖYLÜ

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2019**

Her Hakkı Saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

YENİ 3,5-DİARİLSÜBSTİTÜE PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Emine Ülkü ÇAYKÖYLÜ tarafından yapılan bu çalışma 11/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından, Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza :

Üye : Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 18.07/2019 tarih ve 29./86 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirışlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ 3,5-DİARİLSÜBSTİTÜE PİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Emine Ülkü ÇAYKÖYLÜ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Bu tezin amacı antikanser özelliği gösterebilecek bir seri pirazol türevinin sentezlenmesidir. Bu amaçla hedef bileşikler, 2,4,6-trimetoksiasetofenon'dan başlayarak üç adımda sentezlendi. İlk adımda 2,4,6-trimetoksiasetofenon ve farklı benzaldehitlerin Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonu ile kalkon türevleri elde edildi. İkinci adımda kalkon bileşiklerinin hidrazinhidrat ile muamelesi yoluyla pirazolin bileşikler oluşturuldu. Son adımda pirazolinler DMSO içerisinde iyot varlığında yükseltgenerek hedef molekül pirazoller elde edildi. Sentezlenen bileşikler literatürde ilk kez bu tez çalışması kapsamında elde edilmiştir.

2019, 71 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kalkon, Pirazol, Hibrit Bileşikler, Claisen-Schmidt Kondenzasyon Reaksiyonu

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF NEW 3,5-DIARYL SUBSTITUTED PYRAZOLE DERIVATIVES

Emine Ülkü ÇAYKÖYLÜ

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Organic Chemistry Division

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

The aim of this thesis is to synthesize a new series of substituted pyrazole derivatives to have potential anticancer properties. For this purpose, the target compounds were synthesized in three steps starting from 2,4,6-trimethoxyacetophenone. In the first step, chalcone compounds were obtained by Claisen-Schmidt condensation reaction of 2,4,6-trimethoxyacetophenone with different benzaldehydes. In the second step, the reaction of chalcone compounds with hydrazine hydrate yielded pyrazoline compounds. In the last step, target molecules were successfully synthesized by iodine catalyzed oxidation of the pyrazolines in DMSO. The synthesized pyrazolines and final compounds were synthesized for the first time in the literature within the scope of this thesis.

2019, 71 pages

Keywords: Chalcone, Pyrazole, Hybrid compounds, Claisen-Schmidt Condensation reaction

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım bu çalışma, Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Tüm çalışmalarında her türlü destek, teşvik ve bilgisini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e, işimi daha çok sevmemde ve bilimsel gelişimimde büyük katkı ve destek veren Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ, Sayın Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU ve Sayın Dr. Öğr. Derya AKTAŞ ANIL'a saygılarımla teşekkürlerimi arz ederim.

Aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her anlamda yardımlarını gördüğüm kıymetli arkadaşlarım; Dr. Emine YURTOĞLU'na, Dr. Büşra Öztürk AYDIN'a Arzu GÖBEK'e, Sakine BAYSAL'a Büşranur AYDIN'a, Nejat ARÇELİK'e, Ali Osman YILMAZ'a, ve Gökçen AKINALP'e teşekkür ederim. Ayrıca aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü çalışanlarına NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında göstermiş oldukları özverili çalışma ve desteklerinden dolayı teşekkürler ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve beni hiç yalnız bırakmayan canım annem ve babama, kardeşlerim Hafize Hilal, Kazım Selçuk ve Bilge Hatun'a sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla

Emine Ülkü ÇAYKÖYLÜ

Temmuz, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETİ.....	7
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	21
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	28
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	66
KAYNAKÇA.....	69
ÖZGEÇMİŞ	72

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CDCl ₃	Kloroform-d ₁
d	Dublet
DCM	Diklorometan
dd	Dubletin dublet
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DEAD	Diethyl azodicarboxylate
DMSO	Dimetil sülfoksit
Ek	Ekivalent
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etanol
Hek	Hekzan
Hz	Hertz
IR	Kızılötesi
m	Multiplet
MS	Kütle spektrumu
s	Singlet
t	Triplet
TLC	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Flavonoidlerin genel yapısı.....	1
Şekil 1.2. Flavonoid bileşiklerinin alt grupları	2
Şekil 1.3. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler	3
Şekil 1.4. Kalkon yapısının genel gösterimi	3
Şekil 1.5. Kalkonların genel sentez yöntemi	4
Şekil 1.6. Kalkon bileşiklerinin fonksiyonel grup farklılıklarına göre göstermiş oldukları antikanser aktiviteleri	5
Şekil 1.7. Pirazol halkası ihtiva eden bazı biyoaktif bileşikler	6
Şekil 1.8. Tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen hedef bileşiklerin genel gösterimi.	6
Şekil 2.1. 6-18 bileşiklerinin yapısı	8
Şekil 2.2. 19 bileşiğinin yapısı	9
Şekil 2.3. 20 bileşiğinin yapısı	10
Şekil 2.4. 21 bileşiğinin yapısı	10
Şekil 2.5. 22 bileşiğinin yapısı	11
Şekil 2.6. 23 bileşiğinin yapısı	11
Şekil 2.7. 24, 25 ve 26 bileşiklerinin yapısı	12
Şekil 2.8. 27 ve 28 bileşiklerinin yapısı	12
Şekil 2.9. 29, 30 ve 31 bileşiklerinin yapısı	12
Şekil 2.10. 32 ve 33 bileşiklerinin yapısı	13
Şekil 2.11. 34, 35 ve 36 bileşiklerinin yapısı	13
Şekil 2.12. 37 bileşiğinin yapısı	14
Şekil 2.13. 38 ve 39 bileşiklerinin yapısı	14
Şekil 2.14. 40 bileşiğinin yapısı	15
Şekil 2.15. 41 bileşiğinin yapısı	15
Şekil 2.16. 42 bileşiğinin yapısı	16
Şekil 2.17. 43 bileşiğinin yapısı	16
Şekil 2.18. 44 bileşiğinin yapısı	17
Şekil 2.19. 45 ve 46 bileşiklerinin yapısı	17

Şekil 2.20. 47 ve 48 bileşiklerinin yapısı.....	18
Şekil 2.21. 49 bileşiğinin yapısı.....	18
Şekil 2.22. 50 bileşiğinin yapısı.....	19
Şekil 2.23. 51 bileşiğinin yapısı.....	19
Şekil 2.24. 52 bileşiğinin yapısı.....	20
Şekil 3.1. Hedef moleküller için genel sentez yöntemi.	21
Şekil 3.2. Kalkon bileşiklerin genel sentez yöntemi.....	22
Şekil 3.3. Kalkon bileşiğinin TsNHNH ₂ ve CH ₃ CN ile reaksiyonu	23
Şekil 3.4. Kalkon bileşiğinin TsNHNH ₂ ve (n-Bu) ₄ NBr ile reaksiyonu.....	23
Şekil 3.5. Kalkon bileşiğinin toluen içerisinde TsNHNH ₂ ile reaksiyonu.....	24
Şekil 3.6. Kalkon bileşiğinin hidrazinhidrat ile reaksiyonu.....	25
Şekil 3.7. Pirazolin ara ürününün oluşum mekanizması.....	25
Şekil 3.8. Ara ürünün DEAD ve DDQ ile reaksiyonu.....	26
Şekil 3.9. Ara ürünün DMSO içerisinde I ₂ ile reaksiyonu	26
Şekil 3.10. 3,5-diaril sübstitüe pirazol türevlerinin sentez mekanizması	27
Şekil 4.1. Bileşik 63'ün yapısı	28
Şekil 4.2. Bileşik 33'ün ¹ H NMR spektrumu	29
Şekil 4.3. Bileşik 63'ün ¹³ C NMR spektrum	29
Şekil 4.4. Bileşik 66'ün yapısı	30
Şekil 4.5. Bileşik 66'ün ¹ H NMR spektrumu	31
Şekil 4.6. Bileşik 66'ün ¹³ C NMR spektrumu	31
Şekil 4.7. Bileşik 69'in yapısı.....	32
Şekil 4.8. Bileşik 69'in ¹ H NMR spektrumu	33
Şekil 4.9. Bileşik 69'in ¹³ C NMR spektrumu	33
Şekil 4.10. Bileşik 64'ün yapısı	34
Şekil 4.11. Bileşik 64'ün ¹ H NMR spektrumu	35
Şekil 4.12. Bileşik 64'ün ¹³ C NMR spektrumu	35
Şekil 4.13. Bileşik 67'nin yapısı.....	36
Şekil 4.14. Bileşik 67'nin ¹ H NMR spektrumu	37
Şekil 4.15. Bileşik 67'nin ¹³ C NMR spektrumu	37
Şekil 4.16. Bileşik 70'in yapısı.....	38
Şekil 4.17. Bileşik 70'in ¹ H NMR spektrumu	39

Şekil 4.18. Bileşik 70'in ^{13}C NMR spektrum	39
Şekil 4.19. Bileşik 65'in yapısı	40
Şekil 4.20. Bileşik 65'in ^1H NMR spektrumu	41
Şekil 4.21. Bileşik 65'un ^{13}C NMR spektrumu	41
Şekil 4.22. Bileşik 68'in	42
Şekil 4.23. Bileşik 68'in ^1H NMR spektrumu	43
Şekil 4.24. Bileşik 68'in ^{13}C NMR spektrumu	43
Şekil 4.25. Bileşik 71'in yapısı	44
Şekil 4.26. Bileşik 71'in ^1H NMR spektrumu	45
Şekil 4.27. Bileşik 71'in ^{13}C NMR spektrumu	45
Şekil 4.28. Bileşik 77'nin yapısı	46
Şekil 4.29. Bileşik 77'nin ^1H NMR spektrumu	47
Şekil 4.30. Bileşik 77'nin ^{13}C NMR spektrumu	47
Şekil 4.31. Bileşik 81'in yapısı	48
Şekil 4.32. Bileşik 81'in ^1H NMR spektrumu	49
Şekil 4.34. Bileşik 84'nin yapısı	50
Şekil 4.35. Bileşik 84'in ^1H NMR spektrumu	51
Şekil 4.36. Bileşik 84'in ^{13}C NMR spektrumu	51
Şekil 4.37. Bileşik 87'nin yapısı	52
Şekil 4.38. Bileşik 87'in ^1H NMR spektrumu	53
Şekil 4.40. Bileşik 82'nin yapısı	54
Şekil 4.41. Bileşik 82'in ^1H NMR spektrumu	55
Şekil 4.42. Bileşik 82'in ^{13}C NMR spektrumu	55
Şekil 4.43. Bileşik 85'in yapısı	56
Şekil 4.44. Bileşik 85'in ^1H NMR spektrumu	57
Şekil 4.46. Bileşik 88'in yapısı	58
Şekil 4.47. Bileşik 88'in ^1H NMR spektrumu	59
Şekil 4.48. Bileşik 88'in ^{13}C NMR spektrumu	59
Şekil 4.49. Bileşik 83'in yapısı	60
Şekil 4.50. Bileşik 83'in ^1H NMR spektrumu	61
Şekil 4.51. Bileşik 83'in ^{13}C NMR spektrumu	61
Şekil 4.52. Bileşik 86'nın yapısı	62

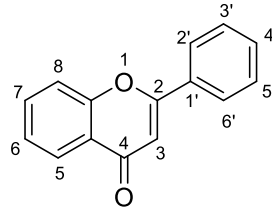
Şekil 4.53. Bileşik 86 'nın ^1H NMR spektrumu	63
Şekil 4.54. Bileşik 86 'in ^{13}C NMR spektrumu	63
Şekil 4.55 . Bileşik 89 'un yapısı	64
Şekil 4.56. Bileşik 89 'un ^1H NMR spektrumu	65
Şekil 4.57. Bileşik 89 'un ^{13}C NMR spektrumu	65
Şekil 5.1. Tez çalışması kapsamında sentezlenen kalkon-pirazol hibrit bileşiklerinin genel yapısı.....	66
Şekil 5.2. Elde edilen moleküllerin açık yapıları	68



1. GİRİŞ

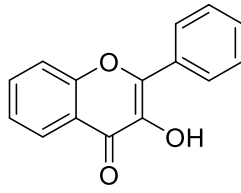
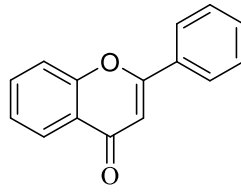
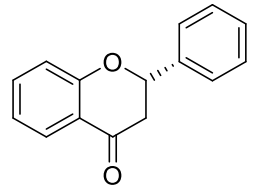
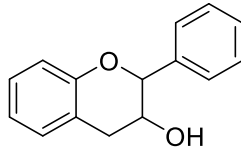
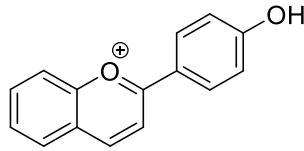
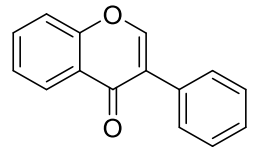
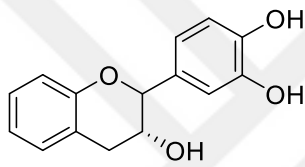
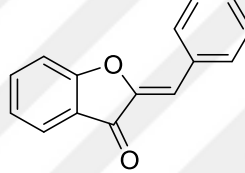
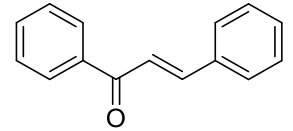
Bitkilerden elde edilen doğal ürünler milyonlarca yıldan beri geleneksel tedavide kullanılmaktadır. Doğal ürünler, insan metabolizmasında gen ekspresyonunun sonuç ürünü olan ‘sekonder metabolitler’ olarak yer alırlar. Geçmişte olduğu gibi günümüzde de doğal bileşiklere olan ilgi devam etmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte doğal ürünlerin farmakolojik aktiviteleri belirlenmekte ve yüksek biyoaktif olanları ticari olarak satılabilen ilaç formuna dönüştürülmektedir.

Bitkilerden izole edilen fenolik bileşiklerin büyük bir kısmını flavonoidler oluşturmaktadır. Önemli biyolojik aktivite gösteren flavonoid türevleri bitkilerin sekonder metabolit ürünü olup bitkilerin renk ve tat oluşumundan sorumludur. Flavonoidler heterosiklik bir piran halkasına iki benzen halkasının bağlanmasıyla oluşmuştur (Şekil 1.1).

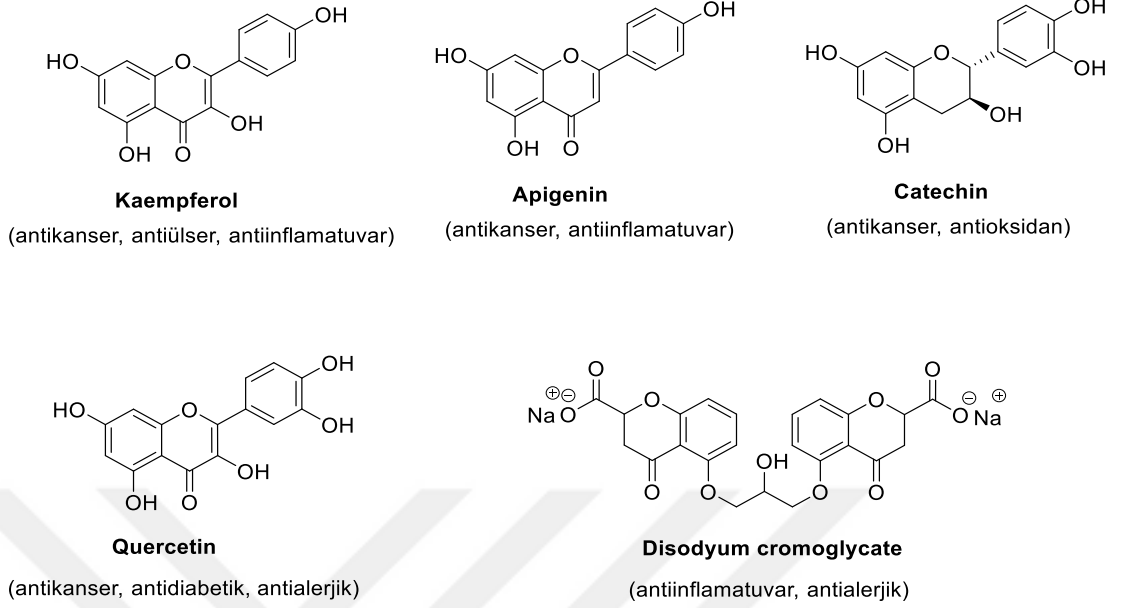


Şekil 1.1. Flavonoidlerin genel yapısı.

Flavonoid bileşikleri basit bir kimyasal yapıya sahip olduklarından sentetik türevlerinin elde edilmesi oldukça kolaydır. Bu nedenle besin takviyesi, ilaç ve kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son 25 yıl içerisinde bu konuda çalışılan 4000 den fazla flavonoid türevi bilinmektedir. Flavonoid türevleri kimyasal yapılarına göre 9 alt grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar: flavonoller, flavonlar, flavononlar, flavon-3-ol'ler, anthocyanidinler, izoflavonlar, proanthocyanidinler, aurone'lar ve kalkonlardır (Şekil 1.2).

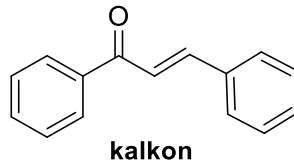
**flavonol****flavon****flavonon****flavon-3-ol****anthocyanidin****isoflavon****proanthocyanidin****aurone****kalkon****Şekil 1.2.** Flavonoid bileşiklerinin alt grupları

Literatürde flavonoid iskeletine sahip birçok doğal ürün bilinmekte ve bu ürünlerin antialerjik, antiviral, antiinflamatuvar, antidiabetik, antimikrobiyal, antibakteriyal, antioksidan ve antikanser gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip oldukları belirtilmektedir (Duarte *et al.* 2001).



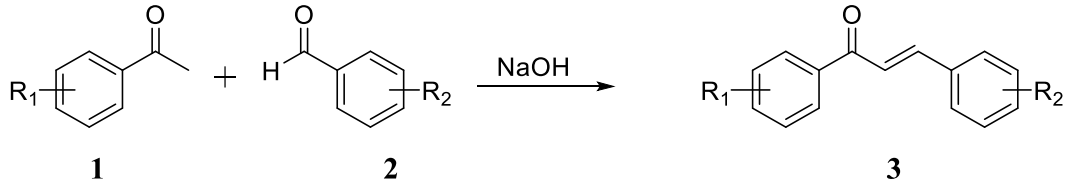
Şekil 1.3. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler

Flavonoid ailesinin en geniş sınıfını kalkonlar oluşturmaktadır. Kimyasal olarak, iki aromatik halkanın üç karbonlu α,β -doymamış karbonil sistemi ile birleştirildiği açık zincirli flavonoid yapısındadır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Kalkon yapısının genel gösterimi

Kalkonlar benzaldehit ve asetofenon'un bazik ortamdaki Claisen-Schmidt kondenzasyonu reaksiyonu ile kolayca sentezlenebilmektedirler (Şekil 1.5).

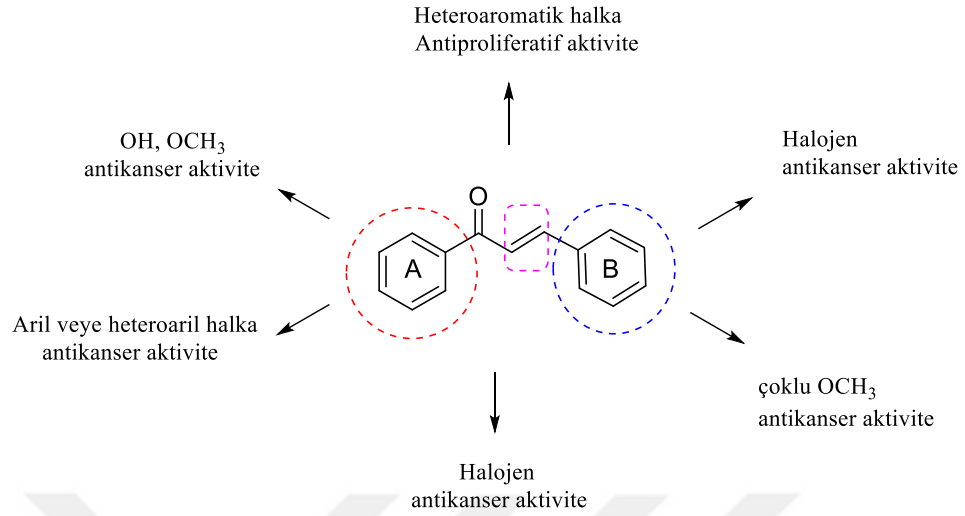


Şekil 1.5. Kalkonların genel sentez yöntemi

Kalkon bileşikleri aromatik halkada çeşitli fonksiyonel grup bulunduran ilgili aldehit ve asetofenon kullanılarak kolaylıkla türevlendirilebilirler. Yaygın olarak kullanılan Claisen-Schmidt yöntemi ise pahalı reaktif kullanımını gerektirmemekte ve ılıman şartlarda gerçekleştirilmektedir. Kolay sentez yöntemi ve geniş biyoaktivite spektrumu göstermeleri nedeniyle yeni kalkon türevlerinin sentezi oldukça ilgi çekici ve güncel araştırma alanlarından biridir.

Kalkonlar güçlü farmakolojik profil gösterirler. Literatür verilerine göre kalkonların; antioksidan, antispazm, antiülser, antiviral, antitümör, antimalarial, anti kanser antienflamatuar antiHIV aktivite gösterdiği ve çok sayıda enzim inhibisyonunu da gerçekleştirdiği bilinmektedir (Verma *et al.* 2018).

Kalkon türevlerinin çok çeşitli moleküler hedefleri inhibe ederek antikanser etki gösterdiği literatürde yer alan bilgilerdendir (Mahapatra *et al.* 2015). Bu nedenle antikanser ilaç keşfi çalışmalarında kalkon iskeleti temel yapı bloğu olarak kullanılmaktadır. Basit bir kalkon ile karşılaştırıldığında, her iki aromatik halkada da metoksi fonksiyonel B halkasında halojen fonksiyonel grubu ve enon sistemindeki çift bağın heteroaromatik halka ile hibridizasyonu sonucu kalkon analoglarının antikanser aktivitelerinin arttığı bilinmektedir (Şekil 1.6) (Boumendjel *et al.* 2008; Karthikeyan *et al.* 2015).



Şekil 1.6. Kalkon bileşiklerinin fonksiyonel grup farklılıklarına göre göstermiş oldukları antikanser aktiviteleri

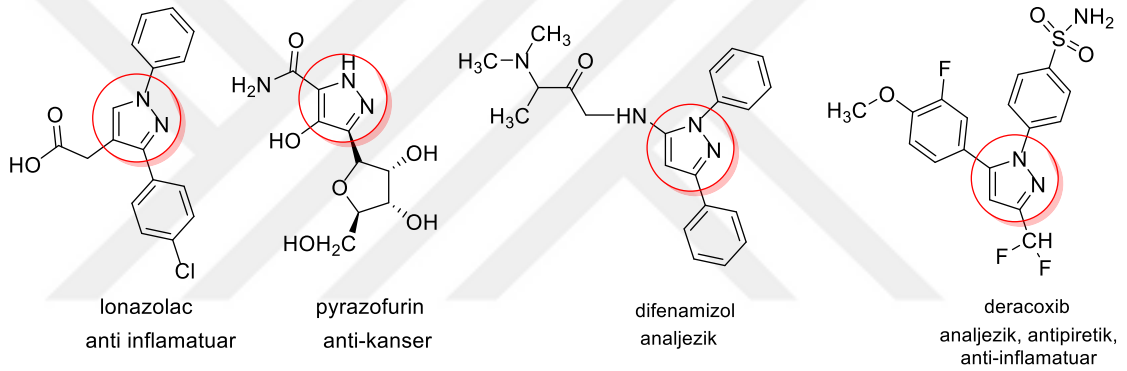
Dünya sağlık örgütünün (WHO) verilerine göre kanser, ölüme sebebiyet veren hastalıklar içerisinde ikinci sıradadır. 2020 yılı içinde her altı ölümden birinin bu hastalıktan dolayı gerçekleşeceği ve toplamda 9,6 milyon kişinin bu hastalıktan hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir. Ayrıca WHO tarafından sunulan raporda 2012 yılı itibariyle yaklaşık olarak 14 milyon kişinin bu hastalığa yakalandığı, bu rakamın 2025'e kadar 19 milyona, 2030'a kadar 22 milyona ve 2035'e kadar 24 milyona çıkacağı öngörülmektedir.

Kanser tedavisinde çoklu ilaç direnci (MDR) görülmektedir. Bunun önlenmesinde küçük hibrid moleküller umut verici bileşiklerdir (Nwibo *et al.* 2015; Moore *et al.* 2003). İki farklı farmakofor biriminin tek bir molekülde birleştirilmesi ile hibrit moleküller elde edilmektedir. Hibrit moleküller iki farklı farmakofor içerdiğinden sinerjik etki gösterip literatürde multifonksiyonel ilaç öncüsü bileşikler olarak da bilinmektedirler. (Thiriveedhi *et al.* 2018).

Hibridizasyon stratejisinde kalkon bileşikleri de farmakofor olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma kapsamında sentezlenen kalkon türevleri hibridizasyon için gerekli

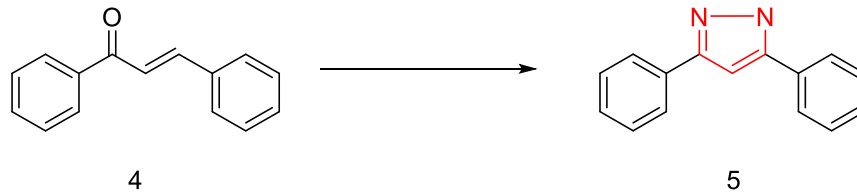
farmakoforlardan biri olarak kullanıldı. Bir diğer farmakofor olarak pirazol halkası kullanıldı.

Beş üyeli ve iki adet azot (N) atomu bulunduran pirazol halkası medisinal kimya çalışmalarının odağındaki hetero aromatik bileşiktir. Pirazol halkası biyoaktif bir çok bileşiğin yapısında ve hâlihazırda kullanılan bir çok ilacın yapısında farmakofor etkiden sorumlu asıl kısım olarak bulunmaktadır. Literatürde pirazol halkasının antikanser aktivite gösteren bir çok bileşiğin yapısında da farmakofor olarak yer aldığı literatürde bildirilmektedir. (Şekil 1.7) (Ardiansah, 2017)



Şekil 1.7. Pirazol halkası ihtiva eden bazı biyoaktif bileşikler

Bu tez çalışması kapsamında antikanser aktivite çalışmalarında gerek araştırma grupları gerekse ilaç endüstrisi tarafından sıklıkla kullanılan kalkon ve pirazol birimlerini birleştirilerek bir seri pirazol türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi.



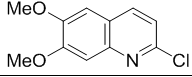
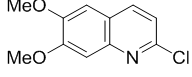
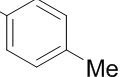
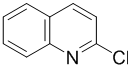
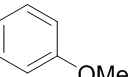
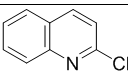
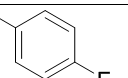
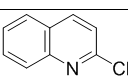
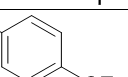
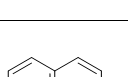
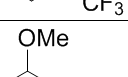
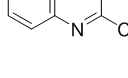
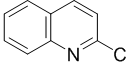
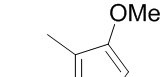
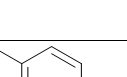
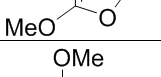
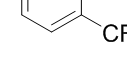
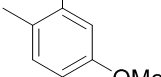
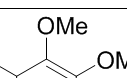
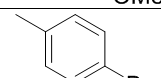
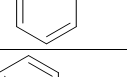
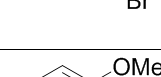
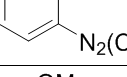
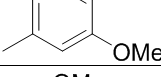
Şekil 1.8. Tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen hedef bileşiklerin genel gösterimi.

2. KAYNAK ÖZETİ

Doğal kaynaklardan ve farklı bitkilerden izole edilen çeşitli kalkon türevlerinin birçok araştırmacının ilgi odağı olduğu bilinmektedir (Rozmer *et al.* 2016).

Bandgar *et al.* (2013) yapmış oldukları bir çalışmada, 2,4-dimetoksi ve 3,4,5-trimetoksi kalkon türevleri sentezleyerek biyolojik özelliklerini değerlendirmişlerdir. 3,4,5-Trimetoksikalkonların ACHN (renal hücreli kanser) Panccl (pankreas kanseri) Calu1 (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) H460 (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) ve HCT116 (kolon kanseri) olmak üzere beş insan kanser hücre hattının büyümesini inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (Bandgar *et al.* 2013).

Herencia *et al.* (1998) yaptıkları bir çalışmada bazı kalkon türevlerinin degranülasyon ve eikosanoidlerin üretimi gibi *in vitro* lökosit fonksiyonlarını inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre **7, 9, 13, 15** ve **18** numaralı kalkonlar, *in vitro* insan nötrofillerinde degranülasyonu ve 5-lipoksijenazı inhibe ederken, 11 tanesi süperoksit temizleyici olarak davranmışlardır. Sadece dört bileşik (**9-12**) siklo oksijenaz-2 aktivitesini inhibe etmiştir. Çalışılan bileşiklerin yapıları Şekil 2.9'da gösterilmektedir (Herencia *et al.* 1998).

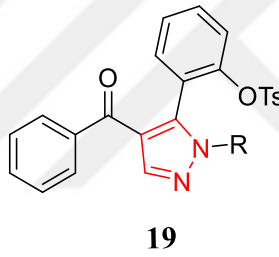
$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_1$		
	R	R ₁
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		

Şekil 2.1. 6-18 bileşiklerinin yapısı

Solomon *et al.*(2019) meme kanseri önleyici etkinliklerini incelemek üzere izatin-benzotiyazol analoglarını tasarlamak ve sentezlemek için bir hibrit farmakofor yaklaşımı kullanmışlardır. Bu bileşiklerin sitotoksitesini, üç farklı insan göğüs tümör hücre dizisi, MDA-MB231, MDA-MB468, MCF7 ve iki kanser dışı meme epitel hücre dizisi, 184B5 ve MCF10A kullanarak belirlemişleridir. Sentezlenen tüm bileşiklerin, incelenen tüm kanser hücre hatları üzerinde oldukça etkili olduğu gözlenmiş ve 4-bromo-1-dietilaminometil-1 H-indol-2,3-dion ve 4-kloro-1 dimetilaminometil-3-(6-metil-benzotiyazol-2-ylimino)-1,3 dihidroindol-2-on'un bu serinin en aktif bileşikleri olduğu bildirilmiştir (Solomon *et al.* 2019).

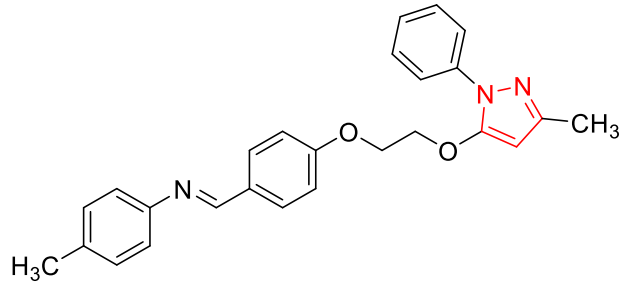
Pirazoller, çeşitli kimyasal, biyolojik, agrokimyasal ve farmakolojik özellikler sergileyen çok çeşitli sentetik ve doğal ürünleri kapsayan önemli bir heterosiklik ailesini temsil ederler (Lellek *et al.* 2018).

Kendre *et al.* (2015) sulu ortamda mikrodalga (MW) yöntemi ile, DMF dimetil asetal, hidrazin, hidroksilamin hidroklorür, 2-aminofenol veya benzen-1,2-diamin varlığında, 1-fenil-3-(2-(tosiloksi)fenil)propan-1-3-dion'un çok bileşenli siklo yoğunlaşma reaksiyonu ile bir seri yeni pirazol, izoksazol, benzoksazepin, benzotiyazepin ve benzodiazepin türevlerini sentezlemişlerdir. İndometazin kullanılarak antienflamatuar özellik gösteren **19** bileşiğinin standart ilaç kadar güçlü olduğu rapor edilmiştir (Kendre *et al.* 2015) (Şekil 2.10).



Şekil 2.2. **19** bileşiğinin yapısı

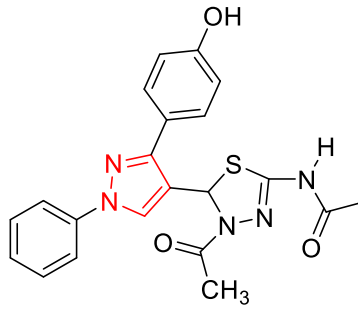
Tewari *et al.* (2014) yeni bir seri pirazol türevi sentezledi ve standart olarak nimesulide kullanarak karragenan ile indüklenen sıçan pençesi ödem modelinde *in vivo* antienflamatuar aktivitelerini incelemişlerdir. Moleküler modelleme çalışmaları, pirazol analoglarının aktif sahalarda ligantların yerleşmelerini artıran ve bunun sonucunda bileşenlerin antienflamatuar aktivitelerini çoğaltan, katyon- π etkileşimi, π - π etkileşimi ve klasik H bağlanmasını şekillendirerek siklojenaz-2 aktivite sahalarıyla etkileştiğini göstermiştir. Bileşik **20** en aktif molekül olarak belirlenmiştir (Tewari *et al.* 2014) (Şekil 2.3).



20

Şekil 2.3. 20 bileşiğinin yapısı

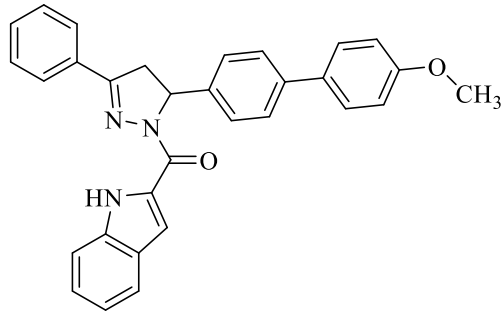
Alegeon *et al.* (2014) 1,3,4-trisübstitüe pirazol türevlerini sentezleyerek yeni sentezlenen bileşiklerin yapısını IR, NMR ve kütle spektroskopisi ile karakterize etmişlerdir. Bu bileşikler, İrlanda yosunu kaynaklı pençe ödemi metodu ile antienflamatuar aktivite açısından taranmıştır. Karrageenan enjeksiyonundan 3 saat sonra ölçülüp, standart ilaç diklofenakla karşılaştırıldığında **21** bileşiğinin mükemmel bir antienflamatuar aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Alegeon *et al.* 2014) (Şekil 2.4).



21

Şekil 2.4. 21 bileşiğinin yapısı

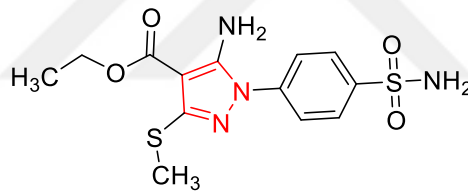
Sharath *et al.* (2013) bir pirazol halkasına sahip olan sübstitüe edilmiş indol bazlı yapıları sentezleyerek bu bileşiklerin antiinflammatuar aktiviteleri ve antioksidan özelliklerini incelemişlerdir. İndometazin kullanılarak antienflamatuar özellik gösteren bileşen **22**'nin standart bir ilaç kadar güçlü olduğunu ileri sürmüşlerdir (Sharath *et al.* 2013) (Şekil 2.5).



22

Şekil 2.5. 22 bileşiğinin yapısı

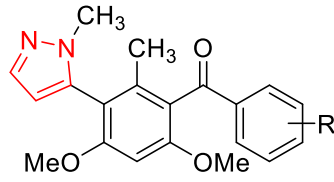
Thore *et al.* (2012) çeşitli hidrazitlerin keten ditioasetal ile kondenzasyon reaksiyonu ile yeni bir etil-5-amino-3-metiltiyo-1-H-pirazol-4-karboksilat serisinin sentezini rapor etmişlerdir. Bileşik 23, standart ilaç olarak diklofenak sodyum kullanarak 25 mg / kg'lık bir dozda önemli bir antienflamatuar aktivite göstermiştir (Thore *et al.* 2012) (Şekil 2.6).



23

Şekil 2.6. 23 bileşiğinin yapısı

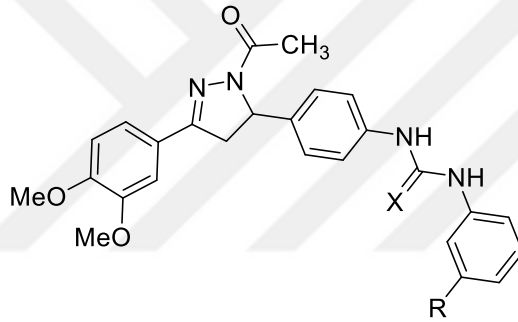
Bandgar *et al.* (2013) 1-metil-5-(2,4,6-trimetoksi-fenil)-1H-pirazolden bir seri yeni pirazol-benzofenon hibrit bileşikleri sentezlemişler. Bütün bu bileşiklerin çeşitli enflamatuar medyatörlere karşı belirgin bir antienflamatuar potansiyeli olduğunu kanıtlamışlardır. Sentezlenen bileşikler standart ilaç olarak indometasin kullanan aktif antienflamatuar ajanlar olarak bulunmuş 24 bileşiğinin en iyi aktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir (Bandgar *et al.* 2013) (Şekil 2.7).



- 24** R: C₆H₅F
25 R: C₆H₅Br
26 R: C₆H₅OMe

Şekil 2.7. 24, 25 ve 26 bileşiklerinin yapısı

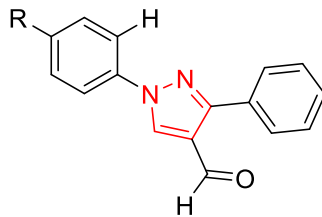
Keche *et al.* (2012) 1-asetil-3-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-(3- (arilüreido/ ariltiyoüreido/ arilsülfonamido) fenil)-4,5-dihidropirazol türevlerini sentezlemişlerdir. Bu türevlerin ümit vaat edici bir antienflamatuar etkiye (%61-85 [TNF- α], %76–93 interlökin-6 [IL-6] inhibisyonu) sahip oldukları tespit edilmiştir (Keche *et al.* 2012) (Şekil 2.8).



- 27** R: 2-F X:O
28 R: 4-Cl X:S

Şekil 2.8. 27 ve 28 bileşiklerinin yapısı

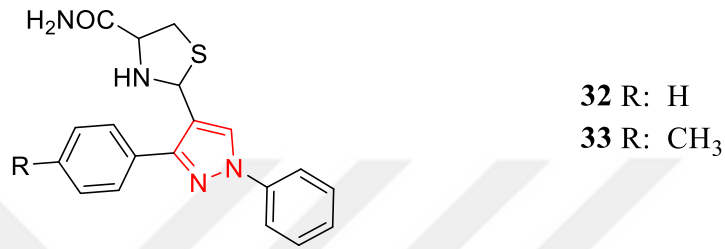
Selvam *et al.*(2014) bir seri 1-(4-sübstüüefenil)-3-fenil-1-H-pirazol-4-karbaldehit sentezlemişlerdir ve antienflamatuar etkilerini test etmişlerdir. Bileşikler **29**, **30** ve **31**'in standart ilaç diklofenak sodyumla kıyaslandığında maksimum aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Selvam *et al.* 2014) (Şekil 2.9).



- 29** R: F
30 R: Cl
31 R: Br

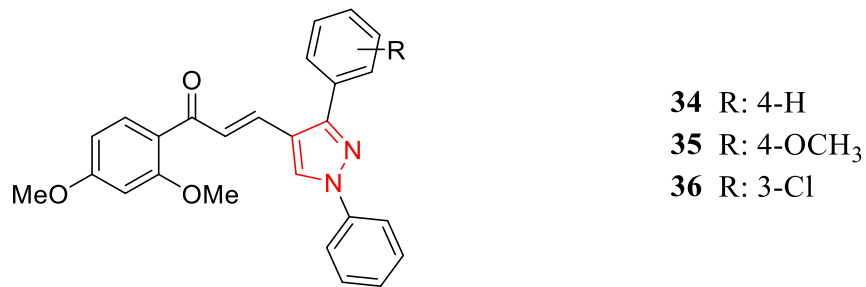
Şekil 2.9. 29, 30 ve 31 bileşiklerinin yapısı

Bekhit *et al.* (2010) bir seri 4-tiyazolil pirazolil sentezlemiş ve COX-1, COX-2 ülserojenik etki, akut toksisite ile birlikte *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'a karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivite özelliklerini araştırmıştır. Tüm bileşiklerin antienflamatuar etkinlikleri incelenmiştir. Bileşikler **32** ve **33**'ün en güçlü antienflamatuar ajanlar olduğu rapor edilmiştir (Bekhit *et al.* 2010) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. 32 ve 33 bileşiklerinin yapısı

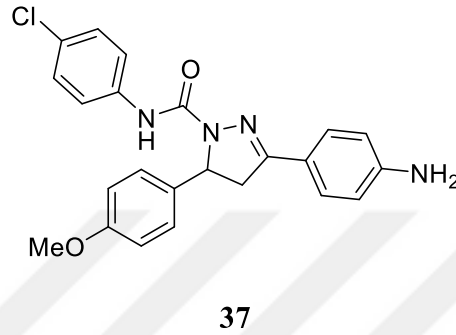
Bandgar *et al.* (2009) 1- (2,4-dimetoksi-fenil)-3- (1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-propenondan oluşan yeni bir seriyi, 1-(2,4-dimetoksifenil) etanon ve süstitüe 1,3-difenil-1 H-pirazol-4-karbaldehidlerin Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonu üzerinden sentezlemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikleri, antienflamatuar aktivite açısından TNF-a ve IL-6 inhibisyon çalışmaları ile değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda bileşik **34**, **35** ve **36**'nın standart ilaç olarak doksametazon kullanılarak IL-6'yı inhibe edici aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir (Bandgar *et al.* 2009) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. 34, 35 ve 36 bileşiklerinin yapısı

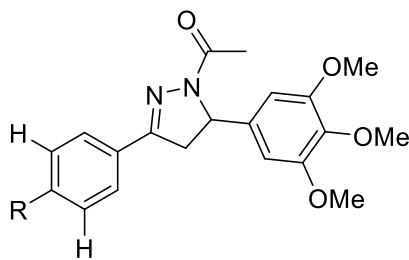
Ahsan ve Saini (2015) 4-aminoasetofenon ve *p*-anisidinin metanolik sodyum hidroksit çözeltisi içinde kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlediği kalkonun buzlu asetik asit

içerisinde uygun semikarbazid / tiyosemikarbazid ile siklizasyonu sonucunda bir seri tiyosetazon bazlı pirazolin tasarlanmış ve sentezlemişlerdir. Bileşik 37'nin *Mycobacterium tuberculosis*'e (MTB H37Rv) karşı maksimum aktivite gösterdiğini bildirilmişlerdir (Ahsan ve Saini 2015) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. 37 bileşiğinin yapısı

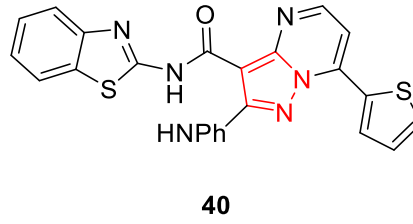
Pathak *et al.* (2014) yüksek verimlerle çeşitli sübstitüe 4,6-diarilpirimidin-2-amin, 4,6-diaril-2-(heteroaril) pirimidin ve 1-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)etanon türevleri sentezlemişlerdir. Bu türevleri MTB H37Rv'ye karşı *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri için değerlendirmişler ve bileşikler 38 ve 39'un aktif olduğunu tespit etmişlerdir (Pathak *et al.* 2014) (Şekil 2.13).



38 R: Br
39 R: Cl

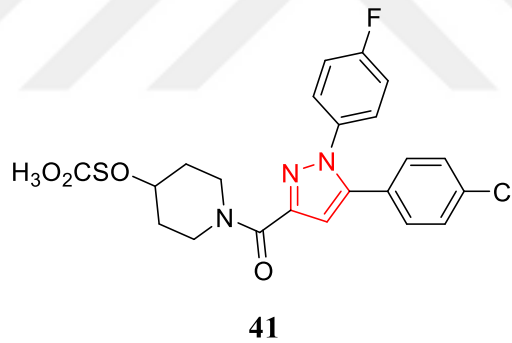
Şekil 2.13. 38 ve 39 bileşiklerinin yapısı

Bondock *et al.* (2010) bir seri kaynaşmış pirazol-pirimidin türevini sentezlemişlerdir. Kloroampfenol ile kıyaslanabilir olan bileşik 40'ın, *Aspergillus fumigatus* ve *Fusarium oxysporum*'a karşı en güçlü *in vitro* antifungal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Bondock *et al.* 2010) (Şekil 2.14).



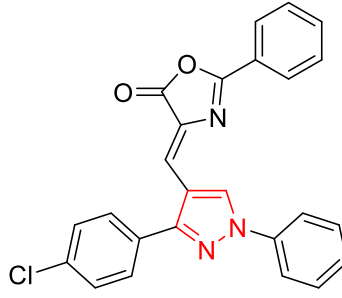
Şekil 2.14. 40 bileşiğinin yapısı

Ragavan *et al.* (2010) aktif kısmı (amid bağı) değiştirerek sentezlediği yeni 1,5-diaril pirazol grubunu *E. coli*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia*'ya karşı antibakteriyel aktivite açısından test etmiş, bileşik **41** in iyi aktivite gösterdiği ve ilave çalışmalardan antimikrobiyal aktivite çalışmaları için alifatik amid farmakoforunun önemli olduğunu ve özellikle 4-piperidin grubunun aktiviteden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (Ragavan *et al.* 2010) (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. 41 bileşiğinin yapısı

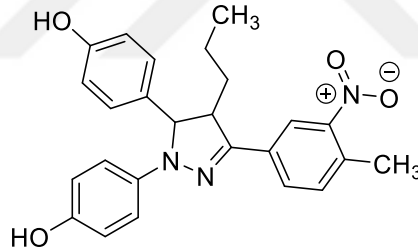
Argade *et al.* (2008) yeni bir antimikrobiyal bileşik sınıfı olan 2,4-sübstütüe oksazol-5-on içeren pirazolün sentezini gerçekleştirmişler ve bileşik **42**'nin, standart ilaçlar olan ampisilin ve ketokonazol ile kıyaslandığında en yüksek etkinliği gösterdiğini rapor etmişlerdir (Argade *et al.* 2008) (Şekil 2.16).



42

Şekil 2.16. 42 bileşiğinin yapısı

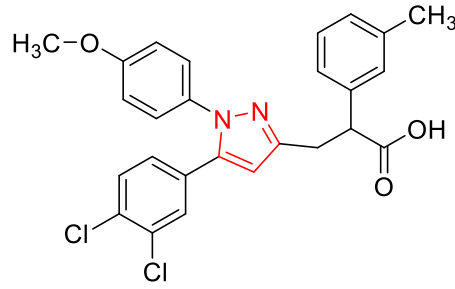
Naoum *et al.* (2007) fenol halkası üzerinde bir nitro süstitüent taşıyan yeni tetra süstitüe edilmiş pirazol türevlerini sentezlemişlerdir. ER alt tipleri olan ER α ve ER β 'ya bağlanma ilişkilerini belirlemişler ve 43'ün aktif olduğunu bildirmişlerdir (Naoum *et al.* 2007) (Şekil 2.17).



43

Şekil 2.17. 43 bileşiğinin yapısı

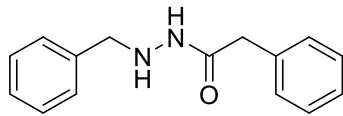
Gomez *et al.* (2007) 1,5-diaril pirazol bileşiklerinin sentez ve yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarını, molekülün alkan yan zincirinin çeşitli yapısal modifikasyonları ile rapor etmişlerdir. Bileşik 44'ün yapılan aktivite çalışmalarında çok iyi sonuçlar verdiği ve irritabl bağırsak sendromu ve diğer gastrointestinal hastalıkların potansiyel tedavileri için kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (Gomez *et al.* 2007) (Şekil 2.18).



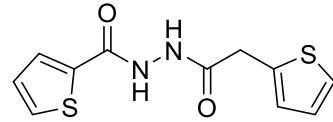
44

Şekil 2.18. 44 bileşiğinin yapısı

Abdel-Aziz *et al.* (2009) diasilhidrazinler, 5-amino-1-sübstitüe pirazol-3,3,4-trikarbonitril ve oksadiazol, pirazolon türevlerinin oluşumu için kuyruk süspansiyonu davranışsal umutsuzluk testi kullanılarak antidepresan aktivite ve pentilentetrazol kaynaklı farelerde antikonvülsan aktivitesi olmak üzere iki sentetik yol tarif etmişlerdir. Bileşik 45 ve 46'nın, 10 mg / kg doz seviyesindeki bir dozda imipramin kıyasla daha iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Abdel-Aziz *et al.* 2009) (Şekil 2.19).



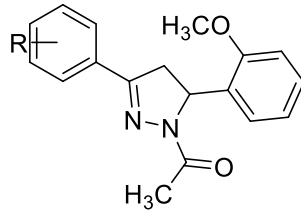
45



46

Şekil 2.19. 45 ve 46 bileşiklerinin yapısı

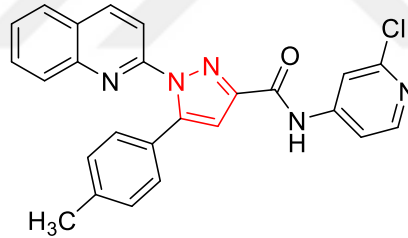
Chimenti *et al.* (2004) yeni bir 1-asetil-3-(4-hidroksi- ve 2,4-dihidroksifenil)-5-fenil-4,5-dihidro-(1H)-pirazol türevleri sentezlemişler ve MAO izoformlarının aktivitesini seçici olarak inhibe etme yeteneklerini araştırmışlardır. Bileşikler 47 ve 48'in en etkili olduğunu bulmuşlardır (Chimenti *et al.* 2004) (Şekil 2.20).



47 R: 4-OH
48 R: 2,4-OH

Şekil 2.20. 47 ve 48 bileşiklerinin yapısı

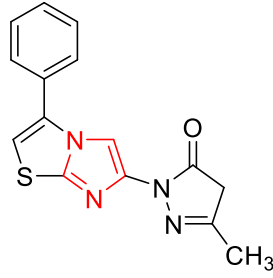
Cankara Pirol *et al.* (2014) 5-(p-tolil)-1-(kinolin-2-il)pirazol-3-karboksilik asitten oluşan bir seri yeni amit türevini sentezlemişlerdir. Antiproliferatif etkilerini, üç insan kanseri hücre hattında (Huh7, insan karaciğer; MCF7, meme ve HCT116, kolon karsinomu hücre çizgileri) incelemişlerdir. Amit kısmındaki 2-kloro-4-piridinil grubuna sahip olan bileşik **49**'un , Huh7, MCF7 ve HCT116 hücreleri için IC₅₀ değerleri 1.6 mM, 3.3 mM ve 1.1 mM olan tüm hücre hatlarına karşı iyi sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Cankara Pirol *et al.* 2014) (Şekil 2.21).



49

Şekil 2.21. 49 bileşiğinin yapısı

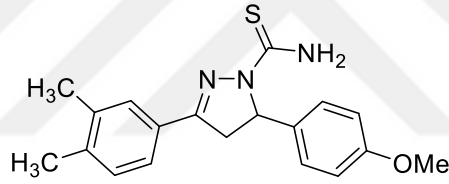
Ali *et al.* (2014) 6-hidrazinilimidazo tiyazollerin farklı dikarbonil bileşikleri ile reaksiyonu sonucunda pirazol kısımlarına sahip bir seri imidazo tiyazolü sentezlemişlerdir. Bu bileşikler, antikanser aktivite için, ABD Ulusal Kanser Enstitüsünde taranmış ve özellikle bileşik **50**'nin umut verici sonuçlara sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Ali *et al.* 2014) (Şekil 2.22).



50

Şekil 2.22. 50 bileşiğinin yapısı

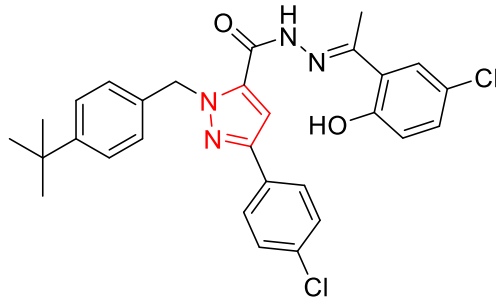
Lv *et al.* (2010) potansiyel epidermal büyüme faktörü reseptörü kinaz inhibitörleri aktivitesi için iki seri pirazol türevi tasarlamışlar ve bileşik 51'in aktif olduğunu bildirmişlerdir (Lv *et al.* 2010) (Şekil 2.23).



51

Şekil 2.23. 51 bileşiğinin yapısı

Zheng *et al.* (2009) bir seri yeni 3-aril-1-(4-tert-butylbenzil)-1-H-pirazol-5-karbonhidrazit hidrazon türevini sentezlemişler ve bileşiklerin A549 hücre büyümesi üzerindeki etkilerini araştırarak 52 bileşiğinin en yüksek büyüme önleyici etkiye ve A549 akciğer kanseri hücrelerinin indüklenmiş apoptozisine sahip olduğunu bildirmişlerdir (Zheng *et al.* 2009) (Şekil 2.24).



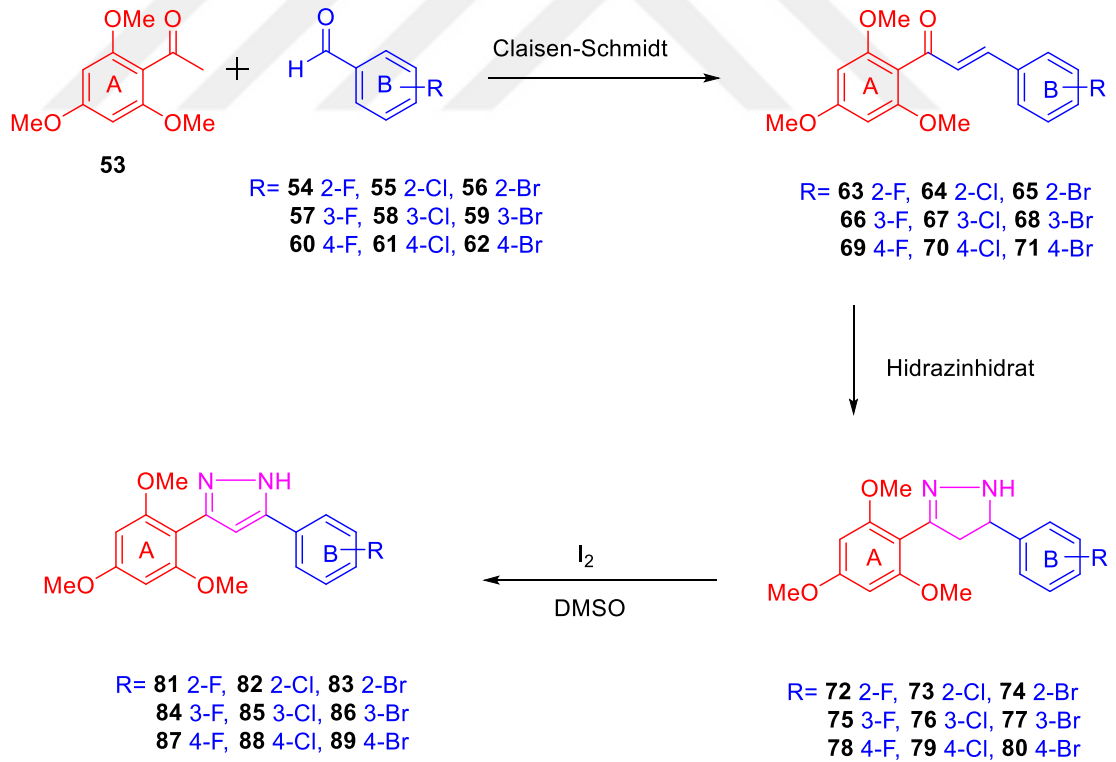
52

Şekil 2.24. 52 bileşiğinin yapısı

3. MATERYAL ve YÖNTEM

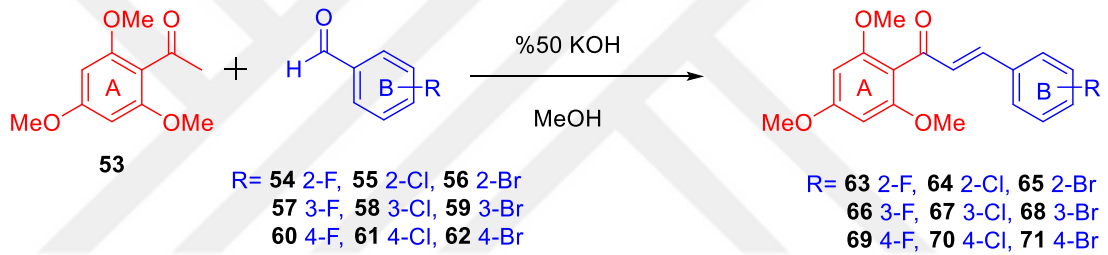
Bu tez çalışması kapsamında trimetoksiasetofenon ile ilgili benzaldehitlerin bir Claisen-Schmidt reaksiyonu üzerinden, B halkasının farklı pozisyonlarında flor, klor, brom ihtiva eden kalkon türevleri elde edildi. Elde edilen kalkon bileşiklerinin hidrazin hidrat ile reaksiyonunu takiben iyot katalize yükseltgenme reaksiyonu ile hedef bileşikler başarılı bir şekilde sentezlendi. Genel sentez yöntemi Şekil 3.1’de gösterilmektedir.

Sentezlenen 3,5-diarilsüstitüe pirazol bileşikler çalışmanın ikinci kısmını teşkil edecek olan antikanser özelliklerinin araştırılması için ilgili çalışma grubuna gönderildi. Antikanser çalışmaları halihazırda devam ettiği için sonuçlar tez kapsamında sunulmadı.



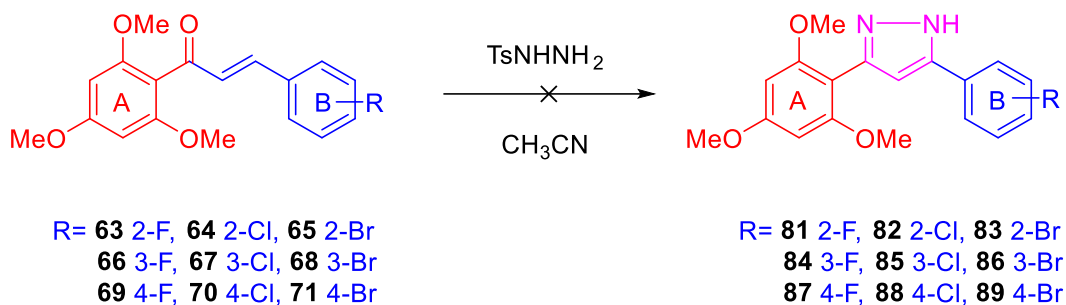
Şekil 3.1. Hedef moleküller için genel sentez yöntemi.

Sentez çalışmaları 2,4,6-trimetoksiasetofenon (**53**)'ün flor, klor, brom süstitüe benzaldehitler ile kondenzasyon reaksiyonlarıyla başlatıldı. Bunun için 2,4,6-trimetoksiasetofenon (**53**) ve ilgili aldehitler bazik ortamda MeOH içerisinde %50 KOH varlığında reaksiyona tabi tutularak ilgili kalkon bileşiklerinin sentezi %85-95 verimlerle gerçekleştirildi (Şekil 3.2). Sentezlenen tüm kalkon bileşiklerinin yapıları NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. H-NMR spektrumu incelendiğinde 8 ppm civarında α,β doymamış sistemdeki β protonu bir dublet vererek rezonans olurken, α protonu ise yaklaşık 7 ppm civarında dublet vermektedir. Diğer taraftan A halkasındaki iki özdeş aromatik proton yaklaşık olarak 6 ppm civarında singlet vermektedir. Tüm kalkon bileşiklerinin NMR spektrumları yapı ile uyum içerisinde.



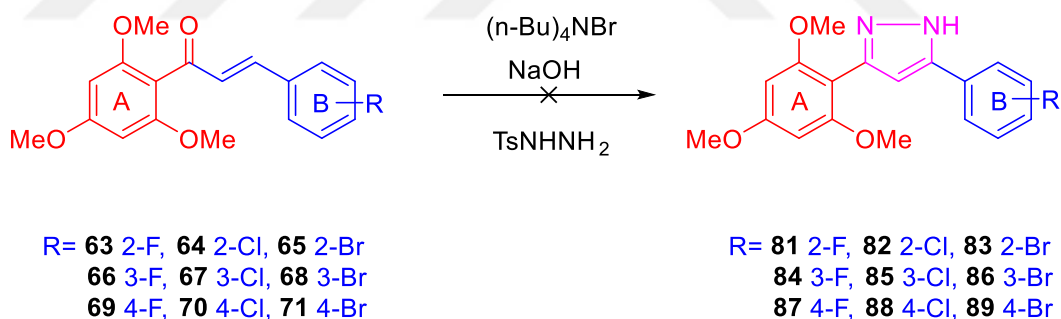
Şekil 3.2. Kalkon bileşiklerin genel sentez yöntemi

Kalkon bileşikleri elde edildikten sonra bu bileşikler üzerinden pirazol türevlerinin sentez çalışmalarına geçildi. Bunun için yapılan literatür araştırmasında bulunan yöntem takip edilmek suretiyle tek kademede hedef bileşiklerin elde edilmeleri düşünüldü. Bu amaçla kalkon bileşiği asetonitril içerisinde TsNHNH_2 ile reflüks sıcaklığında reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon neticesinde istenilen ürünler elde edilemedi. Reaksiyon şartlarında (sıcaklık, ekivalent vs) yapılan bazı değişikliklerle denemeler tekrarlanmasına rağmen hedef bileşikler elde edilemedi. Ürünlerin H-NMR spektrumları incelendiğinde birçok ürünün oluştuğu tespit edildi. Oluşan ürünlerin R_f değerlerinin birbirlerine çok yakın olmaları sebebiyle saflaştırma işlemi yapılamadı (Luan *et al.* 2017).



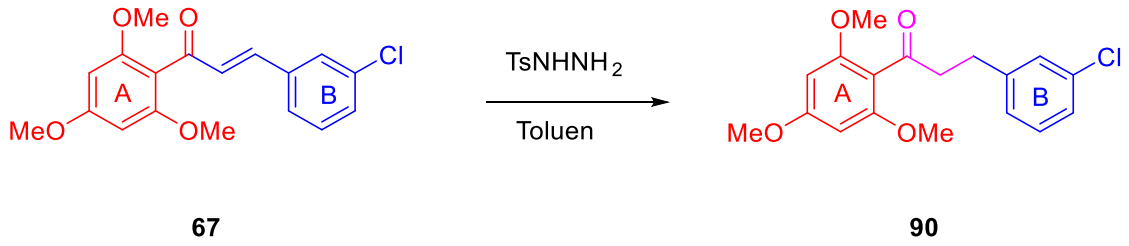
Şekil 3.3. Kalkon bileşiğinin TsNHNH₂ ve CH₃CN ile reaksiyonu

Yine kalkon bileşiklerinden tek kademede hedef moleküllerin sentezi için farklı bir yöntem olarak Wen ve arkadaşlarının yöntemi denendi. Bunun için yukarıdaki reaksiyon bazik ortamda (n-Bu)₄NBr varlığında TsNHNH₂ ile tekrarlandı (Wen *et al.* 2011). Elde edilen karışımın H-NMR spektrumu incelendiğinde çıkış bileşiğinin %60 oranında bitmediği ve %40 oranında da birkaç ürünün oluştuğu tespit edildi. Yine yapılan saflaştırma işlemleri sonucunda karışımdaki maddeler ayrılamadı (Şekil 3.4).



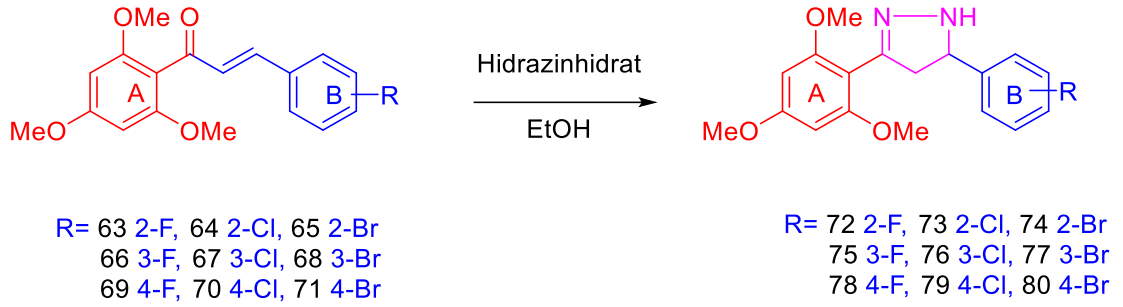
Şekil 3.4. Kalkon bileşiğinin TsNHNH₂ ve (n-Bu)₄NBr ile reaksiyonu.

Yukarıdaki her iki yöntemle de hedef moleküller sentezlenemedi. Alternatif bir yöntem olarak kalkon bileşiği TsNHNH₂ varlığında toluen içerisinde reflüks edildi. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek çıkış bileşiğinin bittiği görüldükten sonra durduruldu. Tek ürün olarak elde edilen bileşiğin NMR spektrumları incelendiğinde indirgenme ürünü **90** elde edildi (Şekil 3.5). Literatür bilgileri ile elde edilen bu sonuç bir araya getirildiğinde bu tür indirgenme ürünlerin eldesi için uygulanan bu yöntemin alternatif bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar tez konusu kapsamı dışında kaldığı için bu tez kapsamında tartışılmadı.



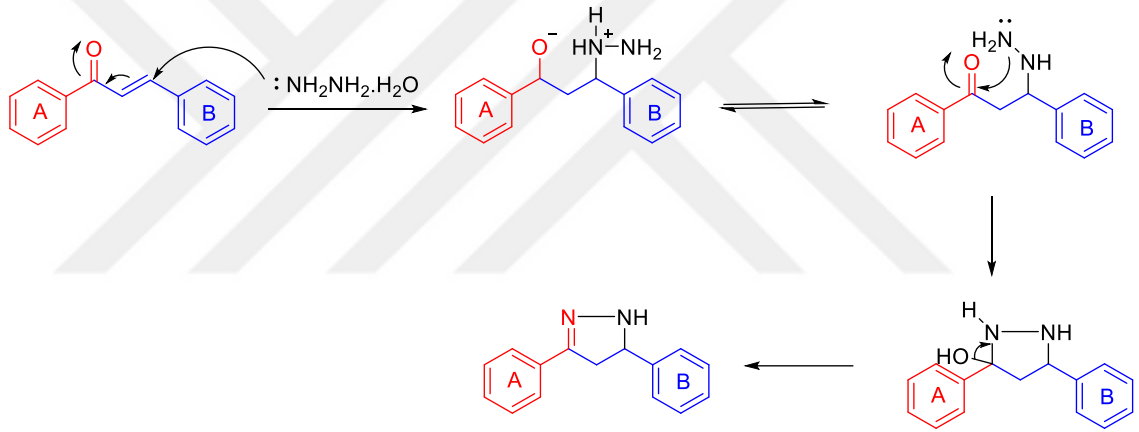
Şekil 3.5. Kalkon bileşiğinin toluen içerisinde TsNHNH₂ ile reaksiyonu.

Kalkon bileşiklerinden tek kademede hedef moleküllerin elde edilmeleri için farklı reaksiyon şartları denenmesine rağmen ilgili ürünler sentezlenemedi. Bunun üzerine Şekil 3.6’de gösterilen yöntem üzerinden ilgili pirazol bileşiklerinin sentezi düşünüldü. Bunun için kalkon bileşiği hidrazinhidrat ile EtOH içerisinde reflüks edildi. Elde edilen ham ürün çöktürme işlemine tabi tutularak saflaştırıldı ve ilgili ara ürünler oldukça yüksek verimlerle elde edildi (Şekil 3.6) (Jeong *et al.* 2004). Elde edilen ürünlerin NMR spektrumları incelendiğinde A halkasındaki özdeş iki aromatik proton yaklaşık 6 ppm civarında singlet vermektedir. Diğer aromatik protonlar 7.8-7.1 ppm arasında rezonans olmaktadır. Pirazolin halkasındaki -NH grubuna komşu karbona ait proton yaklaşık olarak 4.8-4.6 ppm civarında rezonans olurken diğer özdeş olmayan metilenik protonlardan birisi 3 ppm civarında diğeri ise 3.4 ppm civarında rezonans olmaktadır. NMR spektrumlarının yapı ile tam olarak uyumlu oldukları tespit edildi. Sentezlenen pirazolin bileşiklerinin buz dolabında bile saklandığında çok hızlı bir şekilde bozunmaya maruz kaldığı gözlemlendi. Bu nedenle bu bileşikler içinden yalnızca bir tanesinin NMR spektrumu alınarak yapısı karakterize edildi; diğerleri bekletilmeden bir sonraki kademe için kullanıldı.



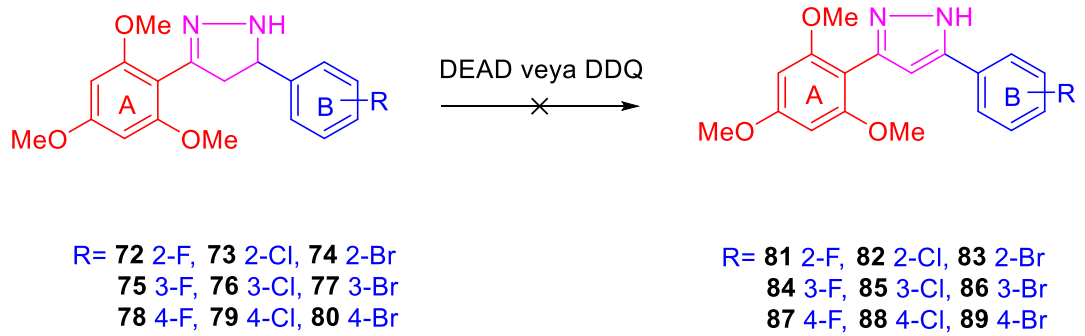
Şekil 3.6. Kalkon bileşiğinin hidrazinhidrat ile reaksiyonu

Bu reaksiyonun Şekil 3.7’de gösterildiği şekildeki mekanizma üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir.



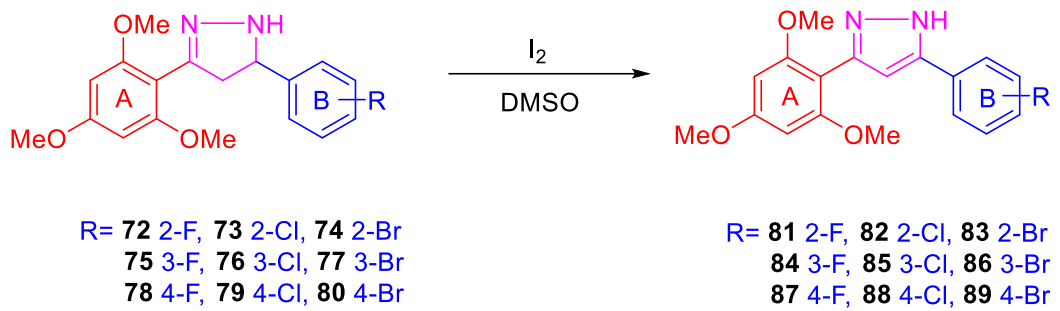
Şekil 3.7. Pirazolin ara ürününün oluşum mekanizması.

3,5-diarilsüstitüe pirazol bileşiklerinin eldesi için yukarıda sentezleri gerçekleştirilen ara ürünlerin aromatikleştirilmesi gerekmektedir. Bunun için öncelikle ara ürünler **72-80** DEAD ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon neticesinde istenilen ürünler elde edilemedi. Aynı reaksiyon DDQ ile tekrarlanmasına rağmen yine hedef bileşikler elde edilemedi. NMR spektrumları incelendiğinde ürün karışımları gözlemlendi ve yapılan tüm saflaştırma işlemlerine rağmen herhangi bir ayırma işlemi gerçekleştirilemedi (Şekil 3.8).



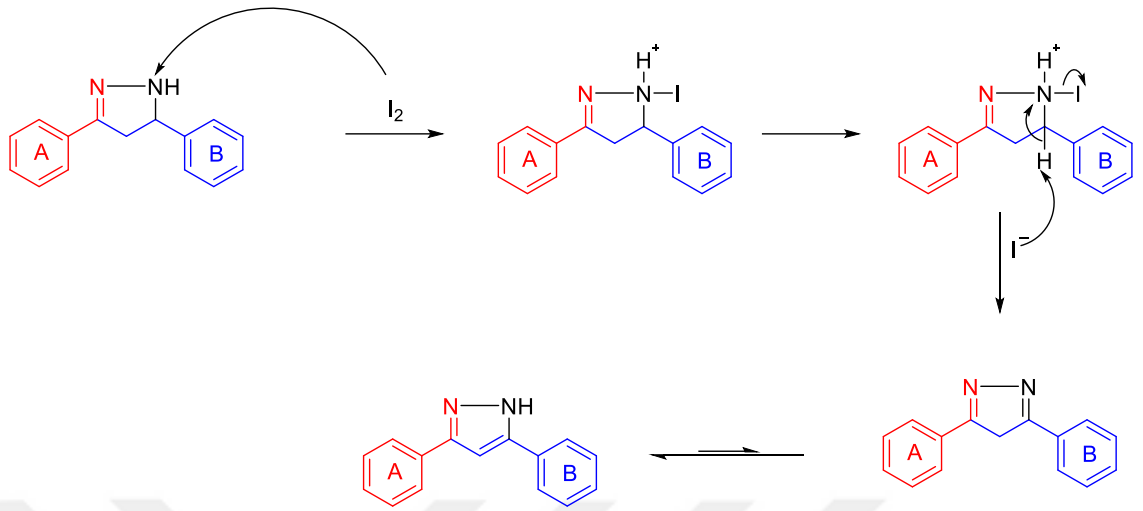
Şekil 3.8. Ara ürünün DEAD ve DDQ ile reaksiyonu.

Yukarıdaki her iki yöntem üzerinden hedef bileşikler elde edilemedi. Bunun üzerine Kaur ve Kishore'nin yöntemi takip edilmek suretiyle aynı reaksiyon tekrarlandı. Bu yöntemde ilgili ara ürünler DMSO içerisinde çözülerek üzerine katalitik miktarda I_2 ilave edildi ve 2 saat boyunca reflüks edildi. Elde edilen ham ürünün kolon kromatografisi ile saflaştırılmasının ardından hedef bileşikler %40-50 verimlerle elde edildi (Şekil 3.9) (Kaur ve Kishore 2013).



Şekil 3.9. Ara ürünün DMSO içerisinde I_2 ile reaksiyonu

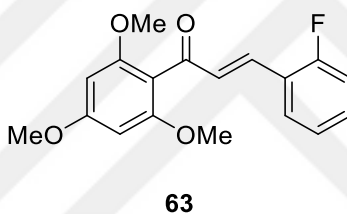
Bileşiklerin yapıları NMR ve IR ile aydınlatıldı. NMR spektrumları incelendiğinde pirazol halkasındaki aromatik protonun 7.1 ppm civarında singlet vererek rezonans olduğu görülmektedir. Diğer taraftan A halkasındaki özdeş aromatik protonlar 6.2 ppm civarında rezonans olurlarken diğer aromatik protonlar 8-7.2 ppm arasında rezonans olmaktadır. Tüm spektrum incelendiğinde yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Reaksiyon mekanizmasının Şekil 3.10'da gösterildiği şekilde olduğunu önermekteyiz.



Şekil 3.10. 3,5-diaril süstitüe pirazol türevlerinin sentez mekanizması

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Trimetoksiasetofenon (4.75 mmol) bileşiği MeOH (30 mL) içerisinde çözülerek üzerine 2-florobenzaldehit (7.6 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına %50 KOH çözeltisi (15 mL) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 25 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına doymun NH₄Cl (15mL) çözeltisi ilave edildi. Daha sonra EtOAc (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hek. çözücü sistemi ile çöktürülerek saflaştırıldı.



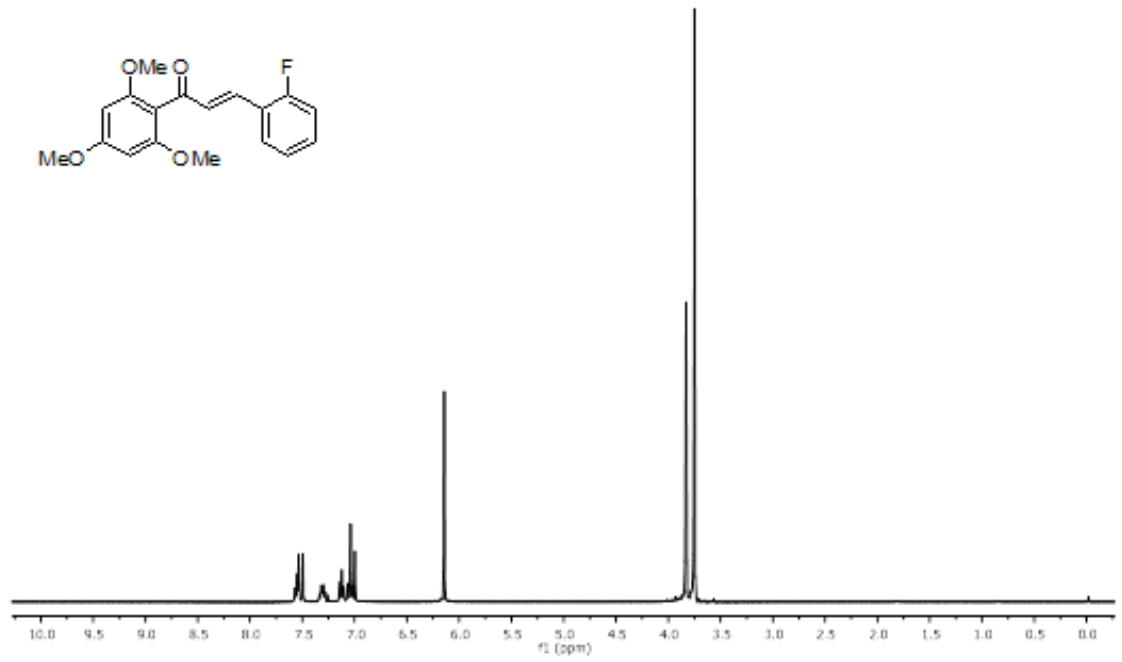
Şekil 4.1. Bileşik **63**'ün yapısı

Açık sarı renkli katı **63 bileşiği (1.4 g)** %93 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.23, **EN:**103-106°C **Elementel Analiz:** C₁₈H₁₇FO₄: Hesaplanan: C, 68.35; H, 5.42 Bulunan: C, 68.09; H, 5.51.

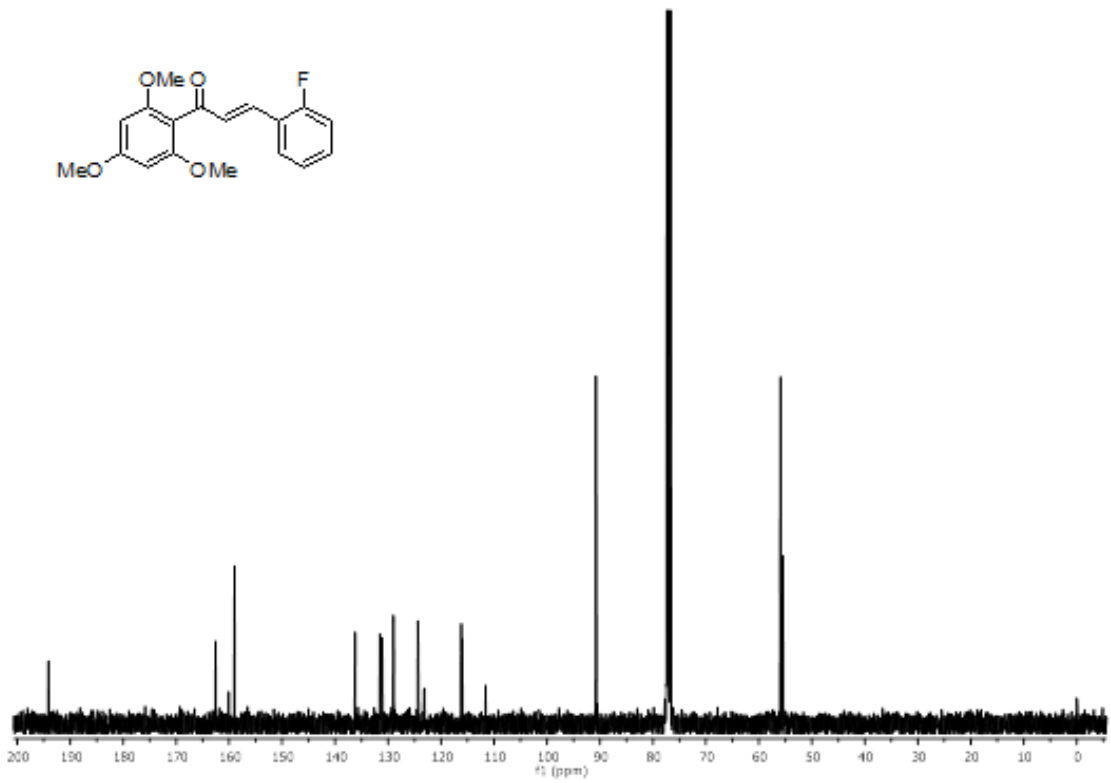
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.2, 161.1 (d, *J*_{CF} = 252.1 Hz), 162.6, 159.1, 136.2 (d, *J*_{CF} = 3.3 Hz), 131.5 (d, C- *J*_{CF} = 8.7 Hz), 131.1 (d, *J*_{CF} = 5.7 Hz), 128.9 (d, *J*_{CF} = 2.9 Hz), 124.4 (d, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 123.2 (d, *J*_{CF} = 11.8 Hz), 116.1 (d, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 111.6, 90.7, 55.9, 55.5.

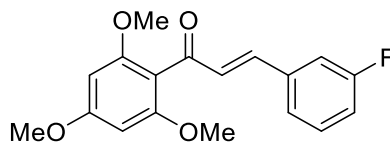
IR (KBr, cm⁻¹) *v*_{max} 2941, 1607, 1458, 1269, 1228, 1129.



Şekil 4.2. Bileşik 33'ün ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.3. Bileşik 63'ün ¹³C NMR spektrum

**66**

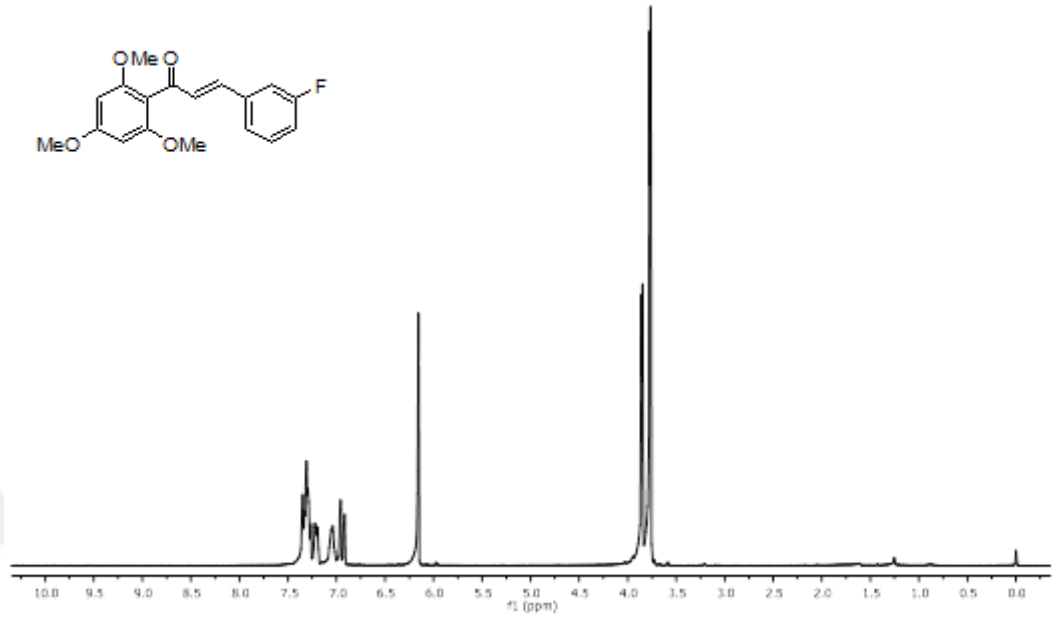
Şekil 4.4. Bileşik **66**'ün yapısı

Açık sarı renkli katı **66** bileşiği (1.37 g) %93 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.3 **EN**: 86-90°C **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇FO₄: Hesaplanan: C, 68.35; H, 5.42 Bulunan: C, 68.16; H, 5.39.

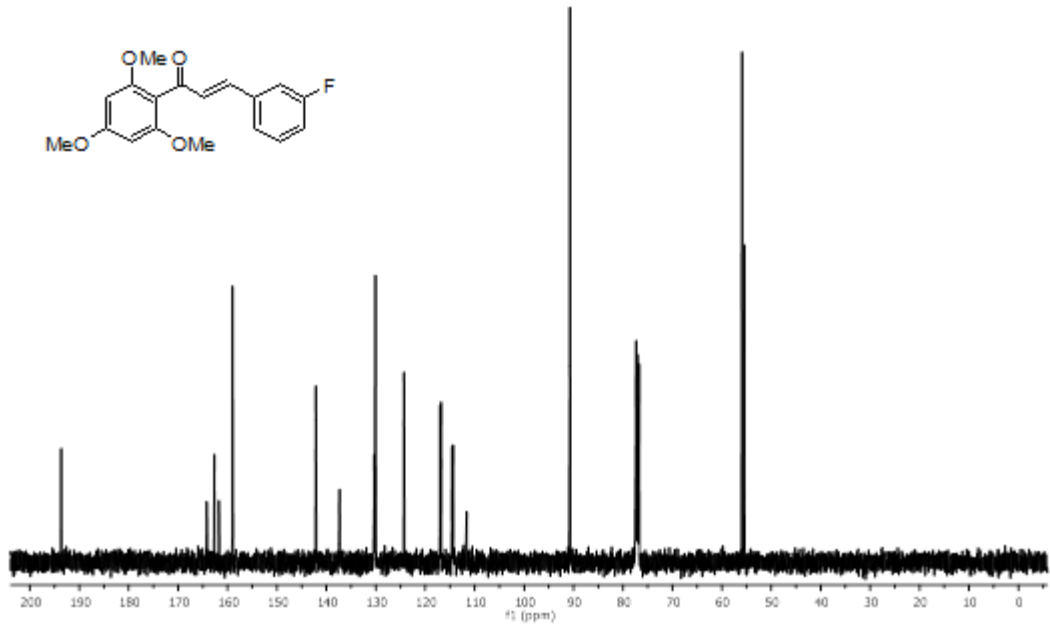
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.19 (m, 4H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.94 (d, 1H AB sisteminin A kısmı, *J* = 16.0 Hz), 6.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.7, 162.9 (d, *J_{CF}* = 241.5 Hz), 162.7, 158.9, 142.2, 137.4 (d, *J_{CF}* = 7.5 Hz), 130.3 (d, *J_{CF}* = 8.4 Hz), 130.1, 124.3 (d, *J_{CF}* = 2.7 Hz), 116.9 (d, *J_{CF}* = 21.2 Hz), 114.6 (d, *J_{CF}* = 21.6 Hz), 111.6, 90.8, 55.9, 55.5.

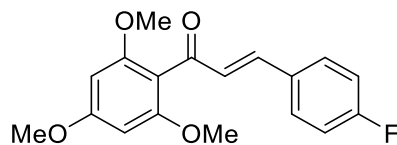
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 2942, 1652, 1607, 1457, 1228, 1157, 1129.



Şekil 4.5. Bileşik 66'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.6. Bileşik 66'nin ¹³C NMR spektrumu

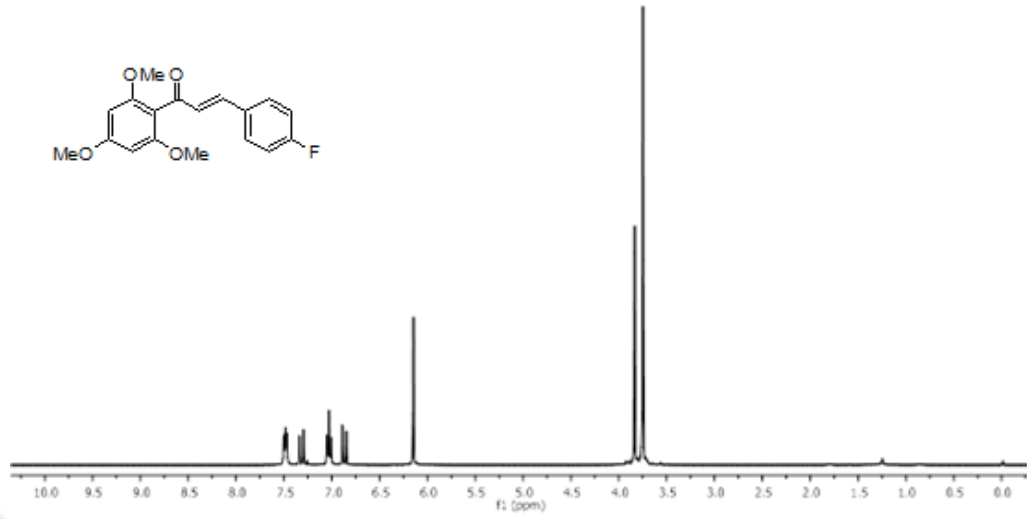
**69****Şekil 4.7.** Bileşik **69**'in yapısı

Açık sarı renkli katı **69** bileşiği (1.13 g) %75 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 30:70) = 0.27 **EN:** 122-123°C **Elementel Analiz:** C₁₈H₁₇FO₄: Hesaplanan: C, 68.35; H, 5.42 Bulunan: 68,16; H, 5.38.

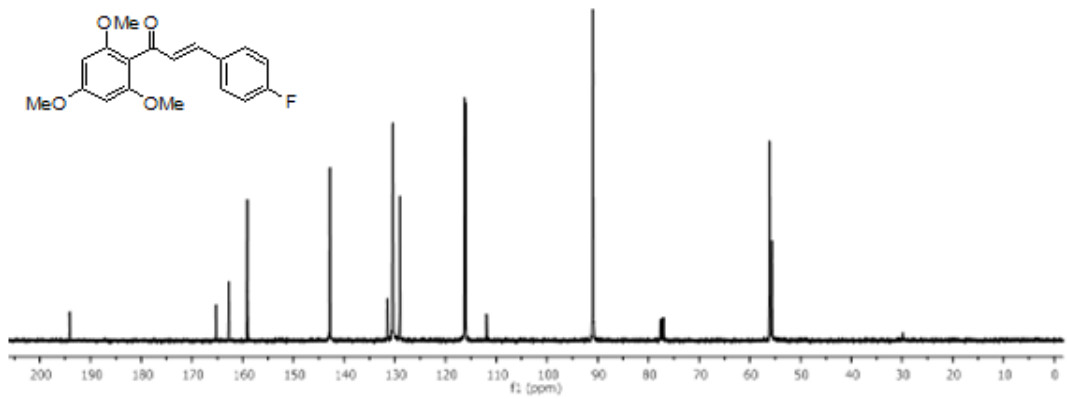
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.48 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J* = 16 Hz), 7.07–7.01 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J* = 16 Hz), 6.15 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.1, 164.0 (d, *J_{CF}* = 249.8 Hz), 162.7, 159.1, 142.8, 131.5, 130.4 (d, *J_{CF}* = 8.4 Hz), 129.0, 116.1 (d, *J_{CF}* = 21.7 Hz), 111.9, 90.9, 56.1, 55.7.

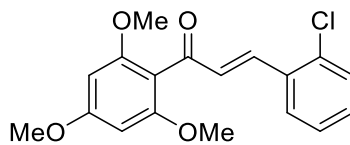
IR (KBr, cm⁻¹) v_{max} 3502, 2941, 2841, 1651, 1599.



Şekil 4.8. Bileşik 69'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.9. Bileşik 69'in ¹³C NMR spektrumu

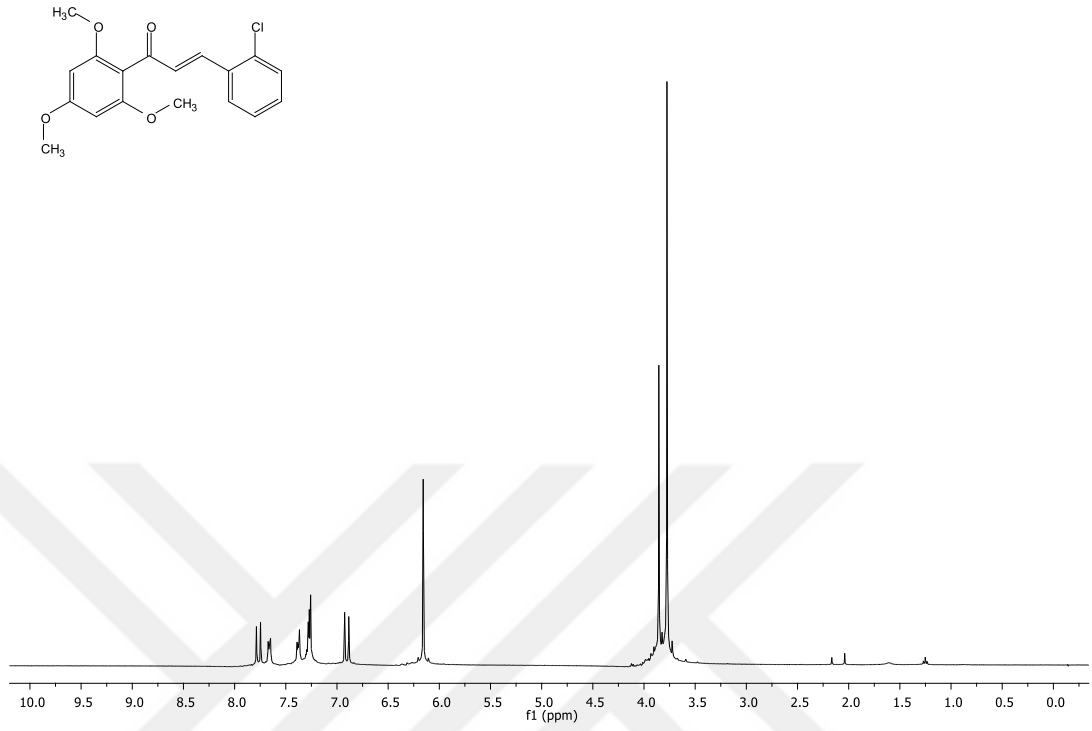
**64****Şekil 4.10.** Bileşik **64**'ün yapısı

Beyaz renkli katı **64** bileşiği (1.43 g) %90 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 20:80) = 0.7 **EN**: 135-136°C **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇ClO₄: Hesaplanan: C, 64.97 ; H, 5.15 Bulunan: 64,72; H, 5.18.

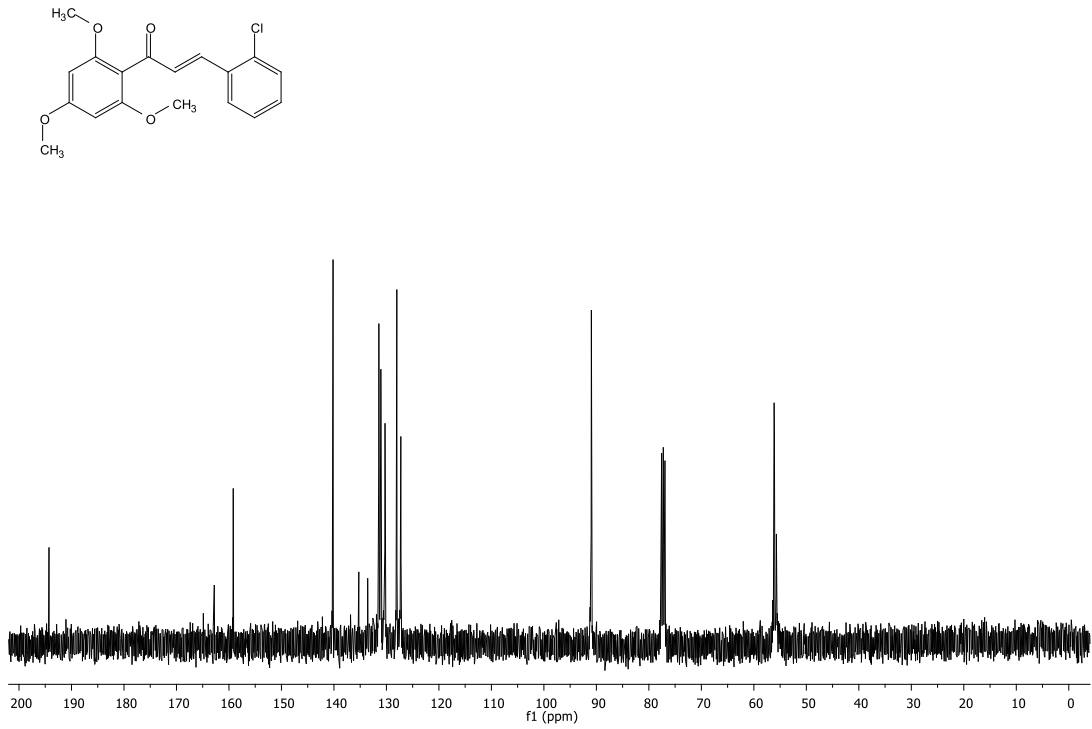
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.3, 162.8, 159.2, 140.2, 135.3, 133.6, 131.4, 131.1, 130.3, 128.0, 127.3, 91.0, 90.9, 56.1, 56.1, 55.7, 55.7.

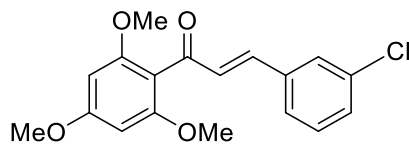
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3000, 2939, 1654, 1606, 1127.



Şekil 4.11. Bileşik **64**'ün ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.12. Bileşik **64**'ün ^{13}C NMR spektrumu



67

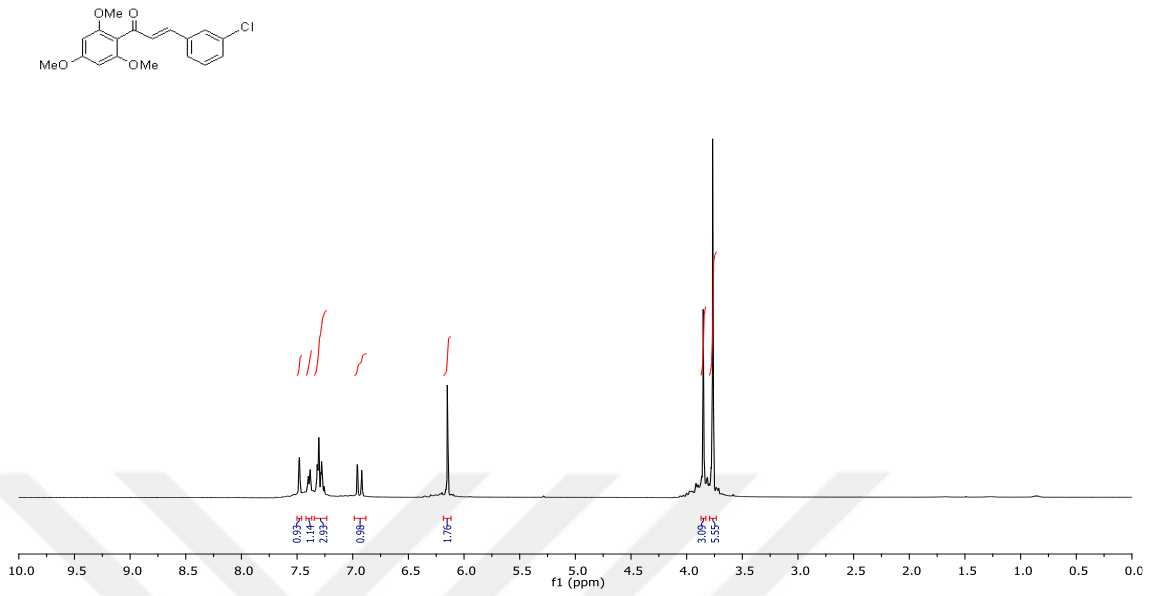
Şekil 4.13. Bileşik 67'nin yapısı

Açık sarı renkli katı **57** bileşiği (1.29 g) %80 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 40:60) = 0.46 **EN**: 135-136°C **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇ClO₄: Hesaplanan: C, 64.97 ; H, 5.15 Bulunan: C, 64.90; H, 5.18

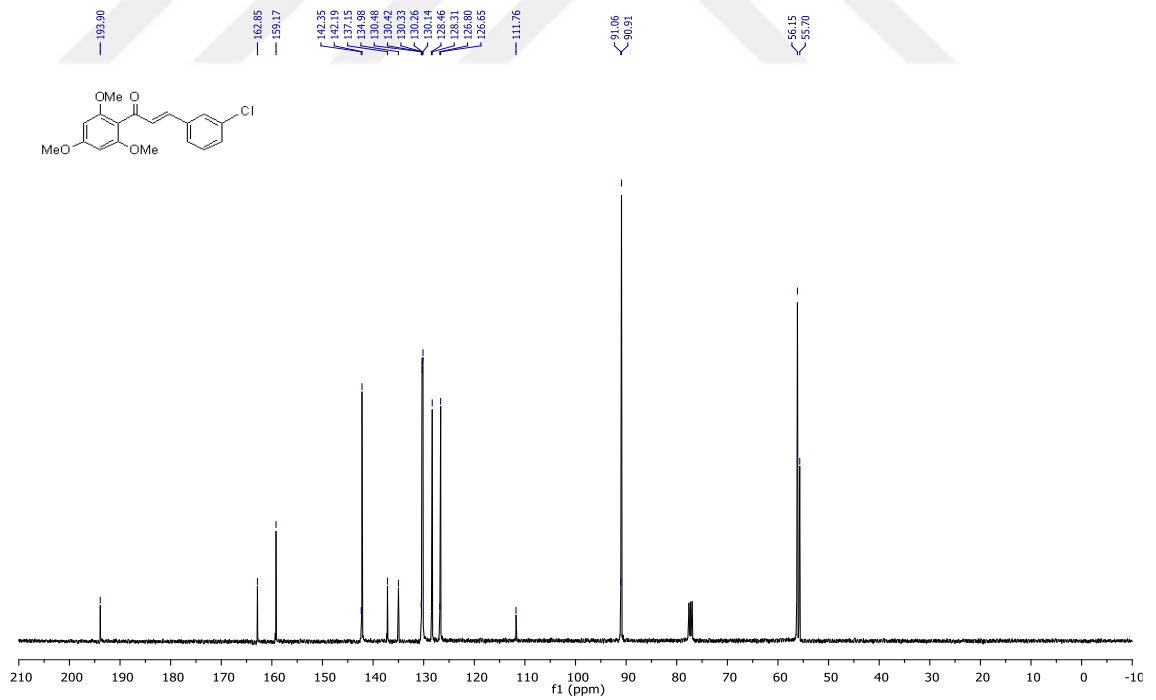
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 16.0, 1.3 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.77 (d, 2xMe).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.9, 162.9, 159.2, 142.4, 142.2, 137.2, 135.0, 130.5, 130.4, 130.3, 130.3, 130.1, 128.5, 128.3, 126.8, 126.7, 111.8, 91.1, 90.9, 56.2, 55.7.

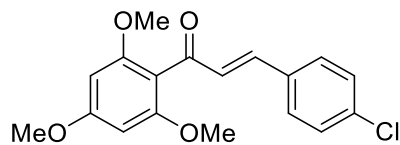
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3000, 2939, 1654, 1606, 1127.



Şekil 4.14. Bileşik **67**'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.15. Bileşik **67**'nin ¹³C NMR spektrumu



70

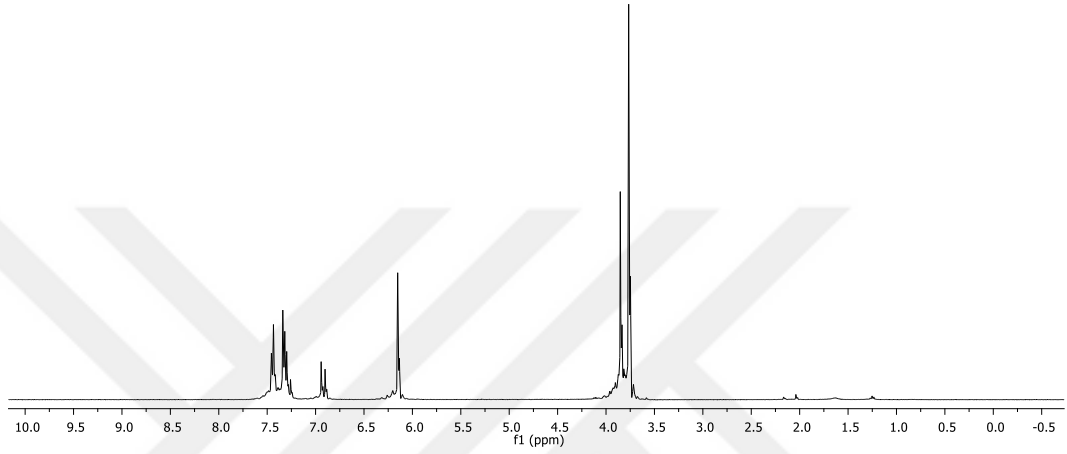
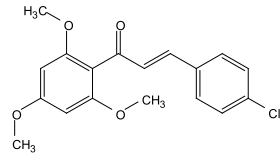
Şekil 4.16. Bileşik **70**'in yapısı

Açık sarı renkli katı **70** bileşiği (**1.32g**) **%83** verimle elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 50:50) = 0.3 **EN:** 133-134°C **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{17}ClO_4$: Hesaplanan: C, 64.97; H, 5.15 Bulunan: 65,00; H, 5.08.

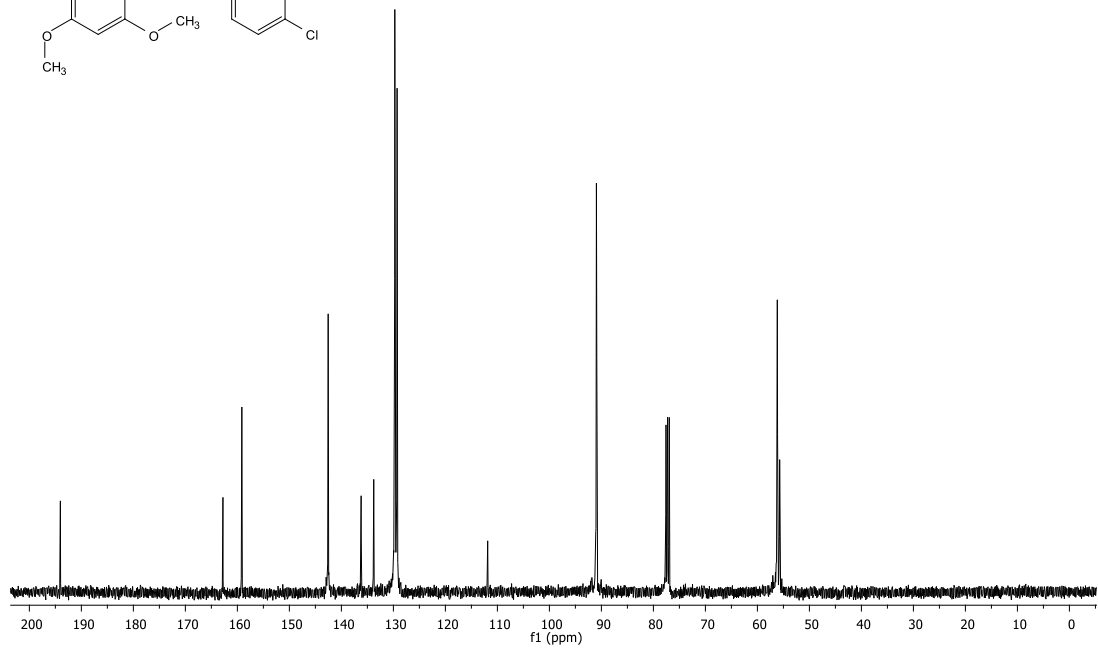
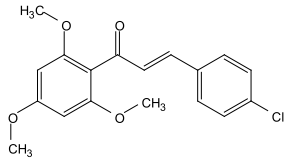
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 16.0$, 1H), 6.14 (çakışık 2 arom. H), 3.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 193.9, 162.9, 159.2, 142.4, 142.2, 137.2, 135.0, 130.5, 130.4, 130.3, 130.3, 130.1, 128.5, 128.3, 126.8, 126.7, 111.8, 91.1, 90.9, 56.2, 55.7.

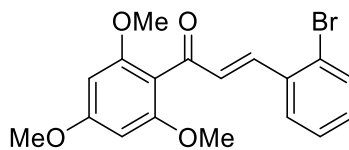
IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3006, 2940, 1606, 1646, 1128.



Şekil 4.17. Bileşik 70'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.18. Bileşik 70'in ^{13}C NMR spektrum

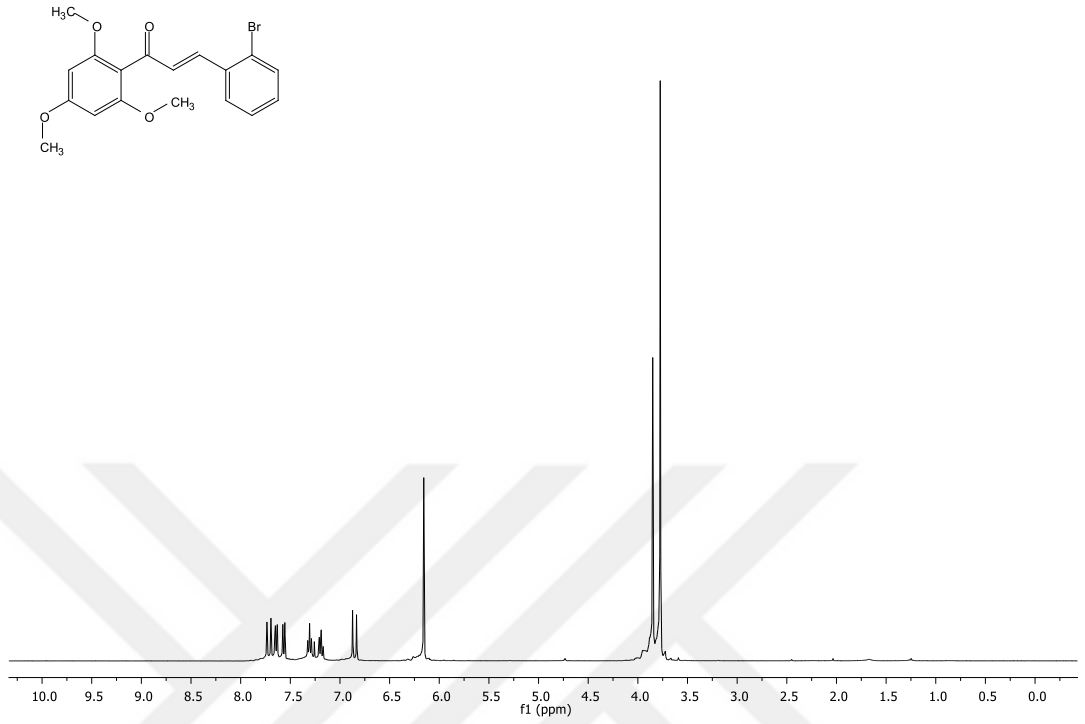
**65****Şekil 4.19.** Bileşik **65**'in yapısı

Açık sarı renkli katı **65** bileşiği (1.69 g) %94 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 20:80) = 0.7 **EN**: 134-135°C **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇BrO₄: Hesaplanan: C, 57.31; H, 4.54 Bulunan: 57.17; H, 4.49.

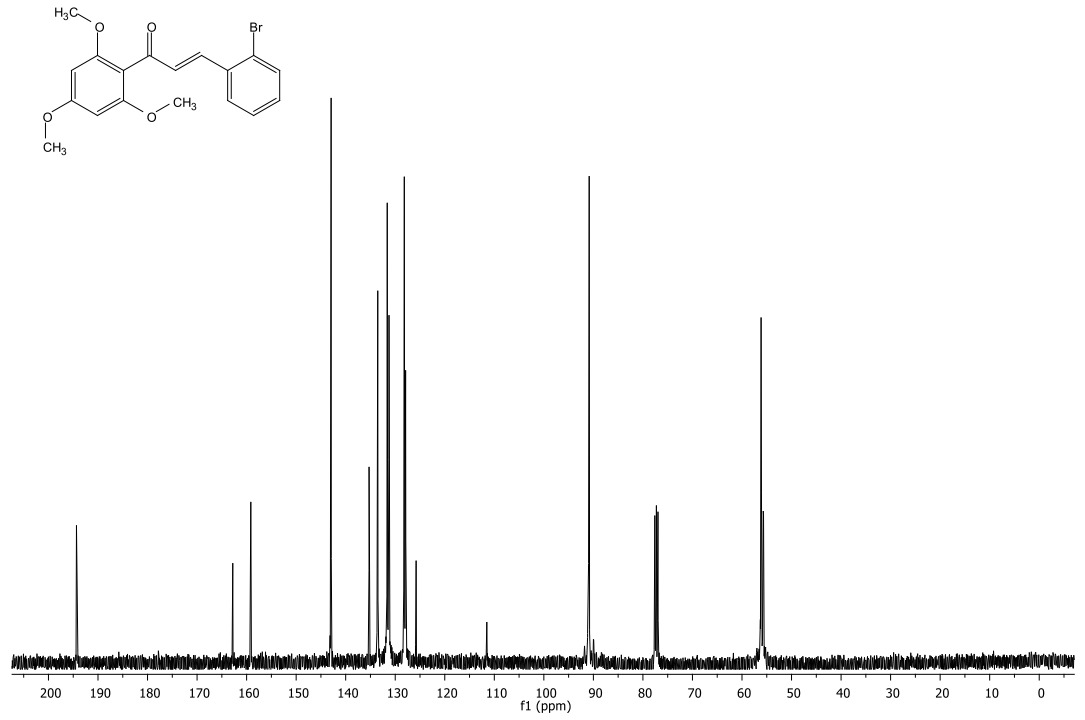
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.9, 162.9, 159.2, 142.4, 142.2, 137.2, 135.0, 130.5, 130.4, 130.3, 130.3, 130.1, 128.5, 128.3, 126.8, 126.7, 111.8, 91.1, 90.9, 56.2, 55.7.

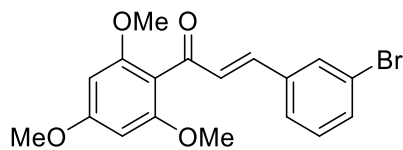
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3004, 2940, 1651, 1600, 1129.



Şekil 4.20. Bileşik 65'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.21. Bileşik 65'un ^{13}C NMR spektrumu



68

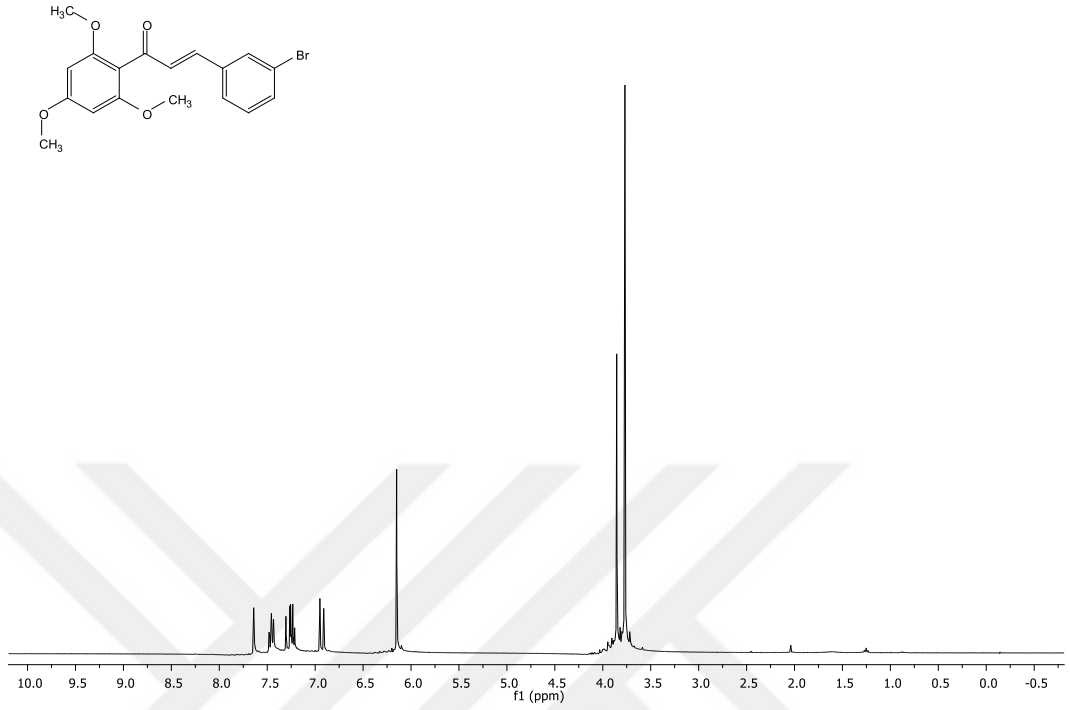
Şekil 4.22. Bileşik **68**'in

Açık sarı renkli katı **68** bileşiği (1.750 g) %97 verimle elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 20:80) = 0.6 **EN**: 132-133°C **Elementel Analiz**: $C_{18}H_{17}BrO_4$: Hesaplanan: C, 57.31; H, 4.54 Bulunan: 57.00; H, 4.57.

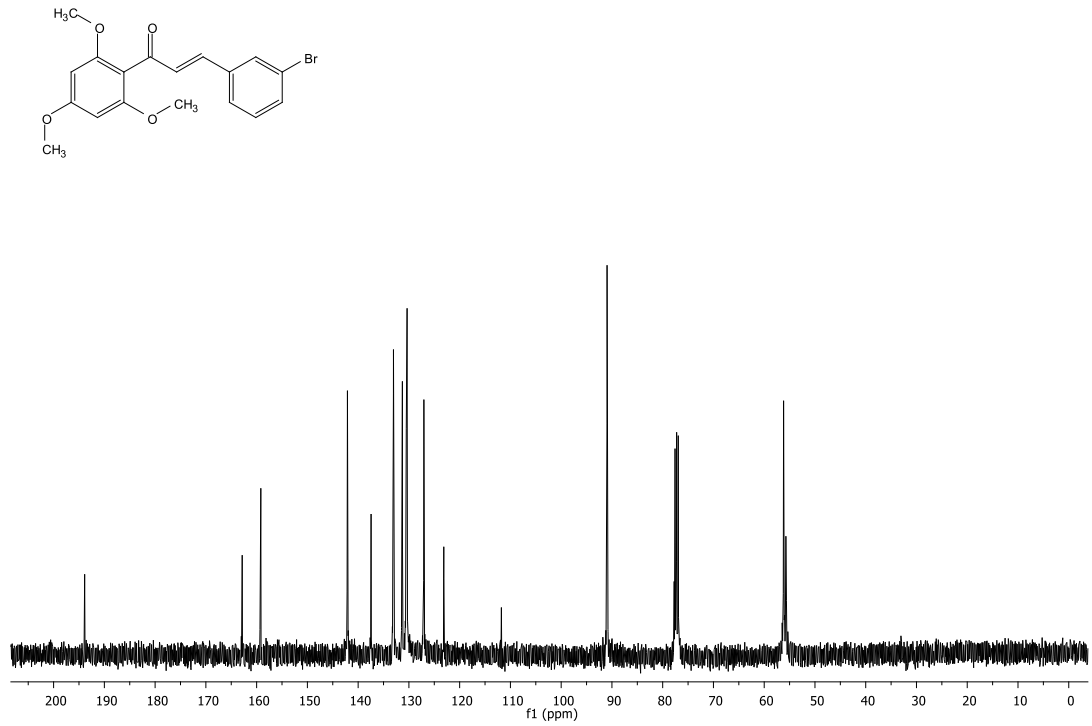
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 193.9, 162.9, 159.2, 142.4, 142.2, 137.2, 135.0, 130.5, 130.4, 130.3, 130.3, 130.1, 128.5, 128.3, 126.8, 126.7, 111.8, 91.1, 90.9, 56.2, 55.7.

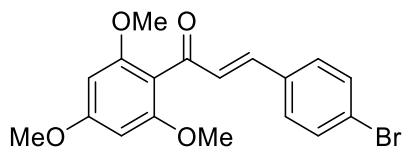
IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3003, 2939, 1649, 1128.



Şekil 4.23. Bileşik **68**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.24. Bileşik **68**'in ^{13}C NMR spektrumu



71

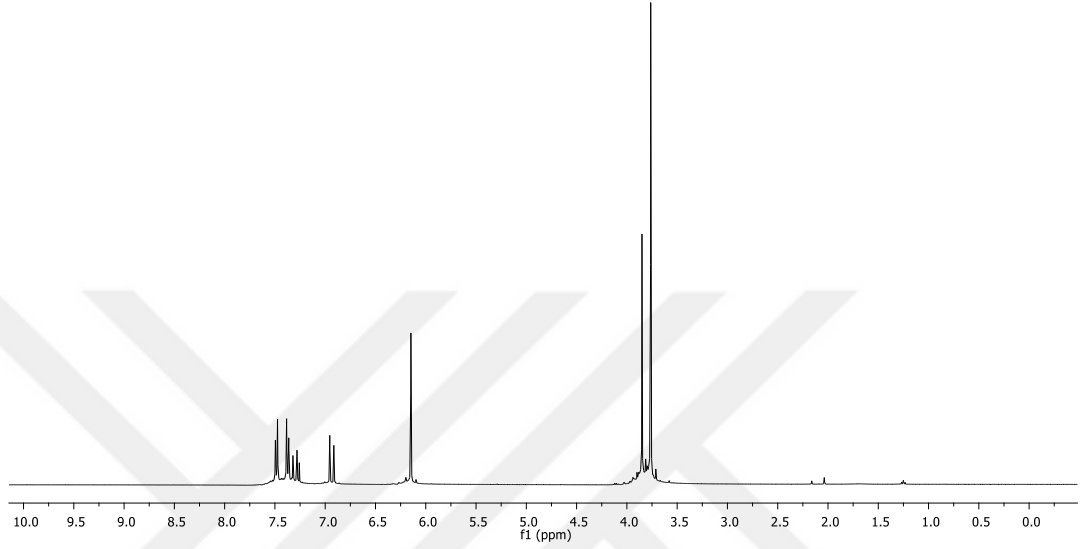
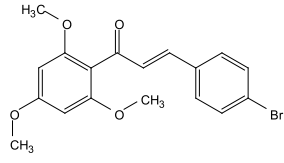
Şekil 4.25. Bileşik 71'in yapısı

Açık sarı renkli katı **71** bileşiği (1.45g) %80 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 50:50) = 0.9 **EN**: 133-134°C **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇BrO₄: Hesaplanan: C, 57.31; H, 4.54 Bulunan: 56.81; H, 4.57.

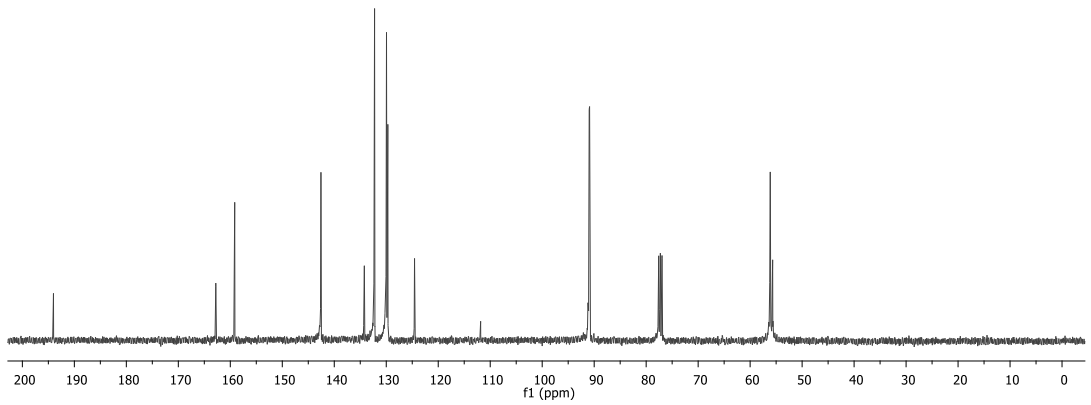
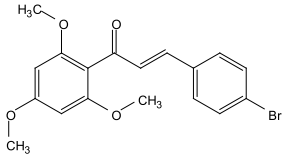
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.9, 162.9, 159.2, 142.4, 142.2, 137.2, 135.0, 130.5, 130.4, 130.3, 130.3, 130.1, 128.5, 128.3, 126.8, 126.7, 111.8, 91.1, 90.9, 56.2, 55.7.

IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3004, 2940, 1606, 1650, 1129

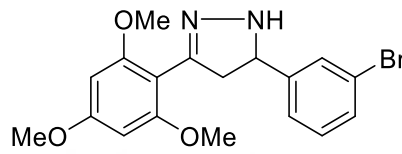


Şekil 4.26. Bileşik 71'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.27. Bileşik 71'in ^{13}C NMR spektrumu

İlgili kalkon bileşiği (4.49 mmol) bileşiği EtOH (25mL) içerisinde çözülerek üzerine $\text{N}_2\text{H}_5\text{OH}$ (8mL) ilave edildi. Reaksiyon 3 saat boyunca reflüks edildi. EtOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün üzerine NaCl (20 mL) ilave edildi ve EtOAc (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.



77

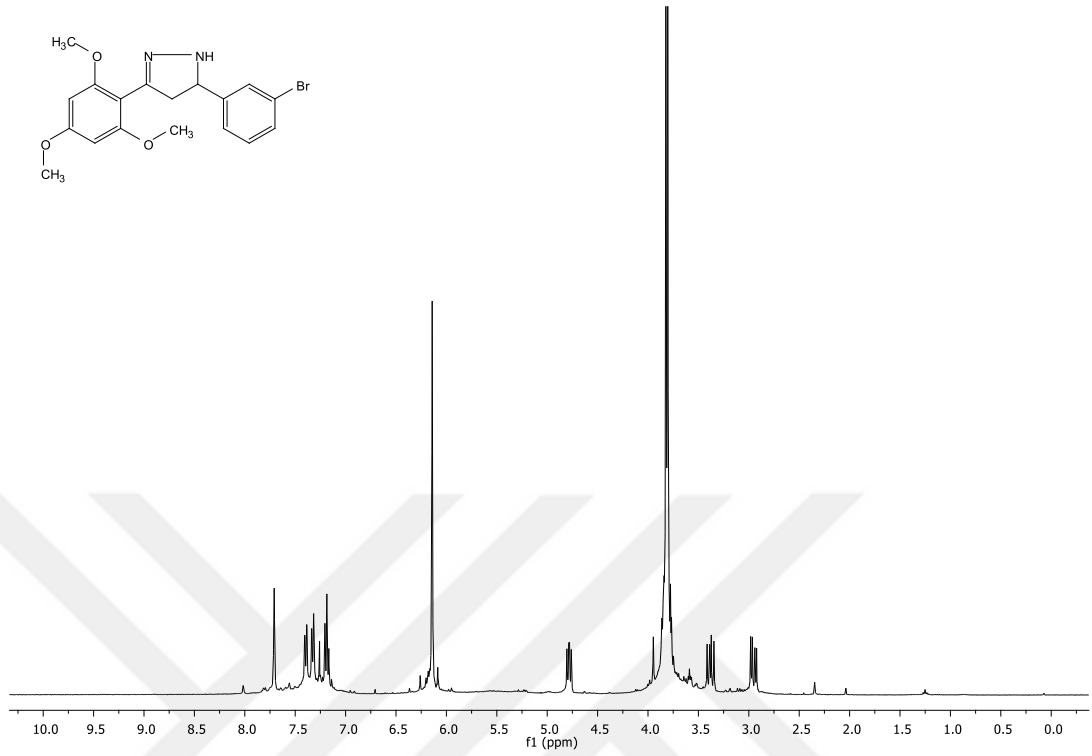
Şekil 4.28. Bileşik 77'nin yapısı

Açık sarı renkli katı **77** bileşiği (**1.7g**) **%96** verimle elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.5 **EN**: 133-134°C **Elementel Analiz**: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrO}_3$: Hesaplanan: C, 55.26; H, 4.89 Bulunan: 54.90; H, 4.75.

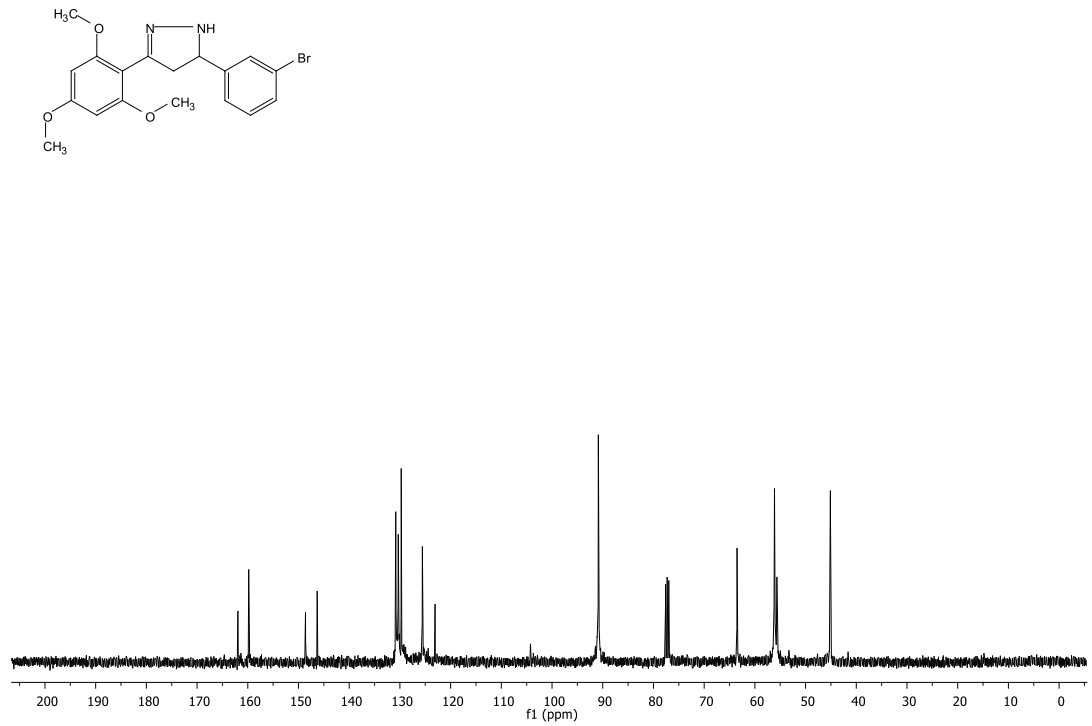
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.78 (dd, J = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.38 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 16.4, 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.9, 159.8, 148.6, 146.3, 130.8, 130.3, 129.7, 125.6, 123.1, 104.3, 90.9, 63.5, 56.1, 55.7, 45.1. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3332, 2938, 2838, 1127.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3332, 2938, 2838, 1127.

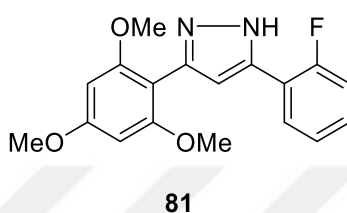


Şekil 4.29. Bileşik 77' nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.30. Bileşik 77' nin ^{13}C NMR spektrumu

İlgili çıkış bileşiği (3.16 mmol) DMSO (17 mL) içerisinde çözülerek üzerine I₂ (katalitik) ilave edildi. Reaksiyon 2 saat boyunca reflüks edildi ve sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Üzerine soğuk su ilave edildi ve EtOAc (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. I₂ nin fazlası doygun NaHSO₃ çözeltisi (1 mL) ilave edilerek uzaklaştırıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.



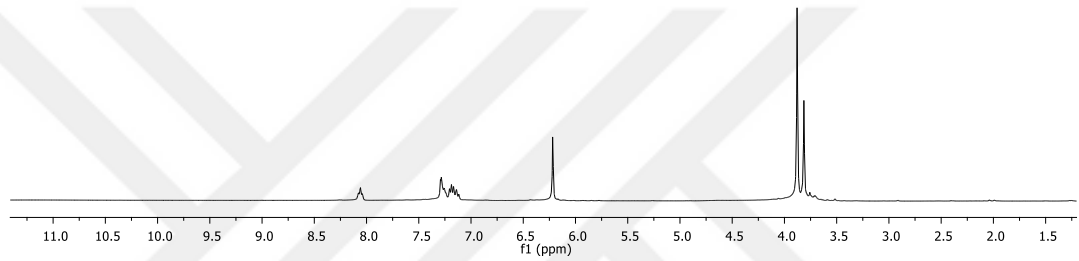
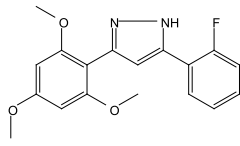
Şekil 4.31. Bileşik **81**'in yapısı

Kahverengi katı **81** bileşiği (346 mg) %29 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.76 **EN:** 160-161°C **Elementel Analiz:** C₁₈H₁₇FO₃: Hesaplanan: C, 65.85; H, 5.22 Bulunan: 65.53; H, 5.04.

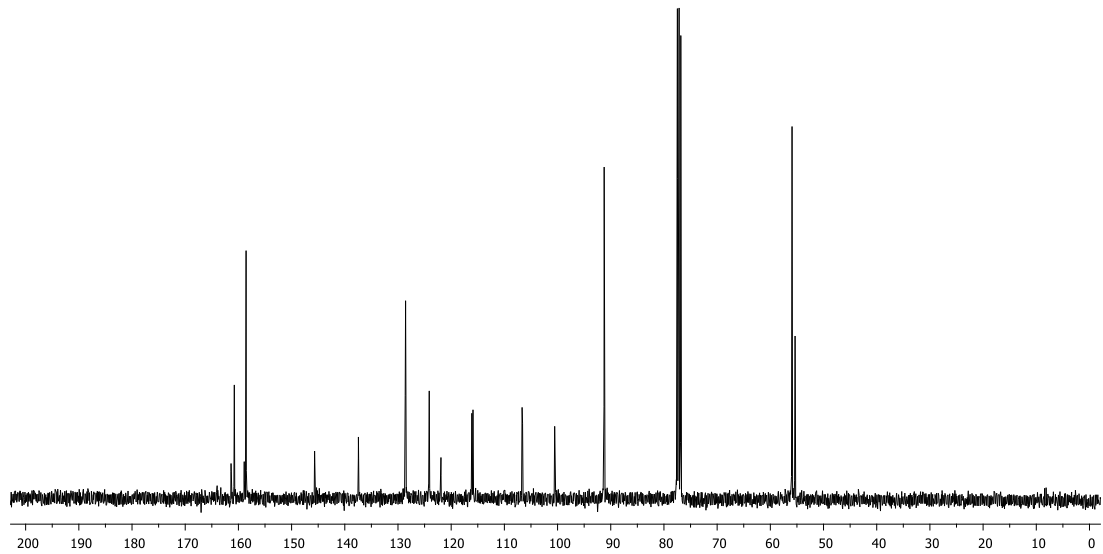
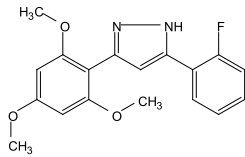
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10- 8.02 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 160.1 (d, C-15, *J*_{CF} = 247,8 Hz), 158.6, 145.7, 137.4, 128.61(2C), 124.1, 121.9 (d, *J*_{CF} = 12,0 Hz), 116.1 (d, *J*_{CF} = 22.2 Hz), 106.7 (d, *J*_{CF} = 9.4 Hz), 100.5, 91.2, 55.9, 55.3.

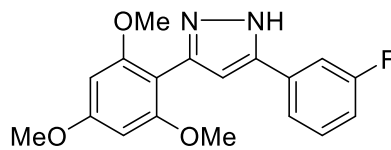
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3279, 2943, 2840, 1600, 1126.



Şekil 4.32. Bileşik **81**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.33. Bileşik **81**'in ^{13}C NMR spektrumu

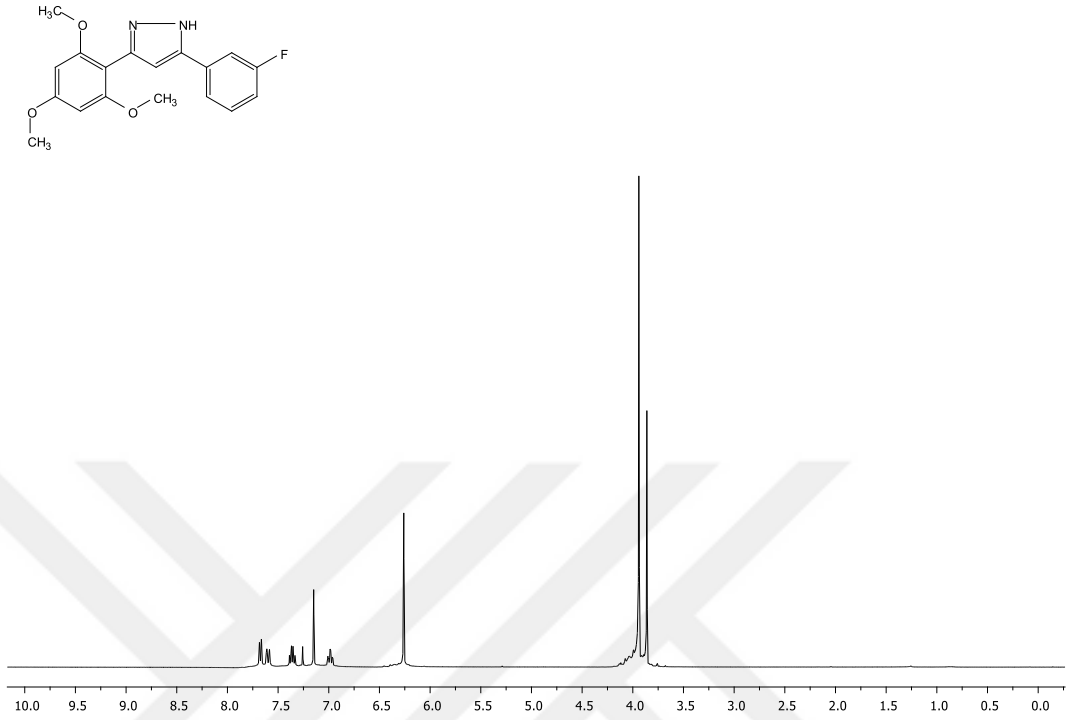
**84****Şekil 4.34.** Bileşik **84**'nin yapısı

Beyaz renkli katı **84** bileşiği (200 mg) %20 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.5 **EN**: 165-166°C **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇FO₃; Hesaplanan: C, 65.85; H, 5.22 Bulunan: 65.51; H, 5.09.

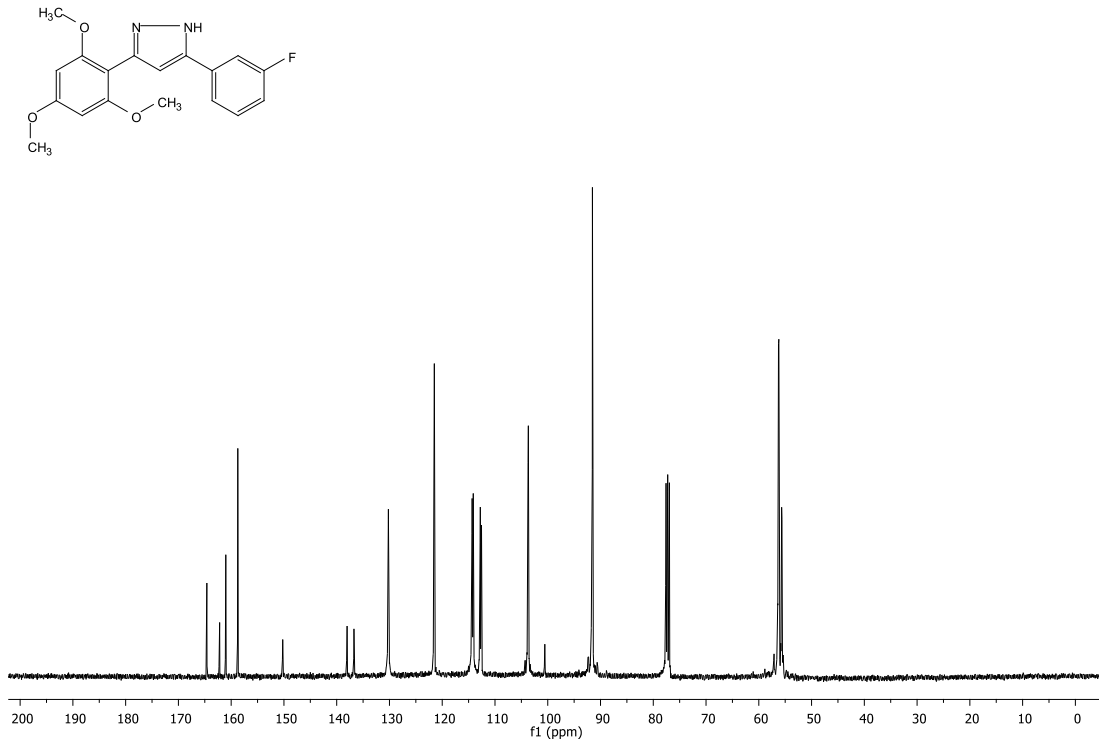
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00- 6.96 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (d, *J_{CF}* = 242,6 Hz), 161.0, 158.7, 150.2, 138.1, 136.6 (d, *J_{CF}* = 8,2 Hz), 130.2 (d, *J_{CF}* = 8,0 Hz), 121.5, 114.2 (d, *J_{CF}* = 21,2 Hz), 112.7 (d, *J_{CF}* = 22,2 Hz), 103.7, 100.6, 91.4, 56.2, 55.6.

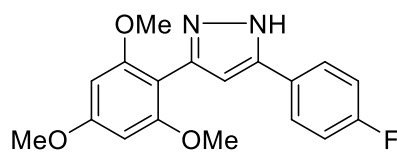
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3279, 2943, 2840, 1600, 1126.



Şekil 4.35. Bileşik **84**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.36. Bileşik **84**'in ^{13}C NMR spektrumu

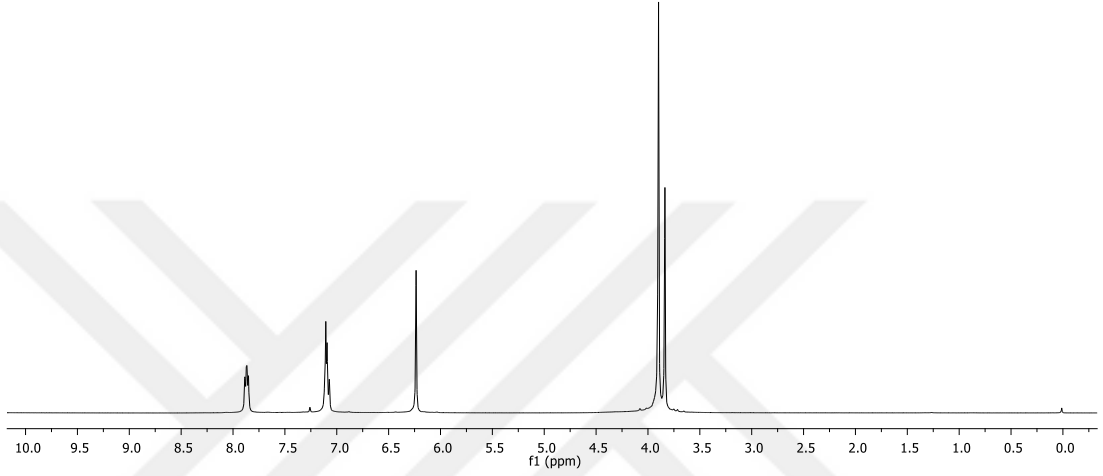
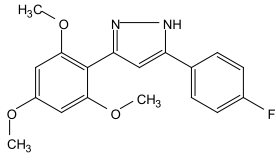
**87****Şekil 4.37.** Bileşik **87**'nin yapısı

Kırmızı renkli katı **87** bileşiği (193 mg) %15 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.3 **EN**: 162-163°C **Elementel Analiz**: C₁₈H₁₇FO₃: Hesaplanan: C, 65.85; H, 5.22 Bulunan: 65.51; H, 5.23.

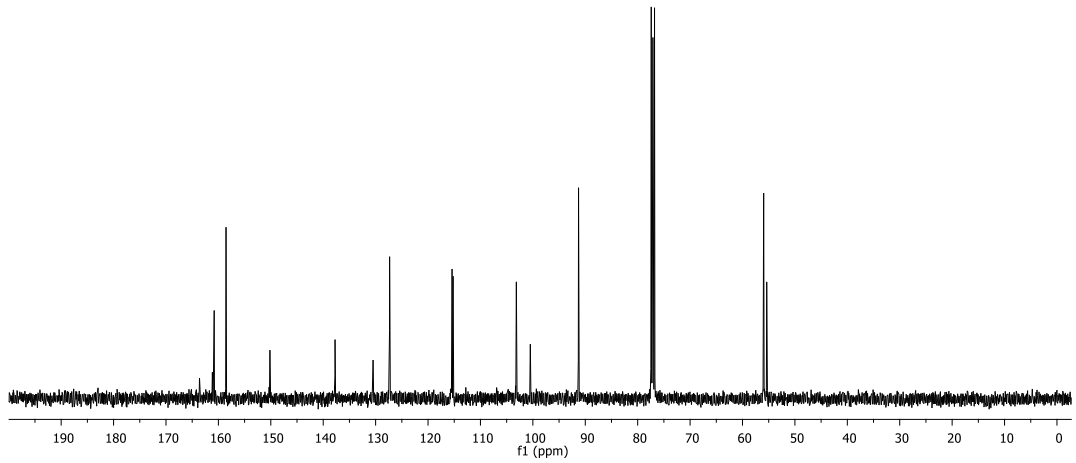
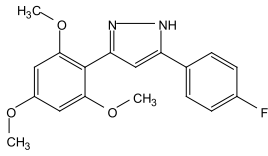
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.81 (m, 2H), 7.19-7.02 (m, 3H), 6.23 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.4 (d, C-13, *J_{CF}* = 243,9 Hz) , 160.8, 158.5, 150.2, 137.7, 130.4, 127.3 (d, 2 arom. C, *J_{CF}* = 7.8 Hz), 115.3 (d, 2 arom. C, *J_{CF}* = 21.1 Hz), 103.2, 100.5, 91.3, 55.9, 55.4.

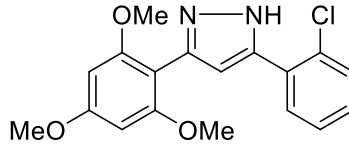
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3279, 2943, 2840, 1600, 1126.



Şekil 4.38. Bileşik **87**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.39. Bileşik **87**'in ^{13}C NMR spektrumu

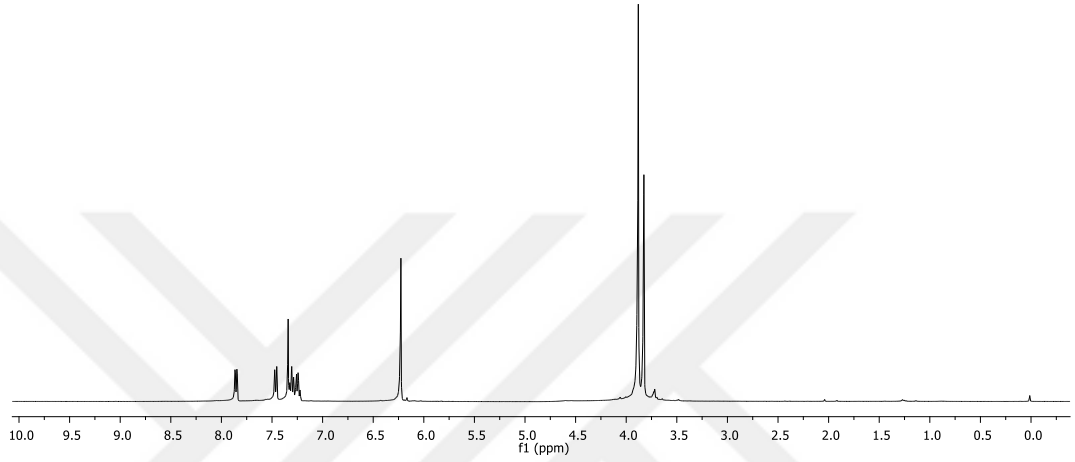
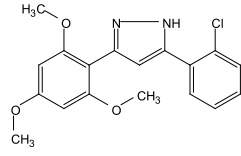
**82****Şekil 4.40.** Bileşik **82**'nin yapısı

Beyaz renkli katı **82** bileşiği (200 mg) %27 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.43 **EN:** 149-150°C **Elementel Analiz:** C₁₈H₁₇ClO₃: Hesaplanan: C, 62.70; H, 4.97
Bulunan: 62.93; H, 4.97.

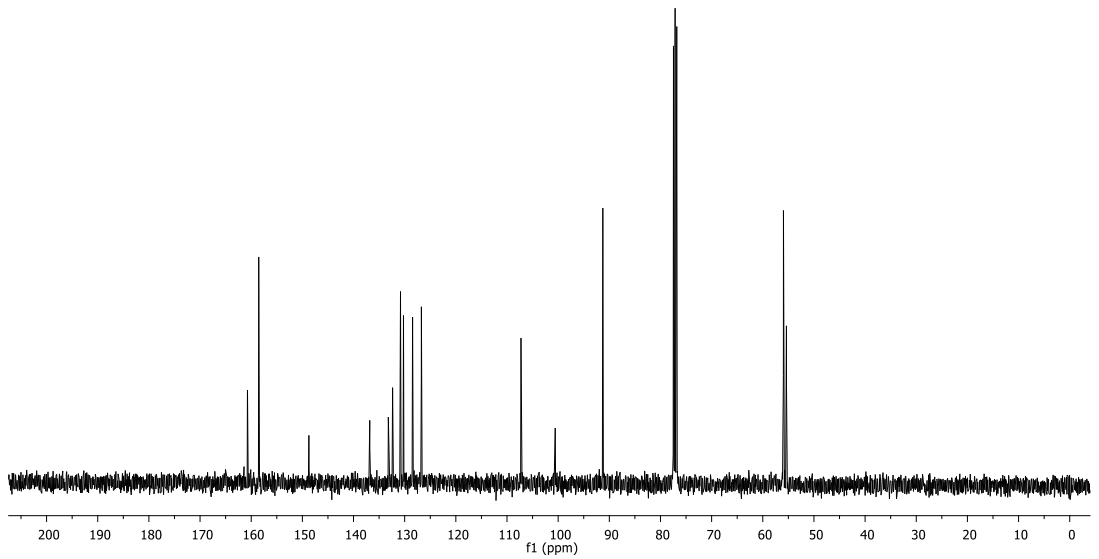
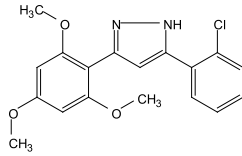
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 6.23 (s, 2H), 3.89 (s, 2xMe), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 158.5, 148.7, 136.8, 133.2, 132.4, 130.8, 130.2, 128.5, 126.7, 107.3, 100.6, 91.3, 55.9, 55.4.

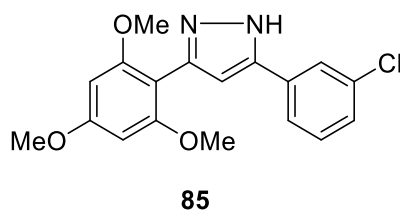
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3279, 2943, 2840, 1600, 1126.



Şekil 4.41. Bileşik **82**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.42. Bileşik **82**'in ^{13}C NMR spektrumu



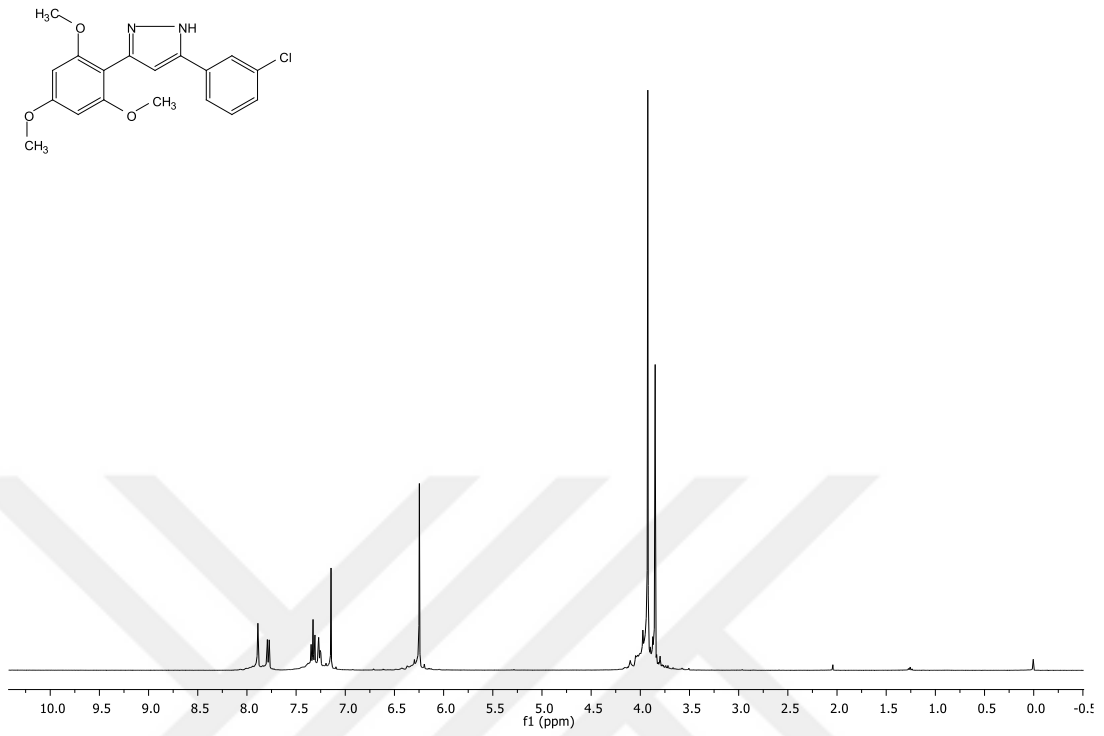
Şekil 4.43. Bileşik **85**'in yapısı

Kahverengi katı **85** bileşiği (240 mg) %24 verimle elde edildi. **R_f** (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.33 **EN:** 157-158°C **Elementel Analiz:** C₁₈H₁₇ClO₃: Hesaplanan: C, 62.70; H, 4.97
Bulunan: 61.93; H, 4.92.

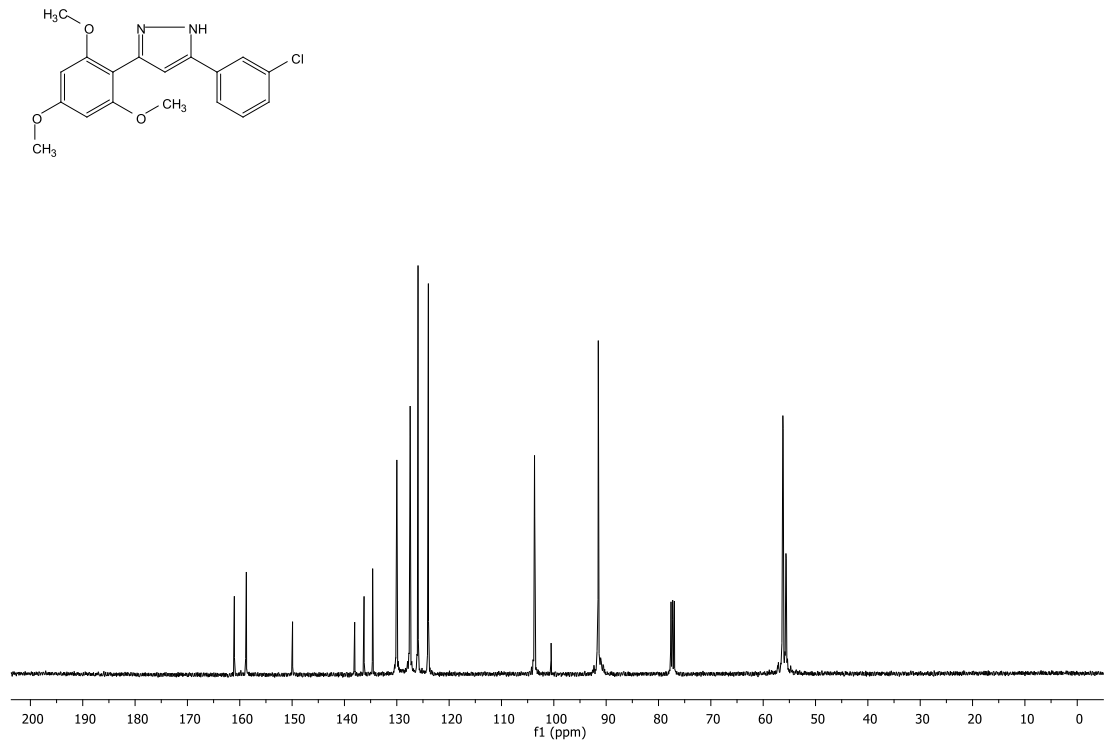
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.85 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.0, 158.8, 149.9, 138.1, 136.3, 134.6, 129.9, 127.5, 125.9, 123.9, 103.7, 100.5, 91.4, 56.2, 55.6.

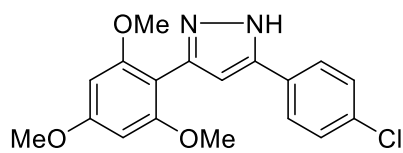
IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max} 3444, 3002, 2939, 1611, 1125.



Şekil 4.44. Bileşik 85'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.45. Bileşik 85'in ¹³C NMR spektrumu



88

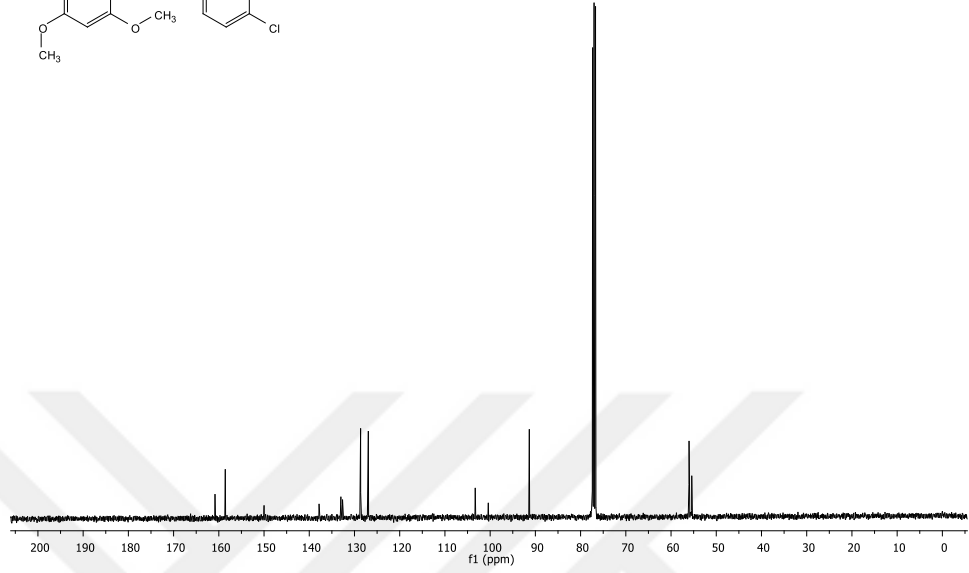
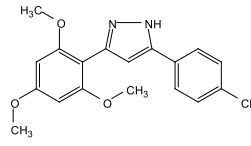
Şekil 4.46. Bileşik 88'in yapısı

Kahverengi katı **88** bileşiği (90 mg) %27 elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.5 **EN:** 154-155°C **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{17}ClO_3$: Hesaplanan: C, 62.70; H, 4.97 Bulunan: 62.42; H, 5.4.

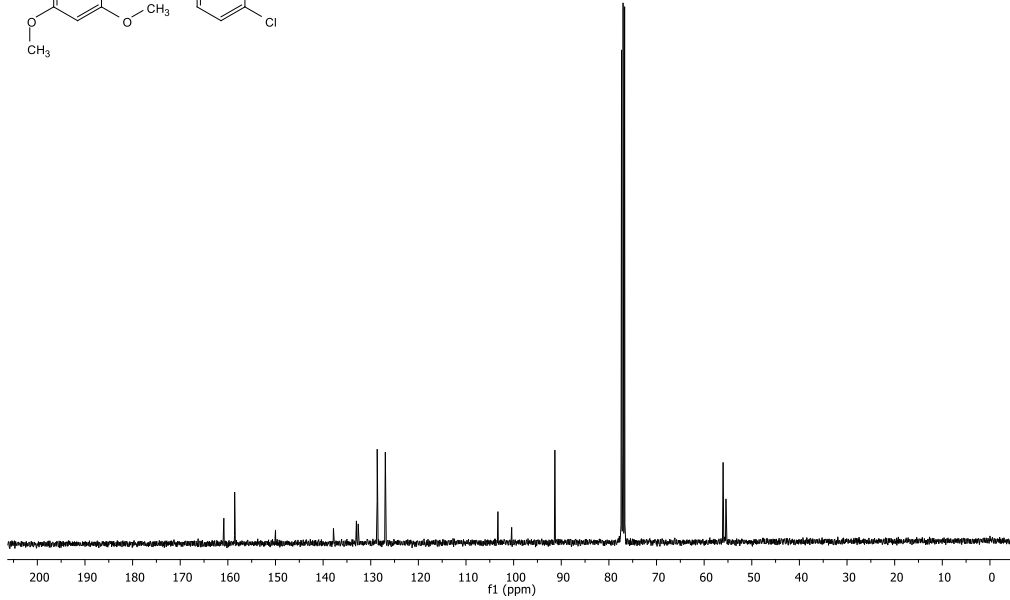
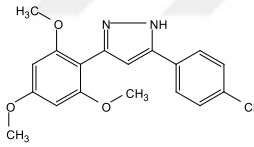
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (bs, NH), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.87 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.9, 158.6, 149.9, 137.8, 133.0, 132.6, 128.7, 126.9, 103.3, 100.4, 91.3, 56.0, 55.4.

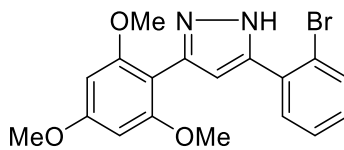
IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3203, 2939, 2839, 1611, 1125.



Şekil 4.47. Bileşik 88'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.48. Bileşik 88'in ^{13}C NMR spektrumu



83

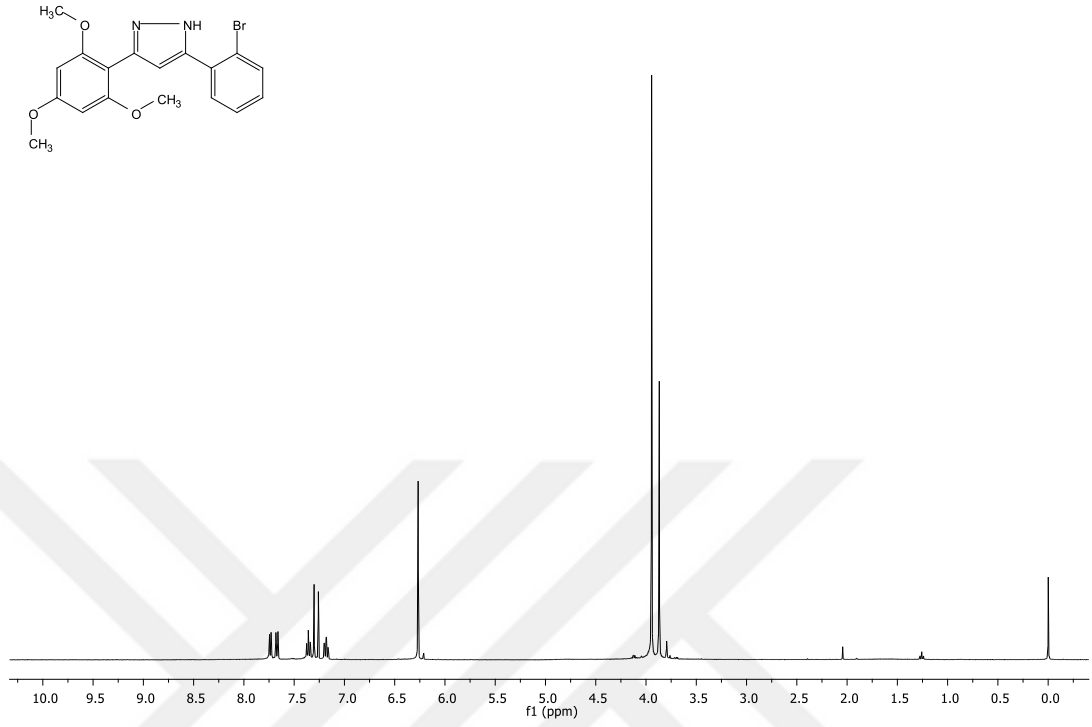
Şekil 4.49. Bileşik **83**'in yapısı

Kahverengi katı **83** bileşiği (270 mg) %27 verimle elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.5 **EN:** 173-174°C **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{17}BrO_3$: Hesaplanan: C, 55.54; H, 4.40 Bulunan: 55.14; H, 4.38.

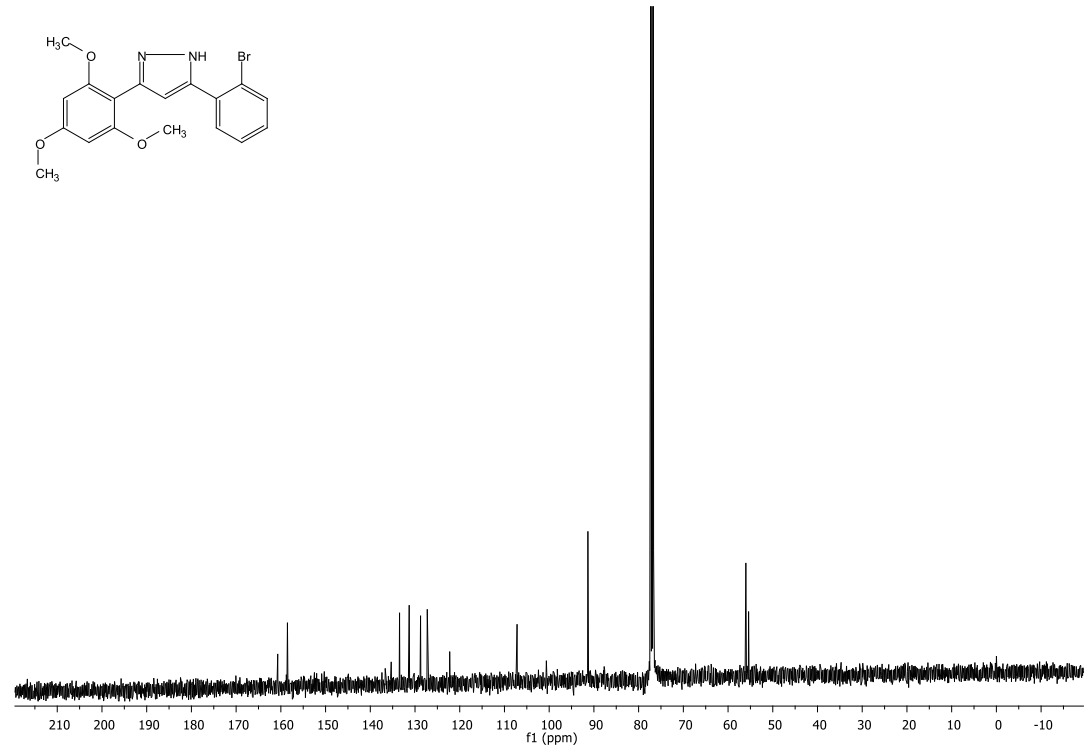
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.7, 158.5, 137.4, 136.7, 135.3, 133.5, 131.3, 128.8, 127.3, 122.2, 107.2, 100.6, 91.3, 56.0, 55.4.

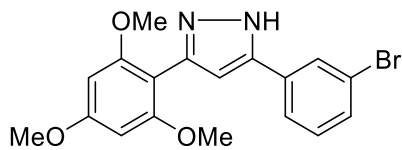
IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3203, 2939, 2839, 1611, 1125.



Şekil 4.50. Bileşik 83'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.51. Bileşik 83'in ¹³C NMR spektrumu



86

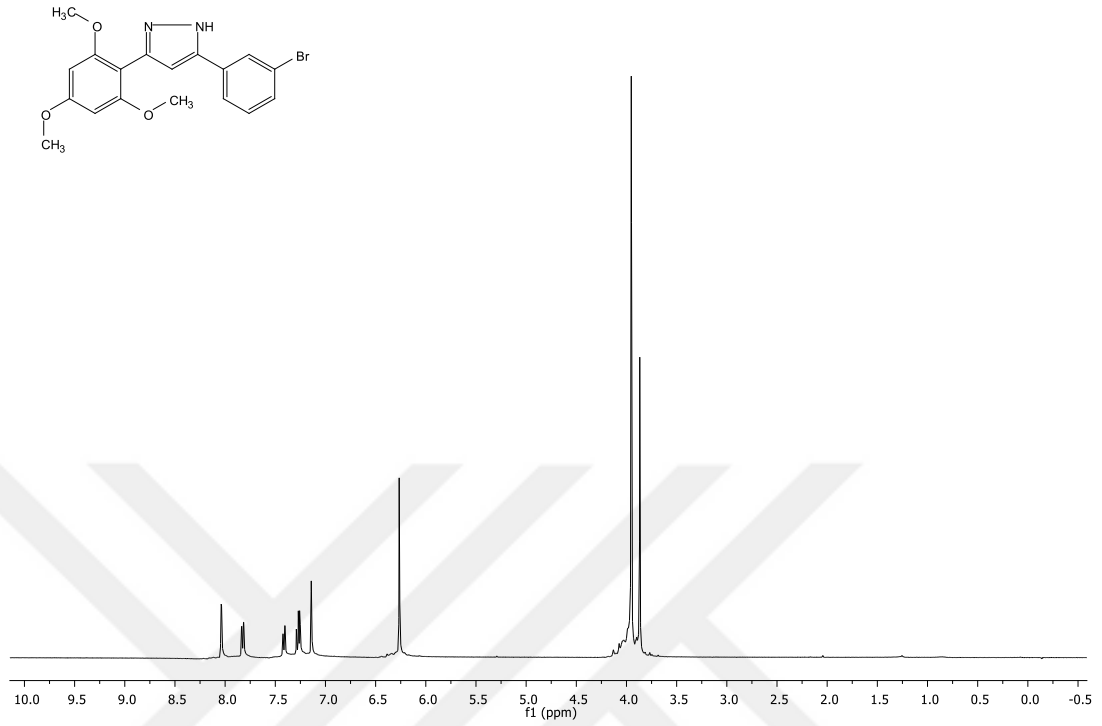
Şekil 4.52. Bileşik 86'nın yapısı

Beyaz renkli katı **86** bileşiği (200 mg) %30 verimle elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.5 **EN**: 172-173°C **Elementel Analiz**: $C_{18}H_{17}BrO_3$: Hesaplanan: C, 55.54; H, 4.40 Bulunan: 55.29; H, 4.29.

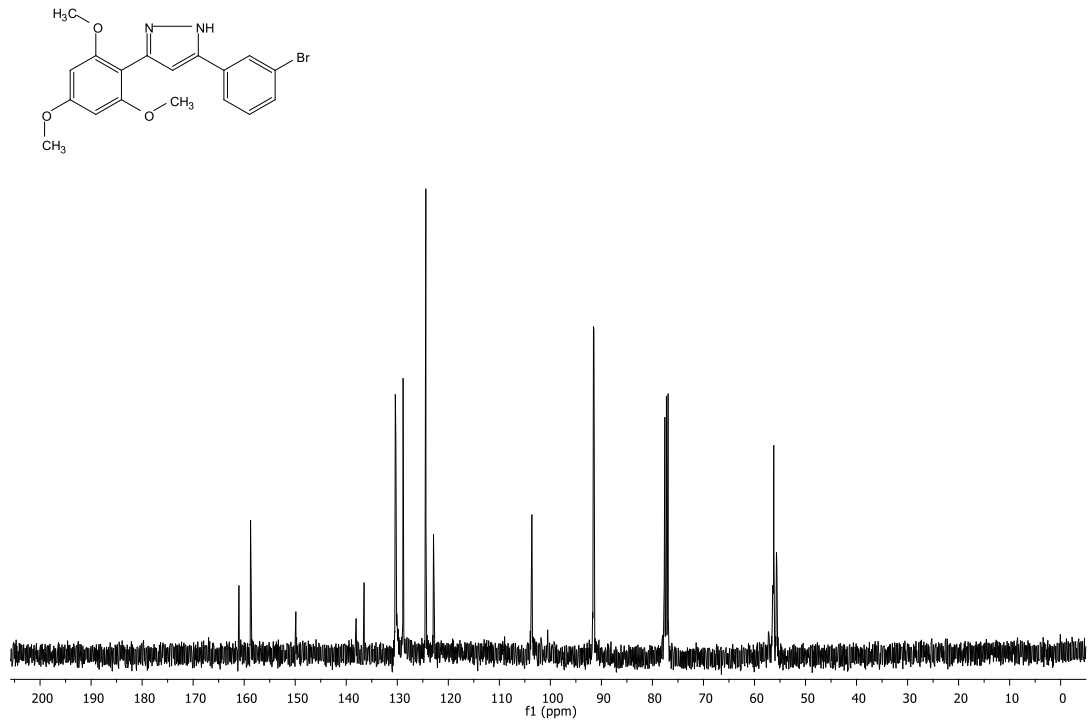
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.87 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 193.9, 162.9, 159.2, 142.4, 142.2, 137.2, 135.0, 130.5, 130.4, 130.3, 130.3, 130.1, 128.5, 128.3, 126.8, 126.7, 111.8, 91.1, 90.9, 56.2, 55.7.

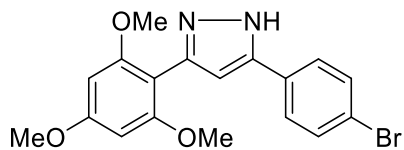
IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3443, 2938, 2838, 1611, 1124.



Şekil 4.53. Bileşik 86'nın ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.54. Bileşik 86'in ^{13}C NMR spektrumu



89

Şekil 4.55 . Bileşik 89'un yapısı

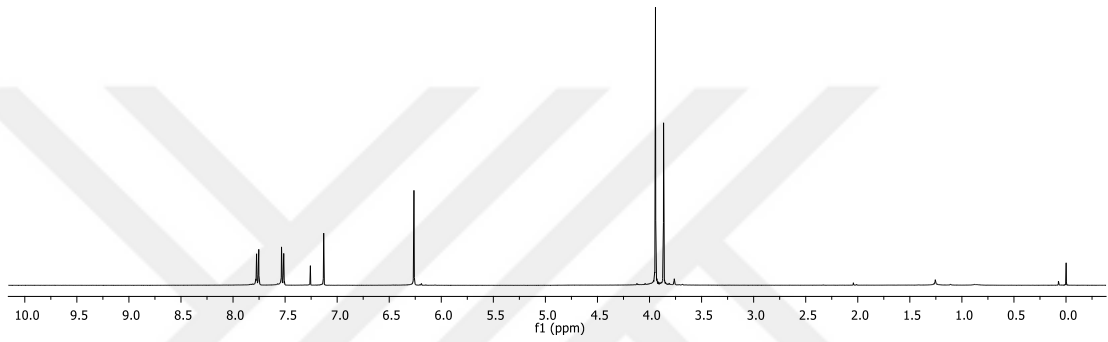
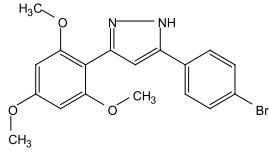
Beyaz renkli **89** bileşiği (270 mg) %27 verimle elde edildi. R_f (EtOAc/Hek. 60:40) = 0.5

EN: 170-171°C **Elementel Analiz:** $C_{18}H_{17}BrO_3$: Hesaplanan: C, 55.54; H, 4.40 Bulunan: 55.28; H, 4.67.

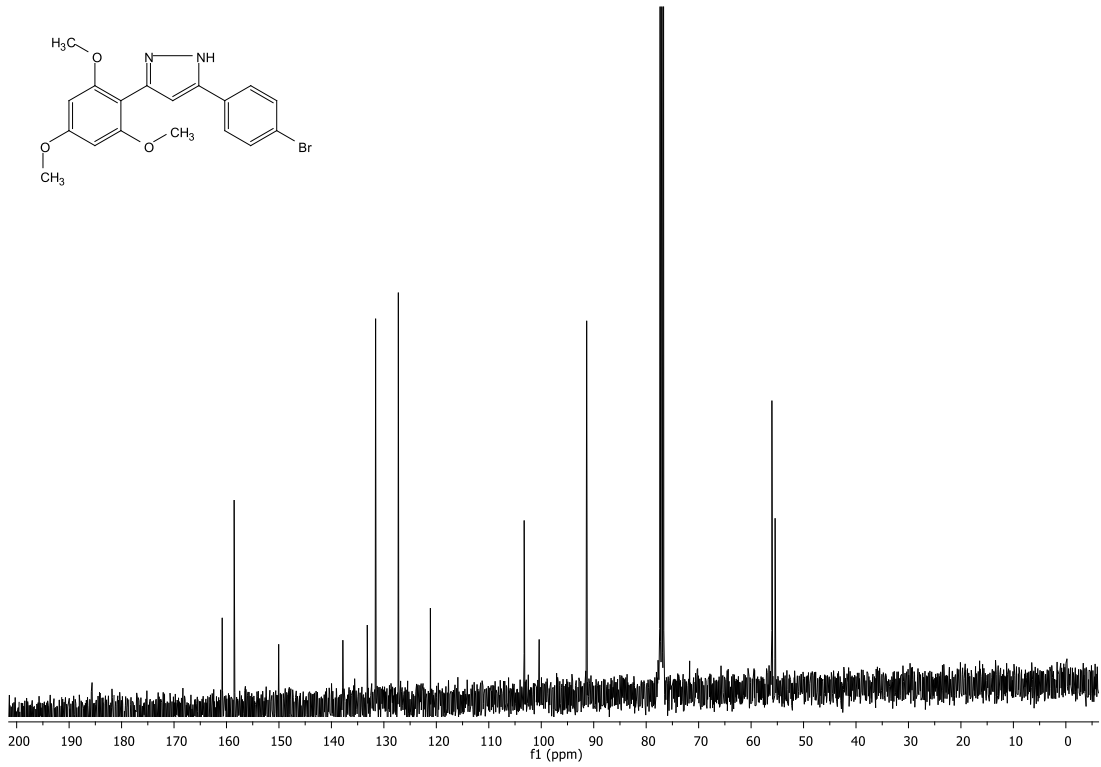
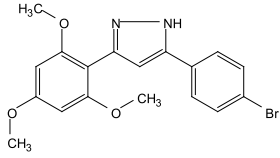
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.8, 158.5, 150.1, 137.8, 133.2, 131.6, 127.3, 121.1, 103.3, 100.4, 91.3, 56.0, 55.4.

IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3502, 2941, 2841, 1651, 1599.



Şekil 4.56. Bileşik **89**'un ^1H NMR spektrumu

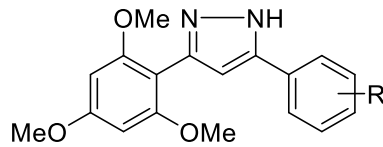


Şekil 4.57. Bileşik **89**'un ^{13}C NMR spektrumu

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez kapsamında son yıllarda birçok araştırma grubu tarafından özellikle hem sentez hem de biyolojik özelliklerinin incelenmesi bakımından yoğun bir şekilde çalışılan hibrit bileşikler üzerinde duruldu. Bilindiği üzere doğal ürünler ve bunların sentetik türevleri hâlihazırda ilaç olarak kullanılmaktadır. Doğal ürünlerin önemli bir sınıfını fenolik bileşikler oluşturmaktadır. Kalkon bileşikler, fenolik bileşiklerin önemli bir sınıfı olan flavonoid ailesinin önemli bir alt sınıfıdır. Sahip oldukları geniş biyolojik özellikler bakımından özellikle son yıllarda araştırmacıların çok fazla ilgisini çekmektedir. Ayrıca basit kimyasal yöntemler ile kolay sentezlenebilmeleri ve yapıları gereği türevlendirmelere açık olmaları kalkonların bir diğer avantajını teşkil etmektedir. Diğer taraftan beş üyeli ve yapısında iki adet azot (N) atomu bulunduran pirazol halkası medisinal kimya çalışmalarının odağındaki hetero aromatik bir bileşiktir. Pirazol halkası biyoaktif birçok bileşiğin ve hâlihazırda kullanılan birçok ilacın yapısında farmakofor etkiden sorumlu asıl kısım oluşturmaktadır.

Tez çalışması kapsamında antikanser çalışmalarında gerek araştırma grupları ve gerekse ilaç şirketleri tarafından sıklıkla kullanılan kalkon ve pirazol birimlerinin aynı yapı üzerinde olduğu bir seri yeni kalkon-pirazol hibrit bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı **Şekil 5.1**'de görülmektedir.

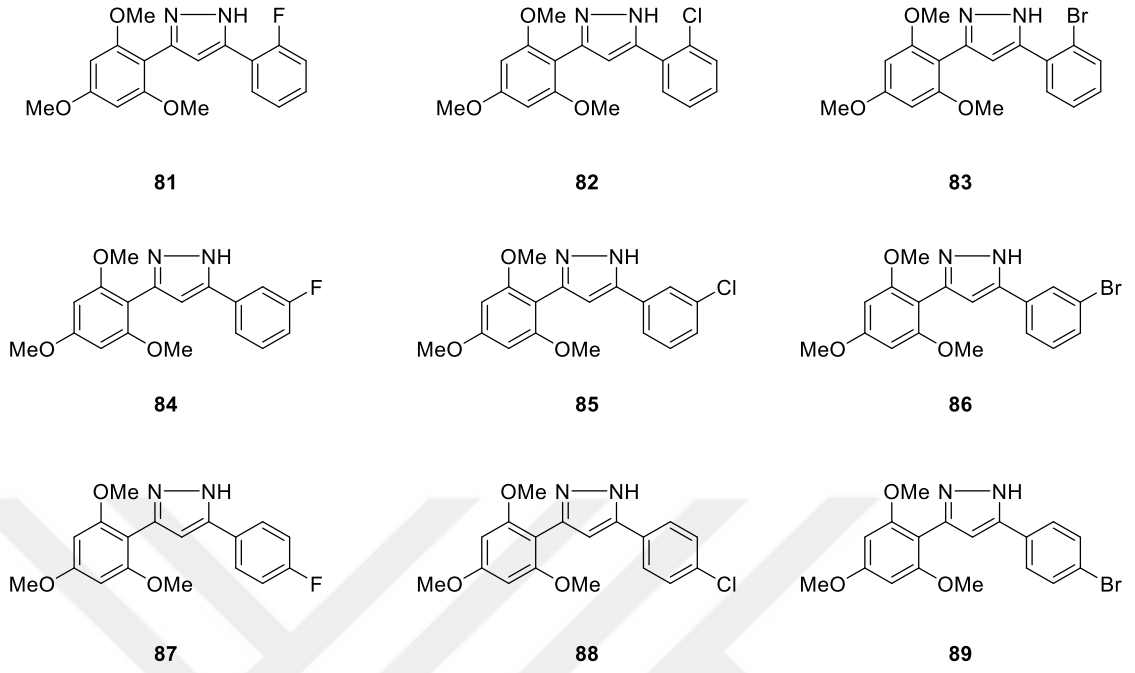


R= **81** 2-F, **82** 2-Cl, **83** 2-Br
84 3-F, **85** 3-Cl, **86** 3-Br
87 4-F, **88** 4-Cl, **89** 4-Br

Şekil 5.1. Tez çalışması kapsamında sentezlenen kalkon-pirazol hibrit bileşiklerinin genel yapısı

Araştırma grubumuz kalkon bileşiklerinin sentezleri ve biyolojik özelliklerinin araştırılması konusunda oldukça deneyim sahibidir. Özellikle daha önce sentezleri gerçekleştirilmiş kalkon bileşiklerinin antikanser özellikleri araştırılırken A halkasında çoklu -OMe gruplarının varlığının aktivite üzerinde pozitif bir katkı sağladığı tespit edilmiştir. Diğer taraftan B halkası üzerinde de değişik pozisyonlarda F atomunun varlığının yine aktiviteye olumlu katkı yaptığı sonucu elde edilmiştir (Burmaoglu *et al.* 2016). Elde edilen bu sonuçlar ışığında bu tez çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen hibrit bileşikler dizayn edilirken daha önce elde edilen sonuçlar dikkate alınarak A ve B halkalarındaki fonksiyonel gruplar belirlendi. Buna göre A halkasında 2, 4 ve 6 pozisyonlarında OMe grupları sabit tutuldu ve B halkasının değişik pozisyonlarına -F, -Cl ve -Br atomları takıldı. Böylelikle hem kalkon yapısının hem pirazol halkasının hem de halojen gruplarının aktivite üzerindeki etkisini ortaya koyabilecek model bileşikler sentezlenmiş oldu. Literatür araştırması neticesinde uygun fonksiyonel grupların bir araya getirilerek dizayn edilmiş bu hibrit bileşiklerin ilaç özelliği gösterebilen bileşikler olma ihtimali oldukça yüksek görülmektedir.

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen durumlar dikkate alınarak dizayn edilen kalkon-pirazol hibrit bileşiklerinden toplamda 9 adet başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Tez çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları Şekil 5.1’de görülmektedir.



Şekil 5.2. Elde edilen moleküllerin açık yapıları

KAYNAKÇA

- Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma, G.D., Hassan, A.A., **2009**. Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3480–3487.
- Ahsan, M.J., Saini, V., **2015**. Discovery of novel antitubercular 3a,4-dihydro-3H-indeno[1,2-c]pyrazole-2-carboxamide/carbothioamide analogues. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 4, 41–46.
- Alegaon, S.G., Alagawadi K.R., Garg M.K., Dushyant K., Vinod D., **2014**. 1,3,4-Trisubstituted pyrazole analogues as promising anti-inflammatory agents. *ISSN: 0968-0896 Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 54, 51–59.
- Ali, A.R., El-Bendary E.R., Ghaly M.A., Shehata I.A., **2014**. Synthesis, *in vitro* anticancer evaluation and *in silico* studies of novel imidazo [2,1-b] thiazole derivatives bearing pyrazole moieties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 75, 492–500.
- Ardiansah, B., **2017**. Recent reports on pyrazole-based bioactive compounds as candidate for anticancer agents. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12, 2017, 45-51.
- Argade, N.D., Kalrale, B.K., Gill, C.H., **2008**. Microwave assisted improved method for the synthesis of pyrazole containing 2,4-disubstituted oxazole-5-one and their anti-microbial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 5, 120–129.
- Bandgar, B.P., Chavan, H.V., Adsul, L.K., Thakare, V.N., Shringare, S.N., Shaikh, R., **2013**. Design, synthesis, characterization and biological evaluation of novel pyrazole integrated benzophenones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23, 912–916.
- Bandgar, B.P., Gawande, S.S., Bodade, R.G., Gawande, N.M., Khobragad, C.N., **2013**. Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. *Journal of Organic Chemistry*, 78, 4960–4973.
- Bekhit, A.A., Fahmy, H.T., Rostom, S.A., El-Din, A., Bekhit, A., **2010**. Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 6027–6038.
- Bondock S., Fadaly W., Metwally M.A., **2010**. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3692–3701.
- Boumendjel, A., Boccard, J., Carrupt, P. A., Nicolle, E., Blanc, M., Geze, A., Dumontet C., **2008**. “Antimitotic and antiproliferative activities of chalcones: forward structure–activity relationship”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(7), 2307-2310.
- Burmaoglu, S., Algul, O., Anil, D.A., Gobek, A., Duran, G.G., Ersan R.H., Duran N., **2016**. Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 3172–31768.
- Cankara, P.S., Çaliskan, B., Durmaz, I., Atalay, R., Banoglu, E., **2014**. Synthesis and preliminary mechanistic evaluation of 5-(p-tolyl)-1-(quinolin-2-yl)

- pyrazole-3-carboxylic acid amides with potent antiproliferative activity on human cancer cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 140–149.
- Chimenti, F., Bolasco, A., Manna, F., Secci, D., Chimenti, P., Befani, O., **2004**. Synthesis and selective inhibitory activity of 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives against monoamine oxidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 47, 2071–2074.
- Duarte, J., Perez-Vizcaino, F., Jimenez, J., Tamargo, J., Zarzuelo, A., **2001**. Flavonoids and cardiovascular disease. *Studies in Natural Product Chemistry*, 25, 565–605.
- Gomez, L., Hack, M.D., McClure, K., Sehon, C., Huang, L., Morton, M., **2007**. SAR studies of 1,5-diarylpyrazole-based CCK1 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 6493–6498.
- Herencia, F., Ferrandiz M. L., Ubeda A., Dominguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G. M., Alcaraz, M.J. **1998**. Synthesis and anti-inflammatory activity of chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 1169–1174.
- Jeong, T.S., Kim, K.S., Kim, J.R., Cho, K.H., Lee, S., Lee, W.S., **2004** Novel 3,5-diaryl pyrazolines and pyrazole as low-density lipoprotein (LDL) oxidation inhibitor *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 2719–2723.
- Karthikeyan, C., Moorthy, N.S.H.N., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., Trivedi, P., **2015**. “Advances in chalcones with anticancer activities”, Recent patents on anti-cancer drug discovery, 10(1), 97–115.
- Kaur, N. and Kishore, D., **2013**. Application of chalcones in heterocycles synthesis: Synthesis of 2-(isoxazolo, pyrazolo and pyrimido) substituted analogues of 1,4-benzodiazepin-5-carboxamides linked through an oxyphenyl bridge. *Journal of Chemical Sciences*, Vol. 125, No. 3, , pp. 555–560.
- Keche A.P., Hatnapure G.D., Tale R.H., Rodge A.H., Kamble V.M., **2012**. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of novel 1-acetyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro (1H) pyrazole derivatives bearing urea, thiourea and sulfonamide moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 6611–6615.
- Kendre B.V., Landge M.G., Bhusare S.R., **2015**. Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazole, isoxazole, benzoxazepine, benzothiazepine and benzodiazepine derivatives bearing an aryl sulfonate moiety as antimicrobial and anti-inflammatory agents. *Arabian Journal of Chemistry*, In press., <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.01.007>.
- Lellek, V., Chen, C., Yang, W., Liub, J., Jib, X., Faessler, R., **2018**. An efficient synthesis of substituted pyrazoles from one-pot reaction of ketones, aldehydes, and hydrazine monohydrochloride. *Synlett*, 29, 1071–1075.
- Lv, P.C., Li, H.Q., Sun, J., Zhou, Y., Zhu, H.L., **2010**. Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18, 4606–4614.
- Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., Asati, V., **2015**. “Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 98, 69–114.
- Moore, A., **2003**. “The big and small of drug discovery: Biotech versus pharma: advantages and drawbacks in drug development”, *EMBO reports*, 4(2), 114–117.
- Naoum, F., Kasiotis, K.M., Magiatis, P., Haroutounian, S.A., **2007**. Synthesis of novel nitro-substituted tri-aryl pyrazole derivatives as potential estrogen receptor ligands. *Molecules*, 12, 1259–1273.

- Nwibo, D. D., Levi, C. A., Nwibo, M. I. **2015**. "Small molecule drugs; down but not out: a future for medical research and therapeutics", *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 14, 70-77.
- Pathak, V., Maurya, H.K., Sharma, S., Srivastava, K.K., Gupta, A., **2014**. Synthesis and biological evaluation of substituted 4,6-diarylpyrimidines and 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles as anti-tubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24, 2892–2896.
- Ragavan, R.V., Vijayakumar, V., Kumari, N.S. **2010**. Synthesis and antimicrobial activities of novel 1,5-diaryl pyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1173–1180.
- Selvam, T.P., Kumar, P.V., Saravanan, G., Prakash, C.R., **2014**. Microwave-assisted synthesis, characterization and biological activity of novel pyrazole derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18, 1015–1021.
- Sharath, V., Kumar, H.V., Naik, N., **2013**. Synthesis of novel indole based scaffolds holding pyrazole ring as anti-inflammatory and antioxidant agents. *Journal of Pharmacy Research*, 6, 785–790.
- Shenglin, L., Hang, Z., Xuan, Z., Jinyu, Y., Yongku, J., Dan, L., Linxiang, Z., **2017**. Synthesis, anticancer evaluation and pharmacokinetic study of novel 10-O-phenyl ethers of dihydroartemisinin. *European Journal of Medicinal Chemistry* 141 584-595.
- Solomon, V. R., Hua, C., Lee, H., **2009**. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin–benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 7585–7592.
- Tewari A.K., Singh V.P., Yadav P., Gupta G., Singh A., Goel R.K., **2014**. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole derivatives as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 56, 8–15.
- Thiriveedhi, A., Venkata N.R., Srinivasu, N., Kaushal, K., **2018**. Novel hybrid molecules of isoxazole chalcone derivatives: synthesis and study of in vitro cytotoxic activities. *Letters in Drug Design & Discovery*, 15(6), 576-582.
- Thore S.N., Gupta, S.V, Baheti, K.G., **2012**. Novel ethyl-5-amino-3-methylthio-1H-pyrazole-4-carboxylates: Synthesis and pharmacological activity. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20(3), 259-264.
- Verma S, Srivastava A.K., Pandey O.P., 2018. A review on chalcones synthesis and their biological activity. *Pharma Tutor* 6(2) 22-39
- Wen, J.; Fu, Y.; Zhang, R.Y., Zhang, J.; Chen, S.Y., Yu, X.Q., **2011**. A simple and efficient synthesis of pyrazoles in water. *Tetrahedron* 67, 9618-9621.
- Zheng, L.W., Wu, L.L., Zhao, B.X., Dong, W.L., Miao, J.Y., **2009**. Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives and discovery of a potent apoptosis inducer in A549 lung cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 1957–1962.

ÖZGEÇMİŞ

9 Mayıs 1992 tarihinde Çorum’da dünyaya geldi. İlkokul ve ortaokul öğretim hayatını Erzurum’da devam ettirdi. Lise dönemini Ankara da tamamladı. Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2016 yılında mezun oldu. 2016 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Hala Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü’nde öğrenimine devam etmektedir.

